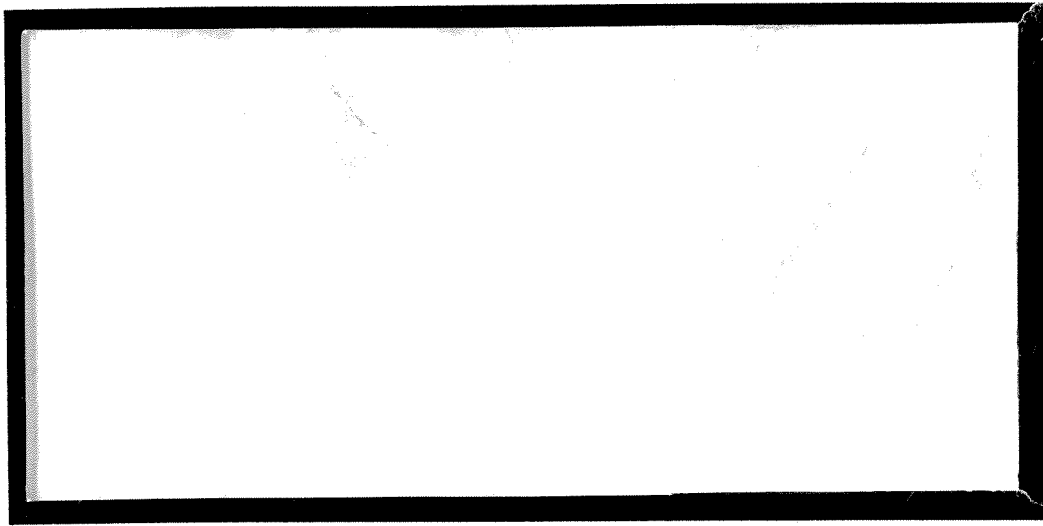


2000-149



TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY



Temel Bilimler Araştırma Grubu
Basic Sciences Research Grant Committee

DOĞAL ÜRÜN VE İLAÇ YAPISINDA
BULUNAN PİROLİDİN TÜREVLERİNİN
ASİMETRİK SENTEZİ

TBAG-1612

Y. Doç. Dr. Özdemir DOĞAN
Ar. Gör. Hasan KOYUNCU
Ar. Gör. Ümit KANIŞKAN

ODTÜ-Kimya Bölümü Aralık 1999

ÖNSÖZ

Birçok ilaç, doğal ve doğal olmayan ürünlerin yapısında bulunan pirolidin türevleri göstermiş oldukları biyolojik aktiviteden dolayı ve ayrıca son zamanlarda çok popüler olan asimetrik sentez yöntemlerinde çok iyi kiral yönlendirici (ligand) özelliği göstermelerinden dolayı literatürde büyük öneme sahiptirler. Bu yüzden pirolidin türevlerinin sentezlenmesinde sürekli yeni yöntemler geliştiriliyor. Yöntemler içerisinde yaygın olarak kullanılanlardan biri azometin yilidlerin değişik dipolarofillerle vermiş olduğu 1,3-dipolar halkasal tepkimeleridir. **TÜBİTAK** desteğiyle yapılan bu projede daha önce literatürde uygulanmamış koşullarda azometin yilidlerin 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimeleriyle pirolidin türevlerinin sentezleri gerçekleştirildi.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Öz	1
Abstract	1
Proje Ana Metni	1
Sonuç	9
DeneySEL Kısım	10
1,3-Dipolar halkasal katılma tepkimelerinde kullanılan genel prosedür	10
Referanslar	13

TABLolar

Tablo1. 1,3-Diplar Halkasal Katılma Tepkimeleri	3
---	---

ŞEKİLLER

Şekil 1	3
Şekil 2	4
Şekil 3	4
Şekil 4	5
Şekil 5	6
Şekil 6	6
Şekil 7	7
Şekil 8	8
Şekil 9	9

ÖZ

Pirolidin türevlerinin sentezinde ilk defa dietilçinko Lewis asidi olarak denenerek yeni bir metod geliştirildi. Glisin metil esteri ile bezaldehit veya anisaldehyt refluks altında Dean-Stark düzeneği kullanılarak kondanse edilip Schiff bazlar (iminler) oluşturuldu. Daha sonra tepkime ortamına dietilçinko (Et_2Zn) ve dipolarofil sıra ile eklendi. Schiff bazın imin totomerizasyonu sonucu oluşan ara ürün azometin yilid (ilür) dipolarofillerle 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimesi vererek pirolidin türevlerini oldukça iyi verimlerle ve seçiciliklerle oluşturdu. Kullanılan dipolarofillerden simetrik yapıya sahip dimetil maleat ve N-metilmaleimid tek bir halkasal katılma ürünü oluşturdu. Simetrik olmayan yapıya sahip olan dipolarofillerden metil akrilat ve akrilonitril tek regioisomer oluşturmasına rağmen akrilonitril *endo-ekzo* seçiciliğinin düşük olmasından dolayı iki stereoisomer oluşturdu.

ABSTRACT

In the synthesis of pyrrolidine derivatives, diethylzinc was tried for the first time as the Lewis acid and a new method was developed. Glycine methyl ester was condensed with benzaldehyde or anisaldehyde to form Schiff bases (imines). After that diethylzinc (Et_2Zn) and dipolarophile were added to the reaction flask respectively. Azomethine ylide formed by the imine tautomerization of the Schiff base underwent 1,3-dipolar cycloaddition reactions with dipolarophiles to yield pyrrolidine derivatives in good yields and selectivities. Dipolarophiles having a symmetrical structure like dimethyl maleate and N-methylmaleimid gave only one cycloaddition product. Unsymmetrical dipolarophiles methyl acrylate and acrylonitrile gave only one regioisomer but due to the lower *endo-exo* selectivity acrylonitrile gave two stereoisomers.

PROJE ANA METNİ

Pirolidin türevleri bir çok doğal ürün¹ (kainik asit türevleri,² cephalotoxin³ gibi) ve ilacın⁴ (quinocarcin,⁵ bulgecinines⁶ gibi) yapısında bulunmalarından ve ayrıca çok iyi kiral yönlendiriciler⁷ (kiral ligand) olmalarından dolayı literatürde büyük öneme sahiptirler. Bu yüzden araştırmacılar bu tür yapıların sentezlenmesi için yeni, uygulaması kolay metodlar geliştirmek için büyük bir çaba içerisindedirler. Pirolidin

türevlerinin asimetric sentezinde çok yaygın olarak kullanılan yöntemlerden bir tanesi azometin yilidlerin dipolarofillere 1,3-dipolaral halkasal katılmasıdır.⁸ Bu yöntem üç şekilde uygulanmıştır. Birincisi kiral dipolarofillerin kiral olmayan azometin yilidlere 1,3-dipolar halkasal katılması.⁹ İkincisi kiral azometin yilidlerin kiral olmayan dipolarofillere 1,3-dipolar halkasal katılması.¹⁰⁻¹² Üçüncüsü ise Lewis asidi ve kiral yönlendirici bulunan ortamda azometin yilidlerin dipolarofillere 1,3-dipolar halkasal katılması.^{13,14}

Birinci yöntemde kiral yönlendiriciler dipolarofillere bağlanmış ve pirolidinler %95'in üzerinde diastereoseçicilikle sentezlenmiştir. Çok iyi sonuçlar alınmış olmasına rağmen bu yöntem akrilat türevi dipolarofillerle sınırlı olduğu için uygulama alanında sınırlı olmuştur. İkinci yöntemde ise kiral yönlendiricilerin başlangıç maddesi olan glisin türevlerine bağlanmasıyla gerçekleştirilen yöntemdir. Bu yöntem birincisine göre daha geniş uygulanabilirliği olan bir yöntem olmasıyla birlikte seçicilik (%80-%90) ve verim (%70-80) açısından istenilen düzeye ulaşamamıştır.

Üçüncü yöntem ise son zamanlarda popülerlik kazanan Lewis asidi ve kiral yönlendirici bulunan ortamda yapılan azometin yilidlerin dipolarofillere 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimeleridir. Bu yöntemde AgNO₃, AgOAc, LiBr, ZnBr₂, MgBr₂·OEt₂, CoCl₂, MnBr₂ ve Ti(OⁱPr)₃Cl gibi Lewis asitlerin katalizörlüğünde 1,3-dipolar halkasal katılma denenmiş ancak verim %70 civarında stereoseçicilikte %80 civarında olmuştur. Yine aynı Lewis asitleriyle değişik kiral yönlendiriciler denenmiş, fakat kiral ligand miktarı başlangıç maddesine göre iki katı gibi çok yüksek oranda tutulmuştur. Kiral ligand miktarı bu oranın altına düştüğünde hem verim hem stereoseçicilik düşmüştür.

Bu projede yukarıda belirtilen üçüncü yönteme yönelik metod geliştirerek pirolidinlerin yüksek verim ve seçicilikle sentezlenmesi amaçlanmıştır. İlk olarak daha önce bu tür tepkimelerde kullanılmamış Lewis asitler (MeAlCl₂, Me₃Al ve Et₂Zn) denendi ve en iyi verim ve seçiciliğin elde edildiği Lewis asidin Et₂Zn olduğu tespit edildi. İkinci parametre olarak farklı aldehytler (benzaldehyt, anisaldehyt ve formaldehyt) denendi bunlar içerisinde aromatik olanların iyi sonuçlar verdiği gözlemlendi. Son parametre olarak farklı dipolarofiller denendiğinde ise yapısında

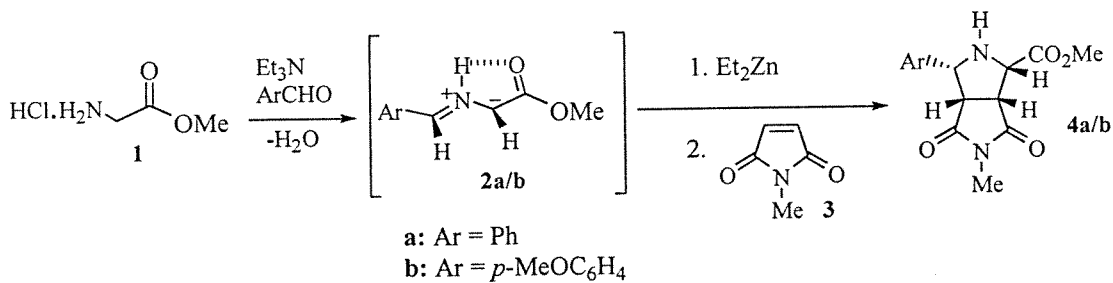
elektron çeken gruplar bulunduran dipolarofillerin hepsinin bu tür tepkimelerde çok iyi oldukları ortaya çıktı. Azometin yilidlerin 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimelerinde Lewis asidi olarak Et₂Zn, aldehit olarak benzaldehit ve anisaldehit ve dipolarofil olarak N-metilmaleimid, dimetilmaleat, metil akrilat ve akrilonitril seçildi. Bu bileşenlerle gerçekleştirilen tepkimelerin sonuçları Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. 1,3-Dipolar Halkasal Katılma Tepkimeleri

Tepkime	Azometin yilid	Dipolarofil	Halkasal Katılma ürünü	Verim(%)
1	2a	3	4a	90
2	2b	3	4b	92
3	2a	6	7a	75
4	2b	6	7b	78
5	2a	8	9a	70
6	2b	8	9b	72
7	2a	11	12a/13a	85
8	2b	11	12b/13b	90

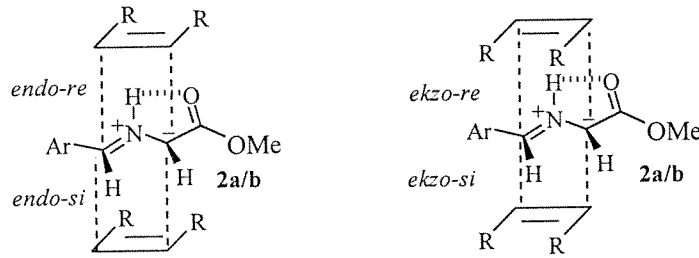
Birinci denemede glisin metil esteri tuzu (1) benzaldehit ile kondanse edilerek ara ürün azometin yilid 2a oluşturuldu. Daha sonra tepkime balonu soğutulurak Et₂Zn ve N-methylmaleimid (3) eklenerek 1,3-dipolar halkasal tepkime gerçekleştirildi. Beklenen ürün olan pirolidin 4a tek bir stereoisomer olarak %90 verimle elde edildi. Oluşan bu ürün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınarak karakterize edildi. Literatür¹⁵ karşılaştırması yapıldığında relatif stereokimyasının Şekil 1 de yazıldığı gibi olduğu bulundu.

