

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

**PIROLİZİN HALKASI SENTEZİ İÇİN YENİ BİR YÖNTEMİN  
GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Seda KOLAK  
DANIŞMAN : Prof. Dr. Hasan GENÇ

VAN-2019



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ANABİLİM DALI

**PIROLİZİN HALKASI SENTEZİ İÇİN YENİ BİR YÖNTEMİN  
GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Seda KOLAK

VAN-2019



## KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Hasan GENÇ danışmanlığında, Seda KOLAK tarafından sunulan "PIROLİZİN HALKASI SENTEZİ İÇİN YENİ BİR YÖNTEMİN GELİŞTİRİLMESİ" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 24/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Başkan: Prof. Dr. İsmail ERDEM

İmza: 

Üye: Prof. Dr. Hasan GENÇ

İmza: 

Üye: Doç. Dr. Nurettin MENGES

İmza: 

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulundan ..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

Enstitü Müdürü



## **TEZ BİLDİRİMİ**

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Seda KOLAK





## ÖZET

### PIROLİZİN HALKASI SENTEZİ İÇİN YENİ BİR YÖNTEM GELİŞTİRİLMESİ

KOLAK, Seda

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hasan GENÇ

Haziran 2019, 71 sayfa

Pirolizin bileşiklerinin doğadaki bolluğu ve göstermiş olduğu önemli biyolojik aktiviteler nedeniyle sentez kimyası için de oldukça önemli bileşiklerdir. Bu heterosiklik yapıların sentezi için farklı sentetik metotlar kullanılmakla birlikte bu yapılar doğal ürün olarak çeşitli bitkilerden de elde edilebilmektedirler. Pirolizin iskeleti içeren türevlerin elde edilmesi için ortaya konacak metodolojiler oldukça önemsenmektedir. Bunun nedeni de bu konuda kısıtlı sayıda çalışmanın olmasıdır.

Bu tez çalışmasında, diketon bileşikleri Claisen Schmidt Kondenzasyonu reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Diketon bileşikleri okzalil klorür ile farklı metotlarla lakton türevlerinin sentezinde kullanılmıştır. Sentezlenen lakton türevlerinin kuru benzen ortamında pirol ile reaksiyonu sonucu tek kademedeki ve katalizör olmadan 2 saat içerisinde oda sıcaklığında literatürde bilinmeyen 7 farklı pirolizin türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu pirolizin türevlerinde asetil, naftil, tiyofen, bifenil, triflorometil, fenil, etoksi gibi önemli fonksiyonel gruplar bulunmaktadır. Sentezlenen pirolizin türevlerinin yapıları  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR, COSY, HMQC, HMBC ve LC-MS gibi spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Claisen schmidt kondenzasyonu, Lakton, Pirol, Pirolizin, Pirolizin alkaloidleri



## ABSTRACT

### DEVELOPMENT OF A NEW METHOD FOR THE RING OF PYRROLIZINE

KOLAK, Seda  
M. Sc. Thesis, Department of Chemistry  
Supervisor : Prof. Dr. Hasan GENÇ  
June 2019, 71 pages

Pyrrolizines are very important for synthetic chemistry due to the abundance of pyrrolizine compounds in nature and the important biological activities which they show. Although different synthetic methods are used for the synthesis of these heterocyclic structures, they can also be obtained from various plants as natural products. Methodologies for obtaining pyrrolizine containing derivatives are highly demanded. That is why the subject of this thesis is to synthesis unknown pyrrolizines.

In this thesis, diketone compounds were synthesized by Claisen-schmidt condensation reaction. Diketone compounds have been used in the synthesis of lactone derivatives by different methods. As a result of the reaction of the synthesized lactone derivatives with pyrrole in dry benzene medium, synthesis of 7 different pyrrolizine derivatives was performed in one step and without catalyst in 2 hours at room temperature. These pyrrolizine derivatives contain important functional groups such as acetyl, naphthyl, thiophene, biphenyl, trifluoromethyl, phenyl, ethoxy. The structures of synthesized pyrrolizine derivatives were characterized by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, COSY, HMQC, HMBC and LC-MS spectroscopic methods.

**Keywords:** Claisen schmidt condensation, Lactone, Pyrrole, Pyrrolizine, Pyrrolizine alkaloids.



## ÖN SÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında her türlü ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan GENÇ'e teşekkür ederim. Ayrıca yüksek lisans tezimde laboratuvar çalışmalarımdaya benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen her konuda desteklerini hissettiren kıymetli hocalarım Doç.Dr. Nurettin MENGEŞ, Dr.Öğr.Üyesi Meltem TAN ve Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ'ye, gerekli laboratuvar ortamını sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne ve laboratuvardayaki çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ve her zaman her konuda yanımda olan aldığım her kararda arkamdaya duran, beni destekleyen canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

2019

Seda KOLAK



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ .....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiii
EKLER DİZİNİ .....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ .....	3
2.1. Pirolizin sentez yöntemleri .....	5
3. MATERYAL VE YÖNTEM	
3.1. Materyal.....	13
3.2. Yöntem .....	13
4. BULGULAR .....	15
4.1. Diketon bileşikleri için sentez metodu .....	15
4.2. Lakton türevleri için sentez metotları.....	15
4.3. Pirolizinon bileşikleri için sentez metodu .....	17
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	23
KAYNAKLAR.....	33
EKLER .....	37
ÖZ GEÇMİŞ.....	49





## ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.1: Optimum şartların belirlenmesi için kullanılan çözücüler .....	31



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1: Heterobisiklik benzodiazepin türevleri .....	1
Şekil 2.1: Heksadihidro-1H-pirolizin yapısı .....	3
Şekil 2.2. Önemli bazı pirolizin alkaloidleri .....	4
Şekil 2.3. İlk pirolizin türevinin sentezi .....	5
Şekil 2.4. 3-okso-2,3-dihidro-1H-pirolizin türevi sentez şeması .....	5
Şekil 2.5. 2 Kademeli pirolizin sentezi .....	6
Şekil 2.6. Hedef pirolizin türevlerinin sentez şeması .....	6
Şekil 2.7. Allenoatların domino reaksiyonları ile pirolizin sentezi .....	8
Şekil 2.8. Grignard bileşikleri ile pirolizinonların sentezi .....	8
Şekil 2.9. Wittig reaksiyonu ile pirolizin sentezi .....	8
Şekil 2.10. Diketon piroller ile pirolizin sentezi.....	9
Şekil 2.11. Pirolilkarboksilik asit, nitril ve nitroenamin türevleri ile pirolizinon türevi sentezi.....	9
Şekil 2.12. Pirolün nitril türevlerinin asidik ortamda reaksiyonları ile pirolizinon türevi sentezi .....	10
Şekil 2.13. Pirolün malonik asit türevi fosforpentaklorür ile reaksiyonu sonucu pitolizinon türevi sentezi.....	10
Şekil 2.14 Diaçile pirolün potasyum katalizörlüğünde reaksiyonu ile pirolizinon sentezi .....	11
Şekil 4.1. Diketon bileşiklerinin genel sentez şeması .....	15
Şekil 4.2. Etil-4,5-dioksa-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat sentez şeması ....	16
Şekil 4.3. Diketon bileşiklerinden lakton türevlerinin genel sentez şeması .....	16
Şekil 4.4. Sıvı yağda lakton türevlerinin genel sentez şeması.....	17

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 4.5. Pirolizinon türevlerinin genel sentez şeması .....	17
Şekil 5.1. Pirolizin iskeleti için retrospektif analiz .....	23
Şekil 5.2. Lakton halkasının elde edilmesi .....	23
Şekil 5.3. Sentezlenen lakton türevleri .....	24
Şekil 5.4. Pirolün lakton halkasıyla vermesi beklenen ürün .....	24
Şekil 5.5. İndol türevi ile lakton halkasının reaksiyon ürünü .....	25
Şekil 5.6. Pirol iskeleti ile lakton halkasının reaksiyonu sonucunda elde edilen ürün.....	26
Şekil 5.7. 61a bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	26
Şekil 5.8. 61a bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	27
Şekil 5.9. Pirolizin halkasının sentezi için öngörülen reaksiyon mekanizması şeması .....	29
Şekil 5.10. Literatürdeki pirol halkasının piron-4-on ile reaksiyonu sonucu elde edilen ürün .....	30
Şekil 5.11. 61b bileşiğinin sentez şeması .....	31
Şekil 5.12. Pirolizin iskeleti için türevlendirme çalışmaları.....	32
Şekil 5.13. Sentezlenen pirolizin türevleri .....	32

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
<b>mL</b>	Mililitre
<b>mg</b>	Miligram
<b>dk</b>	Dakika
<b>g</b>	Gram
<b>eq</b>	Eşdeğer Miktar
<b>mmol</b>	Milimol
<b>°C</b>	Santigrad Derece
<b>sa</b>	Saat

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>NMR</b>	Nükleer Manyetik Rezonans
<b>TLC</b>	İnce Tabaka Kromatografisi
<b>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>	Tripotasyum Fosfat
<b>DMSO</b>	Dimetilsülfoksit
<b>DCM</b>	Diklorometan
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamin
<b>SOCl<sub>2</sub></b>	Tiyoniklorür
<b>CuCl</b>	Bakır(I)klorür
<b>CuI</b>	Bakır(I)iyodür
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	Sodyumbikarbonat
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Sodyumkarbonat
<b>DIPA</b>	Diizopropilamin
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenilfosfin

**Kısaltmalar****Açıklama****THF**

Tetrahidrofuran

**Et<sub>2</sub>O**

Dietileter

**Ac<sub>2</sub>O**

Asetikanhidrit

**HCl**

Hidroklorik asit

**BF<sub>3</sub>**

Bortriflorür

**PCl<sub>5</sub>**

Fosforpentaklorür

**K**

Potasyum

**TMS**

Trimetilsilan

**CDCl<sub>3</sub>**

Döterokloroform

**MgSO<sub>4</sub>**

Magnezyumsülfat

**NaH**

Sodyumhidrür

**<sup>1</sup>H NMR**

Proton Nükleer Manyetik Rezonans

**<sup>13</sup>C NMR**

Karbon Nükleer Manyetik Rezonans

**En**

Erime Noktası

## EKLER DİZİNİ

<b>Ek</b>	<b>Sayfa</b>
Ek-1: 61a bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	37
Ek-2: 61a bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	37
Ek-3: 61a bileşiğinin LC-MS spektrumu .....	38
Ek-4: 61b bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	38
Ek-5: 61b bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	39
Ek-6: 61b bileşiğinin LC-MS spektrumu .....	39
Ek-7: 61c bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	40
Ek-8: 61c bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	40
Ek-9: 61c bileşiğinin LC-MS spektrumu .....	41
Ek-10: 61d bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	41
Ek-11: 61d bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	42
Ek-12: 61d bileşiğinin LC-MS spektrumu .....	42
Ek-13: 61e bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	43
Ek-14: 61e bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	43
Ek-15: 61e bileşiğinin LC-MS spektrumu .....	44
Ek-16: 61f bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	44
Ek-17: 61f bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	45
Ek-18: 61f bileşiğinin LC-MS spektrumu .....	45
Ek-19: 61g bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	46
Ek-20: 61g bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	46

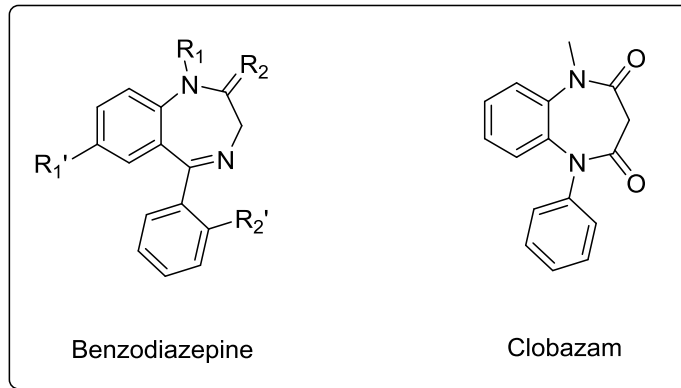




## 1. GİRİŞ

Yapısında hetero-atom bulunduran birçok organik bileşik ilaç olarak günümüzde kullanılmaktadır. 2010 yılında en çok satılan 200 ilaç listesinde yer alan yapıların büyük çoğunluğunun yapısında en az bir heteroatom yer almaktadır. İlaç olarak kullanılan doğal bileşiklerin doğadan izole edilmesi, izole edilen bileşiklerin yapılarının tam olarak belirlenmesi, hangi hastalıkların tedavisinde kullanılacaklarının bulunması ve bu maddelerin sentetik olarak da elde edilip edilmeyeceğinin bulunması çok önemlidir. Heterobisiklik bileşikler çok sayıda doğal üründe buldukları ve çok çeşitli farmakolojik aktiviteye sahip olduklarından dolayı oldukça önemli bileşiklerdir. Bu nedenle bu alandaki araştırmalar her geçen gün daha da artmaktadır.

Doğada ve sentetik olarak elde edilen ve literatüde bilinen birçok heterobisiklik bileşik bulunmaktadır. Bunlardan ilaç endüstrisinde kullanılan benzodiazepinlerin çok çeşitli farmasötik uygulamaları bilinmektedir. Benzodiazepinlerin antikonvülsan, antianksiyete, analjezik, sedatif, antidepresan, hipnotik ve antiinflamatuvar ajanlar olarak yaygın şekilde kullanıldığı bilinmektedir (Şekil 1.1).



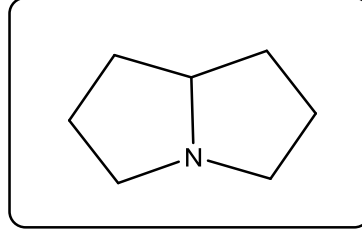
Şekil 1.1. Heterobisiklik benzodiazepin türevleri.

Yeni ve biyolojik aktiviteleri bakımından güçlü türevlerin sentezi günümüzde birçok hastalığın tedavisi için gereklidir. Bunların içerisinde önemli bir yere sahip olan Pirolizin ve türevleri sahip oldukları antikanser, antimalaryal, antimikrobiyal, analjezik, antiproliferatif, antiviral, antitümör ve antiinflamatuvar aktiviteleri gibi çeşitli biyolojik

aktiviteleri sebebiyle önde gelen doğal ürünler grubunu oluştururlar. Bu heterosiklik yapıların sentezi için farklı sentetik metotlar kullanılmakla birlikte bu yapılar doğal ürün olarak çeşitli bitkilerden de elde edilebilmektedirler. Prolizin iskeleti içeren türevlerin elde edilmesi için ortaya konacak metodolojiler oldukça önemsenmektedir. Bunun nedeni de bu konuda kısıtlı sayıda çalışmanın olmasıdır. .

## 2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

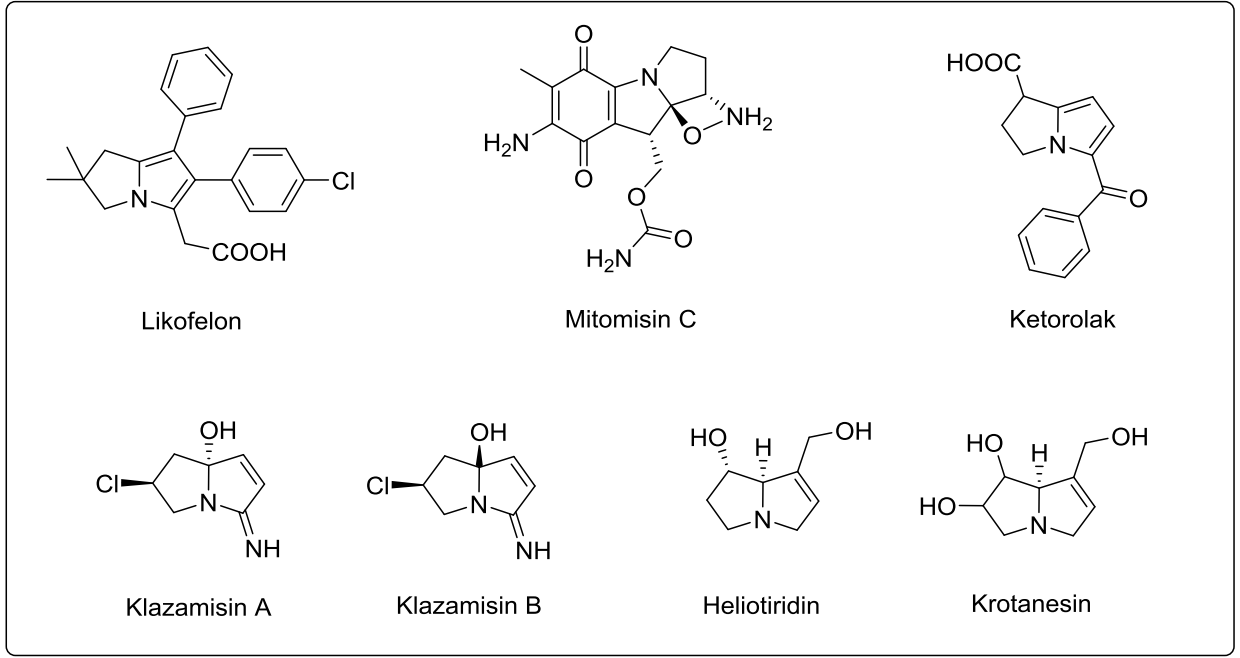
Heterobisiklik bir bileşik olan pirolizin iskeleti doğal ürünlerde bulunması ve gösterdikleri biyolojik aktiviteler nedeniyle oldukça önemlidir. Pirolizinler halka bağlantısında bulunan bir azot atomuna sahip iki kaynaşmış beş üyeli halkayı içeren heterosiklik bileşiklerin önemli üyelerindendir. Çeşitli biyolojik aktiviteleri sebebiyle sentetik kimya alanında oldukça önemlidir. (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Hekzahidro-1H-pirolizin'in yapısı.

