



**AZABİSİKLO İSKELET YAPISINA SAHİP  
BAZI EPİBATİDİN TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ**

**İbrahim Hakkı DEMİRCİOĞLU**

**Yüksek Lisans Tezi  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Bilim Dalı  
Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN  
2019  
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**AZABİSİKLO İSKELET YAPISINA SAHİP BAZI EPİBATİDİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**İbrahim Hakkı DEMİRCİOĞLU**

**KİMYA ANABİLİM DALI  
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM  
2019**

**Her hakkı saklıdır**



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



TEZ ONAY FORMU

**AZABİSİKLO İSKELET YAPISINA SAHİP BAZI EPİBATİDİN TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ**

Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN danışmanlığında, İbrahim Hakkı DEMİRCİOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma, 28/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı - Organik Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği / ~~oy çokluğu~~ (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN

İmza :

Üye : Doç. Dr. Kıvılcım ŞENDİL

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun **05.07/2019** tarih ve **..27.../...66....** nolu kararı ile onaylanmıştır.

**Prof. Dr. Mehmet KARAKAN**  
Enstitü Müdürü

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

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### AZABİSİKLO İSKELET YAPISINA SAHİP BAZI EPİBATİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

İbrahim Hakkı DEMİRCİOĞLU

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

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN

Aza-bisiklik iskelet yapısına sahip maddeler biyolojik açıdan oldukça önemli moleküllerdir. Örneğin aza-bisiklik iskeleti içeren epibatidin ve türevleri Alzheimer, Parkinson, Şizofreni, Epilepsi, endişe-depresyon, Tourette Sendromu ve Nikotin bağımlılığı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bazı ilaçların (*Tiyotropiyum bromide*, *İpratropiyum bromide*, *Aclidinium bromide* vb.) yapısının ana iskeletini oluştururlar. Bu çalışmada yeni epibatidin türevlerinin sentezi amaçlanmıştır. İlk kademedeki; anahtar aza-bisiklo iskelet yapısı *N*-korunmuş pirol ve asetilen dikarboksilat arasındaki Diels-Alder reaksiyonu ile elde edildi.

Aza-bisiklik yapı üzerindeki fonksiyonel çift bağ ve ester grubunun kimyasal dönüşümleri ile aza-bisiklo yapılar literatüre kazandırıldı. Bu moleküllerin yapısal analizleri <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C- NMR spektroskopisi kullanılarak yapıldı.

**2019, 85 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Aza-bisiklik yapılar, Diels-Alder Katılmaları, Epibatidin türevleri

## ABSTRACT

Master Thesis

### SYNTHESIS of SOME EPIBATIDINE DERIVATIVES HAVING AZABICYCLO SKELETON

İbrahim Hakkı DEMİRCİOĞLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN

In view of the biological activity, the compounds with azo-bicyclic skeleton are important. For example Epibatidine and its derivatives are main constituents of some drugs (*Tiotropium bromide*, *İpratropiyum bromide*, *Aclidinium bromide* etc.) which are used in treatment of Alzhemier, Parkinson, Schizophrenia, Epilepsy, Anxiety-depression, Tourette syndrome, and nicotine addiction. In this work, synthesis of novel Epibatidine derivatives was aimed. In the first step, key compound with azo-bicyclic skeleton was obtained from the Diels-Alder reaction of *N*-protected pyrrole with acetylene dicarboxylate.

Chemical transformations of the double bond and ester moiety of the azo-bicyclic compound gave the novel aza-bicyclic compounds. The structural characterization of these novel compounds were made by  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy.

**2019, 85 pages**

**Keywords:** Aza-bicyclic skeleteon, Diels-Alder addition, Epibatidine derivatives.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN danışmanlığında gerçekleştirilmiştir.

Bilimsel çalışmalarımızda maddi manevi desteklerini esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini, tecrübe ve bilgisini esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışmalarımda yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, Sayın Doç. Dr. Kıvılcım ŞENDİL başta olmak üzere grup arkadaşım Sayın Mustafa BAHADIR'a, Sayın Yunus TAŞKESENLİGİL'e, Sayın Ziya DAĞALAN'a, Sayın Rüstem EBİRİ'ye ve Sayın Ferruh LAFZİ'ye teşekkür ederim.

NMR Spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzm. Barış ANIL'a teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca beni her zaman destekleyen canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

**İbrahim Hakkı DEMİRCİOĞLU**

**Haziran , 2019**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Azabisiklo İskelet Yapısına Sahip Yapıların Önemi ve Biyolojik Aktiviteleri ....	1
1.2. 7-Azabisiklo[2.2.1] Sistemindeki Azota Bağlı Grupların Değişmesiyle Elde Edilen Türevler .....	2
1.3. Piridin Halkası Yerine Biyoaktif Aromatik Halkaların Bulunduğu Türevler .....	3
1.4. 7-Azabisiklo[2.2.1] Halkasının Değiştirilmesiyle Elde Edilen Türevler .....	4
1.5. Konformasyonel İçerikli Epibatidin Türevleri .....	5
1.6. Diels-Alder Reaksiyonu ve Moleküler Orbitaller Yardımı ile Açıklaması.....	8
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ</b> .....	9
2.1. Epibatidin (1)'in Sentezi .....	9
2.2. Azabisiklo-[2.2.1]-on (11) Yapısına Sahip Anahtar Bileşik Üzerinden Yapılan Sentezler.....	9
2.2.1. Azabisiklo-[2.2.1]-on (11) İskelet Yapısının Quinik Asit Üzerinden Sentezi .	10
2.2.2. Azabisiklo-[2.2.1]-on (11) İskelet Yapısının N-Boc pirol Üzerinden Sentezi .	11
2.2.3. Azabisiklo-[2.2.1]-on 11 İskelet Yapısının Asimetrik Olarak Sentezi .....	12
2.3. Klor-Piridin Aminosikloheksan Yapısına Sahip Anahtar Bileşik Üzerinden Yapılan Sentezler .....	12
2.4. Sübstitüe Aza-Bisiklonorbomadien Yapısına Sahip Anahtar Bileşik Üzerinden Yapılan Sentezler .....	13

2.5. Epibatidin Yapısına Benzer Bazı Türevlerin Sentezi.....	15
2.6. <i>N</i> -Süstitüe Pirool Bileşiklerinin Sentezi.....	17
2.7. Çalışmanın Amacı .....	18
2.8. Korunmuş Pirool Bileşiklerine Diels-Alder Reaksiyonlarının Uygulanması .....	21
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
3.1. Pirool Molekülüne Elektron Çekici Grupların Bağlanması .....	23
3.1.1. <i>N</i> -Tosil-1 <i>H</i> -pirol (16a)' nın Sentezi.....	23
3.1.2. <i>tert</i> -Butil 1 <i>H</i> -pirol-1-karboksilat (16b)' nin Sentezi.....	24
3.1.3. 1-(1 <i>H</i> -Pirool-1-il)etanon (16c)'nin Sentezi.....	24
3.1.4. Fenil(1 <i>H</i> -pirol-1-il)metanon (16d)'nin Sentezi.....	25
3.2. Pirool Molekülüne Elektron Verici Grupların Bağlanması.....	26
3.2.1. <i>N</i> -Benzil-1 <i>H</i> -pirol (16e)'nin Sentezi.....	26
3.3. 2,3- <i>N,N</i> -Dibenzil-1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> -2,3-bispirol 44'ün Sentezi .....	27
3.4. <i>N</i> -Boc pirol 16b'ye Dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) Molekülünün Katılması.....	28
3.5. 7- <i>tert</i> -Butil-2,3-dimetil-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3,7-trikarboksilat 54'ün Sentezi.....	29
3.6. 7- <i>tert</i> -Butil 2,3-dimetil 7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3,7-trikarboksilat 54'ün Fenilmagnezyum Klorür ile İndirgenmesi.....	30
3.7. 7- <i>tert</i> -Butil-2,3-dimetil-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3,7-trikarboksilat 54'ün LiAlH <sub>4</sub> ile İndirgenmesi.....	31
3.8. 7- <i>tert</i> -Butil-2,3-bis(hidroksimetil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-7-karboksilat 56'nın Benzil Bromür ile Reaksiyonu .....	32
3.9. Katılma Ürünü 49'un Epoksidasyonu .....	33
3.10. Epoksit Ürünü 61'in Su ile Reaksiyonu .....	34
3.11. Düzenlenme Ürünü 70'in Asetil Klorür ile Reaksiyonu .....	35
3.12. Epoksit Ürünü 61'in Fenilhidrazin ile Reaksiyonu .....	36



<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI</b> .....	38
4.1. Saflaştırma.....	38
4.2. Kromotografik Ayrımlar.....	38
4.2.1. Kolon Kromotografisi .....	38
4.2.2. İnce tabaka kromotografisi .....	38
4.3. Spektrumlar .....	38
4.3.1. <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	38
4.4. Deneyler .....	39
4.4.1. Korunmuş Piyrol bileşiklerinin Sentezi .....	39
4.4.1.a. <i>N</i> -Tosil-1 <i>H</i> -Piyrol (16a) .....	39
4.4.1.b. <i>tert</i> -Butil 1 <i>H</i> -piyrol-1-karboksilat (16b) .....	40
4.4.1.c. 1-(1 <i>H</i> -Piyrol-1-il)etanon (16c) .....	41
4.4.1.d. Fenil(1 <i>H</i> -piyrol-1-il)metanon (16d) .....	42
4.4.1.e. <i>N</i> -Benzil-1 <i>H</i> -piyrol (16e) .....	43
4.4.2. 2,3- <i>N,N</i> -Dibenzil bisiyrol (44) .....	44
4.4.3. 2,2- <i>N,N</i> -Bisiyrol (45) .....	45
4.4.4. 2,3- <i>N,N</i> -Dibenzil bisiyrol 44'ün Dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ile Katılma Reaksiyonu.....	46
4.4.5. <i>N</i> -Boc piyrol (16b)'nin Dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ile Katılma Reaksiyonu.....	46
4.4.6. Katılma Ürünü 49'un Hidrojenasyonu .....	47
4.4.7. Hidrojenasyon Ürünü 54'ün Fenilmagnezyum klorür ile İndirgenme Reaksiyonu.....	48
4.4.8. Hidrojenasyon Ürünü 54'ün LiAlH <sub>4</sub> ile İndirgenmesi .....	49
4.4.9. İndirgenmiş Ürün 56'nın Benzil Bromür ile Reaksiyonu .....	50
4.4.10. İndirgenmiş Ürün 56'nın Asetil Klörür ile Reaksiyonu .....	51

4.4.11. İndirgenmiş Ürün 56'nın <i>p</i> -Toluen Sülfonil Klorür ile Reaksiyonu.....	52
4.4.12. 67 no'lu Molekülün NaN <sub>3</sub> ile Reaksiyonu .....	52
4.4.13. Azido Alkol 68'in DMAD ile Reaksiyonu.....	53
4.4.14. Katılma Ürünü 49'un Epoksidasyonu .....	54
4.4.15. Epoksit Ürünü 61'in Su ile Reaksiyonu .....	55
4.4.16. Düzenlenme Ürünü 70'in Asetil Klorür ile Reaksiyonu .....	56
4.4.17. Epoksit Ürünü 61'in Fenilhidrazin ile Reaksiyonu.....	57
<b>5.SONUÇ ve TARTIŞMA.....</b>	<b>58</b>
KAYNAKLAR .....	60
EKLER.....	63
EK 1. SPEKTRUMLAR .....	63
ÖZGEÇMİŞ .....	85

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AcCl	Asetil klorür
Ac <sub>2</sub> O	Asetik anhidrit
Ar	Argon
bs	Geniş singlet
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Metilen klorür
d	Dublet
DMF	<i>N,N</i> -Dimetil formamit
DMAD	Dimetil asetilendikarboksilat
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
ekv	Ekivalent
EtOAc	Etil asetat
İTK	İnce tabaka kromatografisi
q	Kuartet
m	Multiplet
mL	Mililitre
MeOH	Metanol
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
nAChRs	Nikotinik Asetil Kolin Reseptörü
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil lityum
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofur
TMSBr	Trimetilsilil Bromür

## ŞEKİLLER DİZİNİ

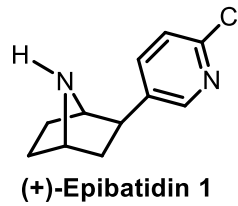
Şekil 1.1. Epibatidin (1)'in yapısı .....	1
Şekil 1.2. Nikotinik asetil kolin reseptörlerine karşı bazı aktif bileşikler.....	2
Şekil 1.3. Aza-bisiklo yapısındaki azota bağlı grupların değişmesiyle elde edilen türevler.....	3
Şekil 1.4. Piridin halkası yerine biyo-aktif aromatik halkaların bulunduğu türevler.....	4
Şekil 1.5. 7-Azabisiklo[2.2.1] halkasının değiştirilmesiyle elde edilen türevler .....	5
Şekil 1.6. Konformasyonel içerikli Epibatidin Türevleri.....	6
Şekil 1.7. Konformasyonel içerikli Epibatidin Türevleri.....	6
Şekil 1.8. Yapısında oksijen içeren Epibatidin Türevleri .....	7
Şekil 1.9. Yapısında aromatik halka içeren Epibatidin türevleri .....	7
Şekil 1.10. Diels-Alder reaksiyonları için sınır orbitaller.....	8
Şekil 2.1. Temel epibatidin (1) sentezleri .....	9
Şekil 2.2. Azabisiklo-[2.2.1]-on 11 iskelet yapısının sentez yöntemlerinin özeti .....	10
Şekil 2.3. Albertini ve grubu tarafından geliştirilen yöntem ile Quinik asitten azabisiklo-[2.2.1]-on (11) iskeletinin sentezi .....	11
Şekil 2.4. Node ve grubu tarafından azabisiklo keton bileşiğinin sentezi .....	11
Şekil 2.5. Cabanal ve grubu tarafından yapılan azabisiklo keton 11 bileşiğinin sentezi .....	12
Şekil 2.6. Szantay ve grubu tarafından yapılan klor-piridin aminosikloheksan yapısına sahip anahtar bileşik üzerinden yapılan sentezler .....	13
Şekil 2.7. Carroll ve grubu tarafından yapılan Epibatidin (1) sentezi .....	14
Şekil 2.8. Bai ve grubu tarafından yapılan Epibatidin (1) sentezi .....	15
Şekil 2.9. Zhang ve grubu tarafından yapılan Epibatidin (1) sentezi.....	16
Şekil 2.10. Pirol 16'nın yapısı .....	17
Şekil 2.11. N-Korunmuş pirol türevleri .....	18
Şekil 2.12. Epibatin türevi moleküllerin anahtar iskelet yapıları üzerinden sentezleri ..	19
Şekil 2.13. Epibatin türevi moleküllerin anahtar iskelet yapıları .....	20
Şekil 2.14. Pirol türevlerinin Diels-Alder tipi katılma reaksiyonları.....	21
Şekil 2.15. Pirol türevlerinin Michael tipi katılma reaksiyonları.....	22

Şekil 3.1. <i>N</i> -Tosil pirol ( <b>16a</b> )’nin sentezi .....	23
Şekil 3.2. <i>N</i> -Boc pirol ( <b>16b</b> )’nin sentezi.....	24
Şekil 3.3. <i>N</i> -Asetil pirol ( <b>16c</b> )’nin sentezi .....	24
Şekil 3.4. <i>N</i> -Benzoil pirol ( <b>16d</b> )’nin sentezi.....	25
Şekil 3.5. <i>N</i> -Benzil pirol ( <b>16e</b> )’nin sentezi .....	26
Şekil 3.6. 2,3- <i>N,N</i> -dibenzil-2,3-bispirol ( <b>44</b> )’ün sentezi .....	27
Şekil 3.7. Katılma ürünü <b>49</b> ’un sentezi.....	28
Şekil 3.8. Katılma ürünü <b>49</b> ’un hidrojenasyonu .....	29
Şekil 3.9. Hidrojenasyon ürünü <b>54</b> ’ün Fenil magnezyum klorür ile indirgenmesi.....	30
Şekil 3.10. Hidrojenasyon ürünü <b>54</b> ’ün LiAlH <sub>4</sub> ile indirgenmesi .....	31
Şekil 3.11. İndirgenmiş ürün <b>56</b> ’nın benzillenmesi.....	32
Şekil 3.12. Katılma ürünü <b>49</b> ’un epoksidasyonu .....	33
Şekil 3.13. Epoksit ürünü <b>61</b> ’in Fenilhidrazin ile reaksiyonu .....	36

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Azabisiklo İskelet Yapısına Sahip Yapıların Önemi ve Biyolojik Aktiviteleri

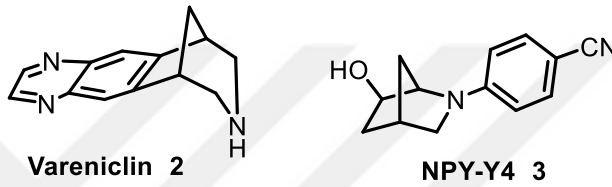
Azabisiklo iskelet yapısına sahip birçok biyolojik aktif yapılar vardır. Bu yapıların en önemlilerinden biri olan epibatidin (**1**), ilk olarak ekvator bölgesinde yaşayan *Epipedobates tricolor* cinsi bir kurbağanın derisinden 1974 yılında izole edilmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda nikotinik asetilkolin reseptörüne (nAChRs) karşı substrat olarak duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Keşfedilen bu özelliğinden dolayı epibatidin (**1**) yapısına benzeyen bileşiklerin izolasyonu ve sentetik türevleri büyük önem kazanmıştır (Patt *et al.* 1999). Alzheimer, Parkinson (Barros *et al.* 1999), şizofreni, epilepsi, endişe-depresyon, Tourette Sendromu ve nikotin bağımlılığı gibi hastalıkların tedavisi için potansiyel non-morfonik ağrı kesici sınıfında olan epibatidin (**1**); fareler üzerinde yapılan ilk aktivite deneyleri sonucunda ağrı kesici özelliği morfinden 500 kat, L-nikotinden 200 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (Barros *et al.* 1999; Krow *et al.* 2000; Dallanoce *et al.* 2006).



**Şekil 1.1.** Epibatidin (**1**)'in yapısı

Merkezi sinir sisteminin çeşitli fonksiyonlarında, nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChRs) çok önemli rol oynarlar. En başta Alzheimer ve Parkinson hastalıkları beyinde nikotinik asetilkolin reseptörlerinin azalmasıyla ilgilidir (Patt *et al.* 1999). Alzheimer hastalığı sonucunda ölen insanların beyinlerinde nikotinik asetilkolin reseptörlerinin seviyesinin normal insanlara göre çok düşük olduğu yapılan araştırmalar sonucunda tespit edilmiştir. Epibatidin (**1**) gibi nikotinik asetil kolin reseptör ajanlarının bu hastalıklar için kullanılması bu açıdan bakıldığında mümkün görülmektedir. nAChRs beyinde öğrenme,

kavrama ve hafıza mekanizmalarıyla ilgilidir ve doğrudan bu mekanizmanın ilerleyişinde önemli rol oynarlar (Patt *et al.* 1999; Radl *et al.* 2000). Tüm bu faydalarına ek olarak, aşırı ve kontrolsüz kullanımında zehir etkisi gösteren epibatidin (1), patojen hastalıkların ilk tedavilerinde öncü olmuştur (Clive and Yeh 1998). Ayrıca bu denli yüksek aktivite gösteren epibatidin (1)'in türevlerinin sentezine olan ilgi de artmış ve literatürde bu konuyla ilgili oldukça fazla çalışma bulunmaktadır (Pavri and Trudell 1997; Pandey *et al.* 1999).

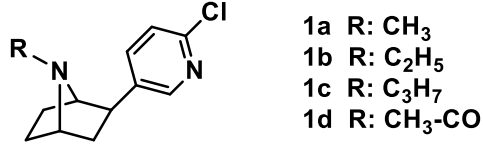


**Şekil 1.2.** Nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı bazı aktif bileşikler

Yine aynı şekilde epibatidin (1) iskeletine benzer yapıya sahip olan vareniclin (2) ve NPY-Y4 (3) numaralı azabisiklo iskelet yapısına sahip moleküller de nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı duyarlı moleküllerdir. Ayrıca merkezi sinir sistemi hastalıklarında ve çoğunlukla şizofreni hastalarının tedavisinde kullanıldığı görülmektedir (Neipp *et al.* 2003). Buradan hareketle epibatidin yapısı üzerinde yapılan küçük değişikliklerle elde edilen moleküllerde aktivite sonuçları her zaman pozitif sonuçlar vermiştir.

### **1.2. 7-Azabisiklo[2.2.1] Sistemindeki Azota Bağlı Grupların Değişmesiyle Elde Edilen Türevler**

Azabisiklo iskelet sistemindeki azot atomuna bağlı hidrojen yerine farklı alkil gruplarının takılmasıyla elde edilen epibatidin türevlerinin, epibatidin (1) kadar olmasa da nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChRs) karşı duyarlı olduğu tespit edilmiştir.



