

**DOĞAL VERTİLECANİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**Murat BOZTAŞ**

**Y.Lisans Tezi**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Doç. Dr. Ferhan TÜMER**

**2006**

**Her hakkı saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DOĞAL VERTİLECANIN TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Murat BOZTAŞ

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM  
2006

Her hakkı saklıdır

Doç. Dr. Ferhan TÜMER danışmanlığında, Murat BOZTAş tarafından hazırlanan bu çalışma 09/08/2006 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından, Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Bařkan : Doç. Dr. Ferhan TÜMER

*İmza:*

ye : Prof. Dr. Nurullah SARAçOęLU

*İmza:*

ye : Doç. Dr. Ahmet ÇAKIR

*İmza:*

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

Doç Dr. Hasan ÖZDEMİR

**Enstitü Müdürü**

## ÖZET

Y.Lisans Tezi

### DOĞAL VERTİLECANIN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Murat BOZTAŞ

Atatürk Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ferhan TÜMER

Vertilecaninler fenopikolonik asit türevleri olarak adlandırılırlar. Bu çalışmada, beş vertilecaninden, vertilecanin A, vertilecanin A metil ester ve vertilecanin C' nin ilk sentezini gerçekleştirdik. Vertilecaninleri sentezlemek için çıkış bileşiği olarak nikotinic asit kullanıldı. Vertilecanin B metil ester, vertilecanin C'nin  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesinden elde edilmektedir.

**2006, 38 sayfa**

**Anahtar kelimeler:** Vertilecanin, fenopikolonik asit, doğal ürün

## **ABSTRACT**

**Master S. Thesis**

### **SYNTHESIS OF NATURAL VERTILECANIN DERIVATIVES**

**Murat BOZTAŞ**

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Vertilecanins are called as phenopicolonic acid derivatives. In this work, we achieved the first synthesis of vertilecanin A, vertilecanin A methyl ester and vertilecanin C from five vertilecanins. We used nicotinic acid as a starting compound to synthesis the vertilecanins. Vertilecanin B methyl ester has been obtained from vertilecanin C by reducing NaBH<sub>4</sub>.

**2006, 38 pages**

**Keywords:** Vertilecanin, phenopicolonic acid, natural product

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Sayın Doç. Dr. Ferhan TÜMER yöneticiliğinde Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımı yakından takip eden ve destekleyen kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Ferhan TÜMER'e

Ayrıca, çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e,

Gerek laboratuvar çalışmalarımda gerekse tez yazımında yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman GÖKSU'ya, NMR spektrumlarının ölçümündeki titiz tutumundan dolayı Sayın Uzman Barış ANIL'a ve tez yazımındaki yardımından dolayı Sayın Murat GÜNEY'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, çalışma süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen eşime ve oğlum Emir Kağan'a teşekkür ederim.

Murat BOZTAŞ

Temmuz 2006

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR ve İMGELER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Böcek İlaçları, Organik Tarım ve İnsan Sağlığı.....	2
1.2. Böcek Öldürücü (İnsektisit) Organik Halojenürler.....	4
1.3. Pikolonik Asit.....	8
1.3.1 Pikolonik asit ve türevlerinin antihipertansif etkisi.....	9
1.3.1.a. Sempatik aktivasyon.....	10
1.3.1.b. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi.....	10
1.4. Daha Önce Üretilen Pikolonik Asit Türevi Antihipertansif İlaçlar.....	12
1.4.1. 5-Bütil pikolonik asit .....	12
1.4.2. $\alpha$ -Tokoferol -5 –süstitüe pikolonik asit.....	12
1.4.3. 5-Benzil-2-piridin karboksilik asit .....	13
1.5. Pikolonik Asitlerin Herbisidal Etkileri.....	13
1.6. Çalışmanın Amacı.....	14
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ</b> .....	16
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEMLER</b> .....	18
3.1. Doğal Ürün Vertilecanin A'nın (1) Sentezi.....	18
3.1.1. 3-Benzoilpiridin'in (35) sentezi .....	18
3.1.2. 5-Benzoilpiridin-2-karboksiamid'in (36) sentezi.....	19
3.1.2.a. Minisci reaksiyon mekanizması.....	19
3.1.3. 5-Benzoilpiridin -2-karboksilik asit'in (37) sentezi.....	21
3.1.4. 5-Benzoilpiridin-2-karboksilik asidin $\text{NaBH}_4$ ile indirgenmesi ve doğal ürün vertilecanin A'nın sentezi.....	23

3.2. 5-Benzoilpiridin-2-metil ester'in (38) Sentezi.....	26
3.3. Doğal Ürün Vertilecanin A metil ester'in (2) İlk Sentezi.....	27
3.4. Doğal Ürün Vertilecanin C'nin (5) İlk Sentezi.....	29
3.5. Doğal Ürün Vertilecanin C'nin (5) Hidroliz Denemesi.....	31
<b>4. ARAŞTIRMA ve BULGULAR.....</b>	<b>32</b>
4.1. Çözücülerin Saflaştırılması.....	32
4.2. 3-Benzoilpiridin'in (35) Sentezi.....	32
4.3. 5-Benzoilpiridin-2-karboksiamid'in (36) Sentezi (Minisci Reaksiyonu).....	33
4.4. 5-Benzoilpiridin-2-karboksilik asit'in (37) Sentezi.....	33
4.5. 5-Benzoilpiridin-2-karboksilik asidin NaBH <sub>4</sub> ile İndirgenmesi ve Vertilecanin A'nın (1) Sentezi.....	34
4.6. 5-Benzoilpiridin-2-metil ester'in (38) Sentezi.....	34
4.7. Vertilecanin A metil ester'in (2) Sentezi .....	34
4.8. Vertilecanin C'nin (5) Sentezi.....	35
<b>5. SONUÇ.....</b>	<b>36</b>
KAYNAKLAR.....	37
ÖZGEÇMİŞ.....	

## KISALTMALAR ve SİMGELER

ACE	Anjiotensin Converted Enzyme (Anjiyotensin Çevirici Enzim)
Br s	Geniş singlet
d	Dublet
DBH	Dopamin Beta Hidroksilaz
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletin dubleti
DDT	Dikloro Difenil Trikloroetan
EPA	Çevre Koruma Kurulu
EtOAc	Etil asetat
m	Multiplet
n-BuLi	Normal bütül lityum
MeOH	Metil alkol
ppm	Part per million (Milyonda bir kısım, NMR spektrumlarında ölçü birimi)
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofur

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 Benzoilpiridin-2-karboksiamid (4)'ün 200 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	20
Şekil 3.2. Benzoilpiridin-2-karboksiamid (4)'ün 50 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	21
Şekil 3.3. 5-Benzoilpiridin -2-karboksilik asit (5)'in 200 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	22
Şekil 3.4. 5-Benzoilpiridin -2-karboksilik asit (5)'in 50 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	23
Şekil 3.5. Vertilecanin A (6)'nın 200 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	24
Şekil 3.6. Vertilecanin A (6)'nın 50 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	25
Şekil 3.7. 5-Benzoilpiridin-2-metil ester (7)'nin 200 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	26
Şekil 3.8. 5-Benzoilpiridin-2-metil ester (7)'nin 50 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	27
Şekil 3.9. Vertilecanin A metil ester (8)'in 200 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> )....	28
Şekil 3.10. Vertilecanin A metil ester (8)'in 50 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	29
Şekil 3.11 Vertilecanin C (9)'un 200 MHz <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	30
Şekil 3.12 Vertilecanin C (9)'un 50 MHz <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	31

## 1. GİRİŞ

Günümüzde tarım ürünlerindeki verim ve ürün kalitesini artırma açısından böcek ilaçlarının kullanımı büyük önem arz etmektedir. Ancak bu ilaçların bir çoğu sentetik ilaçlardır ve bu sentetik ilaçlar canlı ve insan sağlığı için risk taşımaktadır. Bu bakımdan çevreyle dost, kullanıldığında üründe kalıntı bırakmayan, seçici, doğal böcek ilaçlarına ve bu ilaçların elde edildiği *Verticillium lecanii*, *Penicillium*<sup>1</sup> (*Penicillium decaturense* ve *Penicillium thiersii*) gibi yeni doğal kaynaklara duyulan ihtiyaç gittikçe artmaktadır.

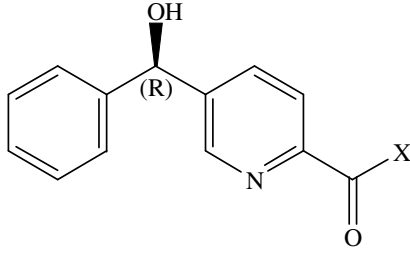
*Verticillium lecanii*; nematodlar<sup>2</sup>, yaprak bitleri, böcekler ve ürünlere zarar veren diğer mantarlar gibi parazit bir fungus türüdür. Funguslar üzerine yapılan kimyasal çalışmalarda bir *Verticillium lecanii* türü olan *Viegas*, pirinç üzerindeki katı substrat fermantasyon içerisinde yetiştirilen *Amanita bisporigera* adlı bir mantardan orijinal olarak elde edilmiştir. *Verticillium lecanii* hem bir mikoparazit hem de böcek patojeni olarak bilinir.

Soman ve grubu yakın zamanda *Verticillium lecanii*'nin katı substrat fermantasyon kültüründen "vertilecaninler" olarak adlandırdıkları 5 yeni fenopikolinik asit türevini (1-5) izole etmişler ve bunlar içinde majör olan vertilecanin A'nın (1) mısır böceği *Helicoverpa zea*'ya karşı insektisidal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Soman et al. 2001). *Helicoverpa zea*'ya (corn earworm) karşı insektisidal etki gösteren başka bir doğal ürün de *Eupenicillium crustaceum*'dan elde edilen *ascostromata*'nın kloroform ve hekzan ekstraktlarıdır (Wang et al. 1995).

---

<sup>1</sup> *Penicillium*; ağaç çürüten şapkali mantarlardan izole edilmiştir. *Penicillium decaturense* ve *Penicillium thiersii*'den elde edilen *Decaturin B*, *thiersininler*; *Thiersinin A* ve *B* mısır ve diğer ürünlere zarar veren fall armyworm'a (*Spodoptera frugiperda*) karşı kuvvetli bir antiinsektan etki gösterir (Zhang et al. 2003; Li et al. 2002).

<sup>2</sup> Bir helminit (Helminit: Her iki tarafı simetrik, vücutları omurgasız, hücreleri; sindirim, dolaşım, boşaltım, hareket, üreme gibi fonksiyonları yerine getirmek üzere organlar oluşturmuş, eklemli eklenileri bulunmayan metazoalardır.) paraziti çeşididir. Sindirim sistemleri tam gelişmiş, eşeyli üreme yapan dişi ve erkek bireyleri ayrı helminitlerdir.

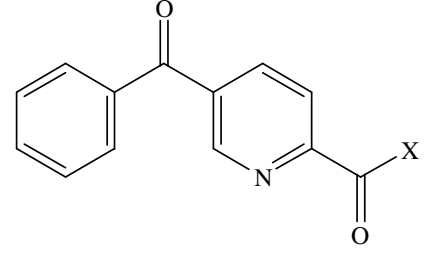


1; X=OH (Vertilecanin A)

2; X=OCH<sub>3</sub> (Vertilecanin A metil esteri)

3; X=HNCH<sub>2</sub>COOH (Vertilecanin B)

4; X=HNCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> (Vertilecanin B metil esteri)



5; X=HNCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> (Vertilecanin C)

### 1.1. Böcek İlaçları, Organik Tarım ve İnsan Sağlığı

İnsanoğlunun artan besin madde ihtiyacını karşılamak üzere yürütülen tarımsal faaliyetler, bazı ciddi sorunları da beraberinde getirmiştir. Araştırmalar gelecekte tarımın, birim üretim alanında daha da yoğun (Entansif) olarak yapılacağını göstermektedir. Yoğun olarak yapılan tarımsal üretime paralel olarak ekolojik dengenin ve biyolojik gelişimin bozulması, tarımsal ürünlerdeki kimyasal artıkların insan sağlığını tehdit eder hale gelmesi, bitki ve hayvan sağlığının bozulması gibi sorunlar organik tarım kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Organik tarım üretimde kimyasal girdi kullanmadan, üretimden tüketime kadar her aşamasının kontrollü ve sertifikalı yapıldığı tarımsal üretim biçimidir.

Organik tarım, sağlıklı gıdalar üretmek ve doğanın dengesini bozmamak amacıyla bitkisel ve hayvansal üretimin uygun ekolojilerde, kültürel tedbirler, biyolojik mücadele ve doğal gübreleme yoluyla gerçekleştirilmesini öneren, üretimde sadece miktar artışı değil aynı zamanda ürün kalitesinin yükselmesini amaçlayan alternatif bir üretim şekli olarak da tanımlanabilir (Atiker 2004).

Neden doğal tarım?

Doğal yapılmayan tarım; denizlerin, gıdaların, ekosistemlerin bozulmasına neden oluyor, biyolojik çeşitliliği bozuyor ve büyük çevre sorunlarına yol açıyor.

Örneğin kimyasal destekli fındık tarımı yüzünden; Giresun'da senede 10.000 ton kimyasal madde ve 1.000 ton zehir toprağa atılmaktadır. Bunun sonucu olarak; içme suları ve dere suları kirlenmekte, bazı canlı populasyonlarında ise azalma gözlenmektedir. *Aflotoksin* oluşumu da hızlanmıştır. Yörede *Verticillium lecanii* fungusunun türü de tehdit altındadır. Koşnilin oluşumunu engelleyen bu mantarın azalmasıyla koşnil zararlısı artmış ve topraklarımıza fındık kurdundan sonra şimdi koşnil için de zehir atılmaktadır.

Kimyasal destekli fındık tarımı yöredeki arıcılığı da olumsuz yönde etkilemektedir. Çünkü arıcılık yapanlar fındık ilaçlama dönemi başladığında ili terk etmek zorunda kalmaktadırlar. Gezgin arıcılık yapamayanlar ise fındık ilaçlama dönemlerinde arılarının ölmelerine engel olamamaktadırlar.

