

به نام خداوند جان و خرد

۱۲۸۱۹۹



دانشگاه شهید بهشتی

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد

(شیمی آلی)

عنوان

استفاده از تری متیل آلومینیم در افزایش نامتقارن به آلدهیدهای آروماتیک کاتالیز  
شده با کمپلکس تیتانیم (IV) - آمینو الکل و افزایش به آمینو اسیدهای کایرال

نگارش

رضا رضایی دارستانی

اساتید راهنما

دکتر مصطفی محمد پورامینی

۱۳۸۸/۱۰/۲۰

دکتر خسرو جدیدی

تصویب استاد مشاور

تصویب استاد مشاور

استاد مشاور

دکتر مرتضی مهرداد

تیر ماه ۱۳۸۸

۶۲۸۸۹۹

« صورتجلسه دفاع پایان نامه دانشجویان دوره کارشناسی ارشد »

بران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین

ف: ۲۹۹۰۱

بازگشت به مجوز دفاع شماره ۱۲۱۴ / ۲۰۰ / د مورخ ۸۸ / ۴ / ۲ جلسه  
 هیأت داوران ارزیابی پایان نامه آقای رضا رضائی دارستانی به شماره شناسنامه  
 ۲۷۲۳ صادره از تهران متولد ۱۳۶۴ دانشجوی دوره کارشناسی ارشد ناپیوسته رشته  
 شیمی - شیمی آلی  
 با عنوان :

استفاده از تری متیل آگومینیم در افزایش نامتقارن به آلدئیدهای آروماتیک  
 کاتالیز شده با کمپلکس های کایرال تیتانیم (IV) - آمینو الکل و افزایش به  
 آمینو اسیدهای کایرال

به راهنمایی:

آقایان دکتر مصطفی محمد پورامینی - دکتر خسرو جدیدی

طبق دعوت قبلی در تاریخ ۸۸ / ۴ / ۱۵ تشکیل گردید و براساس رأی هیأت داوری  
 و با عنایت به ماده ۲۰ آئین نامه کارشناسی ارشد مورخ ۷۵ / ۱۰ / ۲۵ پایان نامه  
 مزبور با نمره ۱۹/۷ درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

۱- استاد راهنما: آقای دکتر مصطفی محمد پورامینی

۲- استاد راهنما: آقای دکتر خسرو جدیدی

۳- استاد مشاور: آقای دکتر مرتضی مهر داد

۴- استاد داور: آقای دکتر محمدرضا سعیدی

۵- استاد داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر ایوب بازگیر

مستش کدیر

مستش کدیر

مستش کدیر

## تقدیر و تشکر

سپاس به پیشگاه حضرت دوست که هر چه هست از اوست....

سپاس از خانواده گرانقدرم به ویژه پدر و مادر مهربانم که در تمامی دوران زندگی، حامی من بوده‌اند.

سپاس از استاد راهنمای بزرگوارم، جناب آقای دکتر مصطفی محمد پورامینی که همواره مورد لطف و عنایت ایشان قرار داشته‌ام.

سپاس از استاد راهنمای ارجمندم، جناب آقای دکتر خسرو جدیدی که از کمک‌های بی‌دریغ ایشان در این پژوهش بهره بردم.

سپاس از استاد مشاور عزیزم، جناب آقای دکتر مرتضی مهرداد که با راهنمایی‌های ارزشمند خویش مرا در امر نگارش این پایان نامه یاری نمودند.

سپاس از دوستانم در گروه شیمی و در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی دکتر پورامینی، دکتر جدیدی و دکتر حبیبی

خانم‌ها: یوسفی، فرجی، طاحری، ستارزاده و عاصم‌پور.

آقایان: آرین، محمدی، محمد نژاد، آروین نژاد، صمدی، اصحابی، نظری، مومنی، اشرفی، نجفی، آریا مقدم و صادقی.

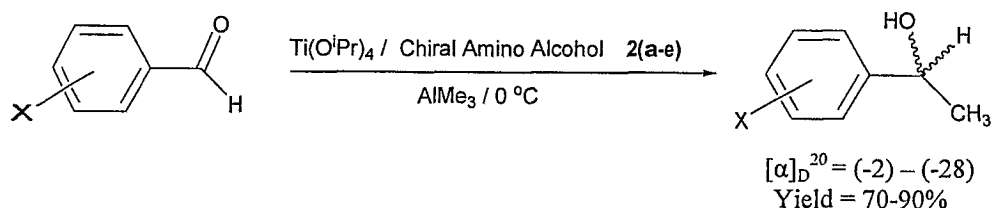
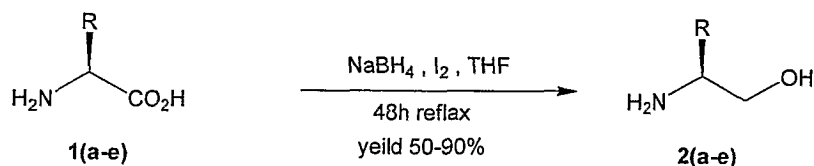
در پایان از تمامی دوستانی که یاور من بودند و از هیچ کمکی دریغ نکردند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

