

**3-(2,4,5-TRİFLORFENİL)PROPAN-1,2-DİOL
SENTEZİ ÜZERİNE YAPILAN
ÇALIŞMALAR**

Derya AKTAŞ

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Yunus KARA
2012
Her hakkı saklıdır.**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**3-(2,4,5-TRİFLORFENİL)PROPAN-1,2-DİOL SENTEZİ ÜZERİNE
YAPILAN ÇALIŞMALAR**

Derya AKTAŞ

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2012**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

3-(2,4,5-Triflorfenil)propan-1,2-diol Sentezi Üzerine Yapılan Çalışmalar

Prof.Dr.Yunus Kara danışmanlığında, Derya Aktaş tarafından hazırlanan bu çalışma ...~~20/07/2012~~ tarihinde aşağıdaki jüri tarafından, Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : *Prof. Dr. Yunus Kara* İmza : *[Signature]*

Üye : *Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ* İmza : *[Signature]*

Üye : *Prof. Dr. Hasen Sezen* İmza : *[Signature]*

Üye : İmza :

Üye : İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu çalışma SANTEZ 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

Yüksek Lisans Tezi

3-(2,4,5-TRİFLORFENİL)PROPAN-1,2-DİOL SENTEZİ ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Derya AKTAŞ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışmanı: Prof. Dr. Yunus KARA

SAN-TEZ projesi kapsamında yapılan bu çalışmada, yeni bir yöntem ile Sitagliptin 'in ana iskelet yapısını oluşturan (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil) butanoik asit sentezi için öncü bileşikler elde edildi. D-Mannitol'den çıkılarak kiral aldehit bileşiği sentezlendi. Hazırlanan Grignard reaktifinin aldehit bileşiğine katılma reaksiyonundan (2,2-dimetil-1,3-dioksalan-4-il)(2,4,5-triflorfenil)metanol bileşiği elde edildi. Elde edilen bileşiğin benzilik OH grubu klorürüne çevrildi. Benzilik klorürün indirgenmesiyle 3-(2,4,5-triflorfenil) propan-1,2-diol bileşiği sentezlendi.

2012, 56 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sitagliptin, β -amino asit sentezi, Aldehite katılma, Triflorbrombenzen, Grignard reaktifi.

ABSTRACT

MS Thesis

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF 3-(2,4,5-TRIFLUOROPHENYL)PROPANE-1,2-DIOL

Derya AKTAŞ

Atatürk University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Yunus KARA

In the light of a newly developed method, precursors for the synthesis of (R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl) butanoic acid, the compound forming the main skeletal structure of Sitagliptin, were obtained as part of a study carried out within the SAN-TEZ project. D-Mannitol was used as the starting material and the corresponding chiral aldehyde compound was synthesized. The (2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)(2,4,5-trifluorophenyl) methanol compound was obtained from the addition reaction between the previously prepared Grignard reagent and the synthesized aldehyde compound. The benzylic –OH group of the synthesized compound was transformed into its chloride form. 3-(2,4,5-trifluorophenyl) propane-1,2-diol was synthesized from the hydrogenation reaction of the benzylic chloride compound.

2012, 56 pages

Keywords: Sitagliptin, Synthesis of β -amino acid, Adding of aldehyde, Trifluorobromobenzene, Grignard reagent

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı ile Fargem A.Ş.'nin desteklediği San-Tez projesi (00484-STZ-2009-2) olup, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yunus KARA'ya, her zaman beni destekleyen ve bilgi birikimlerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a ve Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e, bu projenin yürütülmesinde bize yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Fetih ŞAHİN ve Sayın Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren, üzerimde emeği olan tüm Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine, NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzman Barış ANIL'a ve Sayın Uzman Murat ACAR'a teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım esnasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen proje çalışma grup arkadaşlarım Sayın Meryem FISTIKÇI EŞSİZ ve Sayın Özlem GÜNDOĞDU'ya; laboratuvar çalışma arkadaşlarım Sayın Yakup GÜNEŞ ve Bilal ALTUNDAŞ'a ve Fen Fakültesi Kimya Bölümünde çalışan Ayşenur YILMAZ, Buket ÖZDURAK, Seda TUNCEL, Sevgi ŞURGUN, Emine SOYDAŞ ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her anında beni destekleyen, huzurlu bir ortamda büyüten, sevgi, saygı ve anlayışla beni yetiştiren babama (Osman AKTAŞ), anneme (Songül AKTAŞ), dayıma (Hasan ARSLAN); her daim yanımda olan, gülen yüzlerini esirgemeyen sevgili kardeşlerime (Furkan AKTAŞ, Halit AKTAŞ) çok teşekkür ederim.

Derya AKTAŞ

Temmuz 2012

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı	12
2. KAYNAK ÖZETLERİ	15
2.1. α -Amino Asitlerden Enantiosaf olarak β -amino Asit Sentezi.....	15
2.1.1. Arndt-Eistert Reaksiyonu ile β -amino Asit Sentezi	15
2.2. Asimetrik Katalizörler Eşliğinde Enantioselektif β -Aminoasit Sentezi.....	16
2.3. Enolatların iminlere katılmasıyla asimetrik β -amino asitlerin sentezi	17
2.4. Mutaz Yöntemi.....	19
2.5. β -Laktam Zincirinin Açılması.....	19
2.6. Siklik Aminoasit Sentezi	20
2.7. Konjuge Katılmalarla Aminoasit Sentezi.....	22
2.8. Biyokataliz Kullanılarak β -Aminoasit Sentezi.....	24
2.9. Kenetleme reaksiyonu ile β -aminoasit sentezi	24
2.10. Schoellkopf reaktifi kullanılarak gerçekleştirilen sentez	26
2.11. Enaminlerin hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentezler.....	27
2.11.1. Enamin 102'ün enantioseçici olarak hidrojenlenmesi.....	28
2.11.2. Enantiosaf enamin (102) in hidrojenasyonu.....	29
2.11.3 Keton karbonilinin Enantioselektif hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentez	29
2.12. Prolin katalizörlüğünde gerçekleştirilen sentez.....	32
3. MATERYAL ve YÖNTEM	34
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	40
4.1. Deneysel Kısım	40
4.1.1. 115 nolu bileşiğin sentezi	40

4.1.2. 30 nolu bileşigin sentezi.....	41
4.1.3. 31 nolu bileşigin sentezi.....	41
4.1.4. 118 nolu bileşigin sentezi.....	43
4.1.5. 32 nolu bileşigin sentezi.....	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR	49
EKLER.....	53
EK 1.....	53
EK 2.....	56
ÖZGEÇMİŞ	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	Alfa
β	Beta
Binap	2,2'-Bis(Difenilfosfin)-1,1'-binaptil
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butil dikarbonat
CAN	Seryum amonyum nitrat
CbzCl	Benzil kloroformat
CDI	1,1-karbonildiimidazol
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -kloroperbenzoik asit
d	Dublet
DCC	1,3-disikloheksilkarbodiimit
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
dt	Dubletin tripleti
dm	Dubletin multiyeti
dq	Dubletin kvarteti
DCM	Diklormetan
DIEA	Diizopropilamin (Hunig's bazı)
DMAP	4-dimetilamino piridin
DMF	Dimetilformamid
DDP-4	Dipeptidil peptidaz-4
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
EA	Etilasetat
ee	Enantiyomerik aşırılık (fazlalık)
ekv	Ekivalent
γ	Gama
G ₁	Grup
Hz	Hertz
LDA	Lityum diizopropilamit
m	Multiyet

<i>m</i>	Meta
p	pentet
Pd ₂ (dba) ₃	Bis(dibenzilidienaseton)palladyum
P(<i>o</i> -tol) ₃	Tri(<i>o</i> -tolyl)fosfin
s	Singlet
t	triplet
TBAF	tetra- <i>n</i> -butilamonyum florid
TBSCl	<i>tert</i> -butildimetilsilil klorür
THF	Tetrahidrofuran
TFA	Triflorasetikasit
TFAA	Triflorasetikanhidrit
TMSCl	Trimetilsilil klorür
TMSCN	Trimetilsilil siyanür
TLC	İnce tabaka kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. β - ve δ -aminoasitler	3
Şekil 1.2. Serbest halde bulunan β -aminoasitler	4
Şekil 1.3. Halkalı ve heterohalkalı yapıdaki β -aminoasitler	5
Şekil 1.4. Pantotenik asit (Vitamin B3)	6
Şekil 1.5. β -Alanin ve β -Aminoizobutirat	6
Şekil 1.6. L-Dopa	7
Şekil 1.7. Dolastatin	8
Şekil 1.8. Mikrosistin	8
Şekil 1.9. Emeriamin	9
Şekil 1.10. Jasplakinolid	9
Şekil 1.11. β -aminoasit içeren bazı doğal ürünler-1	10
Şekil 1.12. β -aminoasit içeren bazı doğal ürünler-2	11
Şekil 1.13. Sitagliptin	11
Şekil 1.14. Sitagliptin ve (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit	13
Şekil 1.15. (R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit sentezi	14
Şekil 2.1. Arndt-Eistert Reaksiyonu ile aminoasit sentezi	15
Şekil 2.2. Asimetrik katalizörler eşliğinde enantioselektif β -aminoasit sentezi	16
Şekil 2.3. Kiral (salen)Al(III)Me kompleksi	17
Şekil 2.4. Enolatların iminlere katılmasıyla asimetrik β -amino asitlerin sentezi	18
Şekil 2.5. Kiral ligandlar	18
Şekil 2.6. Mutaz Yöntemi	19
Şekil 2.7. β -Laktam zincirinin açılması	20
Şekil 2.8. Siklik aminoasit sentezi	21
Şekil 2.9. Cispentain sentezi	22
Şekil 2.10. Konjuge katılmalarla aminoasit sentezi	23
Şekil 2.11. Kedarcidin ve 77 nolu bileşik	23
Şekil 2.12. Biyokataliz kullanılarak β -aminoasit sentezi	24
Şekil 2.13. Kenetleme reaksiyonu ile aminoasit sentezi	25
Şekil 2.14. 97 bileşiğinin Schoellkopf reaktifi kullanılarak sentezi	27

Şekil 2.15. 100 bileşiğinin enaminlerin hidrojenasyonu ile sentezi.....	28
Şekil 2.16. 102 bileşiğinin enantioseçici olarak hidrojenlenmesi ile 103 'ün eldesi	28
Şekil 2.17. 103 bileşiğinin enantiosaf enaminin hidrojenasyonu ile eldesi	29
Şekil 2.18. Keton karbonilinin enantioselektif hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentez.....	31
Şekil 2.19. Prolin katalize sentez yöntemi	33
Şekil 3.1. Sitagliptin ve (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit	34
Şekil 3.2. 30 nolu aldehit'in sentezi.....	36
Şekil 3.3. 31 nolu bileşiğin sentezi	36
Şekil 3.4. 117 ve 116 nolu bileşiğin sentezi.....	37
Şekil 3.5. 118 nolu bileşiğin sentezi	38
Şekil 3.6. 32 nolu bileşiğin sentezi	38
EK 1.1 31 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (CDCl ₃)	53
EK 1.2 121 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (CDCl ₃)	54
EK 1.3 32 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (CDCl ₃)	55
EK 2.1 32 Bileşiğinin HPLC sonuçları	56

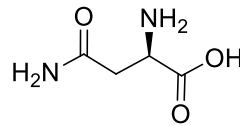
1. GİRİŞ

Proteinler canlı hücrelerin temel yapı taşıdır. Aminoasitlerin polimerleri olup, büyük molekül ağırlığına sahiptirler. Proteinler, peptid prensibine göre aminoasitlerin yan yana sıralanmasıyla oluşurlar. Proteinler hidroliz edildiğinde aminoasitlere parçalanır ve ihtiyaç anında organizmadaki aminoasitlerden yeniden sentezlenirler.

Protein kelimesi ilk olarak Berzelius tarafından kullanılmış ve 1840 yılında Mulders'in ders kitabında yer almıştır. Protein kelimesi "ilk yeri tutmak" anlamına gelen Yunanca "proteo" sözcüğünden gelmektedir. Proteinler; hormon sistemimiz, enzimlerimiz, bağışıklık sistemimiz ve kaslarımız ile beyin gelişimimiz gibi tüm hayati fonksiyonlardan sorumlu ilk ve en önemli bileşendir. Yaşamın devamı için enerjiyi serbest hale geçiren enzimleri oluşturur ve kanda taşıma işleminden sorumlu yapılarda bulunur. Bütün bu özelliklere sahip olması da kelime anlamıyla uyumlu olduğunu göstermektedir.

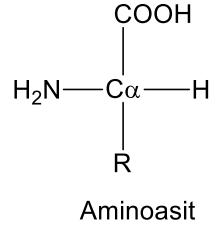
Bütün proteinlerin yapısını aminoasitler oluşturmaktadır. Ancak şaşırtıcı bir şekilde her biri farklı özellik göstermektedir. Bu farklılık protein yapısında bulunan aminoasitlerin değişik miktarda ve şekilde sıralanmasından kaynaklanmaktadır.

İlk aminoasit 1806 yılında kuşkonmaz (Asparagus) bitkisinden elde edilen asparajin'dir.

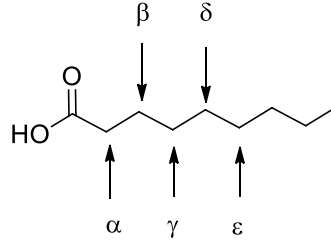


Asparajin

Aminoasitler α -karbon atomuna bir amino grubunun bağlı olduğu karboksilli asitlerdir. Bütün aminoasitler aynı karbona bağlı bir karboksil bir de amino grubuna sahiptirler. Ancak R grupları sayesinde farklı elektriksel yüke sahip olma veya suda değişik oranlarda çözünebilme gibi farklı özellikler kazanırlar.



Aminoasitler de karboksil karbonuna en yakın karbona α -karbonu, ikincisine β -karbonu, üçüncüsüne γ -karbonu, dördüncüsüne δ -karbonu, beşincisine ise ε -karbonu adı verilir ve amino grubunun bağlı olduğu karbona göre adlandırma yapılır.

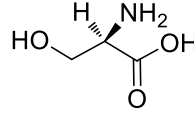


Aminoasitler yapısında hem karboksil hem de amin grubu bulunduğu için asit ve baz özelliği gösterebilirler. Fizyolojik pH'da aminoasitlerin amino grubu protonlanarak pozitif yüklenir ve asidik özellik gösterir; karboksil grubundan ise proton ayrılır, negatif yüklenir ve bazik özellik gösterir. Bundan dolayı aminoasitler amfoter özellik gösterirler yani asite karşı baz, baza karşı asit gibi davranırlar.

Aminoasitlerin yapısında bulunan R grubunun H olmadığı durumlarda α -karbon atomu asimetriktir ve optikçe aktiflik gösterir. Bundan dolayı aminoasitler polarimetrede bir düzlemde titreşen polarize ışığı sağa veya sola saptırırlar. Optikçe aktif karbondaki konfigürasyonun belirlenmesinde şekerlerde olduğu gibi D ve L terimleri kullanılır. D ve L simgeleri düzlem polarize ışığı çevirme yönü ve büyüklüğü ile ilgili herhangi bir bilgi vermez.

Aminoasitlerin doğal olanları L serileridir ve canlı organizmalar daima L aminoasitleri kullanırlar. Bitkisel ve hayvansal proteinlerin yapısını L aminoasitler oluştururlar. D

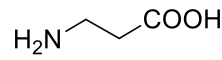
aminoasitler ise genellikle bakterilerde ve bazı böcek larvalarında bulunur. Yer solucanından elde edilen D serin bunun bir örneğidir.



D-Serin

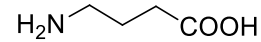
Protein yapısını oluşturan 20 çeşit aminoasit vardır ve bunların hepsi α -aminoasittir. Protein yapısında bulunan bu 20 aminoaside standart, temel veya normal aminoasitler adı verilmektedir. Temel aminoasitler protein yapısında sadece L izomeri halinde bulunurlar ve polarize ışığı sağa veya sola çevirirler. Bu aminoasitlerin en basiti glisindir ve R grubu yerinde H atomu bulunur. Diğerleri ise alanin, valin, lösin, izolösin, prolin, serin, treonin, fenilalanin, tirozin, triptofan, sistein, metiyonin, lisin, arginin, aspartat, glutamat, asparagin, glutamin ve histidindir.

Protein yapısında bulunan 20 α -aminoasit dışında farklı hücre ve dokularda serbest veya birleşmiş halde bulunan çok çeşitli aminoasitlerde mevcuttur. Bunların çoğu α -aminoasit olmasına rağmen β -, γ -, ve δ -aminoasitlerde bilinmektedir.



