

**(R)- ve (S)-4-(2,4,5-TRİFLORFENİL)-3-  
HİDROKSİBÜTANOİK ASİT'İN YENİ BİR  
YÖNTEMLE ENANTİYOSELEKTİF SENTEZİ**

**Meryem FİSTİKÇİ EŞSİZ**

**Doktora Tezi  
Kimya Ana Bilim Dalı  
Prof. Dr. Yunus KARA  
2013**

**Her hakkı saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**(R)- ve (S)-4-(2,4,5-TRİFLORFENİL)-3-HİDROKSİBÜTANOİK  
ASİT'İN YENİ BİR YÖNTEMLE ENANTİYOSELEKTİF SENTEZİ**

Meryem FİSTİKÇİ EŞSİZ

KİMYA ANA BİLİM DALI

**ERZURUM**  
2013

Her hakkı saklıdır



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

“(R)- ve (S)-4-(2,4,5-Triflorfenil)-3-Hidroksibütanoik Asit’in Yeni Bir Yöntemle Enantiyoselektif Sentezi”

Prof. Dr. Yunus KARA danışmanlığında, Meryem FİSTİKÇİ EŞSİZ tarafından hazırlanan bu çalışma 26/07/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’nda doktora tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Nurhan HORASAN KİSHALI

İmza : 

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum



Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU  
Enstitü Müdürü

Bu çalışma SAN-TEZ projeleri kapsamında desteklenmiştir.  
Proje No: 00484-STZ-2009-2

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

Doktora Tezi

### **(R)- ve (S)-4-(2,4,5-TRİFLORFENİL)-3-HİDROKSİBÜTANOİK ASİT'İN YENİ BİR YÖNTEMLE ENANTİYOSELEKTİF SENTEZİ**

Meryem FİSTİKÇİ EŞSİZ

Atatürk Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yunus KARA

Sitagliptin ve türevlerinin hazırlanmasında bir yapı bloğu olan (R)- ve (S)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)-bütanoik asit'in sentezi için yeni bir strateji geliştirilmiş ve allyl alkol ile 2,4,5-triflor-1-iyotbenzen'in Pd(OAc)<sub>2</sub> katalizörlüğünde *coupling* reaksiyonu sonucu 3-(2,4,5-triflor)fenilpropanal %95 verimle elde edilmiştir. Nitrozobenzen ile 3-(2,4,5-triflor)fenilpropanal'ın L-Prolin katalizörlüğünde reaksiyonu, NaBH<sub>4</sub> ile indirgeme reaksiyonu ve ardından Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu (R)-3-(2,4,5-triflorfenil)-propan-1,2-diol >%99 ee (enantiyomerik aşırılık) ve %65 verimle elde edilmiştir. 1,2-propandiol biriminin primer hidroksil grubunun selektif tosilasyonu ve nitril grubuyla süstitüsüyonu ile (R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril %80 verimle elde edildi. Nitril, bazik hidroliz ile hedef bileşik olan β-hidroksi asit'e %90 verimle dönüştürülmüştür. Böylece, (R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)-bütanoik asit, çıkış bileşiğinden dört kademede %45 toplam verim ile enantiyoselektif olarak hazırlanmıştır. Oluşturulan reaksiyon şartları D-prolin katalizörü kullanılarak tekrarlandı ve (S)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)-bütanoik asit %45 toplam verim ve >%99 ee ile sentezlenmiştir.

**2013, 142 sayfa**

**Anahtar kelimeler:** Sitagliptin, (R)- ve (S)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit, Aminooksilasyon, Heck *coupling*, Negishi *coupling*, D- ve L-Prolin.

## ABSTRACT

Ph.D. Thesis

### **(R)- and (S)-4-(2,4,5-TRIFLUOROPHENYL)-3-HYDROXY-BUTANOIC ACID'S A NEW METHOD ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS**

Meryem FISTIKCI ESSİZ

Atatürk University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Yunus KARA

A new synthetic strategy for (*R*)- and (*S*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid, a building block in the preparation of sitagliptin and its derivatives, was developed. Pd(OAc)<sub>2</sub> catalyzed coupling of 2,4,5-trifluoro-1-iodobenzene with allyl alcohol gave 3-(2,4,5-trifluorophenyl)propanal in a yield of 95%. L-Proline catalyzed reaction of 3-(2,4,5-trifluorophenyl)propanal with nitrosobenzene followed by reduction with NaBH<sub>4</sub> and Pd/C catalyzed hydrogenation gave (*R*)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)propane-1,2-diol with >99% ee (enantiomeric excess) and 65% yield. Selective tosylation of primary hydroxyl group of the 1,2-propandiol unit followed by cyanide displacement afforded (*R*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanenitrile (80%). The nitrile was converted to the title β-hydroxy acid under basic hydrolysis in a yield of 90%. Thus, (*R*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid was prepared enantioselectively from the starting material in four steps and 45% overall yield. The reaction sequence was repeated with D-Proline as the catalyst to give (*S*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid in 45% overall yield and >99% enantiomeric excess.

**2013, 142 pages**

**Keywords:** Sitagliptin, (*R*)- and (*S*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid, Aminoxylation, Heck *coupling*, Negishi *coupling*, D- and L-Proline.

## TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, SAN-TEZ projesi kapsamında 00484-STZ-2009-2 Nolu Bilimsel Araştırma Projesinden sağlanan destekle, Sayın Prof. Dr. Yunus KARA yönetiminde, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Bilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Öncelikle çalışmalarımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım saygıdeğer hocam, Sayın Prof. Dr. Yunus KARA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bütün eğitim süresince sahip olduğu bilimsel bilgi ve birikimini aktararak hem teoride hem de uygulamada eğitimime çok şey katan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında yardım ve desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e, teşekkür ederim.

Maddi desteklerinden dolayı, Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı ile Fargem A.Ş.'ye, Atatürk Üniversitesi'ne, Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne, bu projenin yürütülmesinde bizlere yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Fethi ŞAHİN ve Sayın Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında yardım ve desteklerini gördüğüm çalışma arkadaşlarım Sayın Özlem GÜNDOĞDU, Aytekin KÖSE, Derya AKTAŞ ve Nejat ARÇELİK'e, laboratuvardaki çalışma arkadaşlarıma, aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü elemanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi hiçbir yardımdan kaçınmayan annem ve babama, desteklerini her an arkamda hissettiğim kardeşlerime ve tez çalışmalarım sırasında göstermiş olduğu sabır ve desteğinden dolayı eşim Sayın Selçuk EŞSİZ'e şükranlarımı sunarım.

**Meryem FİSTİKÇİ EŞSİZ**  
**Temmuz 2013**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xiv
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Diyabet Hastalığı Nedir? .....	1
1.2. Diyabet hastalığı için kullanılan ilaçlar (Antidiyabetikler)'in sınıflandırılması ...	3
1.2.1. İnsülin .....	3
1.2.2. Biguanidler .....	4
1.2.3. Sülfonilüreler .....	4
1.2.4. Meglitinidler .....	5
1.2.5. Alfa-glukozidaz inhibitörleri .....	5
1.2.6. Tiyazolidindion .....	5
1.2.7. İncretin mimetikleri .....	6
1.2.8. Amilin analogları .....	6
1.2.9. DPP-4 inhibitörleri .....	7
1.3. Sitagliptin (Januvia) .....	8
1.4. Amino Asitler .....	10
1.4.1. $\alpha$ -Aminoasitler .....	11
1.4.2. $\beta$ -Aminoasitler .....	13
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ</b> .....	17
2.1. Sitagliptin (Januvia®)'nin sentezi .....	17
2.2. Rasemik çıkış bileşikleri kullanılarak yapılan sentez yöntemi .....	18
2.3. Kiral katalizörler kullanılarak enaminlerin asimetric hidrojenasyonu yöntemi..	25
2.3.1. Asimetric hidrojenasyon .....	25
2.4. Azot atomuna bağlı kiral yardımcılar ile yapılan hidrojenasyon yöntemleri .....	32
2.5. $\beta$ -hidroksi asit ve $\beta$ -laktam kullanılarak yapılan sentez yöntemleri .....	33

2.6. Kiral çıkış bileşikleri kullanılarak yapılan sentez yöntemi .....	36
2.7. Çalışmanın Amacı .....	40
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM</b> .....	<b>43</b>
3.1. Organolityum reaktifi kullanılarak yapılan reaksiyonlar .....	45
3.2. Corey-House reaksiyonu ile yapılan sentez çalışmaları .....	49
3.3. Grignard reaksiyonu .....	52
3.4. Negishi cross-coupling reaksiyonu .....	60
3.5. Alfa-hidroksilasyon reaksiyonu .....	68
3.6. Heck <i>coupling</i> reaksiyonu .....	72
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI</b> .....	<b>92</b>
4.1. Genel Yöntemler .....	92
4.2. Deneysel Yöntem .....	93
4.2.1. 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (116) .....	93
4.2.2. ( <i>R</i> )-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (119a) .....	94
4.2.3. ( <i>S</i> )-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (119b) .....	95
4.2.4. ( <i>R</i> )-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (95a) .....	96
4.2.5. ( <i>S</i> )-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (95b) .....	97
4.2.6. ( <i>R</i> )-3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (44a) .....	98
4.2.7. ( <i>S</i> )-3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (44b) .....	99
4.2.8. ( <i>R</i> )-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (129a) .....	99
4.2.9. ( <i>S</i> )-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (129b) .....	100
<b>5. TARTIŞMA SONUÇ</b> .....	<b>101</b>
KAYNAKLAR .....	118
EKLER .....	122
EK 1 .....	122
EK 2 .....	133
EK 3 .....	142
ÖZGEÇMİŞ .....	143



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

(S)-BınapRuCl <sub>2</sub>	(S)-[2,2'-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil]diklorrutenyum
(R)-BINAP	(R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil
(S,S)-CHIRAPHOS	(2S,3S)-(-)-Bis(difenilfosfin)bütan
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>tert</i> -butil dikarbonat
BnONH <sub>2</sub>	<i>o</i> -Benzilhidroksilamin
Br s	broad (geniş) singlet
t-BuCOCl	pivaloiklorür
CDI	1,1'-Karbonildiimidazol
CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	Trifloroasetik asit
CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Diazometan
(COCl) <sub>2</sub>	Okzaliklorür
CuI	Bakır (I)iyodür
CuBr.SMe <sub>2</sub>	Bakır(I) bromür dimetil sülfür kompleksi
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletin dubleti
dddd	Dubletin dubletin dubletin dubleti
dddt	Dubletin dubletin dubletin tripleti
DCC	<i>N,N'</i> -Disikloheksilkarbodiimid
DCM	Diklorometan
de	Diasteromerik aşırılık
DIAD	Diizopropil azodikarboksilat
DIBAL-H	Diisobütilaleminyumhidrür
(+)-DIP-Cl	(+)-diizopinkamfeikloroboran
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
dt	Dubletin tripleti
dt	Dubletin tripletinin tripleti

DPP-4	Dipeptidil peptidaz-4
DKR	Dinamik kinetik rezölüsyon
ee	Enantiyomerik aşırılık
ekv	Ekivalent
EN	Erime noktası
FDA	Food and Drug Administration
HOBt	1-Hidroksibenzotriazol
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
HCl	Hidroklorik asit
HPLC	High pressure liquid chromatography (yüksek basınçlı sıvı kromatografisi)
IR	İnfrared
Ir	İridyum
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Potasyum karbonat
LiOH	Lityum hidroksit
m	Multiplet
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -kloroperoksibenzoik asit
MeCN	Asetonitril
MgBr <sub>2</sub>	Magnezyum bromür
MgI <sub>2</sub>	Magnezyum iyodür
MHz	Megahertz
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -bütililyum
NaCN	Sodyum siyanür
NaOMe	Sodyum metoksit
NaOH	Sodyum hidroksit
NH <sub>4</sub> Oac	Amonyum asetat
NMR	Nükleer manyetik rezonans
Pd	Palladyum
PhNO	Nitrozobenzen
PMA	Fosfomolibdik asit

PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfin
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamin veya Hünigs baz
q	Kuartet
Rh	Rodyum
Ru	Rutenyum
s	Singlet
S <sub>N</sub> 2	Bimoleküler nükleofilik süstitüsyon
t	Triplet
TBAF	Tetrabütülamonyumflorür
TBDPSCI	Tersiyerbütildifenilsililklorür
TEA	Trietilamin
TMSCl	Trimetilsililklorür
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi
UV	Ultraviyole
Zn	Çinko
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sitagliptin (Januvia).....	9
Şekil 1.2. Sitagliptin'in $\beta$ -amino asit kısmının retrosentezi.....	10
Şekil 1.3. Amino asit çeşitleri.....	11
Şekil 1.4. Serbest halde bulunan $\beta$ -amino asitler.....	14
Şekil 1.5. Pantotenik asit.....	14
Şekil 1.6. Cryptophycin bileşiği.....	15
Şekil 1.7. Penicilin ve Cephalosporin.....	15
Şekil 1.8. Paclitaxel (Taxol) bileşiği.....	16
Şekil 1.9. $\beta$ -amino asit içeren bazı bileşikler.....	16
Şekil 2.1. Sitagliptinin bileşiğinin sentezi.....	17
Şekil 2.2. 3-(triflormetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin sentezi.....	18
Şekil 2.3. 28 bileşiğinin sentezi.....	19
Şekil 2.4. 28 bileşiğinin enantiyomerlerine ayrılması.....	20
Şekil 2.5. 33 bileşiğinin sentezi.....	21
Şekil 2.6. 33 bileşiğinin enantiyomerlerine ayrılması.....	22
Şekil 2.7. 5a bileşiğinin sentezi.....	22
Şekil 2.8. 37 bileşiğinin sentezi.....	23
Şekil 2.9. 37 bileşiğin enantiyomerlerine ayrılması.....	24
Şekil 2.10. 40 bileşiğinin sentezi.....	24
Şekil 2.11. Sitagliptin bileşiğinin sentezi.....	25
Şekil 2.12. Asimetrik hidrojenasyon.....	25
Şekil 2.13. 47 bileşiğinin sentezi.....	26
Şekil 2.14. Sitagliptin bileşiğinin sentezi.....	27
Şekil 2.15. 50 bileşiğinin sentezi.....	28
Şekil 2.16. 5 bileşiğinin sentezi.....	28
Şekil 2.17. 40 bileşiğinin sentezi.....	30
Şekil 2.18. 61 bileşiğinin sentezi.....	31
Şekil 2.19. Sitagliptin bileşiğinin sentezi.....	32
Şekil 2.20. 65 bileşiğinin sentezi.....	33

Şekil 2.21. 70 bileşiğinin sentezi .....	34
Şekil 2.22. 72 bileşiğinin sentezi .....	35
Şekil 2.23. 40 bileşiğinin sentezi .....	36
Şekil 2.24. S <sub>N</sub> 2 reaksiyon mekanizması .....	37
Şekil 2.25. (S)-Aspartik asit .....	37
Şekil 2.26. 81 bileşiğinin sentezi .....	38
Şekil 2.27. 82 bileşiğinin sentezi .....	39
Şekil 2.28. 84 bileşiğinin sentezi .....	39
Şekil 2.29. Sitagliptin ve (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit .....	41
Şekil 2.30. (R)- ve (S)-4-(2,4,5-triflorfenil)-3-hidroksibütanoik asit (44a-44b).....	41
Şekil 3.1. Sitagliptin bileşiğinin retrosentezi .....	44
Şekil 3.2. Organolityum reaktifi hazırlama yöntemleri .....	45
Şekil 3.3. (2,4,5-triflorfenil)lityum (85) ile elektrofilin reaksiyonu .....	46
Şekil 3.4. Sitagliptin bileşiğinin retrosentezi .....	46
Şekil 3.5. Enantiyosaf ve rasemik glisidol bileşikleri.....	47
Şekil 3.6. Glisidol bileşiğinin korunma reaksiyonu .....	47
Şekil 3.7. 88 bileşiğinin sentezi .....	48
Şekil 3.8. Lityumdialkilkuprat bileşikleri ile C-C bağı oluşturma mekanizması .....	50
Şekil 3.9. Lityumdialkilkuprat bileşiklerinin sentezi.....	50
Şekil 3.10. 88 bileşiğinin sentezi .....	51
Şekil 3.11. Grignard reaksiyon mekanizması .....	52
Şekil 3.12. Grignard reaktifi hazırlama yöntemi .....	53
Şekil 3.13. Grignard reaktiflerinin tepkime sonrası H <sub>2</sub> O veya H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> ile muamelesi sonucunda oluşturdukları ürünler.....	54
Şekil 3.14. 88 bileşiğinin sentezi .....	55
Şekil 3.15. β-bromoalkol .....	55
Şekil 3.16. Magnezyum halojenür ile epoksit açılma reaksiyonu .....	56
Şekil 3.17. 92 ve 93 bileşiklerinin sentezi .....	57
Şekil 3.18. 92 bileşiğinin iki farklı yöntem ile sentezi .....	59
Şekil 3.19. 44 bileşiğinin sentezi .....	59
Şekil 3.20. “Coupling” reaksiyon mekanizması .....	60
Şekil 3.21. Negishi coupling reaksiyon mekanizması .....	60

Şekil 3.22. Negishi coupling reaksiyon mekanizması .....	61
Şekil 3.23. Çinkonun aktifleştirilme reaksiyonu.....	61
Şekil 3.24. 99 bileşiğinin Negishi <i>coupling</i> reaksiyonu ile sentezi .....	62
Şekil 3.25. 55 bileşiğinin Negishi coupling reaksiyonu ile sentez tasarımı.....	62
Şekil 3.26. 100 bileşiğinin retrosentezi.....	63
Şekil 3.27. 106 bileşiğinin sentezi .....	64
Şekil 3.28. 105 ve 107 bileşiklerinin sentezi .....	64
Şekil 3.29. 105 bileşiğinin sentezi .....	64
Şekil 3.30. 100 bileşiğinin sentezi .....	65
Şekil 3.31. 101 bileşiğinin sentezi .....	65
Şekil 3.32. 109 bileşiğinin sentezi .....	66
Şekil 3.33. 55 bileşiğinin sentezi .....	66
Şekil 3.34. 101 bileşiğinin parçalanması .....	68
Şekil 3.35. 114 bileşiğinin enantiyoselektif olarak sentezi.....	69
Şekil 3.36. Prolin katalizörlüğünde $\alpha$ -hidroksilasyon reaksiyon mekanizması .....	70
Şekil 3.37. 115 bileşiğinin sentezi .....	70
Şekil 3.38. 5 bileşiğinin sentez yöntemi .....	71
Şekil 3.39. Heck <i>coupling</i> reaksiyon yöntemi .....	72
Şekil 3.40. Heck <i>coupling</i> reaksiyon mekanizması .....	73
Şekil 3.41. 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (116).....	74
Şekil 3.42. 121 bileşiğinin Heck <i>coupling</i> reaksiyonu ile sentezi .....	74
Şekil 3.43. 121 bileşiğinden 116 bileşiğinin sentezi.....	74
Şekil 3.44. 122 bileşiğinin sentezi .....	75
Şekil 3.45. 121 bileşiğinin sentezi .....	76
Şekil 3.46. 116 bileşiğinin sentezi .....	76
Şekil 3.47. 116 bileşiğinin Heck <i>coupling</i> reaksiyonu ile sentezi .....	76
Şekil 3.48. 112 bileşiğinin sentezi .....	78
Şekil 3.49. 112 bileşiğinin $\alpha$ -hidroksilasyon reaksiyonu.....	78
Şekil 3.50. 124 bileşiğinin $\alpha$ -hidroksilasyon reaksiyonu.....	79
Şekil 3.51. (R)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (119a) bileşiğinin sentezi .....	80
Şekil 3.52. 116 bileşiğinden 119a bileşiğinin sentezi.....	81

<b>Şekil 3.53.</b> ( <i>R</i> )-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol ( <b>119a</b> ) bileşiğinin HPLC spektrumu .....	82
<b>Şekil 3.54.</b> ( <i>S</i> )-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol ( <b>119b</b> ) bileşiğinin sentezi .....	83
<b>Şekil 3.55.</b> ( <i>S</i> )-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol ( <b>119b</b> ) bileşiğinin HPLC spektrumu .....	84
<b>Şekil 3.56.</b> ( <i>R</i> )- ve ( <i>S</i> )-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol ( <b>119a-119b</b> ) bileşiklerinin HPLC spektrumu .....	84
<b>Şekil 3.57.</b> <b>95a</b> bileşiğinin sentezi .....	85
<b>Şekil 3.58.</b> ( <i>R</i> )-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril ( <b>95a</b> ) bileşiğinin HPLC spektrumu .....	86
<b>Şekil 3.59.</b> <b>95b</b> bileşiğinin sentezi .....	86
<b>Şekil 3.60.</b> ( <i>S</i> )-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril ( <b>95b</b> ) bileşiğinin HPLC spektrumu .....	87
<b>Şekil 3.61.</b> ( <i>R</i> )- ve ( <i>S</i> )-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril ( <b>95a-95b</b> ) bileşiklerinin HPLC spektrumu .....	87
<b>Şekil 3.62.</b> <b>44a</b> bileşiğinin sentezi .....	88
<b>Şekil 3.63.</b> <b>44b</b> bileşiğinin sentezi .....	88
<b>Şekil 3.64.</b> <b>129a</b> bileşiğinin sentezi .....	89
<b>Şekil 3.65.</b> ( <i>R</i> )-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat ( <b>129a</b> ) bileşiğinin HPLC spektrumu .....	89
<b>Şekil 3.66.</b> <b>129b</b> bileşiğinin sentezi .....	90
<b>Şekil 3.67.</b> ( <i>S</i> )-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat ( <b>129b</b> ) bileşiğinin HPLC spektrumu .....	90
<b>Şekil 3.68.</b> ( <i>R</i> )- ve ( <i>S</i> )-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoat ( <b>129a-129b</b> ) bileşiğinin HPLC spektrumu .....	91
<b>Şekil 5.1.</b> Sitagliptin ve ( <i>R</i> )-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit .....	102
<b>Şekil 5.2.</b> ( <i>R</i> )- ve ( <i>S</i> )-4-(2,4,5-triflorfenil)-3-hidroksibütanoik asit ( <b>44a-44b</b> ) .....	102
<b>Şekil 5.3.</b> <b>88</b> bileşiğinin sentezi .....	103
<b>Şekil 5.4.</b> Lityum-di-(2,4,5-triflorfenil)kuprat hazırlama yöntemi .....	104
<b>Şekil 5.5.</b> <b>88</b> bileşiğinin sentezi .....	104
<b>Şekil 5.6.</b> Grignard reaktifi hazırlama yöntemi .....	105
<b>Şekil 5.7.</b> <b>88</b> bileşiğinin sentezi .....	105

Şekil 5.8. 88 bileşiğinin sentez yöntemleri .....	106
Şekil 5.9. 93 veya 92 bileşiklerinin sentezi.....	107
Şekil 5.10. 100 bileşiğinin sentezi .....	107
Şekil 5.11. 55 bileşiğinin sentezi .....	108
Şekil 5.12. 121 ve 116 bileşiklerinin sentezi .....	109
Şekil 5.13. 116 bileşiğinin Heck <i>coupling</i> reaksiyonu ile sentezi .....	110
Şekil 5.14. (R)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (119a) bileşiğinin sentezi .....	110
Şekil 5.15. (S)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (119b) bileşiğinin sentezi .....	112
Şekil 5.16. (R)- ve (S)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (119a-119b) bileşikleri... 112	
Şekil 5.17. 95a bileşiğinin sentezi .....	113
Şekil 5.18. 95b bileşiğinin sentezi .....	114
Şekil 5.19. 44a bileşiğinin sentezi .....	114
Şekil 5.20. 44b bileşiğinin sentezi .....	115
Şekil 5.21. 129a bileşiğinin sentezi .....	115
Şekil 5.22. 129b bileşiğinin sentezi .....	115
Şekil 5.23. Sitagliptin bileşiğinin sentezi.....	117



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Sitagliptin (Januvia)'in yıllara göre dağılımı.....	9
Çizelge 3.1. 86 bileşiğinin reaksiyon şartları.....	49
Çizelge 3.2. 88 bileşiğinin reaksiyon şartları.....	52
Çizelge 3.3. 88 bileşiğinin reaksiyon şartları.....	56
Çizelge 3.4. 92 bileşiğinin reaksiyon şartları.....	58
Çizelge 3.5. Negishi <i>coupling</i> reaksiyonun koşulları .....	67
Çizelge 3.6. 121 nolu bileşiğin sentezi için reaksiyon koşulları.....	75
Çizelge 3.7. Heck <i>coupling</i> reaksiyon koşulları .....	77
Çizelge 3.8. 116 bileşiğinin $\alpha$ -hidroksilasyonu reaksiyon koşulları.....	80

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Diyabet Hastalığı Nedir?

Diyabet hastalığı; pankreasın yeterli miktarda insülin hormonu üretmemesi ya da ürettiği insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılamaması durumunda gelişen ve ömür boyu süren bir hastalıktır. Besinlerle kana geçen glukoz, insülin hormonu aracılığı ile hücrelere girer. Hücreler glukozu yakıt olarak kullanır. Pankreas dokusu tarafından insülin hormonu üretilmesi veya üretilen insülin hormonu etkili bir şekilde kullanılmaz ise besinlerden kana geçen şeker yani glukoz kullanılamaz ve kan şekeri yükselir. Kan şekeri insülin hormonu vasıtasıyla düzenlenmektedir.

Diyabet hastalığı, Tip 1 ve Tip 2 diye ikiye ayrılmaktadır. Tip 1 diyabette, pankreastan salgılanan insülin hormonunun yetersiz kalması nedeniyle kan şekeri değerleri yükselir. Tip 2 diyabette kan şekeri, pankreas yeterli insülin hormonu salgılamasına rağmen doku ve hücrelerde etkisiz kalması nedeniyle yükselir. Diyabet hastalarının %90 kadarı Tip 2 diyabetlidir.

Tip 2 diyabet hastalığı, insanlığı tehdit eden dünya çapındaki en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün verilerine göre dünyada 347 milyon diyabet hastası vardır ve bu sonucun 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir. Bizim ülkemizde ise 6.5 milyon insanın Tip 2 diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir.

Her yıl 4 milyon insanın yaşamına mal olan bu hastalığın ölüm sebeplerinin başında geleceği beklenilmektedir. Türkiye'de ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2,2 ile 8. sırada yer almaktadır.

Diyabet hastalığının hızlı artış göstermesinin altında, yaşlanan nüfus, beslenme ve yaşama tarzları, fazla hareket etmemek ve aşırı kilolu olmak gibi nedenler yer

almaktadır. Tüm diyabet vakalarının %90'ını oluşturan Tip 2 diyabetin daha genç yaşlarda ortaya çıkması beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kaynaklarına göre, gelişmiş ülkelerdeki diyabet vakalarının çoğu emeklilik yaşını geçmiş bireylerde görülmektedir. Buna karşılık, gelişmekte olan ülkelerde diyabet hastalarının çoğunluğunu 35-64 yaş arasında bireyler oluşturmaktadır. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü, Tip 2 diyabet yaşının düşmesinin çok önemli bir tehlike olduğunu ve bu konuda mutlaka tedbir alınması gerektiği uyarısında bulunmaktadır.

Diyabet hastalığı: kalp, kan damarları, gözler, böbrekler ve sinirlere zarar verebilmektedir. Her yıl, 1 milyonun üstünde Tip 2 diyabete bağlı ölümlerin olması bu hastalığa karşı daha etkin ilaçların geliştirilmesini gerektirmektedir.

Diyabet tedavisi, kan şekerini kontrol altına alarak, hastanın kandaki yüksek şeker nedeni ile oluşabilecek durumlardan korunmasını sağlamaktır.

Diyabete atfedilen ölümlerin sayısı, tedavide kullanılan glisemik indeks kontrolünün yetersiz düzeyde olduğunu göstermektedir. Yeni bir etki mekanizması gösteren DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörlerinin tedavi edici etkisi üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Protein ve oligopeptitlerden özellikle dipeptitleri hidroliz eden bir proteaz enzimi olan DPP-4, GLP-1 ve GIP gibi pek çok nöropeptit, peptit hormonu ve sitoksinlerin parçalanmasında rol alır. Sonuçta, DPP-4'ün inhibe edilmesi, GLP-1 ve GIP'in etkisinin uzamasına yol açar ve bu da küçük düzeyde bir hipoglisemi riskiyle glukoz homeostasis'ini artırır.

Gerçekten, diyabetik hastalar üzerinde yapılan klinik incelemeler, DPP-4 inhibitörlerinin glukoz kontrolünü artırdığını ve böylece DPP-4 inhibitörlerinin antidiyabetiklerin yeni bir sınıfı olabileceğini göstermektedir (Xu *et al.* 2004; Hansen *et al.* 2005; Kim *et al.* 2005; Liang *et al.* 2007; Ahn *et al.* 2007; Kim *et al.* 2007; Havale and Pal 2009).

## 1.2. Diyabet hastalığı için kullanılan ilaçlar (Antidiyabetikler)'in sınıflandırılması

Diyabet tedavisinde, birçok diyabet ilacı kullanılmaktadır. Bu ilaçlar biyolojik aktivitelerindeki farklılıklarına göre 9 farklı sınıfa ayrılmaktadır. Bu sınıflar aşağıda verilmektedir.

- İnsülin
- Biguanidler (Metformin)
- Sülfonilüreler
- Meglitinidler
- Alfa-glukozidaz inhibitörleri
- Tiyazolidindion
- İnkretin mimetikleri
- Amilin analogları
- DPP-4 inhibitörleri

### 1.2.1. İnsülin

İnsülin, moleküler ağırlığı 5.8 kilodalton (kDa) olan, kan şekerini düzenlemeye yardımcı olan ve pankreas tarafından salgılanan bir hormondur. Bu hormonun yokluğu, Tip 1 şeker hastalığına; görece azlığı ya da insüline karşı direnç ya da her ikisinin birlikte olması ise Tip 2 şeker hastalığına yol açar.

İnsülinin farklı türleri ilaç olarak kullanılabilir. Ayrıca insülin oral ilaç tedavisine çok iyi cevap vermeyen diyabetli hastalar için kullanılır. Tip 1 diyabetli hastalarda vücutta yeteri kadar insülin üretilmediği için özellikle bu hastalarda ilaç olarak kullanılmaktadır. Tip 2 diyabetli olan hastalarda ise vücutta insülin üretilmesine rağmen hastanın vücudu buna iyi cevap veremez. Bunun için de bazı Tip 2 diyabetli hastalar insülini tedavi için kullanırlar.

### 1.2.2. Biguanidler

İçeriği Metformin hidroklorür (Metformin HCl) olan Metformin, diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tip 2 diyabet için ilk basamak tedavi olarak kullanılan Metformin; bazen Tip 1 diyabet hastaları için de kullanılmaktadır. Metformin hem diğer ilaçlarla kompleks şeklinde hem de monoterapi denilen tekli olarak kullanılabilir. Metformin;

- Glucophage
- Riomet
- Fortamet
- Glumetza
- Obimet
- Dianben
- Diabex
- Diaformin

gibi farklı ticari isimlerle de satılmaktadır.

### 1.2.3. Sülfonilüreler

Sülfonilüreler, Tip 2 diyabet hastaları için antidiyabetik ilaçlardan biridir. Sülfonilüreler, pankreasın insülin üreten miktarını ve bu insülinin çalışma etkinliğini artırmak için kullanılır.

Aşağıda tüm sülfonilüreler sınıfı ve parentez içerisinde ticari isimleri verilmektedir.

- Glibenclamide –Glyburide (Daonil)
- Glipizide (Glucotrol)
- Gliquidone (Glurenorm)

- Glyclopamide (Deamelin-S)
- Glimepiride (Amaryl)
- Gliclazide (Diamicron)

#### **1.2.4. Meglitinidler**

Glinidler sülfoniürelere benzer etkide olmasına rağmen daha kısa sürede etki gösteren bir ilaç sınıfıdır. Meglitinidler yemekten yarım saat önce, Tip 2 diyabetli kişiler tarafından kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç sınıfı sülfonilüre sınıfına göre daha kısa bir sürede etki göstermelerine rağmen, hipoglisemi ve kilo alma gibi yan etki olasılığı vardır.

Bu sınıfa ait ilaçlar ve parantez içerisinde ticari isimleri aşağıda görülmektedir.

- Repaglinide (Prandin)
- Nateglinide (Starlix)

#### **1.2.5. Alfa-glukozidaz inhibitörleri**

Alfa-glukozidaz inhibitörleri; Precose veya Glucobay olarak pazarlanan Acarbose yada ticari ismi Glyset olan Miglitol olan ince bağırsaktaki karbonhidrat sindirimini yavaşlatan ve bu nedenle yemek kan şekeri düzeyini azaltmaya yardımcı olabilen Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaç sınıfıdır.

#### **1.2.6. Tiyazolidindion**

Glitazonlar olarak bilinen tiyazolidindionlar, trigliserid seviyesini azaltmak ve insülin duyarlılığını artırmak için yardımcı Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Eylül 2010'da, bu sınıfın en popüler üyesi olan Rosiglitazon (Avandia), kalp krizi endişeleri üzerine Avrupa İlaç Ajansı tarafından kullanımı yasaklanmıştır. Bir diğer üyesi olan Pioglitazone (Actos) ise İngiltere'de mesane kanserine sebep olması sebebi ile yasaklanmıştır.

### **1.2.7. İnkretin mimetikleri**

GLP-1 analogları olarak bilinen inkretin mimetikleri, Tip 2 diyabet hastalığının tedavisinde kullanılır. İnkretin mimetikleri; insülin üretimini artıran ve glukagon salınımını azaltan inkretinler olarak adlandırılan hormonların bir grubunun etkisini göstermektedir.

GLP-1 analogları; kan şekeri düzeylerini artırmada ve özellikle kilo kaybına yardımcı olmada etkili olduğu tespit edilmiştir. Aşağıdaki GLP-1 analogları İngilterede (parantez içerisinde ticari isimleri verilmektedir) ilaç olarak kullanılmaktadır.

- Exenatide (Byetta)
- Liraglutide (Victoza)

### **1.2.8. Amilin analogları**

Amilin pankreas tarafından üretilen ve insülin ile aynı zamanda yayılan bir hormondur. Yayılan hormon miktarı, insülin ile karşılaştırıldığında çok küçük miktarlardadır (yaklaşık %1). Amilin, glukagon salınımını bastırmaya ve bu nedenle yemek sonrası kan şekerini azaltmaya yardımcı olur.

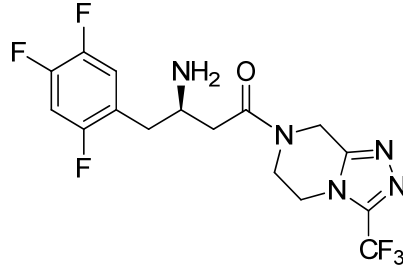
Symlin ticari ismi ile satılan Pramlintid asetat ABD'de, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.

### 1.2.9. DPP-4 inhibitörleri

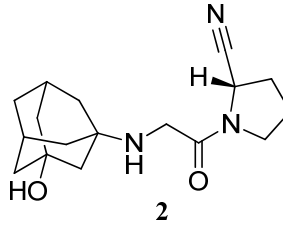
Ayrıca gliptinler olarak bilinen DPP-4 inhibitörleri, insülin üretimini teşvik etmek ve özellikle de sindirim sırasında, glukagon üretimini azaltmaya yardımcı bir ilaç sınıfıdır. DPP-4 inhibitörleri genellikle Metformin ve Sülfonilüre gibi iyi cevap vermeyen Tip 2 diyabet hastaları için kullanılır.

Bu ilaç sınıfı aşağıdaki ilaçları (parantez içerisinde ticari isimleri verilmektedir) içermektedir:

- Sitagliptin (Januvia)

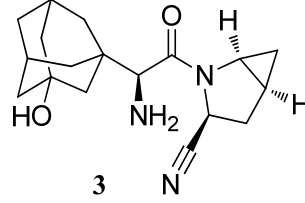


- Vildagliptin (Galvus)

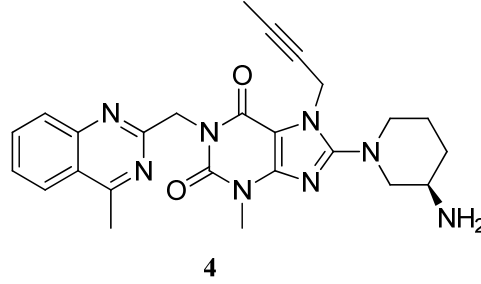




- Saxagliptin (Onglyza)



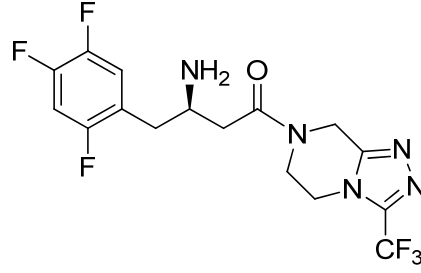
- Linagliptin (Tradjenta) (USD’de kullanım için geliştirilmiştir)



### 1.3. Sitagliptin (Januvia)

DPP-4 inhibitörü olan Sitagliptin bileşiği Januvia ticari adıyla satılan ve Tip 2 diyabet (insüline bağlı olmayan diyabet) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Kan seviyesini kontrol altına almaya yardımcı olur ve vücudun ürettiği insülin seviyesini düzenler. Sitagliptin, Tip 2 diyabeti olan kişilerin yanı sıra; genellikle sağlıklı bir diyet ve diyabeti kontrol altına almaya yardımcı olmak için de kullanılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletlerinde MERCK SHARP &DOHME CORP. (MSD) tarafından satışa sunulan Januvia (Sitagliptin) 16 Ekim 2006 tarihinde onaylanmıştır ve 2017 yılına kadar patent süresi devam edecektir. Bu süre zarfında ABD Patent Ofisi tarafından koruma altına alınmıştır. Ayrıca Tip 2 diyabet hastaları için ilaç olarak kullanımını FDA tarafından tasdik edilen ilk molekül olmuştur.



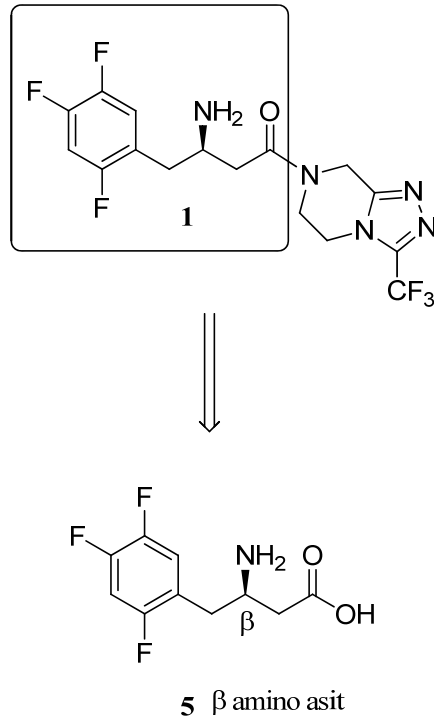
**Şekil 1.1.** Sitagliptin (Januvia)

2008 yılı verilerine göre en iyi markalı ilaçlar sınıfında 41. sırada yer alan Januvia 2011 yılında 24. sıraya ve 2013 yılında ise 14. sıraya yükselmiştir. Bu hızlı yükseliş, her geçen gün bu ilaca olan ihtiyacın artması anlamına gelmektedir. İlaça olan ihtiyacın artması, bu ilacın sentezlenebilirliğinin kolay ve sentez maliyetinin düşük olmasını gerektirmektedir.

**Çizelge 1.1.** Sitagliptin (Januvia)'in yıllara göre dağılımı

2008	2011	2013
41. sıra	24. sıra	14. sıra

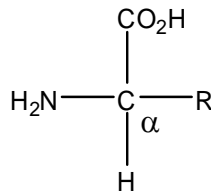
Aşağıdaki şekilde de görüldüğü gibi, Sitagliptin bileşiğinin temel yapısını bir  $\beta$ -amino asit oluşturmaktadır.



**Şekil 1.2.** Sitagliptin'in  $\beta$ -amino asit kısmının retrosentezi

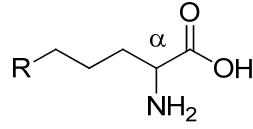
#### 1.4. Amino Asitler

Aminoasitler, proteinleri oluşturan temel yapı taşlarıdır. Amino asitler, bir amino ( $-NH_2$ ), bir karboksil ( $-CO_2H$ ) ve bir yan grup ihtiva ederler ve bu özelliklerinden dolayı asimetrik merkeze (kiral karbona) sahiptirler. Her amino asit D veya L formunda bulunabilir. Fakat sadece L formunda olanlar proteinin yapısına katılabilirler. Sadece mikroorganizmalar, belli küçük peptidlerin sentezinde D amino asitlerini kullanırlar.

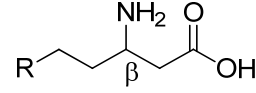


Yaklaşık olarak 500 amino asit bilinmektedir. Bunlar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırma şekillerinden biri de fonksiyonel grubun bağlı

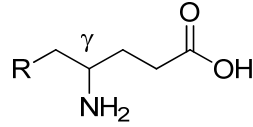
olduğu yere göre yapılır. Amino asitler, amino grubunun bağlandığı karbona göre alfa ( $\alpha$ -) aminoasitler, beta ( $\beta$ -) aminoasitler, gama ( $\gamma$ -) ya da delta ( $\delta$ -) olarak sınıflandırılırlar.



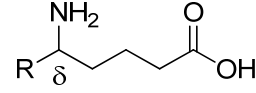
$\alpha$ -amino asit



$\beta$ -amino asit



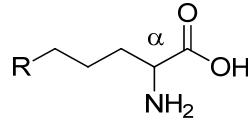
$\gamma$ -amino asit



$\delta$ -amino asit

**Şekil 1.3.** Amino asit çeşitleri

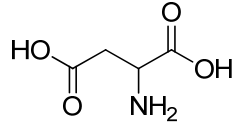
#### 1.4.1. $\alpha$ -Aminoasitler



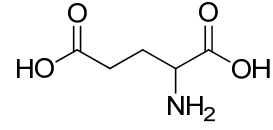
$\alpha$ -amino asitler

$\alpha$ -Amino asitler proteinlerin yapı taşlarını oluştururlar. Bundan dolayı  $\alpha$ -amino asitler proteinojenik amino asitler olarak bilinmektedir.  $\alpha$ -Amino asitler asidik, bazik ve nötral olmak üzere üç grupta sınıflandırılır:

1. Asidik  $\alpha$ -Amino asitler: Amino asit yapısındaki karboksil grupları amino grubundan fazladır. Aspartik asit ve Glutamik asit.

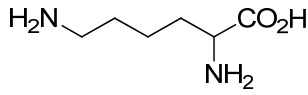


Aspartik asit

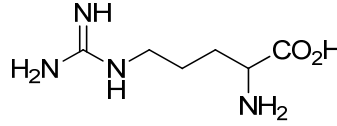


Glutamik asit

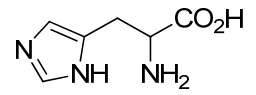
2. Bazik  $\alpha$ -Amino asitler: Amino asit yapısındaki amino grupları karboksil grubundan fazladır. Lysin, Arginin ve Histidin bu tür aminoasitlerin örnekleridir.



Lysin

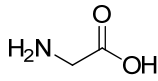


Arginin

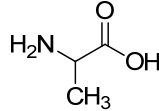


Histidin

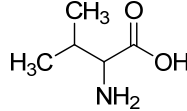
3. Nötral  $\alpha$ -Amino asitler: Amino asit yapısındaki karboksil ve amino gruplarının sayısı eşittir. Glisin, Alanin, Valin, Lösin, İzölösin, Prolin, Serin, Treonin, Fenilalanin, Tirozin, Triptofan, Sistein, Metiyonin, Asparagin ve Glutamindir.



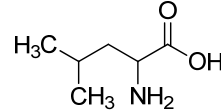
Glisin



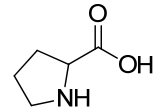
Alanin



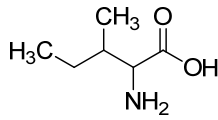
Valin



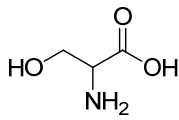
Lösin



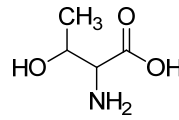
Prolin



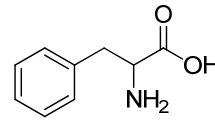
izölösin



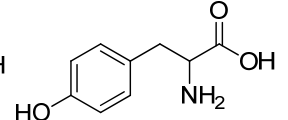
Serin



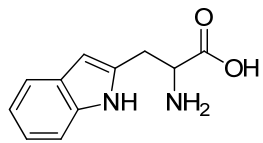
Treonin



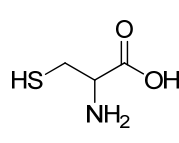
Fenilalanin



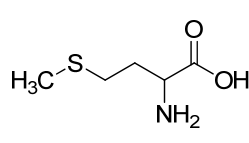
Tirozin



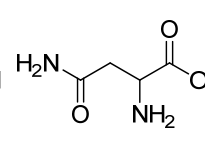
Triptofan



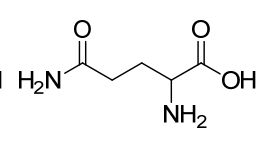
Sistein



Metiyonin



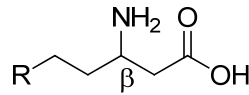
Asparagin



Glutamindir

20 amino asit'in 9 tanesi esansiyel amino asitler diye adlandırılırlar. Bunlar; Histidin, Lösin, İzölösin, Lisin, Metiyonin, Fenilalanin, Treonin, Triptofan, Valindir. Bu bileşikler insan vücudu tarafından oluşturulamayıp, mutlaka dışardan alınmalıdırlar.

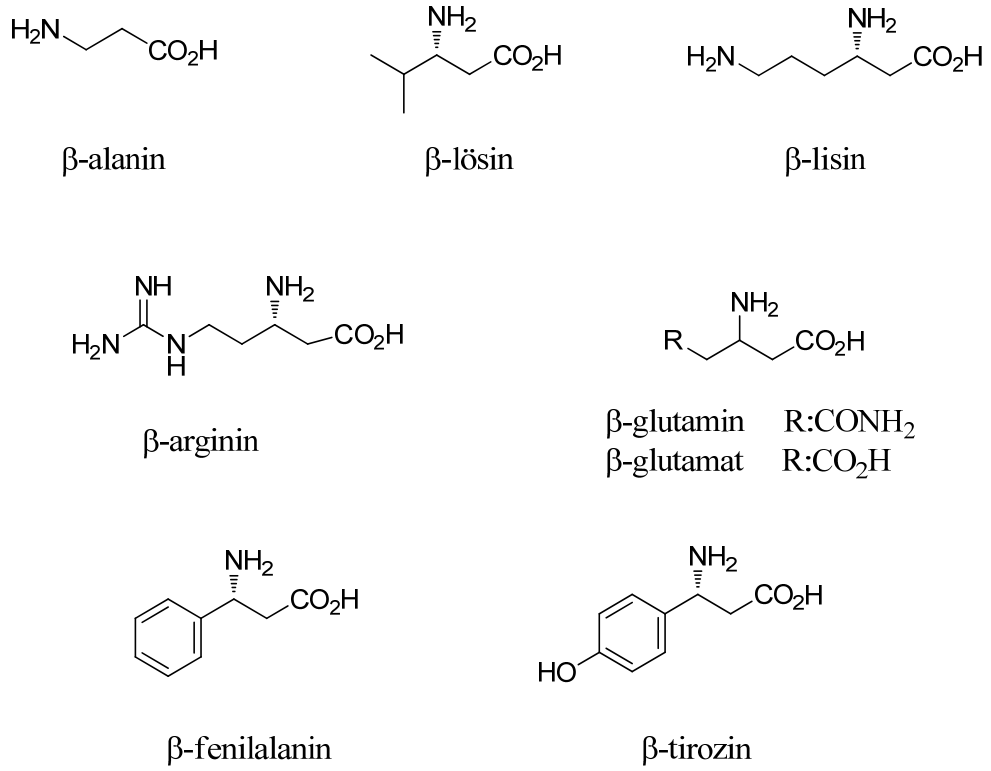
#### 1.4.2. $\beta$ -Aminoasitler



$\beta$ -amino asitler

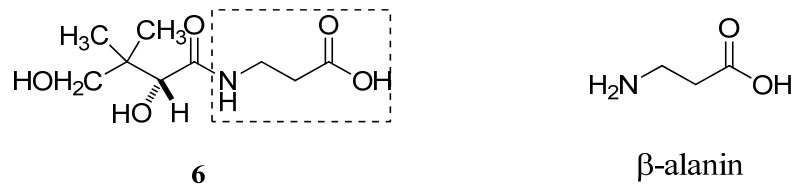
$\beta$ -amino asitler proteinojenik olmayan aminoasitlerdir. Yani proteinlerin yapılarında yer almazlar.  $\beta$ -amino asitler, doğada  $\alpha$ -amino asitlerden daha az bulunurlar. Bu bileşikler serbest formda bulunabildikleri gibi peptid, siklopeptid, depsipectid, glikopeptid, alkaloid ve terpenoid gibi doğal ürünlerin temel yapılarını da oluşturmaktadırlar (Von Nussbaum and Spiteller 2004).

Günümüze kadar serbest formda bulunabilen sadece 8 tane  $\beta$ -amino asit tespit edilmiştir. Bunlar;  $\beta$ -Alanin,  $\beta$ -Lösin,  $\beta$ -Lisin,  $\beta$ -Arginin,  $\beta$ -Glutamat,  $\beta$ -Glutamin,  $\beta$ -Fenilalanin ve  $\beta$ -Tirozin'dir.



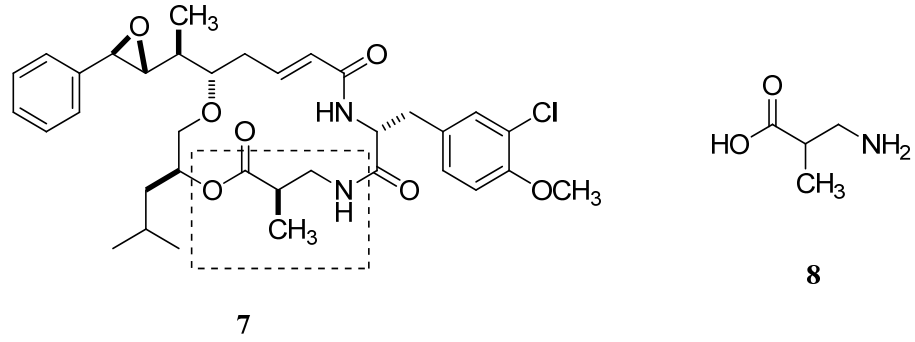
**Şekil 1.4.** Serbest halde bulunan  $\beta$ -amino asitler.

$\beta$ -amino asitler biyolojik aktivite gösteren birçok bileşiğin temel yapısını oluşturmaktadırlar. Aşağıda görüldüğü gibi, pantotenik asit bileşiğinin iskelet yapısını, bir  $\beta$ -aminoasit olan  $\beta$ -alanin oluşturmaktadır (Windholz 1976).



**Şekil 1.5.** Pantotenik asit

Antitümör etki gösterdiği bilinen Cryptophycin bileşiği de yapısında bir  $\beta$ -amino asit ihtiva etmektedir (Shih *et al.* 1999).



