



**SİTAGLİPTİN'İN YAPISINI OLUŞTURAN
(R)-3-AMİNO-4-(2,4,5-TRİFLOROFENİL)BÜTANOİK
ASİT'İN YENİ BİR YÖNTEMLE ASİMETRİK SENTEZİ**

Aytekın KÖSE

**Doktora Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Yunus KARA**

2017

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

SİTAGLİPTİN'İN YAPISINI OLUŞTURAN
(*R*)-3-AMİNO-4-(2,4,5-TRİFLOROFENİL)BÜTANOİK ASİT'İN
YENİ BİR YÖNTEMLE ASİMETRİK SENTEZİ

Aytekin KÖSE

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2017

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**SİTAGLİPTİN' İN YAPISINI OLUŞTURAN
(R)-3-AMİNO-4-(2,4,5-TRİFLOROFENİL)BÜTANOİK ASİT'İN YENİ BİR
YÖNTEMLE ASİMETRİK SENTEZİ**

Prof. Dr. Yunus KARA danışmanlığında, Aytekin KÖSE tarafından hazırlanan bu çalışma 20/10/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak ~~oybirliği/oy çokluğu~~ (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza :

Üye : Prof. Dr. Aliye A. ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Fatma DEMİRKAYA MİLOĞLU

İmza :

Üye : Doç. Dr. Serkan YAVUZ

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun 02.11./2017 tarih ve 43./32..... nolu kararı ile onaylanmıştır

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

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

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

ÖZET

Doktora Tezi

SİTAGLIPTİN'İN YAPISINI OLUŞTURAN (R)-3-AMİNO-4-(2,4,5-TRİFLOROFENİL)BÜTANOİK ASİT'İN YENİ BİR YÖNTEMLE ASİMETRİK SENTEZİ

Aytekin KÖSE

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yunus KARA

Sitagliptin, dipeptidilpeptidaz-4 (DPP-IV) inhibitörüdür ve kiral bir β -amino asit ve triazolopirazin biriminden oluşmaktadır. Bu çalışmada, sitagliptin bileşiğinin ana yapısını oluşturan (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit'in asimetrik sentezi için yeni bir metot geliştirildi. Sentez için kiral başlangıç bileşiği kullanıldı ve böylece kiral merkez başlangıç aşamasında moleküle yerleştirildi. Uygulanan yöntemle, (S)-serin molekülünden çıkılarak sitagliptin bileşiğinin yapısını oluşturan β -amino asit birimi on kademelik toplam sentez ve %30 luk toplam verimle sentezlendi. Bu toplam sentezin anahtar kademesini *tert*-butil (R)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oksi)metil)aziridin-1-karboksilat bileşiğinin 2,4,5-triflorofenil magnezyum bromür ile (R)-2-amino-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1-ol'ün sentezi için verdiği halka açılma reaksiyonu oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu kademenin optimum koşulları belirlendi. Halka açılma reaksiyonundan amino alkol yüksek verimle (%93) elde edildi. Daha sonra, amino alkol bileşiğine uygulanan kimyasal transformasyonlar ile hedeflenen β -amino asit bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi.

2017, 121 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sitagliptin, (S)-serin, (R)-3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit, halka-açılması, aziridin.

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (*R*)-3-AMINO-4-(2,4,5-TRIFLUOROPHENYL)BUTANOIC ACID WITH A NOVEL METHOD THAT BUILDING BLOCK OF SITAGLIPTIN

Aytekin KÖSE

Ataturk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Department of Organic Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Yunus KARA

Sitagliptin is dipeptidylpeptidase-4 (DPP-IV) inhibitor and consists of a chiral β -amino acid and triazolopyrazine unit. In this work, a new method for the asymmetric synthesis of the (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid which constitutes the main structure of the Sitagliptin compound was developed. In the synthesis, the chiral starting compound was used thereby placed the chiral center within the molecule during the starting phase. Starting from (*S*)-serine, β -amino acid building block of sitagliptin was synthesized in ten steps and with an overall yield of 30%. The crucial step of the total synthesis was the ring-opening of (*R*)-aziridine-2-ylmethanol with 2,4,5-trifluorophenyl magnesium bromide to give (*R*)-2-amino-3-(2,4,5-trifluorophenyl)propan-1-ol. For this reason, the optimum conditions for this stage have been determined. From the ring opening reaction, the amino alcohol was obtained in high yield (93%). Subsequently, the synthesis of the targeted β -amino acid compound was carried out by chemical transformations applied to the amino alcohol compound.

2017, 121 pages

Keywords: Sitagliptin, (*S*)-serine, (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid, ring-opening, aziridine.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, SAN-TEZ projesi kapsamında (00484-STZ-2009-2) sağlanan destekle Sayın Prof. Dr. Yunus KARA yönetiminde Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Doktora tez çalışmam süresince ilgi, sabır, anlayış, destek ve tecrübelerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yunus KARA'ya sonsuz şükran ve minnettarlığımı sunarım.

Maddi desteklerinden dolayı, Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı ile FARGEM A.Ş.'ye, çalışmalarımızda bölümümüzün tüm imkânlarını benden esirgemeyen Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ'a ve Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışmalarım esnasında laboratuvarını benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a, tecrübelerinden her daim istifade ettiğim Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e, organik kimya çalışma grup arkadaşlarıma ve Kimya Bölümünün tüm elemanlarına,

Doktora eğitimim süresince şahsıma çalışma imkânı tanıyan Aksaray Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne,

Tez yazım aşamasında manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve ayrıca her zaman yanımda olan ve bana en büyük desteği sağlayan eşim Dr. Leyla POLAT KÖSE'ye sonsuz teşekkür ederim.

Aytekin KÖSE

Ekim, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Amino Asitler	1
1.2. Strecker Amino Asit Sentezi	2
1.3. Peptit Bağı	3
1.4. Diyabet Hastalığına Genel Bakış	4
1.4.1. Tip 1 diyabet hastalığı	5
1.4.2. Tip 1 diyabetin tanısı	5
1.4.3. Tip 1 diyabetin açlıkla karşılaştırılması	5
1.4.3.a. İnsülin düzeyleri	6
1.4.3.b. Kan glukoz düzeyleri.....	6
1.4.3.c. Ketozis	6
1.4.4. Tip 1 diyabetin tedavisi	6
1.4. Tip 2 Diyabet Hastalığı	7
1.4.5. İnsülin direnci.....	7
1.5.5.a. İnsülin direnci ve obezite.....	7
1.5.5.b. Tip 2 diyabetin tedavisi	8
1.5. Diyabet Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Etkileri	8
1.6. DPP-IV İnhibitörleri.....	10
1.6.1. Sitagliptin (8) (Januvia).....	12
2. KAYNAK ÖZETLERİ	15
2.1. Sitagliptin (8)'in Sentez Yöntemleri	15
2.2. Sitagliptin (8)'in Yapısını Oluşturan β -Amino Asitin Bilinen İlk Sentezi.....	16
2.3. Rasemik Bileşikler Kullanılarak Yapılan Sentezler	20

2.4. β -Keto Esterler Kullanılarak Yapılan Sentezler	26
2.5. Kiral Havuz Yöntemi Kullanılarak Yapılan Sentezler	30
2.6. Diğer Çalışmalar	34
2.7. Çalışmanın Amacı	39
3. MATERYAL ve YÖNTEM	41
3.1. Mitsunobu Reaksiyonu	49
3.2. Grignard Reaksiyonu	54
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	67
5. SONUÇ	82
KAYNAKLAR	86
EKLER	88
EK 1.	88
EK 2.	113
EK 3.	114
ÖZGEÇMİŞ	122

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

(+)-DIP-Cl	(+)-diizopinokamfenilkloroboran
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butil dikarbonat
CDI	Karbonildiimidazol
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	Diklorometan
DEAD	Dietil azodikarboksilat
DIAD	Diizopropil azodikarboksilat
DIBAL-H	Diizobütilalüminyum hidrür
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPPA	Difenil fosforilazit
DPP-IV	Dipeptidil peptidaz-4
ee	Enatiyomerik aşırılık
EDC	(<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etil karbodiimid
FDA	Food and Drug Administration
HOBT	1-Hidroksibenzotriazol
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IR	Kızılötesi (Infrared)
MHz	Megahertz
MsCl	Metan sülfonil klorür
NHS	<i>N</i> -hidroksi süksinimid
NMM	<i>N</i> -metil morfolin
RNA	Ribonükleik asit
TBAF	Tetra Bütil Amonyumflorür
TBDPSCl	<i>tert</i> -Bütildifenilsilil klorür
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloksi
TsCl	<i>p</i> -Toluen sülfonil klorür

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Glisin amino asiti ve α -amino asitlerin genel yapısı.....	2
Şekil 1.2. Asetaldehit (3)'ten alanin (5)'in sentezi	2
Şekil 1.3. Valin (6) ve Alanin (5)'in reaksiyonundan oluşan peptit bağının gösterimi ...	3
Şekil 1.4. α - ve β -Amino asitlerin genel iskelet yapıları	4
Şekil 1.5. Diyabet hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	10
Şekil 1.6. DPP-IV inhibitörleri	11
Şekil 1.7. Sitagliptin (8) ve bunun yapısını oluşturan β -amino asit 12.....	14
Şekil 2.1. Sitagliptin (8)'in yapısını oluşturan öncü bileşikler	15
Şekil 2.2. Beta ketoester bileşiği 14'ün, β -amino asit metil esteri 18'e dönüşümündeki reaksiyon basamakları	16
Şekil 2.3. β -Amino asit metil esteri 18'in Sitagliptin 8'e dönüşümü.....	17
Şekil 2.4. (S)-2-izopropil-3,6-dimetoksi-2,5-dihidropirazin (21)'den N-Boc- β -amino asit 24'ün sentezi	18
Şekil 2.5. 2-(2,5-Diflorofenil)asetik asit (25)'ten (R)-1-(benziloksi)-4-(2,5- diflorobenzil)- azetidin-2-on (29) bileşiğinin sentezi.....	19
Şekil 2.6. (R)-1-(benziloksi)-4-(2,5-diflorobenzil)azetidin-2-on (29) bileşiğinden (R)-3-((<i>tert</i> -bütoksikarbonil)amino)-4-(2,5-diflorofenil)bütanoik asit (31)'in sentezi.....	20
Şekil 2.7. 2-(2,4,5-Triflorofenil)asetonitril (32) bileşiğinden 1-(2,4,5-triflorofenil) pent-4-en-2-amin (R/S-34) bileşiğinin sentezi.	21
Şekil 2.8. 1-(2,4,5-Triflorofenil)pent-4-en-2-amin (R/S-34) bileşiğinin (R)-(+)- mandelik asit kullanarak izomerlerinin birbirinden ayrılması	22
Şekil 2.9. (S)-1-(2,4,5-Triflorofenil)pent-4-en-2-amin (S-34) bileşiğinin yükseltgenme reaksiyonu	22
Şekil 2.10. 2-(2,4,5-Triflorofenil)asetik asit (35)'ten başlanarak β -amino asit etil ester bileşiği (R/S-39)'un sentezi	23
Şekil 2.11. β -Amino asit etil esteri (R)-39'un asidik hidrolizi sonucu beta amino asit (12)'nin oluşumu	24

Şekil 2.12. 2,4,5-Triflorobenzaldehit (40) bileşiğinden etil 2-asetamido-3-(2,4,5-triflorofenil) propanoat (<i>R/S</i> - 43)'ün sentezi.....	25
Şekil 2.13. Etil 2-asetamido-3-(2,4,5-triflorofenil)propanoat (<i>R/S</i> - 43) bileşiğinin enzimatik rezölüsyon ile enantiyomerlerine ayrılması.....	25
Şekil 2.14. Etil (<i>R</i>)-2-asetamido-3-(2,4,5-triflorofenil)propanoat (<i>R</i> - 43) bileşiğinden <i>N</i> -Boc- β -amino asit (24)'ün sentezi	26
Şekil 2.16. 45 Nolu enamin metil esterden <i>N</i> -Boc- β -amino asit metil esteri (47)'nin sentezi.....	28
Şekil 2.17. Metil 3-okso-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (14) bileşiğinden metil (<i>E</i>)-4-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-enoat (50) bileşiğinin sentezi.	29
Şekil 2.18. Metil (<i>E</i>)-4-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-enoat (50) bileşiğinden β -amino asit (24)'ün sentezi.....	30
Şekil 2.19. L-Homoserin (54)'ten <i>tert</i> -butil (<i>S</i>)-2-(2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oksi)etil)aziridin-1-karboksilat (57) bileşiğinin sentezi.	31
Şekil 2.20. 2,4,5-Trifloro-1-bromobenzen (58) bileşiğinden 60 nolu bileşiğin sentezi..	31
Şekil 2.21. 60 Nolu bileşikten <i>N</i> -Boc- β -amino asit (24)'ün sentezi ve TEMPO'nun açık yapısı.....	32
Şekil 2.22. L-Aspartik asit (62)'den metil (<i>S</i>)-3-((<i>tert</i> -bütoksikarbonil)amino)-4-(metoksi(metil)amino)-4-oksobütanoat (65) bileşiğinin sentezi.....	33
Şekil 2.23. 2,4,5-Trifloro-1-bromobenzen (58) bileşiğinden <i>N</i> -Boc- β -amino asit (47)'nin sentezi.....	34
Şekil 2.24. 2,4,5-Triflorofenil asetik asit (35) bileşiğinden β -hidroksi amit (16)'nin sentezi.....	35
Şekil 2.25. 73 Nolu β -hidroksi amit türevinden <i>N</i> -Boc- β -amino asit (24)'ün sentezi....	36
Şekil 2.26. <i>R</i> ve <i>S</i> -3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit.....	36
Şekil 2.27. 2,4,5-Trifloroiyotbenzen (72) bileşiğinden (<i>S</i>)- ve (<i>R</i>)-77 nolu oksiamin bileşiklerinin sentezi.....	37
Şekil 2.28. (<i>R</i>)- ve (<i>S</i>)-74 Nolu oksiamin bileşiklerinden (<i>R</i>)- ve (<i>S</i>)-76 nolu tosilat bileşiklerinin sentezi.....	38
Şekil 2.29. (<i>R</i>) ve (<i>S</i>)-78 Nolu 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit'in sentezi.....	38

Şekil 2.30. (S)-Serin molekülü (79)'un sonuç ürün (12)'ye birden fazla kademe ile dönüşümü	40
Şekil 3.1. Sitagliptin (8) molekülünün retrosentetik analizi	41
Şekil 3.2. S-Serin (79) molekülünün esterleşme mekanizması.....	43
Şekil 3.3. 88 Nolu bileşiğin amin grubunun Boc ₂ O ile korunması.....	44
Şekil 3.4. 87 Nolu bileşiğin sentez reaksiyonu ve mekanizması	45
Şekil 3.5. 87 Nolu bileşiğin indirgenme reaksiyonu.....	46
Şekil 3.6. Bor, Hidrojen ve Alüminyum elementlerinin elektronegatiflik değerleri	47
Şekil 3.7. Stereomerkezdeki konfigürasyonun CIP (Cahn-Ingold-Prelog) kuralına göre belirlenmesi	48
Şekil 3.8. Mitsunobu reaksiyonunun genel gösterimi.....	50
Şekil 3.9. Mitsunobu reaksiyonunun uygulama alanları.....	50
Şekil 3.10. Mitsunobu reaksiyonunun genel mekanizması.....	52
Şekil 3.11. Aziridin 80 bileşiğinin sentezi	52
Şekil 3.12. Bazı alkil ve aril halejenürlerin Mg ile verdiği Grignard reaktifleri	55
Şekil 3.13. Mg ile halojenin oluşturduğu grignard reaktifinin oluşum mekanizması.....	55
Şekil 3.14. Grignardın çözelti içindeki Schlenk dengesi ve çözücü ile etkileşimi	56
Şekil 3.15. Grignard reaktifi hazırlanırken kullanılan bazı çözücüler	57
Şekil 3.16. Grignard reaktifinin bazı elektrofilik bileşikler ile verdiği katılma ürünleri	57
Şekil 3.17. 2,4,5-Triflorobromobenzen (58) ile Mg elementinin oluşturduğu Grignard reaktifi (59) ve CuBr.SMe ₂ ile dialkil kuprat (93)'e dönüşümü ...	58
Şekil 3.18. 94 Nolu bileşiğin sentezi	59
Şekil 3.19. 94 Nolu bileşiğin TBAF ile reaksiyonu.....	60
Şekil 3.20. 98 Nolu siyan bileşiğinin sentezi için uygulanan metotlar.....	61
Şekil 3.21. 95 Nolu alkol bileşiğinin tosilleme reaksiyonu	62
Şekil 3.22. 95 Nolu bileşiğin tosilleme reaksiyon mekanizması	63
Şekil 3.23. 98 Nolu bileşiğin sentezi	64
Şekil 3.24. 98 Nolu siyanür bileşiğinin bazik hidroliz reaksiyonu	65
Şekil 3.25. β-Amino asit (24) yapısının esterleşme reaksiyonu.....	66
Şekil 5.1. (S)-Serin (79) bileşiğinden aziridin türevi 80'e kadar olan reaksiyon kademeleri	83

Şekil 5.2. Grignard bileşiği (59)'nin oluşumu ve kuprat tuzu (93)'e dönüşümü.....	83
Şekil 5.3. Aziridin 80 halkasının stereospesifik olarak açılması ve koruyucu silil grubunun uzaklaştırılması reaksiyonu.....	84
Şekil 5.4. Primer alkol 95'in kolay çıkan tosilatı 97'ye dönüşümü ve NaCN ile stereospesifik olarak yer değiştirmesi reaksiyonu.....	85
Şekil 5.5. Nitril bileşiği 98'in hidrolizi ve oluşan karboksilli asit 24'ün metil esteri 47'ye dönüşüm reaksiyonu.....	85



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Januvia'nın 2009-2013 yılları arasında dünyada en çok satış yapan ilaçlar arasındaki sıralaması.....	12
Çizelge 3.1. 83 Nolu aziridin bileşiğinin sentezi için uygulanan reaksiyon şartları.....	53
Çizelge 3.2. 94 Nolu bileşiğin sentezi için uygulanan reaksiyon şartları	59
Çizelge 3.3. TBAF ile desililleme reaksiyonunun denemeleri	60
Çizelge 3.4. NaCN ile yapılan yer değiştirme reaksiyonları için uygulanan şartlar.....	64

1. GİRİŞ

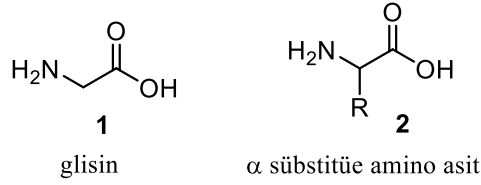
Organik terimi canlı organizmalardan türetilmiştir ve organik kimya bilimi de bu organizmalardan ekstrakte edilen bileşikler üzerine yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır.

Organik kimya, karbon elementinin kimyası olarak bilinir. Diğer pek çok elementten farklı olarak karbon atomu diğer karbon atomları ve bazı elementler ile güçlü bağlar yapar. Bu bağlanma sonucu oluşan karbon zincirleri ile sonsuz sayıda farklı molekül oluşabilir. Bu nedenle pek çok alanda organik kimyaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu araştırma alanları tıp, sağlık bilimleri, biyokimya, mikrobiyoloji, tarım, petrol ve plastik olmak üzere pek çok alanı kapsamaktadır.

Canlı sistemlerinde en çok bulunan elementlerden biri de karbondur. Karbon, proteinlerin yapı taşları olan amino asitler başta olmak üzere hücre membranında bulunan çok çeşitli yağların yapısında (kolesterol, fosfolipid v.b.), şekerlerin yapısında, DNA, RNA ve nükleik asitler gibi daha pek çok makro ve mikro moleküllerin bünyesinde bulunur (Wade 2013).

1.1. Amino Asitler

Amino asitler organik kimyanın bir alt sınıfını oluşturmaktadır. Amino asit terimi yapısında bir karboksil ve bir amino grubu bulunduran molekül olarak tanımlanabilir. Bu terim daha çok α -amino karboksilik asit için kullanılmaktadır. α -Amino asitlerin en basit üyesi glisin (**1**)'dir. Glisin, amino asetik asit olarak bilinir ve kiral karbon atomu içermeyen tek amino asittir. Diğer amino asitler **2** genellikle alfa karbon atomundan sübstitüe olurlar (Şekil 1.1).

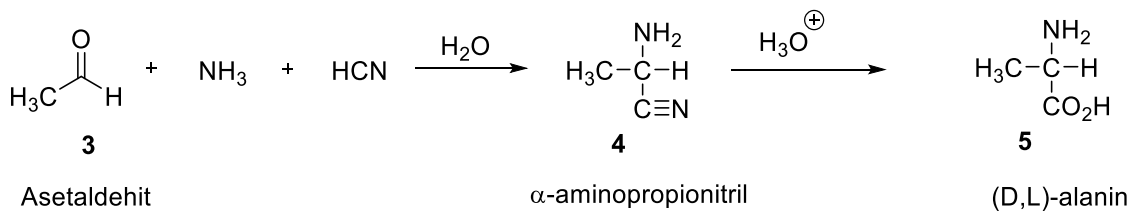


Şekil 1.1. Glisin amino asiti ve α -amino asitlerin genel yapısı

Amino asitler başta bitki ve hayvanlar olmak üzere canlı hücreler tarafından sentezlenebilir. Fakat bazı canlı türlerinde protein sentezi için tüm amino asitleri sentezleme kabiliyeti bulunmamaktadır. Bu nedenle, beslenme düzenlerinin bir kısmı için bazı amino asitlere ihtiyaç duyarlar. Ayrıca yetişkin insanlar için sekiz zorunlu amino asit vardır. Diğer taraftan amino asitlerin laboratuvar sentezleri için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bunlardan üçü genel metot olarak bilinir.

1.2. Strecker Amino Asit Sentezi

Amino asitlerin ilk bilinen sentezi Adolph Strecker tarafından 1850 yılında gerçekleştirilmiş ve bu sentezin adına da Strecker amino asit sentezi denilmiştir. Bu sentez sulu amonyak çözeltisi ile hidrojen siyanürün (HCN), asetaldehit (3)'e eklenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Oluşan ürün α -aminopropionitrildir (4) ve bunun asidik ortamda hidrolizi ile de rasemik formda alanin (5) elde edilmiştir (Şekil 1.2).



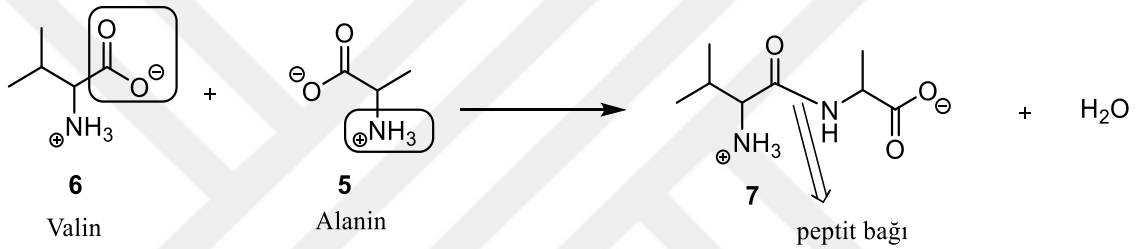
Şekil 1.2. Asetaldehit (3)'ten alanin (5)'in sentezi

Burada ilk olarak amonyak, aldehit karboniline atak yaparak ve bir imin oluşturur. İmin HCN ile protonlanır ve aldehitten daha reaktif hale gelir. Siyanür iyonunun atağı ile de α -

amino nitril meydana gelir. Bunun da hidrolizi ile amino asit sentezlenir. Bu sentez ile, uygun aldehitler kullanıldığında istenilen amino asitlerin sentezi mümkün olmaktadır.

1.3. Peptit Bağı

Amino asitler arasında oluşan amit bağları (-CO-NH-) peptit bağları olarak bilinir (Şekil 1.3). Bu bağları enzimatik olmayan yollarla (non-enzimatik) yıkmak için yüksek ısıda uzun süre güçlü asit veya baz ile muamele etmek gerekir.



Şekil 1.3. Valin (6) ve Alanin (5)'in reaksiyonundan oluşan peptit bağının gösterimi

Şekil 1.3'te ok ile gösterilen bağ kısmi çift bağ özelliğine sahiptir yani tek bağdan daha kısıdır ve bu yüzden sert ve düzlemseldir. Bu, peptit bağının azotuyla karbonil karbonu arasındaki bağın etrafındaki serbest rotasyona engel olur. Bu özellik sayesinde polipeptit zinciri çeşitli şekiller alır.

Amino asitlerin peptit bağı ile bağlanması sonucu polipeptitler oluşmaktadır. İnsan vücudunda bulunan proteinler çeşitli standart amino asitlerden meydana gelmektedir. Bu standart amino asitlerin hepsi α -amino asit olup bunların on tanesi esansiyeldir, yani dışarıdan alınması zorunludur. Diğer on tanesi ise vücut içerisinde sentezlenir. Bu α -amino asitlerin dışında, insan vücudunda fonksiyon gören bazı özel moleküllerin yapısında β -amino asitler de bulunmaktadır. Örneğin insan metabolizmasında, açıl grubu taşıyıcısı olan koenzim A'nın yapısında β -alanin amino asiti bulunmaktadır. Vücuttaki koenzim A'nın eksikliği, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içerisine alınmasına engel olur, böylece uzun süreli açlık durumunda yağlardan enerji elde edilemez ve ATP

sentezi gerçekleştiremez. Dolayısıyla β -amino asitler insan metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir. Buna bağlı olarak organik kimyacılar için son yıllarda en çok ilgi çeken konulardan birisi, β -amino asitlerin sentezidir (Champe 2007) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. α - ve β -Amino asitlerin genel iskelet yapıları

α -Amino asitler, karboksilli asitlerdeki karbonil grubunun alfa pozisyonuna bağlı bir amin grubu ile, β -amino asitler ise beta pozisyonuna bağlı amin grubu ile temsil edilmektedir.

1.4. Diyabet Hastalığına Genel Bakış

İnsülin, kan glukoz düzeyindeki artışlara cevaben, karbohidrat içeren bir besin aldıktan sonra pankreasın beta hücrelerinden salınan protein yapısında olan bir hormondur. İnsan vücudunda kas kütlesi ve yağ dokusu büyük yer kapladığı için, glukozun insülinin kontrolünde bu hücrelere alınması ve metabolize edilmesi, kandaki glukoz seviyesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. İnsülin aktivitesinin yetersiz olduğu diyabette glukoz, kas ve yağ hücrelerine giremez, kandaki glukoz miktarı yükselir (hiperglisemi). Bu durum diyabetin "varlık içinde yokluk" olarak tanımlanmasına neden olur. Eğer uygun glukozla karşılık aşırı insülin üretimi söz konusu olursa bu durum kan glukoz düzeylerinde düşme ile sonuçlanır (hipoglisemi). Diyabetik bir hastanın, karbohidrat tüketimine göre çok fazla insülin aldığı durumlarda yani diyabet kontrolü için gereken denge bozulduğunda da hipoglisemiye rastlanılır. Daha nadir rastlanan bir hipoglisemi sebebi de pankreastaki beta hücrelerinin aşırı insülin üreten tümörleridir (insulinoma). Her iki hipoglisemi durumunda da beyin gibi ana enerji kaynağı glukoz olan dokular için hızlıca enerji sağlanamayacağından bu durum oldukça tehlikelidir. Hipogliseminin devamında koma görülebilir. Bu nedenle insülin oldukça önemli bir hormondur.

Diyabet, bir hastalık olmaktan çok insülinin kısmen veya tamamen eksik olmasına bağlı olarak gelişen, açlık durumunda kandaki glukozun yüksekliği ile karakterize edilen heterojen bir sendromlar grubudur. Diyabet, erişkin körlüğü, böbrek yetmezliği, kalp krizi ve inmenin başlıca sebebidir ve Tip 1 (insüline bağımlı diyabet) ve Tip 2 (insüline bağımlı olmayan diyabet) diyabet olmak üzere ikiye ayrılır (Champe 2007).

1.4.1. Tip 1 diyabet hastalığı

Tip 1 diyabet hastalığı, pankreasın beta hücrelerinin ağır bir otoimmün atak (genetik olarak yatkın kişilerde bağışıklık hücreleri kendi pankreasının beta hücrelerini yabancı bir hücre gibi değerlendirir ve pankreasa adeta saldırıp hasarlandırır) nedeniyle hasarlanması ve insülinin tamamen eksikliği ile karakterizedir. Yıllar geçtikçe bu otoimmün atak beta hücre popülasyonunu kademeli olarak tüketir ve beta hücrelerinin yaklaşık %80-90'ı hasara uğradığında semptomlar birden ortaya çıkar. Bu hasarın oluşması, viral bir enfeksiyon gibi çevresel bir uyarı ve beta hücrelerinin yabancı olarak tanınmasını sağlayan genetik bir belirleyiciye ihtiyaç gösterir. Bu noktada pankreas alınan glukozu yeterli yanıtı veremez. Metabolik kontrolü sağlamak ve hayatı tehdit edici ketoasidozu (kandaki keton cisimlerinin miktarının artması) düzeltmek için insülin tedavisi gerekir.

1.4.2. Tip 1 diyabetin tanısı

Tip 1 diyabetin ortaya çıkışı tipik olarak çocukluk çağında olur ve semptomlar hızla gelişir. Tip 1 diyabetli hastalar genellikle aniden ortaya çıkan poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (artmış susama) ve polifaji (artmış iştah) ile tanınır, sıklıkla stres veya bir hastalıkla tetiklenir.

1.4.3. Tip 1 diyabetin açlıkla karşılaştırılması

Diyabetteki metabolik değişikliklerin çoğu, daha şiddetli olması dışında açlıkta tarif edilenlere benzemektedir. Bununla beraber, diyabet ve açlık arasındaki metabolik farklılıklar hastalığın anlaşılabilmesi açısından gereklidir. Bu farklılıklar şunlardır:

1.4.3.a. İnsülin düzeyleri

Tip 1 diyabetlilerde kanda hiç insülin bulunmazken, açlık durumunda az miktarda bulunmaktadır. Bu nedenle, diyabetiklerde glukagonun metabolik etkilerine engel olunamamaktadır. Fakat açlık durumunda bazal insülin düzeyleri ile bu durum az da olsa tolere edilebilmektedir.

1.4.3.b. Kan glukoz düzeyleri

Diyabetik bireyler karakteristik bir hiperglisemi gösterirken, yiyecek yoksunluğundaki kişilerin kan glukoz düzeyleri normale yakındır. Açlıkta diyet glukozunun yokluğunda ve bazal insülin düzeyleri ile glukoneogenezin orta derecede sınırlandırıldığı durumlarda hiperglisemi gelişimi önlenmiş olur.

1.4.3.c. Ketozis

Diyabette adipoz (yağ) dokudan yağ asidi salınımı ve hepatik ketogenez açlıkta olduğundan daha fazla görülmektedir. Sonuç olarak, diyabette görülen ketoasidoz açlıkta görülenden çok daha ciddidir.

1.4.4. Tip 1 diyabetin tedavisi

Tip 1 diyabet hastalarında beta hücre fonksiyonu yoktur ve bu nedenle dolaşımdaki yakıt değişikliklerine yanıt veremezler ve bazal insülin sekresyonunu sürdüremezler. Bu tip diyabette hiper-glisemi ve ketoasidozun kontrolü için ciltaltı eksojen insülin enjeksiyonu uygulanmalıdır.

Standart tedavide terapötik hedef hastanın klinik olarak iyiliğinin sağlanmasıdır ve tipik olarak hastaya günde bir veya iki kez insülin enjeksiyonunun yapılması gerekir. Diyabet tedavisindeki hedeflerden biri kan glukoz düzeylerini düşürmek, diğer ise hastalığın uzun

vadeli komplikasyonlarını en aza indirmektir. Bununla beraber her hasta için uygun olan dozu bulmak zordur ve aşırı insülin verilmesi sonucu oluşan hipoglisemi, insülin tedavisini en sık görülen komplikasyondur. Hastaların %90'ından fazlasında görülür. Tip 1 diyabet hastalarında glukagon sekresyon bozukluğu da gelişir. Bu kusur hastalığın erken dönemlerinde görülür ve genellikle tanıdan dört yıl sonra ortaya çıkar (Champe 2007).

1.4. Tip 2 Diyabet Hastalığı

Tip 2 diyabet, hastalığın en sık görülen şeklidir. ABD'deki diyabetik popülasyonun yaklaşık %90'ını oluşturur. Tipik olarak tip 2 diyabet, belirti vermeden aşamalı olarak gelişir. Hastalık sıklıkla rutin tarama testleri sırasında saptanır. Bununla beraber birçok Tip 2 diyabetli hasta birkaç hafta boyunca poliüri ve polidipsi belirtileri göstermektedir. Polifaji de nadir de olsa görülebilir. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu bir arada bulunur. Bazı hastalarda hipergliseminin kontrolünde insülin gerekse de yaşamın devamı için şart değildir. Tip 2 diyabetin ortaya çıkışı neredeyse tamamen genetik faktörler nedeniyledir.

1.4.5. İnsülin direnci

İnsülin direnci, karaciğer, yağ dokusu ve kaslar gibi hedef dokuların normal dolaşımdaki insülin konsantrasyonuna yanıt verme yeteneğinin azalmasıdır. Örneğin insülin direnci; kontrol edilemeyen hepatik glukoz üretimi, kas ve yağ dokusu tarafından azalmış glukoz alımıyla karakterizedir.

1.5.5.a. İnsülin direnci ve obezite

Obezite, insülin direncinin en sık nedenidir. Obez ve insülin direnci olan pek çok kişi diyabetik değildir.

İnsülin direnci tek başına Tip 2 diyabete neden olmaz. Tip 2 diyabet beta hücre fonksiyon bozukluğu gösterilmiş insülin direnci olan nadiren bireylerde gelişir. İnsülin direnci ve takiben Tip 2 diyabet gelişimi, genellikle yaşlılarda ve obez, fiziksel olarak inaktif bireylerde veya gebe kadınlarda gözlenir. Bu hastalar insülin direncini, artmış insülin salınımıyla yeteri kadar kompanse edemezler. Bazı hastalarda hipergliseminin kontrolünde insülin gerekse de yaşamın devamı için insüline gerek yoktur. Tip 2 diyabette gözlenen metabolik değişiklikler hastalığın insüline bağımlı formuna göre daha ılımlıdır.

1.5.5.b. Tip 2 diyabetin tedavisi

Tip 2 diyabetin tedavisindeki hedef, kanın glikoz konsantrasyonunu normal limitler içinde tutmak ve diyabet hastalığının uzun vadeli komplikasyonlarının gelişmesini önlemektir. Kilo verilmesi, egzersiz ve diyet değişiklikleri, sıklıkla Tip 2 diyabetteki hiperglisemiye düzeltir. Hipoglisemik ajanlar veya insülin tedavisi tatmin edici plazma glikoz düzeylerine ulaşmada gerekli olabilir (Champe 2007).

1.5. Diyabet Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Etkileri

Diyabet hastalığı tedavisinde pek çok ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçlar etki mekanizmasındaki farklılıklar nedeni ile çeşitli alt gruplara ayrılmıştır:

Biguanidler: İnsülin salınımını etkilemeyen, karbonhidratların gastrointestinal emiliminde azalma, azalmış glukojenez ve karaciğerde glukoz yapımının azaltılması için kullanılır.

Sülfonilüreler: Pankreastan insülin salınımını artırma ve salınan insülinin daha aktif olmasında rol alır.

Meglitinidler: Sülfonil üreler gibi çalışır fakat daha kısa sürede etki gösterir.

Alfa-glukozidaz inhibitörleri: İnce barsaktaki karbohidrat sindirimini yavaşlatmada ve kan şekeri düzeyini ayarlama da kullanılır.

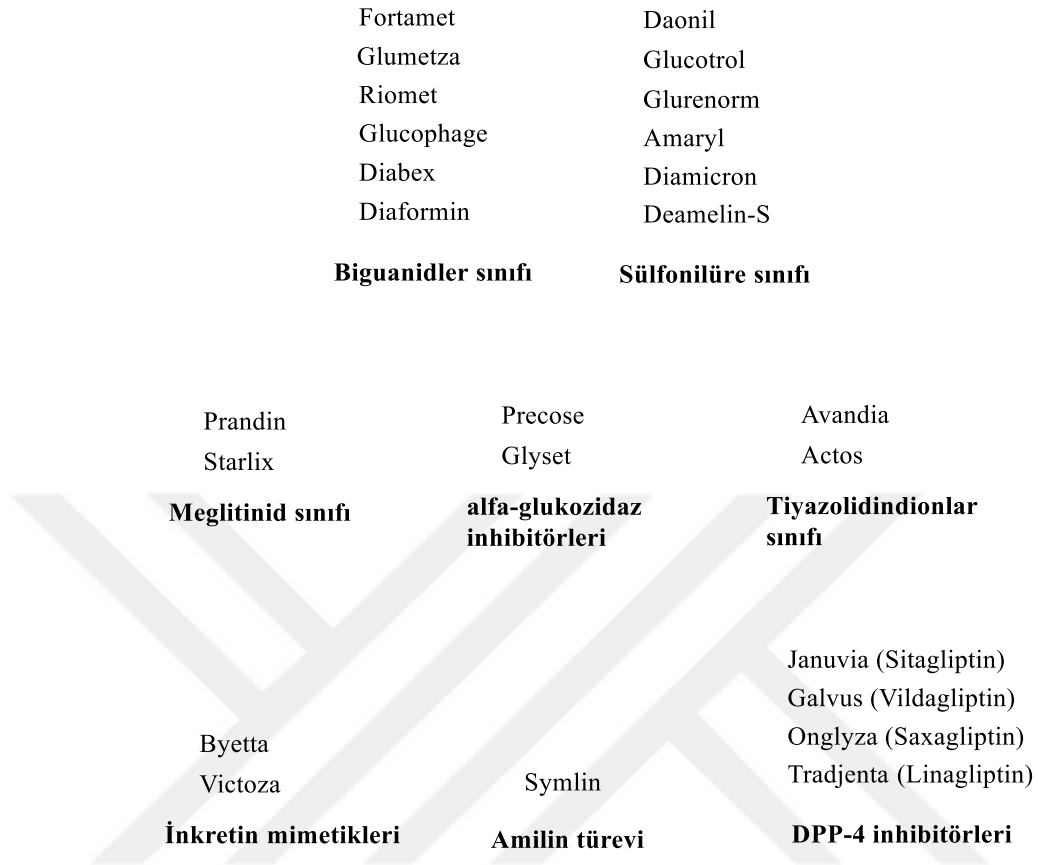
Tiyazolidindionlar: Trigliserid seviyesini azaltmada ve insülin duyarlılığını artırmada kullanılır.

İnkretin mimetikleri: İnsülin üretimini artırma ve glukagon seviyesini düşürmek için kullanılır.

Amilin analogları: Glukagon salınımını azaltma ve yemek sonrası kan şekeri seviyesini düşürmede kullanılır.

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri: İnsülin seviyesini artırma ve yemek sırasında üretilen glukagon miktarını düşürmede kullanılır.

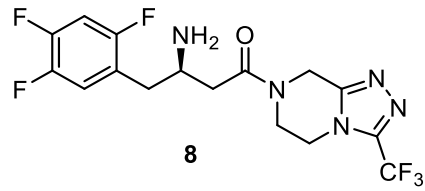
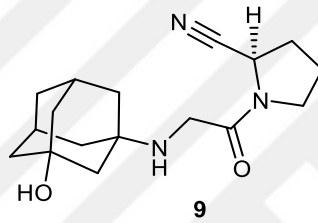
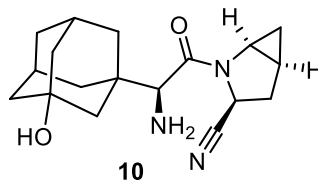
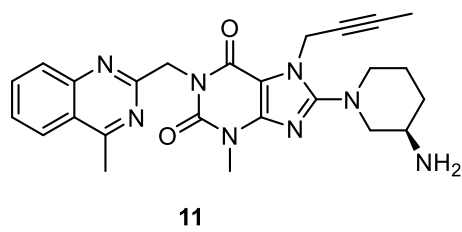
Bu gruplara ait piyasada mevcut olarak kullanılan ilaçlar aşağıda ticari isimleri ile verilmiştir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Diyabet hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar

1.6. DPP-IV İnhibitörleri

Gliptinler olarak bilinen DPP-IV inhibitörleri, insülin üretimini artırmak ve özellikle de sindirim sırasında glukagon üretimini azaltmaya yardımcı olmak amacıyla kullanılan bir ilaç sınıfıdır. DPP-IV inhibitörleri genellikle Tip 2 diyabet hastaları için kullanılır. DPP IV'ün, böbreklerde, ince bağırsakta, damar endotelyumlarında, lenfositlerde, membranlarda ve plazmada çözünür formda bulunduğu belirtilmektedir (Mentlein 1999; Meester *et al.* 2000). DPP 4 inhibitörleri ise glukoz seviyelerini dengede tutmak için, ince barsaklardan salınan inkretin hormonlarını parçalayarak inaktif hale getiren DPP IV adlı enzimi inhibe ederek GLP-1 (glukagon-like-peptid 1) ve GIP (gastrik inhibitör polipeptit) seviyelerinin yükselmesine neden olmakta ve hastalarda glukoz seviyelerini düşürmektedir (Hazman 2011) Bu sınıfın içerisinde dâhil olan ilaçların etkin maddeleri Şekil 1.6'da gösterilmektedir.

Sitagliptin (**8**) (Januvia)Vildagliptin (**9**) (Galvus)Saxagliptin (**10**) (Onglyza)Linagliptin (**11**) (Tradjenta)

Şekil 1.6. DPP-IV inhibitörleri

1.6.1. Sitagliptin (8) (Januvia)

JANUVIA, ağız yolu ile alınan DPP-IV inhibitörü olup Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan yeni bir ilaç sınıfının üyesidir. Tip 2 diyabet doğrudan insüline bağlı olmayan bir diyabet tipidir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda kan şekeri seviyesini düşürmek için kullanılır. JANUVIA, insülinin salgılanmasını engelleyen DPP-IV enzimini bloke ederek pankreasın vücut için gerekli insülini salgılamasını sağlar. JANUVIA kan şekerini düşüren diğer ilaçlarla birlikte kan şekerini kontrol altına alır. Ancak JANUVIA sülfonilüre grubu ilaçlar ya da insülinle kombine kullanıldığında hipoglisemiye neden olabilmektedir.

Çizelge 1.1. Januvia'nın 2009-2013 yılları arasında dünyada en çok satış yapan ilaçlar arasındaki sıralaması

Yıl	Sıra	Ürün	Üretici Firma	Satış
2009	1	Lipitor	Pfizer	5.363.193.000 \$
	2	Plavix	Sanofi-Aventis	5.014.827.000 \$
	3	Nexium	Astra Zeneca	4.223.124.000 \$
	4	Abilify	Otsuka America	3.653.410.000 \$
	5	Advair Diskus	GlaxoSmithKline	3.117.591.000 \$
	6	Seroquel	Astra Zeneca	3.083.351.000 \$
	7	Singulair	Merck	3.027.378.000 \$
	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
	28	Januvia	Merck	1.145.933.000 \$
	...	...	...	...
	...	...	...	...

Çizelge 1.1. (devam)

Yıl	Sıra	Ürün	Üretici Firma	Satış
2011	1	Lipitor	Pfizer	7.429.953.000 \$
	2	Nexium	Astra Zeneca	6.560.260.000 \$
	3	Plavix	Sanofi Aventis	5.963.917.000 \$
	4	Advair Diskus	GlaxoSmithKline	5.032.032.000 \$
	5	Seroquel	Astra Zeneca	4.492.486.000 \$
	6	Abilify	Sanofi Aventis	4.492.001.000 \$
	7	Singulair	Merck	4.449.747.000 \$
	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
	24	Januvia	Merck	2.035.098.000 \$
	...	...	...	...
	...	...	...	...

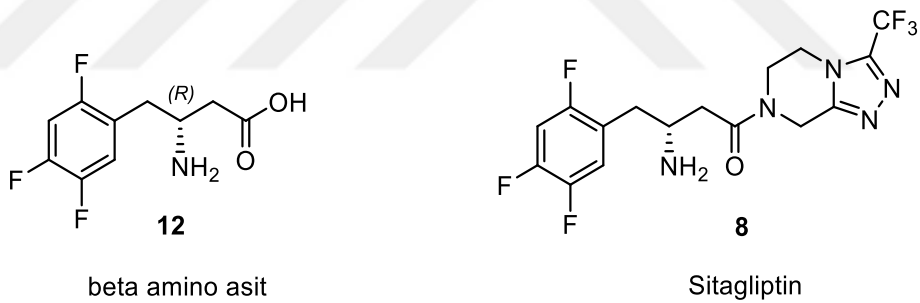
Yıl	Sıra	Ürün	Üretici Firma	Satış
2012	1	Nexium	Astra Zeneca	5.989.000.000 \$
	2	Abilify	Otsuka America	5.870.000.000 \$
	3	Crestor	Astra Zeneca	5.092.000.000 \$
	4	Advair Diskus	GlaxoSmithKline	4,889,000,000 \$
	5	Cymbalta	Lilly	4,720,000,000 \$
	6	Humira	Abbviatis	4,609,000,000 \$
	7	Enbrel	Amgen	4,337,000,000 \$
	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
	17	Januvia	Merck	2,670,000,000 \$
	...	...	...	...
	...	...	...	...

Yıl	Sıra	Ürün	Üretici Firma	Satış
2013	1	Abilify	Otsuka America	1.602.000.000 \$
	2	Nexium	Astra Zeneca	1.536.000.000 \$
	3	Humira	Abbviatis	1.461.000.000 \$
	4	Crestor	Astra Zeneca	1.333.000.000 \$
	5	Advair Diskus	GlaxoSmithKline	1.247.000.000 \$
	6	Enbrel	Amgen	1.189.000.000 \$
	7	Cymbalta	Lilly	1.064.000.000 \$
	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
	14	Januvia	Merck	700.941.000 \$
	...	...	...	...
	...	...	...	...

Çizelge 1.1'den de anlaşılacağı üzere JANUVIA, 2009 yılından 2013 yılına kadar çok hızlı bir satış grafiği çizmektedir. Bu sonuçlara göre Januvia her geçen yıl daha da tercih edilmekte ve satış grafiğini hızla yükseltmektedir. Ayrıca dünya genelinde de diyabetli hasta sayısı yine bu sonuçlara göre artmaktadır.

Sitagliptin (**8**), Merck Sharp & Dohme Corp. firması tarafından geliştirilmiştir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2006 yılında onaylanmıştır (Zeng *et al.* 2009). Bu molekül, iki temel yapı iskeletinden oluşmaktadır. Bunlardan biri triazolopirazin halkası, diğeri ise β -amino asit kısmıdır.

Bu bileşiğin yapısında bulunan triazolopirazin halkasının ticari olarak mevcut olması, bileşiğin daha çok β -amino asit kısmının sentezini önemli kılmıştır ve bu kısım üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (Şekil 1.7).

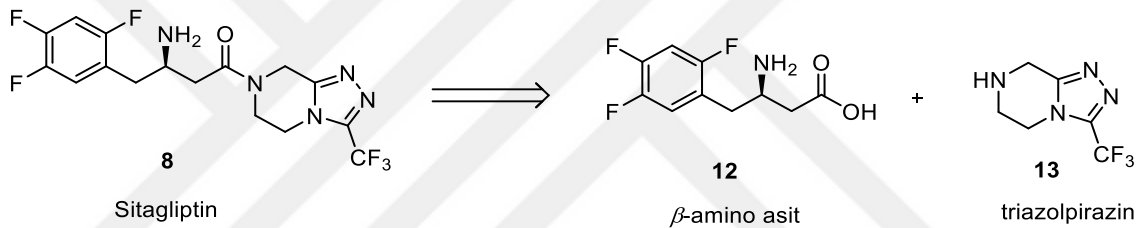


Şekil 1.7. Sitagliptin (**8**) ve bunun yapısını oluşturan β -amino asit **12**

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Sitagliptin (8)'in Sentez Yöntemleri

Sitagliptin (8) bileşiği bir kiral merkeze sahip ve temelde β -amino asit 12 ve triazolopirazin (13) halkasının birleşmesinden oluşan bir ilaç etken maddesidir (Şekil 2.1). Özellikle β -amino asit 12 kısmı sitagliptinin sentezi için çok önemlidir. Bu nedenle çalışmalar β -amino asit kısmına yoğunlaşmıştır. Son zamanlarda hedef molekül olarak β -amino asit ve türevlerini sentezi için kıyasıya bir mücadele söz konusudur.



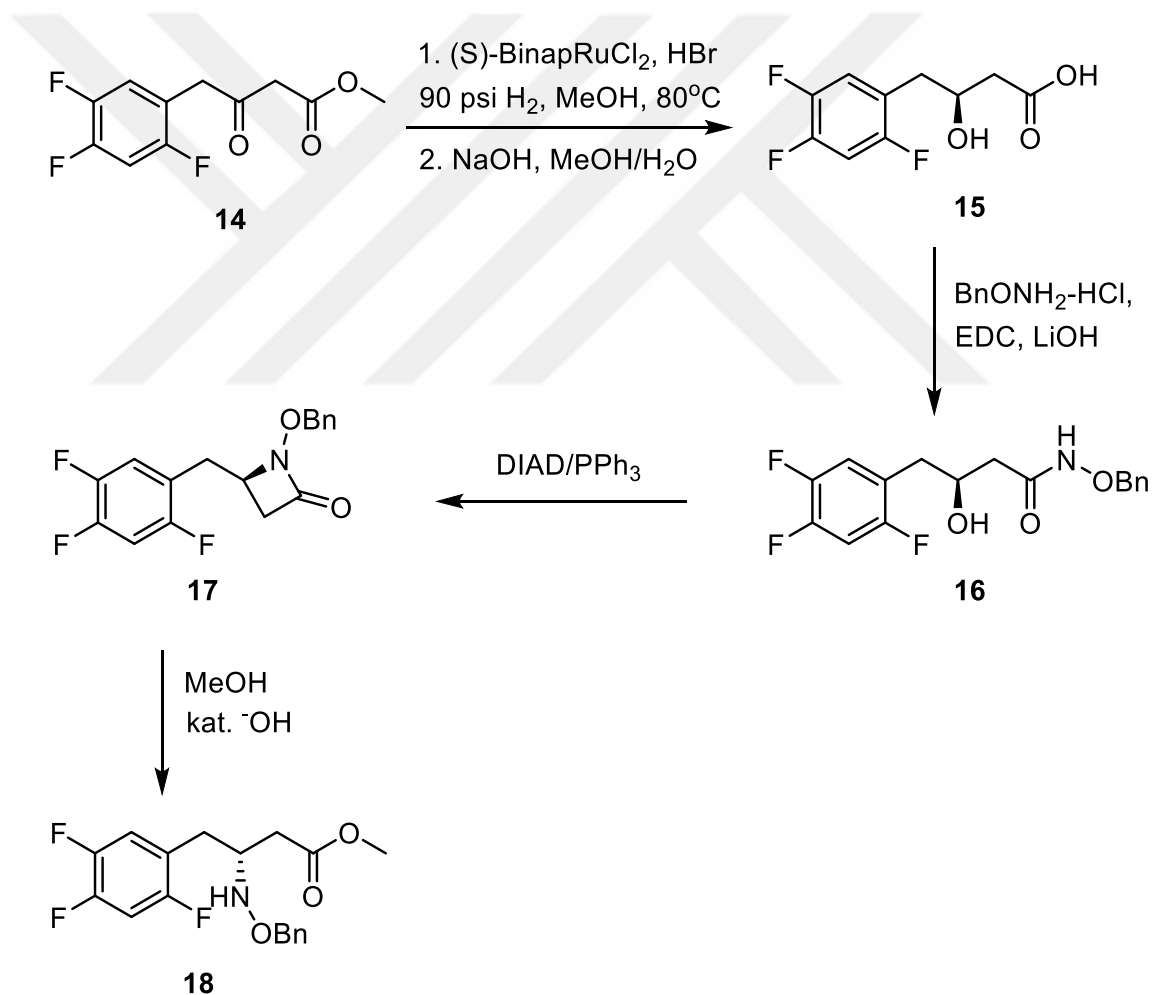
Şekil 2.1. Sitagliptin (8)'in yapısını oluşturan öncü bileşikler

Burada β -amino asitin sentezini kolaylaştıran unsurların başında, bu bileşiğin sentezi için kullanılan çıkış bileşiklerinin ucuz ve kolay bulunabilir olması ve sentez yöntemlerinin çok karmaşık mekanizmalar içermeyen basit yöntemlerden oluşmasıdır. Diğer önemli unsur ise daha önceden de bahsedildiği gibi Sitagliptin'in yapısını oluşturan triazolopirazin (13) bileşiğinin ticari olarak piyasada mevcut olmasıdır.

