

**3-AMİNO-4-(2,4,5-TRİFLORFENİL)BÜTANOİK
ASİT SENTEZİ ÜZERİNE YAPILAN
ÇALIŞMALAR**

Özlem GÜNDOĞDU

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

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**3-AMİNO-4-(2,4,5-TRİFLORFENİL) BÜTANOİK ASİT
SENTEZİ ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR**

Özlem GÜNDOĞDU

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM

2012

Her hakkı saklıdır.



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

3-AMİNO-4-(2,4,5-TRİFLORFENİL) BÜTANOİK ASİT ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Prof. Dr. Yunus KARA danışmanlığında, Özlem GÜNDOĞDU tarafından hazırlanan bu çalışma 02/01/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza : 

(imza)

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Enstitü Müdürü

Bu çalışma, Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı ile Fargem A.Ş.'nin desteklediği San-Tez projesi kapsamında desteklenmiş olup her hakkı saklıdır.

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-AMİNO-4-(2,4,5-TRİFLORFENİL) BÜTANOİK ASİT SENTEZİ ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Özlem GÜNDOĞDU

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)bütanoik asitin sentezi için öncü bileşikler elde edildi. L-Metiyonin'den çıkılarak kiral lakton sentezlendi. Lakton halkasının Grignard bileşiği ile açılma reaksiyonundan keton bileşiği elde edildi. Keton bileşiğinde primer alkol grubu korunup, keton karbonilinin indirgenmesi sonucu diastromerik amino-alkol sentezlendi. Diastromerik amino alkol baz ile üretan halkasına çevrildi. Koruyucu grubun uzaklaştırılması ve primer alkolün yükseltgenmesi ile ilgili asit elde edildi ve esterine dönüştürüldü.

2012, 92 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sitagliptin, β -Aminoasit sentezi, Kiral lakton halkasının açılması, Triflorbrombenzen, Grignard bileşiği

ABSTRACT

MS Thesis

SYNTHESIS OF THE 3-AMINO-4-(2,4,5-TRIFLOROPHENYL) BUTANOIC ACID

Özlem GÜNDOĞDU

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

Supervisor: Prof. Dr. Yunus KARA

We developed a new method of forming the precursor compounds need for the synthesis of (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl) butanoic acid, the main skeleton of Sitagliptin, in the SAN-TEZ Project carried out within the scope of this study. The chiral lactone was synthesized by starting from L-Methionine. The ketone compound was obtained by the ring opening reaction between the lactone ring and Grignard compound. The primary alcohol group in the ketone compound was protected and a ketone diastromerik amino-alcohol was synthesized by reduction. Diastromerik amino-alcohol was transformed into a urethane ring with a base. An acid was obtained and translated into its ester by the removal of the protective group and oxidation of the primary alcohol.

2012, 92 pages

Keywords: Sitagliptin, Synthesis of β -amino acid, Opening of chiral lactone ring, 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 Organik 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 ilgi ve desteklerini esirgemeyen proje çalışma grup arkadaşlarım Sayın Meryem Fıstıkçı ve Sayın Derya Aktaş'a; laboratuvar çalışma arkadaşlarım Sayın Elif-Mustafa Kazancıoğlu çiftine ve Fen Fakültesi Kimya Bölümünde çalışan tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her anında beni destekleyen, huzurlu bir ortamda büyüten, sevgi, saygı ve anlayışla beni yetiştiren babama (Hakkı GÜNDOĞDU), anneme (Zülfıye GÜNDOĞDU); her daim yanımda olan, gülen yüzlerini esirgemeyen sevgili kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Özlem GÜNDOĞDU

Ocak, 2012

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
1.1.Çalışmanın Amacı	10
2. KAYNAK ÖZETLERİ	13
2.1. α -Amino Asitlerden Enantiosaf olarak β -amino Asit Sentezi.....	13
2.1.1. Arndt-Eistert Reaksiyonu ile β -amino Asit Sentezi	13
2.2. Asimetrik Katalizörler Eşliğinde Enantioselektif β -Aminoasit Sentez.....	14
2.4. Enolatların iminlere katılmasıyla asimetrik β -amino asitlerin sentezi	15
2.5. Mutaz Yöntemi.....	17
2.6. β -Laktam Zincirinin Açılması	17
2.7. Siklik Aminoasit Sentezi	18
2.8. Konjuge Katılmalarla Aminoasit Sentezi.....	20
2.9. Biyokataliz Kullanılarak β -Aminoasit Sentezi.....	22
2.10. Kenetleme reaksiyonu ile β -aminoasit sentezi	22
2.11.Schoellkopf reaktifi kullanılarak gerçekleştirilen sentez	23
2.12.Enaminlerin hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentezler	25
2.12.1. Enamin 14'ün enantioseçici olarak hidrojenlenmesi.....	26
2.12.2. Enantiosaf enamin (16) in hidrojenasyonu.....	27
2.12.3. Keton karbonilinin Enantioselektif hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentez	27
3. MATERYAL ve YÖNTEM	31
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	43
4.1. Deneysel Kısım	43
4.1.1. 108 nolu bileşiğin sentezi	43
4.1.2. 109a nolu bileşiğin sentezi	44

4.1.3. 109 nolu bileşimin sentezi	44
4.1.4. 111a nolu bileşimin sentezi	45
4.1.5. 111b nolu bileşimin sentezi	46
4.1.6. 112a nolu bileşimin sentezi	47
4.1.7. 112b nolu bileşimin sentezi	48
4.1.8. 113a nolu bileşimin sentezi	49
4.1.9. 113b nolu bileşimin sentezi	50
4.1.10. 114 nolu bileşimin sentezi	51
4.1.11. 115 nolu bileşimin sentezi	52
4.1.12. 116 nolu bileşimin sentezi	54
4.1.13. 117 nolu bileşimin sentezi	54
4.1.14. 118 nolu bileşimin sentezi	55
4.1.15. 119 nolu bileşimin sentezi	57
4.1.16. 120 nolu bileşimin sentezi	58
4.1.17. 121 nolu bileşimin sentezi	59
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	61
KAYNAKLAR	68
EKLER	73
EK 1.	73
EK 2.	85
EK 3.	89
ÖZGEÇMİŞ	93

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

α	Alfa
ACN	1,1'-Azobis-1-sikloheksanitril
β	Beta
Binap	2,2'-Bis(Difenilfosfin)-1,1'-binaptil
Boc ₂ O	<i>tert</i> -bütoksikarbonilklorit
CAN	Seryum amonyum nitrat
CbzCl	Benzilkloroformat
CDI	1,1-karbonildiimidazol
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -kloroperbenzoik asit
d	Dublet
DCC	1,3-disikloheksilkarbodiimit
dd	Dubletin dublet
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
dt	Dubletin tripleti
dm	Dubletin multipleri
dq	Dubletin kvarteti
DCM	Diklorometan
DIEA	Diisopropiletilamin (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
HRMS	Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometre
Hz	Hertz

IR	Kızılötesi
LDA	Lityum diisopropilamit
m	Multiplet
<i>m</i>	Meta
MS	Kütle spektrumu
p	pentet
Pd2(dba)3	Bis(dibenzilidienaseton)palladyum
Ph	Fenil
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
THF	Tetrahidrofuran
TFA	Trifloroasetikasit
TFAA	Trifloroasetikanhidrit
TMSCl	Trimethilsilil klorit
TMSCN	Trimethilsilil siyanit
TLC	İnce tabaka kromatografisi

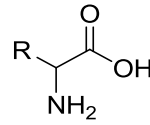
ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. 2-aminobütanoik asit ve 3-aminobütanoik asit	1
Şekil 1.2. α - ve β - aminoasitler	2
Şekil 1.3. Serbest halde bulunan β aminoasitler	4
Şekil 1.4. β -Alanin	4
Şekil 1.5. Pantotenik asit (Vitamin B)	5
Şekil 1.6. (<i>R</i>)-2-Metil-3-aminopropiyonik asit ve Cryptophycin	5
Şekil 1.7. L-DOPA	6
Şekil 1.8. Jasplakinolide	6
Şekil 1.9. Dolastatin 11	7
Şekil 1.10. β -aminoasit içeren bazı doğal ürünler-1	8
Şekil 1.11. β aminoasit içeren bazı doğal ürünler-2.	9
Şekil 1.12. Sitagliptin.....	9
Şekil 1.13. Sitagliptin ve (<i>R</i>)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit	11
Şekil 1.14. (<i>R</i>)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit esterinin sentezi	12
Şekil 2.1. Arndt-Eistert Reaksiyonu ile aminoasit sentezi	13
Şekil 2.2. Asimetrik katalizörler eşliğinde enantioselektif β -aminoasit sentezi	14
Şekil 2.3. Kiral (salen)Al(III)Me kompleksi	15
Şekil 2.4. Enolatların iminlere katılmasıyla asimetrik β -amino asitlerin sentezi	16
Şekil 2.5. Kiral ligandlar	16
Şekil 2.6. Mutaz Yöntemi	17
Şekil 2.7. β -Laktam zincirinin açılması	18
Şekil 2.8. Siklik aminoasit sentezi	19
Şekil 2.9. Cispentain sentezi	20
Şekil 2.10. Konjuge katılmalarla aminoasit sentezi	21
Şekil 2.11. Kedarcidin ve 72 nolu bileşik	21
Şekil 2.12. Biyokataliz kullanılarak β -aminoasit sentezi.....	22
Şekil 2.13. Kenetleme reaksiyonu ile aminoasit sentezi	23
Şekil 2.14. 92 bileşiğinin Schoellkopf reaktifi kullanılarak sentezi	25

Şekil 2.15. 95 bileşiğinin enaminlerin hidrojenasyonu ile sentezi.....	26
Şekil 2.16. 97 bileşiğinin enantioseçici olarak hidrojenlenmesi ile eldesi	26
Şekil 2.17. 97 bileşiğinin enantiosaf enaminin hidrojenasyonu ile eldesi	27
Şekil 2.18. Keton karbolinin enantioselektif hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentez	29
Şekil 3.1. Sitagliptin ve (<i>R</i>)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit	31
Şekil 3.2. Lakton sentezi.....	32
Şekil 3.3. Laktonun açılması	33
Şekil 3.4. Üretan halkasının sentezi.....	34
Şekil 3.5. Üretan halkasının sentezi	35
Şekil 3.6. Lakton halkası sentezi üzerinden 122'nin sentezi	36
Şekil 3.7. 111'in TBSCl ile korunması	37
Şekil 3.8. 112'nin NaBH ₄ ile indirgenmesi	37
Şekil 3.9. Üretan halkasının sentezi.....	38
Şekil 3.10. Boc grubun uzaklaştırılması	38
Şekil 3.11. Cbz grubunun uzaklaştırılması	39
Şekil 3.12. Üretan halkasının sentezi	39
Şekil 3.13. Silil grubun uzaklaştırılması	40
Şekil 3.14. 116 bileşiğinin oksidasyonu	40
Şekil 3.15. 117 bileşiğinin esterleşme reaksiyonu.....	41
Şekil 3.16. 120 bileşiğinin sentezi	41
Şekil 3.17. 121 bileşiğinin sentezi	41
Şekil 3.18. 121'in NaOMe ile reaksiyonu	42

1. GİRİŞ

Aminoasitler; amin ve karboksilik asit grubu içeren moleküllerdir. Her bir aminoasitin yan zinciri spesifiktir. Yan zincir; alkil, siklik yapı veya farklı aril grubu içerebilir. Ayrıca bu yan zincirler; amino, hidroksil, sülfür ve karboksil gibi fonksiyonel grupları da taşıyabilir. Genel olarak amino asitler, amino grubu karboksil grubuna komşu karbona bağlandığı için α -aminoasit olarak bilinir. En basit aminoasit amino asetik asittir ve Glisin olarak bilinir.

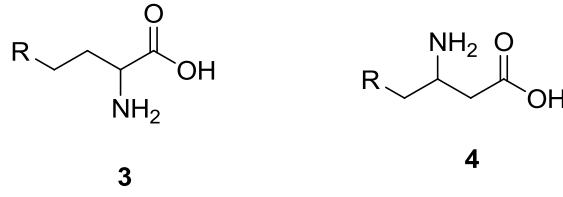


Amino asitler amino grubunun bağlı olduğu karbona göre α -aminoasitler, β -aminoasitler veya γ -aminoasitler olmak üzere üç şekilde sınıflandırılır. IUPAC'a göre bunların adlandırılması yapılırken karboksilik asit içeren en uzun zincir seçilir ve karboksil karbonundan başlanarak numaralandırılır. Substituentlerin pozisyonları belirlendikten sonra ilgili alkanın ismine -oik asit getirilerek isimlendirilir.



Şekil 1.1. 2-aminobütanoik asit ve 3-aminobütanoik asit

Geleneksel adlandırma da ise karboksil grubuna en yakın karbondan başlanarak α , β , γ , δ olarak işaretlenir ve substituentin pozisyonu belirtildikten sonra asit isimlendirilir. Genel olarak β -aminoasitlerin isimlendirilmesinde geleneksel yöntem kullanılmaktadır.



Şekil 1.2. α - ve β - aminoasitler

Glisin hariç tabiatta bulunan bütün aminoasitlerin α -karbonu asimetriktir. Monosakkaritlerde olduğu gibi aminoasitlerinde asimetik karbondaki konfigürasyonunun belirlenmesinde şekerlerde olduğu gibi gliseraldehite göre yapılmakta D ve L terimleri kullanılmaktadır. D ve L simgeleri aminoasitlerin polarize ışık düzlemini sağa ya da sola çevirdikleri anlamına gelmemektedir. Günümüzde, genel olarak asimetik isimlendirmelerde D ve L sistemi kullanılmamaktadır. Fakat D ve L sistemi şekerler ve aminoasitler için halen tercih edilmektedir.

α -Aminoasitler proteinlerin yapı taşlarını oluşturmaktadırlar. Bundan dolayı α -aminoasitler proteinojenik aminoasitler olarak da bilinmektedir. Yaklaşık 300 tane α -aminoasit bilinmesine rağmen, bu aminoasitlerin birbirinin ayna görüntüsü olan D ve L izomerlerinden sadece L izomeri olan 20 tanesi protein yapısına katılmaktadır. Yani bu yirmi aminoasit değişik şekillerde dizilerek; kasları, kirişleri, deriyi, tırnağı, tüyleri, ipeği, hemoglobini, enzimleri, antikorları ve pek çok hormonu oluşturmaktadır.

Aminoasitlerin doğal olanları L-serileridir ve canlı organizmalar daima L-amino grup asitleri kullanırlar. Bitkisel ve hayvansal proteinlerin yapısına sadece L-aminoasitler katılırlar. D-aminoasitleri ise genellikle bakterilerin hücre duvarlarında bulunurlar (D-Glutamik asit vb). Bazı böcek larvalarından ya da krizalitlerinden elde edilen D-Alanin ve yer solucanından elde edilen D-Serin diğer örnekleri oluştururlar.

α -aminoasitler asidik, bazik ve nötral olmak üzere üç grupta sınıflandırılır.

1.Asidik: Aminoasit yapısındaki karboksil grupları amino grubundan fazladır. Aspartik asit ve Glutamik asit

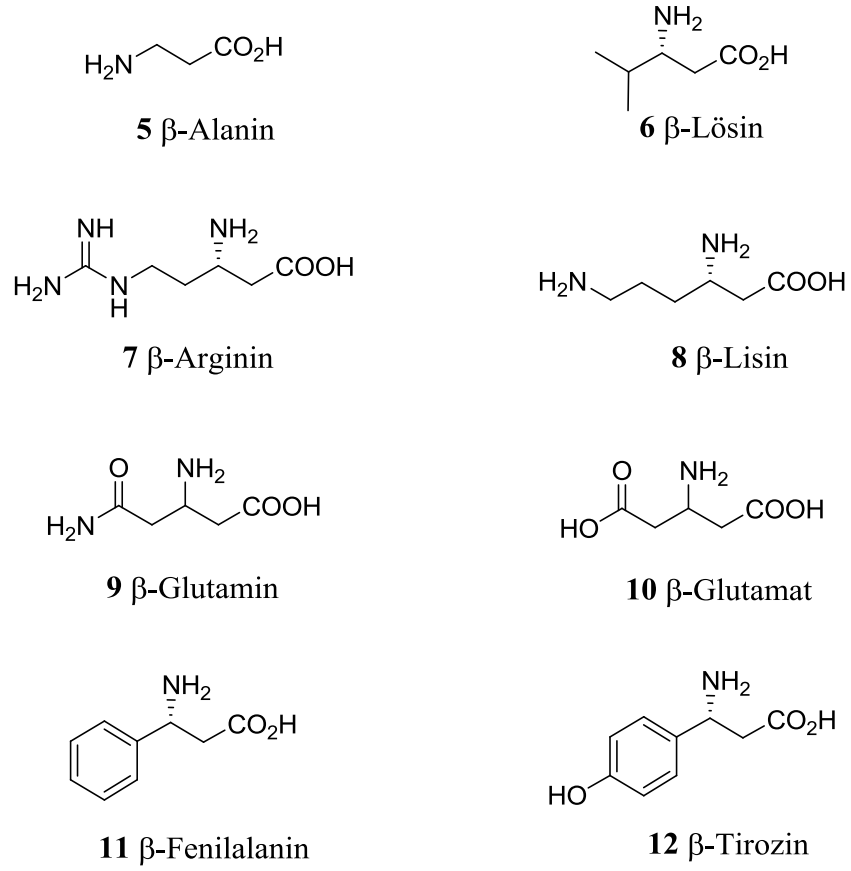
2.Bazik: Aminoasit yapısındaki amino grupları karboksil grubundan fazladır. Lisin, Arginin ve Histidin.

3.Nötral: Aminoasit yapısındaki karboksil ve amino gruplarını sayısı eşittir. Glisin, Alanin, Valin, Lösin, İzölösin, Prolin, Serin, Tirozin, Kriptofan, Treonin, Sistein, Metiyonin, Asparagin, Glutamindir.

Aminoasitler; amino ve karboksil gruplarını birlikte içerdiğinden hem asit hem baz özelliği gösterirler. Yani; fizyolojik pH'da, aminoasitlerin amino grubu proton taşır ve pozitif yüklüdür; karboksil grubundan ise proton ayrılmıştır ve negatif yüklüdür. Bu nedenle aminoasitler amfoterdir; asit ve baz ile belirtilen sırada katyon ve anyon vermek üzere tepkimeye girebilirler.

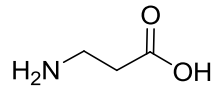
Doğada β -amino asitler α -aminoasitlerden daha az bulunurlar. β -aminoasitler doğada serbest formda bulunabildikleri gibi peptid, siklopeptid, depsipectid, alkaloid ve terpenoid gibi doğal ürünlerin temel yapılarını oluştururlar (Nussbaum 2004).

Günümüzde serbest formda bulunan 8 tane β -aminoasit bilinmektedir. Bunlar; β -Alanin, β -Lösin, β -Lisin, β -Arginin, β -Glutamat, β -Glutamin, β -Fenilalanin ve β -Tirozin'dir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Serbest halde bulunan β -aminoasitler

β -aminoasitler α -aminoasitler gibi proteinlerin yapısına katılmamaktadır. Yani β -aminoasitler proteinojenik değildir. Bilinen en basit β -aminoasit β -amino propiyonik asittir (β -Alanin).

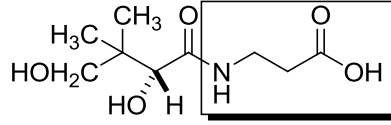


5

Şekil 1.4. β -Alanin

β -Alanin, 1909'da Carnose'nin hidrolizi sonucunda izole edilmiştir. β -aminoizobutirat ise β -Alanin ile çok yakın bir yapıya sahip olmasına rağmen 40 yıl sonra insan idrarından izole edilmiştir. 1923'de bulunan ikinci β -aminoasit ise; β -Fenilalanin'dir. β -

Alanin, vitamin B₃ gibi biyolojik aktiviteye sahip birçok bileşiğin temel yapısını oluşturmaktadır (Windholz 1976).

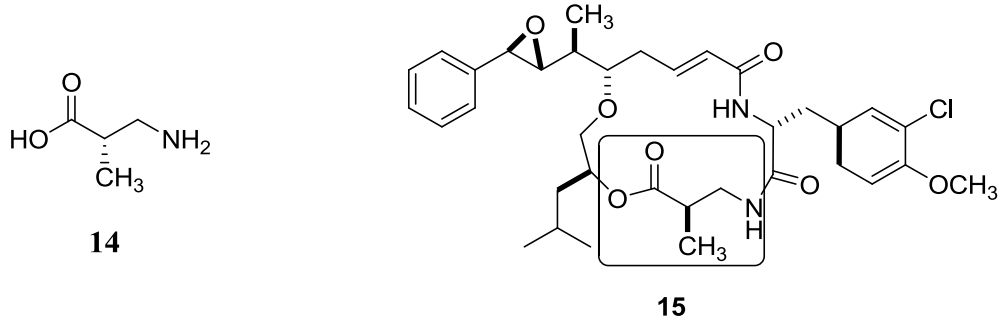


13

Şekil 1.5. Pantotenik asit (Vitamin B₃)

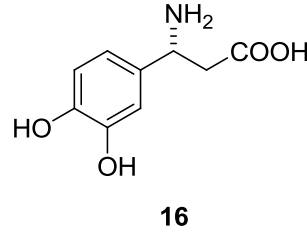
Literatürde çok sayıda β -aminoasit ihtiva eden bileşik bilinmektedir. Bu aminoasitlerin bazıları özet olarak aşağıda verilmiştir.

Anti tümör etkisi bilinen ve aynı zamanda da bir depsiyeptit olan Crytophycin (**15**), yapısında β -aminoasit yapısı ihtiva etmektedir (Shih *et al.* 1999).



Şekil 1.6. (R)-2-Metil-3-aminopropiyonik asit ve Crytophycin

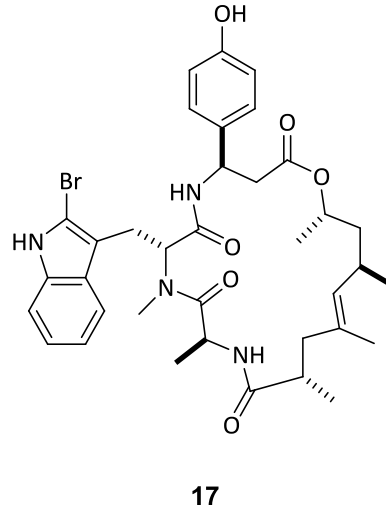
Birçok bitkisel molekülde biyolojik aktif özellik taşıyan feniletilamin yapısı içeren L-3,4-Dihidroksi yani L-DOPA (**16**)'da bir aminoasit iskelet yapısına sahiptir. Ayrıca feniletilamin çikolatada bulunan ve beyinde mutluluk hormonu olarak bilinen bir aminoasittir (Spiteller *et al.* 2000).