**Şekil 1.6.** Cryptophycin bileşiği

Mantarlardan izole edilen ve antibiyotiklerin önemli sınıfını oluşturan  $\beta$ -laktam yapısındaki Penicilin ve Cephalosporin bileşikleri de  $\beta$ -amino asit iskeleti ihtiva etmektedirler (Schofield *et al.* 1999).

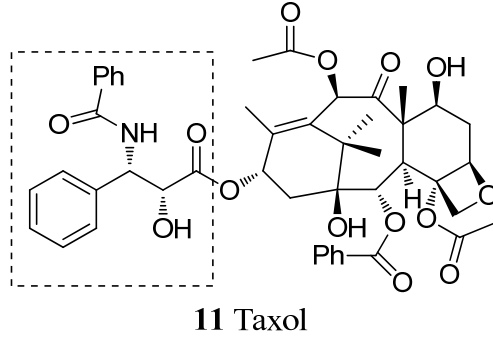


**Şekil 1.7.** Penicilin ve Cephalosporin

$\beta$ -amino asitleri önemli bileşikler haline getiren bir başka konu ise bu bileşiklerin peptit bağına katılmalarıdır. Bilindiği gibi memelilerde peptit bağını parçalayabilen peptidaz enzimi bulunmaktadır. Peptidaz enzimi  $\alpha$ -amino asitlerle oluşturulan peptit bağını tanır ve bu bağı kolaylıkla parçalayabilir (Sterr *et al.* 2002). Fakat bu enzim  $\beta$ -amino asitlerle oluşturulan peptit bağını tanımaz ve bunların parçalanması zorlaşır. Dolayısıyla yeni ilaçların geliştirilmesinde  $\beta$ -amino asitler önemli rol oynarlar (Pegova *et al.* 2000).

Bu bileşiklerin bilinen en iyi örneği; *Taxus Brevifolia* bitkisinden (porsuk ağacı dallarının kabuklarından) izole edilen ve antikanser etkisi olduğu bilinen Taxol ticari ismi ile satılan Paclitaxel bileşiğidir (Stierle *et al.* 1993; Nicolaou *et al.* 1994).

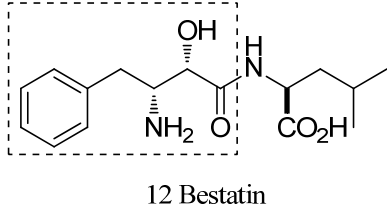




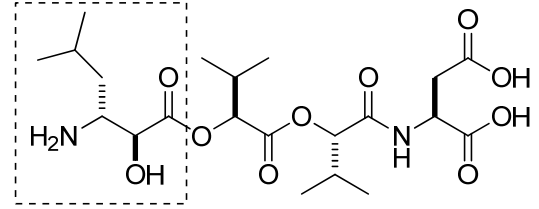
11 Taxol

### Şekil 1.8. Paclitaxel (Taxol) bileşiği

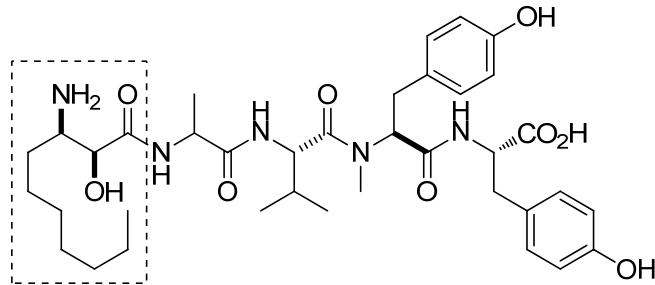
Ayrıca Japonya'da Bestatin ticari ismiyle satılan, 1976'da *Streptomyces olivoreticuli*'den izole edilen, antikanser ilacı olarak kullanılan Ubenimex bileşiği (Umezawa *et al.* 1976), amino peptidaz inhibitörü olarak bilinen Amastatin bileşiği (Roers and Verdine 2001) ve doğum kontrol ilacı olarak kullanılan Microgynon bileşikler (Okino *et al.* 1993) de bu sınıftandırlar.



12 Bestatin



13 Amastatin



14 Microginin

### Şekil 1.9. $\beta$ -amino asit içeren bazı bileşikler

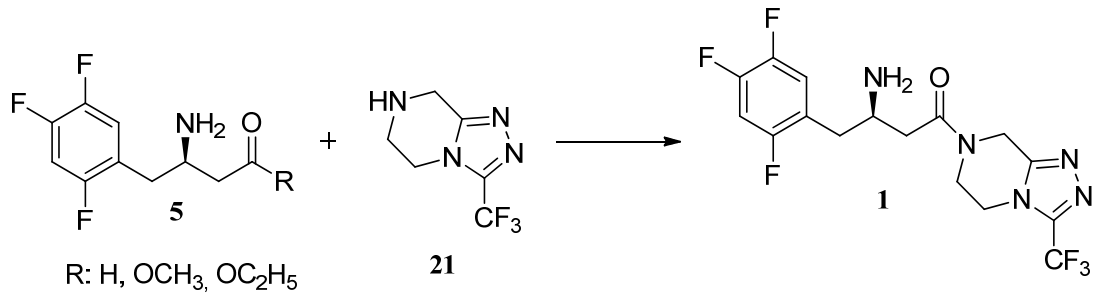
## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

### 2.1. Sitagliptin (Januvia®)'nin sentezi

İlaç olarak kullanılan bileşiklerin sentezlenmesi Farmasötik Kimya (İlaç Kimyası) açısından oldukça önemlidir.

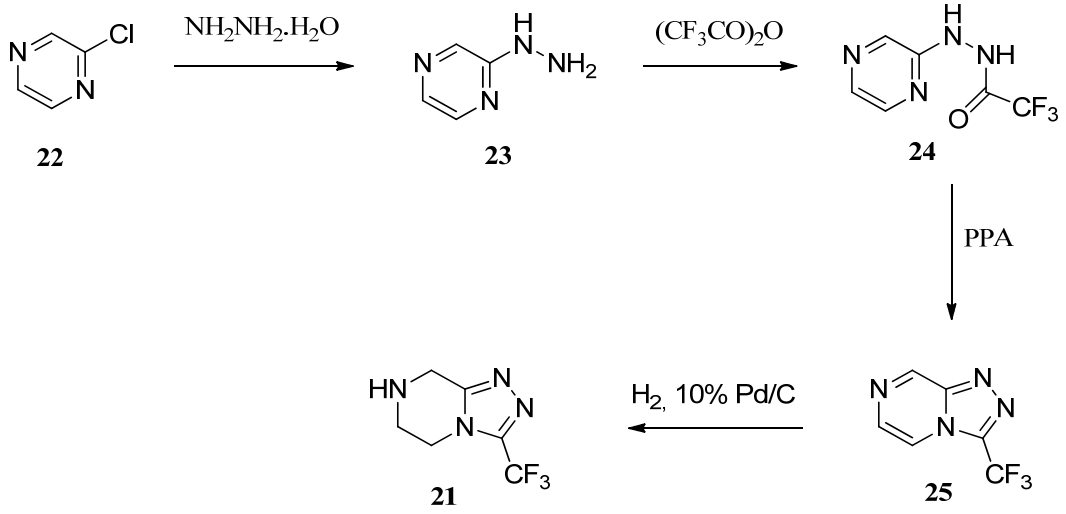
Sitagliptin bileşiğinin (*R*)-enantiyomeri farmakolojik olarak aktiftir ve bu enantiyosaf bileşiğin halihazırda geliştirilmiş birçok sentezi vardır. Bu sentezlerle ilgili literatürde birçok makale ve patent bulunmaktadır (Edmondson *et al.* 2004; Brockunier *et al.* 2007).

Sitagliptin,  $\beta$ -amino asit (**5**) ve triazolopirazin (**21**) türevinin birleşmesinden oluşmaktadır (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1.** Sitagliptinin bileşiğinin sentezi

Sitagliptin sentezinde  $\beta$ -amino asit ile reaksiyona girecek olan, (3-(triflormetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin) sentezi halihazırda bilinmektedir (Kim *et al.* 2005).



**Şekil 2.2.** 3-(triflormetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin sentezi

Sitagliptin bileşiğindeki,  $\beta$ -amino asit (3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (5)) kısmının sentezinin başarılması, hedef bileşik olan Sitagliptinin eldesinde en önemli kademeyi oluşturmaktadır. Bu bileşik ilaç ham maddesi olarak kullanıldığından, bu sentezin endüstri için uygun ve ekonomik olması gerekir. Bu amaçla yeni ve uygulanabilir sentez yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

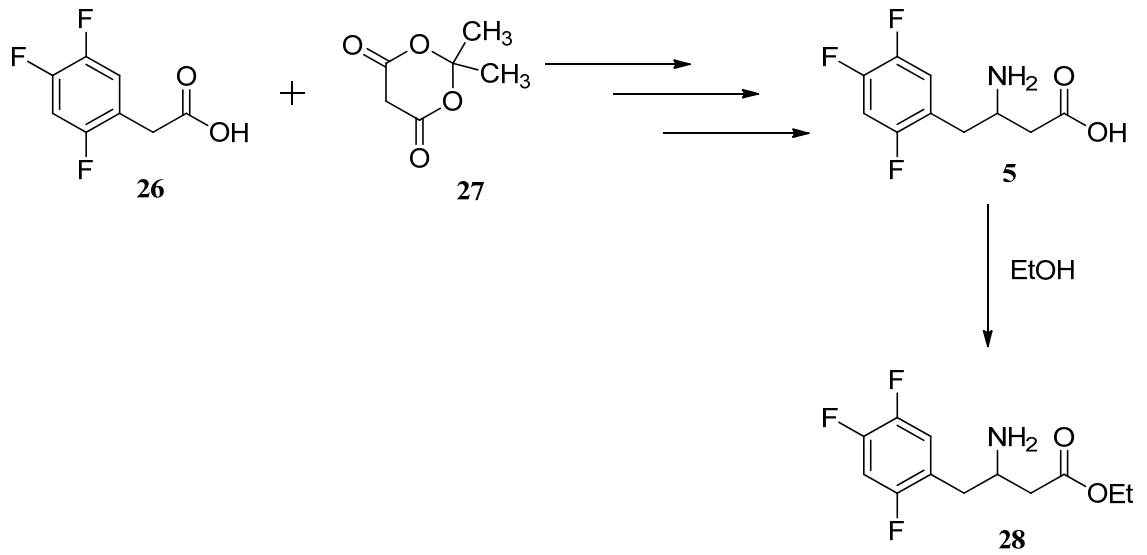
Bugüne kadar,  $\beta$ -amino asitin sentezi için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yöntemler sınıflandırılarak aşağıda verilmiştir.

## 2.2. Rasemik çıkış bileşikleri kullanılarak yapılan sentez yöntemi

$\beta$ -amino asitin sentez çalışmalarının birinci kısmını, rasemik çıkış bileşikleri kullanılarak yapılan sentezler oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda, amino asit rasemat olarak sentezlenmekte daha sonra her iki izomer birbirinden ayrılmaktadırlar. (Zeng *et al.* 2009; Tasnadi *et al.* 2010).

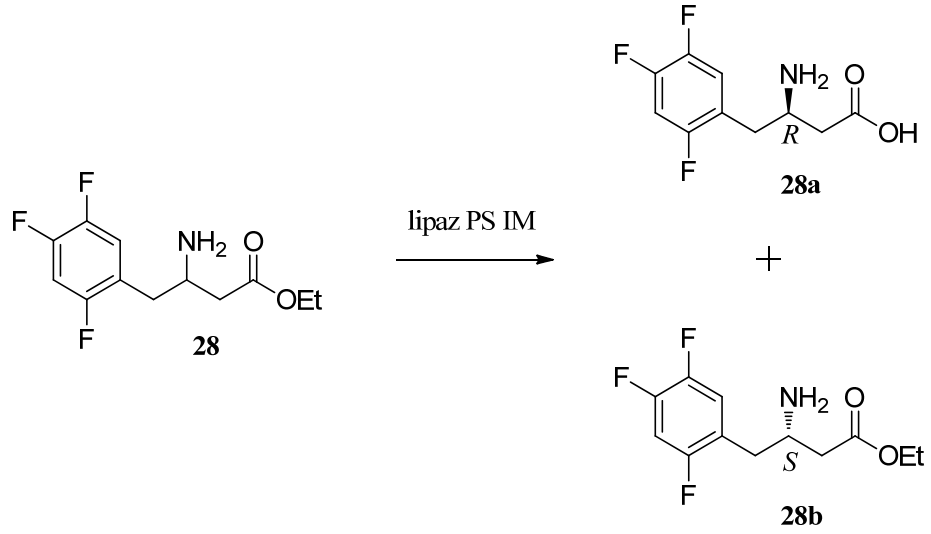
Bu çalışmaların bir örneği; 2-(2,4,5-triflorfenil)asetik asit (26) bileşiği ve Meldrum's asit olarak da bilinen 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (27) bileşiğinin çıkış bileşiği olarak kullanılması ile yapılan çalışmadır.

Bu çalışmada 3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**5**) bileşiği rasemik olarak sentezlenmiştir. Elde edilen asit bileşiğinin etil esterine dönüştürülmesi ile rezölüsyon (ayrılma) çalışmalarına geçilmiştir (Tasnadi *et al.* 2010).



**Şekil 2.3.** **28** bileşiğinin sentezi

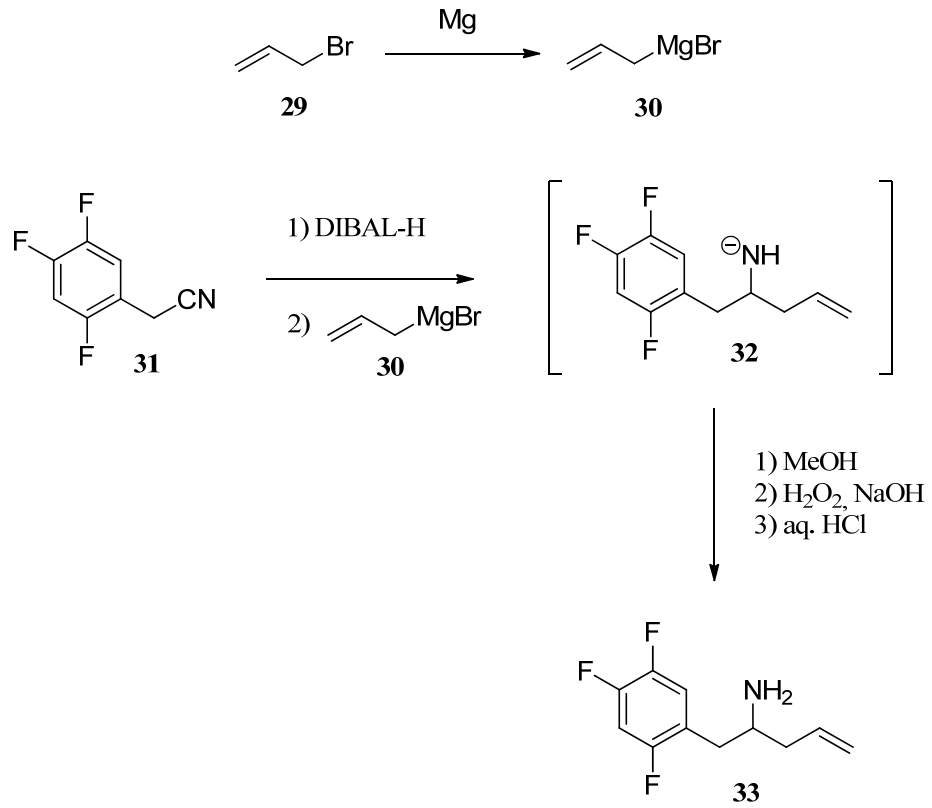
Sitagliptin sentezi için gerekli olan enantiyoselektivitenin sağlanması için enantiyomerlerin ayrılması gerekmektedir. Bunun için elde edilen **28** nolu bileşiğin enantiyomerleri ayrılarak, (*R*) izomer %96 ee ve %42 verimle elde edilmiştir.



**Şekil 2.4.** **28** bileşiğinin enantiyomerlerine ayrılması

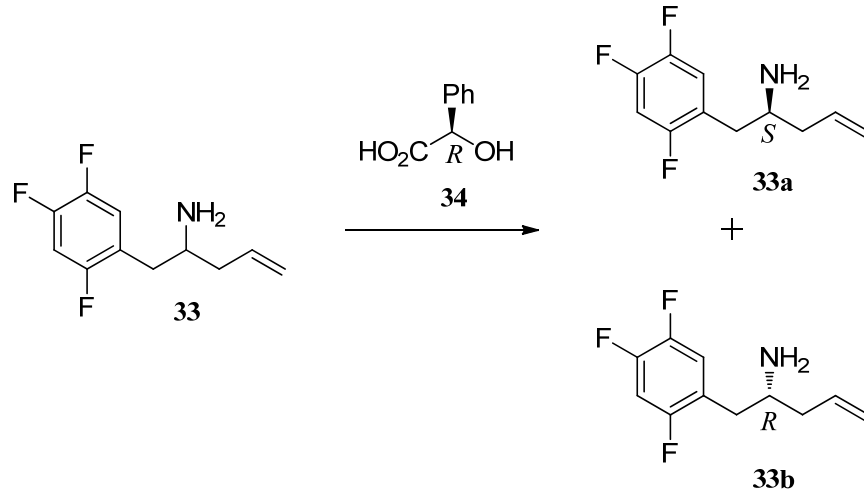
Bundan sonraki kademede yalnızca (*R*) izomer kullanılacağından, bu aşamada enantiyomerlerin birbirinden ayrılması gerekmektedir. Bu da toplam verimin elde edilen verimin maksimum yarısına sahip olması anlamına gelmektedir.

Sitagliptin sentezi için öncü bileşik olan (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**5**)'in sentezi için bir başka çalışma ise; Satyanarayana ve grubu tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmada ticari olarak satılan 2-(2,4,5-triflorfenil)asetonitril (**31**) bileşiği ilk önce DIBAL-H ile muamele edilmiş ve daha sonra allilmagnezyumbromür (**30**) bileşiği reaksiyon ortamına *in situ* olarak ilave edilmesiyle elde edilen 1-(2,4,5-triflorfenil)pent-4-en-2-olat (**32**) bileşiği yine *in situ* olarak 1-(2,4,5-triflorfenil)pent-4-en-2-amin (**33**) bileşiği sentezlenmiştir (Satyanarayana *et al.* 2010).



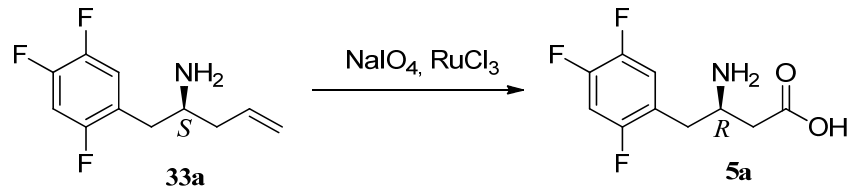
**Şekil 2.5.** 33 bileşiğinin sentezi

Görüldüğü gibi 1-(2,4,5-triflorfenil)pent-4-en-2-amin (**33**) bileşiği rasemiktir. Fakat Sitagliptin bileşiği için enantiyosaf ürüne ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için sentez kademelerine devam etmeden önce enantiyomerler birbirinden ayrılmıştır. Bu ayrılma işleminde (+)-mandelik asit kullanılmıştır.



**Şekil 2.6.** **33** bileşiğinin enantiyomerlerine ayrılması

Enantiyomerlerin ayrılmasıyla elde edilen (*S*)-1-(2,4,5-triflorfenil)pent-4-en-2-amin (**33a**) bileşiği Sodyum periyodat ve Rutenyum klorür ile reaksiyona sokularak (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**5a**) bileşiği elde edilmiştir.

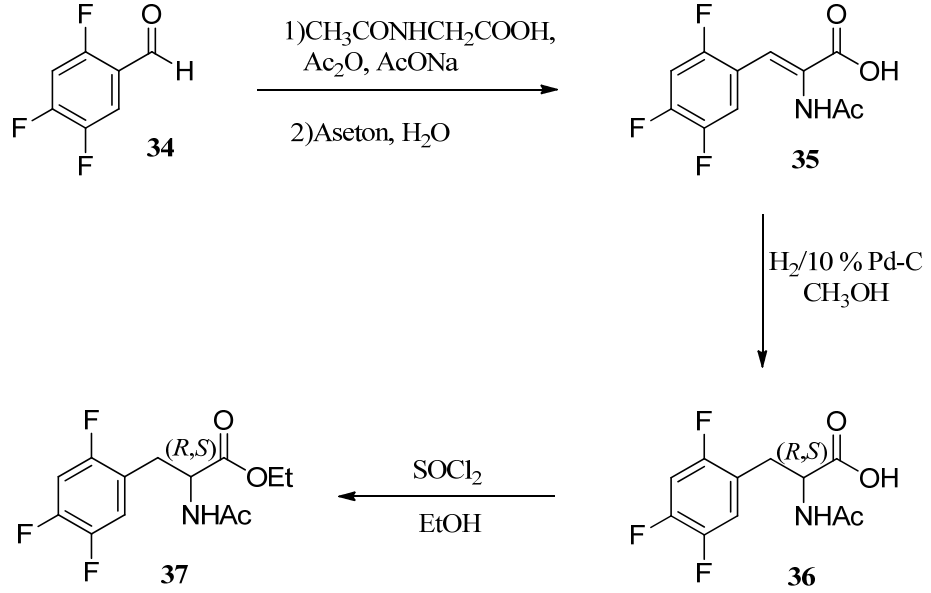


**Şekil 2.7.** **5a** bileşiğinin sentezi

Sentez kademelerine kiral olmayan çıkış bileşikleri ile başlanılmış ve sonuçta enantiyomerler ayrılmıştır. Bu durum reaksiyon veriminin maksimum %50 olması anlamına gelmektedir. Bu nedenle büyük skala çalışmaları için bu yöntem uygun olmamaktadır.

2009 yılında yapılan bir çalışmada ise, çıkış bileşiği olarak 2,4,5-triflorbenzaldehit (**34**) bileşiği kullanılmıştır. Bu bileşiğin 2-asetamidoasetik asit ile muamelesi sonucunda  $\alpha,\beta$ -doymamış asit (**35**) bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin hidrojenasyonu sonucunda azot atomuna asetil grubunun bağlı olduğu  $\alpha$ -amino asit yapısında olan **36** ve bu bileşiğin etil

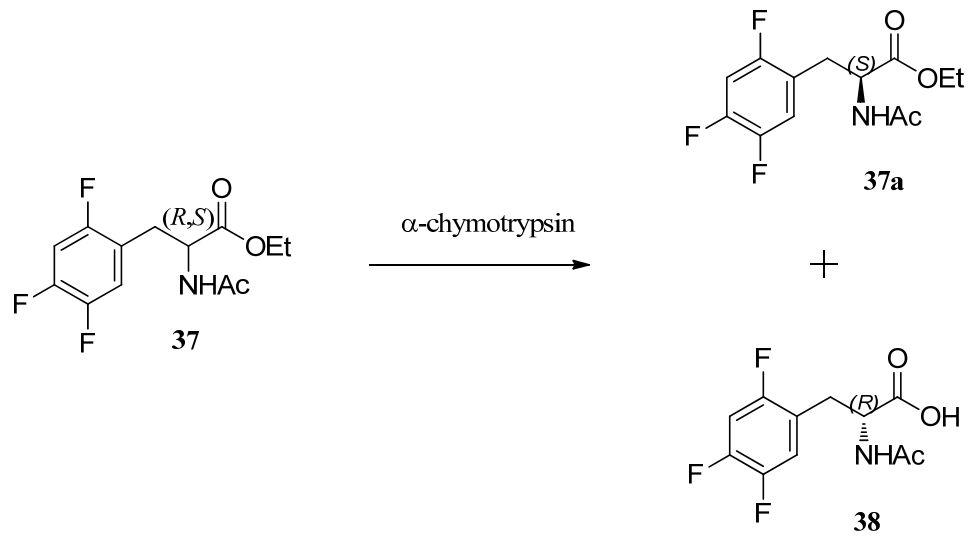
esterine dönüştürülmesiyle **37** nolu bileşik elde edilmiştir (Zeng *et al.* 2009).



**Şekil 2.8.** **37** bileşiğinin sentezi

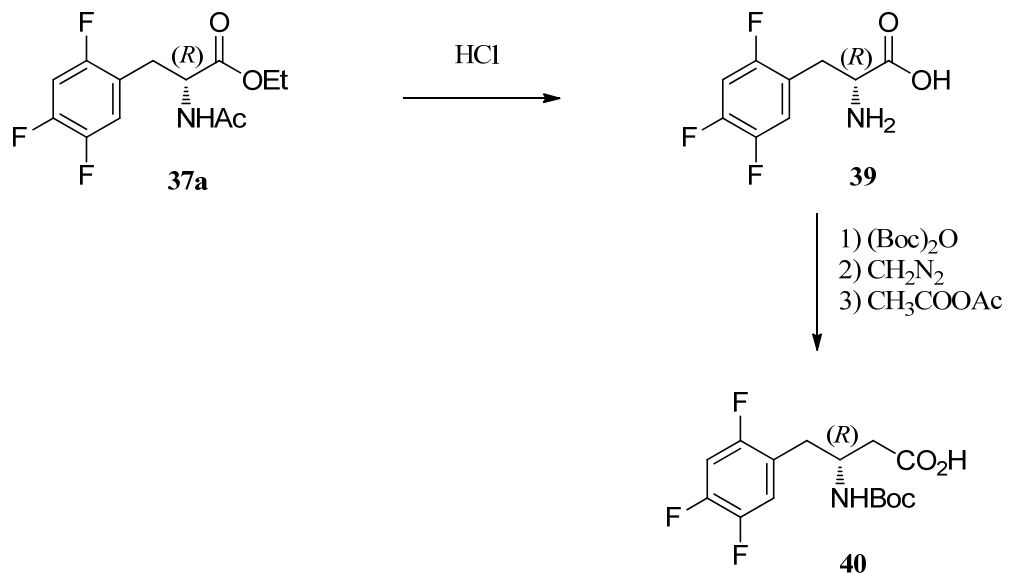
Elde edilen rasemik **37** bileşiği  $\alpha$ -chymotrypsin ile reaksiyona sokularak dinamik kinetik rezölüsyon (DKR) ile her iki izomerin birbirinden ayrılması gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sırasında (*S*) konfigürasyona sahip olan izomer kolayca (*S*)-amino asite dönüşmektedir ve bu da su fazına geçmektedir. Geriye kalan organik fazdan (*R*) konfigürasyona ait olan ester bileşiği yüksek enantiyosaflıkla karışımdan ayrılmaktadır.





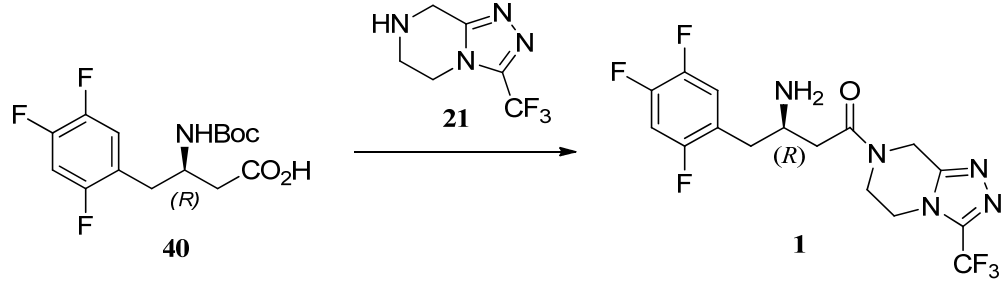
**Şekil 2.9.** **37** bileşiğın enantiyolarına ayrılması

Enantiyosaf **37a** bileşiğının ester fonksiyonel grubunun hidrolizi ve amin koruyucu grubunun uzaklaştırılması ile (*R*)- $\alpha$ -amino asit bileşiğı %99.9 ee ile sentezlenmiştir. Bu bileşik Sitapliptin bileşiğinin öncüsü olarak kullanılmıştır. Elde edilen amino asit bileşiğı, Arndt-Eistert homologasyonu olarak bilinen yöntem ile diazometan kullanılarak  $\beta$ -amino asit bileşiğine kolayca dönüştürülmüştür.



**Şekil 2.10.** **40** bileşiğinin sentezi

$\beta$ -amino asit bileşiği ile (3-(triflormetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin) (21) bileşiğinin tepkimesi sonucu Sitagliptin (1) bileşiği elde edilmektedir.

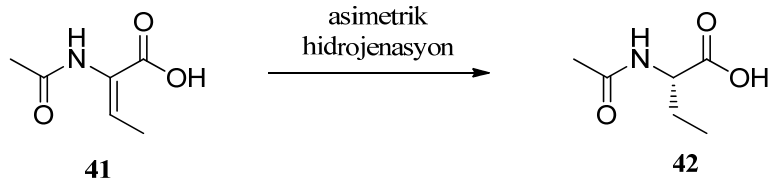


**Şekil 2.11.** Sitagliptin bileşiğinin sentezi

### 2.3. Kiral katalizörler kullanılarak enaminlerin asimetrik hidrojenasyonu yöntemi

#### 2.3.1. Asimetrik hidrojenasyon

Hidrojenasyon, hidrojen molekülünün uygun organik bileşikler katılması ile oluşan indirgenme reaksiyonlarıdır. Hidrojenasyon reaksiyonu, katalizörler yardımı ve gerekirse basınç altında yapılmaktadır. Eğer kirale bir katalizör kullanılırsa, asimetrik sentezle enantiyosaf ürünler elde edilebilir. Asimetrik hidrojenasyon reaksiyonunu keşfeden William Standish Knowles ve Ryōji Noyori 2001 yılında Nobel kimya ödülünü almışlardır.

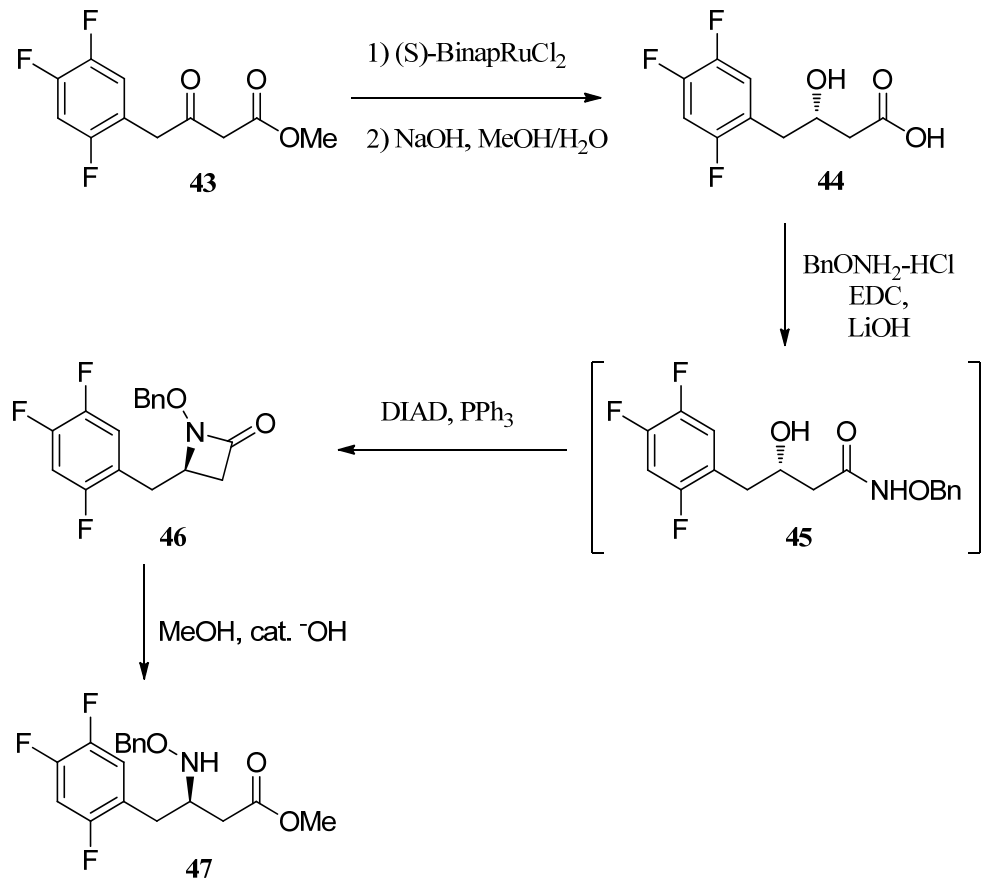


**Şekil 2.12.** Asimetrik hidrojenasyon

(*R*)-enantiyomere sahip olan 3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (5) bileşiğinin sentezi için bir başka yöntem ise; bir enamin ara ürününün çeşitli kirale Rutenyum-

katalizörleri kullanarak asimetric homojen hidrojenasyonu ile stereospesifik olarak elde edilmesidir (Hansen *et al.* 2005; Hansen *et al.* 2009; Wu *et al.* 2010).

2005 yılında Merck araştırma laboratuvarında yapılan bir çalışmada benzer bir yöntem uygulanmıştır. Bu sentezde çıkış maddesi olarak  $\beta$ -ketoester (**43**) bileşiği kullanılmıştır. Keton fonksiyonel grubunun asimetric hidrojenasyonu sonucu %94 ee ile elde edilen  $\beta$ -hidroksiasit (**44**) bileşiği, ilk önce *o*-hidroksiamin ile muamele edilmiştir. Elde edilen **45** nolu hidroksiamit bileşiği DIAD ve PPh<sub>3</sub> reaktifleri kullanılarak **46** nolu laktam yapısındaki ürüne Mitsunobu reaksiyonu ile dönüştürülmüştür. Bu moleküldeki laktam halkasının açılması ile  $\beta$ -amino asit (**47**) bileşiği sentezlenmiştir.

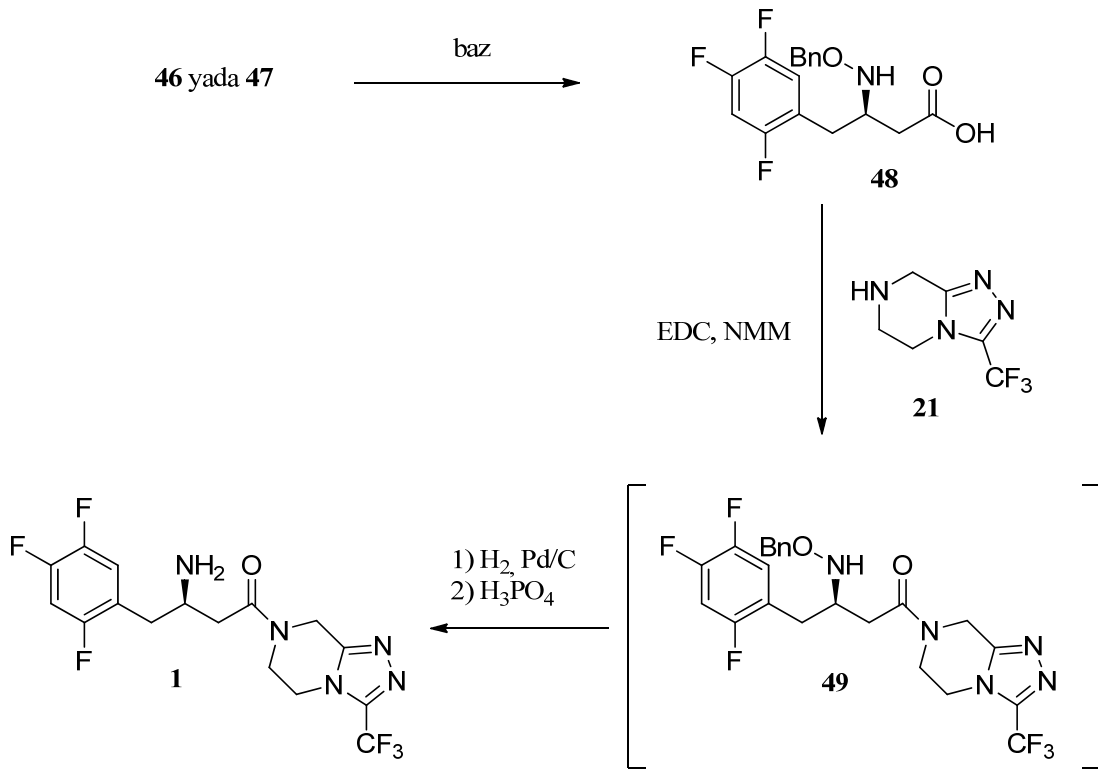


Şekil 2.13. **47** bileşiğinin sentezi

**46** veya **47** bileşiklerinin baz ile muamelesi sonucu elde edilen  $\beta$ -aminoasit (**48**)

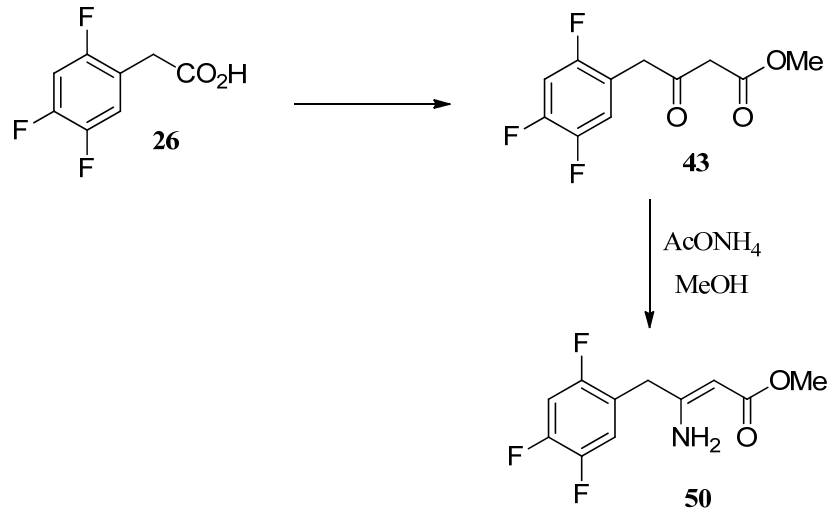
bileşinin 3-triflormetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazin (**21**) bileşiği ile muamelesi sonucunda **49** nolu bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşimin hidrojenezasyonu ile koruyucu grup uzaklaştırılmış, hedef ürün Sitagliptin (**1**) sentezlenmiştir (Hansen *et al.* 2005).

Bu çalışmada, asimetric hidrojenezasyon kademesinde katalizör olarak (S)-BinapRuCl<sub>2</sub> kullanılmaktadır. Bu reaktif oldukça pahalıdır. Sentezin kilogram skalada yapılabilmesi ve reaksiyon koşullarının zorluğu dikkate alındığında, bu yöntem ekonomik açıdan Sitagliptin sentezi için uygun değildir.



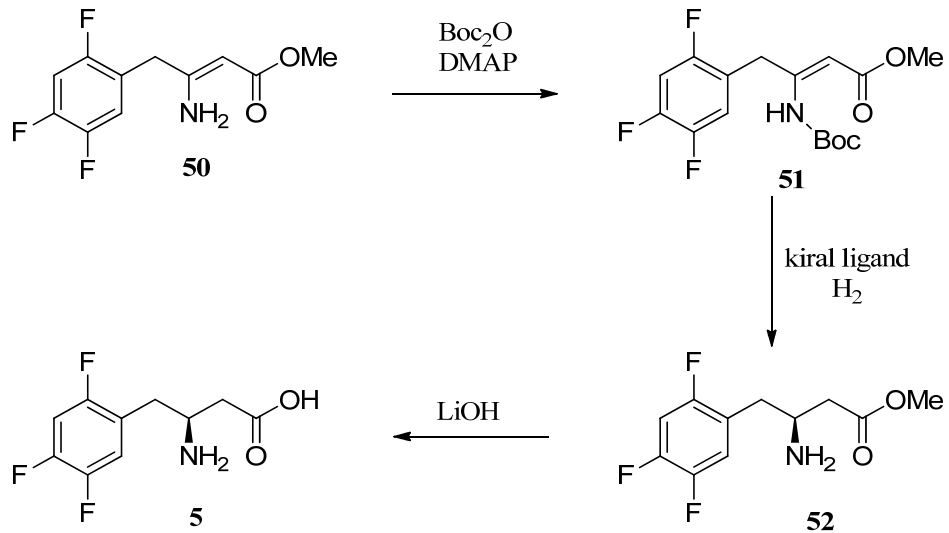
**Şekil 2.14.** Sitagliptin bileşiminin sentezi

2010 yılında yapılan bir çalışmada ise, 2-(2,4,5-triflorfenil)asetik asit (**26**) çıkış bileşiği olarak kullanılmış ve **43** nolu  $\beta$ -ketoester bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen  $\beta$ -ketoester (**43**) bileşiminin amonyum asetat ile reaksiyonundan **50** nolu enamin bileşiği elde edilmiştir (Wu *et al.* 2010).



Şekil 2.15. **50** bileşiğinin sentezi

Elde edilen enamin (**50**) bileşiğinde bulunan amin grubu  $\text{Boc}_2\text{O}$  kullanılarak korunmuştur. Asimetrik hidrojenasyonla korunmuş enamin (**51**) enantiyoseçici olarak indirgenmiş ve  $\beta$ -aminoester (**52**) sentezlenmiştir (Kubryk *et al* 2006; Ahn *et al.* 2007).



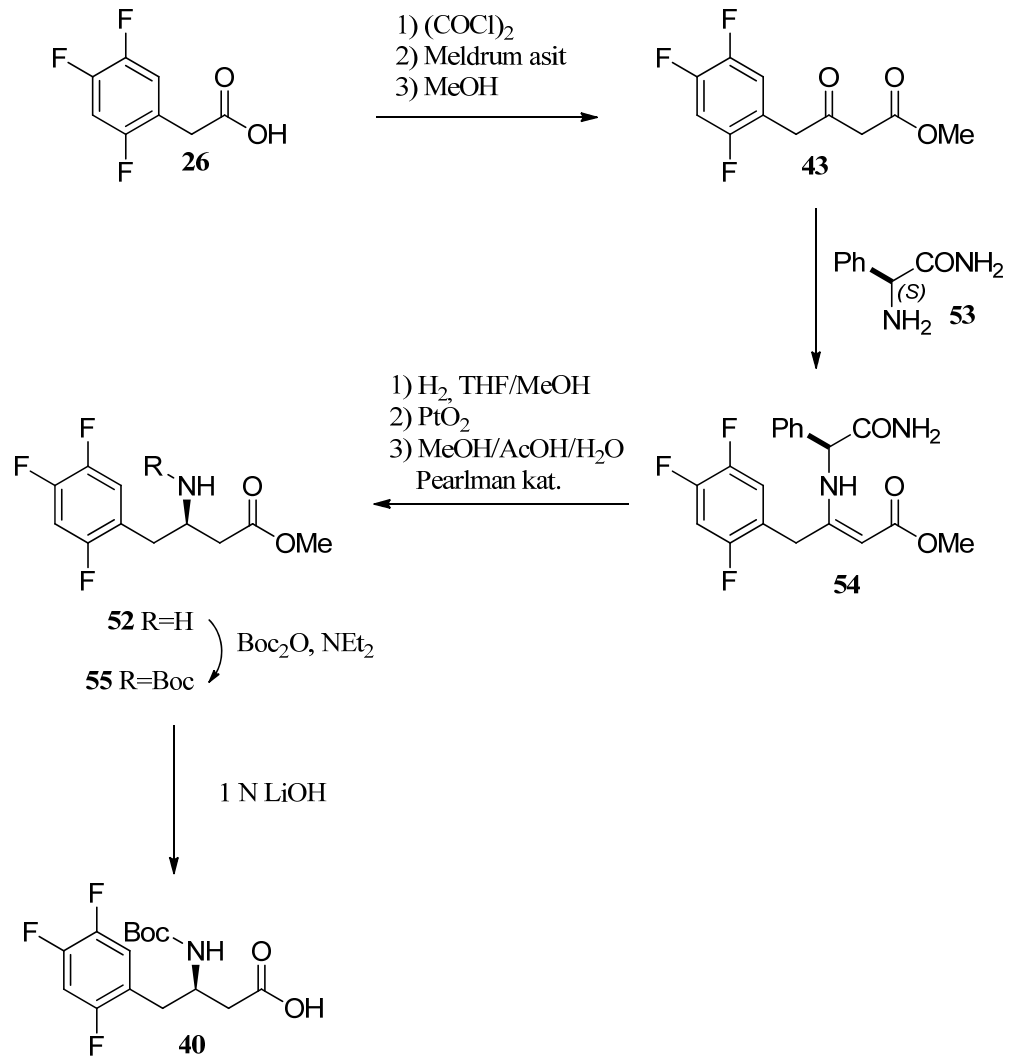
Şekil 2.16. **5** bileşiğinin sentezi

Asimetrik hidrojenasyonu gerçekleştirebilmek için, kiral ligand içeren katalizör kullanılmıştır. Görüldüğü gibi **50** nolu enamin bileşiği prokiral yapıya sahiptir. Bu

merkezde yapılan asimetrik hidrojenasyon ile ilgili ester enantiyoselektif olarak sentezlenebilmektedir. Elde edilen esterin hidrolizi ile  $\beta$ -amino asit (**5**) bileşiği elde edilmektedir.

Bir başka yöntemde ise yine çıkış bileşiği olarak 2-(2,4,5-triflorfenil)asetik asit (**26**) bileşiği kullanılmıştır. Karboksilik asitteki karbonil grubunun reaktivitesini artırmak için karboksil grubu *t*-BuCOCl kullanılarak açil klorürüne veya CDI kullanılarak anhidritine dönüştürülmüştür. Daha sonra bu bileşiklerin Meldrum asiti ile reaksiyonundan  $\beta$ -ketoester (**43**) bileşiği elde edilmiştir. Bu ester bileşiğinin sentezi için literatürde iki farklı yöntem bilinmektedir (Kubryk *et al* 2006; Ahn *et al.* 2007).

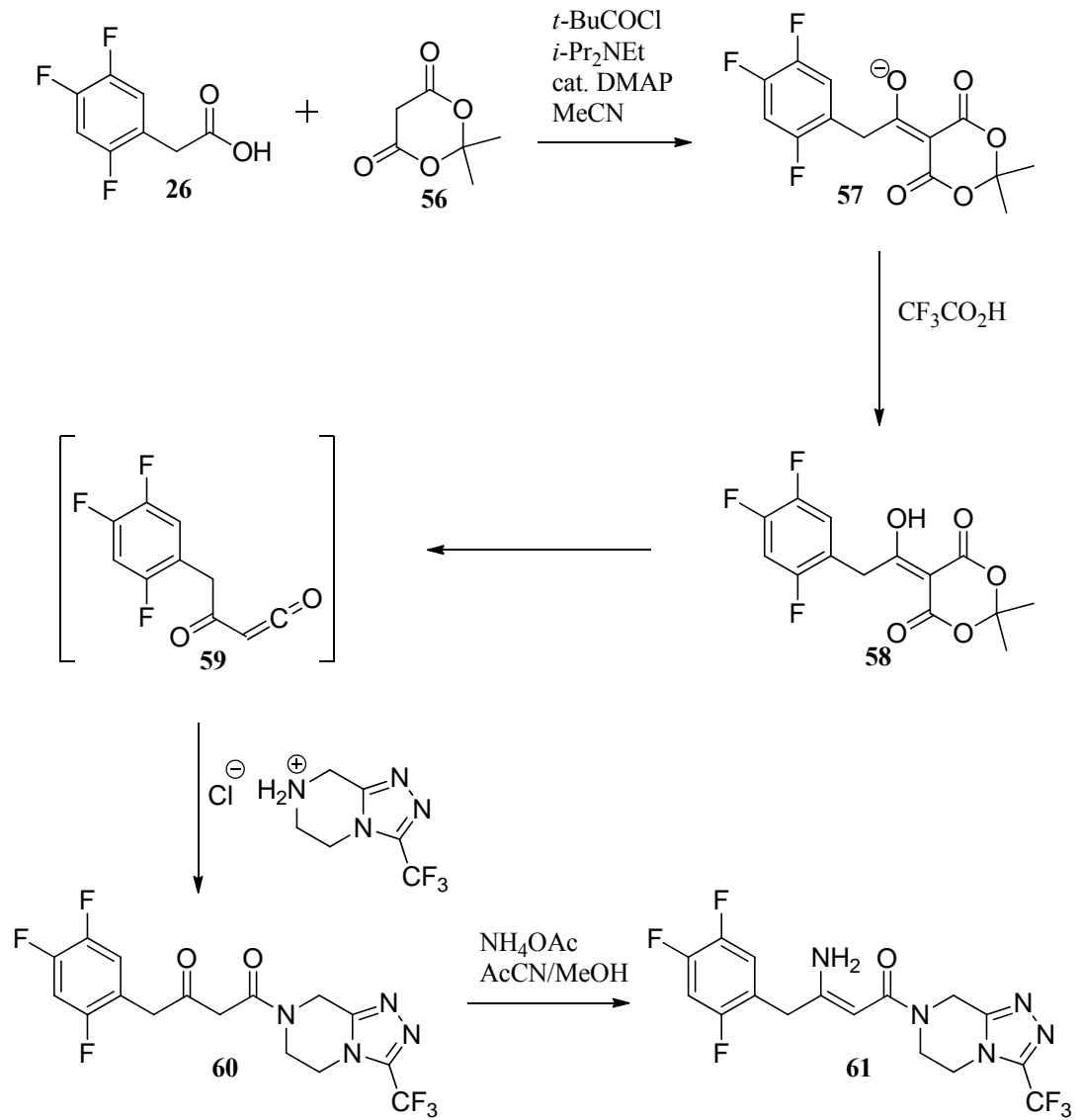
Elde edilen  $\beta$ -ketoester bileşiği (*S*)-2-amino-2-fenilasetamit (**53**) bileşiği ile muamele edilerek enantiyosaf enamin (**54**) bileşiği sentezlenmiştir. Görüldüğü gibi sentezlenen aminin konfigürasyonunda bir değişiklik olmamaktadır. **54** nolu enamin bileşiğinin hidrojenasyonu ve ardından ester hidrolizi ile istenilen  $\beta$ -amino asit (**40**) elde edilmiştir. Hidrojenasyon sırasında hidrojen transferi moleküle fenil grubuna göre anti pozisyondan gerçekleşmiş olup  $\beta$ -amino asit yapısı için gerekli olan stereokimya sağlanmıştır (Kim *et al.* 2007).



Şekil 2.17. 40 bileşiğinin sentezi

Hansen ve grubu (2009) yapmış olduğu bir çalışmada, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt ve pivaloil klorür (*t*-BuCOCl) varlığında 2-(2,4,5-triflorfenil)asetik asit ve Meldrum asit (56)'nın tepkimesinden 58 nolu bileşiği elde etmişlerdir. Bu kademedede, elde edilen ürün oksoketen (59) ara ürününe dönüşmektedir (Hansen *et al.* 2009).

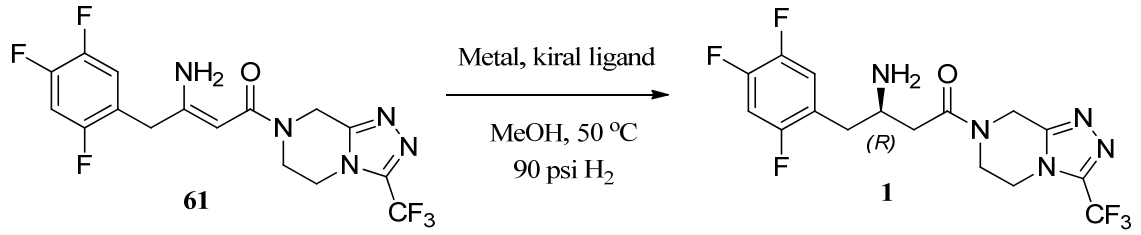
59 nolu bileşiğin triazol (21) bileşiği ile muamelesi sonucu β-ketoamit (60) bileşiği sentezlenmektedir. Bu bileşiğin NH<sub>4</sub>OAc ile reaksiyonundan 61 nolu enamin bileşiği üç kademedede, %82 verimle sentezlenmiştir.