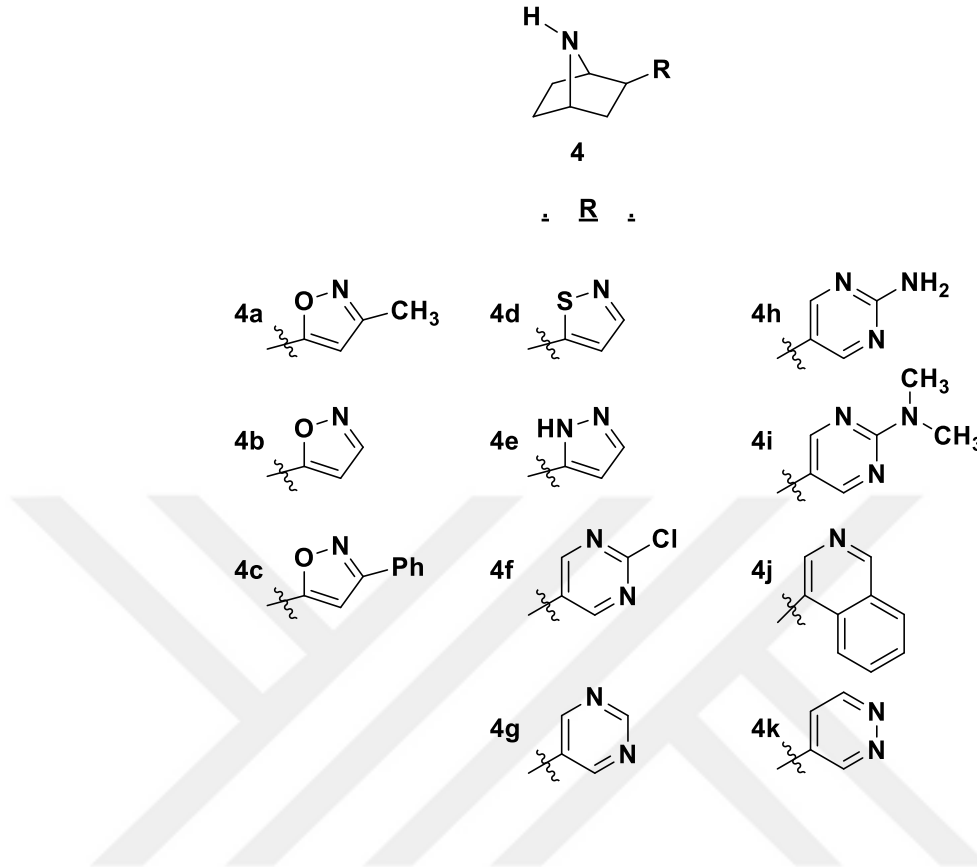
**Şekil 1.3.** Aza-bisiklo yapısındaki azota bağlı grupların değişmesiyle elde edilen türevler

Özellikle metil grubu bağlanan türevin **1a** 9 mg/Kg miktarda aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Carroll *et al.* 2001). Burada R grubunun hacmi arttıkça aktivitenin de azaldığı tespit edilmiştir.

### 1.3. Piridin Halkası Yerine Biyoaktif Aromatik Halkaların Bulunduğu Türevler

Epibatidin (**1**) yapısındaki piridin halkası yerine biyolojik aktiviteye sahip diğer aromatik halkaların takılmasıyla elde edilen türevlerden, epiboksidin **4a** molekülü epibatidin (**1**)'den 20 kat daha az zehirlenme etkisi gösterirken, buna paralel olarak nAChRs'e karşı 10 kat daha az aktivite göstermektedir (Singh and Basmadjian 1997; Badio *et al.* 1997). **4h** türevi **4f** türevinden 8.6 kat daha fazla afinite gösterirken, **4f** türevi hemen hemen epiboksidin **4a** kadar afinite göstermektedir. Geriye kalan türevlerinde düşük seviyede de olsa aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu türevler üzerine yapılan farmakolojik çalışmalar devam etmektedir (Carroll 2004; Kimura *et al.* 2006).

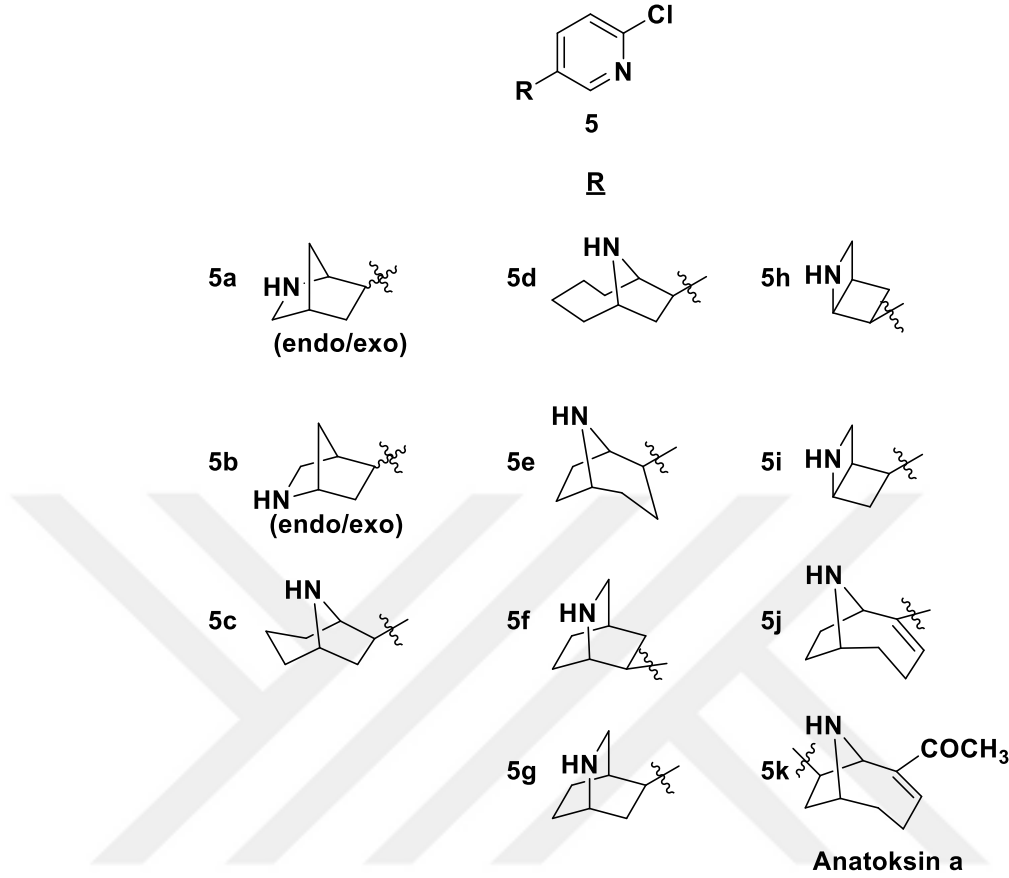




Şekil 1.4. Piridin halkası yerine biyoaktif aromatik halkaların bulunduğu türevler

#### 1.4. 7-Azabisiklo[2.2.1] Halkasının Değiştirilmesiyle Elde Edilen Türevler

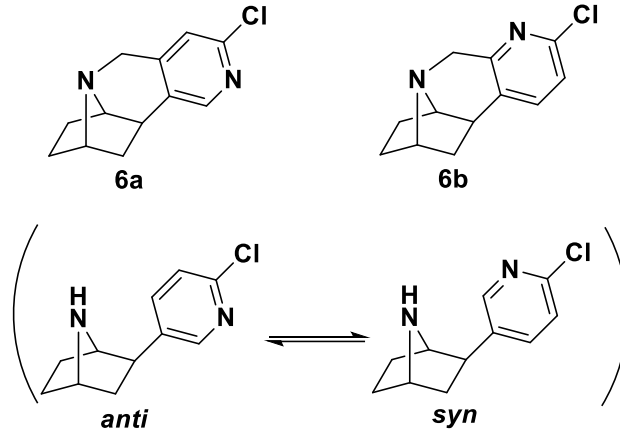
Bu yapılar epibatidin (**1**)’de azabisiklo sistemdeki azot atomunun metilen grubuyla yer değiştirmesi veya bisiklik sisteminin değiştirilmesi sonucu değişik varyasyonlara sahip azabisiklik sistemlerdir. Özellikle bu sistemler içerisinde **5f** ve **5g** molekülleri enzim inhibisyonu deneylerinde epibatidinden sırasıyla 0.19 ve 0.23 kat daha az inhibisyon göstermiş ve bu da epibatidinle aktivite olarak hemen hemen aynı değere sahip doğal olmayan türevlerin sentezinin de önemini ortaya koymuştur (Carroll *et al.* 2001; Carroll 2004; Krow *et al.* 1999; Zhang *et al.* 1997; Olivo *et al.* 1999).



Şekil 1.5. 7-Azabisiklo[2.2.1] halkasının değiştirilmesiyle elde edilen türevler

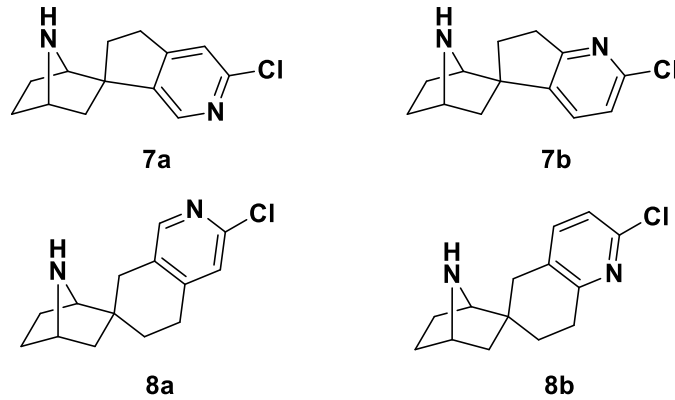
### 1.5. Konformasyonel İçerikli Epibatidin Türevleri

Konformasyonel içerikli epibatidin türevleri özellikle biyolojik aktivitelerinin incelenmesi için sentezlenmiştir. Epibatidindeki gruplar (piridin ve azabisiklo grubu) birbirlerine tek bağla bağlandıklarından bağda serbest rotasyon hareketi vardır. Bu sentezler ve aktivite ölçümü üç ana başlık altında toplanabilir. Bu araştırmaların birincisinde sentezlenen bileşiklerde bu rotasyon hareketi ortadan kaldırılmıştır. Bunun için **6a** ve **6b** molekülleri gibi sabit konformasyonlu moleküller sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin nAChRs'e karşı duyarlı olması beklenirken her iki molekülün de herhangi bir aktivite göstermediği tespit edilmiştir. Bu da *anti-syn* dengesi ortadan kaldırıldığında aktivitenin de olmayacağını göstermiştir (Carroll 2004).



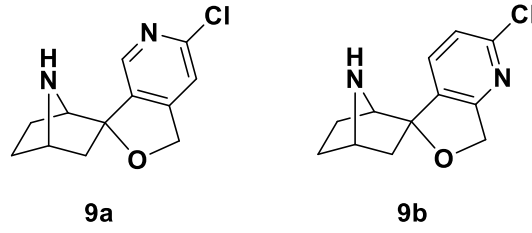
**Şekil 1.6.** Konformasyonel içerikli epibatidin türevleri

Diğer bir incelemede **8a-b** ve **8a-b** molekülleri aktivite tayini için sentezlenmiş ve bu türevlerde tıpkı **7a** ve **7b** molekülleri gibi nAChRs'e karşı substrat olmadığı yani aktivite göstermediği saptanmıştır (Carroll 2004).



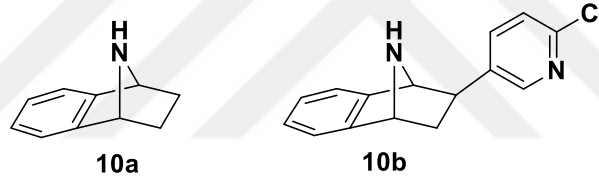
**Şekil 1.7.** Konformasyonel içerikli epibatidin türevleri

Son incelemede ise oksijen içeren yine molekülde rotasyon olmayan sabit konformasyonlu moleküller **9a**, **9b** sentezlenerek, bu moleküllerde nAChRs'e karşı aktivitesi incelenmiş ve çok azda olsa aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda dışarıdan bir hetero atom yapıya dahil edildiğinde çok azda olsa aktiviteye katkısının olabileceği sonucunu ortaya çıkarmaktadır.



**Şekil 1.8.** Yapısında oksijen içeren epibatidin türevleri

Azabisiklo iskelet yapısına sahip **10a** molekülü üzerinde yapılan aktivite deneylerinde ise bu molekülün nAChRs'e karşı herhangi bir biyolojik aktivite gösterip göstermediği kanısı elde edilmemiştir. Ancak bu yapıya bir piridin halkası bağlanmasıyla elde edilen **10b** molekülünde ise önemli ölçüde biyolojik aktivite gözlenmiştir (Carroll 2004).

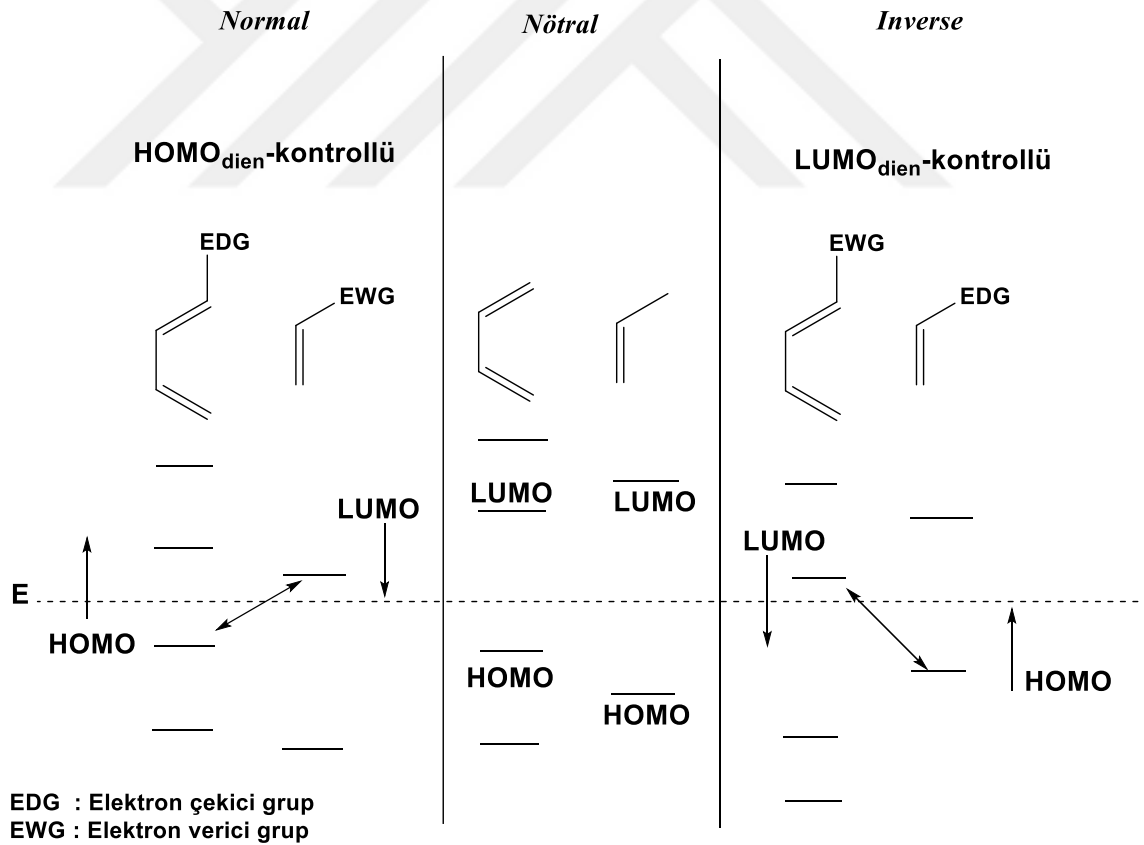


**Şekil 1.9.** Yapısında aromatik halka içeren epibatidin türevleri

Epibatidin (**1**) ve türevlerinin yapılan analjezik testlerde de aktivitesi ölçülmüş ve doğal olmayan birçok türevinde aktivite gözlenmiştir. Özellikle klorun orto konumundaki türevlerinin aktivitesi şaşırtıcı derecede beklenenden oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Yine de 7-azabisiklo [2.2.1] yapısındaki değişiklikler ve sübstitüentler epibatidine göre nAChRs'e karşı daha az aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte bu analogların büyük bir kısmı nikotinden daha fazla etkilidirler. Epibatidin (**1**)'in hemen hemen bütün türevleri nAChRs'ye karşı duyarlıdır (Carroll 2004; Zhang *et al.* 1998; Zhang and Trudell 1996; Okabe and Natsume 1994; Sirisoma and Johnson 1998; Aoyagi *et al.* 1996).

## 1.6. Diels-Alder Reaksiyonu ve Moleküler Orbitaler Yardımı ile Açıklaması

İlk olarak Otto Paul Hermann Diels ve Kurt Alder tarafından 1928 yılında gerçekleştirilmiştir ve 1950 yılında Nobel ödülü almalarını sağlamıştır. Diels-Alder reaksiyonları genel olarak üç şekilde gerçekleşir. Birincisi dienin elektronca zengin ve dienofilin elektronca fakir olduğu **Normal Diels-Alder**, ikincisi **Nötral Diels-Alder** ve üçüncüsü dienin elektronca fakir ve dienofilin elektronca zengin olduğu **Inverse Diels-Alder** reaksiyonları şeklindedir. Bu sınıflandırma Hückel moleküler orbital modelindeki her iki sınır orbital çiftinin tanımlanmasına dayanır. Şekil 1.3'te görüldüğü gibi süstituentlerin elektronik karakteri dien ve dienofilin moleküler orbitallerinin HOMO-LUMO enerji ayırımını etkileyecektir (Behforouz *et al.* 2001).

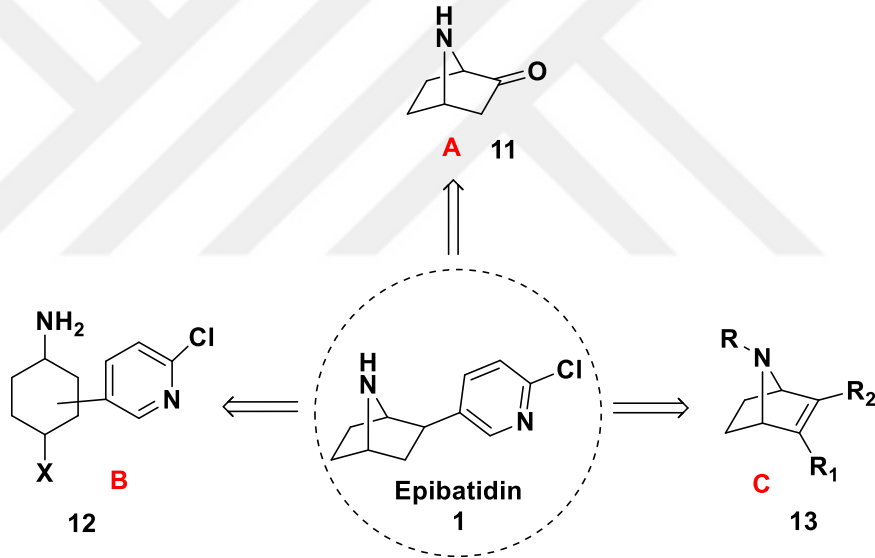


Şekil 1.10. Diels-Alder reaksiyonları için sınır orbitaller

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

### 2.1. Epibatidin (1)'in Sentezi

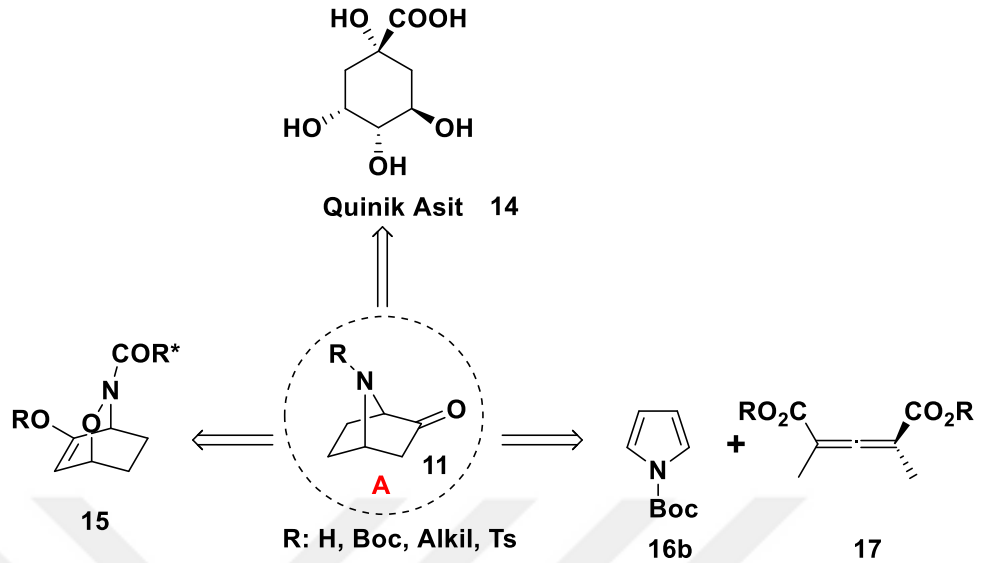
Literatürdeki epibatidin (1)'in sentezleri genel olarak özetlenecek olursa; bu sentezler temelde 3 ana grup altında toplanabilir (Pandey *et al.* 1998) (Şekil 2.1). Bunlar aza bisiklo[2.2.1]-on (A) yapısına sahip bileşikler üzerinden, klor-piridin aminosikloheksan (B) yapısına sahip bileşikler üzerinden ve aza-bisiklonorbornadien (C) yapısına sahip bileşikler üzerinden yapılan sentezlerdir.