1

β -Alanin



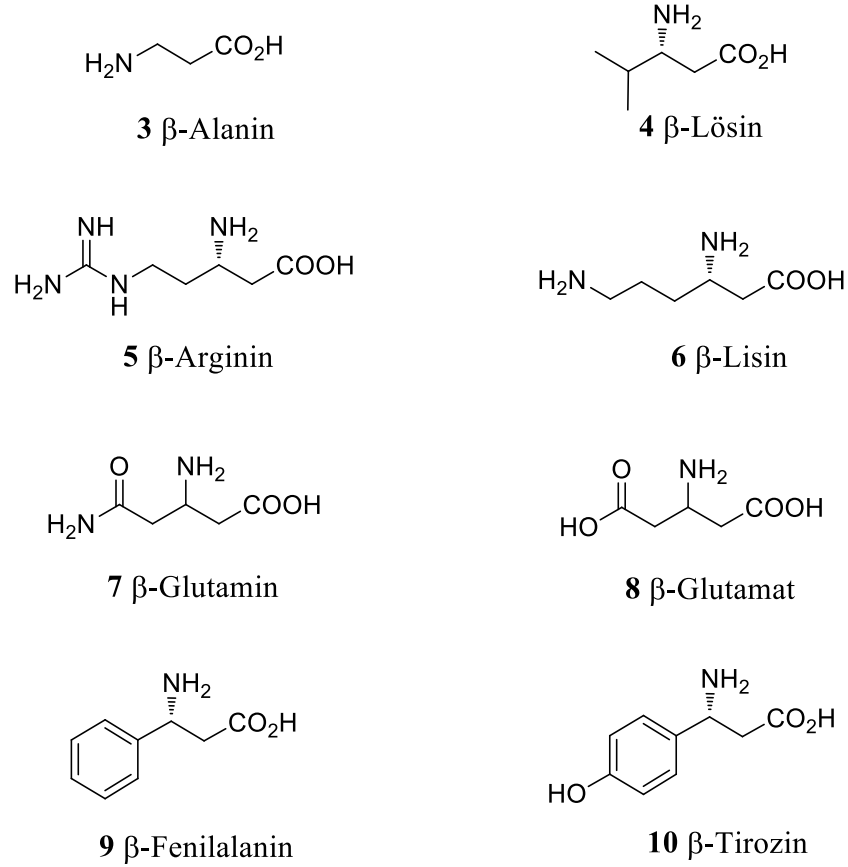
2

δ -Aminobutirik asit

Şekil 1.1. β - ve δ -aminoasitler

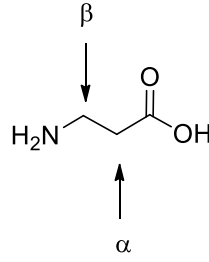
Doğadaki β -aminoasit zenginliği α -aminoasitlere göre daha azdır. Temel α -aminoasitler tüm enzimlerin yapısında bulunurlar ancak temel aminoasitlerin tam tersine çoğu β -aminoasit peptid, siklopeptid, depsiyeptid, alkaloid, ve terpenoid gibi farklı doğal ürünlerin yapısında bulunurlar. Ayrıca β -aminoasitler doğada serbest formda da bulunabilirler (Von Nussbaum and Spiteller 2004). β -Alanin (**3**), β -Lösin (**4**), β -Arginin

(5), β -Lisin (6), β -Glutamin (7), β -Glutamat (8), β -Fenilalanin (9), β -Tirozin (10) aminoasitlerinin her biri doğada serbest formda bulunan β -aminoasitler için tek örnektir.

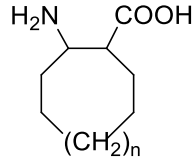


Şekil 1.2. Serbest halde bulunan β -aminoasitler

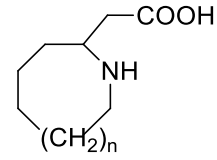
Açık zincirli β -aminoasitlerin α , β veya hem α hem de β konumunda yapılacak reaksiyonlar ile molekülde kiralite sağlanabilir. Bu bakımdan açık zincirli β -aminoasitler α , β veya hem α hem de β konumunda süstitüsyon olup olmamasına bağlı olarak üç gruba ayrılır.



Karboksil ve amin grubunun bir halkaya bağlı süstitüent olarak bulunduğu durumda halkalı β -aminoasit **11** yapıları oluşturulur, amin grubunun halkada bulunduğu durumlarda ise heterosiklik yapıdaki β -aminoasit **12** yapıları oluşturulur.



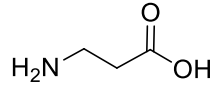
11



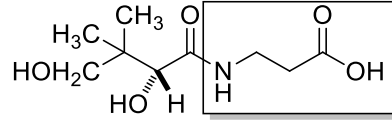
12

Şekil 1.3. Halkalı ve heterohalkalı yapıdaki β -aminoasitler

β -Aminopropiyonik asit (β -Alanin) bilinen en basit β -aminoasittir. β -Alanin 1909 yılında Carnose'nin hidrolizi ile elde edilmiştir. β -Alanin temel aminoasit değildir yani protein yapısına katılmaz.

 β -Alanin

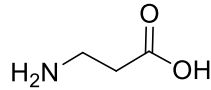
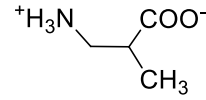
β -Alanin protein yapısına katılmamasına rağmen vitamin B₃ (**13**) gibi biyolojik aktiviteye sahip birçok bileşiğin temel yapısını oluşturur (Windholdz 1976).



13

Şekil 1.4. Pantotenik asit (Vitamin B3)

Hayvanlar, bitkiler, mantarlar ve bakteriler olmak üzere dört canlı aleminde β -aminoasit yapısı bulunur ancak bunların hepsinde β -aminoasitler eşit şekilde dağılmamıştır. Bakteriler en fazla β -aminoasit çeşitliliğine sahip canlılardır. β -Alanin (**14**) ve tuz yapısında ki β -aminoizobutirat (**15**) tüm yaşayan hücrelerde bulunur. Memeliler ise bunların dışında herhangi bir β -aminoasit türevi üretemezler.

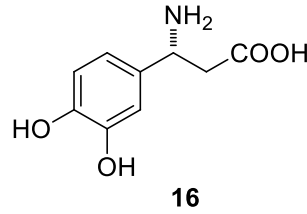
14 β -Alanin15 β -Aminoizobutirat

Şekil 1.5. β -Alanin ve β -Aminoizobutirat

Peptitlerin α -aminoasit yerine β -aminoasit içermesi peptidaz enzimleri tarafından parçalanmalarına karşı dayanıklılıklarını artırır. Peptidaz enzimi α -aminoasitlerle oluşturulan peptid bağına tanır ve bu bağı parçalayabilir fakat bu enzimler β -aminoasitlerle oluşturulan peptid bağına tanıyamaz ve dolayısıyla parçalayamaz (Steer *et al.* 2002). Ayrıca bakteriler, mantarlar, siyanobakteriler ve bitkiler ikincil metabolitlerinde β -aminoasit içerirler bu durum onların diğer organizmalara karşı kendilerini savunabilmelerini ve hayatta kalabilmelerini sağlar (Buchwaldt *et al.* 1992; Nussbaum 2004). Bu olaylar ışığında β -aminoasit yapısı içeren bileşikler biyolojik ve fizyolojik açıdan önem kazanırlar. Doğal ürünlerin yapısında β -aminoasit kısımlarının bulunması yeni ilaçların geliştirilmesinde de potansiyel öncü maddeler olabileceklerine işaret etmektedir ve bu nedenle de yeni ilaçların sentezlenmesinde β -aminoasit yapıları oldukça önemlidir (Pegova *et al.* 2000).

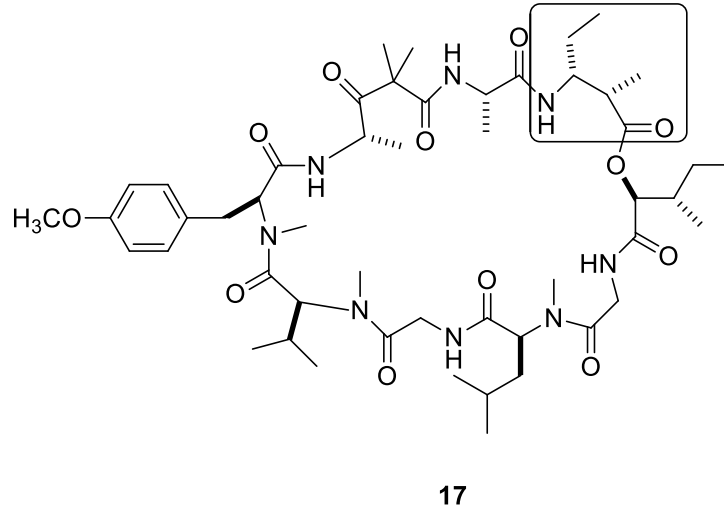
Yukarıda belirtilen önemli özelliklerinden dolayı literatürde β -aminoasit konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapısında β -aminoasit içeren ve biyolojik aktivite gösteren bazı bileşikler aşağıda verilmiştir.

Pek çok bitkisel molekülde bulunan ve biyolojik aktivite gösteren L-Dopa (**16**) β -aminoasit yapısı içermektedir. L-Dopa (**16**) feniletilamin yapısı içermektedir. Bu yapı çikolatada bulunmaktadır ve mutluluk hormonunun salgılanmasında görevlidir (Spiteller *et al.* 2000). L-Dopa (**16**) doğal olarak insanlarda bulunmaz. Ancak L izomeri bir tür fasulyeden izole edilebilir. L-Dopa (**16**) tavşanlarda glikoz metabolizmasını ve kan basıncını artırır (Hornykiewicz 2002).



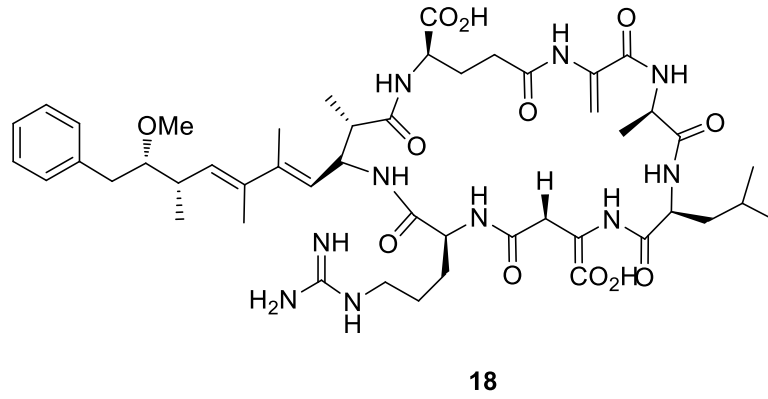
Şekil 1.6. L-Dopa

Doğal bir ürün olan Dolastatin (**17**) ise lenfosit (beyaz kan hücreleri) kanserine karşı biyolojik aktiviteye sahiptir. Dolastatin (**17**) yapısında, 3-aminopentanoik asit iskeleti bulundurmaktadır (Bates *et al.* 1997).



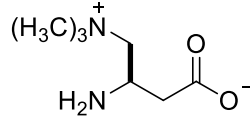
Şekil 1.7. Dolastatin

Suda yaşayan ve bir mavi-yeşil alg türünün temel bileşeni olan Mikrosistin (**18**) halkalı heptapeptid olup, β -aminoasit yapısı içeren bir başka doğal üründür. Fosfataz enzimini inhibe etmektedir.



Şekil 1.8. Mikrosistin

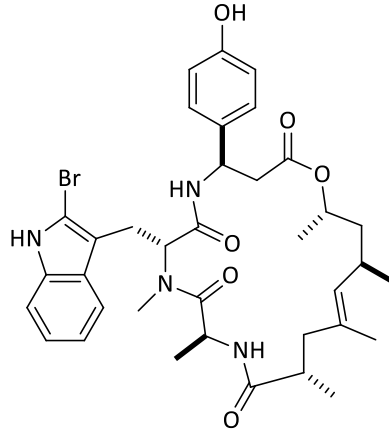
Hipoglisemik ve antiketogenik olarak aktivite gösteren Emeriamine (**19**), güçlü ve spesifik bir inhibitördür. Ayrıca serbest formda oldukça ilginç farmakolojik özellik gösteren bir β -aminoasit türüdür (Shinagawa *et al.* 1987).



19

Şekil 1.9. Emeriamin

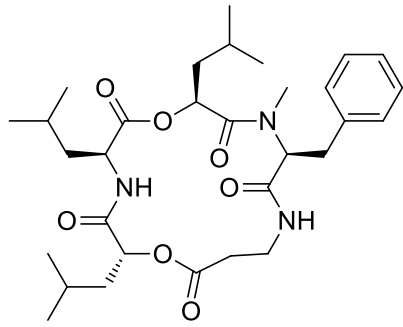
Deniz süngerinden izole edilen ve β -Tirozin'in bir türevi olan Jasplakinolide (**20**) de bir β -aminoasit yapısı içermektedir. Böcek öldürücü, anti mantar ve anti kanser özellik göstermektedir (Crews *et al.* 1986; Zabriskie *et al.* 1986).



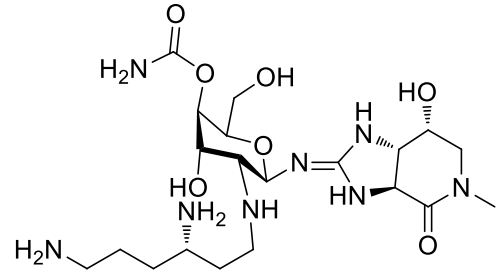
20

Şekil 1.10. Jasplakinolid

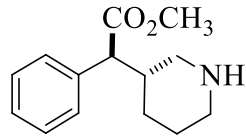
Antibiyotik etkiye sahip olan ve bir tür bakteriden izole edilen Streptotrisin (**22**) (Waksman and Woodruff 1942), kardiovasküler hastalıkların tedavisinde yeni yöntemler geliştirilebilmesi için önemli bir role sahip olan Leualasin (**21**)'in (Hamano *et al.* 1992), hiperaktif çocuklarda dikkat eksikliğini gidermede kullanılan Metilfenidat (**23**) (Axten *et al.* 1998) aminoasit yapısına sahip doğal ürünlerdir.



21 Leualacin



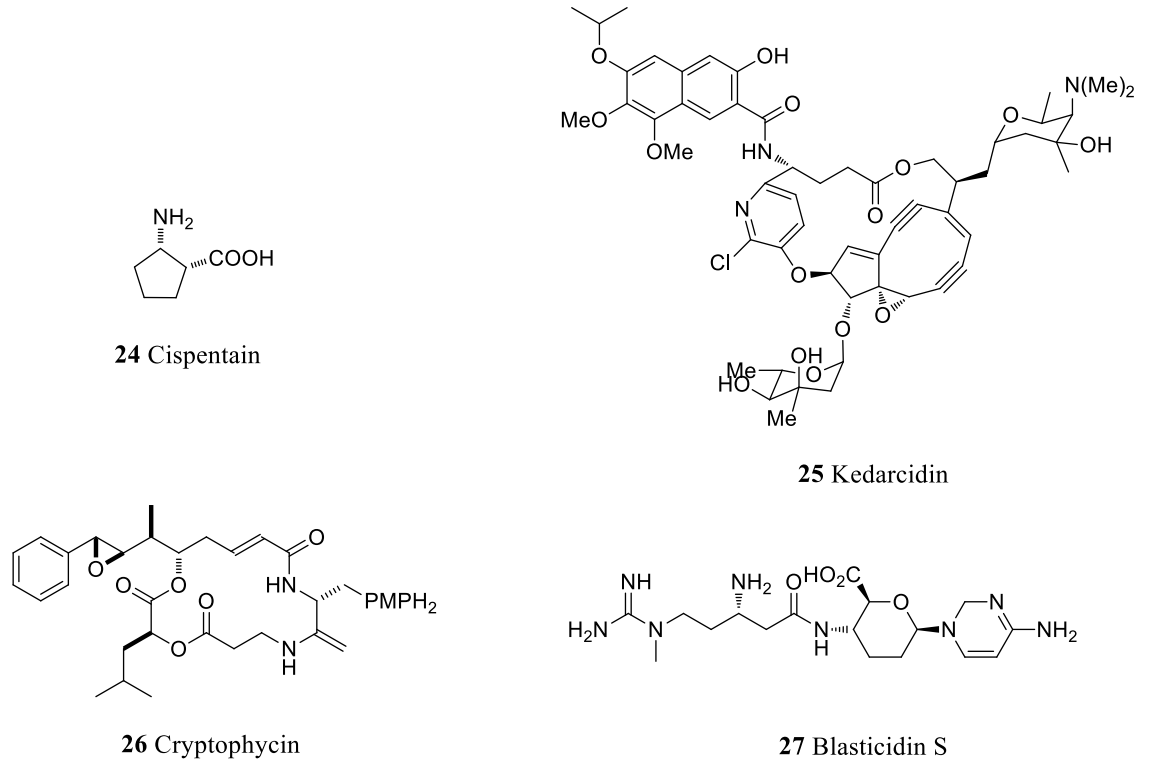
22 Streptotrisin F



23 Metilfenidat

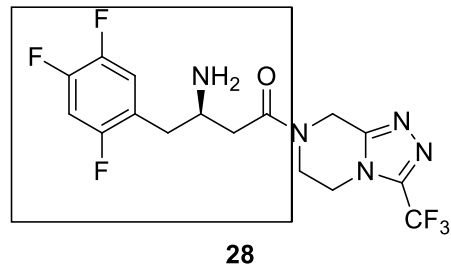
Şekil 1.11. β-aminoasit içeren bazı doğal ürünler-1

Aminoasit yapısı içeren diğer doğal ürünlere örnek olarak; antibiyotik etkiye sahip olan Cispentain (**24**) (Fülöp 2000), anti tümör özellik gösteren Kedarcidin (**25**) (Leet *et al.* 1993); antimikotik ajan olarak kullanılan Kriptosin (**26**) (Eggen *et al.* 2001), bitkilerde patlayarak tahribe neden olan mantarlara karşı direnci artırmaya yardımcı olan Blastisidin S (**27**) (Yamaguchi and Tanaka 1966) yapıları da verilebilir.



Şekil 1.12. β -aminoasit içeren bazı doğal ürünler-2

β -aminoasit yapısı içeren bileşiklerin bir diğeri de literatürde yer alan sitagliptindir (**28**). Ağız yolu ile alınan DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörü olan ve tip II diyabet (Tip II şeker hastalığı) tedavisinde kullanılan yeni bir ilaç sınıfının üyesidir. Doğrudan insüline bağlı olmayan bir diyabet tipi olan yani Tip II diyabeti olan hastalarda kan şekeri seviyesini düşürmek için kullanılır. Sitagliptin (**28**), insülinin salgılanmasını engelleyen DPP-4 enzimini bloke ederek pankreasın vücut için gerekli insülini salgılamasını sağlar.



Şekil 1.13. Sitagliptin

1.1. Çalışmanın Amacı

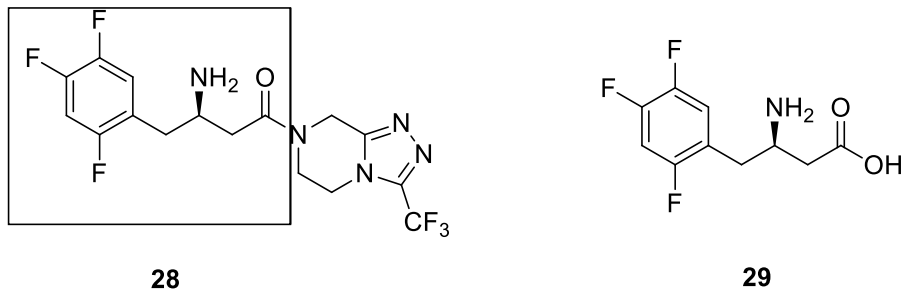
21. yüzyılda salgın gibi artan Tip II şeker hastalığı dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2005 yılında 1.1 milyon insanın diyabet nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Bu ölümlerin çoğu 70 yaşın altında gerçekleşmekte ve ölenlerin %55'ini kadınlar oluşturmaktadır. WHO, eğer önlem alınmaz ise ilk on yılda ölüm oranlarının %50 artacağı hususunda yetkilileri uyarmaktadır.