### 2.1. Pirolizidin Alkaloidleri

Alkaloidler; bitkilerde, mikroorganizmalarda veya hayvanlarda doğal olarak üretilen, doğada çok çeşitli roller sergileyen çok çeşitli aminoasit türevi ve azot taşıyan moleküller grubudur (Moreira ve ark., 2018). Yüzlerce pirolizidin içeren alkaloid, herbivora karşı bir savunma mekanizması olarak işlev görmesi için bitkiler tarafından biyosentezlenirler. Bir antitümör ilacı ve DNA alkilasyon maddesi olan mitomisin C, kolon ve meme kanserlerinin üst özofagus karsinomunun ve yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Klazamisin A ve B, Likofelone, Ketorolak; antibiyotik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip pirolizin alkaloidleridir (Yildirim ve ark., 2019). Alexinler; antiviral, anti-HIV, ve antikanser aktivite gösteren polihidroksillenmiş pirolizidin alkaloidlerini temsil eder (Manjappa ve ark., 2016). (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Önemli bazı pirolizin alkaloidleri.

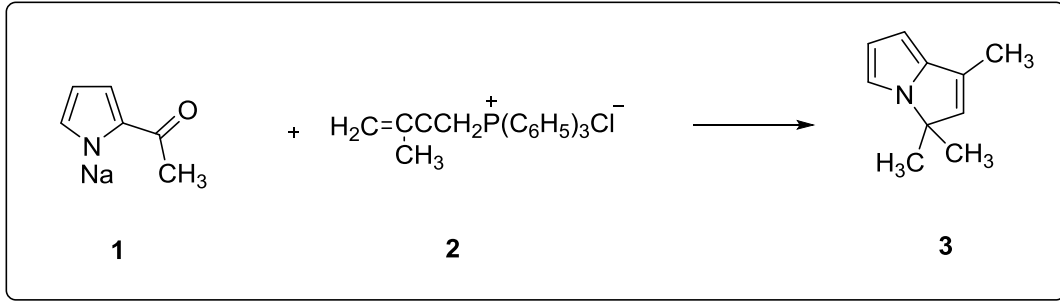
Pirolizidin alkaloidleri 600'den fazla bitkide bulunan alkaloidlerin ana çerçevesini oluştururlar. Bu alkaloidler ve N-oksitleri dünya çapında binlerce bitki türünde bulunan fitokimyasallardır. Ayrıca bu alkaloidler dünyanın çiçekli bitkilerinin %3'ünde bulunduğu tahmin edilmektedir. Pirolizin alkaloidleri daha çok Hodangiller, Papatyagiller, Salepgiller ve Baklagiller familyalarındaki türlerde sıkça bulunmaktadır (Xia ve ark., 2018).

Tüm bu aktivite özellikleri ve doğada bu kadar bol bulunmaları sentez kimyası için de oldukça ilgi çekici olmuştur. Yeni yöntemler geliştirmek için de çalışmalar devam etmektedir.

Ayrıca pirolizin halkasının biyolojik aktivitelerinin yanı sıra kimyası da oldukça önemlidir. Pirolizin'in elektrofilik atakla ve siklokatalizasyon reaksiyonları ile yeni ürünlere dönüştürülmesinden dolayı kimyasının da çalışması yapılmaktadır (Alvarez ve ark., 2011).

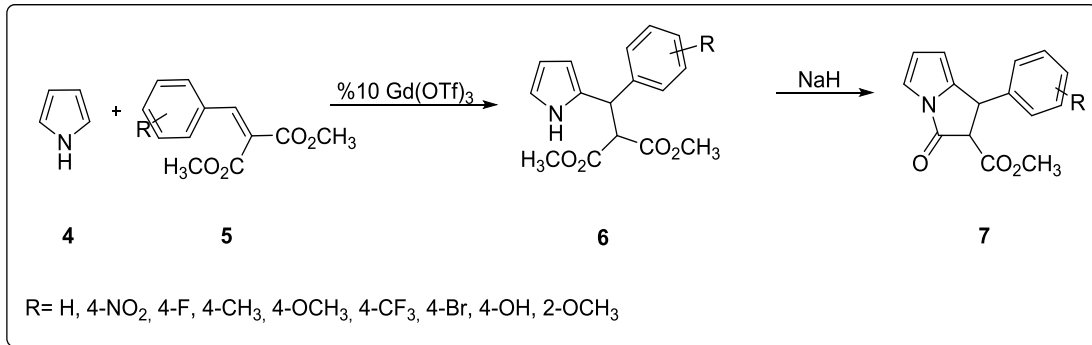
## 2.2. Pirolizin Sentez Yöntemleri

Pirolizin halkasının literatürde bilinen ilk sentez metodu 1966'da Schweizer, E.E. ve ark. tarafından 2-asetil pirolün sodyum tuzunun (1) metalik tuzu (2) ile olan reaksiyonudur. Reaksiyon sonucu 1,3,3-trimetil-3H-pirolizin (3) % 36 verimle elde edilmiştir. (Şekil 2.3).



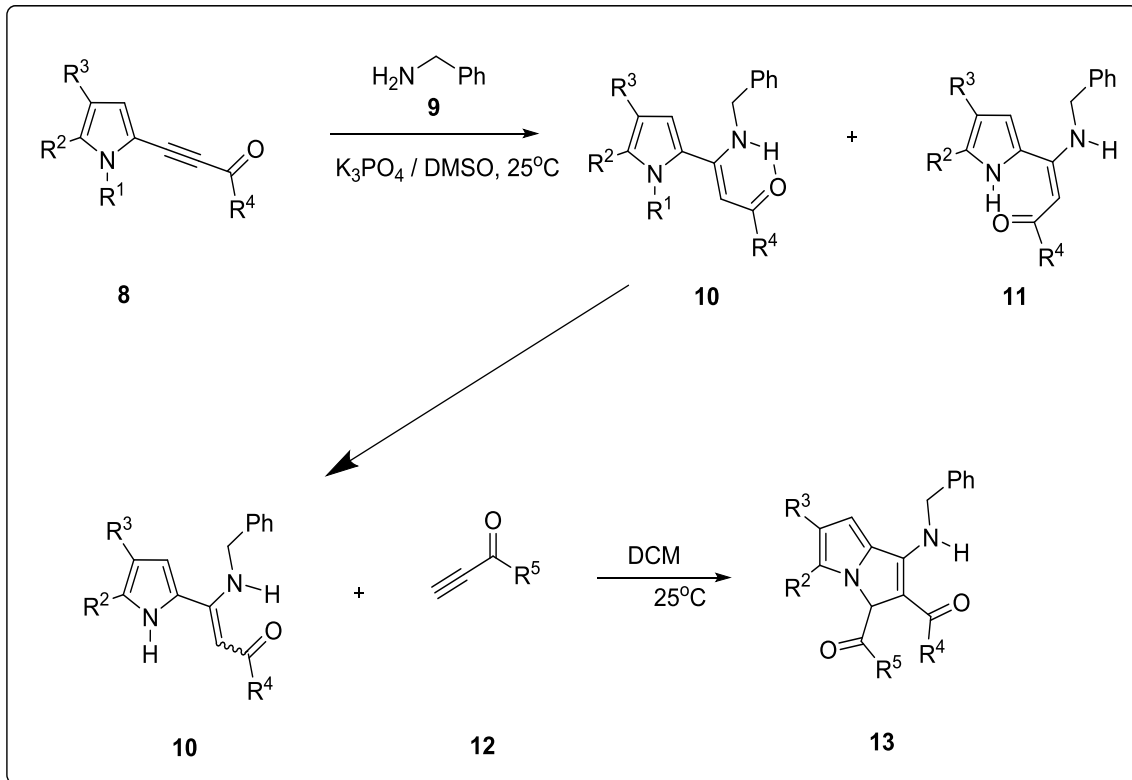
Şekil 2.3. İlk pirolizin türevinin sentezi.

Ünaleröglü ve ark.(2007), tarafından bildirilen metot da gadolinyum katalizli bölge seçici bir reaksiyon yürütülmüştür. Bu sayede süstitüe dimetil-2-benzilden malonatlara (5) pirolin (4) ilavesi ve bunların 3-okso-2,3-dihidro-1H-pirolizin türevlerini veren intramoleküler siklizasyonunu vermişlerdir (Şekil 2.4).



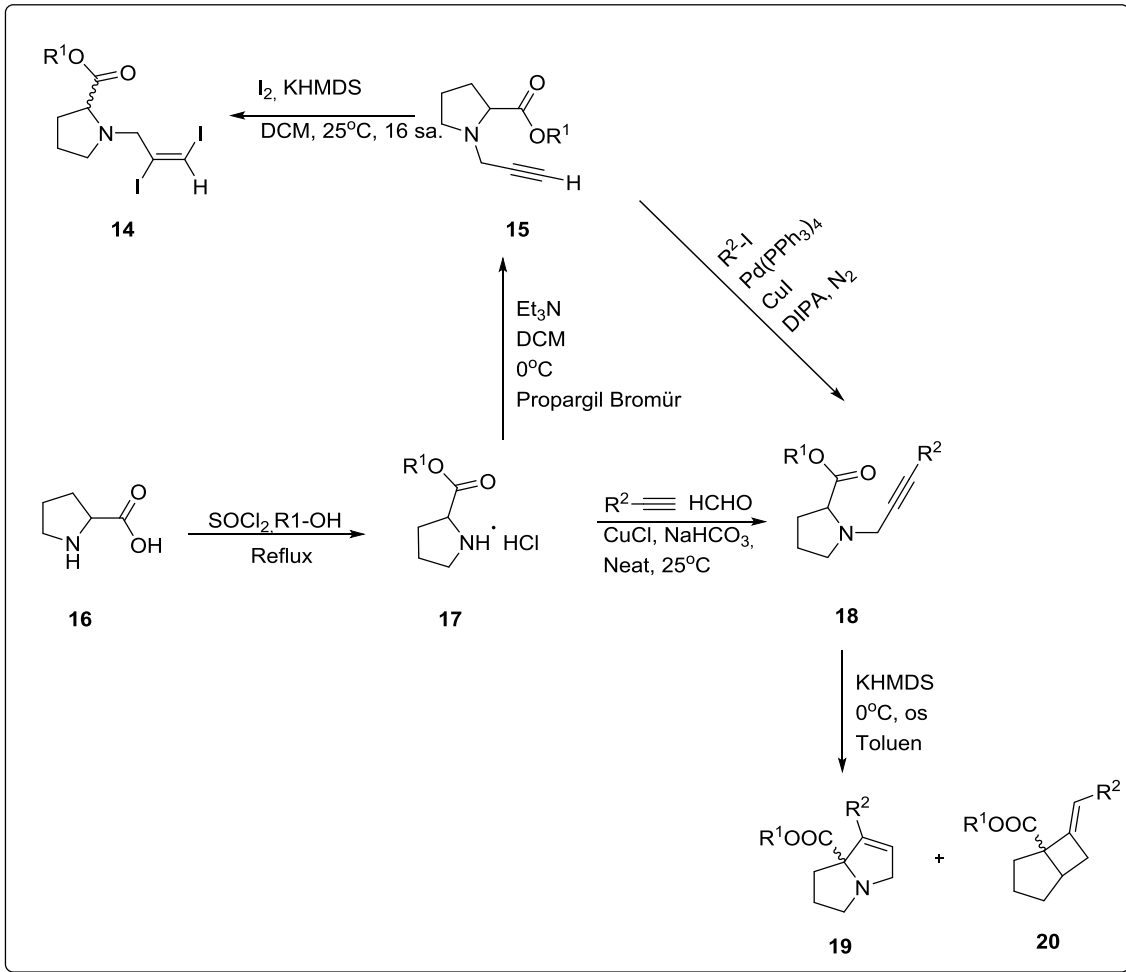
Şekil 2.4. 3-okso-2,3-dihidro-1H-pirolizin türevi sentez şeması.

Lyubov. ve ark.(2017), 4-(1H-pyrrol-2-yl)but-3-yn-2-one (8)'dan başlayarak tetra-süstitüe pirolizin sentezi için 2 adımdan oluşan bir strateji sunmuşlardır. 8 nolu bileşiğin bazik ortamda reaksiyonu ile pirol enaminler sentezlenir. Bu pirol enaminlerin diklorometan ile reaksiyonu ile pirolizin türevlerine geçilir.(Şekil 2.5).



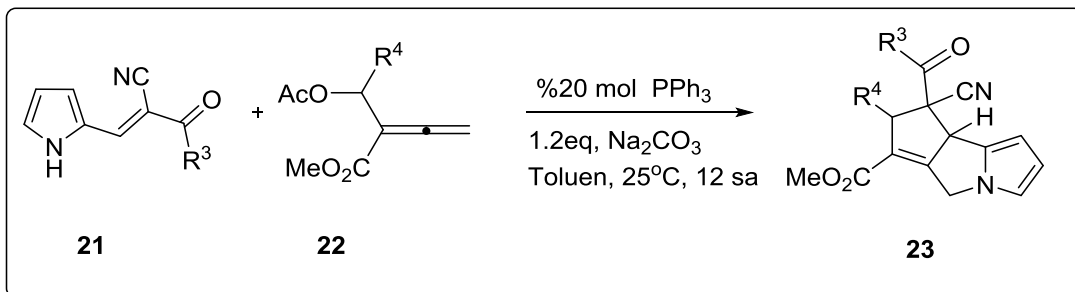
Şekil 2.5. 2 Kademeli pirolizin sentezi.

Yıldırım. ve ark. (2019), N-propargil pirolin karboksilatlarının (15) çeşitli metal katalizörleri ile inert atmosfer altında reaksiyonlarından pirolizin ve türevlerine ulaşan bir yöntem geliştirmişlerdir (Şekil 2.6).



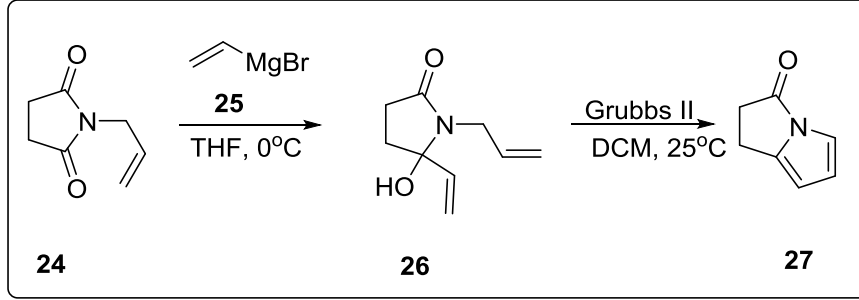
Şekil 2.6. Hedef pirolizin türevlerinin sentez şeması.

Gu ve ark. (2015), pirol içeren bileşiklerin (21) bazik ortamda trifenilfosfin katalizörlüğünde allen bileşikleriyle (22)  $\gamma$ -katılma / 3+2 katılma domino reaksiyonları ile pirolizin türevleri (23) sentezi için yeni bir yöntem sunmuşlardır (Şekil 2.7).



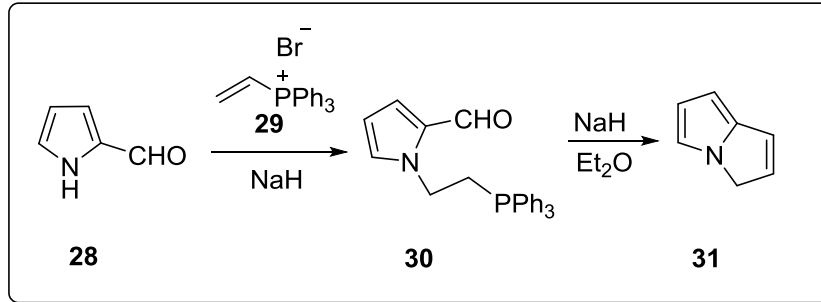
Şekil 2.7. Allenolaların domino reaksiyonları ile pirolizin sentezi.

Simic ve ark. (2018), N-sübstitüe pirol türevlerinin (24) grignard bileşikleri (25) ile reaksiyonları ile monoviniller (26) üzerinden standart koşullarda pirolizinon türevleri sentez metodu geliştirmişlerdir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Grignard bileşikleri ile pirolizinonların sentezi.

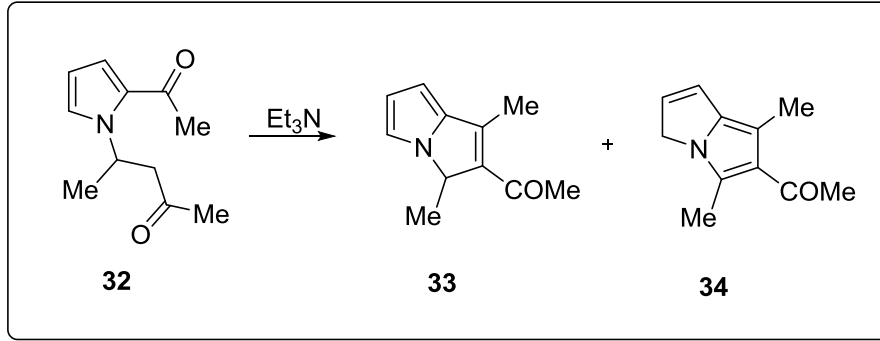
2-Pirol karbaldehitin (28) Wittig reaksiyonu ile pirolizin iskeleti (31) sentez yöntemi bilinmektedir. (Alvarez ve ark, 2011). (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Wittig reaksiyonu ile pirolizin sentezi.