Karadeniz'de tarım kimyasallarının kullanılmaya başladığı 1965 yılında 23 olan ticari balık çeşidi 1995'de 5 türe düşmüştür. Son yıllarda bahçe ilaçlama dönemlerinde, derelerde, toplu balık ölümleri gözlenmektedir (Adanır 2004).

Kansere de yol açabilen pestisidler (kimyasal tarım ilaçları), tarım ürünlerinden alınan verimi artırmak amacıyla tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Pestisid adı altında toplanan tarım ilaçları; kimyasal yapılarına, kullanılma zamanlarına ve hasatı yapılan ürünün değerlendirilme şekline bağlı olarak, değişen miktarlarda, tarım ürünlerinde, toksik veya kanserojen kalıntı bırakabilmektedirler.

Dünyada artan gıda ihtiyacına paralel olarak, tüketimi yıllar içerisinde giderek büyüyen (1986 yılı verileri ile iki milyon ton) tarım ilaçlarının ürünlerdeki kalıntıları da her

geçen gün artmakta ve dolayısıyla canlı sağlığını tehdit etmektedir. Bugün kullanılmamakla birlikte, II. Dünya Savaşı ve sonrasında tarım ilacı olarak yaygın bir şekilde kullanılan DDT, toprakta bozulmaksızın 20 yıl gibi uzun bir süre kalabilmekte ve doğa olaylarıyla kullanıldığı bölgelerin çok uzaklarına taşınabilmektedir. Toprakta besinlere geçen DDT, özellikle yağ dokusunda birikerek et ve süt tüketimi için risk oluşturmaktadır. DDT, kronik maruz kalma durumunda özellikle sinir sisteminde tahribat yapmakta, anne karnındaki bebeğin gelişimini olumsuz etkilemekte ve anne sütüne dahi geçebilmektedir. Bugün ABD ve Türkiye dâhil pek çok ülkede kullanımı yasaklanan DDT, hala bazı Doğu Avrupa ülkelerinde sınırlandırılmış olarak kullanılıyor.

Tarımsal üretimde halen 40 çeşit pestisit kullanılıyor. Kronik etkilerinin yanı sıra tarım ilaçlarının kullanımı sırasında, akut zehirlenme ve ölüm olayları da görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, her yıl 500 bin kişi tarım ilaçları ile zehirleniyor ve bunlardan 5 bini bu nedenle yaşamını yitirmiştir. Bugün ABD’de ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan tarım ilaçlarının beyin, lenf kanseri ve lösemi yaptığına dair yayınlar giderek çoğalmıştır (Evrensel 2004).

Buraya kadar anlatılanlar tarımda kullanılan sentetik ilaçların ve kimyasalların tarıma yarar sağlamak yerine tarımı zehirleyerek insan ve canlı hayatını tehdit ettiğini göstermektedir. Bu da kullanıldığında bitkide toksik kalıntı bırakmayan, insan ve canlı sağlığı açısından tehlike oluşturmayan, ürünü sadece zararlı böceklerden koruyan ve diğer böceklere zarar vermeyen spesifik doğal böcek ilaçlarının önemini ortaya koymaktadır.

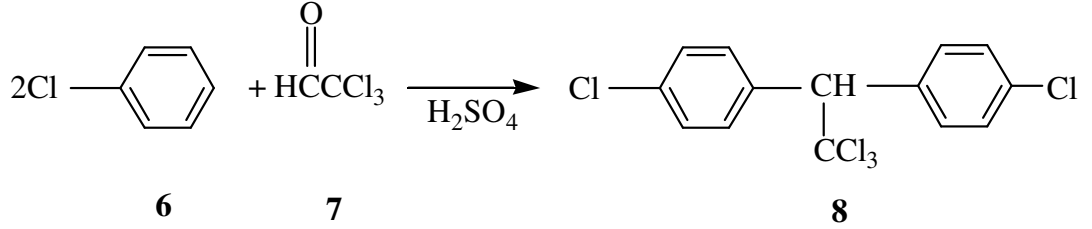
## **1.2. Böcek Öldürücü (İnsektisit) Organik Halojenürler**

Böcekler için öldürücü etkiye sahip DDT’nin 1942’de keşfinden beri, böceklerle mücadele amacıyla yeryüzüne aşırı miktarda klorlanmış hidrokarbon serpilmiştir. Bu işlem başlangıçta, özellikle sıtma ve tifüs hastalıklarını taşıyan böceklerin yeryüzünde

azalmasına neden olmuştur. Fakat zamanla, klorlu hidrokarbonların bu kadar yoğun kullanılmasının korkunç derecede zararlı yan etkileri olduğu anlaşılmıştır. Klorlu hidrokarbonlar genelde oldukça kararlı bileşiklerdir ve çevrede doğal yollarla parçalanmaları çok yavaştır. Bu nedenle, kloroorganik böcek öldürücüler doğada yıllarca değişmeden kalırlar. Böyle biyolojik parçalanma ömrü oldukça uzun olan böcek zehirlerine “sert” böcek zehirleri denmektedir.

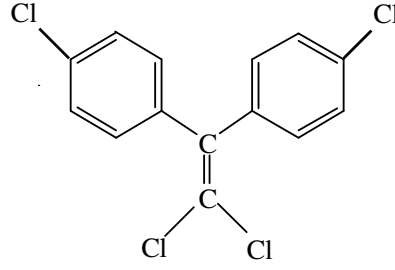
Klorohidrokarbonlar yağda çözünen bileşiklerdir ve pek çok hayvanın yağ dokularında birikebilirler. Gıda zinciri, planktondan küçük balığa, oradan büyük balığa ve kuşlara, oradan da insanlar dahil gelişmiş hayvanlara kadar gittiğinden, her basamakta kloroorganik bileşiklerinin doğadaki derişimi artma eğilimindedir.

Bir klorohidrokarbon olan DDT [1,1,1-trikloro-2,2-bis(p-klorofenil) etan] (8), ucuz çıkış maddeleri, klorobenzen (6) ve trikloroasetaldehit'ten (7) sentezlenir. Tepkime asit katalizlidir (Solomons vd 2002).



DDT'nin (8) klorobenzen (6) ve trikloroasetaldehitten (7) sülfürik asitli ortamda sentezi iki elektrophilik aromatik yer değiştirme tepkimesi içerir. Birinci elektrophilik yer değiştirme tepkimesinde elektrophil, protonlanmış trikloroasetaldehittir. İkincisinde ise elektrophil bir karbokatyondur.

DDT'nin (8) doğadaki başlıca bozunma ürünü DDE [1,1-dikloro-2,2-bis(p-klorofenil)eten] (9)'dir.

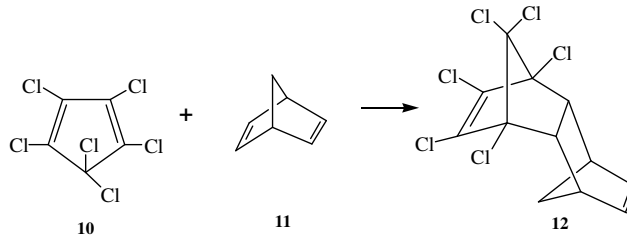


9

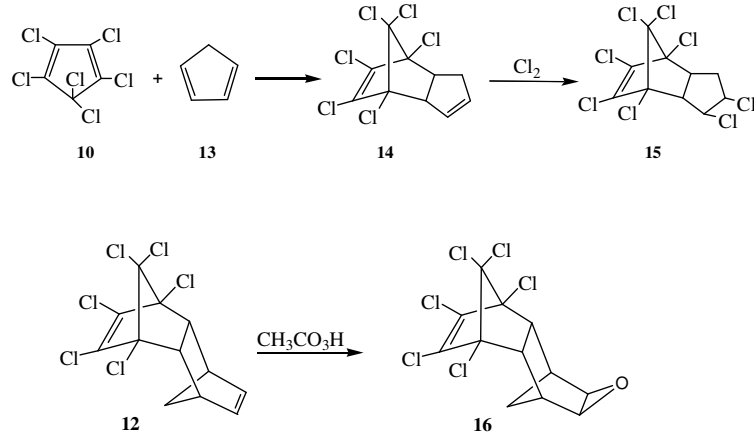
Tahminlere göre dünya ekosistemine yaklaşık 0,5 milyon ton DDT (8) serpilmiştir. DDT' nin (8) bozunmasından oluşan DDE'nin (9), pek çok kuşun yumurta kabuğunun oluşumunu olumsuz etkilediği belirlenmiştir. DDE (9), yumurta kabuğunun oluşumunda kullanılan kalsiyumun sağlanmasını kontrol eden karbonik anhidraz enzimini inhibe eder. Sonuç olarak, yumurta kabuğu çok kolay kırılır ve kuluçka sonuna kadar dayanamaz. 1940'lı yılların sonlarında kartal, doğan ve şahin nüfusunda korkunç bir azalma görülmüştür. DDT' nin (8) bunun başlıca sorumlusu olduğu düşünülmektedir (Solomons *et al.* 2002).

DDE (9) insanların yağ dokularında da birikebilmektedir. İnsanlar orta düzeyde DDE'yi (9), kısa süre için tolere edebilseler de uzun süreli etkisi hakkında bilgiler kesinleşmiş değildir.

Diğer sert böcek öldürücüler; aldrin (12), dieldrin (17) ve klordandır (15). Aldrin, heksaklorosiklopentadien (10) ve norbornadienin (11) Diels-Alder tepkimesiyle üretilir.

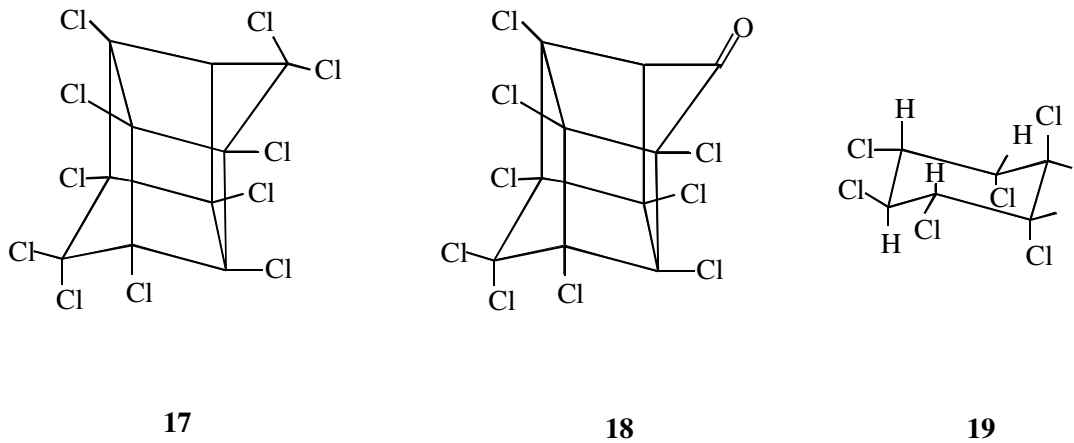


Klordan (**15**), heksaklorosiklopentadien (**10**) ve siklopentadienin (**13**) Diels-Alder katılma ürünündeki (**14**) süstitüent taşımayan ikili bağına klor katılarak elde edilir. Dieldrin (**16**) ise aldrindeki (**12**) ikili bağı epoksite dönüştürerek yapılabilir (Bu tepkime doğada da meydana gelir).



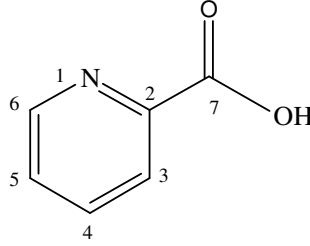
1970' lerde Çevre Koruma Kurulu (EPA), insan ve sağlığına bilinen zararları nedeniyle DDT (**8**), aldrin (**12**), dieldrin (**16**) ve klordan (**15**) kullanımını yasaklamıştır. Bütün bu bileşiklerin kanser oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (Solomons *et al.* 2002).

Mireks (**17**), kepon (**18**) ve lindan (**19**) kullanımını yasaklanmış sert böcek öldürücülerdir.



### 1.3. Pikolonik Asit

Nikotinik asidin bir izomeri olan pikolonik asit (**20**), benzen halkasındaki bir karbon-hidrojen ünitesi yerine yerleşmiş bir azot ve beş karbon atomundan ve 2-pozisyonunda bir karboksil yan zincirinin eklenmesinden oluşan bir bileşiktir (nikotinik asit 3-pozisyonunda bir karboksil yan zincirine sahiptir). Vücutta krom, çinko, mangan, bakır, demir ve molibden gibi elementlerin bir şelat (kısaç) ajanı olarak görev yapar. Aynı zamanda fenilalanin ve triptofan gibi alkaloidlerin üretilmesinde ve kalsiyumun kantitatif olarak saptanmasında da rol oynar. Çinko ile meydana gelen bu kompleks yapı çinkonun gastrointestinal duvardan dolaşım sistemine geçmesini kolaylaştırabilir. Ticari olarak pikolonik asit, ecza maddelerinin (özellikle lokal anestezide) ve besinsel ilavelerin kullanımı için metal tuzların üretiminde ara materyal olarak kullanılır.



**20**

Vücut hücrelerinin besinlerde bulunan minerallerden yararlanabilmesi için öncelikle minerallerin besinlerden ayrılması, intestinal membranlardan geçmesi ve kan dolaşımıyla taşınarak en sonunda hücre membranlarından geçip hücre içi mekanizmaya dahil olması gerekir. Fakat bağırsak duvarından bu minerallerin geçişi zor olmaktadır. Çünkü hücrelerin bağırsak duvarına bakan membran yüzeyi üzerinde negatif yük vardır. Mide sıvısı içerisinde çözünen mineraller nötralliklerini kaybederler. Pozitif yüke sahip olan membrana bağlanır ve sıkıca tutunurlar. Bu durum da minerallerin geçişini zorlaştırır. Pikolonik asit bu minerallere bağlanır ve büyük bir kompleks içerisinde bu mineralleri tutar ve kompleks nötr veya negatif yüklü olarak görünür. Böylece mineraller membrana tutunmadan geçer. Krom, çinko, bakır, mangan, demir ve belki de molibden için en etkili şelatör pikolonik asittir.