Diyabete atfedilen ölümlerin sayısı, tedavide kullanılan glisemik kontrolünün yetersiz düzeyde başarılı olduğunu göstermektedir. Yeni bir etki mekanizması gösteren ve geliştirilmiş bir tolere edilebilirliği olan DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörlerinin tedavi edici etkisi üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Protein ve oligopeptitlerden hassaten dipeptitleri yaran bir proteaz enzimi olan DPP-4, GLP-1 ve GIP gibi 'incretin' ler dahil 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.

Bir DPP-4 inhibitörü olan Sitagliptin (**28**) Tip II diyabet hastalarında mükemmel bir seçicilik ve in vivo etkinlik göstermektedir. Bir β -aminoasit yapısına sahip Sitagliptin (**28**) (Januvia®), Ekim 2006'da Tip II diyabet hastaları için ilaç olarak kullanımını FDA tarafından tasdik edilmiştir.

SAN-TEZ projesi (00484-STZ-2009-2) kapsamında yapılan bu çalışmanın amacı, Sitagliptin'in ana kısmını oluşturan ve bir β -amino asit türevi olan (R)-3-amino-4-(2.4.5-triflorfenil) butanoik asit (**29**)'in sentezi için yeni bir yöntem geliştirmektir. Hedeflenen β -aminoasit'in sentezi, kısa, tamamen regio- ve stereospesifik olan ve

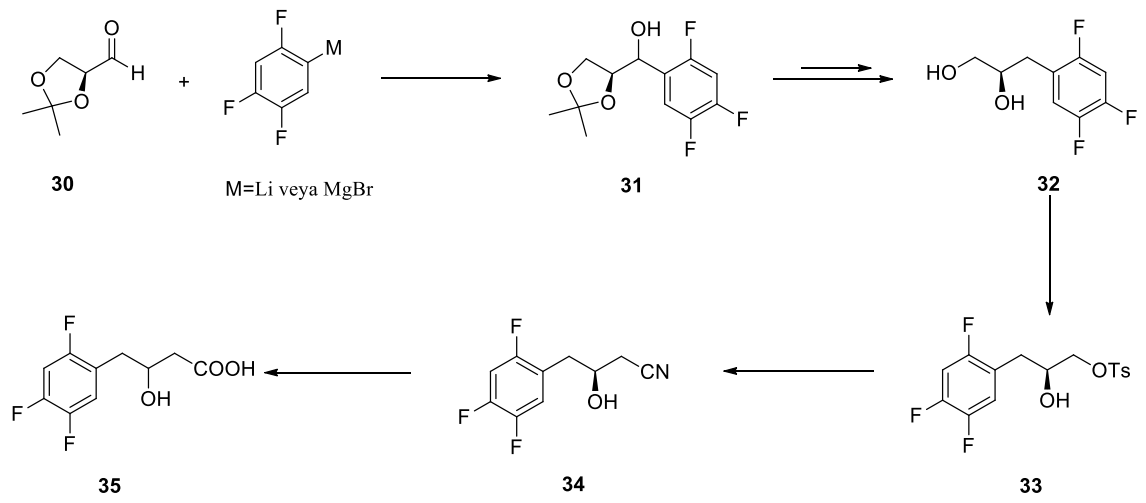
yüksek verimlerle gerçekleştirilebilecek şekilde dizayn edilecektir. Ayrıca hedeflenen yöntemin bir diğer amacı ise, endüstriye ve makro ölçekli sentezlere uygulanabilir olmasıdır. Böyle bir yöntemin geliştirilmesi, proje ortağı firmanın bu yöntemi kullanarak ilaç etkin maddesi üretmesi ve piyasaya sürmesi olanağını da ortaya çıkaracaktır.



Şekil 1.14. Sitagliptin ve (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit

Sitagliptin, β -aminoasit (**29**) ve pirazin türevinin birleşmesinden oluşmaktadır. β -aminoasit (**29**) komponentinin asimetrik sentezinin başarılması Sitagliptin eldesinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Sitagliptin'in (**28**) en önemli iki parçasından biri olan amino asit (**29**)'in sentezi literatürde farklı yöntemlerle gerçekleştirilmektedir.

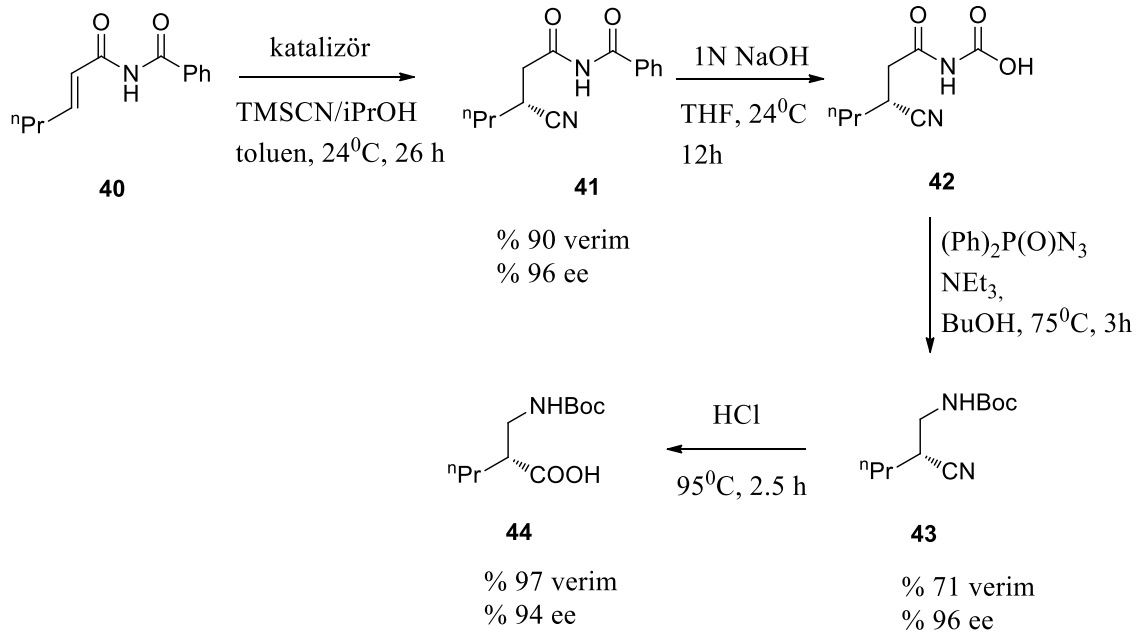
Bu çalışmada hedeflenen β -aminoasit'in sentezi, D-Mannitol den çıkılarak gerçekleştirilecektir. Bu amaçla, D-Mannitol den (S)-2,2-dimetil-1,3-dioksalan-4-karbaldehit (**30**) sentezlenecek ve bu bileşik üzerinden sonuç ürünlere gidilecektir. Sentezlenen kiral aldehit (**30**) bileşiğinin Arilmagnezyum tuzları ile verdiği kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan benzilik alkol bileşiğinde ikinci bir kiral merkez oluşmaktadır. Bundan dolayı oluşan ürün diastromerik karışımdır. Ara basamaklarda yeni oluşan kiral merkeze bağlı gruplar indirgenerek yeniden akiral bir merkeze dönüştürüleceğinden aldehite katılma reaksiyonundan diastromerik karışım veya tek bir izomerin oluşmasının herhangi bir önem yoktur. Sonuçta bileşik tek bir kiral merkeze dönüşecektir. Burada kondenzasyon reaksiyonunun gerçekleşmesi durumunda hedef bileşiğin ana iskeleti oluşturulacaktır. Bu amaçla (R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**29**) için tasarlanan sentez şeması aşağıda verilmiştir.



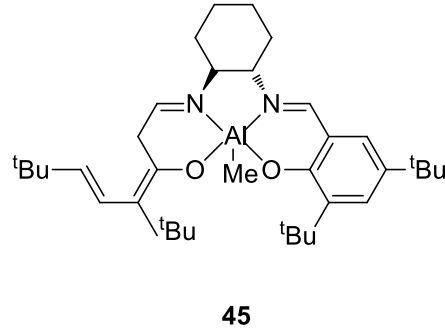
Şekil 1.15. (R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit sentezi

2.2. Asimetrik Katalizörler Eşliğinde Enantioselektif β -Aminoasit Sentezi

Bu sentez yönteminde, nitrillerin konjuge katılmaları Myers and Jacobsen tarafından 1999 yılında geliştirilmiştir ve kompleks yapıda olan ((salen)Al(III)Cl)Me) (**45**) katalizörü kullanılarak siyanür'ün α,β -doymamış karbonil bileşiklerine konjuge katılması ile gerçekleşmektedir. Bu çalışmada öncelikle imin bileşiği katalizör ile bir kompleks oluşturmakta ve ardından TMSCN bileşiğinin ilave edilmesi ile %90 verimle **41** bileşiği sentezlenmektedir. (Jugelt 1968; Yang *et al.* 2000). Bazla muamele edilen **41** nolu bileşik karboksilik asitine dönüştürülmüş ve Curtius düzenlenmesinden sonra **43** nolu korunmuş siyano amin bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikteki nitril grubu hidroklorik asit ile hidroliz edilmiştir. Sonuçta çok az bir rasemleşme (%94 ee) ve %97 verimle aminoasit sentezi gerçekleştirilmiştir. (Davies and Venkataramani 2002; Cordova *et al.* 2002)



Şekil 2.2. Asimetrik katalizörler eşliğinde enantioselektif β -aminoasit sentezi

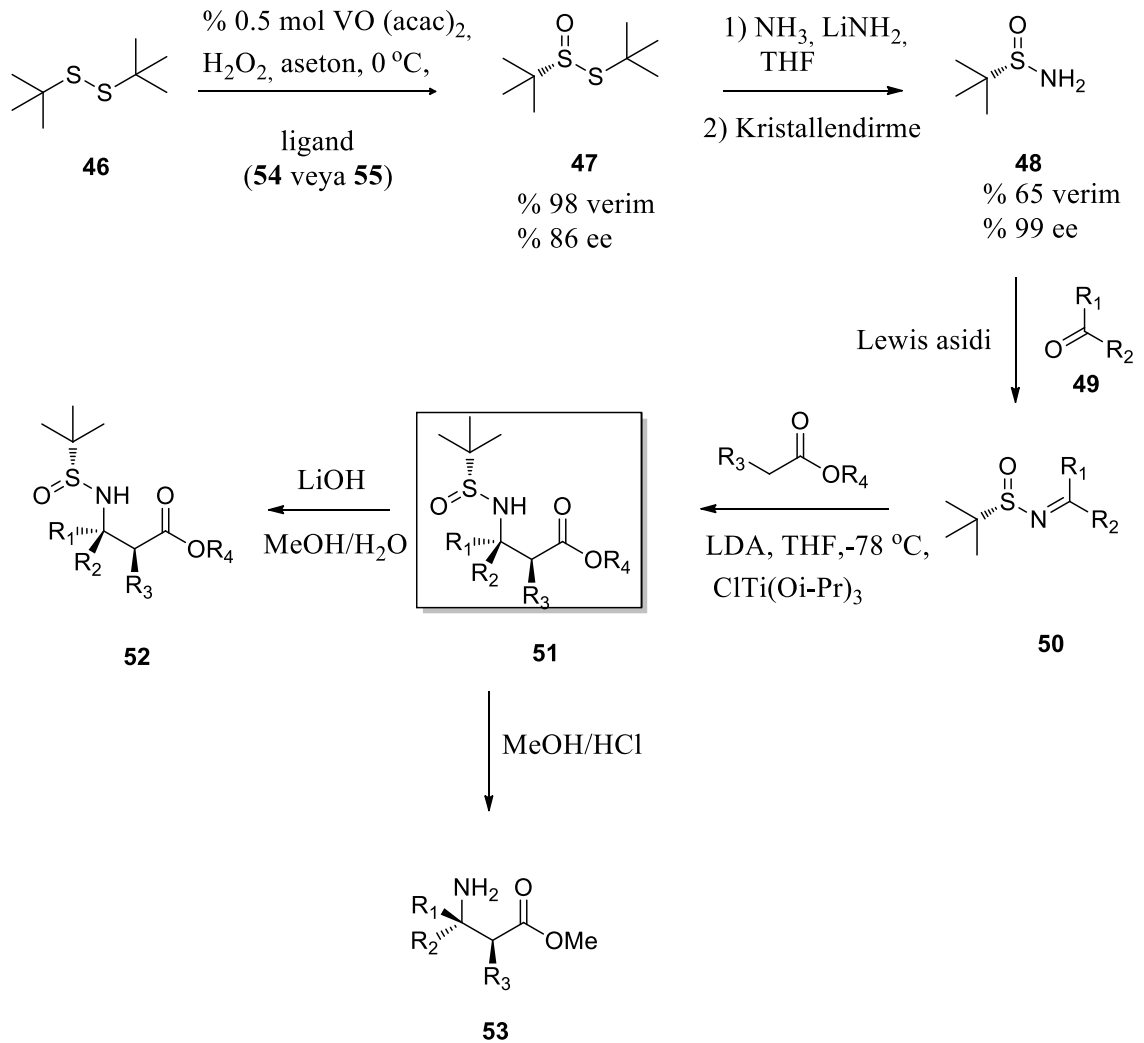


Şekil 2.3. Kiral (salen)Al(III)Me kompleksi

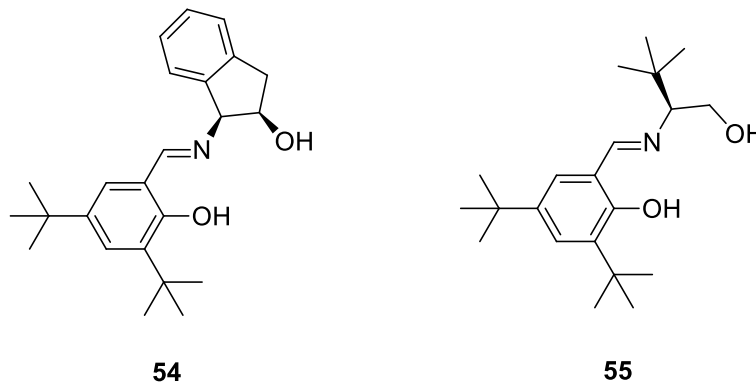
2.3. Enolatların iminlere katılmasıyla asimetrik β -amino asitlerin sentezi

Cogan and Liu 1998 yılında, sentezlenen kirial ligandlar eşliğinde tert-butilsülfid (**46**) bileşiğinden yola çıkarak iki kademedede tert-bütansülfonamid (**48**) bileşiğini sentezlenmişlerdir. Daha sonra Lui ve arkadaşları 1999 yılında, **48** bileşiğinin Lewis asidi varlığında aldehit ve ketonlara **49** katılması sonucu yüksek verimle ilgili amin bileşiğini **53** elde etmişlerdir.

Davis (1992) N-p-toluensülfid iminlere, asetat esterlerinin enolatlarını katmayı başarıyla gerçekleştirmiştir. Daha sonra Tang and Ellman (1999) bu metodu geliştirerek N-tert-bütansülfaniminlere aril, alkil, metil asetatların enolatlarının katılma reaksiyonlarını incelemiştir.



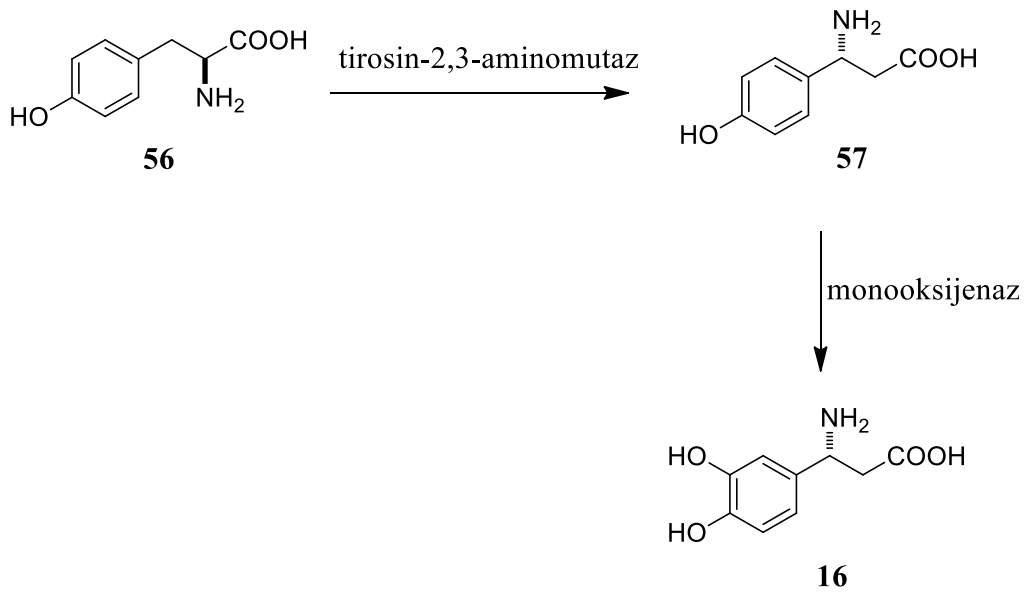
Şekil 2.4. Enolatların iminlere katılmasıyla asimetrik β -amino asitlerin sentezi



