CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

1,2-SİKLİK SÜLFAMİDATLAR İLE KİRAL PİPERİDİN SENTEZİNE [3+3] HALKALAMA STRATEJİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Berrin BALTA

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Organik kimya

MANİSA 2009

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

1,2-SİKLİK SÜLFAMİDATLAR İLE KİRAL PİPERİDİN SENTEZİNE [3+3] HALKALAMA STRATEJİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Berrin BALTA

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 17.07.09

Tezin Savunulduğu Tarih : 19.08.2009

Tez Danışmanı : Dr. Mustafa ESKİCİ

Diğer Jüri Üyeleri : Yrd.Doç.Dr Sabih ÖZER

Yrd.Doç.Dr. Şerafettin DEMİÇ

MANİSA 2009

İÇİNDEKİLER

SAYFA

İÇİNDEKİLER
ŞEMA LİSTESİ
ŞEKİL LİSTESİ
KISALTMALAR
TEŞEKKÜR
ÖZET / ABSTRACT
1.GİRİŞ ……1
2.GENEL BİLGİLER ……...1
2.1. 1,2-Siklik Sülfamidatların Kimyası ……1
2.1.1. 1,2-Siklik Sülfamidatların Sentezi ……....5
2.1.2. 1,2-Siklik Sülfamidatların Reaktivitesi ……... 9
2.2.Amaç ……16
3.DENEYSEL ……...19
3.1.Gereç ve Yöntem……...19
3.1.1.Gereç ……19
3.1.1.1.Kullanılan Aletler ……...19
3.1.1.2.Kullanılan Kimyasallar ……..19
3.2.Yöntem ……..20
3.2.1. 1,2-Siklik Sülfamidatların Sentezi ……..20
3.2.1.1. Fenilalaninol 1,2-Siklik Sülfamidat (3a) Sentezi ……..20
3.2.1.1.1. Etil (2*S*)-2-amino-3-fenil-propanoat hidroklorür Sentezi……..20
3.2.1.1.2. Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-fenil-propanoat (1a) Sentezi ……..21
3.2.1.1.3. (2*S*)-Benzilamino-3-fenil-propan-1-ol (2a) Sentezi ……..21
3.2.1.1.4. (4*S*)-3,4-Dibenzil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit (3a) Sentezi ……....22
3.2.1.2. Alaninol 1,2-Siklik Sülfamidat (3b) Sentezi ……..23
3.2.1.2.1. Etil (2*S*)-2-amino-propanoat hidroklorür Sentezi ……...23
3.2.1.2.2. Etil (2*S*)-2-benzoilamino-propanoat (1b) Sentezi ……..23
3.2.1.2.3. (2*S*)-2-Benzilamino-propan-1-ol (2b) Sentezi ……..24
3.2.1.2.4. (4*S*)-3-Benzil-4-metil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit (3b) Sentezi ……...25
3.2.1.3. Valinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3c) Sentezi……26
3.2.1.3.1. Etil (2*S*)-2-amino-3-metil-bütanoat hidroklorür Sentezi ……26
3.2.1.3.2. Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-metil-bütanoat (1c) Sentezi ……26
3.2.1.3.3 (2*S*)-2-Benzilamino-3-metil-bütan-1ol (3c) Sentezi ……...27
3.2.1.3.4. (4*S*)-3-Benzil-4-isopropil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit (3c) Sentezi ……...28
3.2.1.4. Norvalinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3d) Sentezi ……29

3.2.1.4.1. Etil (2*S*)-2-amino-pentanoat hidroklorür Sentezi ……..…..…….…..….29
3.2.1.4.2. Etil (2*S*)-2-benzoilamino-pentanoat (1d) Sentezi ……..……..……...29
3.2.1.4.3. (2*S*)-2-Benzilamino-pentan-1-ol (2d) Sentezi ……..……30
3.2.1.4.4. 4(*S*)-3-Benzil-4-*n*-propil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit (3d) Sentezi ……..30
3.2.1.5. Prolinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3e) Sentezi ……31
3.2.1.5.1. (*S*)-Prolinol Sentezi ……..……31
3.2.1.5.2. (4aS)-[3.3.0]-1-Aza-2-tiya-3-okzabisiklooktan-2-2-dioksit (3e) Sentezi …...….32
3.2.2. 1,2-Siklik Sülfamidatların Deneysel Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışmaları ……33
3.2.2.1. (3*S*)-3-Benzilamino-4-fenil-butironitril (4) Sentezi ……..…….33
3.2.2.2. (2*S*)-1-Azido-2-benzilamino-3-fenil-propan (5) Sentezi ……..……33
3.2.2.3. Trietil ortopropiyolat Sentezi ……..……..34
3.2.2.3.1. 2-Bromotrietil ortopropiyonat (11) Sentezi.……..……34
3.2.2.3.2. Trietil ortoakrilat (12) Sentezi ……..……..34
3.2.2.3.3. 2,3-Dibromotrietil ortopropiyonat (13) Sentezi ……..……..35
3.2.2.3.4. Trietil ortopropiyolat (9) Sentezi ……..……..35
3.2.2.4. Fenilalaninol 1,2-Siklik Sülfamidat (3a) ile Sübstitüsyon Çalışması ……..……..36
3.2.2.4.1. Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-fenil-2-hekzinoat (15a) Sentezi ……..…36
3.2.2.4.2. (6*S*)-6-Benzil-piperidin-2-on (17a) Sentezi ……..……..37
3.2.2.5. Alaninol 1,2-Siklik Sülfamidat (3b) ile Sübstitüsyon Çalışması ……..……...…37
3.2.2.5.1. Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-hekzinoat (15b) Sentezi ……...……37
3.2.2.5.2. (6*S*)-6-Metil-piperidin-2-on (17b) Sentezi ……..……...38
3.2.2.6. Valinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3c) ile Sübstitüsyon Çalışması…. ……..…....39
3.2.2.6.1. Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-metil-2-heptinoat (15c) Sentezi ……..……39
3.2.2.6.2. (6*S*)-6-İzopropil-piperidin-2-on (17c) Sentezi ……..…..40
3.2.2.7. Norvalinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3d) ile Sübstitüsyon Çalışması …...……..40
3.2.2.7.1. Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-oktanoat (15d) Sentezi ……..……..…40
3.2.2.7.2. (6*S*)-6-n-Propil piperidin-2-on (17d) Sentezi ……..……..41
3.2.2.8. Prolinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3e) ile Sübstitüsyon Çalışması …..…….42
3.2.2.8.1. Prolinol sülfamidat (3e) ile lityum trietil ortopropiyolatın(8) sübstitüsyon reaksiyonu ……42
4.SONUÇLAR VE TARTIŞMA ……..……..43
4.1. 1,2-Siklik Sülfamidatların Sentezi ……..43
4.2. Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışmaları ……44
5.ÖZET ……54
5.1. Özet ve Gelecek çalışmalar ……...54
6.KAYNAKLAR……..……57
7.EKLER……..……..60

ŞEMA LİSTESİ

Şema 1……Sayfa 2
Şema 2……Sayfa 2
Şema 3 ……Sayfa 3
Şema 4 ……Sayfa 4
Şema 5 ……Sayfa 5
Şema 6 ……Sayfa 5
Şema 7 ……Sayfa 6
Şema 8 ……Sayfa 7
Şema 9 ……Sayfa 8
Şema 10 ……Sayfa 8
Şema 11 ……Sayfa 9
Şema 12 ……Sayfa 10
Şema 13 ……Sayfa 10
Şema 14 ……Sayfa 11
Şema 15 ……Sayfa 12
Şema 16 ……Sayfa 12
Şema 17 ……Sayfa 13
Şema 18 ……Sayfa 14
Şema 19 ……Sayfa 14
Şema 20 ……Sayfa 15
Şema 21 ……Sayfa 15
Şema 22 ……Sayfa 17
Şema 23 ……Sayfa 17
Şema 24 ……Sayfa 18
Şema 25 ……Sayfa 43
Şema 26 ……Sayfa 44
Şema 27 ……Sayfa 45
Şema 28 ……Sayfa 46
Şema 29 ……Sayfa 46
Şema 30 ……Sayfa 47
Şema 31 ……Sayfa 48
Şema 32 ……Sayfa 49
Şema 33 ……Sayfa 50
Şema 34 ……Sayfa 51

Şema 35 ……..Sayfa 52
Şema 36 ……..Sayfa 53
Şema 37 ……..Sayfa 55
Şema 38 ……..Sayfa 55

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA

Şekil 6.1 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-fenil-propanoat bileşiğinin (**1a**) IR spekturumu ……...60
Şekil 6.2 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-fenil-propanoat bileşiğinin (**1a**) ^{1}H NMR spekturumu ….60
Şekil 6.3 (4*S*)-3,4-Dibenzil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3a**) IR spekturumu …61
Şekil 6.4 (4*S*)-3,4-Dibenzil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3a**) ^{1}H NMR spekturumu ……..61
Şekil 6.5 (4*S*)-3,4-Dibenzil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3a**) ^{13}C NMR spektrumu ……62
Şekil 6.6 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-propanoat bileşiğinin (**1b**) IR spekturumu ……...62
Şekil 6.7 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-propanoat bileşiğinin (**1b**) ^{1}H NMR spekturumu ……63
Şekil 6.8 (4*S*)-3-Benzil-4-metil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin **(3b)** IR spektrumu ……...63
Şekil 6.9 (4*S*)-3-Benzil-4-metil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin **(3b)** ^{1}H NMR Spektrumu ……64
Şekil 6.10 (4*S*)-3-Benzil-4-metil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin **(3b)** ^{13}C NMR spekturumu ……..64
Şekil 6.11 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-metil-bütanoat bileşiğinin (**1c**) IR spekturumu ……..65
Şekil 6.12 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-metil-bütanoat bileşiğinin (**1c**) ^{1}H NMR spekturumu …65
Şekil 6.13 (4*S*)-3-Benzil-4-isopropil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3c**) IR spekturumu ……66
Şekil 6.14 (4*S*)-3-Benzil-4-isopropil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3c**) ^{1}H NMR Spekturumu ……66
Şekil 6.15 (4*S*)-3-Benzil-4-isopropil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3c**) ^{13}C NMR spekturumu ……..67
Şekil 6.16 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-pentanoat bileşiğinin (**1d**) IR spekturumu ……..67
Şekil 6.17 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-pentanoat bileşiğinin (**1d**) ^{1}H NMR spekturumu ……68
Şekil 6.18 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-pentanoat bileşiğinin (**1d**) ^{13}C NMR spekturumu …….68
Şekil 6.19 4(*S*)-3-Benzil-4-n-propil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3d**) IR spekturumu ……....69
Şekil 6.20 4(*S*)-3-Benzil-4-n-propil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3d**) ^{1}H NMR spekturumu ……69
Şekil 6.21 4(*S*)-3-Benzil-4-*n*-propil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3d**) ^{13}C NMR spekturumu ……70
Şekil 6.22 (4a*S*)-[3.3.0]-1-Aza-2-tiya-3-okzabisiklooktan-2-2-dioksit bileşiğinin **(3e)** IR spekturumu ……....70
Şekil 6.23 (4a*S*)-[3.3.0]-1-Aza-2-tiya-3-okzabisiklooktan-2-2-dioksit bileşiğinin (**3e**) ^{1}H

NMR Spektrumu ……71
Şekil 6.24 (4a*S*)-[3.3.0]-1-Aza-2-tiya-3-okzabisiklooktan-2-2-dioksit bileşiğinin (**3e**) ^{13}C NMR Spekturumu ……..……..71
Şekil.6.25 (3*S*)-3-Benzilamino-4-fenil-butironitril bileşiğinin **(4)** IR spekturumu ……..…72
Şekil.6.26 (3*S*)-3-Benzilamino-4-fenil-butironitril bileşiğinin **(4)** ^{1}H NMR spekturumu ……72
Şekil.6.27 (2*S*)-1-Azido-2-benzilamino-3-fenil-propan bileşiğinin **(5)** IR spekturumu ……..73
Şekil.6.28 (2*S*)-1-Azido-2-benzilamino-3-fenil-propan bileşiğinin **(5)** ^{1}H NMR spekturumu…....73
Şekil.6.29 Trietil ortoakrilat bileşiğinin **(12)** IR spekturumu ……..……..….74
Şekil.6.30 Trietil ortoakrilat bileşiğinin **(12)** ^{1}H NMR spekturumu ……..…..……..74
Şekil.6.31 Trietil ortopropiyolat bileşiğinin **(9)** IR spekturumu ……..……75
Şekil.6.32 Trietil ortopropiyolat bileşiğinin **(9)** ^{1}H NMR spekturumu ……..……..……..75
Şekil.6.33 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin **(15a)** IR spekturumu ……....76
Şekil.6.34 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin **(15a)** ^{1}H NMR spekturumu ...76
Şekil.6.35 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin**(15a)** ^{13}C NMR spekturumu...77
Şekil.6.36 (6*S*)-6-Benzil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17a**) IR spekturumu ……...77
Şekil.6.37 (6*S*)-6-Benzil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17a**) ^{1}H NMR spekturumu ……....78
Şekil.6.38 (6*S*)-6-Benzil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17a**) ^{13}C NMR spekturumu ……..…78
Şekil.6.39 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-hekzinoat bileşiğinin (**15b**) IR spekturumu ..……...79
Şekil.6.40 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-hekzinoat bileşiğinin (**15b**) ^{1}H NMR spekturumu ….……79
Şekil.6.41 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-hekzinoat bileşiğinin (**15b**) ^{13}C NMR spekturumu ……....80
Şekil.6.42 (6*S*)-6-Metil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17b**) IR spekturumu ……..……....80
Şekil.6.43 (6*S*)-6-Metil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17b**) ^{1}H NMR spekturumu …..……..…..81
Şekil.6.44 (6*S*)-6-Metil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17b**) (15) ^{13}C NMR spekturumu ……..……..81
Şekil.6.45 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-metil-2-heptinoat bileşiğinin (**15c**) IR spekturumu …….82
Şekil.6.46 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-metil-2-heptinoat bileşiğinin (**15c**) ^{1}H NMR spekturumu ……82
Şekil.6.47 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-metil-2-heptinoat bileşiğinin (**15c**) ^{13}C NMR spekturumu ……83
Şekil.6.48 (6*S*)-6-İzopropil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17c**) ^{1}H NMR spekturumu…….....83
Şekil.6.49 (6*S*)-6-İzopropil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17c**) ^{1}H NMR spekturumu ……...84
Şekil.6.50 (6*S*)-6-İzopropil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17c**) ^{13}C NMR spekturumu ……..……84
Şekil.6.51 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-oktanoat bileşiğinin (**15d**) IR spektrumu ……....85
Şekil.6.52 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-oktanoat bileşiğinin (**15d**) ^{1}H NMR spekturumu ……85
Şekil.6.53 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-oktanoat bileşiğinin (**15d**) ^{13}C NMR spekturumu ……....86
Şekil.6.54 (6*S*)-6-n-Propil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17d**) IR spekturumu ……..86
Şekil.6.55 (6*S*)-6-n-Propil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17d**) ^{1}H NMR spekturumu ……87
Şekil.6.56 (6*S*)-6-n-Propil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17d**) ^{13}C NMR spekturumu ……..…..87

KISALTMALAR

Bn	:Benzil
DCM	:Diklormetan
DMF	:*N*,*N*-Dimetilformamit
DMSO	:Dimetilsülfoksit
e.e.	:Enantiyomer fazlalığı
E.n.	:Erime noktası
Et_3N	:Trietilamin
EtOAc	:Etil asetat
EtOH	:Etanol
HCl	:Hidroklorik asit
H_2SO_4	:Sülfirik asit
IR	:Infrared
KCN	:Potasyum siyanür
K.n.	:Kaynama noktası
KOH	:Potasyum hidroksit
$LiAlH_4$	:Lityum alimünyumhidrür
MeOH	:Metanol
Na_2CO_3	:Sodyum karbonat
NaH	:Sodyum hidrür
$NaHCO_3$	:Sodyum bikarbonat
NaN_3	:Sodyum azit
$NaIO_4$	:Sodyum periyodat
NaOH	:Sodyum hidroksit
Na_2SO_4	:Sodyum sülfat
NMR	:Nükleer Magnetik Rezonans
Ph	:Fenil
PhCOCl	:Benzoil klorür
RuO_4	:Rutenyum tetraoksit
$RuCl_3$	:Rutenyum klorür
Eter	:Dietil eter
$SOCl_2$	:Tiyonil klorür
SO_2Cl_2	:Sülfürül klorür
THF	:Tetrahidrofuran
TLC	:İnce tabaka kromotografisi

TEŞEKKÜR

Bu çalışmam süresince yardımlarını ve desteğini esirgemeyen danışmanım Dr. Mustafa ESKİCİ ' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi yönden hiçbir desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

BERRİN BALTA

ÖZET

Visinal aminoalkolerin hidroksil grubu nükleofilik sübstitüsyona karşı 1,2-siklik sülfamidat oluşumu ile aktifleştirilmesi aziridinlerin reaktiflik profiline potansiyel bir alternatif sağlar. Bununla birlikte 1,2-siklik sülfamidatların kimyası bazı avantajlara sahiptir. Bu avantajlar sübstitüsyonun yer seçimli olarak C—O bağında cereyan etmesi ve azot üzerinde herhangi bir aktifleştirici gruba ihtiyaç bulunmamasıdır. 1,2-Siklik sülfamidatların çeşitli nükleofillerle sübstitüsyon reaksiyonları organik sentezin farklı alanlarında yeni kullanılmaya başlamıştır. Karbon kökenli nükleofiller ile sübstitüsyonu yeni bir C—C bağı oluşturarak fonksiyonel kiral aminlerin sentezine olanak sağlaması özellikle önemlidir. Bu bağlamda, kiral 1,2-Siklik sülfamidatların sentetik fonksiyonel karbon nükleofillerine karşı reaktivitesi organik sentezde yeterince incelenmemiştir. 1,2-Siklik sülfamidatların bazı kararlı karbanyonlar (çoğunlukla enolatlar) ile etkili sübstitüsyon yaptıkları bilinmesine rağmen, asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları konusunda literatürde bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, bazı temel L-amino asitlerden türemiş 1,2-siklik sülfamidatlar (fenilalaninol (**3a**), alaninol (**3b**), valinol(**3c**), norvalinol (**3d**) ve prolinol sülfamidat (**3e**)) literatür yöntemleriyle sentezlendi. Sentezlenen sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları ilk olarak lityum metilpropiyolat ile araştırıldı, ancak çözeltideki muhtemel karasızlık probleminden dolayı bu anyon oluşturulamamıştır. Kararlı propiyolat anyon eşdeğeri olarak ester karbonili ortoester şeklinde korunmuş türevi trietil ortopropiyolat kullanımı çalışıldı. Bu bileşik literatür yöntemiyle trietil ortopropiyonatdan sentezlendi.

Sentezlenen sülfamidatlar (**3a-d**) lityum trietil ortopropiyolat ile etkili sübstitüsyon yaparak *N*-sülfamat ara ürünlerini (**14a-d**) oluşturmuştur. Ara ürünlerin asidik hidrolizi amino grubunu serbest bırakarak ortoester grubunu etil esterlerine dönüştürmüştür. Yer değiştirme ürünleri fonksiyonel δ-amino-α,β-doymamış ester (**15a-d)** bileşikleri yüksek verimlerde (89-91%) sentezlendi. Bu amino esterlerin (**15a-d)** paladyum katalizörlüğünde hidrojenasyonu üçlü bağı doyurarak, benzil koruma grubunu molekülden uzaklaştırmıştır. Dibenzillenmiş doymuş türevlerinin reaksiyon ortamında kısmi halkalaşması sonucunda ilgili laktam bileşiklerini oluştuğu gözlenmiştir. Halkalaşmanın tamamlanması için ham reaksiyon karışımlarının toluen içinde kaynatılması sonucunda aminoasitlerden türemiş laktam bileşikleri (**17a-d)** yüksek verimlerde (83-89 %) sentezlendi. Geliştirilen bu yöntem 1,2-siklik sülfamidatları kullanarak 2-sübstitüe piperidin sisteminin asimetrik sentezine yeni bir [3+3] haklama stratejisi oluşturmaktadır.

Ayrıca prolinol sülfamidatın (**3e**) ile lityum trietil ortopropiyolat sübstitüsyon reaksiyonu çalışmasında problemler ile karşılaşılmıştır. Reaksiyonu bir ara ürün oluşturduğu gözlendi, fakat bu ara ürünün yapısı tam olarak aydınlatılamadı.Bu ara ürünün yapısının belirlenmesi noktasında daha detaylı araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları IR ve ^{1}H ve ^{13}C NMR tekniklerini kullanarak gerçekleştirilmiştir. Daha önce literatürde sentezlenen bileşikler için, elde edilen spektroskopik sonuçlar literatür ile uyum içindedir. Bu çalışmada ilk defa sentezlenen bileşiklerin yapıları benzer yapılar doğrultusunda IR ve ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır

Anahtar sözcükler: 1,2-Siklik Sülfamidatlar, Nükleofilik Sübstitüsyon, Piperidin

ABSTRACT

A [3+3] Cyclization Strategy for Asymmetric Piperidin Synthesis Using 1,2-Cyclic Sulfamidates

Activation of vicinal aminolalcohols toward nucleophilic substitution through formation of 1,2-cyclic sulfamidates provide a potential alternative to the reactivity profile of aziridines. In addition the chemistry of 1,2-cyclic sulfamidates has several advantages. These are the regioselective nucleophilic ring opening of cyclic sulfamidates at the C-O bond and no requriment of the presence of activating groups on the nitrogen. Reactions of cyclic sulfamidates with a variety of nucleophiles have recently began to be employed in a range of areas in synthesis. Of great value is the ring opening reactions with carbon-based nucleophiles that enable the synthesis of chiral fuctionalized amines. In this respect, the reactivity of chiral sulfamidates toward synthetically more versatile carbon nucleophiles have been less widely investigated in organic synthesis. Despite a few reported substitution reactions of sülfamidates with some stabilized carbon nucleophiles (mostly enolates), there is no study in the literature about the acetylenic displacement reactions of them.

In this study, some basic 1,2-cyclic sulfamidates (phenyl alaninol, alaninol, valinol, norvalinol, prolinol) (**3a-e**) derived from corresponding L-amino acids have been prepared using lliterature methods. Acetylenic substitution reactions of the sulfamidates synthesized in this work were initially investigated with lithium methylpropiolate, but this anion could not be generated presumably due to the instability of the anion in solution. The use of the carbonyl protetected derivative, triethyl orthopropiolate as the stable propiolate anion equivalent was also studied. This compound was synthesized from triethyl propionate using the literature protocol.

Reaction of sulfamidates (**3a-d**) with lithium triethyl orthopropiolate took place efficiently to furnish *N*-sulfamate intermadiates(**14a-d**). Acidic hydrolysis of these intermediates left amino group free while converting orthoesters moiety to ethyl ester. Thus, functionalized δ-amino-α,β-unsaturated esters (**15a-d)** were obtained in high yields (89-91%). Removal of benzyl protecting group and saturation of triple bonds were achieved by palladium catalyzed hydrogenation. During hydrogenation reactions partial cyclization of debenzylated and saturated derivatives to generate piperidine ring systems was observed. Refluxing of the crude reaction mixture was required in order to achieve complete cyclization leading to the synthesis of aminoacids derived piperdine lactams (**17a-d)** in high yields (83-89 %). This approach presents a [3+3] annulation strategy for asymmetric synthesis of chiral 2-substtitue piperdin ring systems using 1,2-cyclic sulfamidates.

Acetylenic substitution reaction of prolinol sulfamidate (**3e**) proved to be problematic. The reaction formed an intermediate, but the structure of this adduct could not be determined. Further studies is needed to clearify the structure of this intermediate.

IR, ^{1}H and ^{13}C NMR were used for structural characterization of the compounds synthesized in this work. Anaylitical data obtained for the previously synthesized coumpounds are in good agreement with the literature data. Characterization of new coumpounds were carried out with IR, ^{1}H and ^{13}C NMR spectra.

Key Words: 1,2-Cyclic Sulfamidates, Nucleophilic Substitution, Piperidine

1.GİRİŞ

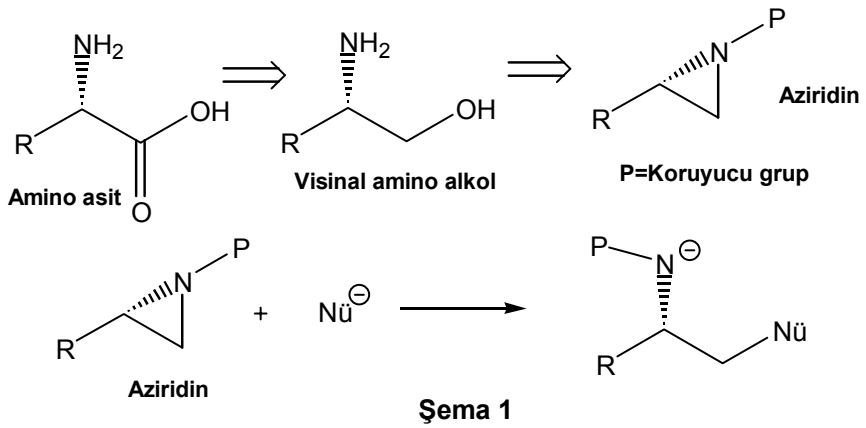
Gelişen ve büyüyen dünyamızda, organik amin bileşikleri ve türevlerine talep bu büyümeye paralel olarak her geçen gün artmaktadır. Bunun nedeni, bu tür bileşiklerinin birçoğu çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olmasındandır. Bu yüzden ilaç endüstrisi bu tür bileşiklere yoğun ilgi duymaktadır. Geliştirilen ilaçların bir çoğunun yapısında amin veya türevleri vardır. Dolayısıyla oluşan bu ilgi, araştırmacıları böyle bileşiklerin sentezlerine yönelik yeni yöntemler geliştirmelerine motivasyon kaynağı oluşturur. Son yıllarda ulusal ve/veya uluslararası kural düzenleyici kuruluşlar tarafından ilaç şirketleri üzerine üretilen ilaçların optiksel olarak saf olmaları (enantiyomer veya diastereomer olarak saf olmaları özelliği) yönünde önemli bir baskı unsuru oluşturmasıyla kiral amin bileşikleri ve türevlerinin sentezi özellikle önem kazanmıştır. Buna bağlı olarak, kiral amin bileşiklerine asimetrik sentez yöntemlerinin geliştirilmesi modern organik sentezin ana hedeflerinden birisidir.

Aminoasitler doğada bol miktarlarda bulunan temel organik bileşiklerdendir ve canlılarda hayatın temelini oluşturur. Bu açıdan aminoasitler daha kompleks azotlu organik bileşiklerin sentezleri için ideal başlangıç maddeleri olarak değerlendirilir. Aminoasitlerden çıkarak çeşitli reaksiyonlarla önemli hedef aminlerin sentezleri için yapı taşı olabilecek ara maddelerin sentezleri mümkündür [1]. Bu alanda sentetik organik kimyacılar araştırmalarını bu dönüşümleri sağlayacak reaksiyonlar geliştirmek ve mevcut olanları daha verimli kılmak noktasında yoğunlaştırmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 1,2-Siklik Sülfamidatların Kimyası

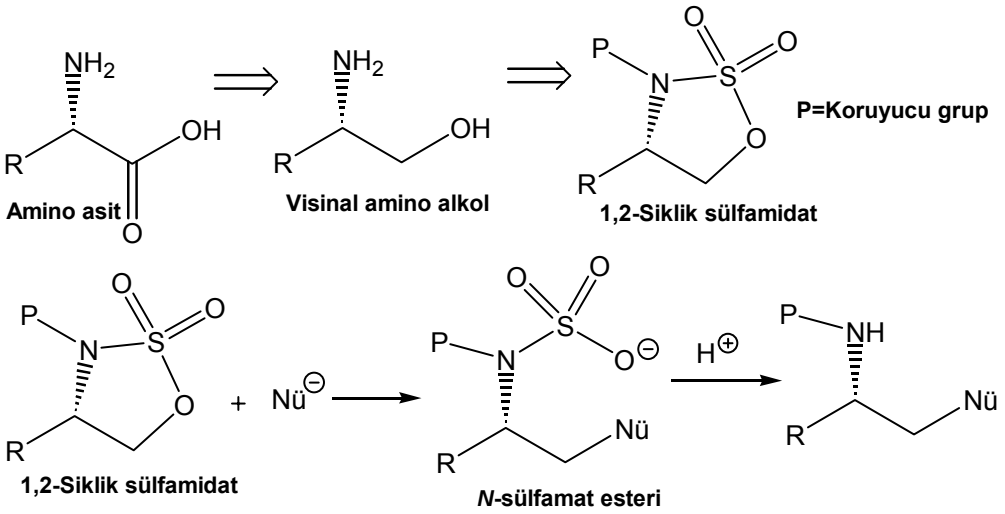
Aminoasitlerden daha kompleks azotlu organik bileşiklerin sentezi için ilk olarak aziridin kimyasından faydalanılmıştır. Organik kimyada, aziridinler üçlü halkalı yapıları ile önemli elektrofillerdir. Aziridinler, aminoasitlerin visinal amino alkollere dönüşümünü takiben, hidroksil grubunun aktivasyonu ile kolaylıkla sentezlenir. Elektrofilik aziridinler üçlü halkanın gerginliğinden dolayı, nükleofilik saldırıya uğrayarak halka açılır ve yer değiştirme ürünleri elde edilir [2]. Fakat aktif olmayan aziridinler (P=alkil veya aril) çok güçlü nükleofiller veya asit katalizörü gerektirir. Bu yüzden, aziridinlerin nükleofillere karşı aktivitesini artıran gruplar (P=COR, CO_2R, SO_2R) kullanarak yerdeğiştirme ürünleri sentezlenebilir. Bu tür gruplar azot üzerinde oluşan eksi yükü kararlı hale getirir (**Şema 1**).



Şema 1

Aziridin aktifleştirici grupları içinde en etkilisi tosil (P=Ts, p-toluensulfonil) grubudur. Fakat bu grubun hedef ürün sentezi tamamlandıktan sonra molekülden uzaklaştırılmalıdır ve bu işlem biraz zordur. Çünkü tosil grubunun uzaklaştırılması sert reaksiyon şartlarını gerektirir. Bu da molekülde bulunabilecek başka muhtemel fonksiyonel gruplar ile etkileşim yapabilir. Daha ılımlı şartlarda molekülden uzaklaştırabilen aktifleştirici gruplar konusunda çalışmalar devam etmektedir [3].

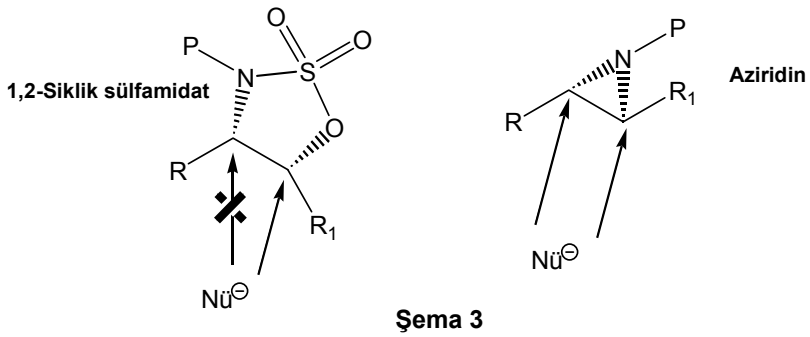
Bir diğer azotlu elektrofilde 1,2-siklik sülfamidatlardır. Bu bileşikler de kolaylıkla visinal amino alkollerden sentezlenir. Aziridin kimyasına paralel olarak, 1,2-siklik sülfamidatlar nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında etkindir. Sülfamidat halkasının nükleofilik saldırı ile açılmasından sonra ara ürün *N*-sülfamat esteri oluşur ve bu ester asidik ortamda kolaylıkla hidrolizlenerek yer değiştirme ürünü elde edilir (**Şema 2**) [4].



Şema 2

Siklik sülfamidat oluşumu visinal amino alkoller için hidroksil grubunu nükleofilik saldırıya karşı aktifleştirirken aynı zamanda amin grubuna koruma sağlar [4]. Buradaki koruyucu grup kolay takılabilen ve uzaklaştırabilen gruplardır, ve aziridin deki gibi aktifleştirici gruplar değildir. Çünkü bu bileşikler kendiliğinden nükleofilik saldırıya karşı aktiftir. Bu grup genellikle benzilik (Bn) koruma grubu olabilir ve katalitik hidrojenasyonla kolaylıkla uzaklaştırılır.

Şemalardan görüleceği üzere aziridin ve 1,2-siklik sülfamidatların nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarından aynı sübstitüsyon ürünlerini oluşturacağı düşünülse de aralarında farklılıklar vardır. 1,2-Siklik sülfamidatlarda nükleofilik saldırı yer seçimli olarak C-O bağında gerçekleşir, C-N bağında nükleofilik saldırı oluşmaz [4]. Aziridin de ise nükleofilik saldırı C-N bağında oluşur. Bu özelliğin önemi halkadaki karbon merkezlerinin ikisinin de sekonder olduğunda ortaya çıkar. Aziridinler de eğer molekül içinde nükleofilik saldırıyı herhangi bir şekilde yönlendirici bir etki yoksa her iki karbonda da sübstitüsyon oluşabileceğinden belirgin bir yer seçimliliği gözlenmez ve iki çeşit yer değiştirme ürünü elde edilir. 1,2-Siklik sülfamidatlarda ise nükleofilik saldırı sadece C-O bağında meydana gelir, karbon merkezi primer veya sekonder olmasını önemi yoktur (**Şema 3**). Ayrıca aziridin de ayrılan grup bir amin türevidir ($P\text{-}N^-$), siklik sülfamidatlarda ise ayrılan grup bir *N*-sülfamat ($N\text{-}SO_2^-$) esteridir. Sülfamat esteri amin türevlerine kıyasla daha kolay ayrılan gruptur.

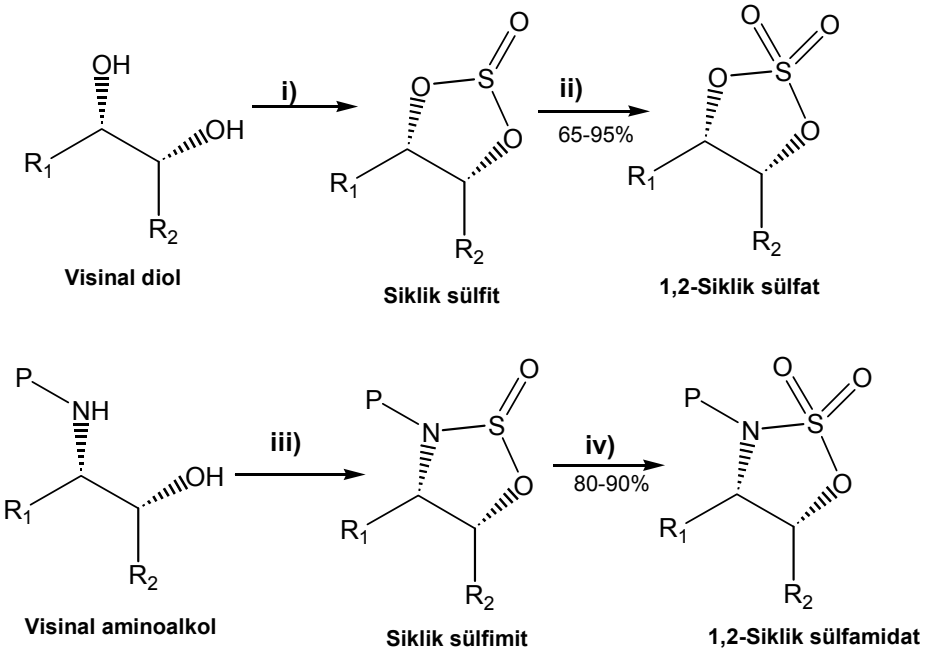


Şema 3

Organik kimya literatürüne 1,2-siklik sülfamidatlar ilk olarak 1970 lerde girmiştir [4]. Visinal amino alkollerin hedeflenen aziridinlere dönüşümleri sırasında 1,2-siklik sülfamidat oluşumu yan ürünler olarak gözlenmiştir. Bu tarihten 1990 yıllara kadar 1,2-siklik sülfamidatlar üzerindeki literatür çalışmaları yok denecek kadar azdır. Bunun sebebi ilgi azlığından değil, bu bileşiklerin sentezleri için güvenilir, ekonomik ve yüksek verimli bir yöntemin mevcut olmamasından kaynaklanmıştır.

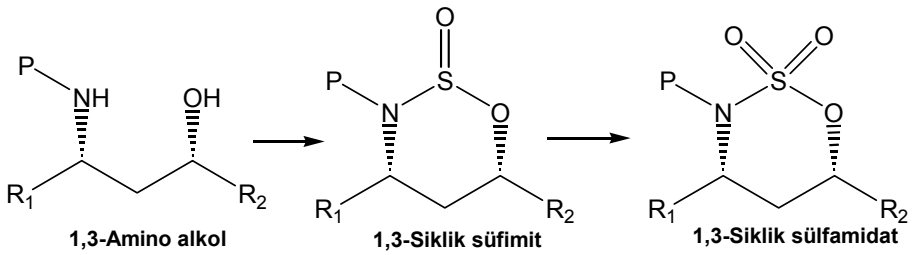
1990 Yılların başlarında Sharpless visinal diolleri siklik sülfatlara dönüştüren tiyonilklorür/katalitik.$RuCl_3$/stokiyometrik $NaIO_4$ katalitik metodunu geliştirdi [5]. Bu metodun bir

baz ilavesi ile visinal amino alkollere uyarlanması siklik sülfamidatların güvenilir, ekonomik ve yüksek bir verimle sentezlerini mümkün kılmıştır (**Şema 4**). Bu yaklaşım iki basamaklı bir sentezdir; amino alkol ilk olarak tiyonilklorür ile bazik ortamda siklik sülfimitlere dönüştürülür. Bu sülfimitler daha sonra katalitik $RuCl_3$ ve stokiyometrik yükseltgen sodyum periyodat ile su-asetonitril karışımında siklik sülfamidatlara yükseltgenir. Bu reaksiyonda sülfimit'i yükseltgeyen reaksiyon ortamında $RuCl_3$ ve $NaIO_4$ den elde edilen kuvvetli yükseltgeyici RuO_4 dir. Bu iki basamaktan oluşan metot ile genellikle 85% üzeri verimler ile 1,2-siklik sülfamidatlar sentezlenir. Bu metodun geliştirilmesi siklik sülfamidatlar üzerinde ilginin hızla artmasına sebep olmuştur ve bu bileşiklerin organik sentezde reaktif elektrofiller olarak kullanımının genişlemesine hizmet etmiştir.



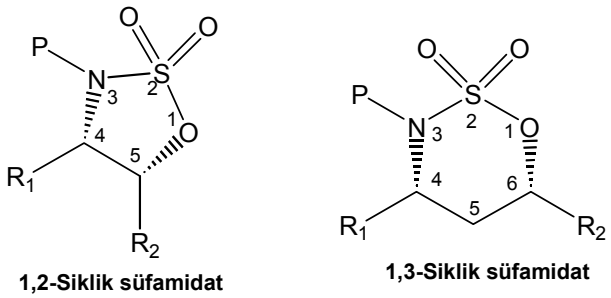
Şema 4 Şartlar ve Reaktifler; i) $SOCl_2$, $CHCl_3$, **ii)** $RuCl_3$ kat.,$NaIO_4$,$CHCl_3$/H_2O/MeCN**,** **iii)** $SOCl_2$, DCM, NEt_3, İmidazol, 0 ^oC**, iv)** $RuCl_3$ kat.,$NaIO_4$, H_2O/MeCN

Siklik sülfamidatlar sadece visinal amino alkollerden (1,2-amino alkoller) değil, 1,3-amino alkollerden benzer şekilde elde edilebilir. 1,3-Amino alkollerin, visinal amino alkollere kıyasla optiksel saf olarak temini daha zor olduğunda literatür çalışmaları daha çok 1,2 siklik sülfamidatlar üzerinde yoğunlaşmıştır. 1,3-Siklik sülfamidatların nadir de olsa 1,2-analogları gibi yer değiştirme çalışmalarında kullanımına rastlanmaktadır (**Şema 5**).



Şema 5

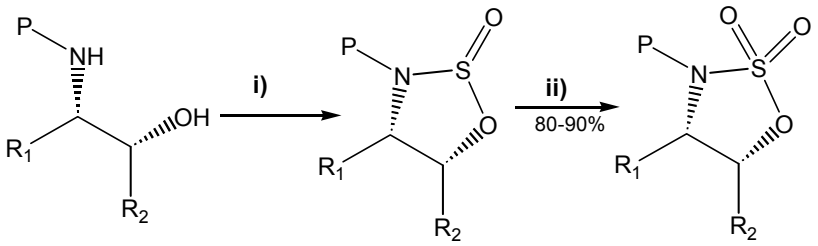
Siklik sülfamidatların adlandırılması ve halka sisteminin numaralandırılması IUPAC sistemine göre **Şema 6** da verilmiştir [4]. 1,2-Siklik sülfamidatlar okzatiyazolidin halkası üzerinden adlandırılır ve 2,2-dioksi-[1,2,3]-okzatiyazolidin yapısı temel alınmıştır. 1,3-Siklik sülfamidatlar ise okzatiyazin halkası üzerinden adlandırılır ve 2,2-dioksi-[1,2,3]-okzatiyazin temel alınmıştır. Bazen kolaylık olarak kısaca türediği amino alkol siklik sülfamidatı olarak da adlandırılır. Bu çalışmamız 1,2-siklik sülfamidatların kimyaları üzerine kurulu olduğu için, bundan sonra sunulacak siklik sülfamidatlar üzerinde tartışmalar 1,2 sistemi üzerinde yoğunlaşacaktır.



Şema 6

2.1.1. 1,2-Siklik Sülfamidatların Sentezi

Organik sentezde son yıllara kadar siklik sülfamidatlar genellikle ilgili amino alkollerden yukarıda bahsedilen iki basamaklı metot ile sentezlenmiştir. İlk basamakta amino alkol tiyonil klorür ile trietilamin ve imidazol varlığında halojenli çözücülerde siklik süfimite dönüştürülür. İkinci basamakta bu ara ürün siklik sülfimit su-asetonitril içindeki katalitik yükseltgeme sistemi ile siklik sülfamidata yükseltgenir (**Şema 7**). Bu iki basamaklı sistemin toplam verimi 80-90% civarındadır [4].



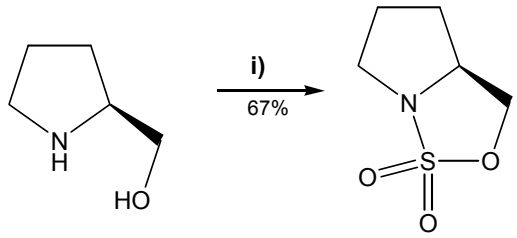
Şema 7 Şartlar ve Reaktifler; i) $SOCl_2$, DCM, NEt_3, İmidazol, 0 ^oC**, ii)** $RuCl_3$ kat.,$NaIO_4$, H_2O/MeCN

Bu yöntemde aziridin oluşumu ve dimerleşme reaksiyonları gibi bazı yan reaksiyonlardan kaynaklanan yan ürünlerin oluşumu zaman zaman gözlenmiştir [4]. Nükleofilik bir baz olarak imidazol kullanımı ilk basamaktaki siklik sülfimit oluşumu sırasında bu yan ürünleri oluşturan reaksiyonların etkisini azalttığı bulunmuştur. Buna ilaveten, ilk basamaktaki sülfimit oluşumu reaksiyonu seyreltik bir çözeltide yapıldığında bu yan ürünlerin oluşumu minimize edildiği bildirilmiştir [6].