Dr. Evans önderliğinde bir grup araştırmacı, pikolonik asidin böbrek ve karaciğerde bir aminoasit olan triptofandan üretildiğini ve sindirim süresince pankreasa taşındığını ve buradan da bağırsağına geçtiğini keşfetmiştir. Dr. Evans insan sütünde inek sütüne oranla oldukça büyük miktarda pikolonik asit varlığını tespit etmiş ve anne sütündeki miktarın inek sütünden otuz kat daha fazla olduğunu belirtmiştir. Bebek emziren annelerin sütünde ise 300 kat daha fazla olduğunu bulmuştur. İnek sütü içerisindeki çinko miktarı anne sütündeki miktarın iki katı olmasına rağmen anne sütünden absorbe edilen çinko miktarı daha fazladır (Evans 1982).

Dokular vücudumuz için gerekli olan pikolonik asidi; belirli mineralleri taşımak ve absorbe etmek için pikolinat formunda alırlar. Bizim hücrelerimiz mineralleri pikolinat mineralleri olarak alır ve kullanırlar. Cerrahlar çinko eksikliğinde enfeksiyona yatkınlığın arttığını fark etmişlerdir. Ancak bu, çok fazla çinko alınmasının vücuttaki çinko miktarını artırdığı manasına gelmez. Pikolonik asit ile çinko alınmasında 5 mg çinko yeterli iken, çinko sülfat şeklinde çinko alınmasında 60 mg dahi yeterli değildir. Çalışma sonuçları çinko pikolinat varlığında kanın alyuvar serum seviyesinin ve saç seviyesinin arttığını göstermiştir (Evans 1982).

### **1.3.1. Pikolonik asit ve türevlerinin antihipertansif etkisi**

Pikolonik asit ve türevleri sempatik sinir uçlarında dopamin  $\beta$ -hidroksilaz enzimini inhibe ederler. Dolayısıyla sempatik sinir uçlarında dopamin arttığı için epinefrin oluşumu azalır. Bu yüzden pikolonik asit ve türevlerinin antihipertansif etki gösterdiği düşünülmektedir (Yano *et al.* 1984).

Kan basıncında bir düşme veya yükselme olduğunda vücut bu durumun olası olumsuz etkilerinden korunabilmek için başlıca iki mekanizmayla kontrol sağlamaya çalışır. Bu mekanizmalar; sempatik aktivasyon ve renin-anjiyotensin aldesteron sistemidir.

### 1.3.1.a. Sempatik aktivasyon

Kan basıncında düşüş olduğu zaman damarların iç yüzeyinde bulunan basınca duyarlı nöronlardan omurilikteki ilgili bölgeye uyarı gider. Bunun sonucu olarak da kalp ve damarlara ulaşan sempatik aktivite artar. Kalpte  $\beta$  reseptörlerinin uyarılması ile kalp daha güçlü kasılır ve kalp debisinde (kalbin 1 saniyede damarlara pompaladığı kan miktarı) artış sağlanır. Aynı zamanda düz kaslardaki  $\alpha_1$  reseptörleri de uyarılır ve damarlarda kasılma olur, bu da periferik direnci artırır. Bu değişiklikler kan basıncında dengeleyici bir artış sağlarlar (Yano *et al.* 1984).

### 1.3.1.b. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

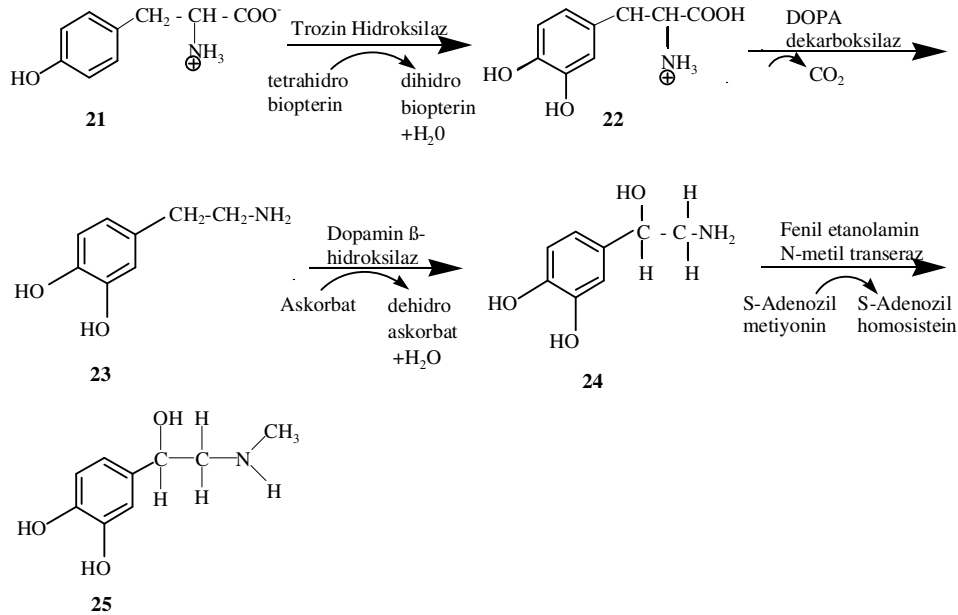
Böbrekler kan hacmini değiştirerek kan basıncının uzun dönem kontrolünde rol oynarlar. Kan basıncında bir düşüş olunca, böbreklerde bulunan basınca duyarlı reseptörler, bir enzim olan renin salgılanmasını uyarır. Bu enzim anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e çevirirken, anjiyotensin I de akciğerlerde anjiyotensin çevirici enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II'ye çevrilir. Anjiyotensin II; kanda bulunan ve kan basıncında artış sağlayan en güçlü damar kasıcı maddedir. Aynı zamanda aldosteron salgılanmasını uyarır. Bu madde sodyum ve su tutulumunu sağlar ve dolayısıyla kan hacmi artar. Bu mekanizma da kan basıncındaki artışa katkıda bulunur. Böbrek kan akımındaki azalma, böbreklerde kanın süzülmesinde de yavaşlamaya neden olur. Bu durum da aynen aldosteron varlığındaki gibi etki gösterir (Yano *et al.* 1984).

Antihipertansif ilaçlar, bu iki yolun birisini ya da her ikisini, bir veya birkaç yerden bloke ederek tansiyonun kontrolünü sağlarlar. Antihipertansif ilaçlar; diyet, egzersiz, sigaranın bırakılması gibi çeşitli ilaçsız tedavi yaklaşımlarının etkisiz veya yetersiz olduğu durumlarda devreye girer. Çoğu antihipertansif ilaç kalp debisini veya periferik direnci azaltarak kan basıncını düşürür.  $\alpha$ -metil dopa gibi merkezi sinir sistemini etkileyen antihipertansif ilaçlar ise son yıllarda daha fazla önem kazanmışlardır. Çünkü merkezi sinir sisteminde adrenerjik (sinir ucundan salgılanan nörotransmitter olarak

epinefrinin kullanıldığı sistem) uyarı çıkışını azaltır, epinefrini azalttığı için damar içi direnci ve kan basıncını düşürür. Kalbin pompaladığı kan miktarı azalmaz ve hayati önemi olan dokuların kan akımında azalma olmaz. Kan akımı azalmadığı için böbrek yetmezliği olan hipertansiyonlu hastalarda özellikle yararlıdır.

Epinefrin sempatik sinir ucundan nörotransmitter olarak salınınca vücuttaki bütün damarlarda kasılma yapar. Bu durum damarın düz kas direncini artıracak ve kan basıncının yükselmesine sebep olacaktır. Epinefrin'in yokluğu bu etkinin de olmaması yani antihipertansif etki demektir.

Pikolonik asit ve türevleri ise dopamin  $\beta$ -hidroksilaz enzim inhibisyonu göstererek tansiyonu düşürürler. Sempatik sinir uçlarında gerçekleşen aşağıdaki reaksiyonda; trozin (**21**) aromatik halka üzerinde, tirozin hidroksilaz tarafından hidroksile edilerek Dopa'yı (**22**) oluşturur. Dopa, dekarboksilazla dekarboksile edilip dopamin (**23**) oluşur. Dopamin  $\beta$  pozisyonundaki karbon üzerinden hidroksile edilerek (DBH) norepinefrin (noradrenalin) (**24**) oluşur. Böbrek üstü bezinde norepinefrinin metilasyonu ile epinefrin (adrenalin) (**25**) oluşur.

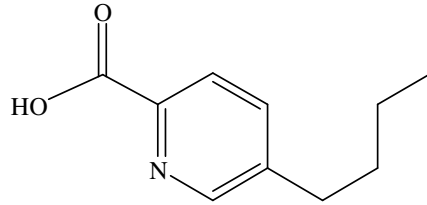


Pek çok feniletilamin bileşiğinin güçlü fizyolojik ve psikolojik etkileri vardır. Adrenalin (epinefrin) (25) ve noradrenalin (24), adrenal salgı bezinden salgılanan iki hormondur. Organizma bir tehlike hissettiğinde kana verilen adrenalin kan basıncını ve kalp atış hızını artırır. Akciğerlerin hava geçiş yollarını genişletir. Noradrenalin de kan basıncını artırır ve dürtülerin bir sinir ucundan diğerine geçmesinde görev alır. Dopamin (23) beyindeki önemli sinir ileticilerindendir. Beyinde dopamin düzeyindeki anormallikler parkinson hastalığı dahil pek çok psikolojik hastalığa neden olur. Dopamin hareketlerin, duyguların ve motivasyonun kontrolünde ve düzenlenmesinde de önemli rol oynar.

#### 1.4. Daha Önce Üretilen Pikolonik Asit Türevi Antihipertansif İlaçlar

##### 1.4.1. 5-Bütil pikolonik asit

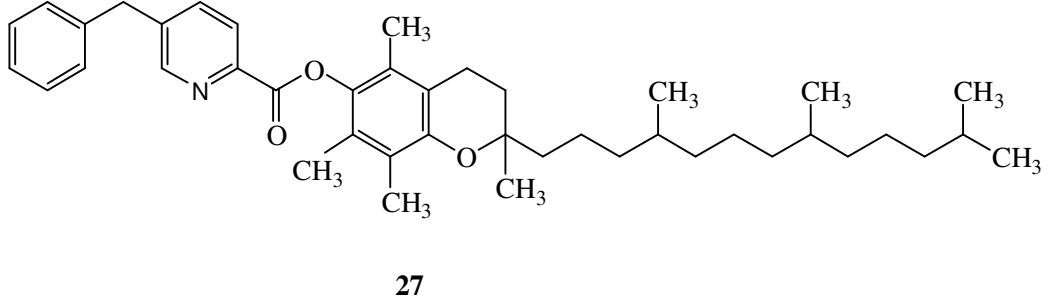
5-Bütil pikolonik asit (26), dopamin  $\beta$ -hidroksilaz inhibitör etkisi ve antihipertansif etkisi olan bir maddedir.. Ağızdan alımda mide ile ilgili rahatsızlıklar olabilir. Şiddetli toksisitesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır (Suda *et al.* 1969).



26

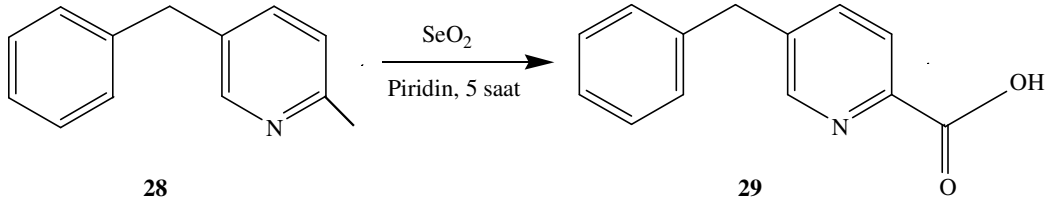
##### 1.4.2. $\alpha$ -Tokoferol -5 -süstitüe pikolonik asit

$\alpha$ -Tokoferol-5-süstitüe pikolonik asit (27), dopamin  $\beta$ -hidroksilaz enzimini inhibe ederek norepinefrin (24) miktarının azalmasını sağlar. Böylece kalp debisinde ve periferik dirençte bir düşüş sağlanır. Sonuçta kan basıncındaki düşüşü takiben tansiyonda dengeleyici bir düşüş gözlenir.



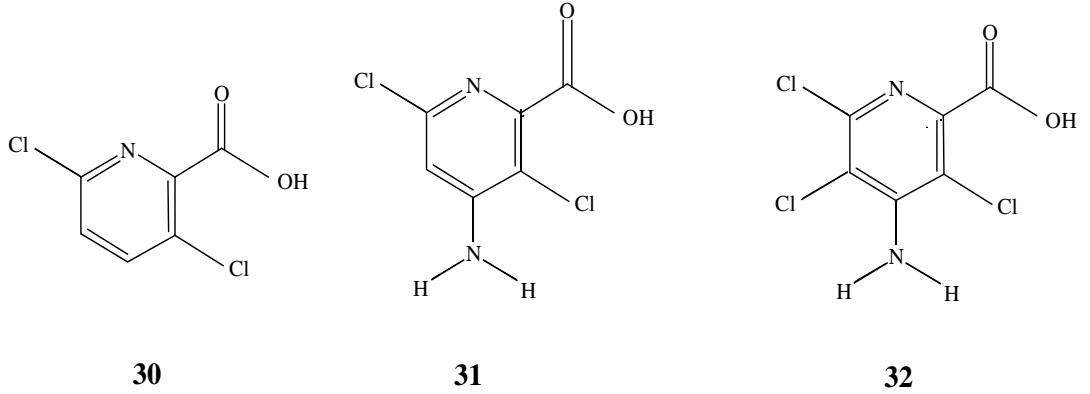
### 1.4.3. 5-Benzil-2-piridin karboksilik asit

Dopamin  $\beta$  hidrosilaz enzimini inhibe eden maddelerden biri de 5-benzil-2-piridin karboksilik asit'tir. Bu bileşiğin ilk sentezi *Tanabe et al.* (1978) tarafından gerçekleştirilmiştir. Buna göre 5-benzil-2-metilpiridin (**28**) bileşiği selenyum dioksit ile piridin içerisinde 5 saat refluks edilerek 5-benzil-2-piridin karboksilik asit (**29**) elde edilmiştir.



