



**Yeni Heterosiklik Sistemlerin Altın Tuzları ve İyot-  
Katalizörlüğünde Aminoalkinlerden Çıkararak  
Heterosiklizasyon Yöntemi ile Tasarımı**

**Program Kodu: 1001**

**Proje No: 112T360**

Proje Yürütücüsü:

**Prof. Dr. Metin BALCI**

Araştırmacı(lar):

...

Danışman(lar):

Bursiyer(ler):

Selin CEYHAN

EMRE HOPLAMAZ

Uğur Başak ÖZTÜRK

Merve Sinem ÖZER

Sultan TAŞKAYA

Işıl YENİCE

MAYIS 2015

ANKARA

## Önsöz

Heterosiklik bileşikler genel olarak halkalı ve halka içerisinde en az bir heteroatom (azot, kükürt, oksijen, v.s.) içeren bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Halkalı yapılar aromatik özelliğe sahip olabildikleri gibi aromatik olmayabilirler. Heterosiklik bileşikler organik kimyanın en kapsamlı sahasını içermektedir. Doğal ilaçların, sentetik ilaçların, biyolojik aktif tarım ilaçlarının, kozmetikte kullanılan bileşiklerin, boyar maddelerin v.s. çoğu heterosiklik bileşiklerdir.

Heterosiklik bileşiklerin doğada ve günlük hayatta yaygın bir şekilde bulunmaları ve kullanılmaları; kimyacıların önemli bir kısmını heterosiklik bileşiklerin sentezi üzerine çalışmalara yönlendirmiştir. Sentetik kimyacılar, bir taraftan bilinen doğal ürünlerin total sentezi üzerine çalışırken, diğer taraftan yeni heterosiklik bileşiklerin tasarımı üzerine araştırmalarını yoğunlaştırmışlardır. Klasik sentezlerin yanı sıra yeni yeni sentetik yöntemler her geçen gün geliştirilmektedir. Özellikle son yıllarda bir çok grup alkin bileşiklerini halkalı bileşiklerin sentezinde başarılı bir şekilde uygulamaya başlamıştır. Siklizasyonda uç atomlardan birisinin bir heteroatom olması durumunda heterosiklik bileşikler oluşmaktadır. Alkin siklizasyonu klasik tepkimelerle yapıldığı gibi çeşitli metallere de kolayca yapılabilmektedir. Katalizör olarak özellikle son on yıl içerisinde çok çeşitli altın türevleri kullanılmaktadır. Bu katalizörlerin en önemli avantajları; çok az (%1-3) oranda kullanılması, reaksiyonun ılıman koşullarda gerçekleşmesi, yan ürünlerin az oluşması ve ürünün reaksiyon sonucunda kolay izole edilmesidir.

Bu proje çerçevesinde genel olarak pirol, tiyofen ve indol halkaları üzerinde çalışmalarımızı 15 kişilik bir ekiple yürüttük. Moleküllerin uygun konumuna propargil veya süstitüe propargil grupları takarak, siklizasyon tepkimelerini genelde altın katalizörlüğünde ve tepkimenin olmadığı durumlarda bazik ortamda yaparak yeni iskelet yapısına sahip bileşiklerin sentezini gerçekleştirdik. Çalışmalarımızın önemli bir kısmı tamamlandı ve yayına sunuldu. Diğer çalışmalarda bu yıl içerisinde yayına sunulacaktır. Tüm çalışmalar TBAG-112T 360 nolu TÜBİTAK tarafından desteklenen proje çerçevesinde yürütüldü, TÜBİTAK'a teşekkür ederiz.

## İçindekiler

Giriş	ii
Özet	xiv
Abstract	xv
Yeni Heterosiklik Sistemlerin Altın Tuzları ve İyot-Katalizörlüğünde Aminoalkinlerden Çıkararak Heterosiklizasyon Yöntemi ile Tasarımı	1
1. Giriş	1
2. Kaynaklar	5
<b>I. BÖLÜM</b>	7
Pirolotriazepin Türevlerinin Tasarımı ve Sentezi ve Yapılan Teorik Çalışmalar	7
1.1. Giriş	7
1.2. Sentetik Çalışmalar	8
1.3. Teorik Hesaplamalar	13
1.3.1. Propargil-Allen İzomerizasyonu	14
1.4. Deneyler	20
4.1. 1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (12a)	20
4.2. 1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)etanon (12b)	20
4.3. Fenil(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metanon (14c)	21
4.4. Fenil(1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metanon (12c)	21
4.5. Fenil(1-(propa-1,2-dien-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-yl)metanon (18c)	21
4.6. 4-Methyl-5 <i>H</i> -pyrrolo[2,1- <i>d</i> ][1,2,5]triazepin (10a)	21
4.7. 1,4-Dimetil-5 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>d</i> ][1,2,5]triazepin (10b)	22
4.8. 4-Metil-1-fenil-5 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>d</i> ][1,2,5]triazepin (10c)	22
4.9. 1-(Propa-1,2-dien-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (18a)	23
4.10. Suyun 1-(Propa-1,2-dien-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (18a) ile reaksiyonu	23
4.11. Allen 18a'nın hidrazin ile halkalaşma reaksiyonu	23
4.12. Pirolotriazepin 10a'nın SeO <sub>2</sub> ile reaksiyonu	23
4.13. 1-(2-Oksopropil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (20)	24
4.14. 1-(2-oksopropil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit'in hidrazin ile reaksiyonu 4-Metil-5 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>d</i> ][1,2,5]triazepine (10a) sentezi	24
4.15. Metil 1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat	24
4.16. Metil 1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat'ın (24) Hidrazin ile Reaksiyonu	25
4.17. 2-Amino-3-metilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (25)	25
4.18. 4-Metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>d</i> ][1,2,5]triazepin-1-on (26)	25
4.19. 2-(Benzilidenamino)-3-metilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (27)	25
4.20. Metil 1-(propa-1,2-dien-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (28)	25
4.21. Allen 28'in hidrazin ile halkalaşma reaksiyonu	26
4.22. Metil 1-(2-oksopropil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (31)	26
4.23. Dimetil 1,1'-((2 <i>E</i> ,2' <i>E</i> )-hidrazin-1,2-diyilidenbis(propan-1-il-2-iliden))bis- (1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat) (32)	26
1.5. Kaynaklar	26
<b>II. BÖLÜM</b>	30
Alken ve alkinlerin oksijen varlığında hidrazin ile alkanlara indirgenmesi	30
1. Giriş	30
2. Yapılan Çalışmalar	30
2.1. Hidrazin ile yapılan indirgenme tepkimeleri	33
3. Deneyler	37
3.1. Hidrojenasyon için genel prosedür	37
3.2. 1,2,3,4-Tetrahidro-1,4-Epoksinaftalin	37
3.3. (1 <i>E</i> ,2 <i>E</i> )-1,2-Bis((1-Propil-1 <i>H</i> -Pirol-2-il)metilen)hidrazin	37
3.4. 1-(1-Propil-1 <i>H</i> -pirol-2-il)etanon	37
4. Kaynaklar	37

<b>III. BÖLÜM</b>	39
Altın Katalizli Oksim-Oksim Düzenlenmesi	39
1. Giriş	39
2. Yapılan Çalışmalar	40
3. Deneyler	46
3.1. Etil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (5)	46
3.2. 1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (5a)	47
3.3. 1-(1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)etanon (5b)	47
3.4. 1 <i>H</i> -indol-2-ilmolanol (6)	47
3.5. 1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (6a)	48
3.6. 1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)etanon (6b)	48
3.7. 1-(büt-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (6c)	48
3.8. 1 <i>H</i> -indol-2-karboksaldehit (2)	49
3.9. 1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (7)	49
3.10. 1-but-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (9a)	49
3.11. Sonogahsira Kenetlenme Reaksiyonu için Genel Prosedür	50
3.12. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit	50
3.13. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (7a)	50
3.14. 1-[3-(4-Metoksifenil)prop-2-in-1-il]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (7b)	51
3.15. 1-[3-(3-Nitrofenil)prop-2-in-1-il]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (7c)	51
3.16. 1-Prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (9a)	51
3.17. 1-Büt-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (9b)	52
3.18. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (10a)	52
3.19. 1-[3-(4-Metoksifenil)prop-2-inil]-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (10b)	52
3.20. Oksim türevleri için genel prosedür	53
3.21. 1-Prop-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit oksim (11a)	53
3.22. ( <i>E</i> )-1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)etanon oksim (11b)	53
3.23. ( <i>E/Z</i> )-1-(Büt-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit oksim (11c)	54
3.24. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit oksim (11d)	54
3.25. 1-[3-(4-Metoksifenil)prop-2-inil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit oksim (11e)	54
3.26. 1-[3-(3-Nitrofenil)prop-2-inil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit oksim (11f)	55
3.27. ( <i>E/Z</i> )-1-(1-Prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-il)etanon oksim (11g)	55
3.28. 1-Büt-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit oksim (11h)	56
3.29. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit oksim (11i)	56
3.30. 1-[3-(4-Metoksifenil)prop-2-inil]-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit oksim (11j)	56
3.31. 3-Metilpirazino[1,2- <i>a</i> ]indol 2-oksit (8)	57
3.32. Oksim-Oksim Düzenlenme Reaksiyonları için Genel Prosedür	57
3.33. 1-[(3 <i>E/Z</i> )-3-(Hidroksiimino)butil]-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (12a)	57
3.34. 1-[(3 <i>Z/E</i> )-3-(Hidroksiimino)-3-fenilpropil]-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (12b)	58
3.35. 1-[(3 <i>Z</i> )-3-(Hidroksiimino)-3-(4-metoksifenil)propil]-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (12c)	58
3.36. 1-[3 <i>E/Z</i> -(Hidroksiimino)bütül]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (13a)	58
3.37. 1-[(3 <i>E/Z</i> )-3-(Hidroksiimino)-3-fenilpropil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (13b)	59
3.38. 1-[(3 <i>E/Z</i> )-3-(Hidroksiimino)-3-(4-metoksifenil)propil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (13c)	59
3.39. 1-[(3 <i>E/Z</i> )-3-(Hidroksiimino)-3-(3-nitrofenil)propil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (13d)	59
3.40. 1-[(3 <i>E/Z</i> )-3-(hidroksiimino)bütül]-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (13e)	60
3.41. 1-[(3 <i>Z/E</i> )-3-(hidroksiimino)-3-fenilpropil]-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (13f)	60
3.42. 1-[(3 <i>E/Z</i> )-3-(hidroksiimino)-3-(4-metoksifenil)propil]-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit (13g)	61
3.43. 1-[(3 <i>E/Z</i> )-3-[(asetiloksi)imino]-3-fenilpropil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (14)	61
3.44. 1-[3-(4-metoksifenil)-3-oksopropil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (15)	61
3.46. 3-[2-(1,3-ditiyan-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il]-1-(4-metoksifenil)propan -1-on (16)	62
3.47. 1( <i>E/Z</i> )-3-[2-(1,3-ditiyan-2-il)-1 <i>H</i> -pirol-1-il]-1-(4-metoksifenil)propan-1-on oksim (17).	62
3.48. 1-[(3 <i>E</i> )-3-(hidroksiimino)-3-(4-metoksifenil)propil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (13c)	63
4. Kaynaklar	63
<b>IV. BÖLÜM</b>	66
N-Süstitüe Pirolopirazinon türevlerinin Alkin Siklizasyonu ile Sentezi	66
1. Giriş	66
2. Yapılan Çalışmalar	67
3. Deneyler	72

3.1. 2-Trikloroasetil-1 <i>H</i> -pirol (11)	72
3.2. Pirol-2-karboksamidlerin (12a-e) genel sentezi	72
3.3 Pirolopirazinonların (16a-e) genel sentezi	73
3.3.1. 3-Metil-2-(prop-2-inil)pirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (16a)	73
3.3.2. 2-Alil-3-metilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (16b)	73
3.3.3. 2-Sikloheksil-3-metilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (16c)	73
3.3.4. 2-Benzil-3-metilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (16d)	74
3.3.5. 2-İzopropil-3-metilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (16e)	74
3.4. Pirolopirazinon Türevlerinin (17a-b) Sentezi için Genel Prosedür	74
3.4.1. 2,3-Dimetilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (17a)	74
3.4.2. 2-Etil-3-metilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (17b)	75
3.4.3. 1 <i>H</i> -Pirol-2-karboksamidin (20) 3 ekvalent Propargil Bromür ile Reaksiyonu	75
3.4.4. <i>N,N</i> ,1-Tri(prop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksamid (18)	75
3.5. Pirol-2-karboksamid 12a'nın 5 ekvalent Propargil bromür ile Reaksiyonu	75
3.6. <i>N</i> -1-Di(prop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksamid (19)	75
4. Kaynaklar	76
<b>V. BÖLÜM</b>	78
Altın Katalizörlüğünde Pirolo-ve İndolo-okzazin-1-on Türevlerinin Sentezi:	
Bazı Doğal Bileşiklerin Ana İskeleti	78
1. Giriş	78
2. Yapılan Çalışmalar	80
3. Sonuç	87
4. Deneyler	87
4.1. 2,2,2-trikloro-1-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)etanon (11) sentezi	87
4.2. Metil 1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (12) sentezi	87
4.3. Pirol ve indol türevlerinin propargil reaksiyonu için genel prosedür	87
4.4. Metil 1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (13) sentezi	88
4.5. Esterlerin karboksilik asite hidrolizi için genel prosedür	88
4.5.1. 1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (15) sentezi	88
4.6. Karboksilik asitlerin altın katalizörlüğünde siklizasyon reaksiyonu için genel prosedür	88
4.6.1. 3-Metilen-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okzazin-1-on (7) sentezi	88
4.7. Metilen bileşiklerinin TFA katalizörlüğünde izomerizasyonu için genel prosedür	89
4.8. 3-Metil-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okzazin-1-on (6) sentezi	89
4.9. Metil 1-but-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (16) sentezi	89
4.10. 1-But-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (17) sentezi	90
4.11. (3 <i>Z</i> )-3-Etiliden-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okzazin-1-on (18) sentezi	90
4.12.3-Etil-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okzazin-1-on (19) sentezi	90
4.13. Metil 4,5-dibromo-1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (20) sentezi	90
4.14.4,5-dibromo-1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (21) sentezi	91
4.15. 6,7-dibromo-3-metilen-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okzazin-1-on (22) sentezi	91
4.16.6,7-dibromo-3-metil-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okzazin-1-on (23) sentezi	91
4.17. Dimetil 3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirol-2,4-dikarboksilat sentezi	91
4.18. Dimetil 3,5-dimetil-1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2,4-dikarboksilat (24) sentezi	92
4.19. 4-(Metoksikarbonil)-3,5-dimetil-1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (25) sentezi	92
4.20. Metil 3,6,8-trimetil-1-okzo-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okzazin-7-karboksilat (27) sentezi	92
4.21. Metil 1-(3-fenilprop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (28) sentezi	93
4.22. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (29) sentezi	93
4.23. (3 <i>Z</i> )-3-Benziliden-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okzazin-1-on (30) sentezi	93
4.24. Metil 1-[3-(4-metilfenil)prop-2-inil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (32) sentezi	94
4.25. 1-[3-(4-metilfenil)prop-2-inil]-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (33) sentezi	94
4.26. Etil 1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (36) sentezi	94
4.27. 1-Prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilik asit (37) sentezi	95
4.28. 3-Metilen-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,4]okzazino[4,3- <i>a</i> ]indol-1-on (38) sentezi	95
4.29. 3-Metil-1 <i>H</i> -[1,4]okzazino[4,3- <i>a</i> ]indol-1-on (39) sentezi	95
4.30. Etil 1-but-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (40) sentezi	96
4.31. 1-But-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilik asit (41) sentezi.	96
4.32. (3 <i>Z</i> )-3-etiliden-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,4]okzazino[4,3- <i>a</i> ]indol-1-on (42) sentezi.	96
4.33. 3-etil-1 <i>H</i> -[1,4]okzazino[4,3- <i>a</i> ]indol-1-on (43) sentezi	97

4.34. Etil 3-formil-1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (44) sentezi	97
4.35. 3-Formil-1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilik asit (45) sentezi	97
4.36. 3-Metilen-1-okzo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,4]okkazino[4,3- <i>a</i> ]indol-10-karbaldehit (46)	97
4.37. 1-Prop-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (15) bileşiğinin altın(I) ve etanol eşliğindeki reaksiyonu. 1-(2-okzopropil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (48) oluşumu	98
4.38. 3-Etoksi-3-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okkazinin-1-on (47)	98
4.39. 1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (15) bileşiğinin altın(I) ve CD <sub>3</sub> OD eşliğinde reaksiyonu	98
4.40. 3-Metoksi-3-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okkazinin-1-on (49a ve 49b)	99
4.41. 1-(2-Okzopropil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilik asit (50a ve 50b)	99
4.42. 3-Metilen-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]okkazinin-1-on (7) bileşiğinin altın(I) ve EtOH eşliğindeki reaksiyonu	99
5. Kaynaklar	100

