

171159



**GABA VE GABOB ANALOGLARININ
YENİ YÖNTEMLERLE
SENTEZLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Ebru METE

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

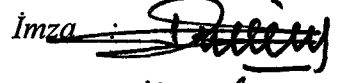
Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

2005

Her hakkı saklıdır

Prof. Dr. Hasan Seçen danışmanlığında, Ebru METE tarafından hazırlanan bu çalışma 09/06/2005 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESEN LİGİL

İmza : 

Üye : Doç. Dr. H. İnci GÜL

İmza : 

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ahmet MARAŞ

İmza : 

Yukarıdaki sonucu onaylarım



Prof. Dr. Mehmet ERTUĞRUL

Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

GABA VE GABOB ANALOGLARININ YENİ YÖNTEMLERLE SENTEZLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Ebru METE

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

4-Amino-3-hidroksibutirik asit (GABOB), antiepileptik ve hipotansif etkilere sahip bir ilaç olup davranış ve hisler üzerinde etkilidir. Bu çalışmada GABOB ve siklik GABOB türevlerinin yeni sentezlerini geliştirmek için dört farklı stratejik yaklaşımda bulunuldu.

İlk yaklaşımda GABOB, alil siyanürden başlanarak dört adımda ve toplam %38'lik bir verimle sentezlendi. Alil siyanür m-kloroperoksi-benzoik asit ile ultrasonik ortamda oksiranil-asetonitrili vermek üzere epoksitlendi. Oksiranil-asetonitrilin NaN_3 ile sübstitüsyonu 4-azido-3-hidroksibutannitrili verdi. 4-Azido-3-hidroksibutannitrilin Pd/C katalize hidrojenasyonunu takiben asidik hidroliz 4-amino-3-hidroksibutirik asidi verdi.

İkinci yaklaşımda, metil krotonatın N-bromosüksünimit ile alilik brominasyonu metil 4-bromokrotonatı verdi. Metil 4-bromokrotonat, NaN_3 ile sübstitüsyona maruz bırakılarak 4-azido-but-3-enoik asit metil ester, onun da CHCl_3 beraberliğinde katalitik hidrojenasyonu ile bir GABA türevi olan 4-amino-butirik asit metil ester hidroklorür elde edildi.

Üçüncü yaklaşımda GABOB, Refortmasky reaksiyonuna dayalı olarak N-(2-hidroksietil) asetamit ve çinko ile birlikte metil bromoasetat kondenzasyonu ile sentezlenmek istendi. N-(2-hidroksietil) asetamitin çeşitli yöntemlerle sentezi denendi, ancak başarısız oldu.

Dördüncü yaklaşımda bir Diels-Alder reaksiyonuna dayalı olarak siklik bir GABOB türevi sentezlenmek istendi. Bunun için iki öncü olarak 3-asetil-2(3H)-oksazolon ve penta-2,4-dienoik asit etil ester hazırlandı. Bu dien ve dienofil, gerek termal, gerekse ultrasonik şartlarda bir Diels-Alder reaksiyonu vermedi.

2005, 111 sayfa

Anahtar kelimeler: 4-Amino-3-hidroksibutirik asit (GABOB), 4-Amino-butirik asit (GABA), Alil siyanür, Sentez

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

STUDIES ON SYNTHESSES OF GABA AND GABOB ANALOGS VIA NEW METHODS

Ebru METE

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

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

4-Amino-3-hydroxybutyric acid (GABOB) have several neurological effects as anti-epileptic and hypotensive and it effects on behavior and emotions. In this study four strategic approaches were applied to develop new synthesis of GABOB and cyclic GABOB derivatives.

In the first approach, GABOB was synthesized from allyl cyanide in four steps in an overall yield of 38%. Allyl cyanide was subjected to ultrasonically promoted epoxidation with *m*-chloroperoxy-benzoic acid to give oxiranyl-acetonitrile. Substitution of oxiranyl-acetonitrile with NaN_3 gave 4-azido-3-hydroxybutanenitrile. Pd/C catalyzed hydrogenation of 4-azido-3-hydroxybutanenitrile followed by acidic hydrolysis afforded 4-amino-3-hydroxybutyric acid.

In the second approach, allylic bromination of methyl crotonate with N-bromosuccinimide gave methyl 4-bromocrotonate. Methyl 4-bromocrotonate was subjected to substitution with NaN_3 to give 4-azidobut-3-enoic acid methyl ester from which 4-amino-butyric acid methyl ester hydrochloride, a 4-amino-butyric acid (GABA) derivative, was obtained by catalytic hydrogenation in the presence of CHCl_3 .

In the third approach, GABOB was attempted to synthesize by a Reformatsky condensation of N-(2-hydroxyethyl)acetamide and methyl bromoacetate with Zn. Many attempted syntheses of N-(2-hydroxyethyl)acetamide failed.

In the forth approach, it was attempted to synthesize a cyclic GABOB derivative via a Diels-Alder reaction. For this, two precursor, 3-acetyl-2(3H)-oxazolone and penta-2,4-dienoic acid ethyl ester were prepared. The diene and dienophile did not give a Diels-Alder reaction in thermal and ultrasonically promoted conditions.

2005, 111 pages

Keywords: 4-Amino-3-hydroxybutyric acid (GABOB), 4-Amino-butyric acid (GABA)
Allyl cyanide, Syntheses

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fon Saymanlığı tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde yapılmıştır.

Çalışmalarını daima örnek aldığım, her an derin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin yazımında büyük bir emek ve titizlikle yol gösteren saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında değerli fikirleriyle yol gösterici olan Tez izleme Komitesi üyelerinden Sayın Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet MARAŞ'a,

Kıymetli fikirlerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. H. İnci GÜL'e, literatürümün temini sağlayan Sayın Yrd. Doç. Dr. Hamdullah KILIÇ'a, NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Cavit KAZAZ ve Sayın Uzman Barış ANIL'a, moleküllerin teorik hesaplamalarını yapan Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa ARIK'a, IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Duygu EKİNCİ'ye, çalışmalarım esnasında desteklerini gördüğüm Organik Kimya Araştırma Grubundaki bütün hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma, Kimya Bölümü depo memuru Sayın Fatih AKIN'a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ebru METE

Haziran 2005

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL ve YÖNTEM.....	28
2.1. Metil krotonat (64)'e Dayalı Olarak Yapılan Sentezler	28
2.1.1. Metil 4-bromokrotonat (65)'in Sentezi	28
2.1.2. Metil 4-bromokrotonat (65)'e Su Katılması Amacıyla Yapılan Çalışmalar	31
2.1.3. Metil krotonat (64)'ün Oksimerkürasyon-Demerkürasyonu.....	33
2.1.4. Metil krotonat (64)'ün Bromohidroksilasyonu Amacıyla Yapılan Çalışmalar.....	35
2.1.5. Metil 4-bromokrotonat (65)'in NaN_3 ile Reaksiyonu.....	38
2.1.6. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74) Bileşiğinin Hidrojenasyonu.....	43
2.2. Alil siyanür (76)'ya Dayalı Olarak Yapılan Sentezler.....	44
2.2.1. Alil bromür (80)'nin Sentezi	45
2.2.2. Alil siyanür (76)'nın Sentezi	47
2.2.3. Alil siyanür (76)'nın Epoksidasyonu.....	49
2.2.4. Oksiranil-asetonitril (77)'nin NH_3 ile Açılması ve Oluşan Ürünlerin Asetilasyonu.....	50
2.2.5. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (85)'in Sentezi.....	54
2.2.6. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (85) Bileşiğinin Hidrojenasyonu.....	56
2.2.7. 4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (86) Bileşiğinin Hidrolizi.....	58
2.3. 2-Amino-etanol (87)'ye Dayalı Olarak Yapılan Sentezler.....	60
2.3.1. 2-Amino-etanol (87) Bileşiğinin Asetilasyonu.....	60
2.3.2. N-(2-hidroksietil) asetamit (88)'in Oksidasyonu Amacıyla Yapılan Çalışmalar.....	62

2.3.3. N-(2-hidroksietil)asetamit (88) Bileşiğinin Çeşitli Oksidasyon	
Reaktifleri ile Reaksiyonları.....	63
2.4. Halkalı GABOB Türevlerinin Diels-Alder Tipi Reaksiyonlara	
Dayalı Olarak Sentezlenmesi Amacıyla Yapılan Çalışmalar.....	65
2.4.1. 2-Oksazolidinon (105)'in Sentezi.....	67
2.4.2. 2-Oksazolidinon (105)'in Asetilasyonu.....	68
2.4.3. 3-Asetil-2-oksazolidinon (106)'nın Klorlanması.....	70
2.4.4. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101)'in Sentezi.....	73
2.4.5. Monoetil malonat (111)'in Sentezi.....	75
2.4.6. Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100)'ün Sentezi.....	77
2.4.7. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101)'in penta-2,4-dienoik asit etil ester (100)	
ile Katılma Reaksiyonu.....	79
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	82
3.1. Saflaştırma.....	82
3.2. Kromatografik Ayrımlar.....	82
3.2.1. Kolon Kromatografisi.....	82
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	82
3.3. Spektrumlar.....	82
3.4. Deneyler.....	83
3.4.1. Metil 4-bromokrotonat (65)'in Sentezi	83
3.4.2. Metil 4-bromokrotonat (65)'in Hg(OAc) ₂ /NaBH ₄ ile Reaksiyonu.....	83
3.4.3. 3-Hidroksi-butirik asit (71)'in Sentezi	84
3.4.4. Metil krotonat (64)'ün NBS/H ₂ O ile Reaksiyonu.....	85
3.4.5. Metil krotonat (64)'ün Br ₂ /H ₂ O ile Reaksiyonu.....	85
3.4.6. Metil 4-azidokrotonat (73)'ün Sentezi.....	86
3.4.7. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74)'ün Sentezi.....	86
3.4.8. 4-Amino-butirik asit metil ester hidroklorür (75)'in Sentezi.....	87
3.4.9. Alil bromür (80)'nin Sentezi.....	88
3.4.10. Alil siyanür (76)'nın Sentezi.....	88
3.4.11. Oksiranil-asetonitril (77)'nin Sentezi.....	89

3.4.12. Oksiranil-asetonitril (77)'nin NH ₃ ile Açılması ve Oluşan	
Ürünlerin Asetilasyonu.....	90
3.4.13. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (85)'in Sentezi.....	91
3.4.14. 4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (86)'nin Sentezi.....	91
3.4.15. 4-Amino-3-hidroksibutirik asit (15)'in Sentezi.....	92
3.4.16. 2-Amino-etanol (87) Bileşiğinin Asetilasyonu.....	93
3.4.17. N-(2-hidroksietil) asetamit (88)'in PCC ile Oksidasyonu.....	93
3.4.18. 2-Oksazolidinon (105)'in Sentezi.....	94
3.4.19. 3-Asetil-2-oksazolidinon (106)'nin Sentezi.....	94
3.4.20. 3-Asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (107)'nin Sentezi.....	95
3.4.21. 4,5-Dikloro-3-(2,2-dikloro-asetil)-oksazolidin-2-on (108)'in Sentezi.....	95
3.4.22. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101)'in Sentezi.....	96
3.4.23. Monoetil malonat (111)'in Sentezi.....	96
3.4.24. Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100)'ün Sentezi.....	97
3.4.25. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101)'in Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100)	
ile Muamelesi.....	98
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	99
KAYNAKLAR.....	104
ÖZGEÇMİŞ.....	111

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

br d	broad (geniş) dublet
br s	broad (geniş) singlet
br t	broad (geniş) triplet
d	dublet
dd	dubletin dubleti
dm	dubletin multipli
ddt	dubletin dubletinin tripleti
dt	dubletin tripleti
GABOB	4-Amino-3-hidroksibutirik asit
GABA	4-Aminobutirik asit
h	hekzet
mCPBA	meta-klorperbenzoik asit
m	multipli
p	pentet
q	kuartet
qh	quasi hekzet
s	singlet
t	triplet

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Metil 4-bromokrotonat (65)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	30
Şekil 2.2. Metil 4-bromokrotonat (65)'in APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	31
Şekil 2.3. 3-Hidroksi-butirik asit (71)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	34
Şekil 2.4. Erythro, threo-2,3-dibromo-butirik asit metil ester (72) izomer karışımının 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	37
Şekil 2.5. Metil 4-azidokrotonat (73)'ün 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	39
Şekil 2.6. Metil 4-azidokrotonat (73)'ün APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	40
Şekil 2.7. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74)'ün 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃).....	41
Şekil 2.8. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74)'ün 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃).....	42
Şekil 2.9. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74)'ün APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	42
Şekil 2.10. 4-Amino-butirik asit metil ester hidroklorür (75)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃).....	44
Şekil 2.11. Alil bromür (80)'nin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	46
Şekil 2.12. Alil siyanür (76)'nin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	48
Şekil 2.13. Oksiranil-asetonitril (77)'nin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃ ve CCl ₄).....	50
Şekil 2.14. 4-Amino-3-hidroksibutannitril N ve O diasetat (82) ve	

(E)-4-hidroksibut-2-enitril asetat (83)’den oluşan reaksiyon karışımının 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	53
Şekil 2.15. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (85)’in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve D_2O exchange spektrumu (CDCl_3).....	55
Şekil 2.16. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (85)’in 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	56
Şekil 2.17. 4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (86)’nın 200 ^1H -NMR spektrumu (D_2O) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (D_2O).....	57
Şekil 2.18. 4-Amino-3-hidroksibutirik asit (15)’in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (D_2O) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (D_2O).....	59
Şekil 2.19. N-(2-hidroksietil) asetamid (88)’in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).....	61
Şekil 2.20. N-(2-hidroksietil) asetamid (88)’in 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	62
Şekil 2.21. 2-Oksazolidinon (105)’in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	68
Şekil 2.22. 3-Asetil-2-oksazolidinon (106)’nın 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).....	69
Şekil 2.23. 3-Asetil-2-oksazolidinon (106)’nın 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	70
Şekil 2.24. 3-Asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (107)’nin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	71
Şekil 2.25. 4,5-Dikloro-3-(2,2-dikloro-asetil)-oksazolidin-2-on (108)’in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	73
Şekil 2.26. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101)’in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	74
Şekil 2.27. Monoetil malonat (111)’in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	76
Şekil 2.28. Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100)’ün 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	78

1. GİRİŞ

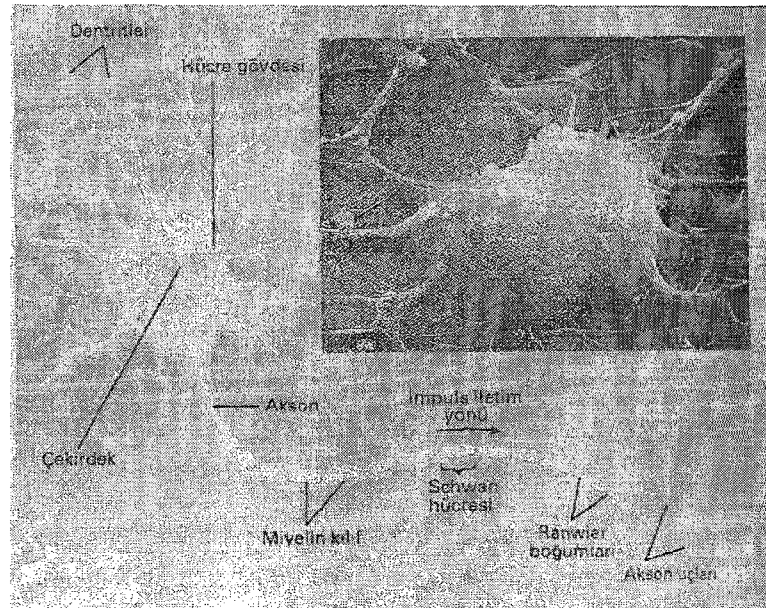
1.1. SİNİR SİSTEMİ

Canlılar yaşamlarını sürdürebilmek için iç ortamlarının dengesini korumak, mümkün olduğunca değişmez tutmak zorundadırlar (homeostasis). Gerek homeostasis gerekse diğer vücut fonksiyonlarının düzenlenmesi kontrol sistemleriyle gerçekleştirilir. Canlılarda genel olarak iki kontrol sistemi vardır. **Hormonal kontrol** (endokrin sistem) ve **sinirsel kontrol** (sinir sistemi). Organizmada fonksiyonların düzenlenmesi işlevlerinde bu iki sistem birbirini tamamlar ve aralarında çok sıkı bir ilişki bulunur. Sinir sistemi, vücut fonksiyonlarının koordinasyonunu ve bu koordinasyonun devamlılığını sağlar. Bu sistem, sürekli olarak iç ve dış ortamdan göz, kulak, deri gibi duyu organları ile bilgileri (mesajı) alır. Bu organlar reseptör rolü oynar. Bu bilgiler merkezi sinir sisteminde (beyin, omurilik) yorumlanarak sinirlerle kas ve salgı bezlerine iletilerek uygun tepki gösterilir. Yani sinir sistemi; efektörler ile, reseptörleri birbirine bağlayan, uyarıları değerlendiren ve uyarıların birinden diğerine geçmesini sağlayan bir sistemdir (Gilman ve Limbird 1996).

Anatomik olarak incelendiğinde sinir sistemi **merkezi ve periferik sinir sistemi** olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir. Merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi ile getirilen bilgilerin değerlendirildiği ve uygun cevapların hazırlandığı yerdir. Beyin ve omurilik olmak üzere iki kısımdan oluşur. Periferik sinir sistemi ise beyin ve omuriliğe uyarıları getiren ve oluşan cevabı etkinin görüleceği organa götüren sistemdir. **Otonom ve somatik sinir sistemi** olmak üzere ikiye ayrılır. Otonom sinir sistemi büyük ölçüde otonomiktir (bağımsızdır) yani aktiviteleri direkt bilinç kontrolü altında değildir. Otonom sinir sistemi istemsiz (isteğimiz dışında) çalışır. Somatik bölüm otonomik değildir. Otonom sinir sistemi ise **sempatik ve parasempatik** sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Sempatik sistem, özellikle organizma zor durumlarda kaldığı zaman etkilidir. Hızlandırıcı etki yapar. Parasempatik sistem, sempatik sistemin aksine organların faaliyetini yavaşlatıcı bir etki yapar (Katzung 1995).

1.1.1. Sinir Hücresinin Yapısı

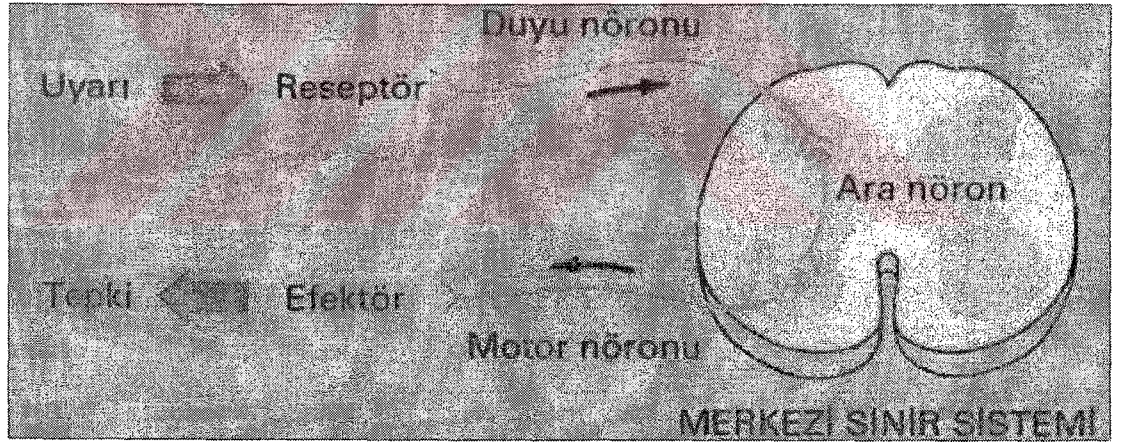
Sinir sisteminin temel yapı ve görev birimi **nöronlardır (sinir hücreleri)**. Nöronlar vücudumuzun dışından ve içinden gelen uyarıları merkezi sinir sistemine taşır. Orada oluşan cevapları etkinin görüleceği organlara getirir. Genel olarak bir sinir hücresi üç kısımdan oluşur. **Dentritler, esas hücre kısmı** (hücre gövdesi) ve **akson**. Nöron hücrelerinde diğer hücrelerde olduğu gibi, sitoplazma, çekirdek, mitokondri, golgi cisimciği, granüllü endoplazmik retikulum ve lizozom bulunur. Hücre gövdesinden iki tip uzantı çıkar. Bu uzantılardan kısa olana dentrit, uzun olana ise akson denir. Bir sinir hücresi genel olarak bir akson taşır. Dentritler ise bir veya çok sayıda olabilir. Dentritler; başka nöronlardan veya reseptörlerden gelen uyarıları nöron gövdelerine ileten yapılardır. Akson ise; dentritlerle gelen uyarıyı, hücre gövdesinden başka nöronlara veya diğer efektör organlara iletmede görev yapar. Birçok sinir hücresinde, aksonu dıştan saran Schwan hücrelerinin meydana getirdiği zar katmanlarından oluşan bir örtü vardır. Bu örtüye **Miyelin kılıf** denir. Miyelin kılıf akson boyunca boğumlu bir yapı gösterir. Bu boğumlara **Ranvier boğumu** denir. Ranvier boğumlarında miyelin kılıf bulunmaz (Noyan 1999) (şema 1).



Şema 1 Sinir hücrelerinin şematik yapısı

Nöronlardan taşınan bütün uyarıların yönü, hücre gövdesinden aksona doğrudur. İki nöronun arasındaki boşluğa **sinaps** denir. Nöronlar; **duyu nöronları**, merkezi sinir sisteminde bulunan nöronlar (**ara nöronlar**) ve **motor nöronlar**, olmak üzere üçe ayrılır (şema 2).

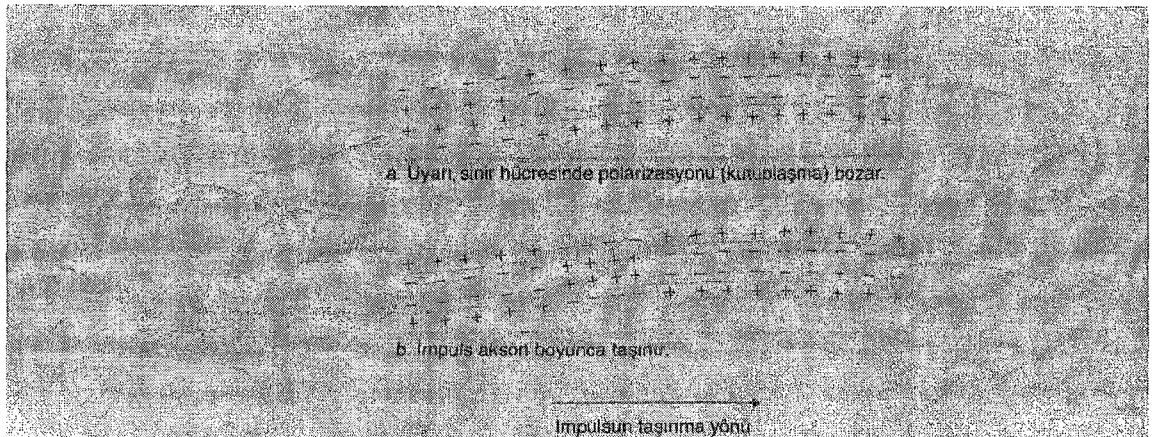
- **Duyu nöronu (getirici sinirler)** : Duyu reseptörlerinden aldığı uyarıları merkezi sinir sistemine iletir.
- **Ara nöronlar (bağlayıcı sinirler)** : Merkezi sinir sistemindeki nöronlardır. Taşınan bilgilerin değerlendirilmesinde görev yaparlar.
- **Motor nöronlar (götürücü sinirler)** : Merkezi sinir sisteminden aldığı uyarıları kas ve salgı bezi gibi efektör organlara götürür ve onların faaliyete geçmesini sağlar.



Şema 2 Bir reseptör ve efektör arasında yer alan farklı görevdeki nöronlar

1.1.2. Sinir Hücresinden İmpulsların (Uyarı) Geçişi

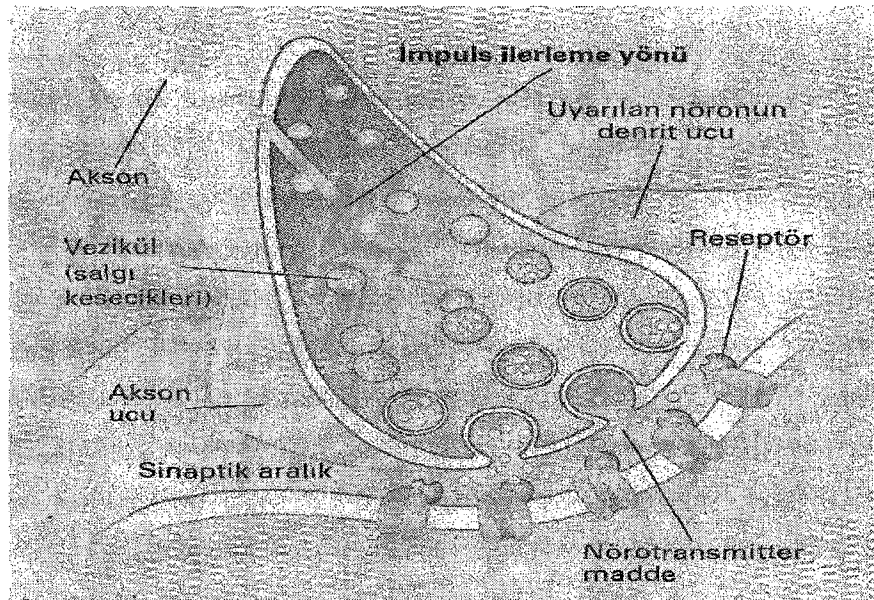
Sinir hücresi bir uyarı ile uyarıldığında önce hücre gövdesinde; sonra da akson boyunca meydana gelen değişikliğe **impuls** veya **uyarı** denir. Sinir impulslarının iletimi enerji ve oksijen kullanımını gerektiren, ısı ve karbondioksit açığa çıkaran fizyokimyasal bir olaydır. Uyarının akış yönü genelde dentritlerden hücre gövdesine ve oradan da akson uçlarına doğrudur. Fakat araştırmalar beyin hücrelerinde her iki yönde de iletimin olduğunu göstermiştir. Bir sinir hücresi dinlenme halindeyken iç kısımda (-), dış kısımda ise (+) yüke sahiptir. Sinir hücresi zarının iki tarafındaki yük dağılımı ayarlayan mekanizma sodyum-potasyum pompası olarak bilinir. Bu pompa aktif taşıma ile çalışır. Bu pompa dinlenme halinde iken sodyumu (Na^+) içten dışa; potasyumu (K^+) dıştan içe doğru pompalar. Ancak hücre dışına pompalanan pozitif iyonlar, içe alınan pozitif iyonlardan daha fazla olduğundan iç kısım (-), dış kısım (+) yüke sahip olur (**Polarizasyon**). Sinir hücresi uyarılınca uyarının geçtiği bölgelerde Na^+ ve K^+ geçişi ters yönde değişir. Böylece uyarının geçtiği yerlerde kutuplaşma bozularak dış kısım (-), iç kısım (+) hale gelir (**Depolarizasyon**). İmpulsun geçtiği bölge elektriksel olarak tekrar eski konuma döner (**Repolarizasyon**). Uyarı akson ucuna kadar iletilir (Keeton vd 2000) (Şema 3).



Şema 3 (a) Uyarının impulsa dönüşmesi (b) İmpulsun taşınma yönü

1.1.3. İmpulsun Bir Sinir Hücresinden Diğerine Geçişi (Sinaps)

İki nöronun akson ve dentriti arasında doğrudan bir bağlantı yoktur. Aralarında elektron mikroskobu ile görülebilecek kadar bir açıklık bulunur. İşte bu açıklığa “**sinaps**” denir. Herhangi bir sinir teli boyunca ilerleyen impuls, sinapstan sadece bir yönde yani; aksondan dentrite doğru geçer. İmpulsların sinapslardan geçişini, kas, bez veya diğer bir sinir hücresini uyarma yeteneği olan sinir uçlarından salgılanan, kimyasal maddeler sağlar. Bu maddelere sinir hormonları (nörotransmitter) denir. Bilinen en önemli nörotransmitterler **asetilkolin, epinefrin (adrenalin), nöroepinefrin (nöradrenalin), histamin, dopamin ve serotonin**’dir. Aksonların sinapstaki ucuna “**sinaptik yumru**” denir. Bu yapı diğer nöronun dentriti veya hücre gövdesi ile karşı karşıya bulunur. Yumrulara nörotransmitter taşıyan çok sayıda kesecik ve mitokondri vardır. Nöron boyunca ilerleyen bir impuls, aksonun ucuna geldiğinde kesecikler içerisindeki nörotransmitterlerin sinaps boşluğuna salındığı görülür. Nörotransmitterler, sinaps yarığında ikinci sinir hücresinin dentrit zarında bulunan reseptörlere tutunurlar ve burada aynı şiddette bir uyarı oluştururlar. Meydana gelen bu uyarı nöron boyunca elektriksel ve kimyasal dalga halinde ilerler; dentrit, hücre gövdesi ve aksondan geçerek yeni sinapslara iletilir (şema 4).



Şema 4 İmpulsun sinapslardan geçişi

1.1.4. Nörokimyasal Uyarının Sona Ermesi

- **Enzimatik yıkılma:** Bazı sinapsların aralığında ve postmembran üzerinde nöromediyatörü inaktive eden enzimler bulunur. Monoamin oksidaz enzimi ise presinaptik ucun sitoplazması içinde yer alır ve katekolamin tipi nöromediyatörleri yıkar.
- **Geri emilim:** Sinaps aralığından nöromediyatörün presinaptik uca aktif transport ile geri alınmasıdır. Aktif transportun gerçekleşmesi için gerekli enerji Na^+ / K^+ ATPaz (Na^+ / K^+ Adenozin trifosfataz) pompası tarafından sağlanır. Noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinapslarda mediyatörün reseptör üzerindeki etkisi esas olarak bu mekanizma ile sonlandırılır. Sinapsı saran glia hücreleri de bazı tip nöromediyatörlerin emilimine neden olmaktadır.
- **Difüzyon:** Tüm mediyatörler fiziksel difüzyonla sinaps aralığından çevredeki yapılara geçmek suretiyle uzaklaşabilirler.

1.2. Sinir Sistemindeki Nöromediyatörler (Kimyasal Transmitterler)

Kimyasal transmitterlerin üç özellik taşımaları gerekir.

- Presinaptik uçtan uyarı üzerine salınmalıdır (kavşaktaki aktif bölgede sentezlenebilir veya bu bölgeye taşınabilir).
- Postsinaptik uçta, presinaptik uyarı ile görülene benzer bir uyarıya neden olmalıdır.
- Etki gösterdiği yerden uzaklaştırılabilmeli veya etki bölgesinde inaktive edilebilmeli, spesifik antagonistleri sinaptik etkisini bloke edebilmelidir.

Merkezi sinir sistemi hücreleri arasında iletimde ulak olarak kullanılan kimyasal maddelere **nöroregülatörler** denir. Nöroregülatörler başlıca üç gruba ayrılırlar;

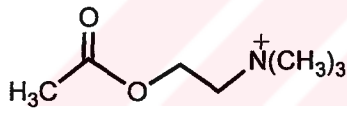
(i) **Nörotransmitterler**

(ii) **Nöromodülatörler**

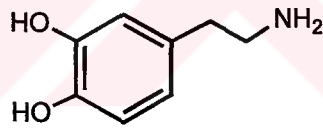
(iii) **Nörohormonlar**

Nörotransmitter ve nöromodülatörler, bir sinaps içinde iletişim görevi yapmaları nedeniyle birbirlerine benzerler ve **nöromediyatör** ortak ismini alırlar. Sinir sistemindeki nöromediyatörler kimyasal yapılarına göre üçe ayrılırlar;

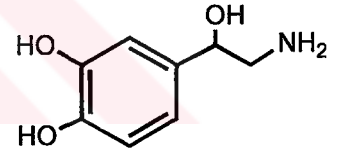
- **Amin yapılı nöromediyatörler** (asetilkolin (1), dopamin (2), norepinefrin (3), epinefrin (4), serotonin (5), histamin (6)).



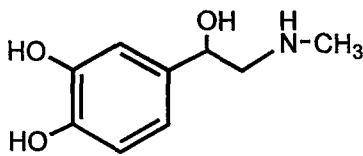
1
asetilkolin



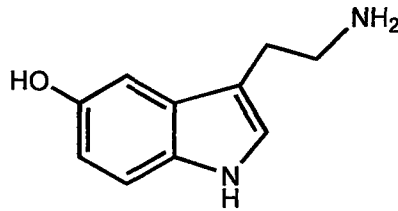
2
dopamin



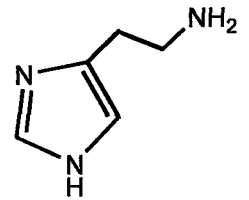
3
norepinefrin



4
epinefrin



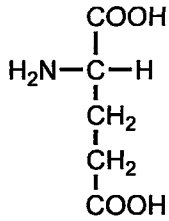
5
serotonin



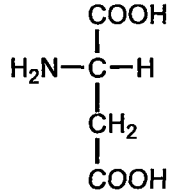
6
histamin

- **Peptit yapılı nöromediyatörler** (nöropeptitler) (substans P, opioitler)

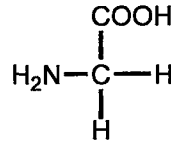
- **Aminoasit yapılı nöromediyatörler** (glutamik asit (7), aspartik asit (8), glisin (9), taurin (10), prolin (11), 4-aminobutirik asit (12))



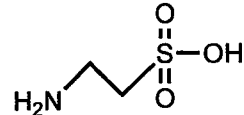
7
glutamik asit



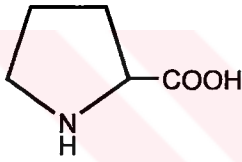
8
aspartik asit



9
glisin



10
taurin



11
prolin



12
4-aminobutirik asit (GABA)

1.2.1. Amin Yapılı Nöromediyatörler (Biyojen Aminler)

Sinir sisteminde bulunan amin yapılı nöromediyatörler, histamin (6), serotonin (5) ve asetilkolin (1) yanısıra dopamin (2), epinefrin (4) ve norepinefrin (3) gibi katekolaminlerdir. Bu grup bileşikler daha ziyade nörotransmitter görevi yaparlar (Akgün vd 2000).

Histamin : Amin yapılı nörotransmitterlerin en önemlilerindendir. Merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunmaktadır. Özellikle beyinde, kısmen mast hücreleri içinde ve histaminerjik nöronlarda bulunur. Histamin, etkilerini histaminik H₁, H₂ ve H₃ reseptörlerin uyarılması suretiyle gösterir. Histamin, kısa süre içinde önemli fizyolojik değişikliklere neden olur. Bazı dokulardaki düz kaslarda kasılma görülür, vazodilatasyon, hipersensitivite ve allerjik cevap (ödem, kızarıklıklar ve ürtiker) meydana gelir. İkinci önemli etkisi, mide salgısını artırmasıdır. Histamin içeren

nöronlar, vücut sıcaklığının düzenlenmesi, antidiüretik hormon salgılanması, kan basıncının kontrolü, ağrının algılanması v.b. işlevlerde rol oynarlar.

Serotonin: Serotonerjik sinir uçlarında sentezlenen serotonin, büyük veziküllerde depo edilmektedir. Veziküllerden sitoplazmaya sızan serotonin, monoamin oksidaz (MAO) enzimi (özellikle monoamin oksidaz-A) tarafından 5-hidroksiindolasetikaside (5-HİAA) oksitlenerek inaktive edilir. Serotonerjik sinir aralığına salıverilen serotoninin inaktivasyonu geri emilim suretiyle olmaktadır. Sinir ucu membranında bu olaya özgü bir aktif transport (serotonin pompası) mekanizması bulunmaktadır. Merkezi sinir sistemi ve periferde dört tip (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) serotonin reseptörü ve bunlardan ikisinin alt tipleri saptanmıştır. Serotonin nöronlarının ana işlevi uyku ve uyanıklık döngüsünün kontrolüdür. Ayrıca ağrı algısı ve duygu durumunda da önem taşır. Serotonin düzeyi değişiklikleri duygu durum değişikliklerine de neden olur. Beslenme, motor aktivite ve ısı kontrolünde de önemlidir. Kan basıncı kontrolü, kalp hızı, solunum, termoregülasyon ve iştahı da kontrol eder.

Dopamin: Merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir katekolamindir. Dopaminerjik sinir uçlarında norepinefrin prekürsörü olarak sentez edilir. Sinir uçlarındaki dopamin veziküllerinden sinaps aralığına salıverilen dopamin, geri emilim ile kısmen sinir ucunun sitoplazmasına geri döner. Dopamini içeri pompalayan aktif transport mekanizması noradrenerjik uçlarda norepinefrin için olandan farklıdır ve ilaçlara karşı farklı cevap alınır. Kokain, amfetamin, mazindol, dopamin geri emilimini güçlü bir şekilde inhibe eder. Sitoplazmadan veziküller içine olan geri emilim ise rezepin ve benzeri ilaçlar tarafından inhibe edilir. Dopaminin D₁ ve D₂ olmak üzere iki reseptörü vardır. Dopamin şok tedavisinde kullanılır. Katekolaminlerin tersine, kalpte kronotropik etki oluşturmadığı dozlarda böbreklere kan akımını artırır. Bu artış, glomerüler filtrasyon hızını, sodyum atılımını ve sonuçta idrar atılımını hızlandırır. Bu dozun üstünde verildiğinde dopamin kalpteki reseptörleri uyarak kalp verimini artırır. Dopaminin kalpteki bazı etkileri norepinefrin salınımıyla ilgilidir. Dopaminin beyinde enzimatik inaktivasyonu, monoaminooksidaz (MAO) ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimleriyle gerçekleşir.

Monoaminooksidaz mitokondrinin dış zarında yer alır. Monoamin oksidaz enzimi; dopamin (2), epinefrin (4), norepinefrin (3) ve serotonin (5) gibi transmitter aminleri, yiyeceklerde bulunan tiramin gibi toksik aminleri, benzilamin ve benzeri amin yapısındaki pek çok bileşiği deamine etmektedir. Monoaminooksidaz A ve B olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Nörotransmitter aminler monoaminooksidaz-A, benzilamin ve feniletilamin monoaminooksidaz-B, triptamin ve tiramin ise hem monoaminooksidaz-A, hem de monoaminooksidaz-B tipi enzimler ile deamine edilirler. Katekol-O-metiltransferaz birçok hücrenin dış plazma zarında yer alır. Hücre dışı katekolaminlerin çoğunun demetilasyonunu yapar. Parkinson hastalarında yapılan incelemeler sonucu corpus striatumda dopamin miktarının ileri derecede azaldığı görülmüştür. Dopamin agonisti olan selejilin, dopamin yıkılmasından sorumlu olan monoaminooksidaz-B enzimi inhibe ederek antiparkinson etki gösterir. Ayrıca, Parkinson hastalığının ilerlemesinde rol aldığı düşünülen dopaminden oluşan serbest oksijen radikallerinin miktarlarını azaltarak da antiparkinson etki gösterdiği bildirilmektedir.

Norepinefrin (Noradrenalin) : Yapısının aromatik kısmına bakılarak katekolaminler de denilen bu bileşiklerden norepinefrin, adrenalenden başka, merkezi sinir sisteminde adrenerjik ve dopaminerjik otonom sinir sisteminde ise sempatik nöronlarda sentezlenir; bu sistemlerde iletişimin sağlanmasında kimyasal nörotransmitter olarak görev yapar. Merkezi sinir sisteminde norepinefrinin etkilediği adrenerjik reseptörler, perifer sinir sistemindeki reseptörler ile aynıdır ve α_1 , α_2 , β_1 , β_2 olmak üzere dört tiptir.

Epinefrin (Adrenalin) : Endojen adrenerjik transmitterdir fakat norepinefrinde olduğu gibi periferik sempatik sinir uçlarından salınmaz. Epinefrin, adrenal medullada sentezlenir, depolanır ve salınır. Bu nedenle genellikle bir nörohormon olarak tanımlanır. α_1 , α_2 , β_1 , β_2 olmak üzere dört tip reseptöre sahiptir. Norepinefrin ve epinefrin organizmanın birçok önemli aktivitesinin düzenlenmesinden sorumlu hormonlardır. Bazal metabolizmayı, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenler, sempatik sinirler aracılığı ile kalp ve dolaşım sistemi, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrekler, üreme organları, bronşlar, göz gibi hayati organ ve dokuların fonksiyonlarını

sağlarlar. Etkilerini hedef hücrelerde, hücre membranındaki adrenerjik reseptörlerle birleşerek gösterirler.

Asetil Kolin : Merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir nörotransmitterdir. Kolinerjik sinirlerden başka, nonkolinerjik sinirlere ait postsinaptik membranlar üzerinde de yer alırlar. Asetil kolin seratonerjik ve katekolaminerjik uçlarda sinaps aralığına dökülen nörotransmitterler gibi geri emilim yapılmaz. Sinaps aralığında asetil kolin esteraz enzimi aracılığıyla çok hızlı bir şekilde asetik asit ve koline hidroliz edilirler. Merkezi sinir sisteminde periferde olduğu gibi kolinerjik reseptörlerin iki ana tipi olan muskarinik ve nikotonik reseptörler bulunmaktadır. Bunlardan muskarinik reseptörler daha yaygındır. Merkezi sinir sisteminde kolinerjik nöronlar uyanıklık, REM uykusu, ağrı algısı, öğrenme, bellek ve susuzluğu düzenler. Bu sistemin en önemli rolü Alzheimer hastalığındadır.

1.2.2. Peptit Yapılı Nöromediyatörler

Nöromediyatör olarak görev yapan peptit yapılı bileşiklere **nöropeptitler** adı verilir. Nöronların somasındaki ribozomlarda sentez edilirler. Amin yapılı nöromediyatörlerin aksine geri emilim olmaz.

1.2.3. Amino Asit Yapılı Nöromediyatörler

Merkezi sinir sistemindeki sinapsların %60'tan fazlasında sinaptik iletişimde amino asit yapılı nöromediyatörler görev almaktadır. Nöron düzeyindeki etkilerinin niteliğine göre iki grup altında incelenirler.

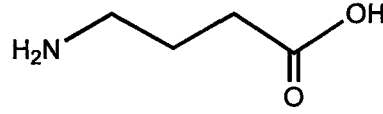
- **İnhibitör amino asitler:** 4-Aminobutirik asit (GABA) (12), glisin (9), taurin (10) ve prolin (11).
- **Ekzitatör amino asitler:** Glutamik asit (7) ve aspartik asit (8).