رضا رضایی

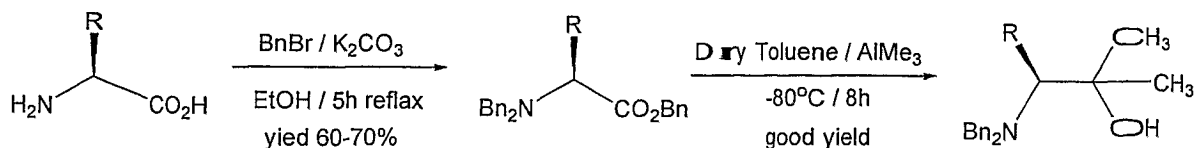
تیر ماه ۱۳۸۸

## چکیده =

تری متیل آلومینیم یکی از واکنش گره های آلی فلزی مناسب جهت تشکیل پیوند کربن-کربن می باشد. تشکیل این پیوند به صورت نامتقارن موضوع پژوهش های بسیاری در سال های اخیر بوده است. از طرفی افزایش انانتیوگزین واکنش گره های آلی فلزی به آلدهیدها روشی ارزشمند برای سنتز الکل های نوع دوم فعال نوری است که در صنایع داروسازی از اهمیت زیادی برخوردار هستند. در قسمت اول این پژوهش ابتدا آمینو الکل های کایرال از آمینو اسیدهای طبیعی تهیه شدند. سپس به منظور تولید الکل های نوع دوم فعال نوری، از این آمینو الکل های کایرال به عنوان لیگاند کمپلکسی شده با آلکوکسید تیتانیم (IV) تترا ایزوپروپوکسید، در واکنش متیل دار کردن نامتقارن آلدهیدهای آروماتیک توسط تری متیل آلومینیم، استفاده شد.



در قسمت دوم نیز، ابتدا هیدروژن های فعال آمینواسید به منظور جلوگیری از ایجاد مزاحمت در واکنش با تری متیل آلومینیم، به وسیله ی حینزیل برمید محافظت شدند. در ادامه این آمینواسید محافظت شده، طی واکنش آلکیل دار شدن با تری متیل آلومینیم به آمینو الکل کایرال نوینی تبدیل گردید.



۱- فصل اول	۱
۱- مقدمه	۲
۱-۱- دستیابی به مولکول‌های کایرال	۴
۱-۱-۱- منابع طبیعی	۴
۱-۱-۲- جداسازی ترکیبات راسمیک	۶
۱-۱-۳- سنتز ترکیبات کایرال	۶
۱-۱-۳-۱- استفاده از کمکی‌های کایرال	۷
۱-۱-۳-۲- استفاده از واکنشگرهای کایرال	۸
۱-۱-۳-۳- استفاده از کاتالیزورهای کایرال	۸
۱-۲- تعیین فزونی انانتیومری در یک مخلوط	۹
۱-۲-۱- اندازه‌گیری میزان چرخش نوری	۹
۱-۲-۲- استفاده از دستگاه رزونانس مغناطیس هسته‌ای	۱۰
۱-۲-۳- کروماتوگرافی به وسیله سم‌تون‌های کایرال	۱۱
۱-۲-۴- الکتورفورز مویبگی با الکتروولیت تثبیت شده کایرال	۱۲
۱۳- فصل دوم	۱۳
۲- مقدمه	۱۴
۲-۱- ترکیبات آلی آلومینیم	۱۵
۲-۱-۱- تهیه ترکیبات آلی آلومینیم	۱۶
۲-۱-۱-۱- تهیه از واکنش آلومینیم فلزی با آلکیل‌هالیدها	۱۷
۲-۱-۱-۲- فرایند مستقیم زیگلر	۱۸
۲-۱-۲- واکنش‌های ترکیبات آلی آلومینیم	۱۸
۲-۱-۲-۱- واکنش با آلدئیدها	۱۹
۲-۱-۲-۲- واکنش با کتون‌ها	۱۹
۲-۱-۲-۳- واکنش با کربوکسیلیک اسیدها	۲۰
۲-۱-۲-۴- واکنش با آمینو الکل‌ها	۲۱
۲-۳- ساختار ترکیبات آلی آلومینیم	۲۲
۲-۲- تیتانیم تترا‌ایزوپروپوکسید	۲۳