## VI. BÖLÜM 104

İndolizin, Pirolo[1,2-*a*]pirazin, Pirolo[1,2-*a*]pirazinon Türevlerinin Sentezi ve Oluşum Mekanizmalarının Hesapsal Olarak Modellenmesi 104

1. Giriş	104
2. Yapılan Çalışmalar	104
3. Teorik Hesaplamalar	108
4. Deneyler	118
4.1. 1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (2)	118
4.2. 1-(Prop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (3)	118
4.3. 3-Metil-pirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin (4) (propargil amin ile reaksiyon)	119
4.4. 3-Metil-pirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin (4) (amonyak ile reaksiyon)	119
4.5. 3-Metil-pirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin (4) (alil amin ile reaksiyon)	119
4.6. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (5)	120
4.7. 3-Benzilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin (6)	120
4.8. 1-(Prop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit ve Propargil Aminin Kuru THF'de Reaksiyonu	120
4.9. 1-(Prop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (3)	121
4.10. 1-(Prop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit ve Propargil Aminin Kuru DMF'de Reaksiyonu	121
4.11. 1-(Propa-1,2-dienil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (7)	121
4.12. 1-(Prop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit ve Propargil Aminin Kuru Asetonitril'de Reaksiyonu	121
4.13. 1-(Prop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (3)	121
4.14. 1-(Propa-1,2-dienil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit (7)	121
4.15. 1-(Prop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karbaldehit ve Propargil Aminin Oda Sıcaklığında Bazsız Reaksiyonu	122
4.16. N-[(1 <i>E</i> )-(1-prop-2-inil-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metiliden]prop-2-in-1-amin (8)	122
4.17. 2,3-Dimetilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on	122
4.18. 2-Etil-3-metilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-1(2 <i>H</i> )-on (10)	122
4.19. N-((3 <i>s</i> ,5 <i>s</i> ,7 <i>s</i> )-adamantan-1-il)indolizin-6-amin (11)	123
4.20. N-(tert-butyl)indolizin-6-amin (12)	123
5. Kaynaklar	123

## VII. BÖLÜM 125

N-Propargil Sübstütü İndolaldehitin Aminlerle Siklizasyonu 125

1. Giriş	125
2. Yapılan Çalışmalar	125
3. Deneyler	126
3.1. 3-Metilpirazino[1,2- <i>a</i> ]indol (2)	127
3.2. 2,3-Dimetilpirazino[1,2- <i>a</i> ]indol-1(2 <i>H</i> )-on (3)	127
3.3. 2-Hekzil-3-metilpirazino[1,2- <i>a</i> ]indol-1(2 <i>H</i> )-on (4)	127
3.4. 3-Benzilpirazino[1,2- <i>a</i> ]indol (6)	128
4. Kaynaklar	128

## VIII. BÖLÜM 129

Pirolo-pirazin İskeletinin Sentezi 129

1. Giriş	129
2. Yapılan Çalışmalar	129



3. Deneyler	132
3.1. Metil 2-(2-metoksi-2-oksoetil)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-3-karboksilat (8)	132
3.2. Metil 2-(2-hidrazinil-2-oksoetil)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-3-karboksilat (9)	133
3.3. Metil 2-(2-azido-2-oksoetil)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-3-karboksilat (10)	133
3.4. (3-(Metoksikarbonil)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)metanaminyum klorür (11)	133
3.5. Methyl 3-metilpirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin-8-karboksilat (13)	134
4. Kaynaklar	134
<b>IX. BÖLÜM</b>	135
Pirazolo-pirol-pirazin Türevlerinin Sentezi: <i>N</i> -Propargil Pirazol Türevlerinin AuCl <sub>3</sub> -katalizörülüğünde Siklizasyonu	135
1. Giriş	135
2. Yapılan Çalışmalar	135
4. Deneyler	144
4.1. 1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirolo-2-karboksilik asit (6)	144
4.2. 1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)prop-2-in-1-on (8a)	144
4.3. 3-Fenil-1-(1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)prop-2-in-1-on (8b)	145
4.4. 1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)hept-2-in-1-on (8c)	145
4.5. (6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> )-6-Metokspirolo[1,2- <i>a</i> ]azocin-10(5 <i>H</i> )-on (9)	145
4.6. Sonogashira Kenetlenmesi için genel prosedür	146
4.7. 3-Fenil-1-(1-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)prop-2-in-1-on (10a)	146
4.8. 1-(1-(3-(3-Nitrofenil)prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (10b)	146
4.9. 1-(1-(3-(4-Florofenil)prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (10c)	146
4.10. 3-Fenil-1-(1-(3-( <i>p</i> -tolil)prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)prop-2-in-1-on (10d)	147
4.11. 3-(4-Metoksifenil)-1-(1-(3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)prop-2-in-1-on (10e)	147
4.12. 3-Fenil-1-(1-(3-(piridin-2-il)prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)prop-2-in-1-one (10f)	147
4.13. Pirazol sentezi için genel prosedür	147
4.14. 5-(1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (11a)	148
4.15. 3-Fenil-5-(1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (11b)	148
4.16. 3-Butil-5-(1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (11c)	148
4.17. 5-(1-(3-(3-Nitrofenil)prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (11d)	148
4.18. 5-(1-(3-(4-Florofenil)prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (11e)	149
4.19. 3-Fenil-5-(1-(3-( <i>p</i> -tolil)prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (11f)	149
4.20. 3-Fenil-5-(1-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (11g)	149
4.21. 3-(4-Metoksifenil)-5-(1-(3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (11h)	149
4.22. 5-(1-Propil-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol (12)	150
4.23. Pirazolo-pirol-pirazin ve pirazolo-pirol-diazepinin AuCl <sub>3</sub> -katalizörülüğünde sentezi için genel prosedür	150
4.24. Pirazolo-pirol-pirazin türevlerinin NaH-destekli sentezi için genel prosedür	150
4.25. 5-Metilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazin (13a)	150
4.26. 5-Metil-2-fenilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazin (13b)	150
4.27. 2-Butil-5-metilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazin (13c)	151
4.28. 2-Fenil-5-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazin (13d)	151
4.29. 5-(3-Nitrobenzil)-2-fenilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazin (13d)	151
4.30. 5-(4-Florobenzil)-2-fenilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazin (13e)	151
4.31. 5-(4-Metilbenzil)-2-fenilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazin (13f)	152
4.32. 5-Benzil-2-fenilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazine (13g)	152
4.33. 5-(4-Metoksibenzil)-2-(4-metoksifenil)pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazin (13h)	152
4.34. 5-(3-Nitrofenil)-2-fenil-7 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]diazepin (14d)	152
4.35. 5-(4-Florofenil)-2-fenil-7 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]diazepin (14e)	153
4.36. 2-Fenil-5-( <i>p</i> -tolil)-7 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]diazepin (14f)	153
4.37. 2,5-Difenil-7 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]diazepin (14g)	153
4.38. (2,5-Bis(4-metoksifenil)-7 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]diazepin (14h)	153
4.39. ( <i>Z</i> )-2-Fenil-5-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazine (21)	154
4.40. 2-Fenil-5-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirolo[2,1- <i>c</i> ]pirazine (22)	154
5. Kaynaklar	154
<b>X. BÖLÜM</b>	155
Tiyofen Halkası üzerinde yapılan siklizasyonlar	155
1. Giriş	155
2. Yapılan Çalışmalar	155

3. Deneyleler	159
3.1. Etil 2-aminotiyofen-3-karboksilat (3)	159
3.2. Etil 2-aminotiyofen-3-karboksilat'ın (3) İzobutilnitrit ile tepkimesi	159
3.3. Etil 2-iyodotiyofen-3-karboksilat	159
3.4. Etil tiyofen-3-karboksilat (5)	159
3.5. Dietil [2,2'-bitiyofen]-3,4'-dikarboksilat (6)	159
3.6. Dietil 5-iyodo-[2,2'-bitiyofen]-3,4'-dikarboksilat	160
3.7. Etil 2-iyodotiyofen-3-karboksilat ile yapılan kenetlenme tepkimeleri	160
3.8. Etil 2-(feniletetil)tiyofen-3-karboksilat (8a)	160
3.9. Etil 2-(hekz-1-in-1-il)tiyofen-3-karboksilat (8b)	160
3.10. Etil 2-((trimetilsilil)etiril)tiyofen-3-karboksilat (8c) sentezi	160
3.11. Etil 2-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)tiyofen-3-karboksilat (8d)	160
3.12. Siklizasyon Tepkimeleri	160
3.13. 5-Amino-6-feniltiyofeno[3,2-c]piridin-4(5H)-one (9a)	160
3.13. 5-Amino-6-butiltiyeno[3,2-c]piridin-4(5H)-on (7b)	161
3.14. Etil 2,5-dibromotiyofen-3-karboksilat (10) sentezi	161
3.15. Etil 2,5-bis(feniletetil)tiyofen-3-karboksilat (11) sentezi	161
3.16. Dialkinil Bileşğinin Siklizasyon Tepkimesi	161
3.17. 5-Amino-6-fenil-2-(feniletetil)tiyeno[3,2-c]piridin-4(5H)-on (12)	161
3.18. 7-Fenil-2-(feniletetil)-5,8-dihidro-4H-tiyeno[3,2-d][1,2]diazepin-4-on (13) sentezi	161
4. Kaynaklar	161

## **BÖLÜM XI** 163

Ketoalkinlerden Çıkararak 2,3-Disübstitüe Tiyofen Türevlerinin Sentezi 163

1. Giriş	163
2. Yapılan Çalışmalar	164
3. Tiyofen türevlerinde HOMO-LUMO enerji seviye farklarının hesaplanması	167
4. Deneyleler	168
4.1. Keto alkin türevlerinin sentezi için genel prosedür	168
4.2. 4-2- 1-(4-Metilfenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (12h)	168
4.3. 1-(4-Nitrofenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (12i)	169
4.4.1-(Furan-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (12k)	169
4.5. 3-Fenil-1-(tiyofen-2-il)prop-2-in-1-on (12m)	169
4.6. 2,2-Dimetilnon-4-in-3-on (12b)	169
4.7. 1-(4-Metilfenil)hept-2-in-1-on (12g)	169
4.8. 4,4-Dimetil-1-fenilpent-1-in-3-on (12c)	170
4.9. 1,3-Difenilprop-2-in-1-on (12f)	170
4.10. 1-(Naftalin-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (12j)	170
4.11.1-Fenilhept-2-in-1-on (12d)	170
4.12. 1-fenil-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-on (12e)	170
4.13. Keto alkin türevlerinin sentezi için genel prosedür	170
4.14. 3-Fenil-1-(1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (12l)	171
4.15. 4-Fenilbüt-3-in-2-on (12a)	171
4.16. 2,3-Disübstitüe tiyofen türevlerinin sentezlenmesi için genel prosedür	171
4.17. (4-Metilfenil)(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14h)	171
4.18. (4-Nitrofenil)(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14i)	171
4.19. Furan-2-il(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14k)	172
4.20. (2-Feniltiyofen-3-il)(tiyofen-2-il)metanon (14m)	172
4.21. 1-(2-Bütiltiyofen-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-on (14b)	172
4.22. (2-Bütiltiyofen-3-il)(4-metilfenil)metanon (14g)	173
4.23. 1-(2-Feniltiyofen-3-il)etanon (14a)	173
4.24. (2-Feniltiyofen-3-il)(1H-pirol-2-il)metanon (14l)	173
4.25. 2,2-Dimetil-1-(2-feniltiyofen-3-il)propan-1-on (14c)	173
4.26. Fenil(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14f)	173
4.27. 2-Naftil(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14j)	174
4.28. (2-Bütiltiyofen-3-il)(fenil)metanon (14d)	174
4.29. Fenil(tiyofen-3-il)metanon (15)	174
4.30. Fenil (2-(trimetilsilil)tiyofen-3-il)metanon (14e)	174
5. Kaynaklar	174

## **XII. BÖLÜM** 178



2-Fenil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol ile Yapılan Siklizasyon Tepkimeleri	178
1. Giriş	178
2. Yapılan Çalışmalar	178
3. Deneyleler	182
3.1. 1-(4-Metoksifenil)büt-3-en-1-ol (4)	182
3.2. 3,4-Dibromo-1-(4-metoksifenil)bütan-1-ol (5)	182
3.3. 3,4-Dibromo-1-(4-metoksifenil)bütan-1-on (6)	182
3.4. 2-(4-Metoksifenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol (7)	183
3.5. 2-(4-Metoksifenil)-1-(3-fenilprop-2-inil)-1 <i>H</i> -pirol (10)	183
<b>XIII. BÖLÜM</b>	184
<i>N</i> -Alkinil Pirol Ester Türevlerinin Elektrofilik Siklizasyonu	184
1. Giriş	184
2. Yapılan Çalışmalar	184
3. Deneyleler	187
3.1. 2,2,2-Trikloro-1-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)etanon (3)	187
3.2. Metil 1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (4)	187
3.3. (Bromoetil)benzen (7)	188
3.4. 1-Bromoheks-1-in (9)	188
3.5. Metil 1-(feniletinil)-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksilat (10)	188
3.6. Metil 1-(heks-1-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol-karboksilat (11)	189
3.7. (1 <i>E</i> )-3-fenil-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]oksazin-1-on hidrazon (12) ve 4-benzilpirolo- [1,2- <i>d</i> ][1,2,4]triazin-1(2 <i>H</i> )-on (13).	189
3.8. (1 <i>E</i> )-3-bütül-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]oksazin-1-on hidrazon	190
3.9. 4-İyodo-3-fenil-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]oksazin-1-on (15)	190
3.10. 4-İyodo-3-bütül-1 <i>H</i> -pirolo[2,1- <i>c</i> ][1,4]oksazin-1-on	191
4. Kaynaklar	191
<b>XIV. Bölüm</b>	192
Benzo[ <i>h</i> ][1,6]naftiridin Türevlerinin Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi	192
1. Giriş	192
2. Yapılan Çalışmalar	192
3. Deneyleler	194
3.1. (2-aminofenil)metanol (2)	195
3.2. [2-(Diprop-2-inilamino)fenil]metanol (3)	195
3.3. 2-(Diprop-2-inilamino)benzaldehit (4)	195
3.4. 3-Metil-6-prop-2-inil-5,6-dihidrobenzo[ <i>h</i> ]-1,6-naftiridin (5)	196
3.5. 3-Metil-6-prop-2-inilbenzo[ <i>h</i> ]-1,6-naftiridin-5(6 <i>H</i> )-on (6)	196
3.6. 3-Metilbenzo[ <i>h</i> ]-1,6-naftiridin (7)	196
3.7. [2-(Dibüt-2-inilamino)fenil]metanol (8)	197
3.8. 2-[Di(büt-2-in-1-il)amino]benzaldehit (9)	197
3.9. 3,4-Dimetilbenzo[ <i>h</i> ][1,6]naftiridin (10)	197
3.10. Kenetlenme reaksiyonları için genel prosedür (11a-d)	198
3.11. 2-(1,7-Difenilhepta-1,6-diin-4-il)benzaldehit (11a)	198
3.12. 2-[1,7-Bis(4-metilfenil)hepta-1,6-diin-4-il]benzaldehit (11b)	198
3.13. 2-[1,7-Bis(4-metoksifenil)hepta-1,6-diin-4-il]benzaldehit (11c)	198
3.14. 2-[1,7-Bis(3-nitrofenil)hepta-1,6-diin-4-il]benzaldehit (11d)	199
3.16. 3-Metil-4-fenilbenzo[ <i>h</i> ][1,6]naftiridin (12a)	199
3.17. 3-Metil-4-(4-metilfenil)benzo[ <i>h</i> ][1,6]naftiridin (12b)	199
3.18. 4-(4-Metoksifenil)-3-metilbenzo[ <i>h</i> ][1,6]naftiridin (12c)	200
3.19. 3-Metil-4-(3-nitrofenil)benzo[ <i>h</i> ][1,6]naftiridin (12d)	200
4. Kaynaklar	200
<b>XV. BÖLÜM</b>	201
Dipirolo-diazepin Türevlerin Sentezi	201
1. Giriş	201
2. Yapılan Çalışmalar	201
3. Deneyleler	203
3.1. Başlangıç molekülleri 6a,b ve 7'nin sentezi için genel prosedür	203
3.1. 2,2'-(Fenilmetandil)bis(1 <i>H</i> -pirol) (6a)	203
3.2. 2,2'-[(4-Metoksifenil)metandil]bis(1 <i>H</i> -pirol) (6b)	204

