Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi
Afyon Kocatepe University – Journal of Science and Engineering
https://dergipark.org.tr/tr/pub/akufemubid

e-ISSN: 2149-3367
AKÜ FEMÜBİD **25** (2025) 041201 (720-728)

DOI: https://doi.org/10.35414/akufemubid.1564932
AKU J. Sci. Eng. **25** (2025) 041201 (720-728)

Yeni Bisiklik Pirol Türevlerinin Sentezi için Etkili Sentetik Yöntem

Makale Bilgisi / Article Info
Alındı/Received: 11.10.2024
Kabul/Accepted: 24.01.2025
Yayımlandı/Published: 04.08.2025

Efficient Synthetic Methodology for the Synthesis of New Bicyclic Pyrrole Derivatives

Nuriye Tuna SUBAŞI*

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Kırşehir, Türkiye

© 2025 The Author | Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 (CC BY-NC) International License

Öz

Bir dizi yeni bisiklik pirol türevleri (pirolizin ve indolizin benzeri yapılar), iki aşamalı bir prosedürle başarıyla sentezlenmiştir. Bu süreç, dimetoksitetrahidrofuran ve amino asit esterleri ile başlayarak, sübstitüe edilmemiş pirol türevlerinin ve uygun kloroenonlarla amino asit esterlerinin reaksiyonları ile 1,2-disübstitüe ve 1,2,4-trisübstitüe pirol türevlerinin rasemizasyon olmaksızın elde edilmesini içermektedir. Ardından, sentezlenen bu sübstitüe ve sübstitüe edilmemiş pirol türevleri BBr_3 (bor tribromür) ile siklizasyon reaksiyonlarına tabi tutularak, yeni bisiklik pirol türevleri yüksek verimle elde edilmiştir. Bu sentez stratejisi, literatürdeki diğer yöntemlerden ayrılarak daha geniş bir substrat aralığı ve daha iyi verim sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Sübstitüe pirol türevi; Kloroenon; BBr_3 siklizasyonu; İndolizin; Pirolizin*

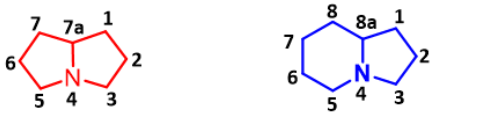
Abstract

A series of novel bicyclic pyrrole derivatives (pyrrolizine and indolizine like structures) were successfully synthesized in a two-step procedure. Starting from dimethoxytetrahydrofuran and amino acid esters, unsubstituted pyrrole derivatives and 1,2-disubstituted and 1,2,4-trisubstituted pyrrole derivatives were synthesized without racemization through the reaction of amino acid esters with suitable chloroenones. Subsequently, these substituted and unsubstituted pyrrole derivatives were subjected to cyclization reactions with BBr_3 (boron tribromide), resulting in the formation of new bicyclic pyrrole derivatives with good yields. This synthesis strategy stands out by providing a broader substrate scope and improved yields compared to existing methods in the literature.

Keywords: *Substituted pyrrole derivative; Chloroenone; BBr_3 cyclisation; Indolizine; Pyrrolizine*

1. Giriş

Pirol ve türevleri, heteroaromatik bileşiklerin bir üyesi olarak birçok doğal ürünün yapısında yer alır ve organik kimyada önemli bir yere sahiptir (Ragno vd., 2000; Liu vd., 2000; Caldarelli vd., 1999). Porfirin, hemin, klorofil gibi biyolojik açıdan kritik doğal ürünlerin yanı sıra alkaloidlerin ana bileşenini oluşturan piroller, tıp ve tarım alanlarında geniş bir uygulama alanına sahiptir (Haubmann vd., 1999; Dieter ve Yu, 2000). Özellikle biyolojik aktif olan 1,2,3,5-tetrasübstitüe pirol türevleri (Tanaka vd., 1980) çeşitli fizyolojik aktivite gösterirler. (Yates, 1984; Jones, 1992; Corvo ve Pereira, 2002; Lehuede, 1999). Bu bileşiklerin antibakteriyel (Daidone, 1980), antiviral (Almerico, 1998), antienflamatuar (Kaiser ve Glenn, 1972) ve antioksidan özelliklerinin yanı sıra sitokin aracılı hastalıkların inhibisyonunda etkili oldukları kanıtlanmıştır Son yıllarda, pirolizidin ve indolizidin alkaloidleri (Şekil 1), hem yapısal konformasyonları hem de güçlü biyolojik aktiviteleri nedeniyle total sentezde önemli bir hedef haline gelmiştir (Michael, 2004). Bu bileşikler, antienflamatuar ve antitümör ajanları gibi farmasötik aktivitelerle ilişkilendirilmiştir (Bashiardes vd., 2004).



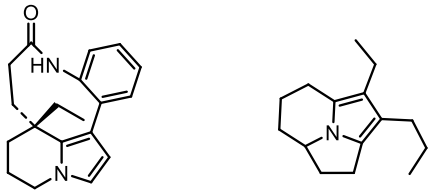
Şekil 1. Pirolizidin ve indolizidin alkaloidlerinin yapısı

Araştırmalar, bu tür alkaloidlerin biyolojik aktivitelerinin mekanizmalarını anlamak ve bunları farmasötik olarak kullanıma uygun hale getirmek amacıyla yoğunlaşmıştır. Aynı zamanda, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi ve mevcut tekniklerin daha geniş bir substrat aralığını kapsayacak şekilde optimize edilmesi de önemli bir hedef olmuştur. Bu bağlamda, yeni pirol türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, organik kimya ve ilaç geliştirme alanlarında dikkat çeken bir konu olmaya devam etmektedir.

Özellikle izole pirol halkası içeren alkaloidler; bitkiler, omurgasızlar, mantarlar ve bakteriler gibi çeşitli kaynaklarda ikincil metabolitler olarak tanımlanmıştır (Gossauer, 2003). Pek çok doğal ürün, pirol halkası içeren bisiklik veya polisiklik sistemlerden oluşur. Son zamanlarda antikanser alkaloid (-)-rhazinilam (1) ve

*Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Nuriye Tuna Subaşı e-posta /e-mail: tunasubasi@gmail.com

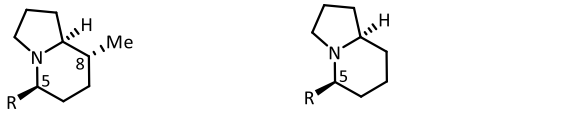
alkaloid myrmicarin (2) gibi pirol halkasının etkilenmediği doğal olarak oluşan 5,6,7,8-tetrahidroindolizidinler bulunmuştur.