Bu bileşik ilaç ham maddesi olduğundan sentezinin endüstri için uygun ve ekonomik olması gerekir. Bu yüzden her geçen gün birbirinden yeni ve daha ekonomik olan sentezler keşfedilmektedir. Söz konusu β -amino asit ve türevleri farklı metodlar kullanılarak sentezlenmiş ve bu sentezler literatüre kazandırılmıştır.

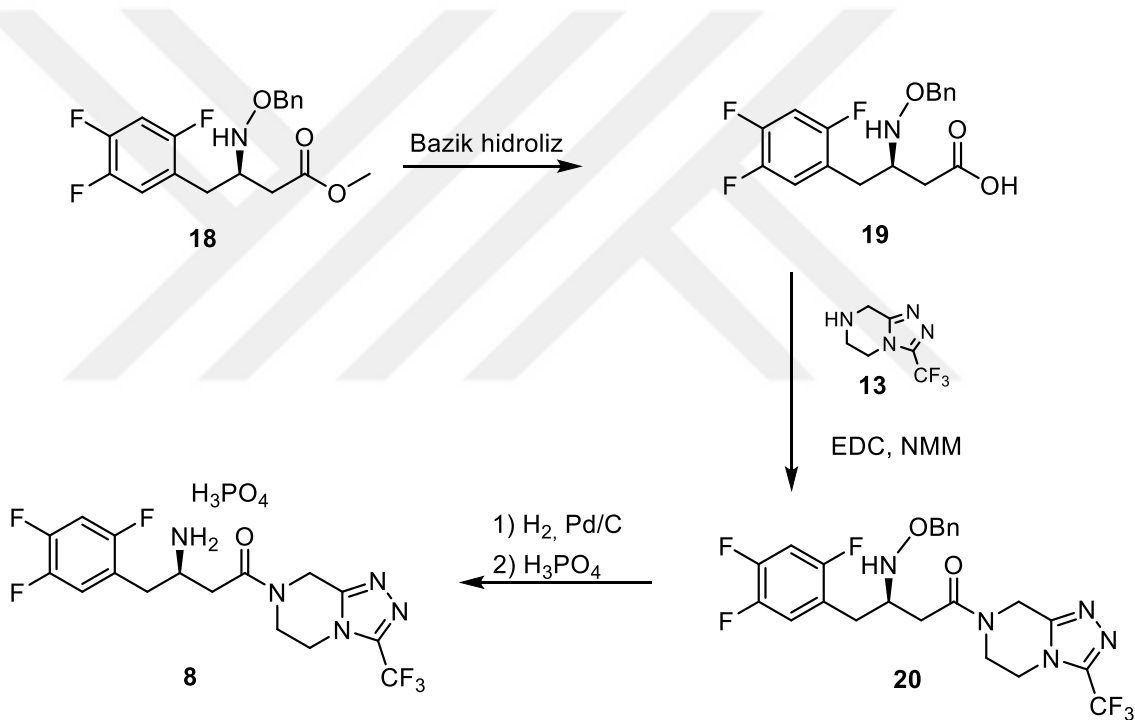
2.2. Sitagliptin (8)'in Yapısını Oluşturan β -Amino Asitin Bilinen İlk Sentezi

Merck şirketi Sitagliptin'in β -amino asit (**12**) kısmını enantiosaf olarak **14** nolu β -keto ester bileşiğinden başlayarak sentezlemiştir. β -keto ester **14**'ün, kiral rutenyum metal katalizörü ile asimetrik hidrojenasyonu sonucu keton karbonili indirgenmiş ve bir stereomerkez oluşturulmuştur. Ardından ester hidrolizi gerçekleştirilmiş ve sentezlenen **15** nolu bileşikteki karboksilli asit grubu, BnONH₂ ve EDC (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil-karbodiimid) kullanılarak hidroksamat **16** bileşiğine dönüştürülmüştür.



Şekil 2.2. Beta ketoester bileşiği **14**'ün, β -amino asit metil ester **18**'e dönüşümündeki reaksiyon basamakları

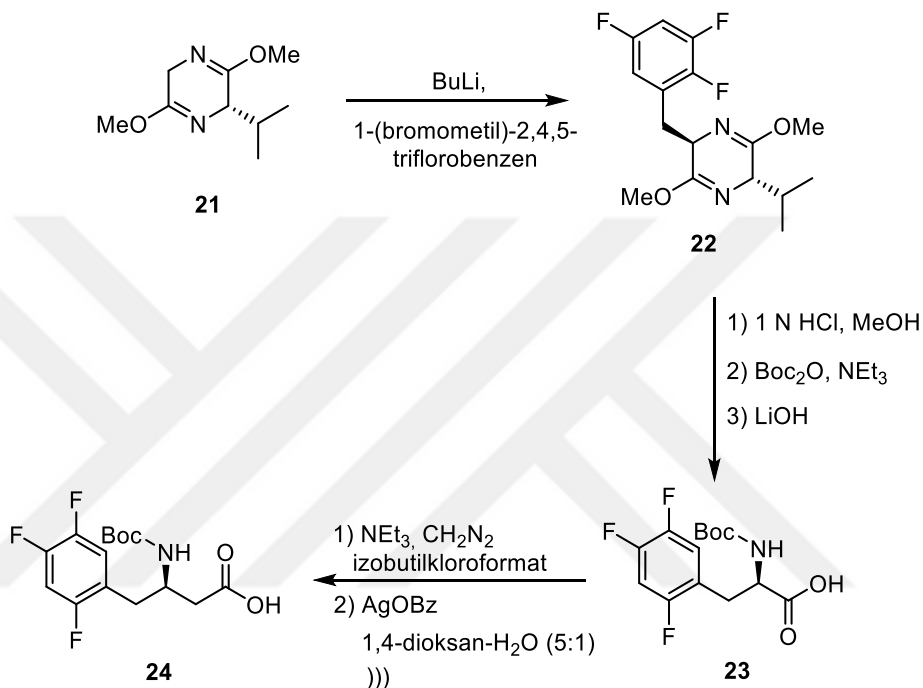
16 Bileşiğinin molekül içi Mitsunobu reaksiyonu sonucunda dört üyeli laktam halkası içeren (R)-1-(benziloksi)-4-(2,4,5-triflorobenzil)azetidin-2-on (17) bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra laktam halkasının metanol ile açılması sonucu β -amino asit metil esteri (18) elde edilmiştir (Şekil 2.2). 18 nolu β -amino asit metil, ester bazik hidrolize maruz bırakılmış ve karboksilik asit türevi 19 sentezlenmiştir. Karboksilli asit 19 ile triazolopirazin 13 EDC ve NMM (N-metil morfolin) eşliğinde reaksiyona sokularak amit 20 bileşiğine dönüştürülmüştür. Son basamakta, koruyucu benziloksi grubu hidrojenasyon ile uzaklaştırılarak Sitagliptin (8) elde edilmiştir (Hansen *et al.* 2005) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. β -Amino asit metil esteri 18'in Sitagliptin 8'e dönüşümü.

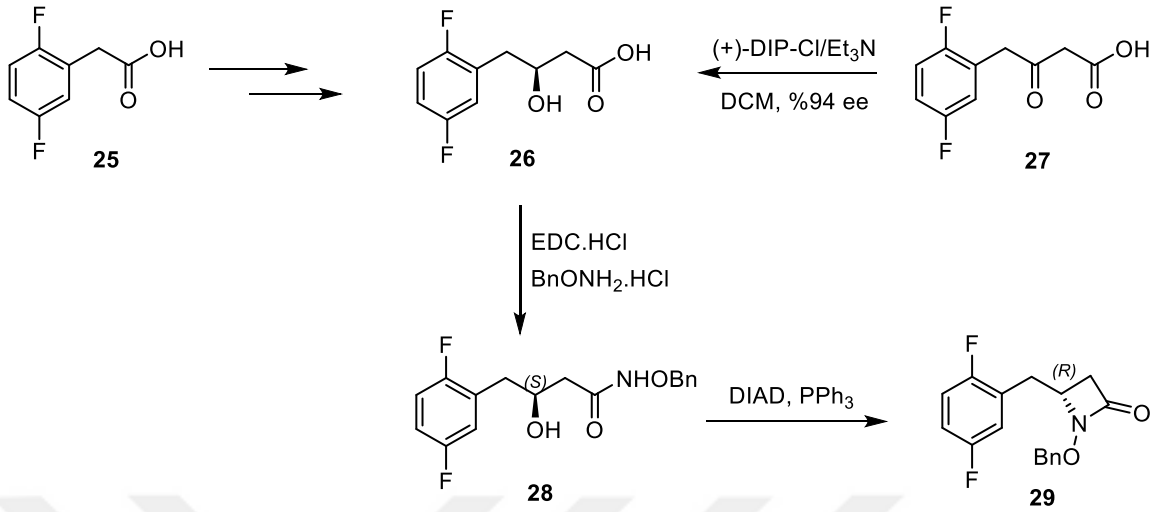
Merck laboratuvarından Kim ve grubunun 2007 yılında yapmış oldukları bir çalışmada (S)-2-izopropil-3,6-dimetoksi-2,5-dihidropirazin (21) bileşiğinden çıkılarak β -Amino asit sentezi gerçekleştirilmiştir. (S)-2-izopropil-3,6-dimetoksi-2,5-dihidropirazin 21 bileşiğinin 5-pozisyonundaki asidik proton BuLi ile kopararak karbanyon oluşturulmuş ve 1-(bromometil)-2,4,5-triflorobenzen ile reaksiyona sokularak pirazin 22 bileşiği sentezlenmiştir. Ardından asidik ortamda metanol içerisinde pirazin halkası parçalanarak ilgili amino asit esterine çevrilmiş ve amino grubu Boc₂O ile korunmuştur. Sonra amino

asit esteri LiOH ile muamele edilerek amino asit **23** bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşik hali hazırda üç karbon iskeletine sahip olduğu için bir karbon daha uzatmak gerekmektedir. Zincir uzatmak için diazometan (CH_2N_2) kullanılmış ve reaksiyon Et_3N ve izobütilkloroformat varlığında gerçekleştirilmiştir (Kim *et al.* 2007) (Şekil 2.4).



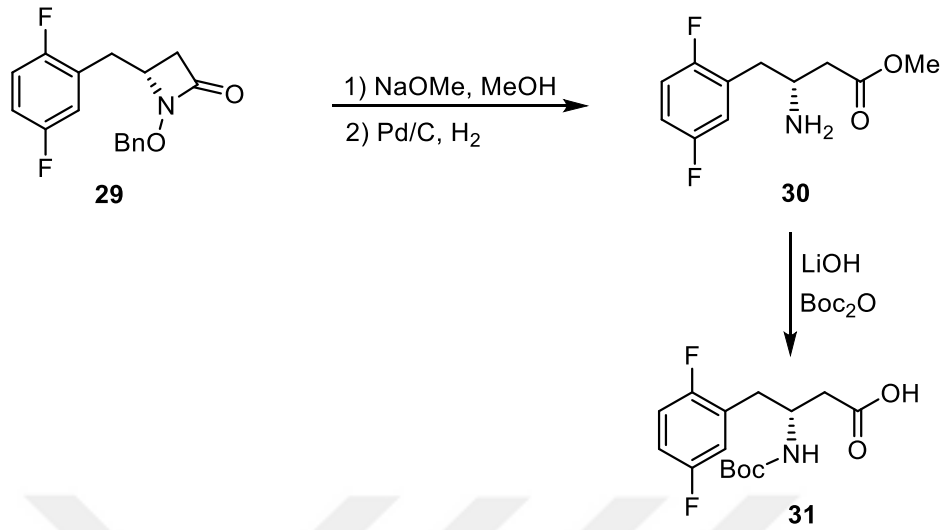
Şekil 2.4. (S)-2-izopropil-3,6-dimetoksi-2,5-dihidropirazin (**21**)’den N-Boc- β -amino asit **24**’ün sentezi

2005 yılında Yine Merck araştırma grubu tarafından yapılan bir çalışmada Sitagliptin molekülünün yapısına çok benzeyen diflorlu bileşik **31** sentezlenmiştir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. 2-(2,5-Diflorofenil)asetik asit (**25**)’ten (*R*)-1-(benziloksi)-4-(2,5-diflorobenzil)-azetidin-2-on (**29**) bileşiğinin sentezi

Bu çalışmanın çıkış materyali olarak 2-(2,5-diflorofenil)asetik asit **25** kullanılmış ve β -laktam halkası içeren (*R*)-1-(benziloksi)-4-(2,5-diflorobenzil)azetidin-2-on (**29**) bileşiği yüksek enantiyoseçicilikle elde edilmiştir. β -laktam halkası içeren bileşik belirli bir stereokimyaya sahip olduğu için, hedef ürünün yüksek enantiyoseçicilikte sentezlenebilmesi açısından bir avantaj sağlamaktadır. Bu amaçla, β -laktam türevi **29** NaOMe ile reaksiyona sokularak laktam halkasının açılması sağlanmış, ardından hidrojenasyon reaksiyonu ile **30** nolu β -amino ester bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra da β -amino ester **30** bileşiğinin LiOH ile hidrolizi ve ardından amino grubunun Boc₂O ile korunmasıyla hedef ürün β -amino asit **31** sentezlenmiştir (Angelud *et al.* 2005) (Şekil 2.6).



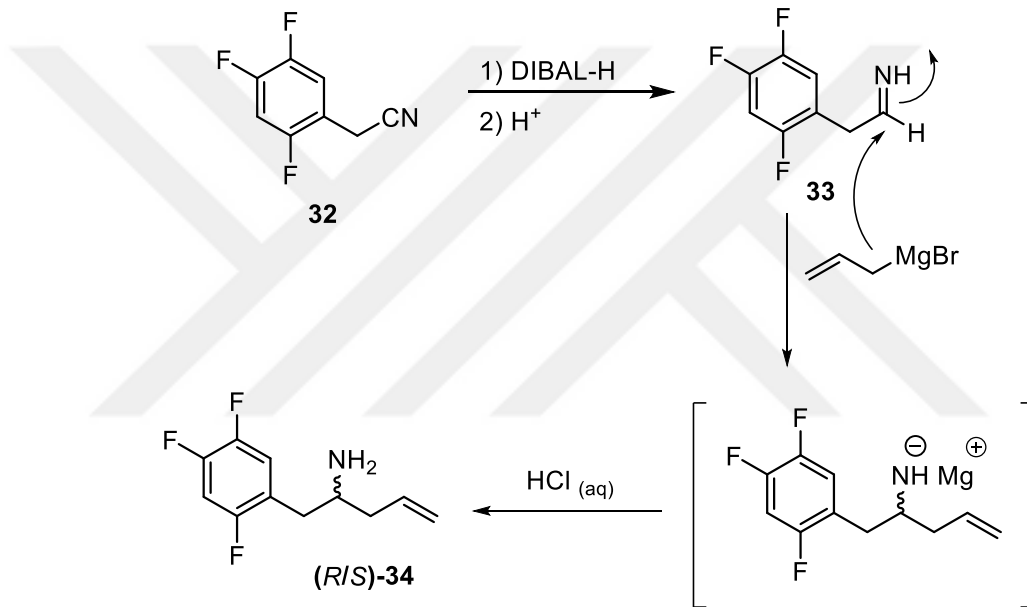
Şekil 2.6. (R)-1-(benziloksi)-4-(2,5-diflorobenzil)azetidin-2-on (**29**) bileşiğinden (R)-3-((*tert*-bütoksikarbonil)amino)-4-(2,5-diflorofenil)bütanoik asit (**31**)'in sentezi

2.3. Rasemik Bileşikler Kullanılarak Yapılan Sentezler

Rasemik bileşiklerin ayrılması veya ayrılması asimetric sentezlerde önemli bir metottur. Bu amaçla farklı yöntemler kullanılarak rasem bileşiklerin ayrılması gerçekleştirilmektedir. Örneğin, canlı vücutunda enantiyomerlerin ayrılması enzimler tarafından yapılmaktadır. Enantiyomerler 1:1 oranında ve çok hızlı bir şekilde birbirinden ayrılmaktadır. Üstelik sulu ortamda çalışıldığından herhangi bir organik çözücüye ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak canlı vücutu dışında durum böyle değildir. Öncelikle enantiyosaf bir bileşiğe ihtiyaç vardır ve bu bileşiğin rasem karışımı ile muamesesi sonucu diastereomerler oluşacaktır. Diastereomerlerin tüm fiziksel ve kimyasal özellikleri birbirinden farklı olduğundan bunların çeşitli ayırma teknikleri kullanılarak birbirlerinden ayrılma işlemi gerçekleştirilecektir.

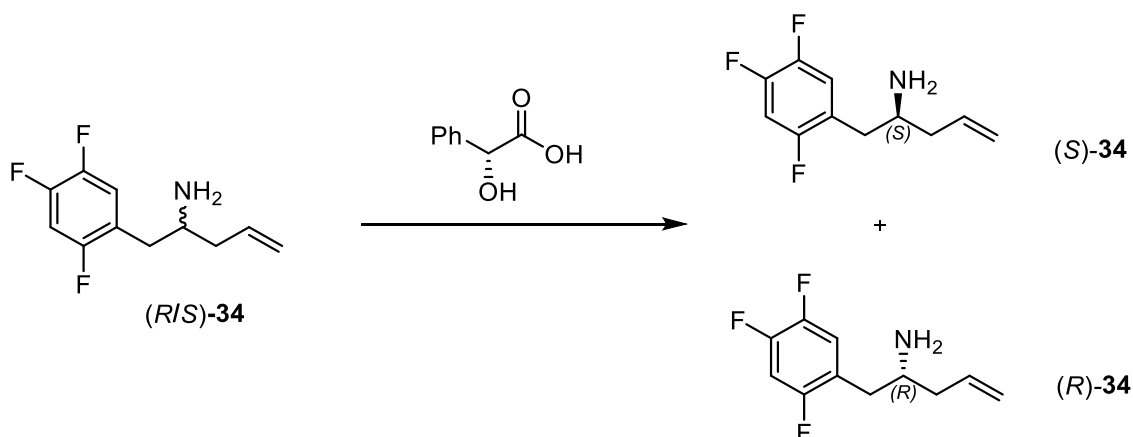
Sitagliptin sentezinde böyle bir yöntemin kullanılması durumunda, ilk önce Sitagliptin'in yapısını oluşturan β -amino asitin yapı iskeletine uygun rasem bileşikler sentezlenecek, bu bileşikler üzerinden çeşitli reaksiyonlar ile hedef ürüne rasemik olarak ulaşılabilecektir. Daha sonra da izomerler birbirinden ayrılmak suretiyle saf enantiyomerler elde edilecektir.

Rasem bileşikler üzerinden yapılan Sitagliptinin sentez çalışmalarından birisi Satyanarayana ve grubu tarafından 2010 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada, ticari olarak satın alınan 2-(2,4,5-triflorofenil) asetonitril (**32**) bileşiği ilk etapta DIBAL-H ile reaksiyona sokulmuş ve reaksiyon ortamına (*in situ* olarak) allimagnezyumbromür ilave edilmiştir. Reaksiyonda ara ürün olarak elde edilen 1-(2,4,5-triflorofenil)pent-4-en-2-olat (**33**) bileşiği üzerinden 1-(2,4,5-triflorofenil)pent-4-en-2-amin (**34**) bileşiği rasemik olarak sentezlenmiştir (Satyanarayana *et al.* 2010) (Şekil 2.7).



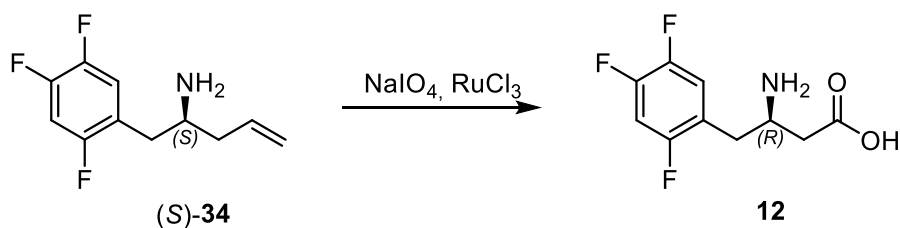
Şekil 2.7. 2-(2,4,5-Triflorofenil)asetonitril (**32**) bileşiğinden 1-(2,4,5-triflorofenil)pent-4-en-2-amin (**R/S-34**) bileşiğinin sentezi.

Bilindiği gibi, β -amino asit optikçe aktif olup, (*R*-) konfigürasyona sahiptir. Bu nedenle, senteze devam etmeden önce enantiyomerlerin (rasem karışımının) birbirinden ayrılması gerekmektedir. Bu işlem için, (*R*)-(+)-mandelik asit kullanılmış ve enantiyomerler diasteromerlere dönüştürülmüştür (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. 1-(2,4,5-Triflorofenil)pent-4-en-2-amin (R/S-34) bileşiğinin (R)-(+)-mandelik asit kullanarak izomerlerinin birbirinden ayrılması

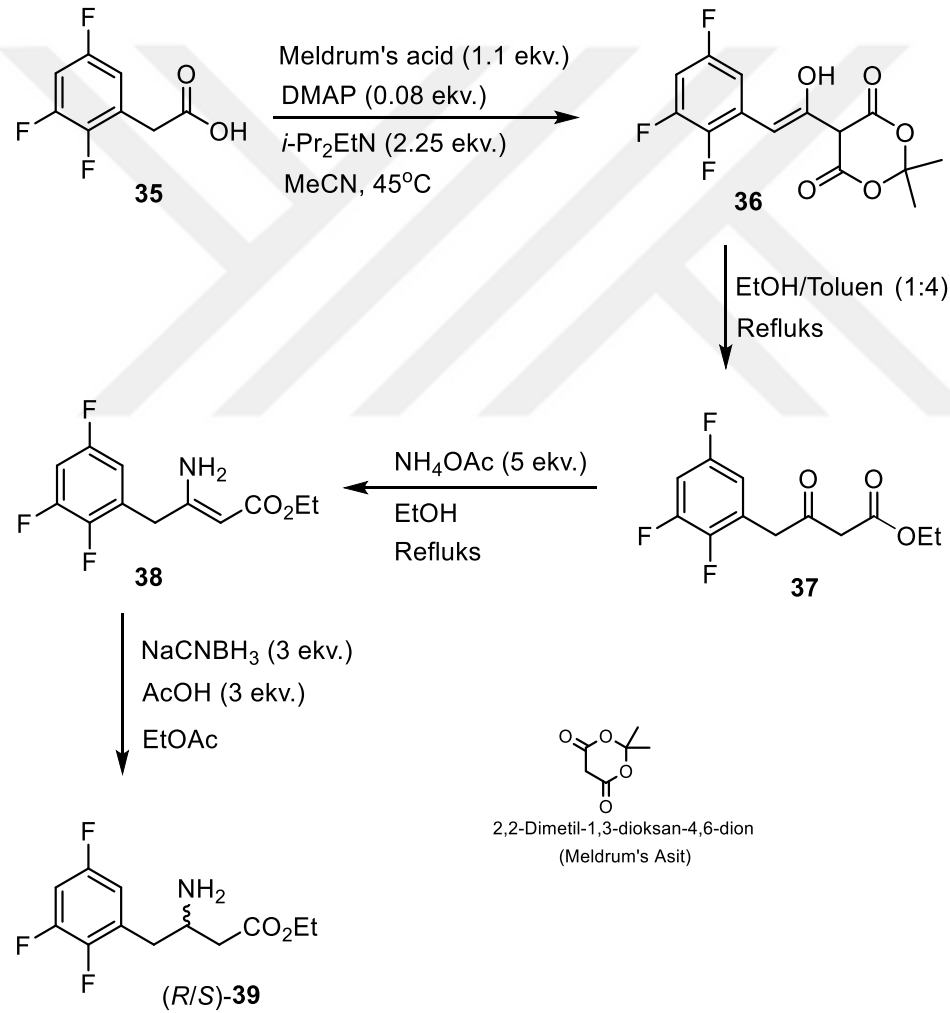
Bu çalışmada da oluşan diastereomer karışımı kristallendirme yöntemi ile birbirinden ayrılmış ve izomerler saflaştırılmıştır. Enantiyomerlerin ayrılmasıyla elde edilen S izomer sodyum periyodat ve rutenyum klorür ile reaksiyona girerek yükseltgenmesi sağlanmış ve istenilen β -amino asit **8** elde edilmiştir (Şekil 2.9). Dikkat edilirse, kiral merkezde bir inversiyon söz konusudur. Yükseltgenme basamağı sonrası kiral merkeze bağlı olan gruplar değiştiği için, β -amino asit R konfigürasyonuna sahip olmaktadır. Yapılan sentezlerde kinetik rezölüsyon uygulanmasından dolayı, bu kademeden veriminin maksimum %50 olması beklenir. Bu nedenle, yüksek skalada sentezler için bu yöntem uygun olmamaktadır.



Şekil 2.9. (S)-1-(2,4,5-Triflorofenil)pent-4-en-2-amin (S-34) bileşiğinin yükseltgenme reaksiyonu

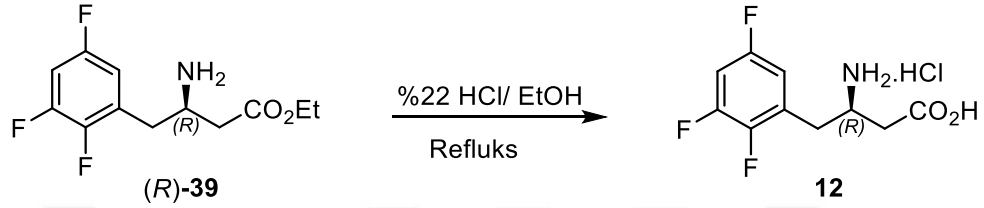
Sitagliptin (**8**)'in yapısını oluşturan β -amino asitin etil esterinin bir diğer sentezi de Tasnadi ve grubu tarafından 2010 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada ticari olarak satın

alınan 2-(2,4,5-triflorofenil) asetik asit (**35**) çıkış bileşiği olarak kullanılmıştır. Asit **35** bileşiği 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (Meldrum's asit olarak bilinir) ile muamele edilerek reaksiyon sonucu dioksan-1,3-dion türevinin enol formu **36** elde edilmiştir. Bu bileşikteki ketal grubu etanol/toluen karışımında ısıtılarak uzaklaştırılmış ve β -ketoester **37** bileşiği sentezlenmiştir. Bileşikteki keton karbonil grubu amonyum asetat kullanılarak ilgili enamin **38**'e dönüştürülmüştür. Çift bağın indirgenmesi sonucu da β -amino asit etil ester **39** bileşiği rasemik olarak elde edilmiştir (Şekil 2.10).



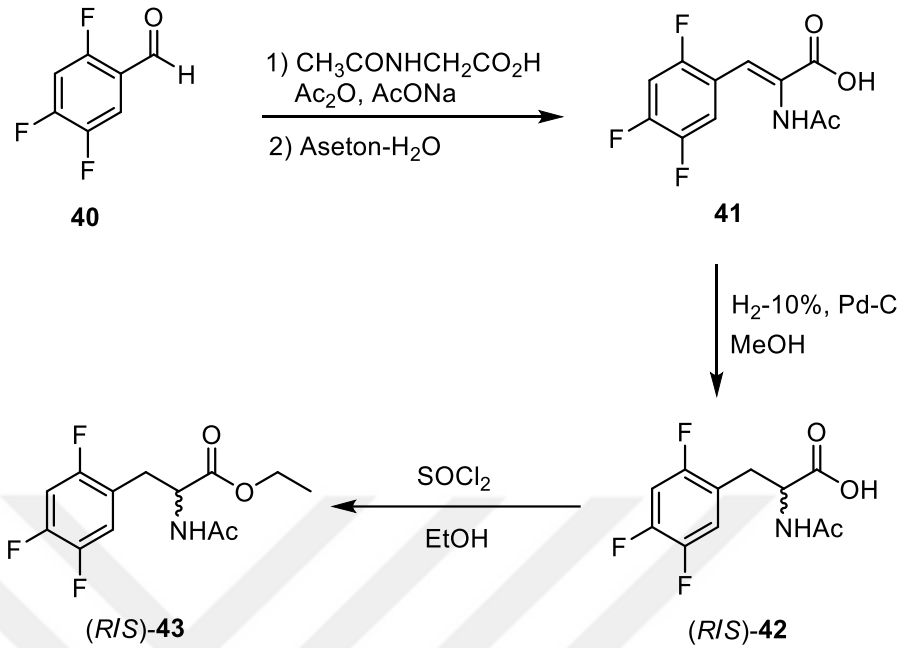
Şekil 2.10. 2-(2,4,5-Triflorofenil)asetik asit (**35**)'ten başlanarak β -amino asit etil ester bileşiği (R/S-**39**)'un sentezi

(*R/S*-**39**)’un enantiyomerlerine ayrılması için lipaz enzimi kullanılmış ve (*R*)-**39** elde edilmiştir. Bu bileşikteki ester fonksiyonel grubu HCl eşliğinde hidroliz edilerek ilgili asite ve aynı zamanda amin grubu da amonyum tuzuna dönüştürülmektedir (Şekil 2.11) (Tasnadi *et al.* 2010).



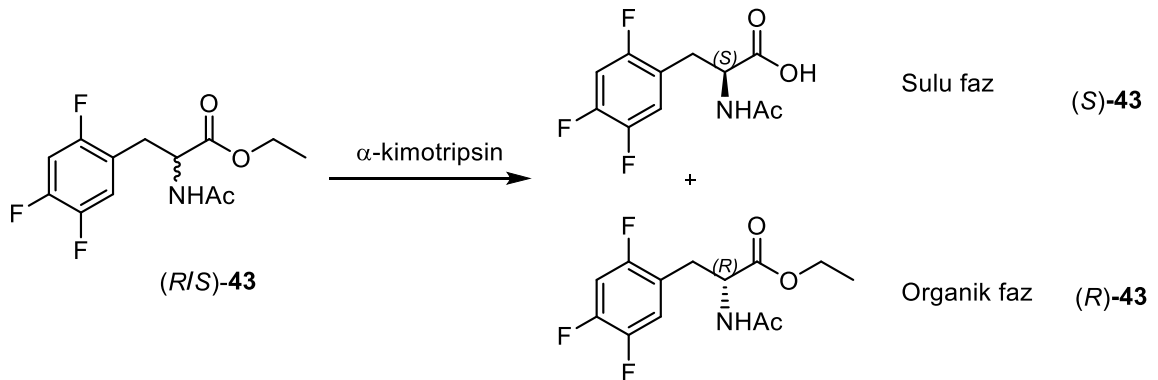
Şekil 2.11. β -Amino asit etil esteri (*R*)-**39**’un asidik hidrolizi sonucu beta amino asit (**12**)’nin oluşumu

2009 yılında yapılan bir çalışmada ise Zeng ve grubu tarafından başlangıç bileşiği olarak 2,4,5-triflorobenzaldehit (**40**) kullanılarak β -amino asit **12**’nin sentezi gerçekleştirilmiştir. 2,4,5-Triflorobenzaldehit (**40**) bileşiğinin 2-asetamidoasetik asit (asetilglisin) ile reaksiyonu sonucunda bir mol su çıkışı ile α,β -doymamış sistem içeren asit bileşiği **41** elde edilmiştir. **41**’in katalitik hidrojenasyonu sonucu rasemik amino asit **42** sentezlenmiştir. Asit **42**, SOCl_2 ve EtOH ile etil esteri **43**’e dönüştürülmüştür. (Şekil 2.12).



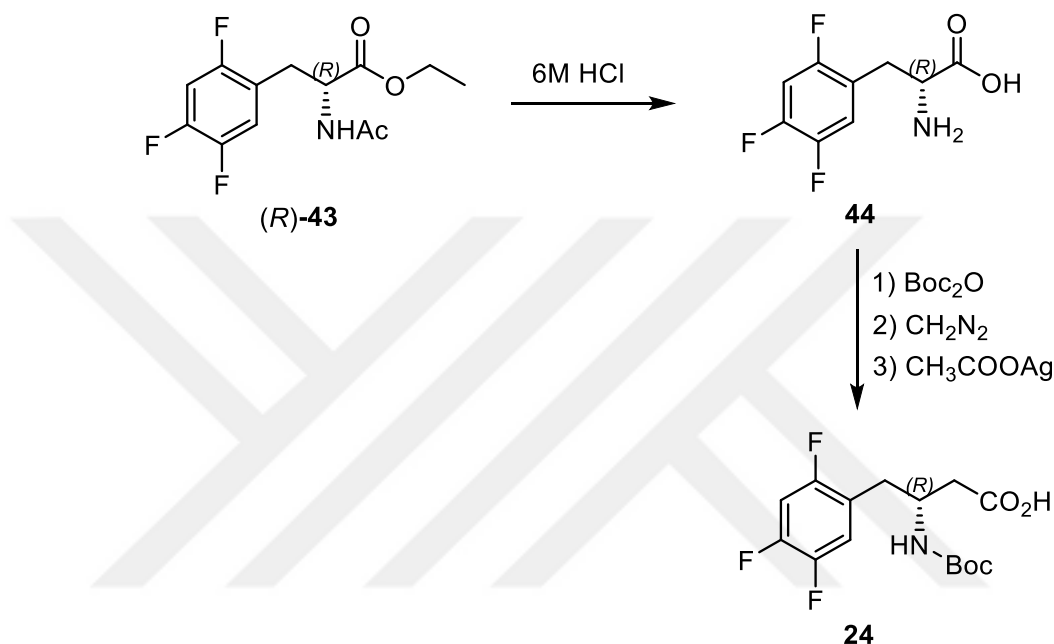
Şekil 2.12. 2,4,5-Triflorobenzaldehyt (40) bileşiğinden etil 2-asetamido-3-(2,4,5-triflorofenil) propanoat (R/S-43)'ün sentezi

Sentezlenen rasemik α -aminoester (R/S)-43, α -kimotripsin ile reaksiyona sokularak enzimatik rezölüsyon ile her iki izomerin birbirinden ayrılması sağlanmıştır. Rezölüsyonda S izomer S-43 hızlı bir şekilde karboksilli asitine hidroliz olmuş ve sulu faza geçmiştir. R izomer R-43 ise herhangi bir değişime uğramamış ve organik fazda kalmıştır (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Etil 2-asetamido-3-(2,4,5-triflorofenil)propanoat (R/S-43) bileşiğinin enzimatik rezölüsyon ile enantiyomerlerine ayrılması.

Enantiyosaf ester (*R*)-**43** bileşiğinin HCl ile hidrolizinden amino asit **44** elde edilmiştir. Bu bileşikteki amin grubu Boc₂O ile korunmuş ve zinciri bir karbon uzatmak için Arndt-Eistert reaksiyonu uygulanmıştır. Böylece CH₂N₂ kullanılarak istenilen β -amino asit yapısındaki **24** bileşiği sentezlenmiştir (Zeng *et al.* 2009) (Şekil 2.14).



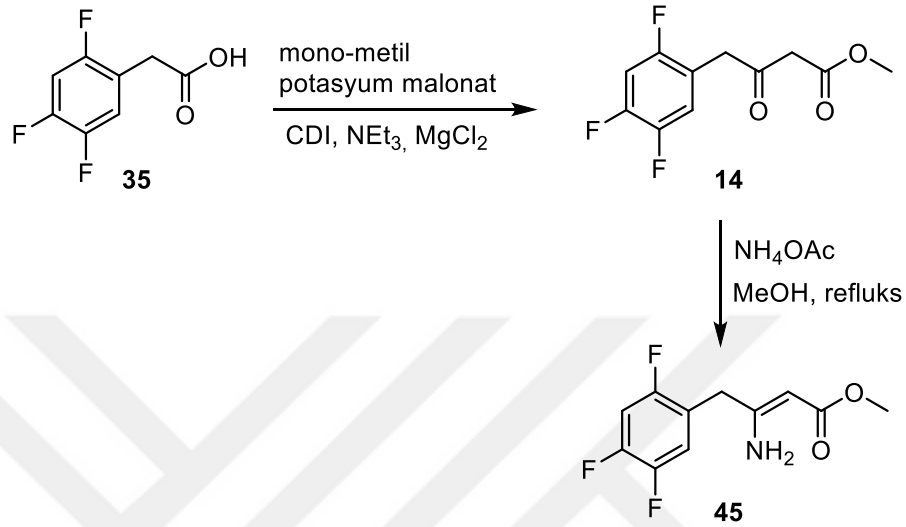
Şekil 2.14. Etil (*R*)-2-asetamido-3-(2,4,5-triflorofenil)propanoat (*R*-**43**) bileşiğinden *N*-Boc- β -amino asit (**24**)'ün sentezi

2.4. β -Keto Esterler Kullanılarak Yapılan Sentezler

Bu yöntemlerde kullanılan β -keto ester bileşiği **14** β -amino asit **12** sentezi için oldukça uygun bir çıkış materyalidir. Özellikle dört karbonlu olması ve β konumunda bir prokiral merkezin olması bileşiği oldukça fonksiyonel hale getirmektedir.

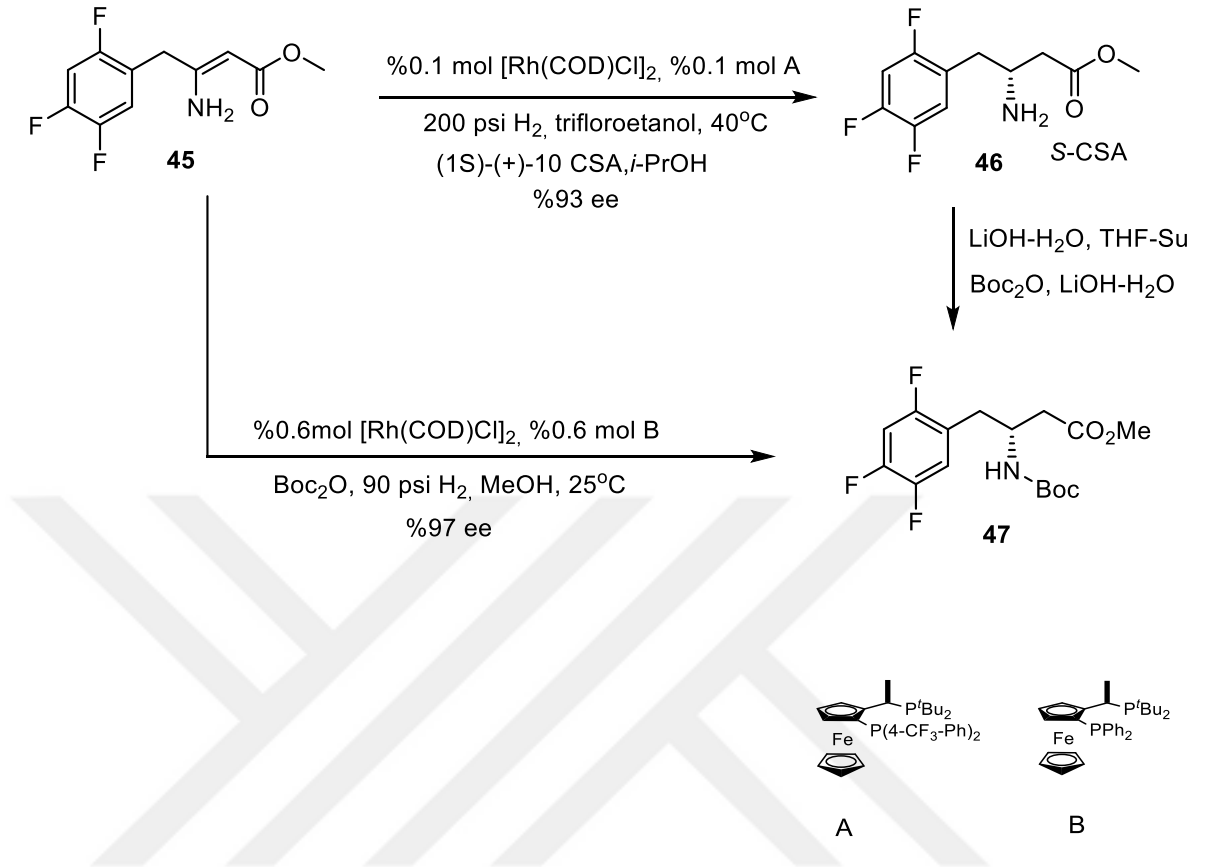
Kubryk ve Hansen 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, β -keto ester bileşiği **14**'ü tek kademelik bir reaksiyonla sentezlemişler ve üç kademe daha ilerleyerek sitagliptinin yapısını oluşturan β -amino asiti **12** elde etmişlerdir. Bu çalışmada, α,β -doymamış enamin **45** bileşiği 2,4,5-triflorfenilasetik asitten (**35**) başlanarak iki kademe elde edilmiştir. Başlangıç materyali olan asit **35** CDI (karbonildiimidazol) ile aktive edilerek mono-metil

potasyum malonat ile reaksiyona sokulmuş ve β -keto ester **14** sentezlenmiştir. Ardından amonyum asetat ile metanol içerisinde ısıtılarak enamin **45** elde edilmiştir (Şekil 2.15).



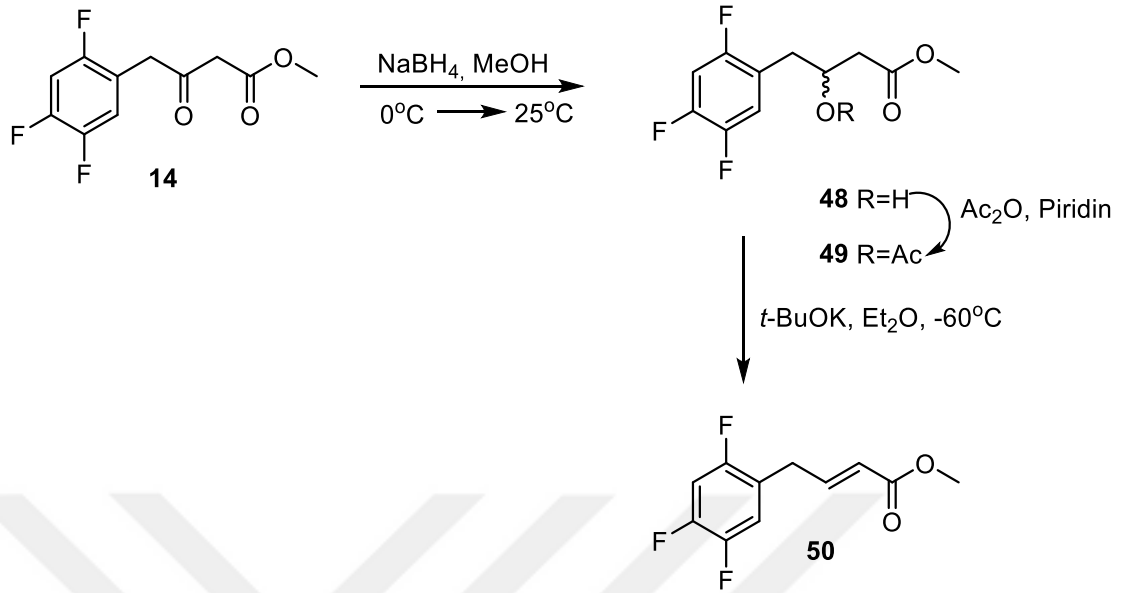
Şekil 2.15. 2,4,5-Triflorofenilasetik asit (**35**)’ten **45** nolu enaminin sentezi

Enamin (**45**)’in asimetrik hidrojenasyonu rodyum kompleksi katalizörü ve kiral ferrosenil ligandları kullanılarak (A ve B) iki farklı yoldan gerçekleştirilmiş ve %93 ee ve %97 ee ile izomerizasyon sağlanmıştır. S-CSA ile kristallendirme yapıldığında da reaksiyon verimlerinde etkili bir artışın olduğu görülmüştür. Bu reaksiyonların akabinde de serbest haldeki amin grubu Boc₂O ile korunarak *N*-Boc- β -amino asit metil esteri **47**’nin sentezi gerçekleştirilmiştir (Kubryk and Hansen 2006) (Şekil 2.16).



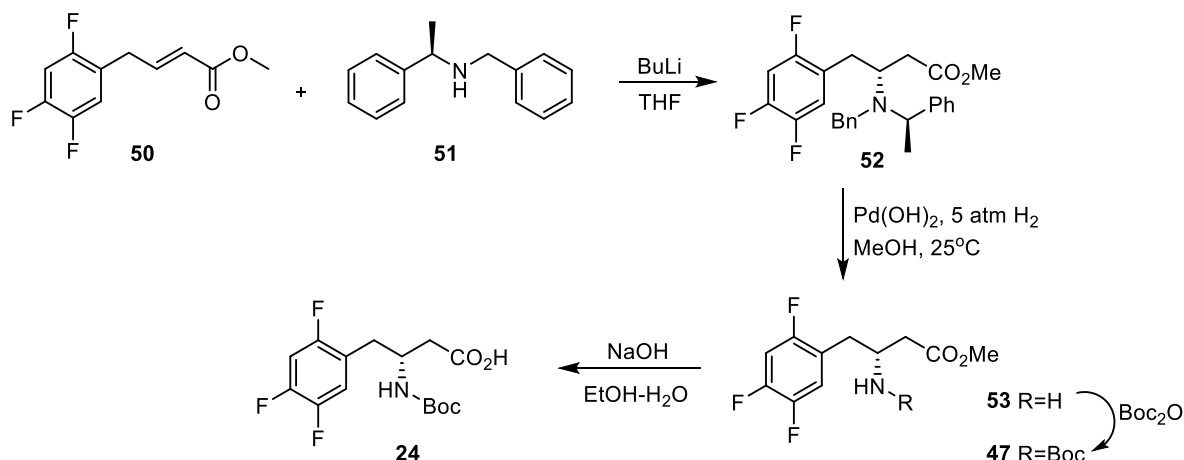
Şekil 2.16. 45 Nolu enamin metil esterden *N*-Boc- β -amino asit metil ester (47)'nin sentezi

Beta keto ester (**14**) bileşiği ile yapılan bir diğer çalışma Liu ve grubu tarafından 2010 yılında gerçekleştirilmiştir. Burada çıkış materyali olarak kullanılan metil 3-okso-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat bileşiği (**14**) ilk önce NaBH_4 ile indirgenerek keton karbonili hidroksil grubuna dönüştürülmüştür. Akabinde hidroksil (-OH) grubu asetatına çevrilerek hidroksi ester **49** elde edilmiştir. Bu bileşik potasyum *tert*-bütoksit (kısaca KOT) ile eter içerisinde reaksiyona sokularak α,β -doymamış sistem içeren metil (*E*)-4-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-enoat (**50**) bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Metil 3-okso-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (**14**) bileşiğinden metil (*E*)-4-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-enoat (**50**) bileşiğinin sentezi.

Ticari olarak satılan (*R*)-(α -metilbenzil)benzilamin (**51**) bileşiğindeki amin grubu BuLi ile anyon haline dönüştürülmüş ve **50** nolu bileşiğin düz zincirindeki çift bağın beta pozisyonuna konjuge bir katılma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Katılma sonucu β -amino asitin iskelet yapısı tek kademede elde edilmiştir. Akabinde azot atomuna bağlı olan gruplar da $\text{Pd}(\text{OH})_2$ katalizörlüğünde hidrojenasyon reaksiyonu ile uzaklaştırılmış ve serbest hale geçen amin grubu da Boc_2O ile korunarak ester **47** bileşiği elde edilmiştir. Bu kademeden sonra ester grubunun hidrolizi ile *N*-Boc- β -amino asit **24** sentezlenmiştir (Liu *et al.* 2010) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Metil (E)-4-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-enoat (**50**) bileşiğinden β -amino asit (**24**)'ün sentezi.

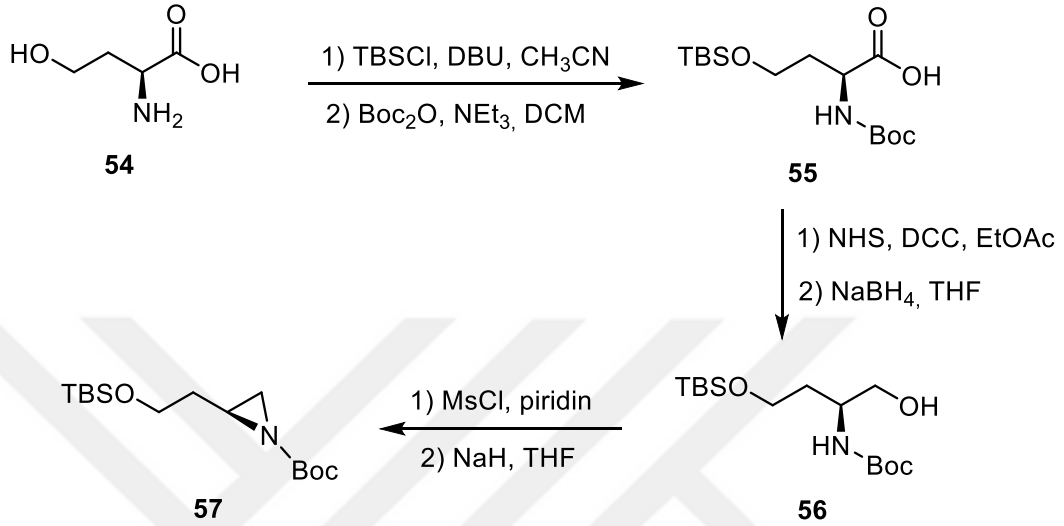
2.5. Kiral Havuz Yöntemi Kullanılarak Yapılan Sentezler

Organik kimyada genellikle bilinen iki tür asimetrik sentez yöntemi vardır. Birinci yöntem, akiral bileşiklerden çıkılarak kiral katalizörler eşliğinde yapılmaktadır. İkinci yöntem ise, kiral havuz yöntemidir.

Kiral havuz yöntemi, enantiyosaf bileşiklerin sentezi için en basit ve en önemli metotlardan biridir. Bu metotta başlangıç materyali olarak doğada mevcut olan enantiyosaf bileşikler kullanılır ve bu enantiyosaflık ürüne aktarılır. Başlangıçtaki kiral merkezin konfigürasyonu korunabilir veya inversiyona uğrayabilir.