3.3. 2-[fenil(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil]-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol (9a) ve 2,2'-(fenilmetandil)-bis[1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol] (10a)	204
3.4.1. 2-[Fenil(1 <i>H</i> -pirol-2-il)metil]-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol (9a)	204
3.4.2. 2,2'-(Fenilmetandil)bis[1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol] (10a)	205
3.5. 11-(4-Metoksifenil)-5-metil-11 <i>H</i> -dipirolo[1,2- <i>d</i> :2',1'- <i>g</i> ][1,4]diazepin (9b) ve 2,2'-[(4-metoksifenil)metandil]bis[1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol] (10b).	
3.5.1. 11-(4-Metoksifenil)-5-metil-11 <i>H</i> -dipirolo[1,2- <i>d</i> :2',1'- <i>g</i> ][1,4]diazepin (5b)	205
3.5.2. 2,2'-[(4-metoksifenil)metandil]bis[1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirol] (6b)	205
3.6. 5-Metil-11-fenil-11 <i>H</i> -dipirolo[1,2- <i>d</i> :2',1'- <i>g</i> ][1,4]diazepin (11a)	205
3.7. 11-(4-Metoksifenil)-5-metil-11 <i>H</i> -dipirolo[1,2- <i>d</i> :2',1'- <i>g</i> ][1,4]diazepin (11b)	206
3.8. 5-metil-11-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)-11 <i>H</i> -dipirolo[1,2- <i>d</i> :2',1'- <i>g</i> ][1,4]diazepin (11c)	206
4. Kaynaklar	206
<b>XVI. BÖLÜM</b>	208
Devam Eden Çalışmalar	208
1. Pirolo-pirazolo-indol Türevlerinin Sentezi	208
2. Dipiropirazin Türevlerinin Sentezi.	
Proje çerçevesinde yapılan yayınlar	210
Proje çerçevesinde yapılan sunumlar	211

## Şema, Şekil ve Tablo Listeleri

Şema 1. Pirolin mezomerik yapıları	1
Şema 2. Etkin pirol türevlerinden bazıları	2
Şema 3. Poliprolin yapısı	2
Şema 4. Bazı heteroaromatik bileşikler	2
Şema 5. Alkinlerin nükleofil saldırısıyla kapanması	4
Şema 6. Alkinlerin elektrofil saldırısıyla kapanması	4
Şema 7. Alkin siklizasyonu ile pirol sentezi	4
Şema 8. Benzofuranın intermoleküler bir tepkimeyle sentezi	5
Şema 8. Kinolin türevlerinin altın katalizörlüğünde siklizasyonu ile sentezi	5
<b>I. BÖLÜM</b>	
Pirolotriazepin Türevlerinin Tasarımı ve Sentezi ve Yapılan Teorik Çalışmalar	7
Şema 1. İlaç olarak kullanılan diazepin türevleri	7
Şema 2. Triazepin türevleri	7
Şema 3. Bazı pirolotriazepin türevleri	8
Şema 4. Pirolotriazepin türevlerinin retrosentetik analizi	8
Şema 5. Pirol kondenze triazepinlerin sentezi	9
Şema 6. Pirolotriazepin türevlerinin 10a-c oluşum mekanizması	10
Şema 7. Bileşik 12a'nın allen 18a'ya izomerizasyonu ve hidrazin ile reaksiyonu	10
Şema 8. Pirolotriazepin 10a'nın SeO <sub>2</sub> ile oksidasyonu	11
Şema 9. Bileşik 20'nin olası mekanizması	11
Şema 10. Propargil ester 24'ün hidrazin ile reaksiyonu	12
Şema 11. Bileşik 26'nın 25'e düzenlenmesinin olası mekanizması	13
Şema 12. Metil <i>N</i> -asetonilpirolkarboksilat 31'in hidrazin ile reaksiyonu	14
Şekil 1. Propargil-allen izomerizasyonu için potansiyel enerji profili	15
Şema 13. Propargil-allen izomerizasyonu için önerilen mekanizma	15
Şema 14. 35'in oluşumu	16
Şekil 2. PCM/B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde metanol içerisinde pirolotriazepin türevi 10a oluşumuna ilişkin potansiyel enerji profili	16
Şekil 3. PCM/B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde metanol çözücüsünde pirolotriazepin türevinin oluşumu ile ilgili potansiyel enerji profili	18
Şekil 4. PCM/B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde metanolde pirolotriazepin türevinin oluşumu ile ilgili potansiyel enerji profili	19

<b>II. BÖLÜM</b>	30
Alken ve alkinlerin oksijen varlığında hidrazin ile alkanlara indirgenmesi	
Şema 1. Pirolotriazin (2) türevlerinin sentezi	30
Şema 2. Alkin fonksiyonel grubunun indirgenmesi	30
Şema 3. Prop-2-in-1-iloksi benzenin indirgenmesi	31
Şema 4. 1 nolu bileşiğin diimid ile indirgenmesi	31
Şema 5. Diimid oluşumu	32
Şema 6. Çeşitli çift bağların diimid ile indirgenmesi	33
Şema 7. Stirenin indirgenmesi	33
Tablo 1. Stirenin hidrazin ile indirgenmesinde reaksiyon atmosferinin ve farklı hidrazinlerin indirgenme etkisinin araştırılması	33
Şema 8. 8 nolu hidrokarbonun indirgenmesi	34
Tablo 2. 8 nolu hidrokarbonun hidrazin ile indirgenmesinin optimizasyonu	35
Tablo 3. Çeşitli alken ve alkinlerin hidrazin/O <sub>2</sub> ile indirgenmesi	35
<b>III. BÖLÜM</b>	39
Altın Katalizli Oksim-Oksim Düzenlenmesi	39
Şema 1. Propargil grubu içeren pirol türevleri	40
Şema 2. Aldoksimin nitrile katalizör ile çevrilmesi	40
Şema 3. Pirol- ve İndol-propargil türevlerinin sentezi	41
Şema 4. Oksim türevlerinin eldesi	42
Tablo 1. 12a ürününün farklı katalizörlerle olan reaksiyonundaki verimleri	42
Şema 5. 11a-c ve 11h'nin AuCl <sub>3</sub> katalizli reaksiyonları. Pirazin-N-oksitlerin eldesi	43
Şema 6. Oksim türevlerinin 11a-c ve 11i,j altın katalizli oksim-oksım düzenlenme reaksiyonu	43
Şema 7. Oksim türevi 13b'nin asetatlama reaksiyonu	44
Şema 8. Oksim çevrilmesi ürünü 13c'nin bağımsız bir yolla eldesi	44
Şema 9. Pirazin-N-oksit ve oksim-oksım çevrilmesinin eldesi için altın katalizli molekül içi siklizasyon reaksiyon için önerilen mekanizma	45
Şekil 2. Geometrisi optimize edilmiş 11h+AuCl <sub>3</sub> ve 11i+AuCl <sub>3</sub> kompleksleri NBO yükleri ve Au-karbon atomları arasındaki bağ uzunlukları (Å)	46
<b>IV. BÖLÜM</b>	66
N-Sübstitüe Pirolopirazinon türevlerinin Alkin Siklizasyonu ile Sentezi	66
Şema 1. 7 nolu esterin hidrazin ile tepkimesi	67
Şema 2. Pirolopirazinon türevleri 13a-e ve 15a,b'nin sentezi	68
Şema 3. 12a'nın aşırı propargil bromür ile tepkimesi	69
Şema 4. Pirolopirazinon türevleri 16 ve 17'nin oluşum mekanizması	70
Şema 5. 15a nolu alkinin allen 21'e izomerizasyonu	70
Şekil 1. Propargil-allen izomerizasyonunun potansiyel enerji profili	71
Şekil 2. Allenin siklizasyon ürünlerine dönüşümünün potansiyel enerji profili	72
<b>V. BÖLÜM</b>	78
Altın Katalizörlüğünde Pirolo-ve İndolo-okzazin-1-on Türevlerinin Sentezi	78
Şekil 1. Bazı doğal bileşiklerin 1-4 yapıları	79
Şekil 2. 5-7 yapıları	79
Şema 1. 8 bileşiğinin altın(I) katalizörlüğündeki intramoleküler siklizasyon reaksiyonu sonucu oluşan 9 ve 10 bileşikleri	80
Şema 2. 13'ün sentezi ve AuCl <sub>3</sub> ile reaksiyonu	80
Şema 3. 6'nın sentezi	81
Tablo 1. 15'in siklizasyon reaksiyonunun optimizasyonu	81
Tablo 2. Karboksilik asitlerin AuCl <sub>3</sub> katalizörlüğünde gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonları	82
Şekil 3. 6, 7, 30 ve 31'in optimum geometrik yapıları	84
Şema 4. 15'in EtOH ve CD <sub>3</sub> OD eşliğinde Au(I)/AgOTf katalizörleri ile reaksiyonu	85
Şema 5. 7'in EtOH ve Au(I)/AgOTf katalizörleri ile reaksiyonu	85
Şema 6. EtOH katılması ile gerçekleşen altın katalizörlüğündeki intramoleküler siklizasyon reaksiyonu için önerilen mekanizma	86
<b>VI. BÖLÜM</b>	104

İndolizin, Pirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazin, Pirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazinon Türevlerinin Sentezi ve Oluşum Mekanizmalarının Hesapsal Olarak Modellenmesi	104
Şema 1. <i>N</i> -Propargil indolkarbaldehitin sentezi	104
Şema 2. Propargil pirol aldehit 3'ün çeşitli aminlerle kapanma reaksiyonları	105
Şema 3. 5 ve 6 nolu bileşiklerin sentezi	106
Şekil 4. <i>N</i> -Propargil karbaldehitin farklı aprotik çözücülerde tepkimeleri	106
Şema 5. <i>N</i> -propargil karbaldehitin bazsız ortamda ve oda sıcaklığında reaksiyonu	107
Şekil 6. <i>N</i> -propargil karbaldehitin metil ve etil amin ile retaksiyonu	107
Şekil 7. <i>N</i> -propargil karbaldehitin hacimli aminlerle tepkimesi	108
Şema 8. 3-Metil-pirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazinin oluşumu için önerilen mekanizma	109
Şekil 9. Metanol katalizliğinde ve katalizörsüz imin oluşumu için önerilen geçiş konumları	110
Şekil 10. Pirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazinin için metanolde oluşturulan potansiyel enerji yüzeyi ve relatif Gibbs serbest enerji değerleri	110
Şekil 11. GC analizi ile dialilamin oluşumunun belirlenmesi	111
Şekil 12. Dialilamin oluşumu için geçiş kompleksi	111
Şekil 13. 3-Metil-pirolo[1,2- <i>a</i> ]pirazinin oluşumu için optimizasyonu yapılan moleküller. Bağ uzunlukları angstrom, bağ açıları ise derece olarak verilmiştir	114
Şekil 14. Pirolo-pirazinin oluşum mekanizması	115
Şekil 15. İndolizin oluşumunda araürünler	115
Şekil 16. İndolizin türevi için metanolde oluşturulan potansiyel enerji yüzeyi ve relatif Gibbs serbest enerji değerleri	116
Şekil 17. İndolizin türevinin oluşumu için optimizasyonu yapılan moleküller. Bağ uzunlukları angstrom, bağ açıları ise derece olarak verilmiştir	118
<b>VII. BÖLÜM</b>	125
<i>N</i> -Propargil Sübstitüe İndolaldehitin Aminlerle Siklizasyonu	125
Şema 1. 1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehitin amonyak ile siklizasyonu	125
Şema 2. 1-(Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehitin metilamin ile tepkimesi	125
Şema 3. (Prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehitin hekzil amin ile halkalaşma reaksiyonu	126
Şema 4: Allilik ve propargilik amin halkalaşma reaksiyonu	126
Şema 5. 1-(3-Fenilprop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -indol-2-karbaldehit ile allilamin tepkimesi	126
<b>VII. BÖLÜM</b>	129
Pirolo-pirazinin İskeletinin Sentezi	129
Şema 1. Metil 2-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)asetatın sentezi	129
Şema 2. Siklizasyon şeması	129
Şema 3. Pirol ve furan diesterlerin (6 ve 7) sentezi	130
Tablo 1. Diesterlerin (6 ve 7) farklı amonyak kaynağı ile tepkime verimleri	130
Şema 4. Pirol ve furan diesterlerin (8 ve 7) propargil amin varlığında sentezi	130
Şema 5. Pirol ve furan diesterlerin (8 ve 7) propargil amin varlığında piridinsiz ortamda sentezi	131
Şema 6. Ester fonksiyonel grubunun açıl azid 9'a çevrilmesi	131
Şema 7. Açıl azid 10'un ilgili amin bileşiğine dönüştürülmesi	131
Şema 8. Amin 12'nin siklizasyonu	132
<b>IX. BÖLÜM</b>	135
Pirazolo-pirolo-pirazinin Türevlerinin Sentezi: <i>N</i> -Propargil Pirazol Türevlerinin AuCl <sub>3</sub> -katalizörlüğünde Siklizasyonu	135
Şema 1. Pirazol türevi 3'ün trietilfosfit ile indirgenmesi	135
Şema 2. Alkin-sübstitüe pirol türevleri 8'in sentezi	136
Şema 3. (6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> )-6-Metoksi-pirolo[1,2- <i>a</i> ]azocin-10(5 <i>H</i> )-on'un (9) sentezi	136
Şema 4. Disübstitüe alkin bileşiklerinin (10) sentezi	136
Şema 5. Bisalkinil bileşiklerinin pirazol türevlerine (11) çevrilmesi	137
Tablo 1. Sübstitüe 8 ve 10 nolu bileşiklerin azot altında hidrazin ile tepkimeleri ve 11 nolu bileşiklerin oluşumu	137
Şema 6. Pirazol türevleri 11a-h'nin AuCl <sub>3</sub> katalizörlüğünde siklizasyon tepkimeleri	139
Tablo 2. 11a-i nolu bileşiklerin AuCl <sub>3</sub> ve NaH eşliğinde siklizasyonu sonucunda 13 ve 14 nolu bileşiklerin oluşumu	139
Tablo 3. 11g nolu bileşiğin çeşitli katalizörlerle kapanma tepkimeleri	140
Şema 6. 13 ve 14 nolu bileşiklerin altın katalizörlüğünde intramoleküler halka kapanması için önerilen mekanizma	142

Şekil 1 . 22 nolu bileşiğin X-Işınları ile belirlenen kristal yapısı	143
Şema 7. 10f nolu bileşiğin hidrazin ile sentezi; 21 ve 22 nolu bileşiklerin sentezi	143
<b>X. BÖLÜM</b>	156
Tiyofen Halkası üzerinde yapılan siklizasyonlar	156
Şema 1. Etil 2-aminotiyofen-3-karboksilat'ın (3) sentezi	156
Şema 2. Aminoester'in (3) diazonyum tuzuna çevrilmesi	156
Şema 3. İyodoesterin ile yapılan kenetlenme tepkimeleri	157
Tablo 1. Kenetlenme tepkimeleri için uygulanan bazı parametreler	157
Şema 4. Sentezlenen alkinlerin (8) hidrazin ile kapanma tepkimeleri	158
Şema 5. Aminoester'in (3) CuBr <sub>2</sub> eşliğinde diazonyum tuzuna çevrilmesi	158
Şema 6. Tiyofendialkin ester bileşiğinin hidrazin ile reaksiyonu	158
<b>BÖLÜM XI</b>	163
Ketoalkinlerden Çıkararak 2,3-Disübstitüe Tiyofen Türevlerinin Sentezi	163
Şema 1. C-3 karbonuna karbonil grubu bağlı olan bazı tiyofen türevleri	164
Şema 2. 1,4-Ditiyan-2,5-dioller kullanılarak tiyofen türevlerinin sentezlenmesi	164
Şema 3. Ketoalkinlerin 12 sentezlenmesi	165
Tablo 1. 2,3-Disübstitüe tiyofen türevlerinin sentezlenmesi	165
Şema 4. 2,3-Disübstitüe tiyofen türevleri 14'ün oluşum mekanizması	165
Tablo 2. Tiyofen türevlerinin HOMO-LUMO enerji farkları	166
Şekil 1. Bazı tiyofen türevleri için HOMO ve LUMO orbitalleri	167
<b>XII. BÖLÜM</b>	178
2-Fenil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol ile Yapılan Siklizasyon Tepkimeleri	178
Şema 1. Başlangıç bileşiği 7'nin sentezi	179
Şema 2. Çıkış bileşiği 7'nin oluşum mekanizması	180
Şema 3. Alkin 7 ile çeşitli koşullarda siklizasyon denemeleri	180
Şema 4. 10 nolu bileşiğin Sonogashira tepkimesi ile sentezi	181
Şema 5. 10 nolu bileşiğin siklizasyonu sonucu oluşması beklenen ürünler	181
Tablo 1. 10 nolu bileşiğin siklizasyonu için kullanılan katalizörler	181
<b>XIII. BÖLÜM</b>	184
N-Alkinil Pirol Ester Türevlerinin Elektrofilik Siklizasyonu	184
Şema 1. Metil 1H-pirol-2-karboksilatın sentezi	184
Şema 2. Bromoalkin bileşikler 7 ve 9'un sentezi	185
Şema 3. N-Alkin pirol türevleri 10 ve 11'in sentezi	185
Şekil 4. N-Alkin pirol türevleri 10 ve 11'in hidrazin ile reaksiyonu	186
Şekil 5. N-Alkin pirol türevleri 10 ve 11'in I <sub>2</sub> ile reaksiyonu	187
<b>XIV. BÖLÜM</b>	192
Benzo[h][1,6]naftiridin Türevlerinin Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi	192
Şema 1. Benzonaftiridin iskeletinin 2-aminobenzoik asitten çıkararak sentezi	193
Şema 3. Naftiridin türevi 10'un sentezi	194
Şema 4. Sonogashira tepkimesi ile 11 nolu bileşiklerin sentezi	194
<b>XV. BÖLÜM</b>	201
Dipirolo-diazepin Türevlerin Sentezi	201
Şema 1. Dipirometan türevlerinin sentezi	202
Şema 2. Tripirolmetan türevinin sentezi	202
Şema 3. Propargil sübstitüe dipirometan türevlerinin sentezi	202
Şema 4. Halkalaşma reaksiyonu ile dipirolo-diazepin türevlerinin sentezi	203
<b>XVI. BÖLÜM</b>	208
Devam Eden Çalışmalar	208



## Özet

Heterosiklik bileşikler, iskelet yapısında bir veya birden fazla karbon atomunun farklı bir atom ile yer değiştirmiş olduğu organik bileşiklerdir. Özellikle azot atomu içeren heterosiklik bileşikler, doğal ürünlerin ve ilaçların yapısında yaygın bir şekilde bulduklarından çok önemlidirler. Karbon ile bir heteroatom arasında oluşan bir bağ sonucunda halkalı bir yapıyı oluşturan tepkimeler genel olarak heterosiklik bileşiklerin sentezine uygulanan en önemli yöntemdir. Özellikle azot içeren bir fonksiyonel grubun bir alken veya alkine intramoleküler katılması önemli sentetik stratejilerden biridir. Eğer reaktif fonksiyonel gruplar bir organometalik reaksiyon sonucu oluşturulmuşsa yeni heterosiklik iskeletler kolay bir şekilde sentezlenebilir. Bu tip tepkimelerde önde gelen altın katalizörleri önemli derecede rol oynarlar.