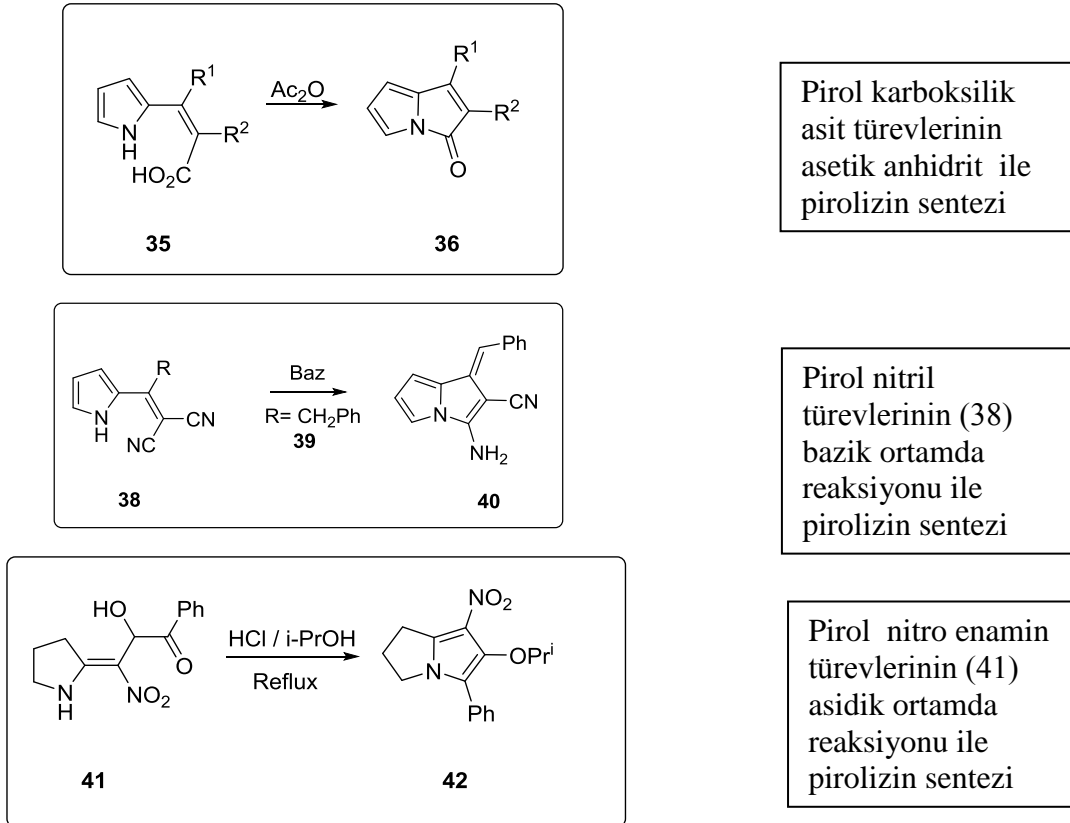
İki beşli halkanın 1,2-bağ oluşumunu içeren bir siklizasyon reaksiyonu ile 1,6-dikarbonil pirol türevlerinin bazik ortamda pirolizin türevlerini oluşturduğu sentez yöntemi bilinmektedir. (Alvarez ve ark, 2011). (Şekil 2.10)





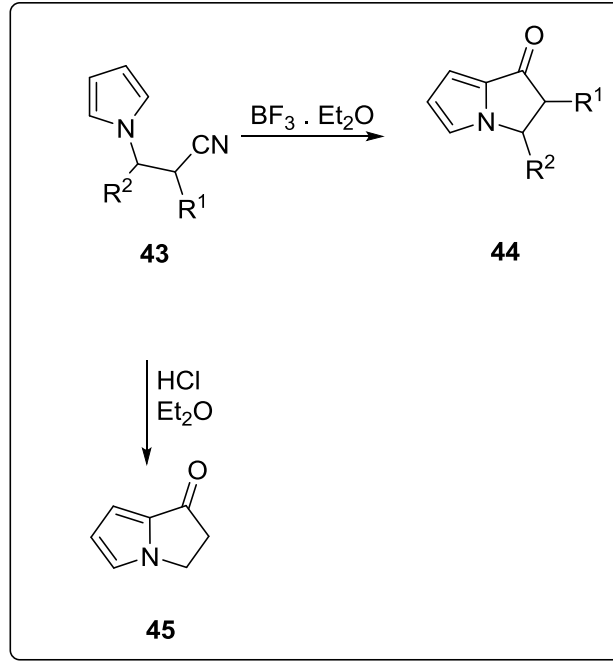
Şekil 2.10. Diketon piroller ile pirolizin sentezi.

N - C bağ oluşumuna (3,4-bağ) dayalı bir strateji ile asidik veya bazik koşullar altında pirolil karboksilik asitler (35), nitriller (38) ve nitroenaminlerden (41) çeşitli türevler elde edilmiştir. Bu yaklaşım, uygun bazlarla dehidrojenasyon ile geliştirilebilen pirol azotunun nükleofilik karakterini kullanır. (Alvarez ve ark, 2011). (Şekil 2.11).

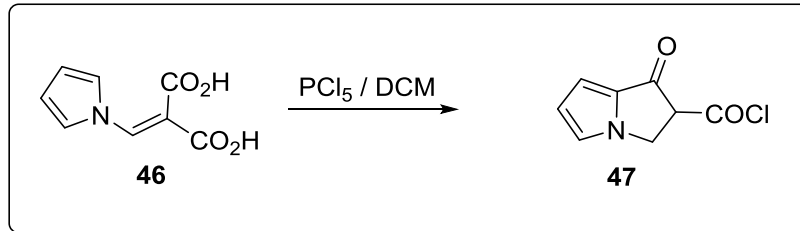


Şekil 2.11. Pirolil karboksilikasit, nitril ve nitroenamin türevleri ile pirolizinon türevi sentezi.

2,3- ve 1,8-bağ oluşumunu içeren siklizasyonlar da çeşitli türevlerin sentezinde kullanılmıştır. 1,8-bağ oluşumunun temsili örnekleri arasında 1-siyano-β-etilpirrolün Houben-Hoesch siklizasyonu bulunur. Örneğin, hidroklorik asit varlığında nitril (43), nitril reaksiyondan önce karşılık gelen aside hidrolize edilirse 3*H*-pirolizin türevi 44 veya 1-okso-2,3-dihidropirrolizinler (45) verir (Şekil 2.12). Fosfor pentaklorür varlığında malonik asit türevi (46), çok hafif koşullar altında pirolizin-1-on (47) verir. (Alvarez ve ark, 2011). (Şekil 2.13).

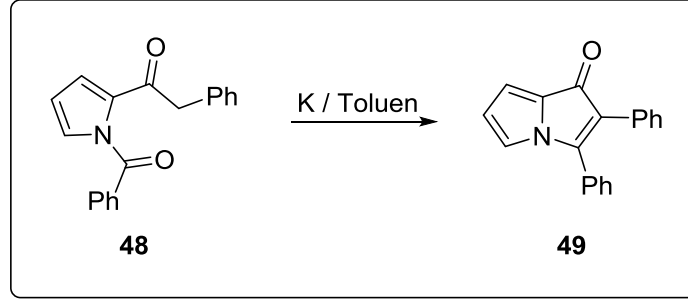


Şekil 2.12. Pirol'ün nitril türevlerinin asidik ortamda reaksiyonları ile pirolizinon türevi sentezi.



Şekil 2.13. Pirol'ün malonik asit türevi fosforpentaklorür ile reaksiyonu sonucu pirolizinon türevi sentezi.

1,2-Diaçile edilmiş piroller 2,3-bağ oluşumunu içeren siklizasyon reaksiyonu için uygun substratlar olarak kullanılmıştır. 48'den 2,3-difenilpirrolizin-1-on'un (49) sentezi, bu stratejinin tek temsili örneğidir. (Alvarez ve ark, 2011). (Şekil 2.14)



Şekil 2.14. 1,2-Diaçile pirol'ün potasyum katalizörlüğünde reaksiyonu ile pirolizinon sentezi.



### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler**

Reaksiyonlarımızda kullanılan başlıca kimyasallar; Merck, Alfa Easer, Sigma Aldrich ve Across gibi firmalardan ithal edilmiştir ve %95-99 oranında analitik saflıktadırlar. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan organik çözücüler uygun prosedürlerle saflaştırılarak kullanılmıştır.

##### **3.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar**

Nükleer Magnetik Rezonans ( $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$ ) spektrumları Agilent 400 MHz cihazı ile, referans olarak TMS (tetra metil silan) kullanılarak DMSO ve  $\text{CDCl}_3$  çözücüleri kullanılarak alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri ppm birimi ile verilmiştir. Yapılardaki yarıma değerleri Hertz olarak hesaplanmış ve pikler singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q) ve multipllet (m) olarak kısaltılmıştır. Tezde yer alan bileşiklerin adlandırılmasında Chem Draw Professional 15.0 programı kullanılmıştır. LC/MS analizleri Thermo Scientific, TSQ-Quantum Access cihazı ile yapılmıştır.

#### **3.2.Yöntem**

##### **3.2.1. Deneylerde kullanılan metotlar**

Kimyasal reaksiyonların ilerleyişini belirleyen en önemli faktörler; sıcaklık, katalizör, çözücünün cinsi, zaman, konsantrasyon, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu faktörler göz önüne alınarak, defalarca yapılan reaksiyon denemelerinde en ideal reaksiyon şartları belirlenmiştir.

Genelde bütün reaksiyonlar magnetik karıştırıcılarda oda sıcaklığında, bazı adımlar kaynatılarak uygun çözücülerde gerçekleştirilmiştir.

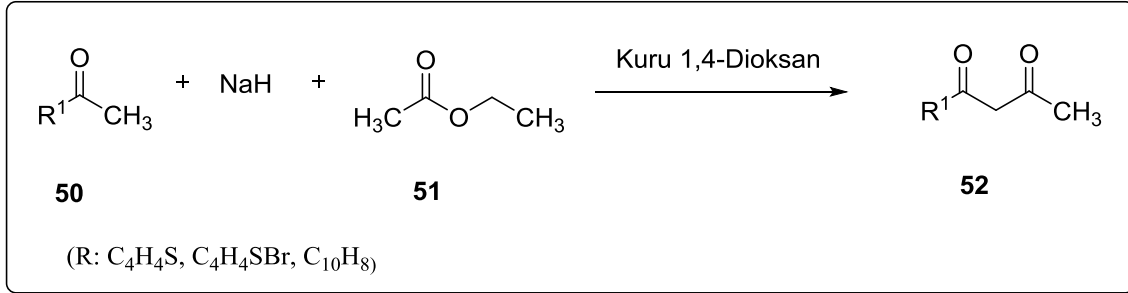
Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı kolon kromatografisi (TLC) ile takip ve kontrol edilmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin NMR spektrumlarının alınması için standart TMs bileşiğine sahip farklı türde döteryumlu çözücüler kullanılmıştır. Saflaştırma işlemleri için kolon kromatografisi dışında TLC preparatif yöntemi kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında ise LC / MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektrofotometresinden faydalanılmıştır. NMR ve LC / MS spektrumlarının değerlendirilmesinde mevcut korelasyon tabloları, literatür bilgileri ve bazı yardımcı kaynaklardan faydalanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Diketon Bileşikleri İçin Sentez Yöntemi

10 ml kuru 1,4-Dioksan içerisine NaH ( 5 eq) buzda eklendi. 10 dk buzda devam eden reaksiyon oda sıcaklığına alındı. Asetil bileşiği (1 eq) eklendi. 1 saat oda sıcaklığında enolat oluşumu tamamlanana kadar reaksiyon devam etti. 1 saat sonra etil esetat (5 eq) eklendi ve kaynama sıcaklığında 1 saat ısıtıldı. TLC kontrolü ile 1 saat sonra reaksiyon alındı, oda sıcaklığına gelene kadar soğutuldu. 1N HCl çözeltisi ile asitlendirildi. Etil asetat ile ekstrakte edildi. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulup süzülerek rotary evoperatörde çözücü uçuruldu. Silika jele yedirilerek 1/5 Hekzan / Etilasetat çözücüsünde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Diketon bileşiklerinin genel sentez şeması.

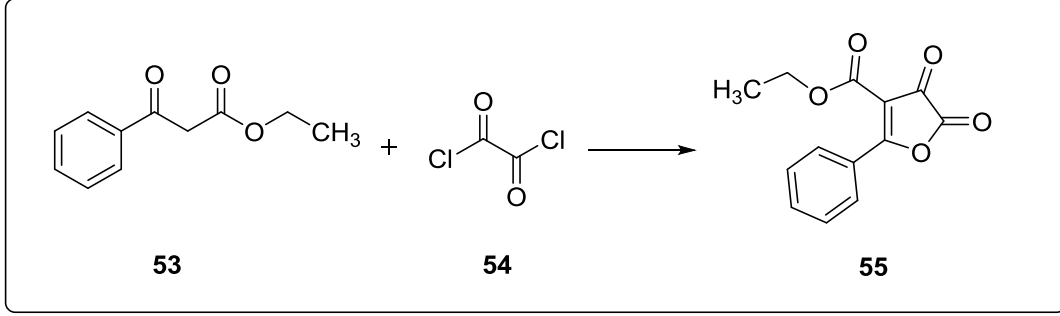
### 4.2. Lakton Türevleri İçin Sentez Metotları

#### Metot 1:

#### Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat sentezi

Etil benzoil asetat (53) (1 eq, 30 mmol, 5,19 ml) ve oksalil klorür (54) (1.2 eq, 36 mmol, 3.049 ml) çözücüsüz olarak kurutma başlığı takılarak oda sıcaklığında 18 saat reaksiyona konuldu. 18 saat sonra 4-benzoil-5-fenilfuran-2,3-dion ile aşılama yapılarak

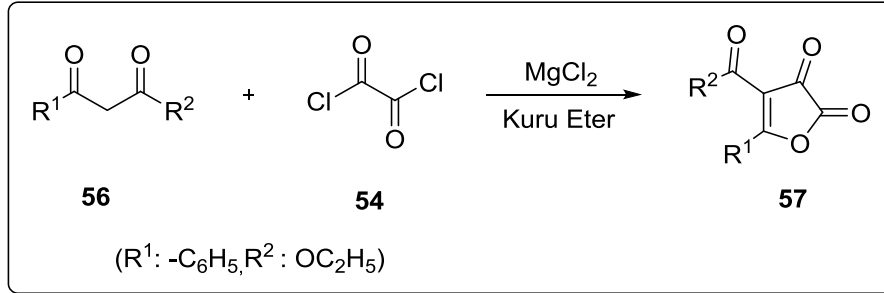
çökmesi sağlandı. Çöken sarı renkli katı kuru eterle yıkanarak krozede süzüldü, desikatörde kurutuldu. 6.52 g %88.47 verimle madde elde edildi. (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Etil-4,5-diokso-2-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat sentez şeması.

### Metot 2 :

Diketon bileşiği (53) (1eq) 2 mL kuru eter içine alındı. Katalitik miktarda  $MgCl_2$  eklendi. Oksalil klorür (51) (1eq) eklendi ve kurutma başlığı takılarak oda sıcaklığında reaksiyona konuldu. 1/2 saat sonra sarı renkli katı çöktü. Krozede kuru eterle yıkanarak süzüldü ve desikatörde kurutuldu. (Şekil 4.3).



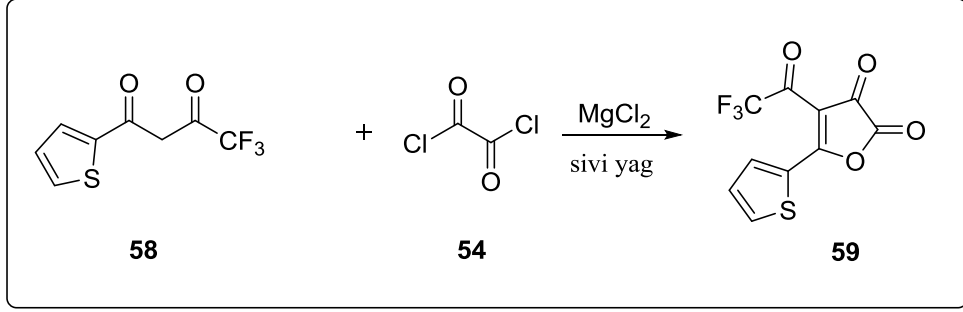
Şekil 4.3. Diketon bileşiklerinden lakton türevleri genel sentez şeması .

### Metot 3:

Diketon bileşiği (54) (1eq) 1 mL sıvı yağ içine alındı ve çözünmesi sağlandı. Katalitik miktarda  $MgCl_2$  eklendi. Oksalil klorür (51) (1eq) eklendi ve kurutma başlığı



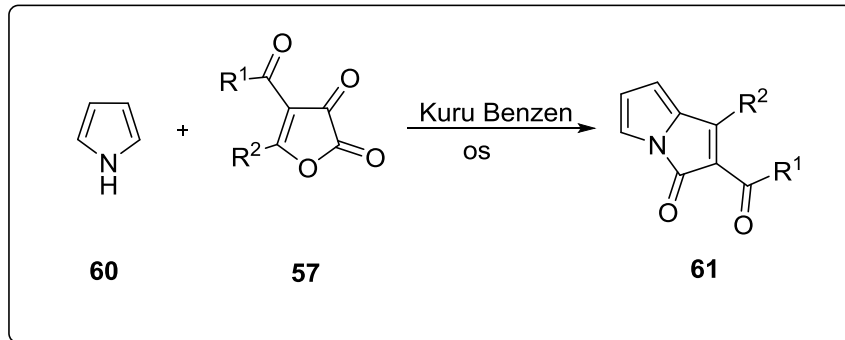
takılarak oda sıcaklığında reaksiyona konuldu. 1 -2 saat sonra sarı renkli katı çöktü. Krozede kuru hekzanla yıkanarak süzöldü ve desikatörde kurutuldu. (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Sıvı yağda lakton türevleri genel sentez şeması.

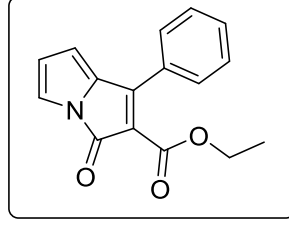
#### 4.3. Pirolizinon bileşiklerinin sentez metodu

Lakton türevi (1 eq) 2 mL kuru benzen içinde çözüldü. Pirol (1 eq) 1 mL kuru benzende çözüldükten sonra lakton bileşiği üzerine damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında reaksiyon devam etti. 2 saat sonra TLC kontrolü ile kırmızı spot oluşunca reaksiyon sonlandırıldı. Benzen rotary evopratörde uçutuldu. Oluşan siyah katı madde silika jele yedirilerek 1/10 Hekzan/Etilasetat da kolon yapılarak saflaştırıldı. Gerekli durumlarda daha ileri kademe saflaştırma yöntemleri kullanıldı. (Şekil 4.5).