### 1.5. Pikolonik Asitlerin Herbisidal Etkileri

Herbisitler, mısır, buğday, pirinç ve çayırlar için zararlı bitkileri imha etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu amaçla üretilmiş pikolonik asit türevleri; kloropiridid (**30**), aminopiridid (**31**) ve pikloramdır (**32**) (*Bovey et al.* 1981).



### 1.6. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı; vertilecaninler olarak adlandırılan yeni fenopikolonik asit türevlerinin ilk olarak laboratuvar şartlarında sentezini gerçekleştirmektir. Fenopikolonik asit ve türevleri, insektisidal (böcek öldürücü), antihipertansif, herbisit ve antibakteriyel (bakteri oluşumunu inhibe edici) gibi çok geniş bir kullanım alanı olan maddelerdir. Dolayısıyla doğal olarak izole edilen bu ürünlerin sentetik olarak da elde edilmesi çok büyük önem arz etmektedir. Bu bileşikler üzerine devam eden araştırmalar bu yelpazenin daha da genişlemesini sağlayacaktır.

Böcek öldürücü ilaçlara karşı zararlı böceklerin dayanıklılığı ayrı bir problem oluştururken buna bağlı olarak sadece zararlı böceklere etki gösteren seçici böcek ilaçlarına duyulan gereksinim de artmaktadır. Üretilen böcek ilaçlarının bitkilere zarar vermeyen, üründe toksik kalıntı bırakmayan doğal ürün olmasının yanısıra spesifik (sadece bir türe özgü) olması da gerekir. Çünkü seçici olmayan böcek ilaçları kullanıldığında diğer türleri de öldürerek ekosistemlerdeki beslenme zincirine zarar verir ve ekolojik dengenin bozulmasına yol açar.

Doğal olarak sentezlenen bileşiklerden vertilecanin A, özellikle Amerika'da yaygın olan ve mısır bitkisine zarar veren mısır kurdu *Helicoverpa zea*'ya (corn earworm) karşı insektisidal ve *Bacillus subtilis*'e karşı da kuvvetli anti bakteriyel etkiye sahiptir. Bu

nedenle bu madde insan ve hayvanların bakterilerden kaynaklanan hastalıklarını kontrol altına alabilir (Soman *et al.* 2000).

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

Gloer ve çalışma arkadaşları fungal topluluklar içindeki mikoparazitliği sıklıkla gözlemiş, kolonize *Aspergillus flaus sclerotia* üzerine ilk çalışmalarda yerli türlere karşı aktivite gösteren bir çok antifungal temsilcilerinin izolasyonuna yol açmışlardır. Mantarlar ve parazit mantarlar üzerine yaptıkları kimyasal çalışmalarda bir *Verticillium lecanii* türü olan Viegas'ı, *Amanita bisporigera* adlı bir mantardan orijinal olarak elde etmişlerdir. *Verticillium lecanii* hem bir mikoparazit hem de bir böcek patojeni olarak bilinir. Bu fermantasyonların EtOAc ekstraktı *Helicoverpa zea* (corn earworm) 'a karşı insektisidal etki gösterir (Soman *et al.* 2000).

İki orijinal indol diterpenoidleri, thiersinin A ve thiersinin B, Li ve arkadaşları tarafından *Penicillium thiersii*'den izole edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları 2D NMR verileri ile aydınlatılmıştır. Her iki bileşik de fall armyworm (*Spodoptera frugiperda*)'ya karşı insektisidal etki gösterir (Li *et al.* 2002).

5-Deoksioksalisin B(1) ve decaturins A ve B, Zhang ve grubu tarafından *Penicillium decaturanse* ve *Penicillium thiersii*'den izole edilmiş ve yapıları 2D NMR ve x-ray ile belirlenmiştir. Decaturin B, fall armyworm (*Spodoptera frugiperda*)'ya karşı insektisidal etki gösterir (Zhang *et al.* 2003).

Yaklaşık olarak 1 M 9:1 dioxsan: H<sub>2</sub>O içinde (1equiv) primer karboksiamidlerin (1 molar equiv) HCl çözeltisi içerisinde katalitik miktarda TiCl<sub>4</sub> ile reaksiyonu primer karboksi amidlerin karboksilik asitlerine veya esterlerine dönüşmesinde iyi sonuç verir (Fisher *et al.* 1994).

Tümer ve grubu; vertilecanin A [ 5-(hidroksi-fenil-metil)-piridin -2- karboksilik asit]'i nikotinik asitten tam olarak % 29 verimle, dört aşamada elde ettiler: Nikotinik asidin tiyonil klorür ile reaksiyonundan sonra AlCl<sub>3</sub> varlığında benzenle muamelesi ve 3-benzoilpiridin'in eldesi, 3-benzoilpiridin'e Minisci reaksiyonu uygulanması ve 5-

benzoilpiridin-2-karboksiamid eldesi, titanyum (IV) klorür katalizörlüğünde 5-benzoilpiridin-2-karboksiamid'in 5-benzoilpiridin -2-karboksilik asid'e çevrilmesi, 5-benzoilpiridin-2 karboksilik asidin  $\text{NaBH}_4$  indirgenmesi ve vertilecanin A'nın eldesi (Tumer vd. 2006).

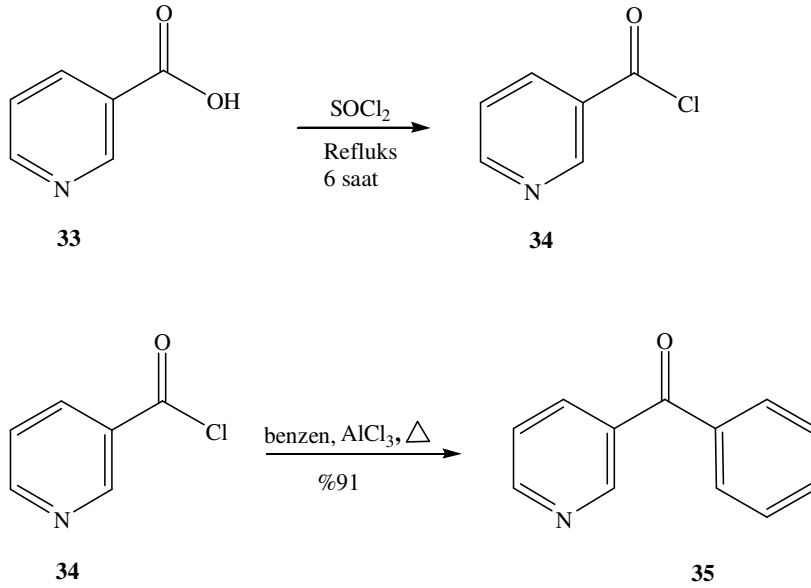
### 3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

#### 3.1. Doğal Ürün Vertilecanin A'nın (1) Sentezi

Çalışmamızda önce vertilecanin A'nın sentezini gerçekleştirmeyi amaçladık. Bu amaçla; nikotinic asiti çıkış bileşiği olarak kullandık.

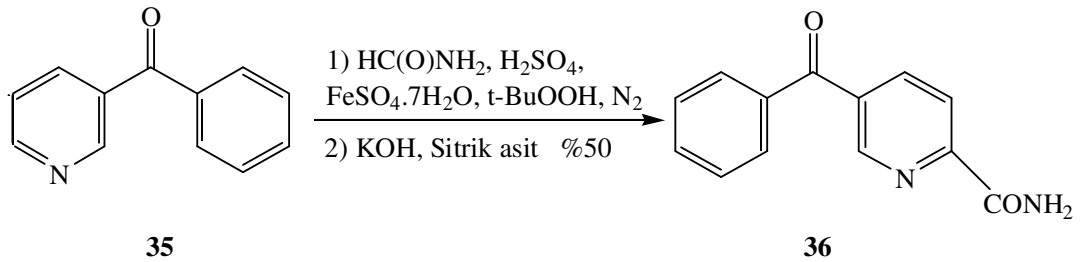
##### 3.1.1. 3-Benzoilpiridin'in (35) sentezi

Vertilecanin A bileşiğini elde etmek için çıkış materyali olarak kendisi yine bir böcek öldürücü olarak kullanılan nikotinic asit (niasin) kullanıldı. Bu amaçla nikotinic asitin (33) tanyonil klorür ile reaksiyonu sonucunda 34 bileşiği ve bunun da benzen ile Friedel-Crafts açılması sonucunda 3-benzoilpiridin (35) sentezlendi (Villani *et al.* 1957).

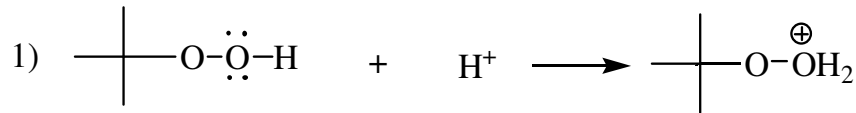


### 3.1.2. 5-Benzoilpiridin-2-karboksiamid'in (36) sentezi

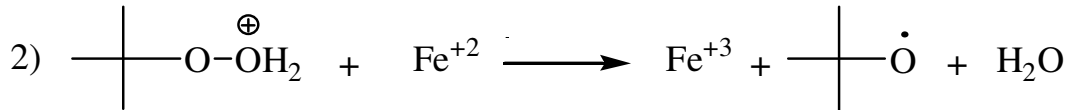
3-Benzoilpiridin (35)'e Minisci reaksiyonu uygulandı ve 5-benzoilpiridin 2-karboksiamid (36) sentezlendi (Langhals *et al.* 1982).



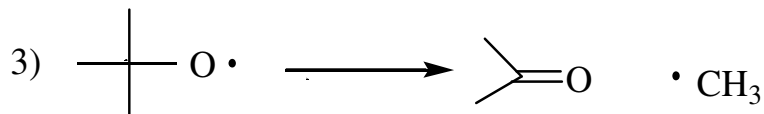
#### 3.1.2.a. Minisci reaksiyon mekanizması



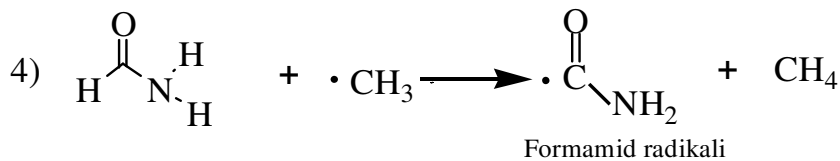
Asit peroksit ile tepkimeye girerek protonlanmış ter-bütül hidroperoksit iyonunu meydana getir



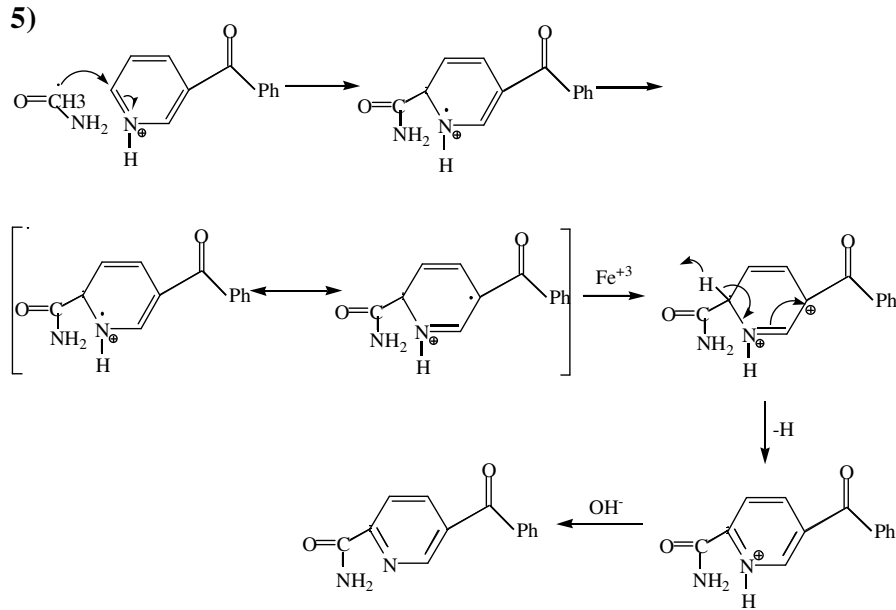
Bu basamakta protonlanmış peroksit  $\text{Fe}^{+2}$ , yi  $\text{Fe}^{+3}$ ,e yükseltgeyerek ter-bütoksi radikali ve su molekülüne ayırır.