Siklik sülfimitin sülfamidata yükseltgenmesi için *m*-kloroperoksibenzoik asit ve potasyum permanganat gibi farklı yükseltgeme reaktifleri denenmiş, fakat çok fazla başarı sağlanamamıştır [4]. Katalitik rutenyum/stokiyometrik sodyum periyodat yükseltgeme sistemi sülfimitin sülfamidata dönüşümü için en etkin kombinasyon olmaya devam etmektedir. Çözelti ortamında yükseltgemeye yapan RuO_4 çok kuvvetli bir yükseltgeme reaktifidir. Dolayısıyla molekülü içinde kolaylıkla yükseltgenebilecek fonksiyonel gruplar varsa, bu tür sülfimitlerin sülfamidatları sentezlenemez. Çünkü bu gruplarda reaksiyon şartlarında kolaylıkla yükseltgenir. Örnek olarak rutenyum sistemi molekülde bulunabilecek karbon-karbon çoklu bağlarını tolere edemez; bu bağlar reaksiyon şartlarında kolaylıkla parçalanır. Ayrıca bu sistemde yükseltgenmeye karşı hassas koruyucu grupları içeren bileşikler ile çalışılırken dikkat edilmelidir. Örnek olarak yükseltgemeye karşı hassas benzil türü koruyucu gruplar kısa süreli yükseltgenme reaksiyon şartlarında etkilenmezken, uzun süreli reaksiyon şartlarında etkilenmesi muhtemeldir. Bu problemlere rağmen, son yıllarda literatürdeki siklik sülfamidatların büyük bir çoğunluğu bu iki basamaklı sentez metodu ile hazırlanmıştır. Bu metotla sentezlenen siklik sülfamidat örnekleri literatürde Lubell tarafında yapılan derlemede toplanmıştır [4].

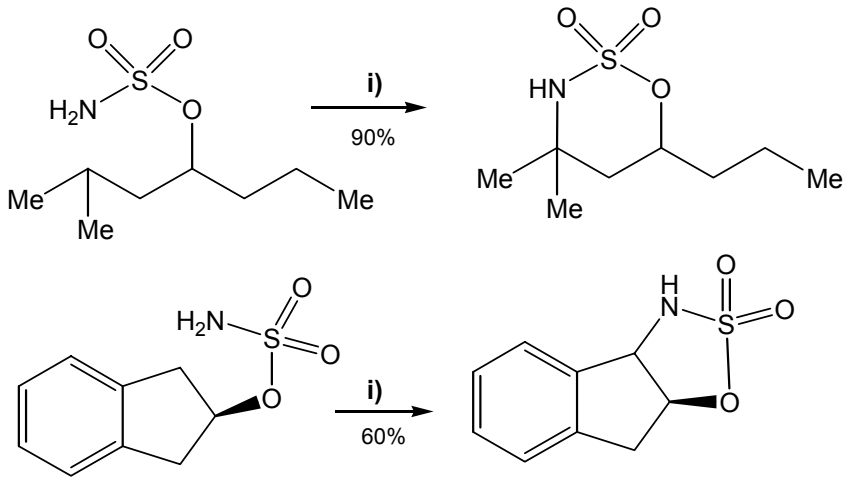
Pratik olarak, yükseltgeme sistemi kullanmadan amino alkollerin siklik sülfamidatlara dönüşümleri sülfürül klorür (SO_2Cl_2) kullanarak gerçekleştirilebileceği düşünülebilir. Fakat bu yaklaşım sadece konformasyonel sıkı siklik yapıdaki amino alkollerin düşük sıcaklıklarda siklik sülfamidatlara dönüşümlerine izin verir. Örnek olarak prolinolun sülfürül klorürle -78 °C de reaksiyonu sonucunda ilgili prolinol siklik sülfamidat 67% verimle sentezlenmiştir.(**Şema 8**) [7].

Daha yüksek sıcaklıklarda reaksiyon başarılı olmamıştır. Ayrıca konformasyonel sıkılığa sahip olmayan, lineer yapılı amino alkoller için sülfürül klorür yaklaşımı ilgili siklik sülfamidatların sentezlenmesine izin vermez. Çünkü böyle bileşiklerin sülfürül klorürle reaksiyonundan genellikle olağan yan ürünler olan aziridinler ve dimerleşme ürünleri elde edilir. Bu yüzden bu metot siklik sülfamidatların sentezi için genel ve etkili bir yöntem olamamıştır ve buna bağlı olarak tercih edilmez [4].



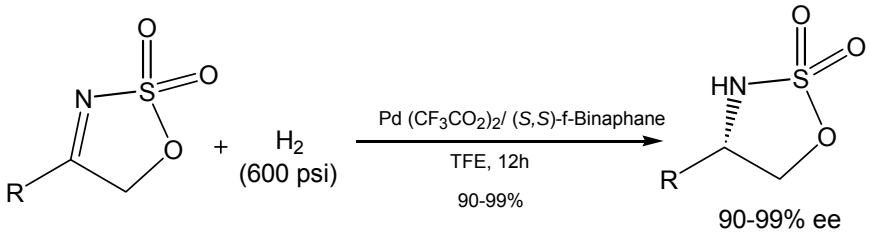
Şema 8 Şartlar ve Reaktifler; i) SO_2Cl_2, DCM, NEt_3, -78 ^oC

Son yıllarda siklik sülfamidatların sentezlerine ilişkin yenilikler gerçekleştirilmiştir. Du Bois 1,3-siklik sülfamidatların sentezine olanak sağlayan rodyum metali katalizli C-H ekleme (insertion) kimyasını geliştirmiştir [8]. Bu metot başlangıç maddesi sülfamat esterinin hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonun β-pozisyonunda halkalama gerçekleşerek 1,3-siklik sülfamidat sistemi oluşturmaktadır. Fakat bu yeni yöntem ile sadece 1,3 siklik sülfamidatların sentezi mümkün olabilmiştir. β-Pozisyonunda C-H içermeyen bazı özel siklik bileşiklerde sistem daha düşük bir verimle 1,2-siklik sülfamidat oluşturmaya zorlanmıştır (**Şema 9**). Böyle zorlamanın olmadığı hallerde metodun genellikle seçici bir şekilde yüksek verimlerde 1,3-siklik sülfamidat sistemini oluşturmayı tercih ettiği bildirilmiştir. Bu sebeple bu metot daha kompleks 1,3-siklik sülfamidat bileşiklerinin sentezi için gelecekte çok önemli bir yöntem olabileceği öngörülmekle birlikte, şu an için 1,2-siklik sülfamidatların sentezi için etkili bir yol olarak görülmemektedir.



Şema 9 Şartlar ve Reaktifler; i) 2 mol % $Rh_2(OAc)_4$, 1.1 eşd. $PhI(OAc)_2$ 2.3 eşd. MgO, DCM, 40 ^oC**,** 2 saat

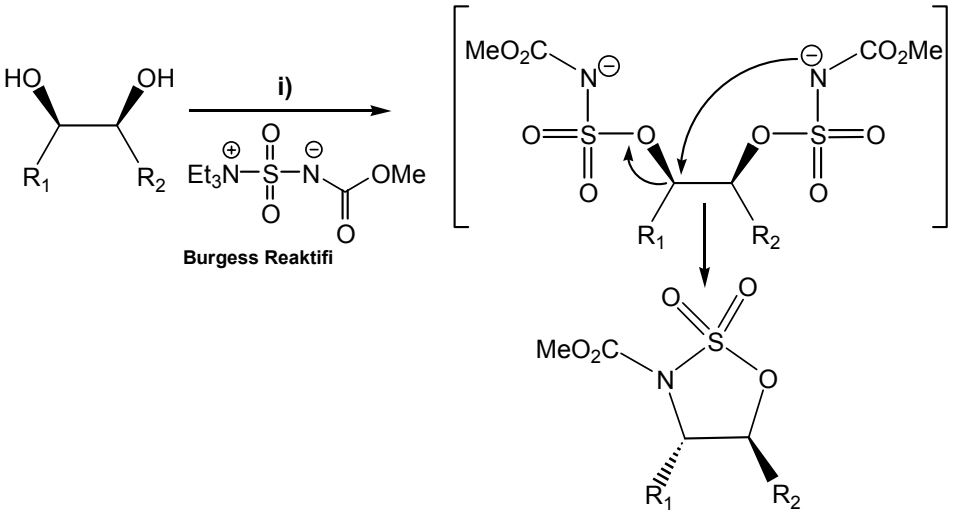
Laboratuar çalışmaları devam ederken, Zhou ve çalışma grubu kiral 1,2-siklik sülfamidatların asimetrik sentezine yönelik yeni bir yöntem geliştirdiler [9]. Bu yöntem ile aktif iminlerin katalitik kiral paladyum kompleks ile hidrojenasyonundan yüksek verimlerde ve optiksel saflıkta 1,2-siklik sülfamidatlar sentezlenmiştir (**Şema 10**). Bu yaklaşım gelecekte kiral 1,2-siklik sülfamidatların sentezine çok önemli bir yöntem oluşturabileceği öngörülse de, tez kapsamında ihtiyaç duyulan 1,2- siklik sülfamidatların ilgili amino asitlerden sentezleri başlamıştı. Ayrıca hidrojenasyon reaksiyonu özel şartlar gerektirir ve bu şartlar şu an için laboratuarımızda mevcut değildir.



Şema 10

Başlangıç maddeleri amino alkoller olmadan da siklik sülfamidatların sentezlenebileceği Nicolaou tarafından gösterilmiştir 10]. Visinal diollerin Burgess reaktifi ile reaksiyonundan 1,2-siklik sülfamidatlar sentezlendi. Burgess reaktifinin alkollerle reaksiyonlarında kuvvetli bir dihidratasyon reaktifi olduğu biliniyordu. Fakat bu reaktifin visinal dioller ile reaksiyonundan, dehidratasyon yerine molekül içi bir yer değiştirme reaksiyonu yaparak *N*-açillenmiş-1,2-siklik sülfamidatlar elde edildi. (**Şema 11**). Ancak gerekli sterik ve elektronik faktörleri sağlayan bazı bileşiklerin halka kapanmasında 19:1 oranında yer seçimliliği gösterdiği rapor edilmesine

rağmen, simetrik olmayan dioller kullanıldığında halkalaşmanın yer seçimliliği karmaşıklık yaratacağından, bu sistem visinal diollerden 1,2-siklik sülfamidat sentezi için pek güvenilir ve genel bir yöntem olarak görülmemektedir. Ayrıca sistemin doğası gereği azot üzerine bir karbamat grubu yerleşmiştir. Bu grup daha sonraki aşamalarda çalışılabilecek muhtemel yer değiştirme reaksiyonlarında problemlere sebep olabilir.

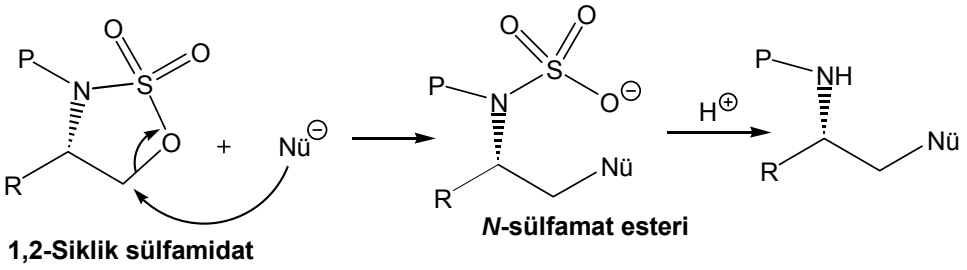


Şema 11 Şartlar ve Reaktifler; i) Burgess Reaktifi, THF, geri soğutma, 1 saat

Literatürde siklik sülfamidat sentezlerin için mevcut olan yöntemler içinde en güvenilir ve en genel olanı, iki basamaklı metot olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamızda 1,2-siklik sülfamidatların sentezi için iki basamaklı yöntem tercih edilmiştir. Bu metot da visinal amino alkollerden başlangıç maddeleri olarak faydalanılır. Bu amino alkollerin ilgili amino asitlerden kolaylıkla elde edilebilir.

2.1.2. 1,2-Siklik Sülfamidatların Reaktivitesi

1,2-Siklik sülfamidatların kimyasının temeli, nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında reaktif elektrofiller olarak kullanımına dayanır. Siklik sülfamidatların nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarındaki etkinliği bugüne kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[4]. Karbon-oksijen bağındaki nükleofilik saldırı sülfamidatın halka yapısını açarak ara ürün olarak sülfamat esteri oluşturur. Bu esterin mineral asitli ortamda hidrolizinden yer değiştirme ürünü elde edilir (**Şema 12**). Ara ürün sülfamat içeren reaksiyon karışımı genellikle kuruluğa kadar çözücüsü uzaklaştırılır ve kalıntı 20% H_2SO_4 veya 2-5N HCl içeren eterli bir çözücüde oda sıcaklığında karıştırılarak hidrolizlenir [4].

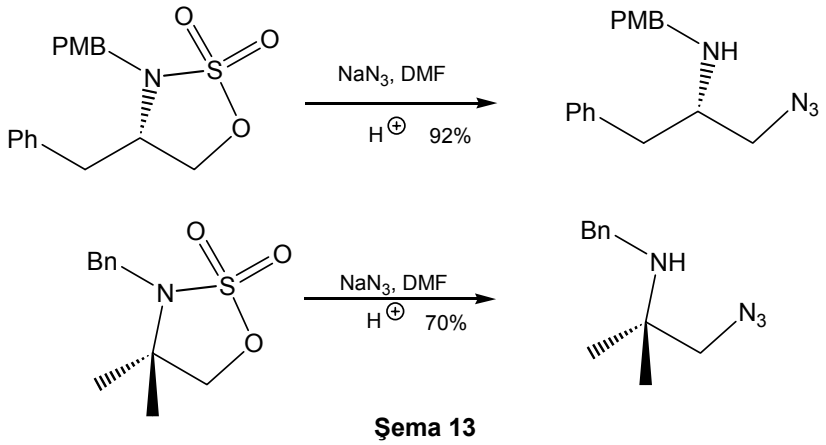


1,2-Siklik sülfamidat ***N*-sülfamat esteri**

Şema 12

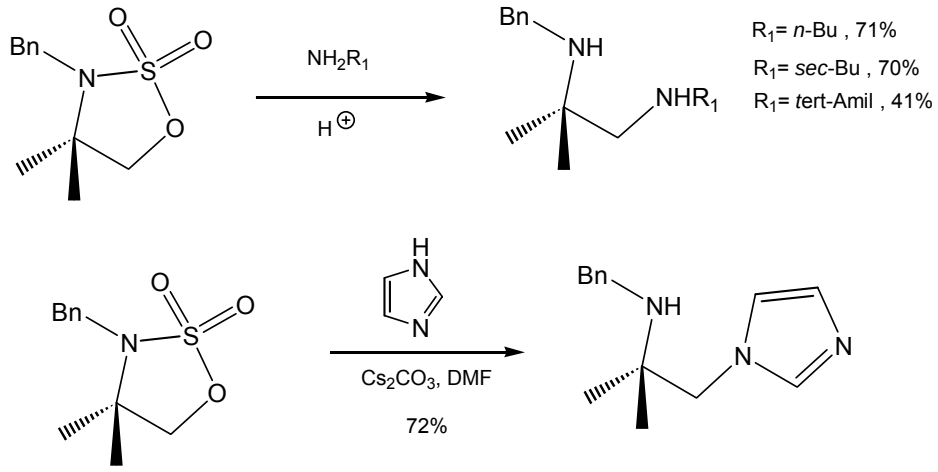
Nükleofil olarak azot, karbon, kükürt, oksijen ve halojen temelli çeşitli nükleofiller kullanılır. Bu tür nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları, tepkimelerin doğası gereği bir S_N2 tepkimesi olduğu için genellikle DMF, asetonitril veya aseton-su karışımı gibi polar çözücülerde yapılır [4]. Özellikle azotlu ve karbonlu nükleofilik çalışmalar organik sentez açısından daha önemli görüldüğü için, bunlardan bazıları 1,2-siklik sülfamidatların reaktivitesini göstermesi açısından daha detaylı tartışılacaktır.

1,2-Siklik sülfamidatların azit anyonu ile yer değiştirme reaksiyonlarından yüksek verimlerle azido amin bileşikleri sentezlendi (genellikle ≥90%) [4]. Örneğin fenil alaninol 1,2-siklik sülfamidatın azit anyonu ile oda sıcaklığında reaksiyonundan 92% verimle amino azit bileşiği elde edilmiştir. (**Şema 13**). 4,4-Dimetil siklik sülfamidat bileşiğinin azit anyonu ile sübstitüsyon gerçekleştirmek için ısıtmanın gerektiği bildirilmiş ve ilgili azit bileşiği daha düşük bir verimle elde edilmiştir. Bu sonuç S_N2 tepkimelerinde yer değiştirmenin meydana geleceği karbon merkezinde dallanma artıkça reaksiyonun etkinliği azalır değerlendirmesini yansıtmaktadır.



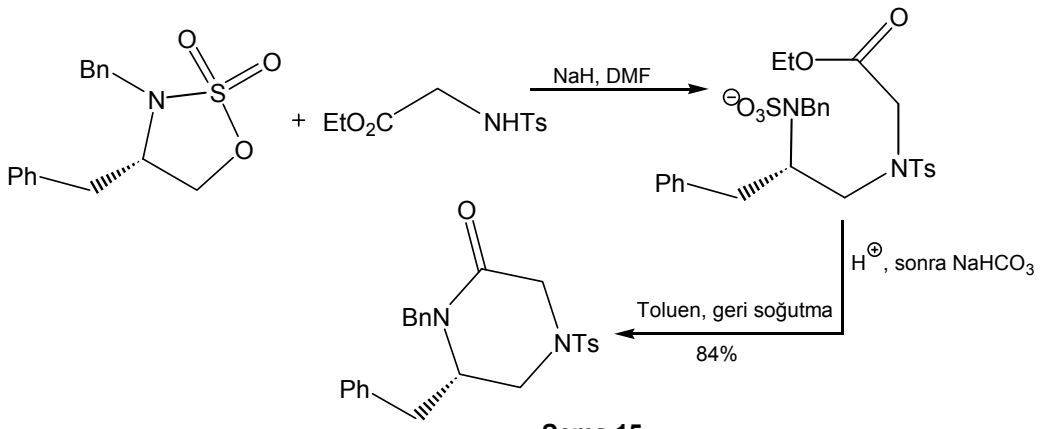
Şema 13

Siklik sülfamidatların amin ve türevleriyle yer değiştirme reaksiyonları incelenmiş ve saldıran nükleofilin sterik ve elektronik faktörlerinin etkisi, elde edilen 1,2-diamin bileşiklerinin verimlerinde gözlenmiştir [4]. Primer ve sekonder aminlerin 1,2-siklik sülfamidatlar ile sübstitüsyon reaksiyonları genellikle oda sıcaklığında DCM, asetonitril ve DMF gibi polar çözücülerde gerçekleştirilerek iyi verimlerde 1,2-diamin bileşikleri sentezlenmesine olanak sağlar. 4,4-Dimetil siklik sülfamidat bileşiğinin, *n*-bütil, *sec*-bütil, ve *tert*-amil aminle yer değiştirme reaksiyonlarından sterik faktörlerin paralelindeki verimler ile 1,2-diamin bileşikleri oluşmuştur (**Şema 14**). Sterik hacimli *t*-bütil amin nükleofili ile sübstitüsyon tepkimesinden daha düşük bir verimle diamin ürünü elde edilmiştir. Ayrıca aromatik amin türevleriyle de siklik sülfamidatların yerdeğiştirme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. İmidazol ve sezyum karbonat varlığında DMF içersinde 4,4-dimetil sülfamidatın reaksiyonundan azol-alanin türevi hazırlanmıştır.



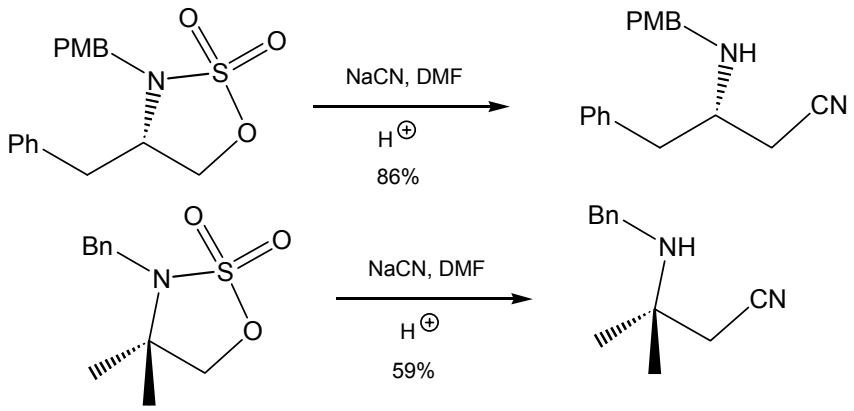
Şema 14

Fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidatın glisin türevinden elde edilen anyon ile yer değiştirme reaksiyonundan üretilen sübstitüsyon ürünün termal şekilde halkalaşmasından kiral piperazin heterosiklik bileşiğinin yüksek bir verimle sentezlendiği rapor edilmiştir (**Şema 15**) [11]. Bu örnek siklik sülfamidatların kiral heterosiklik bileşiklerin sentezlerinde kullanılabileceğini göstermektedir.



Şema 15

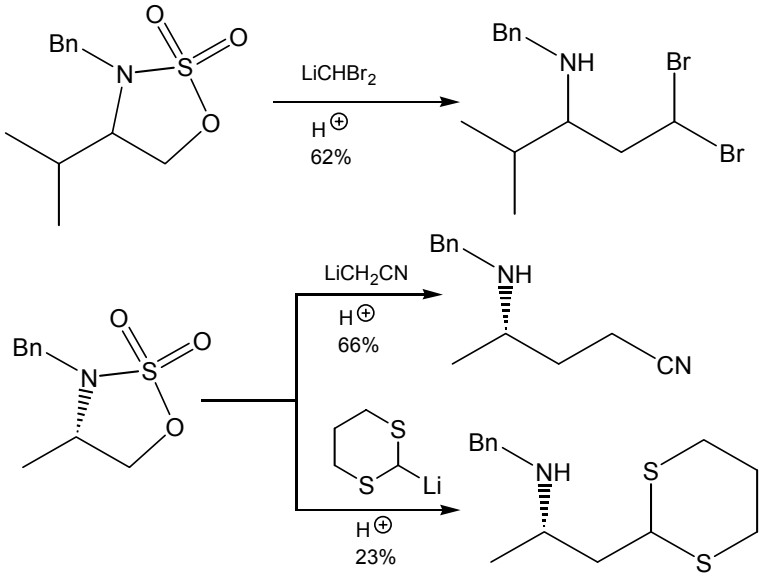
1,2-Siklik sülfamidatların karbon kökenli nükleofillere karşı da reaktif elektrofiller oldukları bilinmektedir [4]. Bu yaklaşım karbon zinciri uzatmaya olanak sağlayan bir yöntem olacağından hareketle, karbon nükleofilleri ile yer değiştirme reaksiyonlarının önemini artırmaktadır. 1,2-Siklik sülfamidatlar siyanür anyonu ile etkili şekilde tepkime vererek yüksek verimlerde siyano amin bileşiklerini oluşturur. Örneğin fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidatın siyanür anyonu ile DMF içersinde verdiği reaksiyondan 86% verimle siyano amin ürünü elde edilmiştir (**Şema 16**) [4]. Daha fazla sterik etkili 4,4-dimetil sülfamidatın siyanür anyonu ile aynı şartlardaki reaksiyonundan, sterik faktörlerden dolayı daha düşük bir verimle sübstitüsyon ürününü oluşturmuştur.



Şema 16

Karbanyon türü nükleofiller ile yer değiştirme reaksiyonları incelenirken, karbanyonun kararlılığı göz önüne alınmalıdır. Kararlı olmayan karbanyonlar aynı zamanda kuvvetli bazlar oldukları için, 1,2-siklik sülfamidatlar ile olan yer değiştirme reaksiyonlarından karmaşık ürünler oluşabilir. Bir başka ifadeyle 1,2-siklik sülfamidatlar ile karbanyonlar yerdeğiştirme reaksiyonundan etkili bir şekilde sübstitüsyon ürünü elde edilebilmesi için, sülfamidat bileşiğinin

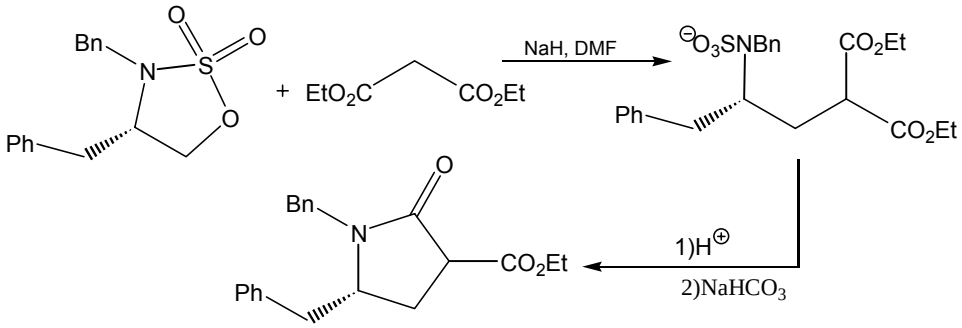
karbanyonun bazlık kuvvetini tolere etmesi gerekir. Ayrıca kararsız karbanyonların reaksiyonlarında nükleofilik saldırının siklik sülfamidatın karbon merkezinde olmasının yanında, kükürt atomu üzerinde de meydana gelebileceği ileri sürülmüştür. Dolayısıyla böyle durumlarda karmaşık reaksiyon ürünleri oluşacağı ve hatta karbon-oksijen bağında yer değiştirme ürünü oluşamayabileceği sorunu ortaya çıkar [4].Valinol 1,2-siklik sülfamidatın dibromometil lityum ile reaksiyonunda çok düşük sıcaklıklarda, -95 °C de başarılı bir sübstitüsyon gerçekleştirilmiştir (**Şema 17**) [12]. Benzer bir şekilde alaninol 1,2-siklik sülfamidatın asetonitrilden türeyen karbanyonun düşük sıcaklıklarda, -78 °C etkileştirilmesinde yer değiştirme ürünü oluştuğu rapor edilmiştir. Fakat tiyo asetal türevi ile aynı şartlardaki reaksiyonda düşük bir verimle sübstitüsyon ürünü oluştuğu bildirilmiştir [13]. Yazarlar bu düşük verimin sebebini kükürt atomu üzerindeki rekabetçi nükleofil saldırısından kaynaklanabileceğini önermiştir.



Şema 17

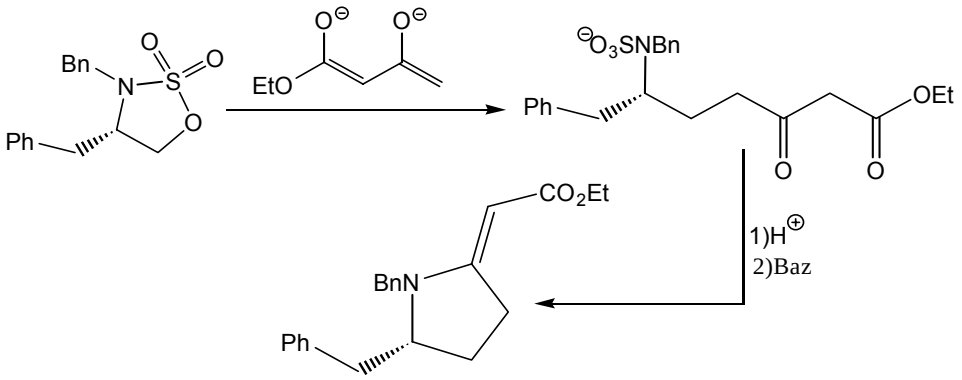
Son yıllarda 1,2-siklik sülfamidatların bazı kararlı karbanyonlar ile etkili bir şekilde reaksiyona girerek sübstitüsyon ürünleri oluşturdukları açıklanmıştır [13]. Fenilalaninol 1,2-siklik sülfamat ile dietil malonatın NaH muamelesiyle elde edilen anyonun DMF içerisindeki sübstitüsyon reaksiyonu iyi bir verimle yerdeğiştirme ürünü vermiştir (**Şema 18**). Yer değiştirme ürünü sodyum bikarbonat etkisiyle kiral pirolidin türevine dönüştürülmüştür. Yöntemde bir 1,3-siklik sülfamidat kullanımı kiral piperidin türevlerinin sentezini mümkün kılar. Geliştirilen bu strateji pirolidin ve piperidin halka sisteminin asimetrik sentezine farklı bir yöntem oluşturur. Yöntemin etkinliği (-)-aphanorphin, (-)-paroxetin, (+)-laccarin gibi biyolojik aktif alkaloitlerin asimetrik sentezlerinde gösterilmiştir [14-16]. Bu çalışmalarda karbon nükleofili genellikle fonksiyonel enolatlardır. Enolat kararlılaştırıcı grup olarak ester, aril, fosfonat, ve tiyol grubu gibi

değişik gruplar kullanılmıştır [14-19]. Enolat üzerinde böyle grupların bulunmadığı durumlarda sentetik olarak etkin sübstitüsyon başarılamamıştır.



Şema 18

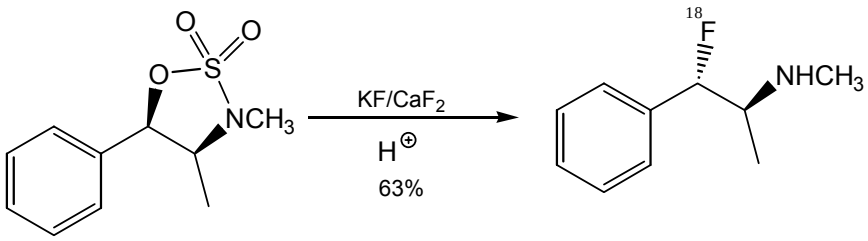
Bu alanda 2008/2009 yılında yapılan bir başka çalışmada, fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidatın etil asetoasettan elde edilen dianyon ile rahat bir şekilde yer değiştirme reaksiyonu vererek alkiliden pirolidin türü halkalı bileşikleri oluşturduğu bildirilmiştir (**Şema 19**) [20].



Şema 19

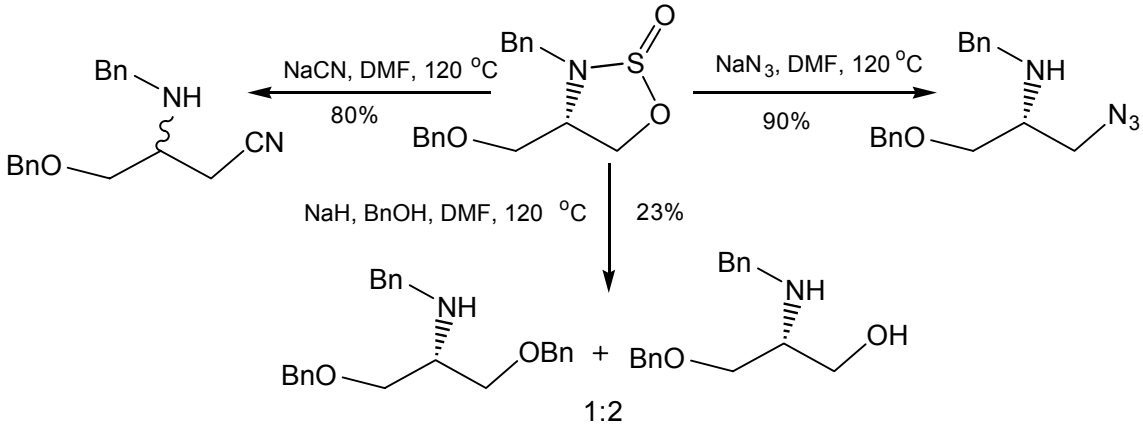
Bu sınırlı sayıdaki çalışmalardan görüleceği gibi, siklik sülfamidatlar kararlı ve/veya kısmen kararlı karbanyon nükleofilleri ile etkili bir şekilde yerdeğiştirme reaksiyonu verir. Kararlı olmayan bazik olan karbanyonlar ise rekabetçi kükürt atomu üzerindeki nükleofil saldırısı sebebiyle karmaşık reaksiyon ürünleri ve/veya düşük verimlerde yerdeğiştirme ürünü vermesi muhtemel görünmektedir.

1,2-Siklik sülfamidatların halojenlere karşı reaktivitesi flor anyonu ile yapılan sübstitüsyon çalışmalarında gösterilmiştir. Özellikle biyolojik sistemlerde çalışılmak üzere F^{18} işaretlenmiş bileşiklerin sentezi için 1,2-siklik sülfamidatların kimyasından faydalanılmıştır. Fenil etanolaminden türemiş 1,2-siklik sülfamidatla flor anyonun sübstitüsyon reaksiyonu 63 % verimle F^{18} li bileşiğinin sentezine imkân sağlamıştır.(**Şema 20**) [21].



Şema 20

1,2-Siklik sülfamidatların öncü bileşikleri olan 1,2-siklik sülfimitlerin kendileri de bir elektrofildir ve nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında kullanılabilir. Bu bileşikler ile nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinde, asidik hidrolize gerek yoktur, çünkü nükleofil saldırısı meydana geldiğinde molekülden aynı zamanda bir SO_2 molekülü ayrılarak direkt olarak yerdeğiştirme ürününü meydana getirir [4]. Örneğin Glisidol 1,2-siklik sülfimit ile siyanür, azit ve benziloksit anyonlarının DMF içersindeki nükleofilik yer değiştirme çalışmalarında, azit ve siyanür anyonu nükleofilik saldırısının seçici bir şekilde C-O bağında gerçekleştiği gözlenirken, alkoksit anyonu ile aynı şartlardaki tepkimede nükleofilik saldırının hem C-O merkezinde hemde S-O merkezinde gerçekleşmesinden kaynaklanan ürünler düşük bir verimle elde edilmiştir (**Şema 21**). Ayrıca azit nükleofilik saldırısının kiral merkezde her hangi bir stereokimyasal erozyona sebep olmazken, siyanür nükleofilik saldırısının kiral merkezde stereokimyasal erozyona sebep olduğu, ve elde edilen yerdeğiştirme ürünün 1,3-kayma mekanizmasından kaynaklanan tam bir rasemizasyon ürünü olduğu bildirilmiştir.



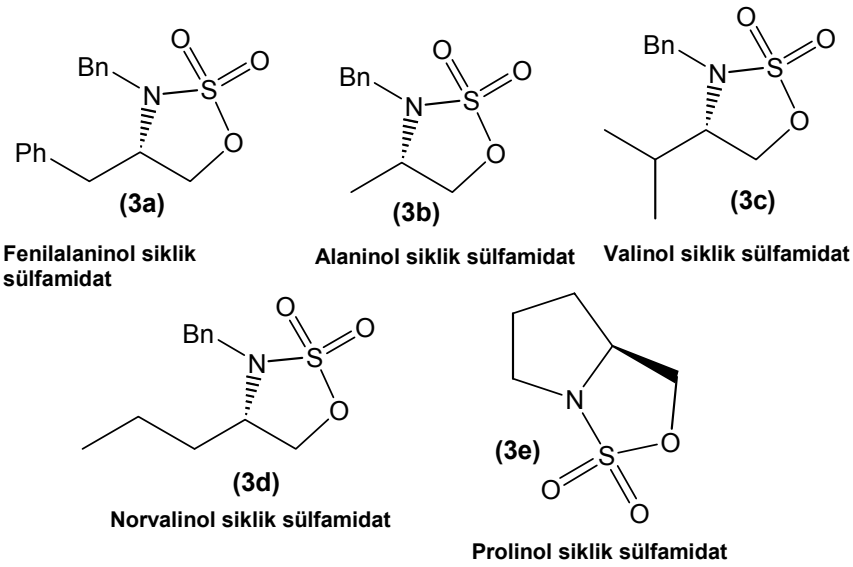
Şema 21

1,2-Siklik sülfimitler nükleofillere karşı 1,2-siklik sülfamidatlara kıyasla daha az reaktiftir. Ayrıca bu bileşiklerin yerdeğiştirme reaksiyonlarında, kükürt atomu üzerindeki rekabetçi nükleofilik saldırısının kiral sülfimitler için rasemizasyon problemine sebep olabilmesinden dolayı sentez çalışmalarında elektrofil olarak daha çok 1,2-siklik sülfamidatlar tercih edilmektedir.

2.2. Amaç

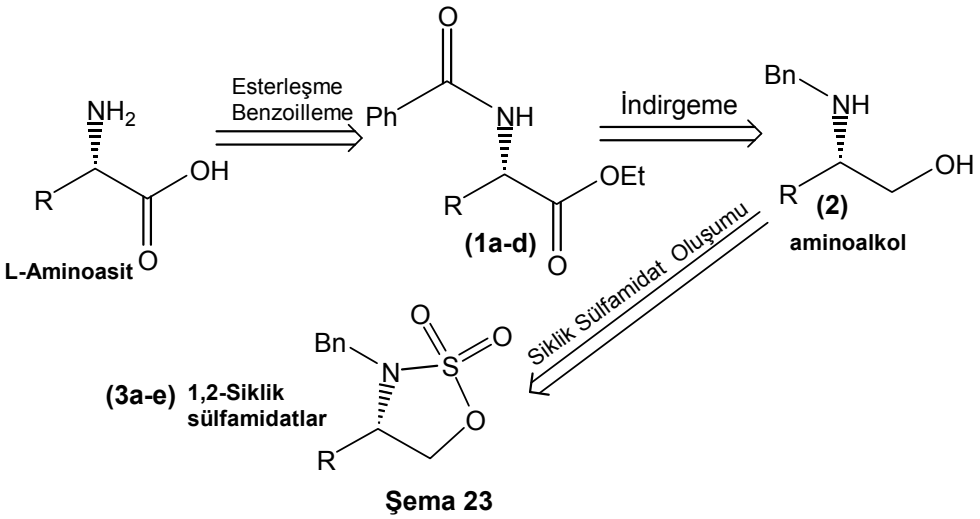
Siklik sülfamidatlar üzerindeki araştırmalar gösteriyor ki bu bileşikler nükleofilik saldırıya karşı reaktif elektrofillerdir. Özellikle karbon temelli nükleofillerle yapılabilecek yer değiştirme yaklaşımı yeni bir karbon-karbon bağı oluşturarak fonksiyonel kiral azotlu bileşiklerin sentezine önemli bir yöntem oluşturacaktır. Organik sentezde bu strateji tam olarak keşfedilmemiştir ve gelecekte önemli bir potansiyeli sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışma, bazı temel aminoasitlerden ekonomik ve kolay sentezlenebilen bir dizi 1,2-siklik sülfamidatların sentezi ve bu sülfamidatların fonksiyonel karbon nükleofilleri ile sübstitüsyon reaksiyonlarının incelenmesi üzerine kurulmuştur. Bu bağlamda fenilalaninol (**3a**), alaninol (**3b**), valinol (**3c**), norvalinol (**3d**) siklik sülfamidatlarının benzil türevleri şeklinde sentezleri planlandı (**Şema 22**). Ayrıca bisiklik yapıdaki prolinol sülfamidatın (**3e**) sentezi de fonksiyonel karbon nükleofilleri ile sübstitüsyon çalışmalarına derinlik katacaktır. Bu sülfamidatlardan (**3a**),(**3b**), (**3c**) ve (**3e**) daha önce literatürde zaten sentezlenmiştir ve yapısal özellikleri bilinmektedir [6,7,12,13]. Norvalinol sülfamidat (**3d**) daha önce literatürde sentezlenmemiştir ve bu çalışmada ilk kez sentezlenecektir.



Şema 22

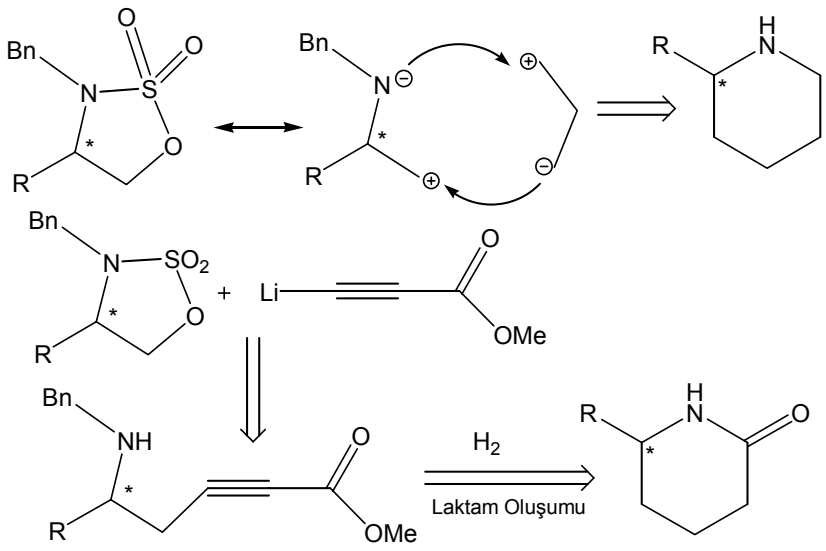
Bu sülfamidatların (**3a-d**) literatür yöntemlerine göre ilgili L-aminoasitlerinden çıkarak esterleşme, benzoilleme, indirgeme ve iki basamaklı siklik sülfamidat oluşumu reaksiyonlarını kullanarak sentezlenmesi öngörüldü (**Şema 23**). Prolinol sülfamidat (**3e**) farklı olarak prolinin indirgenmesinden oluşan prolinolun sülfürül klorür ile direkt halkalaşmasından elde edilmesi planlandı. Ayrıca prolinol sülfamidatta (**3e**) benzil koruma grubu mevcut değildir.



Şema 23

Sentezlenecek 1,2-siklik sülfamidatların (**3a-d**) nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları araştırılacaktır. Hidroliz şartlarının yerleştirilmesi açısından sübstitüsyon çalışmaları bir model sülfamidat üzerinde siyanür ve azit nükleofilleri ile incelenecektir. Sonra bu siklik sülfamidatların

asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları araştırılacaktır. Asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları daha önce literatürde rastlanılmaz. Lityum metilpropiyolat türü [22] bir nükleofil ile sübstitüsyon yaklaşımı 2-sübstitüe kiral piperidinlerin asimetrik sentezine etkin bir [3+3] halkalama stratejisi oluşturabileceği öngörülmüştür (**Şema 24**).



Şema 24

Asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları fonksiyonel kiral amin bileşiklerin sentezine önemli bir yöntem sağlayacaktır. Kiral amin bileşiklerin farmakolojik açıdan önemli olduğunu düşünülürse, bu yöntemle sentezlenebilecek amin bileşiklerinin potansiyel kullanım alanlarının olacağı öngörülmektedir.

3. DENEYSEL

3.1. Gereç ve Yöntem

3.1.1. Gereç

3.1.1.1. Kullanılan Aletler

NMR : Bruker Spectrometer 400 MHz (Ege Universitesi)
FT-IR: Perkin Emler- Spektrum BX
Erime Noktası: Electrothermal 9200
Rotary Evaporatör: IKA-RV06-ML
UV-Lambası: UVLS-26P Rechargable UV Lamp
Rudolph Research Analytical Autopol I Automatic Polarimeter (Ege Universitesi)

3.1.1.2. Kullanılan Kimyasallar

L-Fenil Alanin	: Merck	KOH	: Merck
L-Alanin	: Merck	18-Crown-6	: Merck
L-Valin	: Merck	n-Heptan	: Carlo Erba
L-Proline	: Merck	Na_2SO_4 :	: Merck
L-Norvaline	: Alfa Aesar	$MgSO_4$:	: Merck
$SOCl_2$	: Merck	Etanol	: Merck
SO_2Cl_2	: Merck	Metanol	: Merck
Benzoil klorür	: Merck	Diklormetan	: Merck
Trietilamin	: Acros	Asetonitril	: Merck
$LiAlH_4$	: Merck	THF	: Merck
İmidazol	: Alfa Asear	Toluen	: Carlo Erba
$RuCl_3$	: Merck	Hekzan :	: Carlo Erba
$NaIO_4$	: Carlo Erba	Aseton	: Merck
n-Butil lityum	: Acros	Etil asetat	: Merck
Metil Propiyolat	: Alfa Asear	Dietil eter	: Carlo Erba
Trietil ortopropiyonat	: Alfa Asear	HCl	: Carlo Erba
Piridin	: Merck	H_2SO_4	: Carlo Erba
Brom	: Merck	DMSO	: Merck
DMF	: Merck	NaN_3	: Acros

KCN	: Merck	$Pd(OH)_2/C$	: Fluka
Pd/C	:Aldrich	Celite	: Merck

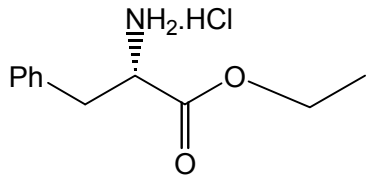
3.2. Yöntem

Çalışmamızda kullanılan kimyasal reaktifler ve çözücüler uluslararası firmalardan temin edilmiştir, eğer uygun hallerde bir saflaştırma işlemi yapıldığı belirtilmemiş ise alındığı gibi kullanıldı [23]. Tetrahidrofuran (THF) yeni olarak $LiAlH_4$ den damıtılarak indirgeme ve n-bütil lityum reaksiyonlarında kullanılmıştır. Reaksiyonları izlemek amacıyla İnce Tabaka kromotografisi (TLC), alüminyum plakalar üzeri Merck silikajel ile kaplanmış, kullanılmıştır. İnce tabaka kromotografisi (TLC) görüntülemesi için UV lambası veya $KMnO_4$ ile renklendirme sistemi kullanıldı. Bileşiklerin IR spektrumları ya film şeklinde, ya da nujol ile karıştırılarak alınmıştır.