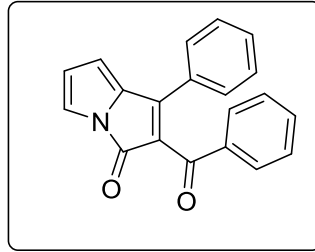
Şekil 4.5. Pirolizinon türevlerinin genel sentez şeması .

#### 4.4. (61a) Etil-3-okso-1-fenil-3*H*-pirolizin-2-karboksilat



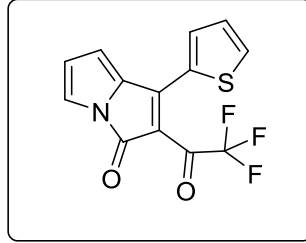
Kırmızı, viskoz sıvı, Verim: 52. 24 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.67-7.64 (m, 2H, Ar-H), 7.55-7.50 (m, 1H, Ar-H), 7.49-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.13 (dd,  $J=0.77$  Hz,  $J=3.11$  Hz, 1H, Ar-H), 6.31 (dd,  $J=0.77$  Hz,  $J=3.11$  Hz, 1H, Ar-H), 6.17 (t,  $J=3.11$  Hz, 1H, Ar-H), 4.24 (q,  $J=7.14$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.23 (t,  $J=7.14$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 161.9, 156.8, 131.4, 130.5, 129.0, 128.3, 120.6, 116.3, 60.8, 29.7, 14.0. LC-MS (+H); Hesaplanan: 268.0974, Bulunan: 268.0967.

#### 4.5. (61b) 2-benzoil-1-fenil-3*H*-pirolizi-3-one



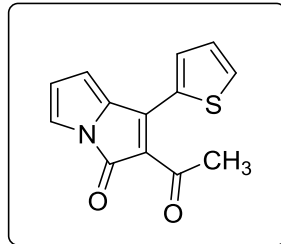
Kırmızı, viskoz sıvı, Verim: 51 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.86-7.83(m,2H,Ar-H),7.53-7.46(m,3H,Ar-H),7.43-7.37(m,1H,Ar-H),7.36-7.29(m,4H,Ar-H),7.13(dd, $J=0.82$  Hz, $J=3,14$  Hz, 1H,Ar-H),6.41(dd,0.82 Hz, $J=3.14$  Hz,1H-Ar-H),6.21(t, $J=3.14$  Hz,1H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 190.1, 153.2, 136.8, 135.2, 133.5, 131.4, 130.3, 129,6, 128.8, 128.7, 128.3, 120.1, 116.3, 115.5. LC-MS (+H); Hesaplanan: 300.1025, Bulunan: 300.1018.

#### 4.6. (61c) 1-(Tiyofen-2-il)-2-(2,2,2-Trifloroasetil)-3H-pirolizin-3-on



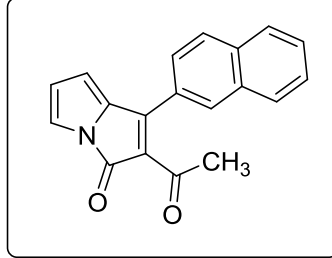
Siyah katı, e.n: 320°C Dekompoze. Verim: 80 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  =7.99(dd,  $J$ =1.16 Hz,  $J$ =5.06 Hz, 1H, Ar-H), 7.64(dd,  $J$ =1.16 Hz,  $J$ =3.72 Hz, 1H, Ar-H), 7.37(m, 1H, Ar-H), 7.25(dd,  $J$ =3.72 Hz,  $J$ =5.06 Hz, 1H, Ar-H), 6.62(dd,  $J$ =0.98 Hz,  $J$ =3.66 Hz, 1H, Ar-H), 6.45(dd,  $J$ =2.74 Hz,  $J$ =3.67 Hz, 1H, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 165.1, 135.4, 135.1, 133.1, 133.0, 131.6, 129.0, 128.8, 122.3, 116.3, 109.9. LC-MS (+H); Hesaplanan: 298.0150, Bulunan: 298.0160.

#### 4.7. (61d) 2-asetil-1-(tiyofen-2-il)-3H-pirolizin-3-on



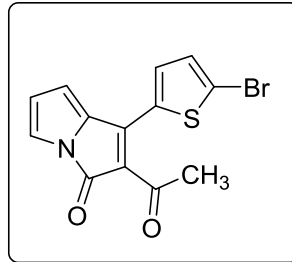
Kırmızı viskoz sıvı, Verim: 82.57 % .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.35(dd,  $J$ =1.16 Hz,  $J$ =3.97 Hz, 1H, Ar-H), 7.81(dd,  $J$ =1.16 Hz,  $J$ =5.05 Hz, 1H, Ar-H), 7.26(m, 1H, Ar-H), 7.14(dd,  $J$ =0.79 Hz,  $J$ =3.03 Hz, 1H, Ar-H), 6.66(dd,  $J$ =0.79 Hz,  $J$ =3.24 Hz, 1H, Ar-H), 6.27(t,  $J$ =3.24 Hz, 1H, Ar-H), 2.60(s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 148.6, 136.7, 135.8, 133.1, 128.3, 119.6, 117.5, 116.6, 30.4. LC-MS (+H); Hesaplanan: 244.2800, Bulunan: 244.04437

#### 4.8. (61e) 1-asetil-2-(naftalen-2-il)-3H-pirolizin-3-on

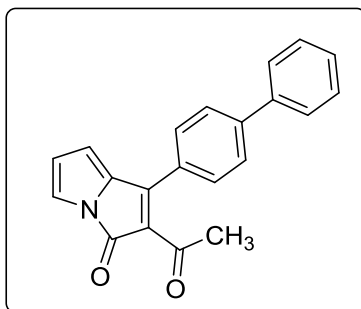


Kırmızı viskoz sıvı, Verim: 90.91 % .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.26(d,  $J$ = 1,38 Hz, 1H, Ar-H), 7.93-7.88(m,3H,Ar-H), 7.69(dd,  $J$ = 1.78 Hz,  $J$ =8.54 Hz, 1 H,Ar-H), 7.61-7.52(m, 2H, Ar-H), 7.15(dd,  $J$ =0.80 Hz,  $J$ =3.09 Hz, 1H, Ar-H), 6.40(dd,  $J$ =0.80 Hz,  $J$ =3.21 Hz, 1H, Ar-H), 6.24(t,  $J$ =3.09 Hz, 1H, Ar-H), 2.53(s,3H,-CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =193.1, 157.2, 134.7, 132.5,129.9, 129.0, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.1, 126.8, 126.0, 120.4, 117.4, 116.8, 30.6, 29.7. LC-MS (+H); Hesaplanan: 288.1103 Bulunan:.288.10382

#### 4.9.(61f) 2-Asetil-1-(5-bromotiyofen-2-il)-3H-pirolizin-3-on



Kırmızı viskoz sıvı, Verim: 87.69%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =8.02(d,  $J$ =4.27 Hz, 1H, Ar-H), 7.24(d,  $J$ =4.24 Hz, 1H, Ar-H), 7.14(dd,  $J$ =0.80 Hz,  $J$ = 3.19 Hz, 1H, Ar-H), 6.63(dd,  $J$ =0.80 Hz,  $J$ = 3.19 Hz, 1H, Ar-H), 6.27(t,  $J$ =3.17 Hz, 1H, Ar-H), 2.61(s, 3H,-CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 147.7, 136.6, 134.5, 133.1, 131.1, 125.9, 119.7, 117.2, 116.7, 110.1, 130.1. .LC-MS (+H); Hesaplanan: 321.95374 Bulunan:321.95477.

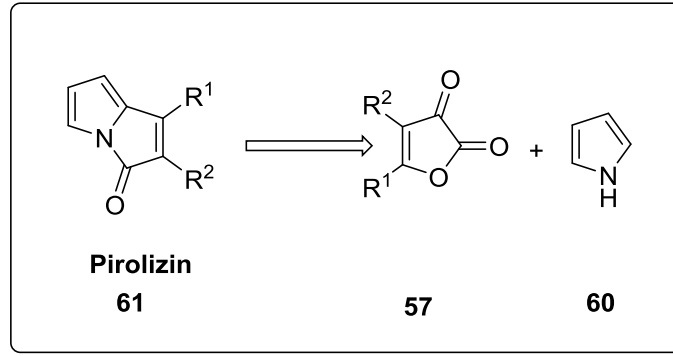


Kırmızı viskoz sıvı, Verim: 87.69%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =7.82-7.79(m, 2H, Ar-H), 7.70-7.67 (m, 2H, Ar-H), 7.65-7.62(m, 2H, Ar-H), 7.49-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.13(dd,  $J$ =0.81 Hz,  $J$ =3.06 Hz, 1H, Ar-H), 6.39(dd,  $J$ =0.81 Hz,  $J$ =3.18 Hz, 1H, Ar-H), 6.23(t,  $J$ = 3.18 Hz, 1H, Ar-H), 2.54 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ = 193.2, 163.8, 153.7, 144.6, 139.9, 135.6, 130.1, 129.4, 128.9, 128.1, 127.2, 126.9, 123.2, 120.3, 117.3, 116.8, 110.1, 30.6.



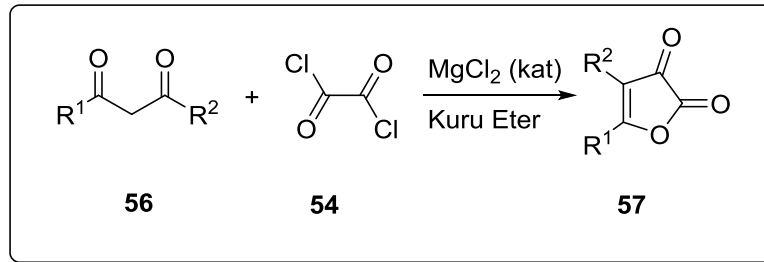
## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tezimizde pirolizin iskeletinin basit, atom ekonomik ve tek kademede sentezini gerçekleştirmek için yeni bir sentetik prosedür geliştirmeyi hedefledik. Bunun için üzerinde uzun yıllardır araştırma yapılan bir lakton halkasından istifade edilmiştir. Reaksiyon şemasının retrospektif şeması aşağıda verilmiştir (Şekil 5.1).



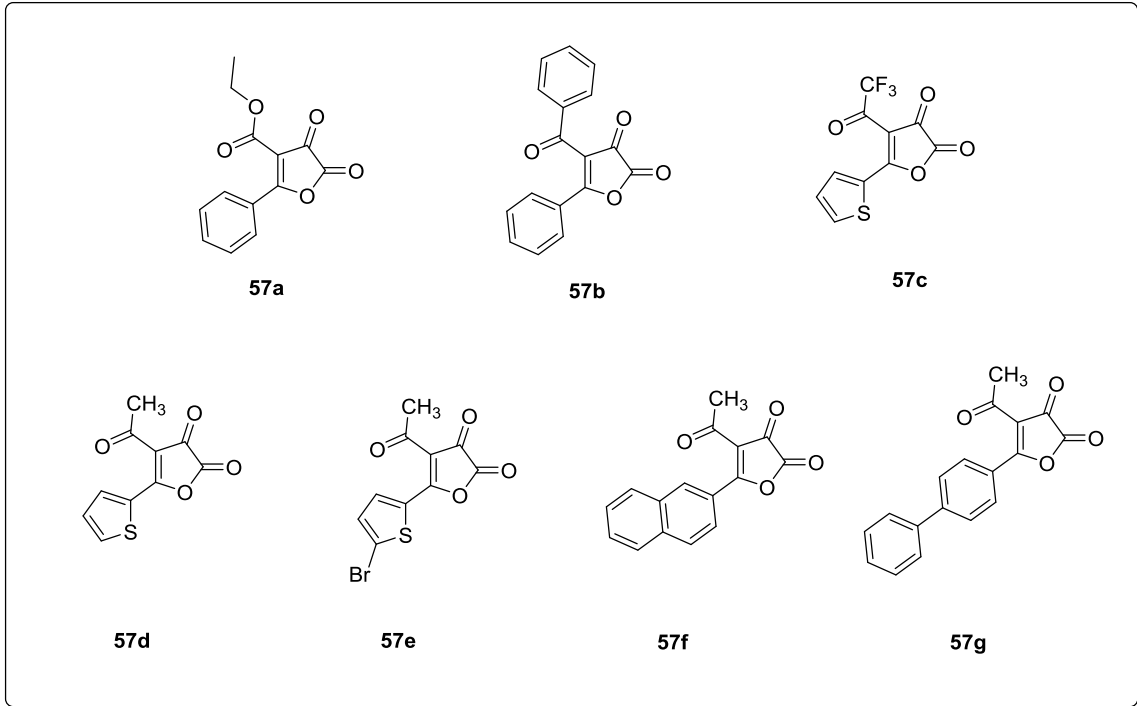
Şekil 5.1. Pirolizin iskeleti için retrospektif analiz.

Bu çalışmanın yürütülmesi için öncelikle lakton halkasının sentezlenmesi gerekmektedir. 2,3-dion iskeletine sahip lakton halkaları uzun yıllardır araştırması yapılan ve üzerinde yoğun bir türevlendirme yapılan bir heterohalkadır. Bu halkanın nem, sıcaklık ve polar çözücülere karşı hassasiyet göstermesi bu halkanın türevlendirilmesini zorlu hale getirmiştir. Bu tez çalışması için de 2,3-dion iskeletine sahip literatürde olan ve ilk defa bu tez kapsamında sentezlenen lakton halkalarının kolay sentezleri gerçekleştirilmiştir. Lakton halkasının elde edilmesi için 1,3-dion yapısına sahip türevlerin oksalik klorür ile kuru eterde reaksiyonu yürütülmüştür (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Lakton halkasının elde edilmesi.

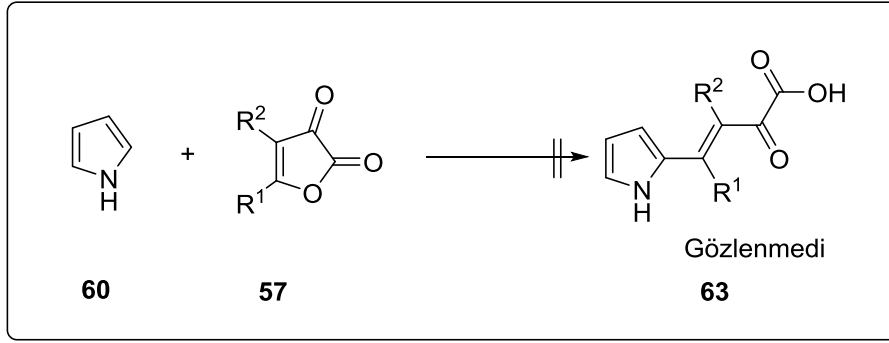
Lakton halkalarının sentezi için üç farklı metot kullanılmıştır. **57a** bileşiği metot 1 ile sentezlenmiştir. **57b**, **57d**, **57e**, **57f** ve **57g** bileşikleri metot 3 ile sentezlenmiştir. **57b** bileşiği metot 2 ile sıvı yağda sentezlenip ortamda bulunan yağ kuru hekzan ile uzaklaştırılmıştır. Sentezlenen lakton türevlerinden **57d**, **57e**, **57f** ve **57g** bileşikleri daha önce sentezlenmemiştir. Bu lakton türevleri de metot 3 ile sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır.(Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Sentezlenen lakton türevleri.

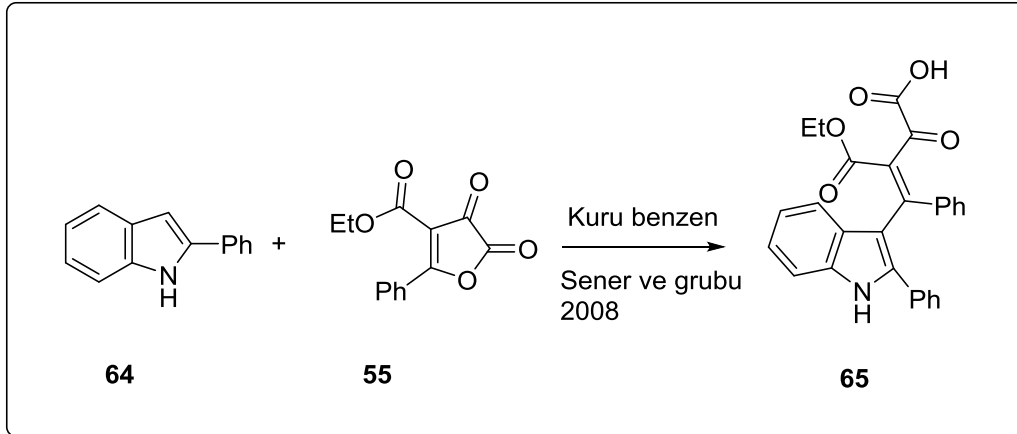
Elde edilen lakton halkaları kuru benzen içerisinde pirol ile reaksiyona tabi tutulmuştur. Aslında bu tezin konusunu oluşturan bu reaksiyon olmuştur. Başlangıçta pirol halkasının laktonlarla reaksiyonundan aşağıda verilen reaksiyonun vuku bulacağı tahmin edilmekteydi(Şekil 5.4).