**Şekil 2.18.** 61 bileşiğinin sentezi

Bundan sonraki kademe enaminin asimetrik hidrojenasyonu. N-açil enaminlerin asimetrik hidrojenasyonu literatürde bilinmesine rağmen, N-açil grubu içermeyen enaminlerin asimetrik hidrojenasyonu literatürde bilinmiyordu.





**Şekil 2.19.** Sitagliptin bileşiğinin sentezi

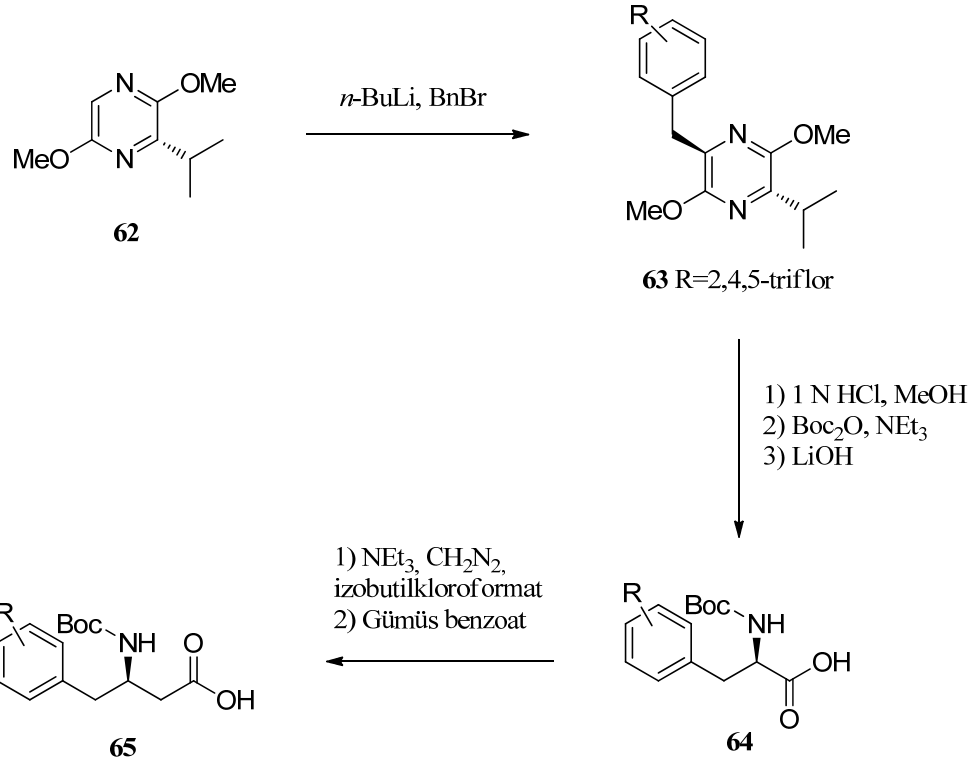
Hansen ve grubu tarafından yapılan bu çalışmada ilk defa N-açil grubu içermeyen enaminlerin asimetrik hidrojenasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonlarda; metal olarak Ir, Ru ve Rh tuzları, kiral ligand olarak da (R)-BINAP, (S,S)-CHIRAPHOS, (S,S)-JOSIPHOS gibi çeşitli kiral bisfosfinler kullanılmıştır.

#### 2.4. Azot atomuna bağlı kiral yardımcımlar ile yapılan hidrojenasyon yöntemleri

Bu yöntem, azot atomu üzerinde kiral yardımcımlar olan ve enamin grubu içeren bileşiklerin diastreoseçici olarak hidrojenize edilmesi ile yapılmaktadır (Kim *et al.* 2007).

Bunlardan biri 2007 yılında yayınlanan ve Merck araştırma laboratuvarında Kim ve grup arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.

Kim ve grup arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada iki farklı çıkış bileşiği kullanılarak iki farklı yöntem ile  $\beta$ -amino asit sentezi gerçekleştirilmiştir. Birinci yöntemde çıkış bileşiği olarak 3-izopropil-2,5-dimetokspirazin (**62**) bileşiği kullanılmıştır. Şekil 2.19'da görüldüğü gibi ara kademedede elde edilen **64** bileşiği aromatik halkaya bağlı üç karbon içermektedir. **64** bileşiğini hedef ürüne dönüştürmek için bir karbon uzatmak gerekmektedir. Kim ve grup arkadaşları CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (Diazometan) kullanarak bu dönüşümü gerçekleştirmiştir (Kim *et al.* 2007).

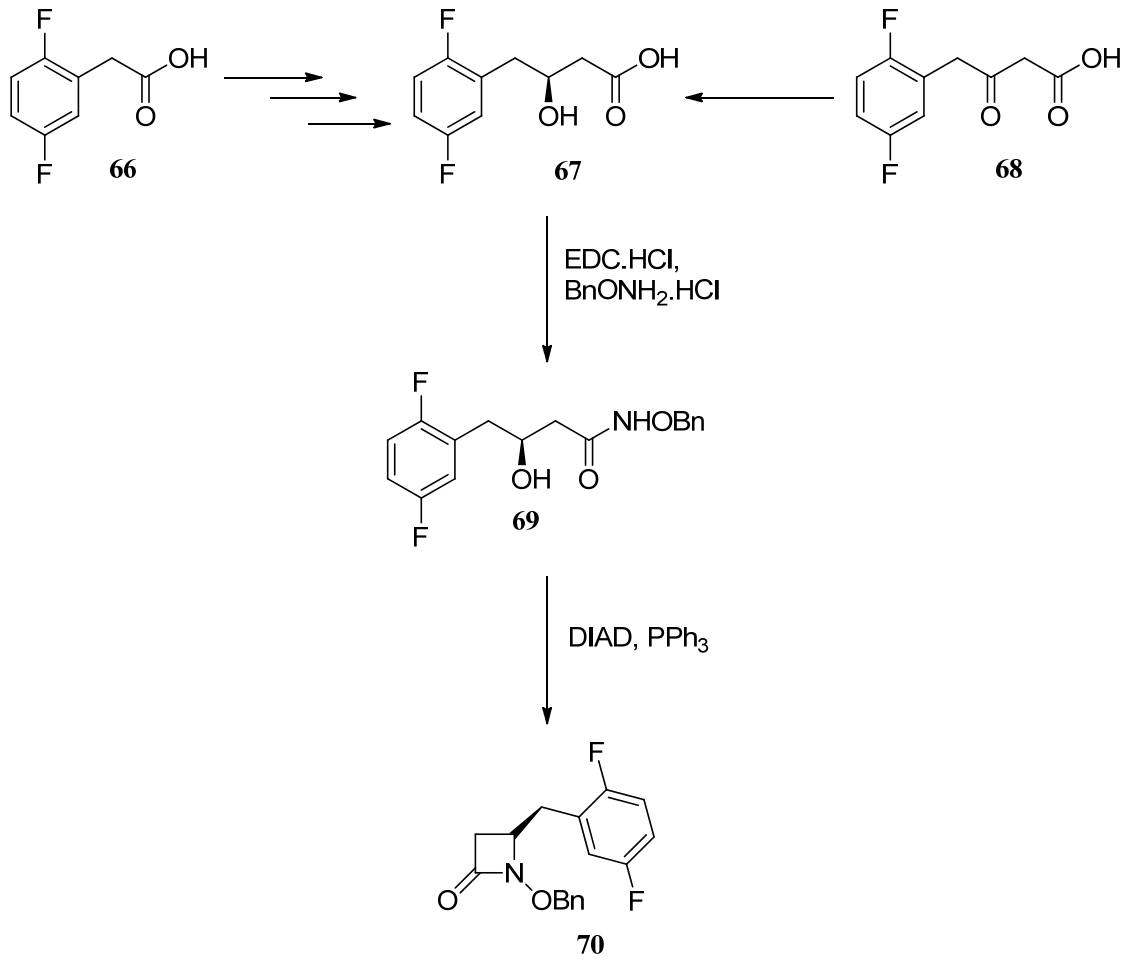


Şekil 2.20. 65 bileşiğinin sentezi

## 2.5. $\beta$ -hidroksi asit ve $\beta$ -laktam kullanılarak yapılan sentez yöntemleri

Çıkış materyali olarak transaminaz ve  $\beta$ -keto asit kullanılarak da biyokatalitik asimetric sentezlerin yanında (Savile *et al.* 2010)  $\beta$ -hidroksi asit ve  $\beta$ -laktam yöntemleri ile de sentezler yayınlanmıştır (Angelaud *et al.* 2005).

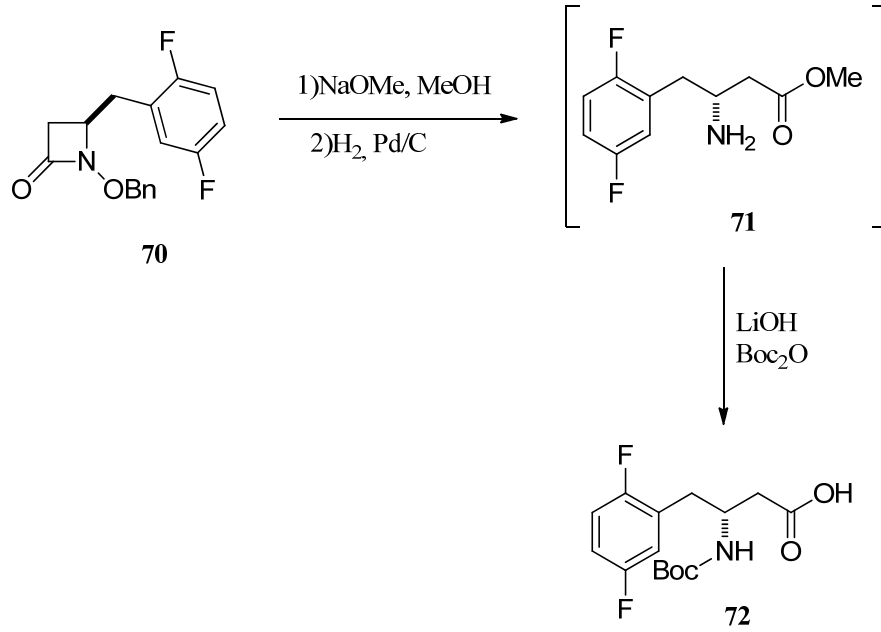
2005 yılında Merck araştırma grubu tarafından yapılan bir çalışmada Sitagliptin molekülünün ana iskelet yapısına çok yakın yapıya sahip olan 69 nolu molekül sentezlenmiştir.



**Şekil 2.21.** 70 bileşiğinin sentezi

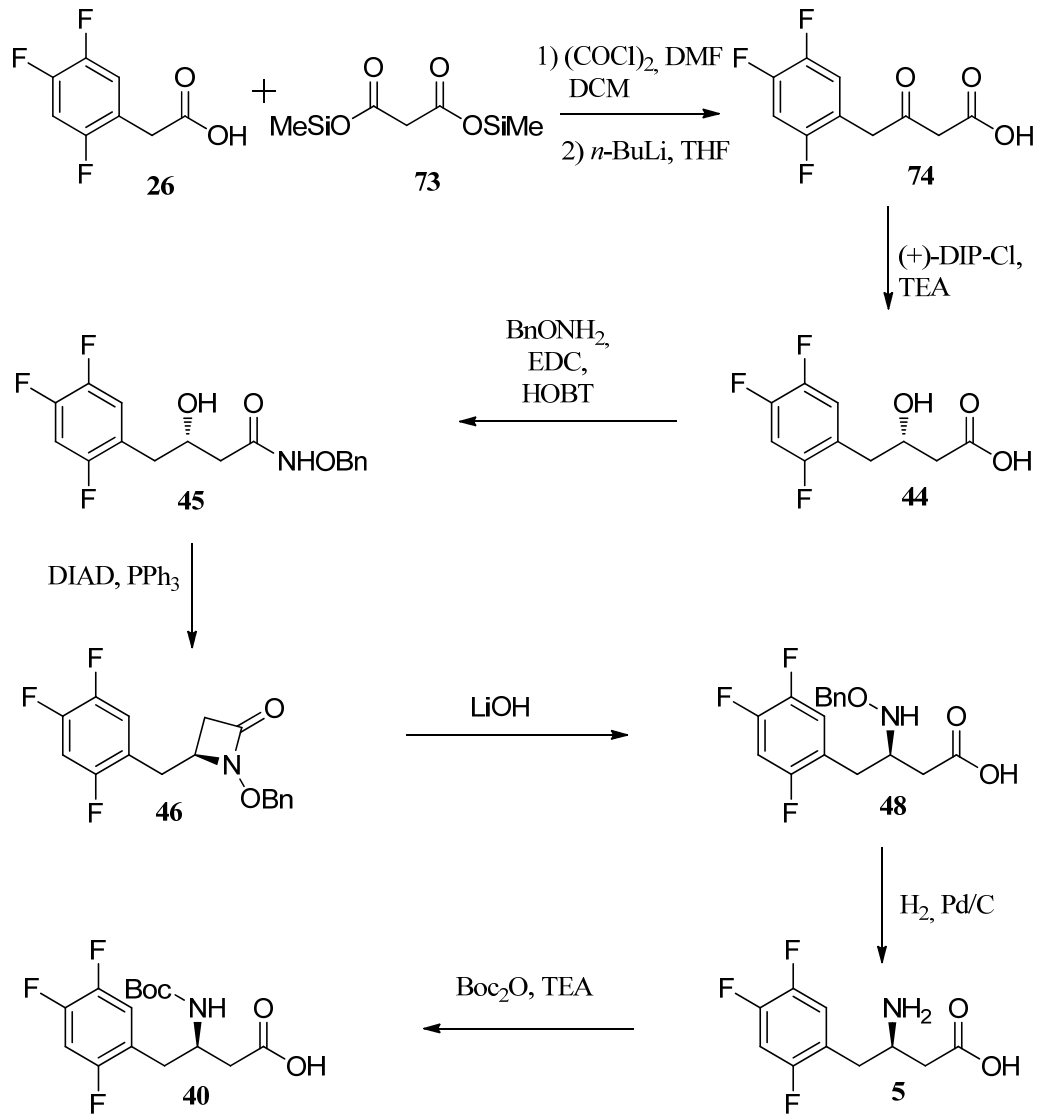
Bu molekülün sentezi için çıkış bileşiği olarak 2-(2,5-diflorfenil)asetik asit (**66**) kullanılarak β-laktam yapısında olan (*R*)-1-(benziloksi)-4-(2,5-diflorbenzil)azetidin-2-on (**70**) bileşiği yüksek enantioselektivite (%99.7 ee) ile sentezlenmiştir.

β-laktam yapısındaki bileşiğin çıkış bileşiği olarak kullanılması belirli stereokimyaya sahip olması hedef ürünün yüksek enantioselektivite ile sentezinin gerçekleştirilmesi açısından bir avantajdır. β-laktam bileşiğinin öncelikle NaOMe ile açılması ve ardından hidrojenasyonu ile **71** nolu β-aminoester bileşiği elde edilmektedir. Sonuç olarak β-aminoester bileşiğinin LiOH ile hidrolizi ardından amin grubunun Boc<sub>2</sub>O ile korunmasıyla hedef ürüne ulaşılmıştır (Angelaud *et al.* 2005).



**Şekil 2.22.** 72 bileşiğinin sentezi

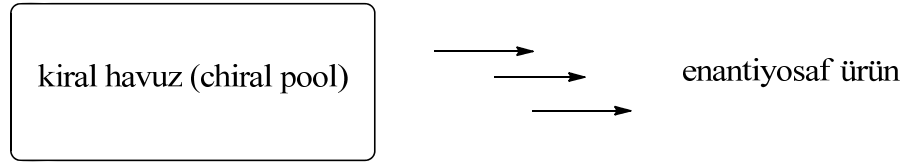
2010 yılında Zhu ve arkadaşları Merck araştırma laboratuvarında sentezi gerçekleştirilen (*R*)-3-((*tert*-bütoksikarbonil)amino)-4-(2,5-diflorfenil)bütanoik asit (**40**) molekülün sentez yöntemini 2-(2,4,5-triflorfenil)asetik asit (**26**) bileşiğine uygulamışlardır. İlk kademede elde edilen ketoasit bileşiği (+)-diizopinokamfeilkloroboran ((+)-DIP-Cl) kullanılarak enantiyoselektif olarak (%92 ee) indirgenmiştir. Bu kademede elde edilen yüksek enantiyoselektivite ile diğer kademelerinde enantiyosaf ürünlere ulaşılması beklenmektedir (Zhu *et al.* 2010).



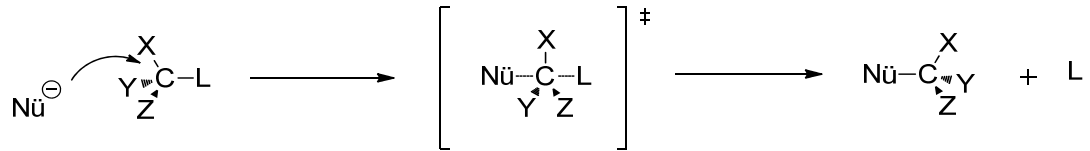
Şekil 2.23. 40 bileşiğinin sentezi

## 2.6. Kiral çıkış bileşikleri kullanılarak yapılan sentez yöntemi

Organik kimyada bilinen iki tür asimetrik sentez yöntemi vardır. Bunlardan birincisi, kiral olmayan bileşiklerden çıkılarak kiral katalizörler eşliğinde asimetrik sentezlerin gerçekleştirildiği yöntemdir. İkincisi ise; kiral havuzlardan (chiral pool) faydalanılarak enantiyosaf hedef bileşiğe ulaşılan sentez yöntemidir.



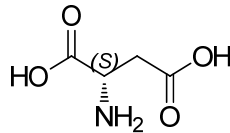
Kiral havuz yöntemi enantioselektif sentez için en basit ve en önemli yaklaşımlardan biridir. Bu yöntemde çıkış bileşiği olarak doğada var olan enantiyosaf bileşikler kullanılır ve bu enantiyoselektivite ürüne taşınır. Başlangıçtaki izomer korunabildiği gibi S<sub>N</sub>2 reaksiyonu ile diğer izomer de elde edilebilmektedir.



**Şekil 2.24.** S<sub>N</sub>2 reaksiyon mekanizması

Sitagliptin molekülünün sentezi için kullanılan yöntemlerden birinde ise ara ürün olarak **78** nolu bileşik kullanılmıştır. Bu bileşiğin sentezlenmesi için (*S*)-Aminobütandioik asit (Aspartik asit) çıkış bileşiği olarak kullanılmıştır.

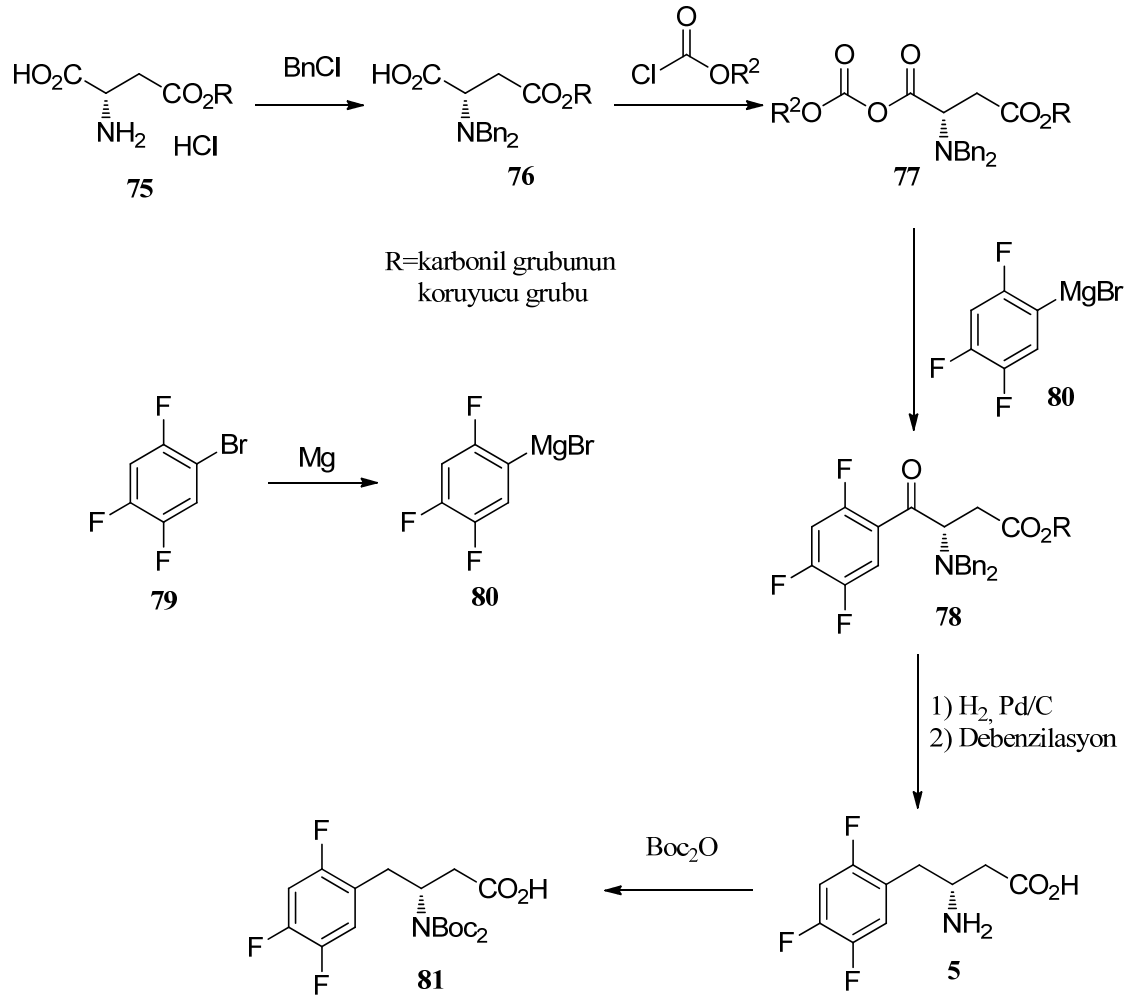
Aspartik asidin halihazırda doğada her iki enantiyomeri de ayı ayrı bulunmaktadır. Ticari olarak kolaylıkla ulaşılabilen bu amino asit oldukça da ucuz bir bileşiktir. Bu da sentez maliyetinin oldukça düşük olması açısından tercih edilmektedir.



**Şekil 2.25.** (*S*)-Aspartik asit

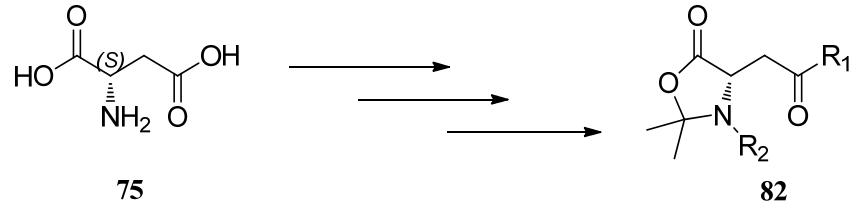
Sentez kademelerine 1-brom-2,4,5-triflorbenzen (**79**) bileşiğinin Mg ile reaksiyonu sonucu elde edilen Grignard bileşiğinin eldesi ile başlandı. Elde edilen (2,4,5-

triflorfenil)magnezyum bromür (**80**) bileşiğinin **77** nolu bileşik ile reaksiyonu sonucunda Sitagliptin bileşiğinin ana yapısına sahip olan **78** bileşiği sentezlenmiştir. Görüldüğü gibi bu bileşikte aromatik halkaya komşu karbonda bir karbonil grubu bulunmaktadır. Bu keton karbonilinin hidrokarbona dönüştürülmesi ile hedef ürüne ulaşılmış olunacaktır.



**Şekil 2.26.** **81** bileşiğinin sentezi

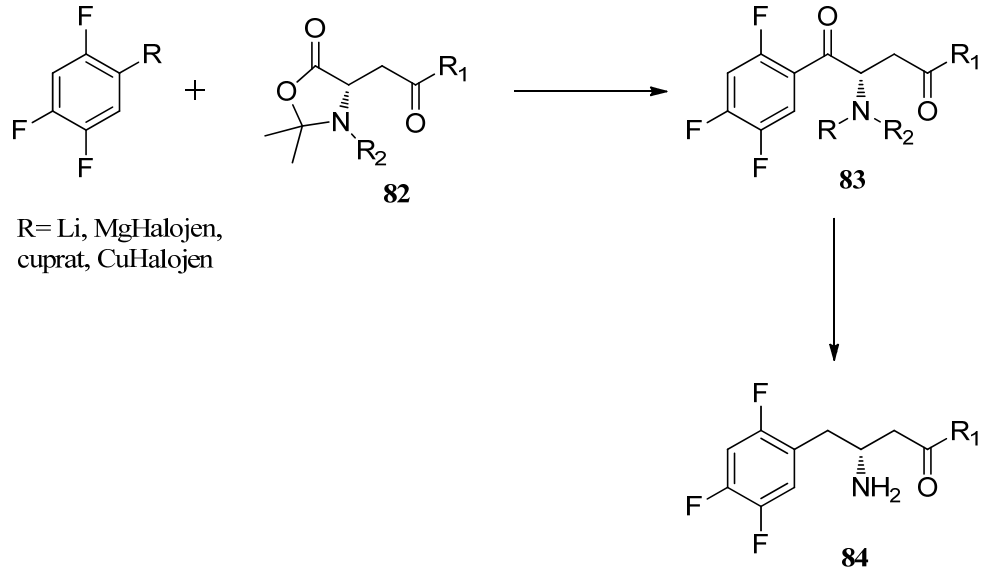
Çıkış bileşiği olarak L-Aspartik asit bileşiğini kullanan çalışmalardan biri de 2012 yılında yapılan bir çalışmada karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmaya öncelikle L-aspartik asitte bulunan ve birbirine komşu olan asit ve amin gruplarını koruyarak başlanılmıştır (Baldwin *et al.* 1986).



**Şekil 2.27.** 82 bileşiğinin sentezi

Elde edilen 1,3-oxazolidinon-5-on türevi halka (**82**) bir nükleofil ile reaksiyona sokulduğunda seçimli olarak halka içerisinde bulunan keton karbonili ile reaksiyon vermektedir.

Sitagliptin bileşiğinin sentezi için kullanılacak aromatik halka 1-halo-2,4,5-triflorbenzen veya 1,2,4-triflorbenzen bileşiklerinden biri olmalıdır. Bu bileşiklerin arillityum, arilkuprat veya Grignard reaktifine dönüştürülerek, elde edilen oksazolidinon türevi ile muamelesi sonucunda aromatik halkaya komşu (benzilik pozisyon) keton grubu bulunan **83** bileşiği elde edilmiştir.



**Şekil 2.28.** 84 bileşiğinin sentezi



Benzilik pozisyonda bulunan keton karbonilinin indirgenmesi ile Sitagliptin bileşiğinin sentezi için ana iskelet elde edilmiştir (Soukup *et al.* 2012).

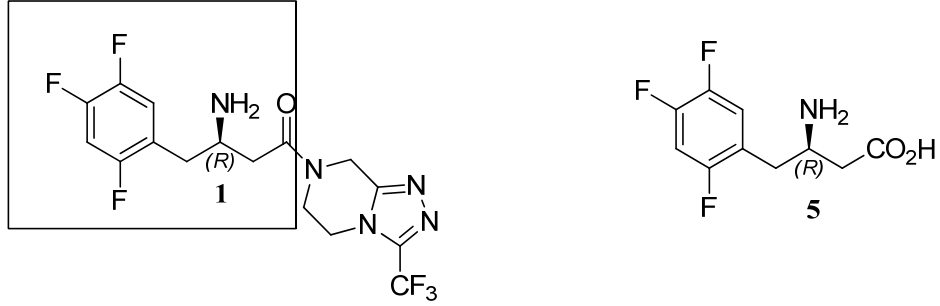
## 2.7. Çalışmanın Amacı

Tip 2 diyabet hastalığı, insanlığı tehdit eden dünya çapındaki en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün verilerine göre dünyada 347 milyon diyabet hastası vardır ve hasta sayısının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir. Bizim ülkemizde ise 6.5 milyon insanın Tip 2 diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl 4 milyon insanın yaşamına mal olan bu hastalığın ölüm sebeplerinin başında geleceği beklenilmektedir. Türkiye'de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2,2 ile 8. sırada yer almaktadır.

Diyabet tedavisinde kullanılan birçok diyabet ilacı vardır. Bunlardan biri, Januvia ticari adıyla satılan DPP-4 inhibitörü olan Sitagliptin bileşiğidir. Sitagliptin Tip 2 diyabet (insüline bağlı olmayan diyabet) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Kan seviyesini kontrol altına almaya yardımcı olur ve vücudun ürettiği insülin seviyesini düzenler. Sitagliptin Tip 2 diyabeti olan kişilerin yanı sıra; genellikle sağlıklı bir diyet ve diyabeti kontrol altına almaya yardımcı olmak için de kullanılmaktadır.

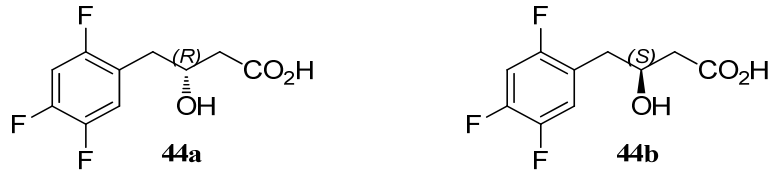
Günümüz itibari ile en çok satılan 14. ilaç olan Sitagliptin birçok yöntem ile sentezlenmiş ve bu yöntemlerin bir çoğu patentler ile koruma altına alınmıştır. Bunlardan biri Amerika Birleşik Devletlerinde MERCK SHARP&DOHME CORP. (MSD) tarafından satışa sunulan Januvia (Sitagliptin) 16 Ekim 2006 tarihinde onaylanmıştır ve 2017 yılına kadar patent süresi devam edecektir.

00484-STZ-2009-2 nolu SAN-TEZ projesi kapsamında yapılan bu çalışmanın amacı, Sitagliptin'in ana kısmını oluşturan ve bir  $\beta$ -homofenil alanin türevi olan 3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil) bütanoik asit'in öncü bileşiği olan (S)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil) bütanoik asit (**44**)'in sentezi için yeni bir yöntem geliştirmektir.



**Şekil 2.29.** Sitagliptin ve (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit

Geliştirilecek olan bu yöntem ile 4-(2,4,5-triflorfenil)-3-hidroksibütanoik asit'in (*R*)- ve (*S*)- izomerlerinin (**44a** ve **44b**) yüksek enantiyosaflıkta sentezleri amaçlanmaktadır.



**Şekil 2.30.** (*R*)- ve (*S*)-4-(2,4,5-triflorfenil)-3-hidroksibütanoik asit (**44a-44b**)

Yeni geliştirilecek yöntemin diğer bir amacı ise, endüstriye ve makro ölçekli sentezlere uygulanabilirliğinin sağlanmasıdır. Böyle bir yöntemin geliştirilmesi, proje ortağı firmanın bu yöntemi kullanarak ilaç etkin maddesi üretmesi ve piyasaya sürmesi olanağını sağlayabilecektir.

Geliştirilecek olan yeni yöntemde reaksiyonların her basamağında miligramdan multigramaya kadar sentez yapmak için uygun hale getirilmesi amaçlanmaktadır.

Denemeler ilk olarak rasemik çıkış bileşikleriyle gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Bilindiği gibi enantiyosaf maddeler daha pahalıdır. Bu açıdan denemeler için enantiyosaf maddeler yerine akiral çıkış bileşikleriyle kullanılmıştır.

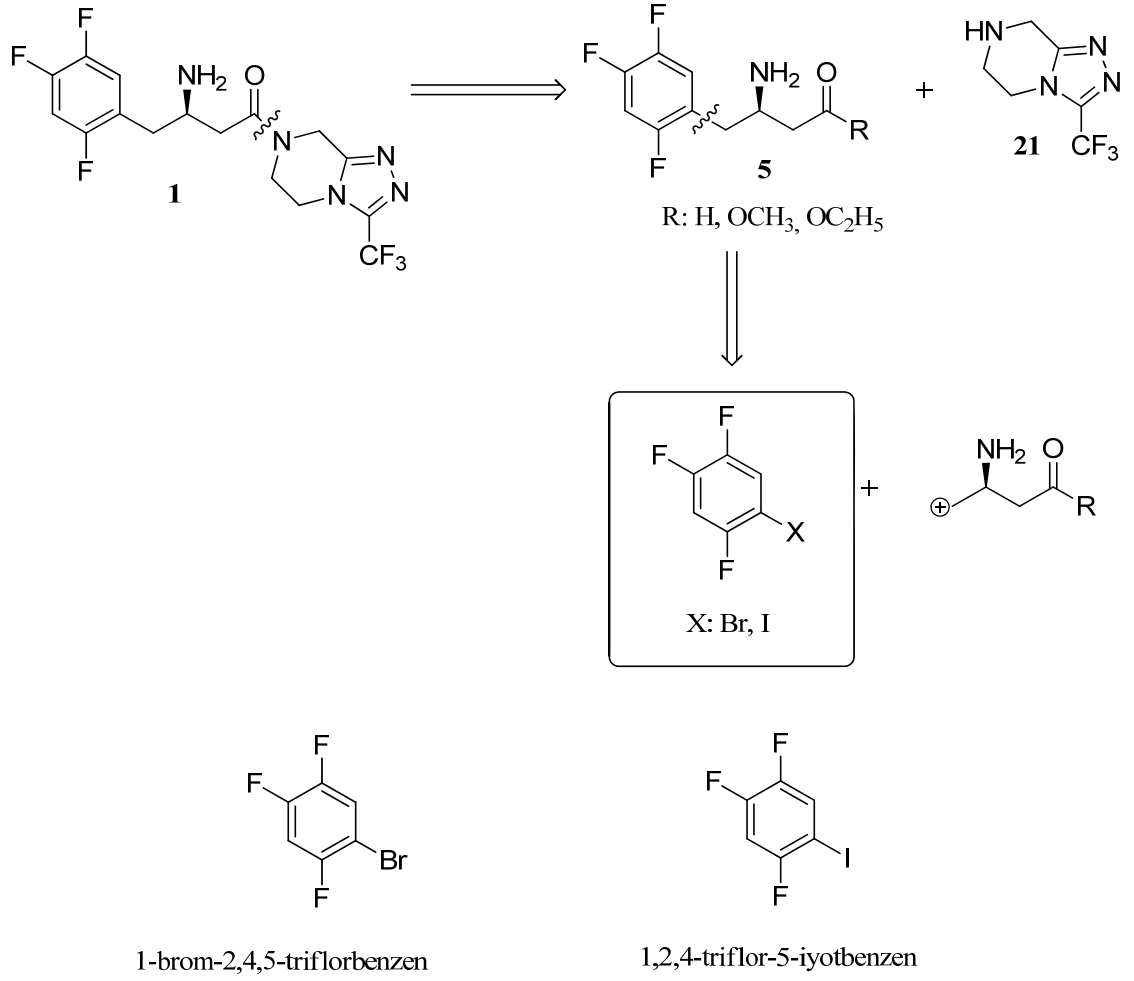
Çalışmada başlangıç denemeleri miligram seviyesinde yapılmıştır. Küçük ölçekli çalışmanın kaynak, zaman ve sağlık açısından avantajları vardır. Pozitif sonuç elde edilmesi durumunda reaksiyon daha yüksek miktarlarla tekrarlanmıştır. Başarılan her kademenin sonraki basamağı daha büyük miktarlarla tekrarlanmıştır.

Bilindiği gibi büyük ölçekli çalışmalarda ayırma teknikleri küçük ölçeklilerden farklılaşmaktadır. Reaksiyonların yüksek verimli olmaları ve herhangi bir ayırmaya gerek duyulmadan bir sonraki basamağa geçilmesi büyük bir avantajdır. Bazı durumlarda kristallendirme, çöktürme ve destilasyon çok sıklıkla uygulanan yöntemdir. Bu avantajlar zaman, sağlık ve verimlilik olarak sıralanabilir.

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

Sitagliptin (1) sentezinin en önemli iki kısmından biri olan amino asit 5'in sentezi literatürde yukarıda ayrıntıları verilen farklı yöntemlerle yapılmaktadır. (Kim *et al.* 2005; Hansen *et al.* 2005; Kubryk *et al.* 2006; Liang *et al.* 2007; Ahn *et al.* 2007; Kim *et al.* 2007). Bu çalışmada, literatürdeki sentezlere alternatif yeni yöntemlerin geliştirilmesi planlanmaktadır. Tasarlanan amino asit 5'in retrosentezi şekil 3.1'de verilmiştir.

Çalışmalar sırasında öncelikle rasemik çıkış bileşikleri kullanılmış ve sentez kademeleri optimize edilerek daha sonra enantiyosaf bileşikler ile çalışmalara geçilmiştir. Geliştirilecek yöntemlerde reaksiyon basamaklarının küçük ve büyük ölçekli sentezlerde yürümesi dikkate alınmıştır.



**Şekil 3.1.** Sitagliptin bileşiğinin retrosentezi

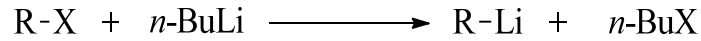
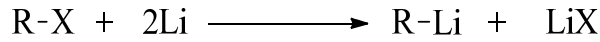
Retrosentetik analizde görüldüğü gibi başlangıç bileşiği olarak, 1-brom-2,4,5-triflorbenzen ve 1,2,4-triflor-5-iyotbenzen bileşiklerinin her ikisi de kullanılabilir. Bu bileşiklerde brom veya iyodun bağlı olduğu karbon atomundan bir nükleofilik merkez oluşturulacaktır. Diğer taraftan bütanoik asit iskeleti oluşturabilecek elektrofilik özellik gösteren uygun reaktifler aromatik halkaya bağlanacaktır.

İkinci bir alternatif ise; “coupling” reaksiyonları kullanılarak bu karbona bütanoik asit iskeleti içeren zincir bağlanabilecektir. 1-brom-2,4,5-triflorbenzen bileşiği diğer iyotlu bileşiğe göre daha ucuz ve ulaşılabilirliği kolay olduğundan çalışmalarda öncelikle bu bileşik kullanıldı.

### 3.1. Organolityum reaktifi kullanılarak yapılan reaksiyonlar

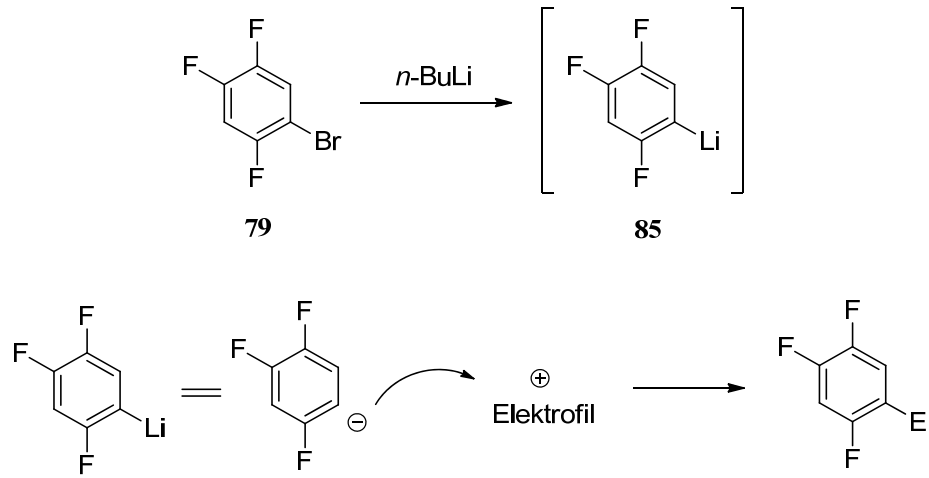
Organik kimyada C-C bağı oluşturmak için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri organolityum bileşikleri kullanılarak yapılır. Organolityum bileşikleri lityum-karbon bağları içeren bileşiklerdir. Bu bileşikler lityumun elektropozitif karakterinden dolayı iyi polarize olurlar ve elektronlar karbon atomunda yoğunlaşır. Bu özelliklerinden dolayı oldukça güçlü nükleofil sınıfındadırlar ve elektrofillerle kolayca reaksiyon verirler. Organolityum bileşikleri güçlü nükleofil oldukları gibi aynı zamanda güçlü bazlardır.

Bu bileşikler; pentan, hekzan, heptan gibi çözücüler içerisinde değişik molaritelerde (1.6, 1.7, 2.5 v.s.) ticari olarak satılmakta ve kolay bulunabilmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin laboratuvar ortamında sentezleri de mümkündür.



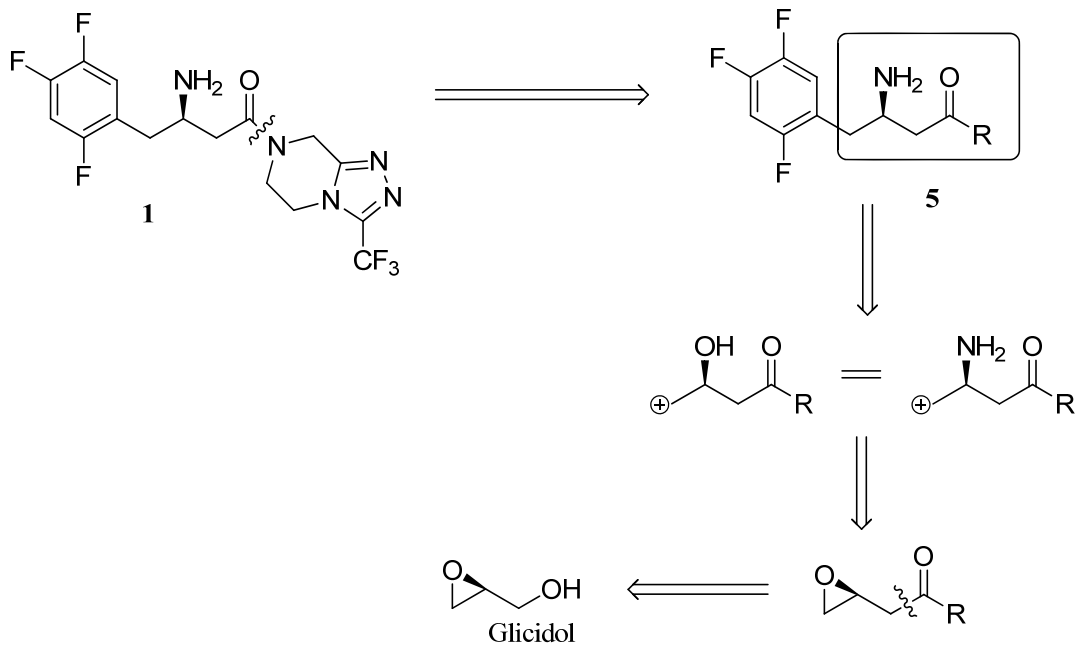
#### Şekil 3.2. Organolityum reaktifi hazırlama yöntemleri

Retrosentezde verilen aromatik nükleofil kısmı oluşturmak için, 1-brom-2,4,5-triflorbenzen (**79**) bileşiği *n*-BuLi ile muamele edilerek, kolaylıkla (2,4,5-triflorfenil)lityum (**85**) bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğin sentezi hedef molekülün aromatik kısmını oluşturdu. (2,4,5-triflorfenil)lityum (**85**) bileşiği nükleofilik özelliğe sahip olduğundan uygun elektrofiller ile reaksiyona sokularak hedef ürünlere gidilebilir.



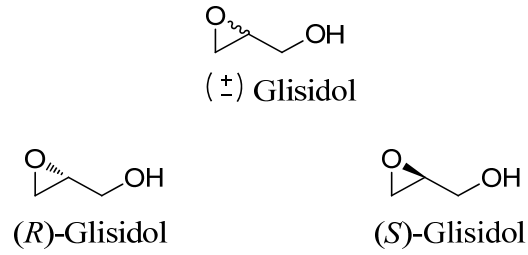
**Şekil 3.3.** (2,4,5-triflorfenil)lityum (85) ile elektrofilin reaksiyonu

Hedef bileşikte aromatik halkaya bağlı dört karbonlu bir yan zincir bulunmaktadır. Bu yan zinciri oluşturabilmek için en uygun çıkış bileşiğinden biri, ticari olarak satılan ve glisidol olarak da bilinen, 2,3-epoksi-1-propanoldür.



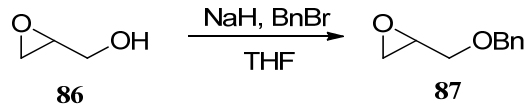
**Şekil 3.4.** Sitagliptin bileşiğinin retrosentezi

Glisidol bileşiği hem rasemik hem de enantiyosaf olarak satılmaktadır. Sentez çalışmalarına öncelikle rasemik olan bileşikler kullanılarak başlanmasına ve şartlar optimize edildikten sonra enantiyosaf bileşikler ile çalışma yapılması planlandı. Bilindiği gibi enantiyosaf maddeler daha pahalıdır. Bu açıdan denemeler için enantiyosaf maddelerin kullanılması ekonomik olmayacaktır.



**Şekil 3.5.** Enantiyosaf ve rasemik glisidol bileşikleri

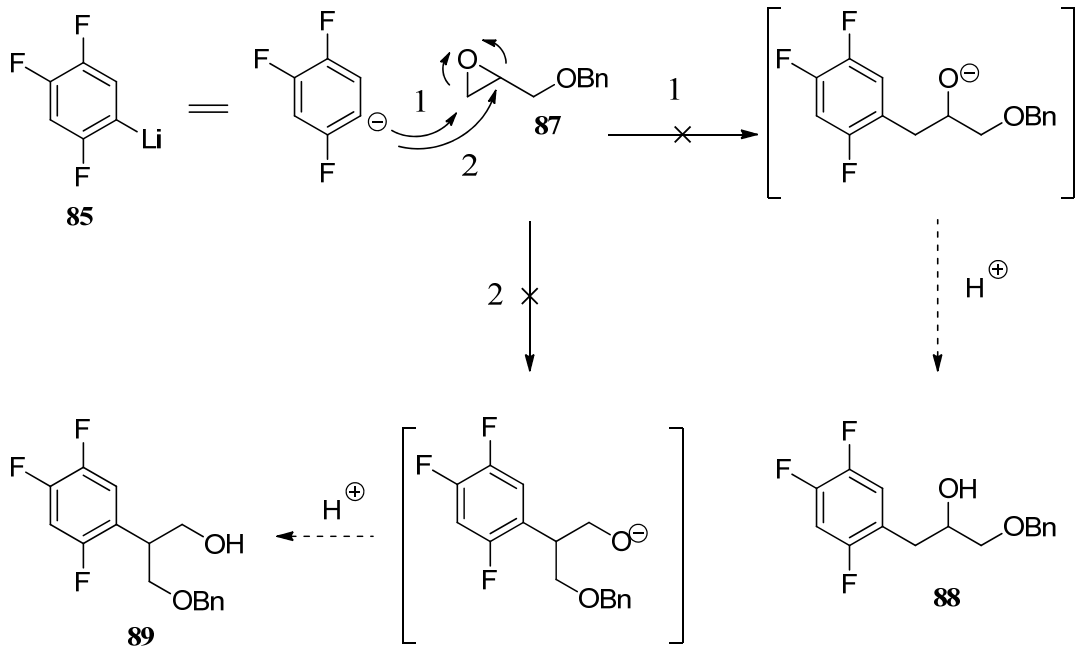
Birinci yöntem olarak rasemik glisidol, benzilbromür ile sodyum hidrür varlığında reaksiyona sokularak OH grubunun korunması gerçekleştirildi.



**Şekil 3.6.** Glisidol bileşiğinin korunma reaksiyonu

Korunmuş glisidol bileşiğinin (**87**), arillityum (**85**) bileşiği ile reaksiyonu sonucu epoksit halkasının açıldığı alkol (**88**) bileşiğinin oluşması planlandı.





Şekil 3.7. 88 bileşiğinin sentezi

Arillityum (85) bileşiğinin 87 nolu epoksit ile reaksiyonundan beklenen ürün 88 nolu açılma ürünüdür.  $S_N2$  üzerinden yürümesi beklenen bu reaksiyonun sterik engelin daha az olduğu terminal karbona saldırarak 1. yolu tercih edeceği beklenilmektedir. Yapılan çalışmalarda sıcaklık, zaman ve reaktiflerin ekivalent miktarları gibi parametreler değiştirilerek denemeler yapıldı. Fakat istenilen ürüne ulaşılamadı. Bu reaksiyonda kullanılan bazın, benzilik protonunu kopararak farklı ürünlere gittiği düşünüldü. Bu çalışmalarla ilgili bazı reaksiyon şartları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

**Çizelge 3.1. 86 bileşiğinin reaksiyon şartları**

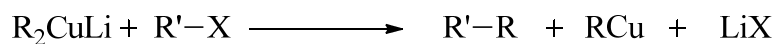
<i>n</i> -BuLi M/(ekv)	Sıcaklık/Zaman	epoksit (ekv)	Sıcaklık/Zaman
1.6M/1.3	-78°C/ 2.5 saat	0.75	-78°C → 25°C/ 15 saat
1.6M/1.2	-78°C/ 1.5 saat	1.46	-78°C → 25°C/ 15 saat
1.6M/1.2	-78°C/ 1.5 saat	1.3	-78°C → 25°C/ 24 saat
1.7M/1.1	-78°C → 25°C/ 3 saat	1	70°C de reflüks
1.7M/2.2	-78°C → 25°C/ 1 saat	1.3	25°C/18 saat
1.6M/1.1	-78°C → 25°C/ 1 saat	1.1	-78°C → 25°C/ 20 saat
1.7M/1.1	-78°C → 25°C/ 1.5 saat	1	-78°C → 25°C/ 20 saat

### 3.2. Corey-House reaksiyonu ile yapılan sentez çalışmaları

Organolityum bileşiklerinin nükleofilik özellikleri yanında bazlıkları da oldukça güçlüdür. Yukarıdaki reaksiyonda bazlığın ön plana çıktığı tahmin edilmektedir. Ayrıca bu bileşikler oldukça sert nükleofillerdir ve sorunun elde edilen organolityum bileşiğinin sertliğinden kaynaklandığı da düşünülmüştür. Bu yüzden epoksit açılma reaksiyonlarında organolityum bileşiklerine göre daha yumuşak nükleofil özelliğe sahip olan organokuprat bileşikleri kullanıldı.

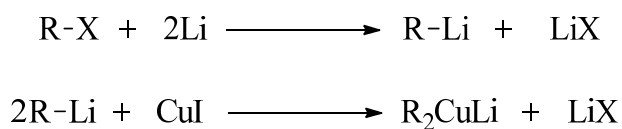
Lityumdialkilkuprat bileşikleri kullanılarak gerçekleştirilen bu yöntem, Corey-House reaksiyonu olarak bilinmektedir. Bu yöntemde lityumdialkilkuprat bileşikleri ile bir alkil halojenürün reaksiyonu sonucunda yeni bir alkan edilmektedir. Corey-House

reaksiyonu C-C bağı oluşturmada kullanılan en önemli yöntemlerden birisidir (House *et al.* 1966; Corey *et al.* 1967).



