

**SİTAGLİPTİN'İN SHARPLESS  
EPOKSİDASYON YÖNTEMİ İLE SENTEZİ**

**Derya ANIL**

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

**2017**

**Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA TEZİ**

**SİTAGLIPTİN'İN SHARPLESS EPOKSİDASYON YÖNTEMİ İLE  
SENTEZİ**

**Derya ANIL**

**KİMYA ANABİLİM DALI  
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM  
2017**

**Her hakkı saklıdır**



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**SİTAGLIPTİN'İN SHARPLESS EPOKSİDASYON YÖNTEMİ İLE SENTEZİ**

Prof. Dr. Yunus Kara danışmanlığında, Derya Anıl tarafından hazırlanan bu çalışma, 18/12/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda doktora tezi olarak ~~oy birliği / oy çokluğu~~ (5./5) ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Yunus KARA

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Ali Dişli

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Fatma DEMİRKAYA MİLOĞLU

İmza : 

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun 21.12/2017 tarih ve ...50.../...17..... nolu kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Cavit KAZAZ  
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak 2211/D Yurt İçi Sanayiye Yönelik Doktora Burs Programı kapsamında desteklenmiştir.

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

## ÖZET

Doktora Tezi

### SİTAGLİPTİN'İN SHARPLESS EPOKSİDASYON YÖNTEMİ İLE SENTEZİ

Derya ANIL

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

Danışman: Prof. Dr. Yunus KARA

Sitagliptin dipeptidil peptidaz inhibitörüdür ve Tip 2 diyabet hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Sitagliptin molekülü amino asit ve triazol olmak üzere iki birimden oluşmaktadır. Molekülün ana iskelet yapısı  $\beta$ -amino asit birimidir. Bu nedenle, Sitagliptin'in sentezinde  $\beta$ -amino asit biriminin sentezi önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada,  $\beta$ -amino asit biriminin öncüsü (*S*)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol ve (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil) bütanoik asit sentezlendi. Bu amaçla, 2,4,5-triflorobenzaldehit bileşiğinden çıkılarak (*E*)-3-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-ol bileşiği elde edildi. Bu bileşiğin Sharpless asimetrik epoksidasyon reaksiyonundan ((*2R,3R*)-3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol %95'er değeri ile sentezlendi. ((*2R,3R*)-3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol'ün hidrojenlenmesi ile önemli asit öncü bileşiği (*S*)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol %47 toplam verim ile dört kademede elde edildi. İkinci aşamada, (*S*)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol bileşiğinden metil(*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat dört kademelik reaksiyon sonucu sentezlendi. Böylece, kiral katalizör kullanılarak (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat toplam %24 verim ile yedi kademede %95 er değeri ile elde edildi.

**2017, 129 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Sitagliptin, (*S*)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol, (*S*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoat, Sharpless Asimetrik Epoksidasyon

## ABSTRACT

Ph.D. Thesis

### SYNTHESIS OF SITAGLIPTIN BY SHARPLES EPOXIDATION METHOD

Derya ANIL

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

Supervisor: Prof. Dr. Yunus KARA

Sitagliptin is a dipeptidyl peptidase inhibitor and is used in the treatment of Type 2 diabetes. Sitagliptin consists of two units, amino acid and triazole. The main skeletal structure of the molecule is the  $\beta$ -amino acid unit. The synthesis of the  $\beta$ -amino acid unit plays an important role in the synthesis of Sitagliptin. In this study, (*S*)-3-(2,4,5-trifluorophenyl) propane-1,2-diol and (*S*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid, the precursor of  $\beta$ -amino acid unit were synthesized. For this purpose, ((2*R*,3*R*)-3-(2,4,5-trifluorophenyl) oxiran-2-yl) methanol was obtained from 2,4,5-trifluorobenzaldehyde. Sharpless asymmetric epoxidation reaction of this compound gave to ((2*R*,3*R*)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)oxiran-2-yl) methanol with 95% enantiomeric ratio. (*S*)-3-(2,4,5-trifluorophenyl) propane-1,2-diol which is an important the precursor of acid was obtained from hydrogenation reaction of ((2*R*,3*R*)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)oxiran-2-yl) methanol in 47% overall yield and in four steps. In the second stage, methyl (*S*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoate was synthesized from the (*S*)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)propane-1,2-diol in four steps. Thus, using the chiral catalyst, (*S*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoate was obtained with 24 % overall yield in seven steps. The target compound (*S*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoate obtained with % 95 enantiomeric ratio.

**2017, 129 pages**

**Keywords:** Sitagliptin, (*S*)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)propane-1,2-diol, (*S*)-3-hydroxy-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoate, Sharpless asymmetric epoxidation.

## TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu alışma, TÜBİTAK 2211/D Yurt İçi Sanayiye Yönelik Doktora Burs Programı kapsamında sağlanan destekle, Sayın Prof. Dr. Yunus KARA yönetiminde, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Bilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Öncelikle çalışmalarımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım saygıdeğer hocam, Sayın Prof. Dr. Yunus KARA'ya teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım süresince desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim. Bütün eğitim süresince sahip olduğu bilimsel bilgi ve birikimini aktararak hem teoride hem de uygulamada eğitimime çok şey katan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzman Barış ANIL'a teşekkür ederim. Desteklerinden dolayı Atatürk Üniversitesi'ne, Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne, bu projenin yürütülmesinde bizlere yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Fethi şAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında yardım ve desteklerini gördüğüm çalışma arkadaşlarım Emine YURTOĞLU ve Büşra ÖZTÜRK AYDIN'a, laboratuvardaki çalışma arkadaşlarıma, aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü elemanlarına teşekkür ederim.

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

**Derya ANIL**

**Aralık, 2017**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Diyabet Nedir? .....	1
1.1.2. İnsülin Nedir? .....	1
1.2. Diyabet Türleri .....	1
1.2.1. Tip 1 diyabet.....	2
1.2.2. Tip 2 diyabet.....	3
1.2.3. Gestational diyabet .....	3
1.3. Dünyada Diyabet.....	3
1.4. Diyabet Tedavi Yöntemleri .....	5
1.4.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar.....	5
1.4.1.a. Karbonhidrat emilimini inhibe eden antidiyabetikler; $\alpha$ -Glukozidaz inhibitörleri.....	6
1.4.1.b. İnsülin duyarlılığını artıran (sensitizer) ilaçlar .....	7
1.4.1.c. İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar .....	8
1.5. Sitagliptin (Januvia, Xelevia, Glactiv, Tesavel).....	11
1.5.1. Farmakoloji çalışmalarında sitagliptin .....	12
1.5.2. Sitagliptin'in satış rakamları .....	12
1.5.3. Sitagliptin'in kimyasal yapısı .....	13
1.6. Amino Asitler .....	13
1.6.1. $\alpha$ ve $\beta$ -Amino asitler .....	14
1.6.2. $\beta$ -Amino asitlerin önemi.....	15
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ .....</b>	<b>17</b>
2.1. Sitagliptin (Januvia®)'nın Sentezi .....	17

2.2. Rasemik Çıkış Bileşikleri Kullanılarak Yapılan Sentez Yöntemi.....	18
2.2.1. Enzimatik kinetik ayırım .....	19
2.2.2. Kimyasal kinetik ayırım .....	22
2.3. Kiral Başlangıç Bileşiği Kullanılarak Yapılan Sentez Yöntemi .....	24
2.4. Schöllkopf Reaktifi Kullanılarak Yapılan Sentez Yöntemi .....	28
2.5. Asimetrik Hidrojenlenme Reaksiyonu ile Yapılan Sentez Yöntemi.....	30
2.5.1. Keton karbonilinin enantioseçici hidrojenlenmesi ile gerçekleştirilen sentezler .....	30
2.5.2. Enaminlerin asimetrik hidrojenlenmesi.....	33
2.6. İndirgeyerek Aminleme ile Yapılan Sentez Yöntemi .....	35
2.7. Enaminlerin Organokatalizör Kullanılarak İndirgenmesi ile Gerçekleştirilen Sentez Yöntemi.....	37
2.8. Biyokatalitik Transaminasyon Yöntemi ile Gerçekleştirilen Sentez .....	39
2.9. Konjuge Katılmalar ile Amino Asit Sentezi.....	40
2.10. Alfa-Hidroksilasyon Yöntemi ile Yapılan Sentez.....	43
2.11. Çalışmanın Amacı .....	46
2.11.1. Çalışmanın ilaç sanayisi için önemi .....	48
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM.....</b>	<b>49</b>
3.1. Sitagliptin'in (4) Asimetrik Aminohidroksilleme Yöntemi İle Sentezi .....	49
3.2. O-karbamatların $\alpha,\beta$ -Doymamış Sistemlere Molekülüçi Katılması.....	69
3.3. Sharpless Epoksidasyon Yöntemi .....	74
3.4. Wittig Reaksiyonu.....	76
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>	<b>86</b>
4.1. Genel Yöntemler .....	86
4.2. Deneysel Yöntem .....	87
4.2.1. Metil 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfaniliden)asetat (138).....	87
4.2.2. Metil (E)-3-(2,4,5-triflorofenil) akrilat (137) .....	87
4.2.3. (E)-3-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-ol (136) .....	88
4.2.4. (3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol (145) .....	89
4.2.5. ((2R,3R)-3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol (135) .....	90
4.2.6. 3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol (80) .....	91
4.2.7. 1-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-ol (96).....	93

4.2.8. 1-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-on (88) .....	94
4.2.9. 2,4,5-trifloro-N-metoksi-N-metilbenzamid (104) .....	94
4.2.10. 4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1-on (114) .....	95
4.2.11. 4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1-ol (116/116-a) .....	96
4.2.12. (S)-4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1-ol (115) .....	97
4.2.13. (S)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1,4-diol (106) .....	97
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>99</b>
KAYNAKLAR .....	109
EKLER .....	114
EK 1 .....	114
EK 2 .....	126
ÖZGEÇMİŞ .....	131

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftalen
BİNOL	1,1'-Binaftalen-2,2'-diol
BnONH <sub>2</sub> -HCl	<i>O</i> -Benzilhidroksilamin hidroklorür
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletin dubleti
dddd	Dubletin dubletin dubletin dubleti
DIAD	Diizopropil azodikarboksilat
DIBAL-H	Diizobutil Alüminyumhidrür
DIPT	Diizopropil tartarat
DKR	Dinamik kinetik ayırım
DPP-4	Dipeptidil peptidaz-4
dt	Dubletin tripleti
dt	Dubletin tripletinin tripleti
EN	Erime noktası
Er	Enantiyomerik oran
FDA	Food and Drug Administration
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
m	Multiplet
MsCl	Metan Sülfonil Klorür
MsOH	Metan Sülfonik Asit
PCC	Pridinyum kloro kromat
q	Kuartet
s	Singlet
t	Triplet
TBAF	Tetrabutylamonyum florür
TBDPSCI	Tersiyerbutildifenilsilil klorür
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta

$\gamma$	Gama
$\delta$	Delta

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sitagliptin (4).....	13
Şekil 1.2. Doğada serbest halde bulunan $\beta$ -amino asitler .....	15
Şekil 1.3. $\beta$ -amino asit yapısı içeren bazı doğal bileşikler.....	16
Şekil 2.1. Sitagliptin (4) ve temel bileşenleri.....	17
Şekil 2.2. Triazolpirazin'in (3) sentez yöntemi .....	18
Şekil 2.3. İzomerlerin ayrımı .....	19
Şekil 2.4. Amino ester türevi 27 bileşiğinin sentezi .....	20
Şekil 2.5. 27 bileşiğinin enantiyomerlerine ayrılması .....	21
Şekil 2.6. (R) $\beta$ -amino asit 30 bileşiğinin sentezi .....	21
Şekil 2.7. Kiral Ni(II) kompleksi genel gösterimi .....	22
Şekil 2.8. Ni(II) kompleksi 32 üzerinden Sitagliptin'in (4) sentezi.....	24
Şekil 2.9. L-Metiyonin (34) bileşiğinden amino asit 30'un sentezi.....	26
Şekil 2.10. (S)-Serin (40) amino asitten başlanarak $\beta$ -amino ester 45'in sentezi .....	27
Şekil 2.11. Schöllkopf reaktifi .....	28
Şekil 2.12. Schöllkopf reaktifi kullanılarak 30 bileşiğinin sentezi .....	29
Şekil 2.13. $\beta$ -keto esterlerin asimetric hidrojenlenme reaksiyonu.....	30
Şekil 2.14. Asimetric hidrojenleme yöntemi ile Sitagliptin'in (4) sentezi .....	32
Şekil 2.15. Enamin hidrojenlenme reaksiyonu ile Sitagliptin'in (4) sentezi .....	34
Şekil 2.16. Asidik ortamda oluşan dimerik yan ürün.....	34
Şekil 2.17. İndirgeyerek aminleme yöntemi ile kirale $\beta$ -amino amit türevi sentezi.....	35
Şekil 2.18. Asimetric indirgeyerek aminleme ve asimetric hidrojenlenme yöntemlerinin karşılaştırılması .....	35
Şekil 2.19. Steinhuebel ve grubu tarafından geliştirilen Sitagliptin'in (4) sentez yöntemi.....	36
Şekil 2.20. Enamin esterlerin kirale Lewis bazı ile indirgenmesi .....	37
Şekil 2.21. Pipekolinik asit türevi 66 kullanılarak Sitagliptin'in (4) sentezi .....	38
Şekil 2.22. (R)-(+)-etilfenil amin (68) organokatalizörü kullanılarak Sitagliptin'in (4) sentezi .....	39
Şekil 2.23. Transaminleme yöntemi .....	39

Şekil 2.24. Transaminleme yöntemi ile Sitagliptin'in (4) sentezi .....	40
Şekil 2.25. Michael katılma yöntemi ile Sitagliptin'in (4) sentezi .....	42
Şekil 2.26. Alfa-hidroksilleme yöntemi .....	43
Şekil 2.27. 52 bileşiğinin sentezi .....	44
Şekil 2.28. D-Mannitol (83)'den başlanarak diol 80 bileşiğinin sentezi .....	45
Şekil 2.29. Amino ester 1 veya 2'nin sentezi için öncü bileşikler .....	46
Şekil 2.30. Sitagliptin'in (4) sentez şeması .....	47
Şekil 3.1. Moleküllü asimetrik aminohidroksilleme yöntemi .....	50
Şekil 3.2. $\beta$ -amino asit 17'nin sentez yöntemi .....	51
Şekil 3.3. 88 bileşiğinin sentez yöntemi .....	52
Şekil 3.4. 88 bileşiğinin sentez yöntemi .....	52
Şekil 3.5. Benzil alkol 96'nın Swern oksidasyon reaksiyonu .....	53
Şekil 3.6. Jones reaktifi ile 96 bileşiğinin yükseltgenmesi .....	54
Şekil 3.7. 88 bileşiğinin Weinreb yöntemi ile sentezi .....	55
Şekil 3.8. Weinreb amit (98)'in sentezi .....	55
Şekil 3.9. 88 bileşiği için sentez yöntemi .....	57
Şekil 3.10. Weinreb amit türevi 104'nin sentezi .....	58
Şekil 3.11. Vinil keton sentez yöntemi .....	58
Şekil 3.12. 104 bileşiğinin vinil magnezyum klorür (95) ile reaksiyonu .....	58
Şekil 3.13. 110 bileşiğinin sentez yöntemi .....	61
Şekil 3.14. 106 bileşiği için sentez yöntemi .....	62
Şekil 3.15. 113 bileşiğinin sentezi .....	62
Şekil 3.16. 114 bileşiğinin sentezi .....	63
Şekil 3.17. 115 bileşiğinin sentezi .....	63
Şekil 3.18. 116/116-a bileşiğinin sentezi .....	63
Şekil 3.19. 117/117-a ve 106 bileşiklerinin sentezi .....	64
Şekil 3.20. 118/118-a bileşiğinin sentezi .....	65
Şekil 3.21. 118/118-a bileşiğinin indirgenme reaksiyonu .....	66
Şekil 3.22. 119/119-a bileşiğinin sentezi .....	67
Şekil 3.23. 122/122-a bileşiğinin sentezi .....	67
Şekil 3.24. 124/124-a bileşiğinin sentezi .....	68
Şekil 3.25. $\alpha,\beta$ -doymamış ester türevlerine intramoleküler katılma reaksiyonu .....	69

Şekil 3.26. Michael tipi katılma ile amino ester <b>1/1-a</b> bileşiğinin sentez yöntemi.....	70
Şekil 3.27. <b>125</b> bileşiğinin enantiyoseçici sentez planı.....	71
Şekil 3.28. 129/129-a bileşiğinin sentezi .....	71
Şekil 3.29. 131/131-a bileşiğinin sentezi .....	72
Şekil 3.30. 132/132-a bileşiğinin sentezi .....	72
Şekil 3.31. <b>133/133-a</b> bileşiğinin sentezi.....	73
Şekil 3.32. 134/134-a bileşiğinin sentezi .....	74
Şekil 3.33. Sitagliptin'in ( <b>4</b> ) retrosentez planı .....	75
Şekil 3.34. <b>80</b> bileşiğinin sentez planı .....	75
Şekil 3.35. Allil alkol <b>136</b> bileşiğinin sentez planı .....	76
Şekil 3.36. Wittig reaksiyonu genel gösterimi.....	76
Şekil 3.37. Arbuzov reaksiyonu ile <b>138</b> 'in sentezi .....	77
Şekil 3.38. <b>137</b> bileşiğinin sentezi .....	77
Şekil 3.39. <b>136</b> bileşiğinin sentezi .....	78
Şekil 3.40. Sharpless epoksidasyonu .....	79
Şekil 3.41. Sharpless epoksidasyon reaksiyonu mekanizması.....	80
Şekil 3.42. (+) ve (-) DET kullanılarak elde edilen ürünler.....	81
Şekil 3.43. <b>135</b> bileşiğinin Sharpless yöntemi ile sentezi.....	82
Şekil 3.44. Rasem epoksit <b>145/145-a</b> 'nın sentezi.....	82
Şekil 3.45. Hidrojenlenme reaksiyonu ile <b>80</b> bileşiğinin sentezi.....	83
Şekil 3.46. <b>80</b> bileşiğinden $\alpha$ -hidroksi bütan nitril türevi <b>82</b> bileşiğinin sentezi .....	84
Şekil 3.47. <b>86</b> bileşiğinin sentezi .....	85
Şekil 5.1. Sitagliptin'in ( <b>4</b> ) temel birimleri.....	100
Şekil 5.2. <b>17</b> bileşiği için sentez planı .....	102
Şekil 5.3. <b>122/122-a</b> bileşiğinin sentez plan .....	103
Şekil 5.4. <b>134/134-a</b> bileşiğinin sentez planı .....	104
Şekil 5.5. Sitagliptin ( <b>4</b> ) öncüsü olacak diol <b>80</b> bileşiğinin sentez şeması .....	105
Şekil 5.6. <b>80</b> bileşiğinin sentezi .....	106
Şekil 5.7. <b>135</b> bileşiğinin sentezi .....	106
Şekil 5.8. <b>80</b> bileşiğinin sentezi .....	107
Şekil 5.9. <b>86</b> bileşiğinin sentezi .....	108

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Jones reaktifi ile yükseltgeme koşulları.....	54
Çizelge 3.2. Amit bileşiğine 98 Grignard reaktifi 37'nin katılma koşulları .....	56

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Diyabet Nedir?

Diyabet, pankreasın yeterli miktarda insülin salgılamaması veya yeterli miktarda bulunan insülinin etkili biçimde hücrelere taşınmaması ile kanda şeker seviyesinin yükselmesi (hiperglisemi) ile sonuçlanan kronik, metabolik bir hastalıktır.

#### 1.1.2. İnsülin Nedir?

İnsülin, pankreastan üretilen 51 amino asitten oluşan polipeptit yapısına sahip bir hormondur. Kanda bulunan glikozun, enerji üretilebilmesi için hücrelere taşınmasından sorumludur. İnsülin hormonu eksikliği veya yetersizliğinde besin alımı sonucu üretilen glikoz kandan hücrelere geçemez. Bu durumda kandaki glikoz miktarı artar ve hiperglisemi başta olmak üzere birçok metabolik bozukluk ortaya çıkar.

**İnsülin direnci:** İnsüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Pankreastan yeterli insülin salgılanmasına rağmen glikozun hücrelere taşınmaması sonucunda hiperglisemi oluşumudur. İki tip insülin direnci bilinmektedir.

Endojen insülin direnci, normal veya artmış kan glikoz konsantrasyonu ile ilişkili artmış insülin konsantrasyonudur. Bu insülin yapısal olarak normaldir, ancak biyoaktivitesi bozulmuştur.

Eksojen insülin direnci, hastalarda hiperglisemiyi düzeltmek için yüksek doz insülinin gerekli olduğu durum olarak tanımlanmaktadır (Altunoğlu *et al.* 2015).

### 1.2. Diyabet Türleri

Diyabet üç ana sınıfa ayrılır.

1. Tip 1 diyabet
2. Tip 2 diyabet
3. Gestational diyabet

Bu üç sınıfın dışında gözlemlenebilen nadir diyabet türleri vardır. Bunlardan biri gen mutasyonu sonucu oluşan manogenic diyabet, bir diğeri ise farklı hastalıkların komplikasyonları sonucunda hormonal değişimden kaynaklanan sekonder diyabettir. Her iki tür az sayıda hastada görüldüğünden uluslar arası diyabet federasyonunun son verilerinde genel sınıflandırmaya dahil edilmemiştir.

### **1.2.1. Tip 1 diyabet**

İnsüline bağımlı diyabet, juvenil diyabet ya da çocukluk çağında başlayan diyabet olarak adlandırılır. Tip 1 diyabet pankreastaki beta hücrelerinin zarar görmesi sonucunda yeterli insülin salgılanamamasına bağlı olarak kandaki glikoz miktarının artmasıdır. Sağlıklı olan bir bireyde vücudun ihtiyacı olan insülin bir süre sonra salgılanamaz hale gelir ve bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda günlük enjeksiyon ile insülin eksikliğinin giderilmesi gerekmektedir.

Tip 1 diyabet ansızın gelişir ve hastalarda; ağız kuruluğu, sık idrara çıkma, sürekli açlık hissi, kilo kaybı, bulanık görme ve halsizlik gibi belirtiler görülür. Bu hastalığa genetik yatkınlığı olan kişilerde enfeksiyon, travma veya stres gibi faktörler hastalığın ortaya çıkmasını tetiklemektedir.

Diyabet hastalarının %5-10'u Tip 1 diyabetlidir. Tip 1 diyabet olgularının yarısı 15 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak günümüzde 25 yaşından sonra da görülmeye başlamıştır. Tip 1 diyabetin bu formu ise 'LADA' (latent autoimmune diabetes in adult) olarak bilinmektedir.

Tip 1 diyabetli hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte çevresel değişiklikler ve viral enfeksiyonların sebep olabileceği düşünülmektedir.

### **1.2.2. Tip 2 diyabet**

İnsüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin diyabeti olarak bilinmektedir. Tip 2 diyabette insülin hormonu üretilir ancak vücutta insülin direncine bağlı olarak kan şekeri seviyesi yükselir.

Tip 2 diyabette Tip 1 de olduğu gibi günlük insülin alımı şart değildir. Sürekli sağlıklı diyet, kilo kontrolü ve spor ile kan şekeri düşürülebilir, bunların haricinde oral ilaçlar ile desteklenebilir.

Diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını Tip 2 diyabet oluşturmaktadır ve her geçen gün artış göstermektedir. Genellikle obezite, fiziksel inaktivite ve yetersiz beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Belirtileri Tip 1 diyabete benzemektedir ancak daha hafif hissedilmektedir. Bu nedenle hastalık başlangıcından yaklaşık 5 yıl sonra fark edilmektedir.

### **1.2.3. Gestational diyabet**

Gebelikte gözlenen diyabet formudur. Gebelerin %2-4'ünde gözlenir. Doğumdan sonra genellikle düzelir fakat ilerleyen yaşlarda Tip 2 diyabet olma riski oldukça fazladır.

## **1.3. Dünyada Diyabet**

Uluslararası diyabet federasyonunun (IDF) 2015 yılı verilerine göre;

21. yüzyılda ölüme sebebiyet veren hastalıkların başında diyabet, HIV/AIDS, tüberküloz ve sıtma gelmektedir. Bunların 2015 oranları ise;

- Diyabet - 5 milyon
- HIV/AIDS – 1.5 milyon
- Tüberküloz – 1.5 milyon
- Sıtma – 0.6 milyon

olarak belirlenmiştir.

Tip 2 diyabet en fazla karşılaşılan diyabet türü olduğundan, 21.yüzyılın en büyük sağlık tehdididir. Diyabet hastalığının bu kadar hızlı artış göstermesinin en büyük nedenlerinin hareketsizlik ve obezite olduğu belirtilmektedir. Tip 2 diyabet oranı bölgesel ve kültürel farklılıklara göre değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerde görülen Tip 2 diyabet oranı %91'e ulaşmaktadır.

Uluslararası diyabet federasyonu (IDF)'in raporlarına göre 2015 yılında dünyada her 11 kişide 1 kişi diyabet hastasıdır, 2040 yılında ise her 10 kişiden birinin diyabet hastası olabileceği belirtilmiştir. 2015 yılında 415 milyon olan diyabetli hasta sayısının 2040 yılında 642 milyon insana ulaşacağı öngörülmektedir. Dünyada 14 yaş ve altında yarım milyondan daha fazla çocuk Tip 1 diyabet ile yaşamaktadır. Yaşı 20 ile 79 aralığındaki 415 milyon yetişkin diyabet hastalığı ile yaşamaktadır. Yaklaşık 318 milyon yetişkin ise risk grubundadır. 2015 yılında diyabet 5 milyon yetişkinin ölümüne neden olmuştur.

Dünyada diyabetin tedavisi için 2015 yılında asgari 673 milyon dolar harcanmıştır ve 2040 yılında ise sağlık harcamalarının %35 oranında artacağı öngörülmektedir. Dolayısıyla diyabet hastalığının artması sağlık harcamalarını da önemli oranda artırmaktadır. Toplam sağlık harcamalarının %5-20'lik kısmı diyabet için harcanmaktadır. Diyabetin yanı sıra bu hastalığın neden olduğu böbrek yetmezliği, görme kaybı ve kalp problemleri de insanları iş göremez hale getirmektedir. Bu

durumda çalışamayan insan sayısı artmakta ve ülke ekonomileri için büyük risk oluşturmaktadır.

Bu riskli durumdan dolayı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) insanları; fazla şeker alımının zararları, sağlıklı besinler ve beslenme yöntemleri ile diyabetten korunma yolları gibi konularda bilgilendirmek için çeşitli makaleler yayınlamakta ve konferanslar düzenlemektedir. Bunların yanı sıra ülkemiz de dahil bir çok ülkede kamuyu diyabet konusunda bilgilendirmek için çeşitli TV programları, reklamlar ve eğitici seminerler yapılmaktadır.

#### **1.4. Diyabet Tedavi Yöntemleri**

Tip 1 diyabetli hastaların yaşamlarını sürdürebilmesi için insülin tedavisi şarttır. Diyabet hastalarının yaklaşık 90'ını oluşturan Tip 2 diyabetliler ise, beslenme tedavisi ve egzersiz ile kan şekerini kontrol altında tutabilirler. Ancak diyet ve egzersiz programlarının düzenli uygulanmasına rağmen metabolik kontrol sağlanamıyor ise bu durumda ilaç kullanımını mecburi olmaktadır.

##### **1.4.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar**

Kan şekerini kontrol altında tutmaya yarayan oral antidiyabetik ilaçlar genel olarak insülin salınımını artırma, insüline duyarlılığı artırma veya karbonhidrat emilimini azaltma yoluyla karaciğer, kas, yağ dokusu ve bağırsaklar üzerinden etki gösterirler. İdeal bir diyabet ilacı plazma glikozu değerlerini olması gereken aralığa düşürebilmeli ve yan etkisi az olmalıdır.

Oral antidiyabetik ilaçlar dört grupta incelenir etki gösterirler.

1. Karbonhidrat emilimini azaltanlar;  $\alpha$ -glikozidaz inhibitörleri.
2. İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar; biguanidler ve tiazolidinedionlar.

3. İnsülin salınımını artıran ilaçlar; sülfonilüreler ve meglitinid analogları.
4. İncretin bazlı tedaviler; gliptinler: Glukagon-likepeptit-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 Inh).

#### **1.4.1.a. Karbonhidrat emilimini inhibe eden antidiyabetikler; $\alpha$ -Glukozidaz inhibitörleri**

Bu grup ilaçların insülin salgılanması üzerine direkt etkileri yoktur, bağırsaktan glikoz emilimini azaltarak kan şekerinin düşürülmesine yardımcı olurlar.

Besinlerle aldığımız kompleks karbonhidratlar, ince bağırsak ve pankreastan salgılanan  $\alpha$ -amilaz ile ince bağırsaklardan salgılanan  $\alpha$ -Glikozidaz enzimleri sayesinde parçalanarak oligosakkaritlere dönüşür ve emilir.  $\alpha$ -glikozidaz inhibitörleri, karbonhidratlarla yarışarak ince bağırsak epitelinde membrana bağlı bulunan maltaz, izomaltaz, sukraz, glukoamilaz gibi disakkaridazları 4-6 saat süreyle bloke eder. Bu enzimlerin inhibe edilmesiyle kompleks karbonhidratların emilimi 10-100.000 kat daha gecikir ve ikinci saat plazma glikozu (tokluk kan şekeri) seviyesi azalır. Bekleneceği gibi etkilerinin büyük kısmı ikinci saat plazma glikozu üzerindedir, açlık glikozuna çok az etkileri vardır.

Bu grubun üyeleri;

- Akarboz
- Vogliboz
- Miglitoldür.

Ülkemizde ise yalnızca psödotetrasakkarit yapısındaki akarboz piyasada bulunmaktadır.

#### 1.4.1.b. İnsülin duyarlılığını artıran (sensitizer) ilaçlar

Bu grupta insülin direncini azaltan biguanidler ve tiazolidinedionlar (glitazonlar) olmak üzere iki grup ilaç bulunur. Biguanidler karaciğerde, glitazonlar ise yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırıcı etki göstermektedir.

**Biguanidler:** Bu grup ilaçlar genelde ‘Metformin hidroklorür’ etkin maddesini içerir. Biguanid türevlerinin diyabet tedavisindeki kullanımı çok eskilere dayanır. Galega officinalis (Fransız Leylağı) adı verilen bitkiden elde edilen bir guanidin türevidir.

Diğer guanidin türevi ilaçlar:

- Sintalin – A
- Fenformin
- Buformin

2015 yılından beri metformin, yeni başlangıçlı Tip 2 diyabetlilerde yaşam tarzı değişikliği ile birlikte ilk seçenek olarak monoterapi (tek ilaç kullanımı) biçiminde önerilmektedir. İleri derece diyabetlilerde ise diğer ilaçlarla birlikte tedavide kullanılabilir.

**Tiazolidinedionlar (Glitazonlar):** İnsülin direncini azaltarak kan şekerini düşüren orijinal antidiyabetik ilaçlardır. İlk kez 1970’li yıllarda keşfedilmiştir.

glitazon türevi ilaçlar:

- Troglitazon
- Rosiglitazon
- Pioglitazon

Troglitazon 1997 yılında kullanıma girmiş ancak 2000 yılında ciddi hepatoksisitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Grubun iki üyesi; rosiglitazon ve pioglitazon 1999 yılında onay almıştır. Kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği gerekçesiyle rosiglitazon etken maddeli ilaçlar Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde Eylül 2010 tarihinde kullanımdan kaldırılmıştır. ABD ve bazı ülkelerde seçilmiş olgularda kullanımına devam edilmektedir. Pioglitazon ise ülkemizde kullanılmaktadır.

#### **1.4.1.c. İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar**

Bu grupta pankreas  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını artıran sulfonilüreler ile glinidler (meglitinid analogları) bulunmaktadır.

##### **Sülfonilüreler:**

Sülfonilüreler pankreatik beta-hücreleri üzerindeki spesifik sülfonilüre reseptörlerine bağlanarak insülin salınımını artırır. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmış en eski oral antidiyabetiklerdir. 1942 yılında tifo tedavisinde kullanılan gliptiyazol isimli ilacın kan şekerini düşürücü etkisinin tesadüfen fark edilmesiyle sülfonilüreler geliştirilmiştir. Gliptiyazolün etkisinin daha da geliştirilmesi ve toksik etkisinin azaltılmasıyla elde edilen birinci kuşak sülfonilüreler diyabet tedavisinde kullanılmıştır (Ayvaz *et al.* 2010).

Birinci kuşak sülfonilüreler;

- Tolbutamid
- Klorpropamid
- Tolazamid
- Asetoheksamit

Daha sonraki yıllarda birinci kuşak sülfonilürelerin yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlanmış; moleküler yapılarında değişiklikler yapılarak etkileri daha güçlü olan ikinci kuşak sülfonilüreler geliştirilmiştir. İkinci kuşak sülfonilüreler Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan vazgeçilemez ilaç grubudur.

2. kuşak sülfonilüreler;

- Glipizid
- Gliklazid
- Gliburid
- Glimepirid
- Glikuidon

Birinci kuşak sülfonilürelerden 100-200 kat daha etkili ilaçlardır. En önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo artışıdır. Diğer oral antidiyabetik ilaçlara göre daha ucuzdurlar.

#### **Glinidler (Meglitinid Analogları):**

Benzoik asit türevi ilaçlardır. Sülfonilüreler ile benzer etki mekanizmasına sahiptirler ancak sülfonilürelerin bağlandığı pankreas reseptörlerinin farklı bölgelerine bağlanarak insülin salınımını artırır. Sülfonilürelerden daha hızlı fakat daha kısa süreli etki gösterirler.

- Repaglinid
- Nateglinid

#### **1.4.1.d. İnsülinomimetik ilaçlar**

İnsülinomimetik ilaçlar genel olarak endojen insülin salınımını artırarak etkili olmaktadır. 3 gruptan oluşmaktadır.

**Amilin Analogları:**

**Pramlintid:** Pankreastan salgılanan beta-hücre hormonu olan amilin'in sentetik analogudur. Tip 1 ve insülinle tedavi edilen tip 2 diyabette tedavi edici bir ilaç olarak kullanılır. Glisemik kontrol üzerinde olumlu etki yapmaktadır.

**İnkretin Bazlı İlaçlar:**

Bağırsaktan besin alımı sonucu salgılanan, insülin salınımını artıran ve glukagon seviyesini düşüren hormonlar inkretinler olarak bilinmektedir. Pankreas, mide, iskelet kasları, kalp akciğer ve beyindeki reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. İnkretin etkisi yemekten sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur.

İnkretin bazlı ilaçlar inkretin hormonları taklit etmek için kullanılan 'inkretinmimetikler' ya da inkretin hormonların parçalanmasını önlemek üzere geliştirilen 'Dpp-4 inhibitörleri' olmak üzere iki grupta incelenirler.

**▪ İnkretinmimetikler (GIP ve GLP-1):**

İnkretin etki gösteren iki hormon bilinmektedir. Bunlar glikoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit-I (GLP-1) dir. Her ikisi de glukagon peptit ailesinin birer üyesidir ve amino asit dizilimleri benzerlik gösterir. GIP bağırsakta K hücrelerinden salgılanan 42 amino asit zincirine sahip, GLP-1 ise bağırsağın L hücrelerinden salgılanan 30 amino asit zincirine sahip polipeptitlerdir. GLP-1 ve GIP kan şekerinin düzenlenmesinde rol alan inkretin hormonlardır. Açlık durumunda GIP ve GLP-I'in kandaki konsantrasyonu düşüktür, öğün alımı ile birlikte hızla yükselir (Drucker and Nauck 2006).

Ancak salgılanan inkretin hormonlar, dipeptidil-peptidaz IV (DPP-4) enzimi tarafından inaktif metabolitlerine yıkılmaktadır, DPP-4 enzimi dokularda yaygın bir biçimde

bulunur. Bağırsak mukozasının döküldüğü kan damarlarını döşeyen endotel hücrelerinin yüzeyinde de DPP-4 aktivitesi bulunur bu nedenle inkretin hormonların büyük bir kısmı daha sistemik dolaşıma ulaşmadan inaktive olmaktadır. Bu nedenle GIP'in yarı ömrü 5-7 dakika iken, GLP'nin plazmadaki yarı ömrü sadece 1-2 dakikadır. Fizyolojik şartlar altında DPP-4, GLP-1 ve GIP'i ayıran ve dolayısıyla inaktive eden tek enzimdir (Pratley and Gilbert 2008).

İnkretin mimetik ilaçlar, inkretin hormonları taklit ederek ya da inkretinlerin parçalanmasını inhibe ederek etki gösterirler. DPP-IV etkisine dirençli, uzun etkili GLP-1 analogu ilaçlar:

- Eksenatid
- Liraglutid

▪ **Dipeptidil Peptidaz-4 (Dpp-4) İnhibitörleri:**

Antidiyabetik ajanların yeni bir sınıfı olan bu ilaçlardan, ilk olarak DPP-4 inhibitörü olan sitagliptin ortaya çıkmıştır. Bu gruptaki ilaçlar GLP-1 ve GIP'in degradasyonuna neden olan DPP-4'ü inhibe ederler (Çolak 2012).

- Sitagliptin
- Vildagliptin
- Saksagliptin
- Alogliptin
- Denagliptin

**1.5. Sitagliptin (Januvia, Xelevia, Glactiv, Tesavel)**

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan Sitagliptin Fosfat 'Januvia, Xelevia, Glactiv, Tesavel' ticari isimleri ile satılmaktadır. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimini inhibe

ederek inkretin hormonların parçalanmasını ve aktivasyonunun azalmasını engeller. Buna bağlı olarak inkretin hormonların kanda kalma süresi uzar, insülin salınımı artar ve kan şekeri seviyesi düşer. Sitagliptin'in ilaç olarak kullanımı FDA tarafından Ekim 2006'da kabul edilmiştir. Ekim 2007'de ise çeşitli yan etkilerinin olduğu ve bunların sadece ilk üç ay içinde ortaya çıktığını belirten yeni bir rapor yayınlanmıştır (Ravinandan *et al.* 2014).

### **1.5.1. Farmakoloji çalışmalarında sitagliptin**

İyi absorbe edilen, biyoyararlanımı %87 olan, ideal doz uygulamasından sonra maksimum plazma seviyesine 1-4 saatte ulaşan, %70-80'i değişmeden renal yolla atılabilen ve plazma yarı ömrü 8-14 saat olan, yüksek seçici etkiye sahip Dpp-4 inhibitörü olarak tanımlanmaktadır (Hazman 2011).

