

547.583.5.057
D 381 a

3751



TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY

α - KİRAL AMİNOASİT YAPITAŞLARI
2- (2- FURİL) AZİRİDİNLERİN
ENANTİOSEÇİCİ SENTEZLERİ
TBA6
1015
1997-503
00TÜ 7

TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNİK ARAŞTIRMA
KURUMU KÜTÜPHANESİ

Temel Bilimler Araştırma Grubu
Basic Sciences Research Grant Committee

3751

547, 583, 5. 057

D 381 a

TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNİK ARAŞTIRMA
KURUMU KÜTÜPHANESİ

α - KİRAL AMİNOASİT YAPITAŞLARI

**2- (2- FURİL) AZİRİDİNLERİN
ENANTİOSEÇİCİ SENTEZLERİ**

TBAG
1015

1997- 503

ODTÜ Fen - Edebiyat
Fak. Kimya Bl.

(42)

1-40

Bağcı, Ekim 1993

17401

ÖNSÖZ

Bu projede α - kiral aminoasitlerin her iki enansiyomerlerinin sentezleri için yeni anahtar bileşikler olan furil aziridinlerin enansiyoseçici sentezleri yapılarak genel uygulanabilir bir yöntem geliştirilmiştir. Bu proje Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

I. Giriş

II. Gelişme

II.1. Fural Ketonların ve Bunların Oksim- Oksimeterlerinin Sentezleri

2. Redüksiyon Reaksiyonları

2.1. Oksim ve Oksimeterlerin Doğrudan Redüksiyonları

2.2. α - Konumu Fonksiyonlandırılmış Oksim ve Oksimeterlerin Redüksiyonları

2.3. Tiyenil- Alkil Aminlerin Enansioseçici Sentezleri

2.4. Fural- Etanolaminlerin Enansiyoseçici Sentezleri

3. Fural Aziridinlerin Sentezleri

III. Sonuç

IV. Referanslar

FIGÜRLER

Figür 1. Asetilfuran in proton NMR spektrumu (CDCl₃, TMS)

Figür 2. Asetilfuran in IR spektrumu

Figür 3. α -Bromoasetilfuran in proton NMR spektrumu (CDCl₃)

Figür 4. α -Asetoksi asetilfuran in proton NMR spektrumu(CDCl₃,TMS)

Figür 5. Asetilfuran (E)-oksim in proton NMR spektrumu(CDCl₃,TMS)

Figür 5a. Asetilfuran (Z)-oksimin proton NMR spektrumu(CDCl₃,TMS)

Figür 6. Asetilfuran O-benziloksimeterinin proton NMR spektrumu(CDCl₃)

Figür 7. α -Bromoasetilfuran O-benziloksim in proton NMR spektrumu(CDCl₃)

Figür 8. α -Bromoasetilfuran O-benziloksimeterinin kütle spektrumu

Figür 9. α -Asetoksiasetilfuran O-benzileterinin proton NMR spektrumu(CDCl₃)

Figür 10. α -Hidroksiasetilfuran (E)-oksim in proton NMR spektrumu(Piridin d₅)

Figür 10a. α -Hidroksiasetilfuran (E)-oksim in proton NMR spektrumu(CDCl₃)

Figür 11. 1-(2-furil)-etanolamin in proton NMR spektrumu(CDCl₃)

Figür 12. α -Hidroksiasetiifuran O-benziloksimeterinin proton NMR spektrumu(CDCl₃)

Figür 13. α -Hidroksiasetilfuran O-benziloksimeterinin IR spektrumu

Figür 14. N-Tosil furilaziridin in proton NMR spektrumu(CDCl₃) (kristallendirmeden önce)

ÖZ

α - Kiral aminoasitlerin sentezlenmesinde genel uygulanabilir bir metot geliştirebilmek için kiral 2-(2- furil) aziridinler anahtar bileşik olarak seçilmiştir. Projede bu ürünlerin sentezine önce furil- hidroksimetil veya α - halojen furil ketonların oksimeterleri sentizlenmiş ve katalitik enansiyoseçici redüksiyonları yapılarak daha sonra da halkalama reaksiyonlarıyla bu anahtar bileşiklerin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada katalizör olarak çeşitli kiral aminoalkoller ve kiral redüksiyon kompleksleri kullanılmış ve en yüksek optik verim (-)ve (+) Norefidrin / BH_3 .THF kompleksi kullanılarak elde edilmiştir (69- 76 %). Değişik redüksiyon maddeleri denenmiş ancak optik verimin BH_3 . THF / Norefidrin kompleksiyle en yüksek olduğu gözlenmiştir. Redüksiyon reaksiyonunda seçicilik, oksimin geometrisi ve kiral katalizörün enansiyomerleri değiştirilerek elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: α - Kiral aminoasitler, enansiyoseçici redüksiyon, kiral furil aziridin.

ABSTRACT

α -Kiral 2-(2-furyl) aziridines were chosen as key intermediates to develop new and general applicable method for the synthesis of both enantiomers of chiral furyl aziridines, first α -hydroxymethyl and α -halofuryl were converted selectively into their E/Z oximeters then enantioselective reduction of those by using different chiral catalysts followed by intramolecular cyclization gave the corresponding chiral furyl aziridines with 69-76 % ee. Enantiomerically pure aminoalcohols such as ephedrine, prolinol and valinol were used as chiral catalysts.

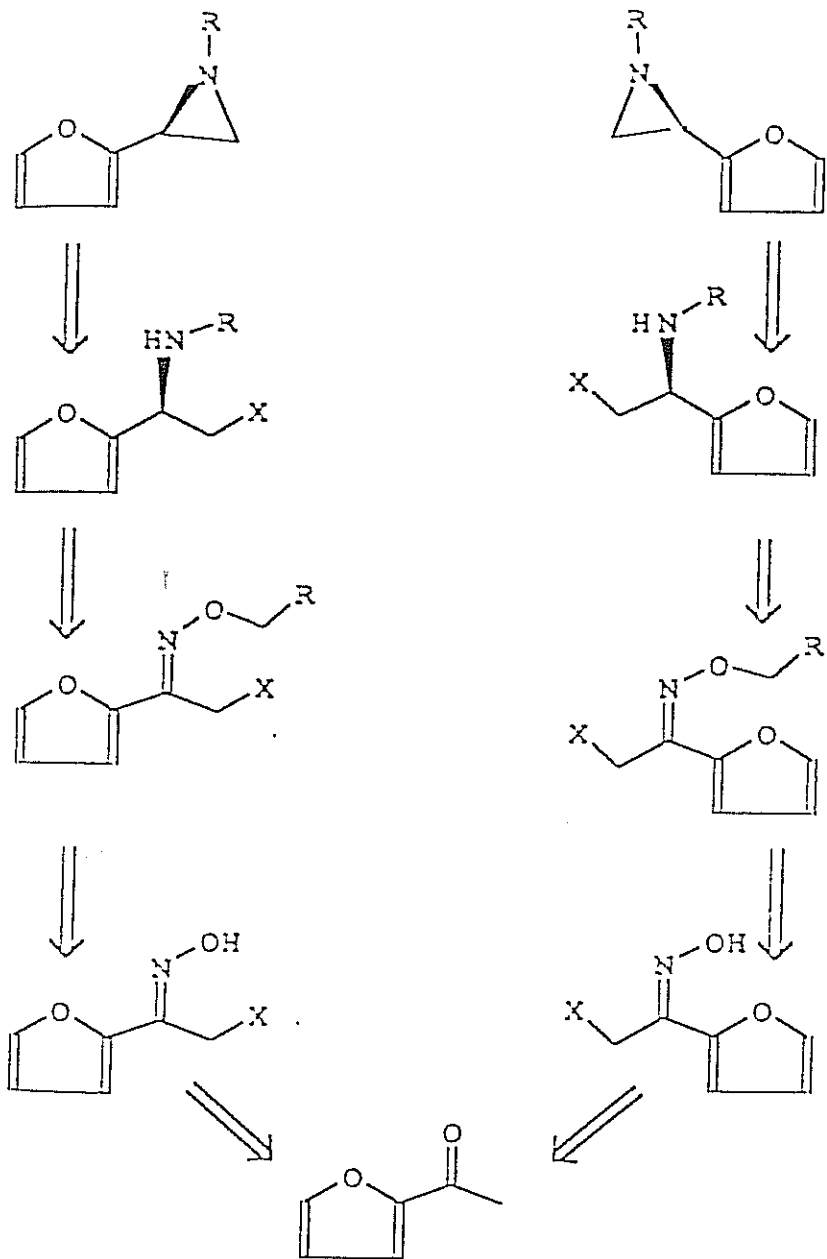
I. GİRİŞ

α - Kiral aminoasitler farmasotik kimyanın, tarımsal ürünlerin, beslenme ve gıda endüstrisinin en önemli yapıtaşlarını oluştururlar. Moleküler biyolojideki ve protein mühendisliğindeki gelişmelerde yapıtaşı olarak α - kiral esansiyel ve esansiyel olmayan aminoasitlerin sentezleri de büyük önem taşımaktadır.

Özellikle yapı- aktivite ilişkilerinde kiralite- aktivite ilişkisinin biyolojik olaylarda önemli bir faktör olması α - aminoasitlerin enansiyoseçici sentezlerinin önemini büyük ölçüde artırmaktadır. Bu yönü ile α - kiral aminoasitlerin enansiyoseçici sentezleri de günümüzde sentetik organik kimyanın ve biyokimyanın en önemli araştırma konuları içerisinde yer almaktadır. Bu projede yeni bir yöntemle α - kiral aminoasitler verebilecek yapıtaşlarının sentezi ve yeni uygulama alanı geniş kiral α - aminoasit sentezi yönteminin geliştirilmesidir.

Elde edilmesi planlanan yapıtaşları 2-(2- furil) aziridinlerinin aşağıda gösterilen her iki enansiyomerleridir.

Proje genel uygulanabilir α - kiral aminoasitlerin sentezlerinde anahtar bileşik olarak kullanılacak 2-(2- furil) aziridinlerin her iki enansiyomerlerinin sentezini kapsamaktadır. Planlanan yöntem aşağıdaki şekilde de gösterilmiştir.

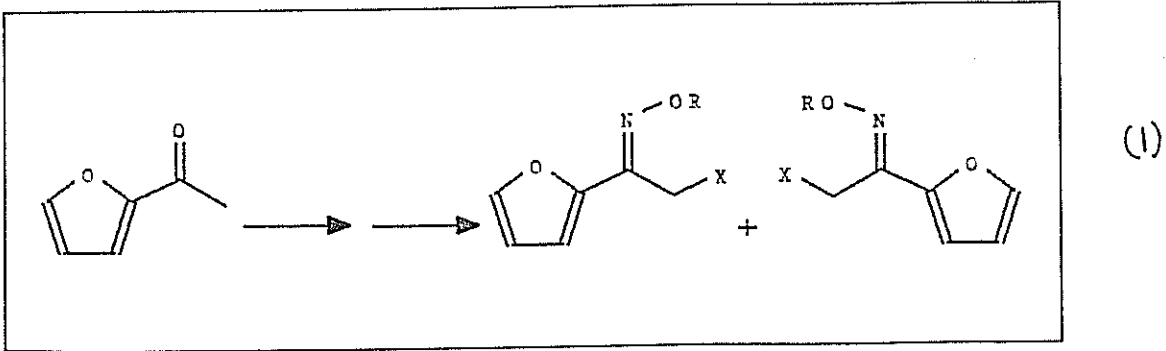


II. GELİŞME

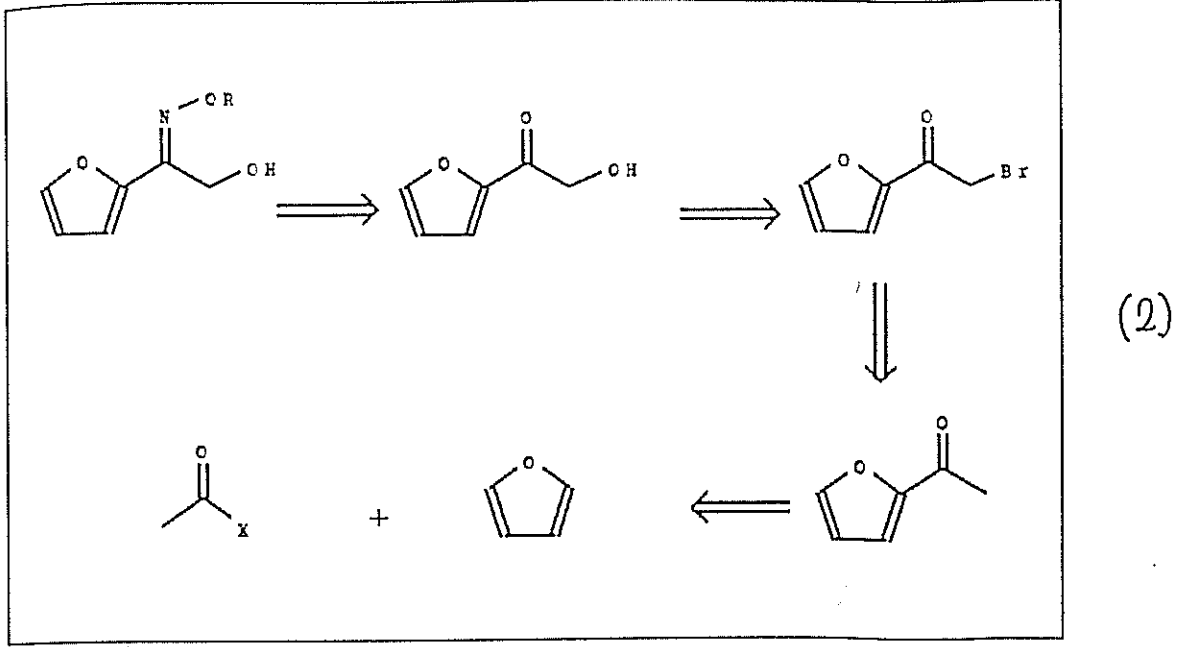
II.1. FURİL KETONLAR VE BUNLARIN OKSİM - OKSİMETERLERİNİN

SENTEZLERİ

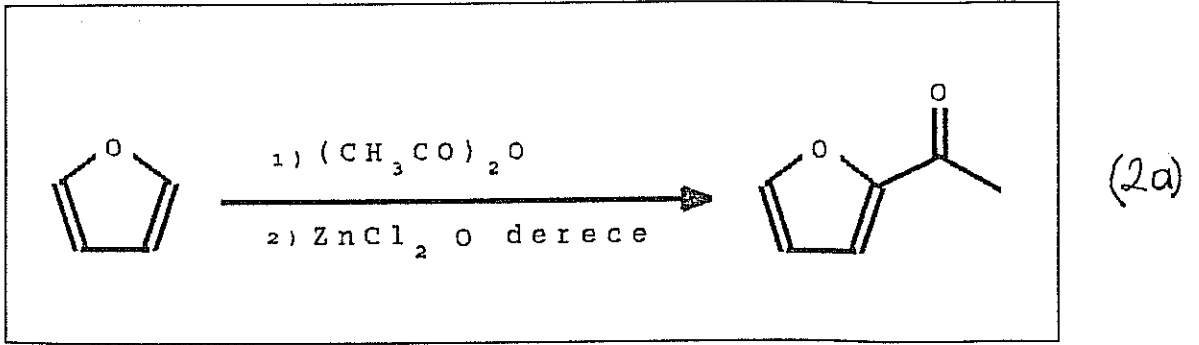
Projede planlanan çalışmaların ilk bölümünde amaçlanan α - konumunda fonksiyonlandırılmış furil ketonlar ve bunların oksim eterlerinin E/Z izomerleri değişik stratejiler uygulanarak elde edilmeye çalışılmıştır (şema 1).



İlk öngörülen sentez stratejisi olarak α - hidroksi oksimeterin eldesi şema 2' de görüldüğü gibi planlanmıştır.

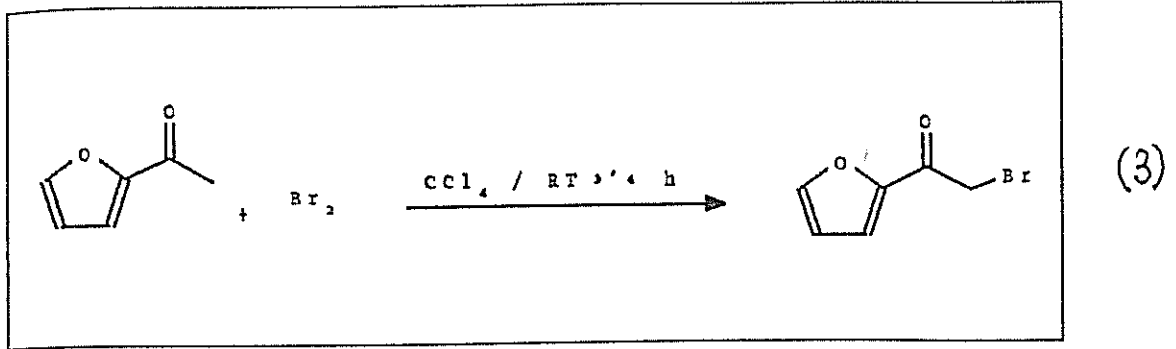


Bu strateji çerçevesinde furan asetik anhidritle çinkoklorür katalizörlüğünde önce reaksiyona sokularak iyi bir verimle 2- Asetil furan elde edilmiş ve yapısı ^1H - NMR ve IR spectrumlariyla doğrulanmıştır (Şema 2a, Figür 1,2).



