

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

**KUATERNER AMONYUM TUZLARIYLA NSAİD'LARIN(NON
STEREOIDAL ANTİ INFLAMATORY DRUG) İYONİK
FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI**

Murat EVCİL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

EYLÜL 2015

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

DİYARBAKIR

Murat EVCİL tarafından yapılan “Kuaterner amonyum tuzlarıyla NSAID’ların (Non Stereoidal Anti Inflammatory Drug) iyonik formülasyonlarının hazırlanması ” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

Ünvanı Adı Soyadı

Başkan : Prof.Dr. Halil HOŞGÖREN

Üye : Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

Üye : Doç.Dr. Elif APOHAN

[Handwritten signatures in blue ink]

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 30 / 09 / 2015

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

[Handwritten signature in blue ink]

[Circular stamp of Dicle University Faculty of Sciences, Institute of Sciences, Department of Chemistry, Diyarbakir]

[Handwritten signature in blue ink]

Doç.Dr. Mehmet YILDIRIM
Müdür

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN danışmanlığında yapılmıştır. Çalışmalarım esnasında hem laboratuarda hem de ihtiyaç duyduğum her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemediği için kendilerine sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Diğer taraftan, aynı laboratuarı paylaştığımız saygıdeğer hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma özellikle Dr. Serhat UZAN' a destek ve yardımlarından ötürü teşekkür ediyorum.

NMR spektrumlarımın alınmasında ve sentez aşamalarında tecrübe ve yardımlarından ötürü Uzman Dr. Mehmet ÇOLAK' a ayrıca teşekkür ederim.

Antimikrobiyal testlerin yürütüldüğü Bioorganik çalışma grubumuza, başta Prof. Dr. Murat KIZIL, lisansüstü öğrencileri Sevil EMEN ve Hayrettin DİNÇ'e katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Bu çalışmaya laboratuvar imkanı sağlayan Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümüne ve Dekanlığına ve de teze emeği geçen tüm Fen Fakültesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışmaya 12 FF 102 no'lu proje kapsamında maddi destek sağlayan DÜBAP'a (Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma koordinatörlüğü'ne; bursiyer olarak 113 Z 142 no'lu projeyle maddi destek sağlayan TÜBİTAK 'a teşekkür ederim

Ayrıca çalışmalarım esnasında her zaman beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen aileme özellikle babama sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
EK LİSTESİ.....	XIII
KISALTMA ve SİMGELER.....	XIV
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. Polimorfizmin eliminasyonu.....	21
2.2. Çözünürlüğün kontrolü.....	22
2.3. İyon çiftine dayalı geçiş.....	23
2.4. Çift işlevli-tuzların tam potansiyellerinin kullanımı.....	23
2.5. API asit ve bazlarından protik iyonik likitler.....	25
3. MATERYAL VE METOT.....	29
3.1. Materyal.....	29
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	30
3.1.2. Karakterizasyon için kullanılan cihazlar.....	30
3.2. Metot.....	31
3.2.1. Genel prosedürler.....	31
3.2.1.2. Tersiyer aminlerin hazırlanması için genel prosedür	31

3.2.1.3.	PhENR ¹ R ¹ MeI (KAT) Kuaterner amonyum iyodür tuzlarının.....32 hazırlanması için genel prosedür
3.2.1.4.	N,N-di(3-metilbütil)-N-(1-feniletil) amin, (Rac)-1b.....33
3.2.1.5.	N,N-di(3-metilbütil)-N-[(R)-(1-feniletil)] amin, (R)-1b.....34
3.2.1.6.	N,N-di(3-metilbütil)-N-[(S)-(1-feniletil)] amin, (S)-1b.....35
3.2.1.7.	N,N-di(3-metilbütil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür, KAT-1.....36
3.2.1.8.	N,N-di(3-metilbütil)-N-((R)-1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür ,RKAT-137
3.2.1.9.	N,N-di(3-metilbütil)-N-((S)-1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür, SKAT-138
3.2.1.10.	N,N-di(n-pentil)-N-(1-feniletil) amin (2b).....39
3.2.1.11.	N,N-di(n-pentil)-N-[(R)-(1-feniletil)] amin (R,2b).....41
3.2.1.12.	N,N-di(n-pentil)-N-[(S)-1-feniletil)] amin (S, 2b).....42
3.2.1.13.	N,N-di(n-pentil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür (KAT-2).....43
3.2.1. 14.	N,N-di(n-pentil)-N-[(R)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodür (RKAT-2).....44
3.2.1. 15.	N,N-di(n-pentil)-N-[(S)-1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodür (SKAT-2).....45
3.2.1. 16.	N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletil) amin, (Rac)-3b.....46
3.2.1. 17.	N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletil)] amin, (S)-3b.....47
3.2.1. 18.	N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür (KAT-3).....49
3.2.1. 19.	N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodür (SKAT-3).....50
3.2.1. 20.	N,N-di(n-oktil)-N-(1-feniletil) amin, (Rac)-4b.....51
3.2.1.21.	N,N-di(n-oktil)-N-[(R)-1-feniletil)] amin, (R)-4b.....52
3.2.1.22.	N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-1-feniletil)] amin, (S)-4b.....53
3.2.1.23.	N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodür (KAT-4).....55
3.2.1.24.	N,N-di(n-oktil)-N-[(R)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodur (RKAT-4).....56
3.2.1.25.	N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum iIyodür (SKAT-4).....57
3.2.1.26.	N,N-di(n-nonil)-N-(1-feniletil) amin (5b).....58
3.2.1.27.	N,N-di(n-nonil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür (KAT-5).....59
3.2.1.28.	N,N-(n-dodesil)-N-1-feniletil) amin, (Rac)-6b.....60

3.2.1.29.	N,N-di(n-dodesil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür (KAT-6).....	61
3.2.2.	Genel Prosedürler.....	62
3.2.2.1.	N,N-di(3-metilbütil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum ibuprofenat (Rac).....	63
3.2.2.2.	N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum ibuprofenat (Rac).....	64
3.2.2.3.	N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletil]-N-metilamonyum ibuprofenat.....	66
3.2.2.4.	N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletil)]-N-metilamonyum ibuprofenat (Rac).....	67
3.2.2.5.	N,N-di(n-oktil)-N-[(R)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum ibuprofenat.....	68
3.2.2.6.	N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum ibuprofenat.....	70
3.2.2.7.	N,N-di(n-dodesil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum Ibuprofenat	71
3.2.3.	Genel Prosedürler.....	72
3.2.3. 1.	N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum Naproksenat (Rac).....	73
3.2.3. 2.	N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletil]-N-metilamonyum Naproksenat.....	74
3.2.4.	KAT'ların Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması.....	76
3.2.4.1.	Disk Difüzyon Yöntemi ile Antimikrobiyal Aktivitenin Araştırılması.....	76
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	79
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	89
5.1.	Önerilen Çalışmalar.....	90
6.	KAYNAKLAR.....	91
	EKLER.....	101
	ÖZGEÇMİŞ.....	137

ÖZET

KUATERNER AMONYUM TUZLARIYLA NSAID'LARIN(NON STEREOIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUG) İYONİK FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Murat EVCİL

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

2015

İlaçların %50 si tuz formunda olduğundan, farmasötik tuzların sentezi ve tasarımı ilaç geliştirmenin başlıca konularından biridir. Farmasötik tuzlar aktif bir iyon ile inert bir karışımdan meydana gelir. Aktif farmasötik bir iyon ile aktif farmasötik bir tuzun inert karışımının değişimi, erime noktası, çözünürlük gibi fizyokimyasal özelliklerinin yanı sıra biyoyoumluluk, kararlılık, ve geçirkenlik gibi farmasötik özelliklerini de değiştirebilir.

Farmasötik tuzların en büyük problemi polimorfizmdir. Bu, ilaç verilmesinde karşılaşılan başlıca engelleyici sorundur. Bu problem iyonik likit formunda ki ilaçların verilmesiyle elimine edilebilir. Bunun için çözümlerden biri hem anyonu hem de katyonu her ikisinin de ilaç aktif materyalleri olan farmasötik tuzlardır. Üstelik bu günlerde ilaç endüstrisinin aktif araştırmalarından biri sadece tek bir ilaç içerisinde hem analjezik hem de antimikrobiyal özelliklerin her ikisinde birlikte gösteren kişiye özel ilaç tasarımıdır. Bu çalışmanın amacı çözünürlük, geçirgenlik ve etki süresi gibi değişen ilaç özellikleri ve antimikrobiyal aktiviteye sahip yeni kiral kuaterner amonyum tuzlarını sentezlemek için aktif ilaç bileşenleri olan anyonların farmasötik tuzlarını tasarlamak ve sentezlemek.

Bu çalışmada, sekonder, tersiyer aminler ve KAT'lar rasemik ve kiral α -feniletilaminin kontrollü alkilenmesiyle gerçekleştirildi; di-alkil feniletil metilamonyum iyodür yapısı farklı alkil gruplarının zincir uzunluğu ve alkil grubunun dallanmasına bağlı olarak değiştirildi.

İkinci aşamada KAT'ların rasemik ve kiral formlarının *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri N.C.C.L.S(the National Committee for Clinical Laboratory Standards) kurallarına göre disk-difüzyon metodu ile American Tipi kültür koleksiyonlarına karşı test edildi (Maryland, USA):

Escherichia coli, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* ve bir türü olan *Candida albicans*.

Sonunda ikili biyolojik aktiviteli farmasötik tuzlar yüksek aktiviteli KAT'lar ve ibuprofenat ve naproksenat gibi NSAID'ler(Non-Stereoidal Anti Inflammatory Drug) den metastaz tepkimeleriyle sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kuaterner amonyum tuzları, İyonik Likitler, API, NSAIDs (Non-Stereoidal Anti Inflammatory Drug)



ABSTARCT

DESIGN AND SYNTHESIS OF IONIC LIQUID FORMULATION OF NSAIDs (NON STEREOIDAL ANTI INFLAMATORY DRUGS) AS A QUATERNARY AMMONIUM SALTS

MSc THESIS

Murat EVCİL

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

2015

Design and synthesis of pharmaceutical salts are one of the prime aspects of drug development as 50% of drugs are in salt form. Pharmaceutical salts are occur with combination of an active ion and inert counterion. Exchanging the inert counterion of an active pharmaceutical salt with a pharmaceutically active ion can change the physico-chemical properties such as melting point, solubility and also the pharmaceutical properties e.g bioavailability, stability and permeability.

The biggest problem of giving the pharmaceutical salts is polymorphism and this is one of the principal matters of obstructing the drug administration. This problem can be eliminated by administration of the drugs in ionic liquid form. One of the solutions for this is the pharmaceutical salts of which both anions and cations are active drug material. Moreover, personalized drug design which shows both antimicrobial and analgesic features only in one drug is one of the active research fields of drug industry at the present days. The aim of this study is to design and synthesize pharmaceutical salts of which anions are active drug ingredients, changing the drug properties e.g.solubility, permeability and length of effect and to synthesize new chiral quaternary ammonium salts which has antimicrobial activity.

In this study, secondary and tertiary amines and QAS's synthesis have been performed via controlled alkylation of rasemic and chiral α -phenylethylamine; the structure of dialkyl phenylethyl methyl ammonium iodide have been changed via alkyl chain lenght and branched alkyl groups.

In the second stage, the *in vitro* antimicrobial activities of the QASs' rasemic and chiral forms, have been tested by disc diffusion method according to rules of N.C.C.L.S(the National Committee for Clinical Laboratory Standards) against to the American Type Culture Collection (Maryland, USA): *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptecocus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* and a kind of fungus, *Candida albicans*.

Finally, dual biologically active pharmaceutical salts have been synthesized by metastasis reactions of high-effective antimicrobial QASs and NSAID (Non-Stereoidal Anti Inflammatory Drug) like ibuprofenate and naproxenate.

Key Words: Quaternary Ammonium Salts, Ionic Liquids, Active Pharmaceutical Ingradient, NSAIDs(Non-Stereoidal Anti Inflammatory Drug)

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. 1- feniletil aminin farklı alkil bromürler ile alkilasyonu.....81 reaksiyon koşullarında ürün veriminin karşılaştırılması	
Tablo 4.2. Kiral ve akiral kuaterner amonyum tuzlarının antimikrobiyal aktiviteleri.....82	
Tablo 4.3. Kuaterner amonyum tuzlarının, standart antibiyotiklerin ve.....84 benzalkonyum klorürün (BAC) antimikrobiyal aktiviteleri	
Tablo 4.4. Kuaterner amonyum tuzlarının TG/DTA verileri.....85	
Tablo 4.5. N,N-dialkil-N-metilamonyum İyodür, N,N-dialkil-N-metilamonyum.....88 naproksenat ve ibuprofenat'ın termokimyasal özellikleri	

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1.	KAT'ların genel yapıları.....2
Şekil 1.2.	Sentezlenecek KAT'ların genel yapıları.....3
Şekil 1.3.	Sentezlenecek KAT'ların genel4
Şekil 1.4.	Sentezlenecek KAT'ların genel yapıları.....4
Şekil 2.1.	Biyolojik aktivitenin vurgulanması.....7
Şekil 2.2.	IL-APIs'lere örnek.....8
Şekil 2.3.	İyonik likitlerin gelişimi.....10
Şekil 2.4.	IL-API örnekleri.....12
Şekil 2.5.	1-alkil-3-metilimidazolyum klorürün yapısı.....14
Şekil 2.6.	Sentezlenen IL'lerin yapıları.....17
Şekil 2.7.	Tasarlanan ilaçlar: seçilen ve tasarlanan ayarlanabilen özellikler.....21
Şekil 2.8.	API'lerdeki polimorfizm problemini engelleyen IL'ler.....22
Şekil 2.9.	Hidrofobisitesi arttırılan ve çözünürlüğü azaltılan lidokain dokuzat.....23
Şekil. 2.10.	İkili biyolojik fonksiyon: Didesildimetilamonyum sakkarinat.....24
Şekil.2.11.	Kısmen iyonize edilmiş 1 - metilhegzilamonyum salisilat.....25
Şekil. 2.12.	Salisilat (a) ve asetilsalisilat (b) anyonlarının antibakteriyel (1, 2, 3, 4, 5),27 analjezik (6), lokal anestetik (7, 8) ve antiaritmik (9) katyonlar ile birleştirilmesi
Şekil 3.1.	Tersiyer aminin sentezi.....31
Şekil 3.2.	Kuaterner amonyum tuzunun sentezi.....32
Şekil 3.3.	N,N-di(3-metilbütül)-N-(1-feniletil) aminin sentezi.....33
Şekil 3.4.	N,N-di(3-metilbütül)-N-[(R)-(1-feniletil)] aminin sentezi.....34
Şekil 3.5.	N,N-di(3-metilbütül)-N-[(S)-(1-feniletil)] aminin sentezi.....35
Şekil 3.6.	N,N-di(3-metilbütül)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....36
Şekil 3.7.	N,N-di(3-metilbütül)-N-((R)-1-feniletil)-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....37
Şekil 3.8.	N,N-di(3-metilbütül)-N-((S)-1-feniletil)-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....38
Şekil 3.9.	N,N-di(n-pentil)-N-(1-feniletil) aminin sentezi.....39

Şekil 3.10.	N,N-di(n-pentil)-N-[(R)-(1-feniletil)] aminin sentezi.....	41
Şekil 3.11.	N,N-di(n-pentil)-N-[(S)-1-feniletil)] aminin sentezi.....	42
Şekil 3.12.	N,N-di(n-pentil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....	43
Şekil 3.13.	N,N-di(n-pentil)-N-[(R)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....	44
Şekil 3.14.	N,N-di(n-pentil)-N-[(S)-1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....	45
Şekil 3.15.	N,N-di(hegzil)-N-(1-feniletil) aminin sentezi.....	46
Şekil 3.16	N,N-di(hegzil)-N-[(S)-1-feniletil)] aminin sentezi.....	47
Şekil 3.17.	N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum Iyodürün sentezi.....	49
Şekil 3.18.	N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletil)]-N-metilamonyum Iyodürün sentezi.....	50
Şekil 3.19.	N,N-di(oktil)-N-(1-feniletil) aminin sentezi.....	51
Şekil 3.20.	N,N-di(oktil)-N-[(R)-1-feniletil)] aminin sentezi.....	52
Şekil 3.21.	N,N-di(oktil)-N-[(S)-1-feniletil)] aminin sentezi.....	53
Şekil 3.22.	N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....	55
Şekil 3.23.	N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....	56
Şekil 3.24.	N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....	57
Şekil 3.25.	N,N-di(n-nonil)-N-(1-feniletil) aminin sentezi.....	58
Şekil 3.26.	N,N-di(n-nonil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....	59
Şekil 3.27.	N, N-(dodesil)-N-1-feniletil) aminin sentezi.....	60
Şekil 3.28.	N,N-di(n-dodesil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodürün sentezi.....	61
Şekil 3.29.	Kuaterner amonyum ibuprofenatın sentezi.....	62
Şekil 3.30.	N,N-di(3-metilbütil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum ibuprofenatın sentezi.....	63
Şekil 3.31.	N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum ibuprofenatın sentezi.....	64
Şekil 3.32.	N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletil)]-N-metilamonyum ibuprofenatın sentezi.....	66
Şekil 3.33.	N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletil)]-N-metilamonyum ibuprofenatın sentezi.....	67
Şekil 3.34.	N,N-di(n-oktil)-N-[(R)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum ibuprofenatın sentezi.....	68
Şekil 3.35.	N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum ibuprofenatın sentezi.....	70
Şekil 3.36.	N,N-di(n-dodesil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum ibuprofenatın sentezi.....	71
Şekil 3.37.	Kuaterner amonyum naproksenatın sentezi.....	72
Şekil 3.38.	N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum naproksenatın sentezi.....	73

Şekil 3.39.	N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletil]-N-metilamonyum Naproksenatın sentezi..	74
Şekil 4.1.	KAT'ların sentezi.....	79
Şekil 4.2.	N- alkil zincirlerindeki toplam karbon sayısı ile antimikrobiyal aktivite.....	83
	arasındaki İlişki	
Şekil 4.3.	TG/DTA.....	85
Şekil4.4.	SKAT-3ve SKAT-3-ibu'nin farklı mikroorganizmalar üzerinde ki.....	86
	antimikrobiyal aktiviteleri	



EK LİSTESİ

Ek Listesi

Sayfa No

Ek 1. IR ve NMR Spektrumları.....	103
-----------------------------------	-----



KISALTMA ve SİMGELER

APIs	:Active Pharmaceutical Ingredients
QAS	:Quaterner Amonnium Salts(kuaerner amonyum tuzları)
KAT	:Kuaterner Amonyum Tuzları
ILs	:İyonik likitler
Ar	:Aril
CDCl₃	:Dötero kloroform
EtOH	:Etanol
MeOH	:Metanol
TEA	:Trietilamin
EtAc	:Etilasetat
Hz	:Hertz
IR	:İnfrared spektroskopisi
K₂CO₃	:Potasyum karbonat
MeOH	:Metanol
rac- PhENH₂	: Rasamik Form
R¹Br	:Alkil Bromür
PhENHR¹	:2°amin
PhENR¹R¹	: 3° amin
NMR	:Nükleer Magnetik Rezonans
NSAID	:Non steroidal antienflamatuar drug
TLC	:Thin layer chromatography (İnce tabaka kromatografisi)
N.C.C.L.S	:the National Committee for Clinical Laboratory Standards
δ	:Kimyasal kayma
ν	:Frekans cm ⁻¹

1.GİRİŞ

Bugün ticari olarak satılan ilaçların %50 den fazlası organik tuz formunda satılmaktadır. Tuzlaştırma, bir ilacın hazırlanmasındaki en önemli adımdır. İlacın farmakokinetik özelliklerine büyük etki yapabilir. Bunlar arasında; çözünürlük, çözünme hızı, hidrofilisite, kararlılık, saflık ve partikül karakteristiklerini büyük ölçüde etkiler. FDA onaylı farmasötik tuzların, tuzlaştırma prosesslerinde en çok kullanılan katyon sodyum iyonu iken en çok karşılaşılan anyon ise klorürdür. Farmasötik endüstrisinde, API'lerin başlıca katı kristal formları; saflık, termal kararlılık, üretim kolaylığı ve kolay elleçleme süreçleri nedeniyle tercih edilirken ilacın çoklu kristal formu göstermesi (polimorf, solvates), ilacın çözünürlük, çözünme hızı, fiziksel ve kimyasal kararlılığını olumsuz etkileyebilir. Bu problem ilaçların iyonik likit formunda verilmesiyle elimine edilebilir. Bunun için çözümlerden biri anyon ve katyonlarının her ikisinin de ilaç aktif materyalleri olan farmasötik tuzlardır.

Sunulan tezde, yeni kiral ve akiral kuarterner amonyum tuzlarının (KAT) sentezinde yeni strateji geliştirme, antimikrobiyal aktivitelerini alkil gruplarına ve kiraliteye bağlı olarak inceleme; antimikrobiyal etkili olması beklenen KAT'ların katyonları ile artrit semptomlarının tedavisinde, ağrı kesici ve yüksek ateşi gidermede yaygın olarak kullanılan non-steroidal antienflamatuar ilaçların (İbuprofen, Naproxen) anyonlarının kombinasyonu ile çift etkili (antimikrobiyal– anti-inflamatuar) farmasötik tuz oluşturma hedeflenmiştir. Mevcut ilaçların % 50' si tuz formundadır. İlaç aktif maddesinin kontrollü salınımı (düşük hızda, uzun süreli etki gösterme, hedef dokuya özgün varım, vücuda yerleştirilen implant malzemelerin yüzeyinde uzun süreli etki sağlama), ilaç geliştirmenin en önemli adımlarından biridir. İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğini etkileyen ve kontrollü salınımı ayarlayabilmenin yollarından biri ilacın tuz formunun anyon ve katyon yapısının değiştirilmesiyle sağlanabilmektedir. Tezimin amacı antimikrobiyal etki taşıyabilme potansiyeli olan yeni kiral KAT'ların, antiinflamatuar etkili (NSAID) ilaçlarla çift etkili tuz formlarını sentezlemektir.

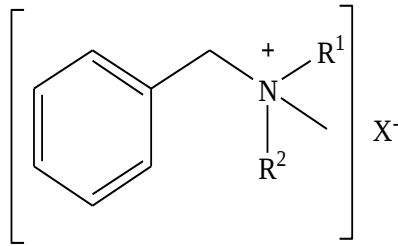
Bu amaca varma süreci:

1. Yeni kiral ve akiral KAT'ların α -feniletıl aminin rasemik, saf R ve S izomerlerinden çıkarak sentezlenmesi. Antimikrobiyal etki gösterdikleri bilinen kuaterner amonyum tuzlarının, literatürde bulunmayan yeni yapıları, α -feniletıl aminin rasemik ve enantiosaf R ve S formlarından başlayarak sentezlenecektir. Azota en az biri metil olmak üzere pentil, hegzil, izopentil, oktil, dodesil alkil gruplarının iki kez takılmasıyla kuaterner amonyum tuzlarının iki metil grubu içeren iyodür tuzları sentezlenmesi

2. Yeni kiral ve akiral KAT'ların antimikrobiyal etkileri disk difüzyon yöntemiyle ölçülerek, kiralitenin, alkil gruplarındaki dallanmanın ve alkil gruplarının zincir uzunluğunun antimikrobiyal aktivite üzerindeki etkisinin incelenmesi

3. Hazırlanacak KAT'lardaki halojenür anyonlarını metastaz tepkimeleriyle farmasötik aktif ilaçların anyon formlarıyla değiştirilerek, hem anyonu hem de katyonu ilaç etkisi gösterebilecek olan çift etkili farmasötik tuzların hazırlanması

4. Biyolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri de ayarlanabilen, iyonik likit formunun potansiyel avantajlarına sahip, çözünürlüğü kontrol edilebilen, biyoyararlanım ya da biyoaktivite, stabilite, polimorfizimin eliminasyonu ile birlikte ilaca yeni salınım opsiyonu sağlayabilen (yavaş salınım ve uzun süre etki gösterme), kısacası kişi için özelleştirilmiş farmasötik kokteyl yapma yollarının araştırılması



$\text{X}^- = \text{I}^-$

$\text{R}^1 = \text{R}^2$ (pentil, hegzil, izopentil, oktil, dodesil)

$\text{X} = \text{I}$

$\text{R}^1 =$ pentil, hegzil, izopentil, oktil, dodesil

$\text{R}^2 =$ Metil

$\text{X} = \text{NSAID}$ (Ibuprofenat, naproxenat)

$\text{R}^1 = \text{R}^2$ (pentil, hegzil, izopentil, oktil, dodesil)

$\text{X}^- = \text{NSAID}$ (Ibuprofenat, naproxenat)

$\text{R}^1 =$ (pentil, hegzil, izopentil, oktil, dodesil)

$\text{R}^2 =$ Metil

Şekil 1.1. KAT'ların genel yapıları

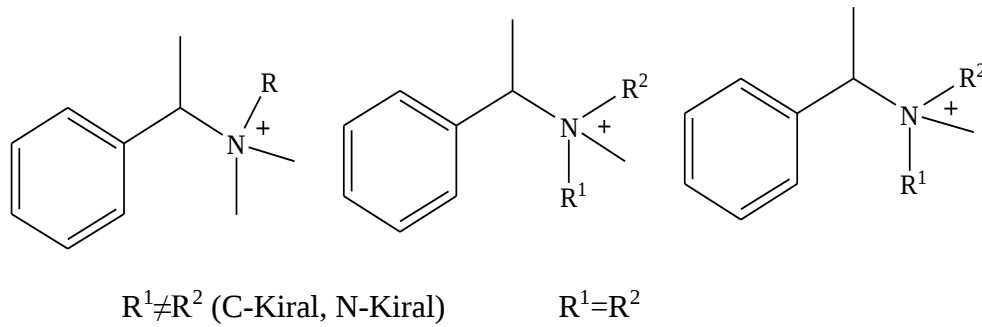
5.Yeni kiral ve akiral KAT'ların ve API'lerin fizikokimyasal özelliklerinin karakterizasyonun yapılması ve sonuçların karşılaştırılması

6.Hem anyonu hem de katyonu aktif ilaç maddesi olan çift etkili farmasötik tuzların antimikrobiyal etkilerinin disk difüzyon yöntemiyle incelenmesi Non-Stereodial aktif ilaç maddesi içeren çift etkili tuzların antimikrobiyal etkilerinin, klasik KAT'ların ki ile karşılaştırılması

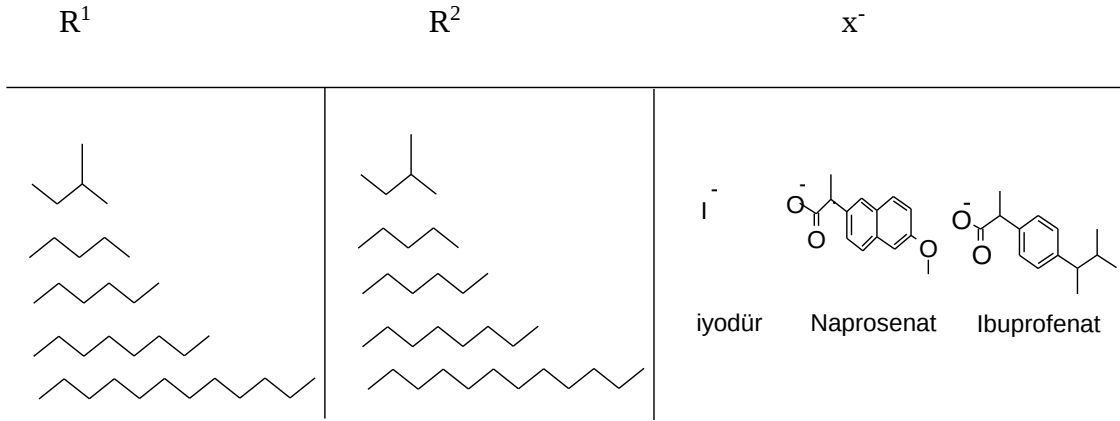
7. NSAID (non sterodial antiinflammatory drug) olarak dünyada en çok satılan ağrı kesici ilaçlardan İbuprofen ve Naproxen' in anyon formları; hazırlanan KAT'lardan en yüksek antimikrobiyal aktivite gösteren yapılarının iyodür anyonu yerine geçirilerek, hem katyonu hem de anyonu aktif ilaç olan çift etkili tuzları hazırlanacaktır.

8. Tez kapsamında, yeni kiral KAT'ların yapılarındaki halojen anyonları bilinen NSAID tuzlarının anyonlarıyla değiştirilerek çift etkili tuz formunda yeni potansiyel ilaçlar dizayn etmek; bu yeni yapıların fizikokimyasal parametrelerinin ölçülmesi suretiyle, ağrı kesici ilaçlar için yeni formülasyonlar (ilaç salınımı bakımından) geliştirmektir.

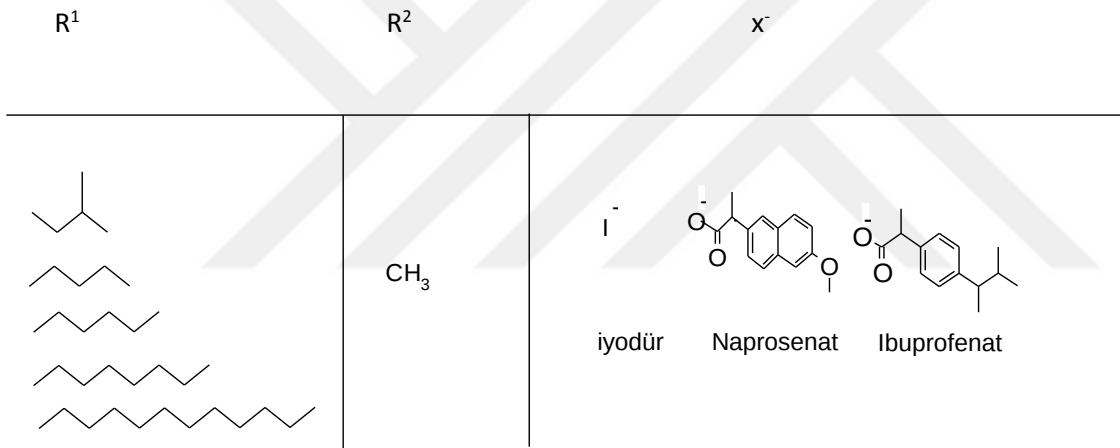
Sentezlenecek KAT'ların genel yapıları:



Şekil 1. 2. Sentezlenecek KAT'ların genel yapıları



Şekil 1. 3 Sentezlenecek KAT' ların genel yapıları



Şekil 1. 4. Sentezlenecek KAT' ların genel yapıları

Hazırlanacak KAT'lardaki halojenür anyonlarını metastaz tepkimeleriyle farmasötik aktif ilaçların anyon formlarıyla değiştirilerek, hem anyonu hem de katyonu ilaç etkisi gösterebilecek olan çift etkili farmasötik tuzlar hazırlanacaktır. Biyolojik ve aynı zamanda kimyasal ve fiziksel özellikleri de ayarlanabilen, iyonik likit formunun potansiyel avantajlarına sahip, çözünürlüğü kontrol edilebilen, biyoyararlanım ya da biyoaktivite, stabilite, polimorfizimin eliminasyonu ile birlikte ilaca yeni veriliş opsiyonu sağlayabilen kısacası kişi için özelleştirilmiş farmasötik kokteyl yapma yollarının araştırılması tezimin ana amacıdır.

Sonuç olarak, antimikrobiyal KAT' lar ile NSAID' lerden (Non-Stereoidal Anti Inflammatory Drug) metastaz tepkimesiyle ikili biyolojik aktiviteye sahip sıvı tuz formunda KAT-Ibuprofenat ve KAT-Naproksenat 9 adet API sentezlendi.

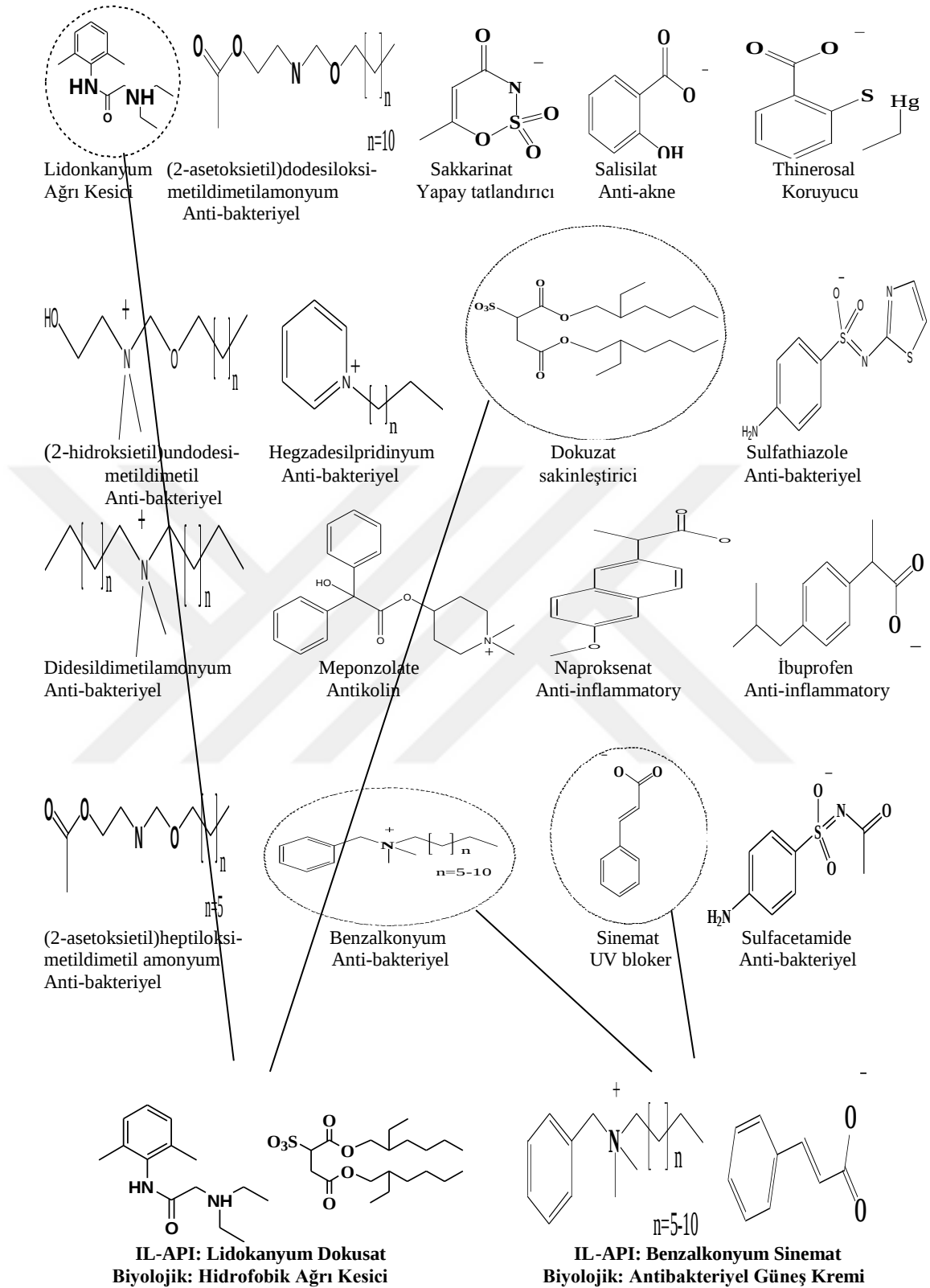


2. KAYNAK ÖZETLERİ

İyonik likitler (ILs) erime noktası 100⁰C’ nin altında sadece iyonlardan meydana gelen tuzlardır (R.D. Rogers ve K.R. Seddon 2002, R.D. Rogers ve K. R. Seddon 2003, R.D.Rogers ve ark.2003, R.D. Rogers ve K.R. Seddon 2005, R.D. Rogers ve K.R. Seddon, series902 2005,C.S. Brazel ve R.D. Rogers 2005, J.F. Brennecke ve ark. 2007). Bu tanıma uyan bileşikler yüzyıldan beri bilinmelerine rağmen(P.Walden, 1914), IL’lerin elektrokimyasal solvent olarak kullanımları oldukça yakın zamanda mümkün olmuştur(C.G.Swain ve ark.1967). 8000 den fazla yayın (900’ü patent) ILs konusunda olup % 97 den fazlası 1998 yılında Michael Fremmantle’ın Chem. Eng. News dergisinde ‘’ Designer Solvents – Ionic Liquids May Boost Clean Technology Development’’ başlıklı makalesini yazdıktan sonra yayımlanmıştır. Bu durumun ana nedenlerinden biri, kimya endüstrisindeki uçucu organik bileşiklerin (VOCs) daha güvenli alternatifleri ile yer değiştirilme isteğidir. IL’ ların arzu edilen yüksek çözme gücü, geniş sıvı aralığı, ihmal edilebilir buhar baskısı gibi bazı fiziksel özellikleri IL’ lerin solvent olarak değişimini gerekli kılan özellikler olarak gösterebilir. IL yapısı; en azından potansiyel olarak IL halinde arzu edilen özellikleri muhafaza edilirken, katyon ve anyon bileşenlerin her ikisinin de birbirinden bağımsız olarak modifiye edilebildiği yegane platformdur(M. Smiglak ve ark. 2006). IL bileşikleri iyon kombinasyonlarının ayarlanabilirliği nedeniyle toksik, yanıcı, ya da korrozif olarak tasarlanabildiği gibi; kolayca toksik, yanıcı ve korrozif olmayan yapıda da tasarlanabilir.

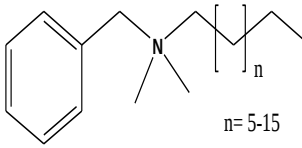
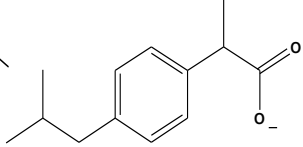
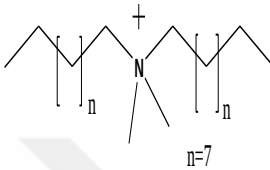
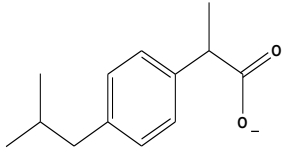
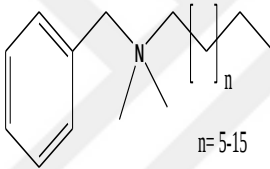
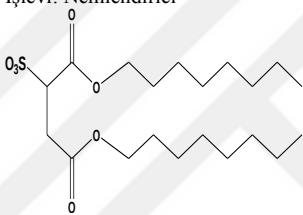
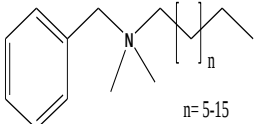
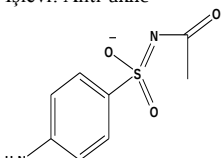
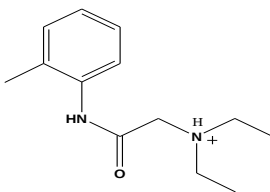
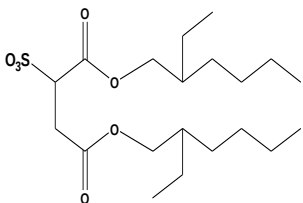
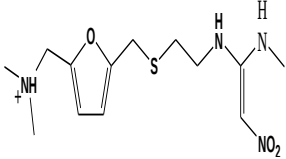
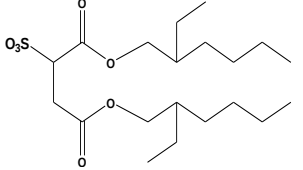
Hakikat şudur ki toksisite IL’ler için arzu edilebilir bir özellik olabilir. Yararlı ve gerekli birçok farmasötiği de kapsayan kimyasallar toksiktir. Thephrastus Paracelsus(1493-1541) tarafından ifade edildiği gibi, ‘‘ Zehir dozdadır’’. ‘‘All things are poison and nothing is without poison,only the dose permits something not to be poisonous.’’ (Online1,2007). Halihazırda, farmasötik endüstrisi, ilaç düzenleme kurulu, kristal API’ lere daha çok güvenmektedirler. Fakat, birçok farmasötik çözünme, taşınma, biyouyumluluk ya da çözünürlük özellikleri gibi ilaç verilmiş mekanizmalarını çarpıcı bir şekilde değiştirebilen polimorfizm üzerindeki kontrolsüzlük sorunları nedeniyle test etme sırasında başarısız oldu (D. Schuster ve ark. 2005). Polimorfizm bir maddenin kristal örgüsünde farklı düzenlenme ve/veya konformasyonlara sahip olan iki ya da daha fazla kristal formda bulunabilme yeteneğidir(J. Bernstein, 2002). Bir çok

farmasötik polimorfizm gösterir; örneğin, barbituratların %70'i, sulfonamidlerin %60'ı, ve steroidlerin %23'ünün çoklu polimorfik formlarının mevcut olduğuna inanılmaktadır(J.K. Haleblan,1975). Ayrıca, birçok API, stokiyometrik ya da non-stokiyometrik (K.R. Morris ve ark. 1999) olabilen ve aynı şekilde polimorfizm gösterebilen solvatlar şeklinde kristallenirler. Polimorfların ya da solvatların mevcudiyeti, çözünme hızı, çözünürlük, biyouyumluluk, mekanik mukavemet v.s. gibi Solid-state yapı fiziksel özelliklerini belirlediğinden dolayı, API'lerin performansını negatif olarak etkiler(S. Datta ve D.J. Grant, 2004). Bundan başka, değişken solvat oluşumunun kontrol eksikliği polimorfizm ve API dozlarını etkisiz ölümcül hale bile getirebilen polimorfik dönüşüm tarafından birçok üretim prosesi engellenir(R. Hilfiker, 2006).



Şekil 2. 1. Biyolojik aktivitenin vurgulanması

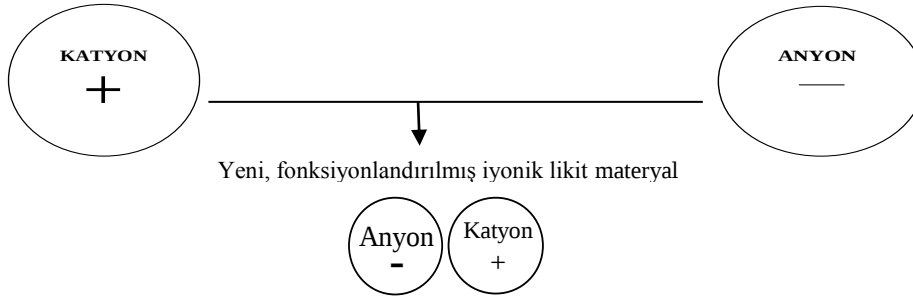
2.KAYNAK ÖZETLERİ

API'lerin özellikleri	Katyon	Anyon	İL
Antibakteriyel Anti-inflamatory	Benzalkonyum klorür İşlevi: anti-bakteriyel  n= 5-15	Sodyum ibuprofenat İşlevi: anti- inflamatory 	[Benzalkonyum] [ibuprofenat] Türü: sarı jel Erime noktası: -41 °C T(camsı geçiş): -77 °C
Anti-bakteriyel Anti-inflamatory	Didesildimetilamonyum bromür İşlevi: anti-bakteriyel  n=7	Sodyum ibuprofenat İşlevi: anti- inflamatory 	[Didesildimetilamonyum] [ibuprofenat] Türü: sarı likit Erime noktası: likit RT' de T(camsı geçiş): -73 °C T (likit-likit geçiş):69 °C
Anti-bakteriyel Nemlendirici	Benzalkonyum klorür İşlevi: anti-bakteriyel  n= 5-15	Colawet MA-80 İşlevi: Nemlendirici 	[Benzalkonyum] [Colawet MA-80] Türü: berrak likit Erime noktası: likit RT' de T(camsı geçiş): -28 °C T (likit-likit geçiş): 77 °C
Anti-bakteriyel Anti-akne	Benzalkonyum klorür İşlevi: anti-bakteriyel  n= 5-15	Sodyum sülfatamit İşlevi: Anti-akne 	[Benzalkonyum] [Sodyum sülfatamit] Türü: sarı jel Erime noktası: likit RT' de T(camsı geçiş): 46 °C
Ağrı kesici Sakinleştirici	Lidokain hidroklorür İşlevi: ağrı kesici 	Sodyum dokuzat İşlevi: sakindirici 	[Lidokanyum][Dokuzat] Türü: renksiz jel Erime noktası: likit RT' de T(camsı geçiş): -29 °C T (likit-likit geçiş): 78 °C
Histamin H ₂ reseptör antagonist, Sakinleştirici	Ranitidin hidroklorür İşlevi: Histamin H ₂ reseptör antagonist 	Sodyum dokuzat İşlevi: sakindirici 	[Ranitidinyum][Dokuzat] Türü: Koyu kırmızı likit Erime noktası: likit RT' de T(camsı geçiş): -12 °C T (likit-likit geçiş): 29 °C

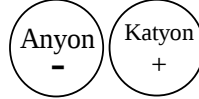
Şekil 2. 2. İL-API'lere örnek

IL'ler aslında yüzyıldan beri bilinmelerine rağmen(P. Walden,1914), bu bileşiklerin çözücü olarak kullanım uygulamaları,(P. Wassercheid ve T. Welton 2003, M. Fremantle 1998) erişilebilir fiziksel özellik seti (örneğin düşük ya da uçuculuğun olmaması, termal kararlılık veya geniş likit aralığı)(M. Deetlefs ve ark. 2006)çoğu kez eşsiz olan bu özellikteki birçok IL'ler elde edilmesi dünya çapında araştırmaya geçilmesi oldukça yakın zamanda olmuştur.(**şekil 2.3.**) [1. Generasyon IL'ler]





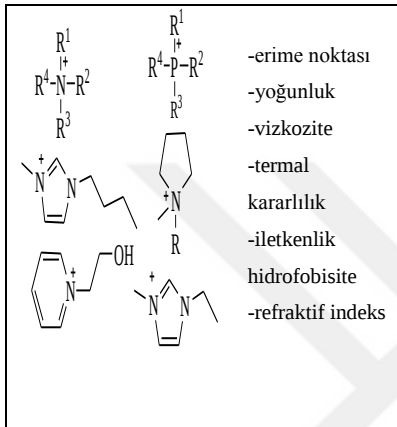
Yeni, fonksiyonlandırılmış iyonik likit materyal



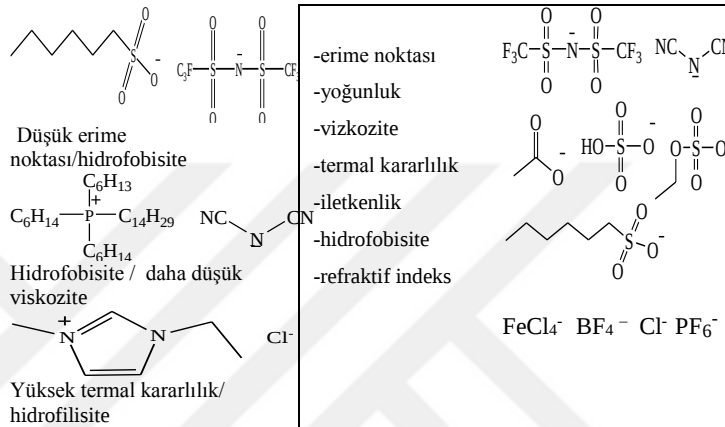
1.jenerasyon

Ayarlanabilir fiziksel özelliklere sahip eşsiz IL'ler

Fiziksel Özellikler



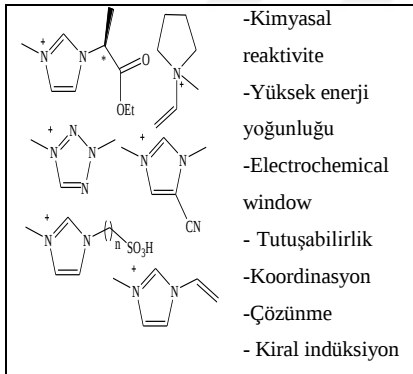
Fiziksel Özellikler



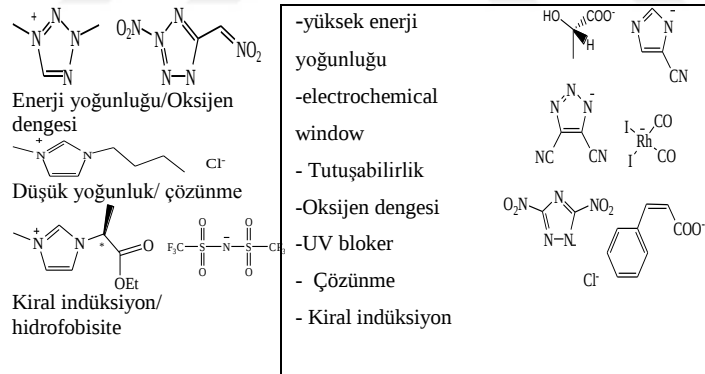
2. Jenerasyon

Seçilen fiziksel özellikleri ile birleştirilen hedeflenmiş kimyasal özellikli IL'ler

Kimyasal Özellikler



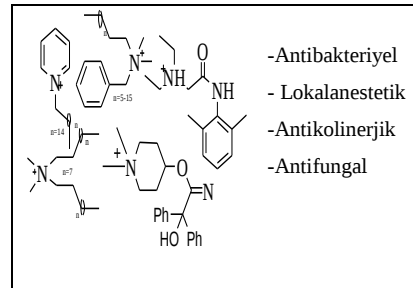
Kimyasal Özellikler



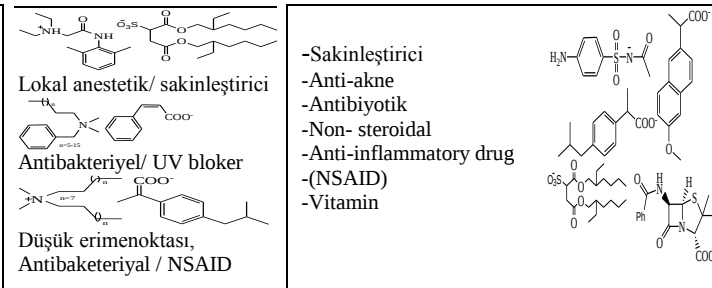
3. Jenerasyon

Seçilen fiziksel ve kimyasal özellikleriyle birleştirilen hedeflenmiş biyolojik özellikli IL'ler

Biyolojik özellikler



Biyolojik özellikler



Şekil 2.3. iyonik Likitlerin gelişimi

Ne var ki şu anda, enerjetik malzemeler, lubrikanlar, metal iyon kompleksleşmesi v.s. bu şekil uygulamalar bakımından **(Şekil 2.3.)** [2. Generation IL'ler] yeni ayarlanabilir fiziksel ve kimyasal özellikli tuzlardan yararlanan IL'lerin malzeme uygulamalarına karşı artan bir ilgi vardır(R.D. Rogers ve ark.2005). Son olarak IL'lerin önemli esas özelliği, API olarak [3. Generation IL'ler] biyolojik aktivitelerinin ele alınmasıdır (J. Pernak ve ark. 2003).