فصل سوم ----- ۲۴

۳- مقدمه ----- ۲۵

۳-۱-۳- تهیهی آمینو الکلها ----- ۲۷

۳-۱-۱-۳- تهیهی آمینو الکلها از آمینواسیدها ----- ۲۷

۳-۱-۲- واکنشی آمینو الکلها ----- ۲۹

۳-۱-۲-۱- واکنشهای جانشینی هسته دوستی ----- ۲۹

۳-۲-۱- واکنشهای آلدولی ----- ۳۰

۳-۲-۱-۳- اضافه شدن به ترکیبات  $\alpha$   $\beta$  غیر اشباع ----- ۳۰

۳-۲-۱-۴- واکنشهای پیرا حلقه‌ای ----- ۳۱

۳-۱-۳- واکنش آمینو الکلها به عنوان کمکی کایرال ----- ۳۱

۳-۱-۳-۱- آلکیل دار کردن ----- ۳۱

۳-۱-۳-۲- واکنشهای آلدولی ----- ۳۲

۳-۱-۳-۴- نقش ۲،۱- آمینو الکلها به عنوان لیگاند ----- ۳۲

فصل چهارم ----- ۳۴

۴-۱- دستگامها ----- ۳۵

۴-۲- مواد اولیه ----- ۳۵

۴-۳- خشک کردن حلالها و خالص سازی مواد اولیه ----- ۳۶

۴-۳-۱- بنزن، هگزان، تولوئن، تترا هیدرو فوران و دی اتیل اتر ----- ۳۶

۴-۳-۲- ایزوپروپانول ----- ۳۶

۴-۳-۳- دی کلرومتان و کلروفرم ----- ۳۷

۴-۳-۴- آلدئیدها و کتونهای مایع ----- ۳۷

۴-۴- آزمایشها ----- ۳۷

۴-۴-۱- تهیه آمینو الکلها به روش کاهش آمینواسیدها با سدیم بورهیدرید ----- ۳۷

۴-۴-۱-۱- آمینو الکل (S)-۲- آمینو ۳- فنیل پروپان ۱- ال یا D- فنیل آلانینول (2a) ----- ۳۸

۴-۴-۱-۲- آمینو الکل (S)-۲- آمینو ۲- فنیل اتانول یا D- فنیل گلاپسینول (2b) ----- ۳۹

۴-۴-۱-۳- آمینو الکل (S)-۲- آمینو ۳- متیل بوتان ۱- ال یا L- والینول (2c) ----- ۴۰

۴-۴-۱-۴- آمینو الکل (S)-۲- آمینو ۴- متیل پنتان ۱- ال یا L- لئوسینول (2d) ----- ۴۱

۴-۴-۱-۵- آمینو الکل [(S)- پیرولیدین ۲- ایل] متانول یا L- پرولینول (2e) ----- ۴۱

۴-۴-۲- افزایش نامتقارن به آلدئیدهای آروماتیک، کاتالیز شده با کمپلکسهای کایرال تیتانیوم (IV)- آمینو الکل ----- ۴۲

۴-۴-۲-۱- بررسی تأثیر نوع و مقدار آمینو الکلهای کایرال در واکنش افزایش به آلدئیدها ----- ۴۳

۴-۴-۲-۱-۱- بهینه سازی مقدار کاتالیزوری آمینو الکل D- فنیل گلاپسینول (2b) ----- ۴۳