**Şekil 3.8.** Lityumdialkilkuprat bileşikleriyle C-C bağı oluşturma mekanizması

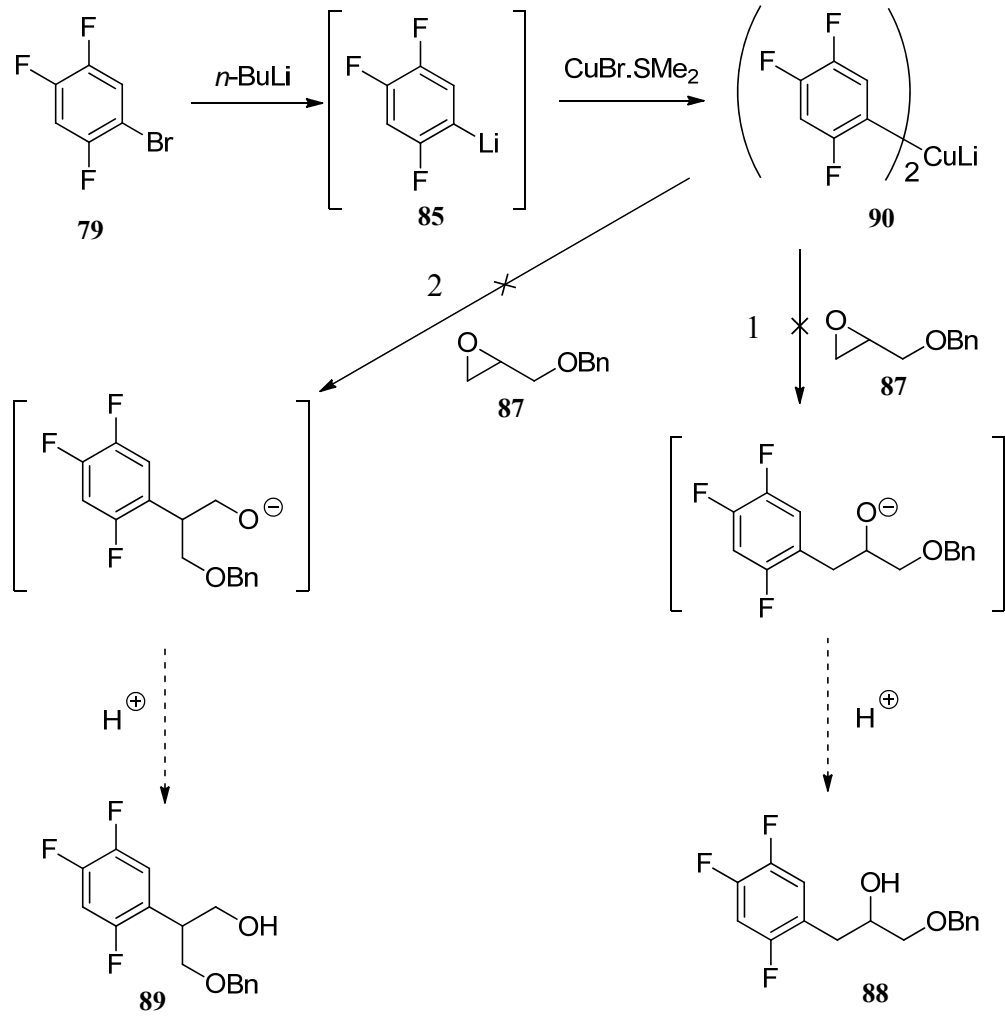
Lityumdialkilkuprat bileşikleri, alkil halojenür bileşiklerinin önce alkil lityum bileşiklerine dönüştürülmesi ve ardından CuI veya CuBr.SMe<sub>2</sub> reaktifleri kullanılarak *in situ* olarak iki kademede hazırlanmaktadır.



**Şekil 3.9.** Lityumdialkilkuprat bileşiklerinin sentezi

Lityumdialkilkuprat bileşikleri ilk olarak Henry Gilman tarafından sentezlenmiştir ve bu yüzden bu bileşikler Gilman reaktifleri olarak adlandırılmıştır (Gilman *et al.* 1952).

Daha önce sentez yöntemi verilen (2,4,5-triflorfenil)lityum (**85**) bileşiği CuBr.SMe<sub>2</sub> reaktifi ile muamele edilerek lityum-di-(2,4,5-triflorfenil)kuprat (**90**) bileşiği *in situ* olarak hazırlandı. Elde edilen bileşik, korunmuş glisidol (**87**) bileşiği ile muamele edildi.



**Şekil 3.10.** 88 bileşiğinin sentezi

Organolityum bileşiklerinde olduğu gibi, lityumdiarilkuprat bileşikleri ile yapılan denemelerde de istenilen sonuç elde edilemedi. Yapılan çalışmalar ile ilgili reaksiyon şartları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

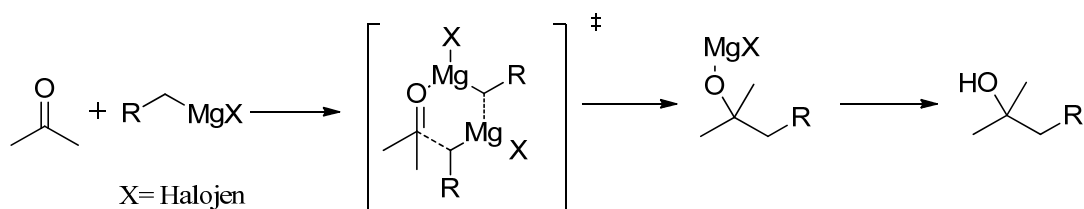
**Çizelge 3.2. 88 bileşiğinin reaksiyon şartları**

<i>n</i> -BuLi (ekv)	Sıcaklık/ Zaman	CuBr.SMe <sub>2</sub> (ekv)	Sıcaklık/Zaman	Çözücü
1.6M/1.1	-78°C → 25°C/ 2 saat	0.5	0°C → 25°C/ 14 saat	THF
1.6M/1.1	-78°C → 25°C/ 2 saat	0.5	0°C → 25°C/ 18 saat	Et <sub>2</sub> O
1.7M/1.0	-78°C/2 saat	0.5	-45°C → -20°C/ 3 saat	THF

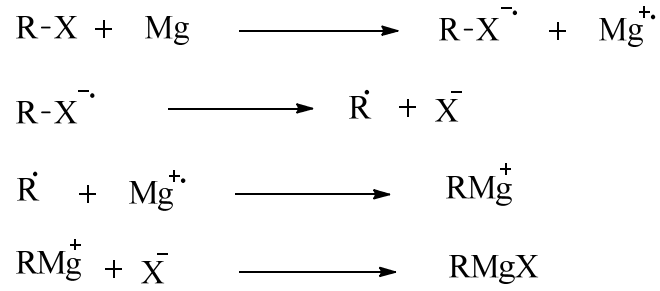
Organolityum reaktifleri kullanılarak ve Corey-House reaksiyonu ile yapılan çalışmalarda başarılı bir sonuç elde edilemeyince, Grignard reaktifi ile epoksit halkasının açılması planlandı. Bilindiği gibi C-C bağı elde etme yöntemlerinden birisi de Grignard reaktifleri kullanılarak yapılan reaksiyonlardır.

### 3.3. Grignard reaksiyonu

Grignard reaksiyonu, alkil yada aril magnezyum halojenürlerin (Grignard reaktifi) karbonil gruplarına katılmasıyla yeni C-C bağı oluşturma yöntemlerindedir. Bu reaksiyon organometalik reaksiyonlar sınıfına da girmektedir (Grignard 1900).

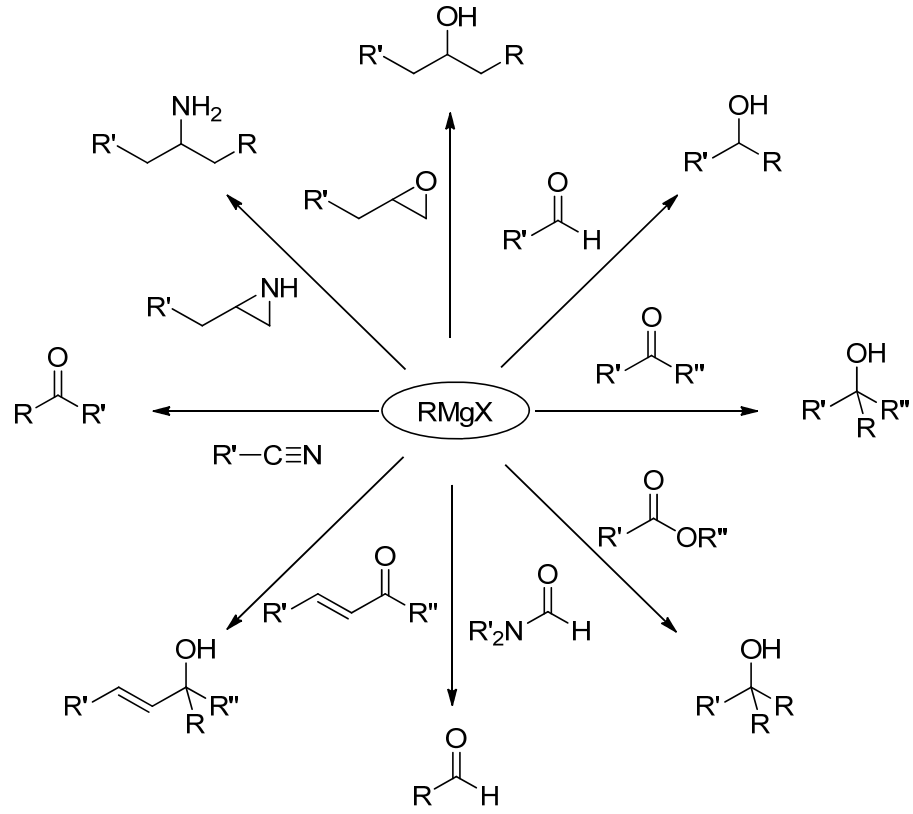
**Şekil 3.11. Grignard reaksiyon mekanizması**

Güçlü nükleofil olan alkil ya da aril magnezyum halojen bileşikleri Grignard reaktifleri olarak adlandırılırlar. Grignard reaktifleri alkil yada aril halojenlere magnezyum transferi ile kolayca hazırlanabildikleri gibi ticari olarak da satılmaktadırlar.



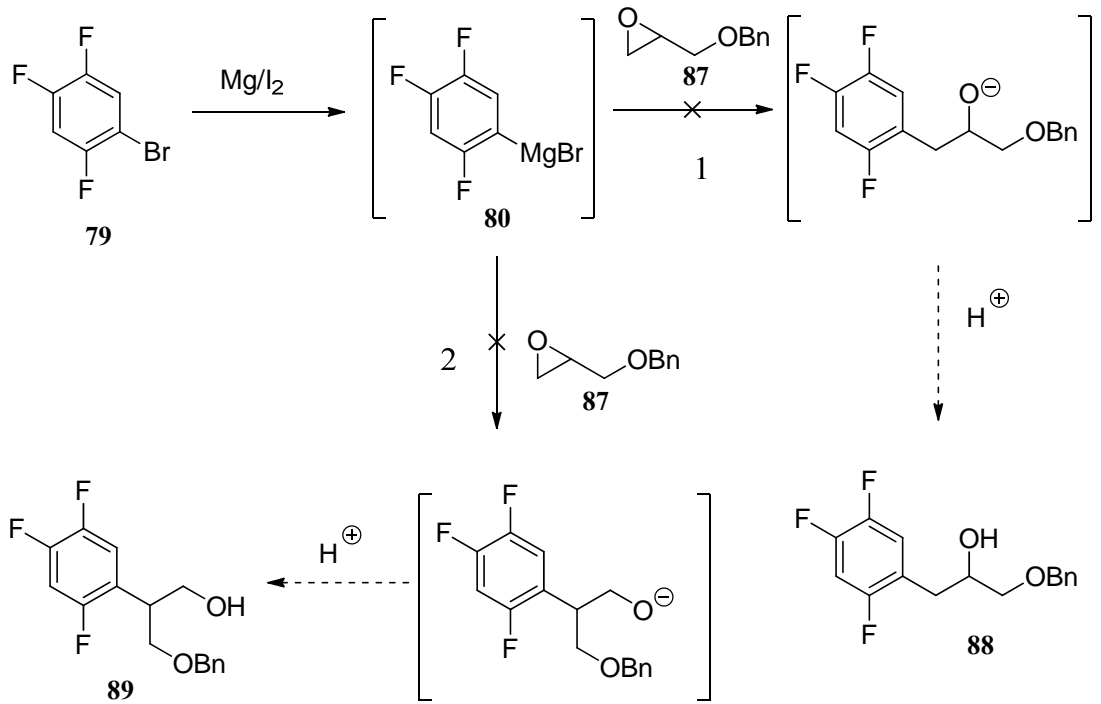
**Şekil 3.12.** Grignard reaktifi hazırlama yöntemi

Grignard reaksiyonu ve Grignard reaktifi, François Auguste Victor Grignard tarafından keşfedilmiştir. Grignard 1912 yılında bu buluşundan dolayı Kimya Nobel ödülünü almıştır. Grignard reaktifi organik kimyada bir çok kullanım alanına sahiptir. Grignard bileşiklerinin organik kimyada verdikleri bazı tepkimeler şekil 3.13’de verilmektedir.



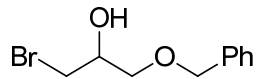
**Şekil 3.13.** Grignard reaktiflerinin tepkime sonrası  $H_2O$  veya  $H_3O^+$  ile muamelesi sonucunda oluşturdukları ürünler

Grignard reaktifi, arılbromür ve Mg ile reaksiyonundan hazırlandı. Hazırlanan Grignard reaktifi, korunmuş glisidol bileşiği ile muamele edildi.



Şekil 3.14. 88 bileşiğinin sentezi

Bu reaksiyonlarda organolityum reaksiyonlarındaki gibi istenilen ürüne ulaşılamadı. Fakat bu reaksiyonlarda farklı bir açılma ürününün oluştuğu belirlendi. Yapılan incelemelerde, oluşan ürünün, bir  $\beta$ -bromoalkol bileşiği olduğu belirlendi.

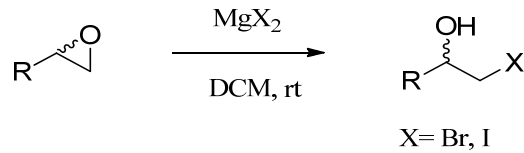


Şekil 3.15.  $\beta$ -bromoalkol

Grignard reaksiyonlarında bu beklenen bir ürün değildir. Bu reaksiyonda, epoksit halkası açılmış ve moleküle brom atomu bağlanmıştır. Halojenürlerle epoksit halkasının açılmasının literatürde bir veya iki örneği bilinmektedir (Dmitrieva *et al* 2004; Wang *et al*, 2008).



Grignard bileşiği çözeltilerinde  $MgBr_2$  ile bir denge oluşturmaktadır. Oluşan  $MgBr_2$  epoksit halkasını açmaktadır. Wang ve grubu (2008)  $MgBr_2$  ve  $MgI_2$  ile terminal epoksitlerden  $\beta$ -haloalkollerini sentezlemişlerdir.



**Şekil 3.16.** Magnezyum halojenür ile epoksit açılma reaksiyonu

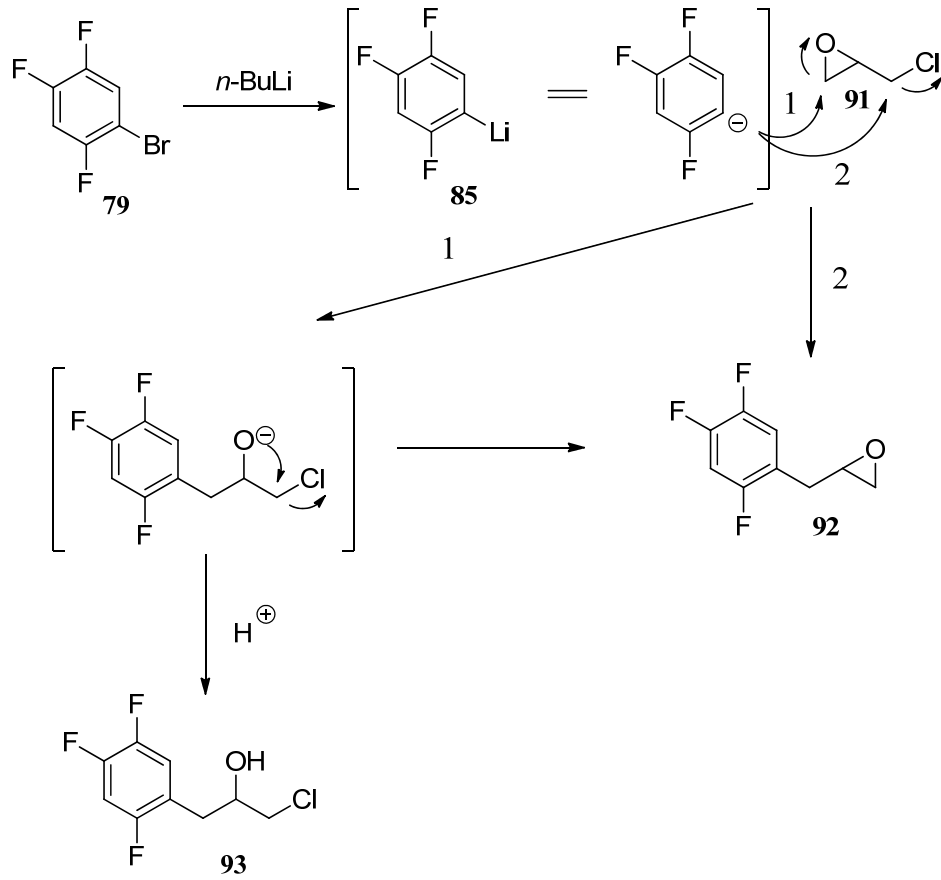
Bu çalışmalarla ilgili bazı reaksiyon şartları aşağıdaki tabloda verilmiştir. Farklı reaksiyon şartlarında yapılan denemelerde de istenilen ürüne ulaşılamadı.

**Çizelge 3.3. 88** bileşiğinin reaksiyon şartları

Mg (ekv)	Sıcaklık/Zaman	CuBr.SMe <sub>2</sub> / CuI (ekv)	Epoksit (ekv)	Sıcaklık/Zaman
1	Reflüks/2 saat	yok	1	Reflüks/14 saat
2	Reflüks/2 saat	yok	1	0°C → 25°C/ 19 saat
3	Reflüks/1 saat	yok	1	0°C → 25°C/ 18 saat
4	Reflüks/1 saat	CuI/0.25	1	0°C → 25°C/ 16 saat

Glisidol ile yapılan çalışmalarda istenilen ürün elde edilemeyince sentez planında değişiklik yapıldı.

Yapmış olduğumuz başka bir çalışmada; elde edilen arillityum bileşiği ile epiklorohidrin adı ile de bilinen 2-(klormetil)oksiran (**91**) bileşiği muamele edildi. Yapılan çalışmalar sonucunda, hedef molekül olan Sitagliptin bileşiğinin sentezlenebilmesi için ara ürün olarak kullanılacak olan 2-(2,4,5-triflorbenzil)oksiran (**92**) bileşiği sentezlendi.



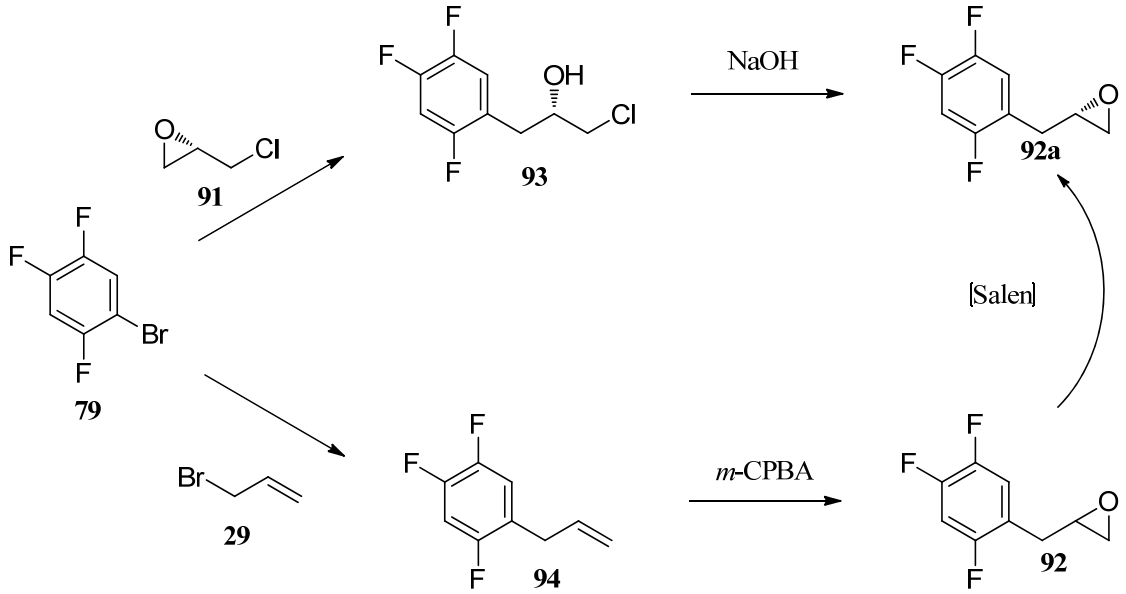
Şekil 3.17. **92** ve **93** bileşiklerinin sentezi

Yapılan bütün çalışmalarda reaksiyon veriminin %20-22 civarında olduğu görüldü. Reaksiyon verimini artırmak için sıcaklık, zaman, derişim gibi parametreler değiştirilerek farklı çalışmalar yapılmasına rağmen, verim %22'nin üzerine çıkmamaktadır. Bu verim ile hedef bileşiğe ulaşmanın ekonomik olmayacağı düşünülerek daha sonraki basamaklar üzerinde çalışılmadı. Bu çalışmalar ile ilgili bazı reaksiyon şartları aşağıda verilmektedir.

**Çizelge 3.4. 92 bileşiğinin reaksiyon şartları**

<i>n</i> -BuLi (ekv)	Sıcaklık/Zaman	Epiklorhidrin (ekv)	Sıcaklık/ Zaman
1.2	-78°C → 0°C/2.5 saat	1.4	-78°C → 25°C/17 saat
1.2	-78°C → -50°C/4 saat -50°C → 20°C/2 saat	1.2	-78°C → 25°C/16 saat
1.2	-90°C/1 saat -90°C → -30°C/3 saat	1.2	-78°C → 25°C/13 saat
1.2	-90°C/4 saat -90°C → -20°C/2 saat	1.2	-78°C → 13°C/14 saat
1.2	-78°C → -10°C/2 saat	1.2	-70°C → 25°C/17 saat
1.2	-78°C/3 saat -78°C → -50°C/2 saat	1.2	-70°C → 25°C/20 saat

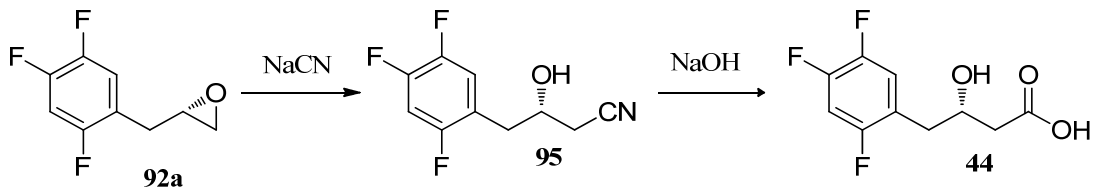
Ayrıca 2011 yılında yapılan bu çalışmalar sırasında, sentezlemiş olduğumuz 2-(2,4,5-triflorbenzil)oksiran (**92**) bileşiği, başka bir grup tarafından sentezlenmiş ve bu çalışmaya patent alınmıştır (Kim *et al.* 2011).



Şekil 3.18. 92 bileşiğinin iki farklı yöntem ile sentezi

Bu patentte; yukarıdaki şekilden de görüldüğü gibi iki farklı yöntemle 2-(2,4,5-triflorbenzil)oksiran (92) bileşiği sentezlenmiştir. Kullanılan bu yöntemde enantiyosaf 2-(2,4,5-triflorbenzil)oksiran (92a) bileşiği için enantiyosaf epiklorohidrin bileşiği kullanılmıştır.

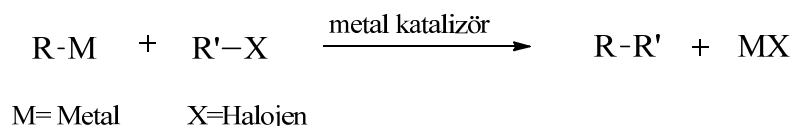
Çalışmaların devamında ise elde edilen oksiran halkası NaCN ile açılmış ve nitril fonksiyonel grubunun hidrolizi ile  $\beta$ -hidroksi asit bileşiği sentezlenmiştir.



Şekil 3.19. 44 bileşiğinin sentezi

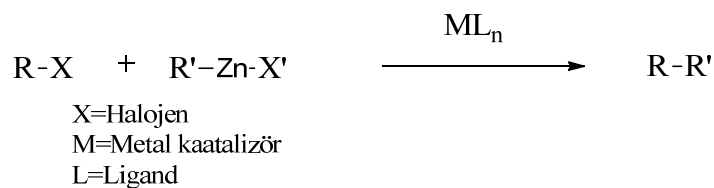
### 3.4. Negishi cross-coupling reaksiyonu

Genel olarak “*coupling*” reaksiyonları diye de bilinen kenetlenme reaksiyonları; metal katalizörler kullanılarak, iki hidrokarbon biriminin birleşmesiyle oluşurlar. Bu tepkimeler yeni C-C bağı oluşturma yöntemlerinden olduğu için organik kimyada çok önemli yer tutmaktadırlar. Bu reaksiyonlarda organometalik kısmın, alkil halojenürlerle reaksiyon sonucunda yeni bir karbon-karbon bağı elde edilmektedir. “*Coupling*” reaksiyonlarının gelişmesinde en fazla katkısı olan üç bilim adamı Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki ve Richard F. Heck 2010 yılı Nobel Kimya ödülünü paylaşmışlardır.

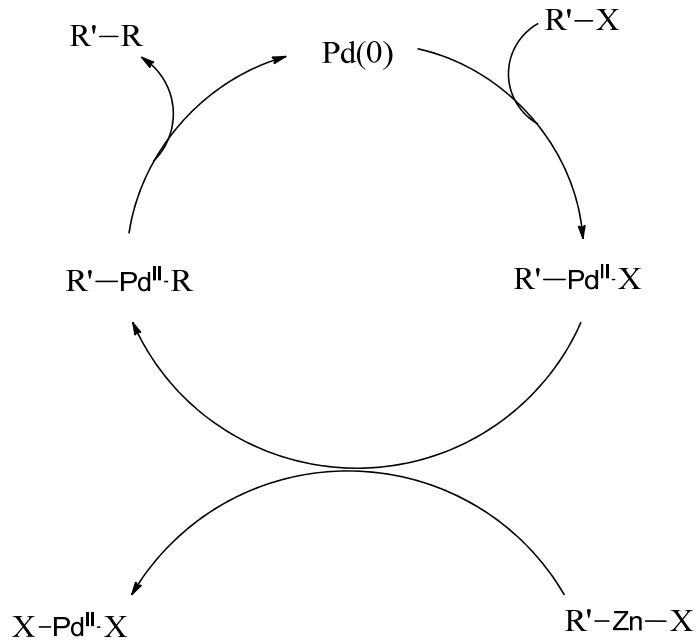


#### Şekil 3.20. “*Coupling*” reaksiyon mekanizması

“*Coupling*” reaksiyonlarının bir üyesi olan Negishi *coupling* reaksiyonu; bir organoçinko bileşiği ile bir alkil yada aril halojenürün nikel veya palladyum katalizörlüğünde yeni karbon-karbon bağı oluşturma yöntemidir (King *et al.* 1977).



#### Şekil 3.21. Negishi coupling reaksiyon mekanizması

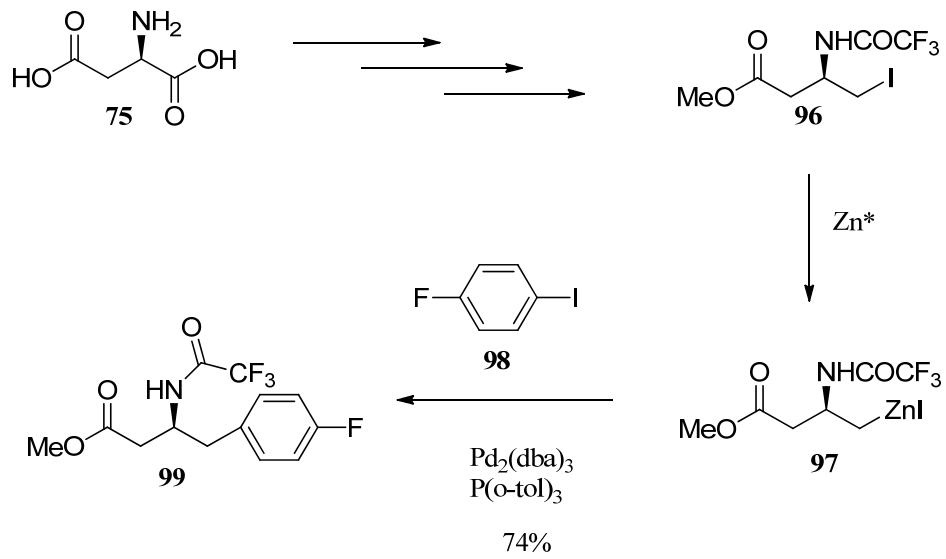


**Şekil 3.22.** Negishi coupling reaksiyon mekanizması

Jackson ve grubu (Jackson *et al.* 1998; Jackson *et al.* 1992; Dexter and Jackson 1999; Rilatt and Jackson 2008) Negishi *cross-coupling* tepkimesini,  $\beta$ -amino asit sentezlerine başarı ile uygulamışlardır. Bu çalışmada; aspartik asitten çıkarak, önce iyotester (**96**) bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşik Zn (Çinko) ile organoçinko (**97**) türevine dönüştürülüp 4-floriyotbenzen (**98**) ile "coupling" reaksiyonundan %74 verimle ilgili  $\beta$ -amino asit metil esteri (**99**) elde edilmiştir (Şekil 3.24). "Coupling" reaksiyonunda kullanılan metal çinkodur. Tepkimede çinkonun aktifleştirilmesi için TMSCl kullanılmaktadır.

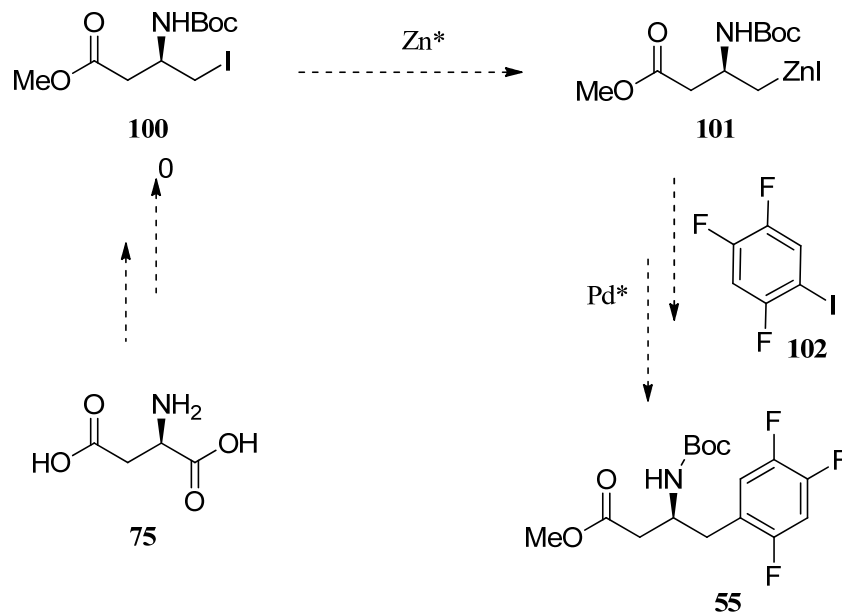


**Şekil 3.23.** Çinkonun aktifleştirilme reaksiyonu



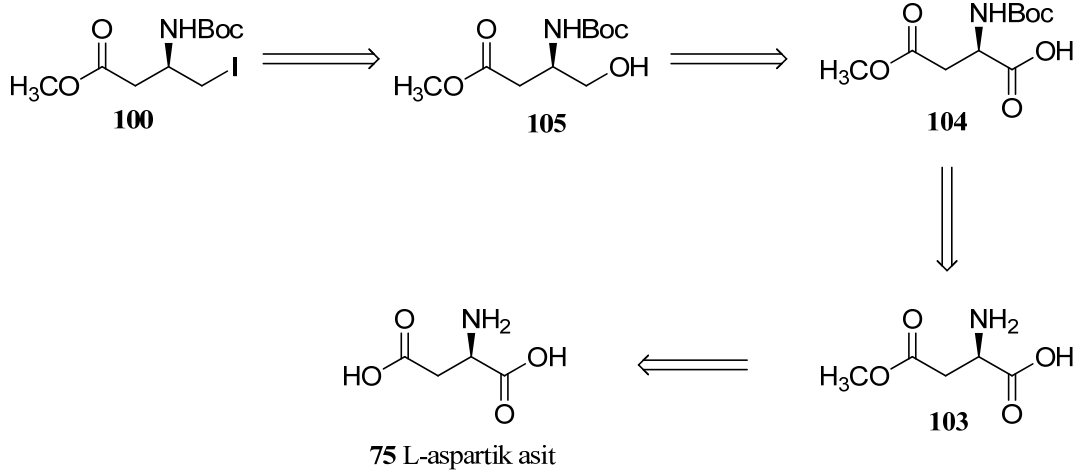
**Şekil 3.24.** **99** bileşiğinin Negishi *coupling* reaksiyonu ile sentezi

Jackson ve grubu tarafından yapılan bu çalışma, bizim hedeflediğimiz  $\beta$ -amino asit bileşiğinin eldesi için çok uygun bir yöntemdir. Bu reaksiyonda kullanılan 4-floriotbenzen (**98**) yerine 2,4,5-trifloriyotbenzen (**102**) kullanıldığında hedef molekülümüz sentezlenmiş olacaktır.



**Şekil 3.25.** **55** bileşiğinin Negishi *coupling* reaksiyonu ile sentez tasarımı

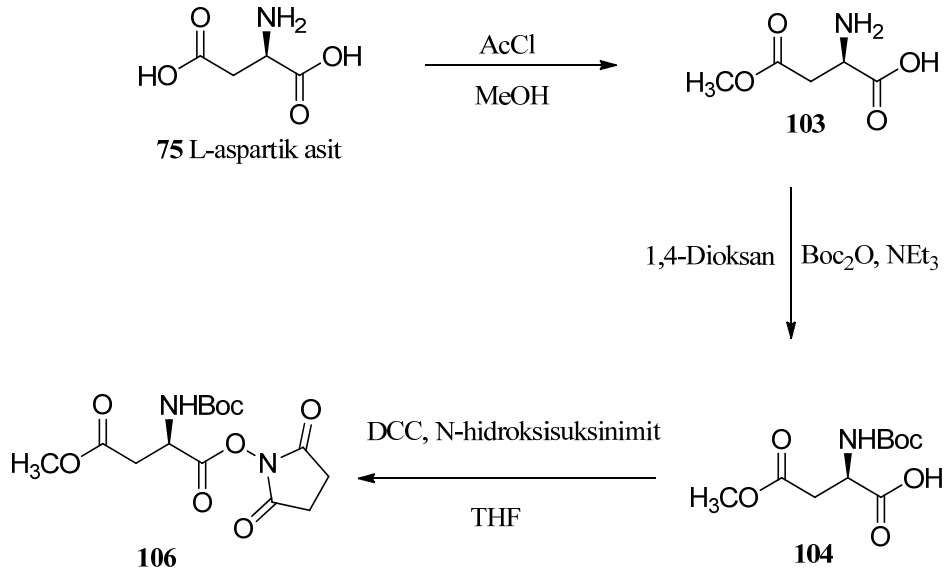
Alkil iyodür (**100**) bileşiğinin L-aspartik asitten çıkılarak sentezlenmesi için yapılan tasarım şekil 3.26'da gösterilmiştir.



**Şekil 3.26.** **100** bileşiğinin retrosentezi

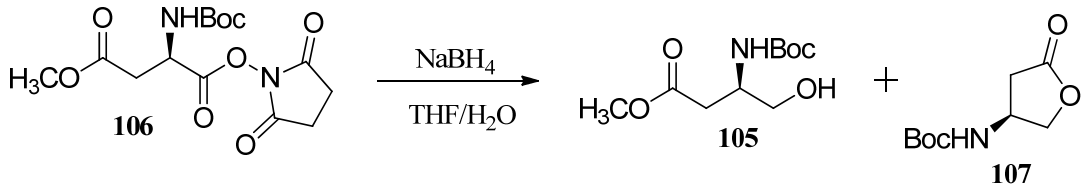
Gmeiner 1990 yılında yayınladığı makalede L-Aspartik asitten çıkılarak L-Aspartik asit-metil ester bileşiğini %91 verimle sentezlemiştir (Yoshioka *et al.* 1989; Gmeiner *et al.* 1990). Aynı reaksiyon şartları kullanılarak **103** nolu aspartik asit metil ester bileşiği sentezlendi. Sentez kademelerine öncelikle küçük ölçekte başlanıp daha sonra büyük ölçeğe çıkarıldı. Elde edilen **103** bileşiğinde bulunan amin grubu, Boc<sub>2</sub>O ile korunduktan sonra N-hidroksisüksinimit/DCC ile reaksiyona sokularak **106** nolu süksinimid ester bileşiği sentezlendi.





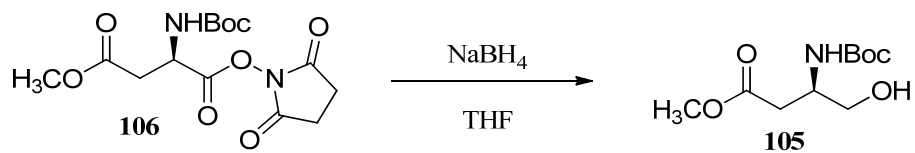
Şekil 3.27. 106 bileşiğinin sentezi

106 bileşiğinin indirgenmesi esnasında hedef ürün 105 ile birlikte,  $\gamma$ -lakton türevi 107 de elde edildi.



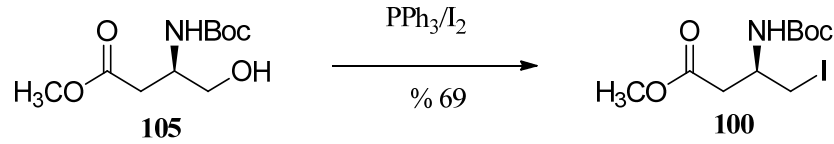
Şekil 3.28. 105 ve 107 bileşiklerinin sentezi

Büyük ölçekli çalışmalarda ayırma zorluğu göz önünde bulundurularak tepkime koşulları optimize edildi. 106 bileşiğinin silika gel kolondan süzülüp THF içerisinde  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesiyle, 105 bileşiği tek ürün olarak izole edildi.



Şekil 3.29. 105 bileşiğinin sentezi

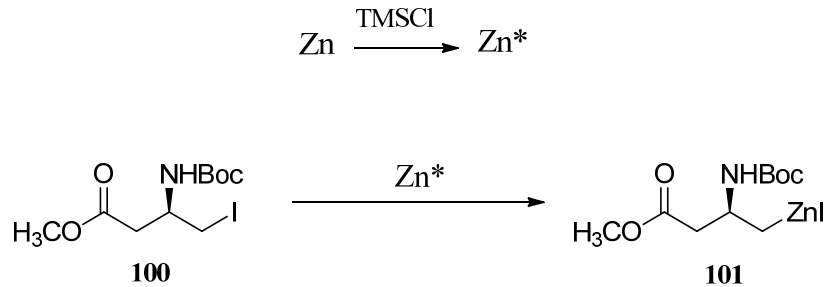
Elde edilen alkol **105** bileşiği  $\text{PPh}_3/\text{I}_2$  ve imidazol kullanılarak **102** nolu alkil iyodür bileşiği sentezlendi (Dexter and Jackson 1999).



**Şekil 3.30.** **100** bileşiğinin sentezi

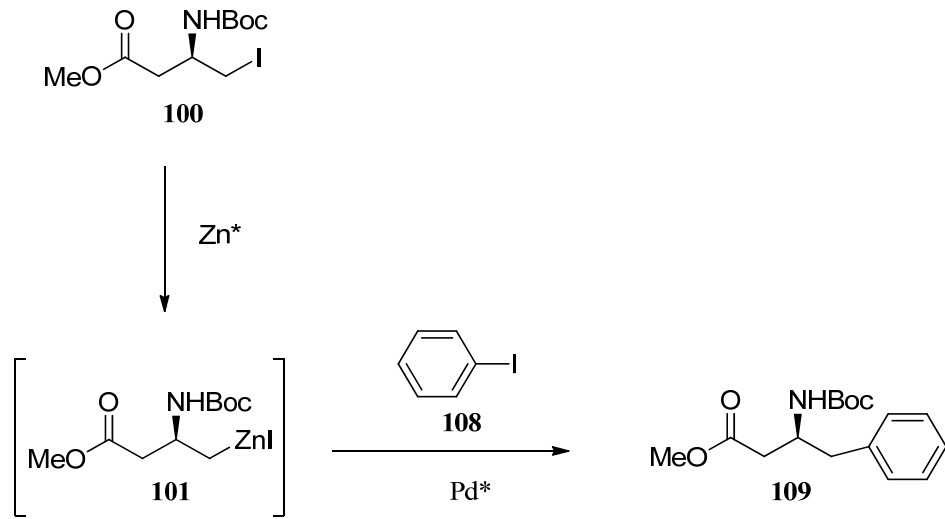
**100** bileşiğinin sentezi 10 grama kadar gerçekleştirilebilmektedir. Bu kademeye kadar sentezlenen bütün bileşiklerin spektroskopik verileri literatür ile uyumludur.

“*Coupling*” reaksiyonu için gerekli olan **100** bileşiğinin sentezi gerçekleştirildikten sonra “*coupling*” denemelerine geçildi. Bu amaçla ilk olarak alkilçinko bileşiği (**101**) aktifleştirilmiş çinko kullanılarak hazırlandı.



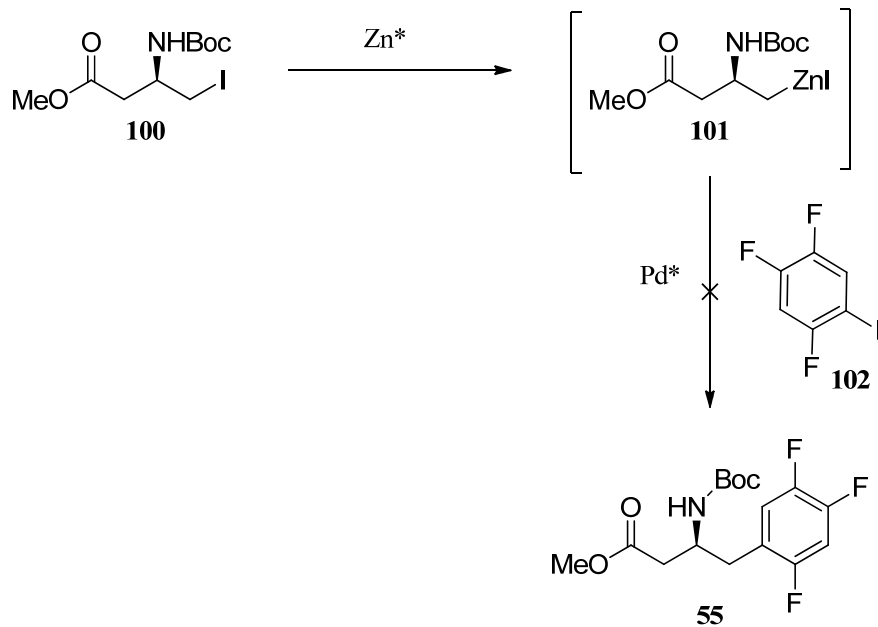
**Şekil 3.31.** **101** bileşiğinin sentezi

Trifloriyotbenzene geçmeden önce reaksiyon şartlarını optimize etmek için alkilçinko bileşiği **101** ile iyotbenzenin Negishi *coupling* reaksiyonu denendi.  $^1\text{H}$  NMR spektrumundan beklenen “*coupling*” ürününün oluştuğu gözlemlendi. 100 mg dan 1 g ölçeğe kadar bu reaksiyon kolaylıkla tekrarlandı ve reaksiyon veriminin %70 civarında olduğu belirlendi (Şekil 3.32).



**Şekil 3.32.** 109 bileşiğinin sentezi

Bu sonucun ardından, hedef bileşiğin sentezlenmesi amacıyla, alkilçinko **101** bileşiği ile trifloriyotbenzen (**102**) bileşiğinin Negishi *coupling* reaksiyonu incelendi.



**Şekil 3.33.** 55 bileşiğinin sentezi

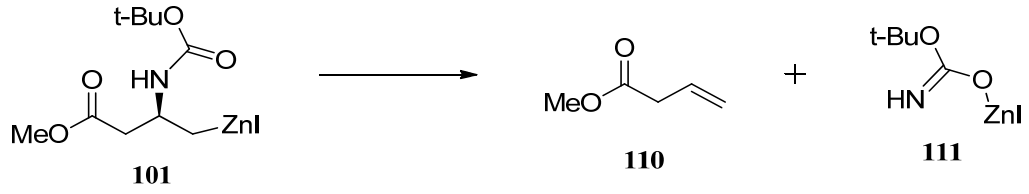
Daha önceki denemelerde optimize edilen reaksiyon şartları burada uygulanmasına rağmen ilgili Negishi *coupling* ürünü oluşmadı. Çizelge 3.5’de verilen modifikasyonlar

denenerek hedef ürüne ulaşılmaya çalışıldı. Fakat bu denemeler başarısızlıkla sonuçlandı.

**Çizelge 3.5.** Negishi *coupling* reaksiyonun koşulları

STM (ekv)	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (ekv)	P(o-tol) <sub>3</sub> (ekv)	sıcaklık	süre
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	25°C	3.5 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	25°C	5 saat
Trifloriyotbenzen/1.30	0.033	0.133	0°C → 25°C	16 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	0°C → 25°C	3 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	25°C	3 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	65°C	4 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.05	0.2	25°C	4 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	25°C	21 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	25°C	3 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	Tetrakis/ 0.025	0.5	25°C	3 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	Tetrakis/ 0.025	0.5	25°C	18 saat
Alkilyodür/1.33	0.025	0.1	25°C	14 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	25°C	3 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	25°C	15 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	25°C	4.5 saat
Trifloriyotbenzen/1.33	0.025	0.1	25°C	4 saat

Bu reaksiyon sonucunda, *coupling* reaksiyonundan ziyade bir eliminasyonun olduğu reaksiyon sonucu alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumundan belirlendi.

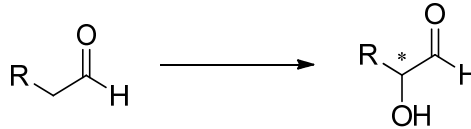


**Şekil 3.34.** 101 bileşiğinin parçalanması

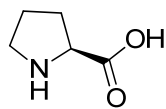
Trifloriyotbenzen kullanıldığında, *coupling* reaksiyonu gerçekleşmediği ve eliminasyonun olduğu veya eliminasyon reaksiyonunun *coupling*den hızlı olduğu düşünülmektedir. Benzer eliminasyon ürünlerine literatürde rastlanması bu hipotezi doğrulamaktadır (Jackson *et al.*1992).

### 3.5. Alfa-hidroksilasyon reaksiyonu

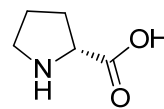
Bir aldehidin alfa pozisyonuna yüksek enantiyoseçicilikle hidroksil grubu transfer edilebilmektedir.



$\alpha$ -hidroksilasyon reaksiyonunda olduğu gibi karbonil bileşiklerinin  $\alpha$  pozisyonun fonksiyonellendirilmesinde asimetric katalizör olarak L- veya D-Prolin kullanılmaktadır. Prolin; halkalı yapıya sahip bir amino asittir. Ayrıca her iki enantiyomerik formu mevcut olan prolin, diğer organokatalizörlere göre oldukça ucuz bir katalizördür.



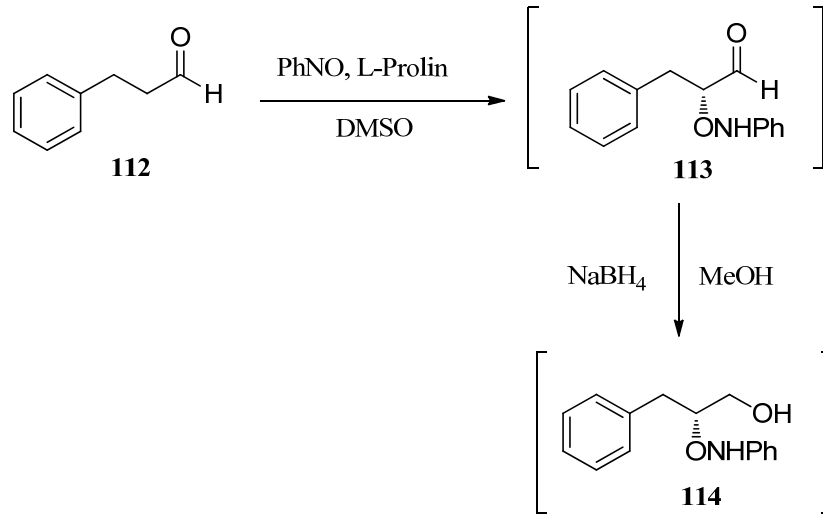
L-Prolin



D-Prolin

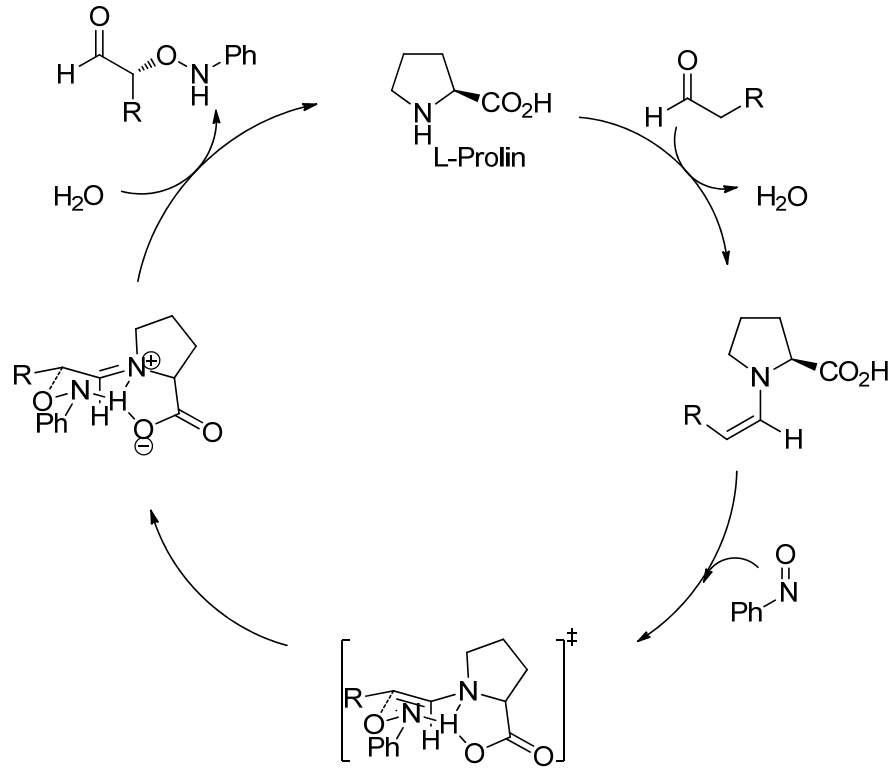
Yakın zamanda, 3-fenilpropionaldehit (**112**)'nin prolin katalizörlüğü eşliğinde hidroksilasyon ve aminasyon reaksiyonları incelenmiştir (Talluri and Sudalai 2007).