Şekil 1.7. L-DOPA

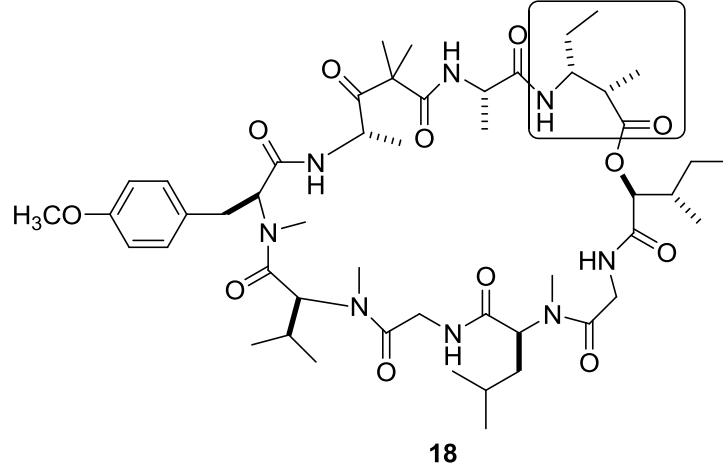
Ayrıca doğal olarak insanlarda bulunmamasına rağmen, bir tür fasulyeden L-izomerinin izolasyonu mümkün olan L-DOPA'nın tavşanlarda glikoz metabolizmasını ve kan basıncını arttırdığı bilinmektedir (Hornykiewicz 2002).

Diğer örnekte β -Tirozin'in bir türevi olan, bir deniz süngerinden izole edilmiş olan, böcek öldürücü, anti mantar ve anti kanser özelliği ile bilinen Jasplakinolide (**17**)'dir (Crews *et al.* 1986; Zabriskie *et al.* 1986).



Şekil 1.8. Jasplakinolide

Doğal bir ürün olan Dolastatin 11 (**18**); siklik dipeptit yapısında olup, 3-aminopentanoik asit türevi içeren ve lenfosit (beyaz kan hücreleri) kanserine karşı aktivite gösteren bir bileşiktir (Bates *et al.* 1997).



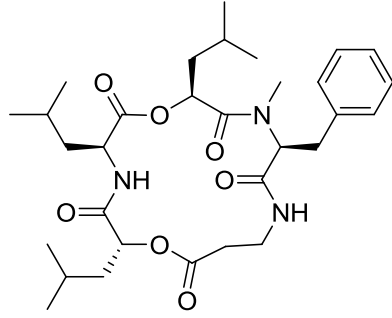
Şekil 1.9. Dolastatin 11

Bakteriler, siyanobakteriler, mantarlar ve bitkiler diğer organizmalar ile hayatta kalma yarışlarında β -aminoasitleri bir araç olarak kullanmakta ve bunları sekonder metabolitlere bağlamaktadırlar (Buchwaldt *et al.* 1992; Nussbaum 2004). Sekonder metabolitlere β -aminoasitlerin bağlanması bu bileşiklerin güçlü biyolojik ve fizyolojik aktivite kazanmasını sağlar (Ballard *et al.* 2002). Bu yüzden yeni ilaçların geliştirilmesinde β -aminoasitler önemli rol oynarlar (Steer *et al.* 2002).

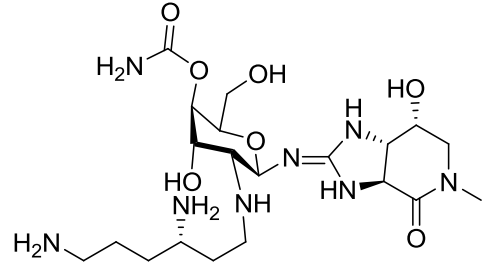
β -aminoasitleri önemli kılan diğer bir konu ise, bu bileşiklerin peptit bağına katılmalarıdır. Memelilerde peptit bağına parçalayan peptidaz enzimi bulunmaktadır. Peptidaz enzimi α -aminoasitlerle oluşturulan peptit bağına tanır ve bu bağı kolaylıkla parçalayabilir (Steer *et al.* 2002). Fakat bu enzim β -amino asitlerle oluşturulan peptit bağına tanımaz ve bunların parçalanması zorlaşır. Dolayısıyla yeni ilaçların geliştirilmesinde β -aminoasitlerin önemini ortaya koymak açısından önemli bir özelliktir (Pegova *et al.* 2000).

Leualacin'in (**19**) kardiovasküler hastalıklarında yeni yöntemler geliştirilmesinde önemli rol oynaması (Hamano *et al.* 1992), 1942'de bir tür bakteriden izole edilen Streptothricin'in (**20**) antibiotik etkisine sahip olması (Waksman and Woodruff 1942) ve Emeriamine'nin (**21**); hipoglisemik ve antiketogenik olarak aktivite özellik

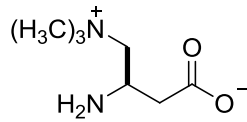
göstermesi, güçlü ve spesifik bir inhibitör olması, ayrıca β -aminoasitler arasında serbest formda ilginç farmakolojik özellik göstermesi ile bilinmektedir (Shinagawa *et al.*1987).



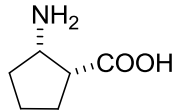
19 Leualacin



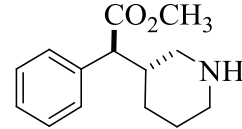
20 Streptothricin F



21 Emeriamine



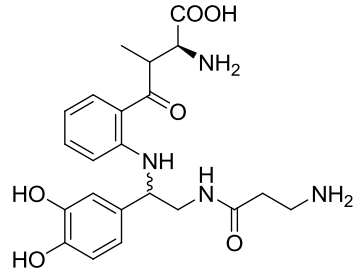
22 Cispentain



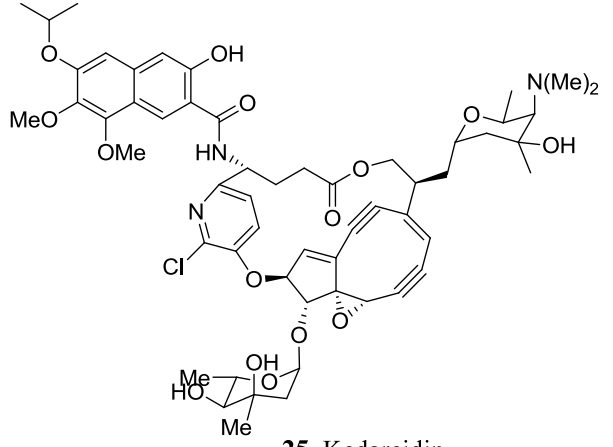
23 Metilfenilat

Şekil 1.10. β -aminoasit içeren bazı doğal ürünler-1

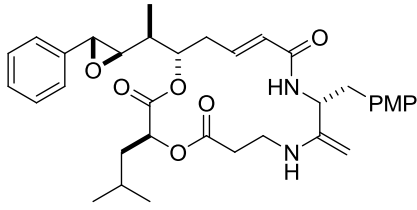
Antibiyotik özellik gösteren Cispentain (**22**) (Fülöp 2000); hiperaktif çocuklarda dikkat eksikliğini giderme tedavisinde kullanılmakta olan Metilfenidat (**23**) (Axten *et al.* 1998); Papiliochrome II (**24**) bir tür kelebek kanatlarına bulunan sarı renkli bir pigment olması (Rembold and Umebachi 1984); anti tümör etki gösteren Kedarcidin (**25**) (Leet *et al.* 1993); antimikotik ajan olarak kullanılan cryptophycin (**26**) (Eggen *et al.* 2001); bitkilerde patlayarak tahrip olmasına neden olan mantarlara karşı direnç özellik sağlayan Blastocidin S (**27**) (Yamaguchi and Tanaka 1966) aminoasit yapısına sahip doğal ürünlerdir.



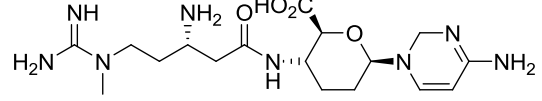
24 Papiliochrome



25 Kedarcidin



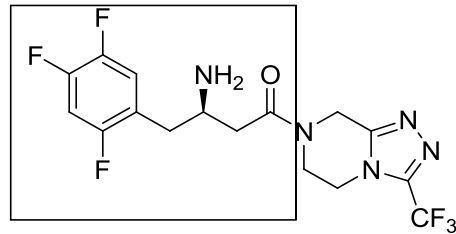
26 Cryptophycin



27 Blastocidin S

Şekil 1.11. β aminoasit içeren bazı doğal ürünler-2

Bir β -aminoasit türevi olan Sitagliptin (**28**), ağız yolu ile alınan DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörü olup Tip II diyabet (Tip II şeker hastalığı) tedavisinde kullanılan yeni bir ilaç sınıfının üyesidir. Tip II diyabet doğrudan insüline bağlı olmayan bir diyabet tipidir. Tip II diyabeti olan hastalarda kan şekeri seviyelerini düşürmek için kullanılır. Sitagliptin, insülinin salgılanmasını engelleyen DPP-4 enzimini bloke ederek pankreasın vücut için gerekli insülini salgılamasını sağlar.



28

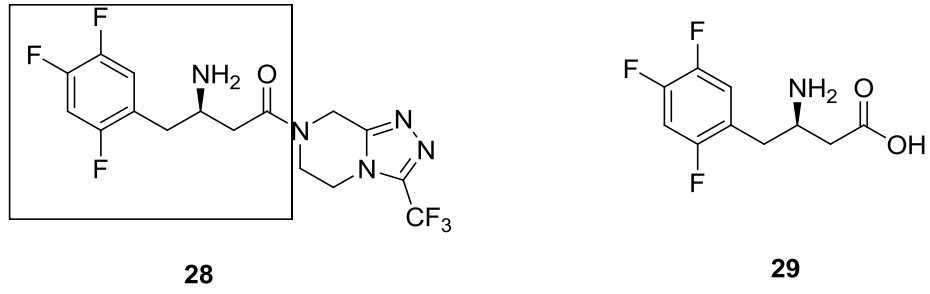
Şekil 1. 12 Sitagliptin

1.1. Çalışmanın Amacı

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

Sitagliptin (**28**), ağız yolu ile alınan DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörü olup Tip II diyabet (Tip II şeker hastalığı) tedavisinde kullanılan yeni bir ilaç sınıfının üyesidir. Tip II diyabet (Tip II şeker hastalığı) doğrudan insüline bağlı olmayan bir diyabet tipidir. Tip II diyabeti (Tip II şeker hastalığı) olan hastalarda kan şekeri seviyelerini düşürmek için kullanılır. Sitagliptin, insülinin salgılanmasını engelleyen DPP-4 enzimini bloke ederek pankreasın vücut için gerekli insülini salgılamasını sağlar.

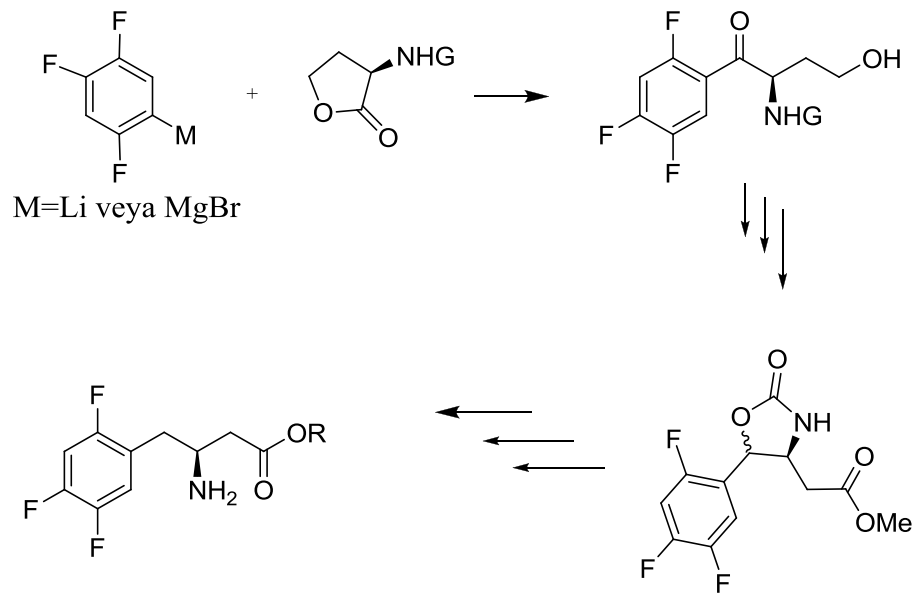
SAN-TEZ projesi kapsamında 00484-STZ-2009-2 yapılan bu çalışmanın amacı, Sitagliptin'in ana kısmını oluşturan ve bir β -homofenil alanin türevi olan (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**29**)'in sentezi için yeni bir yöntem geliştirmektir. Yeni geliştirilecek yöntemin diğer bir amacı, endüstriye ve makro ölçekli sentezlere uygulanabilirliğidir. Böyle bir yöntemin geliştirilmesi, proje ortağı firmanın bu yöntemi kullanarak ilaç etkin maddesi üretmesi ve piyasaya sürmesi olanağını da ortaya çıkaracaktır.



Şekil 1.13. 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**'nin sentezi literatürde farklı yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmada, hedeflenen β -aminoasit (**29**)'nin sentezinin, kısa, tamamen regio- ve stereospesifik olan ve yüksek verimlerle yürüyen reaksiyonlar ile gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir. Genel olarak asimetrik sentezlerde iki yöntem uygulanmaktadır. Birincisi, kiral havuzlardan faydalanılır. Bunun için, kiral bir bileşik kullanarak hedef kiral bileşiğe varılır. İkincisi, kiral olmayan bileşiklerden çıkılarak kiral katalizörler eşliğinde asimetrik sentezler gerçekleştirilir.

Hedef bileşiğimiz β -aminoasit kiral bir merkeze sahip olduğundan bu bileşiğin asimetrik sentezinin; stereo kimyası bilinen beş üyeli lakton halkasından çıkılarak gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Bu maksatla sentez; L-Metiyonin'den çıkılarak tek bir enantiomer olarak elde edilen lakton bileşiğine dayandırılmıştır. Lakton bileşiğinin açılma ve daha ileri reaksiyonlarında asimetrik merkezin etkilenmemesi nedeniyle, hedeflenen üründeki kiral merkez, L-Metiyonin'deki başlangıç konfigürasyonu ile aynı olacaktır. (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit için tasarımı yapılan sentez şeması aşağıda verilmiştir.



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

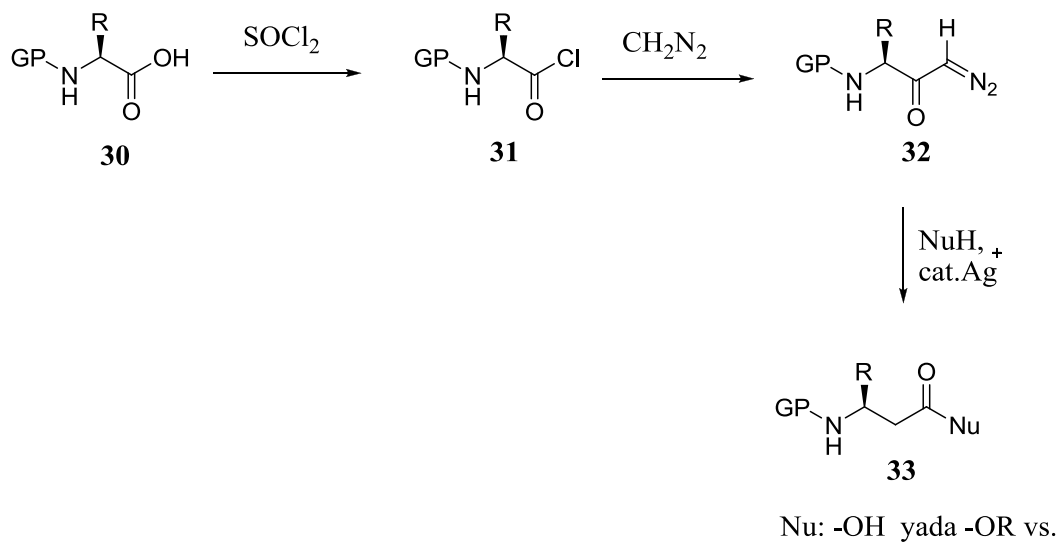
2. KAYNAK ÖZETLERİ

Farklı metotlar ile β aminoasitlerin sentez yöntemleri bilinmesine rağmen, önemli ve kullanım alanları fazla olan yöntemlerden bu kısımda bahsedilecektir.

2.1. α -Amino Asitlerden Enantiosaf olarak β -amino Asit Sentezi

2.1.1. Arndt-Eistert Reaksiyonu ile β -amino Asit Sentezi

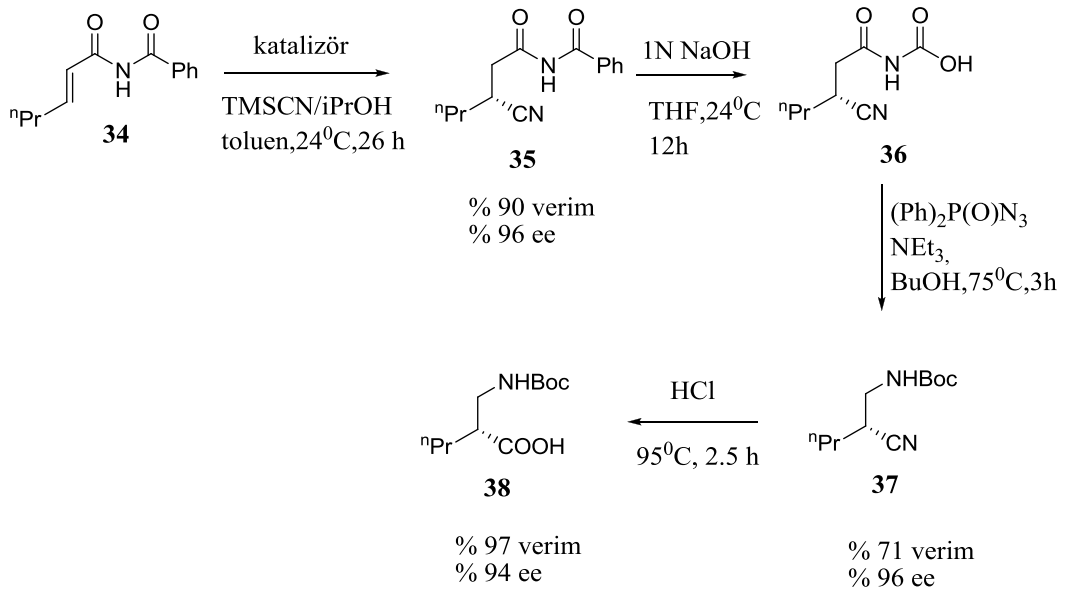
1920 yılların sonlarına doğru Arndt, Eistert ve Partale'nın geliştirdikleri metotla diazometan bileşiği kullanılarak karboksilik asitlerde zincir uzatılmasına dayanmaktadır (Arndt 1927). Bu reaksiyonda önce karboksilik asitler asit klorürlerine çevrilmekte ve elde edilen asit klorürler diazometan ile muamele edilerek α -diazoketonlar elde edilmektedir. α -diazoketonlar ısı, ışık veya gümüş tuzlarıyla katalizlenerek Wolf düzenlenmesi üzerinden N_2 gazı açığa çıkarak ketene dönüşmektedir (Ye and McKervy 1994; Kirmse 2002). 1947-1959 yıllarında Balenovic bu yöntemi β -aminoasitler sentezi için kullanmıştır.