- ۴۴-۲-۱-۲-۴-۴- مقایسه‌ی انواع آمینو الکل‌ها در واکنش
- ۴۴-۱-۲-۱-۲-۴-۴- استفاده از آمینو الکل D- فنیل آلانینول (2a)
- ۴۴-۲-۲-۱-۲-۴-۴- استفاده از آمینو الکل L- والینول (2c)
- ۴۵-۳-۲-۱-۲-۴-۴- استفاده از آمینو الکل L- لئوسینول (2d)
- ۴۵-۴-۲-۱-۲-۴-۴- استفاده از آمینو الکل L- پرولینول (2e)
- ۴۶-۲-۲-۴-۴- بررسی اثر تیتانیم ایزوپروپوکسید
- ۴۶-۳-۲-۴-۴- نقش آلدئیدهای مختلف در نتایج
- ۴۷-۳-۴-۴- بررسی سنتز آمینو الکل‌ها به روش آلکیل‌دار کردن آمینواسیدها توسط  $AlMe_3$
- ۴۸-۱-۳-۴-۴- بررسی نسبت ۲:۱ از آحینواسید/ تری متیل آلومینیم
- ۴۸-۱-۱-۳-۴-۴- تلاشی برای متیل‌دار کردن ۲،۲،۲-تری فلوئورو ۱-فنیل اتانول با حدواسط (4a)
- ۴۹-۲-۳-۴-۴- بررسی نسبت ۳:۱ از آحینواسید/ تری متیل آلومینیم
- ۴۹-۱-۲-۳-۴-۴- استفاده از آمینواسید D- فنیل گلیسین (1b) برای تهیه آمینو الکل نوین (5a) با نسبت ذکر شده
- ۵۱-۲-۲-۳-۴-۴- بهبود بازده واکنش ذکر شده در بخش (۱-۲-۳-۴-۴)
- ۵۱-۴-۴-۴- تهیه بنزیل (S)-۲-( $\alpha, \gamma$ -دی بنزیل) آمینو-۳-(۴-متوکسی فنیل) پروپانوات (6a) به وسیله حفاظت از هیدروژن‌های فعال آمینواسیدها با روش بنزیل‌دار کردن
- ۵۱-۱-۴-۴-۴- سنتز آمینو الکل نوین (6b) به روش آلکیل‌دار کردن آمینواسید محافظت شده (6a) توسط تری متیل آلومینیم
- ۵۲- فصل پنجم
- ۵۴- فصل پنجم
- ۵۵-۱-۵- آمینو الکل‌ها در این پژوهش
- ۵۷-۱-۱-۵- آمینو الکل (S)-۲- آمینو ۳- فنیل پروپان ۱- ال یا D- فنیل آلانینول (2a)
- ۵۸-۲-۱-۵- آمینو الکل (S)-۲- آمینو ۲- فنیل اتانول یا D- فنیل گلیسینول (2b)
- ۵۹-۳-۱-۵- آمینو الکل (S)-۲- آمینو ۳- متیل بوتان ۱- ال یا L- والینول (2c)
- ۵۹-۴-۱-۵- آمینو الکل (S)-۲- آمینو ۴- متیل پنتان ۱- ال یا L- لئوسینول (2d)
- ۶۰-۵-۱-۵- آمینو الکل (S)- پیرولیدین ۲- ایل [ متانول یا L- پرولینول (2e)
- ۶۰-۲-۵- افزایش نامتقارن تری متیل آلومینیم به آلدئیدهای آروماتیک، کاتالیز شده با کمپلکس‌های تیتانیم(IV)- آمینو الکل
- ۶۳-۱-۲-۵- بررسی نوع و مقدار آمینو الکل‌های مختلف در واکنش با مشتقات بنز آلدئید
- ۶۶-۳-۵- تهیه‌ی آمینو الکل‌ها به روش آلکیل‌دار کردن آمینو اسیدها توسط  $AlMe_3$
- ۶۷-۱-۳-۵- بررسی نسبت ۲:۱ از آمینو اسید D- فنیل گلیسین / تری متیل آلومینیم
- ۶۸-۱-۱-۳-۵- تلاشی برای متیل‌دار کردن ۲،۲،۲-تری فلوئورو ۱-فنیل اتانول توسط حدواسط (4a)
- ۶۹-۲-۳-۵- بررسی نسبت ۳:۱ آمینو اسید /  $AlMe_3$



۷۰-----۵-۳-۱-۲- بهبود بازده واکنش ذکر شده در بخش (۲-۶-۲-۱)

۷۳-----۵-۴- حفاظت از هیدروژن‌های فعال آمینو اسیدها با روش بنزیل دار کردن

۷۴-----۵-۴-۱- سنتز آمینو الکل (6b) به روش آگکیل دار کردن آمینو اسید محافظت شده (6a) توسط تری متیل

آلومینیم با نسبت ۳:۱

۷۷----- منابع

۸۴----- فصل ششم: طیف‌ها

فصل اوّل

کایر الیته

## ۱- مقدمه

ما در یک جهان کایرال زندگی می‌کنیم و خود نیز کایرال هستیم. کایرالیته در سیستم‌های بیولوژیکی اهمیت فراوانی دارد. انانتیومرها می‌توانند خواص بیولوژیکی متفاوتی از طعم و بو گرفته تا صفات درمانی از خود نشان دهند. اولین یافته‌های شیمی فضایی ترکیبات کایرال مربوط به قرن ۱۹ می‌باشد. در سال ۱۸۰۱، های<sup>۱</sup>، دانشمند فرانسوی متوجه شد که بلورهای کوارتز به دو صورت وجود دارند که تصویر آینه‌ای هم هستند و برهم قابل انطباق نیستند. ۸ سال بعد مالوس<sup>۲</sup> از فرانسه توسط این بلورها نور پلاریزه را کشف کرد. در سال ۱۸۱۴ پاستور<sup>۳</sup> توانست بلورهای انانتیومر نمک سدیم آمونیوم تارتارات را<sup>۱</sup> به وسیله یک موجین و لنز جدا کند. هر کدام از آن انانتیومرها نور پلاریزه را به سمتی متفاوت می‌چرخاند و پاستور بیان کرد که چرخش نور پلاریزه در جهات متفاوت از خواص مولکول‌های کایرال است. تلاش دانشمندان در قرن نوزدهم مشخص کرد که دو انانتیومر از یک مولکول کایرال، می-

---

1: Haüy  
2: Malus  
3 : Pasteur

توانند سطوح نور پلاریزه را به اندازه یکسان و در دو جهت متفاوت بچرخانند<sup>[۲]</sup>. اما جی اچ وانت هوف<sup>۱</sup> و لبل<sup>۲</sup> در سال ۱۸۷۴ تعریف متفاوتی از شیمی فضایی را بیان کردند. به این صورت که یک ساختار سه بعدی اطراف یک مرکز (مثلاً کربن) چهاروجهی می‌تواند دو گونه با خاصیتی متفاوت باشد و دلیل آن عدم تقارن آن‌ها است. علاوه بر کربن، عناصر دیگری مانند هیدروژن و فسفر نیز می‌توانند ساختار چهاروجهی کایرال داشته باشند.