1.3. Sinir Sistemini Etkileyen İlaçların Sinir Sinapsları Üzerindeki Etkileri

- Nöromediyatör biyosentezinin inhibisyonu
- Presinaptik uçta membran düzeyinde yerleşmiş bulunan ve sinaps aralığında salıverilen nöromediyatörün geri emiliminden (re-uptake) sorumlu aktif transportun inhibisyonu
- Presinaptik uçtan nöromediyatör salıverilmesinde artma
- Presinaptik uçtaki veziküllerin nöromediyatör depolama mekanizmasının bozulması
- İlaç presinaptik uçta nöromediyatör biyosentezi ile ilgili kademelerde substrat yerine geçmesi (yalancı mediyatör)
- Nöromediyatörü inaktive eden enzimin inhibisyonu
- Postsinaptik membrandaki reseptörlerin bloke edilmesi
- Presinaptik uçta bulunan ve buradan nöromediyatör salıverilmesini etkileyen reseptörlerin aktivasyonu veya bloke edilmesi
- Reseptör desensitizasyon veya sayısının azaltılması (down-regulation)
- Reseptör afinitesinin veya sayısının artırılması
- Ekzitasyon ve inhibisyondan sorumlu iyon kanallarının reseptör dışı mekanizmalarla bloke edilmesi veya kolaylaştırılması

Amino asit nöromediyatörlerden en yaygın ve en ayrıntılı incelenmiş olanları GABA (12), glisin (9) ve glutamik asit (7)' dir.

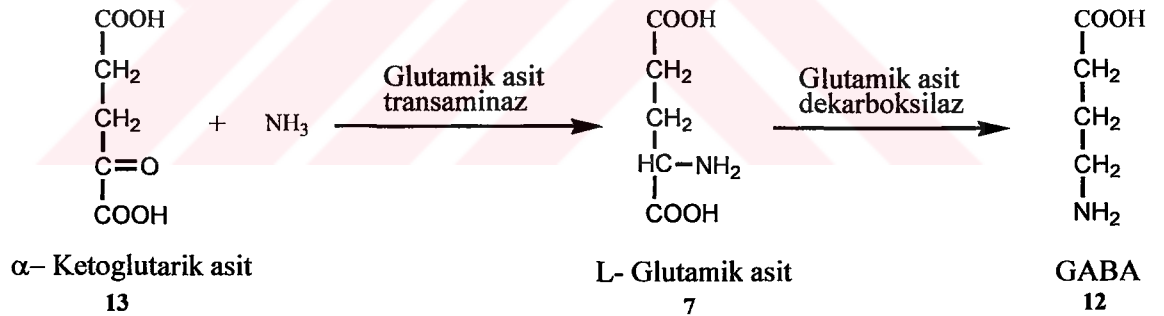
1.3.1. GABA (γ -Aminobutirik asit)



GABA

12

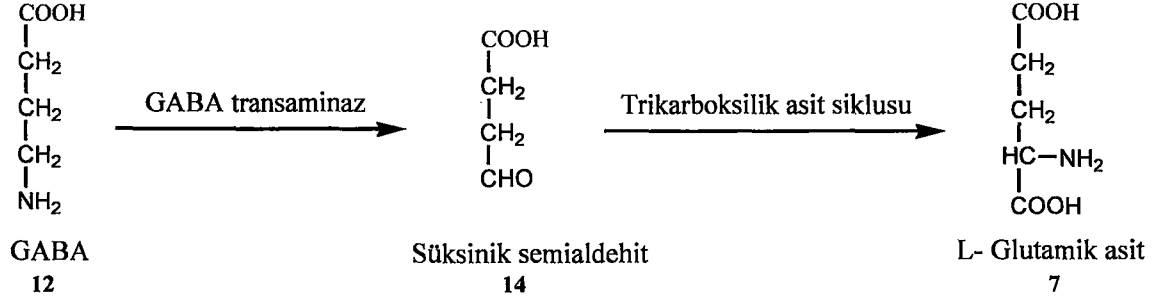
4-Aminobutirik asit (**12**) salıveren (GABAerjik) nöronlar esas itibariyle beyinde, daha az olmak üzere omurilikte yer alırlar. GABA (**12**), beyindeki ana inhibitör nöromediyatördür. GABA (**12**)'nin kendisi kan-beyin engelini polaritesi nedeniyle aşamaz yada normal koşullarda çok azı aşabilir. Bu nedenle sentezi daima beyin içinde olmaktadır. GABA (**12**), GABAerjik sinir uçlarında glutamik asit (**7**)'nin, glutamik asit dekarboksilaz enzimi tarafından dekarboksillenmesi sonucu oluşur (şema 5).



Şema 5

Oluşan GABA (**12**), sitoplazma içerisinde kendine özgü veziküller içerisinde toplanır, sinir ucu depolarize edildiğinde kısmi ekzositoz suretiyle salıverilir. Sinaps aralığına salınan GABA (**12**)'nin inaktivasyonu esas itibariyle geri emilim şeklinde olur. Sinir ucunda gerçekleşen geri emilim yanısıra glia hücreleride emilim yapar. Bu olaylar, hücre membranına yerleşmiş yüksek ve düşük afiniteli iki aktif transport sistem tarafından gerçekleştirilmektedir. Sitoplazmaya geçen GABA (**12**), GABA transaminaz enzimi tarafından süksinik semialdehide (**14**) yıkılır, inaktif olan bu bileşik

trikarboksilik asit siklusuna girerek GABA prekürsörü olan glutamik asit (7)'ye dönüşür (şema 6).



Şema 6

GABA (12), presinaptik membran üzerinde yer alan GABA (12) reseptörlerini aktive eder. GABAerjik reseptörlerin, GABA_A ve GABA_B olmak üzere iki farklı alt tipi vardır. Beyin sapı ve omurilikte presinaptik inhibisyon yapan GABAerjik nöronların ağrı dışında kalan duyuşal impulsların iletimini modüle ettiği sanılmaktadır. Sinapslarda GABA (12) etkinliğini artıran ilaçlar sedatif (yatıştırıcı), anksiyolitik (gerginlik ve stresi azaltıcı) ve antikonvülzan (kasılmaya karşı) etki gösterirler. Şizofrenide dopaminerjik aşırı etkinliğin oluşu GABAerjik baskının azalmasına bağlıdır. GABA (12) azlığının Huntington hastalığındaki istem dışı hareketlere katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Yüksel 1998).

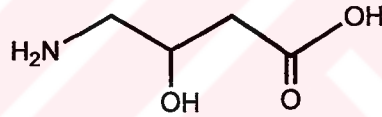
1.3.2. GLİSİN

Omurilik ve beyin sapında yer alan önemli bir inhibitör nöromediyatördür. Glisin sinir uçlarındaki biyosentez ve metabolizasyonu aydınlatılamamıştır. Glisin reseptörü, GABA reseptörü gibi membrandaki klorür kanalları ile kenetlenme gösterir. Sinaptik inhibisyon sırasında membran polarizasyonunu değiştirir ve nöronun depolarizasyonuna neden olur. Glisinin inhibitör etkisi, spinal postsinaptik inhibisyonu bloke eden striknin tarafından geri dönüşlü olarak önlenir.

1.3.3. GLUTAMİK ASİT

Beyin ve omurilikte bulunan ekzitator özellikteki nöromediyatörlerdir. Sinir uçlarında, glutamik asit veya glutamik asidin iyonize formu glutamat iyonu, glutamin veya oksoglutarik asit ile denge halinde bulunur. Glutamik asit biyosentezi, glutaminin glutaminaz enzimi katalizörlüğünde parçalanması ile gerçekleşir. Ayrıca küçük miktarlarda, glukozdan oksoglutaratın oksidasyon ve transaminasyonu sonucu oluşmaktadır. Sinaps aralığına salınmış glutamik asit yüksek afiniteli bir emilim mekanizması ile içeri alınırken, diğer bir yolla glutamin sentetaz enzimi tarafından glutamine dönüştürülerek inaktive edilmesidir.

1.3.4. GABOB (γ -Amino- β -hidroksibutirik asit)



GABOB

15

4-Amino-3-hidroksibutirik asit (**15**) nöromodülatör (Bose ve Gurjar 1989, Bubnov vd 1992), antiepileptik (Tartara vd 1973, Chemello vd 1980, Banfi vd 1983, Garcia-Flores ve Farias 1997) ve hipotansif (Keiichiro 1978, Enero vd 1988) aktiviteye sahip bir bileşiktir. Bu yüzden antikonvülzan ilaçlar sınıfında yer alır (Nistico 1977, Matsushita vd 1979, Jinji 1990, Nakao vd 1991). Antikonvülzanlar merkezi sinir sistemini seçici olarak deprese eden ilaçlardır. Bu ilaçlar esas olarak merkezi sinir sistemine zarar vermeden ve solunumu deprese etmeden epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılırlar. Hastaların %75-80'inde etkilidirler. Antiepileptikler esas itibarıyla epilepside görülen konvülsiyon tiplerine karşı etkili olan ve genellikle belirgin bir sedasyon yapmaksızın epilepsi nöbetlerini önleyen ilaçlardır. Epilepsinin ilaçlarla tedavisi oral yolla yıllarca ilacın kullanımını gerektirir. Antiepileptik ilaçlar, verildikleri sürece nöbet oluşmasını önlerler. Bir hastada birkaç epilepsi tipinin birlikte bulunması

sık görüldüğünden, çoğu kez iki veya daha fazla antiepileptik ilaç kombine olarak kullanılır.

GABOB (15), (R)-GABOB (19) ve (S)-GABOB (32) olmak üzere iki tane enantiomerik forma sahiptir. GABOB (15)'in R ve S izomerlerinin her ikisi de biyolojik olarak aktiftir. Ancak R izomer, S izomerinden daha büyük bir biyolojik aktivite gösterir (Rajashekhar ve Kaiser 1985). GABOB (15)'in her iki formunun GABA (12)'nin taşınmasıyla ilgili rolü vardır (Roberts vd 1981). Mitokondri membranına doğru uzun zincirli yağ asitlerinin geçişinde önemli bir rol oynayan Karnitin (20) bileşiği ise GABOB (15)'in metilasyonu ile elde edilir (Vaz ve Wanders 2002).

Bugüne kadar literatürde (R,S)-GABOB (15) için 20'nin üzerinde sentetik metod tanımlanmıştır. Bu amaçla 2-(4-kloro-2-hidroksibutil) izoindol-1,3-dion (Tomita 1923, Hayashi vd 1959), fitaloil glisin (Italseber 1967), 4-aminobutirik asit (Fujimoto ve Koshimoto 1971), epiklorohidrin (Hebron 1974), 4-halo-3-oksobutirik asit anilid (Kurono vd 1976), krotonik asit (Pinza ve Pifferi 1978), 4-kloro-3-hidroksibutirik asit metil ester (Jpn. Pat. 1981), 4-hidroksipirrolidin-2-on (Jpn. Pat. 1982) gibi bileşikler başlangıç maddeleri olarak kullanılmıştır. Literatürde (R)-GABOB (19) için (Lohray vd 1996, Sakagami vd 1997, Song vd 1997, Wang ve Hollingsworth 1999, Jain ve Williams 2001) ve (S)-GABOB (32) için (Leclerc ve Uguen 1994, Aoyagi ve Williams 1998, Kazi vd 1999, Kanno vd 2000, Jain ve Williams 2001) alternatif sentez yöntemleri tanımlanmıştır.

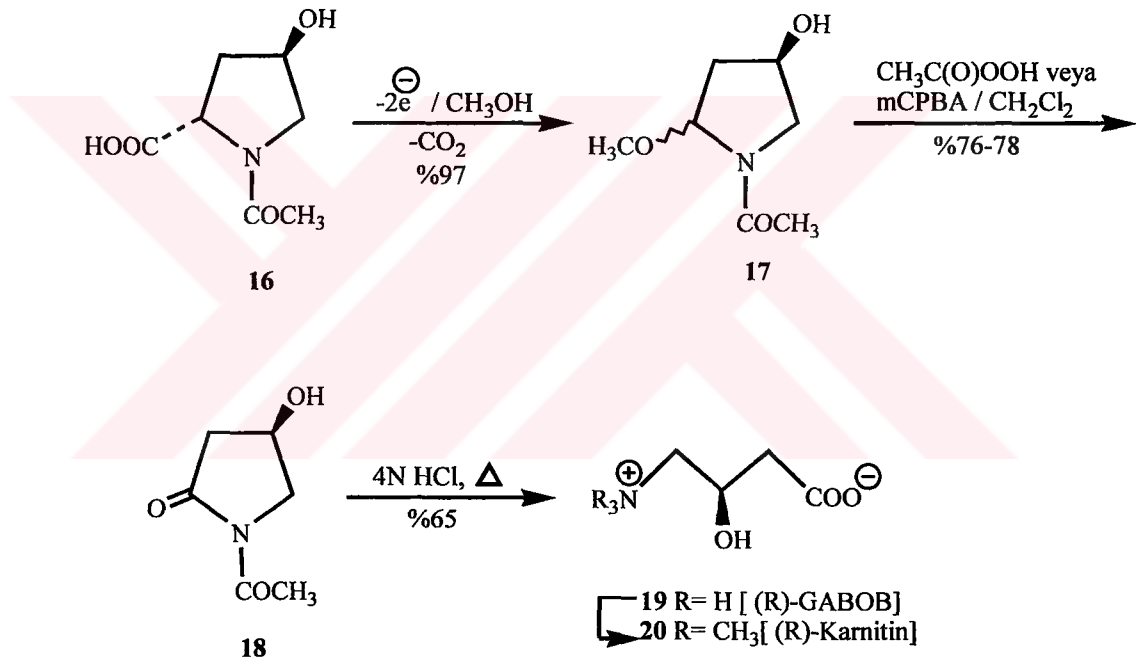
(Fioretti vd 1978), 4-amino-3-hidroksibutirik asit (GABOB) (15)'in hipofiz bezi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. GABOB (15)'in farklı dozları (50 ve 100 mg) sırasıyla normal kadınlara enjekte edilerek, PRL (Prolaktin) ve GH (büyüme hormonu) plazma seviyeleri, enjeksiyon öncesi ve sonrasında ölçülmüştür. GABOB (15)'in dozunun 150 mg'a çıkması bilinç kaybına sebep olmuş, ilaç yarıda kesilmiştir. 50 mg GABOB (15) verildiğinde ise her iki hormonun plazma seviyesinde önemli bir değişme gözlenmediği ancak 100 mg GABOB (15) enjekte edildiğinde ise PRL ($P<0,05$) ve GH ($P<0,01$) plazma seviyesinde önemli bir artış olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak 4-amino-3-hidroksibutirik asit (GABOB) (15) ve GABAerjik ilaçların hipofiz bezinin fonksiyonlarının kontrolünde önemli bir rol oynadığı saptanmıştır.

(Noto vd 1988), sıçan beyinde 2-[^3H]-hidroksiputresin'den 4-amino-3-[^3H] hidroksibutirik asit ([^3H]-GABOB)'un oluşumuna ilişkin bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu amaçla 2-oksoputresin ve sodyumborhidrit'ten kimyasal olarak 2-[^3H]-hidroksiputresin sentezlenmiştir. Elde edilen 2-[^3H]-hidroksiputresin sıçan'nın beyindeki küçük bir boşluğa enjekte edildikten sonra sıçan öldürüldü ve beyni çıkarıldı. Sonuçta sıçan beyinde 2-[^3H]-hidroksiputresin'den 4-amino-3-[^3H] hidroksibutirik asit ([^3H]-GABOB)'un oluştuğu sırasıyla iyon değişim kromatografisi, yüksek voltaj kağıt elektroforez ile teşhis edildikten sonra, radyoaktif bileşik olan ([^3H]-GABOB) ve GABOB (15) ikinci bir kristallendirme işlemine tabi tutulmuştur.

(Garcia-Flores ve Farias 1997), tıbbi tedavisi güç olan kısmi epilepsili hastalar arasında nöbetlerin oluş sıklıkları üzerine bir araştırma yapmışlardır. Bu amaçla epilepsili 25 hasta üzerinde denemeler yapılmıştır. Hastalara 26 hafta boyunca günde iki kez 250 mg'lık GABOB (15) verilmiş ve hastaların %25'inde epilepsi nöbetleri'nin oluş sıklığında %50 oranında bir azalma olduğu ve ilacın ciddi bir yan tesirinin olmadığı belirlenmiştir.

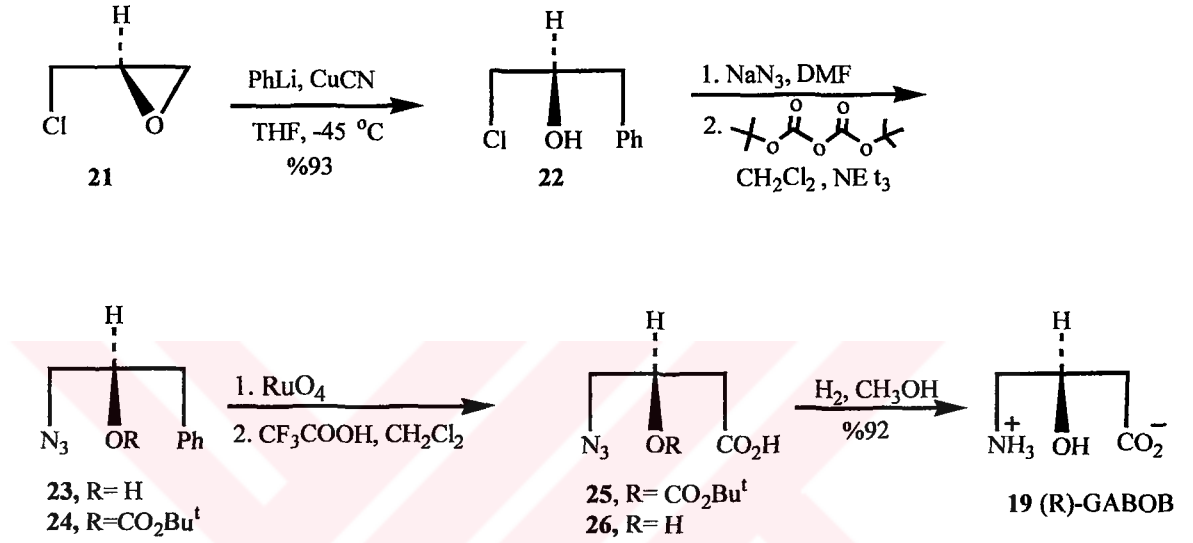
1.4. GABOB (15)'in Asimetrik Sentezleri

(Renaud ve Seebach 1986), (2S,4R)-N-asetil-4-hidroksi pirolin (**16**)'nın elektrokimyasal oksidasyonu ile 2-metoksi pirolidin türevi (**17**)'ye dönüştürüp, N-O-asetal türevi **17**, perasetik asit veya 3-kloroperbenzoik asit ile γ -laktam **18**'e yükseltgenmiştir. γ -Laktam **18**, 4N HCl ile hidroliz edilerek %65 verimle (R)-GABOB (**19**) ve ondan da (R)-karnitin (**20**) elde edilmiştir. (R)-4-amino-3-hidroksibutirik asit (**19**)'un metilasyonu ile da (R)-karnitin (**20**) sentezlenmiştir (şema 7).



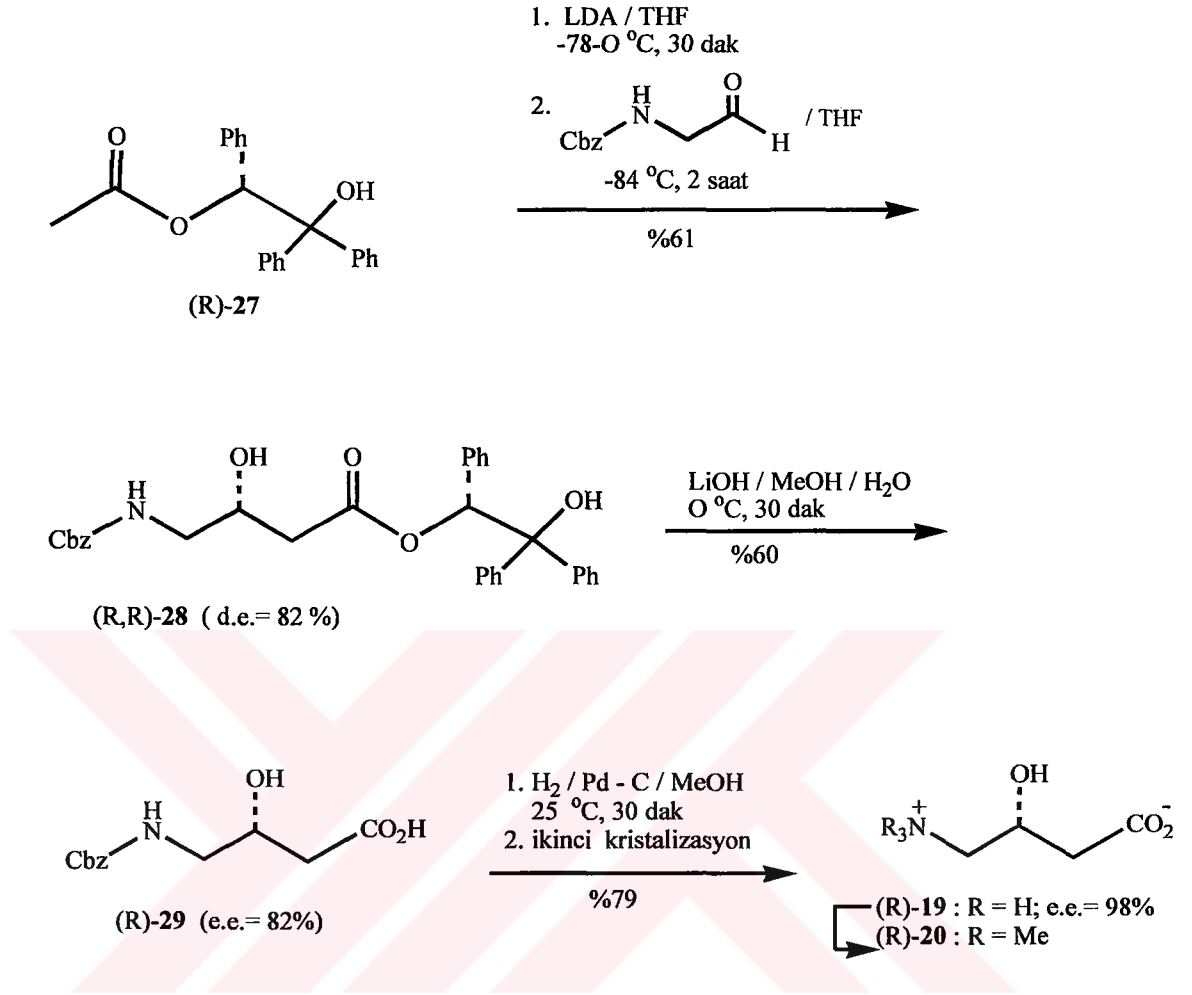
Şema 7

(Takano vd 1987), (R)-epiklorohidrin (**21**) bileşiğinden çıkarak altı kademede %57 verimle (R)-GABOB (**19**)'u sentezlemişlerdir. Bu yöntemin bazı pratik yararlarından dolayı literatürde tanımlanan diğer enantioselektif sentezlerden daha üstün olabileceği belirtilmiştir (şema 8).



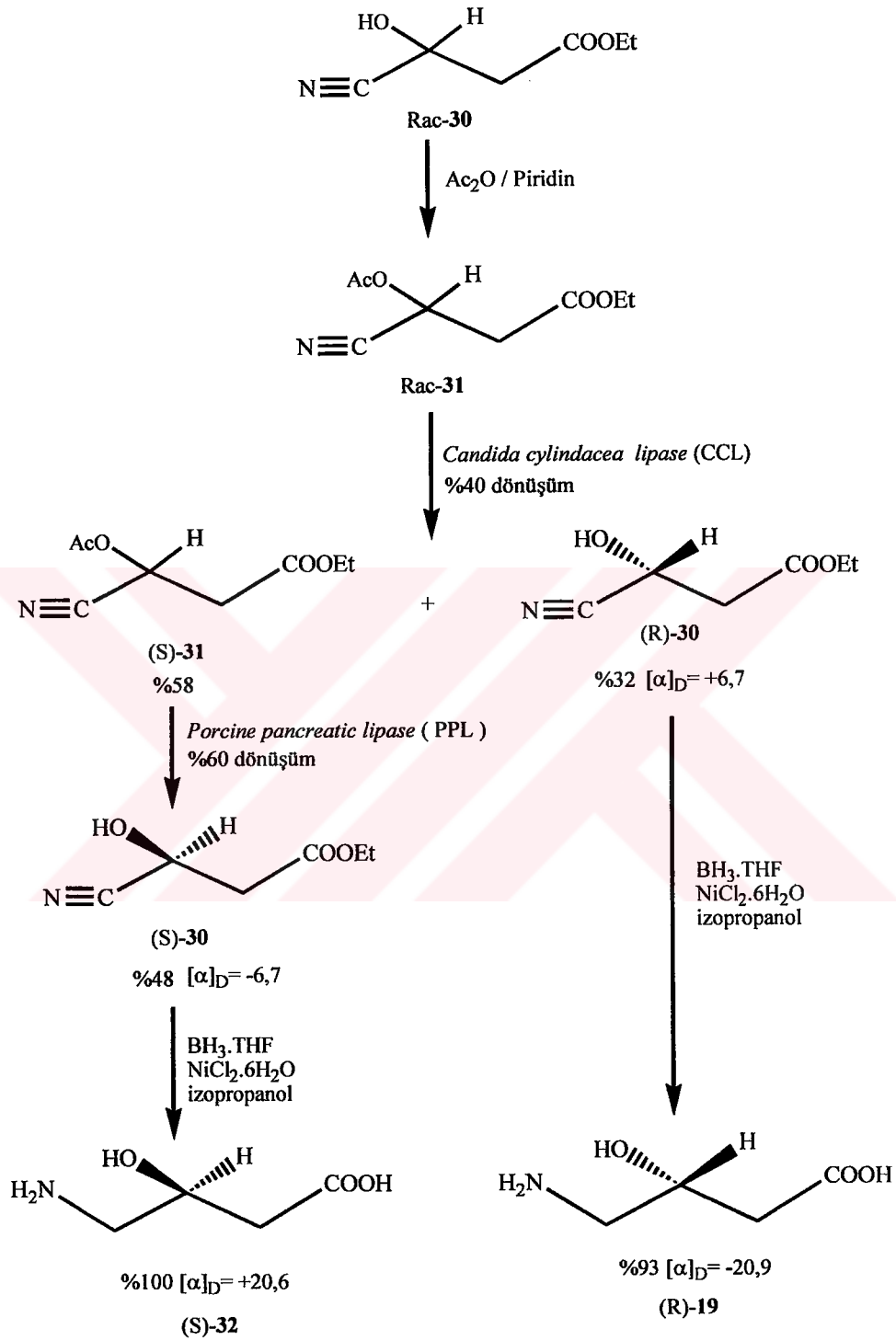
Şema 8

(Braun ve Waldmüller 1989), bu yöntemde stereoselektif aldol katılmasıyla üç adımda (R)- ve (S)-GABOB'un basit bir sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenecek olan GABOB'un (R)'mi yoksa (S)'mi olacağı ise tamamen kiral bir reaktif olarak kullanılan 2-hidroksi-1,2,2-trifeniletil asetat (HYTRA) (**27**)'nin (R) veya (S) oluşuna bağlıdır. Öncelikle (R)-**27** bileşiğinden 2 ekivalent LDA ile lityum enolat anyonu oluşturularak, -84 °C'de N-Cbz-glisinal ile muamele edilerek %61 verimle (R,R)-**28**'in oluştuğu, bunun da bazik ortamda hidroliziyle %60 verimle (R)-**29** bileşiğinin sentezlendiği belirlenmiştir. (R)-**29** bileşiğinin katalitik hidrojenasyonu ile da (R)-GABOB (**19**) elde edilmiştir (şema 9).



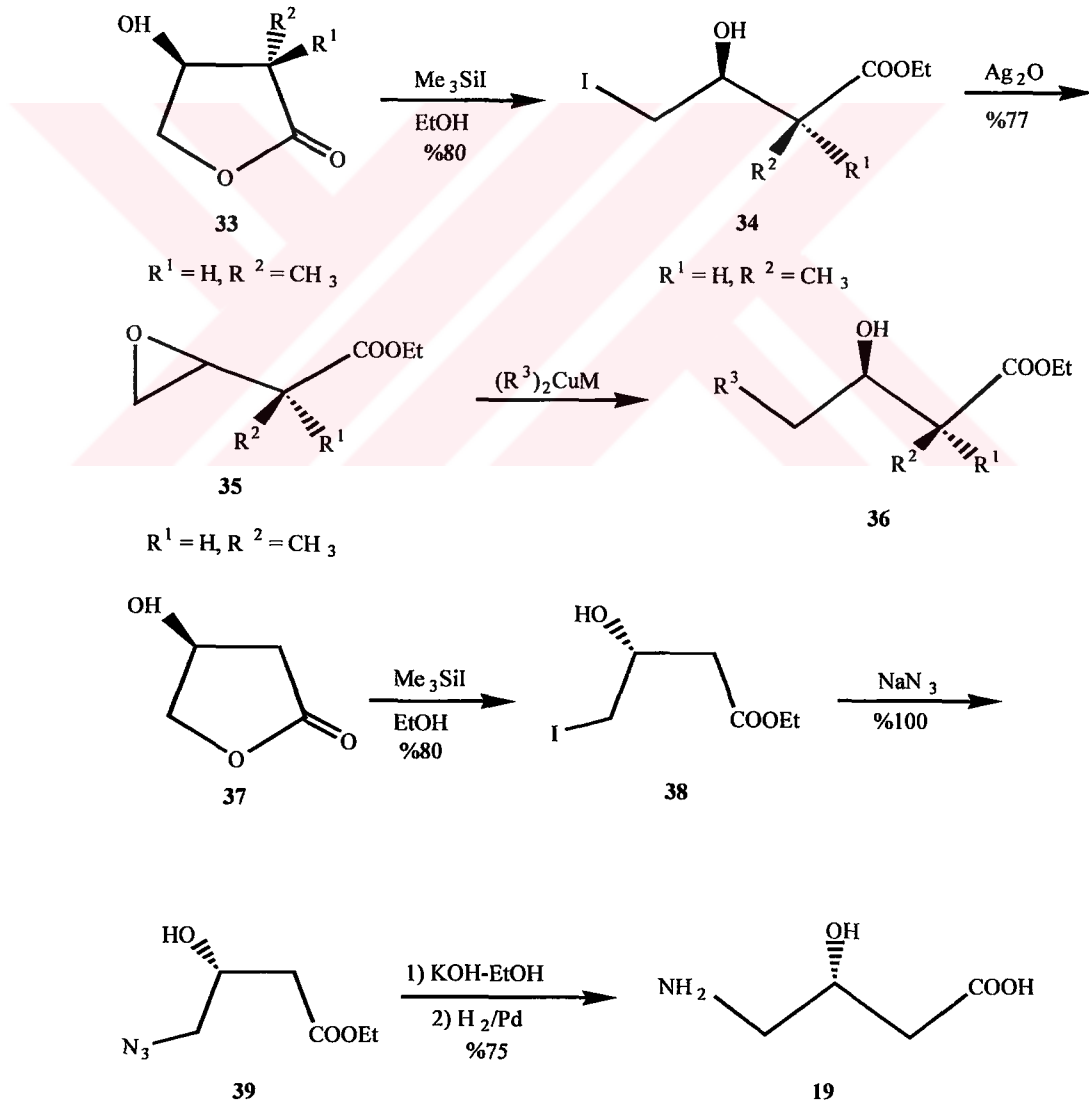
Şema 9

(Lu vd 1990), rasemik siyanohidrin **30** bileşiğinden çıkarak O-asetil siyanohidrin asetat **31**'i sentezlemişlerdir. Daha sonra sırasıyla *Candida cylindacea* lipase (CCL) ve Porcine pancreatic lipase (PPL) enzimlerini kullanarak, optikçe aktif siyanohidrin (R)-**30** ve siyanohidrin (S)-**30** bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin de BH₃.THF ile selektif indirgenmesiyle (R)-GABOB (**19**) ve (S)-GABOB (**32**) elde edilmiştir. Böylece biyolojik açıdan önemli olan iki enantiomer uygun enzimler kullanılarak sentezlenebilmektedir (şema 10).



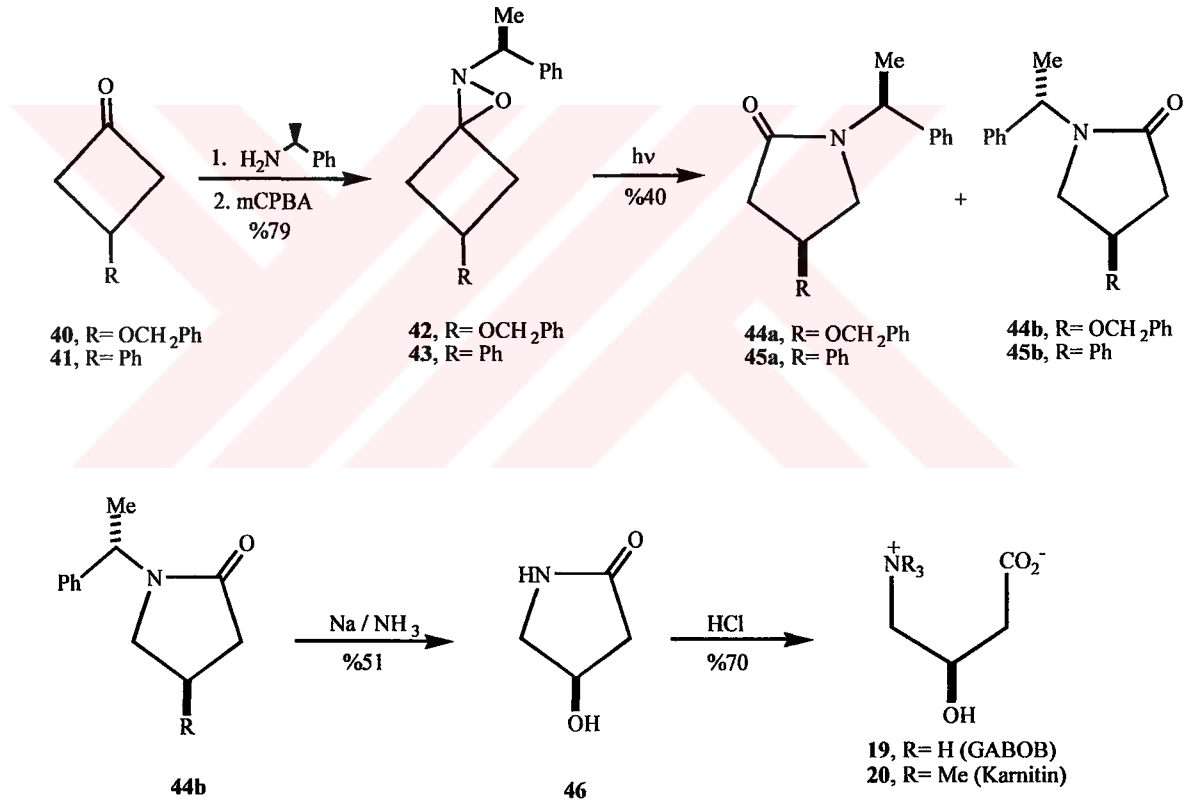
Şema 10

(Larcheveque ve Henrot 1990), β -hidroksibutanolid **33**'ün trimetilsililiyodür ile kemoselektif olarak açılmasıyla iyodohidrin **34** bileşimini, bu ürünün gümüşoksitle siklizasyonu ile enantiyomerik saflıkta β,γ -epoksiester **35**'i sentezlemişlerdir. Epoksiester **35**'in lityum veya magnezyum kupratlarla muamele edilmesi ile sterokimyasal saflıkta α -süstitüeli β -hidroksiester **36** elde etmişlerdir. Bu çalışmada alternatif olarak da iyodohidrin **38**'in sodyum azit ile süstitüsyonu sonucunda azidoester **39** elde edilip, bununda katalitik hidrojenasyonu ile (R)-GABOB (**19**)'u sentezlemişlerdir (şema 11).



Şema 11

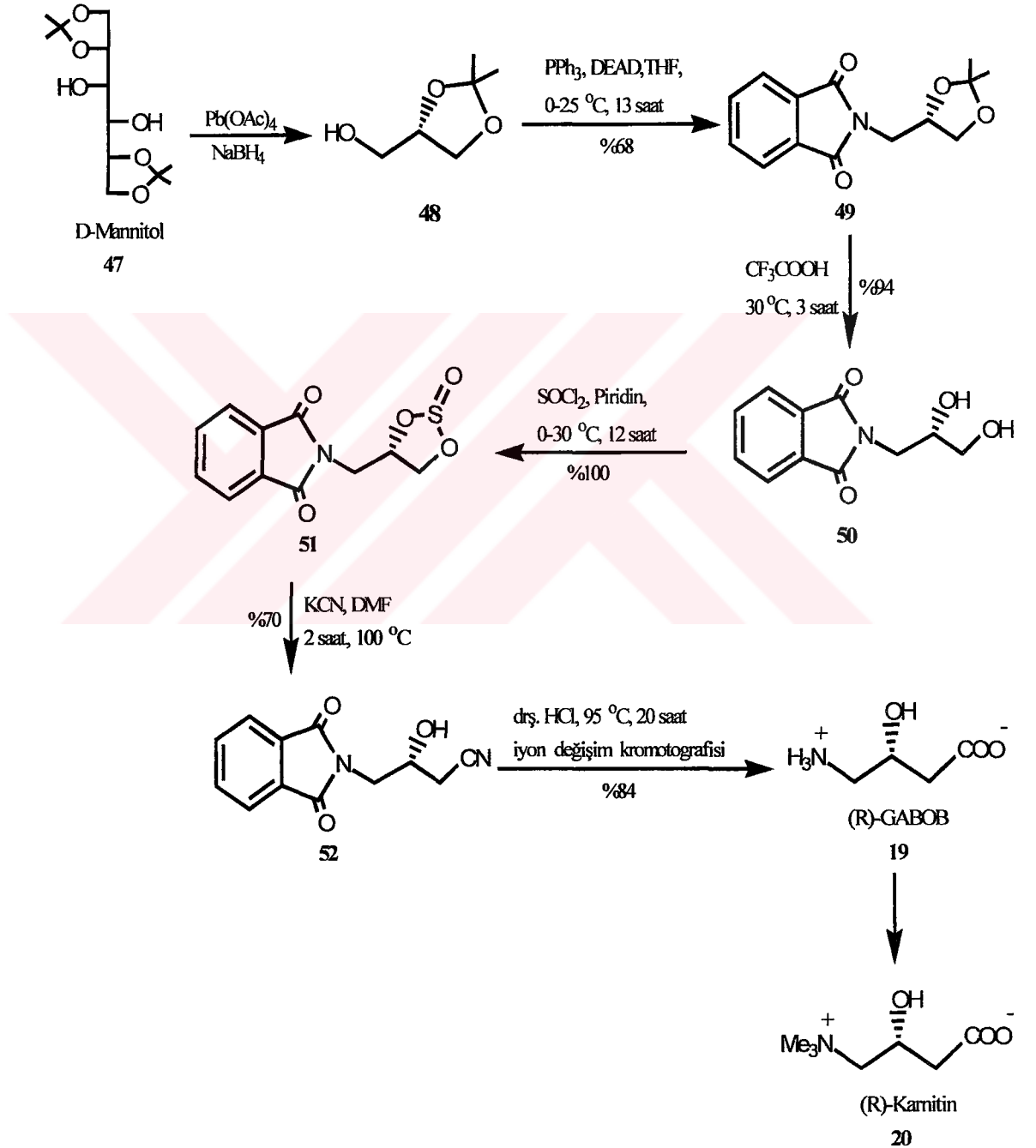
(Aube vd 1991), 3-benziloksi-siklobutanon (**40**) ve 3-fenil-siklobutanon (**41**)’den elde edilen oksaziridin türevi **42-43**’ün fotokimyasal düzenlenme ve kimyasal dönüşümleri incelemiştir. Oksaziridinler **42-43**, çıkış bileşiği olan ketonların **40-41** α -metilbenzilamin ile muamelesini takiben, mCPBA ile yükseltgenmesi sonucunda elde edilip, 254 nm’de fotoliziyle de birbirlerinden kolaylıkla ayrılabilen laktamlar **44a,b** sentezlenmiştir. **44b**, NH_3 içerisinde Na ile muamele edilerek (+)-(R)-4-hidroksipirolidin-2-on (**46**)’ya dönüştürülmüş, bu ürünün de asidik hidroliziyle, (R)-GABOB (**19**) sentezlenmiştir (şema 12).