Şekil 1



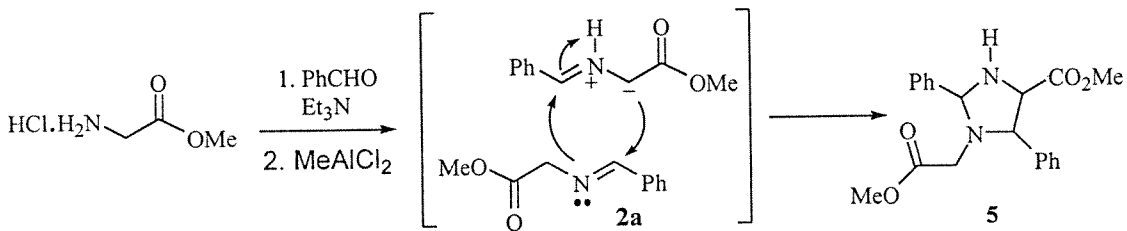
Bu maddenin (4) oluşumundaki geçiş yapısını Şekil 2 de verilen olası geçiş yapılarını göz önünde bulundurarak açıklamak mümkün. Bu geçiş yapılarında azometin yilid **2a**'nın geometrisi hem hidrojen bağından hemde fenil grubundan dolayı en kararlı geometri olan *syn* yapısıdır. Bu en kararlı yapıya dipolarofiller alttan (*si*-yüzeyi, α -karbona göre) veya üstten (*re*-yüzeyi) *endo* (azot hidrojeni ile dipolarofildeki fonksiyonel group yada groupların aynı yönde olması) yada *ekzo* (azot hidrojeni ile dipolarofildeki fonksiyonel group yada groupların ters yönde olması) konumunda katılabilir. Katılma ürünü pirolidin türevi **4a**'nın relatif stereokimyasına baktığımız zaman 1,3-dipolar halkasal katılmanın *endo-re* ve *endo-si* katılması (rasemik karışım) olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz.

Şekil 2



Yukarıdaki deney aynı şartlarda değişik Lewis asitlerle tekrarlandı ancak sonuç beklendiği gibi gerçekleşmedi. Örneğin metilaluminum diklorür (MeAlCl_2) kullanıldığında beklenen siklo katılma ürünü yerine ara ürün azometin yilidin dimerleşme ürünü olan **5** maddesi izole edildi Şekil 3. Bu ürünün oluşumuda aşağıda gösterildiği gibi açıklanabilir. Oluşan azometin yilid **2a** yine ortamda bulunan imin (Schiff baz) ile 1,3-dipolar halkasal katılma vererek dimerleşme ürünü olan imidazolidin **5** oluşmuştur. Benzer sonuçlar literatürdede gözlenmiştir.¹⁶

Şekil 3

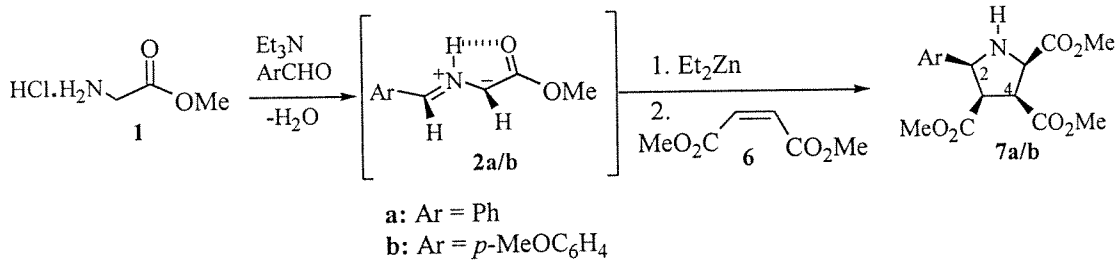


Aynı deney koşullarında diğer Lewis asitler LiBr ve Me₃Al denendiğinde ise siklo katılma ürünü ya hiç oluşmadı veya yok denecek kadar az miktarda oluştu.

1,3-Dipolar halkasal katılma tepkimesi benzaldehit yerine anisaldehit ile aynı dipolarofil (N-metilmaleimid) kullanılarak denendiğinde beklenen halkasal katılma ürünü olan **4b** bileşeni benzaldehit de olduğundan biraz daha iyi verimle izole edildi. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarına dayanarak bu bileşenin relatif stereokimyasının **4a** da olduğu gibi bütün grupların *cis* olduğunu söyleyebiliriz. Bu maddenin oluşumunda yine dipolarofilin azometin yilid **2b** ye *endo-re* ve *endo-si* katılmasıyla gerçekleşmiştir. Literatürde bilinmeyen bir yapı olduğu için literatür karşılaştırması yapmak olası değil ancak benzer yapılarla karşılaştırıldığında pirolidin halkası üzerindeki protonların yarılama değerleri bütün grupların *cis* konumunda olduğunu gösteriyor.

Dipolarofil olarak dimetil maleat (**6**) kullanıldığında ise beklenen katılma ürünü **7a** %75 verimle elde edildi. Daha önce olduğu gibi ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınıp karakterize edilen katılma ürünü **7a** literatür¹⁵ karşılaştırmasında yapılarak relatif stereokimyasının Şekil 4 te yazılı olduğu gibi bütün substituentlerinin biri birine *cis* konumunda olduğu bulundu.

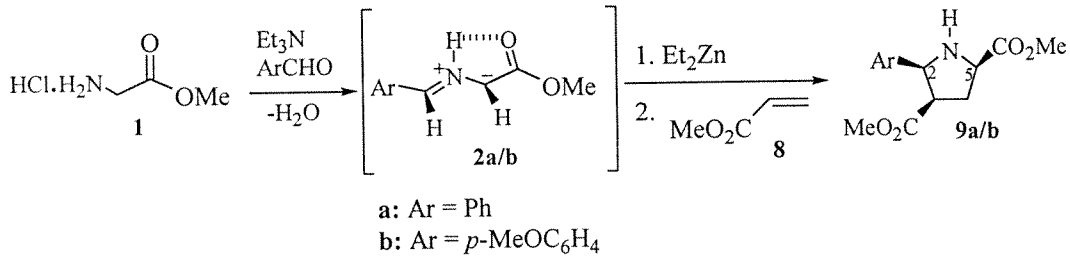
Şekil 4



Bu maddenin oluşumunda dipolarofil **6**'nın azometin yilid **2a**'ye yine *endo-re* ve *endo-si* katılması ile gerçekleşmiştir. Aynı koşullarad anisaldehit denendiğinde %78 verimle oluşan halkasal katılma ürünü **7b** ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarında **7a** ile çok benzerlik gösterdiği için relatif stereokimyasının **7a** ile aynı olduğu söylenebilir dolayısıyla buradaki katılma tepkimeside *endo-re* ve *endo-si* katılma tepkimesidir.

Üçüncü seride dipolarofil olarak metil akrilat (**8**) kullanıldı. Bu deney sonucunda halkasal katılma ürünü olan **9a** maddesi tek bir regio isomer olarak %70 verimle izole edildi. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınarak karakterize edildi ve literatür¹⁵ karşılaştırması yapılarak relatif stereokimyasının Şekil 5 te yazıldığı gibi olduğu bulundu.

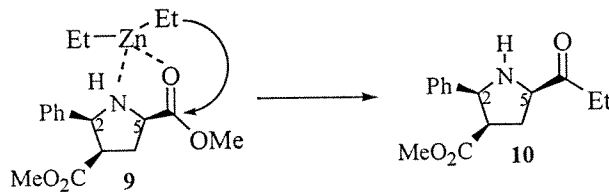
Şekil 5



Bu yapıda iki tane ester grubu var ancak C-3 e bağlı olan ester grubu fenil grubuyla cis konumunda olduğunda yüksek enerjili bölgeye kayıyor.¹⁵ C-5 pozisyonundaki esterin metil sinyali ¹H-NMR'de normal yerinde yaklaşık 4ppm de gözlenirken C-3 pozisyonundaki esterin metil sinyali ¹H-NMR'de yaklaşık 3.5ppm de görülmektedir. Bu farklılıktan dolayı halkasal katılma ürünü **9a** nın regiokimyasını tayin etmek oldukça kolay.

Bu tepkime esnasında bazı yan ürünlerde izole edildi. Bunlardan bir tanesi daha öncede bahsedilen dimerleşme ürünü **5** (~%5) diğeri ise keton **10** (~%5-10) dur. Yan ürünleride hesaba katarsak tepkimenin gerçek verimi yaklaşık %90 dır. Dimer oluşması daha öncedende açıklandığı gibi azometin ylidin imine katılmasıyla oluşuyor. Diğer taraftan keton **10** un oluşması ise halkasal katılma ürünü **9**'un 5. karbondaki ester grubuna seçici olarak Şekil 6 da gösterildiği gibi ortamdaki Et₂Zn den etil transferiyle gerçekleşiyor.

Şekil 6

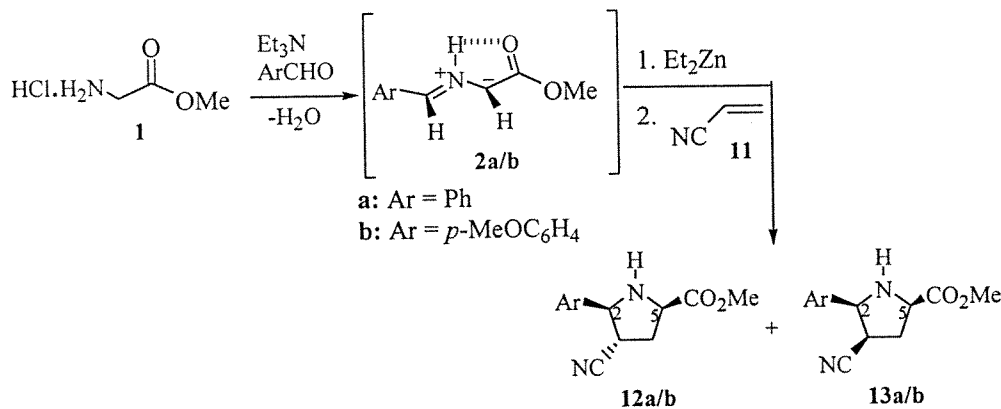


Dimer oluşması dipolarofilin daha öncekilere (N-metilmaleimid ve dimetil maleat) göre daha az reaktif olamsından kaynaklanıyor olabilir. Bu tepkimelerde dimerleşme halkasal katılma tepkimesine göre oldukça yavaş oluyor ancak dipolarofilin aktivitesi düştükçe (elektronca zenginleştikçe) dimerleşme olasılığı artıyor. Diğer taraftan keton **10** oluşmasında biraz zaman ve sıcaklığa bağlı. Eğer halkasal katılma tepkimesi uzun süre devam ettirilir yada oda sıcaklığında yapılırsa izole edilen keton miktarı artıyor.

Aynı tepkime anisaldehit ile denendiğinde beklenen halkasal katılma ürünü olan **9b** %72 verimle izole edildi. Bu maddenin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumları **9a** ile çok yakınlık gösterdiği için relatif stereokimyasının **9a** ile aynı olduğu rahatlıkla söylenebilir.

Son olarak akrilonitril (**11**) dipolarofil olarak kullanıldı. Bu tepkime sonucunda 1,3-dipolar halkasal katılma ürünleri olan **12a** ve **13a** (sırasıyla 1.6/1 oranında) yüksek verimle (>%85) izole edildi. Flaş kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılan bu ürünler önceki yapılarda olduğu gibi $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumu alınarak karakterize edildi ve literatür karşılaştırması yapılarak relatif stereokimyalarının **Şekil 7** de yazıldığı gibi olduğu sonucuna varıldı. Bu sonuçlar literatürde¹⁵ bulunan sonuçlarla çok benzeşiyor. Akrilonitril metil akrilat gibi regio seçici ve tek bir regio isomer oluşturmasına rağmen stereoseçiciliği (*endo-ekzo*) (1.6/1) çok düşük. Bu tepkime benzaldehit yerine anisaldehit ile tekrarlandığında halkasal katılma ürünleri **12b** ve **13b** (sırasıyla 1.5/1 oranında) %90 verimle izole edildi. Bu yapılar $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumları alınarak karakterize edildiğinde **12a** ve **13a** ile çok benzerlik gösterdiklerinden dolayı relatif stereokimyalarının bu yapılarla aynı olduğunu söylemek mümkün. Buradada akrilonitril düşük *endo-ekzo* seçiciliği göstermiştir.