Şekil 2. Antikanser alkaloid (-)-rhazinilam ve myrmicarin'in yapısı

Pirolizidin alkaloidleri geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir. Örneğin, polihidroksile pirolizidin alkaloidleri şeker taklitleridir ve potansiyel glikozidaz inhibitörleri olarak kabul edilirler, bu da onları kanser, diyabet ve viral enfeksiyonlar gibi hastalıkların tedavisi için umut verici ilaç adayları haline getirir (Harit ve Ramesh, 2016; Chen vd., 2018; Massicot vd., 2019; Tamariz vd., 2018). Bununla birlikte, bazı pirolizidinler kanserojen, hepatotoksik ve mutajenik etkiler göstermektedir. Bu oldukça toksik alkaloidler ve onların sentetik analogları, tarımda doğal pestisit olarak kullanılmaktadır (Hartmann ve Witte, 1995; Rizk, 1990; Mattocks, 1986; Wiedenfeld vd., 2008; Fu vd., 2004).

Son yıllarda, biyolojik özellikleri nedeniyle 5-sübstitüe indolizidinlere büyük ilgi duyulmaktadır. Trans 8-metil sübstitüenti içeren alkaloidler (3), dendrobatid kurbağalardan izole edilmiş olup nikotinik reseptör kanallarının en güçlü rekabetçi olmayan inhibitörleri olduğu bulunmuştur (Daly vd., 1991). Buna ek olarak, çeşitli mantarlara ve gram-pozitif bakterilere (Raub ve Cardellina, 1992) karşı antimikrobiyal özellikler gösteren 5-sübstitüe alkaloidler (4) de kurbağalardan izole edilmiştir (Daly, 1982; Daly vd., 1987; Tokuyama vd., 1987; Tokuyama vd., 1991). Bu bulgular, pirol ve indolizidin türevlerinin ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerinde potansiyel olarak önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.



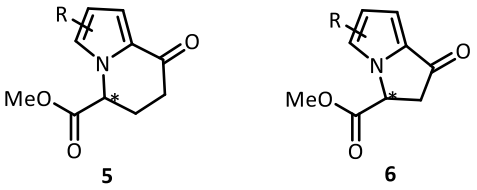
R=pentil, pentenil, pentinil — **3**

R=propil, dekenil, dekadienil, dekatrienil — **4**

Şekil 3. 5-sübstitüe indolizidinlerin yapısı

Literatürde doğal olarak oluşan 5-sübstitüe ve 5,8-disübstitüe indolizidinlerin sentezi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir; ancak bu yaklaşımlar genellikle bazı sınırlamalar içermektedir. Başlıca zorluklar arasında şunlar yer alır: (1) R yan zincirlerinin sentez sürecine erken dahil edilmesi analogların üretiminde zorluk yaratmakta; (2) düşük verimlilik nedeniyle birçok sentetik yolun uzun ve pratik olmayan bir süreç içermesi (Bond vd., 1993).

Bu nedenle, indolizidin alkaloidleri için yeni bir sentetik yol geliştirilmesi oldukça önemlidir. Bu bileşiklerin basit yapısı, sentetik yöntemlerin geliştirilmesi için uygun bir model oluşturmaktadır. Pirol türevlerinin kimyasal ve biyolojik açıdan önemi göz önüne alındığında, bu çalışmanın temel hedefi, kiral sübstitüe ve sübstitüe olmayan yeni pirol türevlerini tasarlamak ve bu türevlerin BBr_3 ile reaksiyonlarını gerçekleştirerek indolizidin benzeri **(5)** ve pirolizidin benzeri **(6)** yeni bisiklik pirol yapılarının sentezini sağlamaktır. Bu çalışmada, indolizidin ve pirolizidin benzeri yeni bisiklik pirol yapıların daha etkin ve verimli bir şekilde sentezine odaklanılmıştır.



Şekil 4. Yeni bisikilik pirol yapıları

2. Materyal ve Metot

Çalışma kapsamında kullanılan tüm reaktifler ve çözücüler kimyasal tedarikçilerden temin edildi. Çözücüler, reaktif sınıfında oldukları için ek saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı. IR spektrumları, Thermo Scientific Smart iTR cihazı kullanılarak elde edildi; NMR spektrumları ise Bruker DPX 400 cihazında kaydedildi. Kimyasal kaymalar (δ) ppm cinsinden rapor edildi. İç standartlar olarak $CHCl_3$ (^{1}H: δ = 7.27), $CDCl_3$ (^{13}C: δ = 77.0) ve CCl_4 (^{13}C: δ = 96.4) referans alındı.

Organik moleküllerin saflaştırılması, flash kolon kromatografisi yöntemiyle gerçekleştirildi. Bu işlem sırasında 40-63 µm gözenek boyutuna sahip silika jel (Merck, Kieselgel 60 Å) kullanıldı. Reaksiyonların ilerleyişi, ince tabaka kromatografisi (İTK) yöntemiyle takip edildi. İTK analizleri, reaksiyon ortamından alınan örneklerin silika jel 60F254 (Merck) ile kaplanmış alüminyum plakalar üzerine uygulanmasıyla gerçekleştirildi; spotlar 254 nm dalga boyunda UV ışığı altında gözlemlendi. 'Buharlaştırma' terimi, düşük basınç altında gerçekleştirilen çözücü uzaklaştırma işlemini ifade etmektedir.