3.2.1. 1,2-Siklik Sülfamidatların Sentezi

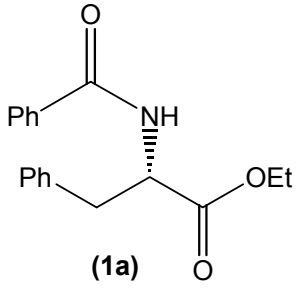
3.2.1.1. Fenilalaninol 1,2-Siklik Sülfamidat (3a) Sentezi

3.2.1.1.1. Etil (2*S*)-2-amino-3-fenil-propanoat hidroklorür Sentezi



16,5 gr (100 mmol) L-fenil alanin 150 ml susuz etanoldeki buz banyosunda soğutulmuş süspansiyonuna 13,8 ml (190 mmol) tiyonil klorür yavaşça eklendi. Bu ilave işlemiyle katılaşma gözlendi ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Kaynama başladığında çökelek tamamen çözündü ve berrak bir çözelti oluştu. Çözelti oda sıcaklığına soğutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak katı hidroklorür tuzu elde edildi. Bu tuz üzerinde her hangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan direkt olarak bir sonraki reaksiyonda kullanıldı.

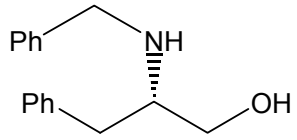
3.2.1.1.2. Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-fenil-propanoat (1a) Sentezi [6]



(1a)

Yukarıda elde edilen hidroklorür tuzunun buz banyosunda tutulan 250 ml DCM süspansiyonuna 32 ml (230 mmol) trietilamin, sonra 13 ml (112 mmol) benzoil klorürün 50 ml DCM çözeltisi yavaşça ilave edildi. Ekleme işlemleri bittikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve 3 saat karıştırıldı. Çökeleğe 300 ml su eklenerek seyreltildi ve fazlar birbirinden ayrıldı. Organik faz sırasıyla 200 ml 2N HCl çözeltisi, 200 ml doymuş $NaHCO_3$ ve 200 ml doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Hafif sarı katı ham ürün DCM-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-fenil-propiyonat (**1a**) bileşiği [6] 25,7 gr olarak % 87 verimle elde edildi; renksiz kristal, erime noktası:120 °C (DCM-Hekzan), (Lit.,[6] 120 °C (DCM-Petrol eteri)); $[\alpha]_D^{31}$= +82 (*c*=1.06, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0,56 [(EtOAc:n-hekzan) 1:2], IR (nujol); 3366 (N-H), 1748 (C=O, ester), 1641 (C=O, amit), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1.27 (3H, t, *J*=7.02), 3.23 (1H, dd, *J*=5.6 ve 13.6) 3.29 (1H, dd, *J*=5.6 ve 13.6), 4.21 (2H, q, *J*=7.02), 5.07 (1H, dt, *J*=5.6, ve 7.6), 6.65 (1H, d, geniş, *J*=7.02), 7.15-7.17 (2H, m, Ar-H), 7.22-7.31 (3H, m, Ar-H), 7.39-7.43 (2H, m, Ar-H), 7.47-7.51 (1H,m, Ar-H), 7.71-7.74 (2H, m, Ar-H).

3.2.1.1.3. (2*S*)-Benzilamino-3-fenil-propan-1-ol (2a) Sentezi

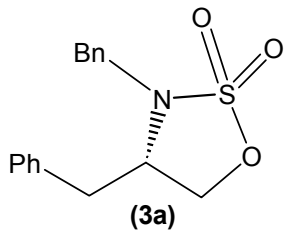


(2a)

7,5 gr (200 mmol) $LiAlH_4$'ün buz banyosu üzerindeki 250 ml THF süspansiyonuna yavaşça 24 gr (80 mmol) (2S)-benzoilamino-3-fenil-propiyonatın (**1a**) 50 ml THF çözeltisi eklendi. Ekleme sonrası reaksiyon karışımı 3 saat kaynatıldı. TLC benzamit bileşiğinin bittiğini

gösterdi. Karışım buz banyosuna tekrar soğutularak $LiAlH_4$'ün fazlası 10 ml saf su ile yavaşça söndürüldü. Hidrolizi için %10'luk 10 ml NaOH çözeltisi eklenip gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Yoğun çökelek çözeltiden Celite®'den vakum altında süzülerek ayrıldı ve çökelek bol miktarda THF ile yıkandı. Yıkama işlemine alüminyumlu çökelekten fenilalaninol bileşiği gelmeyinceye kadar devam edildi (TLC kontrolü). Organik fazlar birleştirildi ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham renksiz katı etil (2S)-benzilamino-3-fenil-propanol bileşiği 16,9 gr %88 verimle elde edildi. Bileşik elde edildiği gibi bir sonraki basamakta kullanıldı.

3.2.1.1.4. (4*S*)-3,4-Dibenzil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit (3a) Sentezi [6]



(3a)

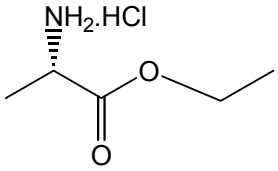
14,5 gr (60 mmol) Fenil alaninol, 13,6 gr (240 mmol) imidazol ve trietilamin 18.4 ml (132 mmol) içeren buz banyosunda soğutulmuş 500 ml DCM çözeltisine, tiyonil klorürün 5 ml (68 mmol) 50 ml DCM içindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Karıştırma işlemine iki saat devam edildi. TLC amino alkolün bittiğini gösterdikten sonra reaksiyon karışımına 300 ml su eklendi, ve fazlar birbirinden ayrıldı. Su fazı 200 ml DCM ile bir kez daha ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek 300 ml su ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Siklik sülfimit açık sarı viskoz sıvı şekilde elde edildi. Renkli safsızlıklar kısa bir silika kolonundan geçirilerek uzaklaştırıldı.

Buz banyosunda soğutulmuş siklik sülfimitin 400 ml asetonitrildeki çözeltisine sırasıyla 70 mg rutenyum triklorür, 19,5 gr sodyum periyodat (90 mmol) ve 300 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımı siklik sülfimit bitinceye kadar buz banyosunda (5 saat) karıştırıldı (TLC kontrolü). Çözelti 500 ml eter ile seyreltilerek fazlar ayrıldı. Sulu faz 300 ml eter ile ekstraksiyon yapılıp organik fazlar birleştirildi. Organik faz sırasıyla, 300 ml doymuş $NaHCO_3$ ve 300 ml doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen sülfamidat, renkli rutenyum safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi ve DCM-hekzan çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal fenilalaninol siklik sülfamidat bileşiği (**3a**) [6] % 90

verimle 16,3 gr olarak elde edildi; renksiz kristal, erime noktası: 66 °C (DCM-Hekzan), (Lit, [6] 64 °C (Petrol eteri)); $[\alpha]_{Df}^{31}$=–37.5 (*c*=1.0, $CHCl_3$), (Lit.[6], $[\alpha]_D^{31}$=–34 (*c*=1.0, $CHCl_3$)); TLC, R_f: 0,33 [(EtOAc:Hekzan) 1:4], IR (nujol); 1376 ve 1174 (SO_2),).δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 2.72 (1H, dd, *J*=9.6 ve 13.6), 3.00 (1H,dd, *J*=5.2 ve 13.6), 3.71-3.78 (1H, m), 4.21 (1H, dd, *J*= 5.2 ve 8.4), 4.26-4.34 (3H,m), 7.01 (2H,d, *J*=6.8, Ar-H), 7.23-7.37 (8H, m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 38.66, 51.00, 60.28, 70.65, 127.58, 128.69, 129.09 (üst üste çakışmış iki pik), 129.20,129.29, 134.84, 135.45.

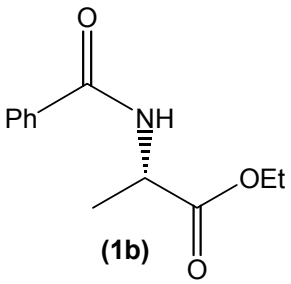
3.2.1.2. Alaninol 1,2-Siklik Sülfamidat (3b) Sentezi

3.2.1.2.1. Etil (2*S*)-2-amino-propanoat hidroklorür Sentezi



22.1 gr (247 mmol) L-alanin 250 ml susuz etanoldeki buz banyosunda soğutulmuş süspansiyonuna 33 ml (454 mmol) tiyonil klorür, $SOCl_2$, damla damla ilave edildi (15 dk sürdü ilave işlemi). Tiyonil klorür ilavesiyle çözünmeyen katı çözünmeye başladı, ilave işlemi bittikten sonra çözelti tam olarak berraklaştı. Oluşan bu berrak çözelti geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda dikkatlice uzaklaştırılarak katı alanin etil esterinin hidroklorür tuzu elde edildi (30.5 gr). Bu tuz bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı.

3.2.1.2.2. Etil (2*S*)-2-benzoilamino-propanoat (1b) sentezi

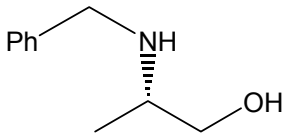


(1b)

Sentezlenen alanin hidroklorür tuzunun 400 ml DCM deki buz banyosunda soğutulmuş süspansiyonuna önce 83 ml (596 mmol) trietilamin, sonrada 33 ml (282 mmol) benzoil klorürün

50 ml DCM deki çözeltisi damla damla eklendi. Ekleme işleminden sonra, reaksiyon karışımının kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesi sağlandı, ve karışım toplam olarak 4 saat boyunca karıştırıldı. Karışıma 300 ml su eklenerek katı çökelek çözüldü ve organik ve sulu faz birbirinden ayrıldı. Organik faz sırasıyla 250 ml 2N hidroklorik asit çözeltisi, 250 ml doymuş $NaHCO_3$ ve 250 ml doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen hafif sarı katı ham ürün DCM-n-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal alanin benzamit (**1b**) bileşiği 46 gr olarak % 91 verimle elde edildi; renksiz kristal, erime noktası:94-95 °C (DCM-Hekzan); $[\alpha]_D^{31}$= +37.5 (*c*=1.0, $CHCl_3$); +37.5 TLC, R_f 0,42 [(EtOAc:Hekzan) 1:2], IR (nujol); 3344 (N-H), 1742 (C=O, ester), 1641 (C=O,amit). δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1.28 (3H, t, *J*=7.02), 1.50 (3H, d, *J*=7.02), 4.22 (2H, q, *J*=7.02), 4.76 (1H, q, *J*=7.02), 6.86 (1H, d, geniş, *J*=6), 7.38-7.42 (2H, m, Ar-H), 7.45-7.49 (1H, m, Ar-H), 7.78-7.80 (2H, m, Ar-H).

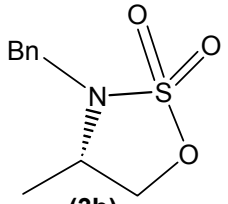
3.2.1.2.3. (2*S*)-2-Benzilamino-propan-1-ol (2b) Sentezi



(2b)

12. 2 gr (321 mmol) $LiAlH_4$ ün 500 ml kuru THF içerisindeki buz banyosunda soğutulmuş süspansiyonuna yavaşça 36.5 gr (178 mmol) etil 2-(S)-benzoilamino-propanoatın (**1b**) 100 ml kuru THF içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Ekleme işleminden sonra reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. TLC başlangıç bileşiğinin bittiğini gösterdi. Reaksiyon karışımı buz banyosu üzerinde tekrar soğutuldu. Lityum alüminyumhidrür reaktifinin fazlası yavaşça 20 ml su ilavesiyle söndürüldü ve 10 % luk 20 ml NaOH çözeltisi ilave edilerek hidroliz için gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan beyaz çökelek çözeltiden Celite® den vakum altında süzülerek ayrıldı. Çökelek bol miktarda THF ile yıkandı (TLC kontrolü). Yıkama işleminden sonra organik fazlar birleştirildi, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham açık sarı katı alaninol etil (2S)-benzilamino-propanol 26.5 gr % 90 verimle elde edildi. Bu bileşik bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı.

3.2.1.2.4. (4*S*)-3-Benzil-4-metil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit [13] (3b) Sentezi



(3b)

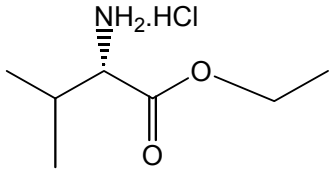
Alaninol 14.5 gr (87.8 mmol), imidazol 25.2 gr (370 mmol) ve 28.5 ml (200 mmol) trietilamin içeren buz banyosunda soğutulmuş 750 ml DCM çözeltisine tiyonil klorürün, $SOCl_2$, 7,2 ml (99 mmol) 50 ml DCM daki çözeltisi damla damla ilave edildi. Bu soğuk çözelti karışımı 3 saat karıştırıldı. TLC başlangıç amino alkol bileşiğinin bittiğini, yeni bir ürünün oluştuğunu gösterdi. Reaksiyon karışımına 400 ml su eklendi ve fazlar birbirinden ayrıldı. Su fazı 250 ml DCM ile bir kez daha ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirildi, 300 ml su ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Siklik sülfimit açık sarı viskoz sıvı şeklinde elde edildi. Renkli safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi, ve renksiz sıvı alaninol siklik sülfimit bileşiği elde edildi (17.72 gr, % 95). Bu bileşik iki kısımda direkt olarak aşağıdaki şekilde siklik sülfamidata dönüştürüldü.

Buz banyosunda soğutulmuş siklik sülfimitin (10.10 gr 47.8 mmol) 400 ml asetonitrildeki çözeltisine sırasıyla 70 mg rutenyum triklorür, sodyum periyodat 15.5 gr (72.76 mmol) ve 300 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımını siklik sülfimit kalmayıncaya kadar (15-20 dk) bu sıcaklıkta karıştırıldı (TLC kontrolü). Eğer karıştırma işlemi belirtilen süreden fazla olursa siklik sülfamidatın reaksiyon ortamında yoğun bir şekilde parçalandığı gözlendi. Dolayısıyla karıştırma işleminde reaksiyon TLC ile dikkatlice takip edildi. TLC kontrolü ile yükseltgenme tamamlandığında, çözeltiye hemen 500 ml eter ile seyreltildi ve fazlar birbirinden ayrıldı. Sulu faz bir kez daha 300 ml eter ile ekstraksiyon yapılıp organik fazlar birleştirildi. Organik faz sırasıyla 300 ml doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ve 300 ml doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham siklik sülfamidat renkli rutenyum safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi ve DCM-n-hekzan çözücüsünden kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal alaninol siklik sülfamidat (**3b**) bileşiği [13] 9.5 gr olarak (% 91) toplamda ise % 87 verimle elde edildi. Toplam olarak yaklaşık 17-18 gr kadar alaninol siklik sülfamidat elde edildi; renksiz kristal, erime noktası:67-68 °C (DCM-Hekzan); $[\alpha]_D^{31}$= +21.7 (*c*=1.15, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0,39 [(EtOAc:Hekzan) 1:2], IR (nujol); 1334 ve 1186 (SO_2), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1.19 (3H, d, *J*=6.4), 3.69-3.77 (1H, m), 4.10 (1H, dd, *J*=6.8 ve 8.4), 4.20 (1H, d, *J*=14.8), 4.38 (1H, d, *J*=14.8), 4.55 (1H, dd,

J=6.4 ve *J*=8.4), 7.29-7.42 (5H,m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm):17.43, 49.84, 55.52, 72.51, 128.48, 128.80, 128.95, 135.08.

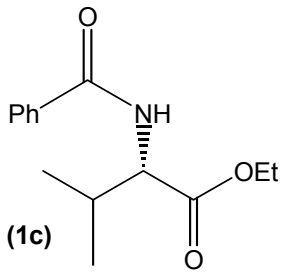
3.2.1.3. Valinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3c) Sentezi

3.2.1.3.1. Etil (2*S*)-2-amino-3-metil-bütanoat hidroklorür Sentezi



17,65 gr. (151 mmol) L-Valine 150 ml susuz etanoldeki buz banyosu üzerindeki çözeltisine 20,7 ml (285 mmol) tiyonil klorür ($SOCl_2$) damla damla ilave edildi. Tiyonil klorür ilavesiyle yoğun bir şekilde katılaşma olduğu gözlendi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Kaynatma başladığında katı çökeleklerin tamamen çözündüğü gözlendi ve berrak bir karışım oluştu. Berrak reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve etanol döner buharlaştırıcıda dikkatlice uzaklaştırıldı. Elde edilen renksiz hidroklorür tuzu bir sonraki basamakta direkt olarak kullanıldı.

3.2.1.3.2. Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-metil-bütanoat (1c) Sentezi

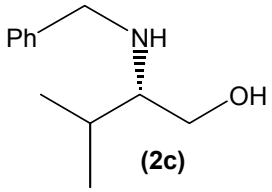


(1c)

Yukarıda elde edilen valin hidroklorür tuzunun 300 ml DCM içerisindeki buz banyosundaki soğutulmuş süspansiyonuna önce 50 ml (358 mmol) trietilamin, sonrada 22 ml (190 mmol) benzoil klorürün 50 ml DCM içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Ekleme işleminden sonra reaksiyon karışımının kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve 3 saat karıştırıldı. Karışıma 300 ml su eklenerek katı çökeleklerin çözünmesi sağlandı ve fazlar birbirinden ayrıldı. Organik faz sırasıyla 200 ml 2N hidroklorik asit çözeltisi, 200 ml doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ve 200 ml doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde

kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen hafif sarı katı ham ürün DCM-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal valin benzamit bileşiği (**1c**) 31,8 gr olarak % 85 verimle elde edildi; renksiz kristal, erime noktası : 75-76 °C (DCM/n-hekzan); $[\alpha]_D^{31}$= 40 (*c*=1.25, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0,59 [(EtOAc:Hekzan) 1:2], IR (nujol); 3333 (N-H), 1731 (C=O, ester), 1639 (C=O, amit), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 0.98 (3H, d, *J*=6.8), 1.00 (3H, d, *J*= 6.8), 1.29 (3H, dt, *J*=0.4 ve 6.8), 2.23-2.31 (1H, m), 4.16-4.29 (2H, m), 4.76 (1H, dd, *J*=4.8 ve 8.8), 6.67 (1H, d, geniş, *J*=8), 7.40-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.78-7.81 (2H, m Ar-H).

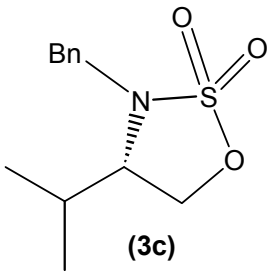
3.2.1.3.3. (2*S*)-2-Benzilamino-3-metil-bütan-1ol (2c) Sentezi



(2c)

8,5 gr (224 mmol) $LiAlH_4$ ün 250 ml kuru THF içerisindeki buz banyosundaki soğutulmuş süspansiyonuna yavaşça 29,9 gr (120 mmol) (2*S*)-etil benzoilamino-3-metil bütanoatın (**1c**) 50 ml kuru THF içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Ekleme işlemi bittikten sonra reaksiyon karışımı geri soğutucu altında (3 saat) kaynatıldı. TLC başlangıç benzamit bileşiğinin bittiğini gösterdi. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisinde tekrar soğutuldu. Lityum alimünyumhidrür reaktifinin fazlası yavaşça 10 ml su ilavesiyle söndürüldü ve daha sonra 10 % luk 10 ml NaOH çözeltisi ilave edilerek gece boyu karıştırıp hidrolizlendi. Beyaz çökelek çözeltiden Celite® den vakum altında süzülerek ayrıldı. Çökelek bol miktarda THF ile yıkandı (TLC kontrolü). Organik fazlar birleştirildi, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham açık sarı renkli viskoz sıvı (2*S*)-benzilamino-3-metil bütanol 19,7 gr elde edildi ve reaksiyon verimi % 85 dir. Bu bileşik bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı.

3.2.1.3.4. (4*S*)-3-Benzil-4-isopropil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit [12] (3c) Sentezi



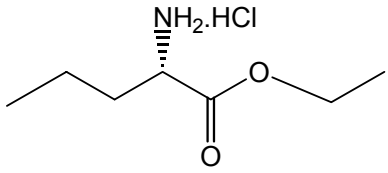
(3c)

Valinol 23,48 gr (120 mmol), imidazol 32,68 gr (480 mmol) ve 37 ml (264 mmol) trietilamin içeren buz banyosunda soğutulmuş 800 ml DCM çözeltisine tiyonil klorürün, 10 ml (236 mmol) 50 ml DCM daki çözeltisi damla damla ilave edildi. Bu soğuk çözelti karışımı 2-3 saat karıştırıldı. TLC başlangıç amino alkol bileşiğinin bittiğini, yeni bir ürünün oluştuğunu gösterdi. Reaksiyon karışımına 300 ml su eklendi ve fazlar birbirinden ayrıldı. Su fazı 200 ml DCM ile bir kez daha ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilip, 300 ml su ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Renkli safsızlıklar kısa bir silika kolonundan geçirilerek uzaklaştırıldı ve renksiz sıvı valinol siklik sülfimit bileşiği elde edildi.

Sülfimit hemen 800 ml asetonitril çözülerek buz banyosu içerisinde soğutuldu ve sırasıyla 100 mg rutenyum triklorür, sodyum periyodat 37,7 gr (176 mmol) ve 600 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımında siklik sülfimit kalmayıncaya kadar buz banyosu üzerinde karıştırıldı (TLC kontrolü). Toplam olarak reaksiyon karışımı 5 saat karıştırıldı. Çözelti 1000 ml eter ile seyreltilip fazlar birbirinden ayrıldı. Sulu faz bir kez daha 500 ml eter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilip sırasıyla 500 ml doymuş $NaHCO_3$, 500 ml doymuş tuz çözeltileriyle yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham siklik sülfamidat renkli rutenyum safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi ve açık sarı viskoz sıvı valinol siklik sülfamidat [12] bileşiği (**3c**) 26,8 gram olarak 88% verimle elde edildi; açık sarı viskoz sıvı; $[\alpha]_D^{31} = -35.4$ (*c*=1.41, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0,33 [(EtOAc:n-hekzan) 1:4], IR (film); 1348 ve 1186 (SO_2), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 0.86 (3H, d, *J*=7.2), 0.89 (3H, d, 7.2), 1.83-1.93 (1H, m), 3.43 (1H, dt, *J*=5.6 ve 7.2), 4.22-4.28 (2H,m), 4.39-4.44 (2H, m), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 16.11, 18.35, 29.77, 52.26, 64.74, 67.30, 128.53, 128.94, 129.10, 135.10.

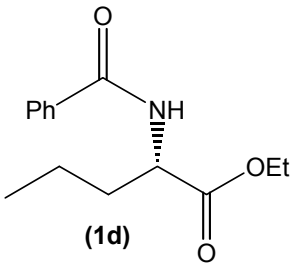
3.2.1.4. Norvalinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3d) Sentezi

3.2.1.4.1. Etil (2*S*)-2-amino-pentanoat hidroklorür Sentezi



5 gr (42.7 mmol) L-Norvalin 100 ml susuz etanoldeki buz banyosunda soğutulmuş süspansiyonuna 6.2 ml (86 mmol) tiyonil klorür damla damla ilave edildi. Tiyonil klorür ilavesiyle çözeltinin berraklaştığı gözlendi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında (4 saat) kaynatıldı. Kaynatmadan sonra reaksiyon karışımını oda sıcaklığına soğutuldu, ve etanol döner buharlaştırıcıda dikkatlice uzaklaştırıldı, renksiz katı hidroklorür tuzu elde edildi (7.8 gr). Bu tuz bir sonraki basamakta sentezlendiği gibi kullanıldı.

3.2.1.4.2. Etil (2*S*)-2-benzoilamino-pentanoat (1d) Sentezi

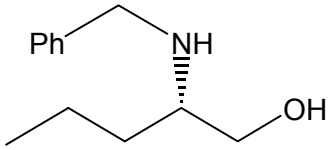


(1d)

Sentezlenen norvalin hidroklorür tuzunun 150 ml DCM deki buz banyosunda soğutulmuş süspansiyonuna önce 13,7 ml (98 mmol) trietilamin sonrada 5,5 ml (47 mmol) benzoilklorürün 30 ml DCM deki çözeltisi yavaşça eklendi. Ekleme işleminden sonra reaksiyon karışımının kendiliğinden oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve toplam 4 saat karıştırıldı. Karışıma 100 ml su eklenerek katı çökelek çözüldü ve fazlar birbirinden ayrıldı. Organik faz sırasıyla 100 ml 2N hidroklorik asit çözeltisi, 100 ml doymuş $NaHCO_3$, 100 ml doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Hafif sarı ham ürün (10.1 gr) DCM-Hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristalli norvalin benzamit bileşiği (**1d**) 9,4 gr olarak % 88 verimle elde edildi; renksiz kristal, erime noktası :59-60 °C (DCM/n-hekzan); $[\alpha]_D^{31}$= +35.7 (*c*=1.05, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0,46 [(EtOAc:n-hekzan) 1:2], IR (nujol); 3310 (N-H), 1753 (C=O, ester), 1641 (C=O,

amit), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 0.96 (3H, t, *J*=7.6), 1.31 (3H, t, *J*=7.2), 1.34-1.5 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 4.22 (2H, q, *J*= 7.2), 4.75-4.80 (1H, m), 6.70 (1H,d, geniş, *J*=7.2,), 7.38-7.42 (2H,m, Ar-H), 7.45-7.49 (1H, m, Ar-H), 7.77-7.79 (2H,m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 13.95, 14.40, 18.83, 35.03, 52.69, 61.66, 127.25, 128.76, 131.84, 134.33, 167.20 (C=O, amit), 173.03 (C=O, ester).

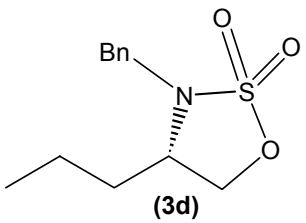
3.2.1.4.3. (2*S*)-2-Benzilamino-pentan-1-ol (2d) Sentezi



(2d)

4.2 gr (110 mmol) $LiAlH_4$ ün 150 ml kuru THF içerisindeki buzda soğutulmuş süspansiyonuna yavaşça 9 gr (36.15 mmol) (2S)-benzoilamino-pentanoatın 20 ml kuru THF içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Ekleme işleminden reaksiyon karışımı geri soğutucu altında (4 saat) kaynatıldı. TLC başlangıç bileşiğinin tamamen bittiğini gösterdi. Reaksiyon karışımı buz banyosu üzerinde tekrar soğutuldu. Lityum alimünyumhidrür reaktifinin fazlası dikkatlice 5 ml su ilavesiyle söndürüldü, ve 10 % luk 5 ml NaOH çözeltisi ilave edilerek 3-5 saat karıştırarak hidrolizlendi. Oluşan yoğun beyaz çökelek çözeltiden Celite® den vakum altında süzülerek ayrıldı. Çökelek bol miktarda THF ile yıkandı (TLC kontrolü). Organik fazlar birleştirildi, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham açık sarı viskoz sıvı etil (2S)-benzilamino-pentanol bileşiği 6.1 gr % 88 verimle elde edildi. Bu bileşik bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı.

3.2.1.4.4. 4(*S*)-3-Benzil-4-*n*-propil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit (3d) Sentezi



(3d)

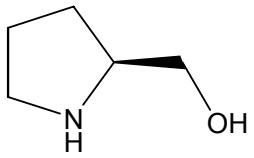
Norvalinol 6.2 gr (32.1 mmol), imidazol 9.2 gr (133 mmol) ve trietilamin 10.2 ml (72.7 mmol) içeren buz banyosu içerisinde soğutulmuş 400 ml DCM çözeltisine tiyonil klorürün, 2,9

ml (39 mmol) 20 ml DCM deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Oluşan soğuk çözelti karışımı iki saat karıştırıldı. TLC başlangıç amino alkol bileşiğinin bittiğini gösterdi. Sonra reaksiyon karışımına 200 ml su eklenerek fazlar birbirinden ayrıldı. Su fazı 200 ml DCM ile bir kez daha ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirildi, 200 ml su ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Siklik sülfimit açık sarı viskoz sıvı şeklinde elde edildi. Renkli safsızlıklar kısa bir silika kolonundan geçirilerek uzaklaştırıldı, ve renksiz sıvı sülfimit bileşiği elde edildi (10.1 gr). Bu bileşik direkt olarak aşağıdaki şekilde siklik sülfamidata dönüştürüldü.

Buz banyosu içerisinde soğutulmuş siklik sülfimitin 400 ml asetonitrildeki çözeltisine sırasıyla 70 mg rutenyum triklorür, sodyum periyodat 13.9 gr (65 mmol) ve 300 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımında siklik sülfimit kalmayıncaya kadar buz banyosu üzerinde karıştırıldı (TLC kontrolü). Toplam olarak reaksiyon karışımı (3 saat) karıştırıldı. Çözelti 500 ml eter ile seyreltilerek fazlar birbirinden ayrıldı. Sulu faz bir kez daha 300 ml eter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilip sırasıyla 300 ml doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi, 300 ml doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham siklik sülfamidat renkli rutenyum safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi. Açık sarı sıvı viskoz norvalinol siklik sülfamidat bileşiği (**3d**) 7,9 gram olarak % 90 verimle elde edildi; açık sarı sıvı viskoz sıvı; $[\alpha]_D^{31}$= +17.98 (*c*=1.39, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0,60 [(EtOAc:n-hekzan) 1:2], IR (film); 1342 ve 1186 (SO_2), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 0.82 (3H, t, *J*=7.2), 1.15-1.30 (2H, m), 1.42-1.51 (1H, m), 1.58-1.66 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.16-4.22 (2H, m, çözümlenmemiş sinyaller 4.20 ppm deki örtüşmeden dolayı), 4.41 (1H, d, *J*=14.8), 4.52 (1H, dd, *J*=6.8 ve 8.8), 7.29-7.42 (5H, m Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 13.95, 17.87, 34.08, 50.94, 59.52, 70.99, 128.48, 128.88, 128.93, 135.17.

3.2.1.5. Prolinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3e) Sentezi

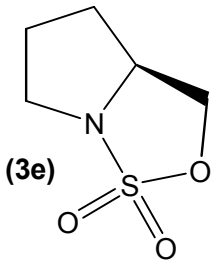
3.2.1.5.1 (*S*)-Prolinol Sentezi



15.5 gr (408 mmol) $LiAlH_4$ ün 250 ml kuru THF içerisindeki buzda soğutulmuş süspansiyonuna yavaşça 30 gr (260 mmol) L-prolin 50 ml kuru THF içerisindeki çözeltisi eklendi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında gece boyunca kaynatıldı. Karışımı buz

banyosu içerisinde tekrar soğutuldu. Lityum alimünyumhidrür reaktifinin fazlası dikkatlice 20 ml su ilavesiyle söndürüldü, ve 10 % luk 20 ml NaOH çözeltisi eklenip 3-5 saat oda sıcaklığında karıştırarak hidrolizlendi. Oluşan beyaz çökelek çözeltiden Celite® den vakum altında süzülerek ayrıldı. Çökelek bol miktarda THF ile yıkandı (TLC kontrolü). Organik fazlar birleştirilip Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham açık sarı viskoz sıvı prolinol 24.36 gr % 94 verimle elde edildi ve bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı.

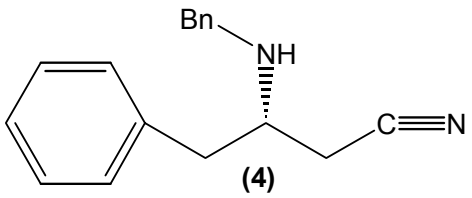
3.2.1.5.2 (4a*S*)-[3.3.0]-1-Aza-2-tiya-3-okzabisiklooktan-2-2-dioksit (3e) [7] Sentezi



5.05 gr (50 mmol) (*S*)-Prolinol ve 14.2 ml (101 mmol) trietilamin 300 ml DCM içinde çözüldü ve -78 °C ye soğutuldu (kurubuz-aseton). Bu hızla karışan çözeltiye damlatma hunisinden 6.85 gr, 4.1 ml (50 mmol) sülfürül klorürürün 300 ml DCM deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta (3 saat) karıştırıldı. Sonra karışımın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve karıştırmaya (10 saat) devam edildi. Çözelti önce 200 ml 2N HCl çözeltisi, sonrada doymuş 200 ml tuz çözeltisi ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Açık sarı yağımsı madde eter-hekzan dan kristallendirildi. Prolinol sülfamidat (**3e**) [7] 2.28 gr ve 34% verimle kristal olarak elde edildi; renksiz kristal, erime noktası:46-47 ° C (lit.,[7] 46-48 °C); $[\alpha]_D^{31}$= 37.5 (*c*=1.0, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0,46 [(EtOAc:n-hekzan) 1:2], IR (nujol); 1376 ve 1174 (SO_2),δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1.81-1.87 (1H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.15-2.25 (1H,m), 3.28 (1H, dt, *J*=6.8, ve 11.2), 3.69 (1H, dt, *J*=6, ve 11.2), 4.06 (1H, dd, *J*=6 ve 8.8), 4.26-4.32 (1H,m), 4.57 (1H, dd, *J*=6.8 ve 8.8), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 25.32, 31.44, 51.26, 62.70, 72.03.

3.2.2. 1,2-Siklik Sülfamidatların Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışmaları

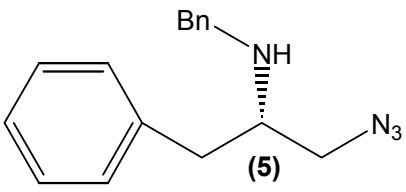
3.2.2.1. (3*S*)-3-Benzilamino-4-fenil-butironitril (4) Sentezi



(4)

Fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidatın (303 mg, 1 mmol) 5 ml aseton içerisindeki çözeltisine oda sıcaklığında potasyum siyanürün (150 mg, 2.3 mmol) 5 ml sudaki çözeltisi eklendi. Reaksiyon karışımı 12 saat karıştırıldıktan sonra döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar çözücüleri uzaklaştırıldı. Kalıntının 10 ml THF deki çözeltisine 2 ml 5N HCl çözeltisi eklendi ve 3 saat karıştırıldı. Karışımın pH sı doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile 8-9 ayarlandı ve 50 ml dietil eter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirildi, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi [EtOAc:n-hekzan (1:6)] ile saflaştırıldı ve 215 mg, 82% verimle fenil alaninin siyano türevi (**4**) açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi; TLC, R_f: 0.47 [(EtOAc:n-hekzan) 1:3], IR (film); 3327 (NH), 2246 (C≡N), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 2.34 (1H, dd, *J*=4.8, ve 16.8), 2.47 (1H, dd, *J*=5.8 ve 16.8), 2.83 (1H, dd, *J*=6.8 ve 13.6), 2.93 (1H, dd, *J*=6.8, ve 13.6), 3.09-3.15 (1H, m), 3.78 (1H, d *J*=13.6), 3.87 (1H, d, *J*=13.6), 7.16-7.33 (10 H, m, Ar-H).

3.2.2.2. (2*S*)-1-Azido-2-benzilamino-3-fenil-propan (5) Sentezi



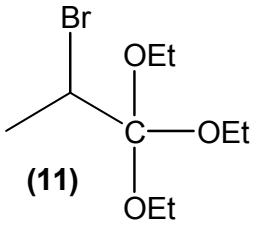
(5)

Fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidatın (303 mg, 1 mmol) 5 ml aseton içerisindeki çözeltisine oda sıcaklığında sodyum azitin (150 mg, 2.3 mmol) 5 ml sudaki çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat karıştırıldıktan sonra döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar çözücüleri uzaklaştırıldı. Kalıntının 10 ml THF deki çözeltisine 2 ml 5N HCl çözeltisi eklendi ve 3 saat karıştırıldı. Karışımın pH sı doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile 8-9 ayarlandı ve 50 ml dietil eter

ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirildi, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi [EtOAc:n-hekzan (1:6)] ile saflaştırıldı, ve 245 mg, 92% verimle (2*S*)-1-azido-2-benzilamino-3-fenil-propan bileşiği (**5**) açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi; TLC, R_f: 0.65 [(EtOAc:n-hekzan) 1:3], IR (film); 3322 (NH), 2095 (N_3), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 2.75 (1H, dd, *J*=7.2, ve 13.6), 2.82 (1H, dd, *J*=7.2 ve 13.6), 2.95-3.01 (1H, m), 3.20 (1H, dd, *J*=5.2 ve 12.4), 3.56 (1H, dd, *J*=4.4 ve 12.4), 3.78 (1H,d, *J*=13.2), 3.84 (1H, d, *J*=13.2), 7.13-7.35 (10 H, m, Ar-H).

3.2.2.3. Trietil ortopropiyolat (9) Sentezi

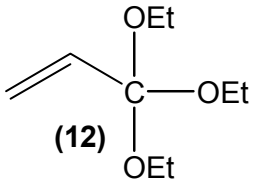
3.2.2.3.1. 2-Bromotrietil ortopropiyonat (11) Sentezi [24]



(11)

110 g (125 ml, 625 mmol) Trietil ortopropiyonatın 50 ml piridinle karıştırılmış buz banyosunda soğutulmuş çözeltisine 32 ml (102 gr, 640 mmol) brom damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı (3 saat) buz banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balonda piridin bromür tuzlarının oluştuğu gözlendi. Reaksiyon karışımı hekzan ile seyreltildikten sonra Celite® den süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Açık sarı renkli sıvı vakumda distillenerek saflaştırıldı ve % 76 verimle 122,54 g monobromo ortoester bileşiği (**11**) elde edildi; kaynama noktası:87 ºC/15 mmHg, (Lit.[24], 74-75 °C/10 mmHg). Bu bileşik hemen bir sonraki eliminasyon reaksiyonunda kullanıldı.

3.2.2.3.2. Trietil ortoakrilat (12) Sentezi [24]

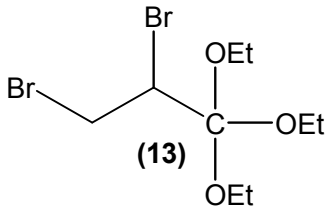


(12)

50,22 g (197 mmol) Monobromo ortoesterin 165 ml DMSO daki çözeltisine 55,78 (0.99 mol) gr toz KOH ilave edildikten sonra reaksiyon karışım 120 °C ye ısıtıldı ve 3 saat karıştırıldı.

Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve saf su ile seyreltilerek üç kez 150 ml eter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2CO_3 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve vakumda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün vakumda distillenerek saflaştırıldı ve % 78 verimle 27 gr renksiz kokulu sıvı akrilat ortoester (**12**) elde edildi; kaynama noktası: 54-55 °C /15 mmHg, (Lit.[24], 78-79 °C/36 mmHg); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1.15 (9H, t, *J*=7.2), 3.44 (6H, q, *J*=7.2), 5.37 (1H, dd, *J*=2.8 ve 10), 5.54 (1H, dd, *J*=2.8 ve 17.2), 5.62 (1H, dd, *J*=10 ve 17.2).

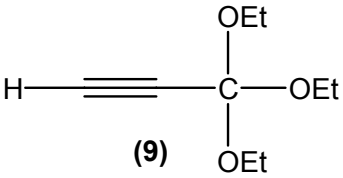
3.2.2.3.3. 2,3-Dibromotrietil ortopropiyonat (13) Sentezi [24]



(13)

Tuz-buz banyosu içerisinde -10 °C'ye soğutulmuş 16,7 gr (96 mmol) akrilat ortoester 100 ml DCM deki çözeltisine 3,5 gr (84 mmol) bromun 25 ml DCM deki çözeltisi damla damla bir saat süresince eklendi. Oluşan açık sarı renkli çözelti aynı sıcaklıkta 30 dakika daha karıştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldı ve elde edilen ham dibromo bileşiği kararsız bir yapıya sahip olduğu için hemen eliminasyon basamağına geçildi.

3.2.2.3.4. Trietil ortopropiyolat (9) Sentezi [25]



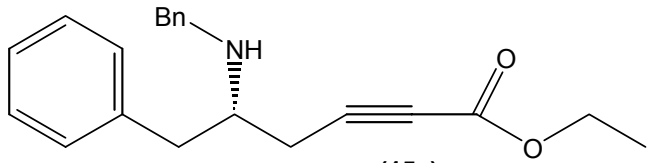
(9)

13,5 g toz KOH ve 260 mg 18-Crown-6 içeren 100 ml heptan çözeltisine ham dibromo bileşiğinin 20 ml heptan daki çözeltisi yavaşça ilave edildi. Reaksiyon karışımı (5 saat) geri soğutucu altında kaynatıldı. 100 ml n-hekzan ve 100 ml saf su eklenerek seyreltilerek organik faz ayrıldı, doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı, Na_2CO_3 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün iki kez vakumda fraksiyonlu distilasyon ile saflaştırılarak trietil ortopropiyolat (**9**) 9.5 gram % 57 iki reaksiyonun toplam verimi ile elde edildi; renksiz kokulu bir sıvı, kaynama noktası: 67-68 °C/15 mmHg, (Lit.,[24] 83 °C./ 32 mmHg); IR

(film);3266, 2118, 658 (HC≡C), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1.24 (9 H, t, *J*=7.2), 2.55 (1H, s), 3.7 (6H, q, *J*=7.2).

3.2.2.4. Fenilalaninol 1,2-Siklik Sülfamidat (3a) ile Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışması

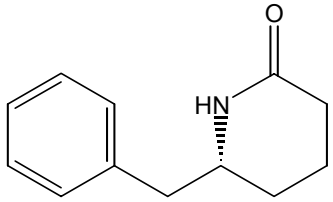
3.2.2.4.1. Etil (5*S*) 5-benzilamino-6-fenil-2-hekzinoat (15a) Sentezi



(15a)

1.35 gr (7.85 mmol) Trietil ortopropiyolatın kuru THF deki çözeltisi argon gazı altında -10 °C tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Bu soğuk çözeltiye 5.2 ml (8.3 mmol) 1.6 M lık n-bütil lityum reaktifi dikkatlice -10 °C de eklendi ve karışım bir saat bu sıcaklıkta karıştırılırdı. Oluşturulan lityum propiyolat çözeltisine 1.20 gr (3.96 mmol) fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidatın (**3a**) 3 ml kuru THF çözeltisi şırınga yardımıyla dikkatlice eklendi. Reaksiyon karışımı kendiliğinden oda sıcaklığına getirilerek yaklaşık 24 saat karışmaya bırakıldı. Karışıma 3 ml 5N HCl eklendi ve 3 saat karıştırma işlemine devam edildi. Karışımın pH sı doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile 8-9 ayarlandı ve 50 ml dietil eter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi [EtOAc:n-hekzan (1:8) ile (1:3) artan polarite] ile saflaştırıldı, ve 1110 mg 89% verimle etil (5*S*) 5-benzilamino-6-fenil-2-henzinoat açık sarı (**15a**) viskoz bir sıvı olarak elde edildi; $[\alpha]_D^{31}$= −6.4 (*c*=1.95, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0.53 [(EtOAc:n-hekzan) 1:3], IR (film); 3481,3338 (NH), 2337 (C≡C), 1706 (C=O ester), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1.32 (3H, t, *J*=7.2), 2.04 (1H, s, geniş), 2.40-2.51 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.02-3.08 8 (1H, m), 3.77 (1H, d, *J*=13.6), 3.86 (1H, d, *J*=13.6), 4.23 (2H, q, *J*=7.2), 7.16-7.31 (10H, m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 14.27, 23.73, 40.61, 51.27, 56.74, 62.07, 75.52, 85.59, 126.76, 127.24, 128.22, 128.64, 128.77, 129.53, 138.41, 140.08, 153.84.