Şekil 2.1. Temel epibatidin (1) sentezleri

### 2.2. Azabisiklo-[2.2.1]-on (11) Yapısına Sahip Anahtar Bileşik Üzerinden Yapılan Sentezler

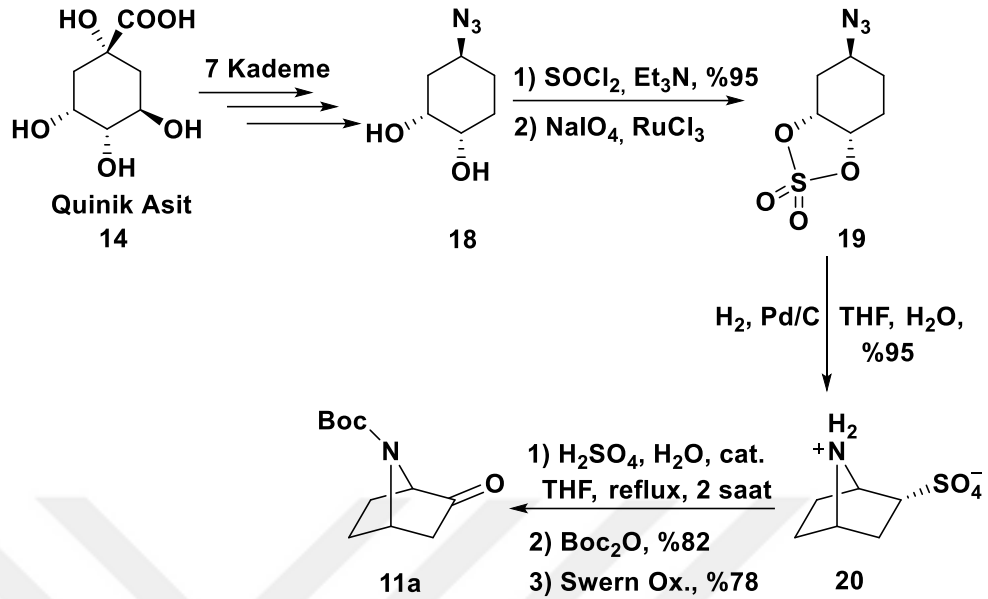
Azabisiklo-[2.2.1]-on 11 molekülünün sentezi için geliştirilen yöntemleri Şekil 2.2'deki gibi özetleyebiliriz.



Şekil 2.2. Azabisiklo-[2.2.1]-on **11** iskelet yapısının sentez yöntemlerinin özeti

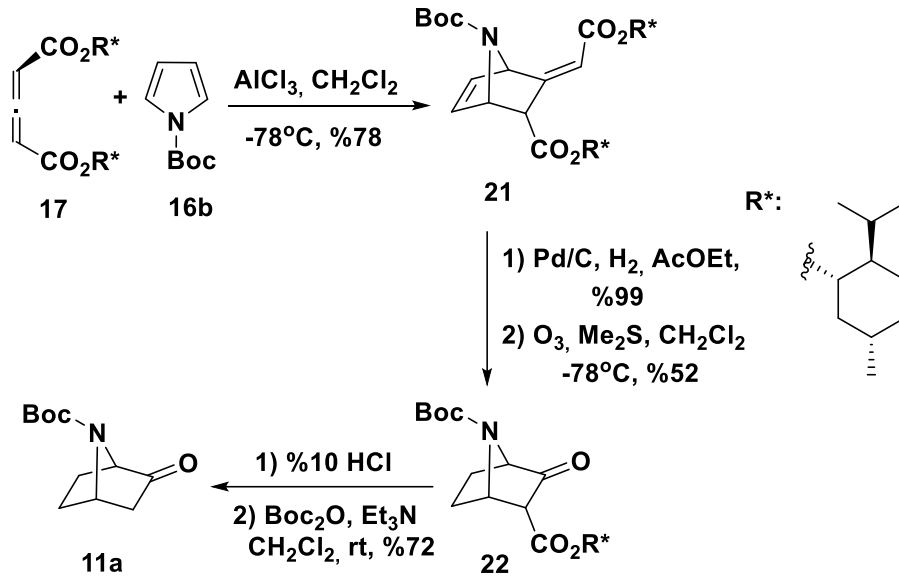
### 2.2.1. Azabisiklo-[2.2.1]-on (11) İskelet Yapısının Quinik Asit Üzerinden Sentezi

Azabisiklo keton **11** iskeletinin anahtar molekül olarak sentezlenmesi için Albertini ve grubu Quinik asit (**14**)'den çıkarak 7 kademede **18** numaralı azido alkol bileşiğini sentezlemişlerdir. **18** numaralı bileşik tiyonil klorür ile reaksiyonuyla **19** elde edilmiş ve hidrojenasyonu sonucu **20** numaralı tuz sentezlenmiştir. Sentezlenen bu yapı üzerine 2 kademede azabisiklo alkol bileşiği elde edilmiş ve Swern oksidasyonu ile azabisiklo keton bileşiği **11a** yüksek verimle sentezlenmiştir (Albertini *et al.*1997).



Şekil 2.3. Albertini ve grubu tarafından geliştirilen yöntem ile Quinik asitten azabisiklo-[2.2.1]-on (11) iskeletinin sentezi

### 2.2.2. Azabisiklo-[2.2.1]-on (11) İskelet Yapısının *N*-Boc pirol Üzerinden Sentezi



Şekil 2.4. Node ve grubu tarafından azabisiklo keton bileşiğinin sentezi

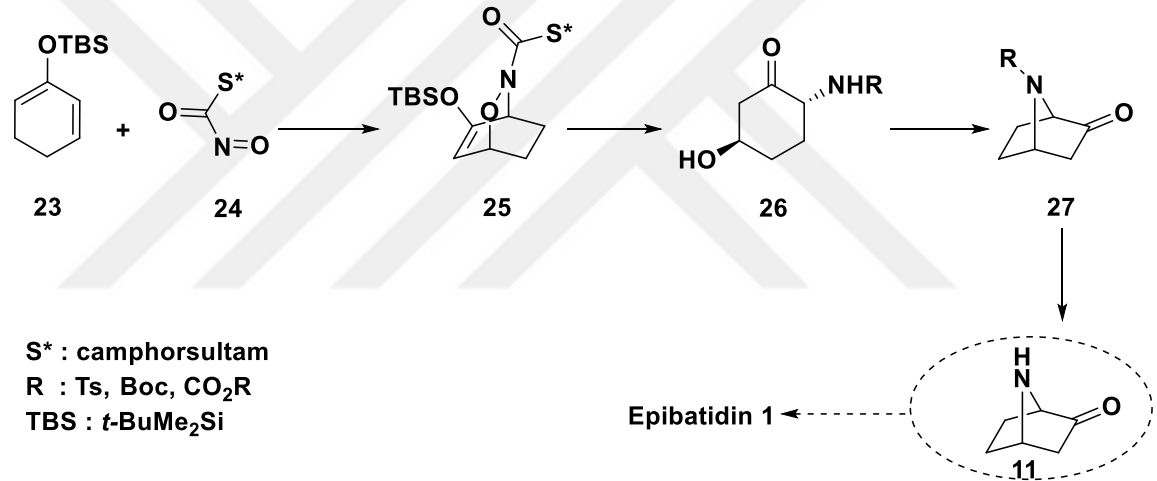
Node ve grubu allen 17'den çıkarak *N*-Boc pirol 16b molekülüne [4+2] Diels-Alder reaksiyonu ile katılarak, azabisiklo 21 yapısı elde edilmiş ve terminal alken grubunun



ozon ile parçalanması sonucunda azabisiklo keton **11a** bileşiğine ulaşılmıştır (Kimura et al. 2006).

### 2.2.3. Azabisiklo-[2.2.1]-on **11** İskelet Yapısının Asimetrik Olarak Sentezi

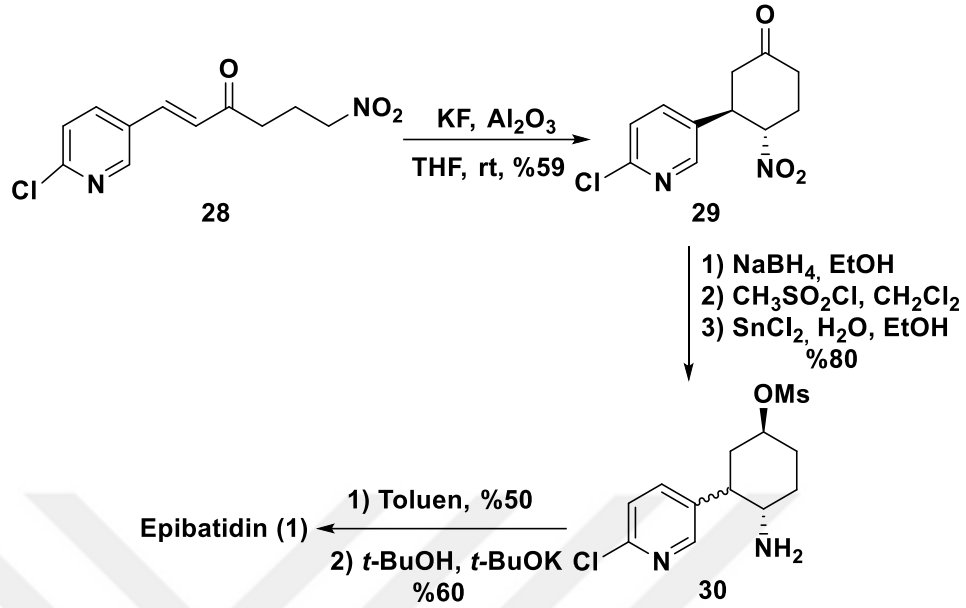
Cabanal ve grubu da 1,3-sikloheksadien türevi **23**'den çıkararak kiral R\*-N=O **24** bileşiğini kullanarak [2.2.2]-bisiklo **25** yapısını asimetrik olarak sentezlemişlerdir. **25** nolu molekülden çeşitli reaksiyonlar sonucunda **26** ve **27** molekülleri sentezlemişlerdir. Son olarak koruma grubu uzaklaştırılarak azabisiklo keton **11** bileşiği sentezlenmiştir.



Şekil 2.5. Cabanal ve grubu tarafından yapılan azabisiklo keton **11** bileşiğinin sentezi

### 2.3. Klor-Piridin Aminosikloheksan Yapısına Sahip Anahtar Bileşik Üzerinden Yapılan Sentezler

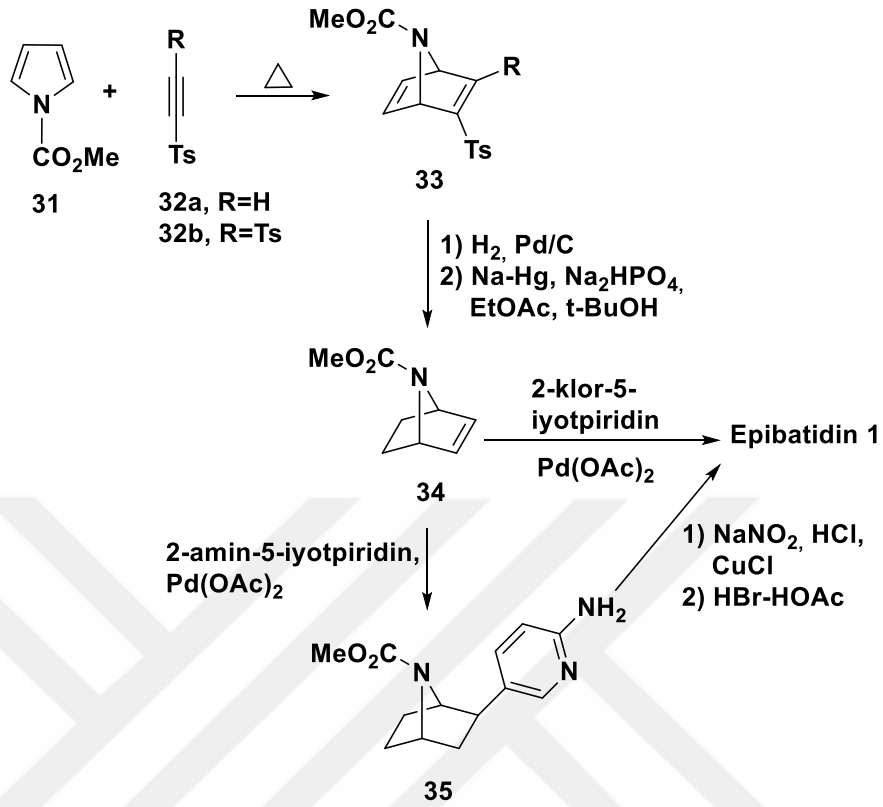
Klor-piridin aminosikloheksan yapısına sahip anahtar bileşik üzerinden epibatidin ve türevlerinin sentezini Szantay ve grubu da gerçekleştirmiştir (Szantay *et al.* 1996). Başlangıç materyali olarak süstitüe aromatik bileşik **28**'den çıkararak epibatidini sentezlemişlerdir. Bu sentezde piridin halkası bisiklik halkaya göre hem *endo* ve hem de *exo* konumunda izomer karışımı **30** nolu molekül elde edilmiştir. Bu ürün karışımına *t*-BuOK bazı ile muamele edilerek ürünün tamamen *exo*-epibatidine dönüşmesi sağlanmıştır.



**Şekil 2.6.** Szantay ve grubu tarafından yapılan klor-piridin aminosikloheksan yapısına sahip anahtar bileşik üzerinden yapılan sentezler

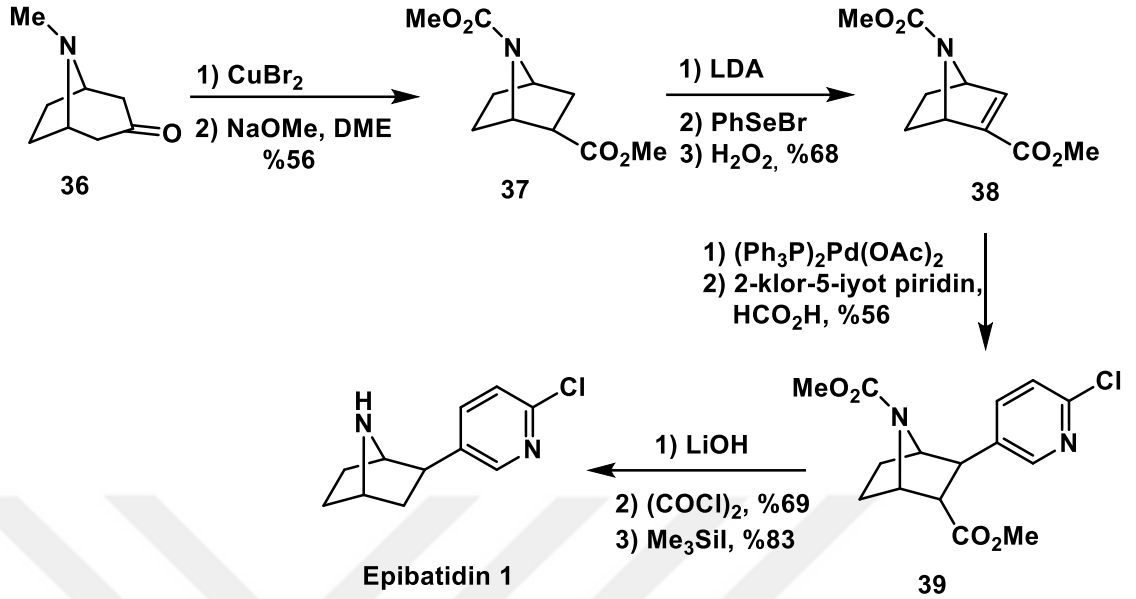
#### 2.4. Sübstitüe Aza-Bisiklonorbordadien Yapısına Sahip Anahtar Bileşik Üzerinden Yapılan Sentezler

Carroll ve grubu azabisiklo[2.2.1] yapısını; korunmuş pirol **31** ve asetilen mono toluen sülfonil **32a**'nın Diels-Alder reaksiyonu ile elde ettikten sonra bu yapıya sübstitüe piridin halkasını takarak epibatidin (**1**)'in sentezini rasemat olarak gerçekleştirmişlerdir (Brieady *et al.* 1998; Carroll *et al.* 2001). Aynı şekilde benzer bir çalışmayı da Jones ve grubu yapıp epibatidin (**1**)'in asimetrik sentezini gerçekleştirdiler. Bu sentezde de başlangıç maddesi olarak *N*-Boc pirol ve asetilen ditoluen-sülfonil **32b** kullanıldı. Epibatidin **1**'de -Cl yerine -NH<sub>2</sub> olan türev **35**' i sentezledikten sonra buradan hareketle epibatidini rasemat halinde sentezlemişlerdir (Jones *et al.* 1998; Jones *et al.* 1998) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Carroll ve grubu tarafından yapılan epibatidin (1) sentezi

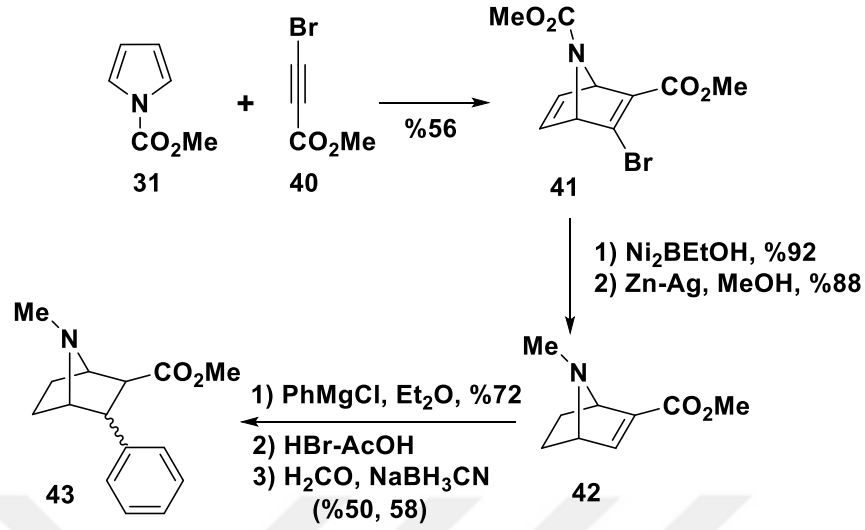
Bu sentezlere en güzel örneklerden biri de Bai ve grubunun çalışmasıdır (Xu *et al.* 1996; Xu *et al.* 1996; Bai *et al.* 1996). Çıkış bileşiği olarak tropinon-metil türevi **36** kullanılan bu çalışmada; Favorskii Düzenlemesi ile [2.2.1] bisiklo yapı iskeleti sentezlenmiştir. Bisiklik yapı **37** sentezlendikten sonra klor-piridin grubu bu yapıya kondense edilerek molekül **39** sentezlenmiştir. Bu molekül epibatidin bir ester türevidir ve molekül **39**' in ester grubunun indirgenmesiyle rasemat halinde epibatidin sentezlenmiştir (Brieady *et al.* 1998; Carroll *et al.* 2001) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Bai ve grubu tarafından yapılan epibatidin (1) sentezi

## 2.5. Epibatidin Yapısına Benzer Bazı Türevlerin Sentezi

Bu başlık altında epibatidin (1)'in gerek azabisiklo[2.2.1] grubunun ve gerekse klor-piridin grubunun yapısal türevleri toplanabilir. Epibatidin türevlerinde piridin halkası yerine benzen halkasının bulunduğu türevlerin sentezine en iyi örnek Zhang ve grubunun çalışmasıdır. Bu sentezde pirol molekülünün daha kolay Diels-Alder reaksiyonu vermesi için moleküldeki azot atomu elektron çekici ( $-\text{CO}_2\text{Me}$ ) grupla korunarak asetilen türevi **40** ile reaksiyona sokulmuş ve [2.2.1] bisiklo halkasına sahip molekül **41** sentezlenmiştir. Bu moleküldeki Br atomu ve olefinik bağın indirgenmesiyle **42** molekülü, buna da fenil grubunun katılmasıyla izomer halinde epibatidin fenil türevleri **43** sentezlenmiştir (Zhang *et al.* 1997) (Şekil 2.9).

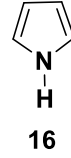


Şekil 2.9. Zhang ve grubu tarafından yapılan epibatidin benzeri 43'ün sentezi

Yapısında azot ihtiva eden bisiklik sistemler biyolojik aktif moleküller olup; hem katalizör hem de ligand olarak kullanıldıkları için ticari değeri olan sistemlerdir. Azabisiklik sistemler birçok doğal ürünün yapısında bulunması, birçok hastalığın tedavisinde kullanılan moleküllerin yapılarında olmaları bu molekülleri sağlık sektöründe sıklıkla kullanılır hale getirmiştir. Yapılarının keşfinin üzerinden çok zaman geçmemesine rağmen hala ticari değeri bulunan ve biyolojik aktif olan birçok ürünün yapısında bulunmasından dolayı sentez yöntemleri sürekli geliştirilerek, güncelliğini daima korumuştur.

Azabisiklik sistemlerin sentezi için literatürde bilinen sentezlerde azot ihtiva eden halkalar kullanılmaktadır. Kullanılan bu azotlu halkaların ılıman verimlerinin yanında ticari yönden pahalılığı ve atıklarının çevreye verdiği zararlar, bu yöntemlerin dezavantajları olarak kabul edilebilir. Sanayi sektörü açısından bakılırsa, etkinliği yüksek verimlerinin yanında bu dezavantajlarından dolayı çok da uygun sentez yöntemleri değildirler. Bu sebepler ışığında son yıllarda bu tarzda azot ihtiva eden halkaların yerini alabilecek, yeşil kimya ve atom ekonomisi bakımından avantajlı yöntemlerin geliştirilmesine büyük önem verilmiştir.

## 2.6. N-Süstitüe Pirol Bileşiklerinin Sentezi



**Şekil 2.10.** Pirol (**16**)’nın yapısı

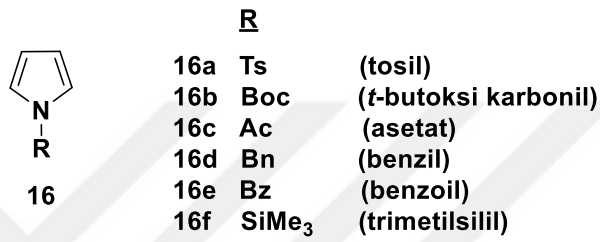
Pirol (**16**), halka yapısı dört karbon ve bir azot atomundan oluşan heterohalkalı aromatik bir bileşiktir (Joule ve Mills, 2000). Pirol, ilk defa 1834 yılında, Runge tarafından taşkömürü katranından izole edilmiştir. Runge, daha sonra kimyasal yapısı hakkında hiçbir bilgisi olmadığı bu maddeye, kırmızı anlamına gelen “pirol” adını vermiştir (Livingstone, R., 1973).

Pirol (**16**), daha sonra 1857 yılında, T. Anderson tarafından kemik yağından saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir. Yapısal formülü ise 1870 yılında A. Von Baeyer tarafından belirlenmiştir.