Bu projenin amacı alkin siklizasyonunu temel reaksiyon olarak yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesidir. Bu çalışma kapsamında heteroaromatik bileşiklerden pirol ve indolden çıkarak bu bileşiklere başka heterosiklik bileşikler kenetlendi. Bunun için önce pirol ve indol azot atomlarına propargil grubu bağlandı. Azot atomuna komşu C-2 karbon atomuna ise aldehit, ester, oksim, hidrazon, ketoalkin gibi fonksiyonel gruplar takıldı. Halkalaşma tepkimesi bu fonksiyonel gruplarla propargil grubu arasında baz eşliğinde veya altın katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Böylece pirol ve indol halkalarına pirazol, pirazin, triazepin gibi heterosiklik bileşikler kenetlendi. Projenin bir diğer bölümünde pirol halkasının C-2 karbon atomuna pirol, pirazol ve indol gibi ikinci bir heterosiklik bileşik, azot atomuna ise propargil grubu bağlandı. Altın katalizörlüğünde veya baz eşliğinde yapılan siklizasyon tepkimeleri sonucunda üç farklı heterosiklik bileşiğin kenetlendiği yeni heterosiklik bileşikler sentezlendi. Bu yöntemler azot-atomu içeren yeni polisiklik heteroaromatik bileşiklerin sentezi için yeni bir kapı açmaktadır.

**Keywords:** Alkin, alkin siklizasyonu, oksim-oksım düzenlenmesi, kenetlenmiş heterosiklik bileşikler, altın katalizli siklizasyon.



## Abstract

A heterocyclic compound is an organic compound in which one or more of the carbon atoms in the backbone of the molecule has been replaced by an atom other than carbon. Nitrogen-containing heterocyclic compounds are extremely important because of their abundance in various natural products and drugs. Ring closure reactions in which a new carbon-heteroatom bond is formed are a common approach in the synthesis of heterocycles. Specifically, the intramolecular addition of a nitrogen functionality to an alkyne or an alkene is a valuable strategy. When reactive functionalities are created by organometallic reactions, new heterocyclic scaffolds can be synthesized in an excellent way. For such reactions, gold catalysts are considered to be attractive reagents.

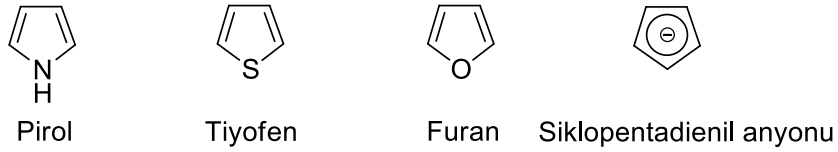
The objective of this project was development of new synthetic methodologies leading to the formation of new heterocyclic compounds where alkyne cyclization was used as the major reaction. We started from the simple aromatic heterocycles such as pyrrole and indole and fused a new heterocycle to those compounds. First, a propargyl group was attached to the nitrogen atom of pyrrole and indole. The carbon atom C-2, next to the nitrogen atom was substituted with various functional groups such as aldehyde, ester, oxime, hydrazon, ketoalkynes etc. Cyclization process was performed between the functional groups and propargyl functionality using gold-catalysts or base. Various new pyrrole and indole derivatives fused to pyrazole, pyrazine, triazepine were obtained. In the second part of this project; pyrrole, pyrazole and indole were connected to pyrrole ring at C-2 carbon atom and propargyl group at nitrogen atom. Again a gold-catalyzed or base-supported cyclization reactions resulted in the formation of new heterocycles containing three different fused heterocycles. This methodology opens up a new gateway for the construction of polycyclic fused nitrogen-containing heterocycles.

**Keywords:** Alkyne, alkyne cyclization, oxime-oxime rearrangement, fused heterocycles, gold catalyzed cyclization.

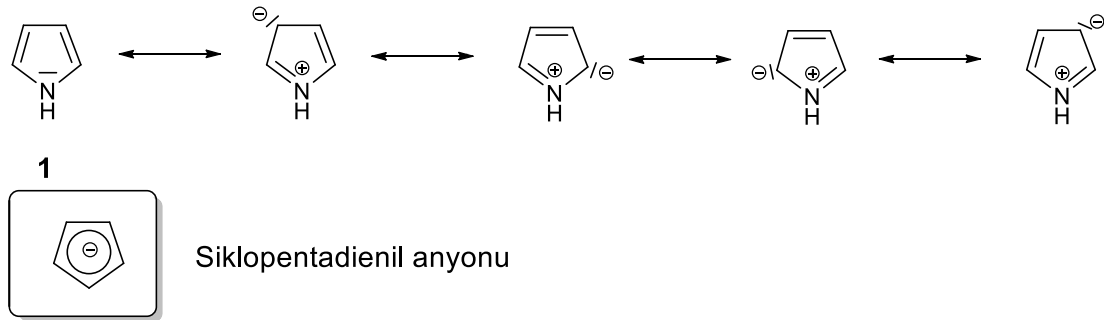
# Yeni Heterosiklik Sistemlerin Altın Tuzları ve İyot-Katalizörlüğünde Aminoalkinlerden Çıkararak Heterosiklizasyon Yöntemi ile Tasarımı

## 1. Giriş

Pirol (1), siklopentadienil anyonu ile izoelektronik bir molekül olmakla beraber siklopentadienil yapısında olduğu gibi beş özdeş mezomerik yapısı yoktur. Pirolin mezomerik yapılarından birinde yük ayrımı olmayıp diğer iki özdeş yapısında yük ayrımı bulunmakta ve elektron yoğunluğu azot atomundan daha uzak bölgededir.



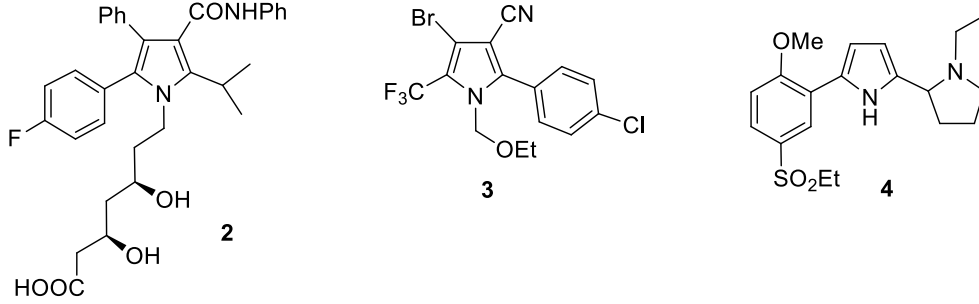
Pirol beş halkalı tek bir azot atomu içeren siklik konjüge yapıya sahip olup renksiz, kokusu hoş olmayan bir bileşiktir. Pirol ilk kez 1834 yılında kömür katranından izole edildi ve daha sonra sentetik olarak elde edildi.<sup>1</sup> Pirol, doğada yaygın oluşu, özellikle klorofil ve hemoglobinin ana bileşeni olması açısından, çok önemli bileşiklerden birisidir. Pirol aromatik bir bileşik olup  $(4n+2)$ -Hückel kuralı ile uyum içerisindedir (Şema 1). Pirol molekülünde azot atomu üzerinde bulunan bağ yapmayan elektronlar, halkada bulunan çift bağ elektronları ile delokalize olduğundan, moleküle aromatik özellik kazandırırken pirolin bazlık özelliği kaybolmaktadır.



Şema 1. Pirolin mezomerik yapıları

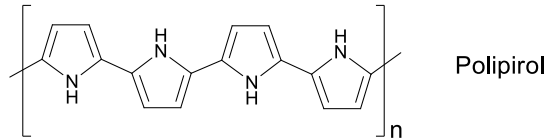


Pirol, aromatik bileşikler arasında, elektronca zengin bileşikler sınıfına girer. Çünkü halka üzerinde delokalize olan elektron sayısı altı olup atom başına düşen elektron sayısı 1.2'dir. Bu oran benzende ise 1'dir. Bu nedenle pirol kolayca elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarına maruz kalır.



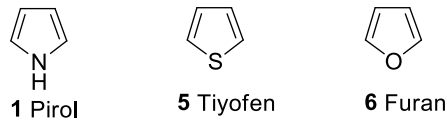
**Şema 2.** Etkin pirol türevlerinden bazıları

Pirol halkası farmasotik bileşiklerin tasarımında ve geliştirilmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Örneğin, Lipitor (**2**) kolesterol seviyesini düşüren önemli ilaçlardan birisidir. Diğer taraftan **3** nolu pirol türevi etkin bir böcek öldürücü olarak kullanılırken, **4** nolu pirol türevi ise antipsikotik etki göstermektedir (Şema 2). Bu örnekleri daha fazla artırmak mümkündür.



**Şema 3.** Polipirolün yapısı

Pirol molekülünün polimerleşmesi sonucunda oluşan polipirolün elektronik özelliklerinin keşfinden sonra sayısız pirol polimerleri sentezlendi (Şema 3). Pirol ve pirol-3-karboksilik asitin oluşturduğu kopolimer, glikoz biyosensörü olarak görev yaparken, pirol ile *N*-metilpirol arasında oluşan kopolimer ise redoks sistemlerinde devre anahtarı olarak kullanılmaktadır.



**Şema 4.** Bazı heteroaromatik bileşikler

Tiyofen (**5**) ve furan (**6**) moleküllerinin yapısı, pirol yapısına benzemekte olup aradaki fark heteroatomun farklı olmasıdır (Şema 4). Diğer önemli fark ise tiyofen ve furanda heteroatom üzerinde bağ yapmayan iki çift elektronun olmasıdır. Bu elektron çiftlerinden biri

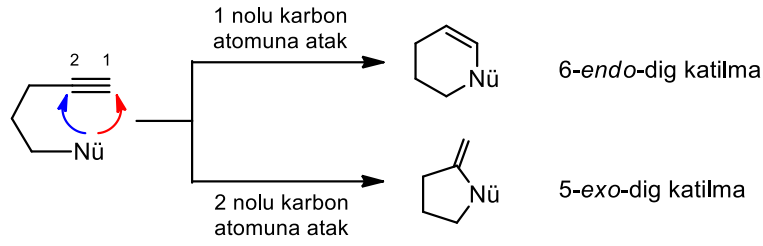
aromatikliği sağlarken, diğer elektron çifti serbest olup, piridinde olduğu gibi, halka düzlemi üzerinde bulunmaktadır.

**Bisiklik Heterobileşikler:** İki heteroaromatik sistemin kenetlenmesi ile oluşan yeni bisiklik heterobileşikler, bünyelerinde iki farklı veya aynı heterosiklik yapıyı içereceğinden gerek yapıları ve gerekse davranışları oldukça önemli olacaktır. Aza polinükleer aromatik bileşikler doğada yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Ancak, bunların doğal bileşiklerden izolasyonu çok zahmetli olduğu gibi sentezleri de zordur. Bu bileşiklerin çeşitli biyomoleküllerle etkileşiminin incelenmesi ve kimyası bu bileşikleri çok önemli bir duruma getirmektedir.<sup>1</sup> Bu nedenle azot atomu içeren polinükleer aromatik bileşiklerin sentezi her zaman için araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.<sup>2</sup>

Bu proje kapsamında uygulanacak tepkimelerde ilk etapta yeni sentetik yöntemler geliştirilecek ve bu yöntemler başka sistemlerin sentezine de uygulanabilecektir. Uygulamayı planladığımız yöntemlerden birinde beş-üyel heterosiklik bir bileşiğe beş-üyel, altı-üyel hatta yedi-üyel ikinci bir heterosiklik bileşiği kenetleyerek yeni sistemler oluşturmaktır. Halkaya bağlı sübstitüentlerin yer değiştirmesi sonucunda yapılacak olan siklizasyon tepkimeleri ile yeni heterosiklik sistemler sentezlenecektir. Hedeflenen sistemler literatürde bilinmemektedir. Ayrıca geliştirilecek olan bu sistemin başka yapılara da uygulanması sözkonusu olacaktır.

Çalışmamızda heterosiklik halka oluşumu, azot atomuna takılı bir alkin grubu ile heteroaromata bağlı bir amin, alkol, karboksilik ait grubu gibi sübstitüentler arasında gerçekleştirildi. Heteroaromat ile fonksiyonel grup arasında bulunan  $-CH_2-$  grubu kenetlenecek olan halkanın büyüklüğünü kontrol etmektedir. İlginç yapıda yeni heterosiklik bileşikler oluşturuldu. Pirool halkası üzerinde kazanılan tecrübeler indol türevleri ile de yapıldı. Konunun yeni, uygulanacak yöntemlerin modern olması nedeniyle çalışmaların gelişmesine paralel olarak konu farklı tarafa yönlendirildi ve beklentilerimizin ötesinde çok yeni sonuçlar elde edildi.

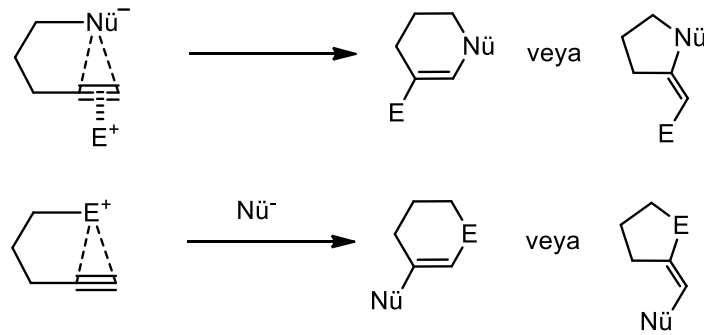
Son yıllarda heterosiklik bileşiklerin sentezinde uygulanan en önemli yöntemlerden birisi alkin siklizasyonudur. Alkin siklizasyonu intramoleküler yapıldığı gibi intermoleküler de yapılmaktadır. İntramoleküler siklizasyon tepkimelerinde halka kapanmasının gerçekleşmesi için aynı molekül içerisinde nükleofilik bir grubun olması gerekmektedir. Kapanmayı başlatabilmek için genel olarak ya alkin grubunun aktive edilmesi yada güçlü nükleofilin molekül içerisinde bulunması gerekmektedir. Bu tepkimeler çoğu zaman "Baldwin Kuralları"na göre adlandırılmaktadır.<sup>3</sup> Kapanma nükleofilin saldıracağı karbon atomuna bağlı olarak iki şekilde gerçekleşebilir (Şema 5).