2.1 Sübstitüe Olmayan Pirol Türevlerinin Sentezi için Genel Sentez Yöntemi

Sübstitüe olmayan pirol türevleri (5a ve 6a), daha önceki çalışmamızda belirtilen yöntem takip edilerek sentezlenmiştir (Demir, 2006). Amino asit esteri (10 mmol) 5 mL su içinde çözüldü. Bu çözeltiye, oda

sıcaklığında 2,5-dimetoksitetrahidrofuran (12 mmol), glasiyal asetik asit (4 mL) ve dikloroetan (30 mL) ilave edildi. Karışım, geri soğutucu altında 3 saat süreyle kaynatıldı. Reaksiyon, etil asetat-hekzan (1:3) çözücü sistemi kullanılarak ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, iki faz ayrıldı ve sulu faz üç kez $CHCl_3$ (kloroform) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, $MgSO_4$ (magnezyum sülfat) üzerinde kurutularak, çözücü indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, etilasetat/hekzan (1:3) karışımı kullanılarak flaş kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

2.2 Kloroenonların hazırlanması

Kloroenonlar, literatürde belirtilen yöntem takip edilerek hazırlandı (Barbry vd., 1993). Alüminyum klorür (55 mmol) oda sıcaklığında 110 mL diklorometan içinde çözüldü. Çözünmeyen alüminyum tuzu uzaklaştırılmak için çözelti hızlıca süzüldü. Daha sonra bu çözeltiye damla damla asit klorür (50 mmol) ilave edildi. Elde edilen homojen karışım, 0°C'ye soğutuldu ve sıcaklık korunarak, 20 dakika boyunca 20 mL diklorometan içinde çözünmüş doymamış bir bileşik (50 mmol) ilave edildi. Karışım, 0°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı ve ardından 10 g buz ve 10 g su karışımına döküldü. Oluşan çökelti, HCl (hidroklorik asit) kullanılarak çözüldü ve sulu faz, diklorometan ile ekstrakte edildi. Fazlar ayrıldıktan sonra, organik faz doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Karışım, renk yeşilden sarıya dönene kadar çalkalandı, ardından süzüldü, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Elde edilen ham ürün, herhangi bir ek saflaştırma yapılmadan sonraki aşamalarda kullanıldı.

2.3. 1,2-Disübstitüe ve 1,2,4-trisübstitüe Pirol Türevlerinin Sentezi için Genel Sentez Yöntemi

Sentez işlemi, amino asit hidroklorür (10 mmol) çözeltisinin 5 mL su içerisinde çözülmesiyle başlatıldı. Elde edilen çözeltiye sırasıyla 10 mmol kloroenon, 20 mmol trietilamin ve 15 mL benzen eklendi. Reaksiyon karışımı, geri soğutucu eşliğinde 3 saat süreyle kaynatıldı ve reaksiyonun ilerleyişi, etil asetat-hekzan (1:3 ve 1:5) çözücü sistemi kullanılarak ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve organik faz sulu fazdan ayrıldı. Sulu faz, 15 mL diklorometan ile iki kez ekstrakte edildi. Elde edilen organik fazlar birleştirildi, su ile yıkandı ve magnezyum sülfat ($MgSO_4$) üzerinde kurutuldu. Daha sonra organik faz, düşük basınç altında konsantre edildi. Elde edilen ham ürün, etil asetat/hekzan (1:7) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

2.4 İndolizin Yapılarının (5,6) ve Pirolizin Yapılarının (5,5) Sentezi için Genel Sentez Yöntemi

Pirol türevlerinin (10 mmol) kuru diklorometan (CH_2Cl_2, 30 mL) içinde hazırlanmış çözeltisi, buz-su banyosu kullanılarak 5°C'ye kadar soğutuldu. Bu çözeltiye, CH_2Cl_2 (diklorometan) içerisinde hazırlanmış bor tribromür (BBr_3, 3 mL) çözeltisi, damla damla ve kontrollü bir şekilde ilave edildi. Soğutma işlemi tamamlandıktan sonra karışım, oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırılmaya devam edildi. Ardından, reaksiyon soğutma eşliğinde birkaç dakika kuvvetlice karıştırılarak doymuş sulu sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) çözeltisi (10 mL) eklenerek sonlandırıldı. Elde edilen sulu faz, CH_2Cl_2 (diklorometan) ile ekstrakte edildi ve organik faz, magnezyum sülfat ($MgSO_4$) üzerinde kurutularak düşük basınç altında konsantre edildi. Elde edilen ham ürün, etil asetat/hekzan (1:3) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

2.4.1 Metil-7-okso-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indene-4-karboksilat (5a)

Renksiz yağımsı ürün %80 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.93 (dd, *J* = 4,04, 1,50 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 2,45, 1,59 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 4,03, 2,56 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 4,44, 3,03 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,53-2,39 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 185,7, 169,9, 130,4, 126,5, 114,5, 110,9, 56,4, 52,8, 33,1, 26,2. HRMS (ESI) $C_{10}H_{11}NO_3$ için hesaplanan, $[M + H]^+$: 193,0739, bulunan 193,0800.

2.4.2 Metil-1,3-dimetil-7-okso-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indene-4-karboksilat (5b)

Açık sarı yağımsı ürün %70 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5,82 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,66-2,43 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl^3$) δ (ppm): 183,3, 168,1, 131,6, 128,2, 124,3, 110,5, 51,7, 50,8, 31,1, 24,2, 11,4, 9,9. HRMS (ESI) $C_{12}H_{15}NO_3$ için hesaplanan $[M + H]^+$: 221,1052, bulunan 221,1099.

2.4.3 Metil-3-metil-7-okso-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-inden-4-karboksilat (5c)

Açık sarı yağımsı ürün %77 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,02 (d, *J* = 3,98 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 3,78 Hz, 1H), 4,93-4,82 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,78-2,38 (m, 4H), 2.2, (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 184,5, 171,7, 135,3, 126,8, 118,9, 108,0, 60,4, 52,2, 33,5, 26,2, 12,8. HRMS (ESI) $C_{11}H_{13}NO_3$ için hesaplanan $[M + H]^+$: 207,0895, bulunan 207,0963.

2.4.4 Metil-3-izopropil-7-okso-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-inden-4-karboksilat (5d)

Sarı yağımsı ürün %72 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,09 (d, *J* = 4,04 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* =

4,12 Hz, 1H), 5,12-4,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,86-2,60 (m, 4H), 2,60-2,38 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,52 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170,2, 154,7, 154,4, 112,8, 107,3, 53,6, 53,0, 52,1, 51,5, 32,6, 26,5, 25,8, 23,4, 22,2. HRMS (ESI) $C_{13}H_{17}NO_3$ için hesaplanan $[M + H]^+$: 235,1208, bulunan 235,1292.

2.4.5 Metil-8-okso-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-5-karboksilat (5e)

Turuncu yağımsı ürün %70 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,53-7,25 (m, 5H), 6,91 (d, *J* = 4,09 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 4,11 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 8,94, 3,46 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,43-2,11 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 185,4, 171,8, 149,5, 132,8, 129,5, 128,6, 127,7, 126,7, 119,9, 113,2, 60,3, 51,8, 33,8, 26,1. HRMS (ESI) $C_{16}H_{15}NO_3$ için hesaplanan $[M + H]^+$: 269,1052, bulunan 269,1106.