Bu çalışmada ilk olarak, 3-fenilpropionaldehit (**112**)'nin katalitik miktarda kullanılan L-prolin ve nitrozobenzen ile reaksiyonundan **113** nolu aminooksi aldehit bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu kademedeki nitrozobenzen bileşiği moleküle enantiyoseçici olarak transfer edilmiştir. Elde edilen **113** bileşiğine *in situ* olarak  $\text{NaBH}_4$  ilavesi ile **114** nolu aminooksi alkol bileşiği sentezlenmiştir.



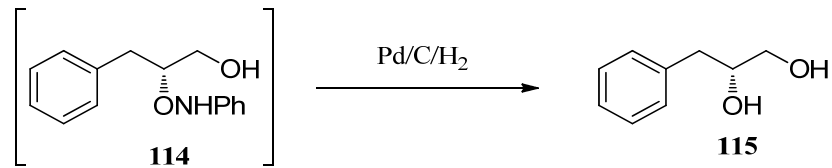
**Şekil 3.35.** **114** bileşiğinin enantiyoselektif olarak sentezi

Karbonil bileşiklerinin prolin katalizörlüğünde nitrozobenzen kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon mekanizması şekil 3.36'da gösterilmiştir.



**Şekil 3.36.** Prolin katalizörlüğünde  $\alpha$ -hidroksilasyon reaksiyon mekanizması

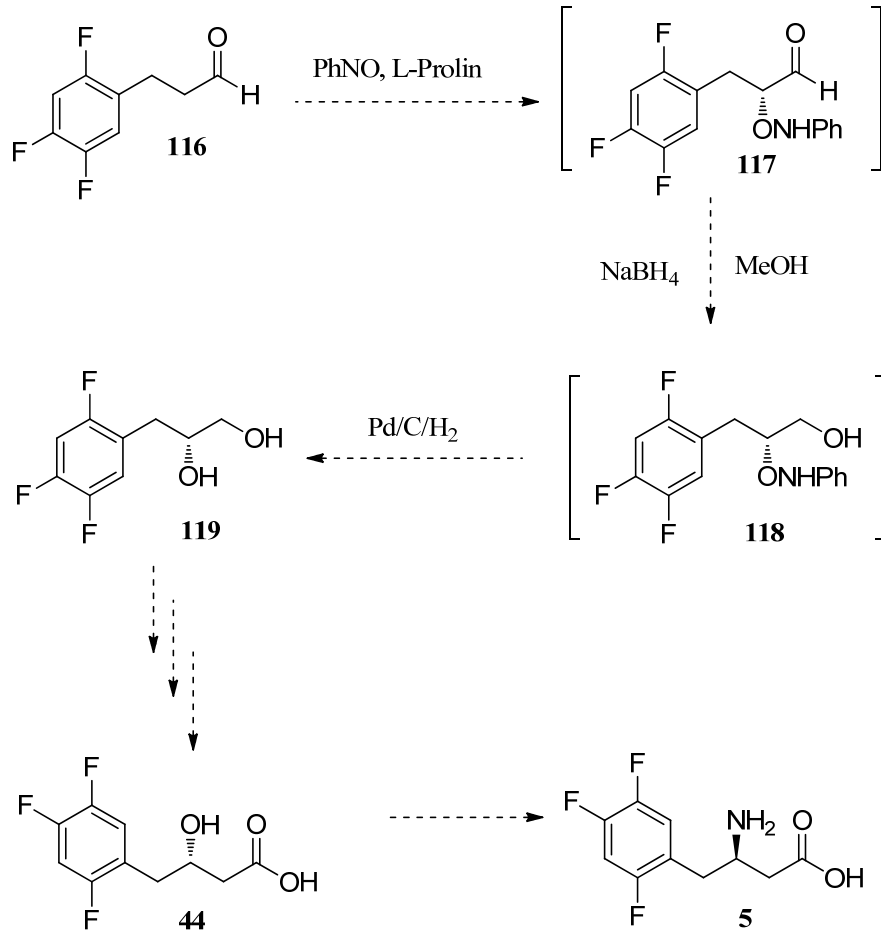
Elde edilen **114** nolu aminooksil alkol ((*R*)-3-fenil-2-((fenilamino)oksi)propan-1-ol) bileşiği Pd/C varlığında hidrojenasyonu ile O-N bağı kırılarak 1,2-diol (**115**) bileşiği sentezlenmiştir.



**Şekil 3.37.** **115** bileşiğinin sentezi

Görüldüğü gibi bu sistem, bizim hedeflediğimiz amino asit bileşiğinin iskelet yapısına çok benzemektedir. Bu molekül, bir kiral merkez ve uç kısımda –OH (hidroksil) grubu içerdiğinden hedef molekül için uygun yapı oluşturmaktadır. İlgili kimyasal transformasyonlar uygulanarak bütanoik asit yapısı bu molekülde oluşturulabilecektir.

Bu reaksiyonda çıkış bileşiği olarak 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) bileşiği kullanıldığında hedef bileşik için kullanılacak öncü bileşik kolaylıkla elde edilebilir.



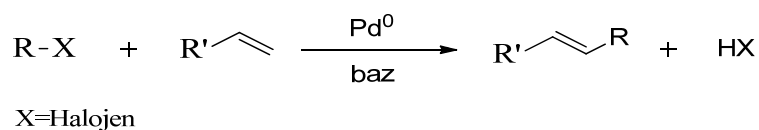
Şekil 3.38. **5** bileşiğinin sentez yöntemi

Literatürde 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) bilinmemektedir. Bu bileşiğin sentezinin gerçekleştirilmesi durumunda,  $\alpha$ -aminooksilasyon çalışmalarına geçilecektir. Bu durumda ilk olarak aldehit **116** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilecektir. Sentez için Heck *coupling* reaksiyonları denenecek ve aldehit **116**'nın eldesi için optimum koşullar belirlenecektir.



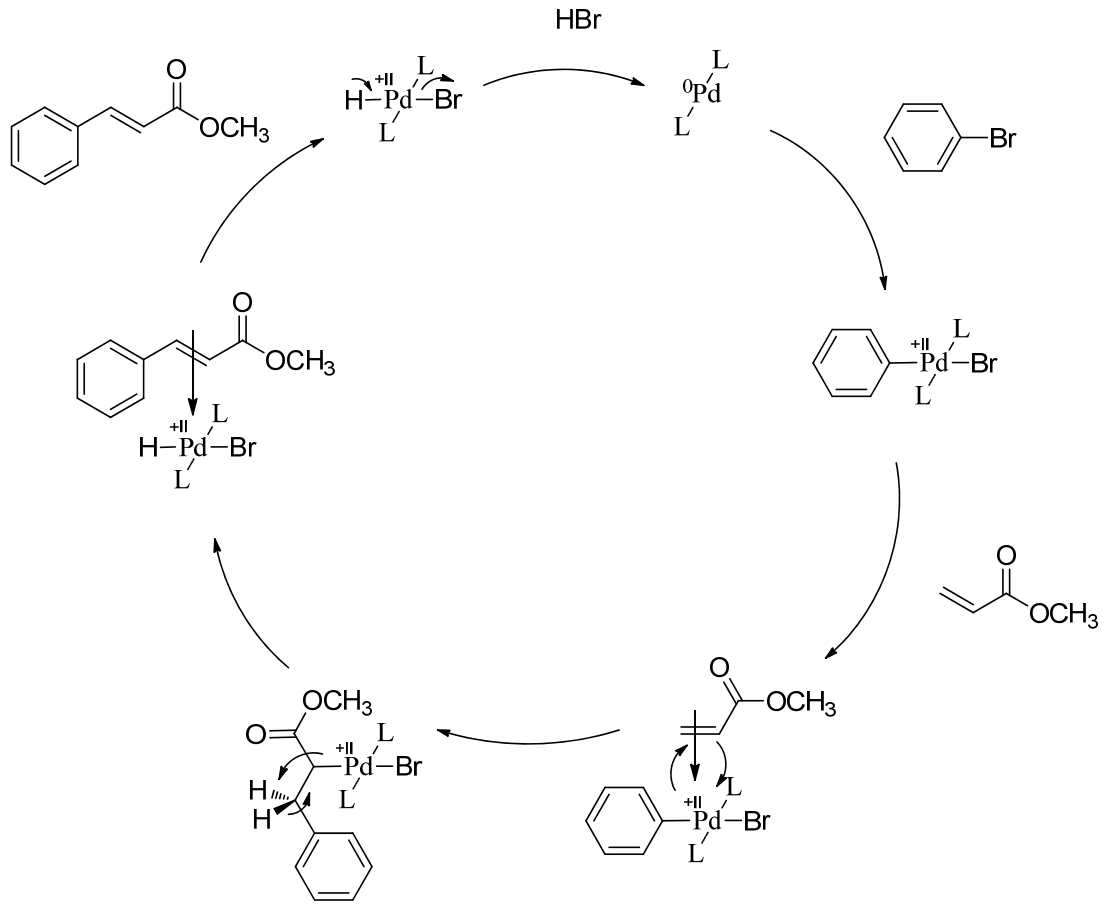
### 3.6. Heck *coupling* reaksiyonu

Heck reaksiyonu; aynı zamanda Mizoroki-Heck reaksiyonu olarak adlandırılan, baz ve bir organopalladyum katalizörü varlığında bir doymamış halojen (yada triflat) ile bir alken arasındaki kimyasal reaksiyondur (Heck and Nolley Jr 1972).



#### Şekil 3.39. Heck *coupling* reaksiyon yöntemi

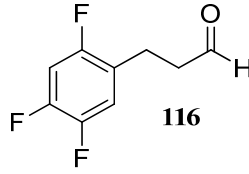
Heck 2010 yılında, Ei-ichi Negishi ve Akira Suzuki ile birlikte “*coupling*” reaksiyonlarına yapmış oldukları katkılardan dolayı Nobel Kimya ödülünü almışlardır. Heck *coupling* reaksiyonu; karbon-karbon bağı oluşturma reaksiyonlarının ilk örneklerindedir. Ayrıca yeni oluşturulan karbon-karbon bağının sp<sup>2</sup> hibritleşmiş karbon atomuna sahip olması açısından da oldukça önemlidir.



Şekil 3.40. Heck *coupling* reaksiyon mekanizması

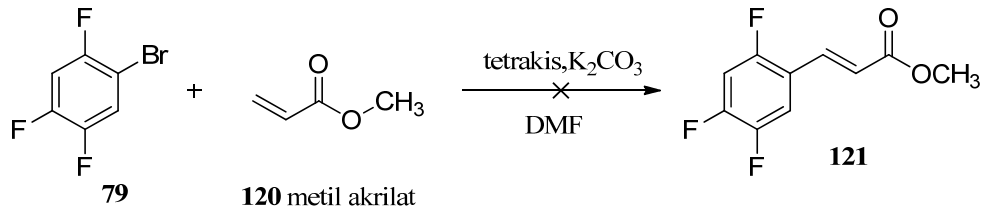
Reaksiyonda kullanılan alken bileşiği en az bir hidrojen atomu içeren akrilik ester (metil akrilat) veya akrilonitril gibi elektronca fakir bir bileşik olmalıdır. Katalizör olarak ise; tetrakis(trifenilfosfin)palladyum(0), palladyum klorür ya da palladyum(II)asetat kullanılmaktadır. Trifenilfosfin ( $PPh_3$ ), PHOX yada BINAP bileşikleri de ligand olarak, trietilamin, potasyum karbonat yada sodyum asetat baz olarak kullanılmaktadır.

3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) sentezi için yukarıda verilen *coupling* reaksiyonu uygulanabilir bir yöntem olarak görülmektedir. İlgili aril halojenür (**79**) kullanılarak sentezlenecek olan **121** bileşiği, aldehit **116**'ya dönüştürülebilir.



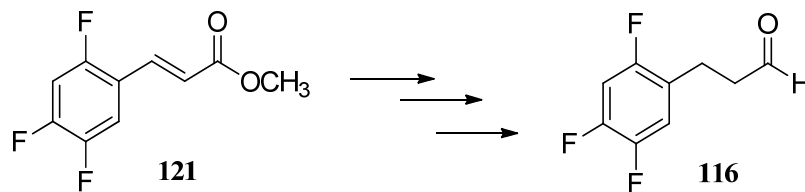
**Şekil 3.41.** 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**)

Bu amaçla, 1-brom-2,4,5-triflorbenzen (**79**) bileşiği metil akrilat (**120**) bileşiği ile DMF içerisinde katalitik miktarda tetrakis ve  $K_2CO_3$  ile ısıtılarak reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyon sonucunda Heck *coupling* reaksiyon ürünü olan **121** nolu bileşiğin elde edileceği düşünöldü.



**Şekil 3.42.** **121** bileşiğinin Heck *coupling* reaksiyonu ile sentezi

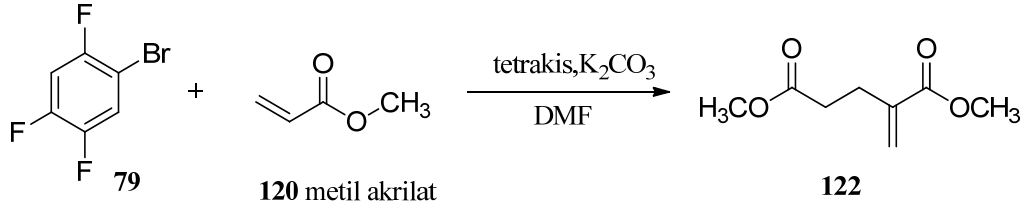
**121** bileşiğinin sentezinin başarılı olması sonucunda çift bağın indirgenmesi ve ester grubunun aldehite dönüştürülmesi ile 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) bileşiği bir kaç kademelik reaksiyon sonucunda elde edilebilecektir.



**Şekil 3.43.** **121** bileşiğinden **116** bileşiğinin sentezi

Yapılan denemeler sonucu elde edilen yapının Heck *coupling* reaksiyon ürünü olmayıp, Morita-Baylis-Hilman reaksiyon ürünü olan **122** nolu bileşik olduğu NMR

değerlerinden görüldü.



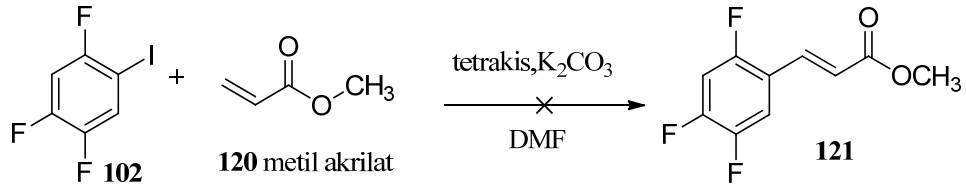
**Şekil 3.44.** 122 bileşiğinin sentezi

Farklı katalizör, çözücü, sıcaklık ve zaman parametrelerinde yapılan denemelerde de istenilen 121 nolu bileşiğe ulaşılamadı. Yapılan denemelerin reaksiyon şartları Çizelge 3.6'da verilmiştir.

**Çizelge 3.6.** 121 nolu bileşiğin sentezi için reaksiyon koşulları

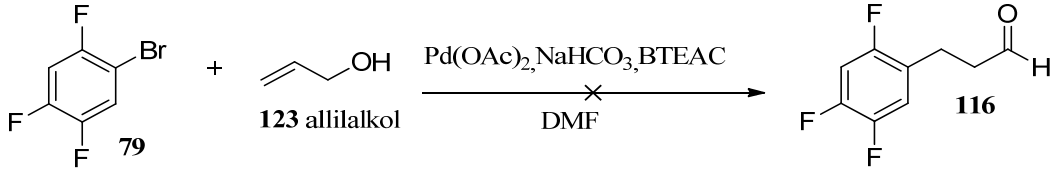
79 (ekv)	Metil akrilat (ekv)	Katalizör/(ekv)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (ekv)	Sıcaklık/Zaman	Çözücü
1	1.2	Tetrakis/0.01	1.1	110°C/14 saat	DMF
1	1.2	Tetrakis/0.1	1.1	110°C/11 saat	DMF
1	1.2	Tetrakis/0.1	1.1	85°C/17 saat	THF
1	2	Tetrakis/0.01	1.1	100°C/18 saat	THF/DMF
1	1.2	Tetrakis/0.01	1.1	105°C/14 saat	DMF
1	2	Tetrakis/0.01	1.1	105°C/16 saat	DMF
1.3	1	Tetrakis/0.01	1.1	110°C/16 saat	DMF
1	3.25	Pd(OAc) <sub>2</sub> /0.04	4	110°C/15 saat	DMF
1	3.25	Pd(OAc) <sub>2</sub> /0.04	4	70°C/4 saat 110°C/15 saat	DMF

Aynı reaksiyon şartları 1,2,4-triflor-5-iyotbenzen (**102**) bileşiğine uygulandı fakat **121** nolu bileşik elde edilemedi.



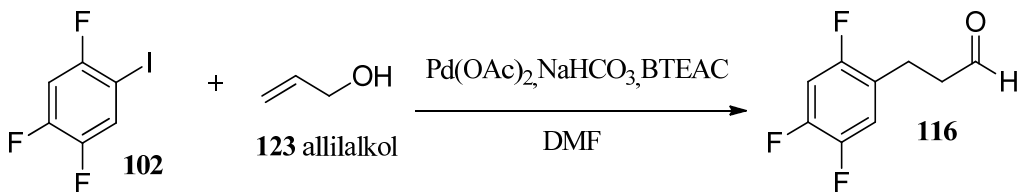
**Şekil 3.45.** **121** bileşiğinin sentezi

Çalışmalara farklı bir Heck *coupling* reaksiyonu ile devam edildi. Bu çalışmada metil akrilat yerine allil alkol kullanılmakta ve aldehit elde edilmektedir (Satyanarayana and Maier 2008). Bu reaksiyonda **79** nolu bileşik kullanıldığında hedeflenen **116** nolu aldehit molekülü tek kademede sentezlenebilecektir.



**Şekil 3.46.** **116** bileşiğinin sentezi

Allil alkol (**123**) ile yapılan Heck *coupling* reaksiyonu çalışmalarında **116** bileşiğine ulaşamadı. Fakat aynı reaksiyon şartları 1-brom-2,4,5-triflorbenzen (**79**) bileşiği yerine 1,2,4-triflor-5-iyotbenzen (**102**) bileşiği kullanılarak tekrarlandığında **116** nolu bileşiğin elde edildiği görüldü.



**Şekil 3.47.** **116** bileşiğinin Heck *coupling* reaksiyonu ile sentezi

Bu çalışma için yapılan reaksiyon şartları Çizelge 3.7’de listelenmiştir. Bir dizi seri reaksiyon sonucunda en iyi sonuç 45°C de 0.02 ekv Pd(OAc)<sub>2</sub> kullanılarak %95 verimle elde edilmiştir. En uygun reaksiyon şartı belirlendikten sonra reaksiyon miktarı 2 g’a kadar çıkarılmıştır.

**Çizelge 3.7.** Heck *coupling* reaksiyon koşulları

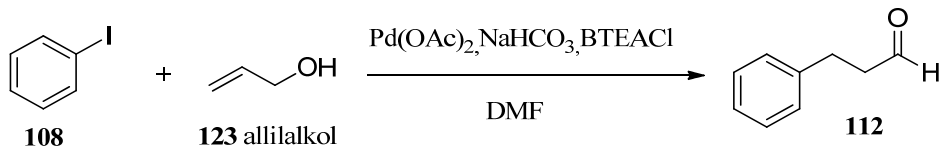
Allilalkol (ekv)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (ekv)	NaHCO <sub>3</sub> (ekv)	Sıcaklık °C	Zaman saat	Verim (%)
1.5	0.15	2.5	110	18	60
2	0.03	2	110	15	Çok düşük
2	0.02	2	40	14	62
2	0.02	2	40	20	62
<b>2</b>	<b>0.02</b>	<b>2</b>	<b>45</b>	<b>20</b>	<b>95</b>

Bilindiği gibi enantiyosaf maddeler daha pahalıdır. Bu açıdan denemeler için enantiyosaf maddelerin kullanılması ekonomik olmayacaktır. Bu nedenle denemeler ilk olarak rasemik çıkış bileşikleriyle gerçekleştirildi. Başlangıç denemeleri miligram seviyesinde yapıldı. Küçük ölçekli çalışmanın kaynak, zaman ve sağlık açısından avantajları vardır. Pozitif sonuç elde edilmesi durumunda reaksiyon daha yüksek miktarlarla tekrarlanacaktır.

Aynı reaksiyon koşulları iyotbenzen (**108**) bileşiğine uygulanarak **112** nolu 3-fenil propanal bileşiği elde edilmiştir. **112** nolu aldehit kullanılarak **115** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilecek ve reaksiyon şartlarının belirlenmesi sağlanacaktır. Bu durumda

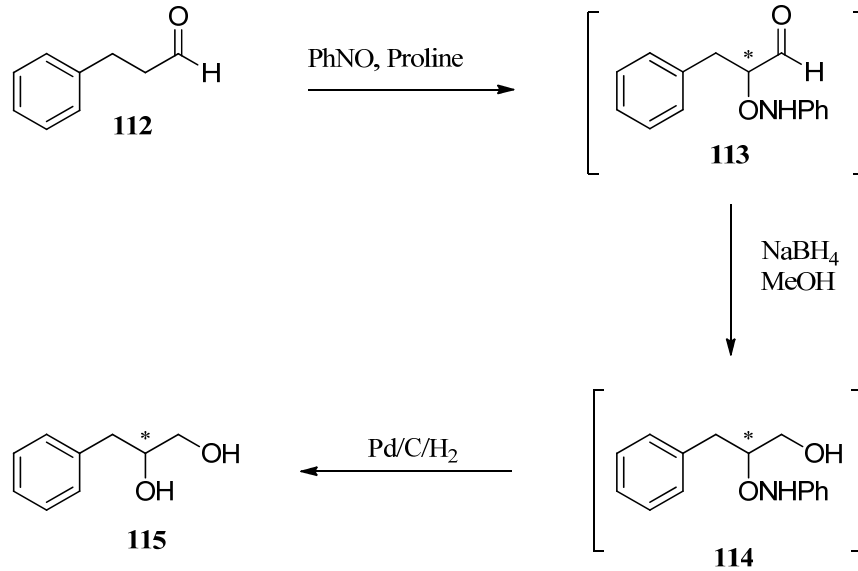
benzer triflorür **116** bileşiği kullanılarak eldesi düşünülen **119** bileşiğinin reaksiyon şartları optimize edilmiş olacaktır.

Aynı reaksiyon şartı iyotbenzen (**108**) bileşiğine uygulanarak **112** nolu 3-fenil propanal bileşiği elde edilmiştir. Bu çalışma bize hem **116** nolu bileşiğin sentezi için yol gösterecek hem de reaksiyon şartlarını belirlememiz daha ucuza mal olacaktır.

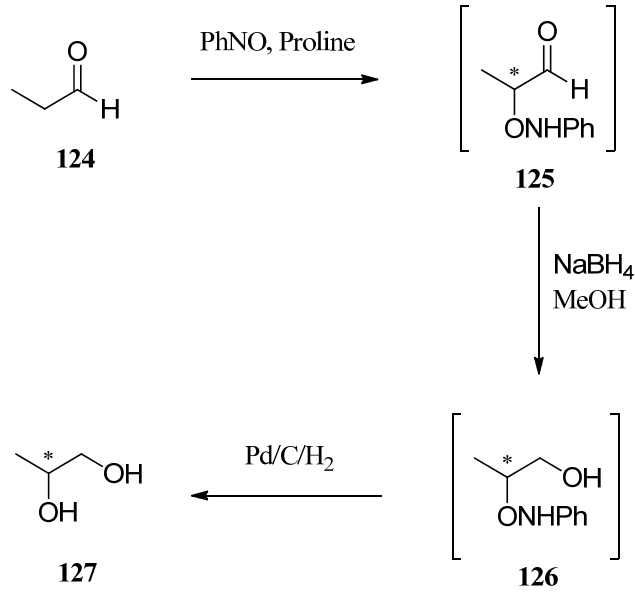


**Şekil 3.48.** **112** bileşiğinin sentezi

Aldehit **116** bileşiğinin  $\alpha$ -pozisyonundan hidroksilasyonuna geçmeden önce literatürde bildirilen şartlarda 3-fenil propanal (**112**) ve propanal (**124**) bileşikleriyle ön denemeler yapıldı.



**Şekil 3.49.** **112** bileşiğinin  $\alpha$ -hidroksilasyon reaksiyonu

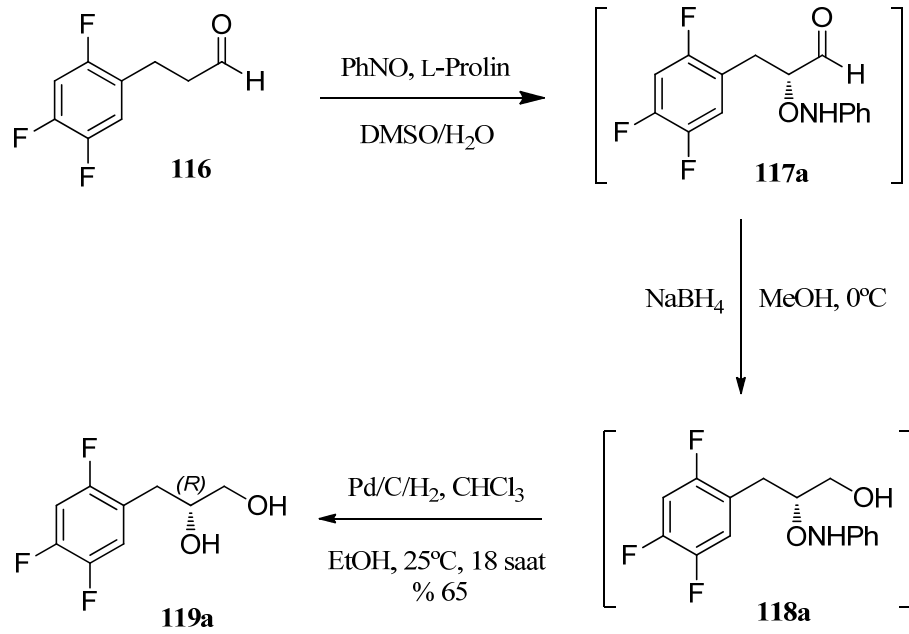


**Şekil 3.50.** 124 bileşiğinin  $\alpha$ -hidroksilasyon reaksiyonu

Literatürde aminohidroksilasyon üzerine oldukça fazla çalışma olmasına rağmen, bu reaksiyonu detaylı inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Literatür şartlarının uygulanması mümkün olmamakta ve reaksiyon verimi oldukça düşük bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar doğrultusunda, aldehit bileşiği **116**, L-prolin katalizör eşliğinde nitrozobenzen ile DMSO içerisinde reaksiyona sokuldu. Susuz DMSO kullanılarak yapılan çalışmalarda reaksiyonun gerçekleşmediği görüldü. DMSO içerisindeki su miktarının bu reaksiyonlarda önemli bir etkisinin olduğu yapılan denemelerde gözlemlendi. Sonuçta DMSO ya katalitik miktarda su ilavesinin zorunlu olduğu gözlemlendi.

Ayrıca  $\alpha$ -aminohidroksil bileşiğinin ayırım esnasında bozunduğu gözlemlendi.  $\alpha$ -aminohidroksil ürününü reaksiyondan sonra çok az bir silika gelden süzerek hemen hidrojenasyona tabi tutulduğunda reaksiyon veriminde artış gözlemlendi. Bu sonuç hem zaman hem de verim açısından çok önemli bir bulgudur. Yapılan reaksiyonlarda iki kademedeki verimin %65'e kadar çıktığı gözlemlendi.





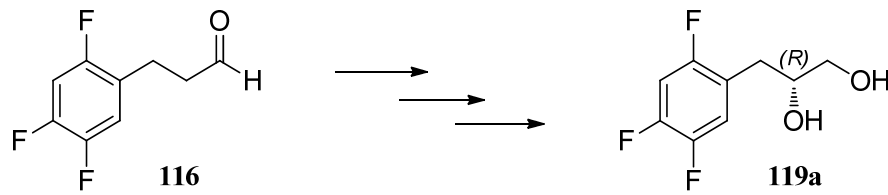
Şekil 3.51. (R)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (119a) bileşiğinin sentezi

Çizelge 3.8. 116 bileşiğinin  $\alpha$ -hidroksilasyonu reaksiyon koşulları

Çözücü	H <sub>2</sub> O	Süre	Sıcaklık	Sonuç
DMSO	Yok (kuru)	2 saat	25°C	Ürün yok
CHCl <sub>3</sub>	yok	4.5 saat	25°C	Ürün yok
CHCl <sub>3</sub>	yok	17 saat	0°C → 25°C	Ürün yok
AcCN	yok	23 saat	-20°C	Ürün yok
DMSO	nemli	2.5 saat	25°C	Ürün var
DMSO	nemli	25 dk	25°C	Ürün var
<b>DMSO</b>	<b>0.25 mL</b>	<b>1 saat</b>	<b>30°C</b>	<b>Ürün var</b>

Elde edilen diol **119a** bileşiği bu çalışma ile ilk defa sentezlenmiş olup literatürde bilinmemektedir. Bu yüzden yapı karakterizasyonu yapılmalıdır. Kiral moleküllerin yapı karakterizasyon işlemlerinde, öncelikle yapılması gereken ve en kolay yol olan, bileşiğin optikçe aktifliğinin ölçülmesidir. Optikçe aktiflik, asimetrik bileşiklerin veya bu bileşiklerin çözeltilerinden geçen düzlem polarize ışığın sağa veya sola çevirmelerine denir.

İlk defa sentezlenen **119a** bileşiğinin polarimetre cihazında çevirme açısı ölçümleri yapıldı ve +36 olarak belirlendi. Bu değer; 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) bileşiğinden çıkılarak yapılan reaksiyonlar sonucu elde edilen **119a** bileşiğinin enantiyosektif olarak sentezlendiğini göstermektedir. Başka bir tabir ile kiralitenin moleküle yerleştirildiğini ispatlanmaktadır.



**Şekil 3.52.** **116** bileşiğinden **119a** bileşiğinin sentezi

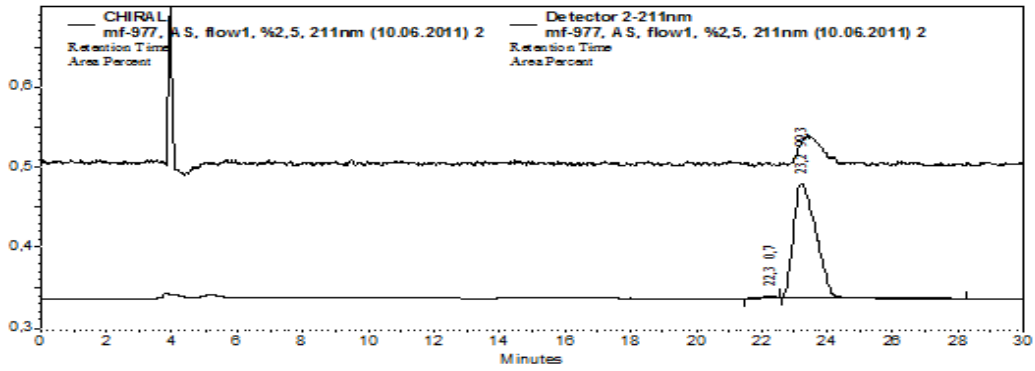
Alfa-hidroksilasyon yöntemi ile yapılan bu çalışmanın önemi; kiral olmayan bir yapıya sahip olan bir molekülden (**116**) çıkılarak, yüksek enantiyosafılıkta bir bileşik (**119a**) sentezlenmiştir.

Polarimetre cihazından alınan sonuçlar bir bileşiğin enantiyosafılığının hangi değerde olduğuyla ilgili bilgi vermemektedir. Bu nedenle reaksiyonun hangi enantiyomerik oranda gerçekleştiğini belirlemek için HPLC çalışmalarına geçildi.

HPLC, bir karışımdaki bileşenleri ayırmak ve her bir bileşenin oranını ölçmek için kullanılan kromatografik bir tekniktir. Bilindiği gibi enantiyomerlerin eşit olarak bulunduğu karışıma rasemik karışım denir. Her bir enantiyomerin alıkonma

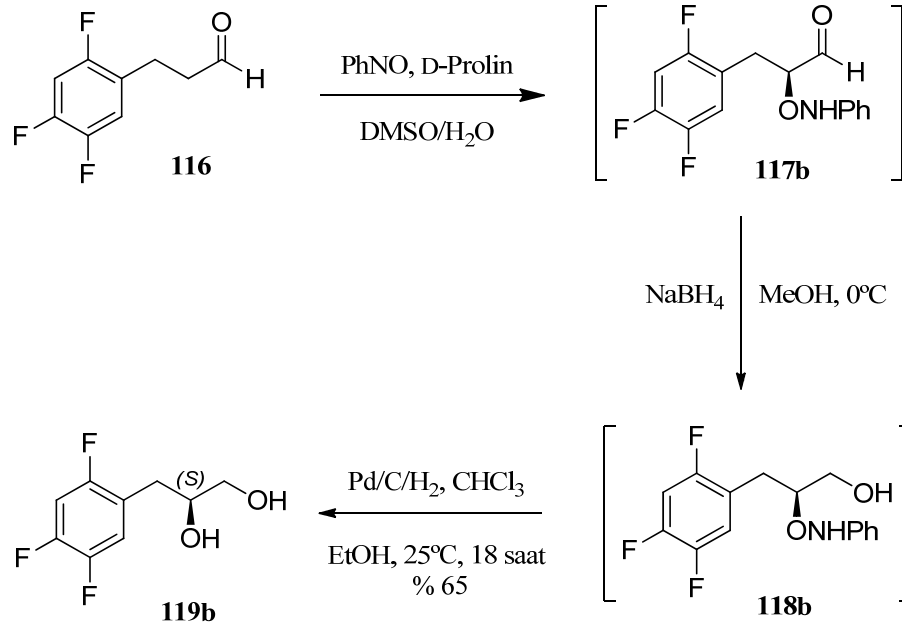
zamanlarının belirlenebilmesi için öncelikle rasemik karışımlar ile çalışılması gerekir. Fakat yapılan çalışmalarda tek bir izomere sahip olunması, öncelikle bu bileşik ile çalışılmayı zorunlu kıldı.

Değişik kiral kolonlar kullanılarak ve çözücü oranları belirlenerek (*R*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a**) bileşiğinin %99 enantiyomerik saflıkta olduğu belirlendi. HPLC cihazında moleküllerin optikçe rotasyonunu belirleyen bir sisteminin de mevcut olması oluşan ürünün hangi yöne çevirdiği hakkında da bilgi vermektedir. **119a** bileşiğinin HPLC sonucu ile belirlenen rotasyon işareti artı yöndedir ve polarimetreden elde edilen sonuç ile uyum içerisindedir ( $[\alpha]_{D}^{25} = +36^{\circ}$  (c=1, EtOH)).



**Şekil 3.53.** (*R*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a**) bileşiğinin HPLC spektrumu

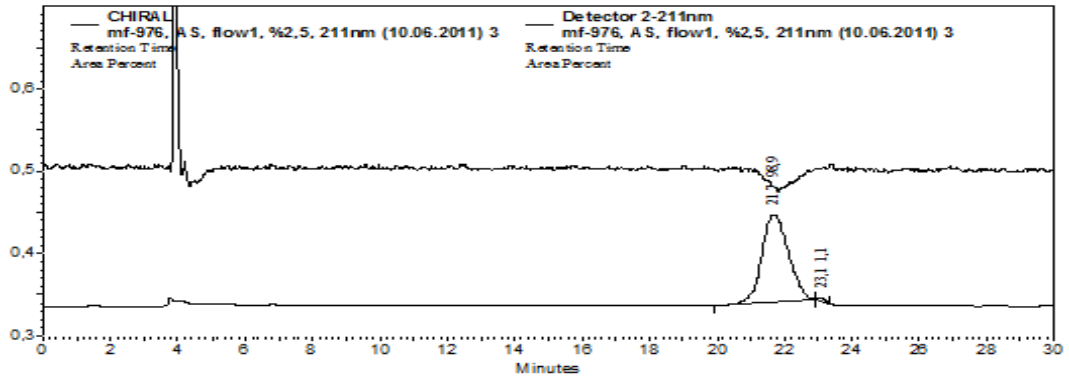
L-Prolin ile yapılan çalışmalar D-prolin ile tekrarlandı ve (*S*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119b**) bileşiği %65 verimle sentezlendi.



**Şekil 3.54.** (S)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119b**) bileşiğinin sentezi

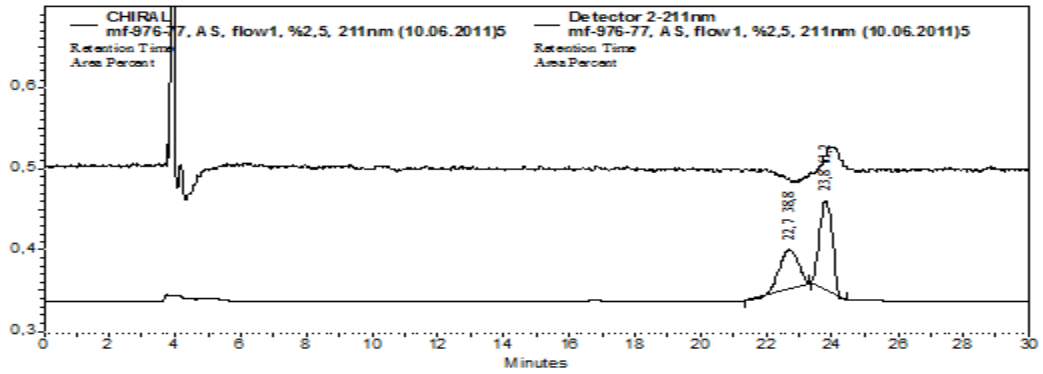
**119a** bileşiğinde olduğu gibi **119b** bileşiği polarimetre cihazında çevirme açısı ölçümleri yapıldı ve -36 olarak belirlendi. Sonucun negatif çıkması beklenen bir sonuçtur. *R* izomere sahip olan **119a** bileşiği polarize ışığı + çevirmesi, *S* izomere sahip olan **119b** bileşiğinin - çevirmesini gerektirmektedir.

Elde edilen **119b** bileşiğinin enantiyosafılığının belirlenmesi için daha önce olduğu gibi HPLC ile çalışıldı ve %98 enantiyomerik saflıkta olduğu belirlendi. HPLC ye bağlı polarizasyonu ölçen cihazdan elde edilen sonuç polarimetreden elde edilen sonuç ile uyumludur ( $[\alpha] = -36^\circ$ , (c=1, EtOH)).



Şekil 3.55. (S)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119b**) bileşiğinin HPLC spektrumu

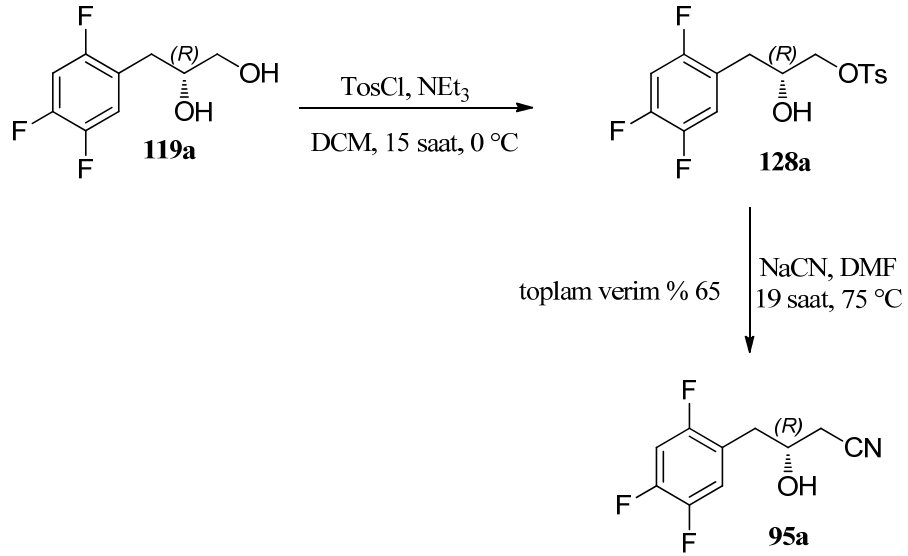
3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119**) bileşiğinin her iki izomeride sentezlenmiştir. Elde edilen **119a** ve **119b** bileşiklerinden yaklaşık olarak eşit miktarda alınarak karıştırıldı. Oluşturulan karışım daha önce belirlenen şartlarda HPLC’de alıkonma zamanları belirlendi.



Şekil 3.56. (R)- ve (S)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a-119b**) bileşiklerinin HPLC spektrumu

**119** bileşiğinin enantiyoselektif sentezinin başarılması ile Sitagliptin bileşiğinin sentezinde ara ürün olarak kullanılacak molekül sentezlenmiştir. Elde edilen **119** bileşiği 1,2-diol yapısında bir moleküldür. Primer hidroksil ucun çeşitli fonksiyonel gruplarla substitüsyonu sonucu farklı moleküller elde edilebilir. Bu amaçla; öncelikle **119a** bileşiği kolay çıkan bir gruba dönüştürülmesi için TosCl ve  $NEt_3$  ile muamele edilerek primer hidroksil grubunun seçici olarak tosillendiği **128a** bileşiği sentezlendi.

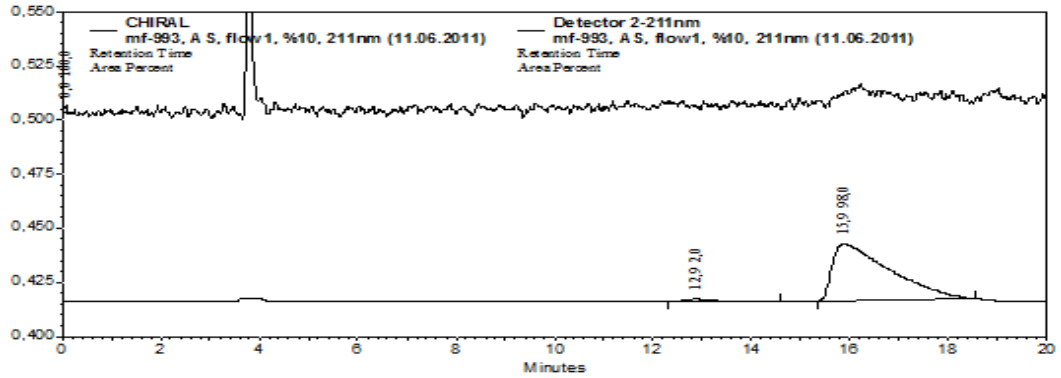
Bu bileşiğin (**128a**) tosilat grubunun siyanürle (-CN) yer değiştirmesi ile %65 toplam verimle **95a** nolu  $\alpha$ -hidroksinitril bileşiği elde edildi.



Şekil 3.57. **95a** bileşiğinin sentezi

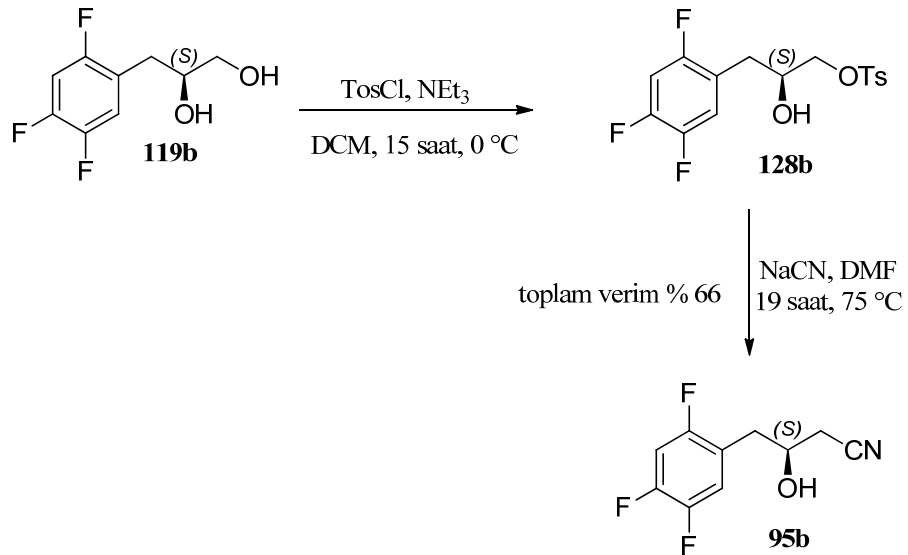
(*R*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95a**) bileşiği daha önce sentezlenen **119a** ve **119b** bileşiklerinde olduğu gibi öncelikle polarimetre cihazı kullanılarak çevirme açısı ölçümü yapıldı ve +2 bulundu. Yukarıda da bahsedildiği gibi çevirme açısı bir bileşiğin enantiyosaflık derecesi hakkında net olarak bilgi vermemektedir.

Bu nedenle HPLC cihazı ile çalışmalara devam edildi ve **95a** bileşiğinin %98 enantiyomerik saflıkta olduğu belirlendi. Polarimetrede gözlenen sonuç ( $[\alpha]=2^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>)) ile HPLC cihazında var olan optikçe rotasyonu belirleyen sistemden alınan sonuç uyumludur.



**Şekil 3.58.** (*R*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95a**) bileşiğinin HPLC spektrumu

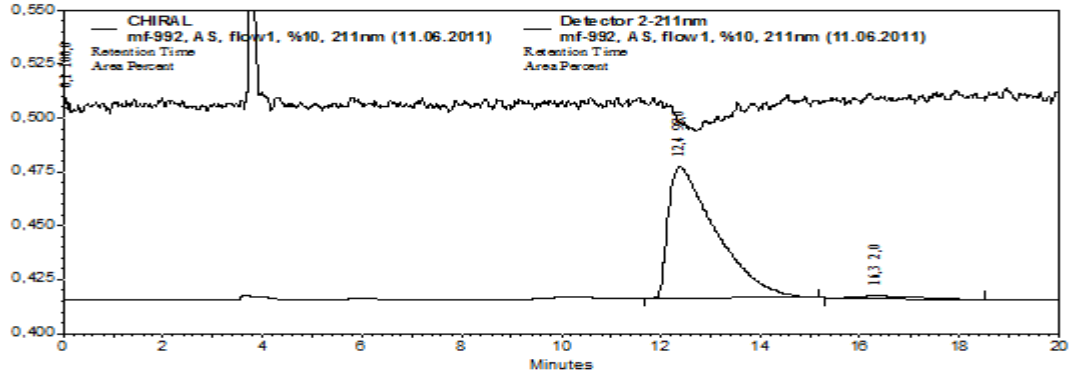
**119a** bileşiği ile yapılan çalışmalar **119b** bileşiği ile tekrarlanarak **95b** bileşiği toplam %66 verimle sentezlendi. Elde edilen **95b** bileşiğinin öncelikle çevirme açısı kontrol edilerek **95a** bileşiği ile uyumlu olup olmadığı kontrol edildi. Yapılan ölçümlerde çevirme açısının -2 olduğu belirlendi. Bu sonuç birbirlerinin enantiyomeri olan **95a** bileşiği ile uyumludur.



**Şekil 3.59.** **95b** bileşiğinin sentezi

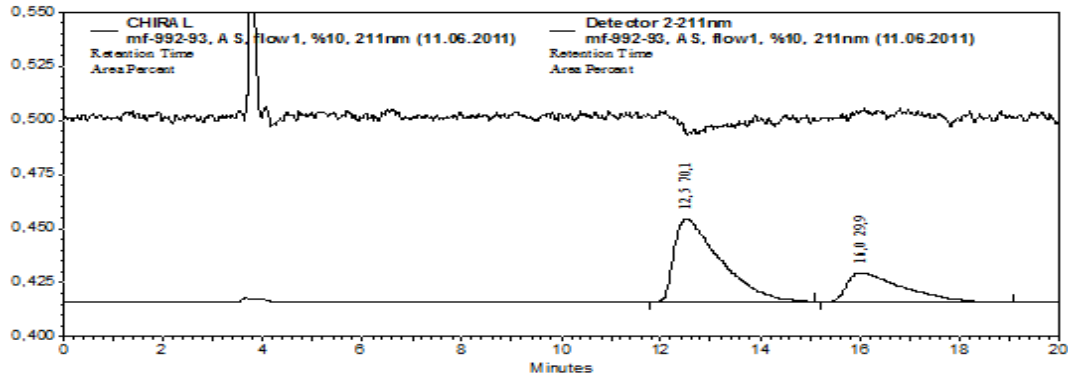
Polarimetre cihazı ile çevirme açısı tayini yapılan **95b** bileşiğinin enantiyosafliğinin ölçülmesi için HPLC ile çalışıldı. **95a** bileşiğinin tayininde kullanılan şartlar

kullanılarak (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95b**) bileşiğinin %98 enantiyomerik saflıkta olduğu belirlendi. Polarimetrede gözlenen sonuç ( $[\alpha] = -2^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )) ile HPLC cihazında var olan optikçe rotasyonu belirleyen sistemden alınan sonuç uyumludur.



**Şekil 3.60.** (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95b**) bileşiğinin HPLC spektrumu

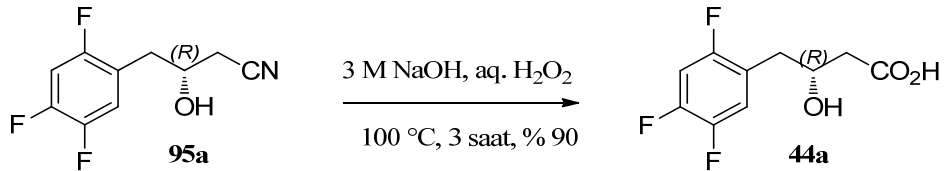
Elde edilen **95a** ve **95b** bileşiklerinden yaklaşık olarak eş miktarda alınarak karıştırıldı. Oluşturulan karışım daha önce belirlenen şartlarda HPLC’de alıkonma zamanları belirlendi.



**Şekil 3.61.** (*R*)- ve (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95a-95b**) bileşiklerinin HPLC spektrumu



Enantiyosafılığın belirlenmesinin ardından **95a** bileşiğindeki nitril grubu sulu NaOH içerisinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında karboksilik aside hidroliz edilerek %90 verimle **44a** bileşiği elde edildi.

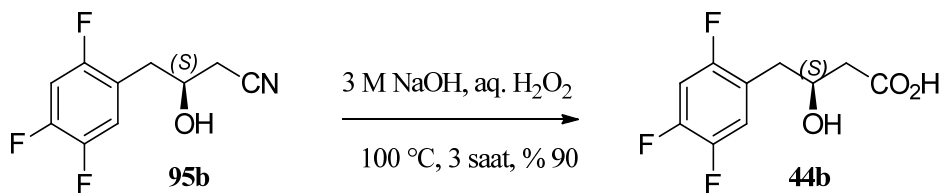


**Şekil 3.62.** **44a** bileşiğinin sentezi

**44** bileşiği literatürde bilinmektedir. Bu bileşiğin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR değerleri literatür ile uyumludur. Tayin edilen erime noktası da 86-87 °C dir ve bu sonuç literatüre (lit. En=84 °C) yakın bir değerdedir (Hansen *et al.* 2005).