Şema 12

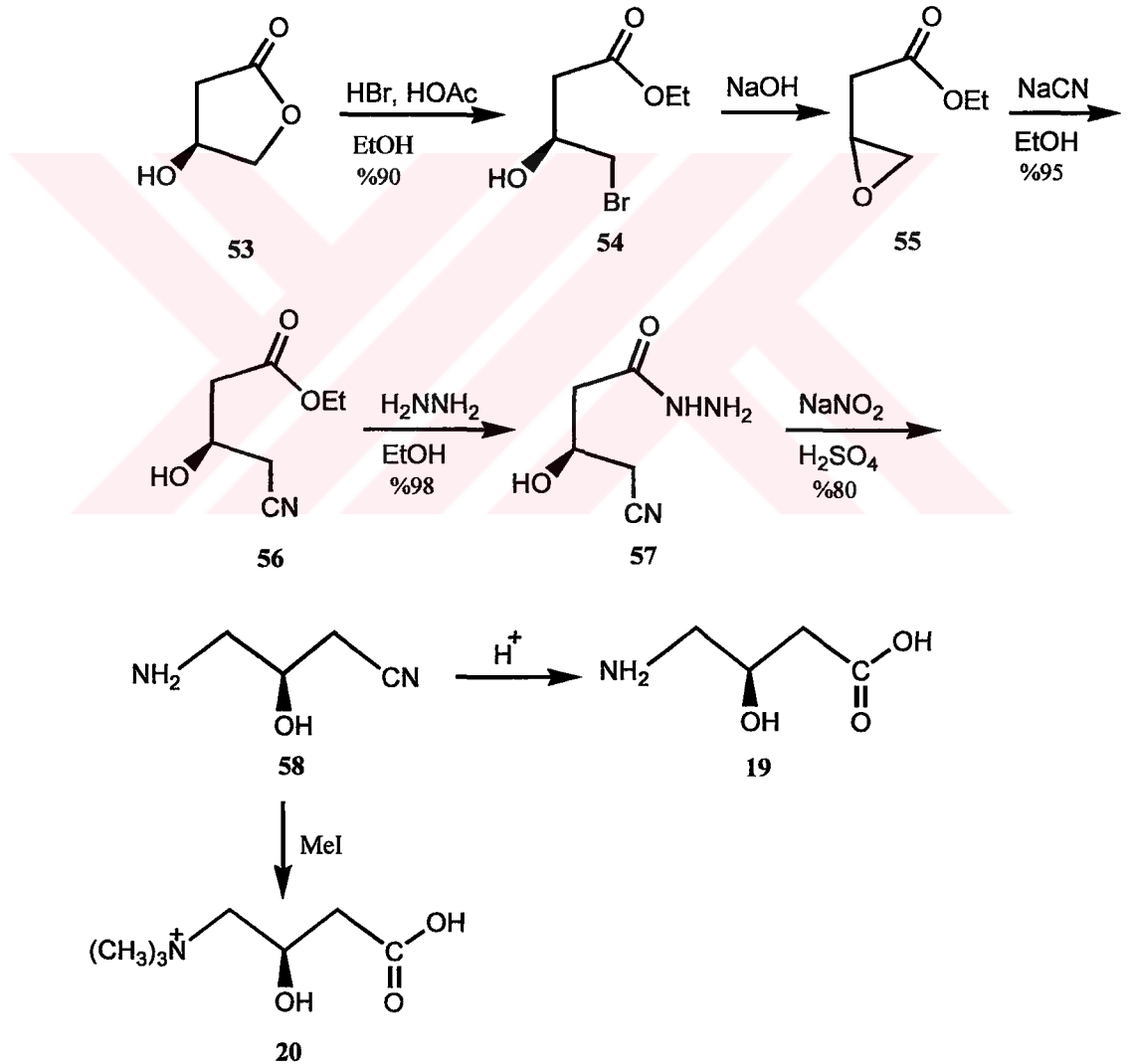
(Lohray vd 1996), siklik sülfid metoduyla yüksek enantiomerik saflıkta ve verimde (R)-GABOB **19** ve (R)-Karnitin (**20**)’nin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu metotta D-mannitol **47**’den çıkılarak enantiomerik saflıkta elde edilen N-[(2S)-2,3-dihidroksipropan-1-yl] fitalimid (**50**)’den siklik sülfid **51**’in diastereomerik karışımı elde edilmiştir. Bu karışım ikinci bir kristalizasyon işlemiyle ayrıldıktan sonra KCN ile

muamele edilerek N-[(2S)-3-siyano-2-hidroksi-propan-1-yl] fitalimid (52) oluşturulmuş, bu ürünün hidroliziyle (R)-GABOB (19) sentezlemiştir. (R)-GABOB (19)'un metilasyonu ile (R)-Karnitin (20) elde edilmiştir (şema 13).



Şema 13

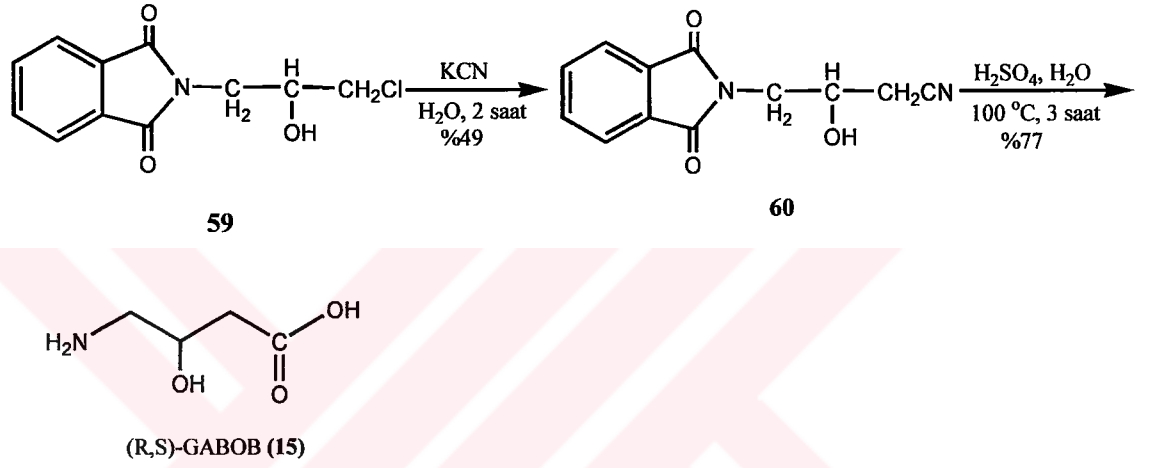
(Wang ve Hollingsworth 1999), (S)-3-hidroksi- γ -butirolakton (**53**)’ten L-karnitin (**20**) ve R-GABOB (**19**)’u sentezlemek için önce (S)-3-hidroksi- γ -butirolakton (**53**)’ten siyano ester **56**’yı sentezlemişlerdir. Daha sonra siyano ester **56** hidrazin ile muamele edilerek açıl hidrazit **57** elde edilmiş ve bu ürünün Curtius düzenlenmesi sonucunda ise siyano amin **58** elde edilmiştir. Siyano amin **58** asit ile muamele edildiğinde (R)-GABOB (**19**) elde edilirken, siyano grubunun hidrolizini takiben, amin grubunun metilasyonu ile da L-karnitin (**20**) elde edilmiştir (şema 14).



Şema 14

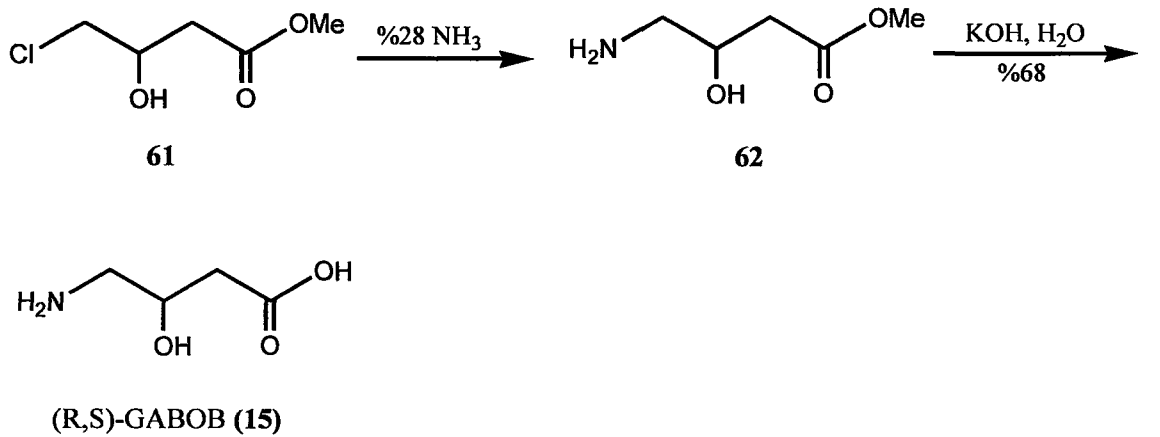
1.5. GABOB (15)'in Rasemik Sentezleri

(Tomita 1923), 1-kloro-2-hidroksipropil-3-ftalimit (**59**) bileşiğini KCN ile muamele ederek 1-siyano-2-hidroksipropil-3-ftalimit (**60**)'ı, bu ürünün hidroliziyle de %77 verimle (R,S)-GABOB (**15**) bileşiğini elde etmiştir (şema 15).



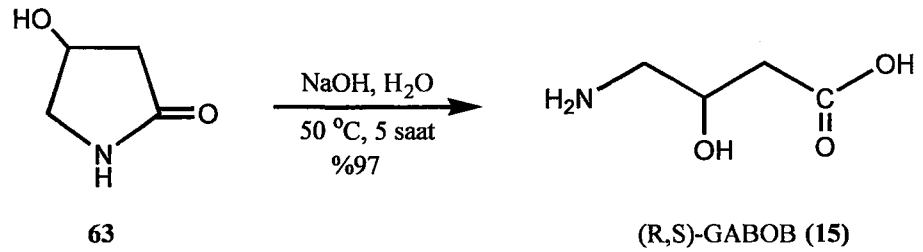
Şema 15

(Jpn. Pat. 1981'de), 4-kloro-3-hidroksi-butirik asit metil ester (**61**) bileşiği NH₃ içerisinde muamele edilerek 4-amino-3-hidroksi-butirik asit metil ester (**62**)'ye dönüştürülmüş, bu ürünün de bazik hidroliziyle %68 verimle (R,S)-GABOB (**15**) sentezlenmiştir (şema16).



Şema 16

(Jpn. Pat. 1982), pirolidon **63** bileşiğinin bazik ortamda hidroliziyle de %97 verimle (R,S)-GABOB (**15**) sentezlenmiştir (şema 17).



Şema 17

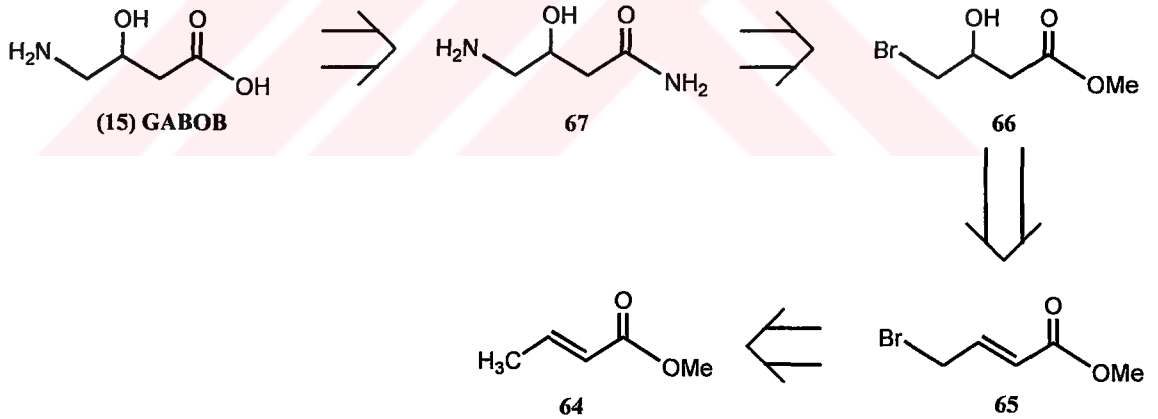
1.6. Çalışmanın Amacı

Bizim çalışmamızın amacı, beyinde ana inhibitör nöromediyatör olan (4-aminobutirik asit) GABA (**12**) ve nöromodülatör, antiepileptik ve hipotansif aktiviteli bir bileşik olan (4-amino-3-hidroksibutirik asit) GABOB (**15**) ve analoglarını ucuz ve kolay elde edilebilen başlangıç maddeleri kullanılarak, ekonomik ve verimli bir şekilde elde etmeyi mümkün kılacak uygun sentez yöntemleri geliştirmektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Metil krotonat (64)'e Dayalı Olarak Yapılan Sentezler

Şema 2.1'de görülen retro-sentetik analiz, ticari bir ürün olan metil krotonat (64)'ün GABOB (15)'in sentezi için uygun bir çıkış maddesi olabileceğini göstermektedir. Sentetik stratejiye göre alilik brominasyonla metil krotonat (64), metil 4-bromokrotonat (65)'e çevrilebilir. Metil 4-bromokrotonat (65)'in bir olefinik kısım ihtiva ettiği dikkate alınırsa çift bağa su katılmak suretiyle bromohidrin 66 elde edilebilir. Bromo hidrin 66 bileşiğindeki brom atomu primer pozisyonda olduğundan amonyakla kolayca yer değiştirmeye uğrayabilir. Ancak amonyakla ester grubunun da amide dönüşmesi muhtemel olduğundan burada beklenen ürün GABOB (15)'in amit türevi olan 67'dir. Sonuçta, 67'nin hidrolizi de GABOB'un kendisini (15) verecektir.

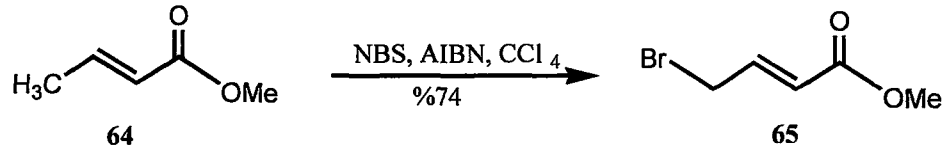


Şema 2.1

2.1.1. Metil 4-bromokrotonat (65)'in Sentezi

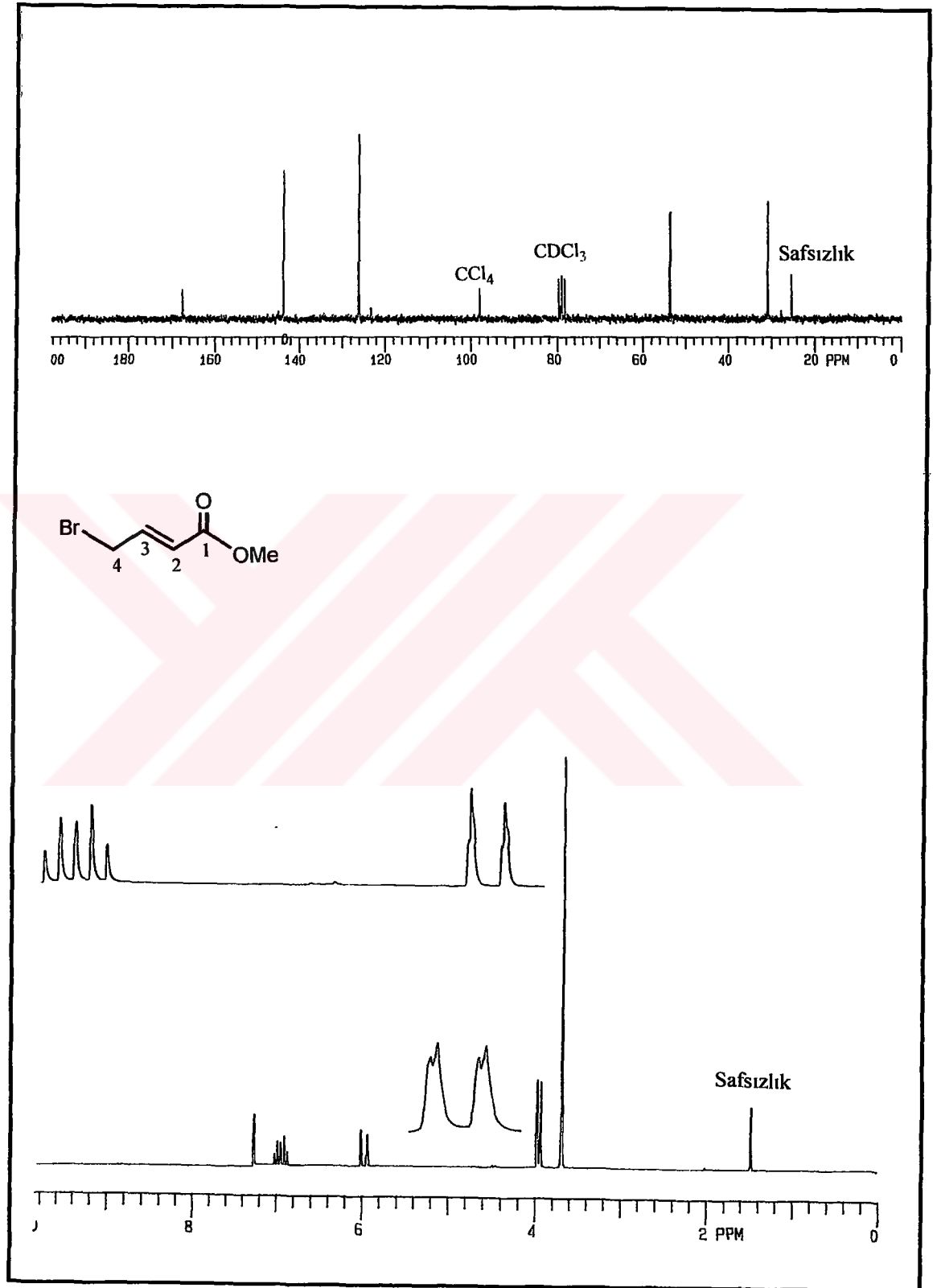
Metil krotonat (64)'ten başlayarak GABOB (15)'in sentez planının ilk adımı metil krotonat (64)'ün 4 pozisyonundan bromlanmasıydı. Alilik brominasyon reaksiyonu için literatürde en yaygın olarak kullanılan yöntem, alkeni bir radikal başlatıcı varlığında N-bromosüksünimit (NBS) ile muamele etmektir. Bu amaçla metil krotonat (64)

karbon tetraklorür içinde çözüldü. Üzerine NBS ve katalitik miktarda azobisisobütironitril ilave edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı. Ham ürünün $^1\text{H-NMR}$ incelemeleri ana ürün olarak metil 4-bromokrotonat (**65**)'in oluştuğunu gösterdi. Ham ürün vakumda distillenerek %74 verimle metil 4-bromokrotonat (**65**) elde edildi.

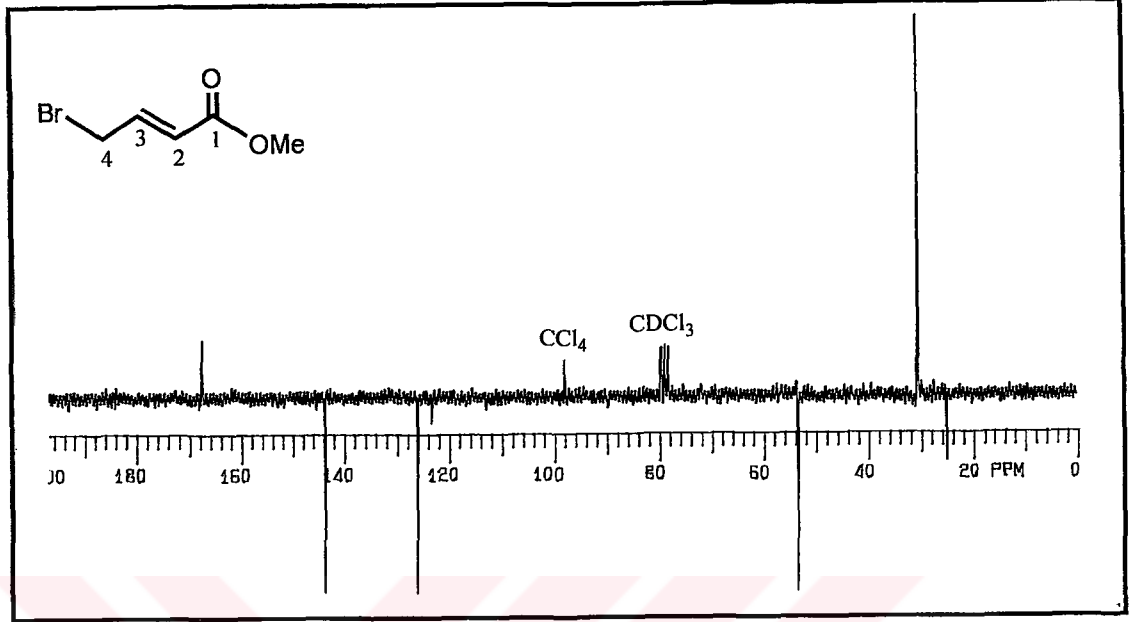


Metil 4-bromokrotonat (**65**) bileşiğinin şekil 2.1'de görülen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olefinik protonlar AB sistemi oluştururlar. AB sistemin aşağı alanda gelen A kısmını oluşturan H_3 protonu, H_2 ve bromun bağlı olduğu karbondaki metilen protonları ile etkileşerek $\delta=6.95$ ppm'de dubletin tripleti ($J_{2,3}=15.3$, $J_{3,4}=7.4$ Hz) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmını oluşturan H_2 protonu, H_3 protonu ile visinal, bromun bağlı olduğu karbondaki metilenik protonlar ile de alilik olarak etkileşmektedir. Alilik etkileşme sabitleri $J=1.0\sim 2.5$ Hz civarında olduğundan ve alilik pozisyonunda 2 tane proton olduğundan AB sisteminin $\delta=5.98$ ppm'de rezonans olan B kısmında alilik etkileşmeler tam olarak görülmemekte, bunun yerine piklerin kalın dublet şeklinde geldiği ($J_{2,3}=15.3$ Hz) gözlenmektedir. Molekül yapısıyla uyumlu olarak, bromun bağlı olduğu karbondaki metilenik protonlar $\delta=3.96$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{3,4}=7.4$, $J_{2,4}=1.1$ Hz) şeklinde, ester metilinin protonları ise $\delta=3.70$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur.

Metil 4-bromokrotonat (**65**) bileşiğinin şekil 2.1'de görülen $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ester karbonil karbonu (C_1) $\delta=167.7$ ppm'de, olefinik karbonlar (C_3 ve C_2) sırasıyla $\delta=143.9$ ve 126.1 ppm'de, ester metiline ait karbon $\delta=53.7$ ppm'de ve bromun bağlı olduğu karbon (C_4) $\delta=30.9$ ppm'de rezonans olmaktadır.



Şekil 2.1. Metil 4-bromokrotonat (65)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4)

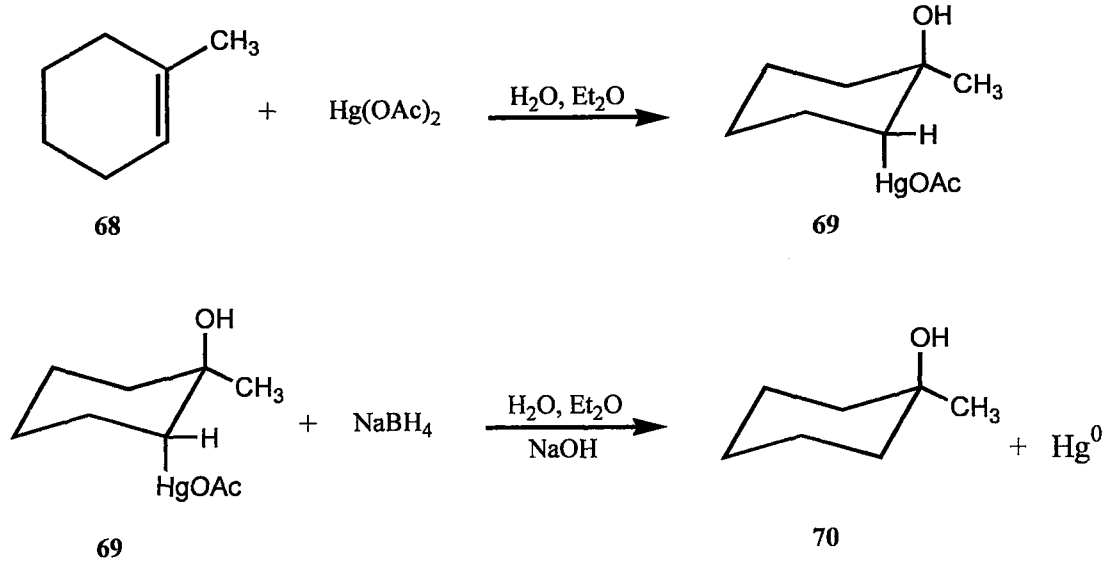


Şekil 2.2. Metil 4-bromokrotonat (65)'in APT ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃ ve CCl₄)

(Şekil 2.2)'de görülen molekül 65'in APT (Attached Proton Test) tekniğiyle alınmış ¹³C-NMR spektrumunda $\delta=167.6$ ppm'deki karbonil karbonu ile $\delta=30.9$ ppm'deki C₄ sinyalinin pozitif çıkması bunların kuaterner ve sekonder yapılarını doğruladığı gibi; $\delta=143.9$ ve 126.2 ppm'deki olefinik karbonlar ile $\delta=53.7$ ppm'deki ester metiline ait karbon sinyallerin negatif çıkması bunların tersiyer ve primer yapılarını doğrulamaktadır.

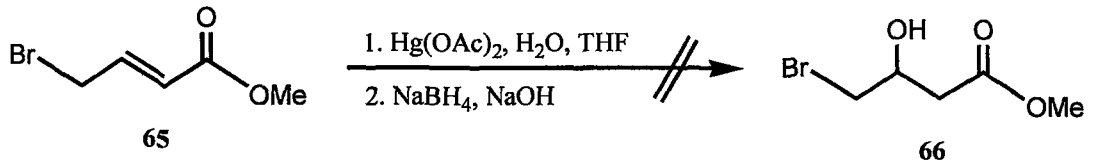
2.1.2. Metil 4-bromokrotonat (65)'e Su Katılması Amacıyla Yapılan Çalışmalar

Civa (II) asetat beraberliğinde suyun alkenlere katılması oksimerkürasyon-demerkürasyon adıyla bilinen ve çift bağlara dolaylı olarak su katmak için uygulanan bir yöntemdir (Solomons 1992). Markovnikov kuralına göre yürüyen bu tepkimenin ilk ürünü 2-hidroksi civa asetat tipinde bir bileşiktir. Literatür örneğinde (Jerkunica ve Traylor 1973), metil siklohekzen (68), su içinde Hg(OAc)₂ ile muamele etmişler ve ilk ürün olarak 2-metil-2-hidroksi siklohekzil civa asetat (69)'u elde etmişlerdir. İkinci kademedde NaBH₄ ile yapılan reaksiyon sonucu (demerkürasyon) civa indirgenerek 1-metilsikloheksanol (70) elde edilmiştir.



Şema 2.2

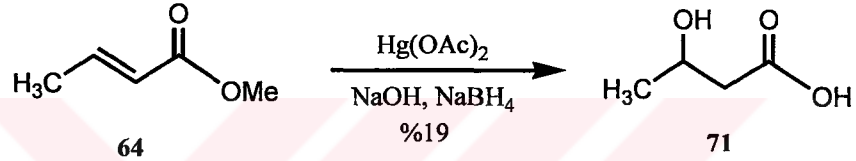
Oksimerkürasyon-demerkürasyon reaksiyonlarıyla metil 4-bromokrotonat (**65**) bileşiğine su katılması suretiyle bromohidrin **66**'nın sentezi üzerinde çalışıldı. Bu amaçla Hg(OAc)_2 , su ve THF karışımında çözüldükten sonra, üzerine metil 4-bromokrotonat (**65**) ilave edildi ve 1 saat karıştırıldıktan sonra, NaBH_4 içeren 3M NaOH çözeltisi ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamı H_2SO_4 ile asitlendirilerek ortamın $\text{pH}=1$ 'e ayarlanıp, eter ile ekstrakte edildi. Ham ürünün 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendi ve çift bağa herhangi bir katılma olmadığı görüldü. Tekrarlanan deneyler sonucunda reaksiyonun gerçekleşmediği sonucuna varıldı.



Burada, sorunun bromun indüktif etkisinden kaynaklanabileceği ve çift bağ reaktivesinin düşebileceği dikkate alınarak daha basit bir model olarak bizzat metil krotonat (**64**) bileşiğine oksimerkürasyon-demerkürasyon reaksiyonunun ve başka tip katılma reaksiyonlarının incelenmesine karar verildi.

2.1.3. Metil krotonat (64)'ün Oksimerkürasyon-Demerkürasyonu

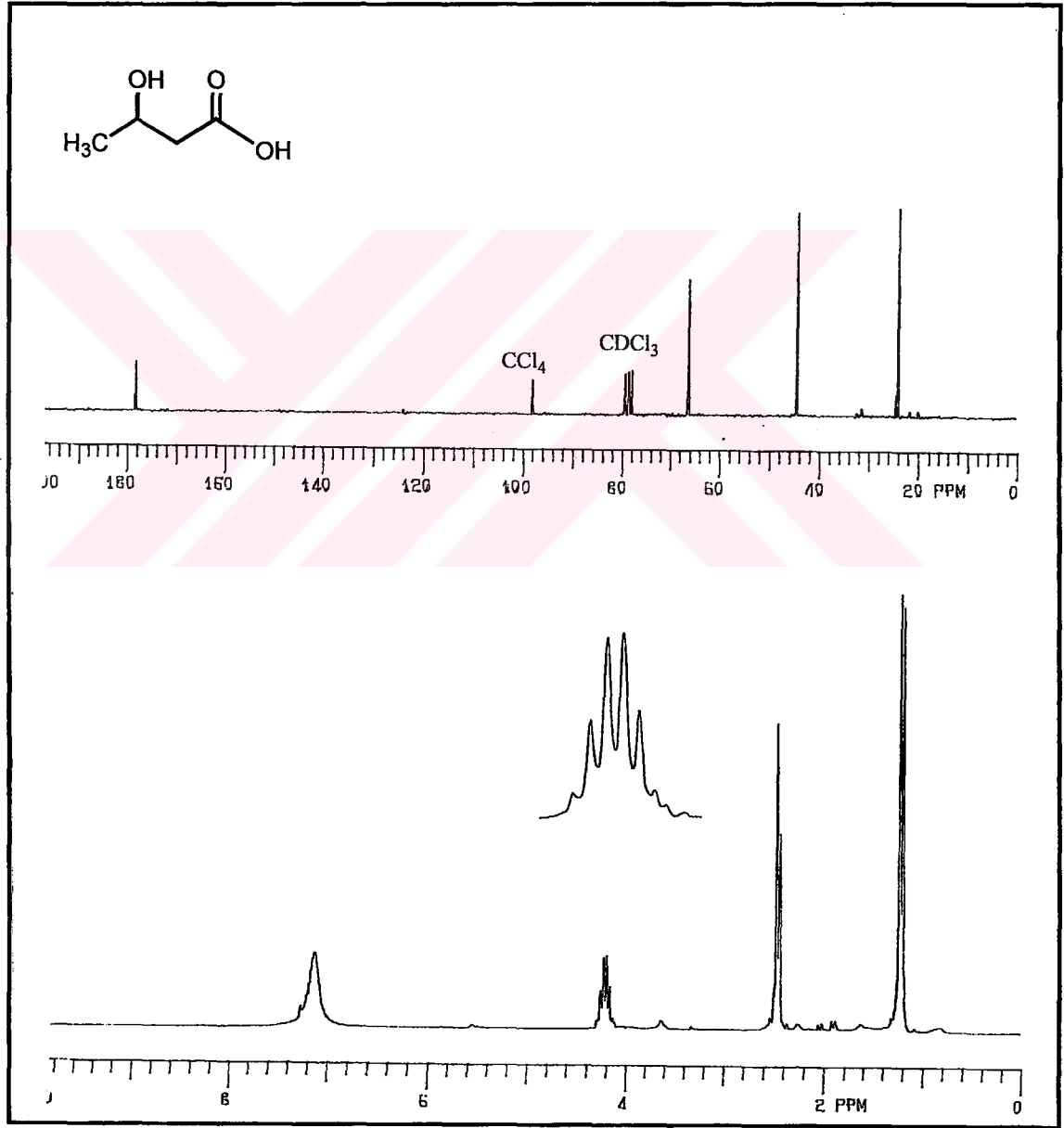
Oksimerkürasyon-demerkürasyon reaksiyonlarıyla (Furniss vd 1989) metil krotonat (64) bileşiğine su katmak amacıyla $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, su ve THF karışımında çözüldükten sonra, üzerine metil krotonat (64) ilave edildi ve 1 saat karıştırıldıktan sonra, NaBH_4 içeren 3M NaOH çözeltisi ilave edildi. Daha sonra H_2SO_4 ile asitlendirilerek ortam pH=1'e ayarlanıp, eter ile ekstrakte edildi. %19 verimle 3-hidroksi-butirik asit (71) elde edildi.



3-Hidroksi-butirik asit (71) bileşiğinin şekil 2.3'de görülen ^1H -NMR spektrumunda karboksil grubuna bağlı proton ile hidroksil protonu ikisi birlikte $\delta=7.09$ ppm'de geniş singlet vermişlerdir. Benzer durum hidroksi karboksilik asitlerin ^1H -NMR spektrumlarında görülebilmektedir. Örneğin 3-hidroksi-3-metilvalerik asitin ^1H -NMR spektrumunda hidroksil ve karboksil hidrojenlerinin birlikte $\delta=6.97$ ppm'de rezonans olduğu görülmüştür (SDBS web sayfası). Hidroksil grubunun bağlı olduğu H_3 protonu $\delta=4.22$ ppm'de quasi hekzet (H_3 , $J=6.2$ Hz), metilenik H_2 protonları $\delta=2.49$ ppm'de dublet (H_2 , $J=5.4$ Hz) ve metil protonları $\delta=1.26$ ppm'de dublet ($J=6.2$ Hz) vermektedir.

3-Hidroksi-butirik asit (71) bileşiğinin şekil 2.3'de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu (C_1) $\delta=178.4$ ppm'de, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon (C_3) $\delta=66.4$ ppm'de, metilenik karbon (C_2) $\delta=44.7$ ppm'de ve metil karbonu (C_4) $\delta=24.3$ ppm'de rezonans olmuştur.

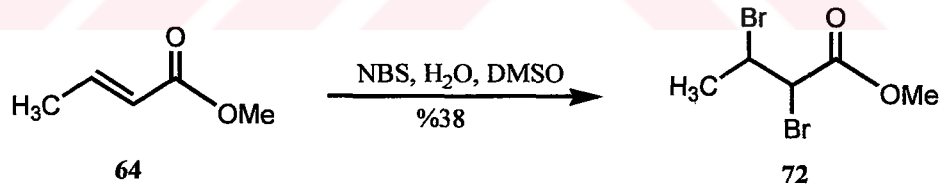
Metil krotonat (64)'ün kendisine oksimerkürasyon-demerkürasyon yöntemiyle su katılmasının gerçekleşmesi, fakat metil 4-bromokrotonat (65)'in aynı şartlarda reaksiyon vermemesi bu sistemler üzerinde katılma reaksiyonlarının daha detaylı olarak incelenmesini gerektirmektedir. Bu amaçla bu çalışma kapsamında metil krotonat (64)'ün HOBr (hipobromik asit) tipinde katılma reaksiyonlarının incelenmesine karar verildi.



Şekil 2.3. 3-Hidroksi-butirik asit (71)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4).

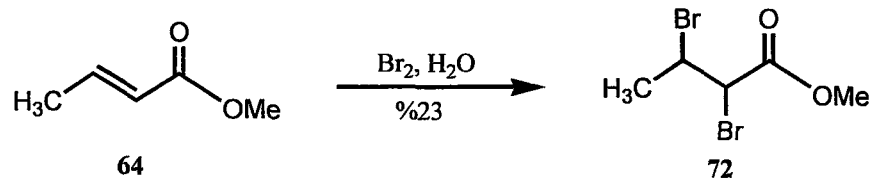
2.1.4. Metil krotonat (64)'ün Bromohidroksilasyonu Amacıyla Yapılan Çalışmalar

a) N-bromo süksinimidin (NBS) su içinde oluşturduğu hipobromik asidin çift bağlara katılarak bromohidrinlerin olduğu pek çok literatür örneği kayıtlıdır (Carey ve Sundberg 1993). Bu katılmada ilk olarak N-bromosüksinimit, eksi yük azot üzerinde kalacak şekilde iyonize olmakta ve bromonyum iyonu meydana gelmektedir. Oluşan bromonyum iyonuna sülfoksit oksijeni tarafından nükleofilik bir saldırı, bunu takiben su ile reaksiyonuyla bromohidrin (HO CH(R)CH(R)Br) oluşturacak şekilde katılmaktadır. Bu amaçla literatür yöntemi (Langman ve Dalton 1980) takip edilerek metil krotonat (64)'ün NBS ve sulu DMSO içindeki reaksiyonu incelenmiştir. Bu amaçla metil krotonat (64) su ve DMSO karışımında çözüldükten sonra içerisine NBS ilave edilerek 15 saat karıştırıldı. Karışım üzerine buzlu su ilave edilip, eter ile ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları MgSO_4 ile kurutuldu. Dietileter düşük basınç altında uzaklaştırıldı. %38 verimle bromohidrin yerine erythro, threo-2,3-dibromo-butirik asit metil ester (72) izomer karışımı elde edildiği görüldü. İzomer karışımı 72'nin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu şekil 2.3'de görülmektedir.



b) Bromun su içinde oluşturduğu hipobromik asidin çift bağlara katılarak bromohidrinlerin olduğu pek çok literatür örneği kayıtlıdır (Morrison ve Boyd 1992). Bu katılmada ise ilk olarak Br_2 molekülü pi bağ elektronlarına yaklaştığı zaman pi bağ elektronları ile Br_2 'nin elektronları arasındaki itmeden dolayı, Br_2 molekülü polarlanır. Br-Br bağı polarlanma arttıkça zayıflar sonunda kırılır. Böylece bir halojenür iyonu ve halonyum iyonu denen pozitif yüklü bir organohalojen iyonu meydana gelir. Oluşan bromonyum ara ürününe su moleküllerinin nükleofilik bir saldırıda bulunması ve bunun akabinde bir proton kaybedilmesiyle bromohidrin, (HOCH(R)CH(R)Br), oluşturularak katılma gerçekleşir. Bu amaçla literatür yöntemi takip edilerek, metil krotonat (64)'ün

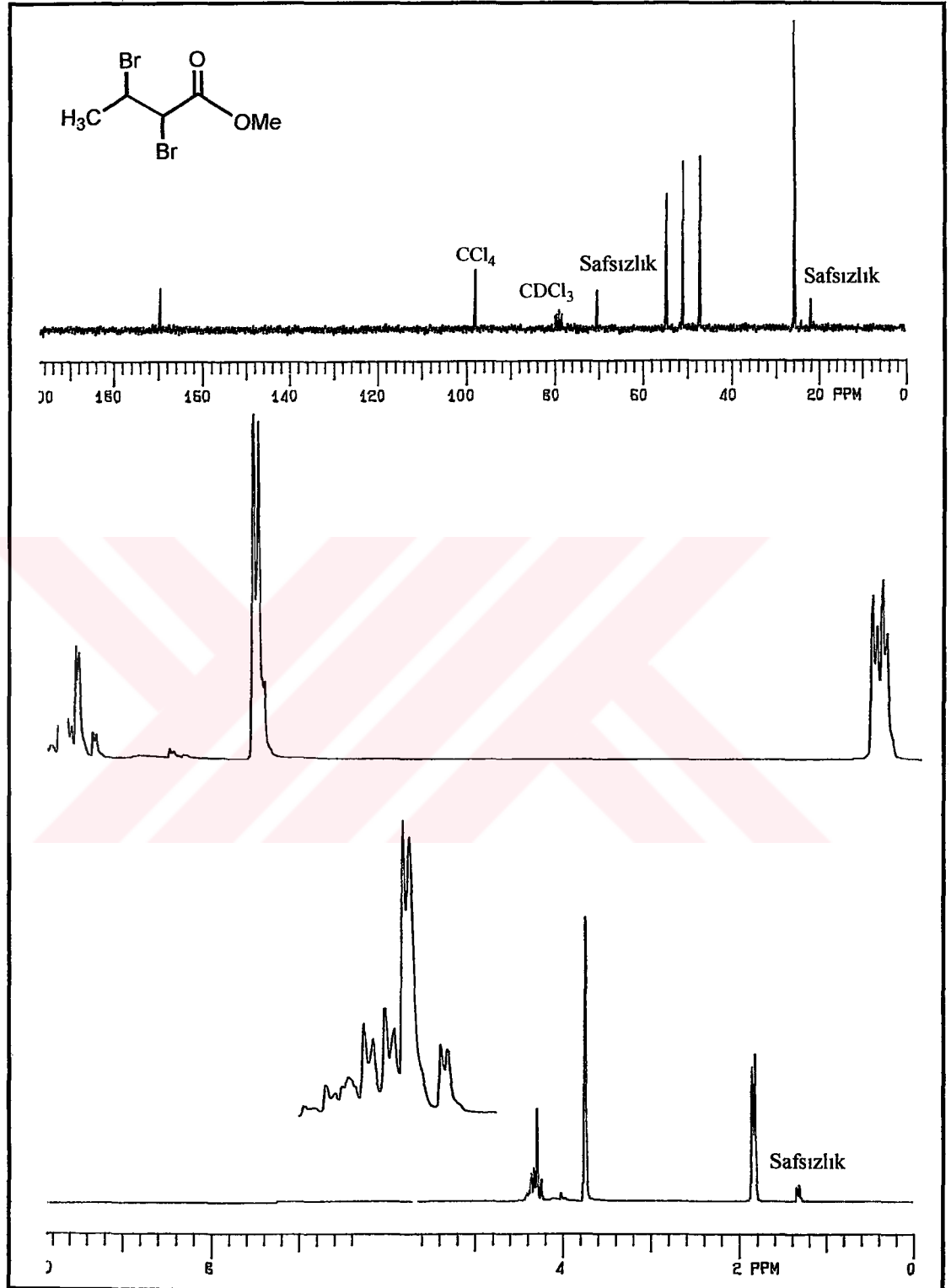
brom ve su ile reaksiyonu incelendi. Metil krotonat (**64**) su ve THF karışımında tamamen çözünmesi sağlandıktan sonra içerisine damla damla brom ilave edilerek 72 saat karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, sulu faz eter çözeltisi ile ekstrakte edilip, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Dietileter düşük basınç altında uzaklaştırıldı. %23 verimle bromohidrin yerine erythro, threo-2,3-dibromo-butirik asit metil ester (**72**) izomer karışımı elde edildi.



İzomer karışımı **72**'nin şekil 2.4'de görülen ¹H-NMR spektrumunda erythro, threo-2,3-dibromo-butirik asit metil ester (**72**) izomer karışımındaki bromun bağlı olduğu H₂ ve H₃ protonları δ=4.42-4.25 ppm arasında multipler olarak rezonans olurken, erythro ve threo bileşiklerinin ester metil protonları δ=3.75 ppm'de iki ayrı singlet vermekte, C-4 metili protonları ise δ=1.84 ppm'de dublet (J=6.6 Hz) vererek rezonans olmuştur.

İzomer karışımı **72**'nin şekil 2.4'de görülen ¹³C-NMR spektrumunda ester karbonil karbonu δ=169.8 ppm'de, ester metiline ait karbonlar δ=54.9 ppm'de, bromun bağlı olduğu karbonlar δ=51.2 ve 47.4 ppm'de ve metil karbonları δ=25.8 ppm'de rezonans olmuştur.

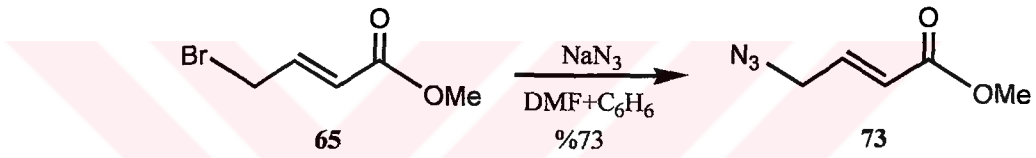
Görüldüğü gibi metil krotonat (**64**)'e HOBr katılmasında beklenen ürün bromohidrin **66** yerine, bir dibromür bileşiği olan **72** elde edilmektedir. Bu da reaksiyonun iyonik bir mekanizma üzerinden değil de, serbest radikalik bir mekanizma üzerinden yürüyebileceği intibasını göstermektedir.