2.4.6 Metil-3-okso-1,2,3,6a-tetrahidropentalen-1-karboksilat (6a)

Renksiz yağımsı ürün %85 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,10 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 3,98, 0,88 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,95, 2,39 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 8,40, 4,10 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,24, (ddd, J_1 = 22,28, J_2 = 18,18, J_3 = 6,26 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 186,2, 169,2, 132,3, 123,8, 117,4, 108,3, 55,3, 53,1, 43,1. HRMS (ESI) $C_9H_9NO_3$ için hesaplanan $[M + H]^+$: 179,0582, bulunan 179,0515.

2.4.7 Metil-4,6-dimetil-3-okso-1,2,3,6a-tetrahidropentalen-1-karboksilat (6b)

Açık sarı yağımsı ürün %70 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6,38 (s, 1H), 4,05 (q, *J* = 7.12 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,15 (ddd, *J* = 21,25, J_2= 18,00, J_3 = 6,06 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 187,7, 170,1, 142,1, 133,6, 132,5, 117,1, 66,1, 54,6, 43,7, 13,5, 12,7. HRMS (ESI) $C_{11}H_{13}NO_3$ için hesaplanan $[M + H]^+$: 207,0895, bulunan 207,0824.

2.4.8 Metil-6-metil-3-okso-1,2,3,6a-tetrahidropentalen-1-karboksilat (6c)

Açık sarı yağımsı ürün %71 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6,64 (d, *J* = 3,91 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 3,77 Hz, 1H), 4,94 (dd, J_1 = 8,85, J_2 = 3,24 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,15 (ddd, *J* = 21,25, J_2= 18,00, J_3 = 6,06 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 186,2, 169,7, 134,8, 131,3, 116,5, 109,1, 53,9, 52,9, 44,1, 11,7. HRMS (ESI) $C_{10}H_{11}NO_3$ için hesaplanan $[M + H]^+$: 193,0739, bulunan 193,0684.

2.4.9 Metil-6-izopropil-3-okso-1,2,3,6a-tetrahidropentalen-1-karboksilat (6d)

Sarı yağımsı ürün %69 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,06 (d, *J* = 4,12 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 4,13 Hz, 1H), 5,08-4,87 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,94-2,59 (m, 2H), 2,59-2,43 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 6,46 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 186,2, 169,7, 134,8, 131,3, 116,5, 109,1, 53,9, 52,9, 44,1, 11,7. HRMS (ESI) $C_{12}H_{15}NO_3$ için hesaplanan $[M + H]^+$: 221,1052, bulunan 221,1122.

2.4.10 Metil-3-okso-6-fenil-1,2,3,6a-tetrahidropentalen-1-karboksilat (6e)

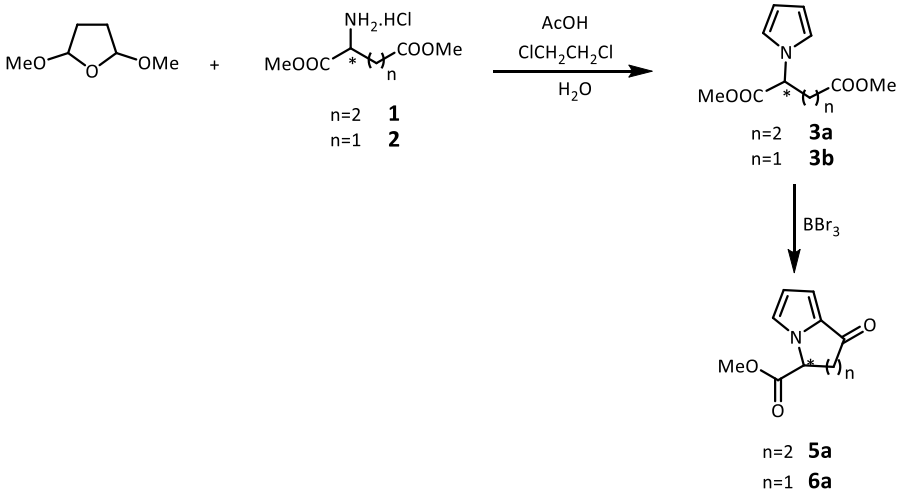
Turuncu yağımsı ürün %69 verimle elde edildi. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,46-7,15 (m, 5H), 6,81 (d, *J* = 4,05 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 4,06 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 8,75, 3,24 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,99 (dtd, *J* = 24,63, 17,33, 4,33 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 185,7, 169,5, 137,7, 133,3, 130,9, 130,1, 128,9, 128,6, 128,3, 126,8, 116,7, 109,4, 55,4, 52,7, 43,8. HRMS (ESI) $C_{15}H_{13}NO_3$ için hesaplanan $[M + H]^+$: 255,0895, bulunan 255,0945.

3. Bulgular

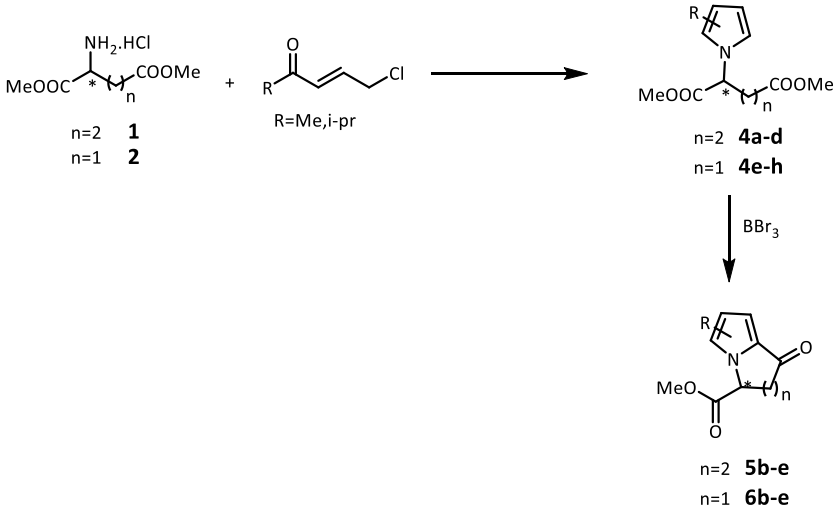
Çalışmanın ilk aşamasında, amino asit esterleri dimetoksitetrahidrofuran ile reaksiyona sokularak, literatürde yaygın olarak kullanılan bir yöntemle (Chadwick ve Hodgson, 1983) bilinen sübstitüe olmayan pirol türevleri (3a ve 3b) sentezlendi (Jefford vd., 1996). Sübstitüe pirol türevleri ise amino asit esterlerinin kloroenonlarla reaksiyonu sonucu elde edildi. Elde edilen bu sübstitüe pirol türevlerinden beş tanesi yeni olup üç tanesi (4e, 4f ve 4g) literatürde mevcuttur (Demir vd., 2001). Bu süreçte, L-glutamik asit metil ester hidroklorür, L-aspartik asit metil ester hidroklorür ve çeşitli kloroenonlar kullanıldı. Elde edilen tüm pirol türevleri kiral yapıdadır; çünkü sentez işlemi, kiral başlangıç maddeleri olan (L)-glutamik asit metil ester hidroklorür ve (L)-aspartik asit metil ester hidroklorür üzerinden gerçekleştirildi. Optik rotasyon ölçümleri, pirol halkasının oluşumu sırasında rasemizasyon meydana gelmediğini doğrulamaktadır.

