

**NİTROALKENLERE 1,4-KATILMASI
VE HALKALAŞMA TEPKİMELERİNİN
İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF 1,4-ADDITION REACTIONS
TO NITROALKENES AND SUBSEQUENT CYCLIZATION
REACTIONS**

SEDA ÇINAR

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

KİMYA Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

2012

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma jürimiz tarafından **KİMYA BÖLÜMÜ ANABİLİM DALI 'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan :.....(İmza).....
(Unvanı, Adı ve Soyadı)

Üye (Danışman) :.....(İmza).....
(Unvanı, Adı ve Soyadı)

Üye (Varsa İkinci Danışman) :.....(İmza).....
(Unvanı, Adı ve Soyadı)

Üye :.....(İmza).....
(Unvanı, Adı ve Soyadı)

Üye :.....(İmza).....
(Unvanı, Adı ve Soyadı)

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından/...../..... tarihinde uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunca/...../..... tarihinde kabul edilmiştir.

Prof.Dr.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Aileme

NİTROALKENLERE KATILMA VE HALKALAŞMA TEPKİMELERİNİN İNCELENMESİ

Seda ÇINAR

ÖZET

Organik kimyada karbon-karbon bağı oluşturmaya yönelik çalışmalar her zaman önemli olmuştur ve önemi artarak devam etmektedir. 1,4-katılma tepkimeleri, karbon-karbon bağı oluşturmak için kullanılan temel tepkimelerden biridir. α,β -Doymamış karbonil bileşikler 1,4-katılma tepkimelerinde kullanılan en yaygın bileşiklerdir. Son yıllarda, bu katılma tepkimeleri değişik organokatalizörler varlığında stereoseçimli olarak yapılmaya çalışılmaktadır. Önemli 1,4-katılma tepkimelerinden bir diğeri de elektron eksikliği olan nitroalkenlere aktif metilen bileşiklerinin katılmasıdır. 1,3-Dikarbonil bileşiklerinin nitroalkenlere asimetric 1,4-katılma tepkimeleriyle elde edilen nitro substitüye karbonil bileşikler, değişik kiral aminlerin eldesinde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin sentezi heterohalkalı bileşiklerin eldesi için yapı taşı olmaları nedeniyle oldukça önemlidir.

Bu çalışmada metilen aktif bileşiklerin nitroalken bileşiklerine katılma tepkimeleri ve oluşan ürünlerin moleküliçi halkalaşma tepkimelerinin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın ilk bölümünde, aktif metilen 1,3-dikarbonil bileşiklerinin nitroalken bileşiklerine Michael tipi katılma tepkimeleri yapılmış ve sentezlenen ürünler ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve HR-MS teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde, elde edilen katılma ürünlerinin moleküliçi halkalaşma tepkimeleri çalışılmış ve halkalaşma ürünlerinin karakterizasyonu ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve HR-MS teknikleri kullanılarak yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: Michael katılması, 1,4-katılma tepkimesi, laktam, pirolizin, moleküliçi halkalaşma tepkimesi

Danışman: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı

INVESTIGATION OF ADDITION REACTION OF METHYLENE ACTIVE COMPOUNDS TO NITROALKENES AND THEIR CYCLIZATION REACTIONS

Seda ÇINAR

ABSTRACT

In organic chemistry, studies on carbon-carbon bond formation have always been important. 1,4-addition reactions are one of the basic reactions used in the formation of carbon-carbon bond. α,β -Unsaturated compounds are the most commonly used in 1,4-addition reactions. In recent years, this type of reaction is mostly preferred by organic chemistry researchers for its various applications with new different organocatalysts resulting stereoselective products. Another important 1,4-addition reaction is the addition of methylene active compounds to electron deficient nitroalkenes. Nitro substituted carbonyl compounds formed by asymmetric 1,4-addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes are being used to synthesize chiral amine compounds. Synthesis of these compounds are also very important for being a building block for biologically active heterocyclic compounds.

In this study, it was aimed to succeed the addition of active methylene compounds to nitroalkenes which will be used later in the intramolecular cyclization reactions.

In the first part of the study, Michael type addition reactions of active methylene 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkene compound has been achieved and synthesized products have been characterized using ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR and HR-MS techniques.

In the second part of the study, the addition products are used to perform the intramolecular cyclization reactions and resulting cyclic products are characterized using ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR and HR-MS techniques.

Keywords: Michael addition, 1,4-addition, lactam, pyrrolizine, intramolecular cyclization

Advisor: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU, Hacettepe University, Department of Chemistry, Organic Chemistry Section

TEŞEKKÜR

Yaptığımız bu çalışma süresince üstün tavsiye ve yardımlarını her yönüyle bana aktaran danışman hocam Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi bildirmek isterim.

Çalışmalarım boyunca teorik ve pratik bilgisi ile yardımını benden esirgemeyen çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Barış TEMELLİ'ye en samimi duygularıyla teşekkür ederim.

Dilek Işık Taşgın hocama değerli arkadaşlığı ve desteği için ayrıca teşekkür ederim.

Bununla beraber, laboratuvar çalışma grubundaki arkadaşlarıma ve hocalarıma anlayışları ve arkadaşlıkları için ayrı ayrı teşekkür ederim.

Son olarak, tez süresi boyunca sabır ve anlayışlarını benden esirgemeyen aileme sevgileri, yardımları ve beni bugüne getirmek için verdikleri emekler için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
ŞEMALAR DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Michael Katılması Tepkimesi	2
2.2. Laktam Bileşikleri ve Sentezi	10
2.3. Pirolizin Bileşikleri ve Türevlerinin Sentezi	16
3. ÇALIŞMANIN AMACI	23
4. DENEYSEL KISIM	24
4.1. Genel Yöntem.....	24
4.2. Nitroalken Bileşiklerine Aktif Metilen Bileşiklerinin Michael Katılması Tepkimeleri için Genel Yöntem.....	25
4.3. Laktam Halkalaşma Tepkimeleri için Genel Yöntem	29
4.4. Pirolizin Halkalaşma Tepkimeleri için Genel Yöntem.....	31
5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR	32
5.1. Nitroalkenlere 1,4-Katılma Tepkimeleri	33
5.2. Molekülüçi Halkalaşma Tepkimeleri ile Laktam Sentezi	49
5.3. Molekülüçi Halkalaşma Tepkimeleri ile Pirolizin Sentezi	57

6. SONUÇLAR	84
KAYNAKLAR	86
ÖZGEÇMİŞ.....	91

ŞEMALAR DİZİNİ

Sayfa

Şema 2.1. Dietil malonat'ın etil sinamat ve 3-etil-fenil propionat'a bazik ortamda katılma tepkimesi.....	2
Şema 2.2. Aktif metilen bileşiklerin nitroalkenlere kiral Ru katalizörü kullanılarak enantiyoseçimli katılması.....	3
Şema 2.3. Elektron eksikliği bulunan bileşiklerin bazik ortamda sentezi ve bu bileşiklere DBU katalizörü varlığında Nitrometan'ın katılma tepkimesi.....	4
Şema 2.4. Siklohekzanonun dimetil 2-(4-nitrobenziliden)malonat'a katalizör 16 varlığında enantiyoseçimli katılması.....	4
Şema 2.5. Aktif metilen bileşiklerin nitroalkenlere cinchona alkaloidleri varlığında enantiyoseçimli katılması.....	5
Şema 2.6. Dietil malonat'ın β -nitrostiren'e katalizör 20 varlığında enantiyoseçimli katılması.....	6
Şema 2.7. Azot nükleofillerinin β -nitroakrilatlara DBU veya BuLi katalizörleri varlığında katılması.....	6
Şema 2.8. 1,3-Dikarbonil bileşiklerinin β -nitrostirenlere katalizörler 30a-d varlığında enantiyoseçimli katılması.....	7
Şema 2.9. Enonların keten asetallere katalizör 34 varlığında enantiyoseçimli katılması.....	8
Şema 2.10. Fosfonat bileşiklerinin katılma ve halkalaşma tepkimeleri.....	9
Şema 2.11. Laktam yapıları.....	10
Şema 2.12. Siklohekzanonoksim'den ϵ -laktam eldesi.....	10
Şema 2.13. Bazı antibiyotiklerin temel yapıları.....	11
Şema 2.14. Difenilketen ve Shiff bazı kullanılarak β -laktam sentezi.....	11
Şema 2.15. β -laktam yapılarından γ -laktam sentezi.....	11

Şema 2.16. Enal ve <i>N</i> -sülfoniliminlerden katalizör 53 varlığında γ -laktam sentezi.....	12
Şema 2.17. (<i>R</i>)-(-)-Baklofen 57 'nin total sentezi.....	13
Şema 2.18. α -Diazo- β -keto karbonil bileşiklerinden γ -laktam sentezi.....	13
Şema 2.19. Katı polimerik yüzey üzerinde γ -laktam sentezi.....	14
Şema 2.20. Aktif metilen bileşiklerin aziridin bileşiklerine katılmasıyla γ -laktam sentezi.....	15
Şema 2.21. Biyolojik aktif pirolizinler.....	16
Şema 2.22. Suzuki çapraz-bağlanma tepkimesiyle pirolizin sentezi.....	16
Şema 2.23. Wittig tepkimesiyle pirolizin sentezi.....	17
Şema 2.24. Kiral amin bileşiklerinden pirolizin sentezi.....	17
Şema 2.25. Nitroenamin bileşiklerinden pirolizin sentezi.....	18
Şema 2.26. Aminoester bileşiklerinden pirolopirolizinon sentezi.....	19
Şema 2.27. Dimetil 2-benzilidenmalonat bileşiklerinden pirolizin sentezi.....	19
Şema 2.28. Metil 3-aril-2-siyanoakrilat bileşiklerinden pirolizin sentezi.....	20
Şema 2.29. Piridin <i>N</i> -oksit bileşiğinden pirolizin eldesi.....	21
Şema 2.30. Pirolizin-3-on bileşiğinin tepkimeleri.....	22
Şema 5.1. Laktam ve pirolizin eldesi için sentez planı.....	32
Şema 5.2. Aktif metilen bileşiklerinin nitro alkenlere katılma tepkimeleri.....	33
Şema 5.3. Dimetil malonat'ın heterohalkalı alkenlere katılması.....	34
Şema 5.4. Metil siyanoasetat'ın heterohalkalı alkenlere katılması.....	37
Şema 5.5. Etilaseto asetat'ın heterohalkalı alkenlere katılması.....	41
Şema 5.6. Trimetilfosfono asetat'ın heterohalkalı alkenlere katılması.....	45
Şema 5.7. Michael katılması ürünlerinden laktam sentezi.....	49
Şema 5.8. Dimetil 2-(2-nitro-1-(ar-2-il)etil)malonat türevlerinin molekülüçi halkalaşma tepkimeleri.....	50

Şema 5.9. Metil 2-siyano-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat türevlerinin molekülüçi halkalaşma tepkimelerinin incelenmesi.....	53
Şema 5.10. Etil 2-asetil-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat türevlerinin molekülüçi halkalaşma tepkimelerinin incelenmesi.....	53
Şema 5.11. Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat türevlerinin molekülüçi halkalaşma tepkimelerinin incelenmesi.....	54

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 5.1. Aktif metilen bileşiği 7a 'nın nitroalkenler ile Michael katılma tepkimeleri.....	34
Çizelge 5.2. Metilen aktif bileşiği 137 'nin nitroalkenler ile Michael katılma tepkimeleri.....	37
Çizelge 5.3. Metilen aktif bileşiği 138 'in nitroalkenler ile Michael katılma tepkimeleri.....	41
Çizelge 5.4. Metilen aktif bileşiği 139 'un nitroalkenler ile Michael katılma tepkimeleri.....	45
Çizelge 5.5. Michael katılması ürünleri 117-119 'dan laktam eldesi.....	50
Çizelge 5.6. Michael katılması ürünleri 126-128 'den laktam eldesi.....	54
Çizelge 5.7. Michael katılması ürünü 117 'den pirolizin eldesi.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 5.1. Bileşik 117 'nin ^1H NMR spektrumu	59
Şekil 5.2. Bileşik 117 'nin ^{13}C NMR spektrumu	59
Şekil 5.3. Bileşik 118 'in ^1H NMR spektrumu	60
Şekil 5.4. Bileşik 118 'in ^{13}C NMR spektrumu	60
Şekil 5.5. Bileşik 119 'un ^1H NMR spektrumu	61
Şekil 5.6. Bileşik 119 'un ^{13}C NMR spektrumu	61
Şekil 5.7. Bileşik 120 'nin ^1H NMR spektrumu	62
Şekil 5.8. Bileşik 120 'nin ^{13}C NMR spektrumu	62
Şekil 5.9. Bileşik 121 'in ^1H NMR spektrumu	63
Şekil 5.10. Bileşik 121 'in ^{13}C NMR spektrumu	63
Şekil 5.11. Bileşik 122 'nin ^1H NMR spektrumu	64
Şekil 5.12. Bileşik 122 'nin ^{13}C NMR spektrumu	64
Şekil 5.13. Bileşik 123 'ün ^1H NMR spektrumu	65
Şekil 5.14. Bileşik 123 'ün ^{13}C NMR spektrumu	65
Şekil 5.15. Bileşik 124 'ün ^1H NMR spektrumu	66
Şekil 5.16. Bileşik 124 'ün ^{13}C NMR spektrumu	66
Şekil 5.17. Bileşik 125 'in ^1H NMR spektrumu	67
Şekil 5.18. Bileşik 125 'in ^{13}C NMR spektrumu	67
Şekil 5.19. Bileşik 126 'nın ^1H NMR spektrumu	68
Şekil 5.20. Bileşik 126 'nın ^{13}C NMR spektrumu	68
Şekil 5.21. Bileşik 126 'nın ^{31}P NMR spektrumu	69
Şekil 5.22. Bileşik 127 'nin ^1H NMR spektrumu	70
Şekil 5.23. Bileşik 127 'nin ^{13}C NMR spektrumu	70

Şekil 5.24. Bileşik 127 'nin ^{31}P NMR spektrumu	71
Şekil 5.25. Bileşik 128 'in ^1H NMR spektrumu	72
Şekil 5.26. Bileşik 128 'in ^{13}C NMR spektrumu	72
Şekil 5.27. Bileşik 128 'in ^{31}P NMR spektrumu	73
Şekil 5.28. Bileşik 129 'un ^1H NMR spektrumu	74
Şekil 5.29. Bileşik 129 'un ^{13}C NMR spektrumu	74
Şekil 5.30. Bileşik 130 'un ^1H NMR spektrumu	75
Şekil 5.31. Bileşik 130 'un ^{13}C NMR spektrumu	75
Şekil 5.32. Bileşik 131 'in ^1H NMR spektrumu	76
Şekil 5.33. Bileşik 131 'in ^{13}C NMR spektrumu	76
Şekil 5.34. Bileşik 132 'nin ^1H NMR spektrumu	77
Şekil 5.35. Bileşik 132 'nin ^{13}C NMR spektrumu	77
Şekil 5.36. Bileşik 132 'nin ^{31}P NMR spektrumu	78
Şekil 5.37. Bileşik 133 'ün ^1H NMR spektrumu	79
Şekil 5.38. Bileşik 133 'ün ^{13}C NMR spektrumu	79
Şekil 5.39. Bileşik 133 'ün ^{31}P NMR spektrumu	80
Şekil 5.40. Bileşik 134 'ün ^1H NMR spektrumu	81
Şekil 5.41. Bileşik 134 'ün ^{13}C NMR spektrumu	81
Şekil 5.42. Bileşik 134 'ün ^{31}P NMR spektrumu	82
Şekil 5.43. Bileşik 135 'in ^1H NMR spektrumu	83
Şekil 5.44. Bileşik 135 'in ^{13}C NMR spektrumu	83

1. GİRİŞ

Karbon-Karbon bağı oluşturma tepkimeleri, organik sentez çalışmaları içerisinde oldukça geniş ve önemli yer tutmaktadır. Michael Katılması tepkimeleri bu yöndeki çalışmalarda en çok kullanılan yöntemlerden biri olmuştur (Christoffers and Baro, 2003). Özellikle asimetrik katılma tepkimeleri, ileri deneysel çalışmalar için oldukça ilgi çekici hale gelmiştir. Aktif metilen bileşiklerinin, elektron eksikliği bulunan nitroalken yapılarına katılma tepkimeleriyle oluşan nitro sübstitüye karbonil bileşikler de biyolojik aktiviteye sahip laktam yapılarının eldesinde kullanılmaları sebebiyle oldukça önemlidir.

Bununla birlikte, Michael katılması tepkimelerinin nükleofilik atak üzerinden gerçekleşmesi özelliği biyomedikal, farmasötik, optoelektronik, alaşım, yapıştırıcı ve kaplama malzemeleri kimyasında ileri teknolojik çalışmalara öncü olacak şekilde yeni bir bakış açısı yaratmıştır (Mather et al., 2006). Lineer termoplastiklerden başlayıp hiperdallanmış polimer ve ağ örgü yapılarına kadar uzanan polimer mimarisinde Michael katılmasının bu özelliğinden yararlanılmaktadır. Michael tepkimelerinde reaktif seçimindeki çeşitlilik, çözücü ve sıcaklık gibi koşulların zorlayıcı olmaması hidrojel gibi makromoleküllerin sentezine imkan sağlamaktadır (Elbert et al., 2001).

Azot atomu içeren heterohalkalı bileşikler doğal ürünlerin yapı taşı olmalarıyla birlikte biyolojik olarak önemlidir. Laktam yapıları, içerdiği azot atomu ile biyolojik öneme sahip olan heterohalkalı bileşiklerdir (Watson et al., 2000). Halkadaki karbon atomu sayısına göre β , γ , δ , ϵ -laktam isimlerini alırlar. Özellikle β -laktam yapıları penisilin gibi antibiyotiklerin etken kısmında yer alır.

Halkalı yapısında azot atomu içeren pirolizin bileşikler sitostatik, antitümör ve antiviral etkiye sahip olduklarından sentezleri ilgi çekici hale gelmiştir (Liedtke et al., 2009). Alkaloidler gibi birçok doğal ürünün yapısında bulunan pirolizin sistemleri biyolojik fonksiyonları olduğundan sentetik organik kimyada önem kazanmaya başlamıştır (Barluenga et al., 1996).

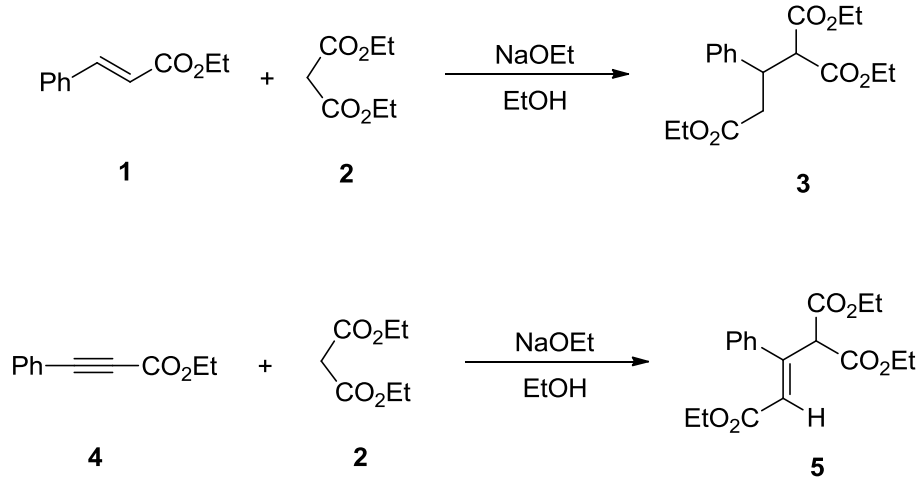
2. GENEL BİLGİ

2.1. Michael Katılması Tepkimesi

Elektron eksikliği bulunan çift bağa bir karbon nükleofilinin katılma tepkimesinin ilk örneğini 1883'te T. Komnenos verdikten sonra 1887'de A. Michael daha sistematik bir çalışmayla sadece çift bağa değil üçlü bağa da katılma tepkimelerinin olabileceğini göstermiştir. Karbon-karbon bağı oluşturmaya yönelik olan bu yöntem 1900'lerin başından itibaren Michael Katılma tepkimesi olarak bilinmektedir (Czakó and Kürti, 2005).

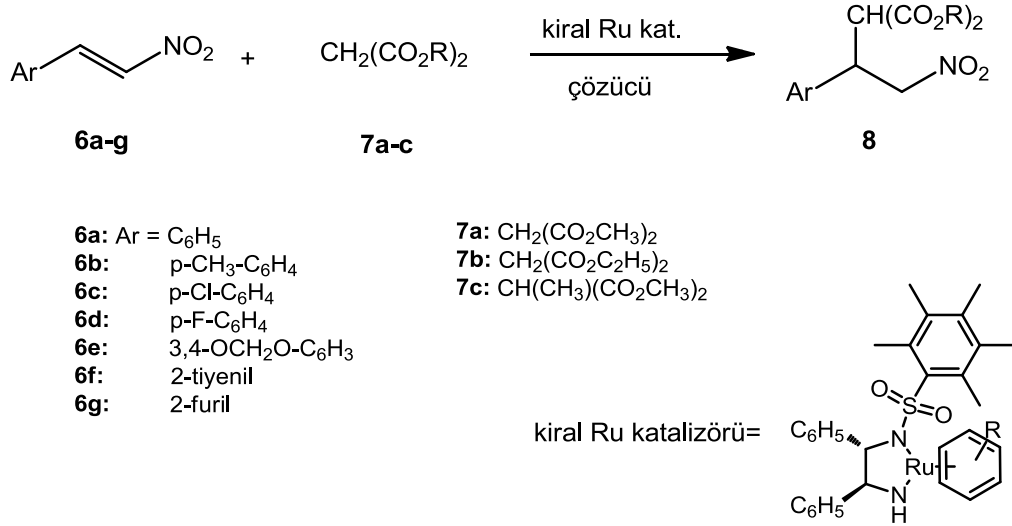
Bunlara ek olarak; günümüzde yapılan, aktif π -sistemlerine nükleofilik katılma tepkimeleri olan 1,4-konjuge katılması tepkimelerini içeren hemen hemen tüm sistemler Michael Katılma tepkimesi olarak adlandırılır.

A. Michael ilk olarak etil sinamat (**1**) ve 3-etil fenilpropionat (**4**) bileşiklerine dietil malonatın (**2**) katılmasını başarmıştır (Şema 2.1).



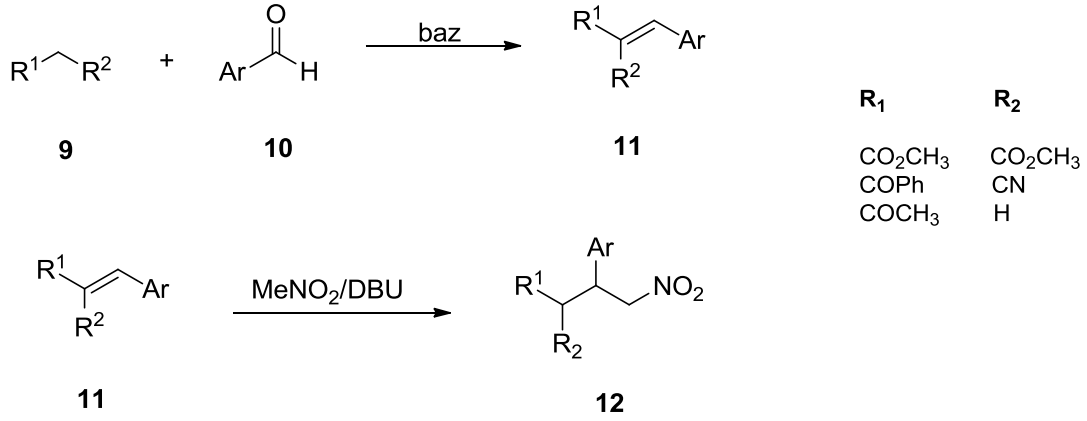
Şema 2.1. Dietil malonat'ın etil sinamat ve 3-etil-fenil propionat'a bazik ortamda katılma tepkimesi.

1,3-dikarbonil bileşiklerinin nitroalkenlerle olan tepkimesi Michael katılmasına bir örnektir. Ikariya T. ve grubu tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada, Michael donörü olarak kullanılan aktif metilen 1,3-dikarbonil bileşikleri **7a-c**, Michael akseptörü olan nitroalken türevleri **6a-g**'ye kiral Rutenyum katalizörleri kullanılarak enantiyoseçimli olarak katılmış ve Michael katılma ürünleri elde edilmiştir (Şema 2.2).



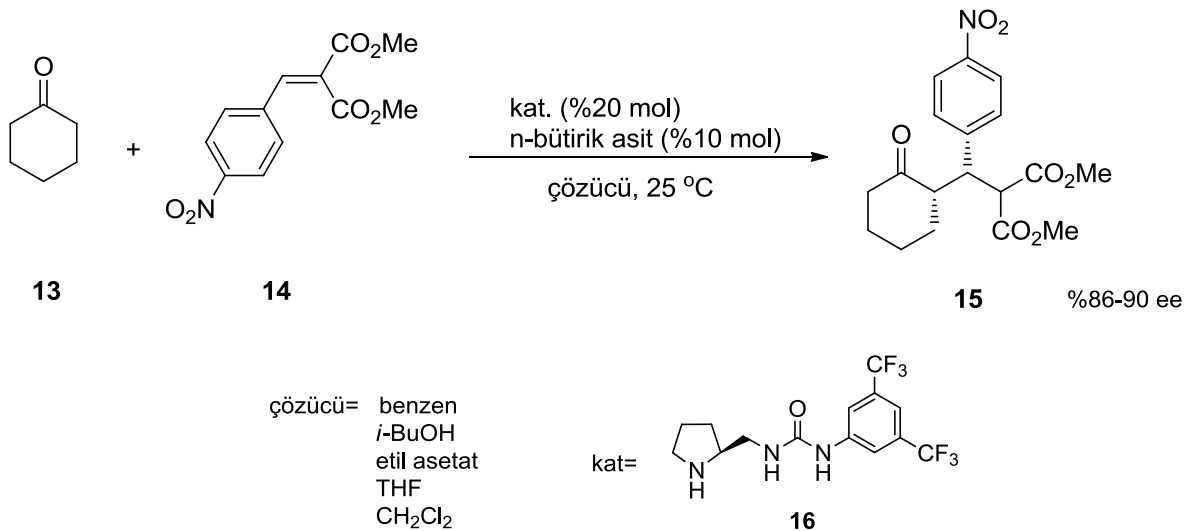
Şema 2.2. Aktif metilen bileşiklerin nitroalkenlere kiral Ru katalizörü kullanılarak enantiyoseçimli katılması.

2001 yılında Tishkov ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada, Knoevenagel kondenzasyon tepkimesi kullanılarak birinci basamakta aktif metilen bileşiklerinin **9** aldehitler **10**'a katılmasıyla elektron eksikliği bulunan **11** bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklere 1,8-diazabisiklo[5,4,0]undek-7-en (DBU) katalizörü varlığında Michael katılma tepkimesi uygulanmış ve Michael katılma ürünü **12** elde edilmiştir (Şema 2.3).



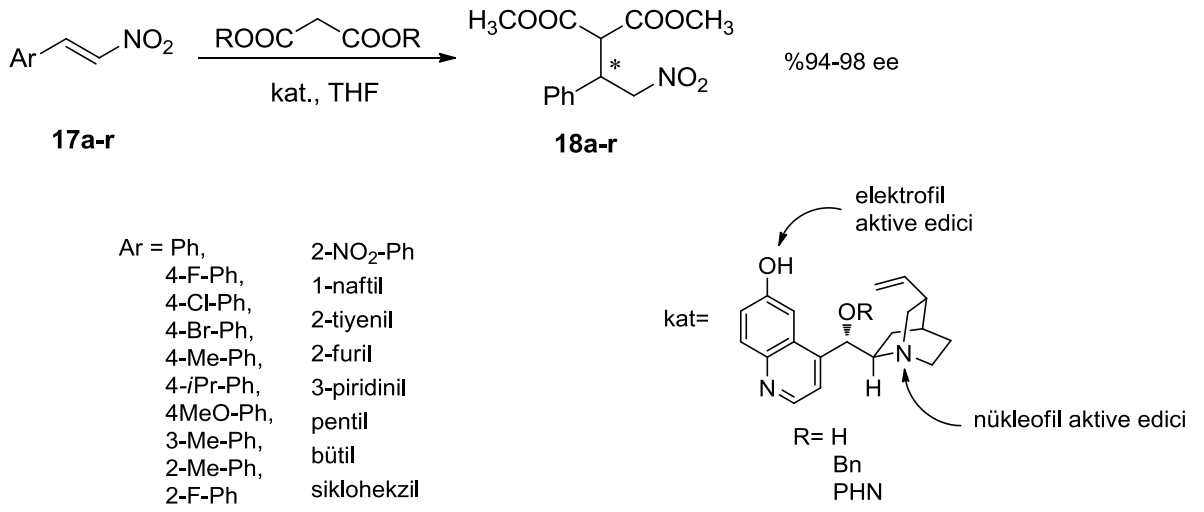
Şema 2.3. Elektron eksikliği bulunan bileşiklerin bazik ortamda sentezi ve bu bileşiklere DBU katalizörü varlığında Nitrometan'ın katılma tepkimesi.

Cao C. L. ve grubu 2007'de yaptığı bir çalışmada, bazı ketonların alkiliden malonatlara organokatalizörlerle asimetrik Michael katılmasını çalışmışlardır. Sentezlenen bifonksiyonel üre organokatalizörü **16** ve n-bütirik asit kullanılarak sikloheksanonun (**13**) dimetil 2-(4-nitrobenziliden)malonat'a (**14**) katılma tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Katılma tepkimesinde çözücü etkisi çalışılmış ve asimetrik katılma ürünü **15** %10-100 verim aralığında %86-90 arasındaki enantiyomerik çokluk ile elde edilmiştir (Şema 2.4).



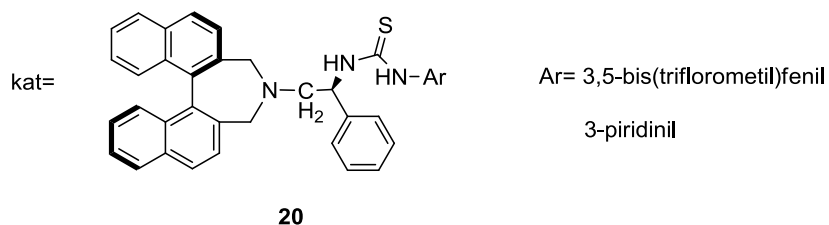
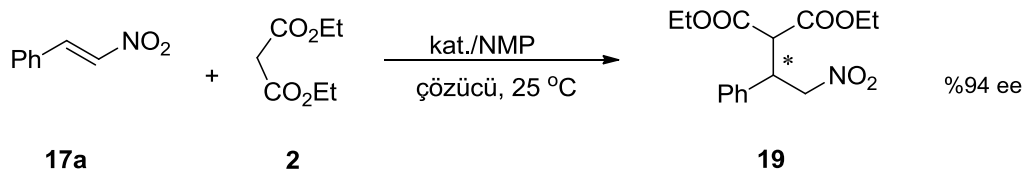
Şema 2.4. Sikloheksanonun dimetil 2-(4-nitrobenziliden)malonat'a katalizör **16** varlığında enantiyoseçimli katılması.

Malonatların ve β -Ketoesterlerin nitroalkenlere enantiyoseçimli konjuge katılma tepkimeleri Deng L. ve arkadaşları tarafından 2004 yılında çalışılmıştır. Bu çalışmada, kiral organik katalizör olarak doğal cinchona (kınakına) alkaloidleri kullanılarak asimetrik C-C bağı oluşturulmuştur. Katalizörün elektrofil ve nükleofil aktive edici özellikleri kullanılarak malonatların nitroalkenler **17a-r**'ye 1,4-katılmaları yüksek seçicilikle gerçekleştirilmiş ve katılma ürünleri **18a-r** yüksek verimle (%81-99) %94-98 enantiyomerik çokluk aralığında elde edilmiştir (Şema 2.5).



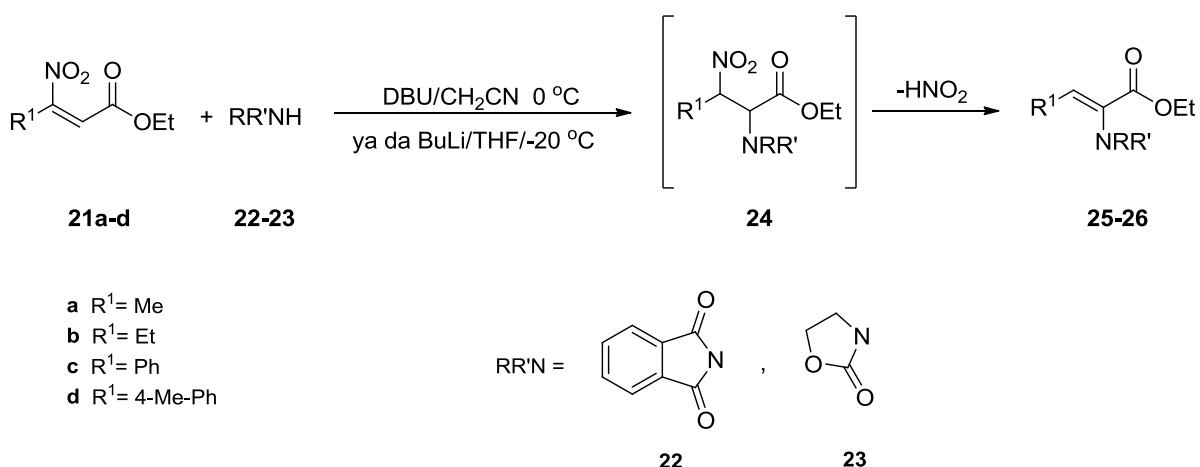
Şema 2.5. Aktif metilen bileşiklerin nitroalkenlere cinchona alkaloidleri varlığında enantiyoseçimli katılması.

2009'de yapılan bir diğer çalışmada, enantiyoseçimli Michael katılma tepkimeleri kiral tiyoüre katalizörleri kullanılarak yapılmıştır. Yan L. J. ve grubunca sentezlenen kiral tiyoüre bileşikleri **20** katalizör olarak kullanılmış ve yardımcı reaktif olarak ta *N*-metilpirol (NMP) tercih edilerek β -nitrostiren (**17a**) bileşiğine dietilmalonat (**2**) katılmıştır. Tepkime sonucunda enantiyoseçimli C-C bağı oluşturulmuş ve katılma ürünü **19** yüksek dönüşüm ve %94 enantiyomerik çoklukla elde edilmiştir (Şema 2.6).



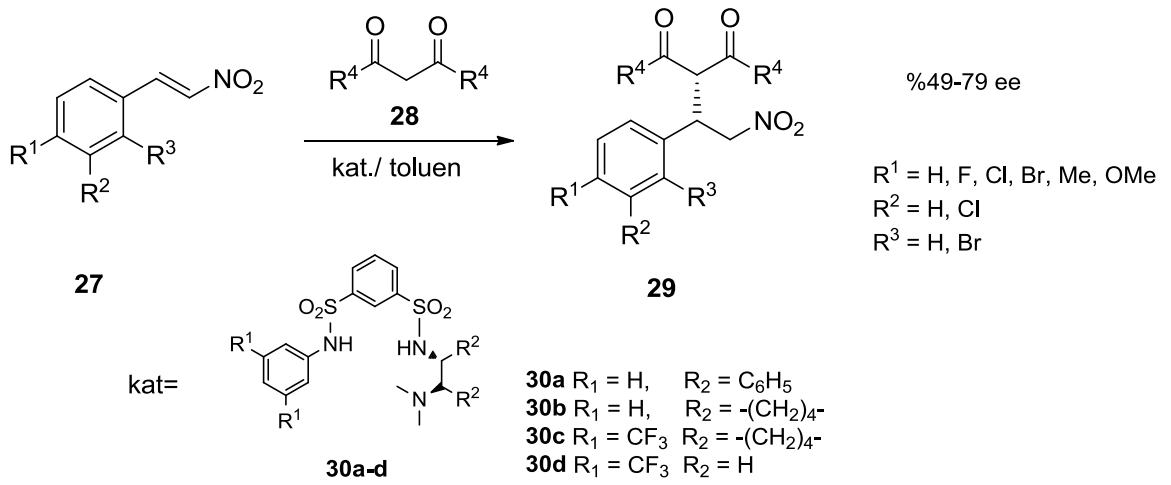
Şema 2.6. Dietil malonat'ın β -nitrostiren'e katalizör **20** varlığında enantiyoseçimli katılması.

Michael tepkimelerinin yer seçimli olma özelliğinin, elektrofilin β -karbonuna elektron çekici gruplar takılarak değiştirildiği bir çalışma, Lewandowska E. ve arkadaşları tarafından 2010'da yapılmıştır. Bu çalışmada imit ve karbamat gibi azot nükleofilleri **22-23**, β -nitroakrilatlar **21a-d**'ye anti-Michael katılması tepkimesiyle katılarak yeni olefinik ürünler **25-26** elde edilmiştir (Şema 2.7).



Şema 2.7. Azot nükleofillerinin β -nitroakrilatlara DBU veya BuLi katalizörleri varlığında katılması.