Pirolün metil homologlarının kemiklerin havasız ortamda ısıtılarak damıtılmasıyla elde edilmesinin yanı sıra pirol yapısına doğada sıkça rastlanmaktadır. Klorofiller, hemoglobin, B<sub>12</sub> vitamini, indigo, indol yapıları, safra pigmentleri, porfirinler, alkaloidler gibi daha pek çok doğal ürünün yapısında karşımıza çıkmaktadır (Livingstone, R., 1973).

Pirol (**16**) ve türevleri, ilaç ve tıbbi kimyasalların, tarımsal kimyasalların, boyaların, fotoğraf kimyasalların, parfüm ve diğer organik bileşiklerin sentezlerinde yer almaktadır. Polimerleşme yöntemleri, aşınma engelleyiciler, koruyucular için katalizör olarak, reçine ve terpenler için çözücü olarak da kullanılmaktadır. Metal kompleks katalizörleri çalışmalarında da pirol bileşiklerine rastlanmaktadır.

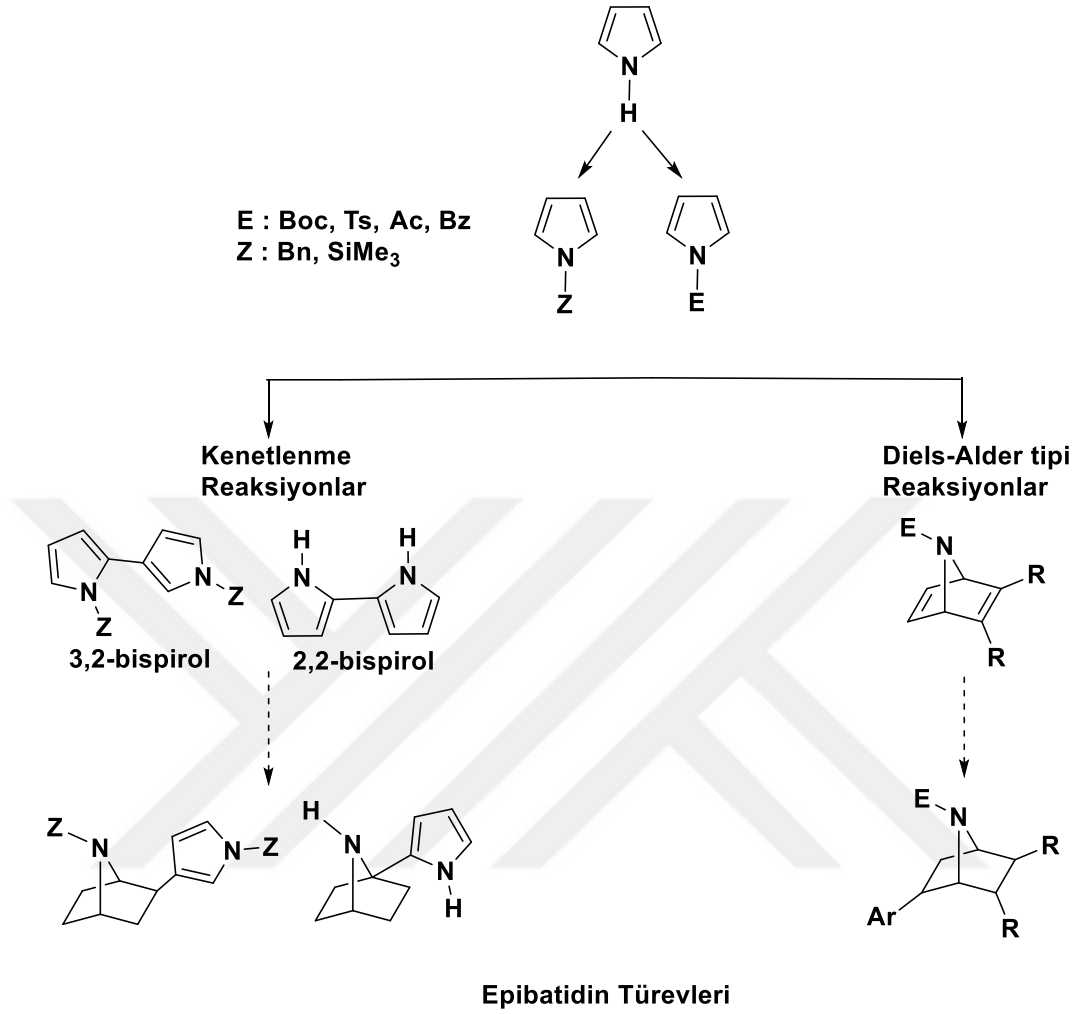
Pirol (**16**)’un azotunun nükleofilliğinden dolayı bileşik elektrofillerle ilk önce azot atomu üzerinden tepkime vermektedir. Azot atomu üzerinden gerçekleşecek tepkimeleri önlemek için pirolün azot atomu elektron sağlayıcı ve çekici gruplar ile korundu ve reaktivitesinin nasıl değişeceğinin araştırılması amaçlandı. Bu çalışmalardan hareketle önce pirol bileşiğinin azot atomu çeşitli gruplarla korunarak *N*-süstitüe pirol molekülleri elde edildi.



**Şekil 2.11.** *N*-Korunmuş pirol türevleri

## 2.7. Çalışmanın Amacı

Başlangıç maddesi pirol olan bu sentez planında pirolun ve pirol türevlerinin reaksiyonları kullanılarak epibatidin (**1**) ve türevleri için uygun anahtar moleküllerin sentezi amaçlandı.

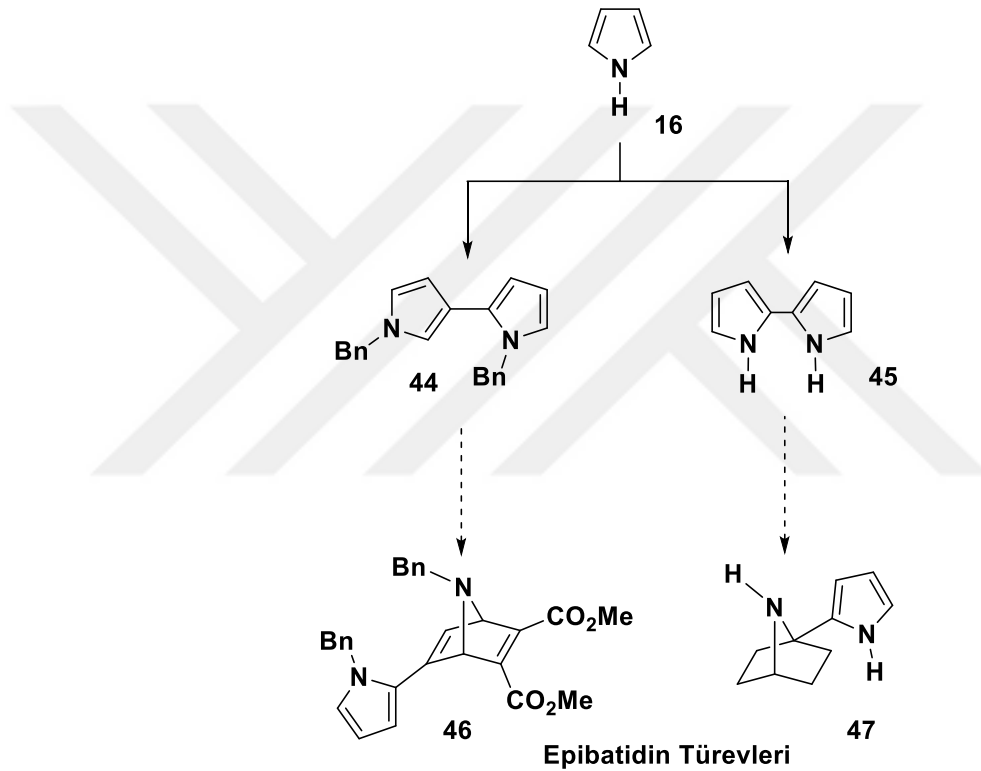


**Şekil 2.12.** Epibatidin türevi moleküllerin anahtar iskelet yapıları üzerinden sentezleri

Çalışmamızda pirol bileşikleriyle yapılacak olan gerek Diels-Alder gerekse Kenetlenme reaksiyonlarında yan ürünün oluşumunun azaltılması ve reaksiyonlarda kompleksleşme ürünlerinin engellenmesi için pirol halkasının azot atomu korunmuştur. Koruma reaktiflerinin karakteri pirol halkasının reaktivitesini direkt olarak etkilemektedir. Pirol halkasının azot atomunun nükleofilliğinden dolayı azot atomundan reaksiyon vermesini engellemek için elektron verici ve elektron sağlayıcı gruplarla literatürde bilinen şekilde referans alınarak korundu. Daha sonra yukarıda verilen şekildeki yollar izlenerek anahtar iskelet yapıları üzerinden epibatidin türevi hedef moleküllerin sentezi için çalışmalar yapıldı.



Pirol (**16**)'nın azot atomu önce elektron çekici (tosil, benzoil, *t*-bütoksikarbonil (Boc), asetil) ve elektron verici (benzil, trimetilsilil) gruplarla korundu. Sonra hipervalent-iyot bileşikleriyle iki korunmuş pirol türevi birbirlerine bağlanması denendi. Sentezlenmesi planlanan 3,2-*N,N*-dibenzil bispirol **44** ve 2,2-*N,N*-bispirol **45** iskelet yapılarına sahip anahtar molekülün sentezi için kullanılan kenetlenme reaksiyonuna alternatif olarak literatürde birçok yöntem de bulunmaktadır (Wassermann *et al.* 1997, Dohi *et al.* 2006).



**Şekil 2.13.** Epibatidin türevi moleküllerin anahtar iskelet yapıları

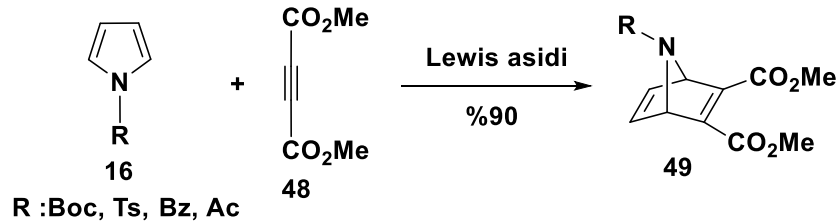
Sentezlenen bu anahtar moleküllerde pirolün azot grubunun birinde elektron çekici diğeriinde elektron verici grup olduğundan, bu şekilde birbirlerine bağlı pirol gruplarının reaktiviteleri birbirlerinden farklı olacağı düşünülmektedir. Elektron çekici gruplarla korunmuş pirol türevleri dienofillerle Diels-Alder katılma reaksiyonu verirken, elektron verici bir grupla korunan pirol türevleri dienofillerle Diels-Alder reaksiyonu vermeyip Michael tipi katılma ürünleri verirler (Xu *et al.* 1996, Zonta *et al.* 2005).

Literatürde bilinen bir yöntem kullanılarak *N*-Benzil pirolün PIFA ve Lewis asidi (TMSBr, BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O) ile reaksiyonundan 3,2-*N,N*-dibenzil bispirol elde edilmesi ve yine aynı şekilde literatürde bilinen şartlar referans alınarak pirol (**16**), PIFA ve Lewis asidi (TMSBr, BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O) ile reaksiyona sokularak 2,2-*N,N*-bispirol elde edilmesi amaçlanmaktadır.

Buradan hareketle elde edilecek pirol ve bispirol türevlerinin dienofillerle (asetilen dikarboksilat, asetilen karboksilat, akrilonitril, akril aldehit, vb.) kontrollü bir şekilde kullanılarak bölge seçici olarak Diels-Alder reaksiyonu ile azabisiklo[2.2.1] iskelet yapısı sentezlenip, oluşan çift bağların indirgenmesiyle de azabisiklo-pirol yapılarının oluşturulması amaçlanmaktadır. Böylelikle pirol türevlerinden elde edilecek azabisiklo[2.2.1] iskelet yapıları epibatidin (**1**) ve türevleri için kullanılacak anahtar moleküller, bispirol yapılarından elde edilecek azabisiklo[2.2.1] iskelet yapıları ise epibatidin türevi olacaklardır.

## 2.8. Korunmuş Pirol Bileşiklerine Diels-Alder Reaksiyonlarının Uygulanması

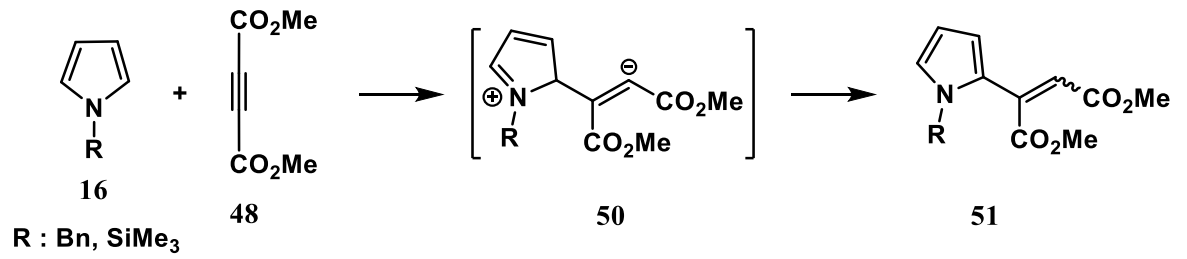
Pirol (**16**) bileşiği Diels-Alder reaksiyonlarında farklı reaktivite gösterir. Pirol (**16**)'nın N grubu elektron çekici bir grupla korunduğunda dienofile karşı dien olarak davranır ve Diels-Alder katılma ürünleri verir.



**Şekil 2.14.** Pirol türevlerinin Diels-Alder tipi katılma reaksiyonları

Ancak azot atomu elektron verici bir grupla korunursa, pirol halkası kantitative yakın verimle Michael tipi katılma ürünleri verir (Şekil 2.15). Böylelikle elektron çekici ve

elektron verici gruplarla korunmuş pirol halkalarının dienofillere karşı ilgileri farklı olacaktır.



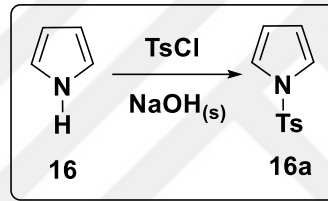
Şekil 2.15. Pirol türevlerinin Michael tipi katılma reaksiyonları

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

#### 3.1. Pirol Molekülüne Elektron Çekici Grupların Bağlanması

Pirol molekülünün azot atomuna elektron çekici grupların bağlanması ile pirol halkasındaki  $4\pi$  elektronları uygun dienofiller ile Diels-Alder reaksiyonlarını kolaylıkla verebilmektedirler (Zhang *et al.* 1997).

##### 3.1.1. *N*-Tosil-1*H*-pirol (**16a**)'nın Sentezi

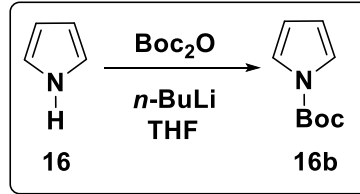


**Şekil 3.1.** *N*-Tosil pirol (**16a**)'nın sentezi

Pirol (**16**) bileşiği taze kristallendirilmiş *p*-toluen sülfonil klorür ile NaOH çözeltisi ve faz transfer katalizörü varlığında tuz buz banyosunda reaksiyona sokuldu ve %95 verimle *N*-tosil-1*H*-pirol **16a** bileşiği sentezlendi.

Moleküle ait  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları Ek 1.1'de görülmektedir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda tosil grubundaki metil protonları 2.40 ppm'de singlet (s, 3H) şeklinde rezonans olurken, tosil halkasındaki protonlar AA'BB' sistemi vermişlerdir. AA' sistemi 7.34-7.27 ppm'de multipllet (m, 2H), BB' sistemi ise 7.80-7.74 ppm'de multipllet (m, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Pirol halkasındaki protonlar 6.29 ppm'de triplet (t, 2H) şeklinde ve 7.16 ppm'de triplet (t, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda da tosil grubundaki metil karbonu 21.6 ppm'de rezonans olurken, diğer aromatik halka karbonları 144.9, 136.2, 130.0, 126.8, 120.7, 113.5 ppm'de rezonans olmuşlardır.

### 3.1.2. *tert*-Butil 1*H*-pirol-1-karboksilat (**16b**)' nin Sentezi

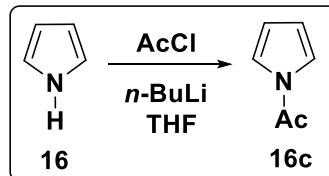


Şekil 3.2. *N*-Boc pirol (**16b**)'nin sentezi

Pirol (**16**) bileşiği  $-78^{\circ}\text{C}$ 'de THF içinde çözülerek butillityum varlığında argon atmosferinde di-*tert*-butil-dikarbonat ile reaksiyona sokuldu. Ham ürünün kromatografik saflaştırılmasından sonra *tert*-butil 1*H*-pirol-1-karboksilat **16b** bileşiği %98 verimle sıvı olarak elde edildi.

Moleküle ait  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları Ek 1.2'de görülmektedir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda Boc grubundaki metil protonları 1.60 ppm'de singlet (s, 9H) şeklinde rezonans olurken, pirol halkasındaki protonlar 6.22 ppm'de triplet şeklinde (t, 2H) ve 7.24 ppm'de triplet (t, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda da Boc grubundaki metil karbonları 28.2 ppm'de rezonans olurken, oksijene bağlı kuarterner karbon 83.7 ppm'de, karbonil karbonu ise 149.1 ppm'de rezonans olmuştur. Pirolün aromatik halka karbonları 120.2 ve 112.0 ppm'de rezonans olmuşlardır.

### 3.1.3. 1-(1*H*-Pirol-1-il)etanon (**16c**)'nin Sentezi



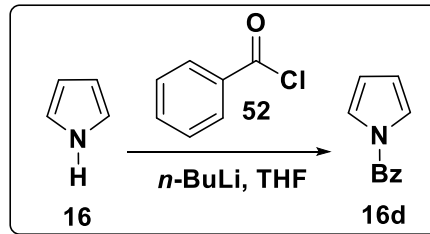
Şekil 3.3. *N*-Asetil pirol (**16c**)'nin sentezi

Pirol (**16**)'in asetillenmesi için, pirol (**16**) argon atmosferinde THF içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı  $-78^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutuldu. Karışımın üzerine dikkatli bir şekilde

butillityumun toluendeki çözeltisi ilave edildi. Ardından asetil klorürün THF'deki çözeltisi reaksiyon karışımına kontrollü bir şekilde ilave edildi ve karışım oda sıcaklığına gelmesine müsaade edilerek karıştırıldı. Ayırma hunisine alınan bol su üzerine dökülen karışım etil asetatla ekstrakte edildi. Kromatografik işlemlerden sonra %62 verimle 1-(1*H*-pirol-1-il)etanon (**16c**) sıvı olarak elde edildi.

Moleküle ait <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Ek 1.3'de görülmektedir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda asetil grubundaki metil protonları 2.42 ppm'de singlet şeklinde rezonans olurken, pirol halkasındaki protonlar 6.29 ppm'de multipler şeklinde ve 7.28 ppm'de yine mutipler şeklinde rezonans olmuşlardır. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda da asetil grubundaki metil karbonu 22.5 ppm'de rezonans olurken, karbonil karbonu ise 167.9 ppm'de rezonans olmuştur. Pirolün aromatik halka karbonları 119.5 ve 113.4 ppm'de rezonans olmuşlardır.

#### 3.1.4. Fenil(1*H*-pirol-1-il)metanon (**16d**)'nin Sentezi



**Şekil 3.4.** *N*-Benzoil pirol (**16d**)'nin sentezi

Pirol (**16**) bileşiği -78°C'de THF içinde çözülerek butillityum varlığında argon atmosferinde benzoil klorür **52** ile reaksiyona sokuldu. Ham ürünün kromatografik saflaştırılmasından sonra Fenil(1*H*-pirol-1-il)metanon (**16d**) bileşiği %98 verimle sıvı olarak sentezlendi.

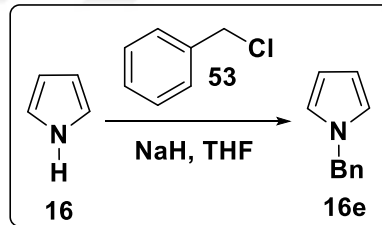
Moleküle ait NMR spektrumları Ek 1.4'de görülmektedir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda benzoil grubundaki aromatik protonlar 7.72 ppm'de dubletin dubleti (dd, 2H), 7.61

ppm’de dubletin dubleti (dd, 1H), 7.49 ppm’de dubletin dubleti şeklinde (dd, 2H), pirol halkasındaki protonlar ise 6.34 ppm’de triplet (t, 2H) ve 7.28 ppm’de triplet (t, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda da benzoil grubundaki karbonil karbonu 167.9 ppm’de rezonans olurken, pirol ve benzoil grubundaki aromatik protonlar sırasıyla 133.5, 132.5, 129.7, 128.7, 121.5, 113.4 ppm’de rezonans olmuşlardır.

### 3.2. Pirol Molekülüne Elektron Verici Grupların Bağlanması

Pirol halkasının azot atomuna elektron verici grup bağlandığında halka Diels-Alder reaksiyonu yerine Michael tipi katılma yada karben katılması gibi reaksiyonlar vermektedir. Bu sebeple pirol halkasındaki azot grubu en iyi elektron verici gruplardan olan benzil grubuyla korundu.

#### 3.2.1. *N*-Benzil-1*H*-pirol (**16e**)’nin Sentezi



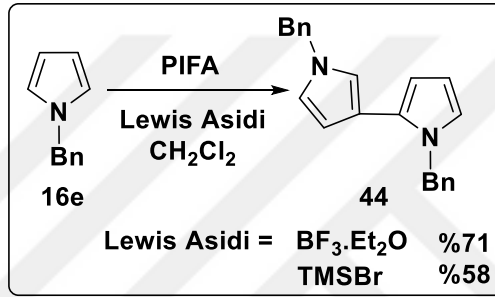
**Şekil 3.5.** *N*-Benzil pirol (**16e**)’nin sentezi

Pirol halkasının azot atomunu benzillemek için pirol (**16**) bileşiği -15°C’de THF içinde çözülerek sodyum hidrür varlığında argon atmosferinde benzil klorür **53** ile reaksiyona sokuldu. Ham ürünün kromatoğrafik saflaştırılması sonucu *N*-benzil-1*H*-pirol (**16e**) %73 verimle sentezlendi.