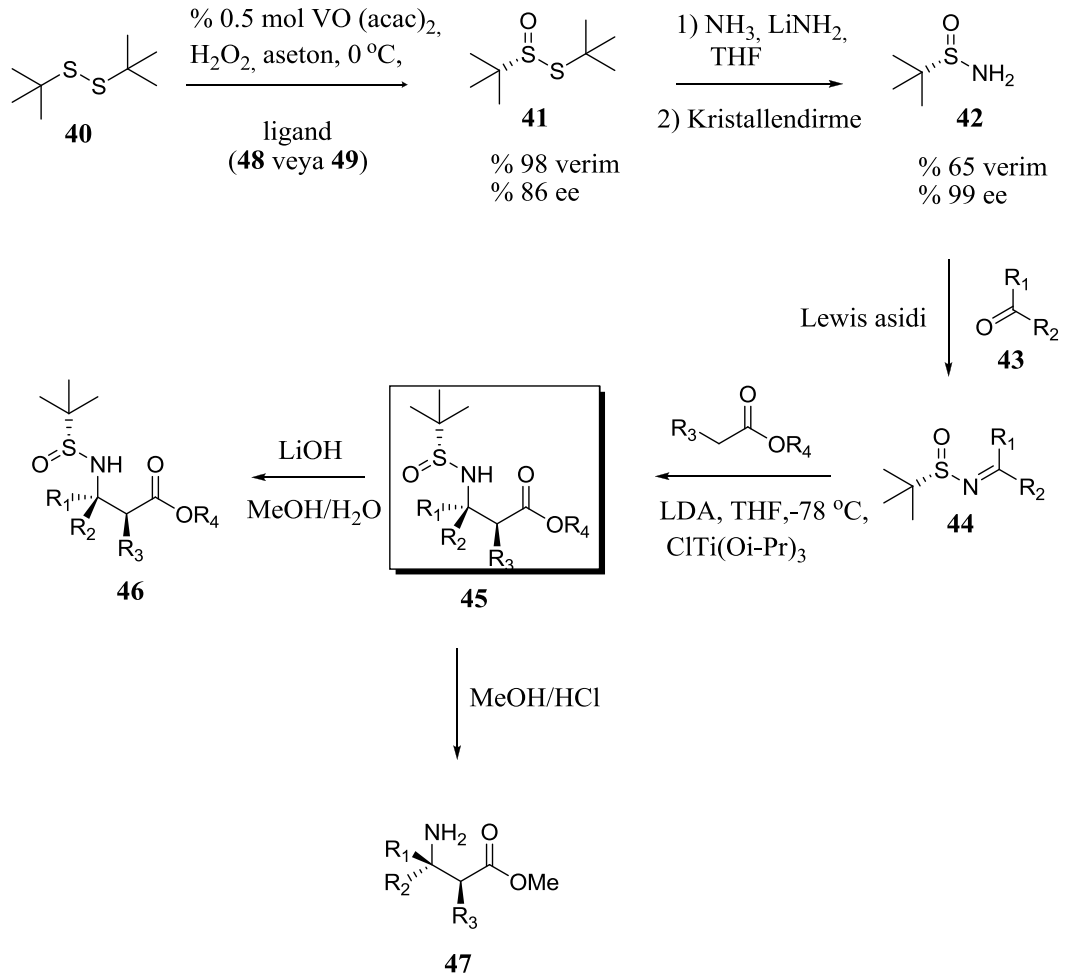
Şekil 2.1. Arndt-Eistert Reaksiyonu ile aminoasit sentezi

2.2. Asimetrik Katalizörler Eşliğinde Enantioselektif β -Aminoasit Sentez

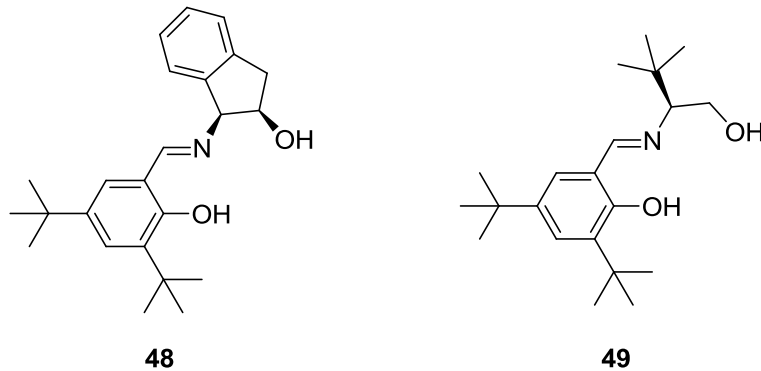
Bu sentez yönteminde, Myers and Jacobsen'in (1999) geliştirmiş olduğu katalizörü ((salen)Al(III)Cl)Me kompleksi) kullanarak nitrillerin konjuge katılmaları sağlanmıştır. Bu çalışmada imin bileşiği katalizör ile bir kompleks oluşturup, TMSCN bileşiği ilave edilerek **35** bileşiği %90 verimle elde edilmiştir (Jugelt 1968; Yang *et al.* 2000). **35** nolu bileşik bazla muamele edilerek karboksilik asitine dönüştürülmüş, Curtius düzenlenmesinden sonra **37** nolu korunmuş siyano amin bileşiği sentezlenmiştir. Hidroklorik asit ile nitril grubunun hidrolizi ile 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



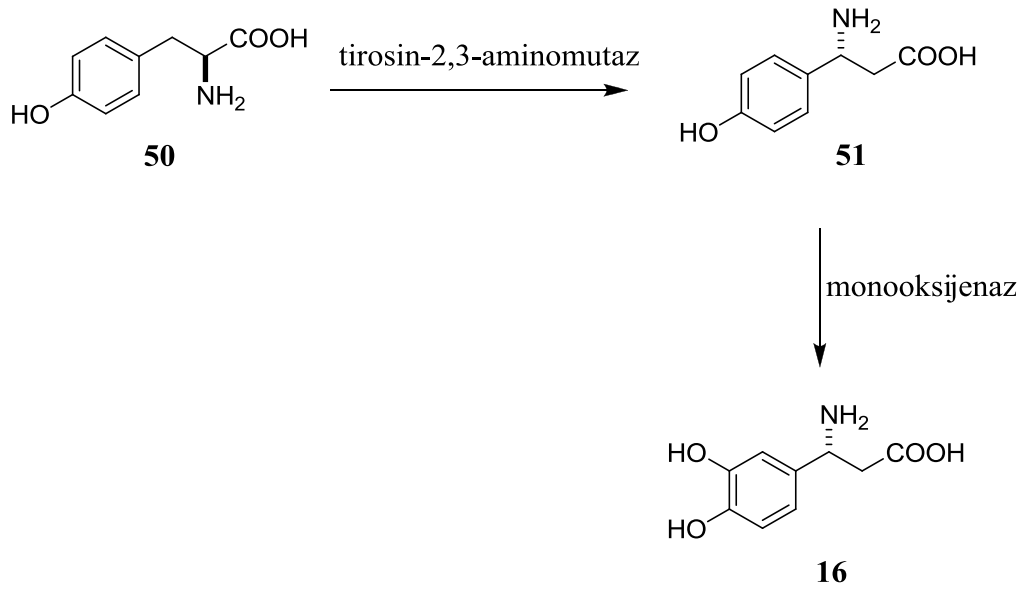
Şekil 2.4. Enolatların iminlere katılmasıyla asimetric β-amino asitlerin sentezi



Şekil 2.5. Kiral ligandlar

2.5. Mutaz Yöntemi

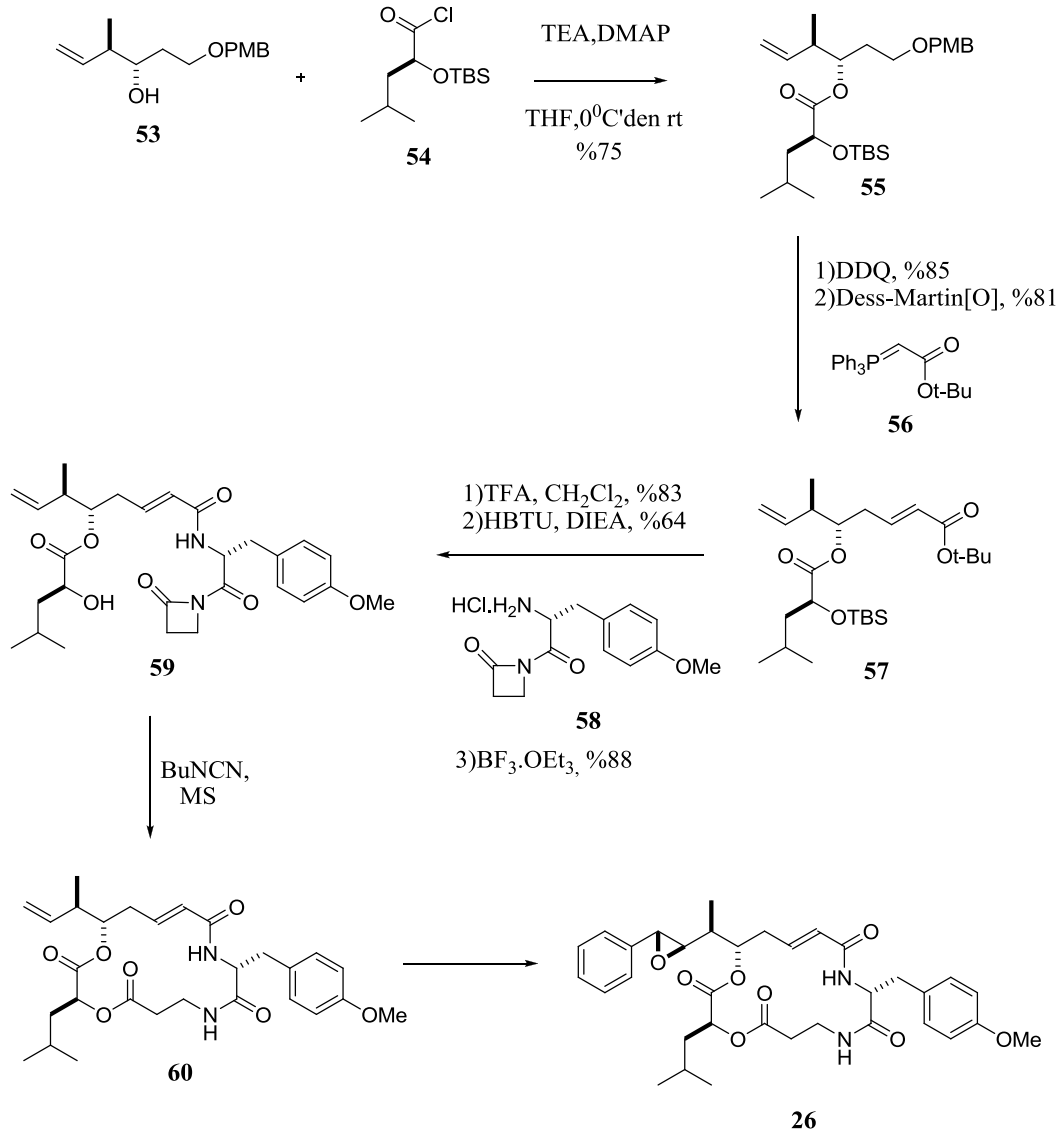
Nussbaum ve arkadaşları (1998) doğal bir aminoasit olan β -(3,4-dihidroksifenil)- β -alanin (**39**) bir tür mantarda var olduğunu keşfetmişlerdir. (*R*)- β -3-Dopa kendine özgü mavi-mor renkli meyve verir. **16** yani β -3-(4-hidroksifenil)- β -alanin tirozin varlığında enzimatik dönüşüm ile sentezi gerçekleştirilmektedir (Spiteller *et al.* 2000).



Şekil 2.6. Mutaz Yöntemi

2.6. β -Laktam Zincirinin Açılması

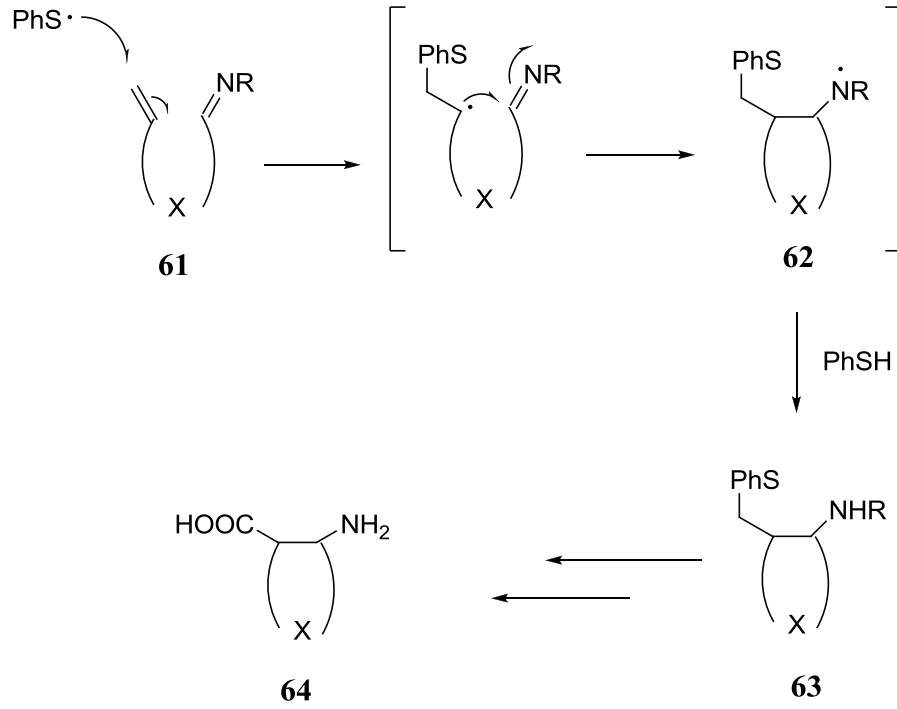
Bir tür mavi-yeşil alglerden izole edilen, 16 üyeli bir makrolit olan antimantar ve antimikotik özelliklerini bir arada taşıyan Cryptophycin (**26**) sentezi de Şekil 2.7'de gösterilmiştir. Bu reaksiyonda **57** bileşiğinin sentezi gerçekleştirildikten sonra TFA ile koruyucu grup uzaklaştırılmış ve HBTU/DIEA kullanılarak **58** bileşiği ile coupling reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen **59** 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

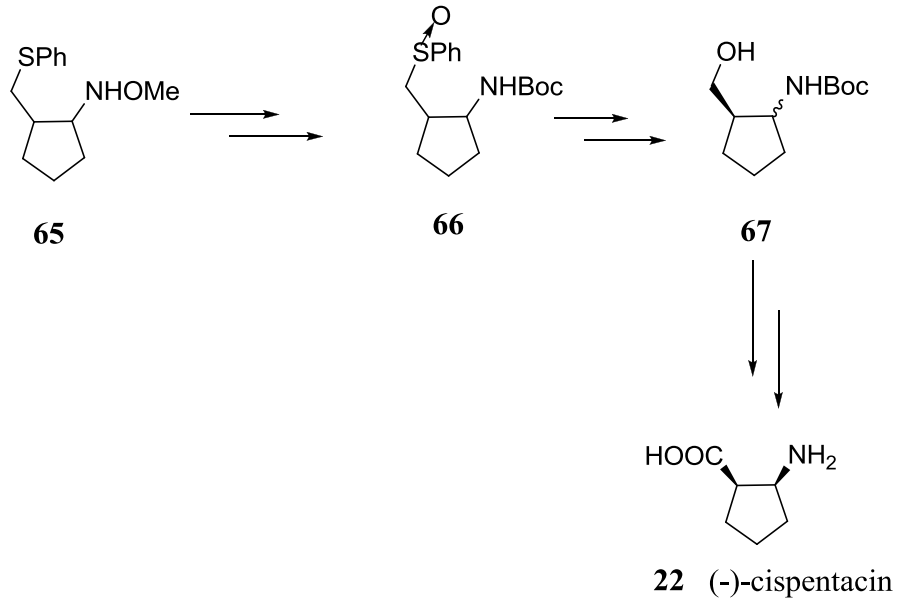
2.7. Siklik Aminoasit Sentezi

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



Şekil 2.8. Siklik aminoasit sentezi

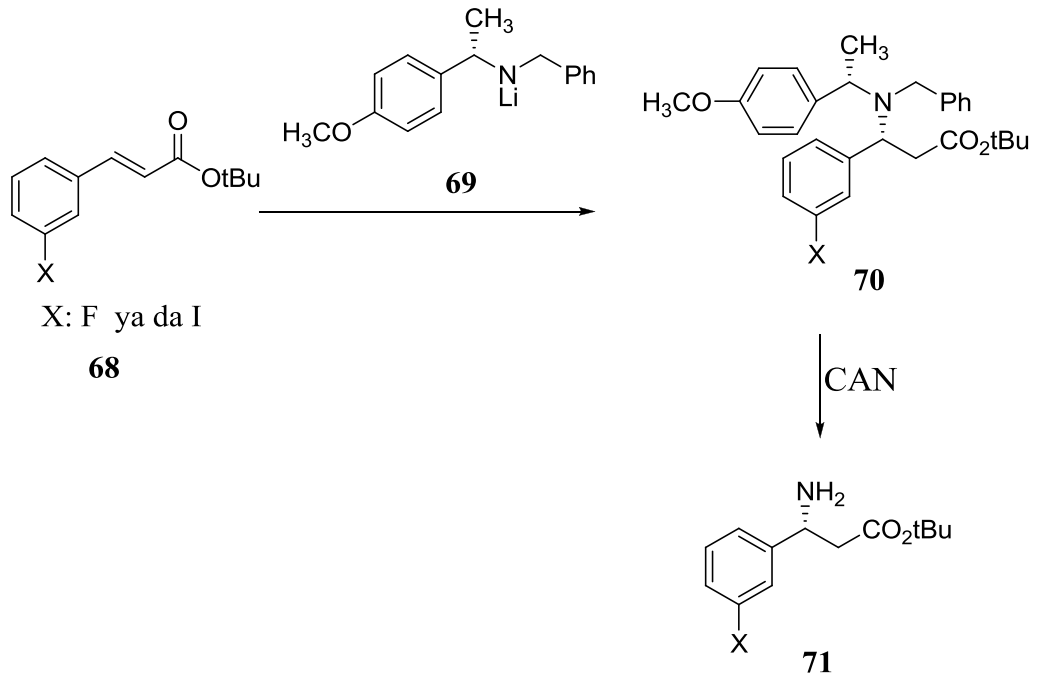
Bacillus cereus'dan izole edilen antimantar ve antibiotik özellik gösteren Cispentacin (**22**)'de bu yöntemle sentezlenmiştir. **66** bileşiğinin ısıtılarak alken bileşiğine dönüştürülmesi ve 9-BBN/ H_2O_2 , NaOH ile **67** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra **67** bileşiği yükseltgenip, koruyucu grubun uzaklaştırılmasıyla **22** (-)-Cispentacin sentezlenmiştir (Miyata *et al.* 1998).



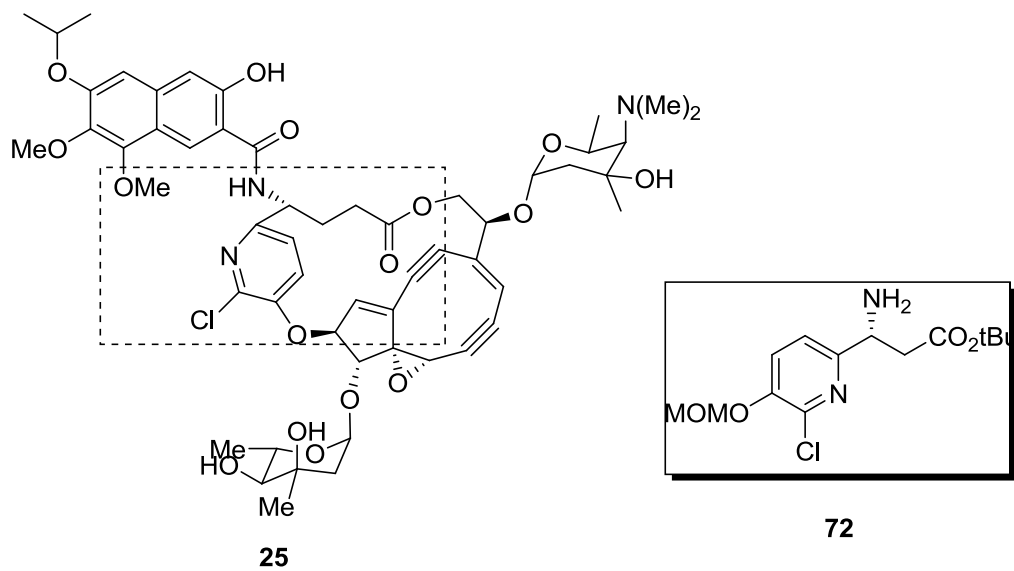
Şekil 2.9. Cispentain sentezi

2.8. Konjuge Katılmalarla Aminoasit Sentezi

Davies and Fendick (α -metilbenzil)allilamit lityum reaktif türevlerinin diastroselektif olarak konjuge katılmaları incelemiştir. Bu çalışmada tersiyer bütül sinnamit (**68**) lityum amit (**69**) ile muamele edilerek **70** nolu bileşiği %92 ee ile sentezlemiştir. Daha sonra sulu CAN (seryum amonyum nitrat) kullanarak iyi bir verimle β -aminoasit (**71**) sentezi gerçekleştirilmiştir (Davies and Ichihara 1998; Podlech 2000). Gidişatı kolay olan bu yöntemde anti tümör etkisi bilinen ve doğal ürün olan Kedarcidin molekülünün ana yapısını ihtiva eden **72** nolu bileşiğin sentezi de %97 ee ile gerçekleştirilmiştir (Bull *et al.* 2002).



Şekil 2.10 Konjuge katılmalarla aminoasit sentezi

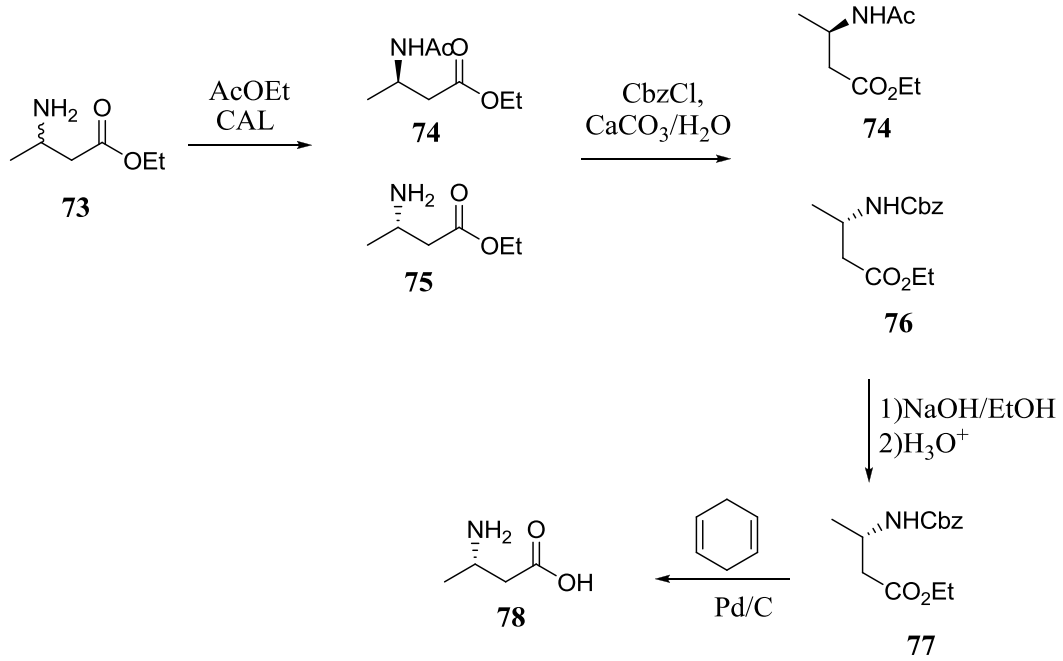


Şekil 2.11. Kedaricin ve **72** nolu bileşik

2.9. Biyokataliz Kullanılarak β -Aminoasit Sentezi

Sanchez ve arkadaşlarının (1997) sistematik çalışmalarında, lipaz katalizi kullanılarak enantiomerlerin rezülasyonu için iki farklı yöntemle belirlemiştir.

Şekil 2.12’de görüldüğü gibi rasemik β -amino ester CAL eşliğinde asetillenmesi sonucu *R* aminoasit asetillenirken, *S* aminoasit asetillenmemektedir. Böylece *S* amino esterinin amin grubu CbzCl ile korunması ve hidrolizi sonucu enantiosaf olarak %95 ee ile β -aminoasitin sentezi gerçekleştirilmiştir.