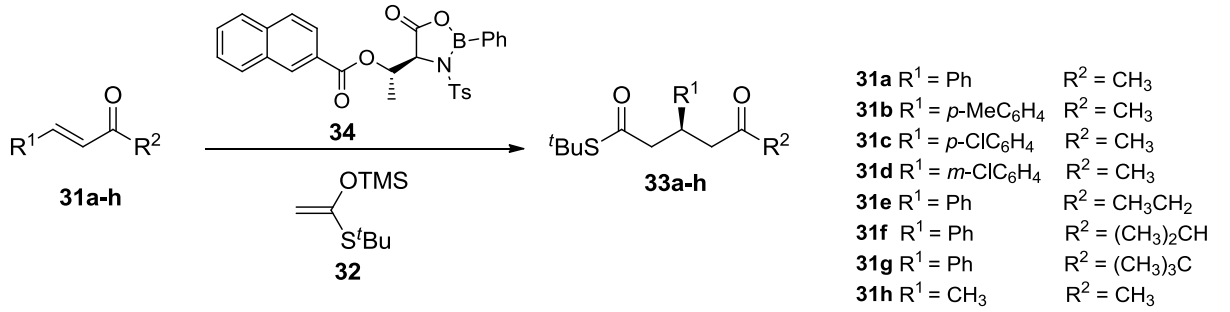
Enantiyoseçimli katılma çalışmalarına bir örnek te 2009 yılında McGarraugh P. G. ve Brenner S. tarafından bifonksiyonel bissülfonamit organokatalizörleri kullanılarak yapılmıştır. İki H-bağı yapabilen bissülfonamit organokatalizörlerinin geliştirilmesiyle elde edilen yeni katalizör sistemleri **30a-d** β -nitrostirenler **27**'ye 1,3-dikarbonil bileşikleri **28**'in konjuge katılması tepkimelerinde kullanılmış ve enantiyoseçimli **29** ürünleri %49-79 enantiyomerik çoklukla elde edilmiştir (Şema 2.8).



Şema 2.8. 1,3-Dikarbonil bileşiklerinin β -nitrostirenlere katalizörler **30a-d** varlığında enantiyoseçimli katılması.

Bunlarla beraber, silil keten asetallerin ve enolsilanların Lewis asidi kullanılarak α,β -doymamış bileşik sistemlerine katılma tepkimeleri Mukaiyama T. tarafından 1977'de gerçekleştirilmiş ve Mukaiyama-Michael katılması olarak adlandırılmıştır (Mukaiyama, T. 1977).

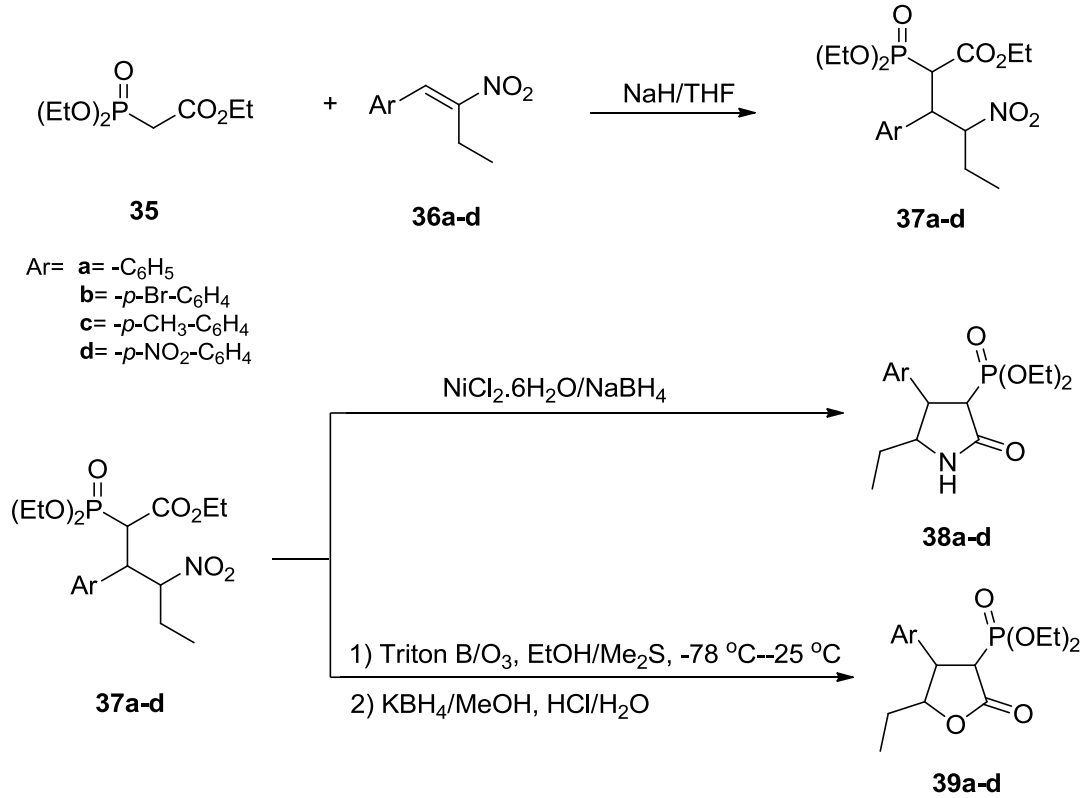
Harada T. ve grubu tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada, katalizör olarak oksazaborolidinon **34** kullanılmış ve asiklik enonlar **31a-h**'ye **32**'nin asimetrik katılması çalışılmış ve kullanılan Lewis asit katalizörüne bağlı olarak %57-94 aralığında değişen verimlerle **33a-h** bileşikleri sentezlenmiştir (Şema 2.9).



Şema 2.9. Enonların keten asetallere katalizör **34** varlığında enantiyoseçimli katılması.

Son yıllarda fosfonat bileşiklerinin Michael katılması tepkimeleri yönündeki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Fosfonat bileşikleri, biyolojik aktivitelerinden ve canlı hücrelere karşı toksisitelerinin az oluşundan dolayı organik sentez alanında tercih edilmektedir.

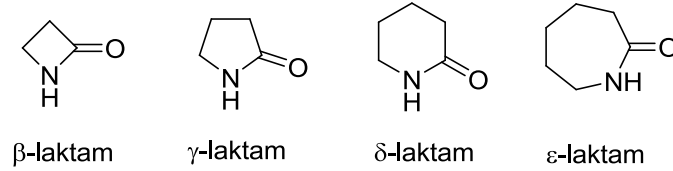
2010 yılında, Albrecht A. ve arkadaşları tarafından sodyum hidrür varlığında etil dietoksifosforilasetat'ın (**35**) aril nitrobüten bileşikleri **36a-d**'ye Michael katılması tepkimeleri çalışılmış ve katılma ürünleri **37a-d** sentezlenmiştir. Elde edilen katılma ürünlerinin nikel(II)klorür hekzahidrat ve sodyum borhidrür indirgen ortamındaki tepkimesiyle laktam bileşikleri **38a-d** veya O₃ ile tepkime sonrası potasyum borhidrür indirgen ortamındaki tepkimesiyle lakton bileşikleri **39a-d** sentezlenmiştir (Şema 2.10).



Şema 2.10. Fosfonat bileşiklerinin katılma ve halkalaşma tepkimeleri.

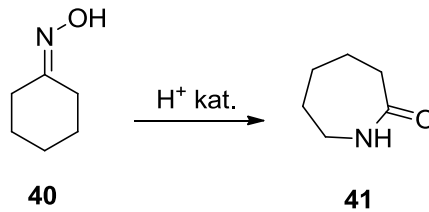
2.2. Laktam Bileşikleri ve Sentezi

Laktam, siklik amit bileşiklerine verilen genel isimdir ve taşıdığı karbon atomu sayısına göre sırasıyla β , γ , δ , ϵ -laktam isimlerini alır (Şema 2.11).



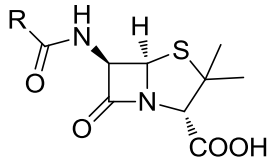
Şema 2.11. Laktam yapıları.

Birçok sentez yöntemi bulunan laktam yapıları için en iyi bilinen sentez yöntemi Ernst Otto Beckmann tarafından çalışılan ve Beckmann düzenlenmesi olarak bilinen halkalı oksim yapılarının asit katalizli ortamdaki sentezidir (Ishii, 2007). En önemli uygulamalarından biri, sikloheksanonoksimin (**40**) yeniden düzenlenmesiyle elde edilen naylon üretiminin de başlangıç maddesi olan ϵ -laktam (**41**) yapısıdır (Şema 2.12).



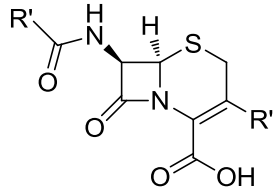
Şema 2.12. Sikloheksanonoksim'den ϵ -laktam eldesi.

Laktam bileşikleri içerisinde dörtlü halkasal yapıda olan β -laktam bileşiği biyolojik fonksiyonları nedeniyle önemlidir. Beta-laktam antibiyotikleri olarak bilinen penisilin türevleri **42**, sefamler olarak bilinen sefalosporinler **43** ve karbapenemler **44** gibi antibiyotiklerin etken çekirdek kısmını β -laktam halkası oluşturur (Şema 2.13).



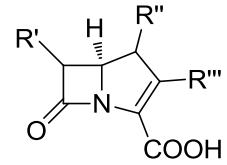
42

penisilin



43

sefalosporinlerin

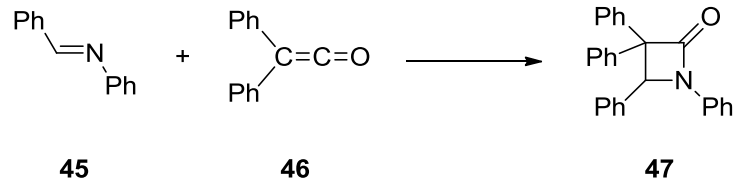


44

karbapenemin

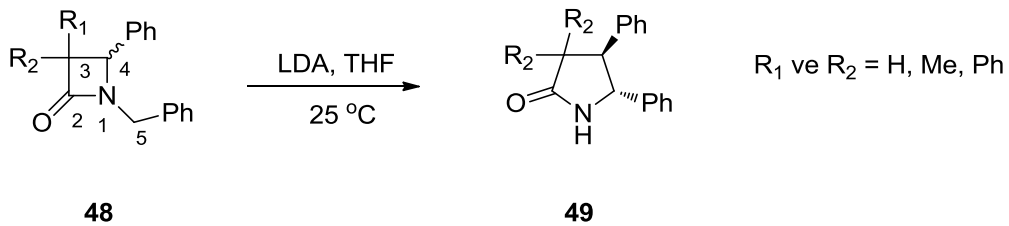
Şema 2.13. Bazı antibiyotiklerin temel yapıları.

İlk sentetik β -laktam yapısı **47** Alman bilim adamı Hermann Staudinger tarafından 1907'de, anilin ve benzaldehit bileşiklerinden elde edilen Schiff bazı **45** ile difenilketen bileşiği **46**'nın [2+2] siklokatılma tepkimesiyle gerçekleştirilmiştir (Tidwell, 2008), (Şema 2.14).



Şema 2.14. Difenilketen ve Schiff bazı kullanılarak β -laktam sentezi.

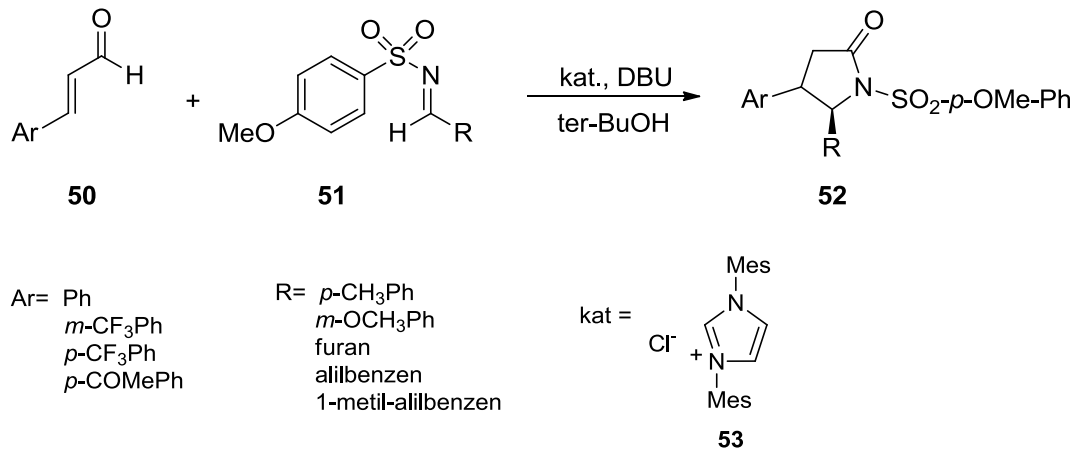
β -laktam yapılarından halka genişlemesi ile γ -laktam yapısına geçiş sentetik yöntemlerle mümkün olmaktadır. Bunun önemli bir örneği 2005 yılında Park J. H. ve arkadaşları tarafından verilmiştir. Çalışmada, β -laktam türevlerinin **48** N(1)-C(4) pozisyonları arasına lityumdiizopropilamit (LDA) kullanılarak C(5) karbonu ilavesi ile γ -laktam türevlerine **49** ulaşılmıştır (Şema 2.15).



Şema 2.15. β -laktam yapılarından γ -laktam sentezi.

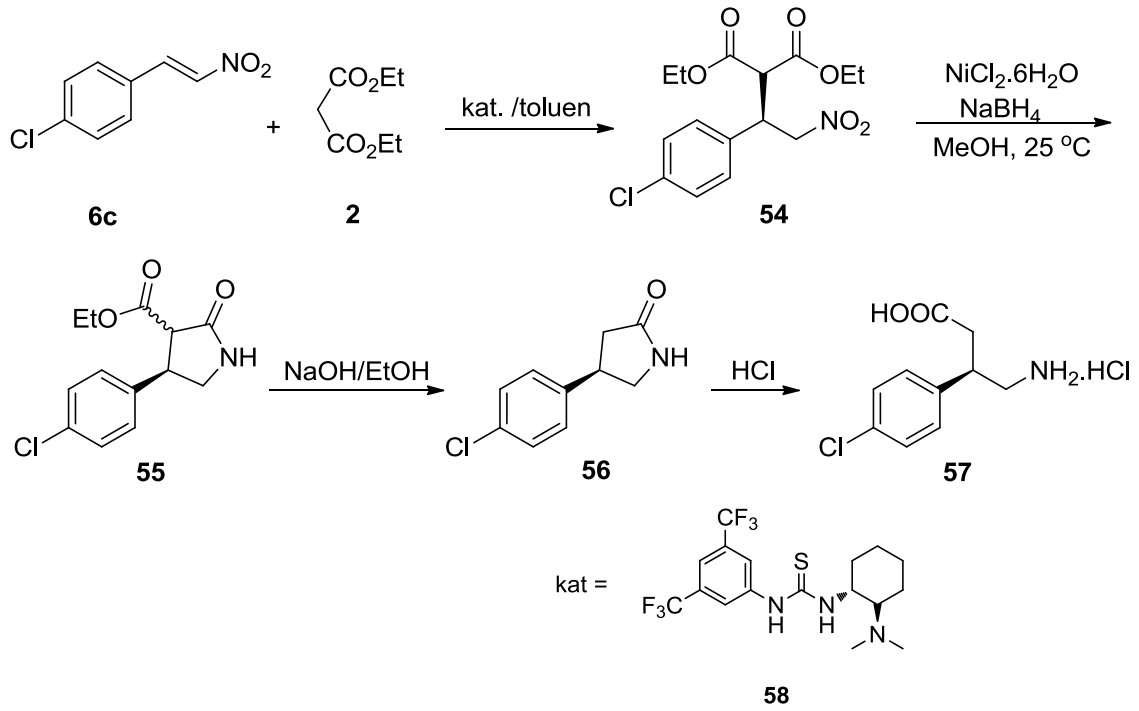
Farmasötik kimyada oldukça faydalı ve önemli olan γ -laktamların sentezinde çok basamaklı tepkimelerin yanı sıra daha etkin ve kısa yöntemlerin geliştirilmesi son yıllarda ağırlıklı olarak üzerinde çalışılan konulardan biridir. Bununla birlikte, laktam ürünlerinin nükleofilik halka açılmasıyla γ -amino asit türevlerine dönüştürülebilmesi bu bileşiklerin önemini bir kat daha arttırmaktadır.

Direkt olarak halkalaşma ile γ -laktam sentezinin gerçekleştirildiği 2005 yılındaki bir çalışmada Bode J.W. ve He M. tarafından sinamaldehit türevleri **50** ve *N*-sülfonil iminler **51**'den DBU ve katalizör **53** kullanılarak γ -laktam türevleri **52** sentezlenmiştir (Şema 2.16).



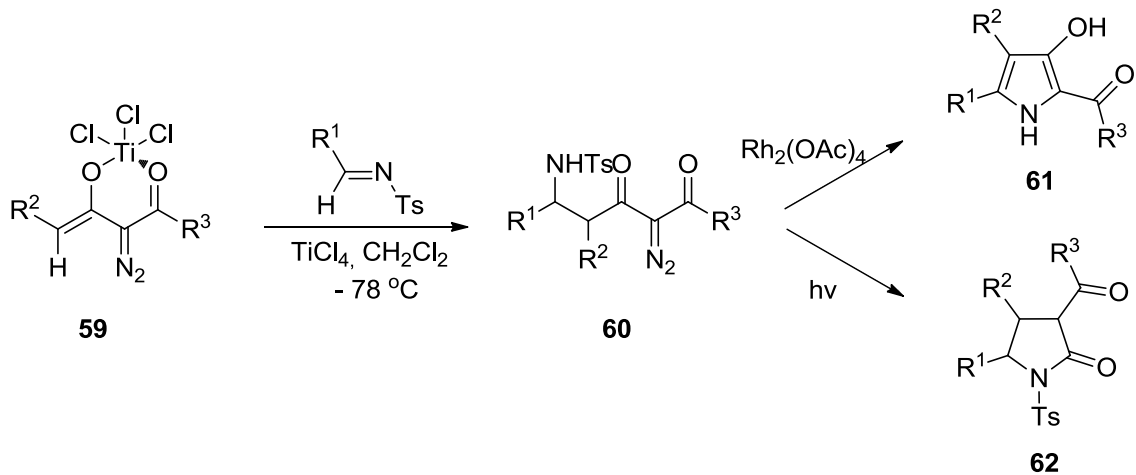
Şema 2.16. Enal ve *N*-sülfoniliminlerden katalizör **53** varlığında γ -laktam sentezi.

2005 yılında halka açılması ile amino asit yapılarına geçişin gerçekleştirildiği bir çalışmada Okino ve grubu tarafından, nitroalken bileşiği **6c**'ye aktif metilen bileşiği **2**'nin, bifonksiyonel tiyoüre katalizörü **58** ile Michael katılma tepkimesi gerçekleştirilmiş, oluşan katılma ürünü **54**'ün molekülüçi halkalaşma tepkimesiyle γ -laktam türevi **55** sentezlenmiştir. Elde edilen yapıdan bazik ortamda **56** bileşiği sentezlenerek bu bileşiğin asidik ortamdaki halka açılması tepkimesiyle (*R*)-(-)-Baklofen'in **57** total sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 2.17).



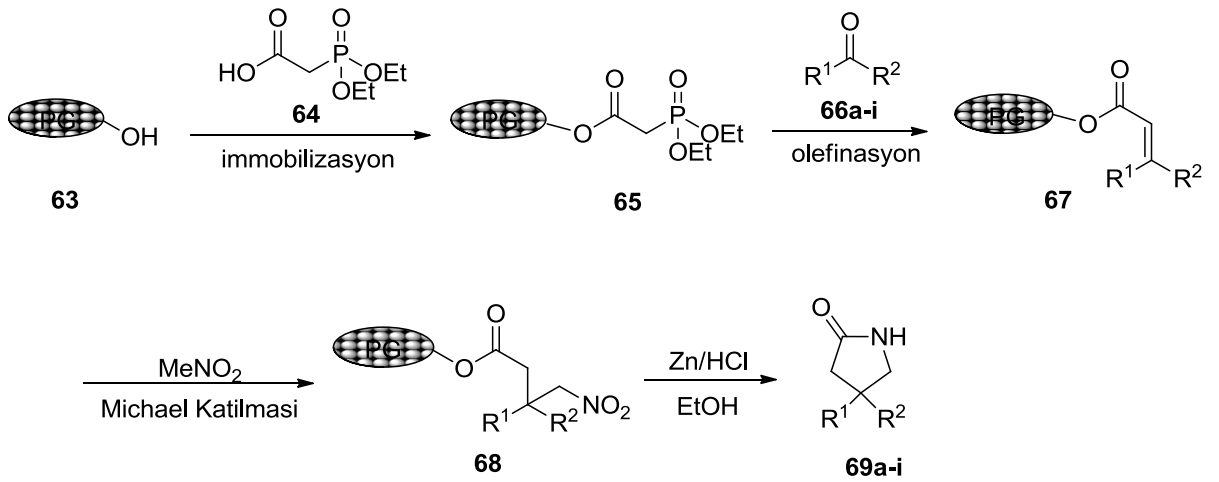
Şema 2.17. (*R*)-(-)-Baklofen **57**'nin total sentezi.

Dong C. ve grubu tarafından 2006'da yayımlanan bir çalışmada, α -diazo- β -keto ester veya ketonlardan elde edilen Ti(IV) enolatlar **59**, TiCl_4 ile aktive edilmiş *N*-tosiliminlere katılmasıyla sübstitüye α -diazo- β -keto karbonil bileşikleri **60** elde edilmiştir. Elde edilen katılma ürünlerinin $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizörü varlığında moleküliçi halkalaşmasıyla pirol türevleri **61** ve fotokimyasal moleküliçi Wolff düzenlenmesiyle γ -laktam türevleri **62** yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Şema 2.18).



Şema 2.18. α -Diazo- β -keto karbonil bileşiklerinden γ -laktam sentezi.

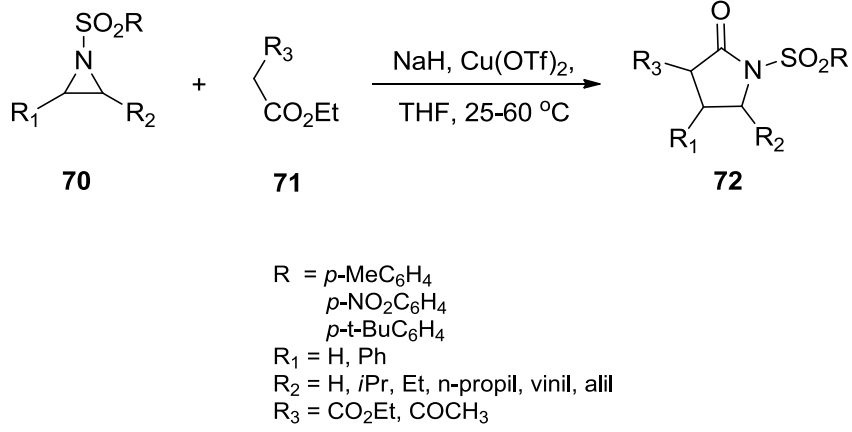
Katı polimerik yüzeye farklı karboksilik asitlerin immobilizasyonu ve sonrasında yapılan katılma tepkimeleri ile γ -laktam yapılarının elde edildiği çok basamaklı bir çalışma 2004 yılında Roller S. ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. GABA-laktam yapısı içeren ilaçlar konvülziyon gibi nörolojik hastalıklara karşı etkili oldukları için türevlerinin sentezi oldukça önemlidir. Bu çalışmada, γ -laktamların sübstitüye türevleri olan GABA (γ -aminobütirik asit)-laktam yapılarının **69a-i** sentezi amaçlanmıştır. Çok basamaklı GABA-laktam sentezi katı destek maddesi olarak seçilen poligliserol (PG) yüzeyinde %35-70 verim aralığında gerçekleştirilmiştir. Dietilfosfonoasetik asitin (**64**) PG **63** yüzeyine immobilizasyonu ile elde edilen **65** yapısının karbonil bileşikleri **66a-i** ile tepkimesi sonucu olefinik yapılar **67** sentezlenmiştir. Elde edilen olefinik yapılara nitrometanın Michael katılması ile **68** no'lu yapılar oluşturulmuş ve bu yapıların Zn/HCl ortamında indirgenmesiyle hedeflenen laktam türevleri **69a-i**'nin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 2.19).



- 66a** $\text{R}^1/\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$
66b $\text{R}^1/\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{H})\text{tBu}-(\text{CH}_2)_2-$
66c $\text{R}^1/\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{H})\text{Cl}-(\text{CH}_2)_2-$
66d $\text{R}^1/\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{H})\text{Br}-(\text{CH}_2)_2-$
66e $\text{R}^1/\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{H})\text{OH}-(\text{CH}_2)_2-$
66f $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{Ph}$
66g $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$
66h $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$
66i $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$

Şema 2.19. Katı polimerik yüzey üzerinde γ -laktam sentezi.

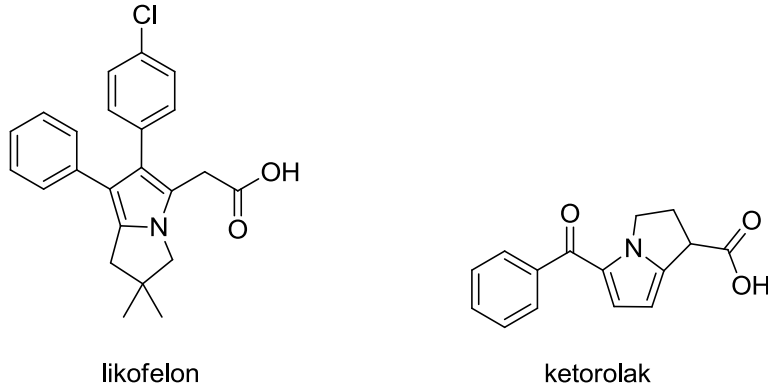
2010 yılında yapılan yeni bir çalışmada ise Lewis asidi ile katalizlenen ortamda değişik fonksiyonel gruplara sahip aziridin **70** yapılarına aktif metilen bileşikleri **71**'in katılması sonucu halka genişlemesi tepkimesi tek basamakta Ghorai M. K. ve Tiwari D. P. tarafından gerçekleştirilmiş ve γ -laktam yapıları **72** %99'a varan yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Şema 2.20).



Şema 2.20. Aktif metilen bileşiklerin aziridin bileşiklerine katılmasıyla γ -laktam sentezi.

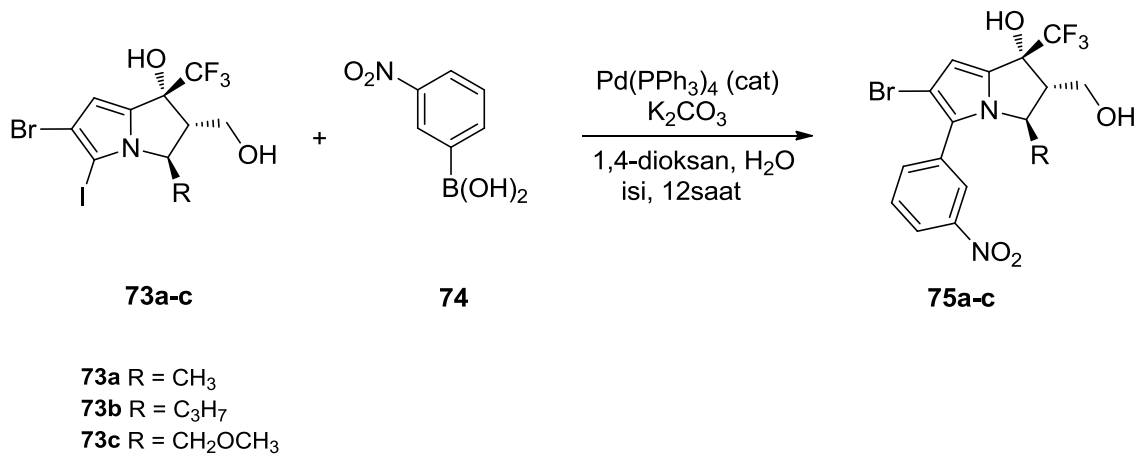
2.3. Pirolizin Bileşikleri ve Türevlerinin Sentezi

Pirolizinler biyolojik aktiviteye sahip olan ve pek çok bitkide doğal olarak bulunan amin yapısındaki halkalı organik moleküllerdir. Analjezik ve antiinflamatuvar özelliği bulunan Likofelon (Fischer et al., 2007) ve non-steroidal yapıdaki Ketorolak ilaçları (Carney et al., 2001) inhibitör olarak kullanılan önemli pirolizin türevleridir (Şema 2.21).



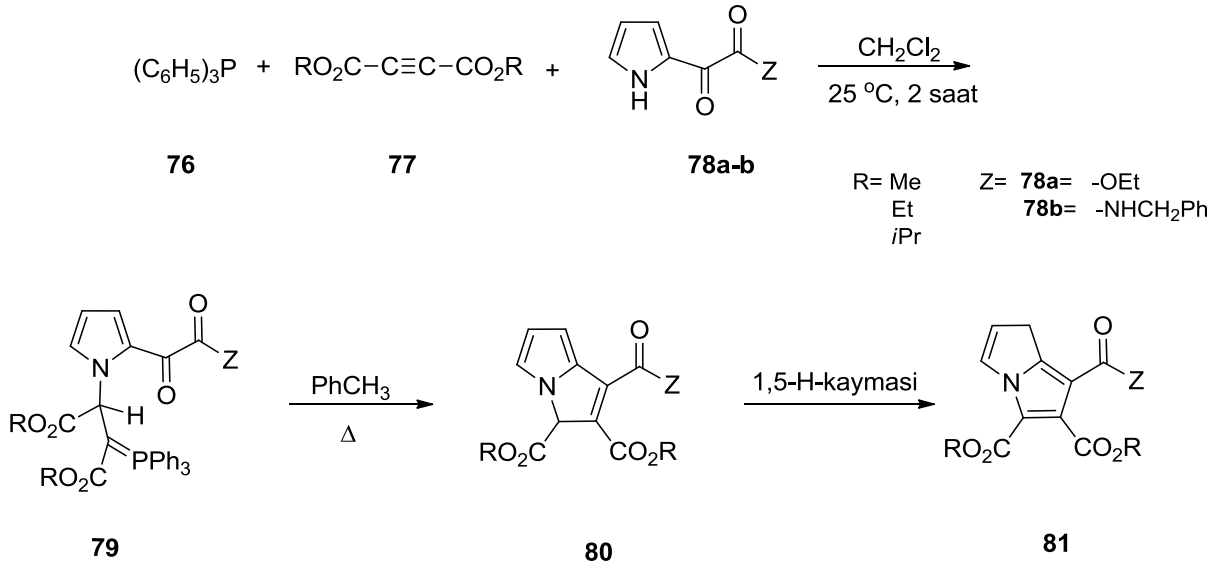
Şema 2.21. Biyolojik aktif pirolizinler.

Literatürde pirolizinlerin sentezi ve bu bileşiklerin tepkimeleri üzerine bir çok sentetik yaklaşım bulunmaktadır. Pirolizin bileşiklerinin sentezine bir örnek olarak Cho C. W. ve Lee H. J. tarafından gerçekleştirilen, aril-boronik asitler **74** ile **73a-c** bileşiğinin pirol halkası üzerinden Suzuki çapraz bağlama tepkimesiyle kiral pirolizin türevleri **75a-c**'nin %70-81 verim aralığında sentezlendiği çalışma gösterilebilir (Şema 2.22).



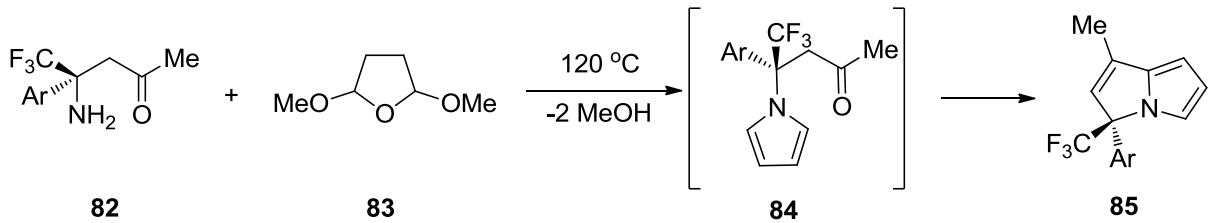
Şema 2.22. Suzuki çapraz-bağlanma tepkimesiyle pirolizin sentezi.

2001 yılında pirolizin sentezine yönelik gerçekleştirilen bir çalışmada (Yavari I. ve Adib M.), etil-2-pirolilgloksalat (**78a**) ve *N*-benzil-2-pirolilgloksamat (**78b**) ile dialkil asetilendikarboksilat (**77**) kullanılarak trifenilfosfin (**76**) varlığında Wittig tepkimesi gerçekleştirilmiş ve katılma ürünü **79** elde edilmiştir. Katılma ürününün moleküliçi halkalaşma tepkimesi ile tepkime ortamında oluşturulan 5*H*-pirolizin türevi **80** üzerinden moleküliçi 1,5-hidrür kayması gerçekleştirilerek yeni 1*H*-pirolizin türevi olan **81** bileşiği sentezlenmiştir (Şema 2.23).



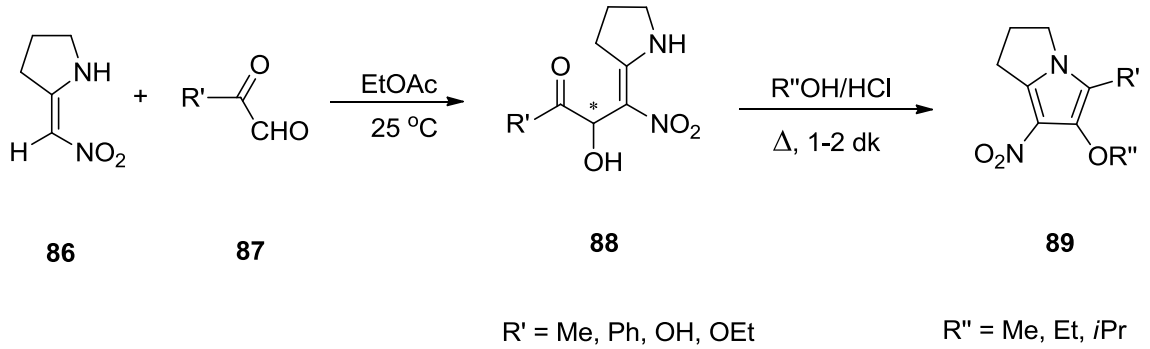
Şema 2.23. Wittig tepkimesiyle pirolizin sentezi.

2009 yılında Vovk M. V. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, farmakolojik önemi olan optikçe aktif triflorometil sübstitüye pirolizin türevi bileşikler **85**, kiral amin bileşikler **82**'nin 2,5-dimetoksitetrahidrofuran (**83**) ile kondenzasyonu ve oluşan ara ürün **84**'ün moleküliçi halkalaşma tepkimesiyle %67-89 verim aralığında sentezlenmiştir (Şema 2.24).



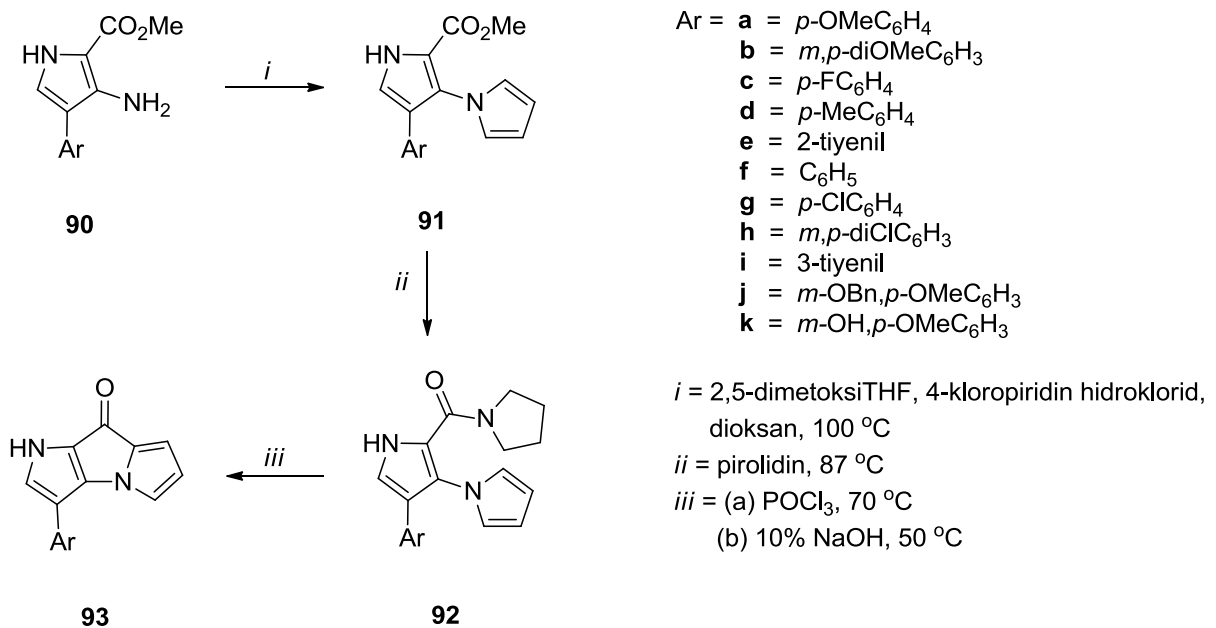
Şema 2.24. Kiral amin bileşiklerinden pirolizin sentezi.

Nemes P. ve arkadaşları tarafından 2007’de yapılan çalışmada, nitroenaminler ve karbonil bileşikleri kullanılarak pirolizin türevleri sentezlenmiştir. Analjezik ve anti-lökemik etkilere sahip olan pirolizin türevleri **89**, 2-nitrometilen-pirolidin (**86**) ve farklı karbonil bileşikleri **87**’nin tepkimesinden elde edilen katılma ürünü **88** bileşiğinin moleküliçi halkalaşma tepkimesi sonucunda yüksek verimlerle elde edilmiştir (Şema 2.25).