Şimdilerde, ilaç endüstrisi ve düzenleyici kurum tuzların ve solvatların nötral bileşikleri veya tuzları şeklinde olan kristal API' lere güvenmektedirler. Genel olarak saf bir farmasötik tuzun katı formu, farmasötik olarak kabul gören karşı iyonlu tuzlarının (P.H. Stahl ve C.G. Wermuth, 2002) taranması, kristal büyüklüğüyle birlikte ürün çözünürlüğünün kontrolü ve API' ye üretim kolaylığı verecek şekilde seçilir. Ne var ki API'lerin katı fomları çoğu kez polimorfik dönüşümden ve nihai katı form ile bağlantılı biyoelverişliliği etkileyen düşük çözünürlük gibi çeşitli faktörlerden zarar görür(S. R. Byrn ve ark.1999). Yeni API'lerin çoğu faz II çalışmaları sırasında biyoelverişlilik ve çözünürlük sebebiyle meydana gelen ilaç etkinliğinden ötürü fiyasko ile sonuçlanmaktadır (D. Schuster ve ark. 2005). IL' leri büyük ihtimalle oluşturmak için iyon çiftlerini seçerken, genellikle düşük simetricali, yükün dağıtılabildiği çoğu tipik API'lerin karakteristik özelliği de olan aday iyonlar ile başarılıdır. Ayrıca, IL-API'ler oda sıcaklığında sıvı veya vücut sıcaklığının altında sıvı olan tuzlar gibi normal iyonik likitler için olandan daha dar bir sıvı aralığı gerektirir(Whitney L. Hough ve ark. 2007). API'lerin fiziksel özellikleri ve biyolojik etkinliği ranitidin dokuzat (RD) ve lidokain dokuzat (LD) ile test ettiler.

Biyolojik Özellikleri	Katyon Kaynağı	Anyon Kaynağı	İL
Histamin H ₂ - reseptör antagonist, sakinleştirici	Ranitidin hidroklorür İşlevi: Histamin H ₂ - reseptör antagonist	Sodyum dokuzat İşlevi: sakınleştirici	Ranitidin dokuzat Türü: Koyu kırmızı Jel Erime noktası: likit RT'de T (Camsı geçiş): -12 °C T (likit- likit geçiş):29 °C
Ağrı kesici, Sakinleştirici	Lidokain hidroklorür İşlevi: Ağrı kesici	Sodyum dokuzat İşlevi: sakınleştirici	Lidokain dokuzat Türü: Renksiz Jel Erime noktası: likit RT'de T (Camsı geçiş): -29 °C T (likit- likit geçiş):78 °C
Antibakteriyel, Anti-inflammatory	Didesildimetil amonyum bromür İşlevi: antibakteriyel	Sodyum ibuprofenat İşlevi: anti- inflammatory	Didesildimetilamonyum ibuprofen Türü: sarı likit Erime noktası: likit RT'de T (Camsı geçiş): -73°C T (likit- likit geçiş):69 °C

Şekil 2.4. İL-API örnekleri

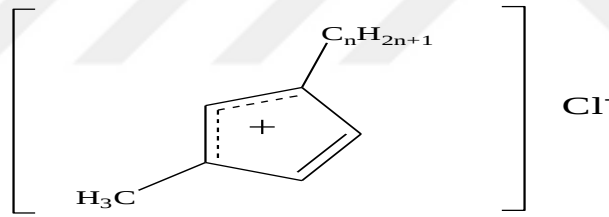
Bir anti ülser ilacı olan, yaygın olarak Zantac™ adıyla bilinen ranitidin hidroklorür (RHCl), aşırı polimorfik form ve saflık nedeniyle hukuki sorunların konusu olmuştur (A. Goho, 2004). Rogers. R.D. ve arkadaşları, polimorfik API olarak iyi bilinen ranitidin hidroklorürün oda sıcaklığında sıvı olan IL formunu yeniden formüle ettiler. Bu çalışmada, başlıca biyolojik aktivite katyondan ziyade anyon olarak seçildiği yaklaşıma destek sağlamak üzere didesildimetilamonyum ibuprofen sentezlendi (Whitney L. Hough ve ark. 2007). Bu çalışmada API'lerin klasik kristal tuzlarının taranması ve seçimine dayanan yaklaşım yerine API'lerin sıvı tuz formları polimorfizm, çözünürlük ve biyoelverişlilik gibi potansiyel problemlerin üstesinden gelmek üzere dizayn stratejisinin dikkate alınması gerekmektedir. IL'lerin doğasında bulunan ayarlanabilirlik farmasötik alana tamamiyle uygulanabilir. IL'ler sadece katı ilaçlarda karşılaşılan problemlere çözümler getirmez aynı zamanda API'lerin katı formlarının kullanımıyla mümkün olmayan yeni tedavi yöntemi ve ilaç verme biçimi sunabilmektedir.

İyonik likitlerin araştırılması, kimya endüstrisinde ağırlıklı olarak uçucu organik bileşiklerin yerine (VOCs= volatile organic compound) aynı zamanda daha emniyetli alternatifler ile birlikte yeşil uygulamalara doğru yoğunlaşmıştır (K.R. Seddon 1997, N.V Plechkova ve K.R Seddon 2007, W.L. Hough ve R. D. Rongers 2007). İyonik likitlerin en önemli ve çekici özelliği, bu alana olağanüstü ilgiye sevkeden, katyon ve anyonların fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellik setlerinin birbirinden bağımsız bir şekilde ayarlanabilmesidir (M. Freemantle, 1998). Seddon. R ve çalışma arkadaşlarının çalışmaları, bu bileşiklerin potansiyel negatif etkilerini açıkça gösterdi. Ne var ki, toksisiteden çok sayıda yararlı uygulamalarda yararlanılabilir. Toksisitenin kendisi, yeni ve geliştirilmiş antiseptiklerin, dezenfektanların ve anti-fouling reaktiflerin tasarımında ayarlanabilen önemli bir karakteristiktir; iyonik likitlerin arzu edilen özelliklerinden birini sağlayabilir(W.L. Hough ve R. D. Rongers, 2007). Çok sayıda yeni yayında imidazolyum, pridinyum ve kuaterner amonyumun iyonik likitlerin antimikrobiyal aktiviteleri vurgulanmıştır(K. M. Docherty ve C. F. Kulpa 2005, J. Pernak 2004, D. Demberelnyamba ve ark. 2004, J. Pernak 2004, J. Pernak ve J. Feder- Kubis 2005).

Antimikrobiyal aktiveleri daha önceden açıklanmış olan iyonik likitler çoğunlukla uçucu ve yanıcı olmayan, düşük erime noktalı, geniş bir termal kararlılığa ve vizkoziteye

sahiptirler(K.R. Seddon 1997, A. Stark ve K. R. Seddon 2007). Bu şekilde ki fiziksel özellikler, en azından teorik olarak, yüzey biosid olarak kullanımlarını kolaylaştırır. İyonik likitlerin biyolojik ve toksikolojik özellikleri uygun bir şekilde ayarlandıktan sonra düşük viskozite, uçuculuk, toplam direnç zamanı ve dezenfekte edilen yüzeydeki aktivitenin devam etmesi geliştirebilir. Anyonun kimliğinin, antimikrobiyal aktivite üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. İyonik likitler sulu çözeltide ozonoliz ile parçalanmaya hazır bir durum sergiledi. Bu durum daha sınırlı çevresel etki gösteren biobozunum özellikli antimikrobiyal iyonik sıvıların tasarımında önemli bir özellik olarak ortaya çıkabilir. (Louise Carson ve ark. 2009)

Pernak. J. ve Ark.(2003) İmidazolyum bazlı iyonik likitlerin antimikrobiyal aktivitelerinin anyonun tipine bağlı olmadığını gösterdiklerinden Seddon. R.K. ve Ark. çalışmalarını, anyon olarak klorürle yani 1-alkil-3-metilimidazolyum klorür bileşikleriyle sınırladılar. Ayrıca,1-alkil-3-metilimidazolyum klorür bileşiklerinin sentezlerinin kolayca yapılabilir olması ve nispeten ucuz olmaları nedeniyle çalışılmıştır.



Şekil:2.5. 1-alkil-3-metilimidazolyum klorürün yapısı

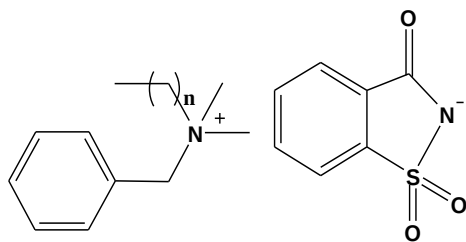
Klinik olarak, bir çoğu standart antimikrobiyallere karşı dirençli olan mikrobiyal biofilmler; ziyadesiyle problematik bir durumdur ve implante edilebilir tıbbi cihazlarla ilişkili enfeksiyon kadar, insanlardaki implante olmayan kronik enfeksiyonlarla bağlantılı olarak bulaştırılır(J. W. Costerton ve ark.1999, S.P. Gorman ve D. S. Jones 2003). Louise Carson ve ark.(2009) çalışmalarında 1-alkil-3-metilimidazolyum klorür bileşiklerinin, klinik olarak izole edilen MRSA(multidrug resistant organisms = birçok ilaca direnç gösterebilen organizmalar) hastanede edinilen diğer patojenlerle bağlantılı ya da nosocomial (hastaneyle ilgili) enfeksiyonlara neden olan patojenler de dahil, mükemmel bir şekilde geniş bir antimikrobiyal spektrum ve antibiyofilm aktiviteye sahip olduklarını gösterdiler. (Louise Carson ve ark. 2009) MRSA *National Health*

Service (NHS) verilerine göre, İngiltere’de MRSA nedeniyle yapılan harcamaların beklenen maliyeti yılda 1,000,000,000 £ dir. Endüstriyel olarak, su bazlı proseslerde boru tıkanmalı korrozyon ve kontaminasyon sonucu oluşan mikrobiyal biofilimler her yıl milyarlarca dolarlık üretim kayıplarına sebep olmaktadır(online2, 2008). Çevresel etkileri azaltılmış, toksisite profili düzeltilmiş antibiofilm aktiviteli yeni iyonik likitlerin tasarımı rasyonel tasarım ile potansiyel antimikrobiyal ve antibiofilm aktivitesi muhafaza edilirken, bu tarz reaktiflerin biyodegradatif özelliklerinin geliştirilmesi ile mümkün olmalıdır (Louise Carson ve ark. 2009).

KAT’ların anti-bakteriyel özellikleri, 19. yüzyılın sonlarında, auramin, metilviole, ve malahit yeşili gibi karbonyum boya bileşikler arasında ilk defa keşfedildiler(R. S. Shelton 1949). Başlangıç olarak Jacobs ve Heidelberg’in(W. A. Jacobs ve M. Heidelberg 1915, W. A. Jacobs 1916, W. A. Jacobs ve ark.1916, W. A. Jacobs ve ark.1916,577) diğer tip organizmalar üzerinde yaptıkları çalışmalar ile KAT’ların gram pozitif bakterilere karşı çok etkili olduğu bulundu. 1935 yılına kadar KAT’ların full potansiyelleri, uzun zincirli KAT ve Benzalkonyum klorür sentezlenene kadar kimya topluluğu tarafından bilinemedi. Ayrıca KAT’ların çok çeşitli bakteri suşlarına karşı da etkili olduğu anti-bakteriel aktivetilerinin karakterizasyonu ile Domagk(G. Domagk,1935) tarafından kanıtlandı. Daha sonra 20. yüzyılda araştırmacılar surfaktan (J. M. Richmond ve Marcel Dekker 1990, D. N. Rubingh ve ark.1991) , anti-elektrostatik ajanlar (S.W.Kwak, 2006), anti-korroziv ajanlar (Y. I. Kuznetsov ve ark. 2006) , dezenfektanlar (A.N. Pettrocci,1983) ve faz-transfer katalizörleri(M. Makosza,2000) olarak potansiyel uygulamaları nedeniyle suda çözünen KAT’ların sentezlerine merak sardılar. Suda çözünebilen olarak geliştirilen KAT’lar sadece gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı değil aynı zamanda mantar ve protozoaların (tek hücreli) patojenik (hastalık bulaştırıcı) türlerine karşı da antibakteriyel etki gösterdiler(F.C. Kull ve ark.1961). Bu keşifler; ahşap malzemelerin korunmasında,(J. Oertel 1965, J. A. Butcher 1977, A. Butcher ve J. Drysdale N. Z. J 1978) koruyucu evsel ürünlerde,(J. Cross ve ark. 1994) özellikle genel çevre sağlığı amacıyla hastanelerde ve gıda üretim tesislerinde hijyenik koşulların sağlanmasında KAT’lara başvurulmasına sebep oldu. Ayrıca, KAT’lar penetrasyon (geçirim) arttırıcısı olarak transnazal (burunla ilgili) ve transbukal (yanakla ilgili) ilaç verilmesinde nazal aşıllarda (C. Klinguer ve ark. 2001) kullanıldılar. KAT’ların geçirim ve hücre

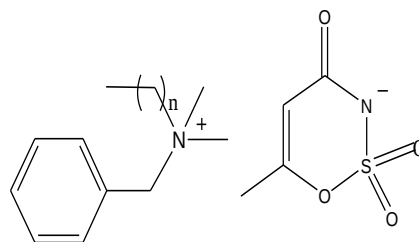
membranını açma yeteneği ilaç ve viral-olmayan gen taşınmasında uzun alkil zincirli KAT'lardan oluşan lipozomlar yaygın bir şekilde kullanıldı(F. Liu ve L. Huang, 2002).

Rogers R. ve Pernak J. Ark. ikili fonksiyona, özellikle biyolojik fonsiyonlara sahip ikili doğası olan IL malzemelerinin, ikili doğasından nasıl yararlanılacağını araştırdılar. (Whitney L ve ark. 2009) Bu çalışmada anti-bakteriyel kuaterner amonyum bileşikleriyle yapay tatlandırıcıların kombinasyonu ile elde edilen bileşikler ele alınmıştır. (Whitney L ve ark. 2009) Bu çalışmada katyona özgü biyolojik aktivite ile anyona ait ayrı biyolojik aktivitenin eşleştirilmesiyle IL'lerin hazırlanması konsepti ile IL bazlı yeni KAT'ların sentezleri, antimikrobiyal aktiviteler, toksisiteleri ve caydırıcı aktiviteleri gösterildi. (Whitney L ve ark. 2009)



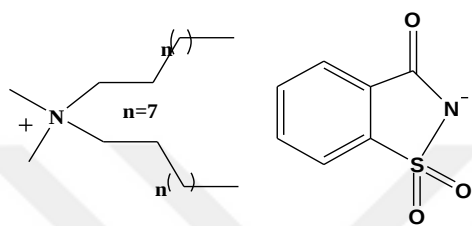
$n = 9$ (%60) ve 11 (%40)

[BA][Sac]

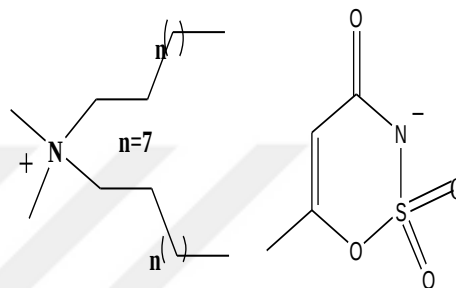


$n = 9$ (%60) ve 11 (%40)

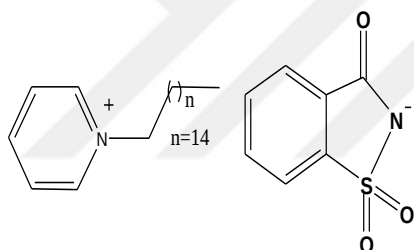
[BA][Ace]



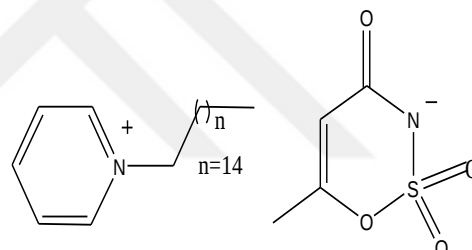
[DDA][Sac]



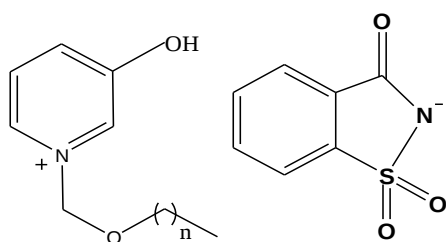
[DDA][Ace]



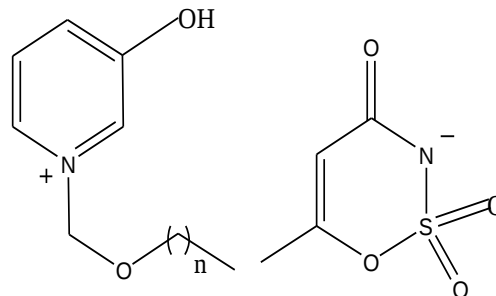
[HEX][Sac]



[HEX][Ace]



[1-(OctOMe)-3-OH-Py][Sac]



[1-(OctOMe)-3-OHPy][Ace]

Şekil 2. 6. Sentezlenen IL'lerin Yapıları

Antimikrobiyal KAT katyonları ile tatlandırıcı anyonların, iki biyolojik aktif iyonun kombinasyonu ile hazırlandılar. Bu IL'lerin bir kısmı suda sınırlı çözünürlük, yüksek termal stabilite ve potansiyel olarak insektisit uygulaması bulunur ve böceklere karşı iyi deterrent (caydırıcı) aktivite gibi özellikler gösterirler. Bununla birlikte oral toksisite ve deri irritasyon değerleri beklenenden yüksek oldu; sadece bu IL'lerin değil aynı zamanda yenilerin, toksisiteyi indirgeyecek şekilde kompozisyonunun ayarlanması ile hazırlanabilen ilgili IL'lerin hala kullanım potansiyelleri vardır.

Yakın zamandaki gelişmeler gösterdi ki API olarak bilinen, kolayca iyonik sıvılara dönüştürülebilen, çoğu kez ilacın farmakodinamiği ve farmakokinetiği üzerine büyük etkiye sahip olabilen bu yeni durum farklı özelliklere (örneğin, geliştirilmiş çözünürlük ve çözünme hızı) sahiptir (Stoimenovski ve ark. 2010). Aynı zamanda, bu iyonik sıvı formundaki API'ler daha etkili potansiyel ilaç verme şeklinin yanında ilacın yeni formlarının her biri için patent koruması da sağlar. Farmasötik olarak bu aktif iyonik sıvılar, termodinamik olarak kararlı bir fazı ifade ettiğinden polimorfizm ve "polimorfik dönüşümler" sonucu ortaya çıkan sıkıntıları önler. Bazı durumlarda aktif bir katyon ve anyon ikili fonksiyonallığa sahip olan bir sıvı vermek üzere birleştirilebilir. Bugün piyasada satılan ilaçların %50 den fazlası, organik tuzları olarak satılmaktadır (Heinrich Stahk P ve Wermuth CG, 2008) Bir ilaç maddesinin salıfıkasyon (yani; tuz oluşumu) ilaç geliştirilmesinde kritik bir adımdır; onun çözünme, çözünme hızı, higroskopisite, stabilite, safsızlık profili ve partikül karakteristiklerini içeren özelliklerine çok büyük etkiye sahip olabilir (Stoimenovski ve ark. 2010). FDA-onaylı farmasötik tuzlarda tuzlaştırma proseslerinde en fazla kullanılan anyon klorürken katyon sodyum iyonudur(Paulekuhn GS ve ark. 2007). İlaç endüstrisi, API'lerin verilmesinde başlıca saflık, termal stabilite, üretilebilirlik, kullanım kolaylığı nedenleriyle çoğunlukla katı olmak üzere öncelikle kristal forma güvenir. Tersine, likit ilaç formülasyonları nadiren bulunur ve genellikle ötektik karışımlara bağlı olarak bulunurlar(Brodin A ve ark. 1984). Bununla birlikte, polimorfik dönüşümü içeren düşük çözünürlük ve kristalin katılar için düşük biyoyararlanım ve amorf formların kendiliğinden kristallenme problemleri mevcut birçok katı ilaçlarla ilintilidir(Byrn SR ve ark. 1999). Çoğu ilaç, bazı durumlarda biyoelverişliliğini derinden etkileyen, çözünürlük, fiziksel ve kimyasal kararlılık, çözülme hızı ve bileşiğin çoklu kristalin formlar (polimorf, solvat, v.s.) göstermekle birlikte katı haldeki ilaçlara güven devam

etmektedir(Karpinski PH 2006, Rodriguez-Spong B 2004, Singhal D ve Curatolo W. 2004).

İlacın biyoyararlanımında farklar yaratabilen, ilacın etkinliğinde istikrarsızlığa götüren onun kristal formlar arasında bazen dönüşümler olabilir. Farmasötik endüstrisinin saklama ya da üretim işlemleri sırasında bir kristal formun diğerine dönüştüğü “polimorfik dönüşümlere” ve bu etkinin hukuki sonuçlarının bir sonucu olarak bu olaya ilgisi arttı. Tuzların polimorfizmi ile ilgili birçok dava konusu, polimorfizm ile ilgili olarak kuruluşları emsal kararlar almaya götüren, oldukça maliyetli (örneğin, Apotex-Paxil’e karşı GlaxoSmith-Kline)(Online 3, 2009) ve önemli olduğu kanıtlandı. Böylece, verilen bir ilacın farklı evreleri prensip olarak ayrı olarak patentlenebilir(Heinrich Stahl P ve Wermuth CG 2008). Şu anda US’te düzenleyici organlar tarafından da bir ilacın fiilen farklı formları oldukları yani farklı farmakokinetik ve farmakodinamiklere sahip oluklarını; bununla beraber, Avrupa düzenleyici organları ise onları halihazırda aynı olarak görmektedir. Bu yüzden, verilen bir aktif maddenin sıvı hali aktif bileşiğin polimorfizmden ortaya çıkan sorunları önlerken faydalı farklı bir formu olarak dikkate alınır.

İyonik sıvılar (ILs) genel olarak, 100°C nin altında erime noktalarına sahip olan tuzlar ya da tuzların karışımı olarak kabul edilirler(Reichert WM ve ark. 2006). Şu durumda farmasötik uygulamalar açısından, oda sıcaklığının altında sıvı halde olması istenir. Bu düşük erime noktaları, büyük oranda asimetrik katyonların engellenmiş istiflenmesiyle tetiklenir. Ayrıca, bir ya da her iki iyonun üzerinde daha fazla difüzlenmiş yük, genellikle daha düşük erime noktası verir. Örneğin, 3-etil-1-metilimidazolyum klorür, 77-79 °C erime noktalı basit bir organik tuzdur; klorürün disiyanamid anyonu ile yer değiştirmesi erime noktasını oda sıcaklığının altına düşürür ve oda sıcaklığındaki kararlı tuz, erime noktası -21 °C ve camsı geçiş sıcaklığı -104°C kararlı akıcı bir sıvı olarak gözükür(MacFarlane DR ve ark. 2002).

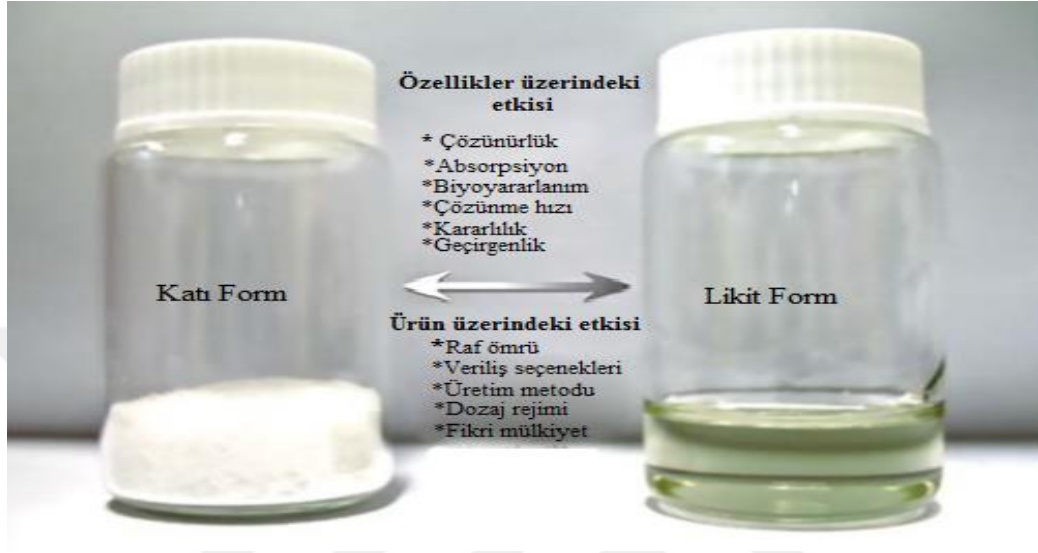
IL’lere karşı olan büyük ilginin birkaçını saymak gerekirse, elektrokiyasal araçlardan(Endres F ve ark. 2008, Howlett PC ve ark. 2004, Armand M ve ark. 2009).kimyasal solventlere(Endres F ve ark. 2008, Howlett PC ve ark. 2004, Armand M ve ark. 2009, Welton T 1999), biyopolimer solventlere (Biswas A ve ark. 2006) ve protein formülasyonlara kadar yoğun ve çok çeşitli uygulamaların ortaya çıkmasına

neden oldu. Biyolojik bilimlerde IL'lerin popülaritesi bazı IL'lerin (bazen ısıtılan) toksisitesi üzerindeki tartışma nedeniyle ertelenmiş olabilirken bu çok arzu edilebilir özellik olarak değişik farmasötik uygulamalara da götürebilir (Rankle J ve ark. 2007). Örneğin, IL'lerin antimikrobiyal aktivitesi artan sayıda yayının konusudur örneğin, antiseptik olarak ya da antifouling reaktif olarak ya da potansiyel antikanser terapötik olarak, yeni biyoaktif malzemelerin geliştirilmesinde yararlı olabilir(Haough-Troutman WL ve ark. 2009,Demberelnyamba D ve ark. 2004, Kumar V ve Malhotra SV. 2009, Pernak J veFeder-Kubis J. 2005, Pernak J ve ark. 2004, Pernak J ve ark. 2004; 10, Pernak J ve ark. 2003). Carson ve Ark. 1-alkil-3-metilimidazolium klorür IL'lerinin antibiofilm aktivitesini incelediler ve kuvvetli geniş spektrumlu aktivitesini klinik olarak önemli mikrobiyal patojenlere karşı bir çeşit MRSA'yı (metisilin resistance staphylococcus aures) kapsayan bir rapor yayımladılar(Carson L ve ark. 2009).

Şüphesiz birçok farmasötik ve diğer biyoaktif biyolojik parçalar iyonik likit hale dönüştürülebilir. API'lerin erime noktasını oda sıcaklığının altına düşüren karşı iyonlar ile birleştirildiği birçok örnek yakın zamanda yayımlandı. Bir yaklaşım, bilinen bir eksipient (ilaç yardımcı maddesi) olan karşı iyon ile bir aktif iyonun çift olarak alınmasıdır. Örneğin, IL propantheline acesulfamate, aktif katyon propantheline bromür (aşırı terleme, kramp, mide spazmı, v.s. gibi birçok durumda kullanılan bir antimuscarinic) ile bilinen bir yapay tatlandırıcı ve farmasötik katkı maddesi acesulfamate içerir (Dean PM ve ark. 2009). Bu iki iyondan oluşan IL gözlenebilir bir erime noktasına sahip değildir ve -20°C de bir camsı geçiştten geçer; bu malzemenin ambalajsız örnekleri bir yıldan daha fazla sıvı halde kararlı kaldı.

IL'lerin farmasötik uygulama açısından daha önemli özelliklerinden biri, IL'leri oluşturan katyon ve anyonların değiştirilmesiyle önceden belirlenen özellikte yapılabilen, kişiye özel malzemeler olmalarıdır. Değişik anyon ve katyonların birleştirilmesi, viskozite, asit/baz, hidrofobisite/ hidrofilisite v.s. özelliklerinde çok geniş aralıkta bir yelpaze sağlayan, değişik IL'lerin oluşumuna neden olur(Rogers RD ve Seddon KR 2003). Buradaki tartışma bağlamında, belki de daha da önemlisi, oldukça cazip bir yaklaşım, “ anti- kristal mühendisliği ” indeki, moleküllerarası(veya iyonlar arası) kuvvetli hidrojen bağ çekimli katyonlar ve anyonların birleştirilmesi ile kristallenme olasılığını azaltır ve farmasötik olarak aktif IL hazırlama açısından

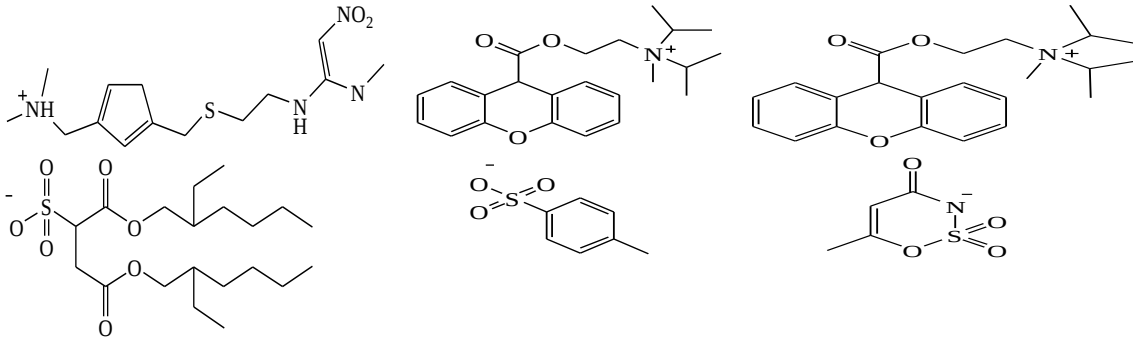
mükemmel bir yol sağlar(Dean PM ve ark. 2009). Sıklıkla IL'ler için kullanılan “designer solvent” terimi, bir ilacın fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri kovalent modifikasyonundan ziyade; karşı iyonun seçimi ile ayarlanabildiğinden, kolayca “designer drug” lar için de adapte edilebilir.(**şekil 2.7.**)



Şekil 2 .7. Tasarlanan ilaçlar: seçilen ve tasarlanan ayarlanabilen özellikler

2.1. POLİMORFİZMİN ELİMİNASYONU

Eğer polimorfizm bir sorunsa, API'lerin çözünürlüğü veya moleküler bütünlüğünden ödün vermeksizin; API'lerin IL formları dizayn edilebilir. Polimorfik form ve saflık üzerinden, yoğun hukuki sorunlar nedeniyle kötü bir ün kazanan(Goho A 2004) bir anti ülser ilaç olan ranitidin hidroklorür (Zantac™), genel bir sakinleştirici olan sodyum dokuzat (Legen I ve ark. 2005) ile; camsı geçiş sıcaklığı -12°C olan, oda sıcaklığında iyonik likit formu vermek üzere kolayca etkileşir. Benzer şekilde, propantheline bromür, farklı polimorfik durumları olabilen bir API dir;(Borka L ve Haleblan JK 1990) propantheline acesulfamate, ve 6. Referansta açıklanan diğer propantheline IL'ler, bu API' nin polimorfizm problemini önleyen yeni bileşikleridir. (5. referans) (**Şekil 2. 8.)**

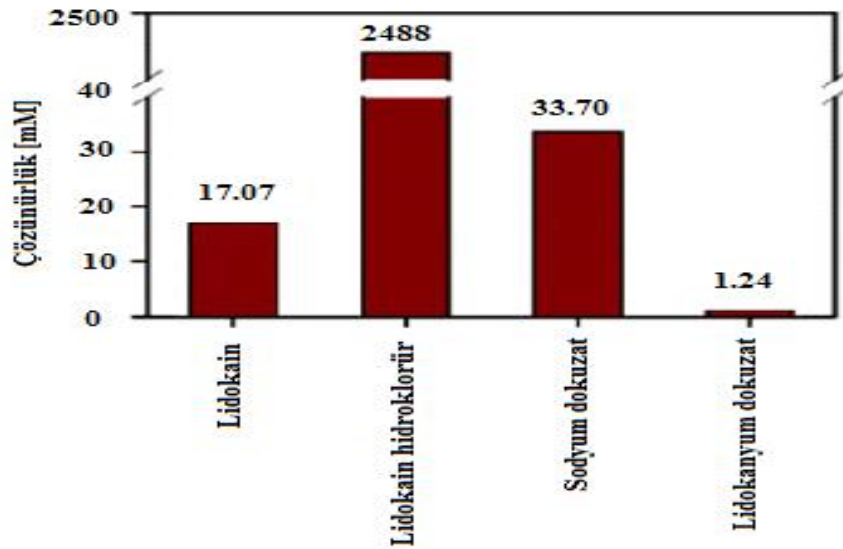


Şekil 2.8. API'lerdeki polimorfizm problemini engelleyen IL'ler

Ranitidin dokuzat (sol), Propantelin toluensulfonat (orta) ve Propantelin acesulfamat (sağda)

2.2. ÇÖZÜNÜRLÜĞÜN KONTROLÜ

İlacın IL formülasyonunu polimorfizm eliminasyonun mantıksal bir sonucu iken; sıvı halin kullanımı sonucu ortaya çıkan, tek potansiyel avantaj sadece bu değildir. Yeni aktif bileşiklerin çoğu kez sınırlı çözünürlükleri nedeniyle zayıf etkinlik göstermeleri sonucu, çoğu faz II denemeleri fiyasko ile sonuçlanmıştır (Schuster D ve ark. 2007). Karşı iyon seçimiyle IL tarsımı, önemli ölçüde API'nin çözünürlüğünü azaltabilir veya artırabilir (Serajuddin ATM 2007, Yu L. 2001). Şimdiki tuz yaklaşımlarının çoğunun amacı, çözünürlüğü artırmak iken; IL'ler, hidrofobik tuz oluşumuna neden olan ve yeni bir konsantre sıvı ilaç verme biçimini, bir aktifi, daha az çözünür hale getirme olanağı da sunar. Çok güçlü hidrofilik iyonik aktifler, biyolojik membranları geçmede çoğu kez yetersiz kalır (Heinrich Stahl P. Ve Wermuth CG 2008). Bu şekildeki aktif iyon, daha lipofilik karakterli bir diğer iyon kombinasyonu ile bu probleme bir çözüm sunabilir. Örneğin, lidokain dokuzat, lokal yüzey anestetik lidokain, nispeten hidrofobik lidokain katyonu ile bir hidrofobik anyon, sakınleştirici (emollient) dokuzat, su çözünürlüğü düşürülmüş ya da kontrol edilen hidrofobik bir IL tuzu vermek üzere birleştirilir. (**Şekil 2.9.**) Bu şekilde, deri üzerinde kalma süresi uzatılması sağlanır (O'Neil MJ ve ark. 2001).



Şekil 2.9. Hidrofobitesi arttırılan ve çözünürlüğü azaltılan lidokain dokuzat

Bu şekildeki hidrofobik sıvı tuzlar ilaç etki bölgesine çözünmüş kristalin API'lerden daha derişik ve etkili bir şekilde; İyontoforez(elektriksel iyon tedavisi) pasif band, aeresol şeklinde uygulanabilir. Bir aktifin hidrofobik IL hali bir ilacı derişik daha lokal bir şekilde verilmesini; ilacın potaniyel toksik etkisini ve vücutta metabolitlerinin kalmasını önleyecek şekilde mümkün kılmaktadır(Stoimenovski J. Ve ark. 2010).

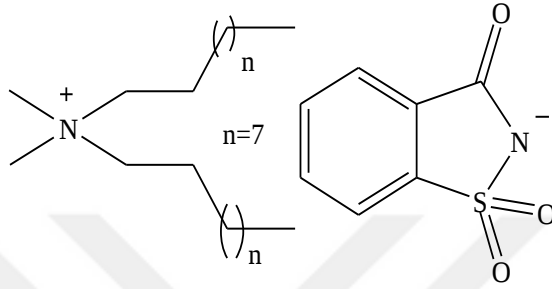
2.3. İYON-ÇİFTİNE DAYALI GEÇİŞ

Farmasötik dünyasında, oldukça iyonik olan ilaçlar, etkileyecekleri bölgeye ulaşmak için membran geçişinde güçlüklerle karşılaşmaktadırlar. İyon-çifti oluşumu, çeşitli iyonik ilaçların membranın karşı tarafına ve deriden geçişini artırır (Heinrich Stahl P vewermuth CG 2008). Bu nedenle, oldukça büyük iyon-bağılı farmasötik aktif IL'ler, membranı daha hızlı geçebildiklerinden, orijinal aktif farmasötik tuzlara göre oldukça yararlı olabilecek formlardır(Hamamoto H ve Miva Y. 2009).

2.4.ÇİFT İŞLEVİLİ-TUZLARIN TAM POTANSİYELLERİNİN KULLANIMI

Nötral bir ilaca, arzu edilen fiziko-kimyasal özellikleri vermek için kullanılan katı tuzlarda seçilen karşı iyonlar genellikle inaktiftirler. Tek bir bileşikte, iki aktifin “kombine tuzlar” şeklinde kullanımına ilişkin örnekler birkaç taneyi geçmez(Heinrich Stahl P ve Wermuth CG 2008).

IL literatüründe, iki biyolojik aktif iyonun katyon ve anyonunun her ikisinin istenen kimyasal, biyolojik ve fiziksel özelliklere bağlı olarak seçilen, tasarlanan yapıları raporlaştıran örneklere oldukça yakın zamanda görülmüştür(Hough-Troutman WL ve ark. 2009). Tatlı ve antimikrobiyal tuzlar, antibakteriyel kuaterner amonyum katyonları ve besleyici olmayan acesulfamate veya sakkarinat gibi yapay tatlandırıcı anyonlardan hazırlanabilirler.



Şekil. 2.10. İkili biyolojik fonksiyon: Didesildimetilamonyum sakkarinat

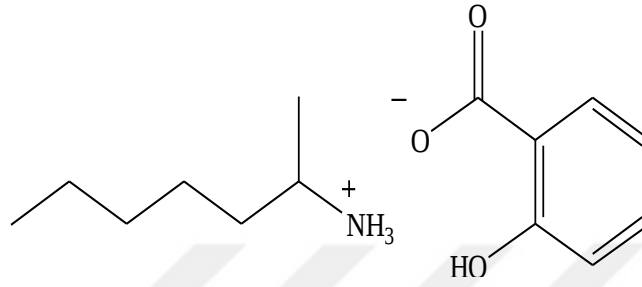
Sakkarinat (**şekil.2.10.**) ve didesildimetilamonyum acesulfamate'ların sadece başlangıçtaki antimikrobiyal özellikleri devam etmekle kalmaz; aynı zamanda azalan sudaki çözünürlük, yüksek termal stabilite ve böceklere karşı deterrent (caydırıcı) aktivite de gösterirler. Bu kuaterner amonyum katyonları sıklıkla antimikrobiyal ve dezenfektan(Wan LS 1968) olarak bulunurken, tek bir formül içinde ikinci bir fonksiyonalitye olarak tatlandırıcı girişi oral uygulamalarda örneğin gargaralarda elbette ilave bir faktör olabilir.

API'ler bağlamında, iki aktifin çok değişik seçilebildiği, çeşitli yaklaşımlar düşünülebilir; aşağıdaki değişik yaklaşımlar örnek olarak verilebilir:

- Birinin yan etkisini diğer aktif bileşenin önlemesi;
- Her iki iyonu farmakolojik olarak bağımsız etkisi olan, fakat ikisinden birinin diğerinin terapötik etkisine yardımcı olan ya da farklı bir septoma tedavi sağlayan; ya da İyonların, istenen etkileri tanımlayıcı şekilde sinerjistik etki sağlaması (Heinrich Stahl P ve Wermuth CG 2008).

2.5. API ASİT VE BAZLARINDAN PROTİK İYONİK LİKİTLER

İlaçların düşük derecede iyolaşmasının, tam iyonlaşanlara göre, onların daha etkili membran geçişlerinden ötürü, önemli avantajları olabilir. Kısmi olarak iyonlaşan farmasötik olarak aktif IL, 1- metilhegzilamonyum salisilat'dır(Stoimenovski J ve MacFarlane DR 2009).



Şekil.2.11. Kısmen iyonize edilmiş 1 - metilhegzilamonyum salisilat

Salisilik asit, pKa'sı 2.98 olan, bir analjezik olup; 1-metilhegzilamin ile, pKa değeri 10.5, T_g 'si -40°C oda sıcaklığında sıvı ve ΔpK_a^{aq} 7.52 olan bir nazal deconjestan(burundaki nemi azaltarak soluk almayı kolaylaştıran) verir. Bu bileşiğin, Walden plot analizi (Fraser KJ ve ark. 2007), düşük iyonizasyon derecesini belirten; salisik asitten 1-metillhegzilamin tamamlanmamış proton transferini gösterir. Gerçekten, bu bileşiğin, esas asit ve baz ile salisilik asit ve 1-metilhegzilaminin bir karışımı olma ihtimali çok yüksektir(Stoimenovski J ve ark. 2010).

Bica K. ve Arkadaşlarının(2010) “In search of pure liquid salt forms of aspirin: iyonik “liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid” başlıklı çalışmasında, aspirinin iyonik sıvı formuna; antibakteriyel, analjezik, lokal anestetik ve antiaritmik ilaçlardan oluşan, farmasötik olarak aktif olan katyonlar kullanarak, asetilsalisilik asit ya da onun metaboliti salisilik asit kombinasyonları ile aspirinin ikili fonksiyonel iyonik likit tuz formuna yönelik iyonik likit yaklaşımı; bu IL'lerin stabilitesi katı tuzlarla karşılaştırmalı olarak ele alınmıştır. Salisilik asidin birkaç tane ikili fonksiyonel, umut veren özellikte, düşük- erime noktalı ya da sıvı tuz formları izole edilerek karakterize edilmiştir. Bununla birlikte bu şekilde hazırlanabilen aspirinli IL'ler; sınırlı kararlılık gösterdi ve neme maruz kaldığında yavaş bir şekilde karşılık gelen salisilata parçalandı.

1853 yılında keşfedilen Aspirin (asetilsalisilik asit), yıllık 40000 metrik ton tüketimi ile hala çok önemlidir. Olağanüstü özellikler spektrumu ile yaygın şekilde kullanılmaktadır(R. Amman ve B.A. Peskar 2002). Analjezik, anti-piretik, ve anti-inflamator özelliklerinden başka; kardiovasküler hastalıklarda primer ve sekonder korunma amaçlı olarak da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır(G.A. Cronk 1958).

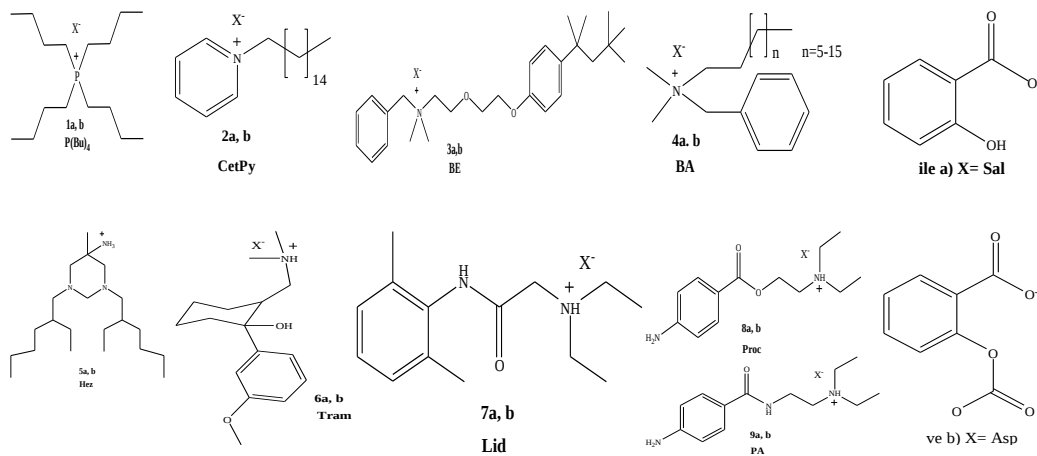
Aspirin sıklıkla oral yoldan verilmektedir. Maalesef uzun süreli kullanımı, başlıca asitliği ve düşük biyoelverişliliği ile alakalı, arzu edilmeyen birtakım yan etkilere sahiptir. Aspirin, topikal irritasyona ve gastirik sıkıntılara neden olan, gastrointestinal mukozaya yapışan çözünmemiş partiküller şeklinde, suda (0.33g/100mL de) ya da mide asidi çevresinde az miktarda çözünür (A. Shiotani ve ark. 2008). Aspirin gibi, salisilik asitin kendisi de non-steroidal anti- inflamator ilaç (NSAID) familyasının bir üyesidir; ve çoğu kez çok çeşitli cilt bakım ürünleri, veya güneş kremleri gibi kozmetik formülasyonlarının geniş yelpazesi içinde bulunur(K. K. Wu 2007). Aspirinin az çözünmesi probleminden başka; asetilsalisilik asidin acı tadı yanında, aspirinin gerekli dozaj formunun, yutulması zor olan tabletlere varması, bir diğer önemli sorundur(Bica K ve ark.2010).