Yapılan araştırmalara göre; sulfonilüre, meglitinid ve insülin hipoglisemi ve kilo artışına, tiyazolidinedionlar kilo artışına, metformin ve alfa glukozidaz inhibitörleri ise mide ve bağırsak problemlerine neden olabilmektedir. Metformin kullanıldığında ise bahsi geçen yan etkilerin görülme riskinin azalmasına rağmen, uzun süre kullanımında ilaç etkinliğinin azaldığı belirlenmiştir.

Sitagliptin hipoglisemi, kilo artışı, sindirim sistemi problemleri gibi yan etkilerin daha az görüldüğü yeni bir antidiyabetik sınıfıdır (Goldstein *et al.* 2007; Nathan *et al.* 2009; Ravinandan *et al.* 2014).

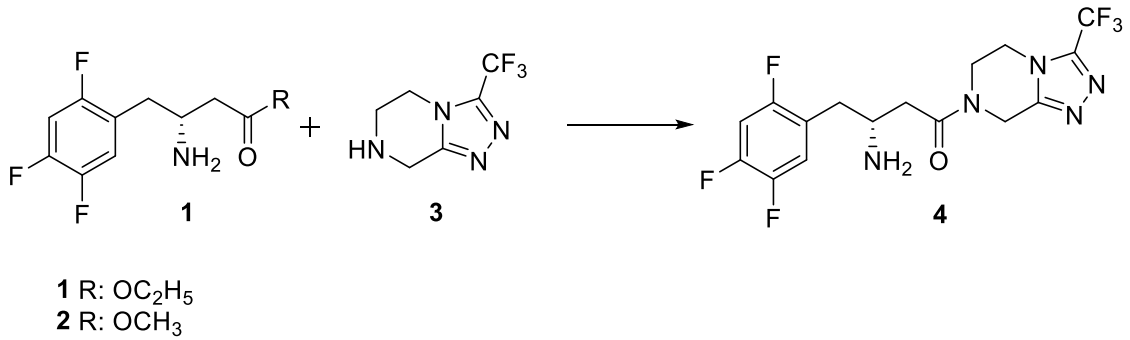
### **1.5.2. Sitagliptin'in satış rakamları**

Januvia (Sitagliptin)'in Ekim 2006 tarihinde FDA tarafından Tip 2 tedavisinde oral antidiyabetik olarak kullanımı onaylandıktan sonra Amerika Birleşik Devletlerinde MERCK SHARP & DOHME CORP. (MSD) tarafından satışa sunulmuştur. ABD Patent Ofisi tarafından 2017 yılına kadar koruma altına alınmıştır.

Sitagliptin 2008 yılında en çok satılan ilaç listesinde 41. sırada iken 2011 yılında 24. sıraya ve 2013 yılında ise 14. sıraya yükselmiştir. Medscape verilerine göre 2015 yılında ise 9.148.946 satış rakamı ile 10. sırada yer almaktadır. Merck & Co. (U.S.) ilaç firmasının en çok sattığı ilaçtır.

### 1.5.3. Sitagliptin'in kimyasal yapısı

Sitagliptin **4**,  $\beta$ -amino asit (**1**) ve (3-(triflormetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin) (**3**) olmak üzere iki ana birimden oluşmaktadır. Sitagliptin (**4**)  $\beta$ -amino asit yapısı içeren antidiyabetik özelliğe sahip ilaç grubu bir bileşiktir.

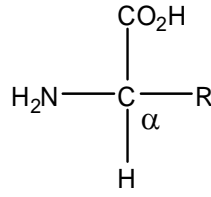


Şekil 1.1. Sitagliptin (**4**)

### 1.6. Amino Asitler

İnsan vücudunun yüzde yirmisi proteinlerden oluşmaktadır. Proteinler vücudumuzdaki doku ve organların yapısını oluşturmakla birlikte, hayatsal faaliyetlerin tamamlanabilmesi için önemli role sahip kompleks bileşiklerdir.

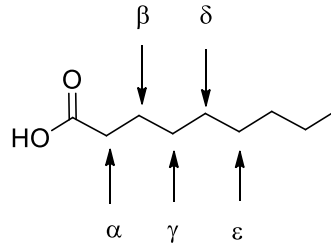
Proteinler yüzlerce amino asit'in peptit bağları ile bir araya gelmesiyle oluşan kompleks moleküllerdir. Her amino asit molekülü karboksillik asit ve amin grubu içermektedir. Zincirdeki R grubu ise değişiklik göstermektedir. R grubunun hidrojen (H) olmadığı durumlarda amino asitler optikçe aktif özellik gösterirler.



Amino asitler doğada birbirlerinin enantiyomeri olan D- veya L- formunda bulunabilirler. Proteinlerin yapısında yalnızca L- amino asitler bulunmaktadır. D-amino asitler ise bazı böcek larvaları ve mikroorganizmalarda bulunur.

### 1.6.1. $\alpha$ ve $\beta$ -Amino asitler

Amino asitler, karboksil grubuna en yakın karbondan sıralamaya başlamak üzere amin grubunun bağlandığı karbona göre alfa ( $\alpha$ -), beta ( $\beta$ -), gama ( $\gamma$ -) ya da delta ( $\delta$ -) amino asitler olarak sınıflandırılırlar.

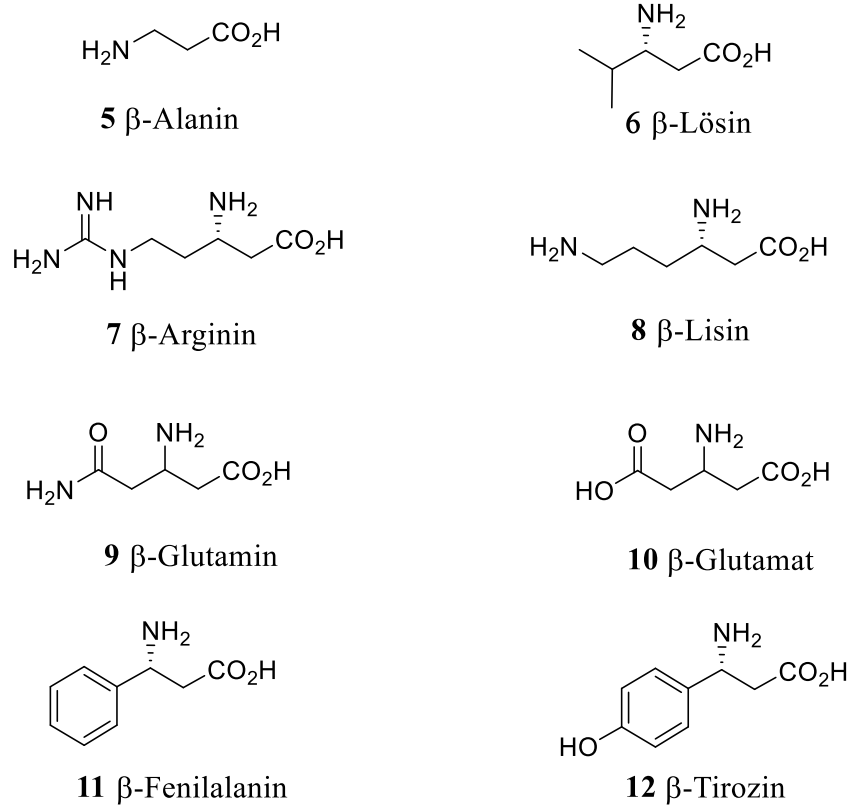


Protein yapısını oluşturan 20 çeşit amino asit vardır, bu amino asitler temel veya esansiyel amino asitler olarak bilinmektedir. Bunların hepsi  $\alpha$ -amino asittir ve doğada L- izomer formunda bulunmaktadır.

Protein yapısında bulunan 20  $\alpha$ -amino asit dışında farklı hücre ve dokularda serbest veya birleşmiş halde bulunan çok çeşitli amino asit mevcuttur. Bunların çoğu  $\alpha$ -amino asit olmasına rağmen;  $\beta$ -,  $\gamma$ -, ve  $\delta$ -amino asitler de bilinmektedir.

Doğada  $\beta$ -amino asitler  $\alpha$ -amino asitlere göre daha az bulunmaktadır. Genellikle  $\beta$ -amino asitler peptit, siklopeptit, depsi-peptit, alkaloid ve terpenoid gibi farklı doğal

ürünlerin yapısında bulunurlar. Bunların yanı sıra  $\beta$ -amino asitler doğada serbest formda da bulunabilmektedir.  $\beta$ -Alanin (5),  $\beta$ -Lösin (6),  $\beta$ -Arginin (7),  $\beta$ -Lisin (8),  $\beta$ -Glutamin (9),  $\beta$ -Glutamat (10),  $\beta$ -Fenilalanin (11),  $\beta$ -Tirozin (12) gibi amino asitlerinin her biri doğada serbest formda bulunan  $\beta$ -amino asitler için birer örnektir.



**Şekil 1.2.** Doğada serbest halde bulunan  $\beta$ -amino asitler

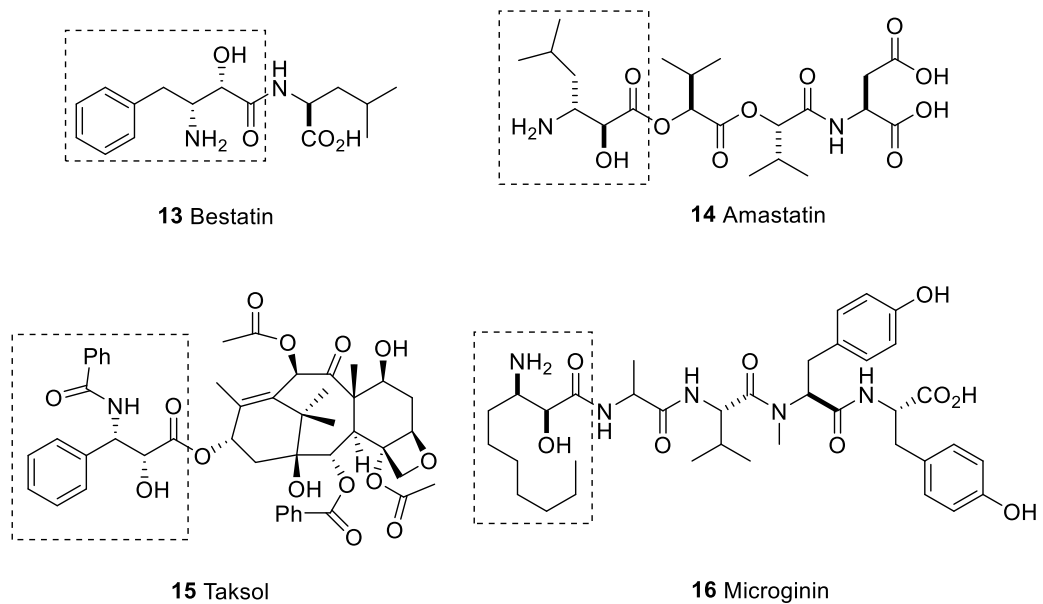
### 1.6.2. $\beta$ -Amino asitlerin önemi

Temel  $\alpha$ -amino asitler peptit bağı ile bir araya gelerek kompleks protein yapısını oluşturmaktadırlar. Protein zincirini oluşturan peptit bağları ise peptidaz enzimi ile parçalanmaktadır. Peptidaz enzimi sadece  $\alpha$ -amino asitler ile oluşturulan peptit bağına tanır ve bu bağı parçalayabilir. Peptit bağı  $\alpha$ -amino asit yerine  $\beta$ -amino asit ile oluşturulduğunda ise bu bağı peptidaz enzimi tarafından tanınmadığı için parçalanamaz (Steer *et al.* 2002).

$\beta$ -amino asitler  $\alpha$ -amino asitlerin aksine proteinlerin yapılarında bulunmazlar. Doğada daha çok sekonder metabolit olarak bulunmaktadırlar.  $\beta$ -amino asitlerin protein yapılarına dahil edilmeleri ilaç keşfi çalışmaları açısından çok önemlidir. Çünkü memelilerde proteinlere yerleştirilen  $\beta$ -amino asit birim veya birimlerini parçalayacak peptidaz enzimi bulunmamaktadır. Memelilerde  $\beta$ -peptidaz enzimi olmadığından protein yapısına yerleştirilen  $\beta$ -amino asitler vücutta metabolize olmadan daha uzun süre kalarak proteinlerin farmakolojik ve biyolojik etkilerini artırır.

Bu durumda,  $\beta$ -amino asit yapısı içeren bileşikler biyolojik ve fizyolojik açıdan önem kazanırlar. Bunun en iyi örneği doğada bakteriler, mantarlar, siyanobakteriler ve bitkiler de görülmektedir. Bu canlılar ikincil metabolitlerinde  $\beta$ -amino asit içerirler. Bu durum onların diğer organizmalara karşı kendilerini savunabilmelerini ve hayatta kalabilmelerini sağlar (Buchwaldt and Green 1992; Nussbaum and Spiteller 2004).

Doğal ürünlerin yapısında  $\beta$ -amino asit birimlerinin bulunması, bunların yeni ilaçların geliştirilmesinde potansiyel öncü maddeler olabileceklerine işaret eder. Bu nedenle yeni ilaç öncüsü olabilecek bileşiklerin sentezlenmesinde  $\beta$ -amino asit yapıları oldukça önemlidir (Pegova *et al.* 2000).

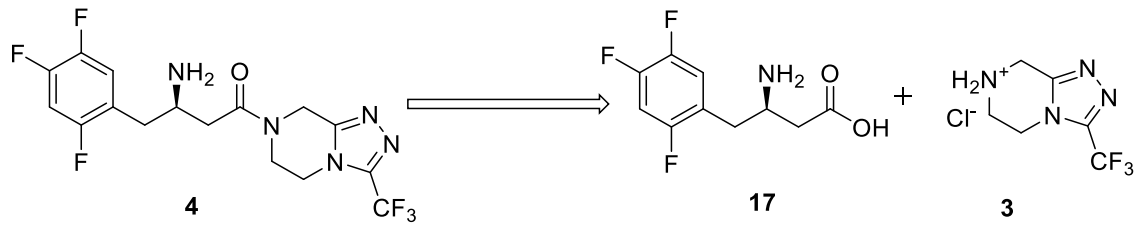


**Şekil 1.3.**  $\beta$ -amino asit yapısı içeren bazı doğal bileşikler

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

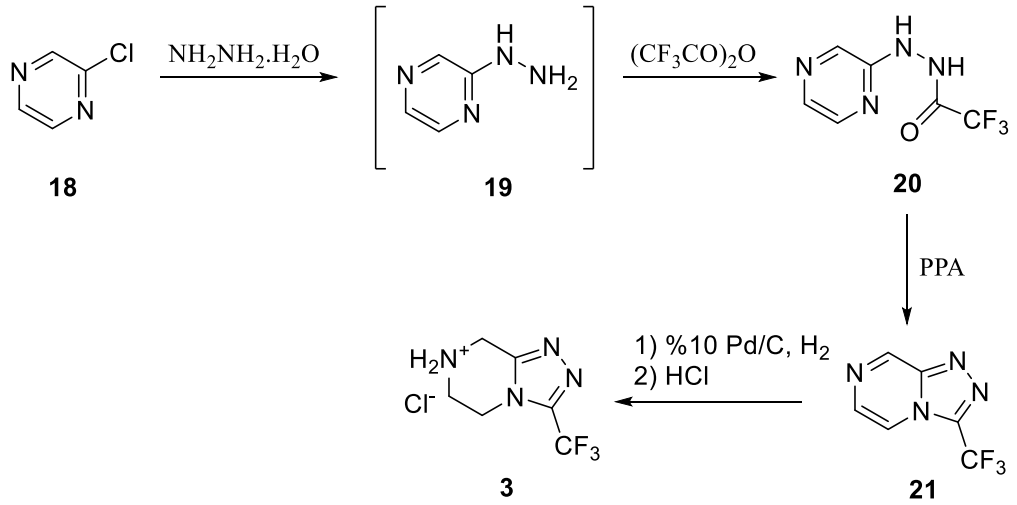
### 2.1. Sitagliptin (Januvia®)'nın Sentezi

Sitagliptin (**4**) Tip 2 diyabet tedavisinde yüksek etkinlik gösteren yeni bir ilaç sınıfının üyesidir. İlaç olarak kullanımı 2006 yılında FDA tarafından kabul edilmiştir. Ticari olarak Januvia® adıyla satılmaktadır (Reetz and Li 2006). Sitagliptin (**4**) bileşiği  $\beta$ -amino asit **17** ve triazolpirazin **3** birimi olmak üzere iki ana bileşenden oluşmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Sitagliptin (**4**) ve temel bileşenleri

Sitagliptin'in (**4**) temel bileşenlerinden biri olan, (3-(triflorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin'in (**3**) sentezi (Şekil 2.2) ve  $\beta$ -amino asit **17** ile kenetlenme reaksiyonu literatürde bilinmektedir (Kim *et al.* 2005).



**Şekil 2.2.** Triazolpirazin'in (3) sentez yöntemi

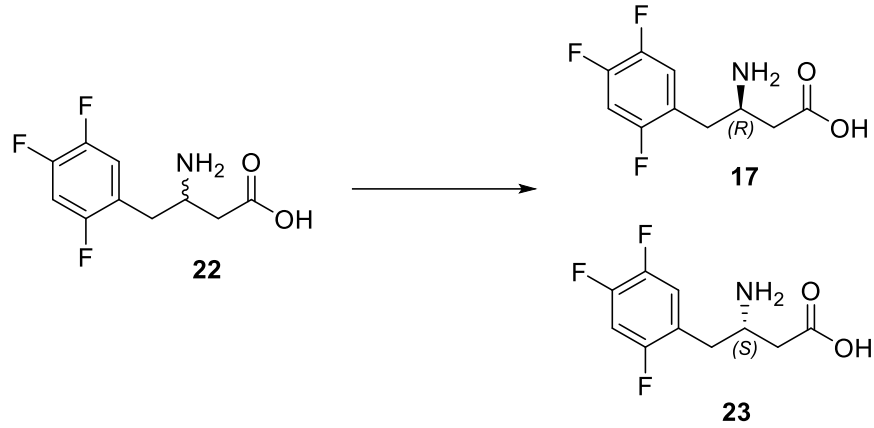
Sitagliptin (4) bileşiğindeki kiral merkez amino asit biriminde bulunduğundan (*R*) konfigürasyondaki 3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil) bütanoik asitin (17) sentezi Sitagliptin'in (4) eldesindeki en önemli kademeyi oluşturmaktadır. Bu nedenle, amino asit biriminin sentezi büyük önem taşımaktadır.

Diğer taraftan, Tıp 2 diyabet hastalığı tüm dünyada büyük bir hızla yayılmaktadır ve Sitagliptin (4) tedavide en fazla kullanılan ilaçlardan biridir. Bu nedenle, Sitagliptin'in (4) kısa ve ekonomik sentezi ilaç firmaları ve araştırma grupları için önemli ve öncelikli bir çalışma alanı olmuştur.

Literatürde,  $\beta$ -amino asit 17'nin sentezi için farklı yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler aşağıda sınıflandırılarak değerlendirilmiştir.

## 2.2. Rasemik Çıkış Bileşikleri Kullanılarak Yapılan Sentez Yöntemi

Rasemik çıkış bileşiklerinden optikçe saf ürün elde etmek için seçimli kristallendirme veya kinetik ayırma yöntemleri kullanılmaktadır. Kinetik ayırma yöntemi; enzimatik kinetik ayırma ve kimyasal kinetik ayırma olmak üzere ikiye ayrılır.



**Şekil 2.3.** İzomerlerin ayrımı

Literatürde, kinetik ayırma yöntemi ile optikçe saf Sitagliptin'in (**4**) sentezinin gerçekleştirildiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda rasemik olarak sentezlenen  $\beta$ -amino asit **22** kinetik ayırma yöntemi ile enantiyomerlerine ayrılmakta ve (*R*) izomer **17** kullanılarak sonuç ürün Sitagliptin'e (**4**) geçilmektedir (Şekil 2.3).

### 2.2.1. Enzimatik kinetik ayırma

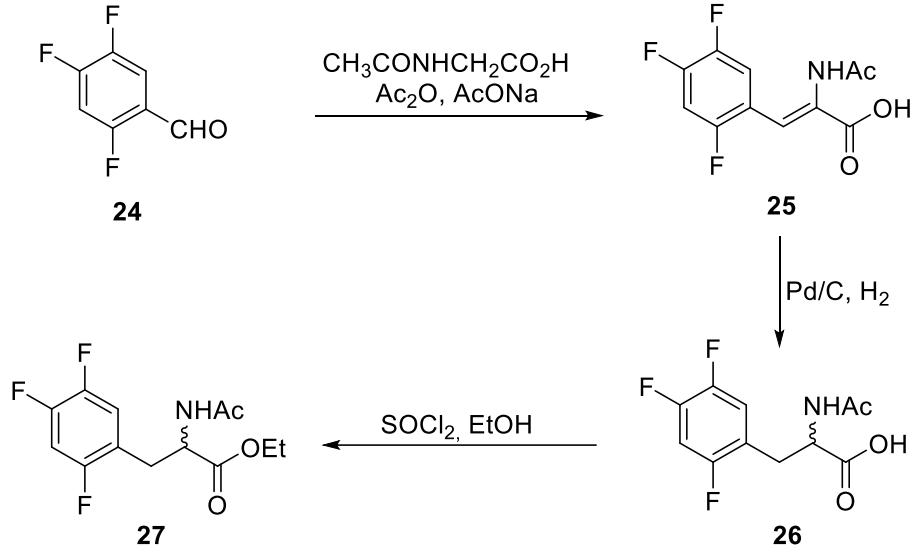
Kinetik ayırma, rasemik karışımdaki enantiyomerlerden birinin diğerinden daha hızlı ürüne dönüşmesi olarak tanımlanabilir.

Enzimatik kinetik ayırma, biyokatalizörler (enzim veya mikroorganizmalar) kullanılarak yapılan kinetik ayırma yöntemidir.

Zeng ve grubu tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada, kimotripsin enzimi kullanılarak enantiyo saf  $\beta$ -amino asit **17**'nin sentezi gerçekleştirilmiştir (Zeng *et al.* 2009).

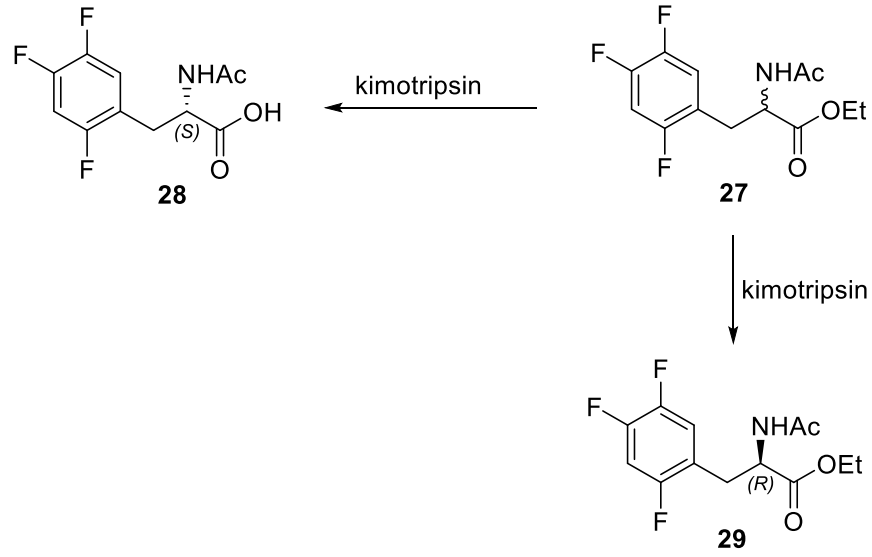
Başlangıç bileşiği olarak kullanılan 2,4,5-triflorobenzaldehit (**24**) bileşiğinin 2-asetamidoasetik asit ile reaksiyonundan asit türevi **25** bileşiği sentezlenmiştir. Asit türevi **25**'in hidrojenlendirilmesi ile rasemik olarak, amino grubu korunmuş  $\alpha$ -amino

asit **26** elde edilmiştir. Enzimatik reaksiyonu hızlandırmak için,  $\alpha$ -amino asit **26** Fischer reaksiyonu ile rasemik ester **27** bileşiğine dönüştürülmüştür (Şekil 2.4).



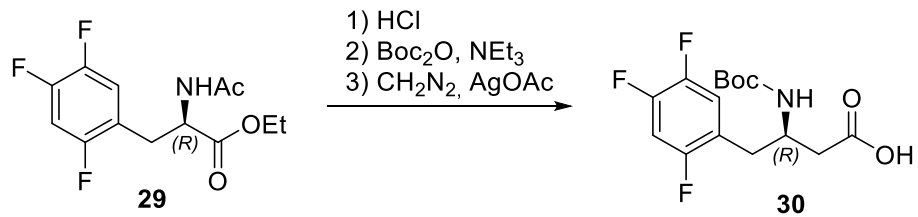
**Şekil 2.4.** Amino ester türevi **27** bileşiğinin sentezi

Daha sonra, rasemik  $\alpha$ -amino ester **27** bileşiğinin kimotripsin enzimi ile enzimatik hidrolizi gerçekleştirilmiştir. Enzimatik hidroliz reaksiyonunda, amino ester **27** enzim ile tepkimeye girerek (*S*)-amino asit **28**'e dönüşmekte ve su fazına geçmektedir. Organik fazda ise reaksiyona girmeyen (*R*)-amino ester **29** kalmaktadır. Reaksiyon sonundaki saflaştırma işlemi ile izomerler  $\geq 99,9\%$  enantiyomerik saflıkta birbirinden ayrılmaktadır (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** **27** bileşiğinin enantiyomerlerine ayrılması

Hedef ürüne varmak için, (*R*) konfigürasyona sahip ester **29** bileşiği ile reaksiyonlara devam edilmiştir. (*R*) Amino ester **29** bileşiği HCl ile hidroliz edilerek ilgili asit sentezlenmiştir. Hidroliz esnasında, azota bağlı asetil grubu da molekülden uzaklaşmıştır. Hidroliz sonucu, serbest amin grubu Boc-anhidrit ile korunmuştur. Arndt-Eistert homologasyonu kullanılarak hedeflenen (*R*)- $\beta$ -amino asit **30** %40 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.6).



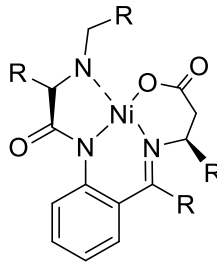
**Şekil 2.6.** (*R*)  $\beta$ -amino asit **30** bileşiğinin sentezi

### 2.2.2. Kimyasal kinetik ayırım

Kimyasal kinetik ayırım, kemokatalizörler (kiral metal kompleksi) kullanılarak yapılan ayırım yöntemidir. Bu yöntemde enzimatik kinetik ayırma olduğu gibi en fazla %50 verim ile enantiyo saf ürün elde edilebilmektedir.

Kinetik ayırım yöntemindeki verim kaybını engellemek amacıyla dinamik kinetik ayırım (DKR) yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemin tek farkı enantiyomerlerden biri ayırım prosesi süresince izomerleşir ve izomerlerden yalnızca biri ürüne dönüşür. Bu yöntemde, in situ ilerleyen izomerizasyon yönteminden faydalanılarak %100 verim ve enantiyomerik saflıkta tek ürün sentezlenebilmektedir (Berkessel *et al.* 2005).

Literatürde, amino asitlerin Schiff bazı formu üzerinden oluşturulan kiral Ni(II) kompleksleri ile dinamik kimyasal ayırım reaksiyonu bilinmektedir. Bu yöntem ile ligandın kiralitesi ve hacmi yardımıyla Ni(II) kompleksi **31** üzerinden optikçe aktif amino asit **17** sentezlenebilmektedir (Şekil 2.7) (Soroichinsky *et al.* 2015).



**31**

**Şekil 2.7.** Kiral Ni(II) kompleksi genel gösterimi

Soloshonok ve grubunun 2014 yılında yaptığı çalışmada ilk kez DKR yöntemi kullanılarak Sitagliptin'in (**4**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kemokatalizör olarak kiral Ni(II) kompleksi kullanılmıştır (Şekil 2.8).

Ligand **32**'nin reaksiyon esnasındaki derasemizasyonu sayesinde rasemik çıkış bileşiğinden tek enantiyomer elde edilmektedir. Enzimatik ayırım prosesinde enzim tarafından gerçekleştirilen enantiyomerlerin ayrılması işlemi, reaksiyon ortamında oluşturulan Ni(II) kompleksi üzerinden yapılmaktadır.

Bu yöntem uygulanarak, rasemik  $\beta$ -amino asit **22** bileşiğinin Ni(II)asetat eşliğinde enantiyo saf ligand **32** ile reaksiyonundan **33** nolu molekül elde edilmiştir. Kompleks ara ürün **33**'ün sentezi metanolün kaynama sıcaklığında yapılmıştır. Bu sıcaklıkta, Schiff bazının derasemizasyonu ile termodinamik olarak daha kararlı olan Ni(II) kompleksi oluşmaktadır. Kaynama sıcaklığında yapılan on saatlik reaksiyonun ardından tek diastereoizomer olarak elde edilen **33** bileşiğinin asidik hidrolizi ve ardından Boc-anhidrit ile amino grubunun korunması sonucu, amino asit türevi **30** %99'un üzerinde enantiyomerik saflıkta ve %77 verimle sentezlenmiştir (Zhou *et al.* 2014). Elde edilen amino asit **30** iki kademelik reaksiyon sonucunda Sitagliptin'e (**4**) dönüştürülmüştür (Şekil 2.8).

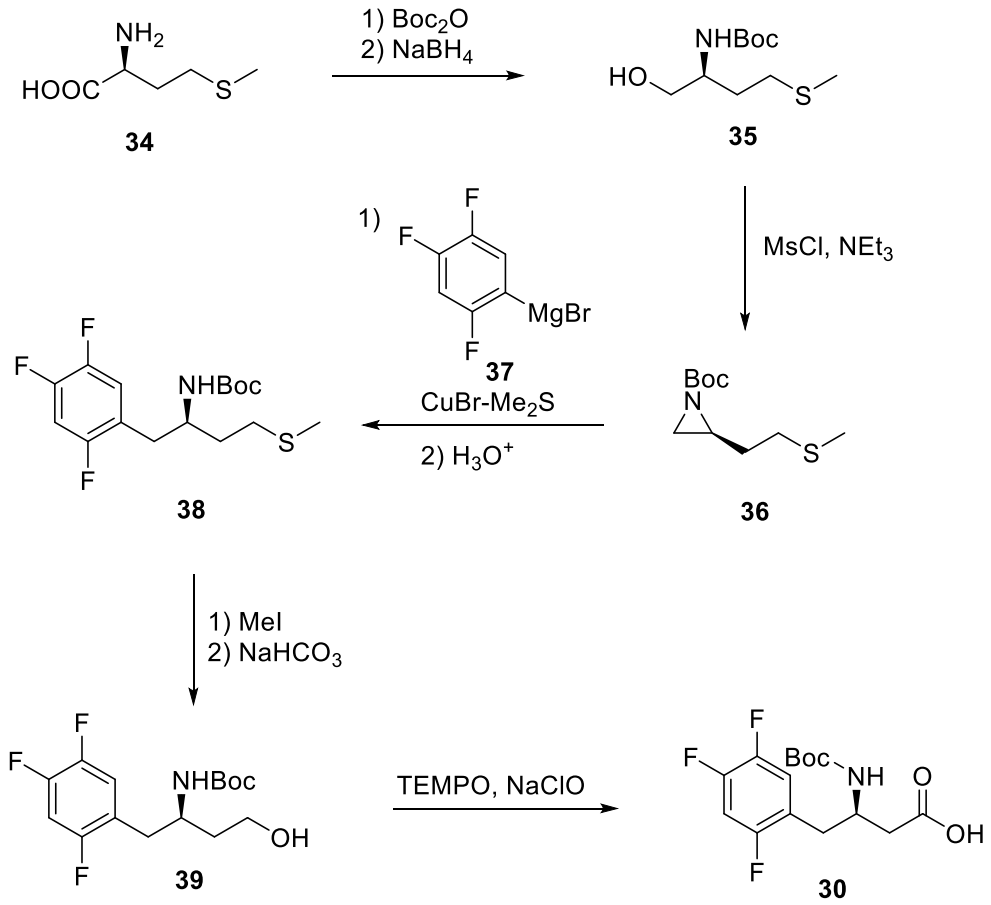


organo katalizörler, enzimler ve asimetrik çevre oluşturan kiral merkeze sahip reaktiflerdir.

Literatürde kiral bileşiklerden başlanarak Sitagliptin'in (4) sentezlendiği çalışmalar bilinmektedir.

Pan ve grubunun 2015 yılında yapmış olduğu çalışmada,  $\alpha$ -amino asit L-Metiyoninden (34) çıkılarak  $\beta$ -amino asit 30'un sentezi altı kademede gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada, L-Metiyonin (34) bileşiğindeki amino grubu di-tert-butil dikarbonat ile korunduktan sonra, karboksil (-COOH) grubu hidroksil (-OH) grubuna indirgenmiştir. Oluşturulan birincil -OH grubunun MsCl (mesil klorür) ile kolay ayrılan -OMs (mesilat) esterine dönüştürülmesi sonucu molekül içi yer değiştirme reaksiyonu ile ilgili aziridin türevi 36 sentezlenmiştir. 36 bileşiğindeki aziridin halkasının Grignard reaktifi 2,4,5-triflorofenil magnezyum bromür (37) ile açılması sonucunda asit 30'un ana iskelet yapısını oluşturan dört karbonlu  $\beta$ -amino alkol 39 sentezlenmiş ve alkol grubunun oksitlenmesi ile hedeflenen  $\beta$ -amino asit türevi 30 %32 verimle elde edilmiştir. Stereokimyası bilinen başlangıç bileşiği kullanılarak yapılan bu reaksiyonda, kiral merkezde her hangi bir reaksiyon olmadığı için başlangıçtaki kiralite direkt sonuç bileşiğine taşınmıştır (Şekil 2.9).



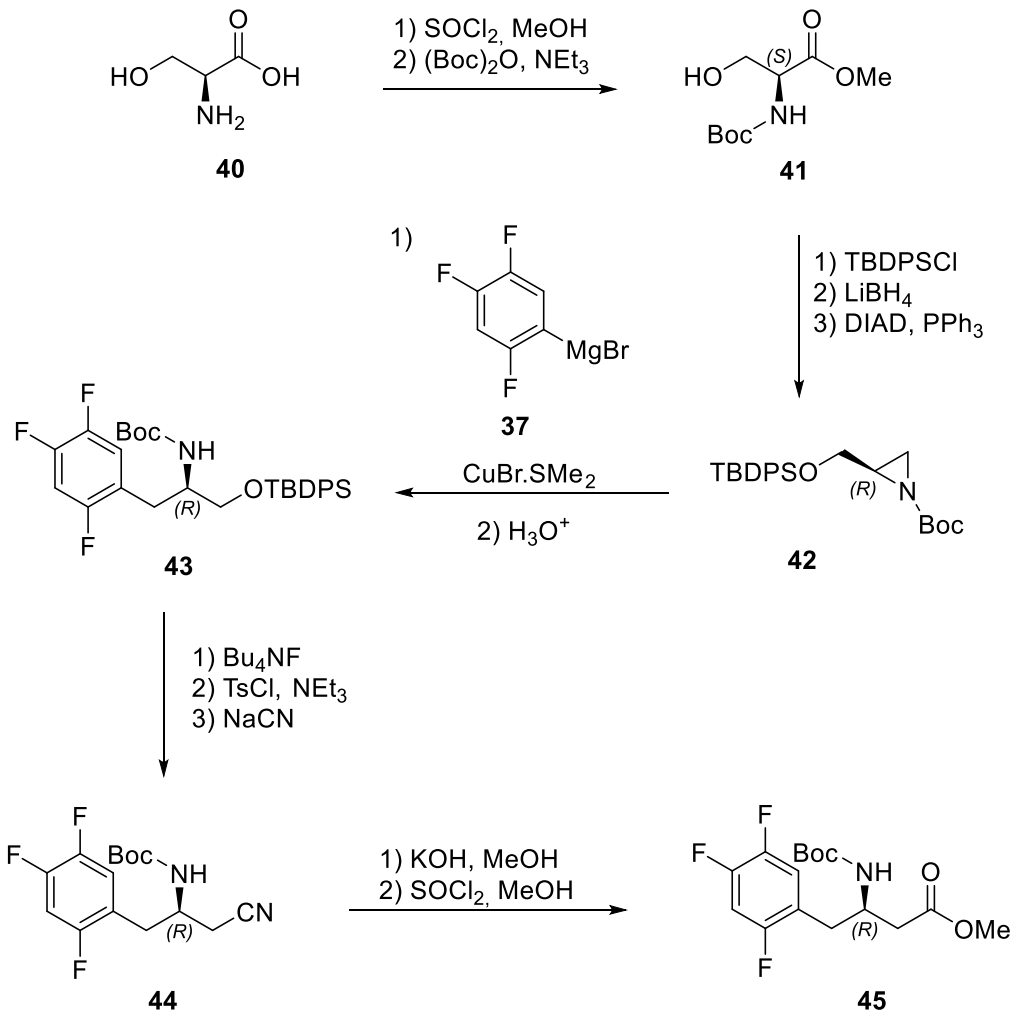
**Şekil 2.9.** L-Metiyonin (**34**) bileşiğinden amino asit **30**'un sentezi

Grubumuz tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada, başlangıç bileşiği olarak (*S*)-Serin (**40**) kullanılarak ve  $\beta$ -amino asit türevi **30** sentezlenmiştir.

Bu sentez planındaki en kritik basamak **42** molekülündeki aziridin halkasının açılmasıdır. NH-Boc korunmuş aziridin **42** bileşiği in situ olarak hazırlanan Grignard reaktifi ile halka açılma reaksiyonuna tabitularak amino alkol türevi **43** %93 verimle edilmiştir. Bu basamakta,  $\beta$ -konumunda (*R*) konfigürasyona sahip amino grubu moleküle yerleştirilmiştir. Bu kademeyi takiben **43** bileşiğindeki silil grubu tetrabutylamonyum florür ile uzaklaştırılmış ve birincil alkol grubu  $\text{MsCl}$  ile kolay ayrılan mesilat ( $-\text{OMs}$ ) esterine dönüştürülmüştür. Mesilat ester **43a** bileşiğinin siyanür ( $\text{CN}$ ) ile verdiği yer değiştirme tepkimesinden  $\beta$ -amino nitril **44** sentezlenmiştir. Bu

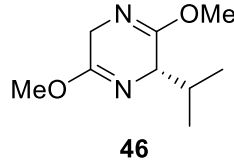
bileşikteki nitril grubunun hidrolizi ile hedeflenen  $\beta$ -amino asit yapısı elde edildikten sonra karboksil grubu esterine çevrilmiştir.