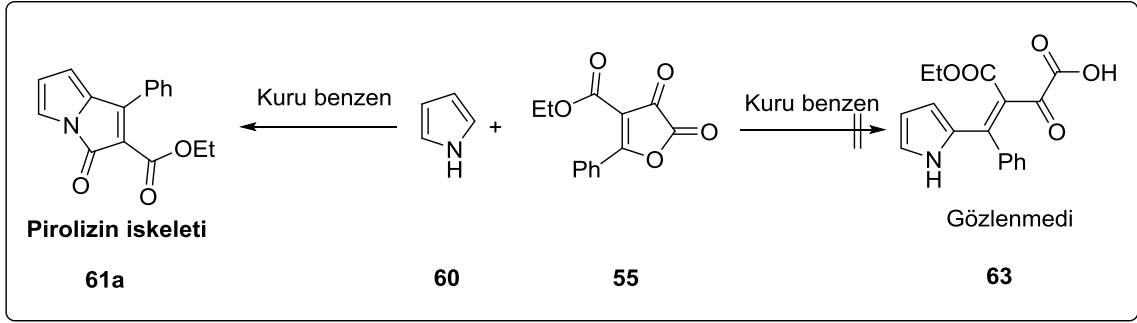
Şekil 5.4. Pirolün lakton halkasıyla vermesi beklenen ürün.

Bu ürünü düşünmemizin sebebi, indol halkasının lakton halkaları ile olan reaksiyonunda benzer bir ürünün oluşmasıydı (Şener ve grubu, 2008) (Şekil 5.5). Pirol halkasının da benzer bir reaksiyonla C-2 karbonundan lakton halkasının C-5 pozisyonuna Michael katılması yapacağı düşüncesi ile bu reaksiyon yürütülmüştür.



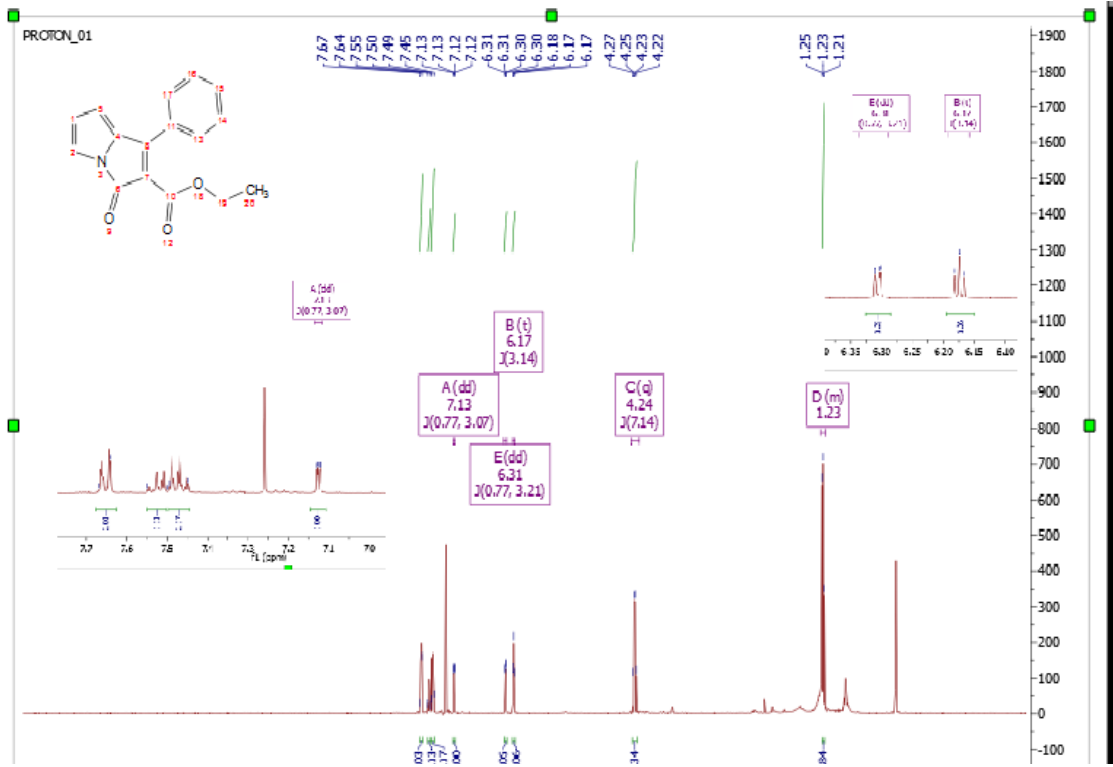
Şekil 5.5. İndol türevi ile lakton halkasının reaksiyon ürünü.

Fakat düşündüğümüzün aksine pirolün C-2 karbonundan süstitüe olacak bir ürün yerine pirolizin iskeleti ile karşılaşmıştır. Elde edilen pirolizin iskeletinin tek kademede, katalizör kullanılmadan ılıman şartlarda yüksek verimlerle sentezleniyor olması bizi yeni bir heterohalkanın eldesinde kolay bir prosedüre doğru umutlandırmıştır. Bu reaksiyon için ilk olarak aşağıdaki çalışma yapılmıştır (Şekil 5.6).

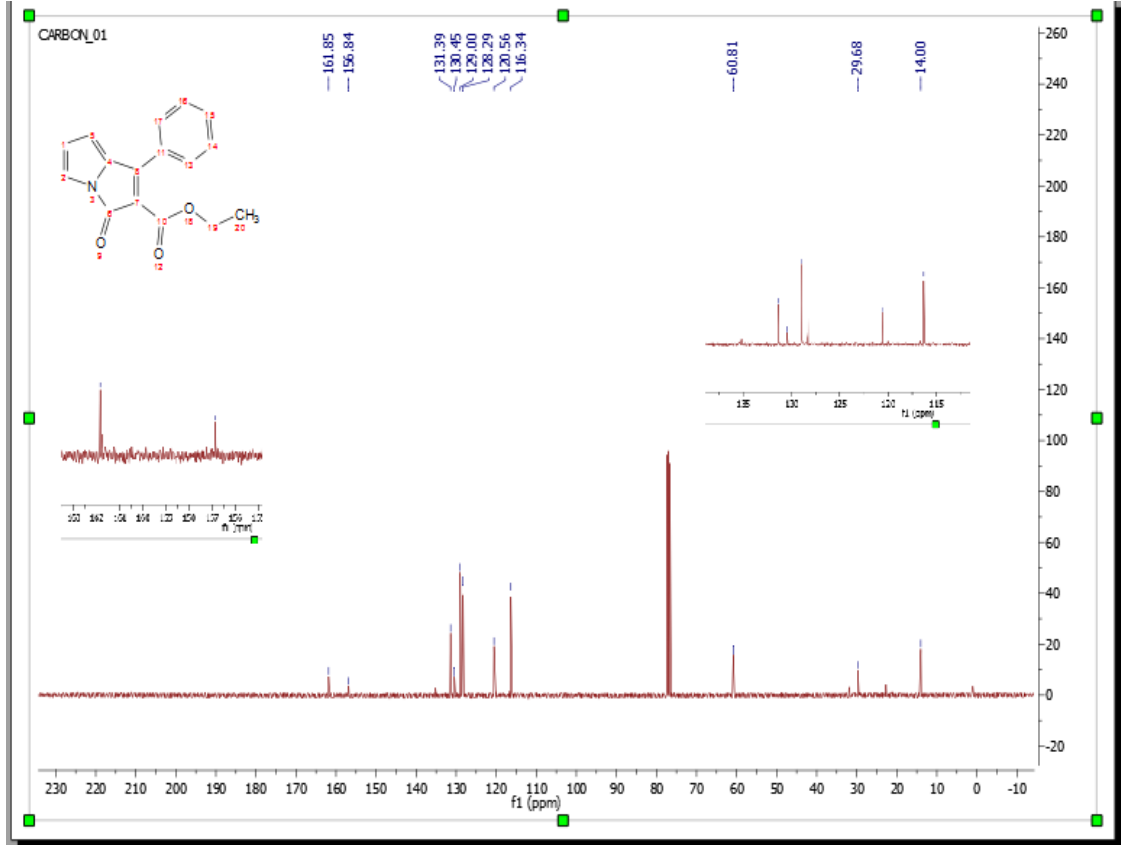


Şekil 5.6. Pirol iskeleti ile lakton halkasının reaksiyonu sonucunda elde edilen ürün.

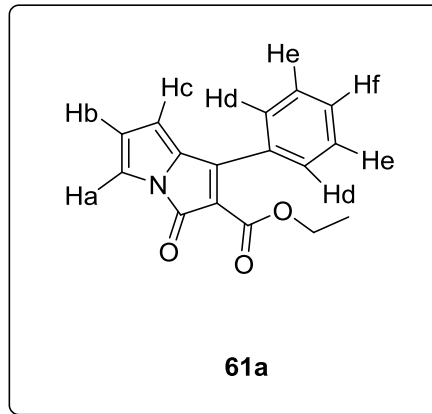
Bu reaksiyon sonucunda tek kademede oda sıcaklığında 2 saat süre içerisinde herhangi bir katalizör kullanılmadan pirolizin iskeletine ulaşılmıştır. Elde edilen pirolizin iskeletinin karakterizasyonu için  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , COSY, HETCOR, HMQC, APT ve LC-MS spektral verilerinden istifade edilmiştir.



Şekil 5.7. 61a bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



Şekil 5.8. 61a bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

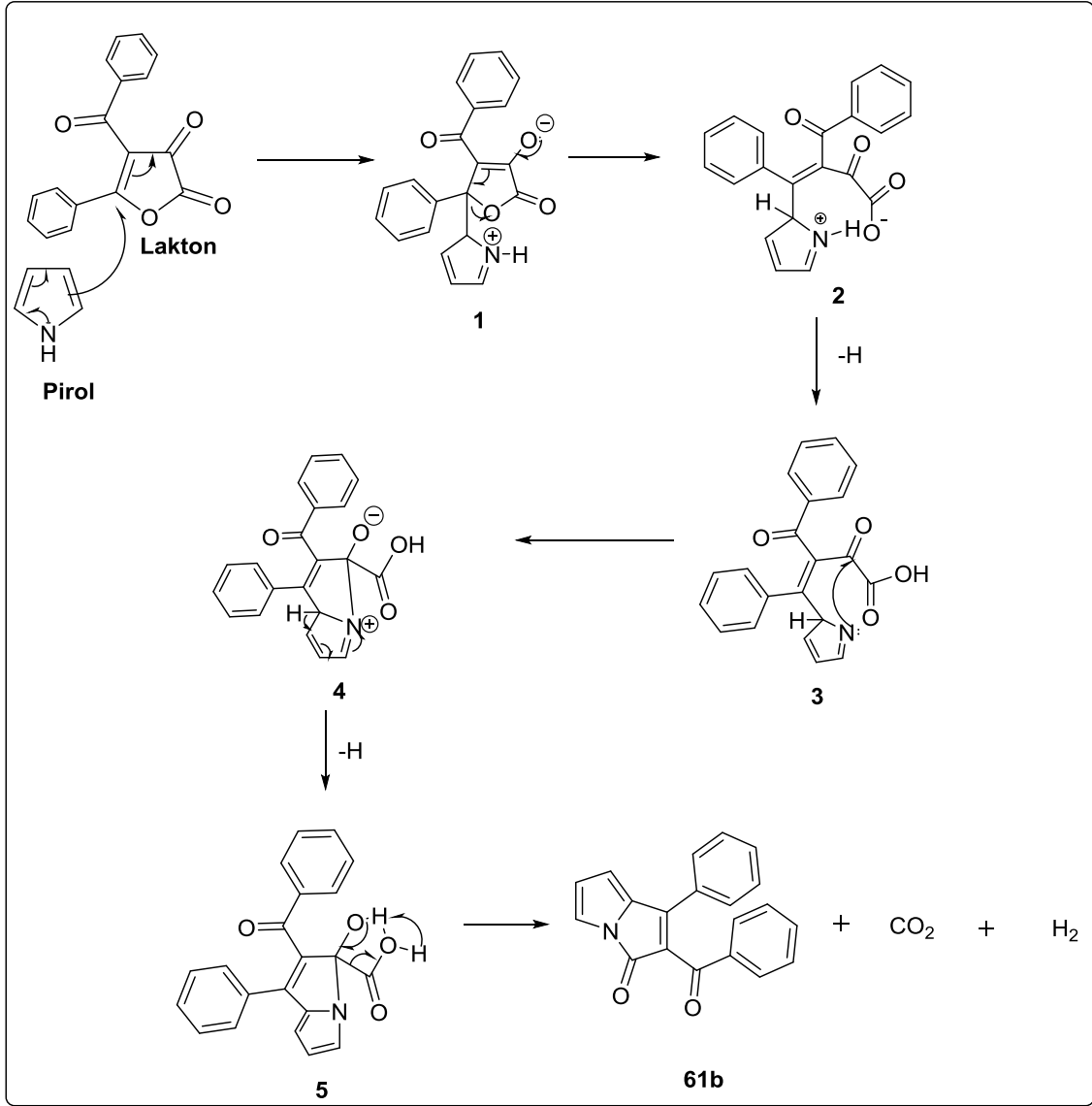


Spektral verileri kullanarak elde ettiğimiz verileri aşağıda ifade edecek olursak. Pirole bağlı olan Ha protonu 7.13 ppm de ( $J=0.77$  Hz,  $J=3.11$ ) dublet of dublet olarak görülmektedir. Hb protonu ise 6.17 ppmde ( $J=3.11$  Hz) triplet olarak görülmektedir. Hc ise 6.31ppmde ( $J=0.77$  Hz,  $J=3.11$ ) dublet of dublet olarak görülmektedir. Pirolizinin

1 konumuna bağlı olan fenil halkasına ait 3 farklı proton bulunmaktadır. Bunlar; Hd iki hidrojenlik multipler 7.65 ppmde gelmiştir. Diğer taraftan He ve Hf protonlarına ait olan üç hidrojenlik 7.44-7.55 ppm arasında gelen multipler olarak görülmektedir. 4.24 ppm de ( $J=7.14$  Hz) etil grubuna ait CH<sub>2</sub> protonuna ait quartet görülmektedir. Etil grubuna ait CH<sub>3</sub> protonları ise 1.23ppmde( $J=7.14$  Hz) triplet olarak görülmektedir.

Karbon spektrumunda ise etil grubunun bağlı olduğu karbonil karbonu 161.8 ppm de, amit karbonili ise 156,8 ppm de görülmektedir. Aromatik halkaya ait pirol karbonları ve fenil karbonları aromatik saha da gözlenmektedir. Etil grubunun CH<sub>2</sub> karbonu 60,1 ppm de, CH<sub>3</sub> karbonu ise 14 ppmde görülmektedir.

Pirolizin iskeleti incelendiğinde pirol ve lakton halkalarından hareketle bir CO<sub>2</sub> ve bir H<sub>2</sub> molekülünün yapıdan ayrılmış olması gerektiği gözlenmektedir. Lakton halkası ile pirolün kuru benzen içerisinde reaksiyonu sırasında fiziksel olarak yapılan gözlemlerde pirol halkasının eklenmesiyle renksiz çözeltinin kırmızıya döndüğü ve ayrıca da küçük de olsa gaz kabarcıklarının oluştuğu gözlenmiştir. Bu gözlemlerden hareketle pirol halkasının C-2 karbonunun nükleofilik olarak lakton halkasının C-5 karbonuna Michael katılması yaptığı ve sonrasında ara ürünlerden CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub> molekülleri ayrılarak pirolizin iskeletinin oluştuğu tahmin edilmektedir (Şekil 5.9).

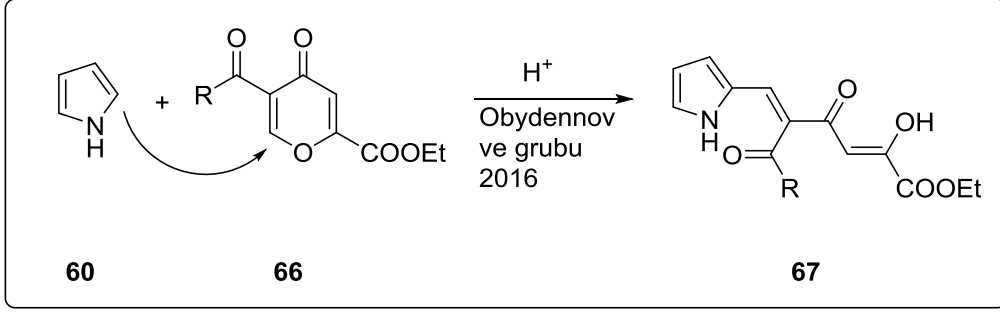


Şekil 5.9. Pirolizin halkası sentezi için öngörülen reaksiyon mekanizması şeması.

Pirol halkasının pi elektronları lakton halkasının 5 numaralı karbon atomuna atak ederek lakton halkasının 4-5 numaralı karbonlar arasındaki pi bağının 3-4 numaralı karbon atomları arasına rezonans olur. 3 numaralı karbona bağlı oksijen atomu pi elektronlarını kendi üzerine alır. Eksi yüklenen oksijen atomu üzerine aldığı elektron çiftini tekrar halkaya vererek kararlı hale gelir. 3-4 numaralı karbon arasındaki pi bağı tekrar 4-5 numaralı karbon atomları arasına rezonans olur. 1 numaralı oksijen atomundan halka açılır ve açılan oksijen atomu pirolün azot atomuna ait olan protonu kopararak azot atomunun lakton halkasının 3 numaralı karbonil karbonuna atak

etmesini sağlar. Buradan bir mol karbon dioksit ve bir mol hidrojen gazı açığa çıkar. Ve halka düzenlenerek pirolizin halkası elde edilir.

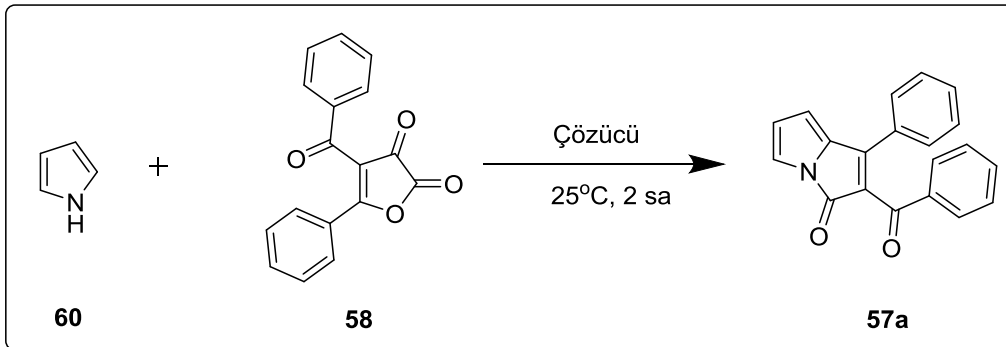
Literatürde pirol halkasının  $\alpha,\beta$  doymamış sistemlerle olan reaksiyonları rapor edilmiştir (Şekil 5.10)( Obydenov ve ark., 2016)



Şekil 5.10. Literatürdeki pirol halkasının piron-4-on ile reaksiyonu sonucu elde edilen ürün.