Elde edilen sübstitüe ve sübstitüe olmayan pirol türevleri, BBr_3 (bor tribromür) ile muamele edilerek %75-85 verimle bisiklik pirol türevlerine dönüştürüldü. Elde edilen bisiklik pirol türevlerinden iki tanesi (5a ve 6a) literatürde mevcut olup (Bond vd., 1993; Jefford vd., 1994) sekiz tanesi yenidir. Sentetik stratejimiz Şekil 5 ve 6'da detaylı olarak sunulmaktadır. Siklizasyon aşaması için alternatif bir yöntem de test edildi. Bu yöntemde, pirol türevlerinin susuz metanoldeki çözeltisinden 3 saat boyunca kuru HCl (hidroklorik asit) gazı geçirildi. Ancak reaksiyonun tamamlanmasının ve saflaştırma işleminin ardından, bisiklik pirol bileşiği %50 verimle elde edildi ki bu, BBr_3 (bor tribromür) yöntemiyle kıyaslandığında düşük bir verimdir. Dolayısıyla, siklizasyon aşamasında BBr_3 (bor tribromür) yöntemi tercih edildi. Reaksiyon sırasında, ester-C pozisyonundaki kiralite korunmaktadır. Karakterizasyon sonuçlarına göre, ^{1}H-NMR spektrumunda

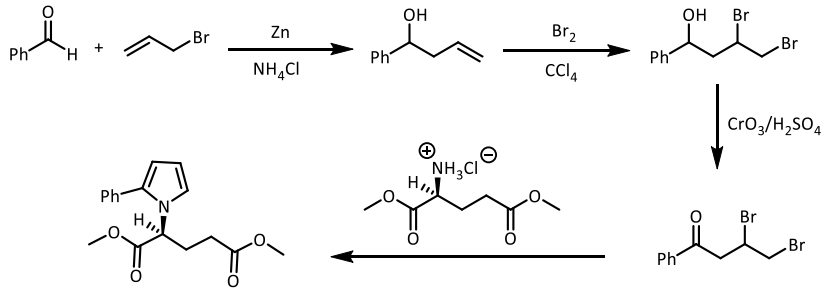
pirol halkasına ait 6.21-6.90 ppm aralığında, amino asidin kiral merkezini işaret eden 4.88-4.93 ppm aralığında ve OCH_3 (metoksi) grubuna karşılık gelen 3.50-3.65 ppm aralığında sinyaller gözlemlendi. IR spektrumunda, keton ve ester gruplarına ait karbonil absorpsiyonları sırasıyla 1730 cm^{-1} ve 1755 cm^{-1} dalga boylarında tespit edildi. ^{13}C-NMR spektrumunda, her iki gruba ait C=O (karbonil grubu) sinyalleri pirol türevlerinde net bir şekilde görüldü, ancak siklizasyon ürünü spektrumunda bir ester grubuna ait sinyal kayboldu.Bisiklik 5,5 ve 5,6 sistemlerinin kiralitesi, başlangıç maddesi olarak kullanılan amino asitlerin kiral yapısından kaynaklanmaktadır. R grubu farklı pozisyonlarda yer alabilmekte, bu da yöntemin çok yönlülüğünü açıkça göstermektedir. Temsili örnekler Çizelge 1'de verilmektedir. 2-Fenil sübstitüe pirol türevinin sentezi sırasında önemli bir sorunla karşılaşıldı. Fenil sübstitüe kloroenon, sentez sürecinde kullanılamadı; çünkü $AlCl_3$ (alüminyum klorür) varlığında allil klorür ile benzoil klorürün reaksiyonu sonucunda hedeflenen kloroenon, oldukça düşük bir verimle (%4-6, ^1H-NMR) elde edildi. Bu durum, 2-fenil pirol türevinin sentezi için alternatif bir yöntemin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu amaçla, dibromo bir bileşik kullanılarak yeni bir sentetik yol geliştirildi. Şekil 7'de gösterildiği üzere, benzaldehit, literatürde tanımlanan bir yöntemle (Demir vd., 2001) allil bromür ile reaksiyona sokuldu ve %75 verimle alkol sentezlendi.