Moleküle ait <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Ek 1.5’de görülmektedir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda benzil grubunun metilenik protonları 5.14 ppm’de singlet (s, 2H) şeklinde rezonans olurken, benzil grubunun aromatik protonları 7.20 ppm’de dublet (d, 2H) ve

7.39 ppm'de multipler (m, 3H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Piyrol halkasındaki protonlar ise 6.78 ppm'de triplet (t, 2H) ve 6.30 ppm'de triplet (t, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda da benzil grubundaki metilenik karbon 53.6 ppm'de rezonans olurken, benzil halkasının ve piyrol halkasının aromatik karbonları 138.5, 129.0, 127.9, 127.3, 121.5 ve 108.8 ppm'de rezonans olmuşlardır.

### 3.3. 2,3-*N,N*-Dibenzil-1*H*,1*H*-2,3-bispirol 44'ün Sentezi



**Şekil 3.6.** 2,3-*N,N*-Dibenzil-2,3-bispirol (**44**)'ün sentezi

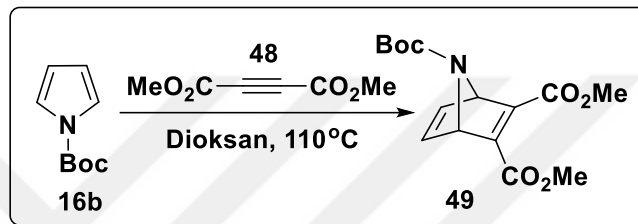
*N*-Benzil piyrol (**16e**) -78°C'de azot atmosferinde metilen klorür içinde çözülerek; aynı sıcaklıkta PIFA ve TMSBr veya  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  katıldı. Reaksiyon sıcaklığı -40°C'ye getirilerek karıştırılmaya devam edildi ve ardından  $\text{NaHCO}_3$  ile ekstrakte edilen, 2,3-*N,N*-dibenzil-2,3-bispirol (**44**) silika-jel kolon kromatografiyle saflaştırılarak  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ile gerçekleştirilen denemede %71 verimle, TMSBr ile gerçekleştirilen denemede ise %58 verimle 2,3-*N,N*-dibenzil-1*H*,1*H*-2,3-bispirol **44** elde edildi.

Moleküle ait  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları Ek 1.6'da görülmektedir.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda benzil gruplarının metilenik protonları 4.98 ppm'de singlet (s, 2H) ve 5.18 ppm'de singlet (s, 2H) olarak rezonans olurken, benzil gruplarının aromatik protonları 7.07-6.98 ppm'de multipler (m, 4H) ve 7.31-7.21 ppm'de multipler (m, 6H) olarak rezonans olmuşlardır. Piyrol halkalarındaki protonlar ise 6.14 ppm'de dubletin dubleti (dd, 1H), 6.21-6.18 ppm aralığında multipler (m, 2H), 6.55 ppm'de triplet (t, 1H), 6.60 ppm'de triplet (t, 1H) ve 6.67 ppm'de dubletin dubleti (dd, 1H) şeklinde rezonans olmuşlardır.



$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda ise benzil gruplarındaki metilenik karbonlar 53.4 ve 50.6 ppm'de rezonans olurken, benzil ve pirol halkalarının aromatik karbonları 139.2, 137.7, 129.7, 128.6, 128.5, 127.6, 126.9, 126.2, 121.4, 121.2, 119.4, 116.2, 109.1, 107.9, 106.9 ppm'de rezonans olmuşlardır.

### 3.4. *N*-Boc pirol **16b**'ye Dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) Molekülünün Katılması

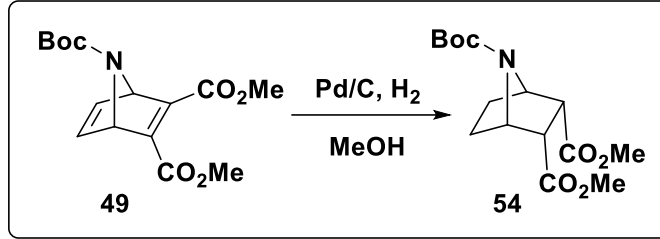


**Şekil 3.7.** Katılma ürünü **49**'un sentezi

*N*-Boc-pirol (**16b**) ve 1,2 ekivalent oranda dimetil asetilendikarboksilat **48** ile  $110^\circ\text{C}$ 'de kapalı tüp içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucunda silika jel kolon kromatografisi ile %91 verimle [2.2.1] iskelet yapısına sahip 7-*tert*-butil-2,3-dimetil-7-azabisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3,7-trikarboksilat **49** sentezlendi.

Katılma ürünü **49**'a ait  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları Ek 1.8'de görülmektedir.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda Boc grubundaki metillere ait protonlar 1.34 ppm'de singlet (s, 9H) ve ester gruplarındaki metillere ait protonlar 3.74 ppm'de singlet (s, 6H) şeklinde rezonans olurken, bisiklik halkadaki köprübaşı protonları 5.38 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) ve çift bağ protonları ise 7.06 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda ise Boc grubundaki ve ester grubundaki karbonil karbonları sırasıyla 163.3, 153.9 ppm'de rezonans olurken, diğer karbonlar 143.2, 142.4, 81.4, 69.3, 52.3, 28.1 ppm'de rezonans olmuşlardır.

### 3.5. 7-*tert*-Butil-2,3-dimetil-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3,7-trikarboksilat **54**'ün Sentezi

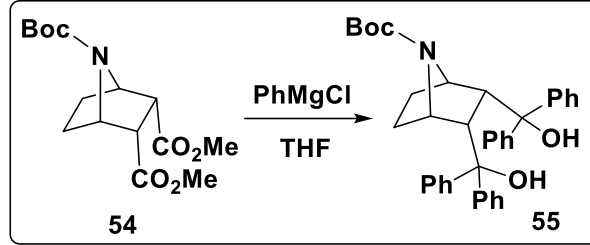


**Şekil 3.8.** Katılma ürünü **49**'un hidrojenasyonu

7-*tert*-Butil-2,3-dimetil-7-azabisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3,7-trikarboksilat'daki olefinik bağlar metanol içerisinde Pd-C katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojenasyonla indirgendi. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak etil asetat-hekzan çözücü karışımında kantitatif verimle hidrojenasyon ürünü 7-*tert*-Butil-2,3-dimetil-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3,7-trikarboksilat **54** elde edildi.

Hidrojenasyon ürünü **54**'e ait <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Ek 1.9'da görülmektedir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda Boc grubundaki metillere ait protonlar 1.45 ppm'de singlet (s, 9H) ve ester gruplarındaki metillere ait protonlar 3.66 ppm'de singlet (s, 6H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Bisiklik halkadaki metilenik protonlar AB sistemi vermişlerdir. Sistemin A kısmı 1.68 ppm'de dublet (d, 2H) ve sistemin B kısmı 1.96 ppm'de dublet (d, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Bisiklik halkada ester gruplarının bağlı olduğu karbona ait protonlar 3.22 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) ve bisiklik halkadaki köprübaşı protonları ise 4.37 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda ise Boc grubundaki ve ester grubundaki karbonil karbonları 171.3 ve 155.0 ppm'de rezonans olurlarken, diğer karbonlar 80.3, 58.7, 52.1, 47.3, 28.3 ve 24.6 ppm'de rezonans olmuşlardır.

### 3.6. 7-*tert*-Butil 2,3-dimetil 7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3,7-trikarboksilat **54**'ün Fenilmagnezyum Klorür ile İndirgenmesi

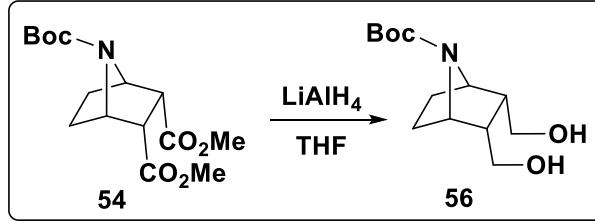


**Şekil 3.9.** Hidrojenasyon ürünü **54**'ün Fenilmagnezyum klorür ile indirgenmesi

Hidrojenasyon ürünü **54** yapısındaki ester gruplarının indirgenmesi için THF içerisinde ve azot atmosferinde fenil magnezyum klörür ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon geri soğutucu altında bir gece boyunca 70°C'de devam edildi. Ardından silika jel kolon kromatografisi ile etilasetat-hekzan çözücü karışımında 7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-di-ilbis(difenilmetanol) **55** %55 verimle elde edildi.

**55**'e ait  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu Ek 1.10'da görülmektedir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda Boc grubu metilleri 1.48 ppm'de singlet (s, 9H), metilenik protonlar AB sistemi vermişlerdir. AB sisteminin A kısmı 1,66-1,79 ppm'de multipllet (m, 2H) ve B kısmı 1,92-1,80 ppm'de multipllet (m, 2H) şeklinde rezonans olurlarken, yapıdaki -CH protonları 3,45 ppm'de multipllet (m, 2H), köprübaşı protonları 3,87 ppm'de dubletin dubleti (dd, 2H) ve -OH protonları çakışarak 4,53 ppm'de (bs, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Yapıdaki fenil gruplarına ait protonlar ise 7,19-7,42 ppm aralığında multipllet (m, 12H), 7,48 ppm'de (d, 4H) ve 7,54 ppm'de (d, 4H) iki ayrı dublet şeklinde rezonans olmuşlardır.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise moleküle ait Boc grubununun metil karbonları 28,3 ppm'de, karbonil grubu 175,5 ppm'de rezonans olmuşlardır. Diğer karbonlar ise sırasıyla 154,9, 145,4, 141,3, 128,9, 127,9, 127,6, 124,8, 124,7, 80,7 ppm'de rezonans olmuşlardır.

### 3.7. 7-*tert*-Butil-2,3-dimetil-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3,7-trikarboksilat **54**'ün LiAlH<sub>4</sub> ile İndirgenmesi



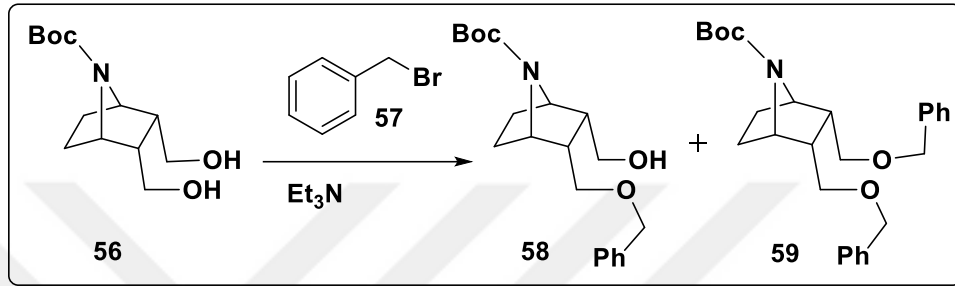
**Şekil 3.10.** Hidrojenasyon ürünü **54**'ün LiAlH<sub>4</sub> ile indirgenmesi

Hidrojenasyon ürünü **54**, ester gruplarının indirgenmesi için -15°C'de THF içerisinde çözülerek azot gazı atmosferinde lityum alüminyumhidrür ile reaksiyona sokuldu. Ham ürünün silika-jel kolon kromatografisi ile metanol-metilen klorür çözücü karışımında saflaştırıldı ve kantitatif verimle indirgenme ürünü *tert*-butil 2,3-bis(hidroksimetil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-7-karboksilat **56** elde edildi.

İndirgenme ürünü **56**'nın <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Ek 1.11'de görülmektedir. Moleküldeki Boc grubunun metil protonları 1.34 ppm'de singlet (s, 9H) şeklinde rezonans olurken, halkadaki metilenik protonlar AB sistemi vermiş ve sistemin A kısmı 1.41 ppm'de multipler (m, 2H) şeklinde rezonans olurken, B kısmı ise 1.71 ppm'de multipler (m, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Bisiklik halkadaki -CH protonları 2.31 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) şeklinde rezonans olurken, -OH protonları 3,62 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Hidroksi grubunun bağlı olduğu karbondaki metilenik protonlarda AB sistemi vermiş ve sistemin A kısmı 3.44 ppm'de multipler (m, 2H) şeklinde rezonans oluken, B kısmı 3.57 ppm'de multipler (m, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Yapıdaki köprübaşı protonları ise 4.12 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. **56**'ya ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda ise Boc grubu karbonil karbonu 156.7 ppm'de, hidroksi gruplarının bağlı olduğu metilenik karbonlar 57.4 ppm'de, köprübaşı karbonları 58.4 ppm'de rezonans olurken, bisiklik halkadaki -CH karbonları 42.1 ppm'de, Boc grubundaki kuarterner karbon 82.1 ppm'de,

bisiklik halkadaki metilenik karbonlar 27.4 ppm'de ve Boc grubunun metil karbonu 16.7 ppm'de rezonans olmuşlardır.

### 3.8. 7-*tert*-Butil-2,3-bis(hidroksimetil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-7-karboksilat **56**'nın Benzil Bromür ile Reaksiyonu



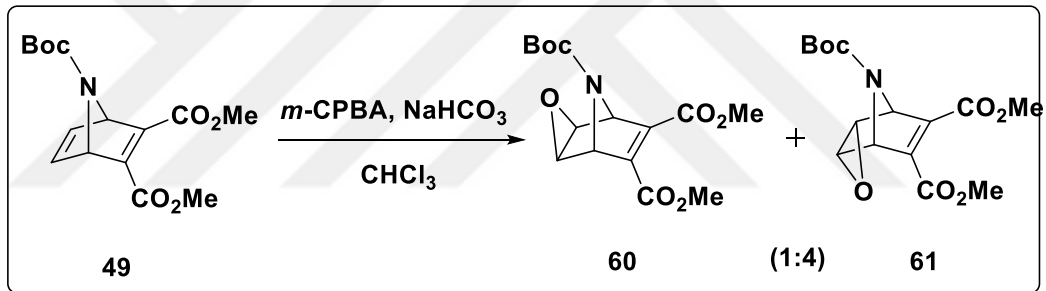
**Şekil 3.11.** İndirgenmiş ürün **56**'nın Benzil bromür ile reaksiyonu

İndirgenmiş diol molekülü **56**'ya 2 ekv benzil bromür ve 2 ekivalent trietilamin ile oda şartlarında reaksiyonu sonucu oluşan ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **58** nolu molekül ile **59** nolu molekül 1:2 oranında elde edildi.

Elde edilen iki molekülünde  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları Ek 1.12 ve Ek 1.13'de verilmiştir. **58** nolu molekülün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda Boc grubu metil protonları 1.37 ppm'de singlet (s, 9H), metilenik protonlar 1,53 ppm'de multipler (m, 4H), OH protonu 2.41 ppm'de geniş singlet (bs, 1H), diğer CH ve  $\text{CH}_2$  protonları sırasıyla 3.50-3.42 ppm'de (m, 2H), 3.60-3.50 ppm'de (m, 2H), 3.81-3.66 ppm'de (m, 2H), 4.52-4.40 ppm'de (m, 2H) rezonans olmuşlardır. Bisiklik yapıdaki köprübaşı protonları 4.07 ppm'de geniş singlet (bs, 2H), aromatik halkanın protonları ise 7.36-7.12 ppm'de multipler (m, 5H) olarak rezonans olmuşlardır.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise 155.4 ppm'de karbonil karbonu, 28.3 ppm'deki metil karbonları çakışmıştır. Diğer karbonlarda 137.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 79.9, 79.8, 73.7, 67.9, 60.1, 59.8 ppm'de rezonans olmuşlardır.

**59** nolu molekülün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda Boc grubu metilleri 1.37 ppm'de singlet (s, 9H), metilenik protonlar 1.59-1.42 ppm'de multipler (m, 4H) ve CH protonları 2.54 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Diğer  $\text{CH}_2$  protonları ise sırasıyla 3.34-3.22 ppm'de multipler (m, 2H), 3.44 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) ve 4.37 ppm'de kuartet (q, 4H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Köprübaşı protonları 4.15 ppm'de geniş singlet (bs, 2H) ve aromatik halkanın protonları ise 7.42-7.18 ppm'de multipler (m, 10H) şeklinde rezonans olmuşlardır.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise karbonil karbonu 155.4 ppm'de rezonans olmuştur. Diğer karbonlar ise 138.2, 128.4, 127.67, 127.6, 79.5, 73.3, 73.2, 67.4, 40.8, 28.4, 23.1 ppm'de rezonans olmuşlardır.

### 3.9. Katılma Ürünü 49'un Epoksidasyonu



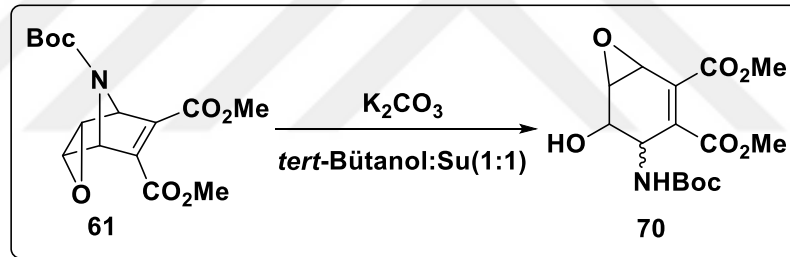
**Şekil 3.12.** Katılma ürünü **49**'un epoksidasyonu

Katılma ürünü **49**'un 1.5 ekv *m*-CPBA ile epoksidasyonu sonucu ekso **60** ve ekso **61** epoksit ürünleri elde edildi. Elde edilen bu iki izomer kolon kromatografisi ile birbirinden ayrılarak saflaştırıldı.

Elde edilen bu iki izomer için  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları Ek. 1.17 ve Ek 1.18'de verilmektedir. **61** nolu endo epoksit molekülünün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuna baktığımızda Boc grubu metilleri 1.44 ppm'de singlet (s, 9H), ester grupları metoksi protonları 3.86 ppm'de singlet (s, 6H) vermiştir. Epoksit halkasındaki protonlar ise 3.97 ppm'de dubletin dubletini (dd, 2H), köprübaşı protonları ise 4.69 ppm'de singlet (s, 1H) ve 4.83 ppm'de singlet (s, 1H) şeklinde rezonans olduğu görülmektedir.  $^{13}\text{C-NMR}$  spekturmunda ise ester grubu karbonil karbonları 165.0 ppm ve 164.9 ppm'de, Boc grubu karbonil karbonu 155.9

ppm'de rezonans olmaktadır. Diğer karbonlar ise sırasıyla 81.3, 65.9, 65.8, 60.4, 59.8, 53.4(2C), 51.9, 51.6, 28.0 rezonans oldukları görülmektedir. **60** nolu ekso epoksit molekülün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuna baktığımızda Boc grubu metilleri 1.44 ppm'de singlet (s, 9H), ester metoksi protonları 3.83 ppm'de singlet (s, 6H) şeklinde rezonans olmaktadır. Epoksit halkasındaki protonlar 3.74 ppm'de dubletin dubleti (dd, 6H), köprübaşı protonları ise 4.90 ppm'de singlet (s, 1H) ve 5.03 ppm'de singlet (s, 1H) şeklinde rezonans olmaktadır.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise ester karbonil karbonu 162.3 ppm'de, Boc karbonil karbonu 155.2 ppm'de rezonans olmaktadır. Diğer karbonlar ise sırasıyla 146.6, 146.5, 81.1, 63.9, 63.5, 56.6, 56.3, 52.6, 28.1 ppm'de rezonans oldukları görülmektedir.

### 3.10. Epoksit Ürünü **61**'in Su ile Reaksiyonu



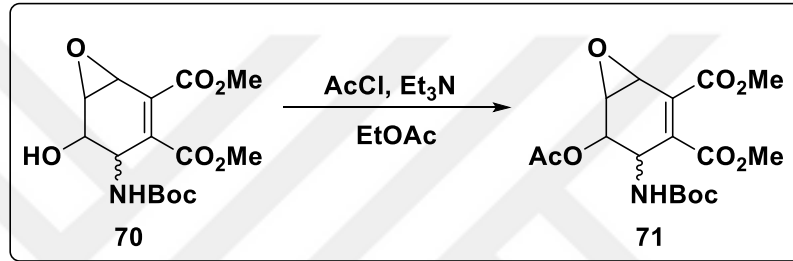
**Şekil 3.13.** Epoksit ürünü **61**'in su ile reaksiyonu

Epoksit ürünü **61** tert-bütanol:su karışımında çözüldü ve üzerine 1 ekv K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eklendi. Reaksiyon geri soğutucu altında 1 gece karıştırıldı ve düzenlenme ürünü **70** izomer karışımı elde edildi.

Düzenlenme ürünü **70**'e ait  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları Ek 1.19'da verilmiştir. **70** nolu moleküle ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda Boc grubu metilleri 1.43-1.42 ppm'de multipler (m, 18H), ester gruplarındaki metoksi protonları 3.78-3.77 ppm'de multipler (m, 12H), epoksit halkasının dibindeki protonlar 3.92-3.79 ppm'de multipler (m, 4H), NHBoc grubunun dibindeki proton 4.57-4.40 ppm'de multipler (m, 2H), OH grubunun dibindeki proton 4.95-4.81 ppm'de multipler (m, 2H) ve NH protonu ise 8.92-8.58

ppm'de multipler (m, 2H) şeklinde rezonans olmaktadır.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna baktığımızda ester karbonil karbonu 167.5 ve 165.4 ppm'de, Boc karbonil karbonu 156.5 ve 156.0 ppm'de rezonans olmaktadır. Diğer karbonlar ise sırasıyla 100.2, 81.5, 81.3, 75.3, 74.7, 67.2, 66.7, 64.3, 63.7, 53.4, 53.2, 49.0, 48.6, 47.6, 47.5, 28.0, 27.9 ppm'de rezonans olmaktadır.