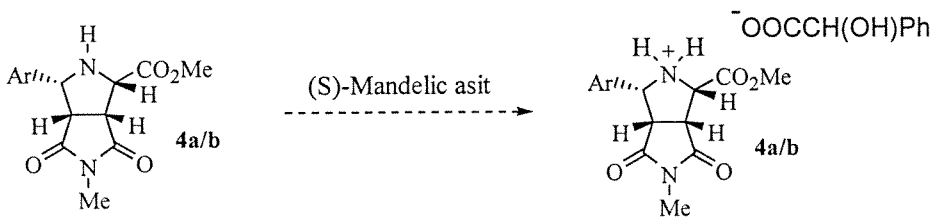
Şekil 7



Bunlara ek olarak benzaldehit yerine paraformaldehit kullanılarak 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimeleri aynı koşullarda daha önce belirtilen Lewis asitlerin tamamıyla denendi. Ancak beklenen 1,3-dipolar halkasal katılma ürünü ya çok az yada hiç oluşmadı. Bu projenin amaçlarından biri de kiral ligandlı ortamda 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimelerini asimetric olarak gerçekleştirmek idi. Bu doğrultuda 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimeleri tepkime balonuna imin oluşma safhasından sonra sırasıyla Et₂Zn, kiral ligand (N-metilephedrin) ve son olarak dipolarofil eklenerek denendi. Beklenen halkasal katılma ürünleri daha önce elde edilen (kiral ligandsız ortam) verimlere yakın izole edildiler. Ancak bu tepkimelerdeki enantioseçiciliği ölçmekte henüz başarı sağlanamadı. Enantioseçiciliği ölçmek için iki farklı yöntem¹⁷ denendi.

Yöntemlerden birincisi oluşturduğumuz pirolidinleri kiral bir asit ile karıştırarak bunların diastereomerik tuzlarını oluşturdu (Şekil 8). Bu amaçla sentezlediğimiz pirolidinlerden bir kısmını ayrı ayrı (S)-mandalik asit ile bir süre karıştırdık daha sonra DMSO-d₆ içerisinde çözüp ¹H-NMR spektrumunu çektirdik ancak halkasal katılma ürününün sinyallerinde hiç bir değişiklik gözleyemedik. Eğer beklenen diastereomerik tuzlar oluşsaydı bazı sinyallerin iki tane olduğunu görecektik dolayısıyla beklenen pirolidin tuzları oluşmamıştı.

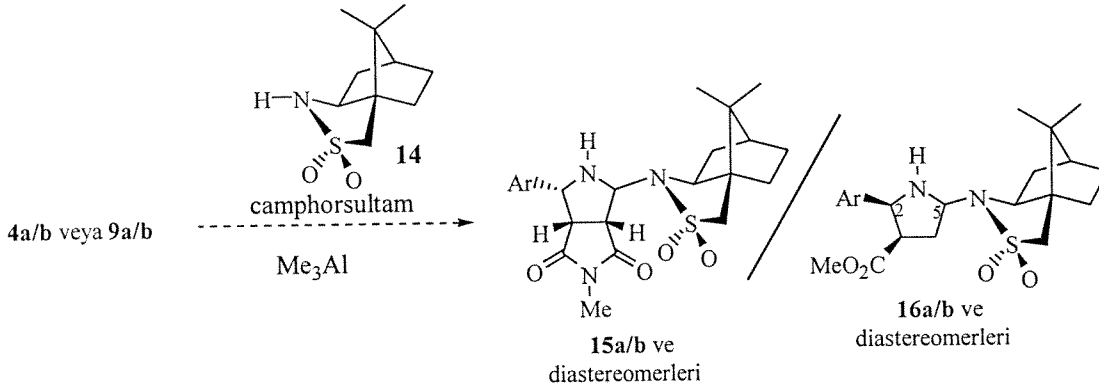
Şekil 8



Diğer taraftan biraz daha kuvvetli bir asit olan (1S)-(+)-10-camphoursulfonyl asidi denedik ama sonuçlar mandalik asidinkinden farklı değildi.

İkinci yöntemde oluşturduğumuz halkasal katılma ürünlerine kiral bir grup takıp diastereomerler oluşturup ¹H-NMR ile enantioseçiciliği bulmak istedik. Bu amaçla oluşturduğumuz 1,3-dipolar halkasal katılma ürünlerine Oppolzer tarafından geliştirilen kiral yönlendirici camphorsultam¹⁸ (14) ü bağlamak istedik (Şekil 9).

Şekil 9



Sultam takma tepkimesi beklediğimiz gibi verimli olmadı. Oluşturmayı planladığımız 15 ve 16 türü yapılar ya çok az yada hiç oluşmadı. Değişik tepkime koşulları denendi isede çoğunlukla başlangıç maddeleri geri alındı.

Enantioseçilik ölçmek için kullanılan en yaygın ve güvenilir yöntemlerden biride kiral GC veya kiral HPLC. Bu aşamada elimizde bu imkanlar olmadığı için bu yöntemlerle enantioseçicilik ölçme imkanımız olmadı. Ancak önümüzdeki günlerde gerek kiral GC ve gerekse kiral HPLC imkanına kavuşacağımızı tahmin ediyorum. Bölümümüze bu imkanlar sağlandığında enantioseçicilik ölçümleri yapıлып sonuç ek bir rapor ile TÜBİTAK'a sunulacaktır.

SONUÇ

Bu projede ilk defa dietilçinko azometin yilidlerin 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimelerinde denenerek bu tür tepkimeler için yeni bir yöntem geliştirildi. Beklenen 1,3-dipolar halkasal katılma ürünleri yüksek seçicilik (sadece *endo-re* ve *endo-si* katılması) ve yüksek verimle izole edildi. Aynı tepkimeler kiral yönlendirici (ligand) katalizörlüğünde de denendi ancak enantioseçicilik ölçmekte kullanılan yöntemler pek başarılı olmadı. Yukarıda da bahsedildiği gibi kiral GC ve kiral HPLC imkanları oluşur oluşmaz enantioseçicilik ölçümleri yapılacaktır.

Bu projenin amaç ve kapsamında belirtilen bütün parametreler, 1-Farklı Lewis asitleri, 2-Farklı aldehitler ve 3-Farklı dipolarofiller denendi. Lewis asitler içerisinde (MeAlCl₂, Me₃Al ve Et₂Zn) en iyisinin Et₂Zn olduğu, aldehitler içerisinde aromatik olanların

(PhCHO, *p*-MeOC₆H₄CHO) iyi sonuç verdiği ve dipolarofiller içerisinde de yapısında elektron çeken gruplar bulunduran dipolarofillerin hepsinin iyi çalıştığı gözlemlendi.

Proje pirolidinlerin sentezlenmesinde yeni, oldukça kolay ve uygulanabilir bir yöntem geliştirilmiş olamsından dolayı amacına ulaştı ancak aynı yöntemin bu pirolidin türevlerinin asimetric sentezinde başarılı olup olmadığı tam olarak tespit edilemedi. Bunun nedeninde tepkime sonucunda oluşan pirolidin türevlerinin enantioseçiciliğinin ölçülememesi. Daha öncede bahsedildiği gibi enantioseçiciliği bulmak için iki yöntem denendi ancak bu yöntemler başarılı olmadı diğer bir yöntem (kiral HPLC veya kiral GC) ise bu imkanların mevcut olamayışından (teknik imkansızlık) dolayı denenemedi. Bu imkanlar elde edildiği takdirde ölçümler yapıp enantioseçicilik değerleri bulunacaktır.

Projenin bundan sonraki aşamalarından bir tanesi bu yöntemi kullanarak pirolidin yapısı bulunduran yeni kiral yönlendiriciler sentezlemek. Diğerleri ise yine yapısında pirolidin halkası içeren doğal ve doğal olmayan, biyolojik aktivite gösteren (kainik asit gibi) pirolidin türevlerini sentezlemek olacaktır.

DENEYSEL KISIM

¹H-NMR spektrumları 400 MHz de (Brucker Spectrospin Avance DPX-400 Ultrashield) kaydedildi ve sinyallerin yerleri δ ölçeğinde CDCl₃ (δ 7.25) referans alınarak rapor edildi. ¹³C NMR spektrumlarında yine aynı alette 100 MHz de kaydedildi ve sinyallerin yerleri δ ölçeğinde CDCl₃ (δ 77.00) referans alınarak rapor edildi.

Bütün tepkimeler argon altında ve etüvde yada vakum altında ısıtılıp kurutulan cam malzemelerde yapıldı.

İnce tabaka kromatografisi (TLC) E. Merck 0.25 mm aliminyum plaka üzerine kaplanmış silika jel 60 F-254 ile yapıldı ve renklendirici olarak %5 anisaldehit (95:5:1) EtOH-AcOH-H₂SO₄ veya %0.3 ninhidrin (97:3) n-BuOH-AcOH kullanıldı. Flaş kolon kromatografisi E. Merck silika jel 60 (230-400 mesh) ile gerçekleştirildi.

1,3-Dipolar halkasal katılma tepkimelerinde kullanılan genel procedür: Glisin metil esteri tuzu (1.00 mol ek.) benzaldehit/anisaldehit ile (1.05 mol ek.) trietilamin (Et₃N, 1.40 mol ek.) li ortamda benzen (konsantrasyon ~0.5M)) içerisinde Dean-Stark düzeneğinde bir

saat refluks edildi. Hemen arkasından tepkime balonu -30°C (aseton-kuru buz) ye soğutularak sırasıyla Et_2Zn (1.00 ek.) ve dipolarofil (1.50 mol ek.) eklendi. Tepkime balonu yavaş yavaş 0°C getirilerek (yaklaşık 5 saat) argon altında karıştırıldı. Bu sürenin bitiminde tepkime balonuna derişik NH_4Cl solüsyonu eklenerek tepkime karışımı hidroliz edildi. Arkasından etil asetat ve kloroform kullanılarak ekstraksiyon yapıldı ve organik maddeler su fazından ayırt edildi. NaSO_4 ile kurutulmuş organik fazdan çözücüler vakum altında uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün ya EtOAc -Hekzan çözüzü sisiteminde kristallendirilerek veya flaş kolon kromatografisi yöntemi ile çok kolay bir şekilde saflaştırıldı. Oluşan bu ürün/ürünler $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları alınarak karakterize edildi.

4a: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 7.26 (m, 5H, Ph), 4.42 (d, 1H, $J = 8.60$ Hz, H-6), 3.90 (d, 1H, $J = 6.83$ Hz, H-4), 3.81 (s, 3H, 4-COOMe), 3.48 (t, 1H, $J = 7.22$ Hz, H-3a), 3.35 (t, 1H, $J = 8.13$ Hz, H-6a), 2.80 (s, 3H, N-Me), 2.34 (br, 1H, N-H). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 174.7, 173.5, 169.1, 135.6, 127.4 (2xC), 127.3, 126.0 (2xC), 63.09, 60.68, 51.27, 48.52, 47.22, 23.96

4b: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 7.17 (d, $J = 8.61$ Hz, 2H, Ph), 6.79 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H, Ph), 4.37 (d, 1H, $J = 8.63$ Hz, H-6), 3.95 (d, 1H, $J = 6.83$ Hz, H-4), 3.81 (s, 3H, 4-COOMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.46 (t, 1H, $J = 7.22$ Hz, H-3a), 3.30 (t, 1H, $J = 8.13$ Hz, H-6a), 2.80 (s, 3H, N-Me), 2.12 (br, 1H, N-H). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 176.2, 175.0, 170.4, 159.9, 128.2, 128.5 (2xC), 114.2 (2xC), 64.11, 61.98, 55.47, 52.63, 49.88, 48.64, 46.15.

5: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.64-7.22 (m, 10H, 2xPh), 5.11(s, 1H, H-2), 4.44 (d, 1H, $J = 6.39$ Hz, H-5), 3.87 (d, 1H, $J = 6.41$ Hz, H-4), 3.73 (s, 3H, 3-COOMe), 3.48 (s, 3H, 4-COOMe), 3.20 (d, 1H, $J = 11.67$ Hz, CH_2), 3.11 (d, 1H, $J = 15.67$ Hz, CH_2).

7a: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 7.31 (m, 5H, Ph), 4.44 (d, $J = 6.83$ Hz, 1H, H-2), 4.11 (d, $J = 8.92$ Hz, 1H, H-5), 3.80 (s, 3H, 5-COOMe), 3.68 (s, 3H, 4-COOMe), 3.60 (t, $J = 8.74$ Hz, 1H, H-4), 3.52 (t, $J = 7.38$, 1H, H-3), 3.22 (s, 3H, 3-COOMe). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 171.1, 170.9, 170.8, 137.6, 128.6 (2xC), 128.0, 127.1 (2xC), 65.81, 62.51, 52.83, 52.60, 52.28, 51.52, 51.39.