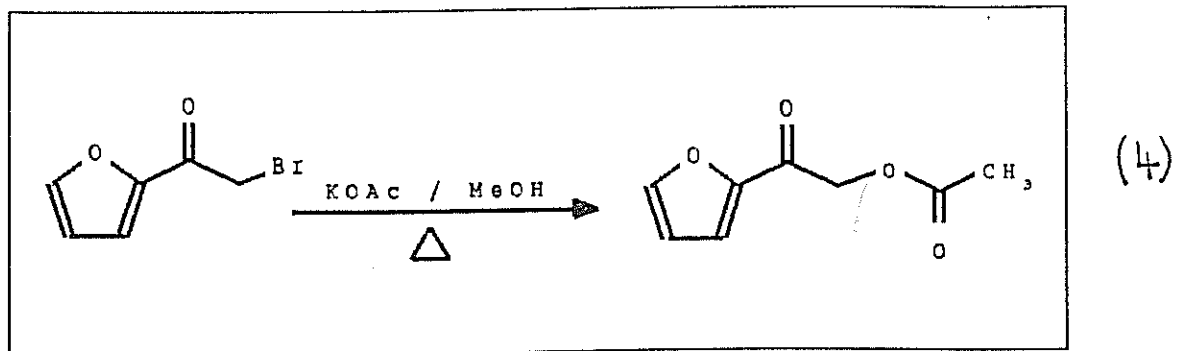
Elde edilen asetil furanın bromlanması için değişik şartlar denenmiş, önce asetil furan karbontetraklorür içerisinde, oda sıcaklığında brom ile reaksiyona sokulmuş, elde edilen ham madde flash- kolon kromatografisi ile (hekzan: etilasetat 1:3) saflaştırılarak % 62 verimle elde edilmiş, ve ^1H - NMR, IR spektroskopik metotlarla karakterize edilmiştir (Şema 3, Figüre 3). Verimin artırılması için bromlama yüksek sıcaklıkta yapılmış ancak bu şartlarda dibromo bileşiğinin de oluştuğu görülerek bu yolla en iyi reaksiyon

şartının oda sıcaklığı ve zamanın 3,4 - saat olduğu gözlenmiştir.



Aynı reaksiyon asetil furanın CS' de çözülmesi ve bu karışıma bromun damlatılmasıyla denenmiş ancak ürünün ekstrakte edilmesinde ve saflaştırılmasında ortaya çıkan sorunlarla verimin düşük olduğu (% 42) görülmüştür.

Elde edilen α - bromasetil furanın projede öngörülen çerçevede hidroksil bileşiğine çevrilmesi için önce α - bromo asetil furan metanol içerisinde potasyum asetat ile geri soğutucuda 3 saat kaynatılmış daha sonra ekstraksiyon ve flash kolon kromatografi saflaştırılmasıyla (Hekzan: Etilasetat 1:3) beklenen asetil bileşiği % 64 verimle elde edilmiştir (Şema 4).

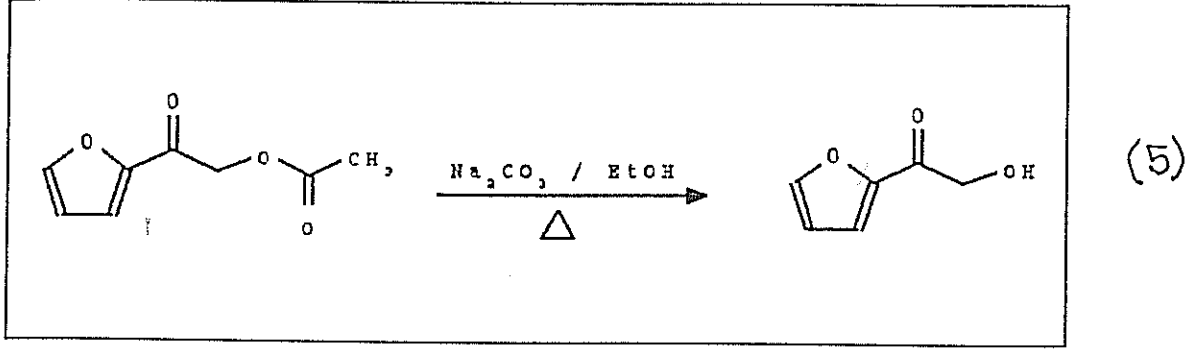


Yapılan spektroskopik analizler öngörülen yapıyı doğrulamıştır (Figure 4 $^1\text{H-NMR}$ spektrumu).

Aynı deneyin sodyumasetat/ metanol ile yapılmasında verimin ilk reaksiyondan

daha düşük olduğu gözlenmiş ve tekrarlamalarda bu ürün potasyum asetat ve metanol kullanılarak elde edilmiştir.

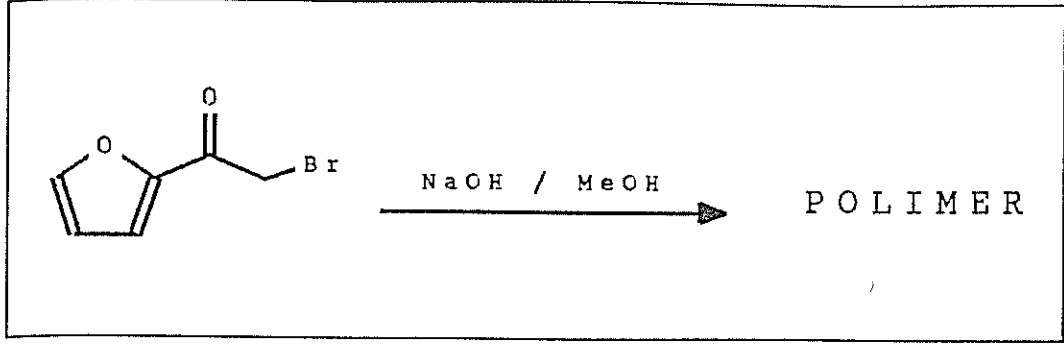
Bundan sonraki basamakta asetil grubunun koparılarak hidroksi bileşiğinin eldesi için deneyler yapılmıştır. İlk olarak Şema 5'te de görüldüğü gibi asetillenen bileşik sodyum karbonat ile etanol içinde geri soğutucuda 4 saat kaynatılmış (reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir) daha sonra ekstraksiyonla elde edilen ham ürün flash kolon kromatografisiyle saflaştırılarak % 74 verimle elde edilmiştir.



Proton NMR spektrumunda 2,1 ppm'de gelen asetil protonlarının üründe görülmemesi ve metilen protonlarının sinyalinin 5,3 ppm'den 4,7 ppm'e kayması ürünün oluştuğunu göstermiştir.

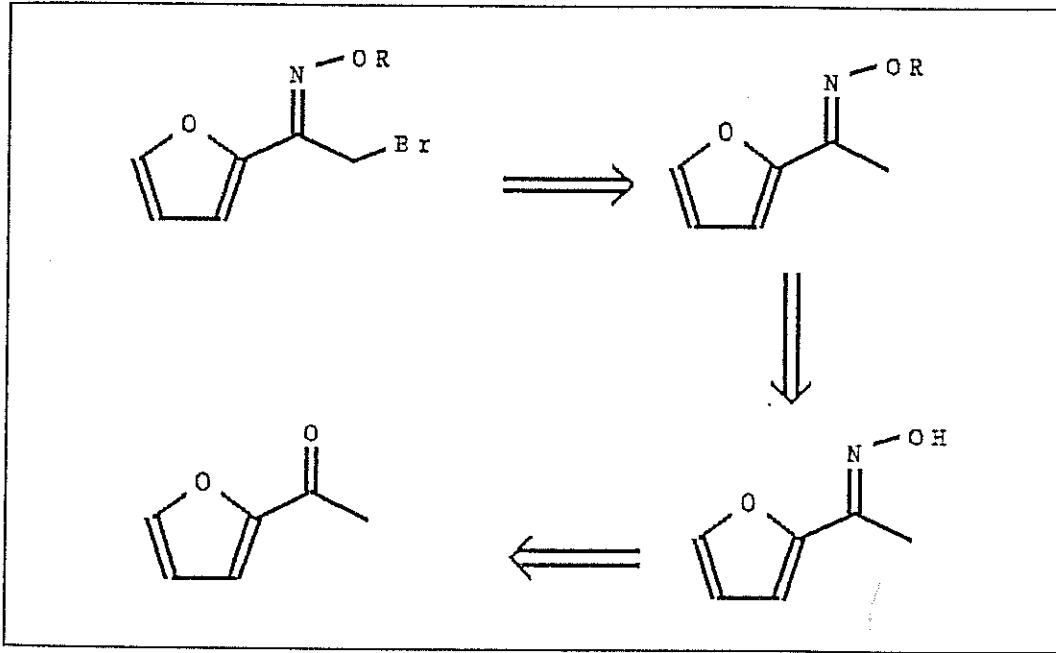
Aynı reaksiyon lityum hidroksit/metanol ile denenmiş elde edilen ürünün veriminin % 10-15 olduğu görülmüş ve madde çoğaltılmasında birinci reaksiyon şartları uygulanmıştır.

Hidroksi bileşiğinden doğrudan bromlu bileşikler elde edilmesi düşünülmüş bu amaçla Şema 6' da da görüldüğü gibi α - bromo asetilen furan potasyum hidroksitle metanol içerisinde reaksiyona sokulmuş ancak ürün elde edilememiş, polimerleşme gözlenmiştir.

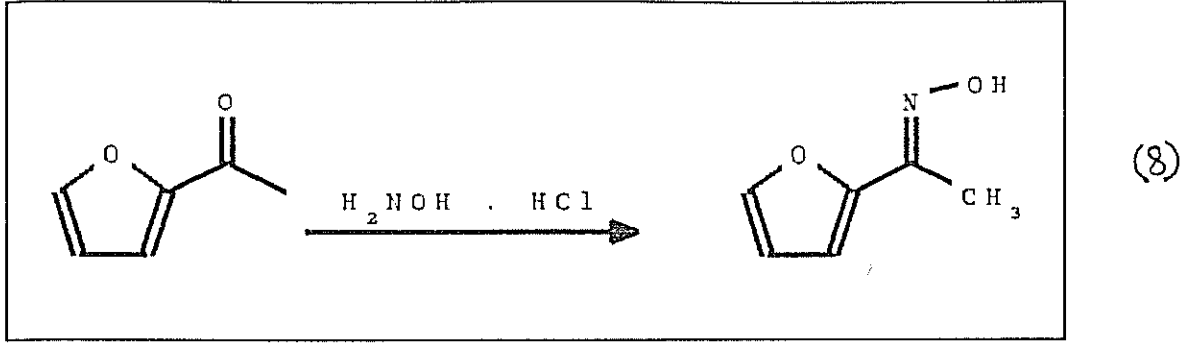


Şema 5'te de görüldüğü gibi elde edilen α - hidroksi asetil furan projede öngörüldüğü şekilde okzimeterler yapımında kullanılacaktır.

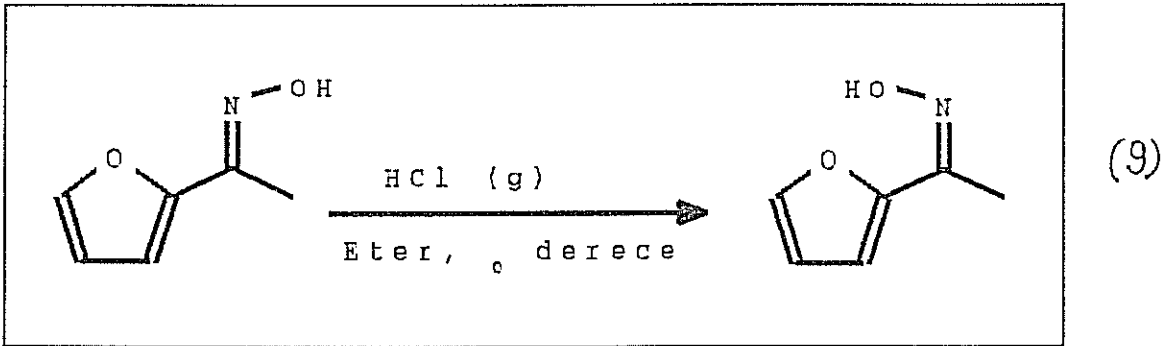
Asetil furanın α - konumunun fonksiyonlandırılmasında uygulanması projede öngörülen 2. strateji Şema 7'de gösterilmiştir.



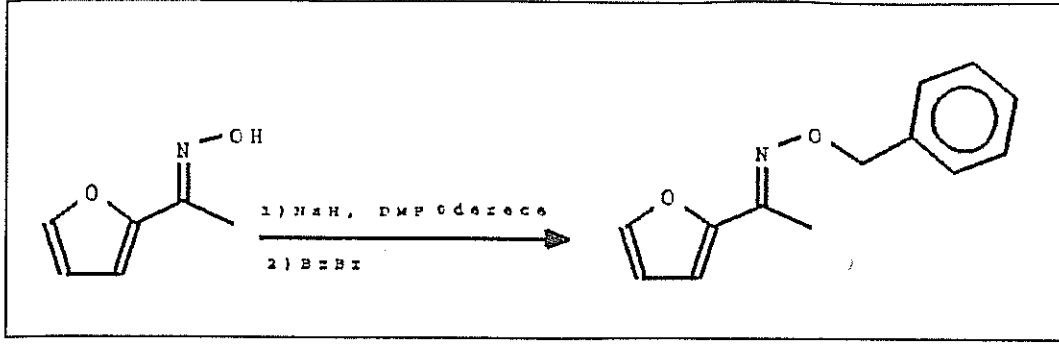
Şema 7'de görüldüğü gibi 1. stratejinin aksine önce ketonun eldesi daha sonra okzim eldesi, okzimeter sentezi ve okzimeterin α - bromlanması planlanmış ve önce elde edilen asetil furanla $H_2NOH.HCl$ ve $NaOH$ ile reaksiyona sokulmuş elde edilen karışımın etilasetat'ta kristallendirilmesiyle % 72 verimle okzim elde edilmiştir. Elde edilen okzimin ince tabakada tek leke vermesi ve proton NMR spektrumunun analizi oluşan okzimin tek izomerden oluştuğu ve (E)- okzim olduğu anlaşılmıştır (Şema 8).



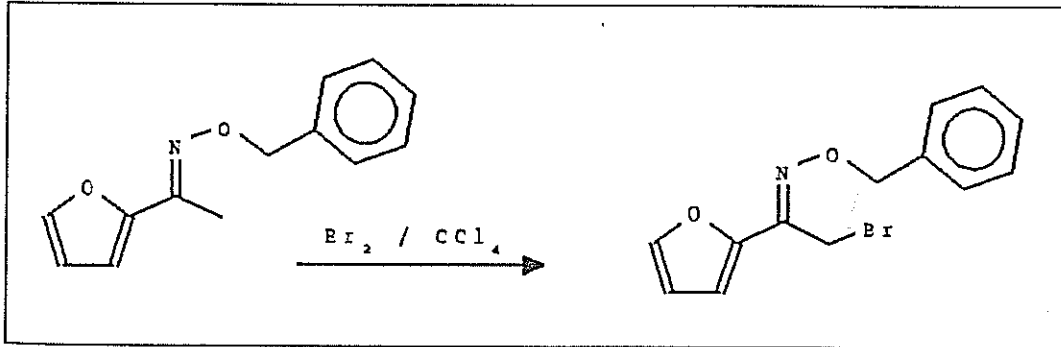
Elde edilen E-okzim 0 C'de eter içerisinde HCl gazı ile reaksiyona sokulduğunda (ince tabaka kromatografisi ile reaksiyon takip edilerek) (E)- okzim'den (Z)- okzim yapılmış ve daha sonra tamamen saflaştırma, kristallendirme ile sağlanmıştır (ŞEMA 9).



Yapılan proton NMR analizlerinde (E)- okzim'de furana bağlı protonların tümü ayrı ayrı kaymalar gösterdiği gözlenmiş (Z)- okzim'de 3 nolu karbona bağlı protonun daha düşük magnetik alana kaydığı gözlenmiş bu da okzim'de ki oksijenin bu protonla olan etkileşiminden ileri geldiği tahmin edilmektedir. Ayrıca (E) ve (Z) okzimlerde metil gruplarında farklı kaymalar göstermektedirler (Figür 5). Elde edilen (E)-okzim daha sonra 0 C'de DMF içerisinde NaH ile deprotone edilerek benzil bromürle reaksiyona sokulmuş daha sonra ham ürünün flash kolon kromatografisi (Hekzan: Etilasetat 1:3) ile temizlenmesiyle okzimeter % 88' lik verimle elde edilmiştir (Şema 10).



Elde edilen okzimeter spektroskopik metotlarla tanımlanmış okzime ilaveten 5,2 ppm'de benzilik metilen protonları gözlenmiş ve aromatik protonlar 7,4 ppm'de sinyal vermişlerdir (Figür 6). Bu aşamada elde edilen okzimeterin bromlanması denenmiş bunun için de okzimeter kloroform içerisinde CuBr_2 ile reaksiyona sokularak bromlanma denenmiş ancak ham üründen yapılan H- NMR spektrumları verimin % 5 - 10 arasında olduğunu göstermiştir. Daha sonra NBS ile CCl_4 içinde Dibenzo peroksit katalizörlüğünde bromlanma denenmiş ancak bundan da çok az bir verimle bromlanmış bileşik elde edilmiştir. Son olarak da bromlama CCl_4 içerisinde doğrudan brom ilave edilerek denenmiş ve ham ürünün flash kolon kromatografisi ile saflaştırılmasıyla % 58 verimle ürün elde edilmiştir (Şema 11).