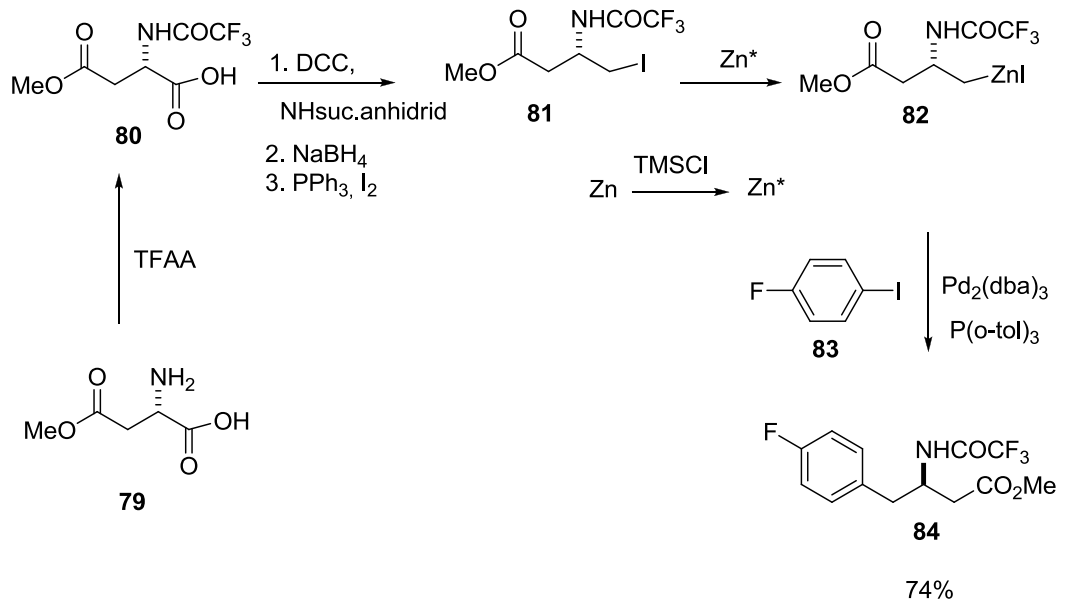
Şekil 2.12. Biyokataliz kullanılarak β -aminoasit sentezi

2.10. Kenetleme reaksiyonu ile β -aminoasit sentezi

Jackson ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda Negishi cross-coupling tepkimesi ile **82** yapısındaki organoçinko reaktiflerini β -aminoasit sentezlerine 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),

Aktif çinko ve katalizörler eşliğinde kenetleme reaksiyonu yaparak %74 verimle β -aminoasit sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.13 Kenetleme reaksiyonu ile aminoasit sentezi

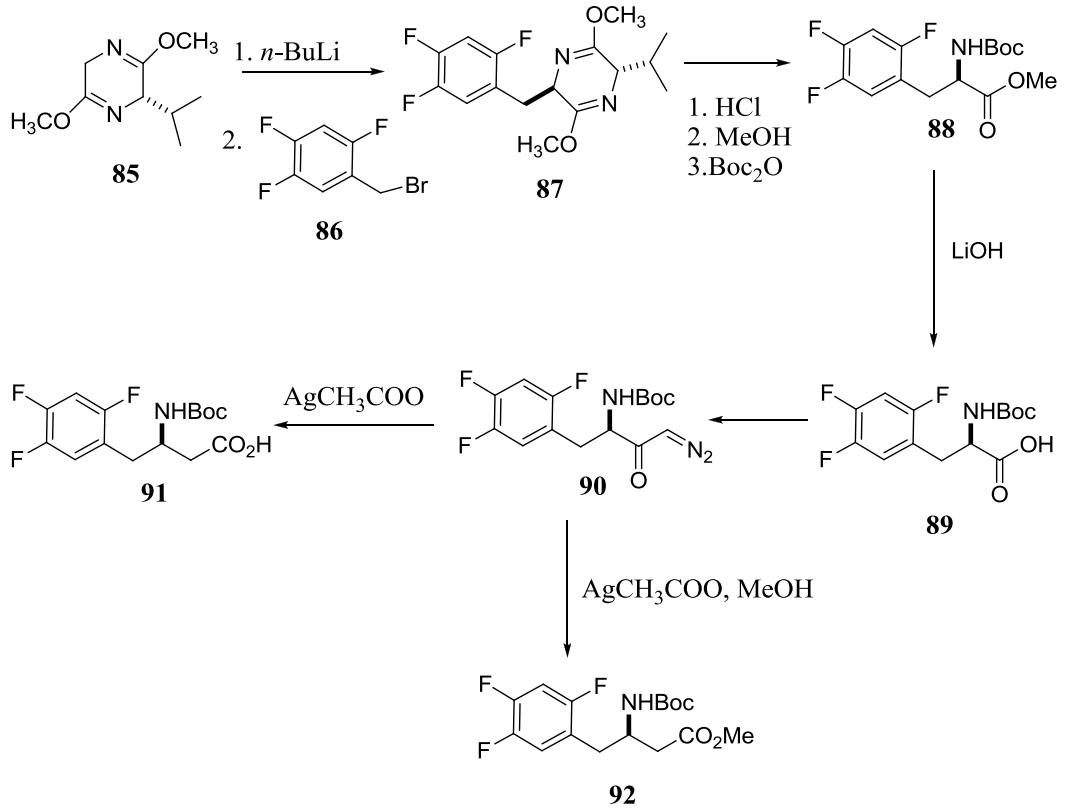
Sitagliptin (**28**)'in sentezinin en önemli iki parçasından biri olan (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asitin sentezi literatürde farklı yöntemlerle yapılmıştır (Kim *et al.* 2005; Hansen *et al.* 2005; Kubryk *et al.* 2006; Liang *et al.* 2007, Ahn *et al.* 2007; Kim *et al.* 2007).

2.11.Schoellkopf reaktifi kullanılarak gerçekleştirilen sentez

Bu sentezde ticari olarak satılan (*S*)-(+)-2,5-dihidro-3,6-dimetoksi-2-izopropilpirazin (**85**)'in *n*-BuLi ile muamelesinden elde edilen karbanyon, **86** nolu bileşik ile reaksiyona sokularak basit bir süstitüsyonla **87** bileşiği elde edilmektedir. Daha sonra **87** bileşiği

HCl katalizörlüğünde metanolize uğratarak maskelenmiş ester oluşturulmakta, amin grubunun da Boc₂O ile korunması ile ester **88** bileşiği sentezlenmektedir. Ester **88** bazik ortamda hidroliz edilerek asit **89** elde edilmesinden sonra bu bileşik, izopropil kloroformat ile mixed anhidrite çevrilip diazometan ile diazoketon **90**'a dönüştürülmüştür. Diazoketonun, AgCH₃COO varlığında Hoffman düzenlenmesi sonucu **89**'un bir homologu olan **91** nolu karboksilli asit elde edilmiştir. Diazo ketonun (**90**) AgCH₃COO varlığında metanol içerisinde Hoffmann düzenlenmesi yapıldığında **91**'un metil ester türevi **92** doğrudan elde edilebilmektedir (Kim *et al.* 2005; Liang *et al.* 2007).

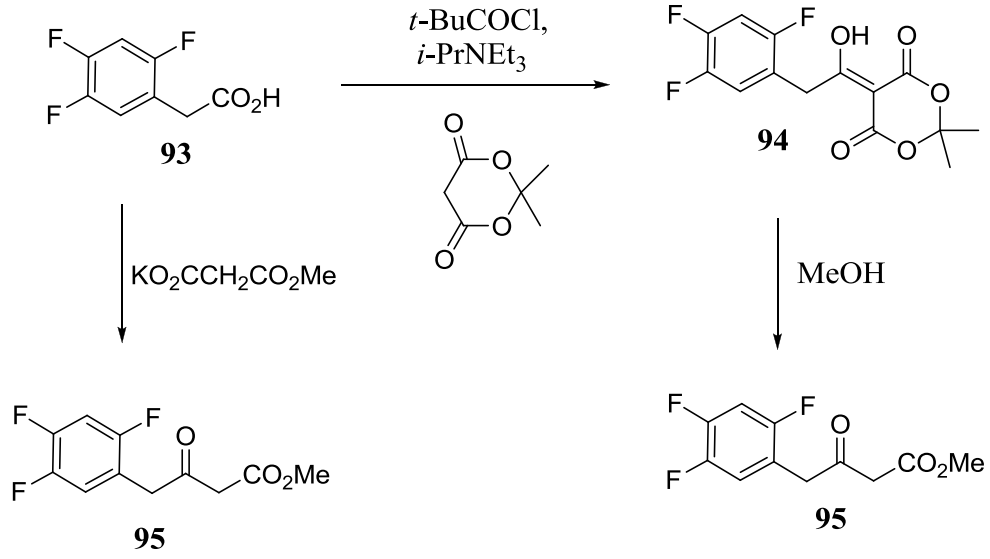
Bu yöntem ile sentezin ara kademesinde önemli bir ürün olan β-aminoasit **89**'a amin grubunun istenilen stereokimyada burada (*R*) konfigürasyonun moleküle yerleştirilmesi çok kolay yapılabilmektedir. Fakat diazometan ile karbon sayısı artırılarak β-amino ester veya asit sistemine geçiş tehlikelidir. Bilindiği gibi diazometan patlayıcı bir maddedir ve aynı zamanda laboratuvar ortamında sentezlenmesi gerekmektedir. Sentezinde 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. **92** bileşiğinin Schoellkopf reaktifi kullanılarak sentezi

2.12. Enaminlerin hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentezler

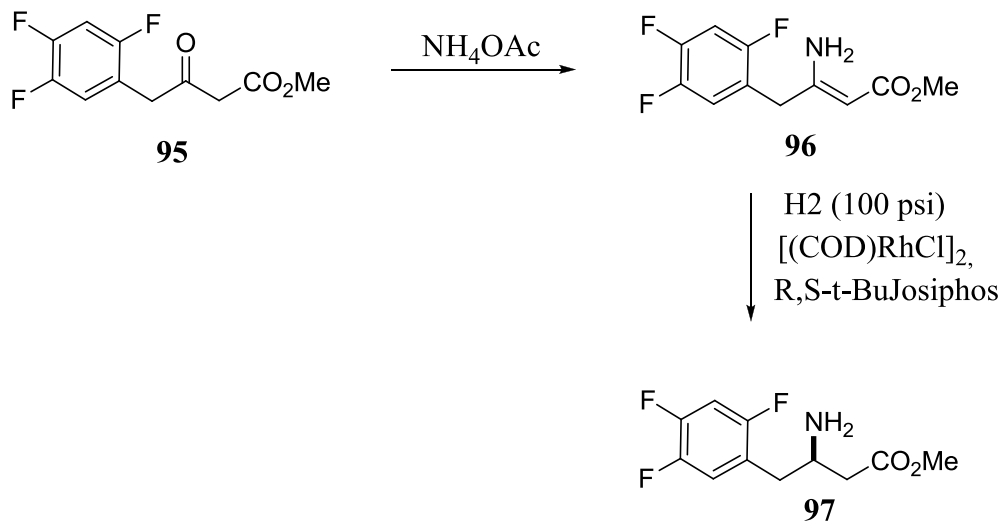
Enamin yöntemi ile β -aminoasit yapısına ulaşabilmek için ilk olarak ester (**95**)'ün sentezlenmesi gerekmektedir. Ester (**95**)'in sentezi için literatürde iki metot bilinmektedir (Kubryk *et al.* 2006; Ahn *et al.* 2007). Her iki metotta da asit **93** çıkış bileşiği olarak kullanılmaktadır. Burada karbonil grubunun aktifleştirilmesi değişik reaktifler (CDI, *t*-BuCOCl) ile yapılmaktadır. Aktifleştirilmiş karbonil grubu, malonat ester türevleri ile reaksiyona sokularak **94** elde edilmektedir daha sonra metanol içerisinde **95** elde edilmektedir.



Şekil 2.15. **95** bileşiğinin enaminlerin hidrojenasyonu ile sentezi

2.12.1. Enamin 14'ün enantioseçici olarak hidrojenlenmesi

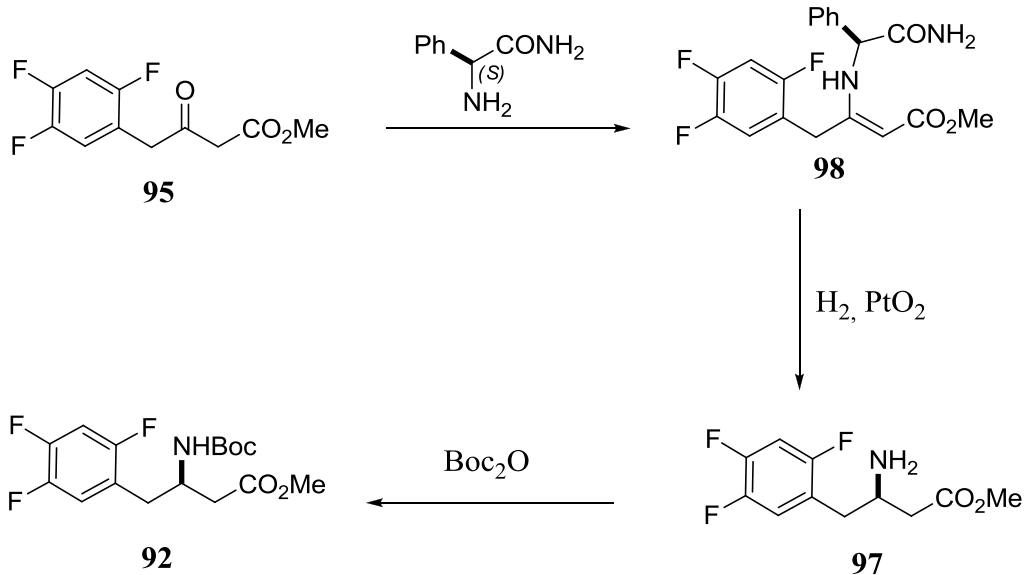
Ester **95**, amonyum asetat ile reaksiyona sokularak enamin **96** elde edilmiş ve asimetric hidrojenasyonla enamin enantioseçici olarak indirgenerek β -aminoasit ester **97** sentezlenmiştir (Kubryk *et al.* 2006; Ahn *et al.* 2007). Asimetric hidrojenasyonu gerçekleştirebilmek için kiral ligand kullanılmıştır.



Şekil 2.16. **97** bileşiğinin enantioseçici olarak hidrojenlenmesi ile eldesi

2.12.2. Enantiosaf enamin (16) in hidrojenasyonu

(*S*)-2-amino-fenilasetamit ile **95** reaksiyona sokularak enantiosaf enamin **98** elde edilmiştir. Reaksiyon Fenilamin'in kiral merkezinde gerçekleşmediği için kiralitede ve aminin konfigürasyonunda bir değişiklik olmamaktadır. **98** bileşiğinin hidrojenasyonunda moleküle hidrojen transferi fenil grubuna göre anti pozisyonundan gerçekleşmektedir. Böylelikle β -aminoasit yapısı için gerekli olan stereokimya sağlanmaktadır (Kim *et al.* 2007).

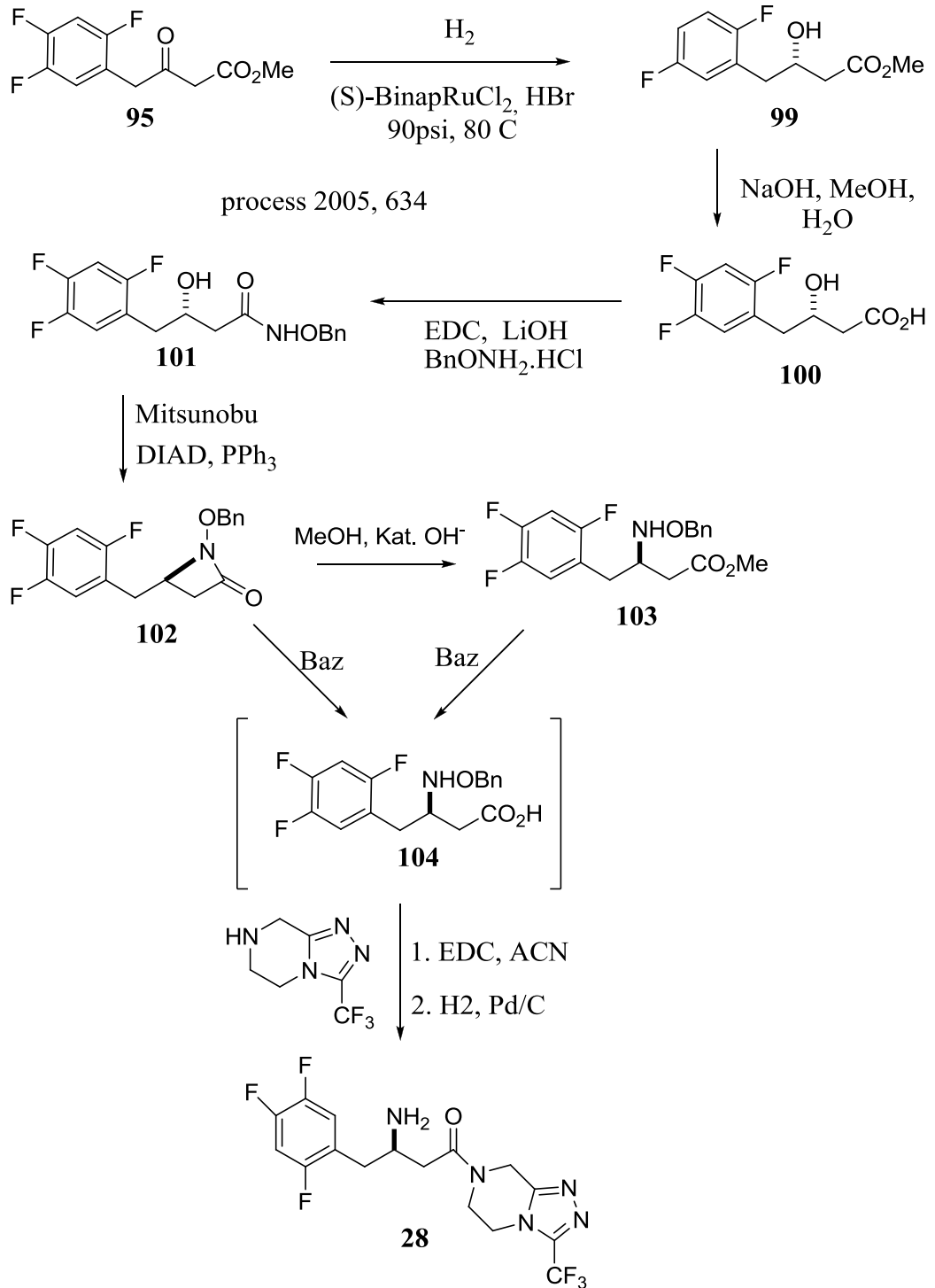


Şekil 2.17. **97** bileşiğinin enantiosaf enaminin hidrojenasyonu ile eldesi

2.12.3. Keton karbonilinin Enantioselektif hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentez

95 bileşiğindeki karbonil grubunun enantioselektif olarak hidrojenasyon ile alkol **99** bileşiğine indirgenmesi (*S*)-BinapRuCl₂ katalizörlüğünde başarılıdır. β -pozisyonuna amin grubunun yerleştirilmesi için ester bileşiği **99** ilgili karboksilli asit **100**'i oluşturmak üzere hidroliz edilmiş ve daha sonra BnONH₂ ile reaksiyona sokularak amit **101** sentezlenmiştir. Amit **101**, molekül içi Mitsunobu reaksiyonu sonucunda β -Laktam **102**'ye çevrilmiştir. Gerilimli ve kararsız olan bu bileşik hafif bazik metanol çözeltisi ile

muamele edilerek Laktam halkasının açılması sonucunda ester **103** elde edilmiştir. Görüldüğü gibi bu yöntem ile β -pozisyonuna amin grubu istenilen stereokimyada yerleştirilmiştir. Sitagliptin'in sentezi **102** veya **104** bileşikleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Amin fonksiyonel grubu en son kademede hidrojenasyonla koruyucu grubun uzaklaştırılması ile açığa çıkarılmıştır (Hansen *et al.* 2005).

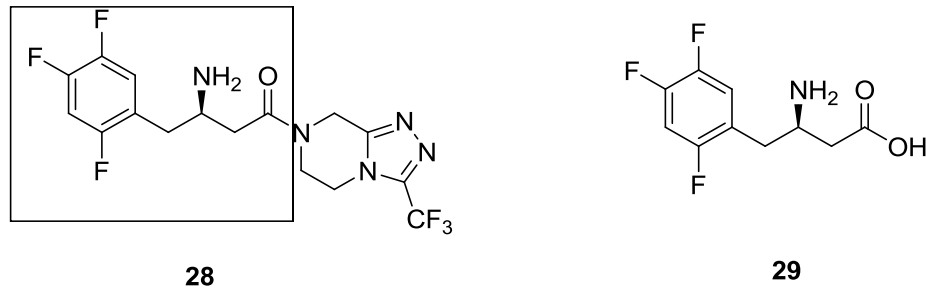


Şekil 2.18. Keton karbonilinin enantioselektif hidrojenasyonu ile gerçekleştirilen sentez

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.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

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



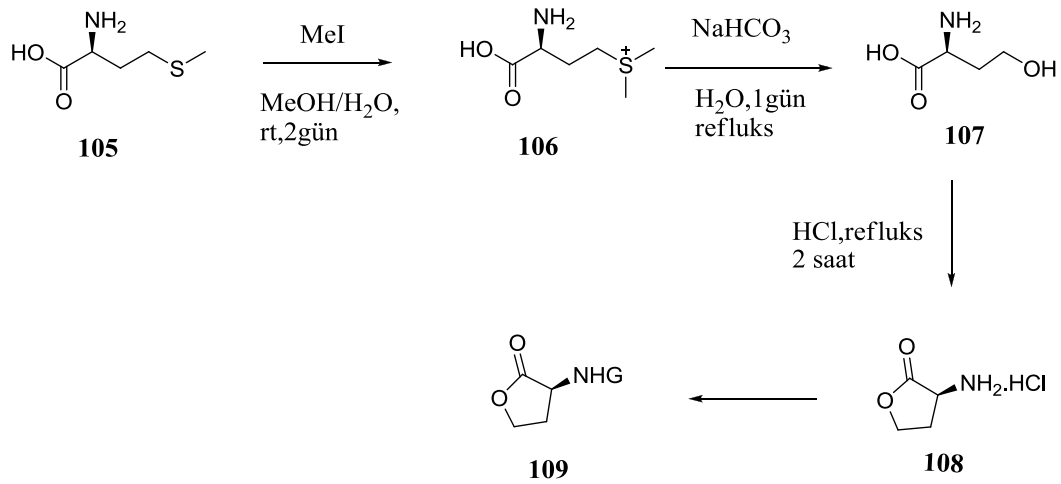
Şekil 3.1. Sitagliptin ve (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit

Bu çalışmada, hedeflenen β -aminoasit (**29**)'nin 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. Literatürde belirli bir konfigürasyona sahip optikçe aktif bileşiklerin sentezi (Asimetrik Sentez) için uygulanan iki farklı yöntem bulunmaktadır.

Bu yöntemlerin birincisinde doğadaki kiral havuzlardan faydalanılırken, diğer yöntemde akiral moleküllerden çıkılıp kiral katalizörler kullanılarak kiral merkezler oluşturulur. Bu çalışmada bu yöntemlerden ilki, kiral havuz yöntemi kullanıldı. Böylece, hedef bileşiğe varmak için anahtar bileşik olarak kiral lakton düşünüldü. Sentezlenecek lakton beş üyeli bir halkadır ve stereojenik merkezin tasarımı hedef bileşikteki gibi *R* konfigürasyonuna ve karbon iskelet yapısına sahiptir. Diğer taraftan sentez, amino grubunun bağlı olduğu kiral merkezin daha ileri reaksiyonlarda herhangi bir değişikliğe uğramayacağı yöntemlere dayandırıldı.