**44a** bileşiğinin polarimetre cihazı ile yapılan ölçümlerde çevirme açısı [ $\alpha$ ]=-8° (c=1, CHCl<sub>3</sub>) olarak tayin edilmiştir.

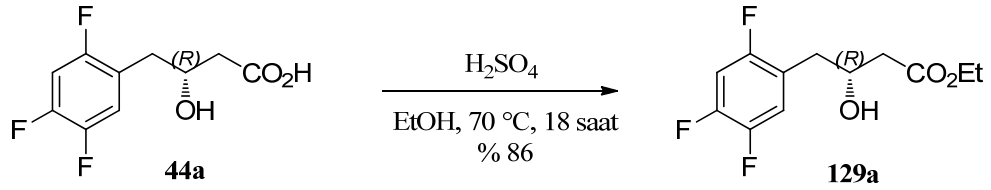
(R)-3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoik asit (**44a**) bileşiğinin sentezi ve yapı tayini için yapılan çalışmalar sonrasında, (S)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95b**) bileşiğinden çıkılarak (S)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoik asit (**44b**) bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiğin de çevirme açısı ölçülmüştür ([ $\alpha$ ]=8° (c=1, CHCl<sub>3</sub>)).



**Şekil 3.63.** **44b** bileşiğinin sentezi

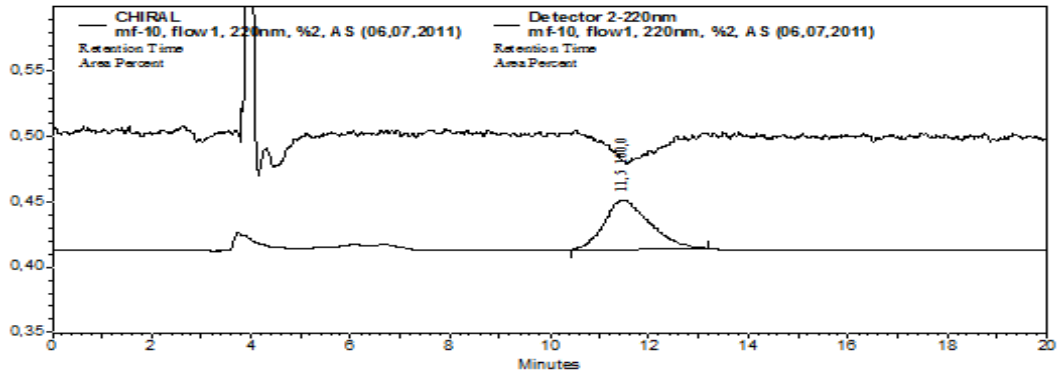
Görüldüğü gibi bizim sonuçlarımız kendi aralarında tutarlıdır. Ancak polarimetreden elde edilen sonuçlar ile literatür ([ $\alpha$ ]=16.30 (c=1, CHCl<sub>3</sub>) (Hansen *et al.* 2005)) arasında

çok farklılık gözlenmektedir. Literatür ile uyumsuzluğu gidermek için her iki asit (**44a** ve **44b**) bileşiği, asit katalizörlüğünde EtOH içerisinde reflüks edilerek %86 verimle ilgili ester türevlerine (**129a** ve **129b**) çevrildi. Öncelikle *R* izomer olan **129a** bileşiği sentezlendi.



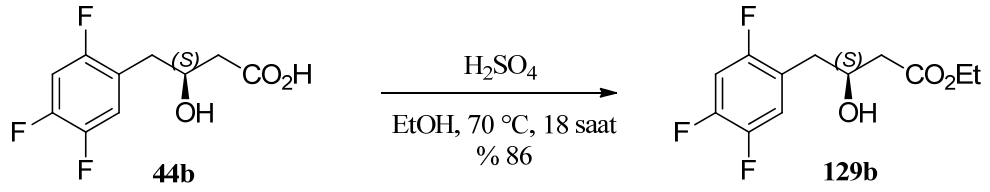
**Şekil 3.64.** **129a** bileşiğinin sentezi

**129a** bileşiği çevirme açısının  $[\alpha] = -13^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) olduğu belirlendikten sonra HPLC ile enantiyosaflik derecesi belirlendi.



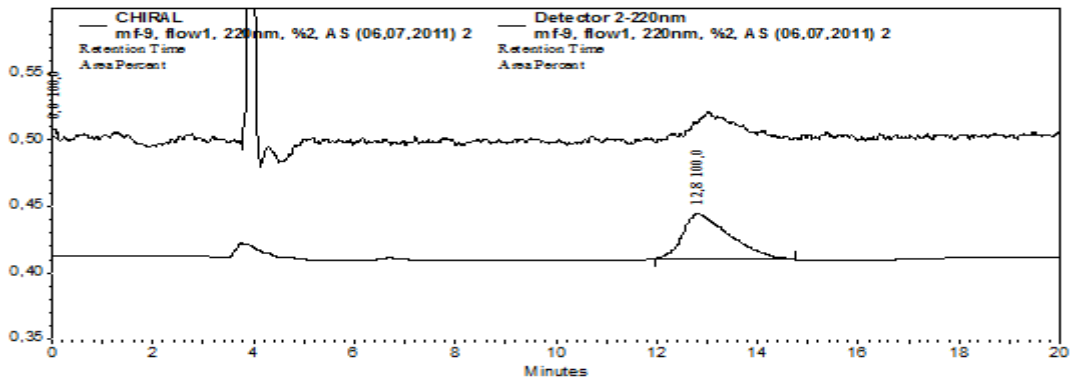
**Şekil 3.65.** (*R*)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (**129a**) bileşiğinin HPLC spektrumu

(*R*)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (**129a**) bileşiğinin >%99 enantiyomerik saflıkta olduğu belirlendi. Çalışmalara (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoik asit (**44b**) bileşiğinden çıkılarak **129b** bileşiğinin sentezi ile devam edildi.



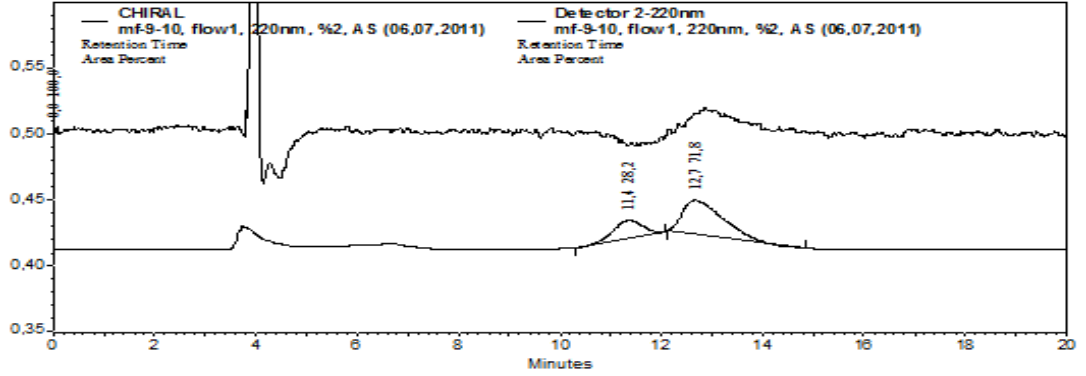
**Şekil 3.66.** 129b bileşiğinin sentezi

(*S*)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (**129b**) bileşiğinin öncelikle çevirme açısı belirlendi ve  $[\alpha]=13$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) olarak bulundu. HPLC cihazı ile yapılan çalışmalarda ise enantiyosaflik deresinin  $>\%99$  olduğu belirlendi.



**Şekil 3.67.** (*S*)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (**129b**) bileşiğinin HPLC spektrumu

3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol (**119a-119b**) bileşiklerinde ve 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütannitril (**95a-95b**) bileşiklerinin herbirinde yapıldığı gibi etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (**129a-129b**) bileşiklerinden de yaklaşık olarak eşit miktarda karıştırılarak HPLC’de alıkonma zamanları belirlendi.



**Şekil 3.68.** (R)- ve (S)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoat (**129a-129b**) bileşiğinin HPLC spektrumu

Sonuç olarak prolin kullanarak yapılan ve sonuçlandırılan bu çalışmalar Sitagliptin sentezi için yeni ve ekonomik bir yöntem olarak görülmektedir. Reaksiyon şartları genel olarak proses için uygundur. Kiralite ucuz bir bileşik olan D- veya L-prolin kullanılarak çıkış bileşiği **116**'ya rahatlıkla yerleştirilebilmektedir. Bu yöntem ile kiral olmayan bir bileşikten çıkılarak yüksek enantiyosafılıkta bir bileşik sentezlenmektedir.

Ayrıca literatürde var olan yöntemlerde sadece tek bir izomerin sentezi gerçekleştirilirken, geliştirilen bu yöntem her iki izomerin yüksek enantiyosafılıkta sentezine imkan tanımaktadır.

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 4.1. Genel Yöntemler

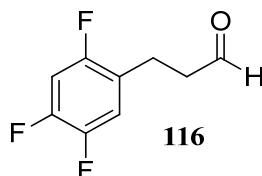
Organik bileşiklerin bütün reaksiyonları azot atmosferi altında havaya karşı duyarlı bileşikler için standart teknikler kullanılarak yapıldı. Ticari olarak satın alınan reaktifler ve kromatografi çözücülerini aksi belirtilmedikçe reaksiyonlarda direkt olarak kullanıldı. Tetrahidrofuran (THF) azot atmosferi altında sodyum üzerinden kurutulmuş ve her deneyden önce damıtıldı ve kullanıldı.

Analitik ince tabaka kromatografisi (TLC) Merck silika gel 60 F<sub>254</sub> ile yapıldı. Kolon kromatografisinde Fluka Silika gel 60 (0.063-0.2 mm) kullanıldı. Radyal kromatografi tabakaları Merck silika gel 60 PF<sub>254</sub>-gypsum kullanılarak hazırlandı.

İnce tabaka kromatografisi'nin (TLC) görüntülenmesinde UV ışığı (254 nm) ve etanolde çözülmüş PMA (fosfomolibdik asit) çözeltisi kullanıldı. Kiral GC; Varian 450-320 GC-MS sisteminde, Supelco kiral kolon (Beta Dex<sup>TM</sup> 120 Fused Silika kapiler kolon 60 m x 0.25 mm x 0.25 µm i.d.) kullanılarak yapıldı. Gözlenen çevirme değerleri Bellingham Stanley ADP220 589 nm polarimetre (1 dm tüp) ile ölçüldü. NMR spektrumları, Bruker 400 MHz NMR spektrometre (<sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, <sup>13</sup>C-NMR 100 MHz) veya Varian 400 MHz spektrometre (<sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, <sup>13</sup>C-NMR 100 MHz) ile CDCl<sub>3</sub> ve CD<sub>3</sub>OD içinde alındı. IR spektrumları Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR ve Thermo Scientific Nicolet IR 200 FT-IR spektrometrelerde alındı ve dalga sayıları cm<sup>-1</sup> olarak verildi. Katı maddelerin erime noktası Gallenkamp MPD 350 kapiler erime noktası cihazı ile belirlendi.

## 4.2. Deneysel Yöntem

### 4.2.1. 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**)



2,4,5-triflor-1-iyotbenzen (1.50 g, 5.87 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (26 mg, %2 mol), trietilbenzilamonyumklorür (1.32 g, 5.79 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (0.98 g, 11.7 mmol) DMF (4 mL) içinde ve azot atmosferi altında karıştırılırken allil alkol (0.67 g, 0.79 mL, 11.6 mmol) eklendi. Elde edilen çözelti 45 °C’de 20 saat karıştırıldı. Ardından çözelti 10 mL doygun NH<sub>4</sub>Cl ile muamele edilip, etil asetat (3x25 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Ham ürün silika gel kolonda etil asetat/hekzan kullanılarak saflaştırıldı. 1.04 g 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) %95 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı,  $R_f=0.2$ , (%5 etil asetat/hekzan).

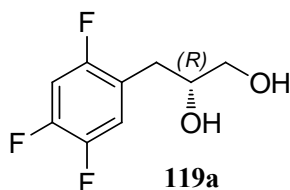
GC/MS/MS (CI) (150 eV) m/z (%) 189.1 (M<sup>+</sup>+1, 13), 144.9 (100).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.80 (br s, 1H, CHO), 7.04 (ddd, 1H, H-6’, J<sub>H,F</sub>=15.6, 8.4, 6.8 Hz), 6.88 (dt, 1H, H-3’, J<sub>H,F</sub>=10.0, 6.8 Hz), 2.92 (A<sub>2</sub>X<sub>2</sub> sistemin A<sub>2</sub> kısmı, quasi t, 2H, 2xH-3, J=7.2 Hz), 2.78 (A<sub>2</sub>X<sub>2</sub> sisteminin X<sub>2</sub> kısmı, quasi t, 2H, 2xH-2, J=7.2 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.4 (C-1), 156.1 (ddd, C-2’, J<sub>C,F</sub>=242.7, 9.1, 2.6 Hz), 148.9 (ddd, C-4’, J<sub>C,F</sub>=248.4, 14.1, 12.4 Hz), 146.8 (ddd, C-5’, J<sub>C,F</sub>=243.4, 12.4, 3.7 Hz), 123.8 (ddd, C-1’, J<sub>C,F</sub>=18.1, 5.5, 4.3 Hz), 118.4 (dd, C-6’, J<sub>C,F</sub>=19.0, 5.7 Hz), 105.6 (dd, C-3’, J<sub>C,F</sub>=28.1, 20.6 Hz), 43.7 (C-2), 21.4 (C-3).

IR (neat) 3065, 2934, 2829, 2725, 1725, 1632, 1522, 1425, 1388, 1333, 1211, 1152, 1099  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.2.2 (*R*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (119a)



3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (300 mg, 1.59 mmol)'ın 2 mL DMSO/H<sub>2</sub>O (97:3) içerisindeki çözeltisine L-Prolin (47 mg, 0.407 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 3 dk karıştırıldıktan sonra nitrozobenzen (218 mg, 2.037 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 °C'ye ısıtıldı. Nitrozobenzen ilave edilmesiyle elde edilen yeşil renk koyu turuncu renge dönüşmektedir. Bu aşamada reaksiyonun tamamlandığı TLC ile kontrol edilerek (30 dk) reaksiyon 0 °C'ye soğutuldu ve 4 mL MeOH ile seyreltildi. NaBH<sub>4</sub> (200 mg, 5.26 mmol) dikkatli bir şekilde ilave edilerek 30 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 15 mL doygun (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi ilave edilerek durduruldu ve etil asetat (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün küçük bir silika gel kolondan süzüldü. Elde edilen ham ürün (410 mg) saflaştırma yapılmadan bir sonraki kademede kullanıldı.

(*R*)-2-(fenilaminooksü)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1-ol (410 mg)'un 15 mL EtOH içerisindeki çözeltisine 0.5 mL CHCl<sub>3</sub> (kuru HCl kaynağı olarak) ve 30 mg Pd/C (%10) ilave edildi. Reaksiyon karışımından üç kez hidrojen gazı geçirildi ve reaksiyon 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. 12 saat sonunda Pd/C süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 40 mL etil asetat ve 20 mL doygun (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi ilave edilerek ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün silika gel kolonda etil asetat/hekzan kullanılarak saflaştırıldı. 177 mg (*R*)-3-(2,4,5-

triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a**) %65 verimle (PhNO'e göre) elde edildi. Beyaz katı,  $R_f=0.2$ , (%50 etil asetat/hekzan),  $E_n=68-69$  °C,  $[\alpha]_D^{26}=+36$  (c=1, EtOH).

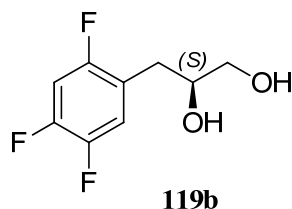
Elementel Analiz  $C_9H_9F_3O_2$ : Hesaplanan: C, 52.43; H, 4.40. Bulunan: C, 52.43; H, 4.71.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.08 (ddd, 1H, H-6',  $J_{H,F}=16.0, 8.8, 7.2$  Hz), 6.90 (dt, 1H, H-3',  $J_{H,F}=9.6, 6.8$  Hz), 3.94-3.86 (m, 1H, H-2), 3.66 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-1a,  $J_{1a,1b}=11.2$  Hz,  $J_{1a,2}=2.9$  Hz), 3.46 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-1b,  $J_{1a,1b}=11.2$  Hz,  $J_{1b,2}=7.0$  Hz), 2.84 (br s, 2H, OH), 2.79 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-3a,  $J_{3a,3b}=14.1$  Hz,  $J_{2,3a}=5.2$  Hz), 2.71 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-3b,  $J_{3a,3b}=14.1$  Hz,  $J_{2,3b}=7.9$  Hz).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156.3 (ddd, C-2',  $J_{C,F}=242.4$  Hz, 9.1, 2.1 Hz), 149.0 (ddd, C-4',  $J_{C,F}=248.6, 14.2, 12.6$  Hz), 146.8 (ddd, C-5',  $J_{C,F}=243.3, 12.4, 3.1$  Hz), 121.4 (ddd, as dt, C-1',  $J_{C,F}=17.7, 4.9, 4.9$  Hz), 119.4 (dd, C-6',  $J_{C,F}=19.0, 6.1$  Hz), 105.5 (dd, C-3',  $J_{C,F}=28.4, 20.6$  Hz), 71.8 (C-2), 66.1 (C-1), 32.4 (C-3).

IR (neat) 3256, 2930, 1632, 1518, 1442, 1424, 1377, 1329, 1212, 1150, 1096, 1028, 843  $cm^{-1}$ .

#### 4.2.3. (S)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119b**)

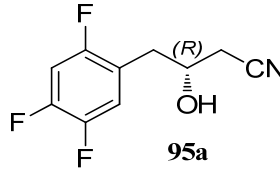


**119a** bileşiğinin sentezi için kullanılan prosedür, D-prolin katalizörü kullanılarak tekrarlanmıştır ve %65 verimle (S)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119b**) bileşiği



sentezlenmiştir. Beyaz katı,  $R_f=0.2$ , (%50 etil asetat/hekzan),  $E_n=68-69$  °C,  $[\alpha]_D^{26}=-36$  (c=1, EtOH).

#### 4.2.4. (*R*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95a**)



TosCl (493 mg, 2.6 mmol)'ün 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisindeki çözeltine NEt<sub>3</sub> (262 mg, 0.36 mL, 2.59 mmol) 0 °C'de N<sub>2</sub> atmosferinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı. 1 saat sonra, (*R*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a**) (486 mg, 2.36 mmol)'ün 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 10 mL H<sub>2</sub>O ilave edilerek 3x25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün (657 mg) küçük bir silika gel kolondan etil asetat/hekzan kullanılarak süzüldü ve bir sonraki kademeye geçildi.

(*R*)-2-hidroksi-3-(2,4,5-triflorfenil)propil 4-metilbensensülfonat (657 mg, 1.82 mmol) ve NaCN (268 mg, 5.47 mmol) 6 mL DMF içerisinde çözülerek N<sub>2</sub> atmosferinde 75 °C'de 19 saat karıştırıldı. 19 saat sonunda 30 mL H<sub>2</sub>O ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve 3x25 mL etil asetat ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün silika gel kolondan etil asetat/hekzan kullanılarak saflaştırıldı. 336 mg (*R*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95a**) %65 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı,  $R_f=0.2$ , (%20 etil asetat/hekzan),  $[\alpha]_D^{26}=+2$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.11 (ddd, 1H, H-6' ,  $J_{H,F}=15.7, 8.6, 6.9$  Hz), 6.94 (dt, 1H, H-3' ,  $J_{H,F}=10.0, 6.4$  Hz), 4.24-4.12 (m, 1H, H-3), 2.92 (AB sisteminin A kısmı, dd,

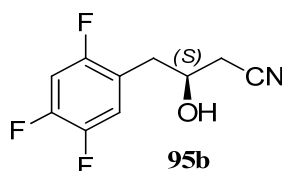
<sup>1</sup>H, H-4a,  $J_{4a,4b}=14.1$  Hz,  $J_{3,4a}=4.9$  Hz), 2.83 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-4b,  $J_{3,4b}=14.1$  Hz,  $J_{3,4b}=7.8$  Hz), 2.61 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-2a,  $J_{2a,2b}=16.7$  Hz,  $J_{2a,3}=4.8$  Hz), 2.52 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-2b,  $J_{2a,2b}=16.7$  Hz,  $J_{2b,3}=6.5$  Hz). 2.39 (br s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.3 (ddd, C-2',  $J_{C,F}=243.5$ , 8.9, 2.8 Hz), 149.5 (ddd, C-4',  $J_{C,F}=249.8$ , 14.3, 12.5 Hz), 147.0 (ddd, C-5',  $J_{C,F}=237.3$ , 12.3, 3.2 Hz), 120.0 (ddd, C-1',  $J_{C,F}=17.2$ , 5.3, 4.1 Hz), 119.6 (ddd, C-6',  $J_{C,F}=19.1$ , 5.8, 1.2 Hz), 117.3 (C-1) 105.9 (dd, C-30,  $J_{C,F}=28.4$ , 20.7 Hz), 67.4 (C-3), 35.7 (C-4), 25.9 (C-2).

IR (neat) 3449, 2929, 2255, 1633, 1520, 1425, 1334, 1212, 1153, 1075 cm<sup>-1</sup>.

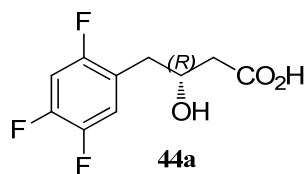
HRMS (ES): MH<sup>+</sup>, C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO hesaplanan 216.0636, bulunan 216.0631.

#### 4.2.5. (S)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95b**)



(*R*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen (*R*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95a**) bileşiğinin sentezi için kullanılan prosedür, çıkış bileşiği olarak (*S*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119b**) kullanılarak tekrarlanmıştır ve (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95b**) bileşiği %66 verimle sentezlenmiştir. Açık sarı renkli sıvı,  $R_f=0.2$ , (%20 etil asetat/hekzan),  $[\alpha]_D^{26}=-2$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

#### 4.2.6. (R)-3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (44a)



(R)-3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95a**) (440 mg, 2.04 mmol) ve 12 mL 3 M NaOH üzerine 4 mL %35'lik sulu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ilave edildi. Reaksiyon 100 °C'de 3 saat karıştırıldı. 3 saatin sonunda reaksiyon 0 °C ye soğutuldu. Organik kirliliklerin uzaklaştırılması için, 50 mL Et<sub>2</sub>O ilave edilerek ekstrakte edildi. Elde edilen sulu faz pH=1'e kadar 6 M HCl ile asitlendirildikten sonra 50 mL Et<sub>2</sub>O ilave edilerek ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 437 mg (R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoik asit (**44a**) %90 verimle elde edildi. Beyaz katı, En=86-87 °C (lit. En=84 °C), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup>=-8 (c=1, CHCl<sub>3</sub>), (lit. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup>=+16.3 (c=1, CHCl<sub>3</sub>)).

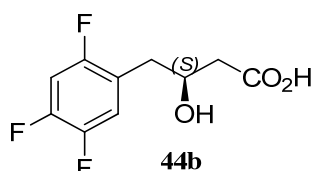
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.24 (ddd, 1H, H-6', J<sub>6'-F</sub>=15.6, 8.8, 6.8 Hz), 7.09 (ddd, quasi dt, 1H, H-3', J<sub>3'-F</sub>=10.4, 6.4 Hz), 4.25-4.19 (m, 1H, H-3), 2.84 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-4a, J<sub>4a,4b</sub>=13.6 Hz, J<sub>3-4a</sub>=4.4 Hz), 2.74 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-4b, J<sub>4a,4b</sub>=13.6 Hz, J<sub>3,4b</sub>=7.6 Hz), 2.48 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-2a, J<sub>2a,2b</sub>=15.4 Hz, J<sub>2a,3</sub>=5.2 Hz), 2.42 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-2b, J<sub>2a,2b</sub>=15.4 Hz, J<sub>2b,3</sub>=8 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  173.9(-CO<sub>2</sub>H), 156.5 (C-2', ddd, J<sub>C,F</sub>=242.7, 9.4, 2.1 Hz), 148.8 (C-4', ddd, J<sub>C,F</sub>=246.3, 14.3, 12.7 Hz), 146.6 (C-5', ddd, J<sub>C,F</sub>=241.1, 12.6, 3.5 Hz), 122.3 (C-1', ddd, J<sub>C,F</sub>=18.3, 5.8, 4.2 Hz), 119.3 (C-6', dd, J<sub>C,F</sub>=19.3, 6.2 Hz), 104.9 (C-3', dd, J<sub>C,F</sub>=29.2, 21.0 Hz), 67.8(C-3), 41.4 (C-2), 35.4(C-4).

IR (neat) 3747, 3428, 3064, 2933, 2621, 1714, 1633, 1520, 1426, 1334, 1281, 1212, 1153, 1101 cm<sup>-1</sup>.

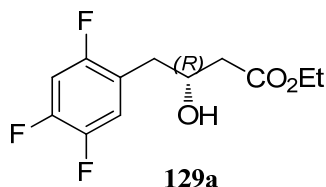
HRMS (ES):  $MH^+$ ,  $C_{10}H_{10}F_3O_3$  hesaplanan 235.0582, bulunan: 235.0570.

#### 4.2.7. (*S*)-3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**44b**)



(*R*)-3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95a**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen (*R*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoik asit (**44a**) bileşiğinin sentezi için kullanılan prosedür, çıkış bileşiği olarak (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95b**) kullanılarak tekrarlanmıştır ve (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoik asit (**44b**) bileşiği %90 verimle sentezlenmiştir. Beyaz katı,  $[\alpha]_D^{26} = +8$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ ).

#### 4.2.8. (*R*)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (**129a**)



(*R*)-3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoik asit (**44a**) (51 mg) 3 mL EtOH içerisinde çözülerek, içerisine 2 damla  $H_2SO_4$  ilave edildi. Reaksiyon  $70\text{ }^\circ\text{C}$  de 18 saat karıştırıldı. 18 saat sonunda, oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra 10 mL  $H_2O$  ve 15 mL etil asetat ilave edilerek ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz  $Na_2SO_4$  üzerinden kurutularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 48 mg (*R*)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (**129a**) %86 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı,  $R_f=0.86$ , (%50 etil asetat/hekzan),  $[\alpha]_D^{26} = -13$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ ).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.12 (ddd, 1H, H-6',  $J_{H,F}=17.2, 8.8, 6.2$  Hz), 6.90 (dt, 1H, H-3',  $J_{H,F}=9.7, 6.8$  Hz), 4.28-4.20 (m, 1H, H-3), 4.17 (q, 2H,  $OCH_2CH_3$ ,  $J=7.0$  Hz),

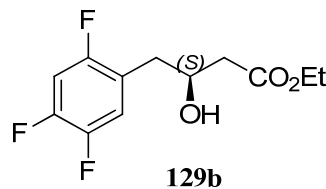
3.17 (br s, 1H, -OH), 2.78 (quasi d, 2H, 2xH-4,  $J_{3,4}=6.4$  Hz), 2.52 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-2a,  $J_{2a,2b}=16.8$  Hz,  $J_{2a,3}=3.2$  Hz), 2.43 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-2b,  $J_{2a,2b}=16.8$  Hz,  $J_{2b,3}=9.2$  Hz), 1.27 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.0$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.7 (s, -CO), 156.2 (C-2', ddd,  $J_{C,F}=242.6, 9.2, 2.6$  Hz), 149.0 (C-4', ddd,  $J_{C,F}=260.9, 14.3, 12.4$  Hz), 146.8 (C-5', ddd,  $J_{C,F}=243.1, 12.4, 3.4$  Hz), 121.3 (C-1', ddd,  $J_{C,F}=18.0, 5.6, 4.2$  Hz), 119.6 (C-6', ddd,  $J_{C,F}=19.0, 6.0, 1.2$  Hz), 105.4 (C-3', dd,  $J_{C,F}=28.8, 20.7$  Hz), 67.8(C-3), 61.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.6 (C-2), 35.2(C-4), 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR (neat) 3722, 3483, 3055, 2983, 2933, 1732, 1633, 1520, 1425, 1334, 1268, 1210, 1190, 1152, 1099, 1030 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ES): MH<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> hesaplanan 263.0895, bulunan 263.0899.

#### 4.2.9. (S)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (129b)



(*R*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoik asit (**44a**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen (*R*)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (**129a**) bileşiğinin sentezi için kullanılan prosedür, çıkış bileşiği olarak (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil) bütanoik asit (**44b**) kullanılarak tekrarlanmıştır ve (*S*)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (**129b**) bileşiği %86 verimle sentezlenmiştir. Açık sarı renkli sıvı,  $R_f=0.86$ , (%50 etil asetat/hekzan),  $[\alpha]_D^{26}=+13$  ( $c=1$ , CHCl<sub>3</sub>).

## 5. TARTIŞMA SONUÇ

Januvia ticari adıyla satılan Sitagliptin, Tip II diyabet (insüline bağılı olmayan diyabet) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Januvia (Sitagliptin) 16 Ekim 2006 tarihinde onaylanmıştır ve 2017 yılına kadar patent süresi devam edecektir. 2008 yılı verilerine göre en iyi markalı ilaçlar sınıfında 41. sırada yer alan Januvia 2011 yılında 24. sıraya ve 2013 yılında ise 14. sıraya yükselmiştir.

2008	2011	2013
41. sıra	24. sıra	14. sıra

Bu hızlı yükseliş, her geçen gün bu ilaca olan ihtiyacın artması anlamına gelmektedir. İlaça olan ihtiyacın artması, bu ilacın sentezlenebilirliğinin kolay ve sentez maliyetinin düşük olmasını gerektirmektedir.

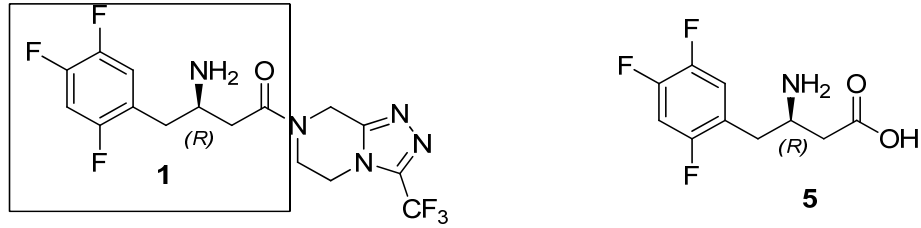
Sitagliptin bileşiği için literatürde bilinen bir çok yöntem vardır. Bu yöntemler sentez türlerine göre beş kategoriye ayırmak mümkündür.

- 1) Rasemik çıkış bileşikleri kullanılarak yapılan sentezler.
- 2) Kiral katalizörler kullanılarak enaminlerin asimetric hidrojenasyon reaksiyonları.
- 3) Azot atomuna bağılı kiral yardımcılar ile yapılan hidrojenasyon reaksiyonları.
- 4)  $\beta$ -hidroksi asit ve  $\beta$ -laktam yöntemleri ile yapılan sentezler.
- 5) Kiral çıkış bileşikleri kullanılarak yapılan sentezler.

Bu yöntemler incelendiğinde, ya rasemik çıkış bileşikleri kullanılmış ve daha sonraki kademelerde oluşan iki izomer birbirinden ayrılmıştır ya da kiral katalizörler varlığında farklı varyasyonlarda hidrojenasyon reaksiyonları yapılmıştır. Bunların dışında bir yöntem ise kiral çıkış bileşikleri kullanılarak yapılan yöntemlerdir. Kiral çıkış bileşikleri

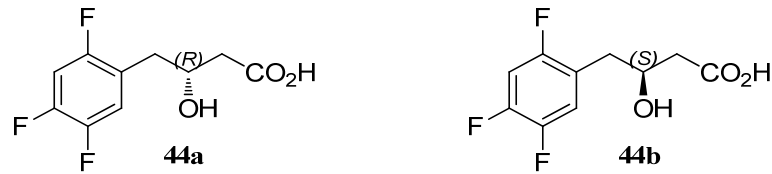
kullanıldığında çıkış bileşiğinde var olan kiralite ürüne taşınmıştır.

Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı desteği ve Fargem A.Ş. ile ortak yürütülen SAN-TEZ projesi kapsamında gerçekleştirilen bu çalışmada,  $\beta$ -homofenil alanin türevi olan (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**5**)'in sentezinde öncü olarak kullanılan 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**44**) bileşiği için yeni alternatif sentez yöntemi geliştirildi.



**Şekil 5.1.** Sitagliptin ve (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit

Geliştirilen bu yöntem; 4-(2,4,5-triflorfenil)-3-hidroksibütanoik asit'in izomerleri olan (*R*)-4-(2,4,5-triflorfenil)-3-hidroksibütanoik asit (**44a**) ve (*S*)-4-(2,4,5-triflorfenil)-3-hidroksibütanoik asit (**44b**) bileşiklerinin her ikisinde yüksek enantiyosafliktaki sentezlerine uygundur.



**Şekil 5.2.** (*R*)- ve (*S*)-4-(2,4,5-triflorfenil)-3-hidroksibütanoik asit (**44a-44b**)

Bu amaçla, üç farklı sentez yöntemi tasarlandı. Bu yöntemler;

- 1) Organolityum reaktifleri, Corey-House reaksiyonu ve Grignard reaksiyonu ile epoksit halkasının açılması,
- 2) Negishi *cross-coupling* reaksiyonu ile aromatik ve alifatik kısımların birleştirilmesi,

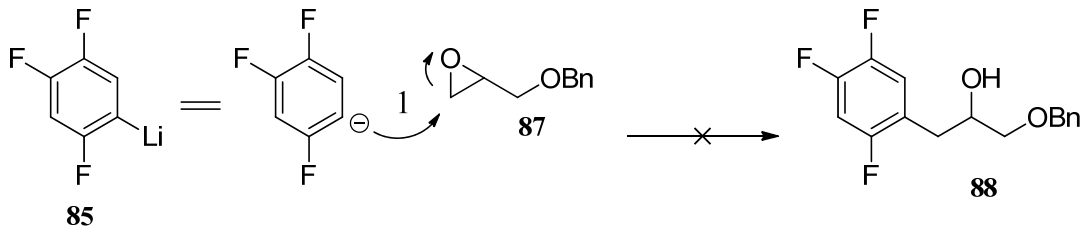
### 3) Alfa-hidroksilasyon reaksiyonu ile molekülde kiral merkez oluşturulması.

Bu reaksiyonlardan elde edilen öncü bileşikler kullanılarak, hedef ürüne varılması planlandı.

Hedef bileşik sitagliptin yapısında kiral merkez *R* konfigürasyona sahiptir ve bu bileşik optikçe aktiftir. Belirli bir konfigürasyona sahip optikçe aktif bileşiklerin sentezi için daha önce bahsedilen yöntemlerden biri, doğadaki kiral havuzlardan faydalanmaktır. Birinci yöntem için kiral başlangıç bileşiği kullanılarak sentez çalışmaları yapılmıştır.

Arillityum ile korunmuş glisidol'ün reaksiyonundan oluşabilecek epoksit açılma ürünü, Sitagliptin bileşiğinin sentezi için uygun bir iskelet yapısına sahip olacaktır.

Çalışmada ilk önce, 1-brom-2,4,5-triflorbenzen bileşiğinin *n*-BuLi ile muamelesi sonucu (2,4,5-triflorfenil)lityum (**85**) bileşiği elde edildi. Elde edilen organolityum reaktifi, -OH grubu korunmuş olan, 2,3-epoksi-1-propanol (**87**) bileşiği ile reaksiyona sokularak epoksit açılma reaksiyonları denendi.

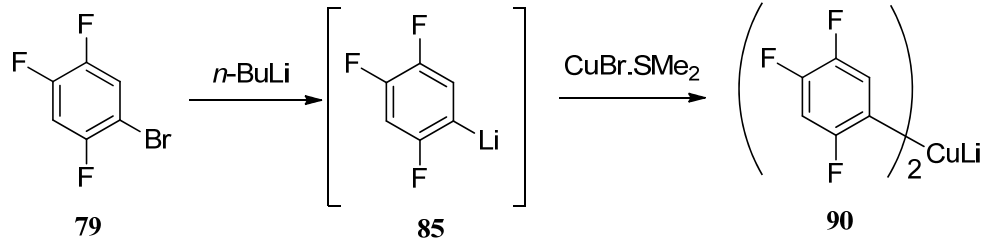


**Şekil 5.3.** **88** bileşiğinin sentezi

Yapılan çalışmalarda sıcaklık, zaman ve reaktiflerin ekivalent miktarları gibi parametreler değiştirilerek denemeler yapılmasına rağmen organolityum reaksiyonları ile yapılan çalışmalarda istenilen epoksit halka açılma ürünü elde edilemedi. Bu reaksiyonda yapısı tam olarak belirlenemeyen farklı ürünlerin oluştuğu ve arillityumun benzilik protonu koparmasıyla ilerleyen kompleks ürünlerin oluştuğu tahmin edilmektedir.

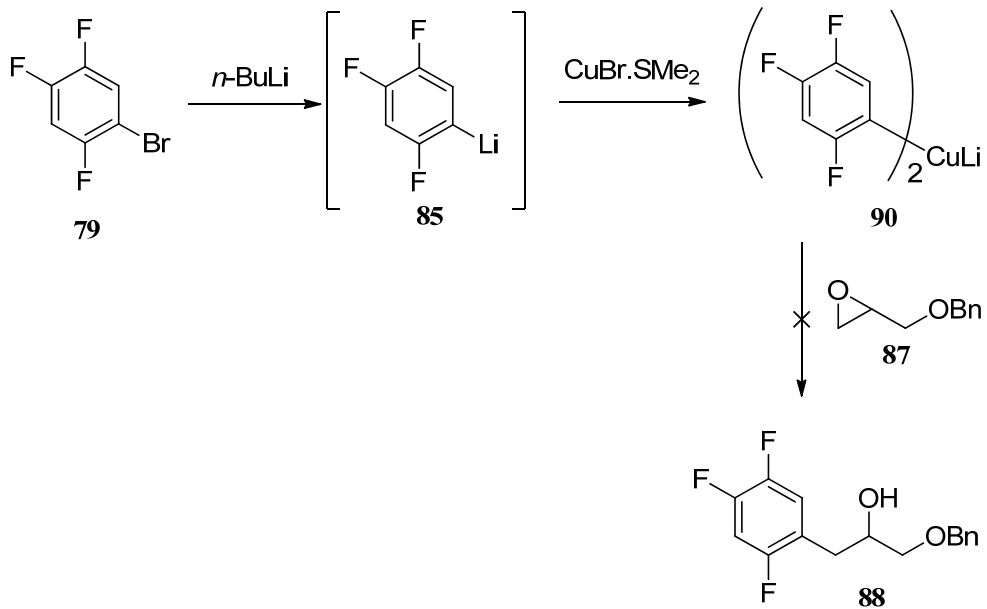


Çalışmalara, bazik özelliği düşük ve daha yumuşak nükleofil olarak davranması düşünülen organokuprat bileşikleri ile devam edildi. Bu amaçla, 1-brom-2,4,5-triflorbenzen bileşiği ile hazırlanan organolityum reaktifi *in situ* olarak CuI veya CuBr.SMe<sub>2</sub> reaktifleri ile muamele edilerek, organokuprat bileşiğine dönüştürüldü.



**Şekil 5.4.** Lityum-di-(2,4,5-triflorfenil)kuprat hazırlama yöntemi

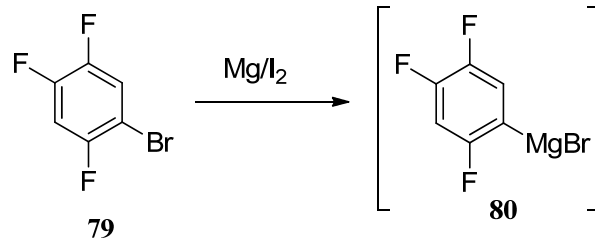
Corey-House reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda, *in situ* olarak hazırlanan lityum-di-(2,4,5-triflorfenil)kuprat (**90**) korunmuş glisidol (**87**) ile reaksiyona sokuldu.



**Şekil 5.5.** **88** bileşiğinin sentezi

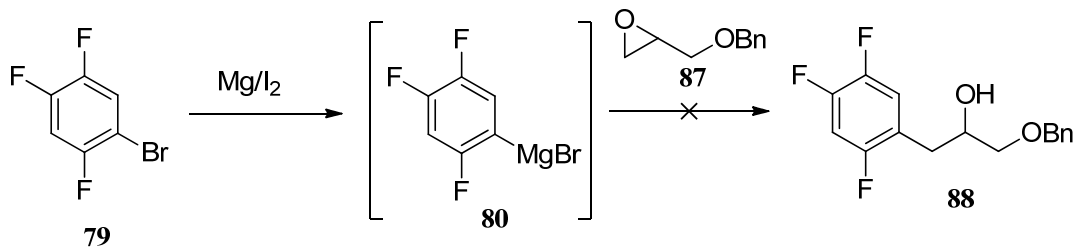
Yapılan farklı denemelere rağmen epoksinin açılması, Corey-House reaksiyonu sonucunda da gerçekleştirilemedi. Her iki yöntemin de başarısızlıkla sonuçlanması, alternatif metotların geliştirilmesini gerektirdi.

Bu amaçla, alternatif bir yöntem olarak, C-C bağı oluşturma yöntemlerinden biri olan ve organometalik reaksiyonlar sınıfına giren Grignard reaksiyonu ile çalışmalara devam edildi. Grignard reaktifleri, alkil yada aril halojenler ile magnezyumdan kolayca hazırlanabilen ve aynı zamanda ticari olarak da satın alınabilen bileşiklerdir.



**Şekil 5.6.** Grignard reaktifi hazırlama yöntemi

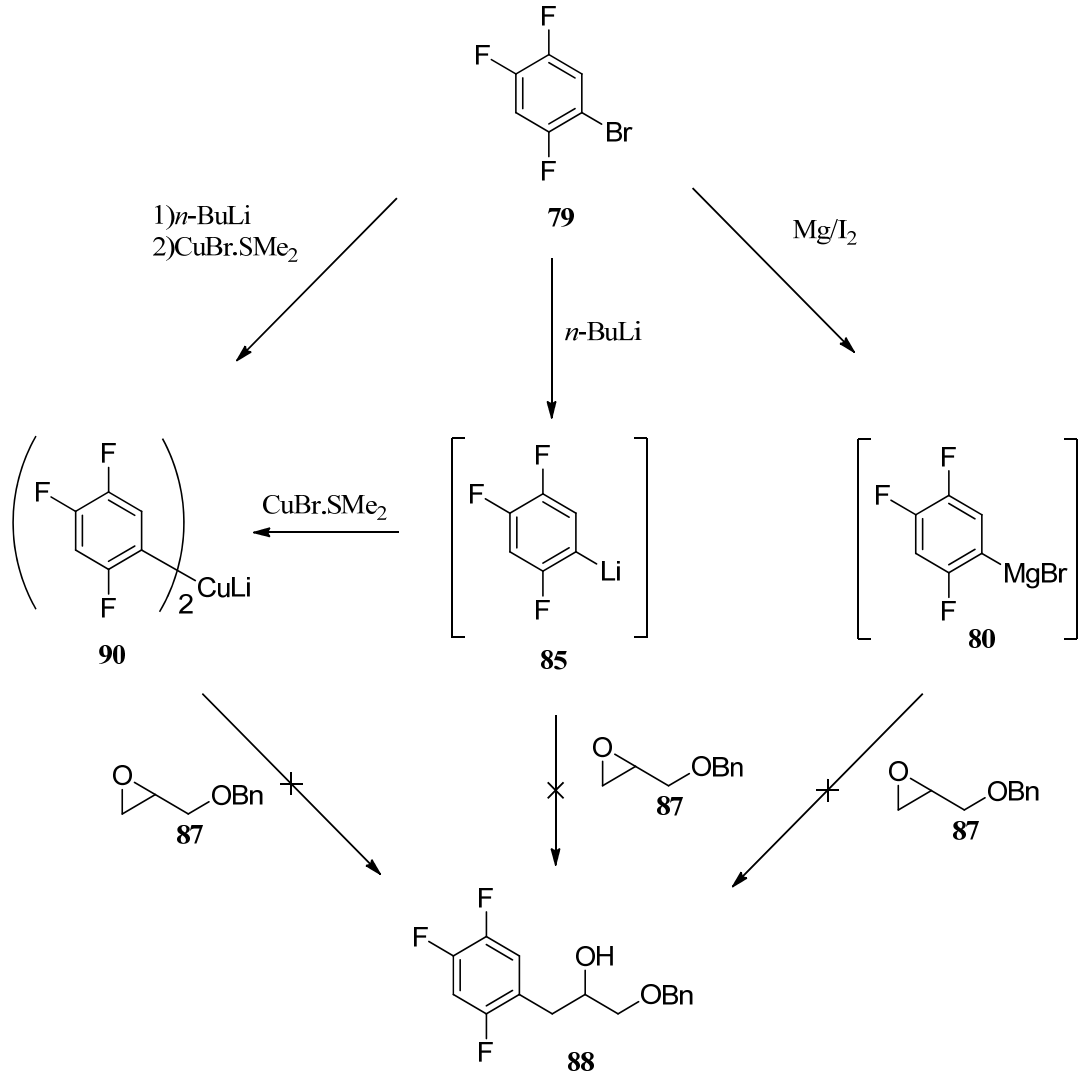
1-brom-2,4,5-triflorbenzen bileşiğinin  $\text{Mg/I}_2$  ile muamelesi sonucu elde edilen Grignard reaktifi, korunmuş glisidol (**87**) bileşiği ile değişik şartlarda reaksiyona sokuldu.



**Şekil 5.7.** **88** bileşiğinin sentezi

Organolityum reaktifi ve Corey-House reaksiyonu (lityumdialkilkuprat) ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi Grignard reaksiyonu ile yapılan bu çalışmada da istenilen ürün elde edilemedi. Aşağıdaki şemadan da görüldüğü gibi buraya kadar yapılan çalışmalarda hep korunmuş glisidol bileşiği kullanılmış, aromatik bileşik 1-brom-2,4,5-

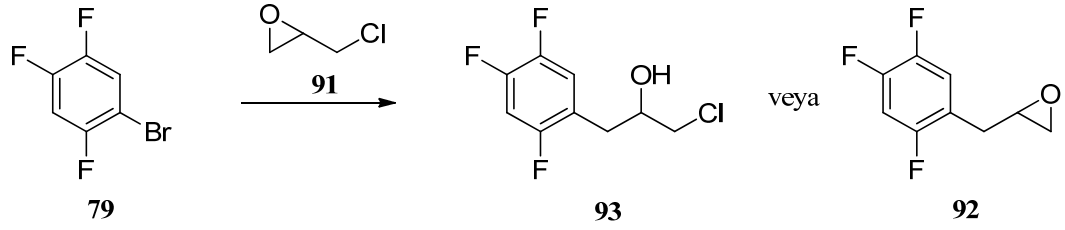
triflorbenzen (**79**) bileşiği üzerinde değişik reaksiyonlar yapılmış ve bromun bağlı olduğu karbonda nükleofilik merkez oluşturulmuştur.



Şekil 5.8. **88** bileşiğinin sentez yöntemleri

Sonuç olarak glisidol bileşiğinin bu yöntemler ile açılması gerçekleştirilememiştir. Alternatif yöntem olarak glisidoldeki alkol grubu yerine halojen içeren sistemlerin açılma reaksiyonları denenebilir.

Bu amaçla, korunmuş glisidol bileşiği yerine epiklorohidrin adı ile bilinen 2-(klormetil)oksiran (**91**) bileşiği kullanılmıştır.

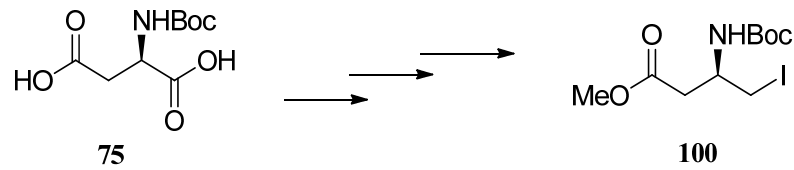


Şekil 5.9. 93 veya 92 bileşiklerinin sentezi

Epiklorhidrin (91) ile yapılan reaksiyonlarda epoksit açılması gerçekleştirildi ve istenilen ürün sentezlendi. Fakat yapılan bütün denemelere rağmen reaksiyon veriminin düşük (%20-22 civarında) olduğu görüldü. Bu verim ile hedef bileşiğe ulaşmanın ekonomik olmayacağı düşünülerek hedeflenen sentez için daha sonraki basamaklar üzerinde çalışma yapılmadı. Ayrıca 2011 yılında, eş zamanlı olarak 93 ve 92 nolu bileşiklerinin sentezi başka bir grup tarafından rapor edildiği için çalışma bu safhada durduruldu.

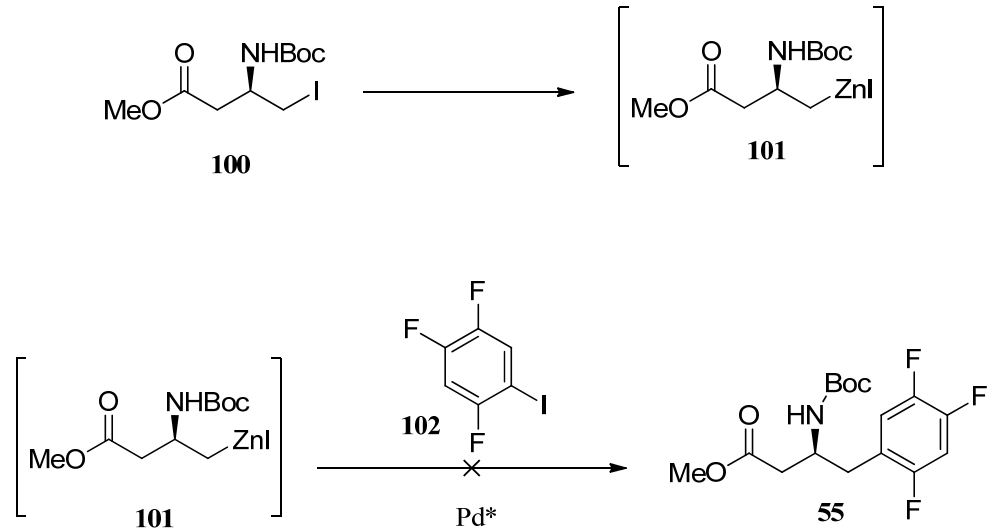
Buraya kadar alınan başarısız sonuçlar ve epoksit açılma yöntemi ile 93 ve 92 nolu bileşiklerin sentezi için patent alınması, bizi başka yöntemler geliştirmeye zorlamıştır. Bu yöntemlerden birisi, organik kimyada C-C bağı oluşturma yöntemleri arasında oldukça önemli yeri olan Negishi *cross-coupling* reaksiyonudur. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi durumunda kolaylıkla hedef ürün sentezlenecektir.

Coupling reaksiyonu için, Sitagliptin bileşiğindeki alifatik zincir yapısına uygun bir alkil iyodür bileşiğinin sentezlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada kullanılacak ilgili alkil iyodür (100); L-aspartik asitten çıkılarak, literatürde bilinen bir yöntem ile sentezlendi.