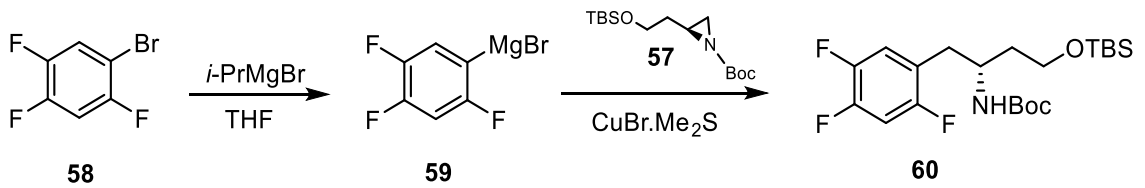
Pan ve grubunun 2013 yılında yaptıkları çalışmada, β -amino asit **12**'nin sentezi için aziridin halkası içeren enantiyosaf **57** bileşiğini kullanmışlardır. Bu amaç doğrultusunda, L-homoserin (**54**) bileşiğinden başlayarak ilk etapta DBU varlığında alkol grubu TBSCl ile silil eterine dönüştürülmüştür. Hemen ardından Boc_2O ile serbest haldeki amin grubu korunmuş ve asit **55** bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşikteki karboksil grubu, N-hidroksi süksinimid (NHS) ile ilgili esterine ve ardından da NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu diol **56** bileşiğine dönüştürülmüştür. Bu kademedan sonra hidroksil (-OH) grubu MsCl kullanarak mesilatına dönüştürülmüş ve böylece kolay çıkan bir grup haline getirilmiştir.

Bu bileşiğin bazik koşullar altında yapılan halka kapanması reaksiyonu sonucu aziridin **57** bileşiği yüksek enantiyoseçicilikle elde edilmiştir (Şekil 2.19).



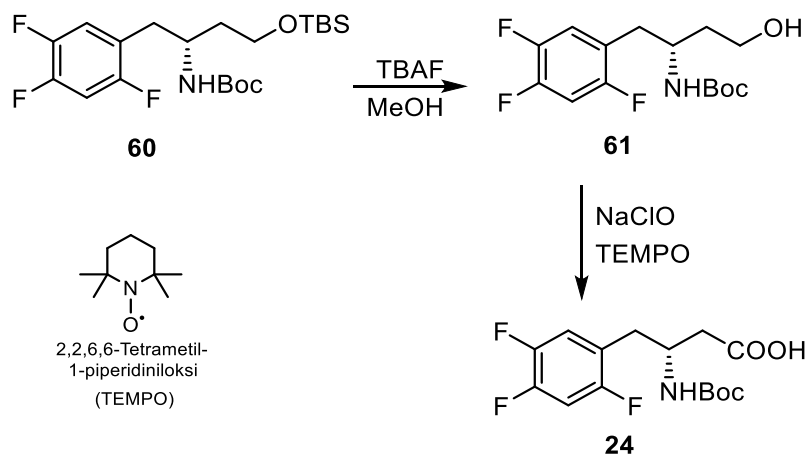
Şekil 2.19. L-Homoserin (**54**)’ten *tert*-butil (*S*)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)etil) aziridin-1-karboksilat (**57**) bileşiğinin sentezi.

Aziridin **57** bileşiği bu çalışma için anahtar bir bileşiktir ve sentezi önem arz etmektedir. Bu bileşik ile 2,4,5-triflorofenilmagnezyum bromür (**59**) reaksiyona sokularak halka açılması gerçekleştirilmiş ve amino alkol **60** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.20).



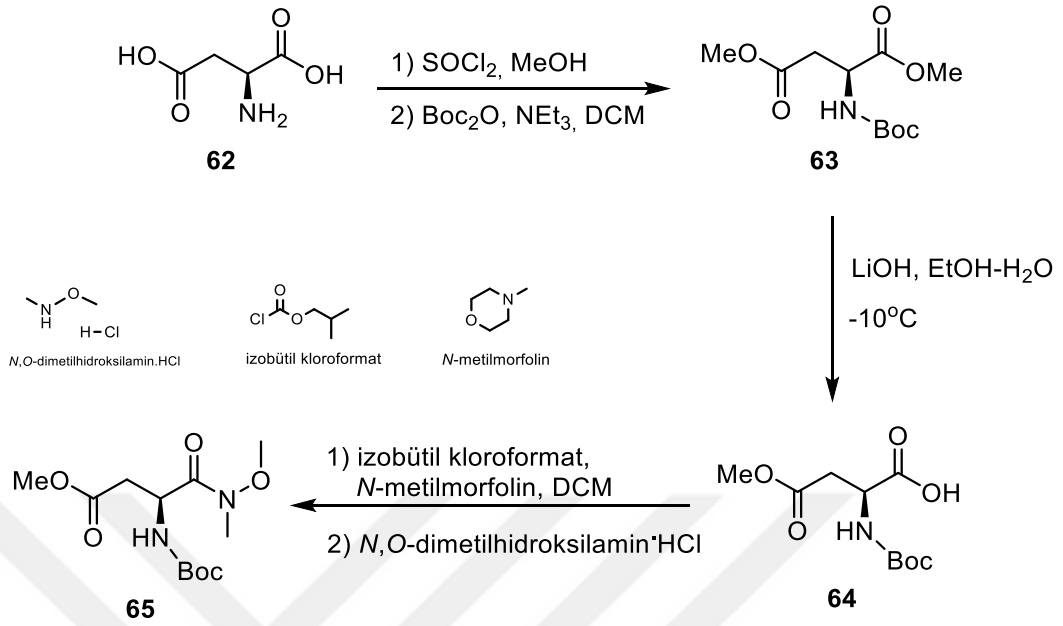
Şekil 2.20. 2,4,5-Trifloro-1-bromobenzen (**58**) bileşiğinden **60** nolu bileşiğin sentezi

Bu halka açılma reaksiyonundan sonra silil grubu TBAF kullanılarak uzaklaştırılmış ve serbest hale geçen alkol grubu NaOCl ve TEMPO varlığında karboksilli asit **24**’e yükseltgenmiştir (Pan *et al.* 2013) (Şekil 2.21).



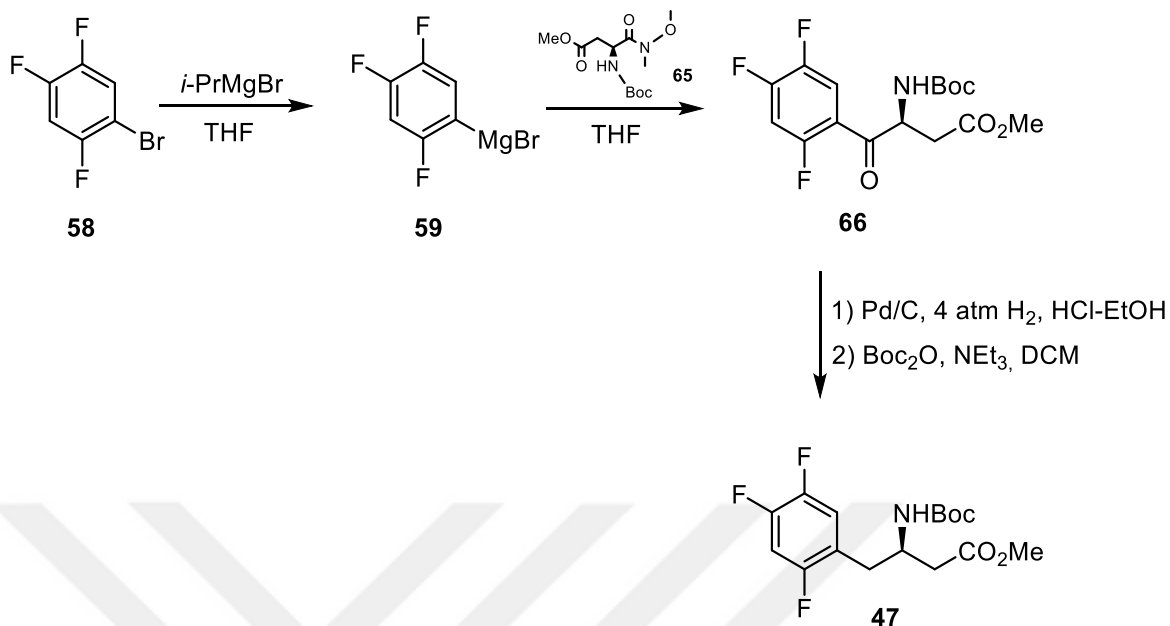
Şekil 2.21. 60 Nolu bileşikten *N*-Boc- β -amino asit (24)'ün sentezi ve TEMPO'nun açık yapısı

Kiral havuz yöntemi kullanılarak yapılan diğer bir çalışma ise Liu ve grubu tarafından 2010 yılına gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, çıkış materyali olarak L-aspartik asit (62) kullanılmıştır. Aspartik asitin doğada hale hazırda her iki enantiyomeri de ayrı ayrı bulunmaktadır. Ticari olarak mevcut olan bu bileşik oldukça ucuz olduğundan pek çok sentetik organik kimyacı tarafından oldukça fazla tercih edilmektedir. Bu çalışmada, L-aspartik asit (62) öncelikle tiyonil klorür ile metanol içerisinde dimetil esterine dönüştürülmüştür. Ardından tuz halindeki amin grubu Boc₂O ile korunarak diester 63 elde edilmiştir. Bu kademedен sonra sterik etkinin daha az olduğu konumda bulunan ester grubu LiOH ile hidroliz edilerek monometil ester 64 sentezlenmiştir. Daha sonra karboksilli asit grubu isobutil kloroformat ile anhidritine dönüştürülerek *N,O*-dimetilhidroksilamin eşliğinde amit türevi 65 elde edilmiştir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. L-Aspartik asit (**62**)’den metil (S)-3-((*tert*-bütoksikarbonil)amino)-4-(metoksi(metil)amino)-4-oksobütanoat (**65**) bileşiğinin sentezi

Amit **65** Grignard reaktifi **59** ile reaksiyona sokularak 1,4-dikarbonil **66** bileşiğine dönüştürülmüştür. Bu bileşikteki benzilik konumda bulunan karbonil grubu yüksek basınç altında hidrojenasyona tabi tutularak indirgenmiş ve reaksiyon esnasında Boc-grubu uzaklaşmıştır. Yeniden amin grubu Boc_2O ile korunarak **47** nolu β -aminoasit metil esteri elde edilmiştir (Liu *et al.* 2010) (Şekil 2.23).

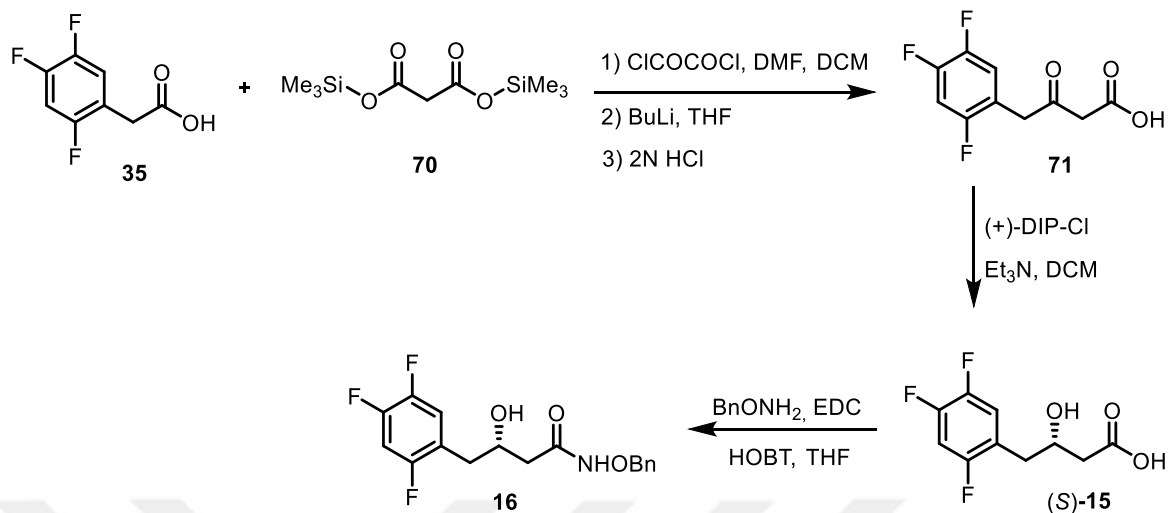


Şekil 2.23. 2,4,5-Triflorobromobenzen (58) bileşiğinden *N*-Boc- β -amino asit (47)'nin sentezi

2.6. Diğer Çalışmalar

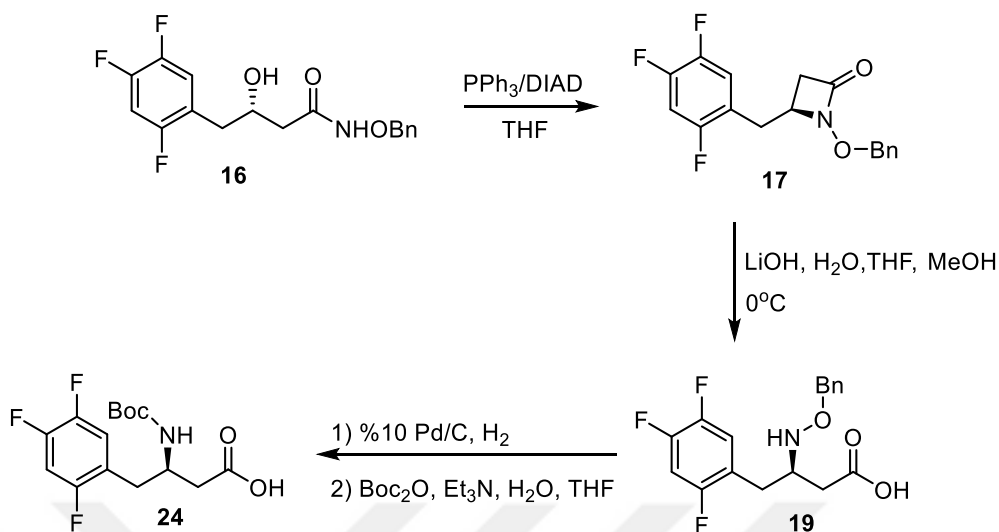
Sitagliptinin yapısını oluşturan β -amino asit 12'nin yukarıda bahsedilen alt başlıklar dışında literatürde daha pek çok sentezi mevcuttur. Bu sentezlerden bazıları aşağıda verilmiştir.

Zhu ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada çıkış bileşiği olarak 2,4,5-triflorofenil asetik asit (35) kullanılmış ve aşağıdaki toplam sentez şemasına göre β -amino asitin sentezi gerçekleştirilmiştir. 2,4,5-Triflorofenil asetik asit (35) bileşiği öncelikle okzalil klorür ile açıl klorürüne dönüştürülmüş ve bis[trimetilsilil] malonat (70)'in mono anyonu ile reaksiyonunu takiben reaksiyon ortamının asitlendirilmesi beta keto asit 71 elde edilmiştir. Oluşan beta keto asitteki keton karbonili enantiyoseçimli olarak indirgenmiştir. Bunun için (+)-diizopinokamfenilkloroboran ((+)-DIP-Cl) indirgeyici olarak kullanılmış ve %92 ee ile indirgeme gerçekleştirilmiştir. Ardından (S)-15 nolu bileşik, *N*-hidroksibenzotriazol (HOBT) ve EDC kullanılarak *O*-benzilhidroksil amin ile reaksiyona sokulmuş ve β -hidroksi amit 16 elde edilmiştir (Şekil 2.24).



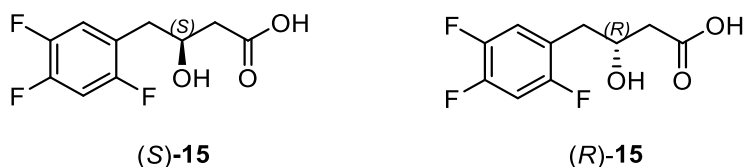
Şekil 2.24. 2,4,5-Triflorofenil asetik asit (**35**) bileşiğinden β -hidroksi amit (**16**)'nın sentezi

Amit türevi **16** beta laktam iskelet yapısının oluşturulması için uygun bir moleküldür. Bu amaç doğrultusunda, amit türevinin **16** trifenilfosfin (PPh_3) ve DIAD kullanılarak halkalaşması sağlanmıştır. Bu kademenin ardından LiOH ile halka açılma reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve karboksilli asit **19** elde edilmiştir. Bu reaksiyonun ardından benziloksi grubu hidrojenasyon ile uzaklaştırılmış ve serbest haldeki amin grubu da Boc_2O ile korunarak hedeflenen *N*-Boc- β -amino asit **24** elde edilmiştir (Zhu *et al.* 2010) (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. 73 Nolu β -hidroksi amit türevinden *N*-Boc- β -amino asit (**24**)'ün sentezi

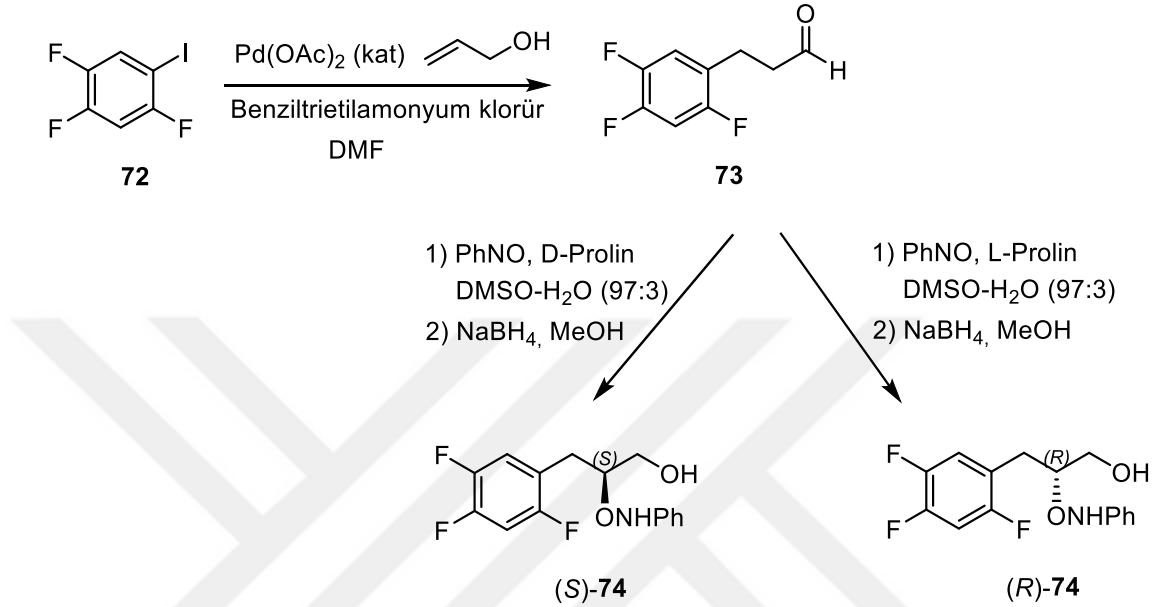
Sitagliptin ve türevlerinin sentezi için öncü bir bileşik olan 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit (**15**)'in ayrı ayrı her iki enantiomerinin asimetrik sentezi grubumuz tarafından gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. (*R*) ve (*S*)-3-Hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit

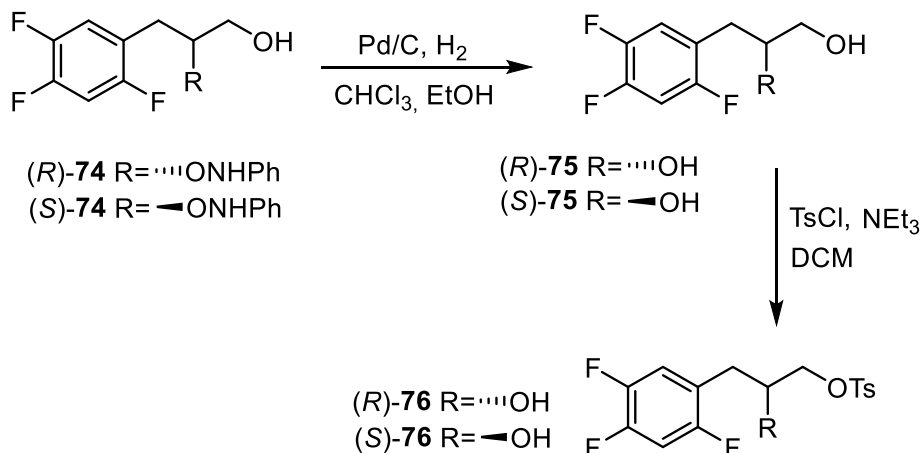
Bu çalışmada çıkış bileşiği olarak 2,4,5-trifloroiyodobenzen (**72**) kullanılmıştır. Bu molekülün bir benzeri olan 4-floroiyodobenzen, literatürde alil alkol ile $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizliğinde Heck reaksiyonu sonucu 3-(4-florofenil) propanal bileşiğine iyi bir verim ile dönüştürülmüştür (Boros *et al.* 2009). Çalışma grubumuz da bu metodolojiyi kullanarak 2,4,5-trifloroiyodobenzen (**72**) bileşiğinden Heck kapling reaksiyonu ile 3-(2,4,5-triflorofenil)propanal (**73**) bileşiğini sentezlemiştir. Literatürde bilinen aldehit ve ketonların alfa pozisonunun enantiyoseçimli alfa aminoksilasyonu metodunu kullanarak, aldehit **73** bileşiğinin L-prolin veya D-prolin katalizörlüğü eşliğinde nitrozobenzen ile

muamele edilmesi sonucu alfa pozisyonuna enantioselektif olarak oksiamin grubu takılmıştır (Şekil 2.27).



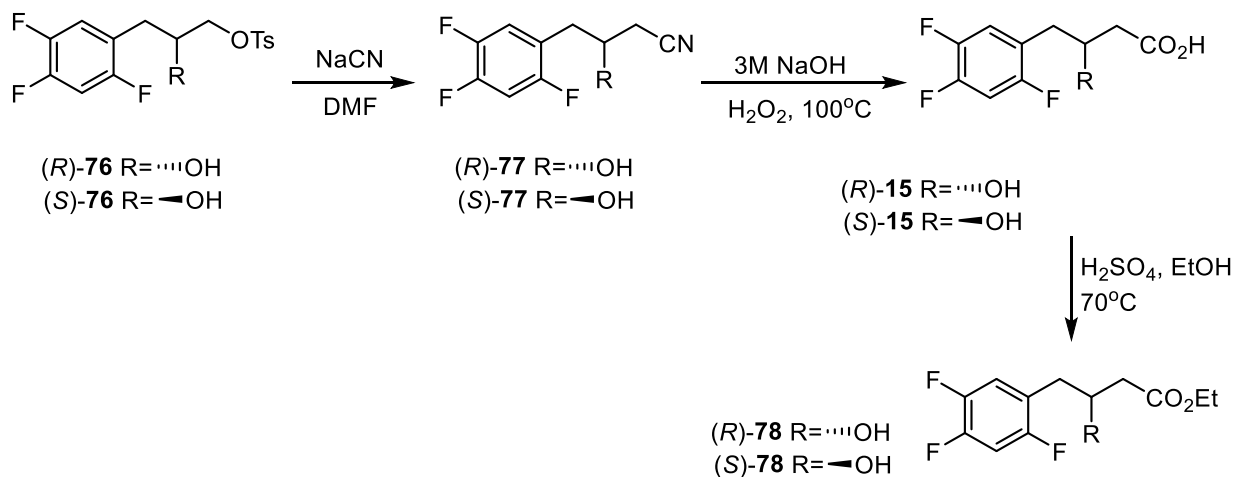
Şekil 2.27. 2,4,5-Trifloroiodobenzen (72) bileşiğinden (S)- ve (R)-74 nolu oksiamin bileşiklerinin sentezi

Bu aşamada sentezlenen oksiamin (S)-74 ve (R)-74 bileşikleri oldukça kararsızdır ve O-N bağı hidrojenasyon reaksiyonuna tabi tutularak diol (R)- ve (S)-75 elde edilmiştir. *p*-Toluen sülfonil klorür ve trietilamin kullanarak bu bileşiklerdeki primer hidroksil grupları tosilata dönüştürülmüştür (Fistikci *et al.* 2012) (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. (R)- ve (S)-74 Nolu oksiamin bileşiklerinden (R)- ve (S)-76 nolu tosilat bileşiklerinin sentezi

Daha sonra kolay ayrılabilen tosilat grubu, NaCN ile yerdeğiştirme reaksiyonuna tabi tutularak nitril (R)- ve (S)-77 bileşikleri sentezlenmiştir. Nitril (R)- ve (S)-77 bileşikleri bazik koşullarda H_2O_2 katalizliğinde hidroliz edilmesi ile 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit (R)- ve (S)-78 (>%99 ee) elde edilmiştir (Şekil 2.29).



Şekil 2.29. (R) ve (S)-78 Nolu 3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit'in sentezi

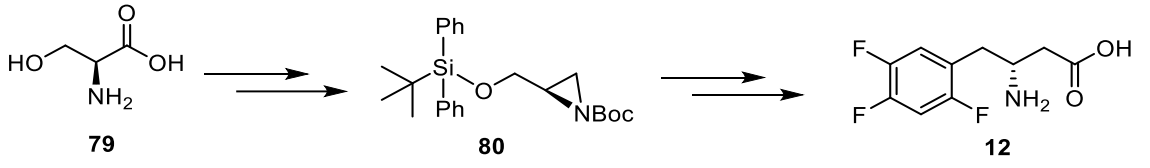
L-prolin amino asitinin diğer enantiyomeri olan D-prolin ile de aynı şartlar altında gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucu hedef ürünün (S)-izomerinin sentezi de aynı yöntem ile gerçekleştirilmiştir (Fistikci *et al.* 2012).

2.7. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada, dipeptidilpeptidaz-IV (DPP-IV) inhibitörü olan sitagliptin (**8**)'in yapısını oluşturan β -amino asit **12**'nin yeni bir yöntem ile asimetrik sentezi hedeflenmiştir. Sentez için kiral havuz yöntemi kullanılarak reaksiyonlar planlanmıştır. Bu amaçla, uygun bir kiral bileşikten çıkılmış ve reaksiyon kademeleri esnasında asimetrik merkezde herhangi bir reaksiyon gerçekleşmediği için kiral merkezin konfigürasyonu ürüne taşınmıştır.

Toplam sentez, doğal bir amino asit olan (*S*)-serin (**79**)'dan çıkılarak planlanmıştır. Hedeflenen planda, β -amino asitin sentezi aziridin türevi **80** üzerinden gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle, toplam sentezin en önemli basamağı, Grignard reaktifinin CuBr ile oluşturduğu nükleofil **93** ile aziridin halkasının açılma reaksiyonudur.

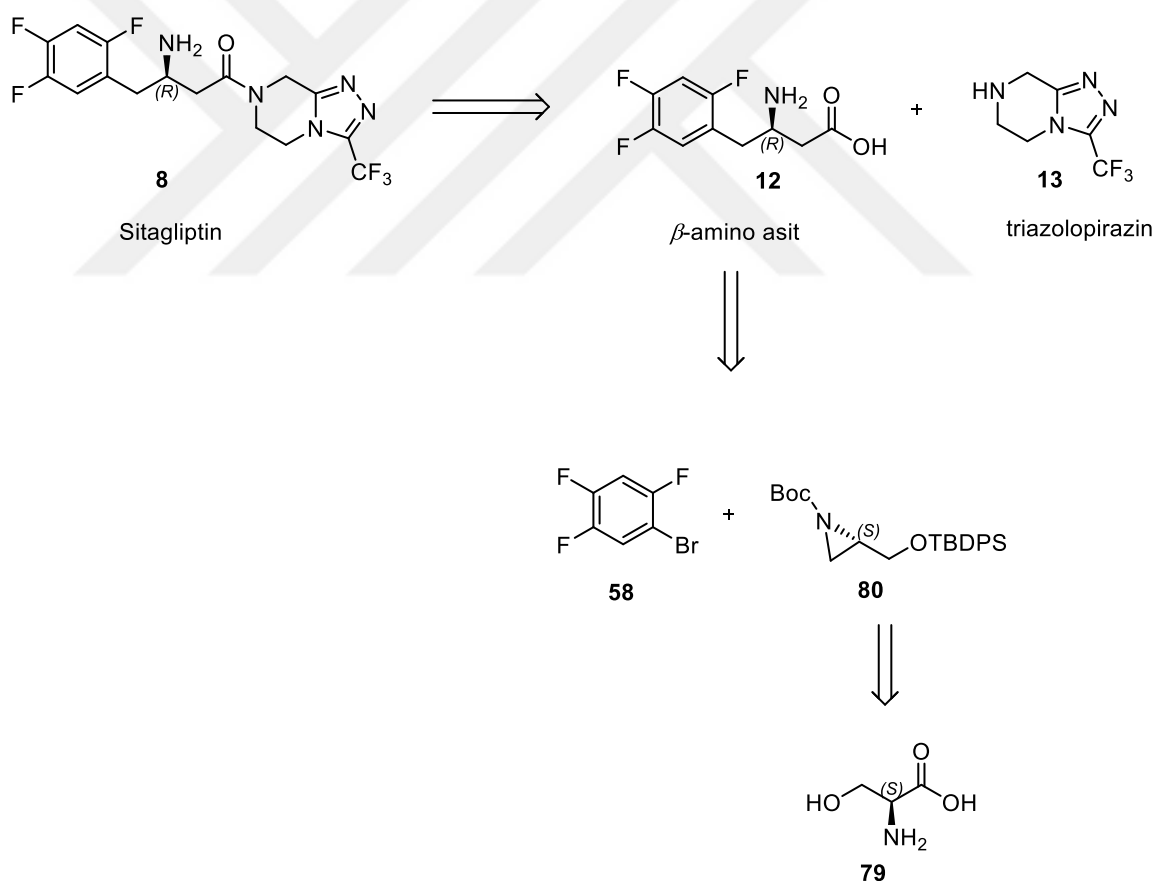
Bu açılma reaksiyonunun sonucunda oluşan düz zincirdeki karbon atomu sayısı hedeflenen asite göre bir karbon eksiktir. Bu durumda, açılma sonrası oluşan bileşikteki hidroksil (-OH) grubunun yerine nitril (-CN) grubunun takılması öngörülmüştür. Bu reaksiyon için öncelikle alkol grubu kolay çıkabilen tosilatına dönüştürülmesi, ardından tosilat grubunun nitril ile yer değiştirme reaksiyonu sonucu -CN grubu -OH grubunun yerine bağlanması ile asitin ana iskelet yapısının elde edilmesi planlanmıştır. Nitril (-CN) grubu çok işlevsel bir gruptur ve nükleofillerle vereceği reaksiyonlar neticesinde çok farklı yapılarda ürünler elde etmeye olanak sağlamaktadır. Nitril grubunun hidrolizi bu reaksiyonlardan birisidir ve bu reaksiyondan ilgili asitler elde edilmektedir. (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil)bütannitril (**98**) bileşiği bazik koşullarda hidroliz edilerek Sitagliptinin yapısını oluşturan (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit (**12**)'nin sentezi hedeflenmiştir (Şekil 2.30). Sentez on basamak üzerinden planlanmıştır. Planlanan yöntemin; stereokontrollü olması, uygulanabilirliği ve her basamağının en az gram seviyesinde sentez için uygun olması da amaçlanmıştır.



Şekil 2.30. (S)-Serin molekülü (79)'un sonuç ürün (12)'ye birden fazla kademe ile dönüşümü

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Sitagliptin bileşiği Januvia adlı ilacın etkin maddesidir ve bu bileşiğin sentezi üzerine pek çok çalışma mevcuttur. Sitagliptin bileşiği, amino asit ve triazolopirazin halkası olmak üzere iki birimden oluşmaktadır. Triazolopirazin halkası ticari olarak satılmaktadır. Bu nedenle (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit (**12**)'nin asimetrik sentezi ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada, β -amino asit **12** birimi, enantiyosaf bileşikten çıkılarak yeni bir yöntem ile sentezlenmiştir. Sentezlerde, ilk etapta mikro ölçek ile çalışılmış ve reaksiyon koşullarının optimize edilmesinin ardından makro ölçeklere geçilmiştir.

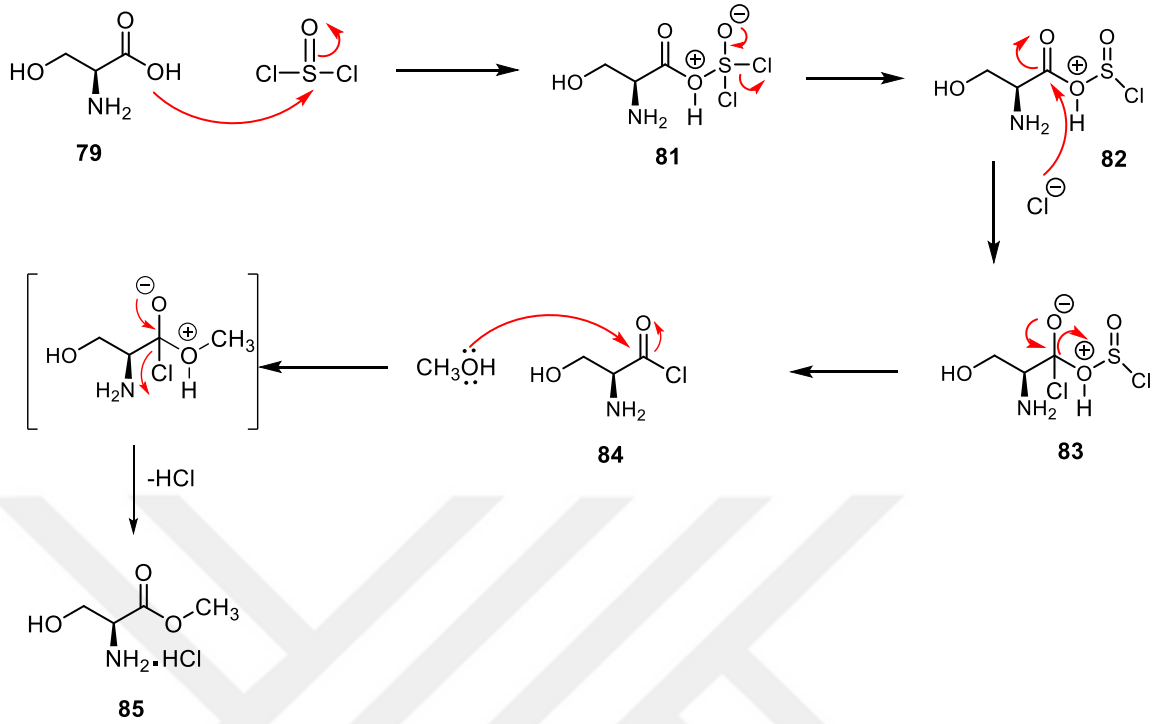


Şekil 3.1. Sitagliptin (**8**) molekülünün retrosentetik analizi

Şekil 3.1'deki retrosentetik analizde görüldüğü gibi, aziridin **80**'in sentezi ve **58**'in Grignard reaktifi (**59**) ile reaksiyona girmesi en önemli kademe olarak görülmektedir.

Çünkü bu kademede ortaya çıkacak olumsuzluklar sentez planının değişimine kadar gidecektir. Diğer taraftan reaksiyon kademelerinin verimlerinin iyi olması da önem arz etmektedir. Verimlerin düşük olması toplam sentez reaksiyonlarında istenmeyen bir durumdur. Toplam sentezin her bir kademesi mümkün olan en yüksek verimle sentezlenmelidir. Örneğin 10 kademeli bir sentez tasarımında her bir kademe % 90 verimle olsa bile toplam verim %35 civarında olmaktadır. Bu durum göz önüne alındığında burada yapılan reaksiyon kademelerinin verimlerinin yüksek gerçekleşmesi, bu çalışmanın önemini oldukça etkilemektedir. Çalışmada kiral havuz yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemin en önemli avantajı şudur; Reaksiyon kademeleri yazılırken sonuç ürünün stereomerkezi bellidir. Bu merkeze göre başlangıç bileşiğinin konfigürasyonu seçilir ve yapılması düşünülen reaksiyon kademelerinde bu merkezde herhangi bir reaksiyonun veya rasemleşmenin olup olmayacağı önceden belirlenebilir. Böyle bir tespitin ardından çalışmada başlangıç bileşiği olarak S-serin (**79**) bileşiğinin kullanılmasına karar verilmiştir. Bu molekülün piyasada ticari olarak hem S- (L) izomeri hem de R- (D) izomeri mevcuttur. Sentezlenmesi hedeflenen sonuç üründe tek bir kiral merkez vardır ve bu merkezin konfigürasyonu da R formundadır. Buradan hareketle R-serinin başlangıç bileşiği olarak kullanılması düşünülebilir. Ancak yapılan değerlendirmeler sonucu reaksiyon kademeleri yazıldığında ara kademelerden birinde bir konfigürasyon inversiyonu olduğu görülmektedir. Bu durumda başlangıç bileşiğinde R değil de S izomerinin kullanılması daha uygun olacaktır. Buradaki diğer bir nokta S-serin molekülü R-serin molekülüne göre daha ucuz olarak satılmaktadır.

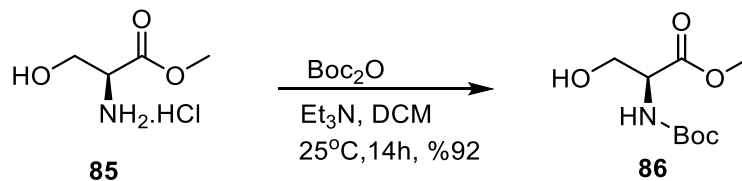
İlk etapta aziridin **80** bileşiğinin sentezi hedeflenmiş ve bunun için de S-serin (**79**) bileşiğinden yola çıkılmıştır. Sentezin başlangıç kademesi olarak (S)-serin (**79**) bileşiğinin karboksilli asit grubu metil esterine, Dubuisson ve grubunun literatürde tanımladığı yöntem kullanılarak, tiyonil klorür ile metanol içerisinde dönüştürülmüştür (Dubuisson *et al.* 1995). Ester **85** bileşiği %96 gibi oldukça yüksek bir verimle elde edilmiştir.



Şekil 3.2. S-Serin (79) molekülünün esterleşme mekanizması

Bu dönüşümün mekanizması şekil 3.2 de görülmektedir. Reaksiyonda açıl klorür oluşmakta ve reaksiyon ortamında çözücü olarak kullanılan metanol ile kullanılan karboksilli asit reaksiyona girerek metil esterine dönüşmektedir. Bu bileşik **85** tuz halindedir. Çünkü reaksiyon ortamında HCl açığa çıkmakta ve korunmamış halde bulunan -NH₂ grubu ile reaksiyona girmektedir.

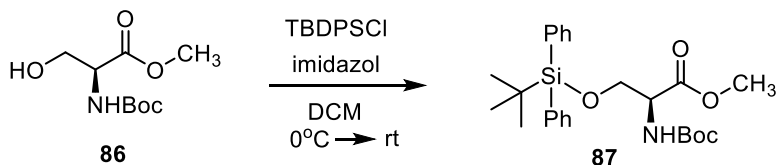
Elde edilen amonyum tuzu **85**'in hem organik çözücülerde iyi bir şekilde çözünmesi için hem de azot atomunun nükleofilliğini azaltmak için bileşiğin amino grubu detersiyerbütildikarbonat (Boc₂O) ile korunmuş ve ester **86** bileşiği elde edilmiştir (Şekil 3.3). Amino grubunun korunması için Ollivier ve grubunun son yıllarda tanımladığı yöntem kullanılmıştır (Ollivier *et al.* 2010). Bu kademe için literatürde farklı yöntemler de kullanılmaktadır.



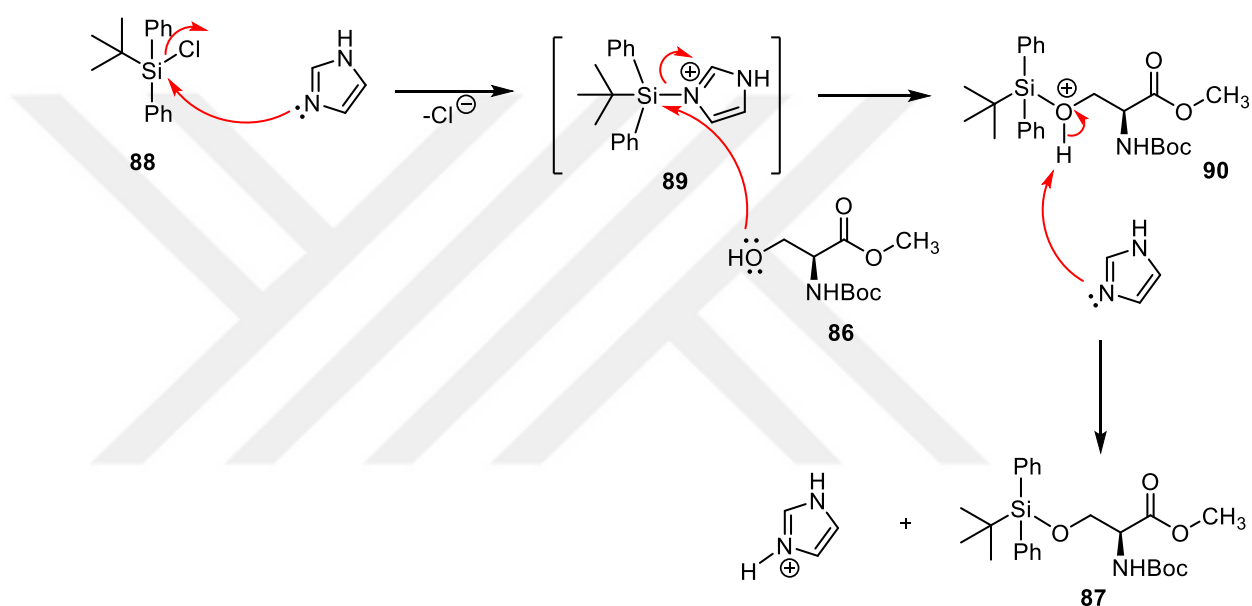
Şekil 3.3. 88 Nolu bileşiğin amin grubunun Boc₂O ile korunması

Diğer taraftan ester **86** bileşiğindeki alkol grubunun da korunması gereklidir. Çünkü ilerleyen kademelerde bu grubun reaksiyona girmesi engellenmelidir. Bu koruma reaksiyonu için tersiyerbütildifenilsililklorür (**88**) (TBDPSCl) bileşiği seçilmiştir. Organik kimyada oksijen ile silisyum elementlerinin arasında oluşan bağın oldukça güçlü olduğu bilinmektedir. Genel olarak bu tür reaksiyonlar kolay ve yüksek verimlerle gerçekleşmektedir. Ayrıca bu bileşiğin alkoller için iyi bir koruyucu grup olduğu bilinmektedir. Bu amaçla, tersiyerbütildifenilsililklorür ile ester **86** bileşiği reaksiyona sokularak silil eter **87** %99 verimle yani kantitatif olarak sentezlenmiştir. Silil eter oluşum mekanizması Şekil 3.4’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Reaksiyon:



Mekanizma:



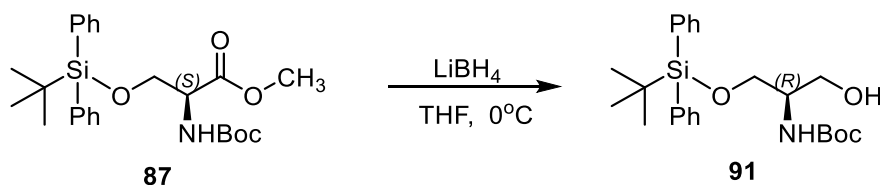
Şekil 3.4. 87 Nolu bileşiğin sentez reaksiyonu ve mekanizması

Şekil 3.4’de görüldüğü gibi, imidazolün 3-pozisyonundaki azot atomu nükleofil olarak TBDPSCl bileşiğindeki Si atomuna atak yaparak klor atomunu ile yer değiştirir ve silisyum atomuna bağlanır. Oluşan **89** nolu ara üründe Si atomunun elektrofilik özelliği daha da artmaktadır. Bu durumda alkoldeki oksijen atomunun silisyum atomuna atak yapması daha kolay olmaktadır. Bu saldırı sonucunda oluşan ara ürün **90** hidronyum iyonu barındırmaktadır. Bu hidronyum iyonundaki proton da imidazol ile koparılmakta ve molekül nötral bir hal alırken imidazolyum iyonu oluşmaktadır. Amin ve alkol grubunun hacimli ve kolayca reaksiyon vermeyen bileşikler kullanılarak korunması oldukça yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir.

Bu reaksiyondaki bir diğer ayrıntı ise kullanılan koruyucu TBDPSCl bileşiğinin ekivalentidir. Reaksiyonun çıkış bileşiği olan **86** nolu bileşik ile TBDPSCl bileşiği 1:1 oranında kullanıldığında reaksiyon sonucunda az da olsa TBDPSCl bileşiği kalmaktadır. Bu bileşik ile oluşan ürün (**87**) aynı R_f değerine sahiptir ve ikisi de viskoz haldedir. Bu durumda bu iki maddeyi birbirinden ayırmak imkânsız hale gelmektedir. Bunun önüne geçmek için TBDPSCl bileşiği çıkış bileşiğine göre 0.9 ekivalent olarak kullanılmış ve reaksiyona tamamen girmesi sağlanmıştır.

Buraya kadar olan reaksiyon kademelerinde başlangıç bileşiği olarak kullanılan S-serin (**79**) bileşiğine oldukça büyük ve sterik olarak hacimli gruplar bağlanmış ve bileşiğin kemoselektivitesi artırılmıştır. Bunun avantajı şudur ki; bundan sonra yapılacak olan reaksiyon kademelerinde bileşik oldukça seçici davranabilecektir.

Amin ve alkol grubu korunduktan sonra, ester fonksiyonel grubunun LiBH_4 kullanılarak indirgenmesi hedeflenmiştir. Bunun için **87** nolu bileşik THF içerisinde çözülmüş ve yine THF içerisinde süspansiyon halinde karışmakta olan LiBH_4 çözeltisine azot atmosferi altında damla damla 0°C de eklenmiştir. Bu ilave sırasında H_2 gazı çıkışı gözlenmiştir. Reaksiyon bu sıcaklıkta 4 saat boyunca karıştırılmış, çıkış bileşiği olan **87** nolu bileşiğin bittiği ince tabaka kromatografisi (TLC) kullanılarak tespit edilmiş ve NH_4Cl eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Yapılan ekstraksiyonun ve saflaştırmanın ardından **91** nolu bileşik %92 verimle beyaz katı bir madde olarak elde edilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. **87** Nolu bileşiğin indirgenme reaksiyonu

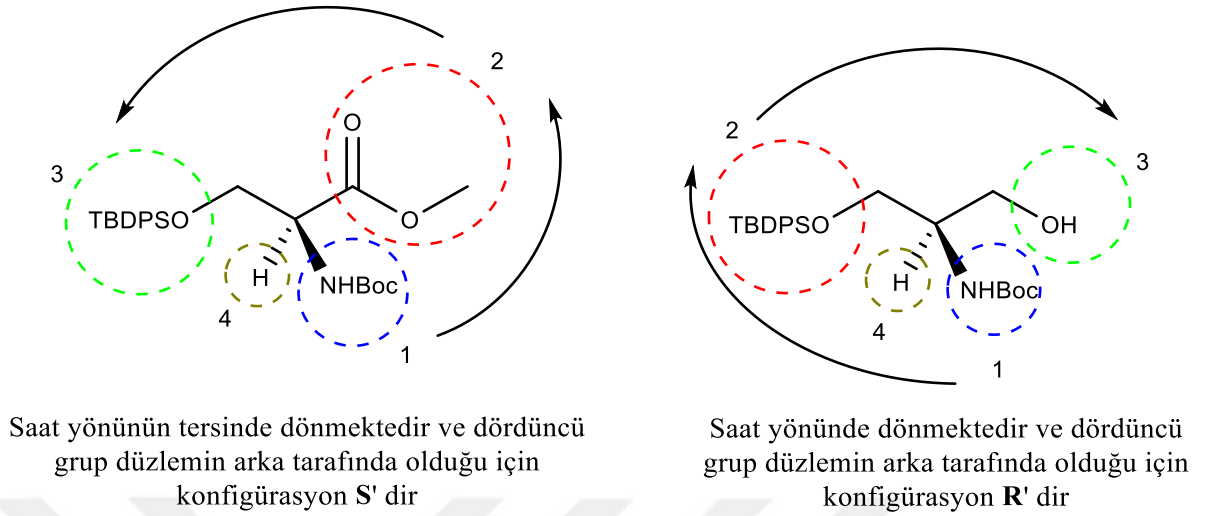
Yapılan reaksiyonda LiBH_4 yerine LiAlH_4 'ün neden kullanılmadığı gibi bir soru akla gelebilir. Üstelik LiAlH_4 daha ucuz olarak piyasada mevcuttur. Bu sorunun cevabı rasemleşmede gizlidir. Bu bileşiklerin her ikisi de indirgeyici olarak kullanılmaktadır.

Aralarındaki tek fark ise bazlık şiddetleridir. Al ile H atomları arasındaki elektronegativite farkı, B ile H atomları arasındakinden daha fazladır (Şekil 3.6). Bu nedenle Al-H bağı B-H bağından daha iyoniktir. İyonik karakter arttıkça elektronlar, bir tarafta yoğunlaşmakta ve bazlık karakterini artırmaktadır. Bu bilgi ışığında, LiAlH_4 ile yapılacak bir reaksiyonda kiral merkezde enolat üzerinden rasemleşme ihtimali vardır. Bunun önlenmesi için LiBH_4 tercih edilmiştir. Bu maddenin tek dezavantajı yukarıda da bahsedildiği gibi pahalı olmasıdır.

Element	Elektronegativite değeri	
B	2.0	fark = 0.2
H	2.2	
Al	1.6	fark = 0.6

Şekil 3.6. Bor, Hidrojen ve Alüminyum elementlerinin elektronegatiflik değerleri

Bu indirgeme reaksiyonu sonucu oluşan alkolün ileri basamaklar için çok önemli bir fonksiyonu vardır. Bu da kiral merkezin konfigürasyon inversiyonuna uğramasıdır. Genel olarak organik kimyada, optikçe aktif bileşiklerde konfigürasyon inversiyonunun olabilmesi için moleküldeki kiral merkezin enantiyomerik olarak saf olması ve reaksiyonun da bu kiral merkez üzerinden gerçekleşmesi gerekir. Bu reaksiyonda ise kiral merkeze herhangi bir saldırı söz konusu değildir. O halde konfigürasyon nasıl oluyor da inversiyona uğruyor diye bir soru akla gelmektedir. Bu sorunun cevabı, bu kademeden çıkış bileşiği ile oluşan üründe kiral merkeze bağlı olan grupların karşılaştırılması sonucu bulunabilir.



Şekil 3.7. Stereomerkezdeki konfigürasyonun CIP (Cahn-Ingold-Prelog) kuralına göre belirlenmesi

Şekil 3.5'deki reaksiyonun başlangıç bileşiğine bakıldığında konfigürasyonun (S) olduğu görülür. Bunun için birinci öncelikli grubun amin, ikinci öncelikli grubun ester üçüncü öncelikli grubun da oksijene bağlı olan grubun olması gerekir. Saat yönünün tersinde döndüğü için bileşiğin konfigürasyonu (S) olur. İndirgenme sonucu oluşan üründe ise yine birinci öncelik amin grubuna aittir. İkinci öncelikli grup ise silileterin bağlı olduğu metilen grubudur. Çünkü üründe kiral merkezden sıra ile gidildiğinde ilk olarak karbonlar, bir bağ daha ileri gidildiğinde oksijenler, bir bağ daha gidilirse silisyum atomu ve hidrojen atomu karşımıza çıkar. Üçüncü öncelik grup ise alkol grubunun bağlı olduğu metilen grubudur. Böylece grup önceliği saat yönündedir ve (R) konfigürasyonuna sahiptir. Bu kademede kiral merkezde herhangi bir reaksiyon olmadığı için, sadece grupların önceliğine bağlı olarak konfigürasyon inversiyona uğrar. Ara kademede konfigürasyonun değişmesi sentez içinde avantaj sağlamaktadır.