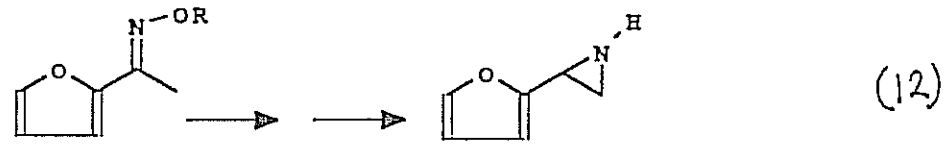


Elde edilen üründen yapılan ^1H - NMR spektrumlarından metil sinyali kaybolmuş ve yerine 4,4 ppm'de bromu karşı metilen protonlarının verdiği sinyal oluşmuştur. Yapılan ^1H - NMR ve MS spektrumları Figür 7 ve 8'de verilmiştir.

II. 2.REDÜKSİYON REAKSİYONLARI

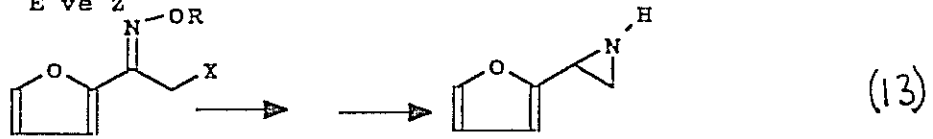
2.1. OKSİM VE OKSİMETERLERİN DOĞRUDAN REDÜKSİYONLARI

Projenin bu bölümünde yapılan çalışmalar üç ana bölüme ayrılarak yürütülmüştür. Birinci bölümde belirtilen şekilde seçici olarak sentezlenen E, Z furil metil keton oksim ve oksim eterlerinden doğrudan reaksiyonlarla aziridin eldesi çalışmaları (12), ikinci bölümde α -pozisyonu fonksionlandırılmış E ve Z oksim ve O-benzil oksim eterlerin doğrudan veya iki basamakta reaksiyonları ile aziridin eldesi (13) şeklinde yürütülmüştür. Üçüncü bölümde proje çalışmasında elde edilen bulguların tiyofen sistemine uygulanması çalışmaları yapılmıştır.



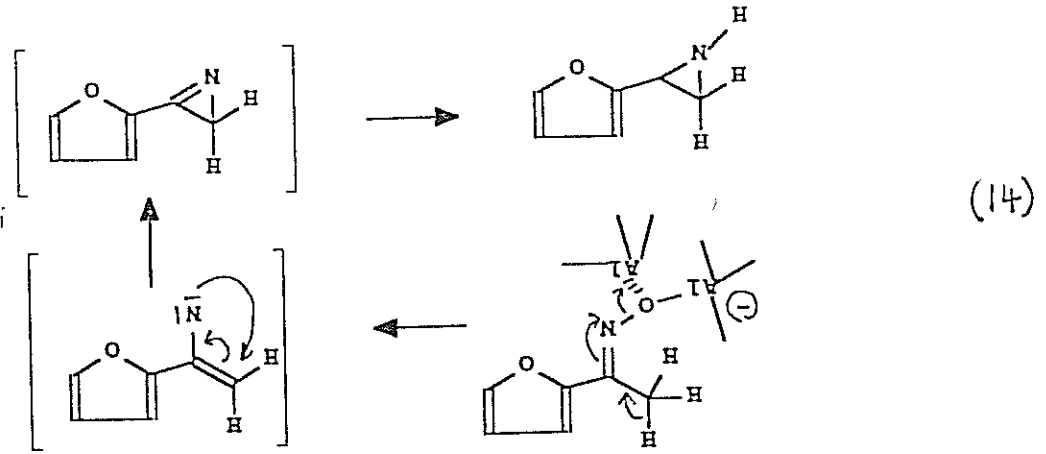
R=H, Bz

E ve Z



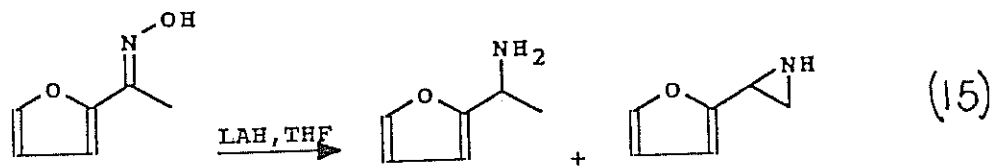
R=H, Bz

Birinci grup çalışmada önce E oksimden başlanarak Lityum Alüminyum Hidrür (LAH) ile (oksim : LAH 1:1.2) THF içerisinde redüksiyon reaksiyonları denenmiş, bu denemelerde aşağıda belirtilen türde (14) bir reaksiyon sonucu aziridin doğrudan oluşumu planlanmıştır.

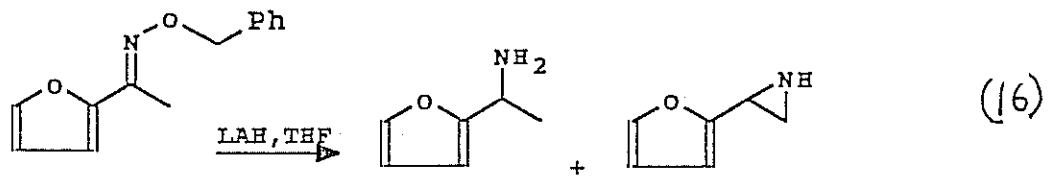


Bu türde bir reaksiyon gerçekleştiği takdirde LAH yerine (-) veya (+)-N-metil efidrin ile kısmi dekompoze edilmiş Lityum alüminyum hidrür veya 3-O-sikloheksilmetil 1,2-O-sikloheksiliden- α -D-glikofuranoz gibi ucuz kolay bulunur kiral maddelerle yapılacak Lityum alüminyum hidrür kompleksi kullanılarak kiral aziridinler elde edebilmek mümkün olacaktır.

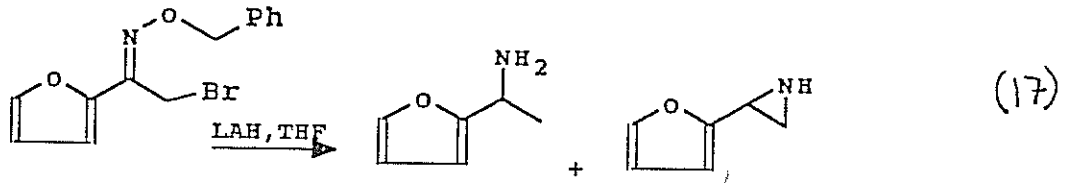
Ölk olarak oksim 1.2 eşdeğerinde Lityum alüminyum hidrür ile THF içerisinde geri soğutucuda ısıtılıp ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiş ve hiçbir başlangıç maddesi kalmayınca kadar reaksiyona devam edilmiştir(4saat). Reaksiyon bitiminden sonra yapılan ekstraksiyon işlemlerinden sonra elde edilen sıvı ürünün kromatografik ve spektroskopik yöntemlerle incelenmesi sonucu reaksiyonda asıl ürünün (% 80-90) furil etanamin olduğu (^1NMR 1.38 ppm d , J=7.5 Hz, CH_3 , 1.63 ppm geniş s NH_2 , 4.03 ppm CH) ve % 10-15 oranında beklenen aziridin olduğu gözlenmiştir (15) (^1NMR 2.8-3.2 ppm CH_2 , 4.1 ppm q, CH).



Bu sonuçtan sonra oluşan aziridin miktarını artırmak için seri deneyler yapılmış bu deneylerde önce LAH'nın oksime olan oranları değiştirilmiş (1:3 , 1:4 , 1:5 , 1:10), reaksiyon süresi 4 ile 12 saat arası değiştirilmiş solvent olarak eter t-butil metil eter denenmiş ancak bu deneyler aziridin veriminin artmasında etkili olmamıştır. Daha sonra kolay redükte olması nedeniyle daha önce belirtilen yöntemlerle elde edilen furil metil ketonun E oksiminin O-benzil eteri kullanılmış ve aynı yöntemle redüksiyon yapılmıştır (16). Deney sonuçları elde edilen ürünlerde aziridin oluştuğunu göstermiş (¹H NMR) ancak verimin oksimle yapılan redüksiyon reaksiyonlarına göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (% 5-10).

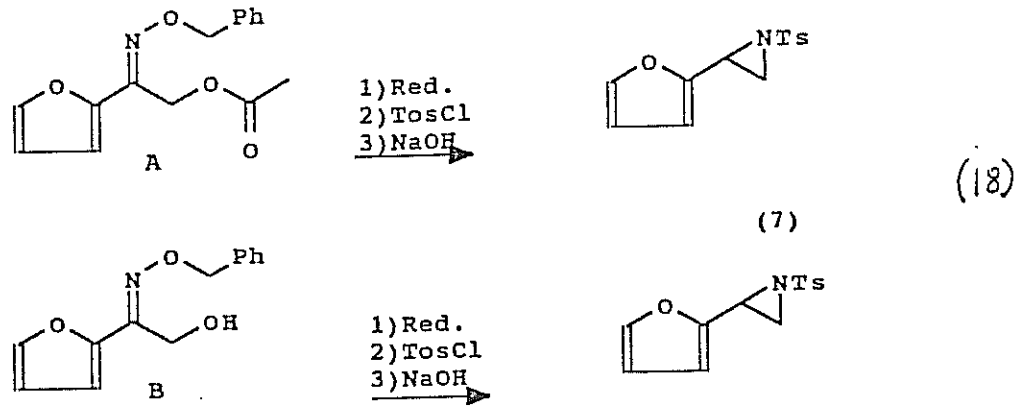


Aynı türde reaksiyonla α -konumunda halojen içeren oksim eterin redüksiyonunun aziridin verebileceği göz önüne alınarak önce belirtildiği şekilde elde edilen α -bromometil furil keton O-benzil oksim eter Lityum alüminyum hidrür ile THF içerisinde gerisoğutucuda ısıtılmış ve reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile izlenmiştir. Reaksiyon sonucu yapılan analizler yine amin in yanında aziridin oluştuğu ve tepkimeye girmemiş başlangıç maddesinde bulunduğu gözlenmiştir (17). Yapılan ilave deneylerde başlangıç maddesinin Lityum alüminyum hidrüre olan oranı 1:1.2 den 1:10 a kadar değiştirilmiş en iyi verim 1:5 ve daha yüksek oranda alınan Lityum alüminyum hidrürle olduğu saptanmıştır (%70-80 amin %20-30 aziridin). Yapılan değişikliklerin hiçbiri aziridin ana ürün olarak oluşmasını sağlayamamıştır. Bu deneyler bizde oluşan aziridin birkısımının hidrit atağı ile amine dönüşebileceği şüphesini uyandırmıştır.



2.2 α -KONUMU FONKSİYONLANDIRILMIŞ OKSİM VE OKSİMETERLERİN REDÜKSİYONLARI

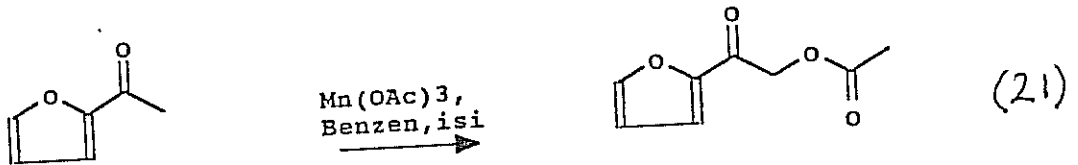
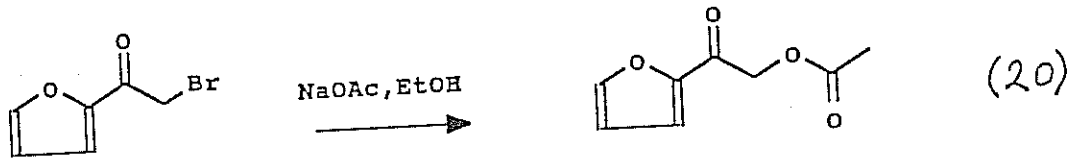
Çalışmalara daha sonra α - konumu fonksiyonlandırılmış oksim ve oksim eterlerin $BH_3.THF$ kompleksleri ile redüksiyon reaksiyonları denenmiştir. Bu redüksiyonlar için önce A ve B başlangıç maddeleri ve bu maddelerden de aziridin sentezi planlanmıştır (18).



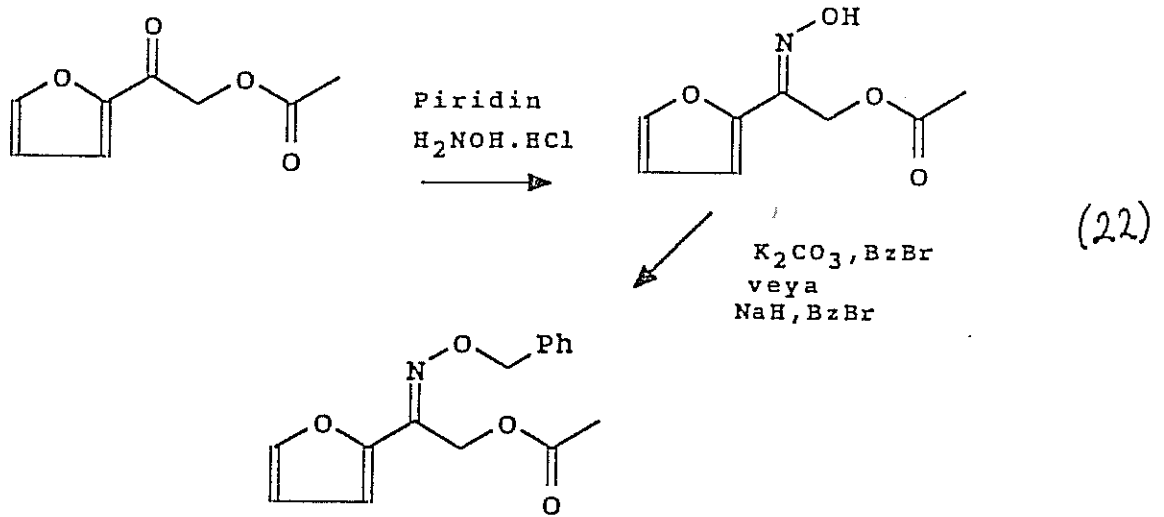
Şekil 18 de gösterilen reaksiyonlar için ilk olarak daha önce gösterildiği şekilde sentezlenen α -bromometil furil keton daha iyi bir verimle (%85) $CuBr_2$ ile etil asetat/kloroform içerisinde bromlanmıştır(19).



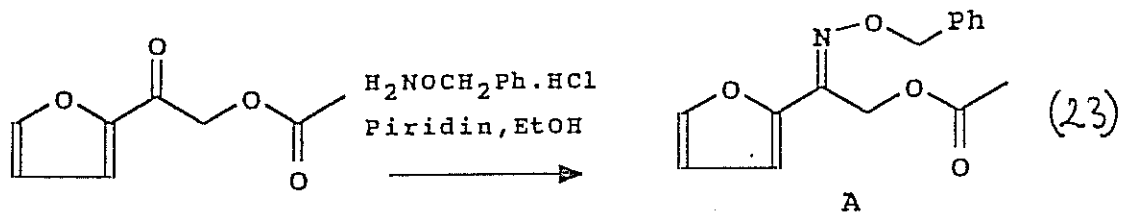
Elde edilen bu ürün etanol içerisinde sodyum asetatla kaynatılarak asetoksi türevine %88 verimle dönüştürülmüştür(20). Aynı ürün kendi geliştirdiğimiz $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ oksidasyon metodu ile furil metil ketonun benzen içerisinde $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ile kaynatılması ile %78 verimle doğrudan ketondan elde edilmiştir (21).



Elde edilen asetoksi ketondan oksimater (şekil 18 A) eldesi için önce keton piridin - etanol içerisinde oda sıcaklığında hidroksiamonyumklorür ile reaksiyona sokularak E oksim elde edilmiş , kristallendirme (etil asetat) ile temizlenmiş ve doğrudan K_2CO_3 , benzil bromürle veya NaH, benzil bromürle reaksiyona sokularak %78 , %83 verimle elde edilmiştir (22).



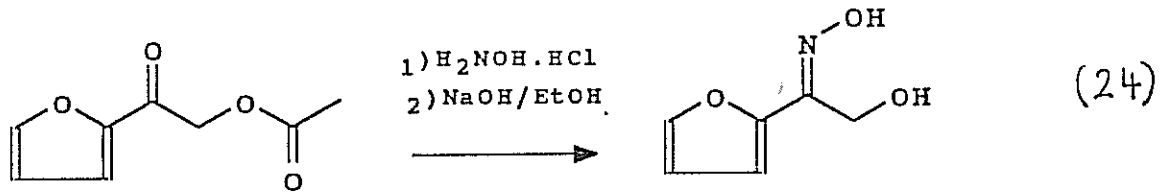
Elde edilen bu ürün ayrıca literatür de gösterilen yöntemlerle sentezlenen O-benzil hidroksilamin hidroklorürün α -asetoksi ketonla piridin/etanol içerisinde verdiği reaksiyonla doğrudan elde edilmiştir. Bu üründe E isomerin oranının çok yüksek olduğu spektroskopik yöntemle (^1H NMR) tesbit edilmiş flash kolon kromatografisi ile %72 verimle elde edilmiştir (23).



Elde edilen bu ürünün yapısı ^1H NMR, IR spektrumlarıyla kanıtlanmıştır. ^1H NMR spektrumunda 2.1 ppm de CH_3 , 5.2 ppm de asetoksi CH_2 , 5.4 ppm de benzil CH_2 sinyalleri gözlenmektedir (figür 9).