7b: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 7.17 (d, $J = 8.72$ Hz, 2H, Ph), 6.76 (d, $J = 8.65$ Hz, 2H, Ph), 4.35 (d, $J = 6.96$ Hz, 1H, H-2), 4.04 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, 5-COOMe), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.62 (s, 3H, 4-COOMe), 3.59 (t, $J = 8.47$ Hz, 1H, H-4), 3.43 (t, $J = 7.44$, 1H, H-3), 3.20 (s, 3H, 3-COOMe). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 171.3, 171.2, 171.1, 159.5, 129.5, 128.3 (2xC), 114.0 (2xC), 65.41, 62.59, 55.44, 52.89, 52.70, 52.36, 51.69, 51.29.

9a: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 7.20 (m, 5H, Ph), 4.44 (d, 1H, $J = 7.77$ Hz, H-2), 3.80 (t, 1H, $J = 8.10$ Hz, H-5), 3.75 (s, 3H, 5-COOMe), 3.21 (dt, 1H, $J = 7.31$ & 7.11 Hz, H-3), 3.13 (s, 3H, 3-COOMe), 2.88 (br, 1H, N-H), 2.46 (t, 2H, $J = 7.45$ Hz, 2xH-4). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 173.8, 173.0, 139.6, 128.8 (2xC), 127.8, 127.1 (2xC), 66.12, 60.13, 52.43, 51.38, 49.98, 33.59.

9b: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 7.14 (d, $J = 8.65$ Hz, 2H, Ph), 6.74 (d, $J = 8.58$ Hz, 2H, Ph), 4.39 (d, 1H, $J = 7.76$ Hz, H-2), 3.85 (t, 1H, $J = 8.11$ Hz, H-5), 3.75 (s, 3H, 5-COOMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.18 (s, 3H, 3-COOMe), 3.17 (dt, 1H, $J = 7.42$ & 7.30 Hz, H-3), 2.65 (br, 1H, N-H), 2.31 (t, 2H, $J = 7.40$ Hz, 2H, 2xH-4). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 173.9, 173.1, 159.4, 131.5, 128.3 (2xC), 113.9 (2xC), 65.77, 60.18, 55.36, 52.48, 51.53, 50.04, 33.64.

12a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34- 7.24 (m, 5H, Ph) , 4.31 (d, $J = 6.30$, 1H, H-2) , 3.87 (t, $J = 7.45$ Hz, 1H, H-5) , 3.75 (s, 3H, 5-COOMe) , 3.12 (m, 1H, H-3), 2.73 (br, 1H, N-H), 2.61 (m, 1H, H-4) , 2.52 (m, 1H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) δ 173.1, 138.0, 129.0 (2xC), 128.9, 127.4 (2xC), 119.2, 65.23, 58.96, 52.87, 36.35, 34.63. IR: 3022, 2956, 2246, 1741, 1456, 1453, 1438, 1224, 909 cm^{-1} .

12b: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) $\delta =$ 7.32 (d, $J = 8.60$ Hz, 2H, Ph), 6.84 (d, $J = 8.68$ Hz, 2H, Ph), 4.28 (d, $J = 6.32$ Hz, 1H, H-2), 3.86 (dd, $J = 8.56$ & $J = 6.49$ Hz, 1H, H-5), 3.77 (s, 3H, COOMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.03 (dt, $J = 6.46$ & $J = 6.39$ Hz, 1H, H-3), 2.54-2.39 (m, 2H, 2xH-4). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$) $\delta =$ 173.1, 160.2, 129.9, 128.6 (2xC), 119.3, 114.5 (2xC), 64.9, 58.9, 55.5, 52.9, 36.5, 34.7.

13a: 7.53-7.29 (m, 5H, Ph), 4.40 (d, $J = 7.41$ Hz, 1H, H-2), 4.11 (br, 1H, H-5), 3.82 (s, 3H, 5-COOMe), 2.85 (dt, $J = 9.08$ & 8.91 Hz, 1H, H-3), 2.63-2.50 (m, 2H, 2xH-4). $^{13}\text{C NMR}$

(CCl₄-CDCl₃) δ 173.8, 139.1, 129.3 (2xC), 128.9, 127.0 (2xC), 119.7, 67.68, 58.86, 52.80, 36.85, 34.73.

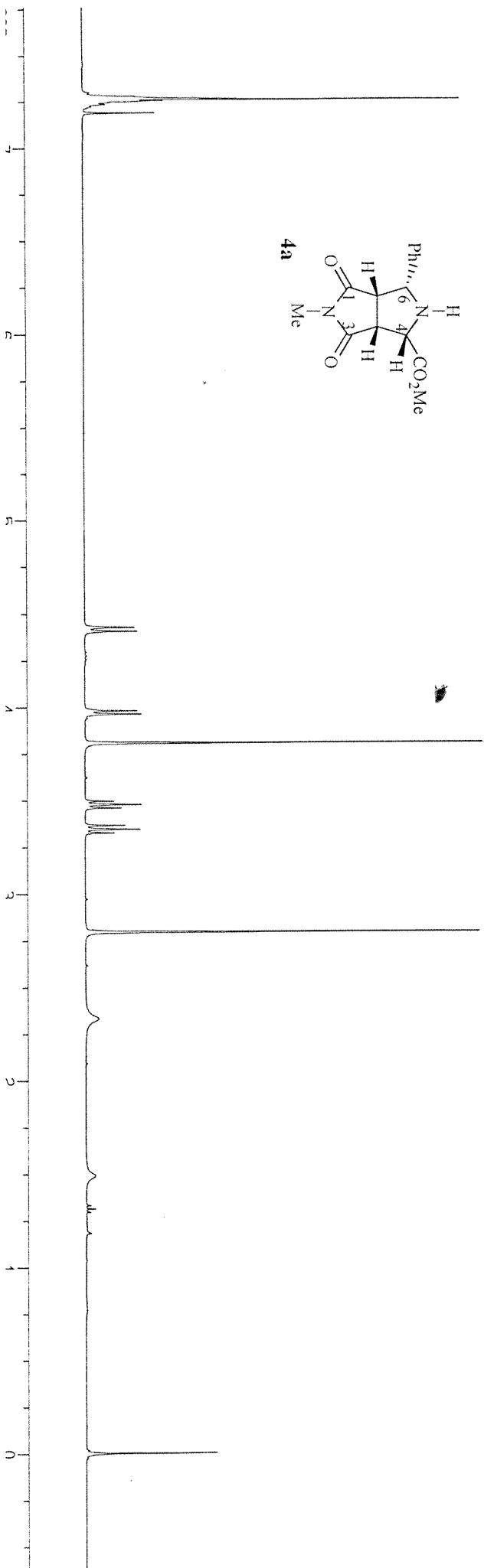
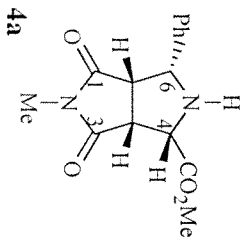
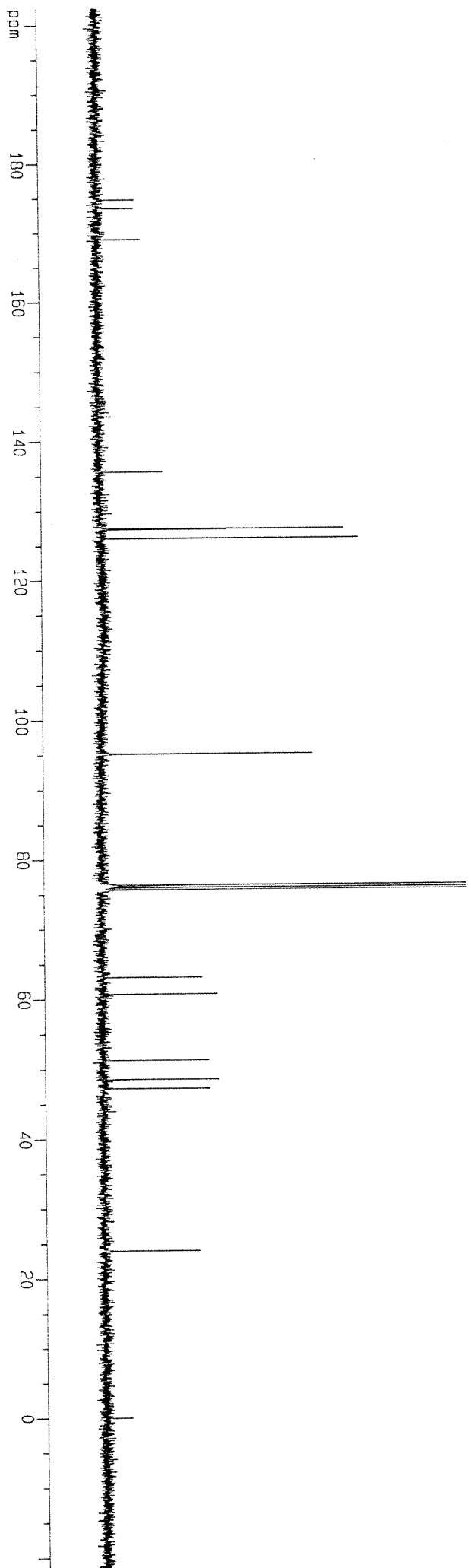
13b: ¹H-NMR (CCl₄-CDCl₃) δ 7.33 (d, J = 8.63 Hz, 2H, Ph), 6.82 (d, J = 8.64 Hz, 2H, Ph), 4.22 (d, J = 9.17 Hz, 1H, H-2), 3.96 (dd, J = 8.89 & J = 4.90 Hz, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, COOMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.67 (dd, J = 18.1 & J = 9.26 Hz, 1H, H-3), 2.52-2.38, (m, 2H, 2xH-4). ¹³C-NMR (CCl₄-CDCl₃) δ 173.9, 160.3, 130.9, 128.1(2xC), 119.8, 114.7 (2xC), 67.4, 58.8, 55.5, 52.8, 36.9, 34.7

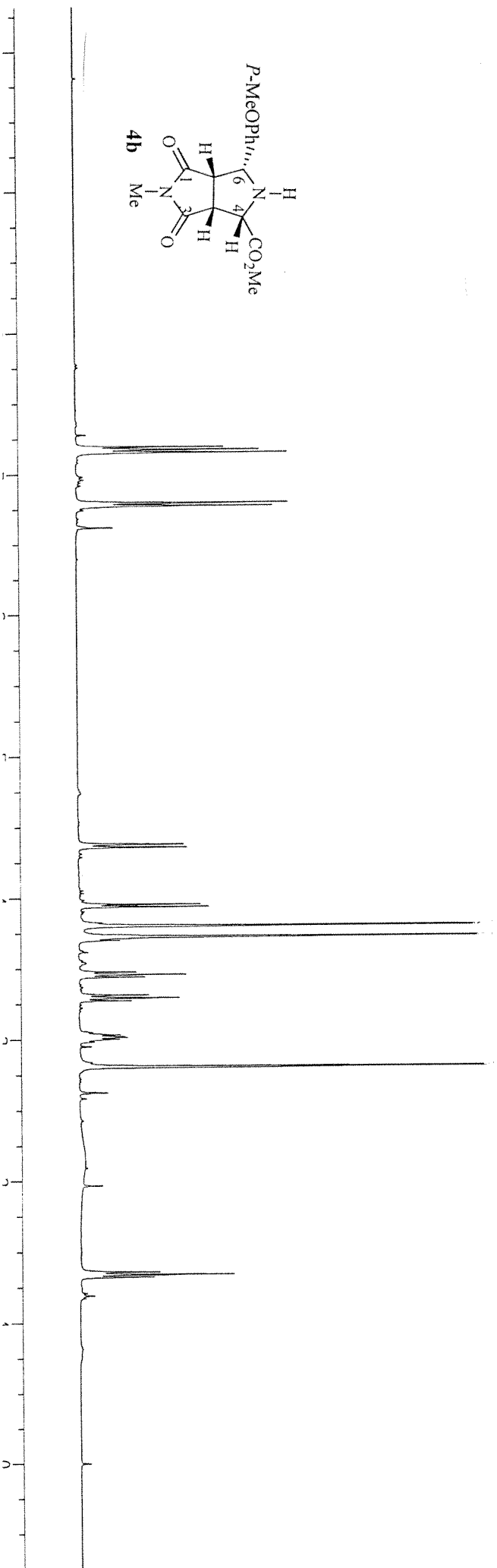
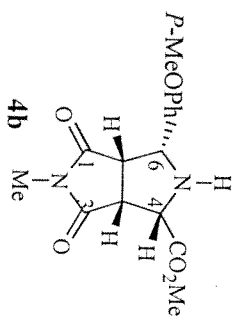
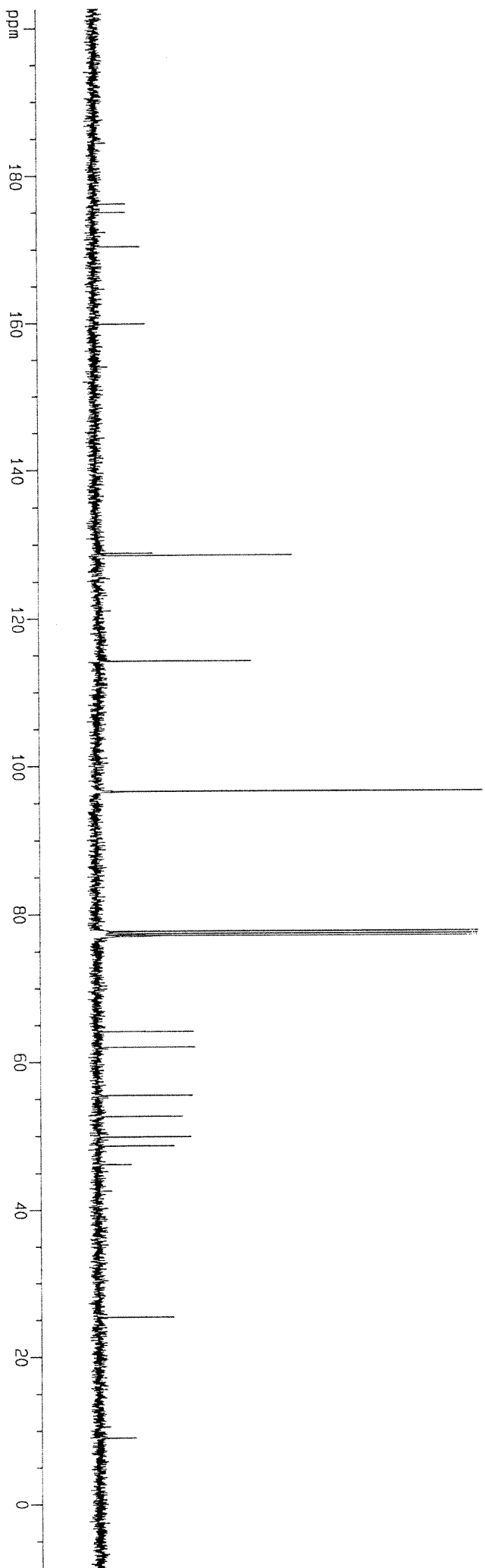
REFERANSLAR