Toplam sentezin bu kademesi sentetik açıdan oldukça önem arz etmektedir. Çünkü kiral merkezde istenilen inversiyonun oluşması ve diğer taraftan alkol **91** bileşiğinde hem alkol hem de amin fonksiyonel gruplarının birbirlerine göre 1,2- pozisyonlarında (visinal) bulunması amaçlanmıştır. Her iki grubun 1,2- pozisyonunda bulunması aziridin halkasının sentezi için uygun bir yapıdır. Yapılan bu çalışmada da birbirlerine göre 1,2-konumlarında bulunan amin ve alkol grubunun molekül içi (intramoleküler) kapanması

sonucu **80** nolu aziridin bileşiğinin sentezi hedeflenmiştir. Aziridin üç üyeli azot ihtiva eden heterosiklik bir bileşiktir. Aziridin halkasının farklı nükleofiller kullanılarak katalizörlü veya katalizörsüz ortamlarda açılma reaksiyonları sonucunda arzu edilen bileşiklere ulaşmak kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir.

Travins ve Etzkorn tarafından yapılan bir çalışmada bu aziridin **80** bileşiği %68 verimle sentezlenmiştir (Travins and Etzkorn 1998). Yapılan reaksiyon bir intramoleküler Mitsunobu reaksiyonudur. Bu kademenin mekanizmasının nasıl olduğuna geçmeden önce Mitsunobu reaksiyonunun ne olduğunu ve nasıl çalıştığını göstermek faydalı olacaktır.

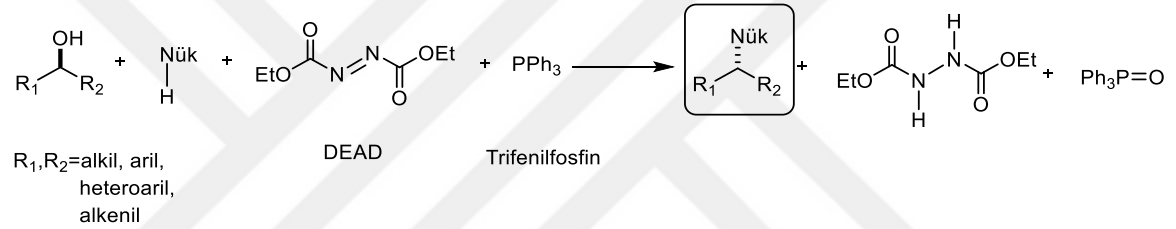
3.1. Mitsunobu Reaksiyonu

1967 yılında ilk kez Oyo Mitsunobu tarafından rapor edilen bu reaksiyon, trifenilfosfin (PPh_3) ve dietilazodikarboksilat (DEAD) varlığında sekonder alkollerin karboksilli asitler ile asetillenmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Birkaç yıl sonra da optikçe aktif sekonder alkoller ile aynı şartlar altında yapılan reaksiyonlarda stereomerkezin konfigürasyonunun inversiyona uğradığı belirlenmiştir. Bu keşifin ardından da reaksiyon artık optikçe aktif aminlerin, azidlerin, eterlerin, tiyoeterlerin hatta alkanların sentezi için oldukça sentetik öneme sahip hale gelmiştir. Bu reaksiyonun genel özellikleri aşağıda sıralanmaktadır:

- Primer ve sekonder alkoller en iyi çıkış bileşikleridir ve sekonder alkoller başarılı bir şekilde konfigürasyon inversiyonuna maruz kalabilmektedir.
- Tersiyer alkoller reaksiyon vermezken bazı tersiyer proparjilik alkoller konfigürasyon inversiyonuna uğrayabilmektedir.
- Karbon-karbon bağ oluşumu mümkün olabilmekte ancak nükleofilin beta diketon veya beta ketoesterler gibi aktif metilen grubu içermesi gerekmektedir.
- Reaksiyon ayrıca intramoleküler olarak da gerçekleşebilmekte ve 3-,4-,5-,6-, ve 7- üyeli halkalı eter veya halkalı aminler hazırlanabilmektedir.
- Alkil halojenürler, açıl halojenürler ve çinko halojenürler gibi halojen iyon kaynağı içeren bileşikler kullanıldığında ilgili primer veya sekonder alkol halojenürlerin sentezi mümkün olabilmektedir.

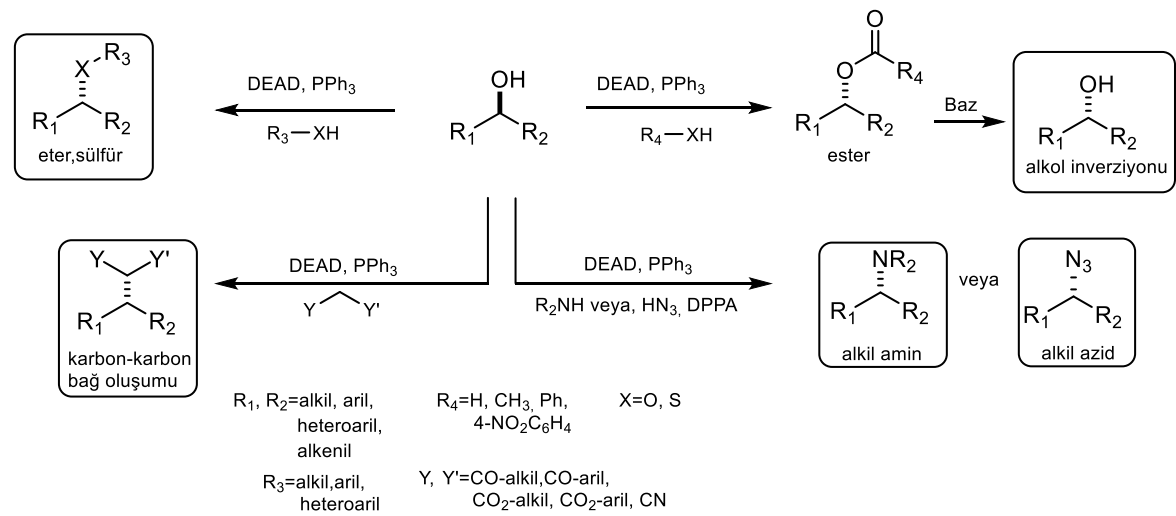
- Çözücü olarak genellikle THF kullanılmakta ancak nadiren de olsa DCM ve dioksan da kullanılabilir.
- Sterik olarak kalabalık alkol bileşikleri kullanılmadığı sürece reaksiyon sıcaklığı genellikle 0-25°C arasında olmaktadır.
- Reaksiyonlarda öncelikle DIAD ile PPh₃' in reaksiyona girmesi gerekir. Ardından ortama alkol ve nükleofil eklenerek reaksiyonun ilerlemesi gerçekleşir (Kürti ve Czako 2005).

Genel Reaksiyon:



Şekil 3.8. Mitsunobu reaksiyonunun genel gösterimi

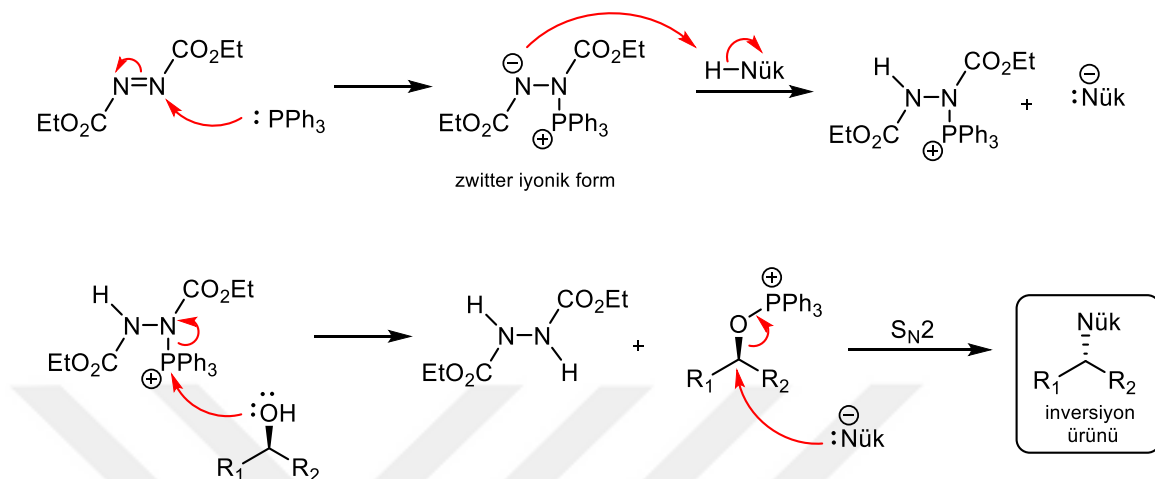
Genel uygulama alanları:



Şekil 3.9. Mitsunobu reaksiyonunun uygulama alanları

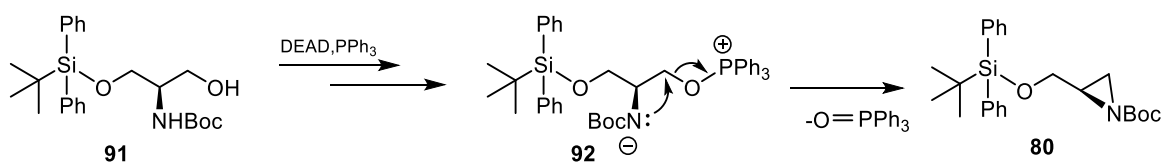
Mitsunobu reaksiyonunun mekanizması, kullanılan reaktiflerin sayısının fazla olmasından ve reaksiyon kademelerinin karmaşık olmasından dolayı ilk bakışta karmaşık gibi görülebilir (Şekil 3.9). Hâlbuki mekanizma oldukça basittir. İlk basamakta DIAD ile PPh_3 arasında bir katılma reaksiyonu olmaktadır. PPh_3 bir nükleofil gibi davranarak elektron çiftleri ile DIAD molekülündeki elektrofilik konumda bulunan azot atomuna saldırır. Bu saldırı 1,4-Michael katılması gibi gerçekleşir. Oluşan zwitter iyonik form bir reaktif ara üründür ve izole edilmesi oldukça güçtür. Bu kez fosforyum iyonunun bağlı olduğu DIAD molekülü bir nükleofil (baz) gibi davranmakta ve ortamdaki nükleofilin asidik protonunu koparmaktadır. Bu kademede ortamdaki nükleofil, anyon haline dönüşmekte ve nükleofilik gücü artmaktadır. Oksijen ile silisyum elementleri arasında olduğu gibi oksijen ile fosfor elementleri arasında da güçlü bir bağ oluşmaktadır. Buradan hareketle alkol oksijeni, üzerinde pozitif yük bulunan ve oksijen için daha da elektrofilik durumda olan, fosfor atomuna atak etmektedir. Böylece fosfor azot bağı kopmakta ve DIAD molekülden ayrılmaktadır. Reaksiyon sonucunda DIAD molekülü, dietil hidrazin-1,2-dikarboksilat olarak yani hidrojen ile doyurulmuş olarak reaksiyon ortamından ayrılmaktadır. Anyon halinde bulunan nükleofil, alkol oksijeninin bağlı olduğu karbon atomuna arkadan saldırmakta ve bu saldırı sonucu trifenilfosfin grubu da yapıdan trifenilfosfinoksit olarak ayrılmaktadır. Nükleofilin bu saldırısı bir S_N2 tipi katılmadır ve saldırdığı karbon atomu optikçe aktif ise konfigürasyon inversiyonuna neden olmaktadır. Sentetik açıdan böyle bir dönüşüm oldukça kullanışlıdır (Şekil 3.10).

Mekanizma:



Şekil 3.10. Mitsunobu reaksiyonunun genel mekanizması

Mitsunobu reaksiyonu ile aziridin **80** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu kademede kullanılan çıkış bileşiğinde hem alkol hem de nükleofil olarak kullanılacak olan amin grubu aynı molekül üzerinde bulunmaktadır. Dolayısıyla bu tür bir reaksiyon molekül içi (intramoleküler) Mitsunobu reaksiyonu olarak adlandırılır. Bu reaksiyonda, çıkış bileşiğinde sekonder alkol bulunması durumunda inversiyon gözlenecekti. Fakat kullanılan çıkış materyalindeki alkol grubu primerdir ve herhangi bir inversiyon söz konusu değildir. Aziridin türevi **80** üç karbon iskeletine sahip optikçe aktif bir bileşiktir (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Aziridin **80** bileşiğinin sentezi

Şekil 3.11'deki reaksiyon için en uygun şartlar belirlenmeye çalışılmış ve yapılan denemeler Çizelge 3.1'de verilmiştir. Çizelge dikkatle incelenirse, %78-80 arasındaki verimlerin en ideal verimler olduğu ve bu şartlarda yapılan denemelerdeki reaksiyonların

koşullarının optimum koşullar olduğu belirlenmiştir. Ancak bunlar içerisinde, sürenin daha kısa ve ekivalentlerin daha az olarak kullanıldığı altıncı sıradaki reaksiyon koşullarının (19 saat, %78 verim) en uygun olduğuna karar verilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. 83 Nolu aziridin bileşiğinin sentezi için uygulanan reaksiyon şartları

Süre (saat)	Sıcaklık	Çözücü	DIAD ve PPh ₃ (ekv.)	Verim (%)
20	25°C	THF	1.5	50
24	0°C	THF	1.5	57
16	25°C	THF	2.5	79
40	25°C	THF	2.5	80
3 gün	25°C	THF	2.5	78
19	25°C	THF	2	78
20	25°C	THF	1.1	60
18	0°C	THF	1.1	53
17	25°C	THF	2	63

Toplam sentezin bu kademesi 0°C de başlatılmış ve 19 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Oluşan ürün **80** %78 verimle renksiz viskoz bir madde olarak sentezlenmiştir. Bileşiğin ¹H NMR spektrumu ekler kısmında verilmiştir. Spektrum, tıpkı epoksit halkası gibi 2 ile 3 ppm arasında halkadaki protonlara ait sinyalleri içermektedir. Spektruma bakıldığında 2 ppm de ve 2.2 ppm de iki tane dublet sinyali görülmekte ve bu sinyalleri metilenik (-CH₂) protonlara ait olduğu düşünülmektedir. Bu protonlar komşusundaki kiral merkezi ayrı ayrı açılardan görmekte ve metin protonu ile farklı etkileşmektedirler. Kiral merkeze yakın olan ve birbirlerine göre geminal konumda bulunan bu protonlar diastereotopik protonlar olarak nitelendirilir. Bu bileşiğin (**80**) bu kadar çok detaylı olarak anlatılmasının sebebi Sitagliptin'in sentezi için oldukça önemli bir rol üstlenmesindendir.

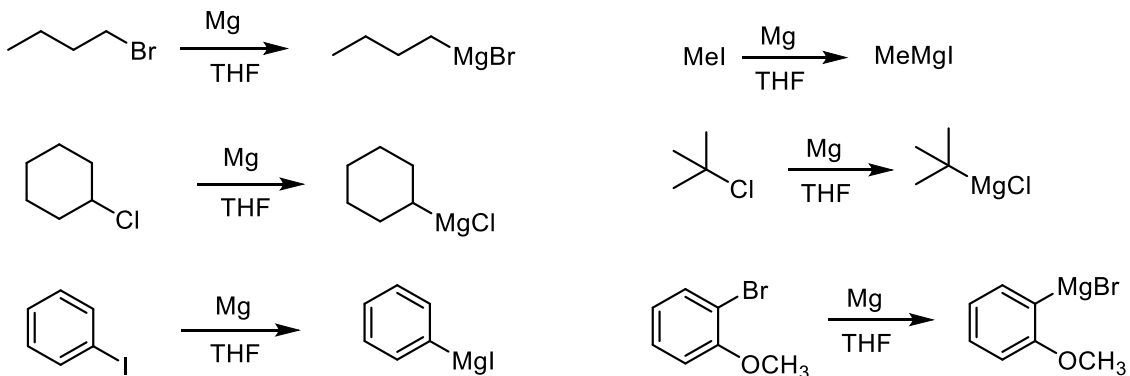
Aziridin eldesinden sonra, β -amino asitin öncü bileşiği propil alkol türevinin sentezi aziridin halka açılma reaksiyonu üzerinden gerçekleştirilmiştir. Aziridin **80** bileşiğinde

iki tane elektrofilik merkez vardır. Bunlar aziridin halkasındaki metilen ($-\text{CH}_2$) ve metin ($-\text{CH}$) karbonlarıdır. Bu karbonlardan metin ($-\text{CH}$) karbonu tersiyer ve metilen ($-\text{CH}_2$) karbonu ise sekonder bir karbondur. Bu karbonların nükleofiller ile reaksiyonu dikkate alındığında, metin karbonunun nükleofiller ile $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyonu vermesi oldukça istisnai bir durumdur ve yapılacak reaksiyonda nükleofiller beklenildiği gibi sekonder metilen ($-\text{CH}_2$) karbon ile tepkimeye girecektir.

Çalışma kapsamında buraya kadar olan sentez planlanan şekilde ilerlemiş ve aziridin **80**'in sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Böylece hedeflenen sitagliptinin yapısını oluşturan β -amino asit **12**'yi oluşturacak olan birinci kısım (building block) elde edilmiştir. Bundan sonraki reaksiyon bu aziridin halkasının açılması çalışmaları üzerinedir. β -amino asit bileşiği triflorofenil halkası içermektedir. Bu amaçla açılma reaksiyonu için nükleofil olarak triflorofenil halkası içeren organometalik bileşiklerin kullanılması planlanmıştır. Kullanılacak uygun reaktifler 2,4,5-triflorobromobenzen (**58**) veya 2,4,5-trifloroiodobenzen (**72**) bileşikleridir. Bu bileşikler ticari olarak satılmaktadırlar. Bu bileşiklerden çıkılarak uygun Grignard reaktifleri hazırlanabilir ve aziridin halka açılma reaksiyonunda nükleofil olarak kullanılabilir. Organometalik bileşik olarak Grignard reaktifleri karbon-karbon bağı oluşumu için organik sentezlerde geniş bir uygulama alanına sahiptir.

3.2. Grignard Reaksiyonu

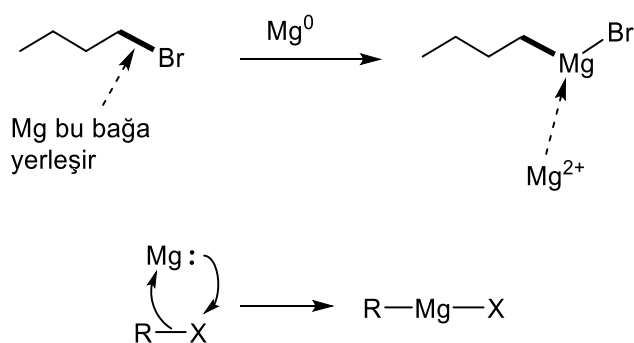
Grignard reaksiyonları ilk kez 1911 yılında Fransız kimyacı Victor Grignard tarafından keşfedilmiş ve bu keşfinden dolayı Nobel kimya ödülünü kazanmıştır. Grignard reaksiyonu bugün oldukça geniş kullanım alanına sahip olmasının yanı sıra sentezi de oldukça basittir. Grignard reaktifi alkil halojenür ile magnezyum elementinin eterik çözücüler içerisinde hazırlanması ile oluşturulmaktadır (Şekil 3.12). Reaksiyon ortamının kuru olması ve herhangi bir safsızlık içermemesi gerekmektedir.



Şekil 3.12. Bazı alkil ve aril halejenürlerin Mg ile verdiği Grignard reaktifleri

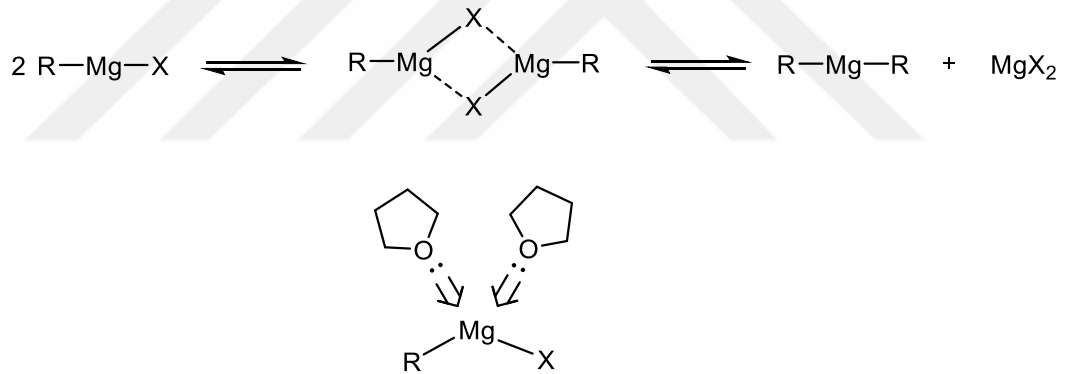
Grignard reaksiyonu her şeyden önce bir polarizasyonun ters dönmesi reaksiyonudur. Bu, organik kimyacılar arasında “umpolung” olarak bilinmektedir. Bu terim almanca kökenlidir ve polarizasyonun ters dönmesi anlamındadır. Grignard reaksiyonuna sokulacak olan halojenli bileşik, reaksiyon öncesinde elektrofilik iken Mg ile etkileştiğinde $RMgX$ formuna dönüşmekte ve güçlü bir nükleofil veya baz olarak davranmaktadır. Buradaki R ile Mg arasındaki bağın iyonik karakteri ne kadar çok olursa reaktif o kadar güçlü baz olarak davranmaktadır.

Grignard reaksiyonunun oluşum mekanizması nasıl işler? Magnezyum metali karbon ile halojen arasına girmektedir. Yani inzersiyon yapmaktadır. Reaksiyon mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak ortak kabul bu reaksiyonların radikalik mekanizma üzerinden yürüdüğüdür (Şekil 3.13).



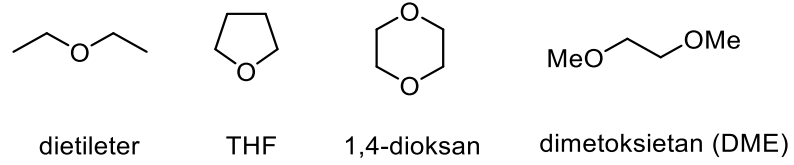
Şekil 3.13. Mg ile halojenin oluşturduğu grignard reaktifinin oluşum mekanizması

Grignard reaktifleri hazırlanırken genellikle Magnezyum metalinin aktifleştirilmesi gerekir. Bu işlem için reaksiyon ortamına çok küçük miktarda iyot (I_2) veya 1,2-dibromoetan eklenir. Bunlardan farklı olarak magnezyum metali çözücü içerisinde iken ultrasonik banyoda titreşime de maruz bırakılabilir ve üzerinde kaplı olan oksit tabakası uzaklaştırılabilir. Reaksiyonlar kuru eter veya THF içerisinde yapılır. Bu çözücüler Grignard reaktifi ile kompleks oluşturarak bu şekilde reaksiyon ortamında bulunmaktadır. Bunun iki avantajı vardır. Birincisi açık haldeki Mg metali ile çözücüdeki oksijenin ortaklaşmamış elektron çiftleri (lone pair) koordine kovalent bağ yaparak magnezyumun oksitlenmesini engellemektedir. Çünkü metaller Lewis asit karakterindedir ve boş p orbitali barındırmaktadır. İkincisi ise bu çözücüler Grignard reaktifinin çözünürlüğünü artırmaktadır. Grignard reaktifi çözücü içerisinde Schlenk dengesi içindedir ve çözücü molekülleri ile sarılarak kararlı kompleks bir halde bulunur (Balcı 2012) (Şekil 3.14).

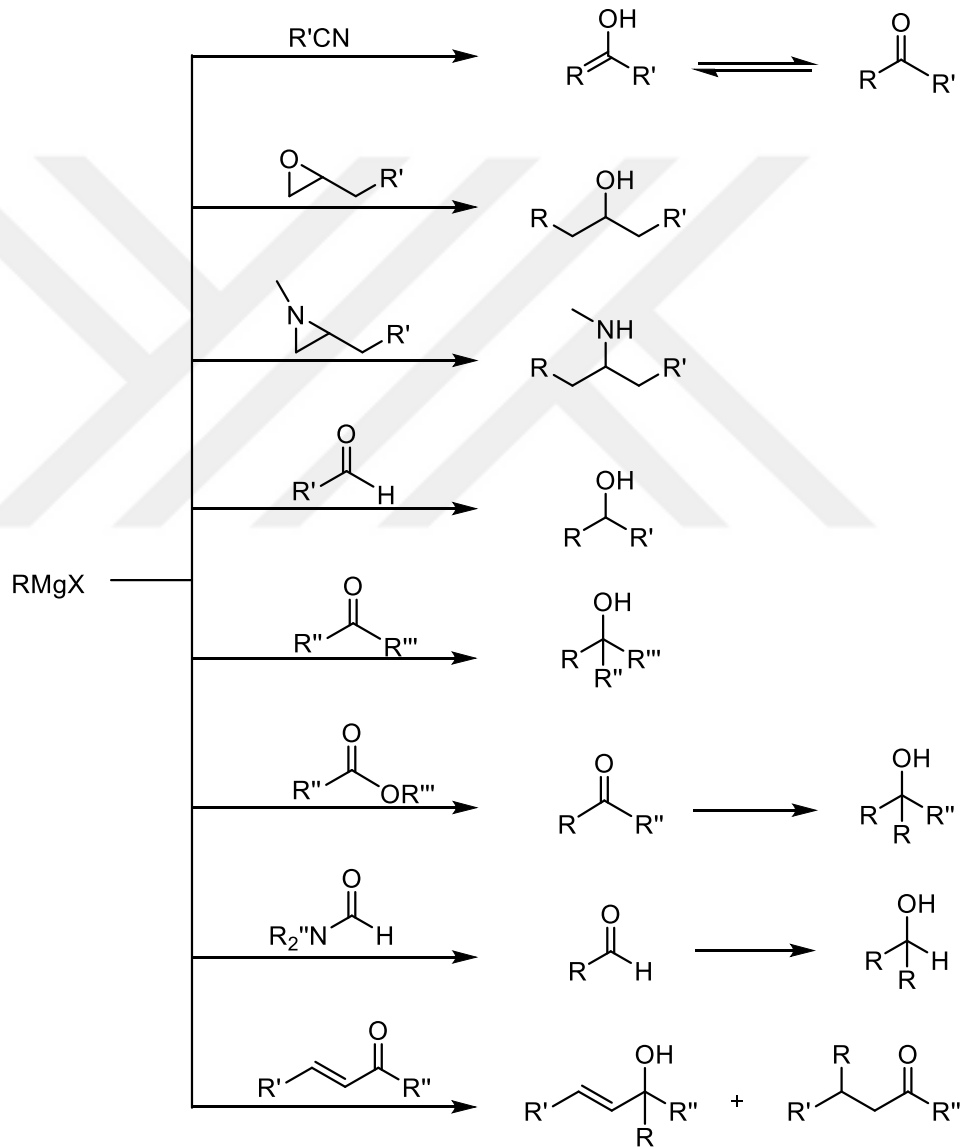


Şekil 3.14. Grignardın çözelti içindeki Schlenk dengesi ve çözücü ile etkileşimi

Genel olarak Grignard reaktifi hazırlanırken kullanılan çözücüler Şekil 3.15'te gösterilmiştir. Grignard reaktifinin bazik özelliğinden dolayı protik çözücüler bu reaksiyonlar için uygun değildir.



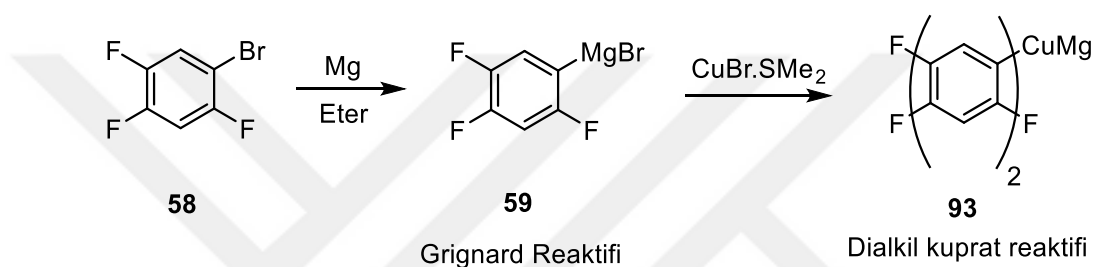
Şekil 3.15. Grignard reaktifi hazırlanırken kullanılan bazı çözücüler



Şekil 3.16. Grignard reaktifinin bazı elektrofilik bileşikler ile verdiği katılma ürünleri

Şekil 3.16'da Grignard reaktifinin bazı elektrofilik özelliğe sahip bileşiklerle verdiği reaksiyonlar gösterilmiştir. Bu reaksiyonların bazılarında çıkış bileşiğine bağlı olarak iki

ekivalent Grignard reaktifi reaksiyona girmektedir. Epoksit ve aziridin gibi gerilimli halkaların açılması için Grignard reaktifleri kullanılmakta ve halka açılarak nükleofilik grup bağlanmaktadır. Planlanan sentez kapsamında ilgili Grignard reaktifi hazırlanarak aziridin halkasının açılması ve istenilen iskelet yapının sentezi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, 2,4,5-triflorobromobenzen (**58**)’den çıkılarak ilgili Grignard reaktifi hazırlanmıştır. Daha sonra Grignard reaktifi bakır(I)bromür dimetil sülfür ($\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$) kompleksi ile reaksiyona sokularak kuprat reaktifine dönüştürülmüştür (Şekil 3.17).



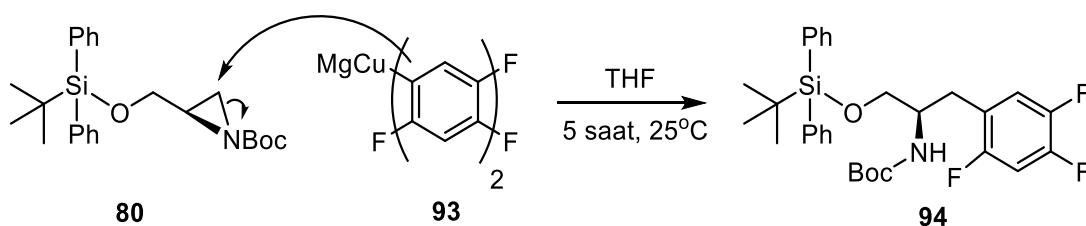
Şekil 3.17. 2,4,5-Triflorobromobenzen (**58**) ile Mg elementinin oluşturduğu Grignard reaktifi (**59**) ve $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ ile dialkil kuprat (**93**)’e dönüşümü

Dialkil/aril kuprat bileşikler Grignard reaktifine göre daha yumuşaktır. Bu nedenle orbitalleri, uygun olan yumuşak asit veya elektrofiller ile daha kolay reaksiyon vermektedir. Böylece aziridin halkasının açılma reaksiyonu için uygun bir nükleofil olduğu yapılan çalışmalar ile de belirlenmiştir. Bu nedenle **80** nolu aziridinin $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ kullanılarak açılma reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi tercih edilmiştir. İlk etapta 2,4,5-triflorobromobenzen (**58**) bileşiği ile Mg arasında Grignard reaktifi **59** oluşturulmuş ve bu Grignard reaktifi, aziridin ile $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ bulunan reaksiyon balonuna hızlıca eklenmiştir. Böylece, aziridin halkasının açılma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Beklendiği gibi, aziridin halkasında sterik engelin daha az olduğu metilen karbonundan reaksiyon gerçekleşmekte ve açılma ürünü **94** oluşmaktadır. Diğer taraftan, halka açılma reaksiyonu için farklı denemeler yapılmış ve reaksiyon koşulları belirlenmiştir. Bu reaksiyon için yapılan denemeler Çizelge 3.2’de görülmektedir.

Çizelge 3.2. 94 Nolu bileşiğin sentezi için uygulanan reaksiyon şartları

Süre (saat)	Sıcaklık	Çözücü	83(ekv.)	Mg(ekv.)	CuBr(ekv.)	Verim(%)
18	25°C	THF	2	2	0.5	80
24	25°C	THF	2	2	0.5	89
5	25°C	THF	2	2	0.5	93
19	25°C	THF	2	2	0.5	62
6	25°C	THF	2	2	0.25	87
24	25°C	THF	3	3	0.5	74

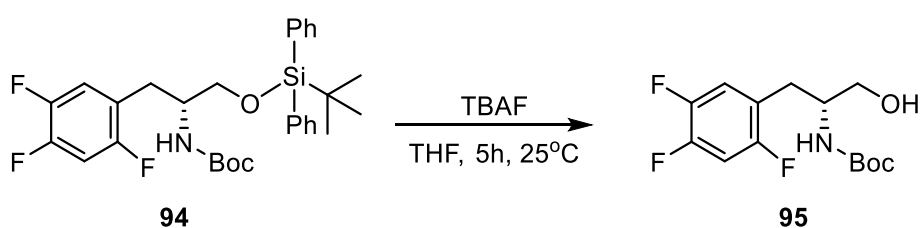
Çizelge 3.2’de verilen reaksiyon koşulları incelendiğinde reaksiyon süresi ve verim bakımından oldukça başarılı sonuçların ortaya çıktığı aşikârdır. Bu reaksiyonlar İnce tabaka Kromatografisi (TLC) ile takip edilmiştir. Reaksiyonlar takip edilirken, TLC de çıkış bileşiği ile aynı R_f değerine sahip olan bir spot ürün tarafında görülmüştür. Bu spotun, ilk denemelerde çıkış bileşiğine ait olduğu sanılmış ve bu nedenle reaksiyon süresi uzatılmıştır. Ancak daha dikkatli bir inceleme yapıldığında bu spotun çıkış bileşiğine değil ürüne ait olduğu NMR tekniği ile tespit edilmiştir. Bu nedenle reaksiyon süreleri yeniden optimize edilmiştir. Reaksiyon süresinin 5 saat olduğu denemede %93 verim ile ürün elde edilmiştir (Çizelge 3.2).

**Şekil 3.18.** 94 Nolu bileşiğin sentezi

Buraya kadar olan reaksiyon kademelerine dikkat edilirse hemen hemen her kademedeki moleküle oldukça hacimli ve molekül ağırlığı büyük grupların bağlandığı görülmektedir. Bunun iki anlamı vardır. Birincisi, az bir miktar ile senteze başlandığında molekül kütlesi büyüdüğünden bu miktarın neredeyse beş katı ağırlıkta olan **94** nolu ürün elde edilmiştir

(Örneğin 2 gram S-serin'den başlandığında 10 grama yakın bir miktarda **94** nolu ürün elde edilebilir). İkincisi ise, grupların hacimli olması yaklaşacak olan nükleofili yönlendirmede bölge seçici (regioselektif) olarak davranabilmektedir.

94 Nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirildikten sonra hacimli bir grup olan TBDPS, grubunun molekülden uzaklaştırılması hedeflenmiştir. Organik kimyada flor atomu ile silisyum atomu çok güçlü bir bağ oluşturmaktadır. Bu nedenle silil eterlerin yarılmasında (parçalanmasında) florür anyonu kullanılmaktadır. Flor kaynağı olarak NaF, HF, ve Tetrabütilamonyum florür (TBAF) bileşikler bilinmektedir. NaF çözünürlük probleminden HF ise asidik özelliğe sahip olduğundan ve molekülde de aside hassas gruplar bulunmasından dolayı, elimine edilmiştir. Bu iş için en iyi reaktifin TBAF olduğu görülmektedir. Desililleme için literatürde birçok örnek olduğundan bu kademe üzerinde fazla zaman harcanmamıştır. Sadece bir kaç deneme yapılmış ve bunlardan da sadece iki tanesine Çizelge 3.3'te yer verilmiştir. Yapılan reaksiyonda **94** nolu bileşik THF de çözölmüş ve üzerine 1.3 ekv. TBAF azot atmosferi altında yavaşça ilave edilmiştir. Reaksiyon süresinin uzatılmasının fayda sağlamadığı yapılan denemelerle anlaşılmıştır. Bu nedenle, reaksiyon oda sıcaklığında ve 5 saat karıştırılarak alkol **95** %92 verimle beyaz renkli katı bir madde olarak elde edilmiştir (Şekil 3.19).

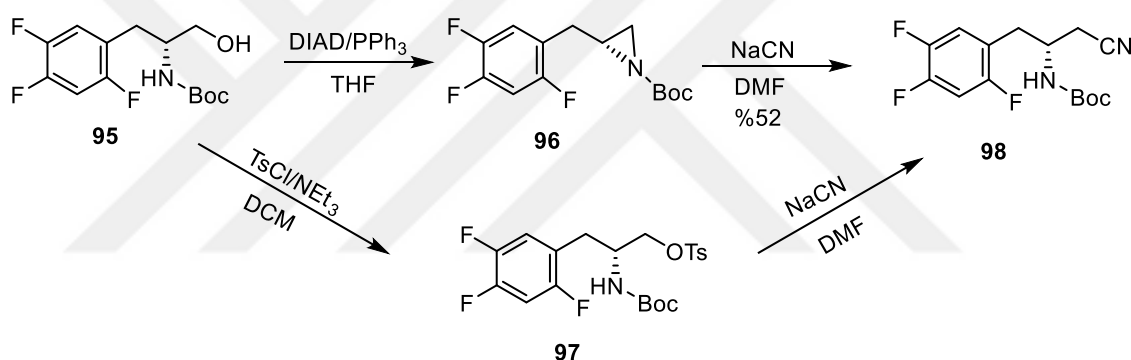


Şekil 3.19. **94** Nolu bileşiğin TBAF ile reaksiyonu

Çizelge 3.3. TBAF ile desililleme reaksiyonunun denemeleri

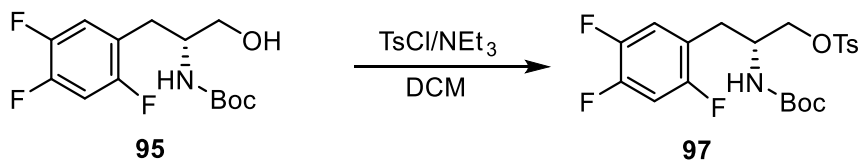
Süre (saat)	Sıcaklık	Çözücü	TBAF (ekv.)	Verim(%)
5	25°C	THF	1.3	92
20	25°C	THF	1.3	63

Sentezin bu kademesi ikinci bir aziridin halkasının sentezi için oldukça uygundur. İlk olarak alkol **95** bileşiğinden ikinci bir aziridin sentezi hedeflenmiş ve aziridin halkasının nitril anyonu (CN^-) ile açılması sonucu istenilen iskelet yapıya varılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda **96** nolu aziridin sentezi gerçekleştirilmiş ve CN^- ile yapılan açılma reaksiyonlarında beklenen ürün **98** elde edilmiştir. Ancak bu kademenin verimi % 52'nin üzerine çıkartılamadığından senteze bu kademe üzerinden devam edilmesi uygun görülmemiştir. Çünkü bu verim genel olarak düşünüldüğünde toplam sentezin verimini çok düşürmektedir ve yüksek miktarda sentezler için elverişsiz hale getirmektedir. Bu sebeple **95** nolu bileşikten çıkılarak daha farklı bir yol kullanılmış ve **98** nolu bileşiğe geçilmiştir (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. **98** Nolu siyan bileşiğinin sentezi için uygulanan metotlar

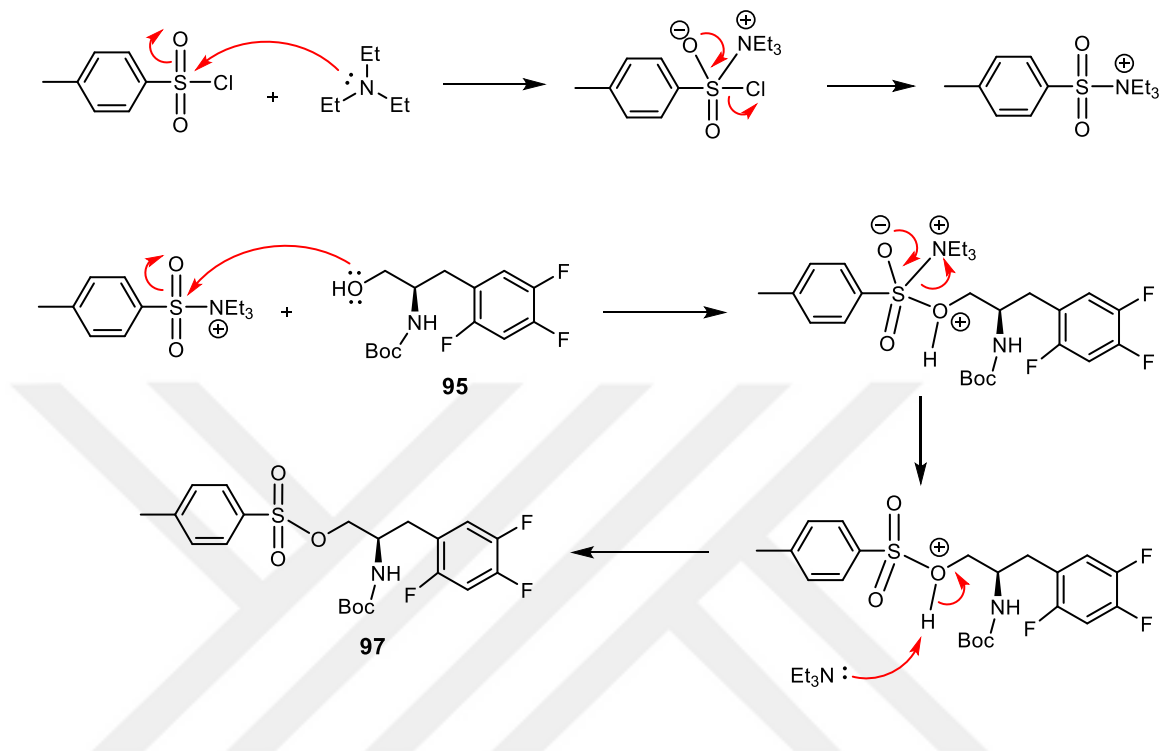
95 Nolu molekül primer alkol grubu içermektedir. Alkol grubu ile yapılacak kimyasal transformasyonlar ile karbon zincirinin uzatılması mümkün olmaktadır. Oksijen atomunu yerine karbon atomunun bağlanması için farklı bir tasarım planlanmıştır. İlk önce alkol grubunun yerine kolay çıkan tosilat (Ts) veya mesilat (Ms) gibi grupların bağlanması kararlaştırılmış ve buradan hareketle alkol grubu tosilatına TsCl ve trietilamin (Et₃N) kullanılarak dönüştürülmüştür. Bunun için öncelikle trietilamin ve TsCl'ün 0°C de bir saat boyunca karışması sağlanmış. Bu süre sonunda DCM içerisinde çözünmüş halde bulunan alkol **95** reaksiyon karışımına ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırılmış ve bu süre sonunda reaksiyon durdurularak yapılan saflaştırmaların ardından tosilat **97** bileşiği %80 verimle katı bir madde olarak elde edilmiştir (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. 95 Nolu alkol bileşiğinin tosilleme reaksiyonu

Bu reaksiyon sentetik organik kimyacılar tarafından çok kullanılmaktadır. Ancak mekanizması birçok kişi tarafından yanlış bilinmektedir. Genellikle trietilamin bileşiğinin, alkoldeki asidik protonu kopardığı ve oluşan alkoksitin de tosil klorüre saldırarak ürüne gittiği sanılmaktadır. Bu tamamen yanlış bir çözüm yöntemidir. Trietilamin bileşiğinin bazlığı alkoldeki protonu koparmaya yetmez. Bu durumda da alkoksit oluşumu söz konusu olamaz. Reaksiyon sırasında ilave edilen maddelerin sırasına dikkat edilirse önce trietilamin ile TsCl karıştırılmış ve ardından çıkış bileşiği eklenmiştir. Öncelikle Et₃N ile TsCl arasında bir reaksiyon gerçekleşmektedir. Trietilamindeki azot atomu nükleofilik olarak TsCl'e saldırmakta ve klor anyonunu molekülden ayırmaktadır. Böylece kükürt atomuna azot atomu bağlanmakta ve azot atomunun formal yükü de “+1” olmaktadır. Bunun sonucunda oluşan ara ürünlerdeki elektrofilik konumda bulunan kükürt atomu TsCl'deki kükürt atomundan çok daha reaktif hale gelmektedir. Bu durumda alkol oksijeni, kükürt atomuna protonunun kopmasına gerek kalmaksızın daha kolay atak edebilmektedir. Bu atak sonucunda da Şekil 3.22'deki mekanizmadan da görüldüğü gibi trietilamin molekülden ayrılmakta ve hidronyum iyonuna ait olan protonu almaktadır. Sonuç olarak da tosil grubu ile korunmuş halde **97** nolu bileşik elde edilmektedir.

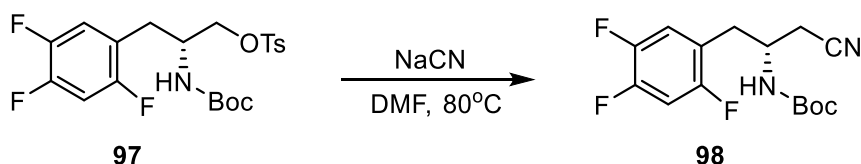
Mekanizma:



Şekil 3.22. 95 Nolu bileşiğin tosilleme reaksiyonu mekanizması

Bu aşamanın başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesinin ardından kolay çıkan tosil grubunun CN^- ile yer değiştirilmesi hedeflemiştir. Bu değişim bir nükleofilik yer değiştirme ($\text{S}_{\text{N}}2$) reaksiyonudur. Bu kademenin amacı aril grubuna bağlı olan dört üyeli karbon iskeletinin tamamlanmasıdır. Çünkü hedef molekülde de aril grubunda dört üyeli alifatik kısım yer almaktadır. Organik kimyada çok sık kullanılan bir karbon uzatma yöntemi olarak nitrillerin kullanıldığı bilinmektedir. Çalışmada karbon kaynağı olarak sodyumsiyanyür (NaCN) tercih edilmiştir. Bu maddenin oldukça ucuz olmasına ve tartım işleminin kolay yapılabilmesine rağmen, bu madde oldukça toksiktir ve kullanırken çok dikkatli olmak gerekir. Nitril grubunun moleküle bağlanması iki bakımdan önemlidir. Birincisi zincir bir karbon uzatılmış olacaktır. İkincisi ise nitril bileşikler asitlerin öncü bileşikleridir. Bu bileşikler kolaylıkla hidroliz edilerek karboksilli asitlere çevrilmektedir. NaCN ile yapılan yer değiştirme reaksiyonlarına ait denemeler Çizelge 3.4’de verilmiştir. Yapılan reaksiyon denemelerinde sürenin 24 saat ve ekivalent miktarının da 4 ekv. olduğu koşulların en iyi verim için uygun olduğu belirlenmiştir. Bu şartlar altında 97 nolu

bileşik asetonitril içerisinde çözülmüş ve üzerine de NaCN ilave edilerek refluks edilmesi sağlanmıştır. 19 saat süren reaksiyonun ardından saflaştırma yapılmış ve **102** nolu bileşik katı, beyaz bir madde olarak sentezlenmiştir. (Şekil 3.23).



Şekil 3.23. 98 Nolu bileşiğin sentezi

Çizelge 3.4. NaCN ile yapılan yer değiştirme reaksiyonları için uygulanan şartlar

Süre (saat)	Sıcaklık	Çözücü	NaCN (ekv.)	Verim(%)
6	80°C	DMF	2	54
14	80°C	DMF	3	70
24	80°C	DMF	4	76
19	80°C	DMF	4	69

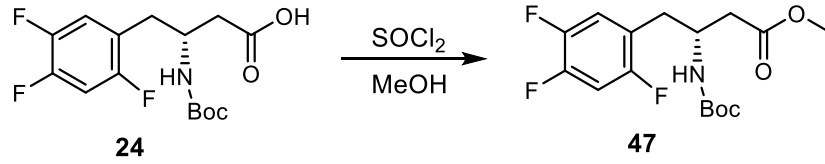
-CN grubunun moleküle bağlandığını desteklemek için öncelikle **98** nolu bileşiğin IR spektrumu alınmış ve IR spektrumunda 2200 civarındaki pikin -CN grubuna ait olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 120 ppm civarında görülen sinyalin -CN grubunun karbonuna ait olduğu tespit edilmiştir. Nitril anyonu uygulanan reaksiyon şartlarına göre de hem azot atomundan hem de karbon atomundan nükleofilik olarak saldırı yapabilmektedir. Bu durumdaki bileşiklere çift dişli nükleofil anlamında ambident nükleofil denilmektedir. Nitril grubu karbon atomundan moleküle bağlandığı zaman aynı karbon atomu elektrophil olmakta ve pek çok nükleofil tarafından atak yapılabilir hale gelmektedir. Nitril gruplarının hidrolizi ile karboksilli asitler elde edilmektedir. Nitril bileşiğinin **98** eldesinden sonra ^-CN grubunun asidik ya da bazik ortamda hidrolizi hedeflenmiştir. Bileşik, aside hassas azot atomu içerdiği için bazik hidroliz tercih edilmiştir. Bunun için 3 M'lık sulu KOH çözeltisi kullanılmış ve reaksiyon ortamına karboksilli asidi çözmesi için etanol ilave edilmiştir. Karboksilli asit, etanol ve 3

M'lık sulu KOH karışımı yaklaşık 90°C de 20 saat boyunca refluks edilmiştir. Süre sonunda çözücü uzaklaştırılmış ve ekstraksiyon yapılmıştır. Burada kullanılan baz oluşan ürünlerdeki karboksilli asit protonunu kopardığı için molekül tuz formunda ve su fazındadır. Organik faza geçirmek için protonlanması yani asitlendirilmesi gerekir. Bunun için 2 M'lık sulu HCl ile pH'ı yaklaşık 2 olana kadar asitlendirilmiştir. Sonra tekrar ekstraksiyon yapılarak bileşik organik faza alınmıştır. Oluşan ürünün polaritesi önceki sentezlenen bileşiklere göre oldukça yüksektir. Bu sebepten dolayı kolon kromatografisinde DCM/MeOH gradienti ile saflaştırılmıştır.



Şekil 3.24. 98 Nolu siyanür bileşiğinin bazik hidroliz reaksiyonu

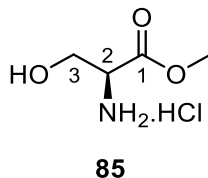
Nitril hidrolizi ile asit **24** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 3.24). Diğer taraftan, sentezlenen bu asitin enantiyomerik olarak saf olduğunun kanıtlanması gerekir. Bunun için bu bileşiğin HPLC de kiral kolonda yürütülmesi amaçlanmıştır. Ancak karboksilli asitler daha önceden de belirtildiği gibi oldukça polar yapıdaki moleküllerdir ve kolondan geçiş hızları çok yavaştır. Bu problemi ortadan kaldırmak için asit, esterine dönüştürülmelidir. Bileşiğin ester formu asit formuna göre daha düşük polarite ihtiva ettiğinden kiral kolonda daha rahat hareket edebilmektedir. Bu amaç doğrultusunda toplam sentezin ilk kademesi olan esterleşme yöntemi bu moleküle de uygulanmıştır. Tiyonil klorür ile metanol içerisinde yapılan esterleşme reaksiyonu sonucunda bu toplam sentezin son ürünü olan **47** nolu bileşik %87 verimle beyaz katı bir madde olarak elde edilmiştir (Şekil 3.25). Kiral kolonlar kullanılarak yapılan HPLC analizinde bileşiğin enantiyosafliğinin %99< oranında olduğu belirlenmiş ve bu sonuç da reaksiyon kademelerinde herhangi bir rasemleşmenin olmadığını göstermiştir.