Şekil 5.10. 100 bileşiğinin sentezi

Sentezlenen alkil iyodür (**100**) bileşiği, öncelikle iyotbenzen kullanılarak literatürde verilen Negishi *cross-coupling* reaksiyonu denenmiş ve literatürdeki sonuçlara ulaşılmıştır. Yapılan denemelerden başarılı sonuçlar alınınca, 1,2,4-triflor-5-iyotbenzen bileşiği (**102**) ile aynı reaksiyon şartları ile denemeler yapılmıştır.



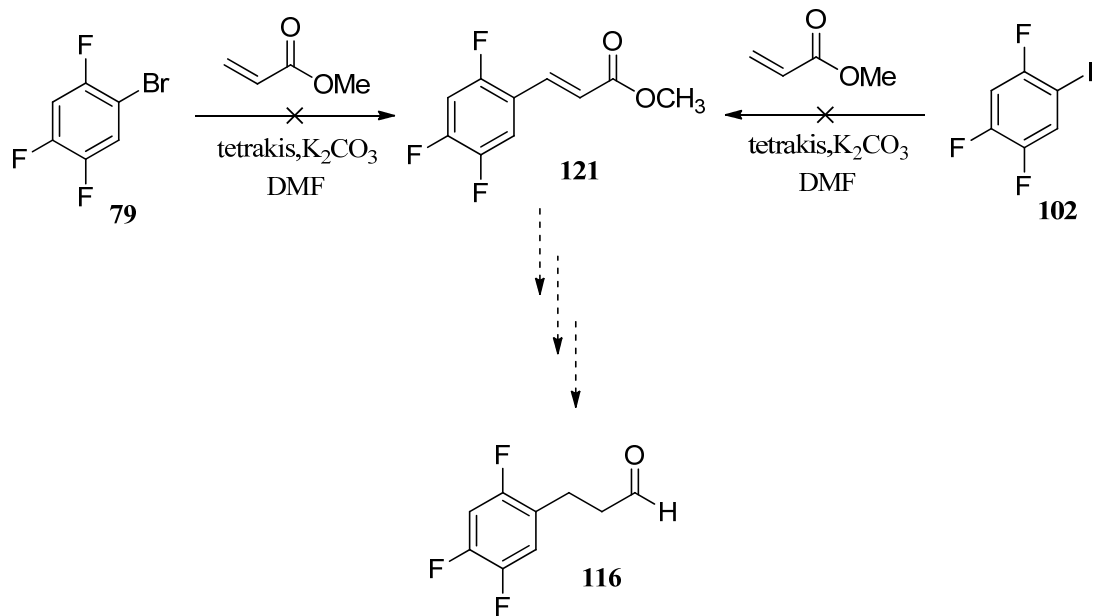
**Şekil 5.11.** **55** bileşiğinin sentezi

İyotbenzen'e uygulanan reaksiyon için birçok farklı modifikasyonlar denenerek yapılan reaksiyonlarda ilgili Negishi coupling ürünü elde edilemedi. Bu yöntemle de yapılan çalışmalarda istenilen sonuç elde edilemeyince planlanan üçüncü yöntemin deneme çalışmalarına geçilmiştir. Bu yöntemde kiral olmayan bir çıkış bileşiği kullanılacak ve tepkime ortamında kiral katalizörler kullanılarak asimetric sentez ile molekülde kiral merkez oluşturulacaktır.

Bazı aldehitlerin L- ve D-Prolin katalizörlüğünde nitrozobenzen kullanarak enantioselektif  $\alpha$ -aminooksilasyon reaksiyonu denemeleri literatürde bilinmektedir. Eğer Sitagliptin iskeletini oluşturacak bir aldehit ile bir  $\alpha$ -aminooksilasyon reaksiyonu gerçekleştirilirse bu çalışma büyük bir olasılık ile hedefe varacaktır. Bunun için önce uygun bir aldehitin bulunması veya bu aldehit'in sentezinin gerçekleştirilmesi gerekir.

Bu aldehit 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) olabilir. 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) bileşiği literatürde bilinmemektedir ve sentezlenmesi gerekmektedir.

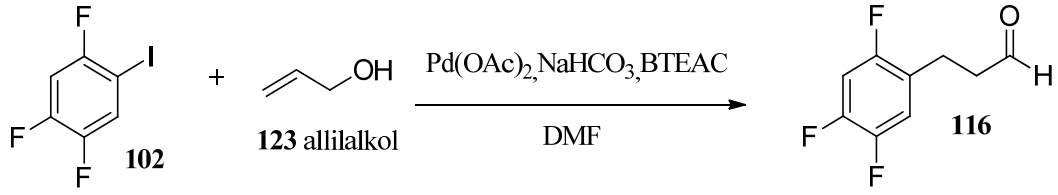
Bu amaçla; çalışmalara öncelikle **116** nolu aldehit bileşiğinin sentezinde öncü bileşik olarak kullanılacak **124** bileşiğinin sentez çalışmalarına başlandı.



Şekil 5.12. **121** ve **116** bileşiklerinin sentezi

**79** ve **102** bileşiklerinin herikisi ile farklı katalizör, çözücü, sıcaklık ve zaman parametrelerinde yapılan denemelerde de istenilen **121** bileşiği elde edilemedi. Çalışmalara allil alkol kullanılarak devam edildi. Allil alkol kullanılması ile hedeflenen **116** nolu aldehit molekülüne tek kademede ulaşılabacaktır.

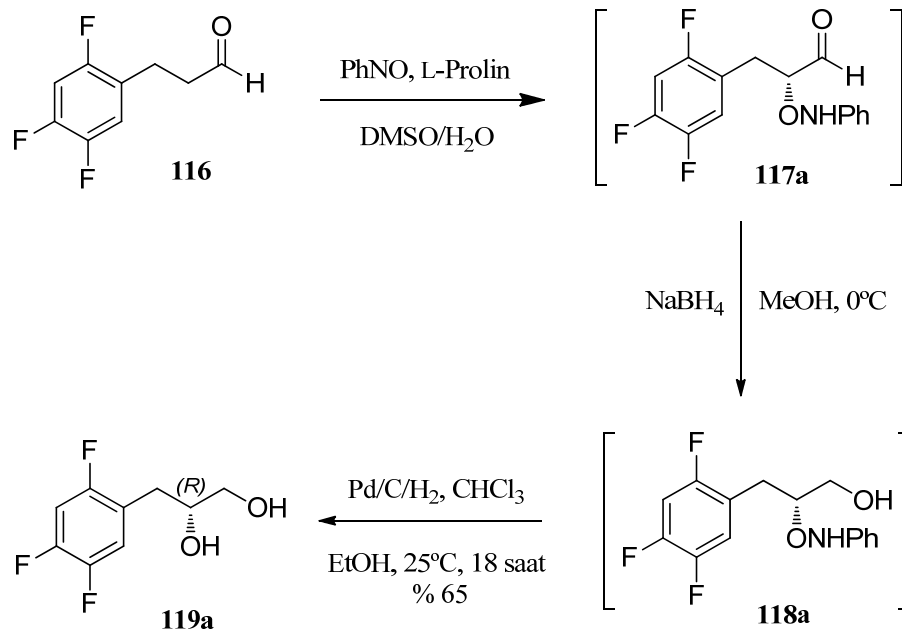
1,2,4-triflor-5-iyotbenzen (**102**) ile allil alkolün (**123**) Heck *coupling* reaksiyonu sonucu %95 verimle 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) bileşiği sentezlendi.



Şekil 5.13. **116** bileşiğinin Heck *coupling* reaksiyonu ile sentezi

Elde edilen 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) bileşiği ile çalışmalara geçmeden önce 3-fenil propanal (**112**) ve propanal (**124**) bileşikleri ile ön denemeler yapıldı.

Elde edilen 3-(2,4,5-triflorfenil) propanal (**116**) bileşiği ile, L- ve D-Prolin katalizörlüğünde nitrozobenzen kullanılarak enantiyoselektif  $\alpha$ -aminooksilasyon reaksiyonu denemeleri yapıldı. İlk reaksiyonda, 3-(2,4,5-triflorfenil) propanal (**116**) bileşiği L-Prolin ile muamele edildi ve ardından aynı kap içerisinde NaBH<sub>4</sub> ilavesi ile karbonil grubunun da indirgenmesi sağlanarak **118a** nolu ara ürün oluşturuldu. Elde edilen üründeki O-N bağının kırılması için Pd/C ile hidrojenasyon yapılarak (*R*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a**) bileşiği sentezlendi.



Şekil 5.14. (*R*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a**) bileşiğinin sentezi

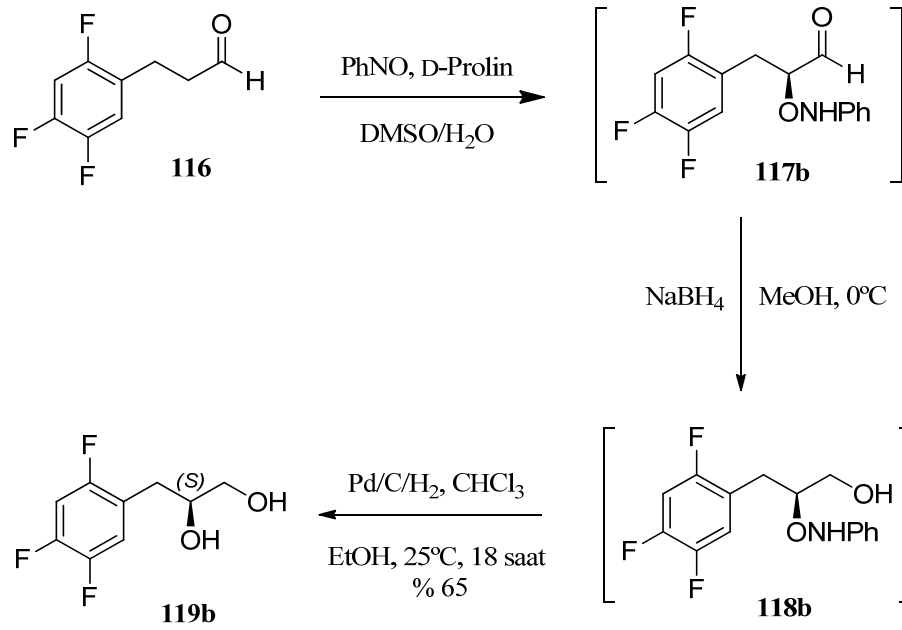
Bu reaksiyon serisinde, aminooksilasyon kademesinde yapılan çalışmalarda öncelikle tamamen kuru ortamda çalışmalar yapıldı.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  ve DMSO gibi farklı çözücüler ile farklı miktarlarda reaktifler kullanıldı. En iyi sonucun DMSO ile yapılan reaksiyonlarda elde edildiğine karar verildi. Ayrıca prolin katalizörlüğünde yapılan çalışmalarda ortamdaki nemin önemi literatürde bilinmektedir. Bu amaçla çalışmalarda DMSO:H<sub>2</sub>O (97:3) karışımı kullanıldı.

Elde edilen **117a** nolu bileşik oldukça kararsız bir yapıya sahiptir. Bu bileşik NaBH<sub>4</sub> ile indirgenğinde oluşan **118a** bileşiği kararlı yapıya sahiptir. Bu bileşik küçük bir silika gel kolondan hızlı bir şekilde süzülmesi ile bir sonraki kademeye geçildi. **118a** bileşiği Pd/C ile hidrojenasyon yapılarak (*R*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a**) bileşiğine dönüştürüldü. Bu reaksiyonlarda katalitik miktardaki HCl'in reaksiyonu hızlandırdığı ve verim artışına sebep olduğu bilinmektedir. Bu hidrojenasyon sırasında kuru HCl kaynağı oluşturabilmek için katalitik miktarda CHCl<sub>3</sub> kullanıldı. Bu kademeye kadar toplam verimin %65 olduğu hesaplandı.

Ayrıca, elde edilen diol (**119a**) bileşiğinin HPLC kullanılarak enantiyomerik saflığı (%99 enantiyomerik saflıkta) ve polarimetre cihazı kullanılarak da çevirme açısı ( $[\alpha] = +36^\circ$  (c=1, EtOH)) belirlendi.

L-Prolin ile yapılan çalışmalar D-prolin ile tekrarlandı ve (*S*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119b**) bileşiği %65 verimle sentezlendi.

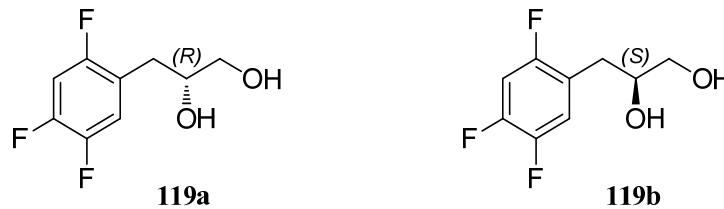




Şekil 5.15. (S)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119b**) bileşiğinin sentezi

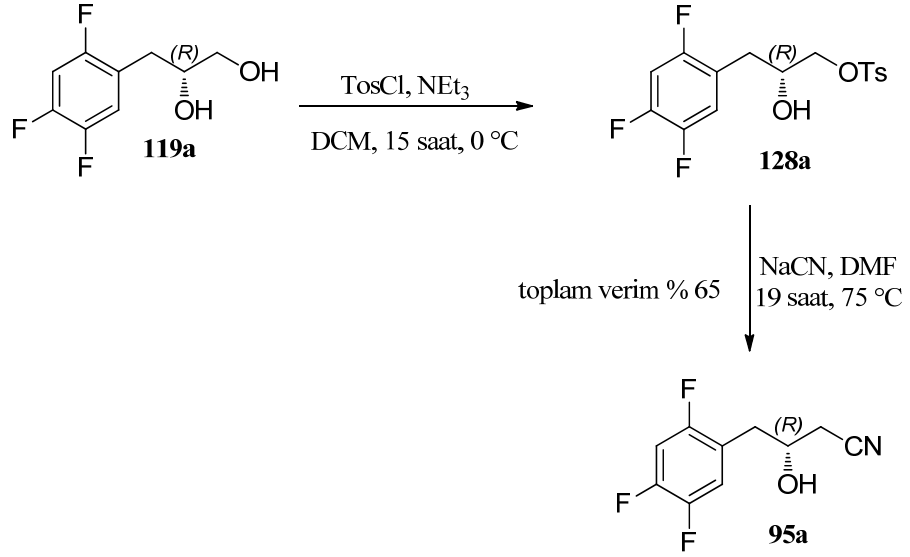
**119b** bileşiğinin HPLC ile enantiyomerik saflığı (%98 enantiyomerik saflıkta) ve polarimetre cihazı ile de çevirme açısı ( $[\alpha] = -36^\circ$  ( $c=1$ , EtOH)) belirlendi.

Şekil 5.14'de görüldüğü gibi 3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119**) bileşiğinin her iki enantiyomeri yüksek enantiyoselektivite ile ayrı ayrı sentezlenmiştir. **119a** ve **119b** bileşiklerinin enantiyoselektif sentezinin gerçekleştirilmesi, Sitagliptin bileşiğinin sentezi için kullanılacak ara ürün olması açısından önemlidir.



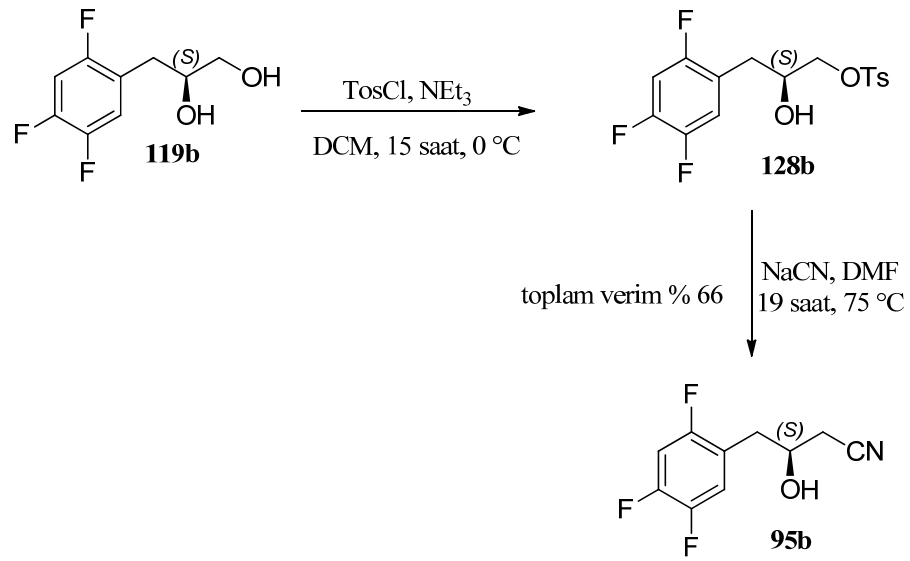
Şekil 5.16. (R)- ve (S)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a-119b**) bileşikleri

Çalışmalara (*R*)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119a**) bileşiğinin primer hidroksil grubunun öncelikle tosilat bileşiğine ve ardından DMF içerisinde NaCN ile substitüsyonu ile **95a** nolu (*R*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril bileşiğinin sentezi ile devam edildi.



**Şekil 5.17.** **95a** bileşiğinin sentezi

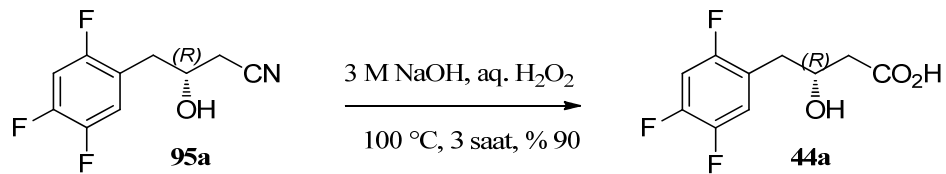
%65 toplam verimle sentezlenen **95a** bileşiğinin HPLC kullanılarak enantiyomerik saflığı (%98 enantiyomerik saflıkta) ve polarimetre cihazı kullanılarak da çevirme açısı ( $[\alpha]=2^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )) belirlendi. **119a** bileşiği ile yapılan çalışmalar **119b** bileşiği ile tekrarlanmış ve %66 toplam verimle **95b** bileşiği sentezlenmiştir.



**Şekil 5.18.** **95b** bileşiğinin sentezi

**95b** bileşiğinin HPLC kullanılarak enantiyomerik saflığı (%98 enantiyomerik saflıkta) ve polarimetre cihazı kullanılarak da çevirme açısı ( $[\alpha] = -2^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )) belirlendi. **95a** ve **95b** bileşiklerinin çevirme açıları kendi arasında uyumludur.

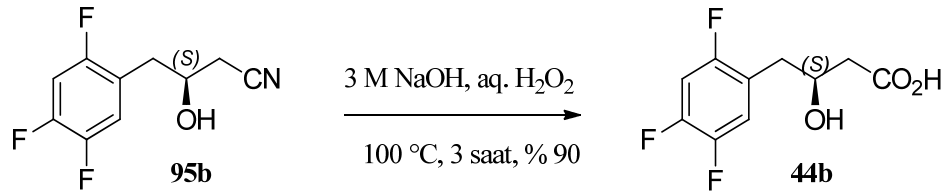
Enantiyosafılığın belirlenmesinin ardından **95a** bileşiğindeki nitril grubu sulu NaOH içerisinde  $\text{H}_2\text{O}_2$  varlığında karboksilik aside hidroliz edilerek %90 verimle **44a** bileşiği elde edildi.



**Şekil 5.19.** **44a** bileşiğinin sentezi

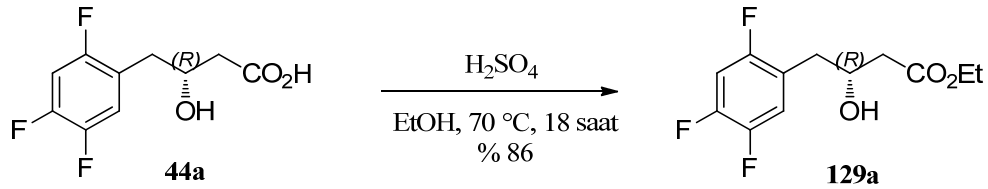
**44a** bileşiğinin polarimetre cihazı ile yapılan ölçümlerde çevirme açısı  $[\alpha] = -8^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) belirlenmiştir. Erime noktası  $86-87^\circ\text{C}$  (lit.  $\text{En}=84^\circ\text{C}$ ) olarak tayin edilmiştir.

**95a** bileşiği ile yapılan çalışmalar **95b** bileşiği ile tekrarlanmış ve %90 verimle **44b** bileşiği sentezlenmiştir. **44b** bileşiğinin çevirme açısı  $[\alpha]=8^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) olarak ölçülmüştür. **44a** ve **44b** bileşiklerinin çevirme açıları birbiri ile uyumludur.



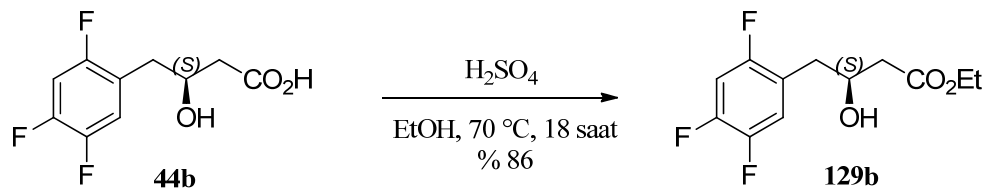
Şekil 5.20. **44b** bileşiğinin sentezi

**44a** ve **44b** bileşiklerinin enantiyosaflik dereceleri belirleyebilmek için her iki bileşik ilgili ester türevlerine (**129a** ve **129b**) dönüştürüldü. Öncelikle **44a** bileşiği asit katalizörlüğünde EtOH içerisinde reflüks edilerek %86 verimle **129a** bileşiği elde edildi.



Şekil 5.21. **129a** bileşiğinin sentezi

**129a** bileşiği çevirme açısının  $[\alpha]=-13^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) olduğu belirlendikten sonra HPLC ile enantiyosaflik derecesinin  $>\%99$  olduğu belirlendi. **44a** ile yapılan çalışmalar **44b** bileşiği ile tekrarlanmış ve %86 verimle **129b** bileşiği sentezlenmiştir.

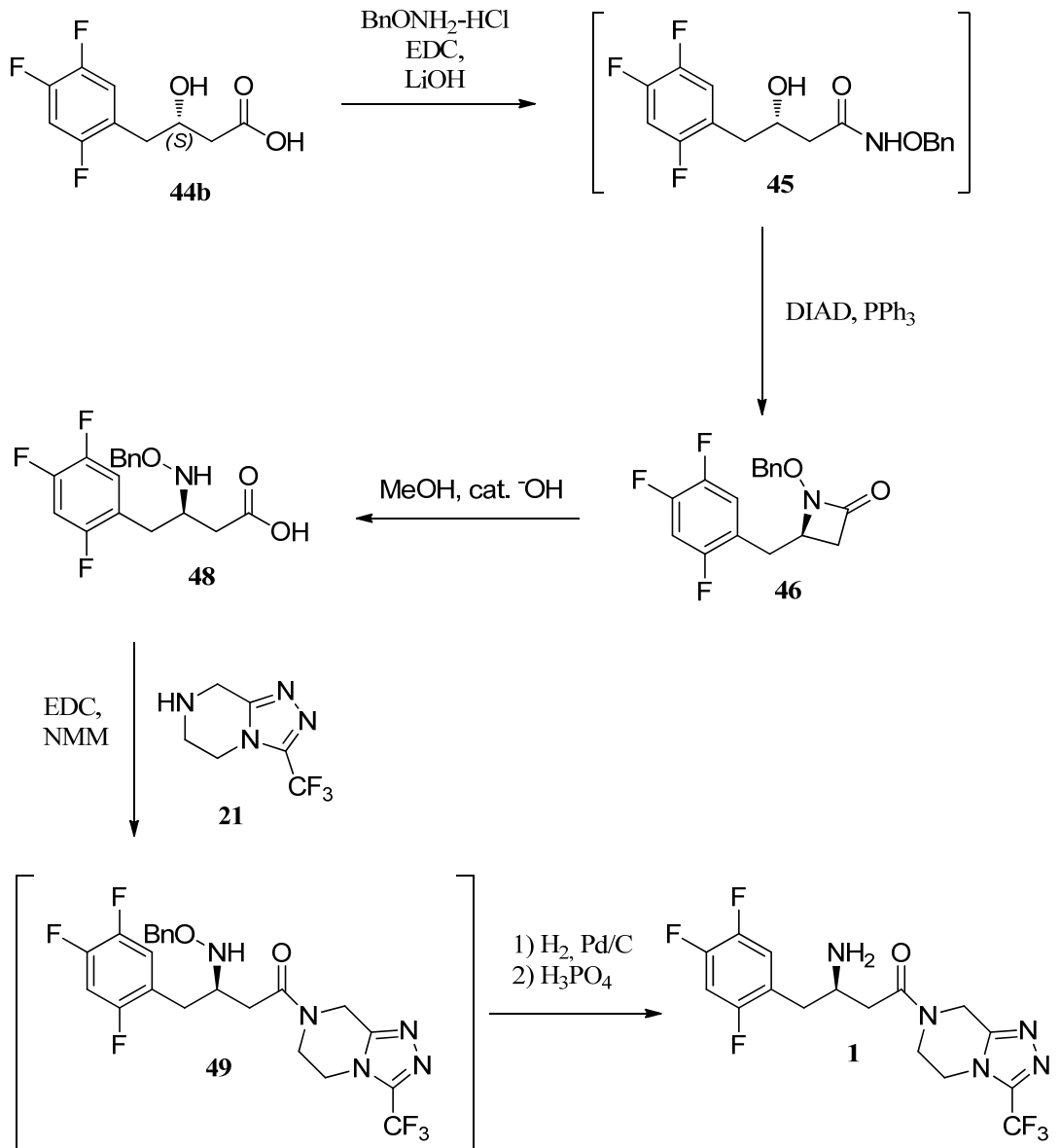


Şekil 5.22. **129b** bileşiğinin sentezi

**129b** bileşiminin öncelikle çevirme açısı belirlendi ve  $[\alpha]=13^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) olarak bulundu. HPLC cihazı ile yapılan çalışmalarda ise enantiyosaflık derecesinin  $>99\%$  olduğu belirlendi.

Sitagliptin bileşiminin sentezi için öncü bir bileşik olan 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**44**)'in sentezi yüksek enantiyomerik saflıkta ve gayet iyi bir verimle gerçekleştirildi. Her iki izomer eş zamanlı olarak sentezlenebilmektedir. Buda yapılan çalışmanın önemi daha da artmaktadır.

Elde edilen (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**44b**), gerek duyulduğunda Sitagliptin bileşimine dönüşümü gerçekleştirilebilmektedir. Bu yöntem halihazırda literatürde bilinmektedir (Hansen *et al.* 2005).



Şekil 5.23. Sitagliptin bileşiğinin sentezi

## KAYNAKLAR

- Ahn, J.H., Shin, M.S., Jun, M.A., Jung, S.H., Kang, S.K., Kim, K.R., Rhee, S.D., Kang, N.S., Kim, S.Y., Sohn, S., Kim, S.G., Jin, M.S., Lee, J.O., Cheon, H.G., Kim, S.S., **2007**. Synthesis, biological evaluation and structural determination of  $\beta$ -aminoacyl-containing cyclic hydrazine derivatives as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors. *Bio. Med. Chem. Lett.*, 17, 2622.
- Angelaud, R., Zhong, Y.L., Maligres, P., Lee, J. Askin, D., **2005**. Synthesis of a Beta-Amino Acid Pharmacophore Via a Beta-Lactam Intermediate. *J. Org. Chem.*, 70, 1949-1952.
- Baldwin, J.E., Lee, E., **1986**. Synthesis of Bicyclic Gamma-Lactams via Oxazolidinones. *Tetrahedron*, 42, 6551-6554.
- Brockunier, L.L., Duffy, J.L., Kim, D., Parmee, E.R. Weber, A.E., **2007**.  $\beta$ -Amino Heterocyclic Dipeptidyl Peptidase Inhibitors for The Treatment or Prevention of Diabetes. WO2003082817 A3.
- Clausen, A.M., Dziadul, B., Cappuccio, K.L., Kaba, M., Starbuck, C., Hsiao, Y., Dowling, T.M., **2006**. Identification of Ammonium Chloride as an Effective Promoter of The Asymmetric Hydrogenation of a Beta-Enamine Amide. *Org. Process Res. Dev.*, 10, 723-726.
- Corey, E.J., Posner, G.H., **1967**. Selective formation of carbon-carbon bonds between unlike groups using organocopper reagents. *J. Am. Chem. Soc.*, 89(15), 3911-3912.
- Dexter, C.S., Jackson. R.F.W., **1999**, Synthesis of Enantiomerically Pure  $\beta$ - and  $\gamma$ -Amino Acid Derivatives Using Functionalized Organozinc Reagents. *J. Org. Chem.*, 64, 7599.
- Dmitrieva, L.L., Nikitina, L.P., Albanov, A.I., Nedolya, N.A., **2005**. Vinyl Ethers Containings an Epoxy Group: XXIII. Rections of Alkynylmagnesium Bromides with Glisidol Ethers: Synthesis and Thermal Transformations of 1-[2-(Vinylloxy)ethoxy]- and 1-(Allyloxy)-5-hexyn-2-ols, -5-phenyl-4-pentyn-2-ols, and -3-bromo-2-propanols. *Russ. J. Org. Chem.*, 41, 1583-1593.
- Edmondson, S.D., Fisher, M.H., Kim, D., MacCoss, M., Parmee, E.R., Weber, A.E., Xu, J., **2004**, Beta-amino heterocyclic dipeptidyl peptidase inhibitors for the treatment or prevention of diabetes. US6699871 B2.
- Gilman, H., Jones, R.G., Woods, L.A., **1952**. The Preparation of Methylcopper and some Observations on the Decomposition of Organocopper Compounds. *J. Org. Chem.*, 17(12), 1630-1634.
- Gmeiner, P., Feldman, P.L., Chu-Moyer, M.Y., Rapoport, H., **1990**. An Efficient and Practical Total Synthesis of (+)-Vincamine from L-Aspartic Acid. *J. Org. Chem.*, 55, 3068.
- Grignard, V., **1900**. Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcools et d'hydrocarbures. *Compt. Rend.*, 130, 1322-1325.
- Hansen, K.B., Balsells, J., Dreher, S., Hsiao, Y., Kubryk, M., Palucki, M., Rivera, N., Steinhuebel, D., Armstrong, J.D., Askin, D., Grabowski, E.J.J., **2005**. First

- Generation Process for The Preparation of the Dpp-Iv Inhibitor Sitagliptin. *Org. Process Res. Dev.*, 9, 634-639.
- Hansen, K.B., Hsiao, Y., Xu, F., Rivera, N., Clausen, A., Kubryk, M., Krska, S., Rosner, T., Simmons, B., Balsells, J., Ikemoto, N., Sun, Y., Spindler, F., Malan, C., Grabowski, E. J. J., Armstrong, J. D., **2009**. Highly Efficient Asymmetric Synthesis of Sitagliptin. *J. Am. Chem.Soc.*, 131, 8798-8804.
- Havale, S.H., Pal M., **2009**. Medicinal Chemistry Approaches to the Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 for The Treatment of Type 2 Diabetes. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 1783-1802.
- Heck, R.F., Nolley J. J., **1972**. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.*, 37(14), 2320-2322.
- House, H.O., Respass, W.L., Whitesides, G.M., **1966**. The Chemistry of Carbanions. XII. The Role of Copper in the Conjugate Addition of Organometallic Reagent. *J. Org.Chem.*, 31(10), 3128-3141.
- Ikemoto, N., Tellers, D.M., Dreher, S.D., Liu, J.C., Huang, A., Rivera, N.R., Njolito, E., Hsiao, Y., McWilliams, J.C., Williams, J.M., Armstrong, J.D., Sun, Y.K., Mathre, D.J., Grabowski, E.J.J., Tillyer, R.D., **2004**. Highly Diastereoselective Heterogeneously Catalyzed Hydrogenation of Enamines for The Synthesis of Chiral Beta-Amino Acid Derivatives. *J. Am. Chem.Soc.*, 126, 3048-3049.
- Jackson, R.F.W., Moore, R.J., Dexter, C.S., **1998**, Concise Synthesis of Enantiomerically Pure Phenylalanine, Homophenylalanine, and Bishomophenylalanine Derivatives Using Organozinc Chemistry: NMR Studies of Amino Acid-Derived Organozinc Reagents. *J. Org. Chem.*, 63, 7875.
- Jackson, R.F.W., Wishart, N., Wood, A., James, K., Wythes, M.J., **1992**. Preparation of Enantiomerically Pure Protected 4-Oxo Alpha-Amino Acids and 3-Aryl Alpha-Amino Acids from Serine. *J. Org. Chem.*, 57, 3397.
- Kim, D., Kowalchick, J.E., Edmondson, S.D., Mastracchio, A., Xu, J., Eiermann, G.J., Leiting, B., Wu, J.K., Pryor, K.D., Patel, R.A., He, H., Lyons, K.A., Thornberry, N.A., Weber, A.E., **2007**. Triazolopiperazine-Amides as Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors: Close Analogs of Januvia (Tm) (Sitagliptin Phosphate). *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 3373-3377.
- Kim, D., Wang, L., Beconi, M., Eiermann, G.J., Fisher, M.H., He, H., Hickey, G.J., Kowalchick, J.E., Leiting, B., Lyons, K., Marsilio, F., McCann, M.E., Patel, R.A., Petrov, A., Scapin, G., Patel, S.B., Roy, R.S., Wu, J.K., Wyvratt, M.J., Zhang, B.B. Zhu, L., Thornberry, N.A., Weber, A.E., **2005**. (2R)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-Dihydro[1,2,4]Triazolo[4,3-Alpha]Pyrazin-7(8h)-Yl]-1-(2,4,5-Trifluorophenyl)Butan-2-Amine: A Potent, Orally Active Dipeptidyl Peptidase Iv Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.*, 48, 141-151.
- Kim, N.D., Chang, J.Y., Jung, J.H., Lee, H.S., Kim, D.J., Chang, Y.K., Lee, G.S., **2011**. Method for preparing intermediate of sitagliptin using chiral oxirane. WO 2011040717 A2.
- King, A.O., Okukado, N., Negishi, E., **1977**. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 19, 683.

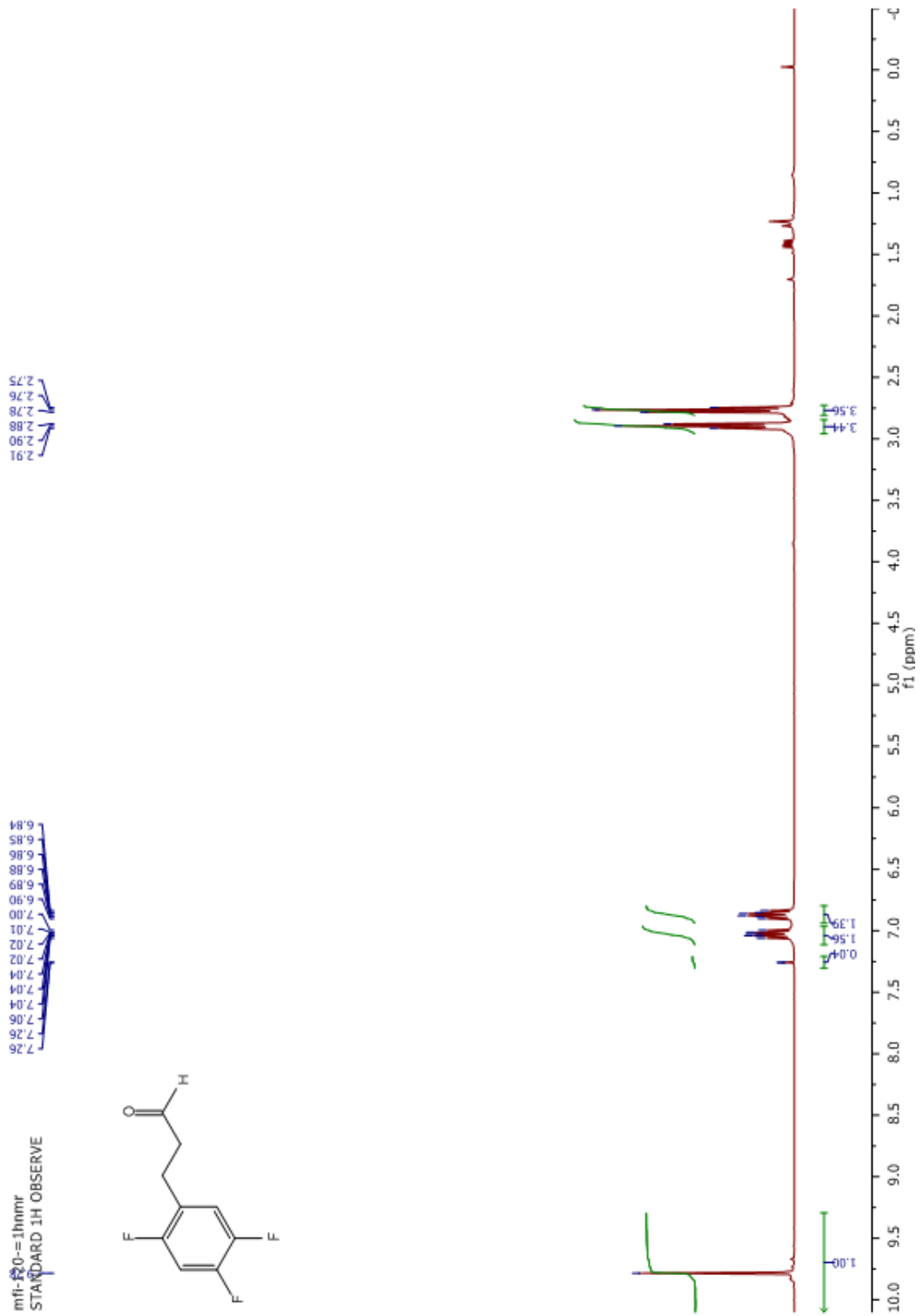


- Liang, G., Qian, X., Feng, D., Biftu, T., Eiermann, G., He, H., Leiting, B., Lyons, K., Petrov, A., Sinha-Roy, R., Zhang, B., Wu, J., Zhang, X., Thornberry, N.A., Weber, A.E., **2007**. Optimization of 1,4-Diazepan-2-one Containing Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors for The Treatment of Type 2 Diabetes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 1903.
- Liu, F., Yu, W., Ou, W., Wang, X., Ruan, L., Li, Y., Peng, X., Tao, X., Pan, X., **2010**. The Asymmetric Synthesis of Sitagliptin, a Selective Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for The Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Chem. Res.*, 230-232.
- Nicolaou, K.C., Dai, W.M., Guy, R.K., **1994**. Chemistry and Biology of Taxol. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33(1), 15-44.
- Okino, T., Matsuda, H., Murakami, M., Yamaguchi, K., **1993**. Microginin, An Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibitor from The Blue-Green-Alga *Microcystis-Aeruginosa*. *Tetrahedron Lett.*, 34(3), 501-504.
- Pegova, A., Abe, H., Boldyrev, A., **2000**. Hydrolysis of Carnosine and Related Compounds by Mammalian Carnosinases. *Comp. Biochem. Phys. B-Biochem. Mol. Biology*, 127(4), 443-446.
- Rilatt, I., Jackson, R.F.W., **2008**. Kinetic Studies on the Stability and Reactivity of  $\beta$ -Amino Alkylzinc Iodides Derived from Amino Acids. *J. Org. Chem.*, 73, 8694.
- Roers, R., Verdine, G.L., **2001**. Concise Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Alpha-Hydroxy-Alpha-Methyl-Beta-Amino Acids. *Tetrahedron Lett.*, 42(21), 3563-3565.
- Satyanarayana, G., Maier, M.E., **2008**. Biaryl Formation from 5-(2-Bromobenzyl)-Substituted Piperidin-2-ones via Palladacycles. *Org. Lett.*, 10, 2361-2364.
- Satyanarayana, R.M., Eswaraiah, S., Satyanarayana, R., Kondal, R.B., Srinivas, A., **2010**. Process for The Preparation of Sitagliptin and Its Intermediates. WO 2010122578 A2.
- Savile, C.K., Janey, J.M., Mundorff, E.C., Moore, J.C., Tam, S., Jarvis, W.R., Colbeck, J.C., Krebber, A., Fleitz, F.J., Brands, J., Devine, P.N., Huisman, G.W., Hughes, G.J., **2010**. Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture, *Science*, 329, 305-309.
- Schofield, C.J., Walter, M.W., **1999**. *Amino Acids, Peptides, and Proteins*. 30, 335-397.
- Shih, C., Gossett, L.S., Gruber, J.M., Grossman, C.S., Andis, S.L., Schultz, R.M., Worzalla, J.F., Corbett, T.H., Metz, J.T., **1999**. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Cryptophycin Analogs with Modification in The Beta-Alanine Region. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(1), 69-74.
- Soukup, M., **2012**. Manufacturing process for sitagliptin from L-aspartic acid. WO 2012156888 A1.
- Steinhuebel, D., Sun, Y., Matsumura, K., Sayo, N., Saito, T., **2009**. Direct Asymmetric Reductive Amination. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 11316.
- Sterr, D.L., Lew, R.A., Perlmutter, P., Smith, A.I., Aguilar, M.I., **2002**. Beta-Amino Acids: Versatile Peptidomimetics. *Curr. Med. Chem.*, 9(8), 811-822.
- Stierle, A., Strobel, G., Stierle, D., **1993**. Taxol and Taxane Production by *Taxomyces-Andreanae*, An Endophytic Fungus of Pacific Yew. *Science*, 260(5105), 214-216.
- Talluri S.K., Sudalai A., **2007**. An Organo-Catalytic Approach to The Enantioselective Synthesis of (*R*)-Selegiline, *Tetrahedron*, 63, 9758-9763.

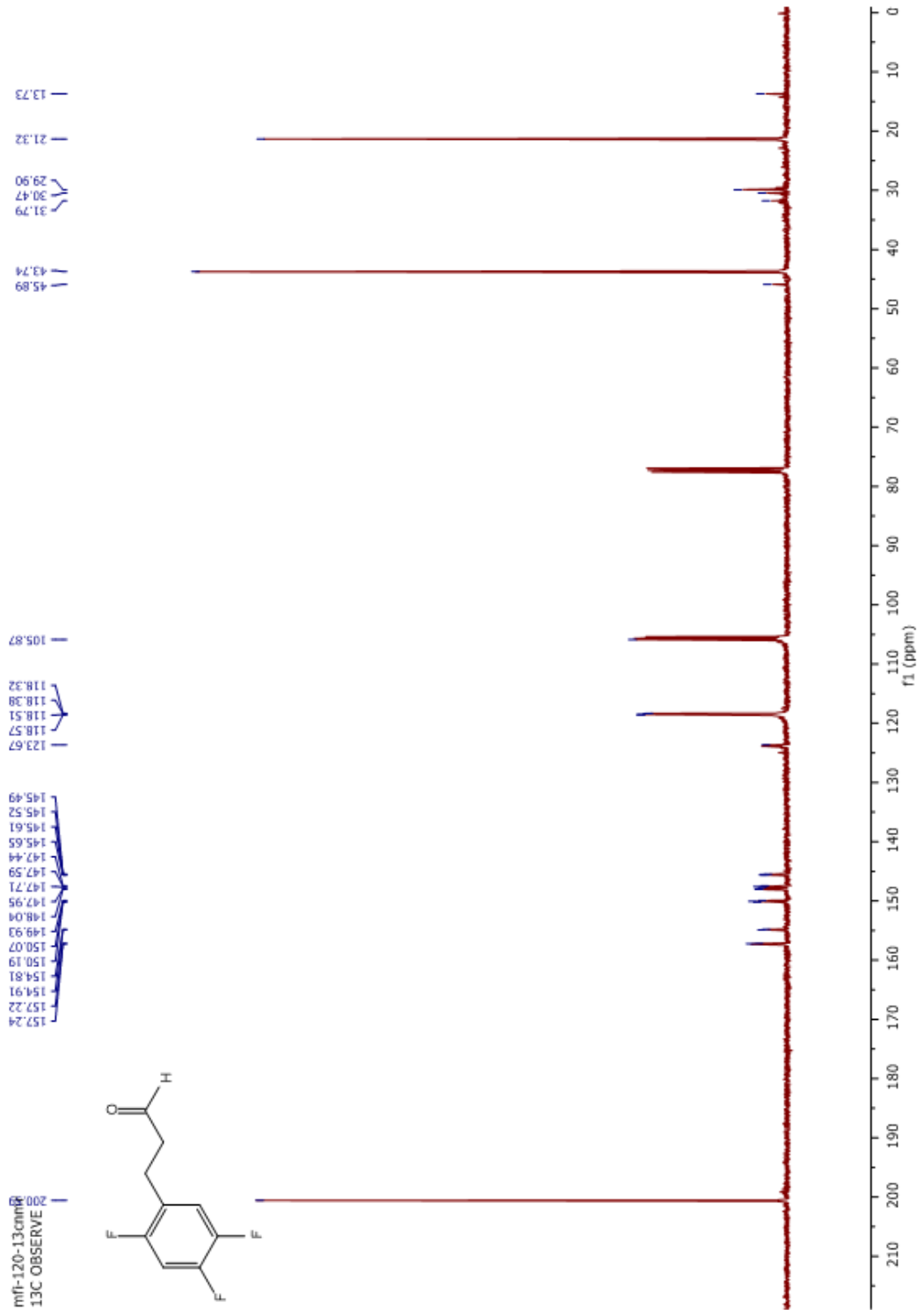
- Tasnadi, G., Forro, E., Fülöp, F., **2010**. Improved enzymatic syntheses of valuable  $\beta$ -arylalkyl- $\beta$ -amino acid enantiomers. *Org. Biomol. Chem.*, 8, 793-799.
- Umezawa, H., Ishizuka, M., Agoyagi, T., Takeuchi, T., **1976**. Enhancement of Delayed-Type Hypersensitivity by Bestatin, An Inhibitor of Aminopeptidase-B and Leucine Aminopeptidase. *J. Antibiot.*, 29(8), 857-859.
- Von Nussbaum, F., Spiteller, P., **2004**. In  $\beta$ -Amino Acids in Nature in Highlights in Bioorganic Chemistry: Methods and Applications. *Wiley-VCH, Weinheim*, pp. 63-89.
- Wang, T., Ji, W., Xu, Z., Zeng, B., **2009**. An Efficient and Convenient Protocol for Highly Regioselective Cleavage of Terminal Epoxides to  $\beta$ -Halohydrins. *Synlett*, 9, 1511-1513.
- Windholz, M., Budavari, S., Stroumstos, L.Y., Fertig, M.N., **1976**. Eds. The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals and Drugs. 9th ed., Merck, Rahway, NJ, p. 909.
- Wu, S., Yu, B., Wang, Y., Delice, A., Zhu, J., **2010**. Process and Intermediates for The Preparation of N-Acylated-4-Aryl Beta-Amino Acid Derivatives. WO 2010078440 A1.
- Xu, J., Ok, H.O., Gonzalez, E.J., Colwell Jr., L.F., Habulihaz, B., He, H., Leiting, B., Lyons, K.A., Marsilio, F., Patel, R.A., Wu, J.K., Thornberry, N.A., Weber, A.E., Parmee, E.R., **2004**. Discovery of Potent and Selective  $\beta$ -Homophenylalanine Based Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 4759.
- Yoshioka, R., Ohtsuki, O., Senuma, M., Tosa, T., **1989**. Efficient Preparation of D-Aspartic Acid Beta-Methyl Ester As An Aspoxicillin Material by Optical Resolution, Epimerization, and Asymmetric Transformation. *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 883.
- Zeng, L.L., Ding, Y.J., Zhang, G.C., Song, H.R., Hu, W.H., **2009**. A Practical Synthesis of Trifluorophenyl R-Amino Acid: The Key Precursor for the New Anti-Diabetic Drug Sitagliptin. *Chinese Chem. Lett.*, 20, 1397-1399.
- Zhu, Y., Xia, S., Zhu, M., Yi, W., Cheng, J., Song, G., Li, Z., Lu, P., **2010**. Synthesis, Biological Assay *in vitro* and Molecular Docking Studies of New Imidazopyrazinone Derivatives as Potential Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4953-4962.