Şekil 2.4. Erythro, threo-2,3-dibromo-bütirik asit metil ester (72) izomer karışımının 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4).

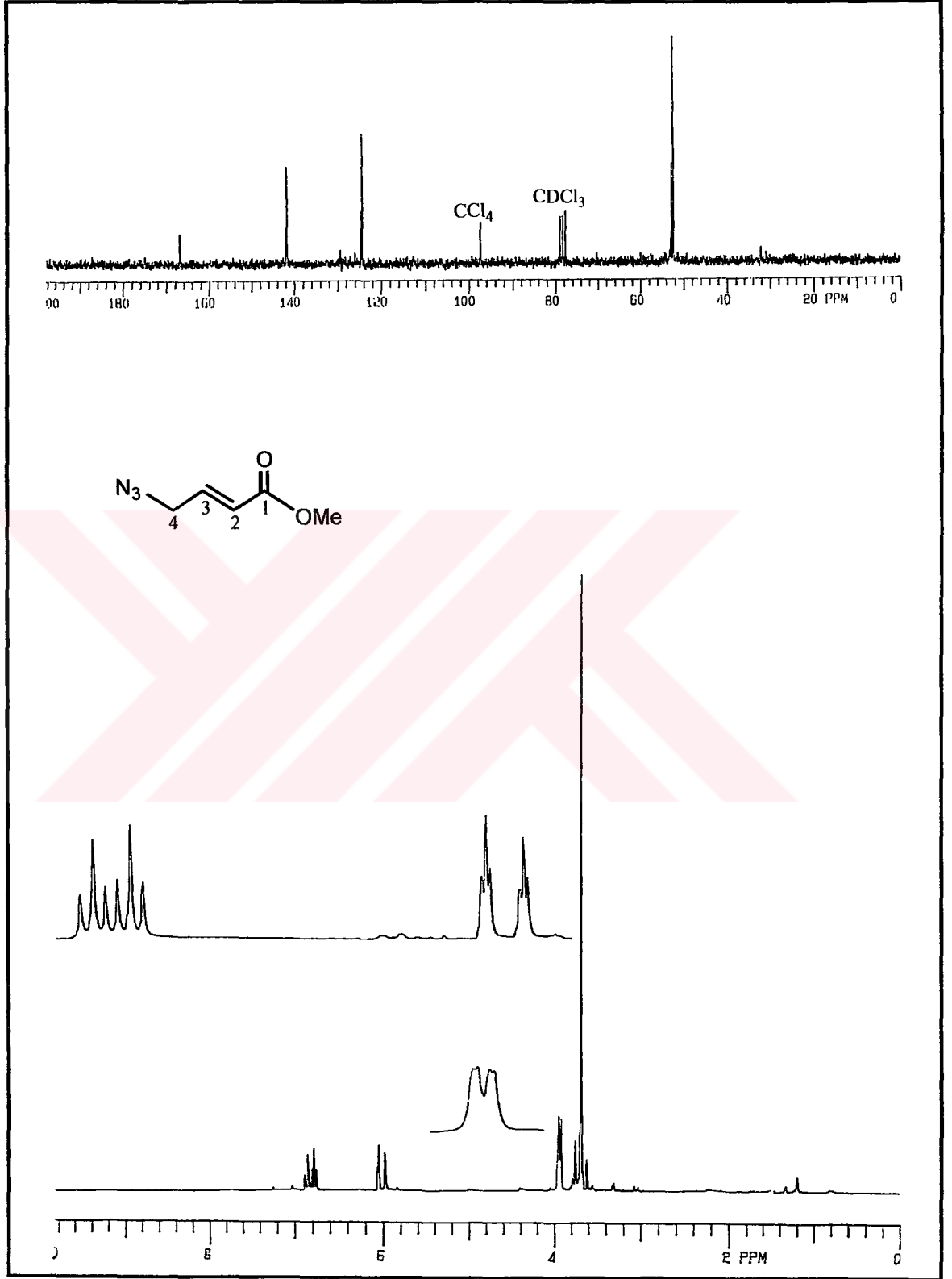
2.1.5. Metil 4-bromokrotonat (65)'in NaN_3 ile Reaksiyonu

Metil 4-bromokrotonat (65)'in azidasyon ve daha sonra amine çevrilmek suretiyle GABA türevlerinin sentezi için önemli bir öncü bileşik olabileceği dikkate alındı. Alkil halojenürlerin faz transfer katalizörleri varlığında etkin bir şekilde azid türevlerine dönüştürülebildiği literatürde kayıtlıdır (Kozlara vd 1985). Literatür yöntemi izlenerek faz transfer katalizörü olarak tetrabütilamonyumbromür kullanılmak suretiyle metil 4-bromokrotonat (65) DMF ve benzen içinde NaN_3 ile muamele edilmek suretiyle %73 verimle metil 4-azidokrotonat (73) elde edildi.

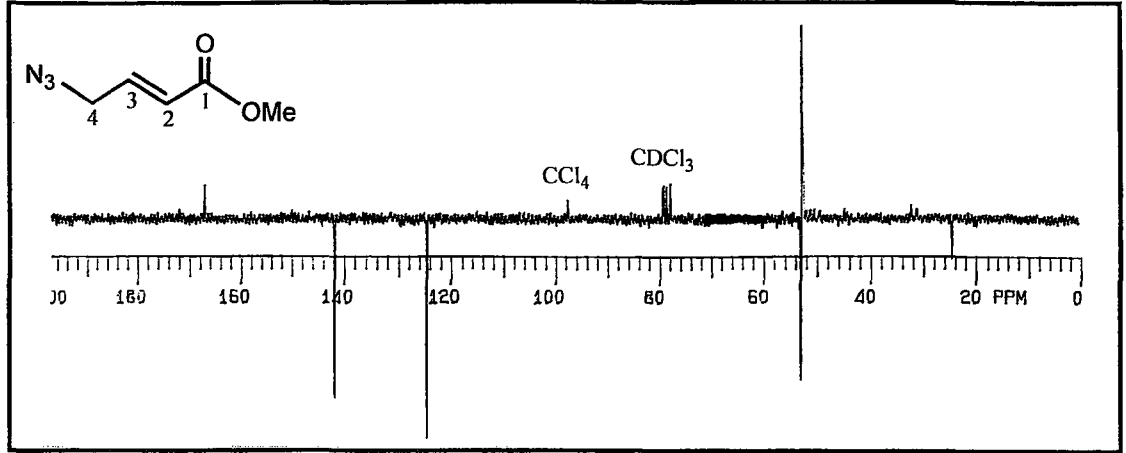


Metil 4-azidokrotonat (73) bileşiğinin şekil 2.5'de görülen ^1H -NMR spektrumunda olefinik protonlar AB sistemi oluştururlar. AB sisteminin A kısmını oluşturan H_3 protonu, H_2 ve azidin bağlı olduğu karbondaki metilenik protonlar ile etkileşerek $\delta=6.83$ ppm'de dubletin tripleti ($J_{2,3}=15.5$, $J_{3,4}=5.2$ Hz) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmını oluşturan H_2 protonu, H_3 protonu ile visinal, azitin bağlı olduğu karbondaki metilenik protonlar ile de alilik olarak etkileşerek $\delta=6.02$ ppm'de dubletin tripleti ($J_{2,3}=15.5$, $J_{2,4}=1.5$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Azid grubunun bağlı olduğu karbondaki metilenik protonlar $\delta=3.94$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{3,4}=5.2$, $J_{2,4}=1.5$ Hz) şeklinde, ester metilinin protonları ise $\delta=3.70$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuşlardır.

Metil 4-azidokrotonat (73) bileşiğinin şekil 2.5'de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonil karbonu (C_1) $\delta=167.0$ ppm'de, olefinik karbonlar (C_3 ve C_2) sırasıyla $\delta=141.8$ ve 124.5 ppm'de, ester metiline ait karbon $\delta=52.8$ ppm'de ve azidin bağlı olduğu karbon (C_4) $\delta=52.4$ ppm'de rezonans olmuşlardır.



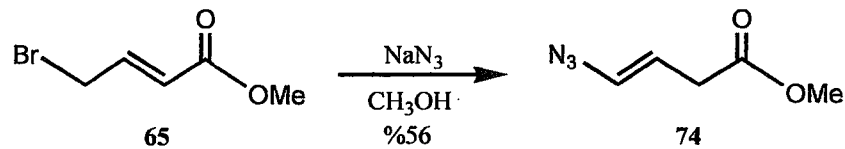
Şekil 2.5. Metil 4-azidokrotonat (73)'ün 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4)



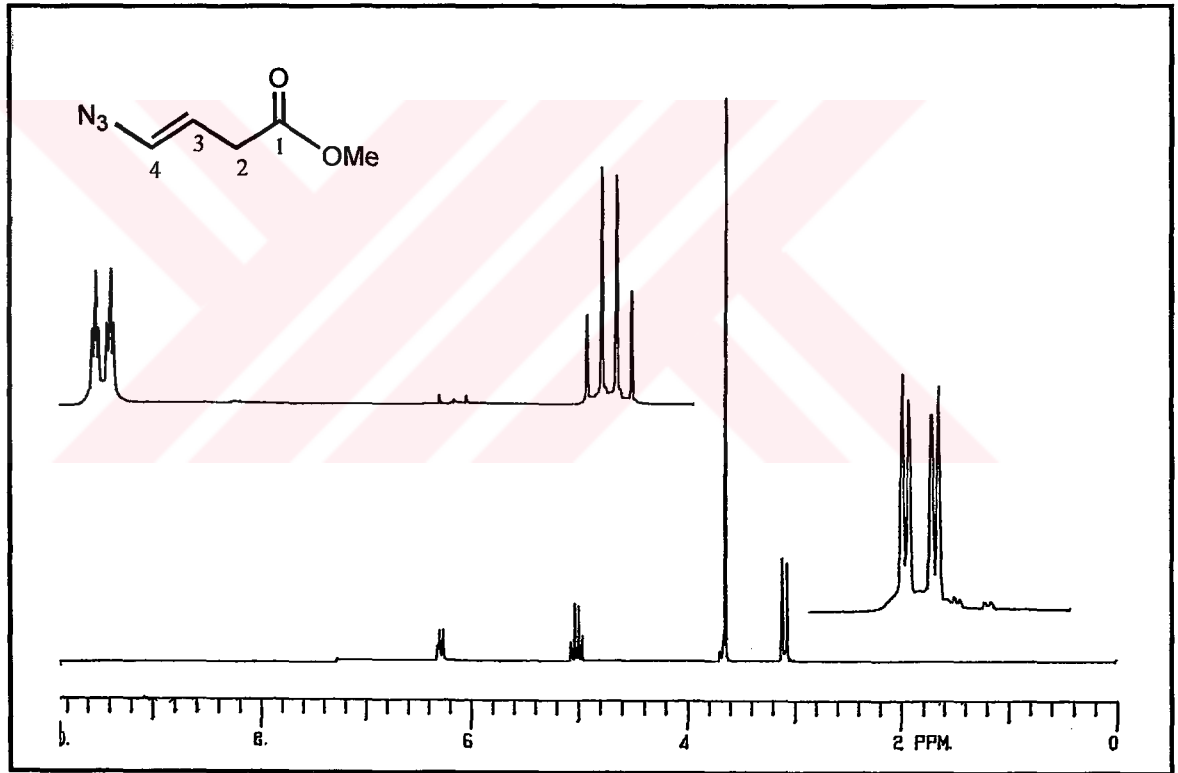
Şekil 2.6. Metil 4-azidokrotonat (**73**)'ün APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4)

(Şekil 2.6)'da görülen molekül **73**'ün APT tekniğiyle alınmış ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=167.0$ ppm'deki karbonil karbonu ile $\delta=52.4$ ppm'deki C_4 sinyalinin pozitif çıkması bunların kuaterner ve sekonder yapılarını doğruladığı gibi; $\delta=141.8$ ve 124.5 ppm'deki olefinik karbonlar ile $\delta=52.8$ ppm'deki ester metiline ait karbon sinyallerin negatif çıkması bunların tersiyer ve primer yapılarını doğrulamaktadır.

Hem metil 4-bromokrotonat (**65**)'in hem de NaN_3 'in metanol içinde çözünebileceği dikkate alınarak **65**'in NaN_3 ile süstitüsyon reaksiyonunun metanol içinde yapılmasına karar verildi. Bu amaçla metil 4-bromokrotonat (**65**) ve NaN_3 , metanol içinde çözülerek, reaksiyon karışımı 24 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Work-up işlemini müteakip ürün karışımı NMR ile incelendi ve %56 verimle 4-azido-but-3-enoik asit metil ester (**74**) bileşiğinin oluştuğu belirlendi. Burada ilk etapta azidin bromu süstitüe etmesi ile azid **73**'ün oluştuğu, azid **73**'deki çift bağın izomerizasyonu ile de azid **74**'ün oluştuğu düşünülmektedir. **73** ve **74** için yapılan AM1 hesapları **74**'ün serbest oluşum entalpisinin **73**'künden 6.7 kcal/mol daha düşük olduğunu göstermektedir ki bu da muhtemel mekanizmayı doğrulamaktadır. ΔH_f° (**73**)= 8.200 kcal/mol ; ΔH_f° (**74**)= 1.518 kcal/mol.

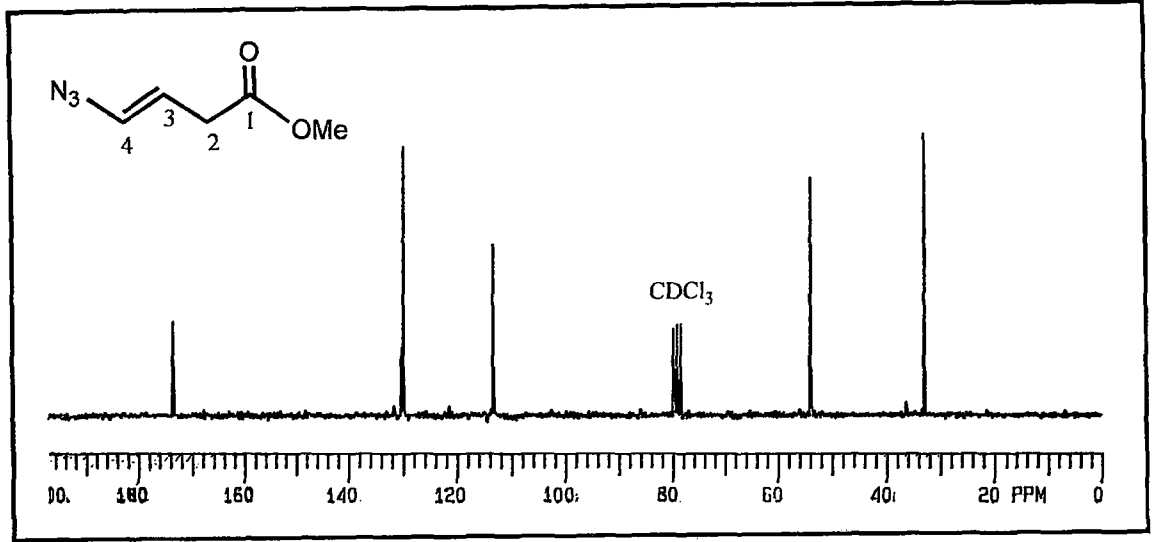


4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu şekil 2.7’de görülmektedir. Bileşiğin spektrumunda H_4 protonu, H_3 ve metilenik CH_2 protonlarıyla etkileşerek $\delta=6.28$ ppm’de dubletin tripleti ($J_{3,4}=7.4$, $J_{2,4}=1.6$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. $\delta=5.02$ ppm’de görülen sinyaller H_3 protonuna aittir. Bu proton da H_4 ve metilenik CH_2 protonlarıyla etkileşerek kuartet ($J_{3,4}=J_{2,3}=7.4$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Metoksi metil sinyali $\delta=3.64$ ppm’de singlet olarak görülmektedir. C-2 karbonundaki metilenik iki hidrojen $\delta=3.08$ ppm’de dubletin dubleti ($J_{2,3}=7.4$, $J_{2,4}=1.6$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır.



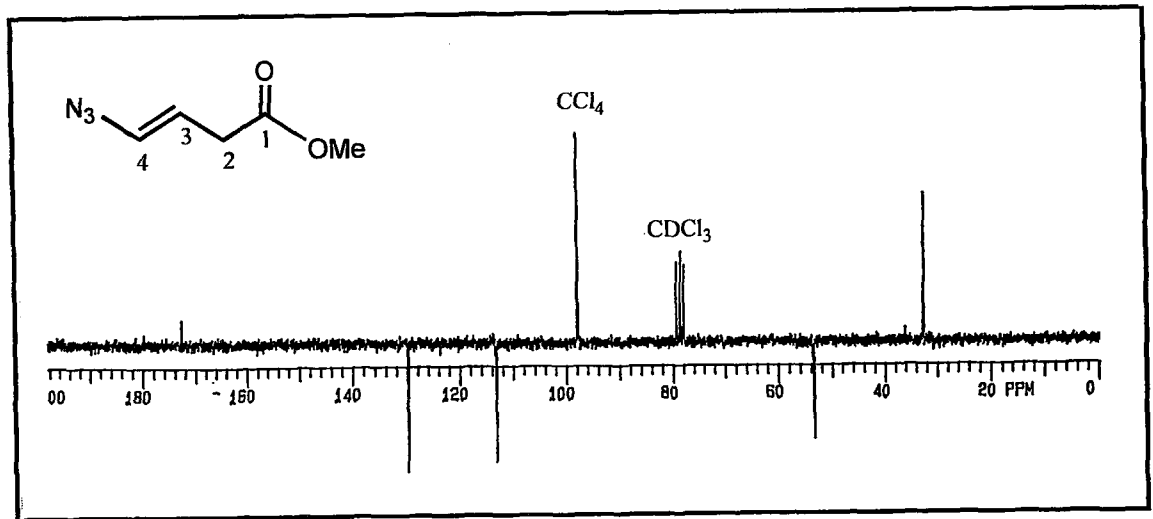
Şekil 2.7. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74)’ün 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74) bileşiğinin şekil 2.8’de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonil karbonu (C_1) $\delta=173.4$ ppm’de, olefinik karbonlar (C_4 ve C_3) sırasıyla $\delta=130.2$ ve 113.3 ppm’de, ester metiline ait karbon $\delta=53.8$ ppm’de ve ester grubunun bağlı olduğu karbon (C_2) $\delta=32.9$ ppm’de rezonans olmuşlardır.



Şekil 2.8. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74)'ün 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

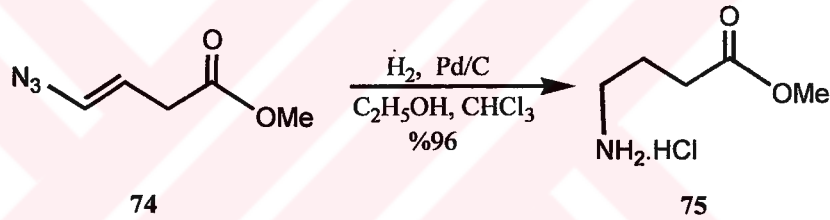
(Şekil 2.9)'da görülen molekül 74'ün APT tekniğiyle alınmış ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=172.9$ ppm'deki karbonil karbonu ile $\delta=32.9$ ppm'deki C_2 sinyalinin pozitif çıkması bunların kuaterner ve sekonder yapılarını doğruladığı gibi; $\delta=130.1$ ve 113.5 ppm'deki olefinik karbonlar ile $\delta=53.7$ ppm'deki ester metiline ait karbon sinyallerin negatif çıkması bunların tersiyer ve primer yapılarını doğrulamaktadır.



Şekil 2.9. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74)'ün APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4)

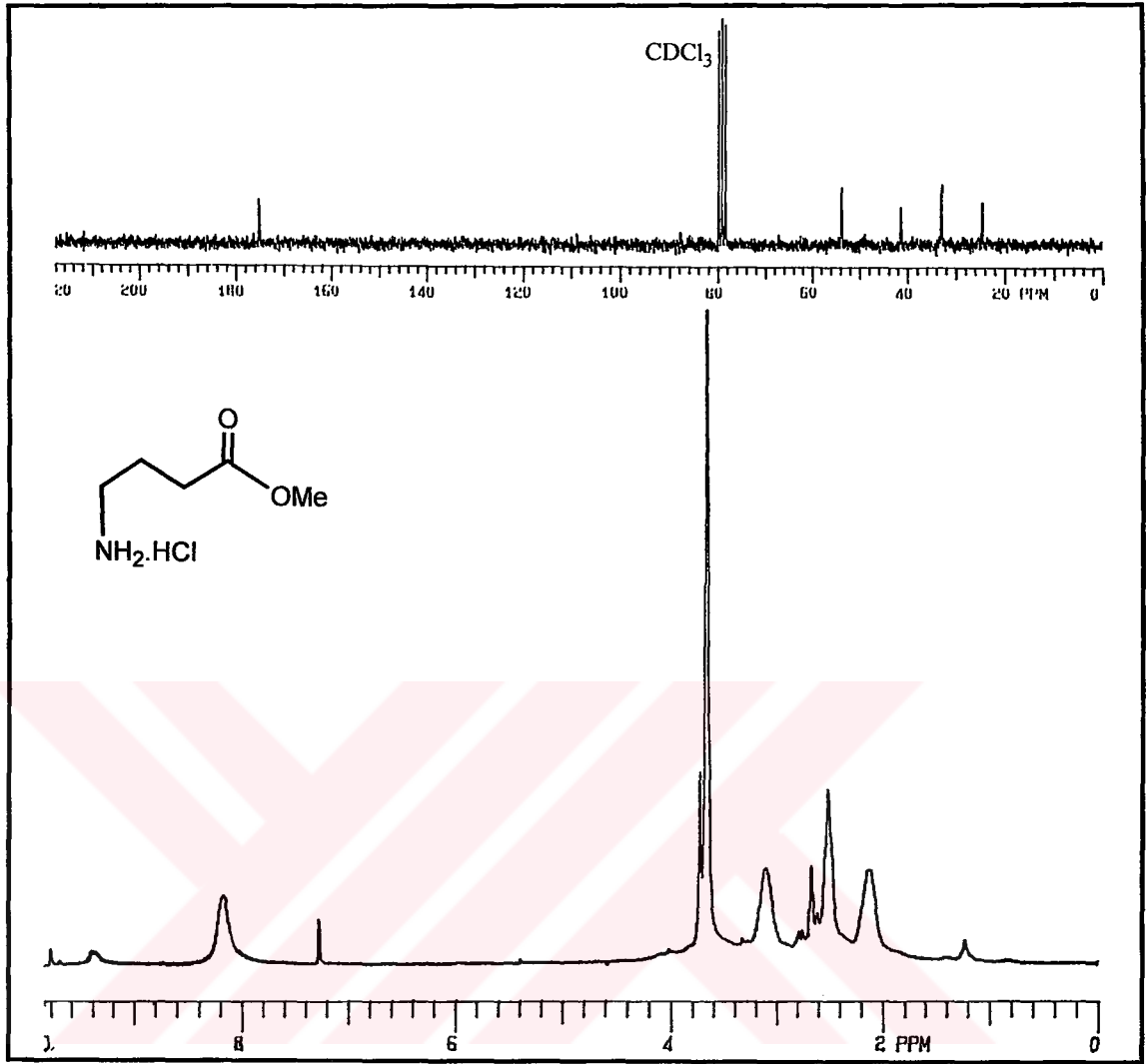
2.1.6. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74) Bileşiğinin Hidrojenasyonu

Azidlerin Pd-C katalizörlüğünde indirgenerek ilgili amin bileşiklerine dönüştürülmesi literatürde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla, 4-azido-but-3-enoik asit metil ester (74), mutlak etanolde çözüldükten sonra üzerine katalitik miktarda Pd/C katalizörü ve CHCl_3 katıldı. Oda sıcaklığında 24 saat hidrojen atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda %96 verimle 4-amino-butirik asit metil ester hidroklorür (75) elde edildi. Bu reaksiyonda kloroform da hidrojenlemeye maruz kalmakta ve bunun sonucunda HCl üretilmektedir. Oluşan HCl de, amin grubunu hidroklorür tuzuna dönüştürmektedir (Jung ve Shaw 1980).



4-Amino-butirik asit metil ester hidroklorür (75) bileşiğinin şekil 2.10'da görülen ^1H -NMR spektrumunda ester metilinin protonları $\delta=3.69$ ppm'de singlet olarak rezonans olurken, H_4 protonları $\delta=3.11\text{-}3.10$ ppm arasında multiplet, H_2 protonları $\delta=2.67\text{-}2.48$ ppm arasında multiplet ve H_3 protonları ise $\delta=2.13\text{-}2.11$ ppm arasında multiplet vererek rezonans olmuştur.

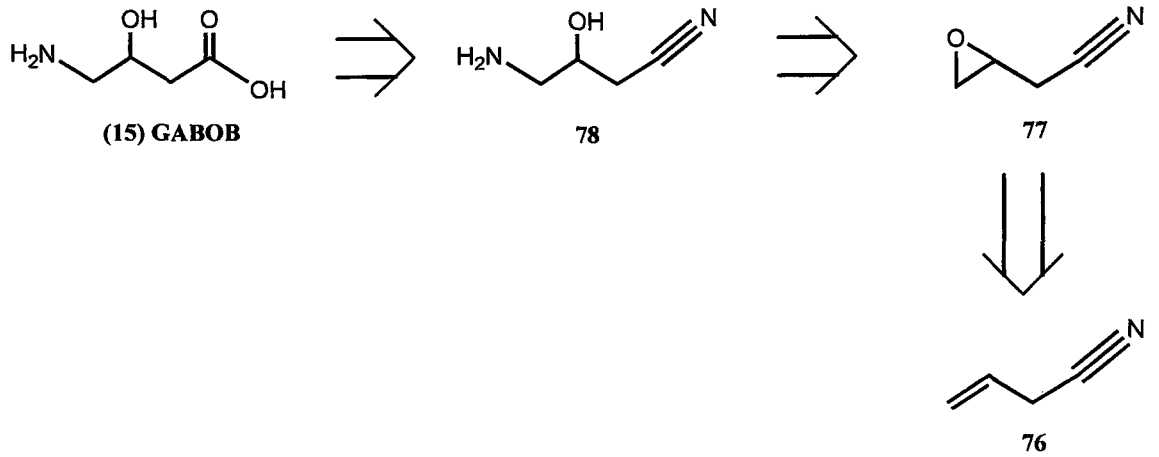
4-Amino-butirik asit metil ester hidroklorür (75) bileşiğinin şekil 2.10'da görülen ^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonil karbonu (C_1) $\delta=175.2$ ppm'de, ester metiline ait karbon $\delta=53.9$ ppm'de, amino grubunun bağlı olduğu karbon (C_4) $\delta=41.4$ ppm'de, ester grubunun bağlı olduğu karbon $\delta=33.0$ ppm'de ve metilenik karbon ise $\delta=24.6$ ppm'de rezonans olmuşlardır. ^1H ve ^{13}C -NMR verilerinin yapıyla uyumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 2.10. 4-Amino-butirik asit metil ester hidroklorür (75)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

2.2. Alil siyanür (76)'ya Dayalı Olarak Yapılan Sentezler

Metil krotonat (64)'e dayalı olarak yapılan GABOB (15) sentezinin sorunlarla karşılaşması ve başarısız olması nedeniyle yeni bir retro-sentetik analiz yapıldı. Şema 2.3'de görüldüğü şekilde GABOB (15)'in alil siyanür (76)'dan başlayarak sentezlenebileceği düşünüldü. Retro-sentetik analize göre alil siyanür (76)'nın epoksidasyonu bir peroksi asit kullanılarak yapılabilir (Fleming vd 2001). Oluşan epoksit 77'nin NH_3 ile sübstütüsyonu 4-amino-3-hidroksibutannitril (78)'i vermesi beklenir. Nitril grubunun da hidroliz edilmesi suretiyle GABOB (15)'in kendisi elde edilebilir.

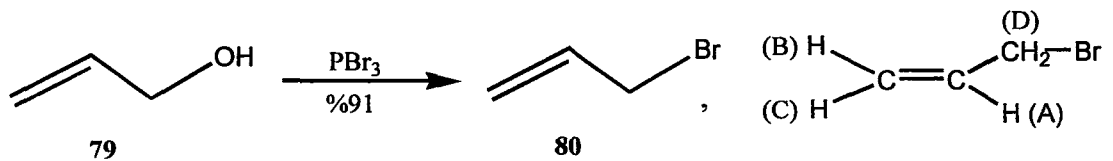


Şema 2.3

Öncü bileşik olarak kullanılan alil siyanür (76) ticari bir ürün olmakla beraber, alil siyanür (76)'nın alil alkol (79)'a dayalı olarak sentezi literatürde (Harrison ve Diehl 1943) açık bir şekilde tanımlanmıştır. Bu sentezde alil alkol (79) ilk etapta PBr_3 ile alil bromür (80)'e dönüştürülmekte, alil bromür (80)'de CuCN ile yapılan yer değiştirme sonucunda alil siyanür (76)'ya dönüştürülebilmektedir (Supniewski ve Salzberg 1928).

2.2.1. Alil bromür (80)'nin Sentezi

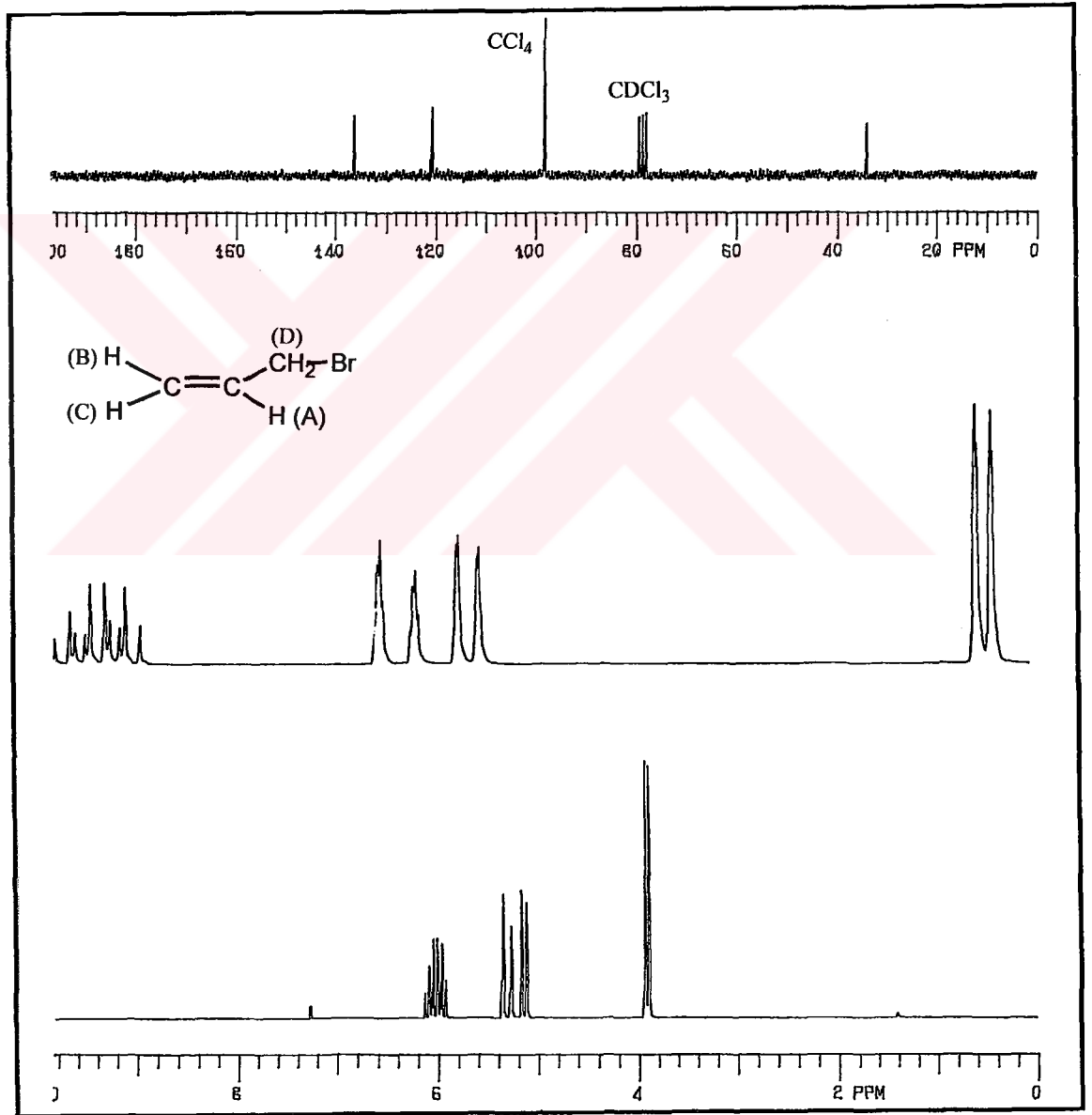
Reaksiyon balonu içindeki alil alkol (79) manyetik olarak karıştırılırken 1,5-2 saat içinde PBr_3 damla damla ilave edildi. 2 saat geri soğutucu altında ısıtıldıktan sonra, 150°C sıcaklıkta distillendi. %91 verimle alil bromür (80) elde edildi.



Alil bromür (80) bileşiğinin şekil 2.11'de görülen ^1H -NMR spektrumunda H_A protonu $\delta=6.03$ ppm'de dubletin dubletin tripleti ($J_{\text{A,B}}=16.8$, $J_{\text{A,C}}=9.9$, $J_{\text{A,D}}=7.3$ Hz), H_B protonu $\delta=5.32$ ppm'de kalın dublet ($J_{\text{A,B}}=16.8$ Hz), H_C protonu $\delta=5.15$ ppm'de kalın dublet

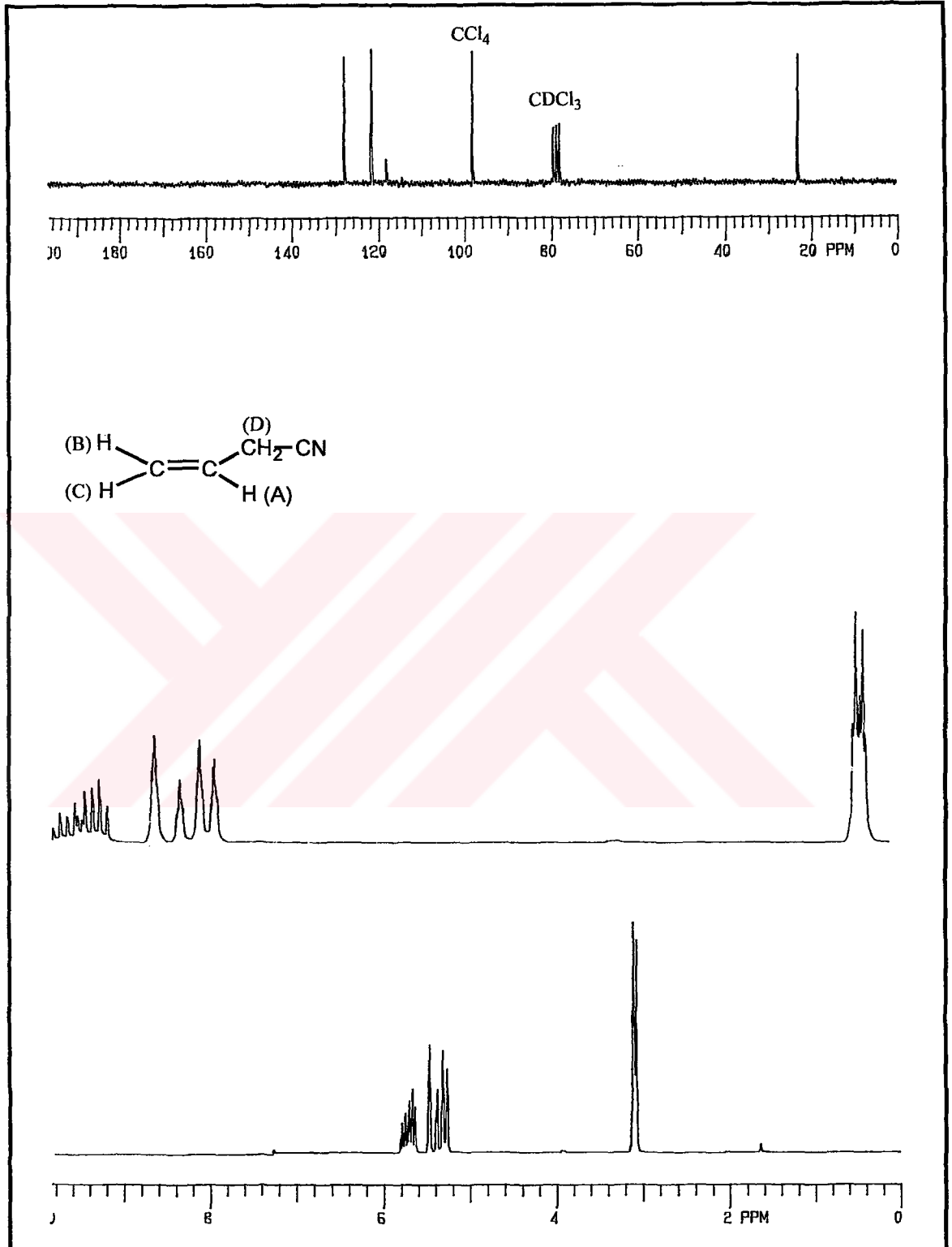
($J_{A,C}=9.9$ Hz) şeklinde rezonans olurken, H_D protonları ise $\delta=3.92$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{A,D}=7.3$, $^4J=1.0$ Hz) şeklinde rezonans olmuşlardır.

Alil bromür (**80**) bileşiğinin şekil 2.11'de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda olefinik karbonlar $\delta=136.2$ ve 120.8 ppm'de, bromun bağlı olduğu karbon ise $\delta=34.2$ ppm'de rezonans olmuştur.



Şekil 2.11. Alil bromür (**80**)'nin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4)

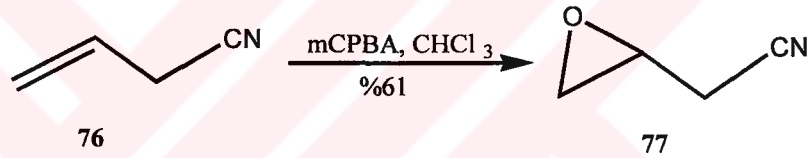
2.2.2. Alil siyanür (76)'nın Sentezi



Şekil 2.12. Alil siyanür (76)'nın 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4)

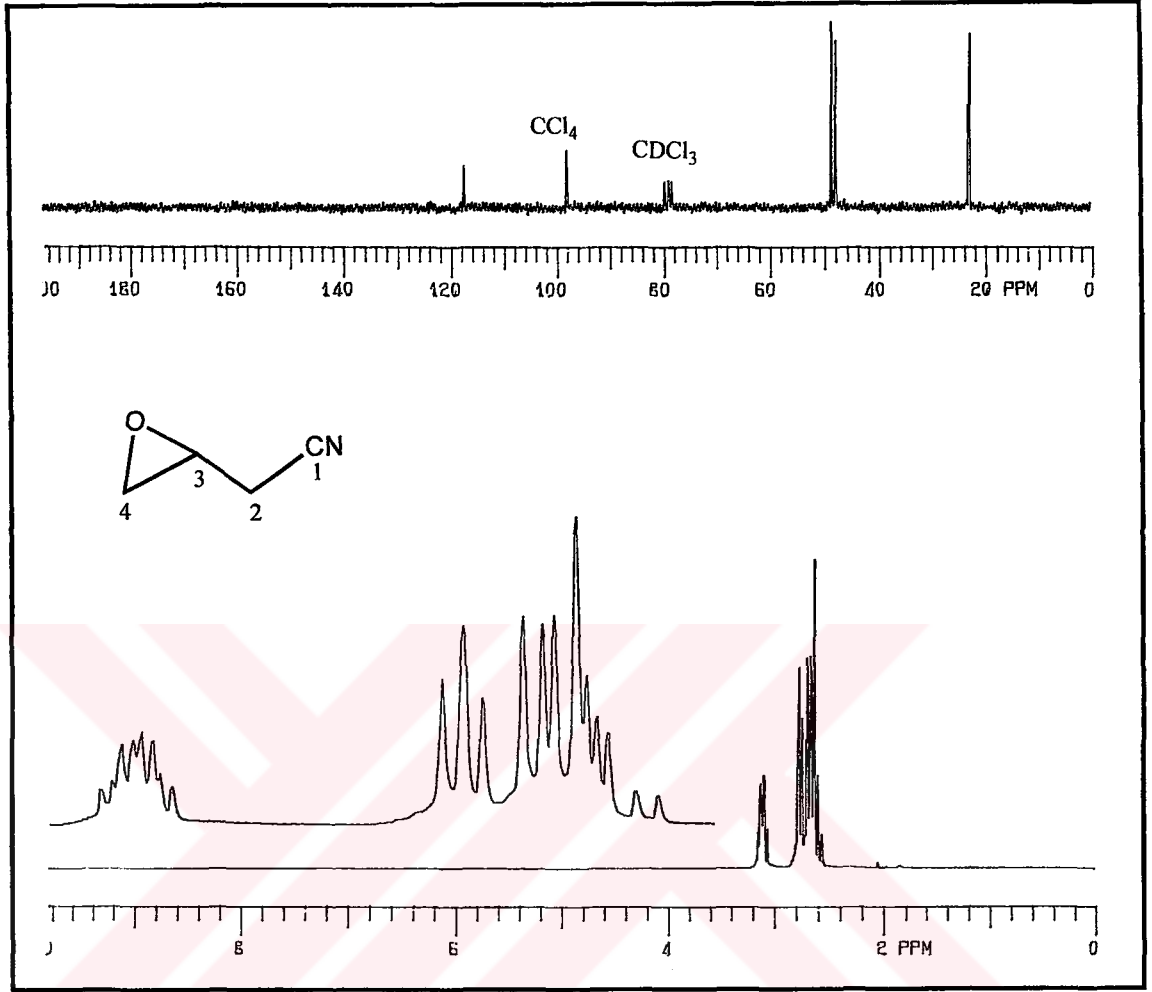
2.2.3. Alil siyanür (76)'nın Epoksidasyonu

Alil siyanür (76)'nın epoksidasyonu 8 günde gerçekleştirilmiştir (Fleming vd 2001). Yavaş yürüten pek çok reaksiyonun ultrasonik banyolarda hızlandırılabilceği gerçeği (Lie Ken Jie ve Lam 1995) dikkate alınarak, ilgili epoksidasyon reaksiyonun ultrasonik banyoda gerçekleştirilmesine karar verildi. Bu amaçla kloroform içerisinde alil siyanür (76) çözündükten sonra 20 °C'de meta-kloroperbenzoik asit ile oda sıcaklığında ultrasonik banyoda (47 kHz) 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı önce NaHSO_3 'ün sulu çözeltisiyle sonra da NaHCO_3 'ün sulu çözeltisiyle iki kere ekstraksiyonu neticesinde saf olarak %61 verimle oksiranil-asetonitril (77) sentezlendi.