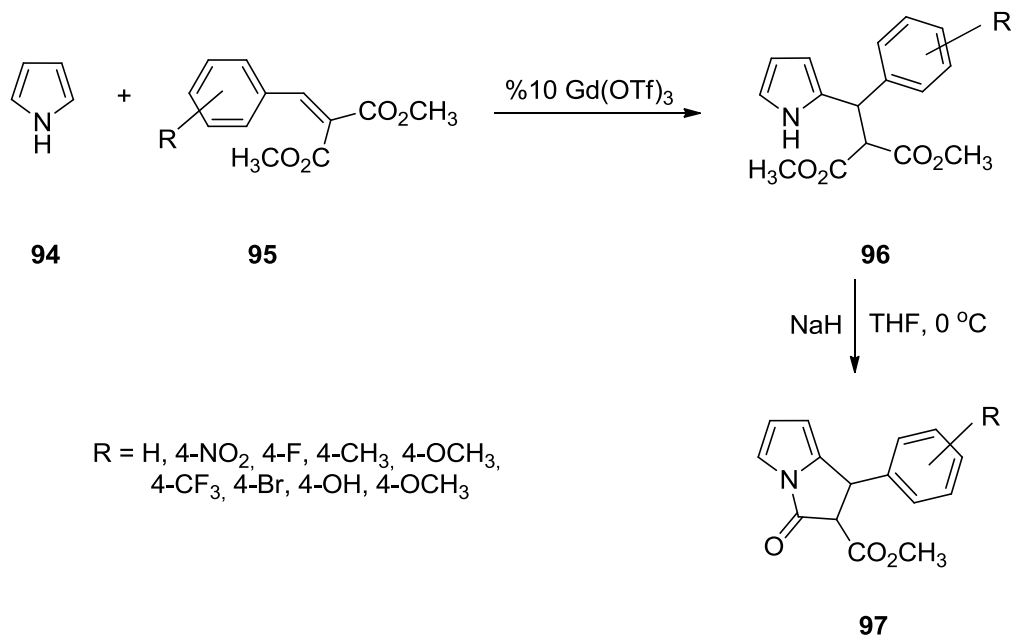
Şema 2.25. Nitroenamin bileşiklerinden pirolizin sentezi.

Pirolizin türevi olan pirolopirolizinon yapılarının sentezi antikanser etkisi göstermeleri nedeniyle önem kazanmaktadır. Bu doğrultuda 2006’da yapılan bir çalışmada Rochais C. ve arkadaşları tarafından başlangıç maddesi olarak değişik aminoester bileşikleri **90** kullanılmış ve bu bileşikler Clauson-Kaas metodu ile pirol sübstitüye ester türevleri olan **91** yapısına çevrilmiştir. Elde edilen ester yapılarının pirolidin ile tepkimesi sonucu **92** no’lu pirol bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin Vilsmeier-Haack tepkimesi koşulları altında halka kapanması tepkimesiyle antiproliferatif (hücre büyümesini engelleyici) etkisi olan pirolopirolizinon türevleri **93** sentezlenmiştir (Şema 2.26).



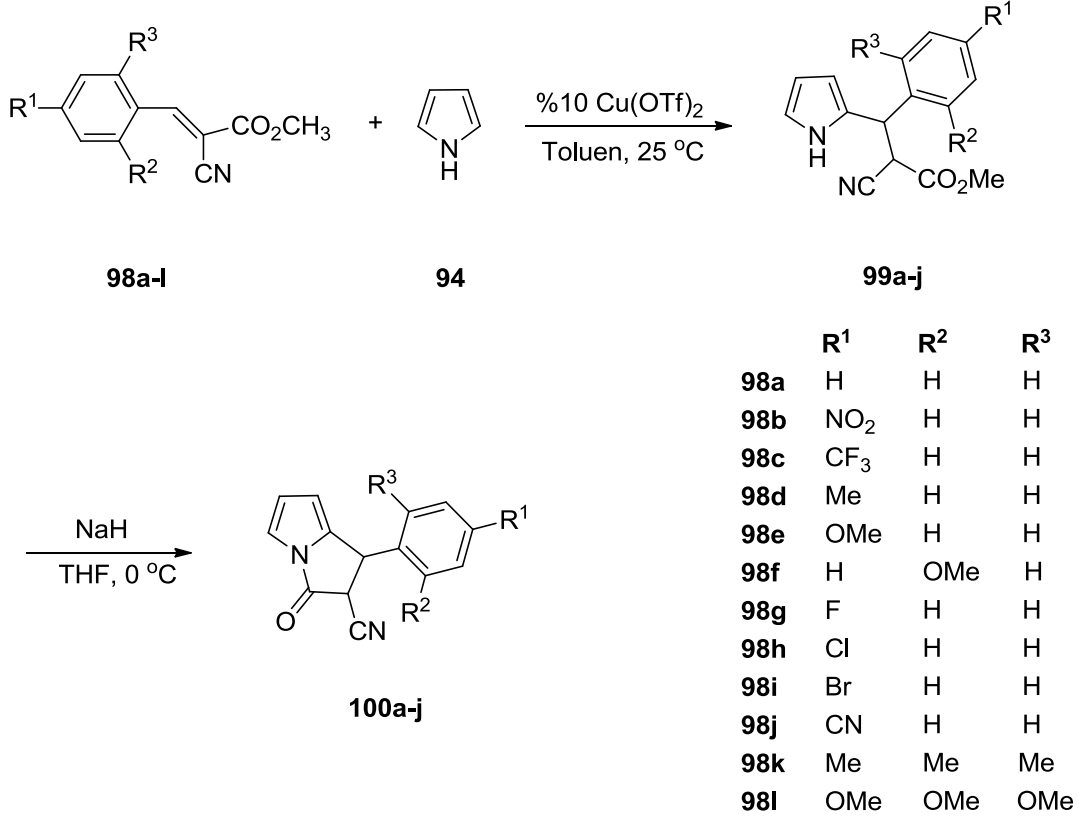
Şema 2.26. Aminoester bileşiklerinden pirololizinin sentezi.

Ünalerolu C. ve grubu tarafından 2007'de yapılan bir çalışmada, pirol'ün (**94**) farklı metal triflat katalizörleri kullanılarak süstitüye dimetil 2-benzilidenmalonat (**95**) bileşiklerine katılması gerçekleştirilmiş ve katılma ürünleri **96** elde edilmiştir. Elde edilen katılma ürünlerinin NaH varlığında moleküliçi halkalaşma tepkimeleri gerçekleştirilerek 3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirolizin türevleri **97** %37-92 verim aralığında sentezlenmiştir (Şema 2.27).



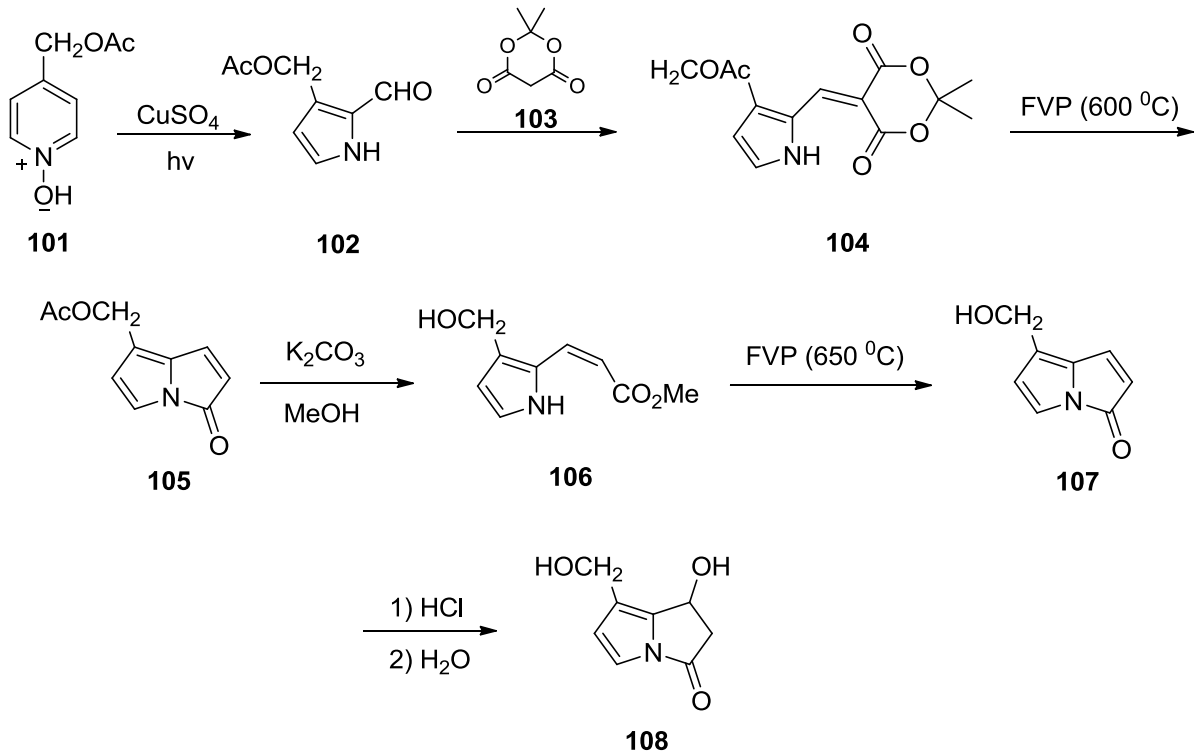
Şema 2.27. Dimetil 2-benzilidenmalonat bileşiklerinden pirolizin sentezi.

Bu çalışmanın devamı niteliğinde, Ünaleroğlu C. ve grubu tarafından 2009'da yapılan çalışmada fonksiyonel gruba sahip metil 3-aril-2-siyanoakrilat bileşikleri **98a-l** farklı metal triflat katalizörleri varlığında pirol halkası alkillenmesinde kullanılmış ve katılma ürünleri **99a-j** %50-95 verim aralığında elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin moleküliçi halkalaşma tepkimesi NaH ile gerçekleştirilmiş ve siyano süstitüye yeni pirolizin türevleri **100a-j** sentezlenmiştir (Şema 2.28).



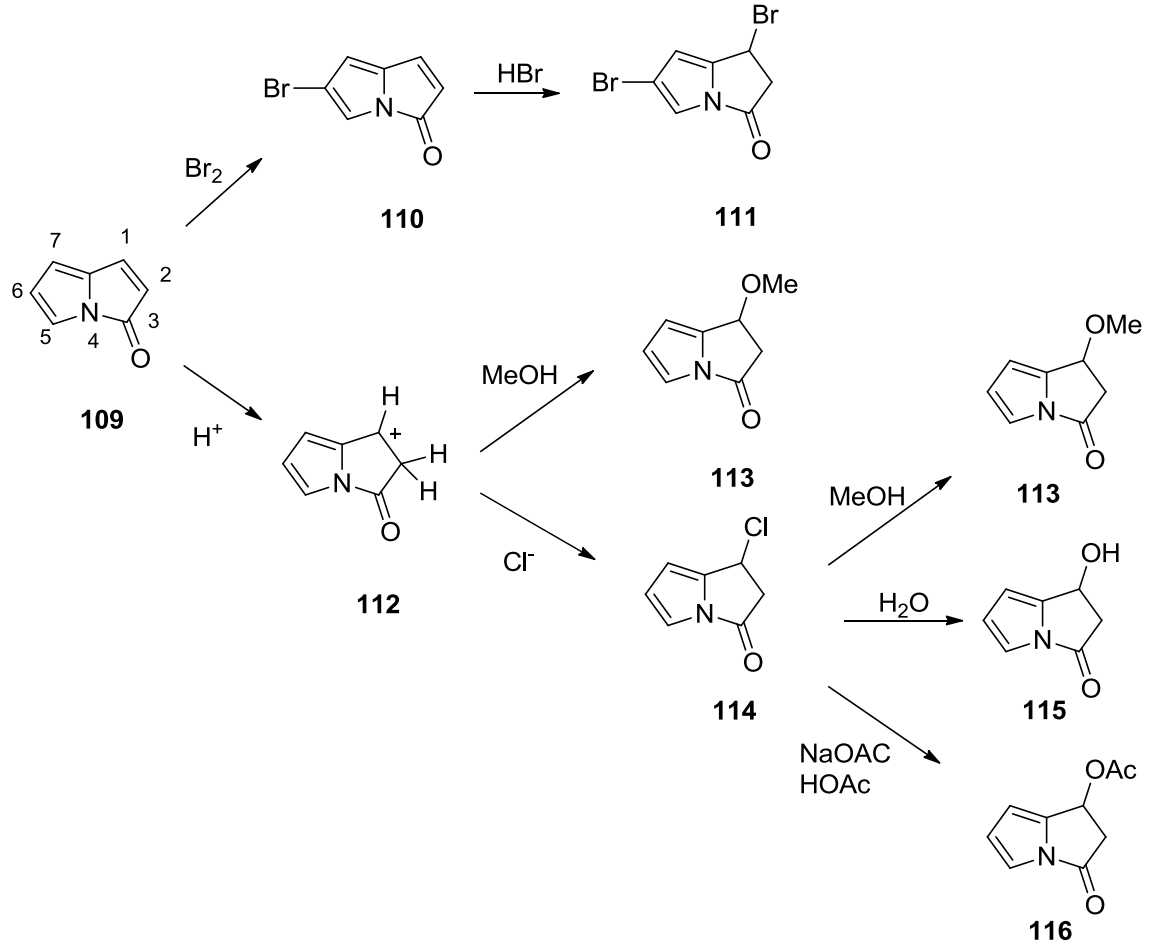
Şema 2.28. Metil 3-aril-2-siyanoakrilat bileşiklerinden pirolizin sentezi.

2000 yılında McNab H. tarafından yapılan çalışmada 3,8-didehidroheliotridin-5-on **108** sentezi gerçekleştirilmiştir. Flaş Vakum Piroliz (FVP) yöntemi ile pirolizin sentezinin hedeflendiği çalışmada, öncelikle piridin *N*-oksit bileşiği **101**'den fotolitik halka daralması sonucu pirol aldehit **102** bileşiği elde edilmiştir. Pirol bileşiğinin Meldrum asiti (**103**) ile kondenzasyon tepkimesinden elde edilen **104** bileşiğinden FVP yöntemi kullanılarak pirolizin-3-on bileşiği **105** sentezlenmiştir. **105** bileşiğinden, bazik ortamda asetat grubu uzaklaştırıldığında halka açılması gözlenmiş ve propenoat bileşiği **106** elde edilmiştir. Propenoat bileşiği FVP yöntemi ile yeniden tepkimeye sokularak pirolizinon bileşiği **107** sentezlenmiş ve sentezlenen pirolizinon bileşiğinin HCl/H₂O ile tepkimesinden 3,8-didehidroheliotridin-5-on **108** bileşiği elde edilmiştir. (Şema 2.29).



Şema 2.29. Piridin *N*-oksit bileşiğinden pirolizin eldesi.

Pirolizin bileşiklerinin sentezinin yanı sıra bu bileşiklerin kimyasının çalışılması da önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmada McNab H. ve arkadaşları tarafından daha önce sentezlenen pirolizin-3-on **109** bileşiğinden, farklı sübstitüentler içeren pirolizin türevleri **110-116** elde edilmiştir. Pirolizin-3-on sisteminin 1 ve 6 pozisyonlarının fonksiyonlandırılması amacıyla, pirolizin-3-on bileşiği bromlanarak **110** ve **111** bileşikler elde edilmiştir. Diğer taraftan, pirolizin-3-on bileşiğinden elde edilen **112** bileşiğine, HCl katılma tepkimesiyle **114**, asidik solvoliz tepkimesiyle **113** no'lu pirolizin türevleri sentezlenmiştir. Klor sübstitüye **114** bileşiği ise metanol içerisinde **113**, su içerisinde **115** ve sodyum asetat/asetik asit içerisinde **116** no'lu bileşiklere dönüştürülmüştür (Şema 2.30).



Şema 2.30. Pirolizin-3-on bileşiğinin tepkimeleri.

3. ÇALIŞMANIN AMACI

Organik kimyada karbon-karbon bağı oluşturmaya yönelik çalışmalar her zaman ilgi çekici olmuştur. Michael katılma tepkimeleri de bu amaçla çok sık kullanılan tepkimelerden biridir. Özellikle asimetrik sentez çalışmaları ve bu çalışmalar sonucu elde edilen bileşiklerin biyomedikal ve farmasötik alanda ileri uygulamalara açık oluşu Michael katılması tepkimelerini oldukça yaygın halde kullanılabilir duruma getirmiştir.

Laktam bileşikler, sentetik pek çok antibiyotiğin yapısında bulunan ve biyolojik fonksiyonları olan önemli yapılardır. Pirolizin ve türevleri de analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri bulunan biyoaktif yapılardır. Bu nedenle laktam ve pirolizin bileşiklerinin sentezleri oldukça önemli bir konu başlığı oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmanın amacı, Michael katılma tepkimesiyle katılma ürünleri elde etmek ve elde edilen bu ürünlerin moleküliçi halkalaşma tepkimelerinin incelenmesidir. Bu amaçla, ilk aşamada elektron eksikliği bulunan nitroalken bileşiklerine aktif metilen bileşiklerinin 1,4-Michael katılma tepkimeleri çalışılmıştır.

İkinci aşamada ise elde edilen katılma ürünlerinin moleküliçi halkalaşma tepkimeleri gerçekleştirilerek yeni laktam ve pirolizin yapılarının sentezi amaçlanmıştır.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Genel Yöntem

Tüm kimyasallar Sigma Aldrich, ve Acros Organics'ten temin edilmiştir. Teknik amaçlı çözücüler destile edilerek saflaştırılmış ve kullanılmıştır. Organik ekstraktlar kuru Mg_2SO_4 ile kurutulmuş ve çözücüler düşük basınç altında döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılmıştır. Tepkimeler ince tabaka kromatografisi (Kiesegel 60, F₂₅₄, E.Merck) ile UV-ışığı altında veya fosfomolibdik asitin metanol içindeki çözeltisinde boyanarak görüntülenmiştir. Ürünlerin saflaştırılması flaş kolon kromatografisi ile silika jel (0.05-0.63 nm, 230-400 mesh ASTM, Merck) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Bruker DPX-400, ultra shield, 400 MHz yüksek performanslı digital FT-NMR spektrometresi ile $CDCl_3$ çözücüsü içerisinde tetrametilsilan (TMS) iç standardı kullanılarak alınmıştır. Spin çoklukları; t (tekli), i (ikili), ii (ikilinin ikilisi), ü (üçlü), pç (pik çokluğu), gt (geniş tekli) olarak verilmiştir. Diastereomerik oran, d.o. olarak gösterilmiştir. Diastereomer verileri büyük izomer için parantez "()" içerisinde verilirken, küçük izomere ait veriler köşeli parantez "[]" içerisinde verilmiştir. Her iki izomer için aynı yerde gelen pik verileri ise parantez üzerine yıldız "()*" işareti konularak belirtilmiştir.

İnfrared spektrumları, FT-IR Spektrofotometresi (Thermo Scientific, Nicolet IS10) ile alınmıştır.

Erime noktaları Gallenkamp kapiler erime noktası tayin cihazı ile kontrol edilmiştir.

HR-MS sonuçları Agilent TOF LC/MS 1200/6210 ile alınmıştır.

4.2. Nitroalken Bileşiklerine Aktif Metilen Bileşiklerinin Michael Katılması Tepkimeleri için Genel Yöntem:

Dimetil 2-(2-nitro-1-ariletil)malonat, metil 2-siyano-4-nitro-3-arilbütanoat ve etil 2-asetil-4-nitro-3-arilbütanoat türevleri literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiştir (Saidi, M.R., 2008). β -nitrostiren'in (0.100 g, 1 eq) 1 mL tolüen içerisindeki çözeltisine aktif metilen bileşiği (1.08 eq), trietilamin (TEA) (0.012 eq), ve LiClO_4 (0.060 eq) oda sıcaklığında eklenerek 1-2 saat karıştırıldı. Çözelti EtOAc ile ön kolondan geçirildi ve çözücüsü uçuruldu. Katılma ürünü flaş kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı (EtOAc:Hekzan/1:3).

Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat türevleri literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiştir (Saidi, M.R., 2008). β -nitrostiren'in (0.100 g, 1 eq) 1 mL tolüen içerisindeki çözeltisine aktif metilen bileşiği (1.08 eq), trietilamin (TEA) (0.06 eq), ve LiClO_4 (0.3 eq) eklenerek 50 °C'de 1-2 saat karıştırıldı. Çözelti EtOAc ile ön kolondan geçirildi ve çözücüsü uçuruldu. Katılma ürünü flaş kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı (EtOAc).

Dimetil 2-(2-nitro-1-(1*H*-pirol-2-il)etil)malonat (117): Koyu kahverengi viskoz sıvı; verim: %71; $R_f = 0.25$ (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2976, 1767, 1692, 1550, 1404, 1266, 1176, 939, 813, 735 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 3.69$ (t, 3H, OCH_3), 3.76 (t, 3H, OCH_3), 3.86 (i, $J = 5.5$ Hz, 1H, CHCO_2CH_3), 4.28-4.33 (pç, 1H, CHCH_2NO_2), 4.81 (ii, $J = 13.4$, 7.1 Hz, 1H, CHHNO_2), 4.90 (ii, $J = 13.4$, 7.4 Hz, 1H, CHHNO_2), 5.95 (gt, 1H, H_{pirol}), 6.06 (gt, 1H, H_{pirol}), 6.70 (gt, 1H, H_{pirol}), 9.00 (gt, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 36.4$, 52.9, 53.0, 53.7, 76.6, 107.2, 108.5, 118.7, 125.3, 168.1, 168.5. HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 271.0852; bulunan: 271.0941.

Dimetil 2-(2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)malonat (118): Sarı viskoz sıvı; verim: %80; $R_f = 0.30$ (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2960, 1735, 1556, 1436, 1377, 1156, 1018, 845, 699, 605 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 3.69$ (t, 3H, OCH_3), 3.78 (t, 3H, OCH_3), 3.90 (i, $J = 7.7$ Hz, 1H, CHCO_2CH_3), 4.52-4.57 (pç, 1H, CHCH_2NO_2), 4.87-4.97 (pç, 2H, CHHNO_2), 6.93-6.95 (pç, 2H, $\text{H}_{\text{tiyofen}}$), 7.24 (i, $J = 4.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{tiyofen}}$). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 38.3$, 52.7, 52.8, 55.1, 77.6, 125.5, 126.6, 127.0, 138.5, 166.8, 167.3.

Dimetil 2-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)malonat (119): Sarı vizkos sıvı; verim: %65; R_f 0.31 (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 2956, 1735, 1554, 1436, 1377, 1148, 1010, 920, 743, 601 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ = 3.70 (t, 3H, OCH₃), 3.76 (t, 3H, OCH₃), 3.92 (i, J = 7.7 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4.33-4.38 (pç, 1H, CHCH₂NO₂), 4.87-4.89 (pç, 2H, CHHNO₂), 6.21-6.22 (pç, 1H, H_{furan}), 6.28-6.30 (pç, 1H, H_{furan}), 7.34-7.35 (pç, 1H, H_{furan}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ = 36.8, 52.5, 52.8, 52.9, 75.1, 108.3, 110.6, 142.7, 149.6, 167.0, 167.3.

Metil 2-siyano-4-nitro-3-(1H-pirol-2-il)bütanoat (120): Kahverengi viskoz sıvı; verim: %71; do: 60:40; R_f 0.24 (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 3389, 2929, 2255, 1755, 1700, 1562, 1385, 1270, 1010, 723 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ = 3.79 (t, 3H, OCH₃), [3.81 (t, 3H, OCH₃)], [3.98 (i, J = 5.1 Hz, 1H, CHCO₂CH₃)], 4.06 (i, J = 4.3 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), [4.22-4.27 (pç, 1H, CHCH₂NO₂)], 4.32-4.37 (pç, 1H, CHCH₂NO₂), 4.76-5.00 (pç, 4H, CHHNO₂)*, 6.12-6.15 (gt, 2H, H_{pirol})*, 6.17 (pç, 2H, H_{pirol})*, 6.73 (gt, 2H, H_{pirol})*, 8.38 (gt, 2H, NH)*. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ = 36.7, [37.2], [40.8], 41.2, 54.0*, 75.5, [75.7], [107.7], 108.2, 109.4*, 114.1, [114.7], 119.2, [119.3], 123.0, [124.1], [164.9], 165.0. HRMS (ESI): m/z C₁₀H₁₁N₃O₄ için hesaplanan: [M+H]⁺ : 238.0750; bulunan: 238.0838.

Metil 2-siyano-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat (121): Sarı viskoz sıvı; verim: %50; do: 55:45; R_f 0.38 (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 2972, 2263, 1746, 1557, 1437, 1377, 1217, 1010, 912, 785 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ = 3.77 (t, 3H, OCH₃), [3.83 (t, 3H, OCH₃)], [4.01 (i, J = 4.9 Hz, 1H, CHCO₂CH₃)], 4.14 (i, J = 5.0 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4.49-4.58 (pç, 2H, CHCH₂NO₂)*, 4.79-5.04 (pç, 4H, CHHNO₂)*, 7.00-7.03 (pç, 2H, H_{tiyofen})*, [7.09 (i, J = 3.4 Hz, 1H, H_{tiyofen})], 7.12 (i, J = 3.4 Hz, 1H, H_{tiyofen}), 7.30 (i, J = 5.1 Hz, 2H, H_{tiyofen})*. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ = 38.5, [38.8], 42.0*, 53.8, [54.0], 76.4*, 113.6, [113.8], [126.3], 126.4, 127.1*, [127.3], 127.6, 134.8, [136.3], 164.0, [164.2]. HRMS (ESI): m/z C₁₀H₁₀N₂O₄S için hesaplanan: [M-H]⁻ : 253.0361; bulunan: 253.0305.

Metil 2-siyano-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat (122): Sarı viskoz sıvı; verim: %50; do: 55:45; R_f 0.44 (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 2960, 2255, 1746, 1558, 1436, 1377, 1337, 1215, 1012, 747 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃

/CCl₄) δ = 3.83 (t, 6H, OCH₃)*, [4.05 (i, J = 5.2 Hz, 1H, CHCO₂CH₃)], 4.10 (i, J = 5.5 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4.34-4.42 (pç, 2H, CHCH₂NO₂)*, 4.80-4.95 (pç, 4H, CHHNO₂)*, 6.35-6.37 (pç, 4H, H_{furan})*, 7.41-7.42 (pç, 2H, H_{furan})*. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ = 37.4*, [39.5], 39.7, 53.9, [54.0], [74.1], 74.3, [109.2], 109.5, 110.9, [111.0], [113.3], 113.5, [143.5], 143.6, 147.0, [147.6], 164.1*. HRMS (ESI): m/z C₁₀H₁₀N₂O₅ için hesaplanan: [M-H]⁻ : 237.0590; bulunan: 237.0533.

Etil 2-asetil-4-nitro-3-(1H-pirol-2-il)bütanoat (123): Sarı viskoz sıvı; verim: %90; do: 58:42; R_f = 0.34 (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 3413, 2988, 1714, 1552, 1375, 1180, 1024, 788, 723 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ /CCl₄) δ = [1.16 (ü, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃)], 1.23 (ü, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), [2.10 (t, 3H, COCH₃)], 2.23, (t, 3H, COCH₃), 3.94 (i, J = 6.0 Hz, 1H, CHCOCH₃), [3.96 (i, J = 7.5 Hz, 1H, CHCOCH₃)], 4.03-4.30 (pç, 6H, OCH₂CH₃, CHCH₂NO₂)*, 4.68-4.83 (pç, 4H, CHHNO₂)*, 5.91 (i, J = 17.7 Hz, 2H, H_{pirol})*, 6.00-6.04 (pç, 2H, H_{pirol})*, 6.66 (gt, 2H, H_{pirol})*, [8.82 (gt,1H,NH)], 8.92 (gt, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ = 13.7, [13.8], 29.6, [30.2], 35.5, [36.3], [60.5], 61.1, 61.9, [62.0], 77.4, 106.7, [106.8], 108.2, [108.5], 118.2, [118.3], 125.6, [125.8], 167.8*, 202.0, [202.2]. HRMS (ESI): m/z C₁₂H₁₆N₂O₅ için hesaplanan: [M+H]⁺ : 269.1060; bulunan: 269.1152.

Etil 2-asetil-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat (124): Kahverengi viskoz sıvı; verim: %99; do: 50:50; R_f = 0.44 (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 2984, 1716, 1553, 1377, 1146, 1017, 852, 788, 703 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ /CCl₄) δ = [1.13 (ü, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃)], 1.29 (ü, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), [2.16, (t, 3H, COCH₃)], 2.30 (t, 3H, COCH₃), 4.03-4.25 (pç, 6H, OCH₂CH₃, CHCOCH₃)*, 4.43-4.53 (pç, 2H, CHCH₂NO₂)*, 4.76-4.82 (pç, 4H, CHHNO₂)*, 6.88-6.92 (pç, 4H, H_{tiyofen})*, 7.19-7.21 (pç, 2H, H_{tiyofen})*. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ = 13.9, [14.1], 30.2*, 37.8, [38.0], 62.0, [62.1], 62.2, [62.4], 78.1, [78.2], 125.3, [125.5], 126.5, [126.9], 127.1, [127.2], 139.1*, 166.5, [167.1], 199.4, [200.4]. HRMS (ESI): m/z C₁₂H₁₅NO₅S için hesaplanan: [M-H]⁻ : 284.0671; bulunan: 284.0616.

Etil 2-asetil-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat (125): Kahverengi viskoz sıvı; verim: %99; do: 50:50; R_f = 0.46 (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 2980, 1716, 1553, 1376, 1146, 1015, 916, 741, 598 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ /CCl₄) δ = 1.19 (ü, J =7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), [1.29 (ü, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃)], 2.16, (t,

3H, COCH₃), [2.30 (t, 3H, COCH₃)], 4.05-4.35 (pç, 8H, OCH₂CH₃, CHCH₂NO₂, CHCOCH₃)*, 4.74-4.84 (pç, 4H, CHHNO₂)*, 6.17 (i, J= 3.2 Hz, 2H, H_{furan})*, 6.28 (gt, 2H, H_{furan})*, 7.33 (t, 2H, H_{furan})*. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ= 14.1*, 29.8, [30.3], 36.4*, 59.4, [59.6], 62.0, [62.1], 75.5, [75.6], 108.3, [108.6], 110.7, [110.8], 142.6*, 149.9, [150.2], 167.0, [167.1], 199.5, [200.3].

Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(1H-pirol-2-il)bütanoat (126): Açık sarı viskoz sıvı; verim: 16%; do: 55:45; R_f= 0.52 (EtOAc). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 1747, 1554, 1432, 1239, 1030, 912, 786, 750, 731, 648 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ= 3.61-3.81 (pç, 20H, CO₂CH₃, CHCO₂CH₃, PO(OCH₃)₂)*, 4.21-4.34 (pç, 2H, CHCH₂NO₂)*, [4.78 (ii, J= 28.9, 7.3 Hz, 1H, CHHNO₂)], 4.81 (ii, J= 29.9, 7.3 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.97 (ii, J= 23.4, 7.5 Hz, 1H, CHHNO₂), [5.00 (ii, J= 24.0, 7.5 Hz, 1H, CHHNO₂)], 5.99 (gt, 2H, H_{pirol})*, 6.02-6.05 (pç, 2H, H_{pirol})*, 6.69-6.70 (gt, 2H, H_{pirol})*, [9.42 (gt, 1H, NH_{pirol})], 9.59 (gt, 1H, NH_{pirol}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ= 35.5, 35.7, 46.7 (i, J= 133.7 Hz, CHCO₂CH₃), 47.5 (i, J= 134.6 Hz, CHCO₂CH₃), 52.9*, 53.0, 53.4 (i, J= 6.5 Hz), 53.9 (i, J= 6.6 Hz), 54.1 (i, J= 6.9 Hz), 76.9, 77.2, 107.7, 107.9, 108.4, 108.6, 118.6, 118.8, 128.7, 129.1, 168.0 (i, J= 4.2 Hz, C=O), 168.5 (i, J= 3.9 Hz, C=O). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃/CCl₄): δ= 23.2*.

Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat (127): Açık sarı viskoz sıvı; verim: 25%; do: 50:50; R_f= 0.49 (EtOAc). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 1731, 1562, 1247, 1042, 920, 790, 758, 731, 660 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ= 3.49-3.87 (pç, 20H, CHCO₂CH₃, CO₂CH₃, PO(OCH₃)₂)*, 4.40-4.52 (pç, 2H, CHCH₂NO₂)*, 4.69-5.19 (pç, 4H, CHHNO₂)*, 6.89-6.99 (pç, 4H, H_{tiyofen})*, 7.21 (i, J= 5.0 Hz, 2H, H_{tiyofen})*. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ= [37.1 (i, J= 3.1 Hz, CHCH₂NO₂)], 37.9 (i, J= 3.4 Hz, CHCH₂NO₂), 49.1 (i, J= 127.3 Hz, CHCO₂CH₃), [49.7 (i, J= 128.3 Hz, CHCO₂CH₃)], 52.6, [52.8], 53.4*, 53.5*, 53.6*, 53.7*, [77.6], 78.4, [125.3], 125.4, [126.3], 126.8, [126.9], 127.0, 139.0 (i, J= 16.6 Hz, C(2)_{tiyofen}), [140.0 (i, J= 14.2 Hz, C(2)_{tiyofen})], 166.8 (i, J= 5.2 Hz, C=O), [167.3 (i, J= 3.7 Hz, C=O)]. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃/CCl₄): δ= 21.6*.

Metil 2-(dimetoksifosforil)-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat (128): Açık sarı viskoz sıvı; verim: 22%; do: 50:50; R_f= 0.46 (EtOAc). IR (ATR)(ν max/cm⁻¹): 1743, 1574, 1274, 1054, 912, 786, 758, 719, 648 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CCl₄) δ= 3.52-3.85 (pç, 20H, CHCO₂CH₃, CO₂CH₃, PO(OCH₃)₂)*, 4.23-4.35 (pç, 2H,

$CHCH_2NO_2$)*, 4.80-5.07 (pç, 4H, $CHHNO_2$)*, 6.20 (i, $J= 7.6$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.21 (i, $J= 7.7$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.26 (gt, 1H, H_{furan}), [6.28 (gt 1H, H_{furan})], 7.33 (gt, 2H, H_{furan})*. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3/CCl_4$) δ = [35.8 (i, $J= 3.3$ Hz, $CHCH_2NO_2$)], 36.6 (i, $J= 3.6$ Hz, $CHCH_2NO_2$), 46.5 (i, $J= 129.7$ Hz, $CHCO_2CH_3$), [46.7 (i, $J= 131.1$ Hz, $CHCO_2CH_3$)], 52.9, [53.0], 53.7 (i, $J= 6.7$ Hz, $PO(OCH_3)_2$), [53.8 (i, $J= 6.3$ Hz, $PO(OCH_3)_2$)], 75.5, 75.7, 108.1, 108.9, 110.7*, 142.7, 142.8, 149.7 (i, $J= 15.3$ Hz, $C(2)_{furan}$), [150.3 (i, $J= 13.0$ Hz, $C(2)_{furan}$)], 167.3*. ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3/CCl_4$): δ = 21.8*.

4.3. Laktam Halkalaşma Tepkimeleri için Genel Yöntem

Sentezlenen Michael katılması ürünlerinin halkalaşma tepkimeleri literatürdeki yöntemle göre gerçekleştirilmiştir (Okino et al., 2005). Katılma ürünleri **117-128**'in (0.100 g) 2 mL metanoldeki çözeltisine Nikel(II)klorür heksahidrat ($NiCl_2 \cdot 6H_2O$) (1 eq) eklendi ve argon atmosferinde 0 °C'de 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra sodyum borhidrür ($NaBH_4$) (1eq) 0 °C'de yavaş yavaş eklendi. Oda sıcaklığına gelen çözelti doymun NH_4Cl ve kloroform ile ekstrakte edilip, $MgSO_4$ ile kurutuldu. Çözücüsü uçurulan ürünler flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (EtOAc veya EtOAc:Hekzan:Metanol/1:1:1).

Metil 2-okso-4-(1H-pirol-2-il)pirolidin-3-karboksilat (129): Kahverengi Kristal; verim: %50; en: 135-136 °C; R_f 0.69 (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/ cm^{-1}): 3323, 3263, 1739, 1684, 1428, 1333, 1278, 1203, 1164, 1038, 999, 743, 656 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CCl_4$) δ = 3.39 (i, $J= 10.6$ Hz, 1H, $CHCO_2CH_3$), 3.52-3.57 (pç, 1H, $CHHNH$), 3.71-3.76 (pç, 1H, $CHHNH$), 3.84 (t, 3H, OCH_3), 4.09-4.11 (pç, 1H, $CHCH_2NH$), 5.96 (t, 1H, H_{pirol}), 6.09 (t, 2H, H_{pirol} , NH_{laktam}), 6.68 (t, 1H, H_{pirol}), 8.40 (gt, 1H, NH_{pirol}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3/CCl_4$) δ = 37.4, 44.9, 53.0, 54.6, 104.8, 108.8, 117.8, 129.6, 170.0, 171.2. HRMS (ESI): m/z $C_{10}H_{12}N_2O_3$ için hesaplanan: $[M+H]^+$: 209.0688; bulunan: 209.0934.

Metil 2-okso-4-(tiyofen-2-il)pirolidin-3-karboksilat (130): Açık Sarı Kristal; verim: %99; en: 106-107 °C; R_f 0.63 (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/ cm^{-1}): 2929, 1708, 1349, 1227, 1156, 1097, 695 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CCl_4$) δ = 3.45-3.52 (pç, 2H, $CHCO_2CH_3$, $CHHNH$), 3.78-3.86 (pç, 4H, OCH_3 , $CHHNH$), 4.34-4.41 (pç, 1H, $CHCH_2NH$), 6.91-6.95 (pç, 2H, $H_{tiyofen}$), 7.02 (gt, 1H, NH), 7.19

(i, $J= 5.0$ Hz, 1H, H_{tiyofen}). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta= 40.0, 48.1, 52.9, 56.1, 124.5, 124.8, 127.2, 142.7, 168.9, 171.8$. HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 226.0460; bulunan: 226.0549.