Her ne kadar bu tarz reaksiyonlar rapor edilmiş olsa bile ilk kez bu tez kapsamında pirol halkasının bir lakton halkası ile Michael katılması üzerinden pirolizin eldesi rapor edilmiştir. Bu nedenle de bu tez kapsamında elde edilen strateji oldukça önemli olacağı düşünülmektedir.

Pirol iskeletinin bu denli önemli reaksiyonun farklı türevlerde de işe yaradığını görmeden önce reaksiyon şartlarının optimize edilmesi gerekmektedir. Bunun için farklı çözücüler kullanılarak reaksiyon şartları optimize edilmiştir. (Şekil 5.11- Çizelge 5.1)



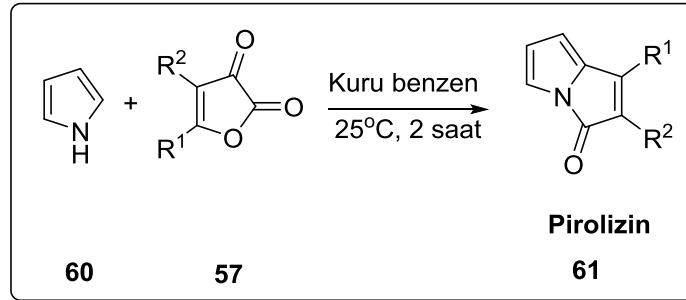
Şekil5.11. 61b bileşiğinin sentez şeması.

Çizelge 5.1. Optimum şartların belirlenmesi için kullanılan çözücüler.

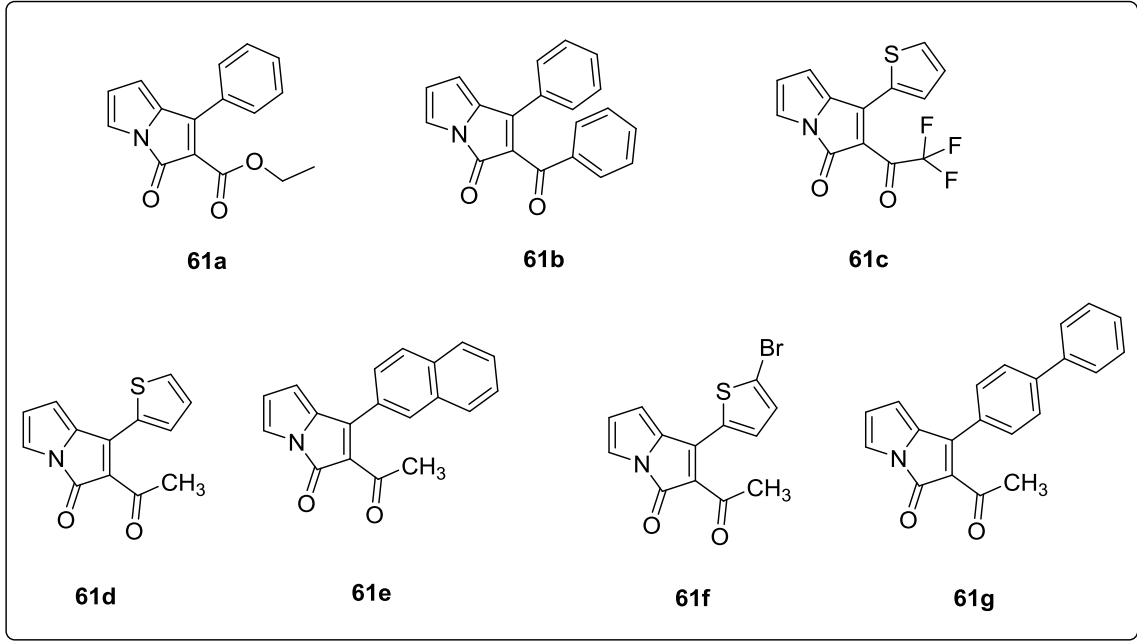
Çözücü	Reaksiyon sıcaklığı	Reaksiyon Süresi	Ürün Oluşumu
Tetrahidrofur	25°C	2 saat	Yok
Asetik Asit	25°C	2 saat	Yok
Asetonitril	25°C	2 saat	%5
Diklorometan	25°C	2 saat	%45
Dimetilformamit	25°C	2 saat	Yok
Benzen	25°C	2 saat	%90

Optimum şartların belirlenmesi için yapılan deneylerde 1/1 oranında lakton türevi ve pirol kullanıldı. Farklı çözücüler içerisinde alınan lakton türevi çözüldü ve üzerine damla damla pirol eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat boyunca kontrol edilerek reaksiyon oluşumu takip edildi. Çözücülerin ürün oluşumları yukarıdaki çizelge de verilmiştir (Şekil 5.12).

Optimum reaksiyon şartlarının eldesi sırasında kullandığımız çözücüler arasında dimetilformamit, asetik asit gibi bazik veya asidik çözücüler ürünün eldesine imkan vermemiştir. Benzen, asetonitril ve diklorometan gibi apolar çözücüler farklı verimlerle ürün eldesini sağlamıştır. Buna göre reaksiyonun daha çok apolar çözücülerde yürüdüğü belirlenmiştir. Apolar çözücüler arasından benzen pirolizin halkasının eldesinde yaklaşık olarak kantitatif verimle reaksiyonu tamamladığı görülmüştür. Bu nedenle de benzen çözücüsü uygun çözücü olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.12. Pirolizin iskeleti için türevlendirme çalışmaları.



Şekil 5.13. Sentezlenen pirolizin türevleri.

Sonuç olarak literatürde bilinmeyen ilk kez bu tez kapsamında ortaya çıkarılan pirolün bir lakton halkası ile reaksiyonu sonucunda pirolizin halkası elde edilmiştir. Yedi farklı pirolizin iskeleti sentezlenmiş, bu reaksiyonun fiziksel gözlemler sonucunda reaksiyon mekanizması tahmin edilmiş, ürünler saflaştırılarak karakterizasyonları tamamlanarak literatüre pirolizin iskeletinin eldesi için yeni, kolay, tek kademe, atom ekonomik bir yöntem kazandırılmıştır.

### 5.1. Spektral Veriler

Spektral veriler ekler bölümünde Ek-1 ile Ek-20 arasında verilmiştir.



## KAYNAKLAR

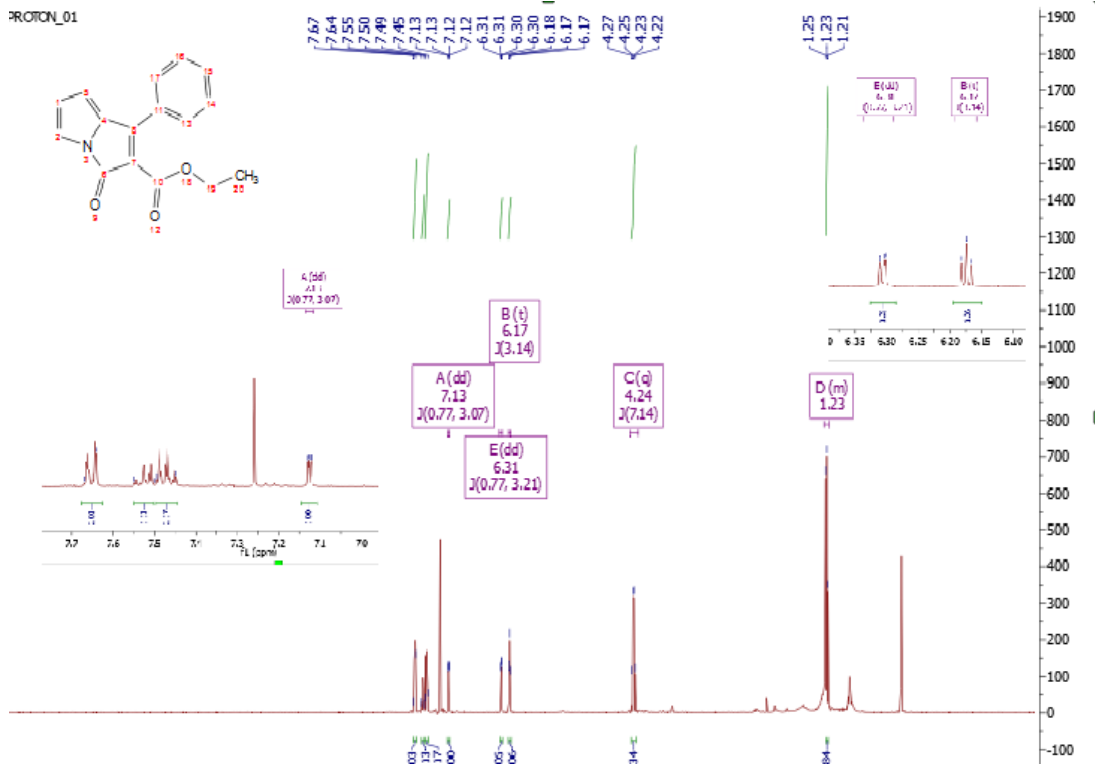
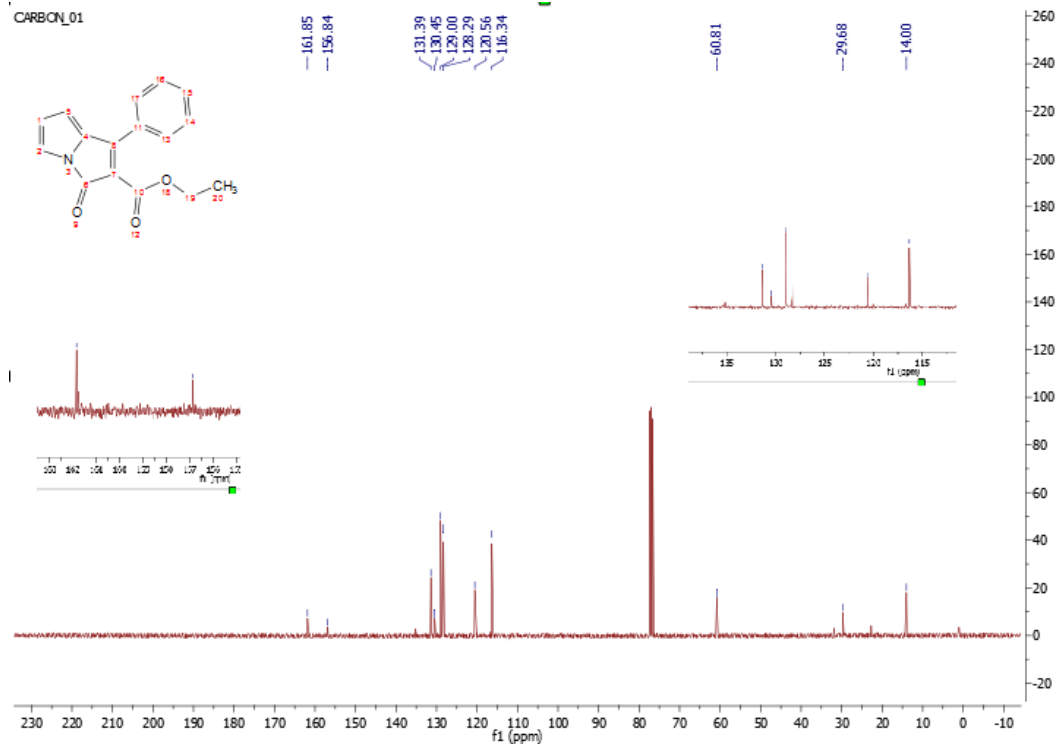
- Affolter, O., Baro, A., Frey, W., and Laschat, S. 2009. Alkaloids from alkaloids: total synthesis of ( $\pm$ )-7a-epi-hyacinthacine A1 from Z-protected tropenone via Baeyer–Villiger oxidation. *Tetrahedron*, **65**(33): 6626-6634.
- Altinis Kiraz, C. I., Emge, T. J., and Jimenez, L. S. 2004. Oxidation of indole substrates by oxodiperoxomolybdenum trialkyl (aryl)-phosphine oxide complexes. *The Journal of Organic Chemistry*, **69**(6): 2200-2202.
- Alvarez-Builla, J., Vaquero, J. J., and Barluenga, J. (Eds.). 2011. Heterocyclics containing a ring-junction nitrogen, 22. *Modern Heterocyclic Chemistry*, (Julio Alvarez-builla, Juan Jose Vaquero, Jose Barluenga)4. Wiley-VCH Verlag and Co. KGaA, Boschstr, 12, 69469. Weinheim, Germany. 2451.
- Bestmann, H. J., Schmid, G., and Sandmeier, D. 1976. Kumulierte ylide als bausteine zur synthese von heterocyclen. *Angewandte Chemie*, **88**(3): 92-93.
- Butler, D. E., Leonard, J. D., Caprathe, B. W., L'Italien, Y. J., Pavia, M. R., Hershenson, F. M., and Marriott, J. G. 1987. Amnesia-reversal activity of a series of cyclic imides. *Journal of Medicinal Chemistry*, **30**(3): 498-503.
- Crump, D. R., Franck, R. W., Gruska, R., Ozorio, A. A., Pagnotta, M., Siuta, G. J., and White, J. G. 1977. Approaches to the mitomycins. A meta photo-Fries reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, **42**(1): 105-108
- Dong, Q., Gu, J., Zhong, D., Fawcett, J. P., and Chu, D. 2002. Isolation and identification of the glucuronide of 4-(3H-1, 2-dihydro-1-pyrrolizinone-2-methylamino) benzoic acid from rabbit urine. *Journal of Chromatography B*, **772**(2): 369-372.
- Elagawany, M., Ibrahim, M. A., and Panda, S. S. 2016. One-pot synthesis of bi- and tricyclic heterocyclic compounds using benzotriazole chemistry. *Tetrahedron Letters*, **57**(44): 4910-4913.
- Flitsch, W., Kappenberg, F., and Schmitt, H. 1978. N-Brückenkopfbicyclische  $\pi$ -Systeme: Derivate des pyrrolizins und 3a-Azaazulens (Pyrrolo [1, 2-a] azepins). *Chemische Berichte*, **111**(6): 2407-2422.
- Flitsch, W., Koszinowski, J., and Witthake, P. 1979. Zur Vilsmeier-Reaktion acylierter pyrrole mit enolisierbarer carbonylgruppe: Eine synthese von cycl [3.2. 2] azin-Derivaten (Pyrido [2, 1, 6-cd] pyrrolizinen). *Chemische Berichte*, **112**(7): 2465-2471.
- Gauthier, A. C., and Mattson, R. H. 2015. Clobazam: a safe, efficacious, and newly rediscovered therapeutic for epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **21**(7): 543-548.
- Gu, Y., Hu, P., Ni, C., and Tong, X., 2015. Phosphine-catalyzed addition/cycloaddition domino reactions of  $\beta'$ -acetoxy allenolate: Highly stereoselective access to 2-oxabicyclo [3.3. 1] nonane and cyclopenta [a] pyrrolizine. *Journal of The American Chemical Society*, **137**(19): 6400-6406.
- Hall, G., Sugden, J. K., and Waghela, M. B. 1987. Pyrrolizine chemistry. *Synthesis*, **1987**(01): 10-19.

- Harris, R. L. N. 1974. Electrophilic substitution with chlorothioformamidinium salts. Synthesis and reactions of some Pyrrolyl- and Indolyl-thioformamidinium salts. *Australian Journal of Chemistry*, **27**(12): 2635-2643.
- Lisovenko, N. Y., Merkushev, A. A., Nasibullina, E. R., Slepukhin, P. A., and Rubtsov, A. E. 2014. First case of synthesis of furan-2, 3-dione with trifluoroacyl substituent in position 4. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **50**(5), 759-761.
- Liu, J., Yan, S. J., Cao, Z. M., Cui, S. S., and Lin, J. 2016. Synthesis of bicyclic 2-pyridones by regioselective annulations of heterocyclic ketene amins with anhydrides. *RSC Advances*, **6**(105): 103057-103064.
- Manjappa, K.B., Peng, Y.T., Jhang, W. F., and Yang, D. Y. 2016. Microwave-promoted, catalyst-free, multi-component reaction of proline, aldehyde, 1,3-diketone: One pot synthesis of pyrrolizidines and pyrrolizinones. *Tetrahedron*, **72**(6): 853-861.
- McNab, H., and Thornley, C. 2000. Chemistry of pyrrolizinones. Part 1. Reactions of pyrrolizin-3-ones with electrophiles: synthesis of 3, 8-didehydroheliotridin-5-one 1. *Journal of The Chemical Society, Perkin Transactions*, **1**(21): 3584-3591.
- Micheel, F., and Kimpel, W. 1936. Über einige derivate eines bicyclischen, aus zwei pyrrolringen kondensierten ringsystems (Pyrrolizin). *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, **69**(8):1990-1993.
- Moreira, R., Pereira, D., Valentão, P., and Andrade, P., 2018. Pyrrolizidine alkaloids: chemistry, pharmacology, toxicology and food safety. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**(6): 1668.
- Neidlein, R., and Jeromin, G. 1982. Synthesen und chemische Eigenschaften von 1-Oxo-1H-pyrrolizinen. *Chemische Berichte*, **115**(2): 706-713.
- Obydenov, D. L., Pan'kina, E. O., and Sosnovskikh, V. Y. 2016. Synthesis of diketohexenoic acid derivatives by alkenylation of indoles and pyrroles with 4-Pyrone. *The Journal of Organic Chemistry*, **81**(24): 12532-12539.
- Schweizer, E. E., and Light, K. K. 1964. Reactions of phosphorus compounds. IV. Preparation of 3H-Pyrrolizine, 1, 2-Dihydro-3-H-pyrrolizine, and pyrrolizidine. *Journal of the American Chemical Society*, **86**(14): 2963-2963.
- Schweizer, E. E., and Light, K. K. 1966. Reactions of phosphorus compounds. VIII. Preparation of pyrrolizidine compounds from vinyltriphenylphosphonium bromide. *The Journal of Organic Chemistry*, **31**(3): 870-872.
- Simic, M., Tasic, G., Jovanovic, P., Petkovic, M., and Savic, V. 2018. Preparation of pyrrolizinone derivatives via sequential transformations of cyclic allyl imides: synthesis of quinolactacide and marinamide. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **16**(12): 2125-2133.
- Sobenina, L. N., Tomilin, D. N., Sagitova, E. F., Ushakov, I. A., & Trofimov, B. A. 2017. Transition-metal-free, atom - and step - economic synthesis of aminoketopyrrolizines from benzylamine, acylethynylpyrroles, and acylacetylenes. *Organic Letters*, **19**(7): 1586-1589.
- Tang, M., and Pyne, S. G. 2003. Asymmetric synthesis of (-)-7-epiaustraline and (+)-1, 7-diepiaustraline. *The Journal of Organic Chemistry*, **68**(20): 7818-7824.