Bu problemler göz önünde tutulursa, açıkça görülmektedir ki, aspirinin likit tuz formülasyonu, aspirinin çözünürlüğünü kontrol edebilmek ve geliştirebilmekle kalmaz; aynı zamanda; yeni ilaç verme ve gastrointestinal irritasyonu önleyebilen uygulamalara olanak sağlamıştır. Aspirinin ana metaboliti salisilik asidin sıvı tuz formu olmamakla birlikte, düşük erime noktalı ($T_m = 49.5^{\circ}\text{C}$), (kolin salisilat) olarak bilinmektedir ve ağız ülserlerine karşı ve diş çıkaran çocuklarda ağrı giderici olarak Bonjela® marka adı altında halihazırda satılmaktadır(J. Wolf ve R. Aboody 1960, online4, 2009).

Son birkaç yıl içinde, iyonik likitlerin (erime noktası 100°C ' nin altındaki IL tuzlar) sentezlerdeki solvent ve katalizör(R. Rogers ve K. R. Seddon) olarak uygulanmaları, yeni malzemeler (örneğin, enerjetik sıvılar(M. Smiglak ve ark. 2007), ya da lubricantlar(N. Doerr ve ark. 2005) gibi)) geliştirildi ve yakın dönemde farmasötik alanına bile girdi(W. L. Hough ve R.D. Rogers 2007, W.L. Hough ve ark. 2007, P. M. Dean ve ark. 2009). R. D. Rogers ve Ark.'nın farmasötik olarak aktif IL'ler üzerindeki önceki çalışmalarında, farmasötik aktif ingredientlerin (API'ler), katı farmasötik formlara göre, kontrollü ilaç verilmesi ve çözünürlük kontrolü gibi, geliştirilmiş

performans imkanı veren yeni ve özgün özellikler sağlayabilir (Bica K. ve ark. 2010). Sıvı tuz formu, polimorfizm olasılığını ve bir ilacın çözünürlüğünü ve dolayısıyla dozunu değiştiren polimorfik dönüşümleri de elimine eder.

Sıvı formun avantajlarından başka, ikili fonksiyonel özellikli analjezikler neden olan, bir ikinci biyolojik aktif karşı iyon sokulabilir (W. L. Hough ve ark. 2007). Bununla birlikte IL'lere özgü ikili fonksiyonaliteden nadiren yararlanıldığı belirtilmelidir; ve aktif iyonlar farmakolojik olarak ayrı özellikli olabilirken veya aktif ingredientin yan etkisini önleyen bir aktif iyon ile antagonistik tarzda, sinerjistik etki de gösterebilirler. Asetil salisilat ya da salisilatın, anyon olarak; mantıklı uygun aktif bir katyon ile kombinasyonu, fiziksel özellikleri modifiye edilmiş ve çözünürlüğü iyileştirilmiş, aspirin ya da salisilik asidin sadece yeni bir sıvı formülasyonunu vermekle kalmayabilir; fakat pür nötral formun doğasında olmayan, dolayısıyla uygulama opsiyonlarını genişleten, yeni terapötik özellikler kazandırabilir. R. D. Rogers ve Ark.'nın bu çalışmasında(Bica K ve ark. 2010), salisilat (a) ve asetilsalisilat(b) ile antibakteriyel ve antimikrobiyal aktiviteyi kapsayan değişik biyolojik aktiviteli bir seri katyonu (**şekil 2.12.**), (tetrabutylfosfonyum **1**, Setilpridinyum klorür **2**, benzethonyum **3**, benzalkonyum **4**, heksetidinyum **5**), analjezik (tramadolim **6**), lokal anestetik (lidokanyum **7**, procainyum **8**), bir antiaritmik (procainiumamide **9**) ile birleştirildi.



Şekil. 2.12. Salisilat (a) ve asetilsalisilat (b) anyonlarının antibakteriyel (1, 2, 3, 4, 5), analjezik (6), lokal anestetik (7, 8) ve antiaritmik (9) katyonlar ile birleştirilmesi

Tetrabutyl fosfonyum gibi IL formundaki kuaterner fosfonyum tuzlarının antimikrobiyal özellikleri, literatürde önceden açıklanmıştı(A. Cieniecka-Roslonkiewicz ve ark. 2009, R. Grade ve B. M. Thomas 1968). Setilpridinyum klorür, benzetonyum klorür ve benzalkonyum klorür bütün gram-pozitif ve gram-negatif bakteri variantlarına karşı antibakteriyel özellik gösteren uzun zincirli kuaterner amonyum katyonlarının tipik örneklerdir (L. S. Wan 1968). Klorür tuzlarının salisilik asit ile etkileşimi, daha önceden çalışıldı ve gerçekten cilt-bakım ürünlerinde, prezarvatiflerde sıklıkla bulunabilmektedir(P. J. Lutz 2002). Benzer şekilde gargaralarda kullanılan heksetidin, iyi bilinen bir antibakterial ve antifungal ajandır (F. A. Pitten ve A. Kramer 1999).

Lokal anestetik ya da antiaritmik *caine* sınıfı katyonlar (lidokain, prokain, ve prokainamid), ayrıca tipik olmayan opioid analjezik tramadol (atypical opioid: sınırları belli olmayan karışık psikoz vakaları), kuaterner amonyum temelli bileşiklerden farklı olarak IL'lerin iyonize protik halini veren, form şeklinde protonlanırlar. Aspirin ile atipik opioid tramadolün, birlikte verilmesindeki gelişmeler, ameliyat sonrası ağrı giderici tedavide, hasta-kontrollü analjezik (PCA= patient-controlled analgesia) olarak kullanımı tartışıldı; bununla birlikte, tramadol'ün injekte edilebilir lizin asetil salisilat ile olan kombinasyonu bu amaçla kullanıldı (W. Pang ve ark. 2000). Ayrıca, aspirin ve tramadol arasındaki etkileşimi açık bir şekilde gösteren sinerjistik antnociceptive etkileşim etkisi, bu ilaçlar arasındaki etkileşim etkisi, fareler üzerinde çalışıldı(L. A. Salazar ve ark. 1995).

Sonuç: IL stratejisi, ilaç geliştirilmesinde, tasarımında ve verilisinde bir diğer araç olmakla beraber; bu şekildeki bir yaklaşım her durumda uygulanabilir değildir (Bica K ve ark. 2010).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. MATERYAL

Reaksiyonlarda kullanılan maddeler hava ve neme karşı duyarlı olduklarında cam malzemeler ve çözücüler kurutularak reaksiyonlar yüksek saflıkta argon veya azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Bütün kimyasallar reagent grade olup aksi belirtilmedikçe reagent grade kalitesine sahiptirler. Sigma-Aldrich ya da Fluka firmalarından alınmıştır. Silica gel 60 (Merck, 0. 040-0.063 mm) ve silica gel/TLC-cards (F₂₅₄) sırasıyla flash chromatography ve TLC’de kullanılmıştır. Erime noktaları ölçümleri Gallenkamp Model cihazla açık uçlu kapiler tüplerde yapılmıştır. Sonuçlar hata düzeltmesiz verilmiştir. Element analizleri C,H ve N Carlo-Erba 1108 Model cihazla; sonuçlar teorik değerlerin $\pm$ % 0.3 içindedir. Kütle spektrumları shimadzu 8040 LC-MS cihazı ile alınmıştır. Termokimyasal ölçümler Shimadzu DTG-60H, DSC-60 cihazıyla ölçülmüştür. Ölçümler 200ml/dk azot gazı akışı, ısıtma hızı 10 °C/dk ile referans Al₂O₃ kullanılmıştır. Spesifik çevirme açıları Perkin-Elmer 341 model polarimetre cihazı ile 20 °C’ de 1ml’lik hacim ve 1dm uzunluktaki polarimetre hücresiyle ölçülmüştür. Sentetik prosedürler TLC ile izlenmiştir. Ürünlerin saflığı TLC, element analizi yanında ayrıca IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopisiyle Bruker DPX-400 High Performance Digital FT-NMR spektrometresi ile kanıtlanmıştır. Kimyasal kaymalar δ ve coupling sabitleri (*J*) ppm ve Hz olarak verilmiştir. Her bileşiğe ait IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları, element analizi sonuçları, optik çevirme açıları ve erime noktalarına ait veriler metot kısmında verilmiştir.

3.1.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

1. α -feniletil amin	8. Metiliyodür	15.Sodyumnaproksenat
2.1-bromo 3-metil bütan	9.Hegzan	16. Metanol
3. 1-bromohegzan	10. Saf su	17. Gümüşnitrat
4. 1-bromooktan	11. Etanol	18. Dietileter
5. 1-bromododekan	12. Sodyumsülfat	19.Etilesetat
6.1-bromononan	13. Kloroform	
7. Trietilamin	14. Sodyumibuprofenat	

Bu maddeler Merck, Fluka, Sigma-Aldrich firmalarından sağlanmıştır.

3.1.2. KARAKTERİZASYON İÇİN KULLANILAN CİHAZLAR

1. FT-IR Spektrometer (Mattson 1000, ATI UNICAM)
2. ^1H NMR (Bruker DPX-400 High Performance Digital FT-NMR Spectrometer); ^{13}C NMR (Bruker AV 100MHz)
3. Erime noktası cihazı (Gallenkamp MPD 350 BM 2.5)
4. Polarimetre (Perkin Emler 341).
5. Element analizi /CARLO-ERBA Model 1108).
6. Termokimyasal ölçümler Shimadzu DTG-60 H,DSC-60 cihazı
7. Kütle spektrumları shimadzu 8040 LC-MS cihazı

3.2. METOT

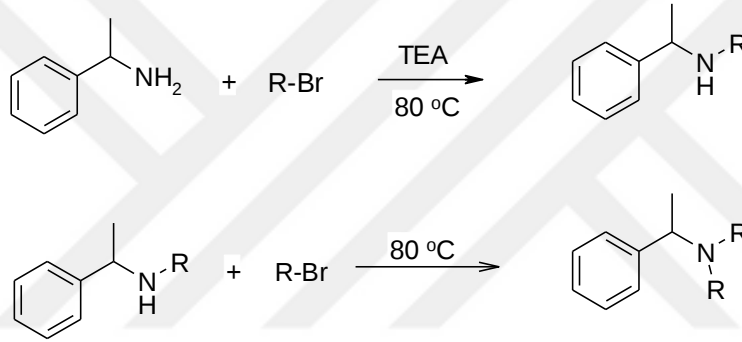
Yapılan çalışmayı iki ana başlıkta toplamak mümkündür.

I.Kuaterner amonyum İyodür tuzlarının hazırlanması

II.Hazırlanan bu bileşikleri Naproksen ve İbuprofen ile etkileştirerek metastaz yöntemi ile anyonu ilaç aktif maddesi olan katyonu ise antimikrobiyal ve antifungal etki gösteren çift etkili tuzların hazırlanması.

3.2.1. GENEL PROSEDÜRLER

3.2.1.2. Tersiyer aminlerin hazırlanması için genel prosedür



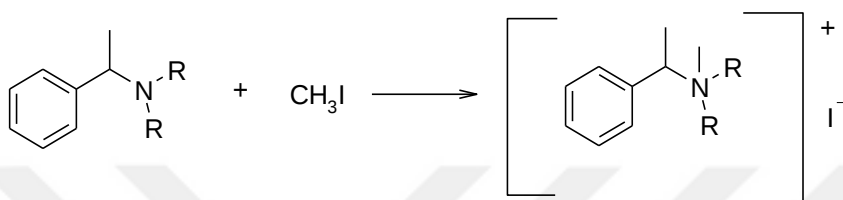
Şekil 3.1. Tersiyer aminin sentezi

50 mmol 1-feniletilamin, 50 mmol alkil bromür ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde 80 °C’ de primer aminin (1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak 1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi % 76-90 (alkilleyici olarak 1-bromo-3-metilbütan kullanıldığında bu verim % 66 dır) arasındadır. Bazı tepkimelerde 3°aminler önemsenemeyecek miktarlarda yan ürün olarak oluşabilmektedir.

Birinci aşamada elde edilen sekonder aminin (50 mmol) üzerine 100 mmol alkil bromür eklenir. Tepkime argon atmosferinde 80 °C’ ye ısıtılır. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edilir. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirilir.

Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp eterle yıkanır ve süzüntü evaporatörde uçurulur. Elde edilen ürün kolon kromatografisiyle, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemiyle saflaştırılır. Verim, sekonder aminin referans alınmasıyla % 98-100 arasında, ancak kolon kromatografisiyle saflaştırıldıktan sonar saf ürünün verimi % 70-72 arasındadır.

3.2.1.3. PhENR¹R¹MeI (KAT) Kuaterner Amonyum İyodür Tuzlarının hazırlanması için genel prosedür:

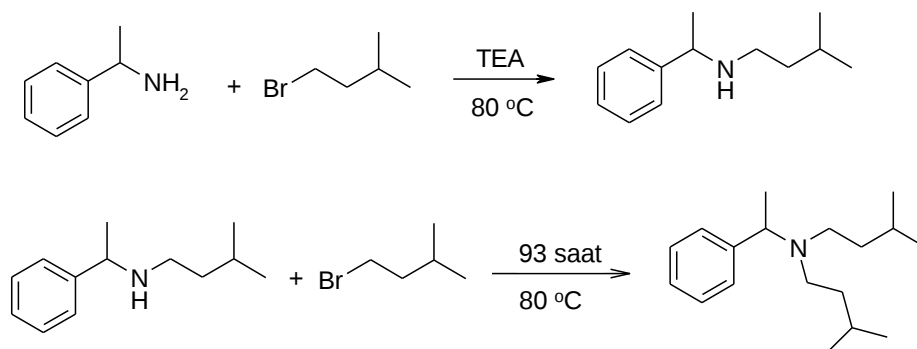


Şekil 3.2. Kuaterner amonyum tuzunun sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 15 mmol tersiyer amin üzerine 60 mmol CH₃I oda sıcaklığında ilave edilerek 24 saat beklenir. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporator yardımıyla uçurulur. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkanır ve hegzan fazı dekante edilir. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutulur. Tepkime verimi kantitatifdir.

KAT-4 direkt olarak 2° aminden sentezlenir. 10 mmol N-n-oktil-N-(1-feniletil) amin 4b (sekonder amin bileşiği) üzerine 40 mmol CH₃I' ün 50 mL eterdeki çözeltisi alkileyici reaktif olarak oda sıcaklığında eklenip 4 gün karıştırılır. Reaksiyon karışımı 2° amin bitene kadar karıştırılmaya devam edilir. Ortamda oluşan 3° amin, 2° amin ile beraber bir baz görevi görmesinin yanında bir nükleofil olarak da görev alır. Oluşan ürün kolon kromatografisi ile EtAc: Metanol (30: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılır. Saf ürün, sarı renkli viskoz olarak elde edilir.

3.2.1.4. N,N-di(3-metilbütil)-N-(1-feniletıl) amin, (Rac)-1b



Şekil 3.3. N,N-di(3-metilbütil)-N-(1-feniletıl) aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) 1-feniletılamin, 7.54 gram (50 mmol) alkıl bromür ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde 19 gün, 80 oC de primer aminin (1-feniletılamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzölüp hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak 1-feniletılaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 6.30 gram, % % 66 dır.

Birinci aşamada elde edilen 6,30 gram N-(3-metilbütil)-N-(1-feniletıl) amin, (33 mmol mmol) üzerine 10 gram (66 mmol mmol) 1-Bromo-3-metil bütan eklendi. Tepkimeye argon atmosferinde 93 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzölüp, eterle yıkandı ve süzöntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 5,08 gram % 78.

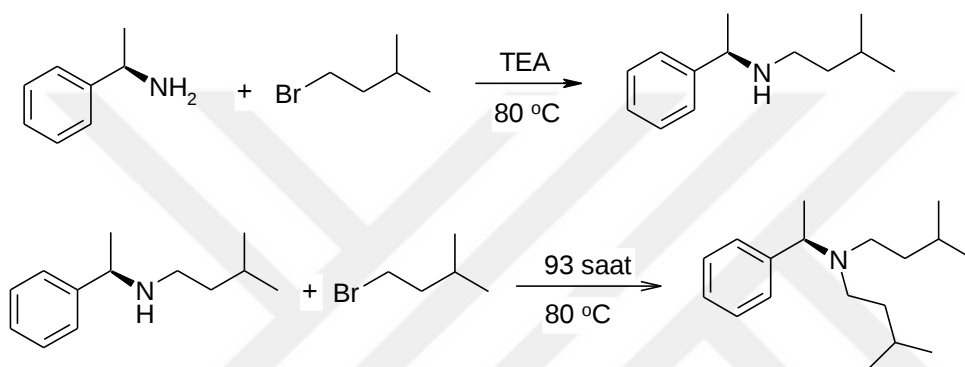
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.87 CH(CH₃)₂ (iki dublet, 12H, $J=6.4$ Hz, $J=6.4$ Hz), 1.33-1.36 CHCH₂, ArCHCH₃ (m, 7H), 1.53-1.61 CH(CH₃)₂ (m, 2H), 2.36-2.52 N-CH₂ (m, 4H), 3.85 ArCHCH₃ (q, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.21-7.38 Ar-H (m, 5H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 16.66, 22.69, 22.87, 26.23, 36.63, 47.91, 58.97, 126.40, 127.77, 127.89, 144.92;

IR: ν 3083.3, 3061.2, 3027.4, 2957.1, 2869.4, 2811.5, 1601.9, 1465.0, 1382.1, 1367.7, 1302.1, 1281.9, 1202.8, 1170.1, 1083.3, 1032.2, 936.8, 764.3, 729.6, 700.6.

Element analizi $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}$ için hesaplanan (261.438g mol^{-1}): C, 82.68; H, 11.95; N, 5.35 Bulunan: 82.65; H, 11.92; N, 5.33

3.2.1.5. N,N-di(3-metilbütül)-N-[(R)-(1-feniletil)] amin, (R)-1b



Şekil 3.4. N,N-di(3-metilbütül)-N-[(R)-(1-feniletil)] aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) (R)-1-feniletilamin, 7.54 gram (50 mmol) alkil bromür ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde 19 gün, 80 °C de primer aminin (1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak 1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 6.30 gram, % % 66 dır.

Birinci aşamada elde edilen 6,30 gram N-(3-metilbütül)-N-[(R)-(1-feniletil)] amin, (33 mmol mmol) üzerine 10 gram (66 mmol mmol) 1-Bromo-3-metil bütan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde 93 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle

yıkandı ve süzöntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan : TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 5,08 gram % 78. Spesifik çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = -5.56$ (c 10, Hegzan).

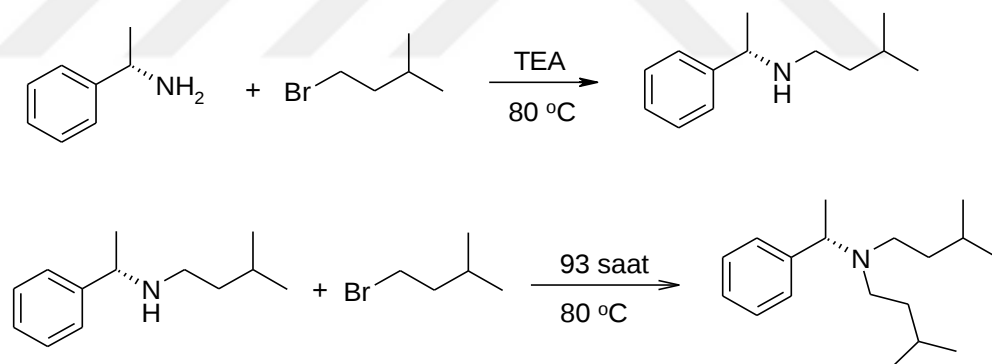
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.87 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (iki dublet, 12H, $J=6.4$ Hz, $J=6.4$ Hz), 1.31-1.40 CHCH_2 , ArCHCH_3 , (m, 7H), 1.53-1.60 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (m, 2H), 2.38-2.54 N-CH_2 (m, 4H), 3.87 ArCHCH_3 (q, 1H, $J=6.4$ Hz), 7.24-7.39 Ar-H (m, 5H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 16.66, 22.70, 22.89, 26.23, 36.62, 47.90, 58.95, 126.42, 127.78, 127.90, 144.93;

IR: ν 3059.2, 3027.4, 2956.1, 2871.3, 2813.4, 1672.2, 1597.1, 1524.8, 1460.2, 1374.4, 1292.5, 1172.0, 1089.1, 1026.5, 938.8, 772.0, 701.6, 670.8, 478.0.

Element analizi $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}$ (261.438gmol $^{-1}$) için hesaplanan: C, 82.68; H, 11.95; N, 5.35 **Bulunan:** 82.64; H, 11.81; N, 5.30

3.2.1.6. N,N-di(3-metilbütül)-N-[(S)-(1-feniletıl)] amin, (S)-1b



Şekil 3.5. N,N-di(3-metilbütıl)-N-[(S)-(1-feniletıl)] aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) (S)-1-feniletılamin, 7.54 gram (50 mmol) alkıl bromür ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde 19 gün, 80 °C de primer aminin [(S)-1-feniletılamin] tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzölüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek

ürün olarak 1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 6.30 gram, % 66 dır.

Birinci aşamada elde edilen 6,30 gram N-(3-metilbüti)-N-[(S)-(1-feniletil)] amin, (33 mmol) üzerine 10 gram (66 mmol) 1-Bromo-3-metil bütan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde, 93 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzöntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80:1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 5,08 gram % 78 Spesifik çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = +6.43$ (c 10, Hegan).

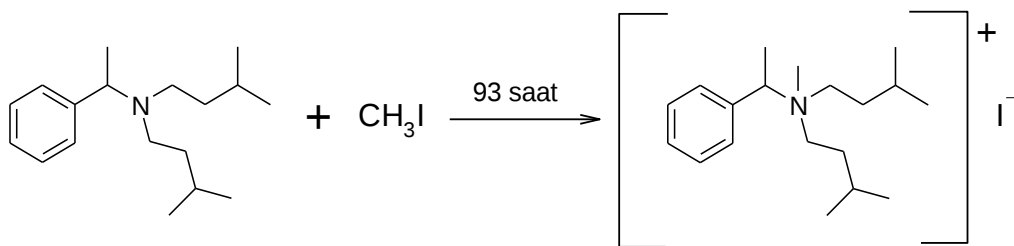
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.88 CH(CH₃)₂ (iki doublet, 12H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 1.32-1.39 CHCH₂, ArCHCH₃ (m, 7H), 1.53-1.62 CH(CH₃)₂ (m, 2H), 2.39-2.54 N-CH₂ (m, 4H), 3.87 ArCHCH₃ (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.23-7.41 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.63, 22.70, 22.89, 26.23, 36.69, 47.94, 58.99, 126.42, 127.78, 127.90, 144.95;

IR: ν 3084.3, 3028.4, 2918.5, 1601.9, 1463.1, 1367.7, 1302.1, 1170.1, 1083.3, 1032.2, 936.8, 764.3, 700.7, 635.1, 438.5.

Element analizi C₁₈H₃₁N (261.438gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 82.68; H, 11.95; N, 5.35 **Bulunan:** 82.54; H, 11.91; N, 5.31

3.2.1.7. N,N-di(3-metilbütil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür (KAT-1)



Şekil 3.6. N,N-di(3-metilbütil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 1.10 gram (4.2 mmol) N,N-di(3-metilbütül)-N-(1-feniletil) amin üzerine, 2.4 gram (16,8 mmol, 4 kat) CH₃I oda sıcaklığında ilave edilerek, 93 saat devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 1.69 gram, kantitatif olarak elde edildi.

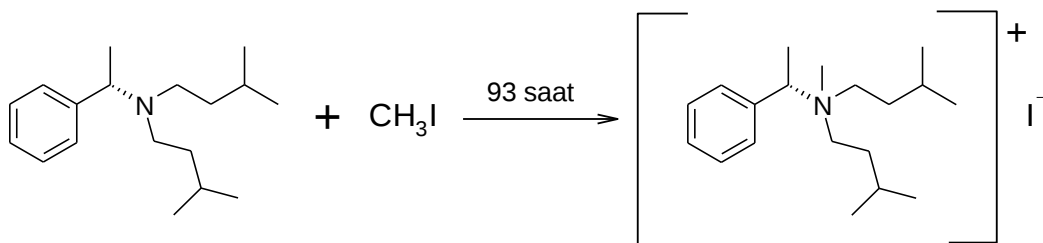
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92-1.05 CH(CH₃)₂(m, 12H), 1.57-1.87 CHCH₂, CH(CH₃)₂ (m, 6H), 1.90-1.92 ArCHCH₃ (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 3.10-3.67 N⁺CH₃, N⁺CH₂ (m, 7H), 5.09 ArCHCH₃ (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.47-7.66 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.11, 22.47, 22.58, 22.62, 22.63, 26.38, 26.45, 31.06, 31.18, 46.04, 58.29, 59.04, 71.46, 129.32, 130.81, 131.09, 132.18;

IR: ν 3423.1, 3028.4, 3011.0, 2956.1, 2871.3, 1469.8, 1391.8, 1371.5, 1316.6, 1208.6, 1158.5, 1080.4, 1052.5, 918.5, 850.1, 780.7, 714.2, 550.3.

Element analizi C₁₉H₃₄NI(403.372 g mol⁻¹) için hesaplanan: C, 56.57; H, 8.49; N, 3.47; I, 31.45. **Bulunan:** 56.52; H, 8.46; N, 3.40

3.2.1.8.N,N-di(3-metilbütül)-N-((R)-1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür (R-KAT-1)



Şekil 3.7. N,N-di(3-metilbütül)-N-((R)-1-feniletil)-N-metilamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 2.73 gram (10.4 mmol) N,N-di(3-metilbütül)-N-[(R)-(1-feniletil)] amin üzerine, 5.9 gram (41.6 mmol, 4 kat) CH₃I oda sıcaklığında

ilave edilerek, 11 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporator yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 4.19 gram, kantitatif olarak elde edildi. Spesifik çevirme açısı; $[\alpha]_{589}^{20} = +24.50$ (c 2, Kloroform); e.n. 92-94°C.

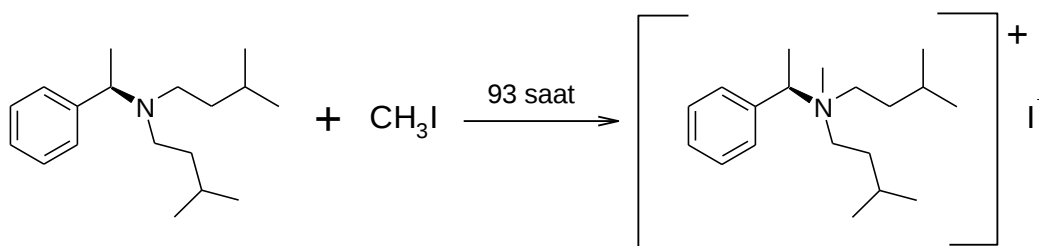
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.95 CH₂CH₃(m, 6H), 1.28-1.92 CH₂(CH₂)₃CH₃, ArCHCH₃ (m, 15 H), 3.12-3.62 N⁺CH₃, N⁺CH₂ (m, 7H), 5.13 ArCHCH₃N⁺ (q, 1H, J=6.8 Hz), 7.47-7.66 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.87, 13.93, 16.09, 22.23, 22.27, 22.73, 22.78, 28.52, 28.59, 46.02, 59.49, 60.18, 71.44, 129.36, 130.79, 132.22;

IR: ν 3432.2, 3005.3, 2955.1, 2928.1, 2867.4, 1459.2, 1392.7, 1280.9, 1207.7, 1079.5, 1048.6, 1026.5, 932.0, 817.3, 780.7, 711.3, 551.3.

Element analizi C₁₉H₃₄NI(403.372 g mol⁻¹) için hesaplanan: C, 56.57; H, 8.49; N, 3.47; I, 31.45; **Bulunan:** C, 56.58; H, 8.52; N, 3.41; I, 31.40.

3.2.1.9.N,N-di(3-metilbütıl)-N-((S)-1-feniletıl)-N-metılamonyum iyodür, (S-KAT-1)



Şekil 3.8. N,N-di(3-metilbütıl)-N-((S)-1-feniletıl)-N-metılamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 2.73 gram (10.4 mmol) N,N-di(3-metilbütıl)-N-[(S)-(1-feniletıl)] amin üzerine, 5.9 gram (41.6 mmol, 4 kat) CH₃I oda sıcaklığında ilave edilerek, 11 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü

sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporator yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekanete edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 4.19 gram, kantitatif olarak elde edildi. Spesifik çevirme açısı; $[\alpha]_{589}^{20} = -23.35$ (c 2, Kloroform); e.n. 94-96°C.

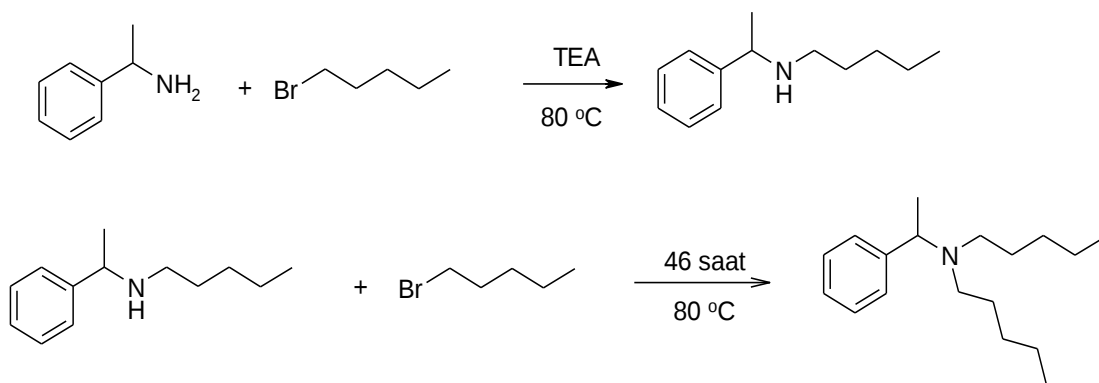
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.80-0.88 CH₂CH₃ (m, 6H), 1.21-1.36 CH₂(CH₂)₂CH₃ (m, 8H), 1.63-1.84 ArCHCH₃, N⁺CCH₂ (m, 7H), 3.04-3.58 N⁺CH₃, N⁺CH₂ (m, 7H), 5.10 ArCHCH₃ (q, 1H, J=6.8 Hz), 7.38-7.63 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.83, 13.91, 16.04, 22.17, 22.19, 22.68, 22.76, 28.45, 28.55, 45.98, 59.41, 60.16, 71.17, 129.21, 130.62, 131.01, 132.27;

IR: ν 2956.1, 2866.5, 1466.0, 1393.7, 1280.9, 1207.7, 1080.4, 1048.6, 932.0, 818.3, 780.7, 711.3, 551.

Element analizi C₁₉H₃₄Ni(403.372 g·mol⁻¹) için hesaplanan: C, 56.57; H, 8.49; N, 3.47; I, 31.45; **Bulunan:** C, 56.59; H, 8.42; N, 3.44; I, 31.40.

3.2.1.10. N,N-di(n-pentil)-N-(1-feniletıl) amin (2b)



Şekil 3.9. N,N-di(n-pentil)-N-(1-feniletıl) aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) 1-feniletılamin, 1-bromo pentan 7.54gram (50mmol) ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde 4 gün, 80 °C de primer aminin (1-feniletılamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp,

hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak 1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 8.68 gram %90; dır.

Birinci aşamada elde edilen 8.68 gram N-(pentil)-N-[1-feniletil)] amin (45 mmol), üzerine 13.59 gram (90 mmol) 1-bromo pentan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde, 46 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 12.78 gram % 98.

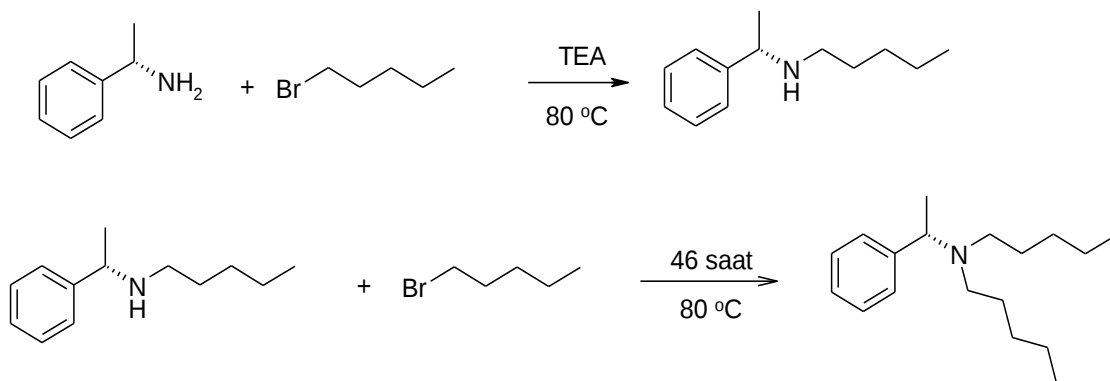
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90 CH₂CH₃ (t, 6 H, *J*=7.2 Hz), 1.20-1.36 CH₂(CH₂)₂CH₃, ArCHCH₃ (m, 11H), 1.41-1.48 NCCH₂ (m, 4H), 2.34-2.51 N-CH₂ (m, 4H), 3.86 ArCHCH₃ (q, 1H, *J*=6.8 Hz), 7.22-7.39 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.13, 16.67, 22.65, 27.38, 29.69, 49.94, 59.03, 126.37, 127.75, 127.88, 144.98;

IR: ν 3058.3, 3028.4, 2951.3, 2861.6, 2810.6, 1597.1, 1458.3, 1373.4, 1293.4, 1167.2, 1091.0, 770.1, 703.1.

Element analizi C₁₈H₃₁N (261.438gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 82.68; H, 11.95; N, 5.35; **Bulunan:** C, 82.66; H, 11.90; N, 5.32

3.2.1.11. N,N-di(n-pentil)-N-[(R)-(1-feniletil)] amin (R, 2b)



Şekil 3.10. N,N-di(n-pentil)-N-[(R)-(1-feniletil)] aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) (R)-1-feniletilamin, 1-Bromo pentan (7.54g,50mmol) ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde, 5 gün, 80 °C de primer aminin ((R)-1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak (R)-1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 8.68 gram %90; dır.

Birinci aşamada elde edilen 8.68 gram N-(pentil)-N-[(R)-1-feniletil)] amin (45 mmol mmol), üzerine 13.59 gram (90 mmol) 1-Bromo pentan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde, 46 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 12.78 gram % 98. Spesifik çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = -10.15$ (c 10, Hegzan).

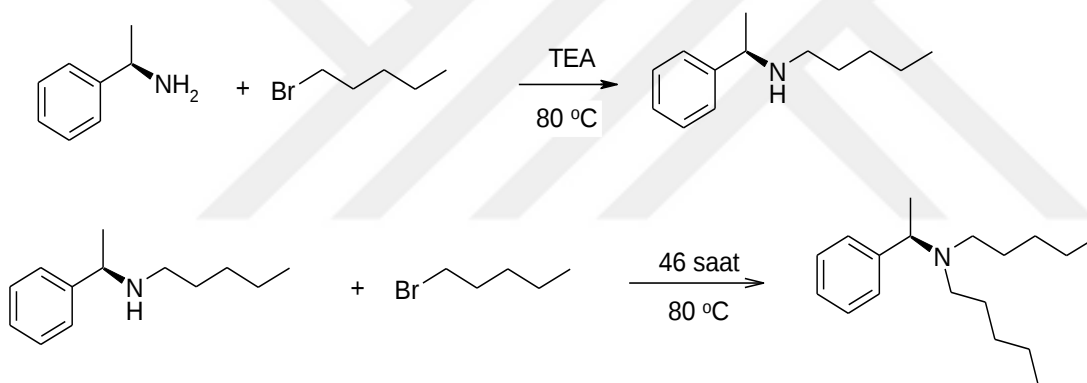
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89 CH₂CH₃ (t, 6H, $J=7.2$ Hz), 1.19-1.36 CH₂(CH₂)₂CH₃, ArCHCH₃ (m, 11H), 1.40-1.51 NCCH₂ (m, 4H), 2.33-2.50 N-CH₂ (m, 4H), 3.85 ArCHCH₃ (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.22-7.39 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.16, 16.70, 22.67, 27.35, 29.69, 49.91, 59.00, 126.39, 127.35, 127.89, 144.96;

IR: ν 3083.3, 3060.2, 3027.4, 2957.1, 2930.1, 2858.8, 2809.6, 1601.9, 1493.0, 1454.4, 1372.5, 1284.8, 1203.8, 1166.2, 1097.8, 1032.2, 952.2, 910.8, 845.3, 817.3, 765.3, 727.7, 700.7, 463.6.

Element analizi C₁₈H₃₁N (261.438gmol⁻¹) için hesaplanan : C, 82.68; H, 11.95; N, 5.35; **Bulunan:** C, 82.70; H, 11.91; N, 5.31.

3.2.1.12.N,N-di(n-pentil)-N-[(S)-1-feniletil] amin (S, 2b)



Şekil 3.11. N,N-di(n-pentil)-N-[(S)-1-feniletil] aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) (S)-1-feniletilamin, 1-Bromo pentane (7.54g,50mmol) ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde, 5 gün, 80 °C de primer aminin ((S)-1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak (S)-1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 8.68 gram %90; dır.

Birinci aşamada elde edilen 8.68 gram N-(pentil)-N-[(S)-1-feniletil] amin (45 mmol mmol), üzerine 13.59 gram (90 mmol) 1-bromo pentan eklendi. Tepkimeye,

argon atmosferinde, 46 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 12.78 gram % 98. Spesifik çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = +10.68$ (c 10, Hegzan).

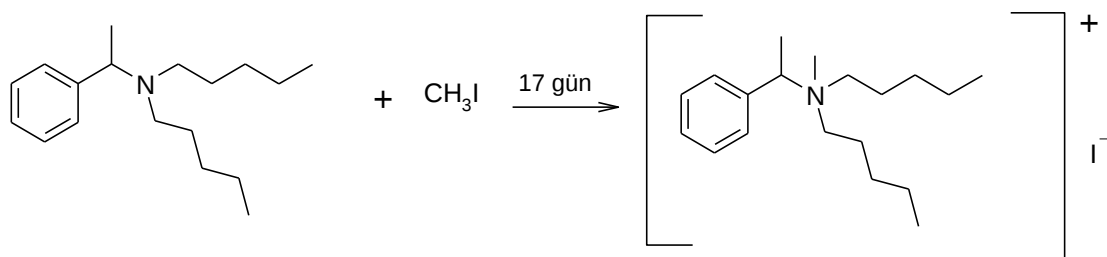
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 CH₂CH₃ (t, 6H, $J=7.2$ Hz), 1.21-1.37 CH₂(CH₂)₂CH₃, ArCHCH₃ (m, 11H), 1.42-1.45 NCCH₂ (m, 4H), 2.35-2.52 N-CH₂ (m, 4H), 3.87 ArCHCH₃ (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.23-7.41 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.13, 16.64, 22.66, 27.41, 29.69, 49.95, 59.04, 126.39, 127.75, 127.89, 144.99;

IR: ν 3061.2, 3027.4, 2952.2, 1601.9, 1543.1, 1454.4, 1374.4, 1301.2, 1166.2, 1097.8, 1032.2, 952.2, 847.2, 765.3, 700.7, 635.1, 475.1.

Element analizi C₁₈H₃₁N (261.438gmol⁻¹) için hesaplanan C, 82.68; H, 11.95; N, 5.35; **Bulunan:** C, 82.69; H, 11.91; N, 5.39

3.2.1.13. N,N-di(n-pentil)-N-(1-feniletıl)-N-metilamonyum iyodür (KAT-2)



Şekil 3.12. N,N-di(n-pentil)-N-(1-feniletıl)-N-metilamonyum Iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 2.73gram (10.4 mmol) N,N-di(n-pentil)-N-(1-feniletıl) amin üzerine, 5.9 gram (41.6 mmol, 4 kat) CH₃I oda sıcaklığında ilave edilerek, 11 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan

ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 4.19 gram, kantitatif olarak elde edildi; m. p 93-94°C.

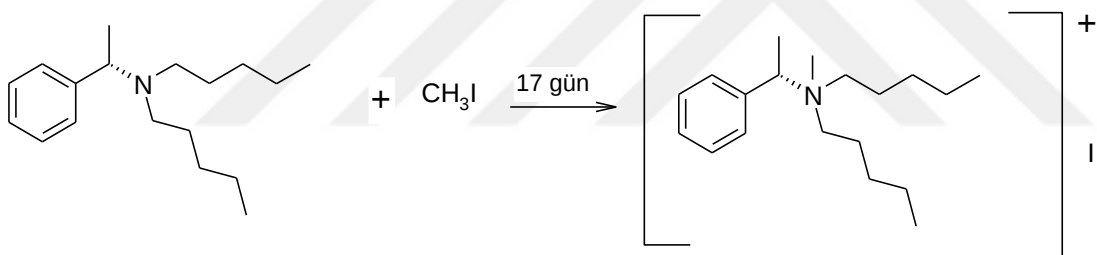
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86-0.93 CH₂CH₃(m, 6H), 1.30-1.89 CH₂(CH₂)₃CH₃, ArCHCH₃ (m, 15H), 3.11-3.63 N⁺CH₃, N⁺CH₂ (m, 7H), 5.12 ArCHCH₃ (q, 1H, *J*=6.8 Hz), 7.44-7.65 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.87, 13.92, 16.09, 22.23, 22.28, 22.74, 22.78, 28.52, 28.58, 46.03, 59.49, 60.16, 71.48, 129.38, 130.83, 132.19;

IR: ν 3481.4, 2928.1, 1623.1, 1465.0, 1383.1, 1242.4, 1162.4, 1046.7, 822.1, 777.8, 706.5, 477.1;

Element analizi C₁₉H₃₄NI(403.372gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 56.57; H, 8.49; N, 3.47; I, 31.45; **Bulunan:** C, 56.57; H, 8.49; N, 3.47; I, 31.45

3.2.1. 14. N,N-di(n-pentil)-N-[(R)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodür (R-KAT-2)



Şekil 3.13. N,N-di(n-pentil)-N-[(R)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 2.73gram (10.4 mmol) N,N-di(pentil)-N-[(R)-(1-feniletil)] amin üzerine, 5.9 gram (41.6 mmol, 4 kat) CH₃I oda sıcaklığında ilave edilerek, 11 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 4.19 gram, kantitatif olarak elde edildi; Spesifik çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = +24.50$ (c 2, Kloroform); en 92-94°C.

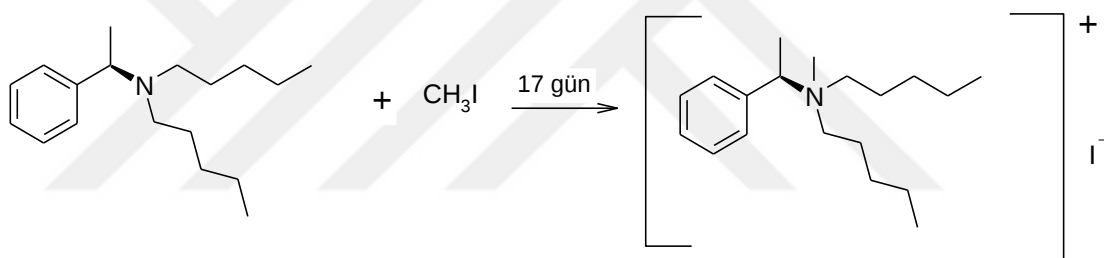
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88-0.95 CH_2CH_3 (m, 6H), 1.28-1.92 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, ArCHCH_3 (m, 15 H), 3.12-3.62 N^+CH_3 , N^+CH_2 (m, 7H), 5.13 $\text{ArCHCH}_3\text{N}^+$ (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.47-7.66 Ar-H (m, 5H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.87, 13.93, 16.09, 22.23, 22.27, 22.73, 22.78, 28.52, 28.59, 46.02, 59.49, 60.18, 71.44, 129.36, 130.79, 132.22;

IR: ν 3432.2, 3005.3, 2955.1, 2928.1, 2867.4, 1459.2, 1392.7, 1280.9, 1207.7, 1079.5, 1048.6, 1026.5, 932.0, 817.3, 780.7, 711.3, 551.3.

Element analizi $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NI}$ (403.372 g mol^{-1}) için hesaplanan: C, 56.57; H, 8.49; N, 3.47; I, 31.45; **Found:** C, 56.58; H, 8.52; N, 3.41; I, 31.40.

3.2.1. 15. N,N-di(n-pentil)-N-[(S)-1-feniletil]-N-metilamonyum iyodür (S-KAT-2)



Şekil 3.14. N,N-di(n-pentil)-N-[(S)-1-feniletil]-N-metilamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 2.73gram (10.4 mmol) N,N-di(pentil)-N-[(S)-1-feniletil] amin üzerine, 5.9 gram (41.6 mmol, 4 kat) CH_3I oda sıcaklığında ilave edilerek, 11 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH_3I ' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 4.19 gram, kantitatif olarak elde edildi; Spesifik çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = -23.35$ (c 2, Kloroform); mp 94-96°C.

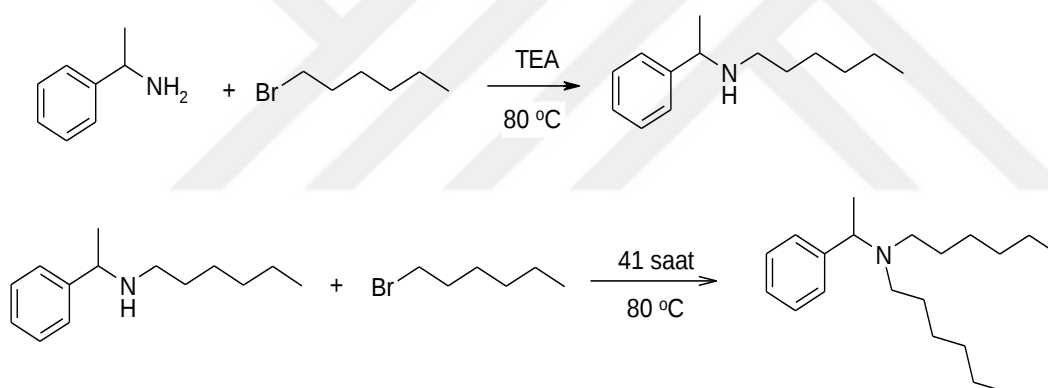
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.80-0.88 CH₂CH₃ (m, 6H), 1.21-1.36 CH₂(CH₂)₂CH₃ (m, 8H), 1.63-1.84 ArCHCH₃, N⁺CCH₂ (m, 7H), 3.04-3.58 N⁺CH₃, N⁺CH₂ (m, 7H), 5.10 ArCHCH₃ (q, 1H, *J*=6.8 Hz), 7.38-7.63 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.83, 13.91, 16.04, 22.17, 22.19, 22.68, 22.76, 28.45, 28.55, 45.98, 59.41, 60.16, 71.17, 129.21, 130.62, 131.01, 132.27;

IR: ν 2956.1, 2866.5, 1466.0, 1393.7, 1280.9, 1207.7, 1080.4, 1048.6, 932.0, 818.3, 780.7, 711.3, 551.3.

Element analizi C₁₉H₃₄Ni(403.372gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 56.57; H, 8.49; N, 3.47; I, 31.45; **Bulunan:** C, 56.59; H, 8.42; N, 3.44; I, 31.40.

3.2.1. 16. N,N-di(hegzil)-N-(1-feniletıl) amin, (Rac)-3b



Şekil 3.15. N,N-di(hegzil)-N-(1-feniletıl) aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) 1-feniletılamin, 8.24 gram (50 mmol) 1-bromohegzan ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde, 5 gün, 80 °C de primer aminin (1-feniletılamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak 1-feniletılaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 9,02 gram, % 88 dır.