Metil 4-(furan-2-il)-2-okspiroolidin-3-karboksilat (131): Açık Sarı Kristal; verim: %99; en: 85-86 $^{\circ}\text{C}$; $R_f= 0.63$ (EtOAc-Hekzan, 1:3). IR (ATR)(ν max/ cm^{-1}): 3275, 2968, 1712, 1432, 1349, 1215, 1160, 1006, 676 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta= 3.48\text{-}3.52$ (pç, 1H, CHHNH), 3.59 (i, $J= 9.4$ Hz, 1H, CHCO_2CH_3), 3.71-3.77 (pç, 1H, CHHNH), 3.81 (t, 3H, OCH_3), 4.15-4.21 (pç, 1H, CHCH_2NH), 6.14 (i, $J= 3.2$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.28-6.29 (pç, 1H, H_{furan}), 6.95 (gt, 1H, NH), 7.34 (t, 1H, H_{furan}). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta= 37.9, 45.1, 52.7, 52.9, 106.5, 110.5, 142.3, 152.5, 169.0, 171.9$. HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 210.0688; bulunan: 210.0768.

Dimetil 2-okso-4-(1H-pirol-2-il)pirolidin-3-ilfosfonat (132): Açık sarı viskoz sıvı; verim: %61; $R_f= 0.59$ (MeOH-EtOAc-Hekzan, 1:1:1). IR (KBr)(ν max/ cm^{-1}): 3433, 2924, 1694, 1451, 1237, 1033, 803, 727 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta= 3.12\text{-}3.19$ (pç, 2H, $\text{CHPO}(\text{OCH}_3)_2$, CHHNH), 3.48 (i, $J= 10.9$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.53-3.58 (pç, 1H, CHHNH), 3.64 (i, $J= 10.9$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.72-3.80 (pç, 1H, $\text{CHCHPO}(\text{OCH}_3)_2$), 5.92 (gt, 2H, H_{pirol}), 6.65 (gt, 1H, H_{pirol}), 7.98 (gt, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$), 10.74 (gt, 1H, NH_{pirol}). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) $\delta= 35.6, 46.2$ (i, $J= 141.5$ Hz, $\text{O}=\text{P}-\text{CH}$), 49.0 (i, $J= 9.2$ Hz, $\text{O}=\text{PCH}-\text{CH}$), 52.8 (i, $J= 6.6$ Hz, OCH_3), 53.5 (i, $J= 6.2$ Hz, OCH_3), 105.3, 107.7, 117.7, 131.7 (i, $J= 7.0$ Hz, $\text{C}(2)_{\text{pirol}}$), 171.1 (i, $J= 2.8$ Hz, $\text{C}=\text{O}$). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta= 26.8$.

Dimetil 2-okso-4-(tiyofen-2-il)pirolidin-3-ilfosfonat (133): Açık sarı viskoz sıvı; verim: %65; $R_f= 0.68$ (MeOH-EtOAc-Hekzan, 1:1:1). IR (ATR)(ν max/ cm^{-1}): 3421, 2952, 1704, 1452, 1227, 1014, 934, 778 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta= 3.03$ (ii, $J= 22.4, 6.2$ Hz, 1H, $\text{CHPO}(\text{OCH}_3)_2$), 3.43-3.47 (pç, 1H, CHHNH), 3.74 (i, $J= 11.0$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.83 (i, $J= 11.0$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.90-3.95 (pç, 1H, CHHNH), 4.17-4.27 (pç, 1H, $\text{CHCHPO}(\text{OCH}_3)_2$), 6.91-6.93 (pç, 1H, H_{tiyofen}), 6.96 (gt, 1H, H_{tiyofen}), 7.17 (i, $J= 5.0$ Hz, 1H, H_{tiyofen}), 7.50 (gt, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta= 37.6, 49.1$ (i, $J= 144.2$ Hz, $\text{O}=\text{P}-\text{CH}$), 49.8 (i, $J= 3.8$ Hz, $\text{O}=\text{PCH}-\text{CH}$), 52.8 (i, $J= 6.7$ Hz, OCH_3), 53.9 (i, $J= 6.3$ Hz, OCH_3), 124.2, 124.6,

126.9, 145.3 (i, $J = 8.9$ Hz, $C(2)_{\text{tiyofen}}$), 171.5 (i, $J = 2.8$ Hz, $C=O$). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 25.4$.

Dimetil 4-(furan-2-il)-2-okspiroolidin-3-ilfosfonat (134): Açık sarı viskoz sıvı; verim: %60; $R_f = 0.66$ (MeOH-EtOAc-Hekzan, 1:1:1). IR (ATR)($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2950, 1696, 1440, 1251, 1038, 924, 743 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 3.12$ (ii, $J = 22.3, 6.4$ Hz, 1H, $\text{CHPO}(\text{OCH}_3)_2$), 3.46-3.50 pç, 1H, CHHNH), 3.74 (i, $J = 11.0$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.77-3.82 (pç, 1H, CHHNH), 3.84 (i, $J = 11.0$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)$), 3.98-4.08 (pç, 1H, $\text{CHCHPO}(\text{OCH}_3)_2$), 6.18 (i, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_{furan}), 6.30 (gt, 1H, H_{furan}), 7.14 (gt, 1H, NH), 7.34 (t, 1H, H_{furan}). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 35.7, 45.2$ (i, $J = 143.0$ Hz, $\text{O}=\text{P}-\text{CH}$), 46.3 (i, $J = 6.7$ Hz, $\text{O}=\text{PCH}-\text{CH}$), 52.8 (i, $J = 6.7$ Hz, OCH_3), 54.0 (i, $J = 6.2$ Hz, OCH_3), 106.1, 110.4, 142.1, 153.7 (i, $J = 9.2$ Hz, $C(2)_{\text{furan}}$), 171.5 (i, $J = 2.8$ Hz, $C=O$). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 25.6$.

4.4. Pirolizin Halkalaşma Tepkimeleri için Genel Yöntem

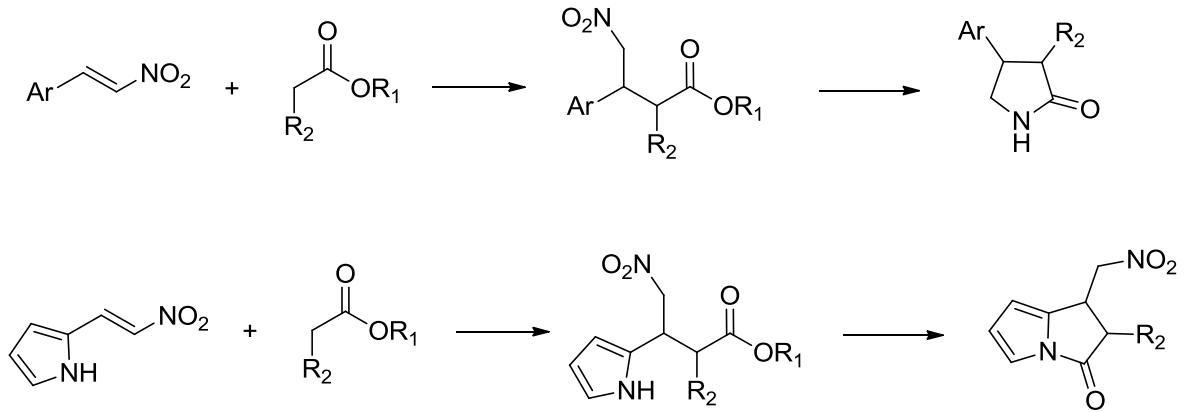
Sentezlenen Michael katılması ürünlerinden pirol halkası içeren **117**, **120**, **123** ve **126** bileşiklerinin halkalaşma tepkimeleri literatürdeki yöntemle göre gerçekleştirilmiştir (Ünaleroğlu vd, 2007). Katılma ürünlerinin (0.100 g) 2 mL tetrahidrofuran (THF) içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde 0 °C'de 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra sodyumhidrür (NaH) (1.5 eq) 0 °C'de yavaş yavaş eklendi. Oda sıcaklığına gelen çözeltiye, pH=10'daki doygun fosfat tamponu eklendi ve etilasetat ile ekstrakte edildi. MgSO_4 ile kurutuldu, çözücüsü uçuruldu ve ürünler flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (1:1/EtOAc:Hekzan).

Metil 1-(nitrometil)-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirolizin-2-karboksilat (135): Açık Sarı viskoz sıvı; verim: %35; $R_f = 0.71$ (EtOAc-Hekzan, 1:1). IR (ATR)($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2933, 1735, 1554, 1408, 1377, 1286, 1164, 1073, 908, 782 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 3.88$ (t, 3H, OCH_3), 3.99 (i, $J = 4.5$ Hz, 1H, $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 4.41-4.45 (pç, 1H, CHCH_2NO_2), 4.61 (ii, $J = 13.9, 7.9$ Hz, 1H, CHCHHNO_2), 4.72 (ii, $J = 13.9, 6.0$ Hz, 1H, CHCHHNO_2), 6.10 (gt, 1H, H_{pirol}), 6.49 (gt, 1H, H_{pirol}), 7.08 (i, $J = 2.7$, 1H, H_{pirol}). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$) $\delta = 35.3, 53.5, 56.8, 76.1, 106.27, 113.1, 120.1, 135.2, 163.7, 166.7$.

5. DENEYSEL SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR

Michael katılma tepkimeleri organik kimyada C-C bağı oluşturmak için yaygın olarak kullanılan sentez yöntemlerinden biridir. Asimetrik Michael katılma tepkimeleri ile biyoaktif moleküllerin sentezi mümkün olmaktadır (Ikariya et al., 2004). Biyolojik fonksiyona sahip kiral moleküllerin sentezi için birçok yeni kiral katalizör sentezlenmiş ve Michael katılma tepkimelerinde kullanılmıştır. Bu amaçla kullanılan kiral organik katalizörler, kiral tiyoüre, bifonksiyonel sülfonamit, rutenyum katalizörleri ve Lewis asit katalizörlerinin sentezi, asimetrik Michael katılma tepkimelerinde yüksek seçicilik göstermesi ve yüksek verimle çalışması bakımından önem kazanmıştır. Bununla beraber inorganik katalizörlerin kullanıldığı çalışmalarda da Michael katılma tepkimeleri yüksek verimle gerçekleştirilmiştir (Saidi et al., 2008).

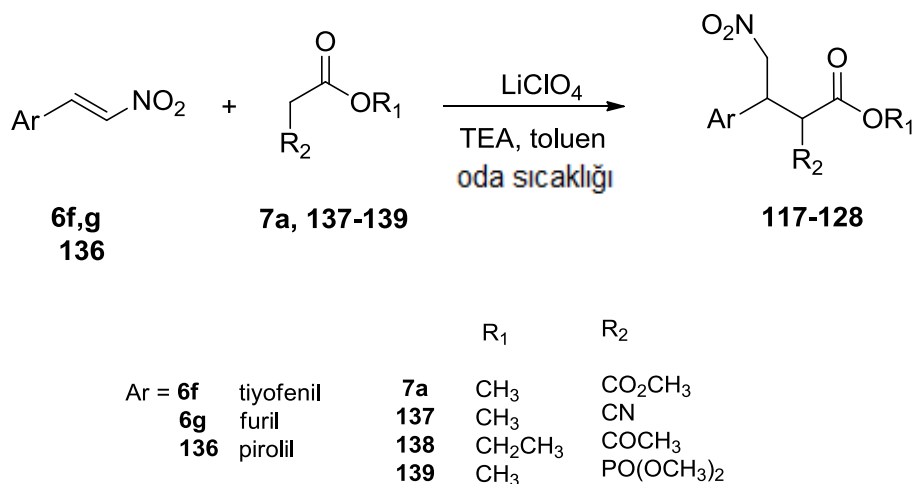
Çalışmanın ilk bölümünde elektron eksikliği bulunan ikili bağa sahip nitroalken bileşiklerinin LiClO_4 katalizli 1,4-katılma tepkimeleri çalışılmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde, katılma tepkimeleri sonucu elde edilen katılma ürünlerinin molekülüçi halkalaşma tepkimeleri incelenmiştir (Şema 5.1).



Şema 5.1. Laktam ve pirolizin eldesi için sentez planı.

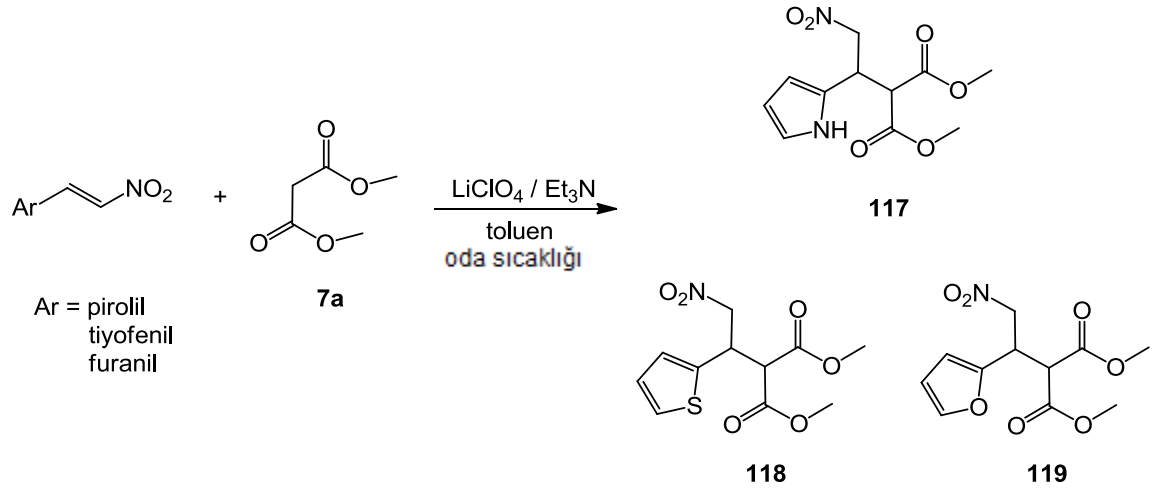
5.1. Nitroalkenlere 1,4-Katılma Tepkimeleri

2008 yılında M. R. Saidi ve grubunun yaptığı çalışmada nitroalken bileşiklerine çeşitli aktif metilen bileşiklerinin 1,4-katılma tepkimeleri çalışılmış ve bu tepkimeler LiClO_4 ve trietilamin (TEA) varlığında çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmiştir. Yaptığımız çalışmada, literatürdeki bu yöntem uygulanarak toluen varlığında katılma tepkimeleri çalışılmıştır. **6f-g,136** bileşiklerine **7a,137-139** nolu aktif metilen bileşiklerinin Michael katılma tepkimeleri oda sıcaklığında, toluen içerisinde, LiClO_4 ve trietilamin (TEA) varlığında gerçekleştirilmiştir. Tepkimelerin takibi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile yapıp, flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan katılma ürünleri **117-128**'in yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve HR-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.



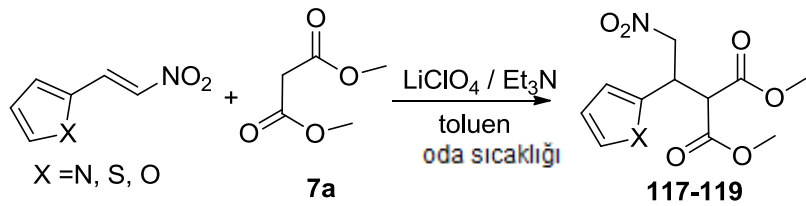
Şema 5.2. Aktif metilen bileşiklerinin nitro alkenlere katılma tepkimeleri.

Dimetil malonat **7a** bileşiği Michael katılma tepkimelerinde kullanılacak metilen aktif bileşik olarak seçilmiştir. Bu bileşiğin seçilme amacı, içerdiği ester grubu sayesinde katılma tepkimelerinden sonraki basamakta gerçekleştirilecek olan halkalaşma tepkimelerine uygun olmasıdır. Dimetil malonat'ın nitroalkenlere katılma tepkimelerinden elde edilen bileşiklerden tiyofen ve furan sübstitüye olan katılma ürünleri **118** ve **119** literatürde bulunmaktadır (Tu Z., et al., 2005). Piyol sübstitüye katılma ürünü **117** ise daha önce sentezlenmemiştir. Bu bileşiklerin sentezi yüksek verimle gerçekleştirilmiştir (Şema 5.3).



Şema 5.3. Dimetil malonat'ın heterohalkalı alkenlere katılması.

Çizelge 5.1. Aktif metilen bileşiği **7a**'nın nitroalkenler ile Michael katılma tepkimeleri.



Bileşik	Ar	% verim
117	pirolil	71
118	tiyofenil	80
119	furil	65

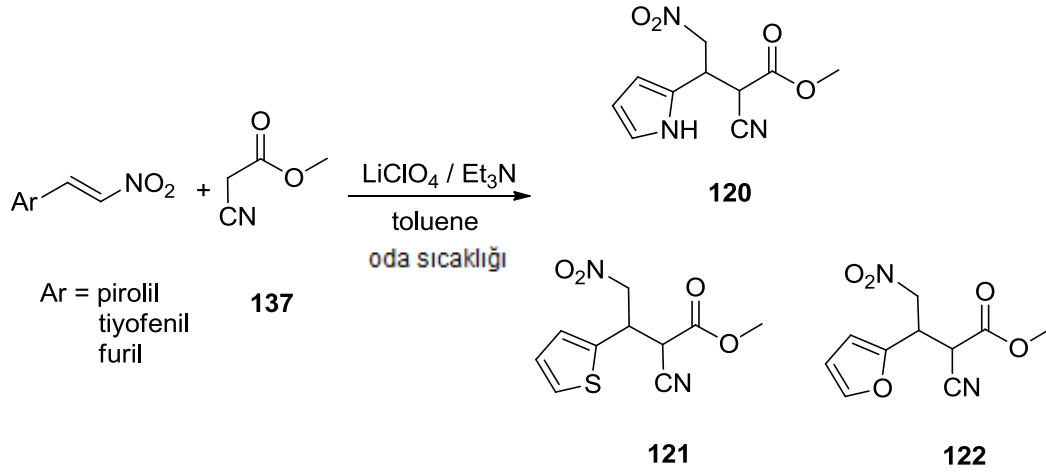
Dimetil 2-(2-nitro-1-(1*H*-pirol-2-il)etil)malonat (**117**): %71 verimle koyu kahverengi viskoz sıvı olarak elde edilmiştir. Literatürde Dimetil 2-(2-nitro-1-(1*H*-pirol-2-il)etil)malonat için spektroskopik veri yer almamaktadır. Bileşiğin yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve HR-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. 3.69 ve 3.76 ppm'de görünen tekli pikler metoksi gruplarının metil protonlarına aittir (Şekil 5.1.; Sayfa 59). 3.86 ppm'de görünen ikili pik ester gruplarının bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir. 4.28-4.33 ppm arasında görünen pik çokluğu pirol halkasının bağlı olduğu metin protonuna aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına ait olan pikler ikilinin ikilisi şeklinde yarılmış ve 4.81 ve 4.90 ppm'de ayrı ayrı gelmiştir. Pirol halkasına ait C(3)H C(4)H C(5)H protonların pikleri ise sırasıyla 5.95, 6.06, 6.70 ppm'de geniş tekli olarak gelmiştir. 9.00 ppm'deki geniş tekli pik ise pirol halkasının NH protonuna aittir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.2.; Sayfa 59). 36.4 ppm'de görünen sinyal pirol halkasının bağlı olduğu karbon atomuna aittir. 52.9, 53.0 ve 53.7 ppm'de görülen sinyaller metoksi karbonlarını ve ester gruplarının bağlı olduğu metin karbonunu göstermektedir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen karbonunun sinyali 76.6 ppm'de görülmektedir. Pirol halkasına ait C(3), C(4), C(5) ve C(2) karbon atomlarının sinyalleri sırasıyla 107.2, 108.5, 118.7 ve 125.3 ppm'de görünmektedir. 168.1 ve 168.5 ppm'deki sinyaller karbonil karbonlarının aittir.

Dimetil 2-(2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)malonat (**118**): %80 verimle sarı viskoz sıvı olarak elde edilmiştir. Dimetil 2-(2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)malonat'ın ¹H NMR spektrumu literatürdeki verilerle örtüşmektedir (Tu Z., et al., 2005). 3.69 ve 3.78 ppm'de görünen tekli pikler metoksi gruplarının metil protonlarına aittir (Şekil 5.3.; Sayfa 60). 3.90 ppm'de görünen ikili pik ester gruplarının bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir. 4.52-4.57 ppm arasında görünen pik çokluğu tiyofen halkasının bağlı olduğu metin protonuna aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına ait olan pikler 4.87-4.97 ppm arasında pik çokluğu olarak gelmiştir. 6.93-6.95 ppm arasında görünen pik çokluğu tiyofen halkasının C(3)H C(4)H protonlarına aittir. 7.24 ppm'de gelen ikili pik ise tiyofen halkasının C(5)H protonunu göstermektedir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.4.; Sayfa 60). 38.3 ppm'de görünen sinyal tiyofen halkasının bağlı olduğu karbon atomuna aittir. Metoksi karbonlarına ve ester gruplarının bağlı olduğu metin karbonuna ait sinyaller 52.7, 52.8 ve 55.1 ppm'de gelmiştir. Nitro grubunun bağlı

olduğu metilen karbonunun sinyali 77.6 ppm'de görülmektedir. Tiyofen halkasına ait C(3), C(4), C(5) ve C(2) karbon atomlarının sinyalleri sırasıyla 125.5, 126.6, 127.0 ve 138.5 ppm'de ve karbonil karbonlarına ait karakteristik sinyaller ise 166.8 ve 167.3 ppm'de görülmektedir.

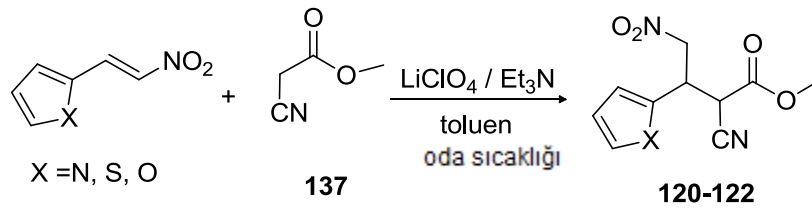
Dimetil 2-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)malonat (**119**): %65 verimle sarı viskoz sıvı olarak elde edilmiştir. Dimetil 2-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)malonat'ın ^1H NMR spektrumu literatürdeki verilerle örtüşmektedir (Tu Z., et al., 2005). 3.70 ve 3.76 ppm'de görünen tekli pikler metoksi gruplarının metil protonlarına aittir (Şekil 5.5.; Sayfa 61). 3.92 ppm'de görünen ikili pik ester gruplarının bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir. 4.33-4.38 ppm arasında görünen pik çokluğu furan halkasının bağlı olduğu metin protonuna aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına ait olan pik 4.87-4.89 ppm arasında pik çokluğu olarak gelmiştir. 6.21-6.22 ppm ve 6.28-6.30 ppm arasında görünen pik çoklukları sırasıyla furan halkasının C(3)H C(4)H protonlarına aittir. 7.34-7.35 ppm arasında gelen pik çokluğu ise furan halkasının C(5)H protonunu göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.6.; Sayfa 61). 36.8 ppm'de görünen sinyal furan halkasının bağlı olduğu karbon atomuna aittir. 52.5 ppm'de görünen sinyal ester gruplarının bağlı olduğu metin karbonunu göstermektedir. Metoksi karbonlarına ait olan sinyaller 52.8 ve 52.9 ppm'de, nitro grubunun bağlı olduğu metilen karbonunun sinyali 75.1 ppm'de görülmektedir. 108.3, 110.6, 142.7 ve 149.6 ppm'de sinyaller sırasıyla furan halkasının C(3), C(4), C(5) ve C(2) karbon atomlarına aittir. Karbonil karbonlarına ait karakteristik sinyaller ise 167.0 ve 167.3 ppm'de gelmiştir.

Michael katılma tepkimelerinde kullanılan bir başka aktif metilen bileşik ise metilsiyanoasetat **137** bileşiğidir. Bu aktif metilen bileşiği yapısındaki ester grubundan farklı olarak siyano grubunu içermektedir. Metil siyanoasetat'ın heterohalkalı nitro alkenlere katılma tepkimelerinden elde edilen katılma ürünleri **120-122** literatürde bulunmamaktadır. Bu ürünler başarıyla sentezlenmiş ve ürünlerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve HR-MS teknikleri kullanılarak tanımlanmıştır.



Şema 5.4. Metil siyanoasetat'ın heterohalkalı alkenlere katılması.

Çizelge 5.2. Metilen aktif bileşiği **137**'nin nitroalkenler ile Michael katılma tepkimeleri.



Bileşik	Ar	% verim	do
120	pirolil	71	60:40
121	tiyofenil	50	55:45
122	furil	50	55:45

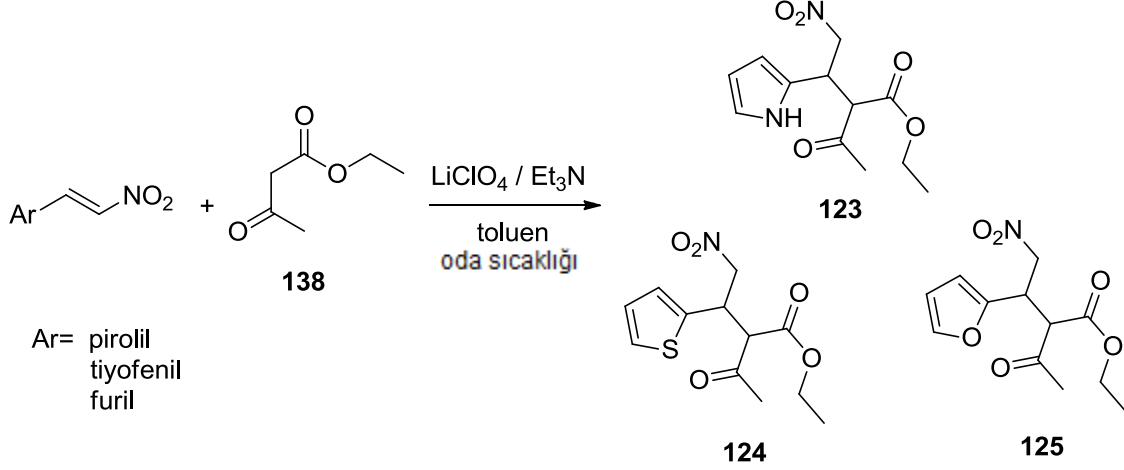
Metil 2-siyano-4-nitro-3-(1*H*-pirol-2-il)bütanoat (**120**): %71 verimle kahverengi viskoz sıvı olarak 60:40 diastereomerik oranla elde edildi. Metil 2-siyano-4-nitro-3-(1*H*-pirol-2-il)bütanoat bileşiği literatürde bulunmamaktadır. ¹H NMR spektrumunda, 3.79 ppm'de görülen tekli pik büyük diastereoizomerin metoksi grubunun metil protonlarına aittir (Şekil 5.7.; Sayfa 62). 3.81 ppm'de görülen tekli pik ise küçük diastereoizomere ait metoksi protonlarını göstermektedir. 3.98 ppm'de çıkan ikili pik küçük diastereoizomere ait ester gruplarının bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir. Büyük diastereoizomere ait aynı metin protonunun sinyali ise 4.06 ppm'de gelmiştir. 4.22-4.27 ppm arasında görülen pik çokluğu yapıda bulunan pirol halkasının bağlı olduğu metin protonuna aittir ve sinyal küçük diastereoizomere aittir. Büyük diastereoizomere ait aynı protonun sinyali ise 4.32-4.37 ppm aralığında pik çokluğu olarak gelmiştir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına ait olan pikler de diastereoizomerler için 4.76-5.00 ppm aralığında pik çokluğu olarak görülmektedir. 6.12-6.17 ppm arasında bulunan pikler her iki diastereoizomer için pirol halkasının C(3)H ve C(4)H protonlarına aittir. Pirol halkasına ait C(5)H protonu her iki diastereoizomer için 6.73 ppm'de gelmiştir. 8.38 ppm'de görülen geniş tekli sinyal ise pirol halkasının NH protonuna aittir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.8.; Sayfa 62). 36.7 ve 37.2 ppm'de görülen sinyaller sırasıyla büyük ve küçük diastereoizomerlerde pirol halkasının bağlı olduğu karbon atomuna aittir. 40.8 ve 41.2 ppm'de gelen sinyaller ester grubunun bağlı olduğu metin karbonunu göstermektedir ve sırasıyla küçük ve büyük diastereoizomerlere karşı gelmektedir. Metoksi karbonuna ait olan sinyal her iki diastereoizomer için 54.0 ppm'de gelmiştir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen karbonunun sinyali büyük diastereoizomer için 75.5 ppm ve küçük diastereoizomer için de 75.7 ppm'de görülmektedir. 107.7 ve 108.2 ppm'de gelen sinyaller yapıdaki pirol halkasının C(3) karbonuna aittir ve sırasıyla küçük ve büyük diastereoizomerlere aittir. Pirol halkasının C(4) karbonuna ait sinyal her iki diastereoizomer için 109.4 ppm'de görülmektedir. Siyano grubunun karbonuna ait sinyaller büyük diastereoizomer için 114.1 ppm ve küçük diastereoizomer için 114.7 ppm'de gelmiştir. 119.2 ve 119.3 ppm'de gelen sinyaller yapıdaki pirol halkasının C(5) karbonuna ait piklerdir ve sırasıyla büyük ve küçük diastereoizomerlere aittir. Pirol halkasının C(2) karbonuna ait pikler de büyük diastereoizomer için 123.0 ppm ve küçük diastereoizomer için 124.1 ppm'de gelmiştir. Karbonil karbonlarına ait karakteristik

sinyaller ise küçük diastereoizomer için 164.9 ve büyük diastereoizomer için 165.0 ppm'de gelmiştir.

Metil 2-siyano-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat (**121**) %50 verimle sarı viskoz sıvı olarak 55:45 diastereomerik oranla elde edildi. Metil 2-siyano-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat bileşiği literatürde bulunmamaktadır. ¹H NMR spektrumunda, 3.77 ppm'de görülen tekli pik küçük diastereoizomerin metoksi grubunun metil protonlarına aittir (Şekil 5.9.; Sayfa 63). 3.83 ppm'de görülen tekli pik ise büyük diastereoizomere ait metoksi protonlarını göstermektedir. 4.01 ppm'de çıkan ikili pik küçük diastereoizomere ait ester gruplarının bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir. Büyük diastereoizomere ait aynı metin protonunun sinyali ise 4.14 ppm'de ikili pik olarak gelmiştir. 4.49-4.58 ppm arasında görülen pik çokluğu yapıda bulunan tiyofen halkasının bağlı olduğu metin protonuna aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına ait olan pikler de her iki diastereoizomer için 4.79-5.04 ppm aralığında pik çokluğu olarak görülmektedir. 7.00-7.12 ppm aralığında bulunan pikler her iki diastereoizomer için tiyofen halkasının C(3)H ve C(4)H protonlarına aittir. Tiyofen halkasına ait C(5)H protonu her iki diastereoizomer için 7.30 ppm'de ikili pik olarak gelmiştir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.10.; Sayfa 63). 38.5 ve 38.8 ppm'de görülen sinyaller sırasıyla büyük ve küçük diastereoizomerlerde tiyofen halkasının bağlı olduğu karbon atomuna aittir. 42.0 ppm'de gelen sinyal ester grubunun bağlı olduğu metin karbonunu göstermektedir ve her iki diastereoizomer için birlikte gelmiştir. Metoksi karbonuna ait olan sinyal büyük ve küçük diastereoizomerler için sırasıyla 53.8 ve 54.0 ppm'de gelmiştir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen karbonunun sinyali 76.4 ppm'de her iki diastereoizomer için ortak gelmiştir. Yapıdaki siyano grubuna ait karbon pikleri büyük ve küçük diastereoizomerler için sırasıyla 113.6 ve 113.8 ppm'de görülmektedir. 126.3 ve 127.6 ppm arasındaki sinyaller her iki diastereoizomer için tiyofen halkasının C(3), C(4) ve C(5) karbonlarına aittir. 134.8 ve 136.3 ppm'de çıkan pikler sırasıyla büyük ve küçük diastereoizomerler için tiyofen halkasının C(2) karbonuna aittir. Karbonil karbonlarına ait karakteristik sinyaller ise büyük diastereoizomer için 164.0 ve küçük diastereoizomer için 164.2 ppm'de görülmektedir.

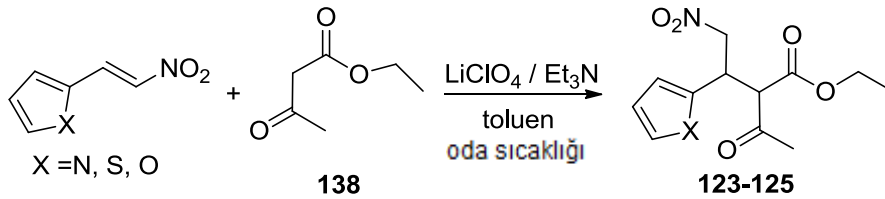
Metil 2-siyano-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat (**122**): %50 verimle sarı viskoz sıvı olarak 55:45 diastereomerik oranla elde edildi. Metil 2-siyano-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat bileşiği literatürde bulunmamaktadır. 3.83 ppm'de görülen tekli pik iki diastereoizomere ait metoksi grubunun metil protonlarına aittir (Şekil 5.11.; Sayfa 64). 4.05 ppm'de çıkan ikili pik küçük diastereoizomere ait ester gruplarının bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir. Büyük diastereoizomere ait aynı metin protonunun sinyali ise 4.10 ppm'de ikili pik olarak gelmiştir. 4.34-4.42 ppm arasında görülen pik çokluğu yapıda bulunan furan halkasının bağlı olduğu metin protonuna aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına ait olan pikler de her iki diastereoizomer için 4.80-4.95 ppm aralığında pik çokluğu olarak görülmektedir. 6.35-6.37 ppm arasında görülen pik çokluğu her iki diastereoizomerde bulunan furan halkasına ait C(3)H ve C(4)H protonlarını göstermektedir. Furan halkasına ait C(5)H protonu ise her iki diastereoizomer için 7.41-7.42 ppm arasında pik çokluğu olarak gelmiştir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.12.; Sayfa 64). 37.4 ppm'de görülen sinyal her iki diastereoizomerde bulunan furan halkasının bağlı olduğu karbon atomuna aittir. 39.5-39.7 ppm'de gelen sinyaller ester grubunun bağlı olduğu metin karbonunu göstermektedir ve sırasıyla küçük ve büyük diastereoizomerler için gelmiştir. Metoksi karbonuna ait olan sinyal büyük ve küçük diastereoizomerler için sırasıyla 53.9 ve 54.0 ppm'de gelmiştir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen karbonunun sinyali küçük diastereoizomer için 74.1 ppm ve büyük diastereoizomer için 74.3 ppm'de gelmiştir. 109.2 ve 109.5 ppm'de gelen sinyaller yapıdaki furan halkasının C(3) karbonuna aittir ve sırasıyla küçük ve büyük diastereoizomerler için gelmiştir. Furan halkasının C(4) karbonuna ait sinyaller büyük diastereoizomer için 110.9 ppm ve küçük diastereoizomer için 111.0 ppm'de gelmiştir. Yapıdaki siyano grubuna ait karbon pikleri küçük ve büyük diastereoizomer için sırasıyla 113.3 ve 113.5 ppm'de görülmektedir. Furan halkasının C(5) karbonuna ait sinyal ise küçük ve büyük diastereoizomer için sırasıyla 143.5 ve 143.6 ppm'de görülmektedir. 147.0 ve 147.6 ppm'de çıkan pikler ise tiyofen halkasının C(2) karbonuna ait sinyallerdir ve sırasıyla büyük ve küçük diastereoizomerler için gelmiştir. Karbonil karbonlarına ait karakteristik sinyaller ise her iki diastereoizomer için 164.1 ppm'de görülmektedir.

Michael katılma tepkimelerinde kullanılacak olan bir diğer aktif metilen bileşik etilaseto asetat **138** bileşiğidir. Elde edilen katılma ürünlerinden furan sübstitüye katılma ürünü **125** literatürde bulunmasına rağmen (Srihari and Murthy, 2009) pirol ve tiyofen sübstitüye olan **123** ve **124** katılma ürünleri ilk kez sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve HR-MS teknikleri kullanılarak tanımlanmıştır.



Şema 5.5. Etilaseto asetat'ın heterohalkalı alkenlere katılması.

Çizelge 5.3. Metilen aktif bileşiği **138**'in nitroalkenler ile Michael katılma tepkimeleri.