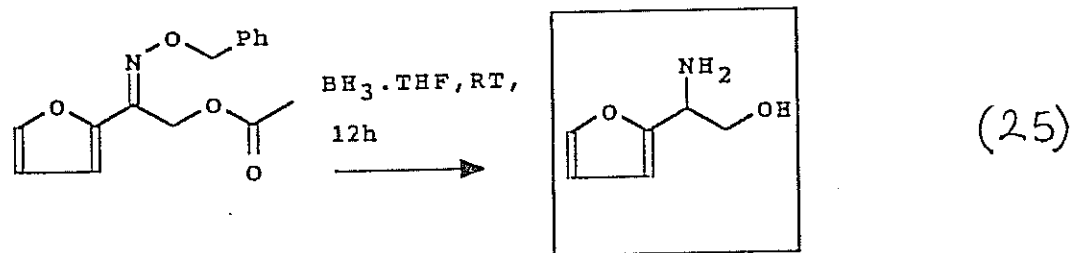
Şekil 18 de gösterilen B başlangıç maddesinin sentezi içinde önce bu maddenin oksimi α -asetoksi ketonun hidroksilamonyum klorür ile reaksiyonu sonucu elde edilmiş (şekil 22)

daha sonra bu oksim NaOH ile etanol içerisinde oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. Sonuçta B maddesi iyi bir verimle (%78) elde edilmiştir (24).



Elde edilen bu katı ürünün E konfigürasyonunda olduğu yine ^1H NMR spektrumu ile belirlenmiştir. Deuteryumlanmış piridin içerisinde alınan spektrumda 4.25 ppm de metilen protonları singulet , 5.8 , 6.8 ve 7.0 ppm civarında furan protonları multiplet vermektedir (figür 10).

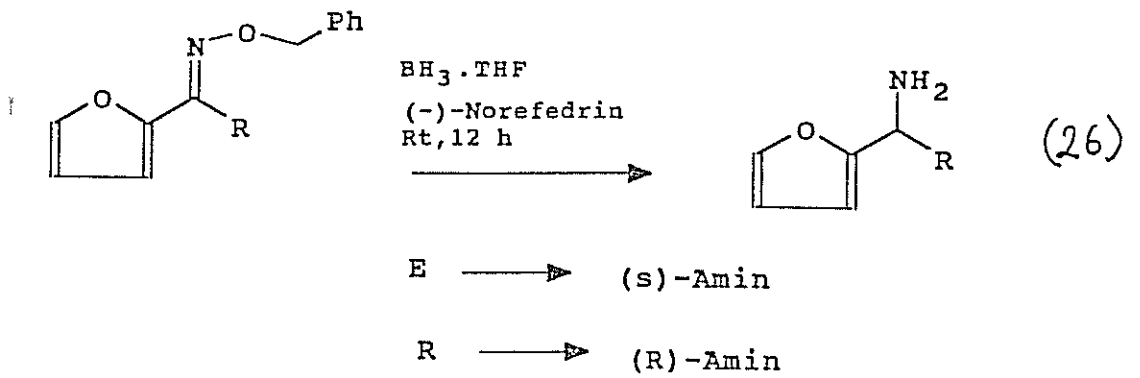
Elde edilen A ürününün (şekil 23) redüksiyonu için önce $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ kompleksi (başlangıç ürünü/ $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1:2) kullanılmıştır. $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ sodyumborohidrür ve trimetilsillilklörürün reaksiyonu ile üretilmiş ve buna oksim eterin THF deki çözeltisi eklenmiş daha sonra 12 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon sonucu oluşan ürün analiz edildiğinde beklenen ürün olan amino alkolün oluştuğu kanıtlanmıştır (25).



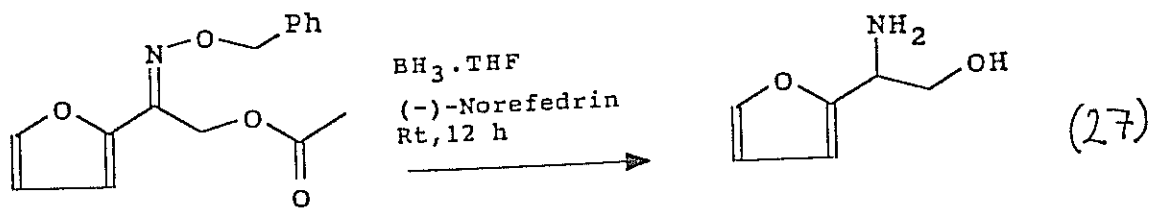
Bu reaksiyonla sentezi amaçlanan aziridin son basamağını oluşturan maddenin sentezi yapılmıştır .Aromatik amino alkollerin yaklaşık tümünün biyolojik aktivite gösterdiği gözönüne alındığında sentezlenen bu amino alkolünde biyolojik aktivite tayini yapılması düşünülmektedir.

Yapılan redüksiyon reaksiyonunda verim % 68 dir . Tekrarlanan deneylerde başlangıç ürününün $BH_3.THF$ kompleksine oranı 1:2.8 e çıkarılması verimi % 77 ye çıkarmıştır. 1H NMR spektrumunda 2.52 ppm de geniş singulet $-NH_2$ den 3.5-4.25 arasında multipllet CH_2 ve CH dan gelmektedir (figür 11).

Elde edilen amino alkolün enansiyomer seçici sentezi için Şekil 25 te gösterilen aynı reaksiyonun kiral katalizörle yapılması denenmiştir. Bu amaçla daha önceki çalışmalarımızda şekil 26 da görüldüğü gibi aynı türde redüksiyonlar için kiral katalizör olarak norefedrinin enansiyomerleri kullanılmış ve %95 civarında optik verimle kiral aminler elde edilmiştir.

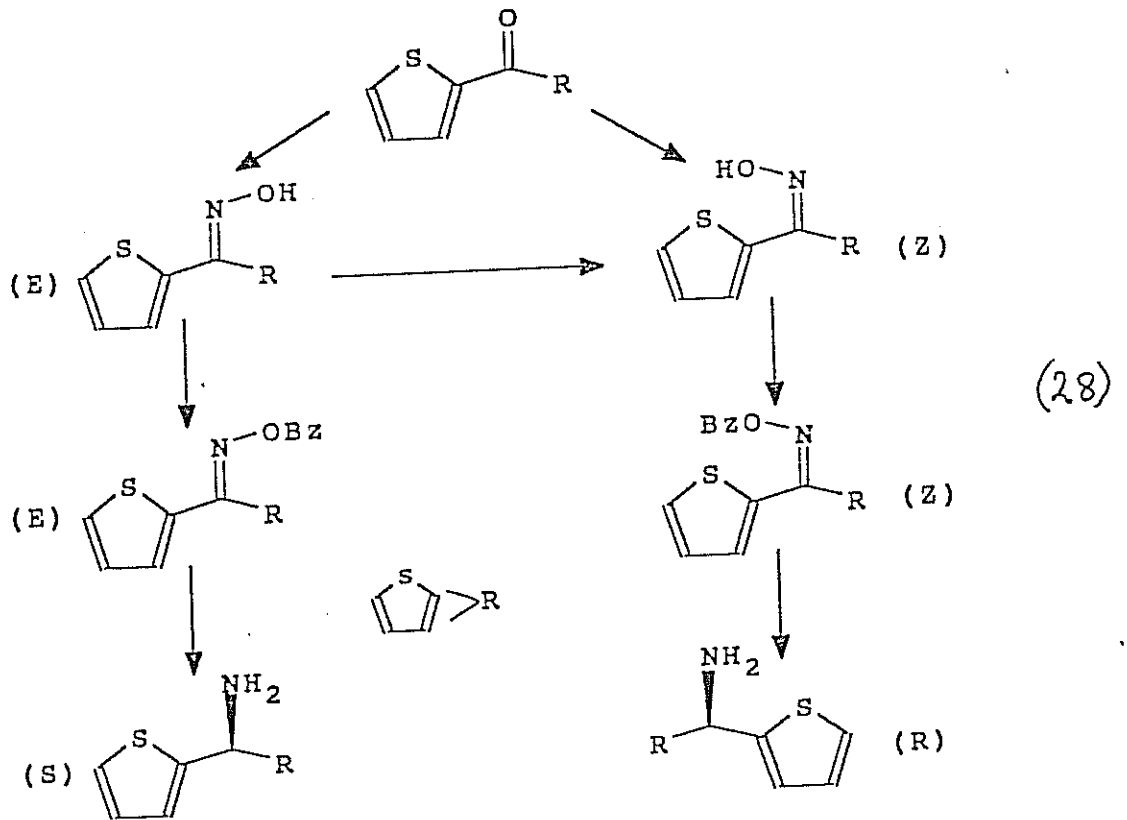


Bu sonuçtan yararlanılarak α -asetoksi oksim eter in THF teki çözeltisi daha önce hazırlanan $BH_3.THF$ in $(-)-Norefedrin$ le yaptığı komplekse ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmış , ekstraksiyon ve temizleme işlemlerinden sonra amino alkol %72 verimle elde edilmiştir ($(-)-Norefedrin / BH_3.THF$ 1:2) (27). Yapılan polarimetrik ölçümler elde edilen amino alkolün optik çevirme gösterdiği görülmüştür.



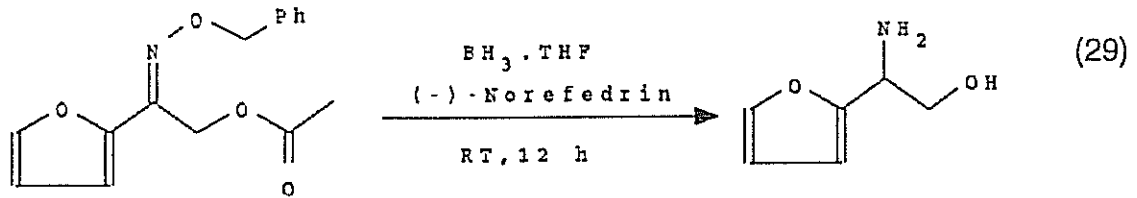
2.3. TİYENİL-ALKİL AMİNLERİN ENANSİYOSEÇİ SENTEZLERİ

Üçüncü grup çalışmalarımızda yapılan enansiyoselektif reaksiyonlar tiyofen sistemlerine uygulanmış bunun için Tiyenil alkil ketonlardan seçici olarak E ve Z oksimler elde edilmiş, bunlar NaH/ benzil bromürle O-benzil oksimelerle çevrilmiş ve norefedrin enansiyomerlerinin katalizörlüğünde enansiyoseçici redüksiyonları $BH_3 \cdot THF$ kompleksleriyle yapılarak iyi bir kimyasal ve %73-93 arası ee ile değişik biyolojik aktiviteye sahip alkil tiyenil aminler sentezlenmiştir(28). Elde edilen bu sonuçlar 1992 de Montreal- Kanada dayapılan IUPAC Organic Synthesis kongresinde sunulmuştur (EK 1).

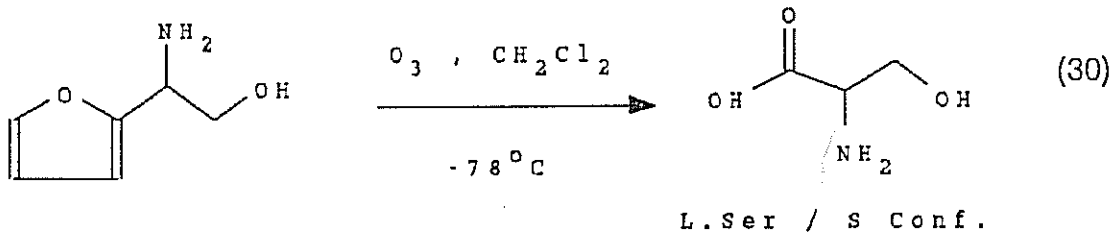


2.4. FURİL-ETANOLAMİNLERİN ENANSİYOSEÇİCİ SENTEZLERİ

Bu bölümde daha önce belirtildiği gibi α -asetoksi oksim eterin r_2 edüksiyonu $BH_3.THF$ ile (-)-Norefedrin katalizörlüğünde ($BH_3.THF$ / (-)-Norefedrin 1:2) tekrar edilerek % 76 verimle amino alkol elde edilmiştir (29).



reaksiyonun bitmesinden sonra elde edilen ham ürünün saflaştırılmasında flash kolon kromatografisi kullanılmış ve daha önce katalizör olarak kullanılan norefedrinin ayrılmasında ortaya çıkan sorunlar bu yöntemle giderilmiştir. Daha sonra elde edilen bu aminoalkol metilenklorür içerisinde çözündürülüp $-78^{\circ}C$ de ozonla reaksiyona sokulmuş ve daha sonra metilen klorürün uçurulması ile elde edilen ürün amino asit serin olarak tanımlanmıştır (30).

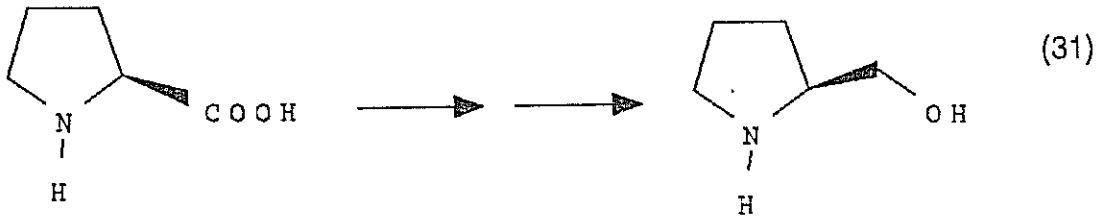


Elde edilen Serin'in saflaştırılmasından sonra yapılan polarimetrik çevirme ölçümlerinde absolut konfigurasyonun çevirme yönüne göre (S)- konfigurasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Buna göre yapılan karşılaştırmada optik saflık % 58 ee olarak bulunmuştur. Bu karşılaştırmalar elde edilen amino alkolün absolut konfigurasyonu (S) olarak belirlenmiş ve optik veriminde % 58 ee olduğu bulunmuştur. bu sonuçlar ışığında

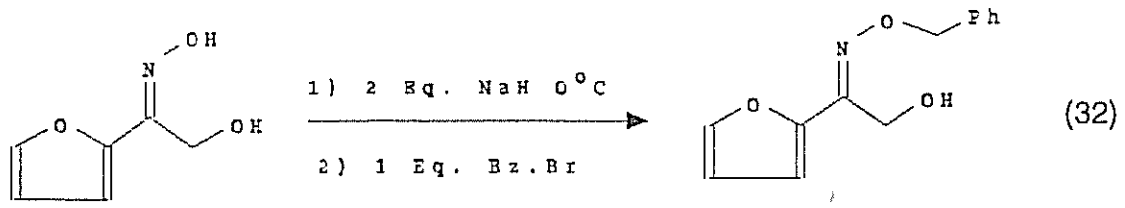
kullanılan katalizör değiştirilerek redüksiyonlar tekrarlanmıştır. Bu deneyler de kullanılan katalizörler ve elde edilen optik verimler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

	<u>Kimyasal verim</u>	<u>Optik verim</u>
	%	%
Prolinol	71	43
Valinol	76	47
Efedrin	77	38
Prolin	68	36

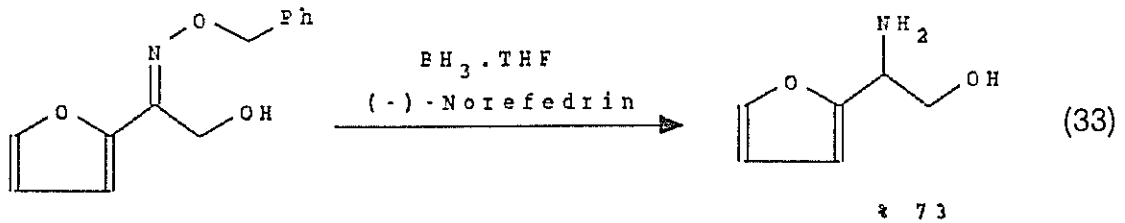
Bu sonuçlar ışığında optik verimin Norefedrin ile en yüksek olduğu gözlenmiştir. Kullanılan katalizörlerden prolinol, prolinin azot korunarak redüksiyonu ile elde edilmiştir (31).



Valinol ise aynı yöntemle elde edilmiştir. Şekil 29 da gösterilen redüksiyon reaksiyonunun 0 °C de yapılması optik verimin yükselmesine etkisi olmamıştır. Uygulanan redüksiyon reaksiyonları şekil (29) de gösterilen başlangıç maddesi yerine daha önce elde edilen α -hidroksi furil keton oksimin korunmuş formu kullanılmıştır. Bu amaçla şekil (30) de görüldüğü gibi oksim 2 ekivalent NaH ile reaksiyona sokulmuş ve daha sonra 1 ekivalent benzil bromür eklenerek oksim eterine iyi bir verimle dönüştürülmüştür.

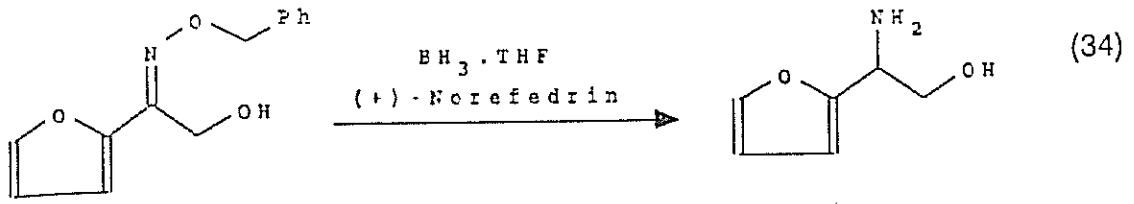


Elde edilen ürünün proton NMR spektrumunda 3.4 ppm' de OH sinyali 4.7 ppm' de CH₂-OH singuleti, 5.5 ppm' de benzilik protonların singuleti, 6.7 ppm' de 2 furan protonu ile aromatik protonların geniş bir singuleti görünmektedir (figür 12). IR spektrumunda yapının karakteristik sinyallerini göstermektedir (figür 13). Elde edilen α -hidroksi oksim eter ile (-)-Norefedrin katilizöründe redüksiyon reaksiyonu denanmış ve BH₃.THF / Norefedrin 1:2 oranında alınarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürüne flash kromatografisi ile temizlenerek furil amino alkol olarak karakterize edilmiştir (33).