3.2.2.4.2. (6*S*)-6-Benzil-piperidin-2-on (17a) Sentezi

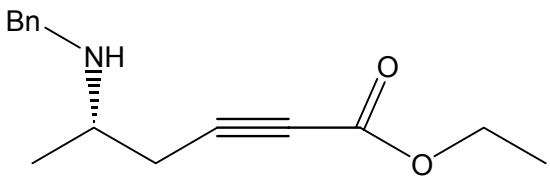


(17a)

1110 mg (3.68 mmol) (5*S*) Etil 5-benzilamino-2-hekzinoat (**15a**) bileşiği 25 ml THF içerisinde çözüldü, ve 140 mg Pd/C ve 140 mg Pd(OH)/C ilavesiyle 24 saat oda sıcaklığında hidrojen gazı ile hidrojenlendi. Reaksiyon karışımı Celite® den süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham reaksiyon karışımının TLC ile incelemesi, hem halkalaşmamış amino ester hem de laktam oluşumunu gösterdi. Halkalaşmanın tamamlanması için ham karışım toluende 6 saat kaynatıldı. Toluen evaporatörde uzaklaştırıldı, ham ürün kolon kromotografisi [DCM : Aseton (8:1) ile (7:3) artan polarite] ile saflaştırıldı ve fenilalanin laktam (**17a**) 570 mg % 83 verimle açık sarı bir katı olarak sentezlendi. Ürün n-hekzandan kristallendirildi; renksiz kristal, erime noktası: 144-145 °C (n-hekzan) $[\alpha]_D^{31}$= –55.3 (*c*=1.13, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0.6 [(DCM:Aseton) 7:3], IR (nujol); 3182 (NH), 1658 (C=O amit), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1.41-1.51 (1H,m), 1.64-1.76 (1H,m), 1.88-2.00 (2H,m), 2.26-2.43 (2H, m), 2.62 (1H, dd, *J*=8.8 ve 13.6), 2.87 (1H, dd, *J*=5.2 ve 13.2), 3.61 (1H, septet, *J*=4.8 m), 5.65 (1H, s geniş), 7.16-7.18 (2H, m, ArH), 7.23-7.34 (3H, m, ArH), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 19.97, 28.89, 31.64, 43.57, 54.51, 127.17, 129.05, 129.40, 137.06, 172.37.

3.2.2.5. Alaninol 1,2-Siklik Sülfamidat (3b) ile Sübstitüsyon Çalışması

3.2.2.5.1. Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-hekzinoat (15b) Sentezi

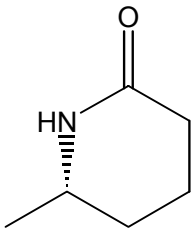


(15b)

1030 mg (6 mmol) Trietil ortopropiyolatın kuru THF deki çözeltisi argon gazı altında -10 °C tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Bu çözeltiye 3,75 ml (5,9 mmol) 1.6 M lık n-bütil lityum reaktifi dikkatlice -10 °C de eklendi ve karışım bir saat karıştırılırdı. Oluşturulan lityum propiyolat

çözeltisine 682 mg (3 mmol) alaninol 1,2-siklik sülfamidatın (**3b**) 3 ml kuru THF çözeltisi şırınga ile ilave edildi. Reaksiyon karışımı kendiliğinden oda sıcaklığına getirilerek yaklaşık 24 saat karışmaya bırakıldı. Karışıma 3 ml 5M HCl eklendi ve 2 saat karıştırma işlemine devam edildi. Karışımın pH sı doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile 8-9 ayarlandı ve 50 ml dietil eter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirildi ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi [EtOAc:n-hekzan (1:8) ile (1:3) artan polarite] ile saflaştırıldı, ve 660 mg 90% verimle etil (5S) 5-benzilamino-2-hekzinoat (**15b**) açık sarı bir sıvı olarak elde edildi; $[\alpha]_D^{31}$= −14.8 (*c*=1.65, $CHCl_3$); R_f: 0.6 [(EtOAc:n-hekzan) 1:3], IR (film); 3394,3327(NH), 2235 (C≡C), 1709 (C=O ester), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1,21 (3H, d, *J*=6.4), 1,30 (3H, t, *J*=7.2), 1.68 (1H, s, geniş), 2.41-2.49 (2H,m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.80 (2H, s), 4.21 (2H, q, *J*=7.2), 7.20-7.33 (5H, m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 14.26, 20.69, 26.53, 51.07, 51.29, 62.06, 75.10, 85.76, 127.29, 128.28, 128.68, 140.28, 153.86.

3.2.2.5.2. (6*S*)-6-Metil-piperidin-2-on (17b) Sentezi

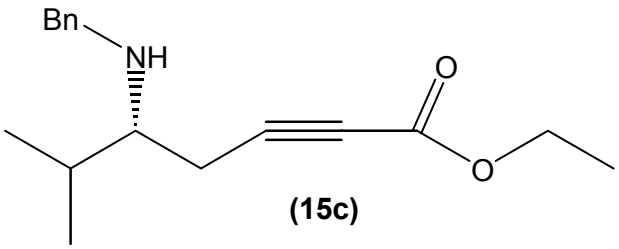


(17b)

660 mg (2.69 mmol) Etil (5S) 5-benzilamino-2-hekzinoat bileşiği (**15b**) 25 ml THF içerisinde çözüldü, 100 mg Pd/C ve 100 mg Pd(OH) ilavesiyle gece boyu oda sıcaklığında H_2 gazı altında hidrojenlendi. Karışım Celite® den süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımının TLC ile incelemesi, hem halkalaşmamış amino ester hem de laktam oluşumunu gösterdi. Halkalaşmanın tamamlanması için ham karışım toluende 3-4 saat kaynatıldı. Toluen evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi [DCM : Aseton (8:1) ile (7:3) artan polarite] ile saflaştırıldı, ve alanin laktam 270 mg %88 verimle sentezlendi. Laktam hekzandan kristallendirildi; renksiz kristal, erime noktası:92-93 °C (n-hekzan); $[\alpha]_D^{31}$= +35 (*c*=1.07, $CHCl_3$); TLC, R_f:0.3 [(DCM:Aseton) 7:3], IR (nujol); 3198 (NH), 1672 (C=O amit), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): (3H,dd, *J*=1.2 ve 6.4), 1.29-1.37 (1H, m), 1.64-1.75 (1H,m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.22-2.40 (2H, m) 3.47-3.55 (1H, m), 6.88 (1H, s geniş), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 20.03, 22.92, 30.62, 31.20, 48.90, 172.29.

3.2.2.6. Valinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3c) ile Sübstitüsyon Çalışması

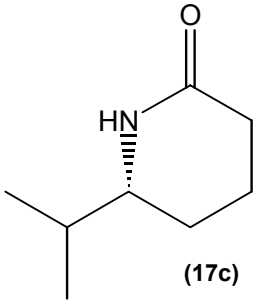
3.2.2.6.1. Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-metil-2-heptinoat (15c) Sentezi



(15c)

1,4 gr (8,13 mmol) Trietil ortopropiyolatın kuru THF deki çözeltisi argon gazı altında -10 °C tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Çözeltiye 5 ml (8,13 mmol) 1.6 M lık n-bütil lityum reaktifi dikkatlice -10 °C de eklendi ve karışım bir saat bu sıcaklıkta karıştırılırdı. Oluşturulan lityum propiyolat çözeltisine 1050 mg (4,11 mmol) valinol 1,2-siklik sülfamidatın (**3c**) 3 ml kuru THF çözeltisi şırınga yardımıyla dikkatlice ilave edildi. Reaksiyon karışımı kendiliğinden oda sıcaklığına getirilerek ve yaklaşık 24 saat karışmaya bırakıldı. Karışıma 3 ml 5N HCl eklendi ve 2 saat karıştırma işlemine devam edildi. Karışımın pH sı doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile 8-9 ayarlandı ve 50 ml dietil eter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi [EtOAc:n-hekzan (1:8) ile (1:3) artan polarite] ile saflaştırıldı, ve 970 mg 91% verimle etil (5S) 5-benzilamino-6-metil-2-heptinoat (**15c**) açık sarı viskoz bir sıvı olarak elde edildi; $[\alpha]_D^{31}$= –38.4 (*c*=0.98, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0.67 [(EtOAc:n-hekzan) 1:3], IR (film); 3400 (NH), 2235 (C≡C), 1711 (C=O ester), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 0.93 (3H, d, *J*=6.8), 0.95 (3H, d, *J*=6.8), 1.31 (3H, t, *J*=7.2), 1.56 (1H, s, geniş), 1.85-1.94 (1H,m), 2.43-2.26 (3H,m), 3.75 (1H, d, *J*=13.2), 3.89 (1H, d, *J*=13.2), 4.22 (2H, q, *J*=7.2), 7.22-7.37 (5H, m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 14.27, 18.70, 19.04, 21.44, 31.10, 51.82, 60.95, 62.02, 74.81, 87.93, 127.18, 128.38, 128.57, 140.67, 153.91.

3.2.2.6.2. (6*S*)-6-İzopropil-piperidin-2-on (17c) Sentezi

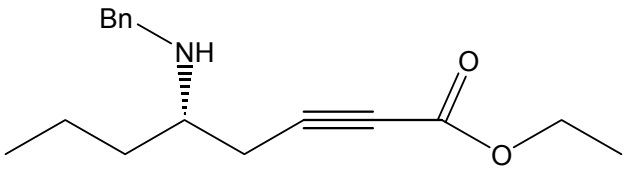


(17c)

970 mg (3.74 mmol) Etil (5S)-5-benzilamino-6-metil 2-heptinoat (**15c**) bileşiği 25 ml THF içerisinde çözüldü, 145 mg Pd/C ve 145 mg Pd(OH)/C ilavesiyle gece boyu oda sıcaklığında H_2 gazı altında hidrojenlendi. Karışım Celite® den süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımının TLC ile incelemesi, hem halkalaşmamış amino ester hem de laktam oluşumunu gösterdi. Halkalaşmanın tamamlanması için ham karışım toluende 6 saat kaynatıldı. Toluen evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi [DCM : Aseton (8:1) ile (7:3) artan polarite] ile saflaştırıldı, valin laktam bileşiği 460 mg 88% verimle açı sarı katı olarak sentezlendi. Laktam bileşiği hekzandan kristallendirildi; açık sarı kristal erime noktası: 87-88 °C (n-hekzan) $[\alpha]_D^{31}$= +60.3 (*c*=1.04, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0.45 [(DCM:Aseton) 7:3], IR (nujol); 3232 (NH), 1667 (C=O amit), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 0.91-0.95 (6H,m), 1.32-1.43 (1H, m), 1.60-1.73 (2H, m), 1.79-1.96 (2H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 6.17 (1H, s, geniş), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) :17.92, 18.25, 20.24, 24.95, 31.63, 33.00, 58.89, 173.00.

3.2.2.7. Norvalinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3d) ile Sübstitüsyon Çalışması

3.2.2.7.1. Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-oktanoat (15d) Sentezi

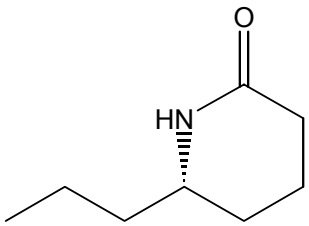


(15d)

944 mg (5,5 mmol) Trietil ortopropiyolatın kuru THF deki çözeltisi argon gazı altında -10 °C tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Çözeltiye 3,5 ml (5,5 mmol) 1.6 M lık n-bütil lityum reaktifi

dikkatlice -10 °C de eklendi ve karışım bir saat karıştırılırdı. Oluşturulan lityum propiyolat çözeltisine 700 mg (2,74 mmol) norvalinol 1,2-siklik sülfamidatın (**3d**) 3 ml kuru THF çözeltisi şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyon karışımı kendiliğinden karıştırılarak oda sıcaklığına getirildi ve toplam olarak yaklaşık 24 saat karışmaya bırakıldı. Karışıma 3 ml 5M HCl eklendi ve 2 saat karıştırma işlemine devam edildi. Karışımın pH sı doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile 8-9 ayarlandı ve 50 ml dietil eter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi [EtOAc:n-hekzan (1:8) ile (1:3) artan polarite] ile saflaştırıldı, ve 660 mg 93% verimle etil (5S)-5-benzilamino-2-noninoat (**15d**) açık sarı viskoz bir sıvı olarak elde edildi; $[\alpha]_D^{31}$= –25 (*c*=0.5, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0.7 [(EtOAc:n-hekzan) 1:3], IR (film); 3394, 3338 (NH), 2235 (C≡C), 1711 (C=O ester), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 0.91 (3H, t, *J*=7.2), 1.31 (3H, t, *J*=7.2), 1.26-1.55 (4H, m), 1.65 (1H, s, geniş), 2.47 (1H, dd, *J*=5.2 ve 17.2), 2.56 (1H, dd, *J*=6 ve 17.2), 2.79-2.85 (1H, m), 3.75 (1H, d, *J*=13.2), 3.81 (1H, d, *J*=13.2), 4.22 (2H, q, *J*=7.2), 7.22-7.36 (5H, m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 14.27, 14.29, 19.32, 24.15, 36.76, 51.16, 55.08, 62.04, 75.07, 85.97, 127.22, 128.33, 128.54, 140.48, 153.83.

3.2.2.7.2. (6*S*)-6-n-Propil piperidin-2-on (17d) Sentezi

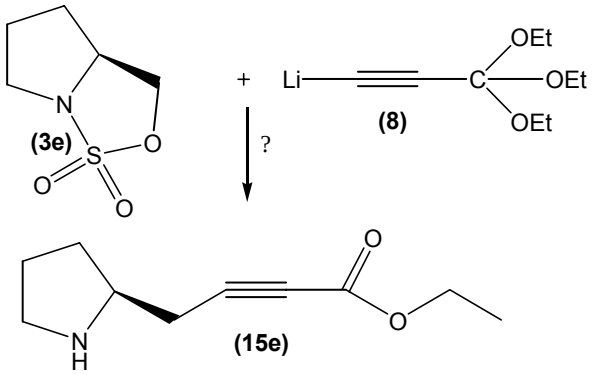


(17d)

660 mg (2.57 mmol) Etil (5S)-5-benzilamino-2-noninoat (**15d)** bileşiği 25 ml THF içerisinde çözüldü, 100 mg Pd/C ve 100 mg Pd(OH)/C ilavesiyle gece boyu oda sıcaklığında H_2 gazı altında hidrojenlendi. Karışım Celite® den süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Halkalaşmanın tamamlanması için ham karışım 15 ml toluende 3-4 saat kaynatıldı. Toluen evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromotografisi [DCM : Aseton (8:1) ile (7:3) artan polarite] ile saflaştırıldı, norvalin laktam bileşiği 260 mg 71% verimle açı sarı sıvı olarak elde edildi ve hekzandan kristallendirildi; açık sarı kristal erime noktası: 85-86 °C (n-hekzan); $[\alpha]_D^{31}$= + 23.8 (*c*=1.05, $CHCl_3$); TLC, TLC, R_f: 0.45 [(DCM:Aseton) 7:3], IR (nujol); 3210 (NH), 1667 (C=O amit), δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 0.90 (3H, t, *J*=7.2), 1.26-1.47 (5H, m), 1.58-1.69 (1H, m), 1.81-1.88 (2H,m), 2.19-2.38 (2H,m), 3.29-3.35 (1H, m), 6.32 (1H,s, geniş), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) :14.13, 18.70, 19.98, 28.55, 31.58, 39.26, 53.09, 172.68.

3.2.2.8. Prolinol 1,2-Siklik Sülfamidat (3e) ile Sübstitüsyon Çalışması

3.2.2.8.1. Prolinol sülfamidat (3e) ile lityum trietil ortopropiyolatın (8) sübstitüsyon reaksiyonu

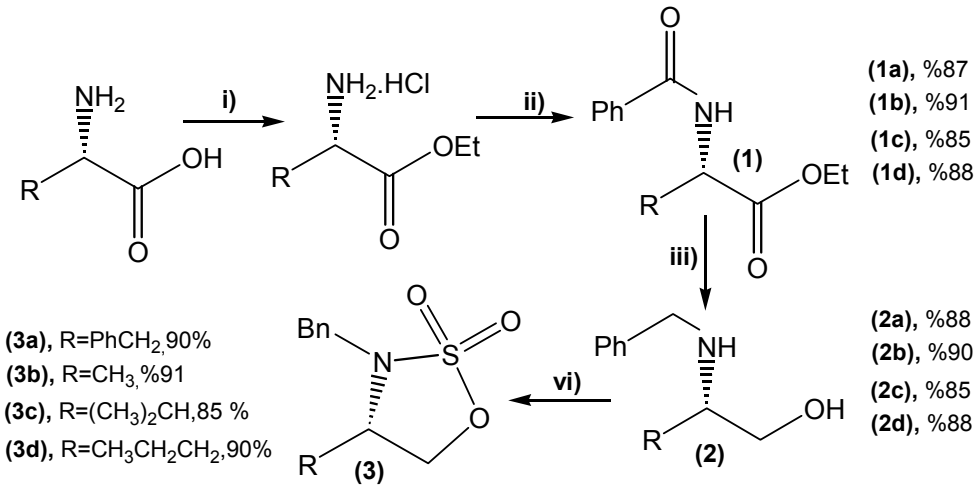


944 mg (5,5 mmol) Trietil ortopropiyolatın kuru THF deki çözeltisi argon atmosferinde -10 °C tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Çözeltiye 3,5 ml (5,5 mmol) 1.6 M lık n-bütil lityum reaktifi dikkatlice -10 °C de eklendi ve karışım bir saat karıştırılırdı. Oluşturulan lityum propiyolat çözeltisine 448 mg (2,74 mmol) prolinol 1,2-siklik sülfamidatın (**3e**) 3 ml kuru THF çözeltisi şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyon karışımı kendi kendine oda sıcaklığına getirildi ve bu sıcaklıkta 24 saat karıştırıldı.TLC kontrolü ile başlangıç maddesi bittiğinde karışıma 3 ml 5M HCl eklendi ve 2 saat karıştırma işlemine devam edildi. Karışımın pH sı doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile 8-9 ayarlandı ve 50 ml dietil eter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik ve su fazının TLC lerine bakıldı ve maddenin su fazında kaldığı gözlemlendi. Hidroliz aşamasındaki problem çözülemedi (sonuçlar tartışma bölümüne bakınız.)

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. 1,2-Siklik Sülfamidatların Sentezi

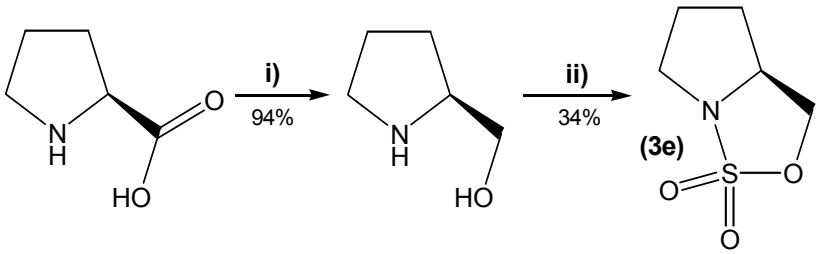
Fenil alaninol (**3a**), alaninol (**3b**), valinol (**3c**), norvalinol (**3d**), 1,2-siklik sülfamidatlar benzil türevleri şeklinde esterleşme, benzoilleme, total indirgeme ve iki basamaklı halkalama stratejilerini kullanarak yüksek verimlerde sentezlenmiştir (**Şema 25**). Bu sülfamidatlardan (**3a**),(**3b**), (**3c**) ve (**3e**) daha önce literatürde zaten sentezlenmiştir ve yapısal özellikleri bilinmektedir [6,7,12,13]. Norvalinol sülfamidat (**3d**) bu çalışmada ilk kez sentezlenmiştir.



Şema 25: Şartlar ve Reaktifler; **i)** $SOCl_2$, Etanol geri soğutma, 4 saat, ii) DCM, NEt_3, PhCOCl, 0 ^oC, iii) $LiAlH_4$, THF,geri soğutma, 3 saat, vi) $SOCl_2$, DCM, NEt_3, imidazol, 0 ^oC, sonra $RuCl_3$ (kat.), $NaIO_4$, H_2O/MeCN

1,2-Siklik sülfamidatların (**3a-c-d**) sentezlerinde genellikle herhangi bir problem ile karşılaşılmamıştır. Ancak alaninol siklik sülfamidatın (**3b**) yükseltgeme reaksiyonunda karıştırma işlemi sırasında uzun reaksiyon sürelerinde yoğun bir şekilde bileşiğin parçalandığını belirlenmiştir. Ancak reaksiyon karışımının üzerindeki dikkatli TLC çalışmaları sadece 15-20 dakikalık karıştırma süresinin alaninol siklik sülfamidatın (**3b**) oluşması için yeterli olduğunu, bu süreden daha uzun süreli karıştırmanın sülfamidatın şiddetli parçalanmasına sebep olduğunu göstermiştir. Ayrıca benzamit bileşiklerinin (**1a-d**) aminoalkollere (**2a-d**) lityum alüminyum reaktifi ile indirgeme reaksiyonlarında indirgeme işlemi sonunda oluşan amino alkoller alüminyum hidroksit çökelekleriyle güçlü bir etkileşim yaptığı belirlenmiştir. Dolayısıyla yüksek verimlerde amino alkolleri (**2a-d**) elde etmek için alüminyum çökelekleri bol miktarda THF ile yıkanması gerekmiştir.

Prolinol siklik sülfamidat (**3e**) **Şema 25** deki iki basamaklı yöntem ile sentezi denenmiş, fakat başarılı olmamıştır. Mevcut olan literatür yöntemini [7] kullanarak prolinolden sülfürül klorür etkileşmesiyle sentezlenmiştir (**Şema 26**). Reaksiyonun verimi literatüre göre biraz düşük bulunmuştur, bunun nedeni stokiyometrik olarak 5 gramlar seviyesinde çalışıldığı için, bilinen muhtemel yan reaksiyonların artmasından dolayı olabilir (bakınız **Şema 8**).



Şema 26 Şartlar ve Reaktifler; i)$LiAlH_4$, THF,geri soğutma, **ii)** SO_2Cl_2, DCM, NEt_3,-78 ^oC

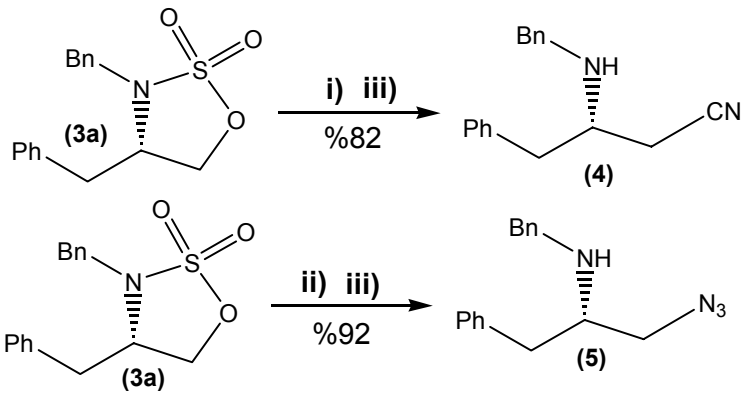
Sentezlenen benzamit bileşiklerinin (**1a-d**) ve 1,2-siklik sülfamidatların (**3a-e**) moleküler yapıları erime noktası gibi fiziksel sabitleri ve IR ve NMR spektroskopik sonuçları değerlendirilerek incelenmiştir. Bu sülfamidatların sentezleri sırasındaki ara bileşikler olan hidroklorür tuzları ve ilgili amino alkolleri üzerinde herhangi bir moleküler yapı belirleme çalışması yapılmamıştır, ve sonraki basamakta elde edildiği haliyle kullanılmıştır. Bir sonraki basamaklarda oluşan moleküllerin yapıları IR ve NMR teknikleri doğrulandığı için ara basamaklardaki bileşiklerin önerilen yapıların oldukları düşünülmüştür.

Benzamit (**1a-d**) ve sülfamidat (**3a-e**) bileşiklerinin fiziksel sabitleri ile IR ve NMR spektroskopik analiz sonuçları literatürde mevcut olan verileri ile uyumlu olduğu gözlendi [6,7,12,13]. Literatürde mevcut olmayan yeni bileşiklerin (**1d**) ve (**3d**) moleküler yapıları benzer moleküler yapılar doğrultusunda incelenerek değerlendirilmiştir [26]. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel sabitleri ile IR ve NMR spektroskopik analiz sonuçları deneysel bölümde verilmiştir. Ayrıca IR ve ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları eklerde verilmiştir.

4.2. Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışmaları

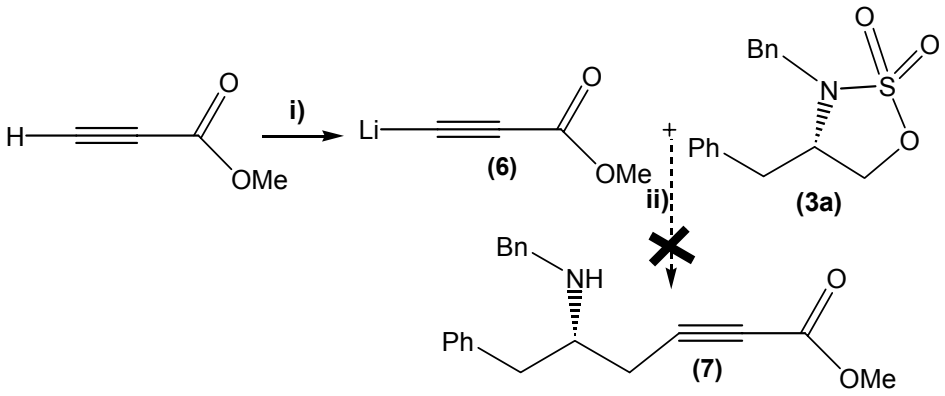
Sentezlenen 1,2-siklik sülfamidatların (**3a-e**) nükleofilik sübstitüsyon çalışmaları araştırıldı. Öncelikle sübstitüsyon ara ürünü *N*-sülfamat esterlerinin hidroliz şartlarının ve özelliklerinin laboratuarımızda yerleştirilmesi amacıyla fenilalaninol siklik sülfamidatın (**3a**) temel nükleofiller olarak siyanür ve azit anyonları ile sübstitüsyon reaksiyonları çalışılmıştır. Sülfamidat (**3a**) siyanür ve azit anyonları ile aseton-su karışımında [27] etkin bir şekilde

reaksiyona girerek *N*-sülfamat ara ürünleri oluşturmuştur. Bu ara ürünlerin 5N HCl çözeltisiyle hidrolizinden siyano **(4)** ve azido **(5)** sübstitüsyon ürünleri yüksek verimlerde elde edilmiştir (**Şema 27**).



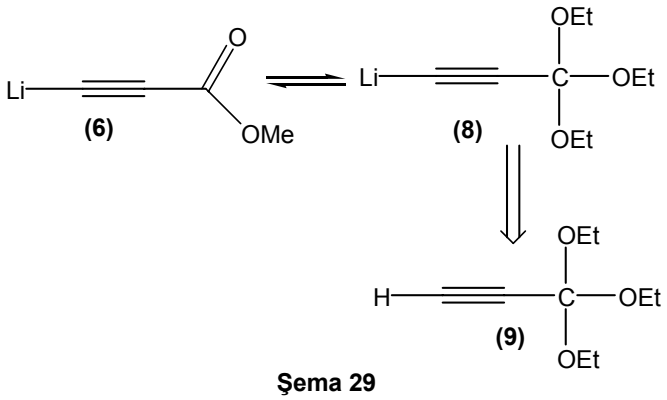
Şema 27 Şartlar ve Reaktifler; i) Aseton: H_2O, KCN, **iii)** Aseton: H_2O, NaN_3, **ii)** THF, 5 M HCl, sonra doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi.

Çalışmamızın ana hedefi olan sentezlenen siklik sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları araştırıldı. Literatür çalışması [22] paralelinde metil propiyolat ile n-bütil lityum reaktifinin THF içersinde -78 °C etkileştirilmesinden lityum metilpropiyolat (**6**) oluşturulabileceği düşünülerek, fenilalaninol sülfamidat (**3a**) ile reaksiyonları araştırıldı (**Şema 28**). Ancak bu denemelerden başarılı bir sonuç alınamadı ve hedeflenen yer değiştirme ürünü (**7**) oluşturulamamıştır. Reaksiyon karışımının TLC analizi reaksiyon ortamında sülfamidatın (**3a**) etkilenmeden kaldığını göstermiştir. Bu sonuç lityum metilpropiyolatın reaksiyon ortamında oluşturulamadığını işaret etmektedir. Detaylı literatür çalışmaları lityum metilpropiyolat (**6**) anyonun oluşturulması ve reaksiyon ortamındaki kararlılığı noktasında problemler ile karşılaşılabileceğini ortaya koymuştur [28]. Çünkü reaksiyon ortamında anyonun asetilen kısmı ile karboksilat kısmı bir biri ile reaksiyona girme eğilimi bu anyonun kararsızlığına sebep olabilmektedir.



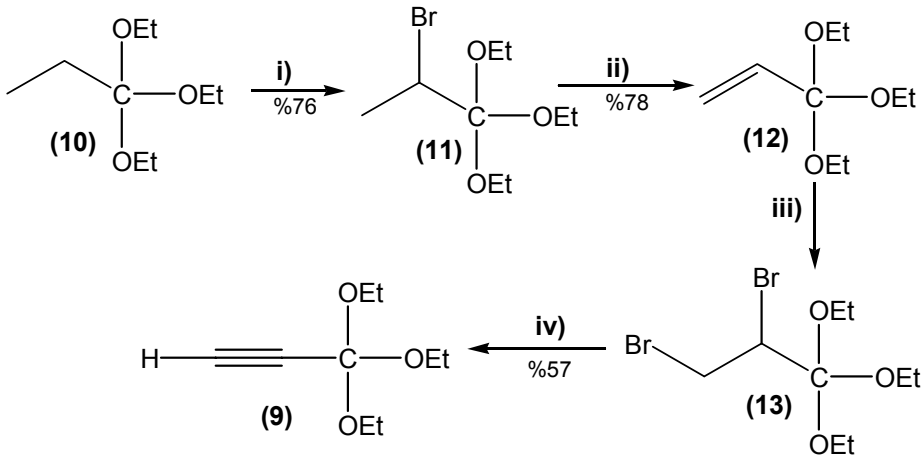
Şema 28 Şartlar ve Reaktifler; i) n-bütil lityum -78 °C , THF, 1 saat**, ii)** THF, (**3a**),-78 °C

Lityum propiyolat türevinin kararsızlık problemi, taşıdığı karbonil grubunun korunmasını gerektirmiştir. Karboksil grubu trietil ortoester şeklinde korunmuş propiyolat türünün (**8**) kararlı olduğu literatürde bilinmektedir (**Şema 29**) [28-30].



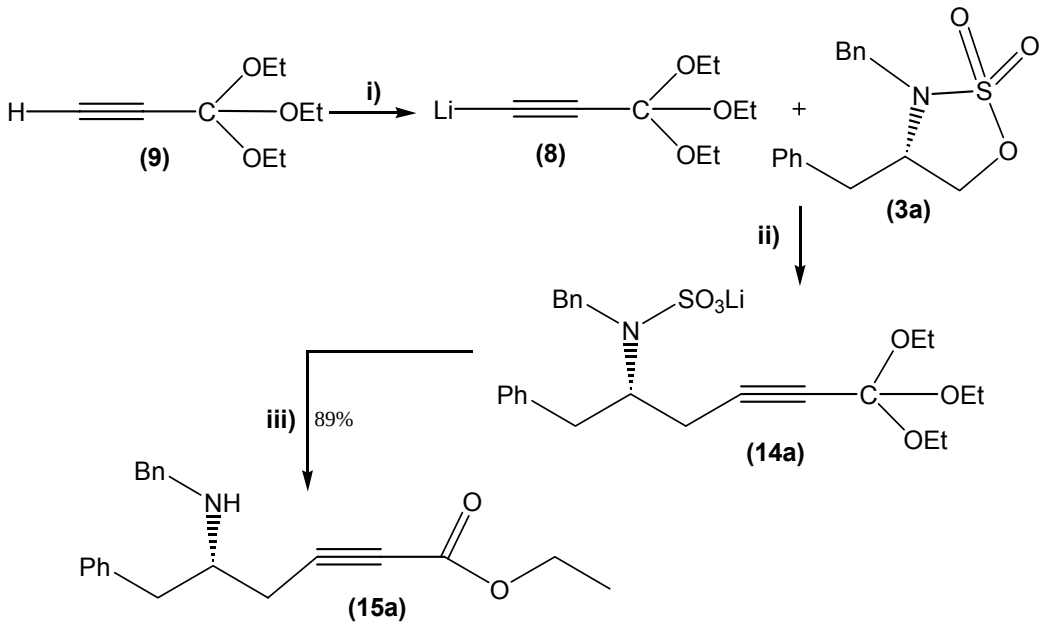
Şema 29

Ancak trietil ortopropiyolat (**9**) dört basamakta trietil ortopropiyonatdan (**10**) bromlama ve eliminasyon reaksiyonları kullanılarak sentezlenebilmektedir(**Şema 30**) [24].Trietil ortopropiyonat (**10**) piridin varlığında Br_2 ile bromlanarak monobromo trietil ortoester (**11**) bileşiğine dönüştürülmüştür. Monobromo trietil ortoesterin (**11**) DMSO içerisindeki toz KOH ile eliminasyonu trietil ortoakrilat (**12)** oluşturdu. Akrilat bileşiğinin ikinci kez bromlanmasıyla dibromo ortoester (**13**) türevi elde edilmiştir. Bu molekül oldukça hassas bir bileşik olup, çok kararsızdır, üzerinde herhangi bir ayırma ve saflaştırma işlemi yapılmamıştır. İkinci bromlama işleminin molekülde kısmi bir bozunmaya sebep olduğu gözlenmiştir. Bu yüzden hemen faz transfer katalizörü olarak 18-Crown-6 [25] ve toz KOH içeren heptan içinde eliminasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Trietil ortopropiyolat (**9**) iki basamakta 57% verimle 10 gr sentezlenmiştir.



Şema 30 Şartlar ve Reaktifler; i) Br_2, piridin, **ii)** toz KOH, DMSO, 120 °C, 3 saat , **iii)** Br_2, DCM, -10 °C, 1 saat, **iv)** toz KOH, 18-Crown-6, Heptan, geri soğutma, 5 saat.

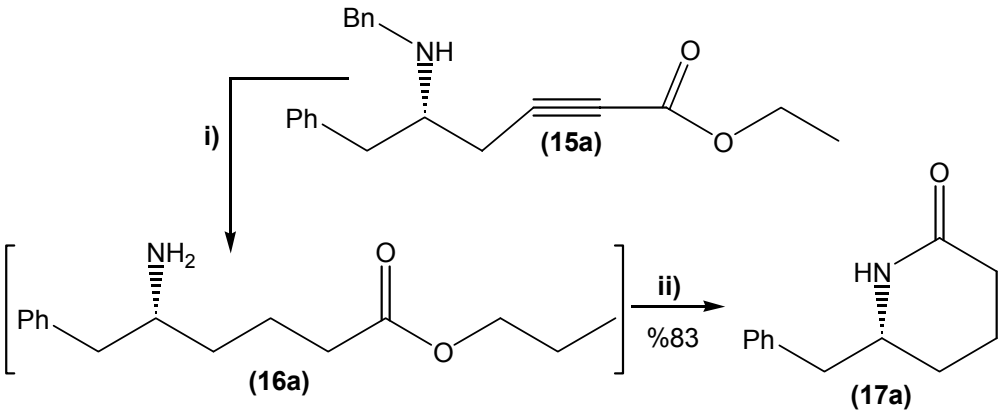
Trietil ortopropiyolatın (**9**) n-bütil lityum reaktifi ile -10 °C [28] etkileştirilmesi problemsiz deprotonasyon yaparak lityum trietil ortopropiyolatı (**8**) oluşturduğu gözlenmiştir (**Şema 31**). Propiyolat (**8**) anyonun fenilalaninol sülfamidat (**3a**) ile reaksiyonundan ara ürün *N*-sülfamat esteri (**14a**) elde edilmiştir. Bu ara ürünün 5N HCl çözeltisiyle hidrolizi, beklenildiği gibi, sadece amin grubu serbest bırakmakla kalmamış ve aynı zamanda ortoester grubunuda etil esterine dönüştürmüştür [29]. Bu komple reaksiyon sonunda gerekli ayırma ve saflaştırma işlemlerinden sonra asetilenik amino ester bileşiği (**15a**) % 91 verim ile sentezlenmiştir. Ayrıca fenilalaninol sülfamidat (**3a**) ile etkili sübstitüsyon gerçekleştirmek için 2 equivalent trietil ortopropiyolat gerektiği saptanmıştır.



Şema 31 Şartlar ve Reaktifler; i) n-bütil lityum -10 °C , THF, 1 saat, ii) THF, (3a),-10 °C, 24 saat oda sıcaklığı, iii) 5N HCl, 2 saat, sonra doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi.

Sentezlenen δ-amino α,β-doymamış ester (**15a)** bileşiğinin kısmen kararsız olduğu gözlenmiştir. Kolon kromotografisi ile saflaştırma sırasında bir miktar bozunduğu saptanmış ve bu yüzden bileşik bir sonraki reaksiyona kadar buz dolabında tutulmuştur. Ayrıca sezona göre laboratuardaki çalışma ortamının sıcaklığının artış gösterdiği durumlarda, bu sıcaklık artışına paralel olarak bileşiğin bozunmasında artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Amino ester bileşiği (**15a)** bu kısmi bozunma problemi nedeniyle analitik saflıkta elde edilememiştir, dolayısıyla tam yapısal karakterizasyonu yapılamamıştır. Ancak bileşiğin IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları alındı ve eklerde verildi. Spektrum sonuçları bileşiğin yapısının beklenen yapı olduğunu [26] ve saflık derecesinin de >95% göstermektedir. Bileşiğin hidrojenlenmesiyle hem üçlü bağın doyurulması hem de benzil koruma grubunun molekülden uzaklaştırılmasından elde edilecek doymuş türevi olan (**16a**) laktam öncüsüne dönüştürülmesi düşünüldü. Bu öncünün termal olarak halkalaştırılması ile hedeflenen sübstitüe piperidin laktam sisteminin oluşturulması planlandı. Laktam bileşikleri katı ve daha kararlı bileşikler oldukları için yapısal olarak karakterizasyonu daha kolay olması beklenmiştir. Sübstitüsyon ürününün (**15a)** THF içersinde Pd/C-$Pd(OH)_2$/C (1:1) katalizör sistemi ile oda sıcaklığında atmosferik olarak hidrojenlendi. Ham reaksiyon karışımının TLC ile incelemesi hem halkalaşmamış amino ester (**16a**) hem de laktam (**17a**) oluşumunu göstermiştir (**Şema 32**). Bu bileşikler her hangi bir ayırma ve saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, ham reaksiyon karışımı Celite® den süzülerek çözücüsü uzaklaştırıldı, halkalaşmanın tamamlanması için toluende 6 saat kaynatılmıştır. Gerekli ayırma ve saflaştırma

işlemlerinden sonra hedeflenen fenilalaninin laktam türevi (**17a**) 83% verimle kristal olarak elde edilmiştir. Laktam bileşiğinin IR ve ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrum sonuçları yapıyı doğrulamıştır.

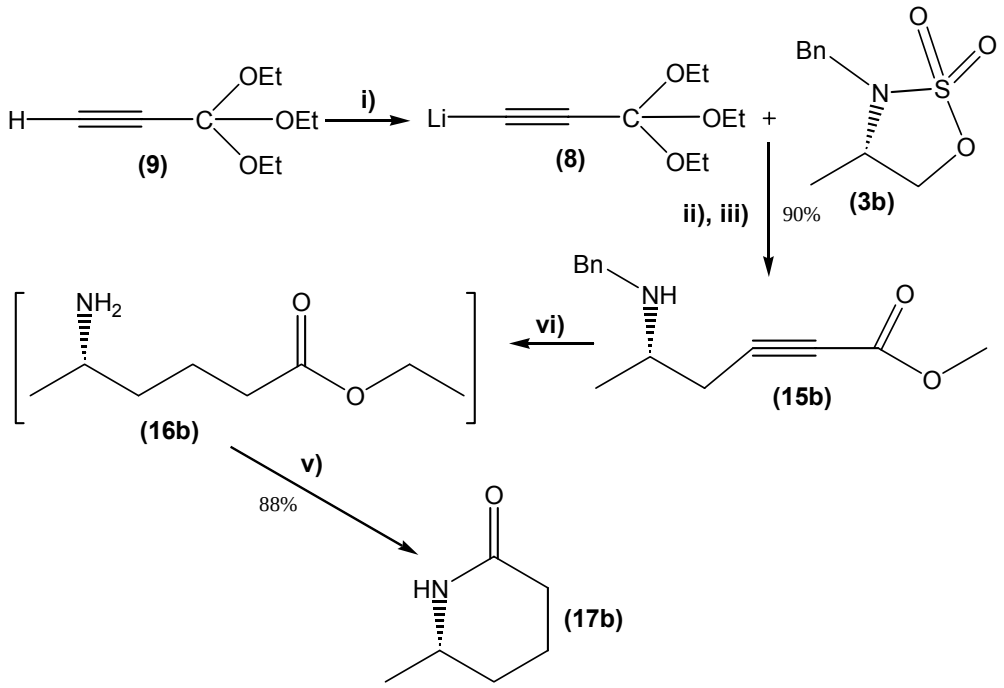


Şema 32 Şartlar ve Reaktifler; i) Pd/C, $Pd(OH)_2$, H_2, THF, oda sıcaklığı, 24 saat**,** **ii)** Toluen, geri soğutma, 6 saat.

Ayrıca en uygun hidrojenasyon şartları reaksiyonu için iki farklı paladyum katalizörü (Pd/C ve $Pd(OH)_2/C$) ve farklı çözücüler kullanılarak (THF, MeOH ve EtOH) araştırıldı. Ancak ikisinin ağırlık olarak birebir oranında karışımının THF içerisindeki reaksiyonları en etkili katalizör sistemi olduğu saptanmıştır. Buradaki reaksiyon istemindeki zorluk üçlü bağın doyurulmasında değil, benzil grubunun uzaklaştırılmasındadır. Çünkü üçlü bağın hidrojenlenmesinin yeterince hızlı bir reaksiyon olduğu gözlenmiştir. Fakat benzil grubunun uzaklaşma işleminin (debenzilleme) yavaş cereyan ettiği, ve bazı reaksiyonlarda hiç gerçekleşmediği gözlenmiştir. Debenzilleme işlemi için bu ikili katalizör sisteminin her ikisinin ayrı ayrı kullanılmasından daha etkili olduğu rapor edilmiştir [31]. Eğer hidrojenlenme reaksiyonu 2-3 gün süreyle devam ettirilirse, bu durumda toluende kaynatma işlemine gerek olmadan, reaksiyon salt olarak laktam bileşiğini (**17a**) oluşturduğu saptanmıştır.