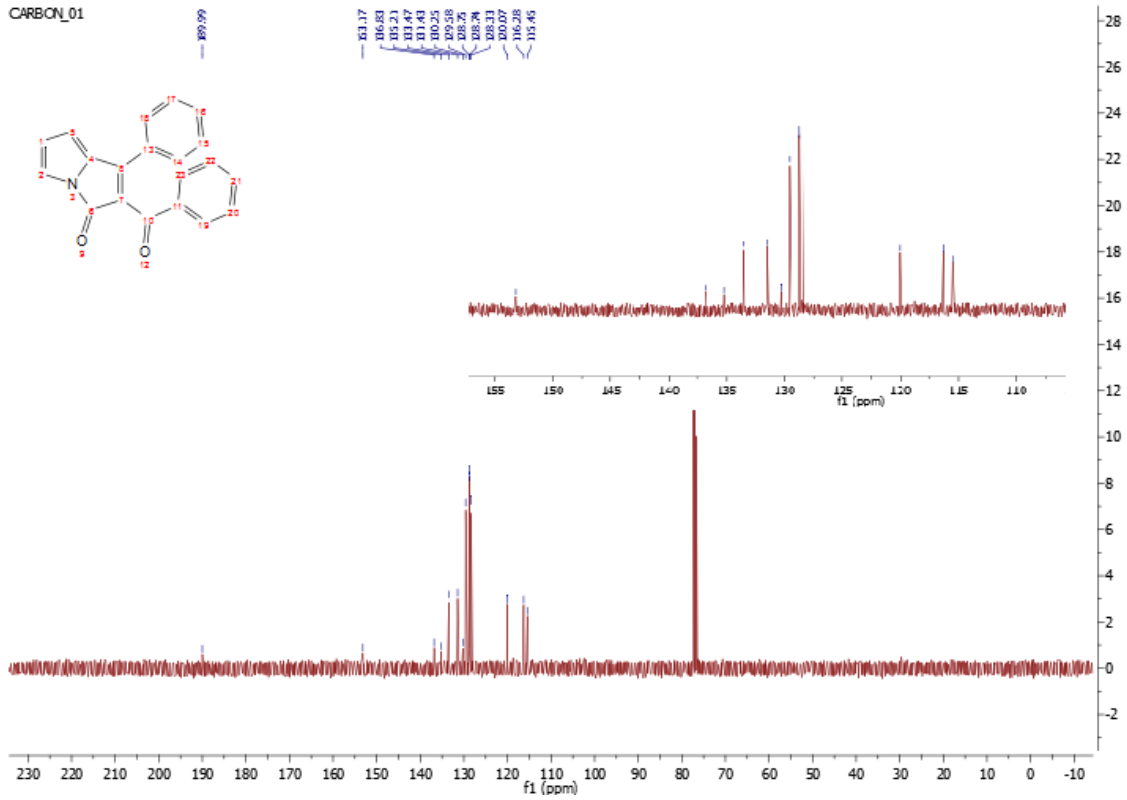
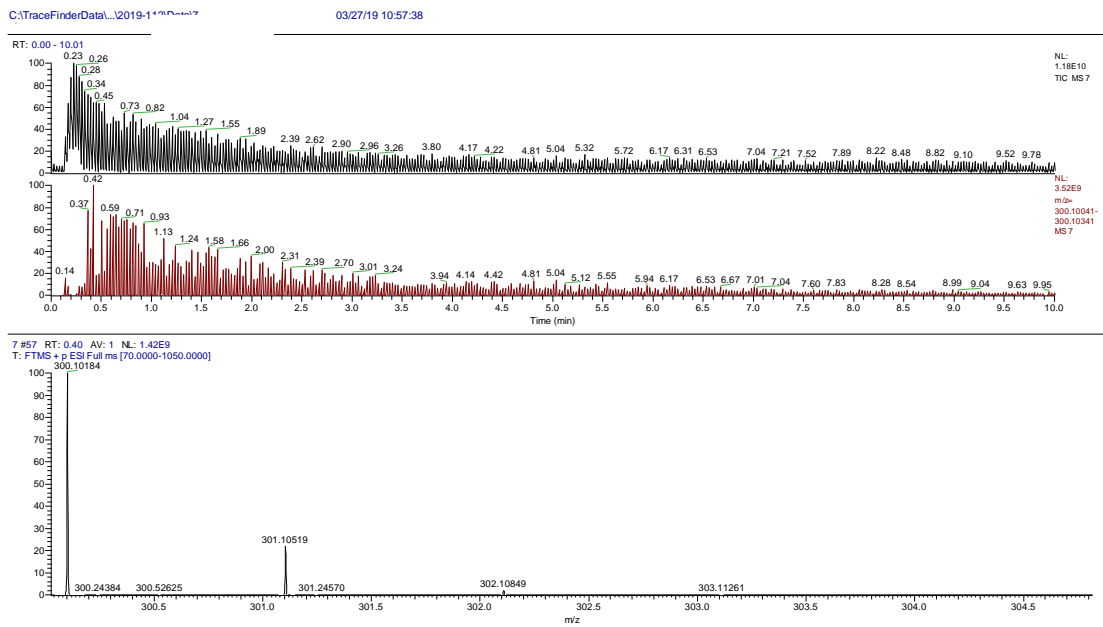
- Unaleroglu, C., and Yazici, A. 2007. Gadolinium triflate catalyzed alkylation of pyrroles: efficient synthesis of 3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine derivatives. *Tetrahedron*, **63**(25): 5608-5613.
- Xia, Q., He, X., Ma, L., Chen, S., and Fu, P. P. 2018. Pyrrolizidine alkaloid secondary pyrrolic metabolites construct multiple activation pathways leading to DNA adduct formation and potential liver tumor initiation. *Chemical Research in Toxicology*, **31**(7):619-628.
- Yildirim, M., & Suleiman, G. 2019. A practical access to new pyrrolizine carboxylates via KHMDS-catalyzed carbocyclizations. *Synthetic Communications*, **49**(3):463-481.



## EKLER

Ek-1. 61a bileşinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.Ek-2. 61a bileşinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

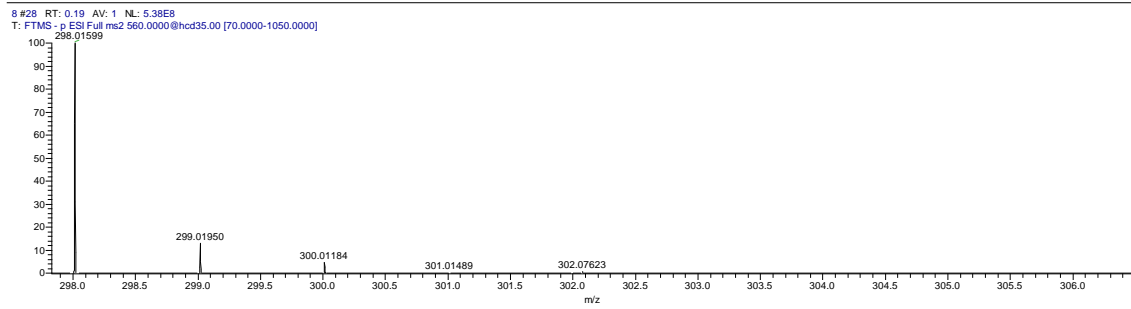
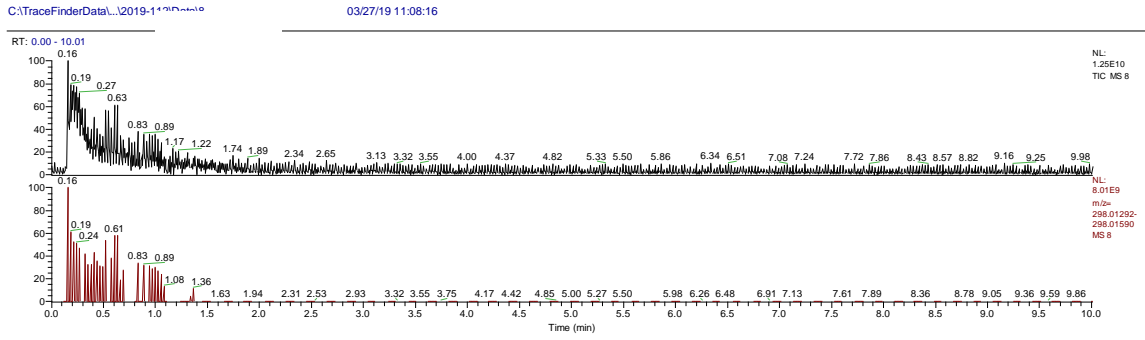


Ek-5. 61b bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

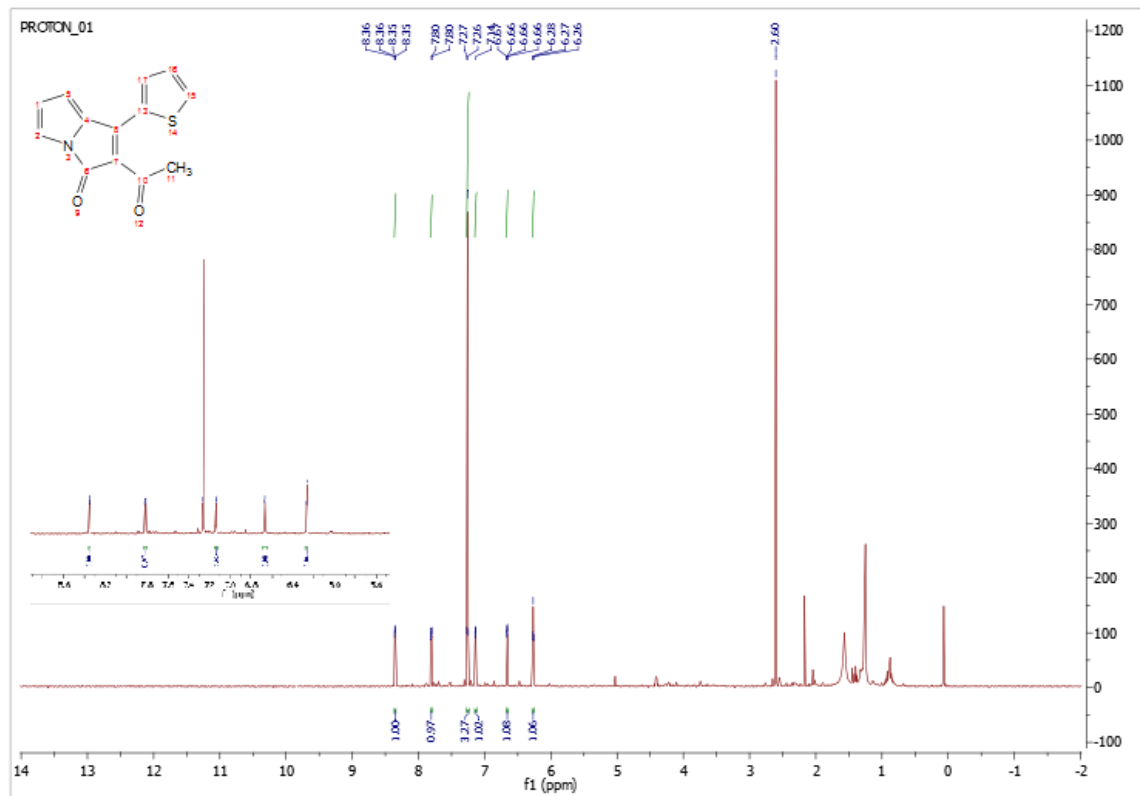
Ek-6. 61b bileşiminin LC-MS spektrumu.

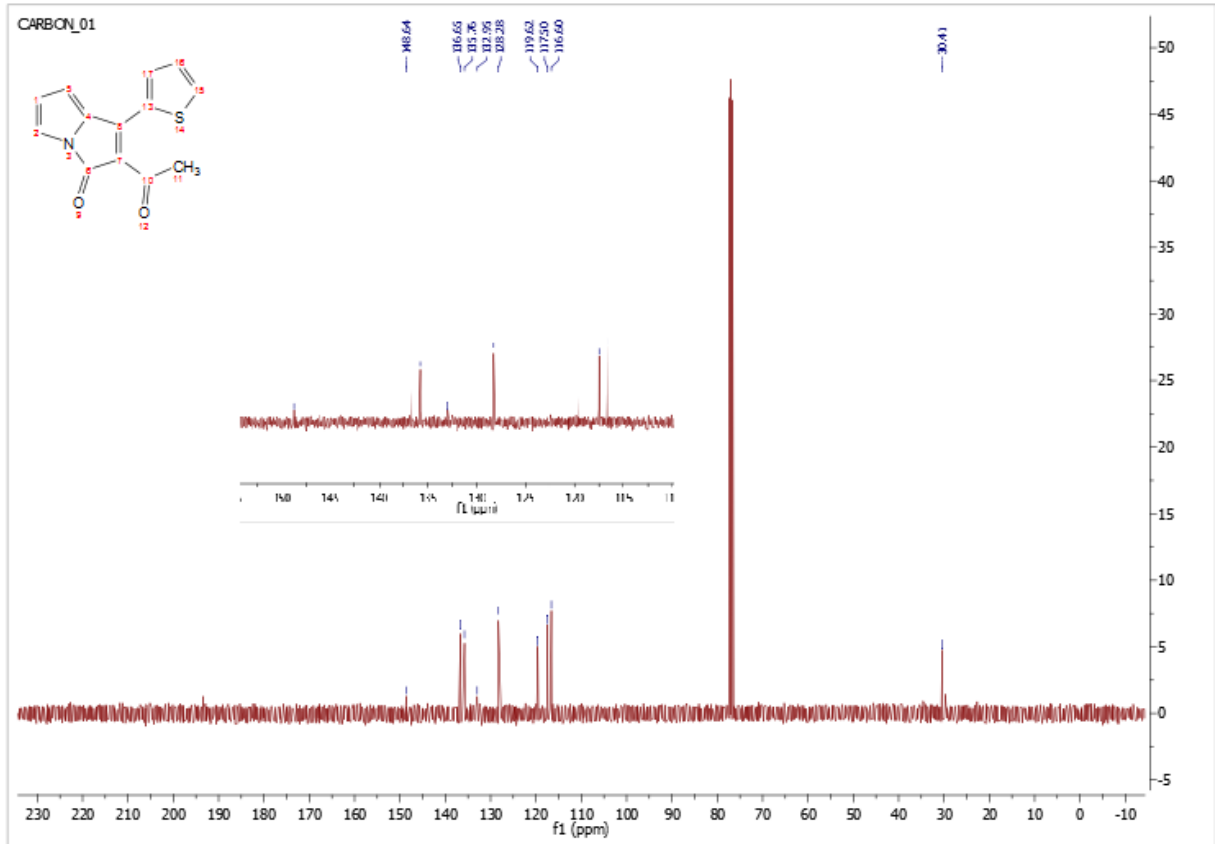
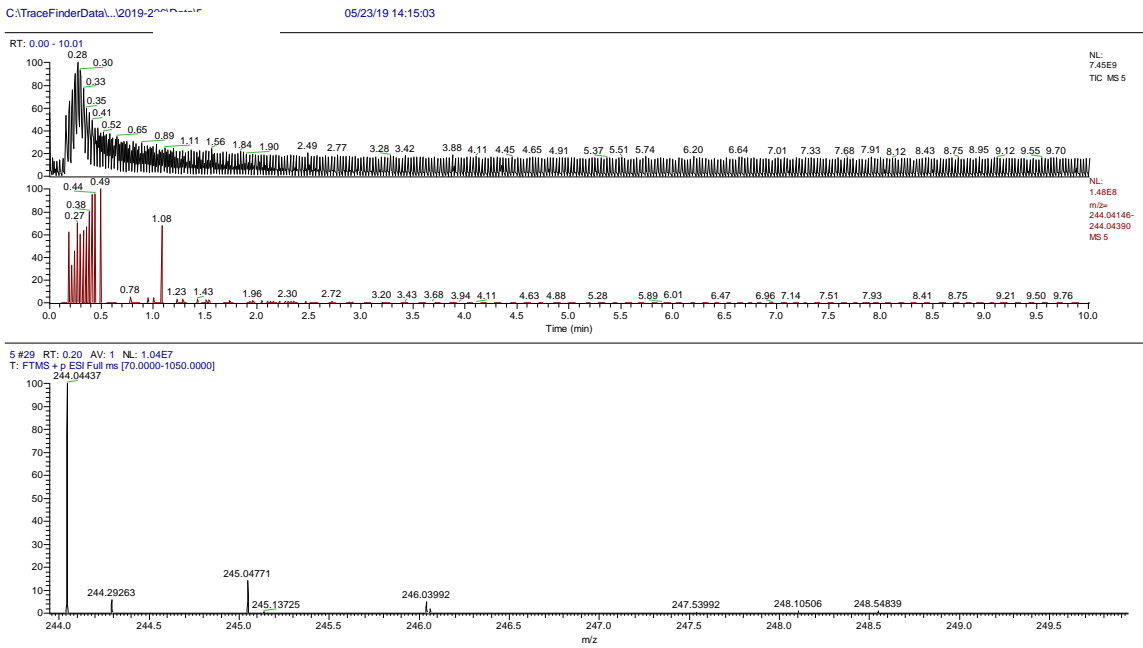