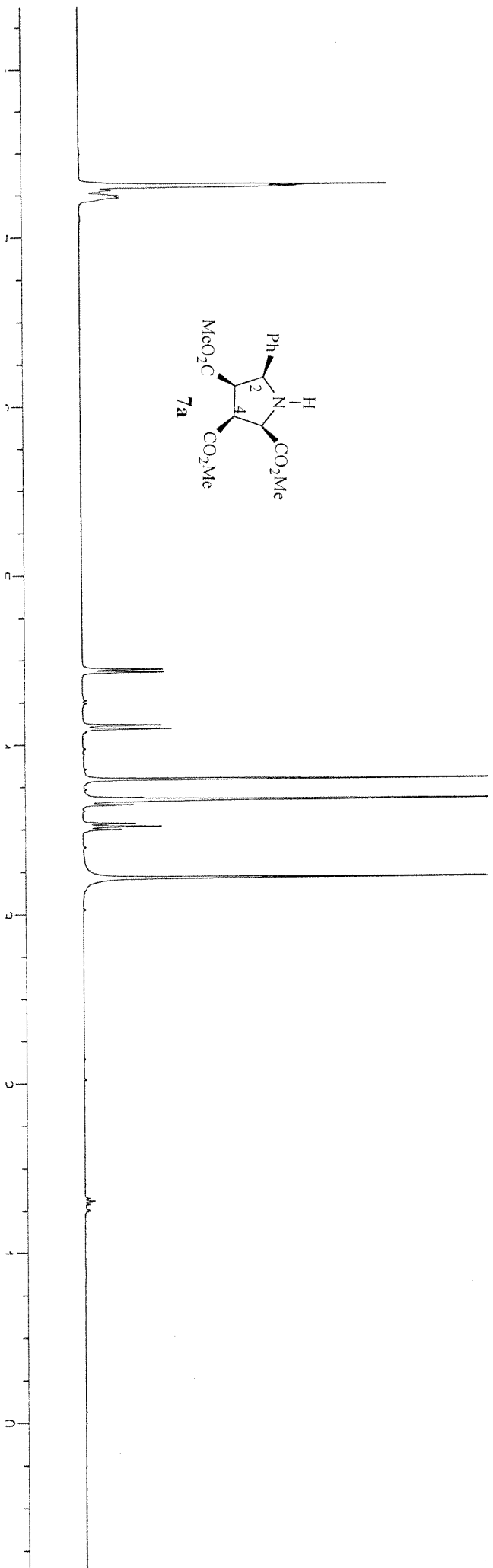
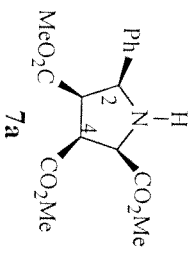
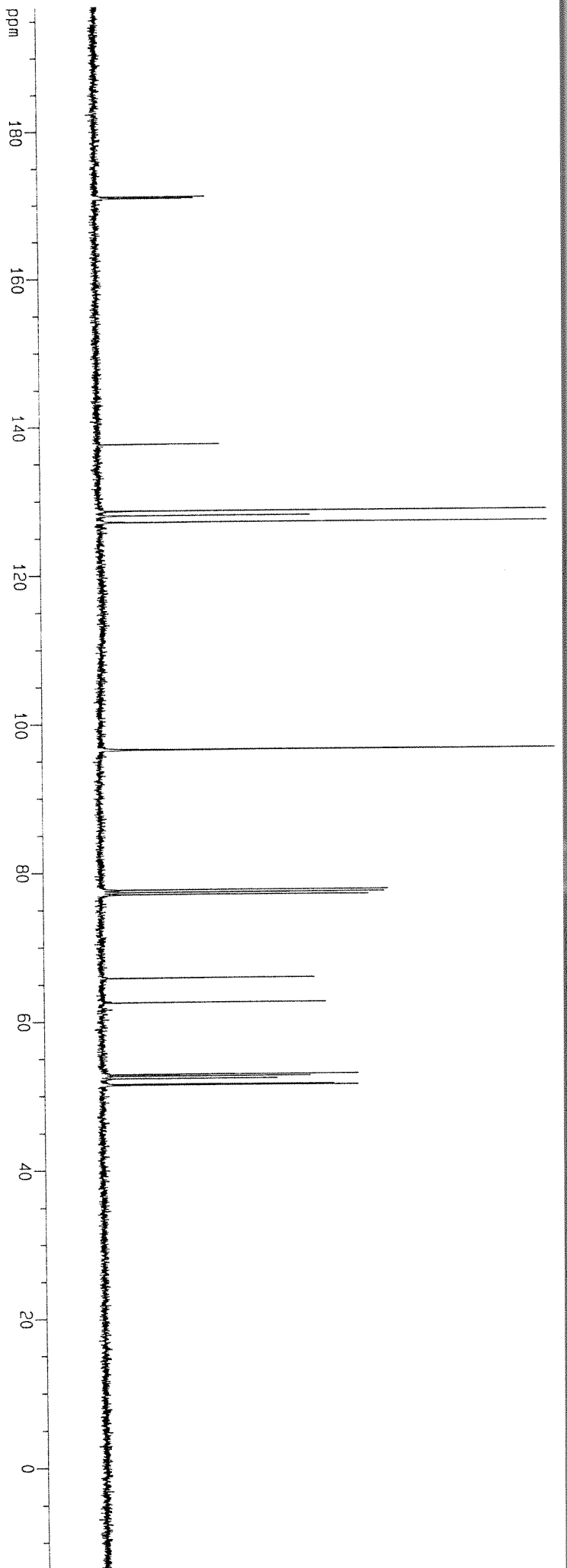
1. (a) Kraus, G. A.; Nagy, J. O. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3537. (b) Sisko, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3210. (c) Henke, B. R.; Koiklis, A. J.; Heathcock, C. H. *Ibid.* **1992**, *57*, 7056.
2. Parsons, A. W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4149.
3. Nyerges, M.; Rudas, M.; Bitter, I.; Töke, L. *Ibid.* **1997**, *53*, 3269.
4. (a) Bridges, R. J.; Stanlet, M. S.; Anderson, M. W.; Cotman, C. W.; Chamberlin, R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 717. (b) Takano, S.; Samizu, K.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1239.
5. Garner, P. G.; Ho, W. B.; Shin, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2762.
6. Shinagawa, S.; Maki, M.; Kintaka, K.; Imada, A.; Asia, M. *J. Antibiotics* **1984**, *38*, 17.
7. Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 4969.
8. Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem Rev.* **1998**, *98*, 863-909
9. (a) Garner, P.; Ho, W. B.; Grandhe, S. K.; Youngs, W. J.; Kennedy, V. O. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5893. (b) Kanemasa, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3633.
10. Deprez, P.; Royer, J.; Husson, H. P. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1189.
11. Williams, R. M.; Zhai, W.; Aldous, D. J.; Aldous, S. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527.
12. Anslow, A. S.; Harwood, L. M.; Phillips, H.; Watkin, D.; Wong, L. F. *Ibid.* **1991**, *2*, 1343.
13. Barr, D. A.; Grigg, R.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4727.
14. Allway, P.; Grigg, R. *Ibid.* **1991**, *41*, 5817.

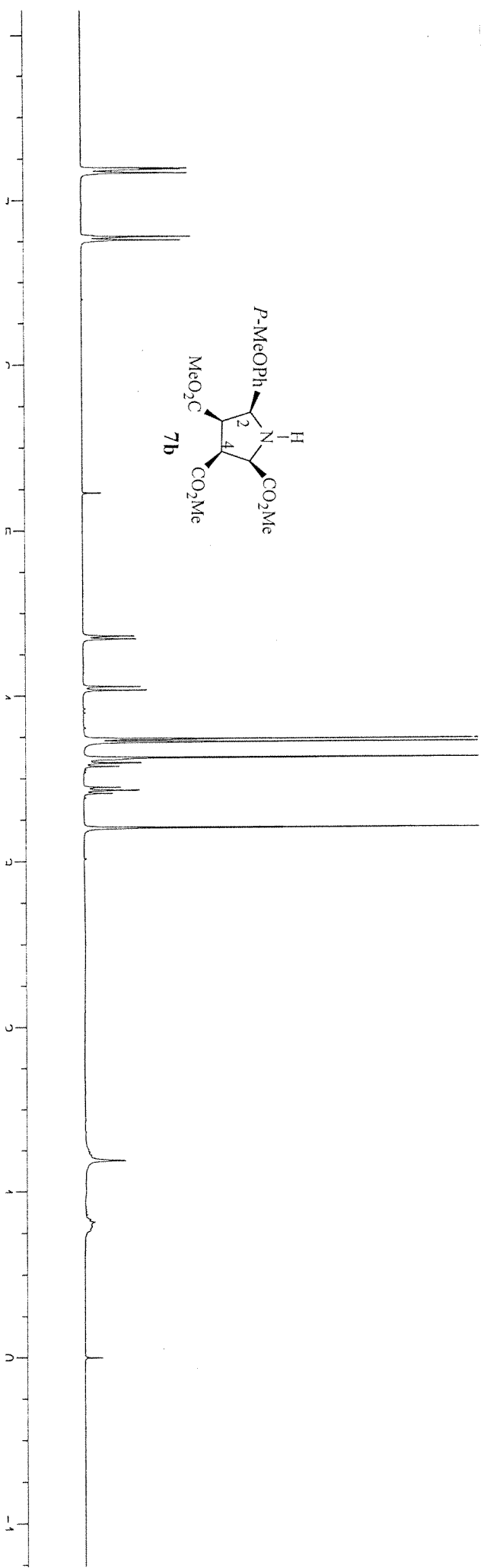
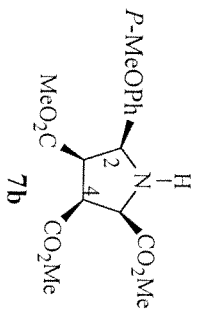
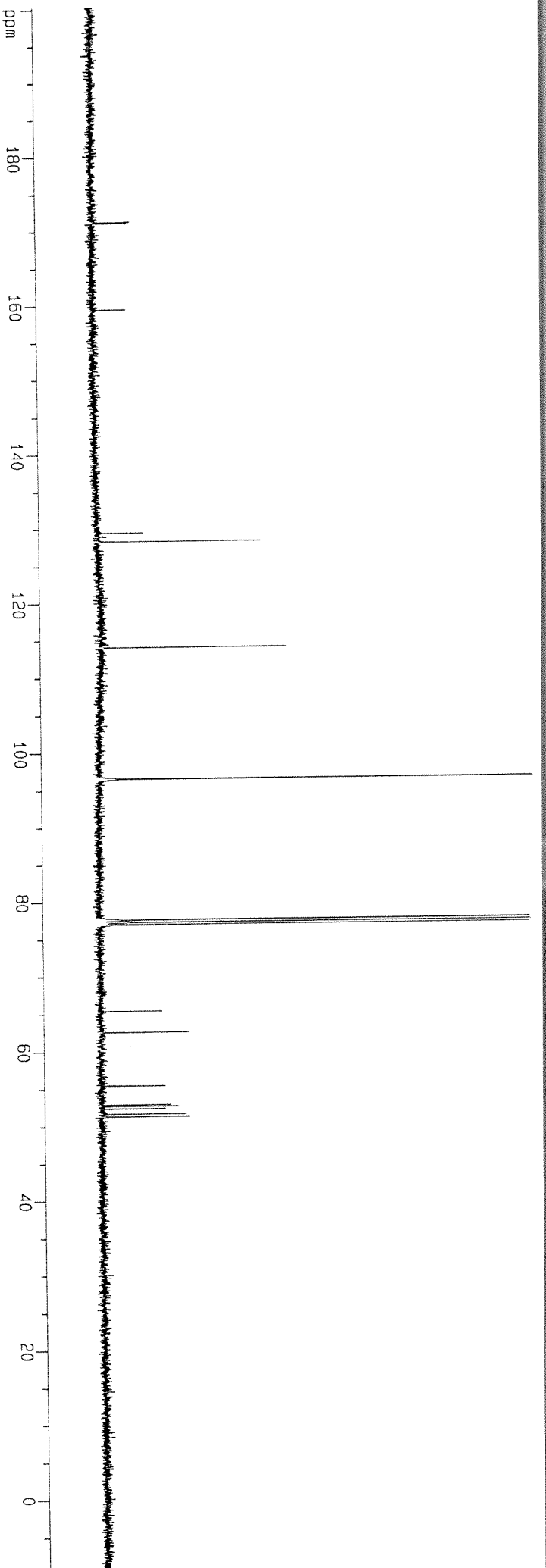
15. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yoshioka, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1384.
16. Amornraska, K.; Barr, D.; Donenga, G.; Grigg, R.; Ratananukul, P.; Sridharan, V. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4649.
17. Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.
18. Oppolzer, W.; Chapius, C.; Bernardinelli, G. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1397.