Oksiranil-asetonitril (77) bileşiğinin şekil 2.13'de görülen ^1H -NMR spektrumunda epoksit protonlarından H_3 $\delta=3.15\text{-}3.07$ ppm arasında multipler olarak rezonans olurken, diğer bir epoksit protonu H_{4a} $\delta=2.77$ ppm'de triplet ($J=4.3$ Hz), diğer bir epoksit protonu H_{4b} ile nitril'in bağlı olduğu metilenik protonlar H_{2a} ile H_{2b} ise $\delta=2.70\text{-}2.56$ ppm arasında multipler olarak rezonans olmuştur.

Oksiranil-asetonitril (77) bileşiğinin şekil 2.13'de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda nitril grubunun karbonu (C_1) $\delta=115.3$ ppm'de rezonans olurken, epoksit karbonları (C_3 ve C_4) $\delta=46.3$, $\delta=45.7$ ppm'de rezonans olmakta, nitril grubunun bağlı olduğu metilenik CH_2 karbonu (C_2) ise $\delta=20.7$ ppm'de rezonans olmuştur.



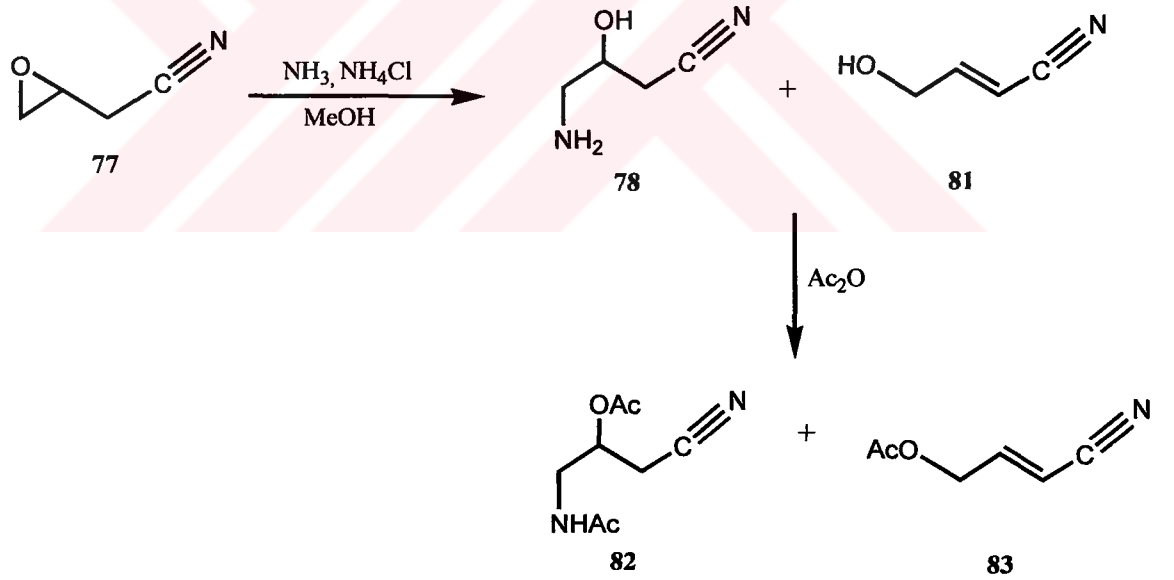
Şekil 2.13. Oksiranil-asetonitril (77)'nin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 ve CCl_4)

2.2.4. Oksiranil-asetonitril (77)'nin NH_3 ile Açılması ve Oluşan Ürünlerin Asetilasyonu

Literatürdeki pek çok örnekte epoksitlerin amonyakla süstitüsyona maruz kaldıklarında 2-aminoalkollerini verdikleri bildirilmektedir (McManus vd 1973). Epoksit 77'nin de amonyakla süstitüsyon sonucu amonyağın nükleofil olarak 4- pozisyonunu tercih etmesi daha muhtemel olduğundan bu reaksiyonun GABOB (15) için öncü bir bileşik olan 4-amino-3-hidroksibutannitril (78)'i vermesi beklenebilir.

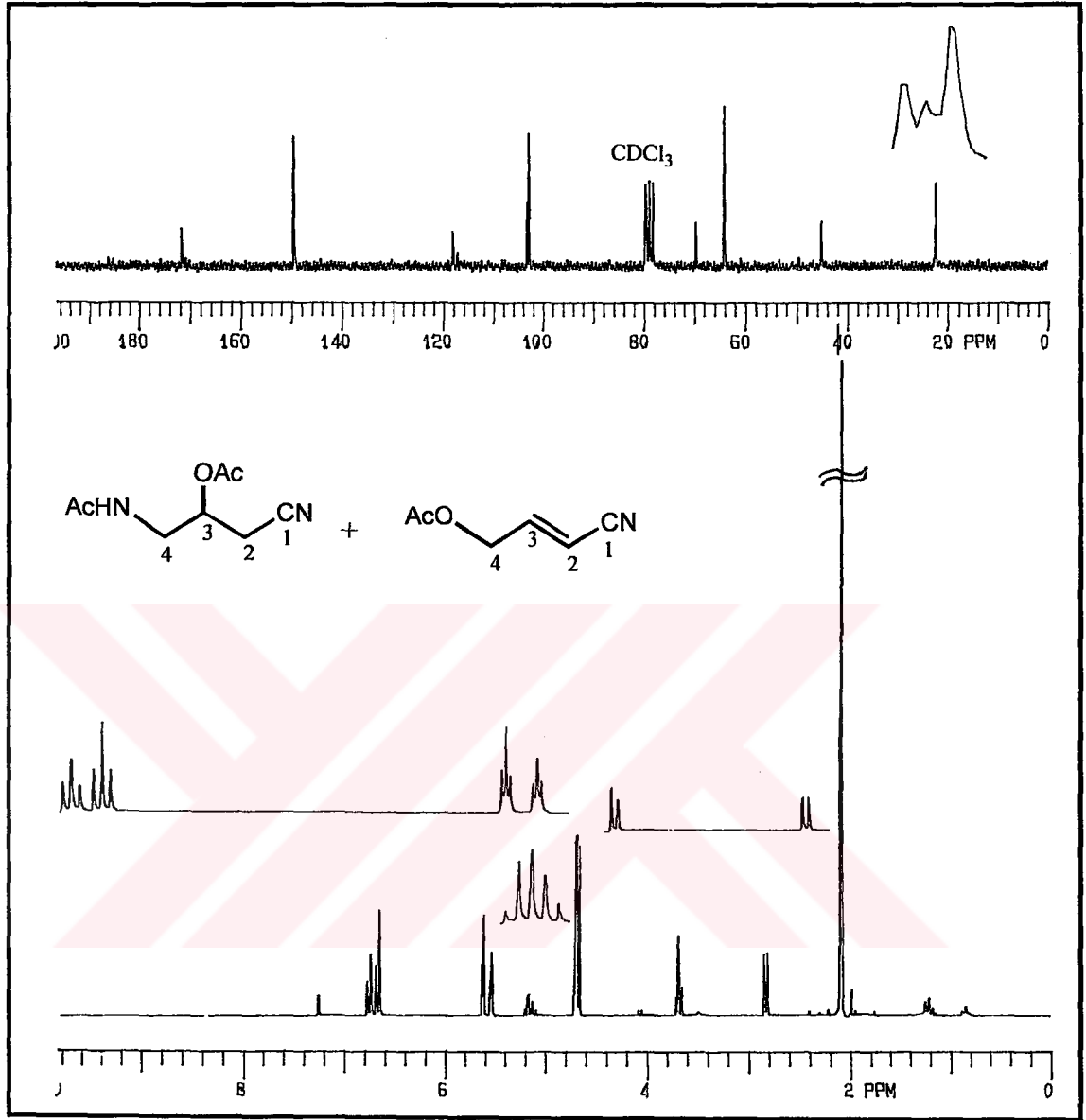
Bu amaçla NH_4Cl 'ün mutlak etanol içindeki çözeltisine oksiranil-asetonitril (**77**) ilave edildi. 8 saat NH_3 gazı geçirildikten sonra (E)-4-hidroksibut-2-enitril (**81**) ve 4-amino-3-hidroksibutannitril (**78**)'den oluşan reaksiyon karışımı elde edildi.

Karışımındaki bileşikleri karakterize etmek ve kromatografik yöntemle daha kolay ayırmak için; piridin içerisinde asetikanhidrit ile muamele edilerek asetatlarına çevrildi. Elde edilen asetat karışımı ince tabaka kromatografisi ile %15 etilasetat/ %85 n-hekzan çözücü karışımında saflaştırılmak istendi, fakat ürünler birbirinden ayıramadı. Bunun üzerine ürünlerin yapıları NMR spektrumuna dayalı olarak aydınlatıldı ve reaksiyonun hem sübstitüsyon hem de eliminasyon ile yürüyebileceği dikkate alınarak yapılardan birinin 4-amino-3-hidroksibutannitril N ve O diasetat (**82**) ve diğerinin de (E)-4-hidroksibut-2-enitril asetat (**83**) olabileceğine karar verildi.



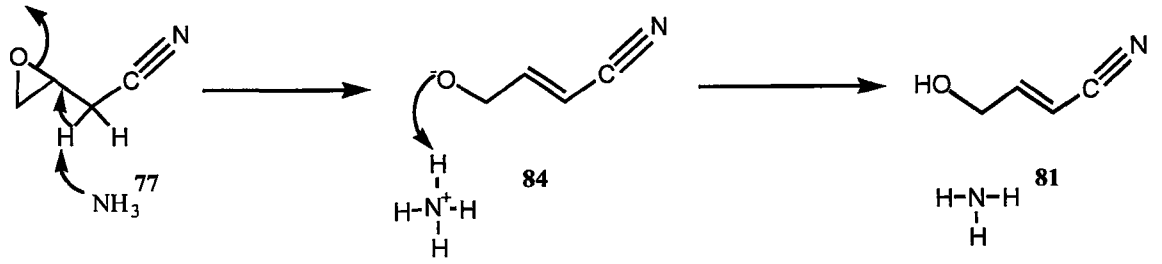
Şekil 2.14’de görülen bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (E)-4-hidroksibut-2-ennitril asetat (**83**) bileşiğine ait olan olefinik protonlar $\delta=5.54$ ve $\delta=6.77$ ppm’de AB sistemi vermektedir. AB sistemin A kısmı H_3 protonuna ait olup $\delta=6.77$ ppm’de H_2 , H_{4a} ve H_{4b} ile etkileşerek dubletin tripleti ($J_{2,3}=16.4$, $J_{3,4}=4.4$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. AB sisteminin B kısmını oluşturan H_2 protonu, $\delta=5.54$ ppm’de H_3 protonu ile visinal, H_{4a} ve H_{4b} protonları ile de alilik olarak etkileşerek dubletin tripleti ($J_{2,3}=16.4$, $J_{2,4}=2.2$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Asetat grubuna komşu metilenik protonlar $\delta=4.68$ ppm’de dubletin dubleti ($J_{3,4}=4.4$, $J_{2,4}=2.2$ Hz) şeklinde, asetat grubundaki metil protonları ise $\delta=2.07$ ppm’de singlet olarak rezonans olmuşturlardır. 4-Amino-3-hidroksibutannitril N ve O diasetat (**82**) bileşiğine ait olan H_3 protonları $\delta=5.20$ ppm’de pentet ($J_{3,4}=J_{2,3}=5.3$ Hz) şeklinde rezonans olurken, H_4 protonları $\delta=3.69$ ppm’de H_3 ile etkileşerek dublet ($J_{3,4}=5.8$ Hz), H_2 protonları ise $\delta=2.84$ ppm’de H_3 ile etkileşerek dublet ($J_{2,3}=5.2$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Azota bağlı asetattaki metil protonları ile diğer asetattaki metil protonları $\delta=2.07$ ppm’de singlet olarak rezonans olmuşturlardır.

Şekil 2.14’de görülen **82** ve **83** bileşiklerine ait olan ^{13}C -NMR spektrumunda asetat grubundaki karbonil karbonları $\delta=171.8$ ppm’de, olefinik karbonlardan biri $\delta=149.6$ ppm’de rezonans olurken, nitril grubunun karbonu $\delta=118.3$ ppm’de, nitril’in bağlı olduğu olefinik karbonlardan diğeri ise $\delta=103.2$ ppm’de rezonans olmuşturlardır. Asetat grubunun bağlı olduğu karbonlar $\delta=69.9$ ve 64.2 ppm’de, azotun bağlı olduğu karbon (C_4) $\delta=45.3$ ppm’de ve asetat grubundaki metil karbonları ise $\delta=22.6$, 22.5 ve 22.4 ppm’de rezonans olmuşturlardır.



Şekil 2.14. 4-Amino-3-hidroksibutannitril N ve O diasetat (**82**) ve (E)-4-hidroksibut-2-enitril asetat (**83**)’den oluşan reaksiyon karışımının 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

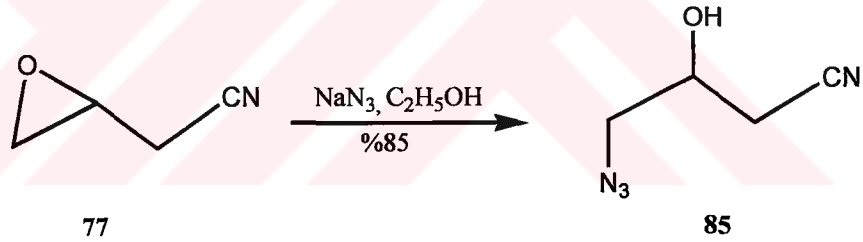
Şema 2.4’de (E)-4-hidroksibut-2-enitril (**81**) ürünün oluşumu için muhtemel reaksiyon mekanizması görülmektedir. 2 pozisyonundaki hidrojenlerin nitril grubunun indüktif etkisi nedeniyle asidik olduğu dikkate alınır, amonyak baz olarak bu protonlara saldırabilir ve epoksit halkası açılmak suretiyle ara ürün **84**, proton değişimi neticesinde de (E)-4-hidroksibut-2-enitril (**81**) oluşabilir.



Şema 2.4

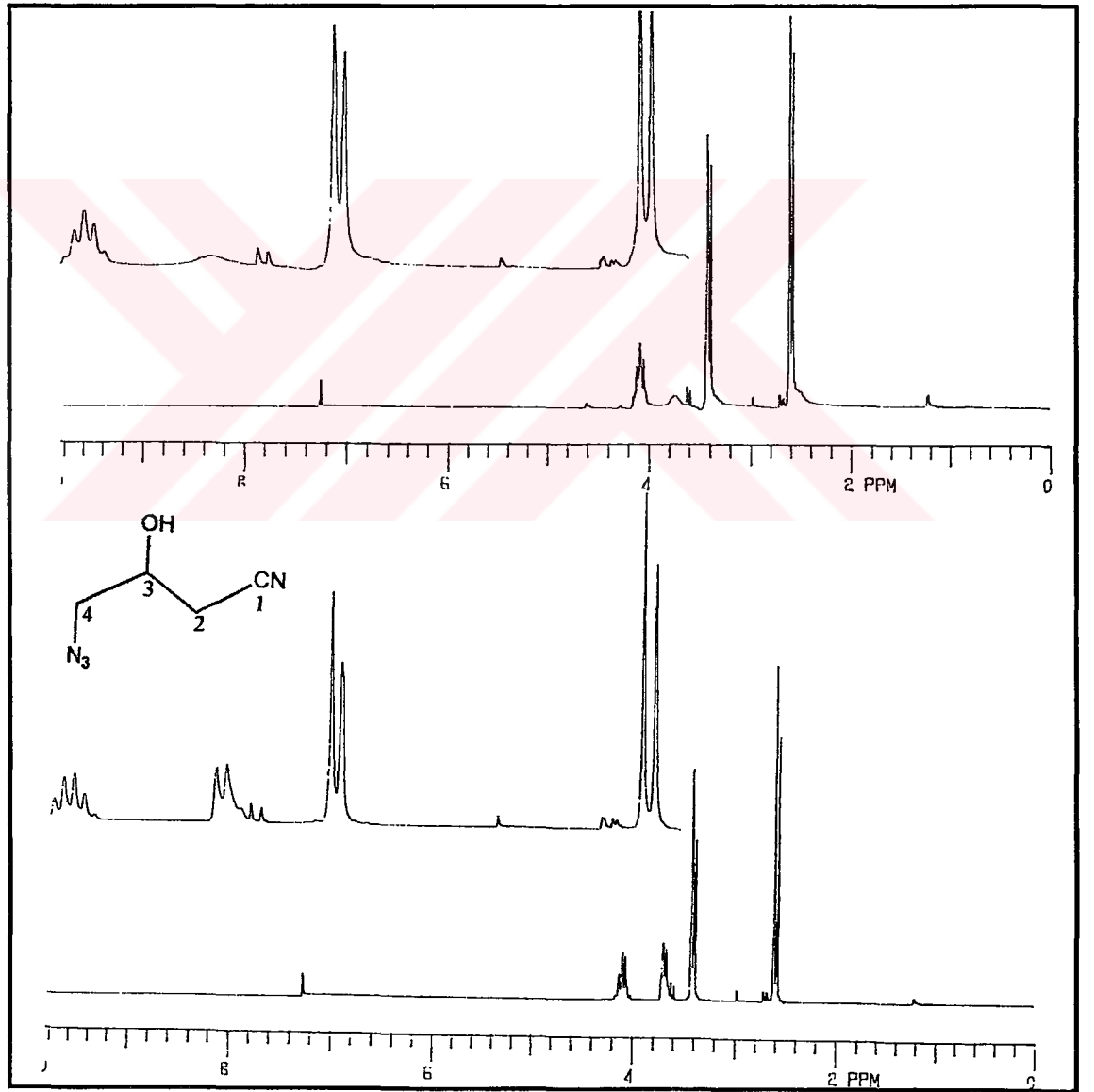
2.2.5. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (85)'in Sentezi

Oksiranil-asetonitril (77)'nin amonyakla süstitüsyonun baz katalize izomerleşme ile birlikte yürütmesi nedeniyle sentetik rota değıştirildi ve epoksit 77'nin NaN₃ ile muamele edilerek azidasyonuna ve akabinde de azido grubunun indirgenerek amine çevrilmesine karar verildi.



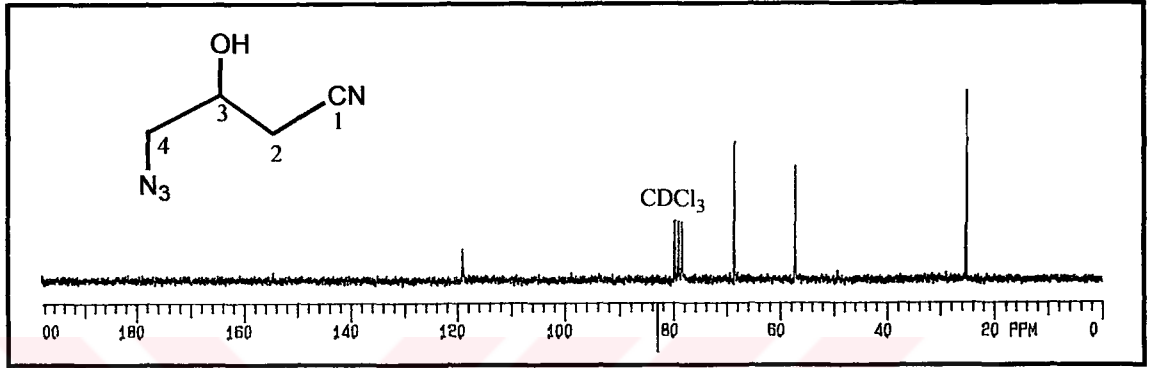
Epoksit 77'nin mutlak etanol içerisinde ve amonyum klorürlü ortamda sodyum azidle reaksiyonundan 4-azido-3-hidroksibutannitril (85) sentezlendi. Bu yöntemde epoksit 77'nin etanoldeki çözeltisine 1.2 ekivalent NaN₃ ve 1.2 ekivalent NH₄Cl ilave edilip 24 saat refluks edildikten sonra ekstraksiyon işlemi takiben çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra 4-azido-3-hidroksibutannitril (85) (Jung ve Shaw 1980) %85 verimle sentezlendi.

4-Azido-3-hidroksibutannitril (**85**) bileşiğinin şekil 2.15’de görülen ^1H -NMR spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu H_3 protonu $\delta=4.19\text{-}4.03$ ppm arasında hektet ($J_{3,4}=J_{2,3}=5.5$ Hz) verirken, D_2O ile değişim yapıldığında ise pentet şeklinde rezonans olmaktadır. OH protonu ise $\delta=3.67$ ppm’de dublet ($J_{3,\text{OH}}=5.3$ Hz), azid’in bağlı olduğu karbondaki H_4 protonları $\delta=3.41$ ppm’de dublet ($J_{3,4}=5.1$ Hz) şeklinde rezonans olurken, nitril’in bağlı olduğu karbondaki H_2 protonları ise $\delta=2.65$ ppm’de dublet ($J_{2,3}=5.9$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur.



Şekil 2.15. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (**85**)’in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve D_2O exchange spektrumu (CDCl_3)

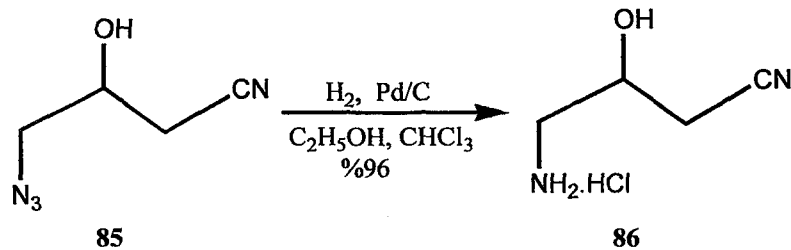
4-Azido-3-hidroksibutannitril (**85**) bileşiğinin şekil 2.16'da görülen ^{13}C -NMR spektrumunda nitril grubunun karbonu (C_1) $\delta=118.9$ ppm'de, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon (C_3) $\delta=68.5$ ppm'de, azidin bağlı olduğu karbon (C_4) $\delta=57.2$ ppm'de, nitrilin bağlı olduğu karbon (C_2) ise $\delta=25.2$ ppm'de rezonans olmuştur.



Şekil 2.16. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (**85**)'in 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

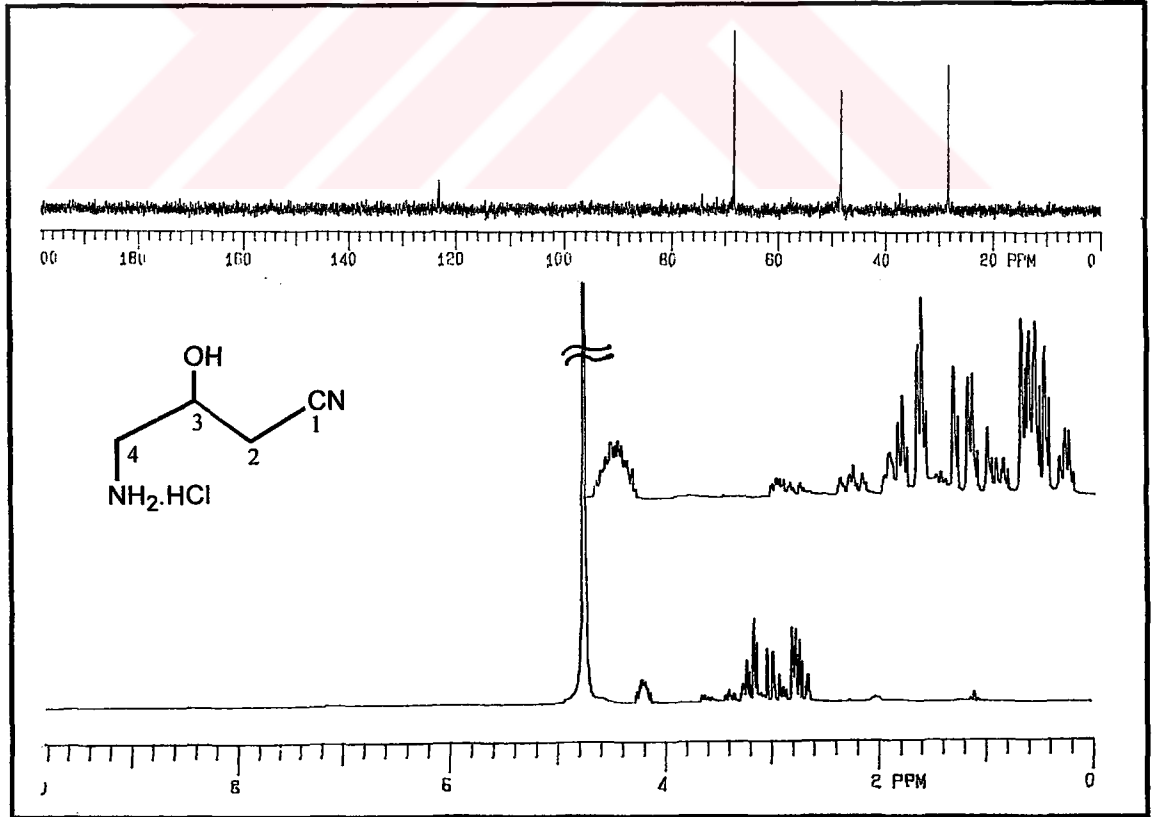
2.2.6. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (**85**) Bileşiğinin Hidrojenasyonu

Azidlerin Pd-C katalizörlüğünde indirgenerek ilgili amin bileşiklerine dönüştürülmesi literatürde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla, 4-azido-3-hidroksibutannitril (**85**), mutlak etanolde çözüldükten sonra üzerine katalitik miktarda Pd/C katalizörü ve CHCl_3 katıldı. Oda sıcaklığında 24 saat hidrojen atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda %96 verimle 4-amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (**86**) elde edildi. Bu reaksiyonda kloroform da hidrojenlemeye maruz kalmakta ve bunun sonucunda HCl üretilmektedir. Oluşan HCl de, amin grubunu hidroklorür tuzuna dönüştürmektedir (Jung ve Shaw 1980).



4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (**86**) bileşiğinin şekil 2.17’de görülen ^1H -NMR spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu H_3 protonu $\delta=4.24\text{--}4.15$ ppm arasında multiplet verirken, amino grubunun bağlı olduğu karbondaki H_4 protonları $\delta=3.25\text{--}2.95$ ppm arasında multiplet vermektedir. Nitril grubunun bağlı olduğu karbondaki H_2 protonları ise $\delta=2.92\text{--}2.64$ ppm arasında multiplet verdiği görülmektedir. OH protonu ise çözücü olarak kullanılan D_2O içindeki DOH sinyalleri ile aynı yerde rezonans olduğu için ^1H -NMR’da görülmemektedir.

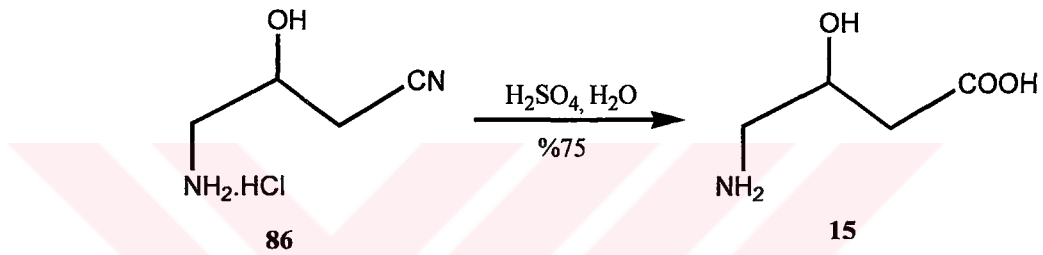
4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (**86**) bileşiğinin şekil 2.17’de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda nitril grubunun karbonu (C_1) $\delta=123.3$ ppm’de, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon (C_3) $\delta=68.3$ ppm’de, amino grubunun bağlı olduğu karbon (C_4) $\delta=48.4$ ppm’de ve nitrilin bağlı olduğu karbon (C_2) $\delta=28.4$ ppm’de rezonans olmuştur.



Şekil 2.17. 4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (**86**)’nın 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (D_2O) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (D_2O)

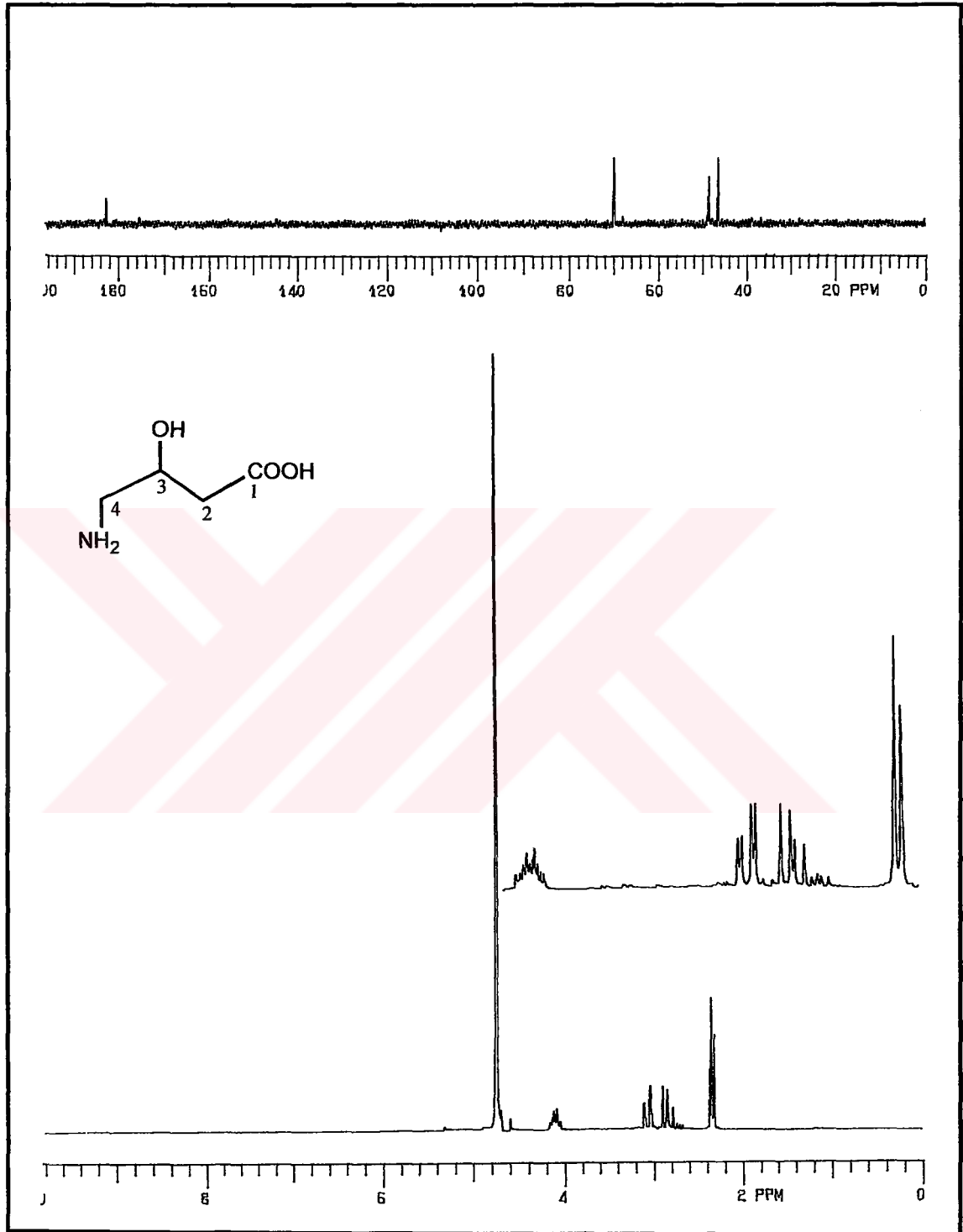
2.2.7. 4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (86) Bileşiğinin Hidrolizi

4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (86)'nın literatürde tanımlanan bir yöntemle (Jung ve Shaw 1980) derişik H_2SO_4 çözeltisinde geri soğutucu altında ısıtılarak hidroliz edildi. %75 verimle 4-amino-3-hidroksibutirik asit (GABOB) (15) elde edildi. Böylece hedeflenen 4-amino-3-hidroksibutirik asit (GABOB) (15) alil siyanür (76)'dan başlayarak 4 adımda sentezlenmiş oldu.



4-Amino-3-hidroksibutirik asit (15) bileşiğinin şekil 2.18'de görülen ^1H -NMR spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu H_3 protonu $\delta=4.18\text{-}4.10$ ppm arasında multiplet vermektedir. Amino grubunun bağlı olduğu karbondaki H_4 protonları $\delta=3.07$ ve $\delta=2.85$ ppm'de AB sistemi vermektedir. AB sisteminin A kısmını oluşturan H_{4a} protonu, H_{4b} protonu ile geminal, H_3 protonu ile de visinal etkileşerek $\delta=3.07$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{vic}=3.2$, $J_{gem}=13.1$ Hz) şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmını oluşturan H_{4b} protonu, H_{4a} protonu ile geminal, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki proton ile visinal etkileşerek $\delta=2.85$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{vic}=9.4$, $J_{gem}=13.1$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. H_2 protonları ise $\delta=2.35$ ppm'de dublet ($J_{vic}=6.8$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur.

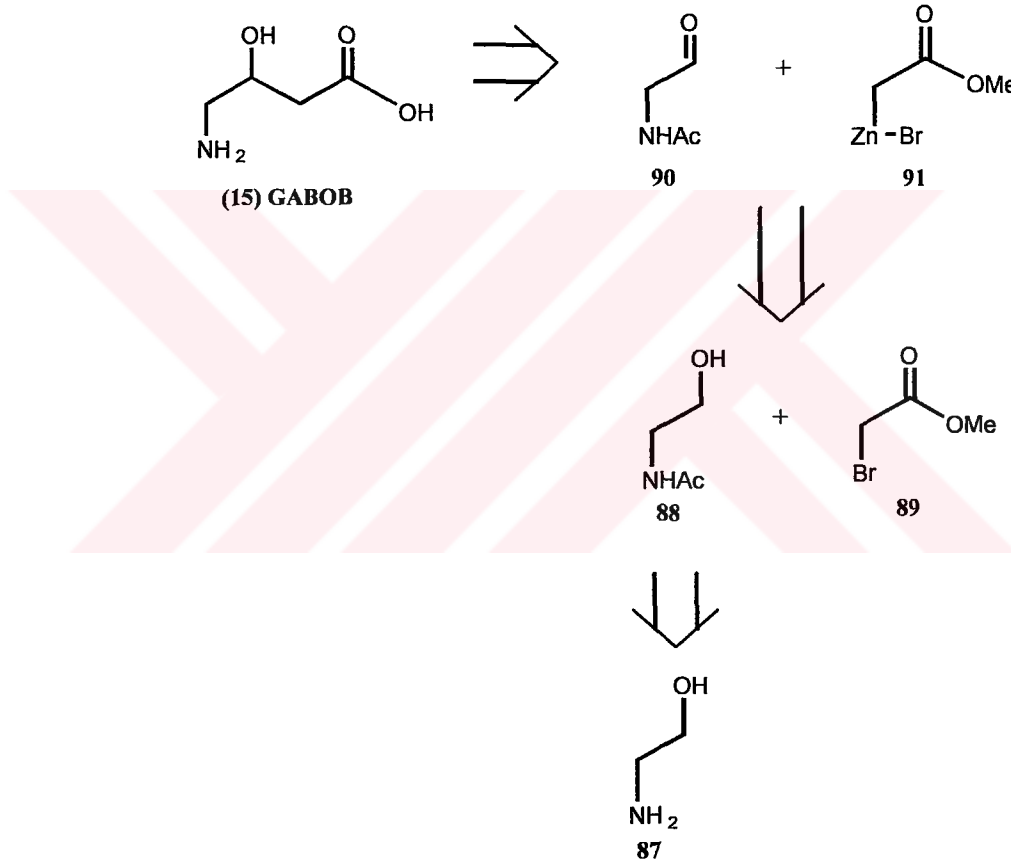
4-Amino-3-hidroksibutirik asit (15) bileşiğinin şekil 2.18'de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda karboksil karbonu (C_1) $\delta=183.1$ ppm'de, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon (C_3) $\delta=70.1$ ppm'de, amino grubunun bağlı olduğu karbon (C_4) $\delta=48.8$ ppm'de ve metilenik (C_2) karbonu $\delta=46.8$ ppm'de rezonans olmuştur.



Şekil 2.18. 4-Amino-3-hidroksibutirik asit (15)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (D_2O) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (D_2O)

2.3. 2-Amino-etanol (87)'ye Dayalı Olarak Yapılan Sentezler

GABOB (15) sentezi için yapılan diğer bir retro-sentetik analizde GABOB (15)'in 2-amino-etanol (87) ve metil bromoasetat (89)'a dayalı olarak bir sentetik strateji geliştirildi. Bu sentetik stratejiye göre GABOB (15), aldehit 90 ve organo çinko bileşiği 91'in Reformatsky tipi bir reaksiyonuyla elde edilebilir. 90 bileşiğinin de N-(2-hidroksietil) asetat (88)'den elde edilebileceği düşünüldü.

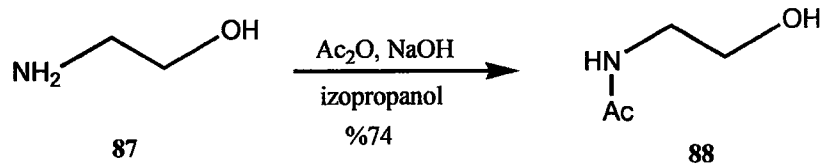


Şema 2.5

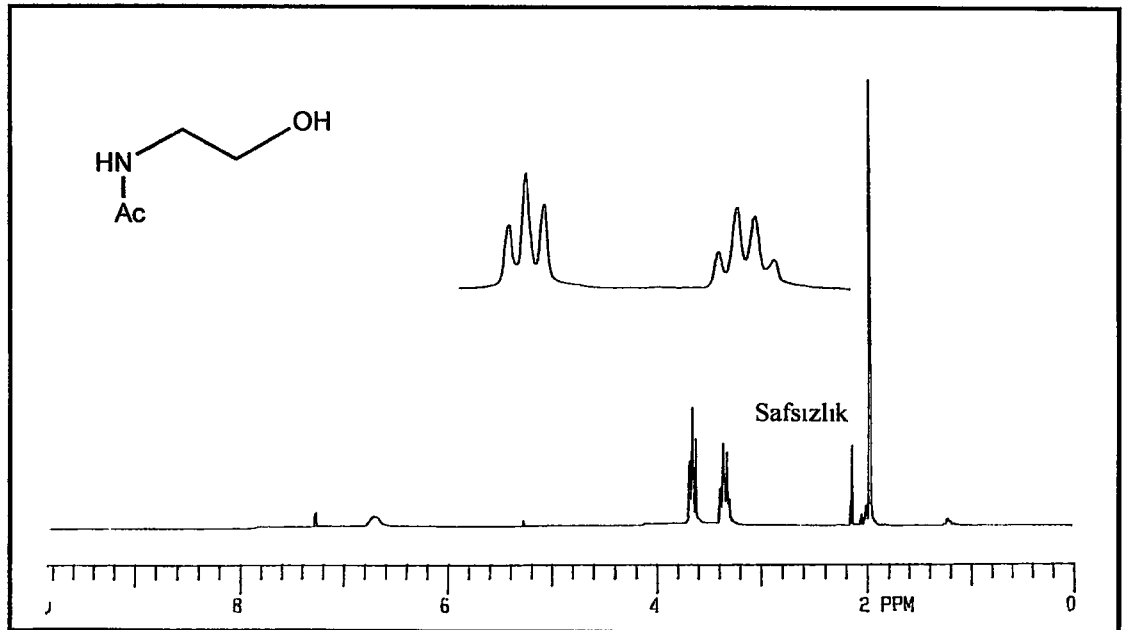
2.3.1. 2-Amino-etanol (87) Bileşiğinin Asetilasyonu

2-Amino-etanol (87)'nin kemoseçici olarak asetillenmesi literatürde rapor edilmiştir (Srivastava vd 1992). Kendisi sıvı bir bileşik olan 2-amino-etanol (87) izopropanolde

çözüldü ve üzerine NaOH'in sudaki çözeltisi ilave edildi. Daha sonra asetik anhidrit ilave edilerek, karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. İzopropanol düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Karışım etilasetat ile ekstrakte edilip, çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra %74 verimle N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**) elde edildi.

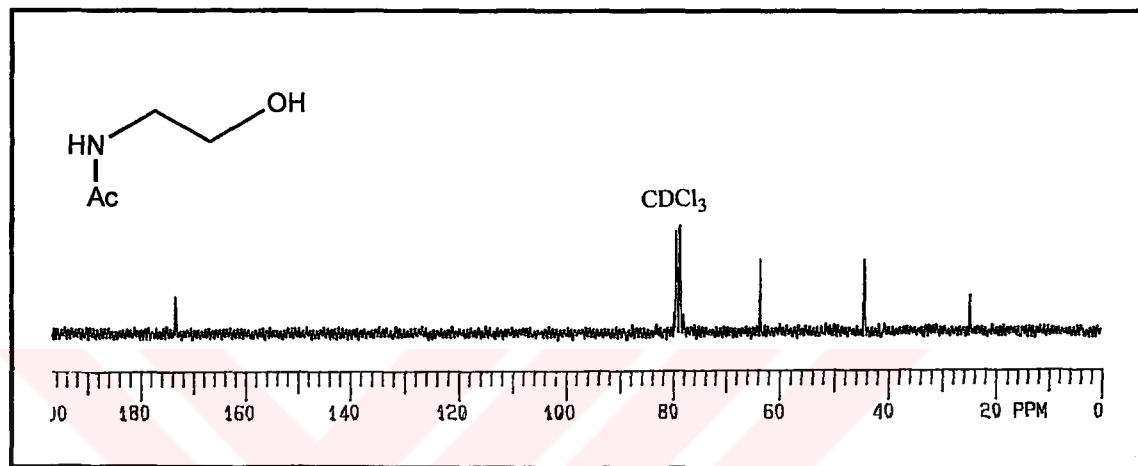


N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**) bileşiğinin şekil 2.19'da görülen ^1H -NMR spektrumunda NH protonları $\delta=6.70$ ppm'de geniş singlet vermektedir. Hidroksil grubunun bağlı olduğu metilenik protonlar $\delta=3.66$ ppm'de triplet ($J=5.1$ Hz) şeklinde rezonans olurken, amit grubunun bağlı olduğu metilenik protonları ise $\delta=3.35$ ppm'de kuartet ($J=5.2$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. C-2'deki protonların C-1'deki iki protona ilaveten NH protonları ile de etkileştiği görülmektedir. Hidroksil protonu ise $\delta=2.02$ ppm'de singlet vermektedir.