Birinci aşamada elde edilen 9,02 gram N-(hegzil)-N-(1-fenil) amin (44 mmol mmol), üzerine 15.4 gram (88 mmol mmol) 1-Bromo-hegzan eklendi. Tepkimeye,

argon atmosferinde, 41 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 13 gram % 90.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 CH₂CH₃ (t, 6H, *J*=6.8 Hz), 1.26-1.44 CH₂(CH₂)₄CH₃, ArCHCH₃ (m, 19H), 2.34-2.51 N-CH₂ (m, 4H), 3.86 ArCHCH₃ (q, 1H, *J*=6.4 Hz), 7.22-7.40 Ar-H (m, 5H);

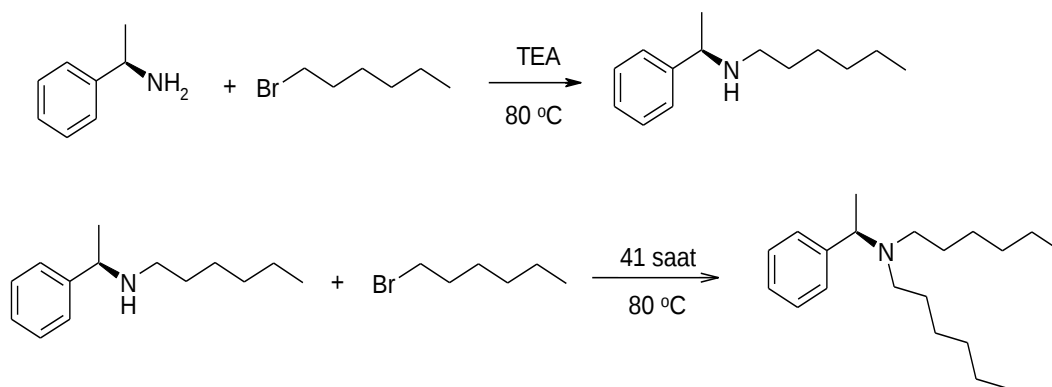
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.08, 16.60, 22.72, 27.13, 27.64, 31.84, 49.97, 59.09, 126.43, 127.78, 127.91, 144.92;

IR: ν 3058.3, 3027.4, 2927.2, 2859.7, 2811.5, 1596.1, 1459.2, 1373.4, 1303.1, 1092.0, 768.1, 701.6.

Element analizi C₂₀H₃₅N (293.34gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 81.88; H, 13.07; N, 4.77;

Bulunan: C, 81.89; H, 13.17; N, 4.50

3.2.1. 17. N,N-di(hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl] amin, (S)-3b



Şekil 3.16. N,N-di(hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl] aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) (S)-1-feniletılamin, 8.24 gram (50 mmol) 1-bromo hegzan ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde, 5 gün, 80 °C de primer aminin

((S)-1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak (S)-1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 9,02 gram, % 88 dir.

Birinci aşamada elde edilen 9,02 gram N-(hegzil)-N-[(S)-1-feniletil] amin (44 mmol mmol), üzerine 15.4 gram (88 mmol mmol) 1-Bromo-hegzan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde, 41 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80:1.5:1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 13 gram % 90. Çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = -23.20$ (c 2, kloroform).

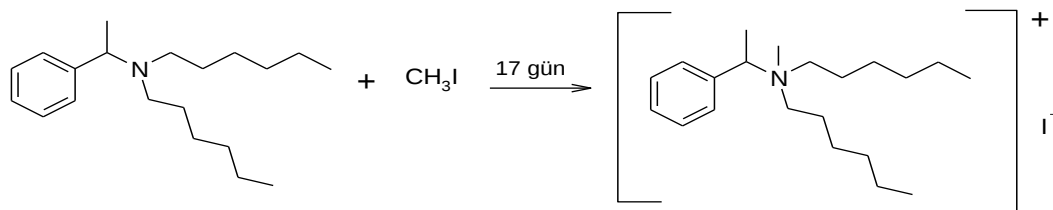
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 CH₂CH₃ (t, 6H, J=6.8 Hz), 1.27-1.46 CH₂(CH₂)₄CH₃, ArCHCH₃ (m, 19H), 2.36-2.52 N-CH₂ (m, 4H), 3.88 ArCHCH₃ (q, 1H, J=6.8 Hz), 7.23-7.41 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.10, 16.57, 22.73, 27.15, 27.71, 31.86, 49.97, 59.03, 126.39, 127.77, 127.89, 144.99;

IR: ν 3061.2, 3027.4, 2933.9, 1601.9, 1564.3, 1461.2, 1375.4, 1301.2, 1204.8, 1162.4, 1098.8, 1030.3, 946.5, 909.8, 761.4, 726.7, 635.1, 485.7.

Element analizi C₂₀H₃₅N (293.34gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 81.88; H, 13.07; N, 4.77; **Bulunan:** C, 81.87; H, 13.01; N, 4.74

3.2.1. 18. N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletıl)-N-metilamonyum iyodür (KAT-3)



Şekil 3.17. N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletıl)-N-metilamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 4.31 gram (14.9 mmol) N,N-di(hegzil)-N-(1-feniletıl) amin üzerine, 5.9 gram (41.6 mmol, 4 kat) CH_3I oda sıcaklığında ilave edilerek, 11 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH_3I ' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekanete edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 6.42 gram, kantitatif olarak elde edildi.

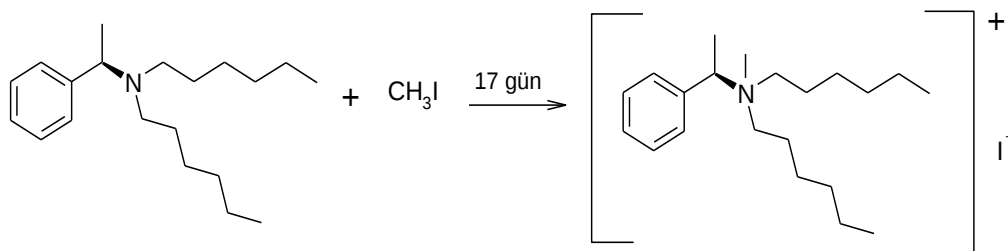
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.65-0.71 CH_2CH_3 (m, 6H), 1.11-1.18 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ (m, 12H), 1.52-1.70 $\text{ArCHCH}_3\text{N}^+$, N^+CCH_2 (m, 7H), 2.93 N^+CH_3 (s, 3H), 3.04-3.48 N^+CH_2 (m, 4H), 5.02 $\text{ArCHCH}_3\text{N}^+$ (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.26-7.54 Ar-H (m, 5H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.73, 13.77, 15.96, 22.22, 22.30, 22.84, 22.92, 25.95, 26.06, 31.01, 45.90, 59.31, 60.07, 70.97, 129.05, 130.45, 131.02, 132.22;

IR: ν 3437.5, 2954.4, 2924.5, 2857.0, 2185.9, 1457.9, 1390.4, 1378.8, 1282.4, 919.8, 712.5, 478.2.

Element analizi $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NI}$ (431.424 g mol^{-1}) için hesaplanan: C, 58.46; H, 8.87; N, 3.24; I, 29.41. **Bulunan:** C, 58.45; H, 8.80; N, 3.20; I, 29.49.

3.2.1. 19. N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl]-N-metılamonyum iyodür (S-KAT-3)



Şekil 3.18. N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl]-N-metılamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 4.31 gram (14.9 mmol) N,N-di(hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl] amin üzerine, 5.9 gram (41.6 mmol, 4 kat) CH₃I oda sıcaklığında ilave edilerek, 11 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 6.42 gram, kantitatif olarak elde edildi. Çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = -23.20$ (c 2, kloroform); oil.

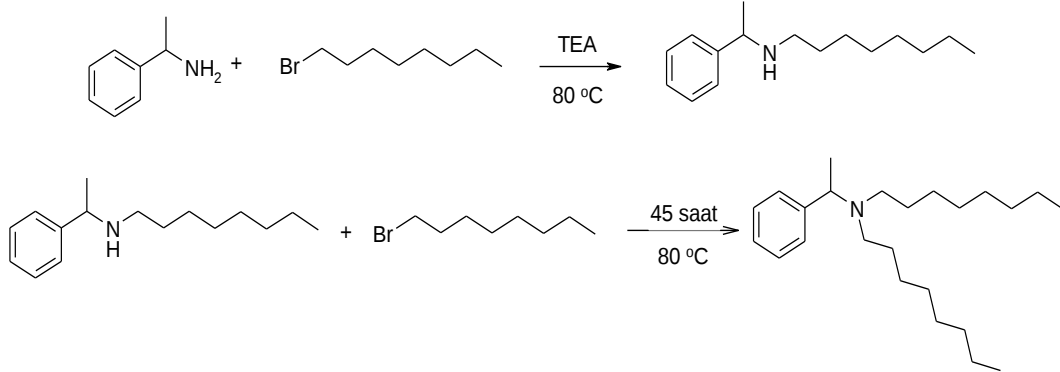
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.90 CH₂CH₃(m, 6H), 1.29-1.36 CH₂(CH₂)₃CH₃ (m, 12H), 1.79-1.90 ArCHCH₃, N⁺CCH₂ (m, 7H), 3.12-3.62 N⁺CH₃, N⁺CH₂ (m, 7H), 5.11 ArCHCH₃N⁺ (q, 1H, J=6.8 Hz), 7.45-7.66 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.89, 16.08, 22.38, 22.45, 22.98, 23.03, 26.13, 26.21, 31.18, 46.05, 59.48, 60.20, 71.36, 129.31, 130.73, 131.02, 132.24;

IR: ν 3487.2, 2955.1, 2857.8, 2731.5, 1583.6, 1460.2, 1389.8, 1283.8, 1209.6, 1158.5, 1055.4, 933.0, 835.6, 776.8, 714.2, 435.6.

Element analizi C₂₁H₃₈NI(431.424 g mol⁻¹) için hesaplanan: C, 58.46; H, 8.87; N, 3.24; I, 29.41. Bulunan: C, 58.44; H, 8.81; N, 3.22; I, 29.40

3.2.1. 20. N,N-di(n-oktil)-N-(1-feniletil) amin, (Rac)-4b



Şekil 3.19. N,N-di(n-oktil)-N-(1-feniletil) aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) 1-feniletilamin, 9.645 gram (50 mmol) 1-bromo oktan ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde, 4 gün, 80 °C de primer aminin (1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak 1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 10,02 gram, % 86 dır.

Birinci aşamada elde edilen 10,02 gram N-(oktil)-N-(1-feniletil) amin (43 mmol mmol), üzerine 16.6 gram (86 mmol mmol) 1-Bromo oktan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde, 45 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 17.25 gram % 100.

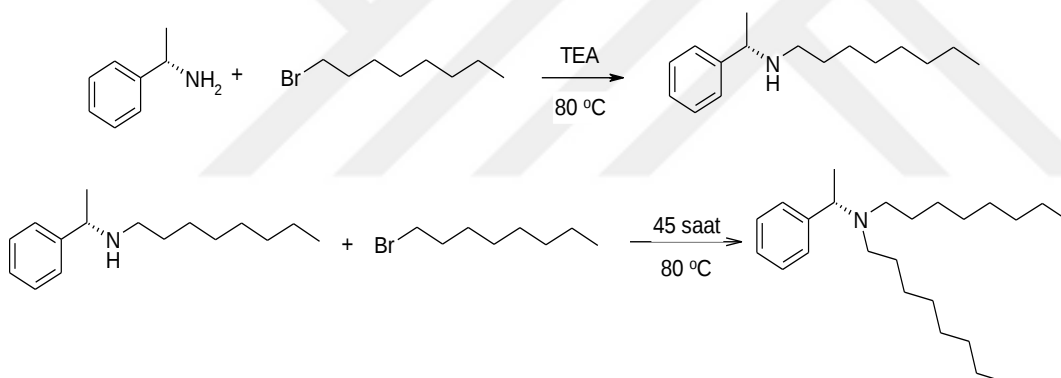
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93 CH₂CH₃ (t, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.28-1.37 CH₂(CH₂)₆CH₃ (m, 24H), 1.45 ArCHCH₃ (bs, 3H), 2.35-2.51 N-CH₂ (m, 4H), 3.87 ArCHCH₃ (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.22-7.40 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.13, 16.57, 22.71, 27.47, 27.72, 29.38, 29.59, 31.91, 49.96, 59.03, 126.38, 127.76, 127.88, 144.99;

IR: v 3084.3, 3061.2, 3027.4, 2894.4, 1601.9, 1560.4, 1453.4, 1368.6, 1301.2, 1203.8, 1155.6, 1099.7, 1032.2, 940.7, 909.8, 763.3, 700.7, 636.1, 465.5.

Element analizi C₂₄H₄₃N (345.594gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 83.40; H, 12.54; N, 4.05. **Bulunan:** C, 83.41; H, 12.50; N, 4.0

3.2.1.21. N,N-di(n-oktil)-N-[(R)-1-feniletil] amin, (R)-4b



Şekil 3.20. N,N-di(oktil)-N-[(R)-1-feniletil] aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) (R)-1-feniletilamin, 9.645 gram (50 mmol) 1-bromo oktan ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde, 4 gün, 80 °C de primer aminin (1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak (R)-1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 10,02 gram, % 86 dır.

Birinci aşamada elde edilen 10,02 gram N-(oktil)-N-[(R)-1-fenil]] amin (43 mmol), üzerine 16.6 gram (86 mmol) 1-Bromo oktan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde, 45 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 17.25 gram % 100. Çevirme açısı; $[\alpha]_{589}^{20} = -6.67$ (c 10, Hegzan)

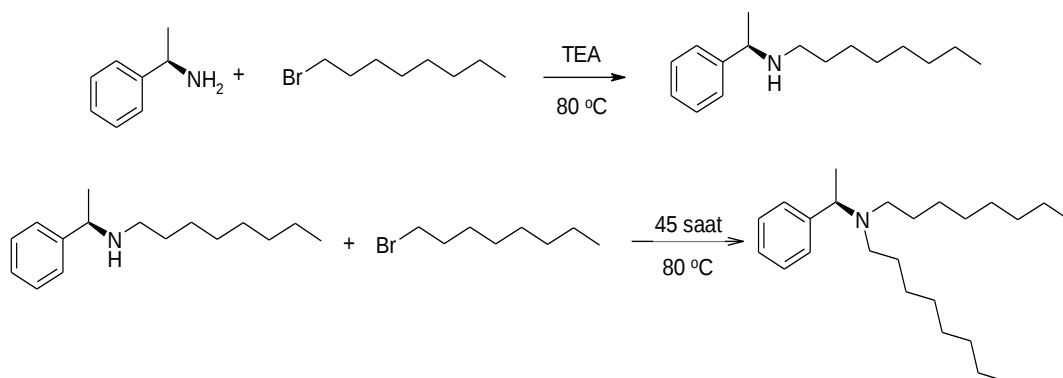
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 CH₂CH₃ (t, 6H, J=6.8 Hz), 1.28-1.34 CH₂(CH₂)₅CH₃, ArCHCH₃ (m, 23H), 1.44 NCCH₂ (bs, 4H), 2.35-2.51 N-CH₂ (m, 4H), 3.87 ArCHCH₃ (q, 1H, J=6.8 Hz), 7.22-7.40 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.13, 16.58, 22.71, 27.47, 27.71, 29.38, 29.59, 31.91, 49.96, 59.03, 126.39, 127.76, 127.88, 144.98;

IR: ν 3059.2, 3025.5, 2952.2, 2854.9, 1601.9, 1557.5, 1458.3, 1371.5, 1300.2, 1203.8, 1156.6, 1097.8, 908.9, 764.3, 701.6, 636.1, 472.2.

Element analizi C₂₄H₄₃N (345.594gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 83.40; H, 12.54; N, 4.05. **Bulunan:** 83.41; H, 12.50; N, 4.10

3.2.1.22.N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-1-feniletıl]] amin, (S)-4b



Şekil 3.21. N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-1-feniletıl]] aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) (R)-1-feniletilamin, 9.645 gram (50 mmol) 1-bromo oktan ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde, 4 gün, 80 °C de primer aminin (1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak (S)-1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 10,02 gram, % 86 dır.

Birinci aşamada elde edilen 10,02 gram N-(oktil)-N-[(S)-1-feniletil] amin (43 mmol mmol), üzerine 16.6 gram (86 mmol) 1-Bromo oktan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde, 45 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 17.25 gram % 100. Çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = +6.65$ (c 10, Hegzan).

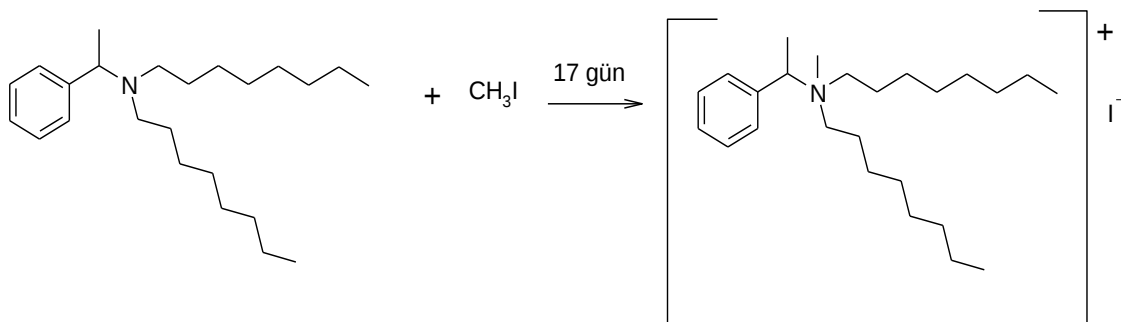
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91-0.94 CH₂CH₃ (m, 6H), 1.28-1.37 CH₂(CH₂)₆CH₃ (m, 24H), 1.45 ArCHCH₃ (bs, 3H), 2.35-2.52 N-CH₂ (m, 4H), 3.87 ArCHCH₃ (q, 1H, J=6.8 Hz), 7.23-7.41 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.14, 16.57, 22.72, 27.47, 27.72, 29.39, 29.60, 31.92, 49.96, 59.03, 126.39, 127.76, 127.88, 144.98;

IR: ν 3062.1, 3028.4, 2937.8, 1601.9, 1563.3, 1458.3, 1371.5, 1301.2, 1203.8, 1156.6, 1099.7, 941.6, 908.9, 777.8, 700.7, 636.1, 475.1, 439.5.

Element analizi C₂₄H₄₃N (345.594gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 83.40; H, 12.54; N, 4.05. **Bulunan:** C, 83.42; H, 12.45; N, 4.15

3.2.1.23. N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletıl)]-N-metılamonyum iyodür (KAT-4)



Şekil 3.22. N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletıl)]-N-metılamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 6.47 gram (18.7 mmol) N,N-di(n-oktil)-N-(1-feniletıl) amin üzerine, 10.6 gram (74.8 mmol, 4 kat) CH₃I oda sıcaklığında ilave edilerek, 17 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5: 1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 9.11 gram, kantitatif olarak elde edildi.

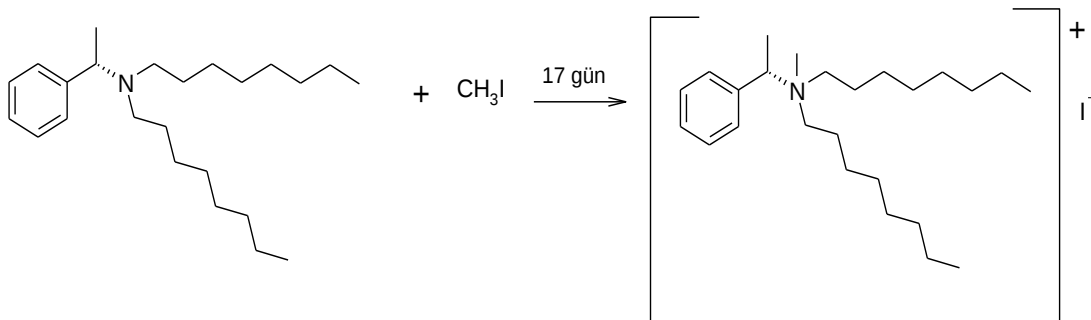
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.90 CH₂CH₃ (m, 6H), 1.26-1.84 CH₂(CH₂)₆CH₃ (m, 24H), 1.91 ArCHCH₃ (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 3.15-3.62 N⁺CH₃, N⁺CH₂ (m, 7H), 5.09 ArCHCH₃ (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.48-7.65 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.04, 14.06, 16.10, 22.55, 22.58, 23.01, 23.05, 26.49, 26.56, 29.01, 29.04, 29.08, 29.10, 31.58, 31.62, 46.02, 59.49, 60.16, 71.55, 129.38, 130.81, 132.21;

IR: ν 3467.9, 3186.5, 2942.6, 2729.6, 1734.9, 1615.4, 1462.1, 1377.3, 1283.8, 1211.5, 1158.5, 1056.3, 930.1, 831.8, 775.90, 714.2, 666.0, 470.3.

Element analizi C₂₅H₄₆NI(487.528 g mol⁻¹) için hesaplanan: C, 61.58; H, 9.51; N, 2.87; I, 26.02. **Bulunan:** C, 61.59; H, 9.46; N, 2.81; I, 26.12

3.2.1.24.N,N-di(n-oktil)-N-[(R)-(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodür (R-KAT-4)



Şekil 3.23. N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 6.47 gram (18.7 mmol) N,N-di(oktil)-N-[(R)-(1-feniletil)] amin üzerine, 10.6 gram (74.8 mmol, 4 kat) CH_3I oda sıcaklığında ilave edilerek, 17 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5: 1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH_3I ' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 9.11 gram, kantitatif olarak elde edildi. Çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = +24.0$ (c 2, kloroform); oil.

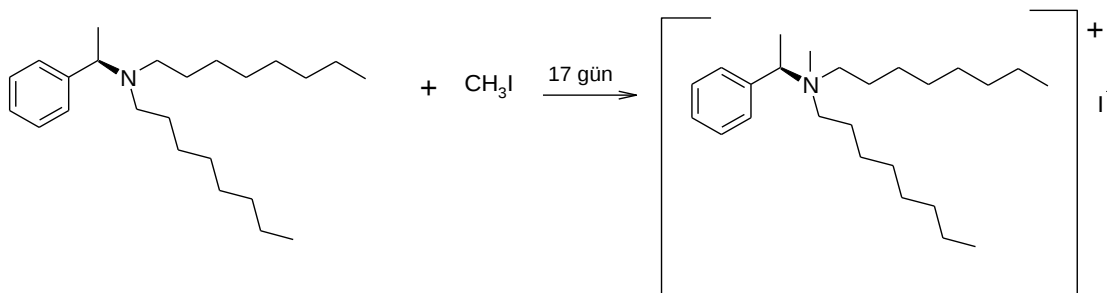
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 CH_2CH_3 (t, 6H $J=6.4$ Hz), 1.28-1.89 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (m, 24H), 1.93 ArCHCH_3 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 3.12-3.60 N^+CH_3 , N^+CH_2 (m, 7H), 5.06 ArCHCH_3 (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.49-7.63 Ar-H (m, 5H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.05, 15.85, 22.58, 22.91, 26.60, 29.14, 31.59, 45.87, 59.46, 60.24, 71.98, 129.53, 130.95, 132.17;

IR: ν 3449.0, 2954.2, 2854.9, 2729.6, 1608.6, 1461.2, 1378.3, 1211.5, 1157.5, 1080.4, 1057.3, 928.1, 832.7, 775.9, 714.2, 667.9, 475.1.

Element analizi $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{NI}$ (487.528 gmol^{-1}) için hesaplanan: C, 61.58; H, 9.51; N, 2.87; I, 26.02. **Bulunan:** C, 61.57; H, 9.44; N, 2.80; I, 26.12

3.2.1.25. N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-(1-feniletıl)]-N-metılamonyum iyodür (S-KAT-4)



Şekil 3. 24. N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-(1-feniletıl)]-N-metılamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 6.47 gram (18.7 mmol) N,N-di(oktil)-N-[(S)-(1-feniletıl)] amin üzerine, 10.6 gram (74.8 mmol, 4 kat) CH₃I oda sıcaklığında ilave edilerek, 17 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 9.11 gram, kantitatif olarak elde edildi. Çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = -25.0$ (c 2, kloroform); oil.

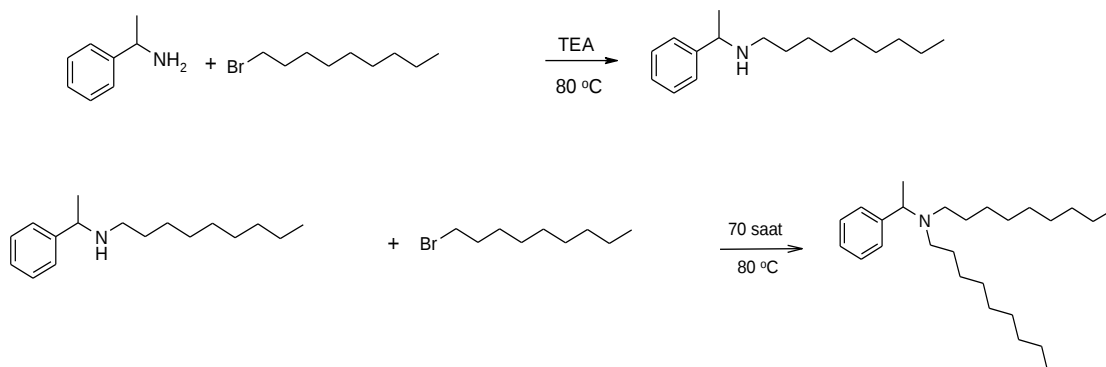
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.90 CH₂CH₃ (m, 6H), 1.26-1.84 CH₂(CH₂)₆CH₃ (m, 24H), 1.92 ArCHCH₃ (d, 3H, J=6.8 Hz), (s, 3H), 3.10-3.61 N⁺CH₃, N⁺CH₂ (m, 7H), 5.09 ArCHCH₃ (q, 1H, J=6.8 Hz), 7.47-7.65 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.04, 14.06, 16.01, 22.55, 22.58, 22.63, 22.98, 26.52, 26.58, 29.01, 29.05, 29.07, 29.11, 31.58, 31.62, 45.95, 59.46, 60.17, 71.63, 129.40, 130.81, 132.21;

IR: ν 3471.8, 2921.4, 2730.6, 1607.7, 1460.2, 1390.8, 1284.8, 1211.5, 1158.5, 1057.3, 930.1, 831.8, 775.9, 714.2, 657.3, 470.3.

Element analizi C₂₅H₄₆NI(487.528 g mol⁻¹) için hesaplanan: C, 61.58; H, 9.51; N, 2.87; I, 26.02. **Bulunan:** C, 61.54; H, 9.50; N, 2.80; I, 26.21

3.2.1.26. N,N-di(n-nonil)-N-(1-feniletil) amin (5b)



Şekil 3.25. N,N-di(n-nonil)-N-(1-feniletil) aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) 1-feniletilamin, 10.35gram (50 mmol) 1-bromo nonan ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde, 3 gün, 80 °C de primer aminin (1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak 1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 10.12 gram, % 82 dir.

Birinci aşamada elde edilen 10,12 gram N-(nonil)-N-(1-feniletil) amin (38 mmol), üzerine 19 gram (76 mmol) 1-Bromo nonan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde, 70 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan: TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 13.24 gram % 71.

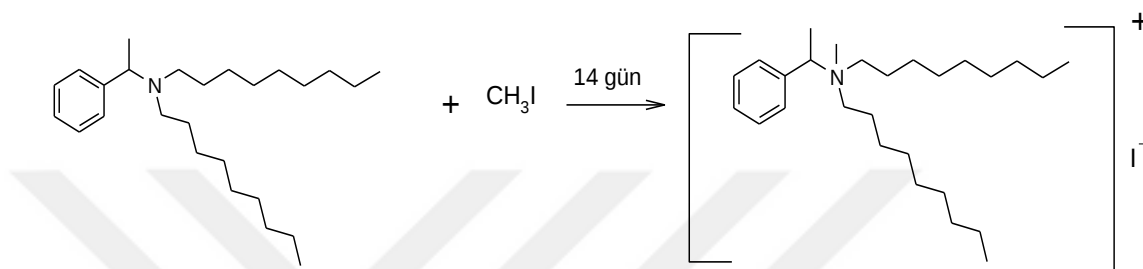
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 CH₂CH₃ (t, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.27-1.37 CH₂(CH₂)₇CH₃, ArCHCH₃ (m, 31H), 1.44 NCCH₂ (bs, 4H), 2.40-2.47 N-CH₂ (m, 4H), 3.87 ArCHCH₃ (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.22-7.40 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.12, 16.62, 22.71, 27.44, 27.59, 29.34, 29.61, 29.66, 31.93, 49.94, 59.06, 126.44, 127.78, 127.92, 144.87;

IR: ν 3061.2, 3027.4, 2923.3, 2854.9, 1601.9, 1459.2, 1372.5, 1301.2, 1153.7, 1100.7, 1033.2, 953.2, 764.3, 700.7, 436.6. .

Element analizi $C_{26}H_{47}N$ ($373.646 \text{ g mol}^{-1}$) için hesaplanan: C, 83.57; H, 12.679; N, 3.74. **Bulunan:** C, 83.56; H, 12.60; N, 3.70

3.2.1.27. N,N-di(n-nonil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür (KAT-5)



Şekil 3.26. N,N-di(n-nonil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum Iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 6.13 gram (16.4 mmol) N,N-di(nonil)-N-1-feniletil amin üzerine, 9.4 gram (66 mmol, 4 kat) CH_3I oda sıcaklığında ilave edilerek, 14 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH_3I ' ün fazlası evaporator yardımıyla uçuruldu. Ürün 3×10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 8.44 gram, kantitatif olarak elde edildi.

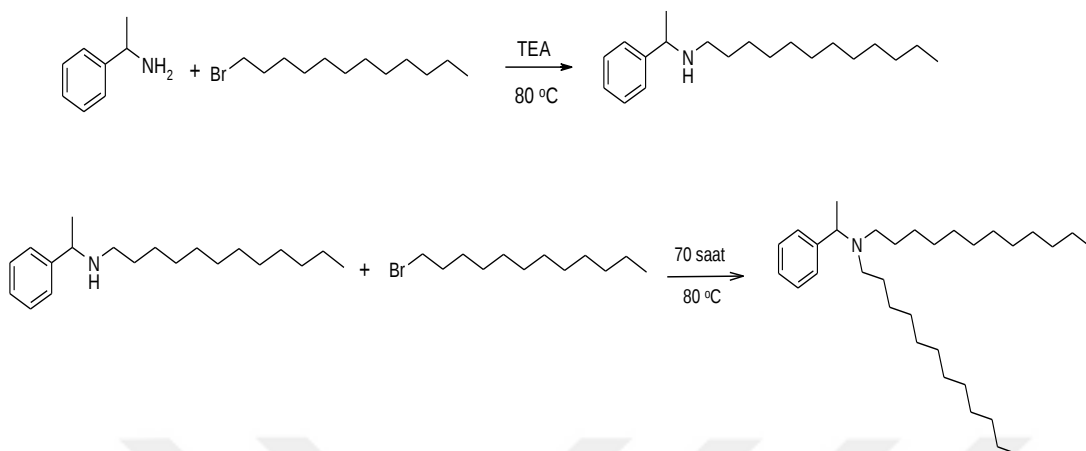
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87-0.91 CH_2CH_3 (m, 6H), 1.26-1.87 $CH_2(CH_2)_7CH_3$ (m, 28H), 1.93 $ArCHCH_3$ (d, 3H, $J=7.2$ Hz), (s, 3H), 3.11-3.58 N^+CH_3 , N^+CH_2 (m, 7H), 5.05 $ArCHCH_3$ (q, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.49-7.64 Ar-H (m, 5H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.08, 16.02, 22.62, 22.97, 26.51, 26.58, 29.06, 29.10, 29.16, 29.31, 29.38, 31.75, 31.78, 45.94, 59.45, 60.18, 129.40, 130.81, 132.19, 144.98;

IR: ν 3188.7, 2920.6, 2729.7, 2629.8, 1613.1, 1460.8, 1376.9, 1211.0, 1056.8, 931.4, 818.6, 775.2, 712.5, 463.8.

Element analizi $C_{27}H_{50}NI$ ($515.580 \text{ g mol}^{-1}$) için hesaplanan: C, 62.89; H, 9.77; N, 2.71; I, 24.61. **Bulunan:** C, 62.90; H, 9.70; N, 2.63; I, 24.40

3.2.1.28. N,N-(dodesil)-N-1-feniletil) amin, (Rac)-6b



Şekil 3.27.N, N-(dodesil)-N-1-feniletil) aminin sentezi

6.06 gram (50 mmol) 1-feniletilamin, 12.44 gram (50 mmol) 1-bromo dodekan ve 200 mmol TEA karışımı argon atmosferinde, 3 gün, 80 °C de primer aminin (1-feniletilamin) tamamı tepkime ortamında bitene kadar karıştırılır. Primer aminin tepkime ortamında bitip bitmediği TLC ile kontrol edilir. Tepkime ortamında çöken TEA tuzları süzülüp, hegzan ile yıkanır. Hegzan evaporatörde uçurulur ve geriye tek ürün olarak 1-feniletilaminin mono alkillenmiş sekonder amin bileşiği elde edilir. Tepkime verimi 10,98 gram, % 76 dır.

Birinci aşamada elde edilen 10,98 gram N,N-(n-dodesil)-N-(1-feniletil) amin (38 mmol mmol), üzerine 19 gram (76 mmol mmol) 1-Bromo dodekan eklendi. Tepkimeye, argon atmosferinde, 70 saat, 80 °C de devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi TLC [hegzan: EtAc: TEA (8: 1: 0.5)] ile kontrol edildi. Tepkime, hem baz hem de nükleofil görevi gören sekonder aminin ortamda tamamen bitmesiyle sona erdirildi. Tepkime ortamında oluşan sekonder aminin hidrojen bromür tuzu süzülüp, eterle yıkandı ve süzüntü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün kolon kromatografisinde, EtAc: Hegzan : TEA (80: 1.5: 1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Verim, 22.62 gram % 99.

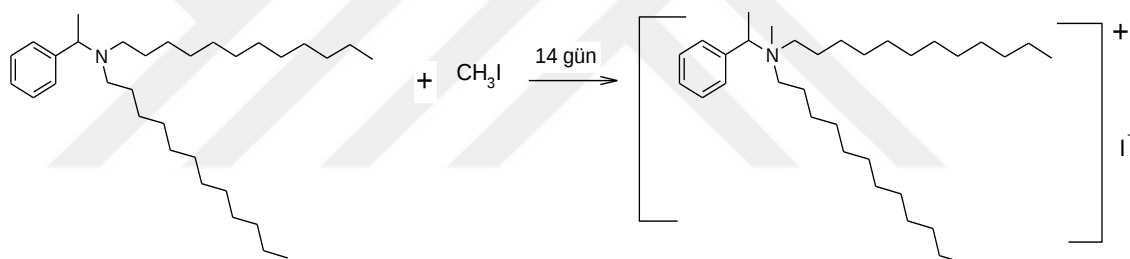
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 CH₂CH₃ (t, 6H, $J=6.4$ Hz), 1.27-1.45 CH₂(CH₂)₁₀CH₃, ArCHCH₃ (m, 43H), 2.39-2.48 N-CH₂ (m, 4H), 3.87 ArCHCH₃ (q, 1H, $J=6.4$ Hz), 7.22-7.41 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.14, 16.61, 22.73, 27.45, 29.40, 29.62, 29.70, 29.71, 29.73, 31.97, 49.94, 59.10, 126.43, 127.78, 127.91, 144.86;

IR: ν 3061.2, 3027.4, 2924.3, 2853.0, 1601.9, 1463.1, 1369.6, 1301.2, 1203.8, 1151.8, 1083.3, 1032.2, 909.8, 762.4, 700.7, 442.4.

Element analizi C₃₂H₅₉N (457.797 g mol⁻¹) için hesaplanan: C, 62.89; H, 9.77; N, 2.71; I, 24.61. **Bulunan:** C, 62.86; H, 9.63; N, 2.60; I, 24.42

3.2.1.29.N,N-di(n-dodesil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodür (KAT-6)



Şekil 3.28. N,N-di(n-dodesil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum iyodürün sentezi

50 mL' lik bir reaksiyon balonundaki 7.56 gram (16.5 mmol) N,N-di(dodesil)-N-1-feniletil amin üzerine, 9.4 gram (66 mmol, 4 kat) CH₃I oda sıcaklığında ilave edilerek, 14 gün devam edildi. Tepkime ilerleyişi 5:1 (hegzan/EtAc) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile kontrol edildi. Tepkime, ortamda 3° aminin tamamen tükenmesiyle sonlandırılıp, CH₃I' ün fazlası evaporatör yardımıyla uçuruldu. Ürün 3x10 mL hegzan ile 3 defa yıkandı ve hegzan fazı dekante edildi. Hegzanla yıkanmış ürün vakum altında kurutuldu. Tepkime verimi 9.89 gram, kantitatif olarak elde edildi.

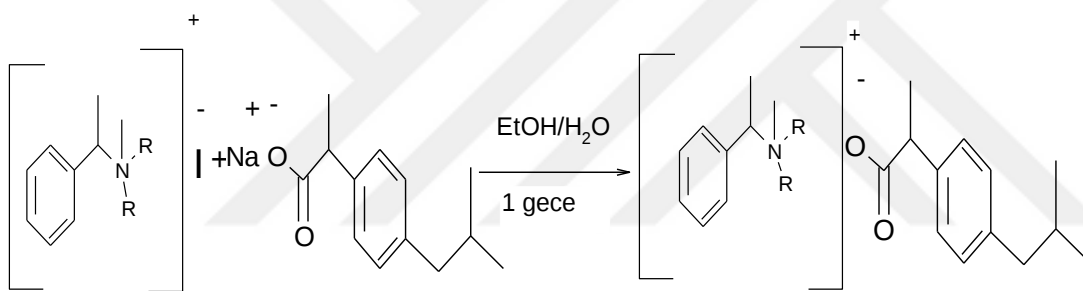
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.91 CH₂CH₃ (m, 6H), 1.26-1.88 CH₂(CH₂)₁₀CH₃ (m, 40H), 1.94 ArCHCH₃ (d, 3H, $J=7.2$ Hz), (s, 3H), 3.10-3.59 N⁺CH₃, N⁺CH₂ (m, 7H), 5.04 ArCHCH₃ (q, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.50-7.63 Ar-H (m, 5H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.10, 16.04, 22.67, 22.97, 26.58, 29.10, 29.16, 29.31, 29.37, 29.44, 29.47, 29.60, 31.89, 59.44, 60.16, 129.36, 130.76, 132.21;

IR: ν 2921.6, 2852.2, 1611.2, 1461.7, 1391.4, 1210.1, 1159.0, 1077.0, 931.4, 778.1, 717.4, 468.6.

Element analizi C₃₃H₆₂Ni(599.731 g mol⁻¹) için hesaplanan: C, 83.949; H, 12.99; N, 3.06. **Bulunan:** C, 83.95; H, 12.91; N, 3.16

3.2.2.GENEL PROSEDÜRLER

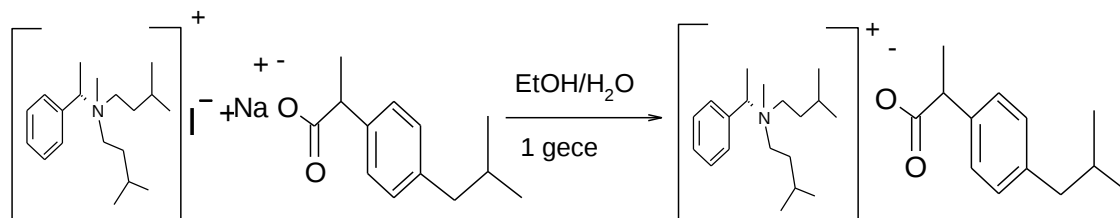


Şekil 3.29. Kuaterner amonyum ibuprofenatın sentezi

50 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.002 mol KAT ve 0.002 mol ibuprofenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözüne kadar etil alkol(yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır. Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır. Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I-'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir. Kloroform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur. Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutulduktan sonra NMR spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir. Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda ibuprofenin benzilik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin

protonlarına oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur. Belirtilen protonların integrasyon oranı 2:1 (metin proton:benzilik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

3.2.2.1.N,N-di(3-metilbütül)-N-(1-feniletıl)-N-metılamonyum ibuprofenat (Rac)



Şekil 3.30. N,N-di(3-metilbütıl)-N-(1-feniletıl)-N-metılamonyum ibuprofenatın sentezi

50 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.8068gram (2 mmol) N,N-di(3-metilbütıl)-N-(1-feniletıl)-N-metılamonyum İyodür, KAT-1, ve 0.4565gram (2 mmol) ibuprofenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözene kadar etil alkol(yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır. Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır. Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I⁻'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir. Kloroform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur. Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutulduktan NMR spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir. Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda ibuprofenin benzilik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur. Belirtilen protonların integrasyon oranı 2:1 (metin proton:benzilik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.85-0.87 QCH₃ (m, 12H), 0.96 IbCH₃ (t, J=6.3, 6H), 1.47 CHCH₂COO⁻ (d, J=7, 2H), 1.55-1.59 ⁺NCCH₂ (m, 4H), 1.66-1.68 (CH₃)₂CH (m, 1H), 1.77 PhCHCH₃, (d, J=6.7, 3H), 2.37 PhCH₂ (d, J=7, 2H), 2.38 ⁺NCH₃ (s, 3H), 2.95-3.26 ⁺NCH₂ (m, 4H), 3.50-3.69 PhCHCOO⁻ (m,1H), 4.89

PhCH₂CH₃ (q, *J*=6.7, 1H), 6.97 IbArH (d, *J*=7.6, 2H), 7.34 IbArH (d, *J*=7.6, 2H), 7.44 ArH (d, *J*=7.6, 2H), 7.52 ArH (d, *J*=7.6, 2H)

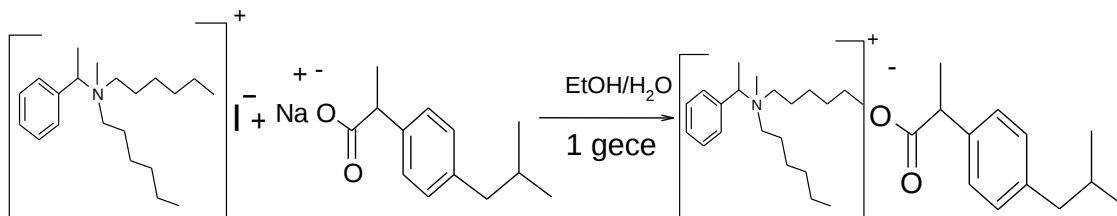
¹³CNMR(100MHz,CDCl₃)δ15.14,19.76,19.84,21.88,21.97,22.02,22.20,22.27,22.31,22.51,22.57,22.75,26.00,26.08,29.95,30.46,30.55,44.87,48.07,57.51,58.48,70.94,127.28,127.39,128.34,128.79,130.14,132.39,138.27,142.05,178.56

IR:ν3867.57,3753.78,3715.22,3662.18,3619.76,3530.08,3377.73,3255.27,2956.36,2874.40,1723.10,1646.92,1590.03,1462.75,1375.97,1208.20,1169.63,1060.67,926.64,848.54,775.25,714.51

LC-MS(ES⁺)[*m/z*]=276.05 (teorik=276.488gmol⁻¹); (ES⁻)[*m/z*]=205.25(teorik=205.277 gmol⁻¹), *T*_{%5 onset}=134°C.

Element analizi C₃₂H₅₁N₀₂ (481.765 gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 79.78; H, 10.67; N, 2.91; O,6.64. Bulunan: C, 79.54; H, 10.64; N, 2.92; O, 6.62

3.2.2.2. N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletıl)-N-metılamonyum ibuprofenat (Rac)



Şekil 3.31. N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletıl)-N-metılamonyum ibuprofenatın sentezi

50 mL'lık bir reaksiyon balonuna 0.8629gram (2 mmol), N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletıl)-N-metılamonyum İyodür, KAT-3, ve 0.4565gram (2 mmol) ibuprofenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözene kadar etil alkol(yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır. Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır. Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her

defasında AgNO_3 testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir. Kloform fazında bulunan metastaz ürünü Na_2SO_4 ile kurutulur. Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutularak NMR spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir. Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda ibuprofenin benzilik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur. Belirtilen protonların integrasyon oranı 2:1 (metin proton:benzilik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.83-0.89 $\text{QCH}_3 + \text{IbCH}_3$ (m, 12H), 1.23-1.29 - $(\text{CH}_2)_3$ - (m, 12H), 1.45 PhCHCH_3 (d, $J=7.2$, 3H), 1.47-1.64 $^+\text{NCCH}_2$ (m, 4H), 1.72 $^+\text{NCHCH}_3$ (d, $J=6.8$, 3H), 1.75-1.78 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ (m, 1H), 2.35 IbPhCH_2 (d, $J=7.2$, 2H), 2.97 $^+\text{NCH}_3$ (s, 3H), 2.98-3.64 $^+\text{NCH}_2$ (m, 4H), 3.63 PhCHCOO^- (q, $J=7.2$, 1H), 4.94 PhCHCH_3 (q, $J=6.8$, 1H), 6.95 IbArH (d, $J=8$, 2H), 7.34 IbArH (d, $J=8$, 2H), 7.38-7.51 ArH (m, 4H)

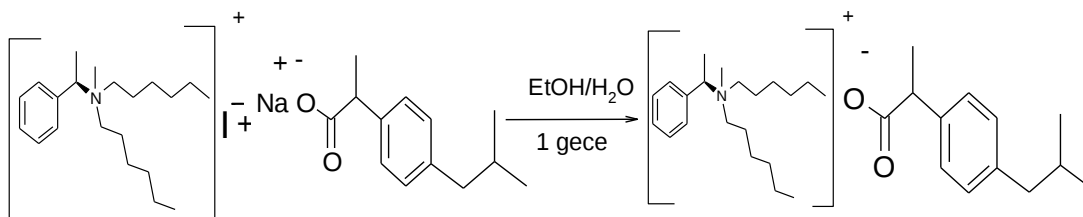
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.84, 15.35, 19.84, 22.35, 22.40, 22.57, 26.12, 30.17, 31.21, 31.70, 45.09, 45.24, 48.48, 58.97, 59.84, 71.43, 127.54, 127.84, 128.22, 128.47, 128.55, 129.15, 129.78, 130.47, 130.87, 132.52, 138.44, 142.37, 179.09

IR: ν 3854.07, 3804.89, 3704.61, 3594.69, 3522.37, 3474.16, 3404.73, 3362.30, 3251.42, 3212.85, 3085.57, 2950.57, 2866.69, 1642.10, 1581.36, 1461.79, 1380.79, 1212.05, 1172.52, 1061.63, 929.53, 852.39, 780.07, 713.54

LC-MS(ES^+)[m/z]=304.05 (teorik=304.245 g mol^{-1}); (ES^-)[m/z]=205.30 (teorik=205.277 g mol^{-1}), $T_{\%5 \text{ onset}}=150^\circ\text{C}$.