Ticari olarak satın alınan (*S*)-Serin (**40**)’dan başlanarak gerçekleştirilen bu çalışmada hedeflenen  $\beta$ -amino asit türevi **45** %30 toplam verimle sentezlenmiştir (Kara *et al.* 2015) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. (*S*)-Serin (**40**) amino asitten başlanarak  $\beta$ -amino ester **45**'in sentezi

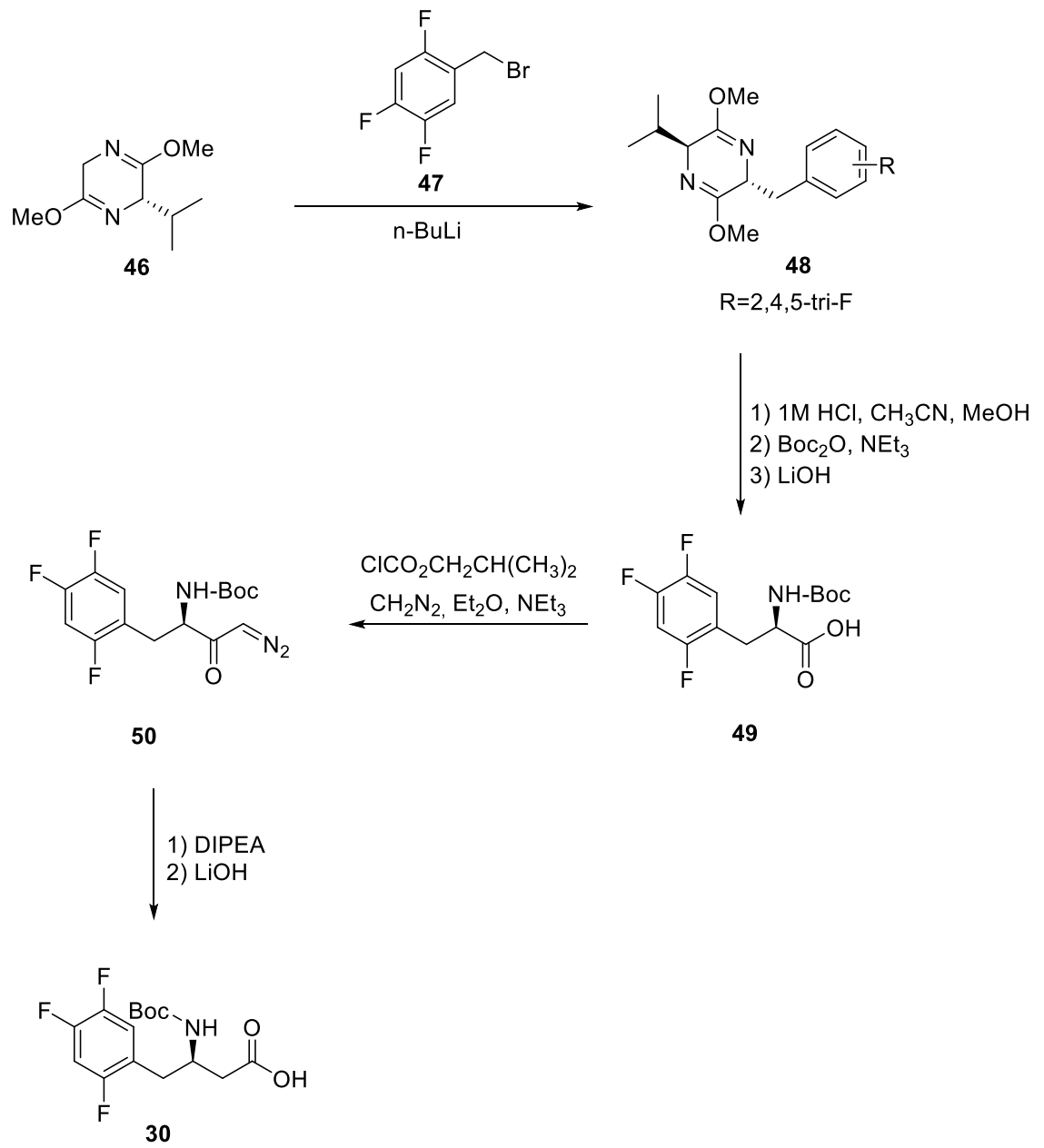
#### 2.4. Schöllkopf Reaktifi Kullanılarak Yapılan Sentez Yöntemi



**Şekil 2.11.** Schöllkopf reaktifi

Schöllkopf metodu 1981 yılında Ulrich Schöllkopf tarafından geliştirilmiştir. Kiral Schöllkopf **46** bileşiği (Şekil 2.11) optikçe aktif amino asit sentezinde alkilasyon reaktifi olarak kullanılmaktadır (Kim *et al.* 2005). Kim ve grubu tarafından Schöllkopf reaktifi **46** kullanılarak  $\beta$ -amino asit **30**'un sentezi gerçekleştirilmiştir.

Schöllkopf yöntemi kullanılarak yapılan bu sentezde, **46** bileşiğinin 2,4,5-triflorobenzil bromür (**47**) ile alkillenmesinden **48** bileşiği elde edilmiştir. **48** bileşiğinin HCl ile muamelesi ve ardından di-tert-butil dikarbonat ile reaksiyonundan Boc-korunmuş  $\alpha$ -amino asit türevi **49** sentezlenmiştir. Arndt-Eister reaksiyonu ile  $\alpha$ -amino asit **49** diazometan eşliğinde diazo keton **50** bileşiğine dönüştürülmüştür. Bu kademede ana zincir bir karbon uzatılarak Sitagliptin (**4**) için gerekli dört karbonlu ana iskelet yapı elde edilmiştir. Diazoketonun,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Ag}$  varlığında Hoffman düzenlenmesi sonucu karboksilik asit **30** sentezlenmiştir (Şekil 2.12). Yapılan reaksiyonlar sonucunda, Schöllkopf kiral yardımcı reaktif (**46**) kullanılarak  $\beta$ -konumuna amin grubu %99'un üzerinde enantiyomerik saflıkta yerleştirilmiştir (Kim *et al.* 2005).

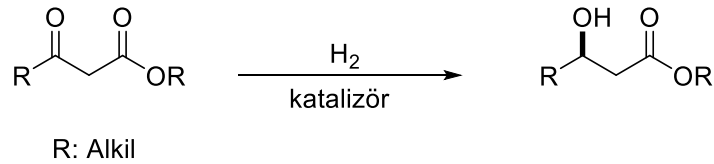


**Şekil 2.12.** Schöllkopf reaktifi kullanılarak **30** bileşiğinin sentezi

## 2.5. Asimetrik Hidrojenlenme Reaksiyonu ile Yapılan Sentez Yöntemi

### 2.5.1. Keton karbonilinin enantiyoseçici hidrojenlenmesi ile gerçekleştirilen sentezler

Enantiyo saf  $\beta$ -hidroksi ester türevleri doğal ürünlerin ve biyolojik aktivite gösteren birçok molekülün sentezi için önemli ara kademe bileşikleridir. Bu bileşiklerin farklı sentez yöntemleri literatürde mevcuttur. Örneğin; kiral fosfor ligandlar ile geçiş metallerinin oluşturduğu kompleksler kullanılarak  $\beta$ -keto esterlerin asimetrik hidrojenleme reaksiyonu bilinmektedir (Reetz and Li 2006) (Şekil 2.13).



**Şekil 2.13.**  $\beta$ -keto esterlerin asimetrik hidrojenlenme reaksiyonu

Asimetrik hidrojenlenme 2001 yılında William Standish Knowles ve Ryōji Noyori tarafından keşfedilmiştir. Nobel kimya ödülüne layık görülen bu çalışmada BINAP-Ru kompleksi asimetrik hidrojenlenme reaksiyonu için katalizör olarak kullanılmıştır.

Noyori'nin keşfinden sonra literatürde genellikle bifosfin ligand olarak BINOL ve BINAP türevleri, geçiş metali olarak da Rodyum (Rh) ve Rutentum (Ru) elementleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

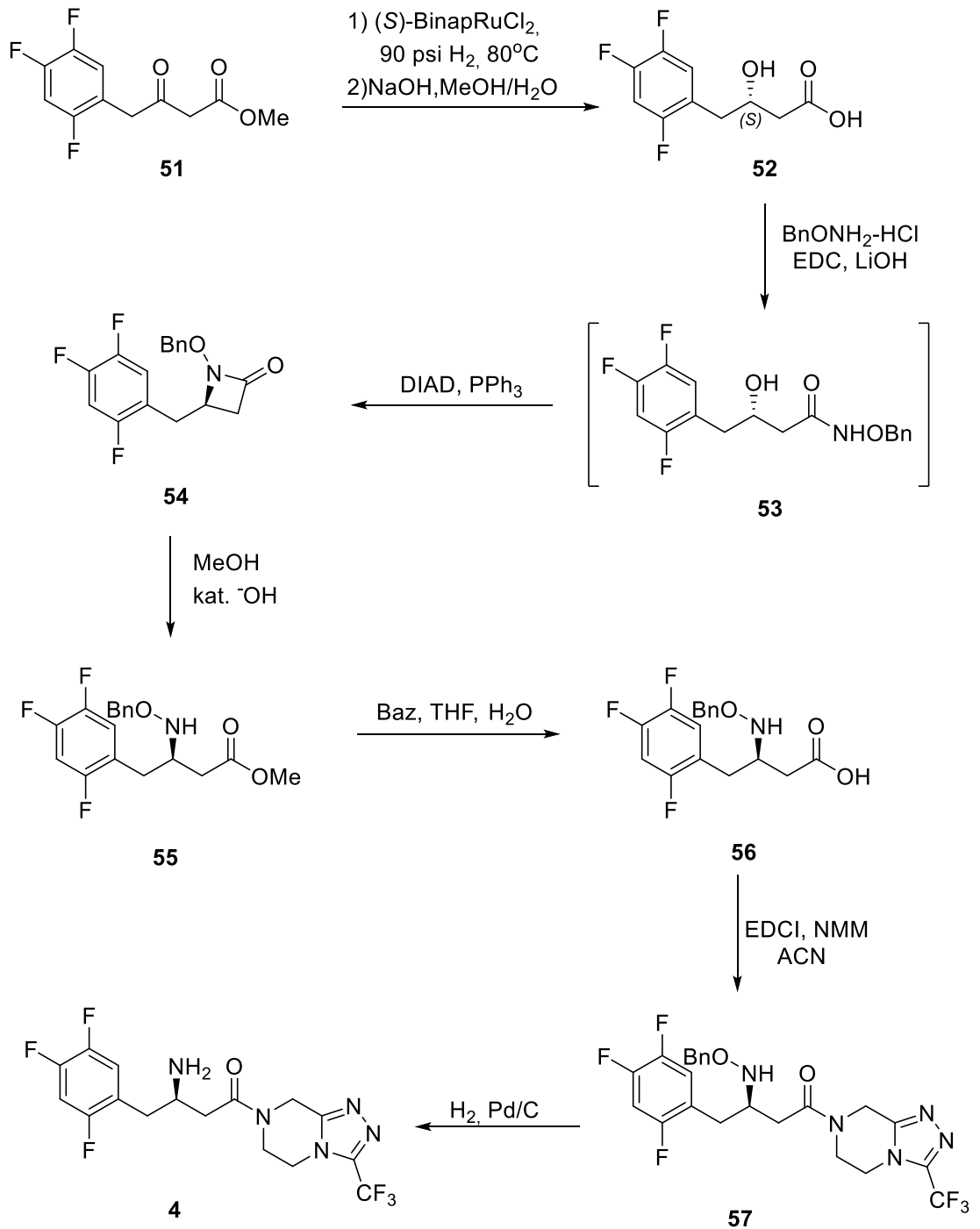
Merck araştırma grubu tarafından yapılan bir çalışmada,  $\beta$ -ketoester **51** bileşiğinin asimetrik hidrojenlenme reaksiyonu ile Sitagliptin (**4**) sentezlenmiştir.

$\beta$ -ketoester türevi **51** (*S*)-BinapRuCl<sub>2</sub>-triethylamin katalizörü varlığında 80°C'a, 90 psi hidrojen basıncı altında indirgenerek %94 enantiyomerik saflıkta  $\beta$ -hidroksi türevine

dönüştürülmüştür. Takip eden hidroliz reaksiyonu ile  $\beta$ -hidroksi asit **52** türevi elde edilmiştir.

Karboksilik asit türevi **52**'nin  $\text{BnONH}_2\text{-HCl}$  ile kenetlenme reaksiyonundan hidroksimat türevi **53** sentezlenmiş ve bu bileşiğin DIAD,  $\text{PPh}_3$  reaktifleri ile yapılan Mitsunobu reaksiyonundan N-benziloksi  $\beta$ -laktam **54** elde edilmiştir.

Sentez planında ki en kritik kısım  $\beta$ -laktam halkasının oluşturulmasıdır. Bu kademede 'OBn' korunmuş amin grubu enantiyo saf olarak  $\beta$ -konumuna aktarılmaktadır. Laktam halkasının açılması ve ardından ester grubunun hidrolizi ile N-benziloksi asit türevi **55** sentezlenmektedir. Sentezlenen **55** bileşiği ile Sitagliptin'in (**4**) ana iskelet yapısını oluşturan (*R*) konfigürasyondaki  $\beta$ -amino asit yapısı oluşturulmuştur. 2005 yılında yapılan bu çalışmada Sitagliptin (**4**) bileşiği Noyori asimetrik hidrojenlenme yöntemi ile toplam 8 kademede %52 verim ile sentezlenmiştir (Şekil 2.14) (Hansen *et al.* 2005).



Şekil 2.14. Asimetrik hidrojenleme yöntemi ile Sitagliptin'in (4) sentezi

### 2.5.2. Enaminlerin asimetrik hidrojenlenmesi

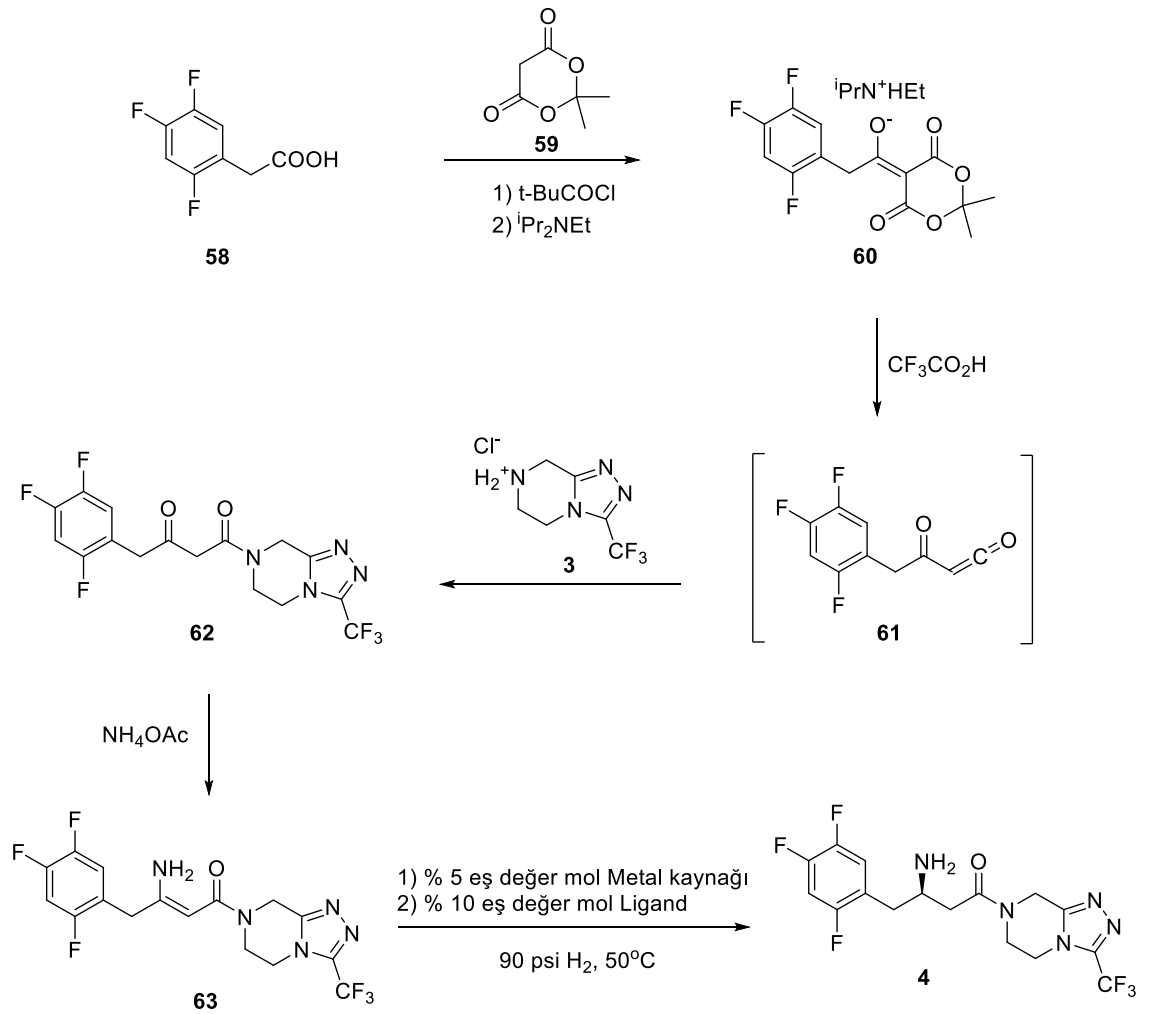
Merck grubunun 2006 yılında geliştirdikleri ilk prosesin düşük verim, fazla kademe ve yan ürün gibi dezavantajlarından dolayı, grup tarafından yeni bir sentez yöntemi geliştirilmiştir. 2009 yılında yapılan çalışmada, korunmamış enamin amitlerin asimetrik hidrojenlenmesi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir ve bu yöntem Sitagliptin'in (4) sentezi için kullanılmıştır.

Geliştirilen yöntemde, ticari olarak satılan 2,4,5-triflorofenil asetik asit (58) bileşiğinin Meldrum asit (59) ile açillenmesinden Meldrum asit türevi 60 sentezlenmiştir. Sentezlenen asit türevi 60'ın dekarboksilasyonu ve ardından triazolpirazin türevi 3 ile reaksiyonundan  $\beta$ -keto amit türevi 62 elde edilmiştir.  $\beta$ -keto amit türevi 62  $\text{NH}_4\text{OAc}$  kullanılarak ılıman koşullarda enamin amit türevi 63'e dönüştürülerek, takip eden asimetrik hidrojenlenme reaksiyonu ile hedef bileşik Sitagliptin (4) sentezlenmiştir (Şekil 2.15) (Hansen *et al.* 2009).

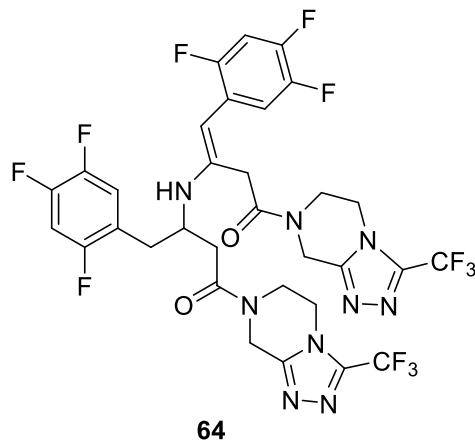
Bu çalışmada, asimetrik hidrojenleme için; Ir, Rh ve Ru geçiş metali kaynağı, BINAP türevleri ve kiral bifosfin bileşikleri ise ligand olarak kullanılmıştır. Metal kaynağı ve ligand olarak  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2\text{-}^t\text{Bu-JOSIPHOS}$  kompleksi kullanıldığında sonuç ürün %95 enantiyomerik saflıkta sentezlenmiştir.

Hansen ve grubu tarafından yapılan Şekil 2.15'deki çalışmada Sitagliptin (4) %65 toplam verim ile sentezlenmiştir. Reaksiyonun toplam verimi hidrojenlenme kademesinde düşmektedir. Hidrojenlenme kademesinde verimin düşmesi bu kademedeki katalitik miktarda kullanılan  $\text{NH}_4\text{Cl}$  kaynaklanmaktadır. Hidrojenasyon kademesinde dönüşümü ve "ee" değerini artırmak için katalitik miktarda  $\text{NH}_4\text{Cl}$  eklenmektedir. Böylece asidik ortamda dimerleşme ürünü 64'ün oluşmakta ve reaksiyon veriminin düşmesine neden olmaktadır.

Buradaki verim kaybını önlemek amacıyla Steinhuebel ve grubu tarafından verim artırmaya yönelik redüktif asimetrik aminasyon yöntemi geliştirilmiştir.



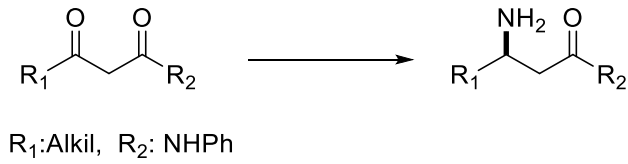
Şekil 2.15. Enamin hidrojenlenme reaksiyonu ile Sitagliptin'in (4) sentezi



Şekil 2.16. Asidik ortamda oluşan dimerik yan ürün

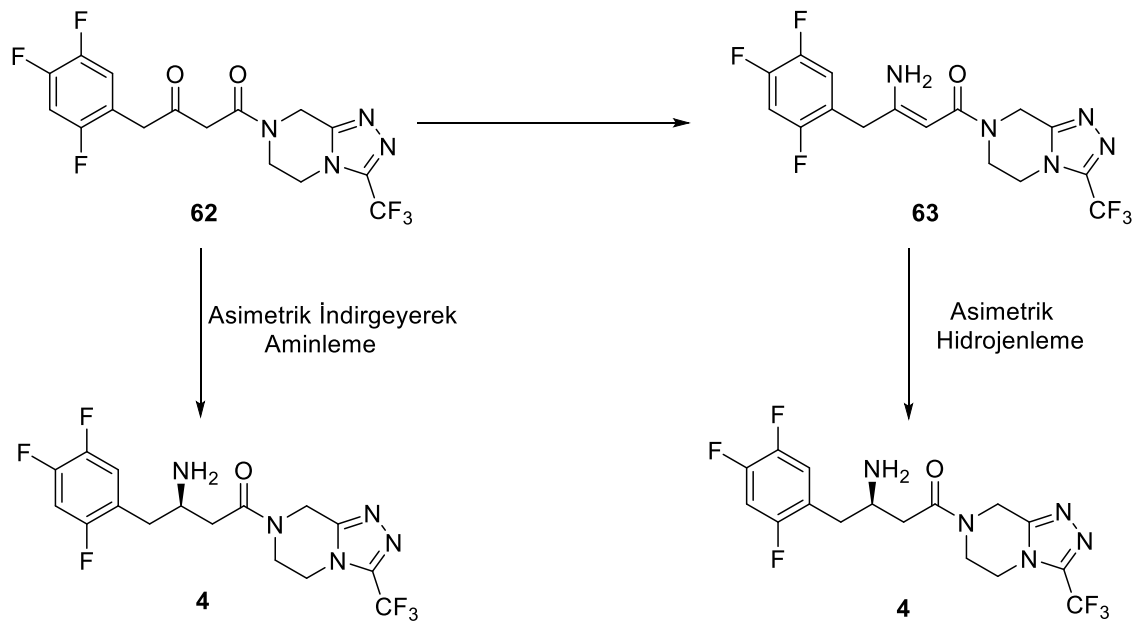
## 2.6. İndirgeyerek Aminleme ile Yapılan Sentez Yöntemi

Asimetrik indirgeyerek aminleme yöntemi ile  $\beta$ -keto amit türevlerinden amonyak kaynağı kullanılarak direkt olarak korunmamış kiral  $\beta$ -amino amit türevi sentezlenebilmektedir (Şekil 2.17).



**Şekil 2.17.** İndirgeyerek aminleme yöntemi ile kiral  $\beta$ -amino amit türevi sentezi

Şekil 2.14’de belirtilen asimetrik hidrojenleme yöntemi kullanılarak yapılan aminleme de olduğu gibi kiral  $\beta$ -amino amit türevleri elde edilebilmektedir. Bu yöntemin avantajı, katalitik miktarda kiral yardımcı kullanılarak, dimerik yan ürünler olmaksızın tek kademede korunmamış kiral amin türevlerinin elde edilmesidir.



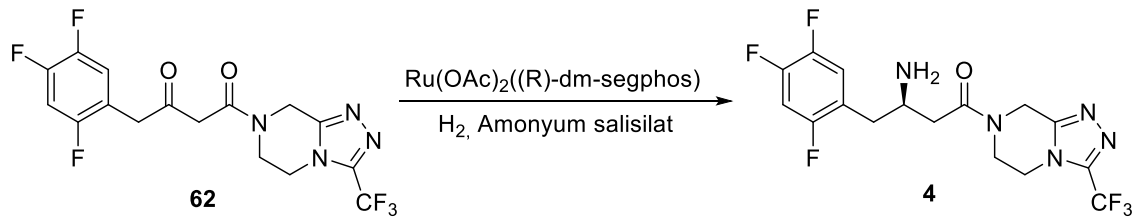
**Şekil 2.18.** Asimetrik indirgeyerek aminleme ve asimetrik hidrojenlenme yöntemlerinin karşılaştırılması

Literatürde her iki yöntem Sitagliptin (**4**) sentezi için kullanılmaktadır (Şekil 2.18). Asimetrik redüktif aminasyon yöntemi yukarıda belirtilen avantajlarından dolayı Sitagliptin'in (**4**) etkili sentezi için tercih edilen bir yöntemdir.

Steinhuebel ve grubu tarafından Şekil 2.18'de belirtilen asimetrik hidrojenlenme basamağına alternatif olarak redüktif aminasyon yöntemi ile korunmamış  $\beta$ -amino amit sentezi geliştirilmiştir (Steinhuebel *et al.* 2009).

Steinhuebel tarafından geliştirilen bu yöntem Sitagliptinin (**4**) sentezinde kullanılmıştır. Bu yöntemde, moleküle koruyucu grubun yerleştirilmesi ve ardından uzaklaştırılması işlemleri gerekmediğinden sentez kademesi oldukça kısalmaktadır. Bu durumda Sitagliptin (**4**) sentezi için avantaj oluşturmaktadır.

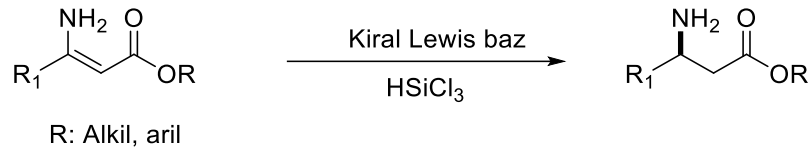
Uygulanan yöntemde,  $\beta$ -keto amit **62** türevinin  $\text{Ru}(\text{OAc})_2((R)\text{-dm-segphos})$  katalizörü ile hidrojenlenme reaksiyonundan %91 verim ve %99 enantiyomerik saflıkta Sitagliptin (**4**) sentezlenmiştir (Şekil 2.19). Bu çalışmalarda, Rutenyum katalizörünün etkili çalışması için reaksiyon ortamına ilave edilen asit, dimerik yan ürünlerin oluşumuna neden olmaktadır. Dimerik yan ürün oluşumu pH değeri yaklaşık 2 (iki) olan amonyum salisilat tuzlarının kullanılması ile engellenmektedir.



**Şekil 2.19.** Steinhuebel ve grubu tarafından geliştirilen Sitagliptin'in (**4**) sentez yöntemi

## 2.7. Enaminlerin Organokatalizör Kullanılarak İndirgenmesi ile Gerçekleştirilen Sentez Yöntemi

Kiral organokatalizörler kullanılarak korunmuş  $\beta$ -enamin ester türevlerinden  $\beta$ -amino ester sentezi literatürde bilinmektedir (Guizzetti and Benaglia 2010). Koruyucu grup içermeyen  $\beta$ -amino ester sentezi, ilk kez Matsumura ve grubu tarafından reaksiyon ortamına triklor silan eklenerek gerçekleştirilmiştir (Onomura *et al.* 2006). Ancak Matsumura'nın yaptığı bu çalışmada elde edilen enantiyo saflık değeri oldukça düşüktür.



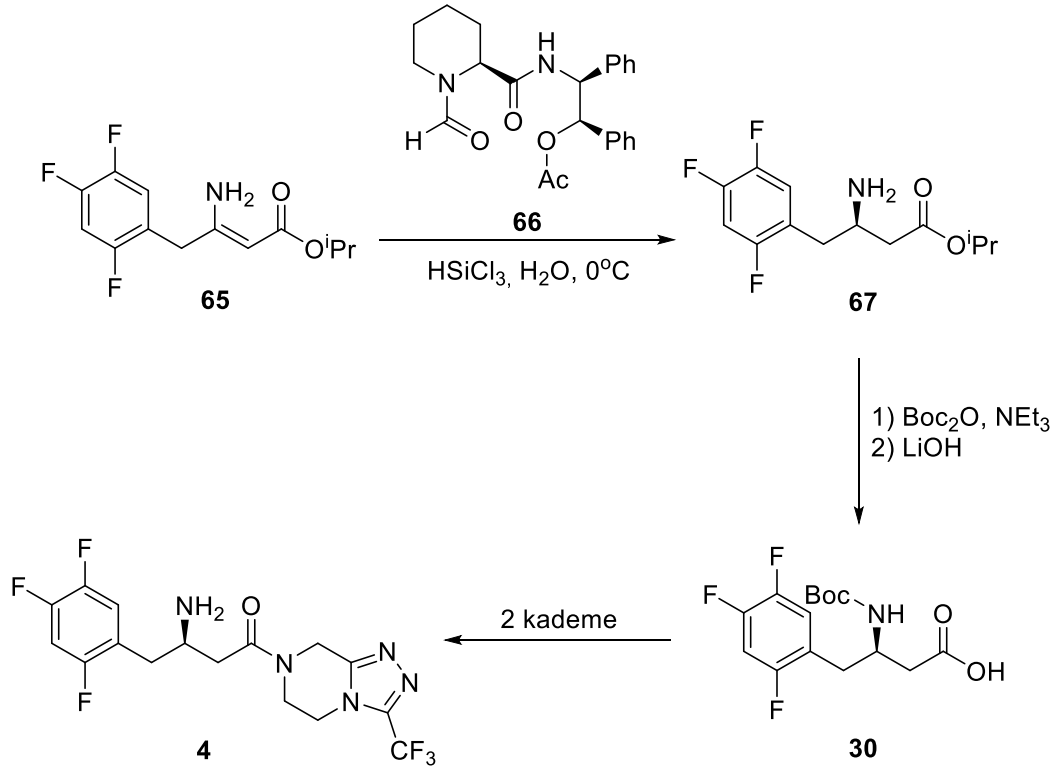
**Şekil 2.20.** Enamin esterlerin kiral Lewis bazı ile indirgenmesi

Jianheng Ye ve grubunun 2016 yılında yaptığı çalışmada ise, yeni organokatalizörler geliştirilerek yüksek enantiyo seçiciliğe sahip koruyucu grup içermeyen  $\beta$ -amino ester türevleri sentezlenmiştir. Geliştirilen bu yöntem Sitagliptin (**4**) sentezi için de başarılı sonuçlar vermiştir.

Belirtilen enantiyo seçici indirgeme işlemi sırasında metal içermeyen ve pahalı olmayan organokatalizörler ile ılıman koşullarda reaksiyon yapılabilmektedir. Bu nedenle, bir çok önemli bileşiğin yapısını oluşturan  $\beta$ -amino ester türevlerinin sentezi için tercih edilen avantajlı bir yöntemdir (Ye *et al.* 2016).

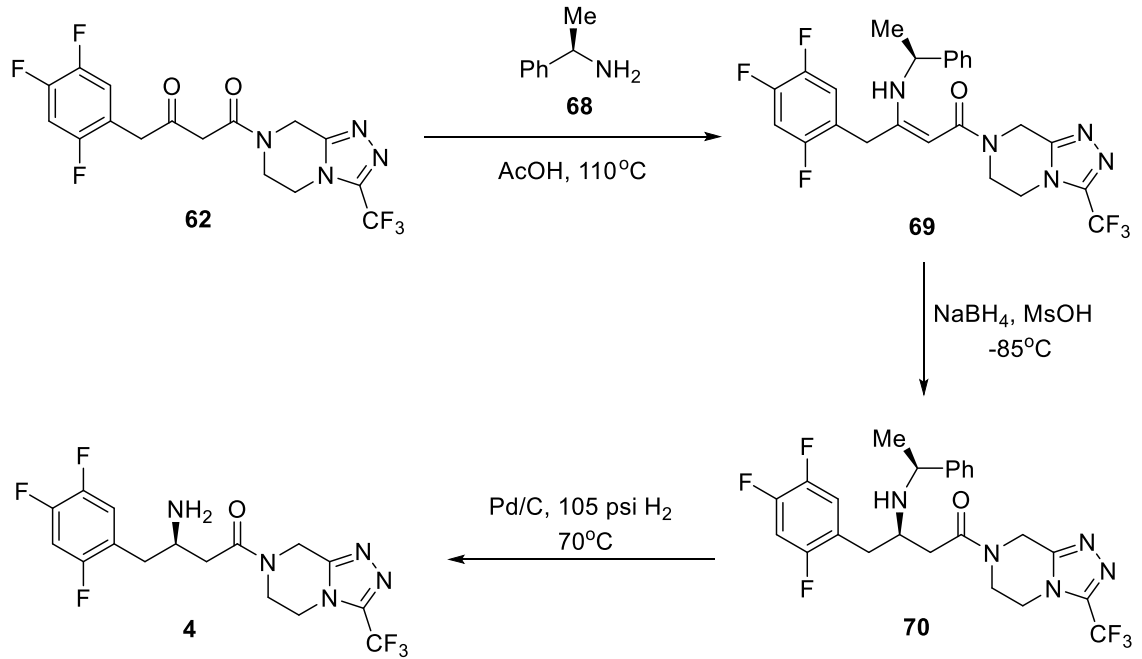
$\beta$ -enamin ester türevi **65** bileşiğinin l-pipekolinik asit türevi **66** ile asimetric indirgenme reaksiyonundan %95 verim ve 91:9 enantiyomerik oran ile  $\beta$ -amino ester **67** elde edilmiştir. Takip eden koruma ve hidroliz işlemlerinin ardından iki kademede Sitagliptin (**4**) sentezlenmiştir (Şekil 2.21). Sonuç ürün **4** kristalizasyon işlemi

sonrasında  $\geq$  %99 enantiyomerik saflıkta ve %80 toplam verimle elde edilmiştir (Ye *et al.* 2016).



**Şekil 2.21.** Pipekolinik asit türevi **66** kullanılarak Sitagliptin'in (**4**) sentezi

Benzer bir çalışma, (*R*)-(+)-etilfenil amin (**68**) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezi Şekil 2.15'de verilen **62** nolu bileşiğin (*R*)-(+)- etilfenil amin (**68**) ile 110°C'deki reaksiyonundan β-enamin amit **69** elde edilmiştir. Enamin amit türevi **69** bileşiğinin NaBH<sub>4</sub> ve MsOH ile reaksiyonundan β-amino amit **70** sentezlenmiştir (Şekil 2.22). Bu kademedeki oluşan H<sub>2</sub> gazı, NaBH<sub>4</sub>'den sağlanan hidrür iyonu ve metansülfonik asit'in reaksiyonundan oluşan B(MsO)<sub>2</sub>H ara ürününden elde edilmektedir.

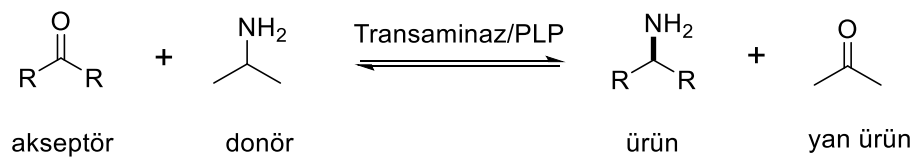


**Şekil 2.22.** (R)-(+)-etilfenil amin (68) organokatalizörü kullanılarak Sitagliptin'in (4) sentezi

Gutierrez ve grubunun yapmış olduğu bu çalışmada azot atomunun geometrisine bağlı olarak 98:2 diastreomerik oran ile **70** bileşiği sentezlenmiştir. Ardından **70** nolu bileşiğin 105 psi basınçta hidrojenlenme reaksiyonundan Sitagliptin (**4**) %88 verim ile elde edilmiştir (Gutierrez *et al.* 2015).

## 2.8. Biyokatalitik Transaminasyon Yöntemi ile Gerçekleştirilen Sentez

Biyokatalitik transaminasyon reaksiyonu ile yüksek enantiyomerik saflıkta kiral amin sentezlenebilmektedir.

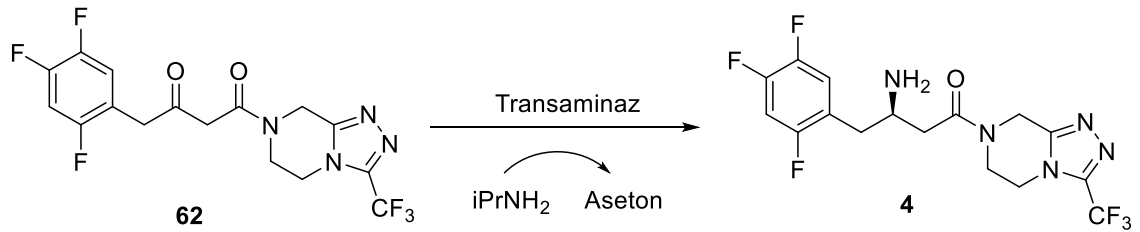


**Şekil 2.23.** Transaminleme yöntemi

Transaminasyon reaksiyonunda; aminotransferaz enzimi ve kofaktörü olan pridoksal fosfat kullanılmaktadır. Aminotransferaz enzimi sayesinde d6n6r 2-propil amin'den pirokiral keton molek6l6ne amin grubu enantiyo se7ici olarak aktarılmaktadır (Tufvesson *et al.* 2011).

Savile ve grubu tarafından 2011 yılında yapılan 7alışmada, (*R*)-spesifik transaminaz enzimi kullanılarak %92 verim ve  $\geq$ %99.5 enantiyomerik saflıkta Sitagliptin (**4**) sentezlenmiştir (şekil 2.24).

Reaksiyonda 200 g/L prositagliptin ketone (**62**) i7in 6 g/L (*R*) spesifik transaminaz enzimi kullanılmıştır (Savile *et al.* 2010).