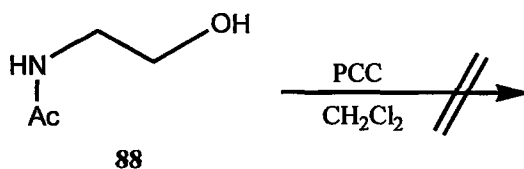
Şekil 2.19. N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**) bileşiğinin şekil 2.20’de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda asetat grubundaki karbonil karbonu $\delta=173.4$ ppm’de, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon $\delta=63.7$ ppm’de ve NH’nın bağlı olduğu karbon $\delta=44.4$ ppm’de görülmektedir. Asetat grubunun metil karbonu ise $\delta=24.9$ ppm’de rezonans olmuştur.



Şekil 2.20. N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**)’in 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

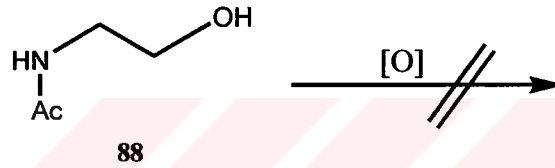
2.3.2. N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**)’in Oksidasyonu Amacıyla Yapılan Çalışmalar



Piridinyumklorokromat (PCC), hidroklorik asit içinde çözünmüş CrO_3 üzerine piridin’in ilavesiyle elde edilir. Literatürlerde PCC’nin metilen klorür gibi organik çözücülerde kolayca çözünebilen, çeşitli alkoller’i yüksek verimlerde uygun karbonil bileşiklerine oksitliyeabilen ılıman, seçici ve kararlı bir yükseltgenme reaktifi olduğu rapor edilmiştir (Agarwal vd 1990). Bu amaçla N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**)’in farklı reaksiyon şartlarında PCC ile yükseltgenmesine karar verildi.

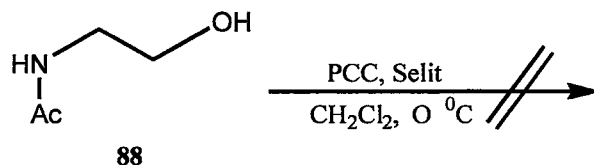
PCC metilen klorür'de çözülüp 0 °C'ye soğutulduktan sonra bu çözeltiye, N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**)'in metilen klorür'deki çözeltisi ilave edilerek 48 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılıp, süzüldü. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 200 MHz ¹H-NMR'ı alındığında herhangi bir yükseltgenmenin olmadığı belirlendi.

2.3.3. N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**) Bileşiğinin Çeşitli Oksidasyon Reaktifleri ile Reaksiyonları

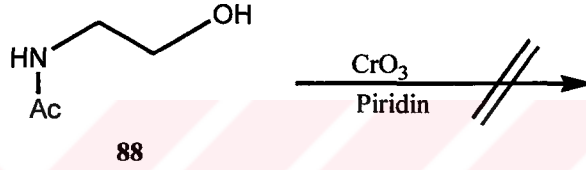


[O] Reaktifleri (a)- PCC, Selit, CH₂Cl₂, 0 °C
 (b)- CrO₃, Piridin
 (c)- MnO₂, Aseton
 (d)- NBS.(CH₃)₂S, NEt₃

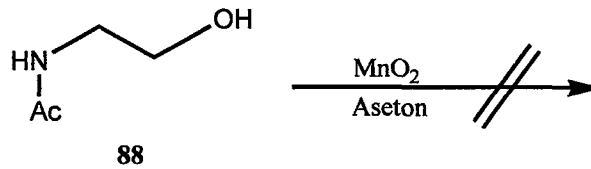
(a)- (Padwa vd 1997), PCC-selit kullanarak 3-(3,4-dimetoksifenil)propanolün iyi bir verimle 3-(3,4-dimetoksifenil) propiyonaldehite yükseltgendiğini bildirmektedirler. Bu amaçla PCC ve selit metilen klorür içerisinde 30 dakika şiddetli bir şekilde karıştırıldı. Karışım 0 °C'ye soğutulup N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**)'in metilen klorür'deki çözeltisi ilave edildi. 2 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılıp süzüldü. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 200 MHz ¹H-NMR'ı alındığında herhangi bir yükseltgenmenin olmadığı belirlendi.



(b)- Literatürlerde CrO_3 -piridin kompleksinin metilenklorür gibi organik çözücülerde kolayca çözünebilen, primer ve sekonder alkollerini yüksek verimlerle aldehit ve ketonlara oksitliyeabilen bir reaktif olduğu rapor edilmiştir (Gleiter vd 1987). CrO_3 metilenklorürde çözülmüş piridin üzerine ilave edilerek oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra metilen klorür içinde çözülmüş N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**) ilave edilerek 36 saat manyetik olarak karıştırılıp süzöldü. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ 'ı alındığında herhangi bir yükseltgenmenin olmadığı belirlendi.

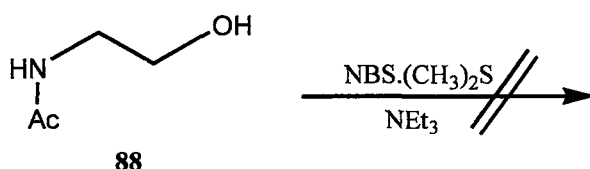


(c)- MnO_2 hidroksil grupları için oldukça spesifik bir yükseltgen olup çoğunlukla alilik alkollerini α,β -doymamış aldehit ve ketonlara yükseltmek için kullanılan bir yükseltgeyicidir. Ancak primer alkollerini aldehite yükseltmediğine dair literatür örnekleri vardır (Wendler vd 1951). Bu amaçla N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**) asetonda çözülerek üzerine MnO_2 ilave edilip azot atmosferinde 168 saat karanlıkta manyetik olarak karıştırılıp, süzöldü. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ 'ı alındığında herhangi bir yükseltgenmenin olmadığı belirlendi.



(d)- Başka bir literatür örneğinde iminosülfonyum tuzları kullanılarak primer ve sekonder alkollerin selektif oksidasyonu gerçekleştirilmiştir (Kim vd 1984). Bunun için ya N-klorosüksinimit (NCS) ile dialkil sülfidler yada N-bromosüksinimit (NBS) ile diizopropil sülfid ve dimetil sülfidler kullanılmıştır. NBS metilen klorürde çözüldükten sonra, üzerine 0 °C'de dimetilsülfür ilave edildi ve beyaz renkli katı oluştuğu görüldü.

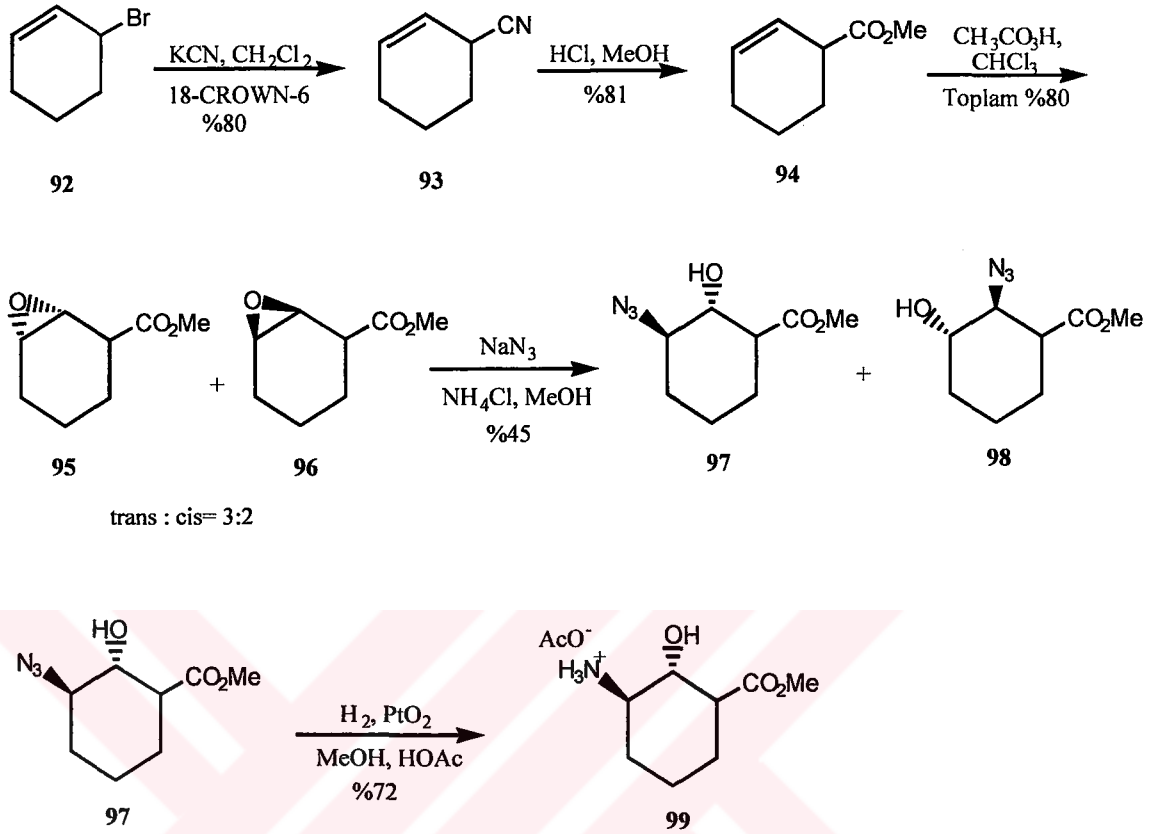
30 dakika 0 °C'de karıştırıldıktan sonra N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**)'in metilenklorür'deki çözeltisi ilave edilip 2 saat daha 0 °C'de karıştırıldıktan sonra metilenklorür içerisinde çözölmüş NEt₃ ilave edilerek 20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Organik faz su ile yıkanıp MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 200 MHz ¹H-NMR'ı alındığında herhangi bir yükseltgenmenin olmadığı belirlendi.



Amin veya N-asetil grubunun varlığında hidroksil taşıyan bir organik molekülün ilgili karbonil bileşiğine dönüştürüldüğü bir oksidasyon yöntemine literatür taramalarımızda rastlanmamıştır. Bu durumda **88**'in oksidasyonu için literatürde primer alkollerin aldehitlere yükseltgenmesi için tanımlanmış olan PCC, CrO₃, MnO₂ ve NBS.(CH₃)₂S yöntemleri uygulanmış fakat başarılı olunamamıştır. Olayın nedenlerini açıklamak için bu çalışma kapsamında daha ileri bir araştırma yapılmamıştır.

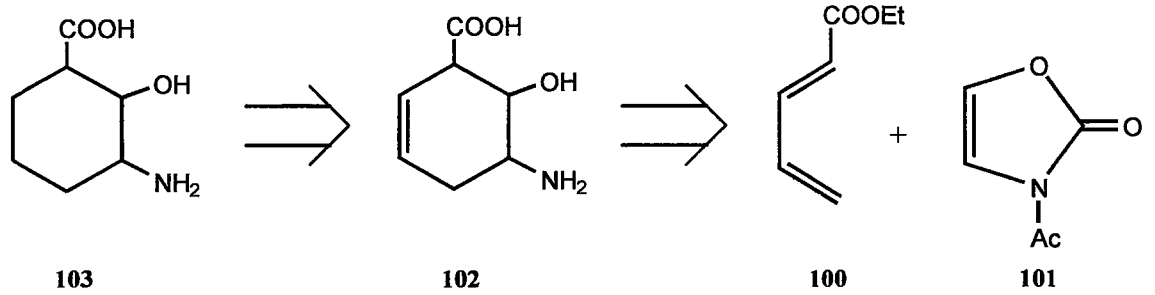
2.4. Halkalı GABOB Türevlerinin Diels-Alder Tipi Reaksiyonlara Dayalı Olarak Sentezlenmesi Amacıyla Yapılan Çalışmalar

GABOB (**15**)'in kendisi kadar siklik GABOB türevlerinin sentezine de ilgi duyulmuş ve yakın zamanda (Hutchison vd 1999) tarafından şema 2.6'da görüldüğü şekilde 3-siyanosikloheksene (**93**)'e dayalı olarak siklik bir GABOB türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şema 2.6

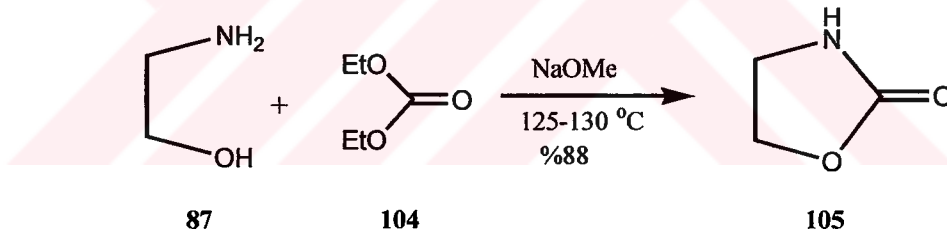
Bu senteze dikkat edilecek olursa epoksitin açılması sırasında OH ve NH_2 gruplarının trans pozisyonda oldukları görülür. Halbuki, bu iki grubun cis pozisyonda olduğu bir GABOB türevi farklı bir biyolojik aktivite gösterebilir. Şema 2.7’de görülen retrosentetik analiz böyle bir GABOB türevinin sentezi için penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) ve 3-asetil-2(3H)-oksazolon (101) maddelerinin öncü bileşikler olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, çalışmanın bu safhasında öncü bileşikler olan penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) ve 3-asetil-2(3H)-oksazolon (101) bileşiğinin sentezlenmesi ve akabinde de Diels-Alder reaksiyonu ile iki halkanın birleştirilmesine karar verildi.



Şema 2.7

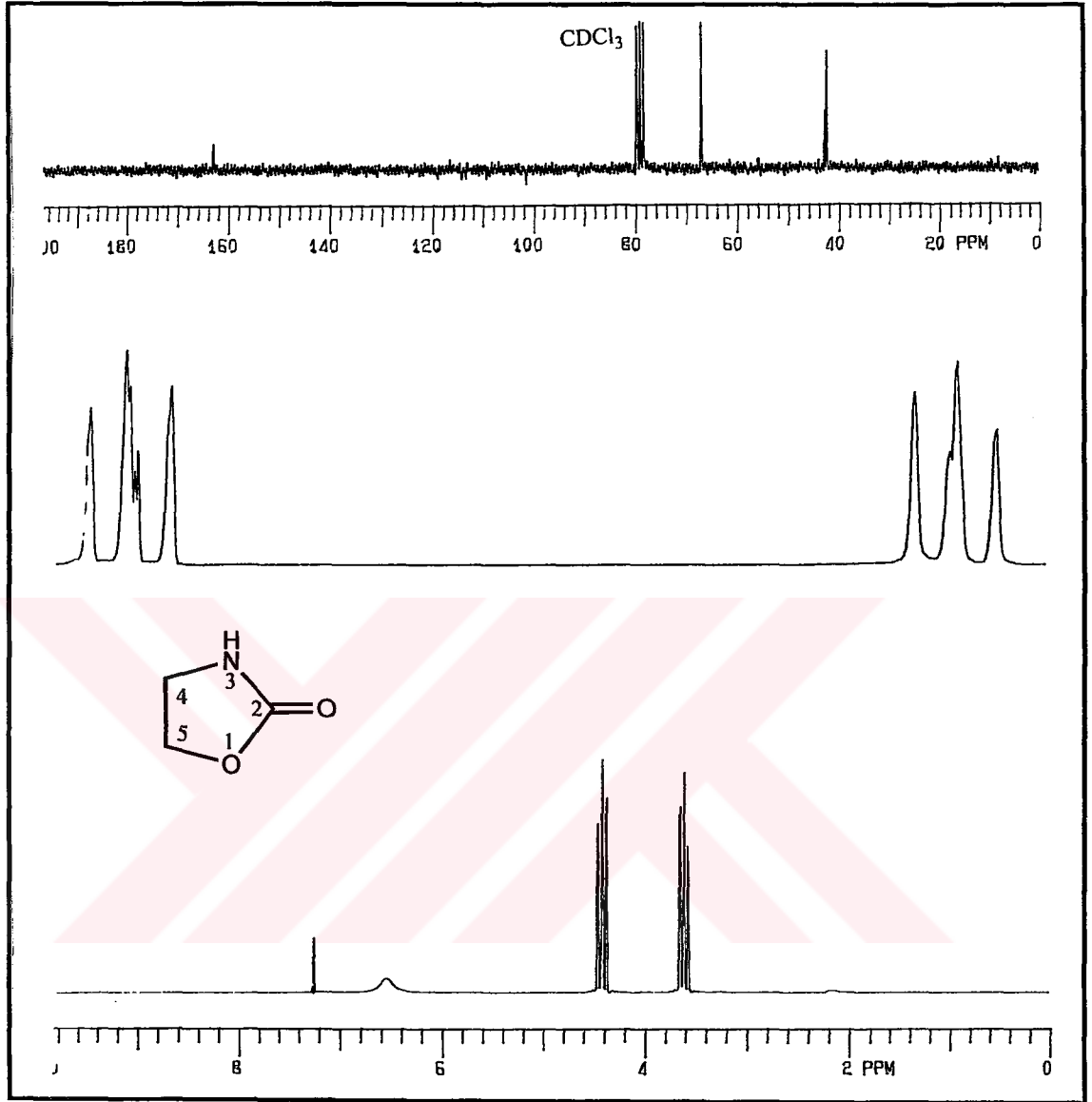
2.4.1. 2-Oksazolidinon (105)'in Sentezi

2-Amino-etanol (87), dietil karbonat (104) ve sodyum metoksit alınıp literatürde belirtildiği şekilde 120-130 °C'de bir yağ banyosunda birlikte ısıtılmak suretiyle %88 verimle 2-oksazolidinon (105) bileşiği sentezlendi (Deyrup ve Gingrich 1977).



2-Oksazolidinon (105) bileşiğinin şekil 2.21'de görülen ^1H -NMR spektrumunda NH protonu $\delta=6.54$ ppm'de yayvan bir sinyal verirken, NH'nin bağlı olduğu karbondaki, C-4'deki protonlar $\delta=4.42$ ppm'de geniş triplet ($J=8.5$, $J=7.7$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. Oksijenin bağlı olduğu karbondaki, C-5'deki protonlar da $\delta=3.61$ ppm'de geniş triplet ($J=8.1$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur.

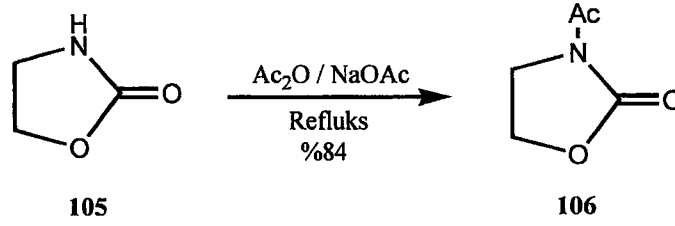
2-Oksazolidinon (105) bileşiğinin şekil 2.21'de görülen ^{13}C -NMR spektrumu molekül yapısıyla uyumludur. $\delta=162.9$ ppm'de görülen sinyal karbonil karbonu (C-2)'ye aittir. Metilenik karbonlar (C-4 ve C-5) $\delta=67.0$ ve $\delta=42.7$ ppm'de rezonans olduğu görülmektedir.



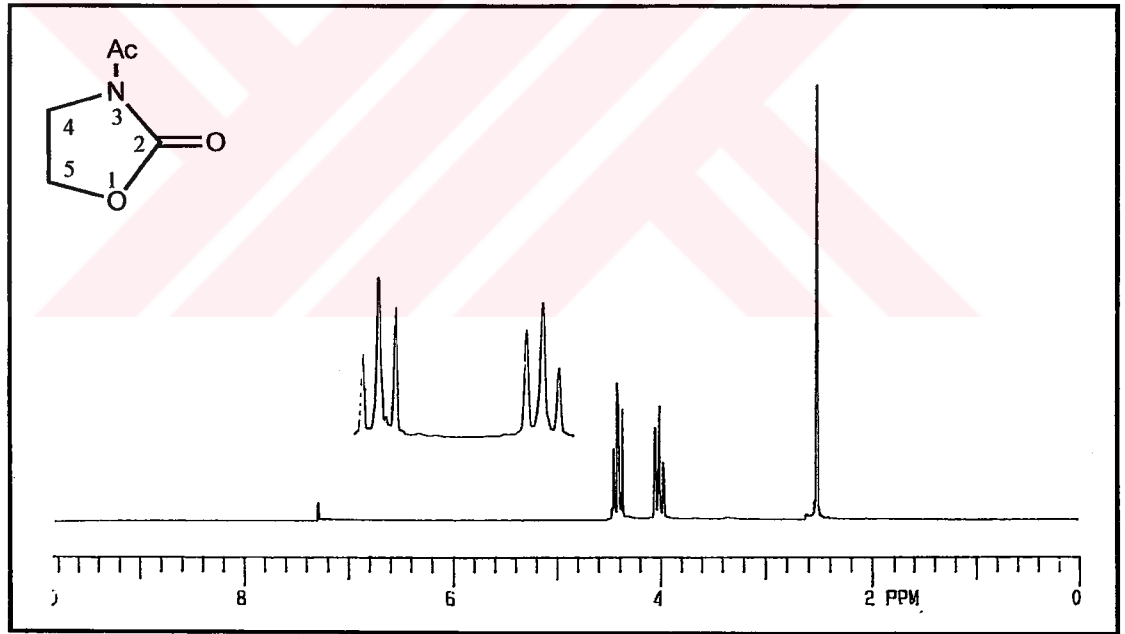
Şekil 2.21. 2-Oksazolidinon (105)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

2.4.2. 2-Oksazolidinon (105)'in Asetilasyonu

2-Oksazolidinon (105), sodyum asetat ve asetikanhidrit alınıp literatürde belirtildiği şekilde reflüks sıcaklığında manyetik olarak karıştırılmak suretiyle %84 verimle 3-asetil-2-oksazolidinon (106) bileşiği sentezlendi (Deyrup ve Gingrich 1977).

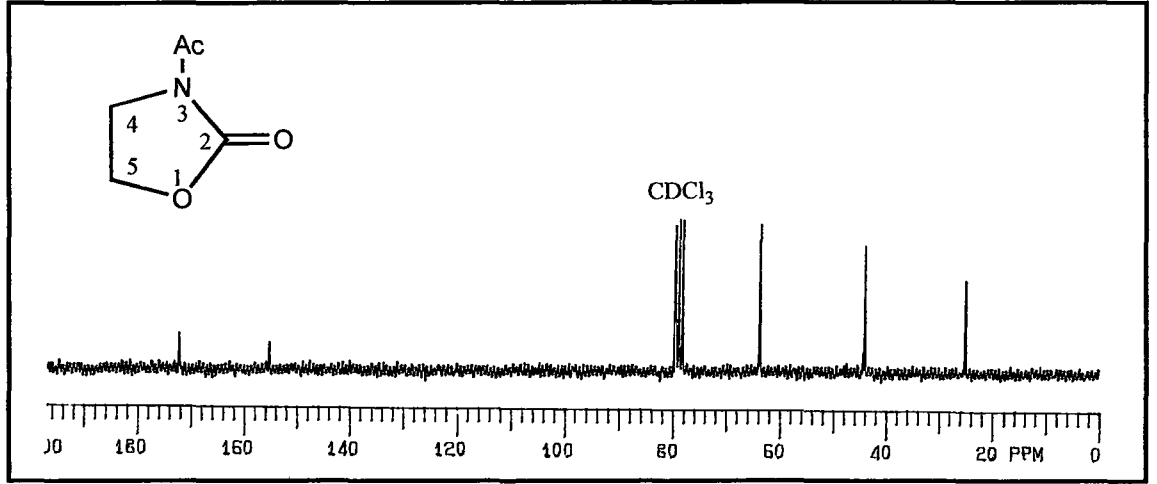


3-Asetil-2-oksazolidinon (**106**) bileşığının şekil 2.22’de görülen ^1H -NMR spektrumunda oksijenin bağlı olduğu karbondaki C-5’deki protonlar $\delta=4.41$ ppm’de triplet (H_5 , $J=8.1$ Hz) verirken, azotun bağlı olduğu karbondaki C-4’deki protonlar $\delta=4.01$ ppm’de triplet (H_4 , $J=8.1$ Hz), asetil metili ise $\delta=2.51$ ppm’de singlet vermektedir.



Şekil 2.22. 3-Asetil-2-oksazolidinon (**106**)’nın 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

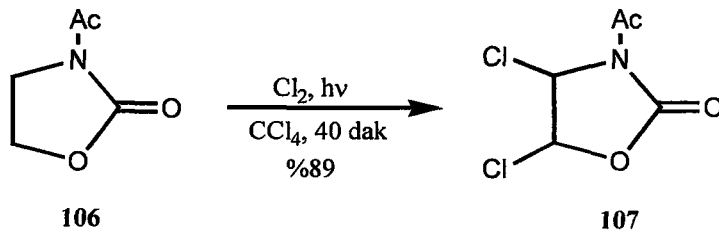
3-Asetil-2-oksazolidinon (**106**) bileşığının şekil 2.23’de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 5 sinyal görülmektedir. Asetat grubundaki karbonil karbonu $\delta=172.4$ ppm’de, karbonil karbonu $\delta=155.7$ ppm’de, oksijenin bağlı olduğu metilenik karbon $\delta=63.9$ ppm’de, azotun bağlı olduğu metilenik karbon $\delta=44.3$ ppm’de, asetat grubundaki metil karbonu ise $\delta=25.2$ ppm’de rezonans olmuştur.



Şekil 2.23. 3-Asetil-2-oksazolidinon (**106**)’nın 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

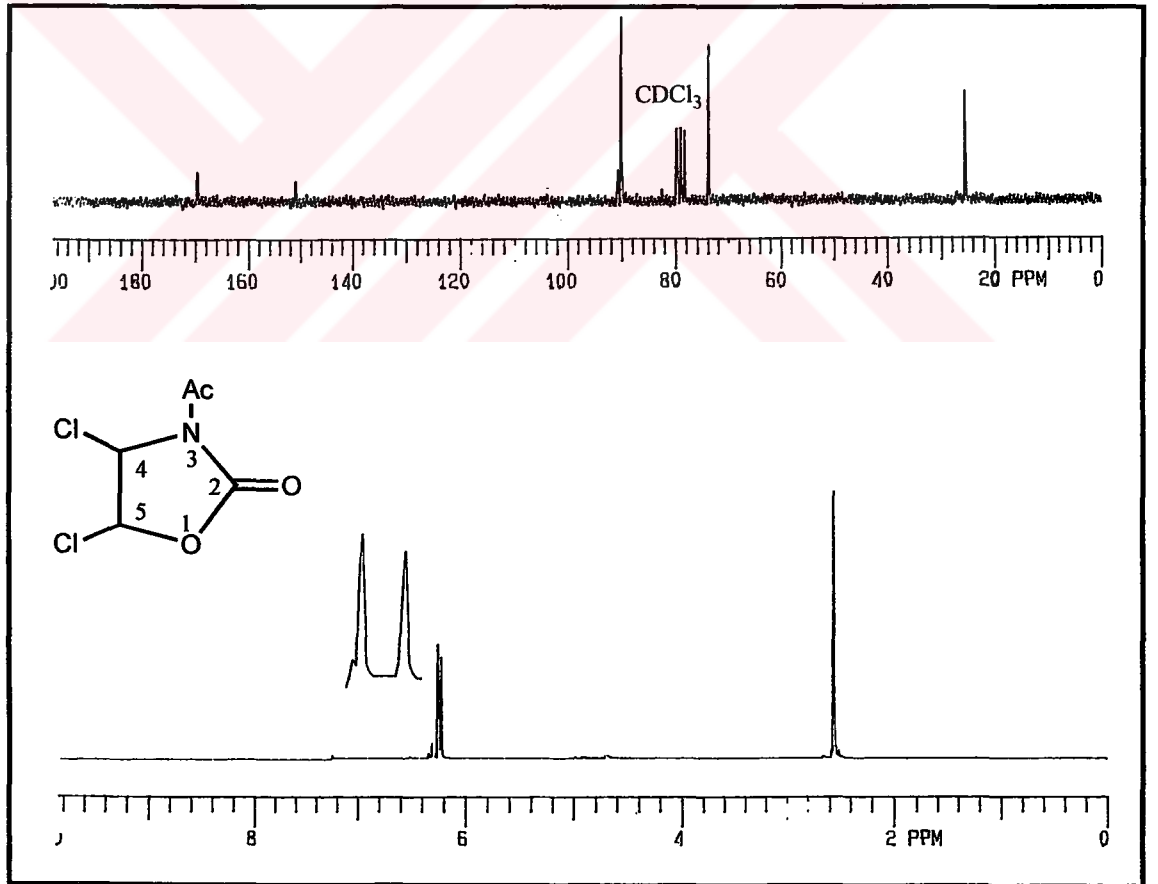
2.4.3. 3-Asetil-2-oksazolidinon (**106**)’nın Klorlanması

3-Asetil-2-oksazolidinon (**106**) karbon tetraklorürde çözüldükten sonra 150 watt’lık civa lambası altında klor gazı geçirilmek suretiyle 3-asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (**107**) bileşiği elde edildi. Literatürde (Deyrup ve Gingrich 1977) **106**’nın klorinasyon reaksiyonu klorün reaksiyon ortamına çok kontrollü verilmesi suretiyle yapabilmesine rağmen, bizim çalışma şartlarımızda monoklorinasyon ürünü yerine diklorinasyon ürünü **107** elde edildi. Bu farklılığın ışık kaynağının gücü ve uv ışımından kaynaklanabileceği düşünüldü. Literatürde **106**’nın monoklorinasyonunu müteakip ısıtmak suretiyle HCl eliminasyonu yapıp **101** elde edilmektedir. Bizim sistemimizde **107**’nin HCl eliminasyonu **101**’den farklı bir ürün vereceğinden **101** bileşiğine geçebilmek için alternatif bir yol geliştirilmiştir.



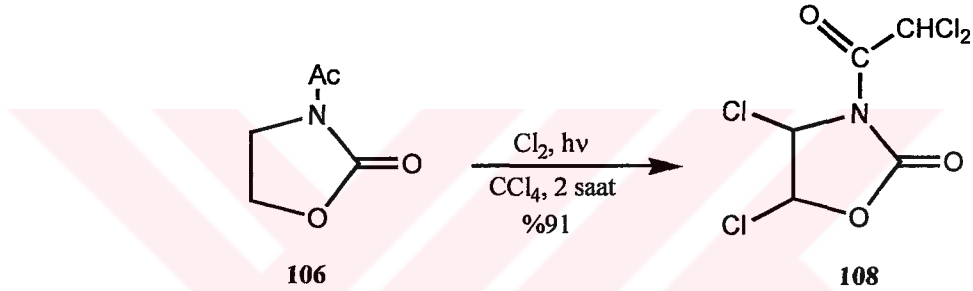
3-Asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (**107**) bileşiğinin şekil 2.24’de görülen bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda klorların bağlı olduğu C-4 ve C-5’deki protonlar $\delta=6.26$ ve $\delta=6.24$ ppm’de iki ayrı singlet vererek rezonans olurken, asetil metili ise $\delta=2.58$ ppm’de singlet vererek rezonans olmuştur.

3-Asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (**107**) bileşiğinin şekil 2.24’de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda, yapıyla uyumlu olarak 5 sinyal görülmektedir. Asetat grubundaki karbonil karbonu $\delta=169.7$ ppm’de, karbonil karbonu $\delta=151.2$ ppm’de, klorün bağlı olduğu (C₅) karbonu $\delta=90.8$ ppm’de, diğer klorün bağlı olduğu (C₄) karbonu $\delta=74.0$ ppm’de, asetat grubundaki metil karbonu ise $\delta=25.5$ ppm’de rezonans olmuştur.



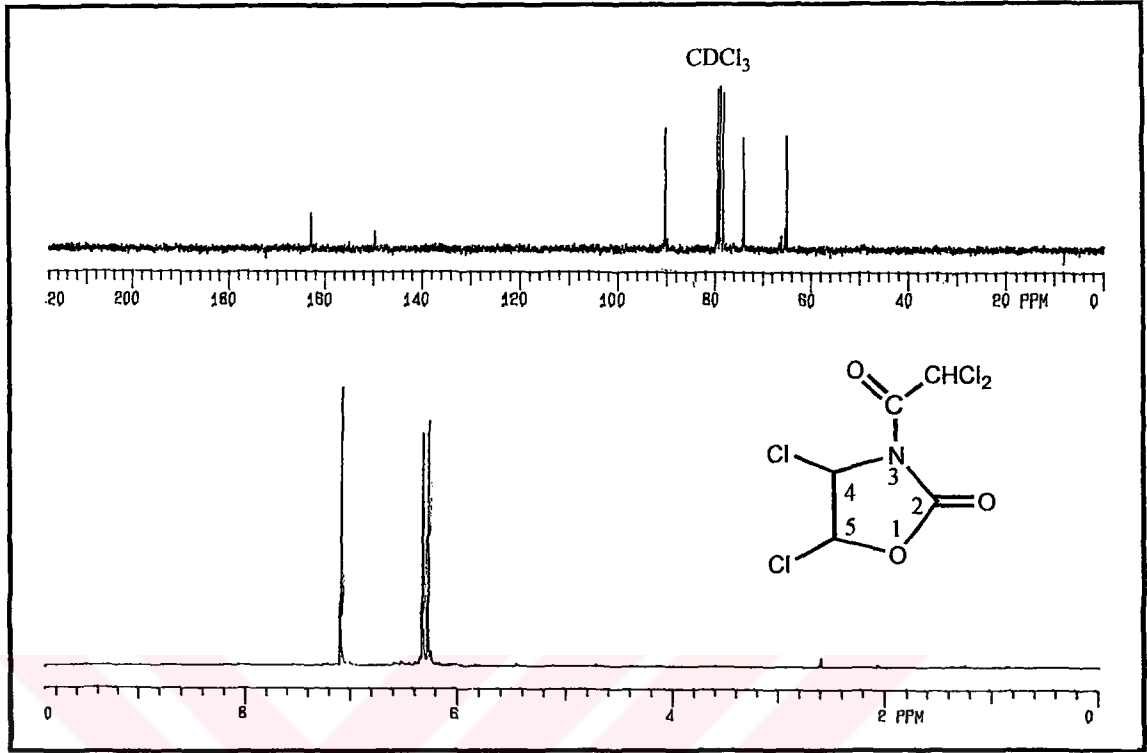
Şekil 2.24. 3-Asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on **107**’nin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

106'nın klorlanma tepkimelerinde reaktant klor miktarının ölçülü olarak verilemediğinde ilave klorlanma ürünlerinin oluştuğu görüldü. 3-Asetil-2-oksazolidinon (**106**) karbon tetraklorürde çözüldükten sonra 150 watt'lık civa lambası altında 2 saat süreyle klor gazı geçirildiğinde ise 3-asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (**107**) bileşiği yerine 4,5-dikloro-3-(2,2-dikloro-asetil)-oksazolidin-2-on (**108**) bileşiği elde edildi. Bu da bize bu tip radikalik klorinasyon reaksiyonlarında; klorün reaksiyon ortamına çok kontrollü bir şekilde verilmesi, sürenin iyi ayarlanması ve ışık kaynağının gücü gibi faktörlere dikkat etmek gerektiğini göstermiştir.



4,5-Dikloro-3-(2,2-dikloro-asetil)-oksazolidin-2-on (**108**) bileşiğinin şekil 2.25'de görülen bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda asetil grubundaki CH protonu $\delta=7.10$ ppm'de singlet şeklinde rezonans olurken, klorün bağlı olduğu CH protonlarından biri $\delta=6.34$ ppm'de, diğeri ise $\delta=6.29$ ppm'de singlet vererek rezonans olmuştur.

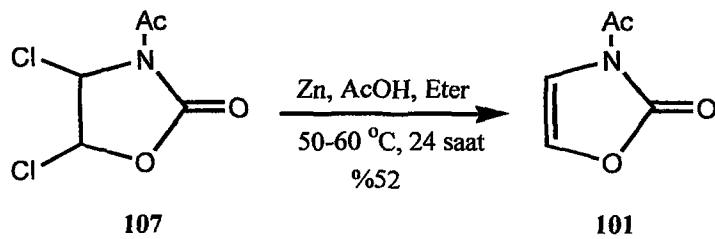
Şekil 2.25'de görülen **108** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 5 sinyal görülmektedir. Asetat grubundaki karbonil karbonu $\delta=163.1$ ppm'de, karbonil karbonu $\delta=149.9$ ppm'de, klorün bağlı olduğu (C_5) karbonu $\delta=90.6$ ppm'de, diğer klorün bağlı olduğu (C_4) karbonu $\delta=74.2$ ppm'de, dikloro metil karbonu ise $\delta=65.3$ ppm'de rezonans olmuştur.



Şekil 2.25. 4,5-Dikloro-3-(2,2-dikloro-asetil)-oksazolidin-2-on (108)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

2.4.4. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101)'in Sentezi

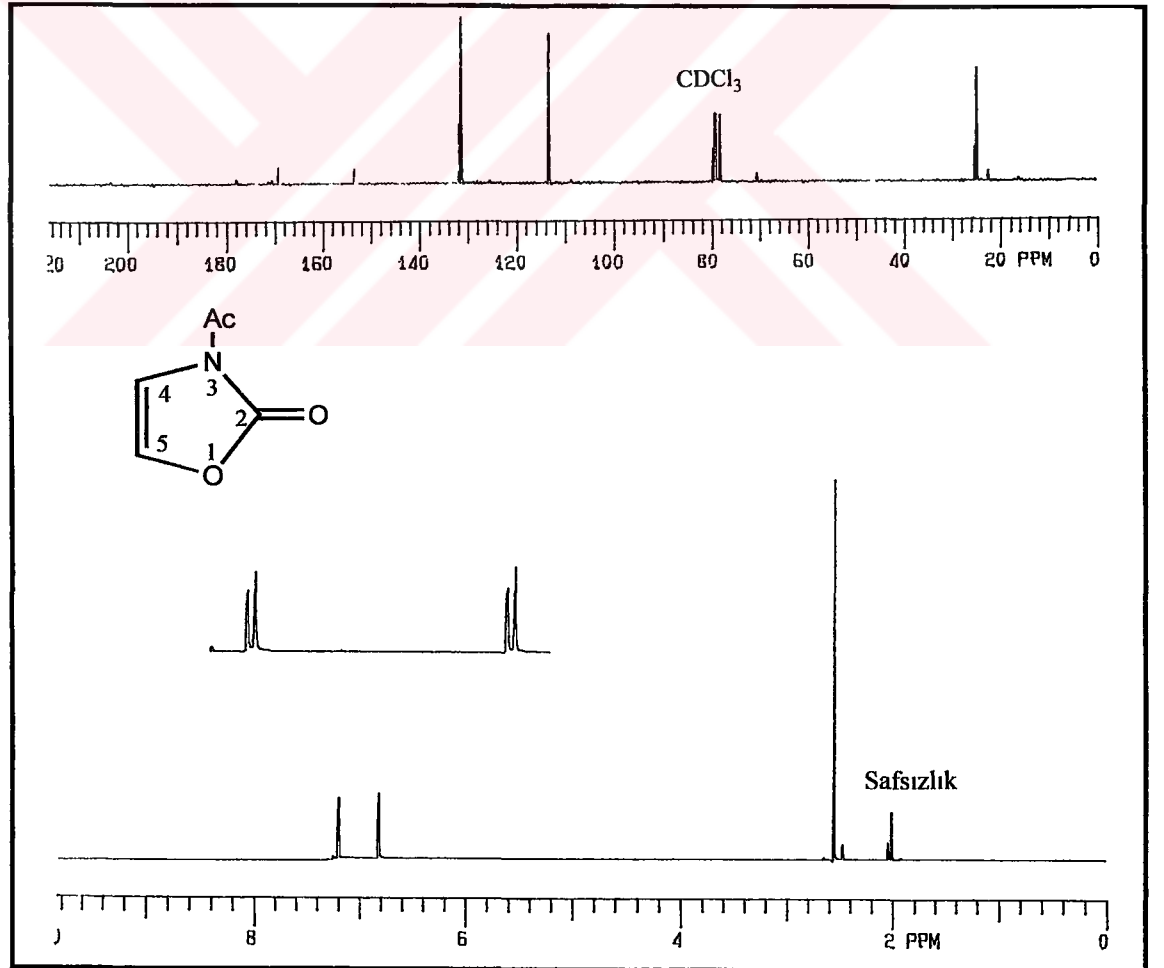
3-Asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (107) alınıp, asetik asit-eter çözeltisinde çinko ile elimine edilmek suretiyle 3-asetil-2(3H)-oksazolon (101) bileşiği sentezlendi.



3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101) bileşiğinin şekil 2.26'da görülen ^1H -NMR spektrumunda iki farklı heteroatom olan oksijen ve azot atomlarının farklı çevrelerinden dolayı olefinik protonlar AB sistemi verir. AB sisteminin A kısmını oluşturan H_5

protonu $\delta=7.20$ ppm'de dublet ($J_{4,5}=2.3$ Hz) verirken, AB sisteminin B kısmını oluşturan H₄ protonu $\delta=6.81$ ppm'de dublet ($J_{4,5}=2.3$ Hz) vermektedir. Asetil metili ise $\delta=2.56$ ppm'de singlet vermektedir.

3-Asetil-2(3H)-oksazolon (**101**) bileşiğinin şekil 2.26'da görülen ^{13}C -NMR spektrumun da yapıyla uyumlu olarak beş sinyal gözlenmektedir. Asetat grubundaki karbonil karbonu $\delta=169.4$ ppm'de, diğer karbonil karbonu (C-2) $\delta=153.7$ ppm'de, olefinik karbonlardan (C₅) karbonu $\delta=131.7$ ppm'de, diğer olefinik karbonlardan (C₄) karbonu ise $\delta=113.6$ ppm'de, asetat grubundaki metil karbonu ise $\delta=25.1$ ppm'de rezonans olmuştur.