## **EKLER**

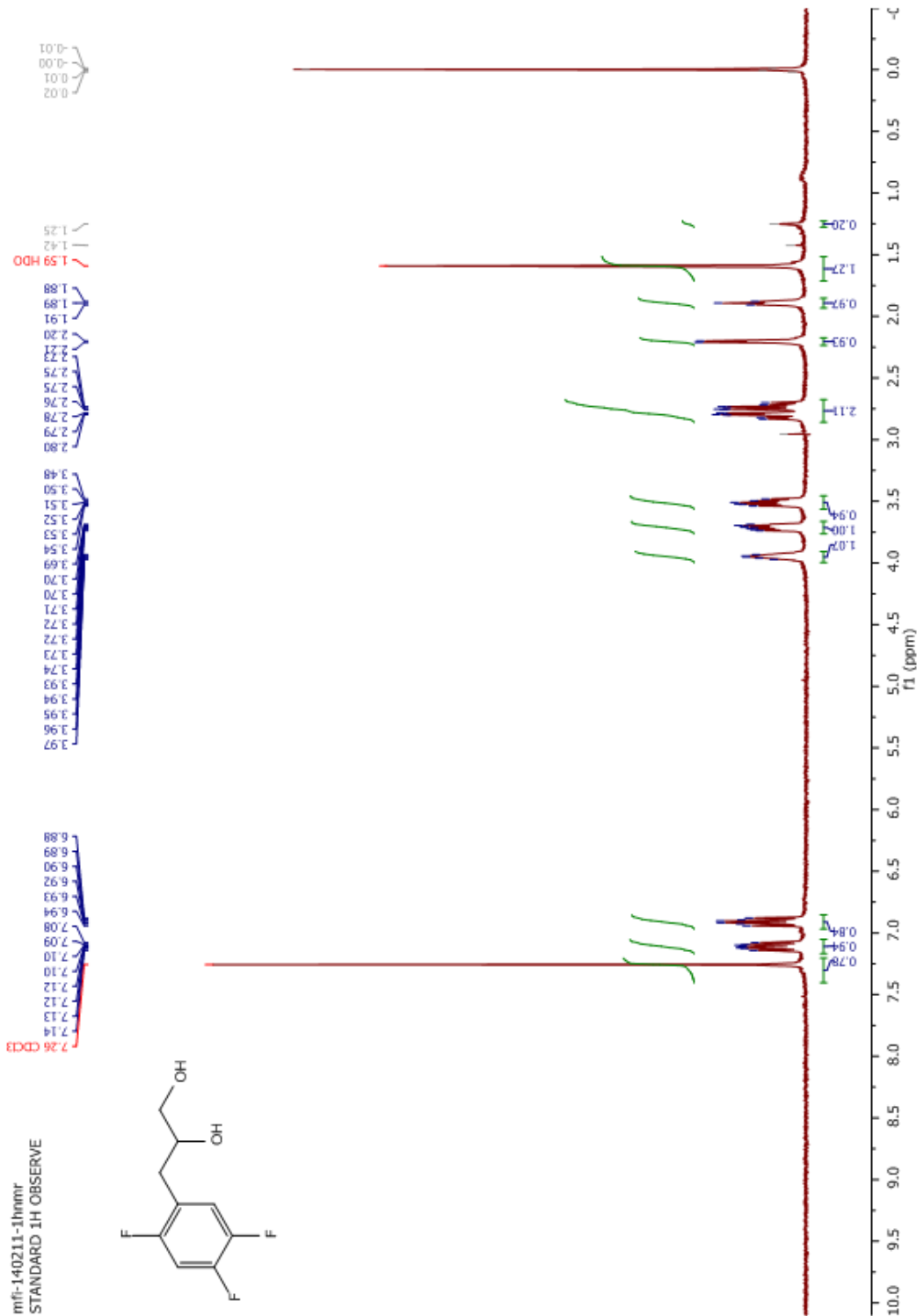
### **EK 1. NMR Spektrumları**



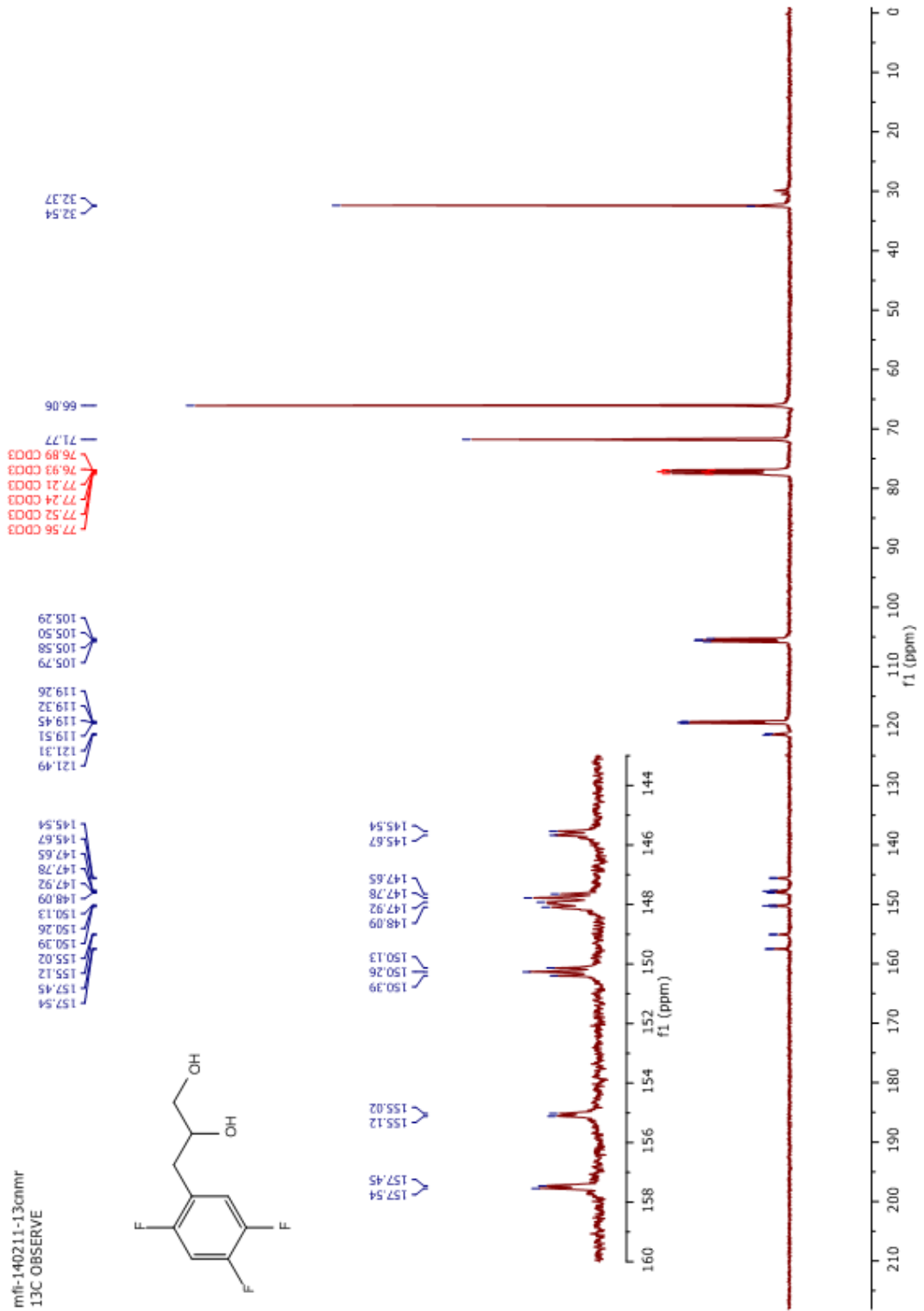
**EK 1.1.** 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) bileşğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



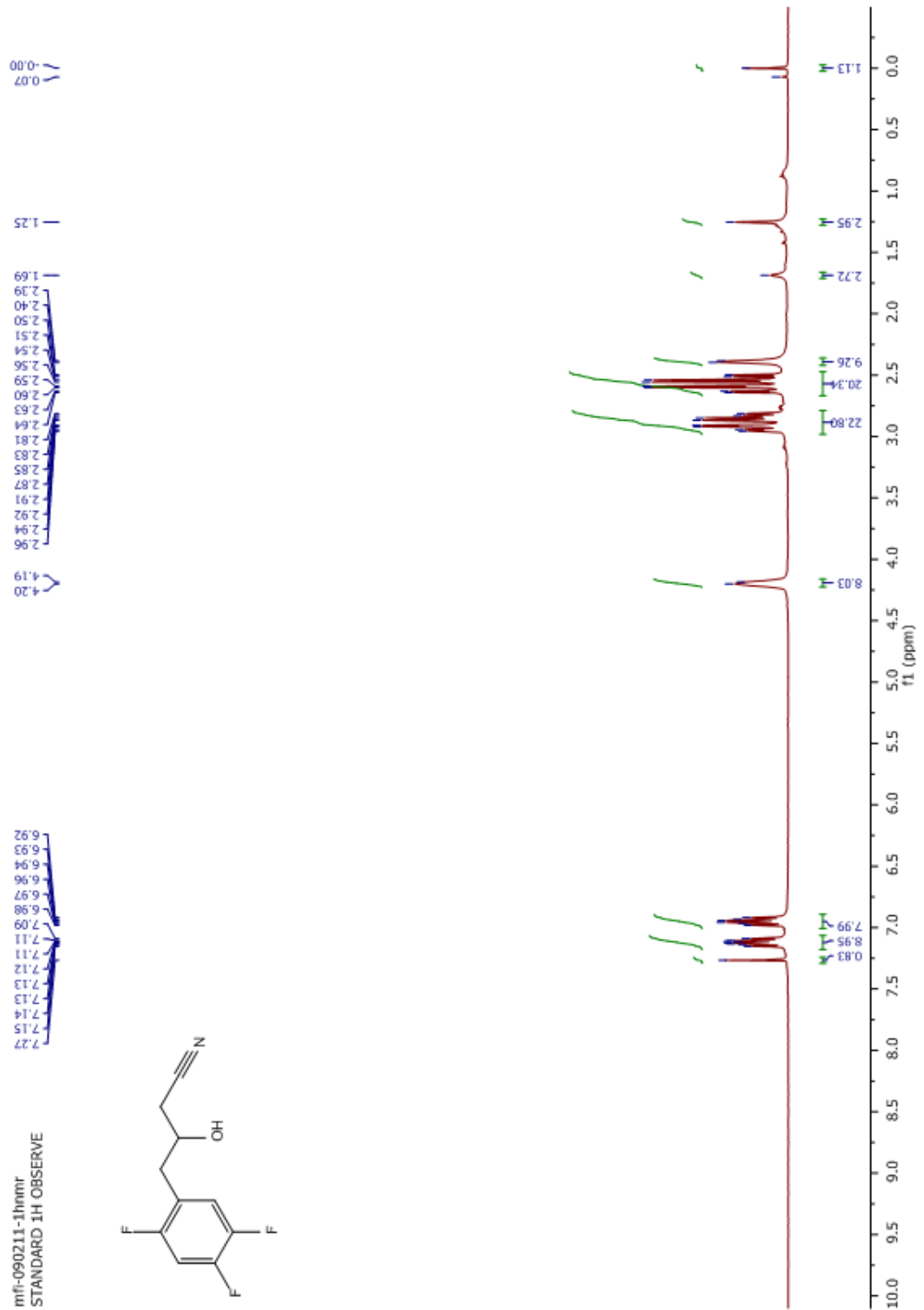
EK 1.2. 3-(2,4,5-triflorfenil)propanal (**116**) bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



EK 1.3. 3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (119) bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

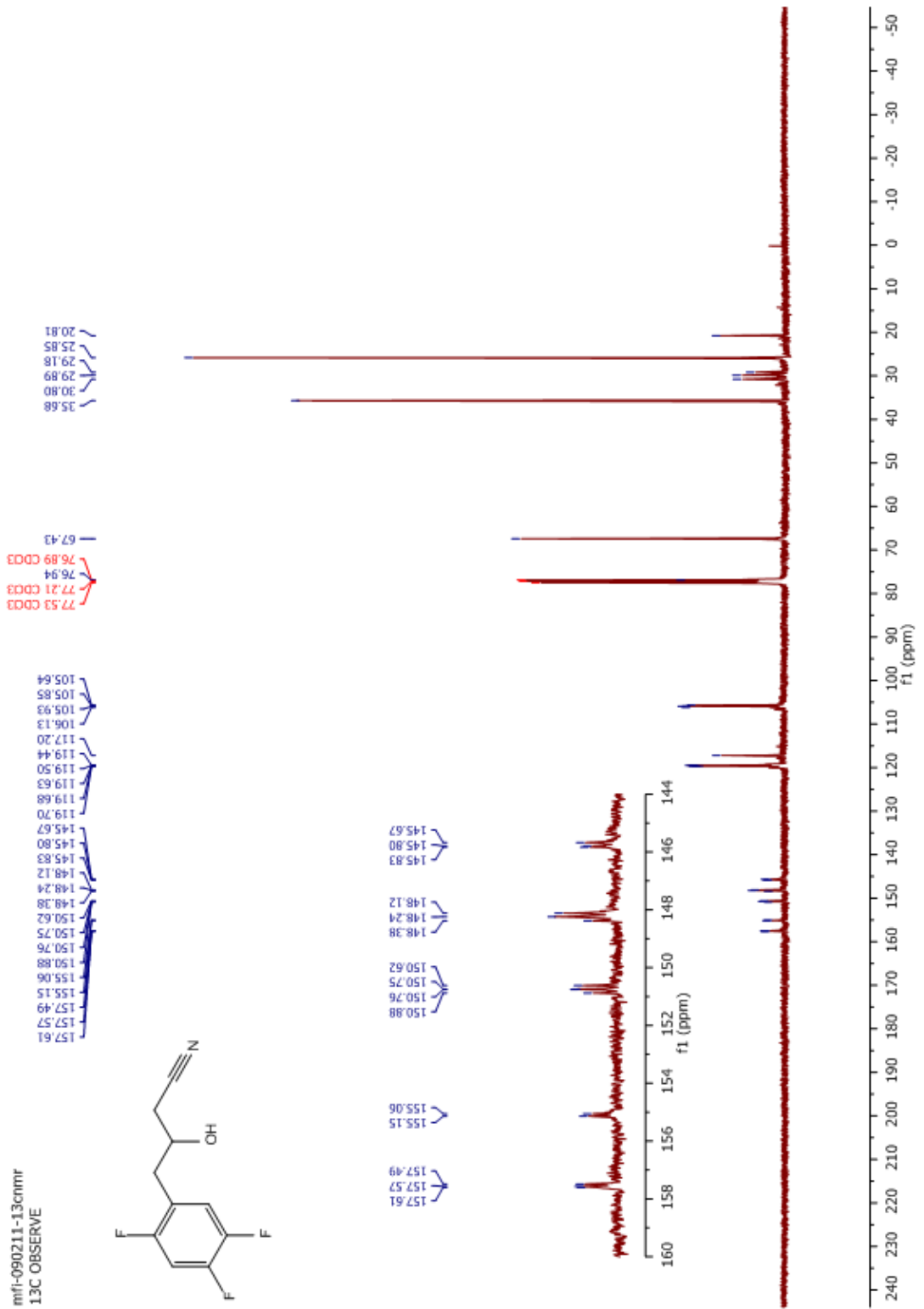


**EK 1.4.** 3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**119**) bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

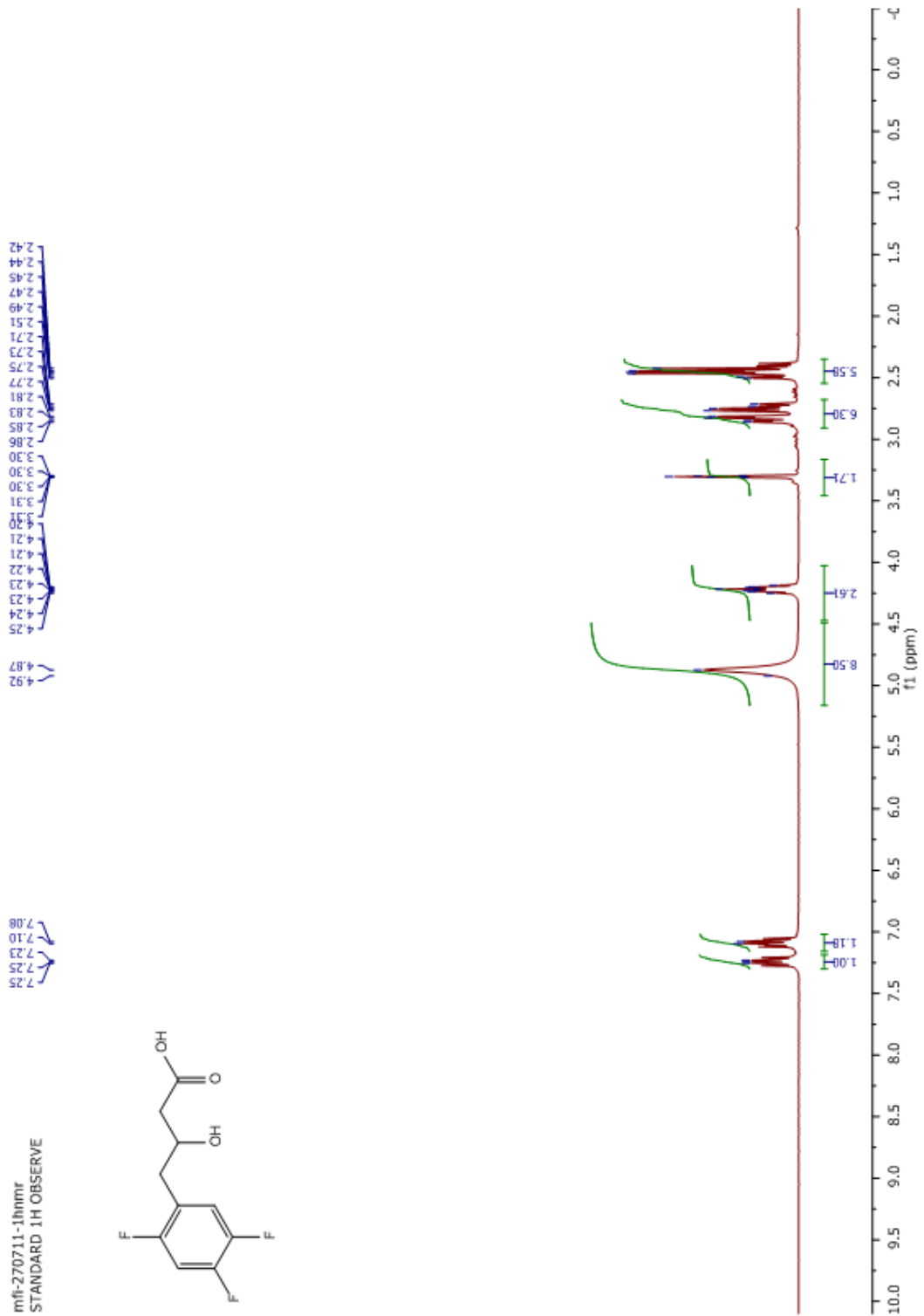


**EK 1.5.** 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95**) bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

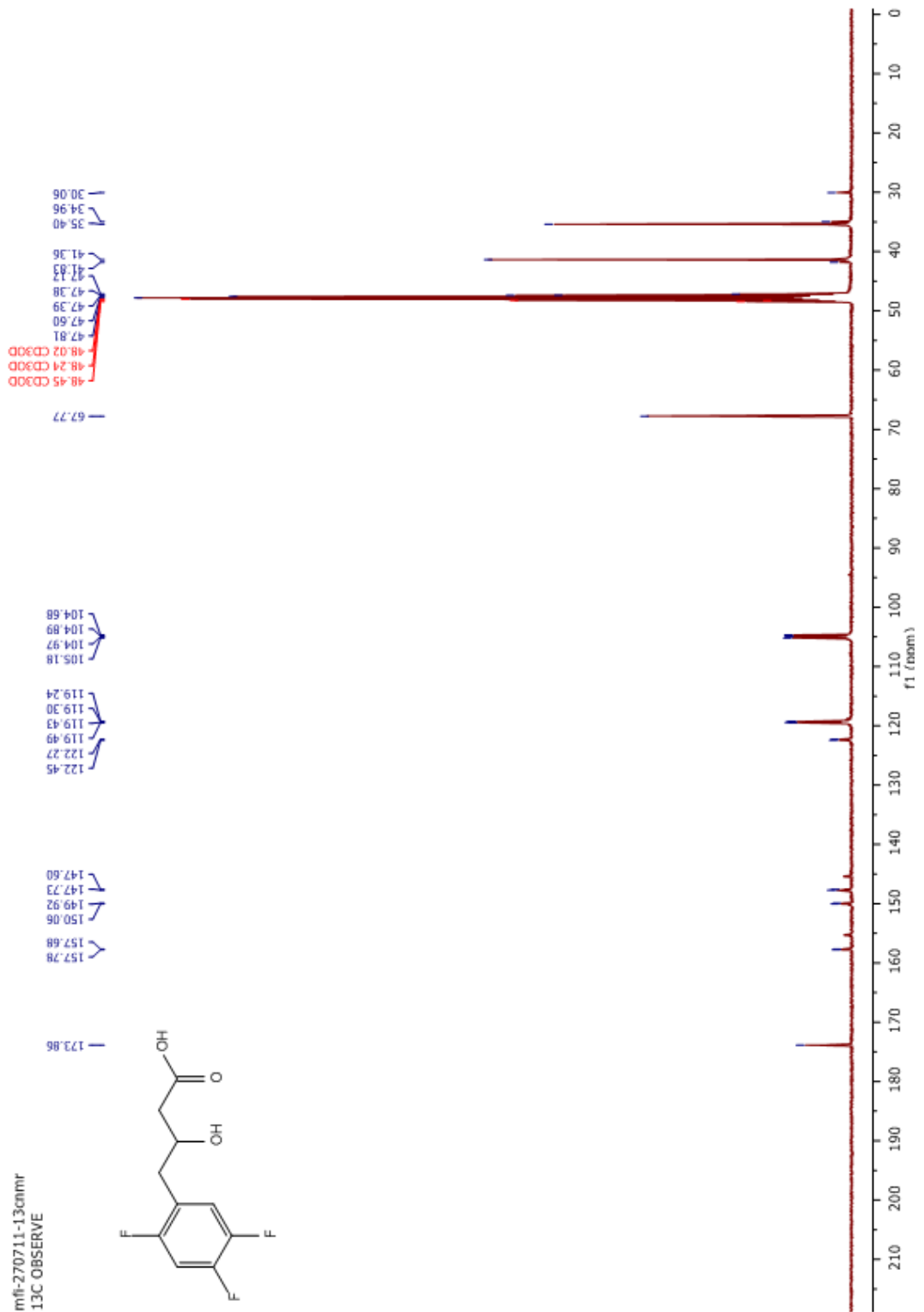




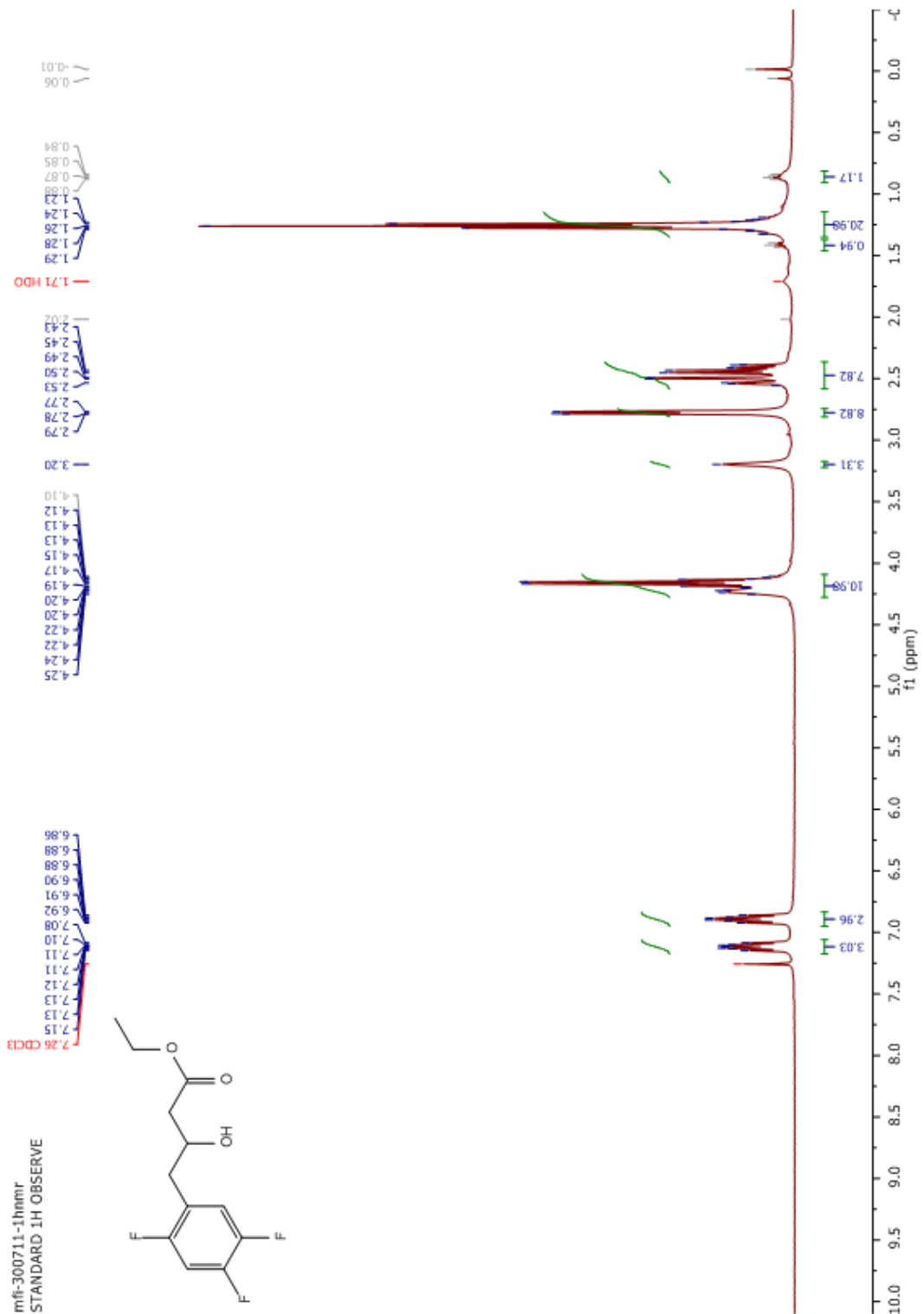
EK 1.6. 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütannitril (**95**)bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



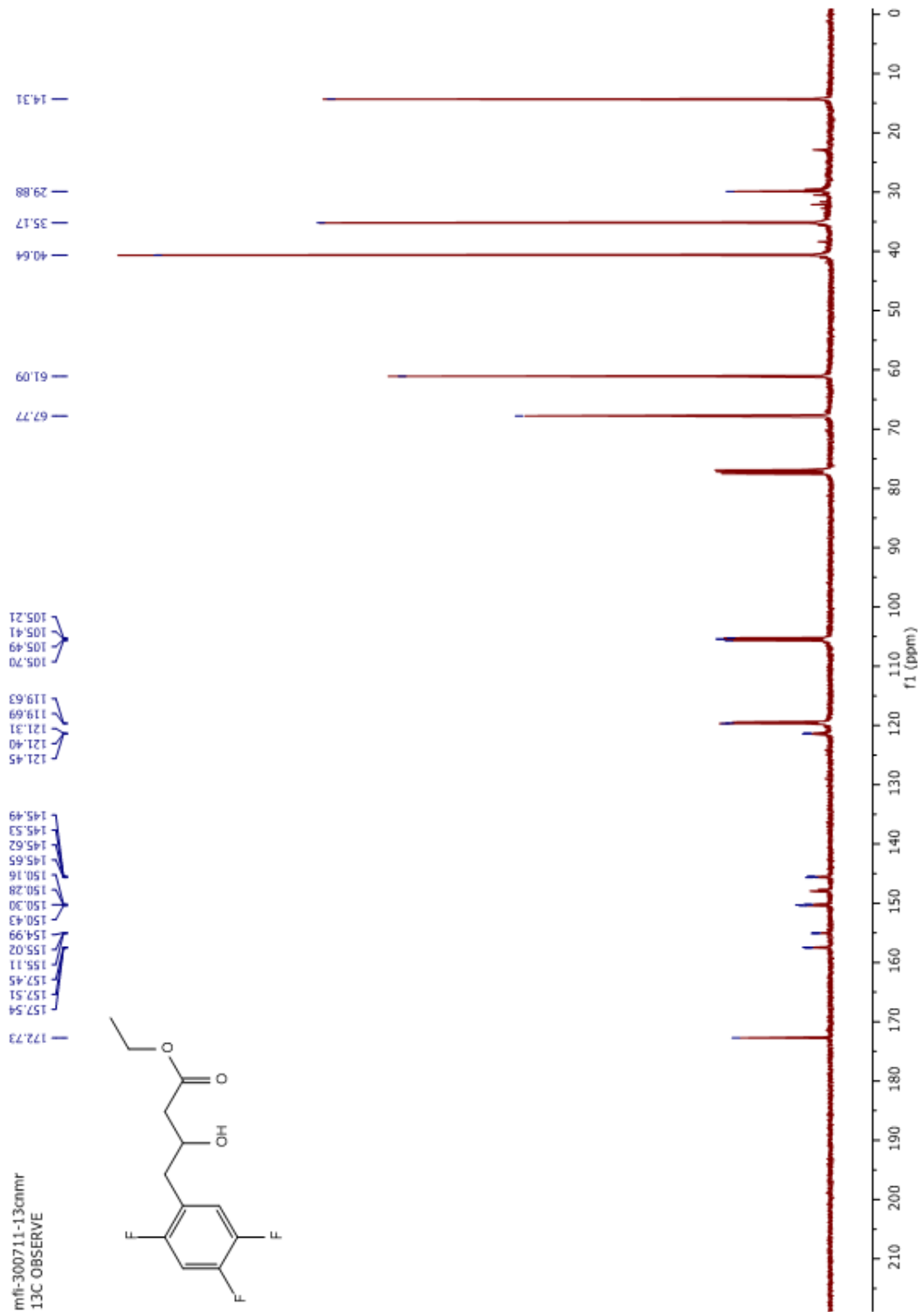
**EK 1.7.** 3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**44**) bileşğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



**EK 1.8.** 3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (44) bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



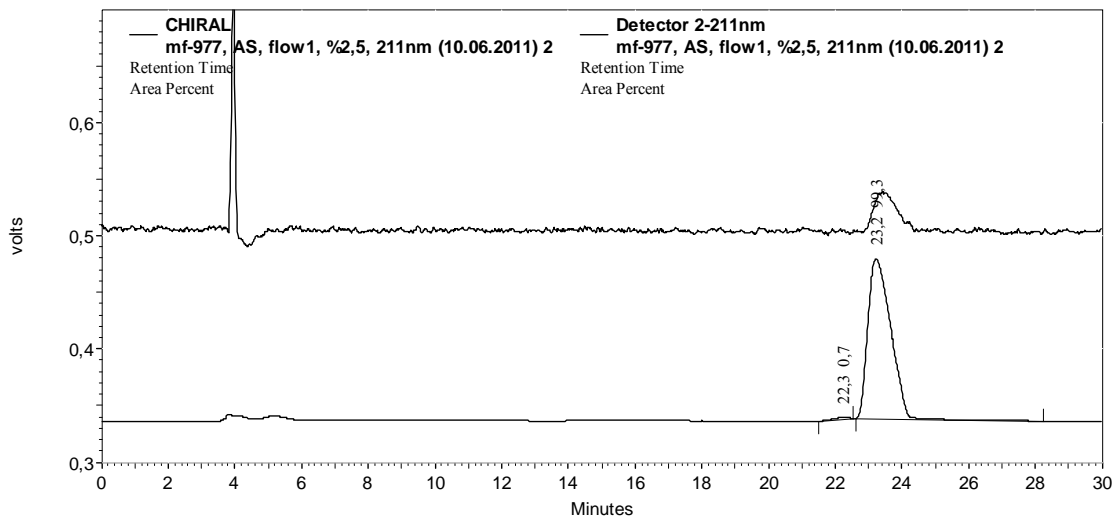
**EK 1.9.** Etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (**129**) bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



**EK 1.10.** Etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoat (**129**) bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

## EK 2. HPLC Spektrumları

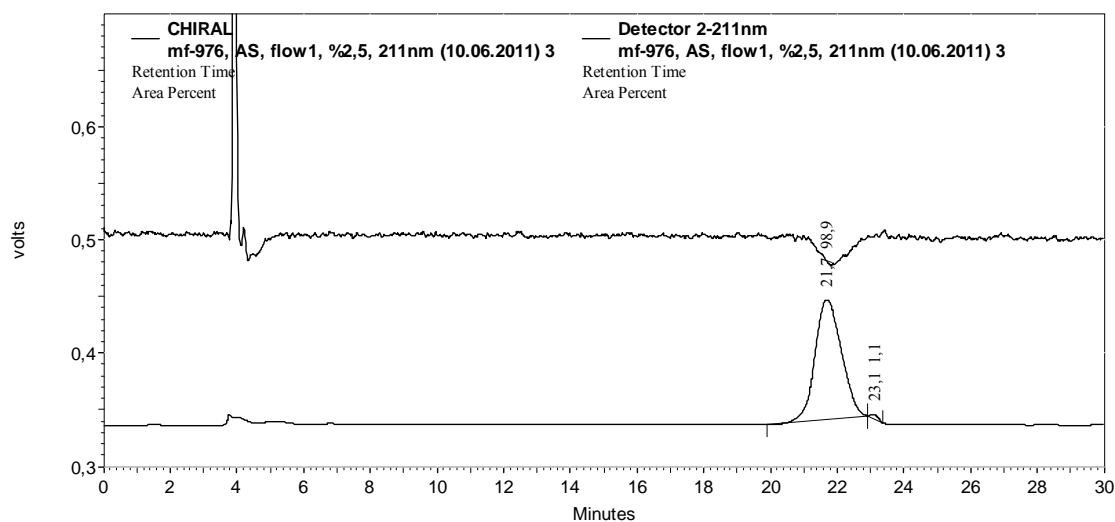
### (R)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol (119a)



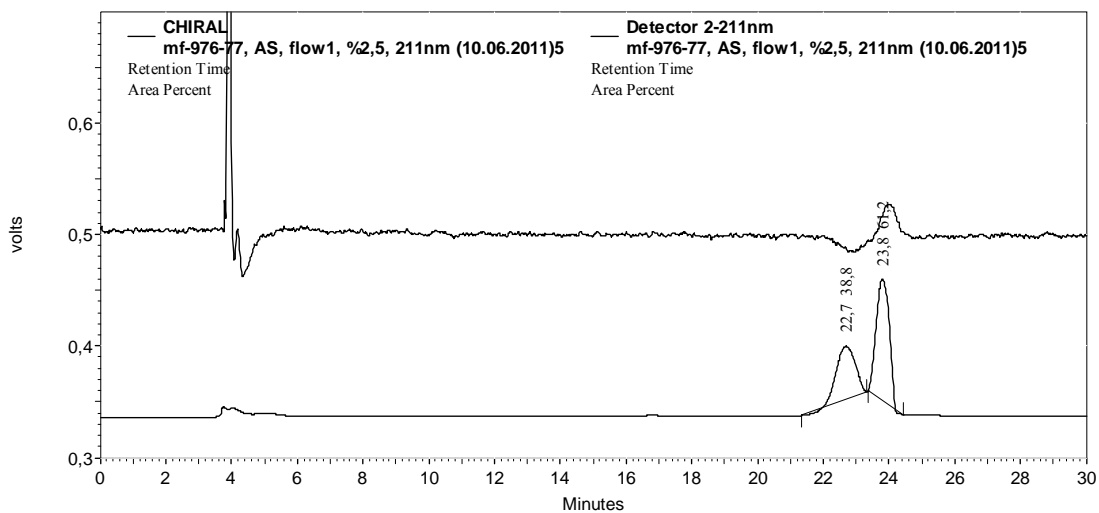
### Detector 2-211nm Results (System (26.07.2011 10:27:13) (Reprocessed))

(chiralcel-AS;  $\lambda=211\text{nm}$ ; Hexane:Isopropanol [97.5:2.5((v/v))]; flow rate 1 mL/min)

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	22,260	262204	0,704	mm
	23,232	36996782	99,296	mm
Totals		37258986	100,000	

**(S)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol (119b)****Detector 2-211nm Results (System (26.07.2011 15:33:25) (Reprocessed))****(chiralcel-AS;  $\lambda=211\text{nm}$ ; Hexane:Isopropanol [97.5:2.5((v/v)]); flow rate 1 mL/min)**

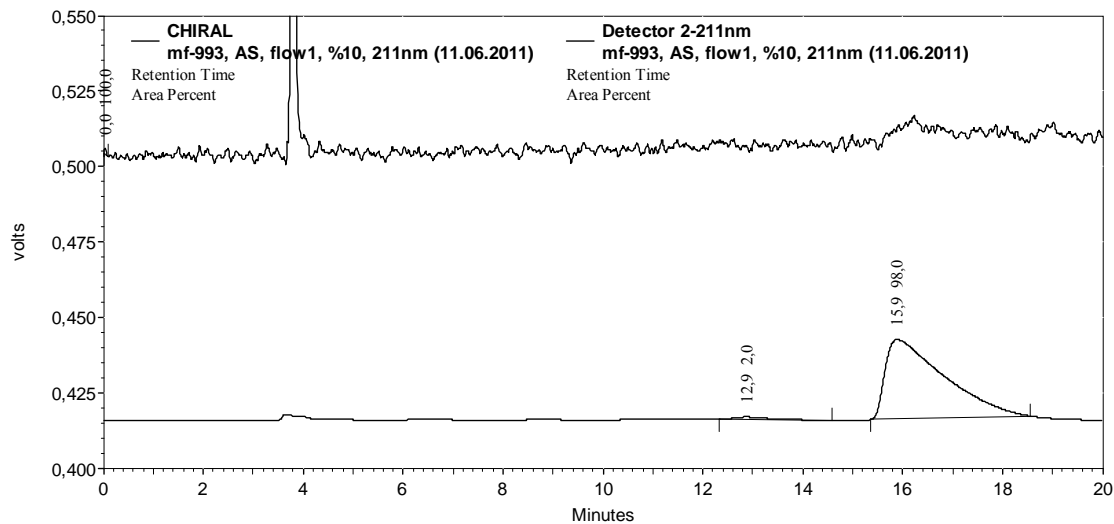
Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	21,690	31650633	98,912	mm
	23,117	348148	1,088	mm
Totals		31998781	100,000	

**(R)-(S)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol (119a-119b)**

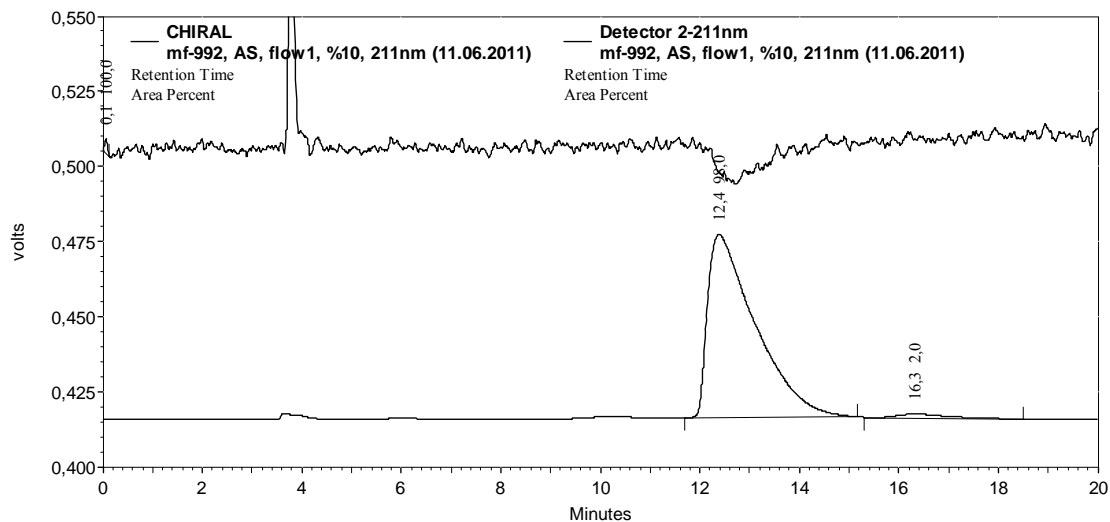
**Detector 2-211nm Results (System (11.08.2011 12:19:12)(Reprocessed)**  
**(chiralcel-AS;  $\lambda=211\text{nm}$ ; Hexane:Isopropanol [97.5:2.5((v/v))]; flow rate 1 mL/min)**

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	22,698	10553773	38,795	MM
	23,807	16649871	61,205	MM
Totals		27203644	100,000	

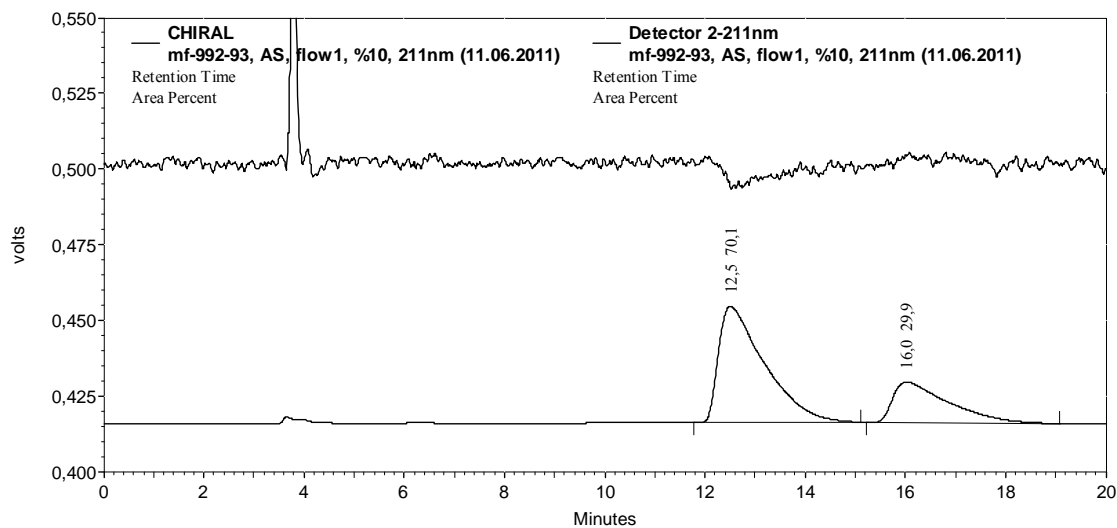


**(R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütannitril (95a)****Detector 2-211nm Results (System (11.06.2011 21:06:20) (Reprocessed))****(chiralcel-AS;  $\lambda=211\text{nm}$ ; Hexane:Isopropanol [90:10((v/v))]; flow rate 1 mL/min)**

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12,867	567671	2,040	MM
	15,892	27263795	97,960	MM
Totals		27831466	100,000	

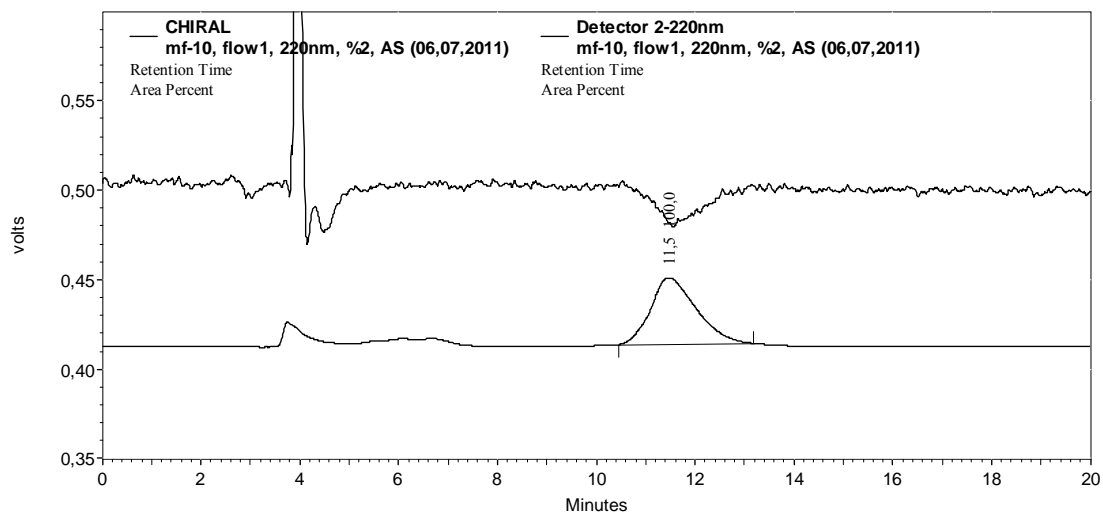
**(S)- 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütannitril (95b)****Detector 2-211nm Results (System (11.06.2011 21:03:43)(Reprocessed))****(chiralcel-AS;  $\lambda=211\text{nm}$ ; Hexane:Isopropanol [90:10((v/v))]; flow rate 1 mL/min)**

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12,385	51335325	98,034	MM
	16,327	1029357	1,966	MM
Totals		52364682	100,000	

**(R)-(S)- 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütannitril (95a-95b)**

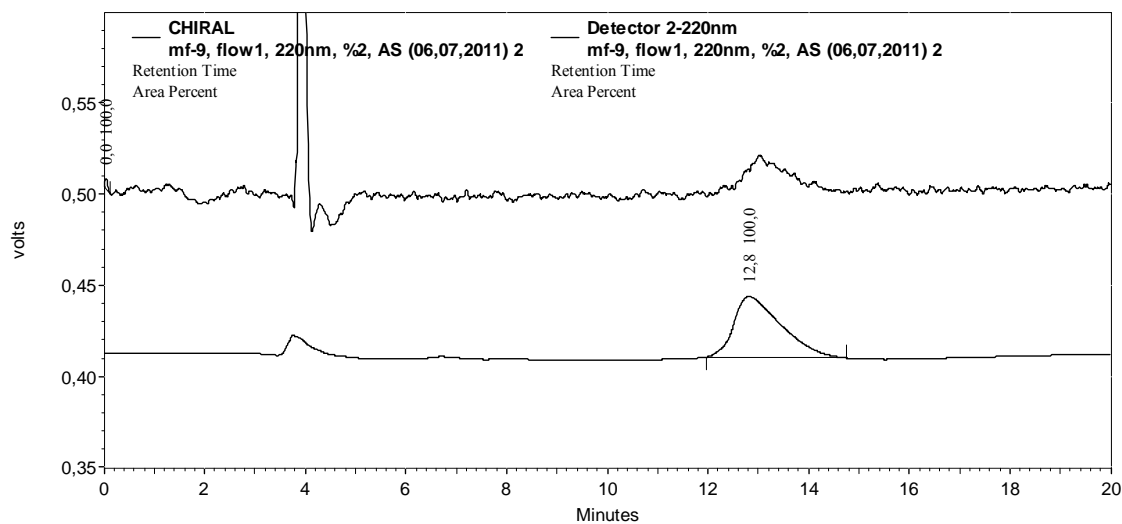
**Detector 2-211nm Results (System (11.08.2011 12:23:19) (Reprocessed))**  
**(chiralcel-AS;  $\lambda=211\text{nm}$ ; Hexane:Isopropanol [90:10((v/v))]; flow rate 1 mL/min)**

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12,512	30839971	70,109	MM
	16,027	13148843	29,891	MM
Totals		43988814	100,000	

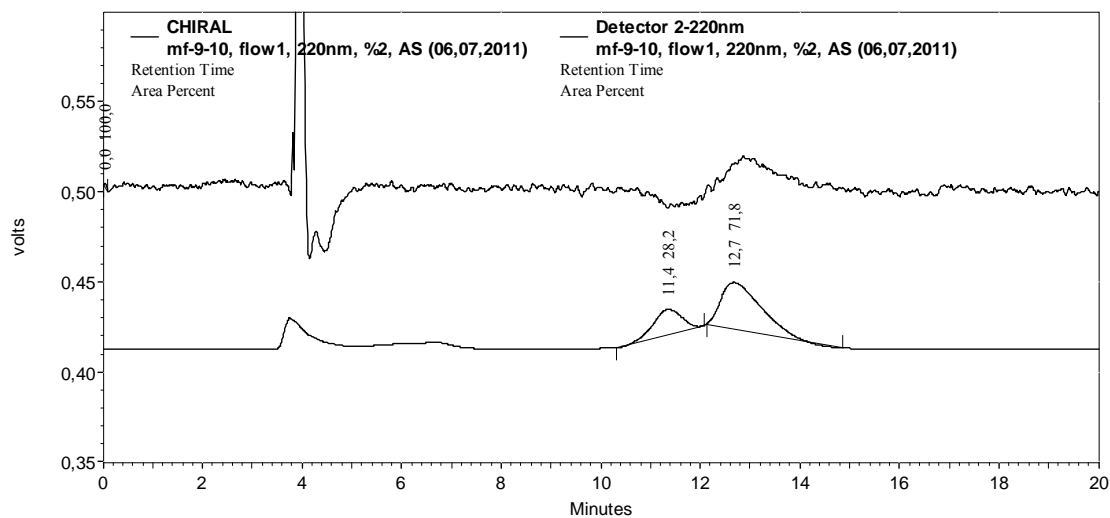
**(R)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (129a)****Detector 2-20nm Results (System (11.08.2011 12:39:16) (Reprocessed))**

**(chiralcel-AS;  $\lambda=220$  nm; Hexane:Isopropanol [98:2((v/v))]; flow rate 1 mL/min)**

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	11,472	7551409	100,000	MM
Totals		7551409	100,000	

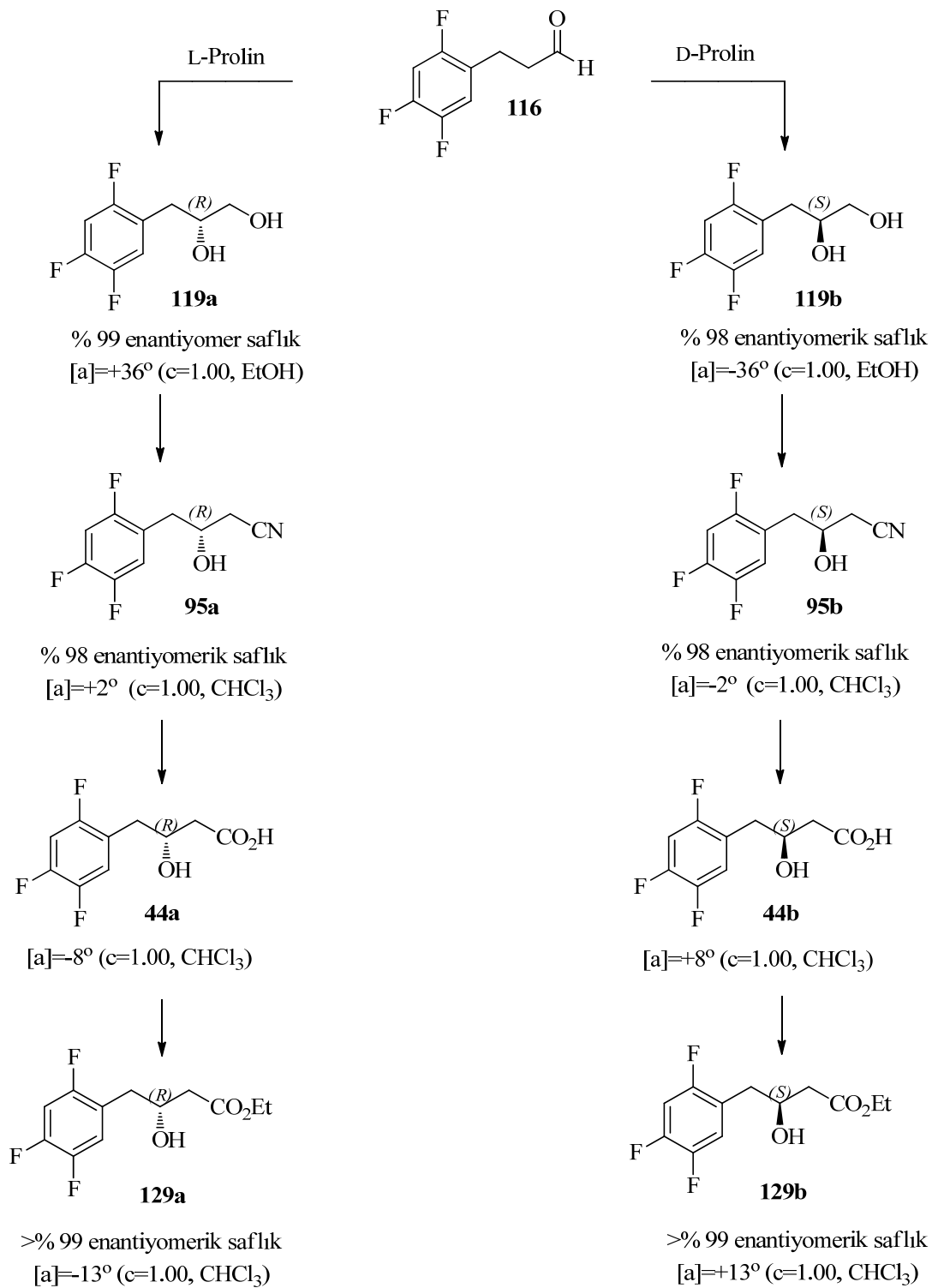
**(S)-etil-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (129b)****Detector 2-220nm Results (System (08.07.2011 08:19:38) (Reprocessed))****(chiralcel-AS;  $\lambda=220$  nm; Hexane:Isopropanol [98:2((v/v))]; flow rate 1 mL/min)**

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	12,817	6985787	100,000	MM
Totals		6985787	100,000	

**(R)-(S)-etil 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (129a-129b)****Detector 2-220nm Results (System (06.07.2011 12:09:24) (Reprocessed))****(chiralcel-AS;  $\lambda=220$  nm; Hexane:Isopropanol [98:2((v/v))]; flow rate 1 mL/min)**

Name	Retention Time	Area	Area Percent	Integration Codes
	11,367	1782229	28,170	MM
	12,675	4544470	71,830	MM
Totals		6326699	100,000	

## EK 3. Yapı çizelgesi



## ÖZGEÇMİŞ

25 Şubat 1982 tarihinde Gaziantep'te dünyaya geldi. İlk, orta ve lise öğrenimini Gaziantep'te tamamladı. 2002 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 2006 yılında mezun oldu ve Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde yüksek lisans eğitimine başladı. 2009 yılında bu programdan mezun olarak aynı yıl doktora programına başladı. 2012 Ağustos- 2013 Şubat ayları arasında, University of North Carolina üniversitesinde misafir araştırmacı olarak çalışmalarda bulundu. 2009 yılından bu yana Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde doktora öğrenimine devam etmektedir.