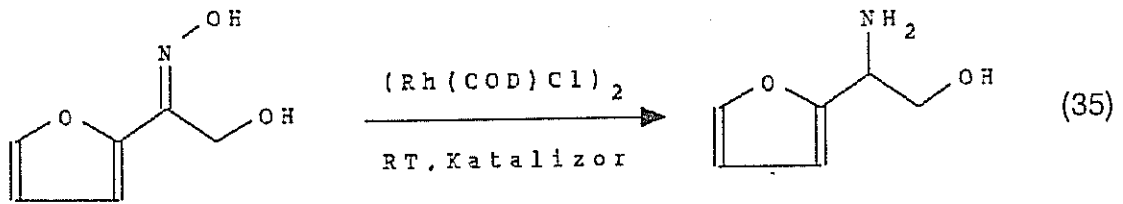


Reaksiyonun kimyasal verim % 73 olarak bulunmuş ve optik çevirme ile yapılan karşılaştırmalar bu aminoalkolün de (S)- konfigürasyonunda olduğu ve optik veriminde % 76 olduğu bulunmuştur. Daha sonra aynı ürün (+)-Norefedrin kullanılarak redükte edilmiş ve kimyasal verimin % 75 optik verimin % 69 olduğu ve absöüt konfigürasyonunun R olduğu gözlenmiştir (34).

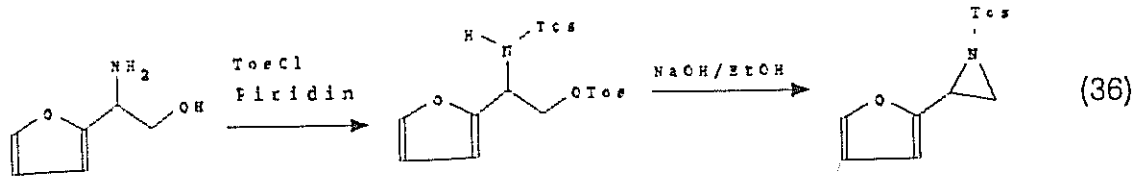
TÜRKİYE BİLİMSEL ve
TEKNİK ARAŞTIRMA
KURUMU KÜTÜPHANESİ



Aynı reaksiyonda Prolin , Prolinol, Valinol katalizör olarak kullanılmış ancak optik verimin düşük olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada katalizör olarak (-)-Norefedrin eşdeğer miktarlarda değilde katalitik miktarlarda (%1 eşdeğer) kullanılmış ancak optik verim 0 olarak bulunmuştur. α -Hidroksi oksimin doğrudan enansiyoseçici sentezi (Rh (COD)Cl)₂ kompleksi ile (-)-Norphos ve (-)-Diop katalizörleri ile difenilsilanla hidrosilylasyon reaksiyonu ile şekilde görüldüğü gibi denenmiş ancak reaksiyonda hiçbir dönüşüm gözlenmemiştir (35).

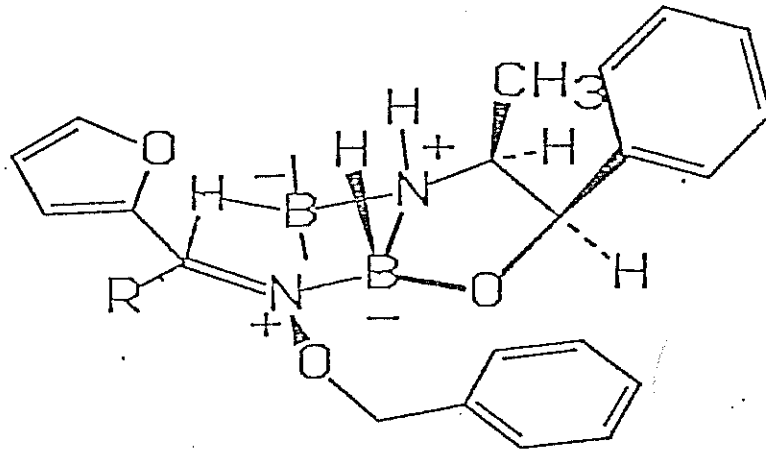


Bu kısma kadar yapılan deneylerde iyi bir optik verimle elde edilen furil aminoalkol önce pridin içinde tosilklorürle reaksiyona sokulmuş daha sonra tosillenen bu ürün Etanolik NaOH çözeltisinde aziridine dönüştürülmüştür (36).



yapısı spektroskopik yöntemlerle kanıtlanmıştır. ^1H NMR spektrumunda 2.5 ppm' de CH_3 singuleti, 3.2-3.8 ppm arası multipllet diasterotopik CH_2 protonlarını göstermektedir 4.4 'de multipllet CH protonu ve 6.4, 7.4-7.6, 7.7-8.2 de furan ve diğer aromatik protonların pikleri gözlenmektedir (figür 14).

Böylece yeni bir yöntemle α -kiral amino asitlerin eldesinde yapıtaşı olarak yeni türde ürünler sentezlenmiştir. Burada tahmin edilen redüksiyon mekanizması aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

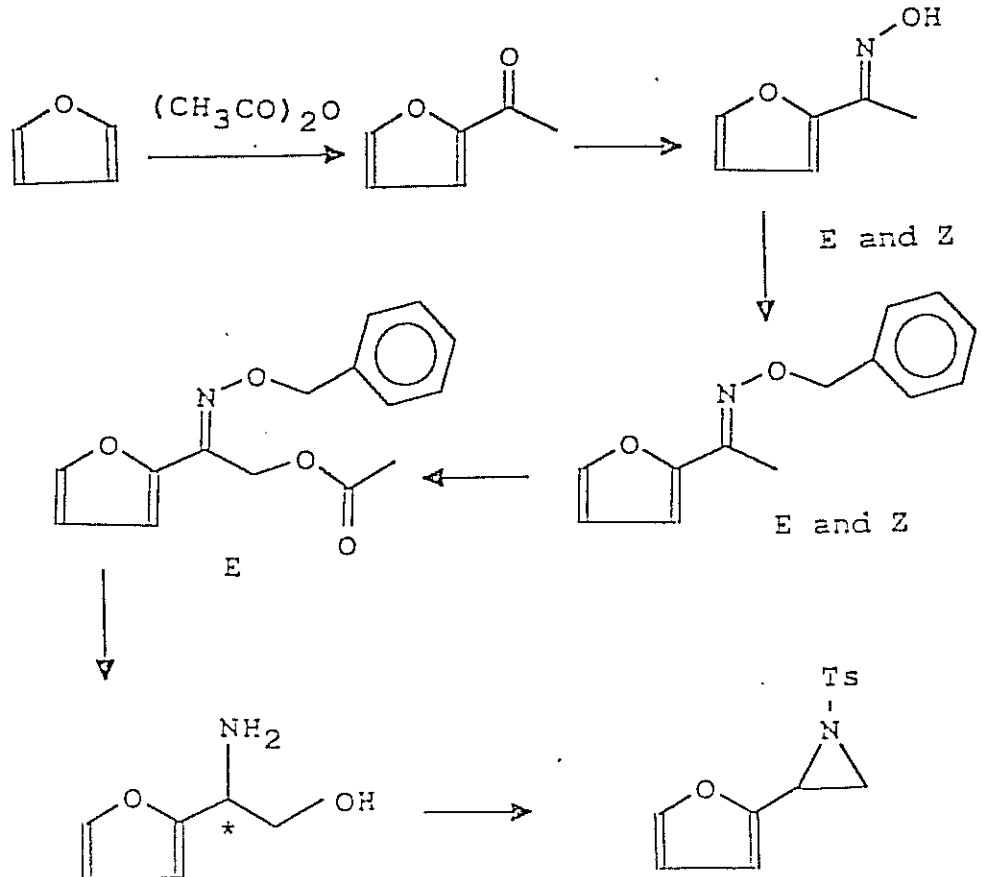


Şekilde görüldüğü gibi enansiyoseçicilik prokiral çiftbağın E veya Z oluşuna göre değişmekte ve katalizörle oluşan oksaborolidin kompleksi her iki durumdada en az bloke edilmiş taraftan reaksiyona girmektedir. Böylece diğer metodlardan daha üstünlüğe sahip bir metod geliştirilmiştir. Her iki (R) ve (S) konfigürasyonuna sahip aziridin ucuz ve

kolay bir yolla sentezlenmiş ve de kullanılan kiral katalizörlerle son basamakta tekrar kazanılarak yeniden kullanılmıştır. Elde edilen bu sonuçlar ilk defa Eylül 1993 te (Hamburg) Almanya'da yapılacak olan Kimyagerler Birliği genel kongresinde sunulacaktır (Ek 2).

III. SONUÇ

α - Kiral aminoasitlerin sentezlenmesinde genel uygulanabilir bir metot geliştirebilmek için kiral 2-(2- furil) aziridinler anahtar bileşik olarak seçilmiştir. Projede bu ürünlerin sentezine önce furil- hidroksimetil veya α - halojen furil ketonların oksimetreleri sentizlenmiş ve katalitik enansiyoseçici redüksiyonları yapılarak daha sonra da halkalama reaksiyonlarıyla bu anahtar bileşiklerin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada katalizör olarak çeşitli kiral aminoalkoller ve kiral redüksiyon kompleksleri kullanılmış ve en yüksek optik verim (-)ve (+) Norefidrin / BH_3 .THF kompleksi kullanılarak elde edilmiştir (69- 76 %). Değişik redüksiyon maddeleri denenmiş ancak optik verimin BH_3 . THF / Norefidrin kompleksiyle en yüksek olduğu gözlenmiştir. Redüksiyon reaksiyonunda seçicilik, oksimin geometrisi ve kiral katalizörün enansiyomerleri değiştirilerek elde edilmiştir.



Yapılan deneylerde elde edilen %69-76 lik optik verim řu anda bu alanda yapılan çalışmalarla kıyaslandığında iyi bir sonuçtur. Bu oranın dahada yükseltilmesi için değiştirilebilecek parametrelerin çokluğu geliştirilen metodun diğer bir sonucudur. Yapılar incelendiğinde esensiyel ve esensiyel olmayan her türlü amino asit in sentezlenmesi için kullanılabilir oldukları ortaya çıkmaktadır. Gerek aziridin öncesinde aminoalkol gerekse aziridin optik aktif alanin katyon ve alanin anyon eşdeğeri olarak kullanılarak sentezi zor olan amino asitlerin eldesine olanak sağlıyacaktır. Diğer bir aspekt ise her iki ürünün karboksil grubu korunmuş amino asit olarak peptit sentezinde kullanılabilmesidir ve gelecekteki çalışmalar bu yöne kaydırılacaktır. Bulunan bu yöntemin tiyofen türevlerinede uygulanabilirliğinin gösterilmiş olması metodun genel uygulanabilir bir metot olduğunu göstermektedir. Projede ucuz başlangıç maddeleri kullanılmış katalizör geri kazanılarak tekrar kullanılmıştır. Metot istenilen enansiyomerin elde edilmesine dört farklı faktörün değiştirilebilmesi olanağını tanımaktadır(oksim geometrileri ve katalizörün geometrileri).

Sonuç olarak aziridinlerin nükleofillerle açılımı reaksiyonunun literatürde bilinen bir metot olduğu göz önüne alınırsa diğer metotlara alternatif yeni genel uygulanabilir bir α -kiral amino asit sentezi geliştirilmiştir.

LITARETÜR

1. J.P.Greenstein, M.Winitz, Chemistry of Amino Acids, John Wiley and Sons. Inc. New York, London 1961.
2. H.R.V.Arnstein, Synthesis of Amino Acids and Proteins, Butterworths, University Park Press, London, Baltimore, Volume 7, 1975.
3. H.N.Rydon, Amino Acids Peptider and Related Compounds, International Review of Science, Organic Chemistry Series Two, Volume 6, London, Boston, 1976.
4. B. Weinstein, Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, Volume 1, Marcel Dekker Inc., New York 1971.
5. D. Jukube, H.Jeschleit, Aminosauern Peptide, Protein Verlag Chemie, Weinheim 1982.
6. K.M.Hermann, R.L.Somerville, Amino Acids: Biosynthesis and Genetic Regulation, Addison- Wesley, London 1983.
7. A.Bender, Amino Acid Metabolism, 2. Ed., Oxford University Press 1987.
8. J.D.Morrison, Asymmetric Synthesis, Vol. 1-5 , Academic Press, New York 1983-1984.
9. J.Martens, Asymmetric Synthesis with Amino Acids in Topics Curr. Chem. 125 (1984) 167.
- 10.K.H.Drautz, A. Kleemann, J.Martens, Angew. Chem., 1982, 94, 590.
11. M.J.O'Donnel (Ed.), α - Amino Acid Synthesis (Tetrahedron Symposia- in Print No.33), Tetrahedron, 1988, 44, 5253.
12. G.C.Barrett, Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Chapman and Hall,

London 1985.

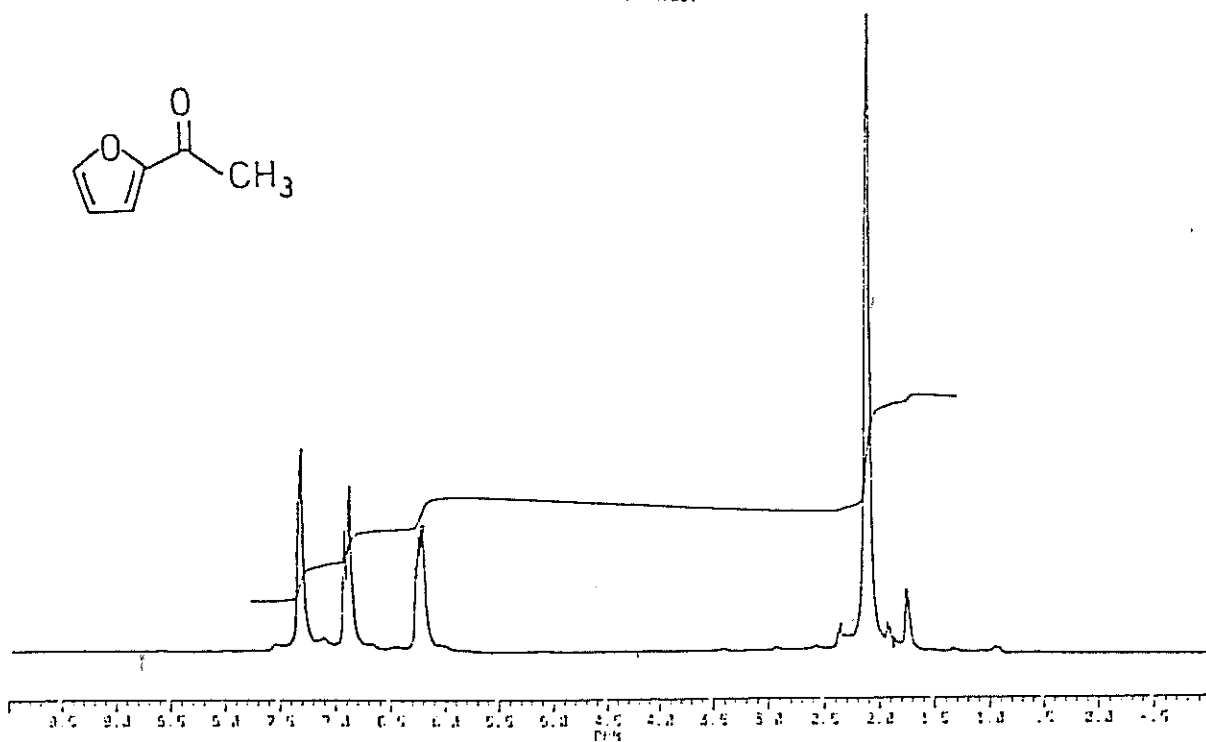
13. R.A.Herbert, *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*, Chapman and Hall, London 1981.
14. G.M.Coppola, H.F.Schuster, *Asymmetric Synthesis, Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*, John Wiley and Sons, New York 1987.
15. B.Hulmstedt, *Chirality and Biological Activity*, Allan R. Liss, Inc., New York 1990.
16. L.Vargha, J.Ramonczai, P.Bite, *J.Amer. Chem. Soc.*, 1948, 70, 371.
17. L.Vargha, J.Ramonczai, J.Bathory, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2652.
18. J.Ramonczai, L.Vargha, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 2737.
19. L.Vargha, F.Gönczy, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 12738.
20. E.J.Corey, *Pure &Appl. Chem.*, 1990, G2, 1209.
21. S.Itsuno, M.Nakano, K.Miyazaki, H.Masuda, K.Ito, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1985,2039.
22. S.Itsuno, Y. Sakurai, K.Ito, *Synthesis*, 1988, 995.
23. B.T.Cho, Y.S.Chun, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1990, 3200.
24. J.K.Whitesell, A.Bhattacharya, D.A.Aguilar, K.Henke, *J.Chem. Soc. Chem. Comm.* 1982, 988.
25. A.S.L.Cooper, J.Z.Ginos, A.Meister, *Chem. Rev.*, 1983, 83, 321.
26. N.De Kimpe, *Org. Preb. Proced. Int.*, 1979, 11 (3-4), 115-119.
27. S.Itsuno, Y.Sakurai, K.Shimizu, K.Shimizu, K.Ito, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1990, 1859.