در بسیاری از موارد تفاوت میان یک دارو و سم، از تفاوت در یک مرکز کایرال ناشی می‌شود. وجود کایرالیته در طبیعت به این نکته اشاره دارد که معمولاً تنها یک انانتیومر خاص، پاسخ درست و مناسب را در یک ارگانیسم زنده بر می‌انگیزد. فاجعه‌ای که در دهه‌ی ۱۹۶۰ به دلیل استفاده از داروی تالیدومید به صورت راسمیک اتفاق افتاد، تأثیر کایرالیته را در زندگی ما بیش از پیش نشان داد<sup>[۱]</sup>. در آن دوران، تالیدومید برای رفع حالت تهوع زنان باردار تجویز می‌شد و پیامد استفاده از آن، تولد کودکان معیوب بود. امروزه مشخص شده است که  $R$ -تالیدومید دارای اثر دارویی مورد نظر است و مشکل از  $S$ -تالیدومید ناشی می‌شود. این اتفاق منجر به تصمیمات سختگیرانه توسط اداره غذا و داروی آمریکا گردید که آژانس‌ها و شرکت‌های دارویی را موظف می‌نمود تا داروهای خالص نوری تهیه نمایند و یا این که بی‌اثر بودن انانتیومر دوم را در داروهای راسمیک اثبات نمایند.

از آنجایی که جداسازی ترکیبات راسمیک با مشکلات و صرف هزینه‌های فراوان همراه است، دانشمندان همواره به دنبال راه‌هایی برای تهیه‌ی ترکیبات خالص نوری هستند. انجام سنتزهای نامتقارن در طول سه دهه‌ی اخیر یکی از رویکردهای مهم در تحقیقات شیمی‌دانان بوده است که منجر به گسترش تکنولوژی ساخت ترکیبات دارویی و فعال بیولوژیکی گردیده است.

---

1: Vanthoff, J. H.

2 : Lebel

توجه روزافزونی که در جوامع مدرن به مسائل زیست محیطی می‌شود (مانند صنایع داروسازی، عطر سازی و طعم دهنده‌های غذایی) نیاز به فرآیندهای انانتیومرگزین در تهیه محصولات را بیش از پیش مشخص می‌سازد. موارد فوق تنها برخی از دلایل توسعه چشم‌گیر سنتز نامتقارن در دهه‌های اخیر می‌باشد.

### ۱-۱-۱- دستیابی به مولکول‌های کایرال

طبیعت تعداد زیادی ترکیب کایرال را به صورت انانتیومر خالص در اختیار ما قرار داده است. با این حال، تصایل برای دستیابی به ترکیبات تک انانتیومر و تحقیقات بسیاری در این زمینه، روش‌های فراوانی را ایجاد کرده است که ما را قادر می‌سازد تا به انانتیومر مورد نظر دست پیدا کنیم. به طور کلی، ترکیبات کایرال می‌توانند از روش‌های زیر به دست آیند:

#### ۱-۱-۱-۱- منابع طبیعی

یکی از روش‌های مستقیم برای دستیابی به ترکیبات کایرال، جدا کردن آن از منابع طبیعی است. طبیعت، ترکیبات کایرال طبیعی فراوانی را برای ما تأمین کرده است و معمولاً این روش، ارزان‌ترین راه دستیابی به ترکیب کایرال است<sup>[۴]</sup>. با این حال تمایل به این ترکیبات گاهی فراتر از آن چیزی است که طبیعت در اختیارمان قرار داده است. تا چندین دهه، تنها منبع کاتالیست‌ها و ترکیبات کمکی کایرال، ترکیبات طبیعی کایرال بودند. اگرچه امروزه استفاده از ترکیبات کاملاً سنتزی و مصنوعی نیز اهمیت زیادی یافته‌اند، اما باز هم حدود نیمی از ترکیبات کایرال کاتالیزوری را ترکیبات طبیعی تشکیل می‌دهند. در هنگام به‌کارگیری ترکیبات طبیعی، در اغلب موارد اسکلت کربن بدون تغییر می‌ماند و تنها گروه عاملی دچار تغییر می‌شود.