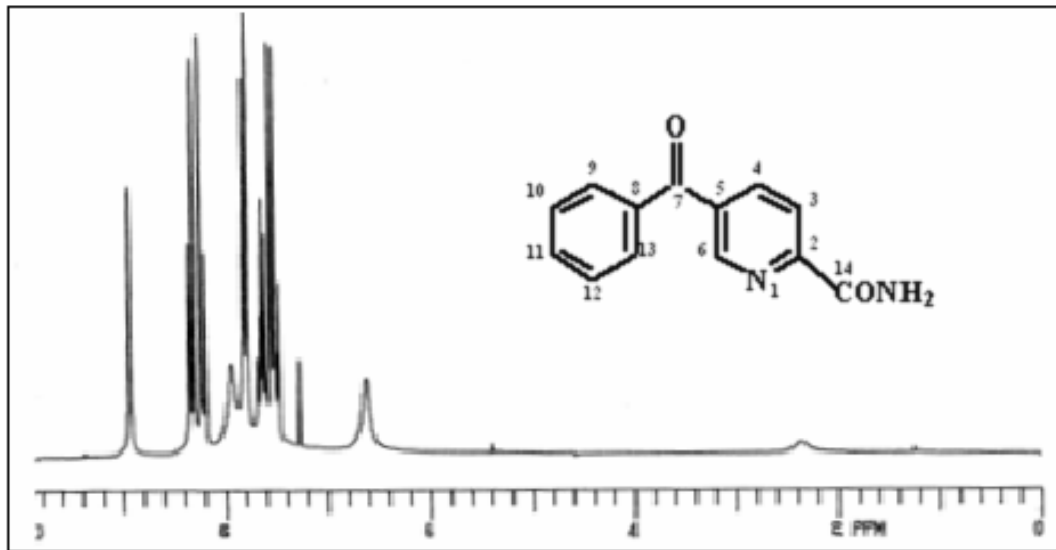
*tert*-bütoksi radikalinden aseton ve metil radikali meydana gelir.



Metil radikali formamid ile reaksiyona girerek formamid radikalini oluşturur.



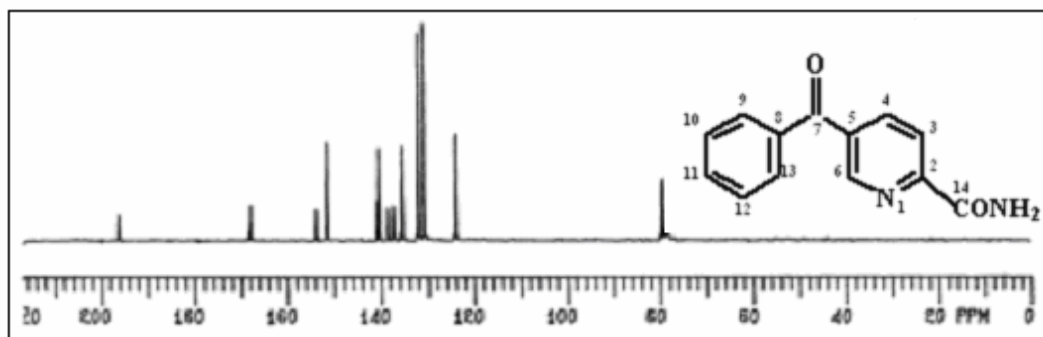
Formamid radikalinin C=N çift bağına saldırmasıyla oluşan radikal tepkimeleri sonunda 5-benzoilpiridin 2-karboksiamid oluşur.



Şekil 3.1. 5-Benzoilpiridin-2-karboksiamid'in (**36**) 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

**36** Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (Şekil 3.1) aromatik protonlar  $\delta$  7.41–8.20 ppm arasında multipler olarak rezonans olmaktadır (5 H). Piridin halkasındaki  $\text{H}_6$  protonu  $\text{H}_4$  protonu ile etkileşerek  $\delta$  8.93 ppm'de dublet olarak rezonans olurken ( $J=2.1$  Hz),  $\text{H}_3$

protonu da H<sub>4</sub> protonu ile etkileşerek AB sistemini oluşturur. H<sub>3</sub> protonu 8.32 ppm'de dublet olarak rezonans olur (AB sisteminin A kısmı  $J=8.1$  Hz). H<sub>4</sub> protonu ise hem H<sub>6</sub> (uzak mesafe etkileşimi) hem de H<sub>3</sub> ile etkileşerek (AB sisteminin B kısmı) 8.22 ppm'de dubletin dubletini ( $J=8.1, 2.1$  Hz) verir.  $\delta$  6,56 ppm'de görülen yayvan pik NH<sub>2</sub> protonlarına aittir.

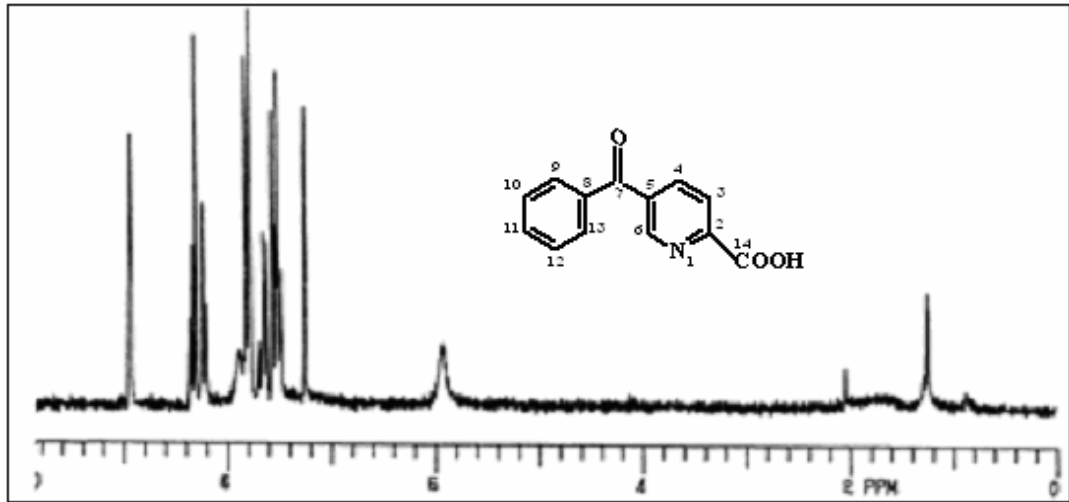
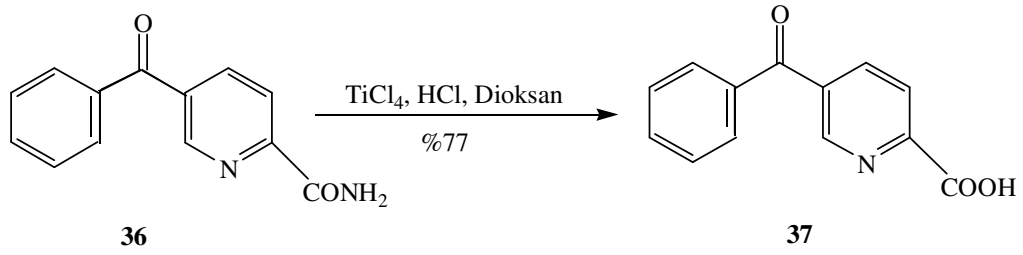


**Şekil 3.2.** 5-Benzoilpiridin-2-karboksiamid'in (**36**) 50 MHz <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Molekül **36**'nın <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 3.2) yapı ile tam bir uyum içindedir. Keton karbonu, 196.2 ppm'de; karbonil grubuna ait karbon, 168.0 ppm'de rezonans olmaktadır. Diğer karbonlara ait sinyaller 153.8, 151.4, 140.5, 138.4, 137.4, 135.5 132.0, 130.7, 124.0 olup yapıyı doğrulamaktadır.

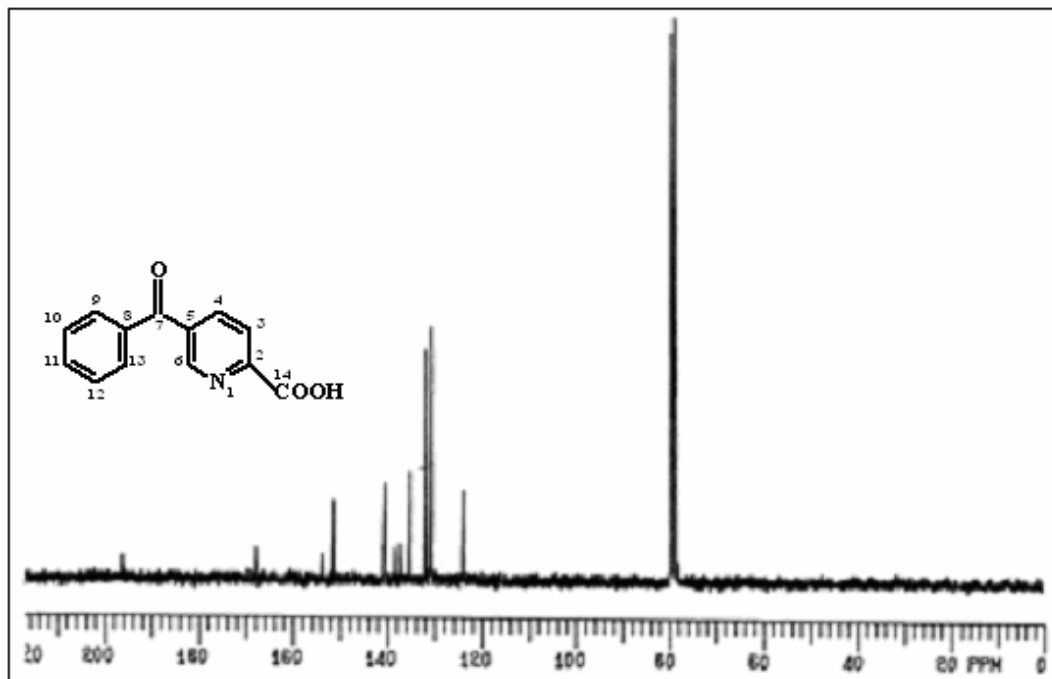
### 3.1.3. 5-Benzoilpiridin -2-karboksilik asit'in (**37**) sentezi

Amit bileşiklerinin karboksilli asitlerine dönüştürülme reaksiyonları aslında zor gerçekleşen reaksiyonlardır. Fakat son zamanlarda bu reaksiyonlarda TiCl<sub>4</sub>'ün (Titanyum tetra klorür) katalizör olarak kullanılması bu dönüşümü oldukça kolaylaştırmıştır. Buradan hareketle 5-benzoilpiridin-2-karboksiamid (**36**)'nın HCl-H<sub>2</sub>O-TiCl<sub>4</sub> ile reaksiyonu sonucunda 5-benzoilpiridin-2-karboksilik asit (**37**) sentezlendi (Fisher *et al.* 1994).



**Şekil 3.3.** 5-Benzoilpiridin -2-karboksilik asit'in (**37**) 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Molekül **37**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (Şekil 3.3)  $\text{H}_6$  protonu  $\delta$  8.96 ppm'de kalın singlet vermektedir.  $\text{H}_3$  protonu  $\delta$  8.34 ppm'de dublet ( $J=8.1$  Hz) olarak rezonans olmaktadır.  $\text{H}_4$  protonu,  $\text{H}_3$  protonu ve  $\text{H}_6$  protonu ile etkileşerek 8.24 ppm'de dubletin dubletini ( $J=8.1, 2.0$  Hz) vermektedir. Aromatik protonlar (5H) ise  $\delta$  7.26 ile 7.84 ppm aralığında multipler olarak rezonans olmaktadır.

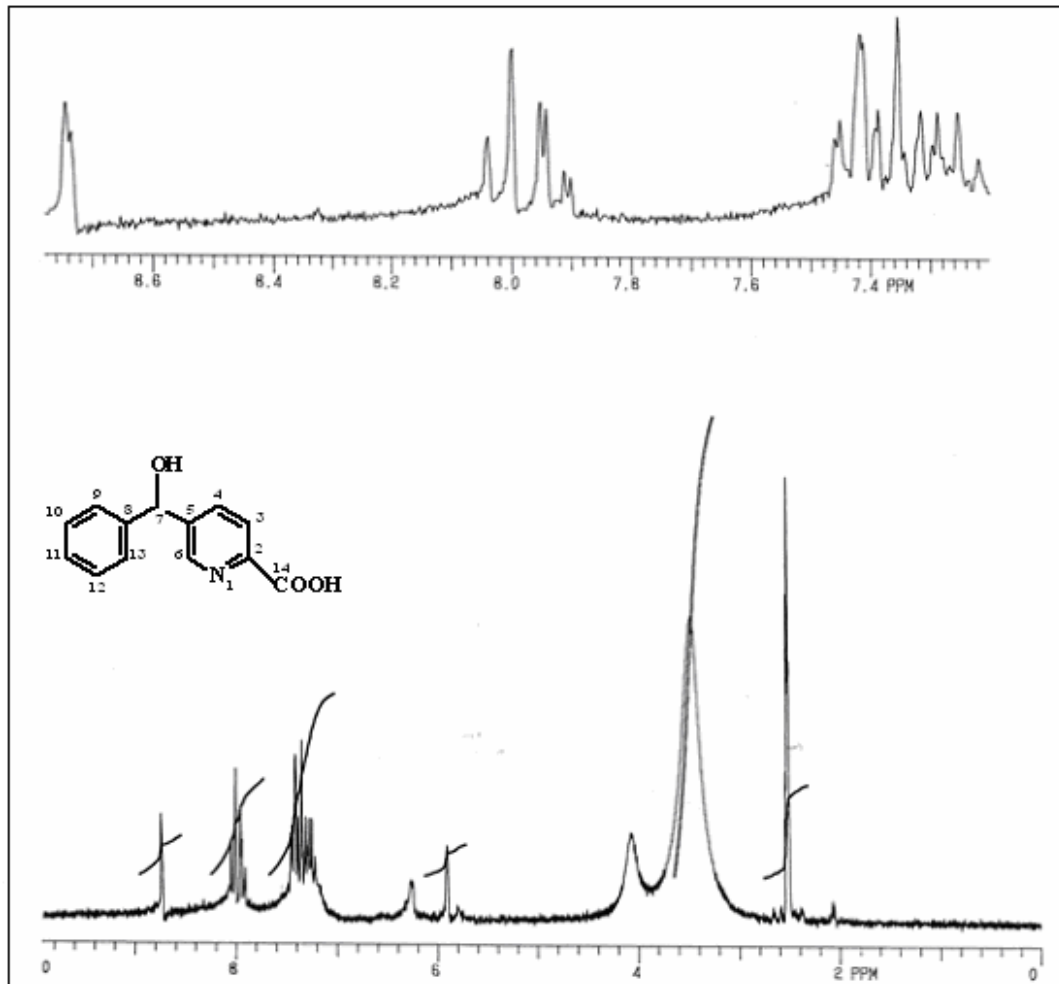
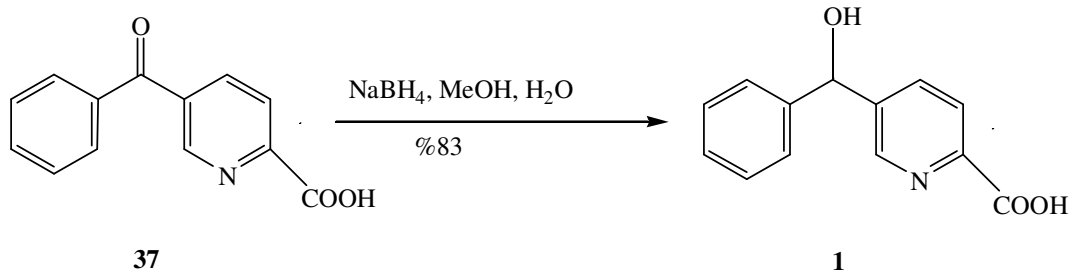


**Şekil 3.4.** 5-Benzoilpiridin -2-karboksilik asit'in (**37**) 50 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Molekül **37**'nin 50 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 3.4'te görüldüğü gibi yapı ile uyum içerisinde olup; keton karbonu,  $\delta$  196.1 ppm'de, karboksilik asit karbonu,  $\delta$  167.6 ppm'de rezonans olmaktadır. Diğer karbonlar ise  $\delta$  153.7, 151.4, 140.5, 138.4, 137.4, 135.5, 132.0, 130.7, 124.0 ppm arasında rezonans olmaktadır.