### 3.11. Düzenlenme Ürünü 70'in Asetil Klorür ile Reaksiyonu



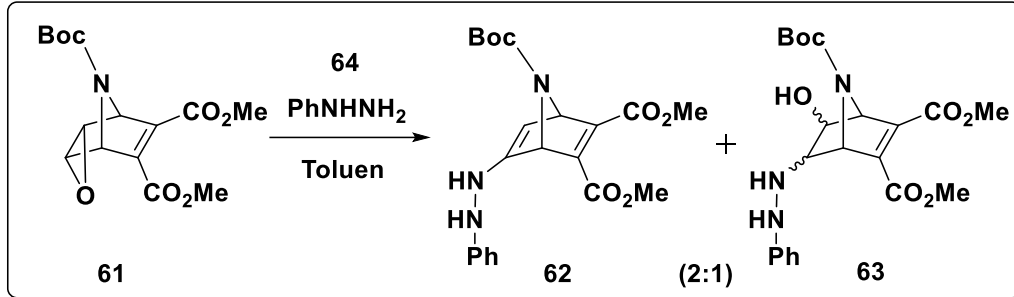
Şekil 3.14. Düzenlenme ürünü 70'in asetil klorür ile reaksiyonu

Düzenlenme ürünü 70 asetil klorür ile etilasetat içerisindeki reaksiyonundan kantitatif verimle asetatlanmış ürün 71 izomer karışımı şeklinde elde edildi.

71 nolu ürüne ait  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları Ek 1.20'de verilmiştir. 71 nolu molekülün  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda Boc grubu metilleri 1.34-1.32 ppm'de multipler (m, 18H), asetatin metil protonları 2.48-2.46 ppm'de multipler (m, 6H), epoksit halkasının dibindeki protonlar 3.48 ppm'de multipler (m, 2H), ester gruplarındaki metoksi protonları 3.81-3.63 ppm'de multipler (m, 12H), NHBoc grubunun dibindeki proton 4.22-4.20 ppm'de multipler (m, 2H), asetatin dibindeki proton 4.74-4.72 ppm'de multipler (m, 2H) ve NH protonu ise 4.87-4.85 ppm'de multipler (m, 2H) şeklinde rezonans olmaktadır.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumuna baktığımızda asetat karbonil karbonu 168.3 ve 168.0 ppm'de, ester karbonil karbonu 165.5, 165.4, 164.3, 164.2 ppm'de, Boc karbonil karbonu 155.9 ve 155.8 ppm'de rezonans olmaktadır. Diğer karbonlar ise sırasıyla 102.6, 102.2, 81.7, 81.6, 73.0, 72.4, 65.1, 64.8, 64.1, 63.8, 53.8, 53.7, 48.6, 48.2, 46.7, 46.3, 28.0, 27.9 ppm'de rezonans olmaktadır.



### 3.12. Epoksit Ürünü 61'in Fenilhidrazin ile Reaksiyonu



Şekil 3.15. Epoksit ürünü 61'in Fenilhidrazin ile reaksiyonu

61 nolu epoksit molekülüne fenilhidrazin ile 150°C'de toluen içerisindeki reaksiyonundan katılma ürünleri 62 ve 63, 2:1 oranında elde edildi. Bu iki katılma ürünü kolon kromatografisi ile saflaştırılma işlemi gerçekleştirildi. Epoksit halkasının açılması sırasında elde edilen hidroksil grubunun reaksiyon sıcaklığında bir kısmının dehidratasyonu ile 62 elde edilirken; epoksit açılma ürünü 63 ise izomer karışımı şeklinde elde edildi.

62 ve 63 nolu moleküllere ait  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları Ek 1.21 ve Ek 1.22'de verilmiştir. 62 nolu molekülün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda Boc grubuna ait metiller çakışarak 1.48 ppm'de singlet (s, 9H), ester gruplarındaki metoksi protonları 3.68 ppm (s, 3H) ve 3.71 ppm'de (s, 3H) singlet vermişlerdir. Bisiklik yapıdaki köprübaşı protonları 5.60 ppm'de singlet (s, 1H) ve 6.05 ppm'de triplet (t, 1H) olarak rezonans olmuşlardır. Moleküldeki CH protonu 7.23 ppm'de dubletin dubleti (dd, 1H) ve NH protonları 12.12 ppm (s, 1H) ve 5.85 ppm'de singlet (s, 1H) vermişlerdir. Aromatik halkanın protonları ise 7.18 ppm (t, 2H), 7.02–6.98 ppm (m, 2H), 6.89 ppm (t, 1H)'de rezonans oldukları görülmektedir. 62 nolu molekülün  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise 171.3 ppm'de Boc karbonil karbonu ve 163.4 ppm'de ester karbonu rezonans olduğu gözlenmiştir. Diğer karbonlarında sırasıyla 149.4, 142.9, 130.5, 129.3, 124.2, 122.5, 122.1, 114.0, 113.4, 110.1, 83.9, 52.3, 51.9, 48.3, 27.9 ppm'de rezonans oldukları görülmektedir. 63 nolu molekülün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuna baktığımızda izomer karışımı görülmektedir. Boc grubu metilleri 1.34-1.31 ppm'de multipl (m, 18H), ester gruplarındaki metoksi

protonları 3.65-3.64 ppm'de multiplet (m, 12H), köprübaşı protonları 3.89-3.81 ppm'de multiplet (m, 4H) şeklinde rezonans oldukları görülmektedir. Bisiklik yapıdaki CH protonları 4.31-4.27 ppm'de multiplet (m, 4H) ve 4.60-4.46 ppm'de multiplet (m, 4H), NH protonları ise 4.96-4.84 ppm'de multiplet (m, 4H) şeklinde rezonans olduğu görülmektedir. Aromatik halkanın protonları ise 7.45-7.38 ppm'de multiplet (m, 6H) ve 7.65-7.45 ppm'de multiplet (m, 4H) şeklinde rezonans olduğu görülmektedir. **63** nolu molekülün <sup>13</sup>C-NMR spektrumuna baktığımızda ise Boc karbonil karbonu 170.2 ve 170.1 ppm' de, ester karbonil karbonları ise 167.7 ve 167.6 ppm'de rezonans oldukları görülmektedir. Diğer karbonlar ise sırasıyla 156.7, 156.6, 150.8, 150.7, 131.7, 129.1, 129.0, 123.2, 123.0, 87.8, 87.0, 80.7, 80.6, 64.0, 63.9, 59.8, 58.9, 52.8, 52.2, 52.2, 51.1, 50.5, 50.0, 48.1, 47.9, 28.1, 28.0 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir.

## **4. ARAŞTIRMA BULGULARI**

### **4.1. Saflaştırma**

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Perin 1966).

### **4.2. Kromatografik Ayrımlar**

#### **4.2.1. Kolon Kromatografisi**

Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Sigma Aldrich )

#### **4.2.2. İnce tabaka kromatografisi**

Silikajel 60 HF<sub>254+366</sub> (preperatif) (Sigma Aldrich)

### **4.3. Spektrumlar**

#### **4.3.1. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları**

<sup>1</sup>H-NMR Bruker 400 MHz spektrometre

<sup>1</sup>H-NMR Varian 400 MHz spektrometre

<sup>13</sup>C-NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

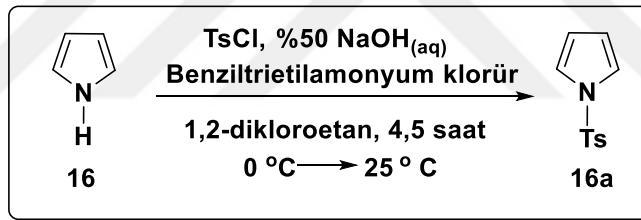
<sup>13</sup>C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

## 4.4. Deneyler

### 4.4.1. Korunmuş Pirol Bileşiklerinin Sentezi

Pirol bileşikleriyle yapılacak reaksiyonlarda, gerek Diels-Alder gerekse dimer oluşturulan reaksiyonlarda yan ürünün oluşumunun azaltılması ve reaksiyonlarda kompleksleşme ürünlerinin engellenmesi için pirol grubu azot atomu üzerinden korunmuştur. Koruma reaktiflerinin karakteri pirol halkasının reaktivitesini direkt olarak etkilemektedir. Bu reaktivite farkından faydalanarak aza-bisiklo bileşikleri için yeni türevlerin oluşumu için bir kapı açacaktır.

#### 4.4.1.a. *N*-Tosil-1*H*-Pirol (**16a**)

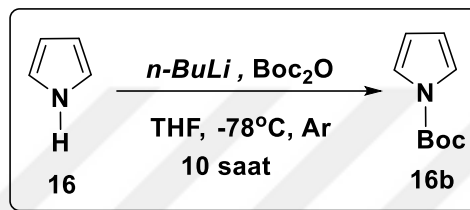


250 mL'lik bir balona 5 g (74.6 mmol) pirol **16**, taze kristallendirilmiş 14.3 g (74.6 mmol) Tosil klorür, 0.35 g benziltriethylamonyum klorür alınarak 100 mL 1,2-dikloroetan'da çözüldü. Ardından balon tuz-buz banyosuna (-5°C) yerleştirildi ve üzerine %50'lik 40 mL NaOH çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra reaksiyon kabının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve bu sıcaklıkta 4,5 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı ve üzerine 2x50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ilave edilip 2x50 mL NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %50 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Hekzan çözücü karışımında silika jelde kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve %95 verimle 10.72 g (48.5 mmol) *N*-Tosil-1*H*-Pirol (**16a**) elde edildi. Elde edilen ürün CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Hekzan çözücü karışımında kristallendirildi. E.N: 110-112°C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 7.80-7.73 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.16 (t,  $J$ =2.33 Hz, 2H), 6.29 (t,  $J$ =2.33 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 146.9, 138.3, 131.9, 128.8, 122.7, 115.4, 23.5.

#### 4.4.1.b. *tert*-Butil 1*H*-pirol-1-karboksilat (**16b**)

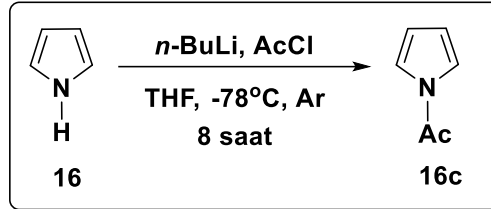


250 mL'lik iki boyunlu bir balona 5 g (74.6 mmol) pirol **16** alınarak 100 mL yeni destillenmiş THF'de çözüldü ve balonun boyunlarından biri azot gazı girişiyle, diğeri ise cam kapak ile kapatıldı. Reaksiyon karışımı -78°C'ye soğutuldu. Ardından manyetik olarak karıştırılan karışıma, yine aynı sıcaklıkta 31.5 mL (82 mmol) 2.6 M'lık *n*-Butil lityumun toluendeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. 30 dakikalık karıştırmanın ardından reaksiyon karışımına 16.3 gr (74.6 mmol) di-*tert*-butil dikarbonat 15 dakikada ilave edildi. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesine müsaade edilerek, reaksiyon karışımı 10 saat karıştırıldı. Ardından reaksiyonu hidroliz etmek için karışıma kontrollü olarak 5 mL su ilave edildi ve THF evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de çözülerek 2x100 mL su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **16b** %98 verimle 12.23 g (73.1 mmol) elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 7.24 (t,  $J$ = 2.38 Hz, 2H), 6.22 (t,  $J$ =2.38 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 149.1, 120.2, 112.0, 83.7, 28.2.

#### 4.4.1.c. 1-(1*H*-Pirrol-1-il)etanon (**16c**)

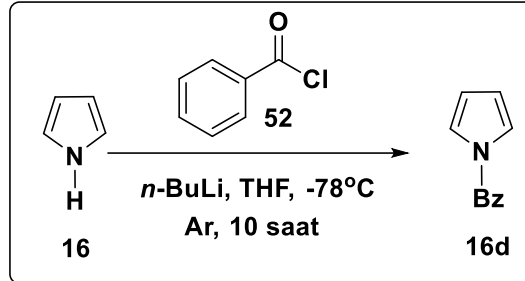


250 mL'lik iki boyunlu bir balon içerisine 5 g (74.6 mmol) pirol **16** alınarak 100 mL THF'de çözüldü ve balonun boyunlarından biri azot gazı girişiyle, diğeri ise cam kapak ile kapatıldı. Reaksiyon karışımı  $-78^\circ\text{C}$  ye soğutuldu. Ardından manyetik olarak karıştırılan karışıma, aynı sıcaklıkta 31.5 mL (82 mmol) 2.6 M'lık *n*-Butil lityumun toluendeki çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. 30 dakikalık karıştırmanın ardından reaksiyon karışımına 6.43 g (74.6 mmol) asetil klorür yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için 8 saat karıştırıldı, ardından hidroliz etmek için reaksiyon balonuna kontrollü olarak 5 mL su ilave edildi ve THF evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 'de çözümlenerek 2x100 mL su ile yıkandı,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulan organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisinde %10 etil asetat-hekzan çözücü karışımından süzülerek, %62 verimle 5.05 g (46.3 mmol) 1-(1*H*-pirrol-1-il)etanon **16c** sıvı olarak saflaştırıldı.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta = 7.28$  (m, 2H), 6.29 (m, 2H), 2.52 (s, 3H),

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta = 167.9, 119.5, 113.4, 22.5$ .

#### 4.4.1.d. Fenil(1*H*-pirol-1-il)metanon (**16d**)

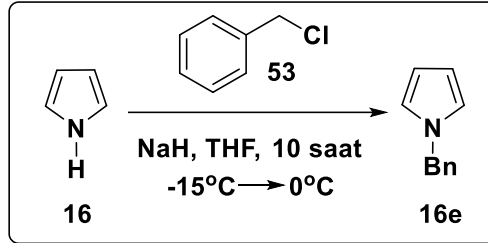


250 mL'lik 2 boyunlu bir balona 5 g (74.6 mmol) pirol **16** alınarak, 100 mL THF'de çözüldü ve balonun boyunlarından biri azot gazı girişiyle, diğeri ise cam kapak ile kapatıldı. Reaksiyon karışımı -78°C'ye soğutuldu. Ardından manyetik olarak karıştırılan karışıma yine aynı sıcaklıkta 31.5 mL (82 mmol) 2.6 M'lık *n*-Butil lityumun toluendeki çözeltisi 10 dakikada ilave edildi. 30 dakikalık karışmanın ardından reaksiyon karışımına 10.49 g (74.6 mmol) benzoil klorür (**52**) 15 dakikada ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelmesi için bir gece karıştırıldı, ardından reaksiyonu hidroliz etmek için reaksiyon balonuna kontrollü olarak 5 mL su verildi ve THF evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de çözülerek 2x100 mL su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulan organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika-jel kolon kromatografisi yardımıyla %10 etil asetat-hekzan çözücü karışımından süzülde ve %98 verimle 12,52 g (73,1 mmol) fenil(1*H*-pirol-1-il)metanon **16d** molekölü sıvı olarak saflaştırıldı.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 7.73 (dd, *J*= 6.5, 2.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J*= 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*= 7.7, 6.5 Hz, 2H), 7.28 (t, *J*=2.39 Hz, 2H), 6.34 (t, *J*=2.39 Hz, 2H),

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 167.9, 133.5, 132.5, 129.7, 128.7, 121.5, 113.4.

#### 4.4.1.e. *N*-Benzil-1*H*-pirol (**16e**)



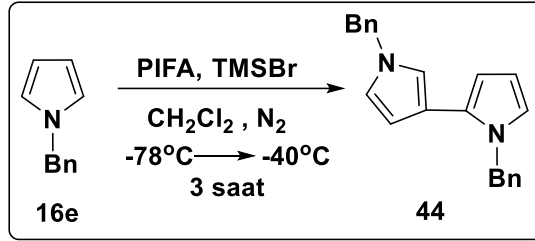
250 mL'lik 2 boyunlu bir balona 5 g (74.6 mmol) pirol **16** alınarak azot atmosferinde 100 mL THF'de çözüldü ve reaksiyon karışımı -15°C'ye soğutulmuş tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Ardından manyetik olarak karıştırılan karışıma yine aynı sıcaklıkta 1.97 g (82 mmol) sodyum hidrür ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımına 9.44 g (74.6 mmol) benzil klorür (**53**) 30 dakikada ilave edilerek, reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi ve reaksiyonun tamamlanması için bir gece karıştırıldı. Reaksiyon karışımını hidroliz etmek için kontrollü olarak 5 mL su ilave edildi ve THF evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de çözülerek 2x100 mL su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulan organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham üründen önce vakum destilasyonu ile destillendi, ardından silika jel kolondan hekzan ile süzülde ve sıvı olarak 8.56 g (54.5 mmol) *N*-Benzil-1*H*-pirol **16e** %73 verimle sentezlendi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 7.39 (m, 3H), 7.20 (d, *J*=6.97 Hz, 2H), 6.78 (t, *J*=2.30 Hz, 2H), 6.30 (t, *J*=2.30 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H),

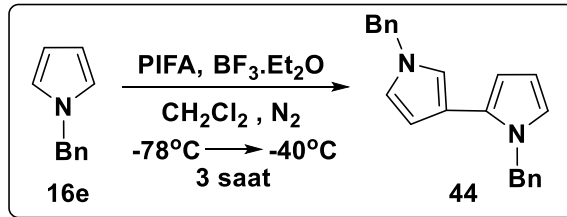
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 138.5, 129.0, 127.9, 127.3, 121.5, 108.8, 53.6.



#### 4.4.2. 2,3-*N,N*-Dibenzil bispirol (44)



1 g (6.36 mmol) *N*-benzil pirol (**16e**) 30 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 'de çözümlenerek 100 mL'lik iki boyunlu bir balona alındı, balon  $-78^\circ\text{C}$ 'deki banyoya yerleştirildi. Balonun boyunlardan birinin ağzına azot gazı takıldı ve diğer boyun cam kapak ile kapatıldı. Ardından manyetik olarak karıştırılan çözeltiye 0.64 g (4.24 mmol) TMSBr ve 0.912 g (2.12 mmol) PIFA ilave edildi. Banyo sıcaklığının  $-40^\circ\text{C}$ 'ye gelmesine müsaade edildi ve reaksiyon bu şartlarda 3 saat karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımına 50 mL  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  çözeltisi ilave edildi. Organik faz,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün karışımı silika jel kolon kromatografisinde hekzan ile saflaştırıldı ve %58 verimle 0.58 g (1.84 mmol) *N,N*-Dibenzil-1*H*,1*H*-2,3-bispirol **44** elde edildi.



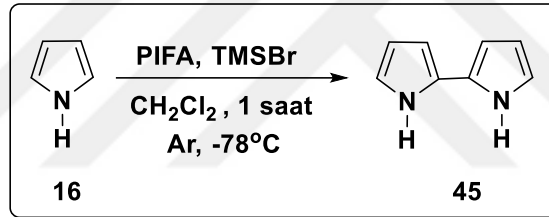
1 g (6.36 mmol) *N*-benzil pirol (**16e**) 30 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 'de çözümlenerek 100 mL'lik iki boyunlu bir balona alındı ve balon  $-78^\circ\text{C}$ 'deki banyoya yerleştirildi. Balonun boyunlardan birinin ağzına azot gazı takıldı ve diğer boyun cam kapak ile kapatıldı. Ardından manyetik olarak karıştırılan çözeltiye 0.50 mL (4.24 mmol)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ve 0.91 g (2.12 mmol) PIFA ilave edildi. Ortam sıcaklığı  $-40^\circ\text{C}$ 'ye gelmesine müsaade edildi ve reaksiyon bu şartlarda 3 saat karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımına 20 mL  $\text{NaHCO}_3$  çözeltisi ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alındı 2x50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile ekstrakte edildi. Organik faz,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolondan

%10 EtOAc-hekzan karışımından elü edildi ve ürün %71 verimle 0.71 g (2.26 mmol) *N,N*-Dibenzil-2,3-bispirol **44** elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 7.21-7.31 (m, 6H), 7.07-6.98(m, 4H), 6.67(d,  $J$ =3.0, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (t,  $J$ =3.0 Hz, 1H), 6.55 (t,  $J$ =2.1 Hz, 1H), 6.21-6.18 (m, 2H), 6.14 (t,  $J$ =3.0, 2.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.98 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 139.2, 137.7, 129.7, 128.6, 128.5, 127.6, 126.9, 126.2, 121.4, 121.2, 119.4, 116.2, 109.1, 107.9, 106.9, 53.4, 50.6.

#### 4.4.3. 2,2-*N,N*-Bispirol (**45**)

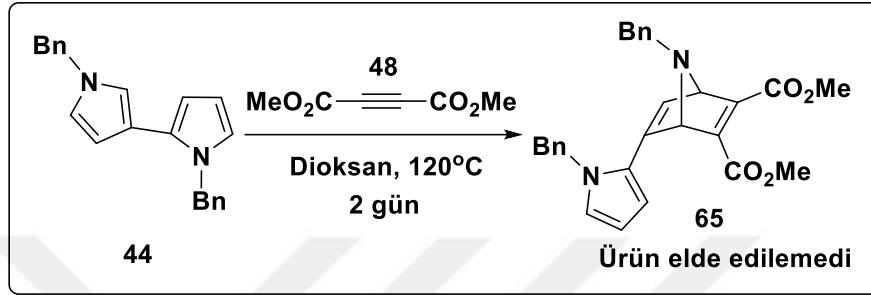


100 mL'lik iki boyunlu bir balona 0,25 g (0.9 mmol) pirol (**16**) alındı. 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde çözüldü ve ortam sıcaklığı sıvı azot ile -78°C'ye getirildi. Balonun boyunlarının birinden Ar gazı geçirildi diğerine ise cam kapak takıldı. Daha sonra üzerine 0,26 g (0.3 mmol) PIFA (2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde başka bir kapta çözümlenerek eklendi.) ve 1.6 mL (0.6 mmol) TMSBr yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon 1 saat boyunca manyetik olarak karıştırıldı. Üzerine 20 mL doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi hazırlanıp eklendi. Karışım ayırma hunisine alındı ve 2x50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi ile %10 EtOAc-hekzan karışımından saflaştırıldı.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 8.22 (bs, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.26 (t, 2H), 6.24 (d, 2H).