28. J.Ipuktschi, Chem. Ber., 1984, 117, 856.
29. J.F.Bağlı, W.D.Mackay, E.Ferdinandi, J.Med.Chem., 1976, 19, 876.
30. D.G.Drueckhammer, C.F.Barbas, K.Nozaki, C.H.Wong, J. Org. Chem., 1988, 53, 1607.
31. M.Hatanaka, T.Ishimaru, J. Med. Chem., 1973, 16, 978.
32. J.Martin, Grisar, G.P.Claxton, N.L.Wiech, J. Med. Chem., 1976, 19, 365.
33. H.Kohn, K.N.Sawhney, P.Le Gall, J.D.Conley, D.W.Robertson, J. Med. Chem., 1990, 33, 919.
34. J.M.Janusz, P.A.Young, R.B.Blum, C.M.Riley, J. Med. Chem., 1990, 33, 1676.
35. K.Nakajima, M.Neya, S.Yamada, K.Okama, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1982, 55, 3049.
36. Parker, Isaacs, Chem. Rev., 1959, 59, 737.
37. Wohl, Chimia, 28, 1-5, 1974.
38. A.P.Terent'ev, R.A.Grancheva, Zh. Obshch. Khim., 1962, 32, 2231. CA 56, 13001.
39. F.Wengand, W.Steglich, W.Oettmeier, Chem. Ber., 1970, 88, 813.
40. A.P.Terent'ev, R.A.Gracheva, V.A.Dorochoy, Z. Obsc. Chem., 1959, 29, 3474.
41. R.B.Silverman, Mechanism-Based Enzyme Inactivation: Chemistry and Enzymology. Vol.II., CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida 1988.
42. E.A.Bell, Act. Chim., 22, 1981.

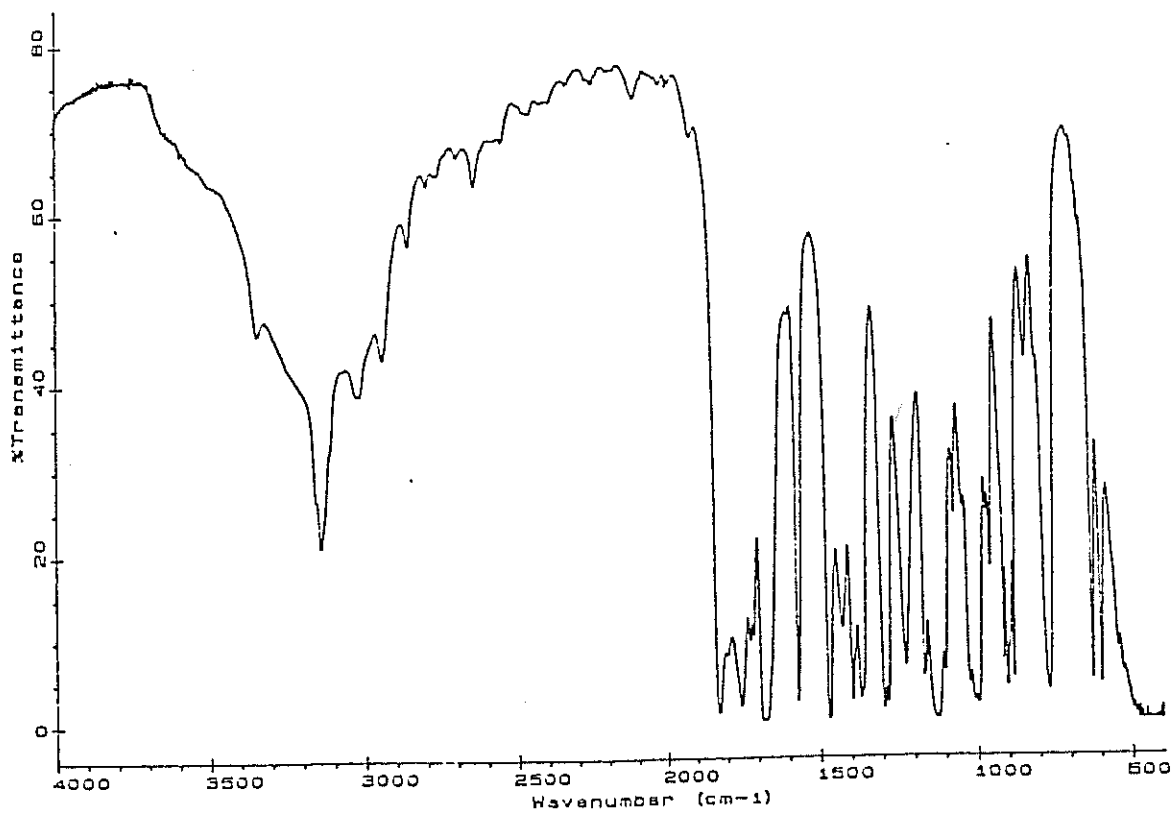
43. W.G.Clark, Metabolic Inhibitors, Vol.I., Academic Press New York, London.

44. Sourkes. T.L. Arch. Biochem. Biophys., 51, 444, 1954.

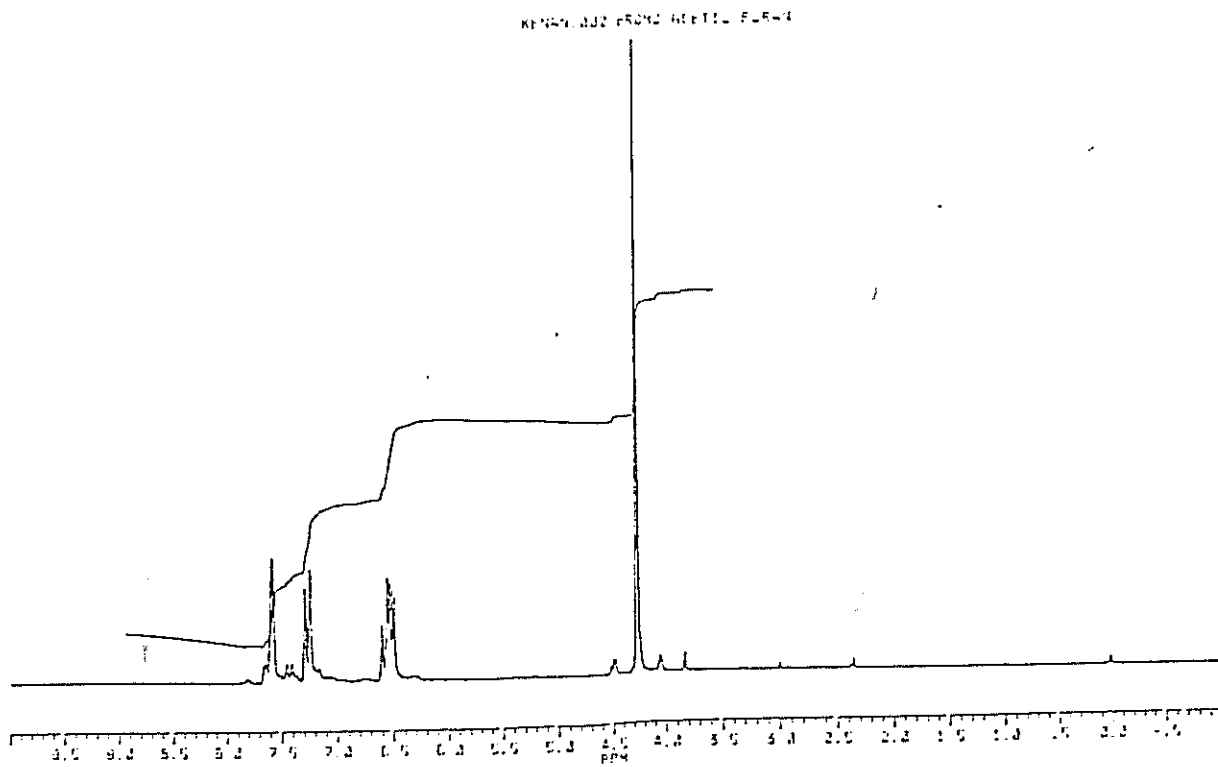
45. W.Shive, C.G.Skinner, Metabolic Inhibitors, Vol.I., Academic Press. New York, London
1963.



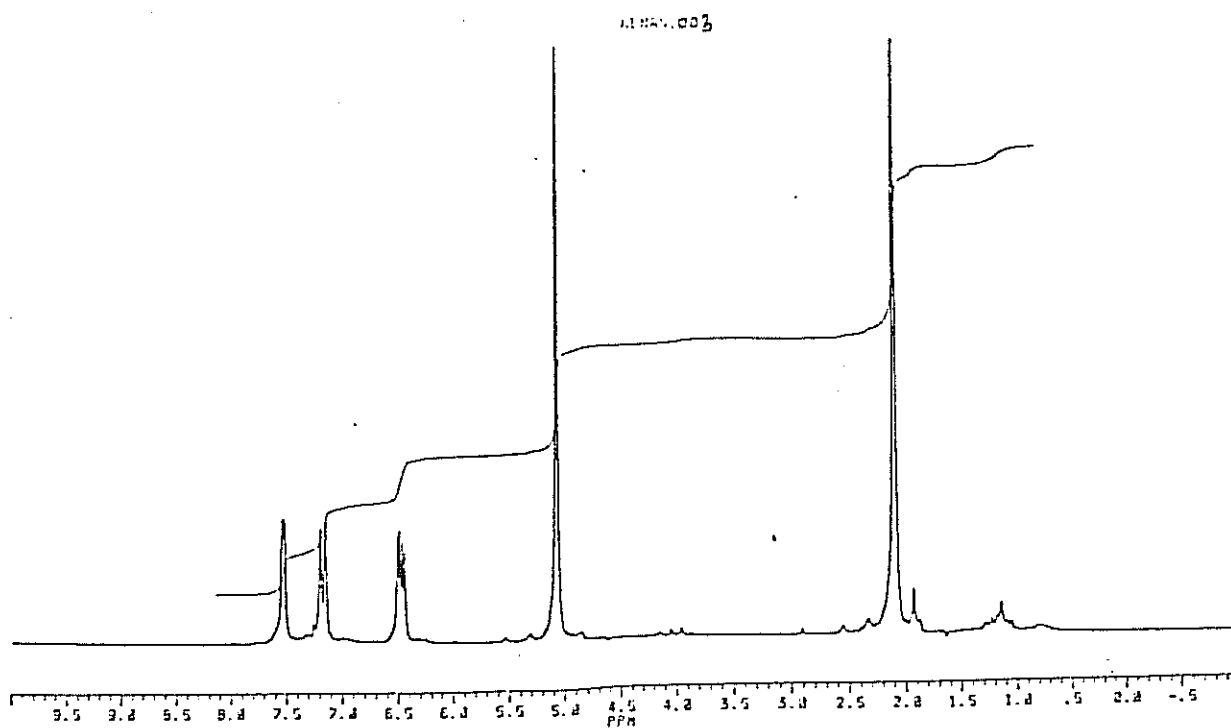
Figür 1. Asetilfuran in proton NMR spektrumu (CDCl₃, TMS)



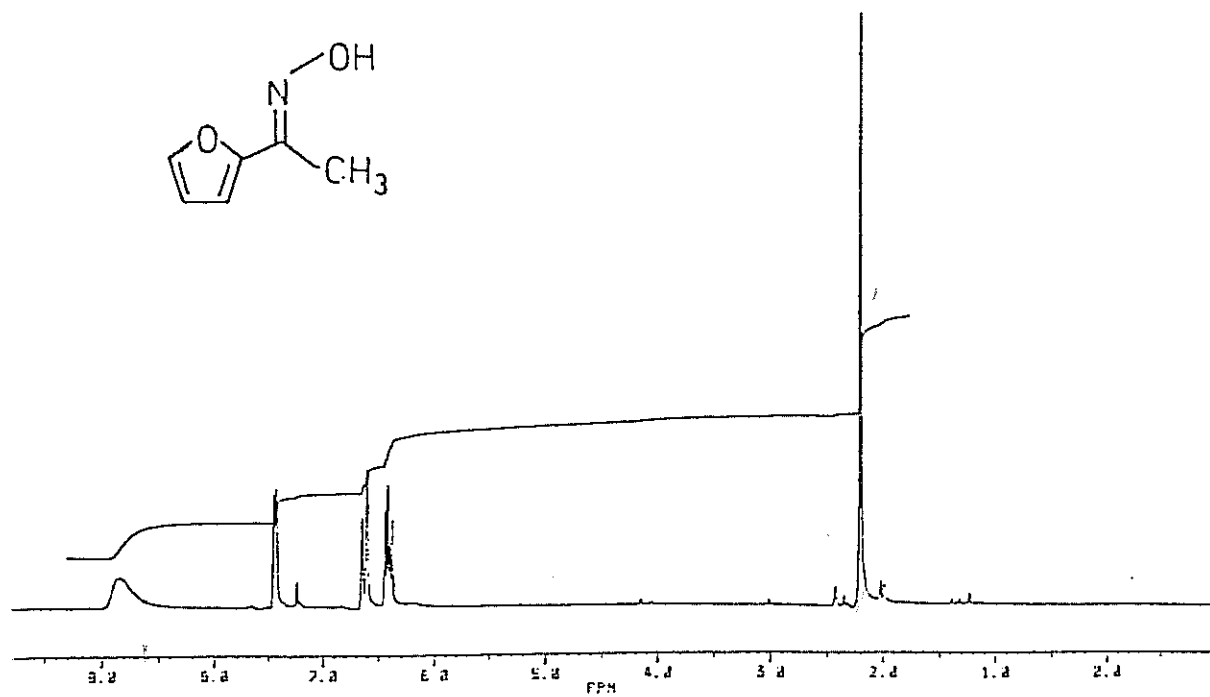
Figür 2. Asetilfuran in IR spektrumu



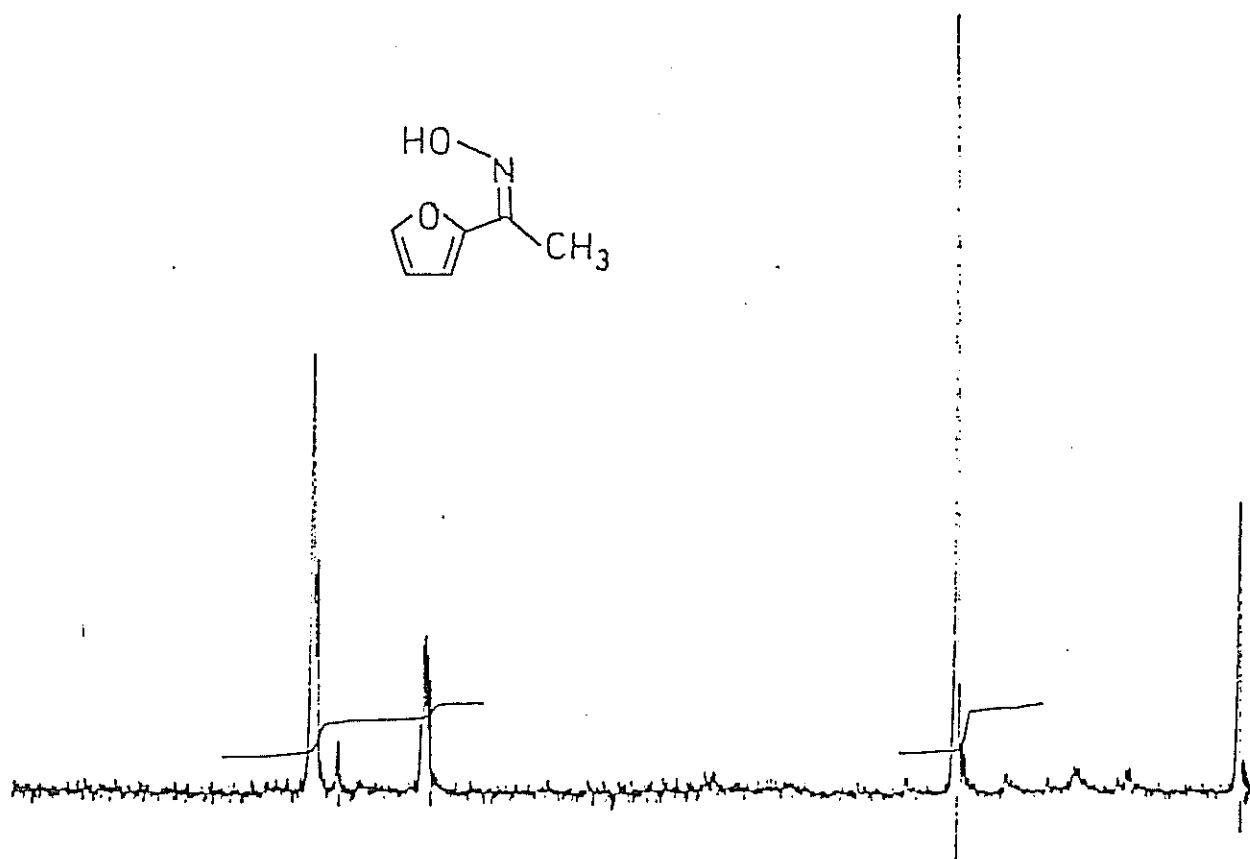
Figür 3. α -Bromoasetilfuran in proton NMR spektrumu (CDCl₃)