Element analizi $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{NO}$ (509.819 g mol^{-1}) için hesaplanan: C, 80.10; H, 10.87; N, 2.75; O, 6.28. **Bulunan:** C, 80.34; H, 10.84; N, 2.74; O, 6.29

3.2.2.3. N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl]-N-metilamonyum ibuprofenat



Şekil 3. 32. N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl]-N-metilamonyum ibuprofenatın sentezi

50 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.8629gram (2 mmol), N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl]-N-metilamonyum Iyodür, SKAT-3, ve 0.4565gram (2 mmol) ibuprofenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözene kadar etil alkol (yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır. Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır. Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I⁻'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir. Kloform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur. Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutularak NMR spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir. Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda ibuprofenin benzilik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur. Belirtilen protonların integrasyon oranı 2:1 (metin proton:benzilik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.82-0.88 QCH₃ + IbCH₃ (m, 12H), 1.20-1.28 -(CH₂)₃- (m, 12H), 1.45 PhCHCH₃ (d, J= 7.2, 3H), 1.68-1.78 ⁺NCC₂ + ⁺NCHCH₃ + (CH₃)₂CH (m, 8H), 2.35 IbPhCH₂ (d, J= 7.2, 2H), 2.93 ⁺NCH₃ (s, 3H), 2.94-3.07 ⁺NCH₂ (m, 4H), 3.64 PhCHCOO⁻ (q, J =7.2, 1H), 4.90 PhCHCH₃ (q, J=7.2, 1H), 6.94 IbArH (d, J=8, 2H), 7.33 IbArH (d, J=8, 2H), 7.38-7.49 ArH (m, 4H)

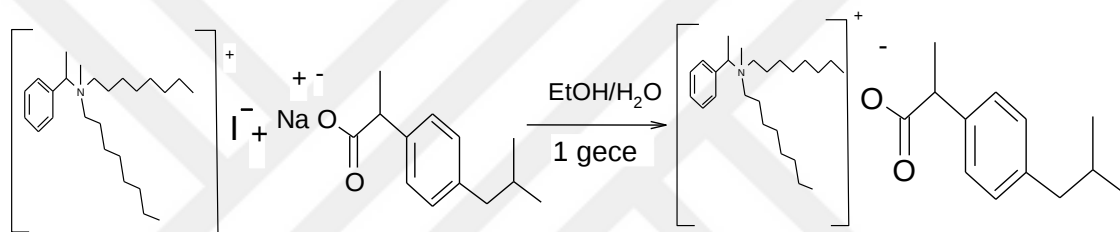
¹³CNMR(100MHz,CDCl₃)δ13.85,13.90,14.11,15.29,19.73,19.76,22.41,22.43,22.56,22.68,26.11,26.16,29.34,29.68,30.21,31.17,31.27,31.91,45.13,45.24,48.19,58.92,59.79,71.52,127.58,128.57,129.20,130.52,130.83,132.54,138.57,142.10,179.20

IR:v3915.78,3745.11,3643.86,3615.90,3443.30,3364.23,3327.59,3265.88,3225.38,2955.40,2930.33,2847.40,2727.84,2621.77,2114.58,2074.08,1727.92,1588.11,1460.83,1375.01,1283.41,1207.23,1116.59,1059.70,934.35,851.43,778.15,715.47,651.83

LC-MS(ES⁺)[m/z]=304.10(teorik=304.245gmol⁻¹);(ES⁻)[m/z]=205.30(teorik=205.277 gmol⁻¹), $T_{\%5 \text{ onset}}=138^{\circ}\text{C}$.

Element analizi C₃₄H₅₅NO (509.819 gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 80.10; H, 10.87; N, 2.75; O, 6.28. **Bulunan:** C, 79.85; H, 10.84; N, 2.76; O, 6.26

3.2.2.4.N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletil)]-N-metilamonyum ibuprofenat (Rac)



Şekil 3. 33. N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletil)]-N-metilamonyum ibuprofenatın sentezi

50 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.9751 gram (2 mmol), N,N-di(n-oktil)-N-[(1-feniletil)]-N-metilamonyum iyodür, KAT-4, ve 0.4565 gram (2 mmol) ibuprofenat tuzu ilave edildikten sonra 4 mL saf su ve çözüne kadar etil alkol(yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır. Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır. Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I⁻'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir.Kloroform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur.Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutularak NMR spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir.Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda ibuprofenin benzilik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin

protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur.Belirtilen protonların integrasyon oranı 2:1 (metin proton:benzilik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.83-0.89 QCH₃ + IbCH₃ (m, 12H), 1.12-1.13 -(CH₂)₅- (m, 20H), 1.33 PhCHCH₃ (d, J= 6.8, 3H), 1.41-1.55 ⁺NCCH₂ + ⁺NCCH₃ (m, 7H), 1.58-1.69 (CH₃)₂CH (m, 1H), 2.25 IbPhCH₂ (d, J= 7.2 , 2H), 2.80 ⁺NCH₃ (s, 3H), 2.94-3.31 ⁺NCH₂ (m, 4H), 3.52 PhCHCOO⁻ (q, J =7.2, 1H), 4.85 PhCHCH₃ (q, J=7.2, 1H), 6.84 IbArH (d, J=8, 2H), 7.23 IbArH (d, J=8, 2H), 7.28-7.43 ArH (m, 4H)

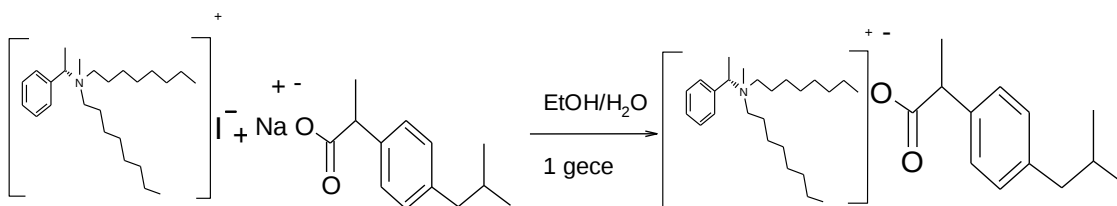
¹³CNMR(100MHz,CDCl₃)δ13.61,13.92,14.22,14.48,15.51,19.18,19.92,20.66,21.95,22.28,22.48,23.14,26.35,26.75,27.36,28.87,28.95,30.03,31.44,31.50,45.00,48.52,57.42,58.83,59.70,71.10,77.25,77.97,127.11,127.43,127.72,128.31,128.42,128.62,128.94,129.15,129.92,130.23,130.90,132.53,138.21,142.55,178.68

IR:v3935.06,3905.17,3746.07,3451.98,3343.02,3278.42,2926.47,2858.01,1724.06,1651.75,1588.11,1460.83,1376.94,1209.16,1167.70,1060.67,923.75,849.50,777.18,714.51

LC-MS (ES⁺)[m/z]=360.20 (teorik=360.65 g/mol⁻¹); (ES⁻)[m/z]=205.25(teorik=205.277 g/mol⁻¹), T₅₀ onset=142°C.

Element analizi C₃₈H₆₃N₀₂ (565.927 g/mol⁻¹) için hesaplanan: C, 80.65; H, 11.22; N, 2.47; O, 5.65. **Bulunan:** C, 80.41; H, 11.19; N, 2.48; O, 5.67

3.2.2.5. N,N-di(n-oktil)-N-[(R)-(1-feniletıl)]-N-metilamonyum ibuprofenat



Şekil 3.34. N,N-di(n-oktil)-N-[(R)-(1-feniletıl)]-N-metilamonyum İbuprofenatın sentezi

50 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.9751gram (2 mmol), N,N-di(n-oktil)-N-[(R)-(1-feniletıl)]-N-metilamonyum iyodür (RKAT-4) ve 0.4565gram (2 mmol) ibuprofenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözene kadar etil alkol(yaklaşık 1:2

H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır.Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır.Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I⁻'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir.Kloroform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur.Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutularak NMR spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir.Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda ibuprofenin benzilik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur.Belirtilen protonların integrasyon oranı 2:1 (metin proton:benzilik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.87-0.92 QCH₃ + IbCH₃ (m, 12H), 1.29-1.35 - (CH₂)₅- (m, 20H), 1.47 PhCHCH₃ (d, J= 6.8, 3H), 1.73-1.86 ⁺NCCH₂ + ⁺NCCH₃ + (CH₃)₂CH (m, 8H), 2.39-2.47 IbPhCH₂ (dd, 2H), 3.06 ⁺NCH₃ (s, 3H), 3.11-3.15 ⁺NCH₂ (m, 4H), 3.72 PhCHCOO (q, J =7.2, 1H), 4.95 PhCHCH₃ (q, J=7.2, 1H), 7.00-7.32 IbArH (m, 4H), 7.47-7.57 ArH (m, 4H)

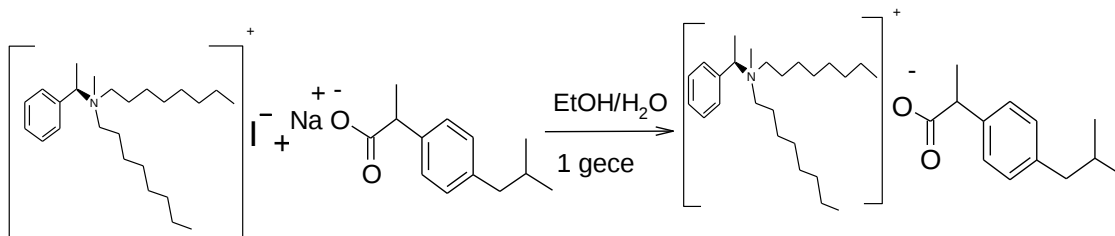
¹³CNMR(100MHz,CDCl₃)δ13.68,14.00,14.31,14.63,14.96,15.10,19.68,21.74,22.01,22.09,22.28,22.37,22.48,22.53,22.64,26.36,28.32,28.95,29.02,29.67,30.08,30.16,30.58,31.53,31.60,45.04,48.04,58.82,59.66,71.25,71.43,127.13,127.46,127.83,128.43,128.69,128.98,129.30,129.50,130.23,130.59,130.79,132.44,138.64,141.79

IR:v3394.12,3371.95,3346.88,3204.17,2954.43,2926.47,2859.94,1651.75,1582.32,1510.00,1461.79,1382.72,1213.02,1166.73,1125.27,1061.63,1018.24,925.67,853.36,775.25, 714.51,674.91

LC-MS (ES⁺)[m/z]=360.15 (teorik=360.65 g/mol⁻); (ES⁻)[m/z]=205.30(teorik=205.277 g/mol⁻), T₅₀ onset=134°C.

Element analizi C₃₈H₆₃N₀₂ (565.927 g/mol⁻¹) için hesaplanan: C, 80.65; H, 11.22; N, 2.47; O, 5.65. **Bulunan:** C, 80.89; H, 11.20; N, 2.46; O, 5.63

3.2.2.6. N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-(1-feniletıl)]-N-metılamonyum ibuprofenat



Şekil 3. 35. N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-(1-feniletıl)]-N-metılamonyum ibuprofenatın sentezi

50 mL’lik bir reaksiyon balonuna 0.9751 gram (2 mmol), N,N-di(n-oktil)-N-[(S)-(1-feniletıl)]-N-metılamonyum İyodür (SKAT-4) ve 0.4565 gram (2 mmol) ibuprofenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözene kadar etil alkol(yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır. Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır. Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I⁻’nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir. Kloform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur. Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutularak NMR spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir. Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda ibuprofenin benzilik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur. Belirtilen protonların integrasyon oranı 2:1 (metin proton: benzilik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.87-0.92 QCH₃ + IbCH₃ (m, 12H), 1.25-1.31 - (CH₂)₅- (m, 20H), 1.47 PhCHCH₃ (d, J= 6.8Hz, 3H), 1.73-1.82 ⁺NCCH₂ + ⁺NCCH₃ + (CH₃)₂CH (m, 8H), 2.38 IbPhCH₂ (d, J=7.2Hz, 2H), 3.00 ⁺NCH₃ (s, 3H), 3.05-3.43 ⁺NCH₂ (m, 4H), 3.69 PhCHCOO⁻ (q, J =7.2, 1H), 4.87 PhCHCH₃ (q, J=7.2Hz, 1H), 6.98 IbArH (d, J=8 Hz, 2H), 7.34 IbArH (d, J=8 Hz, 2H), 7.44-7.50 ArH (m, 4H)

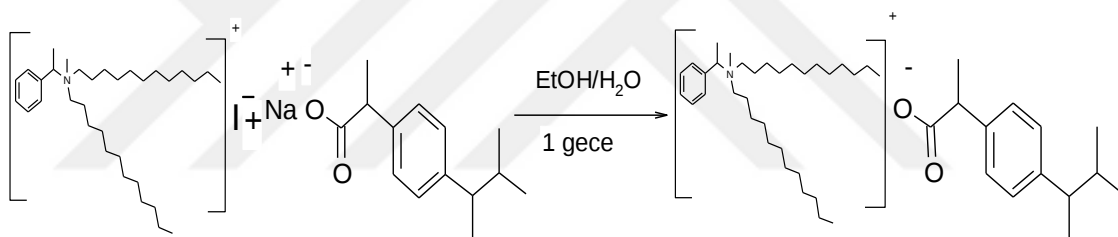
$^{13}\text{CNMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 13.70, 13.98, 14.32, 15.20, 19.84, 22.03, 22.32, 22.50, 26.40, 28.95, 29.03, 30.14, 31.53, 31.58, 45.06, 48.53, 48.40, 58.82, 59.71, 71.27, 127.51, 128.43, 128.50, 129.06, 130.35, 130.83, 132.53, 138.38, 142.35, 178.89

IR: ν 3850.21, 3811.64, 3735.46, 3650.61, 3432.69, 3363.27, 3284.20, 2954.43, 2925.50, 2858.01, 1587.14, 1510.00, 1461.79, 1378.87, 1348.97, 1282.44, 1212.05, 1166.73, 1117.56, 1058.74, 1021.13, 930.50

LC-MS (ES⁺)[m/z]=360.15 (teorik=360.65 g/mol⁻¹); (ES⁻)[m/z]=205.30 (teorik=205.277 g/mol⁻¹), $T_{\%5 \text{ onset}}=134^\circ\text{C}$.

Element analizi $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_2$ (565.927 g/mol⁻¹) için hesaplanan: C, 80.65; H, 11.22; N, 2.47; O, 5.65. **Bulunan:** C, 80.88; H, 11.21; N, 2.46; O, 5.66

3.2.2.7. N,N-di(n-dodesil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum ibuprofenat



Şekil 3. 36. N,N-di(n-dodesil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum Ibuprofenatın sentezi

50 mL'lik bir reaksiyon balonuna 1.1995 gram (2 mmol), N,N-di(n-dodesil)-N-(1-feniletil)-N-metilamonyum Iyodür (KAT-6) ve 0.4565gram (2 mmol) ibuprofenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözüne kadar etil alkol(yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır. Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır. Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I⁻'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir. Kloroform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur. Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutularak NMR

spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir. Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda ibuprofenin benzilik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur. Belirtilen protonların integrasyon oranı 2:1 (metin proton:benzilik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

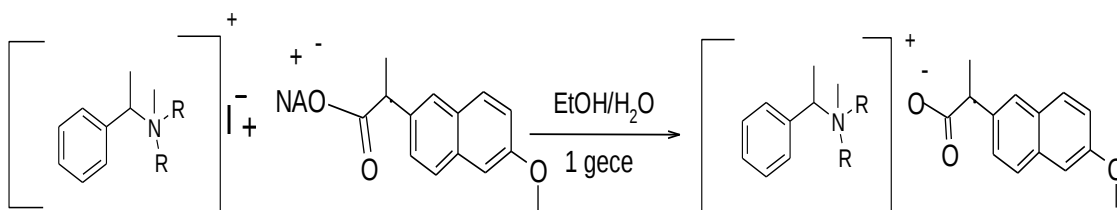
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.85-0.90 QCH₃ + IbCH₃ (m, 12H), 1.24-1.27 - (CH₂)₉ (m, 36H), 1.47 PhCHCH₃ (d, J= 7.2 Hz, 3H), 1.64-1.80 ⁺NCCH₂ + ⁺NCCH₃ + (CH₃)₂CH (m, 8H), 2.37 IbPhCH₂ (d, J= 7.2Hz, 2H), 3.01 ⁺NCH₃ (s, 3H), 3.07-3.44 ⁺NCH₂ (m, 4H), 3.66 PhCHCOO⁻ (q, J =7.2, 1H), 4.92 PhCHCH₃ (q, J=7.2, 1H), 6.97 IbArH (d, J=8, 2H), 7.36 IbArH (d, J=8, 2H), 7.42-7.51ArH (m, 4H)
¹³CNMR(100MHz,CDCl₃)δ22.67,26.48,26.53,29.06,29.20,29.32,29.37,29.41,29.48,29.58,29.60,30.21,31.89,45.16,45.42,48.87,59.00,59.79,71.68,77.25,127.59,128.50,129.20,130.51,130.87,132.66,138.30,142.79,179.28

IR:v3941.81,3848.28,3658.33,3637.11,3548.40,3467.41,3358.45,3313.13,3274.56,3227.31,3088.46,2899.47,2854.15,2798.22,2717.23,1582.32,1461.79,1378.87,1212.05,1121.41,1059.70,1026.92,926.64,854.32,715.47

LC-MS(ES⁺)[m/z]=472.30(teorik=472.866 gmol⁻¹); (ES⁻)[m/z]=205.30(teorik=205.277 gmol⁻¹), T₅₀onset=146°C.

Element analizi C₂₅H₄₆NO₂ (678.766 gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 81.40; H, 11.73; N, 2.15; O, 4.71. **Bulunan:** C, 81.15; H, 11.76; N, 2.16; O, 4.72

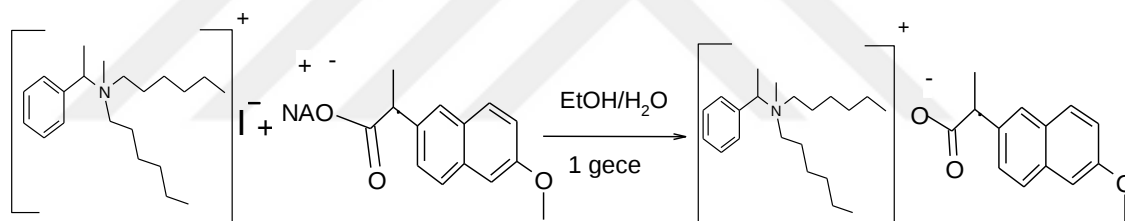
3.2.3. GENEL PROSEDÜRLER



Şekil 3.37. Kuaterner amonyum naproksenatın sentezi

50 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.002 mol KAT ve 0.002 mol naproksenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözene kadar etil alkol(yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır. Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır. Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I⁻'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir.Kloroform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur.Metastaz ürünü manifold'ta en az dört saat kurutularak NMR spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir.Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda naproksenin aromatik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur.Belirtilen protonların integrasyon oranı 1:6 (metin proton:aromatik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

3.2.3. 1. N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletıl)-N-metılamonyum naproksenat (Rac)



Şekil 3. 38. N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletıl)-N-metılamonyum naproksenatın sentezi

50 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.8629gram (2 mmol), N,N-di(n-hegzil)-N-(1-feniletıl)-N-metılamonyum Iyodür (KAT-3)ve 0.5045 gram (2 mmol) naproksenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözene kadar etil alkol(yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır. Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır. Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I⁻'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir. Kloroform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur. Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutularak NMR

spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir. Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda naproksenin aromatik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur. Belirtilen protonların integrasyon oranı 1:6 (metin proton:aromatik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.88-0.93 QCH₃ (m,6H), 1.27-1.36 -(CH₂)₃ (m, 12H), 1.43 PhCHCH₃ (d, J= 6.4 Hz, 3H), 1.50-1.78 ⁺NCCH₂ (m, 4H),1.90 ⁺NCCH₃ (d,J=6.4 Hz, 3H), 3.10 ⁺NCH₃ (s, 3H), 3.12-3.92 ⁺NCH₂ (m, 4H),3.94 OCH₃+ NpCHCO₂⁻ (s, 4H),5.01 PhCHN⁺ (q, J =6.8 Hz, 1H), 7.12-7.72 NpArH +QArH (m, 11H)

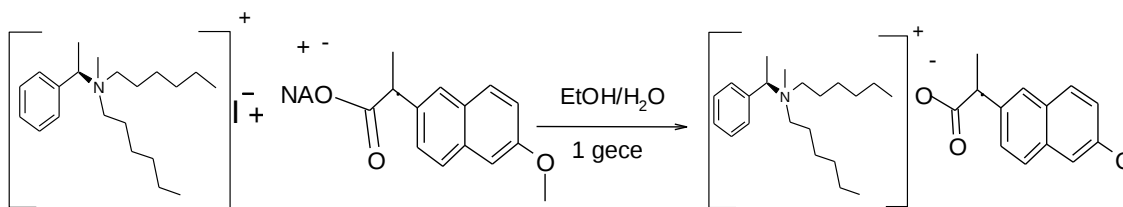
¹³CNMR(100MHz,CDCl₃)δ13.85,13.89,14.11,15.28,18.41,19.24,22.35,22.42,22.51,22.64,26.03,29.30,29.65,31.10,31.14,31.86,45.10,55.22,55.27,58.92,59.79,71.02,105.44,118.47,125.82,125.93,126.44,127.21,128.43,128.83,129.11,130.46,130.82,132.25,133.21, 138.43,157.19

IR:v3840.57,3735.46,3643.86,3469.33,3379.66,3147.28,2931.29,2861.86,2334.43,2180.15,2111.69,2068.30,1722.13,1606.43,1461.79,1384.65,1265.09,1208.20,1030.78,921.82,855.28,775.25,720.29,520.69

LC-MS(ES⁺)[m/z]=304.10(teorik=304.245 gmol⁻¹); (ES⁻)[m/z]=229.25(teorik=229.255 gmol⁻¹), T_{%5 onset}=148°C.

Element analizi C₃₅H₅₁NO₃ (533.794 gmol⁻¹) için hesaplanan: C, 78.75; H, 9.63; N, 2.62; O, 8.99. **Bulunan:** C, 78.99; H, 9.60; N, 2.63; O, 8.96

3.2.3. 2. N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl]-N-metılamonyum naproksenat



Şekil 3.39. N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletıl]-N-metılamonyum naproksenatın sentezi

50 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.8629 gram (2 mmol), N,N-di(n-hegzil)-N-[(S)-1-feniletil)]-N-metilamonyum İyodür (SKAT-3) ve 0.5045 gram (2 mmol) naproksenat tuzu ilave edildikten sonra 4mL saf su ve çözüne kadar etil alkol(yaklaşık 1:2 H₂O/EtOH) ilave edilir bir gece oda koşullarında reaksiyona bırakılır. Reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımından çözücüler(su-etilalkol) uzaklaştırılır.Kalan residue kloroform-su (1:1) ekstraksiyonu uygulanır.Kloroform fazı saf su ile yıkanarak her defasında AgNO₃ testi yapılarak metastaz tepkimesi sonucu açığa çıkan I⁻'nin tamamı uzaklaşınca kadar bu işleme devam edilir.Kloroform fazında bulunan metastaz ürünü Na₂SO₄ ile kurutulur.Metastaz ürünü manifoldta en az dört saat kurutularak NMR spektrumu ile reaksiyon gidişatı izlenir. Reaksiyonun gidişi NMR spektrumunda naproksenin aromatik protonlarının integrasyonu ile kuaterner amonyumun metin protonlarının oranı ile metastaz ürününe dönüşüm oranı bulunur. Belirtilen protonların integrasyon oranı 1:6 (metin proton: aromatik protonu) oluncaya kadar işlem tekrarlanır. Spesifik çevirme açısı: $[\alpha]_{589}^{20} = -7.3$ (c 1, Etanol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.81-0.87 QCH₃ (m,6H), 1.14-1.26 -(CH₂)₃ (m, 12H), 1.54 PhCHCH₃ (d, J= 7 Hz, 3H),1.26-1.60 ⁺NCCH₂ (m, 4H), 1.60 ⁺NCHCH₃ (d, J=6.8 3H),1.90 ⁺NCCH₃ (d,J=6.4 Hz, 3H), 2.76 ⁺NCH₃ (s, 3H), 2.81-3.26 ⁺NCH₂ (m, 4H), 3.82 NpCHCO₂⁻ (q, J=6.8 Hz, 1H),3.88 OCH₃ (s, 3H), 4.74 PhCHN⁺ (q, J =6.8, 1H), 7.01-7.74 NpArH+QArH (d, J=8, 11H)

¹³CNMR(100MHz,CDCl₃) δ 19.39,22.32,22.39,22.44,26.01,29.57,31.12,45.04,47.36,47.53,55.12,55.30,58.92,59.78,71.09,71.16,105.08,105.56,118.26,118.43,125.58,125.82,126.15,126.37,127.29,127.52,128.86,128.97,129.09,129.42,130.44,130.75,132.32,133.10, 139.18,157.09,178.49

IR:v3931.20,3775.96,3721.00,3540.69,3505.01,3443.30,2956.36,2929.36,2861.86,1716.35,1631.50,1604.50,1461.79,1385.62,1266.05,1213.02,1171.55,1121.41,1031.74,970.99,924.71,890.96,854.32714.51

LC-MS(ES⁺)[m/z]=304.05(teorik=304.245 gmol⁻¹); (ES⁻)[m/z]=229.25(teorik=229.255 gmol⁻¹), T₅₀ onset=139°C.

Element analizi $C_{35}H_{51}NO_3$ (533.794 $gmol^{-1}$) için hesaplanan: C, 78.75; H, 9.63; N, 2.62; O, 8.99. **Bulunan:** C, 78.51; H, 9.61; N, 2.61; O, 8.98

3.2.4. KAT'ların Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması

Sentezlenen kiral ve akiral KAT'ların antimikrobiyal etkileri alkil grubuna ve kiraliteye bağlı olarak incelenecektir. Çalışmada mikroorganizma olarak *Escherichia coli* [ATCC 25922], *Staphylococcus aureus* [ATCC 25923], *Streptococcus pyogenes* [ATCC 19615], *Pseudomonas aeruginosa* [ATCC 27853], *Bacillus subtilis* [ATCC 11774] ve mantar olarak *Candida albicans* [ATCC 10231] kullanılacaktır. KAT'ların antimikrobiyal etkileri aşağıda verilen prosedüre göre disk-diffüzyon yöntemiyle incelenmiştir.

3.2.4.1. Disk diffüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivitenin araştırılması:

Antimikrobiyal aktivite N.C.C.L.S (National Committee for Clinical Laboratory Standarts) kurallarına göre disk diffüzyon deneyi ile belirlenecektir. Disk diffüzyon testi, Müller Hinton Agar besiyerinde yapılacaktır. Mikroorganizmaların aşılama işlemi yapılmadan önce katı besiyerleri 37 °C' de 30 dakika inkübasyona bırakılır. Kullanılan bakteri suşları 25 mL Müller Hinton Broth besiyerinde 4-6 saat üretilip, 625 nm'de 0.08 ile 0.1 arasında absorbans ayarı yapılır. Böylece absorbans 0.5 Mc Farland (1×10^8 cfu/mL) standardına eşitlenir. *C. albicans* ise Sabouraud Dextrose Broth besiyerinde (25 mL) 8-10 saat arasında üretilip absorbans 0.5 Mc Farland standardına eşitlenir. Bu besiyerinden mikropipet yardımıyla 100 μ L katı besiyerine alınıp steril pamuklu çubuklar yardımıyla katı besiyerinin yüzeyine homojen bir biçimde yayılmaları sağlanır. Daha sonra 6 mm çapındaki kağıt disklerle, 20 μ L örneklerin emdirildiği diskler, aşılama yapılmış Müller Hinton Agar ve *C. albicans* için kullanılan Sabouraud Dextrose Agar besiyerlerine yerleştirilir. Besiyerleri 37 °C'de 1 gece inkübasyona bırakılır. Daha sonra oluşan inhibisyon zonları ölçülür. Pozitif kontrol olarak Ofloxacin (5 μ g), netilmicin (30 μ g) erythromycine (15 μ g), amoxycillin/clavulanic acid (30 μ g), amphotericin B (30 μ g) kullanılacaktır. Disklerin Mikroorganizmalara Uygulanması Stok çözeltilerden boş kağıt disklerle 20 μ L madde

emdirilir. Emdirme işlemi dışarıda uygulanır ve diskler 1 saat bekletilir (çözücünün uçması için) daha sonra diskler petrilere yerleştirilir.

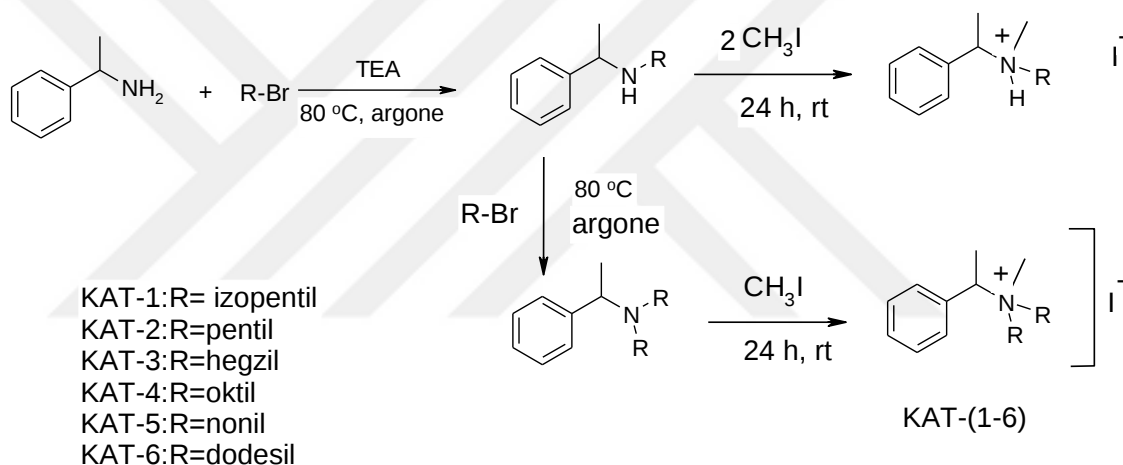
Metastaz tepkimeleriyle antimikrobiyal etkili KAT'ların, anti-inflamatory etkili sodyum ibuprofenat ve naproksenat ile etkileştirerek çift etkili farmasötik tuz oluşturulacaktır. Bu şekilde oluşturulacak olan çift etkili farmasötik tuzların antimikrobiyal etkileri kuaterner amonyum tuzlarının antimikrobiyal etkileriyle karşılaştırmak üzere disk difüzyon yöntemi uygulandı.





4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Yeni kuaterner amonyum tuzlarının (KAT) sentezi, senteze yönelik optimizsyon çalışmaları, tez çalışmamın birinci kısmını oluşturmaktadır. Optimizasyon çalışmalarında aşağıdaki sentez prosedürüne göre α - feniletilaminin rasemik ve enantio saf R ve S izomerlerinden çıkarak KAT'lar aşağıdaki şemaya göre sentezlenmiştir. Optimizasyon çalışmaları, KAT'ların sentez verimi, saflaştırma ve izolasyon kolaylıkları dikkate alınmıştır. Ayrıca kontrollü alkilasyon ile azota dört farklı alkil grubunun bağlanabileceği bir prosedür de geliştirmiştir. Bu prosedür, KAT'ların iyonik sıvı formlarının API'leri (Aktif farmasötik ilaç yardımcıları) hazırlanabilmesi açısından çok önemlidir. Vücut sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda iyonik sıvı formundaki API'lerin hazırlanabilmesi açısından kullanılacak KAT yapısının desimetrik olduğu ölçüde sıvı olma şansı artacaktır.



Şekil 4.1. KAT'ların sentezi

Kuaterner amonyum tuzları (KAT) 1890 yılında Menshutkin KAT'ları nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile tersiyer aminler ve alkil halojenürlerden sentezledi. Menshutkin reaksiyonu KAT'ların sentezinde günümüzde de kullanılan yegane sentez metodudur. Sentez prosedürlerinde Menshutkin tepkime prosedürü kullanılmıştır. Alkil halojenür olarak alkil bromür seçilmiştir tersiyer aminlerin kuaternizasyonu metiliodürle tamamlanmıştır. Bu strateji ile en zor alkimleme basamağı olan bu basamakta hem sterik engelsiz hem de kolay ayrılan grup olarak iyodür seçilerek kuaternizasyon aşaması oda sıcaklığında ve kantitatif olarak gerçekleştirilmiştir. Baz olarak Na_2CO_3 , K_2CO_3 , TEA, PMP: 1,2,2,6,6-Pentametilpiperidin, $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{TEA}$ kullanılmış, verim düşüklüğü, 2° ve 3° aminlerin karışım halinde ele geçmesi, 3°

aminin saflaştırılmasında fraksiyonlu destilasyon, kolon kromatografisi gibi ilave saflaştırma basamakları sentezi zahmetli hale gelmesi de dikkate alınarak TEA baz olarak seçilmiştir. **Tablo 4. 1.**'de de görüldüğü gibi TEA durumunda alkilleme 2⁰ amin basamağına kadar ilerlemekte ve tek ürün vermektedir. Bu alkillemenin kontrollü yapılabilmesini sağladığı için kuaterner amonyum bileşiklerinin yapısının dizaynında dört farklı alkil grubu içeren KAT'ların sentezi için de avantaj sağlamıştır. Özellikle iyonik likit formundaki API'lerin sentezinde desimetrik kuaterner amonyum bileşiklerinin sentezi için de gerekli olduğunu yukarıda bahsetmiştik. 2⁰ aminin 3⁰ amine dönüştürülmesi aşamasında TEA dışında kullanılan bazlarla tepkimenin yürümemesi ve ürün saflaştırma problemleri nedeniyle 2⁰ aminin kendisi baz olarak kullanarak % 90'a varan yüksek verim elde edilebildiği gibi, 3⁰ aminin 2⁰ aminden daha kuvvetli baz olması nedeniyle tuz formunda olduğundan ,3⁰ amin hegzan ekstraksiyonu ile tepkime karışımından kolayca izole edilebilmiştir.

Alkilbromür	Baz	Çözücü/katkı	2°amin % verim	3°amin % verim	Zaman (saat)
1-bromohegzan	(1)-TEA	Neat	% 88	-	120
	(1)-2°amin (reaksiyon karışımı)	Neat	-	% 90	41
	K ₂ CO ₃	Asetonitril	% 25.00	% 40.00	24
	TEA	Asetonitril	% 59.27	% 0.26	141
	Na ₂ CO ₃	Etanol+ (KI)	nd	% 49.68(s)	134
1-bromopentan	(2)-TEA	Neat	% 90	-	120
	(2)-2°amin (reaksiyon karışımı)	Neat	-	% 98.80	46
	K ₂ CO ₃	H ₂ O+ Asetonitril PTC (TBAI)	%13.84	% 48.72	69
	Na ₂ CO ₃	DMF	-	-	91
	Na ₂ CO ₃	Asetonitril	% 23.56	% 42.34	6 gün
	PMP	Neat	nd	% 11,71(s)	12 gün
1-Bromo-2,2-dimetilpropan	Na ₂ CO ₃	Asetonitril	-	-	16 gün
1-bromo-3-metilbutan	(3)-TEA	Neat	% 66	-	19 gün
	(3)-2°amin (reaksiyon karışımı)	Neat	-	% 78	92
	Na ₂ CO ₃	Asetonitril	% 3.53	% 42.05	11 gün
	Na ₂ CO ₃ + TEA	Asetonitril	≈ % 48	≈ % 21.74	163
	Na ₂ CO ₃ + TEA	Asetonitril	≈ 37.04	≈ % 10.44	19.5

TEA: Trietilamin ; PTC: Phase transpher catalyst; TBAI: Tetrabutylamonyum iyodür; PMP: 1,2,2,6,6-Pentametilpiperidin

Tablo 4.1. 1- feniletil aminin farklı alkil bromürler ile alkilasyonu: Reaksiyon koşullarında ürün veriminin karşılaştırılması

İkinci aşamada bu KAT'ların antimikrobiyal etkilerinin disk difizyon yöntemi ile belirlenmesi olup; bu çalışmalar biyoorganik grubu ile birlikte yürütülmüştür. Buradan elde edilen sonuçlara göre KAT yapılarında kiralitenin azota bağlı alkil gruplarının zincir uzunluğunun ve dallanmanın antimikrobiyal etkisi incelenmiştir. Sonuçlar **Tablo 4.2.**'de görülmektedir.

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

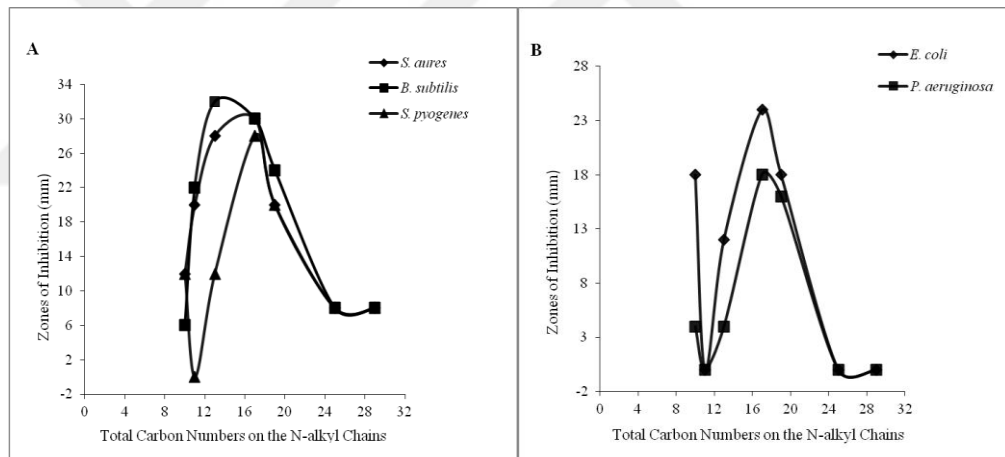
			Test edilen organizmalar					
			<i>E. coli</i> ATCC25922	<i>S. aureus</i> ATCC25923	<i>S. pyogenes</i> ATCC19615	<i>P.aeruginosa</i> ATCC27853	<i>B. subtilis</i> ATCC11774	<i>C.albicans</i> ATCC10231
İnhibisyon çapı (mm)	KAT-1	100µg	-	12	-	4	4	-
		200µg	-	18	-	4	6	-
	RKAT-1	100µg	-	-	10	-	-	-
		200µg	8	10	14	-	8	-
	SKAT-1	100µg	-	-	10	-	-	-
		200µg	8	10	12	-	8	-
	KAT-2	100µg	-	20	-	-	22	-
		200µg	-	20	-	-	22	-
	RKAT-2	100µg	-	10	10	-	8	-
		200µg	8	12	10	-	12	-
	SKAT-2	100µg	-	16	10	-	10	-
		200µg	8	18	16	-	14	-
	KAT-3	100µg	-	28	-	-	>30	4
		200µg	12	28	12	4	>30	6
	RKAT-3	100µg	-	20	22	-	22	-
		200µg	8	22	24	-	30	8
	SKAT-3	100µg	-	24	22	-	28	-
		200µg	8	26	22	8	>30	8
	KAT-4	100µg	24	26	24	22	>30	22
		200µg	24	38	24	24	>30	22
	RKAT-4	100µg	20	26	24	22	>30	24
		200µg	24	28	26	22	>30	24
	SKAT-4	100µg	22	26	24	22	>30	22
		200µg	24	28	30	24	>30	22
	KAT-5	100µg	16	18	16	14	20	14
		200µg	18	20	20	16	24	18
	KAT-6	100µg	-	8	8	-	-	-
		200µg	-	8	8	-	8	8

NT: not tested; R: resistance; -:not active.

Tablo4.2. kiral ve akiral kuaterner amonyum tuzlarının antimikrobiyal aktiviteleri

İzopentil grubu (KAT-1) durumunda alkil gruplarının dallanmış olması antimikrobiyal etkiyi olumsuz etkilemesi üzerine düz zincirli alkil gruplarının uzunluğuna bağlı olarak testler yapılmıştır. **Tablo4.2.**'de görüldüğü gibi KAT-3, KAT-4 ve KAT-5'te antimikrobiyal ve antifungal etkilerin arttığı açıkça görülmektedir.

Hazırlanan KAT'ların disk-diffüzyon yöntemine göre antimikrobiyal etkileri alkil gruplarının uzunluğuna, dallanmasına göre ölçülen sonuçlarından en iyi aktivitenin N-alkil zincirlerindeki toplam karbon sayısının 13-17 arasında olduğu grafiklerde görülmektedir. Antimikrobiyal etki tablolarından, alkil gruplarındaki dallanmanın antimikrobiyal etkiyi olumsuz etkilediği, **Tablo4.3.**'te görülmektedir. Antimikrobiyal ve antifungal etkiler, bilinen antibiyotikler ve ticari olarak kullanımı olan BAC (Benzalkonyumklorür) ile karşılaştırmalı sonuçları, hazırlanan yeni KAT'ların antimikrobiyal ve antifungal kullanım potansiyelleri olacağını açıkça göstermektedir.



Şekil4.2. : N- alkil zincirlerindeki toplam karbon sayısı ile antimikrobiyal aktivite arasındaki ilişki
A) gram pozitif bakteriler B) gram negatif bakteriler

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

	Test edilen organizmalar							
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>		
	ATCC25922	ATCC25923	ATCC19615	ATCC27853	ATCC11774	ATCC10231		
İnhibisyon Çapı (mm)	KAT-3	100µg	-	28	-	-	>30	4
		200µg	12	28	12	4	>30	6
	KAT-4	100µg	24	26	24	22	>30	22
		200µg	24	28	24	24	>30	22
	KAT-5	100µg	16	18	16	14	20	14
		200µg	18	20	20	16	24	18
	BAC	100µg	18	20	18	10	20	18
		200µg	20	22	20	12	22	18
	OFX	5 µg	28	20	22	16	24	NT
	NET	30 µg	26	18	>30	22	>30	NT
	E	15 µg	14	18	>30	R	>30	NT
	AMC	30 µg	20	>30	28	R	24	NT
AFB	30 µg	NT	NT	NT	NT	NT	13	

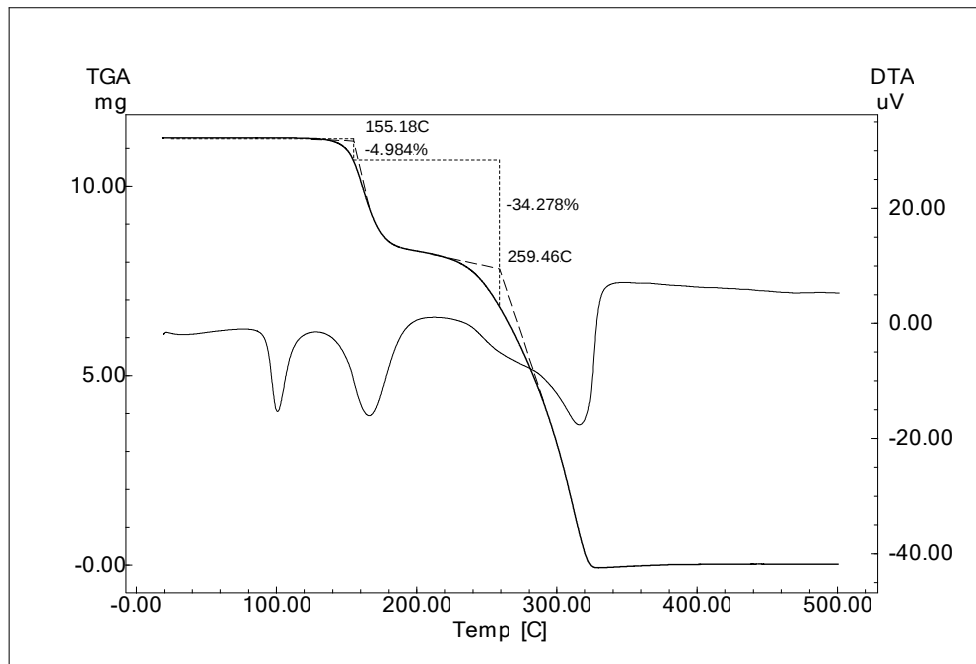
OFX: ofloxacin; NET:netilmicin; E: erythromycin; AMC:amoxycillin /clavulanicacid; AFB: amphotericin B; NT: not tested; R: resistance; -:not active.

Tablo 4.3: Kuaterner amonyum tuzlarının, standart antibiyotiklerin ver benzalkonyum klorürün (BAC) antimikrobiyal aktiviteleri

Bileşikler	1st/2nd d.p. ^a (°C)	Metil iyodür olarak kütle kaybı	
		Hesaplanan. (%)	Bulunan (%)
KAT-1	152/257	35,23	35,47
SKAT-1	155/259	35,23	35,20
KAT-2	155/259	35,23	34,28
SKAT-2	152/257	35,23	36,00
KAT-3	150/248	32,95	31,10
SKAT-3	149/249	32,95	30,82
KAT-4	146/246	29,16	28,60
RKAT-4	149/247	29,16	29,24
SKAT-4	148/243	29,16	27,80
KAT-5	139/242	27,57	28,58
KAT-6	145/250	23,70	25,35

^a d.p. stands for thermal decomposition point.

Table 4.4. Kuaterner amonyum tuzlarının TG/DTA verileri; TG eğrilerinden sonra ki kütle kaybı

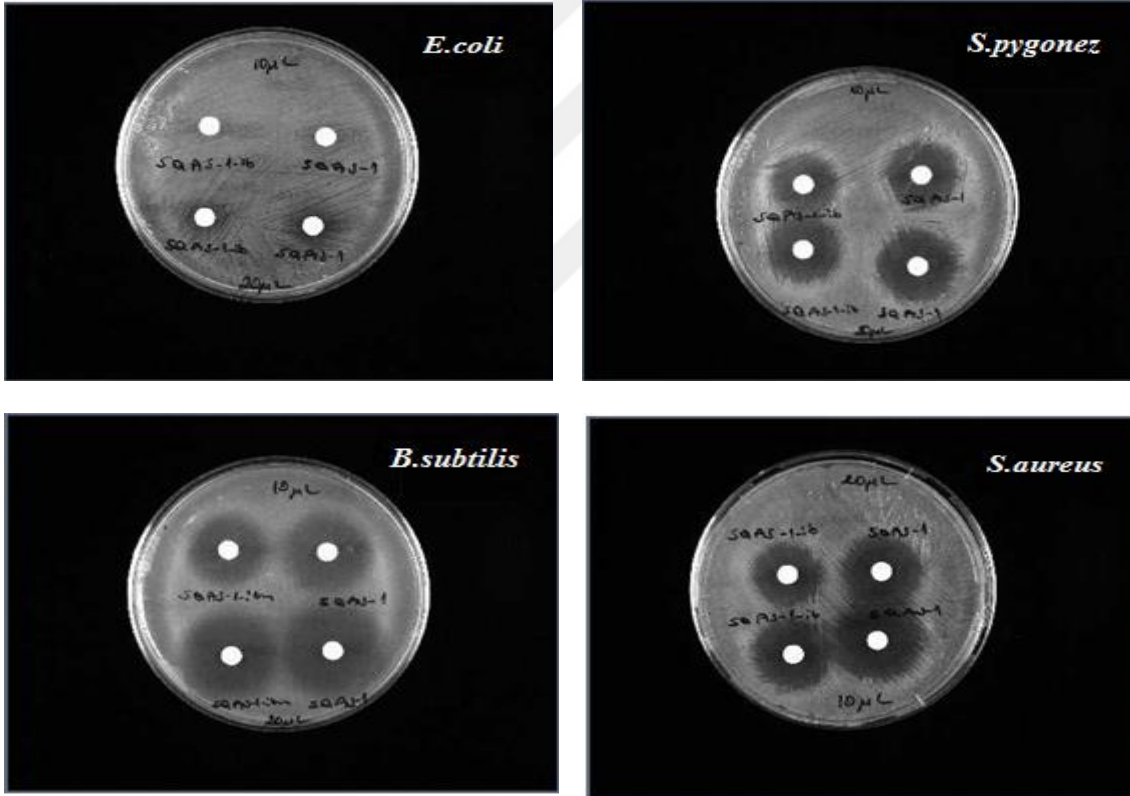


Şekil 4. 3. KAT-2' nin TG/DTA. Eğriler KAT 'ın bozunma sıcaklığı gösteriri

Gerek sterilizasyon aşamalarında gerekse plastik malzemelerde KAT' ların kullanımlarında ısı dirençlerinin olması istenen bir özelliktir (Kourai, H ve ark.2006).

Tablo4.4' ten de görüleceği gibi KAT'ların ilk termal dekompozisyon sıcaklıkları bu amaçlı kullanımlar için yeterince yüksek olduğu açıkça görülmektedir.

Tezimin 3. aşamasında, sıvı tuz formunda API'ler antimikrobiyal özellik gösteren yeni KAT'lar ile NSAID'lerden metastaz tepkimesiyle hazırlanmıştır. Hazırlanan API'lerin antimikrobiyal etkileri metastaz ürünlerinde de aynı şekilde devam ettiği tespit edilmiştir. **Şekil4.4.**'te SKAT-3 ve SKAT-3-ibu'nin farklı mikroorganizmalara karşı disk-diffüzyon yöntemi ile ölçülen antimikrobiyal etkilerinde fazla bir değişimin olmadığı disk-diffüzyon çaplarından açıkça görülmektedir. Tablo4.3'te standart antibiyotiklerle disk-diffüzyon çapları karşılaştırmalı olarak verilmiştir. KAT-4 ile hazırlanan KAT-4-ibuprofenatin benzer zoon çapları göstermeleri, KAT'ların API formunda da antimikrobiyal etkinin devam ettiğini açıkça göstermektedir. Bu da dual biyolojik aktiviteli hazırlanan API'lerin en azından API'nin katyon kısmının biyolojik aktivitesinin devam ettiğini açıkça göstermektedir.