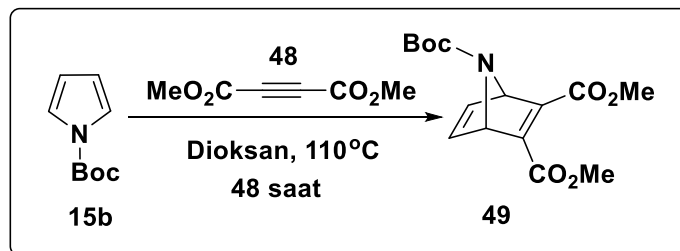
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = 117.8, 109.6, 103.8, 76.9, 29.9$ .

#### 4.4.4. 2,3-*N,N*-Dibenzil bispirol 44'ün Dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ile Katılma Reaksiyonu



0,25 g (0.80 mmol) 2,3-*N,N*-dibenzil bispirol **44** molekülü ve 0.23 g (1.60 mmol) DMAD molekülü 1 mL dioksanda çözülerek termoliz tüpü içerisine alındı. Termoliz tüpü içerisinden Ar gazı geçirilerek ortam inert yapıldı. Termoliz tüpü yağ banyosuna yerleştirilerek sıcaklık 120°C'ye getirildi ve reaksiyon karışımı 48 saat boyunca aynı sıcaklıkta manyetik olarak karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon sonucunda; reaksiyon kabı oda sıcaklığına getirildi. Reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı ve 2x50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{NaHSO}_4$  üzerinden kurutulularak evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Yapılan analizler sonucu beklenen ürün elde edilemedi.

#### 4.4.5. *N*-Boc pirol (15b)'nin Dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ile Katılma Reaksiyonu

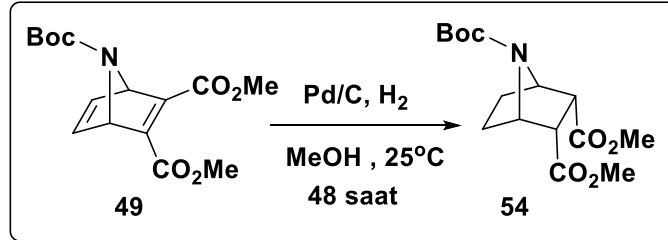


1 g (5.98 mmol) *N*-Boc pirol **16b** ve 1.02 g (7.18 mmol) DMAD molekülü (**48**) 2 mL dioksanda çözülerek termoliz tüpüne alındı. Termoliz tüpünün içerisinde Ar gazı geçirildi ve sıcaklığı 110°C olan banyoya yerleştirildi. Karışım 48 saat aynı ısıda bekletildikten sonra organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile % 10 etil asetat-hekzan çözücü karışımıyla saflaştırıldı ve %91 verimle 1.68 g (5.44 mmol) 7-*tert*-butil 2,3-dimetil 7-azabisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3,7-trikarboksilat **49** elde edildi.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ= 7.13 (bs, 2H), 5.45 (brs, 2H), 3.81 (s, 6H), 1.41 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ= 163.5, 154.2, 143.5, 142.7, 81.7, 69.4, 52.5, 28.3.

#### 4.4.6. Katılma Ürünü 49'un Hidrojenasyonu

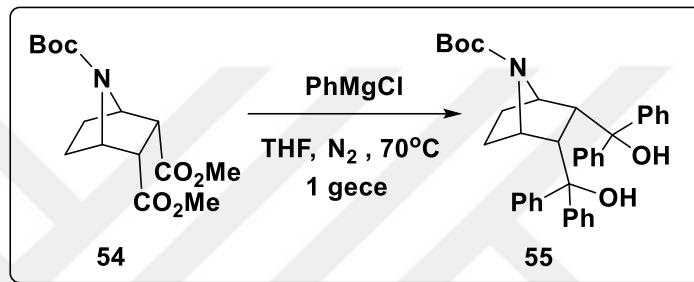


100 mL'lik iki boyunlu bir balonda 1g (3.23 mmol) katılma ürünü **49**, 25 mL metanolde çözülerek üzerine katalitik miktarda Pd/C ilave edildi. Ardından boyunlardan birine hidrojen gazı girişi diğerine de içerdeki havayı uzaklaştırmak için musluk takıldı, sonra balonun içerisindeki hava vakumla uzaklaştırıldı ve balon içine hidrojen gazı verildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında ve hidrojen gazı atmosferinde 48 saat karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımından Pd/C'ü uzaklaştırmak için adi süzgeç kağıdından süzülde ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle 1 g (3.2 mmol) 7-*tert*-butil 2,3-dimetil 7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3,7-trikarboksilat **54** elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 4.36 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.20 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 171.3, 155.1, 80.6, 59.3, 51.9, 47.5, 28.4, 25.1.

#### 4.4.7. Hidrojenasyon Ürünü 54'ün Fenilmagnezyum klorür ile İndirgenme Reaksiyonu

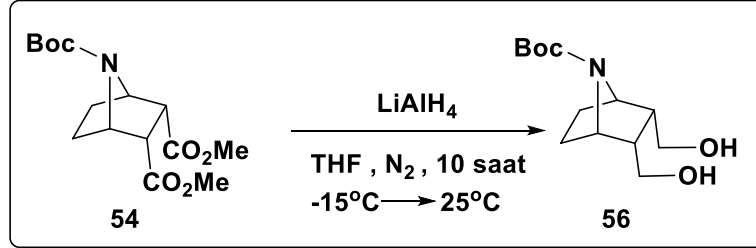


100 mL'lik iki boyunlu bir balona 1 g (3.19 mmol) hidrojenasyon ürünü **54** alındı ve balonun ağızlarından birine azot gazı, diğerine ise cam kapak takılarak balonun ağızları kapatıldı. Ardından balonun içerisine taze destillenmiş 50 mL THF ilave edildi ve geri soğutucu altında 70°C sıcaklıkta manyetik olarak karıştırıldı. Ardından çözeltiye PhMgCl çözeltisi kontrollü bir şekilde ilave edilerek 10 dakikada verildi. Karışım aynı şartlarda 1 gece boyunca karıştırıldı. 1 gece ilaveten karıştırıldıktan sonra karışıma 10 mL doygun NH<sub>4</sub>Cl ilave edildi ve 5 dakika karıştırıldı. Çözelti süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün silika jel kolon kromatografisinde %15 etil asetat-hekzan çözücü karışımından saflaştırıldı. %55 verimle 0,62 g (1,34 mmol) 7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-diilbis(difenilmetanol) **55** elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.42-7.19 (m, 12H), 4.53 (bs, 2H), 3.87 (dd, *J* = 9.9, 3.9 Hz, 2H), 3.54-3.27 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 175.5, 154.9, 145.4, 141.3, 128.9, 127.9, 127.6, 124.8, 124.7, 80.7, 28.3.

#### 4.4.8. Hidrojenasyon Ürünü 54'ün LiAlH<sub>4</sub> ile İndirgenmesi

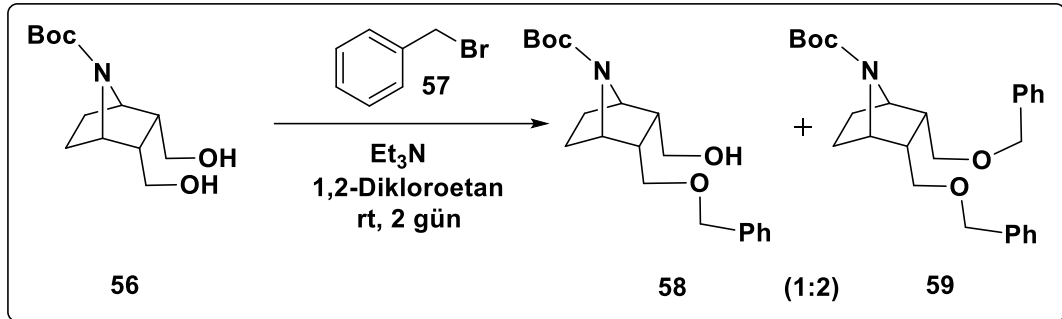


100 mL'lik 2 boyunlu bir balona 1 g (3.19 mmol) 7-*tert*-butil-2,3-dimetil-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-2,3,7-trikarboksilat **54** alınarak, balonun ağızlarından birine azot gazı, diğerine ise cam kapak takıldı. Ardından balonun içerisine taze destillenmiş 30 mL THF ilave edildi ve balon buz banyosuna yerleştirilerek, manyetik olarak karıştırıldı. Ardından çözeltiye kontrollü bir şekilde 1.19 g (31.3 mmol) lityum alüminyumhidrür ilave edildi. Karışımın sıcaklığının yavaş yavaş oda sıcaklığına gelmesine müsaade edilerek, karışım 10 saat karıştırıldı. Ardından karışıma 5 mL etanol ilave edilerek 5 dakika karıştırıldı, çözelti süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle 0.82 g (3.19 mmol) *tert*-butil-2,3-bis(hidroksimetil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan-7-karboksilat **56** elde edildi.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm): δ= 4.12 (bs, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.57-3.44 (m, 4H), 2.31 (bs, 2H), 1.71-1.41 (m, 4H), 1.34 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm): δ= 156.7, 82.1, 58.4, 57.4, 42.1, 27.5, 16.7.

#### 4.4.9. İndirgenmiş Ürün 56'nın Benzil Bromür ile Reaksiyonu



100 mL'lik bir balona 1 g (3.89 mmol) diol bileşiği **56** alındı ve 100 mL 1,2-dikloroetan içinde çözüldü. Üzerine 0.92 mL (7.77 mmol) benzil bromür (**57**) ve 1.08 mL (7.77 mmol) trietilamin buz banyosunda  $0^\circ\text{C}$  de ilave edildi. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldıktan sonra karışım ayırma hunisine alındı. Organik faz 2x100 mL etilasetat ile ekstrakte edilip  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutularak süzüldü. Oluşan ürün karışımı ince tabaka kromatografisi ile %15 EtOAc-hekzan çözücü karışımından saflaştırılarak **1:2** oranında **58** ve **59** elde edildi.

**58** nolu molekül için;

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta = 7.36\text{-}7.12$  (m, 5H),  $4.52\text{-}4.40$  (m, 2H), 4.07 (s, 2H),  $3.81\text{-}3.66$  (m, 2H),  $3.60\text{-}3.50$  (m, 2H), 3.42 (ddd,  $J = 13.9, 10.4, 5.3$  Hz, 2H), 2.41 (s, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

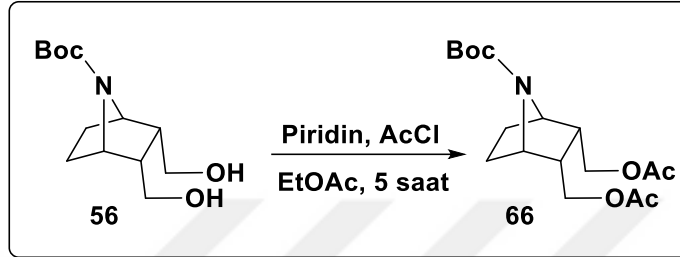
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta = 155.4, 137.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 79.9, 79.8, 73.7, 67.9, 60.0, 59.8, 28.3$ .

**59** nolu molekül için;

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta = 7.42\text{-}7.18$  (m, 10H), 4.37 (q,  $J = 12.0$  Hz, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.44 (s, 2H),  $3.34\text{-}3.22$  (m, 2H), 2.54 (d,  $J = 45.8$  Hz, 2H),  $1.59\text{-}1.42$  (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 155.4, 138.2, 128.4, 127.7, 127.6, 79.5, 73.3, 73.2, 67.4, 40.8, 28.4, 23.1.

#### 4.4.10. İndirgenmiş Ürün 56'nın Asetil Klörür ile Reaksiyonu



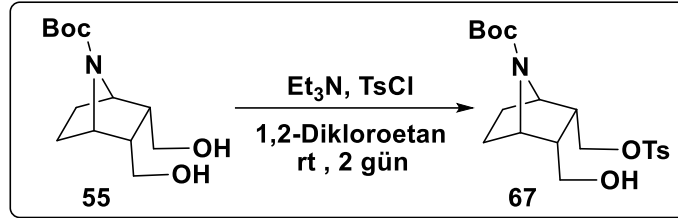
50 mL'lik bir balona 0.25 g (0.97 mmol) diol bileşiği **56** alındı ve 10 mL EtOAc içerisinde çözüldü. Balon buz banyosuna yerleştirildi ve üzerine 2 mL piridin eklendi. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra üzerine damla damla 0.28 mL (3.89 mmol) asetil klorür eklendi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı ve doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile muamele edilerek 2x50 mL EtOAc ile ekstrakte edilip, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Daha sonra süzgeç kağıdından süzülde, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 EtOAc-hekzan çözücü karışımıyla saflaştırıldı ve kantitatif verimle **66** elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 4.31-4.09 (m, 4H), 4.08-3.98 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.66 (dd,  $J$  = 22.1, 10.3 Hz, 4H), 1.47 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 170.7, 155.2, 79.9, 76.7, 70.5, 61.4, 39.8, 28.3, 20.8.



#### 4.4.11. İndirgenmiş Ürün 56'nın *p*-Toluen Sülfonil Klorür ile Reaksiyonu

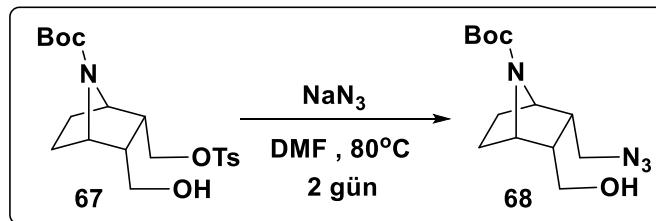


100 mL'lik reaksiyon balonu içine 1 g (3.89 mmol) diol **56** alındı ve 100 mL 1,2-dikloroetan içinde çözüldü. Üzerine 0.89 g (4.66 mmol) *p*-toluen sülfonil klorür ve 1.08 mL (7.77 mmol) trietilamin 0°C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve 2 gün karıştırıldıktan sonra ayırma hunisine alındı. 2x100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ekstrakte edildi ve organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %75 verimle elde edilen tosillenmiş ürün **67**, kolon kromatografisi ile %10 EtOAc-hekzan çözücü karışımıyla saflaştırıldı.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 7.69-7.67 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.78 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.34 (dd, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 155.5, 142.8, 137.4, 129.5, 127.0, 79.5, 71.8, 67.6, 59.8, 47.1, 42.0, 29.7, 28.2, 23.9, 21.4, 14.1.

#### 4.4.12. 67 no'lu Molekülün NaN<sub>3</sub> ile Reaksiyonu



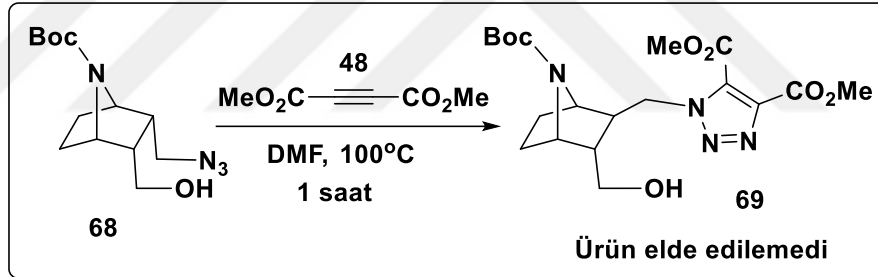
100 mL'lik reaksiyon balonuna 1 g (2.43 mmol) tosillenmiş molekül **67** alındı ve 40 mL DMF içinde çözüldü. Üzerine 0.95 g (14.58 mmol) NaN<sub>3</sub> ilave edildi ve 80°C sıcaklıkta

geri soğutucu sistemde 2 gün karıştırıldı. Ham ürün 2x100 mL EtOAc ile ekstrakte edildi ve organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromorografisi ile %25 EtOAc-hekzan çözücü karışımıyla saflaştırıldı ve 0.65 g (%95) **68** elde edildi.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$ = 4.14 (s, 2H), 3.82 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 3H), 2.87 (s, 2H), 1.68 (dd,  $J$  = 19.6, 5.6 Hz, 4H), 1.47 (s, 9H).

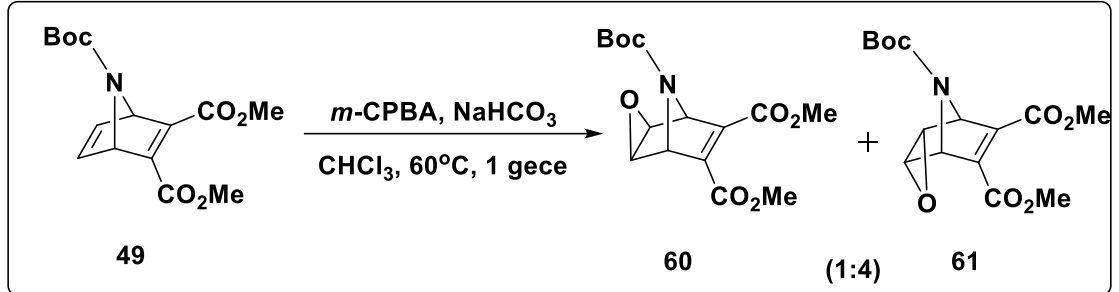
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$ = 155.6, 79.6, 71.9, 67.7, 60.1, 47.1, 31.9, 29.7, 28.3, 22.7, 14.1.

#### 4.4.13. Azido Alkol **68**'in DMAD ile Reaksiyonu



25 mL'lik reaksiyon balonuna 0.1 g (0.36 mmol) azido alkol **68** bileşiği alındı, 2 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 0.87 mL (0.71 mmol) DMAD (**48**) eklendi ve 100 °C'de geri soğutucu altında 1 saat karıştırıldı. Ham ürün ayırma hunisine alındı ve 2x50 mL EtOAc ile yıkandı. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Yapılan analizler sonucu beklenen triazol yapısı **69** elde edilemedi.

#### 4.4.14. Katılma Ürünü 49'un Epoksidasyonu



100 mL'lik bir balonuna 1 g (3.23 mmol) katılma ürünü **49** alındı ve 100 mL CHCl<sub>3</sub> içerisinde çözüldü. Üzerine 1.2 g (4.85 mmol) %70-75'lik *m*-CPBA ve 0.27 g (3.23 mmol) NaHCO<sub>3</sub> eklendi ve geri soğutucu altında 1 gece boyunca karıştırıldı. Karışım ayırma hunisine alındı, 2x100 mL CHCl<sub>3</sub> ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisinden %10 EtOAc-hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı. 1.fraksiyonda 0.84 g (%80) **61** endo epoksit elde edildi. 2.fraksiyonda ise 0.21 g (%20) **60** ekso epoksit elde edildi.

Endo (**61**) epoksit için;

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 4.83 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 1.44 (s, 9H).

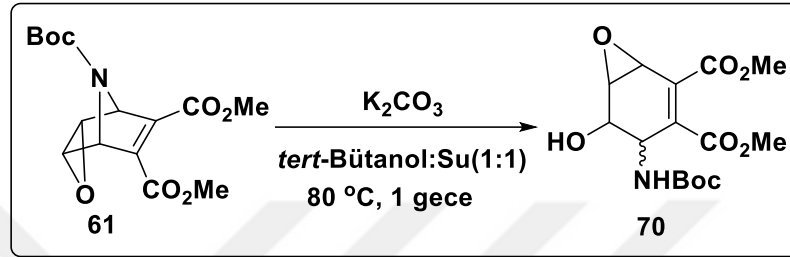
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 165.0, 164.9, 155.9, 81.3, 65.9, 65.8, 60.4, 59.8, 53.4(2C), 51.9, 51.6, 28.0.

Ekso (**60**) epoksit için;

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 5.03 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.74 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 162.3, 155.2, 146.6, 146.5, 81.1, 63.9, 63.5, 56.6, 56.3, 52.6, 28.1.

#### 4.4.15. Epoksit Ürünü 61'in Su ile Reaksiyonu

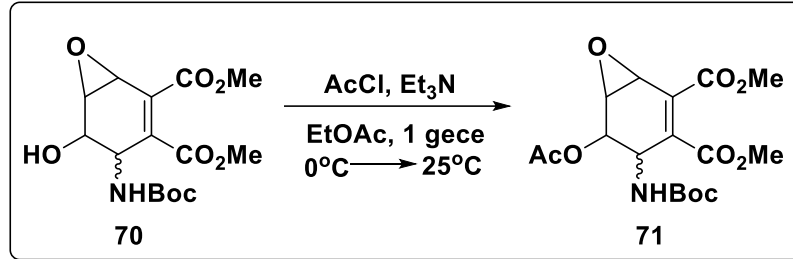


25 mL'lik bir balona 0.25 g (0.77 mmol) epoksit bileşiği **61** alındı ve 10 mL *tert*-bütanol:su (1:1) karışımında çözüldü. Üzerine 0.11 g (0.77 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eklendi ve geri soğutucu altında 1 gece karıştırıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 2x50 ml EtOAc ile ekstrakte edildikten sonra, organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün metanolde kristallendirildi ve 0.17 g (%65) düzenlenme ürünü **70** izomer karışımı elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 8.92-8.58 (m, 2H), 4.95-4.81 (m, 2H), 4.57-4.40 (m, 2H), 3.92-3.79 (m, 6H), 3.78-3.77 (m, 12H), 1.43-1.42 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 167.5, 165.4, 156.5, 156.0, 100.2 (2C), 81.5, 81.3, 75.3, 74.7, 67.2, 66.7, 64.3, 63.7, 53.4, 53.2, 49.0, 48.6, 47.6, 47.5, 28.0, 27.9.