Bileşik	Ar	% verim	do
123	pirolil	90	58:42
124	tiyofenil	99	50:50
125	furil	99	50:50

Etil 2-asetil-4-nitro-3-(1*H*-pirol-2-il)bütanoat (**123**): %90 verimle açık sarı viskoz sıvı olarak 58:42 diastereomerik oranla elde edildi. Etil 2-asetil-4-nitro-3-(1*H*-pirol-2-il)bütanoat bileşiği literatürde bulunmamaktadır. ^1H NMR spektrumunda, 1.16

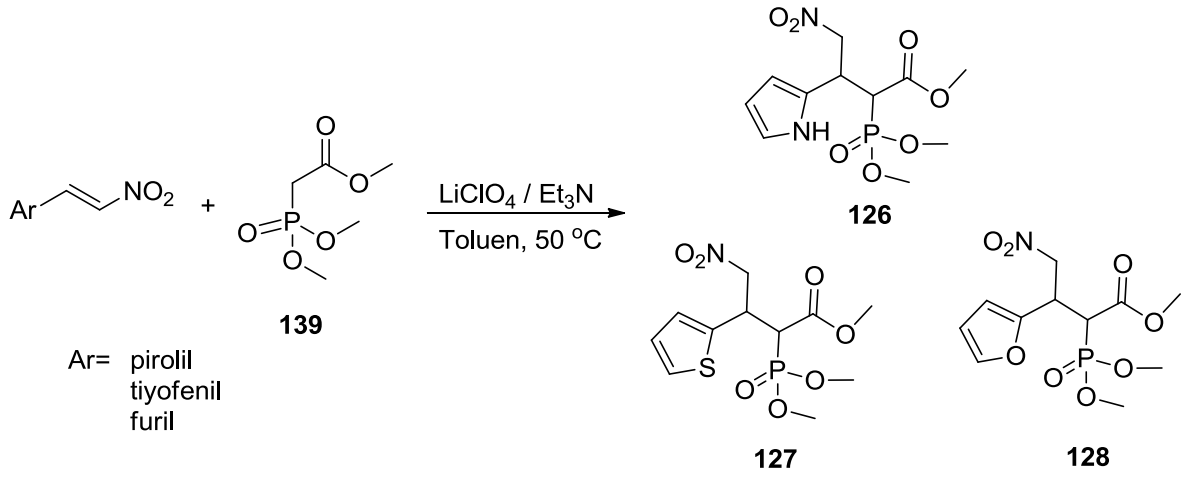
ppm'de gelen üçlü pik küçük diastereoizomerde bulunan etoksi grubunun metil protonlarına aittir (Şekil 5.13.; Sayfa 65). Büyük diastereoizomere ait aynı metil protonları ise 1.23 ppm'de gelmiştir. 2.10 ppm'de görünen tekli pik küçük diastereoizomerdeki keton grubunun metil protonlarına aittir. 2.23 ppm'de görülen tekli pik ise büyük diastereoizomerdeki aynı metil protonlarını göstermektedir. 3.94 ve 3.96 ppm'de ikili olarak gelen pikler büyük ve küçük diastereoizomerlerdeki ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarına aittir. 4.03-4.30 ppm aralığında gelen pik çokluğu her iki diastereoizomerde bulunan etoksi grubundaki metilen protonları ve pirol halkasının bağlı olduğu metin protonlarını göstermektedir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına ait sinyaller her iki diastereoizomer için 4.68-4.83 ppm aralığında pik çokluğu olarak gelmiştir. 5.91 ppm'de gelen ikili pik pirol halkasının C(3)H protonunu belirtirken, C(4)H protonlarına ait sinyaller 6.00-6.04 ppm arasında pik çokluğu olarak gelmiştir. 6.66 ppm'de gelen geniş tekli pik ise pirol halkasının C(5)H protonuna aittir. Pirol halkasında bulunan NH sinyalleri ise küçük ve büyük diastereoizomer için sırasıyla 8.82 ve 8.92 ppm'de geniş tekli olarak görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.14.; Sayfa 65). 13.7 ve 13.8 ppm'de görülen sinyaller sırasıyla büyük ve küçük diastereoizomerlerde bulunan etoksi grubunun metil karbonuna aittir. 29.6 ppm'de gelen sinyal büyük diastereoizomerdeki pirol halkasının bağlı olduğu metin karbon atomuna aittir. Küçük diastereoizomerde bulunan aynı karbon atomunun sinyali ise 30.2 ppm'de gelmiştir. Yapıdaki keton grubuna bağlı olan metil karbonuna ait pikler sırasıyla büyük ve küçük diastereoizomerler için 35.5 ve 36.3 ppm'de görülmektedir. 60.5-62.0 ppm arasında görünen dört adet pik etoksi grubundaki metilen karbonlarını ve ester grubunun bağlı olduğu metin karbonlarını belirtmektedir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen karbonunun sinyali 77.4 ppm'de her iki diastereoizomer için gelmiştir. 106.7 ve 106.8 ppm'de gelen sinyaller yapıdaki pirol halkasının C(3) karbonuna aittir ve sırasıyla büyük ve küçük diastereoizomerler için gelmiştir. Pirol halkasının C(4) karbonuna ait sinyaller büyük diastereoizomer için 108.2 ppm'de gelirken küçük diastereoizomer için 108.5 ppm'de gelmiştir. 118.2 ve 118.3 ppm'de görünen sinyaller ise büyük ve küçük diastereoizomerde bulunan pirol halkasının C(5) karbonuna aittir. Pirol halkasının C(2) karbonuna ait olan sinyal her iki diastereoizomer için 125.6 ve 125.8 ppm'de görülmektedir. Ester grubundaki karbonil karbonlarına ait

karakteristik sinyaller her iki diastereoizomer için 167.8 ppm'de gelmiştir. Keton grubundaki karbonil karbonunun pikleri ise 202.0 ve 202.2 ppm'de görülmektedir.

Etil 2-asetil-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat (**124**): %99 verimle kahverengi viskoz sıvı olarak 50:50 diastereomerik oranla elde edildi. Etil 2-asetil-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat bileşiği literatürde bulunmamaktadır. ^1H NMR spektrumunda, 1.13 ppm'de gelen üçlü pik diastereoizomerlerin birinde bulunan etoksi grubunun metil protonlarına aittir (Şekil 5.15.; Sayfa 66). Diğer diastereoizomere ait aynı metil protonları ise 1.29 ppm'de gelmiştir. 2.16 ppm'de görünen tekli pik diastereoizomerlerden birindeki keton grubunun metil protonlarına aittir. 2.30 ppm'de görülen tekli pik ise diğer diastereoizomerdeki aynı metil protonlarını göstermektedir. 4.03-4.25 ppm'de gelen pik çokluğu her iki diastereoizomerde de bulunan ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarına ve etoksi grubundaki metilen protonlarına aittir. Tiyofen halkasının bağlı olduğu metin protonları iki diastereoizomer için 4.43-4.53 ppm aralığında pik çokluğu olarak görülmektedir. 4.76-4.82 ppm arasında pik çokluğu olarak gelen sinyaller ise nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına aittir. 6.88-6.92 ppm arasında görülen pik çokluğu iki diastereoizomere ait tiyofen halkasının C(3)H ve C(4)H protonlarını göstermektedir. 7.19-7.21 ppm arasında gelen pik çokluğu ise tiyofen halkasının C(5)H protonunu belirtmektedir. ^{13}C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.16.; Sayfa 66). 13.9 ve 14.1 ppm'de görülen sinyaller diastereoizomerlerde bulunan etoksi grubunun metil karbonlarına aittir. 30.2 ppm'de gelen sinyal her iki diastereoizomerde bulunan tiyofen halkasının bağlı olduğu karbon atomunu belirtmektedir. Yapıdaki keton grubuna bağlı olan metil karbonuna ait pikler sırasıyla 37.8 ve 38.0 ppm'de gelmiştir. 62.0-62.4 arasında görülen dört adet pik etoksi grubundaki metilen ve ester grubunun bağlı olduğu metin karbonlarına aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen karbonunun sinyali diastereoizomerlerden biri için 78.1 ppm ve diğer diastereoizomer için 78.2 ppm'de gelmiştir. 125.3-127.2 ppm aralığındaki pikler her iki diastereoizomer için tiyofen halkasının C(3), C(4) ve C(5) karbonlarına aittir. 139.1 ppm'de çıkan pik ise tiyofen halkasının her iki izomerdeki C(2) karbonuna ait sinyaldir. Ester grubundaki karbonil karbonlarına ait karakteristik sinyaller 166.5 ve 167.1 ppm'de gelmiştir. Keto grubundaki karbonil karbonunun pikleri ise 199.4 ve 200.4 ppm'de görülmektedir.

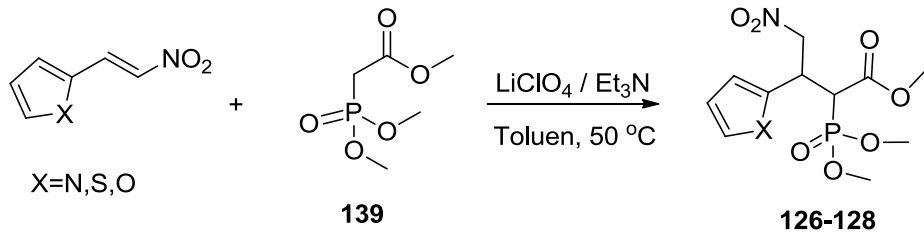
Etil 2-asetil-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat (**125**): %99 verimle kahverengi viskoz sıvı olarak 50:50 diastereomerik oranla elde edildi. Etil 2-asetil-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat'ın ^1H NMR spektrumu literatürdeki verilerle örtüşmektedir (Srihari and Murthy, 2009). 1.19 ppm'de gelen üçlü pik diastereoizomerlerden birinde bulunan etoksi grubunun metil protonlarına aittir (Şekil 5.17.; Sayfa 67) . Diğer diastereoizomere ait aynı metil protonları ise 1.29 ppm'de gelmiştir. Keton grubu üzerindeki metil protonları 2.16 ve 2.30 ppm'de rezonans vermektedir. 4.05-4.35 ppm'de gelen pik çokluğu her iki diastereoizomerde de bulunan furan halkasının bağlı olduğu metin protonlarına, ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarına ve etoksi grubundaki metilen protonlarına aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına ait olan pikler ise her iki diastereoizomer için 4.74-4.84 ppm arasında pik çokluğu olarak gelmiştir. 6.17 ppm'de gelen ikili pik furan halkasının C(3)H protonunu belirtirken C(4)H protonlarına ait sinyaller 6.28 ppm'de geniş tekli olarak gelmiştir. 7.33 ppm'de gelen tekli pik ise furan halkasının C(5)H protonunu göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.18.; Sayfa 67). 13.9 ve 14.1 ppm'de görülen sinyaller etoksi grubunun metil karbonuna aittir. 29.8 ve 30.3 ppm'de gelen sinyaller furan halkasının bağlı olduğu metin karbon atomuna aittir. Yapıdaki keton grubuna bağlı olan metil karbonuna ait pikler her iki diastereoizomer için 36.4 ppm'de görülmektedir. Etoksi grubundaki metilen karbon piki bir diastereoizomer için 59.4 ppm'de gelirken aynı metilen karbonunun piki diğer diastereoizomer için 59.6 ppm'de gelmiştir. Ester grubunun bağlı olduğu metin karbonunun piki her iki diastereoizomer için sırasıyla 62.0 ve 62.1 ppm'de görülmektedir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen karbonunun sinyali 75.5 ve 75.6 ppm'de rezonans vermektedir. 108.3 ve 108.6 ppm'de gelen sinyaller yapıdaki furan halkasının C(3) karbonuna aittir. Furan halkasının C(4) karbonuna ait sinyaller 110.7 ve 110.8 ppm'de görülmektedir. Furan halkasının C(5) karbonuna ait sinyal ise her iki diastereoizomer için 142.6 ppm'de gelmiştir. 149.9 ve 150.2 ppm'de çıkan pikler ise diastereoizomerlerin furan halkasının C(2) karbonuna ait sinyallerdir. Ester grubundaki karbonil karbonlarına ait karakteristik sinyaller 167.0 ve 167.1 ppm'de gelmiştir. Keton grubundaki karbonil karbonunun pikleri her iki diastereoizomer için sırasıyla 199.5 ve 200.3 ppm'de görülmektedir.

Trimetilfosfono asetat ta **139** Michael katılma tepkimelerinde kullanılan bir diğer aktif metilen bileşiktir. İçerdiği ester grubundan farklı olarak yapısında fosfonat grubu bulunmaktadır. Bu bileşiğin seçilme amacı katılma tepkimelerinden sonraki basamak olan moleküliçi halkalaşma tepkimeleri sonucu fosfonat grubu içeren laktam bileşikler sentezlemektir. Trimetilfosfono asetat'ın nitro alkenlere katılma tepkimelerinden elde edilen ürünler **126-128** literatürde bulunmamaktadır. Ürünler düşük verimle sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR ve FT-IR teknikleri kullanılarak tanımlanmıştır (Şema 5.6).



Şema 5.6. Trimetilfosfono asetat'ın heterohalkalı alkenlere katılması.

Çizelge 5.4. Metilen aktif bileşiği **139**'un nitroalkenler ile Michael katılma tepkimeleri.



Bileşik	Ar	% verim	do
126	pirolil	16	55:45
127	tiyofenil	25	50:50
128	furil	22	50:50

Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(1*H*-pirol-2-il)bütanoat (**126**): %16 verimle renksiz viskoz sıvı olarak 55:45 diastereomerik oranla elde edildi. Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(1*H*-pirol-2-il)bütanoat bileşiği literatürde yer almamaktadır. Bileşiğin yapısı ¹H NMR spektrumu ile örtüşmektedir (Şekil 5.19.; Sayfa 68). 3.61-3.81 ppm'de görülen pik çokluğu diastereoizomere ait olan ester grubunun metoksi protonlarını, fosfonat grubunun metoksi protonlarını ve ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarını belirtmektedir. 4.21-4.34 ppm arasında gelen pik çokluğu diastereoizomerdeki pirol halkasının bağlı olduğu metin protonlarına aittir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına ait AB sistemleri her iki izomeri de kapsayacak şekilde 4.74-5.04 ppm aralığında rezonans vermektedir. 5.99 ppm'de görünen geniş tekli pik diastereoizomerdeki pirol halkasının C(3)H protonuna aittir. 6.02-6.05 ppm aralığında gelen pik çokluğu ise diastereoizomerlerdeki pirol halkasının C(4)H protonunu göstermektedir. Pirol halkalarının C(5)H protonları 6.69-6.70 ppm aralığında pik çokluğu olarak görülmektedir. 9.42 ve 9.59 ppm'de gelen geniş tekli pikler ise sırasıyla küçük ve büyük diastereoizomerlerde bulunan pirol halkasının NH protonlarına aittir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.20.; Sayfa 68). 35.5 ve 35.7 ppm'de görülen pikler yapıdaki pirol halkasının bağlı olduğu metin karbonlarına aittir. Diastereoizomerlerdeki ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarına ait sinyaller, yapıdaki fosfor atomunun yarması ile 46.7 ve 47.5 ppm'de ikili olarak görülmektedir. 52.9-54.1 ppm aralığında görülen pikler ise ester grubuna ait olan metoksi karbonları ve fosfonat grubunda bulunan metoksi karbonlarını göstermektedir. Yapıda bulunan metilen karbonlarına ait sinyal 63.7 ppm'de her iki diastereoizomer için gelmiştir. 107.7-118.8 ppm aralığında gelen sinyaller pirol halkasının C(3), C(4) ve C(5) karbonlarını göstermektedir. Pirol halkasının C(2) karbonuna ait sinyaller ise 128.7 ve 129.1 ppm'de görülmektedir. Ester grubundaki karbonil karbonlarına ait karakteristik sinyaller 168.0 ve 168.5 ppm'de gelmiştir. ³¹P NMR'da yapıdaki tek fosfor atomuna karşılık 23.2 ppm'de tekli pik görülmektedir (Şekil 5.21.; Sayfa 69).

Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat (**127**): %25 verimle renksiz viskoz sıvı olarak 50:50 diastereomerik oranla elde edildi. Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat bileşiği literatürde yer almamaktadır. Bileşiğin yapısı ¹H NMR spektrumu ile örtüşmektedir (Şekil 5.22.;

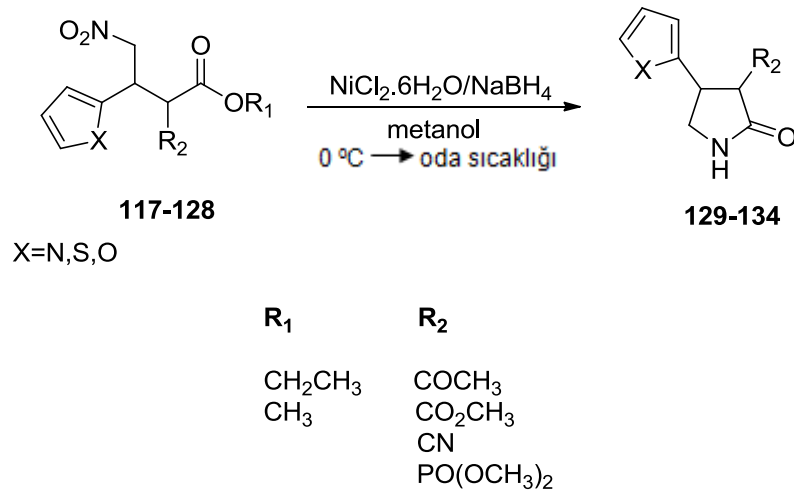
Sayfa 70). 3.49-3.87 ppm'de pik çokluğu olarak görünen sinyaller diastereoizomere ait olan ester grubunun metoksi protonlarını, ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarını ve fosfonat grubunun metoksi protonlarını göstermektedir. 4.40-4.52 ppm arasında gelen pik çokluğu ise diastereoizomerlerdeki tiyofen halkasının bağlı olduğu metin protonlarına aittir. Yapıdaki metilen protonları her iki diastereoizomer için 4.69-5.19 ppm aralığında pik çokluğu olarak görülmektedir. 6.89-6.99 ppm'de görünen pik çokluğu diastereoizomerdeki tiyofen halkasının C(3)H ve C(4)H protonuna aittir. Tiyofen halkasının C(5)H protonu ise her iki diastereoizomer için 7.21 ppm'de ikili olarak görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.23.; Sayfa 70). 37.1 ve 37.9 ppm'de görülen pikler yapıdaki tiyofen halkasının bağlı olduğu metin karbonlarına aittir. Diastereoizomerlerdeki ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarına ait sinyaller, yapıdaki fosfor atomunun yarması ile 49.1 ve 49.7 ppm'de ikili olarak görülmektedir. 52.6-53.7 ppm aralığında görülen pikler ise ester grubuna ait olan metoksi karbonları ve fosfonat grubunda bulunan metoksi karbonlarını göstermektedir. Yapıda bulunan metilen karbonlarına ait sinyal 77.6 ve 78.4 ppm'de diastereoizomerler için gelmiştir. 125.3-127.0 ppm aralığında gelen sinyaller tiyofen halkasının C(3), C(4) ve C(5) karbonlarını göstermektedir. Tiyofen halkasının C(2) karbonuna ait sinyaller ise 139.0 ve 140.0 ppm'de ikili olarak görülmektedir. Ester grubundaki karbonil karbonlarına ait karakteristik sinyaller 166.8 ve 167.3 ppm'de gelmiştir. ³¹P NMR'da yapıdaki tek fosfor atomuna karşılık 21.6 ppm'de tekli pik görülmektedir (Şekil 5.24.; Sayfa 71).

Metil 2-(dimetoksifosforil)-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat (**128**): %22 verimle renksiz viskoz sıvı olarak 50:50 diastereomerik oranla elde edildi. Metil 2-(dimetoksifosforil)-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat bileşiği literatürde yer almamaktadır. Bileşiğin yapısı ¹H NMR spektrumu ile örtüşmektedir (Şekil 5.25.; Sayfa 72). 3.52-3.85 ppm'de pik çokluğu olarak görünen sinyaller diastereoizomere ait olan ester grubunun metoksi protonlarını, ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarını ve fosfonat grubunun metoksi protonlarını göstermektedir. 4.23-4.35 ppm arasında gelen pik çokluğu ise diastereoizomerlerdeki furan halkasının bağlı olduğu metin protonlarına aittir. Yapıdaki nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonları her iki diastereoizomeri kapsayacak şekilde 4.80-5.07 ppm aralığında pik çokluğu olarak görülmektedir.

6.20 ve 6.21 ppm'de ikili olarak görünen pik diastereoizomerlerdeki furan halkasının C(3)H protonunu göstermektedir. Furan halkasının C(4)H protonuna ait olan sinyal diastereoizomerlerden biri için 6.26 ppm'de geniş tekli olarak gelirken diğer diastereoizomere ait aynı proton sinyali 6.28 ppm'de yine geniş tekli olarak gelmiştir. Furan halkasının C(5)H protonu ise her iki diastereoizomer için 7.33 ppm'de geniş tekli olarak görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.26.; Sayfa 72). 35.8 ve 36.6 ppm'de görülen pikler yapıdaki furan halkasının bağlı olduğu metin karbonlarına aittir. Diastereoizomerlerdeki ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarına ait sinyaller, yapıdaki fosfor atomunun yarması ile 46.5 ve 46.7 ppm'de ikili olarak görülmektedir. 52.9-53.8 ppm aralığında görülen pikler ise ester grubuna ait olan metoksi karbonları ve fosfonat grubunda bulunan metoksi karbonlarını göstermektedir. Yapıda bulunan metilen karbonlarına ait sinyaller 75.5 ve 75.7 ppm'de her iki diastereoizomer için gelmiştir. 108.1-142.8 ppm aralığında gelen sinyaller furan halkasının C(3), C(4) ve C(5) karbonlarını göstermektedir. Furan halkasının C(2) karbonuna ait sinyaller ise 149.7 ve 150.3 ppm'de ikili olarak görülmektedir. Ester grubundaki karbonil karbonlarına ait karakteristik sinyal 167.3 ppm'de diastereoizomerler için gelmiştir. ³¹P NMR'da yapıdaki tek fosfor atomuna karşılık 21.8 ppm'de tekli pik görülmektedir (Şekil 5.27.; Sayfa 73).

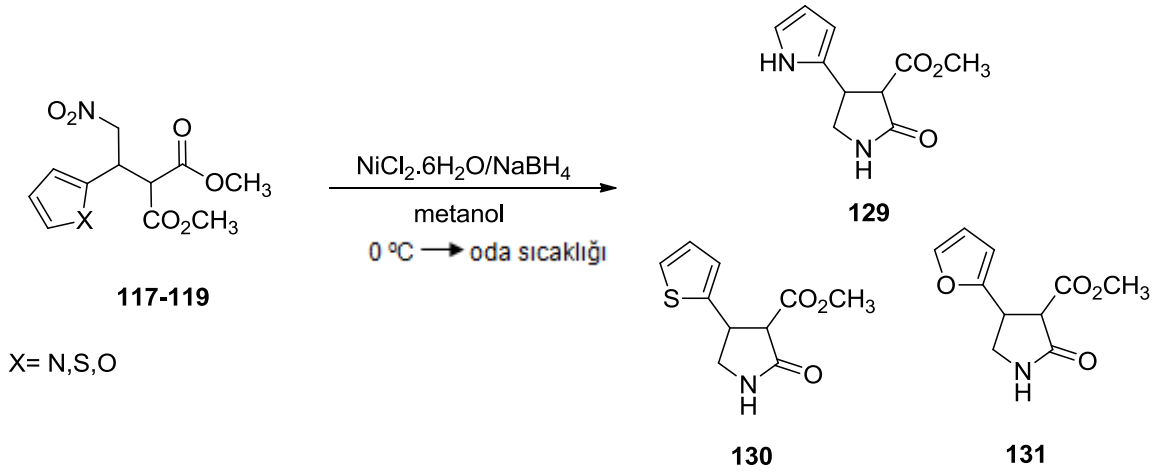
5.2. Moleküliçi Halkalaşma Tepkimeleri ile Laktam Sentezi

Nitroalkenlere aktif metilen bileşiklerin katılmasıyla sentezlenen ve fonksiyonel grup olarak ester grubunu içeren Michael katılması ürünleri, moleküliçi halkalaşma tepkimeleri ile laktam bileşiklerinin sentezi için uygun moleküller olmaları nedeniyle önemlidir. Laktam bileşiklerinin sentezi, literatürdeki yöntemlere göre Michael katılması ürünleri **117-128**'in nikel(II)klorür heksahidrat ve sodyum borhidrür ortamında indirgenmesiyle gerçekleştirilmiştir (Takemoto Y., 2005). Tepkimelerin takibi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile yapılmıştır. Flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan halkalaşma ürünlerinin **129-134** yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve HR-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.



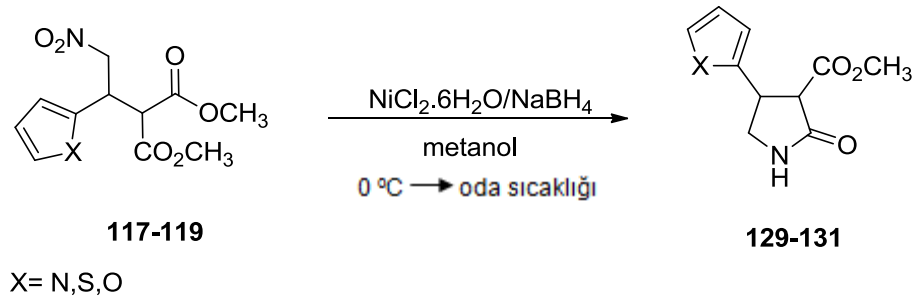
Şema 5.7. Michael katılması ürünlerinden laktam sentezi.

Laktam bileşiklerinin sentezi bir çok ilacın alt birimi olması bakımından önemlidir (Senning and Gouliaev., 1994). Bu bakımdan sentezleri ilgi çekici hale gelmiştir. Öncelikle dimetil malonat bileşiğinin Michael katılma tepkimelerinden elde edilen ürünleri **117-119**'un indirgen varlığında molekül içi halkalaşma tepkimeleri gerçekleştirilerek, halkalaşma ürünleri olan laktam bileşikleri **129-131** başarıyla sentezlenmiştir. Elde edilen **130** ve **131** no'lu bileşiklere ait literatüre ulaşılamamıştır (Zobacheva, 1959). tarihli literatüre ulaşılamamıştır.



Şema 5.8. Dimetil 2-(2-nitro-1-(ar-2-il)etil)malonat türevlerinin molekül içi halkalaşma tepkimeleri.

Çizelge 5.5. Michael katılması ürünleri **117-119**'dan laktam eldesi.



Bileşik	Ar	% verim
129	pirolil	50
130	tiyofenil	99
131	furil	99

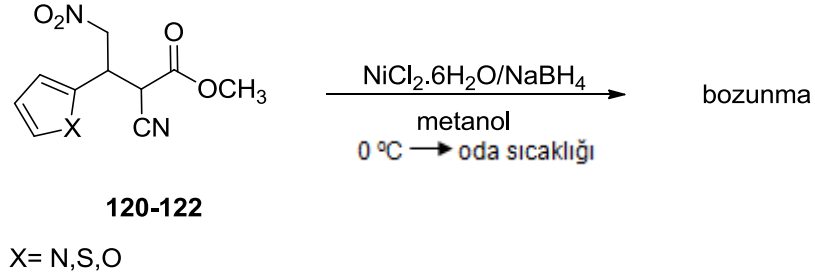
Metil 2-okso-4-(1*H*-pirol-2-il)pirolidin-3-karboksilat (**129**): %50 verimle kahverengi kristal olarak elde edildi. Metil 2-okso-4-(1*H*-pirol-2-il)pirolidin-3-karboksilat bileşiği literatürde bulunmamaktadır. ¹H NMR spektrumunda, ester grubunun bağlı olduğu metin protonuna ait sinyal 3.40 ppm'de ikili olarak görülmektedir (Şekil 5.28.; Sayfa 74). 3.52-3.57 ppm ve 3.71-3.76 ppm arasında pik çokluğu olarak gelen sinyaller NH grubunun bağlı olduğu metilen protonlarına aittir. Ester grubundaki metoksi protonları 3.84 ppm'de tekli pik olarak çıkmıştır. 4.09-4.11 ppm arasında pik çokluğu olarak gelen sinyal ise pirol halkasının bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir. Pirol halkasındaki C(3)H protonuna ait sinyal 5.96 ppm'de geniş tekli olarak gelmiştir. 6.09 ppm'de gelen geniş tekli pik ise yapıdaki pirolidin halkasına ait NH protonunu ve pirol halkasının C(4)H protonunu göstermektedir. Pirol halkasının C(5)H protonuna ait sinyal 6.68 ppm'de gelirken halkaya ait NH sinyali 8.40 ppm'de geniş tekli olarak görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.29.; Sayfa 74). 37.5 ppm'de gelen sinyal pirol halkasının bağlı olduğu metin karbonunu ve 44.9 ppm'de gelen sinyal metilen karbonunu göstermektedir. 53.0 ve 54.6 ppm'de gelen sinyaller ester grubunun bağlı olduğu metin karbonunu ve metoksi karbonunu göstermektedir. Sırasıyla 104.8, 108.8, 117.8 ve 129.6 ppm'de gelen sinyaller pirol halkasının C(3), C(4), C(5) ve C(2) karbonlarına aittir. Yapıdaki karbonil karbonlarının karakteristik sinyalleri ise 170.0 ve 171.2 ppm'de gelmiştir.

Metil 2-okso-4-(tiyofen-2-il)pirolidin-3-karboksilat (**130**): %99 verimle açık sarı kristal olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumunda, 3.45-3.52 ppm'de pik çokluğu şeklinde gelen sinyal yapıdaki NH grubunun bağlı olduğu metilen protonlarından birine ve ester grubunun bağlı olduğu metin protonuna aittir (Şekil 5.30.; Sayfa 75). 3.78-3.86 ppm aralığında gelen pik çokluğu ise NH grubunun bağlı metilen protonlarından diğeri ile ester grubunun metoksi protonlarını göstermektedir. Tiyofen halkasının bağlı olduğu metin protonuna ait sinyal 4.34-4.41 aralığındaki pik çokluğu olarak gelmiştir. 6.91-6.95 ppm aralığında gelen pik çokluğu tiyofen halkasının C(3)H ve C(4)H protonlarını gösterirken 7.02 ppm'de gelen geniş tekli pik laktam halkasına ait NH protonunu gösterir. 7.19 ppm'de gelen ikili pik ise tiyofen halkasının C(5)H protonuna aittir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.31.; Sayfa 75). 40.0 ppm'de gelen sinyal tiyofen halkasının bağlı olduğu metin karbonunu, 48.1 ppm'de gelen sinyal metilen karbonunu, 52.9

ppm'de gelen sinyal ester grubunun bağılı olduğu metin karbonunu ve 56.1 ppm'de gelen sinyal de metoksi karbonunu göstermektedir. Sırasıyla 124.5, 124.8, 127.2 ve 142.7 ppm'de gelen sinyaller tiyofen halkasının C(3), C(4), C(5) ve C(2) karbonlarına aittir. Yapıdaki karbonil karbonlarının karakteristik sinyalleri ise karboksilik ester karbonili ve siklik karbonil için sırasıyla 168.9 ve 171.8 ppm'de gelmiştir.

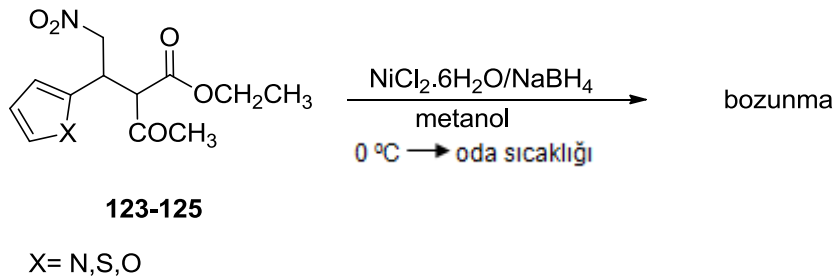
Metil 4-(furan-2-il)-2-oksopirolidin-3-karboksilat (**131**): %99 verimle açık sarı kristal olarak elde edildi. ¹H NMR spektrumunda, 3.48-3.52 ppm aralığında pik çokluğu şeklinde gelen sinyal yapıdaki NH grubunun bağılı olduğu metilen protonlarından birine aittir (Şekil 5.32.; Sayfa 76). Daha sonra 3.59 ppm'de ikili olarak gelen pik ester grubunun bağılı olduğu metin protonunu göstermektedir. NH grubunun bağılı metilen protonlarından diğeri ise 3.71-3.77 ppm aralığında pik çokluğu olarak gelmiştir. Metoksi protonlarına ait sinyal 3.81 ppm'de tekli pik olarak görülmektedir. 4.15-4.21 aralığındaki pik çokluğu da furan halkasının bağılı olduğu metin protonuna aittir. Furan halkasının C(3)H ve C(4)H protonlarına ait sinyaller sırasıyla 6.14 ppm'de ikili ve 6.28-6.29 ppm aralığında pik çokluğu olarak görülmektedir. 6.95 ppm'de gelen geniş tekli pik ise pirolidin halkasına ait NH protonunu göstermektedir. Furan halkasının C(5)H protonuna ait sinyal ise 7.34 ppm'de tekli olarak gelmiştir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.33.; Sayfa 76). 37.9 ppm'de gelen sinyal furan halkasının bağılı olduğu metin karbonunu, 45.1 ppm'de gelen sinyal metilen karbonunu, 52.7 ppm'de gelen sinyal ester grubunun bağılı olduğu metin karbonunu ve 52.9 ppm'de gelen sinyal de metoksi karbonunu göstermektedir. Sırasıyla 106.5, 110.5, 142.3 ve 152.5 ppm'de gelen sinyaller furan halkasının C(3), C(4), C(5) ve C(2) karbonlarına aittir. Yapıdaki karbonil karbonlarının karakteristik sinyalleri 169.0 ve 171.9 ppm'de görülmektedir.

Metil 2-siyano-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat bileşikleri **120-122**'nin $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ ile indirgenme tepkimesi incelenmiştir. Siyano grubu içeren bu başlangıç maddelerinin tepkimesi sonucunda beklenen halkalaşma ürünleri olan laktam yapıları elde edilememiştir.



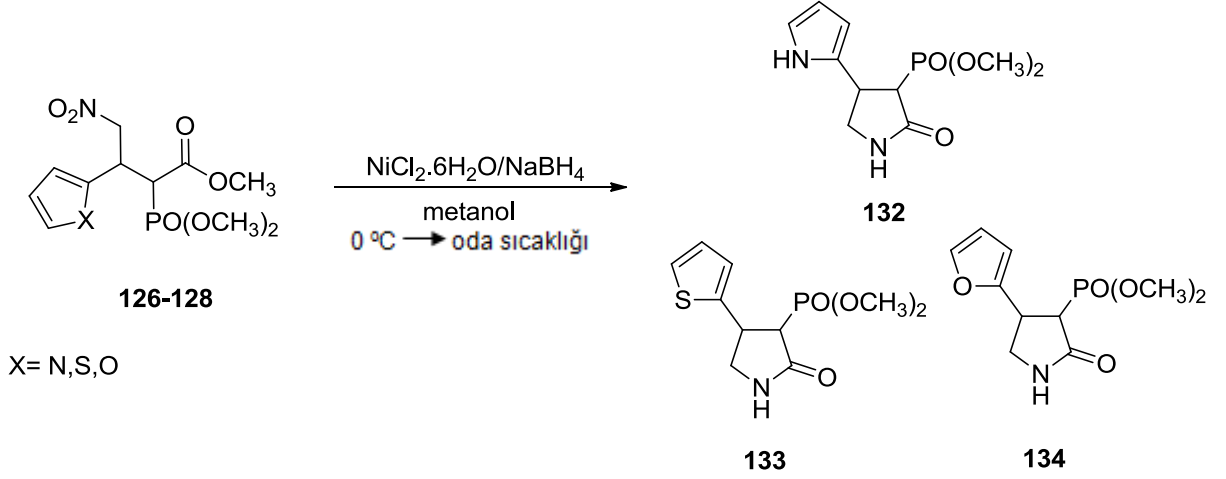
Şema 5.9. Metil 2-siyano-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat türevlerinin moleküliçi halkalaşma tepkimelerinin incelenmesi.

Benzer indirgenme tepkimesi Etil 2-asetil-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat bileşikleri **123-125**'ne uygulandığında halkalaşma ürününün oluşmadığı gözlenmiştir. Başlangıç maddesinin tepkime sonrasında gözlenmemesi üzerine tepkime ortamında oluşan diğer ürünlerin tanımlanması amacıyla kolon kromatografi uygulanmış ama elde edilen bileşiklerin yapıları tanımlanamamıştır.



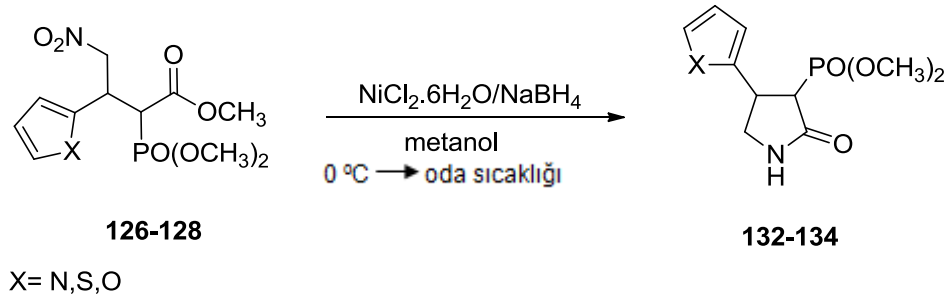
Şema 5.10. Etil 2-asetil-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat türevlerinin moleküliçi halkalaşma tepkimelerinin incelenmesi.

Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat bileşikleri **126-128**'in indirgen ortamında moleküliçi halkalaşma tepkimeleri araştırılmıştır. Fosfonatlı katılma ürünlerinden elde edilen laktam bileşikleri **132-134** literatürde bulunmamaktadır. Laktam bileşikleri başarıyla sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR teknikleri kullanılarak tanımlanmıştır.



Şema 5.11. Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(ar-2-il)bütanoat türevlerinin moleküliçi halkalaşma tepkimelerinin incelenmesi.

Çizelge 5.6. Michael katılması ürünleri **126-128**'den laktam eldesi.