**Şema 5.** Alkinlerin nükleofil saldırısıyla kapanması

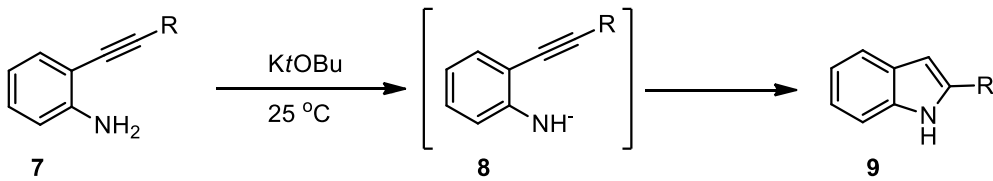
Nükleofil, karbon zincirinin uzunluğuna ve alkin grubuna bağlı olan süstitüentin elektronik yapısına göre her iki karbon atomuna da saldırabilir. Eğer nükleofil 1 nolu karbon atomuna saldırırsa oluşan çift bağ halka içerisinde kalır ve bu tip katımlara *endo*-katılma, saldırı 2 nolu karbon atomuna olursa, bu kez çift bağ halka dışında kalır ve bu tür katımlara ise *ekzo*-katılma denir (Şema 5). Halkanın büyüklüğü *endo*- ve *ekzo*-ifadelerinin önündeki rakamlarla ifade edilirken “dig” ifadesi katılmanın diyagonal yapıda olan bir üçlü bağa olduğunu göstermektedir.

Siklizasyon tepkimeleri, yukarıda bahsedildiği gibi, bir elektrofil tarafından da başlatılabilir. Elektrofilik kapanmada siklizasyon doğrudan bir elektrofilin üçlü bağa saldırısı ile başlar ve sonra bir nükleofil atağı ile siklizasyon tamamlanır (Şema 6).



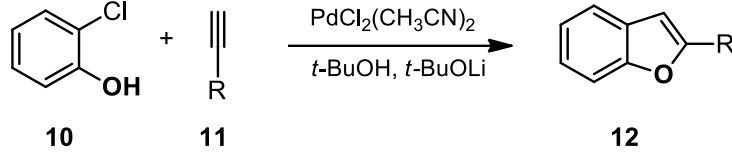
**Şema 6.** Alkinlerin elektrofil saldırısıyla kapanması

Bu yöntem bir çok heterosiklik bileşiğin sentezine başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Örneğin, pirol türevleri **9**, o-etinilanilin türevleri **7**'nin uygun baz eşliğinde 5-*endo*-dig siklizasyonu ile kolayca elde edilebilmektedir (Şema 7).<sup>4</sup>



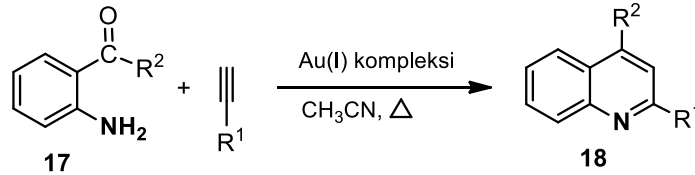
**Şema 7.** Alkin siklizasyonu ile pirol sentezi

Yukarıda verilen örneklerde siklizasyon tepkimeleri intramoleküler gerçekleşmektedir. Hidroksil grubu ve alkin grubu aynı molekül üzerinde bulunmaktadır. İntermoleküler siklizasyon tepkimeleri de mümkündür. Örneğin aşağıda verilen örnekte olduğu gibi furan halkası benzen halkasına kenetlenerek yüksek verimde benzofuran türevleri sentezlenebilmektedir (Şema 8).<sup>5</sup>



**Şema 8.** Benzofuranın intermoleküler bir tepkimeyle sentezi

Bu tepkimede ilk etapta **10** ile **11** arasında Sonogashira tipi bir kenetlenme gerçekleşmekte ve araürün olarak oluşan alkinbenzen heterosiklizasyona uğrayarak benzodihidrofuran türevleri **16** oluşmaktadır. Benzer şekilde anilin türevleri **17**, Au(I) katalizörleri eşliğinde asetilen bileşikleriyle yüksek sıcaklıklarda tepkimeye sokulduğu zaman kinolin türevleri **18** oluşmaktadır (Şema 8).<sup>6</sup> Bu ve benzeri örnekleri çoğaltmak mümkündür.



**Şema 8.** Kinolin türevlerinin altın katalizörlüğünde siklizasyonu ile sentezi

Yürütülen bu proje çerçevesinde, pirol ve indol halkalarına bağlı alkin gruplarının çeşitli yöntemlerle (metal katalizörlüğünde, hidrazin ve amin bileşikleriyle eşliğinde) siklizasyonu sonucunda literatürde iskelet yapısı bilinmeyen bir dizi yeni bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Siklizasyon tepkimeleri altın katalizörlüğünde gerçekleştirildi. İyot ile yapılan deneylerde arzu edilen sonuçlar elde edilemedi. Bir sistemde iyot ile kapanma gerçekleştirildi. Diğer sistemlerde iyot ile yapılan deneylerde üçlü bağlara iyot katılması gerçekleştiği için bu deneylerden rapor içerisinde bahsedilmedi.

Proje çerçevesinde yapılan çalışmalar çok kapsamlı ve birbirleri ile bağlantılı olmadıkları için alt başlıklar halinde kısım kısım verilmektedir. İlgili literatür özetleri de ilgili bölümler içerisinde ayrı ayrı verilmektedir.

## 2. Kaynaklar

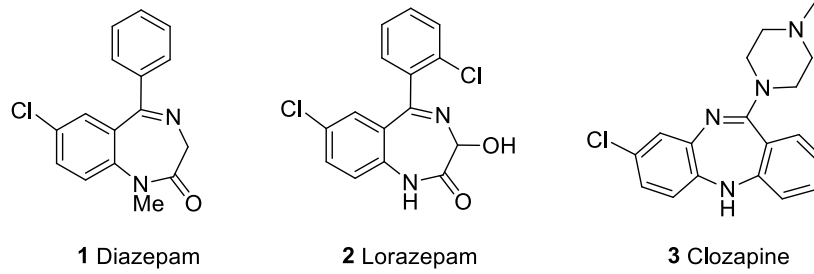
1. (a) Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 1-51. (b) Streng, W. H. *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 415. (c) Schneider M. J. In *Alkaloids. Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 10, p 155. (d) Ciufolini, M. A. In *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*; Pearson, W. H., Ed.; JAI Press Inc.: London, **1996**; Vol. 3.
2. Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., McKillop, A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 5.
3. (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Johnson, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476. (c) Baldwin, J. E.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 233.
4. Gilmore, K; Alabugin, Igor V. *Chem Rev.* **2011**, *111*, 6513-6556.
5. Wang, J. R.; Manabe, K. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5340.
6. Liu, X. Y.; Ding, P.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2645.

# I. BÖLÜM

## Pirolotriazepin Türevlerinin Tasarımı, Sentezi ve Yapılan Teorik Çalışmalar

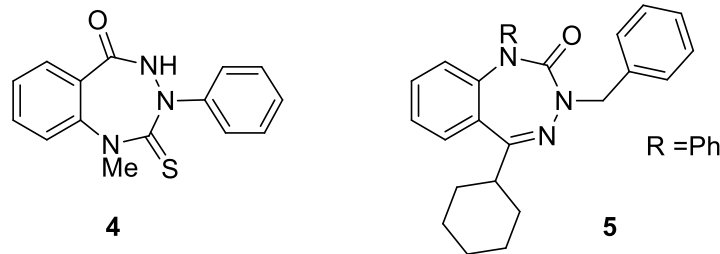
### 1. Giriş

Çok geniş bir alanda gösterdikleri farmakolojik aktivitelerinden dolayı azot atomu içeren heterosiklik bileşikler büyük ölçüde dikkat çekmektedir. Benzodiazepinler anksiyete ve benzeri hastalıkların tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasındadır.<sup>1</sup> Yedi üyeli azot içeren heterosiklik moleküllerin incelenmesi sonucunda, bu bileşiklerin kanser, AIDS ve başka hastalıkların tedavisinde kullanılmasına yol açılmıştır.<sup>2</sup> Bu bileşikler arasında diazepam (1) lorazepam (2) ve clozapine (3) önemli derecede rol oynayanlardan bazılarıdır (Şema 1).



Şema 1. İlaç olarak kullanılan diazepin türevleri

Triazepin, yedi üyeli heterosiklik bir bileşik olup bünyesinde üç azot atomu bulunmaktadır. Benzen halkasına kenetlenmiş bir dizi triazepin ve triazepinon türevleri bilinmekte ve bunların biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Şema 2).<sup>3</sup>

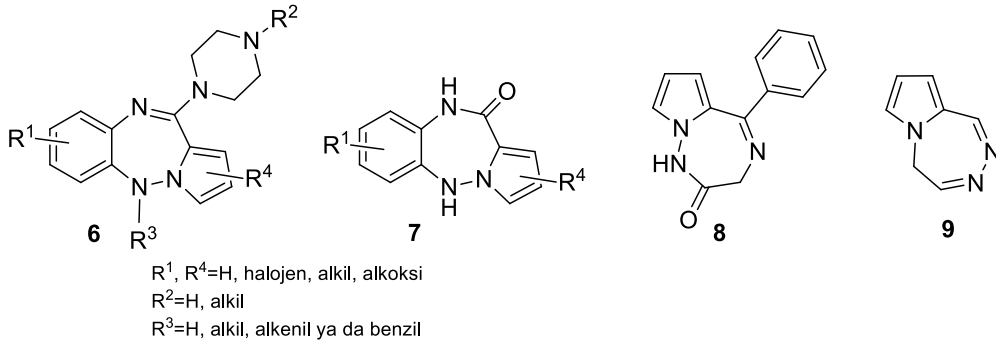


Şema 2. Triazepin türevleri

Örneğin, 2-tiyooksobenzotriazepinon türevi 4'e ptosis testi uygulanarak molekülün antipsikotik aktivitesi incelenmiş ve bu etkinin referans ilaç olan clozapine'e yakın olduğu ve ayrıca yan etkisinin daha az olduğu belirlenmiştir.<sup>4</sup> Bunun yanı sıra 5 nolu bileşiğin paratiroid hormon-1 reseptör (PTH1R) antagonisti olduğu belirlenmiştir.<sup>5</sup> Son zamanlarda yapılan 3D-

QSAR çalışmaları, çeşitli 1,3,4 benzotriazepin türevlerinin *kolesistokinin* (CCK<sub>2</sub>) reseptör antagonist aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir.<sup>6</sup>

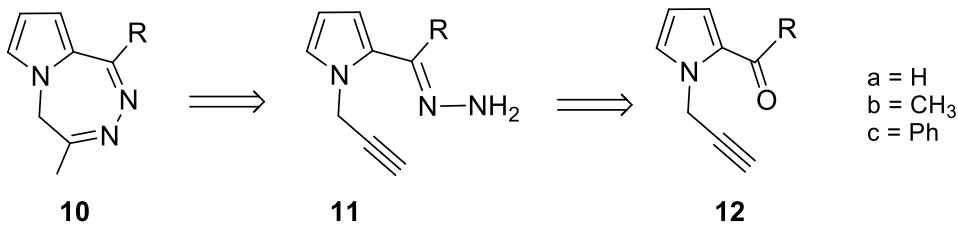
Benzen halkasına kondenze olmuş triazepin türevlerinin sentezinin ve aktivitesinin incelenmesine gösterilen bu ilgiden dolayı, projenin bu bölümünde çalışmalarımız, pirol halkasına kondenze triazepin ve triazepinon türevlerinin sentezine yoğunlaştırıldı.



**Şema 3.** Bazı pirolotriazepin türevleri

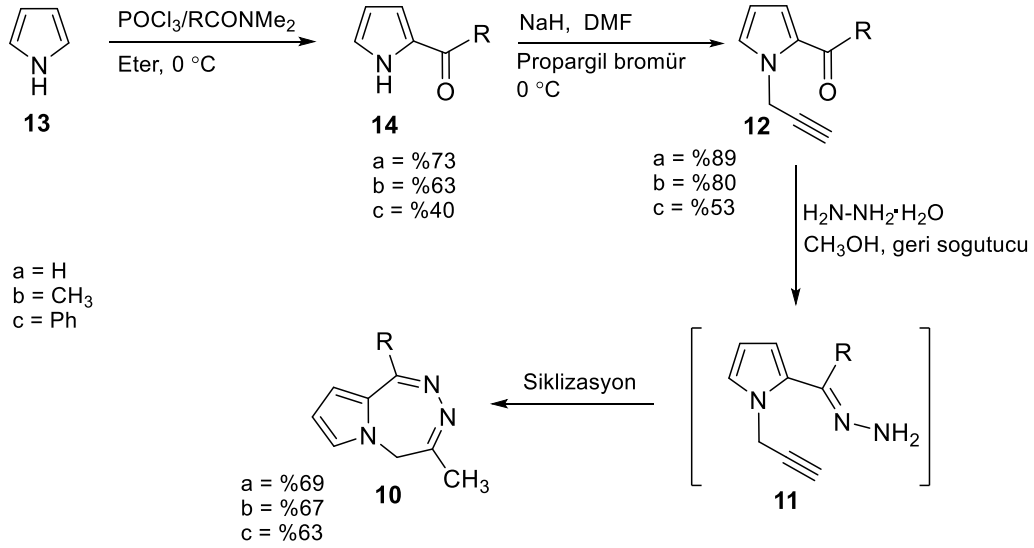
## 2. Sentetik Çalışmalar

Literatürde pirolotriazepin türevlerine nadiren rastlanır. Benzopirolotriazepin türevi olan **6** ve **7** numaralı bileşikler şizofren gibi psikotik hastalıkların tedavisinde kullanılan yararlı bir nöroleptik ajan olarak rapor edilmiştir (Şema 3).<sup>7,8</sup> Fakat literatürde sadece bir tane pirol halkasına kondenze triazepin iskeleti **8** bulunmaktadır. **8** numaralı bileşiğin bazı süstitüe türevleri farelerde analjezik, anksiyolitik ve antikonvülsan aktivite göstermektedir.<sup>9</sup> Bu önemli gözlemler ışığında projenin bu bölümünde yeni bir sınıf olan 5*H*-pirol[2,1-*d*][1,2,5] triazepin **9** türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirmek üzere çalışmalar yapıldı. **10** nolu bileşiğin sentezi için düşünülen yöntem aşağıda verilmiştir. Bu yönteme göre ilk etapta azot atomuna bağlı bir alkin grubu içeren **12** nolu açıl piroller hidrazin ile tepkimeye sokulacak ve elde edilecek olan hidrazon türevlerinin siklasyonu metal kullanılmadan bazik ortamda gerçekleştirilecektir (Şema 4).



**Şema 4.** Pirolotriazepin türevlerinin retrosentetik analizi

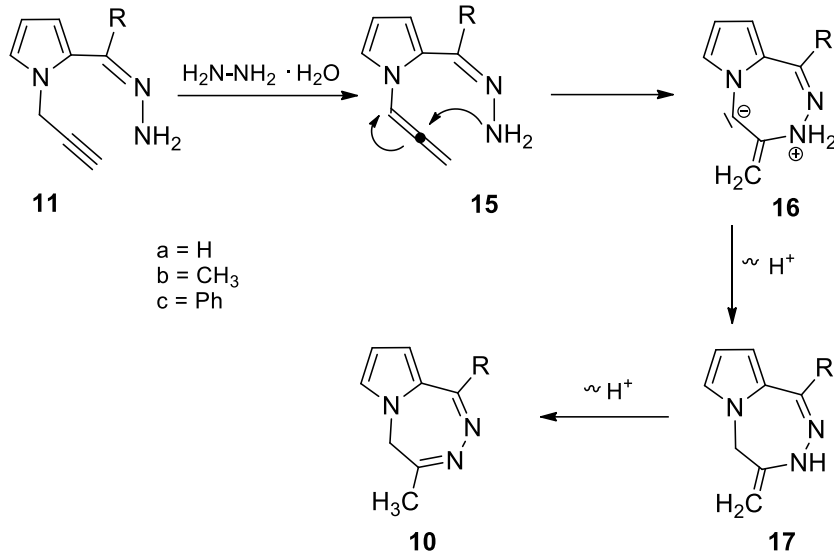
Pirole kondenze triazepin türevlerinin sentezi için gerekli olan başlangıç maddeleri literatür metodlarına göre sentezlendi. Pirol karbonil bileşikleri Vilsmeier reaksiyonu ile elde edildi.<sup>10</sup> Şema 2'de gösterildiği gibi karbonil grubu içeren pirol türevleri **14**, bazık ortamda propargil bromür ile tepkimeye sokularak ilgili alkin türevleri **12a-c** elde edildi (Şema 5).<sup>11</sup>



**Şema 5.** Pirole kondenze triazepinlerin sentezi

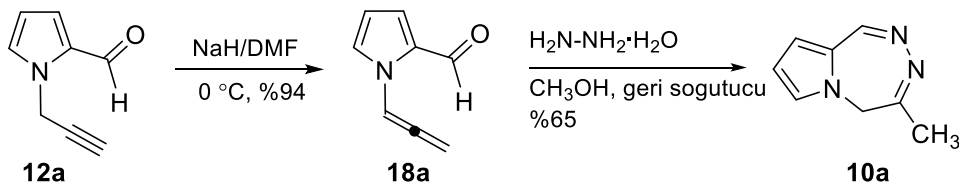
Propargil türevleri **12a-c** metanol içinde hidrazin monohidrat ile geri soğutucu altında tepkimeye sokuldu ve oluşan ürünler kromatografik yöntemlerle ayrılarak saflaştırıldı. Bileşik **10a**'nın yapısı 1D ve 2D-NMR spektrumları (DEPT, COSY, HSQC and HMBC) aracılığı ile belirlendi. Özellikle HSQC ve HMBC spektumları yapıların belirlenmesinde önemli derecede rol oynadı. 5.70 ve 4.34 ppm'de görülen proton sinyalleri 53.8 ppm'de rezonans olan metilen karbonu (C-5) ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca HMBC spektrumunda C-1 ile H-9 ve C-5 ile H-7 arasında gözlenen korelasyonlar da yapıyı desteklemektedir. Diğer korelasyonlar da ön görülen yapının **10a** oluştuğunu kanıtlamaktadır.