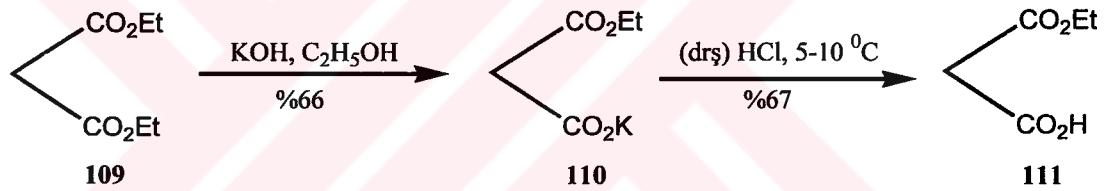


Şekil 2.26. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (**101**)'in 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

2.4.5. Monoetil malonat (111)'in Sentezi

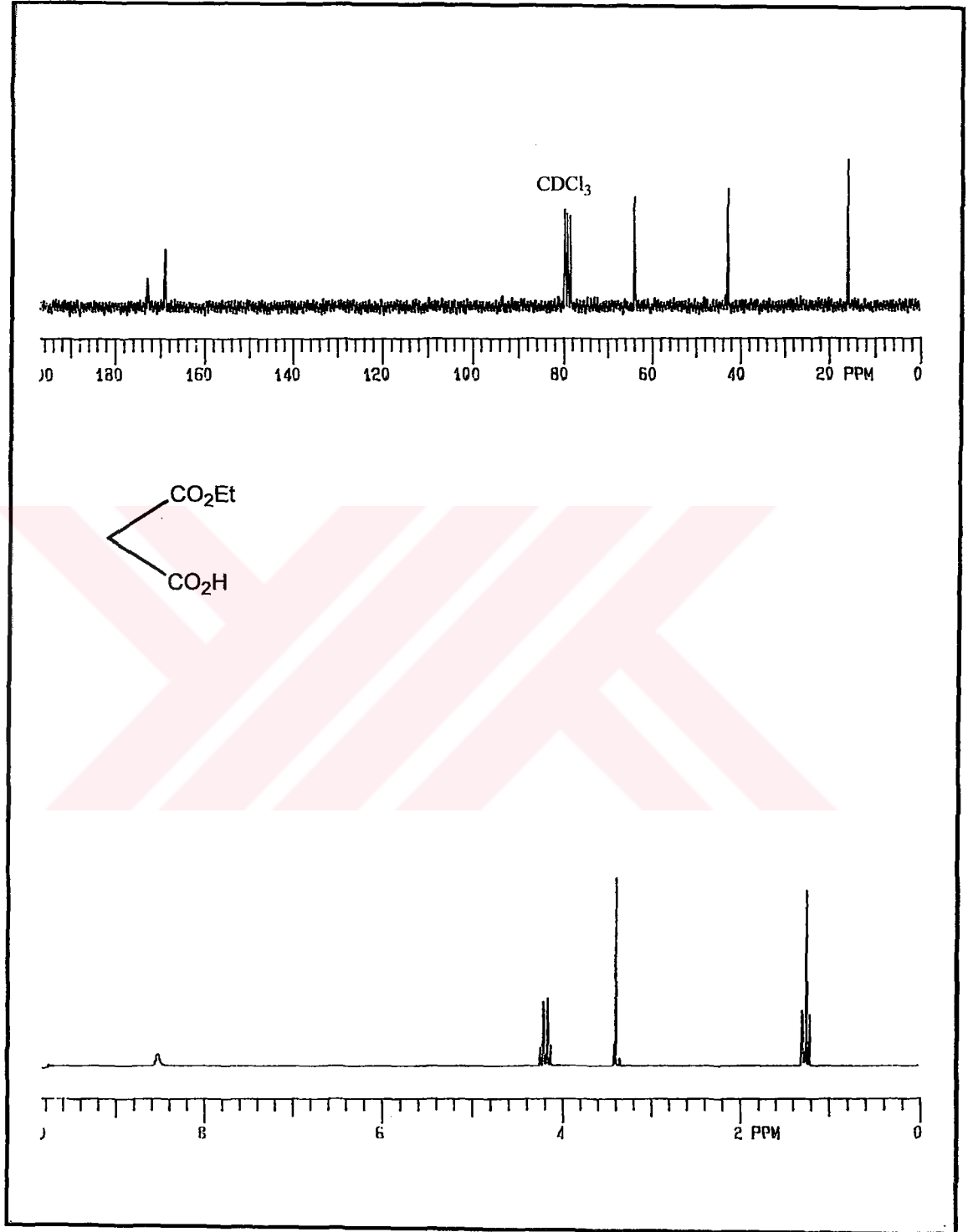
Dietilmalonat (**109**) mutlak etanolde çözüldü, üzerine mutlak etanolde çözülmüş KOH çözeltisi 1 saat içerisinde ilave edildikten sonra 2 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 1 gece bekletildikten sonra reaksiyon karışımı kaynatıldı ve sıcakken süzüldü. Kristallenmesi sağlandıktan sonra, vakumda süzülerek kristaller kurutuldu. %66 verimle potasyumetil malonat (**110**) elde edildi.

Potasyumetil malonat (**110**) suda çözüldü ve -5°C 'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımına 30 dakika içinde derişik HCl ilave edildi. Eter ile ekstrakte edildip, kurutulup, çözücüsü uzaklaştırıldı ve %67 verimle monoetil malonat (**111**) elde edildi (Strube 1963).



Monoetil malonat (**111**) bileşğinin şekil 2.27'de görülen ^1H -NMR spektrumunda asit protonu $\delta=8.53$ ppm'de geniş bir singlet verirken, etil grubundaki metilenik protonlar $\delta=4.20$ ppm'de kuartet ($J=7.0$ Hz) vererek rezonans olmuştur. Diğer metilenik protonlar ise $\delta=3.41$ ppm'de singlet vererek rezonans olurken, etil grubundaki metil protonları ise $\delta=1.25$ ppm'de triplet vermiştir.

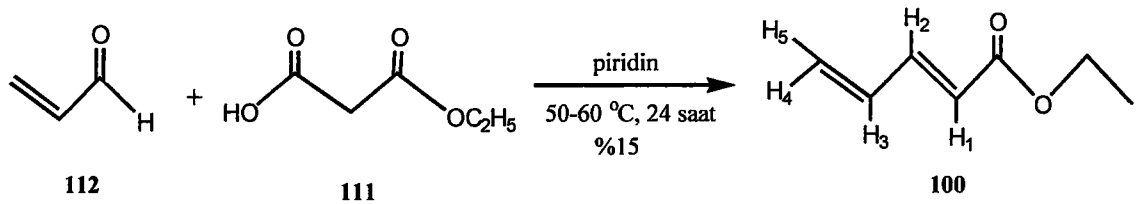
Monoetil malonat (**111**) bileşğinin şekil 2.27'de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda karboksilik asit karbonu $\delta=172.9$ ppm'de, ester karbonil karbonu $\delta=168.9$ ppm'de, etil grubunda oksijene bağlı karbon $\delta=63.9$ ppm'de, metilenik karbon $\delta=42.9$ ppm'de, etil grubundaki metil karbonu ise $\delta=15.9$ ppm'de rezonans olmuştur.



Şekil 2.27. Monoetil malonat (111)'in 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃) ve 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

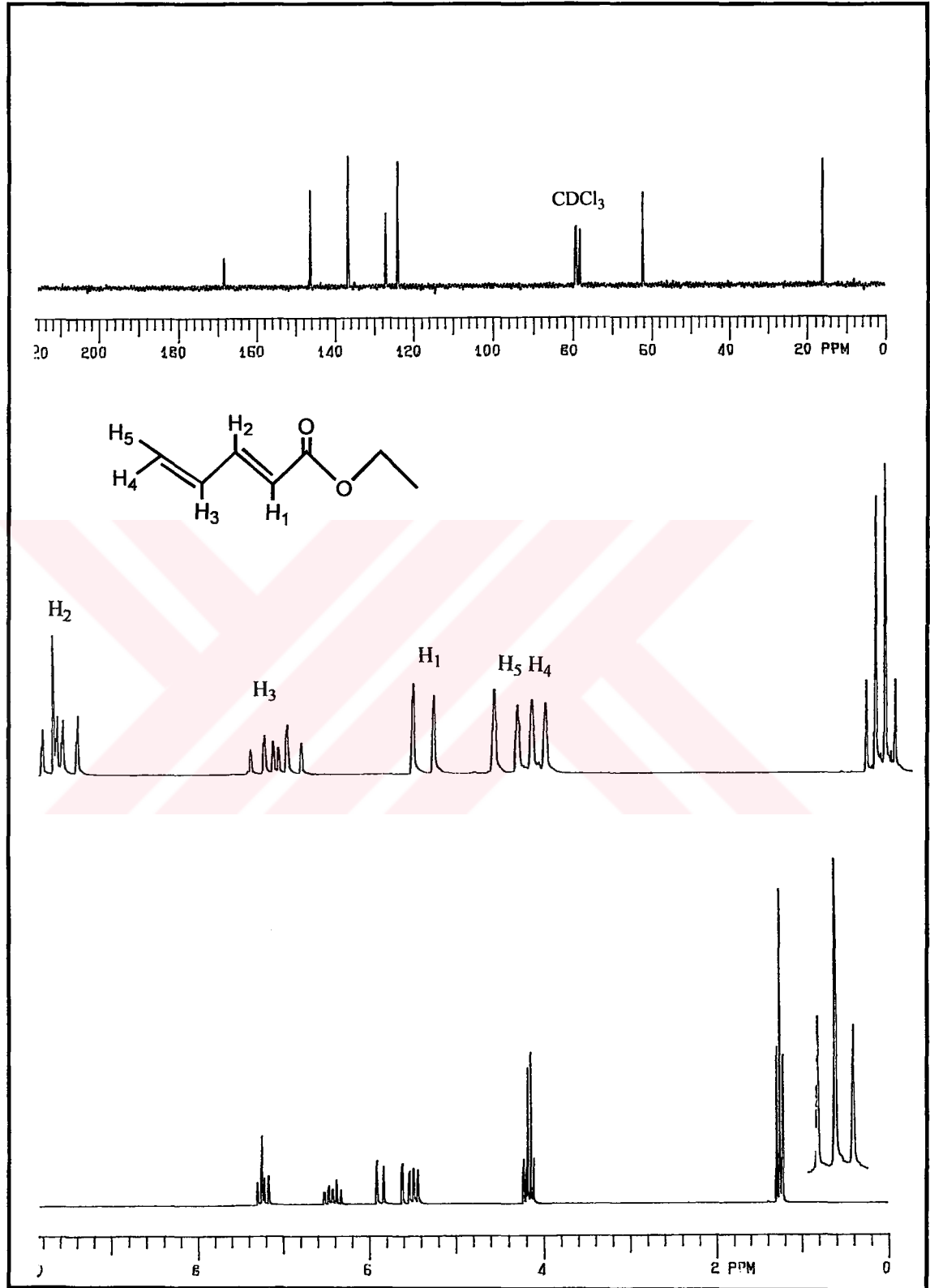
2.4.6. Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100)'ün Sentezi

Monoetil malonat (111) piridin içinde çözüldü ve üzerine akrolein (112) ilave edilip 24 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Karışım kloroform ile ekstrakte edilip, kolon kromatografisinden n-hekzan / kloroform ile elüe edildi. %15 verimle penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) elde edildi (Rodriguez ve Waegell 1988).



Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) bileşiğinin şekil 2.28'de görülen ^1H -NMR spektrumunda H_2 protonu $\delta=7.24$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{1,2}=15.4$, $J_{2,3}=10.9$ Hz), H_3 protonu $\delta=6.44$ ppm'de dubletin tripleti ($J_{3,5}=16.9$, $J_{3,4}=J_{2,3}=10.9$ Hz), H_1 protonu $\delta=5.88$ ppm'de dublet ($J_{1,2}=15.4$ Hz), H_5 protonuna ait sinyaller $\delta=5.57$ ppm'de dublet olarak rezonans olurken ($J_{3,5}=16.9$ Hz), H_4 protonuna ait sinyaller $\delta=5.46$ ppm'de dublet olarak ($J_{3,4}=10.9$ Hz) rezonans olmuşlardır. Etil grubundaki metilenik protonlar $\delta=4.17$ ppm'de kuartet, etil grubundaki metil protonları ise $\delta=1.26$ ppm'de triplet şeklinde rezonans olmuştur.

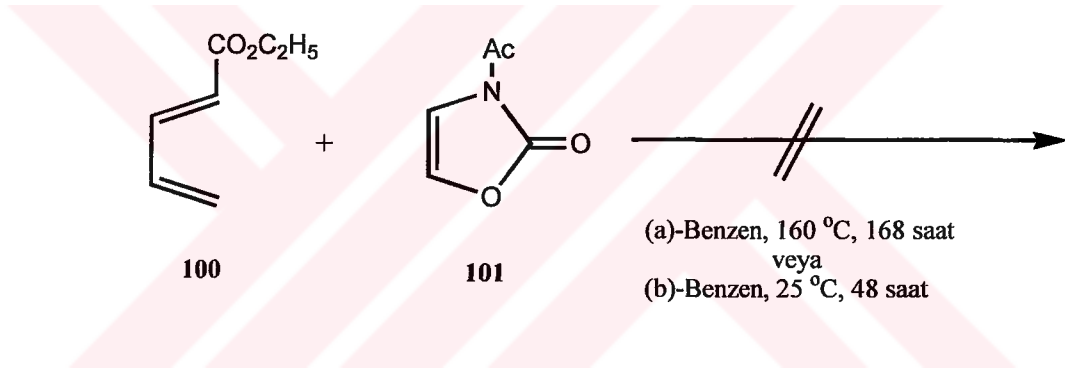
Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) bileşiğinin şekil 2.28'de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu $\delta=168.8$ ppm'de rezonans olurken, olefinik karbon atomları $\delta=146.6$, 136.7 , 127.4 ve 124.2 ppm arasında rezonans olmaktadır. Etil grubunda oksijene bağlı karbon $\delta=62.3$ ppm'de, etil grubundaki metil karbonu da $\delta=16.2$ ppm'de rezonans olmaktadır.



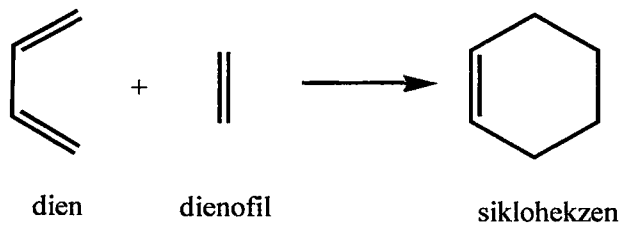
Şekil 2.28. Penta-2,4-dienoik asit etil ester (**100**)'ün 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃) ve 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

2.4.7. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101)'in Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) ile Katılma Reaksiyonu

3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101) benzende çözülüp, termoliz tüpüne konuldu. Üzerine penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) ve hidrokinon ilave edilip, 160 °C'de 168 saat boyunca ısıtılmasına rağmen reaksiyonun olmadığı gözlemlendi. Katılma esnasında penta-2,4-dienoik asit etil ester (100)'ün bozulduğu gözlemlendi. Bunun üzerine reaksiyon şartları değiştirilerek oda sıcaklığında ultrasonik banyoda 48 saat boyunca muamele edildi. Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100)'ün bozulmadığı ancak katılmanın da gerçekleşmediği gözlemlendi.



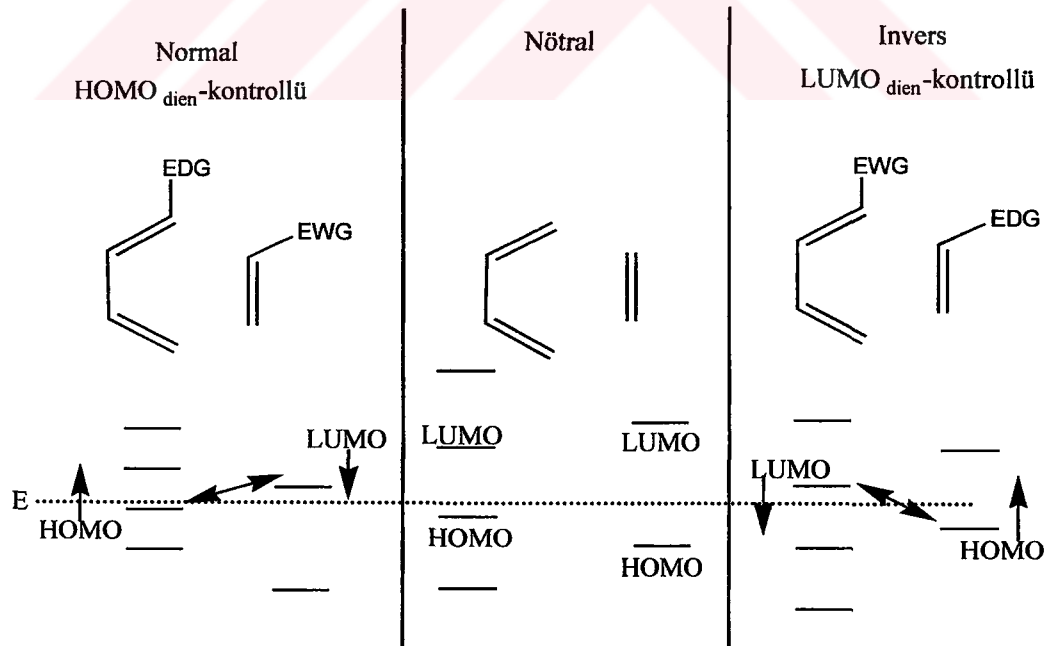
Bu reaksiyon inverse Diels-Alder reaksiyonuna bir örnektir. Sentez bakımından en önemli siklo katılma reaksiyonlarından biri Diels-Alder reaksiyonudur. Bu reaksiyon, sentetik uygulamaları kadar geniş mekanistik ve teorik inceleme alanına sahiptir. Diels-Alder reaksiyonunda, doymamış iki bileşik elektrosiklik bir reaksiyon sonucu siklik bileşikler oluşturur. Bunların en basit örneği bir diene bir alkenin katılmasıyla siklohekzen halkasının oluşturulmasıdır. [4+2] siklokatılma reaksiyonu diye adlandırılan bu reaksiyon, dienin 4 π elektronu ve alkenin (dienofil) 2 π elektronlarından yeni bağların oluşturulmasıdır.



Diels-Alder reaksiyonlarında genel olarak dienin HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) orbitali ile dienofilin LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) orbitalinin etkileştiği kabul edilir. Eğer dienin LUMO orbitali ile dienofilin HOMO orbitali etkileşiyorsa bu reaksiyonlara “inverse Diels-Alder Reaksiyonu” denir.

Dien ve dienofile bağlı olan gruplar Diels-Alder reaksiyonlarının hızını önemli ölçüde etkilerler. Dien ve dienofile bağlı elektron çekici gruplar HOMO ve LUMO orbitallerinin enerji seviyelerini düşürürken, elektron verici gruplar ise yükseltirler. Diels-Alder reaksiyonları üç tipte sınıflandırılabilir (Boger 1991): (I) Normal HOMOdien-kontrollü, (II) Nötral ve (III) LUMOdien-kontrollü yada invers Diels-Alder reaksiyonları.

Dien ve dienofile bağlı elektron çekici (EWG) ve elektron verici (EDG) gruplarının HOMO ve LUMO enerji seviyelerine etkileri (şema 2.8).



Şema 2.8

Eğer diene elektron sağlayıcı, dienofile ise elektron çekici gruplar bağlanır ise dienin HOMO enerji seviyesi yükselirken dienofilin LUMO enerji seviyesi düşecektir. Bu durum HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkını azaltacağından, Diels-Alder reaksiyonlarının hızını artıracaktır.

Literatürde (Scholz vd 1977) 3-asetil-2(3H)-oksazolon (**101**)'in siklopentadien ile reaksiyonu 170 °C'de %73 dönüşümle gerçekleşmekte olduğu için bizde çalışmamızda 3-asetil-2(3H)-oksazolon (**101**) ile penta-2,4-dienoik asit etil ester (**100**)'ün katılmasını inceledik ancak bir katılmanın olmadığını gözlemledik. Buda bize 3-asetil-2(3H)-oksazolon (**101**)'in HOMO'su ile penta-2,4-dienoik asit etil ester (**100**)'ün LUMO'su arasındaki enerji farkından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Saflaştırma

Deneyde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Perrin ve Armarego 1966).

3.2. Kromatografik Ayrımlar

3.2.1. Kolon Kromatografisi

Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Bazık alüminyum oksit 90 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₋₃₆₆ (Preparatif) (Merck)

3.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 60 MHz Spektrometre

¹H-NMR Varian 200 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 50 MHz Spektrometre

3.4. Deneyler

3.4.1. Metil 4-bromokrotonat (65)'in Sentezi

20.00 g (200 mmol) Metil krotonat (64) bileşiği 50 ml karbon tetraklorürde çözüldü. 39.20 g (220 mmol) NBS ve katalitik miktarda azobisisobütironitril ilave edilerek geri soğutucu altında 9 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı adi süzgeç kağıdından süzildükten sonra çözücü düşük basınç altında (25 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Oluşan metil 4-bromokrotonat (65) vakumda (180 °C, 7 mm-Hg) distillenerek %74 verimle 26.60 g açık sarı renkli sıvı madde olarak elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ=6.95 (dt, AB sisteminin A kısmı, 1H, H₃, J_{2,3}=15.3, J_{3,4}=7.4 Hz), δ=5.98 (brd, AB sisteminin B kısmı, 1H, J_{2,3}=15.3 Hz), 3.96 (dd, 2H, J_{3,4}=7.4, J_{2,4}=1.1 Hz), δ=3.70 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ=167.7, 143.9, 126.1, 53.7, 30.9.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3085, 2951, 1707, 1642, 1456, 1332, 1286, 1198, 1190, 1147, 1106, 1071, 1038, 1005, 975, 919, 835, 751.

3.4.2. Metil 4-bromokrotonat (65)'in Hg(OAc)₂/NaBH₄ ile Reaksiyonu

1.77 g (5.6 mmol) Hg(OAc)₂ 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konularak 5.6 ml su ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak tamamen çözünmesi sağlandı. Daha sonra karışıma hızlı bir şekilde 5.6 ml THF ilave edildiğinde portakal-sarı renk oluştuğu görüldü. 15 dakika daha karıştırıldı. Üzerine 1.00 g (5.6 mmol) metil 4-bromokrotonat (65) ilave edildi ve rengin kaybolduğu görüldü. Karışım 1 saat daha karıştırıldıktan sonra içerisine, 3M NaOH çözeltisinden 5.6 ml ilave edildi. Daha sonra 0.10 g NaBH₄ içeren 3M NaOH çözeltisinin 5.6 ml'si ilave edilerek sıcaklık

25 °C'yi geçmemek şartıyla 3 saat karıştırıldı. Karışım 1 gece ayırma hunisinde bekletildi. Civa fazı ayrıldı. Ortamın pH=1 oluncaya kadar derişik H₂SO₄ ile asitlendirildi. Sulu faz NaCl ile doyuruldu. Organik faz ayrıldı. Sulu faz eterle (2 x 40 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları MgSO₄ ile kurutuldu. Dietil eter düşük basınç altında (20 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Bileşğin 200 MHz ¹H-NMR'ı alındığında çift bağa herhangi bir katılma olmadığı görüldü.

3.4.3. 3-Hidroksi-butirik asit (71)'in Sentezi

1.59 g (5.0 mmol) Hg(OAc)₂ 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konularak 5 ml su ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak tamamen çözünmesi sağlandı. Daha sonra karışıma hızlı bir şekilde 5 ml THF ilave edildiğinde portakal-sarı bir renk oluştuğu görüldü. 15 dakika daha karıştırıldı. Üzerine 0.50 g (5 mmol) metil krotonat (64) ilave edildi ve rengin kaybolduğu görüldü. Karışım 72 saat daha karıştırıldıktan sonra içerisine, 3M NaOH çözeltisinden 5 ml ilave edildi. Daha sonra 0.10 g NaBH₄ içeren 3M NaOH çözeltisinin 5 ml'si ilave edilerek sıcaklık 25 °C'yi geçmemek şartıyla 96 saat karıştırıldı. Karışım 1 gece ayırma hunisinde bekletildi. Civa fazı ayrıldı. Ortamın pH=1 oluncaya kadar derişik H₂SO₄ ile asitlendirildi. Sulu faz NaCl ile doyuruldu. Organik faz ayrıldı. Sulu faz eterle (2 x 50 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları MgSO₄ ile kurutuldu. Dietil eter düşük basınç altında (20 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. %19 verimle 0.10 g renksiz sıvı bir madde olan 3-hidroksi-butirik asit (71) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.09 (brs, 2H, COOH, OH), 4.22 (quasi hekzet, 1H, J=6.2 Hz), 2.49 (d, 2H, J=5.4 Hz), 1.26 (d, 3H, J=6.2 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ=178.4, 66.4, 44.7, 24.3.

3.4.4. Metil krotonat (64)'ün NBS/H₂O ile Reaksiyonu

0.50 g (5.0 mmol) Metil krotonat (64) 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konularak 0.25 ml su ve 15 ml DMSO ilave edilerek 30 dakika karıştırıldıktan sonra içerisine, 1.78 g (10 mmol) NBS yavaş yavaş ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı 15 saat karıştırıldı. NBS ilk ilave edildiğinde sarı renk, daha sonra parlak turuncu renk oluştuğu görüldü. Karışımın üzerine 50 ml buzlu su ilave edilip, (2 x 50 ml) eter ile ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları (2 x 50 ml) NaCl çözeltisi ile çalkalandıktan sonra, çözelti MgSO₄ ile kurutuldu. Dietil eter düşük basınç altında (20 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. %38 verimle 0.50 g açık sarı renkli sıvı erythro, threo-2,3-dibromobutirik asit metil ester (72) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ=4.42-4.25 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.84, 1.33 (dd, 3H, J=6.0 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ=169.8, 70.5, 54.9, 51.2, 47.4, 25.8, 22.0.

3.4.5. Metil krotonat (64)'ün Br₂/H₂O ile Reaksiyonu

1.00 g (10 mmol) Metil krotonat (64) 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konularak 20 ml su ve 20 ml THF karışımında tamamen çözünmesi sağlandıktan sonra içerisine damla damla 0.80 g (5 mmol) brom ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 72 saat karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, sulu faz (2 x 50 ml) eter çözeltisi ile ekstrakte edilip Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Dietil eter düşük basınç altında (20 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. %23 verimle 0.60 g açık sarı renkli sıvı erythro, threo-2,3-dibromobutirik asit metil ester (72) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ=4.42-4.25 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.84 (d, 3H, J=6.6 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ =169.8, 54.9, 51.2, 47.4, 25.8.

3.4.6. Metil 4-azidokrotonat (73)'ün Sentezi

2.00 g (11 mmol) Metil 4-bromokrotonat (65)'in 15 ml DMF ve 15 ml benzen karışımında çözülerek 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konuldu. Karışım üzerine 1.43 g (22 mmol) NaN₃ ve 0.35 g (1.09 mmol) tetrabütilamonyumbromür ilave edilerek geri soğutucu altında 24 saat ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutulurken adi süzgeç kağıdından süzülde. Karışım daha sonra 50 ml su üzerine döküldü ve benzenle (2 x 40 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen benzen fazları MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Benzen düşük basınç altında (35 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. %73 verimle 1.15 g kırmızı renkli sıvı metil 4-azidokrotonat (73) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ =6.83 (dt, AB sisteminin A kısmı, 1H, H₃, J_{2,3}=15.5, J_{3,4}=5.2 Hz), 6.02 (dt, AB sisteminin B kısmı, 1H, H₂, J_{2,3}=15.5, J_{2,4}=1.5 Hz), 3.94 (dd, J_{3,4}=5.2, J_{2,4}=1.5 Hz), 3.70 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ =167.0, 141.8, 124.5, 52.8, 52.4.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3642, 3318, 3019, 2882, 2510, 2138, 1708, 1581, 1643, 1463, 1357, 1251, 1209, 1167, 1129, 1093, 1059, 991, 923, 845, 741.

3.4.7. 4-Azido-but-3-enoik asit metil ester (74)'ün Sentezi

2.00 g (11 mmol) Metil 4-bromokrotonat (65) 30 ml metanolde çözülerek 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konuldu. Karışım üzerine 1.43 g (22 mmol) NaN₃ ve 0.35 g (1.09 mmol) tetrabütilamonyumbromür ilave edilerek geri soğutucu altında 24 saat ısıtıldı. Metanol düşük basınç altında (40 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Elde edilen katı üzerine kloroform ilave edilerek çözünen kısım alınarak çözücüsü düşük basınç

altında (40 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldıktan sonra silikajel yardımıyla kolondan hekzan-kloroform (7:3) ile elüe edildi. Elüatlar birleştirilip çözücü uzaklaştırıldı ve %56 verimle 0.88 g sarı renkli sıvı 4-azido-but-3-enoik asit metil ester (**74**) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ =6.28 (dt, 1H, H₄, J_{3,4}=7.4, J_{2,4}=1.6 Hz), 5.02 (q, 1H, H₃, J_{3,4}=J_{2,3}=7.4 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.08 (dd, 2H, J_{2,3}=7.4, J_{2,4}=1.6 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ =173.4, 130.2, 113.3, 53.8, 32.9.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3642, 3318, 3019, 2882, 2510, 2138, 1708, 1581, 1643, 1463, 1357, 1251, 1209, 1167, 1129, 1093, 1059, 991, 923, 845, 741.

3.4.8. 4-Amino-butirik asit metil ester hidroklorür (**75**)'in Sentezi

100 ml'lik iki boyunlu dibi yuvarlak bir balonda 50 mg Pd/C ve 25 ml mutlak etanol 5 dakika karıştırıldı. Üzerine 25 ml mutlak etanol ve 0.5 ml kloroform'da çözülmüş 0.88 g (6.3 mmol) 4-azido-but-3-enoik asit metil ester (**74**) ilave edilerek hidrojen atmosferi altında 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımından Pd/C filtre edildi. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 0.92 g sarı renkli sıvı bir madde olan 4-amino-butirik asit metil ester hidroklorür (**75**) %96 verimle elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, D₂O, ppm): δ =3.69 (s, 3H), δ =3.11-3.10 (m, 2H, H₄), δ =2.67-2.48 (m, 2H, H₂), δ =2.13-2.11 (m, 2H, H₃).

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O, ppm): δ =175.2, 53.9, 41.4, 33.0, 24.6.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3391, 2956, 2641, 2500, 2255, 2211, 2027, 1741, 1722, 1611, 1508, 1437, 1372, 1266, 1206, 1182, 1114, 1062, 1016, 986, 913, 734, 644.

3.4.9. Alil bromür (80)'nin Sentezi

İki boyunlu 100 ml'lik bir balonun boyunlarından birine geri soğutucu diğer boynuna da damlatma hunisi yerleştirildi. Balona 10.00 g (172 mmol) alil alkol (79) konuldu ve manyetik karıştırıcıyla karıştırılırken 1,5-2 saat içinde 14.63 g (54 mmol) PBr₃ damlatma hunisinden damla damla ilave edildi. 2 saat geri soğutucu altında ısıtıldıktan sonra, 150 °C sıcaklıkta distillendi. %91 verimle 19.00 g renksiz sıvı alil bromür (80) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ=6.03 (ddt, 1H, H_A, J_{AB}=16.8, J_{A,C}=9.9, J_{A,D}=7.3 Hz), 5.32 (brd, 1H, H_B, J_{AB}=16.8 Hz), 5.15 (brd, 1H, H_C, J_{A,C}=9.9 Hz), 3.92 (dd, 2H, H_D, J_{A,D}=7.3, ⁴J=1.0 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ=136.2, 120.8, 34.2.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3106, 3029, 3004, 2902, 2672, 2417, 2365, 2289, 2187, 1982, 1880, 1651, 1523, 1472, 1446, 1293, 1217, 1089, 987, 910.

3.4.10. Alil siyanür (76)'nin Sentezi

10.00 g (83 mmol) Alil bromür (80) bileşiği 100 ml'lik dibi yuvarlak bir balona konularak, üzerine 7.67 g (86 mmol) CuCN ilave edildi. Karışım reaksiyon başlayıncaya kadar el ile yavaşça döndürülerek su banyosunda ısıtılmaya başlandı. Reaksiyon başladığı an ısıtılma işlemi durduruldu. Balon dışarıdan buz banyosuyla 0 °C'ye soğutuldu. Daha sonra karışım su banyosunda 3 saat geri soğutucu altında ısıtıldı ve 116-121 °C'de distillenerek saflaştırıldı. %90 verimle 5.00 g renksiz sıvı alil siyanür (76) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ =5.73 (ddt, 1H, H_A, J_{A,B}=16.9, J_{A,C}=9.9, J_{A,D}=5.0 Hz), 5.42 (dm, 1H, H_B, J_{A,B}=16.9 Hz), 5.30 (dm, 1H, H_C, J_{A,C}=9.9 Hz), 3.10 (dm, 2H, H_D, J_{A,D}=5.0 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ =127.9, 121.5, 118.2, 23.2.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3643, 3565, 3234, 3106, 3055, 3004, 2953, 2621, 2263, 1982, 1880, 1676, 1446, 1319, 1242, 1140, 1089, 1038, 961, 731.

3.4.11. Oksiranil-asetonitril (77)'nin Sentezi

12.00 g (179 mmol) Alil siyanür (76) 140 ml kloroform'da çözüldü ve üzerine %70'lik mCPBA'ten 44.13 g (179 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında ultrasonik banyoda (47 kHz) 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı NaHSO₃ çözeltisiyle (2 x 50 ml) yıkandı. Ayrılan organik faz bir kere de doymuş NaHCO₃ çözeltisi (2 x 50 ml) ve su ile yıkandıktan sonra MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında (40 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. %61 verimle 9.07 g renksiz yağimsı bir madde olan oksiranil-asetonitril (77) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ =3.15-3.07 (m, 1H), 2.77 (t, 1H, J=4.3 Hz), 2.70-2.56 (m, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ =115.3, 46.3, 45.7, 20.7.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3642, 3521, 3089, 3017, 2993, 2962, 2633, 2249, 2008, 1792, 1744, 1648, 1504, 1408, 1336, 1264, 1216, 1144, 1096, 1048, 976, 904, 832.

3.4.12. Oksiranil-asetonitril (77)'nin NH_3 ile Açılması ve Oluşan Ürünlerin Asetilasyonu

NH_4Cl bileşiğinden 1.00 g (18.7 mmol) alınıp, 100 ml'lik dibi yuvarlak iki boyunlu bir balonda 25 ml mutlak etanol içerisinde çözöldü. Üzerine 1.00 g (12 mmol) oksiranil-asetonitril (77) ilave edildi. Daha sonra içerisinde kuru NH_3 gazı geçirildi. 8 saat devam eden reaksiyon sonunda karışımın çözöcüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen katı üzerine aseton ilave edilerek çözönen kısım alınarak çözöcüsü düşük basınç altında (35 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. 0.46 g (E)-4-hidroksibut-2-enitril (81) ve 4-amino-3-hidroksibutannitril (78)'den oluşan sarı renkli sıvı reaksiyon karışımı elde edildi.

Karışımındaki bileşikler karakterize etmek ve kromatografik yöntemle daha kolay ayırmak için; piridin içerisinde asetikanhidrit ile muamele edilerek asetatlarına çevrildi. Elde edilen asetat karışımı 4-amino-3-hidroksibutannitril N ve O diasetat (82) ve (E)-4-hidroksibut-2-enitril asetat (83) ince tabaka kromatografisi ile etilasetat/n-hekzan çözöcü karışımında saflaştırılmak istendi, fakat ürünler birbirinden ayrılmadı. 0.10 g reaksiyon karışımı elde edildi.

4-Amino-3-hidroksibutannitril N ve O diasetat:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta=5.20$ (p, 1H, H_3 , $J_{3,4}=J_{2,3}=5.3$ Hz), 3.69 (d, 2H, H_4 , $J_{3,4}=5.8$ Hz), 2.84 (d, 2H, H_2 , $J_{2,3}=5.2$ Hz), 2.07 (s, 6H).

(E)-4-Hidroksibut-2-enitril asetat:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta=6.77$ (dt, 1H, H_3 , $J_{2,3}=16.4$, $J_{3,4}=4.4$ Hz), 5.54 (dt, 1H, H_2 , $J_{2,3}=16.4$, $J_{2,4}=2.2$ Hz), 4.68 (dd, 2H, $J_{3,4}=4.4$, $J_{2,4}=2.2$ Hz), 2.07 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta=171.8$, 149.6, 118.3, 103.2, 69.9, 64.2, 45.3, 22.6, 22.5, 22.4.

3.4.13. 4-Azido-3-hidroksibutannitril (85)'in Sentezi

3.00 g (36 mmol) Oksiranil-asetonitril (77) 50 ml mutlak etanolde çözüldü ve üzerine 2.90 g (44.6 mmol) NaN_3 ve 2.40 g (44.8 mmol) NH_4Cl ilave edilerek geri soğutucu altında 24 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı 100 ml su üzerine süzüldü. (2x50 ml) eter ile ekstrakte edildi. Çözeltili MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 3.87 g sarı renkli yağimsı 4-azido-3-hidroksibutannitril (85) %85 verimle elde edildi.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =4.19-4.03 (h, 1H, H_3 , $J_{3,4}=J_{2,3}=5.5$ Hz), 3.67 (d, 1H, OH, $J_{3,\text{OH}}=5.3$ Hz), 3.41 (d, 2H, H_4 , $J_{3,4}=5.1$ Hz), 2.65 (d, 2H, H_2 , $J_{2,3}=5.9$ Hz).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 118.9, 68.5, 57.2, 25.2.

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 3438, 2953, 2570, 2289, 2136, 1753, 1651, 1472, 1446, 1293, 1114, 1012, 936, 834, 757.

3.4.14. 4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (86)'nın Sentezi

100 ml'lik İki boyunlu dibi yuvarlak bir balonda 50 mg Pd/C ve 25 ml mutlak etanol 5 dakika karıştırıldı. Üzerine 25 ml mutlak etanol ve 0.5 ml kloroform'da çözülmüş 2.40 g (19 mmol) 4-azido-3-hidroksibutannitril (85) ilave edilerek hidrojen atmosferi altında 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımından Pd/C filtre edildi. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 2.50 g açık kahverenkli yağimsı bir madde olan 4-amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (86) %96 verimle elde edildi.

^1H -NMR (200 MHz, D_2O , ppm): δ =4.24-4.15 (m, 1H, H_3), δ =3.25-2.95 (m, 2H, H_4), δ =2.92-2.64 (m, 2H, H_2).

^{13}C -NMR (50 MHz, D_2O , ppm): δ =123.3, 68.3, 48.4, 28.4.

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 3705-2401, 2261, 2003, 1696, 1612, 1510, 1458, 1413, 1362, 1297, 1220, 1137, 1073, 1041, 976.

3.4.15. 4-Amino-3-hidroksibutirik asit (15)'in Sentezi

2.20 g (16 mmol) 4-Amino-3-hidroksibutannitril hidroklorür (86) üzerine 2 ml (38 mmol) derişik H_2SO_4 ilave edilerek 5 dak. ısıtıldı. Üzerine 20 ml su ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra 2.00 g BaCO_3 ilave edilip 1 saat daha ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan çözelti üzerine 150 ml su ve 6.0 g BaCO_3 ilave edilerek karıştırılmaya devam edildi. Ortamın pH=7 olunca katı kısım filtre edilip atıldı. Daha sonra %2'lik H_2SO_4 çözeltisi ile yıkanarak ortam nötralize edildi. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. %10'luk NH_3 çözeltisiyle (Amberlite IR-120, H^+)'ten süzüldü. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 1.44 g beyaz renkli katı 4-amino-3-hidroksibutirik asit (15) %75 verimle elde edildi. E.N: 214-215 °C (Jung ve Shaw 1980).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =4.18-4.10 (m, 1H), 3.07 (dd, AB sisteminin A kısmı, 1H, J_{vic} =3.2, J_{gem} =13.1 Hz), 2.85 (dd, AB sisteminin B kısmı, 1H, J_{vic} =9.4, J_{gem} = 13.1 Hz), 2.35 (d, 2H, J_{vic} =6.8 Hz).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 183.1, 70.1, 48.8, 46.8.

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 3444, 3066-2576, 2132, 1631, 1562, 1407, 1265, 1118, 1064, 1022, 975.

3.4.16. 2-Amino-etanol (87) Bileşiğinin Asetilasyonu

1.00 g (16 mmol) 2-Amino-etanol (87) bileşiği 15 ml izopropanol'de çözüldü ve üzerine 10 ml suda çözülmüş 1.80 g (45 mmol) NaOH ilave edildi. Daha sonra 3.49 g (34 mmol) asetik anhidrit damla damla ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Ortamın pH= 7.8'de sabit tutuldu. İzopropanol düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Karışım etilasetat (2 x 40 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen etilasetat fazları Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Etilasetat düşük basınç altında (25 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. %74 verimle 1.24 g sarı renkli yağimsı N-(2-hidroksietil) asetamit (88) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ=6.70 (brs, 1H), 3.66 (t, 2H, J=5.1 Hz), 3.35 (q, 2H, J=5.2 Hz), 2.02 (s, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ=173.4, 63.7, 44.4, 24.9.

3.4.17. N-(2-hidroksietil) asetamit (88)'in PCC ile Oksidasyonu

0.69 g (3.42 mmol) PCC 50 ml'lik bir balonda 10 ml metilen klorür'de çözüldü. Buz banyosunda 0 °C'ye soğutulan bu çözeltiye 0.30 g (2.9 mmol) N-(2-hidroksietil) asetamit (88)'in 10 ml metilen klorür'deki çözeltisi 20 dakikada damlatıldı ve 48 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı süzgeç kağıdından filtre edildi. Filtrat metilen klorür ile ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkanıp, Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel kolondan metilen klorür ile elüe edildi. Elüatlar birleştirilip çözücü uzaklaştırıldıktan sonra, 200 MHz ¹H-NMR'ı alındığında herhangi bir yükseltgenme olmadığı belirlendi.

3.4.18. 2-Oksazolidinon (105)'in Sentezi

Üç boyunlu 250 ml'lik bir balona 8.00 g (131 mmol) destile 2-amino-etanol (**87**), 19.10 g (162 mmol) dietilkarbonat (**104**) ve 0.07 g (1.3 mmol) sodyum metoksit koyuldu. Balonun üst boynuna vigro kolon ve K destilasyon düzeneği takıldı. 120 °C'de manyetik olarak karıştırıldı. 8 saat'te etanolün hepsi toplama balonuna alındı. Karışım 60-70 °C'ye getirildikten sonra üzerine kloroform ilave edilip buz banyosunda kristallenmesi sağlandıktan sonra süzüldü ve süzüntü kloroform'dan tekrar kristallendirildi. Kristaller kurutularak %88 verimle 10.00 g saf beyaz kristal madde olan 2-oksazolidinon (**105**) sentezlenmiş oldu. E.N: 78-80 °C (lit. 87-89 °C) (Deyrup ve Gingrich 1977).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=6.54 (brs, 1H), 4.42 (brt, 2H, H₄, J=8.5, 7.7 Hz), 3.61 (brt, 2H, H₅, J=8.1 Hz)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ =162.9, 67.0, 42.7.