Bileşik	Ar	% verim
132	pirolil	61
133	tiyofenil	65
134	furil	60

Dimetil 2-okso-4-(1*H*-pirol-2-il)pirolidin-3-ilfosfonat (**132**): %61 verimle açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi. Dimetil 2-okso-4-(1*H*-pirol-2-il)pirolidin-3-ilfosfonat bileşiği literatürde yer almamaktadır. ¹H NMR spektrumunda, 3.12-3.19 ppm aralığında pik çokluğu şeklinde gelen sinyal yapıdaki fosfonat grubunun bağlı olduğu metin protonu ve NH grubunun bağlı olduğu metilen protonlarından birine aittir (Şekil 5.34.; Sayfa 77). 3.48 ppm'de ikili olarak gelen pik fosfonat grubundaki metoksilerden birinin protonlarını göstermektedir. NH grubunun bağlı olduğu metilen protonlarından diğeri de 3.53-3.58 ppm aralığında pik çokluğu olarak gelmiştir. 3.64 ppm'de ikili olarak pik ise fosfonat grubundaki metoksilerden diğerrinin protonlarına aittir. 3.72-3.80 aralığındaki pik çokluğu pirol halkasının bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir. 5.92 ppm'de geniş tekli olarak gelen pik pirol halkasının C(3)H ve C(4)H protonlarına aittir. Pirol halkasının C(5) protonu ise 6.65 ppm'de geniş tekli pik olarak gelmiştir. 7.98 ppm'de gelen geniş tekli pik pirolidin halkasının NH protonunu gösterirken, pirol halkasına ait NH protonu 10.75 ppm'de geniş tekli olarak gelmiştir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.35.; Sayfa 77). 35.6 ppm'de gelen sinyal metilen karbonuna aittir. 46.2 ppm'de ikili olarak gelen sinyal yapıdaki fosfonat grubunun bağlı olduğu metin karbon atomunu göstermektedir. 49.0 ppm'de gelen ikili pik ise pirol halkasının bağlı olduğu metin karbonuna aittir. Fosfonat grubundaki metoksi karbonları ise sırasıyla 52.8 ve 53.5 ppm'de ikili olarak gelmiştir. Sırasıyla 105.3, 107.7 ve 117.7 ppm'de gelen sinyaller pirol halkasının C(3), C(4) ve C(5) karbonlarını gösterirken C(2) karbonuna ait sinyal 131.7 ppm'de ikili olarak görölmektedir. Pirolidin halkasına ait karbonil karbonunun karakteristik sinyali ise 171.1 ppm'de ikili olarak gelmiştir. ³¹P NMR'da yapıdaki tek fosfor atomuna karşılık 26.8 ppm'de tekli pik görölmektedir (Şekil 5.36.; Sayfa 78).

Dimetil 2-okso-4-(tiyofen-2-il)pirolidin-3-ilfosfonat (**133**): %65 verimle açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi. Dimetil 2-okso-4-(tiyofen-2-il)pirolidin-3-ilfosfonat bileşiği literatürde yer almamaktadır. ¹H NMR spektrumunda, 3.03 ppm'de ikilinin ikilisi şeklinde gelen sinyal yapıdaki fosfonat grubunun bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir (Şekil 5.37.; Sayfa 79). 3.43-3.47 ppm arasında gelen pik çokluğu NH grubunun bağlı olduğu metilen protonlarından birine aittir. 3.74 ppm'de ikili olarak gelen pik fosfonat grubundaki metoksilerden birinin protonlarını göstermektedir. Fosfonat grubundaki metoksilerden diğerrinin protonlarına ait

sinyal ise 3.83 ppm'de yine ikili olarak gelmiştir. 3.90-3.95 aralığında pik çokluğu olarak gelen sinyal NH grubunun bağlı olduğu metilen protonlarından bir diğerine aittir. Tiyofen halkasının bağlı olduğu metin protonuna ait sinyal 4.17-4.27 ppm aralığında pik çokluğu olarak gelmiştir. 6.91-6.93 aralığında pik çokluğu olarak gelen sinyal tiyofen halkasının C(3)H protonunu gösterirken C(4)H protonuna ait sinyal 6.96 ppm'de geniş tekli olarak görülmektedir. Tiyofen halkasının C(5)H protonlarına ait olan sinyal 7.17 ppm'de ikili olarak gelmiştir. 7.50 ppm'de gelen geniş tekli pik ise pirolidin halkasının NH protonunu göstermektedir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.38.; Sayfa 79). 37.6 ppm'de gelen sinyal NH grubunun bağlı olduğu metilen karbonuna aittir. 49.1 ppm'de ikili olarak gelen sinyal yapıdaki fosfonat grubunun bağlı olduğu metin karbon atomunu göstermektedir. 49.8 ppm'de gelen ikili pik ise tiyofen halkasının bağlı olduğu metin karbonuna aittir. Fosfonat grubundaki metoksi karbonları ise sırasıyla 52.8 ve 53.9 ppm'de ikili olarak gelmiştir. Sırasıyla 124.2, 124.6 ve 126.9 ppm'de gelen sinyaller tiyofen halkasının C(3), C(4) ve C(5) karbonlarını gösterirken C(2) karbonuna ait sinyal 145.3 ppm'de ikili olarak görülmektedir. Pirolidin halkasına ait karbonil karbonunun karakteristik sinyali ise 171.5 ppm'de ikili olarak gelmiştir. ³¹P NMR'da yapıdaki tek fosfor atomuna karşılık 25.4 ppm'de tekli pik görülmektedir (Şekil 5.39.; Sayfa 80).

Dimetil 4-(furan-2-il)-2-oksopirolidin-3-ilfosfonat (**134**): %61 verimle açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi. Dimetil 4-(furan-2-il)-2-oksopirolidin-3-ilfosfonat bileşiği literatürde yer almamaktadır. ¹H NMR spektrumunda, 3.12 ppm'de ikilinin ikilisi şeklinde gelen sinyal yapıdaki fosfonat grubunun bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir (Şekil 5.40.; Sayfa 81). 3.46-3.50 ppm arasında gelen pik çokluğu NH grubunun bağlı olduğu metilen protonlarından birine aittir. 3.74 ppm'de ikili olarak gelen pik fosfonat grubundaki metoksilerden birinin protonlarını göstermektedir. 3.77-3.82 aralığında pik çokluğu olarak gelen sinyal NH grubunun bağlı olduğu metilen protonlarından bir diğerine aittir. Fosfonat grubundaki metoksilerden diğerinin protonlarına ait sinyal ise 3.84 ppm'de yine ikili olarak gelmiştir. Furan halkasının bağlı olduğu metin protonuna ait sinyal 3.98-4.08 ppm aralığında pik çokluğu olarak gelmiştir. 6.18 ppm'de ikili olarak gelen pik furan halkasının C(3)H protonuna aitken C(4)H protonuna ait olan pik 6.30 ppm'de geniş tekli olarak görülmektedir. 7.14 ppm'de geniş tekli olarak gelen pik pirolidin

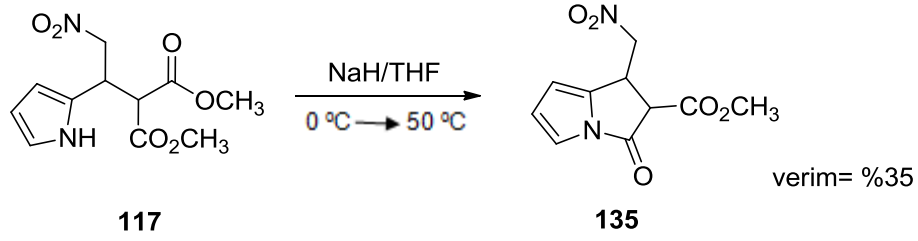
halkasının NH protonunu göstermektedir. Furan halkasının C(5)H protonlarına ait olan sinyal ise 7.34 ppm'de geniş tekli olarak gelmiştir. ^{13}C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.41.; Sayfa 81). 35.7 ppm'de gelen sinyal NH grubunun bağlı olduğu metilen karbonuna aittir. 45.2 ppm'de ikili olarak gelen sinyal yapıdaki fosfonat grubunun bağlı olduğu metin karbon atomunu göstermektedir. 46.3 ppm'de gelen ikili pik ise furan halkasının bağlı olduğu metin karbonuna aittir. Fosfonat grubundaki metoksi karbonları ise sırasıyla 52.8 ve 54.0 ppm'de ikili olarak gelmiştir. Sırasıyla 106.1, 110.4 ve 142.1 ppm'de gelen sinyaller furan halkasının C(3), C(4) ve C(5) karbonlarını gösterirken C(2) karbonuna ait sinyal 153.7 ppm'de ikili olarak görülmektedir. Pirolidin halkasına ait karbonil karbonunun karakteristik sinyali ise 171.5 ppm'de ikili olarak gelmiştir. ^{31}P NMR'da yapıdaki tek fosfor atomuna karşılık 25.6 ppm'de tekli pik görülmektedir (Şekil 5.42.; Sayfa 82).

5.3. Moleküliçi Halkalaşma Tepkimeleri ile Pirolizin Sentezi

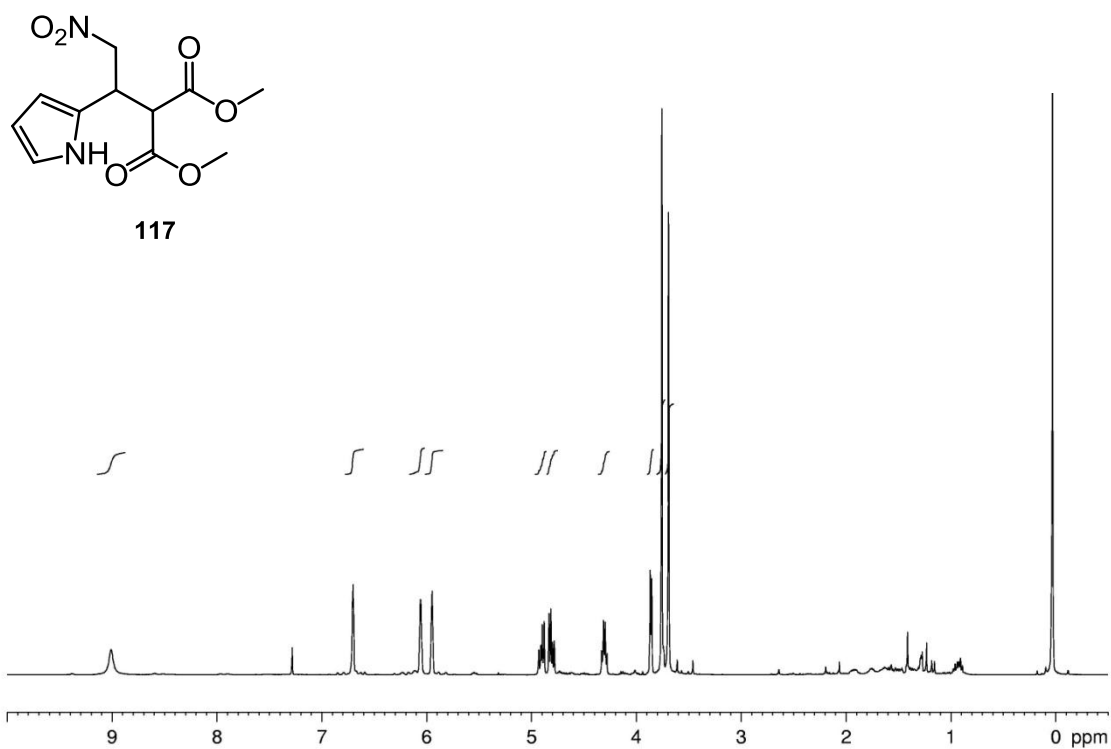
Pirolizin türevi bileşikler literatürde oldukça geniş yer almaktadır. Anti-inflamatuar, antitumor ve antiviral gibi biyolojik fonksiyonlarından dolayı sentezleri ilgi çekici hale gelmiştir (Abbas et al., 2010). Antibiyotik ilaçların sentezinde anahtar rol oynadıkları için sentezleri önemlidir.

2007 yılında Ünaleroğlu C. ve grubunun yaptığı çalışmada yeni pirolizin türevleri sentezlenmiştir. Literatürdeki bu çalışma referans alınarak **117**, **120**, **123** ve **126** no'lu bileşiklerin halkalaşma tepkimeleri çalışılmıştır. Tepkime sonrasında **120**, **123** ve **126** no'lu bileşikler bozunmuş ve halkalaşma ürünleri elde edilememiştir. **117** no'lu bileşiğin halkalaşma tepkimesi sonucu **135** no'lu pirolizin bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR teknikleri kullanılarak tanımlanmıştır.

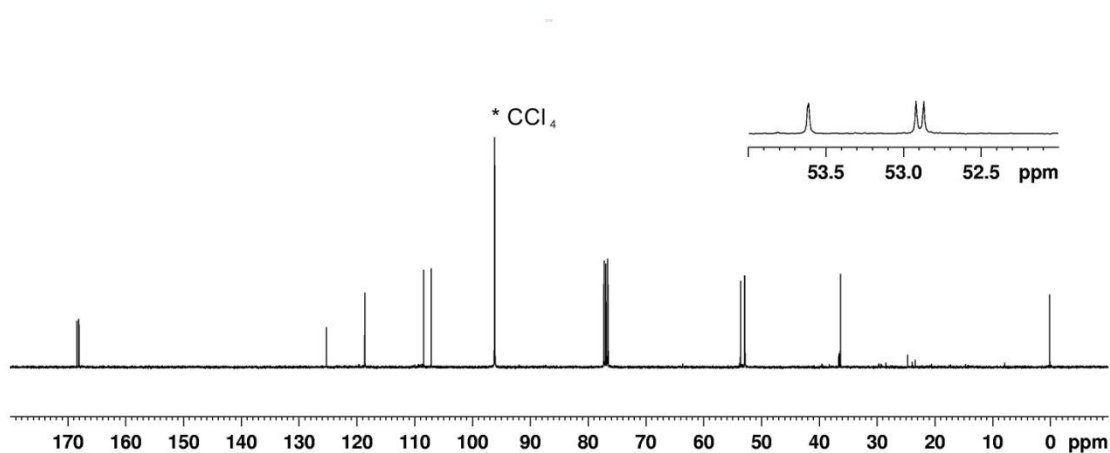
Çizelge 5.7. Michael katılması ürünü **117**'den pirolizin eldesi.



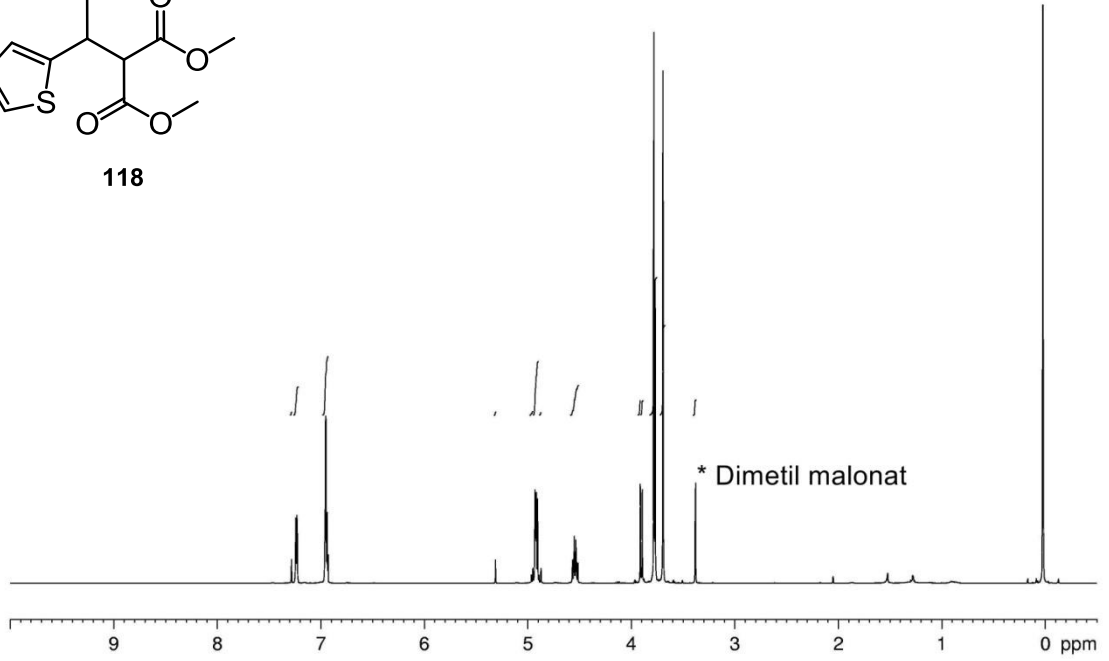
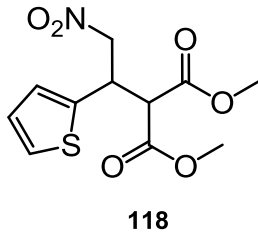
Metil 1-(nitrometil)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirolizin-2-karboksilat (**135**): %35 verimle açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi. Metil 1-(nitrometil)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirolizin-2-karboksilat bileşiği literatürde yer almamaktadır. ¹H NMR spektrumunda, 3.88 ppm'de görülen tekli pik, yapıdaki ester grubuna ait metoksi protonlarını belirtir (Şekil 5.43.; Sayfa 83). 3.99 ppm'de ikili şeklinde gelen sinyal ise ester grubunun bağlı olduğu metin protonlarına aittir. 4.41-4.45 ppm aralığında gelen pik çokluğu nitro metilen grubunun bağlı olduğu metin protonunu göstermektedir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen protonları ayrı ayrı sırasıyla 4.61 ve 4.72 ppm'de ikilinin ikilisi olarak gelmiştir. Pirolizin halkasının pirol protonları ise 6.10, 6.49 ve 7.08 ppm'de görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu da yapı ile örtüşmektedir (Şekil 5.44.; Sayfa 83). 35.3 ppm'de gelen sinyal nitro metilen grubunun bağlı olduğu metin karbonuna aittir. 53.5 ve 56.8 ppm'de görünen sinyaller ester grubunun bağlı olduğu metin karbonu ve ester grubuna ait metoksi karbonunu belirtmektedir. Nitro grubunun bağlı olduğu metilen karbonunun sinyali ise 76.1 ppm'de gelmiştir. Sırasıyla 106.7, 113.1, 120.1 ve 135.2 ppm'de gelen sinyaller pirol halkasının C(3), C(4), C(5) ve C(2) karbonlarına aittir. Yapıdaki karbonil karbonlarına ait sinyaller 163.7 ve 166.7 ppm'de gelmiştir.



Şekil 5.1. Bileşik **117**'nin ^1H NMR spektrumu (Çözücü CDCl₃/CCl₄).

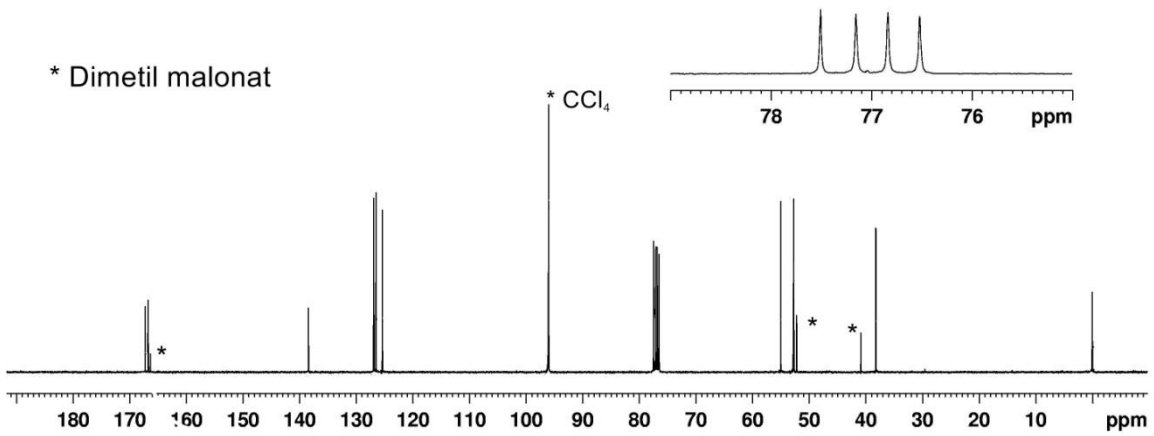


Şekil 5.2. Bileşik **117**'nin ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü CDCl₃/CCl₄).

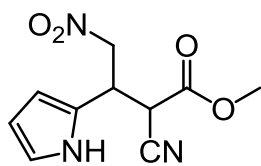


Şekil 5.3. Bileşik **118**'in ^1H NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

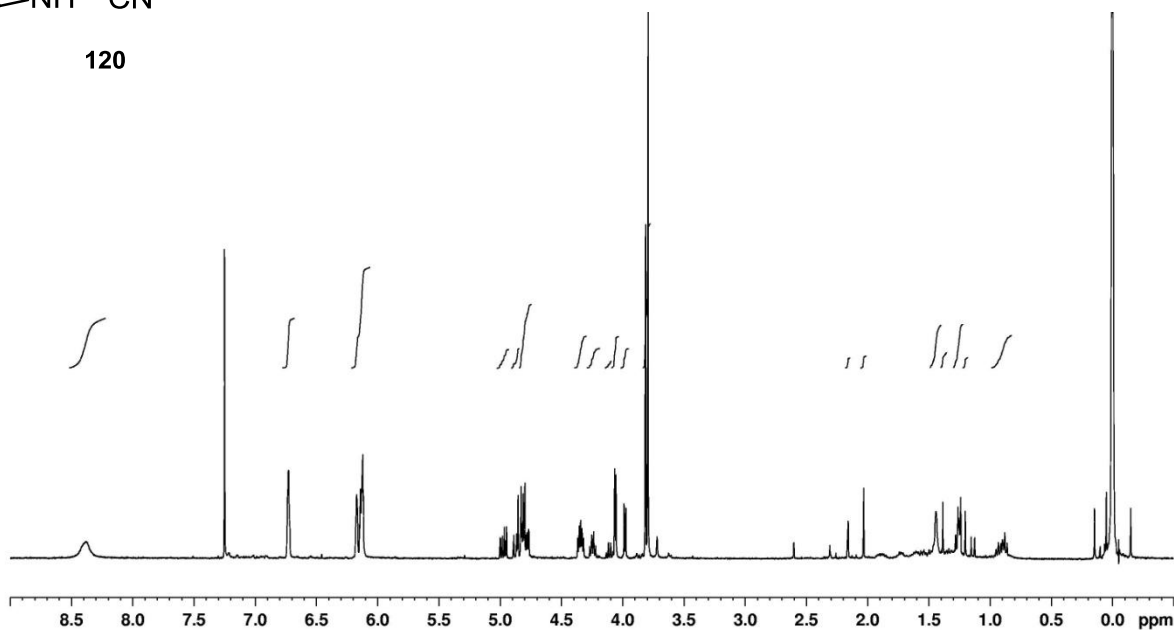
(Not: Ürün ile giriş maddesi ayrılamadığından, giriş maddesine ait sinyaller spektrumda (*) ile gösterilmiştir.)



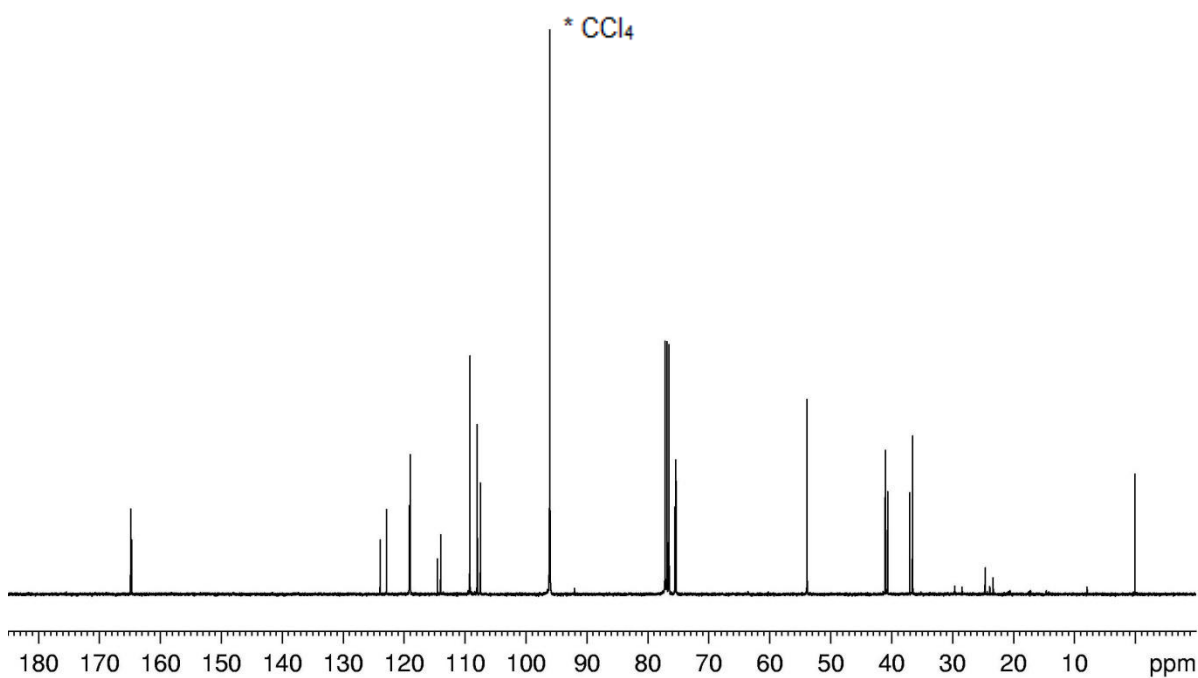
Şekil 5.4. Bileşik **118**'in ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



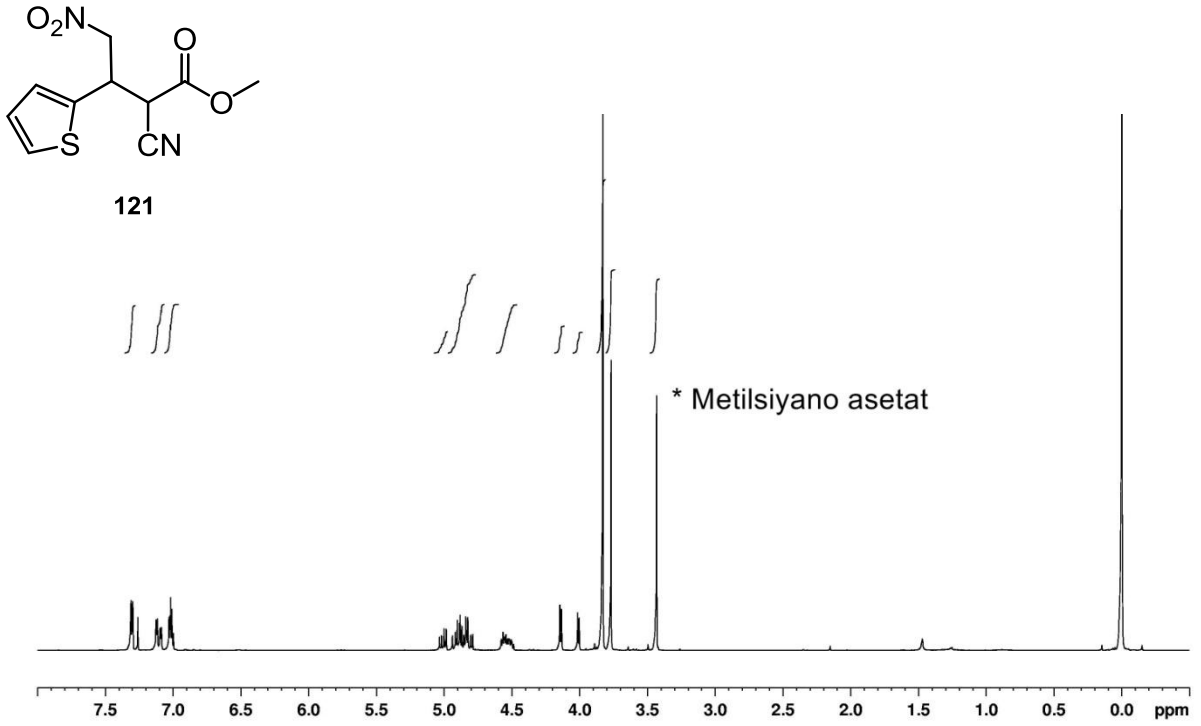
120



Şekil 5.7. Bileşik **120**'nin ^1H NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).
(Not: ^1H NMR'da 0.5-3.0 ppm aralığı çözücü kirliliğidir.)

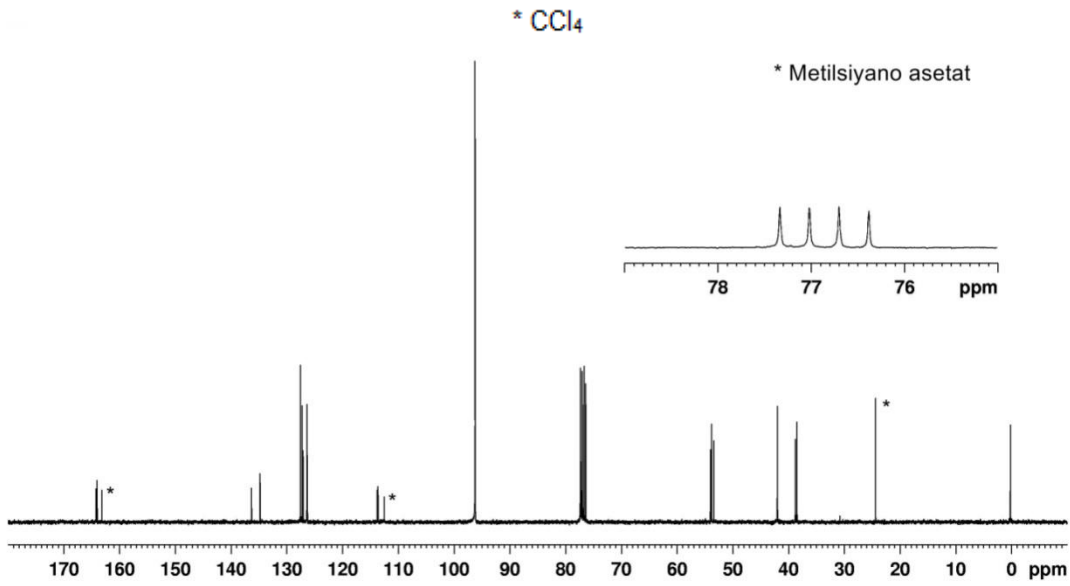


Şekil 5.8. Bileşik **120**'nin ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$)

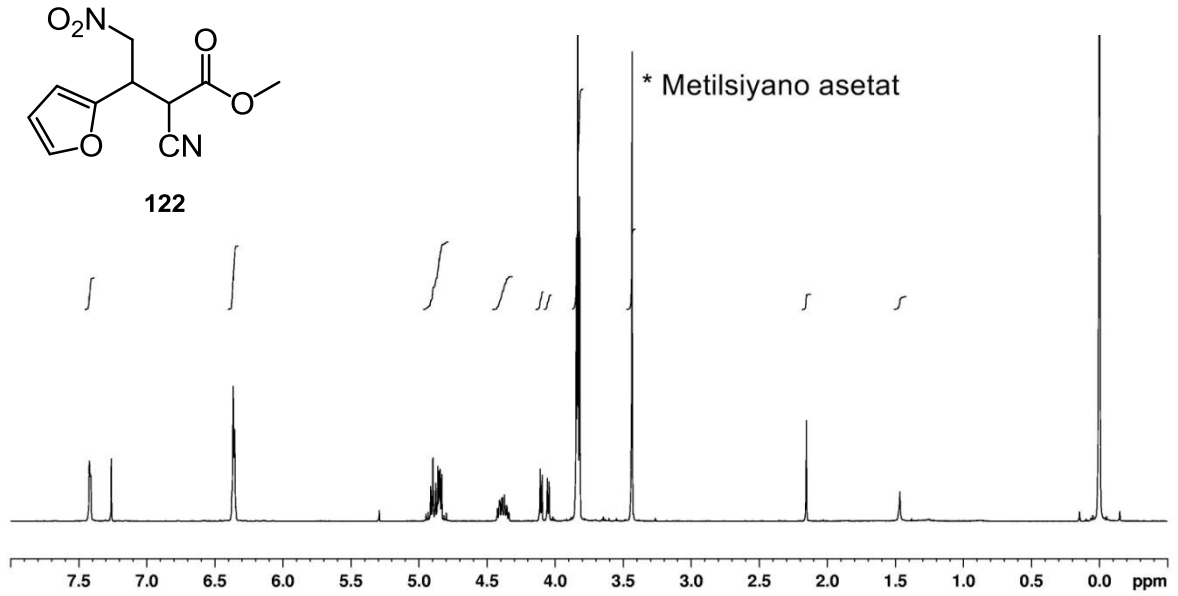


Şekil 5.9. Bileşik **121**'in ^1H NMR spektrumu (Çözücü CDCl₃/CCl₄)

(Not: Ürün ile giriş maddesi ayrılamadığından, giriş maddesine ait sinyaller spektrumda (*) ile gösterilmiştir.)

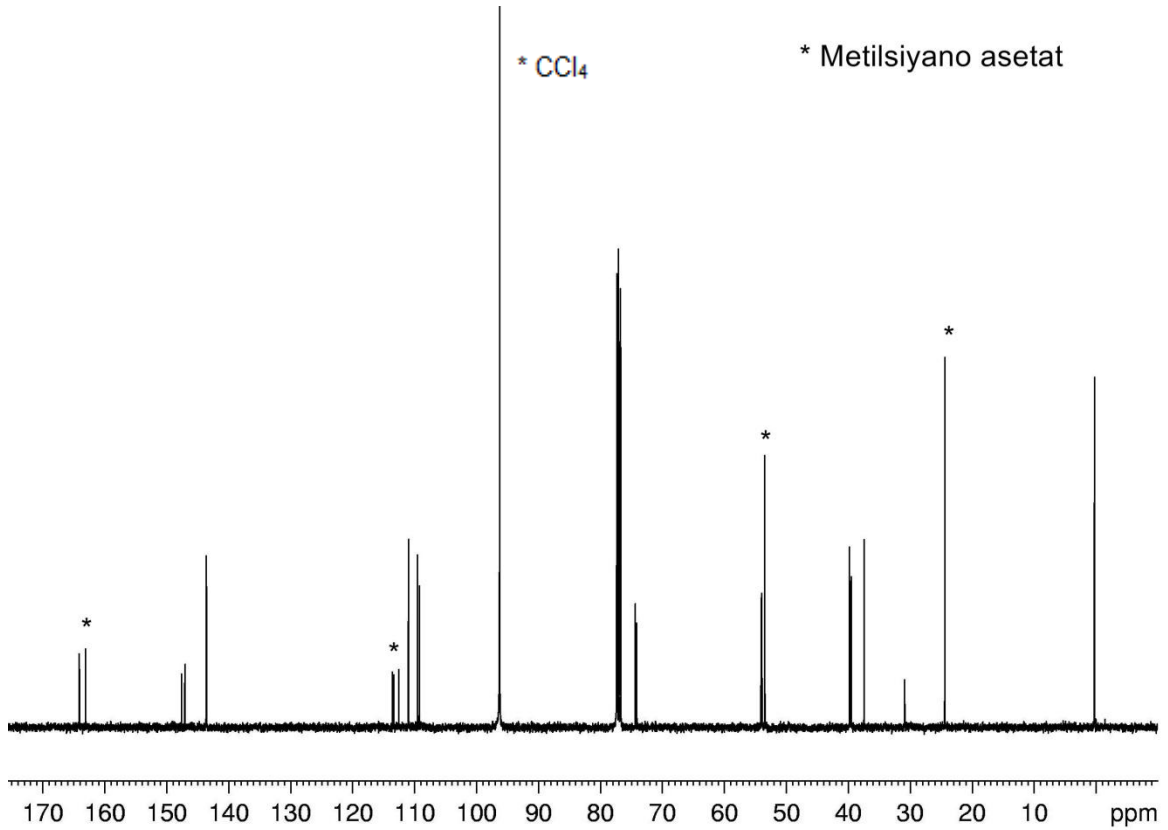


Şekil 5.10. Bileşik **121**'in ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü CDCl₃/CCl₄).

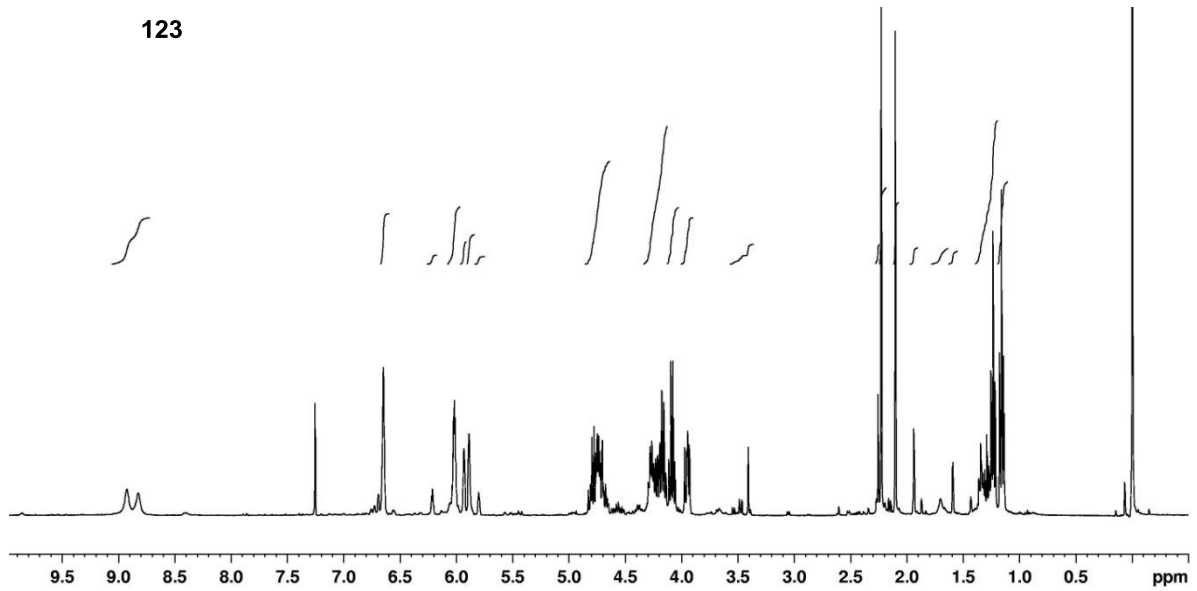


Şekil 5.11. Bileşik **122**'nin ^1H NMR spektrumu (Çözücü CDCl₃/CCl₄).