ترکیبات طبیعی کایرال از چندین جهت حائز اهمیت می‌باشند:

- تنوع زیادی دارند و دست‌کاری و اصلاح آنها نیز منجر به افزایش این تنوع می‌شود.
  - غالباً ارزان و فراوانند.
  - یک الگوی مناسب برای طراحی لیگاندهای کایرال مصنوعی به‌شمار می‌آیند.
- به طور خلاصه، مهم‌ترین انواع ترکیبات کایرال طبیعی که تاکنون به عنوان کاتالیزور و یا سایر

ترکیبات کمکی کایرال در واکنش‌های سنتز نامتقارن مورد استفاده قرار گرفته‌اند عبارتند از:

- آلکالوئیدها
- اسیدهای آمینه
- هیدروکسی اسیدها
- کربوهیدرات‌ها
- تریپ‌ها

آلکالوئیدها یکی از مهم‌ترین ترکیبات طبیعی کایرال هستند. نخستین واکنش سنتز نامتقارن یعنی افزایش HCN به آلدهیدها که در سال ۱۹۱۲ توسط بردیگ<sup>۱</sup> و فاجانز<sup>۲</sup> صورت گرفت، در حضور آلکالوئید سین کونا انجام شد و با ۲٪ ee همراه بود. آلکالوئیدها ترکیبات قلیایی هستند که به‌صورت طبیعی در برخی از گیاهان به عنوان عامل دفاعی در برابر آفات به‌کار برده می‌شوند. اگرچه تعداد آلکالوئیدهای گیاهی بسیار زیادند (به عنوان مثال تا سال ۱۹۷۳ حدود ۵۰۰۰ آلکالوئید کشف شده بود)، اما تعداد انگشت‌شماری از آنها به‌عنوان کاتالیزور و یا کمکی کایرال مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

1 : Berdig  
2: Fajans

## ۱-۱-۲- جداسازی ترکیبات راسمیک

جداسازی راسمیک‌ها به صدسال پیش برمی‌گردد، زمانی که پاستور آنانتیومرهای سدیم‌آمونیم‌تارتارات را از هم جدا کرد. اما این روش جداسازی برای ترکیبات آلی به‌ندرت انجام می‌شود. به طور کلی برای جداسازی ترکیبات راسمیک، آنانتیومرها را به وسیله یک آنانتیومر خالص یا یک واکنش‌گر کایرال به دیاستریومر تبدیل می‌کنند<sup>[۴]</sup>. اما تبدیل به دیاستریومرها همواره امکان‌پذیر نیست و معمولاً هزینه‌های بالایی را به دنبال دارد.

روش‌های جداسازی را می‌توان به دو دسته جداسازی فیزیکی و شیمیایی (سینتیکی) تقسیم نمود. در جداسازی فیزیکی، یک آنانتیومر خالص را با ترکیب راسمیک مخلوط می‌کنند تا آنانتیومرها به دیاستریومر تبدیل شوند. از آنجایی که دیاستریومرها خواص فیزیکی متفاوتی دارند می‌توانند با روش‌های نوبلور کردن یا کروماتوگرافی جدا شوند<sup>[۵]</sup>. جداسازی سینتیکی راسمیک‌ها بر این اساس است که آنانتیومرها با سرعت متفاوتی با واکنش‌گرهای کایرال (کاتالیزورها) واکنش می‌دهند. در حالت ایده آل می‌توان یک آنانتیومر را کاملاً تغییر داد، در حالی که دیگری بدون تغییر باقی بماند. بعد از جداسازی، دو ترکیب وجود خواهد داشت که می‌توان جای روش‌های ساده‌ی فیزیکی آن‌ها را از هم جدا نمود<sup>[۶،۷]</sup>.

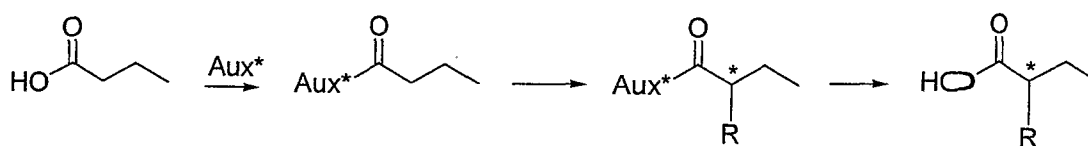
## ۱-۱-۳- سنتز ترکیبات کایرال

از آنجایی که استفاده از منابع طبیعی و جداسازی آنانتیومرها برای دستیابی به مولکول‌های کایرال در اکثر مواقع با مشکلات و هزینه‌های زیادی همراه بوده‌است، تلاش دانشمندان جهت توسعه‌ی روش‌های مختلف برای سنتز مولکول‌های کایرال بیش از پیش گسترش پیدا کرده است. از جمله راه‌های سنتز ترکیبات کایرال عبارتند از:

۱-۱-۳-۱- استفاده از کمکی‌های کایرال<sup>۱</sup>

یکی از مهم‌ترین ارکان سنتز ترکیبات کایرال استفاده از کمکی‌های کایرال می‌باشد. کمکی کایرال می‌تواند به سوبسترا، واکنش‌گر و یا کاتالیزورها متصل شود که نمونه‌ای از اتصال به سوبسترا در زیر آمده است:

این روش شامل سه مرحله است: الف- اتصال کمکی کایرال به سوبسترا (معمولاً غیر کایرال)، ب- انجام واکنش روی این ترکیب و در نهایت، ج - جداسازی کمکی کایرال و دستیابی به محصول کایرال (شمای ۱-۱).