Şekil 5. Sübstitüe olmayan bisiklik pirol türevlerinin genel reaksiyon şeması

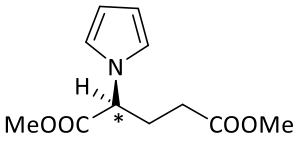
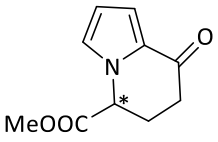
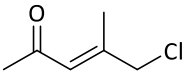
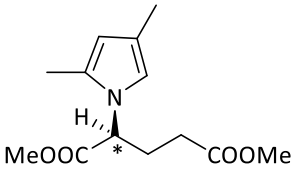
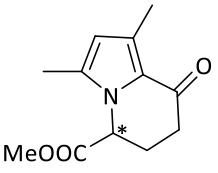
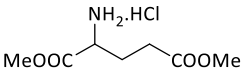
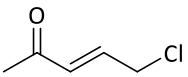
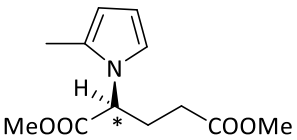
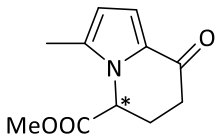
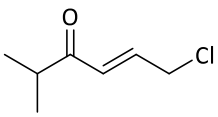
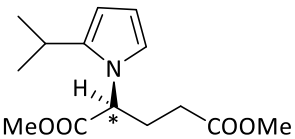
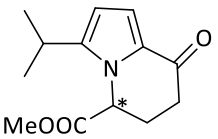
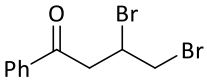
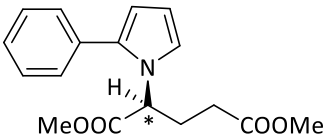
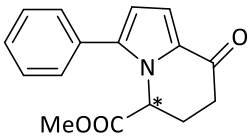
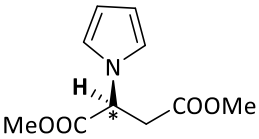
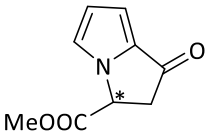
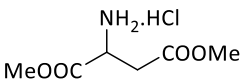
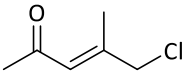
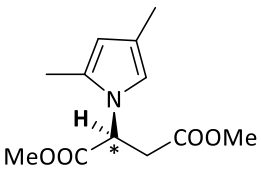
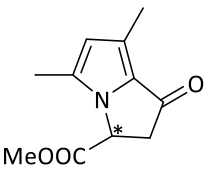
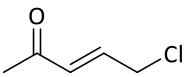
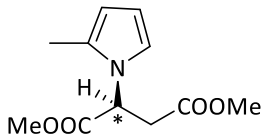
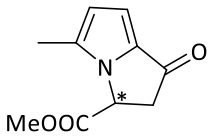


Şekil 6. Sübstitüe bisiklik pirol türevlerinin genel reaksiyon şeması

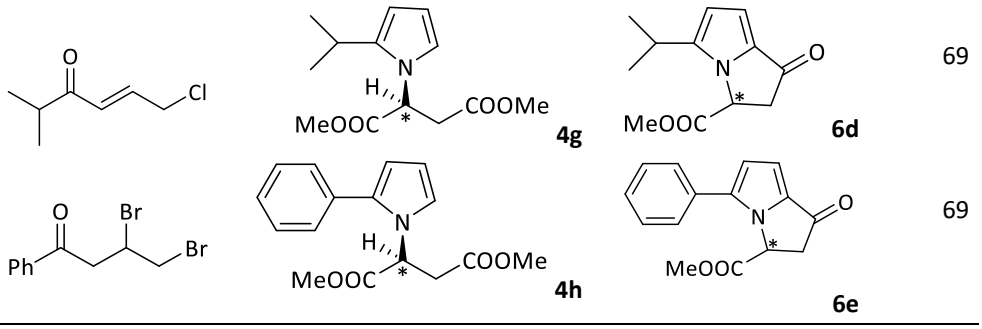


Şekil 7. (L)-glutamik asit metil esterden fenil-sübstitüe pirol türevinin hazırlanması

Çizelge 1. Sentezlenen bisiklik pirol türevleri

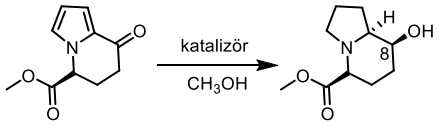
Amino asit esterleri	Kloroenonlar	Piroller	Bisiklik pirol türevleri	Verim %
	-	 **3a**	 **5a**	80
		 **4a**	 **5b**	70
 **1**		 **4b**	 **5c**	77
		 **4c**	 **5d**	72
		 **4d**	 **5e**	70
	-	 **3b**	 **6a**	85
 **2**		 **4e**	 **6b**	70
		 **4f**	 **6c**	71

Çizelge 1. (devam) Sentezlenen bisiklik pirol türevleri



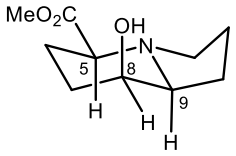
Alkolün bromlanması sonrasında elde edilen dibromo alkol, CrO_3 (krom trioksit) kullanılarak oksitlendi ve hedeflenen dibromo bileşiği %80 verimle sentezlendi. Daha sonra, bu dibromo bileşiği, benzen ve su karışımı içinde trietilamin varlığında (L)-glutamik asit metil ester hidroklorür ile birlikte 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı ve böylece 2-fenil sübstitüe pirol türevi elde edildi. Benzer bir reaksiyon, (L)-aspartik asit metil ester hidroklorür kullanılarak gerçekleştirildi ve 2-fenil sübstitüe pirol türevi başarıyla sentezlendi.

Sentezlenen (5,6) ve (5,5) bisiklik ürünlerin indolizidin türevlerine dönüştürülüp dönüştürülemeyeceğini değerlendirmek amacıyla seçici bir hidrojenasyon deneyi gerçekleştirildi. Bu amaçla, (5,6) bisiklik sistemi, bir Paar shaker hidrojenatörü kullanılarak hidrojenasyon işlemine tabi tutuldu. Deneyde, literatürde tanımlanmış üç farklı yöntem test edildi: Pd/C (palladyum/karbon) ile asetik asit, H_2SO_4 (sülfürik asit) ile metanol ve Rh/Al_2O_3 (rodyum/alüminyum oksit) katalizörlerinin kullanımı (Şekil 8).



Şekil 8. Bisiklik sistemin hidrojenasyonu

Yapılan deneyler sonucunda, Pd/C (palladyum/karbon), asetik asit ve Rh/Al_2O_3 (rodyum/alüminyum oksit) katalizörlerinin kullanıldığı hidrojenasyon işlemleri başarılı oldu ve hidrojenlenmiş (5,6) indolizidin türevi elde edildi. Literatürdeki verilere göre **5a** bileşiğinin (Bond vd., 1993), C-8 pozisyonundaki stereokimyanın kullanılan katalizöre bağlı olarak değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Rodyum katalizörü, Şekil 9'da gösterildiği üzere, siklik bileşiğin (S)-alkol türevini üretirken, paladyum katalizörü indolizidinin tam indirgenmesine yol açmaktadır. Elde edilen ürünün IR ve ^{1}H-NMR spektrumları, C-5, C-8 ve C-9 pozisyonları arasındaki relatif stereokimyanın literatürdeki beklentilerle uyumlu olduğunu doğrulamaktadır.