Şekil 4.4. SKAT-3 ve SKAT-3-ibu'nın farklı mikroorganizmalar üzerinde ki antimikrobiyal aktiveleri

İyonik likitler (ILs) erime noktası 100 °C nin altında olan genellikle tuz ya da tuzların karışımı olarak kabul edilir. Farmasötik uygulamalar açısından ise IL-API'lerin oda sıcaklığının altında sıvı olması istenir.

Bu düşük erime noktası genellikle asimetrik bir katyon yapısıyla kristal istiflenmenin (paketlenmesinin) engellenmesinin yanında; yükün katyon, anyon ya da her ikisi üzerinde daha fazla dağıtılması yoluyla da sağlanır. Hazırlanan API'lerin iyonik likit formunda oldukları yani erime noktaları 100 °C' nin altında olmakla birlikte; API'ler içinde sadece KAT-1-İbuprofenat'ın oda sıcaklığında sıvı olduğu görülmektedir. KAT-1 ise antimikrobiyal etkisi alkil gruplarının dallanmış olması nedeniyle düşük olduğu **Tablo 4.5.** 'de görülmektedir. Tezin sentez çalışmalarında belirtmiş olduğumuz gibi KAT'ların kontrollü alkilasyonu ile farklı alkil grupları takılarak, oda sıcaklığında sıvı olan API'lerin sentezlenebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, antimikrobiyal KAT' lar ile NSAID' lerden metastaz tepkimesiyle ikili biyolojik aktiviteye sahip sıvı tuz formunda KAT-İbuprofenat ve KAT-Naproksenat gibi 9 adet API sentezlendi.

IL	T _g (°C)	T _m (°C)	Tonset(5%)(°C)	Tonset(50%)(°C)
KAT-1	-	102,30	153	272
KAT-1-Ib	5,00	Oda sıcaklığında sıvı	134	210
KAT-3	24,71	75,32	150	272
KAT-3-Ib	14,29	61,17	136	213
KAT-3-Npx(S)	4,58	56,78	148	255
SKAT-3	8,47	77,10	151	276
SKAT-3-Ib	3,75	58,87	138	218
SKAT-3-Npx(S)	6,14	57,27	139	241
KAT-4	6,90	Oda sıcaklığında sıvı	150	277
KAT-4-Ib	-1,56	55,35	142	220
RKAT-4	-4,09	47,60	147	271
RKAT-4-Ib	-7,43	58,80	134	216
SKAT-4	-2,60	54,50	146	270
SKAT-4-Ib	-4,58	58,16	134	216
KAT-6	-	69,05	149	283
KAT-6-Ib	13,87	61,63	146	256
Na-İbuprofenat	-	204,32	67 (nem)	455
Benzalkonyum-Ib	-31,87	58,32	152	215

Tablo 4.5 N,N-dialkil-N-metilamonyum İyodür, N,N-dialkil-N-metilamonyum Naproksenat ve İbuprofenat'ın Termokimyasal Özellikleri

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kuaterner amonyum tuzlarının sentezinde geliştirilen kontrollü alkilasyon ile kuaterner amonyum tuzların tasarım ve dizaynı yapılabilir. Özellikle asimetrik yapılı KAT'ların hazırlanması açısından bu husus önemlidir. Kontrollü alkilasyon, TEA bazı ile alkilasyonu sekonder amin basamağında tutulabileceği, **tablo 4.1'**deki optimizasyon çalışmalarında tespit edilmiştir. Hazırlanan sekonder amine farklı alkil grubu takılarak önce tersiyer amin; kuaternizasyon aşamasında ise alkilasyonun kolaylığı dikkate alınarak MeI ile yapılmıştır. Tersiyer aminin elde edilmesinde kullanılan bütün bazlar içerisinde en iyi verim optimizasyon çalışmaları sonucunda **tablo 4.1'de** görüleceği gibi sekonder aminin kendisinin baz olması durumunda sağlanabileceği tespit edilmiştir.

Hazırlanan KAT'ların disk-diffüzyon yöntemine göre antimikrobiyal etkileri alkil gruplarının uzunluğuna ve dallanmasına göre en iyi aktivitenin N- alkil zincirlerindeki toplam karbon sayısının 13-17 arasında olduğu grafiklerde görülmektedir. Antimikrobiyal etki tablolarından, alkil gruplarındaki dallanmanın antimikrobiyal etkiyi olumsuz etkilediği, **tablo4.2'**de görülmektedir.

Bu çalışmada sıvı tuz formunda API'lerin antimikrobiyal özellik gösteren yeni KAT'lar ile NSAID'lerden metastaz tepkimesiyle hazırlanmıştır. Hazırlanan API'lerin antimikrobiyal etkileri metastaz ürünlerinde de aynı şekilde devam ettiği tespit edilmiştir. (**Şekil4.2**)

İlaçların iyonik likit formunda erime noktasının oda sıcaklığının altında olması gerekli bir husustur. Hazırlamış olduğumuz API'lerden sadece KAT-1-Ib'nin erime noktası oda sıcaklığının altındadır. Bu durum, KAT yapısının benzer alkil gruplarından ötürü, iyonik sıvılar için tuz yapısının yeterince simetrik olmaması durumu ile açıklanabilir. KAT'ların azota 4 farklı alkil grubu bağlanacak şekilde hazırlanmasıyla iyonik likit formundaki API'lerin yeterince asimetrik olması sağlanarak, oda sıcaklığında sıvı olasılığının artırılabilceğini düşünmekteyiz. KAT'ların yapı antimikrobiyal ilişki testlerinin sonucunda en yüksek aktivite gösteren yapılar (toplam karbon sayısı 13-17) olduğu şekildeki grafiklerde de açıkça görülmektedir. Bu nedenle hazırlanan API'den KAT-4-ibuprofenat bileşiği hazırlandı. KAT-4 ile KAT-4-ibuprofenat'ın disk-diffüzyon yöntemi ile ölçülen antimikrobiyal etkilerine ait fotoğraflardan da görüleceği gibi benzer antimikrobiyal etkinin API yapısında da eksilmeden devam ettiği görülmektedir. (**Şekil4.4**)

5.1. ÖNERİLEN ÇALIŞMALAR

1.API'lerin erime noktalarını oda sıcaklığının altına çekebilmek için kontrollü alkilasyon ile kuaterneramoniyum bileşiğinin daha asimetrik yapılı olanları ile metastaz ürünleri sentezlenebilir.

2. Hazırlanan API'lerin deri yoluyla verilmesi düşünüldüğünden sitotoksikite ve iritasyon çalışmaları yapılmalıdır.

3.Hazırlanan API'lerden SKAT-3 ve SKAT-3-ibuprofenatın antimikrobiyal etkileri disk-difüzyon yöntemi ile karşılaştırılması sonucunda benzer aktivite gösterdikleri ölçülen disk-difüzyon zoon çaplarından anlaşılmaktadır. Benzer çalışmalar diğer API'ler içinde yapılabilir.

4. Bu çalışma ile katyonu ve anyonu ilaç aktif maddesi olan API'ler sentezlenebilmiştir katyonun antimikrobiyal etkisinin devam ettiği yapılan ölçümlerle anlaşılmıştır. Anyon kısmının aktivitesi disiplinler arası çalışmalarla ölçülmesi önerilmektedir.

5.Hazırlanan KAT'lar ve API'lerin antimikrobiyal etkileri, MIC konsantrasyonlarının ölçülmesiyle yapı-antimikrobiyal etki ilişkisi daha hassas olarak ölçülmelidir.

Not: 2, 3, 4ve 5 nolu önerilen çalışmalar, ortak, disiplinler arası çalışmalarla yapılacaktır.

6. KAYNAKLAR

A.N. Pettrocci, Disinfection, Sterilization and Preservation, ed. S.S. Block, Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.

Apotex wins latest round in generic Paxil litigation <http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n6/full/nrd1423>, (accessed 27/08/ 2009) 2004.

A. Goho, The crystal form of a drug can be the secret to its success, Science News, <http://www.sciencenews.org/articles/20040821/bob9.asp>, 2004.

A. Cieniecka-Roslonkiewicz, J. Pernak, J. Kubis-Feder, A. Ramani, A. J. Robertson and K. R. Seddon, Green Chem., 2005, 7, 855.

A. Stark and K. R. Seddon, in 'Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology', ed. A. Seidel, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2007, Vol. 26, pp. 836-920.

A. Shiotani, T. Kamada and K. Haruma, J. Gastroenterol., 2008, 43, 581–588.

Armand M, Endres F, MacFarlane DR, Ohno H, Scrosati B. Ionic-liquid materials for the electrochemical challenges of the future. Nat Mater. 2009;8:621–9.

Brodin A, Nyqvist-Mayer A, Wadsten T, Forslund B, Broberg F. Phase diagram and aqueous solubility of the lidocaine-prilocaine binary system. J Pharm Sci. 1984;73:481–4.

Borka L, Halebian JK. Crystal polymorphism of pharmaceuticals. Acta Pharm Jugosl. 1990;40:71–94.

Byrn SR, Pfeiffer RR, Stephenson G. Solid-State Chemistry of Drugs, Inc. West Lafayette: SSCI; 1999.

Biswas A, Shogren RL, Stevenson DG, Willett JL, Bhowmik PK. Ionic liquids as solvents for biopolymers: acylation of starch and zein protein. Carbohydr Polym. 2006;66:546–50.

Bica K, Christiaan Rijksen, Mark Nieuwenhuyzen and Robin D. Rogers, Received 12th November 2009, Accepted 18th January 2010 First published as an Advance Article on the web 22nd January 2010

- C.G.Swain, A.Ohno, D.K. Roe, R.Brown, T. Maugh, II, J.Am. Chem. Soc. 1967, 89, 2648.
- C. Klinguer, A. Beck, P. De-Lys, M.C. Bussat, A. Blaecke, F. Derouet, J. Y.Bonnefoy, T. N. Nguyen, N. Corvaia and D. Velin, Vaccine, 2001, 19, 4236.
- C.S. Brazel, R.D. Rogers, American Chemical Society, Ionic Liquids in Polymer Systems: Solvents Additives, and Novel Applications, ACS Symposium Series 913, Washington D.C. , 2005.
- Carson L, Chau PKW, Earle MJ, Gilea MA, Gilmore BF, Gorman SP, et al. Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids. Green Chem. 2009;11:492–7.
- D. N. Rubingh and P. M. Holland, Marcel Dekker Cationic Surfactants: Physical Chemistry, New York, 1991.
- D. Demberelnyamba, K. S. Lim, S. Choi, S. Y. Park, Lee, C. J. Kim and I. D. Yoo, Bioorg. Med. Chem. , 2004, 12, 853-857.
- Demberelnyamba D,KimK-S, Choi S, Park S-Y, Lee H,KimC-J, et al. Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinium salts. Bioorg Med Chem. 2004;12:853–7.
- D.Schuster, C. Laggner, T. Langer, Curr. Pharm. Des. 2005,11, 3545.
- D. Schuster, C. Laggner and T. Langer, Why drugs fail- a study on side effects in new chemical entities, Curr. Pharm. Des. , 2005, 11, 3545-3549.
- Dean PM, Turanjanin J, Yoshizawa-Fujita M, MacFarlane DR, Scott JL. Exploring an anti-crystal engineering approach to the preparation of pharmaceutically active ionic liquids. Cryst Growth Des. 2009;9:1137–45.
- Endres F, MacFarlane D, Abbott A, Editors. Electrodeposition from Ionic Liquids. Wiley-VCH, 2008.
- F.C. Kull, P. C. Eisma and H. D. Sylwestrowicz, Environ. Microbiol. , 1961, 9, 538.
- F.-A. Pitten and A. Kramer, Eur. J. Clin. Pharmacol., 1999, 55, 95.
- F. Liu and L. Huang, J. Controlled Release, 2002, 78, 259.

Fraser KJ, Izgorodina EI, Forsyth M, Scott JL, MacFarlane DR. Liquids intermediate between “molecular” and “ionic” liquids: Liquid Ion Pairs? Chem Commun. 2007;3817–9.

G. Domagk, Dtsch. Med. Wochenschr. , 1935, 61, 829.

G. A. Cronk, New Eng. J. Med., 1958, 258, 219; A. Y. Gasparyan, T. Watson and G. Y. H. Lip, J. Am. Coll. Cardiol., 2008, 51, 1829; C. H. Hennekens, Curr. Atheroscler. Rep., 2007, 9, 409; C. L. Campbell, S. Smyth, G. Montalescot and S. R. Steinhubl, JAMA, J. Am. Med. Assoc., 2007, 297, 2018.

Goho A. The crystal form of a drug can be the secret to its success, 2004. www.sciencenews.org/articles/20040821/bob9.asp(accessed 27/08/2009).

Howlett PC, MacFarlane DR, Hollenkamp AF. High lithium metal cycling efficiency in a room-temperature ionic liquid. Electrochem Solid-State Lett. 2004;7:A97–A101.

Heinrich Stahl P, Wermuth CG, editors. Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use, VHCA and Wiley-VCH, 2008.

Hamamoto H, Miwa Y. Tape preparation comprising etodolac in ionic liquid form, (Medrx Co., Ltd., Japan). WO: Application; 2009. p. 35

Hough-Troutman WL, Smiglak M, Griffin S, Reichert WM, Mirska I, Jodynis-Liebert J, et al. Ionic liquids with dual biological function: sweet and anti-microbial, hydrophobic quaternary ammonium-based salts. New J Chem. 2009;33:26–33.

J. Oertel, Holztechnology, 1965, 6, 243.

J.K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269.4.

J. A. Butcher, A. F. Preston and J. Drysdale For. Prod. J. , 1977, 27, 19.

J. A. Butcher and J. Drysdale N. Z. J. For. Sci. , 1978, 8, 403.

J. M. Richmond, Marcel Dekker Cationic Surfactants, New York, 1990.

J. Wolf and R. Aboody, Int. Rec. Med., 1960, 173, 234; B. Oshlack F. Pedi and J. Zirilis, Eur. Pat., 519371 A1 19921223, 1992.

J. Cross, in Introduction, Cationic Surfactants, Analytical and Biological Evaluation Surfactants Science Series, eds. J. Cross and E. J. Singer, Marcel Dekker, New York, 1994, vol. 53.

J. W. Costerton, P. S. Stewart and E. P. Greenberg, Science, 1999, 284, 1318-1322.

J. Bernstein, Polymorphism in Molecular Crystals, IUCR Monographs on Crystallography 14, Oxford Science Publications, Oxford UK, 2002.

J. Pernak, K. Sobaszkiewicz and I. Mirska, Anti-microbial activities of ionic liquids, Green Chem., 2003, 5, 52-56.

J. Pernak, K. Sobaszkiewicz and I. Mirska, Green Chem. , 2003, 5, 52-56.

J. Pernak, K. Sobaszkiewicz and J. Foksowicz-Flaczyk. Chem. Eur. , 2004, 10, 3479-3485.

J. Pernak, I. Goc and I. Mirska, Green Chem, 2004, 323-329.

J. Pernak and J. Feder- Kubis, Chem. Eur. J. , 2005, 11, 4441-4449.

J.F. Brennecke, R.D. Rogers, K.R. Seddon, American Chemical Society Ionic Liquid Not Just Solvents Anymore, ACS Symposium Series 975, Washington D.C. , 2007.

K.R. Seddon, J. Chem Technol. Biotechnol. , 1997, 68, 351-356.

K.R. Morris, in Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drug and the Pharmaceutical Science, ed. by H.G. Brittain, Marcel Dekker, Inc. , New York, NY, 1999, Vol. 95, pp. 125-181.

K. M. Docherty and C. F. Kulpa, Jr. , Green Chem. , 2005, 7, 185-189,

Kourai, H.; Tadao Yabuhara, T.; Shirai, A.; Takuya Maeda, T.; Hideki Nagamune, H. *European Journal of Medicinal Chemistry* 41 (2006) 437–444)

Karpinski PH. Polymorphism of active pharmaceutical ingredients. Chem Eng Technol. 2006;29:233–8. Karpinski PH. Polymorphism of active pharmaceutical ingredients. Chem Eng Technol. 2006;29:233–8.

K. K. Wu, Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents Med. Chem., 2007, 6, 278.

Kumar V, Malhotra SV. Study on the potential anti-cancer activity of phosphonium and ammonium-based ionic liquids. Bioorg Med Chem Lett. 2009;19:4643–6.

L. S. Wan, J. Pharm. Sci., 1968, 57, 1903.

L. A. Salazar, R. V. Martinez and F. J. Lopez-Munoz, Drug Dev. Res., 1995, 36, 119.

Legen I, Salobir M, Kerc J. Comparison of different intestinal epithelia as models for absorption enhancement studies. Int J Pharm. 2005;291:183–8.

Louise Carson , Peter K. W. Chau, Martyn J. Earle, Manuela A. Gilea, Brendan F. Gilmore, Sean P. Gorman, Maureen T. McCann ve Kenneth R. Seddon, Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids, Green Chem. ,2009,11, 492-497.

M.Freemantle, Chem. Eng. News 1998, 76, 32.

M. Freemantle, Chem Eng News. , 1998, 76, 32-37

M. Fremantle, Designer solvent-Ionic liquids may boost clean technology development, Chem. Eng. News, 1998, 76(30th March), 32-37.

M. Makosza, Pure Appl. Chem. , 2000, 72, 1399.

MacFarlane DR, Forsyth SA, Golding J, Deacon GB. Ionic liquids based on imidazolium, ammonium and pyrrolidinium salts of the dicyanamide anion. Green Chem. 2002;4:444–8.

M. Deetlefs, K. R. Seddon and M. Shara, Predicting physical properties of ionic liquids, Phys. Chem. Phys. , 2006, 8, 642-649.

M.Smiglak, W.M.Reichert, J.D.Holbrey, J.S.Wilkes, L.Sun, J.S.Thrasher, K.Kirichenko, S.Singh, A.R.Katritzky, R.D.Rogers, Chem. Commun. 2006, 2554.

M. Smiglak, A. Metlen and R. D. Rogers, Acc. Chem. Res., 2007, 40, 1182; A. R. Katritzky, H. Yang, D. Zhang, K. Kirichenko, M. Smiglak, J. D. Holbrey, W. M. Reichert and R. D. Rogers, New J. Chem., 2006, 30, 349; A. R. Katritzky, S. Singh, K. Kirichenko, M. Smiglak, J. D. Holbrey, W. M. Reichert, S. K. Spear and R. D. Rogers, Chem.–Eur. J., 2006, 12, 4630; R. P. Singh, R. D. Verma, D. T. Meshri and J. M. Shreeve, Angew. Chem., Int. Ed., 2006, 45, 3584–3601; C. Ye, J.-C. Xiao, B. Twamley and J. M. Shreeve, Chem. Commun., 2005, 2750; A. Hammerl, M. A. Hiskey, G. Holl, T. M. Klappert, K. Polborn, J. Stierstorfer and J. J. Weigand, Chem. Mater., 2005, 17, 3784; A. R. Katritzky, S. Singh, K. Kirichenko, J. D. Holbrey, M. Smiglak, W. M. Reichert and R. D. Rogers, Chem. Commun., 2005, 868.

N. Doerr, E. Kenesey, C. Oetsch, A. Ecker, A. Pauschitz and F. Franek, *Tribology and Interface Engineering Series*, 2005, 48, 123; X. Q. Liu, F. Zhou, Y. M. Liang and W. M. Liu, *Wear*, 2006, 261, 1174.

N.V Plechkova and K.R Seddon, in *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction*, ed. P. Tundo, A. Perosa and F. Zecchini, John Wiley & Sons, Inc. , New York, 2007, pp. 105-130.

O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE. *The Merck Index*. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc.; 2001.

online1: ‘‘All things are poison and nothing is without poison, only the dose permits something not to be poisonous.’’ from <http://en.wikipedia.org/wiki/Paracelsus>, last accessed July 29, 2007.

online 2: BiofilmsONLINE.com: Primer: A Biofilm Engineering. www.biofilmsonline.com/cgi-bin/biofilmsonline/ed_facts_primer.html(Accessed 04/09/ 2008).

Online3: <http://www.bonjela.com/>, last accessed April 2, 2009.

P.Walden, *Bull. Acad. Sci. Imp. St. Petersbourg* 1914, 405.

P. Walden, Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts, *Bull. Acad. Sci. St. Petersbourg*, 1914, 405-422.

P. Walden, Molecular weight and electrical conductivity of several fused salts, *Bull. Acad. Sci. St. Petersbourg*, 1914,405-422.

P.H. Stahl and C.G. Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH, New York, 2002.

P. J. Lutz, *PCT Int. Appl.*, 2002069710, 2002

P. Wassercheid and T. Welton ,*Ionic Liquids In Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.

Pernak J, Sobaszekiewicz K, Mirska I. Anti-microbial activities of ionic liquids. *Green Chem.* 2003;5:52–6.

Pernak J, Goc I, Mirska I. Antimicrobial activities of protic ionic liquids with lactate anion. *Green Chem.* 2004;6:323–9.

Pernak J, Sobaszekiewicz K, Foksowicz-Flaczyk J. Ionic liquids with symmetrical dialkoxymethyl-substituted imidazolium cations. *Chem-Eur J.* 2004;10:3479–85.

Pernak J, Feder-Kubis J. Synthesis and properties of chiral ammonium-based ionic liquids. *Chem-Eur J.* 2005;11:4441–9.

Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C. Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the orange book database. *J Med Chem.* 2007;50:6665–72.

P. M. Dean, J. Turanjanin, M. Yoshizawa-Fujita, D. R. MacFarlane and J. L. Scott, *Cryst. Growth Des.*, 2009, 9, 1137.

R. S. Shelton, M. G. Van Campen, C. H. Tilford, H. C. Lang, L. Nisonger, F. J. Bandelin and H. L. Rubenkoenig, *J. Am. Chem. Soc.* , 1949, 69, 753.

R. Grade and B. M. Thomas, *PCT Int. Appl.*, 4874526, 1989.

R.D. Rogers, K.R. Seddon, American Chemical Society, *Ionic Liquid; Industrial Application to Green Chemistry*, ACS. Symposium Series 818, Washington D.C. , 2002.

R. Rogers and K. R. Seddon, *Science*, 2003, 302, 792–793; *Ionic Liquids in Synthesis*, ed. P. Wasserscheid and T. Welton, Wiley-VCH, Weinheim, 2008; V. I. Parvulescu and C. Hardacre, *Chem. Rev.*, 2007, 107, 2615.

R. Amman and B. A. Peskar, *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 447, 1; R. J. Flower, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2003, 2, 179.

Rogers RD, Seddon KR. *Ionic liquids: industrial applications to green chemistry*. American Chemical Society. 2003.

R.D. Rogers, K. R. Seddon, , American Chemical Society *Ionic Liquids as Green Solvents: Progress and prospects*, ACS Symposium Series 856, Washington D.C. 2003.

R.D.Rogers , K.R. Seddon, S. Volkov, Kluwer, Dordrecht *Green Industrial Applications of Ionic Liquids*, NATO Science Series II. Mathematics, Physics, and Chemistry, 2003, Vol. 92.

Rodriguez-Spong B, Price CP, Jayasankar A, Matzger AJ, Rodriguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism. A supramolecular perspective. *Adv Drug Delivery Rev.* 2004;56:241–74.

R.D. Rogers, K.R. Seddon, *Ionic Liquids IIIA: Fundamentals, Progress, Challenges, and Opportunities-Properties and Structure*, ACS Symposium Series 901, American Chemical Society, Washington D.C. , 2005.

R.D. Rogers, K.R. Seddon, American Chemical Society ,*Ionic Liquids IIIB: Fundamentals, Progress, Challenges, and Opportunities-Transformations and Processes*, ACS Symposium Series 902, Washington D.C. , 2005.

R.D. Rogers and Society, *Ionic Liquids III B: Fundamentals, Progress, Challenges, and Opportunities-Transformations and Processes*, Washington, DC, 2005.

Reichert WM, Holbrey JD, Vigour KB, Morgan TD, Broker GA, Rogers RD. Approaches to crystallization from ionic liquids: complex solvents-complex results, or, a strategy for controlled formation of new supramolecular architectures? *Chem Commun.* 2006;46:4767–79.

R. Hilfiker, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, New York, NY, 2006.

Ranke J, Stolte S, Stormann R, Arning J, Jastorff B. Design of sustainable chemical products-the example of ionic liquids. *Chem Rev.* 2007;107:2183–206.

S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer, G. Stephenson, W. J. D. Grant and W. B. Gleason, *Solid-State Chemistry of Drugs*, SSCI, West Lafayette, IN, 1999.

S.P. Gorman and D. S. Jones, in: *Medical Implications of Biofilms* ed. M. Wilson, Cambridge University Press, Chambridge, 2003, pp. 136-170.

Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *AdvDrugDelivery Rev.* 2004;56:335–47.

S. Datta, D.J. Grant, *Nat. Rev. Drug Discovery* 2004, 3, 42.

Schuster D, Laggner C, Langer T. Why drugs fail - a study on side effects in new chemical entities. *Curr Pharm Des.* 2005;11:3545–59.

S.-W.Kwak, E.-J. Lee, M.-S. Song, G.-Jung and J.-W. Ha, PTC Int. Appl. , 2006 057, 2006.

Serajuddin ATM. Salt formation to improve drug solubility. Adv Drug Delivery Rev. 2007;59:603–16

.

Stoimenovski J, MacFarlane DR. Pharmaceutically active protic ionic liquids, congress on ionic liquids 3. Australia: Cairns; 2009.

Stoimenovski J, Douglas R. MacFarlane, Katharina Bica, and Robin D. Rogers Pharmaceutical Research, Vol. 27, No. 4, April 2010 (# 2009)

W. A. Jacobs and M. Heidelberger, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. ,1915, 1, 226.

W. A. Jacops, J. Exp. Med. , 1916, 23, 563,

W. A. Jacobs and M. Heidelberger and H. L. Amoss, J.Exp. Med. , 1916, 23, 569.

W. A. Jacobs and M. Heidelberger and C. G. Bull, J. Exp. Med. , 1916, 23, 577.

Wan LS. Interaction of salicylic acid with quaternary ammonium compounds. J Pharm Sci. 1968;57:1903–6.

W. Pang, S. Huang, C. Tung and M. Huang, Anesth. Analg. (N.Y.), 2000, 91, 1226.

Whitney L. Hough and Robin D. Rogers, Ionic Liquids Then and Now: From Solvents to Materials to Active Pharmaceutical Ingredients, Bull. Chem. Soc. Jpn. Vol. 80, No. 12, 2262-2269(2007).

W. L. Hough and R. D. Rogers, Bull. Chem. Soc. Jpn., 2007, 80, 2262.

Whitney L. Hough, Marcin Smiglak, Hector Rodriguez, Richard P. Swatloski, Scott K. Spear, Daniel T. Daly, Juliusz Pernak, Judith E. Grisel, Richard D. Carliss, Morgan D. Soutullo, James H. Davis, Jr. And Robin D. Rogers, The third evolution of ionic: active pharmaceutical ingredients, New J. Chem. , 2007, 31, 1429-1436.

W. L. Hough, M. Smiglak, H. Rodriguez, R. P. Swatloski, S. K. Spear, D. T. Daly, J. Pernak, J. E. Grisel, R. D. Carliss, M. D. Soutullo, J. H. Davis Jr. and R. D. Rogers, New J. Chem., 2007, 31, 1429; R. D. Rogers, D. T. Daly, R. P. Swatloski, W. L. Hough, J. H. Davis, M. Smiglak, J. Pernak and S. K. Spear, PCT Int. Appl., 2007044693, 2007.

W.L. Hough and R. D. Rongers, Bull. Chem. Soc. Jpn. , 2007, 80, 2262-2269.

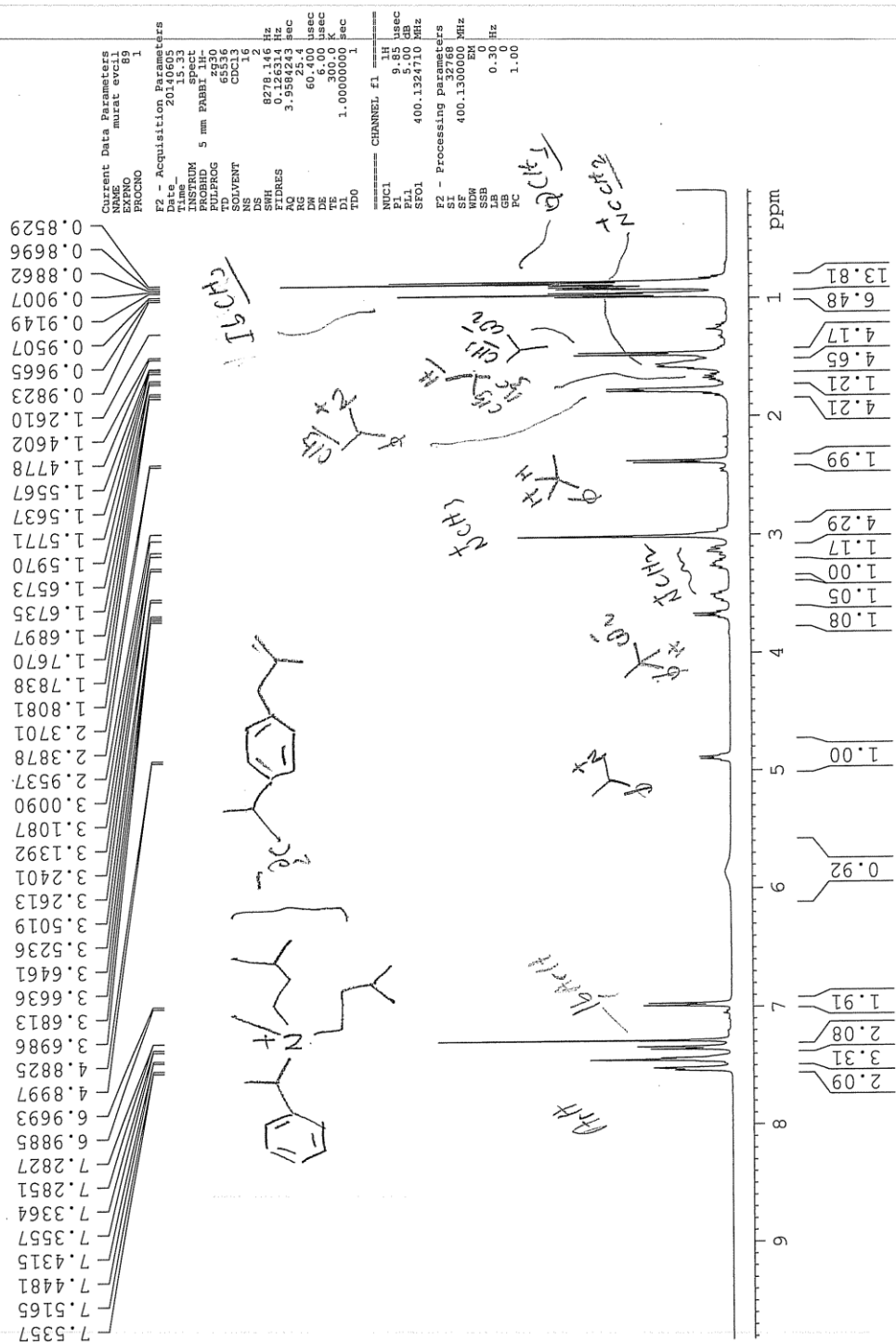
Welton T. Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis. Chem Rev. 1999;99: 2071–83.

Whitney L. Hough-Troutman, Marcin Smiglak, Scott Griffin, W. Matthew Reichert, Ilona Mirska, Jadwiga-Liebert, Teresa Adamska, Jan Nawrot, Monika Stasiewicz, Robin D. Rogers and Juliusz Pernak. Ionic Liquids with dual biological function: sweet and anti-microbial, hydrophobic quaternary ammonium-based salts, New J. Chem. , 2009, 26-33,

Yu L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. Adv Drug Delivery Rev. 2001;48:27–42.

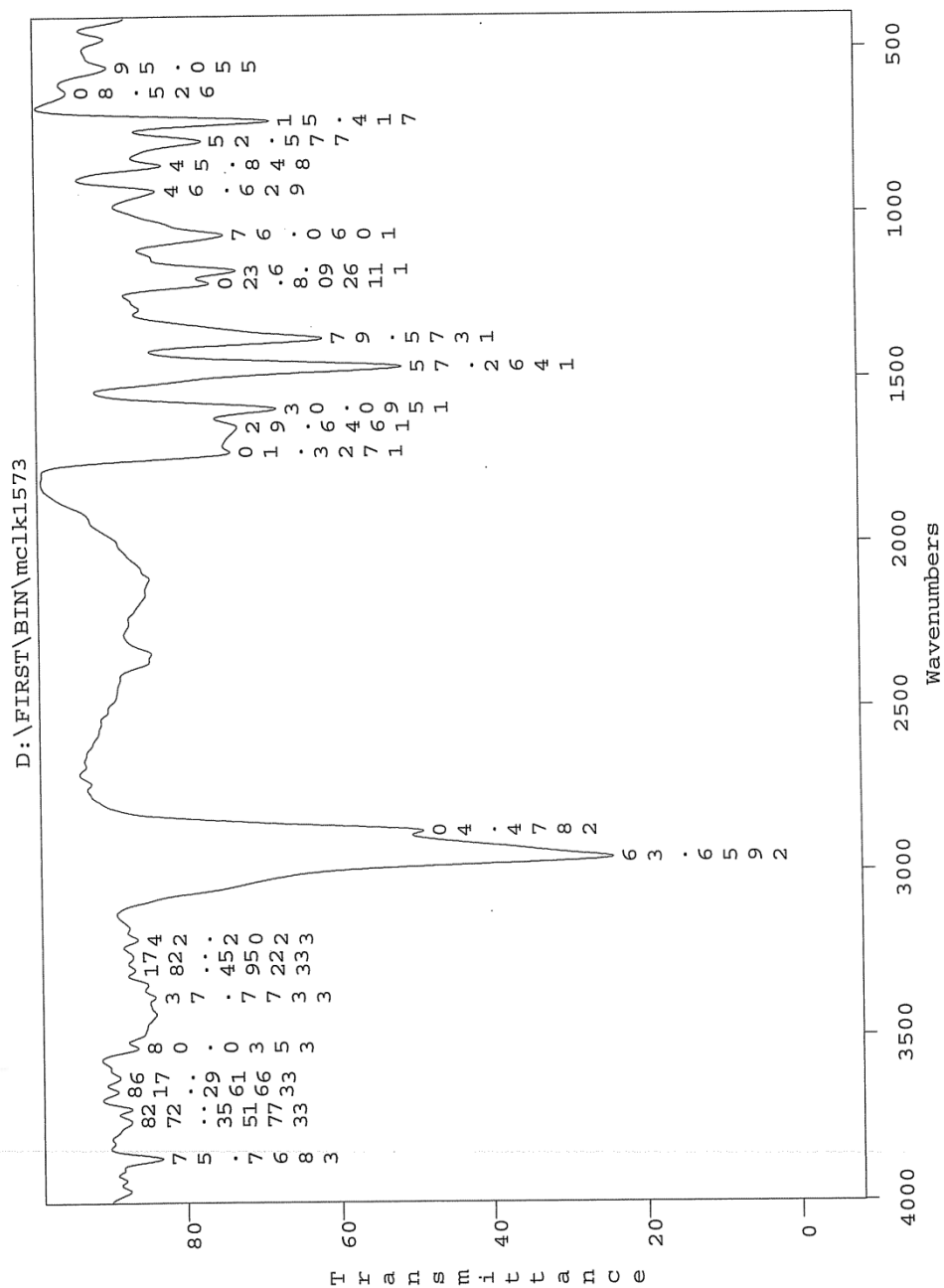
Y. I. Kuznetsov, L. V. Frolova and E. V. Tomina, Prot. Met. , 2006, 42, 215.

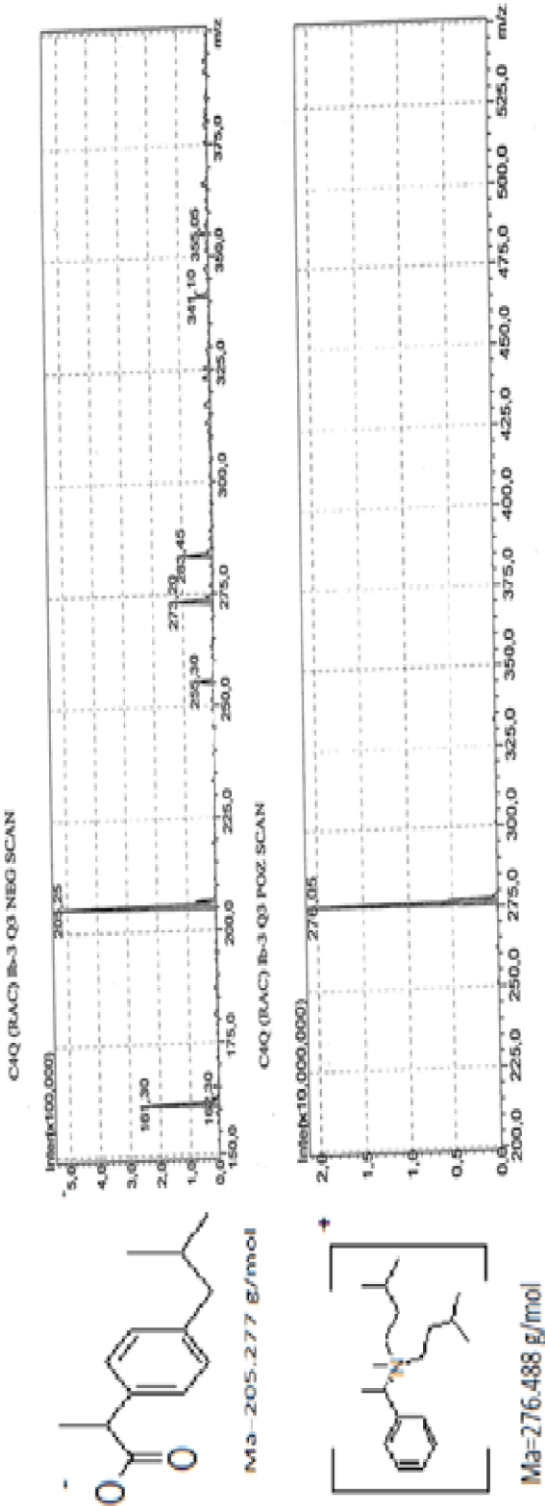
C4-Q- (Rasem) -Ibuprofen-3





C₂Q (K₂den)
T₅(3)







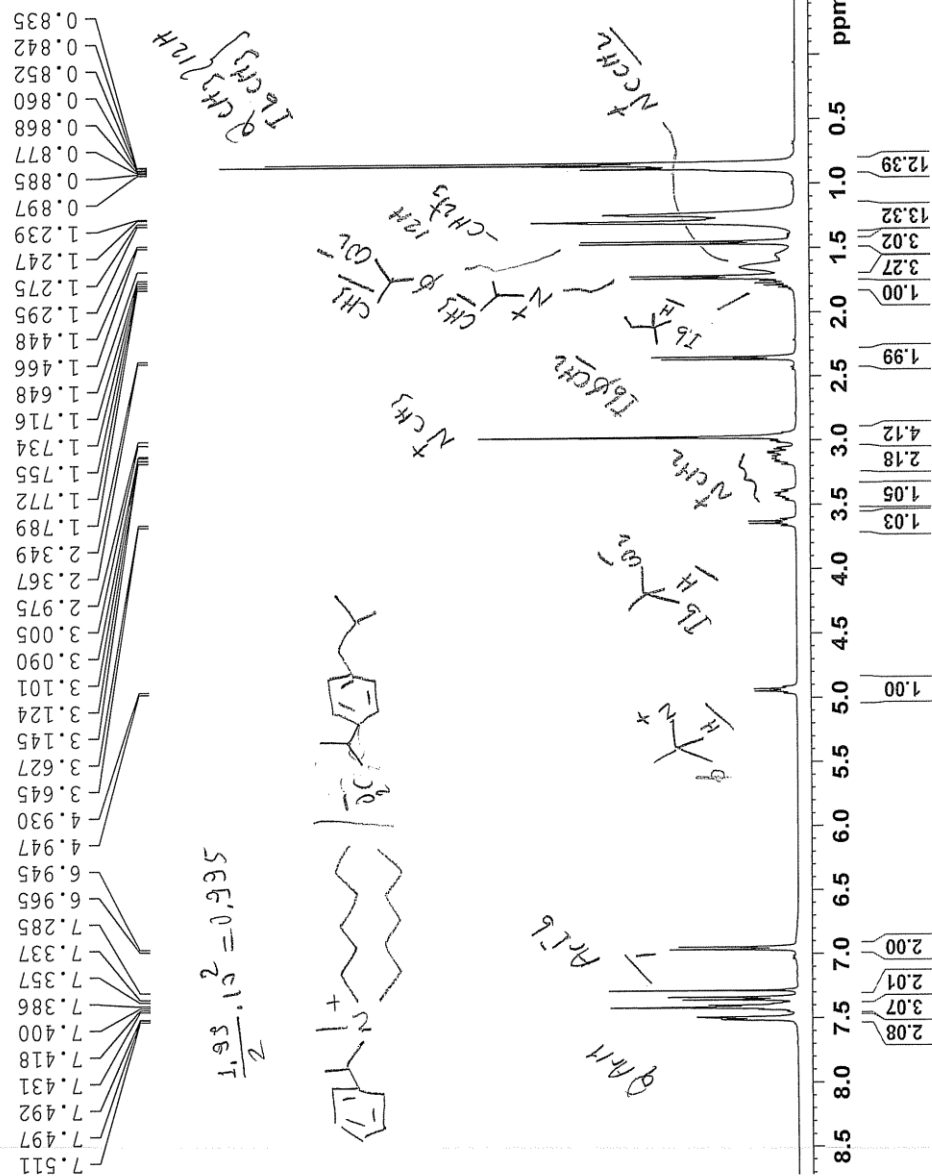
Current Data Parameters
NAME murat evcil
EXPNO 101
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140617
Time 16.27
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 10.1
DM 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

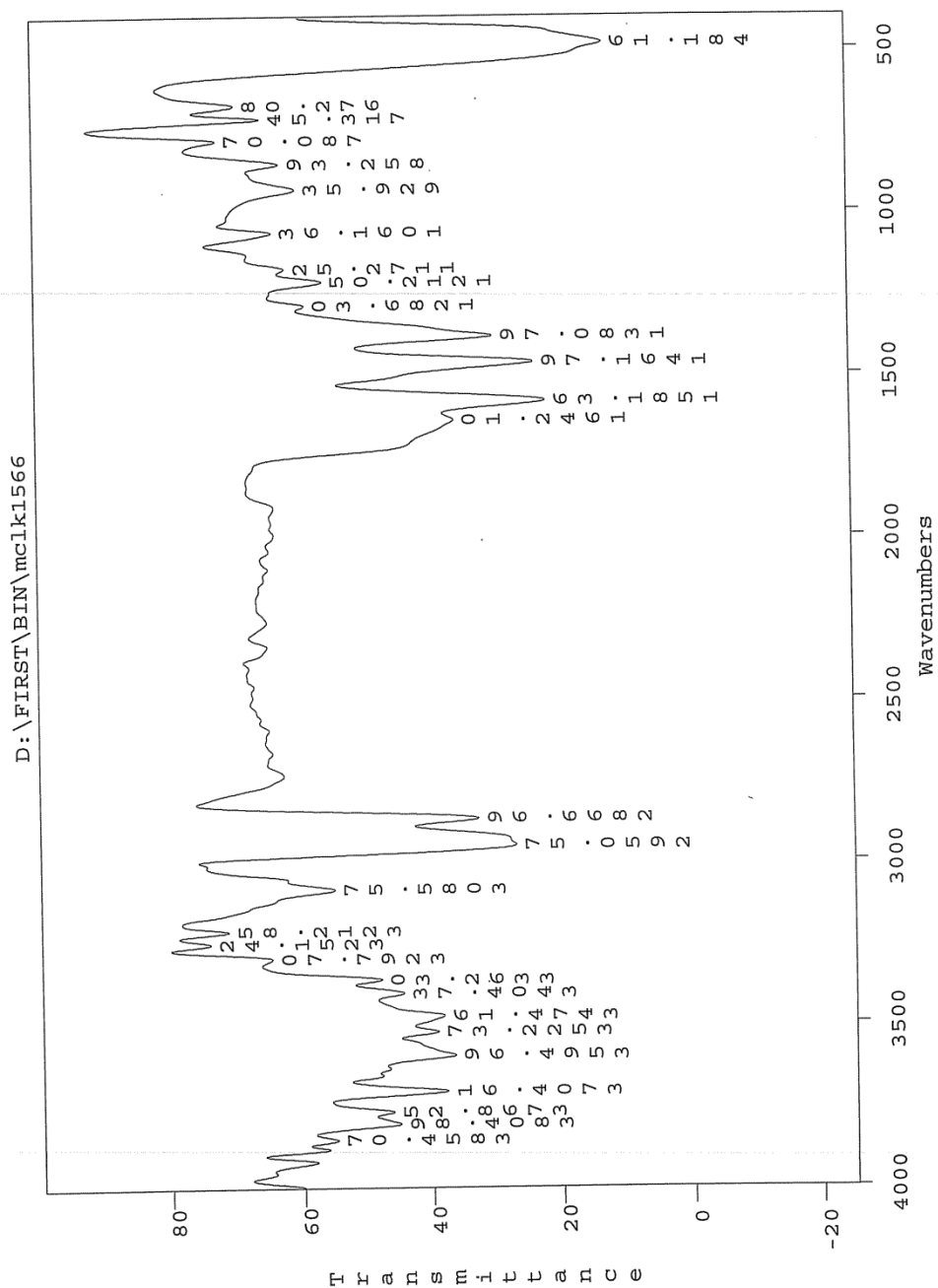
CHANNEL f1
NUC1 1H
P1 9.85 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

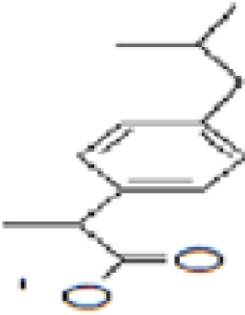
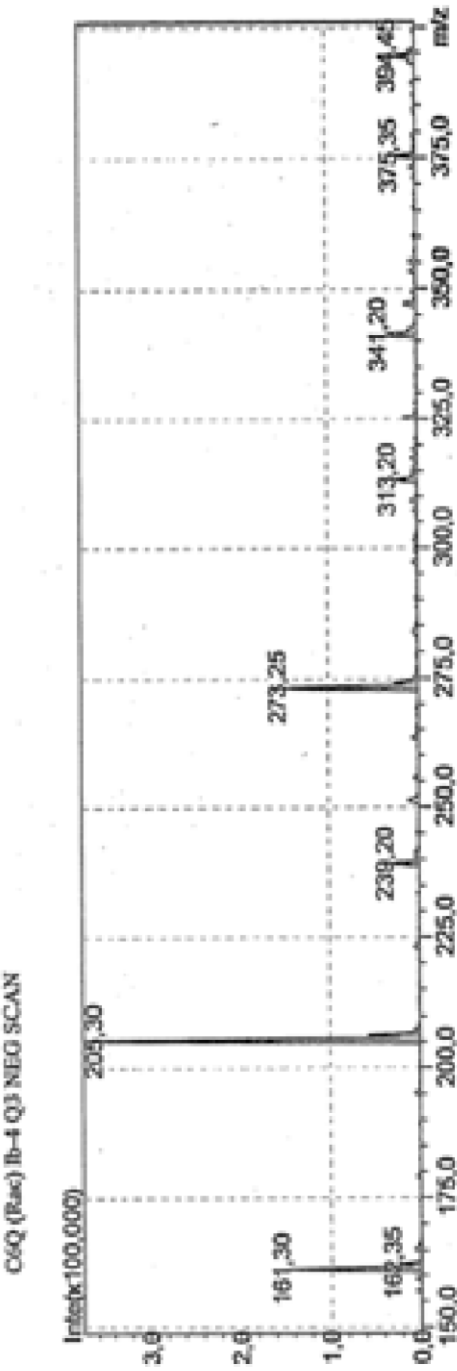
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