Şekil 3.25. β -Amino asit (**24**) yapısının esterleşme reaksiyonu

Liteartürde yapılmış çalışmalara bakıldığı zaman **24** nolu bileşik ile alakalı oldukça fazla kaynak olduğu görülür. Bu çalışmanın özgünlüğü ise hedef ürün olan **24** nolu bileşiğin, bu kadar yöntem içerisinde bilinmeyen bir sentez tasarımı kullanarak yapılmış olmasıdır. Yapılan bir çalışmanın özgün olması çok önem arz etmektedir. Çünkü çalışmayı tasarlayan ve eyleme dönüştüren kişi veya kişilerin literatürden farklı olarak neyi nasıl yaptığı ön plana çıkmaktadır. Yapılmış bir çalışmaya yani bir yöntem mi geliştiriliyor yoksa hiç çalışılmamış bir konuda buluş mu yapılıyor? Bu ve bunun gibi sorulara cevap bulunduğu taktirde özgünlük yakalanmış olacaktır ve çalışma değerlendirilecektir. Bu çalışma sonucunda da Sitagliptin bileşiğinin yapısını oluşturan β -amino asit sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA



(S)-Metil 2-amino-3-hidroksipropanoat hidroklorür (85)'in sentezi:

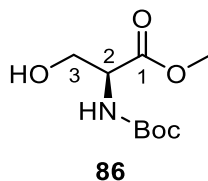
(S)-Serin (**79**)'un (7.00 g, 66.6 mmol) 125 mL metanoldeki çözeltisine tiyonil klörür (SOCl_2) (7.25 mL, 11.9 g, 99.9 mmol) 0°C 'de yavaşça ilave edildi. İlave bittikten sonra buz banyosu uzaklaştırıldı ve karışım 3 saat geri soğutucu altında refluks edildi. Bu süre sonunda reaksiyon durduruldu ve oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra (S)-metil 2-amino-3-hidroksipropanoat hidroklorür (**85**) (10.0 g, %96) beyaz katı bir tuz olarak elde edildi.

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): 4.65 (bs, NH_3^+ , OH ve HOD), 4.20 (t, $J_{2,3}=3.7$, -CH), 4.00, 3.90 (AB, dd, $J_{\text{AB}}=12.4$, $J_{2,\text{A}}=4.0$, $J_{2,\text{B}}=3.3$, - CH_2), 3.75 (s, - OCH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): 169.1 (C(1)), 59.5 (C(3)), 54.9 (C(2)), 54.0 (- OCH_3).

Elementel analiz: Hesaplanan $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$: C 30.88, H 6.48, N 9.00; bulunan: C 30.90, H 6.24, N 9.07.

Mp: 161-163 $^\circ\text{C}$.



(S)-Metil 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-3-hidroksipropanoat (86)'nın sentezi:

(S)-Metil 2-amino-3-hidroksipropanoat hidroklorür (**85**)'in 15 mL diklorometandaki (moleküler sieves üzerinden kurutulmuş) çözeltisine Et₃N (1.79 mL, 1.30 g, 12.9 mmol) 0°C'de ve azot gazı atmosferi altında ilave edildi. Ardından Boc₂O (1.40 g, 6.43 mmol) 5 mL diklorometan içerisinde azot gazı altında çözüldü ve reaksiyon karışımının üzerine yavaşça ilave edildi. Reaksiyon karışımı 14 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım üzerine 15 mL H₂O yavaşça ilave edildi ve diklorometan ile (3x20 mL) ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürün kolon kromatografisine (EtOAc/Hekzan) tabi tutuldu. (S)-Metil 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-3-hidroksipropanoat (**86**) (1.30 g, %92) renksiz viskoz bir madde olarak sentezlendi.

R_f: 0.5, 1:1 EtOAc/Hekzan.

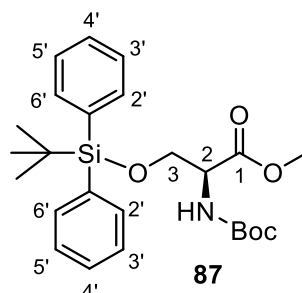
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.53 (*bd*, $J_{2,NH}=6.0$, NH-C(2)), 4.36 (*m*, H-C(2)), 3.93, 3.87 (*AB*, *ddd*, $J_{3a,3b}=11.0$, $J_{3a,OH}=6.0$, $J_{2,3}=4.0$, H₂C(3)), 3.76 (*s*, OMe), 2.82 (*t*, $J_{3,OH}=6.0$, HO-C(3)), 1.43 (*s*, CMe₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 171.6 (C(1)), 156.0 (karbamat'a ait CO), 80.5 (OCMe₃), 63.7 (C(3)), 55.9 (C(2)), 52.9 (OMe), 28.5 (OCMe₃).

IR (neat): 3395, 2978, 1744, 1716, 1512, 1457, 1438, 1393, 1368, 1286, 1214 cm⁻¹.

Elementel analiz: Hesaplanan C₉H₁₇NO₅: C 49.31, H 7.82, N 6.39; bulunan: C 48.57, H 7.57, N 6.42.

$[\alpha]_D^{27} = +11$ (c 1, CHCl₃).



(S)-Metil (N-2-*tert*-bütoksikarbonil)-2-amino-3-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-propanoat (87)'nin sentezi:

(S)-Metil 2-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-3-hidroksipropanoat (**86**) (13.35 g, 60.89 mmol) ve imidazol'ün (12.43 g, 182.7 mmol) 80 mL diklorometandaki (moleküler sieves üzerinden kurutulmuş) çözeltisine *tert*-bütilklorodimetilsilan (TBDPSCI) (14.25 mL, 15.06 g, 54.80 mmol) 0°C'de ve azot gazı atmosferi altında damla damla ilave edildi. Karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon durdurularak 80 mL doymuş NH₄Cl ve 20 mL doymuş tuzlu su çözeltisi (brine) ilave edildi. Daha sonra diklorometan (3x100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün kolon kromatografisine tabi tutuldu. (S)-Metil (N-2-*tert*-bütoksikarbonil)-2-amino-3-(*tert*-bütildifenilsililoksi)propanoat (**87**) (25.24 g, %99) renksiz sıvı viskoz bir madde olarak sentezlendi.

R_f: 0.83, (2:8) EtOAc/Hekzan.

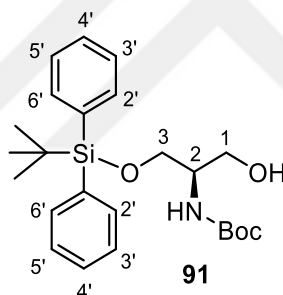
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63-7.60 (m, 2xH-C(2',6')), 7.46-7.37 (m, 2xH-C(3', 4', 5')), 5.44 (d, *J*_{2,NH}=8.4, HN-C(2)), 4.41 (dt, *J*_{2,NH}=8.4, *J*_{2,3}=2.8, H-C(2)), 4.08, 3.91 (AB, dd, *J*_{3a,3b}=10.0, *J*_{2,3}=2.8, H₂C(3)), 3.75 (s, OMe), 1.47 (s, OCMe₃), 1.05 (s, SiCMe₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 171.2 (C(1)), 155.4 (karbamat'a ait CO), 135.52, 135.48 (2xC(2', 6'), Aromatik), 133.0, 132.8 (2xC(1'), Aromatik), 129.88, 129.86 (2xC(4'), Aromatik), 127.79, 127.77 (2xC(3', 5')), 79.9 (OCMe₃), 64.6 (C(3)), 55.5 (C(2)), 52.3 (OMe), 28.4 (OCMe₃), 26.7 (SiCMe₃), 19.3 (SiCMe₃).

IR (neat): 3448, 3072, 3050, 2955, 2932, 2889, 2858, 1751, 1719, 1473, 1498, 1473, 1428, 1391, 1366, 1349, 1294, 1251, 1208 cm⁻¹.

Elementel analiz: Hesaplanan C₂₅H₃₅NO₅Si: C 65.61, H 7.71, N 3.06; bulunan: C 65.31, H 7.92, N 3.03.

[α]_D²⁵ = +18.6 (c 1, CHCl₃).



(R)-(N-tert-bütoksikarbonil)-2-amino-3-(tert-bütildifenilsililoksi)-propanol (91)'in sentezi:

LiBH₄ 'ün (1.76 g, 80.8 mmol) 90 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine (S)-metil (N-2-tert-bütoksikarbonil)-2-amino-3-(tert-bütildifenilsililoksi)-propanoat (**87**) (12.3g, 26.9 mmol) 0°C ve azot gazı atmosferi altında yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 4 saat boyunca karıştırıldı. Çıkış bileşiğinin bittiği TLC ile takip edildi ve reaksiyon durduruldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra çökelek şeklindeki materyal 0°C'ye soğutuldu. Kontrollü bir şekilde su ilave edildi ve LiBH₄'ün reaksiyona girmeyen kısmı söndürüldü. Ardından bu karışım EtOAc (3x70 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum yardımıyla

uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak (EtOAc/Hekzan 3:7) saflaştırıldı ve beyaz renkli bir katı olarak **91** nolu bileşik (10.67 g, %92) elde edildi.

R_f: 0.53, (3:7) EtOAc/Hekzan.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.66-7.64 (*m*, 2xH-C(2', 6')), 7.46-7.37 (*m*, 2xH-C(4') ve 2xH-C(3', 5')), 5.08 (*bs*, HN-C(2)), 3.83-3.67 (*m*, H₂C(1), H-C(2), H₂C(3)), 2.51 (*bs*, HO-C(1)), 1.45 (*s*, OCMe₃), 1.07 (*s*, SiCMe₃).

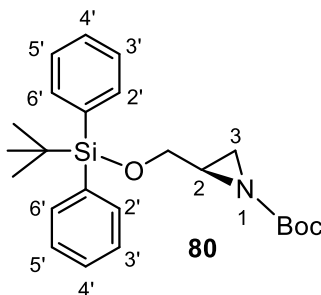
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 156.0 (CO), 135.8 (2xC(2', 6')), 133.1 (2xC(1')), 130.2 (2xC(4')), 128.1 (2xC(3', 5')), 80.0 (OCMe₃), 64.4 (C(3)), 63.9 (C(1)), 53.3 (C(2)), 28.6 (OCMe₃), 27.1 (SiCMe₃), 19.5 (SiCMe₃).

IR (KBr): 3677, 3565, 3410, 3284, 3074, 3056, 2998, 2973, 2956, 2929, 2882, 2855, 1685, 1546, 1474, 1428, 1390, 1365, 1309, 1280, 1251.

Elementel analiz: Hesaplanan C₂₄H₃₅NO₄Si: C 66.27, H 6.67, N 2.58; bulunan: C 66.27, H 6.69, N 2.58.

Mp: 73-75 °C

[α]_D³⁰ = +5.5 (*c* 1, CHCl₃).



(R)-2-(*tert*-Bütildifenilsililoksümetil)-1-(*tert*-bütoksikarbonil)-aziridin (80**)'in sentezi:**

Trifenilfosfinin (PPh_3) THF içerisindeki çözeltisine diizopropilazodikarboksilat (DIAD) 0°C ve azot atmosferi altında eklendi. Karışım bir saat boyunca aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Bu süre sonunda çözelti beyaz renkli bir görünüm aldı. Daha sonra çözeltiye (R)-(N-*tert*-bütoksikarbonil)-2-amino-3-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-propanol (**91**) 10 mL THF içerisinde azot atmosferi altında çözülerek damla damla ilave edildi. İlave bittiğinde reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Çıkış bileşiğinin bittiği ince tabaka kromatografisi yapılarak belirlendi ve reaksiyon durduruldu. Çözücü yüksek vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan çökelek kolon kromatografisi kullanılarak (EtOAc/Hekzan 2:8) saflaştırıldı ve renksiz viskoz yağ olarak **80** nolu bileşik elde edildi (1.88 g, %78).

R_f: 0.82, (2:8) EtOAc/Hekzan.

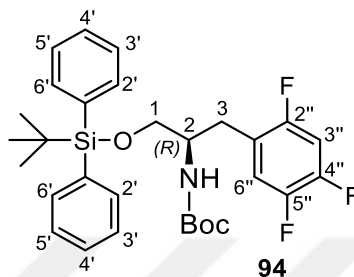
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.72 (*dm*, $J=7.0$, $2\text{xH-C}(2', 6')$), 7.46-7.38 (*m*, $2\text{xH-C}(4')$ ve $2\text{xH-C}(3', 5')$), 3.83, 3.68 (*AB, dd*, $J_{A,B}=11.2$, $J_{2,3}=5.2$, $\text{H}_2\text{C}(3)$), 2.65-2.61 (*m*, $\text{H-C}(2)$), 2.25 (*d*, $J_{2,3}=6.0$, $\text{H-C}(3)$), 1.99 (*d*, $J_{2,3}=3.6$, $\text{H-C}(3)$), 1.46 (*s*, OCMe_3), 1.09 (*s*, SiCMe_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 162.4 (CO), 135.9 ($2\text{xC}(2', 6')$), 133.7, 133.5 ($2\text{xC}(1')$), 133.0 ($2\text{xC}(4')$), 128.0 ($2\text{xC}(3', 5')$), 81.3 (OCMe_3), 64.6 (OCH_2), 38.6 ($\text{C}(2)$), 29.5 ($\text{C}(3)$), 28.2 (OCMe_3), 27.1 (SiCMe_3), 19.5 (SiCMe_3).

IR (neat): 3448, 3071, 3050, 3000, 2961, 2932, 2893, 2858, 1720, 1589, 1473, 1428, 1392, 1367, 1307, 1257, 1220 cm^{-1} .

Elementel analiz: Hesaplanan C₂₄H₃₃NO₃Si: C 70.03, H 8.08, N 3.40; bulunan: C 69.83, H 8.17, N 3.45.

$[\alpha]_D^{25} = +55$ (c 1, CHCl₃).



(R)-tert-Bütül 1-(tert-bütildifenilsililoksi)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-2-il-karbamat (94)'ün sentezi:

İki boyunlu dibi düz bir balonda ve geri soğutucu altında magnezyumun (0.1 g, 4.17 mmol) THF (10 mL) içerisinde karışan çözeltisine azot atmosferi altında 1,2-dibromoetan eklendi. Ardından 2,4,5-triflorobromobenzen (**58**) (0.48 mL, 4.17 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi ve Mg parçacıkları eriyene kadar karıştırıldı. Bu süre zarfında reaksiyondan açığa çıkan ısı ile THF' nin kaynadığı ve geri soğutucu yardımı ile de reflux olduğu görüldü. Mg'un tamamen tükendiği görüldüğünde bu çözelti, içerisinde daha önceden hazırlanan (R)-2-(tert-bütildifenilsililoksimetil)-1-(tert-bütoksikarbonil)-aziridin (**80**) (0.86 g, 2.08 mmol) ve CuBr.SMe₂ (0.22 g, 1.04 mmol)' ün THF içerisinde süspansiyon halinde bulunan karışımına enjektör vasıtasıyla ilave edildi. Bu son karışım 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu aşamada çıkış bileşiği ile ürünün R_f değerlerinin aynı olduğu TLC ile belirlenince reaksiyonu durdurmak için TLC yerine NMR tekniği kullanıldı. Reaksiyonu durdurmak için küçük bir numune reaksiyon ortamından alındı (alicoat) ve NMR tekniği ile çıkış bileşiğinin tükendiği görüldü. Reaksiyon durdurularak doymuş NH₄Cl (12 mL) çözeltisi ile söndürüldü. EtOAc (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı, birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kromatotron kullanılarak saflaştırıldı ve beyaz renkli katı bir madde olarak **94** nolu bileşik elde edildi (1.06 g, %93).

R_f: 0.80, (2:8) EtOAc/Hekzan.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.70-7.56 (*m*, 4H, 2xH-2'/H-6'), 7.48-7.39 (*m*, 6H, 2xH-4' ve 2xH-3'/H-5'), 7.04 (*m*, 1H, H-6''), 6.87 (*dt*, 1H, H-3'', $J_{3'',F(2'')}=J_{3'',F(4'')}=10.0$ Hz, $J_{3'',F(5'')}=6.4$ Hz), 4.79 (*d*, 1H, NH, $^3J=8.8$ Hz), 4.00-3.90 (*m*, 1H, H-2), 3.71 (AB sisteminin A kısmı, *dd*, H-3(a), $^2J=10.4$ Hz, $^3J_{2,3(a)}=4.4$ Hz), 3.62 (AB sisteminin B kısmı, *dd*, H-3(b), $^2J=10.4$ Hz, $^3J_{2,3(b)}=2.4$ Hz), 2.91 (AB sisteminin A kısmı, *dd*, H-1(a), $^2J=13.6$ Hz, $^3J_{1(a),2}=6.4$ Hz), 2.82 (AB sisteminin B kısmı, *dd*, H-1(b), $^2J=13.6$ Hz, $^3J_{1(b),2}=8.0$ Hz), 1.40 (*s*, 9H, C(CH₃)₃), 1.13 (*s*, 9H, SiC(CH₃)₃).

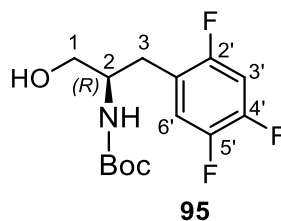
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=156.4 (*ddd*, C-2'', $^1J_{C,F}=248.1$ Hz, $^4J_{C,F}=9.1$ Hz, $^5J_{C,F}=2.4$ Hz), 155.5 (CO), 148.9 (*dt*, C-4'', $^1J_{C,F}=248.1$ Hz, $^2J_{C,F}=^3J_{C,F}=12.4$ Hz), 146.7 (*ddd*, C-5'', $^1J_{C,F}=242.8$ Hz, $^3J_{C,F}=12.4$ Hz, $^4J_{C,F}=3.6$ Hz), 135.8 (2xC-2'/6'), 133.28, 133.19 (2xC-1'), 130.2 (2xC-4'), 128.1 (2xC-3'/5'), 122.0 (*dt*, C-1'', $^2J_{C,F}=17.8$ Hz, $^3J_{C,F}=4.7$ Hz), 119.2 (*dd*, C-6'', $^2J_{C,F}=19.0$ Hz, $^3J_{C,F}=5.7$ Hz), 105.4 (*dd*, C-3'', $^2J_{C,F}=28.5$ Hz, 20.5 Hz), 79.6 (OC(CH₃)₃), 65.2 (C-1), 52.3 (C-2), 31.0 (C-3), 28.5 (OCMe₃), 27.2 (SiCMe₃), 19.6 (SiCMe₃).

IR (KBr): 3356, 3072, 3056, 2967, 2932, 2858, 1688, 1524, 1472, 1462, 1425, 1390, 1366, 1333, 1323, 1280, 1242, 1210 cm⁻¹.

Elementel analiz: Hesaplanan C₃₀H₃₆F₃NO₃Si: C, 67.10; H, 8.21; N, 3.26, bulunan: C, 67.22; H, 8.51; N, 3.25.

Mp: 90-92 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +26$ (c 1, MeOH)



(R)-tert-Bütül 1-hidroksi-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-2-il-karbamat (95)'in sentezi:

(R)-tert-Bütül 1-(tert-bütildifenilsililoksi)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-2-il-karbamat (**94**) (0.41 g, 0.75 mmol) bileşiğinin THF içerisindeki karışımına oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında tetrabütülamonyumflorür (TBAF) (0.28 mL, 0.98 mmol) eklendi ve 5 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon durduruldu ve doymuş NH₄Cl (10 mL) ile söndürüldü. EtOAc (3x10 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün kromatotron ile saflaştırıldı ve beyaz renkli katı bir madde olarak **95** (0.21 g, %92) nolu bileşik sentezlendi.

R_f: 0.16, (2:8) EtOAc/Hekzan.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.07 (*m*, 1H, H-6'), 6.90 (*dt*, 1H, H-3', ³J_{H,F}=9.6, ²J_{H,F}=6.4 Hz), 4.82 (*d*, 1H, NH, ³J=7.6 Hz), 3.83 (*m*, 1H, H-2), 3.73-3.50 (AB sistemi, *m*, 2xH-1), 2.90-2.70 (AB sistemi, *m*, 2xH-3), 2.20 (*bs*, 1H, OH), 1.39 (*s*, 9H, C(CH₃)₃).

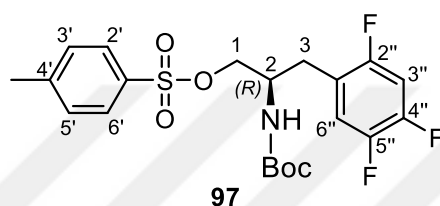
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=156.4 (*ddd*, C-2', ¹J_{C,F}=242.9 Hz, ⁴J_{C,F}=9.0 Hz, ⁵J_{C,F}=3.1 Hz), 156.0 (CO), 149.0 (*dt*, C-4', ¹J_{C,F}=248.9 Hz, ²J_{C,F}=³J_{C,F}=13.0 Hz), 146.9 (*ddd*, C-5', ¹J_{C,F}=246.9 Hz, ³J_{C,F}=12.6 Hz, ⁴J_{C,F}=3.9 Hz), 121.6 (*m*, C-1'), 119.3 (*dd*, C-6', ²J_{C,F}=18.9 Hz, ³J_{C,F}=6.0 Hz), 105.5 (*dd*, C-3", ²J_{C,F}=28.5 Hz, 20.7 Hz), 80.1 (OCMe₃), 64.5 (C-1), 52.9 (C-2), 30.4 (C-3), 28.5 (OCMe₃).

IR (KBr): 3365, 3078, 3055, 2988, 2935, 2883, 1683, 1524, 1477, 1445, 1424, 1393, 1368, 1335, 1320, 1271, 1253, 1229 cm⁻¹.

Elementel analiz: Hesaplanan $C_{14}H_{18}F_3NO_3$: C, 55.08; H, 5.94; N, 4.59, bulunan: C, 55.01; H, 5.41; N, 4.67.

Mp: 126-128°C.

$[\alpha]_D^{25} = +21.6$ (c 1, MeOH)



(R)-2-(tert-Bütoksikarbonilamino)-3-(2,4,5-triflorofenil)propil 4-metilbenzen sülfonat (97)'nin sentezi:

p-Toluensülfonil klorürün kuru diklorometan içerisindeki karışımına trietil amin (Et_3N) 0°C'de ve azot atmosferi altında ilave edildi. Bu karışım 1 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda diklorometan içerisinde çözünmüş olan (*R*)-tert-bütil-1-hidroksi-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-2-il-karbamat (**95**) (1.3 g, 4.26 mmol) karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına getirildi ve 18 saat karıştırıldı. Çıkış bileşiğinin tükendiği TLC ile kontrol edildikten sonra reaksiyon durduruldu. Ham ürün DCM/hekzan kullanılarak çöktürüldü. Sıvı kısım vakumda konsantre edildi ve kromatotron kullanılarak saflaştırıldı. Sonuç ürün (**97**) beyaz renkli katı bir madde olarak elde edildi (1.56 g, %80).

R_f: 0.66, (3:7) EtOAc/Hekzan.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ =7.77 (d, 2H, H-2'/6', 3J =8.2 Hz), 7.35 (d, 2H, H-3'/5', 3J =8.2 Hz), 6.94-6.82 (m, 2H, H3'' ve H6''), 4.76 (d, 1H, NH, 3J =8.0 Hz), 4.07 (bd, 1H, H-1(a), 2J =9.6 Hz), 4.02 (m, 1H, H-2), 3.94 (dd, 1H, H-1(b), 2J =9.6 Hz, $^3J_{1(b),2}$ =3.2 Hz), 2.79 (AB sisteminin A kısmı, bd, H-3(a), 2J =15.8 Hz), 2.75 (AB sisteminin B kısmı, bd, H-3(b), 2J =15.8 Hz), 2.45 (s, 3H, ArCH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

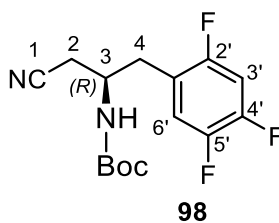
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =156.4 (*ddd*, C-2'', ¹*J*_{C,F}=243.4 Hz, ⁴*J*_{C,F}=9.2 Hz, ⁵*J*_{C,F}=2.6 Hz), 155.1 (CO), 149.2 (*dt*, C-4'', ¹*J*_{C,F}=250.0 Hz, ²*J*_{C,F}=³*J*_{C,F}=12.8 Hz), 146.8 (*ddd*, C-5'', ¹*J*_{C,F}=243.8 Hz, ³*J*_{C,F}=12.1 Hz, ⁴*J*_{C,F}=3.5 Hz), 145.5 (C-1'), 132.5 (C-4'), 130.2 (C-2'/C6'), 128.2 (C-3'/5'), 120.6 (*dt*, C-1'', ²*J*_{C,F}=18.2 Hz, ³*J*_{C,F}=4.6 Hz), 119.1 (*dd*, C-6'', ²*J*_{C,F}=19.0 Hz, ³*J*_{C,F}=5.5 Hz), 105.6 (*dd*, C-3'', ²*J*_{C,F}=28.3 Hz, 20.7 Hz), 80.2 (OC(CH₃)₃), 70.8 (C-1), 49.8 (C-2), 30.7 (C-3), 28.4 (CMe₃), 21.9 (ArCH₃).

IR (KBr): 3423, 3054, 3016, 2977, 2934, 1740, 1698, 1634, 1598, 1521, 1462, 1425, 1393, 1360, 1332, 1280, 1265, 1229, 1214 cm⁻¹.

Elementel analiz: Hesaplanan C₂₁H₂₄F₃NO₅S: C, 54.89; H, 5.26; N, 3.05; S, 6.98, bulunan: C, 54.62; H, 5.19; N, 3.16; S, 7.29.

Mp: 160-162 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +21.3$ (c 1, MeOH)



(R)-3-(tert-Bütoksikarbonilamino)-4-(2,4,5-triflorofenil)bütiro-2-nitril (98)'in sentezi:

NaCN (59 mg, 1.2 mmol) ve **97** numaralı bileşik (138 mg, 0.3 mmol) 2 mL DMF içerisinde çözüldü. Bu süspansiyon 80°C'ye ısıtıldı ve 19 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra DMF vakumda uzaklaştırıldı ve koyu kahve renkli kalıntı silika jel kolondan süzüldü. Ürün **98** beyaz renkli bir katı olarak elde edildi (72 mg, %76).

R_f: 0.56, (3:7) EtOAc/Hekzan.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.06 (*ddd*, 1H, H-6', $J_{H,F}$ =15.6 Hz, 8.4 Hz, 6.8 Hz), 6.93 (*dt*, 1H, H-3', $J_{H,F}$ =9.6 Hz, 6.8 Hz), 4.84 (*d*, 1H, NH, 3J =7.6 Hz), 4.06 (*m*, 1H, H-3), 3.01-2.85 (AB sistemi, *m*, 2x H-2), 2.74 (AB sisteminin A kısmı, *dd*, H-4(a), 2J =16.8 Hz, $^3J_{3,4(a)}$ =4.8 Hz), 2.56 (AB sisteminin B kısmı, *dd*, H-4(b), 2J =16.8 Hz, $^3J_{3,4(b)}$ =4.8 Hz), 1.39 (*s*, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =156.3 (*ddd*, C-2', $^1J_{C,F}$ =243.2 Hz, $^4J_{C,F}$ =9.2 Hz, $^5J_{C,F}$ =2.6 Hz), 155.0 (CO), 149.5 (*dt*, C-4', $^1J_{C,F}$ =249.4 Hz, $^2J_{C,F}$ =12.3 Hz), 147.0 (*ddd*, C-5', $^1J_{C,F}$ =244.4 Hz, $^3J_{C,F}$ =12.5 Hz, $^4J_{C,F}$ =3.6 Hz), 120.0 (*dt*, C-1', $^2J_{C,F}$ =17.9 Hz, $^3J_{C,F}$ =5.3 Hz), 119.1 (*dd*, C-6', $^2J_{C,F}$ =19.1 Hz, $^3J_{C,F}$ =5.6 Hz), 117.1 (CN), 106.0 (*dd*, C-3', $^2J_{C,F}$ =28.2 Hz, 20.8 Hz), 80.7 (OCMe₃), 47.8 (C-3), 32.9 (C-2), 28.4 (CMe₃), 23.4 (C-4).

IR (KBr): 3326, 2974, 2929, 2246, 1683, 1520, 1421, 1345, 1275, 1226, 1168 cm⁻¹.

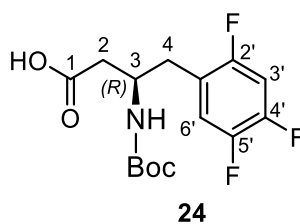
HRMS-ES (M⁺+1): Hesaplanan 314.30, found 315.13.

HPLC chiralysir, OD kolon, %15 izopropanol/hekzan, 1 mL/min, 254 nm, >%99 ee.

Elementel analiz: Hesaplanan C₁₅H₁₇F₃N₂O₂: C, 57,32; H, 5.45; N, 8.91, bulunan: C, 57.09; H, 5.10; N, 8.94,

Mp: 131-133 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +38$ (c 1, CHCl₃)



(R)-3-(tert-Bütoksikarbonilamino)-4-(2,4,5-triflorofenil)bütirik asit (24)'ün sentezi:

Bir önceki basamakta sentezlenen **98** numaralı bileşik (250 mg, 0.79 mmol) metanolde (10 mL) çözüldü ve 3M 8 mL KOH eklenerek 90°C'de 20 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntıya EtOAc (20 mL) ve H₂O (15 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı ve reaksiyon ortamında kalan organik kalıntılar bertaraf edildi. Su fazına 2N HCl yavaşça eklenerek pH'ı yaklaşık 2 ye ayarlandı. Bu işlem bittiğinde çözelti EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kullanılarak DCM/MeOH (4:1) ile saflaştırıldı ve **24** numaralı ürün beyaz bir katı olarak elde edildi (245 mg, %93).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ =7.17 (ddd, 1H, H-6', $J_{H,F}$ =16.0 Hz, 8.8 Hz, 7.2 Hz), 7.06 (dt, 1H, H-3', $J_{H,F}$ =10.0 Hz, 6.8 Hz), 4.98 (bs, 1H, NH), 4.17-4.08 (m, 1H, H-3), 2.92 (AB sisteminin A kısmı, dd, H-2(a), 2J =13.4 Hz, $^3J_{3,2(a)}$ =4.8 Hz), 2.67 (AB sisteminin B kısmı, dd, H-2(b), 2J =13.4 Hz, $^3J_{3,2(b)}$ =9.2 Hz), 2.55-2.44 (AB sistemi, m, 2H, 2xH-4), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃).

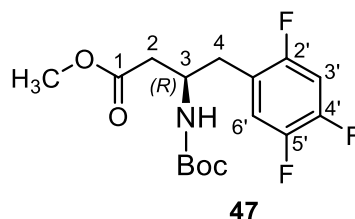
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ =173.4 (CO₂H), 156.7 (dd, C-2', $^1J_{C,F}$ =242.2 Hz, $^4J_{C,F}$ =9.3 Hz), 156.3 (karbamat karbonili), 148.9 (dt, C-4', $^1J_{C,F}$ =246.8 Hz, $^2J_{C,F}$ =12.5 Hz), 146.5 (ddd, C-5', $^1J_{C,F}$ =241.1 Hz, $^3J_{C,F}$ =12.5 Hz, $^4J_{C,F}$ =3.5 Hz), 122.3 (dt, C-1', $^2J_{C,F}$ =18.1 Hz, $^3J_{C,F}$ =4.1 Hz), 119.3 (dd, C-6', $^2J_{C,F}$ =19.2 Hz, $^3J_{C,F}$ =5.9 Hz), 105.0 (dd, C-3', $^2J_{C,F}$ =29.0 Hz, 21.1 Hz), 79.7 (OCMe₃), 38.9 (C-3), 33.3 (C-2), 27.5 (CMe₃), 27.2 (C-2).

IR (KBr): 3364, 2984, 2938, 2499, 1695, 1529, 1423, 1354, 1274, 1232, 1207, 1153, 1055 cm⁻¹.

Elementel analiz: Hesaplanan C₁₅H₁₈F₃NO₄: C, 54.05; H, 5.44; N, 4.20, bulunan: C, 54.07; H, 5.26; N, 4.15.

Mp: 121-123°C

$[\alpha]_D^{25} +21$ (c 1, CHCl₃)



(R)-Metil-3-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (47)'nin sentezi:

(R)-3-(*tert*-Bütoksikarbonilamino)-4-(2,4,5-triflorofenil)bütirik asit (**24**)'ün (77 mg, 0.23 mmol) metanol (10 mL) içerisindeki karışımına 0°C'de tiyonil klorür (SOCl₂) (0.025 mL, 0.35 mmol) yavaşça eklendi. Ekleme işlemi bittiğinde buz banyosu uzaklaştırıldı ve karışım 20 saat boyunca reflux edildi. Ardından çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve kalıntı kromatotron kullanılarak MeOH/DCM (1:19) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Sonuç ürün olan (R)-metil-3-(*tert*-bütoksikarbonilamino)-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat (**47**) (68 mg, %87) beyaz katı bir madde olarak elde edildi.

R_f: 0.50, (1:19) MeOH/DCM.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.03 (*ddd*, 1H, H-6', *J*_{H,F}=16.0 Hz, 8.8 Hz, 7.2 Hz), 6.87 (*dt*, 1H, H-3', *J*_{H,F}=9.6 Hz, 6.8 Hz), 5.14 (*d*, 1H, NH, ³*J*=8.4 Hz), 4.20-4.05 (*m*, 1H, H-3), 3.68 (*s*, 3H, OCH₃), 2.90-2.76 (AB sistemi, *m*, 2H, 2xH-2), 2.56 (AB sisteminin A kısmı, *dd*, 1H, H-4(a), ²*J*=16.2 Hz, ³*J*_{3,4(a)}= 5.4 Hz), 2.50 (AB sisteminin B kısmı, *dd*, 1H, H-4(b), ²*J*=16.2 Hz, ³*J*_{3,4(a)}= 5.6 Hz), 1.35 (*s*, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=171.8 (CO₂Me), 156.2 (*ddd*, C-2', ¹*J*_{C,F}=242.8 Hz, ⁴*J*_{C,F}=9.0 Hz, ⁵*J*_{C,F}=2.5 Hz), 155.0 (karbamat karbonili), 148.8 (*dt*, C-4', ¹*J*_{C,F}=248.6 Hz, ²*J*_{C,F}=14.1 Hz), 146.6 (*ddd*, C-5', ¹*J*_{C,F}=243.1 Hz, ³*J*_{C,F}=12.4 Hz, ⁴*J*_{C,F}=3.6 Hz), 121.3 (*ddd*, C-1' *J*=18.2, 5.4, 4.1 Hz), 119.0 (*dd*, C-6', ²*J*_{C,F}=19.0 Hz, ³*J*_{C,F}=6.0 Hz), 105.3 (*dd*,

C-3', $^2J_{C,F}$ =28.5 Hz, 20.7 Hz), 79.5 (OCMe₃), 51.7 (OCH₃), 47.7 (C-3), 37.8 (C-2), 33.0 (C-4), 28.2 (CMe₃).

IR (KBr): 3356, 3062, 2995, 2955, 1736, 1676, 1527, 1422, 1324, 1290, 1213, 1158 cm⁻¹.

HPLC chiralysir, OD kolon, %5 izopropanol/hekzan, 1 mL/min, 254 nm, >%99 ee.

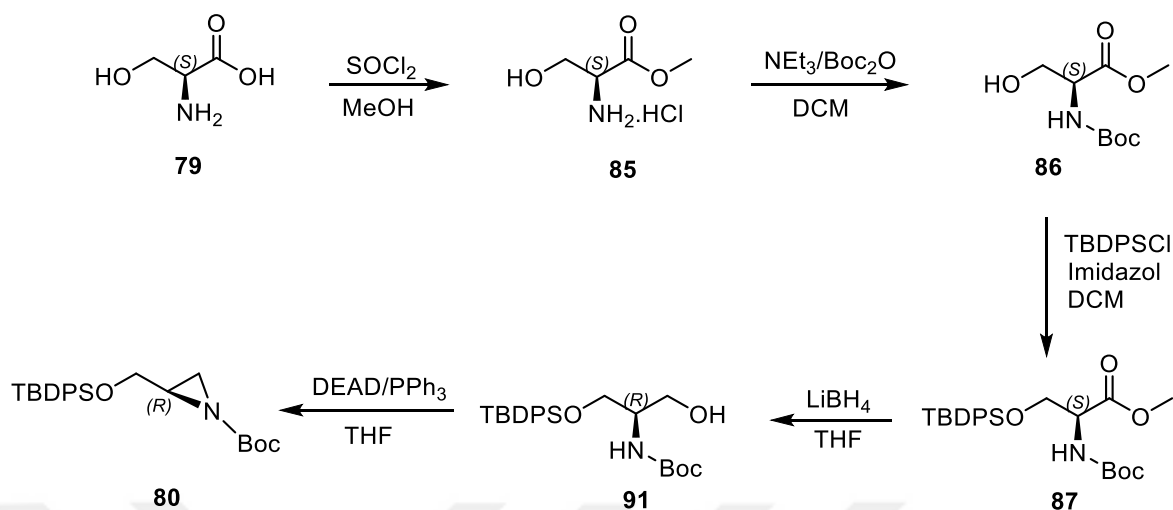
Elementel analiz: Hesaplanan C₁₆H₂₀F₃NO₄: C, 58.33; H, 5.80; N, 4.03, bulunan: C, 58.35; H, 5.80; N, 4.23.

Mp: 90-92°C Lit. Mp: 88-90°C (Kubryk and Hansen 2006)

$[\alpha]_D^{25}$ =+15.6 (*c* 1, CHCl₃) Lit. $[\alpha]$ =+15.2 (Kubryk and Hansen 2006)

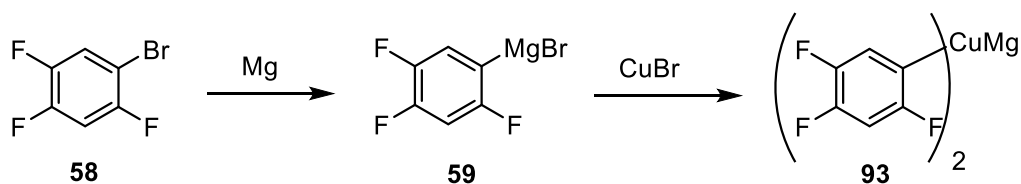
5. SONUÇ

Bilim Sanayi ve Teknoloji bakanlığı desteği ve FARGEM A.Ş. ile ortak yürütülen SAN-TEZ projesi kapsamında gerçekleştirilen bu çalışmada Sitagliptin'in yapısını oluşturan β -amino asitin sentezi yeni bir yöntemle gerçekleştirilmiştir. Hedef bileşiğin asimetrik sentezi için kiral havuz yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla, çıkış materyali olarak ticari olarak satılan ve maliyeti ucuz olan (S)-serin (**79**) molekülü seçilmiştir. Bu bileşikteki karboksilli asit grubu metil esterine tiyonil klorür ile metanol içerisinde dönüştürülmüştür (Dubuisson *et al.* 1995). Elde edilen metil ester **85** bileşiğinde amin ve primer alkol grubu sırasıyla, -NH-Boc ve -OTBDPS grubuna dönüştürülerek korunmuştur (Ollivier *et al.* 2010). Ardından, ester grubu lityum borhidrür (LiBH_4) ile primer alkole indirgenmiş ve Bu indirgeme kademesi de dâhil olmak üzere, buraya kadar gerçekleşen reaksiyonlarda kiral merkezde herhangi bir reaksiyon gerçekleşmemiştir. Dolayısıyla, asimetrik merkezdeki konfigürasyonun korunması beklenmektedir. İndirgenme kademesinden sonra mutlak konfigürasyonun (S) den (R) ye dönüştüğü görülmektedir. Buradaki dönüşümün nedeni, indirgenme kademesinden sonra kiral merkeze bağlı grupların önceliğinden kaynaklanmaktadır. Böylece, kiral merkezin (S)- konfigürasyonu (R)-konfigürasyona dönüşmüş ve hedef ürün ile aynı konfigürasyona sahip olması bize avantaj sağlamıştır. Bir sonraki kademe ise, aziridin halkasının oluşturulmasıdır. Travins ve Etzkorn **91** nolu bileşikteki -OH grubunun TBDMS ile korunmuş halini trifenil fosfin (PPh_3) ve diizopropil azodikarboksilat (DIAD) kullanarak bir molekül içi Mitsunobu reaksiyonu sonucu ilgili aziridin bileşiğine dönüştürmüşlerdir (Travins and Etzkorn 1998). Bu çalışmada da benzer yöntem kullanılarak **91** nolu alkol DIAD ve PPh_3 ile muamele edilmiş ve ilgili aziridin molekülünün sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.1). Bu reaksiyon $\text{S}_{\text{N}}2$ mekanizması üzerinden yürümektedir ve konfigürasyon inversiyonu söz konusudur. Fakat yapılan reaksiyonda molekülden ayrılacak -OH grubu herhangi bir asimetrik karbona doğrudan bağlı olmadığından bu grubun molekülden ayrılması herhangi bir inversiyona yol açmamaktadır. Bu nedenle sentezlenen aziridin bileşiğinde herhangi bir inversiyon söz konusu değildir.



Şekil 5.1. (S)-Serin (**79**) bileşiğinden aziridin **80**'e kadar olan reaksiyon kademeleri

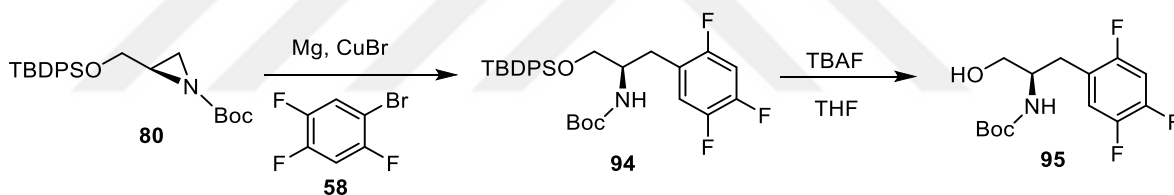
Sentezlenen aziridin **80** bileşiğinin açılma reaksiyonu bu toplam sentezin anahtar kademesidir. Bu aşamada kullanılan 2,4,5-triflorobromobenzen (**58**) bileşiği ticari olarak satılmaktadır. Zhu ve grubu *N*-korunmuş aziridinlerin Grignard reaktifleri ile CuBr 'lü ortamda bölge seçici (regio selektif) halka açılma reaksiyonları için bir metot tanımlamışlardır (Zhu *et al.* 2007). Aziridin halka açılma kademesinde, bu yöntem kullanılmıştır. 2,4,5-triflorobromobenzen (**58**) bileşiği magnezyum metali ile THF içerisinde Grignard bileşiği (**59**)'a dönüştürülmüş ve oluşturulan bu Grignard bileşiği $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ ile muamele edilerek kuprat tuzu **93**'ye çevrilmiştir (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Grignard bileşiği (**59**)'nin oluşumu ve kuprat tuzu (**93**)'e dönüşümü

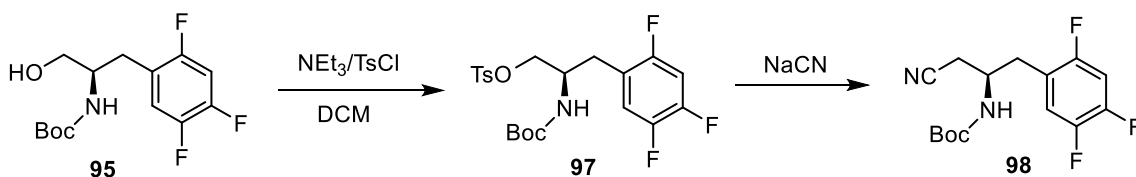
Birbirine bağlı iki atom arasındaki elektronegativite farkı arttıkça, o bağın bazik özelliği de buna paralel olarak artmaktadır. Yukarıdaki reaksiyonda da karbon-magnezyum elementleri arasındaki elektronegativite farkı, karbon-bakır arasındaki elektronegativite

farkından daha fazla olduğundan dolayı Grignard reaktifindeki metal-karbon bağının bazik özelliği daha fazladır. Bizim için bu bağın bazik olması değil daha nükleofilik olması önem taşımaktadır. Bu nedenle, Grignard reaktifi **59** CuBr kullanılarak daha nükleofilik hale getirilmiştir. Hazırlanan Grignard reaktifinin kuprat tuzu **93**, aziridin **80** molekülünde sterik engelin daha az olduğu karbon atomuna atak yaparak S_N2 reaksiyonu üzerinden ilgili **94** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşik bir propan zinciri içermektedir. Oysa bu bileşiğin sonuç ürüne dönüştürülebilmesi için moleküle bir karbon atomunun ilave edilmesi gerekmektedir. Bu maksatla -CH₂OH karbonuna bir karbon eklenmelidir. Bunun için öncelikle koruyucu silil grubunun molekülden uzaklaştırılması gerekmektedir. Silisyum atomunun florür anyonuna ilgisi oldukça fazladır ve silil eterlerin parçalanmasında kullanılan bir yöntemdir. Bu nedenle, tetrabütilamonyumflorür (TBAF) reaktifi kullanılarak silil grubu molekülden uzaklaştırılmış ve ilgili **95** nolu alkol sentezlenmiştir (Şekil 5.3).



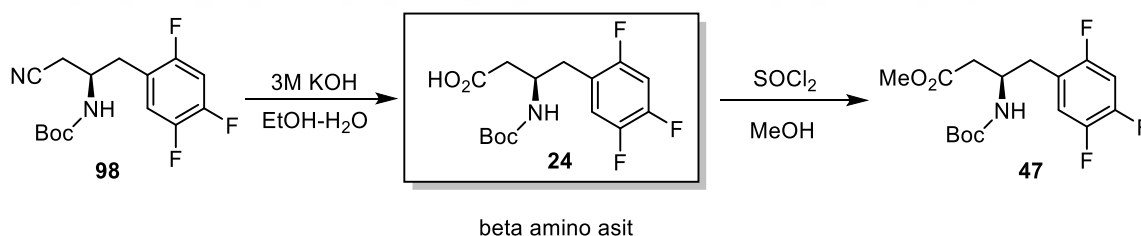
Şekil 5.3. Aziridin **80** halkasının stereospesifik olarak açılması ve koruyucu silil grubunun uzaklaştırılması reaksiyonu

Sentezlenen **95** nolu bileşikteki hidroksil grubu kolay ayrılan tosilat grubuna, trietilamin (Et₃N) ve *p*-toluensülfonil klorür (TsCl) kullanılarak dönüştürülmüştür. Ardından tosil grubu, sodyum siyanür ile S_N2 reaksiyonu sonucu nitril **98** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 5.4). Nitril grubunun moleküle bağlanması iki bakımdan önemlidir. Birincisi zincir bir karbon uzatılmıştır. İkincisi ise nitril grupları asitlerin öncü bileşikleridir. Bu grup hidroliz edilerek karboksilli asitlere kolaylıkla çevrilmektedir



Şekil 5.4. Primer alkol **95**'in kolay çıkan tosilatı **97**'ye dönüşümü ve NaCN ile stereospesifik olarak yer değiştirmesi reaksiyonu

Hidroliz reaksiyonları asidik veya bazik koşullarda yapılmaktadır. Bu çalışmada bazik koşullar denenmiş ve nitril **98** bileşiğinin hidrolizi ile arzu edilen β -amino asit **24** elde edilmiştir. Bu sentezle birlikte β -amino asit molekülünün karbon iskelet yapısı tamamlanmıştır. Literatürde karboksilli asitin metil esterinin amin grubunun -Boc grubu ile korunmuş halinin verileri mevcuttur (Kubryk and Hansen 2006). Dolayısıyla sentezini gerçekleştiren asit molekülü, metil esteri **47**'ye dönüştürülmüş ve bu metil ester bileşiğinin verileri ile literatür verileri kıyaslanarak yapının tam uyum içerisinde olduğu belirlenmiştir (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. Nitril bileşiği **98**'in hidrolizi ve oluşan karboksilli asit **24**'ün metil esteri **47**'ye dönüşüm reaksiyonu

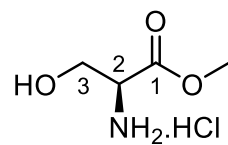
Yapılan toplam sentezde, (S)-serin gibi kolay ve ucuz bulunabilen bir amino asitten çıkılarak β -amino asit **24** 'in sentezi toplam on basamakta ve %30 verim ile gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon basamaklarının mikro ölçekten makro ölçeğe kadar sentezler için uygulanabilir olduğu belirlenmiştir. Doktora tez kapsamında, Sitagliptin'in amino asit biriminin asimetrik sentezi için yöntem geliştirilmiştir.