### 3.1.4. 5-Benzoilpiridin-2-karboksilik asit'in $\text{NaBH}_4$ ile indirgenmesi ve doğal ürün vertilecanin A'nın (**1**) sentezi

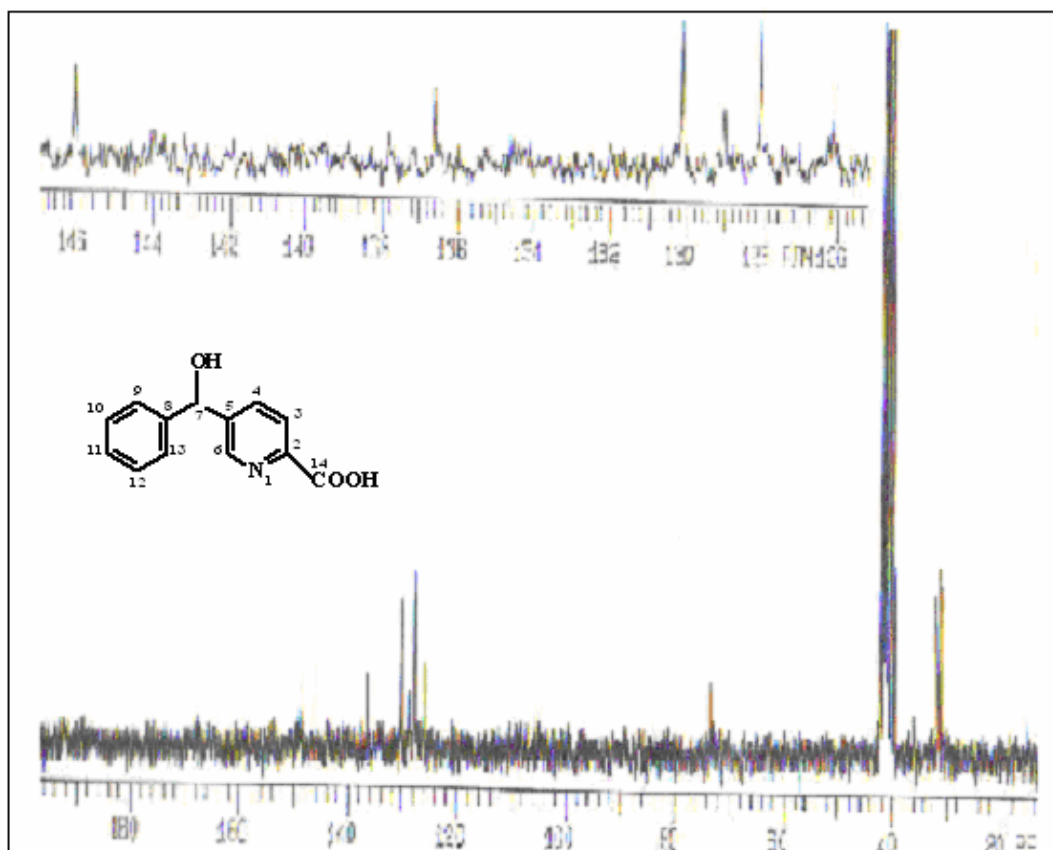
**37** bileşiği  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenerek vertilecanin A (**1**) sentezlendi (Tumer vd).



**Şekil 3.5.** Vertilecanin A'nın (**1**) 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Vertilecanin A'nın (**1**)  $^1\text{H}$ -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.5); aromatik protonlar  $\delta$  7.21-7.46 ppm arasında multiplet olarak rezonans olmaktadır.  $\text{H}_6$  protonuna ait sinyal  $\delta$  8.74 ppm'de kalın singlet olarak görülmektedir.  $\text{H}_3$  protonu  $\delta$  8.02 ppm'de

H<sub>4</sub> protonu ile etkileşerek (AB sisteminin A kısmı) dublet ( $J=8.0$  Hz) olarak rezonans olmaktadır. H<sub>4</sub> protonu hem H<sub>3</sub> protonu (AB sisteminin B kısmı) ile hem de H<sub>6</sub> protonu ile etkileşerek  $\delta$  7.93 ppm'de dubletin dubletini ( $J=8.0, 2.1$  Hz) vermektedir. Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki protona ait sinyal ise  $\delta$  5.90 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

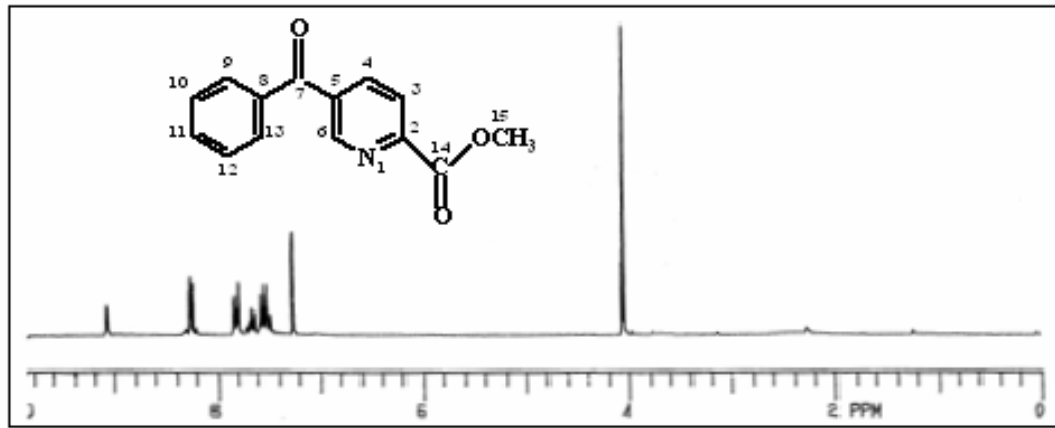
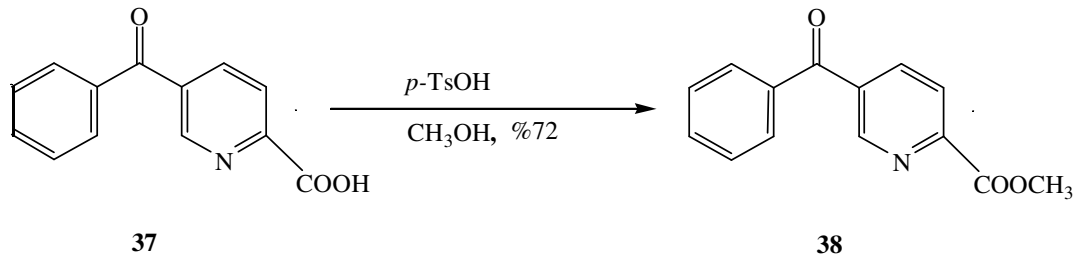


**Şekil 3.6.** Vertilecanin A'nın (1) 50 MHz <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Molekül 1'in <sup>13</sup>C spektrumuna ait sinyaller Şekil 3.6'da; 164.8, 147.4, 146.1, 145.4, 144.3, 135.8, 128.7, 127.8, 126.7, 123.9, 73.0 ppm'de görülmekte olup molekülün yapısını doğrulamaktadır.

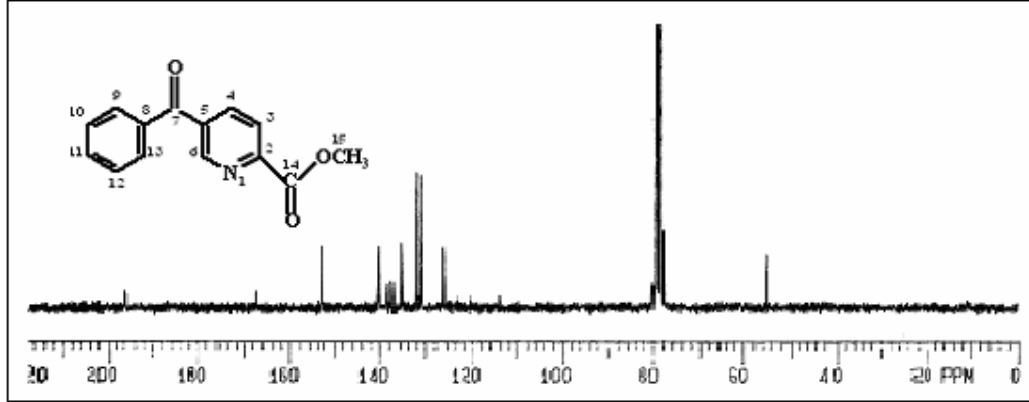
### 3.2. 5-Benzoilpiridin-2-metil ester'in (38) Sentezi

5-Benzoilpiridin *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde metil alkol ile reaksiyona sokularak esterine çevrildi.



Şekil 3.7. 5-Benzoilpiridin-2-metil ester'in (38) 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Bileşik **38**'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu şekil 3.7'de görülmektedir. Spektrumda H<sub>6</sub> protonuna ait sinyal δ 9.09 ppm'de multipler olarak görülmektedir. Aromatik protonlar 7.5-8.26 ppm arasında multipler olarak rezonans olmaktadır. 4.07 ppm'de görülen singlet ise –OCH<sub>3</sub> protonlarına aittir.

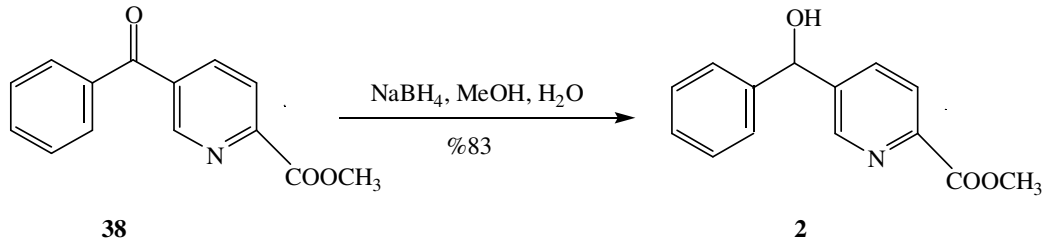


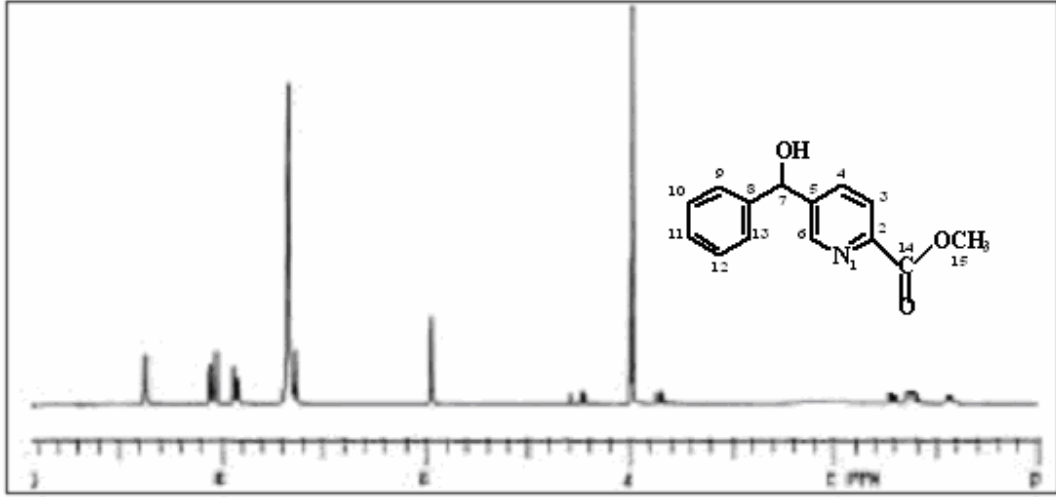
**Şekil 3.8.** 5-Benzoilpiridin-2-metil ester'in (**38**) 50 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Molekül **38**'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 3.8) molekülün yapısı ile uyum içerisindedir. Keton karbonuna ait sinyal, 195.9 ppm'de, ester karbonil karbonuna (C-14) ait sinyal 166.94 ppm'de,  $-\text{OCH}_3$  karbonuna ait sinyal 55.12 ppm'de görülmektedir. Diğer karbonlara ait sinyaller de  $\delta$  126.6-152.5 ppm arasında görülmektedir.