Şekil 2.5. Kiral ligandlar

2.4. Mutaz Yöntemi

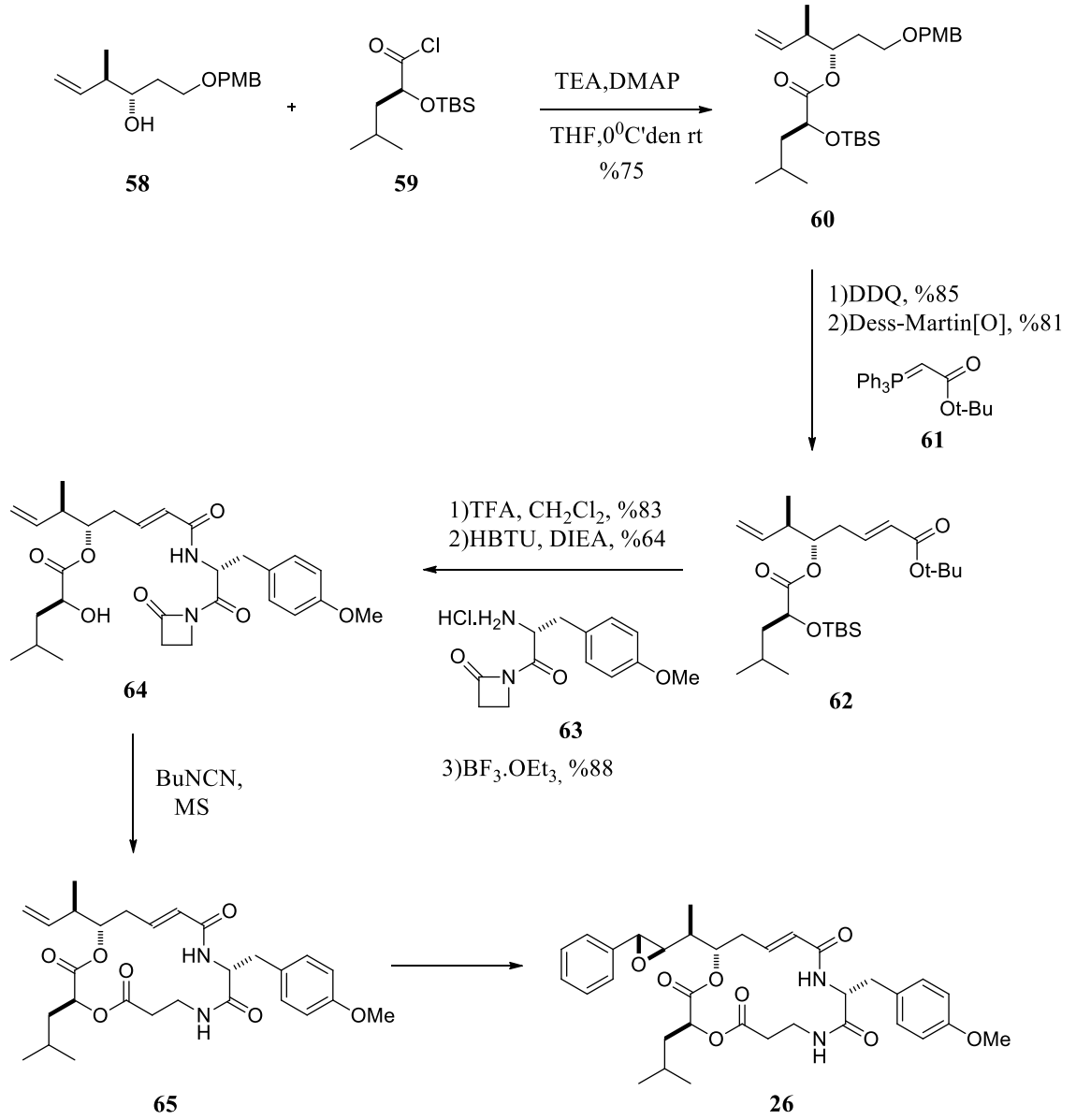
(Nussbaum *et al.* 1998) doğal bir aminoasit olan β -(3,4-dihidroksifenil)- β -alanin (**16**) bir tür mantarda var olduğunu keşfetmişlerdir. (R)- β -3-Dopa kendine özgü mavi-mor renkli meyve verir. **16** nolu bileşik yani β -(3-4-hidroksifenil)- β -alanin tirozin varlığında enzimatik dönüşüm ile sentezlenmektedir (Spiteller *et al.* 2000).



Şekil 2.6. Mutaz Yöntemi

2.5. β -Laktam Zincirinin Açılması

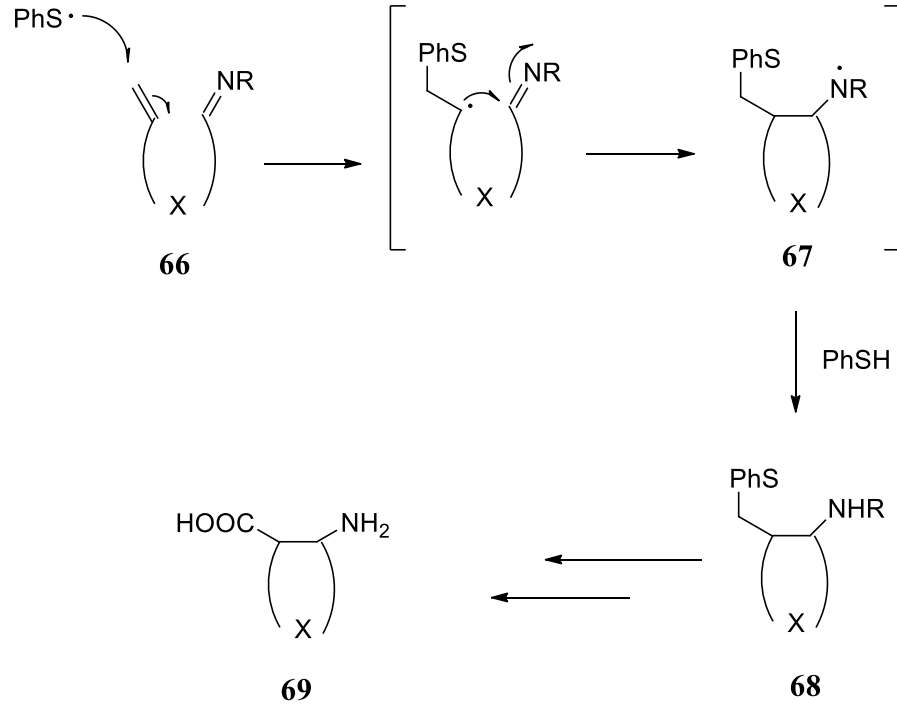
Antimantar ve antimikotik özellik gösteren, 16 üyeli bir makrolit olan Cryptophycin (**26**) sentezi Şekil 2.7’de gösterilmiştir. Ayrıca Cryptophycin (**26**) bileşiği bir tür mavi-yeşil alglerden izole edilebilmektedir. Bu reaksiyonda **62** bileşiği elde edildikten sonra koruyucu grup TFA ile uzaklaştırılmıştır ve ardından HBTU/DIEA kullanılarak **63** bileşiği ile coupling reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen **64** bileşiğinin koruyucu grubu (TBS) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2\text{O}$ ile uzaklaştırılarak, Bu_4NCN ile makrolaktonilasyonu sağlanmış ve **26** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Eggen *et al.* 2001).



Şekil 2.7. β -Laktam zincirinin açılması

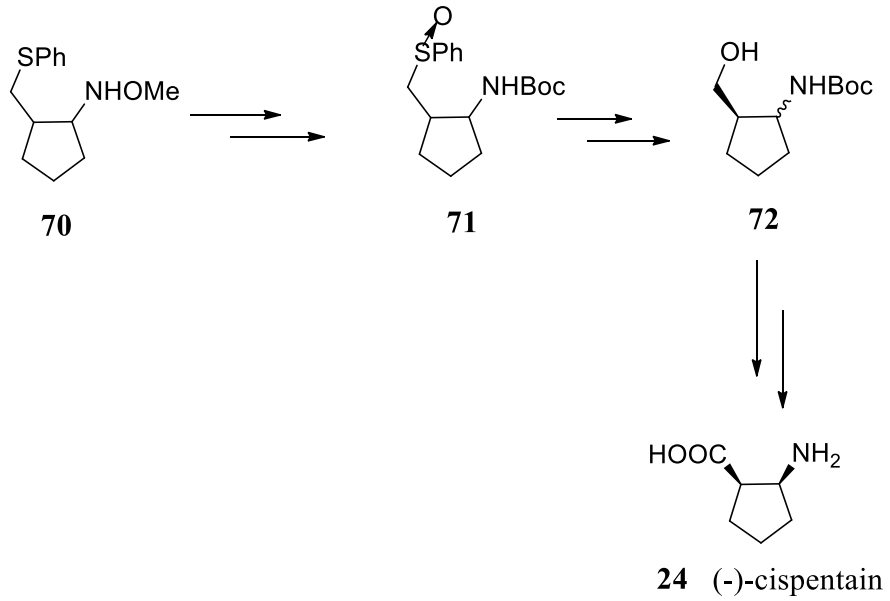
2.6. Siklik Aminoasit Sentezi

Miyata'nın (1998-2002) yapmış olduğu çalışmada, alkenlere PhSH'nin radikalik olarak katılması ve oksim eterlerin siklizasyonu ile yeni C-C bağının sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Siklik aminoasit sentezi

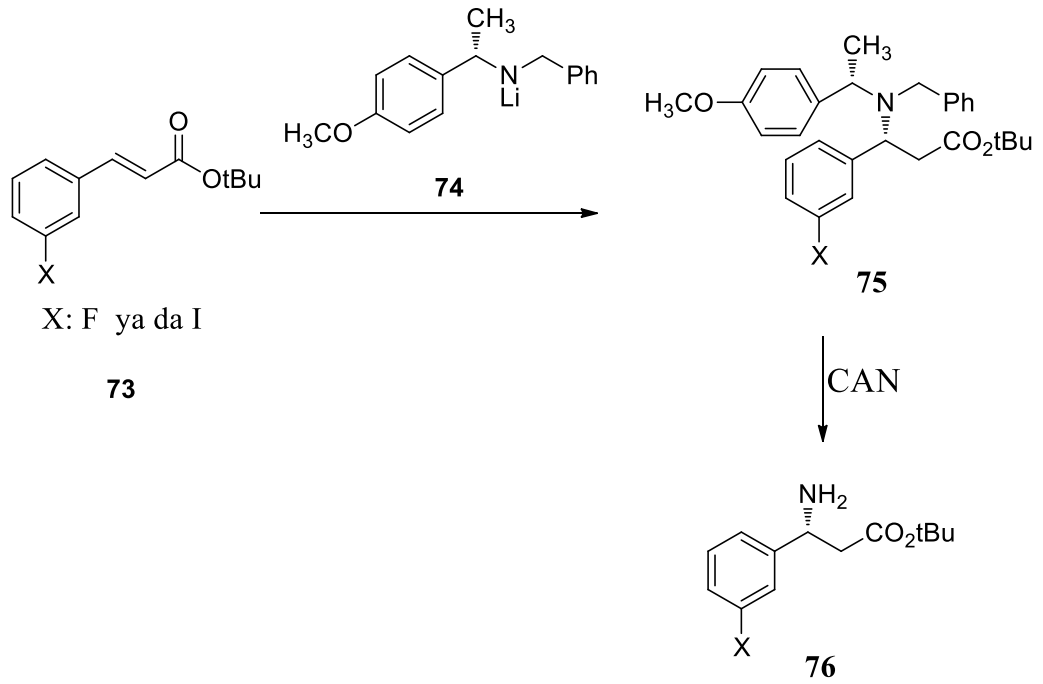
Bacillus cereus'dan izole edilen antimantar ve antibiyotik özellik gösteren Cispentain (24)'de bu yöntemle sentezlenmiştir. 70 bileşiğinin ısıtılarak alken bileşiğine dönüştürülmesi ve 9-BBN/H₂O₂, NaOH ile 71 bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 72 bileşiği yükseltgenip, koruyucu grubun uzaklaştırılmasıyla 24 (-)-Cispentain sentezlenmiştir (Miyata *et al.* 1998).



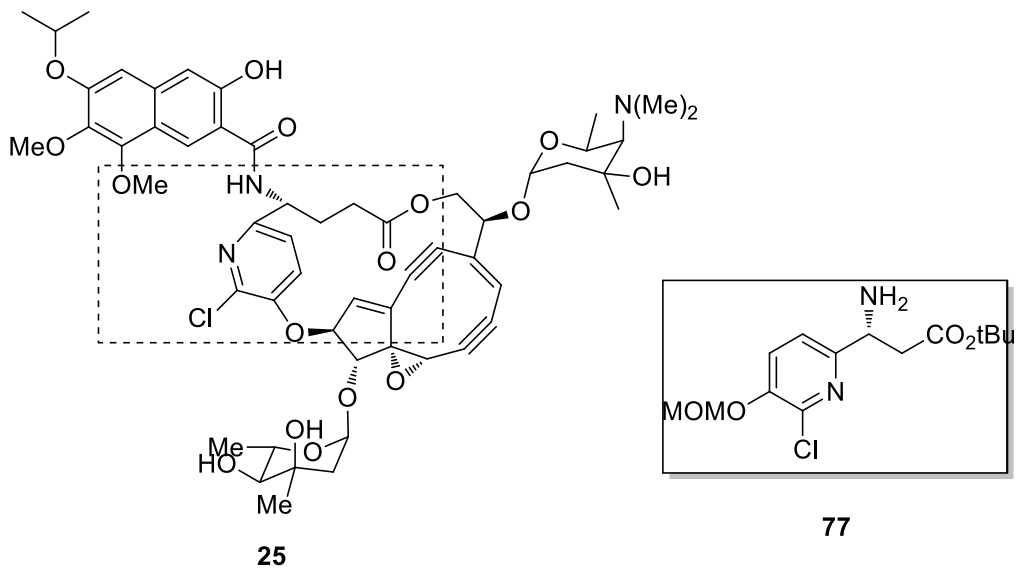
Şekil 2.9. Cispentain sentezi

2.7. Konjuge Katılmalarla Aminoasit Sentezi

Davies and Fendick diastroselektif olarak lityum (α -metilbenzil)allilamit reaktif türevlerinin konjuge katılmaları incelemişlerdir. Bu çalışmada tersiyer bütül sinnamit **73** lityum amit **74** ile muamele edilerek **75** nolu bileşiği %92 ee ile sentezlemişlerdir. Daha sonra sulu CAN (seryum amonyum nitrat) kullanarak iyi bir verimle β -aminoasit **76** elde etmişlerdir. (Davies and Ichihara 1998; Podlech 2000). Anti tümör etkisi bilinen ve doğal ürün olan Kedarcidin molekülünün ana yapısını ihtiva eden **77** nolu bileşiğin sentezi de %97 ee ile gerçekleştirilmiştir (Bull *et al.* 2002).



Şekil 2.10. Konjuga katılmalarla aminoasit sentezi

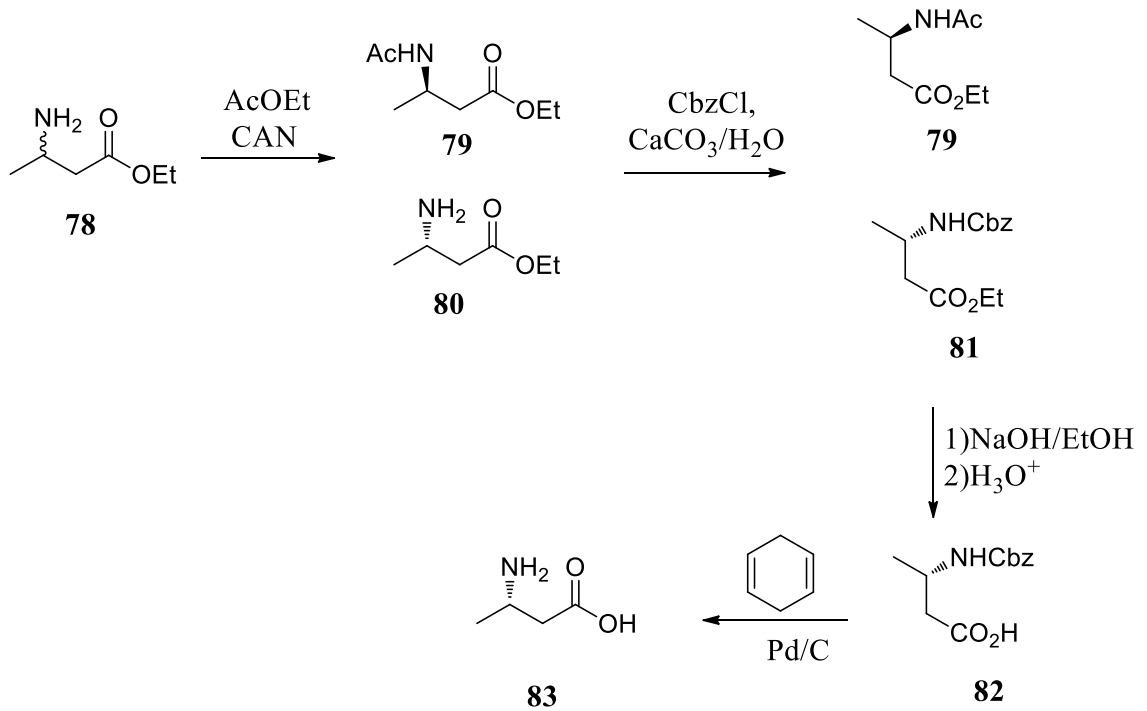


Şekil 2.11. Kedaricin ve 77 nolu bileşik

2.8. Biyokataliz Kullanılarak β -Aminoasit Sentezi

(Sanchhez *et al.* 1997) lipaz katalizini kullanarak enantiomerlerin rezölüsyonu için iki farklı yöntem belirlemişlerdir.

Rasemik haldeki β -amino ester CAN eşliğinde asetillenir ve bu asetilleme sonucunda R aminoasit asetillenirken, S aminoasit asetillenmemektedir. Bu yöntem ile ayrılmış olan S amino esterin amin grubunun CbzCl ile korunması ve hidrolizi sonucu enantiosaf olarak %95 ee ile β -aminoasit sentezi gerçekleştirilmiştir.