شمای ۱-۱

از جمله خصوصیتی که یک کمکی کایرال باید داشته باشد تا به طور عملی سودمند باشد می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- خلوص انانتیومری بالا
- ارزان و در دسترس بودن
- اتصال آسان به سوبسترا
- کنترل فضاگزینی بالا و قابل پیش‌بینی
- جداسازی آسان بدون از دست دادن خلوص اکانتیومری یا دیاستریومری
- جداسازی آسان از محصولات و بازیافت<sup>[۸]</sup>



نوع کمکی کایرال به کار رفته در واکنشی به نوع فلز واکنش‌دهنده و استحکام پیوند آن‌ها بستگی دارد. از جمله‌ی کمکی‌های کایرال می‌توان به ۲،۱- و ۳،۱- دی‌ال‌های کایرال، آمینو الکل‌های کایرال، دی‌مین‌های کایرال و دی‌فسفین‌های کایرال اشاره کرد.

### ۱-۳-۲- استفاده از واکنش‌گرهای کایرال

استفاده از واکنش‌گرهای کایرال نسبت به کمکی‌های کایرال در سنتزهای نامتقارن آسان‌تر است، زیرا بخشی که مسئول القای کایرالیته در واکنش است بر روی واکنش‌گر قرار دارد. یعنی ما می‌توانیم به طور مستقیم از واکنش‌گرهای کایرال روی سوبسترای غیرکایرال برای تشکیل محصولات با انانتیومرگزینی بالا استفاده کنیم<sup>[۹]</sup>. گزینش‌پذیری حاصل از استفاده از واکنش‌گرهای کایرال به دلیلی تشکیل حالت‌های گذار دیاستریومری است که سد انرژی متفاوتی دارند. محصولی که انرژی فعال‌سازی کمتری دارد با سرعت بیشتری تشکیل می‌شود.

### ۱-۳-۳- استفاده از کاتالیزورهای کایرال

استفاده از کاتالیزورهای کایرال کارآمدترین روش در سنتزهای نامتقارن است، زیرا تنها مقدار کمی از ماده‌ی کایرال برای تولید مقدار زیادی محصول کایرال کافی می‌باشد. کاتالیزورهای کایرال نیز از طریق حالات گذار دیاستریومری، محصول با انرژی فعال‌سازی کمتر را سریع‌تر تشکیل می‌دهند و از این جهت مشابه واکنش‌گرهای کایرال عمل می‌کنند. اما برخلاف واکنش‌گر کایرال کاتالیزور در واکنش مصرف نمی‌شود. برای دستیابی به کاتالیزورهای کارآمدتر و مناسب‌تر تحقیقات بسیار زیادی انجام شده است<sup>[۱۰]</sup>. آنزیم‌ها، کاتالیزورهای کایرال طبیعی هستند و همواره در سنتزهای نامتقارن نقش مهمی را ایفا می‌کنند<sup>[۶]</sup>. کاتالیزورهای آلی فلزی به دلیل تغییر پذیری بهتر جهت بهینه کردن

گزینش پذیری، بیشتر مورد توجه شیمیدانان آلی قرار گرفته‌اند. فلزاتی که در تهیه کاتالیزورهای آلی فلزی استفاده شده‌اند شامل انواع مختلف فلزات جدول تناوبی می‌شوند، از جمله فلزات گروه اصلی، فلزات واسطه و لانتانیدها. اخیراً استفاده از مولکول‌های آلی نیز به عنوان کاتالیزور برای واکنش‌های انانتیومرگزین مورد توجه قرار گرفته است<sup>[۱۱]</sup>.

از میان سه روش ذکر شده در فوق، در این پایان‌نامه از روش سوم، یعنی سنتز ترکیبات کایرال به وسیله کاتالیزورهای کایرال استفاده شده است.