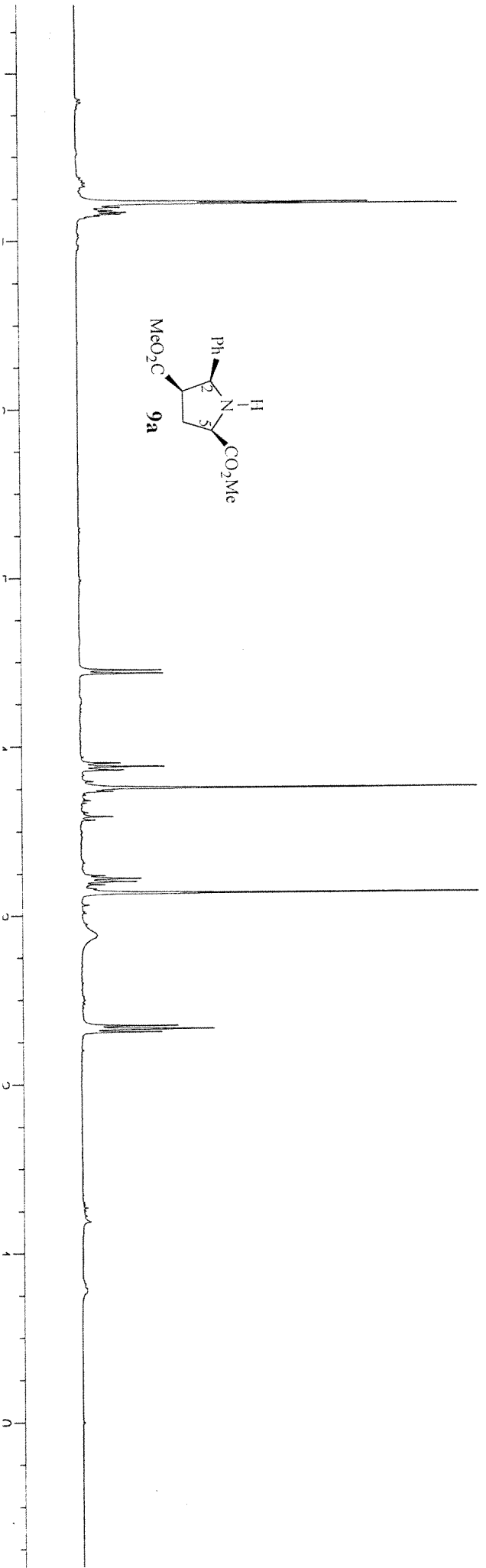
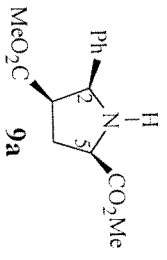
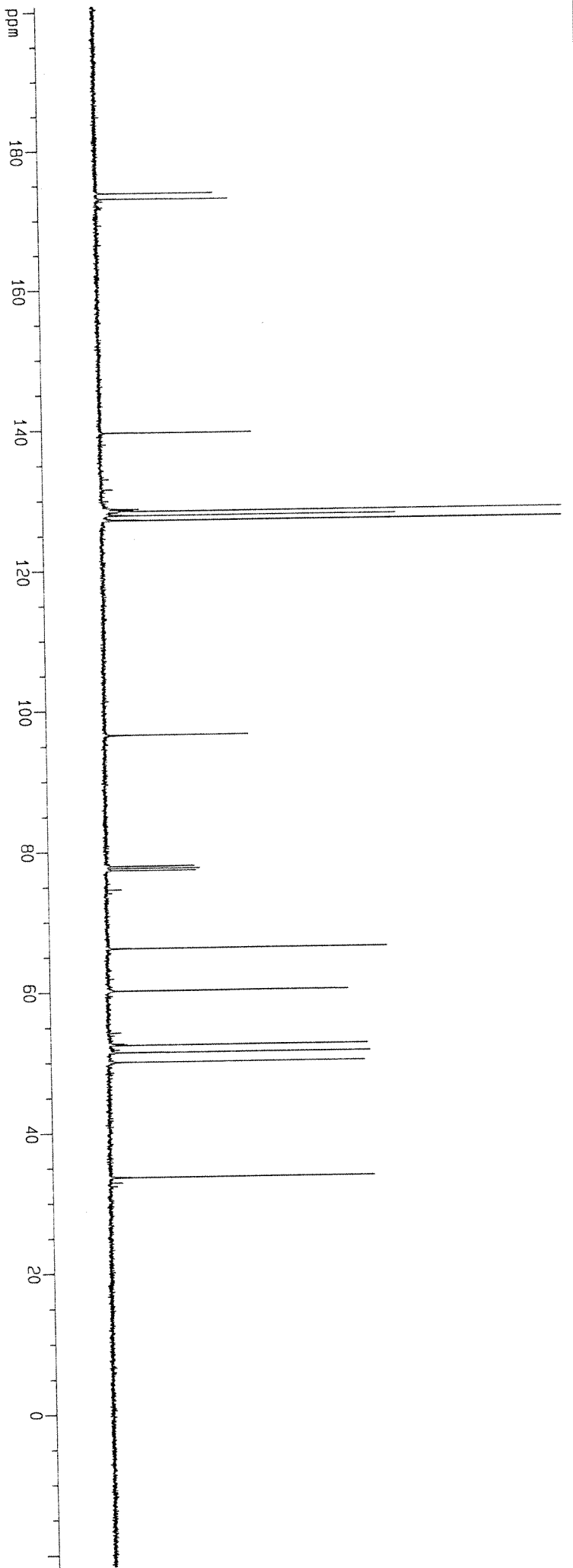
EKLER

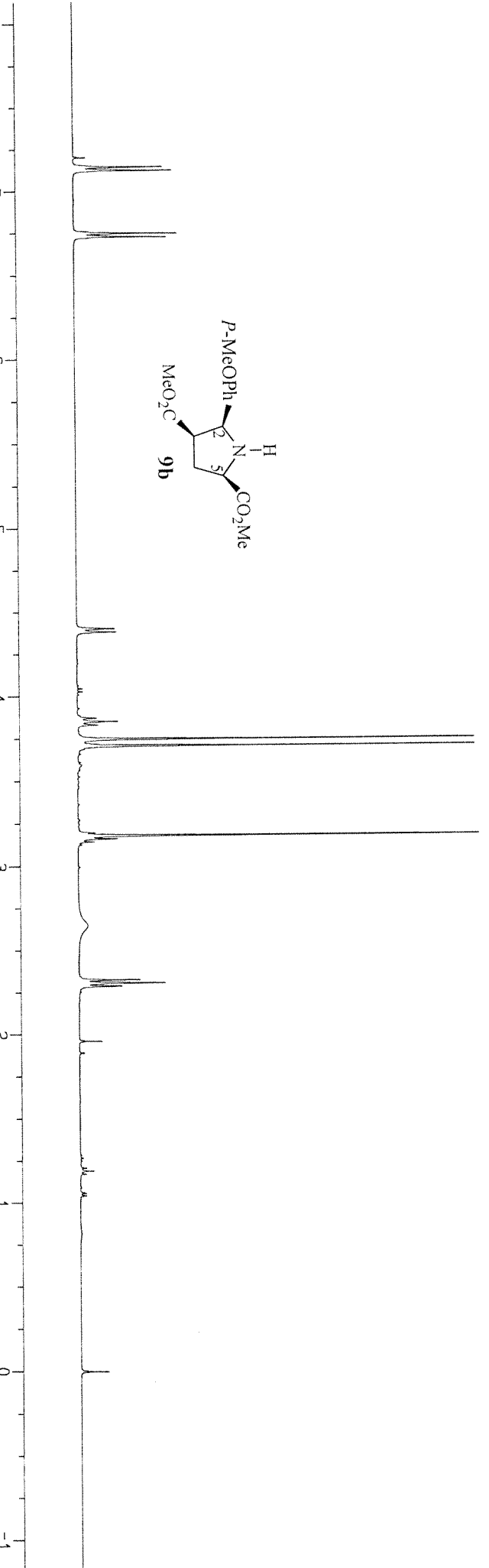
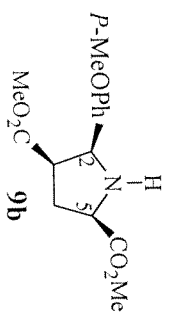
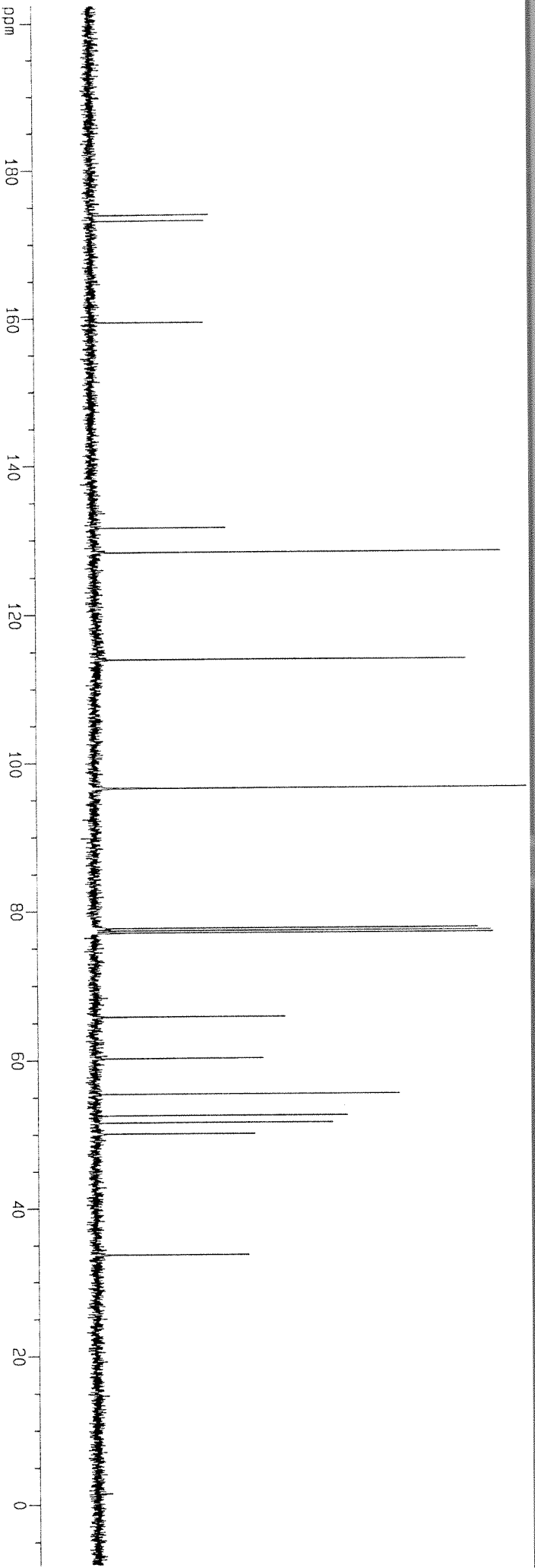