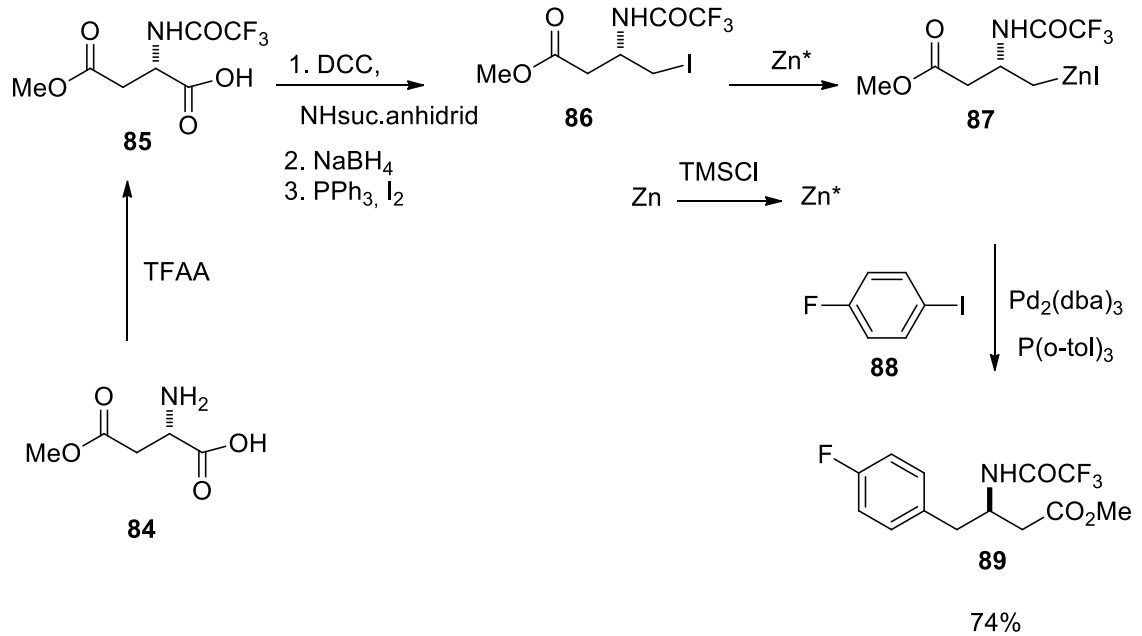
Şekil 2.12. Biyokataliz kullanılarak β -aminoasit sentezi

2.9. Kenetleme reaksiyonu ile β -aminoasit sentezi

(Jackson *et al.* 1992) yapmış oldukları çalışmalarda, **87** yapısındaki organoçinko reaktiflerini kullanarak Negishi cross-coupling tepkimesini β -aminoasit sentezlerinde

başarı ile uygulamıştır. Aspartik asitin metil esterinden yola çıkılarak amin grubu korunmuş daha sonra da karbonil grubunun reaktivitesi artırılarak yer değiştirme tepkimesiyle iyoduna çevrilmiştir. Reaksiyonlar asimetrik merkezde gerçekleşmediği için stereokimyada bir değişiklik ya da rasemleşme gözlenmemektedir. (Jackson *et al.* 1992; Dexter and Jackson 1999; Rilatt and Jackson 2008).

Bu çalışmada aktif çinko ve katalizörler eşliğinde kenetleme reaksiyonu ile β -aminoasit sentezi %74 verimle gerçekleştirilmiştir.



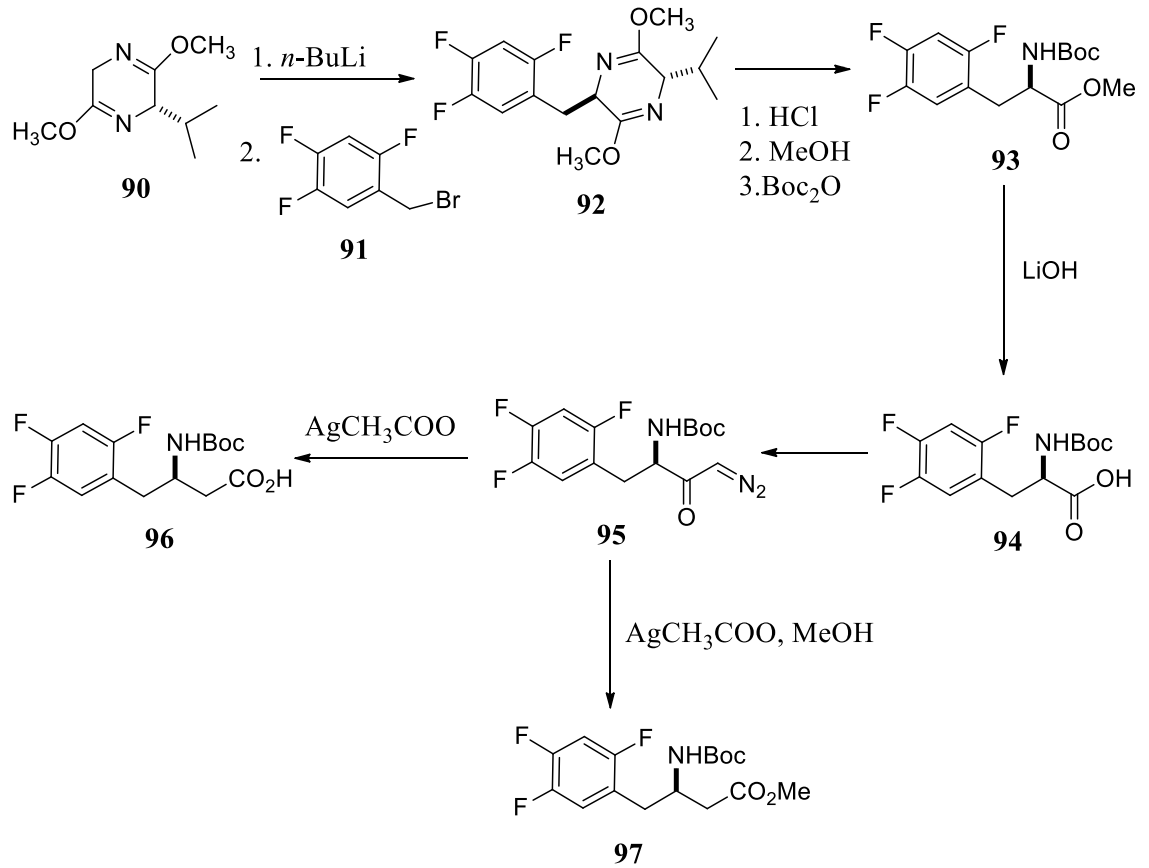
Şekil 2.13. Kenetleme reaksiyonu ile aminoasit sentezi

Sitagliptin (**28**)'in ana iskeletini oluşturan (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asitin sentezi literatürde farklı yöntemlerle yapılmıştır. (Kim *et al.* 2005; Hansen *et al.* 2005; Kubryk *et al.* 2006; Liang *et al.* 2007, Ahn *et al.* 2007; Kim *et al.* 2007).

2.10. Schoellkopf reaktifi kullanılarak gerçekleştirilen sentez

Bu sentezde ticari olarak satılan (S)-(+)-2,5-dihidro-3,6-dimetoksi-2-izopropilpirazin (**90**)'in n-BuLi ile muamelesinden elde edilen karbanyon, **91** nolu bileşik ile reaksiyona sokularak basit bir süstitüsyonla **92** bileşiği elde edilmektedir. Daha sonra **92** bileşiği HCl katalizörlüğünde metanolize uğratarak maskelenmiş ester oluşturulmakta, amin grubunun da (Boc)₂O ile korunması ile ester **93** bileşiği sentezlenmektedir. Ester **93** bazik ortamda hidroliz edilerek asit **94** elde edilmesinden sonra bu bileşik, izopropil kloroformat ile asimetrik anhidrite çevrilip diazometan ile diazoketon **95**'e dönüştürülmüştür. Diazoketonun, AgCH₃COO varlığında Hoffman düzenlenmesi sonucu **94**'in bir homologu olan **96** nolu karboksilli asit elde edilmiştir. Diazo ketonun **95** AgCH₃COO varlığında metanol içerisinde Hoffmann düzenlenmesi yapıldığında **96**'ün metil ester türevi **97** doğrudan elde edilebilmektedir (Kim *et al.* 2005; Liang *et al.* 2007).

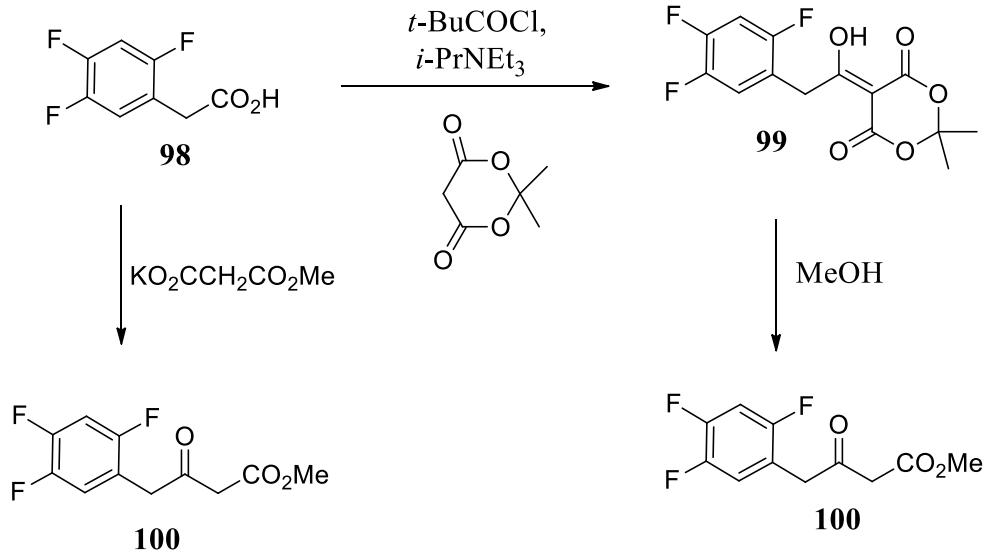
Bu yöntem ile sentezin ara kademesinde önemli bir ürün olan β-aminoasit **94**'e amin grubunun istenilen stereokimyada burada (R) konfigürasyonun moleküle yerleştirilmesi çok kolay yapılabilmektedir. Fakat diazometan ile karbon sayısı artırılarak β-amino ester veya asit sistemine geçiş tehlikelidir. Bilindiği gibi diazometan patlayıcı bir maddedir ve aynı zamanda laboratuvar ortamında sentezlenmesi gerekmektedir. Sentezde kullanılan maddeler toksiktir. Bu yüzden günümüzde laboratuvarlarda diazometan yerine daha az tehlikeli olan trimetilsilil diazometan kullanılmaktadır. Bu yöntemin büyük ölçekli reaksiyonlarda kullanılması çok daha zordur.



Şekil 2.14. 97 bileşiğinin Schoellkopf reaktifi kullanılarak sentezi

2.11. Enaminlerin hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentezler

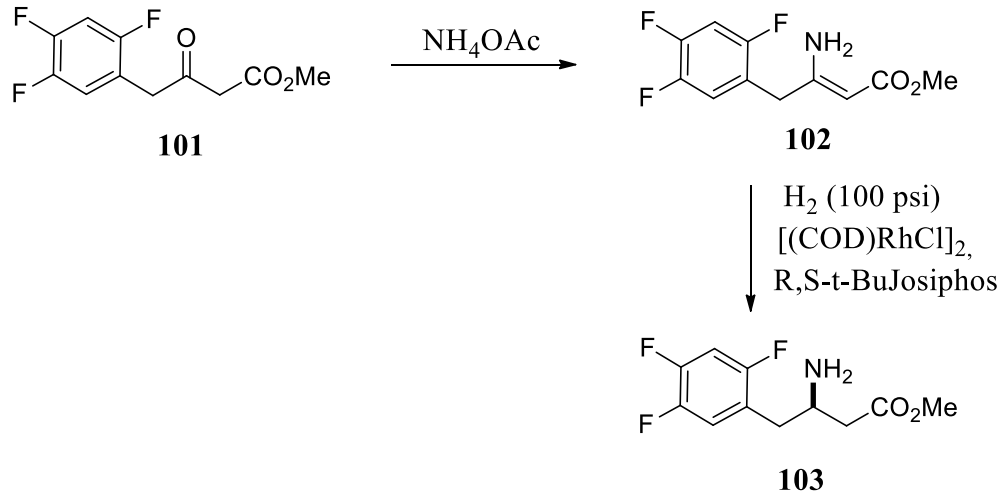
Enamin yöntemi ile β -aminoasit yapısına ulaşabilmek için ilk olarak ester **100**'ün sentezlenmesi gerekmektedir. Ester **100**'ün sentezi için literatürde iki metot bilinmektedir (Kubryk *et al.* 2006; Ahn *et al.* 2007). Her iki metotta da asit **98** çıkış bileşiği olarak kullanılmaktadır. Burada karbonil grubunun aktifleştirilmesi değişik reaktifler (CDI, *t*-BuCOCl) ile yapılmaktadır. Aktifleştirilmiş karbonil grubu, malonat ester türevleri ile reaksiyona sokularak **99** nolu bileşik daha sonra metanol içerisinde **100** nolu bileşik elde edilmektedir.



Şekil 2.15. 100 bileşiğinin enaminlerin hidrojenasyonu ile sentezi

2.11.1. Enamin 102'ün enantioseçici olarak hidrojenlenmesi

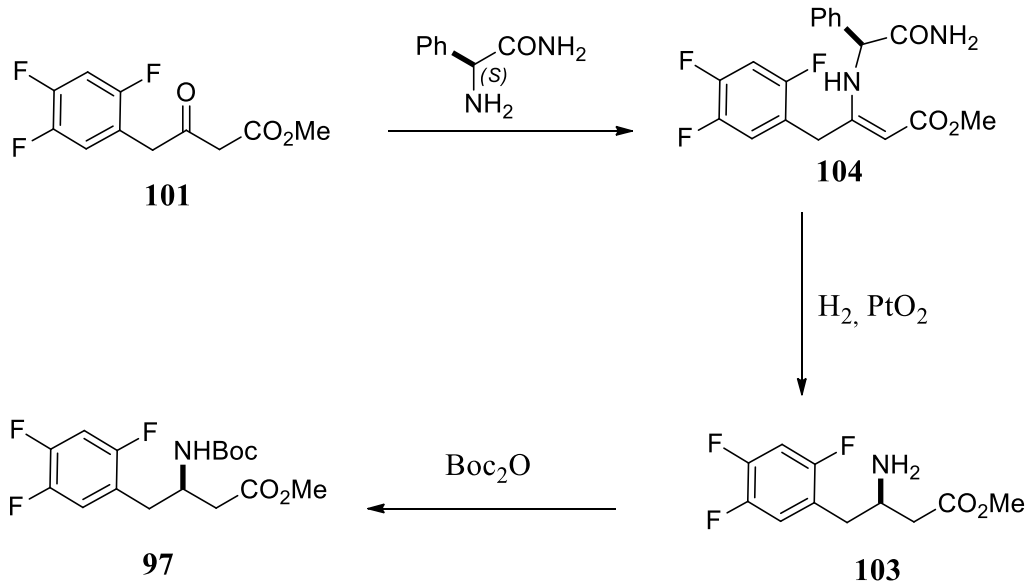
Ester **101**, amonyum asetat ile reaksiyona sokularak enamin **102** elde edilmiş ve asimetric hidrojenasyonla enamin enantioseçici olarak indirgenerek β -aminoasit ester (**103**) sentezlenmiştir (Kubryk *et al.* 2006; Ahn *et al.* 2007). Asimetric hidrojenasyonu gerçekleştirebilmek için kiral ligand taşıyan katalizörler kullanılmıştır.



Şekil 2.16. 102 bileşiğinin enantioseçici olarak hidrojenlenmesi ile 103'ün eldesi

2.11.2. Enantiosaf enamin (102) in hidrojenasyonu

(S)-2-amino-fenilasetamit ile **101** reaksiyona sokularak enantiosaf enamin **104** elde edilmiştir. Reaksiyon Fenilamin'in kiral merkezinde gerçekleşmediği için kiralitede ve aminin konfigürasyonunda bir değişiklik olmamaktadır. **104** bileşiğinin hidrojenasyonun da moleküle hidrojen transferi fenil grubuna göre anti yönden gerçekleşmektedir. Böylelikle β -aminoasit yapısı için gerekli olan stereokimya sağlanmaktadır (Kim *et al.* 2007).