**şekil 2.24.** Transaminleme y6ntemi ile Sitagliptin'in (**4**) sentezi

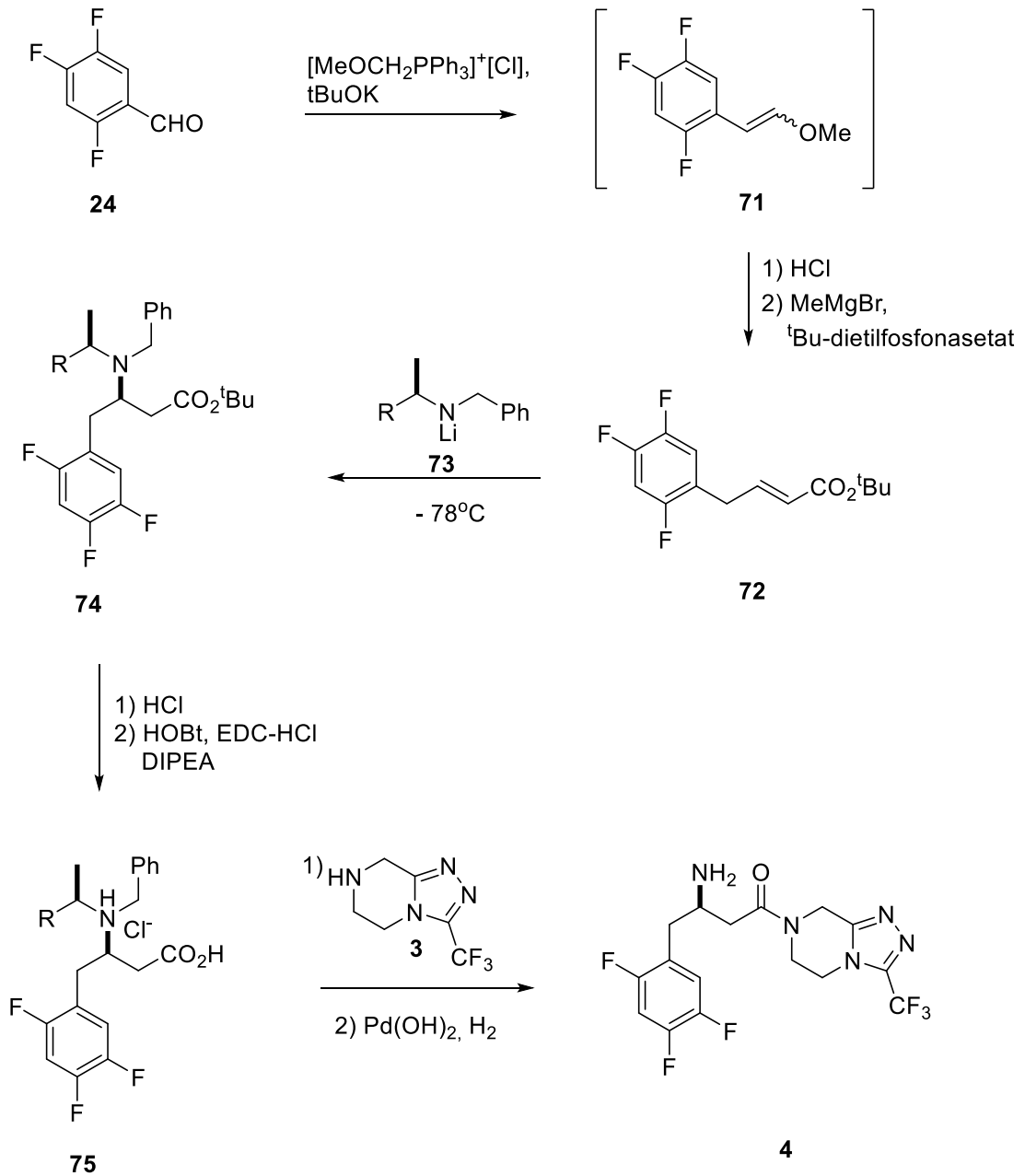
## 2.9. Konjuge Katılmalar ile Amino Asit Sentezi

Enantiyo saf ikincil lityum amit t6revlerinin,  $\alpha,\beta$ -doymamış ester ve amitlere stereose7ici Michael katılma reaksiyonu bilinmektedir. Bu y6ntem bir7ok doğal 6r6n6n total sentezinde de kullanılmaktadır.

Davies tarafından 2012 yılında stereose7ici n6kleofilik konjuge katılma reaksiyonu Sitagliptin (**4**) sentezi i7in kullanılmıştır.

2,4,5-triflorobenzaldehit'in (**24**) ilgili fosfonat tuzu ile Wittig reaksiyonundan geometrik izomer karışımı 55:45 [(*E*)/(*Z*)] enol eter **71** bileşiği elde edilmiştir. **71**'in HCl ile

reaksiyonundan elde edilen aldehit ile tert-butil dietilfosfonasetat kullanılarak yapılan Wadsworth–Emmons reaksiyonu sonucu  $\alpha,\beta$ -doymamış ester **72** sentezlenmiştir. (*R*)-N-benzil-N-( $\alpha$ -metilbenzil)amit (**73**)'ün  $\alpha,\beta$ -doymamış ester **72**'ye Michael tipi katılması ile  $\beta$ -konumuna  $\geq 99:1$  diastereo seçicilik ile korunmuş amin grubu katılmıştır. N-benzil-N- $\alpha$ -metilbenzil korunmuş  $\beta$ -amino ester **74**'ün HCl ile hidrolizinden ilgili karboksilik asit türevi **75** elde edilmiştir. Azot atomundan koruyucu grubun Pearlman katalizörü kullanılarak uzaklaştırılması ile hedef molekül Sitagliptin (**4**) sentezlenmiştir (Şekil 2.25).

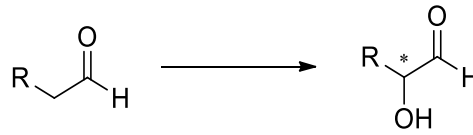


**Şekil 2.25.** Michael katılma yöntemi ile Sitagliptin'in (**4**) sentezi

Bu çalışmada, ticari olarak satılan 2,4,5-triflorobenzaldehitten (**24**) başlanarak yedi kademede ve %42 toplam verim ile (-)-(*R*)-Sitagliptin (**4**)  $\geq$  %99 enantiyo saflıkta sentezlenmiştir (Davies *et al.* 2012).

## 2.10. Alfa-Hidroksilasyon Yöntemi ile Yapılan Sentez

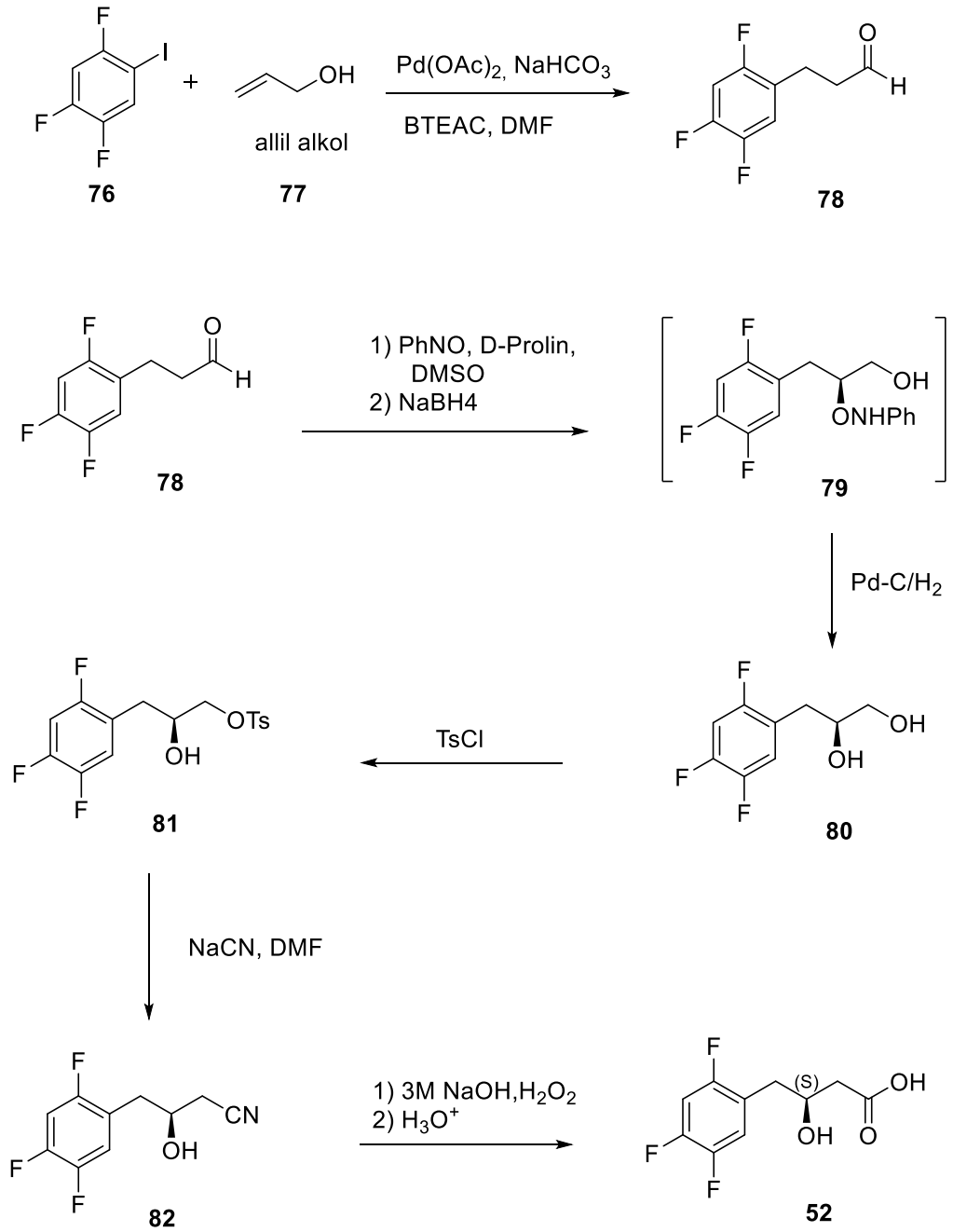
Bir aldehitin alfa konumuna yüksek enantiyo seçicilikle hidroksil grubu transferi literatürde bilinmektedir. Alfa-hidroksilleme reaksiyonlarında organokatalizör olarak enantiyo saf prolin türevleri kullanılmaktadır.



**Şekil 2.26.** Alfa-hidroksilleme yöntemi

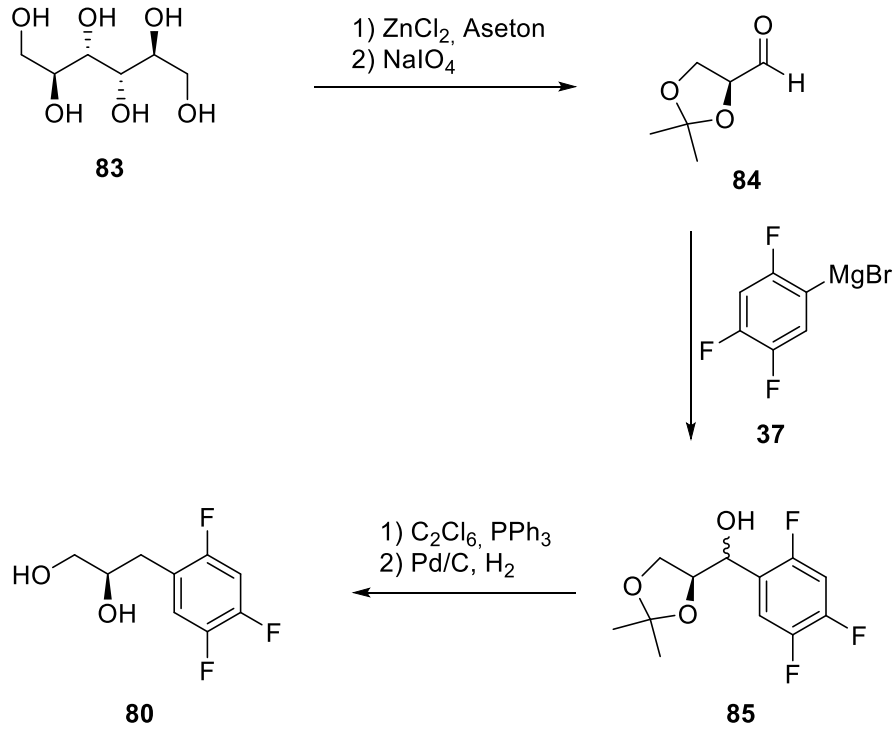
Grubumuz tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada  $\alpha$ -hidroksilleme yöntemi kullanılarak Sitagliptin'in (4) öncü bileşiği olan  $\beta$ -hidroksi asit 52'nin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Allil alkol (77) ile 2,4,5-trifloro-1-iyodobenzen (76) bileşiğinin Pd(OAc)<sub>2</sub> katalize kenetlenme reaksiyonundan 3-(2,4,5-triflorofenil)propanal (78) %95 verimle elde edilmiştir. 3-(2,4,5-triflorofenil)propanal'ın (78) katalitik miktarda kullanılan L-prolin ve nitrozobenzen ile reaksiyonundan aminooksialdehit ara ürünü sentezlenmiştir. Bu kademedeki nitrozobenzen bileşiği moleküle enantiyoseçici olarak transfer edilmiştir. İn situ olarak NaBH<sub>4</sub> ilavesi ile aminooksi alkol 79 ve ardından Pd/C katalize hidrojenlenme reaksiyonu ile propan-1,2-diol 80  $\geq 99\%$  enantiyo saflıkta elde edilmiştir. 1,2-propandiol'ün (80) seçici olarak tosilatına çevrilmesi ve takip eden siyano grubu (CN) ile yerdeğiştirme reaksiyonundan 82 bileşiği sentezlenmiştir. Nitril grubunun hidrolizi ile hedef molekül  $\beta$ -hidroksi asit %45 toplam verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.27).



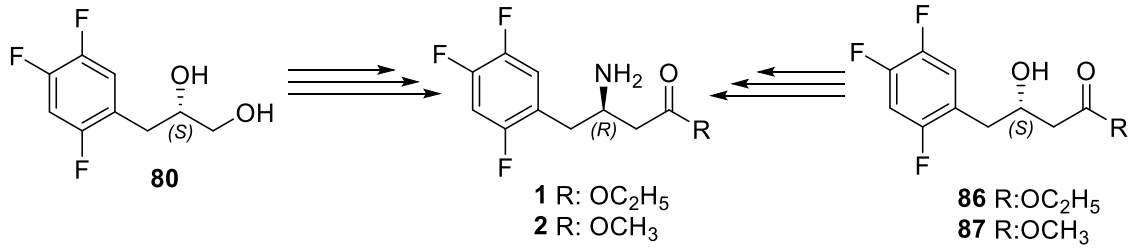
**Şekil 2.27.** 52 bileşiğinin sentezi

Sentez basamakları incelendiğinde, sentez yönteminde öncelikli hedef kiral bileşik 3-fenilpropan-1,2-diol (**80**)'in sentezidir. Kiral diol **80** bileşiğin sentezi için 2015 yılında geliştirilen alternatif bir yöntemde ise, ticari olarak satılan D-Mannitol (**83**) başlangıç bileşiği olarak kullanılmıştır.



**Şekil 2.28.** D-Mannitol (**83**)’den başlanarak diol **80** bileşiğinin sentezi

Bu amaçla ticari olarak satılan D-Mannitol (**83**) bileşiğinden başlanarak iki kademede enantiyo saf Garner aldehit türevi **84** sentezlenmiştir. Aldehit **84** bileşiğine Grignard reaktifi **37**’nin katılması sonucu **85** bileşiği diastereoizomerik karışım olarak elde edilmiştir. Appel reaksiyonu ile benzilik hidroksi grubu klor türevine dönüştürülmüştür. Klor türevinin takip eden hidrojenlenme reaksiyonu ile hem benzilik konumundaki klor atomu hem de koruyucu grup molekülden uzaklaştırılmış ve propandiol türevi **80** sentezlenmiştir. Bu çalışmada hedef molekül **80**’in sentezi, ekonomik ve kolay ulaşılabilen reaktifler kullanılarak %65 verim ve  $\geq$  %99 enantiyo saflıkta elde edilmiştir (Şekil 2.28). 1,2-propandiol (**80**)’den  $\beta$ -hidroksi karbonil bileşiği **86-87**’nin sentezi ve bu bileşiklerden  $\beta$ -amino asit **1** eldesi literatürde bilinmektedir (Kara *et al.* 2015).



**Şekil 2.29.** Amino ester 1 veya 2'nin sentezi için öncü bileşikler

### 2.11. Çalışmanın Amacı

Diyabet, pankreasta insülin'in yeterli salgılanmadığı veya etkili bir şekilde kullanılmadığı durumda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. En yaygın görülen şekli Tip 2 diyabettir. Diyabetli hasta sayısı hareketsizlik ve obeziteye bağlı olarak çok hızlı artış göstermektedir. Bu nedenle son yıllarda tüm dünyada endişe verici düzeye ulaşmıştır.

Uluslararası diyabet federasyonunun sonuçlarına göre, 1980 yılında 108 milyon kişide gözlenen diyabet 2015 yılında 415 milyon kişiye ulaşmıştır. 2040 yılında ise bu rakamın 642 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir. Tip 2 diyabet ile bilinçli bir şekilde mücadele edilmez ve etkili ilaçlar geliştirilmez ise, bu hastalık 2030 yılında ölüme sebebiyet veren hastalıklar içerisinde 7. sırada olacağı tahmin edilmektedir.

Diyabet tedavisinin temel hedefi artan kan glikozunun normal düzeye çekilmesidir. Erken teşhis, egzersiz, diyet ile hastaların kan şekerini belirli bir seviyede tutmak hatta düşürmek mümkündür. Ancak yüksek kan şekerinin sağlıklı yaşam önerileri ile düşürülemediği durumda ilaçlı tedavi gerekmektedir. Tedavide genel olarak, insülin salınımını artırıcı, insülin etkinliğini artırıcı veya karbonhidrat emilimini azaltmaya yardımcı oral anti diyabetik ilaçlar kullanılır.

Son yıllarda hastalığın hızlı artışı ile farklı tedavi yöntemlerine ve daha az yan etkiye sahip ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur. Alternatif olarak, bağırsaktan besin alımı sonucu salgılanan, insülin salınımını artıran ve glukagon seviyesini düşüren inkretin hormon

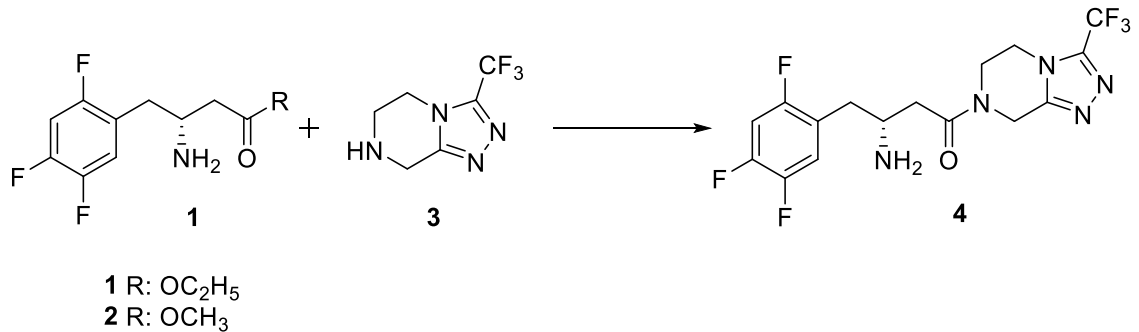
tedavisi geliştirilmiştir. Sitagliptin (**4**) bu tedavi için geliştirilen ilk ilaçtır.

Sitagliptin'in (**4**) ilaç olarak kullanımı FDA tarafından Ekim 2006'da kabul edilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde MERCK SHARP & DOHME CORP. (MSD) şirketi tarafından (Januvia®, Xelevia™, Glactiv®, Tesavel®) ticari isimleri ile satışa sunulmuştur. ABD Patent Ofisi tarafından 2017 yılına kadar koruma altına alınmıştır.

Sitagliptin (**4**) kullanan hastalarda kilo artışı, hipoglisemi, sindirim sistemi problemleri gibi yan etkilerin, diğer ilaçları kullanan hastalara göre daha az görüldüğü belirlenmiştir. Bu nedenle bütün dünyada diyabet tedavisinde öncelikle tercih edilen antidiyabetik ajandır.

Sitagliptin 2008 yılında en çok satılan ilaç listesinde 41. sırada iken 2011 yılında 24. sıraya ve 2013 yılında ise 14. sıraya yükselmiştir. Medscape verilerine göre 2015 yılında ise 9.148.946 satış rakamı ile 10. Sırada yer almaktadır. Merck & Co. (U.S.) ilaç firmasının satış sıralamasında ilk sırada yer almakta ve şirketin yıllık kazancının %60'ı Sitagliptin'in (**4**) satışından sağlanmaktadır.

Sitagliptin (**4**),  $\beta$ -amino asit türevi **1** ve (3-(triflorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin) (**3**) olmak üzere iki ana iskeletten oluşmaktadır (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. Sitagliptin'in (**4**) sentez şeması

TUBİTAK 2211/D Yurt İçi Sanayiye Yönelik Doktora Burs Programı kapsamında desteklenen bu tez çalışmasında Sitagliptin'in (4) ana iskeletini oluşturan  $\beta$ -amino asit'in 1 enantiyo seçimli sentezinin başarılması temel hedefimizi oluşturmaktadır. Bu nedenle, Sitagliptin (4) veya öncü bileşiklerinin sentezini kolay, ucuz ve yüksek skala çalışmalarına elverişli olabilecek şekilde geliştirmeyi ve literatüre özgün bir sentez kazandırmayı amaçlamaktayız

İlaç endüstrisinde büyük bir pazar payına sahip olan  $\beta$ -amino asit 1'in kısa kademedede, yüksek enantiyo saflıkta ve yüksek verimle sentezinin ülkemiz için büyük avantaj sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle 2017 yılında patent süresi dolacak olan Sitagliptin'in (4) sentezi için yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır.

### **2.11.1. Çalışmanın ilaç sanayisi için önemi**

Yeni geliştirilecek yöntemin en önemli amacı ise, endüstriye ve makro ölçekli sentezlere uygulanabilirliğinin sağlanmasıdır. Sitagliptin (4) ilaç olarak piyasaya çıktıktan sonra bu bileşik üzerine çok sayıda araştırma yapılmakta yeni laboratuvar ölçekli ve proses ölçekli yöntemler geliştirilmektedir. İlaç firmaları gerek mevcut ilacın etkili sentezi gerekse daha etkili olabilecek bir jeneriğinin geliştirilmesi için birbirleri ile yarış halindedirler.

Bizim teklif ettiğimiz yöntem ile endüstriye ve makro ölçekli üretime uygulanabilirliği olan yeni bir sentez yöntemi hedeflenmektedir. Böyle bir yöntemin geliştirilmesi, proje ortağı firmanın bu yöntemi kullanarak ilaç etkin maddesi üretmesi ve piyasaya sürmesi olanağını sağlayabilecektir.

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

Sitagliptin (4) 2013 ve 2016 yılları arasında en çok satılan ilaçlar listesinde 18. sırada yer almaktadır. İlaç firmaları için önemli satış portföyü oluşturan Sitagliptin'in (4) patent süresi 2017 yılında sona erecektir. Bu nedenle Sitagliptin'in (4) etkili sentezi için ilaç firmaları ve araştırma grupları tarafından kısa zaman içerisinde birçok yöntem geliştirilerek literatüre kazandırılmıştır.

Literatürde, Sitagliptin (4) sentezindeki en önemli basamak  $\beta$ -amino asit 1 bileşiğinin enantiyoseçici olarak elde edilmesidir.  $\beta$ -amino asit 1'in enantiyoseçici sentezi için genel olarak üç yöntem kullanılmaktadır.

- Rasemik başlangıç bileşiklerinin kinetik ayrımı ile gerçekleştirilen enantiyoseçici sentezler.
- Kiral başlangıç bileşiklerinden çıkılarak kiralitenin sonuç ürüne kadar taşınması ile gerçekleştirilen sentezler.
- Kiral yardımcıları kullanılarak gerçekleştirilen enantiyoseçici sentezler.

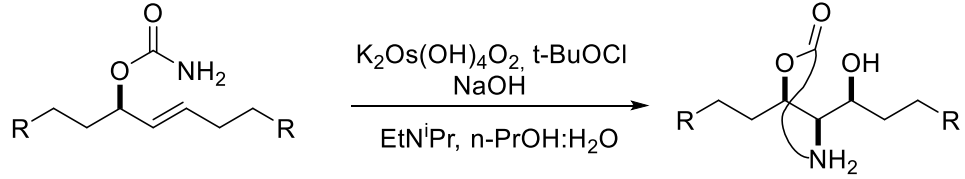
Bu yöntemler ışığında, hedef bileşik  $\beta$ -amino asit 1'in sentezi için, üç farklı yöntem planlandı ve bunların uygulanmasına geçildi.

- 1- Asimetrik aminohidroksilleme yöntemi.
- 2- *O*-karbamatların  $\alpha,\beta$ -doymamış sistemlere molekül içi katılması.
- 3- Sharpless epoksidasyon yöntemi.

#### 3.1. Sitagliptin'in (4) Asimetrik Aminohidroksilleme Yöntemi İle Sentezi

Sharpless tarafından 1996 yılında geliştirilen asimetrik aminohidroksilleme yöntemi alkenlerden aminoalkol sentezi için uygulanan bir yöntemdir (Bodkin and Leod 2002). Bu yöntemde, farklı elektronik ve sterik etkiye sahip alkenler ile simetrik olmayan

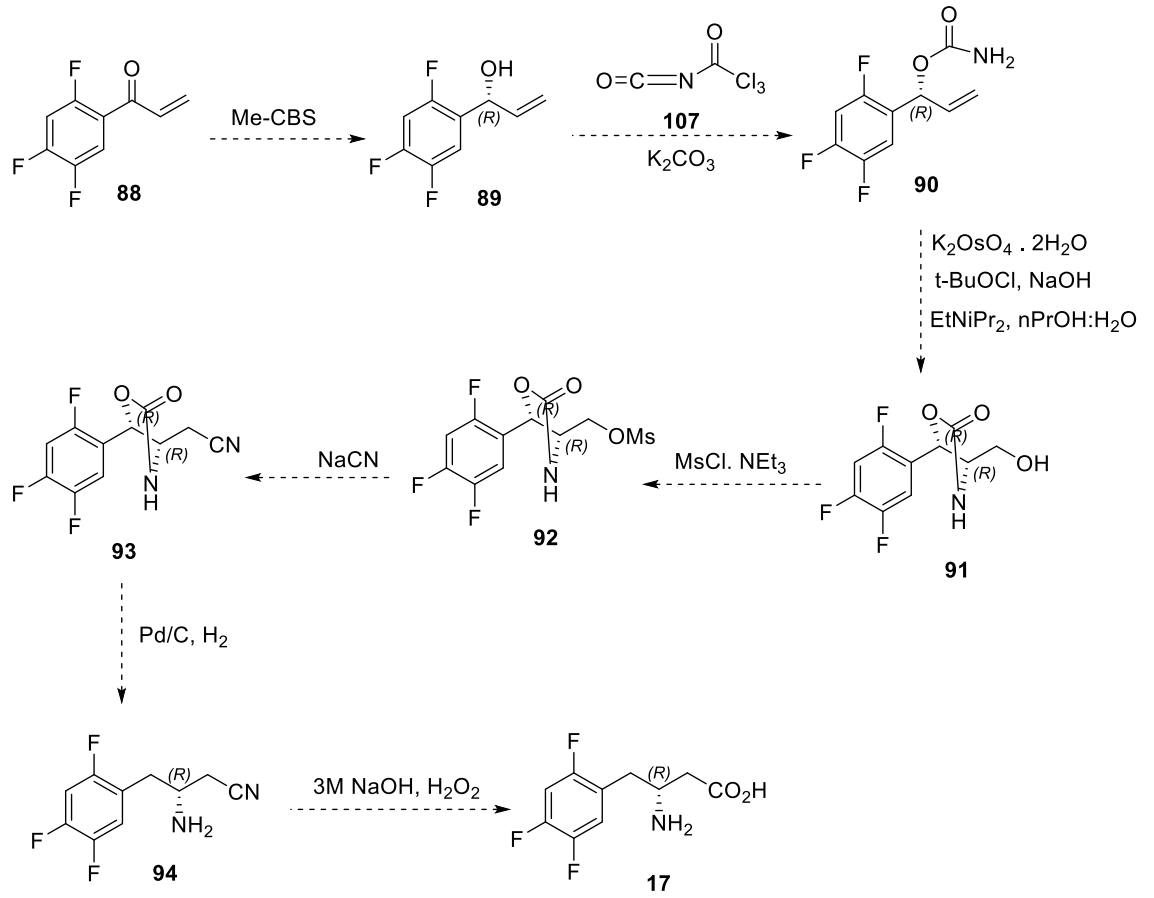
alkenler de yereşimli kontrol yapılamamaktadır. Bu problemi aşmak için, yeni bir varyasyon olarak Donohoe ve grubu tarafından ‘tethered asimetrik aminohidroksilasyon’ olarak bilinen molekükiçi asimetrik aminohidroksilleme yöntemi geliştirilmiştir (Şekil 3.1) (Donohoe *et al.* 2004).



**Şekil 3.1.** Molekükiçi asimetrik aminohidroksilleme yöntemi

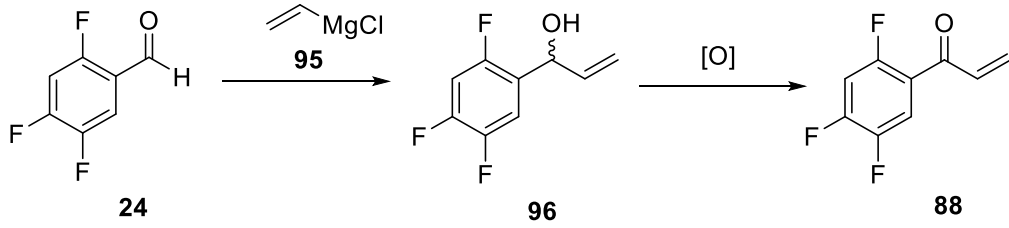
Molekükiçi asimetrik aminohidroksilleme yönteminde, karbamat fonksiyel grubunda bulunan azot atomu beşli geçiş kompleksi üzerinden çift bağa transfer edilmektedir.

Molekükiçi amino grubunun asimetrik olarak transfer edilmesinden yola çıkılarak, yöntemin Sitagliptin’in (4)  $\beta$ -amino asit **17** biriminin sentezi içinde uygulanabilir olması öngörüldü. Yapılan literatür taramaları sonucunda Şekil 3.2’de belirtilen sentez şeması izlenerek (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanoik asit (**17**)’nin sentezlenmesi planlandı.



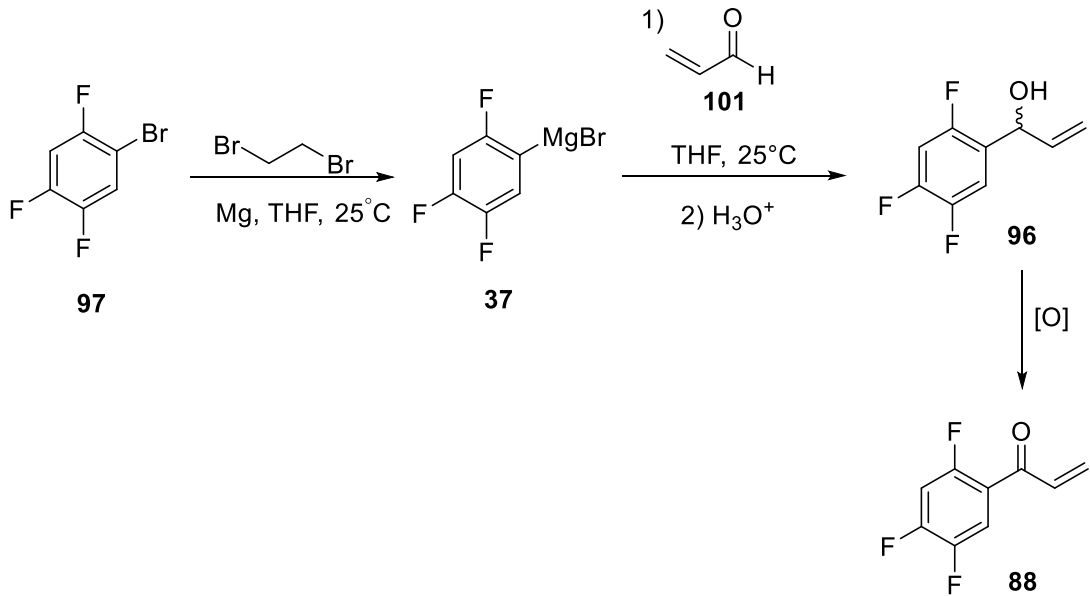
Şekil 3.2.  $\beta$ -amino asit **17**'nin sentez yöntemi

Sentez şemasından da görüleceği gibi çıkış bileşiği vinil keton türevi **88**'dir. Bu nedenle, ticari olarak sınırlı sayıda firma tarafından satılan ve oldukça pahalı olan vinil keton türevi **88**'in sentezi planlandı. Plan kapsamında, 2,4,5-triflorobenzaldehit (**24**) ve akrolein (**101**)'den çıkılarak vinil keton **88** bileşiğinin sentezlenebileceği öngörüldü. Örneğin; aldehitlerin ilgili Grignard reaktifleri **95** ve **37** ile reaksiyonundan benzil alkol türevi **96** kolaylıkla elde edilmesi olasıdır ve ikinci aşamada benzil alkol türevi **96**'nın yükseltgenmesi ile vinil keton **88** sentezlenebilir (Şekil 3.3 ve 3.4).



**Şekil 3.3.** **88** bileşiğinin sentez yöntemi

Bu çalışmada, çıkış bileşiklerinin daha ekonomik ve kolay ulaşılır olması nedeniyle, benzil alkol türevi **96**'nın sentezi akril aldehit üzerinden gerçekleştirildi. Özellikle, 2,4,5-triflorobrombenzen (**97**)'den çıkılarak hazırlanan Grignard reaktifi **37** farklı reaksiyonlarında kullanılmak üzere laboratuvarımızda kolaylıkla sentezlenmekte ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. Böylece, ticari olarak satılan 2,4,5-triflorobrom benzen (**97**)'den hazırlanan Grignard reaktifi'nin **37** akril aldehit (**101**) ile reaksiyonundan benzil alkol türevi **96** %84 verimle elde edildi (Şekil 3.4).

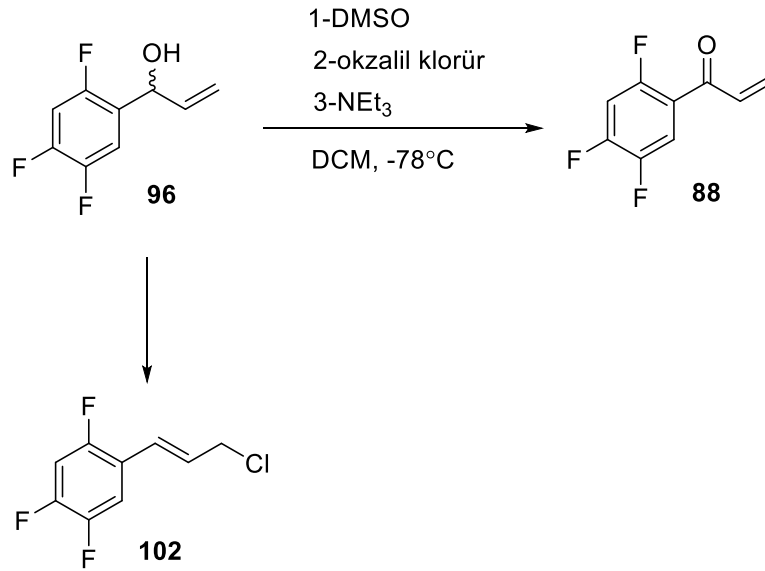


**Şekil 3.4.** **88** bileşiğinin sentez yöntemi

Allil ve benzil alkollerin yükseltgenmesinde aktif  $\text{MnO}_2$  reaksiyon koşullarının çok ılıman olması nedeniyle tercih edilen bir yükseltgeyicidir. Bu nedenle, benzil alkol'ün

**96** MnO<sub>2</sub> ile yükseltgenme reaksiyonları denendi. MnO<sub>2</sub> ile yapılan denemelerde reaksiyonun başlaması ile giderek reaksiyon karışımı reçineleşmekte ve bunun sonucunda reaksiyon ortamından ürünün alınması oldukça problemlidir. Buna bağlı olarak ürün verimi çok düşmektedir.

Aktif MnO<sub>2</sub> kullanılarak yapılan reaksiyonlarda karşılaşılan reçineleşme probleminden dolayı, alkol grubunu yükseltgemek için Swern oksidasyon (Yin *et al.* 2007) yöntemi uygulandı (Şekil 3.5).



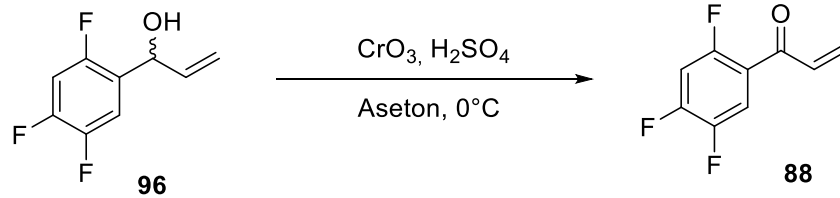
**Şekil 3.5.** Benzil alkol **96**'nın Swern oksidasyon reaksiyonu

Swern oksidasyon yöntemi kullanılarak yapılan denemelerin sadece birinde %40 verim ile **88** bileşiği elde edildi. Diğer denemelerde ise hedeflenmeyen (*E*)-1-(3-kloroprop-1-en-1-il)-2,4,5-triflorobenzen (**102**) ana ürün olarak elde edildi. Bu reaksiyonlarda, allil klorür türevi **102**'nin oluşumu şu şekilde açıklanmaktadır. Reaksiyon ortamında okzalil klorürden gelen klor iyonunun (Cl<sup>-</sup>) α,β-doymamış sisteme 1,4-katılmasının ardından bir su çıkışı ile allil klorür türevi **102** oluşmaktadır.

Allil alkolün Swern oksidasyonu ile istenilen sonuç elde edilemediğinden dolayı alternatif bir yöntem olarak PCC ile yükseltgenme reaksiyonu denendi. Reaksiyon

sonunda Swern oksidasyona benzer şekilde **102** bileşiğine ait sinyallerin yanında farklı ürünlere ait birçok sinyal grubu tespit edildi. Swern oksidasyondaki gibi aynı ürünün oluşması, PCC kompleksinde bulunan klor iyonunun ( $\text{Cl}^-$ ) Swern oksidasyondaki gibi benzer reaksiyon vermesi ile açıklandı.