### 3.3. Doğal Ürün Vertilecanin A metil esterin (**2**) İlk Sentezi

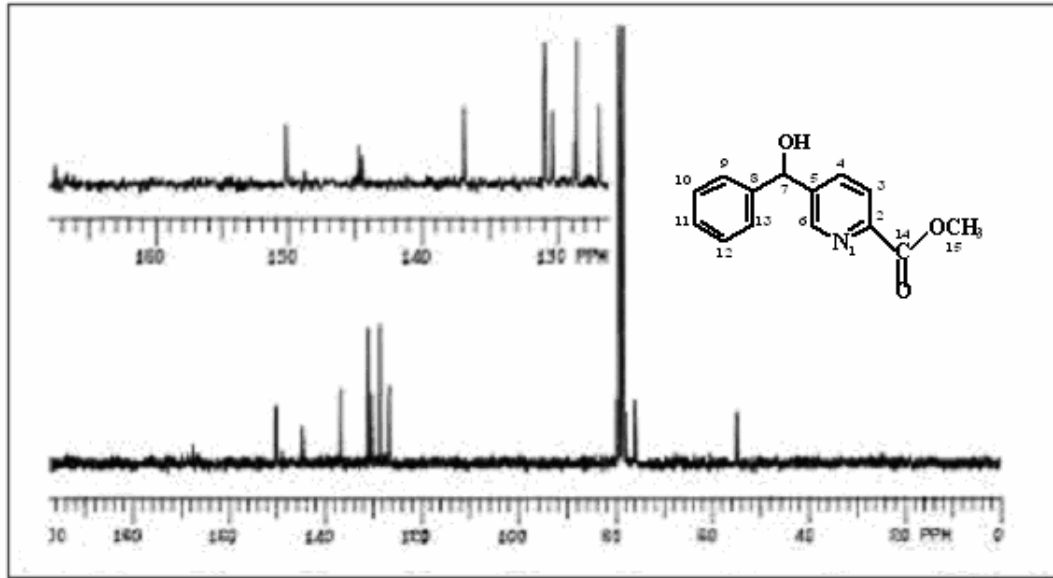
5-Benzoilpiridin-2-metil ester  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenerek doğal ürün vertilecanin A metil esterin (**2**) sentezi gerçekleştirildi.





**Şekil 3.9.** Vertilecanin A metil ester'in (2) 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Bileşik 2'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 3.9'da görülmektedir. Spektrumda H<sub>6</sub> protonuna ait sinyal 8.73 ppm'de kalın singlet olarak görülmektedir. H<sub>3</sub> protonu H<sub>4</sub> protonu ile etkileşerek 8.1 ppm'de dublet olarak rezonans olur (AB sisteminin A kısmı  $J=8.1$  Hz). H<sub>4</sub> protonu ise H<sub>6</sub> ve H<sub>3</sub> ile etkileşerek 7.86 ppm'de dubletin dubletini verir (AB sisteminin B kısmı  $J=8.1, 2.2$  Hz). Aromatik protonlar ise 7.27-7.35 ppm arasında rezonans olmaktadır. 3.99 ppm'de görülen singlet ise -OCH<sub>3</sub> protonlarına aittir.  $\delta$  5.95'te H<sub>7</sub> CH(OH) protonu rezonans olmaktadır.

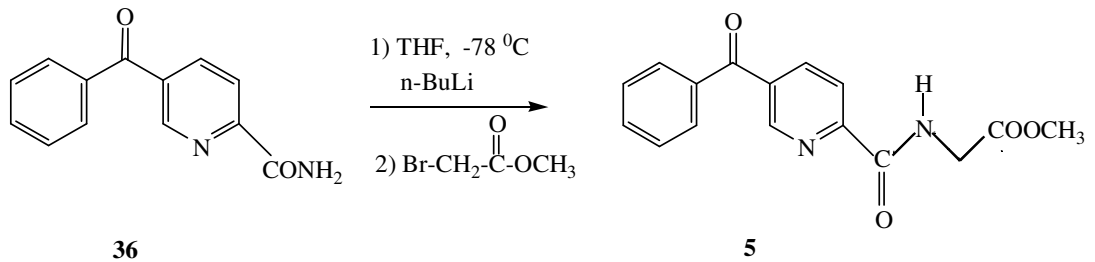


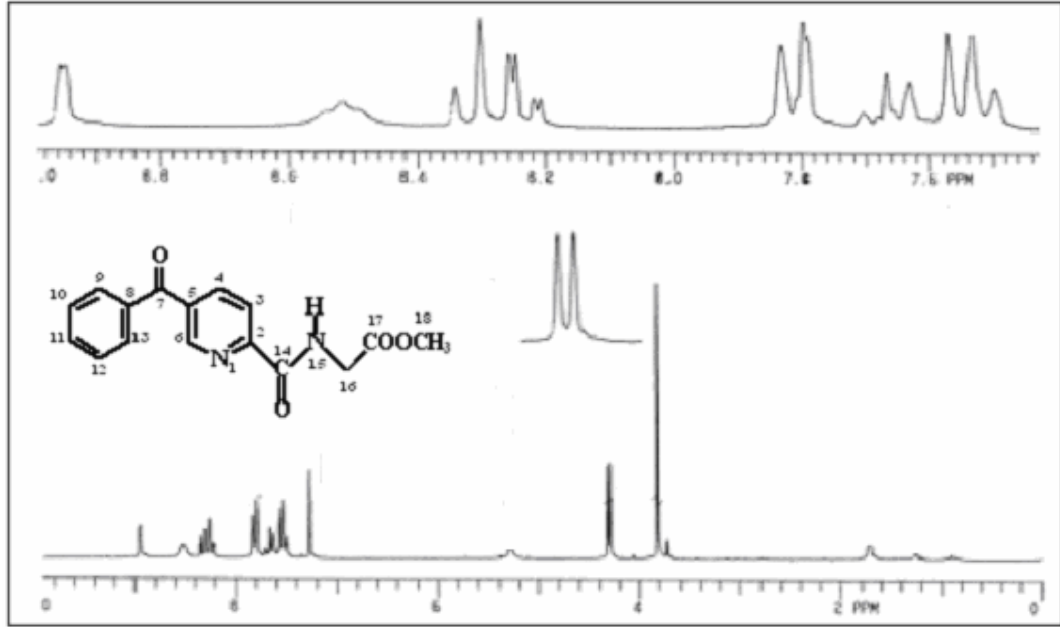
**Şekil 3.10.** Vertilecanin A metil ester'in (**2**) 50 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Ester molekülüne ait karbonlar, 167.5, 150.2, 144.8, 144.5, 136.9, 130.9, 130.7, 130.4, 128.6, 126.9, 76.0, 54.8 ppm'de rezonans olmaktadır. Bu ise öngörülen yapıyı doğrulamaktadır.

### 3.4. Doğal Ürün Vertilecanin C'nin (**5**) İlk Sentezi

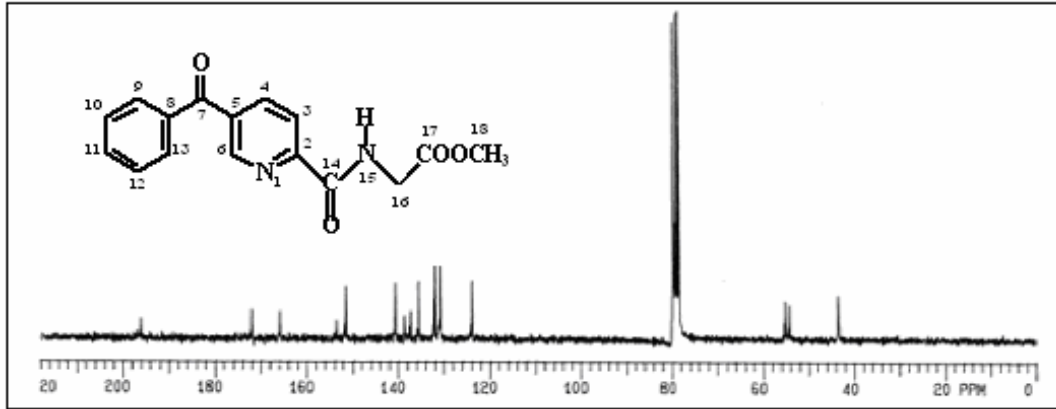
Fenopikolonik asit türevlerinden yine bir doğal ürün olan vertilecanin C (**5**), 5-benzoilpiridin-2-karboksiamid'in (**36**) metil-bromoasetat ile reaksiyonundan elde edildi (Arrays *et al.* 2001).





**Şekil 3.11** Vertilecanin C'nin (5) 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Vertilecanin C'nin (5) 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu Şekil 3.11'de görülmektedir. Spektrumda  $\text{H}_6$  protonuna ait sinyal 8.95 ppm'de kalın singlet olarak görülmektedir.  $\text{H}_3$  protonu  $\text{H}_4$  protonu ile etkileşerek 8.32 ppm'de dublet olarak rezonans olur (AB sisteminin A kısmı  $J=8.1$  Hz).  $\text{H}_4$  protonu ise  $\text{H}_6$  ve  $\text{H}_3$  ile etkileşerek 8.23 ppm'de dubletin dubletini verir (AB sisteminin B kısmı  $J=8.1, 2.1$  Hz). Aromatik yedi proton 7.5-7.83 ppm arasında multipler olarak rezonans olmaktadır. 8.51 ppm'de görülen yayvan pik ise  $-\text{NH}$  protonuna aittir.  $\delta$  3.80'de metoksi protonları, 4.3 ppm de ise metilenik protonlar ( $J=5.5$  Hz) rezonans olmaktadır.

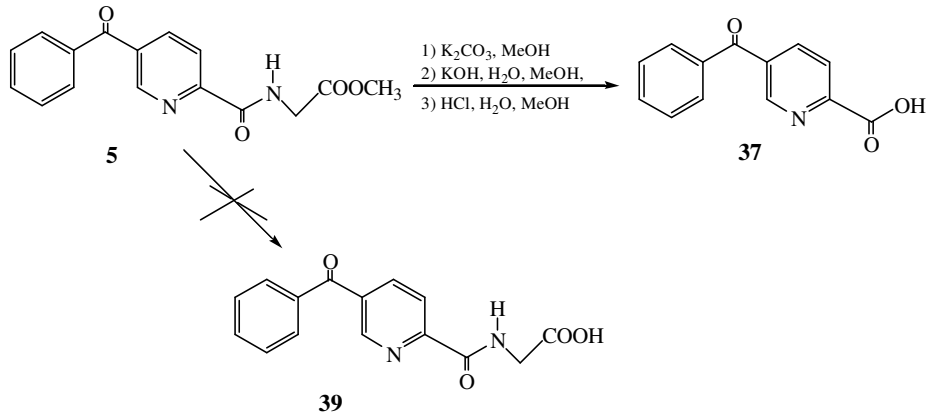


Şekil 3.12 Vertilecanin C'nin (5) 50 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 3.12'de görüldüğü gibi Vertilecanin C'nin (5) 200 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumuna ait rezonans sinyalleri; 196.1, 171.9, 165.7, 153.5, 151.3, 140.5, 138.5, 137.4, 135.4, 132.0, 130.7, 123.9, 54.4, 43.3 ppm'de olup molekülün yapısını doğrulamaktadır.

### 3.5. Doğal Ürün Vertilecanin C'nin Hidroliz Denemesi

Beş doğal vertilecanin bileşiklerinden vertilecanin B'nin (3) sentezi için vertilecanin C (5), 3 farklı yöntemle hidroliz edilmeye çalışıldı, fakat istenilen bileşik vertilecanin B yerine 5-benzoilpiridin-2-karboksilik asit (37) oluştu.



## 4. ARAŞTIRMA ve BULGULAR

### 4.1. Çözücülerin Saflaştırılması

Çözücülerin saflaştırılma işlemleri literatürdeki gibi gerçekleştirilmiştir (Oskay 1979).

### 4.2. 3-Benzoilpiridin'in (35) Sentezi

Kalsiyum klorür ile korunan bir geri soğutucu ve bir damlatma hunisi yerleştirilen 250 ml'lik, ağzı mekanik karıştırıcı ile kapatılmış iki yada üç boyunlu bir cam balon içerisine 123 g. (1 mol ) nikotinic asit yerleştirildi. Karıştırma başlatıldıktan sonra ve 15-20 dk veya daha fazla bir süre ile (818 g, 6,9 mol) 500 ml destillenmiş tiyonil klorür yavaş yavaş akıtılarak eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra karışım buhar banyosunda 1 saat süre ile ısıtıldı. Daha sonra geri soğutucu aşağı doğru destilasyon için yerleştirilen yenisi ile değiştirildi. Buhar banyosunda ısıtma sürdürülürken, düşük basınçta destilasyonla tiyonil klorürün fazlası uzaklaştırıldı. Daha sonra 200 ml susuz benzen ilave edildi ve benzen düşük basınçta destillendi. Ekstra bir 500 ml susuz benzen daha ilave edildi. Sonra balon termometre ve bir geri soğutucu ile bir buz banyosuna yerleştirildi. Karıştırma başlatıldı ve iç sıcaklık 5-10 °C'de tutulurken, 330 g (2,5 mol) susuz alüminyum klorür 1 saatin üzerinde bir sürede, yavaş yavaş ilave edildi. Balon oda sıcaklığına getirildikten sonra geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı.

Koyu kırmızı-kahve renkli reaksiyon karışımı, 2 kg buz ve 200 ml konsantre hidroklorik asit üzerine dikkatli bir şekilde döküldü. Organik faz ayrıldı. 500 ml.'lik eter bölümleriyle üç kez ekstrakte edildi. Daha sonra % 50 sulu sodyum hidroksit ile muamele edildi. Soğuduktan sonra 300 ml'lik kloroform ile 5 kez ekstrakte edildi. Birleştirilen kloroform ekstraktları suyla yıkandı. Çözücü buhar banyosunda destilasyonla uzaklaştırıldı ve geri kalan kısım destillenerek % 91 verimle 167,3 g sıvı 3-benzoil piridin elde edildi. IR 3082, 3058, 3035, 2972, 2882 (Aromatik protonlar), 1667 (C=O, gerilme titreşimi), 1657 (C=N, gerilme titreşimi).