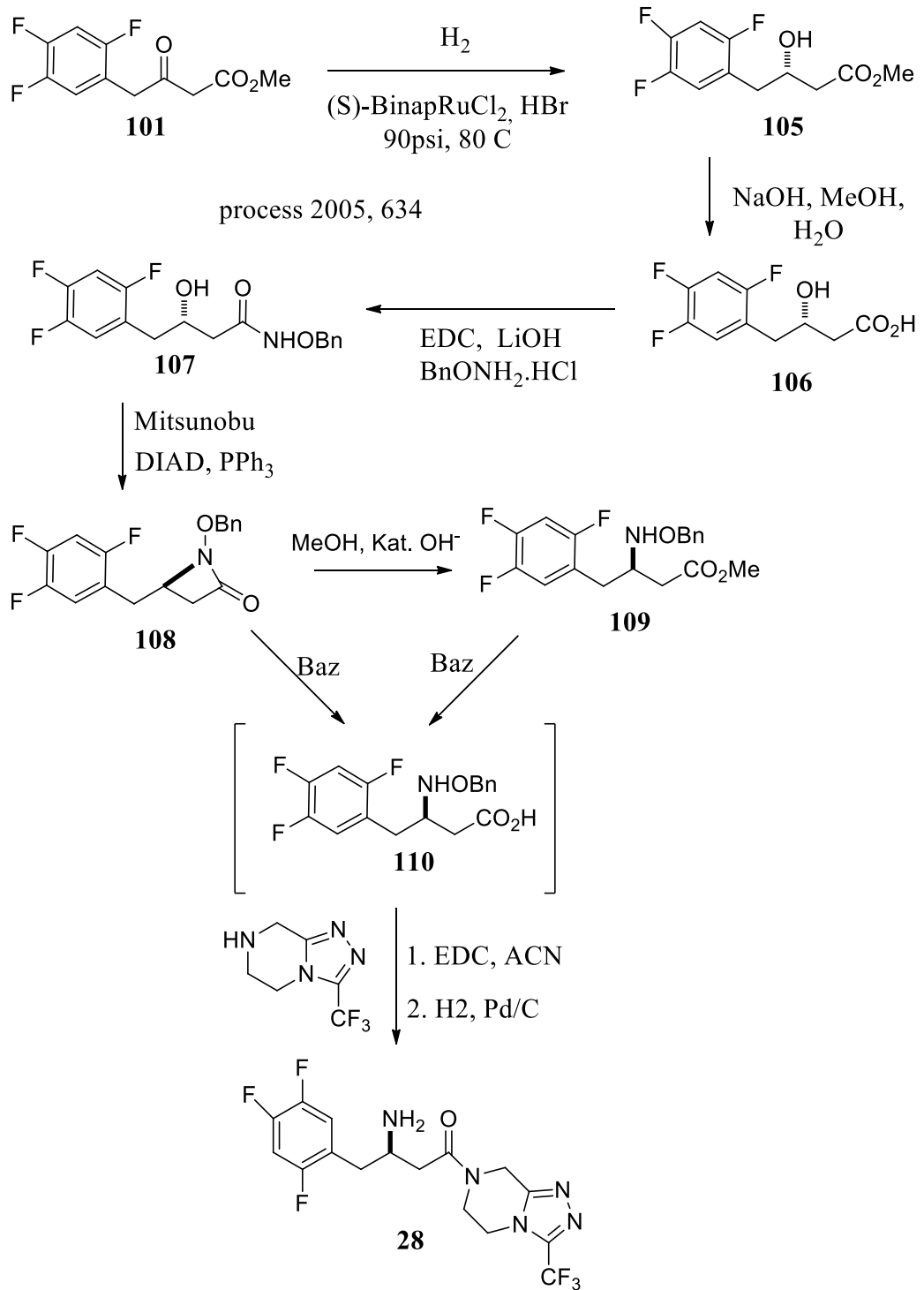


Şekil 2.17. 103 bileşiğinin enantiosaf enaminin hidrojenasyonu ile eldesi

2.11.3 Keton karbonilinin Enantioselektif hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentez

101 bileşiğindeki karbonil grubunun enantioselektif olarak hidrojenasyon ile alkol **105** bileşiğine indirgenmesi (S)-BinapRuCl₂ katalizörlüğünde başarılmıştır. β -pozisyonuna amin grubunun yerleştirilmesi için ester bileşiği **105** ilgili karboksilli asit **106** bileşiğini

oluşturmak üzere hidroliz edilmiş ve daha sonra BnONH₂ ile reaksiyona sokularak amit **107** sentezlenmiştir. Amit **109**, moleköl içi Mitsunobu reaksiyonu sonucunda β -Laktam **108**'e çevrilmiştir. Gerilimli ve kararsız olan bu bileşik hafif bazik metanol çözeltisi ile muamele edilerek Laktam halkasının açılması sonucunda ester **109** elde edilmiştir. Görüldüğü gibi bu yöntem ile β -pozisyonuna amin grubu istenilen stereokimyada yerleştirilmiştir. Sitagliptin'in sentezi **108** veya **110** bileşikleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Amin fonksiyonel grubu en son kademedede hidrojenasyonla koruyucu grubun uzaklaştırılması ile açığa çıkarılmıştır (Hansen *et al.* 2005).

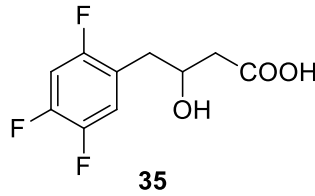


Şekil 2.18. Keton karbonilinin enantioselektif hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentez

Yukarıdaki her üç hidrojenasyonda da yüksek basınç altında reaksiyon yapılmaktadır. Laboratuvar ölçekli çalışmalar için bu mümkün değildir. Çünkü reaksiyon kapları bu basınca dayanmamaktadır. Ancak çelik kaplarda gerçekleştirilebilecek bu reaksiyonların küçük ölçekli sentezlerde uygulanma imkânı bulunmamaktadır.

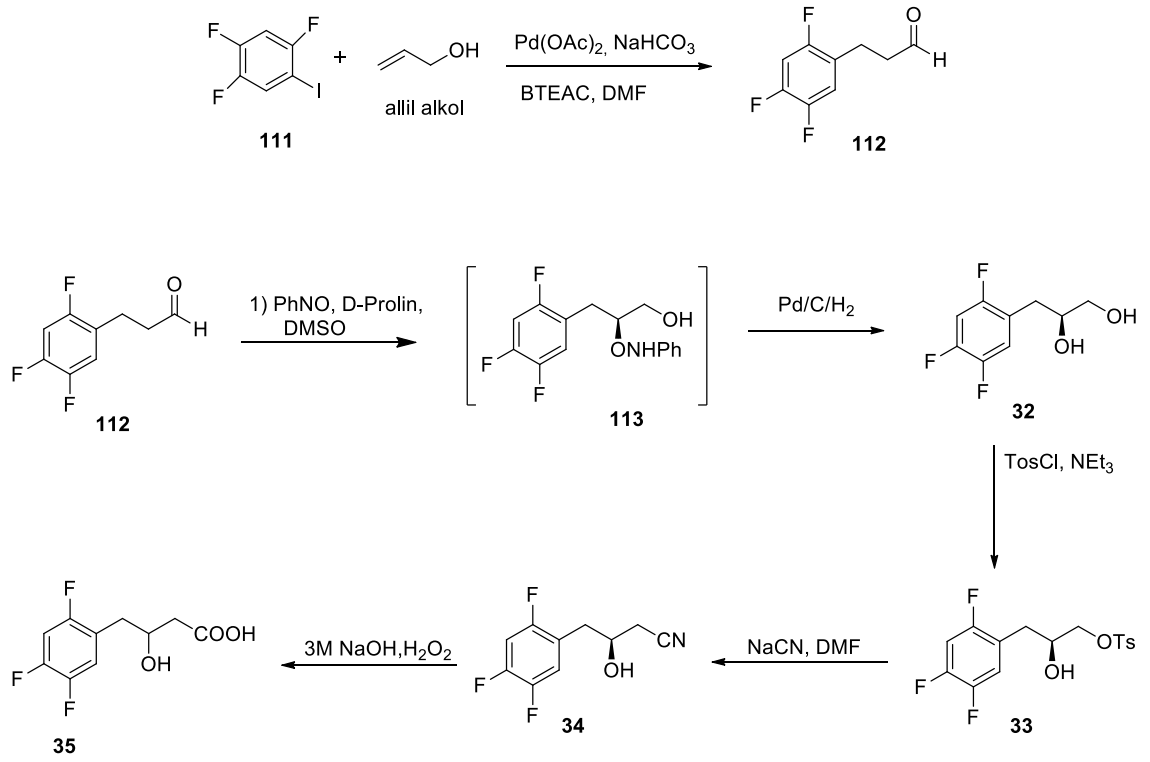
2.12. Prolin katalizörlüğünde gerçekleştirilen sentez

Prolin katalizörlüğünde gerçekleştirilen bu sentez grubumuz tarafından yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada, sitagliptin bileşiğinin ana iskeletini oluşturan (R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**35**) sentezlenmiştir.



Bu çalışmada, 2,4,5-trifloro-1-iyodobenzen (**111**) ile allil alkol'ün Pd(OAc)₂ katalizli Heck reaksiyonu sonucu literatürde bilinmeyen aldehit **112** sentezlenmiştir. Aldehit bileşiğinin **112** α-pozisyonunun hidrosilasyonu ve Sodyum borhidrür ile aldehit grubunun indirgenmesi sonucu **113** nolu bileşik enantiyo seçici olarak elde edilmiştir. O-N bağının hidrojenasyon ile indirgenmesi sonucunda enantiyo saf diol **32** sentezlenmiştir. Daha sonra **32** bileşiğindeki primer hidroksil grubunun seçici olarak tosillenmesi ile tosilat **33**, tosilat grubunun siyanürle yer değiştirmesi ile de β-hidroksi nitril **34** elde edilmiştir. Elde edilen **34** bileşiğinin hidrolizi ile hedef bileşik olan **35** nolu bileşik sentezlenmiştir.

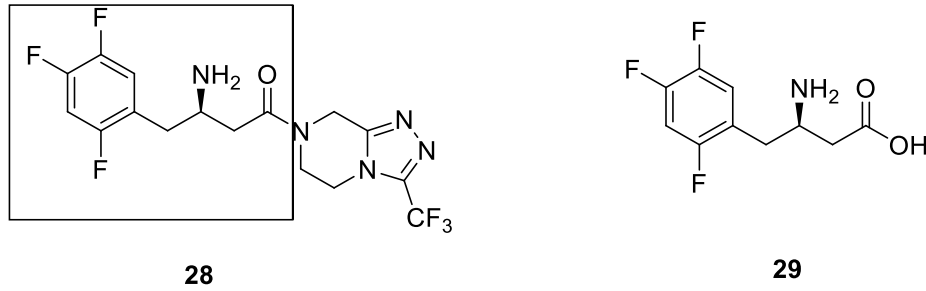
Bu yöntem sitagliptin sentezi için yeni ve ekonomik bir yöntem olarak görülmektedir. Reaksiyon şartları genel olarak proses için uygundur. Kiral merkez D- veya L-prolin kullanılarak çıkış bileşiğine **112** rahatlıkla yerleştirilebilmektedir. Ayrıca bu yöntem her iki asit izomerinin de yüksek enantiyo saflıkta sentezine imkan tanımaktadır.



Şekil 2.19. Prolin katalize sentez yöntemi

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Sitagliptin, β -aminoasit ve pirazin türevinin birleşmesinden oluşmaktadır. Sitagliptin sentezini gerçekleştirebilmek için β -hidroksi aminoasit anahtar bileşiktir. Bir β -homofenil alanin türevi olan (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**29**) bileşiğin asimetrik sentezinin başarılması Sitagliptin eldesinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Sitagliptin (**28**)'in en önemli iki parçasından biri olan aminoasit **29**'un sentezi literatürde farklı yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmada, hedeflenen β -aminoasit (**29**)'in sentezi kısa, tamamen regio- ve stereo spesifik olan ve yüksek verimlerle yürüyen reaksiyonlar ile gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır. Hedef bileşiğin yapısında R konfigürasyona sahip kiral bir merkez vardır ve bu bileşik optikçe aktiftir.



Şekil 3.1. Sitagliptin ve (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit

Belirli bir konfigürasyona sahip optikçe aktif bileşiklerin sentezi için uygulanan üç farklı yöntem bilinmektedir.

Bunlardan biri kiral havuz yöntemidir. Şekerler, α -amino ve α -hidroksi asitler kiral havuzu oluşturan materyallerden bazılarıdır. Bu yöntem ile stereoseçici bir reaksiyon gerçekleştirilebilir yani sterokimyası belirli bir başlangıç bileşiğinden çıkılır ve sonuç ürününe kadar sterokimya korunacak şekilde reaksiyonlar gerçekleştirilir.

Bir diğer yöntem ise kiral yardımcıları sayesinde stereoseçiciliği gerçekleştirmektir. Kimyasal ya da biyolojik kiral yardımcıları stereoseçici reaksiyon elde etmek için

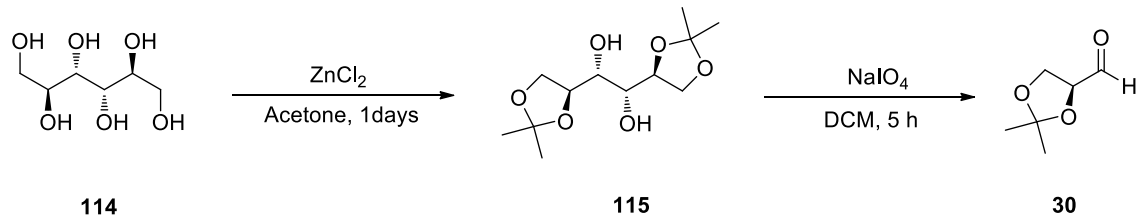
kullanılır. Optikçe saf yardımcıların kiral kısmı kovalent olarak kiral olmayan substrata bağlanır ve tepkimeden sonra kiral yardımcı ortamdan uzaklaştığında optik olarak aktif maddeler elde edilir.

Optikçe aktif bir bileşiğin sentezi için uygulanabilecek üçüncü yöntem ise kimyasal tepkime ortamında optikçe saf çözücüler ya da optikçe aktif ligandlar kullanılarak asimetric bir çevre oluşturmaktır. Asimetric çevre reaksiyonun diastereomerik geçiş halinin serbest enerjisini değiştirerek iki diastereomerik geçiş kompleksi üzerinden bir tanesinin gerçekleşmesini sağlar. Bu sayede stereoseçicilik oluşabilir.

Bu çalışmada, kiral başlangıç bileşiği kullanıldı. Böylece, hedef bileşiğe varmak için kiral aldehit **28** anahtar bileşik olarak düşünüldü. Başlangıç bileşiği ve bundan elde edilecek aldehit bileşiğinde stereo merkez R konfigürasyonuna sahiptir. Daha sonraki reaksiyonlar kiral merkezde gerçekleşmediğinden konfigürasyonda değişme beklenmeyecektir. Fakat kiral merkeze komşu karbonlara bağlanan yeni gruplar arasındaki öncelik sırasını değiştireceğinden (R) konfigürasyonun (S) ye dönüşmesi mümkündür. Yapılan reaksiyonlar sonucunda, kiral merkezde reaksiyon gerçekleşmediği halde diol bileşiğinde konfigürasyonun (S) olması beklenmektedir. Bu durum bizim hedef bileşiğimiz olan asit **29** için uygun konfigürasyon olacaktır.

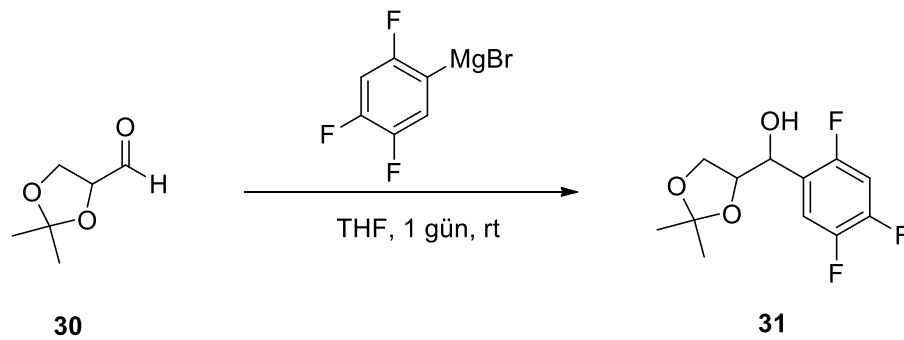
30 nolu aldehit, D-Mannitol'den çıkılarak literatürde bilinen yöntem ile sentezlendi (JOC 1991). Visinal dioller uygun bileşikler ile yükseltgenerek karbon-karbon bağının parçalanması sonucu dialdehit veya diketonlara dönüştürülebilir. Aynı reaksiyon D-Mannitol içinde düşünülebilir. Fakat D-Mannitol de OH gruplarının fazla olmasından dolayı aldehit sentezinde birçok parçalanma ürünü elde edilebilir. Bu durumu ortadan kaldırmak için 1,2- ve 5,6-pozisyonundaki OH gruplarının korunması gerekmekte ve yalnız 3,4- pozisyonundaki OH gruplarının yükseltgenmesi sonucu dialdehit eldesi tercih edilmektedir. Bu amaçla 1,2- ve 5,6-pozisyonundaki OH grupları ilgili ketale çevrilerek 3,4- pozisyonundaki OH gruplarının yükseltgenmesi sonucu dialdehit elde edilecektir. Böylece, D-Mannitol'ün **114** Çinko klorür ile aseton içerisindeki reaksiyonundan **115** nolu diketal bileşiği elde edildi. Bu bileşiğin **115** DCM içerisinde,

NaIO₄ ile yükseltgenme reaksiyonundan **30** nolu aldehit bileşiği sentezlendi. Sentezlenen aldehit **30** bileşiğinin kaynama noktası (30mmHg 72-74°C) düşük olduğundan saflaştırma işlemi için kolon kromatografisi yerine vakum destilasyonu kullanıldı. D-Mannitol deki 2,5-pozisyonundaki OH gruplarının sahip olduğu konfigürasyon değişmediğinden Aldehit bileşiğindeki kiral merkez başlangıçta konfigürasyon ile aynı olmaktadır.



Şekil 3.2. 30 nolu aldehit'in sentezi

Aril magnezyum (lityum) tuzlarının aldehit ile reaksiyonundan, ilgili alkol bileşikleri elde edilmektedir (Boyle *et al.* 1995). Aldehit **30** bileşiğinin, Aril magnezyum halojenür ile kondenzasyonundan (2,2-dimetil-1,3-dioksalan-4-il)(2,4,5-triflorfenil)metanol (**31**) elde edilecektir. Bu durumda hedef ürün için uygun iskelet yapısı sağlanmış olacaktır.



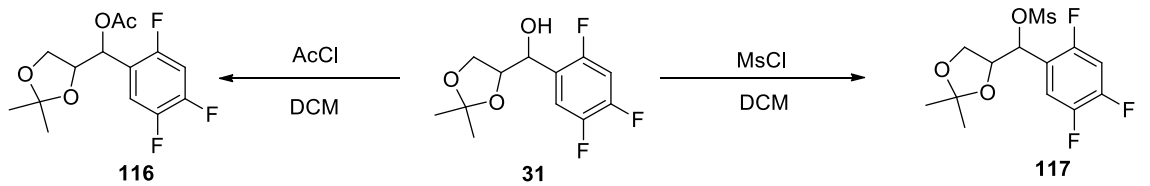
Şekil 3.3. 31 nolu bileşiğin sentezi

2,4,5-triflorbrombenzen bileşiği ile Mg'nun 1,2-dibrometan varlığında ki reaksiyondan elde edilen 2,4,5-triflorfenilmagnezyum bromür, aldehit bileşiği (**30**) ile THF içerisinde,

oda sıcaklığında reaksiyona sokularak alkol bileşiği (**31**) %65 verimle sentezlendi (**Şekil 3.3**). Aldehit bileşiğinin verdiği bu reaksiyon sonucu molekülde ikinci bir kiral merkez oluşmakta ve oluşan sekonder alkol diastromerik karışım olarak elde edilmektedir. Reaksiyon sonucunda alınan ^1H ve ^{13}C NMR spektrumundaki proton ve karbonlara ait sinyallerden sekonder alkolün oluştuğu ve alkolün diastromerik karışım olduğu gözlemlendi. Bu kademede reaksiyon ortamında oluşan diğer safsızlıklardan diastromerik karışım kolon kromatografisi ile ayrılıp, bu kademedeki sonraki reaksiyonlar diastromerik karışım üzerinden gerçekleştirildi. Diastromerleri saf olarak elde etmenin, hedef ürün için herhangi bir avantajı ve etkisi bulunmamaktadır.