108 nolu Lakton literatürde bilinen yöntem ile L-Metiyonin'den çıkılarak sentezlendi (Xiao *et al.* 2008) ve amino grubu Cbz ve Boc grupları ile korundu. Bu sentez için, L-Metiyonin'in (**105**) Metil iyodür ile MeOH içerisindeki reaksiyonundan **106** nolu bileşik elde edildi. Bu bileşik (**106**) H₂O içerisinde, NaHCO₃ ısıtılması sonucu **107** nolu bileşik elde edildi. **107** nolu hidroksiasitin HCl varlığında esterleşme reaksiyonundan lakton (**108**) sentezlendi. Elde edilen lakton; çöktürme ile saflaştırdıktan sonra amin grubunun korunması CbzCl ve Boc₂O ile gerçekleştirildi (Şekil 3.2).

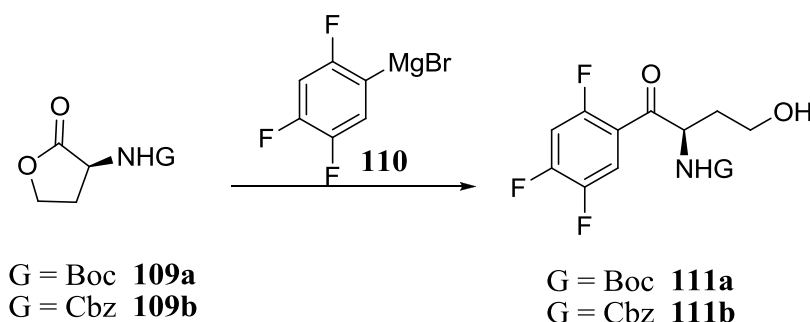
Lakton molekülü kiral bir bileşikten çıkılarak sentezlendiği için moleküle kiral merkez başlangıçta konulmuş oldu.



Şekil 3.2. Lakton sentezi

Aril magnezyum (lityum) tuzları ile laktonların reaksiyonlarından halka açılması sonucu, ilgili alkol bileşikleri oluşmaktadır (Boyle *et al.* 1995). Bu reaksiyonlarda aril grubu 1 veya 2 mol katılabilir. 1 mol katılması ile keto-alkol bileşikleri oluşurken 2 mol katılması sonucu tersiyer alkoller elde edilebilir. İkinci katılmanın baskın olduğu reaksiyonlarda, ikinci katılmayı engellemek için lakton önce amit bileşiğine sonra amitin Grignard bileşiği ile reaksiyonundan ilgili keton bileşiğine dönüştürülmektedir (Seki and Matsumoto 1996). Böylece Lakton (**109a** veya **109b**) bileşiği 1 mol Aril magnezyum halojenür ile açıldığından 4-hidroksi-1-fenilbütanon elde edilecektir. Bu durumda hedef ürün için uygun iskelet yapı sağlanmış olacaktır.

Lakton bileşiğindeki amino grubu hem Cbz hem de Boc grubu ile korunduğu için reaksiyonlarda her iki lakton bileşiği de kullanılmıştır. 2,4,5-triflorbrombenzen bileşiği ile Mg'un 1,2-dibrometan varlığında ki reaksiyondan elde edilen 2,4,5-triflorfenilmagnezyum bromür, lakton bileşiği (**109a** veya **109b**) ile THF içerisinde, oda sıcaklığında reaksiyona sokularak keton bileşiği (**111a** veya **111b**) %80 verimle sentezlendi (Şekil 3.3). Ham üründeki primer -OH grubu silil eterine çevrilerek keton bileşiğinin saflaştırılması daha kolay bir şekilde gerçekleştirildi. Lakton halkasının açılması sonucu tek bir katılma ürünün oluştuğu ikinci katılmanın gerçekleşmediği özellikle keton karbonili dikkate alınarak ^{13}C NMR ve IR spektrumlarından belirlendi (Karbonil sinyali ^{13}C NMR = ~200 ppm ve IR=1700 cm^{-1}).

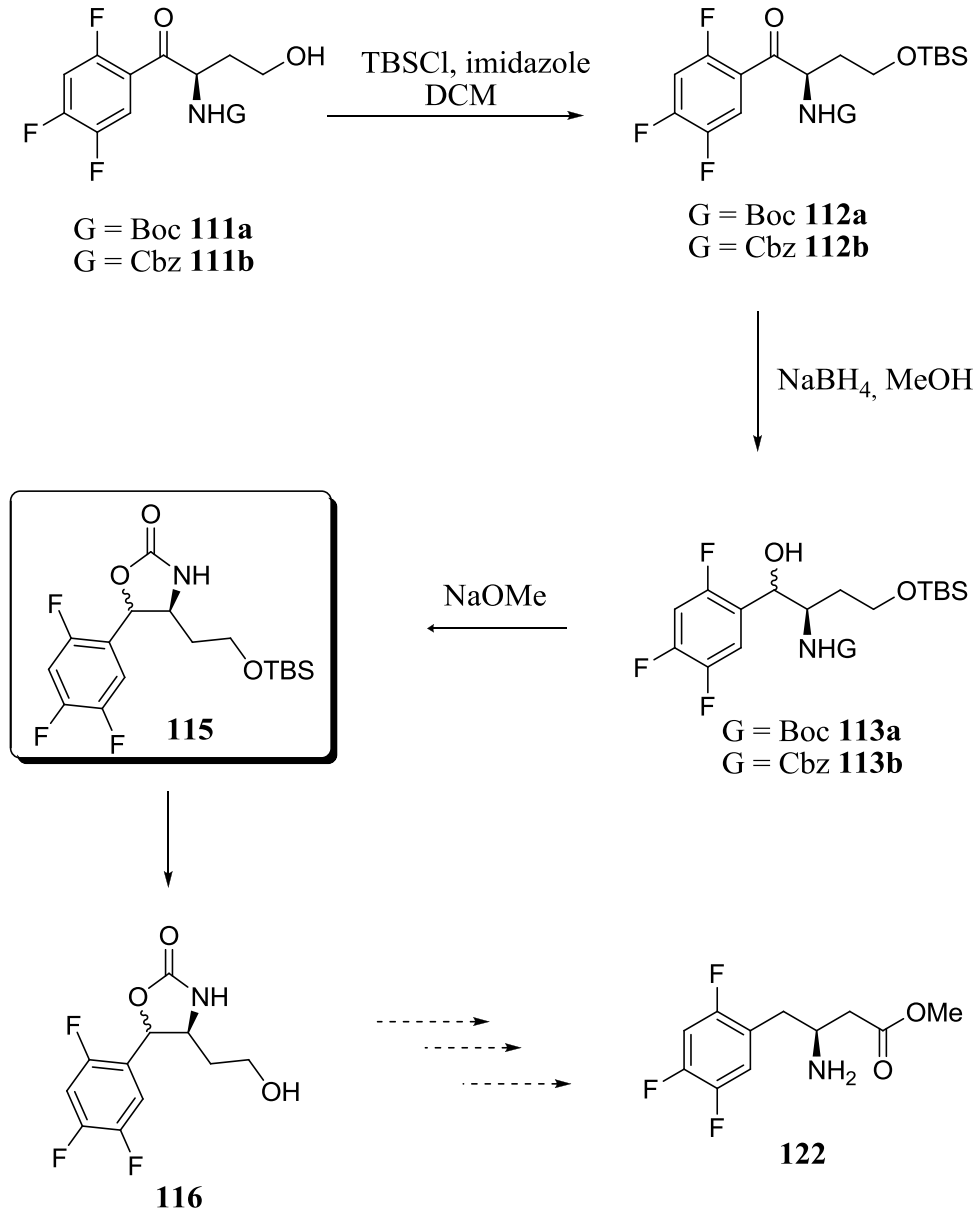


Şekil 3.3. Laktonun açılması

Bu reaksiyonda aril grubunun 1 mol katılması ve reaksiyonda sadece keton bileşiğinin elde edilmesi bize oldukça avantaj sağlamış oldu. İkinci katılma ürününün oluşmamasının nedenini sterik ve elektronik etkilerden kaynaklandığı düşünüldü. Fenil halkasına bağlı flor atomlarının hem sterik etkiyi hem de mezomerik olarak halkaya elektron vermesi sonucu halkada elektron yoğunluğu artırdığı görülmektedir. Fenil halkasında artan elektron yoğunluğu karbonil grubuna mezomerik olarak aktarılmakta böylece karbonilin reaktivitesi azaldığı için ikinci katılmanın gerçekleşmediği düşünülmektedir.

Elde edilen açılma ürünü 4-hidroksi-1-fenilbütanon (**111a** veya **111b**)'dan üç farklı yöntem kullanılarak, hedef ürüne geçilmesi planlanmıştır.

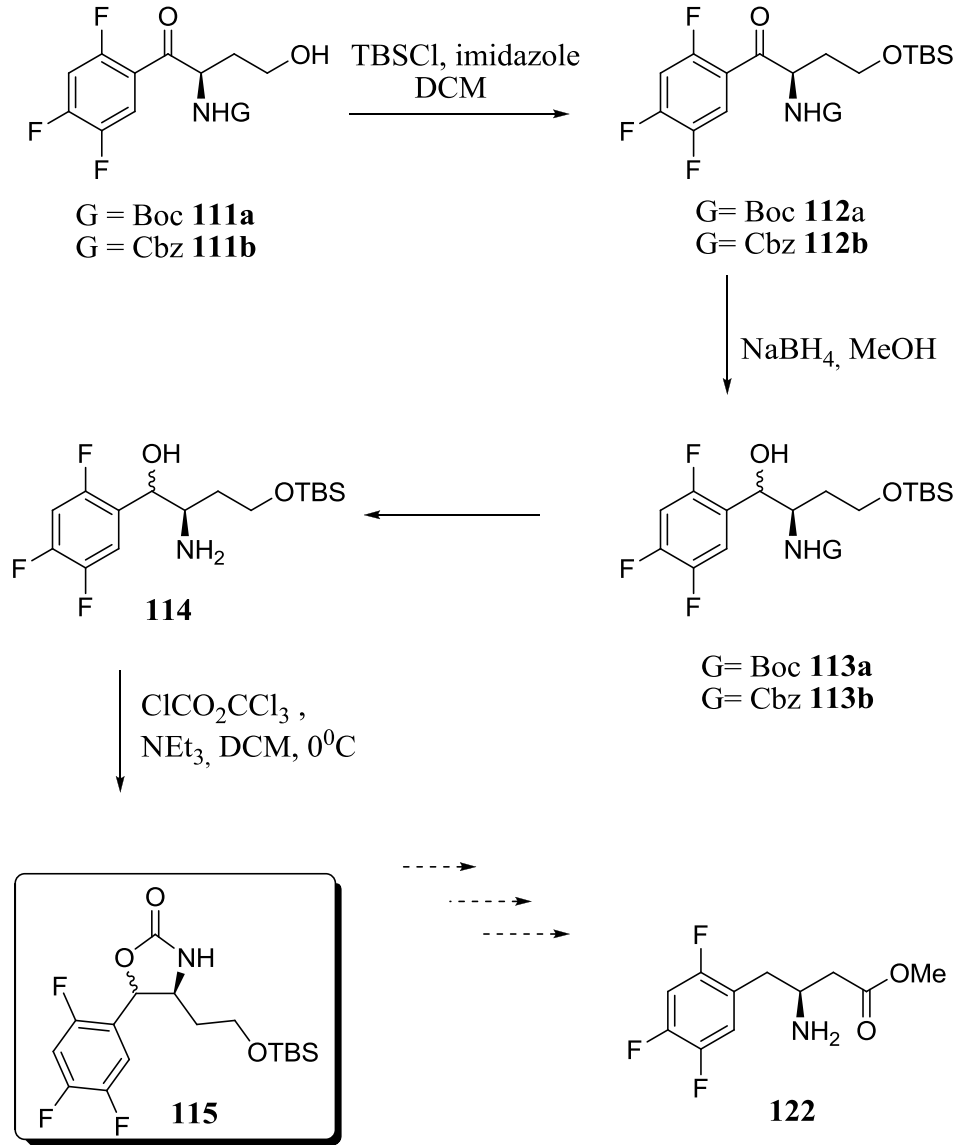
1.Yöntem: Keton bileşiğinde, primer hidroksil grubu korunarak keton grubunun indirgenmesi sonucu oluşacak alkolün baz ile reaksiyonundan halkalı üretan (**115**) bileşiği elde edilerek Şekil 3.4’de görüldüğü gibi bu bileşik üzerinden (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit metil esteri sentezlenecektir.



Şekil 3.4. Üretan halkasının sentezi

2.Yöntem: Primer hidroksil grubu korunarak, keton grubunun indirgenmesi ve bunun akabinde amin grubunun serbest hale getirilmesi sonucu oluşan amino alkol bileşiğinin

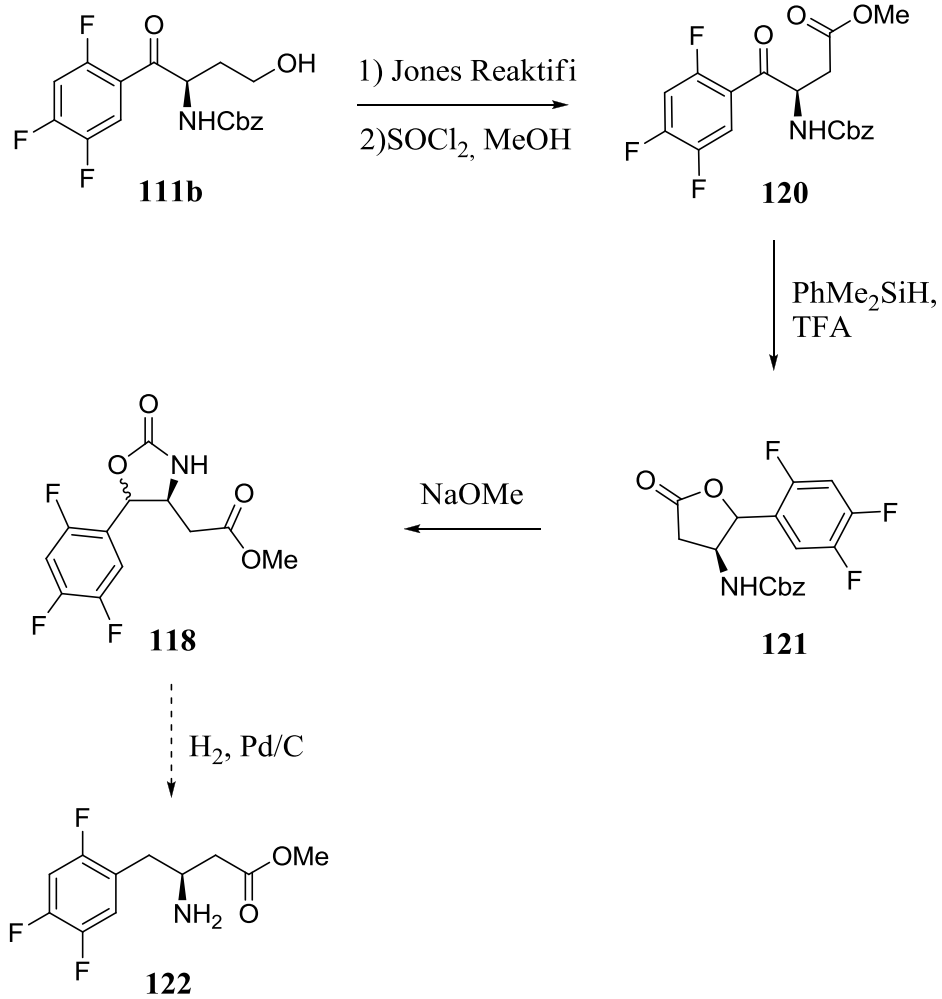
triklorometilkloroformiyat ile halkalı üretan (**115**) bileşiğine dönüştürülerek Şekil 3.5'de görüldüğü gibi hedef ürün (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit metil esteri sentezlenecektir.



Şekil 3.5. Üretan halkasının sentezi

3.Yöntem: Keton bileşiğinde önce primer hidroksil grubu asite yükseltgeyip, metil esterine dönüştürülecek ve bu molekülden ilgili lakton halkası sentezlenecektir. Sonra bu lakton bileşiği baz ile muamele edilerek halkalı üretan yapısına çevrilecek ve Şekil

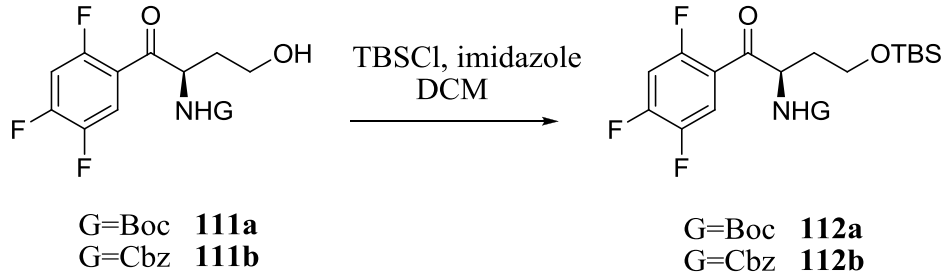
3.6'da görüldüğü gibi sonuç ürün (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit metil esteri elde edilecektir.



Şekil 3.6. Lakton halkası sentezi üzerinden **122**'nin sentezi

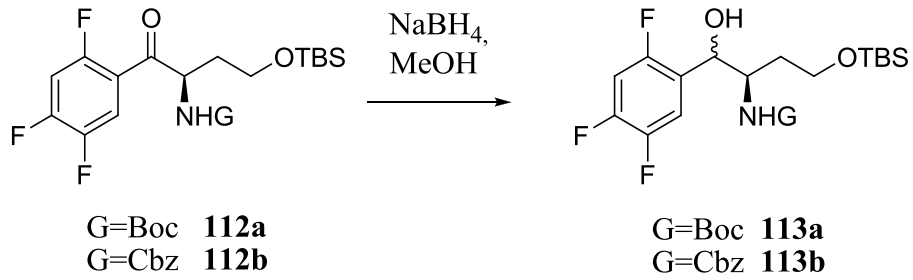
1. ve 2. yöntemler gerçekleştirildikten sonra oluşan üretan bileşiği (**115**)'in primer alkol grubu asite yükseltgenerek metil esterine dönüştürülecektir. Daha sonra da üretan halkası hidrojenasyonla uzaklaştırılarak hedef bileşik 3-amino-4-triflorfenil-1-bütanoikasit metil esteri sentezlenecektir.

3. yöntemin gerçekleşmesi sonucu oluşan halkalı üretan bileşiği hidrojenasyon reaksiyonuna tabi tutularak hedef ürün 3-amino-4-triflorfenil-1-bütanoikası ester elde edilecektir.



Şekil 3.7. 111'in TBSCl ile korunması

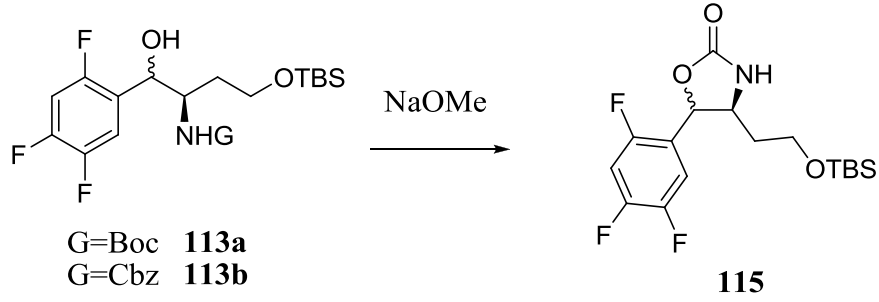
Açılma ürünü keton **111a** veya **111b** nolu bileşikler kuru metilen klorür içerisinde imidazol ve TBSCl ile reaksiyona sokularak, primer hidroksil grubu %93 verimle silil eter bileşiğine (**112a** veya **112b**) çevrildi. Bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı.



Şekil 3.8. 112'nin NaBH_4 ile indirgenmesi

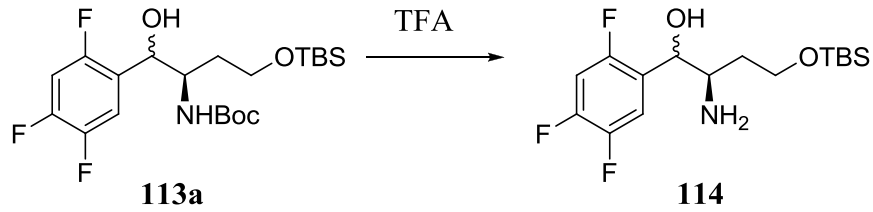
Primer alkolün korunmasından sonra, keton grubunun NaBH_4 ile MeOH içerisinde alkole indirgenmesi gerçekleştirildi. İndirgenme ürününün diastereomerik karışım olduğu ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarından belirlendi. Keton grubunun indirgenmesi sonucu -OH grubunun bağlı olduğu benzilik karbon yeni bir kiral merkeze sahip olmaktadır. Böylece ikinci bir kiral merkezin oluşmasından dolayı diastroizomerler oluşmaktadır. Sentezin daha sonraki kademelerinde yeni oluşan

benzilik kiral merkeze bağlı –OH grubu indirgenerek uzaklaştırılacak ve oluşan bu kiral merkez kaybolacağı için, bu kademedeki sonraki sentezlerin diastromerik karışım üzerinden yapılmasında herhangi bir olumsuzluk söz konusu değildir.



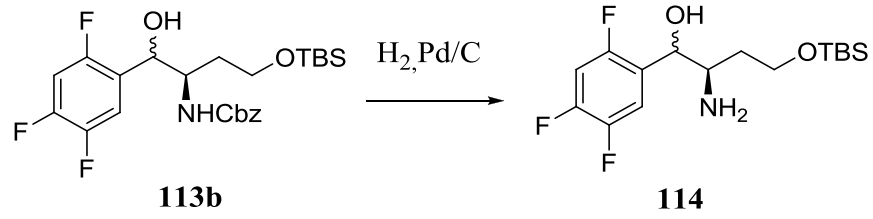
Şekil 3.9. Üretan halkasının sentezi

İlk olarak, metanol içerisinde hazırlanan %24'lük NaOMe ile **113a** veya **113b** nolu bileşiklerin THF içerisindeki reaksiyonundan 4-(2-(*tert*-bütildimethylsililoksi)etil)-5-(2,4,5-triflorfenil)oksazolidin-2-on %54 verimle sentezlendi (Seki and Matsumoto 1996). Oluşan bileşiğin yapısı ^1H NMR ve ^{13}C NMR ile aydınlatıldı.