KAYNAKLAR

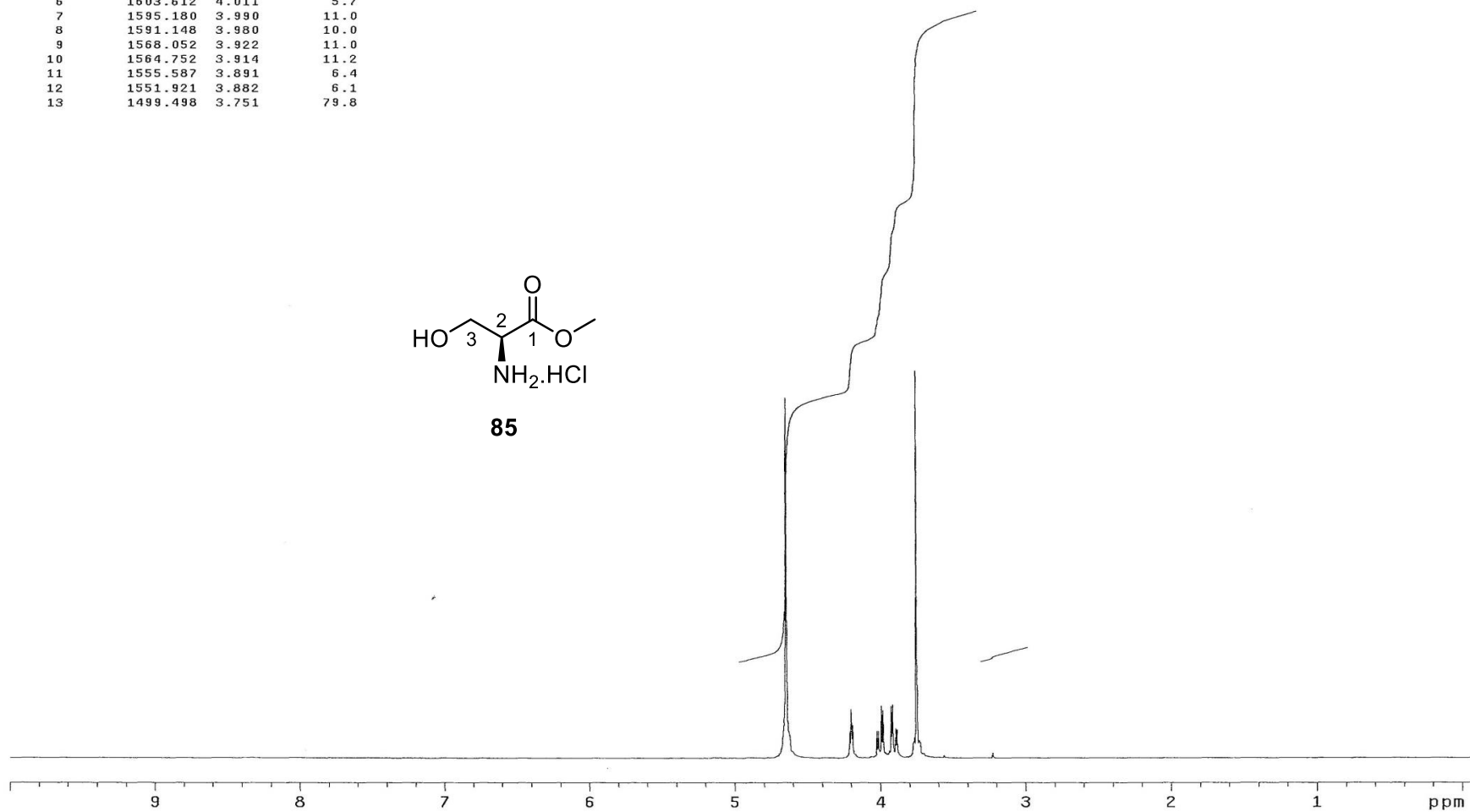
- Angeluad, R., Zhong, Y.L., Maligres, P., Lee, J.; Askin, D., 2005. Synthesis of β -Amino Acid Pharmacophore via a β -Lactam Intermediate, *J. Org. Chem.* 70, 5, 1949-1952.
- Balcı, M., 2012. Üçüncü Baskı, Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları, TÜBA.
- Boros, E. E., Edwards, C.E., Foster, S.A., Fuji, M., Fujiwara, T., Garvey, E.P., Golden. P. L., Hazen. R.J., Jeffrey, J.L., Johns, B.A., Kawsuji. T., Kiyama, R., Koble, C.S., Kurose, N., Miller, W.H., Mote, A.L. Murai, H., Sato, A., Thompson, J.B., Woodward, M.C., Yoshinaga, T., 2009. Synthesis and Antiviral Activity of 7-Benzyl-4-hydroxy-1,5-naphthyridin-2(1H)-one HIV Integrase Inhibitors *J. Med. Chem.* 52, 2754-2761.
- Champe, P.C., Harvey, R.A., Ferrier, D.R., 2007. Üçüncü Baskı, Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Dubuisson, C., Fukumoto, Y., Hegedus, L.S., 1995. Synthesis of Dipeptides by the Photolytic Coupling of Chromium Aminocarbene Complexes with α -Amino Acid Esters. 2. Side Chain Functionalized and α,α -Disubstituted α -Amino Acid Esters and N-Methyl- and N-Methyl- α,α -dialkyl- α -amino Acid Esters. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 3697-3704.
- Fistikci, M., Gundogdu, O., Aktas, D., Secen, H., Sahin, M.F., Altundas, R., Kara, Y., 2012. Novel and enantioselective syntheses of (R)- and (S)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid: a synthon for sitagliptin and its derivatives. *Tetrahedron*, 68, 2607-2610.
- Hansen, K.B., Balsells, J., Dreher, S., Hsiao, Y., Kubryk, M., Palucki, M., Rivera, N., Steinhuebel, D., Armstrong III, J.D., Askin, D., Grabowski, E.J.J., 2005. First Generation Process for the Preparation of the DPP-IV Inhibitor Sitagliptin. *Org. Proc. Res. Dev.*, 9, 634-639.
- Hazman, Ö., 2011. Sitagliptin: Tip 2 Diyabet Tedavisi için Yeni Oral Antidiyabetik Ajan. *AKÜ FEBİD* 11 (2011) 021201 (1-13).
- 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 and Medicinal Chemistry Letters*, 17, 3373-3377.
- Kubryk, M., Hansen, K.B., 2006. Application of the asymmetric hydrogenation of enamines to the preparation of a β -amino acid pharmacophore. *Tetrahedron: Asymm.*, 17, 205-209.
- Kürti, L., Czako, B., 2005. Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier, Academic Press.
- Liu, F., Yu, W., Ou, W., Xu, X., Ruan, L., Wang, X., Li, Y., Peng, X., Tao, X., Mao, J., Wan, J., Pan, X., 2010. The Synthesis of a Chiral β -Amino Acid Derivative By The Grignard Reaction of an Aspartic Acid Equivalent, *Journal of Chemical Research*, 517-519.
- Liu, F., Yu, W., Ou, W., Wang, X., Ruan, L., Li, Y., Peng, X., Tao, X., Pan, X., 2010. The Asymmetric Synthesis of Sitagliptin, a Selective Dipeptidyl Peptidase IV

- Inhibitor for The Treatment of Type 2 Diabetes, *Journal of Chemical Research*, 230-232.
- Meester, I.D., Durinx, C., Bal, G., Proost, P., Struyf, S., Goossens, F., Augustyns, K., Scharpé, S., 2000. Natural substrates of dipeptidyl peptidase IV, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 477, 67-87.
- Mentlein, R., 1999. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) – role in the inactivation of regulatory peptides, *Regul Pept.*, 85, 9-24.
- Ollivier, A., Goubert, M., Tursun, A., Canet, I., Sinibaldi, M.E., 2010. Orthogonally protected glycerols and 2-aminodiols: useful building blocks in heterocyclic chemistry. *Arkivoc*, , (ix), 108-126.
- Pan, X., Li, X., Lu, Q., Yu, W., Li, W., Zhang, Q., Deng, F., Liu, F., 2013. Efficient Synthesis of Sitagliptin Phosphate, a Novel DPP-IV Inhibitor, via a Chiral Aziridine Intermediate, *Tetrahedron Letters*, 54, 6807-6809.
- Satyanarayana, R.M., Eswaraiah, S., Satyanarayana, R., Kondal, R.B., Srivinas, A., 2010. Process for The Preparation of Sitagliptin and Its Intermediates. WO 2010122578 A2.
- Tasnadi, G., Forro, E., Fülöp, F., 2010. Improved enzymatic syntheses of valuable b-arylalkyl-b-aminoacid enantiomers. *Org. Biomol. Chem.*, 8, 793-799.
- Travins, J.M., Etzkorn, F.A., 1998. Facile synthesis of D-amino acids from an L-serine-derived aziridine. *Tetrahedron Lett.*, 39, 9389-9392.
- Wade, L.G., 2013. *Organic Chemistry*, Eighth Edition, Pearson.
- Zeng L. L., Ding, Y.J., Zhang, G.C., Song, H.R., Hu, W.H.A., 2009. practical synthesis of trifluorophenyl R-amino acid: the key precursor for the new anti-diabetic drug sitagliptin. *Chinesse Chemical Lett.*, 20, 1397-1399.
- Zhu, G.D., Gandhi, V.B., Gong, J., Thomas, S., Woods, K.W., Song, X., Li, T., Diebold, R.B., Luo, Y., Liu, X., Guan, R., Klinghofer, V., Jonhson, E.F., Bouska, J., Olson, A., Marsh, K.C., Stoll, V.S., Mamo, M., Polakowski, J., Campbell, T.J., Martin, L.R., Gintant, G.A., Penning, T.D., Li, Q., Rosenberg, S.H., Giranda, V.L., 2007. Syntheses of potent, selective, and orally bioavailable indazole-pyridine series of protein kinase B/Akt inhibitors with reduced hypotension. *J. Med. Chem.*, 50, 2990-3003.
- Zhu, Y., Xia, S., Zhu, M., Yi, W., Cheng, J., Song, G., Li, Z., Lu, P., 2010. Synthesis Biological Assay *in vitro* and Molecular Docking Studies of New Imidazopyrazinone Derivatives as Potential Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4953-4962.

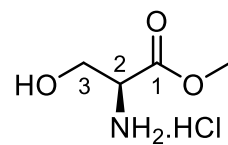
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	1857.666	4.647	74.2
2	1682.064	4.208	5.6
3	1678.398	4.198	10.4
4	1674.732	4.189	6.9
5	1607.645	4.021	5.7
6	1603.612	4.011	5.7
7	1595.180	3.990	11.0
8	1591.148	3.980	10.0
9	1568.052	3.922	11.0
10	1564.752	3.914	11.2
11	1555.587	3.891	6.4
12	1551.921	3.882	6.1
13	1499.498	3.751	79.8



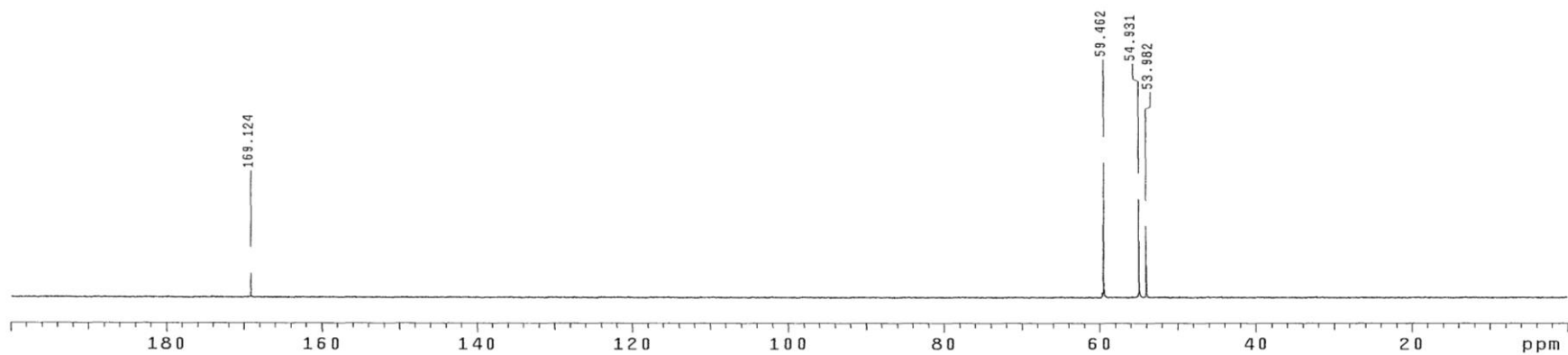
85



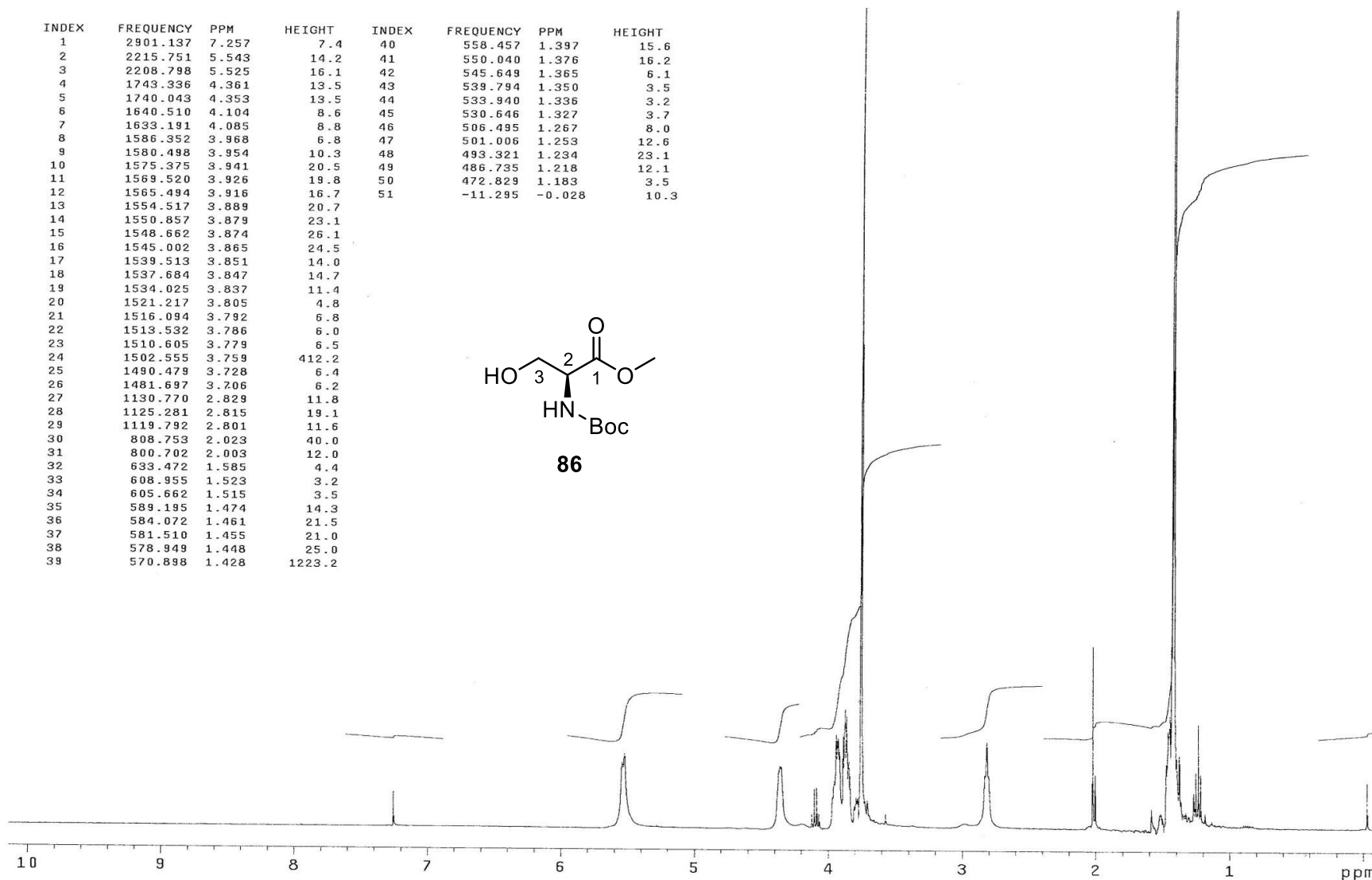
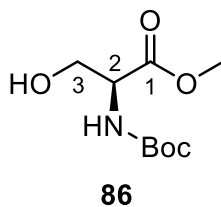
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	17000.414	169.124	8.3
2	5977.128	59.462	47.3
3	5521.639	54.931	34.4
4	5426.269	53.982	24.9



85



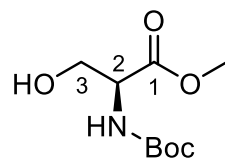
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2901.137	7.257	7.4	40	558.457	1.397	15.6
2	2215.751	5.543	14.2	41	550.040	1.376	16.2
3	2208.798	5.525	16.1	42	545.649	1.365	6.1
4	1743.336	4.361	13.5	43	539.794	1.350	3.5
5	1740.043	4.353	13.5	44	533.940	1.336	3.2
6	1640.510	4.104	8.6	45	530.646	1.327	3.7
7	1633.191	4.085	8.8	46	506.495	1.267	8.0
8	1586.352	3.968	6.8	47	501.006	1.253	12.6
9	1580.498	3.954	10.3	48	493.321	1.234	23.1
10	1575.375	3.941	20.5	49	486.735	1.218	12.1
11	1569.520	3.926	19.8	50	472.829	1.183	3.5
12	1565.494	3.916	16.7	51	-11.295	-0.028	10.3
13	1554.517	3.889	20.7				
14	1550.857	3.879	23.1				
15	1548.662	3.874	26.1				
16	1545.002	3.865	24.5				
17	1539.513	3.851	14.0				
18	1537.684	3.847	14.7				
19	1534.025	3.837	11.4				
20	1521.217	3.805	4.8				
21	1516.094	3.792	6.8				
22	1513.532	3.786	6.0				
23	1510.605	3.779	6.5				
24	1502.555	3.759	412.2				
25	1490.479	3.728	6.4				
26	1481.697	3.706	6.2				
27	1130.770	2.829	11.8				
28	1125.281	2.815	19.1				
29	1119.792	2.801	11.6				
30	808.753	2.023	40.0				
31	800.702	2.003	12.0				
32	633.472	1.585	4.4				
33	608.955	1.523	3.2				
34	605.662	1.515	3.5				
35	589.195	1.474	14.3				
36	584.072	1.461	21.5				
37	581.510	1.455	21.0				
38	578.949	1.448	25.0				
39	570.898	1.428	1223.2				



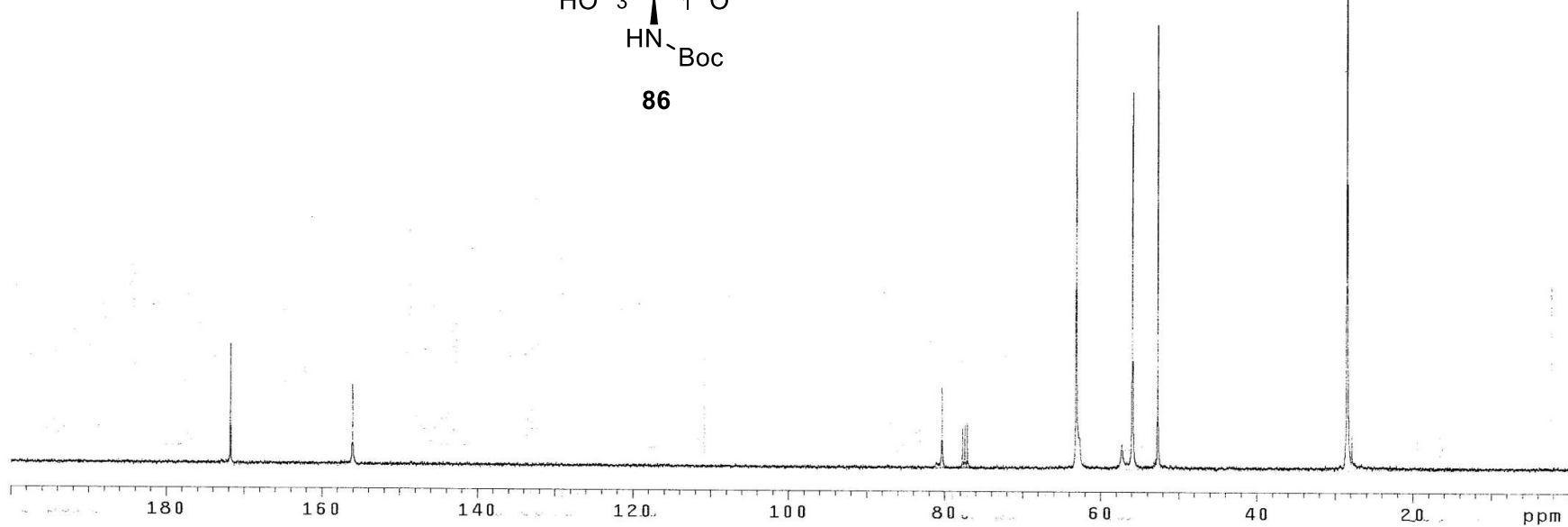
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	17264.529	171.752	22.9
2	15686.847	156.057	15.1
3	8072.457	80.307	15.1
4	7809.434	77.690	7.1
5	7777.358	77.371	7.8
6	7745.282	77.052	8.2
7	6342.185	63.094	86.7
8	5752.444	57.227	4.2
9	5615.892	55.868	71.3
10	5290.550	52.632	84.2
11	2873.850	28.590	6.1
12	2855.063	28.403	528.1
13	2789.536	27.751	5.9

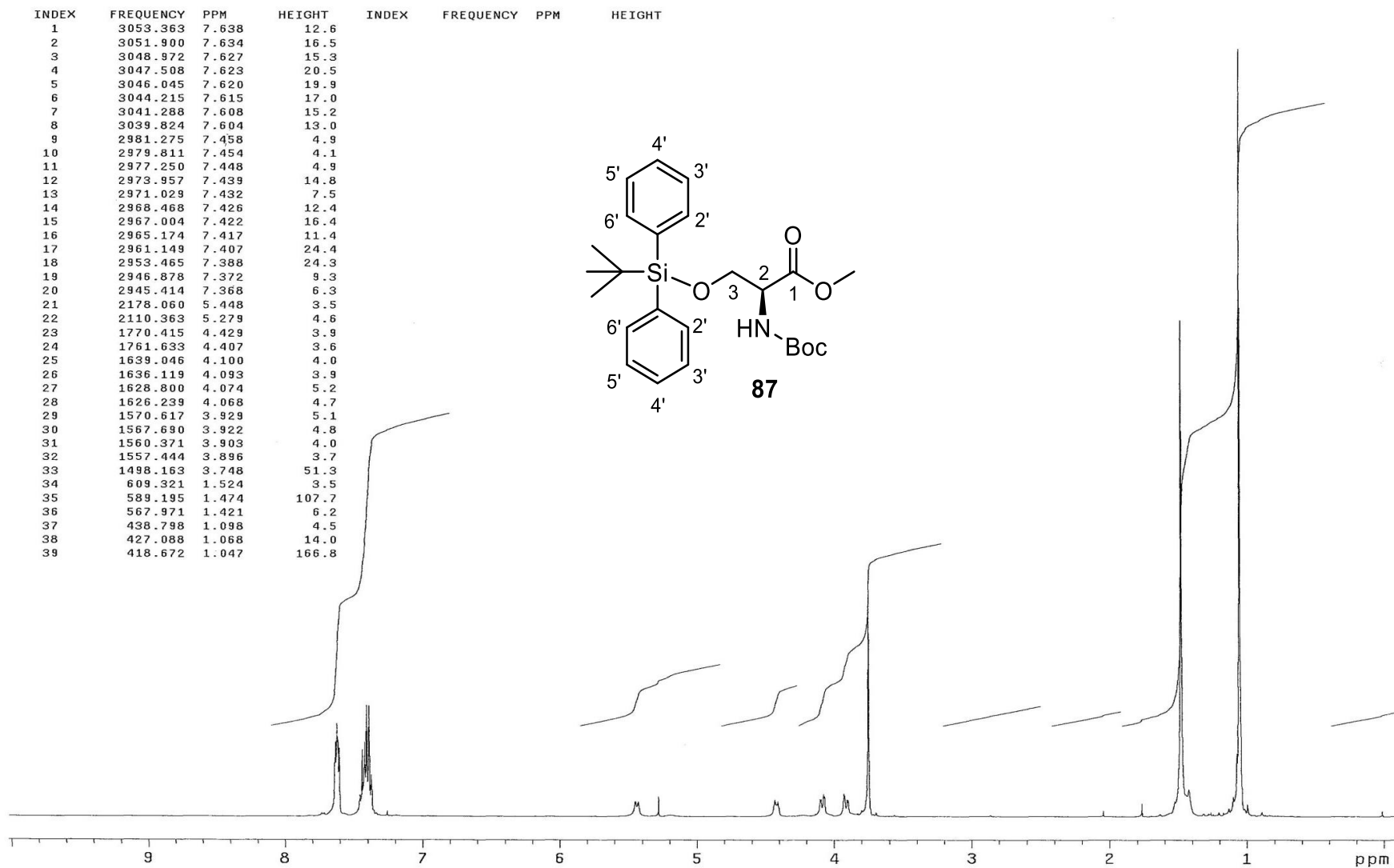
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	17264.529	171.752	22.9
2	15686.847	156.057	15.1
3	8072.457	80.307	15.1
4	7809.434	77.690	7.1
5	7777.358	77.371	7.8
6	7745.282	77.052	8.2
7	6342.185	63.094	86.7
8	5752.444	57.227	4.2
9	5615.892	55.868	71.3
10	5290.550	52.632	84.2
11	2873.850	28.590	6.1
12	2855.063	28.403	528.1
13	2789.536	27.751	5.9

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	17264.529	171.752	22.9
2	15686.847	156.057	15.1
3	8072.457	80.307	15.1
4	7809.434	77.690	7.1
5	7777.358	77.371	7.8
6	7745.282	77.052	8.2
7	6342.185	63.094	86.7
8	5752.444	57.227	4.2
9	5615.892	55.868	71.3
10	5290.550	52.632	84.2
11	2873.850	28.590	6.1
12	2855.063	28.403	528.1
13	2789.536	27.751	5.9

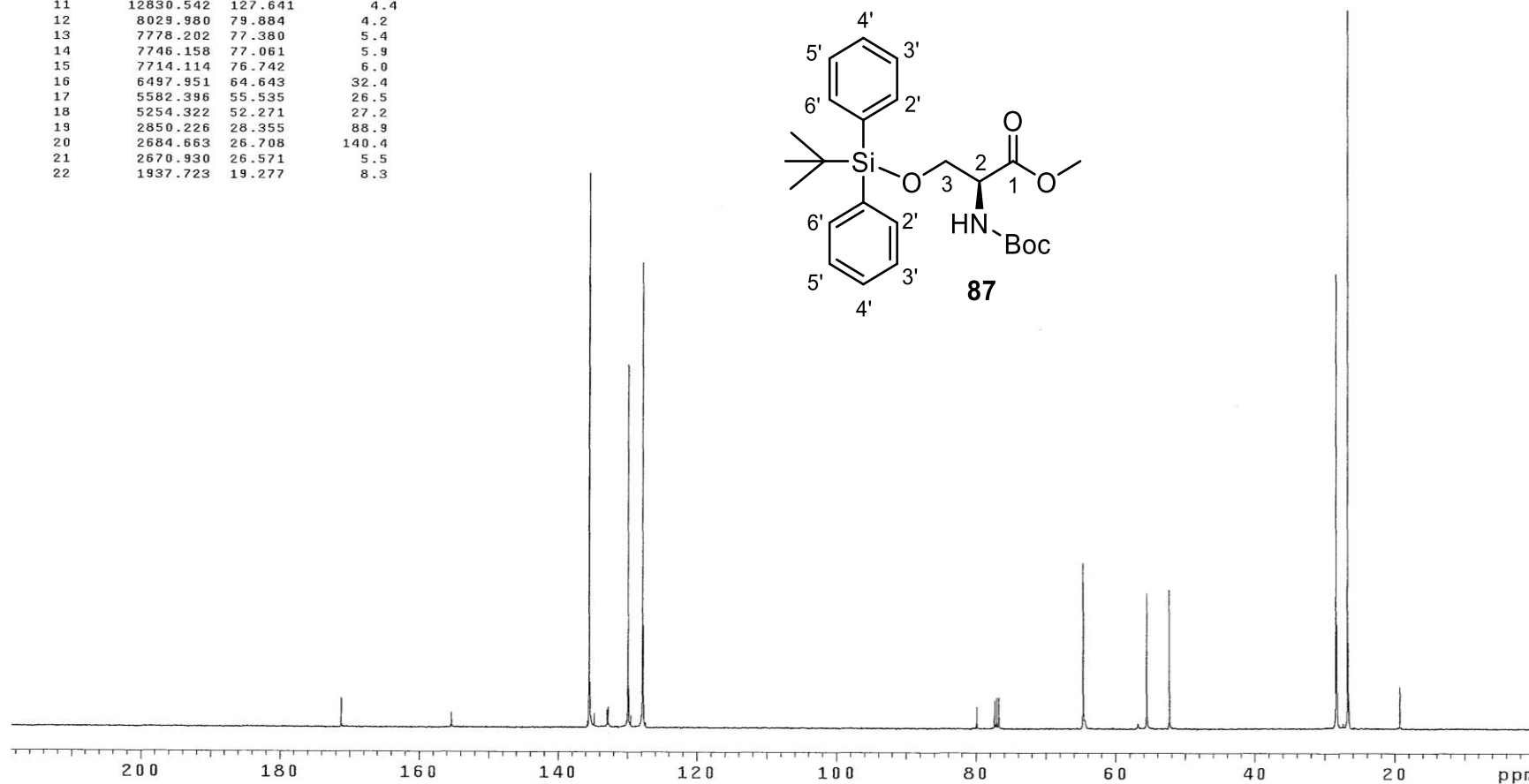
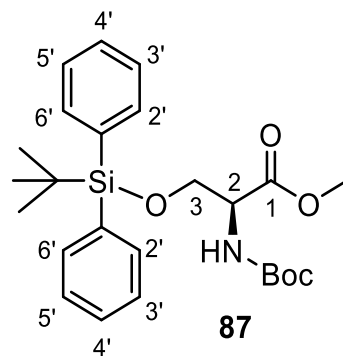


86

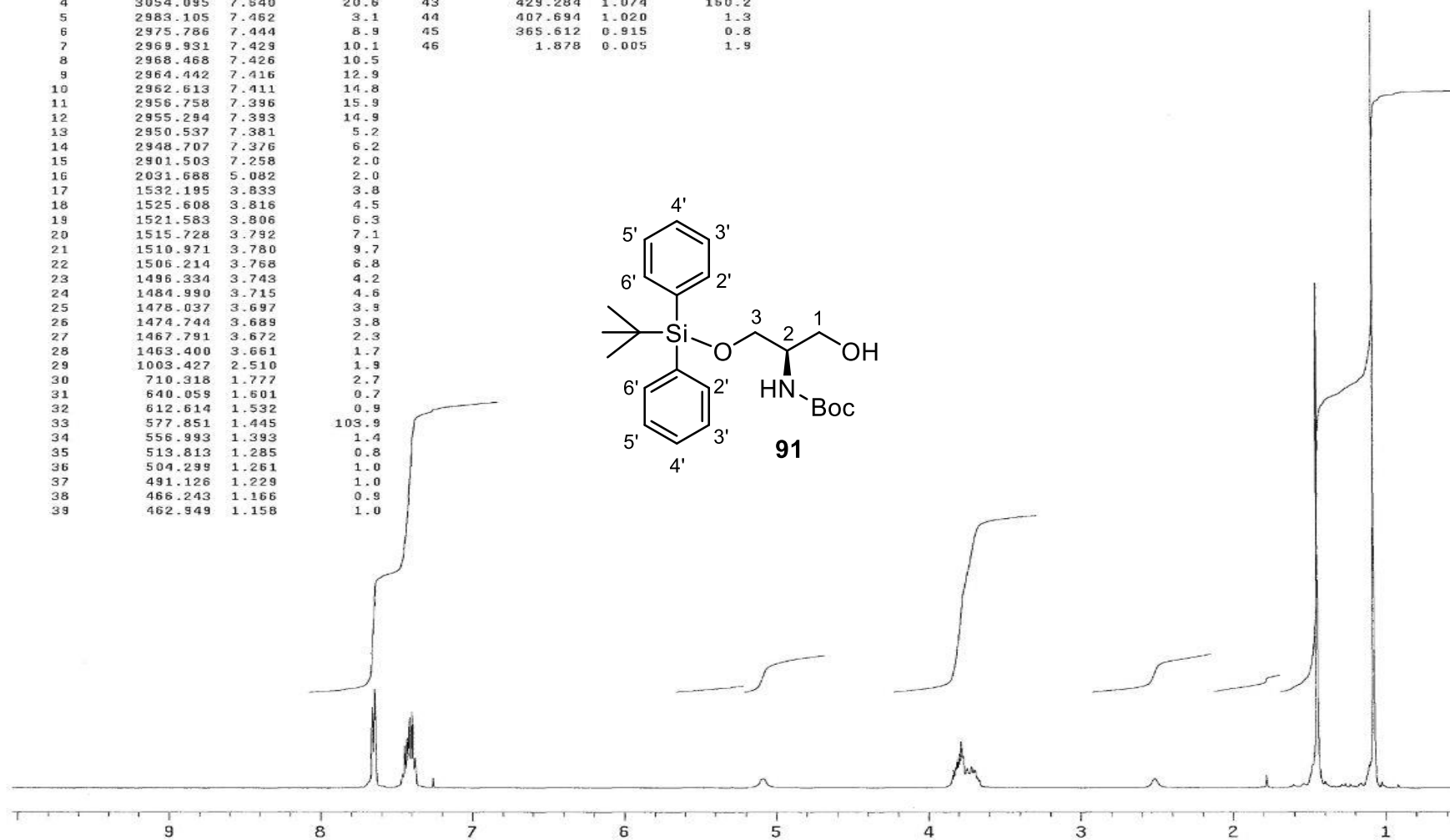
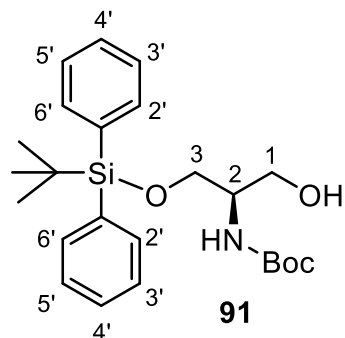




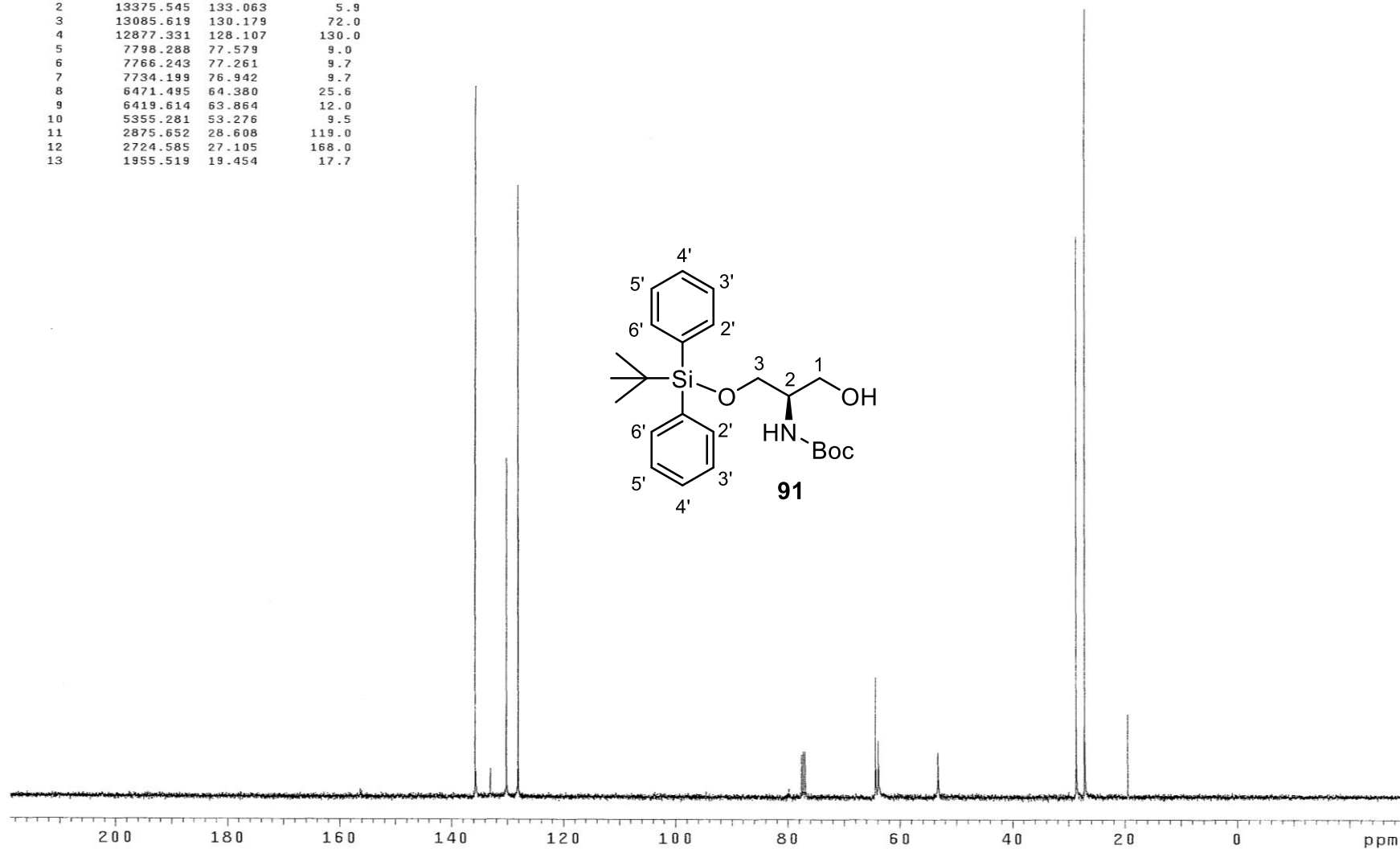
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	17211.474	171.224	5.7
2	15618.407	155.376	2.9
3	13622.497	135.520	88.4
4	13618.682	135.482	108.5
5	13550.778	134.807	2.8
6	13366.141	132.970	3.4
7	13350.119	132.810	4.1
8	13056.379	129.888	70.9
9	12845.801	127.793	80.9
10	12843.512	127.770	91.0
11	12830.542	127.641	4.4
12	8029.980	79.884	4.2
13	7778.202	77.380	5.4
14	7746.158	77.061	5.9
15	7714.114	76.742	6.0
16	6497.951	64.643	32.4
17	5582.396	55.535	26.5
18	5254.322	52.271	27.2
19	2850.226	28.355	88.9
20	2684.663	26.708	140.4
21	2670.930	26.571	5.5
22	1937.723	19.277	8.3

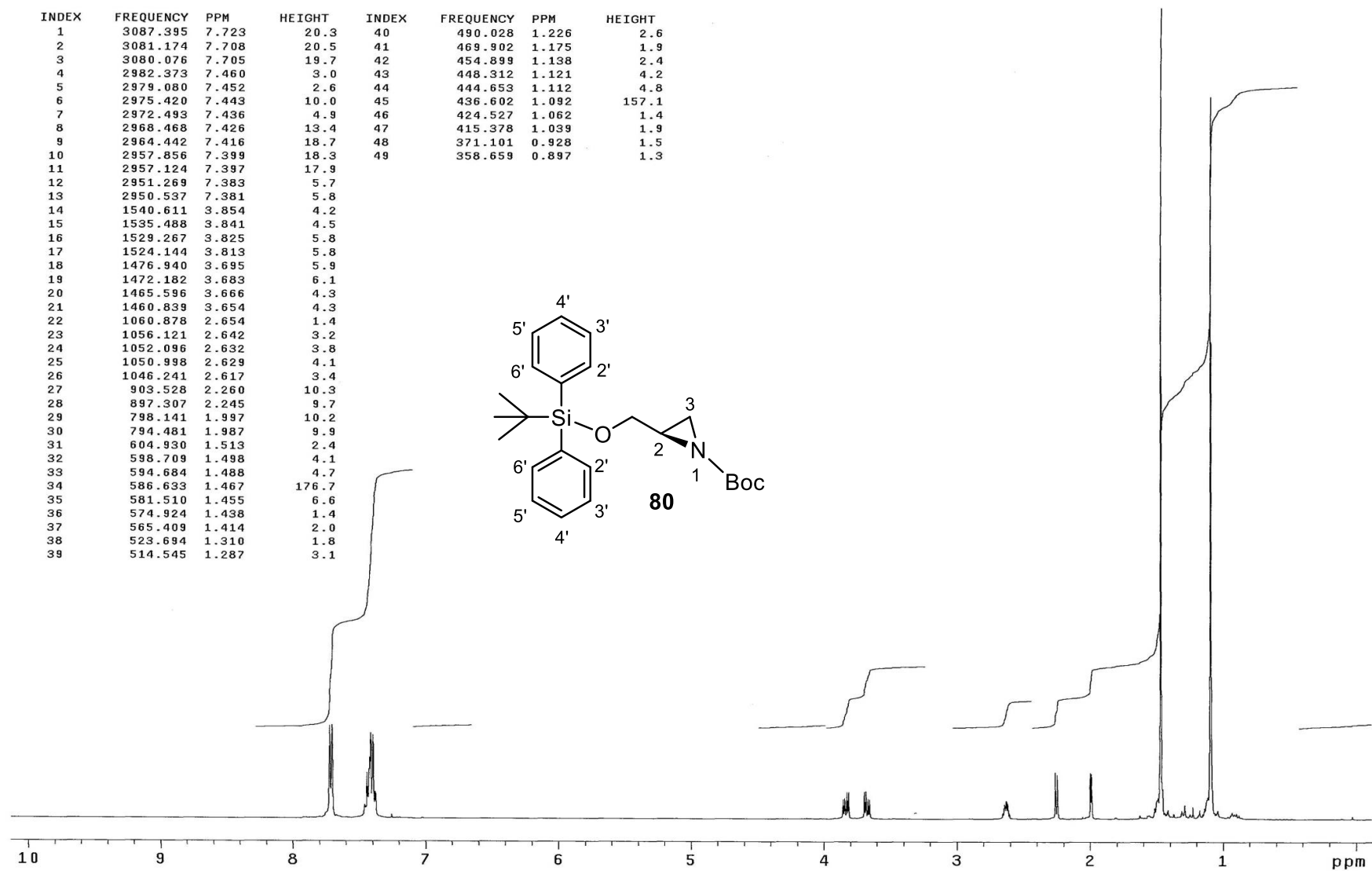


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	3061.780	7.659	16.8	40	447.214	1.119	2.8
2	3060.682	7.656	16.8	41	441.359	1.104	4.9
3	3055.559	7.643	14.3	42	435.505	1.089	6.2
4	3054.095	7.640	20.6	43	429.284	1.074	150.2
5	2983.105	7.462	3.1	44	407.694	1.020	1.3
6	2975.786	7.444	8.9	45	365.612	0.915	0.8
7	2969.931	7.429	10.1	46	1.878	0.005	1.9
8	2968.468	7.426	10.5				
9	2964.442	7.416	12.9				
10	2962.613	7.411	14.8				
11	2956.758	7.396	15.9				
12	2955.294	7.393	14.9				
13	2950.537	7.381	5.2				
14	2948.707	7.376	6.2				
15	2901.503	7.258	2.0				
16	2031.688	5.082	2.0				
17	1532.195	3.833	3.8				
18	1525.608	3.816	4.5				
19	1521.583	3.806	6.3				
20	1515.728	3.792	7.1				
21	1510.971	3.780	9.7				
22	1506.214	3.768	6.8				
23	1496.334	3.743	4.2				
24	1484.990	3.715	4.6				
25	1478.037	3.697	3.9				
26	1474.744	3.689	3.8				
27	1467.791	3.672	2.3				
28	1463.400	3.661	1.7				
29	1003.427	2.510	1.9				
30	710.318	1.777	2.7				
31	640.059	1.601	0.7				
32	612.614	1.532	0.9				
33	577.851	1.445	103.9				
34	556.993	1.393	1.4				
35	513.813	1.285	0.8				
36	504.299	1.261	1.0				
37	491.126	1.229	1.0				
38	466.243	1.166	0.9				
39	462.949	1.158	1.0				

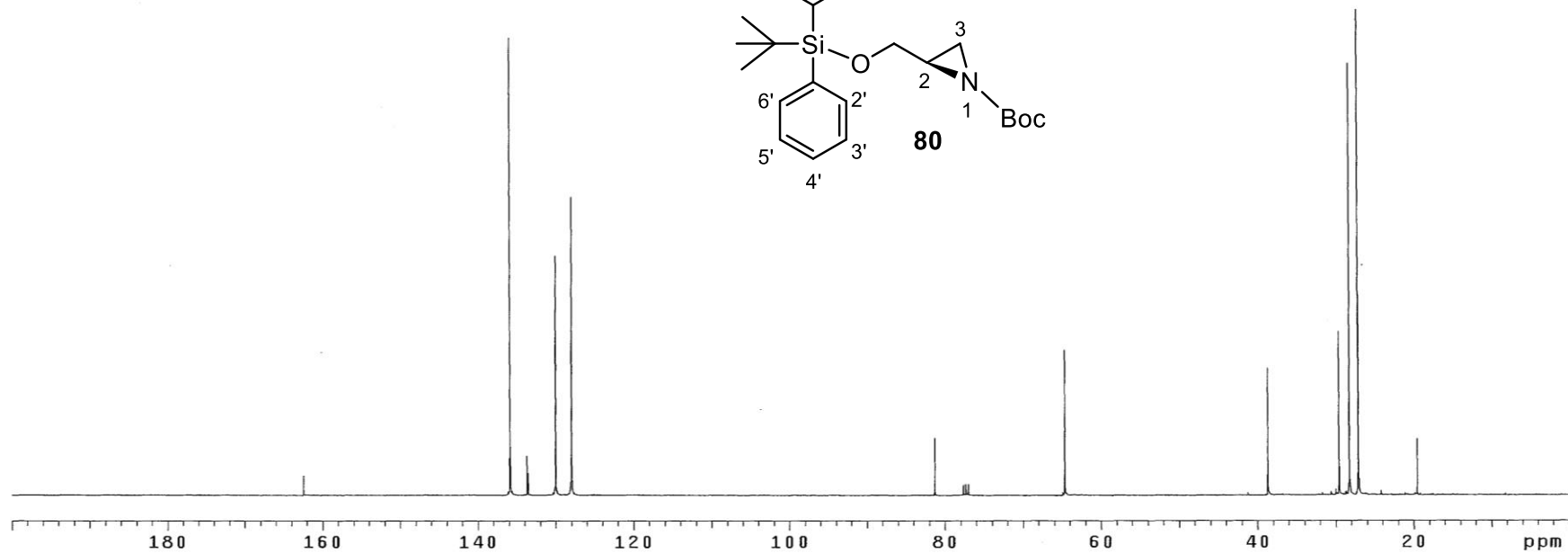
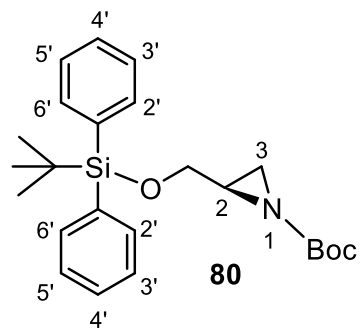


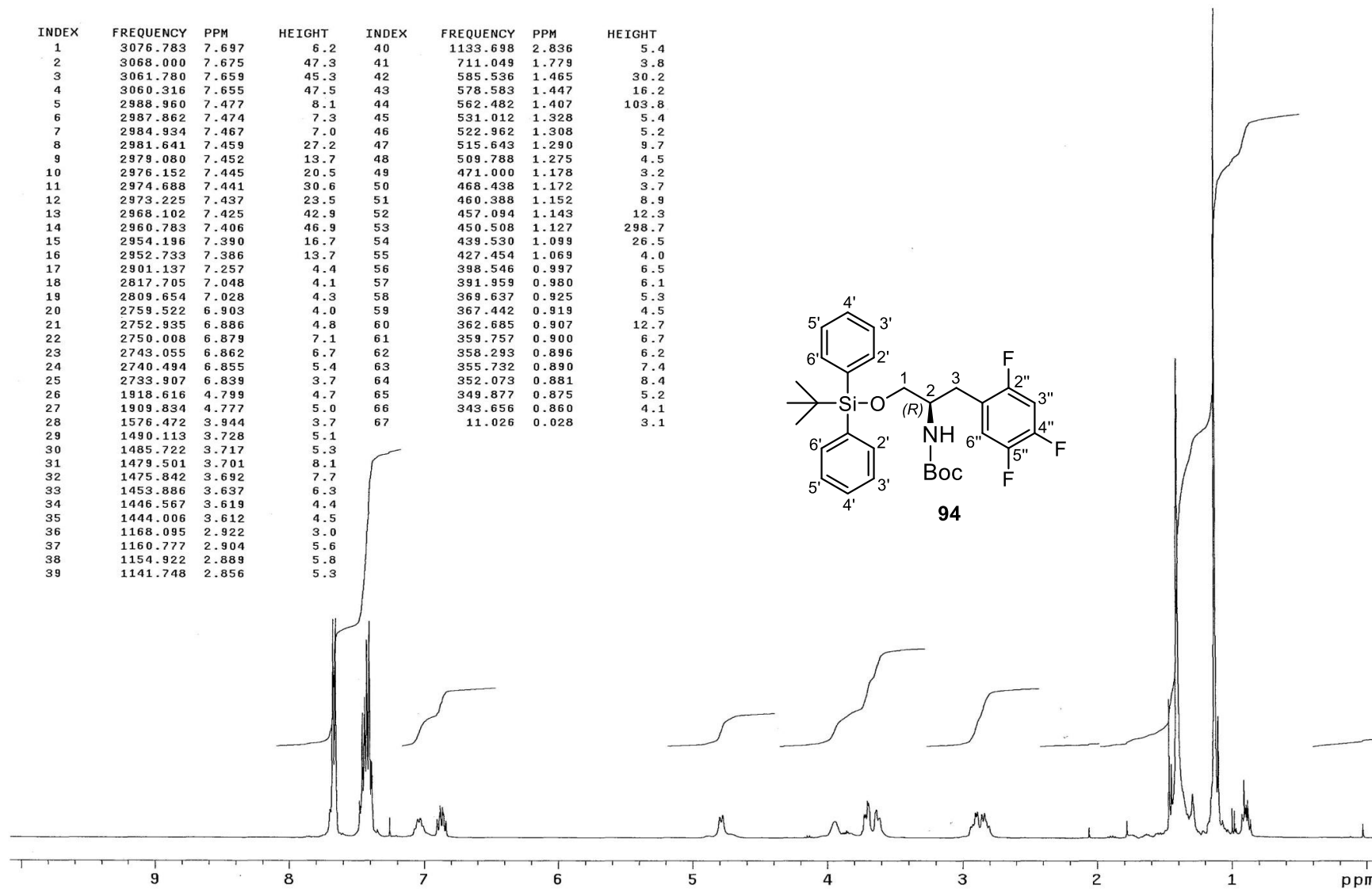
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	13647.160	135.765	151.4
2	13375.545	133.063	5.9
3	13085.619	130.179	72.0
4	12877.331	128.107	130.0
5	7798.288	77.579	9.0
6	7766.243	77.261	9.7
7	7734.199	76.942	9.7
8	6471.495	64.380	25.6
9	6419.614	63.864	12.0
10	5355.281	53.276	9.5
11	2875.652	28.608	119.0
12	2724.585	27.105	168.0
13	1955.519	19.454	17.7



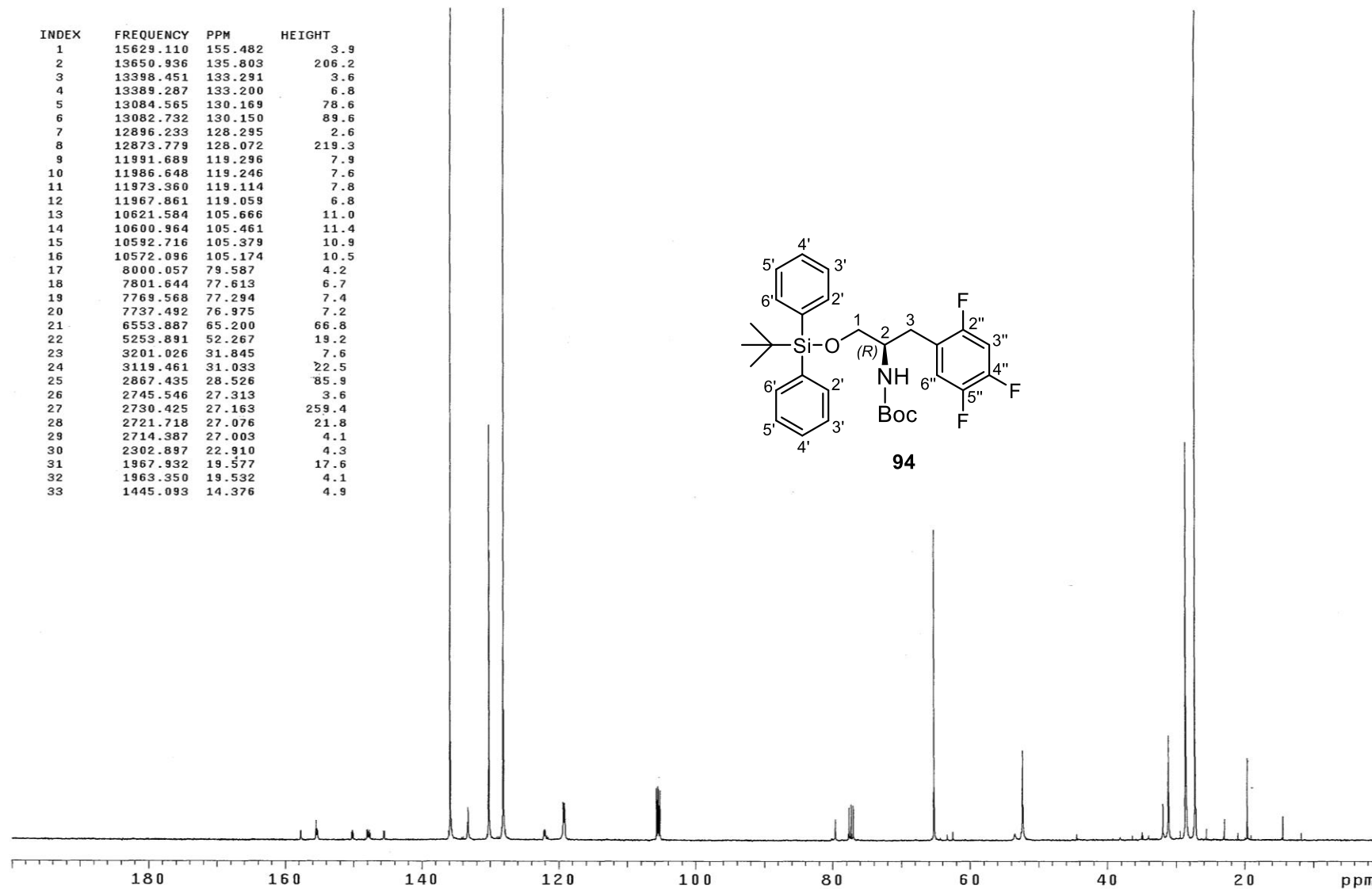
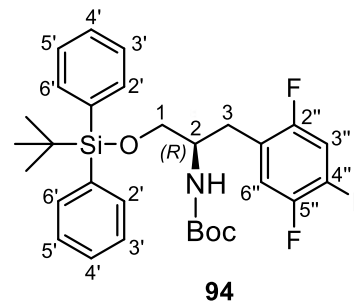