3.4.19. 3-Asetil-2-oksazolidinon (106)'nın Sentezi

10.00 g (115 mmol) 2-Oksazolidinon (**105**), 2.90 g (35 mmol) sodyum asetat ve 49 ml asetik anhidrit alınıp, 120 °C'de 6 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Asetik anhidrit distillenerek (15-20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Karışıma 60 ml benzen ilave edilerek 1 saat kaynatıldı. Karışım soğutulmadan sıcakken süzüldü. 10 ml kalana kadar çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Daha sonra 10 ml eter ilave edilerek kristallendirildi. %84 verimle 12.50 g açık sarımsı kahverenkli katı madde olan 3-asetil-2-oksazolidon (**106**) sentezlenmiş oldu. E.N: 58-60 °C (lit. 69-70 °C) (Deyrup ve Gingrich 1977).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=4.41 (t, 2H, J=8.1 Hz), 4.01 (t, 2H, J=8.1 Hz), 2.51 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ =172.4, 155.7, 63.9, 44.3, 25.2.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3010, 2933, 1778, 1701, 1555, 1478, 1389, 1312, 1227, 1143, 1042, 965.

3.4.20. 3-Asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (107)'nin Sentezi

12.50 g (97 mmol) 3-Asetil-2-oksazolidinon (**106**) alınıp 200 ml karbon tetraklorürde çözüldü. 125 watt'lık lambayla aydınlatılan reaksiyon ortamından klor gazı geçirildi. ¹H-NMR'la takip edilen reaksiyonun 40 dakikada bittiği gözlemlendi. Çözücü düşük basınç altında (30 °C, 25 mm-Hg) uzaklaştırılarak %89 verimle 17.08 g sarı renkli sıvı 3-asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (**107**) sentezlendi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ =6.26 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ =169.7, 151.2, 90.8, 74.0, 25.5.

3.4.21. 4,5-Dikloro-3-(2,2-dikloro-asetil)-oksazolidin-2-on (108)'in Sentezi

3.34 g (25.9 mmol) 3-Asetil-2-oksazolidinon (**106**) alınıp 100 ml karbon tetraklorürde çözüldü. 125 watt'lık lambayla aydınlatılan reaksiyon ortamından klor gazı geçirilme süresi 40 dakika değil 2 saate uzatılıp, çözücüsü düşük basınç altında (25 mm-Hg, 30 °C) uzaklaştırıldığında 3-asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (**107**)'nin yerine %91 verimle 6.30 g sarı renkli yağimsı bir madde olan 4,5-dikloro-3-(2,2-dikloro-asetil)-oksazolidin-2-on (**108**)'in oluştuğu gözlemlendi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ =7.10 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.29 (s, 1H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ =163.1, 149.9, 90.6, 74.2, 65.3.

3.4.22. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101)'in Sentezi

13.77 g (70 mmol) 3-Asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (107) alınıp 80 ml eterde çözüldü. Üzerine 69 ml asetik asit ve 48.10 g (740 mmol) çinko ilave edilip 50-60 °C'ye ısıtılmış bir yağ banyosunun içinde 24 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, katı kısımlar süzildükten sonra asitin fazlasını gidermek için NaHCO_3 doygun çözeltisi ile yıkanıp çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılması ile %52 verimle 4.59 g sarı renkli sıvı 3-asetil-2(3H)-oksazolon (101) elde edildi.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ =7.20 (d, AB sisteminin A kısmı, 1H, H_5 , $J_{4,5}$ =2.3 Hz), 6.81 (d, AB sisteminin B kısmı, 1H, H_4 , $J_{4,5}$ =2.3 Hz), 2.56 (s, 3H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ =169.4, 153.7, 131.7, 113.6, 25.1.

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 3642, 3565, 3234, 3182, 3029, 2953, 2136, 2008, 1804, 1727, 1548, 1421, 1370, 1293, 1242, 1140, 1089, 987.

3.4.23. Monoetil malonat (111)'in Sentezi

40.00 g (250 mmol) Dietilmalonat (109) 500 ml'lik üç boyunlu bir balona alınarak 160 ml mutlak etanol içerisinde çözülerek boyunlardan birine soğutucu diğer boynuna da damlatma hunisi yerleştirildi. 14.00 g (250 mmol) KOH 400 ml mutlak etanol'de çözülerek 1 saat içerisinde damla damla ilave edildikten sonra 2 saat daha oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Karışım 1 gece bekletildikten sonra reaksiyon karışımı kaynatıldı ve sıcakken süzüldü. Buz banyosunda kristallenmesi sağlandıktan

sonra vakumda süzülerek kristaller kurutuldu. %66 verimle 28.10 g beyaz renkli katı potasyumetil malonat (**110**) elde edildi.

28.10 g (165 mmol) Potasyumetil malonat (**110**) 150 ml'lik iki boyunlu bir balona alınarak 17.5 ml H₂O'da çözüldükten sonra buz banyosunda 5 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımına 30 dakika içinde 14 ml derişik HCl damla damla ilave edildi. Karışım süzgeç kağıdından süzüldü. (3 x 25 ml) eterle ekstrakte edildi. Çözücü MgSO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılması ile %67 verimle 14.70 g sarı renkli sıvı monoetil malonat (**111**) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=8.53 (brs, 1H), 4.20 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.41 (s, 2H), 1.25 (t, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ=172.9, 168.9, 63.9, 42.9, 15.9.

3.4.24. Penta-2,4-dienoik asit etil ester (**100**)'ün Sentezi

13.00 g (98 mmol) Monoetil malonat (**111**) 150 ml'lik bir balona alınarak 20 ml piridin'de çözüldü. Bu çözeltiye hızlı bir şekilde 3.63 g (65 mmol) akrolein (**112**) ilave edilerek çözelti 50 °C'de 24 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımına 80 ml su ilave edilip kloroform ile (3 x 50 ml) ekstrakte edildi. Organik faz %15 HCl (2 x 50 ml) ile yıkandıktan sonra MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra silikajel yardımıyla kolondan hekzan-kloroform (7:3) ile elüe edildi. Eluatlar birleştirilip çözücü uzaklaştırıldı ve %15 verimle 1.82 g renksiz sıvı penta-2,4-dienoik asit etil ester (**100**) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.24 (dd, 1H, H₂, J_{1,2}=15.4, J_{2,3}= 10.9 Hz), 6.44 (dt, 1H, H₃, J_{3,5}=16.9, J_{3,4}=J_{2,3}= 10.9 Hz), 5.88 (d, 1H, H₁, J_{1,2}=15.4 Hz), 5.57 (d, 1H, H₅, J_{3,5}=16.9 Hz), 5.46 (d, 1H, H₄, J_{3,4}=10.9 Hz), 4.17 (q, 2H), 1.26 (t, 3H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =168.8, 146.6, 136.7, 127.4, 124.2, 62.3, 16.2.

IR (CDCl_3 , cm^{-1}): 3018, 2987, 1716, 1651, 1601, 1470, 1374, 1312, 1274, 1210, 1150, 1035, 1016, 931.

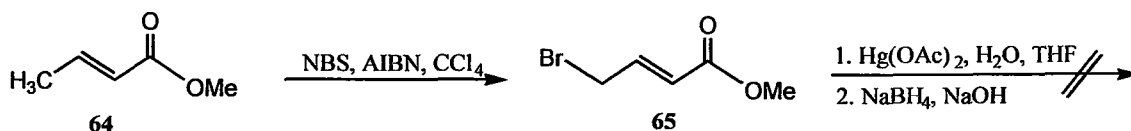
3.4.25. 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101)' in Penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) ile Muamelesi

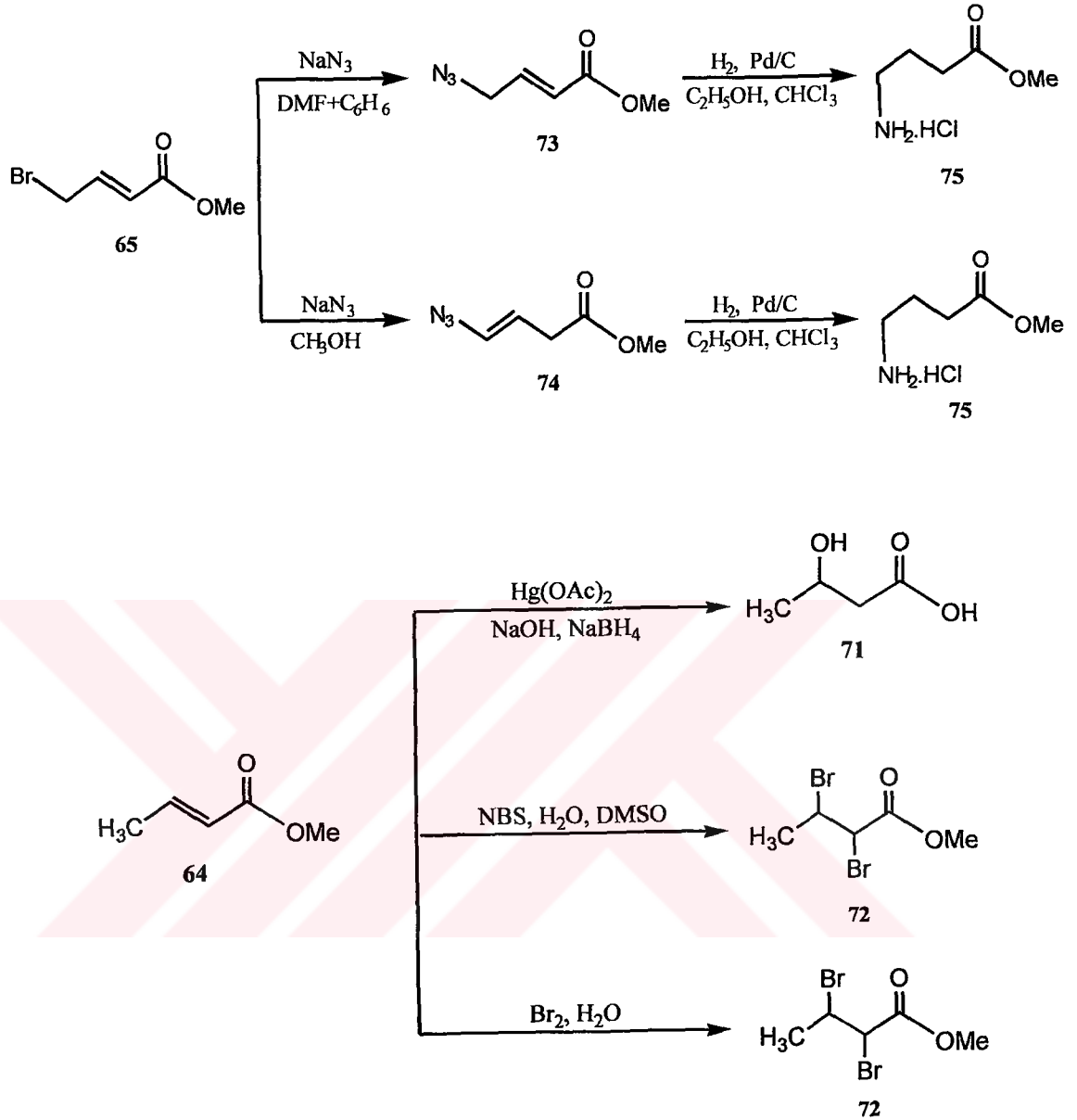
1.77 g (14 mmol) 3-Asetil-2(3H)-oksazolon (101) alınıp, 4 ml benzende çözülüp termoliz tüpüne konuldu. Üzerine 0.59 g (4.7 mmol) penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) ve 0.025 g hidrokinon ilave edilip, sıcaklık $160\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 168 saat boyunca ısıtıldı ancak bir katılmanın olmadığı gözlemlendi. Bunun üzerine reaksiyon şartları değiştirilerek oda sıcaklığında 1.77 g (14 mmol) 3-asetil-2(3H)-oksazolon (101) alınıp, 4 ml benzende çözülüp 50 ml'lik cam bir balona konulup üzerine 0.59 g (4.7 mmol) penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) ve 0.025 g hidrokinon ilave edilip, ultrasonik banyoda 48 saat boyunca muamele edildi. Fakat katılmanın yine gerçekleşmediği gözlemlendi.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

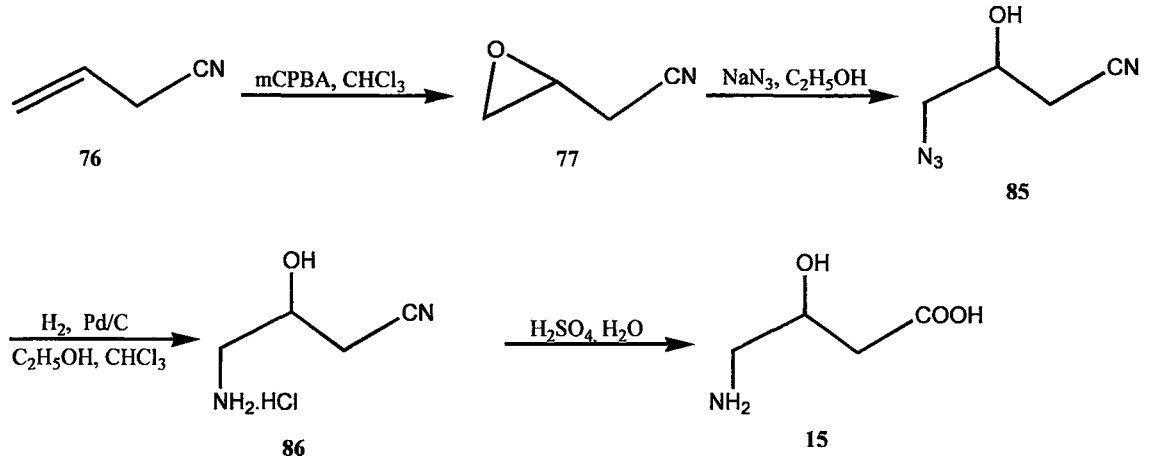
Nöromodülatör, antiepileptik ve hipotansif etkili bir bileşik olan 4-amino-3-hidroksibutirik asit (GABOB) ve analoglarını kolay ve ucuz elde edilebilen başlangıç maddeleri kullanılarak, verimli sentez yöntemleri geliştirebilmek amacıyla dört farklı strateji denendi. Bunlardan biri başarılı oldu.

İlk stratejide, metil krotonat (**64**) NBS ile muamele edilerek metil 4-bromokrotonat (**65**) elde edilip, bu bileşiğin farklı çözücülerde NaN_3 ile süstitüsyonuyla GABA analogları için önemli çıkış maddeleri olabilecek metil 4-azidokrotonat (**73**) ve 4-azido-but-3-enoik asit metil ester (**74**) bileşikler sentezlendi. **73** ve **74** bileşiklerinin herikisi de Pd/C katalizörlüğünde ayrı ayrı indirgendiğinde herikisinin de aynı ürüne yani 4-amino-butirik asit metil ester hidroklorür (**75**) bileşiğine dönüştüğü belirlendi. Metil 4-bromokrotonat (**65**) bileşiğindeki çift bağlara $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ve NaBH_4 ile su katılmak istendi, ancak herhangi bir katılma olmadığı görüldü. Burada sorunun bromun indüktif etkisinden kaynaklanabileceği ve çift bağ reaktivitesinin düşebileceği dikkate alınarak, daha basit bir model olarak bizzat metil krotonat (**64**) bileşiğine oksimerkürasyon-demerkürasyon reaksiyonu ve başka tip katılma reaksiyonları incelendi. Metil krotonat (**64**) bileşiğine sırasıyla NBS/ H_2O veya $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$ verildiğinde erythro ve threo-2,3-dibromo butirik asit metil ester (**72**) izomer karışımı, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ve NaBH_4 verildiğinde ise 3-hidroksi-butirik asit (**71**) bileşiği elde edildi. Buda bize gerçekten bromun çift bağ reaktivitesini düşürdüğünü düşündürmüştür.

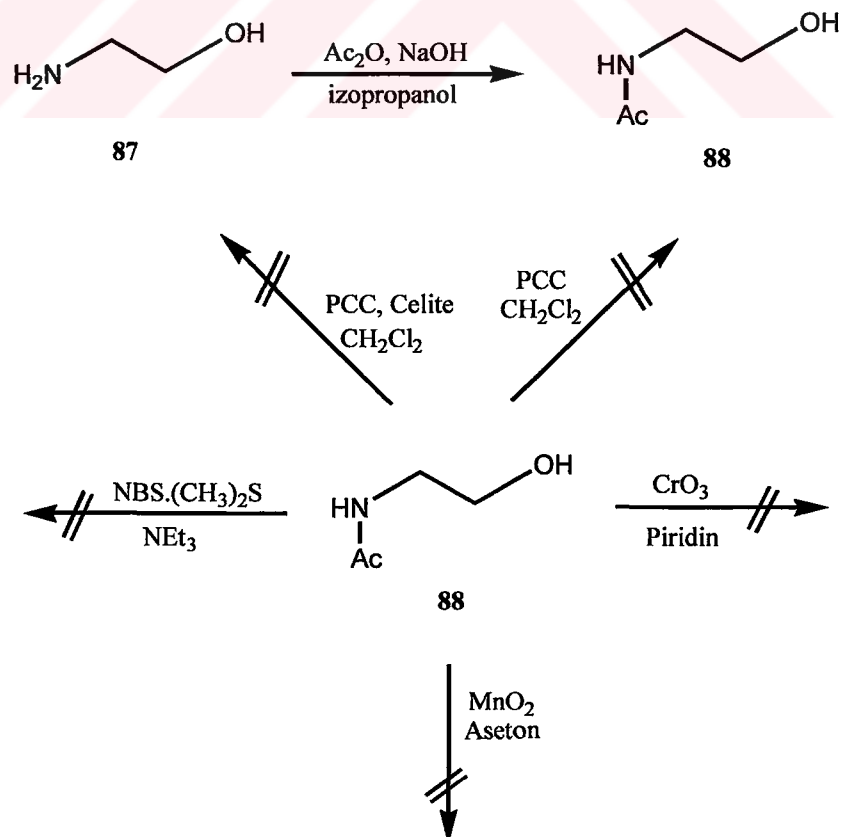




İkinci stratejide alil alkol (**79**)’dan iki adımda sentezlenebilen alil siyanür (**76**) çıkış maddesi olarak kullanıldı. Alil siyanür (**76**)’nın epoksidasyonu ile oksiranil-asetonitril (**77**) elde edildi. Oksiranil-asetonitril (**77**) bileşiğinin NaN_3 ile azidasyonunu takiben indirgenme ve hidroliz ile GABOB (**15**) için kolay ve ucuz elde edilebilen başlangıç maddeleri kullanılarak pratik bir sentez yöntemi geliştirilmiş oldu.



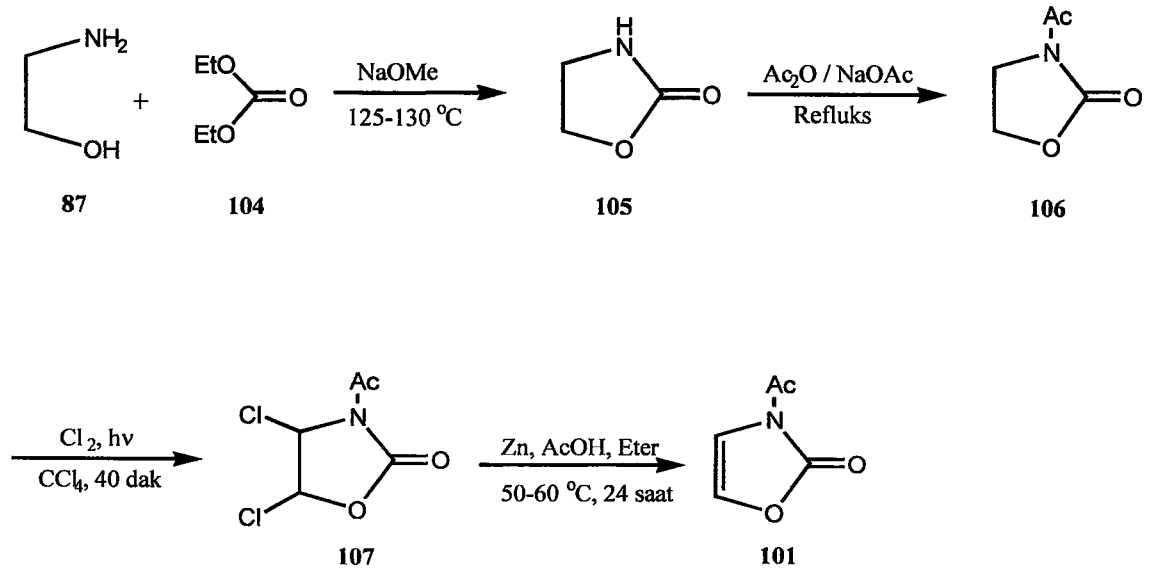
2-Amino-etanol (**87**) kemoseçici olarak literatürde rapor edildiği üzere asetikanhidrit ile asetillenmesi sonucunda N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**) bileşiği elde edildi. Bunun akabinde N-(2-hidroksietil) asetamit (**88**) bileşiğindeki hidroksil grubu çeşitli oksidasyon reaktifleri ile yükseltgenmek istendi ancak herhangi bir yükseltgenmenin olmadığı görüldü. Bu da bize NH grubunun varlığında hidroksil grubunun yükseltgenmesinin sorunlu olduğunu göstermektedir.

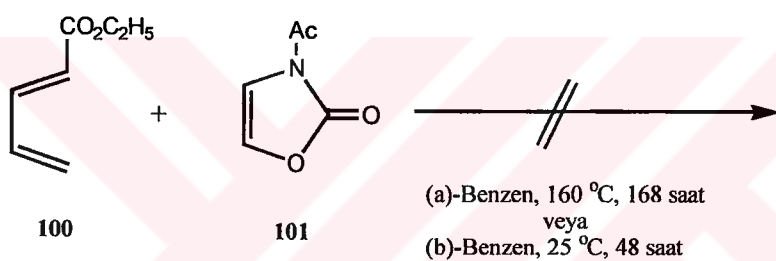
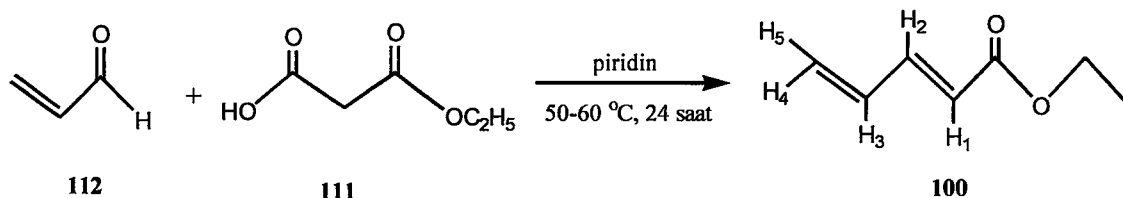
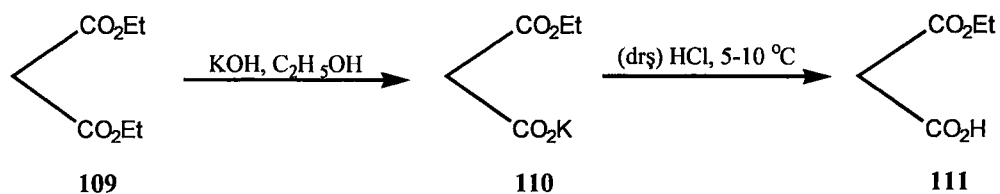


Siklik bir GABOB türevi sentezliyeabilmek için öncü bileşikler olan 3-asetil-2(3H) oksazolon (101) ve penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) bileşiğinin sentezlenmesi ve akabinde de Diels-Alder reaksiyonu ile iki halkanın birleştirilmesi düşünüldü. Bu amaçla literatürde tanımlanan sentez yolları kullanılarak (101) ve (100) bileşikleri elde edildi.

2-Amino-etanol (87), dietilkarbonat ve sodyum metoksit ile muamele edilerek 2-oksazolidinon (105) bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğin $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NaOAc}$ ile asetillenmesi sonucunda 3-asetil-2-oksazolidinon (106) sentezlendi. 106'nın klorinasyonu ile 3-asetil-4,5-dikloro-oksazolidin-2-on (107) bileşiğine bunun akabinde Zn ile indirgenmesi sonucunda 3-asetil-2(3H)-oksazolon (101) bileşiği sentezlendi.

Dietilmalonat (109) KOH ile muamele edilerek potasyumetil malonat (110)'u bunun akabinde derişik HCl ile hidroliziyle monoetilmalonat (111) sentezlenmiş oldu. Bu bileşiğin akrolein (112) ile muamelesiyle penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) elde edildi. Sentezlenen 3-asetil-2(3H)-oksazolon (101) ve penta-2,4-dienoik asit etil ester (100) bileşiklerinin Diels-Alder reaksiyonu ile birbirine katılarak iki halkanın birleştirilmesi istendi. Ancak tüm çabalara rağmen herhangi bir katılma olmadığı tesbit edildi. Bu da bize 101 bileşiğinin HOMO'su ile 100 bileşiğinin LUMO'su arasında enerji farkı olabileceğini düşündürmüştür.





GABOB (15) ve analoglarının sentezi için 4 farklı strateji denenmiş ve bu stratejilerden biri başarılı olmuştur. Bu stratejide GABOB (15)'in ticari bir ürün olan alil siyanür (76)'dan başlanarak 4 adımda ve toplam %38 verimle başarılı bir şekilde sentezlenebileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- Agarwal, S., Tiwari, H.P., Sharma, J.P., **1990**. Pyridinium Chlorochromate: An Improved Method for Its Synthesis and Use of Anhydrous Acetic Acid as Catalyst for Oxidation Reactions. *Tetrahedron*, 46 (12), 4417-4420.
- Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D.D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., **2000**. *Farmasötik Kimya*. Irmak Matbaası, s: 189-209, Ankara.
- Aoyagi, Y., Williams, R.M., **1998**. General Asymmetric Synthesis of Hydroxy methylene and Hydroxyethylene Peptide Isosteres. *Tetrahedron*, 54 (35), 10419-10433.
- Aube, J., Wang, Y., Ghosh, S., Langhans, K.L., **1991**. Oxaziridine-Mediated Ring Expansions of Substituted Cyclobutanones: Synthesis of (-)- γ -Amino- β -Hydroxybutyric Acid (GABOB). *Synth. Commun.*, 21 (5), 693-701.
- Banfi, S., Fonio, W., Allievi, E., Raimondo, S., **1983**. Experimental Chronic Epilepsy in Rats: A Screening Method for Antiepileptic Drugs. *Pharmacol. Res. Commun.*, 15 (5), 553-558.
- Boger, D.L., **1991**. Heterodiene Edditions; In *Comprehensive Organic Synthesis*. Paquette, L. A., Ed.; Pergamon: Vol. 5, pp 451-512, New York.
- Bose, D.S., Gurjar, M.K., **1989**. Synthesis of (R)-(-)- γ -Amino- β -Hydroxy Butyric Acid (GABOB). *Synth. Commun.*, 19 (19), 3313-3321.
- Braun, M., Waldmüller, D., **1989**. Simple Three-Step Synthesis of (R)- and (S)-4-Amino-3-hydroxybutanoic Acid (GABOB) by Stereoselective Aldol Addition. *Synthesis*, (11), 856-858.
- Bubnov, Y.N., Lavrinovich, L.I., Zykov, A.Y., Ignatenko, A.V., **1992**. Synthesis of (R)- and (S)-Allyloxiranes via Enantioselective Allyl of Bromoacetaldehyde. Transformation of (R)-Allyloxirane into (-)-GABOB (GABOB= γ -amino- β -hydroxybutyric acid). *Mendeleev. Commun.*, 2 (3), 86-88.
- Carey, F.A., Sundberg, R.J., **1993**. *Advanced Organic Chemistry*, Plenum Press, Part B, pp. 179-180, New York.

- Chemello, R., Giaretta, D., Pellegrini, A., Testa, G., **1980**. Effect of Gamma-Amino-Beta-Hydroxybutyric Acid (GABHB) on Experimentally Induced Epileptic Activity. *Riv. Neurol.*, 50 (4), 253-268.
- Deyrup, J.A., Gingrich, H.L., **1977**. Cycloadditions of 4-Oxazolin-2-ones. *Tetrahedron Lett.*, 18 (36), 3115-3118.
- Enero, M.A., Solignac, D., Apud, J.A., **1988**. Studies on the GABAergic System in Cardiovascular Control in Normotensive and Insinoartorial Denervated Rats. *Clin. Exp. Hypertens A*, 10 (1), 331-337.
- Fioretti, P., Melis, G.B., Paoletti, A.M., Parado, G., Caminiti, F., Corsini, G.U., Martini, L., **1978**. γ -Amino- β -Hydroxy Butyric Acid Stimulates Prolactin and Growth Hormone Release in Normal Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47 (6), 1336-1340.
- Fleming, F.F., Wang, Q., Steward, O.W., **2001**. Hydroxylated Alpha, Beta-Unsaturated Nitriles: Stereoselective Synthesis. *J. Org. Chem.*, 66 (6) 2171-2174.
- Fujimoto, Y., Koshimoto, S., Jpn. Pat. 46008682, 1971; *Chem. Abstr.*, **1971**, 75, 36680.
- Furniss, B.S., Hannaford, A.J., Smith, P.W.G., Tatchell, A.R., **1989**. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, pp. 545-546, England.
- Garcia-Flores, E., Farias, R., **1997**. γ -Amino- β -Hydroxybutyric Acid as Add-On Therapy in Adult Patients with Severe Focal Epilepsy. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 69 (1-4), 243-246.
- Gilman, A.G., Limbird, L.E., **1996**. "Neurotransmission and the Central Nervous System". *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, R.R. Donnelley and Sons Company, pp. 267-293, America.
- Gleiter, R., Zimmermann, H., Sander, W., Hauck, M., **1987**. Synthesis and Properties of Tricyclo [5.3.0.0^{2,8}]deca-3,5-dien-9-one. A New Entry to the C₁₀H₁₀ Manifold. *J. Org. Chem.*, 52, 2644-2653.
- Harrison, G.C., Diehl, H., **1943**. β -Ethoxyethyl Bromide. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 3*, pp. 370-371.
- Hayashi, M., Tomita, M., Nagai, K., Jpn. Pat. 33000772, 1958. *Chem. Abstr.*, **1959**, 53, 1172 c-e.

- Hebron, S. A., ES Pat. 391718, 1973; *Chem. Abstr.*, **1974**, 80, 47461.
- Hutchison, T.L., Saeed, A., Wolkowicz, P.E., McMillin, J.B., Brouillette, W.J., **1999**. Stereoselective Synthesis of a Conformationally Defined Cyclohexyl Carnitine Analogue that Binds CPT-1 with High Affinity. *Bioorg & Med Chem.*, **7**, 1505-1511.
- Italseber, S.P.A., Fr. Pat. 4329, 1966; *Chem. Abstr.*, **1967**, 67, 100415.
- Jain, R.P., Williams, R.M., **2001**. Asymmetric Synthesis of (R)-(-)-Carnitine. *Tetrahedron Lett.*, **42** (27), 4437-4440.
- Jain, R.P., Williams, R.M., **2001**. Asymmetric Synthesis of (S)-(+)-Carnitine and Analogs. *Tetrahedron*, **57** (30), 6505-6509.
- Jerkunica, J.M., Traylor, T.G., **1973**. Oxymercuration-Reduction. Alcohols from Olefins. 1-Methylcyclohexanol. *Organic Syntheses; Coll. Vol. 6*, pp. 766-768.
- Jinji, N., **1990**. The Formation of Gamma-Amino-Beta-Hydroxybutyric Acid from 2(3)-Hydroxyputrescine and Its Effect on Convulsion Induced by Pentylene-tetrazol. *Kyoto-furitsu Ika Daigaku Zasshi*, **99** (1), 57-69.
- Jpn. Pat. 56068649, **1981**; 3-Hydroxy-4-aminobutyric Acid. *Chem. Abstr.*, **1981**, 95, 169788.
- Jpn. Pat. 57183748, **1982**; gamma-Amino-beta-hydroxybutyric Acid. *Chem. Abstr.*, **1983**, 98, 106810.
- Jung, M.E., Shaw, T.J., **1980**. Total Synthesis of (R)-Glycerol Acetonide and the Antiepileptic and Hypotensive Drug (-)- γ -Amino- β -Hydroxybutyric Acid (GABOB): Use of Vitamin C as a Chiral Starting Material. *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (20), 6304-6311.
- Kanno, O., Miyauchi, M., Kawamoto, I., **2000**. Efficient Syntheses of (S)-4-Hydroxy-2-Pyrrolidinone Derivatives. *Heterocycles*, **53** (1), 173-181.
- Katzung, B.G., (Çev. Oktay, Ş.), **1995**. "Otonomik İlaçlar", *Temel ve Klinik Farmakoloji*, 1. Cilt, Barış Kitabevi, s. 95-115, İstanbul.
- Kazi, A.B., Shidmand, S., Hajdu, J., **1999**. Stereospecific Synthesis of Functionalized Ether Phospholipids. *J. Org. Chem.*, **64** (26), 9337-9347.

- Keeton, W.T., Gould, J.L., Gould, C.G., (Çev. Demirsoy, A., Türkan, İ., Gündüz, E)., **2000**. "Sinirsel Kontrol", *Genel Biyoloji*, 2. Cilt, Palme Yayıncılık, s. 1004-1018, Ankara.
- Keiichiro, K., **1978**. Interaction Between GABOB Induced Blood-Pressure Fall and Autonomic Drugs and Autacoids in Rabbits. *Toho Igakkai Zasshi*, 25 (1), 64-74.
- Kim, K.S., Baik, W.P., Hahn, C.S., **1984**. Selective Oxidation of Primary and Secondary Alcohols Using Iminosulfonium Salts. *Bull. Korea. Chem. Soc.*, 5 (5), 204-205.
- Kozlara, A., Osowska-Pacewicka, K., Zawadzki, S., Zwierzak, A., **1985**. One-Pot Transformation of Alkyl Bromides into Primary Amines via the Staudinger Reaction. *Synthesis*, (2), 202-204.
- Kurono, M., Shigeoka, S., Miyamoto, S., Imaki, K., *Jpn. Pat.* 51039634, 1976; *Chem. Abstr.*, **1976**, 85, 62690.
- Langman, A.W., Dalton, D.R., **1980**. Bromohydrins from Alkenes and N-Bromo-succinimide in Dimethyl Sulfoxide: erythro-2-Bromo-1,2-Diphenylethanol. *Organic Syntheses, Coll. Vol.* 6, pp. 184-186.
- Larcheveque, M., Henrot, S., **1990**. Enantiomerically Pure β,γ -Epoxyesters from β -Hydroxylactones: Synthesis of β -Hydroxyesters and (-)-GABOB. *Tetrahedron* 46 (12), 4277-4282.
- Leclerc, R., Uguen, D., **1994**. A Convenient Preparation of Optically Pure 3-Hydroxyglutaric Acid Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 35 (13), 1999-2002.
- Lie Ken Jie, M.S.F., Lam, C.K., **1995**. Ultrasound-Assisted Epoxidation Reaction of Long-Chain Unsaturated Fatty Esters. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2 (1), 11-14.
- Lohray, B.B., Reddy, A.S., Bhushan, V., **1996**. An Efficient Synthesis of (3R)-4-Amino-3-Hydroxy Butyric Acid (GABOB) via Cyclic Sulfite Methodology. *Tetrahedron: Asymm.*, 7 (8), 2411-2416.
- Lu, Y., Miet, C., Kunesch, N., Poisson, J., **1990**. A Simple Total Synthesis of Both Enantiomers of γ -Amino- β -Hydroxybutanoic Acid (GABOB) by Enzymatic Kinetic Resolution of Cyanohydrin Acetates. *Tetrahedron: Asymm.*, 1 (10), 707-710.

- Matsushita, K., Gjessing, L.R., Shinka, T., Matsumoto, I., **1979**. Analysis of Gamma-Amino-Beta-Hydroxybutyric Acid (GABOB) by Chromatography, Electrophoresis and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Iyo Masu Kenkyukai Koenshu*, 4, 269-276. *Chem. Abstr.*, 1980, **92**, 142809.
- McManus, S.P., Larson, C.A., Hearn, R.A., **1973**. Synthesis of Aminoalcohols from Epoxides and Ammonia. *Synth. Commun.*, 3 (3), 177-180.
- Morrison, R.T., Boyd, R.N., **1992**. *Organic Chemistry*, Prentice-Hall, 6th ed, pp. 342-343, London.
- Nakao, J., Hasegawa, T., Hashimoto, H., Noto, T., Nakajima, T., **1991**. Formation of GABOB from 2-Hydroxyputrescine and Its Anticonvulsant Effect. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 40 (2), 359-366.
- Nistico, G., **1977**. Effects of Gaba, Gabob and Some Anticonvulsant Drugs on Dibutyryl Cyclic AMP Evoked Seizures. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, 15 (1), 19-22.
- Noto, T., Hasegawa, T., Nakao, J., Kamimura, H., Harada, H., Nakajima, T., **1988**. Formation of γ -Amino- β -Hydroxybutyric Acid from 2-Hydroxyputrescine in Rat Brain. *J. Neurochem.*, 51 (2), 548-551.
- Noyan, A., **1999**. "Sinir Sistemi", *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*, Meteksan Yayıncılık, s. 202-253, Ankara.
- Padwa, A., Brodney, M. A., Marino, Jr, J. P., Sheehan, S. M., **1997**. Utilization of the Intramolecular Cycloaddition-Cationic π -Cyclization of an Isomünchnone Derivative for the Synthesis of ($\pm$)-Lycopodine. *J. Org. Chem.*, 62 (1) , 78-87.
- Perrin, D.D., Armarego, W.L.F., **1966**. Purification of Laboratory Chemicals. Pergamon Press Ltd., New York.
- Pinza, M., Pifferi, G., **1978**. Cyclic GABA-GABOB Analogues II- Synthesis of New 2- Oxo and 2,5-Dioxo- Δ^3 -Pyrroline Derivatives. *Farmaco. Ed. Sci.*, 33 (2), 130-141.
- Rajashekhar, B., Kaiser, E.T., **1985**. Synthesis of Enantiomerically Pure γ -Amino- β -Hydroxybutyric Acid Using Malic Acid as the Chiral Precursor *J. Org. Chem.*, 50 (26), 5480-5484.

- Renaud, P., Seebach, D., **1986**. Electrochemical Decarboxylation of Hydroxyproline: A Simple Three-Step Conversion of (2S,4R)-4-Hydroxy-proline to (R)- γ -Amino- β -Hydroxybutanoic Acid (GABOB). *Synthesis*, (5), 424-426.
- Roberts, E., Krause, D. N, Wong, E., Mori, A., **1981**. Different Efficacies of D- and L-Gama-Amino-Beta-Hydroxybutyric Acids in GABA Receptor and Transport Test Systems. *J. Neurosci.*, 1 (2), 132-140.
- Rodriguez, J., Waegell, B., **1988**. An Efficient One-Pot Preparation of 2,4-Pentadienoic Esters from α , β -Unsaturated Aldehydes. *Synthesis*, (7), 534-535.
- Sakagami, H., Kamikubo, T., Ogasawara, K., **1997**. A Facile Synthesis of (R)-4-Amino-3-Hydroxybutanoic Acid (GABOB) from 3-Hydroxy-pyridine. *Synlett*, 2, 221-222.
- Scholz, K.H., Heine, H.G., Hartmann, W., **1977**. Diels-Alder-Reaktionen mit 3-Acetyl-4-oxazolin-2-on. *Liebigs. Ann. Chem.*, (11-12), 2027-2035.
- SDBS (Spectral Database for Organic Compounds), <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS>; CAS Registry No. of 3-Hydroxy-3-methylvaleric acid: 150-96-9.
- Solomons, T.W.G., **1992**. "Alcohols and Ethers", *Organic Chemistry*, Von Hoffmann Press, pp. 406-409.
- Song, C.E., Lee, J.K., Kim, I.O., Choi, J.H., **1997**. Preparation of Ethyl (R)-3-hydroxy-4-chlorobutyrate by Selective Reduction of (R)-4-(Trichloromethyl)-oxetan-2-one: Key Intermediate to (R)-Carnitine and (R)-4-Amino-3-hydroxybutyric acid. *Synth. Commun.*, 27 (6), 1009-1014.
- Srivastava, V., Tandon, A., Ray, S., **1992**. Convenient and Selective Acetylations of Phenols, Amines and Alcohols. *Synth. Commun.*, 22 (18), 2703-2710.
- Strube, R.E., **1963**. Ethyl tert-Butyl Malonate. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 4*, pp. 417-418.
- Supniewski, J.V., Salzberg, P.L., **1928**. Allyl Cyanide. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 1*, pp. 46-47.
- Takano, S., Yanase, M., Sekiguchi, Y., Ogasawara, K., **1987**. Practical Synthesis of (R)- γ -Amino- β -Hydroxybutanoic Acid (GABOB) from (R)-Epichlorohydrin. *Tetrahedron Lett.*, 28 (16), 1783-1784.

- Tartara, A., Arrigo, A., Scamoni, C., Presazzi, A., **1973**. Clinico-Experimental Studies in the Treatment of Epilepsy with GABOB-Diazepam. *Minerva Med.*, 64, 1943-1948.
- Tomita, M., **1923**. Synthesis of Gamma-Amino-Beta-Hydroxybutyric Acid. *Z. Physiol. Chem.*, 124 , 253-258.
- Vaz, F.M., Wanders, R.J.A., **2002**. Carnitine Biosynthesis in Mammals. *Biochem. J.*, 361 (3), 417-429.
- Wang, G., Hollingsworth, R.I., **1999**. Synthetic Routes to L- Carnitine and L-Gamma-Amino-Beta-Hydroxybutyric Acid from (S)-3-Hydroxybutyrolactone by Functional Group Priority Switching. *Tetrahedron Asymm.*, 10 (10), 1895-1901.
- Wendler, N.L., Slates, H.L., Trenner, N.R., Tishler, M., **1951**. Synthesis of Vitamin A. *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 719-724.
- Yüksel, N., **1998**. *Psikofarmakoloji*, Bilimsel Tıp Yayınevi, s. 42-57, Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında İstanbul/Kadıköy’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurum’da tamamladı. 1991 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 1995’te mezun oldu. 1995-1998 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimini tamamladı.

1998-2004 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü kadrosunda araştırma görevlisi olarak çalışmıştır. 2004 yılından itibaren Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde öğretim görevlisi olarak çalışmalarını sürdürmektedir.