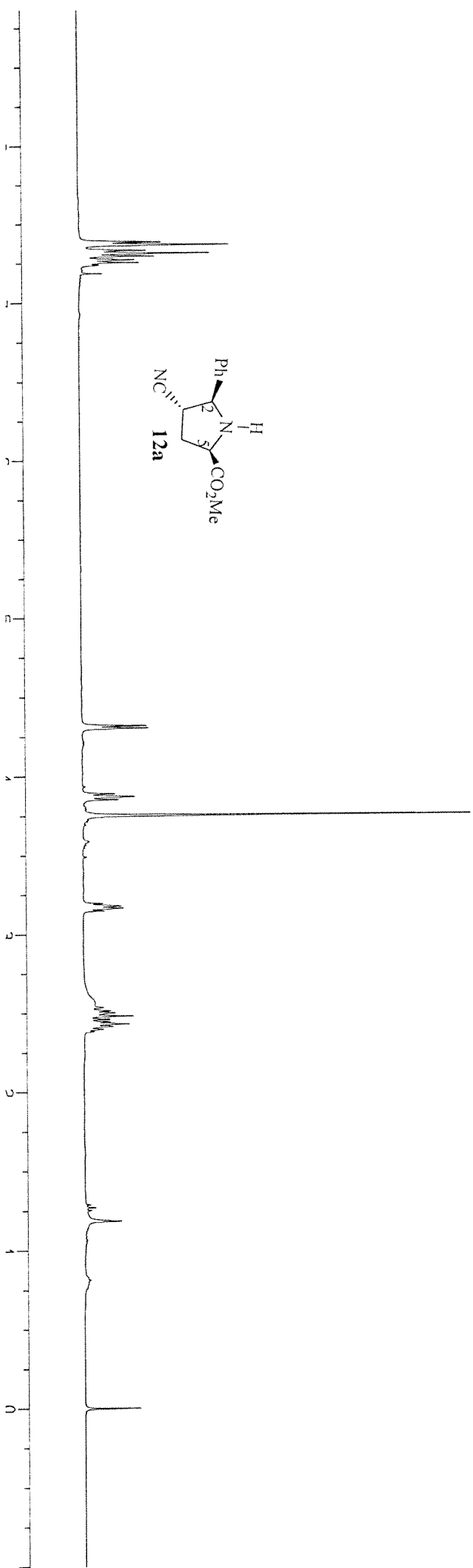
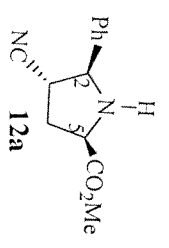
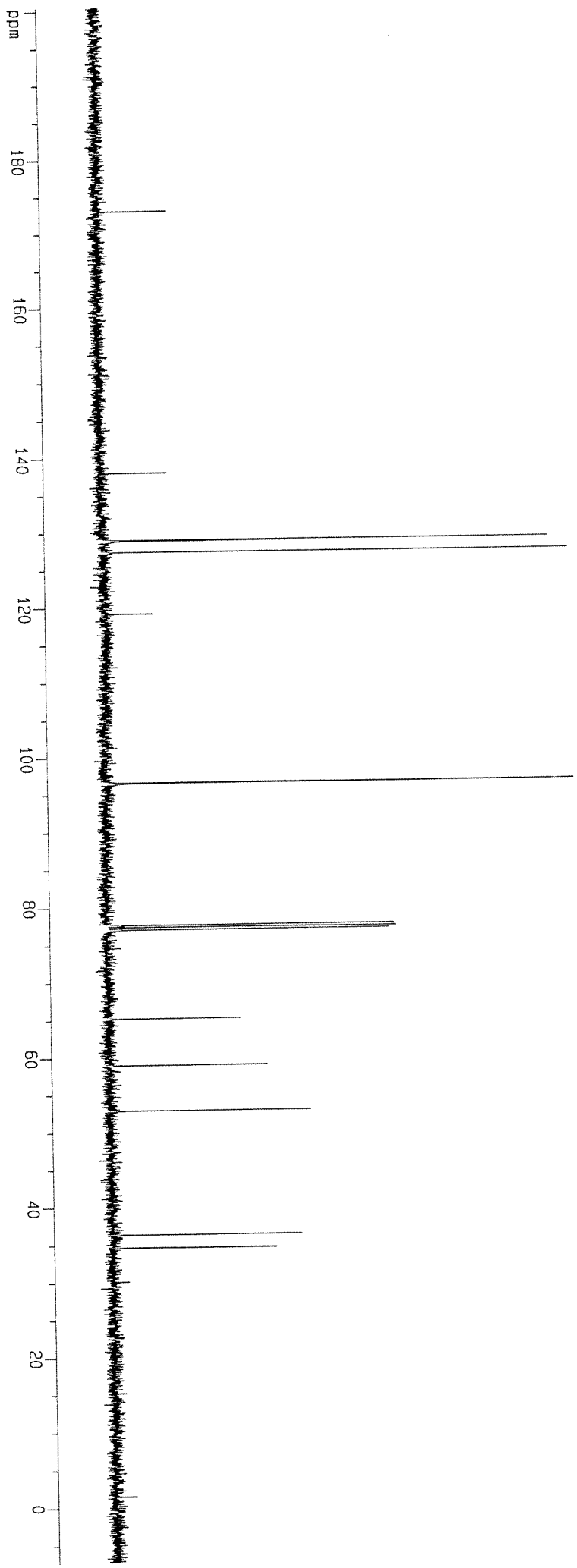


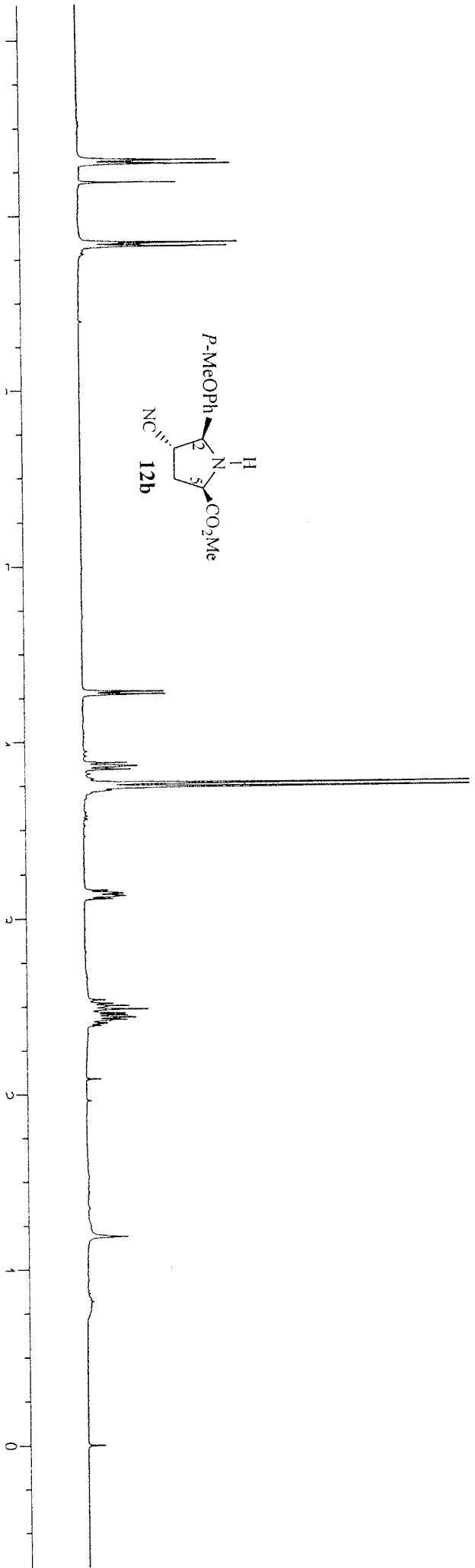
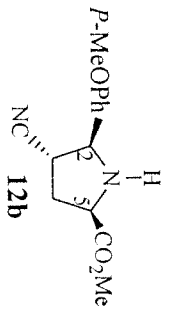
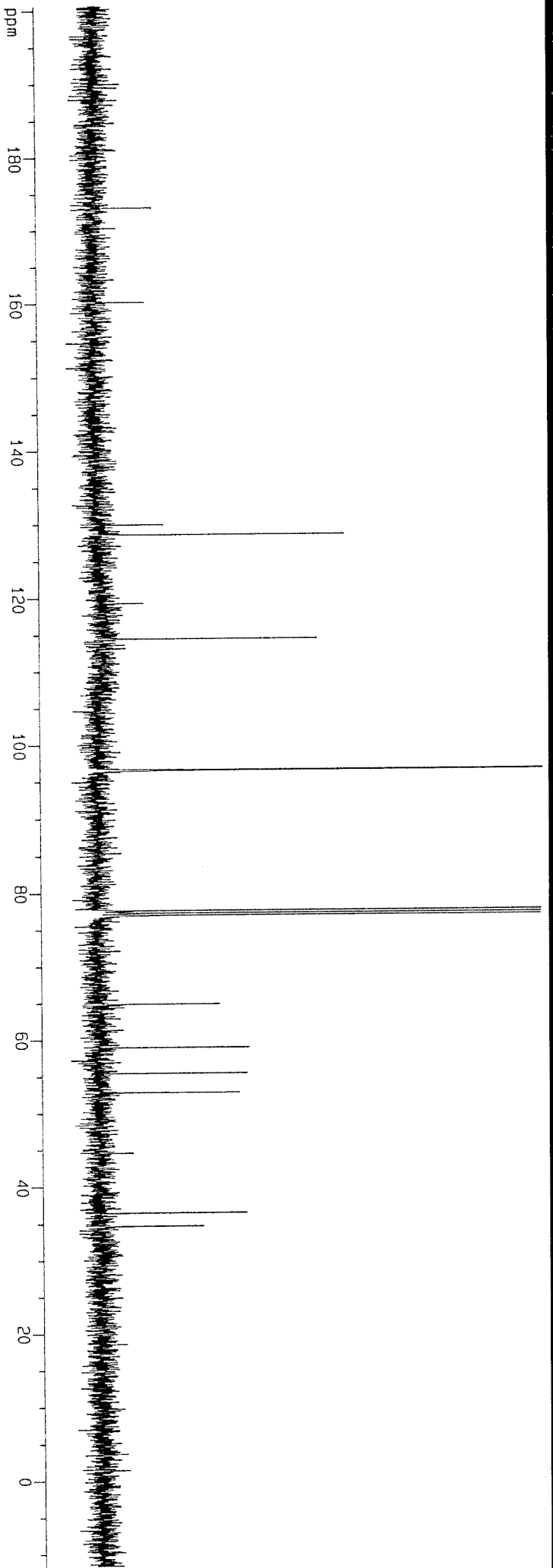