C6-Q- (Rasem) /Ibuprofen (4)

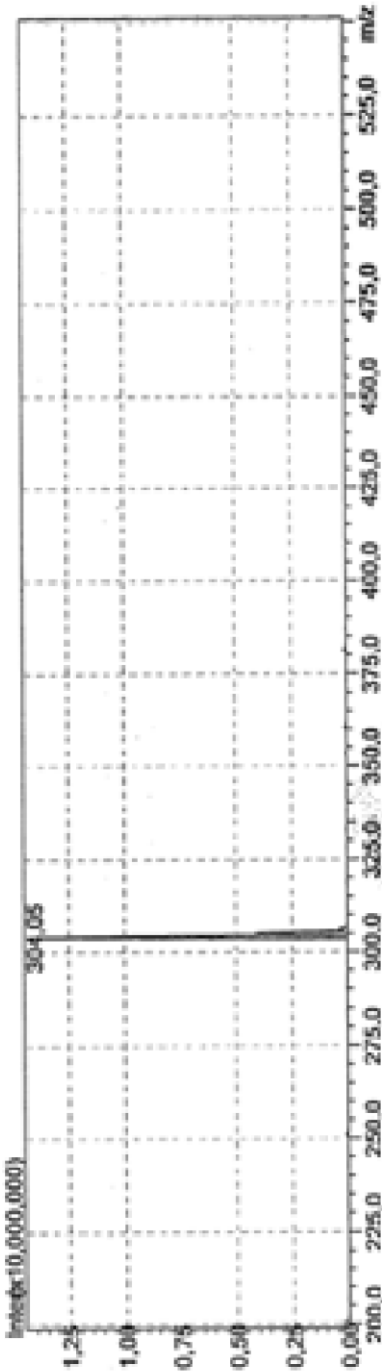


669 (Kasen)
15(4)





Ma=205.277 g/mol



Ma=304.245 g/mol

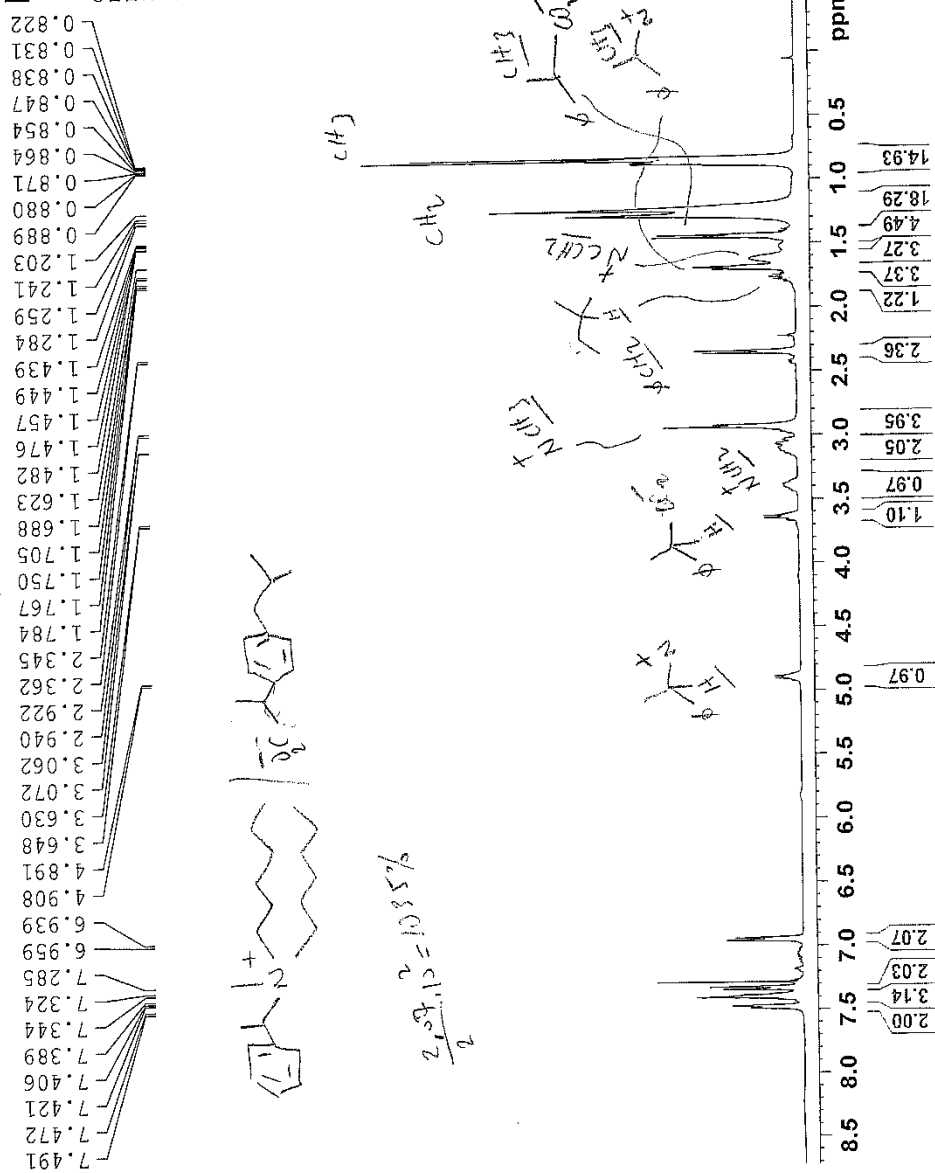
F2 - Acquisition Parameters

Date	2014/07/02
Time	13:21
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm PABBI 1H-
PULPROG	ZG30
TD	65536
SOVENT	CDCl3
NS	16
DS	2
SWH	8278.146 Hz
FIDRES	0.126314 Hz
AQ	3.9584243 sec
RG	9
DM	60.400 usec
DE	6.00 usec
TE	300.0 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1

NAME	UNIT	VALUE	UNIT	NAME	UNIT	VALUE	UNIT
CHANNEL	f1	1H					
NUC1		9.85	usec				
F1		5.00	dB				
PL1		400.1324710	MHz				
\$F01							
F2 - Processing parameters							
SI		32768					
SF		400.1300000	MHz				
WDW		EM					
SSB		0					
LB		0.30	Hz				
GB		0					
PC		1.00					

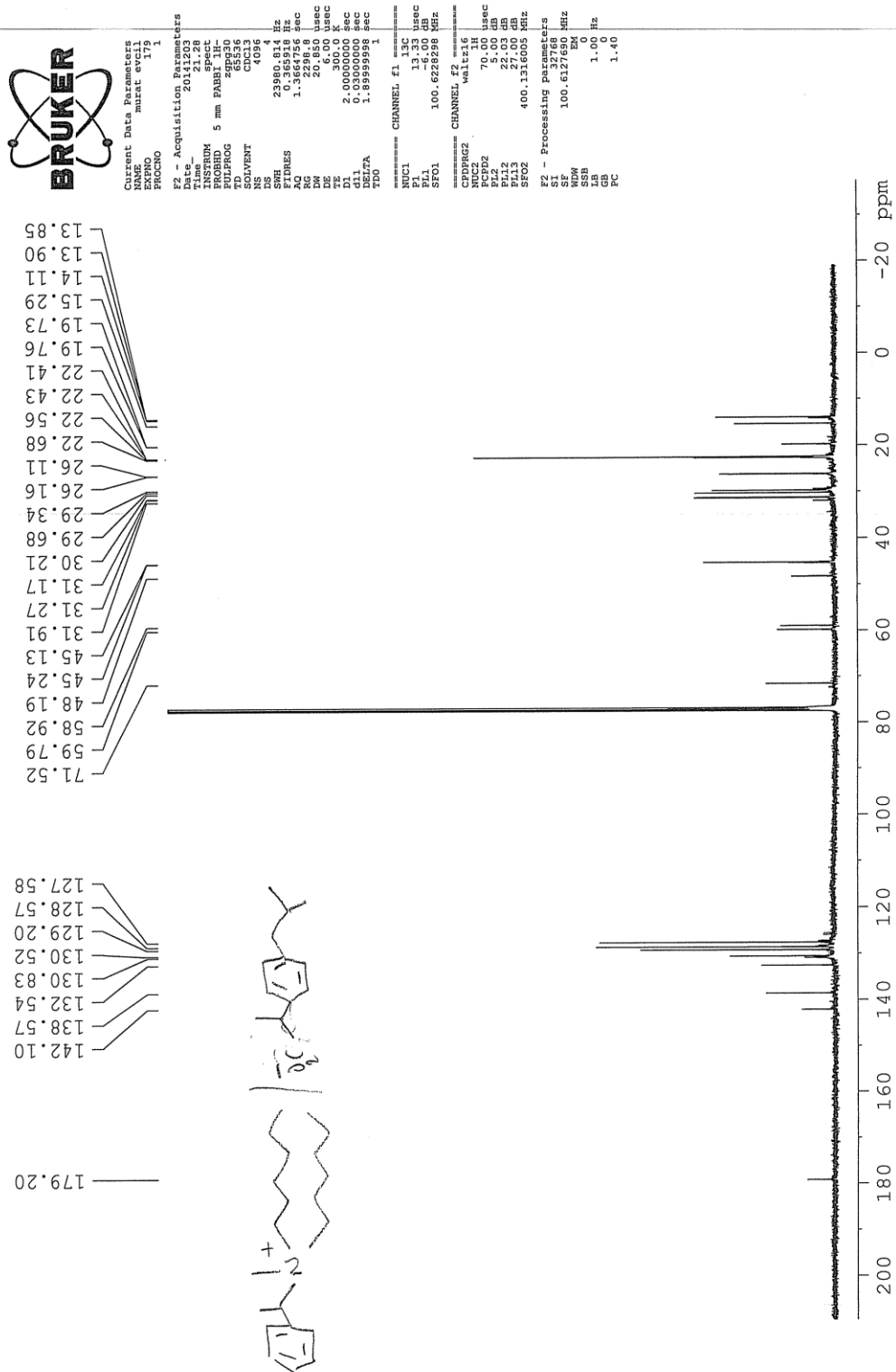
C6-Q-(S) / Ib (3)

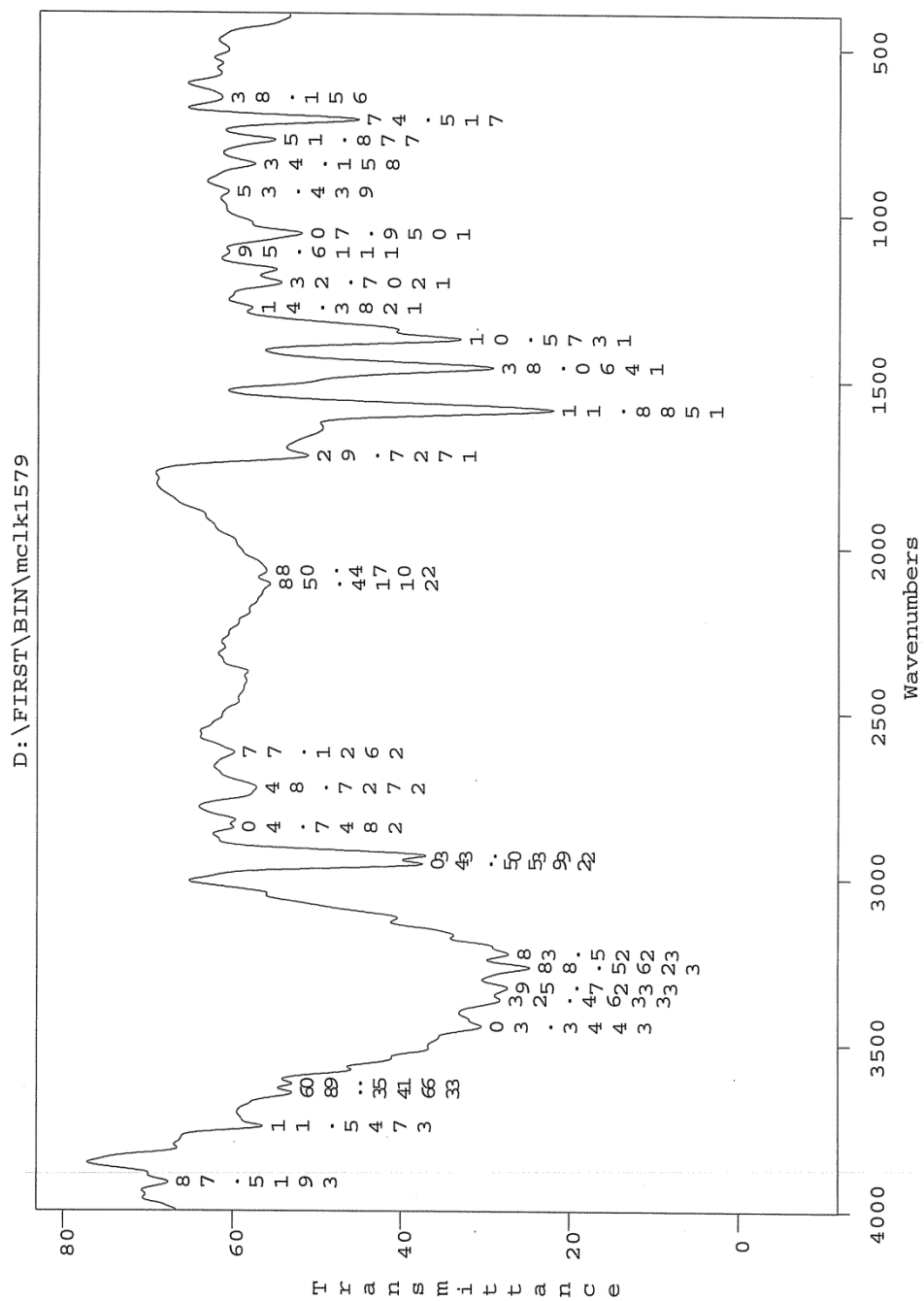
3 sayon telefon elatralte edeloh.

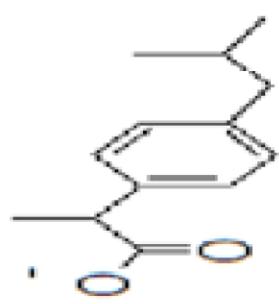
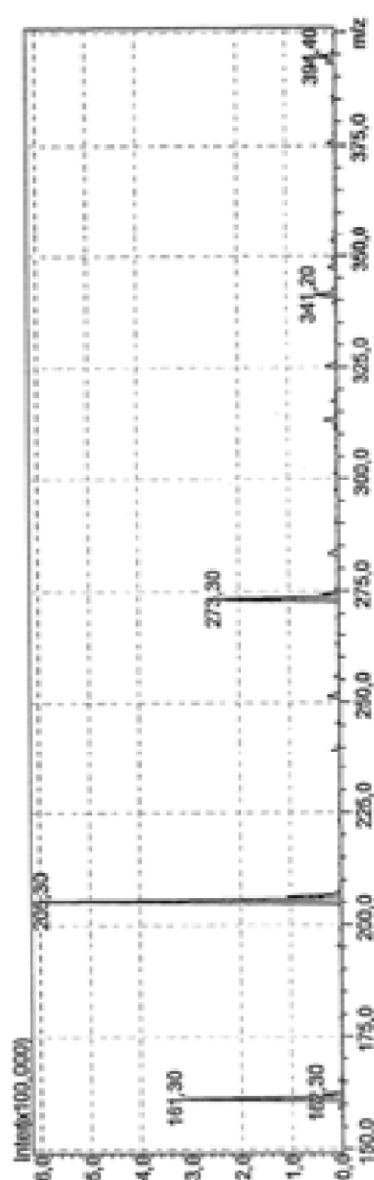


$$\frac{2.5801}{2} = 1.29\%$$

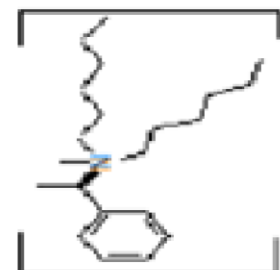
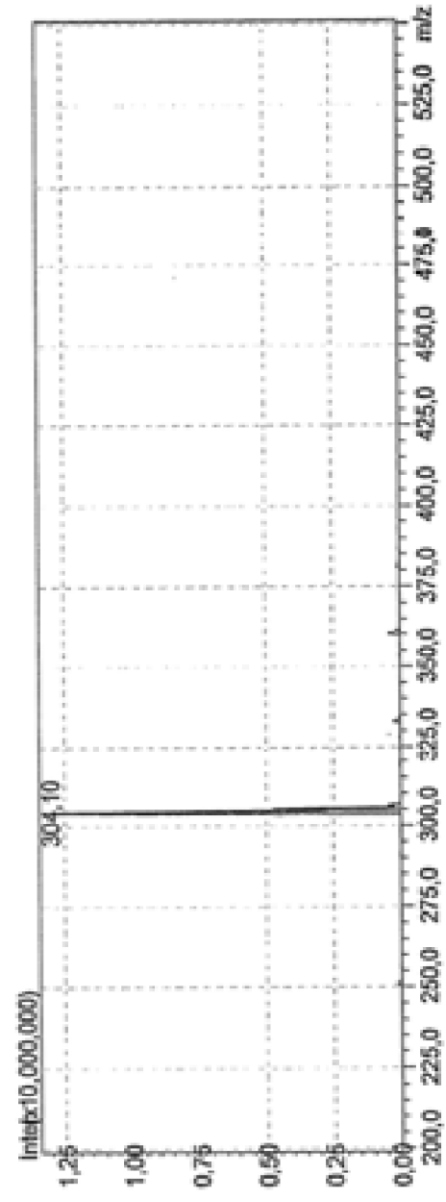
C6-Q-(S) / Ibuprofen (3)



C₆H₉(S)
T₅(3)

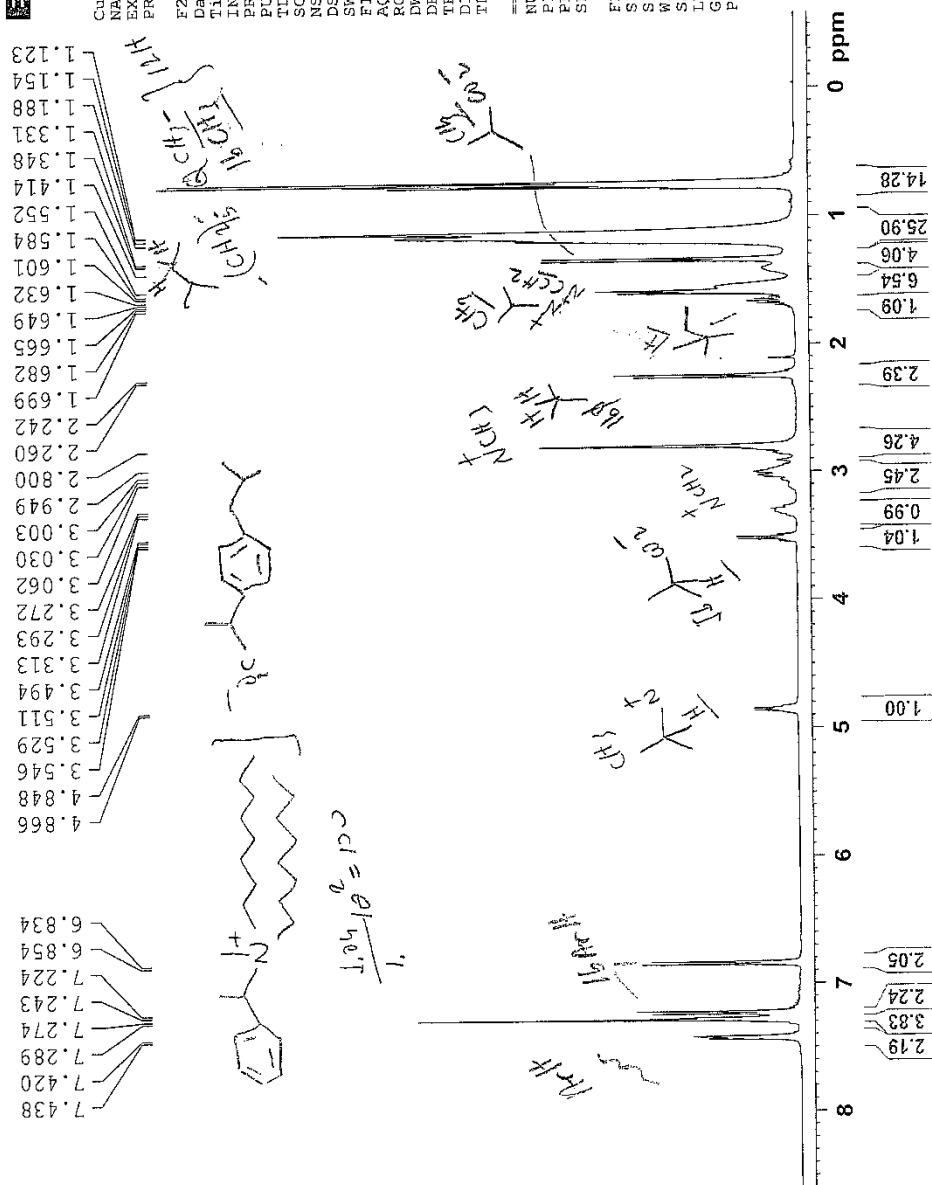


Ma=205.277 g/mol



Ma=304.245 g/mol

Current Data Parameters	
NAME	murat evcil
EXPNO	98
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	20140613
Time	12.00
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm PABBI 1H-
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
DS	16
NS	2
SWH	8278.146 Hz
FIDRES	0.124314 Hz
AQ	3.9584243 sec
RG	4
DW	60.400 usec
DE	6.00 usec
TE	300.0 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1
CHANNEL f1	
NUC1	1H
P1	9.85 usec
PL1	5.00 dB
SFO1	400.1324710 MHz
F2 - Processing parameters	
SI	32768
SF	EM
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00



C8-Q- (Rasem) /Ibuprofen (3)



Current Data Parameters
 NAME: mutrat evcil
 EXPRNO: 105
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ Time: 2017.08.17 17:08
 INSTRUM: 5 mm PARASPECT
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 1024
 DS: 4
 SWH: 23980.014 Hz
 FIDRES: 0.0006756 Hz
 AQ: 1.3664756 sec
 RG: 181
 IN: 20.181 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 300.0 K
 DT: 0.0000000 sec
 d11: 0.0300000 sec
 DELTA: 1.8999998 sec
 TDO: 1

CHANNEL F1
 NUC1: 13C
 P1: 13.00 usec
 PL1: -6.00 dB
 SFO1: 100.6228298 MHz

CHANNEL F2
 NUC2: 1H
 P2: 70.00 usec
 PL2: 5.00 dB
 PL12: 0.00 dB
 PL13: 27.00 dB
 SFO2: 400.1316005 MHz

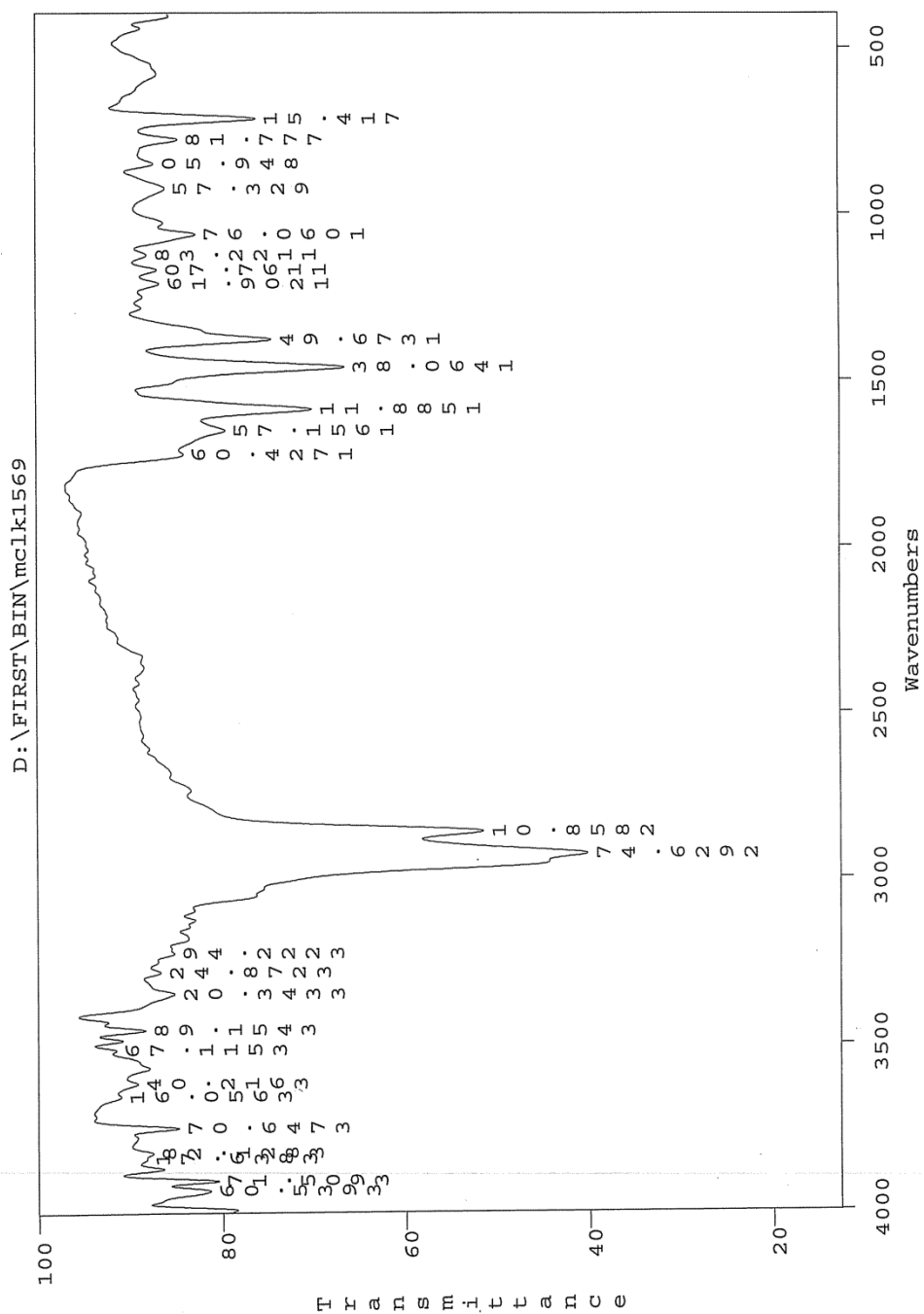
F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 100.6127690 MHz
 WDW: EM
 SSF: 0
 LB: 1.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.40

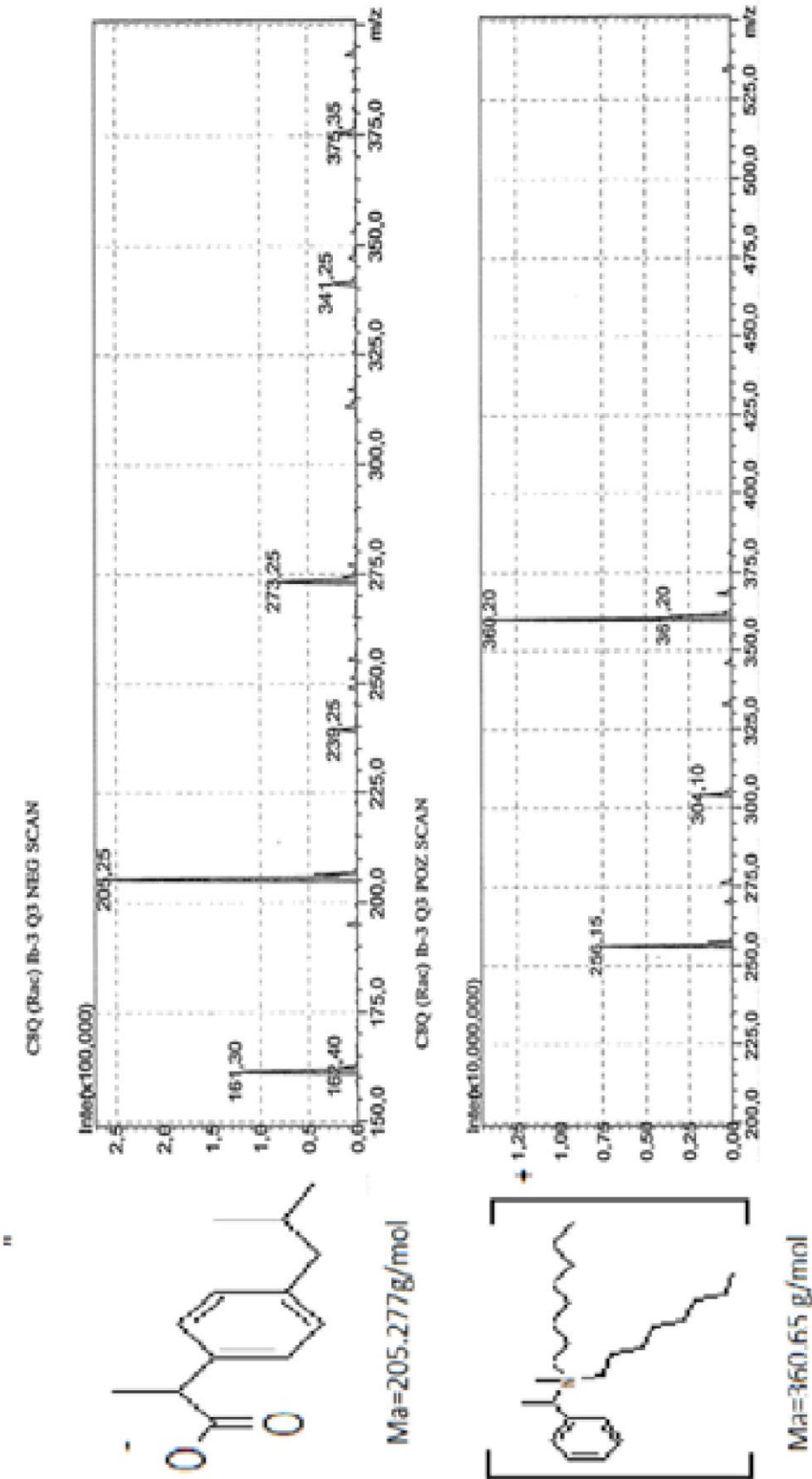
178.68
 142.55
 138.21
 132.53
 130.90
 130.23
 129.92
 129.15
 128.94
 128.62
 128.42
 128.31
 127.72
 127.43
 127.11
 77.97
 77.25
 71.10
 59.70
 58.83
 57.42
 48.52
 45.00
 31.50
 31.44
 30.03
 28.95
 28.87
 27.36
 26.75
 26.34
 23.14
 22.48
 22.28
 21.95
 20.66
 19.92
 19.18
 15.21
 14.48
 14.22
 13.92
 13.61

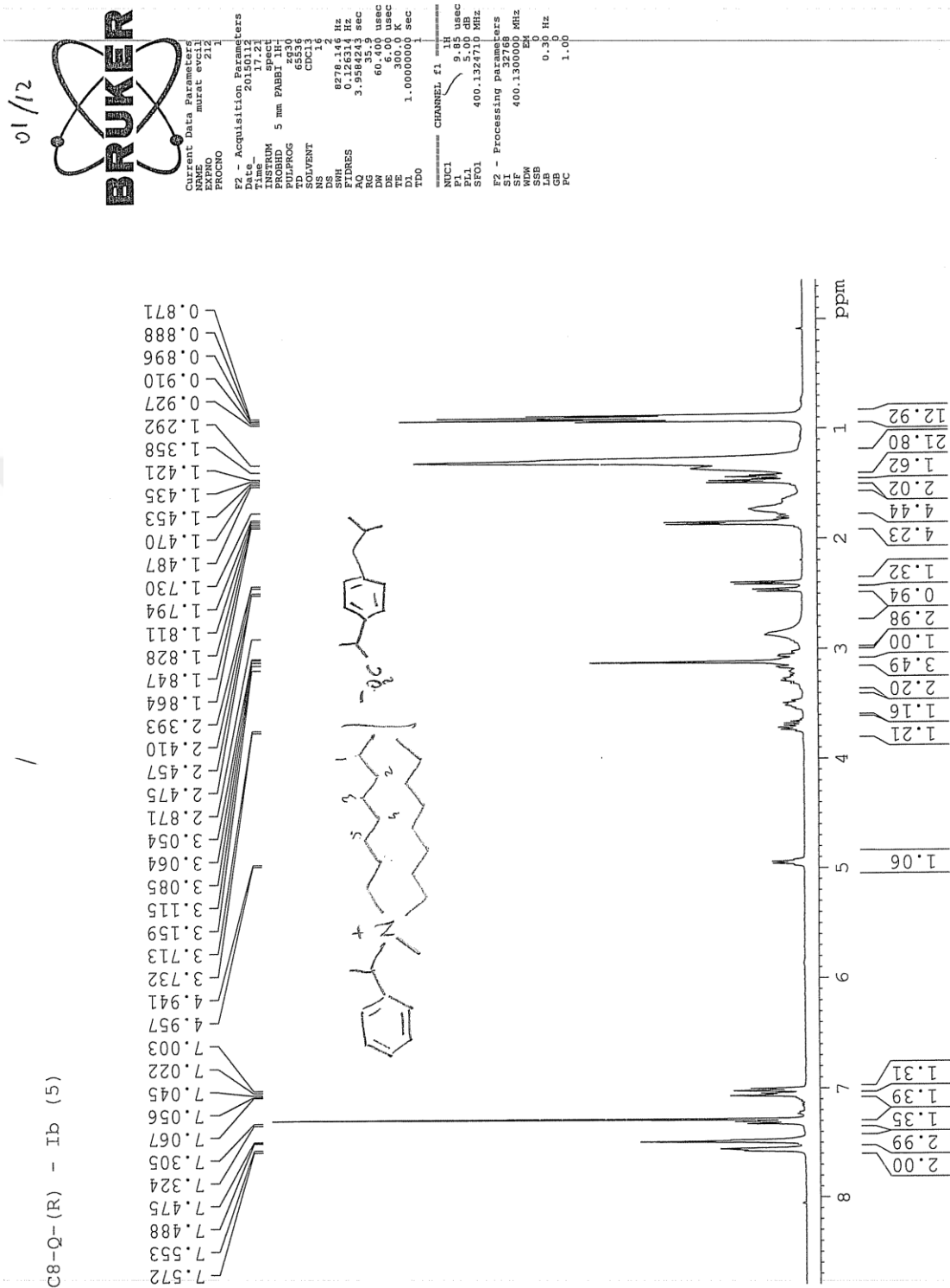


180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 -20 ppm

CSQ (Aosen)
75(3)









Current Data Parameters
 NAME: murat_evil
 EXPNO: 235
 PROCNO: 1

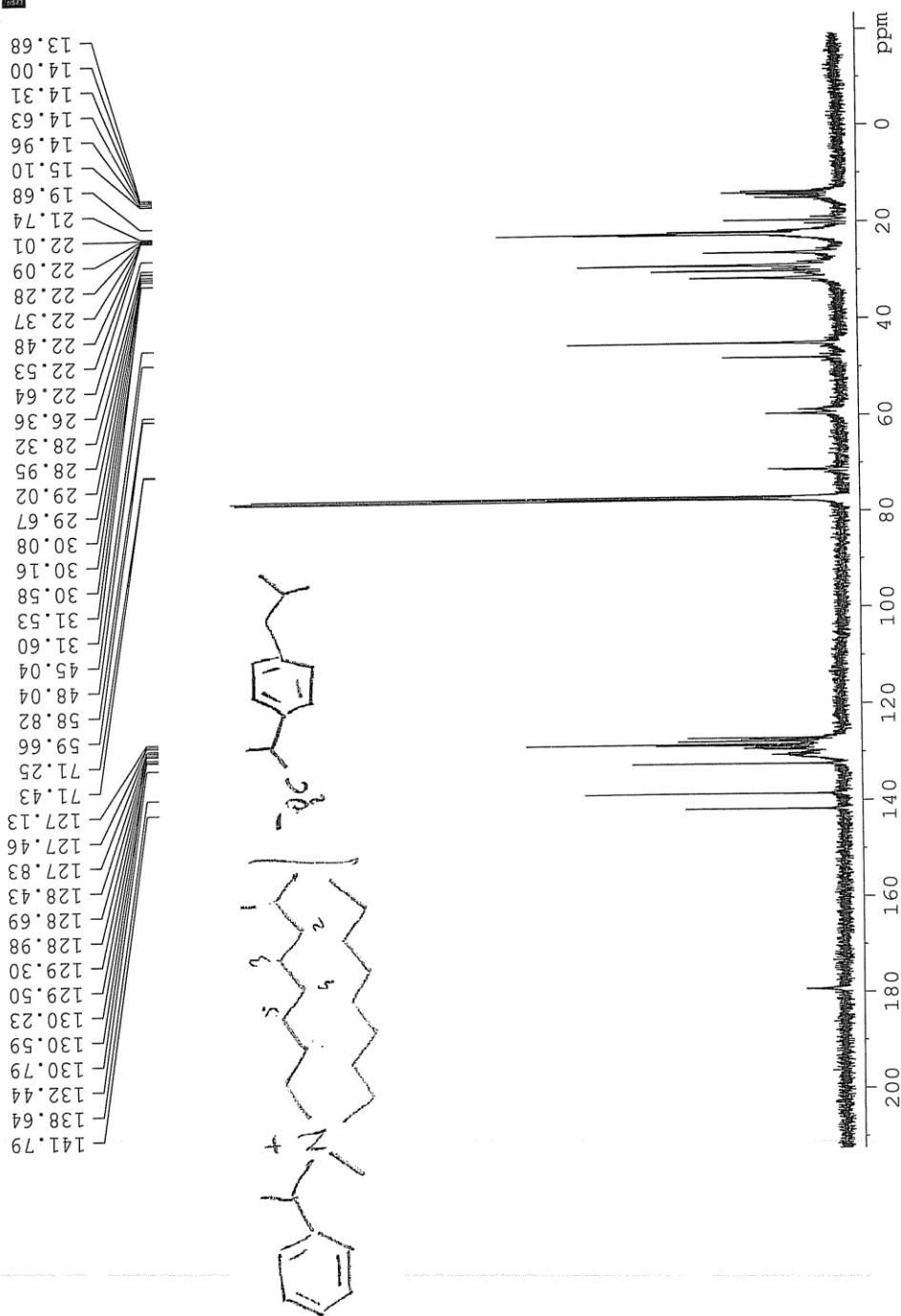
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ Time: 20150514 11.10
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm PABBI 1H-
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 1111
 DS: 4
 SWH: 23980.814 Hz
 FIDRES: 0.5664756 sec
 RG: 1024
 DW: 20.850 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 300.2 K
 D1: 2.00000000 sec
 d11: 0.03000000 sec
 DELTA: 1.89999998 sec
 TDO: 1

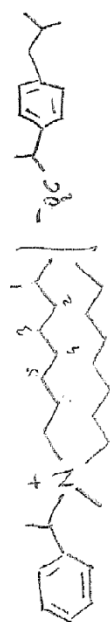
CHANNEL f1
 NUC1: 13C
 P1: 13.33 usec
 PL1: -6.00 dB
 SFO1: 100.628298 MHz

CHANNEL f2
 CPDPRG2: waltz16
 NUC2: 1H
 PCPD2: 70.00 usec
 PL2: 19.00 dB
 PL3: 22.03 dB
 PL13: 27.00 dB
 SFO2: 400.1316005 MHz

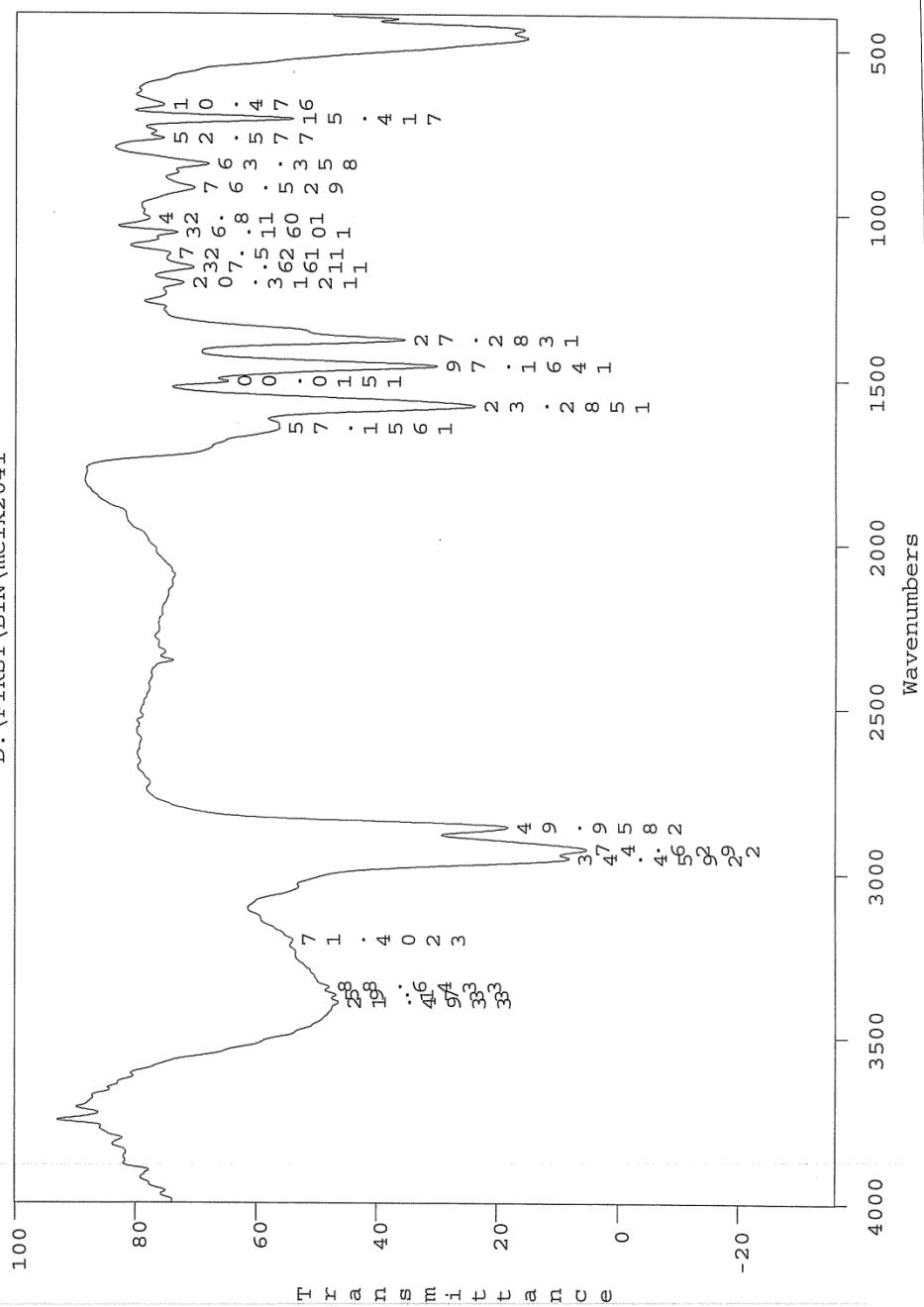
F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 100.6127690 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 1.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.40

C8-Q-(R) - Ib-3



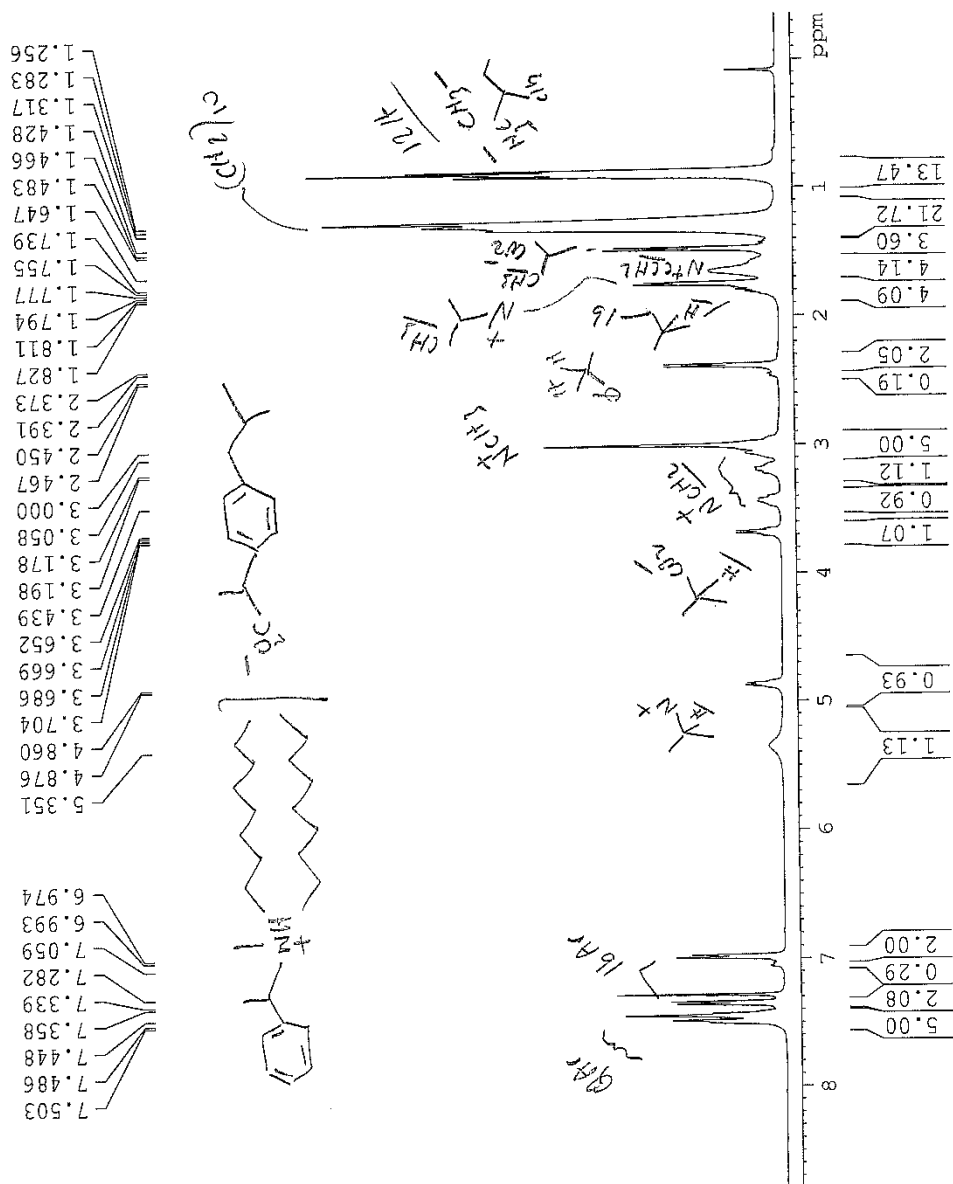


D:\FIRST\BIN\mcl_k2041

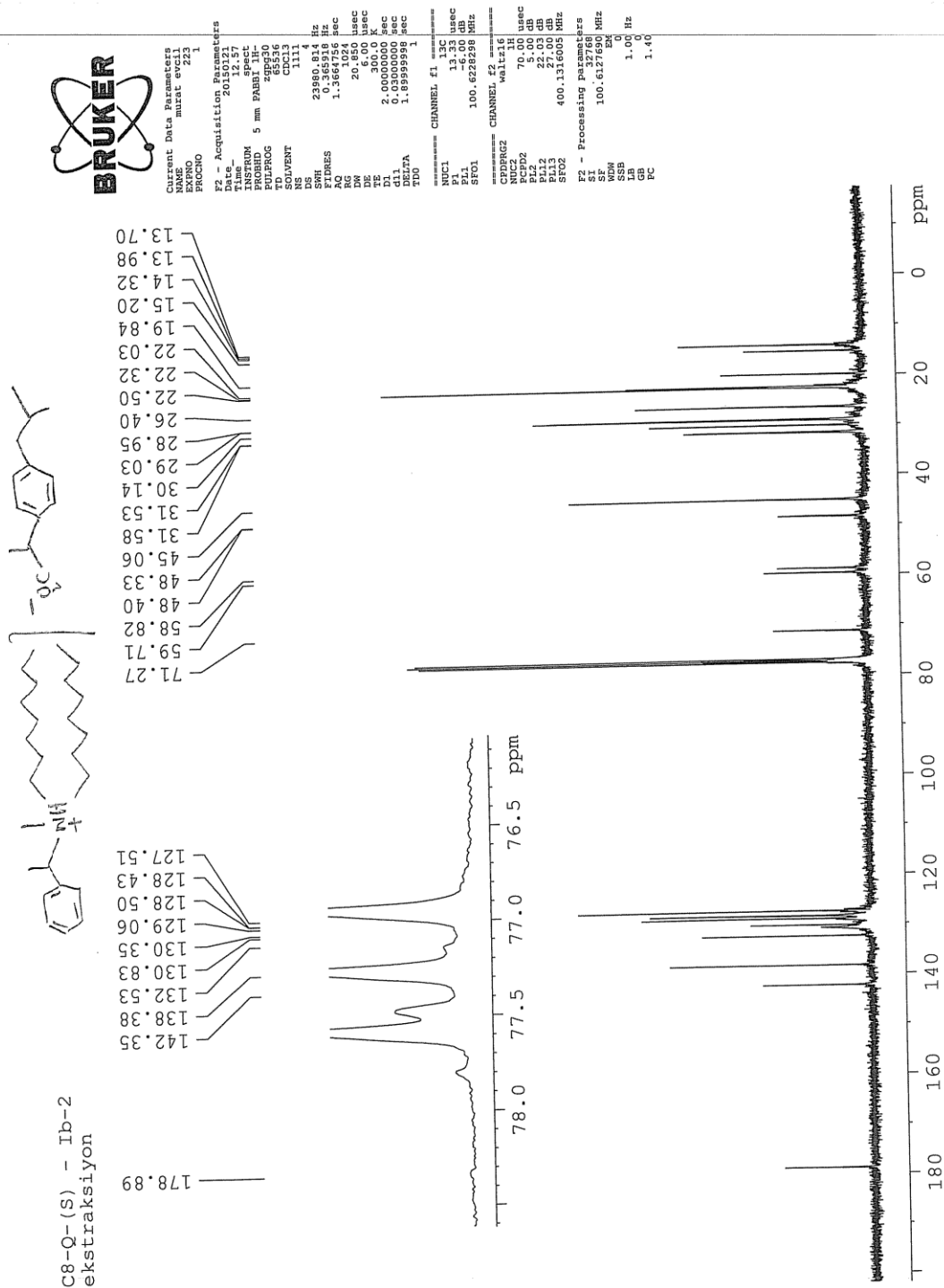




Current Data Parameters		Channel F1	
NAME	NAME	NAME	NAME
EXNO	EXNO	EXNO	EXNO
PRNO	PRNO	PRNO	PRNO
TIME	TIME	TIME	TIME
TIME	TIME	TIME	TIME
INSTRUM	INSTRUM	INSTRUM	INSTRUM
PROBHD	PROBHD	PROBHD	PROBHD
FLUOR	FLUOR	FLUOR	FLUOR
TD	TD	TD	TD
SOLVENT	SOLVENT	SOLVENT	SOLVENT
CDCL3	CDCL3	CDCL3	CDCL3
1	1	1	1
2	2	2	2
8278.146 Hz	8278.146 Hz	8278.146 Hz	8278.146 Hz
3.9594743 sec	3.9594743 sec	3.9594743 sec	3.9594743 sec
14.3	14.3	14.3	14.3
600.400 USEC	600.400 USEC	600.400 USEC	600.400 USEC
700.0 K	700.0 K	700.0 K	700.0 K
1.00000000 sec	1.00000000 sec	1.00000000 sec	1.00000000 sec
400.1324710 MHz	400.1324710 MHz	400.1324710 MHz	400.1324710 MHz
400.1306000 MHz	400.1306000 MHz	400.1306000 MHz	400.1306000 MHz
32768	32768	32768	32768
EM	EM	EM	EM
10	10	10	10
0.10 Hz	0.10 Hz	0.10 Hz	0.10 Hz
1.00	1.00	1.00	1.00
EC	EC	EC	EC