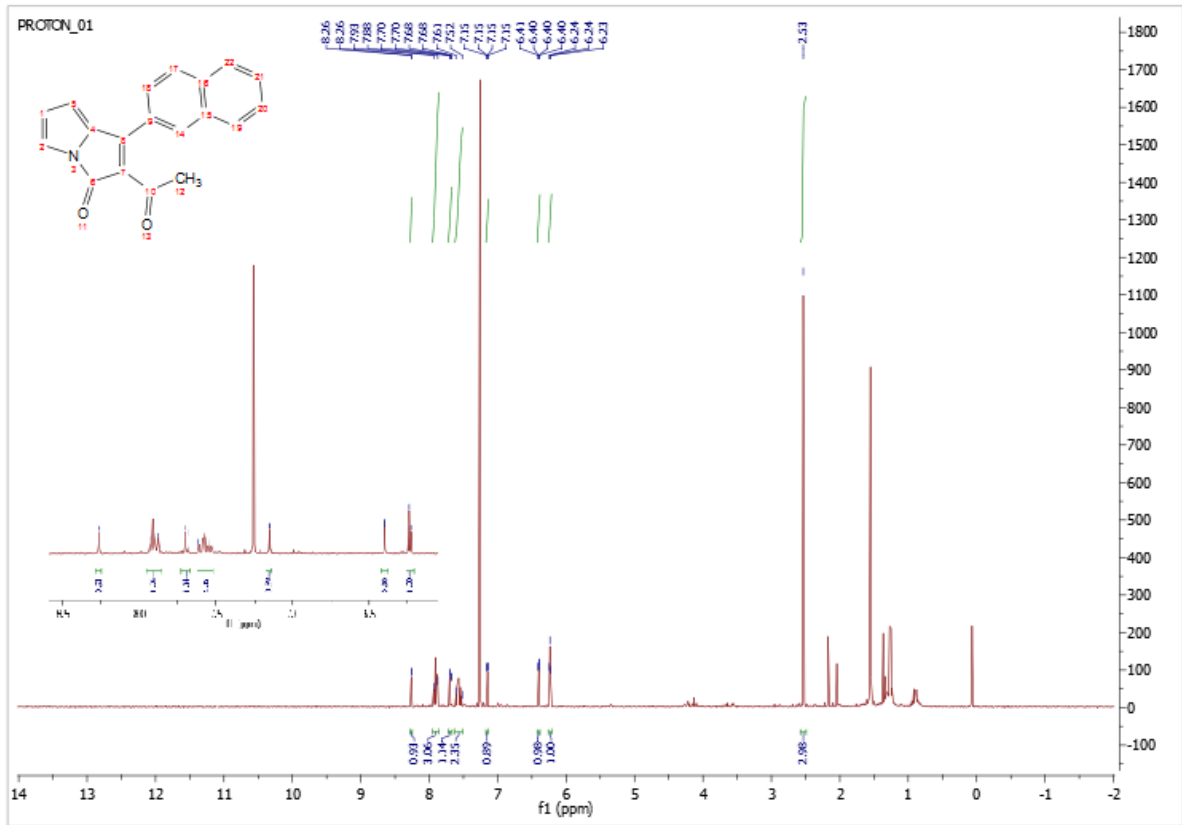
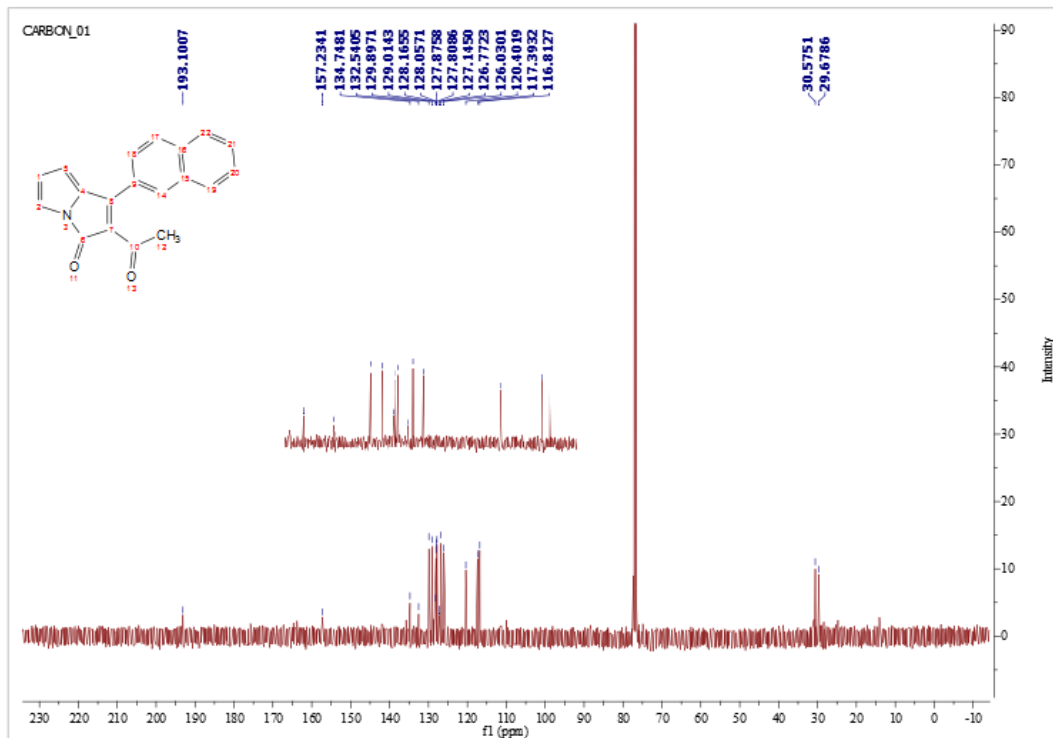


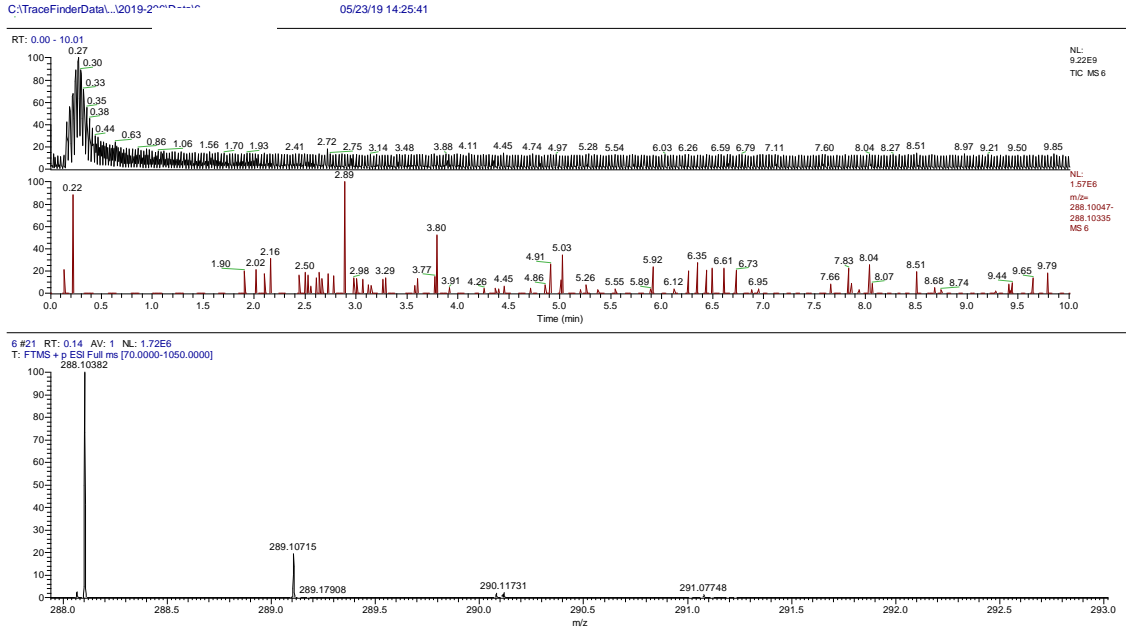
Ek-9. 61c bileşinin LC-MS spektrumu.

Ek-10. 61d Bileşinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu.

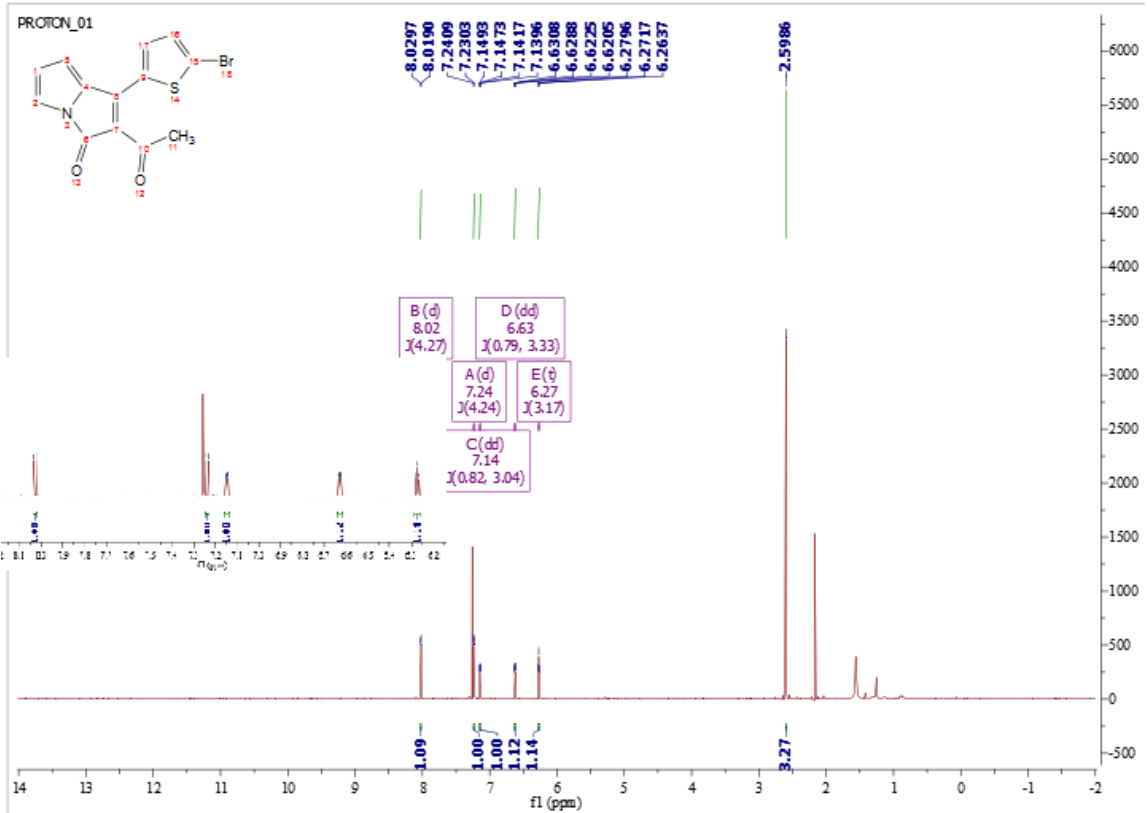
Ek-11. 61d bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.

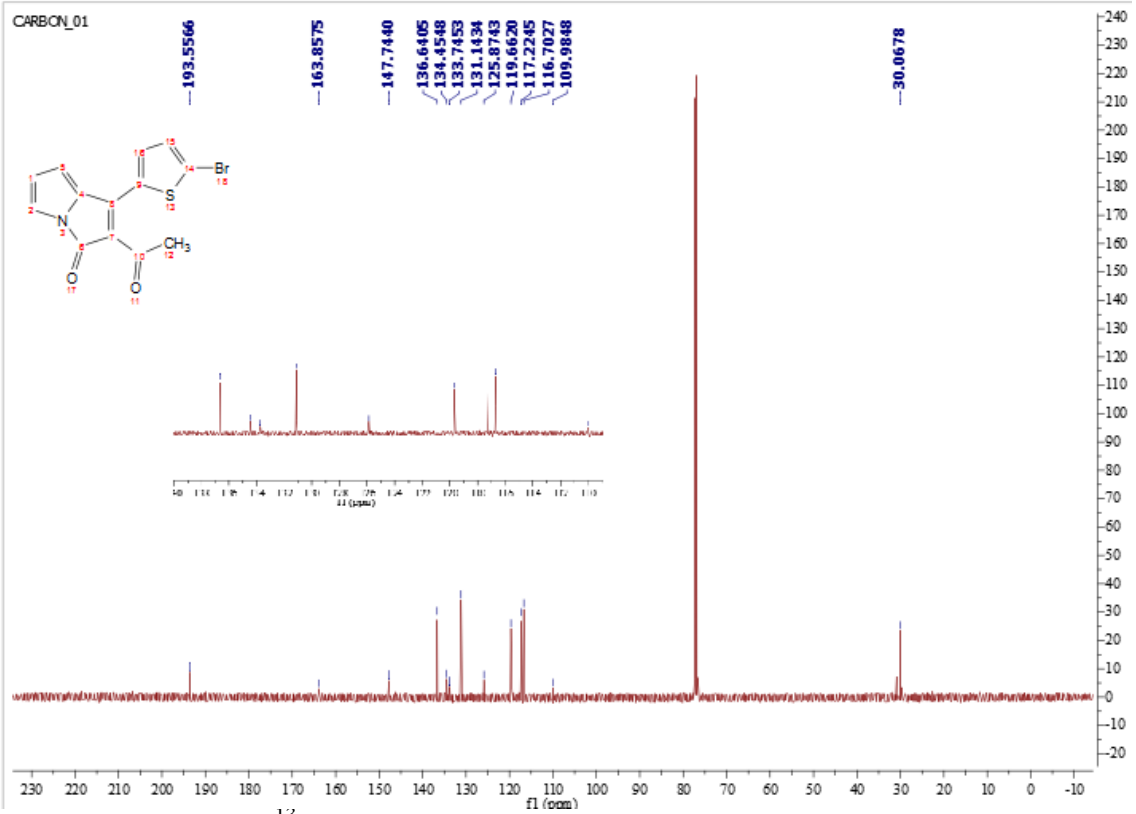
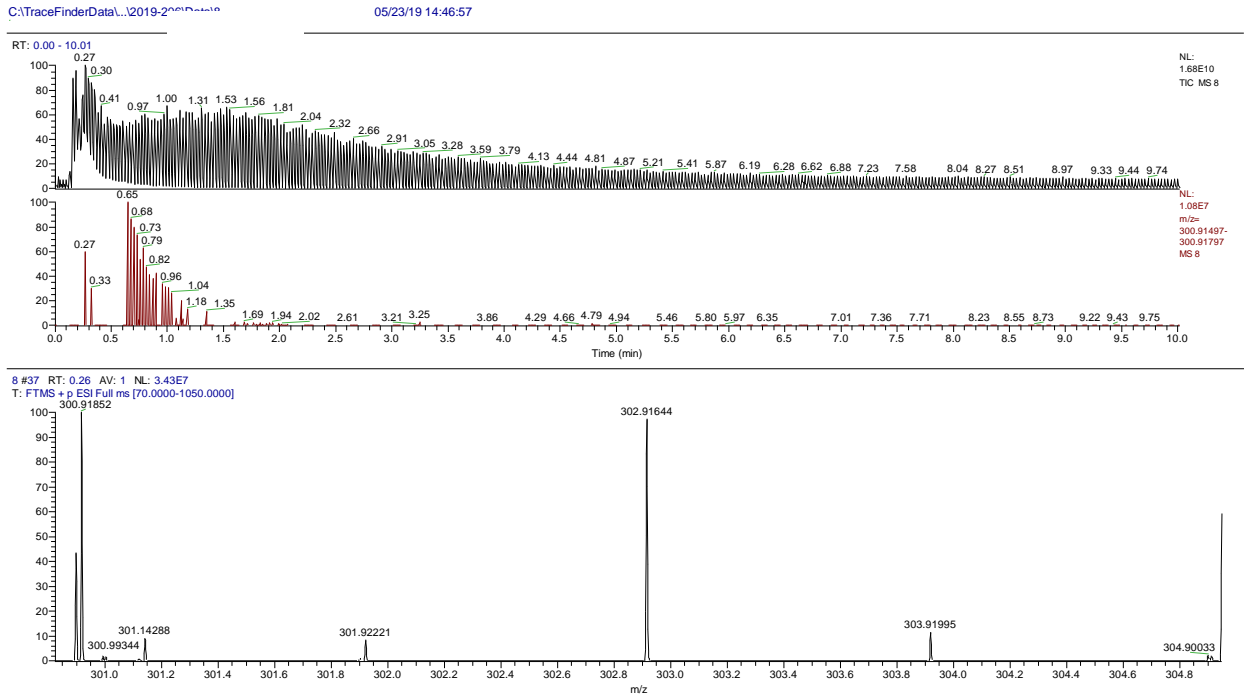
Ek-12. 61d Bileşiğinin LC-MS Spektrumu.

Ek-13. 61e Bileşğinin  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.Ek-14. 61e bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



Ek-15. 61e bileşinin LC-MS spektrumu.

Ek-16. 61f bileşinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

Ek-17. 61f bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

Ek-18. 61f bileşğinin LC-MS spektrumu.



## **ÖZ GEÇMİŞ**

1990 yılında Malatya'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Malatya'da tamamlayarak 2010 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü'nde lisans eğitimine başladı. 2017 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisans eğitimine başladı.