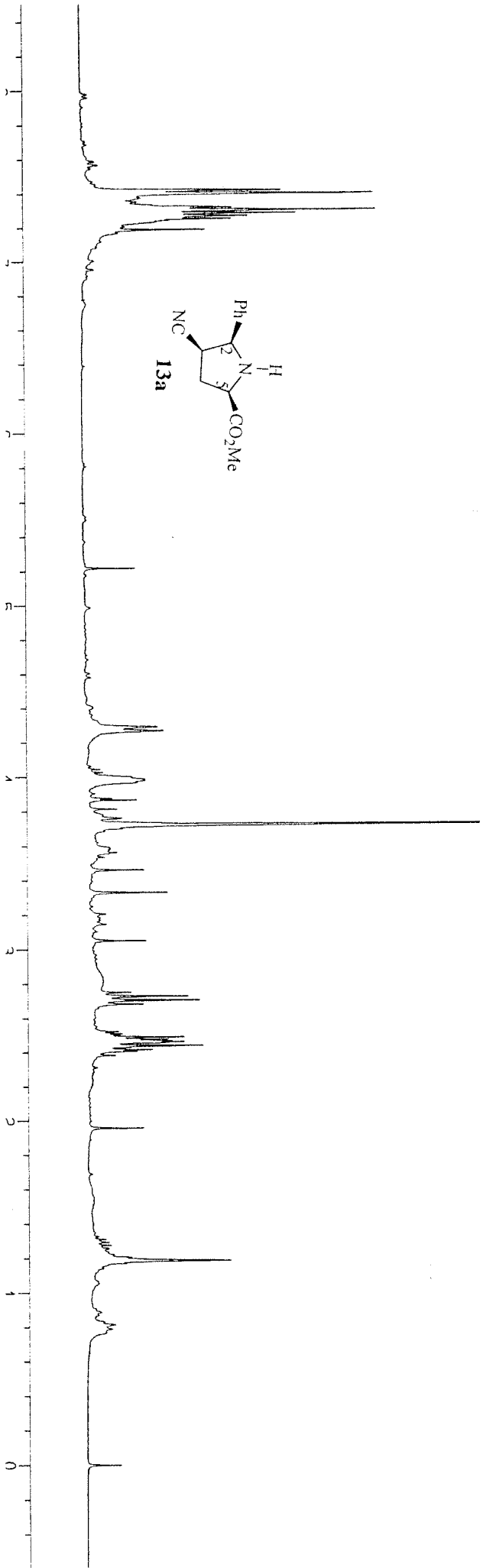
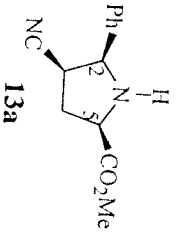
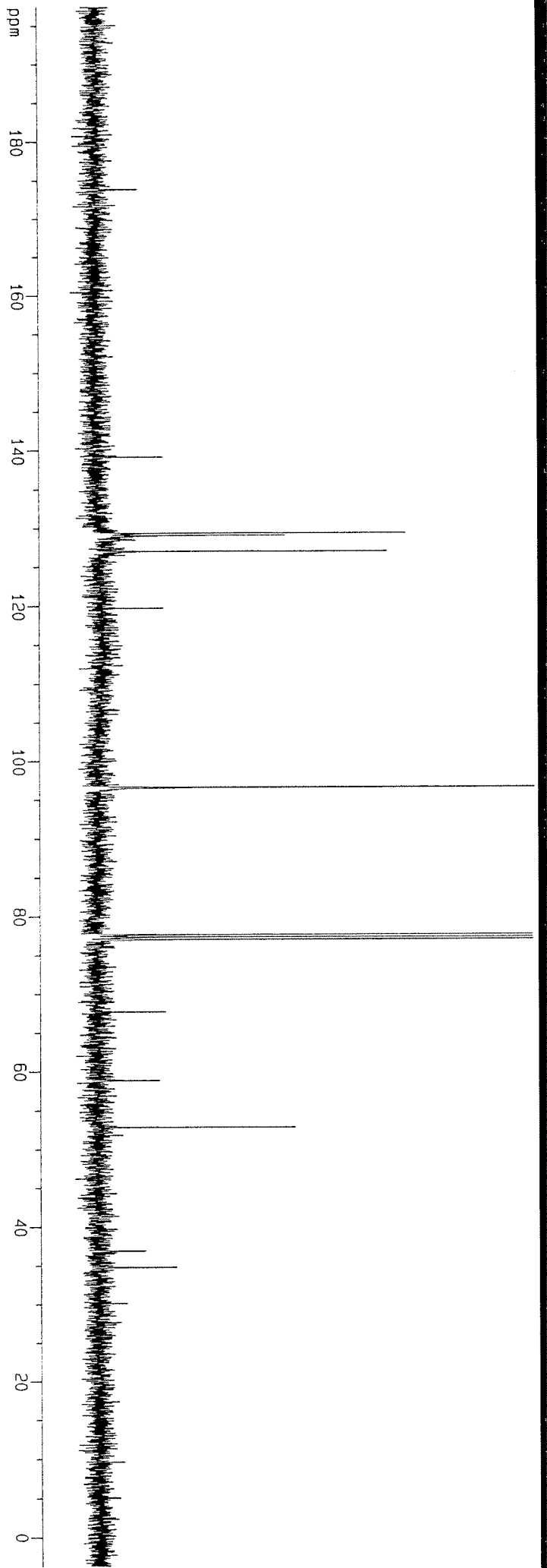


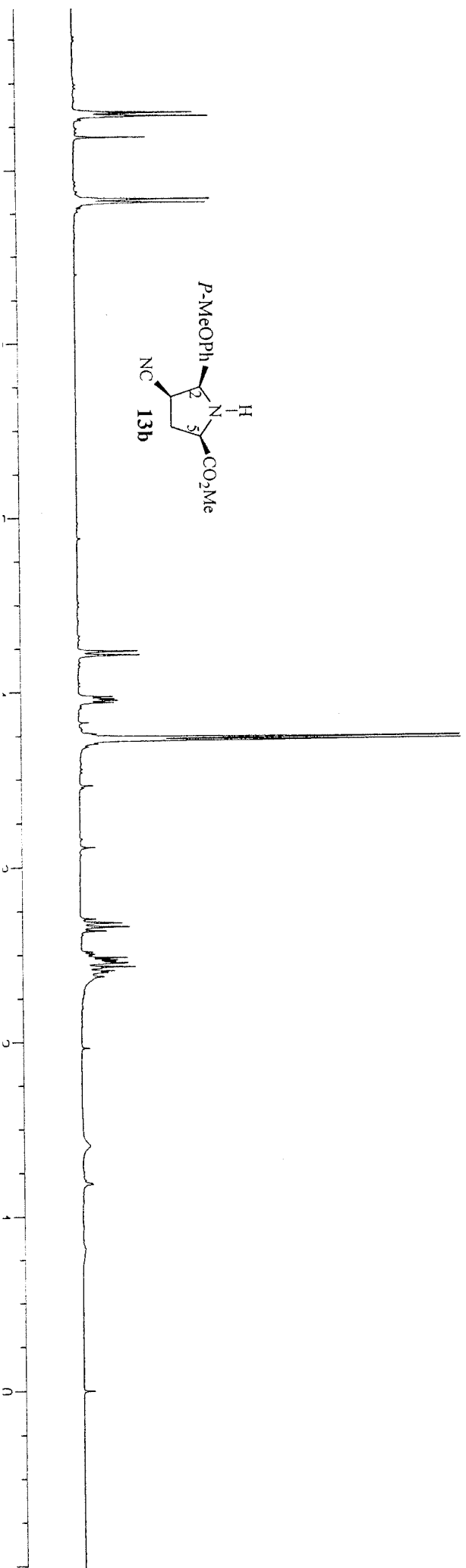
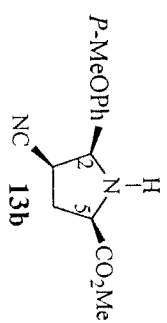
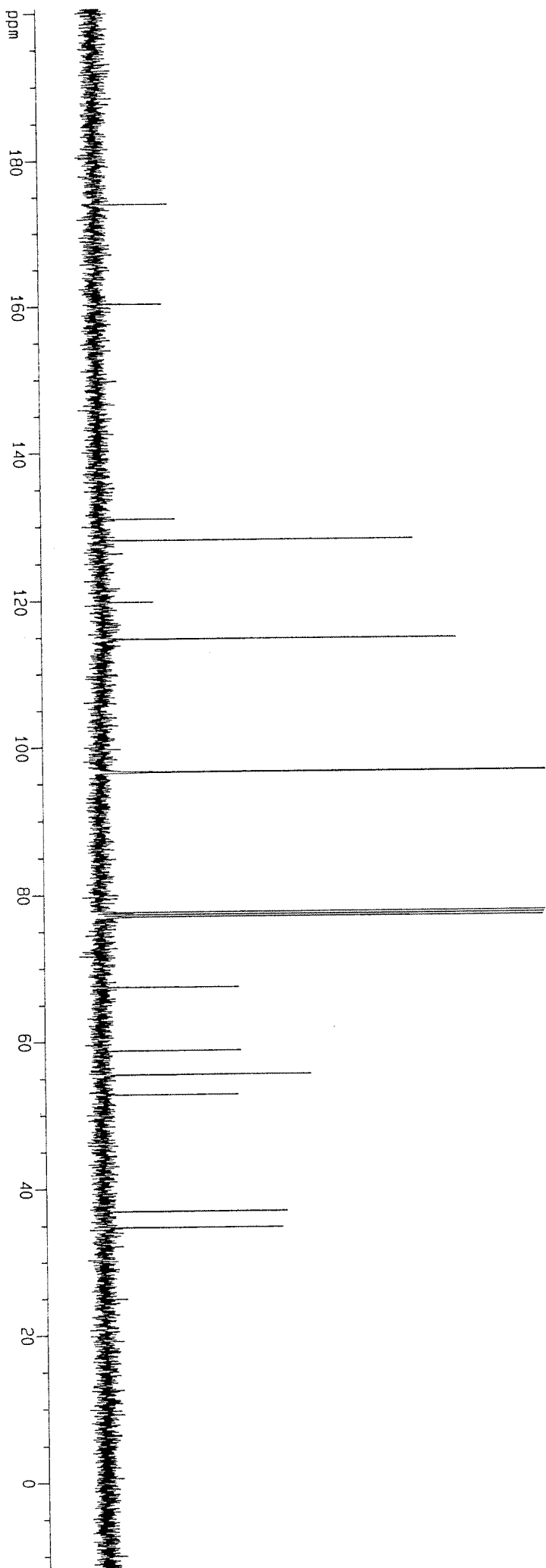












1- Proje No: TBAG-1612
2- İlgili Araştırma Grubu: Temel Bilimler Araştırma Grubu
3- Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 01.08.1997 – 30.10.1999
4- Projenin Adı: “Doğal Ürün ve İlaç yapısında Bulunan Prolidin Türevlerinin Asimetrik Sentezi”
5- Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar: Y. Doç. Dr. Özdemir DOĞAN Ar. Gör. Hasan KOYUNCU Ar. Gör. H. Ümit KANIŞKAN
6- Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: ODTÜ-Kimya Bölümü ANKARA
7- Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:
8- Özet Prolidin türevlerinin sentezinde ilk defa dietilçinko Lewis asidi olarak denenerek yeni bir metod geliştirildi. Glisin metil esteri ile bezaldehit veya anisaldehyt refluks altında Dean-Stark düzeneği kullanılarak kondanse edilip Schiff bazlar (iminler) oluşturuldu. Daha sonra tepkime ortamına dietilçinko (Et_2Zn) ve dipolarofil sıra ile eklendi. Schiff bazın imin totomerizasyonu sonucu oluşan ara ürün azometin yilid (ilür) dipolarofillerle 1,3-dipolar halkasal katılma tepkimesi vererek prolidin türevlerini oldukça iyi verimlerle ve seçiciliklerle oluşturdu. Kullanılan dipolarofillerden simetrik yapıya sahip dimetil maleat ve N-metilmaleimid tek bir halkasal katılma ürünü oluşturdu. Simetrik olmayan yapıya sahip olan dipolarofillerden metil akrilat ve akrilonitril tek regioisomer oluşturmasına rağmen akrilonitril endo-ekzo seçiciliğinin düşük olmasından dolayı iki stereoisomer oluşturdu. Abstract: In the synthesis of pyrrolidine derivatives, diethylzinc was tried for the first time as the Lewis acid and a new method was developed. Glycine methyl ester was condensed with benzaldehyde or anisaldehyde to form Schiff bases (imines). After that diethylzinc (Et_2Zn) and dipolarophile were added to the reaction flask respectively. Azomethine ylide formed by the imine tautomerization of the Schiff base underwent 1,3-dipolar cycloaddition reactions with dipolarophiles to yield pyrrolidine derivatives in good yields and selectivity. Dipolarophiles having a symmetrical structure like dimethyl maleate and N-methylmaleimid gave only one cycloaddition product. Unsymmetrical

dipolarophiles methyl acrylate and acrylonitrile gave only one regioisomer but due to the lower *endo-exo* selectivity acrylonitrile gave two stereoisomers.

9- Anahtar kelimeler: 1,3-dipolar, halkasal katılma, azometin yilid, pirolidin
Key wods: 1,3-dipolar, cycloaddition, azomethine ylide, pyrrolidine

10- Projede Yapıla Çalışmaların Sonuçları ile İlgili Yayınlar (tebliğler):

- a) “Çok Sayıda Substituent Bulunduran Pirolidin Türevlerinin Azometin Yilidlerin Dipolarofiller ile 1,3-Dipolar Halkasal katılma Tepkimesi vererek Asimetrik Sentezi” 13. Ulusal Kimya Kongresi SAMSUN (S-1245, sayfa 576) Özdemir DOĞAN, Hasan KOYUNCU.
- b) “2,3,5-Sübstite Pirolidin Türevlerinin Asimetrik Sentezi” 13. Ulusal Kimya Kongresi SAMSUN (S-1246, sayfa 577) Özdemir DOĞAN, Ümit KANIŞKAN.

11- Proje Sonuçlarının Gizlilik Durumu: Gizli Gizli Değil