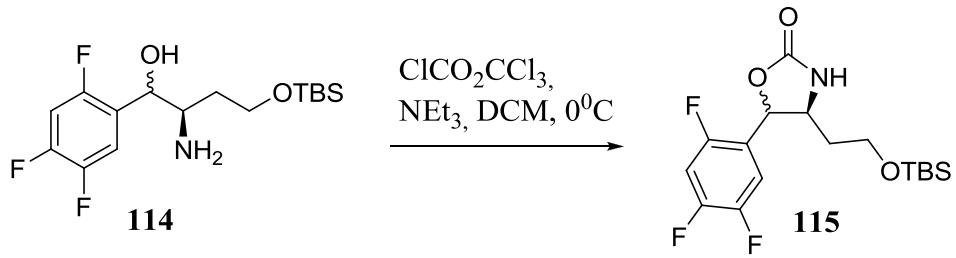
Şekil 3.10. Boc grubun uzaklaştırılması

2. yöntem için, önce amino grubuna bağlı koruyucu gruplar (Boc ve Cbz) uzaklaştırıldı. *tert*-Bütil-4-(*tert*-bütildimethylsililoksi)-1-hidroksi-1-(2,4,5-triflorfenil)bütan-2-il karbamat (**113a**) bileşiğindeki Boc grubunun uzaklaştırılması metilen klorür içerisinde TFA ile gerçekleştirildi.



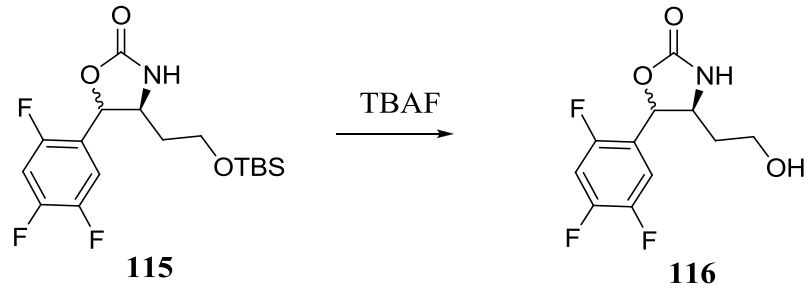
Şekil 3.11. Cbz grubunun uzaklaştırılması

113b bileşiğindeki Cbz grubu ise EtOH içerisinde %20 Pd/C ile hidrojenasyona tabi tutularak koruyucu grubun uzaklaştırılması %96 verimle gerçekleştirildi (Seki *et al.* 2000).



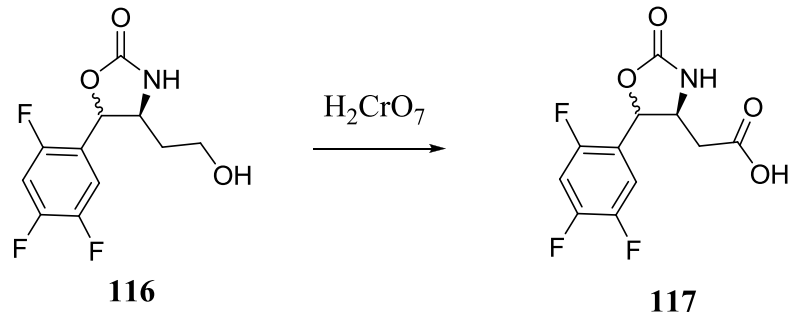
Şekil 3.12. Üretan halkasının sentezi

113a ve **113b** nolu bileşiklerde sadece koruyucu gruplar farklıdır. Bu koruyucu grupların uzaklaştırılması aynı amino alkol bileşiğini verecektir. Koruyucu gruplar uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen amino-alkol bileşiği **114** triklorometilkloroformiyat ve NEt_3 eşliğinde DCM içerisinde 0°C 'de 2 saat reaksiyona sokularak 4-(2-(*tert*-bütildimetilsililoksi)etil)-5-(2,4,5-triflorfenil)oksazolidin-2-on (**115**) bileşiği elde edildi (Seki *et al.* 2000).



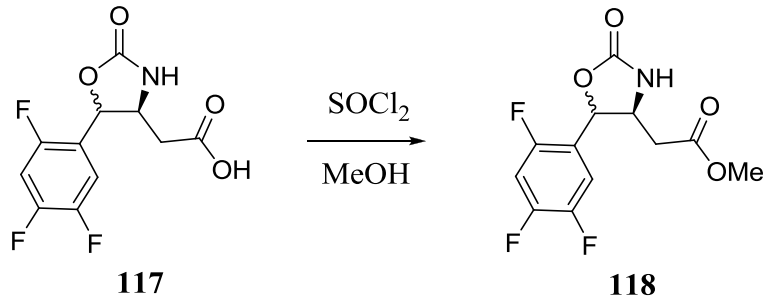
Şekil 3.13. Silil grubun uzaklaştırılması

Okzalidin türevi **115** nolu bileşik THF içerisinde çözüldükten sonra TBAF ilave edilerek oda sıcaklığında, TBS grubu uzaklaştırıldı. 4-(2-hidroksietil)-5-(2,4,5-triflorfenil)oksazolidin-2-on'un (**116**) sentezi gerçekleştirildi. Bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı.



Şekil 3.14. **116** bileşiğinin oksidasyonu

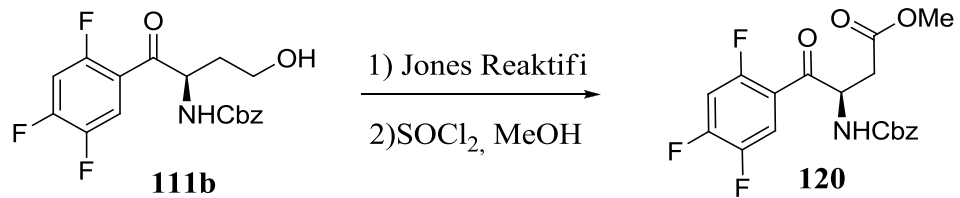
116 nolu bileşik hazırlanan Jones Reaktifi ile muamele edilerek yükseltgenme ürünü olan karboksilik asit **117** sentezlendi (Seki *et al.* 2000).



Şekil 3.15. 117 bileşiğinin esterleşme reaksiyonu

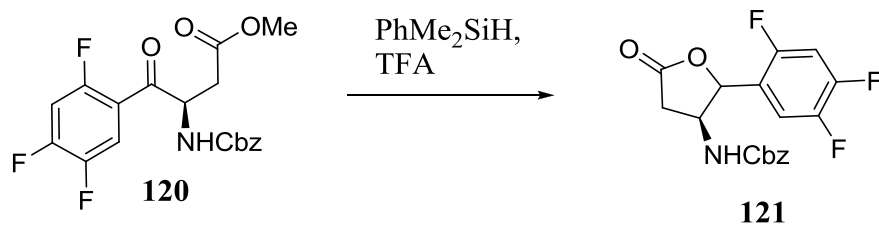
117 nolu bileşik MeOH içerisinde SOCl_2 ile reflüks edilerek ester bileşiğine dönüştürüldü (Seki *et al.* 2000).

3. yöntem de ise primer alkolün yükseltgenmesi ile asit eldesi için **111b** nolu bileşik önceden hazırladığımız Jones Reaktifi ile muamele edilerek yükseltgeme ürünü olan karboksilik asitin sentezi gerçekleştirildi (Seki *et al.* 2000).



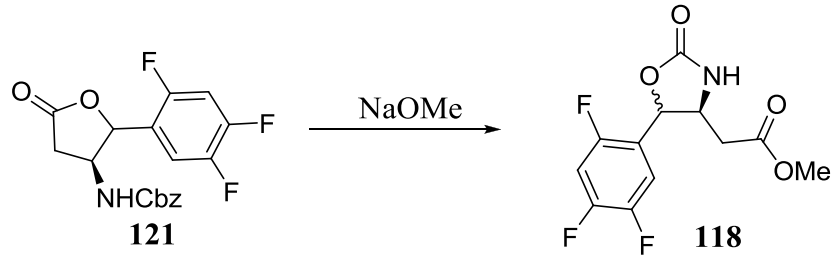
Şekil 3.16. 120 bileşiğinin sentezi

Karboksilik asit, tiyonül klorür/metanol eşliğinde metil esterine (**120** nolu) dönüştürüldü ve bileşiğin yapısı ^1H ve ^{13}C NMR ile belirlendi.



Şekil 3.17. 121 bileşiğinin sentezi

120 nolu esterdeki keton grubu TFA içerisinde PhMe_2SiH ile muamele edilerek **121** nolu bileşimin sentezi gerçekleştirildi (Seki *et al.* 1987). Bileşimin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



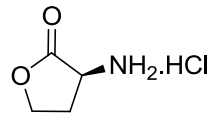
Şekil 3.18. **121**'in NaOMe ile reaksiyonu

121 nolu bileşimin NaOMe ile muamele edilmesiyle metil 2-(2-okso-5-(2,4,5-triflorfenil)oksazolidin-4-il)asetat bileşiği ve hidrojenasyon reaksiyonu ile hedef bileşik β -amino asit ester eldesi planlanmaktadır (Seki and Matsumoto 1995).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Deneysel Kısım

4.1.1. 108 nolu bileşiğin sentezi



108

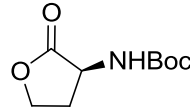
L-Metiyonin (7.5 g; 50.26 mmol) 143 mL su ve 23 mL metanolde çözüldükten sonra 7.80 mL (125.66 mmol) metilen iyodür damla damla ilave edildi. Elde edilen karışım 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışım çözücüsünün yaklaşık %60'ı ve ortamda fazlası bulunan metilen iyodür evaporatörde uzaklaştırıldı ve bir sonraki kademeye geçildi. Elde edilen **106** nolu bileşik üzerine 100 mL su ve NaHCO₃ (4.22 g, 50.2 mmol) yavaşça ilave edildi. Bu karışım 15 saat boyunca refluks edildi ve 15 saat sonunda çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Elde edilen **107** nolu bileşik 6 M HCl (100 mL)'de çözülerek 2 saat boyunca refluks edildi. 2 saat sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenerek ortamda fazlası bulunan iyodu uzaklaştırmak için 2x100 mL eterle ekstraksiyon yapıldı, su fazı çektirildi ve sarı katı bir madde elde edildi. Daha sonra katı madde az bir miktar etanolde çözüldü ve eter ile çöktürme yapılarak, laktonun tuz hali elde edildi. Beyaz katı madde, **105** nolu bileşikten çıkılarak sentezlenen laktonun (**108**) toplam verimi %78 olarak hesaplandı.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.53 (t, *J* =9.6 Hz, 1H), 4.35-4.40 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 174.41, 67.23, 48.41, 26.64.

4.1.2. 109a nolu bileşiğin sentezi



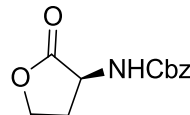
109a

Laktonun (**108** nolu bileşik) tuz hali (1 g, 7.25 mmol) 10 mL THF'deki süspansiyon halindeki karışımı üzerine 6.5 mL (47.14 mmol) NEt_3 0°C 'de ilave edildi ve azot gazı altında karıştırıldı. Daha sonra 10 mL THF'de çözülmüş olan 1.75 g (7.97 mmol) Boc_2O çözeltisi ilave edilerek bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir gün sonra reaksiyon TLC ile kontrol edilerek reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. 10 mL NH_4Cl ve 3x20 mL EA ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi (silikagel) ile saflaştırma yapıldı. Mono korumalı lakton bileşiği %80 verimle elde edildi. **109a** bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **EK 1.1**'de gösterildi. Beyaz katı madde, $R_f=0.4$ (%50 EA/Hek)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (brs, 1H), 4.44 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.34 (brs, 1H), 4.25 (m, $J=11.5, 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.18 (dd, $J=14.7, 7.2$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.55, 80.84, 76.92, 65.98, 64.19, 50.43, 30.86, 28.49.

4.1.3. 109 nolu bileşiğin sentezi



109b

Laktonun tuz haline (5 g, 36.26 mmol) 110 mL THF ve 110 mL doymun NaHCO_3 çözültisi oda sıcaklığında ilave edildi. Daha sonra 6.75 mL (47.14 mmol) CbzCl damla damla ilave edilerek 6 saat boyunca karıştırıldı. 6 saat sonra 55 mL 2N HCl ilave edilerek reaksiyon durduruldu. 3x50 mL EA ilave edilerek ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisiyle (silikagel) saflaştırma yapıldı. **109b** nolu bileşik %86 verimle elde edildi. **109b** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **EK 1.2**'de, IR spektrumu ise **EK 2.1**'de gösterildi. Beyaz katı madde, $R_f=0.3$ (%40 EA/Hek)

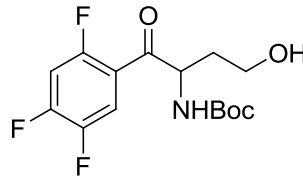
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.30 (m, 5H), 5.30 (brs, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.50–4.35 (m, $J=14.9, 7.6$ Hz, 2H), 4.27 (m, $J=10.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.87–2.75 (m, 1H), 2.10–2.30 (m, $J=11.8, 8.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 128.84, 128.61, 128.44, 77.58, 77.26, 76.94, 67.64, 66.05, 50.74, 30.79

IR (neat) (cm^{-1}): 3327, 1777, 1693.

Elementel analiz: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ Hesaplanan: C, 61.27, H, 5.57, N, 5.95. Bulunan: C: 61.06, H: 5.338, N: 5.944

4.1.4. 111a nolu bileşiğin sentezi



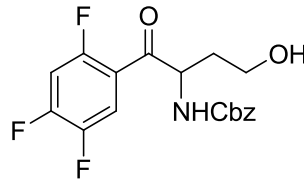
111a

Kuru bir balonda (1.2 g, 49.67 mmol) Magnezyum tartıldı ve azot gazı altında 15 mL kuru THF ilave edildi. Magnezyumu aktifleştirmek için katalitik miktarda 1,2-

dibrometan ilave edildi ve 2-3 dakika azot gazı altında karıştırılır. Daha sonra (5.81 mL, 49.67 mmol) 2,4,5-triflorbrombenzen bileşiği ilave edildi. Magnezyum'un bittiği gözlemlendikten sonra 40 mL THF içerisinde çözünmüş olan (4g, 19.87 mmol) **110b** oda sıcaklığında azot gazı altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC ile reaksiyon takip edildi. Reaksiyonun çözücüsü çektirildikten sonra 30 mL doymun NH₄Cl ve 3x50 mL EA ilave edilerek ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi (silikagel) ile saflaştırma yapıldı. **111a** %80 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı madde, R_f=0.43 (%40 EA/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83–7.66 (m, 1H), 7.10–6.90 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 3.77–3.60 (m, 2H), 2.16 (d, 1H), 1.80 (m, 1H).

4.1.5. 111b nolu bileşiğin sentezi



111b

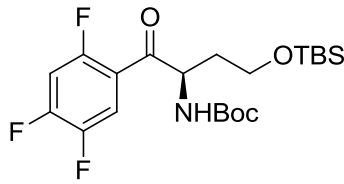
Kuru bir balona 1.22 g (49.68) Magnezyum tartıldı ve azot gazı altında 15 mL kuru THF ilave edildi. Magnezyumu aktifleştirmek için katalitik miktarda 1,2-dibrometan ilave edildi ve 2-3 dakika azot gazı altında karıştırılır. Daha sonra (6 mL, 51.01 mmol) 2,4,5-triflorbrombenzen bileşiği ilave edildi. Magnezyum'un bittiği gözlemlendikten sonra 40 mL THF içerisinde çözünmüş olan (4g, 17.00 mmol) **110b** oda sıcaklığında azot gazı altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC ile reaksiyon takip edildi. Reaksiyonun çözücüsü çektirildikten sonra 30 mL doymun NH₄Cl ve 3x50 mL EA ilave edilerek ile work-up yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon

kromatografisi (silikagel) ile saflaştırma yapıldı. **111b** %80 verimle elde edildi. **111b** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **EK 1.3**'de gösterildi. Sarı renkli sıvı madde, $R_f=0.23$ (%30 EA/Hek)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (m, $J = 9.5, 6.1$ Hz, 1H), 7.59–7.16 (m, 5H), 7.18–6.96 (m, 1H), 6.96–6.74 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.55–5.26 (m, 6H), 5.20–4.83 (m, 3H), 4.43 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.27–4.03 (m, 6H), 3.91 (s, 1H), 3.68 (m, $J = 17.4, 9.8, 8.7, 4.2$ Hz, 9H), 3.26 (s, 3H), 2.45 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.28–2.00 (m, 12H), 1.66 (ddd, $J = 13.1, 9.4, 5.2$ Hz, 1H), 1.56–1.38 (m, 3H), 1.31–1.20 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 194.45, 159-156, 148.76, 146.28, 136.14, 129-128, 121.57, 121.36, 119.48-119.21, 117.00, 116.82, 107.51, 107.30, 107.21, 106.99, 106.77-106.29, 100.34, 77.59, 77.49, 77.28, 76.96, 67.67, 67.48, 67.18, 66.95, 66.27, 66.03, 65.76, 62.90, 60.70, 58.64, 58.36, 57.25, 57.16, 52.01, 50.72, 35.84, 35.74, 32.28, 31.76, 31.16, 31.07,

4.1.6. 112a nolu bileşiğin sentezi



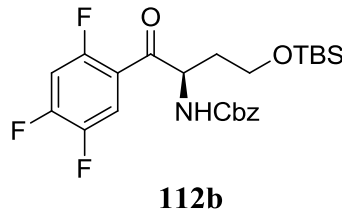
111a (1g, 3.00 mmol) ve imidazol (408 mg, 6.00 mmol) 15 mL kuru metilen klorür içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına 10 mL kuru metilen klorür içerisinde çözülmüş olan TBSCl (542 mg, 3.6 mmol) ilave edildi ve bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon doygun NH_4Cl ilave ile durduruldu. 3x20 mL EA ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi (silikagel) ile saflaştırma yapıldı.

112a %90 verimle elde edildi. **112a** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **EK 1.4**'de gösterildi. Sarı renkli sıvı madde, $R_f=0.6$ (%30 EA/Hek)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83–7.66 (m, 1H), 7.05–6.96 (m, 1H), 5.77 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J=7.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.77–3.64 (m, $J=7.3, 4.1, 2.6$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.89 (d, $J=1.1$ Hz, 9H), 0.09 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.20, 155.75, 152.22, 119.53, 119.33, 107.16, 106.95, 106.86, 106.65, 79.93, 77.56, 77.24, 76.92, 59.99, 59.29, 58.03, 57.94, 33.84, 32.16, 31.16, 28.50, 28.41, 28.30, 26.03, 25.99, 18.41, -5.38, -5.42

4.1.7. 112b nolu bileşiğin sentezi



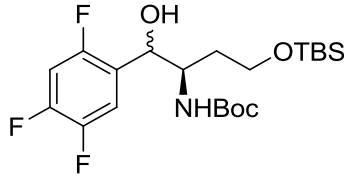
1g (2.72 mmol) **111b** ve 371 mg (5.44 mmol) imidazol 15 mL kuru metilen klorür içerisinde çözüldükten sonra üzerine metilen klorür içerisinde çözülmüş olan TBSCl (492 mg, 3.26 mmol) ilave edildi ve bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon doygun NH_4Cl ilave edilerek durduruldu. 3x20 mL EA ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi (silikagel) ile saflaştırma yapıldı. %94 verimle elde edildi. **112b** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **EK 1.5**'de, kütle değeri ise **EK 3.1.**'de gösterildi. $R_f=0.66$ (%30 EA/Hek)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67–7.50 (m, 1H), 7.42–7.22 (m, 5H), 7.01 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.25–4.98 (m, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.01–1.77 (m, 1H), 0.097–0.66 (s, 9H), 0.16–0.17 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.00, 156.22, 136.59, 128.71, 128.44, 128.32, 128.19, 128.06, 119.60, 119.39, 107.22, 107.00, 106.91, 106.70, 77.57, 77.25, 76.93, 67.10, 59.75, 58.96, 58.36, 58.27, 33.95, 32.15, 26.10, 26.02, 25.95, 18.43.

(EI) m/z : Hesaplanan: 482.1974 Bulunan: 482.1970

4.1.8. 113a nolu bileşimin sentezi

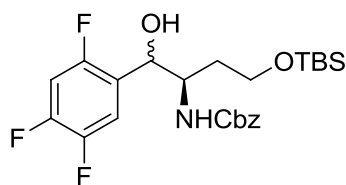


113a

(1g, 2.23 mmol) **112a** 20 mL metanolde çözüldü ve (422 mg, 11.17 mmol) NaBH_4 0°C 'de ilave edilerek 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir gün sonra doygun NH_4Cl çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Kalan kısım 3x20 mL EA ve 30 mL H_2O ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Yapılan bu indirgeme ile diastromer ürün karışımı elde edildi. Diastromerlerin ayrımı yapılmaksızın kolon kromatografisi (silikagel) ile saflaştırma yapıldı. Diastromer ürün karışım olarak %92 verimle **113b** elde edildi. Sarı renkli katımsı madde, $R_f=0.4$ (%30 EA/Hek)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.20 (m, 1H), 6.90–6.70 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.75–3.50 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.60–1.40 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).

4.1.9. 113b nolu bileşiğin sentezi



113b

(1g, 2.07 mmol) **112b** 20 mL metanolde çözüldü ve (393 mg, 10.38mmol) NaBH₄ 0°C'de ilave edilerek 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir gün sonra doygun NH₄Cl çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Kalan kısım 3x20 mL EA ve 30 mL H₂O ile ekstrakte edilir. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Yapılan bu indirgeme ile diastromer ürün karışımı elde edildi. Diastromerlerin ayrımı yapılmaksızın kolon kromatografisi (silikagel) ile saflaştırma yapıldı. %93 verimle **113b** elde edildi. **1113b** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **EK 1.6**'de, IR spektrumu **EK2.2**'de, kütle değeri ise **EK 3.2**'de gösterildi. Sarı renkli katımsı madde, R_f=0.5 (%30 EA/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64–7.12 (m, 6H), 6.82 (m, *J* =9.5, 6.2 Hz, 1H), 5.55 (dt, *J* =43.1, 6.1 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.80–4.60 (m, 1H), 4.08 (m, *J* =13.3, 7.2, 5.5 Hz, 1H), 3.72 (dt, *J* =30.5, 5.6 Hz, 2H), 2.06–1.46 (m, 2H), 0.89 (dt, *J* =17.5, 4.5 Hz, 9H), 0.28–0.11 (m, 6H).