Böylece ana ürün olarak karşımıza çıkan **102** bileşiğinin reaksiyon ortamında oluşmasını engellemek için klor atomu içermeyen yükseltgen ve çözücü kullanılmasına karar verildi. Jones reaktifi kullanılarak benzilik alkol **96**'nın yükseltgenmesi planlandı (Şekil 3.6).



**Şekil 3.6.** Jones reaktifi ile **96** bileşiğinin yükseltgenmesi

**Çizelge 3.1.** Jones reaktifi ile yükseltgeme koşulları.

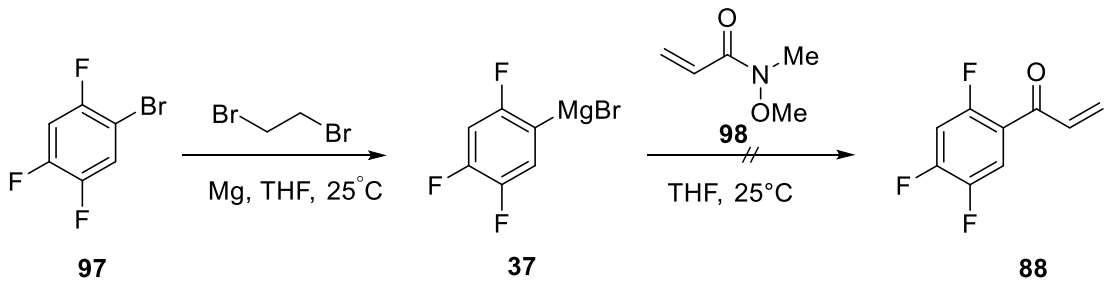
Deneme	Benzil alkol miktarı	Jones reaktifi miktarı	Reaksiyon süresi	Sonuç
1	200 mg	1 mL	5 dk	%20
2	200 mg	2 mL	“	%35
3	200 mg	4 mL	1 gün	%35

Çizelge 3.1’de belirtilen denemeler sonucunda beklenen ürün düşük verimle de olsa oluşmaktadır. Fakat saflaştırma işlemi esnasında bazı problemler ile karşılaşılmaktadır. Ham ürüne ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda keton protonlarına ait sinyaller ile birlikte farklı ürün veya ürünlere ait proton sinyalleri de gözlenmektedir. Karışımdaki ürünlerin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumundaki sinyallerin integrasyon oranları karşılaştırıldığında %50 oranında vinil keton **88** elde etmemiz gerekmektedir. Ancak saflaştırma sonrası temiz elde

edilebilen miktar %35 oranındadır. Ürün verimin çok düşük olması, bu yöntemin de vinil keton **88**'in sentezi için çok uygun olmadığını göstermiştir.

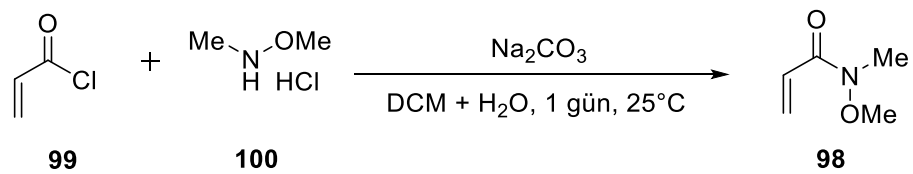
Genel olarak alkolün yükseltgenmesinde karşılaşılan problemlerden dolayı farklı bir sentez planı üzerinden ilerlemeye karar verildi.

Literatürde Weinreb yöntemi kullanılarak amitlerin Grignard reaktifi ile daha ileri katılma reaksiyonu vermeksizin ketona dönüştürülmesi bilinmektedir (Cussó *et al.* 2013). Bu bilgilerin ışığında, Weinreb yöntemi kullanılarak, amit **98** ile 2,4,5-trifloro magnezyum bromür (**37**)'nin reaksiyonundan **88** bileşiğinin elde edilebileceği öngörülmektedir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. **88** bileşiğinin Weinreb yöntemi ile sentezi

Bu amaçla, amit **98** bileşiğinin sentezi literatürde bilinen yöntem ile gerçekleştirildi (Fujio *et al.* 2007). N,O-dimetilhidroksilamin hidroklorür (**100**) bileşiğinin sodyum karbonat ve akriloyl klorür (**99**) ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan amit **98** kantitatif verimle elde edildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Weinreb amit (**98**)'in sentezi

Grignard reaktifinin amit **98** ile reaksiyonu sonucu molekülün yapısına bağlı olarak basit veya konjuge katılma ürünü oluşabilir. Diğer taraftan, reaksiyon sıcaklığına bağlı olarak basit veya konjuge katılmanın kontrol edilmesi de olasıdır. Böylece, farklı reaksiyon sıcaklıklarında denemeler yapılarak bizim için gerekli olan 1,2-katılmanın (basit katılma) optimum reaksiyon koşullarının belirlenmesi amacıyla, Grignard reaktifinin Weinreb amit **98** ile reaksiyonu çeşitli sıcaklıklarda denendi ve Çizelge 3.2’de verilen sonuçlar elde edildi.

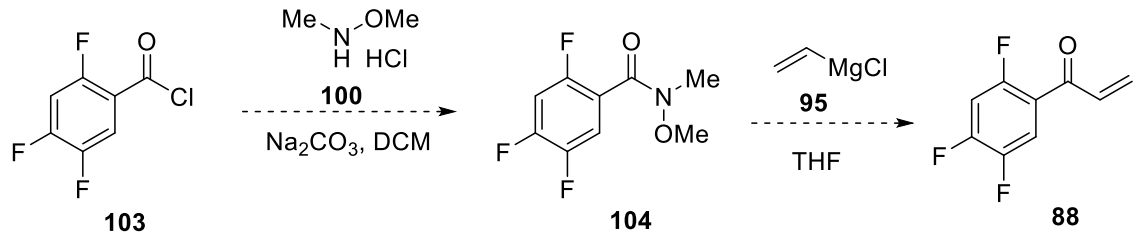
**Çizelge 3.2.** Amit bileşiğine **98** Grignard reaktifi **37**’nin katılma koşulları

Deneme	Grignard reaktifinin hazırlandığı sıcaklık	Reaksiyon sıcaklığı ve Grignard reaktifi ile birleştirilme şartları	Sonuç
1	Oda sıcaklığında metalik Mg bitişinin ardından $-78^{\circ}\text{C}$ ye soğutuldu. Bu esnada reaksiyon ortamında çökeltme gözlemlendi.	$-78^{\circ}\text{C}$ ’a Weinreb amit <b>98</b> Grignard reaktifi <b>37</b> üzerine ilave edildi.	NMR’da ürün sinyali gözlemlenmedi.
2	Oda sıcaklığında metalik Mg bitişinin ardından $-20^{\circ}\text{C}$ ’a soğutuldu. Bu esnada reaksiyon ortamında çökeltme gözlemlendi.	$-20^{\circ}\text{C}$ ’da Weinreb amit <b>98</b> Grignard reaktifi <b>37</b> üzerine ilave edildi.	NMR’da Ürün sinyali gözlemlenmedi.
3	Oda sıcaklığında metalik Mg bitişinin ardından $0^{\circ}\text{C}$ ’a soğutuldu. Bu esnada reaksiyon ortamında çökeltme gözlemlendi.	$0^{\circ}\text{C}$ ’de Weinreb amit <b>98</b> Grignard reaktifi <b>37</b> üzerine ilave edildi.	NMR’da Ürün sinyali gözlemlenmedi.
4	Oda sıcaklığında metalik Mg bitti ve reaksiyon ortamında çökeltme gözlemlenmedi.	$-78^{\circ}\text{C}$ deki Weinreb amit <b>98</b> üzerine Grignard reaktifi <b>37</b> ilave edildi. Çökeltme gözlemlendi.	NMR’da Ürün sinyali gözlemlenmedi.
5	Oda sıcaklığında metalik Mg bitti ve reaksiyon ortamında çökeltme gözlemlenmedi.	$-20^{\circ}\text{C}$ deki Weinreb amit <b>98</b> üzerine Grignard reaktifi <b>37</b> ilave edildi. Çökeltme gözlemlendi.	NMR’da Ürün sinyali gözlemlenmedi.

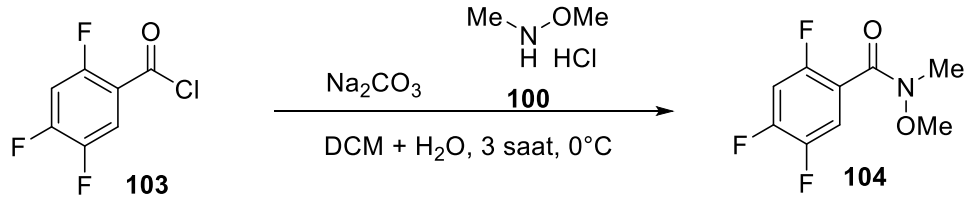
Çizelge 3.2. (devam)

6	Oda sıcaklığında metalik Mg bitti ve reaksiyon ortamında çökelme gözlenmedi.	0°C deki Weinreb amit <b>98</b> üzerine Grignard reaktifi <b>37</b> ilave edildi. Dört saat sonunda çökelme gözlendi.	NMR'da Ürün sinyali gözlenmedi.
7	Oda sıcaklığında metalik Mg bitti ve reaksiyon ortamında çökelme gözlenmedi.	Oda sıcaklığındaki Weinreb amit <b>98</b> üzerine Grignard reaktifi <b>37</b> ilave edildi. Dört saat sonunda çökelme gözlendi.	NMR'da Ürün sinyali gözlenmedi.

Çizelge 3.2'de belirtilen tüm koşullarda, her iki reaktif eş değer mol oranlarında kullanılmış ve bazı reaksiyonlarda sıcaklığa bağlı olarak çökelme oluşmuştur. Reaksiyon sonucu alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında beklenen basit veya konjuge katılma ürün sinyalleri gözlenmemiştir. Grignard reaktifi iki eşdeğer mol kullanılarak oda sıcaklığında yapılan denemede ise konjuge katılma ürünü ana ürün olarak elde edilmiştir. Bu durumda, konjuge katılmanın engellenmesi için amit bileşiğinin değiştirilmesine karar verildi. Bu amaçla, ticari olarak satın alınabilen açıl klorür türevi **103** bileşiğinden Weinreb amit'inin **104** sentezi ve ardından vinil magnezyum klorür (**95**) katılması ile **88** bileşiğinin sentezi planlandı (Şekil 3.9).

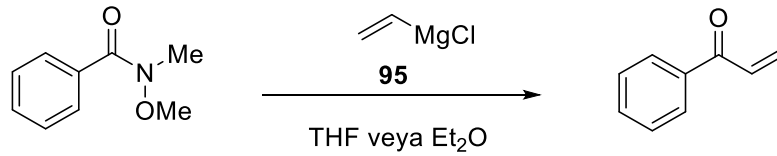
Şekil 3.9. **88** bileşiği için sentez yöntemi

Şekil 3.8 deki weinrebamit türevinin **98** sentezi için uygulanan reaksiyon koşullarında, benzoil klorür türevi **103**'den çıkılarak benzamit türevi **104** kantitatif verim ile sentezlendi (Şekil 3.10) (Fujio *et al.* 2007).



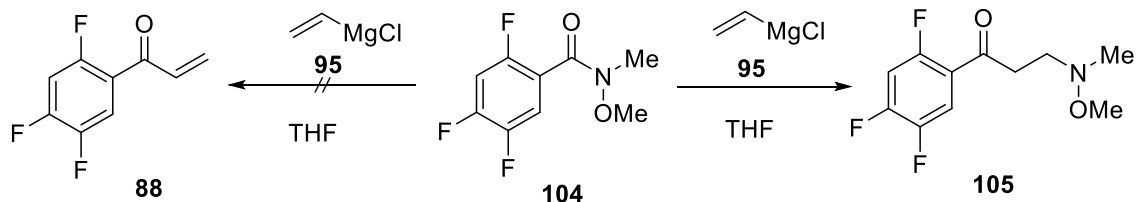
Şekil 3.10. Weinreb amit türevi **104**'nin sentezi

Benzamit türevi **104** sentezlendikten sonra keton sentezine geçildi. Literatürde vinil magnezyum halojenürler ile benzamitlerin verdiği katılma reaksiyonları bilinmektedir (Şekil 3.11) (Korwar 2012; Zhang 2013).



Şekil 3.11. Vinil keton sentez yöntemi

Şekil 3.11'de verilen reaksiyon göz önünde bulundurularak, Weinreb amit türevi **104**'e vinil magnezyum klorür (**95**) ile katılma reaksiyonları incelendi (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. **104** bileşiğinin vinil magnezyum klorür (**95**) ile reaksiyonu

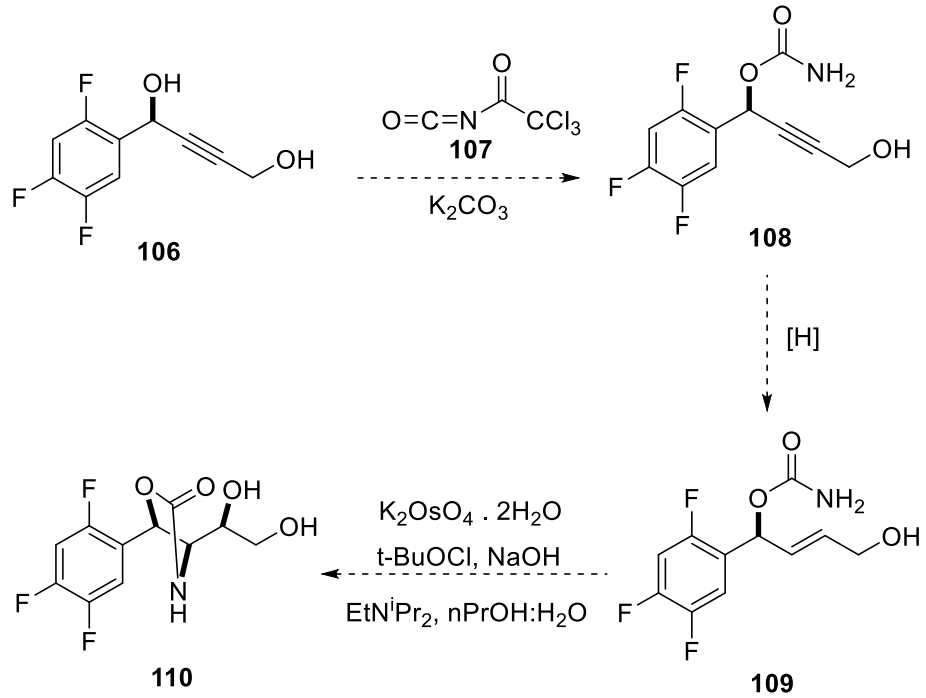


**Çizelge 3.3.** Arilamit türevi **104** ile vinil magnezyum klorür'ün (**95**) katılma koşulları

Deneme	Sıcaklık	Reaktif ekleme süresi	Reaksiyon sonucu alınan Ürün
1	5°C	2 dakika	<b>105</b> nolu molekül
2	0°C	“	“
3	-20°C	“	“
4	-78°C	“	“
5	-78°C	1 saat	“

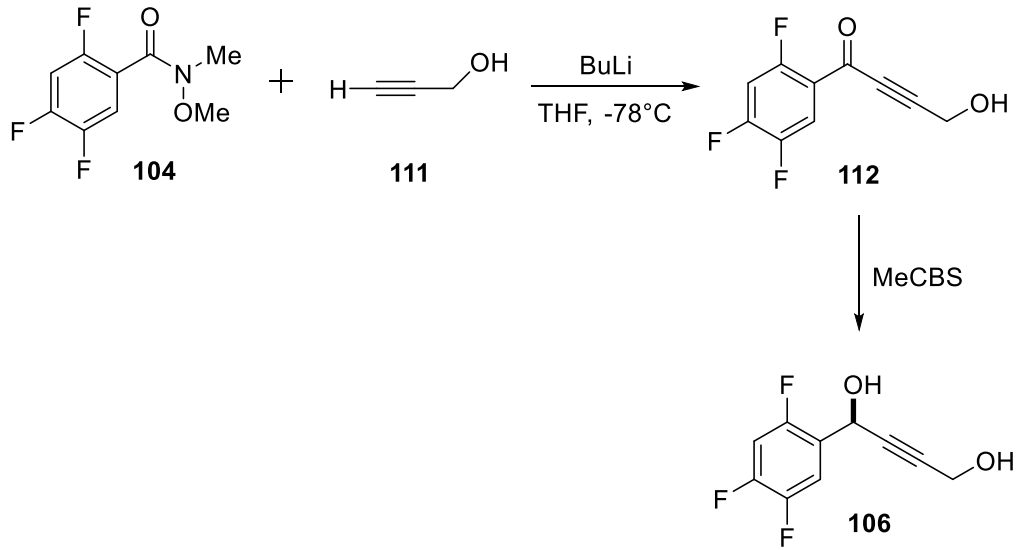
Çizelge 3.4'de verilen denemelerden görüleceği gibi reaksiyonlardan **105** bileşiği ana ürün olarak elde edildi. **105** ürününün ikinci bir reaksiyon üzerinden oluştuğu görülmektedir. Amit türevi **104**'e vinil magnezyum klorür'ün (**95**) katılması sonucu oluşan  $\alpha,\beta$ -doymamış keton türevi **88**'e amitten ayrılan amin grubunun, Michael tipi katılması ile amin türevi **105** oluşmaktadır (Gomtsyan *at al.* 2001). Benzil alkol ve benzamit üzerinden yapılan denemelerde vinil keton **88**'in sentezi iyi bir verim ile gerçekleştirilemedi. Bu durumda, sentez planında değişiklik yapılmasına karar verildi.

Yeni tasarlanan sentez planında, propargil alkol **106** bileşiğinin karbamat türevi **108**'e dönüştürülmesi ve ardından üçlü bağın indirgenmesi ile vinil karbamat türevi **109** bileşiğinin elde edilmesi planlandı. Vinil karbamat'ın **109** sentezinin başarılması durumunda, aminohidroksilasyon kademesi üzerinden ve  $\beta$ -konumuna stereoseçici amin transferi gerçekleştirilmesi olasıdır (Şekil 3.13). Uygulanacak yöntemde, amin transferi Sitagliptin'in (**4**) sentez planındaki en kritik ve önemli kademeyi oluşturmaktadır.



Şekil 3.13. 110 bileşiğinin sentez yöntemi

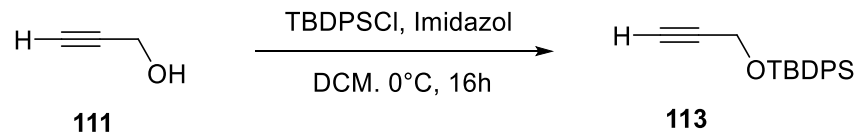
Şekil 3.13’de verilen sentez planında ilk önce 1,4-asetilendiol türevi **106**’nın sentezine ihtiyaç duyulmaktadır. Daha önce sentezi yapılan Weinreb amit türevi **104**’e bazık ortamda propargil alkol (**111**) katılması ile **112** bileşiğinin eldesi ve takip eden enantiyoseçici indirgenme reaksiyonu ile **106**’nın sentezlenebileceği öngörüldü (Şekil 3.14) (Egi *et al.* 2010). Konjuge asetilenik keton bileşikleri literatürde bilinen önemli sentetik ara bileşiklerdir. Bu bileşikler ilaç kimyasında geniş uygulama alanı olan hetero halkalı bileşiklerin sentezinde öncü bileşik olarak kullanılmaktadırlar (Pridmore *et al.* 2007).



**Şekil 3.14.** **106** bileşiği için sentez yöntemi

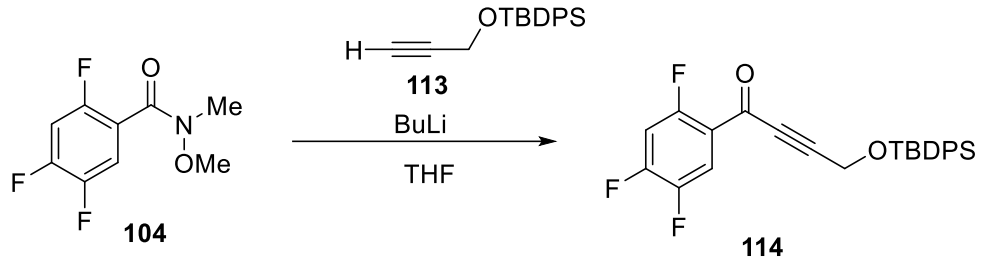
Amit **104**'den asetilenik keton **112** bileşiğini elde etmek için yapılan ilk denemede reaksiyon veriminin çok düşük olduğu görüldü (Şekil 3.14). Ayrıca, benzamid türevi **104** ve ürünün **112** birbirine oldukça yakın Rf değerine sahip olduğu belirlendi. Bu durum hem reaksiyon takibi hem de saflaştırma için sorun teşkil edeceğinden çalışmaya korunmuş propargil alkol türevi ile devam edildi.

Propargil alkol (**111**) bileşiğindeki hidroksil grubu TBDPSCI reaktifi kullanılarak silil eter türevi **113**'e dönüştürüldü (Şekil 3.15) (Choi *et al.* 2014).



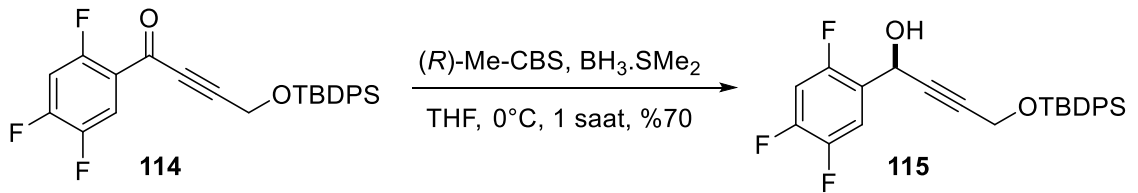
**Şekil 3.15.** **113** bileşiğinin sentezi

Weinreb amit türevi **104**'ün BuLi eşliğinde asetilenik silil eter **113** ile katılma reaksiyonundan **114** bileşiği %70 verimle elde edildi (Şekil 3.16) (Fraley and Hoffman 2006).



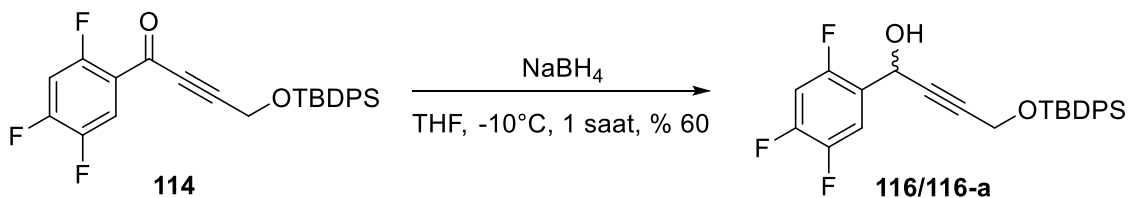
**Şekil 3.16.** **114** bileşiğinin sentezi

Sonraki kademedede, **114** bileşiğindeki karbonil grubunun enantiyoseçici indirgenmesi için, organokatalizör olarak prolin türevi Me-CBS, hidrür kaynağı olarak ta  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  kompleksi kullanıldı. Reaksiyon sonunda **115** bileşiği saf olarak %70 verimle elde edildi (Şekil 3.17) (Yoshida *et al.* 2009).



**Şekil 3.17.** **115** bileşiğinin sentezi

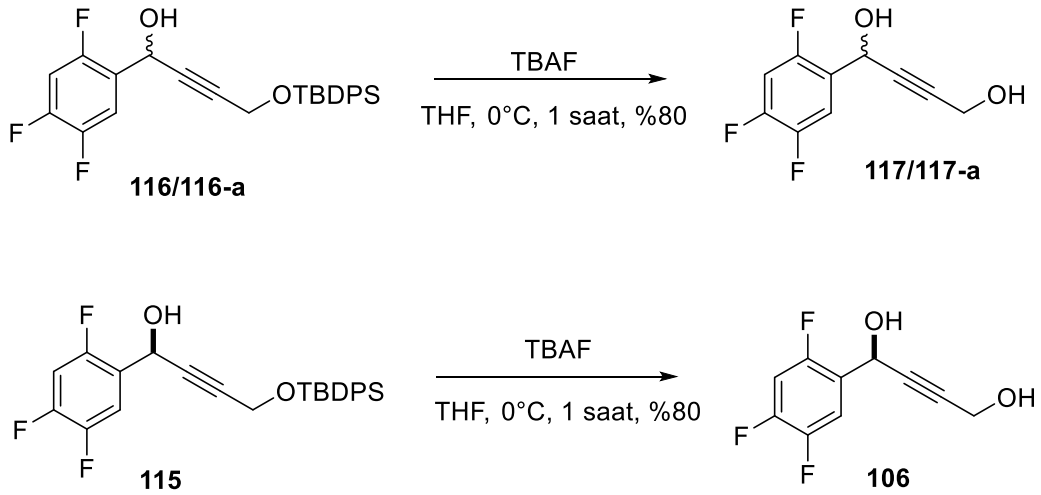
Organokatalizör kullanılarak gerçekleştirilen indirgenme reaksiyonunun ardından GC ve HPLC çalışmaları için gerekli olan rasemik sentez yapıldı. **114** bileşiğinin  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesinden rasemik hidroksi asetilen türevi **116/116-a** elde edildi (Şekil 3.18).



**Şekil 3.18.** **116/116-a** bileşiğinin sentezi

Enantiyo saf **114** ve rasem **116/116-a** bileşiklerinin sentezinin ardından enantiyo saflığın belirlenmesi için öncelikle gaz kromatografisi kullanıldı. Ancak yapılan birkaç deneme başarısız oldu. Kullanılan kolonda iyi bir ayırım yakalayamadığımızı düşünerek farklı kolonlar kullanıldı.  $\beta$ -Dex (30m),  $\beta$ -Dex (60m),  $\alpha$ -Dex,  $\gamma$ -Dex mevcut olan tüm kolonlar kullanılarak yapılan işlemlerde istenilen sonuç alınamadı.

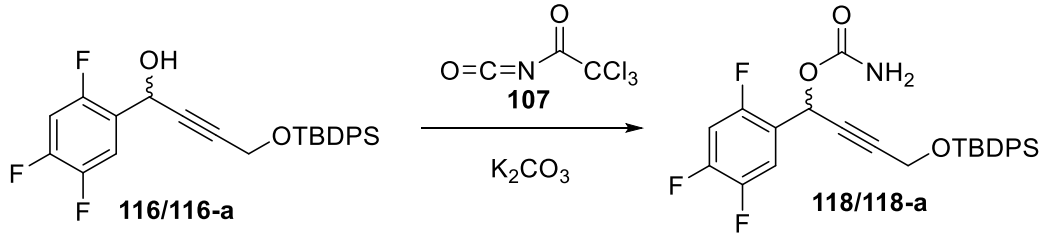
Bunun üzerine molekülde değişiklik yapılmasına karar verildi ve her bir molekülden koruyucu TBDPS grubu TBAF kullanılarak uzaklaştırıldı (Şekil 3.19). Oluşan dioller çöktürülerek saflaştırıldı (Şekil 3.19) (Choi *et al.* 2014).



**Şekil 3.19.** **117/117-a** ve **106** bileşiklerinin sentezi

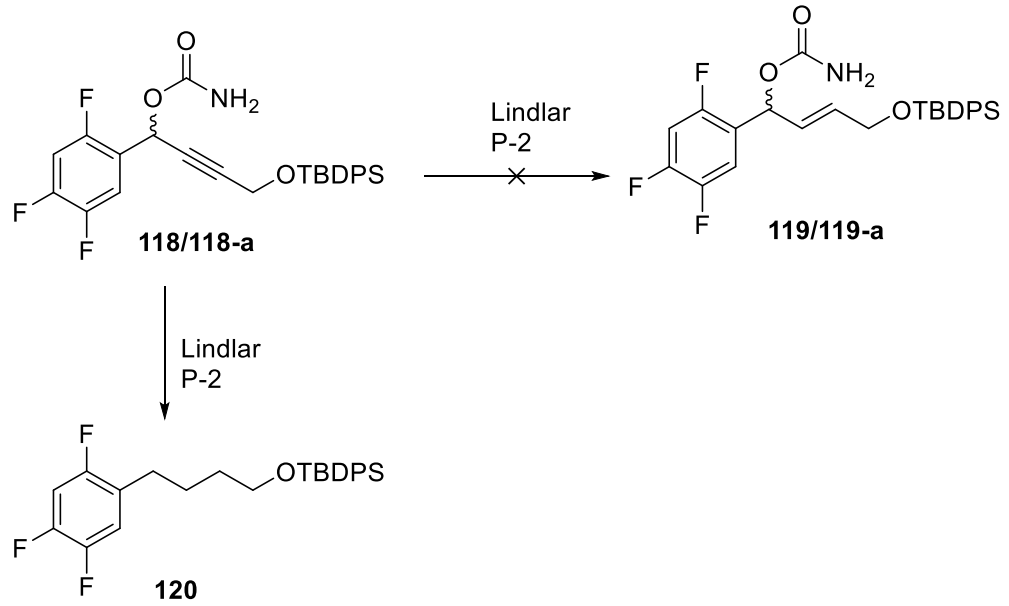
Sentezlenen rasemik (**117/117-a**) ve enantiyosaf (**106**) 1,4 diol türevleri ile yapılan GC çalışmasından sonuç alınamadı. Enantiyo saflığın belirlenmesi için HPLC analizleri yapıldı. Birçok kolon denemesinin ardından kiral OD-H kolonda %10 (heksan-<sup>i</sup>PrOH) çözücü sistemi ile enantiyomerlere ait piklerde net bir ayırım gözlemlendi. Ardından enantiyosaf 1,4 diol türevi **106** aynı koşullarda yürütüldü. (*R*)-MeCBS ile yapılan enantiyo saf indirgeme reaksiyonundan  $\geq$  %99 enantiyomerik saflıkla, (-) yönde çeviren izomerin elde edildiği belirlendi.

Enantiyo saflığın belirlenmesinin ardından karbamat türevinin sentezine geçildi. İlk önce rasem karışımı ile denemeler yapıldı. **116/116-a** bileşiğinin trikloroasetilizosiyanat (**107**) ile bazik ortamdaki reaksiyonundan asetilenik karbamat türevi **118/118-a** bileşiği %65 verimle elde edildi (Şekil 3.20) (George *et al.* 2006).



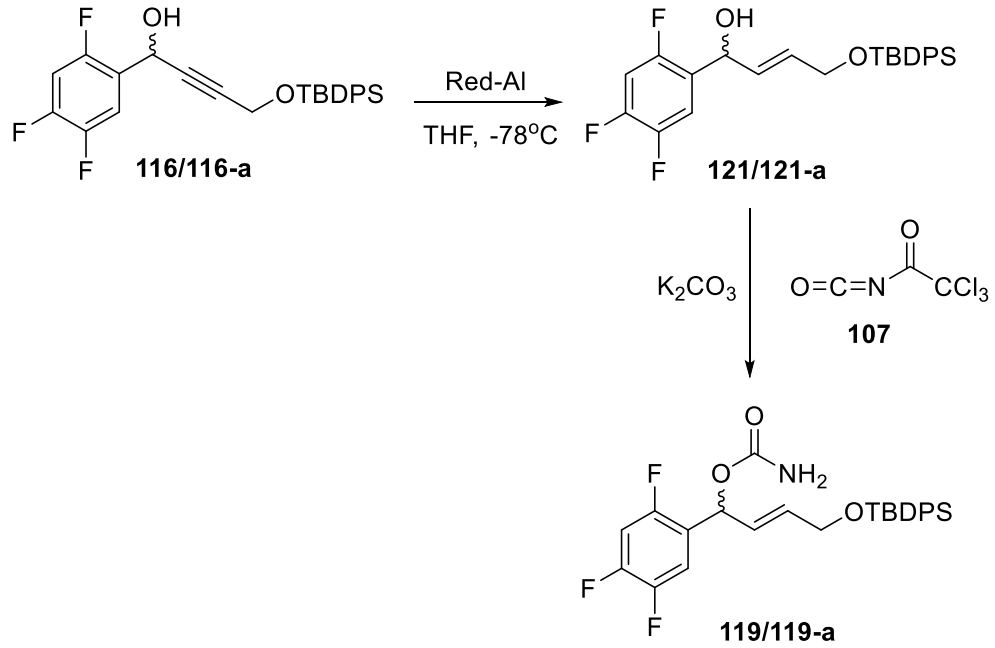
**Şekil 3.20.** **118/118-a** bileşiğinin sentezi

Karbamat türevi **118/118-a**'nın sentezinin başarılmasının ardından üçlü bağın indirgenme kademesine geçildi. Alkinler özel katalizörler kullanılarak kontrollü bir şekilde alkenlere dönüştürülmektedir. Ancak alkin **118/118-a**'nın alken **119/119-a**'ya dönüşümü; Lindlar ve P-2 katalizörleri eşliğinde birçok deneme yapılmasına rağmen gerçekleştirilememiştir. Yapılan bu indirgenme reaksiyonlarında, reaksiyon karışımlardan alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarından doymuş sistem içeren **120** bileşiğinin yanında yapısı belirlenemeyen ürün veya ürünlerin oluştuğu görülmüştür (Şekil 3.21).



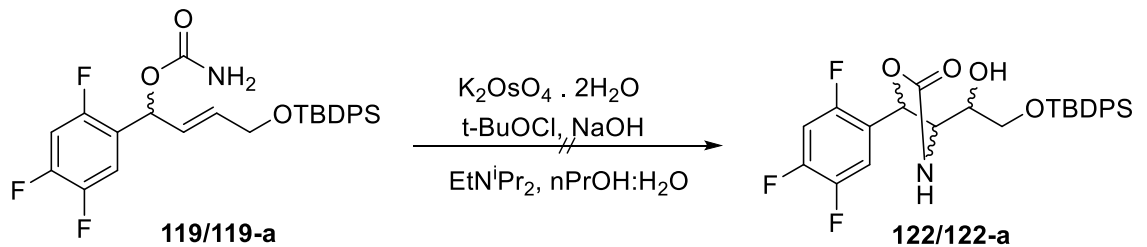
**Şekil 3.21.** **118/118-a** bileşiğinin indirgenme reaksiyonu

Hedeflenen **119/119-a** molekülü elde edilemeyince, önce indirgenme reaksiyonunun yapılması ardından karbamat türevine dönüştürülmesi planlandı. Bu amaç doğrultusunda, Red-Al reaktifi kullanılarak **116/116-a** bileşiği **121/121-a**'ya dönüştürüldü ve ardından karbamat türevi **119/119-a** sentezlendi (Şekil 3.22) (Meta and Koide 2004).



**Şekil 3.22.** 119/119-a bileşiğinin sentezi

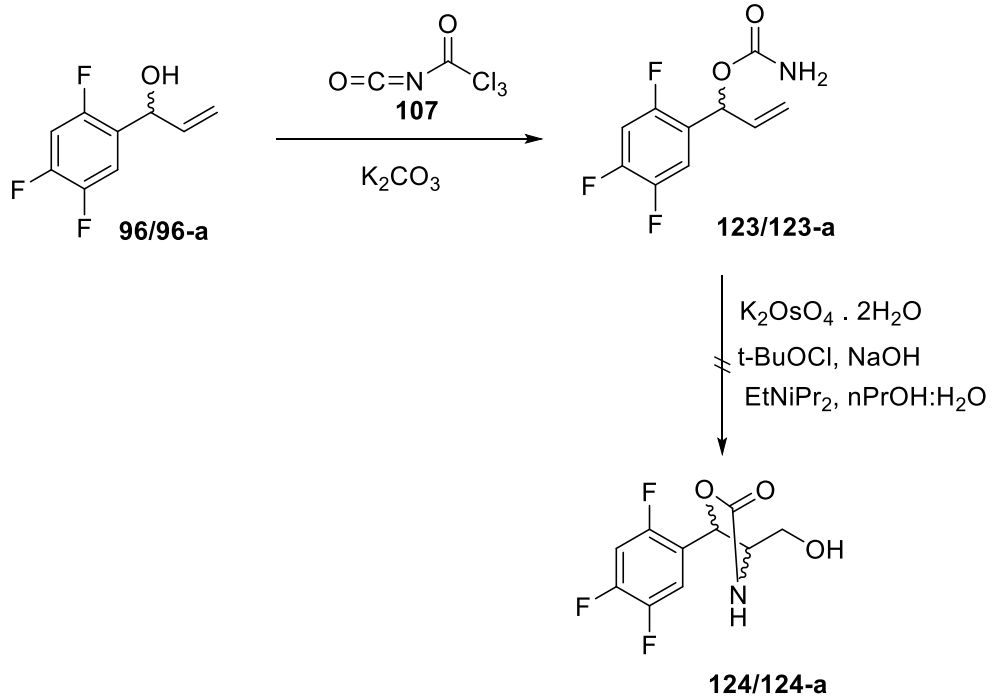
Allil karbamat **119/119-a** bileşiğinin elde edilmesinin ardından sentez planındaki en önemli kademeye geçildi. Karbamat türevi **119/119-a** bileşiğinin katalitik miktardaki potasyum osmat ve tersiyer butil hipoklorit ile bazik ortamdaki reaksiyonundan halkalı karbamat türevi **122/122-a** bileşiğinin sentez çalışmalarına başlandı (Donohoe *et al.* 2004). Reaktiflerin eşdeğer mol oranları, reaksiyon süreleri gibi birçok parametre değiştirilerek deneme yapıldı. Ancak istenilen sonuç elde edilemedi (Şekil 3.23).



**Şekil 3.23.** 122/122-a bileşiğinin sentezi

Halkalı karbamat türevi **122/122-a**'nın Şekil (3.23)'de verilen sentezinin başarısız olmasının ardından ilk sentez planına geri dönülerek vinil karbamat **96/96-a** bileşiği üzerinden halkalı karbamat türevi **123/123-a**'nın sentezi denendi.

Sentezi daha önceden yapılan **96/96-a** bileşiğinden trikloroasetilizosiyanat (**107**) kullanılarak karbamat türevi **123/123-a** bileşiği sentezlendi. Ardından potasyum osmat ve tersiyer butil hipoklorit kullanılarak allil karbamat **123/123-a**'nın halkalaşma reaksiyonu denendi. Reaktif miktarları, reaksiyon süresi ve sıcaklık değiştirilerek birçok deneme yapılmasına rağmen **124/124-a** bileşiği elde edilemedi (Şekil 3.24).



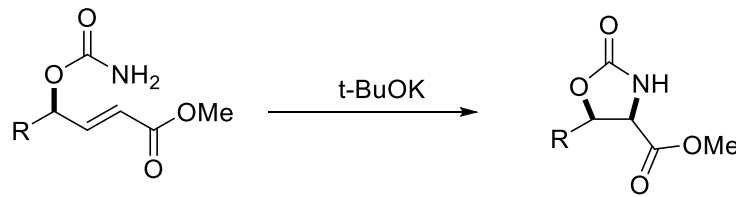
Şekil 3.24. **124/124-a** bileşiğinin sentezi

Böylece asimetrik aminohidroksilasyon yönteminden beklenen sonucun alınamamasından dolayı hedef bileşiğin sentezi için diğer yöntemlerin uygulanmasına geçildi.