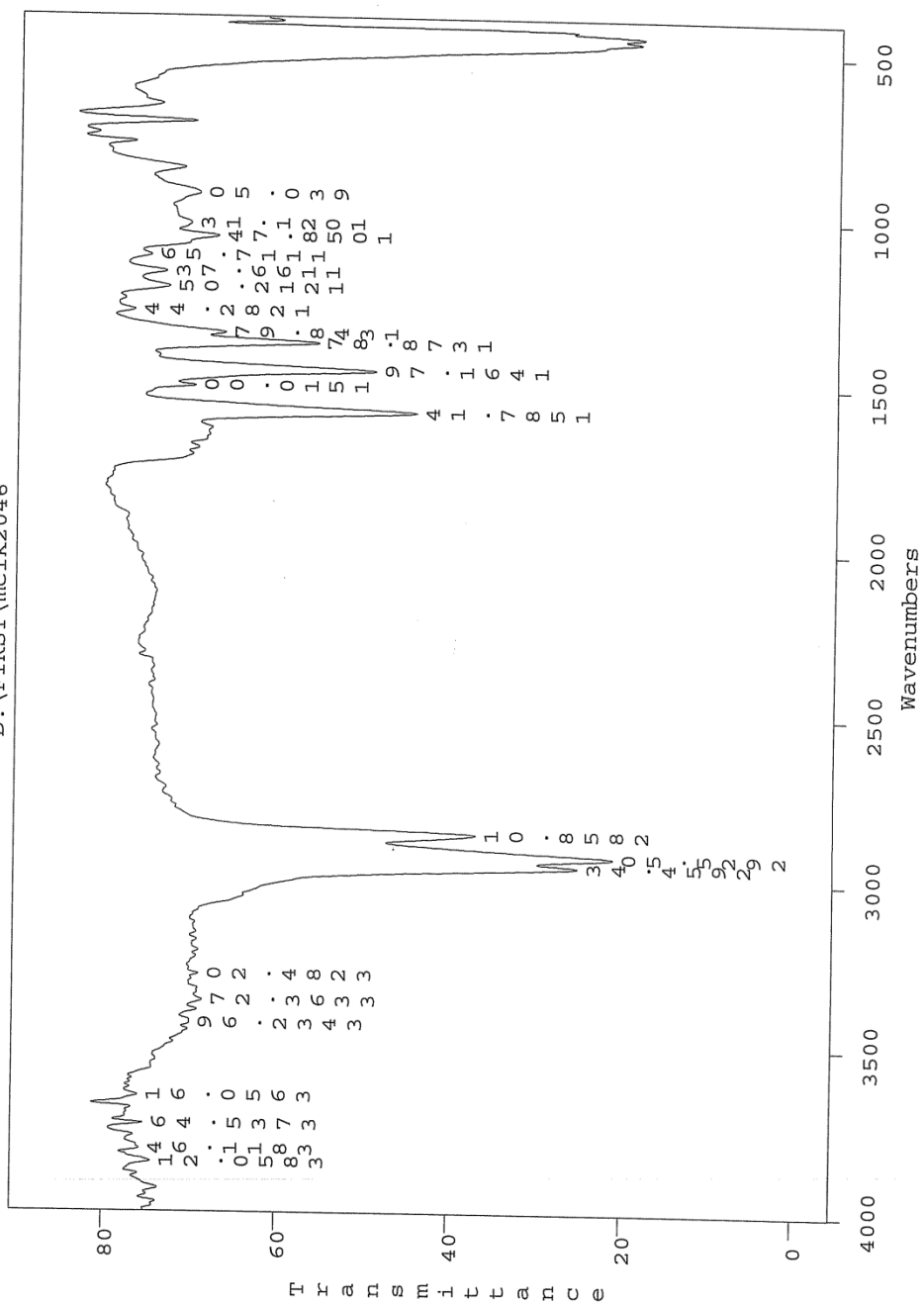
C8-Q-(S) - Ib-2
ekstraksiyon

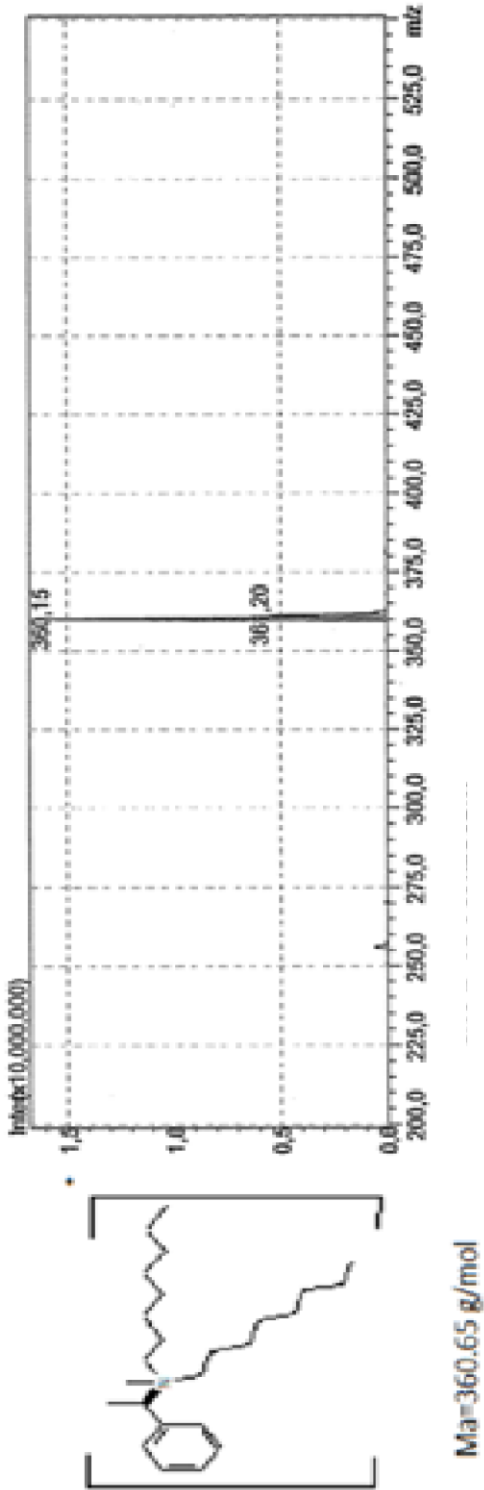
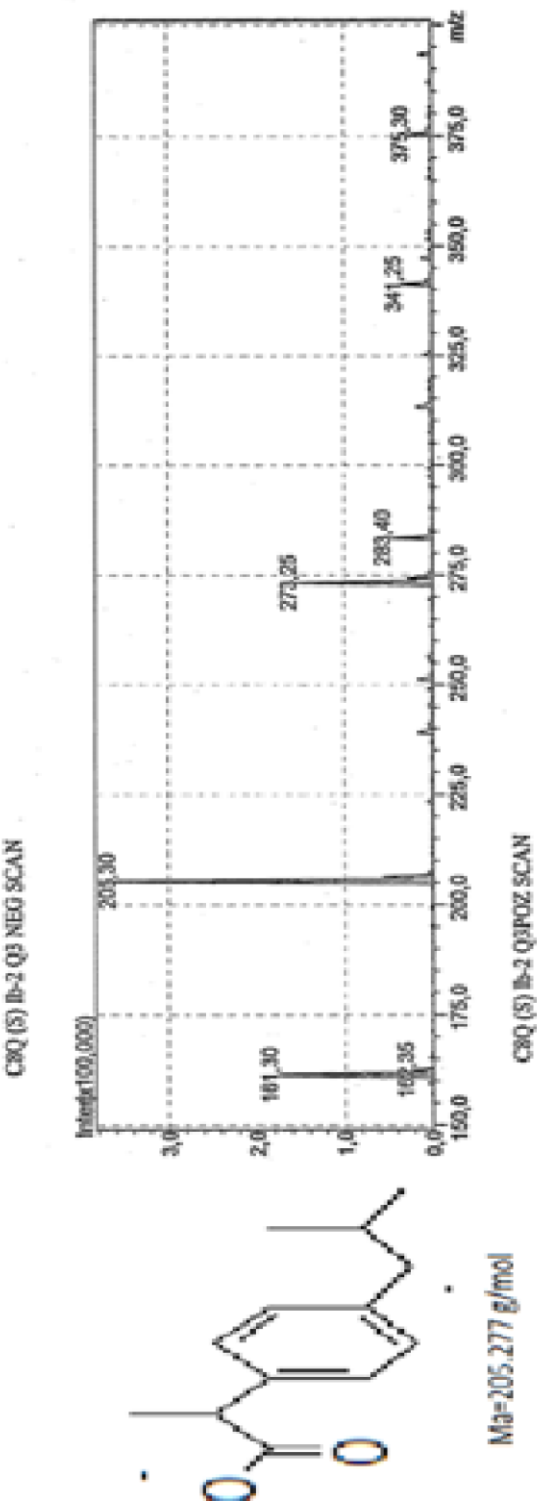


68901



D:\FIRST\mcl1k2046

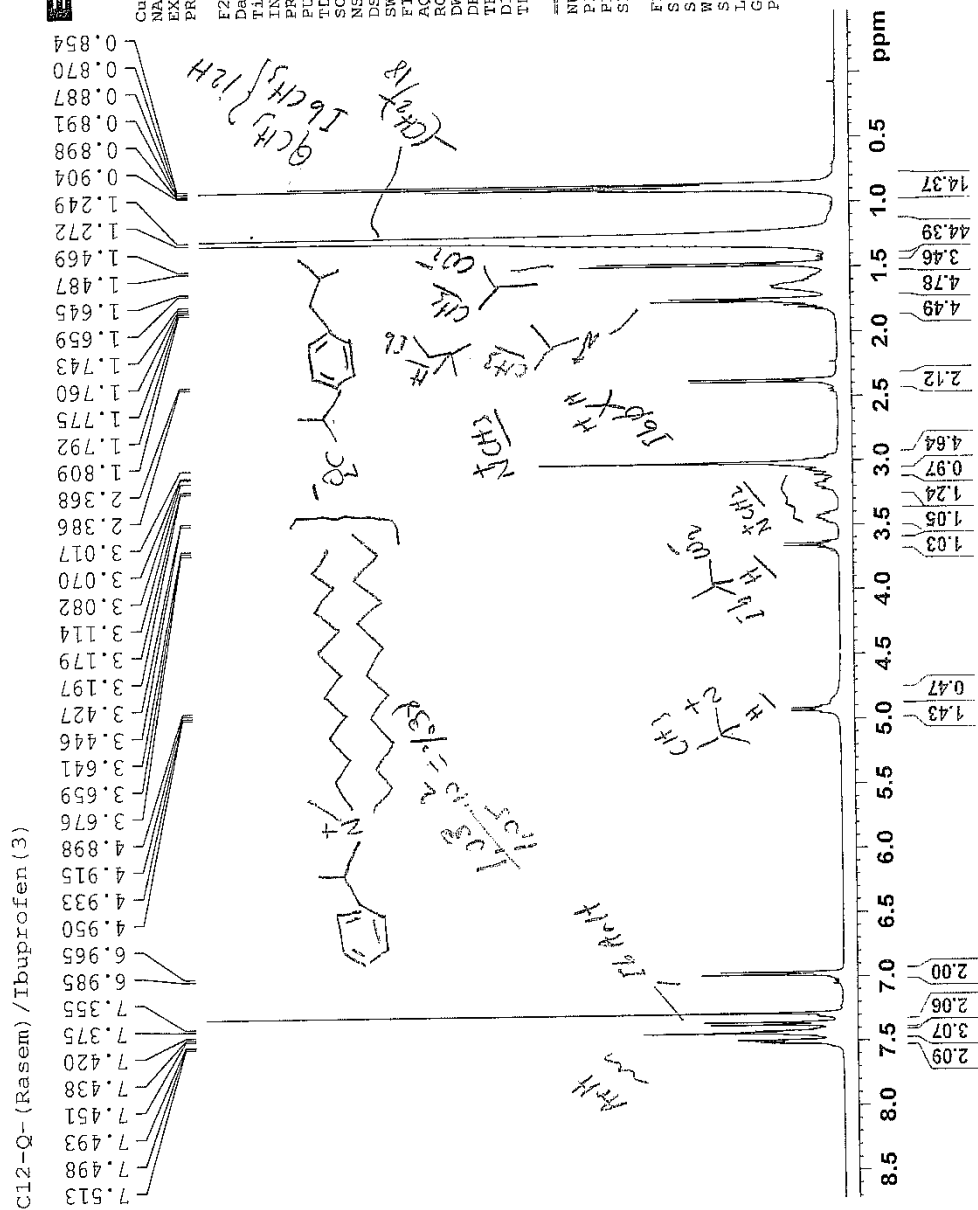




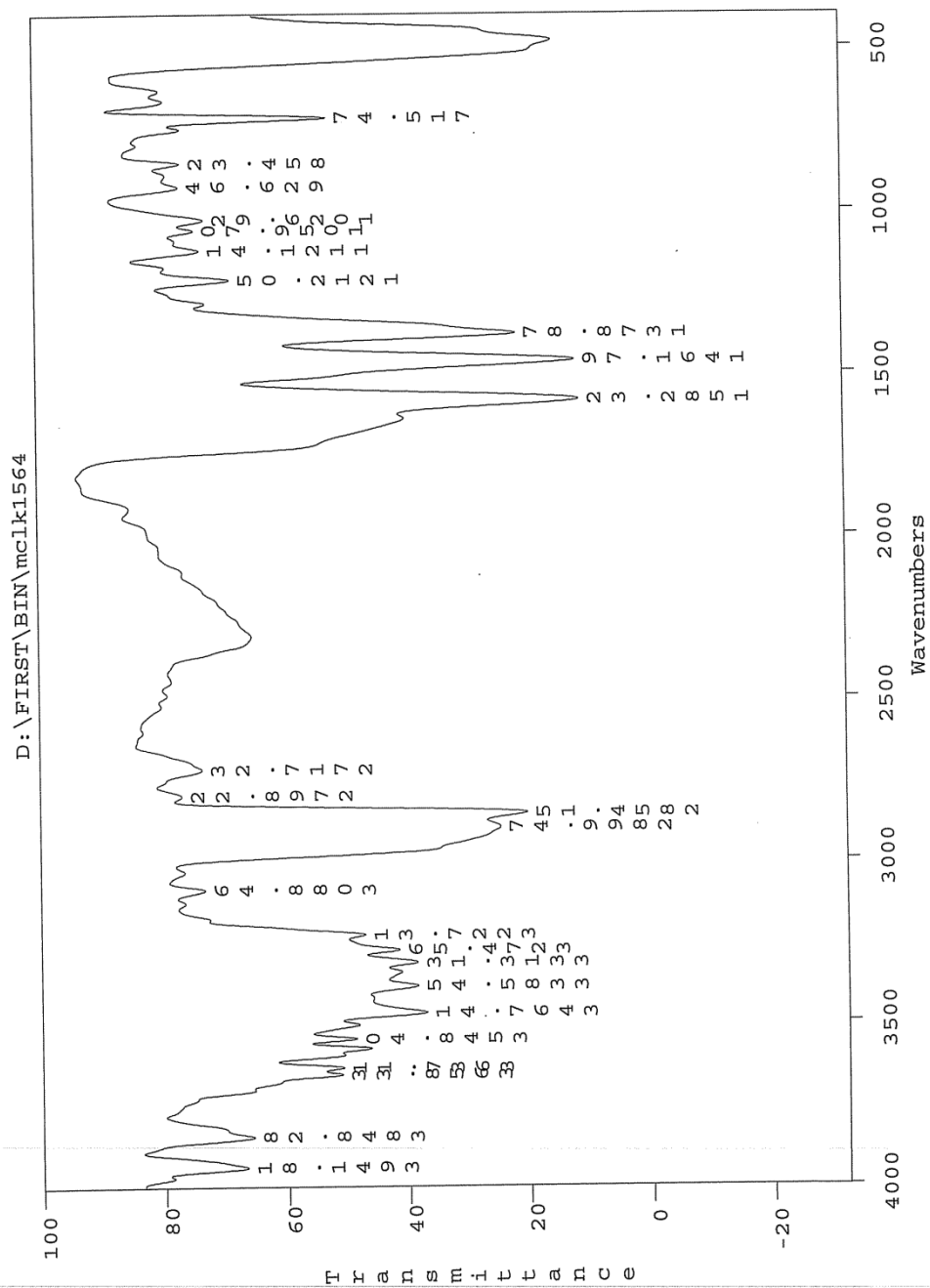
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	Time
20100619	16.09
INSTRUM	SPEC
PROBHD	5 mm PABBI 1H
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	2
SWH	8278.146 Hz
FIDRES	0.126514 Hz
AQ	3.9584243 sec
RG	11.3
DW	60.400 usec
DE	6.00 usec
TE	300.0 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1

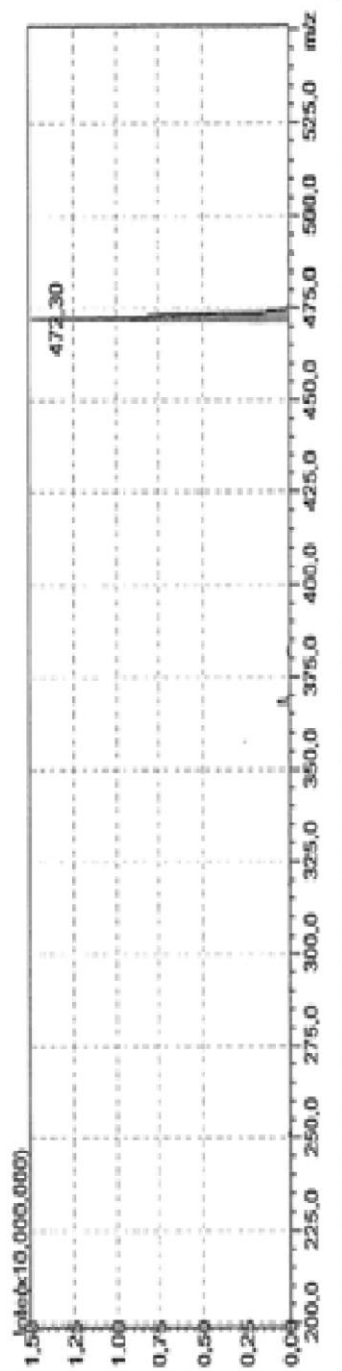
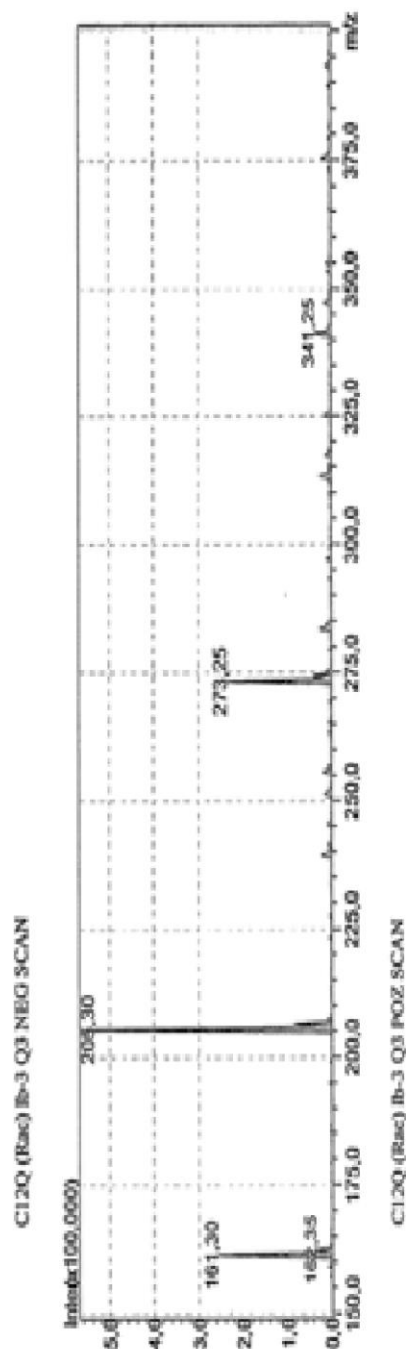
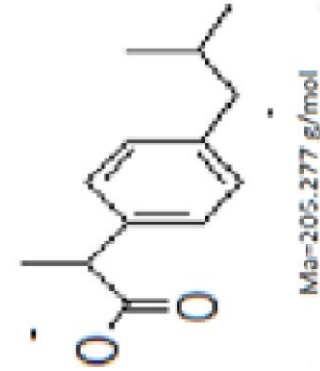
```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        9.85 usec
PL1       5.00 dB
SF01      400.1324710 MHz
```

F2 - Processing parameters	
SI	32768
SF	400.130000 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

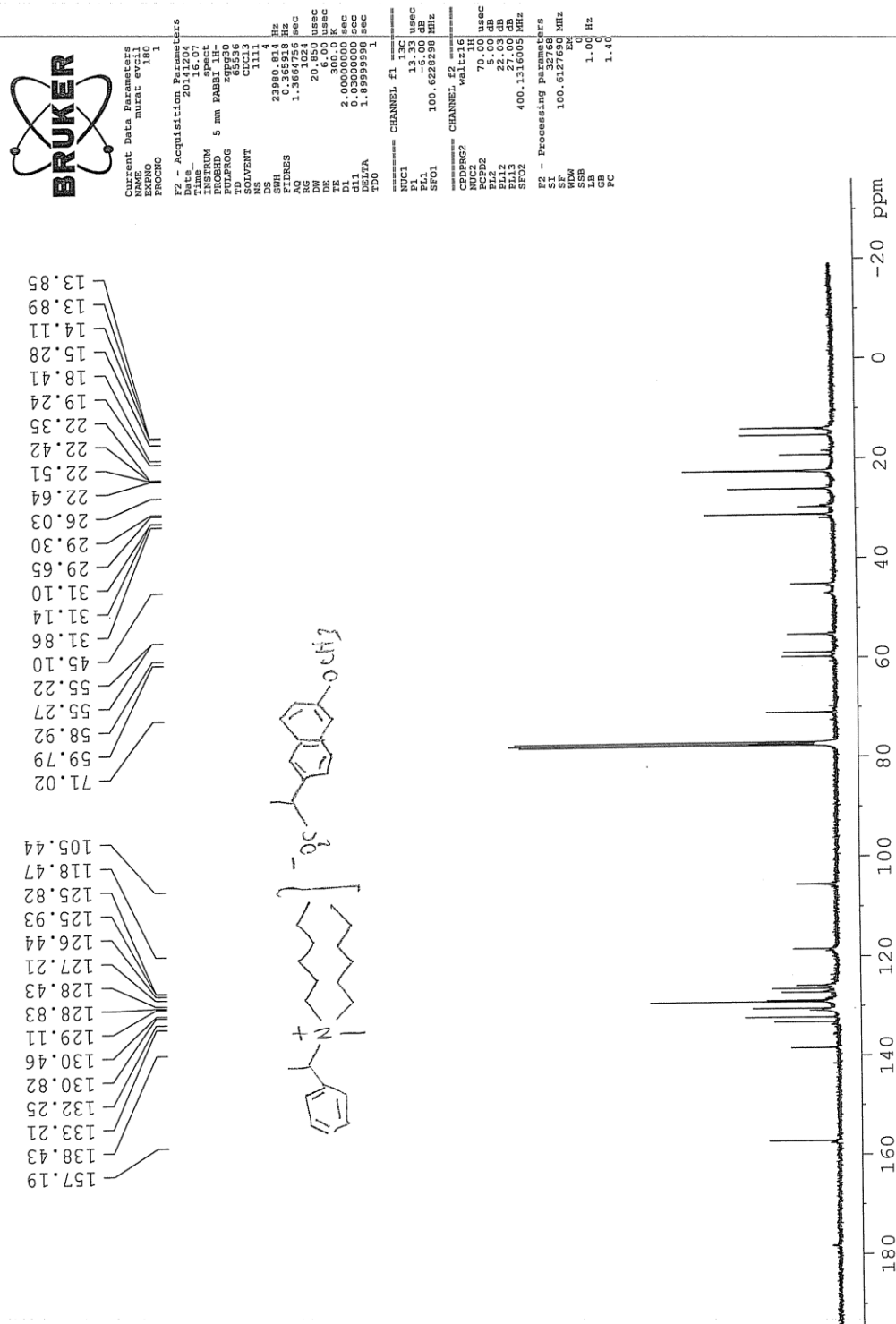


C₁₂Q (Közen)
Tb(3)

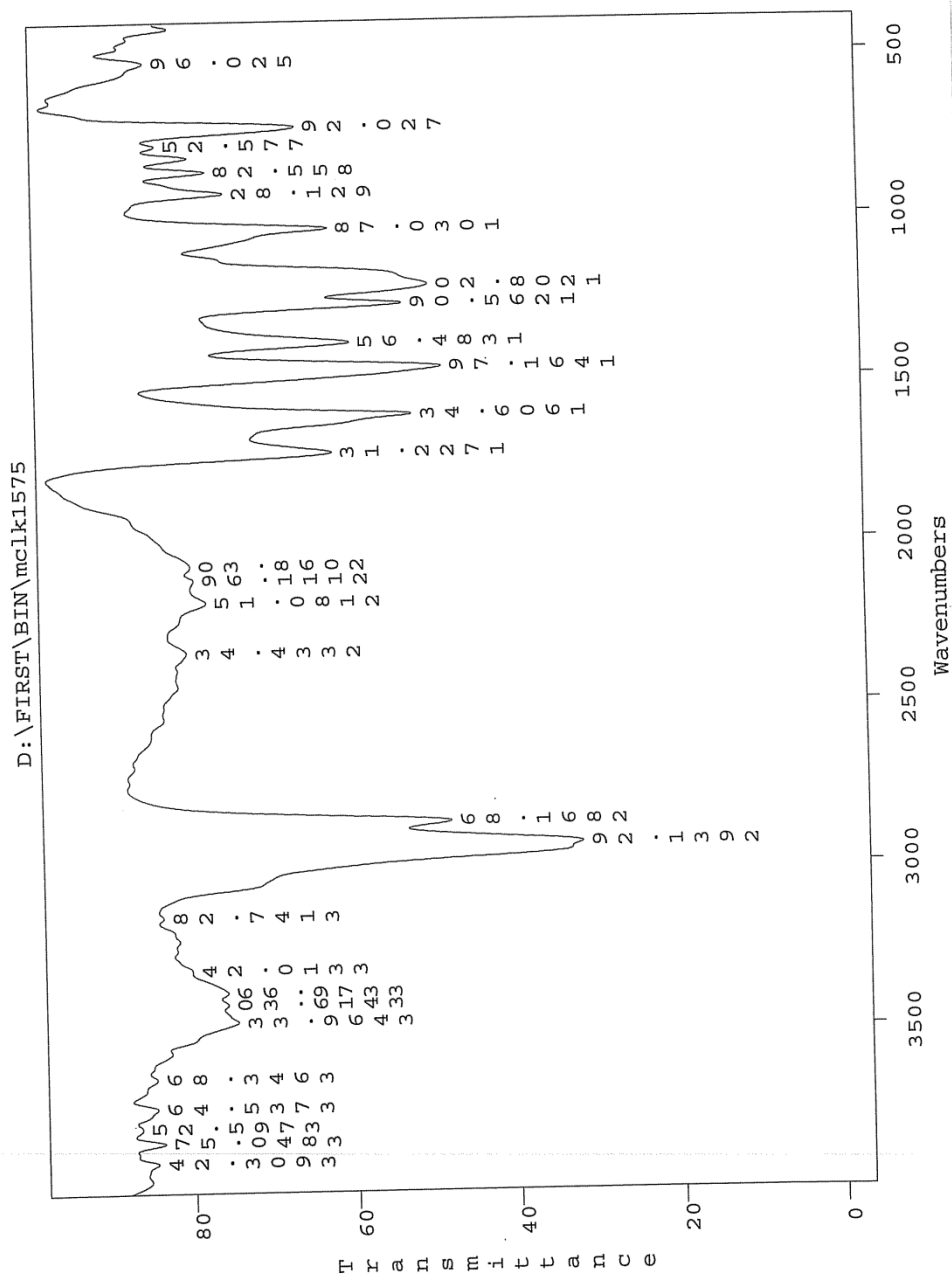
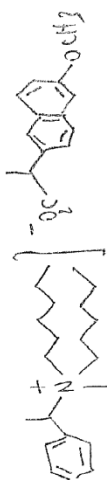


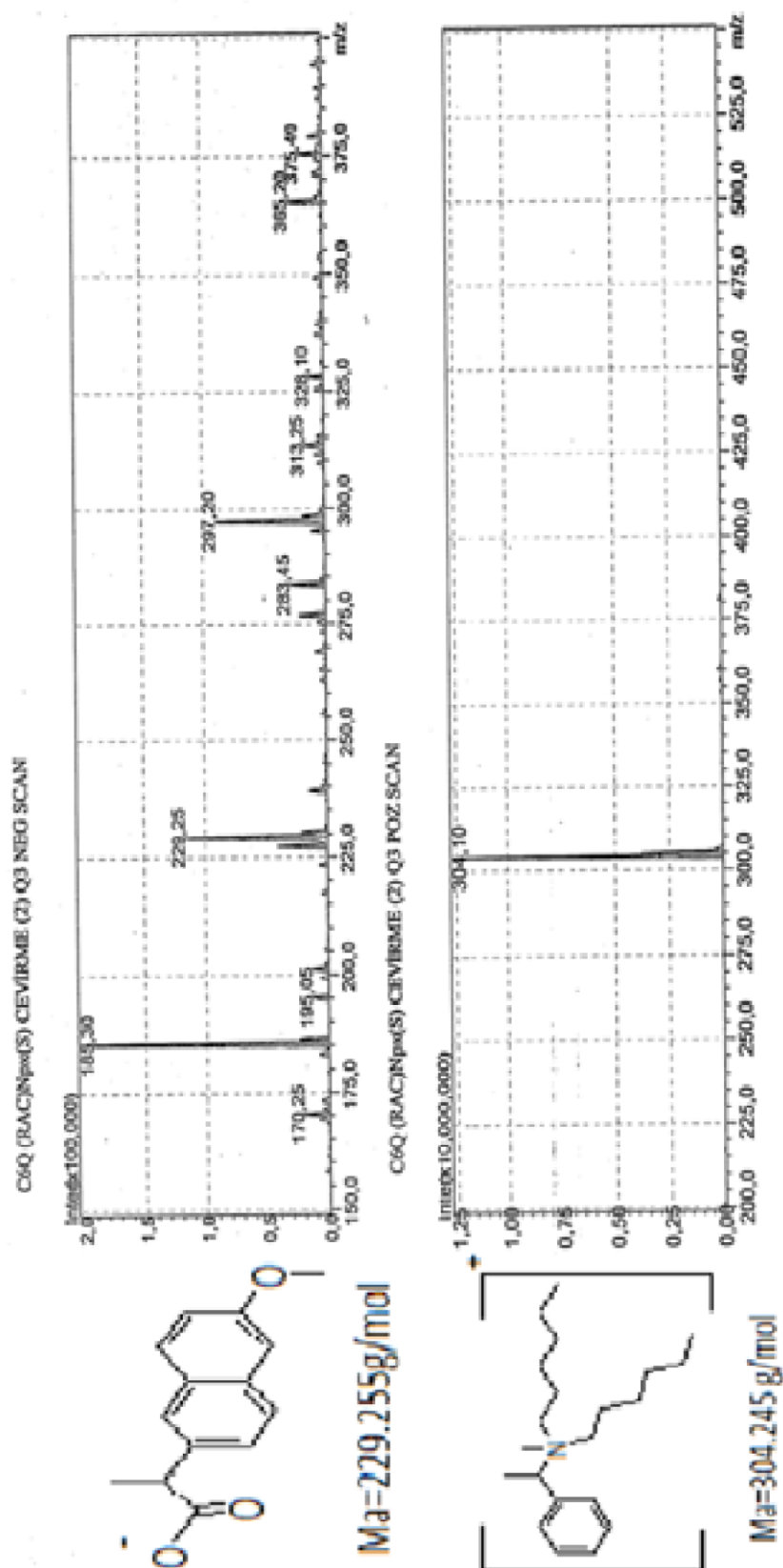


C6-Q- (Rasen) / Naproksen (5)
cevirme (2)



CG (hasen)
Npx (5) - ceuime (2)







Current Data Parameters
NAME murat evcil
EXPNO 237
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

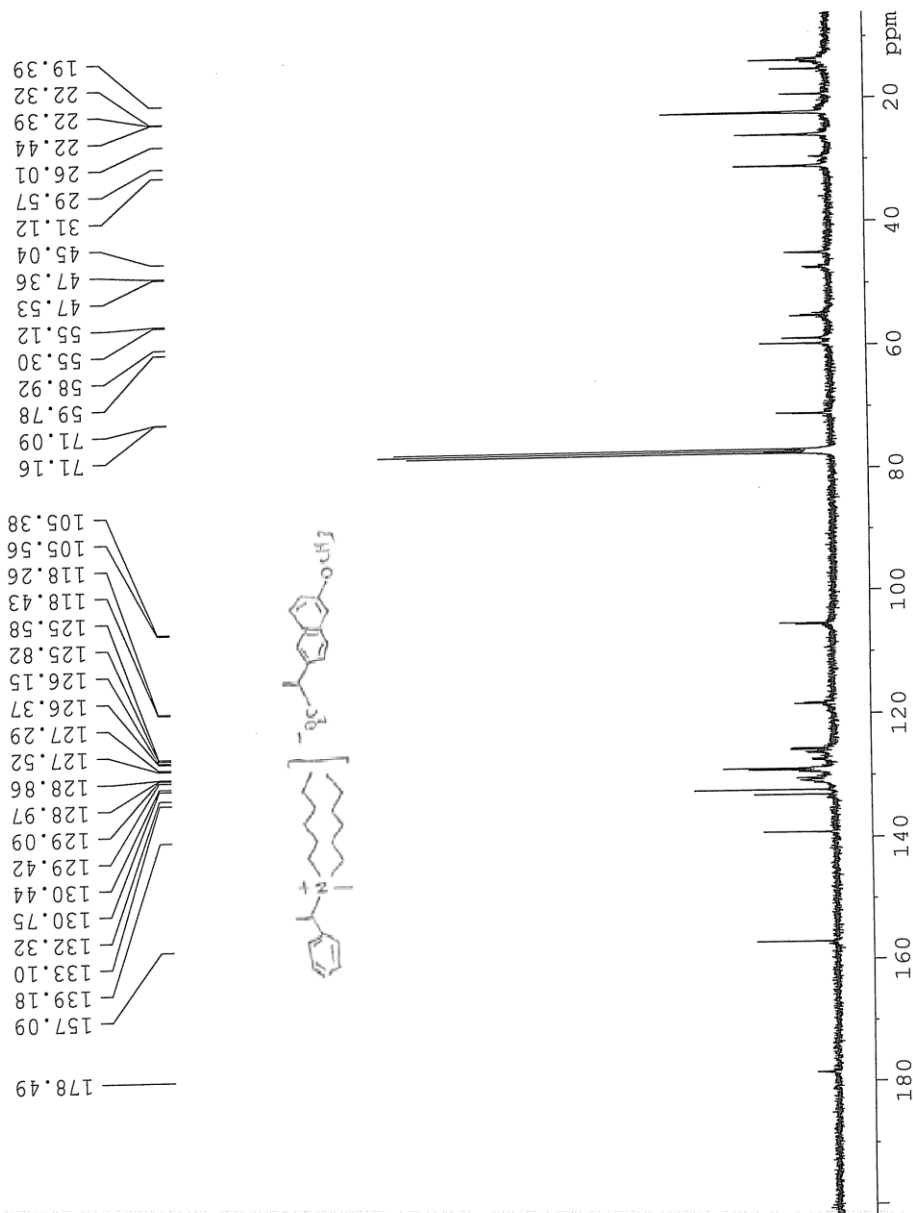
Date_ 20150813
Time 16.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1111
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.365918 Hz
AQ 1.3664756 sec
RG 128
DE 20.850 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

CHANNEL f1
NUC1 13C
P1 13.33 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 100.626298 MHz

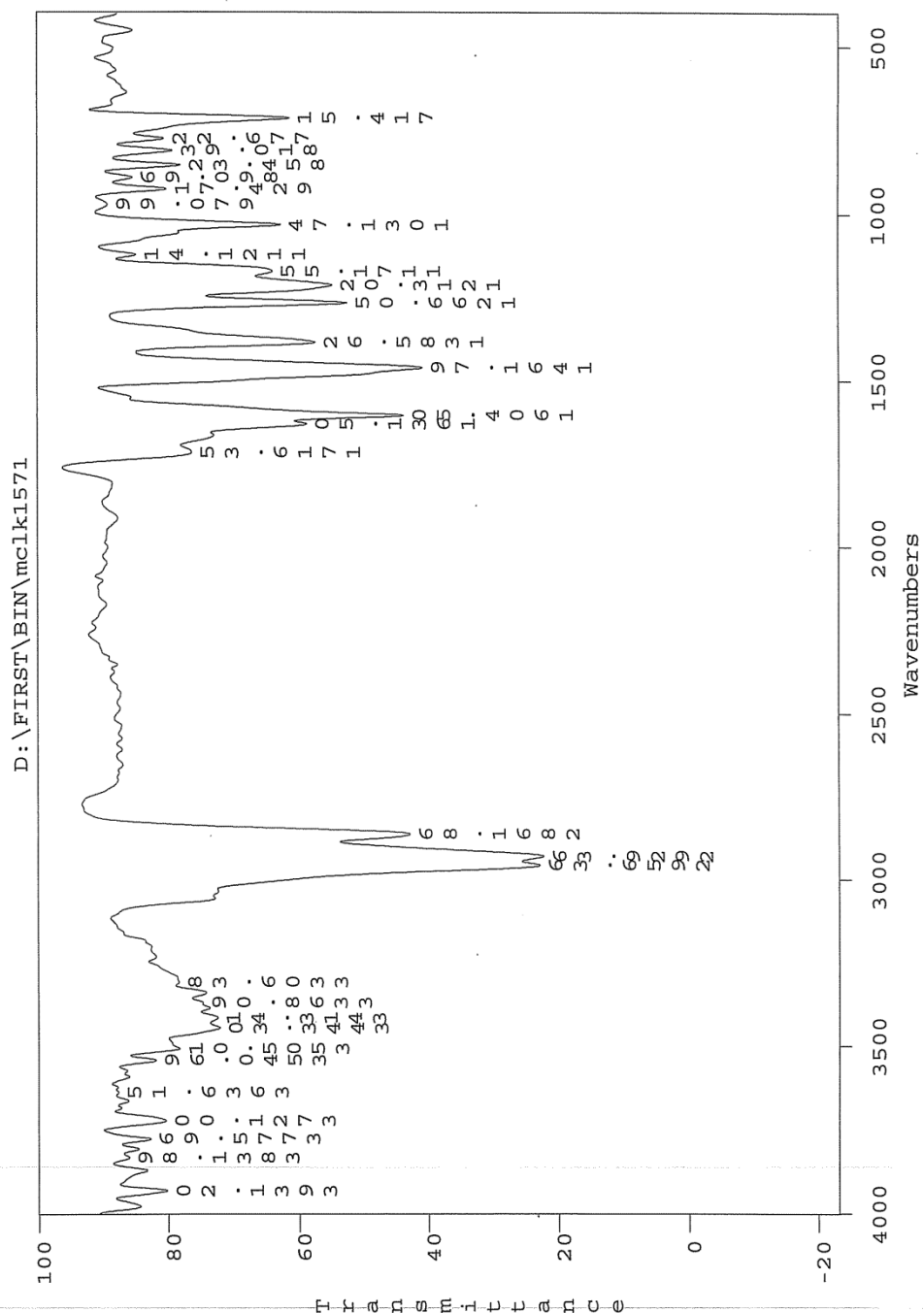
CHANNEL f2
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P2 70.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 22.03 dB
PL13 27.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz

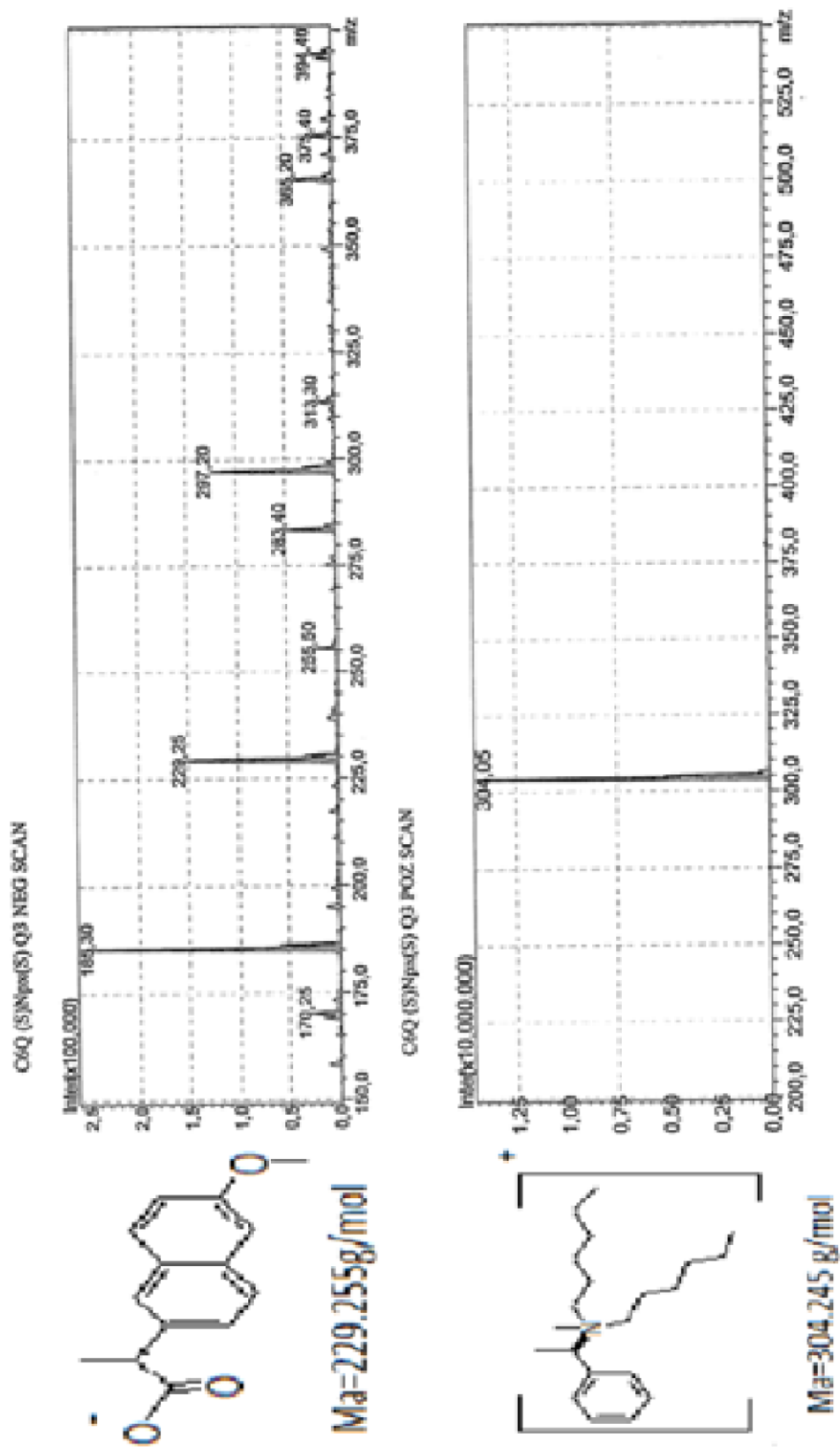
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 1.00 Hz
PC 1.40

C6-Q-(S) - Npx



C6Q(5)
N1x(6)





ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Murat EVCİL

Doğum Yeri : Batman

Doğum Tarihi : 10.06.1985

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Batman Lisesi/Batman 2000-2003

Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 2006-2011

Yüksek Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü 2012-2015