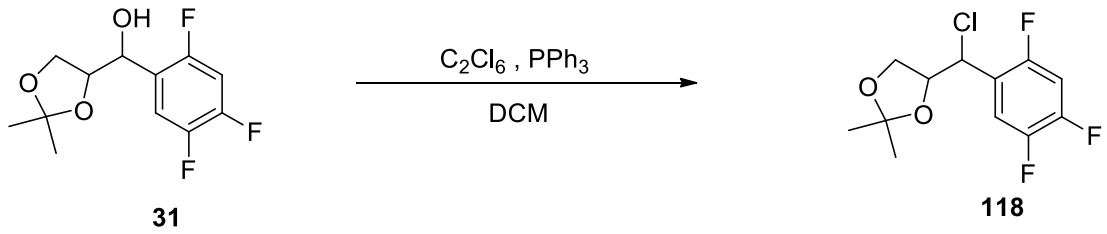
Grignard reaksiyonu sonucu elde edilen (2,2-dimetil-1,3-dioksalan-4-il)(2,4,5-triflorfenil)metanol (**31**) bileşiğinden (R)-3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**32**) yapısını oluşturabilmek için benzilik pozisyondaki ikincil OH ve halkalı ketal grubunun molekülden uzaklaştırılması gerekmektedir. Benzilik pozisyondaki OH grubu hidrojenasyon reaksiyonu ile molekülden ayrılması literatürde bilinmektedir. Fakat bazen bu reaksiyonlar ile molekül yapısına bağlı olarak OH grubunun uzaklaşması gerçekleşmemektedir. Bu durumda OH grubunun daha kolay ayrılan gruplara dönüştürülmesi ve hedef ürüne bu bileşikler üzerinden gidilmesi planlanmıştır.

(2,2-dimetil-1,3-dioksalan-4-il)(2,4,5-triflorfenil)metanol (**31**) değişik koşullarda yapılan hidrojenasyon reaksiyonu sonucu benzilik OH grubunun indirgenmediği görüldü. Böylece OH grubunun daha kolay çıkan başka bir gruba dönüştürülmesi ve bu grubun hidrojenasyon veya hidrür ile uzaklaştırılması amaçlandı. İlk olarak alkol grubu; tosilat, mezilat ve asetatla çevrildi.



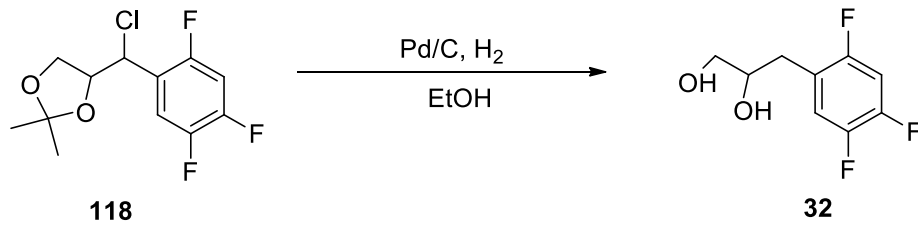
Şekil 3.4. 117 ve 116 nolu bileşiğin sentezi

Tosilat, mezilat ve asetat ile hidrojenasyon ve hidrür ile indirgenme reaksiyonları denendi. Fakat beklenen sonuç alınamadı. Bu bileşiklerde indirgenmenin olmaması, benzilic halojenlerde aynı reaksiyonların sonuç vereceği düşüncesiyle benzilic OH grubunun klorürüne çevrildi. Benzilic OH grubunun, klorürüne çevrilmesi heksakloroetan ve trifenilfosfin varlığında metilen klorür içerisinde %74 verimle gerçekleştirildi. Klor **118** bileşiği de yine diastromerik karışım olarak elde edildi ve yapısı spektroskopik yöntemler ile belirlendi.



Şekil 3.5. 118 nolu bileşiğin sentezi

Sentezlenen (**121**) nolu bileşikteki benzilic pozisyondaki klor atomu hidrojenasyonu reaksiyonu sonucu uzaklaştırılarak 3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**32**) bileşiği elde edilmiştir. Hidrojenasyon reaksiyonu bizim için büyük avantaj sağlamıştır. İki kademe reaksiyon tek kademe gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonda klor grubunun uzaklaştırılmasının yanında koruyucu grup olarak bulunan ketal grubu da diol'e dönüşmüştür ve hedef bileşik için uygun bir yöntem geliştirilmiştir.



Şekil 3.6. 32 nolu bileşiğin sentezi

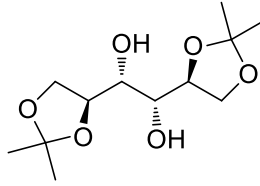
Sentezlenen 3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**32**) bileşiğinde tek bir sterogenik merkez vardır ve bunun konfigürasyonu yapılan reaksiyonlar da sabit kalmıştır. Fakat

son reaksiyonda klorürün, hidrojen ile yer değiştirmesi sonucu CH₂ grubuna dönüştüğünden sterogenik merkeze bağlı grupların öncelik sırası değiştirmiştir (şekil 3.8). Daha nce R olan mutlak konfigürasyon, bu reaksiyon sonucunda S olarak verilmektedir. Diol bileşiği bizim daha önceki yaptığımız çalışmalarda farklı bir metot kullanılarak elde edilmiş ve bu bileşikten (R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütirik asit **35**'in sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucu olarak sentezlenen diol bileşiğinin hem yapı tayini hem de mutlak konfigürasyonu kolayca belirlenmiştir. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları yapı ile uyum içerisinde. Bu aşamada bizim için önemli olan yeni sentezlenen diol'n mutlak konfigürasyonun belirlenmesidir. Bunun için elimizde karşılaştıracamız veriler bulunmaktadır. Önceden tarafımızdan her iki diol izomerin sentezi yapılmış ve mutlak konfigürasyonları belirlenmiş ve HPLC sonuçları elde edildirmiştir. Yeni sentezlenen diol bileşiği HPLC de yürütülerek kıyaslanmış ve D-mannitol'den çıkılarak sentezlenen diol'n mutlak konfigürasyonu (S) olarak belirlenmiştir. Bu diol bileşiği daha önceden yaptığımız gibi, **32** bileşiğindeki primer hidroksil grubunun seçici olarak tosillenmesi sonucu tosilat **33**, tosilat grubunun siyanürle yer değiştirmesi ile de β-hidroksi nitril **34** elde edilmiştir. Elde edilen **34** bileşiğinin hidrolizi ile hedef bileşik (R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütirik asit'in (**35**) sentezi gerçekleştirilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Deneysel Kısım

4.1.1. 115 nolu bileşiğin sentezi



115

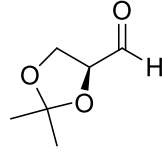
Buz banyosunda ki aseton (300mL) üzerine $ZnCl_2$ (60g) eklendi ve beyaz bir katı oluşuncaya kadar buz banyosunda karıştırıldı. Daha sonra beyaz katılar süzülerek çözeltilerden ayrıştırıldı ve çözeltilere oda sıcaklığında D-Mannitol (**114**) (10g) eklendi. Reaksiyon karışımı 1gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İçerisinde eter (300mL), su (70mL) ve K_2CO_3 (70g) bulunduran çözeltili ile reaksiyon durduruldu ve 1 saat mekanik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra karışımdaki çinkokarbonat katısı vakum altında süzme işlemi yapılarak çözeltili ortamından ayrıştırıldı. Çinkokarbonat katısı aseton-eter (1:1) (100mL) çözeltilisi ile iki kez yıkandı. Çözeltili evaporatörde uzaklaştırıldı ve beyaz renkli katı 1,2,5,6-diaseton D-Mannitol (**114**) bileşiği %50 verimle elde edildi.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22-4.10 (m, 4 H), 3.98 (dd, 2H, $J=8.4, 5.4$ Hz), 3.75 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 2.70 (d, 2H, $J=6.7$ Hz), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.39, 76.22, 71.16, 66.74, 26.72, 25.19

IR (neat) (cm^{-1}): 3400, 3292, 2980, 2933, 2895, 1386, 1372, 1265, 1212, 1070, 859

4.1.2. 30 nolu bileşiğin sentezi



30

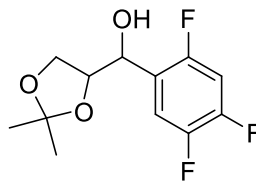
1,2,5,6-diaseton D-mannitol (**117**) bileşiğinin DCM (80mL) içindeki çözeltisine doymun NaHCO_3 (3.6mL) çözeltisi eklendi ve 5 dk karıştırıldı. Ardından NaIO_4 katısı reaksiyon ortamına ilave edildi ve 5 saat karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği NMR ile kontrol edildi. Reaksiyonun bittiği belirlendikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 2,3-O-(isopropiliden)-D-gliseraldehit (**30**) bileşiğinin kaynama noktası (30mmHg 72-74°C) dir. **30** bileşiğinin kaynama noktası düşük olduğundan kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapılamadı. Vakum destilasyonu ile **30** bileşiği saflaştırıldı ve % 65 verimle beyaz renkli sıvı bileşik elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 4.25 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.38, 110.79, 79.49, 65.11, 25.84, 24.73

IR (neat) (cm^{-1}): 2990, 2940, 2890, 2820, 1730, 1375, 1250, 1215, 1150, 1070, 840

4.1.3. 31 nolu bileşiğin sentezi



31

Metalik magnezyum (479 mg, 19.97 mmol) bulunan balon içerisine azot atmosferinde 35 mL THF, katalitik miktarda 1,2-dibrometan (0.2 mL) ve ardından 2,4,5-triflorbrombenzen (4.213 mg, 2.34 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı metalik magnezyum tamamen çözününceye kadar karıştırıldı (yaklaşık 15 dakika). Karışım üzerine 20 mL THF içerisinde çözülen 2,2-dimetil-1,3-dioksalan-4-karbaldehit (2 g, 15.36 mmol) (**30**) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 saat boyunca oda sıcaklığında azot atmosferinde karıştırıldı ve TLC ile takip edilen tepkimenin bittiği anlaşıldığında reaksiyon karışımına 30 mL doygun NH₄Cl çözeltisi ilave edildi ve organik faz 3x25 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (%40) hekzan/EtOAc ile yürütülerek silika gel kolonda saflaştırıldı ve %65 verim ile sarı renkli yağimsı sıvı **31** bileşiği elde edildi. **31** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **EK 1.1**'de gösterildi.

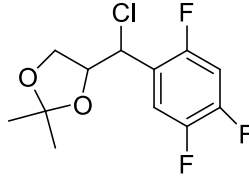
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6a : δ = 7.42-7.28 (m, 1H, H-6'), 6.97-6.89 (m, 1H, H-3'), 5.12 (t, 1H, CH-OH, J=2.7 Hz), 4.35 (m, 1H, H-4), 3.97-3.80 (m, 2H, 2xH-5), 2.74 (d, 1H, OH, J=2.7 Hz), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6b : δ = 7.42-7.28 (m, 1H, H-6'), 6.97-6.89 (m, 1H, H-3'), 4.98 (t, 1H, CH-OH, J=4.3 Hz), 4.20 (m, 1H, H-4), 3.97-3.80 (m, 2H, 2xH-5), 2.97 (d, 1H, OH, J=4.3 Hz), 1.51(s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 1H, CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 6a : δ = 155.8-153.3 (C-2'), 150.9-145.9 (C-4',C-5'), 124.0-123.4 (C-1'), 116.3 (dd, C-6', J=20 Hz, 5 Hz) 110.28-109.9 (C-2), 105.4 (dd, C-3', J=28.2 Hz, 20.8 Hz), 79.1 (C-4), 67.8 (C-5), 65.8 (CH-OH), 26.3 (CH₃), 25.0 (CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 6a : δ =155.8-153.3 (C-2'), 150.9-145.9 (C-4',C-5'), 124.0-123.4 (C-1'),115.7 (dd, C-6', J=20 Hz, 6 Hz), 110.3 (C-2), 105.5 (dd, C-3', J=27.9 Hz, 20 Hz), 77.4 (C-4), 66.4 (C-5), 64.4 (CH-OH), 26.6 (CH₃), 25.1 (CH₃)

4.1.4. 118 nolu bileşiğin sentezi



118

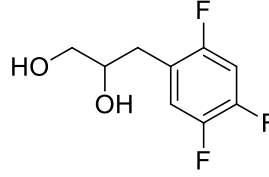
PPh_3 (892 mg, 3.404 mmol) ve C_2Cl_6 (805 mg, 3.404 mmol) 20 mL DCM içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 10 dakika azot atmosferinde karıştırıldıktan sonra 2,2-dimetil-1,3-dioksalan-4-il)(2,4,5-triflorfenil)metanol (**31**) (638 mg, 2.432 mmol) bileşiğinin DCM (5 mL) içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı 21 saat boyunca azot atmosferinde karıştırıldı. 21 saat sonunda 20 mL doymun NH_4Cl çözeltisi ilave edildi ve organik faz 3x15 mL DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (%5) hekzan/EtOAc silika gel kolonda saflaştırıldı ve %74 verimle sarı renkli yağimsı sıvı (**118**) bileşiği elde edildi. **118** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **EK 1.2**'de gösterildi.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7a : $\delta = 7.48-7.42$ (m, 1H, H-6'), 6.98-6.91 (m, 1H, H-3'), 5.14 (d, 1H, CH-Cl J=5.9 Hz), 4.50-4.40 (m, 1H, H-4) 4.13 (dd, 1H, H-5, J=9.2 Hz, 5.9 Hz) 3.99 (dd, 1H, H-5, J=8.8 Hz, 6.5 Hz.), 3.80 (dd, 1H, H-5, J=8.8 Hz, 5.5 Hz.), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7b : $\delta = 7.36-7.29$ (m, 1H, H-6'), 6.98-6.91 (m, 1H, H-3'), 4.99 (d, 1H, CH-Cl J=9.1 Hz), 4.50-4.40 (m, 1H, H-4), 4.22 (dd, 1H, H-5, J=9.2 Hz, 5.9 Hz), 4.13 (dd, 1H, H-5, J=9.2 Hz, 4.1 Hz), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃)
 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 7a : $\delta = 118.3-117.3$ (C-6'), 111.1 (C-2), 106.1-105.5 (C-3'), 78.7 (C-4), 66.8 (C-5), 54.9 (CH-Cl), 26.9 (CH₃), 26.5 (CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 7a : δ = 118.3-117.3 (C-6'), 111.0 (C-2), 106.1-105.5 (C-3'), 78.8 (C-4), 68.0 (C-5), 54.4 (CH-Cl), 25.5 (CH₃), 25.3 (CH₃)

4.1.5. 32 nolu bileşiğin sentezi



32

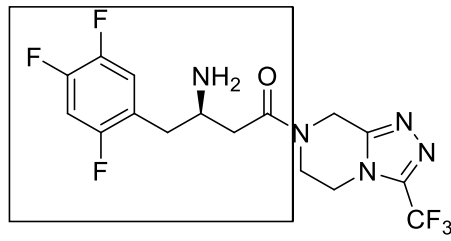
%20'lik 83 mg Pd/C'un 10 mL EtOH içerisindeki süspansiyonuna 4-(klor(2,4,5-triflorfenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioksalan (**122**) (400 mg) ilave edildi. Reaksiyon karışımından iki kez hidrojen gazı geçirilerek oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H₂ atmosferi altında 7 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. 7 gün sonunda Pd/C süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (%50) hekzan/EtOAc silika gel kolonda saflaştırıldı ve %65 verimle beyaz katı **32** ürünü elde edildi. (e.n 68-69°C). **32** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **EK 1.3**'de yine aynı bileşiğe ait HPLC sonuçları **EK 2.1**'de verilmiştir.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) J=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, J_{1a,2}= 2.9 Hz), 3.46 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-1b, J_{1a,1b} = 11.2, J_{1b,2}= 7.0 Hz), 2.84 (bs. OH), 2.79 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-3a, J_{3a,3b}= 14.1, J_{2,3a} = 5.2 Hz), 2.71 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-3b, J_{3a,3b} = 14.1, J_{2,3b} = 7.9 Hz).

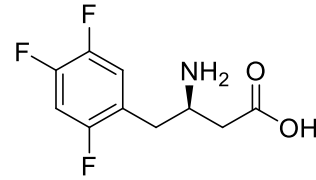
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) J=156.3 (ddd, C-2', J_{C,F}= 242.4, 9.1, 2.1 Hz), 149.0 (ddd, C-4', J_{C,F}= 248.6, 14.2, 12.6 Hz), 146.8 (ddd, C-5', J_{C,F}= 243.3, 12.4, 3.1 Hz), 121.4 (ddd, as dt, C-1', J_{C,F}= 17.7, 4.9, 4.9 Hz), 119.4 (dd, C-6', J_{C,F}= 19.0, 6.1 Hz), 105.5 (dd, C-3', J_{C,F}= 28.4, 20.6 Hz), 71.8 (C-2), 66.1 (C-1), 32.4 (C-3).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı desteği ve Fargem A.Ş. ile ortak yürütülen SAN-TEZ projesi kapsamında gerçekleştirilen bu çalışmada, β -homofenil alanin türevi olan (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**29**)'in sentezinde, öncü olarak kullanılabilir bileşikler için yeni sentez yöntemleri geliştirildi.