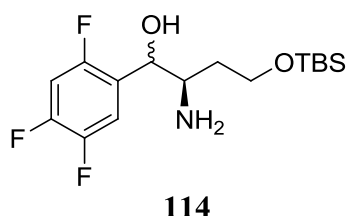
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.06, 156.82, 155.71, 153.29, 150.78, 150.66, 150.52, 148.41, 148.29, 148.15, 145.97, 145.88, 145.84, 136.46, 128.73, 128.59, 128.41, 128.37, 128.24, 128.07, 125.48, 125.30, 116.74, 116.68, 116.54, 116.48, 116.17, 116.11, 115.96, 115.90, 105.60, 105.56, 105.40, 105.35, 105.28, 105.12, 105.07, 77.68, 77.36, 77.04, 69.70, 68.73, 68.29, 67.16, 67.00, 60.12, 59.65, 54.62, 54.01, 53.58, 36.25, 35.08, 31.56, 29.95, 26.03, 18.38.

IR (neat) (cm⁻¹); 3405, 2954, 2930, 2885, 2858, 1699, 1631

Elementel analiz: C₂₄H₃₂F₃NO₄Si Hesaplanan: C: 59.61, H: 6.67, N: 2.90. Bulunan: C: 59.23, H: 6.697, N: 2.82

(EI) *m/z*: Hesaplanan: 484.21309 Bulunan: 484.2126

4.1.10. 114 nolu bileşiğin sentezi



(260 mg, 0.53 mmol) **113b** ve 50 mg Pd/C (%20) 20 mL EtOH'de çözüldü. Reaksiyon ortamından üç kez bir balon içerisinde bulunan hidrojen gazı geçirildi ve bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. 1 gün sonunda Pd/C süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Diastromer ürün karışım olarak **114** %96 verimle elde edildi. **114** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **EK 1.7**'de, IR spektrumu ise **EK 2.3**'de gösterildi. Katı sarı renkli madde.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, *J* =18.9, 9.2, 3.4 Hz, 1H), 6.92–6.77 (m, 1H), 4.87 (d, *J* =4.3 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, *J* =7.1 Hz, 3H), 3.23 (dt, *J* =8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.8-3.1 (brs, 2H), 1.79–1.40 (m, 2H), 0.97–0.74 (m, 9H), 0.11–0.03 (m, 6H).

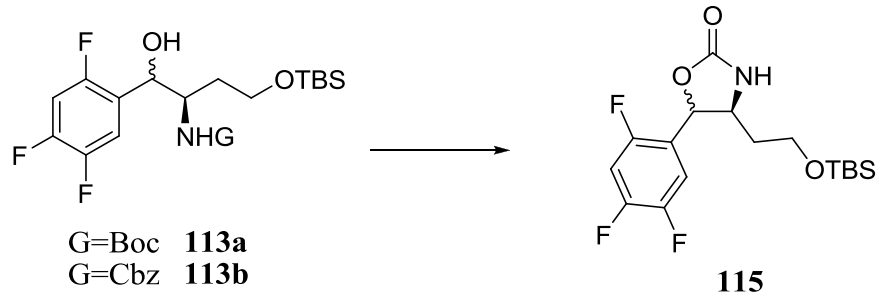
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.84, 147.98, 128.39, 127.07, 126.21, 116.57, 116.50, 116.36, 116.30, 116.10, 105.59, 105.42, 105.38, 105.35, 105.30, 105.13, 105.09, 77.58, 77.27, 76.95, 70.18, 69.45, 61.64, 61.17, 60.76, 58.42, 54.83, 54.41, 53.63, 36.48,

33.72, 33.68, 29.19, 26.16, 26.09, 26.04, 26.02, 25.87, 18.56, 18.37, 18.35, -3.39, -5.04, -5.30.

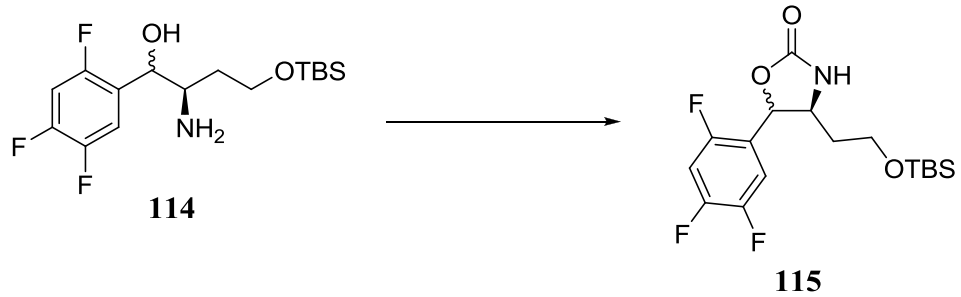
IR (neat) (cm^{-1}): 3356, 2954, 2930, 2885, 2858, 1630

Elementel analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Si}$ Hesaplanan: C: 54.99, H: 7.50, N: 4.01. Bulunan C: 55.04, H: 7.429, N: 3.622

4.1.11. 115 nolu bileşiğin sentezi



%24 NaOMe (2.15 mmol) içerisinde, 520 mg (1.07 mmol) **113b** nolu bileşiğin 5 mL THF'deki çözeltisi azot gazı altında damla damla ilave edildi ve 25°C 'de 4 saat karıştırıldı. Daha sonra 10 mL su ve 3x10 mL DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi (silikagel) ile saflaştırma yapıldı. **115** nolu bileşik %60 verimle elde edildi.



156 mg (0.44 mmol) **114** nolu bileşik 3 mL DCM'de çözüldükten sonra 0°Cye soğutuldu. 0.12 mL (0.89 mmol) NEt₃ ve 0.05 mL (0.44 mmol) ClCO₂Cl₃ damla damla azot gazı altında ilave edildikten sonra 2 saat 0°C'de karıştırıldı. TLC ile kontrol edildikten sonra; reaksiyon su ile durduruldu ve 3x10 mL EA ile work- up yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi (silikagel) ile saflaştırma yapıldı. **115** nolu bileşik %54 verimle elde edildi. **115** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **EK 1.8**'de, IR spektrumu **EK 2.5**'de, kütle değeri ise **EK 3.3**'de gösterildi. R_f=0.6 (%30 EA/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.31 (m, 1H), 6.96 (m, *J* =9.7, 6.3, 1.6 Hz, 1H), 5.90–5.80 (m, 2H), 4.25 (t, *J* =9.5 Hz, 1H), 3.82–3.54 (m, 2H), 1.38–1.08 (m, 2H), 0.88 (d, *J* =1.5 Hz, 9H), 0.17–0.03 (m, 6H).

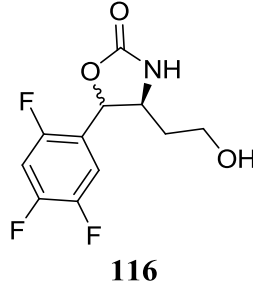
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.97, 148.57, 146.27, 119.81, 116.00, 115.95, 115.79, 115.74, 106.10, 105.89, 105.83, 105.62, 94.57, 77.57, 77.25, 76.93, 74.70, 74.67, 61.51, 55.83, 33.46, 26.09, 18.36, -5.27, -5.36.

IR (neat) (cm⁻¹); 3267, 2954, 2930, 2885, 2858, 1766, 1632

Elementel analiz: C₁₇H₂₄F₃NO₃Si Hesaplanan: C: 54.38, H: 6.44, N: 3.73. Bulunan C: 54.09, H: 6.464, N: 3.572

(EI) *m/z*: 376.15558 Bulunan: 376.1559

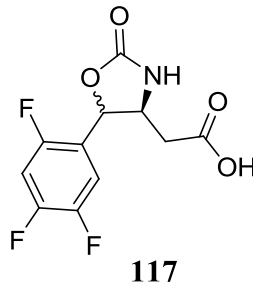
4.1.12. 116 nolu bileşimin sentezi



Okzalidin türevi olan **115** nolu bileşik (404 mg; 1.07 mmol) azot gazı altında 10 mL THF’de çözüldükten sonra (1 M, 6.45 mL) TBAF ilave edilerek oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırıldı. Daha sonra çözücüsü uzaklaştırıldı ve doygun 3x30 mL NH₄Cl çözeltisi ve 3x20 mL DCM ilave edilerek ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham madde kolon kromatografisinde (silikagel) saflaştırıldı. %60 verimle **116** bileşiği sentezlendi. R_f=0.33 (%30 EA/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48–7.16 (m, 1H), 6.96 (m, *J* =9.7, 6.3, 1.6 Hz, 1H), 5.85-5.70 (d, 1H), 5.10–5.01 (brs, 1H), 4.25 (t, *J* =9.5 Hz, 1H), 3.82–3.54 (m, 2H), 3.14-3.26 (brs, 1H), 1.2–1.64 (m, 2H).

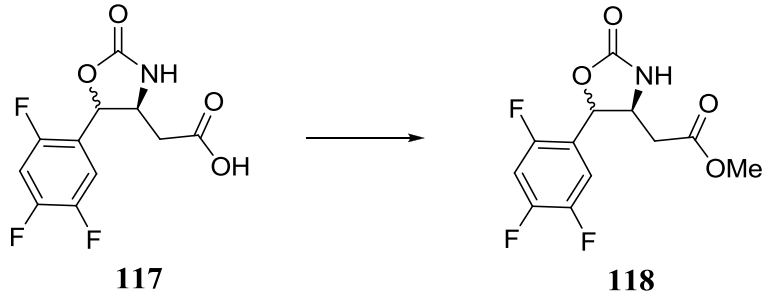
4.1.13. 117 nolu bileşimin sentezi



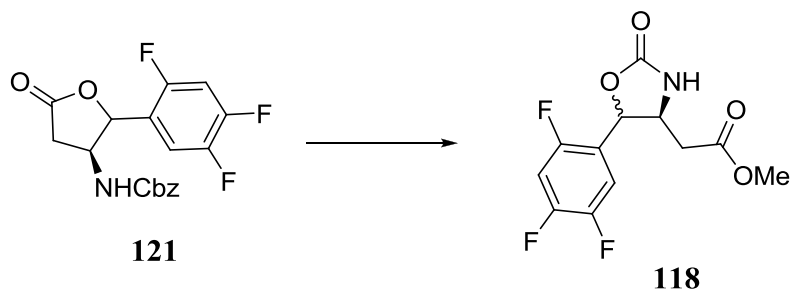
116 nolu bileşik aseton içerisinde çözüldükten sonra önceden hazırladığımız Jones reaktifinin aşırısı kullanılarak oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırıldı. Daha sonra silikagel/celite karışımı kolondan süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.00 (brs, 1H), 7.56–7.19 (m, 1H), 7.13–6.83 (m, 1H), 5.80–6.00 (d, 1H), 5.38 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.65–4.40 (m, 1H), 4.20–4.00 (m, 1H), 2.96–2.61 (m, 2H), 2.15–2.35 (m, 2H).

4.1.14. 118 nolu bileşiğin sentezi



350 mg (1.27 mmol) **117** nolu bileşik 10 mL metanol içerisinde çözümlenip üzerine 0.3 mL SOCl_2 ilave edilerek 1 gün boyunca azot gazı altında reflüks yapıldı. Daha sonra oda sıcaklığına getirilip çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan kısım H_2O ve EA ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham madde kolon kromatografisinde (silikagel) saflaştırıldı. Diastromer ürün karışımı, beyaz katı madde, $R_f=0.16$ (%30 EA/Hek)



102 mg (0.27 mmol) **121** nolu bileşiği 2 mL metanol içerisinde çözüldü ve üzerine (0.03mL) %28 NaOMe ilave edildi. Reaksiyon 6 saat boyunca 25 0 °C'de azot gazı altında karıştırıldı. TLC ile çıkış bileşiğinin bittiği kontrol edildikten sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan kısım 5 ml H₂O ve 3x10 mL EA ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham madde kolon kromatografisinde (silikagel) saflaştırıldı. %51 verimle **118** bileşiği diastromer (2:1) ürün karışımı olarak sentezlendi. **118** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **EK 1.12**'de, IR spektrumu ise **EK 2.7**'de gösterildi. Beyaz katı madde, R_f=0.16 (%30 EA/Hek)

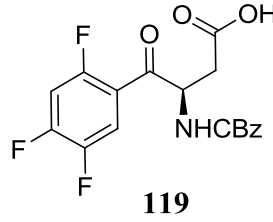
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.25 (m, 1H), 7.09–6.83 (m, 1H), 6.69–6.44 (m, 2H), 5.89 (d, *J* =8.1 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* =5.8 Hz, 1H), 4.63–4.36 (m, 1H), 4.06 (m, *J* =9.8, 5.5 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* =2.4 Hz, 3H), 3.64 (d, *J* =2.6 Hz, 3H), 2.96–2.61 (m, 2H), 2.15 (m, *J* =16.9, 7.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.62, 171.06, 170.92, 158.60, 158.19, 158.07, 155.58, 153.15, 151.91, 151.78, 149.26, 149.12, 148.77, 148.64, 146.31, 131.13, 129.01, 122.09, 118.78, 116.00-115.00, 106.62-106.14, 105.99, 105.93, 94.55, 77.59, 77.28, 76.96, 75.99, 74.17, 74.09, 74.06, 68.37, 56.65, 56.57, 52.59, 52.52, 52.46, 52.36, 51.76, 39.23, 39.15, 38.90, 36.09, 36.05, 30.54, 29.91, 29.13, 23.93, 23.20, 14.28.

IR (neat) (cm⁻¹); 3288, 3069, 2957, 1769, 1739, 1632

Elementel analiz: C₁₂H₁₀F₃NO₄ Hesaplanan: C: 49.84, H: 3.49, N: 4.84; Bulunan: C: 50.16, H: 3.467, N: 4.58

4.1.15. 119 nolu bileşğin sentezi



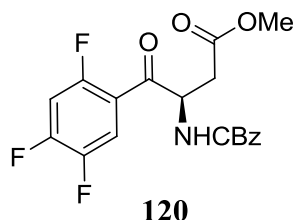
111b nolu bileşik aseton içerisinde çözüldükten sonra önceden hazırlanan 2.67 M H₂CrO₄ (Jones reaktifi) nin aşırısı ilave edilerek oda sıcaklığında bir gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon 2-propanol ile durduruldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra silikajel/celite kolonundan süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. %89 verimle **119** nolu bileşik elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (brs, 1H), δ 7.61 (m, *J* =11.9, 5.9 Hz, 1H), 7.45–7.13 (m, 5H), 6.96 (m, *J* =9.4, 5.4 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* =8.1 Hz, 1H), 5.29–.99 (m, 3H), 3.09 (dt, *J* =21.3, 10.5 Hz, 1H), 2.99–2.67 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.53, 175.96, 175.18, 157.92, 157.83, 156.05, 155.41, 155.31, 154.94, 154.80, 154.67, 152.35, 152.21, 152.07, 148.81, 148.68, 146.33, 146.24, 146.21, 136.05, 131.15, 130.39, 129.04, 128.92, 128.80, 128.74, 128.59, 128.52, 128.41, 128.30, 120.49, 120.33, 119.58, 119.38, 106.97, 106.76, 106.67, 106.46, 77.59, 77.47, 77.27, 77.18, 76.96, 68.45, 68.21, 67.67, 67.58, 62.07, 57.04, 56.66, 56.60, 50.75, 38.93, 38.16, 38.06, 36.09, 35.90, 35.68, 30.57, 29.93, 29.15, 28.11, 23.96, 23.21, 14.29, 11.19.

Elementel analiz: C₁₈H₁₄F₃NO₅ Hesaplanan: C, 56.70; H, 3.70; N, 3.67. Bulunan: C: 56.40 H: 3.665 N: 3.422

4.1.16. 120 nolu bileşiğin sentezi



119b nolu bileşik (763 mg; 2.00 mmol) 20 mL metanol içerisinde çözülüp üzerine 0.43 mL (6.00 mmol) SOCl_2 0°C 'de damla damla ilave edildi ve 1 gün boyunca azot gazı altında reflüks yapıldı. 1 gün sonunda oda sıcaklığına getirildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. NH_4Cl ve EA ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham madde kolon kromatografisinde (silikagel) saflaştırıldı. %82 verimle **120** bileşiği sentezlendi. **120** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **EK 1.10**'de, IR spektrumu **EK 2.4**'de, kütle değeri ise **EK 3.4**'de gösterildi. Beyaz katı madde, $R_f=0.6$ (%30 EA/Hek)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (m, $J = 9.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.42–7.20 (m, 5H), 6.98 (m, $J = 9.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.17 (dt, $J = 9.1, 5.5$ Hz, 1H), 5.13–4.96 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.25–2.72 (dd, 2H).

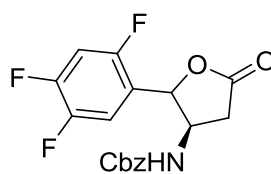
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.62, 171.06, 170.92, 158.60, 158.19, 158.07, 155.58, 153.15, 151.91, 151.78, 149.26, 149.12, 148.77, 148.64, 146.31, 131.13, 129.01, 122.09, 118.78, 116.03, 115.98, 115.82, 115.76, 115.67, 115.46, 106.62, 106.40, 106.35, 106.26, 106.19, 106.14, 105.99, 105.93, 94.55, 77.59, 77.28, 76.96, 75.99, 74.17, 74.09, 74.06, 68.37, 56.65, 56.57, 52.59, 52.52, 52.46, 52.36, 51.76, 39.23, 39.15, 38.90, 36.09, 36.05, 30.54, 29.91, 29.13, 23.93, 23.20, 14.28.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3405, 2954, 2930, 2885, 2858, 1701, 1631

Elementel analiz: C₁₉H₁₆F₃NO₅ Hesaplanan: C: 57.72, H: 4.08, N: 3.54. Bulunan C: 57.40, H: 3.918, N: 3.402.

(EI) *m/z* : hesaplanan:396.10588 Bulunan: 396.1066

4.1.17. 121 nolu bileşiğin sentezi



121

120 nolu bileşik (446 mg, 1.12 mmol) üzerine damla damla 4 mL TFA ilave edildi ve 0⁰C'ye soğutuldu. Daha sonra 0.2 mL (1.35 mmol) PhMe₂SiH ilave edilerek 16 saat boyunca 0⁰C'de azot gazı altında karıştırıldı. 16 saat sonra çözücü uzaklaştırıldıktan sonra su; EA ve doygun NaHCO₃ çözeltisi ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham madde kolon kromatografisinde (silikagel) saflaştırıldı. %70 verimle **121** bileşiği sentezlendi. **121** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **EK 1.11**'de, IR spektrumu ise **EK 2.6**'da gösterildi. Beyaz katı madde, R_f=0.36 (%30 EA/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 3.9 Hz, 5H), 7.19 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.50–5.40 (s, 1H), 5.20–5.10 (brs, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.38 (p, *J* = 7.3, 6.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 17.8, 8.5 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 18.2, 6.6 Hz, 1H).

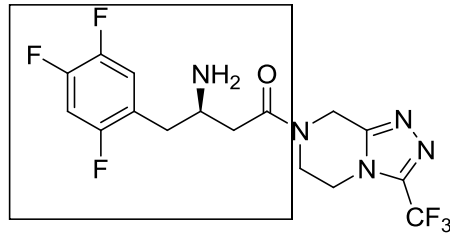
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.91, 156.59, 155.80, 154.14, 151.82, 149.29, 148.44, 135.99, 128.87, 128.84, 128.70, 128.50, 128.44, 121.03, 115.91, 115.86, 115.71, 115.65, 106.76, 106.55, 106.49, 106.28, 80.17, 77.61, 77.29, 77.02, 76.97, 67.57, 54.53, 34.75.

IR (neat) (cm^{-1}); 3323, 3066, 1793, 1703, 1632.

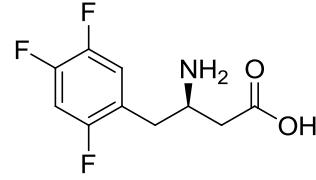
Elementel analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$ Hesaplanan: C: 59.18, H: 3.86, N: 3.83. Bulunan C: 59.24, H: 3.985, N: 3.717.

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 kullanılabilen yeni bileşikler için sentez yöntemleri geliştirildi.



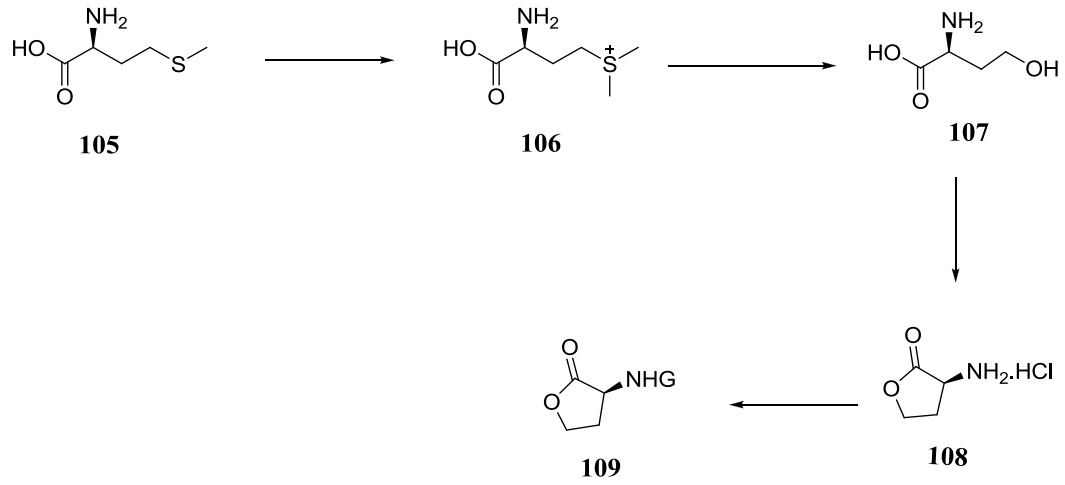
28



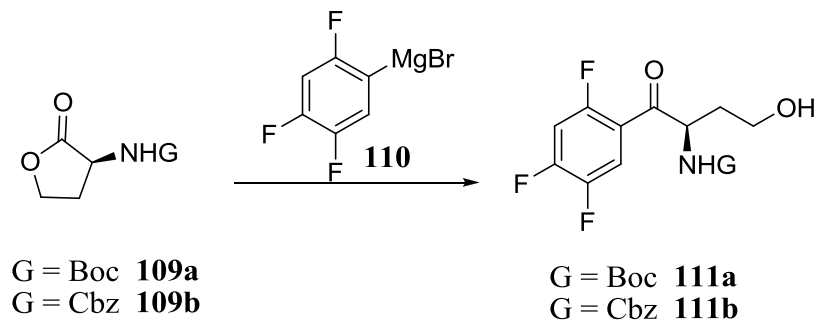
29

Hedef bileşiğin yapısında *R* konfigürasyona sahip kiral bir merkez vardır ve bu bileşik optikçe aktiftir. Literatürde belirli bir konfigürasyona sahip optikçe aktif bileşiklerin sentezi için uygulanan iki farklı yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemlerin birincisinde doğadaki kiral havuzlardan faydalanılırken, diğer yöntemde akiral moleküllerden çıkılıp kiral katalizörler kullanılarak kiral merkezler oluşturulur. Bu çalışmada bu yöntemlerden birincisi yani kiral havuz yöntemi kullanıldı.