### 3.2. *O*-karbamatların $\alpha,\beta$ -Doymamış Sistemlere Moleküllü Katılması

Allilik karbamat ester türevlerinin baz eşliğinde moleküllü Michael tipi katılma tepkimesi literatürde bilinmektedir (Hirama *et al.* 1985). Karbamat türevinin enantiyo saf sentezlenmesi sonucunda, bu bileşiğe diastereoseçici olarak Michael tipi katılma reaksiyonu gerçekleştirilmesi olasıdır. Bu durumda, dört karbonlu allilik karbamat ester türevi bileşiklerin  $\beta$ -konumuna diastereoseçici olarak amin fonksiyonel grubu yerleştirilebilmektedir (Şekil 3.25).

İleri kademe reaksiyonlarda ise oksazolidinon halkası karbondioksit çıkışı ile açılmakta ve  $\beta$ -amino ester türevleri elde edilebilmektedir.

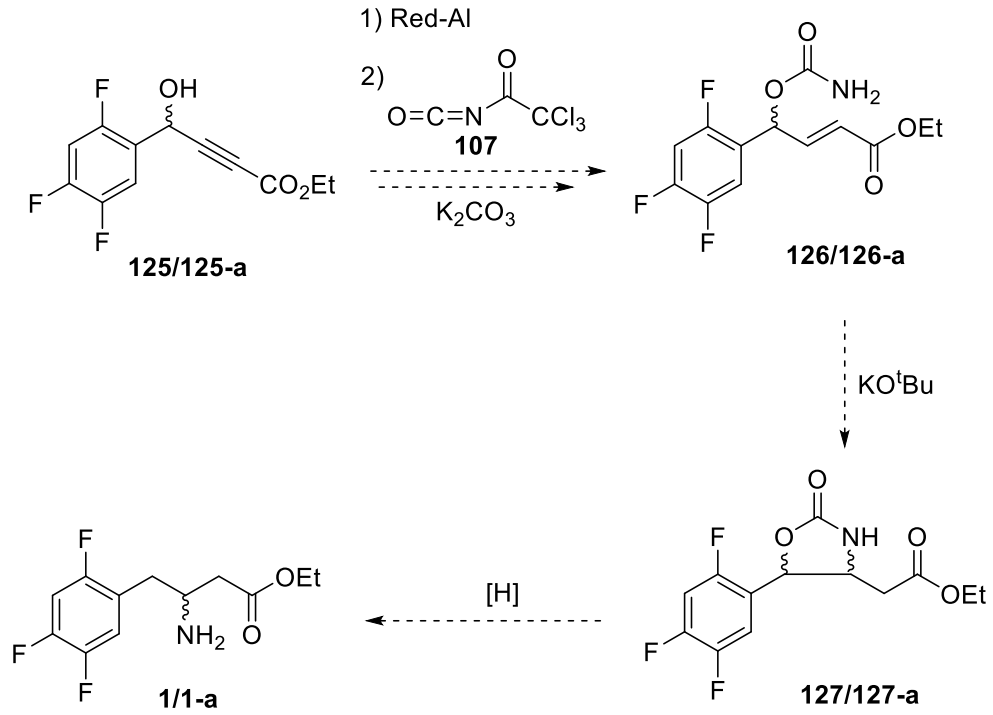


**Şekil 3.25.**  $\alpha,\beta$ -doymamış ester türevlerine intramoleküler katılma reaksiyonu

Bu yöntem ile sadece baz varlığında  $\beta$ -konumuna stereoseçici amin transferi yapılabilmekte ve sonuç ürün olarak  $\beta$ -amino ester türevleri sentezlenmektedir. Böylece, Sitagliptin (**4**) sentezi için '*o*-karbamatların  $\alpha,\beta$ -doymamış sistemlere Michael tipi katılma' yönteminin kullanıldığı yeni bir çalışma planı oluşturuldu.

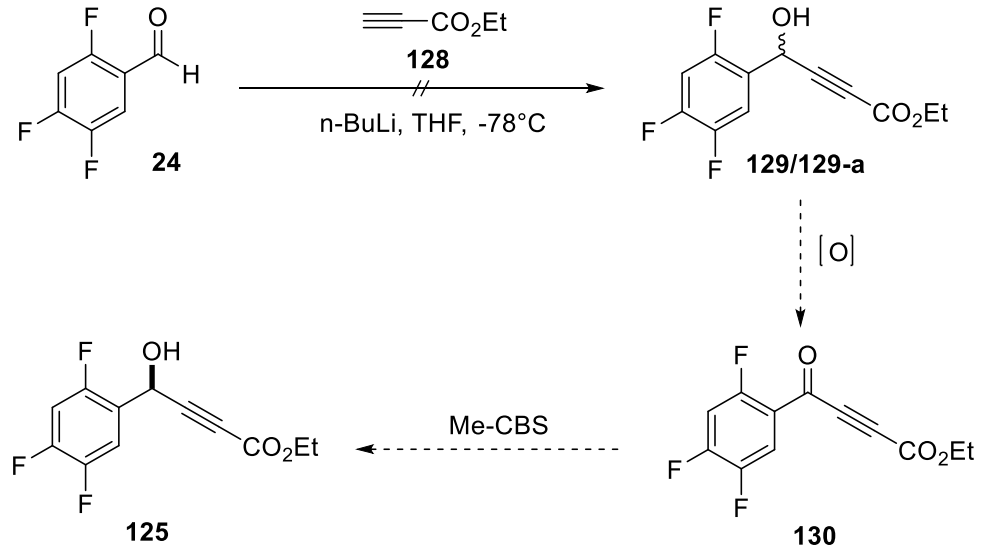
Bu yöntem Şekil 3.23'de belirtilen aminohidroksilasyon yöntemi ile karşılaştırıldığında; dört karbonlu zincire sahip **125/125-a** bileşiğinden başlanıldığı için karbon zincirini uzatmayı gerektiren prosedür ortadan kalmakta ve sentez kademesi kısalmaktadır.  $\beta$ -konumuna stereoseçici amin aktarımı ise ucuz kolay bulunabilir potasyum tersiyer bütoksit bazı varlığında ılıman reaksiyon şartlarında gerçekleştirilmektedir.

Öncelikle, rasem başlangıç bileşiği ile çalışılarak her kademe için reaksiyon koşullarının belirlenmesi ardından kiral asetilen türevi **125/125-a** bileşiği ile reaksiyonların gerçekleştirilmesi tasarlandı (Şekil 3.26).



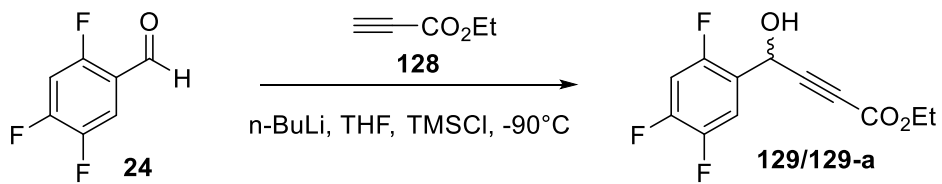
Şekil 3.26. Michael tipi katılma ile amino ester **1/1-a** bileşiğinin sentez yöntemi

Literatürde bilinmeyen asetilen türevi **125/125-a** bileşiğinin, kondenzasyon reaksiyon ile kolayca sentezlenmesi olasıdır. Bu bileşiğin propargil ester **128** bileşiğindeki asetilenik protonun koparılması ve ardından elektrofilik özellik gösteren aldehit türevi **24**'e katılması ile sentezlenebileceği öngörüldü (Şekil 3.27) (Ramon *et al.* 2011). Ancak, n-BuLi ile THF içerisinde -78°C'de gerçekleştirilen reaksiyondan beklenen katılma ürünü oluşmadı.



**Şekil 3.27.** **125** bileşiğinin enantiyoseçici sentez planı

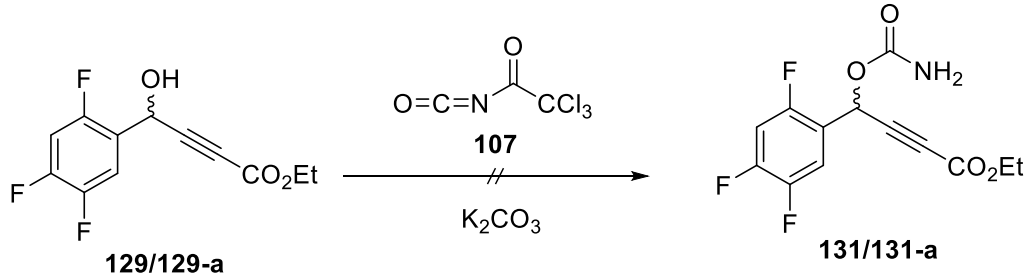
Khalaf ve grubunun benzer bir molekülle yaptığı çalışmada TMSCl eşliğinde asetilen katılması gerçekleştirilmiştir (Khalaf *et al.* 2011). Asetilen kondenzasyonu yapmak için, aynı reaksiyon koşullarında aldehit **24** bileşiğine asetilen katılması reaksiyonu denedi ve %47 verim ile rasem karışımı **129/129a** elde edildi (Şekil 3.28). Kontrol amaçlı TMSCl ilave edilen ve edilmeyen iki reaksiyon eş zamanlı olarak yapılmış ve TMSCl eklenmeyen reaksiyona ait NMR spektrumunda **129/129-a** bileşiğine ait sinyal gözlenmedi.



**Şekil 3.28.** **129/129-a** bileşiğinin sentezi

Hidroksi asetilen türevi **129/129-a** bileşiğinin bazik ortamda trikloroasetilizosiyanat (**107**) ile reaksiyonundan asetilenik karbamat ester **131/131-a**'nın sentezi hedeflendi (Şekil 3.29) (George *et al.* 2006). Grubumuz tarafından literatürde verilen yöntem kullanılarak farklı bir karbamat türevinin sentezi başarı ile gerçekleştirildi. Böylece,

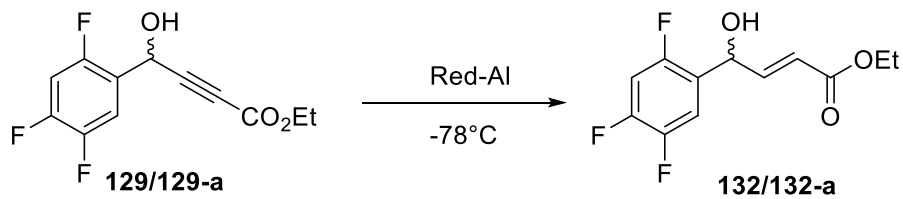
asetilenik karbamat ester **131/131-a**'nın sentezi için aynı yöntem **129/129-a** molekülü için uygulandı. Fakat hedeflenen **131/131-a** bileşiği elde edilemedi.



**Şekil 3.29.** **131/131-a** bileşiğinin sentezi

Karbamat türevi **131/131-a** bileşiği elde edilemeyince, ester türevi **132/132-a** bileşiğine geçmeyi planladık. Asetilenik **129/129-a** bileşiğinin alken **132/132-a**'ya indirgenmesinin ardından karbamat türevine geçilmesine karar verildi.

Bu amaçla, asetilen türevi **129/129-a** bileşiği THF içerisinde  $-78^{\circ}\text{C}$ 'de Red-Al ile reaksiyona sokuldu (Meta *et al.* 2004) ve indirgenme ürünü  $\alpha,\beta$ -doymamış ester **132/132-a** bileşiği %93 verimle sentezlendi (Şekil 3.30).

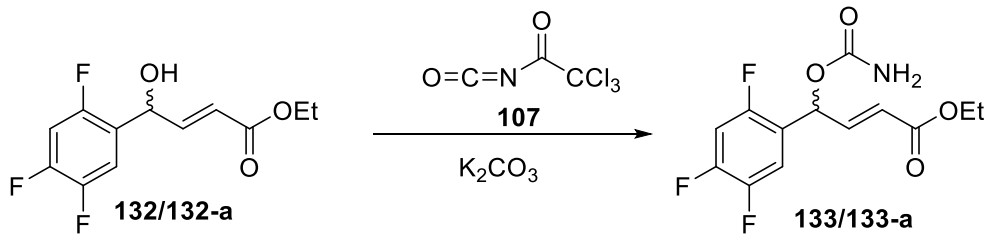


**Şekil 3.30.** **132/132-a** bileşiğinin sentezi

İndirgenme reaksiyonunun ardından önemli ara bileşiklerden biri olan *o*-karbamat türevinin sentezine geçildi. Bunun için daha önceden kullandığımız ve Şekil 3.24'de belirtilen trikloroasetilizosiyanat (**107**) ve potasyum karbonat reaktifleri kullanılarak reaksiyon yapıldı. Reaksiyon sonunda yapılan ince tabaka kromatografisinde (TLC) oldukça fazla ürünün oluştuğu görüldü. Reaksiyonun ara kademedede kalmış olabileceği

düşünülerek reaksiyon süresi uzatıldı. Ayrıca, reaksiyon tekrar edilerek kaynama sıcaklığına kadar ısıtıldı. Ancak istenilen sonuç alınamadı.

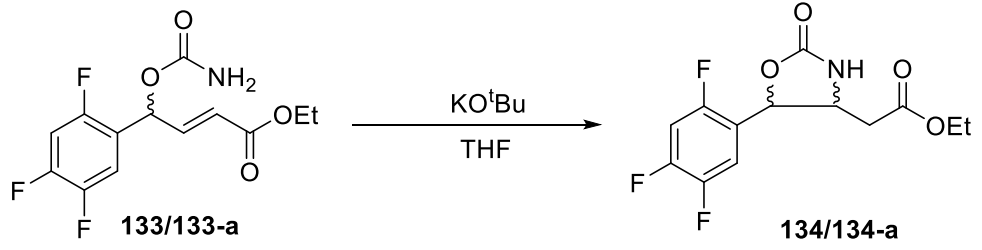
Vinil alkol **132/132-a** molekülünde ki  $\alpha,\beta$ -doymamış sistemin  $\beta$ -kısmı elektropozitif merkez olduğundan, bazik ortamda katılma olabilir düşüncesinden hareket ederek bu durumun engellenmesi planlandı. Baz kullanılmadan sadece trikloroasetilizosiyanat (**107**) kullanılarak kaynama sıcaklığında reaksiyon yapıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve bir miktar ürün oluştuğu belirlendi. Reaksiyon ortamına trikloroasetilizosiyanat (**107**)'nin fazlası ilave edilerek reaksiyon tekrarlandı. Başlangıç bileşiği tam olarak bitmemesine rağmen **133/133-a** bileşiği elde edilerek saflaştırma işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3.31).



**Şekil 3.31.** **133/133-a** bileşiğinin sentezi

Allilik karbamat ester **133/133-a**'nın sentezinin ardından  $\beta$ -katılma kademesine geçildi. Karbamat türevi **133/133-a** bileşiğinde ki azot (N) atomuna bağlı asidik proton'un hacimli baz olan potasyum tersiyerbütoksit kullanılarak koparılması ve amin grubunun  $\beta$ -konumuna bağlanması ile **134/134-a** bileşiğinin sentezi hedeflendi (Hirama *et al.* 1985).

Hirama ve grubunun yapmış olduğu çalışma bizim bileşiğimize en yakın örneği teşkil etmektedir. Bu nedenle referans olarak bu grubun yaptığı reaksiyon koşullarının kullanılması planlandı. **133/133-a** bileşiğinin  $0^\circ C$ 'de 1 saat potasyum tersiyerbütoksit ile reaksiyonundan **134/134-a** bileşiği düşük verimle sentezlendi (Şekil 3.32).



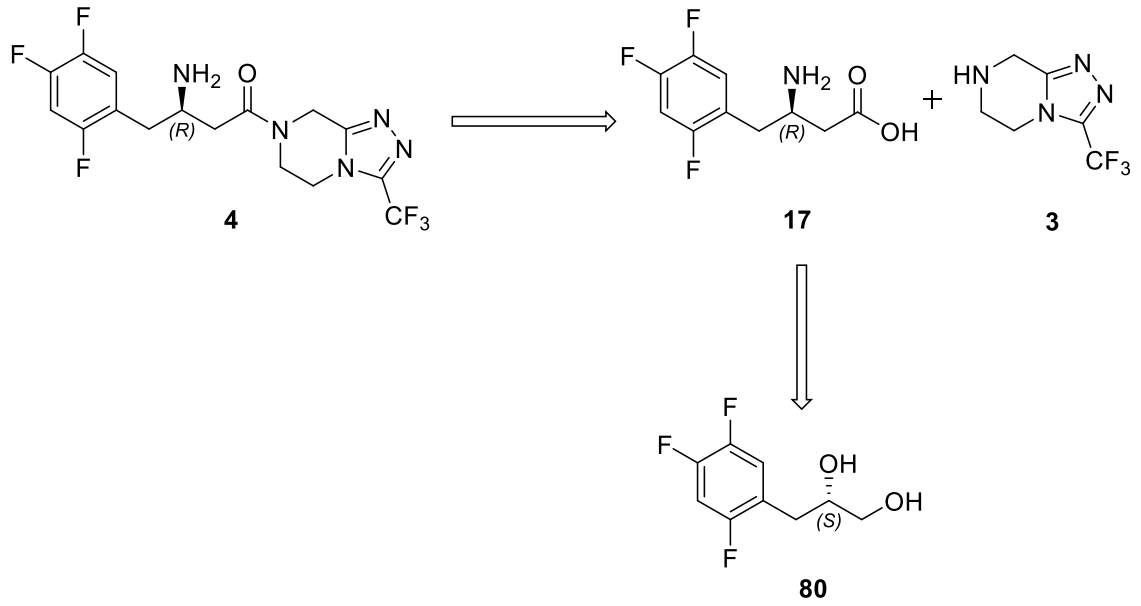
**Şekil 3.32. 134/134-a bileşiğinin sentezi**

Planlanan aminohidroksilasyon yöntemi ile sonuç alınmadığından bu kısımda daha fazla zaman kaybetmemek ve kimyasal harcamamak için farklı bir sentez stratejisi geliştirerek sonuca gitmeyi hedefledik.

Geliştirilen yeni yöntemde Sharpless epoksidasyon yöntemi üzerinden hedef ürünlere varılması planlandı.

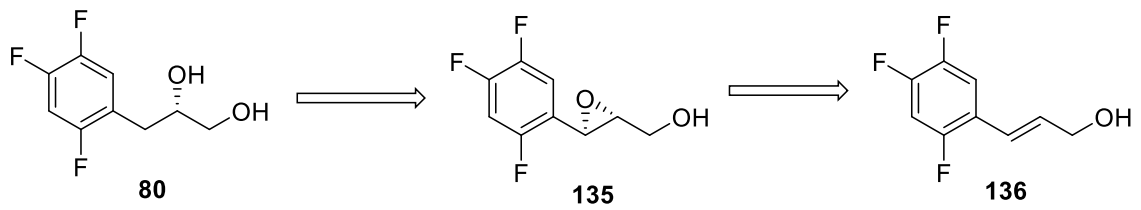
### 3.3. Sharpless Epoksidasyon Yöntemi

Sitagliptin (**4**) sentezindeki en önemli kademeyi yüksek enantiyo saflıktaki  $\beta$ -amino asit **17**'nin sentezi oluşturmaktadır. Grubumuz tarafından literatüre kazandırılan bir çalışmada **80** bileşiğinden  $\beta$ -amino asit **17**'ye geçiş rapor edilmiştir. Dolayısı ile enantiyo saf diol **80**,  $\beta$ -amino asit **17**'nin sentez planındaki anahtar bileşiklerden biridir (Şekil 3.33).



**Şekil 3.33.** Sitagliptin'in (4) retrosentez planı

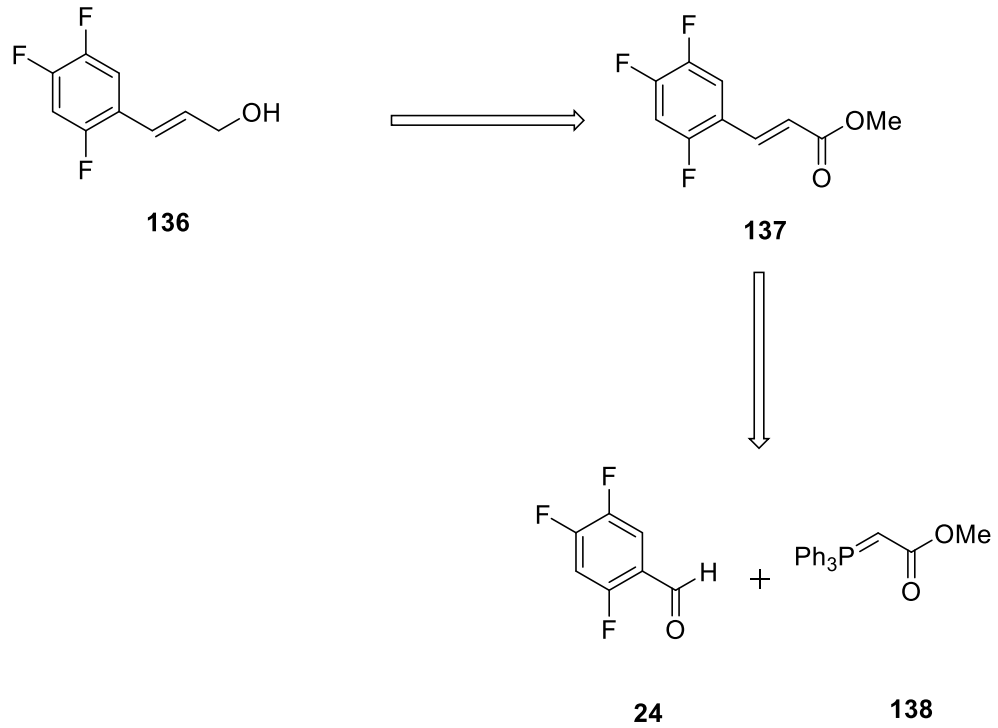
Sentezi hedeflenen **80** bileşiğine ilgili epoksi alkol **135**'in hidrojenlenmesi ile geçilebileceği literatürde bilinmektedir (Fackler *et al.* 2012). Bu bilginin ışığında, **135** bileşiğinin sentezi için bir plan geliştirildi. Bu sentez planında, epoksi alkol **135** bileşiğine ilgili allil alkol **136**'nın Sharpless epoksidasyon yöntemi ile geçilebileceği belirlendi (Şekil 3.34).



**Şekil 3.34.** **80** bileşiğinin sentez planı

Asimetrik epoksi alkol sentezinde Sharpless epoksidasyonu literatürde bilinen bir yöntemdir (Sasikumar and Nikalje 2012). Ancak orto-, meta- ve para- konumlarında flor atomu içeren aromatik halkaya komşu allil alkol türevi **136** bileşiğinin Sharpless epoksidasyonu bilinmemektedir. Bu nedenle Sharples epoksidasyon reaksiyonunun yüksek enantiyo saflıkta gerçekleştirilmesi sentez planındaki temel hedefimizdir.

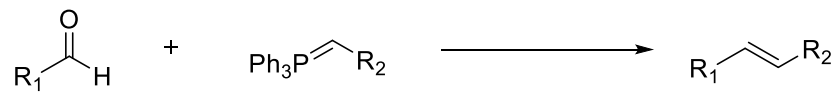
Diğer taraftan fenil allil alkol **136**'nın sentezine ihtiyaç duyulmaktadır. Sentez için en uygun yöntemlerden birisi ilgili aldehitin Wittig reaksiyonu ile alkene dönüştürülmesidir (Şekil 3.35).



Şekil 3.35. Allil alkol **136** bileşiğinin sentez planı

### 3.4. Wittig Reaksiyonu

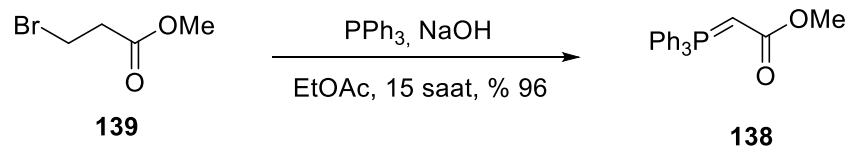
Aldehit ve ketonların fosfonyum tuzları (yilür) ile tepkimeleri Wittig reaksiyonu olarak bilinmektedir. Olefin sentezlerinde sıkça uygulanan bir yöntemdir (Şekil 3.36) (Byrne and Gilheany 2013).



Şekil 3.36. Wittig reaksiyonu genel gösterimi

Çalışmanın anahtar molekülü olan epoksi alkol **135** bileşiğini sentezi için öncü olan allil alkol **136** bileşiği uygun reaktifler kullanılarak Wittig reaksiyonu ile sentezlendi.

Başlangıç bileşiği olarak kararlı fosfonyum yilür **138**, metil 3-bromopropanoat'dan (**139**) Arbuzov reaksiyonu şartlarında sentezlendi (Şekil 3.37) (Nair and Bannister 2014).



**Şekil 3.37.** Arbuzov reaksiyonu ile **138**'in sentezi

Ticari olarak satın alınabilen 2,4,5-triflorobenzaldehit (**24**) Wittig reaksiyonu için başlangıç bileşiği olarak kullanıldı. Flor atomu içeren moleküller oldukça yüksek fiyatlarda satılmaktadır. Aldehit türevi **24** ise flor içeren diğer moleküllere nispeten daha düşük maliyetle elde edilebilmektedir. Pahalı olmayan başlangıç bileşiğinin kullanılması ise özellikle büyük ölçekli sanayi çalışmaları için avantaj sağlamaktadır.

Aldehit türevi **24** ile kararlı fosfonyum yilür **138**'in diklorometan içerisinde oda sıcaklığında ki reaksiyonundan  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği **137** %83 verimle elde edildi (Şekil 3.38) (El-Batta *et al.* 2007).

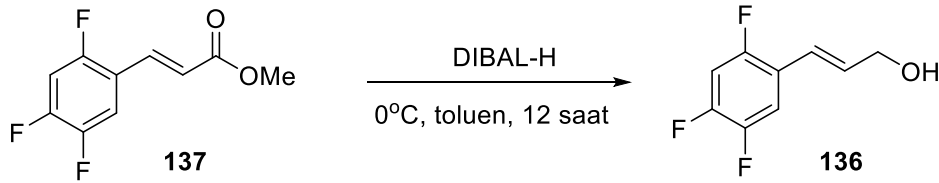


**Şekil 3.38.** **137** bileşiğinin sentezi

Şekil 3.35’de belirtilen retro sentez planına göre enantiyo saf epoksi alkol **135**’e geçilebilmesi için ester türevi **137** bileşiğinin allil alkol **136**’ya indirgenmesi gerekmektedir.

Ester fonksiyonel grubunun alkole indirgenmesi için en fazla tercih edilen reaktif  $\text{LiAlH}_4$ ’dür.  $\text{LiAlH}_4$ , DIBAL-H’e göre daha ucuz bir indirgeyici reaktif olmasına rağmen yıkama işleminde uzaklaştırılması nispeten zordur ve verim kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle Şekil 3.39’da belirtilen indirgenme reaksiyonu için DIBAL-H reaktifinin kullanılması tercih edildi (Rao and Prabhu 2017).

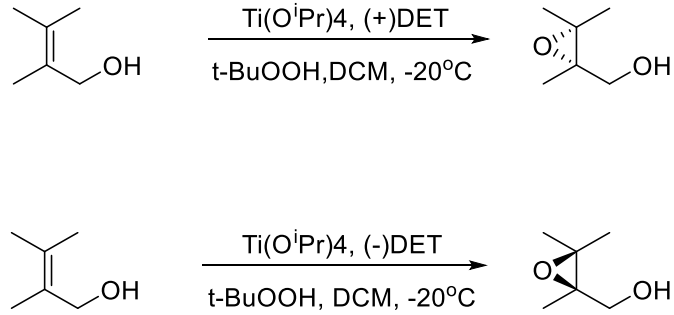
Toluen içerisinde  $0^\circ\text{C}$ ’de DIBAL-H ile gerçekleştirilen reaksiyondan (*E*)-3-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-ol (**136**) kantitatif verimle elde edildi (Şekil 3.39).



Şekil 3.39. **136** bileşiğinin sentezi

### 3.5. Sharpless Epoksidasyonu

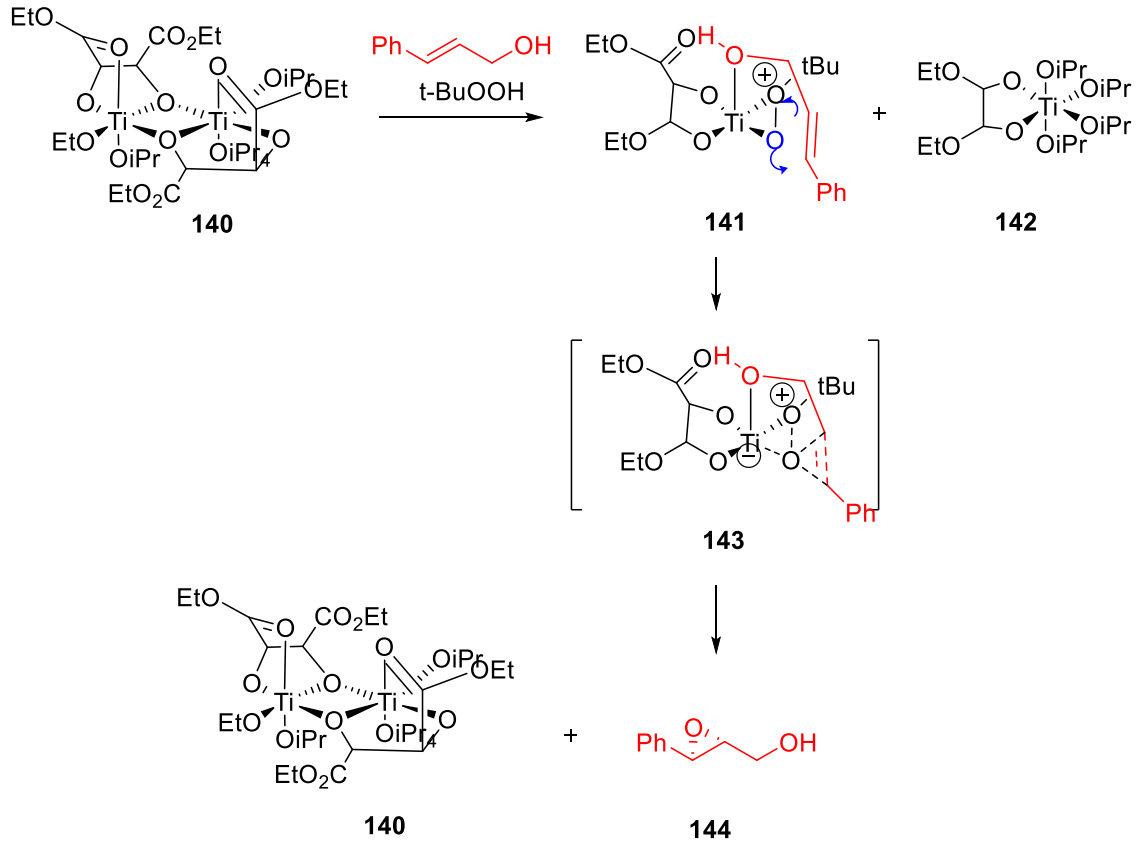
Sharpless Epoksidasyon yöntemi, allil alkollerden enantiyosaf epoksi alkollerin sentezinde kullanılan bir yöntemdir. Genellikle katalizör sistemi olarak titanyum tetraisopropoksit, optikçe aktif ligand (+) veya (-) tartarat türevi, oksijen kaynağı olarak *t*-butil hidroperoksit kullanılır (Şekil 3.40) (Xia *et al.* 2005).



**Şekil 3.40.** Sharpless epoksidasyonu

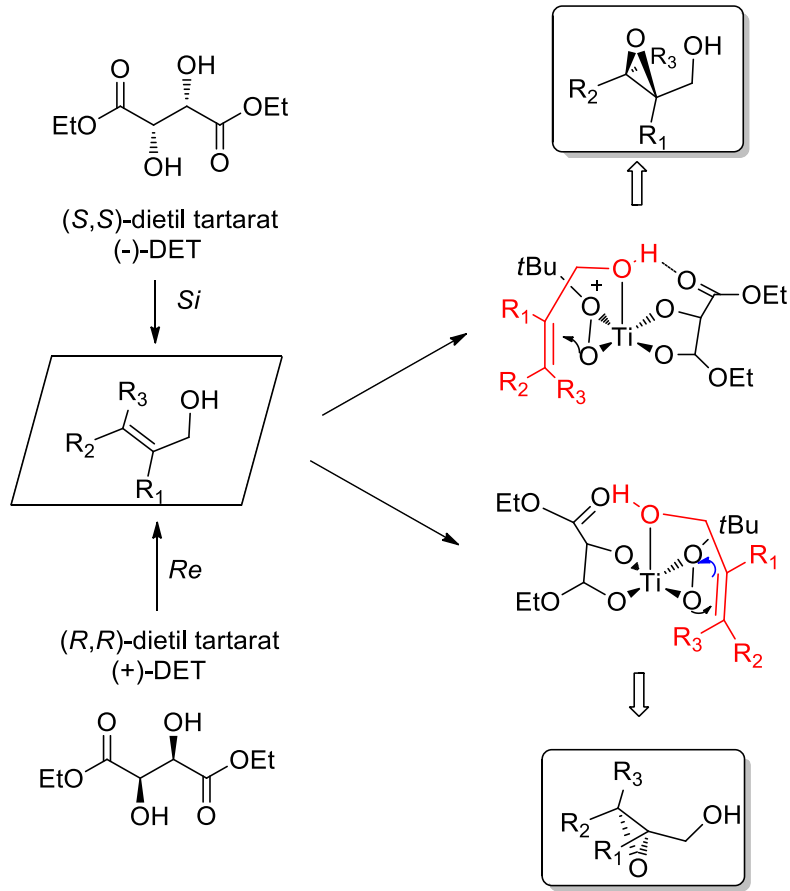
Kiral epoksitler biyolojik aktiviteye sahip enantiyosaf kompleks moleküllerin yapısında bulunan önemli yapı bloklarıdır. Bu nedenle akademide ve endüstride kiral epoksit sentezi önemli çalışma alanıdır. Sharpless epoksidasyon yöntemi ilk kez 1980 yılında Karl Barry Sharpless tarafından keşfedilmiştir ve 2001 yılında Nobel kimya ödülünün sahibi olmuştur.

Sharpless epoksidasyon reaksiyonu  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  ile (+) veya (-) tartarat türevinin oluşturduğu dimerik kompleks **140** üzerinden ilerlemektedir. Dimerik titanyum bileşiği **140** öncelikle t-BuOOH ile muamele edilerek **141** bileşiğindeki epoksitleyici ajan dioksiran yapısı oluşturulur. Ardından reaksiyon ortamına ilgili allil alkol ilave edilir, allil alkoldeki -OH grubu metal'e bağlanır. Daha sonra titanyum kompleksi üzerinden çift bağa oksijen transferi gerçekleşir. Reaksiyon ortamında fazlası bulunan TBHP'in yeniden titanyum kompleksine bağlanması ile yeni bir döngü başlar ve ortamdaki allil alkol bitene kadar devam eder. Dolayısıyla  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  ile tartarat türevinin katalitik miktarda kullanılması reaksiyonu sonuçlandırmak için yeterlidir (Şekil 3.41) (Finn and Sharpless 1991).



**Şekil 3.41.** Sharpless epoksidasyon reaksiyonu mekanizması

Allilik alkolünün içerdiği çift bağ düzlemseldir, Re ve Si olmak üzere iki enantiyotopik yüzeye sahiptir. Kiral reaktif kullanılmaksızın reaksiyon yapılırsa her iki yüzeyden de epoksidasyon gerçekleşir ve rasemik ürün karışımı elde edilir. Sharpless epoksidasyonunda tartarat türevlerinin oluşturduğu asimetric çevreden faydalanılarak enantiyo saf epoksi alkol türevleri elde edilir (Şekil 3.42).

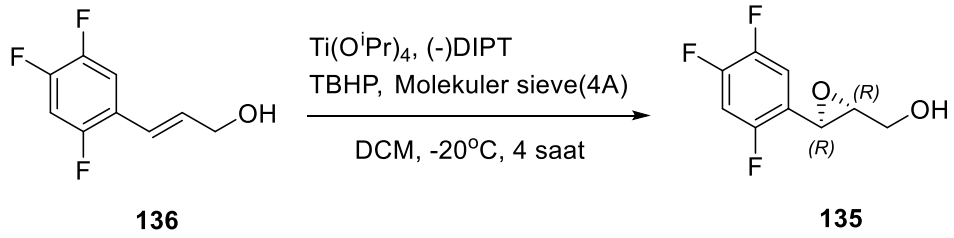


**Şekil 3.42.** (+) ve (-) DET kullanılarak elde edilen ürünler

Reaksiyon sonunda hangi enantiyomerin oluşacağı kullanılan tartarat türevinin stereokimyasına bağlı olarak değişmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında verilen sentez planındaki en önemli kademeyi Sharpless asimetric epoksidasyonu oluşturmaktadır. Bu kademede moleküle kiral merkez yerleştirilmekte ve sonuç ürüne kadar taşınmaktadır.

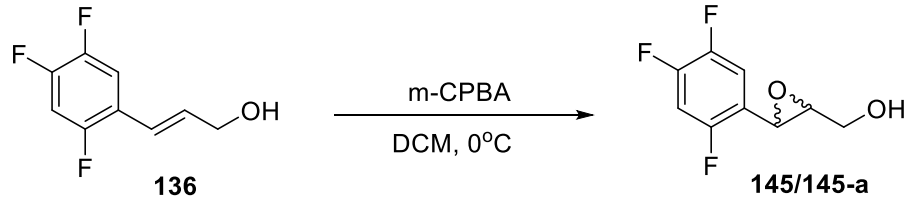
Allil alkol **136** bileşiğinin (-) diizopropil tartarat kiral ligandı kullanılarak gerçekleştirilen Sharpless epoksidasyon reaksiyonundan ((2R,3R)-3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol (**135**) bileşiği %80 verimle sentezlendi (Şekil 3.43) (Sasikumar and Nikalje 2012).



**Şekil 3.43.** **135** bileşiğinin Sharpless yöntemi ile sentezi

Elde edilen **135** bileşiğinin HPLC spektrumunun analizlerine katkıda bulunmak ve mukayese yapmak için rasem epoksit **145/145-a**'nın sentezi de yapıldı.