#### 4.3. 5-Benzoilpiridin-2-karboksiamid'in (36) Sentezi (Minisci Reaksiyonu)

0,1 mol (18,3 g) 3-benzoil piridin (**35**), 70 ml formamitte çözüldü. 0-5 °C arasında 9,6 ml (0,17 mol) derişik sülfürük asit katıldı. Azot gazı altında 56 g demir (II) sülfat ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ ) katıldı ve 1-2 saat içerisinde 18 g (0,2 mol) % 80 t-bütilhidroperoksit ( $\text{BuOOH}$ ) ilave edildi. Bu sırada sıcaklık buz banyosuyla 10 °C'nin altında tutuldu. İlave olarak 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışımın üzerine 56,1 g (1 mol) potasyum hidroksit ( $\text{KOH}$ ), 69,1 g (0,36 mol) sitrik asit ve 400 ml sudan oluşan potasyum sitratın tamamı katıldı. Gerektiğinde reaksiyon karışımı açıkça alkali olana kadar seyreltik  $\text{KOH}$  ya da çözeltisi kuvvetlice çalkalanarak eklendi ve çökmüş tuzları çözmek için suyla seyreltildi. Reaksiyon ürünü çoğu kez topaklanmış olarak ortaya çıkar. Daha sonra üst kısım alındı ve suyla yıkandı. Su ve t-bütilhidroperoksitin izlerini uzaklaştırmak için  $\text{P}_2\text{O}_5$  üzerinden kurutuldu. Birleştirilen organik ekstraktlar 100 ml su ile yıkandı ve  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Daha sonra çözücü vakumdan uzaklaştırıldı ve kloroform içerisinde kristallendirildi ve 5-benzoilpiridin-2-karboksiamid (**36**) elde edildi (11,3 g; % 50). Açık sarı renkli katı ürünün erime noktası 147-149 °C bulundu.

#### 4.4. 5-Benzoilpiridin-2-karboksilik asit'in (37) Sentezi

13 ml 9:1 dioksan–su içinde 3 g (13,3 mmol) karboksiamid çözeltisine 1,3 ml suda çözülmüş 0,280 g (1,5 mmol)  $\text{TiCl}_4$  çözeltisi ve 15 ml 1 M  $\text{HCl}$  çözeltisi eklendi ve 24 saat süreyle reflüks edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra 30 g buzlu su üzerine aktarıldı. Organik faz  $\text{EtOAc}$  ile ekstrakte edildi (3x30 ml) ve  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla 5-benzoilpiridin-2-karboksilik asit (**5**) elde edildi (2,34 g; % 77). Ürün beyaz kristal olup erime noktası 100-102 °C'dir. IR (KBr) 3063, 3026, 2873, 2624, 1713, 1665, 1597, 1579, 1476, 1448, 1384, 1246, 1122, 1033. EIMS m/z (%) 184.0 [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2$ ] (12), 182.9 [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2$ ] (100), 181.9 [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$ ] (42), 105.9 (16), 77.9 (18), 76.8 (46).

#### 4.5. 5-Benzoilpiridin-2-karboksilik asidin NaBH<sub>4</sub> ile İndirgenmesi ve Vertilecanin A'nın (1) Sentezi

Manyetik karıştırıcı üzerinde 30 ml MeOH içerisinde 0.1 g (2.7 mmol) NaBH<sub>4</sub> çözeltisi 10 ml MeOH içinde 0.5 g (2.2 mmol) keton **37** çözeltisine 0 °C' de damlatılarak eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı. MeOH uzaklaştırıldı ve 10 ml su eklendi. Daha sonra organik faz EtOAc ile ekstrakte edildi (3x30 ml). Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve kalıntıları temizlemek için kristallendirilerek renksiz kristal vertilecanin A (0.420 g; %83), (erime noktası 155-157 °C) elde edildi. IR; 1663 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1686 cm<sup>-1</sup> (C=O, keton), 2852, 2925, 2952, 3030, 3062 cm<sup>-1</sup> (aromatik ve alifatik protonlar).

#### 4.6. 5-Benzoilpiridin-2-metil ester'in (38) Sentezi

0.9 g (4 mmol) keton **37** üzerine 30 ml MeOH ve 10 ml *p*-toluensülfonik asit çözeltisi ilave edilerek 65 °C'de 10 saat reflüks edildi. Daha sonra karışımın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Sonra metilen klorür ile ekstakte edildi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Metilen klorürün fazlası vakumda çekilerek uzaklaştırıldı ve kloroform içerisinde kristallendirilerek katı ürün 5-benzoilpiridin-2-metil ester (0,7 g: %72), (erime noktası 108-110 °C) elde edildi. IR 3062, 3028, 2953, 2925, 2852 cm<sup>-1</sup> (Aromatik ve alifatik CH titreşimleri), 1728 cm<sup>-1</sup> (C=O ester gerilme titreşimleri), 1686 cm<sup>-1</sup> (C=O keton gerilme titreşimi), 1662 cm<sup>-1</sup> (C=N gerilme titreşimi).

#### 4.7. Vertilecanin A metil ester'in (2) Sentezi

Manyetik karıştırıcı üzerinde 30 ml MeOH içerisinde 0.1 g (2.7 mmol) NaBH<sub>4</sub> çözeltisi 10 ml MeOH içinde 0.5 g (2.1 mmol) ester **38** çözeltisine 0 °C' de damlatılarak eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı. MeOH uzaklaştırıldı ve 10 ml su eklendi. Daha sonra organik faz EtOAc ile ekstrakte edildi (3x30 ml). Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve kalıntıları temizlemek için kristallendirilerek

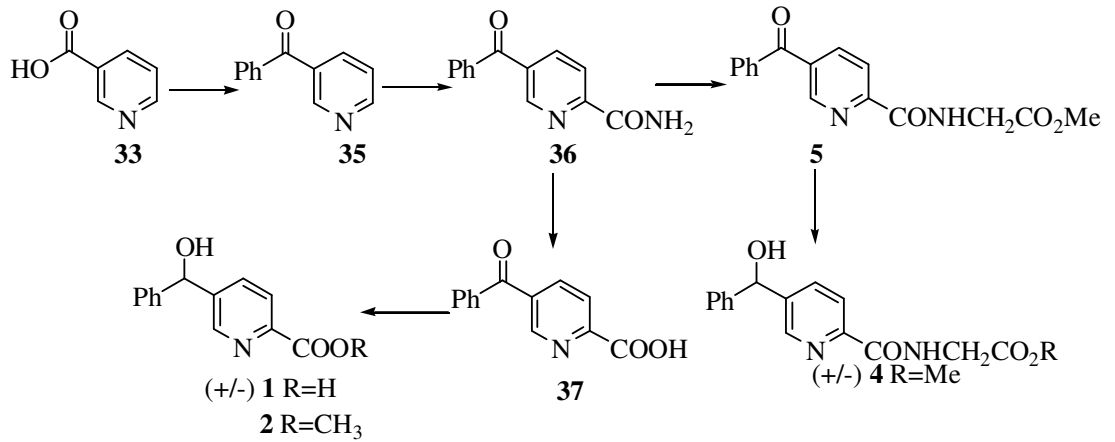
beyaz katı ürün vertilecanin A metil ester (0.420 g; %83), erime noktası (136-138 °C) elde edildi. IR; 1663  $\text{cm}^{-1}$  (C=N), 1728  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, ester), 2852, 2925, 2952, 3030, 3062  $\text{cm}^{-1}$  (aromatik ve alifatik protonlar), 3315  $\text{cm}^{-1}$  (OH, geniş bant).

#### 4.8. Vertilecanin C'nin (5) Sentezi

0.6 g (2.6 mmol) madde **36** üzerine 25 ml THF ilave edildi, sıcaklık aseton içerisinde -70 °C'de tutularak kapalı ortamda *n*-BuLi verildi. Yaklaşık 1 saat sonra 0.45 g metil bromoasetat ilave edildi ve daha sonra oda sıcaklığına çıkarılarak 12 saat karıştırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve metilen klorürle ekstrakte edildi (3x40 ml)  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulup süzildükten sonra çözücü vakumdan uzaklaştırıldı. Daha sonra madde (%70-30, %50-50, %30-70) hekzan-kloroform karışımında nötral  $\text{Al}_2\text{O}_3$ 'te süzüldü. Vakum yardımıyla çözücü uzaklaştırıldı ve açık sarı renkli, sıvı ürün elde edildi (0,84 g; % 84). IR 1691 ve 1666  $\text{cm}^{-1}$  (Farklı C=O gruplarından kaynaklanan iki pik), 3451-3316  $\text{cm}^{-1}$  (NH'dan kaynaklanan iki pik) gözlemlendi.

## 5. SONUÇ

Çalışmamız kapsamında, vertilecaninlerden üç tanesinin ilk total sentezleri nikotinik asitten (**33**) çıkılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla, nikotinik asit,  $\text{SOCl}_2$  ile klorürleştirilmesini takiben benzenle Friedel-Crafts açilasyonuna maruz bırakılarak 3-benzoilpiridin (**35**) ve bu bileşiğin Minisci reaksiyonu sonucunda da amit **36** bileşiği sentezlendi. Amit **36**'nın metil bromoasetatla reaksiyonu sonucunda doğal ürün olan vertilecanin C (**5**) elde edildi. Amit **36** bileşiğinin hidrolizi ile keton **37** elde edilmektedir. Keton **37**'nin  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesi (+/-) vertilecanin A'yı (**1**), **5** bileşiğinin  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesi de (+/-) vertilecanin B metil ester'i (**4**) vermektedir.



**KAYNAKLAR**

- Adamır, H., 2004. Giresun'da Fındık Üretimi ve Ekolojik Tarım. Akasya Dergisi, <http://akasyaplatfrom.org/findik.html> (08.07.2006).
- Arrayas, R.G., Alcudia, A., Liebeskind, L.S., 2001. Facile Enantiodivergent Approach to 5-Hydroxy-5,6-dihydro-2(1H)-pyridones. First Total Synthesis of Both Enantiomers of Pipermethystine. *Organic Letters*. 21, 3381-3383.
- Atiker, M., 2004. Organik Tarım Nedir? Konya Ticaret Odası Etüd-Araştırma Servisi, <http://www.kto.org.tr/dosya/rapor/organik.pdf>
- Bovey, R.W., Meyer, R.E., Bao, J.R., 1981. Potential Herbicides for Brush Control. *Journal of Range Management*. 34(2)-144-148
- Evans, G.W., 1982. The Role of Picolonic Acid in Metal Metabolism. *Life Chemistry Reports*; 1(2), 57-67
- Evrensel, T., 2004. Kimyasal Tarım İlaçlarına Dikkat! Buğday, <http://www.bugday.org> (08.07.2006).
- Fisher, L.E., Caroon, J.M., Stabler, S.R., Lundberg, S., Zaidi, S., Sorensen, C.M., Sparacino, M.L., Muchowski, J.M., 1994. Mild hydrolysis or alcoholysis of amides. Ti(IV)catalysed conversion of primary carboxamides to carboxylic acids or esters. *Can. J.Chem.* 72, 142-145.
- Langhals, E., Langhals, H., Ruchardt, C., 1982. A new simple synthesis of fusaric acid and other 5-alkyl-2-pyridinecarboxylic acids. *Liebigs Ann. Chem.*, 930-949.
- Li, C., Gloer, J.B., Wicklow, D.T., Dowd, P.F., 2002. Thiersinines A and B: Novel antiinsektan indole diterpenoids from a new fungicolous *Penicillium* species (NRRL 28147). *Organic Letters*, 4 (18), 3095-3098.
- Oskay, E., 1979, "Denel Organik Kimya", Hacettepe Üniversitesi, Ankara, s 35.
- Solomons, T.W.G., Fryhle, C.B., 2002. *Organik Kimya*. Litaratür yayıncılık, 1258, İstanbul.
- Soman, A.G., Gloer, J.B., Angawi, R.F., Wicklow, D.T., Dowd, P.F., 2001. Vertilecanins: New Phenopicolonic Acid Analogues from *Verticillium lecanii*. *Journal of natural Products*, 64, 189-192
- Suda, H., Takeuchi, T., Negatsu, T., Matsuzaki, M., Masumoto, I., Umezawa, H., 1969. Inhibition of dopamine beta-hydroxylase by 5-alkylpicolonic acids and their hypotensive effects. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 17(11), 2377-2380.
- Tenabe, O., Obayashi, A., Nakamura, T., Suzuka, O., Murayama, M., Murai, H., 1978. 5-Benzylpicolonic acid derivatives Pat., 4,109,000, U.S.
- Tumer, F., Göksu, S., Seçen, H., 2004 First Synthesis of Vertilecanin A. *Russ. Chem. Bull.* Accepted for publication.
- Wang, H.J., Gloer J.B., Wicklow, D.T. and Dowd, P.F., 1995. Aflavinines and Other Antiinsectan Metabolites from the Ascostromata of *Eupenicillium crustaceum* and Related Species Department of Chemistry, University of Iowa, Iowa City 52242, USA.
- Villani, F.J., King, M.S., 1957. *Organic Syntheses Coll.* Vol. 4, 88-90
- Yano, M., Yoshizawa J., Ishikawa, K., Harada, N., Matsumoto, I., 1984.  $\alpha$ -Tocopheryl ester of 5-substituted picolonic acid and hypotensive Composition containing it. Pat., 4,443,459. U.S
- Zhang, Y.C., Li, C., Swenson, D.C., Gloer, J.B., Wicklow, D.T., Dowd, P.F., 2003.

Novel antiinsectan oxalicine alkaloids from two undescribed fungicolous *Penicillium* spp. *Organic Letters*, 5(5), 773-776.

## ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Erzurum'da doğdu. İlk, orta, lise öğrenimini Erzurum'da tamamladı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Bölümü'nden 1999 yılında mezun oldu. Ekim 2001'de Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Evli ve bir çocuk sahibi olup 13 Ekim 2000'den beri sınıf öğretmenliği yapmaktadır.