**Şema 6.** Pirolotriazepin türevlerinin **10a-c** oluşum mekanizması

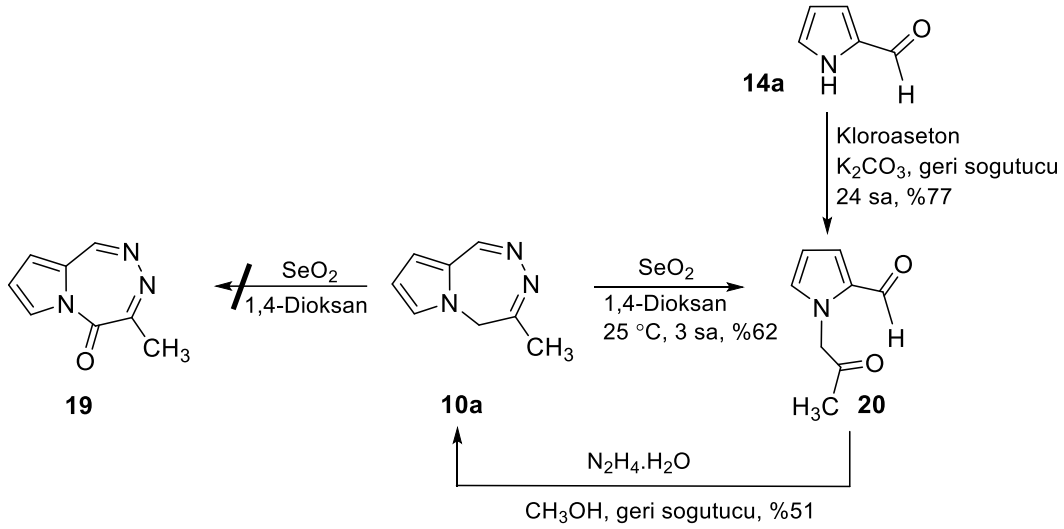
Şema 6'da **10a-c** bileşiklerinin oluşum mekanizması gösterilmektedir. İlk basamakta, hidrazinin karbonil bileşikleriyle tepkimeye girerek **11a-c** nolu hidrazon türevlerini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Hidrazonun terminal azot atomunun üçlü bağa, yüksek elektron yoğunluğundan dolayı atak yapamayacağı düşünülmektedir. Fakat terminal alkinler baz katalizörlüğünde izomerizasyona<sup>15</sup> uğrayarak terminal allenlere dönüşebilirler. Burada **11** nolu bileşiklerin hidrazin ile izomerizasyona uğrayarak **15a-c** nolu allenlere dönüştüğü varsayılmaktadır. Allenlerin merkez karbon atomu elektrofilik olduğundan nükleofiller kolayca bu karbon atomuna saldırırlar. Bunu kanıtlamak için ilgili allenler bağımsız deneylerle sentezlendi ve aynı koşullarda siklizasyon reaksiyonu gerçekleştirildi (Şema 7).



**Şema 7.** Bileşik **12a**'nın allen **18a**'ya izomerizasyonu ve hidrazin ile reaksiyonu

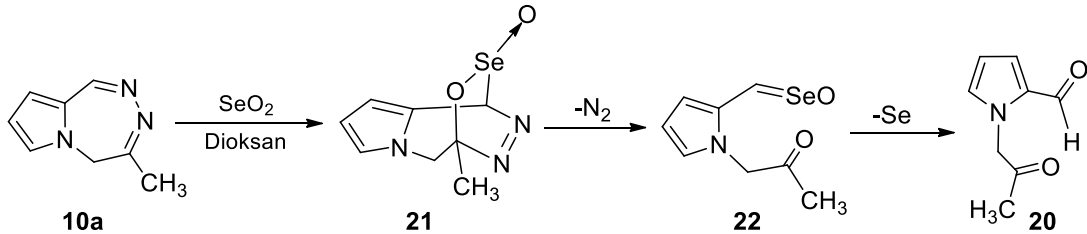
Propargil aldehitin (**12a**) 0 °C'de DMF içerisinde NaH ile reaksiyonunda allen **18a** %94 verim ile ana ürün olarak izole edildi (Şema 7). Molekülün yapısı NMR spektrumları ile karakterize edildi. Allen =C-H protonu 8.05 ppm'de triplet olarak rezonans olurken, =C=CH<sub>2</sub> protonları 5.44 ppm'de dublet olarak rezonans olduğu gözlemlendi. Allen protonları arasında ölçülen etkileşme sabitinin <sup>4</sup>J = 6.6 Hz olması allen oluşumunu açıkça göstermektedir. Buna ek olarak <sup>13</sup>C NMR spektrumunda 202.0, 98.6 ve 87.4 ppm'de gözlenen rezonans sinyalleri de allen yapısını desteklemektedir. İzole edilen allen izomeri **18a** aynı koşullarda hidrazin ile tepkimeye sokuldu ve aynı siklizasyon ürünü **10a** %65 verimle elde edildi. Bu bulgu pirole

kondenze triazepin türevlerinin oluşumunda allen yapısının ara ürün olarak oluştuğunu desteklemektedir.



**Şema 8.** Pirolotriazepin **10a** 'nın  $\text{SeO}_2$  ile oksidasyonu

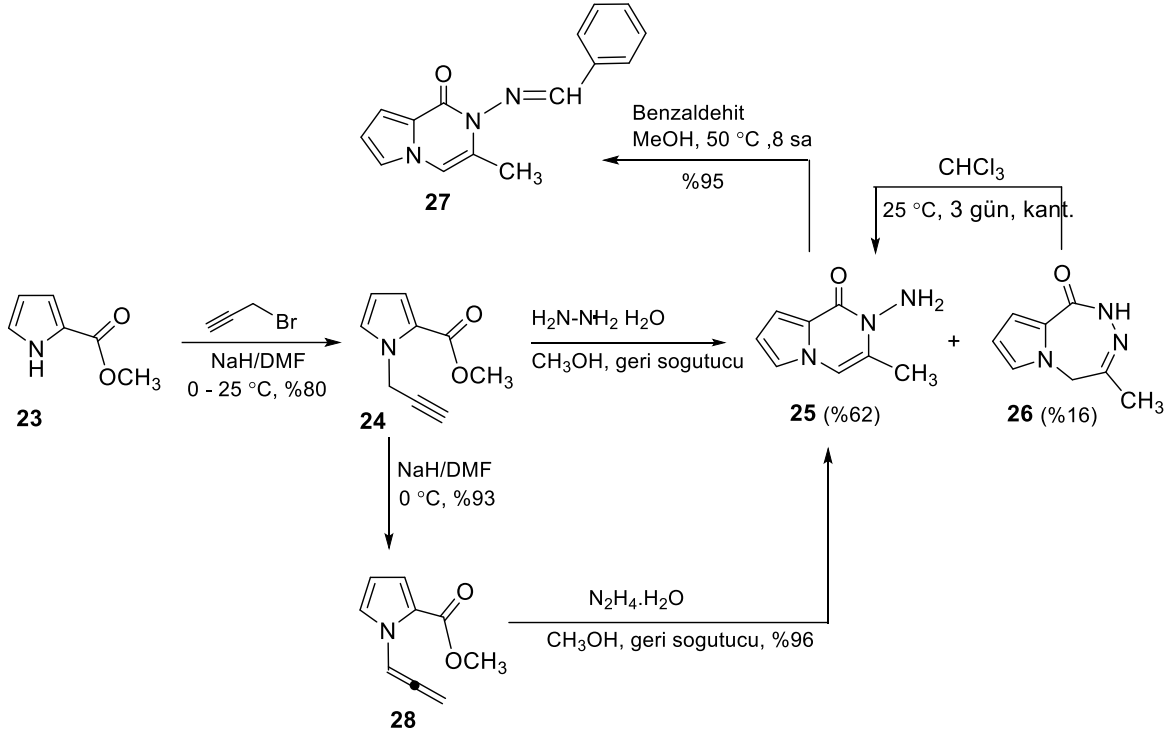
Triazepin türevlerinin (**10a-c**) başarılı sentezinden sonra ilgi pirolotriazepinon iskeletine çevrildi. Triazepin türevinde bulunan metilen grubunu karbonil grubuna yükseltgemek amacıyla **10a**,  $\text{SeO}_2$  ile reaksiyona sokuldu. Fakat izole edilebilir ürün olarak hedeflenen oksidasyon ürünü **19** yerine %62 verimle dikarbonil bileşiği **20** elde edildi (Şema 8). Dikarbonil bileşiği **20**'nin yapısı, spektral verilerin yanı sıra, bu bileşiğin bağımsız olarak, pirol aldehitin kloroaseton içerisinde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  varlığında sentezlenmesiyle de belirlendi. Dikarbonil bileşiği **20**'nin hidrazin monohidrat ile reaksiyonuyla %51 verimle siklizasyon ürünü elde edildi. 1-(2-Oksopropil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**20**), başlangıç maddesi **10a**'nın hidrolizi ile oluşmuş gibi görünmektedir. Triazepin **10a**'nın reaksiyon koşullarında kararlı olduğu belirlendi. Bileşik **20**'nin oluşumu için aşağıdaki mekanizma önerildi (Şema 9).



**Şema 9.** Bileşik **20**'nin olası mekanizması

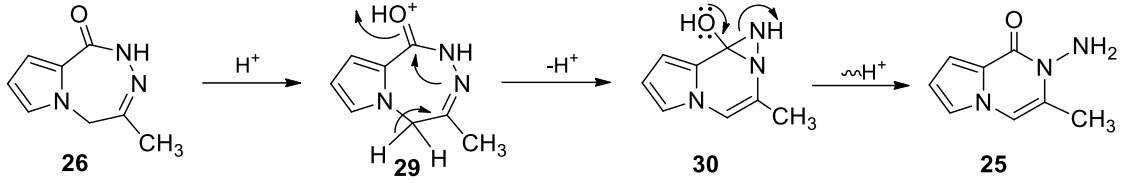
$\text{SeO}_2$  ile **10a** numaralı bileşikte bulunan diazin fonksiyonel grubu arasında önce [2+4] siklokatalıma gerçekleşmekte ve seleninolakton **21** oluşmaktadır. Bu ara ürün reaksiyon esnasında da gözlemlendiği gibi  $\text{N}_2$  gazı açığa çıkarmaktadır. Son basamakta C-Se bağının C-O bağına oksidasyonu gerçekleşmektedir. Bu mekanizma siklik selenitlerin, 1,3-dien sistemleri

ile reaksiyona girerek *syn* 1,2- ve 1,4-diol oluşturmaları ile güçlü bir şekilde desteklenmektedir.<sup>16</sup>



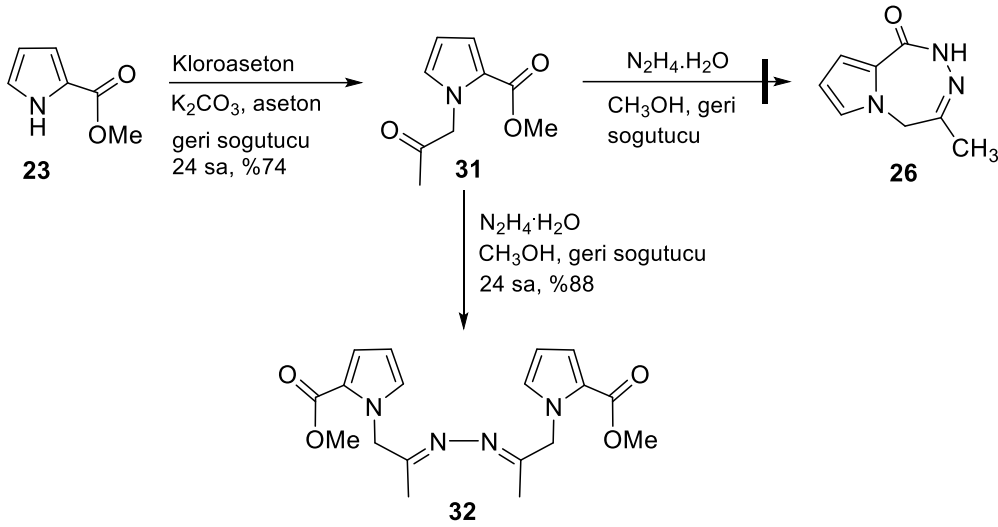
**Şema 10.** Propargil ester **24**'ün hidrazin ile reaksiyonu

Bileşik **10a**'nın  $\text{SeO}_2$  ile oksidasyonunun başarısızlıkla sonuçlanmasından sonra ilimizi, arzu edilen heterosiklik iskeletin, propargil ester **24**'ün<sup>17</sup> hidrazin monohidrat ile intramoleküler halka siklizasyonu ile oluşturulmasına yoğunlaştırdık. Anahtar bileşik olan propargil ester, **24** metil 1*H*-pirol-2-karboksilatın **23**<sup>18</sup> NaH varlığında propargil brom ile reaksiyonu sonucu yüksek verimle elde edildi (Şema 10). Oluşan esterin hidrazin ile reaksiyonu sonucunda beklenen triazepinon türevi **26** sadece %16 verimle elde edilebildi. Fakat **25** nolu pirolpirazinon türevi ana ürün olarak %62 verimle elde edildi. Yapılar, NMR spektrumları aracılığıyla karakterize edildi. Bileşik **25**'in metanol içerisinde benzaldehit ile olan kondenzasyonu sonucunda  $-\text{NH}_2$  grubunun varlığı kanıtlandı. Reaksiyon karışımı dikkatlice incelendiğinde **26** numaralı bileşiğin oluşmadığı gözlemlendi. Daha sonra **28** nolu allenin propargil ester **25**'e dönüşüp dönüşmeyeceğini incelemek üzere propargil ester **24**, NaH varlığında DMF içerisinde allen **28**'e dönüştürüldü. Yüksek verimle elde edilen allen **28**, hidrazine monohidrat ile reaksiyona sokuldu ve altı üyeli siklizasyon ürünü **25** tek ürün olarak %96 verimle elde edildi. Bu reaksiyonunun en ilginç tarafı siklizasyonun karbonil ile konjüge olan daha az reaktif azot atomu ile gerçekleşmesidir.



**Şema 11.** Bileşik **26**'nın **25**'e düzenlemesinin olası mekanizması

Ayrıca triazepinon türevi **26**'ın altı üyeli halka izomeri **25**'e düzenlenmesi kantatif verimle oda sıcaklığında kloroform içerisinde üç günde gerçekleştirildi. Hesaplamalar **25** nolu izomerin metanol içerisinde **26** nolu izomerden 4.28 kcal/mol daha kararlı olduğunu göstermektedir. Bu düzenlenmenin kloroform içerisinde bulunan az miktarda asit ile katalizlendiği tahmin edilmektedir. Bu düzenlenmenin olası mekanizması Şema 11'de verilmiştir. Bu dönüşümün Şema 11'de gösterilen **30** nolu diaziridin üzerinden yürüdüğü tahmin edilmektedir (Şema 11).<sup>19</sup>



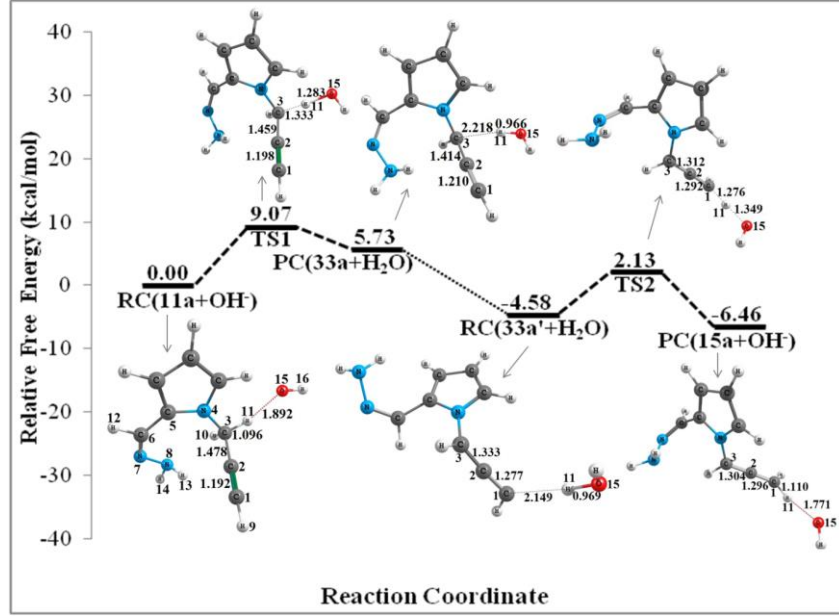
**Şema 12.** Metil *N*-asetonilpirolkarboksilat **31**'in hidrazin ile reaksiyonu

Çalışmanın bir diğer bölümü **23** nolu bileşiğin kloroaseton ile  $K_2CO_3$  varlığında reaksiyonu ile elde edilen **31** nolu ketoesterin siklizasyonuna yoğunlaştırıldı. Bileşik **31**'in metanol içerisinde geri soğutucu altında (Şema 12) hidrazin monohidrat ile reaksiyonu sonucunda diazin türevi **32** oluştu. Arzu edilen ürün **26** gözlenmedi. **31** nolu bileşiğin oluşumu, iki farklı karbonil grubunun reaktivitesinden kaynaklanmaktadır. Keton karbonil grubu daha reaktif olduğundan kondenzasyon reaksiyonu, intramoleküler siklizasyon reaksiyonuna göre tercih edilmektedir.