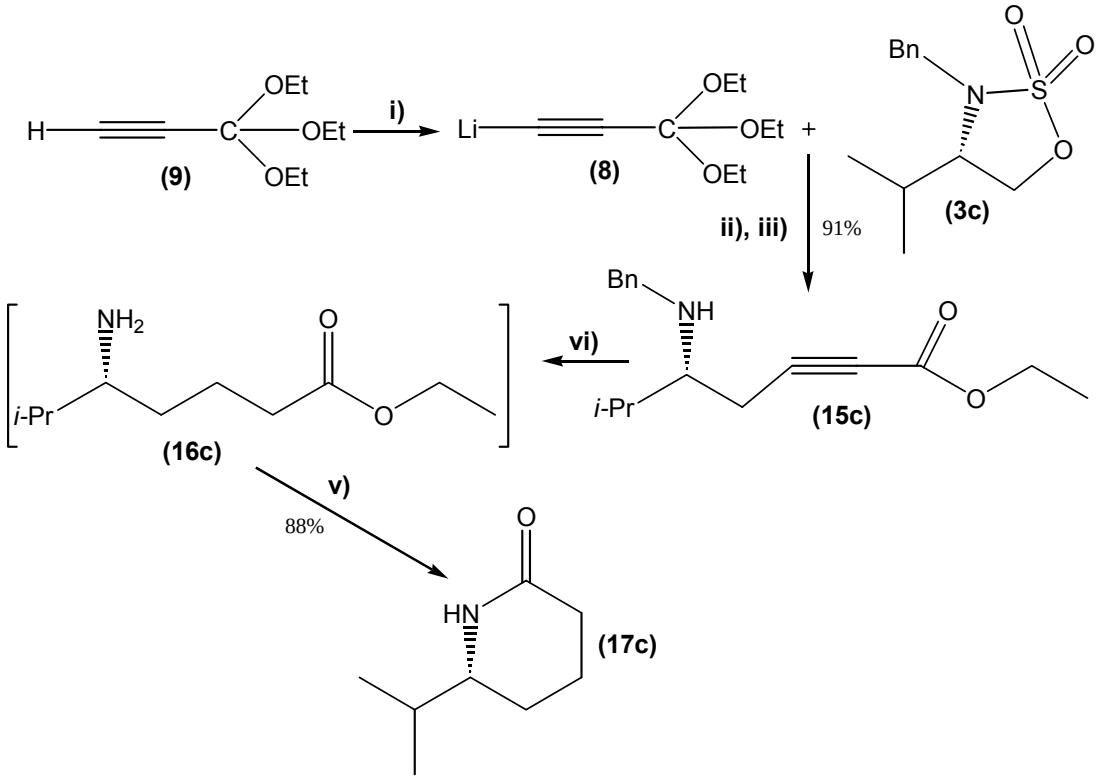
Fenilalaninol sülfamidat (**3a**) ile başarı bir şekilde geliştirilen sübstitüsyon ve halkalama kimyası diğer siklik sülfamidatlara uygulanması araştırıldı. İki mol lityum trietil ortopropiyolat (**8**) ile alaninol sülfamidat **(3b)** reaksiyonundan elde edilen ara ürün olan *N*-sülfamat esteri ve bu ara ürünün asidik hidrolizi; doymamış amino ester (**15b)** 90% verimle oluşturulmuştur. (**Şema 33**). Benzer karasızlık problemleri bu bileşik için de gözlenmiştir ve hatta bu çalışmada sentezlenen sübstitüsyon bileşikleri içinde en kararsızı olarak değerlendirilmiştir. Bu sebepten dolayı bileşik analitik saflıkta elde edilememiştir. Bileşiğin 1H NMR spektrumu içerisinde az miktarda safsızlıklar olduğunu göstermiştir. Doymamış amino esterin (**15b)** paladyum katalizörlüğünde hidrojenlenmesinden elde edilen ham reaksiyon karışımın toluen içinde termal

olarak halkalaştırılmasından alanin laktam türevi **(17b)** yüksek bir verim ile, % 88, kristal olarak sentezlenmiştir. Laktam bileşiğinin IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrum sonuçları yapıyı doğrulamıştır.



Şema 33 Şartlar ve Reaktifler; i) n-bütil lityum -10 °C , THF, 1 saat**, ii)** sonra THF, (**3b**),-10 °C**,** 24 saat oda sıcaklığı, **iii)** 5N HCl, 2 saat, sonra doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi, **vi)** Pd/C, $Pd(OH)_2$, H_2, THF, oda sıcaklığı, 24 saat**, v)** Toluen, geri soğutma 3-4 saat.

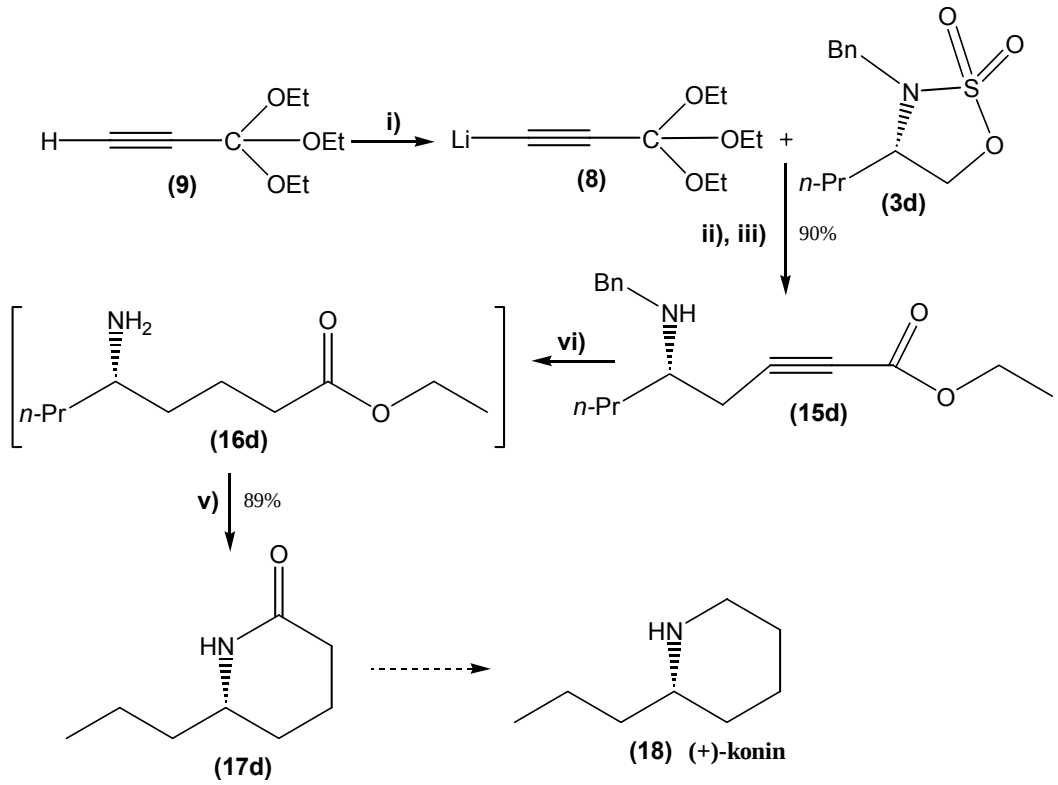
Valinol sülfamidatın **(3c)** lityum trietil ortopropiyolat (**8**) ile benzer sübstitüsyon reaksiyonundan amino ester türevi **(15c)** % 91 verim ile elde edilmiştir (**Şema 34**). Benzer karasızlık problemleri bu bileşik için de gözlenmiştir. Doymamış amino esterin (**15c)** paladyum katalizörlüğünde hidrojenlenmesinden elde edilen ham ürünün toluen içinde kaynatılmasından valinin laktam türevi **(17c)** % 88 verim ile kristal olarak sentezlenmiştir. Laktam bileşiğinin IR , ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrum sonuçları yapıyı doğrulamıştır..



Şema 34 Şartlar ve Reaktifler; i) n-bütil lityum -10 °C , THF, 1 saat**, ii)** sonra THF, (**3c**),-10 °C**,** 24 saat oda sıcaklığı, **iii)** 5N HCl, 2 saat, sonra doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi, **vi)** Pd/C, $Pd(OH)_2$, H_2, THF, oda sıcaklığı, 24 saat**, v)** Toluen, geri soğutma , 6 saat.

Organik sentezde yeni geliştirilen bir yöntemin etkinliği genellikle bir doğal bileşik sentezinde test edilmesi olağan bir uygulamadır. Bu sebeple norvalinol sülfamidatın **(3d)** sentezlememizin ana amaçlarından birisi, sübstitüsyon ve halkalama çalışmalarından elde norvalin laktam türevinin **(17d)** en basit 2-sübstitüe piperidin alkaloitlerinden birisi olan (+)-koninin (**18**) asimetrik sentezinde kullanılması amaçlanmıştır. Norvalinol sülfamidatın **(3d)** lityum trietil ortopropiyolat (**8**) ile sübstitüsyon reaksiyonundan amino ester türevi **(15d)** % 90 verim ile sentezlenmiştir (**Şema 35**). Benzer kararsızlık problemleri bu bileşik için de gözlenmiştir. Doymamış amino esterin (**15d)** paladyum katalizörlüğünde hidrojenlenmesinden elde edilen ham reaksiyon karışımının toluen içinde kaynatılmasından valinin laktam türevi **(17d)** % 89 verim ile kristal olarak sentezlenmiştir. Laktam bileşiğinin IR, ^1H ve ^{13}C NMR spektrum sonuçları yapıyı doğrulamaktadır. Ancak yaz aylarında Manisa'da hava sıcaklıklarının 40-45 °C yaklaşması, laboratuar ortamında sentezlenen ve/veya kullanılan hassas bileşikleri bozunmadan korumanın zorluklarından dolayı çalışma daha fazla ilerletilememiştir. Fakat norvalin laktamın **(17d)** karbonil grubunun $LiAlH_4$ reaktifiyle indirgenmesiyle (+)-konin (**18**) asimetrik sentezi kolaylıkla gerçekleştirilebilir. (+)-Konin asimetrik sentezinin gerçekleştirilmesi, L-norvalinden başlayarak kullanılan sentetik reaksiyonların, optiksel saflıkta, herhangi bir erozyona sebep olup olmadığı noktasında aydınlatıcı bilgi sağlayacaktır. Ayrıca optik saflık

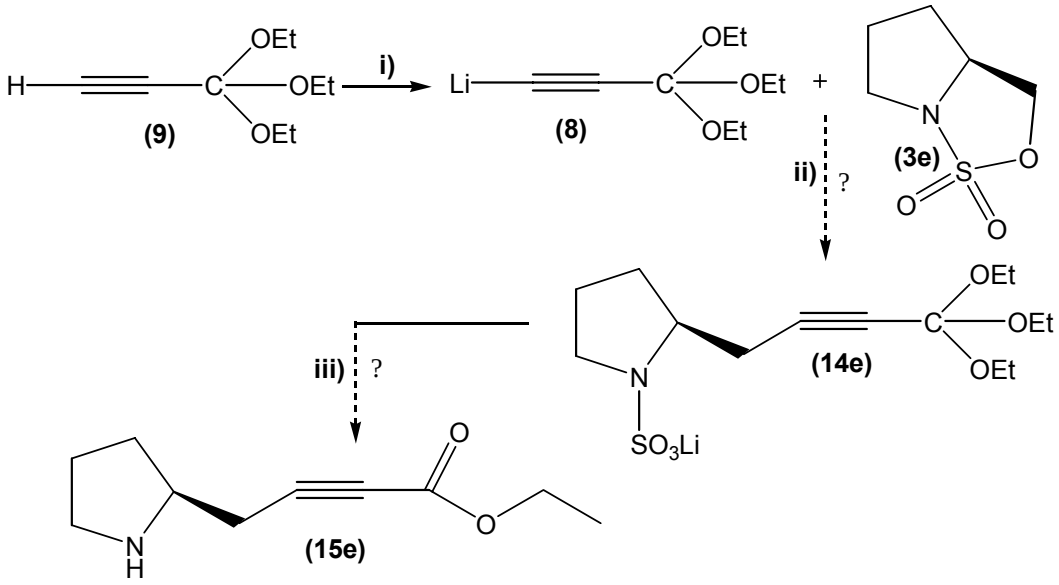
başka yöntemler ile de kontrol edilebilir. Kiral HPLC yöntemi veya bir diastreoizomerleştirme reaktifi ile diastreoizomerlerine dönüştürerek NMR analizi bu amaç için kullanılabilir. Ancak şu anda laboratuarımızda bu şartlar mevcut değildir, gelecekte bu konu incelenmelidir.



Şema 35 Şartlar ve Reaktifler; i) n-bütil lityum -10 °C , THF, 1 saat**, ii)** sonra THF, (**3d**),-10 °C**,** 24 saat oda sıcaklığı, **iii)** 5N HCl, 2 saat, sonra doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi, **vi)** Pd/C, $Pd(OH)_2$, H_2, THF, oda sıcaklığı, 24 saat**, v)** Toluen, geri soğutma, 3-4 saat.

Geliştirilen kimyanın prolinol sülfamidata (**3e**) uygulanmasında problemlerle karşılaşılmıştır (**Şema 36**). Prolinol sülfamidatın **(3e)** lityum trietil ortopropiyolat (**8**) ile reaksiyonunda, reaksiyon karışımının TLC analizi, sülfamidatın (**3e**) bittiğini ve polar bir ürünün oluştuğunu göstermiştir. Daha önceki benzer çalışmalarda bu polar ürünler *N*-sülfamat (**14a**) ara ürünleriydi. Prolinol sülfamidat durumunda ise bu ürünün (**14e**) olması beklenmiştir. Ancak reaksiyon sonunda oluşan ürünün asidik hidrolizinden herhangi bir ürün elde edilememiştir. TLC ile takip edilen ürünün sürekli sulu fazda kaldığı gözlenmiş, organik faza hiçbir şekilde alınamamıştır. Ara ürün (**14e**) iyonik yapılı olması sebebiyle sulu fazda çözülmesi beklenir. Bu sonuçtan iki değerlendirme yapmak mümkündür: Birincisi *N*-sülfamat (**14e**) ara ürününün her hangi bir sebeple standart hidroliz şartlarında (5N HCl) hidrolizlenemediği, ikincisi ise lityum trietil ortopropiyolat ile ilk sübstitüsyon reaksiyonunun beklenildiği gibi C—O bağında herhangi

bir sebepten dolayı gerçekleşmediği, yerine S—O bağında gerçekleşebileceği. Eğer nükleofilik sübstitüsyon literatürde çok nadiren gözlenen S—O bağında gerçekleşirse, bu reaksiyonun oluşturduğu ara ürünün hidrolizi visinal aminoalkolleri oluşturmaktadır. Prolinol sülfamidat durumunda (**3e**) ise oluşacak prolinol suda kayda değer oranda çözüldüğü gözlenmiştir. Bu sebepten, prolinol sülfamidatın **(3e)** lityum trietil ortopropiyolat (**8**) ile sübstitüsyon reaksiyonu S—O bağında gerçekleşmiş olabilir. Sülfamidatların C—O bağında nükleofilik sübstitüsyonun engellendiği durumlarda, S—O bağında rekabetçi nükleofil saldırısı zaman zaman gözlenmiştir [4]. Ayrıca literatürde prolinol sülfamidatların sübstitüsyon ara ürünlerinin hidrolizlerinde zaman zaman zorluklar karşılaşıldığı bildirilmiştir [7,11]. Bizim çalışmamızdaki başarısızlığın nedenin hangisi olduğu noktasında daha detaylı araştırmaya ihtiyaç vardır.



Şema 36 Şartlar ve Reaktifler; i) n-bütil lityum -10 °C , THF, 1 saat**, ii)** THF, (**3e**),-10 °C**,** 24 saat oda sıcaklığı, **iii)** 5N HCl, 2 saat, sonra doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi.

5.ÖZET

5.1. Özet ve Gelecek Çalışmalar

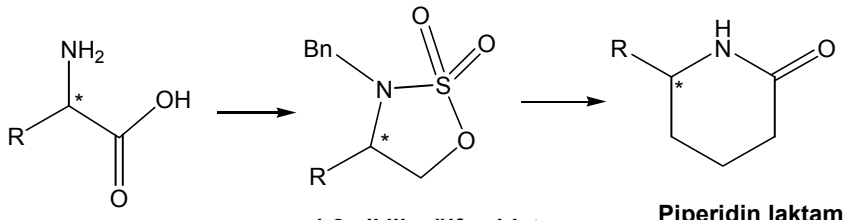
Bu çalışmada, bazı temel amino asitlerinden türemiş 1,2-siklik sülfamidatların (fenilalaninol (**3a**), alaninol (**3b**), valinol(**3c**), norvalinol (**3d**) benzil türevleri esterleşme, benzoilleme, indirgeme ve iki basamaklı halkalama reaksiyonları kullanılarak sentezlenmiştir. **3e** tek basamaklı sülfürül klorür reaksiyonu ile sentezlendi. Sentezlenen siklik sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları araştırıldı. Metil propiyolat ile asetilen türü bir karbanyon oluşturma çabaları, bu anyonun çözelti ortamında muhtemel karasızlığından dolayı başarısız olmuştur. Hâlbuki bu anyonun literatür de oluşturulduğu bildirilmiştir [22]. Ancak bizim laboratuar şartlarımızda bu anyon oluşturulamamıştır. Kararlı propiyolat eşdeğeri olan, ester karbonilinin ortoester şeklinde korunmuş türevi trietil ortopropiyolatın kullanımı araştırıldı. Bu ortoester bileşiği literatür yöntemiyle iki bromlama ve eliminasyon reaksiyonlarını kullanarak trietil ortopropiyonatdan sentezlenmiştir. [24]

Fenilalaninol, alaninol, valinol, norvalinol sülfamidatların (**3a-d**) lityum trietil ortopropiyolat ile sübstitüsyonu *N*-sülfamat ara ürünlerini (**14a-d**) oluşturmuştur. Ara ürünlerin asidik hidrolizi amino grubunu serbest bırakmış ve ortoester grubunu etil esterine dönüştürmüştür. Sonuç olarak toplam yer değiştirme ürünleri fonksiyonel δ-amino α,β-doymamış ester (**15a-d)** bileşikleri yüksek verimlerde (89-91%) sentezlenmiştir. Fonksiyonel δ-amino α,β-doymamış esterlerin (**15a-d)** paladyum katalizörlüğünde hidrojenasyonu üçlü bağı doyururken, benzil koruma grubunuda molekülerden uzaklaştırmıştır. Debenzillenmiş doymuş türevleri reaksiyon ortamında kısmi olarak halkalaşarak ilgili laktam bileşiklerini oluşturduğu gözlenmiş, ancak hidrojenlenme şartlarında halkalaşma gerçekleşmemiştir. Halkalaşmanın tamamlanması için ham reaksiyon karışımlarının toluen içinde kaynatılması gerekmiştir. Böylece fenil alaninden, alaninden, valinden, norvalinden türemiş laktam bileşikleri (**17a-d)** yüksek verimlerde (83-89 %) sentezlenmiştir. Geliştirilen bu yöntem 1,2-siklik sülfamidatları kullanarak 2-sübstitüe piperidin sisteminin asimetrik sentezine yeni bir [3+3] haklama stratejisi oluşturmaktadır.

Ayrıca prolinol sülfamidatın (**3e**) lityum trietil ortopropiyolat ile sübstitüsyon reaksiyonu araştırıldı, ancak problemler ile karşılaşılmıştır. Sübstitüsyon reaksiyonu bir ara ürün oluşturmuş, ancak bu ara ürünün yapısı tam olarak belirlenememiştir. Bu ara ürünün yapısının belirlenmesi noktasında daha detaylı araştırmaya ihtiyaç vardır.

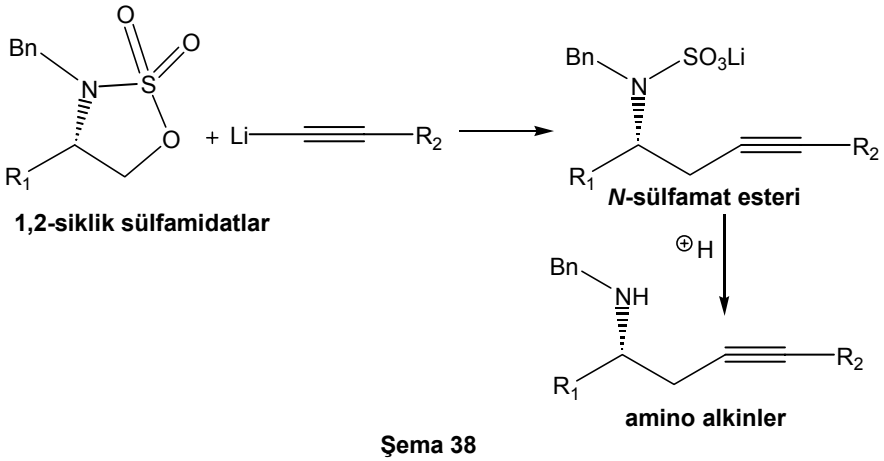
Çalışmamızda sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR teknikleri kullanılarak belirlenmiştir. Sentezlenen bileşikler için elde edilen spektroskopik sonuçlar literatür ile uyum içindedir. Bu çalışmada ilk defa sentezlenen bileşiklerin yapıları benzer yapılar doğrultusunda IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır [26].

Sentezlenen sübstitüsyon ürünlerinin hidrojenlenmesi ve termal olarak halkalaştırılması ile kiral sübstitüe piperidin laktam bileşikleri elde edilebilmektedir. Pratik olarak yeni geliştirilen bu yöntem amino asitleri ilgili laktam bileşiklerine dönüştürmektedir (**Şema 37**). Bu bağlamda literatürde mevcut olan yöntemlere alternatif olabilecek yeni bir yöntem oluşturulmuş [32], ve bu yöntemin etkinlik noktasında daha etkili olduğu söylenebilir.



Şema 37

Bu çalışma 1,2-siklik sülfamidatlar asetilenik nükleofillere karşı yüksek reaktiviteye sahip olduklarını göstermiştir. Asetilenik nükleofiller ile reaksiyonlarının ilk örneği olmasına rağmen, bu tür reaksiyonların genelliği ve sınırları bu çalışmada tam olarak incelenememiştir. Dolayısıyla böyle reaksiyonların genelliğinin ve sınırlarını incelemek amacıyla, sülfamidatların değişik asetilenik nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları araştırılmalıdır (**Şema 38**). Sübstitüsyon tepkimesinin ara ürünleri olan *N*-sülfamat esterlerinin asidik hidrolizi, β-amino alkinlerin sentezlerine etkili bir yöntem oluşturabilir.



Şema 38

Fenilalaninol, alaninol, valinol, norvalinol sülfamidatlar (**3a-d**) ile lityum trietil ortopropiyolatın sübstitüsyon tepkimesinin 1,2-sülfamidat halkasında azotun bağlı bulunduğu karbon atomu etrafındaki sterik etkiden bağımsız olduğu söylenebilir. Çünkü bu dört (**3a-d**) sülfamidatın sübstitüsyon reaksiyonlarından birbirine yakın verimlerde δ-amino α,β-doymamış esterler (**15a-d)** elde edilmiştir. Ancak 1,2-sülfamidatın C—O bağı sekonder yapılı olduğunda sübstitüsyon reaksiyonunun aynı etkinlikte cereyan edip etmediği ve reaksiyonun problemsiz bir S_N2 mekanizmasıyla ilerleyip ilerlemediği noktasının araştırılması gerekmektedir. Bu amaç için L-efedrinden türemiş 1,2-siklik sülfamidattan faydalanabilir. Çünkü efedrin sülfamidat sekonder C—O bağına sahiptir. Geliştirilen asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarında 1,3 sülfamidat türevi kullanıldığında, bir yedi halkalı laktam sisteminin oluşturup oluşturamayacağı ayrıca ilginç bir çalışma konusu oluşturabilir.

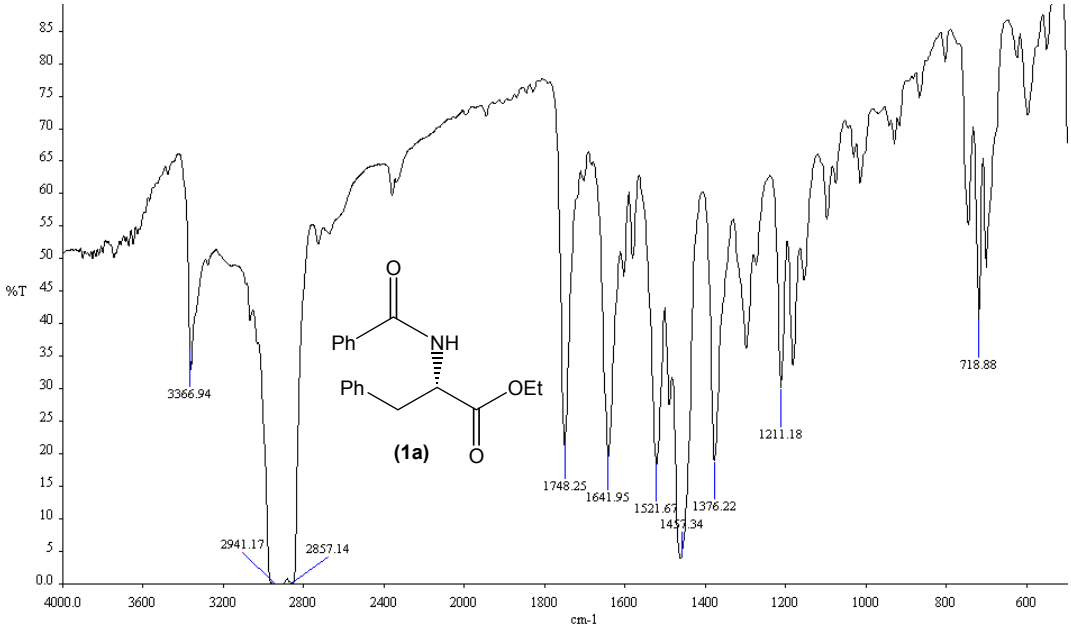
5. KAYNAKLAR

1. Coppola GM, Schuster HF. *Asymmetric Synthesis of Chiral Molecules Using Aminoacids. New York:* John Wiley & Sons; **1987**.
2. McCoull W, Davis FA. Recent Synthetic Application of Chiral Aziridines. *Synthesis*. **2000**; 1347-1365.
3. Farnas J, Ginesta X, Sutton PW, Taltavul J, Egeler F, Romea P, Urpi F, Vilarrasa J. β^3-Aminoacids by Nucleophilic Ring Opening of *N*-Nosyl Aziridines. *Tetrahedron.* **2001**; 57; 7665-7674.
4 Melendez RE, Lubel WD. Synthesis and Reactivity of Cyclic Sulfamidates. *Tetrahedron*. **2003;** 59; 2851-2616.
5. Gao Y, Sharpless KB. Vicinal Diol Cyclic Sulfates. Like Epoxides Only More Reactive. *J Am Chem Soc.* **1988**; 110; 7538-7539.
6. Williams AJ. *Cyclic Sulfates and Sulfamidates For Asymmetric N-Heterocycle Synthesis* (PhD Thesis). University Of Bristol; **2003**
7. Alker D, Doyle DJ, Harwood LM, McGregor A. The Direct Synthesis of The Cyclic Sulfamidat of (*S*)-Prolinol: Simultane N-Protection and Activation Towards Nucleophilic Displacement of Oxygen. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1990**; 1; 877-890.
8. Espino CG, When PM,Chow J, Du Bois J. Synthesis of 1,3-Difunctionalized Amine Derivatives through Selective C—H Bond Oxidation . *J Am Chem Soc*. **2001**; 123; 6935-6936.
9. Wang Y-Q, Yu C-B, Wang D-W, Wang X-B, Zhou Y-G. Enatioselective Synthesis Of Cyclic Sulfamidates Via Pd-Catalyzed Hydrogenation. *Organic Letters*. **2008;** 10; 2071-2074.
10 Nicolaou KC, Huang XH, Snyder SA, Rao PB, Bella M, Reedy MV.A New Method For The Synthesis Of Nonsymmetrical Sulfamides Using Burgess-Type Reagents. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2002**; 41; 834-838.
11. Williams AJ, Chaktong S, Gray S, Lawrence RM, Gallagher T. 1,2-Cyclic Sulfamidates As Versatile Precursors To Thiomorpholines and Piperazines. *Organic Letters*. **2003**; 5; 811-814.
12. Stiasny HC. Synthesis of 1,1-Dibromo-3-hydroxyalkanes via Opening of Cyclic Sulfates. *Synthesis*. **1996**; 259-264.
13. Pound MK, Davies DL, Pilkington M, de Pina Vaz Sousa MM, Wallis JD. New Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Of Cyclic Sulfate Esters And Cyclic Sulfamidates. *Tetrahedron Letterst.* **2002**; 43;1915-1918.

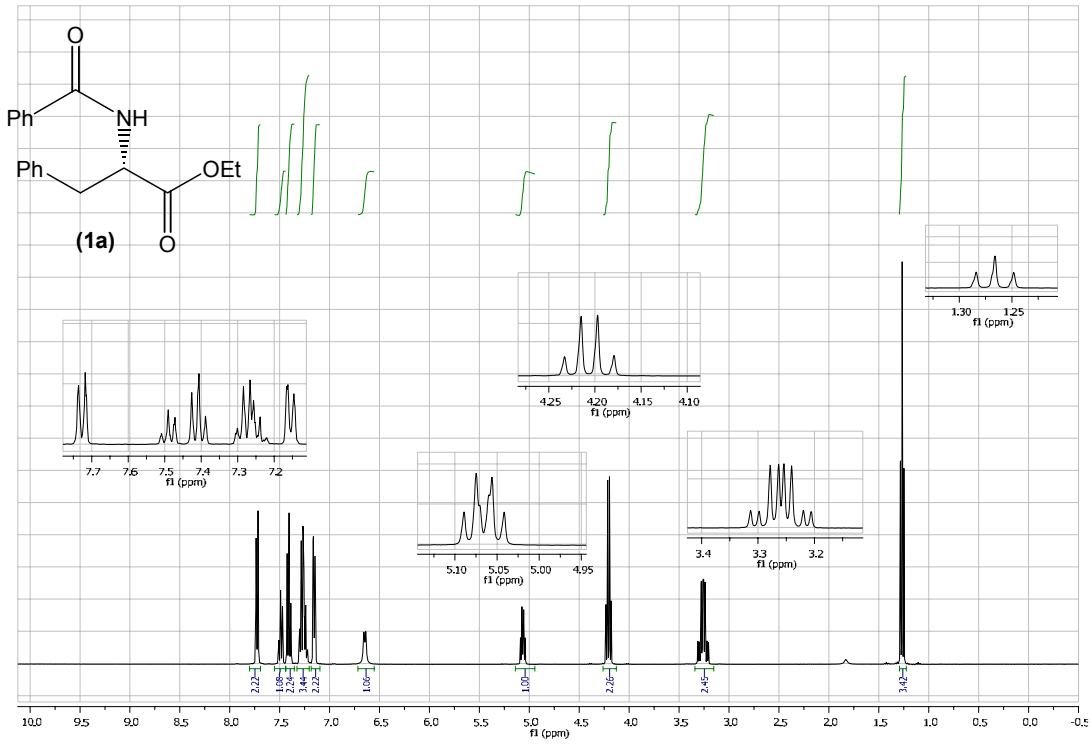
13. Bower JF, Svenda J, Williams AJ, Charmant AJ, Lawrence RM, Szeto P, Gallagher T. Cyclic Sulfamidates As Vehicles For The Synthesis Of Substituted Lactams. *Organic Letters.* **2004**; 6; 4727-4730.
14. Bower JB, Szeto P, Gallagher T. Cyclic Sulfamidates As Lactam Precursors. An Efficient Asymmetric Synthesis of (-) Aphanorphine. *Chemical Communications*. **2005**; 5793-5795.
15. Bower JB, Szeto P, Gallagher T. Cyclic Sulfamidates As Versatile Lactam Precursors. An Evaluation Of Synthetic Strategies Towards (-)-Aphanorphine. *Organic &Biomolecular Chemistry.* **2007**; 5; 143-150.
16. Bower JB, Johannesen TR, Whitehead AJ, Gallagher T. Stereospecific Construction Of Substitued Piperidines. Synthesis Of (-)-Paroxetine and (+)-Laccarin. *Chemical Communications*. **2007**; 728-730.
17. Bower JB, Williams AJ, Woodward HL, Szeto P, Lawrence RM, Gallagher T. Reactivity Of Cyclic Sulfamidates Towards Phosphonate-Stabilized Enolates: Synthesis And Applications of α-Phosphono Lactams. *Organic & Biomolecular Chemistry.* **2007**; 5; 2636-2644.
18. Bower JB, Chakthong S, Svenda J, Williams AJ, Lawrence RM, Szeto P, Gallagher T. Reactivity Of Cyclic Sulfamidates Towards Sulfur-Stabilized Enolates: Stereocontrolled Synthesis Of Functionalized Lactams. *Organic & Biomolecular Chemistry*.**2006**; 4; 1868-1877.
19. Bower FB, Szeto P, Gallagher T. Enantiopure 1,4-Benzoxazines via 1,2-Cyclic Sulfamidates. Synthesis Of Levofloxacin. *Organic Letters***. 2007**; 9; 3283-3286.
20. Bower FB, Szeto P, Gallagher T. Cyclic Sulfamidates to Alkylidines and Piperidines. *Organic Letters*. **2007**; 9; 4909-4912.
21. Van Dort ME, Jung Y-W, Sherman PS, Kilburn MR, Wieland DM. Fluorine for Hydroxy Substitution In Biogenic Amines: Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of Fluorine-18-Labelled .β.-Flurophenylalkylamines As Model Systems. *J Med Chem.* **1995**; 38; 810-815.
22. Pais GCG, Fernandes RA, Kumar P. Asymmetric Synthesis of (S)-Massoialactone. *Tetrahedron*. **1999**; 55; 13445-13450.
23. Perrin DD, Armarego WFL, Perrin DR. *Purification Of Laboratory Chemicals*. Oxford; Pegamon; **1980**.
24. Stetter H, Uerdingen W, Über Einen Einfachen Weg Zu α,β-Ungesattigten Orthocarbonsaureestern. *Synthesis.***1973**; 207-208.
25. Gassman PG, Chavan SP. Ethynyl ortho-esters as Precursors of Propargyl Cations. The Low- Temperature, Ionic Diels-Alder Addition of Ethyl Propiolate to 1,3-Dienes via Ethynyl orto Esters. *Tetrahedron Letters*. **1988**; 29; 3407-3410.

26. Williams DH, Fleming I. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 5th Ed. Great Britain: McGraw-Hill; **1996**.
27. Baldwin JE, Spivey AC, Schofield CJ, Cyclic Sulphamidates: New Synthetic Precursors β-functionalised α-Amino Acids. *Tetrahedron:Assymmetry*. **1990**; 1: 881-88.
28. Ducracy P, Lamotte H, Rossue B. Preparation and Use of A New Propilate Anion Equivalent: 1-Ethynyl-4-methyl-2,6,7-trioxa-bicyclo[2,2,2]octane. *Synthesis*. **1997**; 404-406.
28. Bates RW, Maiti TB. PropyleneGlycol Cyclic Sulfate as A Substitute for Propylene Oxide in Reactions with Acetylides. *Synthetic Communications*. **2003**; 33; 633-640
30. Fürstner A, De Souza D, Turent L, Fenster MDB, Para-Rapado L, Wirtz C, Mynott R, Lehmann CW. Total Syntheses Of The Actin-Binding Macrolides Latrunculin A, B, C, M, S And 16-epi-Latrunculin B. *Chem Eur J*. **2007**; 13; 115-134.
31. Li Y, More Efficient Palladium Catalyst for Hydrogeneolysis of Benzyl Groups, *Synthetic Communications*. **2006**; 36; 925-928.
32. Davis SB, McKervey MA, Convenient *in Situ* Synthesis of Nonracemic *N*-Protected β-Amino Aldehydes from β-Amino Acids. Applications in Wittig Reactions and Hetreocycle Synthesis, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 1229-1232.

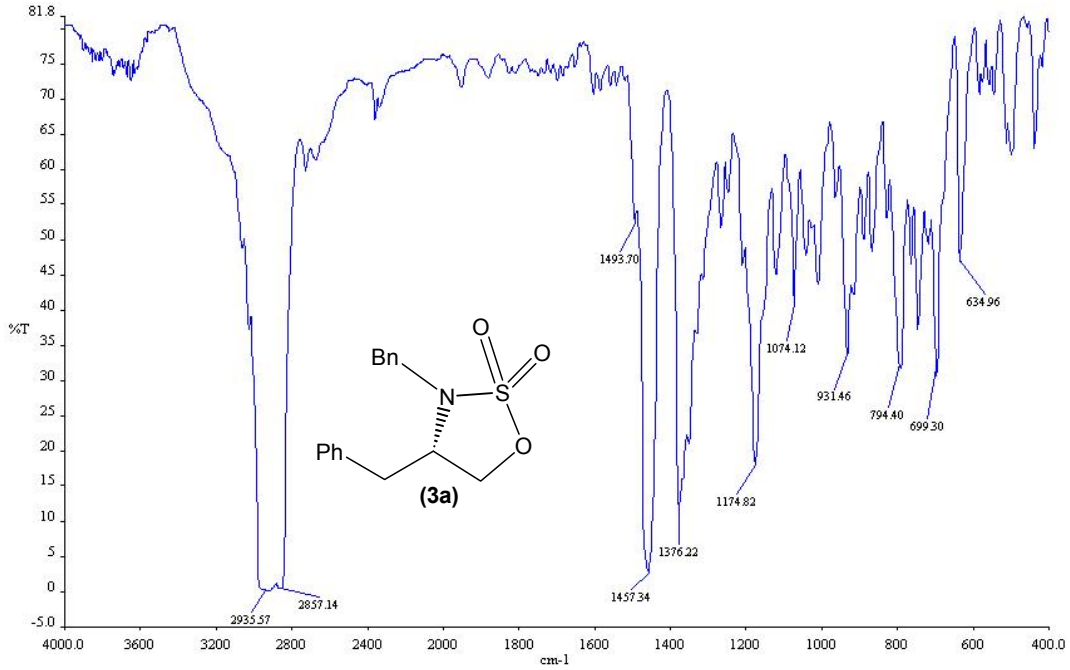
6.EKLER



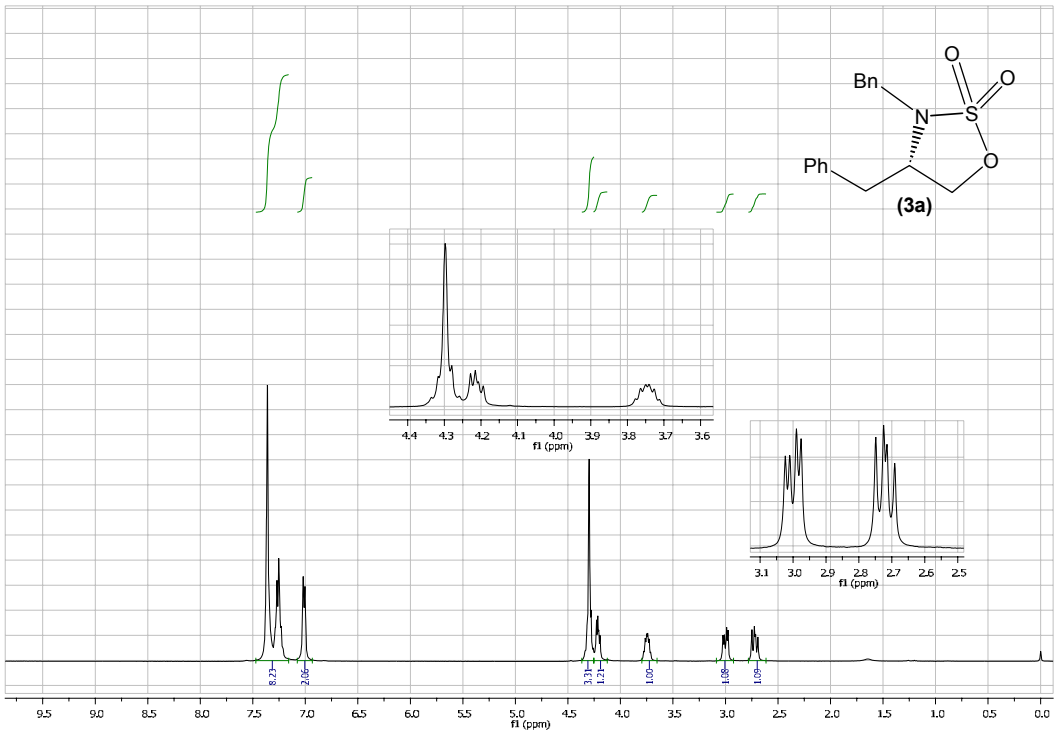
Şekil 6.1 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-fenil-propanoat bileşiğinin (**1a**) IR spektrumu



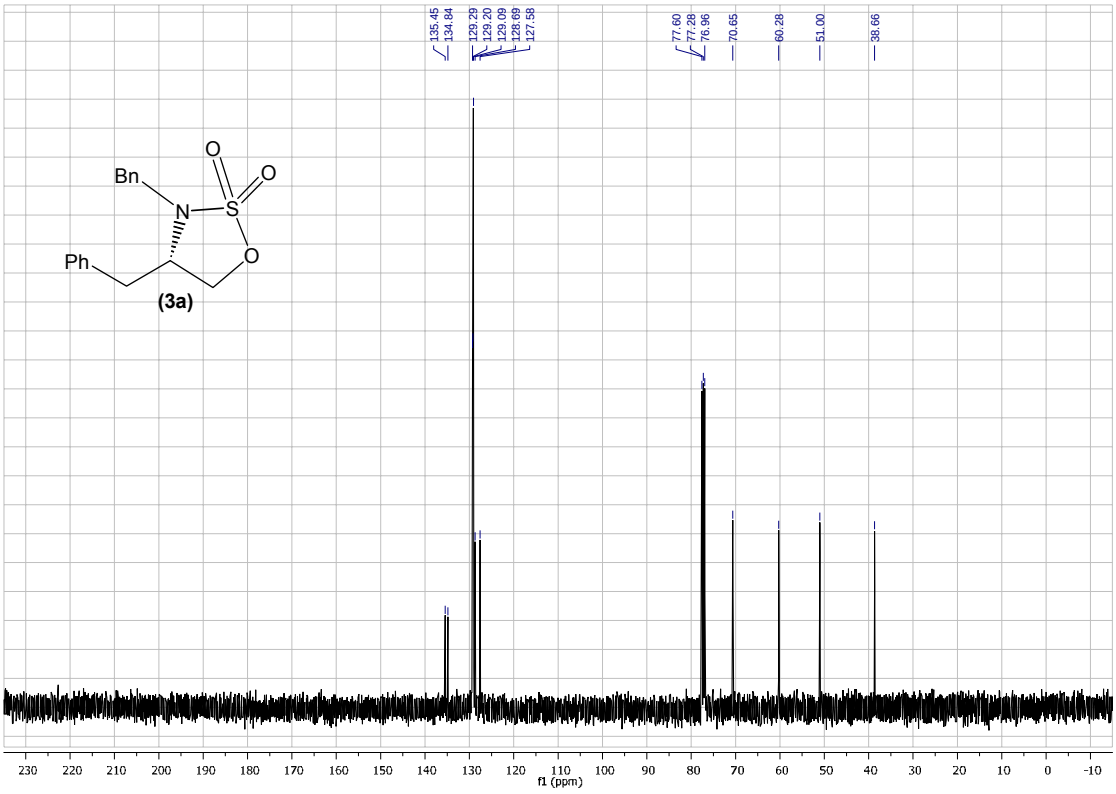
Şekil 6.2 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-fenil-propanoat bileşiğinin (**1a**) ^{1}H NMR spektrumu