## ۲-۱- تعیین فزونی انانتیومری در یک مخلوط

یکی از اولین و اساسی‌ترین نیازمندی‌ها در تهیه ترکیبات فعال نوری توانایی اندازه‌گیری میزان خلوص نوری این مواد است. تاکنون روش‌های متعددی در این زمینه ارائه گردیده است که به تعدادی از مهم‌ترین آن‌ها می‌شود:

### ۱-۲-۱- اندازه‌گیری میزان چرخش نوری

تعیین خلوص نوری با این روش که به کمک دستگاه پلاریومتر اندازه‌گیری می‌شود، با وصف سریع بودن روش، به واسطه‌ی مشکلات و به دلایل زیر، دقیق و قابل استفاده نیست:

- ضرورت دانستن چرخش ویژه ترکیب محصول
- در این روش، اندازه‌گیری تحت تأثیر عوامل مختلفی، از جمله طول موج نور پلاریومتر، حضور یا عدم حضور حلال، نوع حلال مصرفی، غلظت محلول، دمای اندازه‌گیری و ... قرار می‌گیرد، اما از همه مهم‌تر حضور ناخالصی‌های با چرخش ویژه بزرگ است.

• مقدار زیادی از نمونه لازم است و چرخش نوری آن باید به قدر کافی بزرگ باشد تا اندازه‌گیری دقیق شود.

• در فرایند تهیه‌ی ماده با خلوص بالاتر، گاهی تکنییرات انانتیوگزینی رخ می‌دهد، مانند راسمیزه شدن یا حتی تقویت انانتیوگزینی که خطا محسوب می‌شود [۱۲].

به همین دلیل مشخص شده است که بسیاری از اندازه‌گیری‌های انانتیومرگزینی که در گذشته توسط این روش به ثبت رسیده است، با خطا همراه بوده است.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{[\alpha]}{l \times c} \times 100$$

$$\text{Optical Purity (\%)} = [\alpha]_D^{20} / [\alpha]_{\max} \times 100 \%$$

$[\alpha]$ : چرخش اندازه‌گیری شده

$l$ : طول سل

$c$ : غلظت

$D$ : نوار خط سدیم

۲۰: دما بر حسب درجه سانتی‌گراد

### ۱-۲-۲- استفاده از دستگاه رزونانس مغناطیس هسته‌ای

استفاده از دستگاه رزونانس مغناطیس هسته‌ای در مقایسه با روش‌های کروماتوگرافی کاربرد زیادی ندارد اما در برخی موارد مفید است. این روش به صورت غیر مستقیم به کار برده می‌شود و در این رابطه می‌توان به تکنیک‌های زیر اشاره نمود:

• استفاده از حلال کایرال: برهم‌کنش هر یک از انانتیومرها با این محیط کایرال، تولید مخلوط دیاستریومری می‌کند و باعث می‌شود پروتون‌ها به صورت دیاستریومر دیده شوند. از آنجایی که

این اختلاف در جابجایی شیمیایی اندک است لذا با افزایش قدرت دستگاه یا کاهش دما می‌توان این مسئله را بهبود بخشید.

- استفاده از جابجایی شیمیایی و واکنش‌گر کایرال: کمپلکس‌های لانتانیدی به عنوان اسیدهای لوئیس می‌توانند در محیط‌های غیرقطبی مانند کربن‌تتراکلرید و کربن دی‌سولفید، با بازهای لوئیس مثل آمیدها، آمین‌ها، استرها، کتون‌ها و سولفوکسیدها اتصال ایجاد کنند. در نتیجه پروتون‌ها، کربن‌ها و سایر هسته‌ها بسته به موقعیتشان دیاستریوتاپیک و ناپوشیده می‌شوند.
- واکنش‌گر مشتق ساز کایرال: این خانواده از مواد می‌توانند آنانتیومرها را به دو دیاستریومر تبدیل کنند تا با استفاده از دستگاه رزولوانس مغناطیس هسته‌ای محتوی آنانتیومری را تعیین کرد.

### ۱-۲-۳- کروماتوگرافی به وسیله ستون‌های کایرال

یکی از قدرتمندترین روش‌های اندازه‌گیری آنانتیومرگزینی، روش‌های کروماتوگرافی گازی یا مایع با ستون کایرال است، زیرا می‌تواند به صورت مستقیم جداسازی و اندازه‌گیری نماید. در ابتدا سعی بر این بود که آنانتیومرها را به دیاستریومر تبدیل کنند و جداسازی را با ستون‌های غیرکایرال انجام دهند. سپس از کروماتوگرافی مایع با حلال کایرال استفاده شد که به دلیل گران‌قیمت بودن حلال، توفیق زیادی پیدا نکرد. اما امروزه انواع ستون‌های کایرال برای این منظور استفاده می‌شوند [۱۳، ۱۴، ۱۵].

### ۱-۲-۴- الکتروفورز موینگی با الکترولیت تثبیت شده کایرال

همان‌طور که می‌دانیم، اساسی الکتروفورز بر انتقال ترکیب حاوی بار الکتریکی، در یک ژل یا محلول بافری تحت یک میدان الکتریکی است. این وسیله حاوی یک لوله موینگی است که با یک محلول بافری پر شده و بین دو مخزن بافری قرار گرفته است و از یک میدان الکتریکی استفاده می‌شود.