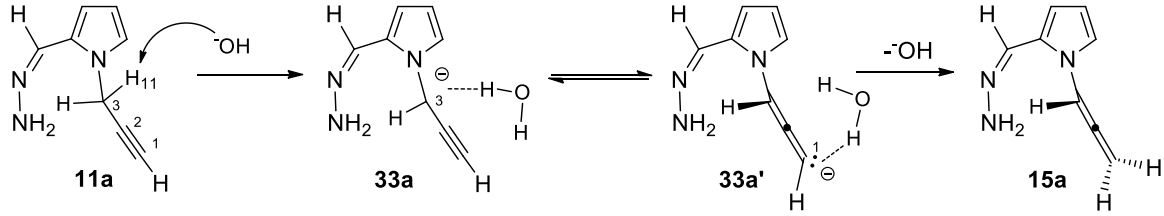
### 3. Teorik Hesaplamalar

Mekanizmayı aydınlatmak amacıyla pirolotriazepin **10**, pirazin **25** ve triazepin **26** türevlerinin oluşumu hesapsal olarak incelendi. Reaktant, ara ürün, geçiş kompleksi ve ürün geometrileri, aksi belirtilmediği sürece, hibrit yoğunluk fonksiyonel B3LYP<sup>20,21</sup> (Becke-3-parameter-Lee-Yang-Parr) yöntemi ve 6-31+G(d,p) temel setleri kullanılarak gaz fazında optimize edildi. Hesaplamalar Gaussian 09<sup>22</sup> programı kullanılarak gerçekleştirildi. Hesaplamalara solvent etkisini dahil etmek amacıyla, gaz fazında B3LYP/6-31+G(d,p) yöntemi ile optimize edilen yapılar için; PCM (polarizable continuum model)<sup>23,24</sup>/B3LYP/6-31+G(d,p) metodu kullanılarak, tek nokta enerji hesaplamaları yapıldı. Mekanizmaları aydınlatmak amacıyla, tüm olası siklizasyon yolları dikkate alındı.

**3.1. Propargil-Allen İzomerizasyonu:** Siklizasyon mekanizmasını modellemeden önce, Şema 3'de önerilen **11a-15a** propargil-allen izomerizasyon basamağı modellendi. Prototropik izomerizasyon prosesleri genellikle karbanyonları ara ürün olarak içeren iki aşamalı dönüşümlerden meydana gelir.<sup>25</sup> Sübstitüe olmamış MeC≡CH bileşiğinde, en asidik protonun sp karbonuna bağlı proton olduğu bilinmesine rağmen; proses, oluşan anyonun rölatif kararlılığına bağlı olmakla birlikte, sp<sup>3</sup> karbon atomundan proton koparmak da bazen mümkün olabilir. Ayrıca, heteropropargil sistemlerde, allen izomeri propargil izomerinden daha kararlı olabilir.<sup>26</sup> B3LYP/6-31+G(d,p) hesaplamaları, **15a** allen izomerinin **11a** propargil izomerinden yaklaşık olarak 8.23 ve 7.43 kcal/mol (sırasıyla, gaz fazı ve metanol) daha kararlı olduğunu göstermektedir. Vitkovskaya ve grubu<sup>25</sup>, sp<sup>3</sup> hibridizasyonu gösteren karbon atomundan hidroksit iyonu ile proton koparılmasını içeren bir propargil-allen izomerizasyon mekanizması önermektedirler. Aynı şekilde bu çalışmada da propargil-allen izomerizasyonun, sp<sup>3</sup> karbon atomuna bağlı H-11 protonunun hidroksit iyonu (hidrazin tarafından su molekülünden proton koparılmasıyla oluşan) tarafından koparılmasıyla başladığı varsayıldı (Şema 10). Oluşan anyon C3'e bağlı azotun elektron çekici etkisinin yanı sıra suyla yapmış olduğu intermoleküler hidrojen bağı ile de kararlı kılınmıştır. B3LYP/6-31+G(d,p) metodu ile istenilen geçiş kompleksleri optimize edilemediği için, RHF/6-31+G(d) metodu kullanılarak bu iki basamaklı prosesin potansiyel enerji profili elde edildi (Şekil 1).



**Şekil 1.** Propargil-allen izomerizasyonuna ait metanol içerisinde PCM/RHF/6-31+G(d)//RHF/6-31+G(d) yöntemi kullanılarak oluşturulan potansiyel enerji profili (Çözücünün polarizasyon etkisi dolaylı (implicit) olarak düşünülmüştür). Mesafeler angstrom, açılar ise derece olarak verilmiştir.

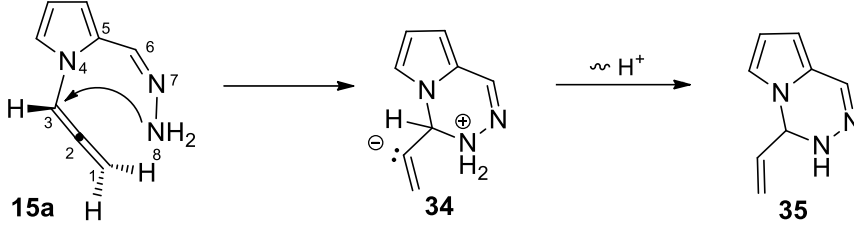


**Şema 13.** Propargil-allen izomerizasyonu için önerilen mekanizma

İlk basamakta, metil protonlarından biri hidroksit iyonu tarafından koparılarak **33a** ve H<sub>2</sub>O arasında bir kompleks oluşmuştur (Şema 13). Ürün kompleksi PC (**33a** + H<sub>2</sub>O), reaktant kompleksine RC (**33a'** + H<sub>2</sub>O) göre daha az karardır, bunun nedeni; farklı karbon atomlarının (**33a** daki C3 ile **33a'**da bulunan C1) su ile etkileşime girmesidir. İkinci basamakta, karbanyon **33a'**, su molekülünden proton kopararak allen **15a**'yı oluşturur. **18a**'nın **10a**'ya dönüşümü için gösterilen deneysel bulgular ve Şekil 1'de de gözlenen düşük aktivasyon enerjileri, siklizasyonun önerilen allen ara ürünü **15a** üzerinden gerçekleştiğini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

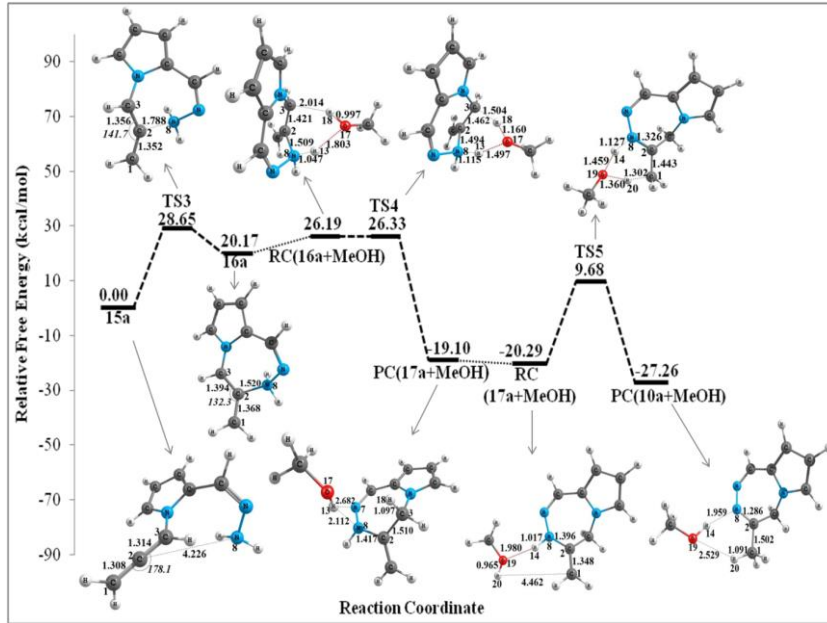
**15a'nın siklizasyonu.** Şema 3'de de önerildiği üzere siklizasyon, N8'in allende bulunan en elektrophilik karbonu C2'ye nükleofilik atağı ile **10a** yapısını oluşturarak gerçekleşir. C-3, C-2 ve C-1 atomlarının B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde hesaplanan Mulliken yükleri sırasıyla -0.160, 0.224 ve -0.603'tür. Ancak, N8'in daha az elektropozitif karbonu C3'e saldırması

sonucu kararlı altı üyeli halka **35**'in oluşma ihtimali de incelenip, aşağıda tanımlanmıştır (Şema 14). Siklizasyon basamakları ile ilgili Gibbs serbest aktivasyon enerjileri gaz fazı ve metanolde sırasıyla 51.82 ve 41.78 kcal/mol olarak bulunmuştur.



Şema 14. **35**'in oluşumu

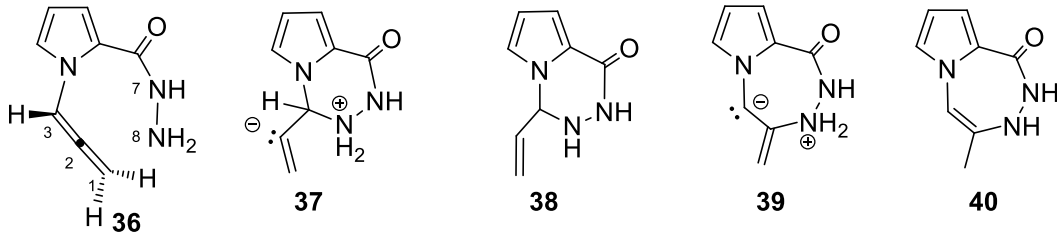
**15a'dan 10a'nın oluşumu.** **15a** allen yapısının oluşumundan sonra, N8'in C-2'ye nükleofilik saldırısı **TS3** aracılığı ile gerçekleşmekte ve proton transferini takip eden 1,3-H kaymasıyla aşağıda belirtildiği gibi istenilen ürün oluşmaktadır. C2-N8 bağının oluşumu sırasında **15a** ve **16a**'da bağ uzunluğu 4.226 Å'dan 1.520 Å'a değişirken, C2-C3 bağı 1.314 Å'dan 1.394 Å'a ve C1-C2 bağı ise 1.308 Å'dan 1.368 Å'a uzamıştır (Şekil 2). Bu durum, hem C1 hem de C3 karbon atomuna  $\pi$ -bağı elektronlarının transfer olduğunu göstermektedir. Gibbs serbest aktivasyon enerjisi gaz fazı ve metanolde sırasıyla 30.46 ve 28.65 kcal/mol olarak bulunmuştur.



Şekil 2. PCM/B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde metanol içerisinde pirolotriazepin türevi **10a** oluşumuna ilişkin potansiyel enerji profili. Metanolün etkisi hem dolaylı hem de dolaysız (implicit ve explicit) olarak düşünülmüştür (**15a**, **TS3** ve **16a** için gösterilen rölatif enerjiler metanolün Gibbs serbest enerjisini de içermektedir.)

Bir sonraki basamak N8'den C3'e proton transferidir. Bu proses için, çözücü moleküllerinin mekanizmaya direk dahil edilmesi (explicit) önemli bir rol oynamaktadır, çünkü çözücü molekülleri proton kanalı olarak işlev görebilir.<sup>26,27</sup> Bundan dolayı, bu basamak deneysel çalışmalarımızda çözücü olarak kullanılan metanol ile modellendi. **15a**'ya göre Gibbs serbest enerji bariyeri metanolde 26.33 kcal/mol olarak tahmin edildi. Son basamakta (N8'den C1'e 1,3-H kayması) metanol yardımı vasıtasıyla modellendi ve reaksiyonun daha kararlı bir geçiş kompleksi üzerinden ilerlediği gözlemlendi. Genel olarak bakıldığında ilk basamak reaksiyon hızını belirleyen basamaktır ve deneysel olarak gözlemlenen triazepin **10a** oluşumu teorik olarak da mümkündür.

**24' ün hidrazin ile reaksiyonu.** İlk basamak, **28**'in hidrazin ile reaksiyonu sonucu hidrazid **36**'yı oluşturması varsayıлып sonrasında ise **36**'nın siklizasyon reaksiyonu gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonlar için, **36**'da iki muhtemel nükleofilik merkez olan N7, N8 ve allen kısmında üç muhtemel elektrofilik merkez olan C1, C2 ve C3 bulunmaktadır. **36**'da C1, C2 ve C3 atomları için hesaplanan Mulliken yükleri (-0.693, 0.308, and -0.059) C1'in C3 ve C2'e göre daha az elektrofilik olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra, allenin C1 pozisyonu N8'in nükleofilik saldırısına, sekiz üyeli heterosiklik ürünü vermesinden ötürü elverişli değildir. Bu sebeple daha nükleofilik olan N8'in, C2 ve C3 merkezlerine atağı incelendi. Buna ek olarak, daha az nükleofilik atom olan N7'nin, allenin en elektrofilik merkezine saldırısı, altı üyeli ürün **25**'i oluşturmasından dolayı, bu reaksiyon da incelendi.

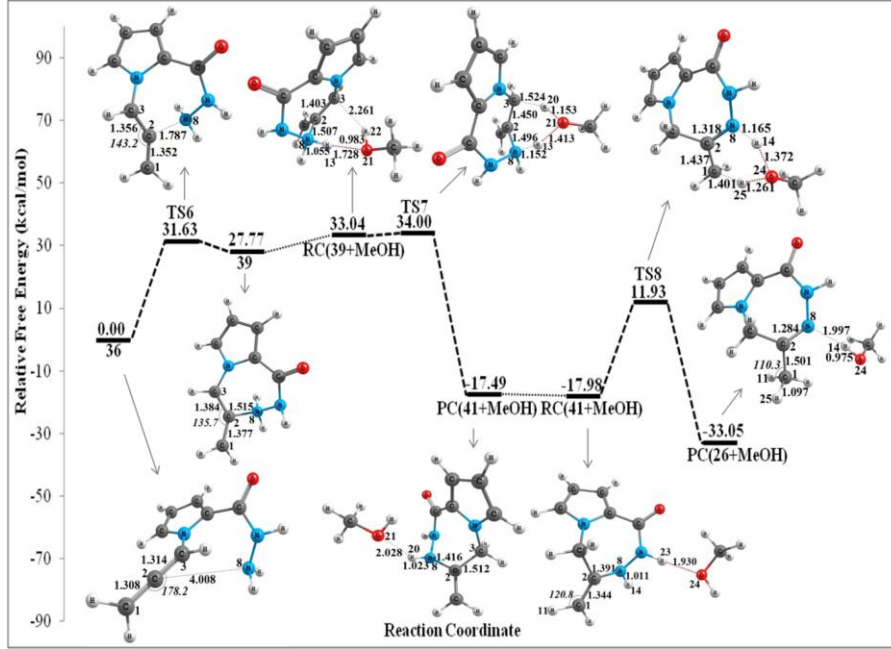


**38'in oluşumu.** İlk basamak kararsız zwitter iyon **37**'nin oluşumunu içerir ve metanolde yüksek Gibbs serbest enerjisi (49.49 kcal/mol) gösterir. **36**'dan **38**'in eldesi için gerekli olan iki basamakta da geçiş komplekslerinin oldukça kararsız olmasından dolayı, bu reaksiyon olası değildir.