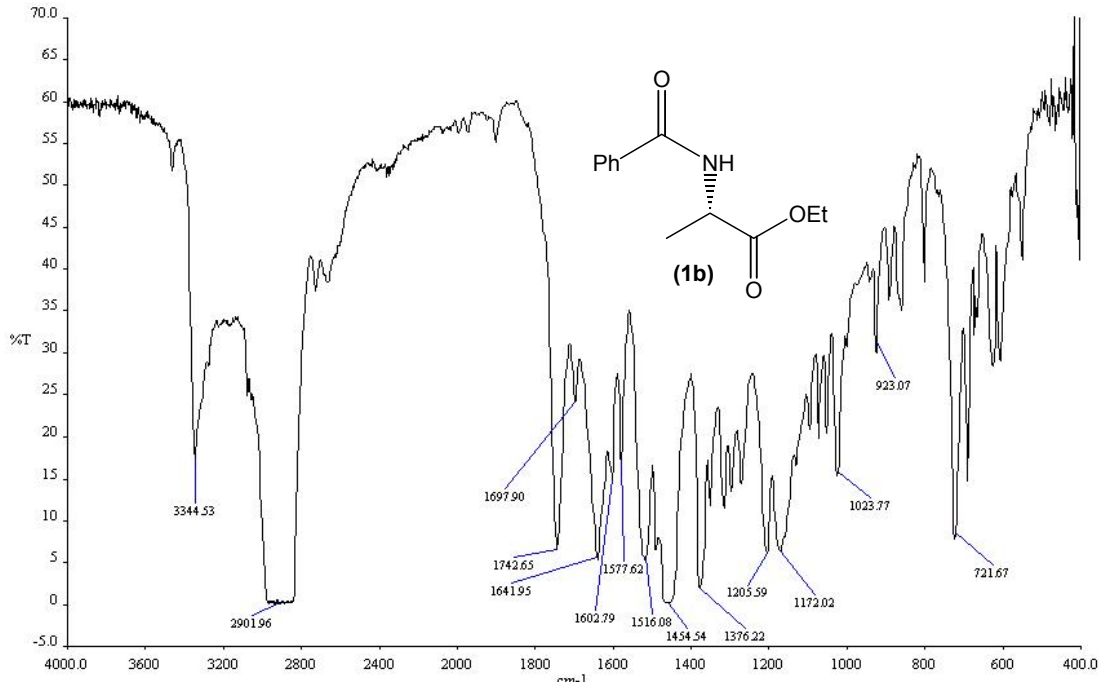
Şekil 6.3 (4*S*)-3,4-Dibenzil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3a**) IR spektrumu



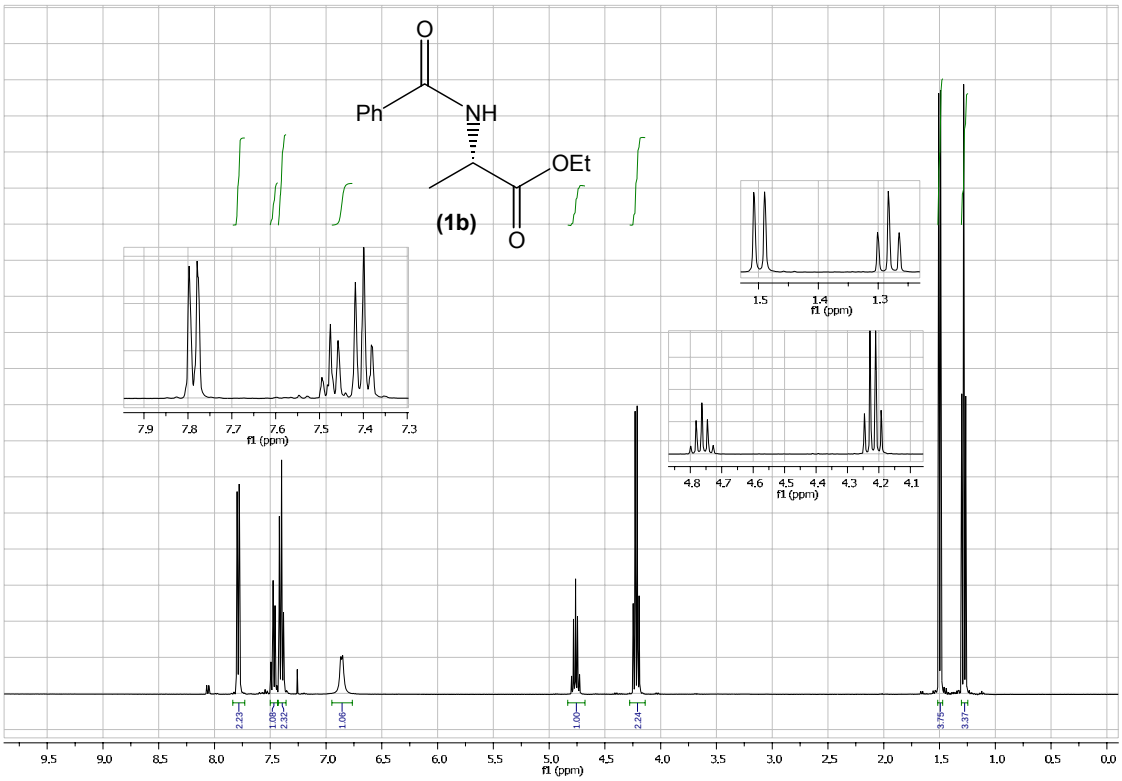
Şekil 6.4 (4*S*)-3,4-Dibenzil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3a**) ^{1}H NMR spekturumu



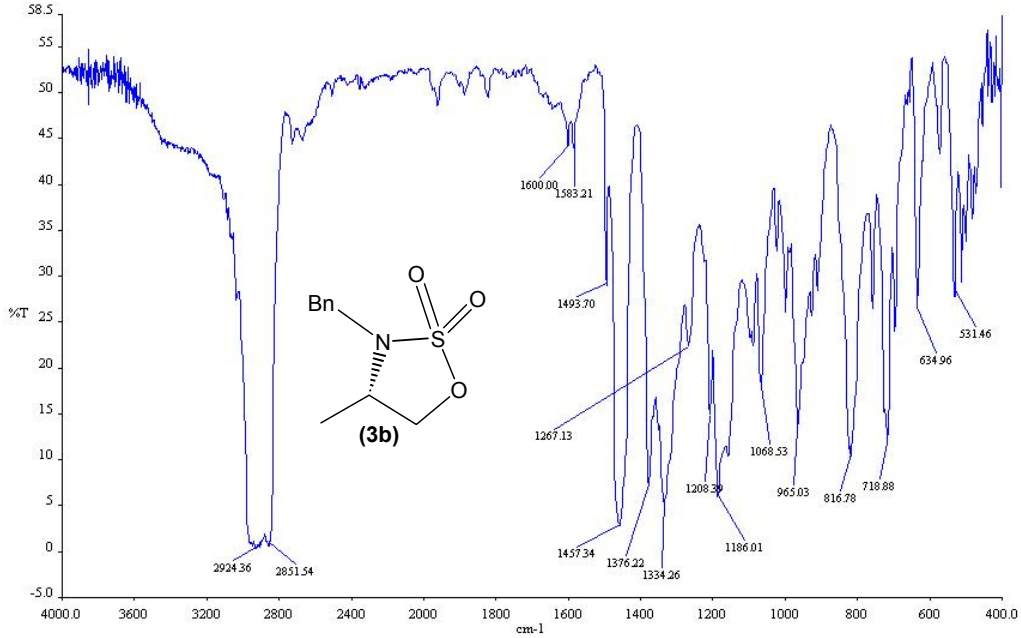
Şekil 6.5 (4*S*)-3,4-Dibenzil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksiti bileşiğinin (**3a**)[13] C NMR spekturumu



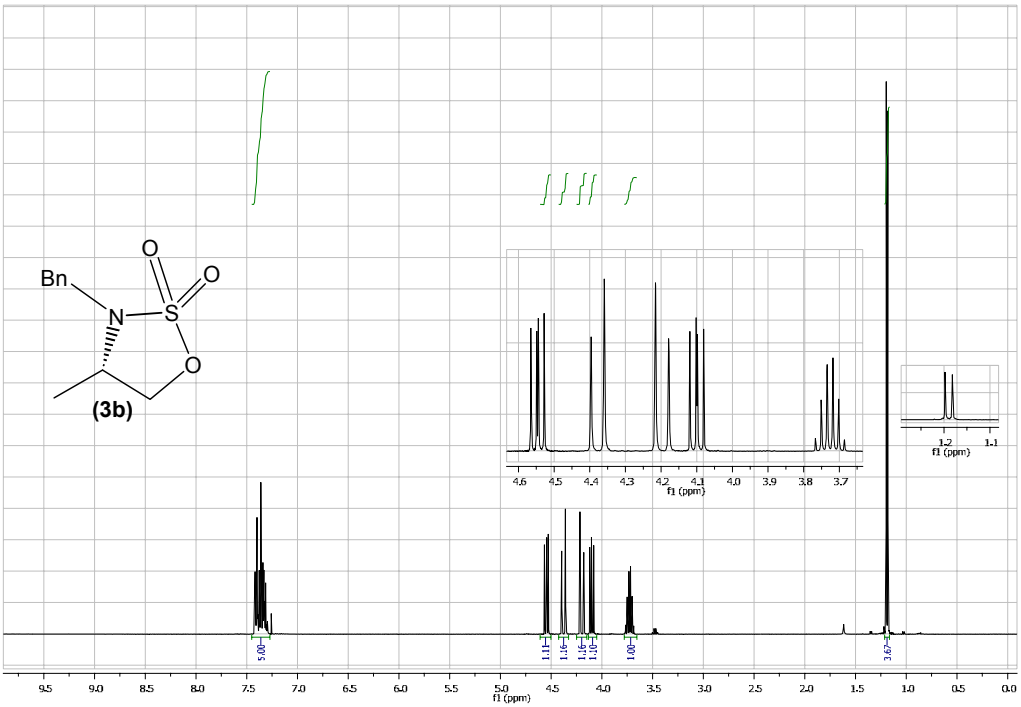
Şekil 6.6 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-propanoat bileşiğinin (**1b**) IR spekturumu



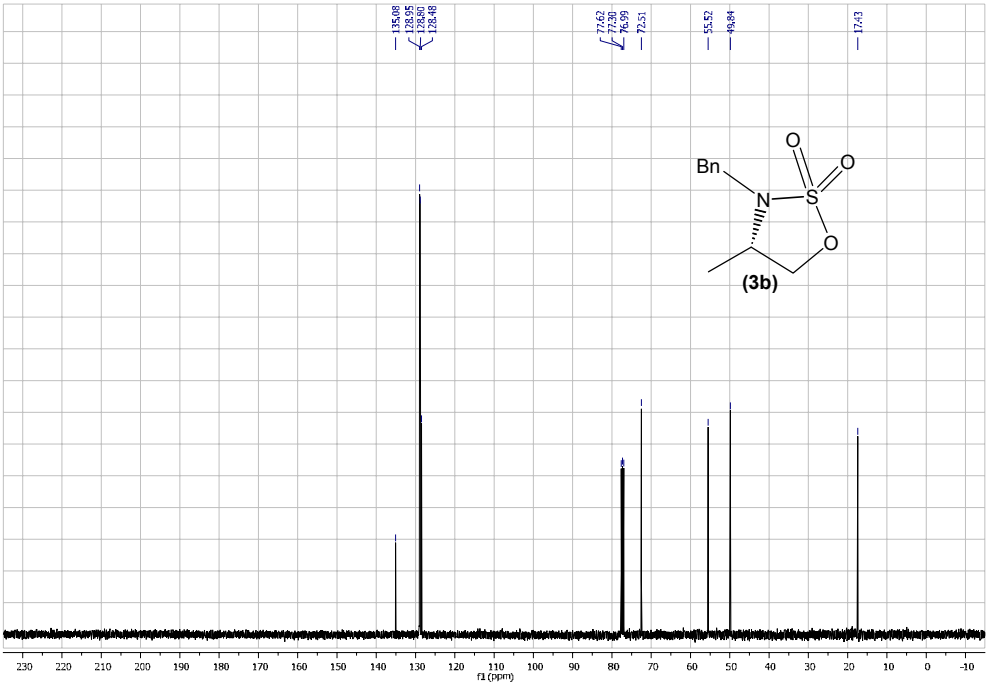
Şekil 6,7. Etil (2*S*)-2-benzoilamino-propanoat bileşiğinin (**1b**)^{1}H NMR spekturumu



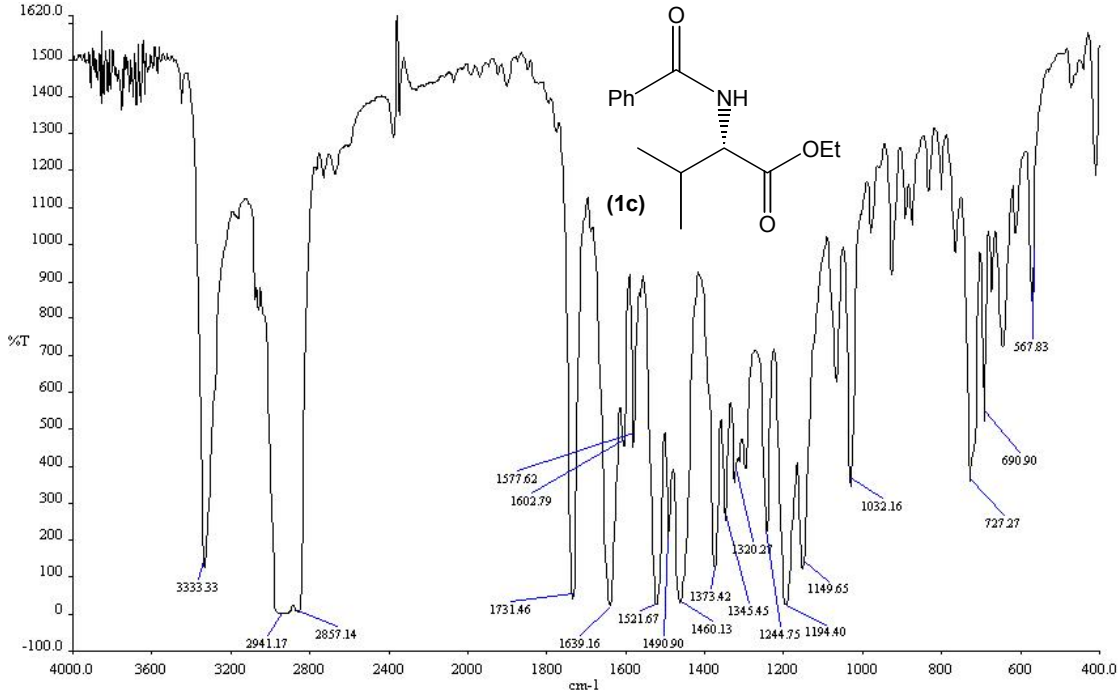
Şekil 6.8 (4*S*)-3-Benzil-4-metil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin **(3b)**IR spektrumu



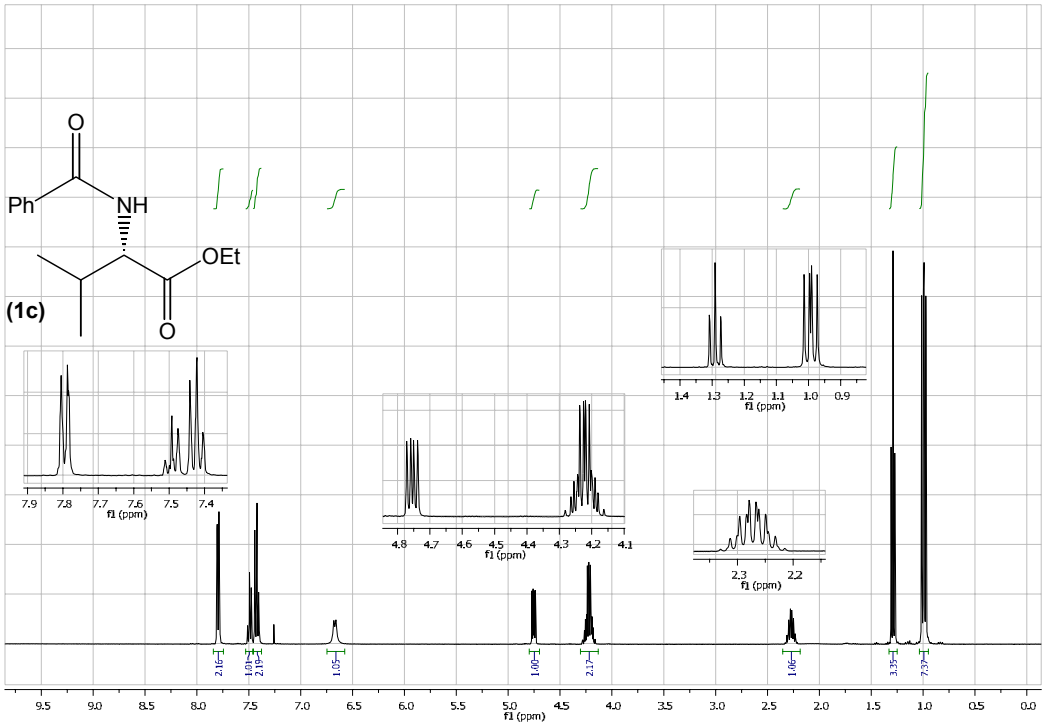
Şekil 6.9 (4*S*)-3-Benzil-4-metil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin **(3b)** ^{1}H NMR spekturumu



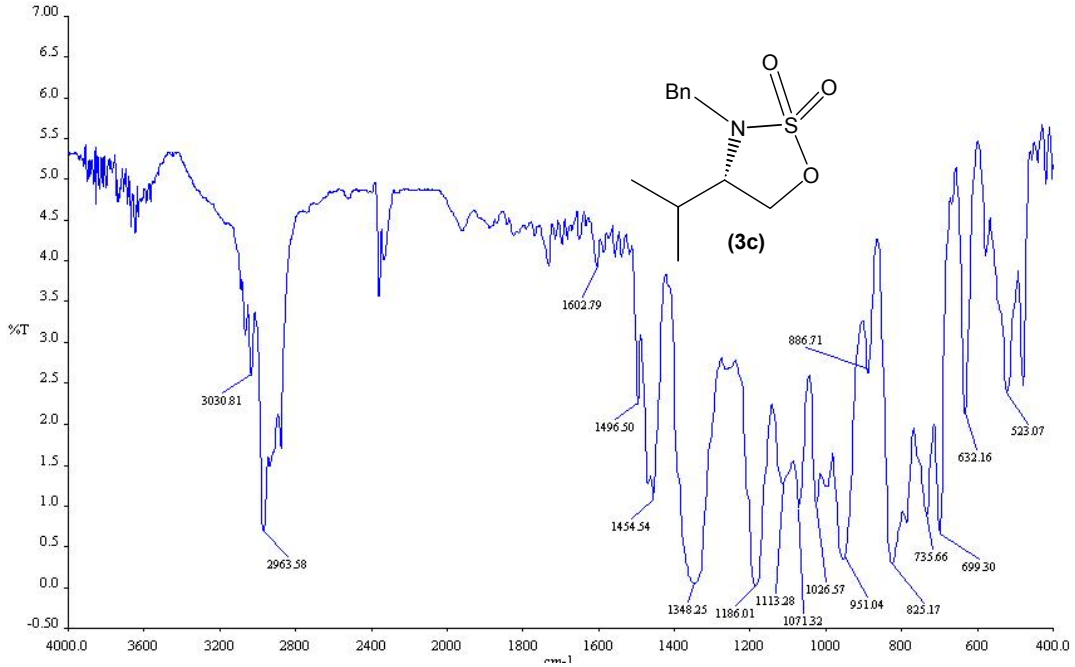
Şekil 6.10 (4*S*)-3-Benzil-4-metil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin **(3b)** ^{13}C NMR spekturumu



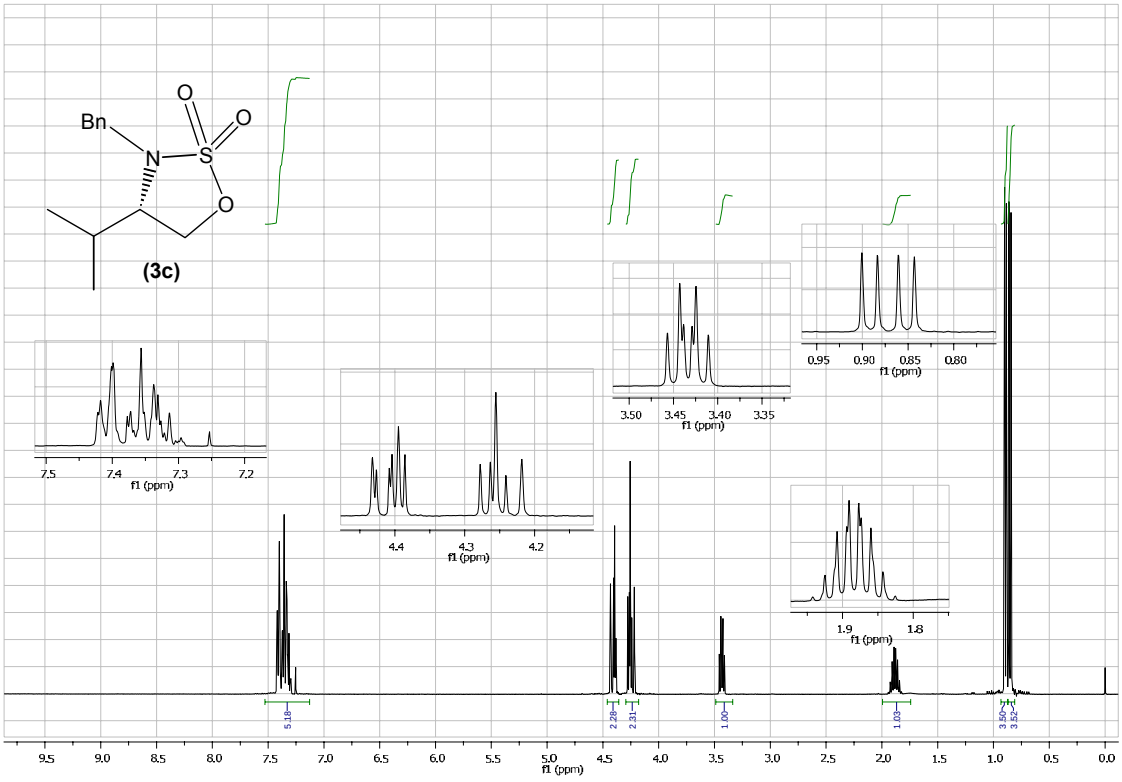
Şekil 6.11 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-metil-bütanoat bileşiğinin (**1c**) IR spekturumu



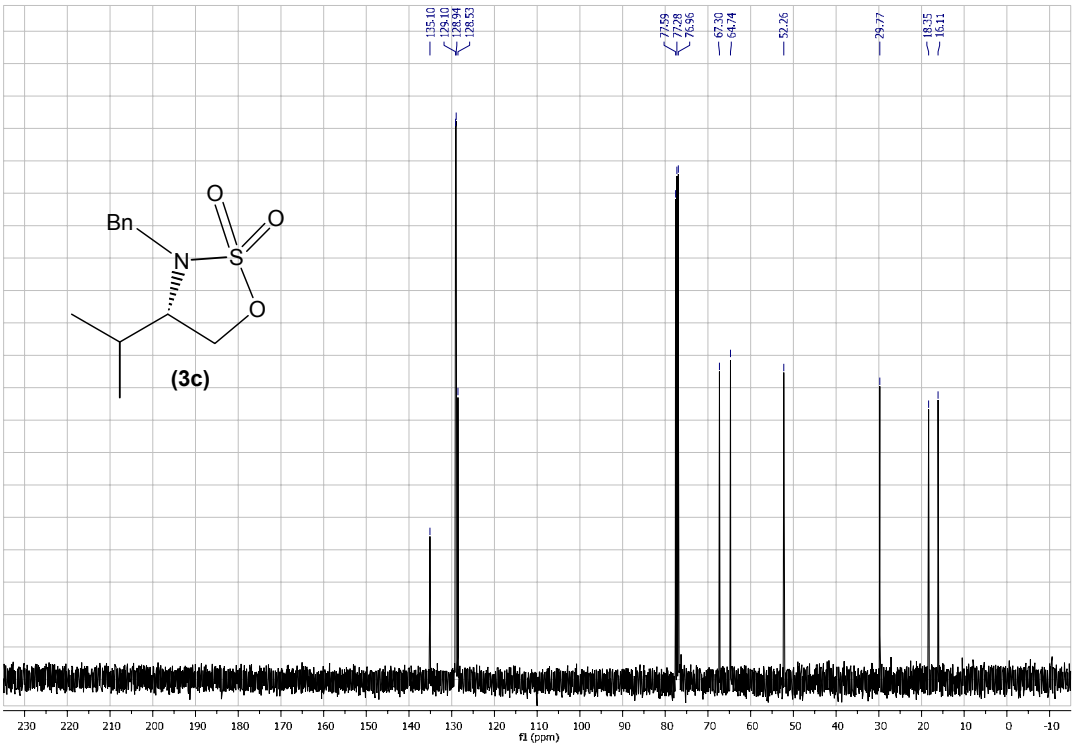
Şekil 6.12 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-3-metil-bütanoat bileşiğinin (**1c**) ^{1}H NMR spekturumu



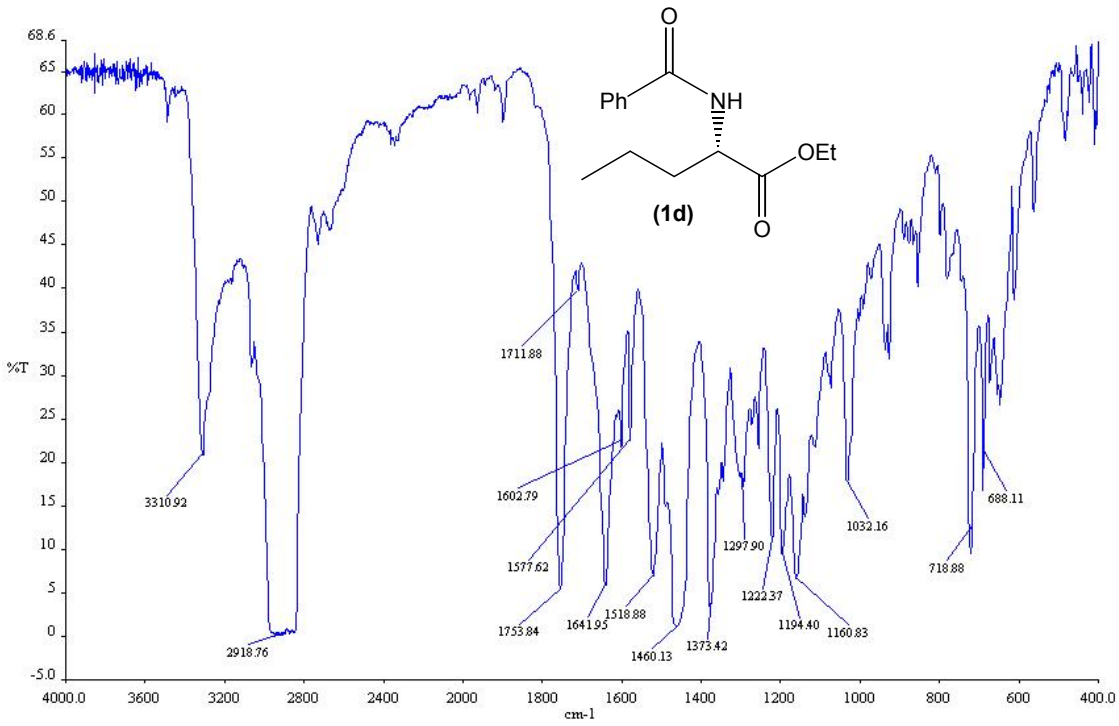
Şekil 6.13 (4*S*)-3-Benzil-4-isopropil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3c**) IR spekturumu



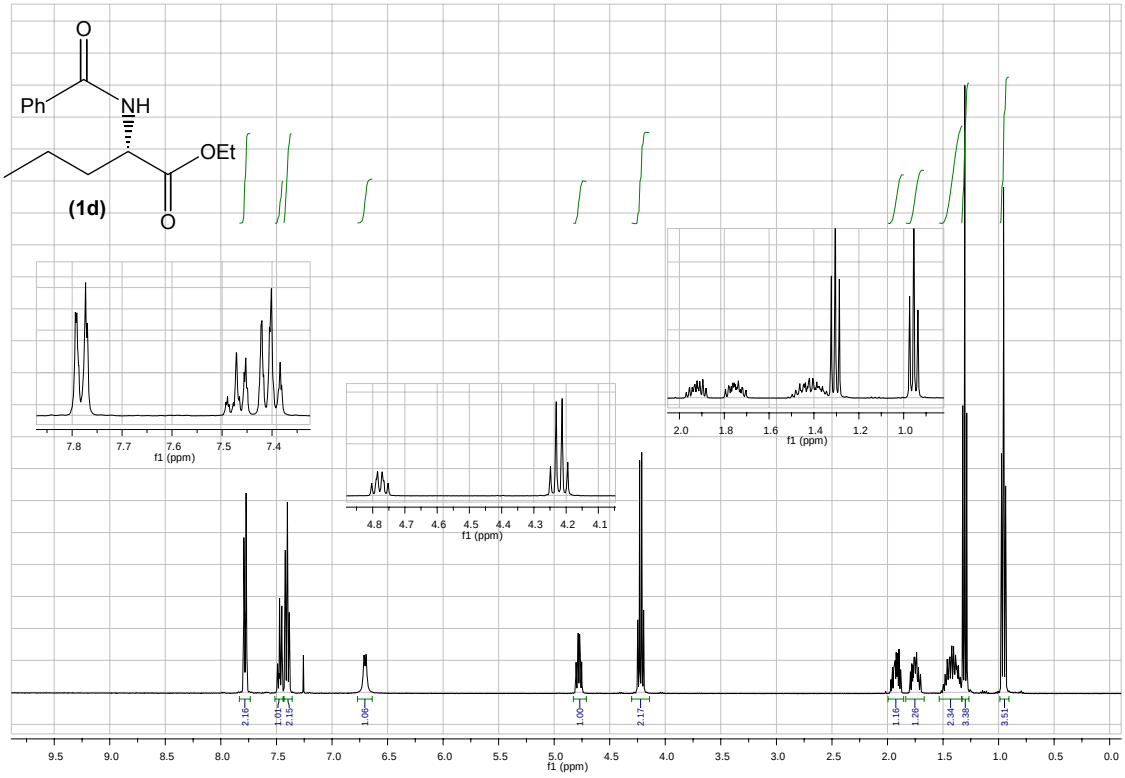
Şekil 6.14 (4*S*)-3-Benzil-4-isopropil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3c**) ^{1}H NMR spekturumu



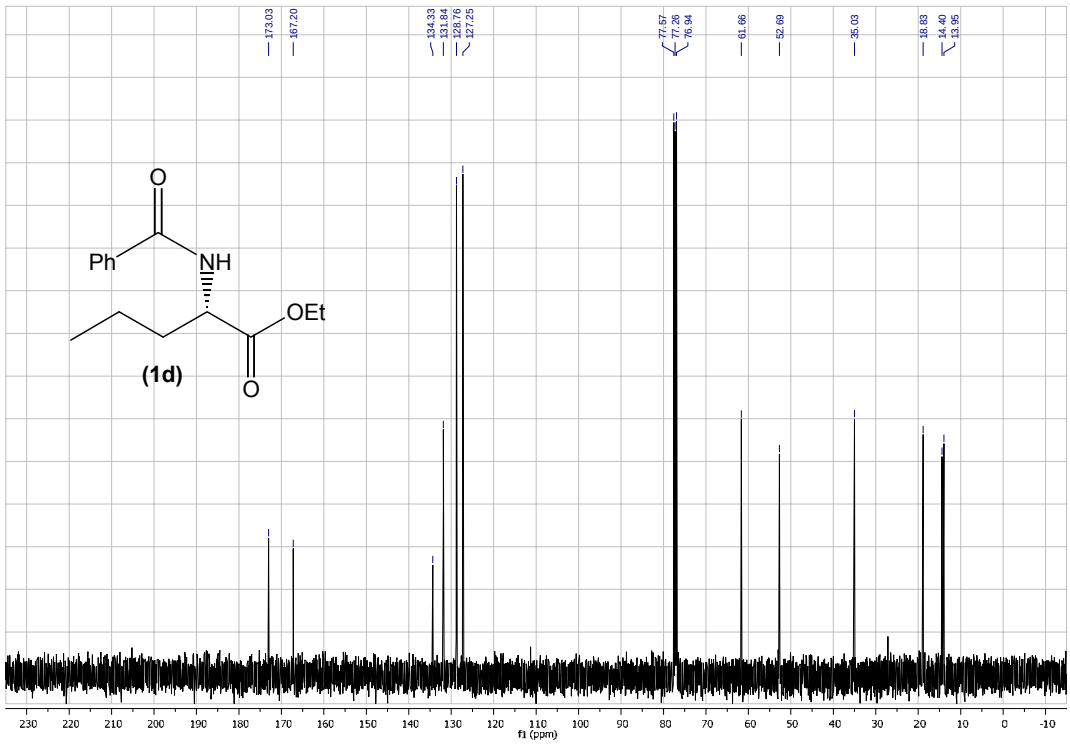
Şekil 6.15 (4*S*)-3-Benzil-4-isopropil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3c**) ^{13}C NMR spekturumu



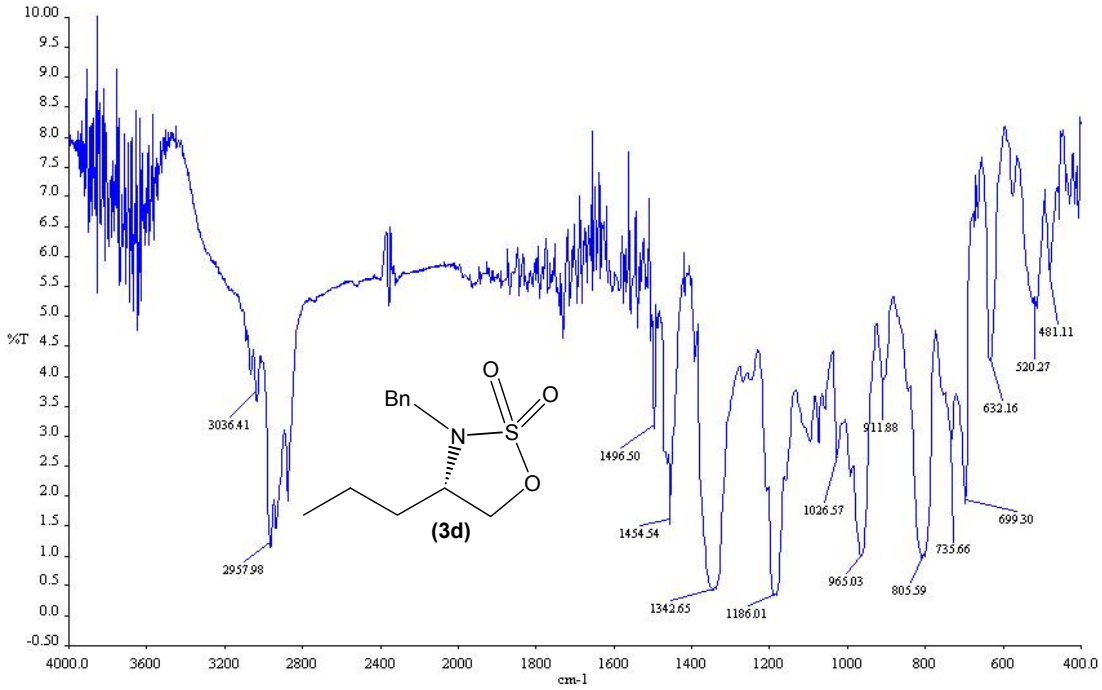
Şekil 6.16 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-pentanoat bileşiğinin (**1d**) IR spekturumu



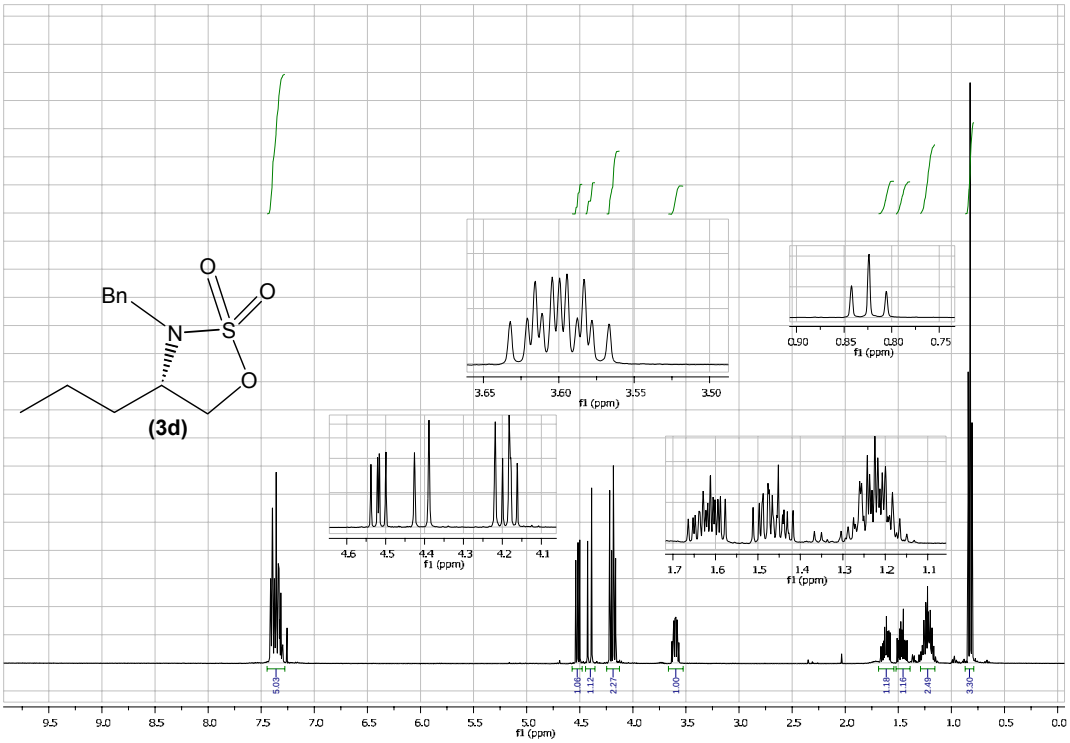
Şekil 6.17 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-pentanoat bileşiğinin (**1d**) ^{1}H NMR spekturumu



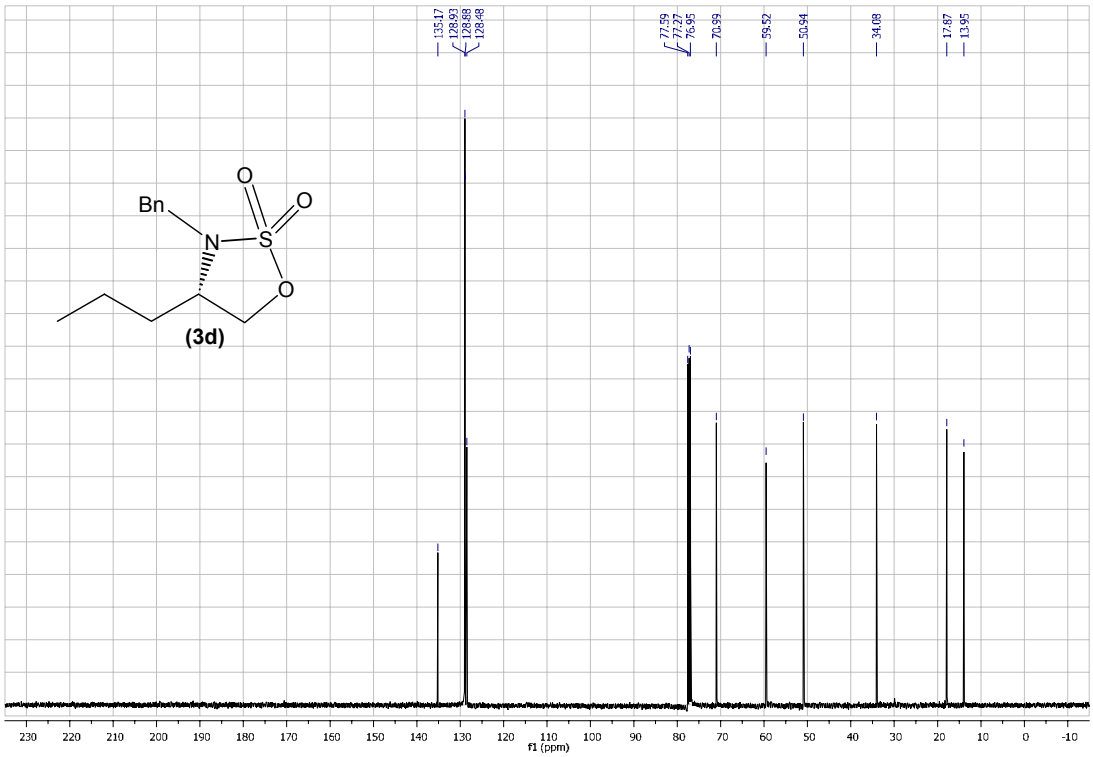
Şekil 6.18 Etil (2*S*)-2-benzoilamino-pentanoat bileşiğinin (**1d**) ^{13}C NMR spekturumu



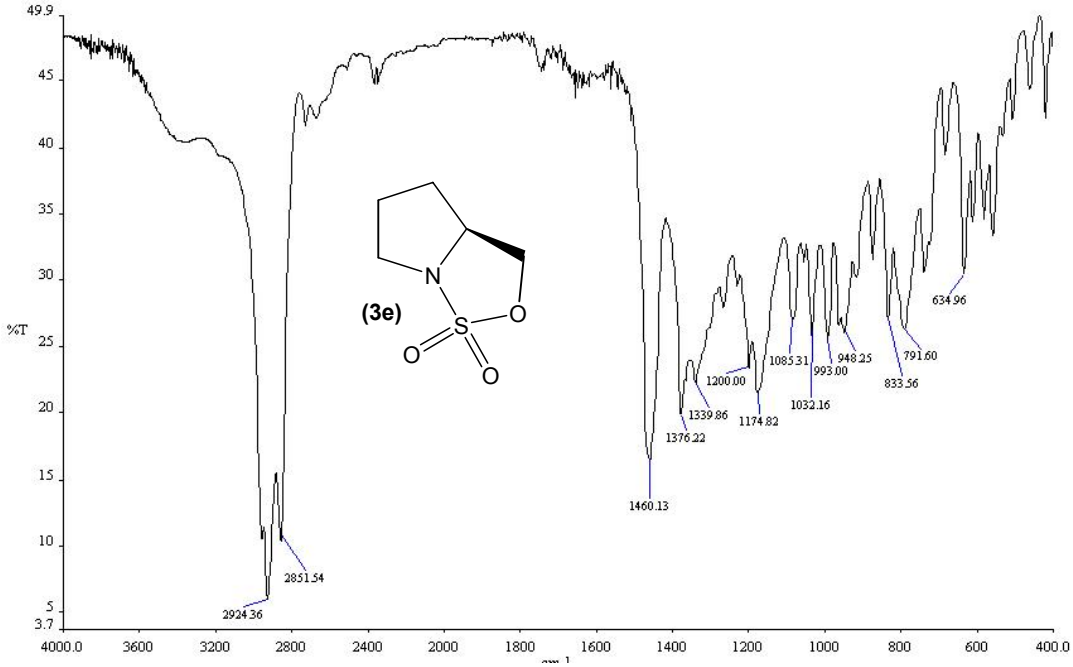
Şekil 6.19 (4*S*)-3-Benzil-4-*n*-propil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3d**) IR spekturumu