#### 4.4.16. Düzenlenme Ürünü 70'in Asetil Klorür ile Reaksiyonu

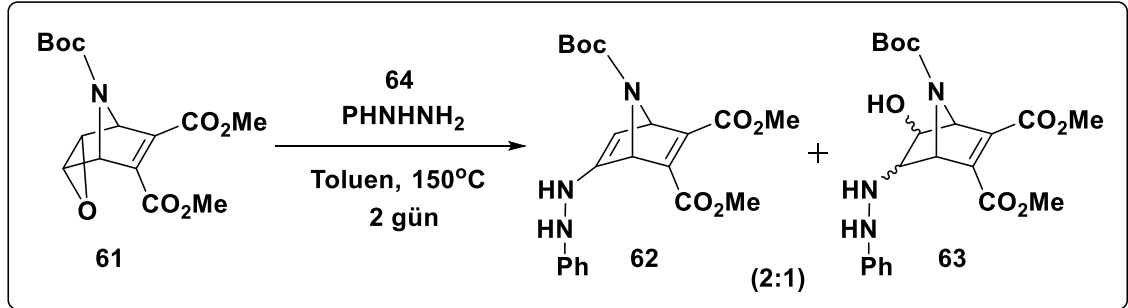


25 mL'lik bir balona 0.25 g (0.73 mmol) düzenlenme ürünü **70** alındı ve 20 mL EtOAc içerisinde çözüldü. Reaksiyon balonu buz banyosuna yerleştirildi ve üzerine 2 mL piridin eklendi. Reaksiyon soğutulduktan sonra bir miktar etil asetat içerisinde 0.21 mL (2.91 mmol) asetil klorür çözülerek yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına alındı ve 1 gece karıştırıldı. Reaksiyon karışımı doygun NaHCO<sub>3</sub> ile muamele edildi ve 2x50 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle 0.28 g **71** izomer karışımı elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 4.87-4.85 (m, 2H), 4.74-4.72 (m, 2H), 4.22-4.20 (m, 2H), 3.81-3.63 (m, 12H), 3.48 (s, 4H), 2.48-2.46 (m, 6H), 1.34-1.32 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 168.3, 168.0, 165.5, 165.4, 164.3, 164.2, 155.9, 155.8, 102.6, 102.2, 81.7, 81.6, 73.0, 72.4, 65.1, 64.8, 64.1, 63.8, 53.8, 53.7, 48.6, 48.2, 46.7, 46.3, 28.0, 27.9.

#### 4.4.17. Epoksit Ürünü 61'in Fenilhidrazin ile Reaksiyonu



25 mL'lik reaksiyon balonuna 0.25 g (0.77 mmol) epoksit ürünü **61** alındı ve 10 mL toluende çözüldü. Üzerine 0.15 mL (1.54 mmol) fenilhidrazin (**64**) eklendi ve geri soğutucu altında 150°C'de 2 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı soğutuldu, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 2x50 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisinde %15 EtOAc-hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı. 1.fraksiyonda 0.21 g (%65) **62** elde edildi. 2.fraksiyonda ise 0.12 g (%35) **63** izomer karışımı elde edildi.

**62** nolu molekül için; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ= 12.12 (s, 1H), 7.23 (dd, *J*= 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.05 (t, *J*= 3.3 Hz, 1H), 5.94-5.83 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ= 171.3, 163.4, 149.4, 142.9, 130.5, 129.3, 124.2, 122.5, 122.1, 114.0, 113.4, 110.1, 83.9, 52.3, 51.8, 48.3, 27.9.

**63** nolu molekül için;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ= 7.73-7.65 (m, 4H), 7.45-7.38 (m, 6H), 4.96-4.84 (m, 4H), 4.60-4.46 (m, 4H), 4.31-4.27 (m, 4H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.65-3.64 (m, 12H), 1.34-1.31 (m, 18H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ= 170.2, 170.1, 167.7, 167.6, 156.7, 156.6, 150.8, 150.7, 131.7 (2C), 129.1, 129.0, 123.2, 123.0, 87.8, 87.0, 80.7, 80.6, 64.0, 63.9, 59.8, 58.9, 52.8 (2C), 52.2 (2C), 51.1 (2C), 50.5, 50.0, 48.1, 47.9, 28.1, 28.0.

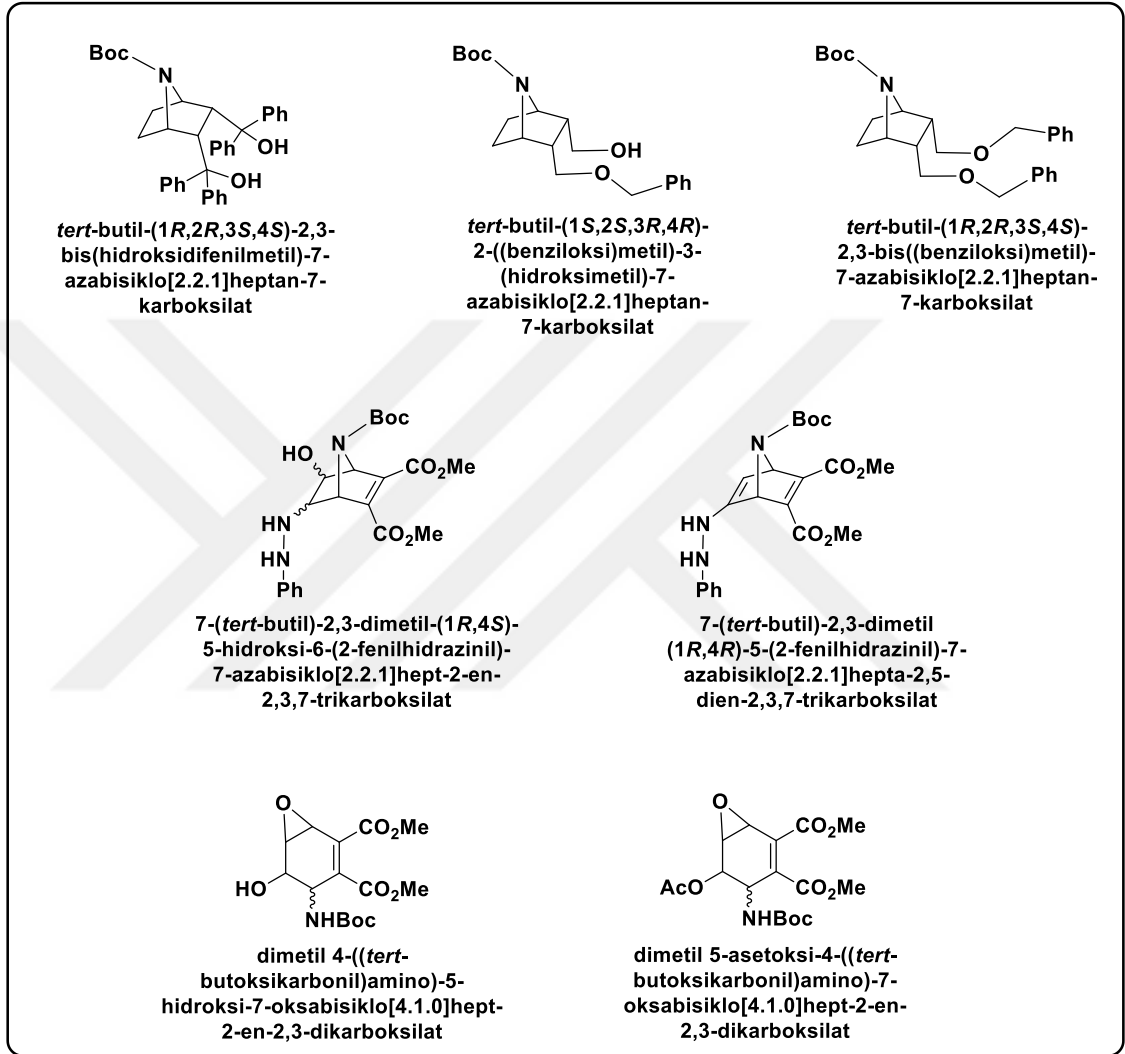
## 5.SONUÇ ve TARTIŞMA

Aza-bisiklo iskelet yapısına sahip moleküller ilaç etken maddelerin yapısında sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu tür yapıları ihtiva eden oldukça fazla ilaç etken maddeleri vardır. Bu yapılar doğal kaynaklardan izole edilirken sentetik olarak da elde edilmektedir. Bu yapıların biyolojik açıdan oldukça aktif oldukları da bilinmektedir. Bundan dolayı birçok bilim insanının dikkatini çekmiştir. Birçok bilim insanı aza-bisiklo iskelet yapısına sahip molekülleri sentezlemiş ve literatüre kazandırmıştır. Epibatidin’de aza-bisiklo iskelet yapısı içeren en önemli moleküllerden biridir. Epibatidin molekülünün literatürde bilinen birçok sentez yöntemleri referans alındığında Diels-Alder tipi katılma tepkimelerine sıkça rastlanmaktadır. Çalışmalarımızda Organik kimyada da önemli bir yer tutan Diels-Alder tepkimelerine yer verdik. Bu reaksiyonların ve bu yöntemlerin geliştirilmesi, kullanılan pahalı reaktiflerin yerine ucuz ve çevre dostu reaktiflerin kazandırılması en önemli konulardan biridir. Bu açıdan literatüre kazandırılan her yöntemin tüm bu özelliklerinin yanında yüksek verimli olması da gerekmektedir.

Diels-Alder katılma reaksiyonları kullanılarak literatürde son yıllarda çok fazla yöntem eklenmiştir. Bu reaksiyonlar sonucunda elde edilecek ürünler hetero atom içerdiklerinden özellikle ilaç ve polimer sanayinde kullanılabilecek ürünler olmaları yönüyle önem kazanmaktadır. Bu önemlerinden dolayı da bu reaksiyonların geliştirilmesi üzerine çeşitli yöntemler araştırılmaya devam edilmektedir. Geliştirilen yöntemlerin uygulama şekli itibariyle fazla bir değişiklik olmamasına rağmen, kullanılan dien ve dienofilin azot ihtiva etmesine ve azotun bulunduğu yere göre değişiklikler göstermesine göre ürünlerde çeşitlilik oldukça fazla görülmektedir.

Çalışmamızda epibatidin iskelet yapısına sahip aza-bisiklo iskelet yapısı literatürde bilinen şartlarda sentezlendi. Sentezlenen bu iskelet yapısı üzerindeki fonksiyonel çift bağ ve ester grubunun kimyasal dönüşümleri ile yeni türevler elde edildi. Bu yeni türevlerin saflaştırma işlemleri ve yapılarının spektroskopik yöntemlerle karakterizasyonu sonucu yeni epibatidin türevi moleküller elde edildi. Elde edilen bu epibatidin türevlerinin biyolojik açıdan aktif özellik göstermeleri beklenmektedir. Biyolojik aktivite çalışmaları

da ilerleyen zamanlarda yapılması hedeflenmektedir. Elde edilen epibatidin türevi moleküller aşağıda verilmektedir.





## KAYNAKLAR

- Albertini, E., Barco, A., Benetti, S., Risi, C. D., Pollini, G. P., Zanitaro, V., 1997. A unified asymmetric approach to substituted hexahydroazepine and 7-azabicyclo[2.2.1]heptane ring system from D(-)-Quinick acid: Application to the formal syntheses of (-)-Balanol and (-)-Epibatidine. *Tetrahedron*, 53 (50), 17177-17194.
- Aoyagi, S., Tanaka, R., Naruse, M., & Kibayashi, C. 1998. Total Synthesis of (-)-Epibatidine Using an Asymmetric Diels–Alder Reaction with a Chiral N-Acylnitroso Dienophile. *The Journal of Organic Chemistry*, 63(23), 8397-8406.
- Badio, B., Garraffo, H. M., Plummer, C. V., Padgett, W. L., & Daly, J. W., 1997. Synthesis and nicotinic activity of epiboxidine: an isoxazole analogue of epibatidine. *European journal of pharmacology*, 321(2), 189-194.
- Bai, D., Xu, R., Chu, G., Zhu, X., 1996. Synthesis of (+)-Epibatidine and its analogues. *Journal of Organic Chemistry*, 61, 4600-4606.
- Barros, M. T., Maycock, C. D., Ventura, M. R., 1999. The effect of DMSO on the borohydride reduction of a cyclohexanone: A formal enantioselective synthesis of (+)-Epibatidine. *Tetrahedron Letters*, 40, 557-560.
- Brieady, L. E., Liang, F., Abraham, P., Lee, J. R., & Carroll, F. I., 1998. New synthesis of 7-(tert-butoxycarbonyl)-7-azabicyclo [2.2. 1] hept-2-ene. A key intermediate in the synthesis of epibatidine and analogs. *Tetrahedron letters*, 39(30), 5321-5322.
- Behforouz, M., Ahmadian, M., 2000. Diels-Alder reactions of 1-azadienes. *Tetrahedron*, 56, 5259-5288.
- Cabanal-Duvillard, I., Berrien, J. F., Ghosez, L., Husson, H. P., Royer, J., 2000. A formal asymmetric synthesis of (-)-Epibatidine using a highly diastereoselective Hetero Diels-Alder reaction. *Tetrahedron*, 56, 3763-3769.
- Carroll, F. I., 2004. Epibatidine structure–activity relationships. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(8), 1889-1896.
- Carroll, F. I., Liang, F., Navarro, H. A., Brieady, L. E., Abraham, P., Damaj, M. I., & Martin, B. R., 2001. Synthesis, nicotinic acetylcholine receptor binding, and antinociceptive properties of 2-exo-2-(2'-substituted 5'-pyridinyl)-7-azabicyclo [2.2. 1] heptanes. Epibatidine analogues. *Journal of medicinal chemistry*, 44(13), 2229-2237.
- Clive, D. L., & Yeh, V. S., 1998. Formal synthesis of natural epibatidine and of its enantiomer: Use of radical cyclization in an enantiospecific route. *Tetrahedron letters*, 39(27), 4789-4792.
- Dallanoce, C., Bazza, P., Grazioso, G., De Amici, M., Gotti, C., Riganti, L., ... & De Micheli, C., 2006. Synthesis of Epibatidine-Related  $\Delta^2$ -Isoxazoline Derivatives and Evaluation of Their Binding Affinity at Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *European journal of organic chemistry*, 2006(16), 3746-3754.
- Dohi, T., Morimoto, K., Maruyama, A., & Kita, Y., 2006. Direct synthesis of bipyroles using phenyliodine bis (trifluoroacetate) with bromotrimethylsilane. *Organic letters*, 8(10), 2007-2010.

- Jones, C. D., Simpkins, N. S., & Giblin, G. M., 1998. Asymmetric synthesis of epibatidine by use of a novel enantioselective sulfinate elimination reaction. *Tetrahedron letters*, 39(9), 1023-1024.
- Joule, J. A., & Mills, K., 2010. Heterocycles in Medicine. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 167-179.
- Kamimura, A., & Nakano, T. (2010). Use of the Diels–Alder Adduct of Pyrrole in Organic Synthesis. Formal Racemic Synthesis of Tamiflu. *The Journal of organic chemistry*, 75(9), 3133-3136.
- Kimura, H., Fujiwara, T., Katoh, T., Nishide, K., Kajimoto, T., & Node, M., 2006. Synthesis of (-)-Epibatidine and Its Derivatives from Chiral Allene-1, 3-dicarboxylate Esters. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 54(3), 399-402.
- Krow, G. R., Cheung, O. H., Hu, Z., Huang, Q., Hutchinson, J., Liu, N., ... & Wypij, D. M., 1999. Nitrogen bridge homoepibatidines. Syn-6-and syn-5 (6-chloro-3-pyridyl) isoquinuclidines. *Tetrahedron*, 55(25), 7747-7756.
- Krow, G. R., Yuan, J., Huang, Q., Meyer, M. D., Anderson, D. J., Campbell, J. E., & Carroll, P. J., 2000. Synthesis of 5-and 6-(6-Chloro-3-pyridyl)-2-azabicyclo [2.2. 0] hexanes. Epibatidine Analogs. *Tetrahedron*, 56(47), 9233-9239.
- Livingstone, R., 1973. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Heterocycles-A*; Coffey, S. Ed.
- Michaud, A., Lévesque, C., Fila, M., Morin, P., Pelchat, N., & Chênevert, R., 2011. Chemoenzymatic enantioselective synthesis of 7-azabicyclo [2.2. 1] heptane derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22(8), 819-822.
- Neipp, C. E., & Martin, S. F., 2003. Synthesis of bridged azabicyclic structures via ring-closing olefin metathesis. *The Journal of organic chemistry*, 68(23), 8867-8878.
- Node, M., Nishide, K., Fujiwara, T., Ichihashi, S., 1998. New asymmetric transformation of optically active allene-1,3-dicarboxylate and its application to the formal asymmetric synthesis of (-)-Epibatidine. *Chemical Communications*, 2363-2364.
- Okabe, K., & Natsume, M., 1994. Total synthesis of a frog poison, (±)-epibatidine, a potent non-opioid analgesic. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 42(7), 1432-1436.
- Olivo, H. F., Hemenway, M. S., 1999. Total synthesis of (+)-Epibatidine using a biocatalytic approach. *The Journal of Organic Chemistry*, 64, 8968-8969.
- Pandey, G., Bagul, T. D., & Sahoo, A. K. (1998). [3+ 2] Cycloaddition of Nonstabilized Azomethine Ylides. 7. Stereoselective Synthesis of Epibatidine and Analogues. *The Journal of organic chemistry*, 63(3), 760-768.
- Pandey, G., Sahoo, A. K., Gadre, S. R., Bagul, T. D., & Phalgune, U. D., 1999. [3+ 2] cycloaddition of nonstabilized azomethine ylides. 8. An efficient synthetic strategy for epiboxidine. *The Journal of organic chemistry*, 64(13), 4990-4994.
- Patt, J. T., Spang, J. E., Wesreta, G., Schubiger, P. A., 1999. Synthesis and [<sup>11</sup>C] radiolabelling of dechloro Epibatidine and 2 PABH, two potential radioligands for studying the central nAChRs *in vivo*. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 42, 761-771.
- Pavri, N. P., & Trudell, M. L., 1997. A New [4+ 2] Cycloaddition Strategy for the Synthesis of N-Acyl-7-Azabicyclo [2.2. 1] Heptan-2-Ones: A Formal Synthesis of (±)-Epibatidine. *Tetrahedron letters*, 38(46), 7993-7996.

- Rádl, S., Hezký, P., Hafner, W., Buděšínský, M., & Hejnová, L. (2000). Synthesis and binding studies of some epibatidine analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 10(1), 55-58.
- Singh, S., & Basmadjian, G. P., 1997. Efficient synthesis of ( $\pm$ )-N-BOC-exo-2-(methoxycarbonyl)-7-Azabicyclo [2.2. 1] heptane, a versatile intermediate for the synthesis of epibatidine and epiboxidine. *Tetrahedron letters*, 38(39), 6829-6830.
- Sirisoma, N. S., & Johnson, C. R., 1998.  $\alpha$ -Iodocycloalkenones: Synthesis of ( $\pm$ )-epibatidine. *Tetrahedron letters*, 39(15), 2059-2062.
- Szántay, C., Kardos-Balogh, Z., Moldvai, I., Szántay Jr, C., Temesvári-Major, E., & Blaskó, G., 1994. A practical route to epibatidine. *Tetrahedron letters*, 35(19), 3171-3174.
- Wasserman, H. H., Rotello, V. M., Frechette, R., DeSimone, R. W., Yoo, J. U., & Baldino, C. M., 1997. Singlet oxygen in synthesis. Formation of d, l-and meso-isochrysohermidin from a 3, 3'-bipyrrole precursor. *Tetrahedron*, 53(26), 8731-8738.
- Wauters, I., Blicke, A. D., Muylaert, K., Heugebaert, T. S. A., Stevens, C. V., 2014. Synthesis of Epibatidine analogues having a 2-substituted 2-azabicyclo[2.2.2]octane skeleton. *European Journal of Organic Chemistry*, 1296-1304.
- Xu, R., Chu, G., Bai, D., 1996. Total synthesis of (+)-Epibatidine. *Tetrahedron Letters*, 37, 1463-1466.
- Xu, R., Bai, D., Chu, G., Tao, J., & Zhu, X., 1996. Synthesis and analgesic activity of epibatidine analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6(3), 279-282.
- Zhang, C., Gyermek, L., & Trudell, M. L. (1997). Synthesis of optically pure epibatidine analogs:(1R, 2R, 5S)-2 $\beta$ -(2-chloro-5-pyridinyl)-8-azabicyclo [3.2. 1] octane and (1R, 2S, 5S)-2 $\alpha$ -(2-chloro-5-pyridinyl)-8-azabicyclo [3.2. 1] octane from (-)-cocaine. *Tetrahedron letters*, 38(32), 5619-5622.
- Zhang, C., Izenwasser, S., Katz, J. L., Terry, P. D., & Trudell, M. L., 1998. Synthesis and dopamine transporter affinity of the four stereoisomers of ( $\pm$ )-2-(methoxycarbonyl)-7-methyl-3-phenyl-7-azabicyclo [2.2. 1] heptane. *Journal of medicinal chemistry*, 41(13), 2430-2435.
- Zhang, C., & Trudell, M. L., 1996. A short and efficient total synthesis of ( $\pm$ )-epibatidine. *The Journal of organic chemistry*, 61(20), 7189-7191.
- Zonta, C., Fabris, F., & De Lucchi, O., 2005. The pyrrole approach toward the synthesis of fully functionalized cup-shaped molecules. *Organic letters*, 7(6), 1003-1006.

## ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında İstanbul'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Gündoğdu İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimini İzzet Ünver Lisesi'nde tamamladı. 2010 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi'nde Yabancı Diller Yüksekokulu'nda bir yıl hazırlık eğitimi aldıktan sonra 2011 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2015 yılında mezun oldu. 2015 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilimdalı Organik Kimya bilim dalında Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN'in danışmanlığında yüksek lisans eğitimine başladı.