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16328.367	162.439	3.6
2	13656.893	135.862	87.5
3	13437.859	133.683	7.5
4	13423.196	133.537	4.3
5	13067.610	130.000	45.7
6	12863.240	127.967	55.7
7	12861.865	127.953	56.9
8	8169.602	81.273	10.9
9	6495.692	64.621	27.8
10	3883.787	38.637	24.3
11	2966.871	29.515	31.3
12	2834.443	28.198	82.4
13	2720.344	27.063	92.7
14	1959.226	19.491	10.8

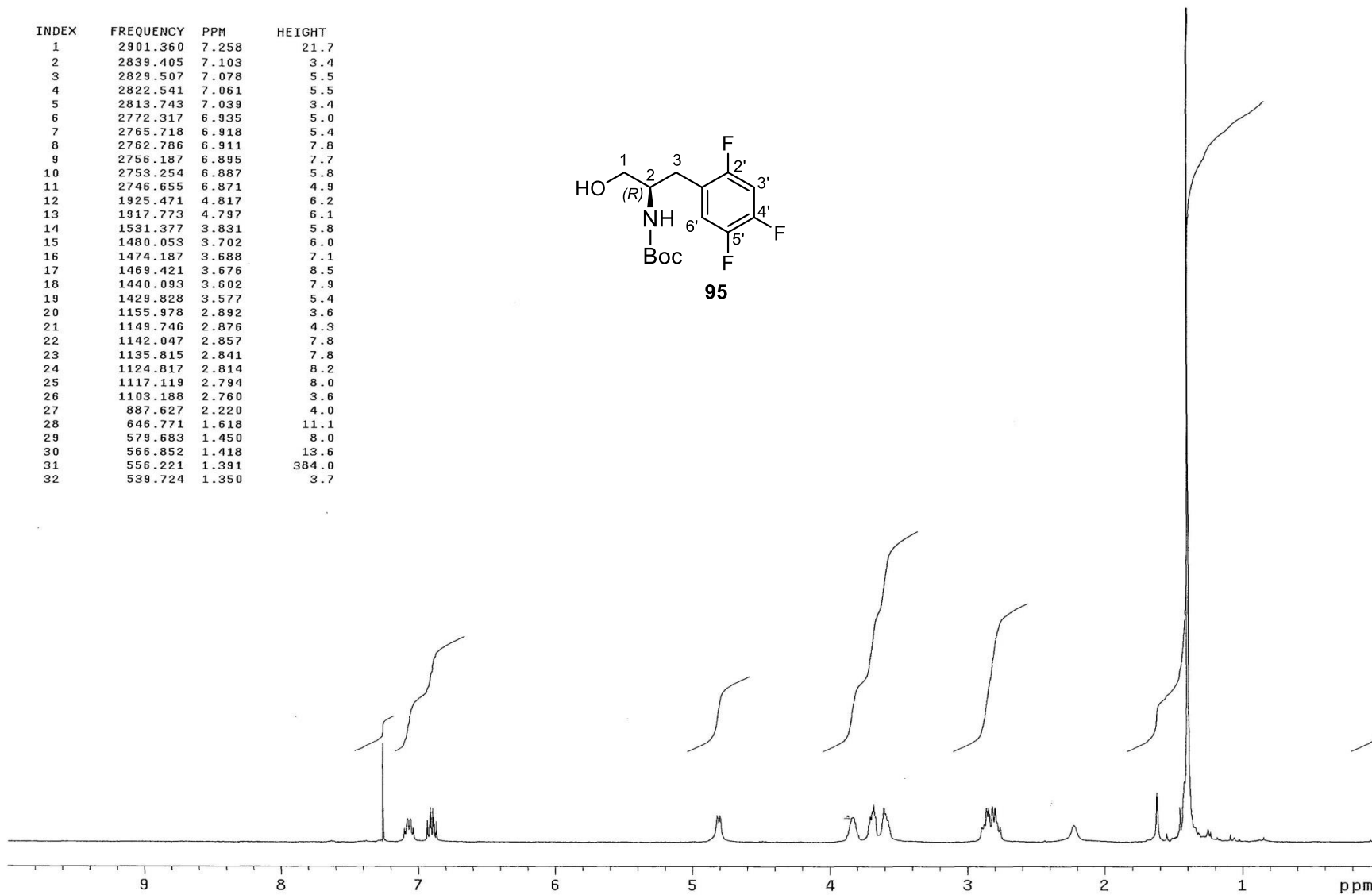
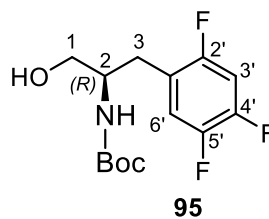




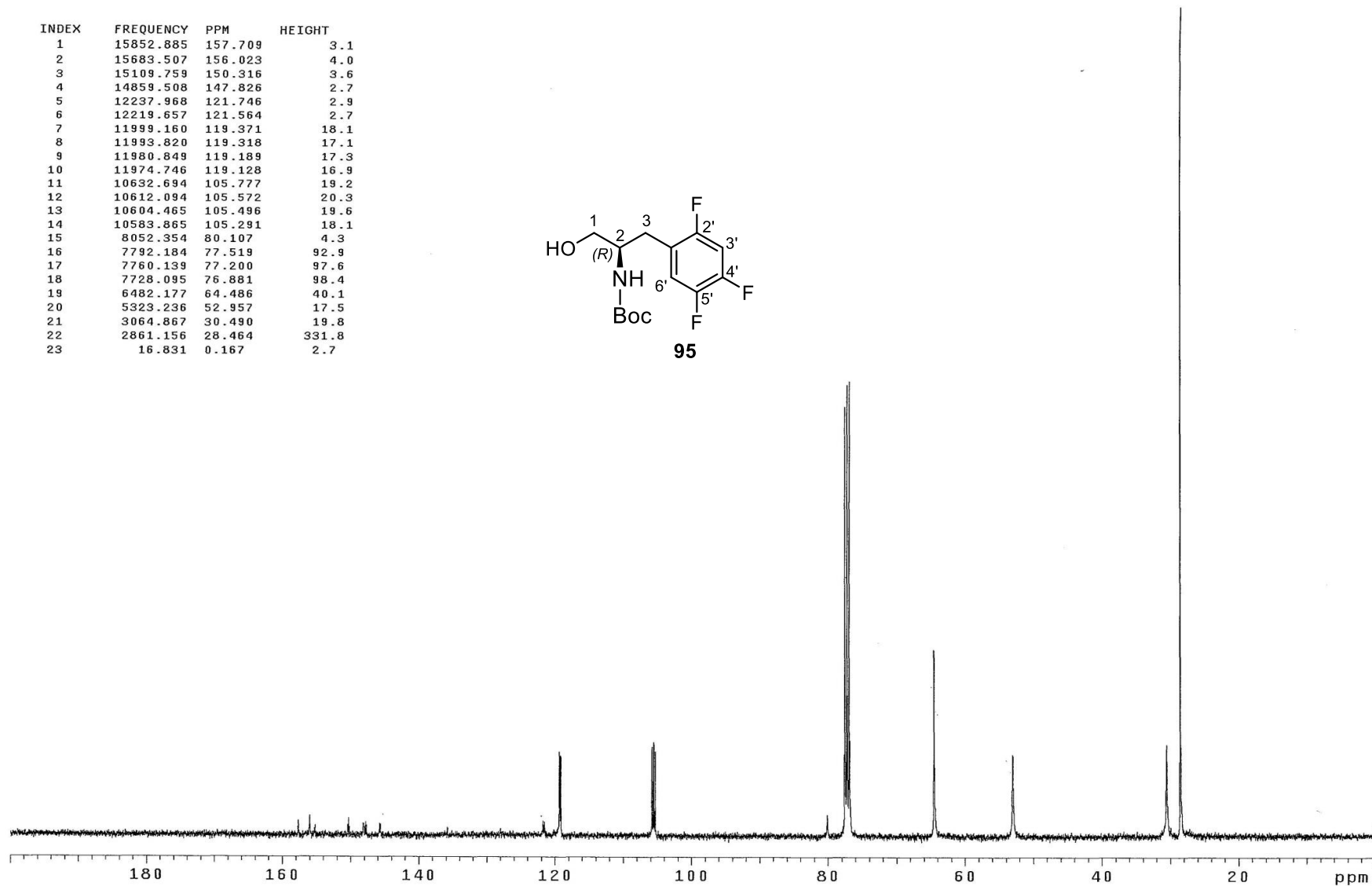
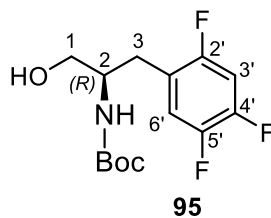
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	15629.110	155.482	3.9
2	13650.936	135.803	206.2
3	13398.451	133.291	3.6
4	13389.287	133.200	6.8
5	13084.565	130.169	78.6
6	13082.732	130.150	89.6
7	12896.233	128.295	2.6
8	12873.779	128.072	219.3
9	11991.689	119.296	7.9
10	11986.648	119.246	7.6
11	11973.360	119.114	7.8
12	11967.861	119.059	6.8
13	10621.584	105.666	11.0
14	10600.964	105.461	11.4
15	10592.716	105.379	10.9
16	10572.096	105.174	10.5
17	8000.057	79.587	4.2
18	7801.644	77.613	6.7
19	7769.568	77.294	7.4
20	7737.492	76.975	7.2
21	6553.887	65.200	66.8
22	5253.891	52.267	19.2
23	3201.026	31.845	7.6
24	3119.461	31.033	22.5
25	2867.435	28.526	85.9
26	2745.546	27.313	3.6
27	2730.425	27.163	259.4
28	2721.718	27.076	21.8
29	2714.387	27.003	4.1
30	2302.897	22.910	4.3
31	1967.932	19.577	17.6
32	1963.350	19.532	4.1
33	1445.093	14.376	4.9



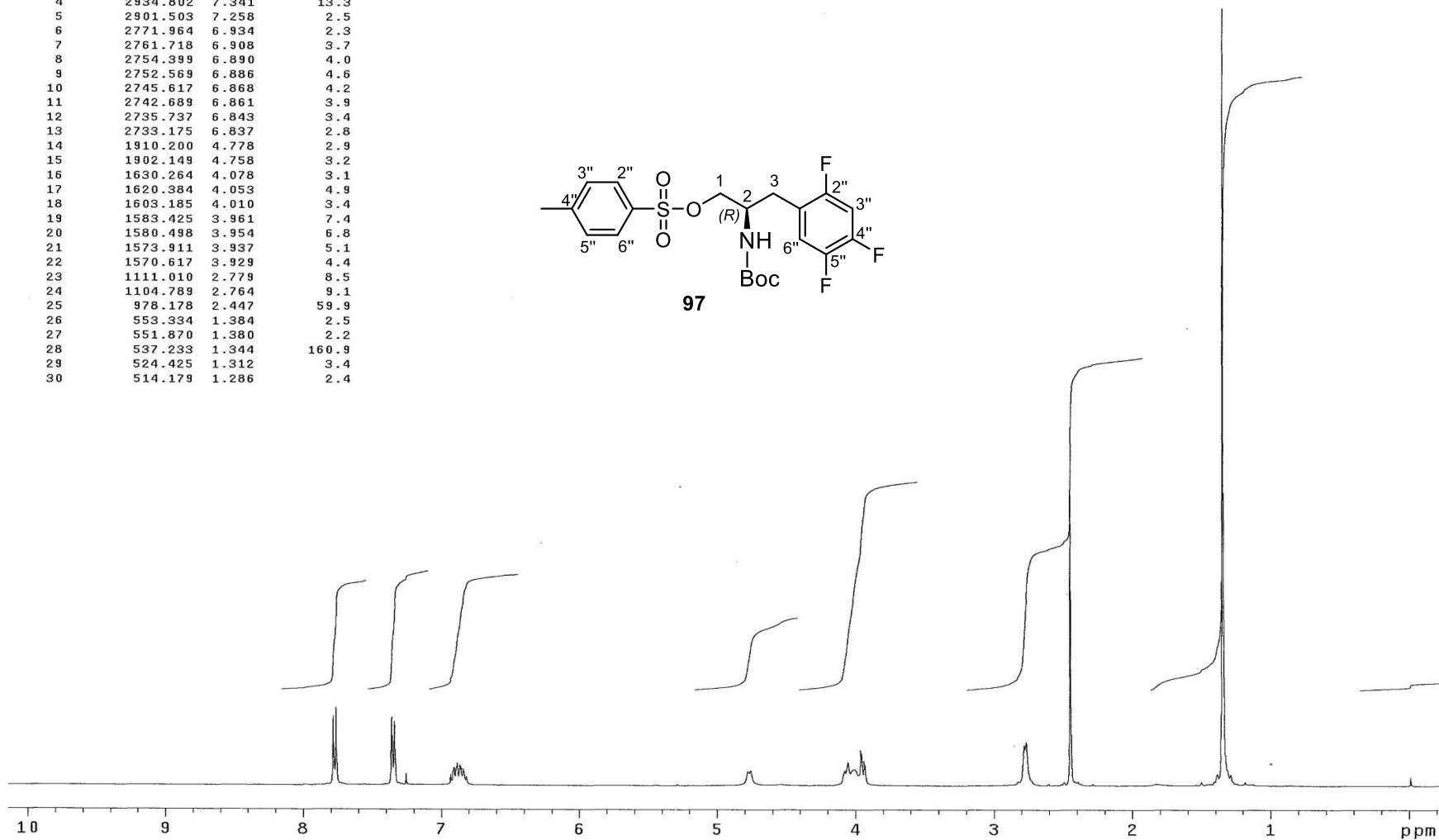
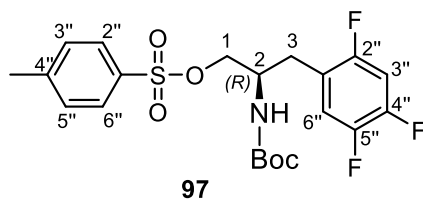
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2901.360	7.258	21.7
2	2839.405	7.103	3.4
3	2829.507	7.078	5.5
4	2822.541	7.061	5.5
5	2813.743	7.039	3.4
6	2772.317	6.935	5.0
7	2765.718	6.918	5.4
8	2762.786	6.911	7.8
9	2756.187	6.895	7.7
10	2753.254	6.887	5.8
11	2746.655	6.871	4.9
12	1925.471	4.817	6.2
13	1917.773	4.797	6.1
14	1531.377	3.831	5.8
15	1480.053	3.702	6.0
16	1474.187	3.688	7.1
17	1469.421	3.676	8.5
18	1440.093	3.602	7.9
19	1429.828	3.577	5.4
20	1155.978	2.892	3.6
21	1149.746	2.876	4.3
22	1142.047	2.857	7.8
23	1135.815	2.841	7.8
24	1124.817	2.814	8.2
25	1117.119	2.794	8.0
26	1103.188	2.760	3.6
27	887.627	2.220	4.0
28	646.771	1.618	11.1
29	579.683	1.450	8.0
30	566.852	1.418	13.6
31	556.221	1.391	384.0
32	539.724	1.350	3.7

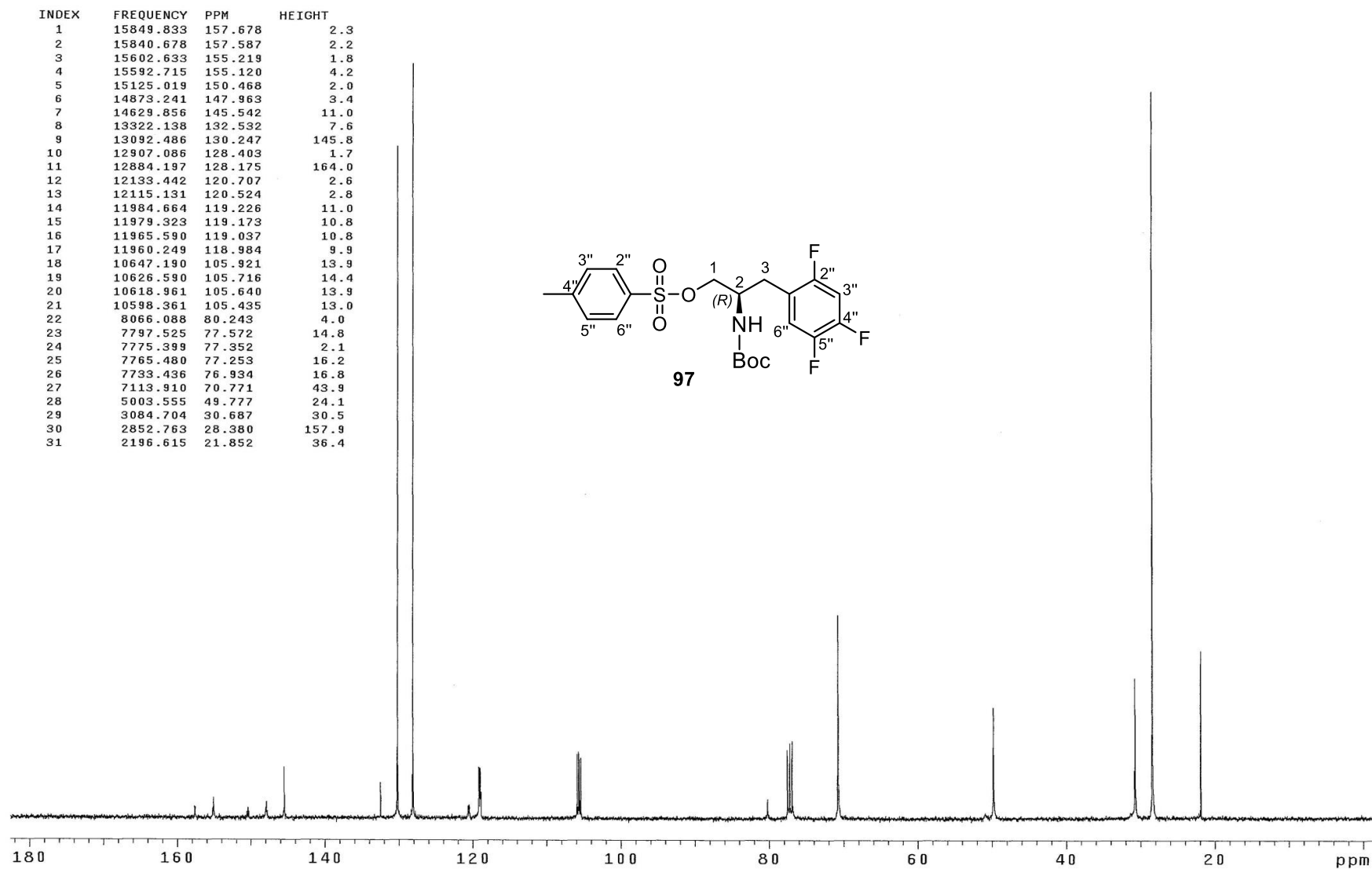


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	15852.885	157.709	3.1
2	15683.507	156.023	4.0
3	15109.759	150.316	3.6
4	14859.508	147.826	2.7
5	12237.968	121.746	2.9
6	12219.657	121.564	2.7
7	11999.160	119.371	18.1
8	11993.820	119.318	17.1
9	11980.849	119.189	17.3
10	11974.746	119.128	16.9
11	10632.694	105.777	19.2
12	10612.094	105.572	20.3
13	10604.465	105.496	19.6
14	10583.865	105.291	18.1
15	8052.354	80.107	4.3
16	7792.184	77.519	92.9
17	7760.139	77.200	97.6
18	7728.095	76.881	98.4
19	6482.177	64.486	40.1
20	5323.236	52.957	17.5
21	3064.867	30.490	19.8
22	2861.156	28.464	331.8
23	16.831	0.167	2.7

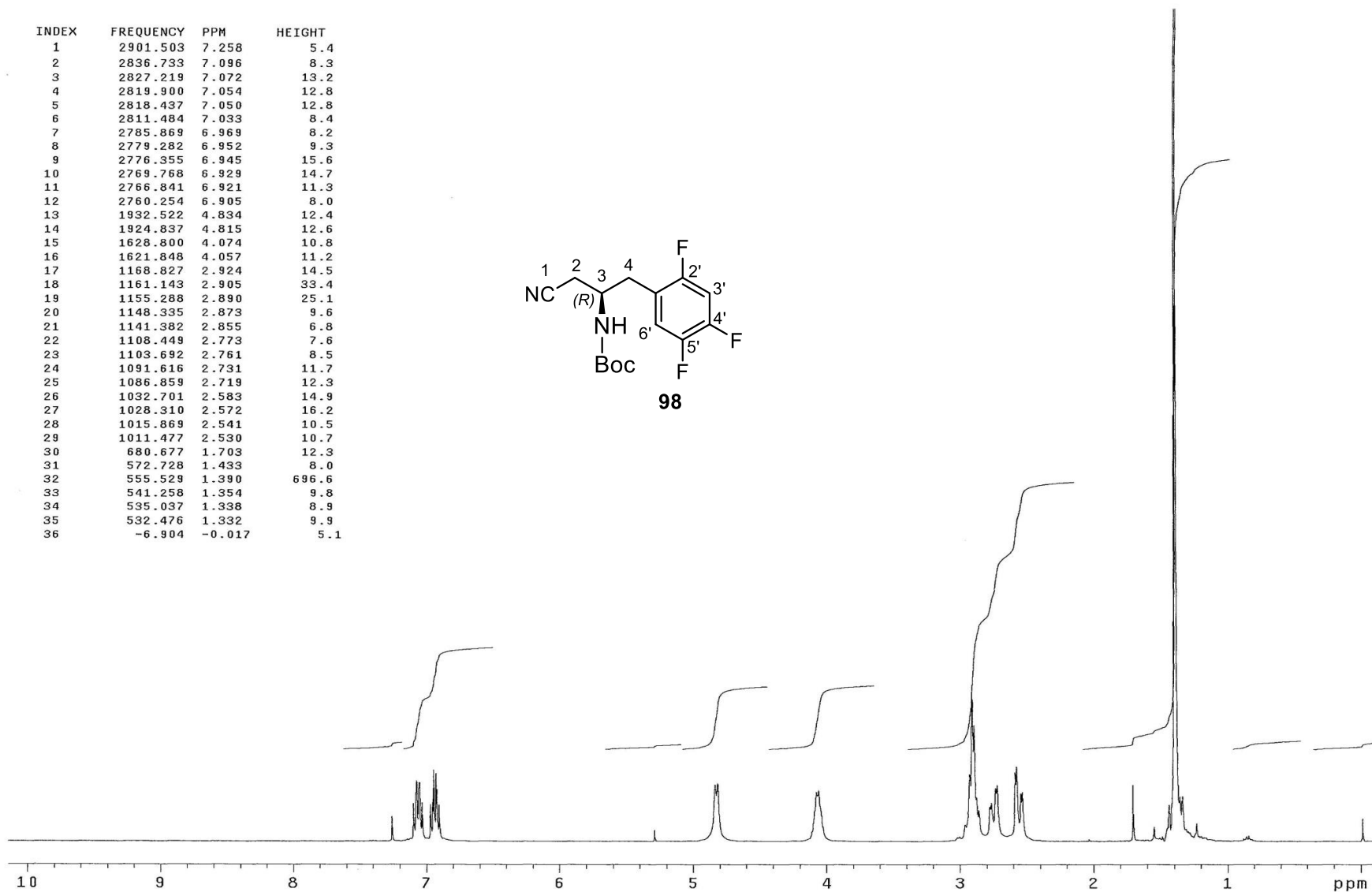
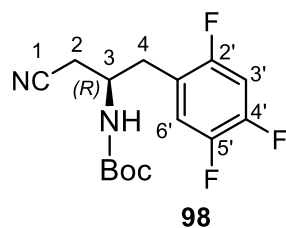


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	3111.912	7.784	14.4
2	3103.862	7.764	16.2
3	2942.853	7.362	14.2
4	2934.802	7.341	13.3
5	2901.503	7.258	2.5
6	2771.964	6.934	2.3
7	2761.718	6.908	3.7
8	2754.399	6.890	4.0
9	2752.569	6.886	4.6
10	2745.617	6.868	4.2
11	2742.689	6.861	3.9
12	2735.737	6.843	3.4
13	2733.175	6.837	2.8
14	1910.200	4.778	2.9
15	1902.149	4.758	3.2
16	1630.264	4.078	3.1
17	1620.384	4.053	4.9
18	1603.185	4.010	3.4
19	1583.425	3.961	7.4
20	1580.498	3.954	6.8
21	1573.911	3.937	5.1
22	1570.617	3.929	4.4
23	1111.010	2.779	8.5
24	1104.789	2.764	9.1
25	978.178	2.447	59.9
26	553.334	1.384	2.5
27	551.870	1.380	2.2
28	537.233	1.344	160.9
29	524.425	1.312	3.4
30	514.179	1.286	2.4

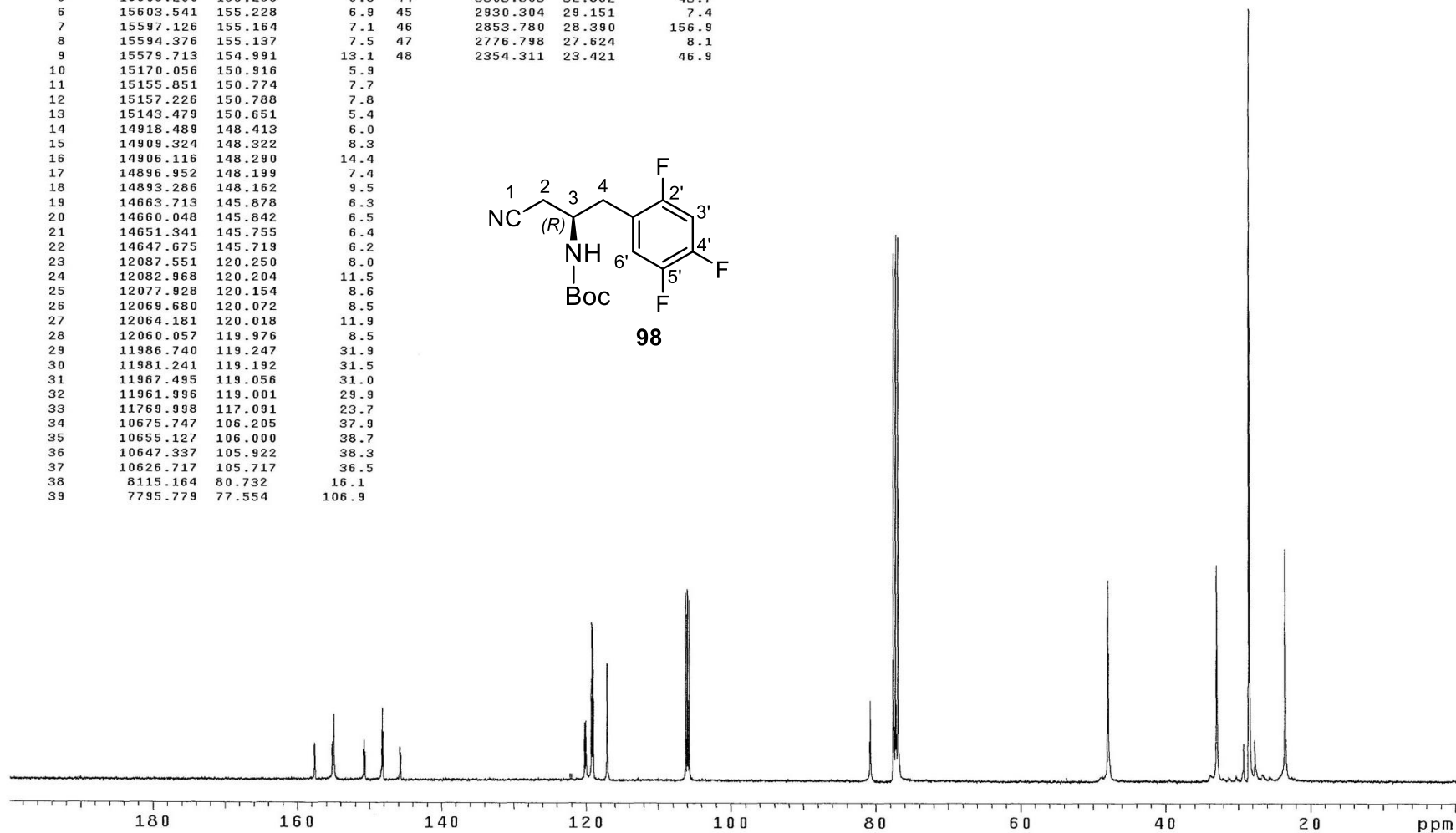
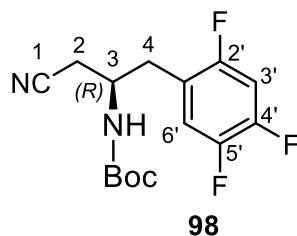


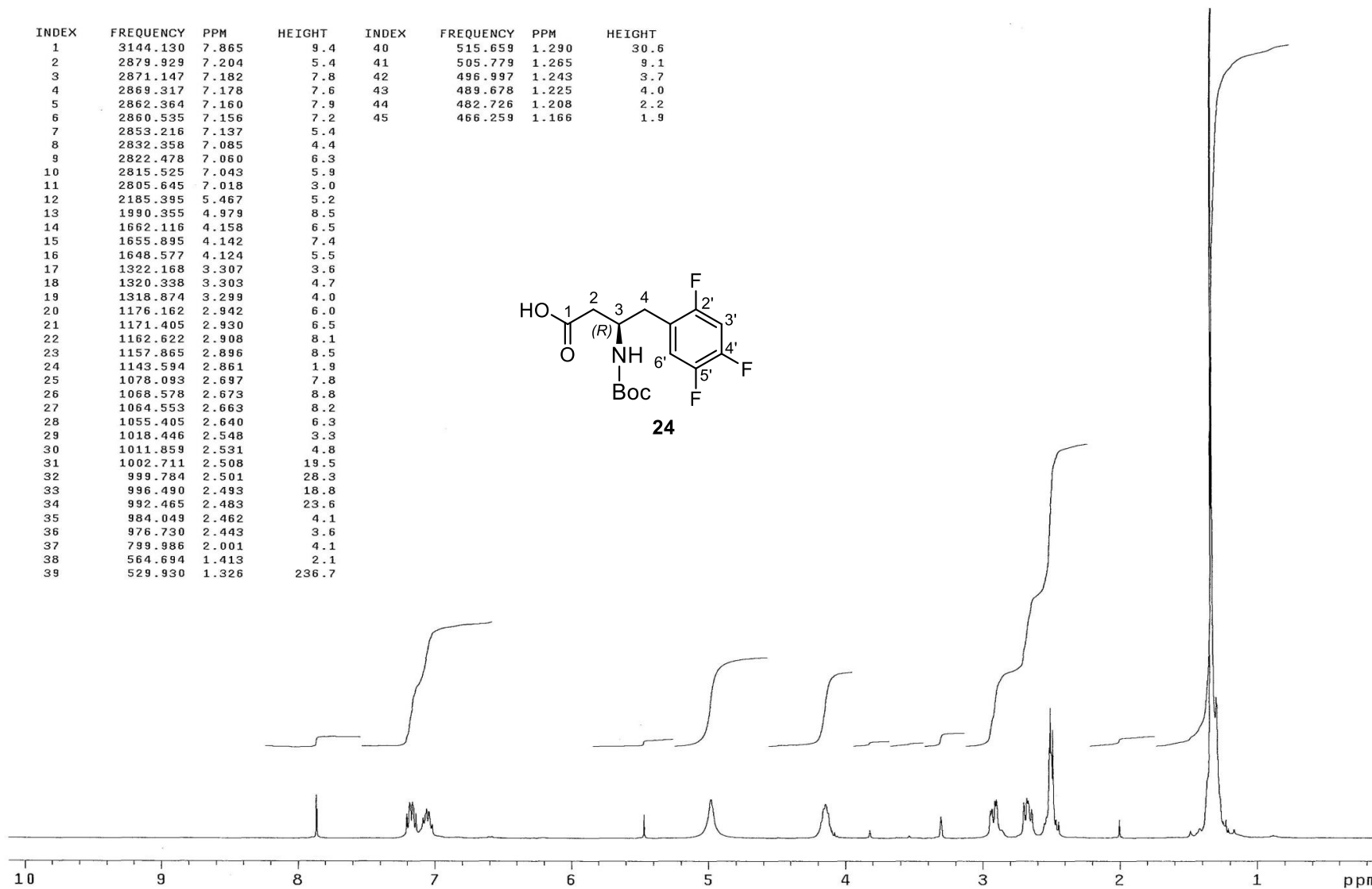


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2901.503	7.258	5.4
2	2836.733	7.096	8.3
3	2827.219	7.072	13.2
4	2819.900	7.054	12.8
5	2818.437	7.050	12.8
6	2811.484	7.033	8.4
7	2785.869	6.969	8.2
8	2779.282	6.952	9.3
9	2776.355	6.945	15.6
10	2769.768	6.929	14.7
11	2766.841	6.921	11.3
12	2760.254	6.905	8.0
13	1932.522	4.834	12.4
14	1924.837	4.815	12.6
15	1628.800	4.074	10.8
16	1621.848	4.057	11.2
17	1168.827	2.924	14.5
18	1161.143	2.905	33.4
19	1155.288	2.890	25.1
20	1148.335	2.873	9.6
21	1141.382	2.855	6.8
22	1108.449	2.773	7.6
23	1103.692	2.761	8.5
24	1091.616	2.731	11.7
25	1086.859	2.719	12.3
26	1032.701	2.583	14.9
27	1028.310	2.572	16.2
28	1015.869	2.541	10.5
29	1011.477	2.530	10.7
30	680.677	1.703	12.3
31	572.728	1.433	8.0
32	555.529	1.390	696.6
33	541.258	1.354	9.8
34	535.037	1.338	8.9
35	532.476	1.332	9.9
36	-6.904	-0.017	5.1

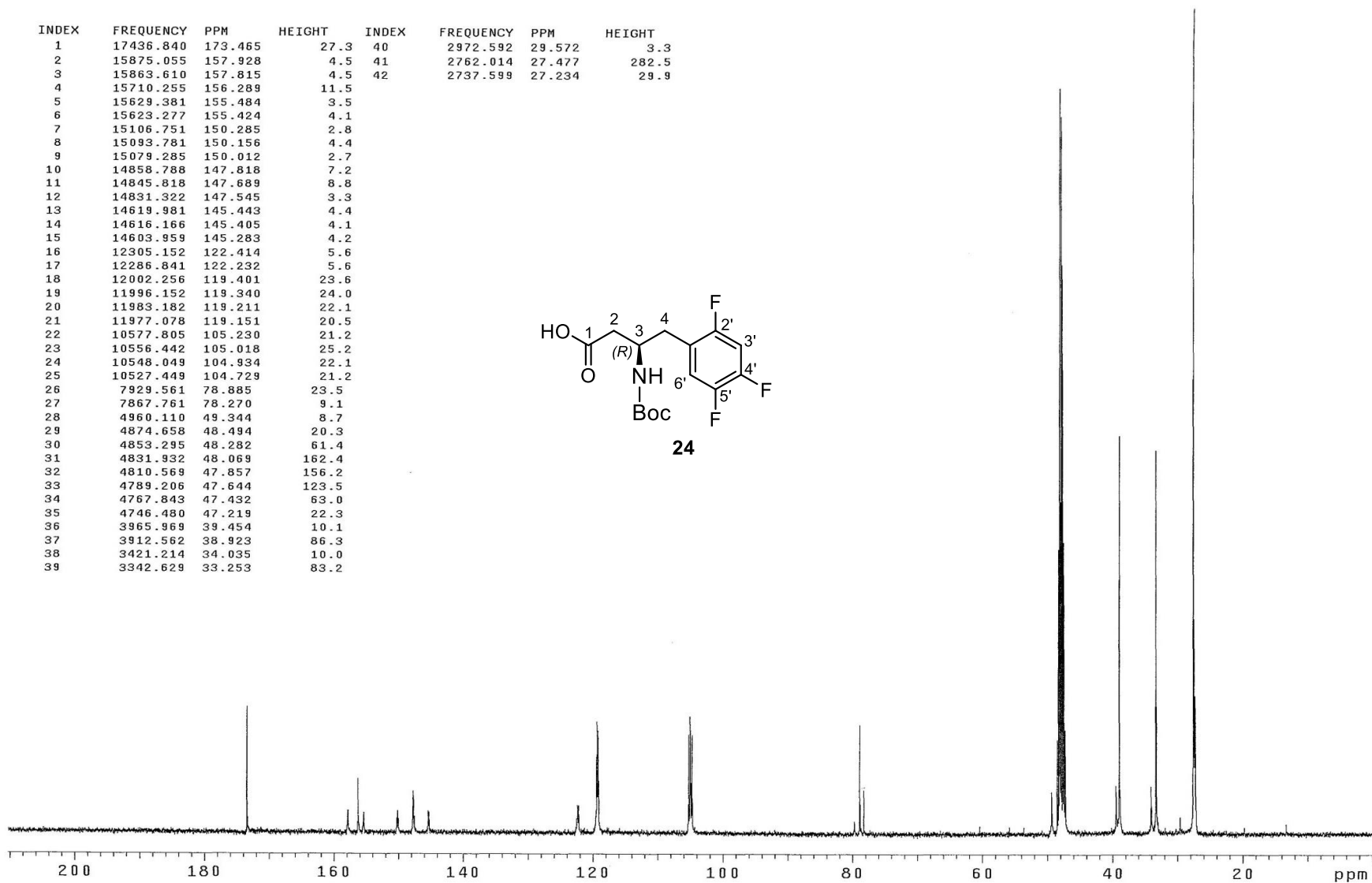
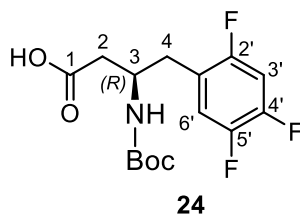


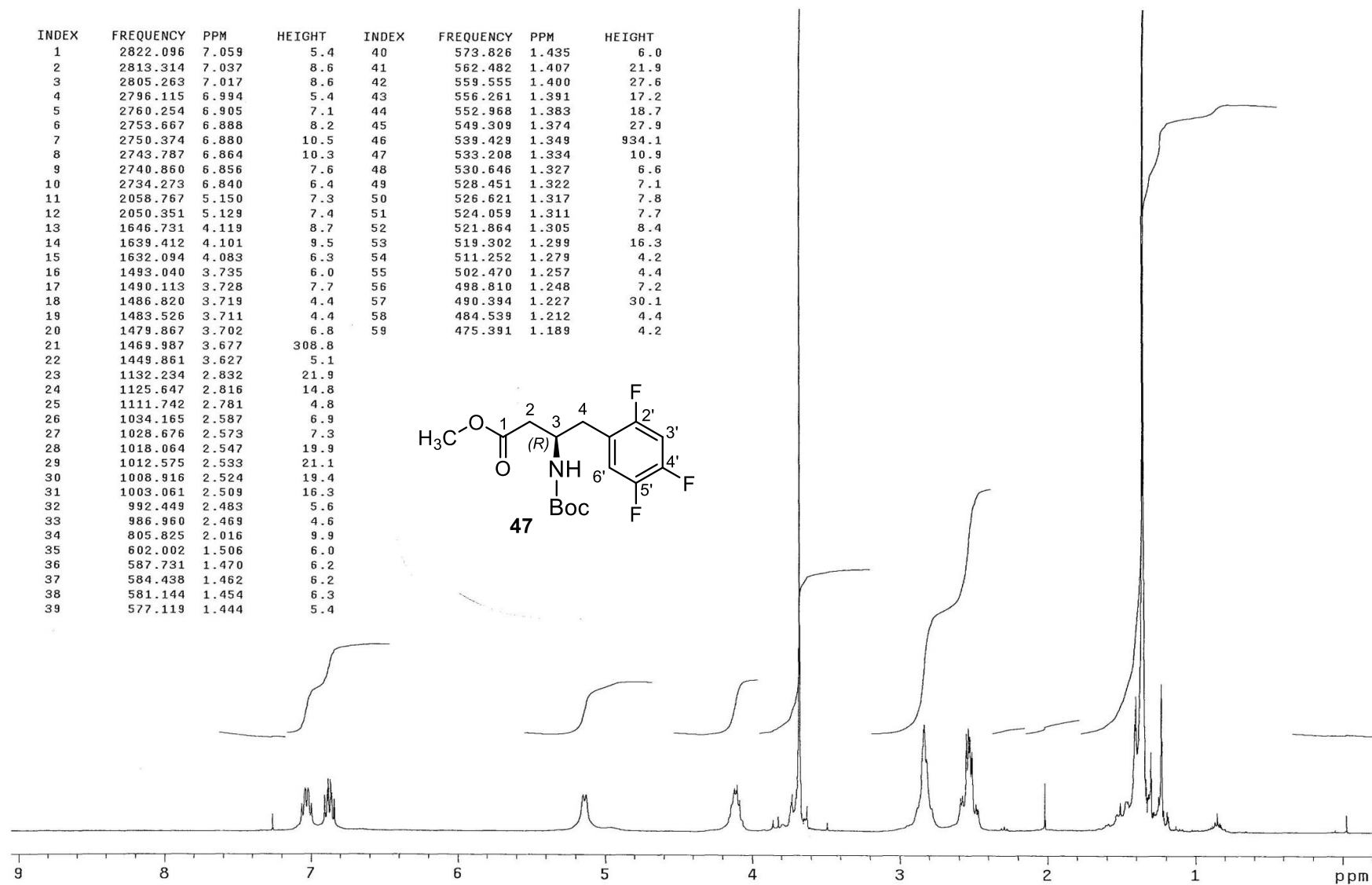
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	15850.526	157.685	6.7	40	7784.323	77.440	10.7
2	15848.235	157.662	7.2	41	7763.703	77.235	110.7
3	15841.362	157.594	6.9	42	7731.627	76.916	110.1
4	15839.070	157.571	6.6	43	4808.585	47.837	40.6
5	15606.290	155.255	6.8	44	3303.303	32.862	43.7
6	15603.541	155.228	6.9	45	2930.304	29.151	7.4
7	15597.126	155.164	7.1	46	2853.780	28.390	156.9
8	15594.376	155.137	7.5	47	2776.798	27.624	8.1
9	15579.713	154.991	13.1	48	2354.311	23.421	46.9
10	15170.056	150.916	5.9				
11	15155.851	150.774	7.7				
12	15157.226	150.788	7.8				
13	15143.479	150.651	5.4				
14	14918.489	148.413	6.0				
15	14909.324	148.322	8.3				
16	14906.116	148.290	14.4				
17	14896.952	148.199	7.4				
18	14893.286	148.162	9.5				
19	14663.713	145.878	6.3				
20	14660.048	145.842	6.5				
21	14651.341	145.755	6.4				
22	14647.675	145.719	6.2				
23	12087.551	120.250	8.0				
24	12082.968	120.204	11.5				
25	12077.928	120.154	8.6				
26	12069.680	120.072	8.5				
27	12064.181	120.018	11.9				
28	12060.057	119.976	8.5				
29	11986.740	119.247	31.9				
30	11981.241	119.192	31.5				
31	11967.495	119.056	31.0				
32	11961.996	119.001	29.9				
33	11769.998	117.091	23.7				
34	10675.747	106.205	37.9				
35	10655.127	106.000	38.7				
36	10647.337	105.922	38.3				
37	10626.717	105.717	36.5				
38	8115.164	80.732	16.1				
39	7795.779	77.554	106.9				

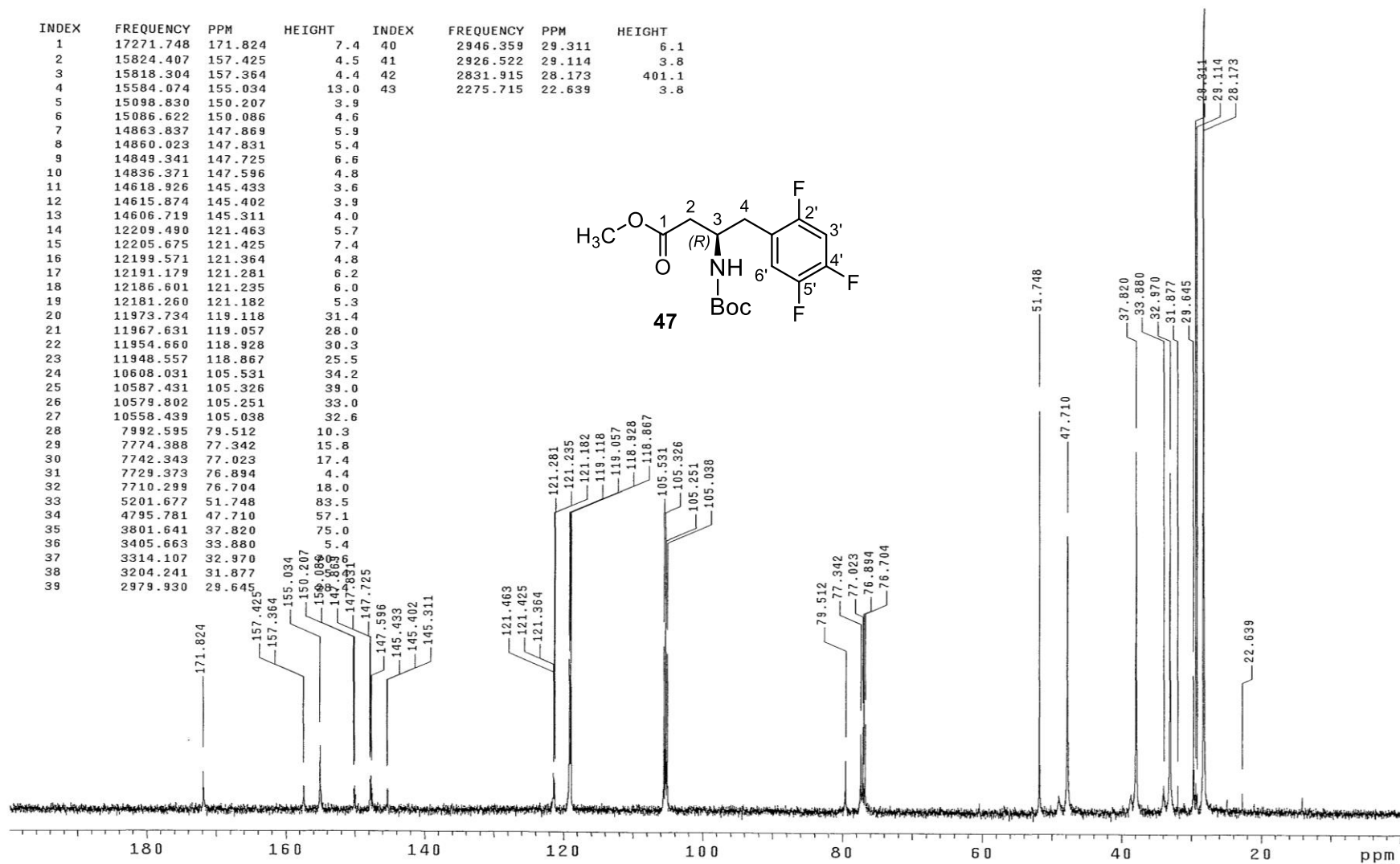


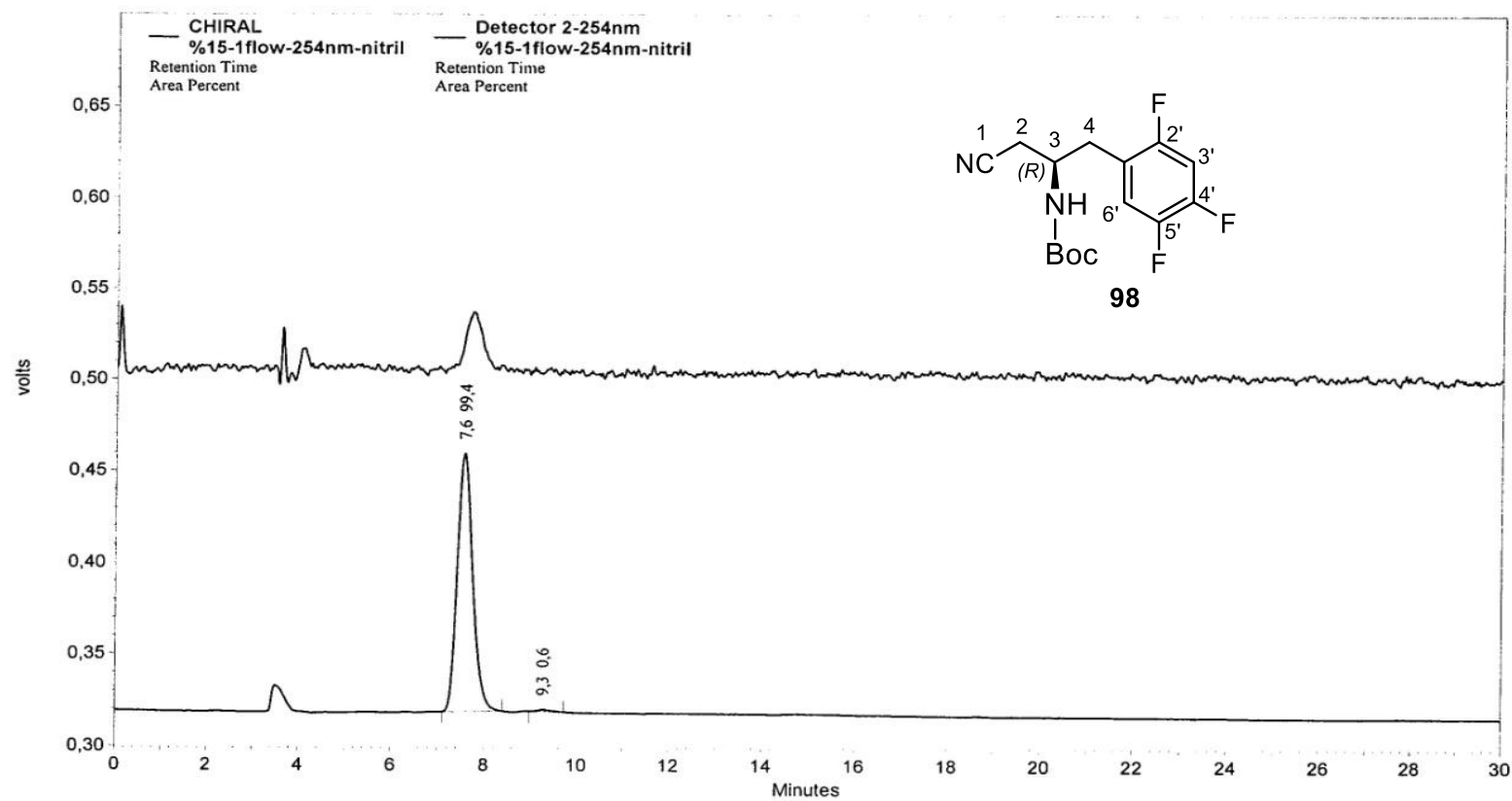


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	17436.840	173.465	27.3	40	2972.592	29.572	3.3
2	15875.055	157.928	4.5	41	2762.014	27.477	282.5
3	15863.610	157.815	4.5	42	2737.599	27.234	29.9
4	15710.255	156.289	11.5				
5	15629.381	155.484	3.5				
6	15623.277	155.424	4.1				
7	15106.751	150.285	2.8				
8	15093.781	150.156	4.4				
9	15079.285	150.012	2.7				
10	14858.788	147.818	7.2				
11	14845.818	147.689	8.8				
12	14831.322	147.545	3.3				
13	14619.981	145.443	4.4				
14	14616.166	145.405	4.1				
15	14603.959	145.283	4.2				
16	12305.152	122.414	5.6				
17	12286.841	122.232	5.6				
18	12002.256	119.401	23.6				
19	11996.152	119.340	24.0				
20	11983.182	119.211	22.1				
21	11977.078	119.151	20.5				
22	10577.805	105.230	21.2				
23	10556.442	105.018	25.2				
24	10548.049	104.934	22.1				
25	10527.449	104.729	21.2				
26	7929.561	78.885	23.5				
27	7867.761	78.270	9.1				
28	4960.110	49.344	8.7				
29	4874.658	48.494	20.3				
30	4853.295	48.282	61.4				
31	4831.932	48.069	162.4				
32	4810.569	47.857	156.2				
33	4789.206	47.644	123.5				
34	4767.843	47.432	63.0				
35	4746.480	47.219	22.3				
36	3965.969	39.454	10.1				
37	3912.562	38.923	86.3				
38	3421.214	34.035	10.0				
39	3342.629	33.253	83.2				