Epoksidasyon reaksiyonlarında sıklıkla tercih edilen bir reaktif olan *m*-CPBA kullanılarak, **136** bileşiği diklormetan içerisinde  $0^\circ\text{C}$ 'de rasemik epoksi alkol **145/145-a**'ya dönüştürüldü (Şekil 3.44) (Piens *et al.* 2016).

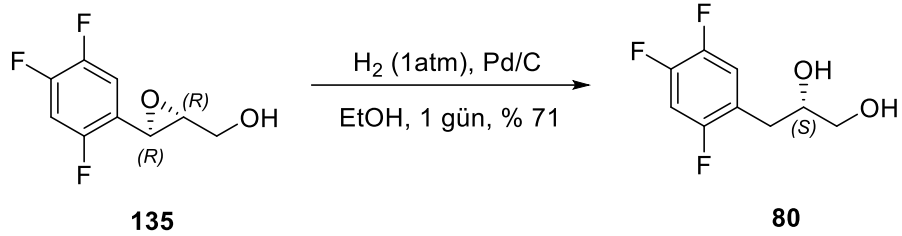


**Şekil 3.44.** Rasem epoksit **145/145-a**'nın sentezi

Enantiyosaf **135** ve rasemik **145/145-a** epoksi alkollerinin sentezi ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmasının ardından HPLC de çeşitli kiral kolonlar ve çözücü sistemleri kullanılarak enantiyomerlerin ayrılması için en iyi şartlar belirlendi. Kiral OJ kolon ve %5 izopropanol/heksan çözücü sistemi kullanılarak enantiyomerlerin en belirgin ayrımı gözlemlendi. Ardından aynı sistem ile çalışılarak epoksi alkol **135** bileşiğinin er değeri %95, çevirme açısı ise  $[\alpha]_D^{25} = 4^\circ$  ( $c=1, \text{CHCl}_3$ ) olarak belirlendi.

Enantiyo seçici reaksiyondan iyi bir sonuç alındıktan sonra hedef bileşiğe ulaşmak için epoksi alkol **135** bileşiğinin miktarı gram skalada sentezlendi ve tekrar 'er' değerinin %95 olduğu belirlendi. Sonra hidrojenlenme kademesine geçildi. Epoksi alkol **135**

bileşğinin 1 atm basınçtaki hidrojenlenme reaksiyonundan enantiyo saf diol **80** bileşği %71 verimle elde edildi (Şekil 3.45).



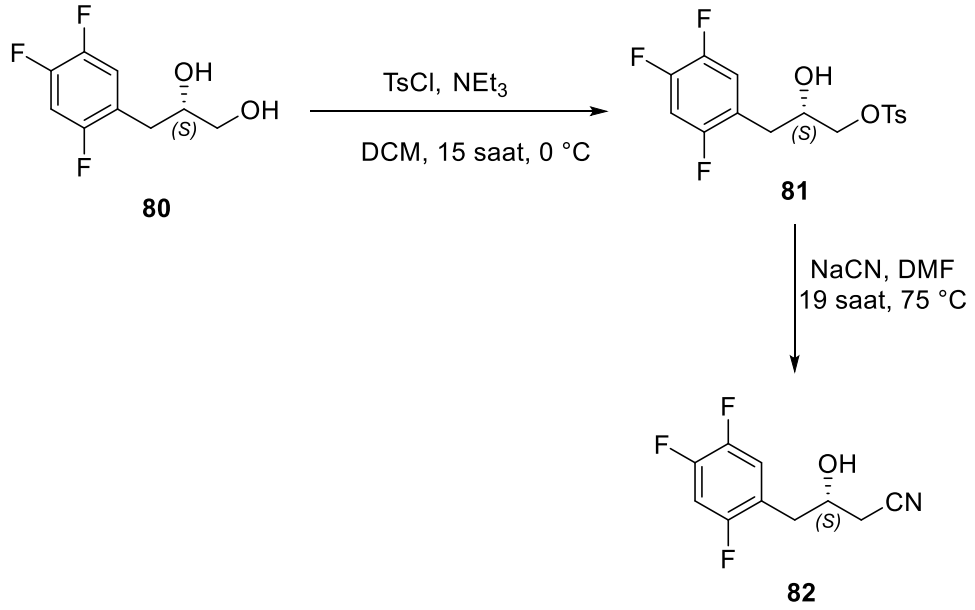
**Şekil 3.45.** Hidrojenlenme reaksiyonu ile **80** bileşğinin sentezi

Sitagliptin (**4**) sentezinde önemli bir ara bileşik olan diol **80** daha önce grubumuz tarafından sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır.

Diol **80** bileşğinin mutlak stereokimyasının belirlenmesi için literatürde bilinen şartlar kullanılarak HPLC çalışmaları yapıldı. **80** bileşğinin enantiyo saflığı %95 er ve çevirme açısı ( $[\alpha] = -36^\circ$  ( $c=1$ , EtOH)) belirlendi.

Enantiyo saf diol **80** bileşğinin düzlem polarize ışığı (-) yönde çevirdiği belirlenmiştir. Bu sonuç literatür ile karşılaştırıldığında sentezlenen diol **80** bileşğinin (*S*)-izomer olduğunu göstermektedir. Bu durumda (-) DIPT kiral reaktifi kullanılarak Sitagliptin'in (**4**) sentezi için öncü bir bileşik olan (*S*)-diol **80** uygun verimler ile elde edilmiştir.

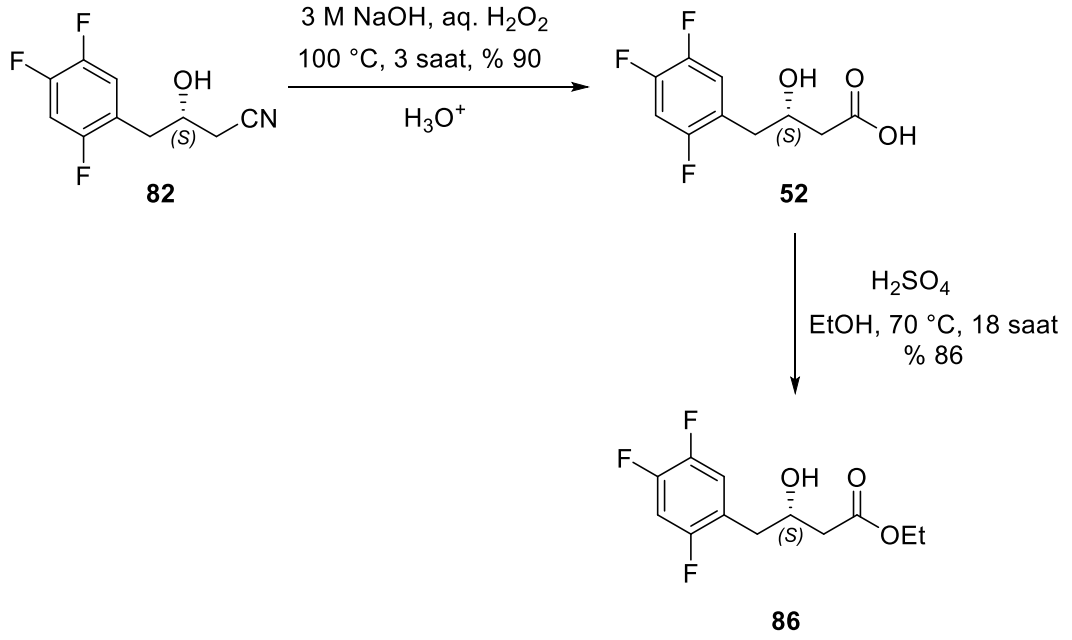
Enantiyo saf diol **80** bileşğinden Sitagliptin (**4**) ana iskelet yapısını oluşturabilmek için alifatik zincire bir karbon eklenmesi gerekmektedir. Bunun için diol **80** bileşğindeki primer hidroksil grubu TosCl reaktifi ile kolay ayrılan tosilat (-OTs) grubuna dönüştürüldü ve ardından siyanür (CN<sup>-</sup>) ile yer değıştirme reaksiyonundan  $\alpha$ -hidroksi bütan nitril türevi **82** %65 toplam verimle elde edildi (Şekil 3.46).



**Şekil 3.46.** **80** bileşiğinden α-hidroksi bütan nitril türevi **82** bileşiğinin sentezi

Sitagliptin (**4**) öncüsü olan **52** bileşiği, hidroksi nitril **82**'nin 3M NaOH ve katalitik miktarda ki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile tepkimesinden %90 verimle elde edildi. Hidroksi asit **52** ve ester türevi **86** bileşikleri literatürde Sitagliptin (**4**) öncüsü olarak bilinmektedir.

Hidroksi asit **52** bileşiği daha önce grubumuz tarafından farklı bir yöntem ile sentezlenmiştir. Ancak oldukça polar olan hidroksi asit türevi **52** ile yapılan HPLC çalışmalarında net bir ayırım yapılamadığından ester türevi **86** bileşiğine dönüştürülmüştür. Bu nedenle, HPLC çalışmalarını kolaylaştırmak ve sonuç bileşiklerinin stereokimyalarını karşılaştırmak için **52** bileşiğinin, etanol içerisinde katalitik miktarda sülfirik asit ile reaksiyonundan β-hidroksi ester **86** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 3.47) (Kara *et al.* 2012).



Şekil 3.47. **86** bileşiğinin sentezi

Diol **80** bileşiğinden başlanarak **86**'ya kadar olan kademeler grubumuz tarafından farklı bir yöntem ile yapılan Sitagliptin (**4**) sentezinde kullanılmıştır. Bu nedenle ara kademelerdeki her bir enantiyo saf bileşiğe ait HPLC çalışmalarına gerek duyulmadan direkt sonuç ürün sentezine gidilmiştir (Kara *et al.* 2012). Literatürde bilinen ester **86**'nın HPLC analizleri sonucunda, bileşiğin 'er' değeri %95 ve çevirme açısı  $[\alpha]=13^\circ$  ( $c=1$ , CHCl<sub>3</sub>) olarak belirlendi.

Bu durumda (*R*)-Sitagliptin'in (**4**) sentezi için gerekli olan (*S*)-hidroksi ester **86** elde edilmiştir. Ayrıca, (*R*)-Sitagliptin'in (**4**) öncü bileşiğinden birisi olan diol **80**'in sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir.

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 4.1. Genel Yöntemler

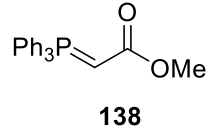
Organik bileşiklerin bütün reaksiyonları azot atmosferi altında havaya karşı duyarlı bileşikler için standart teknikler kullanılarak yapıldı. Ticari olarak satın alınan reaktifler ve kromatografi çözücüleri aksi belirtilmedikçe reaksiyonlarda direkt olarak kullanıldı. Tetrahidrofuran (THF) azot atmosferi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

Analitik ince tabaka kromatografisi (TLC) Merck silika gel 60 F254 ile yapıldı. Kolon kromatografisinde Fluka Silika gel 60 (0.063-0.2 mm) kullanıldı. Radyal kromatografi tabakaları Merck silika gel 60 PF254-gypsum kullanılarak hazırlandı.

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

## 4.2. Deneysel Yöntem

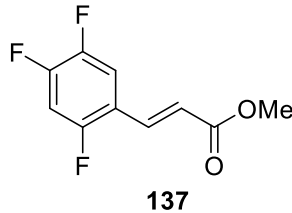
### 4.2.1. Metil 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfaniliden)asetat (138)



Trifenilfosfin (20g, 76.24 mmol)'in EtOAc (25 mL) içinde ki çözeltisi üzerine 0°C'de EtOAc (20 mL)'de çözülmüş brommetilester (6.4 mL, 69.31 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 15 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon huni gauch'tan süzülerek beyaz katı kısım Et<sub>2</sub>O (2x20 mL) ile yıkandı. Beyaz katı madde bir balona alınarak DCM (30 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine 0°C'de NaOH (1M, 50 mL) ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Ardından organik ve su fazı ekstraksiyon ile ayrıldı. Su fazı DCM (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Hiçbir saflaştırma işlemine gerek kalmaksızın beyaz katı Metil 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfaniliden)asetat (**138**) (22,185g) bileşiği %96 verimle elde edildi.

### 4.2.2. Metil (E)-3-(2,4,5-triflorofenil) akrilat (137)



Metil 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfaniliden)asetat (**138**) (5.63 g, 16.85 mmol) bileşiğinin DCM (25 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine 2,4,5-triflorofenilbenzaldehit (3.24 g, 20.22 mmol)

0°C’de damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra H<sub>2</sub>O (10 mL) ile durdurularak DCM (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Ham madde silika gel kolonda EtOAc/Heksan kullanılarak saflaştırıldı. Beyaz katı metil (E)-3-(2,4,5-triflorofenil) akrilat (**137**) (3.0 g) bileşiği %83 verimle elde edildi.  $R_f=0.5$ , (% 10 EtOAc/heksan).

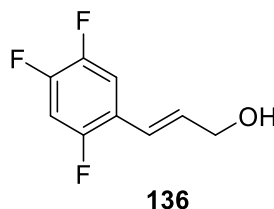
Elementel Analiz C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: Hesaplanan: C, 55,57; H, 3,26; Bulunan: C, 55,51; H, 3,23.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 1H), 6.39 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 156.8 (ddd, C-6,  $J_{C,F} = 251.9, 9.3, 2.4$  Hz), 151.3 (ddd, C-3,  $J_{C,F} = 254.8, 14.5, 12.5$  Hz), 147.3 (ddd, C-2,  $J_{C,F} = 244.8, 12.9, 3.6$  Hz), 135.3, 121.3, 119.2 (ddd, C-5,  $J_{C,F} = 13.9, 5.6, 4.3$  Hz), 116.2 (dd, C-4,  $J_{C,F} = 19.6, 4.3$  Hz), 106.4 (dd, C-1,  $J_{C,F} = 27.8, 28$  Hz), 52.0.

IR (neat) 1703, 1518, 1504 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.2.3. (E)-3-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-ol (**136**)



Metil (E)-3-(2,4,5-triflorofenil) akrilat (**137**) (2.9g, 13.4 mmol) bileşiğinin 0°C’de toluen (20 mL) içindeki çözeltisine 1.5 M DİBAL-H (22.3 mL, 33.5 mmol) azot

atmosferinde damla damla ilave edildi ve 0°C’de 12 saat karıştırıldı. 12 saatin sonunda reaksiyon 0°C’de 2M HCl (15 mL) ile sonlandırıldı ve EtOAc (3x15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Elde edilen ürün temiz olduğu için herhangi bir saflaştırma yöntemi uygulanmadı. Açık sarı sıvı (E)-3-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-ol (**136**) (2.86 g) bileşiği kantitatif verimle elde edildi.  $R_f=0.4$ , (%30 EtOAc/heksan).

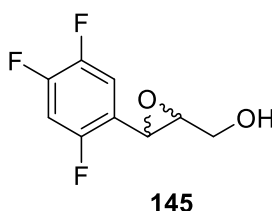
Elementel Analiz C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O : Hesaplanan: C, 57,45; H, 3,75; Bulunan: C, 57,42; H, 3,88.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.7 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.33 (dt,  $J = 16.0, 5.6$  Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.10 (bs, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.3 (ddd, C-6,  $J_{C,F} = 246.8, 11.3, 2.3$  Hz), 150.5 (C-3), 145.8 (C-2), 132.3, 121.3 (C-5/C-11), 114.7 (dd, C-4,  $J_{C,F} = 19.5, 5.1$  Hz), 105.8 (dd, C-1,  $J_{C,F} = 28.2, 20.8$  Hz), 63.3.

IR (neat) 3350, 1622, 1519,1429 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.2.4. (3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol (**145**)



(E)-3-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-ol (**136**) (2g, 10.64 mmol) bileşiğinin DCM (25 mL) içindeki çözeltisi üzerine m-CPBA (4g, 23.4 mmol) 0°C’de ilave edildi ve 15 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 15 saat sonunda NaHSO<sub>3</sub> (3 mL) ve H<sub>2</sub>O (15 mL) ile

reaksiyon durduruldu ve DCM (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Ham madde silika gel kolonda EtOAc/Heksan kullanılarak saflaştırıldı. Beyaz katı (3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol (**145**) (1.6 g) bileşiği %73 verimle elde edildi. R<sub>f</sub>=0.2, (%30 EtOAc/heksan).

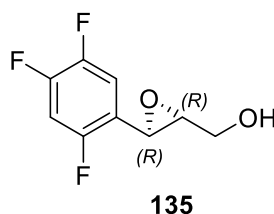
Elementel Analiz C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: Hesaplanan: C, 52,95; H, 3,46; Bulunan: C, 52,97; H, 3,65.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.1– 4.02 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.16 – 3.14 (m, 1H), 1.99 (bs, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.4 (ddd, C-6, J<sub>C,F</sub> = 245, 12, 2.6 Hz), 151.1(m, C-3) 146.4 (m, C-2), 121.1(ddd, C-5, J<sub>C,F</sub> = 15, 9.2, 4.1 Hz), 114.4 (dd, C-4, J<sub>C,F</sub> = 20.6, 5 Hz), 105.8 (dd, C-1, J<sub>C,F</sub> = 26.8, 21 Hz), 62.1, 61.1, 49.5 (d, C-10, J<sub>C,F</sub> = 5.1 Hz).

IR (neat) 3338, 2924, 1521, 1431, cm<sup>-1</sup>.

#### 4.2.5. ((2*R*,3*R*)-3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol (**135**)



Moleküler sieve 4Å (100 mg)'ın DCM (4 mL) içerisindeki süspansiyonu üzerine (-) DIPT (0.004 mL, 0.198 mmol) oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı -20 0°C'ye soğutuldu ve Ti(O<sup>i</sup>Pr) (0.05 mL, 0.159 mmol) ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldıktan sonra TBHP (0.58 mL, 3.18 mmol) reaksiyon karışımına eklendi

ve 1 saat  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de karıştırıldı. 1 saatin sonunda (E)-3-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-ol (**136**) (300 mg, 1.59 mmol) bileşiğinin DCM (1 mL) içindeki çözeltisi reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 3 saat karıştırıldı. 3 saatin sonunda NaCl ile doyurulmuş NaOH (%10, 15 mL) çözeltisi ilave edilerek DCM (3x15 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Ham madde silika gel kolonda EtOAc/Heksan kullanılarak saflaştırıldı. Beyaz katı (3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol (**135**) (265 mg) bileşiği %80 verimle elde edildi. Rf=0.2, (%30 EtOAc/heksan). En=67-68°C,  $[\alpha]_D^{26} = +4$  (c=1,  $\text{CHCl}_3$ ).

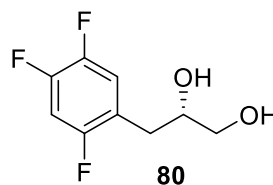
Elementel Analiz  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$  : Hesaplanan: C, 52,95; H, 3,46; Bulunan: C, 52,97; H, 3,65.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.1– 4.02 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.16 – 3.14 (m, 1H), 1.99 (bs, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.4 (ddd, C-6,  $J_{\text{C,F}} = 245, 12, 2.6$  Hz), 151.1(m, C-3) 146.4 (m, C-2), 121.1(ddd, C-5,  $J_{\text{C,F}} = 15, 9.2, 4.1$  Hz), 114.4 (dd, C-4,  $J_{\text{C,F}} = 20.6, 5$  Hz), 105.8 (dd, C-1,  $J_{\text{C,F}} = 26.8, 21$  Hz), 62.1, 61.1, 49.5 (d, C-10,  $J_{\text{C,F}} = 5.1$  Hz).

IR (neat) 3338, 2924, 1521, 1431, 881  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.2.6. 3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol (**80**)



(3-(2,4,5-triflorofenil)oksiran-2-il)metanol (**135**) (554 mg) bileşiminin EtOH (15 mL) içerisindeki çözeltisine 0°C'de Pd/C (%20) ilave edildi. Reaksiyon karışımından üç kez hidrojen gazı geçirildi ve reaksiyon 12 saat boyunca oda sıcaklığında H<sub>2</sub> atmosferinde karıştırıldı. 12 saat sonunda Pd/C süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Ham madde silika gel kolonda EtOAc/Heksan kullanılarak hızlı bir şekilde süzüldü. Beyaz katı 3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol (**80**) (400 mg) bileşiği %71 verimle elde edildi. R<sub>f</sub>=0.2, (% 50 EtOAc/heksan). E<sub>n</sub>=68-69°C, [α]<sup>D</sup><sub>26</sub> = -36 (c=1, EtOH).

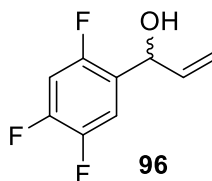
Elementel Analiz C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: Hesaplanan: C, 52,43; H, 4,40. Bulunan: C, 52,43; H, 4,71.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) J=7.08 (ddd, 1H, H- 6', J<sub>H,F</sub>= 16.0, 8.8, 7.2 Hz), 6.90 (dt, 1H, H-3', J<sub>H,F</sub>= 9.6, 6.8 Hz), 3.94-3.86 (m, 1H, H-2), 3.66 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-1a, J<sub>1a,1b</sub>= 11.2, J<sub>1a,2</sub>= 2.9 Hz), 3.46 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-1b, J<sub>1a,1b</sub> = 11.2, J<sub>1b,2</sub>= 7.0 Hz), 2.84 (bs. OH), 2.79 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-3a, J<sub>3a,3b</sub>= 14.1, J<sub>2,3a</sub> = 5.2 Hz), 2.71 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-3b, J<sub>3a,3b</sub> = 14.1, J<sub>2,3b</sub> = 7.9 Hz).

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

IR (neat) 3256, 2930, 1632, 1518, 1442, 1424 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.2.7. 1-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-ol (**96**)

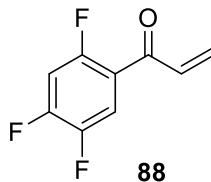


Metalik magnezyum (562 mg, 23.1 mmol) bulunan balon içerisine azot atmosferinde 30 mL THF, katalitik miktarda 1,2-dibrometan (0.2 mL) ve ardından 2,4,5-triflorbrombenzen (**97**) (2.72 mL, 23.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı metalik magnezyum tamamen çözününceye kadar oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferinde karıştırıldı (yaklaşık 25 dakika). Karışım acrolein (21) (1.2 mL, 17.8 mmol) oda sıcaklığında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 17 saat boyunca oda sıcaklığında azot atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon doygun NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) özeltisi ile durduruldu.ve organik faz 3x25 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak süzöldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (%20) heksan/EtOAc ile yürütölerek silika gel kolonda saflaştırıldı ve %84 verim ile sarı renkli yağmsı sıvı **96** bileşigi elde edildi. (Rf: 0.5 %20 EtOAc-Hex).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.15 (m, 1H), 7.04 – 6.76 (m, 1H), 6.11 – 5.83 (m, 1H), 5.44 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.3, 0.8 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 4.1 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.75 – 142.37 (m), 138.12 (s), 126.23 (d, J = 15.6 Hz), 126.23 (d, J = 15.6 Hz), 115.99 (d, J = 6.8 Hz), 115.51 (dd, J = 20.2, 5.7 Hz), 105.44 (dd, J = 27.9, 21.0 Hz), 68.15 (s).

#### 4.2.8. 1-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-on (88)

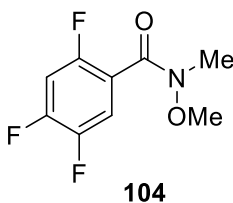


**88** (500 mg, 2.65 mmol) bileşiminin aseton (20 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine jones reaktifi (2.5 mL) 0°C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. 14 saatin sonunda süspansiyon halindeki reaksiyon karışımı silika jel üzerinden süzüldü (%10 EtOAc-Hex). Çözücü oda sıcaklığındaki su banyosu kullanılarak evaporatörde uzaklaştırıldı. Ayrım yapılmaksızın %35 verim ile sarı renkli sıvı **88** bileşiği elde edildi.(Rf: 0.5 % 10 EtOAc-Heksan).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (ddd, J = 10.2, 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.15 – 6.96 (m, 2H), 6.60 – 6.28 (m, 1H), 5.94 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.39 – 184.64 (m), 160.15 – 155.05 (m), 154.53 (s), 149.10 – 145.10 (m), 134.79 (d, J = 7.6 Hz), 131.26 (s), 123.52 – 121.90 (m), 119.19 (ddd, J = 20.1, 4.2, 2.3 Hz), 106.89 (dd, J = 29.7, 21.1 Hz).

#### 4.2.9. 2,4,5-trifloro-N-metoksi-N-metilbenzamid (104)



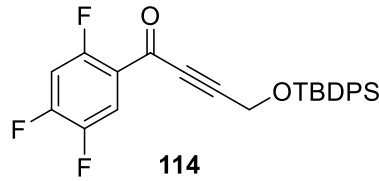
N,O-Dimetilhidroksilamin hidroklorür (5.51 g, 56.5 mmol) bileşiminin 40 mL/20 mL DCM/H<sub>2</sub>O içerisindeki çözeltisi üzerine NaHCO<sub>3</sub> (13g, 154.2 mmol) on dakika

boyunca 0°C de ilave edildi. 30 dakika 0°C'de karıştırıldıktan sonra 2,4,5-triflorbenzoil klorür (6.6 mL, 51.4 mmol) bileşiği damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. 3 saatin sonunda work-up ile organik faz ve su fazı ayrıldı. Su fazı (2×30 mL) DCM ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra renksiz sıvı **104** bileşiği kantitatif verimle elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.28 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.2 (dd, J<sub>C,F</sub>=250.1, 9.4 Hz), 150.8 (ddd, J<sub>C,F</sub>=254.1, 12.9, 2.3 Hz), 146.5 (dd, J<sub>C,F</sub>=260.1, 13.2 Hz), 117.1, 105.9, 119.6, 163.8, 61.3, 32.3.

#### 4.2.10. 4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1-on (**114**)

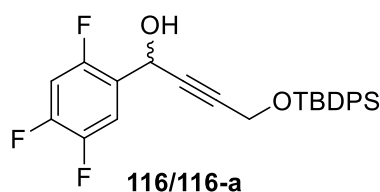


TBDPS ile korunmuş propargyl alkol (1.68 g, 5.7 mmol) **113**'ün 4 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine n-BuLi (1.6 M, 4.28 mL, 6.84 mmol) -78°C de damla damla ilave edildi ve aynı sıcaklıkta 40 dakika karıştırıldı. 2,4,5-trifluoro-N-methoxy-N-methylbenzamide (500 mg, 2.28 mmol) bileşiğinin 4 mL THF içerisindeki çözeltisi reaksiyon karışımı üzerine -78°C'de damla damla ilave edildi ve -78°C'de 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) çözeltisi ile sonlandırıldı. Su fazı (3×20 mL) EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra sarı renkli sıvı **114** bileşiği %70 verimle elde edildi.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83–7.77 (m, 1H), 7.71–7.70 (m, 4H), 7.37–7.46 (m, 6H), 7.05–6.98 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.08 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 157.9 (dd,  $J_{\text{C,F}}=262.5$ , 14.4), 153.9 (ddd,  $J_{\text{C,F}}=261.6$ , 26.4, 14.1), 146.6 (dd,  $J_{\text{C,F}}=248.3$ , 12.5), 135.6, 132.4, 130.1, 127.9, 119.7, 119.7, 107.2, 93.5, 83.6, 52.6, 26.6, 19.2.

#### 4.2.11. 4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1-ol (**116/116-a**)

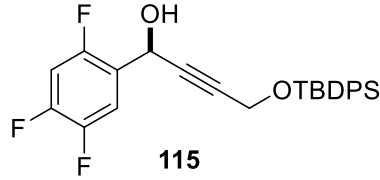


4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1-on (**114**) (158 mg, 0.35 mmol) bileşiminin  $-10^\circ\text{C}$ 'deki 5 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine  $\text{NaBH}_4$  (13 mg, 0.35 mmol) ilave edildi. Reaksiyon  $-10^\circ\text{C}$ 'de 1 saat karıştırıldıktan sonra 10 mL doymun  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi ile durduruldu. Su fazı ( $3 \times 15$  mL) EtOAc ile akstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra sarı renkli sıvı **116/116-a** bileşiği %60 verim ile elde edildi.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72–7.38 (m, 6H), 7.47–7.45 (m, 1H), 6.96–6.88 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.06 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.4 (dd,  $J_{\text{C,F}}=244.9$ , 19.1), 150.1 (ddd,  $J_{\text{C,F}}=252.5$ , 21.4, 5.3), 147.1 (dd,  $J_{\text{C,F}}=245.7$ , 12.9), 135.9, 133.2, 130.0, 127.9, 124.4, 116.6, 105.8, 85.9, 83.3, 58.1, 52.8, 26.9, 19.4.

#### 4.2.12. (S)-4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1-ol (115)

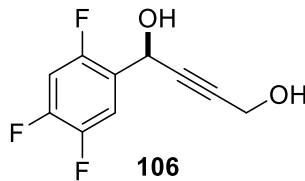


(*R*)-Me-CBS (0.065 mL, 0.13 mmol) kiral katalizörün 2 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine 0°C BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> (0.033 mL, 0.033 mmol) reaktifi ilave edildi ve 1 saat 0°C karıştırıldı. Daha sonra bu karışım 4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1-on (**114**) (100 mg, 0.22 mmol) bileşiğinin 0°C'de 2 mL THF içerisindeki çözeltisi üzerine ilave edildi. 1 saat 0°C'de karıştırıldıktan sonra reaksiyon 5 mL MeOH ile durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra 10 mL doymun NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ilave edildi. 3×15 mL EtOAc ile su fazı ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra sarı renkli sıvı **115** bileşiği %70 verimle elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72–7.38 (m, 6H), 7.47–7.45 (m, 1H), 6.96–6.88 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.06 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.4 (dd, J<sub>C,F</sub>=244.9, 19.1), 150.1 (ddd, J<sub>C,F</sub>=252.5, 21.4, 5.3), 147.1 (dd, J<sub>C,F</sub>=245.7, 12.9), 135.9, 133.2, 130.0, 127.9, 124.4, 116.6, 105.8, 85.9, 83.3, 58.1, 52.8, 26.9, 19.4.

#### 4.2.13. (S)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1,4-diol (106)



(S)-4-((tert-butildifenilsilil)oksi)-1-(2,4,5-triflorofenil)büt-2-in-1-ol (**115**) (100 mg, 0.22 mmol) bileşiminin 0°C'de 5 mL THF içerisindeki çözeltisine TBAF(0.08 mL, 0.28 mmol) ilave edildi ve 0°C'de 1 saat karıştırıldı. 1 saatin sonunda reaksiyon doygun NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) çözeltisi ile durduruldu. Su fazı 3×10 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL DCM içerisinde çözüldü. Katı kısım süzgeç kağıdı kullanılarak süzüldü. Beyaz katı **106** bileşiği %80 verimle elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 7.61–7.36 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.23 (s, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.8 (dd, J<sub>C,F</sub>=246.2, 9.6), 149.4 (ddd, J<sub>C,F</sub>=249.3, 27.2, 13.6), 146.5 (dd, J<sub>C,F</sub>=242.8, 12.6), 126.4, 116.1, 105.6, 85.0, 83.1, 49.6.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tip 2 diyabet vücutta insülinin etkili bir şekilde kullanılamamasından kaynaklanan metabolik bir hastalıktır. Pankreas yeterli insülin hormonu salgılamasına rağmen, doku ve hücrelerde etkili bir şekilde kullanılamamasına bağlı olarak kan şekeri yükselir ve Tip 2 diyabete neden olur.

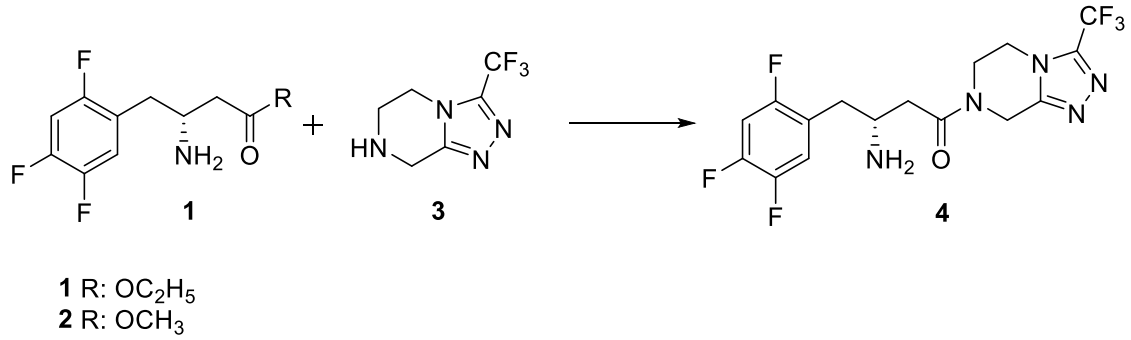
Tip 2 diyabet hastalığı, insanlığı tehdit eden dünya çapındaki en önemli sağlık sorunlarından biridir. WHO verilerine göre gelecek on yıl içerisinde diyabet hastalığından kaynaklanan ölümlerin %50 artış göstermesi beklenmektedir. Ülkemizde ise 6,5 milyon insanın Tip 2 diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl ortalama 4 milyon insanın yaşamına mal olan bu hastalığın ölüm sebeplerinin başında geleceği beklenilmektedir. Türkiye’de ise ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında 8. sırada yer almaktadır.

Görüldüğü gibi Tip 2 diyabet günümüzde ve gelecekte büyük bir sağlık sorunu olarak bildirilmiştir. Bu durum tedavi için kullanılan ilaç etken maddelerinden birisi olan Sitagliptin (4) üzerine ilgiyi artırmaktadır. Yapılan istatistiklere göre Sitagliptin (4) 2008 yılında en çok satılan ilaç listesinde 41. sırada iken 2011 yılında 24. sıraya ve 2013 yılında ise 14. sıraya yükselmiştir. Medscape verilerine göre 2015 yılında ise 9.148.946 satış rakamı ile 10. sırada yer almaktadır. Sitagliptin (4) Merck & Co. (U.S.) ilaç firmasının en çok sattığı ilaçtır. Bu hızlı yükseliş, her geçen gün bu ilaca olan ihtiyacın artması anlamına gelmektedir. İlaça olan ihtiyacın artması, bu ilacın sentezinin kolay ve sentez maliyetinin düşük olmasını gerektirmektedir.

Sitagliptin (4),  $\beta$ -amino asit 1 ve triazol 3 birimlerinden meydana gelmektedir (Şekil 5.1). Sitagliptin’in (4) ana iskelet yapısını  $\beta$ -amino asit birimi oluşturmaktadır.  $\beta$ -amino asitler  $\alpha$ -amino asitlerin aksine proteinlerin yapılarında bulunmazlar. Doğada daha çok sekonder metabolit olarak bulunmaktadırlar.  $\beta$ -amino asitlerin protein yapılarına dahil edilmeleri ilaç keşfi çalışmaları açısından çok önemlidir. Çünkü memelilerde proteinlere

yerleştirilen  $\beta$ -amino asit birim veya birimlerini parçalayacak peptidaz enzimi bulunmamaktadır. Bu yüzden protein metabolize olmadan vücutta daha uzun süre kalabilmektedir. Sitagliptin'in (4) diğer birimi, (3-(triflorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin) (3)'dür ve ticari olarak satılmaktadır (Hansen *et al.* 2005).

Bu nedenle, Sitagliptin (4) sentezindeki en önemli basamak  $\beta$ -amino asit 1 bileşiğinin enantiyo seçimli olarak elde edilmesidir.



**Şekil 5.1.** Sitagliptin'in (4) temel birimleri

Son yıllarda  $\beta$ -amino asit 1 bileşiğinin sentezi için bilinen yöntemlere ilave olarak yeni uygulanabilir sentez yöntemleri geliştirilmektedir.  $\beta$ -amino asit 1'in sentezinin en önemli ve en zor kısmını amin grubunun  $\beta$ -konumuna enantiyoseçici transferi oluşturmaktadır. Bu enantiyo seçicilik için son yıllarda detaylı araştırmalar yapılmıştır (Xu *et al.* 2004; Kim *et al.* 2005; Ahn *et al.* 2007).

Literatürde  $\beta$ -amino asit 1'in enantiyoseçici sentezi için genel olarak üç yöntem kullanılmaktadır.

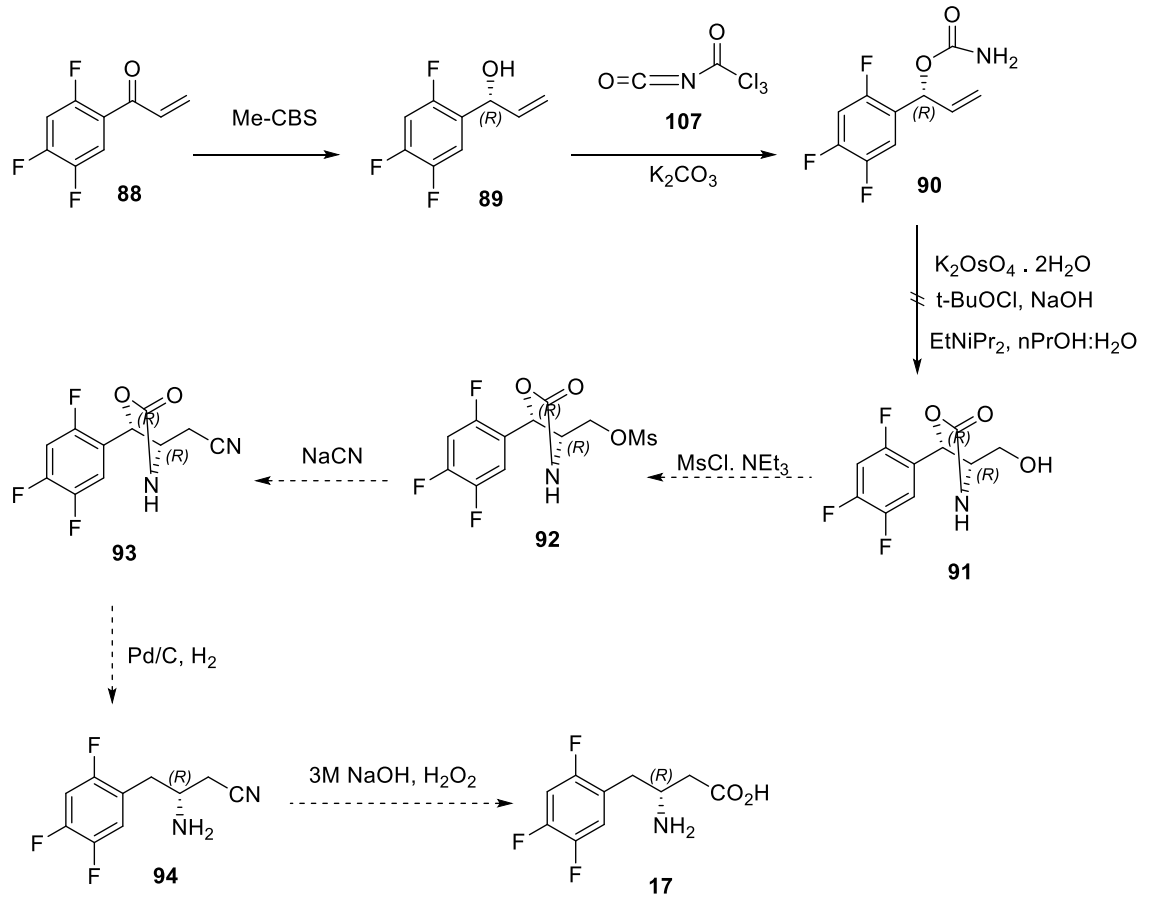
- Rasemik başlangıç bileşiklerinin kinetik ayrımı ile gerçekleştirilen enantiyoseçici sentezler.
- Kiral başlangıç bileşiklerinden çıkılarak kiralitenin sonuç ürüne kadar taşınması ile gerçekleştirilen sentezler.
- Kiral yardımcıları kullanılarak gerçekleştirilen enantiyoseçici sentezlerdir.