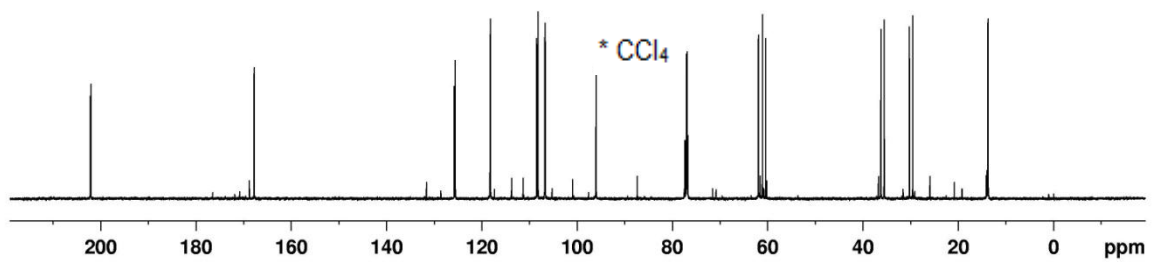
(Not: Ürün ile giriş maddesi ayırlamadığından, giriş maddesine ait sinyaller spektrumda (*) ile gösterilmiştir.)



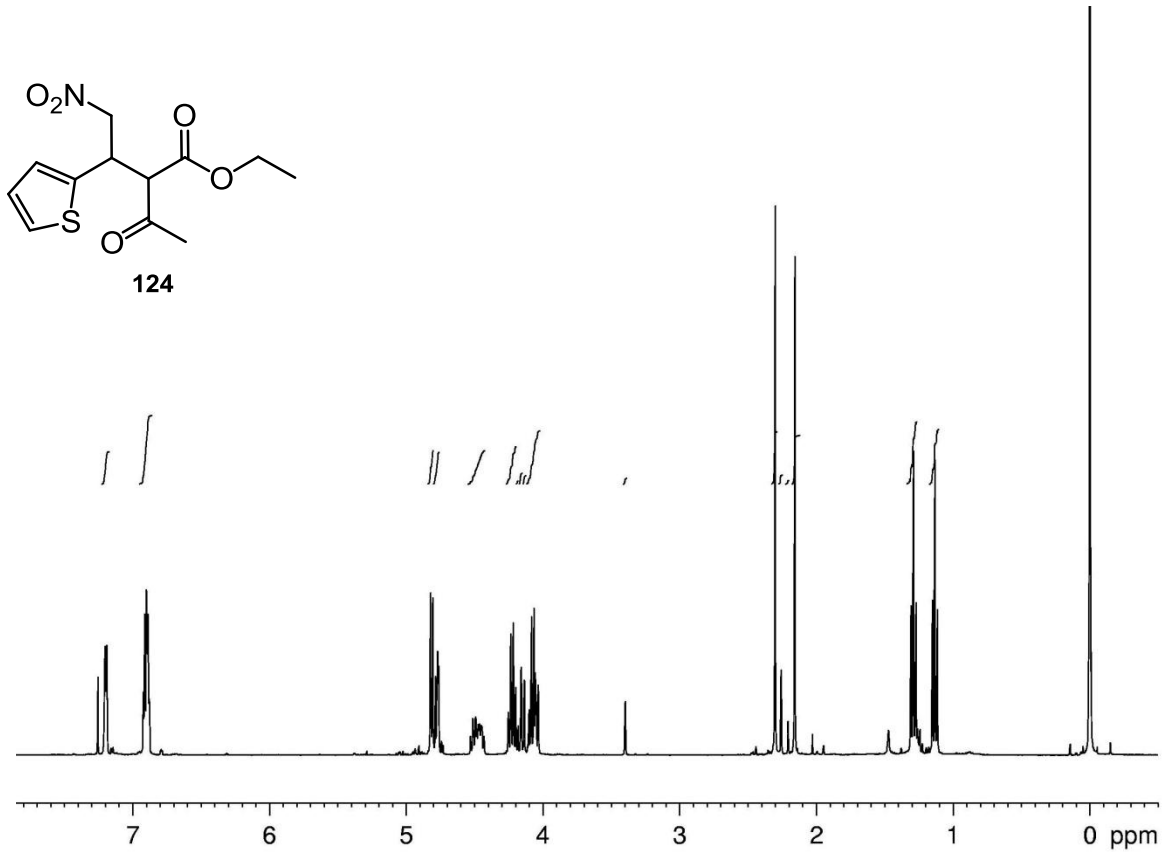
Şekil 5.12. Bileşik **122**'nin ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü CDCl₃/CCl₄).



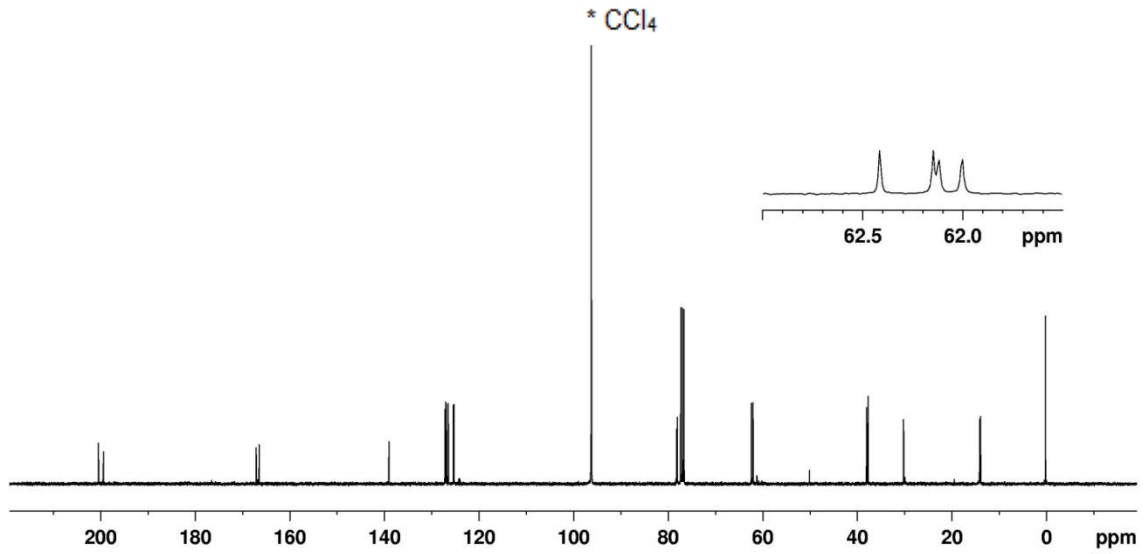
Şekil 5.13. Bileşik **123**'ün ^1H NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



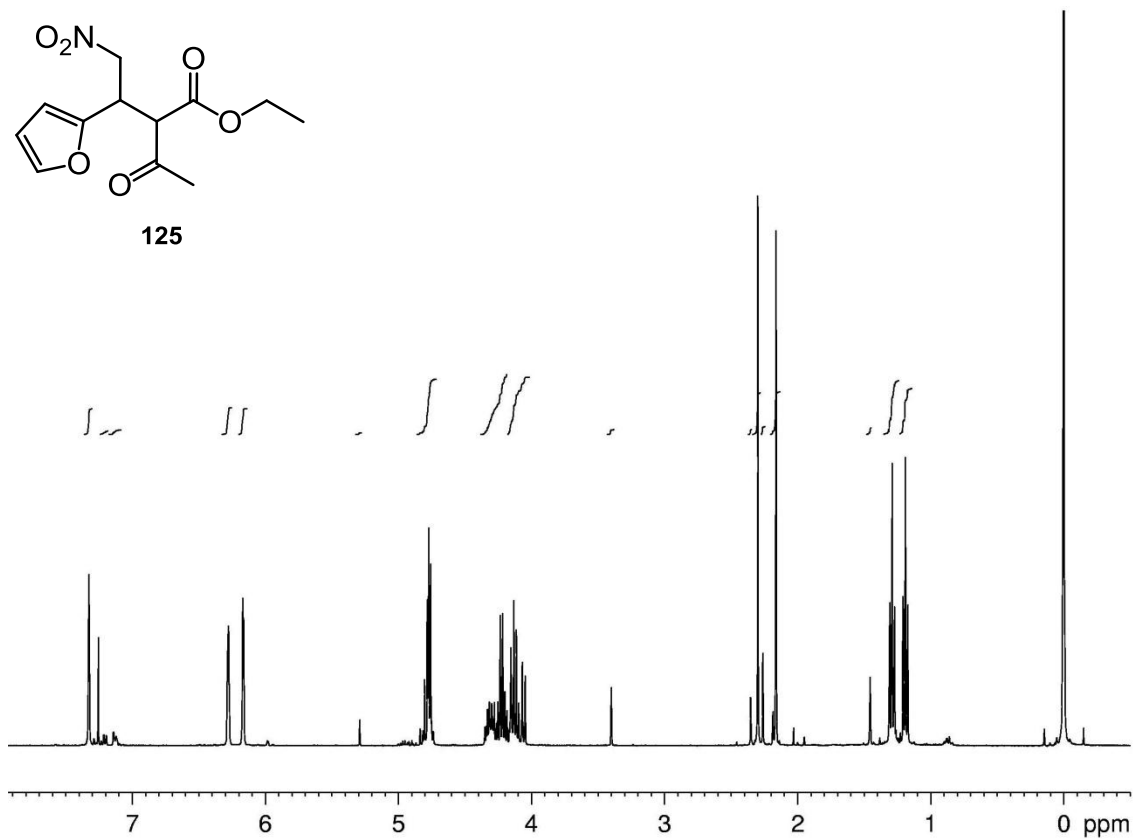
Şekil 5.14. Bileşik **123**'ün ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$)



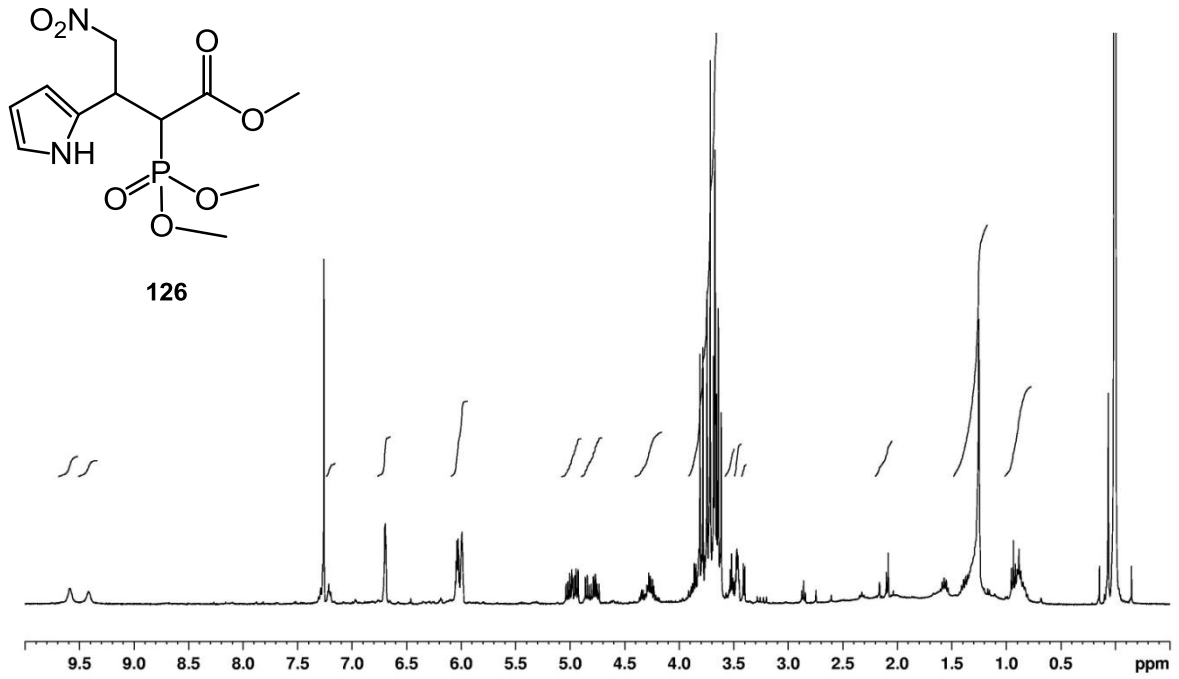
Şekil 5.15. Bileşik **124**'ün ^1H NMR spektrumu (Çözücü CDCl₃/CCl₄).



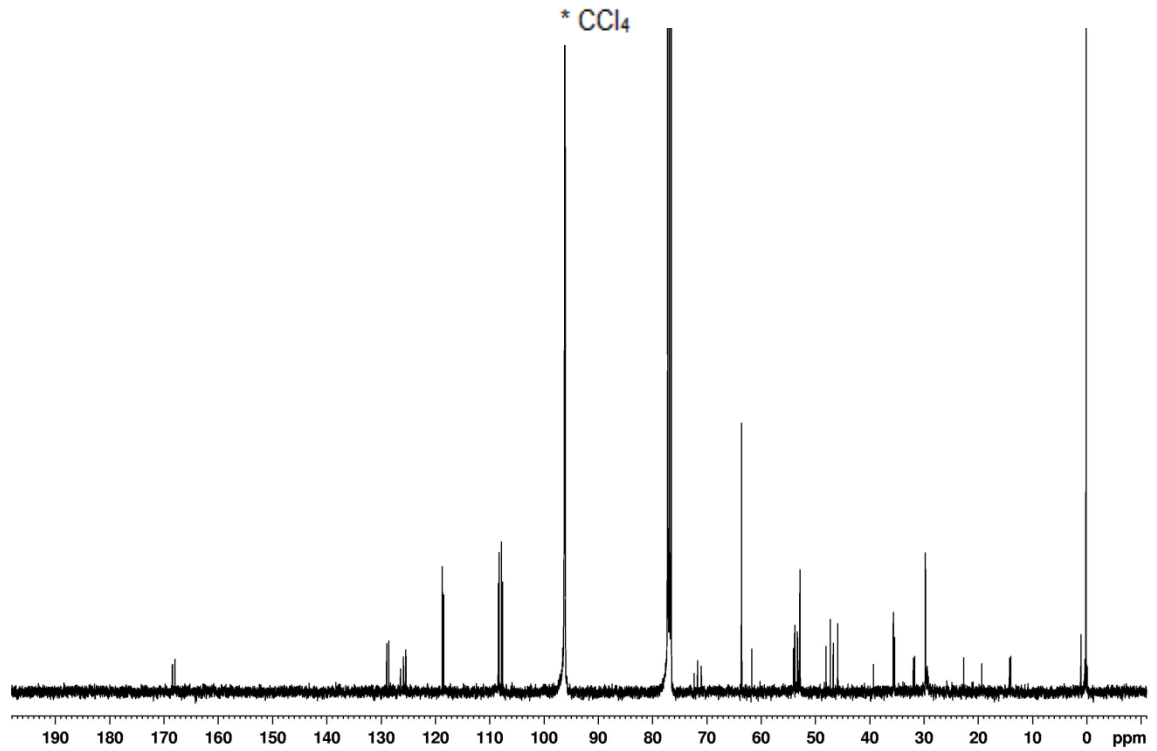
Şekil 5.16. Bileşik **124**'ün ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü CDCl₃/CCl₄).



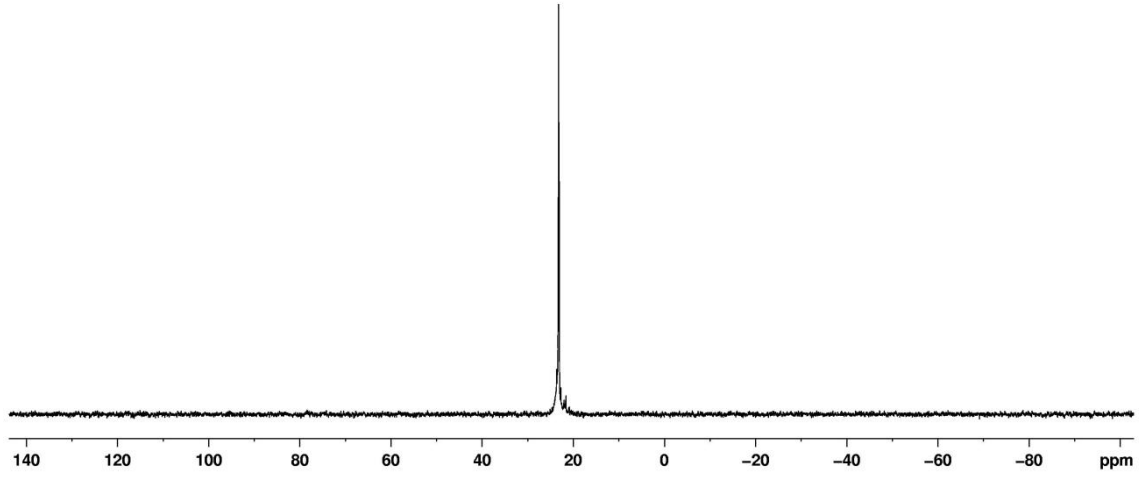
67



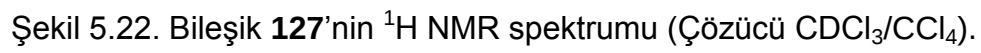
Şekil 5.19. Bileşik **126**'nın ^1H NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).
(Not: ^1H NMR'da 0.5-3.0 ppm aralığı gözücü kirliliğidir.)

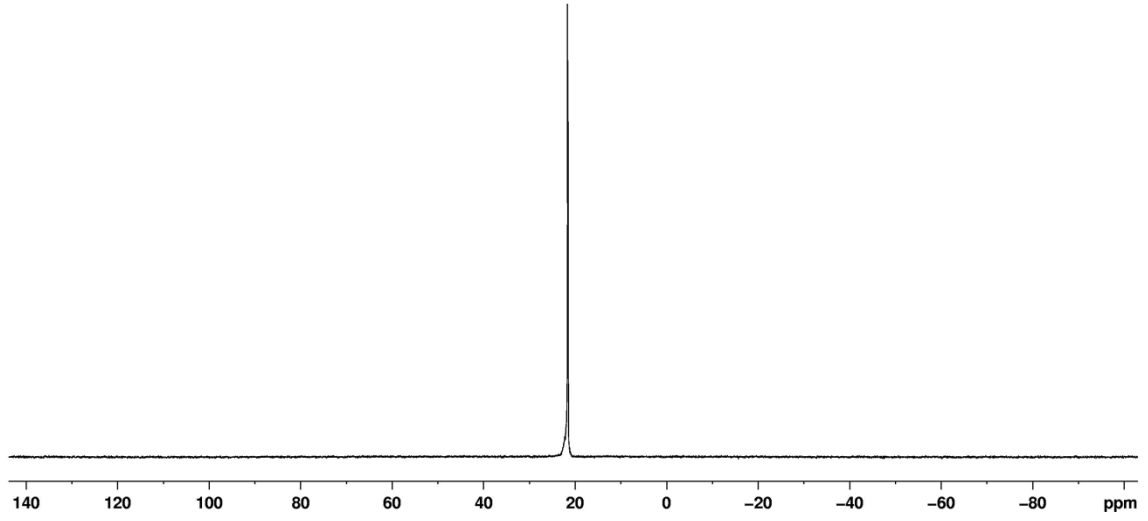


Şekil 5.20. Bileşik **126**'nın ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

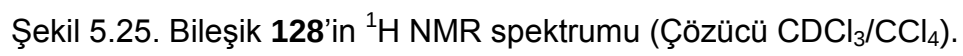


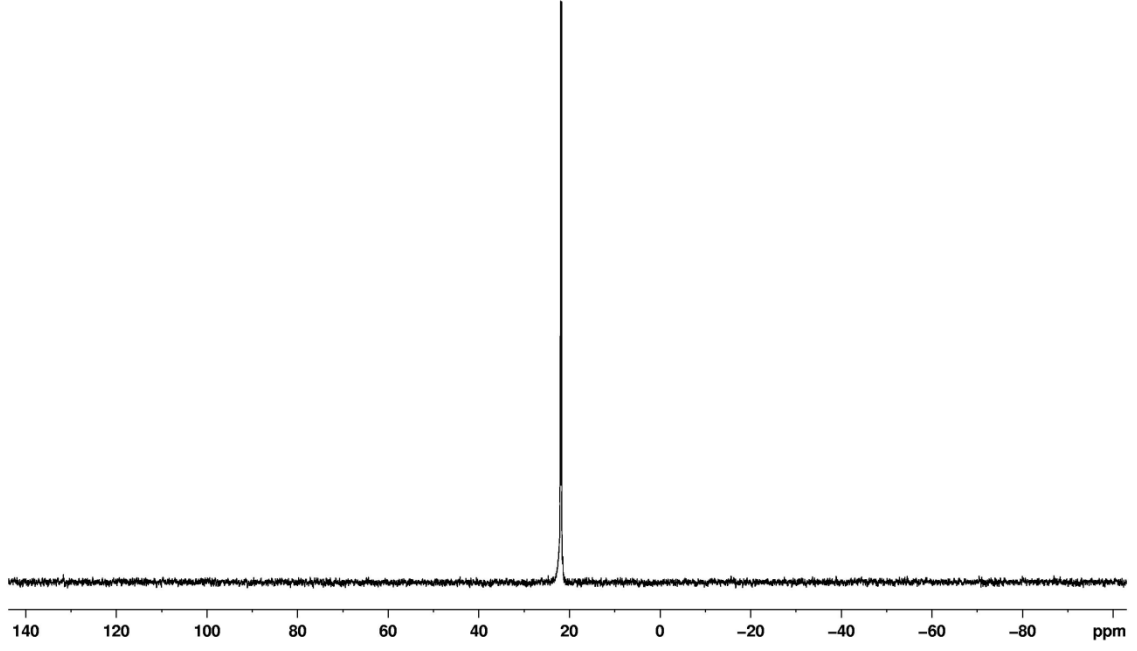
Şekil 5.21. Bileşik **126**'nın ^{31}P NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



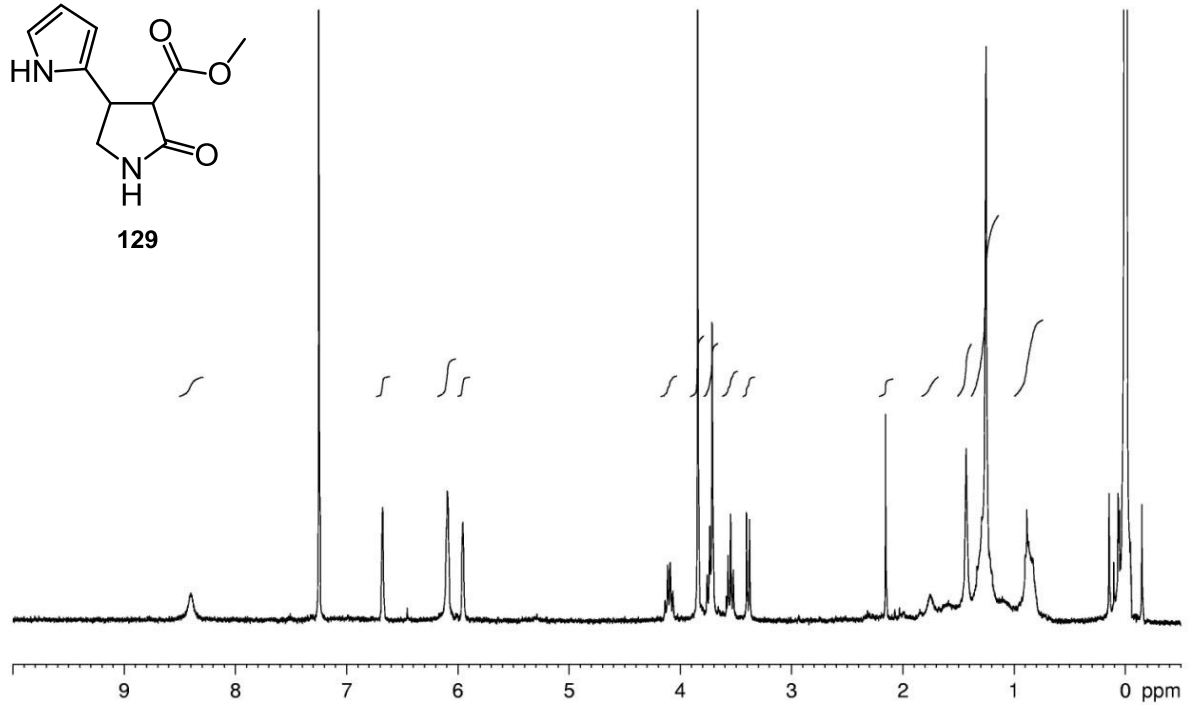


Şekil 5.24. Bileşik **127**'nin ^{31}P NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

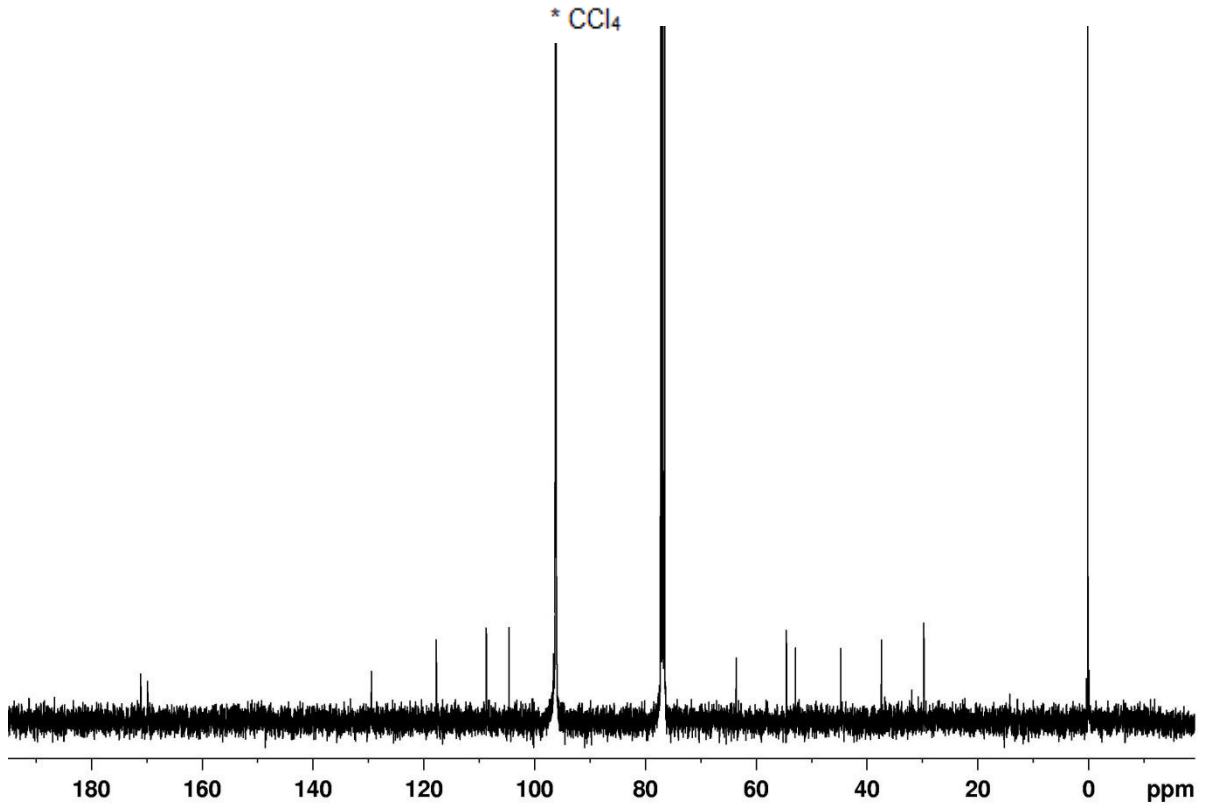




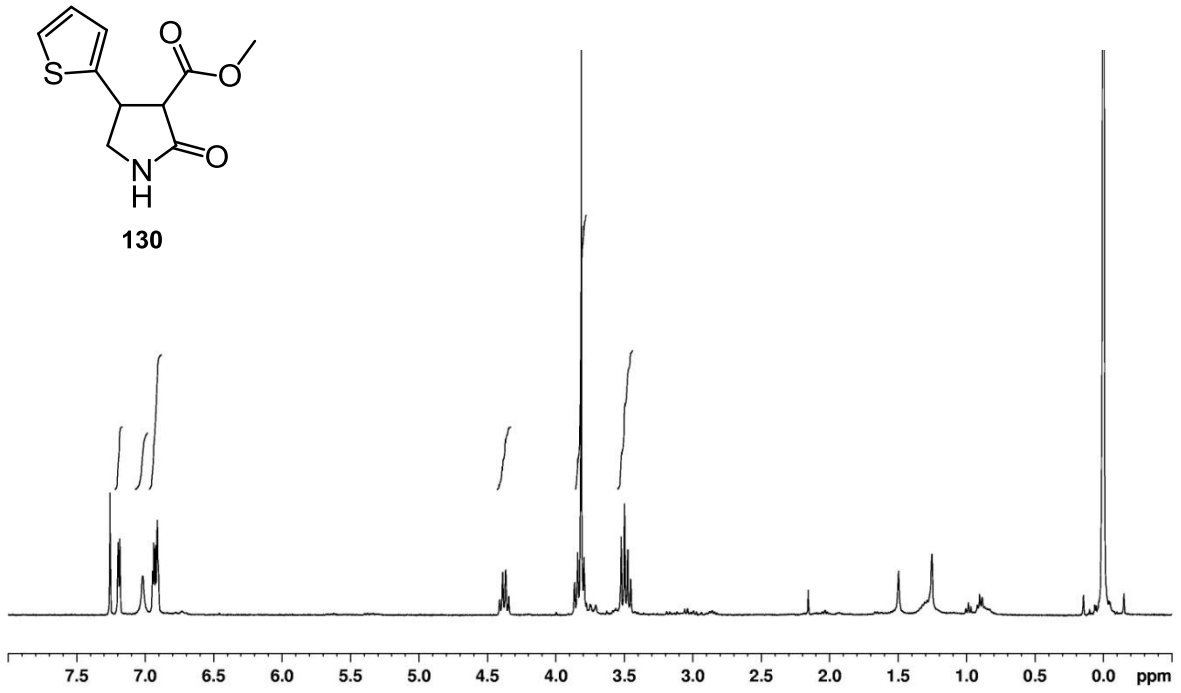
Şekil 5.27. Bileşik **128**'nin ^{31}P NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



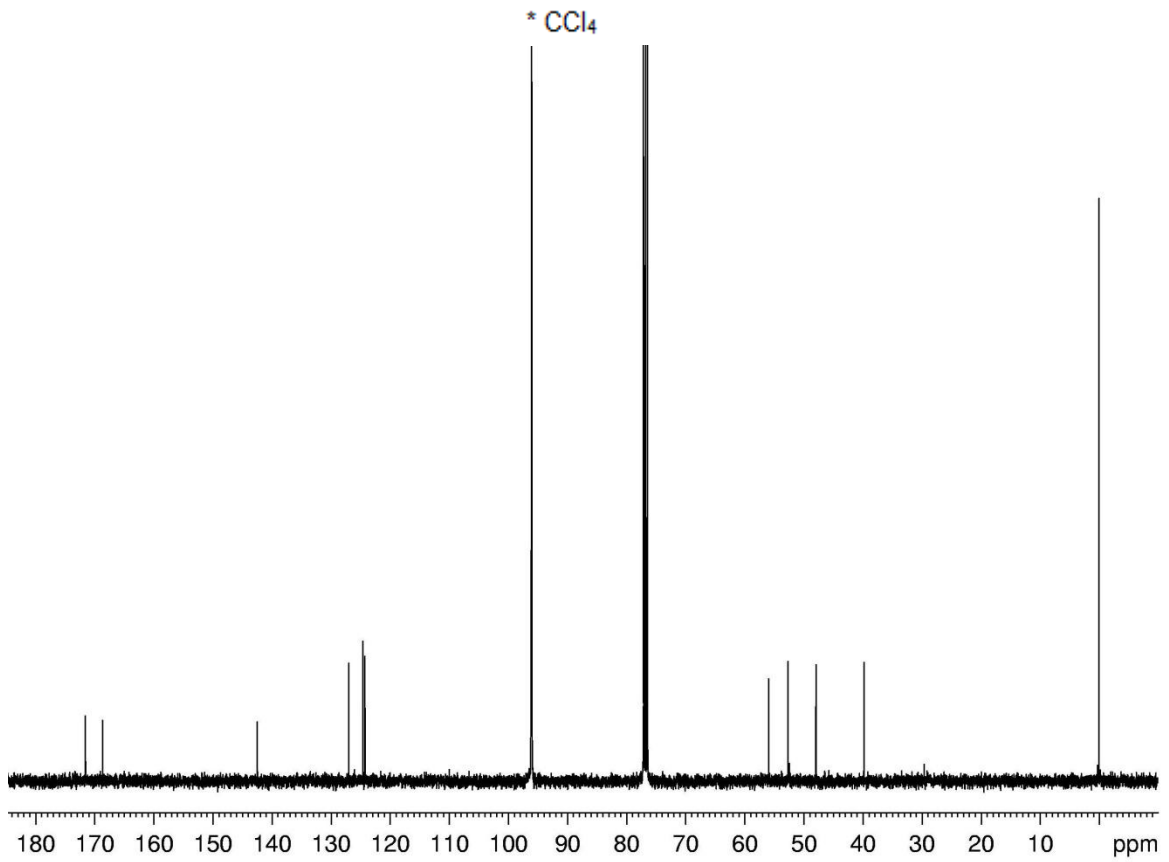
Şekil 5.28. Bileşik **129**'un ^1H NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



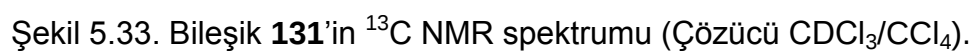
Şekil 5.29. Bileşik **129**'un ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

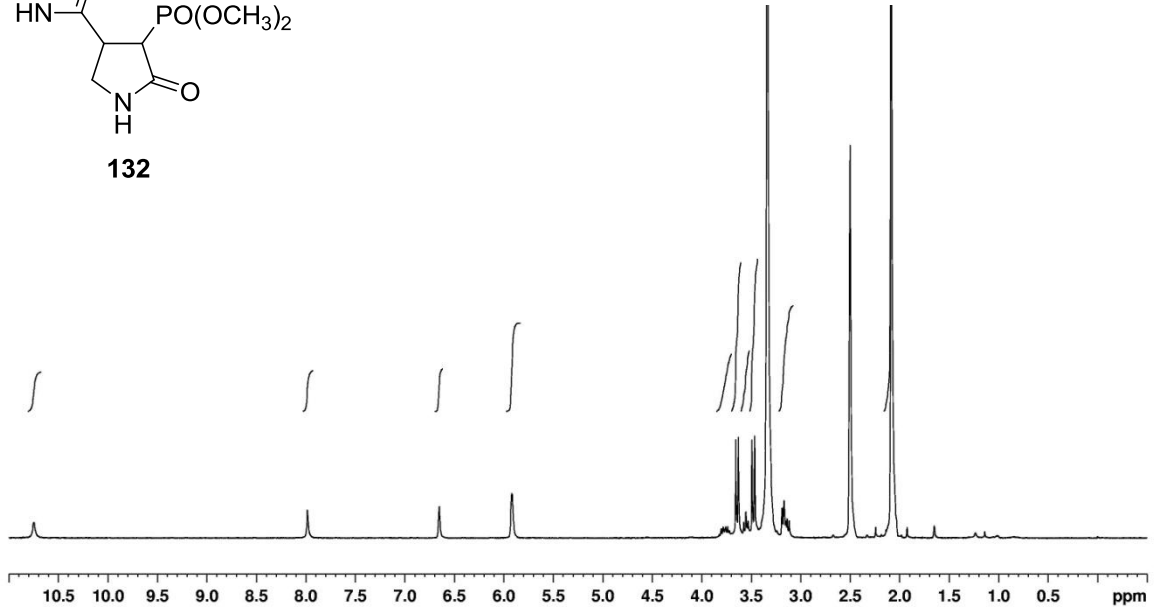
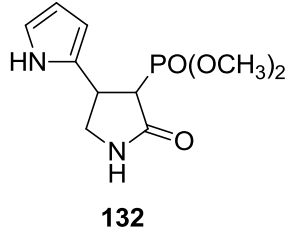


Şekil 5.30. Bileşik **130**'un ^1H NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

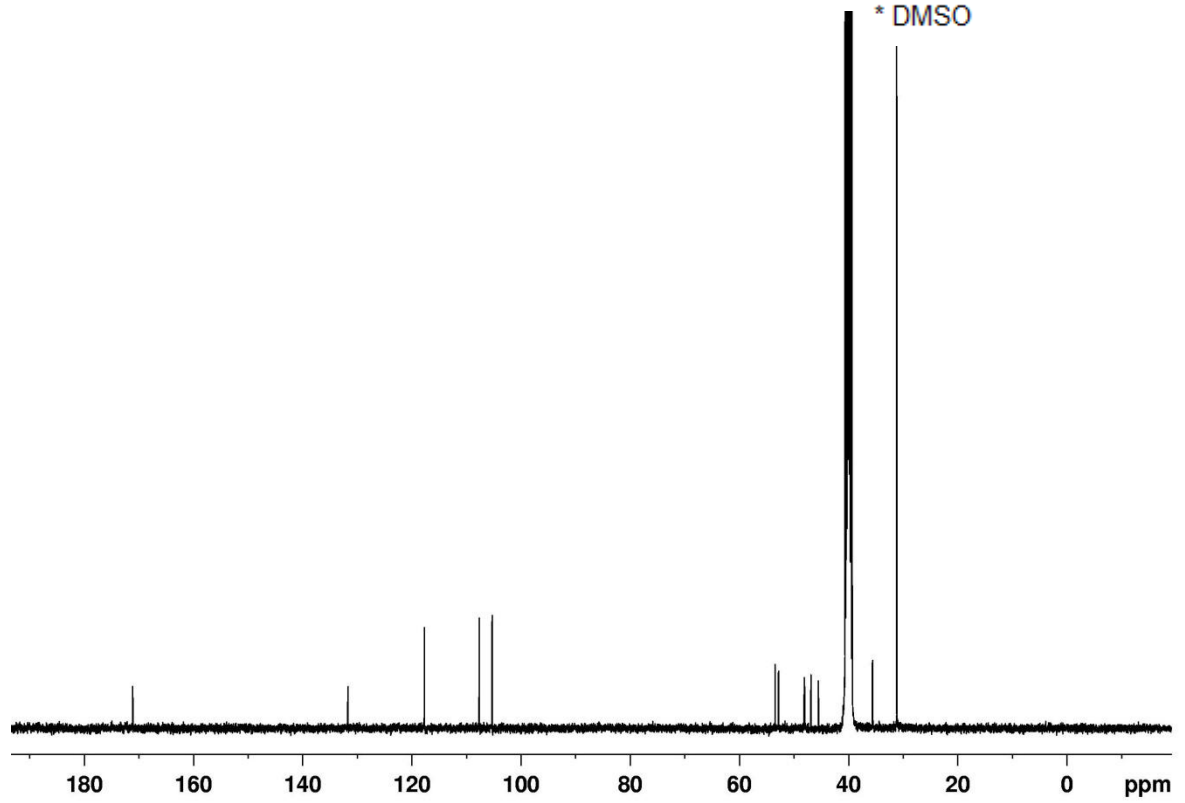


Şekil 5.31. Bileşik **130**'un ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$)