Şekil 9. Metil 8-hidroksioktahidroindolizin-5-karboksilat

IR spektrumunda, 2810 cm^{-1}'de gözlemlenen Bohlmann bantlarının varlığı, azot atomunun ortaklanmamış elektronları ile 9-H'nin aksiyal bir pozisyonda yer aldığı trans-halkalı bir bağlantıya işaret etmektedir. Bunun yanı sıra, ^{1}H-NMR spektrumunda, 8-H protonunun trans-bağlanmalar göstermemesi ve çözülmemiş çoklu piklerin dar çizgi genişliği (yaklaşık 8 Hz) ile belirginleşmesi, bu protonun ekvatoryal bir pozisyonda bulunduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Bond vd., 1993).

4. Sonuçlar ve Tartışma

Bu çalışmada, doğal olarak oluşan 5-sübstitüe ve 5,8-disübstitüe indolizidin türevlerinin fonksiyonelleştirilmesine olanak tanıyan yeni bisiklik kiral pirol türevlerinin asimetrik sentezi başarıyla gerçekleştirildi. Sunulan yöntem, birçok açıdan önemli avantajlar sunmaktadır:

1. Başlangıç malzemeleri olan L-glutamik asit metil ester ve L-aspartik asit metil ester kolayca temin edilebilmekte ve ekonomik açıdan uygun maliyetlidir.
2. Elde edilen bisiklik bileşiklerdeki R grubu (COOMe) kolaylıkla modifiye edilebilir, bu da türev üretiminde esneklik sağlamaktadır.
3. Seçici hidrojenasyon reaksiyonlarının kullanımıyla 5-sübstitüe veya 5,8-disübstitüe indolizin alkaloidleri etkin bir şekilde üretilebilmektedir.

Buna ek olarak, bileşiklerin 8. pozisyonunda yer alan sübstitüent (örneğin, OH grubu), nükleofillerle reaksiyona girerek çeşitli analog bileşiklerin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu özellikler, yöntemin hem kimyasal çeşitlilik açısından hem de endüstriyel uygulamalarda potansiyel taşıyan bir sentetik strateji olduğunu göstermektedir.

Etik Standartlar Bildirgesi

Bu çalışma Prof.Dr. Ayhan S. DEMİR danışmanlığında Nuriye Tuna SUBAŞI tarafından 2011 tarihinde tamamlanan "Novel synthetic methodologies for heterocycles as building blocks in drug synthesis" başlıklı doktora (Tez no: 286194) tezinden türetilmiştir.

Yazar tüm etik standartlara uyduğunu beyan eder.

Yazarlık Katkı Beyanı

Yazar: Konsept, Araştırma, Çalışma Tasarımı, Deneysel Analiz ve Karakterizasyon, Yazım-orijinal taslak.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarın bu makalenin içeriğiyle ilgili olarak beyan edeceği hiçbir çıkar çatışması yoktur.

Verilerin Kullanılabilirliği

Bu çalışma sırasında oluşturulan veya analiz edilen tüm veriler, yayınlanan bu makaleye dahil edilmiştir.

Teşekkür

Prof. Dr. Ayhan S. Demir'in (Orta Doğu Teknik Üniversitesi) finansal desteğine minnetle teşekkür ederim. Bu makale Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR'in (1950-2012) anısına ithaf edilmiştir. Dedicated to the memory of Prof. Dr. Ayhan S. DEMIR (1950-2012).

5. Kaynaklar

Almerico, A.M., Diana, P., Barraja, P., Dattolo, G., Mingoia, F., Loi, A.D., Scintu, F., Millia, C., Puddu, I. and La Colla, P., 1998. Glycosidopyrroles Part 1. Acyclic derivatives: 1-(2-hydroxyethoxy) methylpyrroles as potential anti-viral agents. *Farmaco*, **53**, 33-40. https://doi.org/10.1016/S0014-827X(97)00002-5

Barbry, D., Faven, C. and Ajana, A., 1993. Acylation of Unsaturated Halides, Alcohols, Esters and Ketones. *Synth. Commun*., **23**(19), 2647-2658. https://doi.org/10.1080/00397919308013794

Bond, T.J., Jenkins, R., Ridley, A.C. and Taylor, P.C. 1993. Efficient asymmetric synthesis of indolizidine building blocks. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2241-2242. https://doi.org/10.1039/P19930002241

Caldarelli, M., Habermann, J. and Ley, S.V., 1999. Clean five-step synthesis of an array of 1,2,3,4-tetra-substituted pyrroles using polymer-supported reagents. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 107-110. https://doi.org/10.1039/A809345H

Chadwick, D.J. and Hodgson, S.T., 1983. The protecting–directing role of the trityl group in syntheses of pyrrole derivatives: efficient preparations of 1-*H*-pyrrole-3-carboxylic acid and 3-acyl-, 3-amino-, and 3-bromo-1-tritylpyrroles. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 93-102. https://doi.org/10.1039/P19830000093

Chen, L., Huang, S., Li, C.Y., Gao, F. and Zhou, X.L., 2018. Pyrrolizidine alkaloids from *Liparis nervosa* with antitumor activity by modulation of autophagy and apoptosis. *Phytochemistry*, 147-155. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.06.001

Corvo, M.C. and Pereira, M.A., 2002. A radical approach towards indolizidine 167B. *Tetrahedron Lett*., **43**, 455-458. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)02189-X

Daidone, G., Maggio, B. and Schillari, D., 1990. Salicylanilide and its heterocyclic analogs: comparative study of their antimicrobial activity. *Pharmazie*., **45**, 441-442.