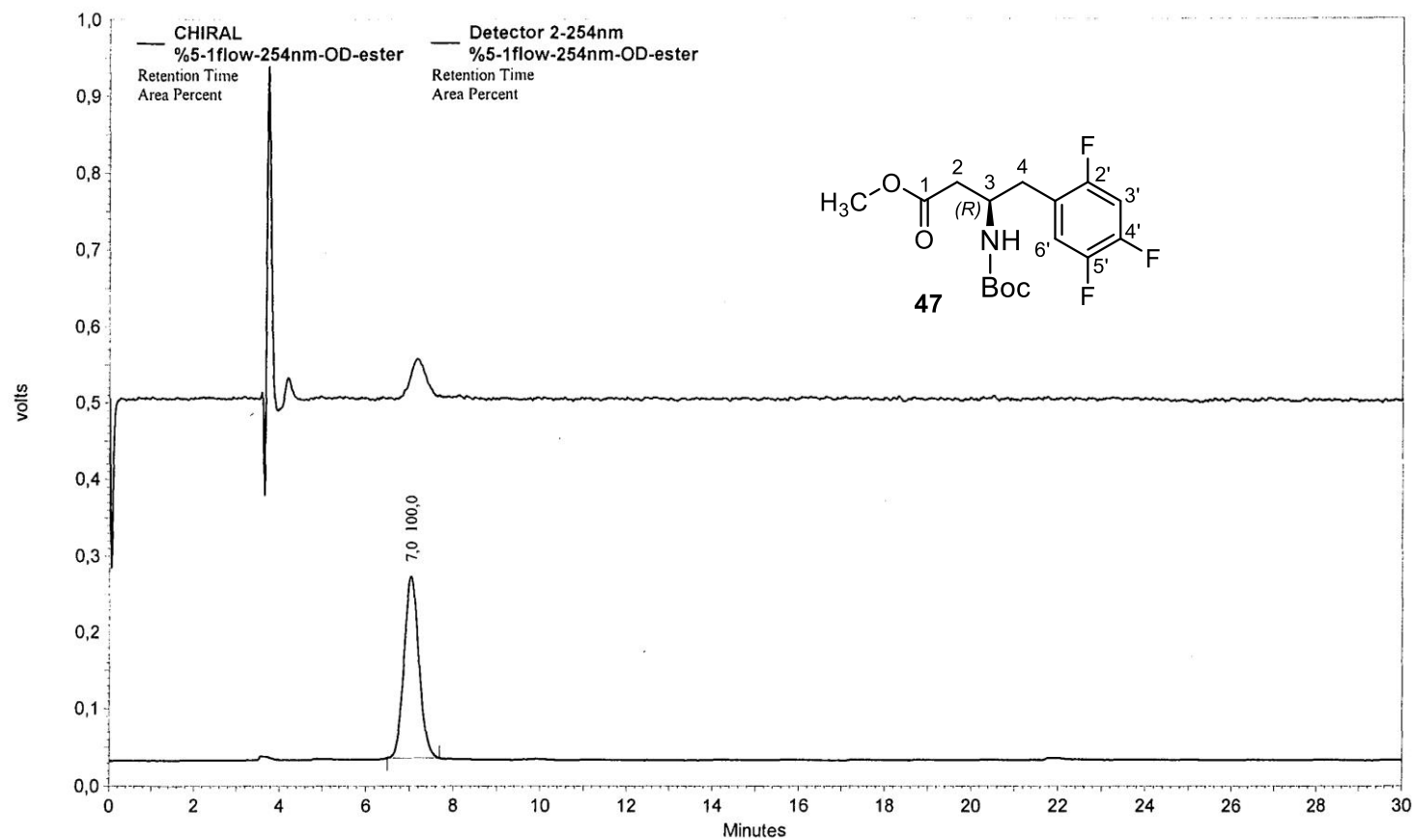






— C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\AYTEKIN KÖSE\%15-1flow-254nm-nitril.DAT, CHIRAL

— C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\AYTEKIN KÖSE\%15-1flow-254nm-nitril.DAT, Detector 2-254nm

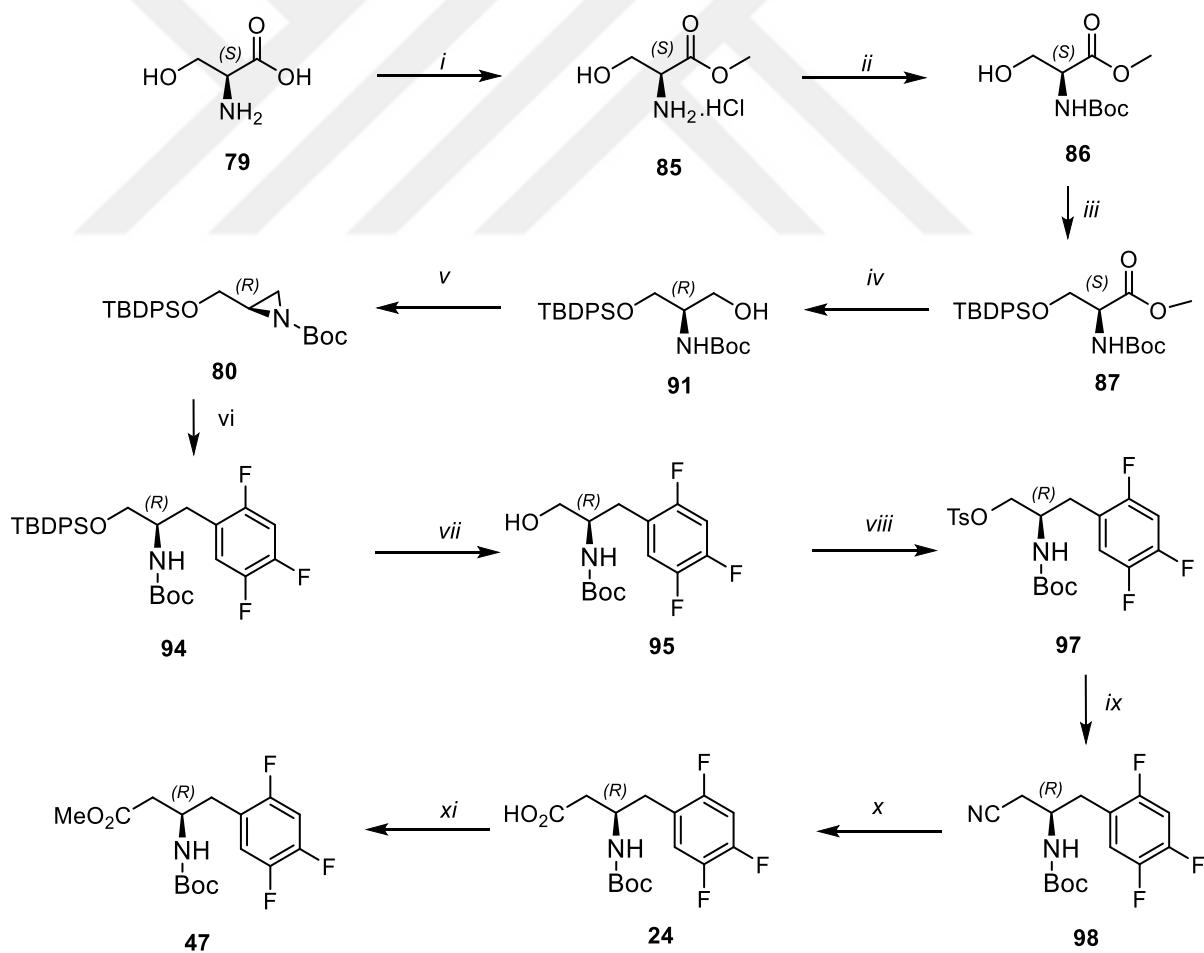


—— C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\AYTEKIN KÖSE\%5-1flow-254nm-OD-ester.DAT, CHIRAL

—— C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\AYTEKIN KÖSE\%5-1flow-254nm-OD-ester.DAT, Detector 2-254nm

EK 2. TOPLAM SENTEZİN GENEL ŞEMASI

(i) SOCl_2 , MeOH, reflux, 3 saat, %96; (ii) Boc_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , 25°C , 14 saat, %92; (iii) TBDPSCl , imidazol, CH_2Cl_2 , 25°C , 24 saat, %99; (iv) LiBH_4 , THF, 0°C , 4 saat, %92; (v) PPh_3 , DIAD, THF, 0°C , 1 saat; 25°C , 18 saat, %78; (vi) Mg , 1,2-dibromoetan, $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, 2,4,5-triflorobromobenzen, THF, 25°C , 5 saat, %93; (vii) TBAF, THF, 25°C , 5 saat, %92; (viii) TsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 25°C , 18 saat, %80; (ix) NaCN , DMF, 80°C , 19 saat, %76; (x) $3\text{M KOH}_{(\text{aq})}$, MeOH, reflux, 20 saat, 2M HCl ($\text{pH} \approx 2$), %93; (xi) SOCl_2 , MeOH, reflux, 20 saat, %85.



EK 3. YAYINLANMIŞ BİLİMSEL ÇALIŞMALAR

260

HELVETICA CHIMICA ACTA – Vol. 98 (2015)

Enantiospecific Synthesis of (*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic Acid Using (*S*)-Serine as a Chiral Pool

by Aytekin Köse, Özlem Gündoğdu, Derya Aktaş, Meryem Fıstıkcı, Ramazan Altundaş, Hasan Seçen*, and Yunus Kara*

Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Atatürk University, TR-25240 Erzurum
(fax: +90-442-2360948; e-mail: hsecen@atauni.edu.tr, yukara@atauni.edu.tr)

Starting from (*S*)-serine, a new method was developed for the synthesis of the β -amino acid part of sitagliptin in ten steps and with an overall yield of 30%. The crucial step of the synthesis was the ring opening of *N*- and *O*-protected (*R*)-aziridin-2-methanol with (2,4,5-trifluorophenyl)magnesium bromide to give *N*- and *O*-protected (*R*)-2-amino-3-(2,4,5-trifluorophenyl)propan-1-ol.

Introduction. – (–)-(*R*)-Sitagliptin (**1**), an inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV, has been used as a drug for the treatment of Type-2 diabetes [1][2]. The synthesis of **1** is based on a convergent method consisting of preparation of two components: β -amino acid **2** and triazolopyrazine **3** [3] (Fig.). In general, an alternative synthesis of **1** mainly focuses on the preparation of **2**.

The preparation of β -amino acid **2** can be performed *via* three methods: *i*) synthesis of **2** or its precursors in racemic form, and then chiral resolution; *ii*) synthesis of the relevant achiral precursors and then creation of a stereogenic center by using chiral auxiliaries; *iii*) reacting a trifluorophenyl compound with a suitable enantiomerically pure compound and conversion to **2**. The synthesis performed by Zeng *et al.* [4] and Tasnadi *et al.* [5] are recent examples of method *i*, based on chiral resolution of the racemic mixture. Three generations of MERCK [6–8] for synthesis of β -amino acid **2** *via* method *ii* are the best examples in which the stereogenic centers are formed by reductions *via* a chiral catalyst or an enzyme. In method *iii*, chiral pools are used for the enantiomerically specific synthesis of **2**. In this context, Khan *et al.* [9] used (*S*)-3,6-diethoxy-2,5-dihydro-2-isopropylpyrazine for synthesis of **2**. In the same manner, Shen *et al.* [10] used (*S*)-(tert-butyl) 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate as the chiral pool for the preparation of **2**. Recently, Pan *et al.* prepared a chiral aziridine *via* L-homoserine from which they synthesized sitagliptin [11].

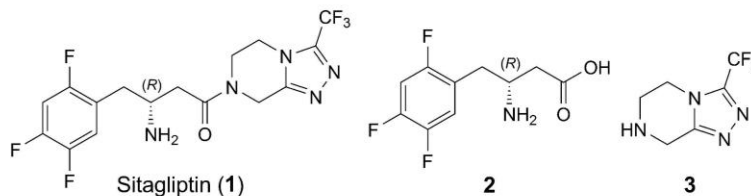


Figure. Sitagliptin and its components

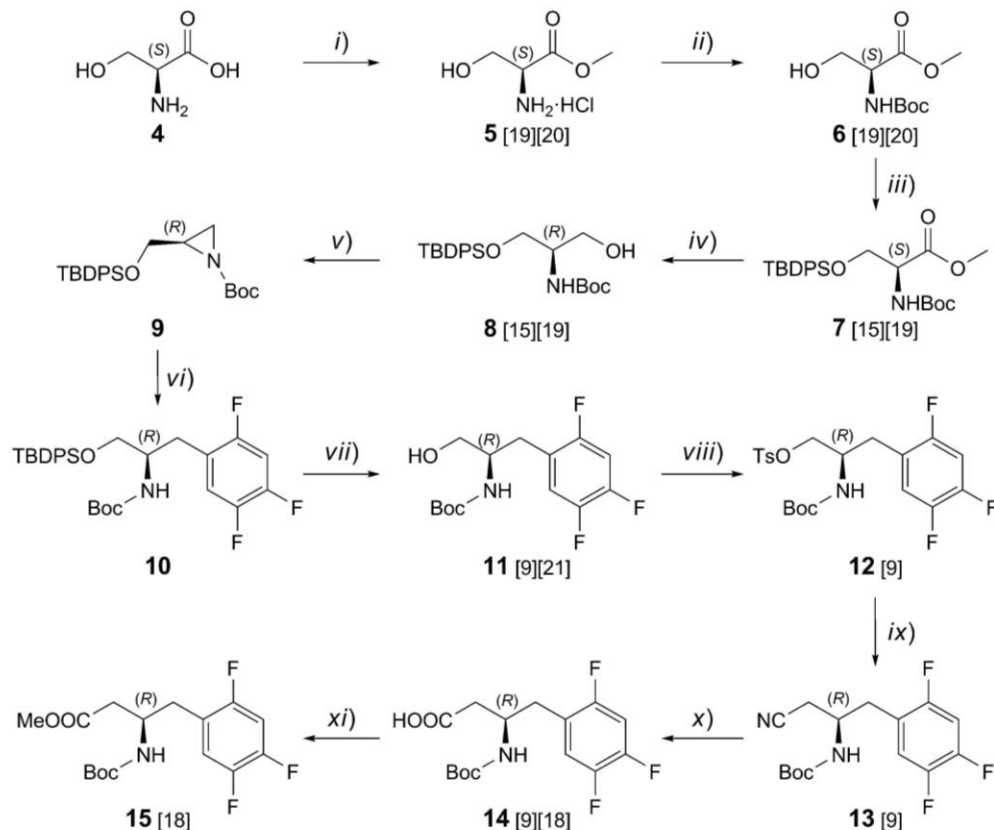
In our recent article [12], we described a methodology for the asymmetric synthesis of (*R*)- and (*S*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid, a precursor for the β -amino acid **2**, via D- and L-proline-catalyzed oxyamination. Herein, we report the use of (*S*)-serine, a readily accessible and essential amino acid, for the enantioselective synthesis of β -amino acid **2**.

Results and Discussion. – As outlined in the *Scheme*, our synthesis started from (*S*)-serine (**4**). The esterification described by Dubuisson *et al.* [13] was applied, and (*S*)-serine methyl ester hydrochloride (**5**) was obtained in good yield (97%). Ollivier *et al.* [14] recently converted (*R*)-serine methyl ester to the (*S*)-isomer of alcohol **8** with the same protecting groups. Applying this methodology to (*S*)-serine methyl ester **5**, we first protected the amino group of **5** and obtained the *N*-Boc-protected compound (*S*)-**6** (92%). The OH group of (*S*)-**6** was protected with (*tert*-butyl)diphenylsilyl (TBDPS) group to give ester (*S*)-**7** (99%). Then, the ester group was reduced by reacting with LiBH₄ to give the primary alcohol (*R*)-**8**¹ (92%) [15]. Travins and Etzkorn [16] converted *tert*-butyl (3-[[(*tert*-butyl)dimethylsilyl]oxy]-1-hydroxypropan-2-yl)carbamate, a similar compound to (*R*)-**8**, to the corresponding aziridine via intramolecular Mitsunobu reaction. By a similar method, we also converted alcohol (*R*)-**8** to aziridine (*R*)-**9** (78%). Zhu *et al.* [17] described a method for the regiospecific ring-opening of *N*-protected aziridines with CuBr · SMe₂-mediated Grignard reagents. By application of this method, we prepared a Grignard reagent from 1-bromo-2,4,5-trifluorobromobenzene and treated it in the presence of CuBr · SMe₂ with aziridine (*R*)-**9** to obtain (*R*)-**10** (93%). The TBDPS group of (*R*)-**10** was removed by treatment with Bu₄NF to afford alcohol (*R*)-**11** (92%). Tosylation of the latter gave (*R*)-**12** (80%), which underwent cyanation by treatment with NaCN, to furnish the nitrile (*R*)-**13** (76%). Nitrile (*R*)-**13** was hydrolyzed with KOH in MeOH/H₂O to give (*R*)-**14** (93%). Khan *et al.* [9] used (*R*)-**14** for the synthesis of sitagliptin (**1**) by fusing it to triazolopyrazine **3**, and then they deprotected the *N*-Boc group to give **1**. To determine the enantiomer purity of the acid, (*R*)-**14** was esterified by treatment with SOCl₂ and MeOH to give ester (*R*)-**15** (85%). Chiral HPLC analysis of (*R*)-**15** revealed an enantiomer purity of > 99%. The specific optical rotation of ester **15** was +15.6, which was in good agreement with the value reported in the literature (+15.2) [18].

In conclusion, starting from (*S*)-serine, we developed a methodology for the asymmetric synthesis of *N*-Boc-protected (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid in ten steps and with a 30% overall yield. We also synthesized the *N*- and *O*-protected aziridine **9** for the first time, which can be used as a chiral pool for several synthetic purposes.

The authors are grateful to the Ministry of Science, Industry and Technology, the Republic of Turkey, and FARGEM for their financial support (Grant No. 00484.STZ.2009-2). The authors also thank Dr. Neşe Duygu for the helpful discussion, and Bilal Altundas and Russell Fraser for their critical reading of the manuscript.

¹) Although the stereogenic center is not involved in this conversion, the priority of substituents changed and, therefore, the configuration became (*R*).

Scheme. Synthesis of β -Amino Acid **14**

i) SOCl_2 , MeOH, 0° then reflux, 3 h; 96%. *ii*) Di(*tert*-butyl) dicarbonate (Boc_2O), Et_3N , CH_2Cl_2 , 0° to r.t., 14 h; 92%. *iii*) $(\text{tBu})\text{Ph}_2\text{SiCl}$ (TBDPSCl), 1*H*-imidazole, CH_2Cl_2 , 0° to r.t., 24 h; 99%. *iv*) LiBH_4 , THF, 0° , 4 h; 92%. *v*) Ph_3P , diisopropyl azodicarboxylate (DIAD), THF, 0° , 1 h; r.t., 18 h; 78%. *vi*) Mg, 1,2-dibromoethane, $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$, 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzene, THF, r.t., 5 h; 93%. *vii*) Bu_4NF , THF, r.t., 5 h; 92%. *viii*) TsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 1 h; r.t., 18 h; 80%. *ix*) NaCN , DMF, 80° , 19 h; 76%. *x*) 3M $\text{KOH}_{(\text{aq})}$, MeOH, reflux (90°), 20 h, then 2M HCl (pH ca. 2); 93%. *xi*) SOCl_2 , MeOH, 0° then reflux, 20 h; 85%.

Experimental Part

General. All reagents used were commercially available unless otherwise specified, and all solvents were distilled before use. Specific rotations were measured with a Bellingham Stanley ADP polarimeter and a 1-dm tube. HPLC: Chiral column (CHIRALCEL® OD) on a Thermo Finnigan Spectra System P1000 and a polarimetric chiraliser detector. M.p.: Gallenkamp melting-point devices. IR Spectra: PerkinElmer Spectrum One FT-IR spectrometer. ^1H - and ^{13}C -NMR spectra: Varian 400 and Bruker 400 spectrometers. HR-MS: electron spray technique (M^+/M^-) from the soln. in MeOH (Waters LCT Premier™ XE UPLC/MS TOF (Manchester, UK)). Elemental analysis: Leco CHNS-932 instrument.

Methyl (S)-2-Amino-3-hydroxypropanoate Hydrochloride (= Methyl L-Serinate Hydrochloride; **5)** [19][20]. To a soln. of (S)-serine (**4**; 7.00 g, 66.6 mmol) in 125 ml of MeOH was added slowly SOCl_2 (7.25 ml, 11.9 g, 99.9 mmol) at 0° . The resulting soln. was heated at 80° for 3 h. The reaction was quenched and the mixture was concentrated *in vacuo* to give **5** (10.0 g, 96%). White solid. M.p. $161-163^\circ$ ([20]; $163-165^\circ$). ^1H -NMR (400 MHz, D_2O): 4.65 (br. s, NH_3^+ , OH, HOD); 4.20 (t, $J(2,3) = 3.7$, H-C(2)); 4.00,

3.90 (*AB*, $J_{AB}=12.4$, $J(2,A)=4.0$, $J(2,B)=3.3$, $\text{CH}_2(3)$); 3.75 (*s*, MeO). ^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): 169.1 (C(1)); 59.5 (C(3)); 54.9 (C(2)); 54.0 (MeO). Anal. calc. for $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ (155.58): C 30.88, H 6.48, N 9.00; found: C 30.90, H 6.24, N 9.07.

N-[(tert-Butoxycarbonyl)]-L-serine Methyl Ester (6) [19][20]. To a soln. of **5** (1.00 g, 6.43 mmol) in 15 ml of (dry) CH_2Cl_2 at 0° under N_2 were added Et_3N (1.79 ml, 1.30 g, 12.9 mmol) and Boc_2O (1.40 g, 6.43 mmol) in 5 ml of CH_2Cl_2 . The resulting mixture was stirred for 14 h at r.t. The reaction was quenched with H_2O (15 ml), and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×20 ml). The combined layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by CC (AcOEt/hexane) to give **6** (1.30 g, 92%). Colorless viscous oil. R_f (AcOEt/hexane 1:1) 0.5. $[\alpha]_D^{25} = +11$ ($c=1$, CHCl_3). IR (neat): 3395, 2978, 1744, 1716, 1512, 1457, 1438, 1393, 1368, 1286, 1250, 1214. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.53 (br. *d*, $J(2,\text{NH})=6.0$, NH); 4.36 (*m*, H-C(2)); 3.93, 3.87 (*AB*, $J(3a,3b)=11.0$, $J(3a,\text{OH})=6.0$, $J(2,3)=4.0$, $\text{CH}_2(3)$); 3.76 (*s*, MeO); 2.82 (*t*, $J(3,\text{OH})=6.0$, HO-C(3)); 1.43 (*s*, t-Bu). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 171.6 (C(1)); 156.0 (CO of carbamate); 80.5 (Me_3C); 63.7 (C(3)); 55.9 (C(2)); 52.9 (MeO); 28.5 (Me_3C). Anal. calc. for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (219.23): C 49.31, H 7.82, N 6.39; found: C 48.57, H 7.57, N 6.42.

N-[(tert-Butoxy)carbonyl]-O-[(tert-butyl)(diphenyl)silyl]-L-serine Methyl Ester (7) [15][19]. To a soln. of **6** (13.35 g, 60.89 mmol) and 1*H*-imidazole (12.43 g, 182.7 mmol) in CH_2Cl_2 (80 ml) was added TBDPSCl (14.25 ml, 15.06 g, 54.80 mmol) at 0° under N_2 . (Note: If the stoichiometry alcohol **6**/TBDPSCl is taken as just 1:1, unreacted TBDPSCl and product **7** are inseparable). The mixture was stirred at r.t. for 24 h. The reaction was quenched with sat. aq. NH_4Cl (80 ml) and brine (20 ml), and then the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×100 ml). The combined org. layers were dried (Na_2SO_4). The crude product was purified by CC (AcOEt/hexane) to give **7** (25.24 g, 99%). Colorless viscous oil. R_f (AcOEt/hexane 2:8) 0.83. $[\alpha]_D^{25} = +18.6$ ($c=1$, CHCl_3); [15]: $[\alpha]_D^{25} = +14.2$ ($c=1$, CHCl_3). IR (neat): 3448, 3072, 3050, 2955, 2932, 2889, 2858, 1751, 1719, 1473, 1498, 1473, 1428, 1391, 1366, 1349, 1294, 1251, 1208. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.63–7.60 (*m*, 2 H-C(2',6')); 7.46–7.37 (*m*, 2 H-C(3',4',5')); 5.44 (*d*, $J(2,\text{NH})=8.4$, NH); 4.41 (*dt*, $J(2,\text{NH})=8.4$, $J(2,3)=2.8$, H-C(2)); 4.08, 3.91 (*AB*, $J(3a,3b)=10.0$, $J(2,3)=2.8$, $\text{CH}_2(3)$); 3.75 (*s*, MeO); 1.47 (*s*, Me_3CO); 1.05 (*s*, Me_3CSi). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 171.2 (C(1)); 155.4 (CO of carbamate); 135.52, 135.48 (2 C(2',6')); 133.0, 132.8 (2 C(1')); 129.88, 129.86 (2 C(4')); 127.79, 127.77 (2 C(3',5')); 79.9 (Me_3CO); 64.6 (C(3)); 55.5 (C(2)); 52.3 (MeO); 28.4 (Me_3CO); 26.7 (Me_3CSi); 19.3 (Me_3CSi). Anal. calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$ (457.63): C 65.61, H 7.71, N 3.06; found: C 65.31, H 7.92, N 3.03.

tert-Butyl [(2*R*)-1-[(tert-Butyl)(diphenyl)silyl]oxy]-3-hydroxypropan-2-yl]carbamate (8) [15][19]. To a stirred soln. of LiBH_4 (1.76 g, 80.8 mmol) in THF (90 ml) was added **7** (12.3 g, 26.9 mmol) at 0° under N_2 , and the mixture was stirred at the same temp. for 4 h. After completion of the reaction, the solvent was removed *in vacuo*. H_2O (70 ml) was added to the residue at 0° , and the org. phase was extracted with AcOEt (3×70 ml). The combined layers were dried (Na_2SO_4). After removal of the solvent, the crude product was purified by CC (AcOEt/hexane) to give **8** (10.67 g, 92%). White solid. R_f (AcOEt/hexane 3:7) 0.53. M.p. $73\text{--}75^\circ$ ([15]: 73°). $[\alpha]_D^{30} = +5.5$ ($c=1$, CHCl_3); [15]: $[\alpha]_D^{25} = +5.2$ ($c=1$, CHCl_3). IR (KBr): 3677, 3565, 3410, 3284, 3074, 3056, 2998, 2973, 2956, 2929, 2882, 2855, 1685, 1546, 1474, 1428, 1390, 1365, 1309, 1280, 1251. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.66–7.64 (*m*, 2 H-C(2',6')); 7.46–7.37 (*m*, 2 H-C(4'), 2 H-C(3',5')); 5.08 (br. *s*, NH); 3.83–3.67 (*m*, $\text{CH}_2(1)$, H-C(2), $\text{CH}_2(3)$); 2.51 (br. *s*, OH); 1.45 (*s*, Me_3CO); 1.07 (*s*, Me_3CSi). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 156.0 (CO); 135.8 (2 C(2',6')); 133.1 (2 C(1')); 130.2 (2 C(4')); 128.1 (2 C(3',5')); 80.0 (Me_3CO); 64.4 (C(3)); 63.9 (C(1)); 53.3 (C(2)); 28.6 (Me_3CO); 27.1 (Me_3CSi); 19.5 (Me_3CSi). Anal. calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$ (429.62): C 66.27, H 6.67, N 2.58; found: C 66.27, H 6.69, N 2.58.

tert-Butyl (2*R*)-2-[(tert-Butyl)(diphenyl)silyl]oxy]methylaziridine-1-carboxylate (9). To a soln. of Ph_3P (3.83 g, 14.6 mmol) in THF (60 ml) was added diisopropyl azodicarboxylate (DIAD; 2.83 ml, 2.95 g, 14.6 mmol) at 0° under N_2 , and the mixture was stirred at the same temp. for 1 h. After a white precipitate appeared, a soln. of **8** (2.51 g, 5.84 mmol) in THF (10 ml) was added slowly. The resulting mixture was warmed to r.t. and stirred under N_2 for 18 h. After evaporation of the solvent, the residue was purified by CC (AcOEt/hexane) to give **9** (1.88 g, 78%). Colorless viscous oil. R_f (AcOEt/hexane 2:8) 0.82. $[\alpha]_D^{25} = +55$ ($c=1$, CHCl_3). IR (neat): 3448, 3071, 3050, 3000, 2961, 2932, 2893, 2858, 1720, 1589, 1473, 1428, 1392, 1367, 1307, 1257, 1220. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.72 (*dm*, $J=7.0$, 2

H–C(2',6''); 7.46–7.38 (*m*, 2 H–C(4'), 2 H–C(3',5')); 3.83, 3.68 (*AB*, $J_{AB}=11.2$, $J(2,3)=5.2$, CH₂(3)); 2.65–2.61 (*m*, H–C(2)); 2.25 (*d*, $J(2,3)=6.0$, H–C(3)); 1.99 (*d*, $J(2,3)=3.6$, H–C(3)); 1.46 (*s*, Me₃CO); 1.09 (*s*, Me₃CSi). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 162.4 (CO); 135.9 (2 C(2',6'')); 133.7, 133.5 (2 C(1')); 133.0 (2 C(4')); 128.0 (2 C(3',5')); 81.3 (Me₃CO); 64.6 (CH₂O); 38.6 (C(2)); 29.5 (C(3)); 28.2 (Me₃CO); 27.1 (Me₃CSi); 19.5 (Me₃CSi). Anal. calc. for C₂₄H₃₃NO₃Si (411.61): C 70.03, H 8.08, N 3.40; found: C 69.83, H 8.17, N 3.45.

tert-Butyl [(2R)-1-[(tert-Butyl)(diphenyl)silyloxy]-3-(2,4,5-trifluorophenyl)propan-2-yl]carbamate (10). To a slurry of Mg (0.100 g, 4.18 mmol) in THF (10 ml) was added 1,2-dibromoethane (5 mg) under N₂. To the mixture was added 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzene (0.49 ml, 0.88 g, 4.18 mmol) at r.t., and it was stirred until the disappearance of Mg. This *Grignard* soln. was added *via* cannula to a suspension of **9** (0.86 g, 2.09 mmol) and CuBr·SMe₂ (0.21 g, 1.04 mmol) in THF (8 ml) and stirred for 5 h at r.t. under N₂. The reaction was quenched with sat. aq. NH₄Cl (12 ml), and the org. phase was extracted with AcOEt (3 × 20 ml). After drying (Na₂SO₄), the solvent was evaporated *in vacuo*, and the residue was purified by CC (AcOEt/hexane) to give **10** (1.06 g, 93%). White solid. *R*_f (AcOEt/hexane 2:8) 0.80. M.p. 90–92°. $[\alpha]_D^{25} = +26$ (*c* = 1, MeOH). IR (KBr): 3356, 3072, 3056, 2967, 2932, 2858, 1688, 1524, 1472, 1462, 1425, 1390, 1366, 1333, 1323, 1280, 1242, 1210. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.70–7.56 (*m*, 2 H–C(2',6'')); 7.48–7.39 (*m*, 2 H–C(4'), 2 H–C(3',5')); 7.04 (*m*, H–C(6'')); 6.87 (*dt*, $J(\text{H,F})=10.0$, 6.4, H–C(3'')); 4.79 (*d*, $J(2,\text{NH})=8.8$, NH); 4.00–3.90 (*m*, H–C(2)); 3.71, 3.62 (*AB*, $J_{AB}=10.4$, CH₂(3)); 2.91, 2.82 (*AB*, $J_{AB}=13.6$, CH₂(1)); 1.40 (*s*, 'Bu); 1.13 (*s*, Me₃CSi). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 156.4 (*ddd*, $J(\text{C,F})=248.1$, 9.1, 2.4, C(2'')); 155.5 (CO); 148.9 (*dt*, $J(\text{C,F})=248.1$, 12.4, 12.4, C(4'')); 146.7 (*ddd*, $J(\text{C,F})=242.8$, 12.4, 3.6, C(5'')); 135.8 (2 C(2',6'')); 133.3, 133.2 (2 C(1')); 130.2 (2 C(4'')); 128.1 (2 C(3',5'')); 122.0 (*dt*, $J(\text{C,F})=17.8$, 4.7, C(1'')); 119.2 (*dd*, $J(\text{C,F})=19.0$, 5.7, C(6'')); 105.4 (*dd*, $J(\text{C,F})=28.5$, 20.5, C(3'')); 79.6 (Me₃CO); 65.2 (C(1)); 52.3 (C(2)); 31.0 (C(3)); 28.5 (Me₃CO); 27.2 (Me₃CSi); 19.6 (Me₃CSi). Anal. calc. for C₃₀H₃₆F₃NO₃Si (543.69): C 67.10, H 8.21, N 3.26; found: C 67.22, H 8.51, N 3.25.

tert-Butyl [(2R)-1-Hydroxy-3-(2,4,5-trifluorophenyl)propan-2-yl]carbamate (11) [9] [21]. To a soln. of **10** (0.41 g, 0.75 mmol) in THF (8 ml) was added Bu₄NF (0.28 ml, 0.26 g, 0.98 mmol) at r.t. under N₂ and stirred for 5 h. The reaction was quenched with sat. aq. NH₄Cl (10 ml), and the mixture was extracted with AcOEt (3 × 10 ml). The combined org. layers were dried (Na₂SO₄). Evaporation of the solvent and chromatography of the residue on CC (AcOEt/hexane) gave **11** (0.21 g, 92%). White solid. *R*_f (AcOEt/hexane 2:8) 0.16. M.p. 126–128°. $[\alpha]_D^{25} = +21.6$ (*c* = 1, MeOH). IR (KBr): 3734, 3365, 3078, 3055, 2988, 2935, 2883, 1683, 1524, 1477, 1445, 1424, 1393, 1368, 1335, 1320, 1271, 1253, 1229. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.07 (*m*, H–C(6'')); 6.90 (*dt*, $J(\text{H,F})=9.6$, 6.4, H–C(3'')); 4.82 (*d*, $J(2,\text{NH})=7.6$, NH); 3.83 (*m*, H–C(2)); 3.73–3.50 (*AB*, CH₂(1)); 2.90–2.70 (*AB*, CH₂(3)); 2.20 (*br. s*, HO–C(1)); 1.39 (*s*, 'Bu). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 156.4 (*ddd*, $J(\text{C,F})=242.9$, 9.0, 3.1, C(2'')); 156.0 (CO); 149.0 (*dt*, $J(\text{C,F})=248.9$, 13.0, C(4'')); 146.9 (*ddd*, $J(\text{C,F})=246.9$, 12.6, 3.9, C(5'')); 121.6 (*m*, C(1'')); 119.3 (*dd*, $J(\text{C,F})=18.9$, 6.0, C(6'')); 105.5 (*dd*, $J(\text{C,F})=28.5$, 20.7, C(3'')); 80.1 (Me₃C); 64.5 (C(1)); 52.9 (C(2)); 30.4 (C(3)); 28.5 (Me₃C). Anal. calc. for C₁₄H₁₈F₃NO₃ (305.29): C 55.08, H 5.94, N 4.59; found: C 55.01, H 5.41, N 4.67.

(2R)-2-[(tert-Butoxy)carbonylamino]-3-(2,4,5-trifluorophenyl)propyl 4-methylbenzenesulfonate (12) [9]. To a soln. of TsCl (1.22 g, 6.39 mmol) in CH₂Cl₂ (25 ml) was added Et₃N (0.89 ml, 0.65 g, 6.39 mmol) at 0° under N₂, and stirred for 1 h. Carbamate **11** (1.30 g, 4.26 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at r.t. for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂, and hexane was added to precipitate the unreacted TsCl. After filtering the precipitate, the solvent was removed, and the residue was purified by CC (AcOEt/hexane) to give **12** (1.56 g, 80%). White solid. *R*_f (AcOEt/hexane 3:7) 0.66. M.p. 160–162°. $[\alpha]_D^{25} = +21.3$ (*c* = 1, MeOH). IR (KBr): 3423, 3054, 3016, 2977, 2934, 1740, 1698, 1634, 1598, 1521, 1462, 1425, 1393, 1360, 1332, 1280, 1265, 1229, 1214. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.77 (*d*, $J(\text{H,F})=8.2$, H–C(2',6'')); 7.35 (*d*, $J(\text{H,F})=8.2$, H–C(3',5'')); 6.94–6.82 (*m*, H–C(3''), H–C(6'')); 4.76 (*d*, $J(2,\text{NH})=8.0$, NH); 4.07 (*br. d*, $J(1a,1b)=9.6$, H–C(1)); 4.02 (*m*, H–C(2)); 3.94 (*dd*, $J(1a,1b)=9.6$, $J(1b,2)=3.2$, H–C(1)); 2.79, 2.75 (*AB*, $J_{AB}=15.8$, CH₂(3)); 2.45 (*s*, ArMe); 1.34 (*s*, 'Bu). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 156.4 (*ddd*, $J(\text{C,F})=243.4$, 9.2, 2.6, C(2'')); 155.1 (CO); 149.2 (*dt*, $J(\text{C,F})=250.0$, 12.8, 12.8, C(4'')); 146.8 (*ddd*, $J(\text{C,F})=243.8$, 12.1, 3.5, C(5'')); 145.5 (C(1'')); 132.5 (C(4'')); 130.2 (C(2'), C(6'')); 128.2 (C(3'), C(5'')); 120.6 (*dt*, $J(\text{C,F})=18.2$, 4.6, C(1'')); 119.1 (*dd*, $J(\text{C,F})=19.0$, 5.5, C(6'')); 105.6 (*dd*, $J(\text{C,F})=28.3$, 20.7,

C(3''); 80.2 (Me₃C); 70.8 (C(1)); 49.8 (C(2)); 30.7 (C(3)); 28.4 (Me₃C); 21.9 (ArMe). Anal. calc. for C₂₁H₂₄F₃NO₃S (459.48): C 54.89, H 5.26, N 3.05, S 6.98; found: C 54.62, H 5.19, N 3.16, S 7.29.

tert-Butyl [(2R)-1-Cyano-3-(2,4,5-trifluorophenyl)propan-2-yl]carbamate (13) [9]. Compound **12** (138 mg, 0.30 mmol) and NaCN (58.8 mg, 1.20 mmol) were dissolved in 2 ml of DMF. This suspension was heated to 80° for 19 h. DMF was evaporated, and the dark brown residue was subjected to CC (AcOEt/hexane) to give **13** (72.0 mg, 76%). White solid. *R*_f (AcOEt/hexane 3:7) 0.56. M.p. 131–133°. [α]_D²⁵ = +38 (*c* = 1, CHCl₃). IR (KBr): 3326, 2974, 2929, 2246, 1683, 1520, 1421, 1345, 1275, 1226, 1168. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.06 (*ddd*, *J*(H,F) = 15.6, 8.4, 6.8, H–C(6'')); 6.93 (*dt*, *J*(H,F) = 9.6, 6.8, H–C(3'')); 4.84 (*d*, *J*(3,NH) = 7.6, NH); 4.06 (*m*, H–C(3)); 3.01–2.85 (*AB*, 2 H–C(2)); 2.74, 2.56 (*AB*, *J*_{AB} = 16.8, 4.8, CH₂(4)); 1.39 (*s*, 'Bu). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 156.3 (*ddd*, *J*(C,F) = 243.2, 9.2, 2.6, C(2'')); 155.0 (CO); 149.5 (*dt*, *J*(C,F) = 249.4, 12.3, C(4'')); 147.0 (*ddd*, *J*(C,F) = 244.4, 12.5, 3.6, C(5'')); 120.0 (*dt*, *J*(C,F) = 17.9, 5.3, C(1'')); 119.1 (*dd*, *J*(C,F) = 19.1, 5.6, C(6'')); 117.1 (CN); 106.0 (*dd*, *J*(C,F) = 28.2, 20.8, C(3'')); 80.7 (Me₃C); 47.8 (C(3)); 32.9 (C(2)); 28.4 (Me₃C); 23.4 (C(4)). HR-ES-MS: 315.1300 ([*M* + 1]⁺; calc. 315.1315). HPLC: Chiralysar, OD column; 15% ³PrOH/hexane; 1 ml/min; 254 nm; ee > 99%. Anal. calc. for C₁₅H₁₇F₃N₂O₂: C 57.32, H 5.45, N 8.91; found: C 57.09, H 5.10, N 8.94.

(3R)-3-[[tert-Butoxy]carbonyl]amino]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic Acid (14) [9][18]. Compound **13** (250 mg, 0.79 mmol) was dissolved in 10 ml of 3M KOH in H₂O and 8 ml of MeOH. The resulting mixture was heated to 90° for 20 h. After removal of the solvent under reduced pressure, H₂O (15 ml) was added to the residue, and the org. phase was extracted with AcOEt (20 ml). The aq. layer was acidified to pH of ca. 2 with 2M HCl. The org. material was extracted with AcOEt (3 × 30 ml) and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated under reduced pressure, and the crude was purified by CC (SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 4:1) to give **14** (245 mg, 93%). White solid. M.p. 121–123° ([18]: 124–125°). [α]_D²⁵ = +21 (*c* = 1, CHCl₃; [18]: [α] = +32.3 (*c* = 1, CHCl₃)). IR (KBr): 3364, 2984, 2938, 2499, 1695, 1529, 1423, 1354, 1274, 1232, 1207, 1153, 1055. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.17 (*ddd*, *J*(H,F) = 16.0, 8.8, 7.2, H–C(6'')); 7.06 (*dt*, *J*(H,F) = 10.0, 6.8, H–C(3'')); 4.98 (*br. s*, NH); 4.17–4.08 (*m*, H–C(3)); 2.92, 2.67 (*AB*, *J*_{AB} = 13.4, 9.2, 4.8, CH₂(2)); 2.55–2.44 (*AB*, 2 H–C(4)); 1.33 (*s*, 'Bu). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): 173.4 (COOH); 156.7 (*dd*, *J*(C,F) = 242.2, 9.3, C(2'')); 156.3 (CO of carbamate); 148.9 (*dt*, *J*(C,F) = 246.8, 12.5, C(4'')); 146.5 (*ddd*, *J*(C,F) = 241.1, 12.5, 3.5, C(5'')); 122.3 (*dt*, *J*(C,F) = 18.1, 4.1, C(1'')); 119.3 (*dd*, *J*(C,F) = 19.2, 5.9, C(6'')); 105.0 (*dd*, *J*(C,F) = 29.0, 21.1, C(3'')); 79.7 (Me₃C); 38.9 (C(3)); 33.3 (C(2)); 27.5 (Me₃C); 27.2 (C(2)). Anal. calc. for C₁₅H₁₈F₃NO₄ (333.30): C 54.05, H 5.44, N 4.20; found: C 54.07, H 5.26, N 4.15.

Methyl (3R)-3-[[tert-Butoxy]carbonyl]amino]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoate (15) [18]. To a soln. of **14** (77.0 mg, 0.23 mmol) in MeOH (10 ml) at 0° was added SOCl₂ (0.03 ml, 41.6 mg, 0.35 mmol). The ice-bath was removed, and the resulting soln. was heated to reflux and stirred for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by CC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:19) to give **15** (68.0 mg, 85%). White solid. *R*_f (MeOH/CH₂Cl₂ 1:19) 0.50. M.p. 90–92° ([18]: 88–88.5°). [α]_D²⁵ = +15.6 (*c* = 1, MeOH; [18]: [α] = +15.2 (*c* = 1, MeOH)). IR (KBr): 3356, 3062, 2995, 2955, 1736, 1676, 1527, 1422, 1324, 1290, 1213, 1158. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.03 (*ddd*, *J*(H,F) = 16.0, 8.8, 7.2, H–C(6'')); 6.87 (*dt*, *J*(H,F) = 9.6, 6.8, H–C(3'')); 5.14 (*d*, *J*(3,NH) = 8.4, NH); 4.20–4.05 (*m*, H–C(3)); 3.68 (*s*, MeO); 2.90–2.76 (*AB*, CH₂(2)); 2.56, 2.50 (*AB*, *J*_{AB} = 16.2, 5.6, 5.4, CH₂(4)); 1.35 (*s*, 'Bu). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 171.8 (COOMe); 156.2 (*ddd*, *J*(C,F) = 242.8, 9.0, 2.5, C(2'')); 155.0 (CO of carbamate); 148.8 (*dt*, *J*(C,F) = 248.6, 14.1, C(4'')); 146.6 (*ddd*, *J*(C,F) = 243.1, 12.4, 3.6, C(5'')); 121.3 (*ddd*, *J*(C,F) = 18.2, 5.4, 4.1, C(1'')); 119.0 (*dd*, *J*(C,F) = 19.0, 6.0, C(6'')); 105.3 (*dd*, *J*(C,F) = 28.5, 20.7, C(3'')); 79.5 (Me₃C); 51.7 (MeO); 47.7 (C(3)); 37.8 (C(2)); 33.0 (C(4)); 28.2 (Me₃C). HPLC: Chiralysar, OD column; 5% ³PrOH/hexane; 1 ml/min; 254 nm; ee > 99% enantiomeric excess. Anal. calc. for C₁₆H₂₀F₃NO₄: C 55.33, H 5.80, N 4.03; found: C 55.23, H 5.92, N 3.86.

REFERENCES

- [1] N. A. Thornberry, A. E. Weber, *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 557.
- [2] P. Aschner, M. S. Kipnes, J. K. Lunceford, M. Sanchez, C. Mickel, D. E. Williams-Herman, *Diabetes Care* **2006**, *29*, 2632.

- [3] G. F. Sun, Z. Y. Cai, W. C. Zhou, *Chin. J. Pharm.* **2008**, *39*, 383.
- [4] L. L. Zeng, Y. J. Ding, G. C. Zhang, H. R. Song, W. H. Hu, *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1397.
- [5] G. Tasnádi, E. Forró, E. Fülöp, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 793.
- [6] K. B. Hansen, J. Balsells, S. Dreher, Y. Hsiao, M. Kubryk, M. Palucki, N. Rivera, D. Steinhuebel, J. D. Armstrong III, D. Askin, E. J. J. Grabowski, *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 634.
- [7] K. B. Hansen, Y. Hsiao, F. Xu, N. Rivera, A. Clausen, M. Kubryk, S. Krska, T. Rosner, B. Simmons, J. Balsells, N. Ikemoto, Y. Sun, F. Spindler, C. Malan, E. J. J. Grabowski, J. D. Armstrong III, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798.
- [8] C. K. Savile, J. M. Janey, E. C. Mundorff, J. C. Moore, S. Tam, W. R. Jarvis, J. C. Colbeck, A. Krebber, F. J. Fleitz, J. Brands, P. N. Devine, G. W. Huisman, G. J. Hughes, *Science* **2010**, *329*, 305.
- [9] M. U. Khan, R. K. Srinivasan, V. K. Kaushik, A. Islam, M. Sivakumaran, Indian Pat. Appl. 2012, IN 2009CH02575; *Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 229692.
- [10] J. Shen, J. Li, L. Zhu, B. Xiong, L. Zhang, X. Wang, J. Li, Faming Zhuanli Shenqing 2010, CN 101823987. *Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 456327.
- [11] X. Pan, X. Li, Q. Lu, W. Yu, W. Li, Q. Zhang, F. Deng, F. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6807.
- [12] M. Fistikci, O. Gundogdu, D. Aktas, H. Secen, M. F. Sahin, R. Altundas, Y. Kara, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2607.
- [13] C. Dubuisson, Y. Fukumoto, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3697.
- [14] A. Ollivier, M. Goubert, A. Tursun, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Arkivoc* **2010**, (ix), 108.
- [15] R. Dave, N. A. Sasaki, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 15.
- [16] J. M. Travins, F. A. Etzkorn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9389.
- [17] G.-D. Zhu, V. B. Gandhi, J. Gong, S. Thomas, K. W. Woods, X. Song, T. Li, R. B. Diebold, Y. Luo, X. Liu, R. Guan, V. Klinghofer, E. F. Jonhson, J. Bouska, A. Olson, K. C. Marsh, V. S. Stoll, M. Mamo, J. Polakowski, T. J. Campbell, L. R. Martin, G. A. Gintant, T. D. Penning, Q. Li, S. H. Rosenberg, V. L. Giranda, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2990.
- [18] M. Kubryk, K. B. Hansen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 205.
- [19] M. Ostendorf, J. Dijkink, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 115.
- [20] E. Fenster, C. Fehl, J. Aubé, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2614.
- [21] L. Zhu, Y. Li, L. Qiu, M. Su, X. Wang, C. Xia, Y. Qu, J. Li, J. Li, B. Xiong, J. Shen, *ChemMedChem* **2013**, *8*, 1104.

Received May 25, 2014

ÖZGEÇMİŞ

1986 Yılında Trabzon’da doğdu. İlköğrenimini 24 Şubat İlk Okulu’nda ve Cumhuriyet Orta Okulu’nda, orta öğrenimini Trabzon Lisesi’nde tamamladı. 2004 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden 2008 yılında Yüksek Onur derecesi ile mezun oldu. 2008 Yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitime başladı. 2010 yılında Aksaray Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne Araştırma Görevlisi olarak atandı. 2011 Yılı ocak ayında lisansüstü çalışmalarını yapmak üzere Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne görevlendirildi. 2012 Yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında doktora eğitime başladı. Çalışmalarını halen devam ettirmektedir.