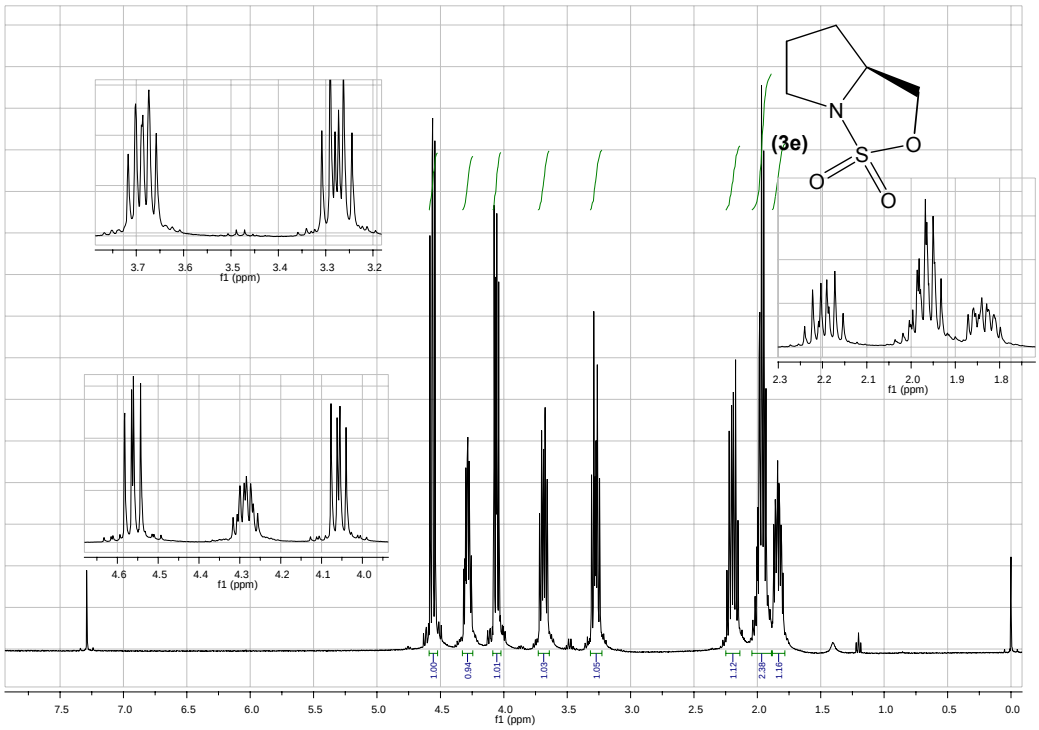
Şekil 6.20 4(*S*)-3-Benzil-4-*n*-propil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3d**) ^{1}H NMR spekturumu



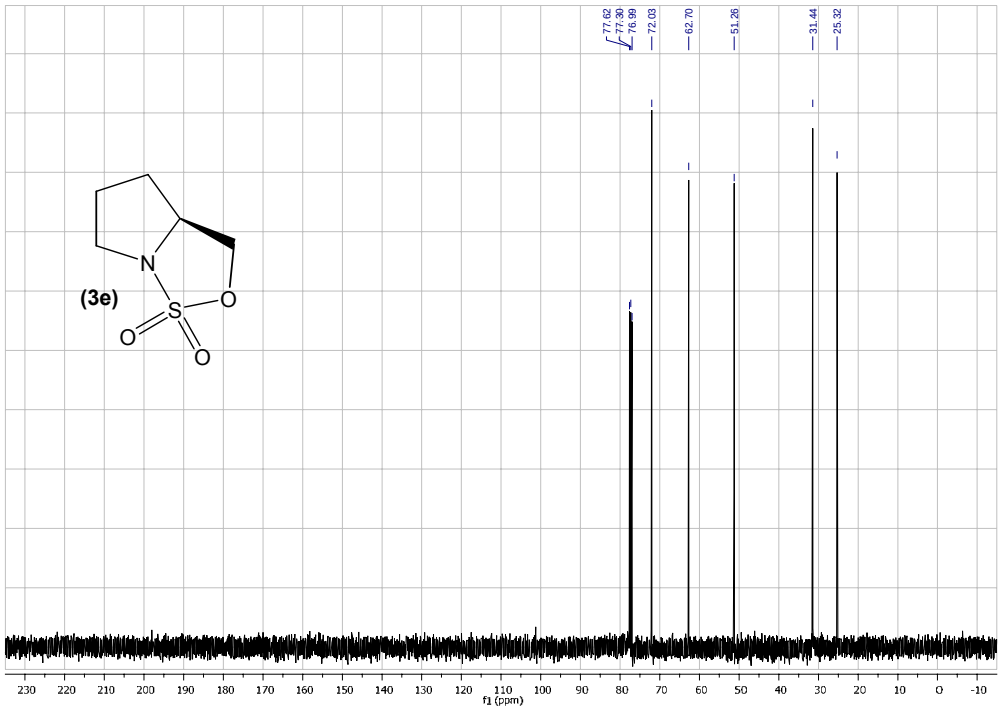
Şekil 6.21 4(*S*)-3-Benzil-4-*n*-propil[1,2,3]okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**3d**) ^{13}C NMR spektrumu



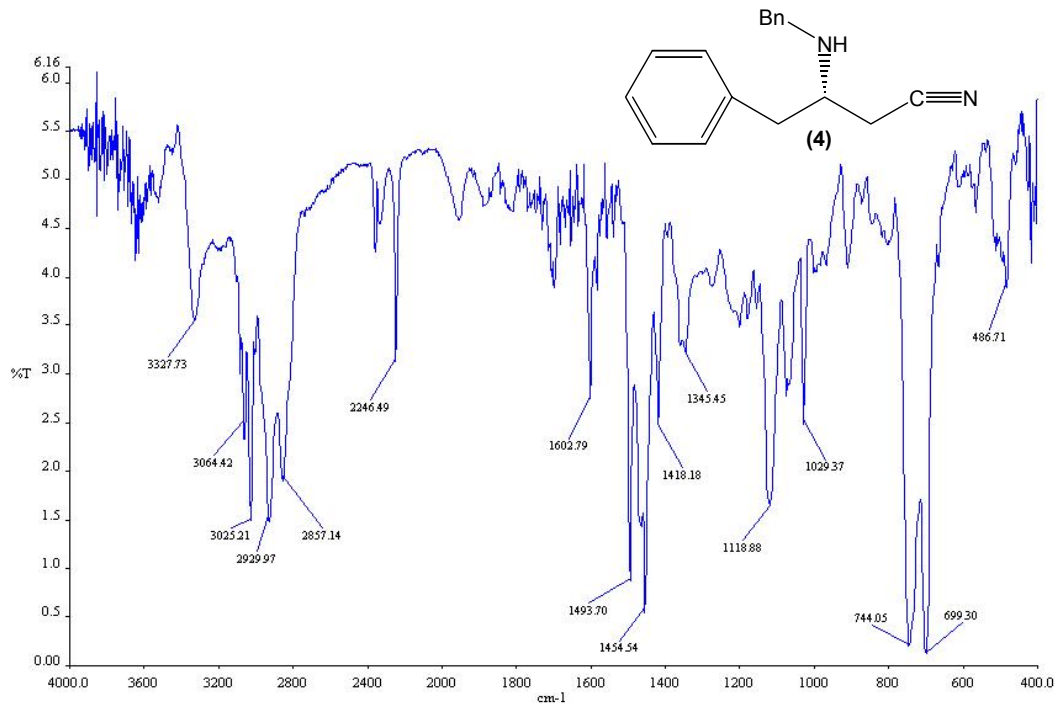
Şekil 6.22 (4a*S*)-[3.3.0]-1-Aza-2-tiya-3-okzabisiklooktan-2-2-dioksit bileşiğinin **(3e)** IR spekturumu



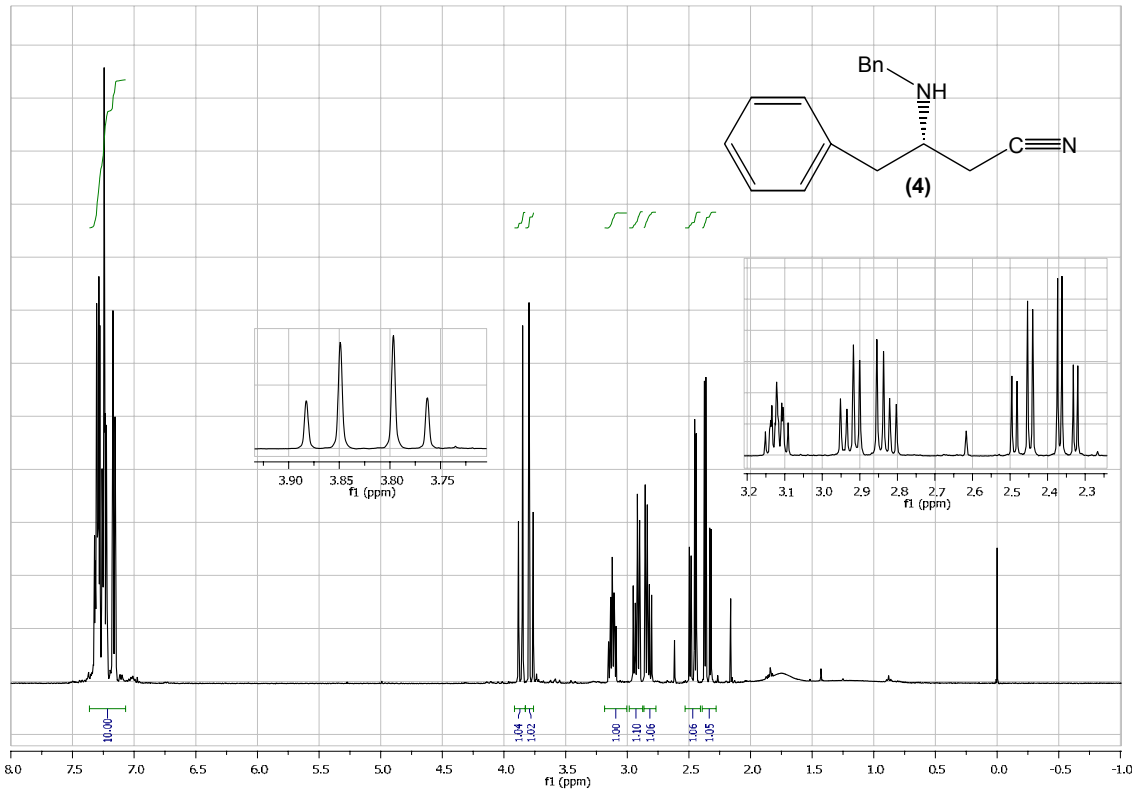
Şekil 6.23 (4a*S*)-[3.3.0]-1-Aza-2-tiya-3-okzabisiklooktan-2-2-dioksit bileşiğinin (**3e**) ^{1}H NMR spekturumu



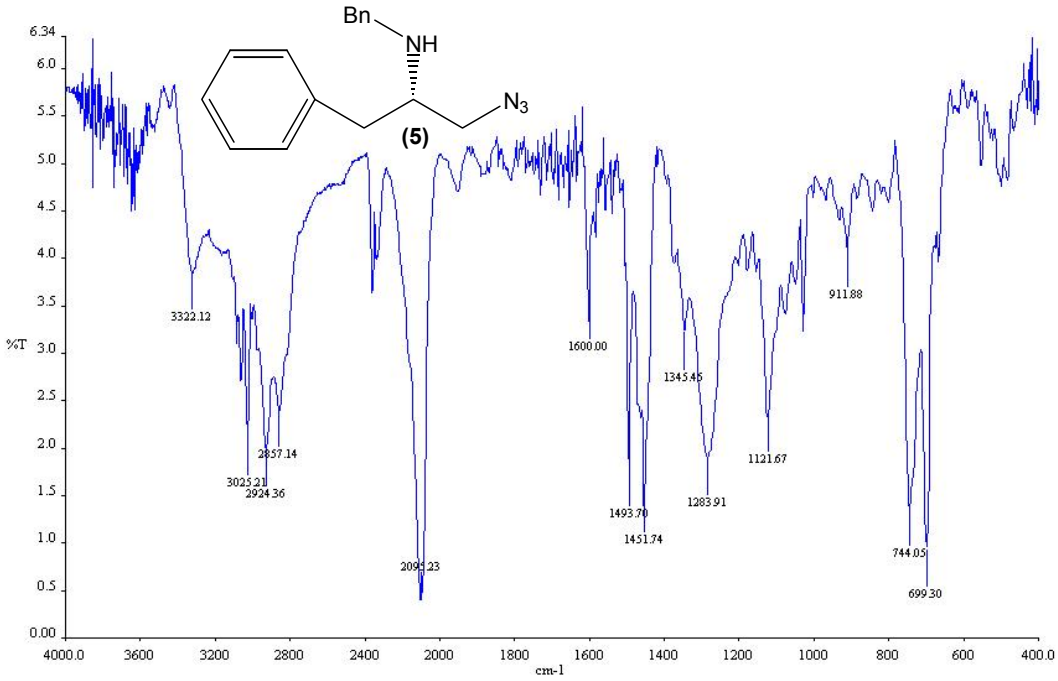
Şekil 6.24 (4a*S*)-[3.3.0]-1-Aza-2-tiya-3-okzabisiklooktan-2-2-dioksit bileşiğinin (**3e**) ^{13}C NMR spekturumu



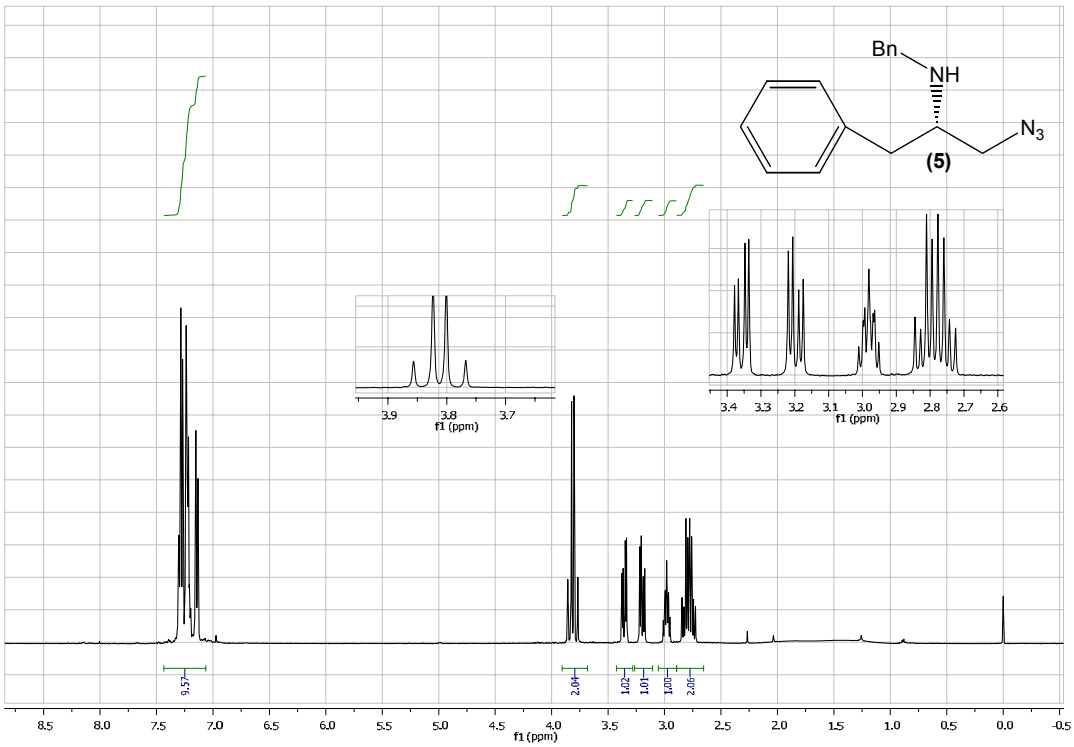
Şekil.6.25 (3*S*)-3-Benzilamino-4-fenil-butironitril bileşiğinin **(4)** IR spekturumu



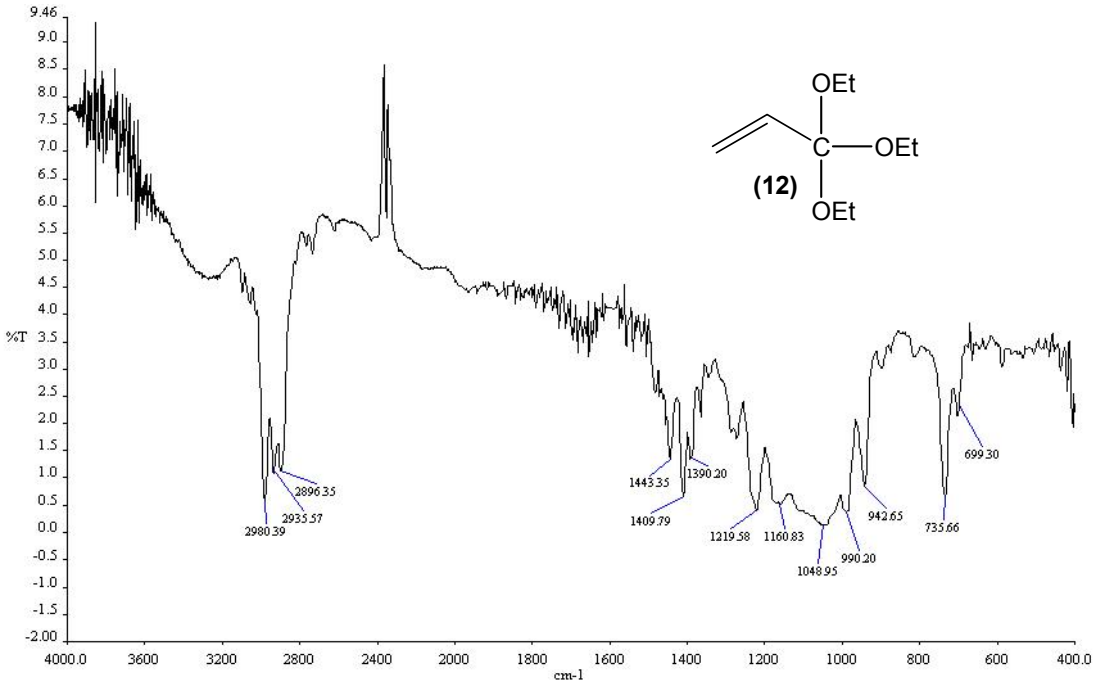
Şekil.6.26 (3*S*)-3-Benzilamino-4-fenil-butironitril bileşiğinin **(4)** ^{1}H NMR spekturumu



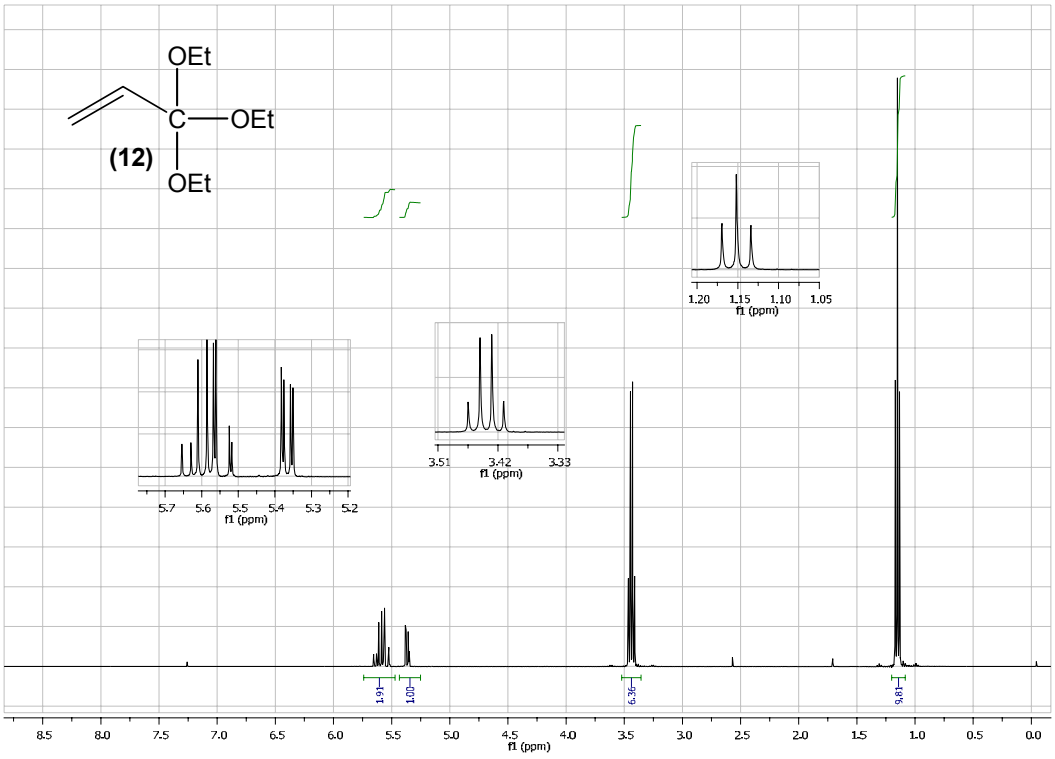
Şekil.6.27 (2*S*)-1-Azido-2-benzilamino-3-fenil-propan bileşiğinin **(5)** IR spekturumu



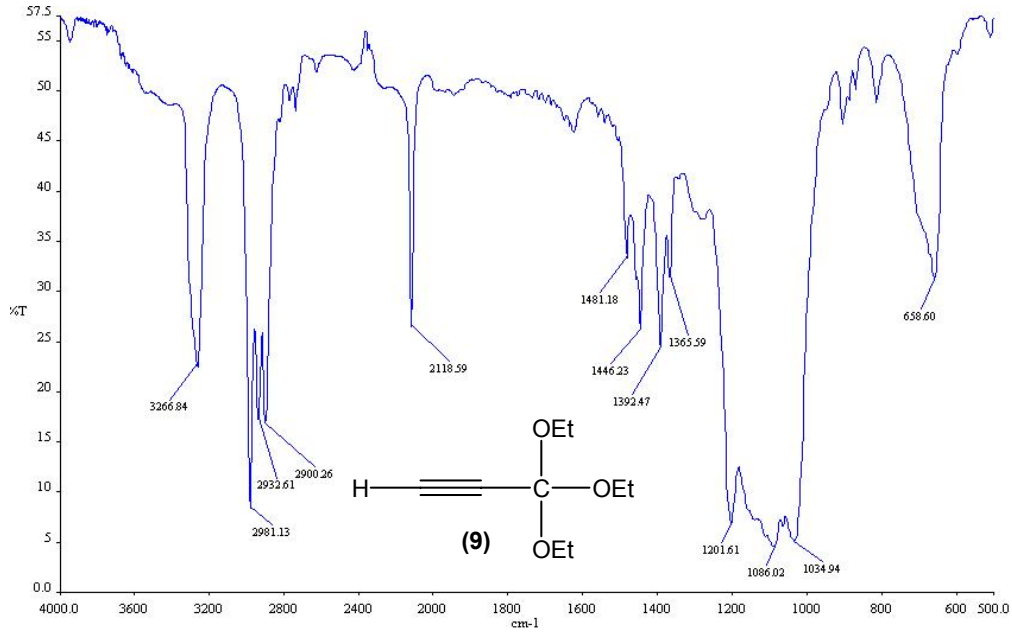
Şekil.6.28 (2*S*)-1-Azido-2-benzilamino-3-fenil-propan bileşiğinin **(5)** ^{1}H NMR spekturumu



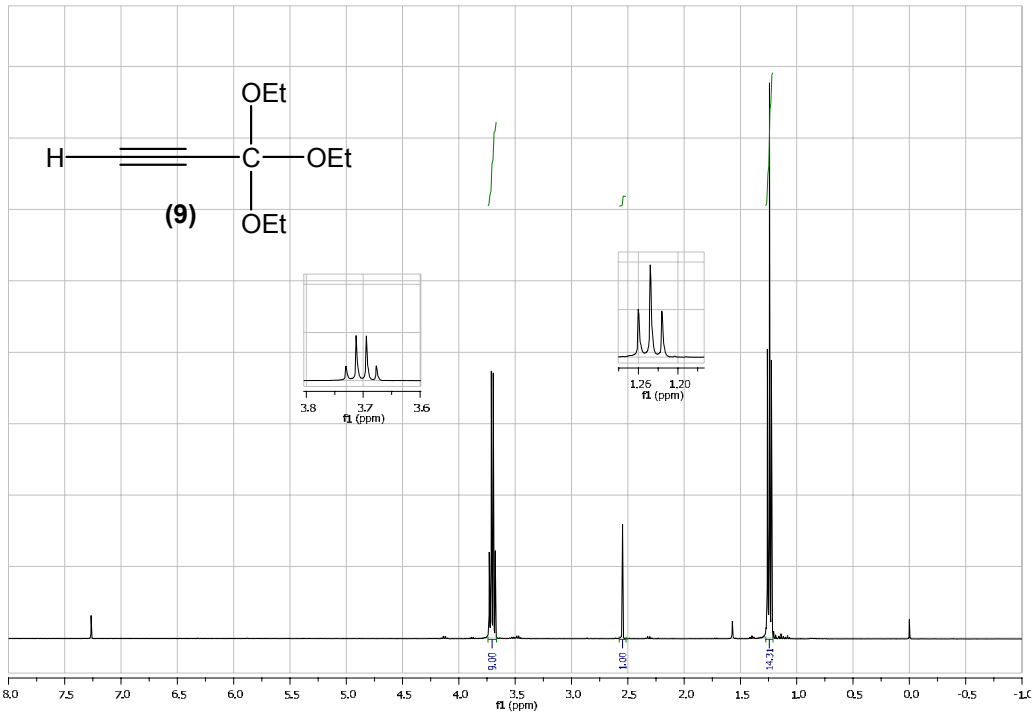
Şekil 6.29 Trietil ortoakrilat bileşiğinin **(12)** IR spektrumu



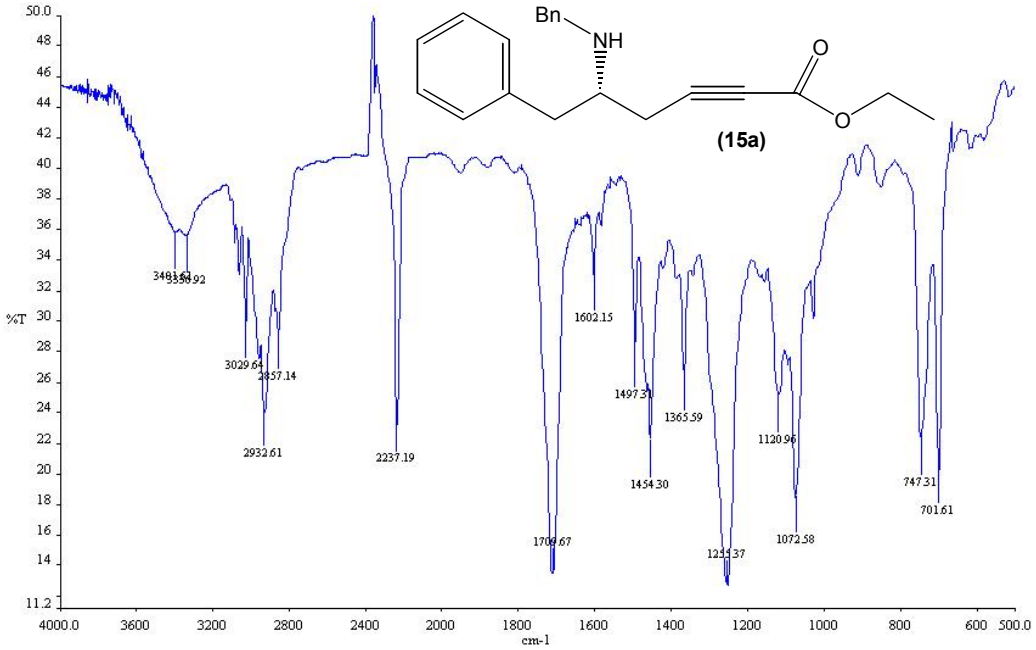
Şekil.6.30 Trietil ortoakrilat bileşiğinin **(12)** ^{1}H NMR spektrumu



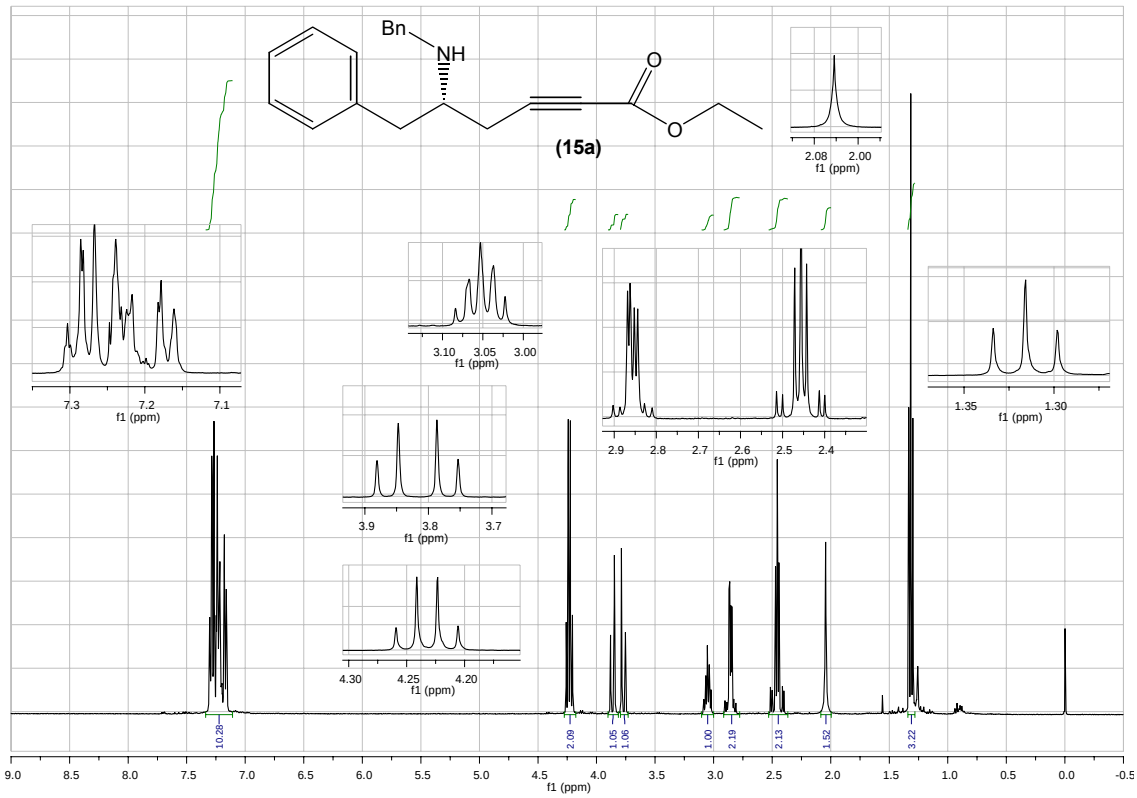
Şekil.6.31 Trietil ortopropiyolat bileşiğinin **(9)** IR spekturumu



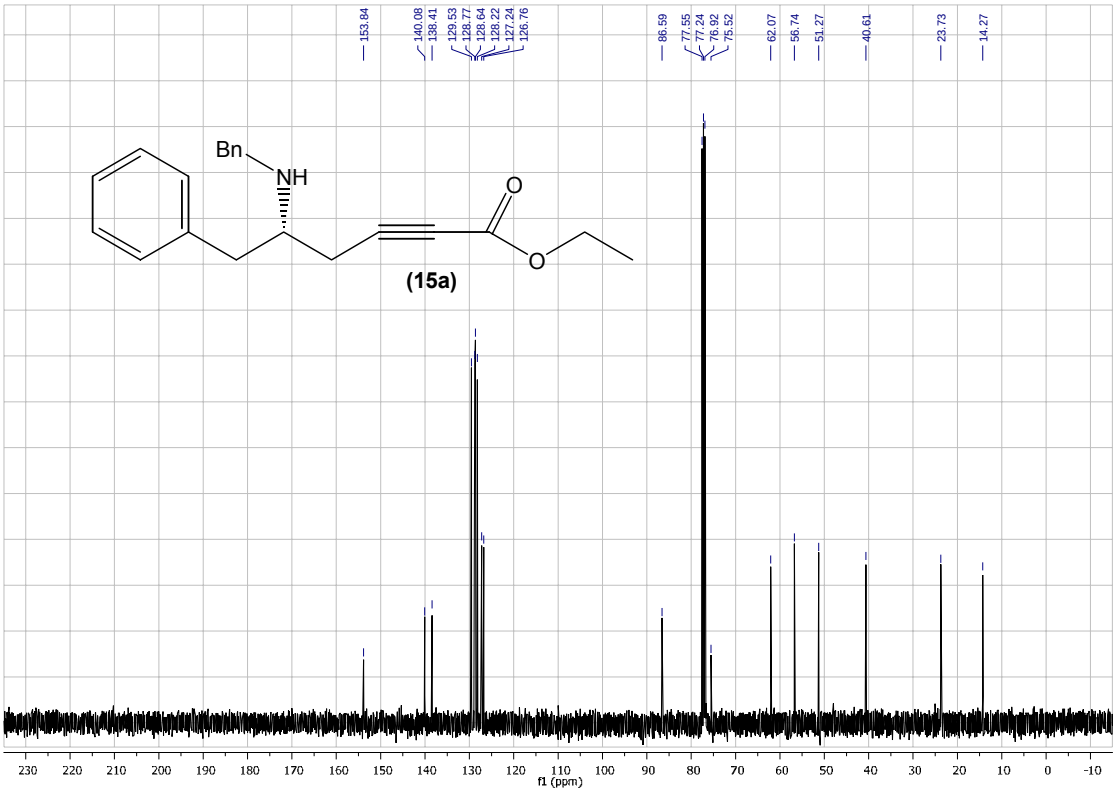
Şekil.6.32 Trietil ortopropiyolat bileşiğinin **(9)** ^{1}H NMR spekturumu



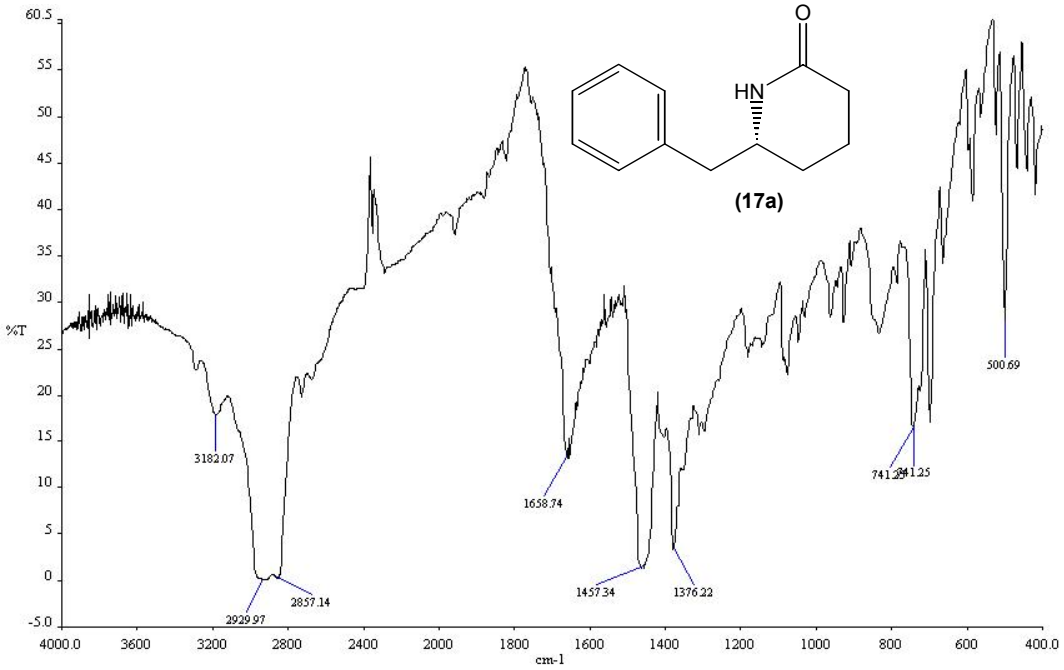
Şekil.6.33 Etil (5S)-5-benzilamino-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin **(15a)** IR spekturumu



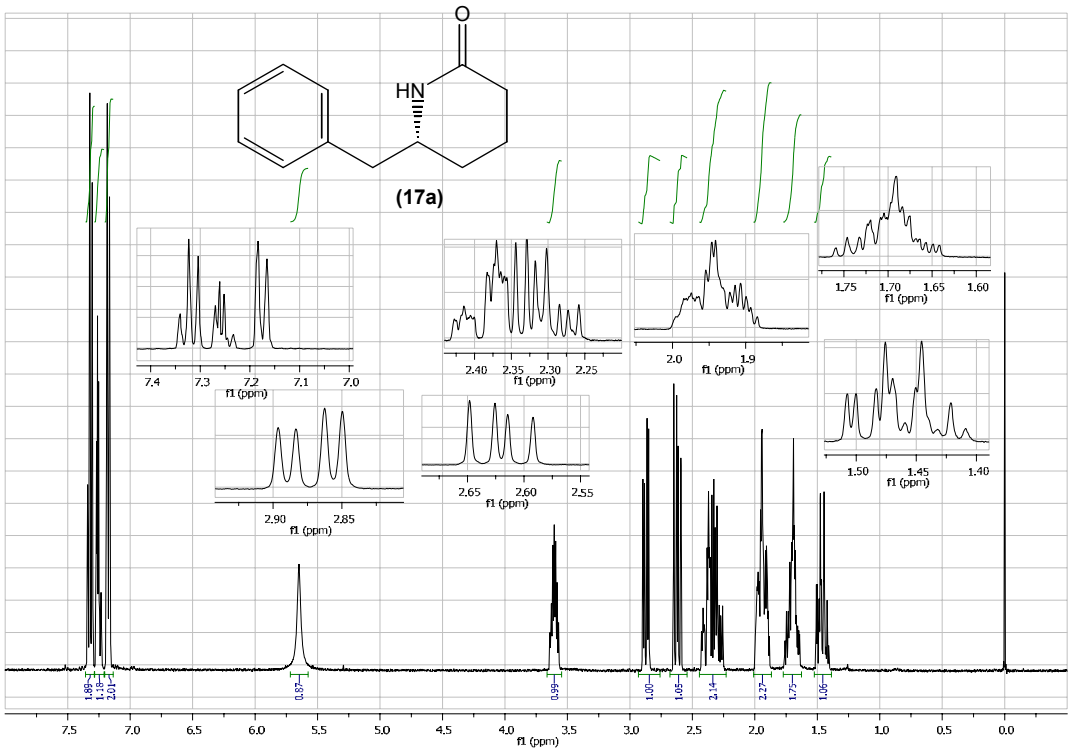
Şekil.6.34 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin **(15a)** ^{1}H NMR spekturumu



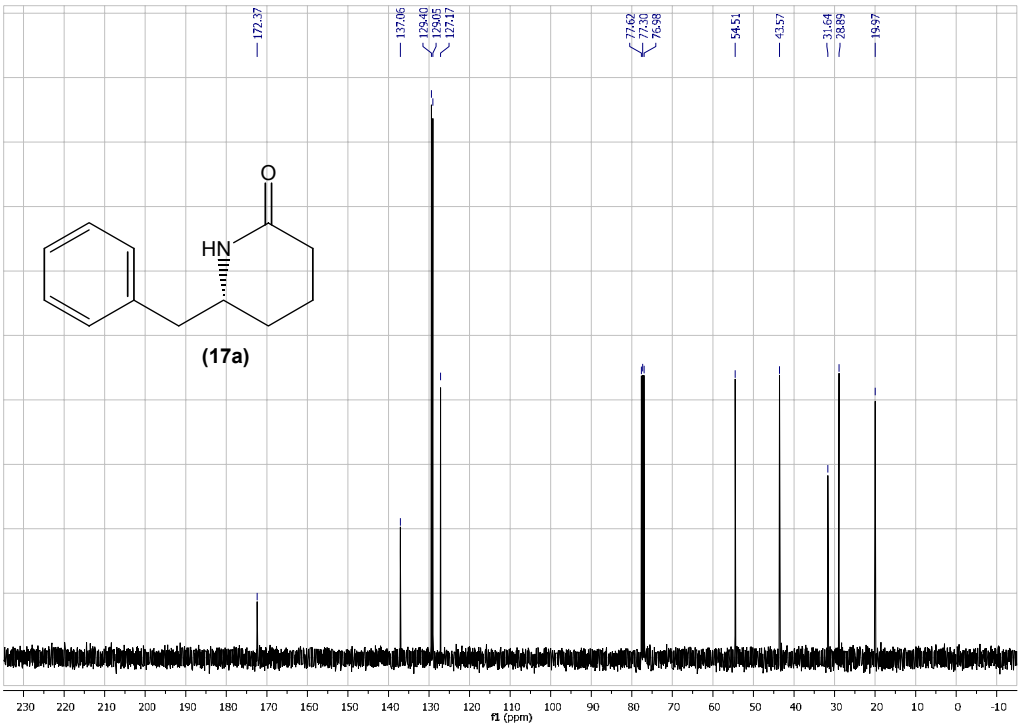
Şekil. 6.35 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin **(15a)** ^{13}C NMR spektrumu



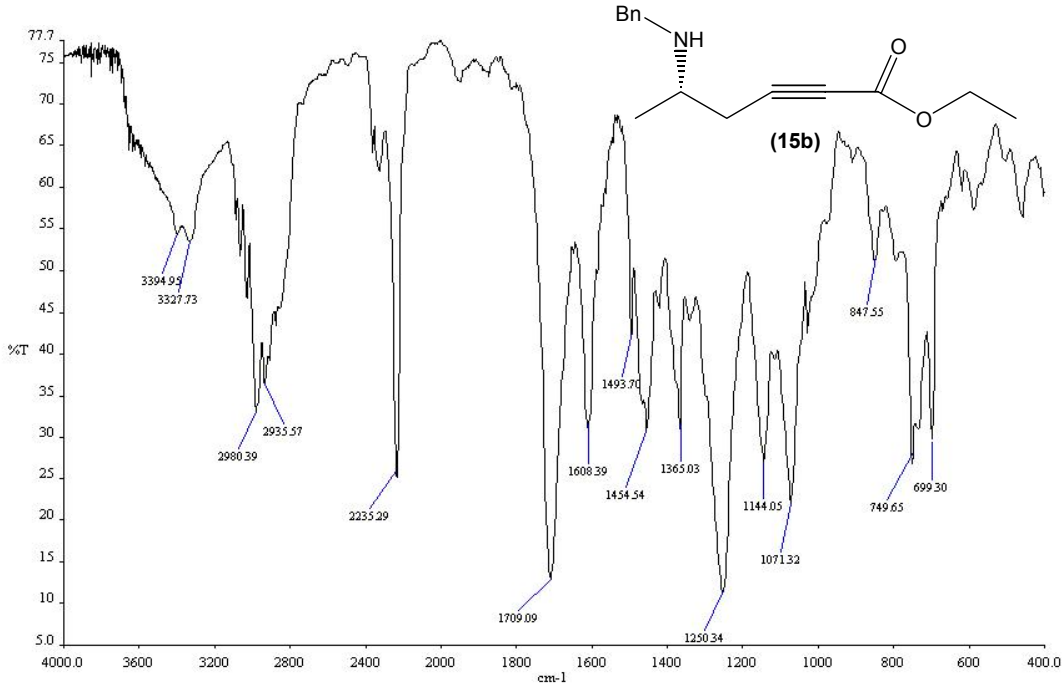
Şekil. 6.36 (6*S*)-6-Benzil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17a**) IR spektrumu



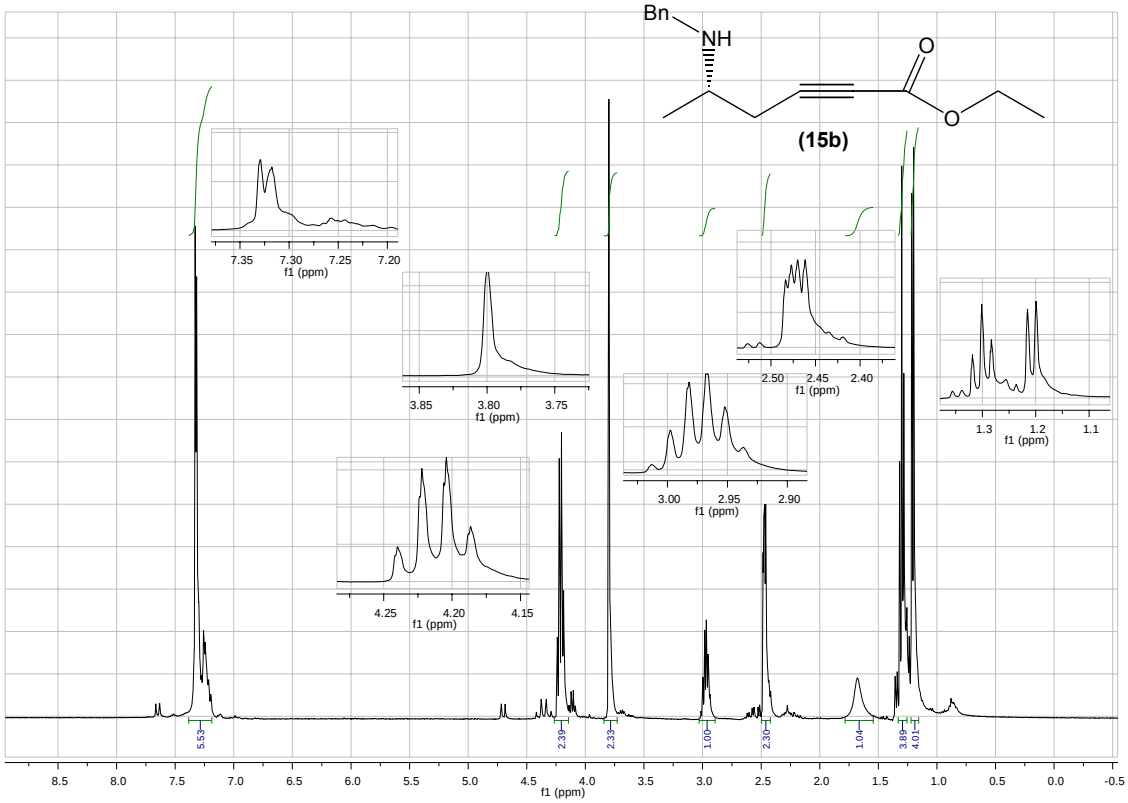
Şekil. 6.37 (6*S*)-6-Benzil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17a**) ^{1}H NMR spektrumu