Tübitak ‘2211-D Yurtiçi Sanayiye Yönelik Doktora Burs Programı’ kapsamında yürütülen tez çalışması için hedeflediğimiz sentez yönteminde, kiral yardımcıları kullanılarak  $\beta$ -amino asit **1**’in enantiyoseçici sentezi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda farklı yöntemler uygulanarak hedef ürünün sentezi gerçekleştirildi.

- **Asimetrik Aminohidroksilasyon Yöntemi;**

Asimetrik aminohidroksilasyon yönteminde vinil keton **88** bileşiğindeki karbonil grubunun Me-CBS ile indirgenme reaksiyonundan enantiyo saf hidroksi vinil türevi **89** bileşiğinin sentezi planlandı. Bu amaçla bazı ön denemeler yapıldı. **88** bileşiğinin süstitüe grup (triflor) içermeyen fenil türevi ile yapılan çalışmalarda enantiyoseçici indirgeme ürünü  $\geq$  %99 enantiyo saflıkta elde edilmiştir.

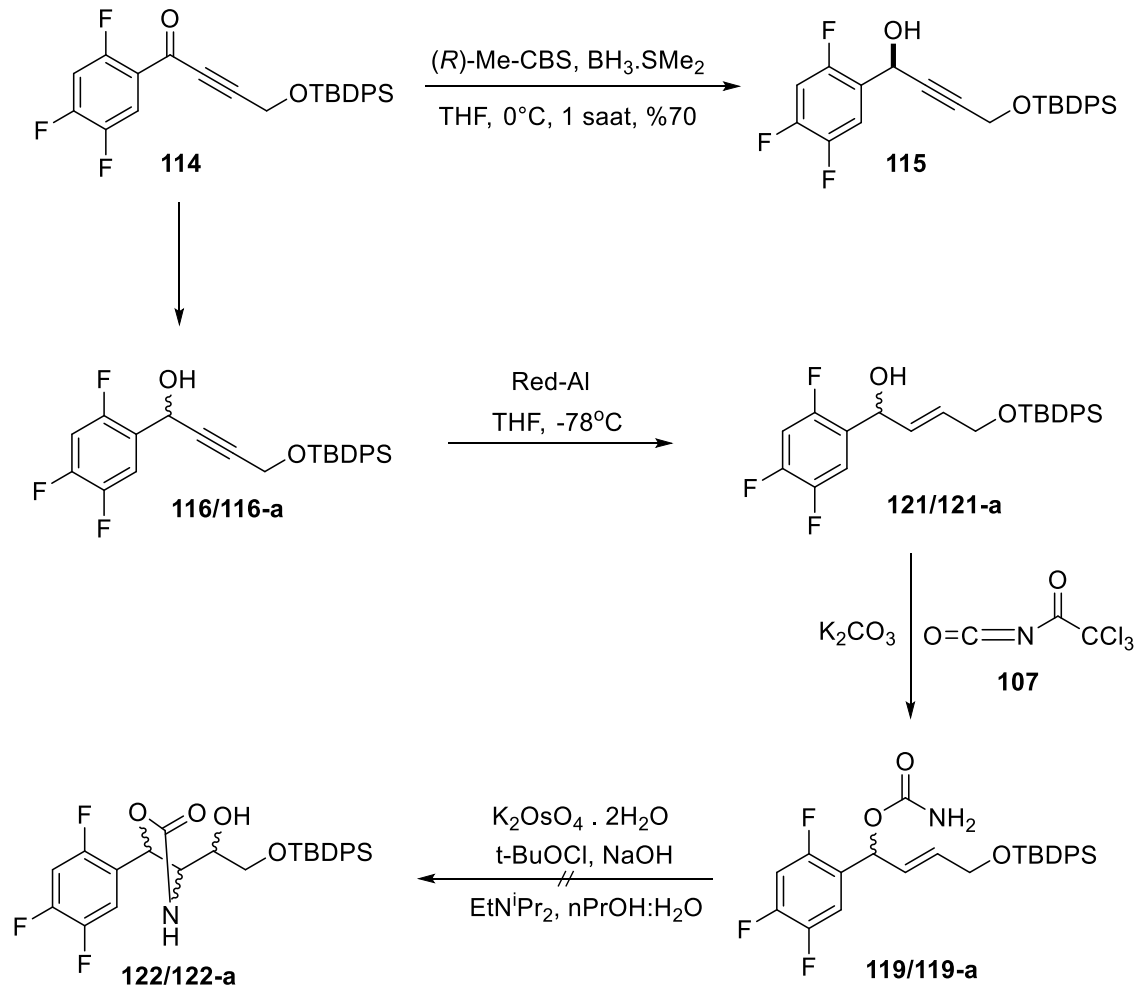
Böylece, benzilik konumuna yerleştirilen kiraliteden faydalanılarak karbamat türevi **90** bileşiğinin potasyumosmatdihidrat, tersiyerbutilhipoklorit reaktifleri ile beşli geçiş kompleksi üzerinden beta konumuna amin transferi planlanmıştır (Şekil 5.2). Ancak triflorofenil türevi ile yapılan çalışmalarda başlangıç bileşiği vinil keton **88** düşük verimle elde edildiğinden, başlangıç bileşiği değiştirilerek hedef ürünün sentezi planlandı.



Şekil 5.2. **17** bileşiği için sentez planı

Planlanan yeni yöntemde, başlangıç bileşiği olarak keton **114** kullanıldı ve bu bileşiğin Me-CBS ile indirgenmesi sonucu alkol **115** %99'un üzerinde enantiyo seçicilik ile elde edildi.

İlk denemelerde rasemik **116/116-a** bileşiği ile reaksiyonlar gerçekleştirildi. Alkin **116/116-a** bileşiği Red-Al reaktifi ile alken türevi **121/121-a**'ya dönüştürüldü ve ardından trikloroasetilizosiyanat kullanılarak karbamat türevi **119/119-a** bileşiği elde edildi. Ancak **119/119-a** bileşiğinin aminohidroksilasyon reaksiyonu başarısız oldu ve **122/122-a** bileşiği elde edilemedi (Şekil 5.3).

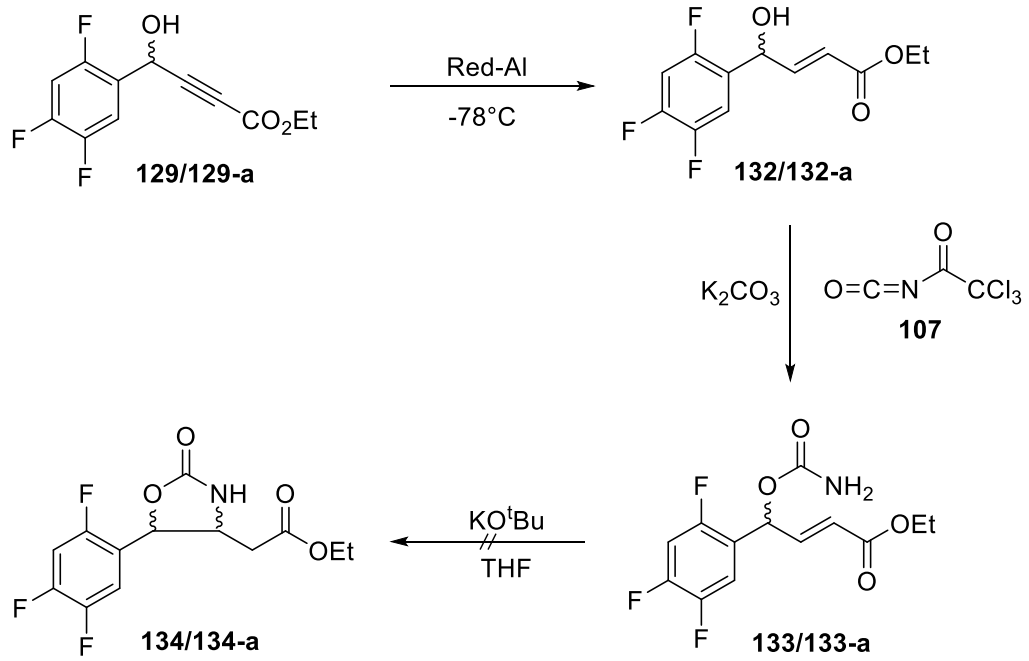


Şekil 5.3. 122/122-a bileşiğinin sentez plan

- **O-Karbamatların  $\alpha,\beta$ -Doymamış Sistemlere İntramoleküler Katılması**

Amino hidroksilasyon yönteminde istenilen sonucun elde edilememesinden dolayı hedef moleküle ulaşılacak yeni bir yöntem geliştirildi. Bu yöntemde, asetilenik ester türevi **129/129-a** Red-Al ile indirgenerek alken türevi **132/132-a** bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğinin trikloroasetilizosiyanat ile reaksiyonundan karbamat türevi **133/133-a** bileşiği elde edildi.

**133/133-a** bileşiğindeki karbamat grubunun bazik ortamda beta konumuna katılması ile hedeflenen bileşik **134/134-a**'nın elde edilebileceği ön görüldü. Ancak bu kademede **134/134-a** bileşiği elde edilemedi (Şekil 5.4).



**Şekil 5.4.** **134/134-a** bileşiğinin sentez planı

Asimetrik aminohidroksilasyon ve *o*-karbamatların  $\alpha,\beta$ -doymamış çift bağlara intramoleküler katılma reaksiyonları kullanılarak yapılan sentezlerde beklenen sonuçlar alınmadığından diğer bir alternatif yöntemin kullanılması ve hedef ürünün sentezlenmesi öngörülmüştür.

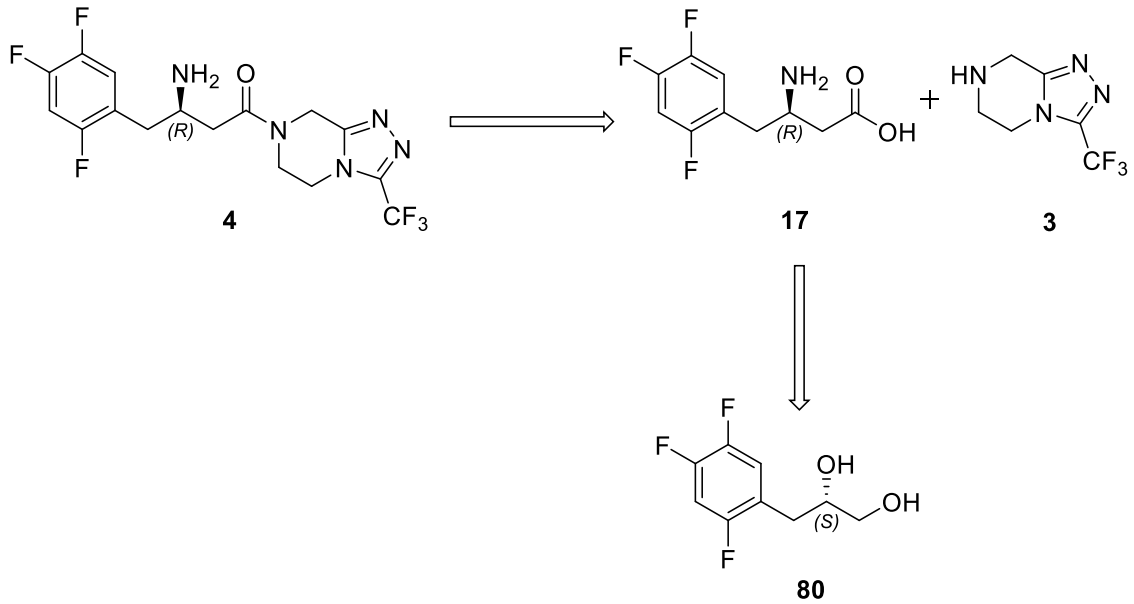
- **Sharpless Epoksidasyon Yöntemi:**

Bu yöntemde, Sitagliptin (**4**) bileşiğinin öncüsü olarak düşünülen diol **80** bileşiğin sentezine karar verildi (Şekil 5.5).

(*S*)-3-(2,4,5-triflorofenil)propan-1,2-diol (**80**) bileşiğinin yüksek verim ve enantiyo saflıkta, sanayi ölçekli sentezine olanak sağlayan bir yöntemin geliştirilmesi, Sitagliptin (**4**) sentezi için temel hedeflerinden biridir. Temel hedef olma nedenleri ise;

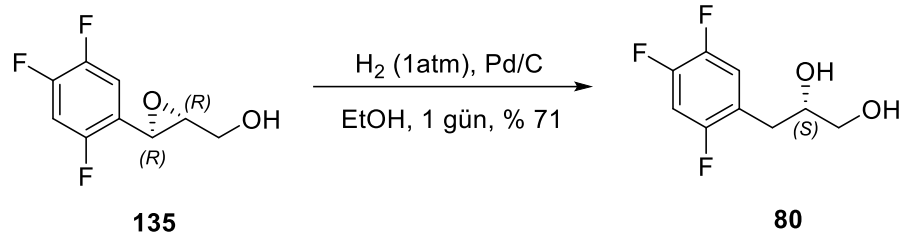
- Enantiyo saf **80** bileşiğinin eldesi ile en önemli kademe olan enantiyo seçici sentez başarılmış olacaktır.
- **80** bileşiğinden  $\beta$ -amino asit **17**'e geçiş literatürde bilinmektedir.

Böylece, **80** bileşiğinin sentezinin başarılmaması çalışma planımızın temel amacını da oluşturmaktadır.



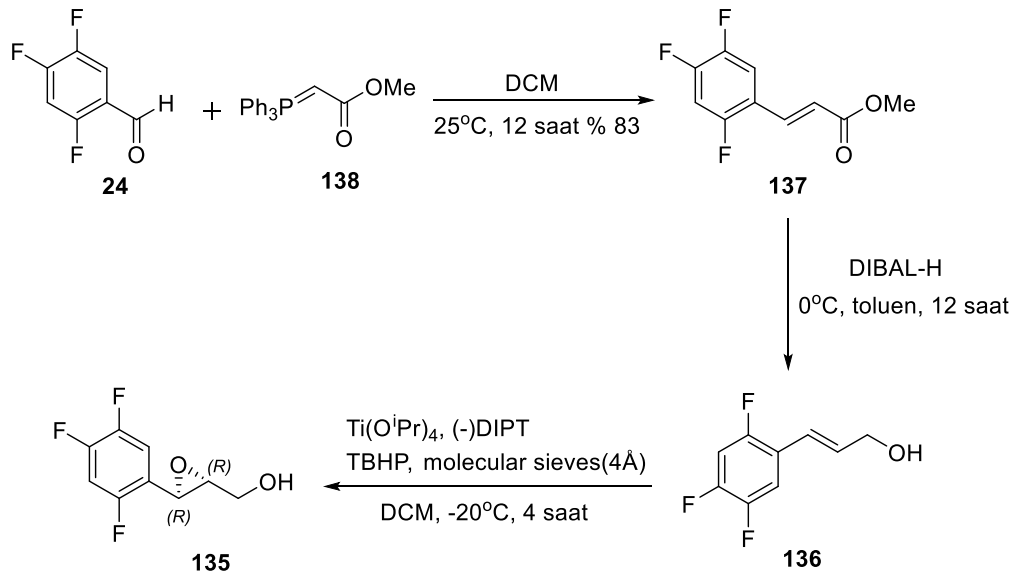
**Şekil 5.5.** Sitagliptin (**4**) öncüsü olacak diol **80** bileşiğinin sentez şeması

Enantiyo saf diol **80**'in epoksit **135** bileşiğinden, epoksit halkasının açılması ile elde edilebileceği öngörülmüştür (Şekil 5.6).



**Şekil 5.6.** 80 bileşiğinin sentezi

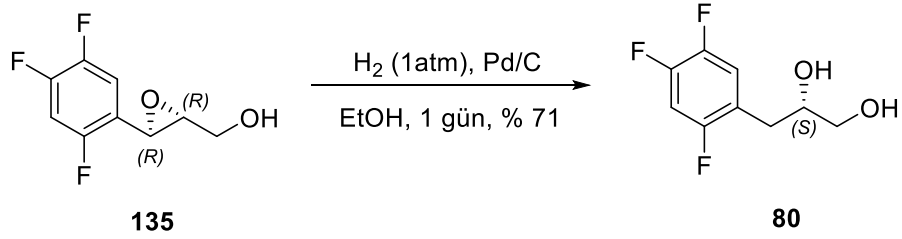
Bu amaçla, 2,4,5-triflorobenzaldehit (**24**)'ün fosfonyum ylid **138** kullanılarak yapılan Wittig reaksiyonundan  $\alpha,\beta$ -doymamış ester grubu içeren **137** bileşiği sentezlendi ve ester grubunun indirgenmesi ile epoksit öncüsü allil alkol **136** bileşiği elde edildi. Daha sonra, allil alkol **136** bileşiğinin Sharpless asimetric epoksidasyonu sonucu enantiyo saf allilik epoksit **135** bileşiği %95'er değeri ile sentezlendi (Şekil 5.7).



**Şekil 5.7.** 135 bileşiğinin sentezi

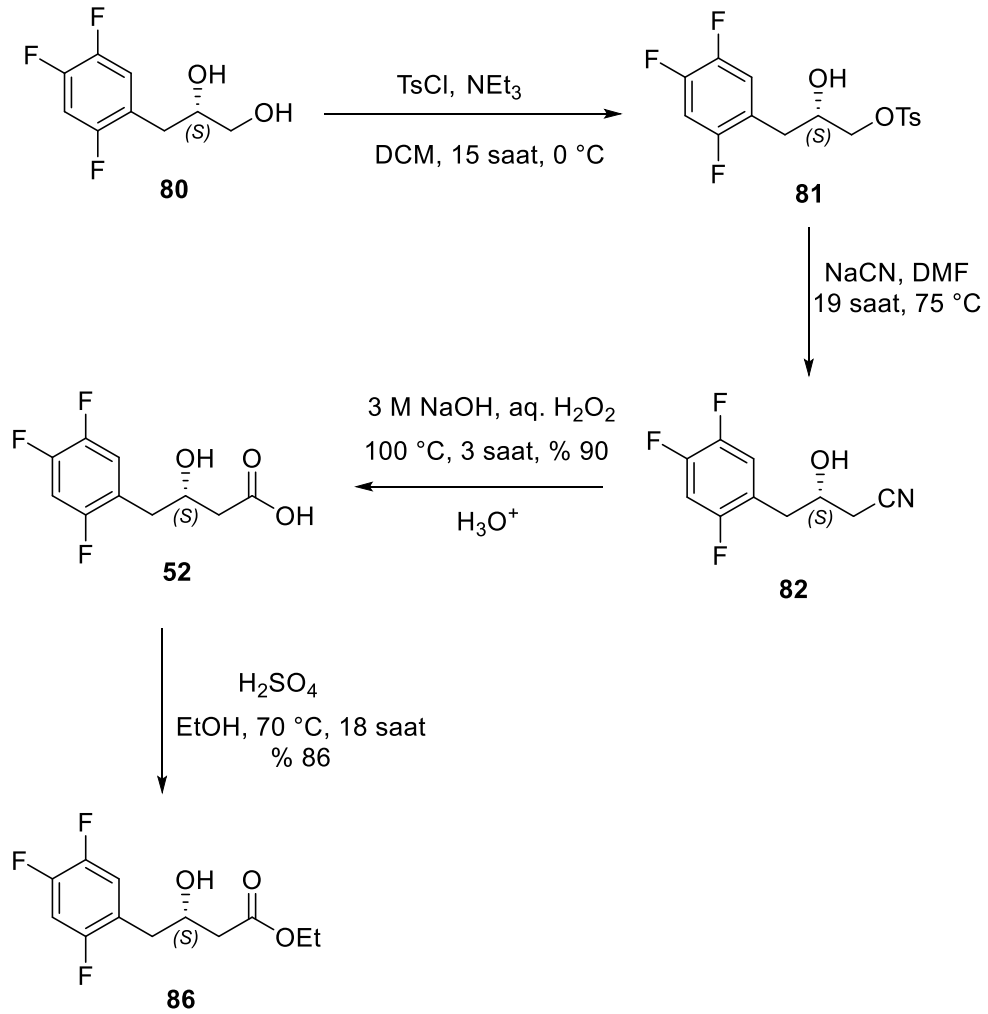
Sitagliptin (**4**) sentezindeki en önemli basamak  $\beta$ -konumunda enantiyo seçici olarak amino veya hidroksil grubunun takılmasıdır.

Bizim sentez planımızda ise enantiyo saf ara kademe bileşiği **135**'in hidrojenlenmesi ile  $\beta$ -konumunda hedeflenen enantiyo saf hidroksil grubu oluşturulmaktadır (Şekil 5.8).



**Şekil 5.8.** **80** bileşiğinin sentezi

Enantiyo saf hidroksil grubunun yerleştirilmesinin ardından  $\beta$ -hidroksi ester sentezi için diol **80** bileşiğindeki primer hidroksil grubunun nitril türevi **82**'e dönüştürülmesi ve takip eden hidroliz ve esterleşme reaksiyonu ile  $\beta$ -hidroksi ester **86**'nın sentezi grubumuz tarafından daha önceden yapılmıştır (Şekil 5.9). Doğru izomer üzerinden ilerlediğimizi teyit etmek ve TÜBİTAK 2211-D programı kapsamında sunulan sentez planının tamamlanması açısından literatürdeki tüm kademeler tekrar edilerek sonuç ürün (*S*)-hidroksi ester **86** elde edilmiştir. Böylece, diol **80** ve ester **86**'nın bulunan verileri literatürdeki veriler ile karşılaştırılarak stereokimya kesin olarak belirlenmiştir.



**Şekil 5.9.** **86** bileşiğinin sentezi

Bu çalışmada, 2,4,5-triflorobenzaldehit **24** bileşiğinden başlanarak Sitagliptin (**4**) öncüsü diol türevi **80** bileşiği %47 toplam verim ve %95 er ile dört kademedede sentezlenmiştir. Böylece, hedeflenen optikçe aktif bileşiğin sentezi, rasem bileşikten çıkılarak kiral katalizörler eşliğinde gerçekleştirilmiştir. Sentez basamakları ve reaksiyon koşulları dikkate alındığında, yöntemin mikro skaladan makro skalaya kadar sentezler için uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Ayrıca, diol **80**'in yüksek verim ve enantiyo seçicilikte sentezlenmesi yöntemin avantajını da ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, Sitagliptin'in (**4**) öncü bileşiklerinin sentezi için yeni alternatif bir yöntem geliştirilmiştir.

**KAYNAKLAR**

- Ahn, J.H., Shin, M.S., Jun, M.A., Jung, S.H., Kang, S.K., Kim, K.R., Rhee, S.D., Kang, N.S., Kim, S.Y., Sohn, S., Kim, S.G., Jin, M.S., Lee, J.O., Cheon, H.G., Kim, S.S., **2007**. Synthesis, biological evaluation and structural determination of  $\beta$ -aminoacyl-containing cyclic hydrazine derivatives as dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors. *Bio. Med. Chem. Lett.*, 17, 2622.
- Aktaş, D., Fıstıkçı, M., Gündoğdu, Ö., Seçen, H., Şahin, M. F., Altundaş, R., Kara, Y., **2015**. Novel and Stereospecific Synthesis of (2S)- 3- (2, 4, 5- Trifluorophenyl) propane- 1, 2- diol from D- Mannitol. *Helvetica Chimica Acta*, 98(8), 1127-1131.
- Altunoğlu, E. G., Müderrisoğlu, C., Erdenen, F., Ülgen, E., and Memiş, İ., **2015**. The Association between Obesity-Insulin Resistance and Depression-Anxiety: One Center, Cross-Sectional Study. *Istanbul Medical Journal*, 16(2), 62-66.
- Ayvaz, G., Uzm Dr Erdal K., **2010**. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar. *Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi. Diyabet ve Obezite Türk Eczacılar Birliği Yayını, Sayı 23-24, Ankara.*
- Berkessel, A., Cleemann, F., Mukherjee, S., **2005**. Kinetic Resolution of Oxazinones: An Organocatalytic Approach to Enantiomerically Pure  $\beta$ - Amino Acids. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(45), 7466-7469.
- Bodkin, J. A., McLeod, M. D., **2002**. The Sharpless asymmetric aminohydroxylation. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (24), 2733-2746.
- Buchwaldt, L., Green, H., **1992**. Phytotoxicity of destruxin B and its possible role in the pathogenesis of *Alternaria brassicae*. *Plant pathology*, 41(1), 55-63.
- Byrne, P. A., Gilheany, D. G., **2013**. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. *Chemical Society Reviews*, 42(16), 6670-6696.
- Choi, S. R., Breugst, M., Houk, K. N., Poulter, C. D., **2014**.  $\delta$ -deuterium isotope effects as probes for transition-state structures of isoprenoid substrates. *The Journal of organic chemistry*, 79(8), 3572-3580.
- Cussó, O., Garcia-Bosch, I., Font, D., Ribas, X., Lloret-Fillol, J., Costas, M., **2013**. Highly stereoselective epoxidation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalyzed by electron-rich aminopyridine manganese catalysts. *Organic letters*, 15(24), 6158-6161.
- Çolak, R., **2012**. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29, 30-38.
- Davies, S. G., Fletcher, A. M., Lv, L., Roberts, P. M., & Thomson, J. E., **2012**. Asymmetric synthesis of (-)-(R)-sitagliptin. *Tetrahedron Letters*, 53(24), 3052-3055.
- Donohoe, T. J., Johnson, P. D., Pye, R. J., Keenan, M., **2004**. Efficient acyclic stereocontrol using the tethered aminohydroxylation reaction. *Organic letters*, 6(15), 2583-2585.
- Drucker, D. J. and Nauck, M. A., **2006**. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 368: 1696–705.

- Egi, M., Azechi, K., Saneto, M., Shimizu, K., Akai, S., **2010**. Cationic Gold (I)-Catalyzed Intramolecular Cyclization of  $\gamma$ -Hydroxyalkynones into 3 (2 H)-Furanones. *The Journal of organic chemistry*, 75(6), 2123-2126.
- El-Batta, A., Jiang, C., Zhao, W., Anness, R., Cooksy, A. L., Bergdahl, M., **2007**. Wittig reactions in water media employing stabilized ylides with aldehydes. Synthesis of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated esters from mixing aldehydes,  $\alpha$ -bromoesters, and Ph<sub>3</sub>P in aqueous NaHCO<sub>3</sub>. *The Journal of organic chemistry*, 72(14), 5244-5259.
- Fackler, P., Huber, S. M., Bach, T., **2012**. Enantio- and regioselective epoxidation of olefinic double bonds in quinolones, pyridones, and amides catalyzed by a ruthenium porphyrin catalyst with a hydrogen bonding site. *Journal of the American Chemical Society*, 134(30), 12869-12878.
- Finn, M. G., Sharpless, K. B., **1991**. Mechanism of asymmetric epoxidation. 2. Catalyst structure. *Journal of the American Chemical Society*, 113(1), 113-126.
- 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(12), 2607-2610.
- Fraley, M. E., Hoffman, W. F., **2006**. U.S. Patent No. 7,060,705. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Fujio, M., Satoh, H., Inoue, S., Matsumoto, T., Egi, Y., **2007**. U.S. Patent No. 7,220,759. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- George, S., Narina, S. V., Sudalai, A., **2006**. A short enantioselective synthesis of (-)-chloramphenicol and (+)-thiamphenicol using tethered aminohydroxylation. *Tetrahedron*, 62(43), 10202-10207.
- Goldstein, B. J., Feinglos, M. N., Luncford, J. K., Johnson, J., Williams-Herman, D. E., **2007**. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 30(8), 1979-1987.
- Gomtsyan, A., Koenig, R. J., Lee, C. H., **2001**. Novel sequential process from N-methoxyamides and vinyl Grignard reagents: New synthesis of  $\beta$ -aminoketones. *The Journal of organic chemistry*, 66(10), 3613-3616.
- Guizzetti, S., Benaglia, M., **2010**. Trichlorosilane-Mediated Stereoselective Reduction of C=N Bonds. *European Journal of Organic Chemistry*, 2010(29), 5529-5541.
- Gutierrez, O., Metil, D., Dwivedi, N., Gudimalla, N., Chandrashekar, E. R. R., Dahanukar, V. H., Kozlowski, M. C., **2015**. Practical, Asymmetric Route to Sitagliptin and Derivatives: Development and Origin of Diastereoselectivity. *Organic letters*, 17(7), 1742-1745.
- Hansen, K. B., Balsells, J., Dreher, S., Hsiao, Y., Kubryk, M., Palucki, M., Grabowski, E. J., **2005**. First generation process for the preparation of the DPP-IV inhibitor sitagliptin. *Organic process research & development*, 9(5), 634-639.
- Hansen, K. B., Hsiao, Y., Xu, F., Rivera, N., Clausen, A., Kubryk, M., Ikemoto, N., **2009**. Highly efficient asymmetric synthesis of sitagliptin. *Journal of the American Chemical Society*, 131(25), 8798-8804.
- Hazman, Ö., **2011**. Sitagliptin: Tip 2 Diyabet Tedavisi için Yeni Oral Antidiyabetik Ajan. *Afyon Kocatepe University Journal of Sciences*, 11, 1-13.

- Hirama, M., Shigemoto, T., Yamazaki, Y., ITO, S., **1985**. Intramolecular Michael addition of O-carbamates to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated esters. A new diastereoselective amination in an acyclic system. *Journal of the American Chemical Society*, 107(6), 1797-1798.
- Khalaf, A., Grée, D., Abdallah, H., Jaber, N., Hachem, A., Grée, R., **2011**. A new flexible strategy for the synthesis of gem-difluoro-bisarylic derivatives and heterocyclic analogues. *Tetrahedron*, 67(21), 3881-3886.
- Kim, D., Wang, L., Beconi, M., Eiermann, G. J., Fisher, M. H., He, H., Marsilio, F., **2005**. (2 R)-4-Oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5, 6-dihydro [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] pyrazin-7 (8 H)-yl]-1-(2, 4, 5-trifluorophenyl) butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of medicinal chemistry*, 48(1), 141-151.
- Korwar, S., **2012**. Preparation and Evaluation of Deconstruction Analogs of 7-deoxykalafungin as Akt Inhibitors.
- Köse, A., Gündoğdu, Ö., Aktaş, D., Fıstıkçı, M., Altundaş, R., Seçen, H., Kara, Y., **2015**. Enantiospecific Synthesis of (R)- 3- Amino- 4- (2, 4, 5- trifluorophenyl) butanoic Acid Using (S)- Serine as a Chiral Pool. *Helvetica Chimica Acta*, 98(2), 260-266.
- Meta, C. T., Koide, K., **2004**. Trans-selective conversions of  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -alkynoic esters to  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -alkenoic esters. *Organic letters*, 6(11), 1785-1787.
- Nair, R. N., Bannister, T. D., **2014**. Grubbs Cross-Metathesis Pathway for a Scalable Synthesis of  $\gamma$ -Keto- $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated Esters. *The Journal of organic chemistry*, 79(3), 1467-1472.
- Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., Zinman, B., **2009**. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes care*, 32(1), 193-203.
- Nussbaum, F., Spiteller, P., **2004**. In *Highlights in Bioorganic Chemistry: Methods and Application*; Schmuck, C., Wennemers, H., Eds. 63-89.
- Onomura, O., Kouchi, Y., Iwasaki, F., Matsumura, Y., **2006**. New organic activators for the enantioselective reduction of aromatic imines with trichlorosilane. *Tetrahedron letters*, 47(22), 3751-3754.
- Pan, X., Bai, S., Yu, W., Ding, D., Zhao, D., Liu, F., **2015**. Efficient Synthesis of 3-R-Boc-amino-4-(2, 4, 5-trifluorophenyl) butyric Acid. *Synthetic Communications*, 45(12), 1451-1456.
- Pegova, A., Abe, H., Boldyrev, A., **2000**. Hydrolysis of carnosine and related compounds by mammalian carnosinases. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 127(4), 443-446.
- Piens, N., De Craene, S., Franceus, J., Mollet, K., Van Hecke, K., Desmet, T., D'hooghe, M., **2016**. Diastereoselective synthesis of 3-acetoxy-4-(3-aryloxiran-2-yl) azetidin-2-ones and their transformation into 3, 4-oxolane-fused bicyclic  $\beta$ -lactams. *Organic & biomolecular chemistry*, 14(47), 11279-11288.
- Pratley, R. E., Gilbert, M., **2008**. Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *The review of diabetic studies*, 5(2), 73.
- Pridmore, S. J., Slatford, P. A., Williams, J. M., **2007**. 2, 5-Disubstituted furans from 1, 4-alkynediols. *Tetrahedron letters*, 48(29), 5111-5114.

- Ramon, R. S., Pottier, C., Gómez- Suárez, A., Nolan, S. P., **2011**. Gold (I)- Catalyzed Tandem Alkoxylation/Lactonization of  $\gamma$ - Hydroxy-  $\alpha$ ,  $\beta$ - Acetylenic Esters. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 353(9), 1575-1583.
- Rao, S., Prabhu, K. R., **2017**. Gold-Catalyzed [2, 3]-Sigmatropic Rearrangement: Reaction of Aryl Allyl Alcohols with Diazo Compounds. *Organic Letters*, 19(4), 846-849.
- Ravinandan, A.P., Basavanagowda, G.M., Jimmy, O.D., Sushil K. L., 2014. Review on Sitagliptin. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, 3(2).
- Reetz, M. T., Li, X., **2006**. Asymmetric Hydrogenation of  $\beta$ - Keto Esters Using Chiral Diphosphonites. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 348(10- 11), 1157-1160.
- Sasikumar, M., Nikalje, M. D., **2012**. Simple and efficient synthesis of (S)-dapoxetine. *Synthetic Communications*, 42(20), 3061-3067.
- Savile, C. K., Janey, J. M., Mundorff, E. C., Moore, J. C., Tam, S., Jarvis, W. R., Devine, P. N., **2010**. Biocatalytic asymmetric synthesis of chiral amines from ketones applied to sitagliptin manufacture. *Science*, 329(5989), 305-309.
- Sorochinsky, A. E., Ueki, H., Aceña, J. L., Ellis, T. K., Moriwaki, H., Sato, T., Soloshonok, V. A., **2013**. Chemical deracemization and (S) to (R) interconversion of some fluorine-containing  $\alpha$ -amino acids. *Journal of Fluorine Chemistry*, 152, 114-118.
- Spiteller, P., Nussbaum, F., **2004**. Biosynthesis of  $\beta$ - Amino Acids. *Highlights in Bioorganic Chemistry: Methods and Applications*, 90-106.
- Steer, D. L., Lew, R. A., Perlmutter, P., Smith, A., Aguilar, M. I., **2002**.  $\beta$ -Amino acids: versatile peptidomimetics. *Current medicinal chemistry*, 9(8), 811-822.
- Steinhuebel, D., Sun, Y., Matsumura, K., Sayo, N., Saito, T., **2009**. Direct asymmetric reductive amination. *Journal of the American Chemical Society*, 131(32), 11316-11317.
- Tufvesson, P., Lima- Ramos, J., Jensen, J. S., Al- Haque, N., Neto, W., Woodley, J. M., **2011**. Process considerations for the asymmetric synthesis of chiral amines using transaminases. *Biotechnology and bioengineering*, 108(7), 1479-1493.
- Xia, Q. H., Ge, H. Q., Ye, C. P., Liu, Z. M., Su, K. X., **2005**. Advances in homogeneous and heterogeneous catalytic asymmetric epoxidation. *Chemical reviews*, 105(5), 1603-1662.
- Xu, J., Ok, H.O., Gonzalez, E.J., Colwell Jr., L.F., Habulihaz, B., He, H., Leiting, B., Lyons, K.A., Marsilio, F., Patel, R.A., Wu, J.K., Thornberry, N.A., Weber, A.E., Parmee, E.R., **2004**. Discovery of Potent and Selective  $\beta$ -Homophenylalanine Based Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 4759.
- Ye, J., Wang, C., Chen, L., Wu, X., Zhou, L., Sun, J., **2016**. Chiral Lewis Base-Catalyzed, Enantioselective Reduction of Unprotected  $\beta$ - Enamino Esters with Trichlorosilane. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358(7), 1042-1047.
- Yin, J., Gallis, C. E., Chisholm, J. D., **2007**. Tandem oxidation/halogenation of aryl allylic alcohols under Moffatt– Swern conditions. *The Journal of organic chemistry*, 72(18), 7054-7057.
- Yoshida, M., Shoji, Y., Shishido, K., **2009**. Total syntheses of enokipodins A and B utilizing palladium-catalyzed addition of an arylboronic acid to an allene. *Organic letters*, 11(6), 1441-1443.

- Zeng, L. L., Ding, Y. J., Zhang, G. C., Song, H. R., Hu, W. H., **2009**. A practical synthesis of trifluorophenyl R-amino acid: The key precursor for the new anti-diabetic drug sitagliptin. *Chinese Chemical Letters*, 20(12), 1397-1399.
- Zhang, L., Xie, X., Fu, L., Zhang, Z., **2013**. [RuCl<sub>2</sub> (p-cymene)]<sub>2</sub>-Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acids to  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Ketones under Ligand-Free and Neutral Conditions. *The Journal of organic chemistry*, 78(7), 3434-3437.
- Zhou, S., Wang, J., Chen, X., Aceña, J. L., Soloshonok, V. A., Liu, H., **2014**. Chemical Kinetic Resolution of Unprotected  $\beta$ -Substituted  $\beta$ -Amino Acids Using Recyclable Chiral Ligands. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(30), 7883-7886.

## ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Trabzon'da doğdu. İlköğrenimini Dumlupınar İlkokulu; orta öğrenimini Nene Hatun Kız Lisesi'nde tamamladı. 2006 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2010 yılında mezun oldu. 2010 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2012 yılında bu programdan mezun olarak aynı yıl doktora programına başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.