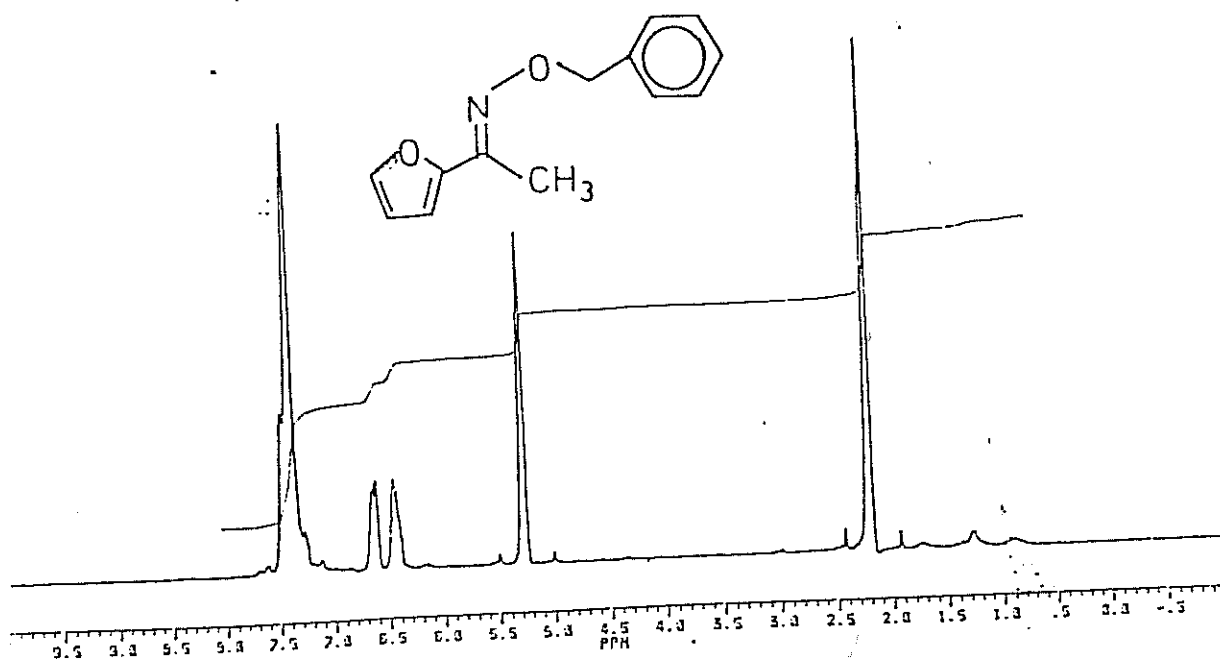
Figür 4. α -Asetoksi asetilfuran in proton NMR spektrumu(CDCl₃,TMS)



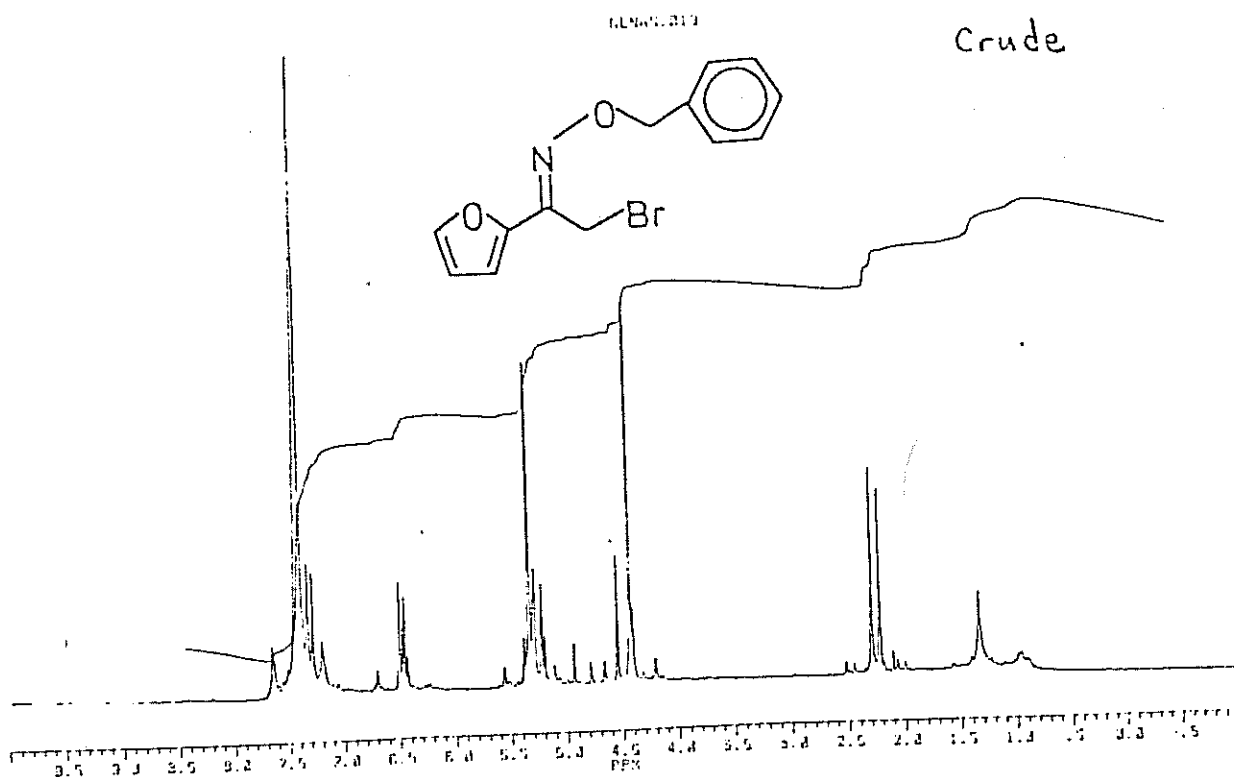
Figür 5. Asetilfuran (E)-oksim in proton NMR spektrumu(CDCl₃,TMS)



Figür 5a. Asetilfuran (Z)-oksimin proton NMR spektrumu(CDCl₃,TMS)



Figür 6. Asetilfuran O-benziloksimerinin proton NMR spektrumu(CDCl₃)



Figür 7. α -Bromoasetilfuran O-benziloksimerinin proton NMR spektrumu(CDCl₃)

ALUMINA
CAL=0
SEMI

8.10 8992

i=100 TIC=77513280

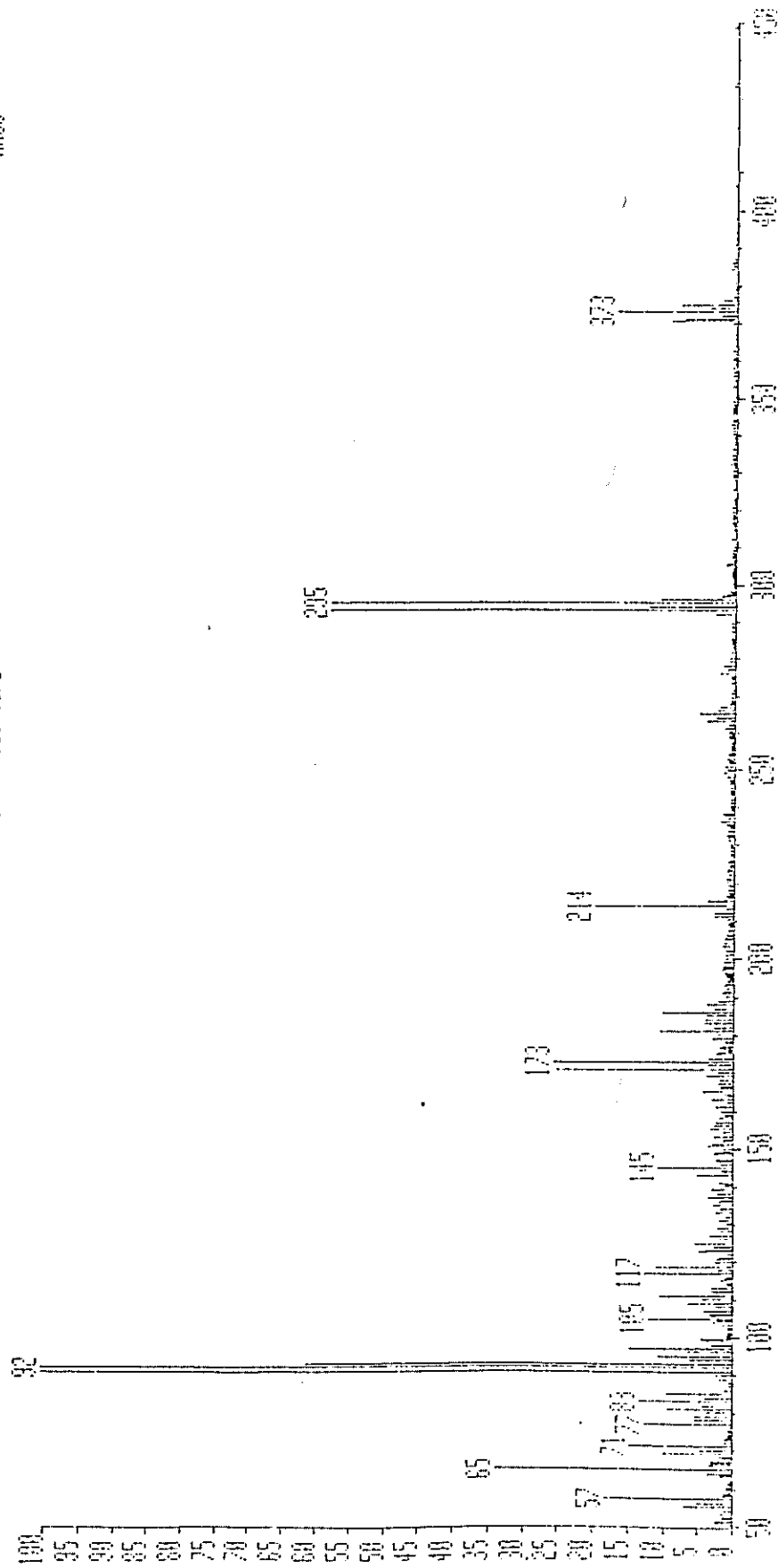
CO-THR-32 17.970 00.35

1610-C EI*

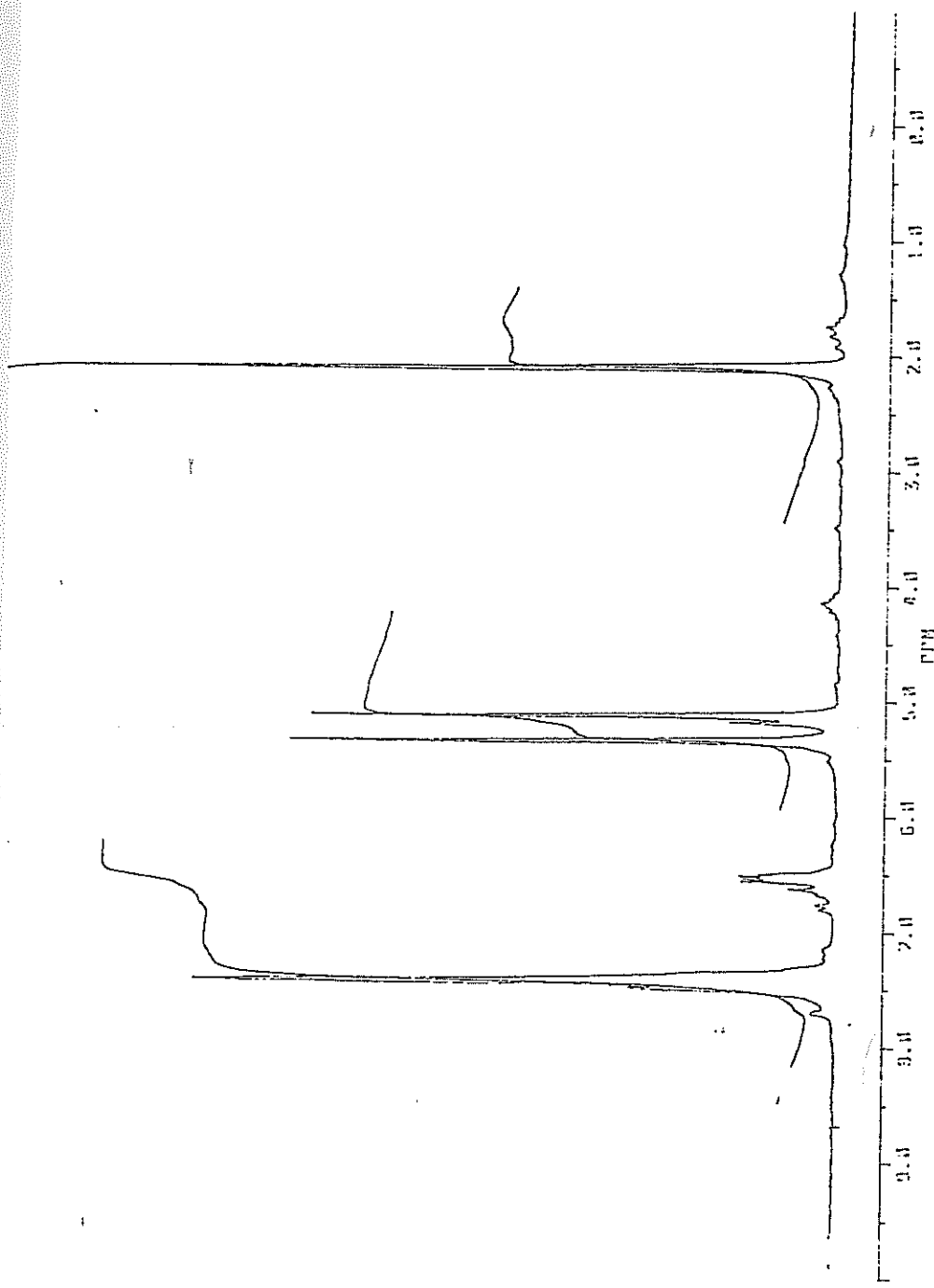
AGENT 0 SJS-STENBEL

PT= 0° Cal:ICRL

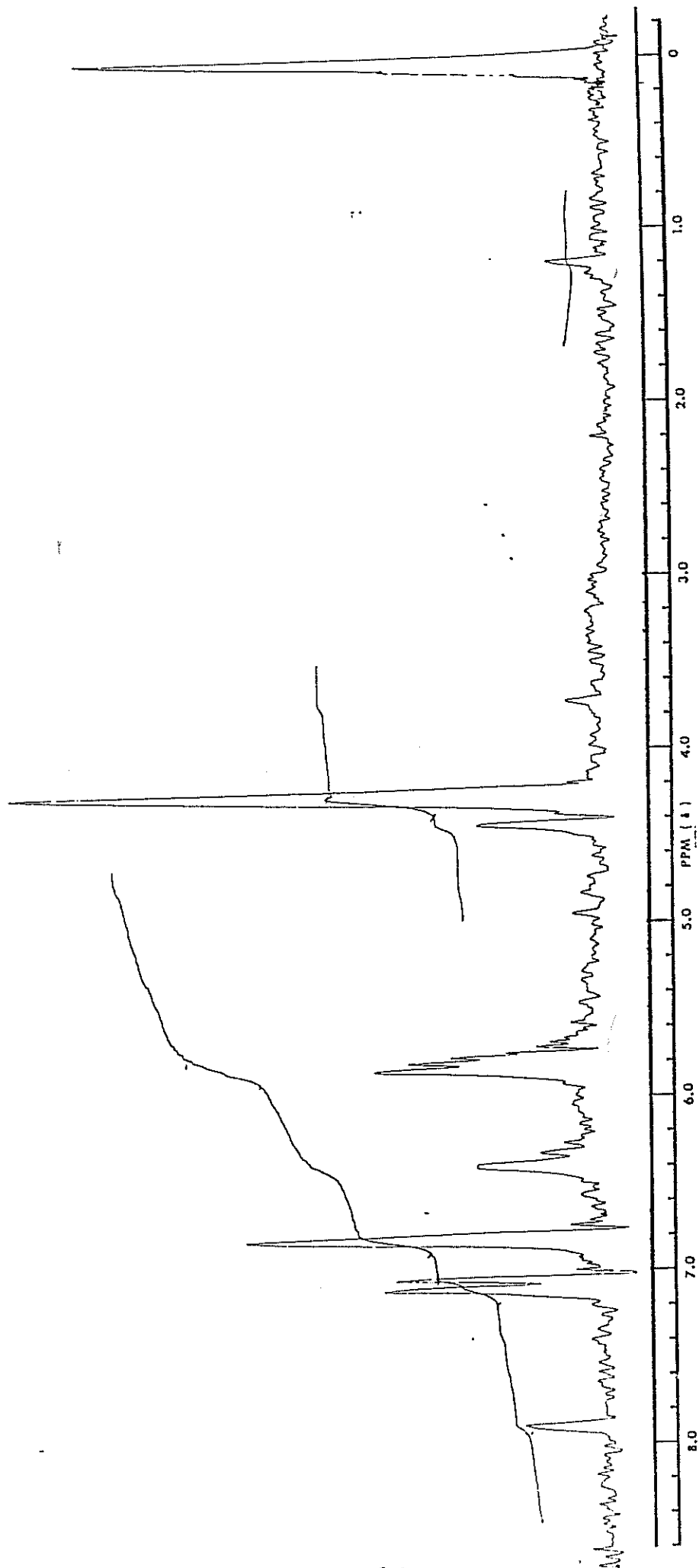
HRP:
MARS: 6553400
92



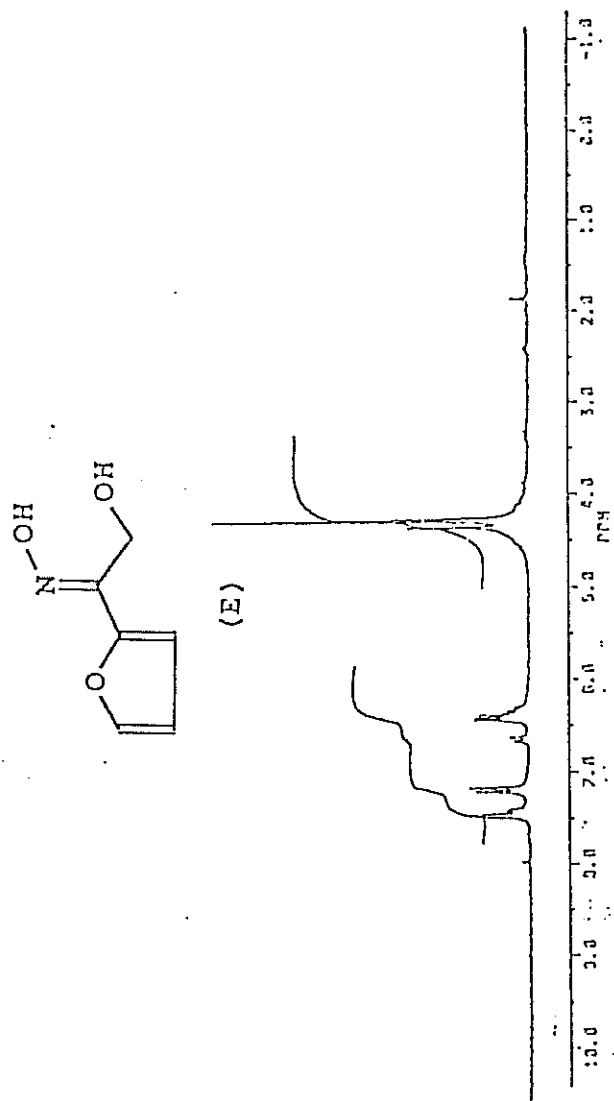
Figür 8. α -Bromoasetilfuran O-benziloksimerinin kütle spektrumu