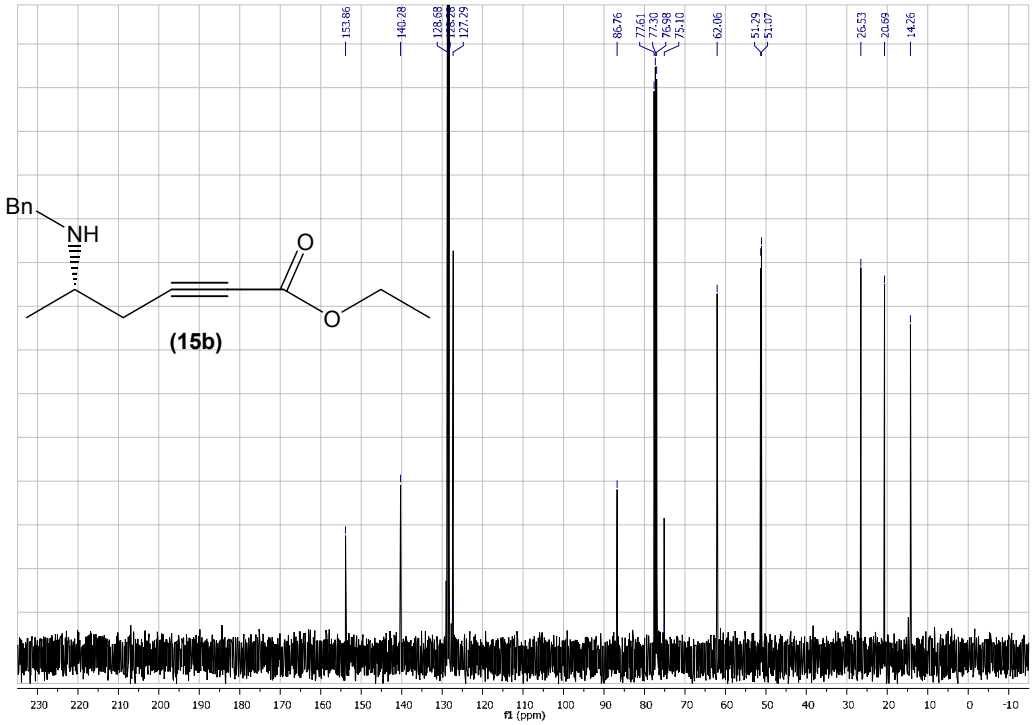
Şekil. 6.38 (6*S*)-6-Benzil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17a**) ^{13}C NMR spektrumu



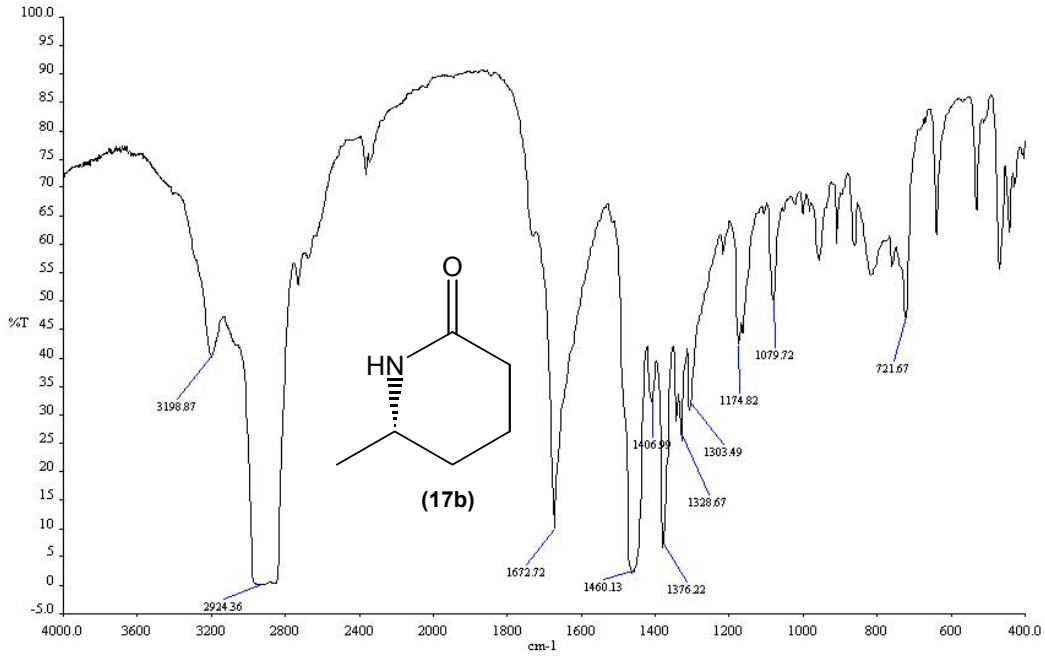
Şekil. 6.39 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-hekzinoat bileşiğinin (**15b**) IR spekturumu



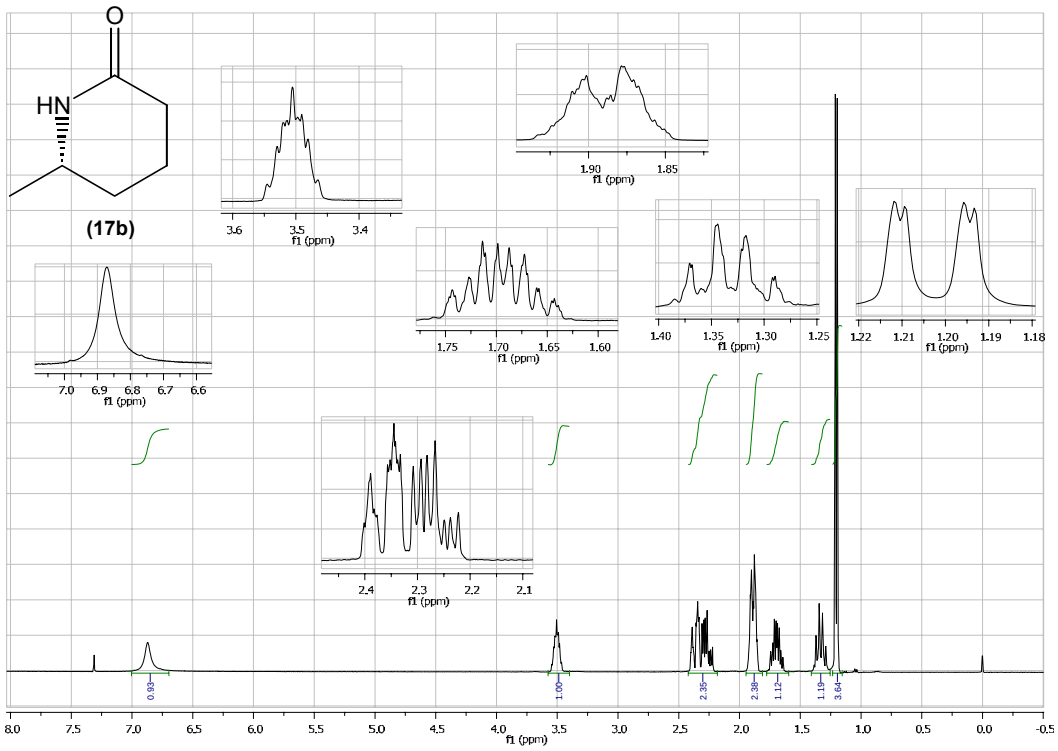
Şekil. 6.40 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-hekzinoat bileşiğinin (**15b**) ^{1}H NMR spekturumu



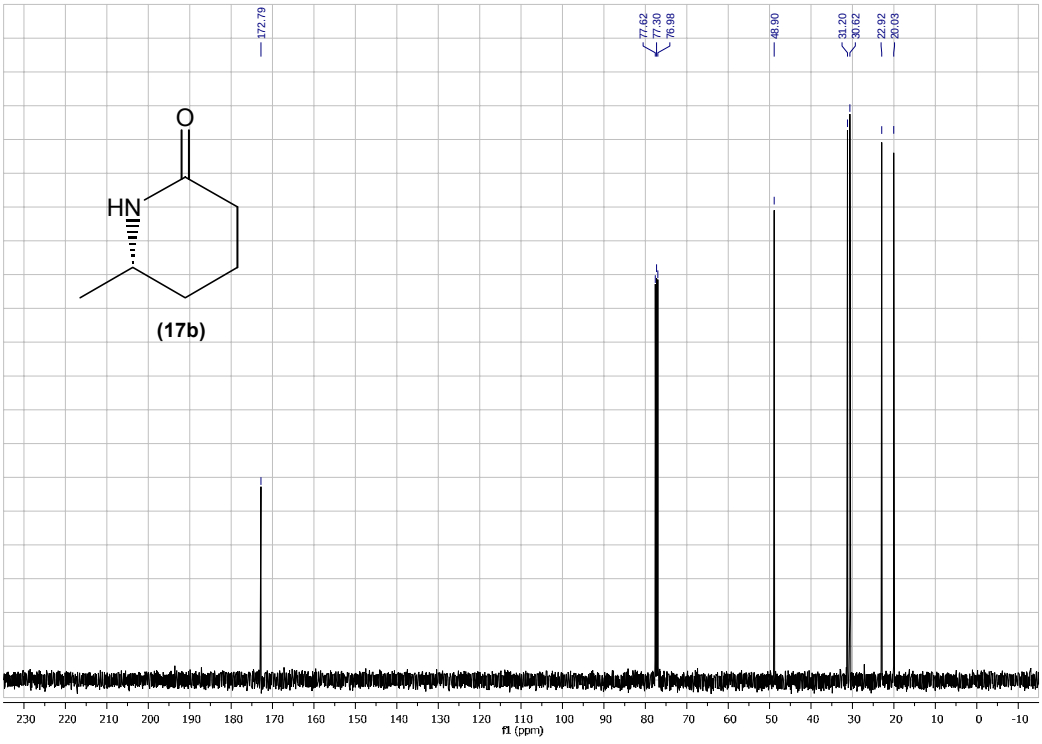
Şekil. 6.41 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-hekzinoat bileşiğinin(**15b**) ^{13}C NMR spekturumu



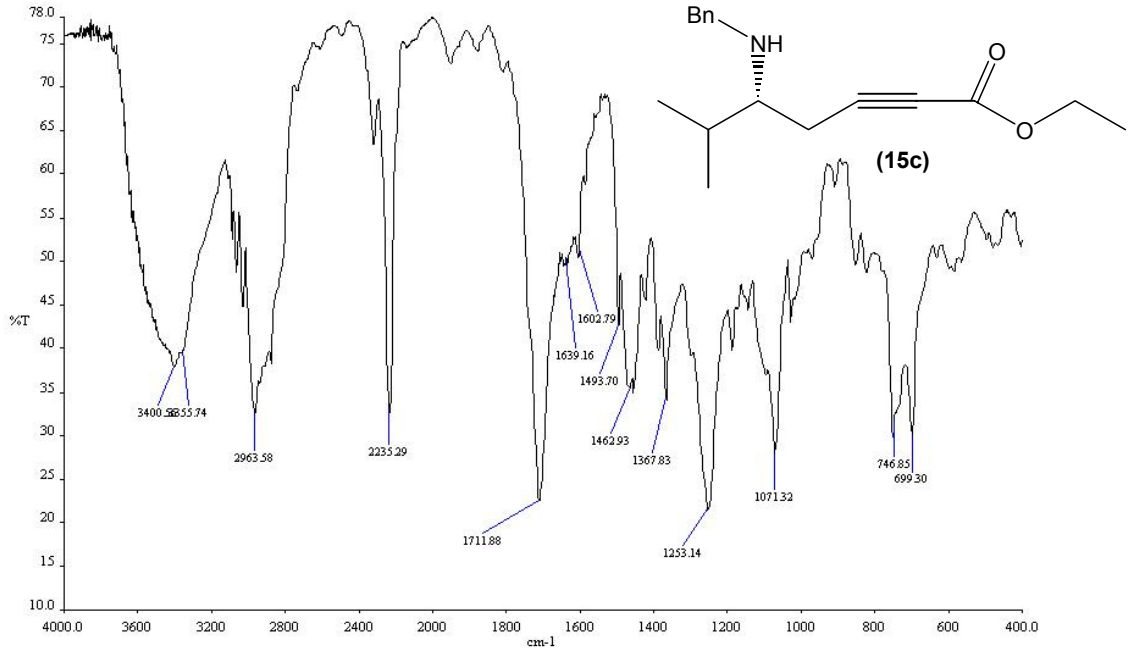
Şekil. 6.42 (6*S*)-6-Metil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17b**) IR spekturumu



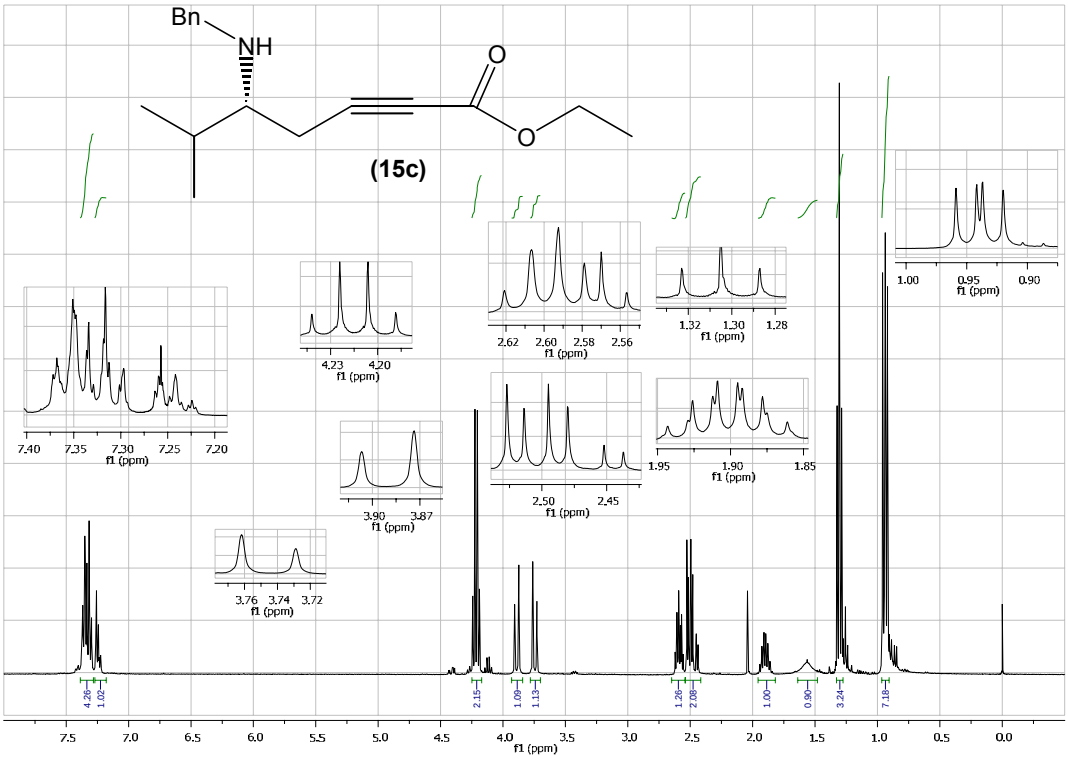
Şekil. 6.43 (6*S*)-6-Metil piperidin-2-on bileşiğinin (**17b**) ^{1}H NMR spekturumu



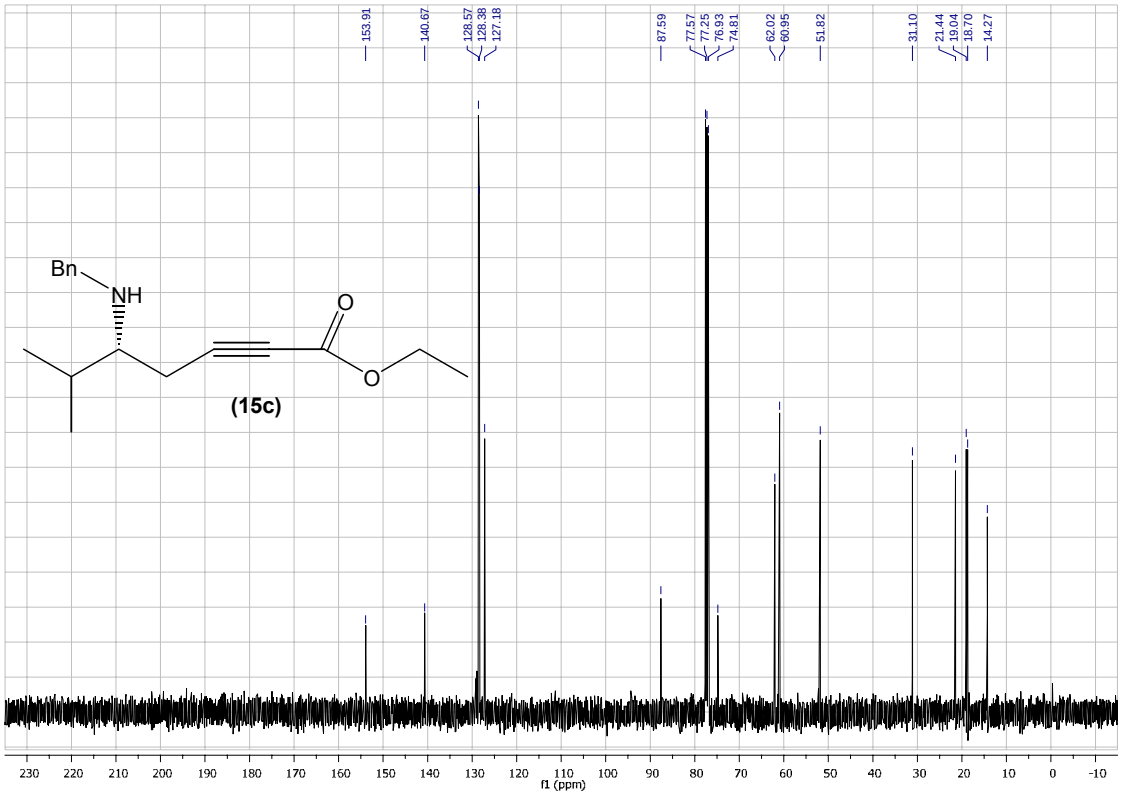
Şekil. 6.44 (6*S*)-6-Metil piperidin-2-on bileşiğinin (**17b**) ^{13}C NMR spekturumu



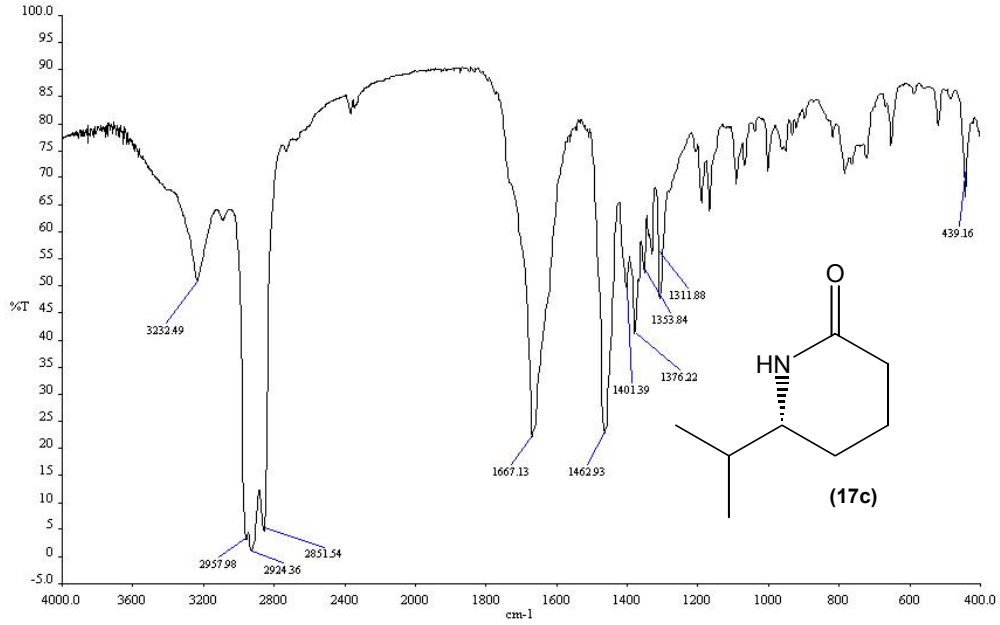
Şekil. 6.45 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-metil-2-heptinoat bileşiğinin (**15c**) IR spekturumu



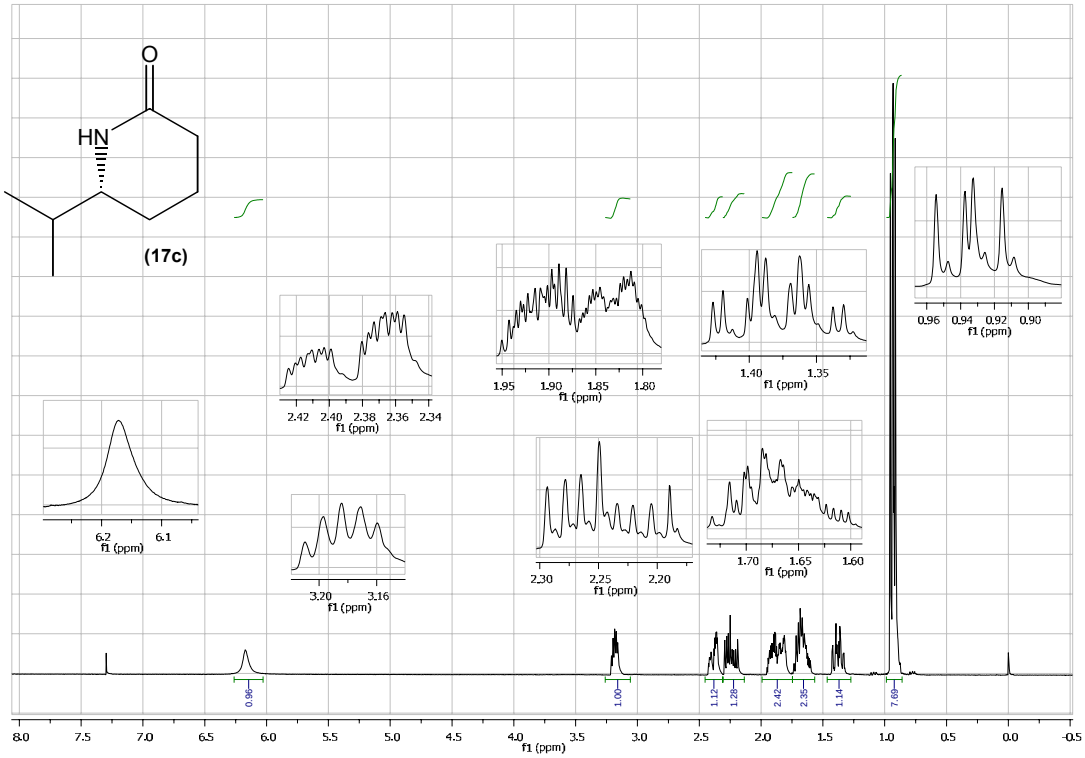
Şekil. 6.46 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-metil-2-heptinoat bileşiğinin (**15c**) ^{1}H NMR spekturumu



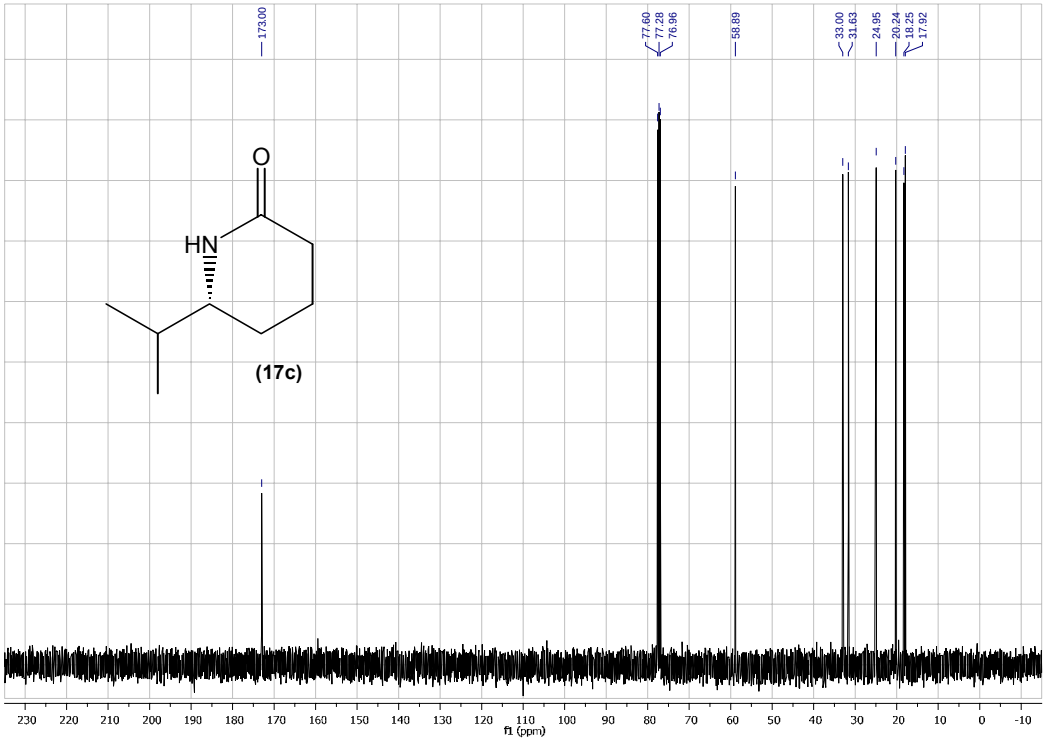
Şekil. 6.47 Etil (5*S*)-5-benzilamino-6-metil-2-heptinoat bileşiğinin (**15c**) ^{13}C NMR spektrumu



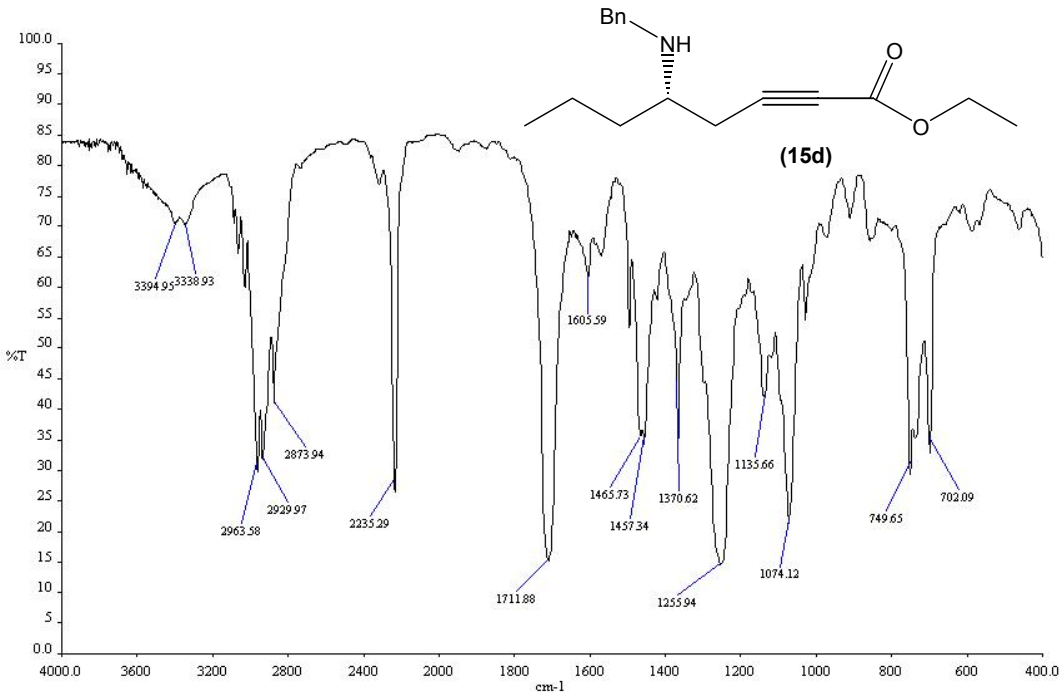
Şekil. 6.48 (6*S*)-6-İzopropil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17c**) ^{1}H NMR spektrumu



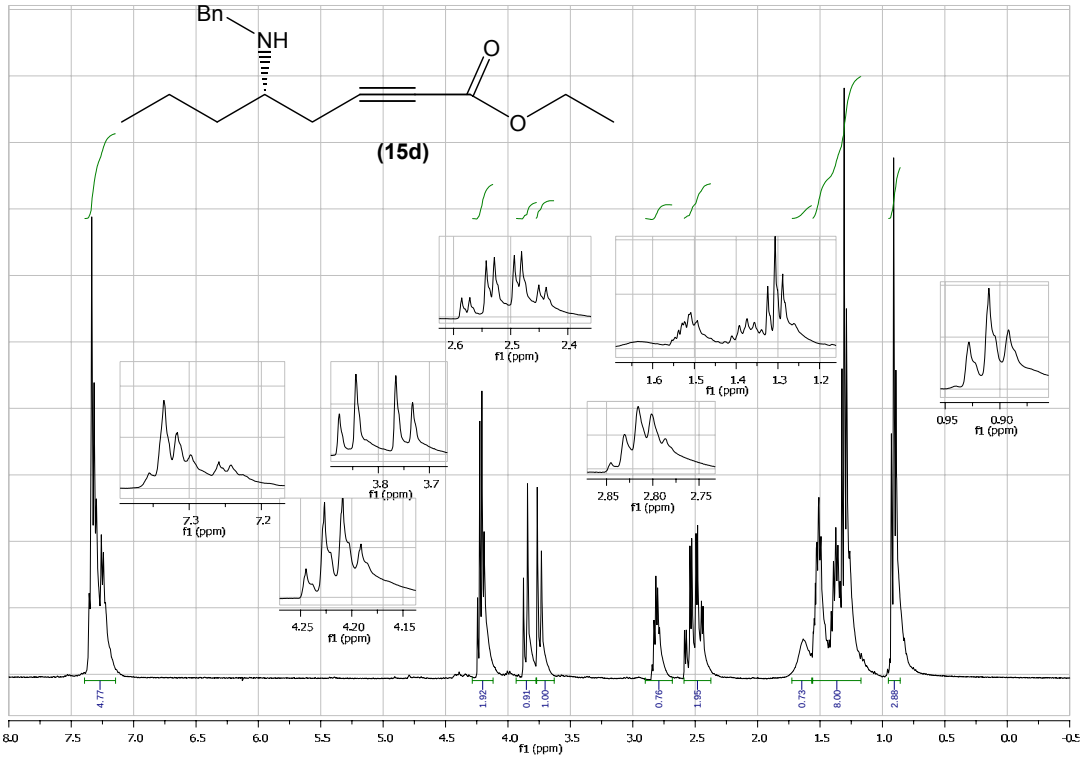
Şekil. 6.49 (6*S*)-6-İzopropil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17c**) ^{1}H NMR spekturumu



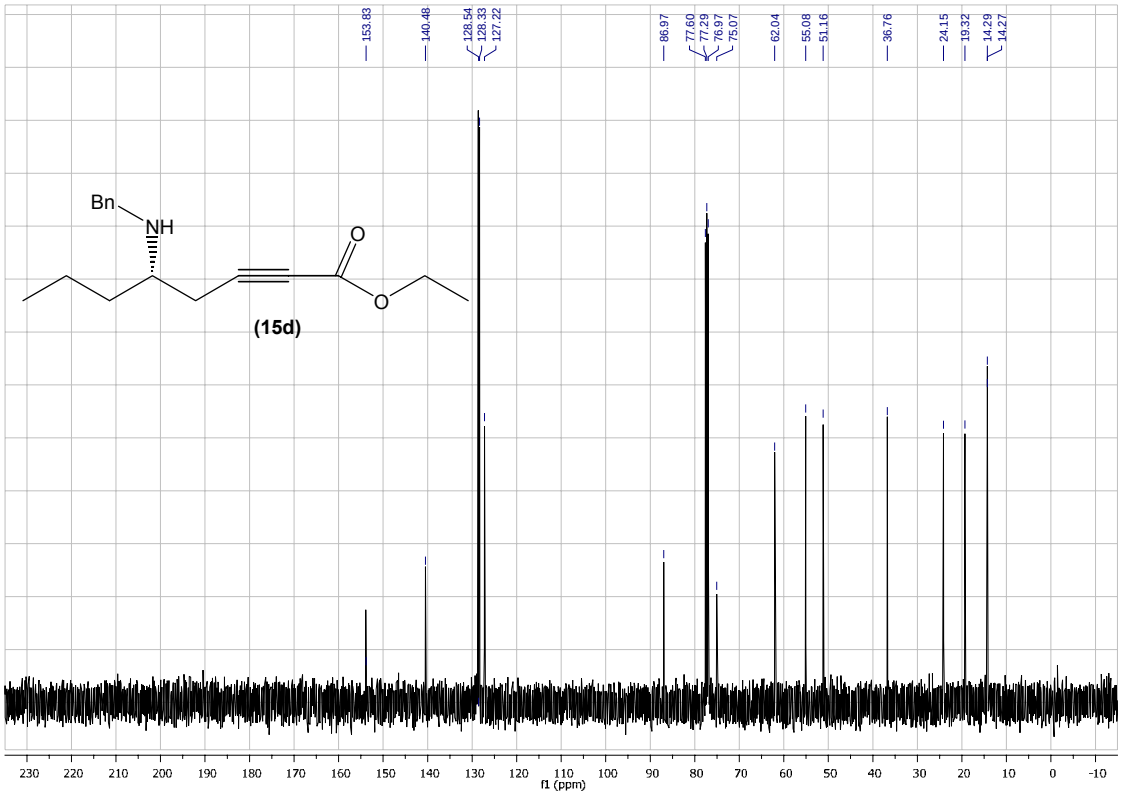
Şekil. 6.50 (6*S*)-6-İzopropil-piperidin-2-on bileşiğinin (**17c**) ^{13}C NMR spekturumu



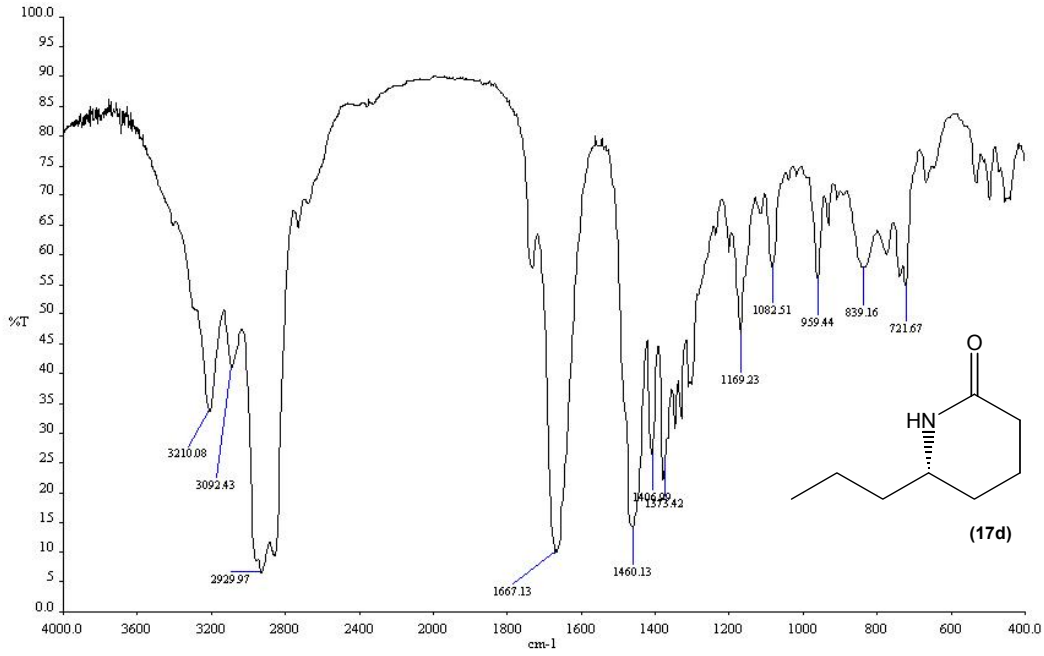
Şekil. 6.51 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-oktanoat bileşiğinin (**15d**) IR spektrumu



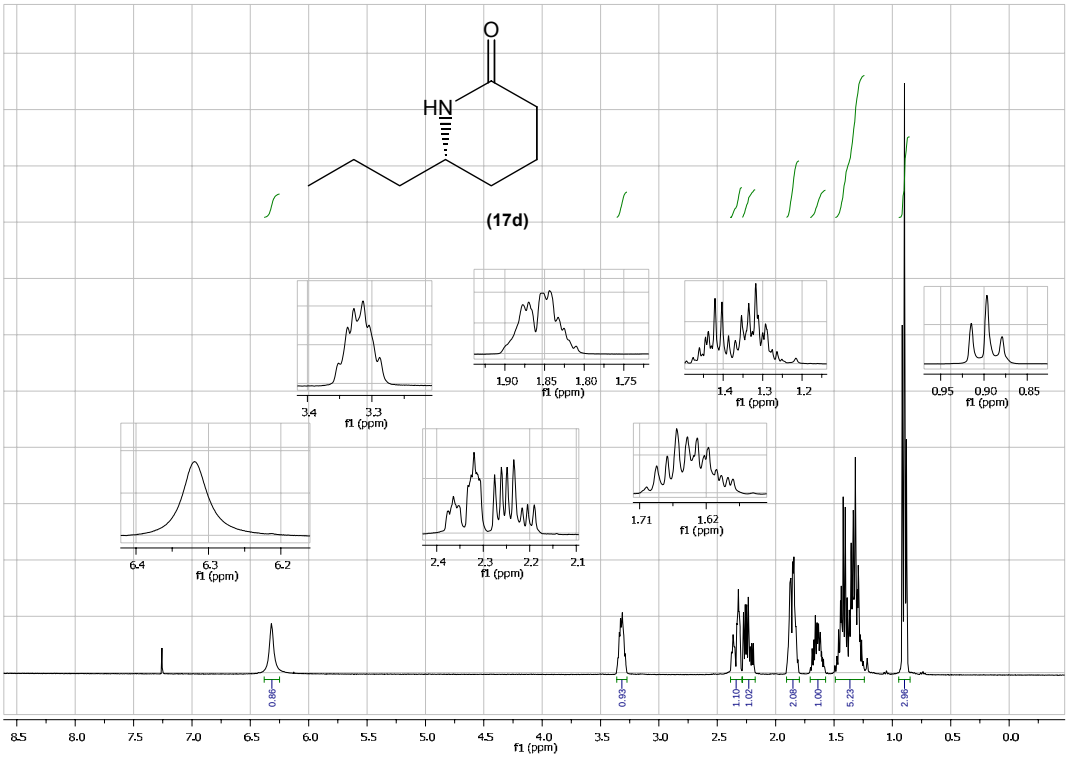
Şekil. 6.52 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-oktanoat bileşiğinin (**15d**) ^{1}H NMR spekturumu



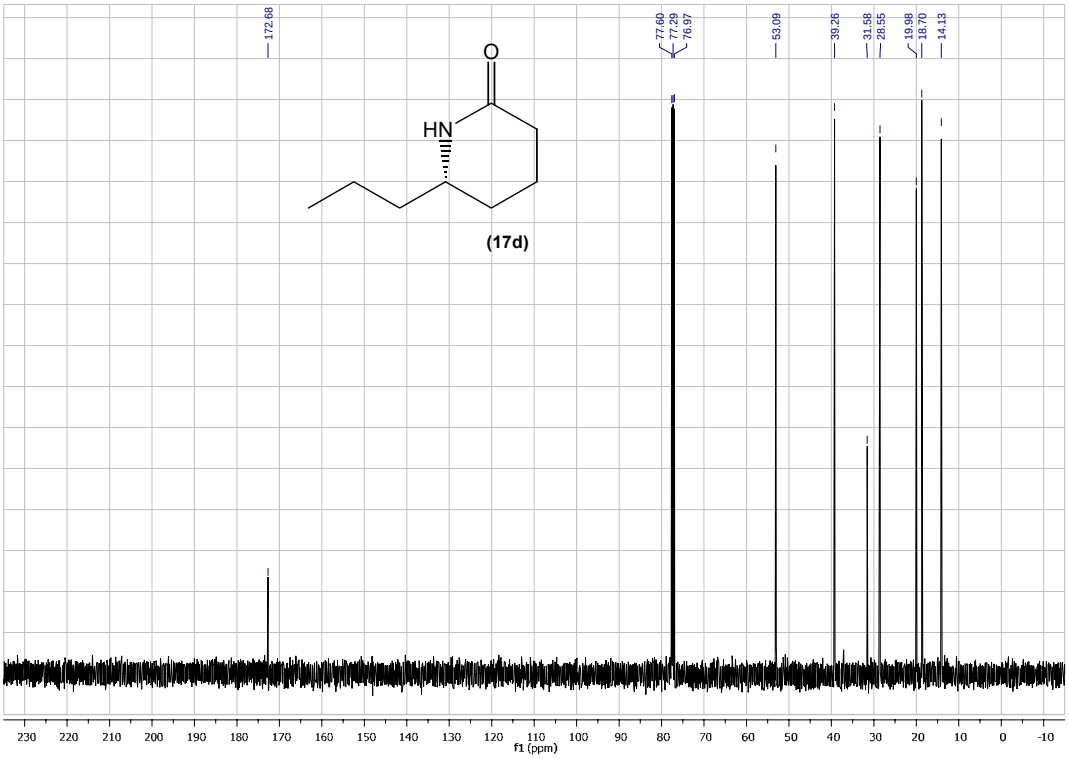
Şekil. 6.53 Etil (5*S*)-5-benzilamino-2-oktanoat bileşiğinin (**15d**) ^{13}C NMR spektrumu



Şekil. 6.54 (6*S*)-6-n-propil-piperidin-2-on (**17d**) IR spektrumu



Şekil. 6.55 (6*S*)-6-n-Propil piperidin-2-on bileşiğinin (**17d**) ^{1}H NMR spekturumu



Şekil. 6.56 (6*S*)-6-n-Propil piperidin-2-on bileşiğinin (**17d**) ^{13}C NMR spekturumu



ÖZGEÇMİŞ

BERRİN BALTA

Doğum Yeri: Foça
Doğum Tarihi: 25/10/1985
1991 – 1999 Gerenköy İlköğretim Okulu
1999 – 2003 İzmir Kız Lisesi
2003 – 2007 Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
2007 – 2009 Celal Bayar Üniversitesi
Organik Kimya Yüksek Lisans
Adres: Fevzi Çakmak Mah. 45 sok. no: 12
Gerenköy/Foça/İZMİR
Telefon: (0506) 716 62 92
e-posta: berrin_balta@hotmail.com