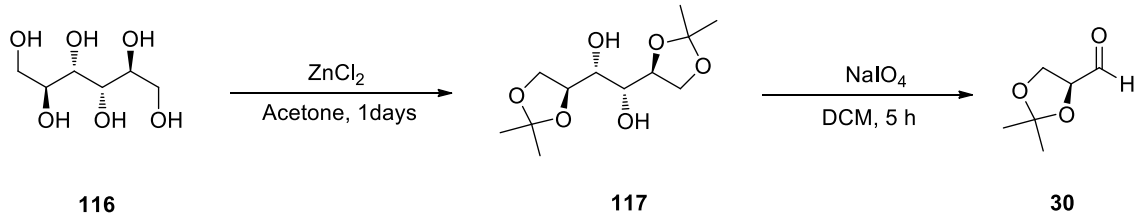
28



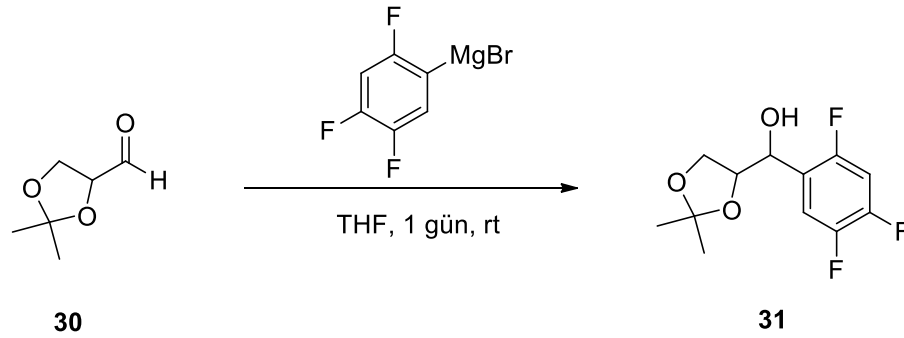
29

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. Bu çalışmada kiral havuz yöntemi yani kiral başlangıç bileşiği kullanılarak sentezler gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, D-mannitol (**114**) bileşiğinden çıkılarak anahtar bileşik (2,2-dimetil-1,3-dioksalan-4-il)(2,4,5-triflorofenil)metanol (**31**) sentezlendi. D-Mannitol'ün (**114**) Çinko klorür ile aseton içerisindeki reaksiyonundan **115** nolu diketal bileşiği elde edildi. Bu bileşiğin (**115**) DCM içerisinde, NaIO_4 ile yükseltgenme reaksiyonundan **30** nolu aldehit bileşiği sentezlendi. D-Mannitol deki 2,5-pozisyonundaki OH gruplarının bağlı olduğu karbonun mutlak konfigürasyonunun R olduğu bilinmektedir. Reaksiyon esnasında konfigürasyon değişmediği için aldehit **30** bileşiğindeki kiral merkez başlangıçta konfigürasyonu ile aynı kalmaktadır.

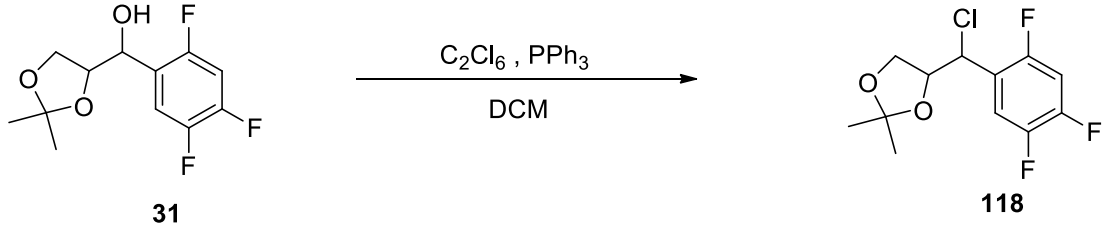


2,3-O-(isopropiliden)-D-gliseraldehit (**30**)'un Grignard bileşikleri ile kondenzasyon reaksiyonlarından ilgili alkol (**31**) oluşmakta ve bu alkol'ün farklı kimyasal transformasyonları sekonder hedef ürüne gitmesini mümkün kılmaktadır.



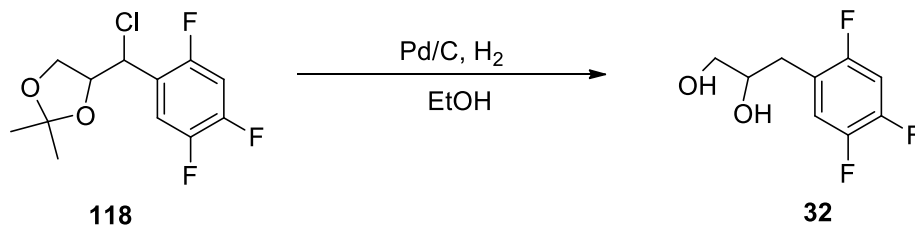
(2,2-dimetil-1,3-dioksalan-4-il)(2,4,5-triflorfenil)metanol (**31**) iskelet yapısını oluşturmak için çalışmada ilk olarak Triflorbrombenzen'in Magnezyum ile tepkimeye sokularak ilgili Grignard bileşiği elde edildi ve bu Grignard bileşiği, kiral merkeze sahip aldehit ile katılma tepkimesinden hedef bileşik olan 3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol (**31**) deki aromatik halka zincire bağlanarak arzu edilen iskelet yapı oluşturuldu. Grignard reaksiyonu sonucu oluşan -OH'nin bağlı olduğu benzilik karbon atomunda yeni bir kiral merkez oluşmuştur. Bu nedenle katılma ürününün diastromerik karışım olarak elde edilmesi beklenmektedir. Yapılan spektroskopik çalışmalar beklenildiği gibi diastereomerik bir karışımın oluştuğunu göstermiştir. Sentezin daha sonraki kademelerinde yeni oluşan benzilik OH grubunun indirgenerek, CH₂ dönüştürülmesi ve kiralitenin bu karbondaki kaybolması hedeflendiği için, bundan sonraki diğer basamaklar diastromerik ürün karışım üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu durum herhangi bir olumsuzluk oluşturmamaktadır.

Benzilik –OH grubunun hidrojenasyonla indirgenme reaksiyonları denenmiş fakat beklenen indirgenme gerçekleşmemiştir. Bu durum karşısında;



Grignard tepkimesinden elde edilen alkol bileşğinde ki hidroksil grubu klorür'e çevrilerek 4-(kloro(2,4,5-trifloro)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioksalan (**118**) bileşiği elde edildi. Klorlama reaksiyonundan da diastomerik karışım beklenmektedir. Yapılan spektroskopik çalışmalar klorlama ürününün diastereomerik bir karışım olduğunu ve benzilik karbondaki kiralitenin korunduğunu göstermiştir.

4-(kloro(2,4,5-triflorofenil)metil)-2,2-dimeil-1,3-dioksalan (**118**) bileşiğinin hidrojenasyonu sonucu elde edilen 3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol (**32**) bileşiği (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit (**29**) sentezi için oldukça önemli bir anahtar bileşiktir. Hidrojenasyon reaksiyonu sonucu klorürün uzaklaşması ve ketal grubunun diole dönüşmesi, bizim hedef bileşiğimizin bu basamakta oluşmasını sağlamıştır. Ayrıca bu reaksiyon sonucunda benzilik konumdaki kiral karbon atomu akiral karbon atomuna dönüşmüştür. Bu durumda sentezlenen (**32**) molekül artık bir enantiyomerdir ve kiral karbonun mutlak konfigürasyonu S olarak beklenmektedir. Çünkü stereojenik merkeze bağlı grupların öncelik sırası değişmiştir. Konfigürasyonunun S olduğu yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir.



Sentezlenen (32) bileşiği (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (29) yapısı için anahtar bileşiktir. (32) bileşiğinin TsCl ile reaksiyonu sonucunda seçimli olarak primer alkol kolay ayrılan bir grup haline tosilata çevrilip, sonra siyanür ile reaksiyonundan nitril zincire bağlanarak, bütanoik asit yapısı için gerekli olan dördüncü karbon moleküle ilave edilmiştir. Daha sonra nitril grubunun hidrolizi ile (S)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit sentezlendi. (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (29) sentezi için OH grubunun NH₂ grubuna dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu reaksiyon literatürde bilinmekte ve sitagliptinin sentezi bu yöntem ile gerçekleştirilmektedir.

Bu çalışmada (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (29) sentezi için öncü bileşik olan 3-(2,4,5-triflorfenil)propan-1,2-diol'ün sentezi yeni bir metot ile ucuz ve endüstriyel ölçekte kullanılabilir şekilde gerçekleştirilmiştir. Böylece yapılan çalışmanın önemi daha da artmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ahn, J.H., Sahin, M.S., Jön, M.A., Jön, S.H., Kan, S.K., Kim, K.R., Re, S.D., Kan, N.S., Kim, S.Y., Sahn, S., Kim, S.G., Jan, M.S., Lee, J.O., CEO, H.G., Kim, S.S., **2007**. Synthesis, biological evaluation and structural determination of β -aminoacyl-containing cyclic hydrazine derivatives as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 2622.
- Arndt, F., Eistert, B., Partale, W., **1927**. Diazo-methan und *o*-Nitroverbindungen, II.: *N*-Oxy-isatin aus *o*-Nitro-benzoylchlorid. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 60, 1364.
- Balenovic, K., Jambresic, I., Gaspert, B., Cerar, D., **1956**. Synthesis of (-)- β -homocystine. A contribution to the problem of the high rotatory power of cystine. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 75(11), 1252–1258.
- Ballard, C.E., Yu, H., Wang, B., **2002**. Recent Developments in Depsipeptide Research. *Curr. Med. Chem.*, 9, 471–498.
- Bates, R.B., Brusoe, K.G., Burns, J.J., Caldera, S., Cui, W., Gangwar, S., Gramme, M.R., McClure, K.J., Rouen, G.P.; Schadow, H.; Stessman, C.C.; Taylor, S.R., Vu, V.H., Yarick, G.V., Zhang, J., Pettit, G.R., Bontens, R., **1997**. Dolastatins. 26. Synthesis and Stereochemistry of Dolastatin 11. *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 2111-2113.
- Boyle, P.H., Davis, A.P., Dempsey, K.J., Hosken, G.D., **1995**. Synthesis of (S)-2-Amino-1,1-diphenylbutan-4-ol; Conversion of an α -Amino Acid into an α -(Diphenylmethyl) Amine Without Loss of Optical Purity. *Tetrahedron: Asymmetry*, 6, 2819-2828.
- Buchwaldt, L., Green, H., **1992**. Phytotoxicity of destruxin B and its possible role in the pathogenesis of *Alternaria brassicae*. *Plant Pathol.* 41, (55–63).
- Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Gianotti, M.; Kelly, P. M.; Pierres, C.; Savory, E. D.; Smith, A. D., **2002**. Asymmetric synthesis of β -pyridyl- β -amino acid derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 25, 1858–1868.
- Christopher W. Barfoot, Joanne E. Harvey, Martin N. Kenworthy, John Paul Kilburn, Mahmood Ahmed and Richard J. K. Taylor., **2004**. Highly functionalised organolithium and organoboron reagents for preparation of enantiomerically pure α -amino acids
- Cogan, D.A., Liu, G., Kim, K., Backes, B.J., Ellman, J.A., **1998**. Catalytic Asymmetric Oxidation of *tert*-Butyl Disulfide. Synthesis of *tert*-Butanesulfinamides, *tert*-Butyl Sulfoxides, and *tert*-Butanesulfinimines. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 8011–8019.
- Crews, P.; Manes, L. V.; Boehler, M., **1986**. Jaspilkinolide, a cyclodepsipeptide from the marine sponge, JaspisP. *Tetrahedron Lett.*, 27, 2797.
- Christopher R. Schmid, Jerry D Bryant, Mandy Dowlatzedah, Joseph L. Phillips, Douglas E. Prather, Renee D. Schantz, Nancy L. Sear, and Catherine S. Vianco **1991**. 2,3-O-Isopropylidene- D-glyceraldehyde in High Chemical and Optical Purity: Observations on the Development of a Practical Bulk Process. *J.O.C.*, 56.
- Davies, S.G.; Fenwick, D.R., **1995**. Lithium (α -methylbenzyl)allylamide: a differentially protected chiral ammonia equivalent for the asymmetric synthesis of β -amino acids and β -lactams. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1109–1110.

- Davies, S.G.; Ichihara, O., **1998**. Selective deprotection strategies to *N*-(α -methylbenzyl)- β -amino esters and derived β -lactams. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6045–6048.
- Davies, H. L.; Venkataramani, **2002**. Catalytic Enantioselective Synthesis of β^2 -Amino Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 2197–2199.
- Davis, F.A., Reddy, R.T., Reddy, R.E., **1992**. Asymmetric synthesis of sulfinimines: applications to the synthesis of nonracemic beta-amino acids and alpha-hydroxyl beta-amino acids. *J. Org. Chem.*, **57**, 6387.
- Dexter, C.S., Jackson, R.F.W., **1999**. Synthesis of Enantiomerically Pure β - and γ -Amino Acid Derivatives Using Functionalized Organozinc Reagents. *J. Org. Chem.*, **64**, 7599.
- Eggen, M. J., Nair, S.K., George, G.I., **2001**. Rapid Entry into the Cryptophycin Core via an Acyl- β -lactam Macrolactonization: Total Synthesis of Cryptophycin-24. *Org. Lett.*, **3**, 1813.
- Fülöp, F., **2000**. The Chemistry of 2-Aminocyclopentanecarboxylic Acid. In *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed., Elsevier, Amsterdam, **22**, 273–306.
- Hamano, K., Kinoshita, M., Furuya, K., Miyamoto, M., Takamatsu, Y., Hemmi, A., Tanzawa, K., **1992**. Leualacin, a novel calcium blocker from *Hapsidospora irregularis*. I: taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.*, **45**, 899–905
- Hansen, K.B., Balsells, J., Dreher, S., Hsiao, Y., Kubryk, M., Palucki, M., Rivera, N., Steinhuebel, D.h, Armstrong III, J.D., Askin, D., and Grabowski, E.J.J., **2005**. First Generation Process for the Preparation of the DPP-IV Inhibitor Sitagliptin. *Organic Process Research and Development*, **9**, 634.
- Hornykiewicz, O., **2002**. L-DOPA: From a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amino Acids*, **23**, 65–70.
- 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.
- Jugelt, W., Falck, P., **1968**. Synthese von Dipeptiden einiger β -Aminosäuren über α -Diazoketone. *J. Prakt. Chem.*, **38**, 88.
- 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., and Weber, A.E., **2005**. (2*R*)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-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.
- 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™ (Sitagliptin phosphate). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 3373.
- Kirmse, W., **2002**. 100 Years of the Wolff Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.*, 2193–2256.

- Kubryk, M., Hansen, K.B., **2006**. Application of the asymmetric hydrogenation of enamines to the preparation of a beta-amino acid pharmacophore. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 205.
- Liu, G., Cogan, D.A., Owens, T.D., Tang, T.P., Ellman, J.A., **1999**. Synthesis of Enantiomerically Pure *N*-*tert*-Butanesulfinyl Imines (*tert*-Butanesulfinimines) by the Direct Condensation of *tert*-Butanesulfinamide with Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.*, 64, 1278–1284.
- Masahiko Seki and Kazuo Matsumoto., **1996**. A Novel Approach to Homochiral β -Amino acids, 37
- Miyata, O., Muroya, K., Koide, J., Naito, T., **1998**. A Concise Synthesis of Rigidified β -Amino Acids via Sulfonyl Radical Addition-Cyclization of Oxime Ethers and Hydrazones. *Synlett*, 271.
- Miyata, O., Muroya, K., Koide, J., Naito, T., **1998**. A Concise Synthesis of Rigidified β -Amino Acids via Sulfonyl Radical Addition-Cyclization of Oxime Ethers and Hydrazones. *Synlett*, 271.
- Myers, J.K., Jacobsen, E.N., **1999**. Asymmetric Synthesis of β -Amino Acid Derivatives via Catalytic Conjugate Addition of Hydrazoic Acid to Unsaturated Imides. *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 8959-8060.
- Pegova, A., Abe, H., Boldyrev, A., **2000**. Hydrolysis of carnosine and related compounds by mammalian carnosinases. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 127, 4, 443–446.
- Rembold, H., Umebachi, Y., **1984**. The Structure of Papiliochrome II, the Yellow Wing Pigment of the Papilionid Butterflies, in *Progress in Tryptophan and Serotonin Research*, H. G. Schlossberger, Ed., DeGruyter, Berlin, 743–746.
- Spiteller, P., Ruth, M., Von Nussbaum, F., Steglich, W., **2000**. Detection of a 2,3-Aminomutase in the Mushroom *Cortinarius violaceus*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 2754–2756.
- Steer, D.L., Lew, R.A., Perlmutter, P., Smith, A.I. and Aguilar, M.I., **2002**. Inhibitors of metalloendopeptidase E.C. 3.4.24.15 and EC 3.4.24.16 stabilised against proteolysis by the incorporation of β -amino acids'. *Biochemistry*, 41, 10819-10826.
- Steer, D.L., Lew, R.A., Perlmutter, P., Smith, A.I., Aguilar, M.I., **2002**. β -Amino acids: Versatile peptidomimetics. *Curr. Med. Chem.*, 9, 811–822.
- Tang, T.P., Ellman, J.A., **1999**. The *tert*-Butanesulfinyl Group: An Ideal Chiral Directing Group and Boc-Surrogate for the Asymmetric Synthesis and Applications of β -Amino Acids. *J. Org. Chem.*, 64, 12.
- Von Nussbaum, F., Spiteller, P., **2004**. in *β -Amino Acids in Nature in Highlights in Bioorganic Chemistry: Methods and Applications*, C. Schmuck, H. Wennemers, Eds., Wiley-VCH, Weinheim.
- Von Nussbaum, F., Spiteller, P., Ruth, M., Steglich, W., Wanner, G., Gamblin, B., Stievano, L., Wagner, F. E., **1998**. An Iron(III)–Catechol Complex as a Mushroom Pigment. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 3292-3295.
- Waksman, S.A., Woodruff, H.B., **1942**. Streptothricin, a New Selective Bacteriostatic and Bactericidal Agent, Particularly Active Against Gram-Negative Bacteria. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 49, 207–210.

- Windholz, M., Budavari, S., Stroumtsos, L.Y., Fertig, M.N., **1976**. Eds. The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals and Drugs, 9th ed., Merck, Rahway, NJ, , 909.
- Yamaguchi, H., Tanaka, N., **1966**. Inhibition of Protein Synthesis by Blastocidin S. *J. Biochem.*, 60, 632–642
- Ye, T., McKervey, M.A., **1994**. Organic Synthesis with alpha-Diazo Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.*, 94, 1091.
- Zabriskie, T. M., Klocke, J. A., Ireland, C.M., Marcus, A.H., Molinski, T.F., Faulkner, D.J., Xu, C., Clardy, J., **1986**. Jaspamide, a modified peptide from a Jaspis sponge, with insecticidal and antifungal activity. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 3123.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Trabzon'da doğdu. İlköğrenimini Dumlupınar İlkokulu; orta öğrenimini Nene Hatun Kız Lisesi'nde tamamladı. 2006 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2010 yılında mezun oldu. 2010 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.