Daly, J.W., 1982. Alkaloids of Neotropical Poison Frogs (Dendrobatidae). Fortschr. *Chem. Naturst*., **41**, 205. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8656-5_6

Daly, J.W., Myers, C.W. and Whittaker, N., 1987. Further classification of skin alkaloids from neotropical poison frogs (dendrobatidae), with a general survey of toxic/noxious substances in the amphibia. *Toxicon*, **25**, 1023-1095. https://doi.org/10.1016/0041-0101(87)90265-0

Daly, J.W., Nishizawa, Y., Padgett, W.L., Tokuyama, T., Smith, A.L., Holmes, A.B., Kibayashi, C. and Aronstam, R.S., 1991. 5,8-Disubstituted indolizidines: A new class of noncompetitive blockers for nicotinic receptor-channels. *Neurochem. Res*., **16**, 1213-1218. https://doi.org/10.1007/BF00966698

Demir, A.S., Akhmedov, I.M., Sesenoglu, O., Alpturk, O., Apaydin, S., Gercek, Z. and Ibrahimzade, N., 2001. Conversion of homochiral amines, β-amino alcohols and α-amino acids to their chiral 2-substituted pyrrole derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1162-1167. https://doi.org/10.1039/B008317H

Demir, A.S., Subasi, N.T. and Sahin, E., 2006. Intermolecular one-pot cyclization of formyl-pyrroles of amino acid esters with norephedrine: stereoselective routes to new tricyclic pyrrole–pyrazine–oxazole fused structures. *Tetrahedron:Asymmetry*, **17**, 2625-2631. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.09.020

Dieter, R.K. and Yu, H., 2000**.** A Facile Synthesis of Polysubstituted Pyrroles. *Org. Lett.*, **2**, 2283-2286. https://doi.org/10.1021/ol006050q

Fu, P.P., Xia, Q., Lin, G. and Chou, M.W., 2004. Pyrrolizidine Alkaloids—Genotoxicity, Metabolism Enzymes, Metabolic Activation, and Mechanisms. *Drug Metab. Rev.*, **36**, 1-55. https://doi.org/10.1081/DMR-120028426

Gossauer, A., 2003. Monopyrrolic Natural Compounds Including Tetramic Acid Derivatives. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod*., **86**, 9-16. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6029-9_1

Harit, V.K. and Ramesh, N.G., 2016. Amino-functionalized iminocyclitols: synthetic glycomimetics of medicinal interest. *RSC Adv.*, **6**, 109528- 109607. https://doi.org/10.1039/C6RA23513A

Hartmann, T. and Witte, L., 1995. Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives. Pelletier, S.W. (Ed.), Pergamon, pp. 155-233.

Haubmann, C., Hubner, H. and Gmeiner, P., 1999. Piperidinylpyrroles: Design, synthesis and binding properties of novel and selective dopamine D4 receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 3143-3146. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00540-5

Jefford, C.W., Thornton, S.R. and Sienkiewicz, K., 1994. An enantiospecific entry to indolizidines by intramolecular acylation of N-pyrrole esters. *Tetrahedron Letters*, **35**(23), 3905-3908. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76698-6

Jefford, C.W., de Villedon de N.F., and Sienkiewicz, K., 1996. The synthesis of chiral 1-(1H-pyrrole) derivatives. *Tetrahedron:Asymmetry*, **7**(4), 1069-1076. https://doi.org/10.1016/0957-4166(96)00111-5

Jones R.A., 1992. In Pyrroles Part II, The synthesis, Reactivity and Physical Properties of Substituted Pyrroles. Wiley and Sons, New York.

Kaiser, D.G. and Glenn, E.M., 1972. Correlation of Plasma 4,5-Bis (p-methoxyphenyl)-2-phenylpyrrole-3-acetonitrile Levels with Biological Activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **61**, 1908-1911. https://doi.org/10.1002/jps.2600611205

Lehuede, J., Fauconneau, B., Barrier, L., Ourakow, M., Piriou, A. and Vierfond, J.M., 1999. Synthesis and antioxidant activity of new tetraarylpyrroles. *Eur. J. Med. Chem*., **34**, 991-996. https://doi.org/10.1016/S0223-5234(99)00111-7

Liu, J., Yang, Q., Mak, T.C. and Wong, H.N.C., 2000. Highly Regioselective Synthesis of 2,3,4-Trisubstituted 1*H*-Pyrroles: A Formal Total Synthesis of Lukianol A. *J. Org. Chem*., **65**, 3587-3595. https://doi.org/10.1021/jo9915224

Massicot, F., Messire, G., Vallee, A., Vasse, J.L., Py, S. and Behr, J.B., 2019. Regiospecific formation of sugar-derived ketonitrone towards unconventional *C*-branched pyrrolizidines and indolizidines. *Org. Biomol. Chem*., **17**, 7066-7077. https://doi.org/10.1039/C9OB01419E

Mattocks, A.R., 1986. Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids. Academic Press.

Michael, J.P., 2004. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. *Nat. Prod. Rep*., **21**, 625. https://doi.org/10.1039/B413748P

Ragno, R., Marshall, G., Di Santo, R., Costi, R., Massa, S., Rompei, R. and Artico M., 2000. Antimycobacterial pyrroles: synthesis, anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and QSAR studies. *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 1423-1432. https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00061-4

Raub, M.F. and Cardellina, J. H., 1992. The piclavines, antimicrobial indolizidines from the tunicate Clavelina picta. *Tetrahedron Lett*., **33**, 2257-2260. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)74183-9

Rizk, A.F., 1990. Naturally Occurring Pyrrolizidine Alkaloids, CRC Press.

Tamariz, J., Burgueno-Tapia, E., Vazquez, M.A. and Delgado, F., 2018. The Alkaloids: Chemistry and Biology. Knolker, H.J. (Ed.), Academic Press, vol. 80, pp. 1-314.

Tanaka, T., Oba, T., Okamure, N., Watanabe, K., Kurozumi, S. and Naruchi, T., 1980. A Convenient Synthesis of 1, 2, 5-Trisubstituted 3-Benzoylpyrroles. *Synthetic Commun*., **10**(10), 773-789. https://doi.org/10.1080/00397918008061842

Tokuyama, T., Nishimori, N., Shimada, A., Edwards, M.W. and Daly J.W., 1987. New classes of amidine, indolizidine and quinolizidine alkaloids from a poison-frog, dendrobates pumilio (dendrobatidae). *Tetrahedron*, **43**, 643-652. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89998-1

Tokuyama, T., Tsujita, T., Garraffo, H.M., Spande, T.F. and Daly, J.W., 1991. Alkaloids from dendrobatid poison frogs: Further pumiliotoxins and allopumiliotoxins and a reassignment of the keto function in pumiliotoxin 307F. *Tetrahedron*, **47**, 5415-5424. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80975-3

Wiedenfeld, H., Roeder, E., Bourauel, T. and Edgar, J., 2008. Pyrrolizidine Alkaloids: Structure and Toxicity. V&R Unipress.

Yates, F.S., 1984. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry Boulton. A.J., McKillop, A., Eds., Pergamon: Oxford, Vol 2, Part 2A, pp 511.