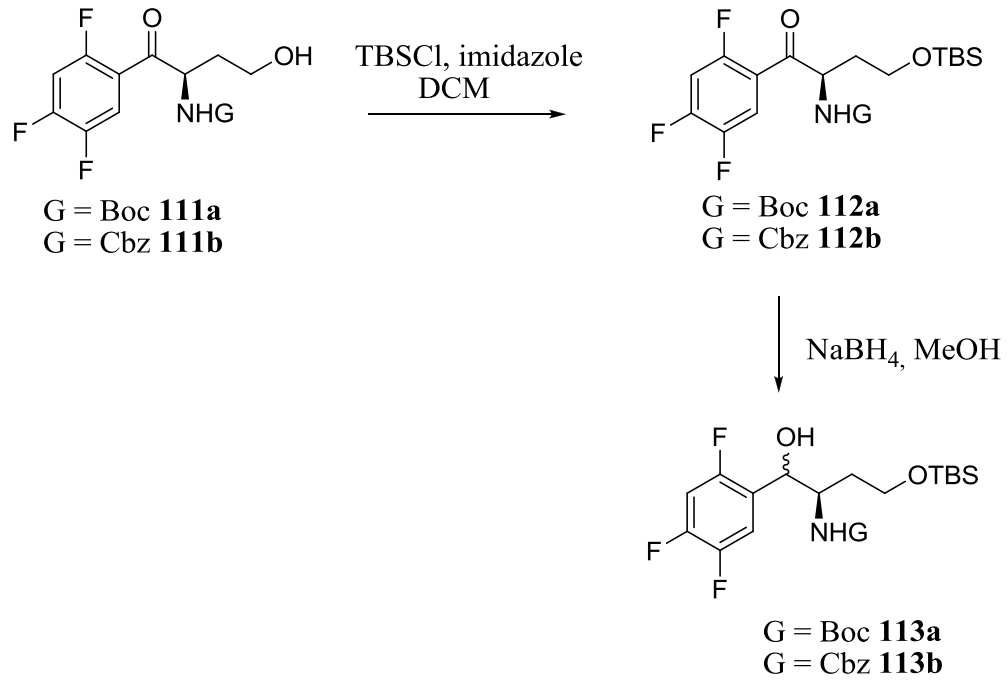
Çalışmada L-Metiyonin'den çıkılarak anahtar role sahip kiral lakton bileşiği sentezlendi. Bu lakton bileşiğindeki stereojenik merkezin tasarımlanan hedef bileşikteki gibi *R* konfigürasyona sahiptir. Sentez, amino grubunun bağlı olduğu kiral merkezin daha ileri reaksiyonlarda herhangi bir değişikliğe uğramayacağı yöntemlere dayandırıldı.



Laktonların Grignard bileşikleri ile açılma reaksiyonlarından ilgili alkoller oluşmakta ve bu alkollerin farklı kimyasal transformasyonları hedef ürünlere dönüştürülmesini mümkün kılmaktadır.



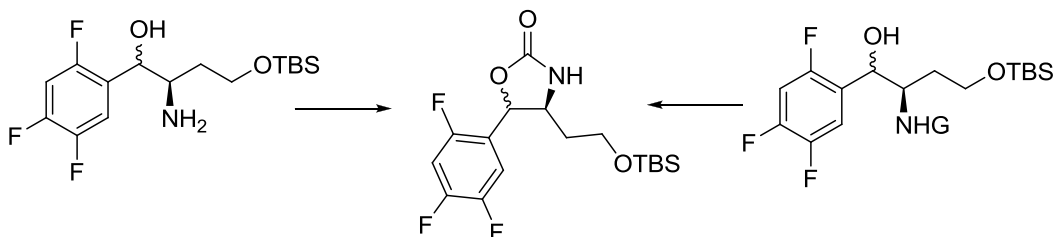
(*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanol iskelet yapısını oluşturmak için çalışmada ilk olarak Triflorbrombenzen'in Magnezyum ile tepkimeye sokularak ilgili Grignard bileşiği elde edildi ve bu Grignard bileşiği, kiral merkeze sahip lakton ile açılma tepkimesine maruz bırakıldı ve hedef bileşik olan karboksilli asitin iskelet yapısı oluşturuldu.



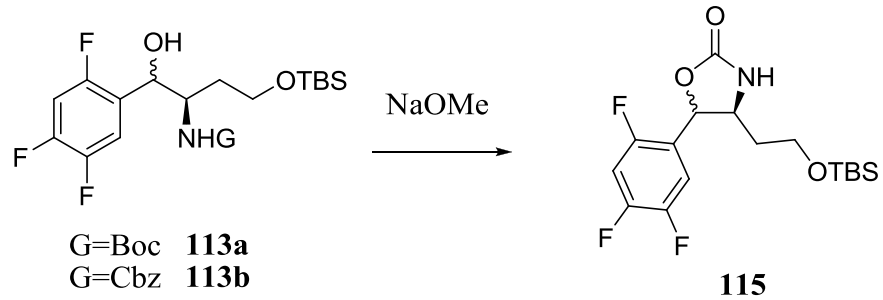
Grignard tepkimesinden elde edilen keton bileşiğinde primer hidroksil grubu korunarak karbonil grubunun indirgenmesi sonucu ilgili amino alkol elde edildi. Yapılan spektroskopik incelemeler, keton grubunun indirgenmesi sonucu benzerlik -OH'nin bağlı olduğu yeni bir kiral merkez e sahip diastereomerik bir karışımın oluştuğunu gösterdi.

Sentezin daha sonraki kademelerinde yeni oluşan benzerlik kiral -OH merkezinin indirgenerek ortadan kaldırılması hedeflendiği için sentez, diastromerik ürün karışımı üzerinden gerçekleştirildi.

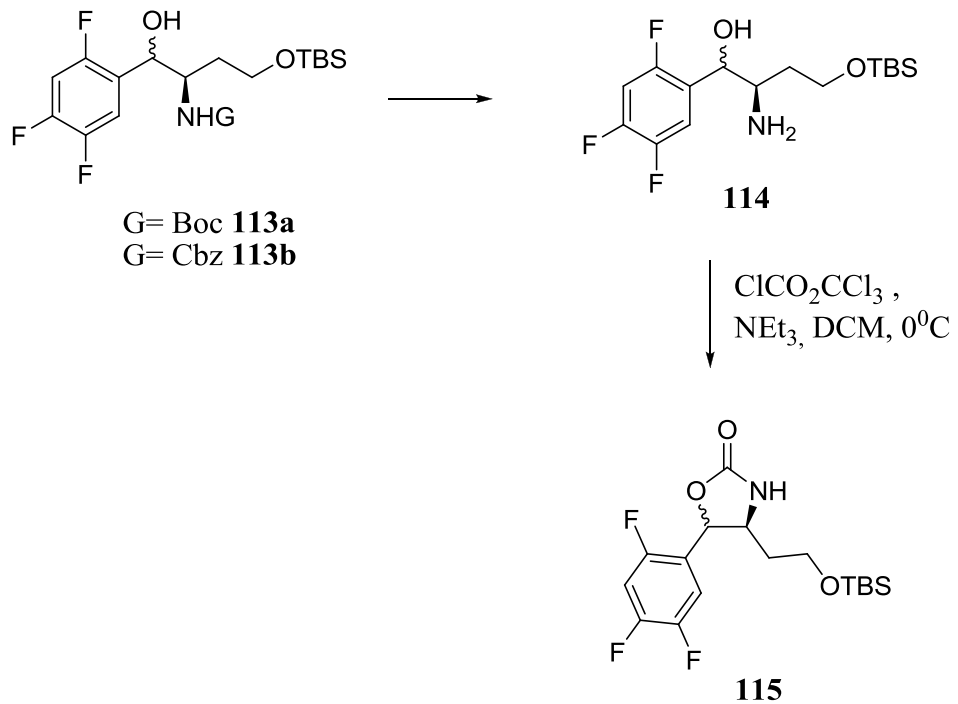
Bu maksatla, ilk olarak indirgenme ürünü, iki farklı yöntemle halkalı üretan bileşiğine çevrildi.



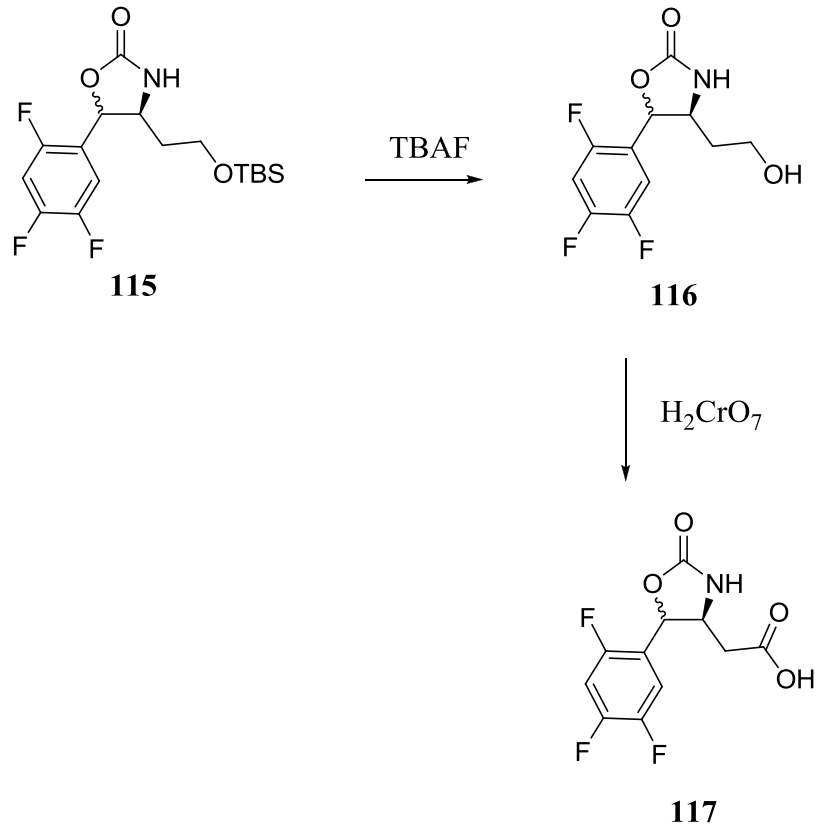
Yöntemlerin ilkinde halkalaşma sodyum metoksit ile gerçekleştirilirken, ikinci yöntemde amino grubundaki koruyucu grup uzaklaştırıldıktan sonra, elde edilen amino alkol triklorometilkloroformiyat ile tepkimeye sokularak halkalı üretan yapısı elde edildi.



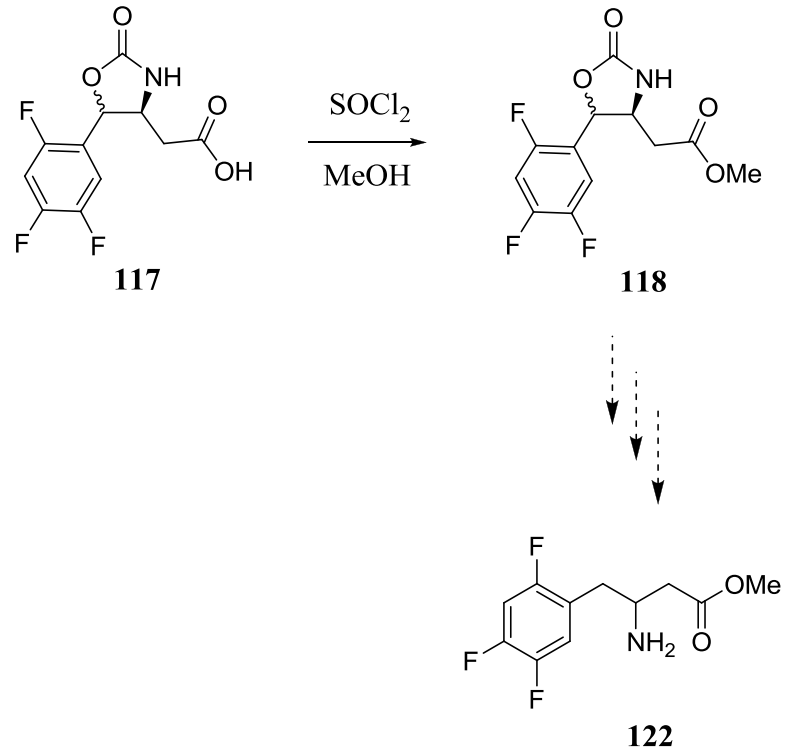
Yöntemlerin ikinci yöntemde amino grubundaki koruyucu grup uzaklaştırıldıktan sonra, elde edilen amino alkol triklorometilkloroformiyat ile tepkimeye sokularak halkalı üretan yapısı elde edildi.



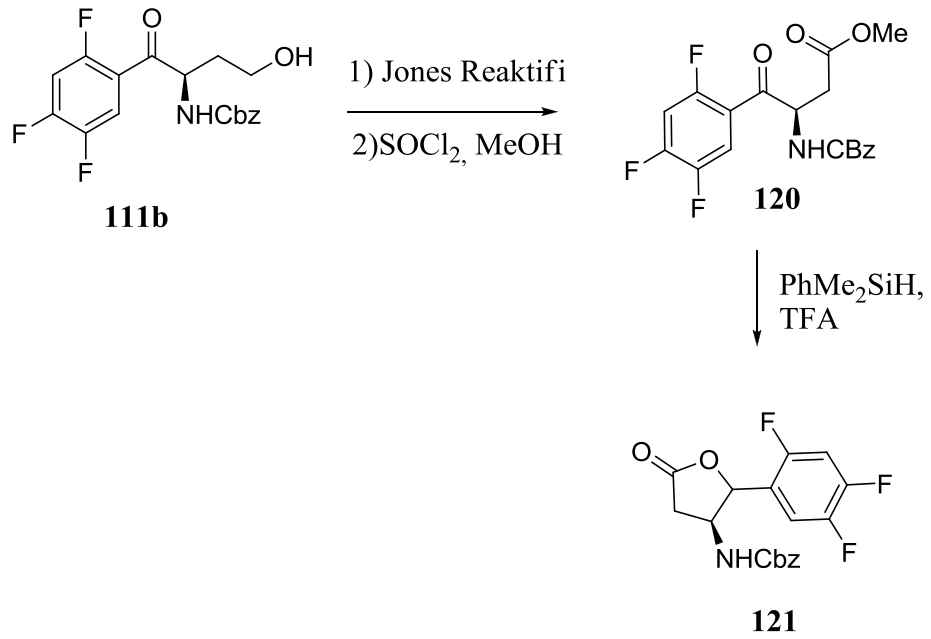
115 nolu üretan halkasının sentezlenmesinden sonra Primer uçtaki koruyucu TBS grubunun uzaklaştırılması ile **116** nolu alkol sentezlendi ve Jones reaktifi ile yükseltgenerek ilgili **117** nolu asite dönüştürüldü.



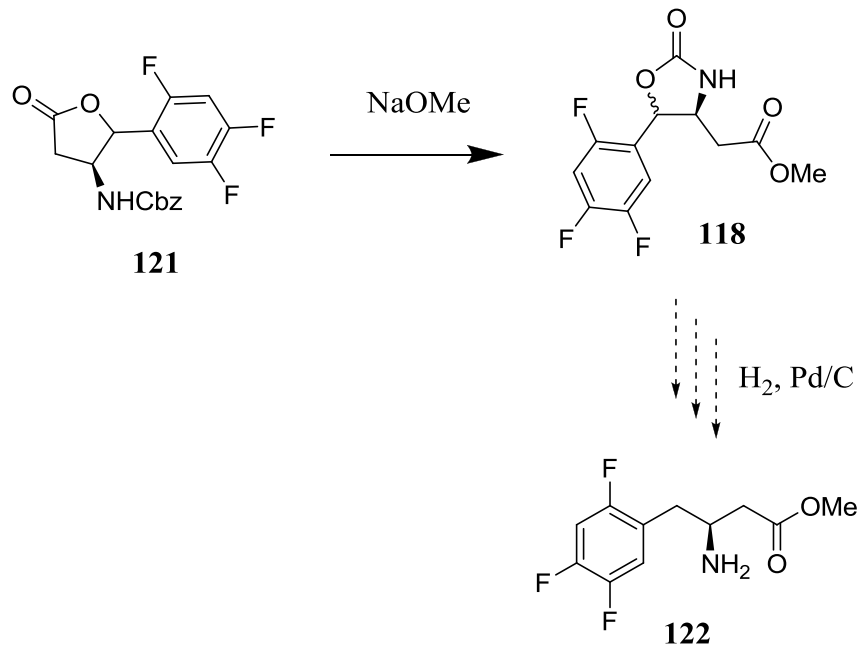
117 nolu asit bileşiğinin sentezinden sonra esterine geçildi ve bundan sonraki çalışmalar bu bileşiğin hidrojenasyonu ile hedef ürünün sentezi amaçlanmaktadır.



Diğer taraftan keton bileşiğinin Jones reaktifi ile yükseltgenmesi ile β-Keton asit elde edildi ve bu asit esterine dönüştürüldü. Elde edilen β-Keton Ester lakton halkasına dönüştürüldü ve ürünlerin yapısı spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı.



121 nolu lakton halkasının sentezinden sonra NaOMe ile daha kısa yoldan **118** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiş oldu.



Çalışmanın bundan sonraki aşamalarında, sentezlenen üretan halkalı ürünlerin hidrojesyonu ile hedef bileşik olan β -aminoasit yapısına geçilecektir.

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 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.
- Axten, J.M., Krim, L., Kung, H.F., Winkler, J.D., **1998**. A Stereoselective Synthesis of *dl*-*threo*-Methylphenidate: Preparation and Biological Evaluation of Novel Analogues. *J. Org. Chem.*, 63, 9628.
- Balenovic, K., Bregant, N., Cerar, D., Tkalcic, M., **1951**. Reaction of N-Disubstituted Glycyl Chlorides with Diazomethane A new Synthesis of some β -Alanine Derivatives Amino Acids. *J. Org. Chem.*, 16 (8), 1308–1310.
- 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.
- 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.
- Cordova, A.; Watanabe, S.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, C. F., **2002**. A Highly Enantioselective Route to Either Enantiomer of Both α - and β -Amino Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 1866–1867.
- Crews, P.; Manes, L. V.; Boehler, M., **1986**. Jaspilakinolide, a cyclodepsipeptide from the marine sponge, *JaspiSP*. *Tetrahedron Lett.*, 27, 2797.

- 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.
- Leet, J.E., Schroeder, D.R., Langley, D.R., Colson, K.L., Huang, S., Klohr, S.E., Lee, M.S., Golik, J., Hofstead, S.J., **1993**. Chemistry and structure elucidation of the kedarcidin chromophore. *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (18), 8432–8443
- 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. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1903.
- 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.
- Miyata, O., Muroya, K., Koide, J., Naito, T., **1998**. A Concise Synthesis of Rigidified β -Amino Acids via Sulfanyl 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 Sulfanyl Radical Addition-Cyclization of Oxime Ethers and Hydrazones. *Synlett*, 271.
- Miyata, O., Muroya, K., Kobayashi, T., Yamanaka, R., Kajisa, S., Koide, J., Naito, T., **2002**. Radical cyclization in heterocycle synthesis. Part 13: Sulfanyl radical addition–cyclization of oxime ethers and hydrazones connected with alkenes for synthesis of cyclic β -amino acids. *Tetrahedron*, 58, 4459–4479.
- 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.
- Podlech, J. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 1779–1786.
- 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.
- Rilatt, I., Jackson, R.F.W., **2008**. Kinetic Studies on the Stability and Reactivity of β -Amino Alkylzinc Iodides Derived from Amino Acids. *J. Org. Chem.*, 73, 8694.
- Sanchez, V.M., Rebolledo, F., Gotor, V., **1997**. Candida antarctica lipase catalyzed resolution of ethyl (\pm)-3-aminobutyrate. *Tetrahedron: Asymmetry*, 37
- Seki, M., Moriya, T. and Matsumoto, K., **1987**. Synthesis of optically active β -amino α -butyrolactone derivatives from aspartic acid. *Agric. Biol. Chem.*
- Seki, M. and Matsumoto, K., **1995**. A facile synthesis of R-3-amino 4-phenylbutyric acid from aspartic acids. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 60(5), 916–917.

- Seki, M. and Matsumoto, K., **1996**. A novel approach to homochiral β -amino acids. *Tetrahedron Letters*, 37(18), 3165-3168.
- Seki, M., Shimizu, T., and Matsumoto, K., **2000**. Stereoselective Synthesis of β -Benzyl- α -alkyl- β -amino Acids from L-Aspartic Acid. *J. Org. Chem.*, 65 (5), 1298–1304.
- 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 β -alanine region. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 69.
- Shinagawa, S.; Kanamaru, T.; Harada, S.; Asai, M.; Okazaki, H., **1987**. Chemistry and inhibitory activity of long chain fatty acid oxidation of emeriamine and its analogues. *J. Med Chem.*, 30, 1458.
- 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 b-amino acids'. *Biochemistry*, 41, 10819-10826.
- Steer, D.L., Lew, R.A., Perlmutter, P., Smith, A.I., Aguilar, M.I., **2002**. b-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 *b-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.
- Xiao, Y., Lee, K., Liu, P., **2008**. Syntheses of the P-methylase substrates of the bialaphos biosynthetic pathway. *Org Lett.*, 10 (24), 5521-5524.
- Yamaguchi, H., Tanaka, N., **1966**. Inhibition of Protein Synthesis by Blastocidin S. *J. Biochem.*, 60, 632–642
- Yang, H., Foster, K., Stephenson, C.R.J., Brown, W., Roberts, E., **2000**. Asymmetric Wolff Rearrangement Reactions with α -Alkylated- α -diazoketones: Stereoselective Synthesis of α -Substituted- β -amino Acid Derivatives. *Org. Lett.*, 2, 2177.
- 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

1985 Yılında Erzurum'da doğdu. İlköğrenimini Dumlupınar İlkokulu; orta öğrenimini Nene Hatun Kız Lisesi'nde tamamladı. 2003 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü'nden 2008 yılında mezun oldu. 2008 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.