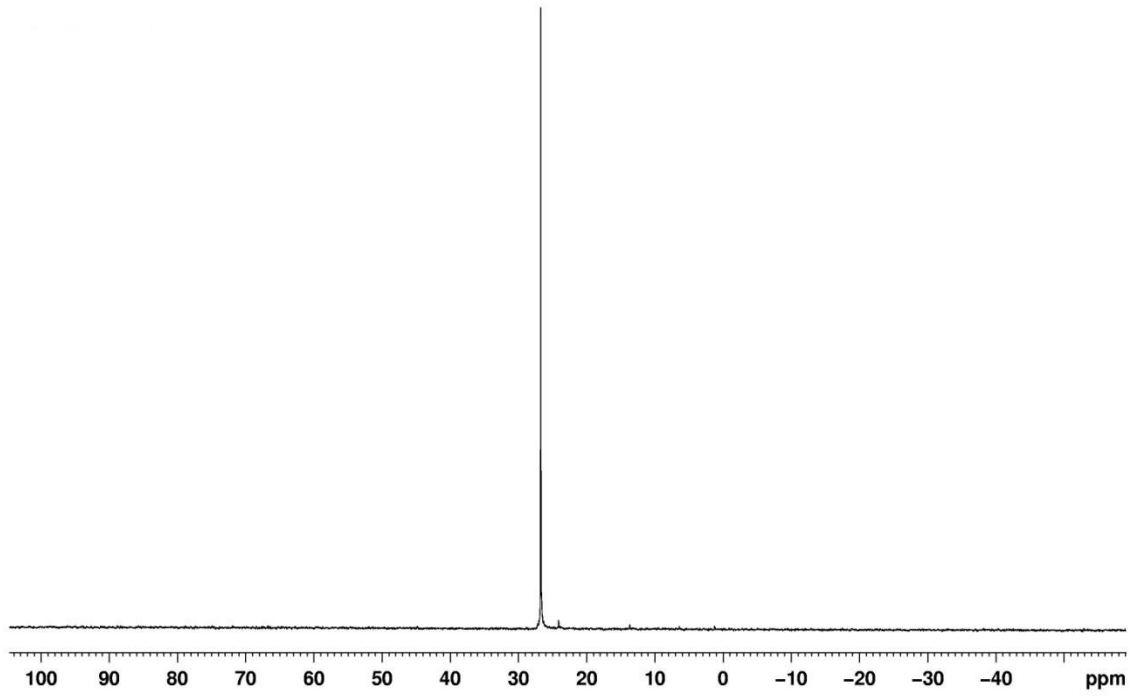




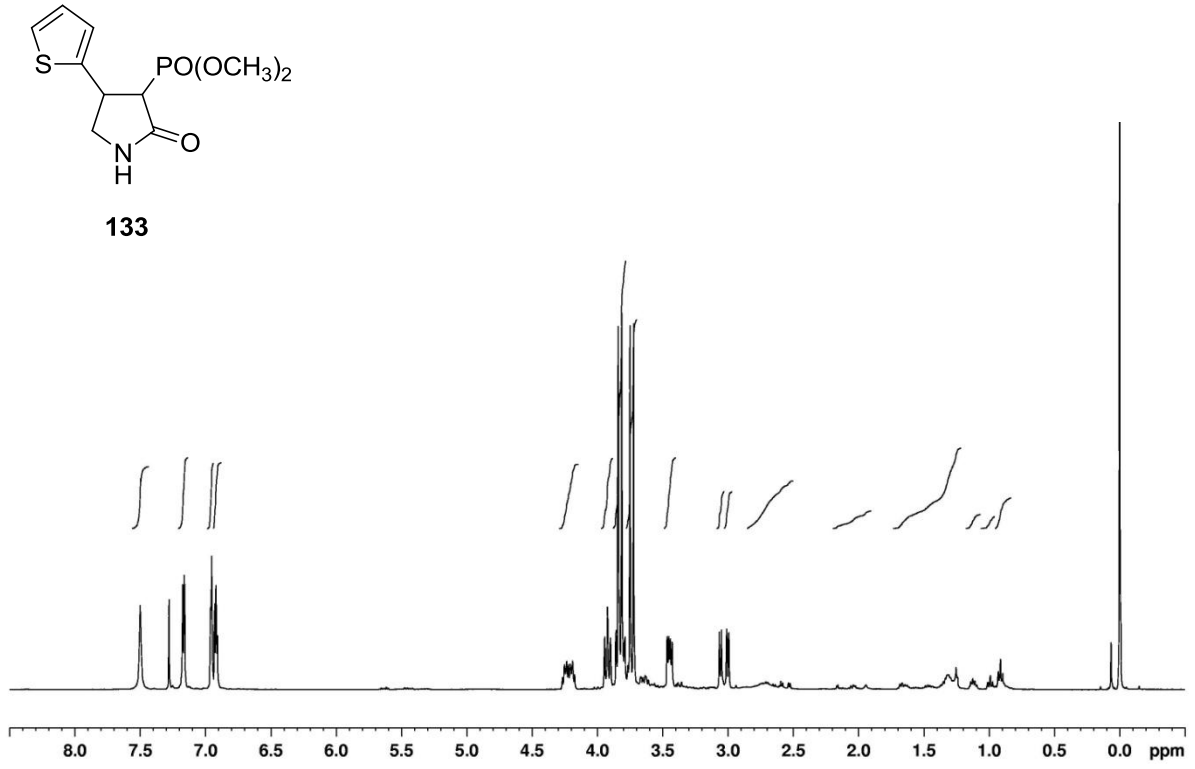
Şekil 5.34. Bileşik **132**'nin ¹H NMR spektrumu (Çözücü DMSO).



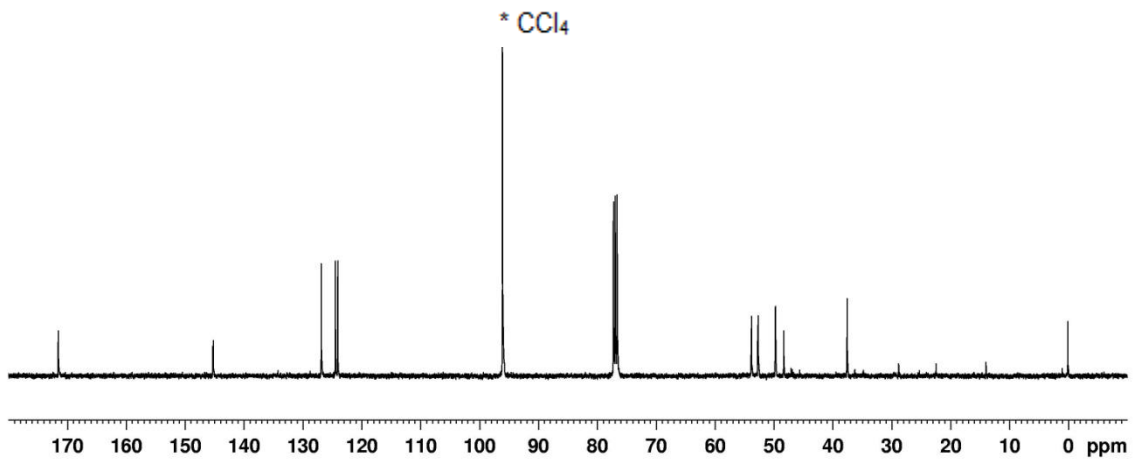
Şekil 5.35. Bileşik **132**'nin ¹³C NMR spektrumu (Çözücü DMSO).



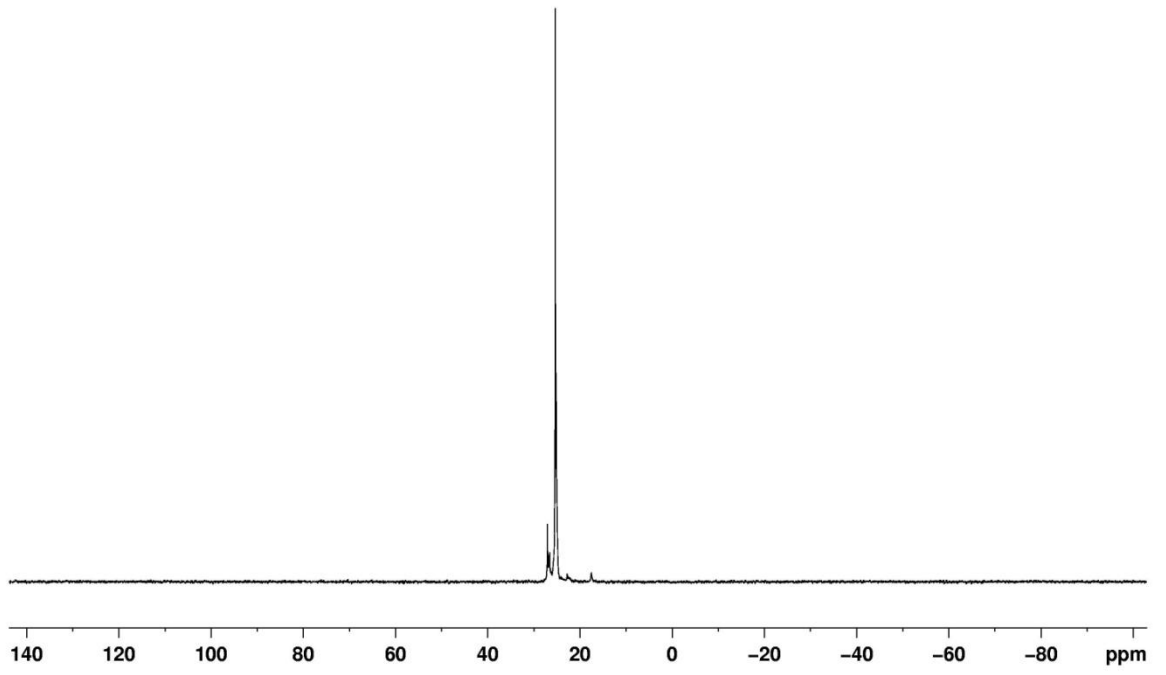
Şekil 5.36. Bileşik **132**'nin ^{31}P NMR spektrumu (Çözücü DMSO).



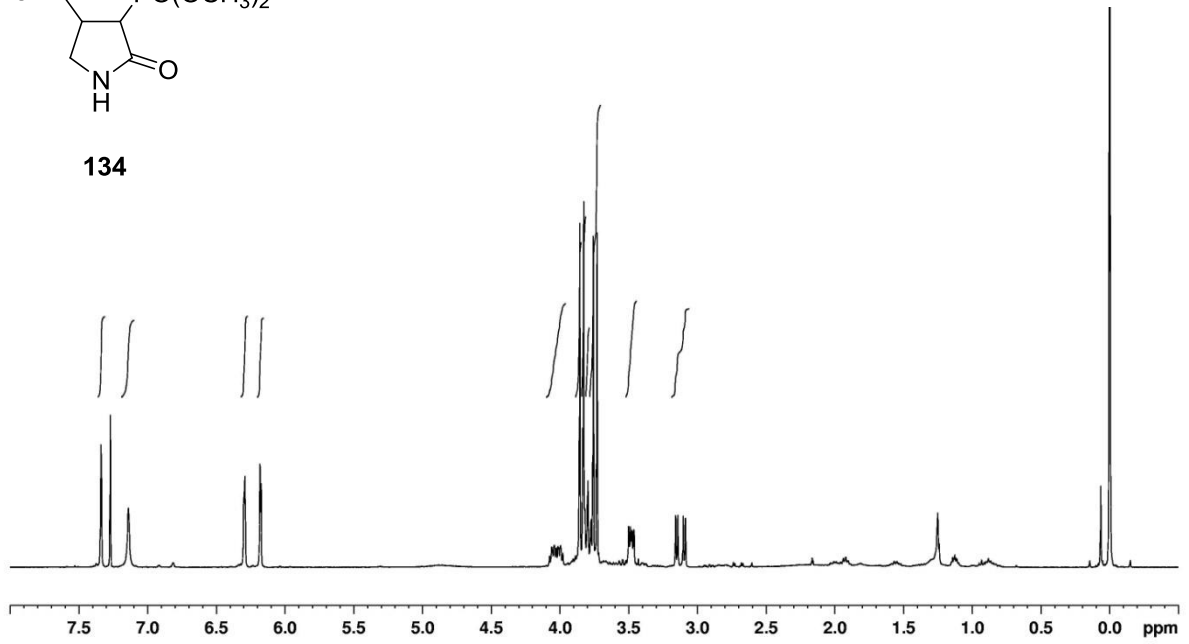
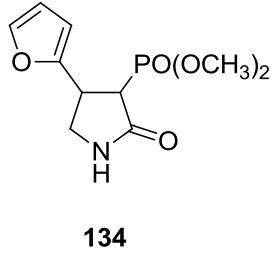
Şekil 5.37. Bileşik **133**'ün ^1H NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



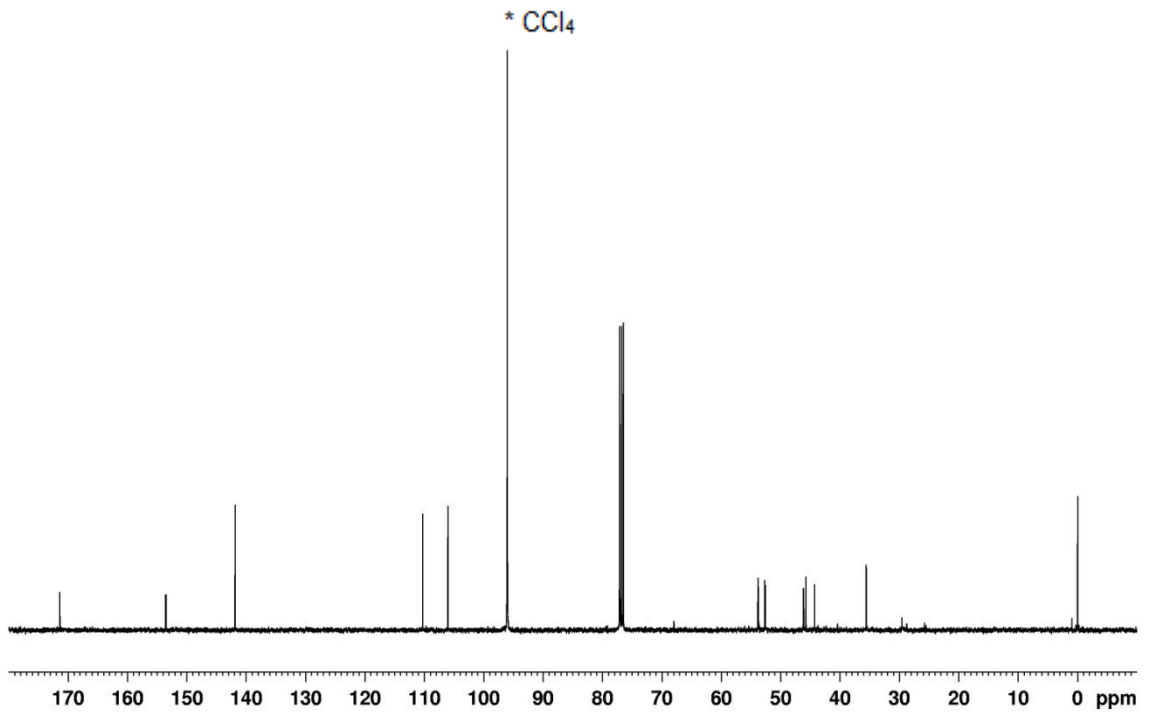
Şekil 5.38. Bileşik **133**'ün ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



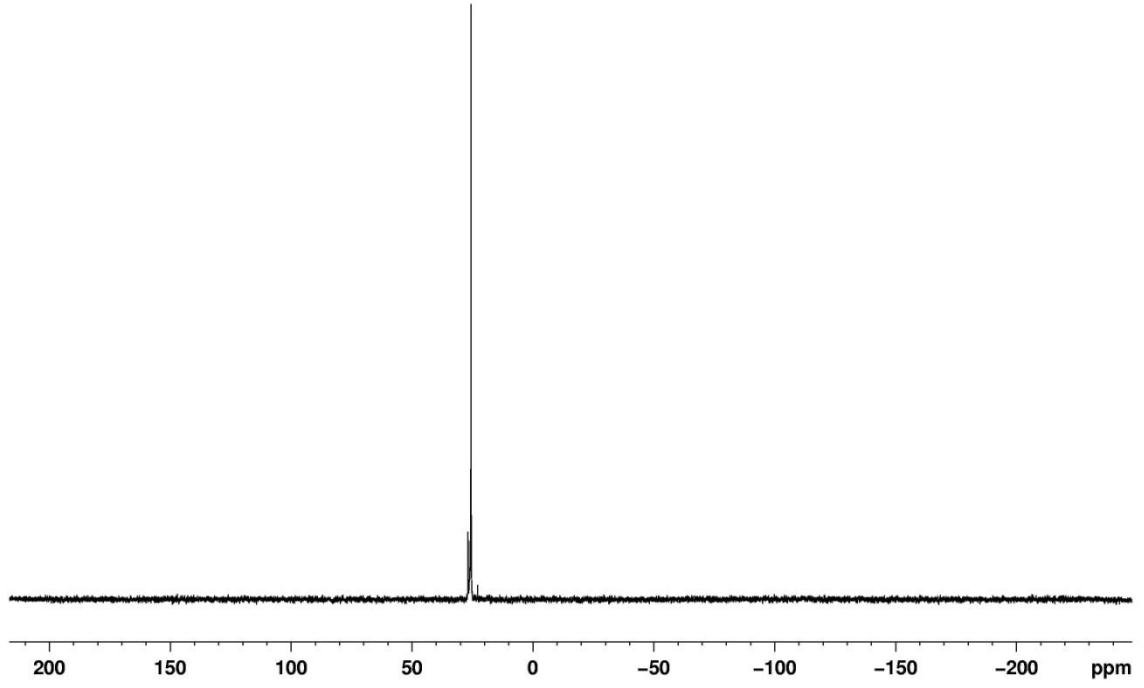
Şekil 5.39. Bileşik **133**'ün ^{31}P NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



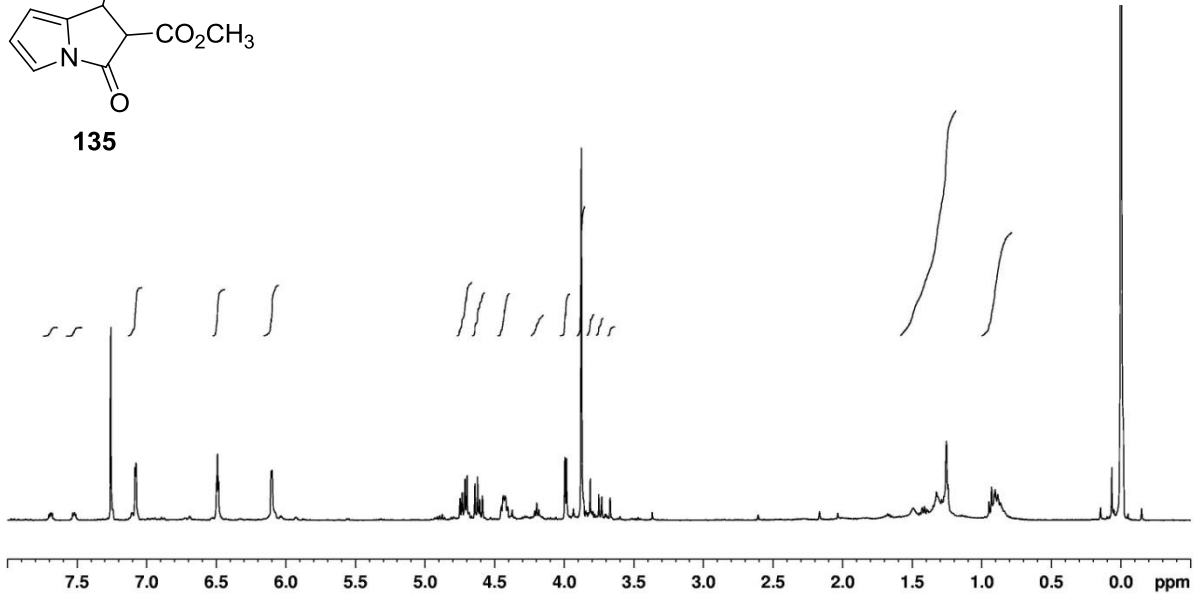
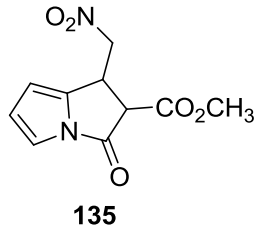
Şekil 5.40. Bileşik **134**'ün ^1H NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



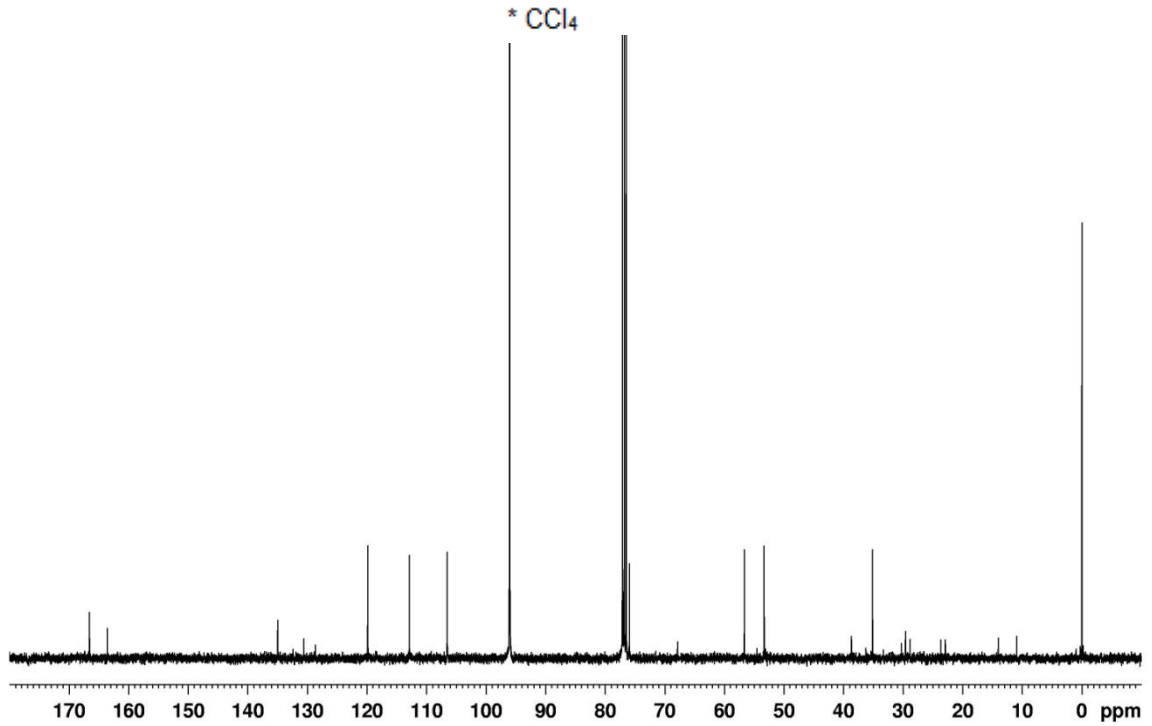
Şekil 5.41. Bileşik **134**'ün ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



Şekil 5.42. Bileşik **134**'ün ^{31}P NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



Şekil 5.43. Bileşik **135**'in ^1H NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).



Şekil 5.44. Bileşik **135**'in ^{13}C NMR spektrumu (Çözücü $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$).

6. SONUÇLAR

➤ Farklı aktif metilen bileşiklerinin nitroalkenlere Michael katılma tepkimeleri başarıyla gerçekleştirilerek, nitro ve ester fonksiyonel grupları içeren katılma ürünleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ürünler kromatografik yöntemlerle saflaştırılarak yapıları spektroskopik metodlar kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen katılma ürünleri ve verimleri:

- ❖ Dimetil 2-(2-nitro-1-(1*H*-pirol-2-il)etil)malonat (**117**): %71 verim
- ❖ Dimetil 2-(2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)malonat (**118**): %80 verim
- ❖ Dimetil 2-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)malonat (**119**): %65 verim
- ❖ Metil 2-siyano-4-nitro-3-(1*H*-pirol-2-il)bütanoat (**120**): %71 verim
- ❖ Metil 2-siyano-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat (**121**): %50 verim
- ❖ Metil 2-siyano-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat (**122**): %50 verim
- ❖ Etil 2-asetil-4-nitro-3-(1*H*-pirol-2-il)bütanoat (**123**): 90 verim
- ❖ Etil 2-asetil-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat (**124**): %99 verim
- ❖ Etil 2-asetil-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat (**125**): %99 verim
- ❖ Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(1*H*-pirol-2-il)bütanoat (**126**): %16 verim
- ❖ Metil 2-(dimetoksifosforil)-4-nitro-3-(tiyofen-2-il)bütanoat (**127**): %25 verim
- ❖ Metil 2-(dimetoksifosforil)-3-(furan-2-il)-4-nitrobütanoat (**128**): %22 verim

➤ Yeni 2-okso-4-arilpirolidin türevleri, Michael katılması tepkimelerinden elde edilen katılma ürünlerinin moleküliçi halkalaşma tepkimelerinden sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen yeni pirolidin türevleri ve verimleri:

- ❖ Metil 2-okso-4-(1*H*-pirol-2-il)pirolidin-3-karboksilat (**129**): %50 verim
- ❖ Metil 2-okso-4-(tiyofen-2-il)pirolidin-3-karboksilat (**130**): %99 verim
- ❖ Metil 4-(furan-2-il)-2-okso-4-(1*H*-pirol-2-il)pirolidin-3-karboksilat (**131**): %99 verim
- ❖ Dimetil 2-okso-4-(1*H*-pirol-2-il)pirolidin-3-ilfosfonat (**132**): %61 verim
- ❖ Dimetil 2-okso-4-(tiyofen-2-il)pirolidin-3-ilfosfonat (**133**): %65 verim
- ❖ Dimetil 4-(furan-2-il)-2-okso-4-(1*H*-pirol-2-il)pirolidin-3-ilfosfonat (**134**): %60 verim

➤ Michael katılması tepkimelerinden elde edilen pirol süstitüye Dimetil 2-(2-nitro-1-(1*H*-pirol-2-il)etil)malonat (**117**), pirolizin halkalaşmasında kullanılmış ve yeni pirolizin türevi **135** sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşik ve verimi:

- ❖ Metil 1-(nitrometil)-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirolizin-2-karboksilat (**135**): %35 verim

KAYNAKLAR

- Abbas, S. E., Awadallah, F. M., Ibrahim, N. A., Gouda, A. M., 2010, Novel Substituted and Fused Pyrrolizine Derivatives: Synthesis, Anti-Inflammatory and Ulcerogenicity Studies, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 482-491.
- Albrecht, A., Albrecht, L., Rozalski, M., Krajewska, U., Janecka, A., Studzian, K., Janecki, T., 2010, A convenient synthesis and cytotoxic evaluation of β -aryl- α -methylidene- γ -lactones and β -aryl- α -methylidene- γ -lactams, *New Journal of Chemistry*, 34, 750-761.
- Barluenga, J., Tomas, M., Kouznetsov, V., Sorbino, A. S., Rubio, E., 1996, An Efficient Approach to Pyrroles and N-Bridgehead Pyrroles by Propargylation/Cycloamination of 4-Amino-1-azabutadiene Derivatives, *J. Org. Chem.*, 61, 2185-2190.
- Bode, J. W., He, M., 2005, Catalytic Synthesis of γ -Lactams via Direct Annulations of Enals and *N*-Sulfonylimines, *Organic Letters*, 7, 3131-3134.
- Cao, C. L., Tang, Y., Zhou, J. L., Sun, X. L., 2007, Enantioselectively Organocatalytic Michael Addition of Ketones to Alkylidene Malonates, *J. Org. Chem.*, 72, 4073-4076.
- Carney, D. E., Nicolette, L. A., Ratner, M. H., Miner, A., Baesl, T. J., 2001, Ketorolac Reduces Postoperative Narcotic Requirements, *Journal of Pediatric Surgery*, 36, 76-79.
- Cho, C. W., Lee, H. J., 2011, Chemoselective Suzuki Cross-Coupling Reactions of Chiral Pyrrolizines, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 32, 359-362.
- Christoffers, J., Baro, A., 2003, Construction of Quaternary Stereocenters: New Perspectives through Enantioselective Michael Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 1688-1690.
- Czakó, B., Kürti, L., 2005, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, *Elsevier Academic Press Publications*, America, 286p.

- Deng, L., Tang, L., Wang, Y., Li, H., 2004, Highly Enantioselective Conjugate Addition of Malonate and β -Ketoester to Nitroalkenes: Asymmetric C-C Bond Formation with New Bifunctional Organic Catalysts Based on Cinchona Alkaloids, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 9906-9907.
- Dong, C., Wang, J., Deng, G., 2006, New Approaches to Polysubstituted Pyrroles and γ -Lactams Based on Nucleophilic Addition of Ti(IV) Enolates Derived from α -Diazo- β -keto Carbonyl Compounds to *N*-Tosylimines, *J. Org. Chem.*, 71, 5560-5564.
- Elbert, D. L., Hubbell, J. A., Pratt, A. B., Lutolf, M. P., Halstenberg, S., 2001, Protein Delivery from Materials formed by Self-Selective Conjugate Addition Reactions, *Journal of Controlled Release*, 76, 11-25.
- Fischer, L., Werz, O., Hornig, M., Pergola, C., Meindl, N., Franke, L., Tanrikulu, Y., Dodt, G., Schneider, G., Steinhilber, D., 2007, The Molecular Mechanism of the Inhibition by Licofelone of the Biosynthesis of 5-Lipoxygenase Products, *British Journal of Pharmacology*, 152, 471–480.
- Ghoari, M. K., Tiwari, D. P., 2010, Lewis Acid Catalyzed Highly Stereoselective Domino-Ring-Opening Cyclization of Activated Aziridines with Enolates: Synthesis of Functionalized Chiral γ -Lactams, *J. Org. Chem.*, 75, 6173-6181.
- Harada, T., Iwai, H., Takatsuki, H., Fujita, K., Kubo, M., Oku, A., 2001, Asymmetric Mukaiyama-Michael Addition of Acyclic Enones Catalyzed by *allo*-Threonine-Derived β -Aryloxazaborolidinones, *Organic Letters*, 3, 2101-2103.
- Ikariya, T., Murata, K., Wang, H., Ikagawa, A., Watanabe, M., 2004, Catalytic Enantioselective Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes Catalyzed by Well-Defined Chiral Ru Amido Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 11148-11149.

- Ishii, Y., Hashimoto, M., Obora, Y., Sakaguchi, S., 2007, Beckmann Rearrangement of Ketoximes to Lactams by Triphosphazene Catalyst, *J. Org. Chem.*, 73, 2894-2897.
- Lewandowska, E., Wichlacz, K., Sobczak, A., 2010, Nucleophilic Addition of Nitroacrylates: Application towards the Synthesis of 2,3-Dehydroamino Acids, *Tetrahedron*, 66, 152-156.
- Liedtke, A. J., Keck, P. R. W. E. F., Lehmann, F., Koeberle, A., Werz, O., Laufer, S. A., 2009, Arylpyrrolizines as Inhibitors of Microsomal Prostaglandin E₂ Synthase-1 (mPGES-1) or as Dual Inhibitors of mPGES-1 and 5-Lipoxygenase (5-LOX), *J. of Medic. Chem.*, 52, 4968-4972.
- Mather, B. D., Long, T. E., Viswanathan, K., Miller, K. M., 2006, Michael Addition Reactions in Macromolecular Design for Emerging Technologies, *Progress in Polymer Science*, 31, 487-531.
- McGarraugh, P. G., Brenner, S. E., 2009, Novel Bifunctional Sulfonamides Catalyze an Enantioselective Conjugate Addition, *Tetrahedron*, 65, 449-455.
- McNab, H., Thornley, C., 2000, Chemistry of Pyrrolizinones. Part 1. Reactions of pyrrolizin-3-ones with Electrophiles: Synthesis of 3,8-didehydroheliotridin-5-one, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3584-3591.
- Mukaiyama, T., 1977, Titanium Tetrachloride in Organic Synthesis [New synthetic methods (21)], *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 16, 817-826.
- Nemes, P., Pilipecz, M. V., Mucsi, Z., Scheiber, P., 2007, Chemistry of Nitroenamines, Synthesis of Pyrrolizine Derivatives, *Heterocycles*, 71, 1919-1928.
- Okino, T., Hoashi, Y., Furukawa, T., Xu, X., Takemoto, Y., 2005, Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 119-125.

- Park, J. H., Ahn, C., Lam, Y. F., Won, T. J., Shin, D. S., Kim, J. A., Oh, S. J., Ha, J. R., 2005, The Stereoselective Synthesis of γ -Lactam Derivatives Through N(1)-C(4) One Carbon Ring Expansion of β -Lactam Derivatives, *Tetrahedron Letters*, 46, 1755-1757.
- Rochais, C., Lisowski, V., Dallemagne, P., Rault, S., 2006, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Pyrrolopyrrolizinones as Anticancer Agents, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 8162-8175.
- Roller, S., Haag, R., Siegers, C., 2004, Dendritic Polyglycerol as a High-Holding Support for Parallel Multistep Synthesis of GABA Lactam Analogues, *Tetrahedron*, 60, 8711-8720.
- Saidi, M. R., Azizi, N., Akbari, E., Ebrahimi, F., 2008, $\text{LiClO}_4/\text{Et}_3\text{N}$: Highly Efficient and Active Catalyst for Selective Michael Addition of Active Methylene Compounds Under Solvent-Free Condition, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 292, 44-48.
- Senning, A., Goulliaev, A. H., 1994, Piracetam and Other Structurally Related Nootropics, 19, 180-222.
- Srihari, G., Murthy, M., 2009, Efficient method for the Synthesis of Michael Adducts Using Kaolin Preloaded with KOH, *Synthetic Communications*, 39, 896-906.
- Tidwell, T. T., 2008, Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases, and a Century of β -Lactam Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 1016-1020.
- Tishkov, A. A., Tartakovskii, V. A., Strelenko, Yu. A., Ioffe, S. L., Semenov, S. E., Lyapkalo, I. M., Nefed'eva, M. V., Smirmov, V. O., 2000, General Synthesis of γ -Functionalized β -Aryl-Substituted Primary Nitro Compounds, *Russian Journal of Chemistry*, 37, 390-394.
- Tu, Z., Yao, C. F., Jang, Y., Lin, C., Liu, J. T., Hsu, J., Sastry, M. N. V., 2005, The Study of Reaction Mechanism For the Transformation of Nitronate into Nitrile by Phosphorus Trichloride, *Tetrahedron*, 61, 10541-10551.

- Ünaleroğlu, C., Yazıcı, A., 2007, Gadolinium Triflate Catalyzed Alkylation of Pyrroles: Efficient Synthesis of 3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine Derivatives, *Tetrahedron*, 63, 5608-5613.
- Ünaleroğlu, C., Taşgın, D. I., Aytaç, S., Temelli, B., 2009, An Efficient Synthetic Route for Pyrrolizinone Synthesis through Functionalized C-Alkylpyrroles, *Synthesis*, 19, 3243-3250.
- Watson, P. S., Jiang, B., Scott, B., 2000, A Diastereoselective Synthesis of 2,4-Disubstituted Piperidines: Scaffolds for Drug Discovery, *Organic Letters*, 2, 3679-3681.
- Vovk, M. V., Golovach, N. M., Sukach, V. A., 2009, Synthesis of Chiral 3-Aryl-1-methyl-3-trifluoromethyl-3*H*-pyrrolizines, *Russian Jour. Org. Chem.*, 45, 948-949.
- Yan, L. J., Liu, Z. Q., Wang, X. L., 2009, Novel Chiral Thioureas for Highly Enantioselective Michael Reactions of Malonates to Nitroalkenes, *Chinese Chemical Letters*, 20, 310-313.
- Yavari, I., Adib, M., 2001, Efficient Synthesis of 5,6,7-trisubstituted 1*H*-pyrrolizines, *Tetrahedron*, 57, 5873-5878.
- Zobacheva, M. M., Perekalin, 1959, Synthesis of γ -amino acids and Pyrrolidones, *Zhurnal Obshchei Khimii*, 29, 2905-2910.

ÖZGEÇMİŞ

Ad, Soyad : Seda ÇINAR

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 1985

Medeni Hali : Bekar

Eğitim

Lise : 2003, Esenevler Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi, Ankara, TÜRKİYE

Lisans : 2009, Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü,
Ankara, TÜRKİYE

Yükseklisans : 2012, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya
Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

Yabancı Dil : İngilizce

Deneyimler

2008 : Staj; Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya
Sentez Laboratuvarı

2008-2009 : Bitirme Ödevi; Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Organik
Kimya Sentez Laboratuvarı