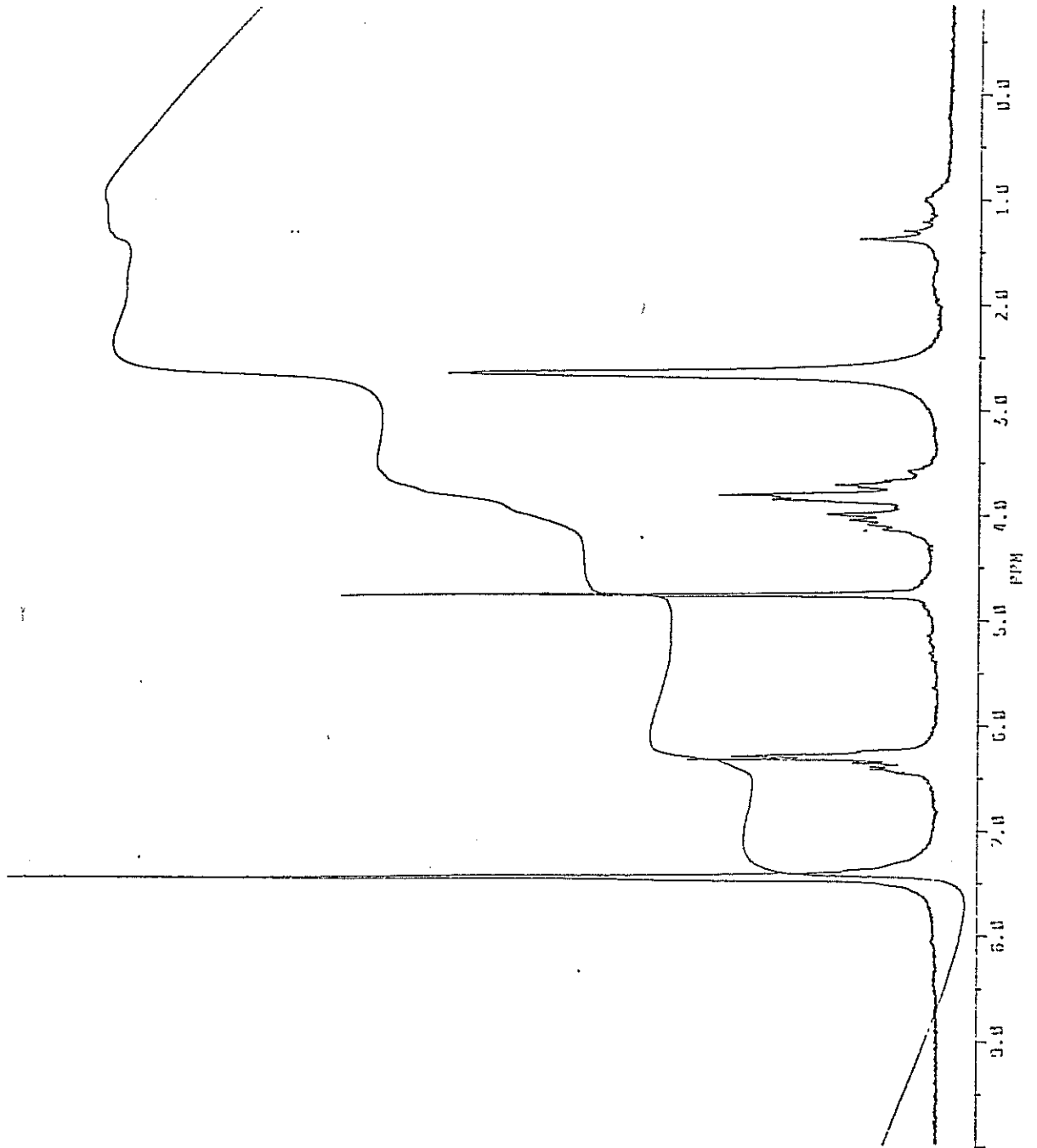
Figür 9. α -Asetoksiasetilfuran O-benzileterinin proton NMR spektrumu(CDCI₃)



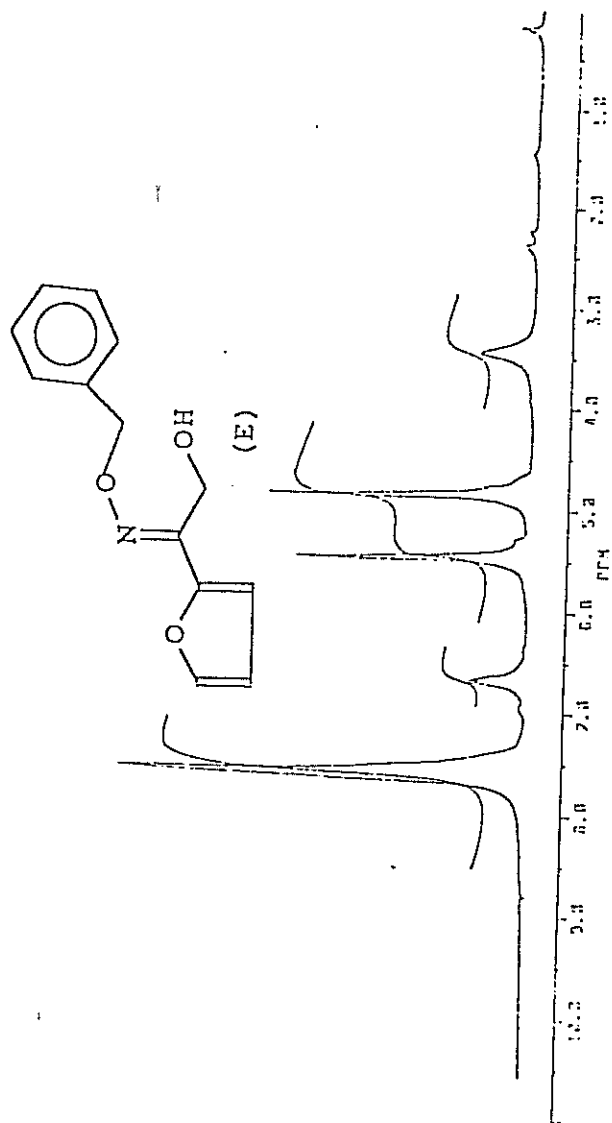
Figür 10. α -Hidroksiasetifuran (E)-oksim in proton NMR spektrumu(Piridin d_5)



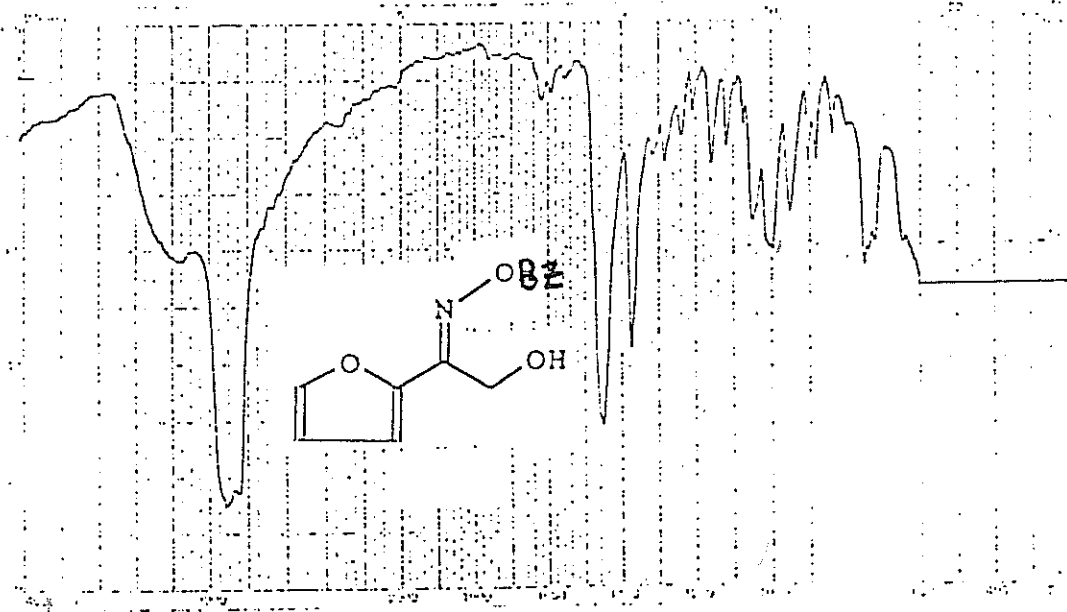
Figür 10a. α -Hidroksiasetilfuran (E)-oksim in proton NMR spektrumu(CDCI₃)



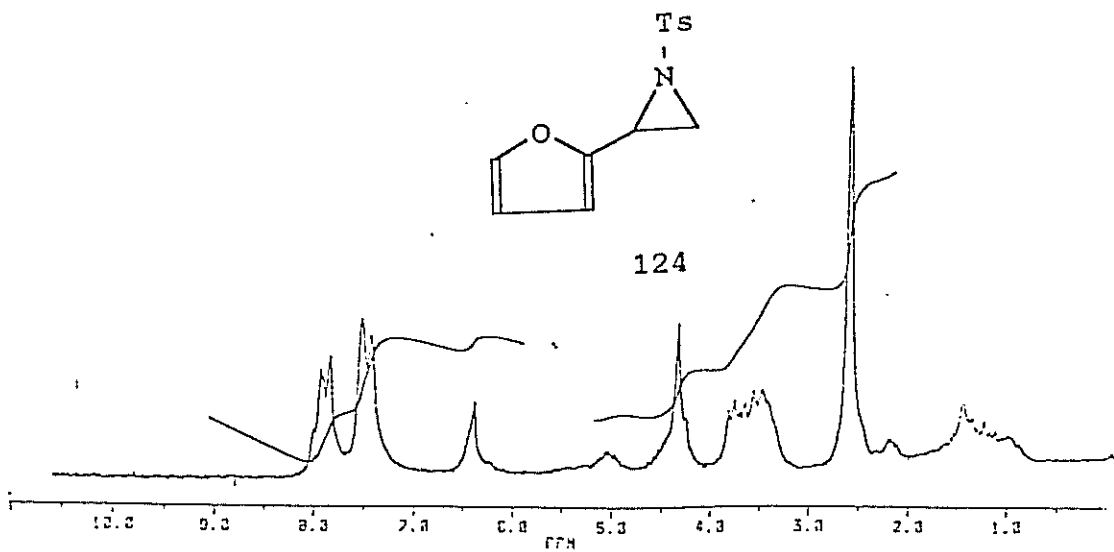
Figür 11. 1-(2-furil)-etanolamin in proton NMR spektrumu(CDCI₃)



Figür 12. α -Hidroksiasetilfuran O-benziloksimerinin proton NMR spektrumu(CDCI₃)



Figür 13. α -Hidroksiasetilfuran O-benziloksimerinin IR spektrumu



Figür 14. N-Tosil furilaziridin in proton NMR spektrumu(CDCl₃) (kristallendirmeden önce)

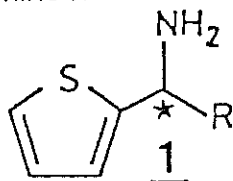
MT-05

THE ENANTIOSELECTIVE SYNTHESSES OF α -THIENYL ALKYL AMINES VIA REDUCTION OF OXIME ETHERS

Ayhan S. Demir, Nezire Ibrahimzade

Middle East Technical University Department of Chemistry
06531 ANKARA TURKIYE

α -Thienyl alkyl amines **1** emerge as noncompetitive NMDA antagonists. The enantioselective reduction of alkyl thienyl ketone oxime ethers with chiral oxazaborolidines has been investigated to yield compounds of type **1**. Anti and syn ketoxime ethers have been reduced to give (S) and (R) amines **1** respectively in 72-93 % ee and good chemical yield. The preferred absolute configuration of the amine has been seen to be dependent on the geometry of the oxime ether.



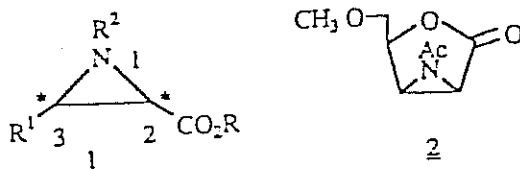
MT-06

STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF A CYCLIC EPIMINE-2-CARBOXYLATE FROM D-RIBOSE

Robert H. Dodd, Pierre Potier, Laurent Dubois

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette, France

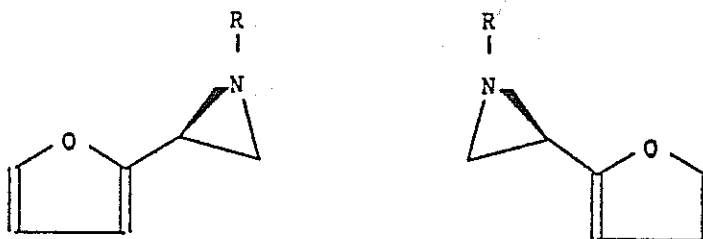
Stereochemically-defined epimine-2-carboxylates **1** are useful intermediates for the synthesis of modified, optically active amino acids. Either substituted α -amino acids (general case) or β -amino acids may be prepared by nucleophilic attack of the epimine ring at C-3 or C-2, respectively.



The preparation of optically active **1** itself poses a problem, however. In this communication, the synthesis of a stereochemically-defined 2,3-dideoxy-2,3-epiminolactone **2** is described starting from D-ribose. Key steps include triphenylphosphine-promoted conversion of a 3-azido-2-tosyl-D-xylofuranoside to its corresponding 2,3-epimine, selective cleavage of a 1-O-t-butyldimethylsilyl blocking group and potassium permanganate oxidation of the anomeric hemiacetal group to a lactone. This synthetic route to **2** is applicable both to D-lyxofuranosides (to give ribonolactones) and to carbohydrates having blocking groups other than methyl at C-5.

A Novel Enantioselective Synthesis of 2-(2-Furyl)aziridines

2-(2-Furyl)aziridines (**1**) are useful intermediates for the synthesis of optically active α -amino acids. The enantioselective reduction of furyl hydroxymethyl ketone oxime ethers with chiral catalysts yielded enantiomers of 2-(2-furyl)aziridine. Anti and syn oxime ethers have been used to give S and R aziridines in 68-76 % ee and in good yield.



1

BİBLİYOGRAFİK BİLGİ FORMU

1- Proje No: TBAG - 1015

2- Rapor Tarihi: 10.6.1993

3- Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 1.11.1991 - 1.7.1993

4- Projenin Adı: α - KİRAL AMİNOASİT YAPITLAŞLARI 2 - (2-FURİL) AZİRİDİNLERİN ENANSİYOSEÇİCİ SENTEZLERİ5- Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar: Doç. Dr. Ayhan S. Demir
Yardımcı Araştırmacı: Doç. Dr. Cihangir Tanyeli6- Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: ORTA DOĞU TEKNİK ÜNİVERSİTESİ, FEN-EDEBİYAT
FAKÜLTESİ KİMYA BÖLÜMÜ 06531- ANKARA

7- Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi: —

8- Öz (Abstract) α -Kiral aminoasitlerin sentezlenmesinde genel uygulanabilir bir metot geliştirebilmek için kiral 2-(2- furil) aziridinler anahtar bileşik olarak seçilmiştir. Projede bu ürünlerin sentezine önce furil- hidroksimetil veya α - halojen furil ketonların oksimetreleri sentezlenmiş ve katalitik enansiyoseçici redüksiyonları yapılarak daha sonra da halkalama reaksiyonlarıyla bu anahtar bileşiklerin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada katalizör olarak çeşitli kiral aminoalkoller ve kiral redüksiyon kompleksleri kullanılmış ve en yüksek optik verim (-) ve (+) Norefidrin / BH_3 .THF kompleksi kullanılarak elde edilmiştir (69- 76 %). Değişik redüksiyon maddeleri denenmiş ancak optik verimin BH_3 . THF / Norefidrin kompleksiyle en yüksek olduğu gözlenmiştir. Redüksiyon reaksiyonunda seçicilik, oksimin geometrisi ve kiral katalizörün enansiyomerleri değiştirilerek elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: α - Kiral aminoasitler, enansiyoseçici redüksiyon, kiral furil aziridin.9- Proje ile ilgili Yayın/Tebliğlerle ilgili Bilgiler -IUPAC Org.Kimya Kongresi Montreal-Kanada 1992
- GDCH Haupt Vers. Hamburg- Almanya 1993

10- Bilim Dalı: KİMYA

Doçentlik B. Dalı Kodu: 405.02.00

Uzmanlık Alanı Kodu: 405.02.01

ISIC Kodu: —

11- Dağıtım (*): Sınırlı Sınırsız

12- Raporun Gizlilik Durumu :

 Gizli Gizli Değil

(*) Projenizin Sonuç Raporunun ulaştırılmasını istediğiniz kurum ve kuruluşları ayrıca belirtiniz