**26'nın oluşumu.** Bu reaksiyonda, **36**'da bulunan C2'ye N8'in intramoleküler saldırısı esas alındı. İlk basamak, **36**'nın siklizasyonu sonucunda oluşan yedi üyeli heterosiklik ara ürünü içerir. Bu basamak için hesaplanan aktivasyon enerjisi gaz fazı ve metanol içerisinde sırasıyla 34.03 ve 31.63 kcal/mol'dür (Şekil 3). N8, eşleşmemiş elektronlarıyla allen kısmında elektronca fakir olan C2'ye saldırırken, C2-N1-C6-H16 dihedral açısı **36**'da -167.6 dereceden **39**'daki -31.9 dereceye değişir. C1-C2-C3 açısı **36**'da 178.2'den **TS6**'da 143.2 ve **39**'da ise



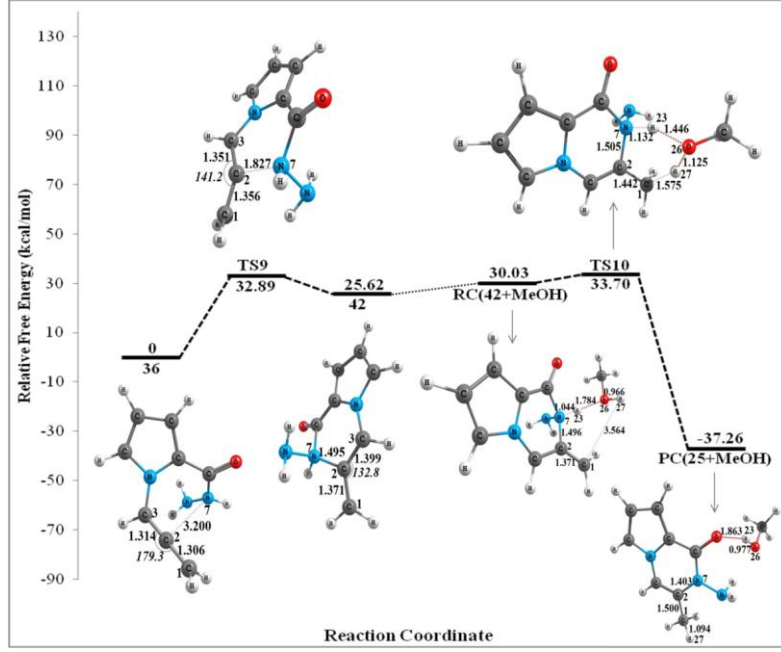
135.7 dereceye düşmesi, C2 atomunun hibritleşmesindeki değişimi gösterir. **36**'daki C2 atomuna N8'in saldırısından dolayı izomerik triazepinon türevi **40** da oluşabilir. Ancak, metanolde yapılan hesaplamalar, **26**'nın **40**' a göre yaklaşık olarak 10.59 kcal/mol daha kararlı olduğunu gösterir.



**Şekil 3.** PCM/B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde metanol çözücüsünde pirolotriazepin türevinin oluşumu ile ilgili potansiyel enerji profili. Metanolün etkisi hem dolaylı hem de dolaysız olarak düşünüldü. (**36**, **TS6** ve **39** için gösterilen rölatif enerjiler metanolün Gibbs serbest enerjisini içermektedir.)

Triazepinon türevinin **26** oluşumunun ikinci basamağı, metanolün yardımı ile altı üyeli geçiş kompleksi **TS7** üzerinden gerçekleşir. **36**'ya göre Gibbs serbest enerji bariyeri metanolde 34.00 kcal/mol olarak tahmin edildi. Üçüncü basamak başlangıçta metanol yardımı olmadan optimize edildi ve aktivasyon bariyeri oldukça yüksek bulundu (gaz fazında 50.02 kcal/mol). Bu yüzden, bu basamak altı üyeli **TS8** aracılığıyla metanol eşliğinde de modellendi. Aktivasyon bariyeri gaz fazı ve metanolde sırasıyla 34.18 ve 29.91 kcal/mol'e düştü. Bu basamak birinci ve ikinci basamağa kıyasla daha yüksek aktivasyon bariyerine sahiptir; ancak, tüm reaksiyon koordinatları düşünüldüğünde, hızı belirleyen basamağın, reaktantlara göre 34.0 kcal/mol enerji bariyerine sahip ikinci basamağın olduğu düşünülür. Bütün proses 33.05 kcal/mol'lük enerjiyle oldukça ekzergoniktir.

**25'in oluşumu.** Reaksiyon, N7'nin allen kısmındaki C2 karbonuna nükleofilik saldırısı ile başlar. Mulliken yüklerine göre, N7 (-0.244) atomu N8 (-0.670) atomundan daha az nükleofildir. Deneysel olarak da ana ürün olarak gözlenen kararlı altı üyeli yapı olan **25**'in oluşmasından ötürü bu mekanizma da modellendi.



**Şekil 4.** PCM/B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde metanolde pirolotriazepin türevinin oluşumu ile ilgili potansiyel enerji profili. Metanolün etkisi hem dolaylı hem de dolaysız olarak düşünüldü. (**36**, **TS9** ve **42** için gösterilen rölatif enerjiler metanolün Gibbs serbest enerjisini içermektedir.)

Pirolopirazin oluşumundaki ilk basamak metanolde 32.89 kcal/mol aktivasyon bariyerine sahipken, N7'den C1'e proton transferine yardımcı olan metanol molekülü içeren geçiş kompleksi **TS10**, **36**'ya göre 33.70 kcal/mol daha yüksek enerjiye sahiptir. Tüm proses metanolde 37.26 kcal/mol enerjiyle oldukça ekzergoniktir. Şekil 3 ve Şekil 4' deki rölatif enerjileri düşünüldüğünde, metanolde geri soğutucu altında hem **26** hem de **25**'in oluştuğu düşünülmektedir. Buna rağmen, **25** termodinamik olarak 4.28 kcal/mol kadar **26**'dan daha karardır. Oda sıcaklığında **26**'nın kloroform içerisinde yavaşça **25**' e yeniden düzenlenmesi bu bulguyu destekler.

Sonuç olarak, piroliden başlanarak, 5*H*-pirolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin türevlerinin sentezi üç basamakta gerçekleştirildi. C2 konumunda karbonil grupları içeren pirol türevleri N- propargil pirollere dönüştürüldü. Oluşan bileşiklerin hidrazin monohidrat ile reaksiyonu 5*H*-pirolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin türevlerinin oluşmasına neden oldu. Mekanistik çalışmalar, propargil grubunun öncelikle ilgili allene izomerize olduğunu gösterir ve bu allen ilk başta oluşan hidrazondaki azotun nükleofilik atağı ile yakalanabilir. Diğer yandan, ester **24**' ün hidrazin monohidrat ile reaksiyonu sonucunda beklenmeyen altı üyeli siklizasyon ürünü **25** ana ürün olarak oluşur. Buna rağmen, termodinamik olarak daha kararlı olan **25**'e yeniden düzenlenen siklizasyon ürünü **26**, %16 verimle sentezlendi. Ürünlerin oluşum mekanizmaları incelendi ve elde edilen sonuçlar ayrıca teorik hesaplamalarla desteklendi.

## 4. Deneyler

**4.1. 1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karbaldehit (12a).** POCl<sub>3</sub> (23.1 g, 0.15 mol ) ve DMF (12.0 g, 0.16 mol) kuru eter (100 mL) içerisinde çözüldükten sonra 0 °C'de damla damla pirol (13) (10.0 g, 0.15 mol) eklendi. Daha sonra karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, ortam bazik oluncaya kadar doymuş NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi eklendi ve EtOAc (4 × 25 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz NaCl çözeltisi (3 × 15 mL) ile yıkandı ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçurularak 1H-pirol 2-karbaldehit (10.35 g, %73) (14a) daha sonraki basamakta kullanılmak üzere safsızlaştırılmadan elde edildi. Pirol-2-karbaldehit (10.35 g, 0.11 mol) (14a), DMF (85 mL) içerisinde çözüldü ve NaH (%60, 4.32 g, 0.18 mol) 0 °C'de 1 saat boyunca parça parça eklendi. Elde edilen karışım 0,5 saat boyunca 0 °C karıştırıldı ve DMF (30 mL) içerisinde propargil bromür (17.02, 0.14 mol) 0,5 saat boyunca damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat daha karıştırıldı ve sonrasında 50 mL su eklenerek reaksiyon durduruldu. Karışım EtOAc (4 × 25 mL) ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirilerek NaCl çözeltisi (6 × 15 mL) ile yıkandı. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu. Safsızlaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (5/1) ile kolon kromatografisi yapılarak **12a** sarı sıvı olarak elde edildi (11.01 g izole verim %75, NMR verimi %89).<sup>11</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.49 (bd, *J* = 1.2 Hz, 1H, CHO), 7.20-7.19 (m, 1H, H-5), 6.90 (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 4.0, *J*<sub>3,4</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3), 6.22 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0, *J*<sub>4,5</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-4), 5.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.39 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C≡CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.5, 131.1, 130.4, 124.9, 110.1, 77.8, 74.4, 38.1.

**4.2. 1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)etanon (12b).** POCl<sub>3</sub> (16.2 g, 0.1 mol) ve dimetil asetamid (DMA) (10.44 g, 0.12 mol) kuru eter (100 mL) içerisinde çözüldü ve oluşan çözeltiliye 0 °C'de damla damla pirol (10.0 g, 0.15 mol) eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat boyunca karıştırıldı. Sonrasında yukarıda anlatıldığı gibi ekstraksiyon yapıldı ve **14a** (6.98 g, %63) elde edildikten sonra saflaştırma yapılmadan ikinci basamağa geçildi. Bileşik DMF (75 mL) içerisinde çözüldükten sonra NaH (%60, 2.53 g, 0.11 mol) 0 °C'de parçalar halinde 1 saat boyunca eklendi. Elde edilen karışım 0,5 saat boyunca 0 °C karıştırıldı ve DMF (30 mL) içerisinde propargil bromür (%80 ksilen içinde, 10.21 g, 0.086 mol) 0,5 saat boyunca damla damla eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat daha karıştırıldı ve sonrasında 50 mL su eklenerek reaksiyon durduruldu. Karışım EtOAc (4 × 25 mL) ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirilerek NaCl çözeltisi (6 × 15 mL) ile yıkandı. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu. Safsızlaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (5/1) ile kolon kromatografisi yapılarak **12b** sarı sıvı olarak elde edildi (6.45 g, izole verim: %69 , NMR verimi: %80).<sup>12</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.4 Hz, *J*<sub>5,3</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-5), 6.92 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 and *J*<sub>3,5</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-3), 6.12 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.4

Hz, 1H, H-4), 5.15 (d,  $J_{6,8} = 2.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (t,  $J_{8,6} = 2.6$  Hz, 1H, H-8); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.6, 129.0, 128.2, 119.5, 107.6, 77.2, 72.9, 37.8, 26.1.

**4.3. Fenil(1*H*-pirol-2-il)metanon (14c).** Pirol (4.7 g, 70 mmol), fosforiklorür (10.7 g, 70 mmol) ve N,N-dimetilbenzamid (10.44 g, 70 mmol) 100 mL balon içerisinde diklorometan (25 mL) ile çözüldü. Elde edilen karışım 60 °C'de 18 saat boyunca karıştırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, su ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi pH= 7 olana kadar yavaşça eklendi. Karışıma EtOAc (3 × 30 mL) ile ekstrakte edildi. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu. Sonrasında saflaştırmak için silika kullanılarak hekzan/Etil asetat (2/1) ile kolon kromatografi yapılarak yeşil kristaller **14c** elde edildi<sup>13</sup> e.n. 74-75 °C (Lit. 78-79 °C<sup>14</sup>) (7.2 g, %40) ve sonraki reaksiyon için kullanıldı.

**4.4. Fenil(1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-il)metanon (12c).** Pirol türevi **14c** (1.0 g, 5.86 mmol), DMF (30 mL) içerisinde çözüldü ve NaH (0.14 g, 5.86 mmol) 0 °C'de 30 dakika boyunca içerisine eklendi ve gaz çıkışı gözlemlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, DMF (5 mL) içerisinde propargil bromür (0.87 g, 6.2 mmol) oda sıcaklığında damla damla eklendi ve 24 saat boyunca karıştırıldı. 50 mL su eklendi ve karışım etil asetat (3 × 25 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi ile yıkandı ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü uçurularak 1.12 g madde elde edildi. Sonrasında saflaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (4/1) ile kolon kromatografi yapıldı ve birinci fraksiyon olarak koyu kahverengi sıvı **12c** elde edildi (0.65 g, %53); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74-7.71 (m, 2H, aromatik), 7.45 (tt,  $J = 7.4$  ve 1.3 Hz, 1H, aromatik), 7.39-7.34 (m, 2H, aromatik), 7.22 (dd,  $J = 2.6$  ve 1.7 Hz, H-5),  $\delta$  6.70 (dd,  $J = 4.0$  ve 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.14 (dd,  $J = 4.0$  ve 2.6 Hz, 1H, H-4), 5.22 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.38 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, C≡CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183.4, 137.4, 129.2, 127.4, 126.8, 125.7, 121.2, 106.4, 75.9, 71.7, 36.3; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1622, 1574, 1524, 1407, 1343, 1237, 1139, 1081, 1024; HRMS: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 210.0913. Bulunan: 210.0904.

**4.5. Fenil(1-(propa-1,2-dien-1-il)-1*H*-pirol-2-yl)metanon (18c).** İkinci fraksiyon olarak allen türevi (0.27 g, %22) sarı sıvı olarak izole edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, HC=C=C), 7.71-7.69 (m, 2H, aromatik), 7.44 (tt,  $J = 7.3$  and 1.3 Hz, 1H, aromatik), 7.37-7.33 (m, 2 H, aromatik), 7.17 (dd,  $J = 2.8$  ve 1.6 Hz, H-5), 6.68 (dd,  $J = 3.9$  ve 1.6 Hz, 1H, H-3), 6.15 (dd,  $J = 3.9$  ve 2.8 Hz, 1H, H-4), 5.42 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H, C=C=CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203.1, 186.4, 139.7, 131.7, 129.7, 129.2, 128.1, 127.7, 124.2, 110.1, 99.4, 87.0; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1623, 1573, 1446, 1407, 1340, 1239, 1023. HRMS C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [2M+Na]<sup>+</sup> için hesaplanan: 441.1580. Bulunan: 441.1599.

**4.6. 4-Metil-5*H*-pirolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin (10a).** Hidrazin monohidrat (0.92 g, 18.5 mmol) metanol (7 mL) içerisindeki karbaldehite **12a** (0.5 g, 3.7 mmol) eklendi ve 48 saat

boyunca metanolun kaynama noktasında geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandığında 20 mL su eklendi ve etil asetat (3 × 15) ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Sonrasında saflaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (1/1) ile kolon kromatografisi yapıldı ve sarı katı elde edildi **10a** (0.38 g %69), e.n. 219-221 °C kloroform/hekzan (5/1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1H, H-1), 6.68 (t, *J*<sub>7,9</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-7), 6.21 (dd, *J*<sub>9,8</sub> = 4.0 ve *J*<sub>9,7</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-9), 6.05 (dd, *J*<sub>8,9</sub> = 4.0, *J*<sub>8,7</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-8), 5.70 (bd, AB-sisteminin A-kısmı, *J* = 18.0 Hz, 1H, H-5), 4.34 (bd, AB-sisteminin B-kısmı, *J* = 18.0 Hz, 1H, H-5'), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.3 (C-4), 151.3 (C-1), 129.8 (C-7), 127.1 (C-10), 120.4 (C-9), 109.4 (C-8), 53.8 (C-5), 19.3 (CH<sub>3</sub>); IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2914, 1623, 1590, 1525, 1463, 1421, 1361, 1257, 1243, 1213, 1078, 1025, 966, 905; HRMS: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 148.0869. Bulunan: 148.0873.

**4.7. 1,4-Dimetil-5H-pirol[2,1-d][1,2,5]triazepin (10b).** Asetilpirol (0.8 g, 5.44 mmol) ve hidrazin monohidratın (1.36 g, 27.2 mmol) metanol (10 mL) içerisinde yukarıda anlatıldığı gibi reaksiyonu gerçekleştirildi (bkz. **10a**). Saflaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (1/1) ile kolon kromatografi yapıldı ve sarı küp kristaller elde edildi. (0.36 g, %41 izole verim; 0.59 g, %67 NMR verimi), e.n. 239-240 °C kloroform/hekzan (5/1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.60 (dd, *J*<sub>7,8</sub> = 2.4 ve *J*<sub>7,9</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-7), 6.48 (dd, *J*<sub>9,8</sub> = 3.9 and *J*<sub>9,7</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-9), 6.10 (dd, *J*<sub>8,9</sub> = 3.9 ve *J*<sub>8,7</sub> = 2.4 Hz 1H, H-8), 5.28 (d, AB-sisteminin A-kısmı, *J* = 19.0 Hz, 1H, H-5), 4.57 (d, AB-sisteminin B-kısmı, *J* = 19.0 Hz, 1H, H-5'), 1.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 159.4, 130.4, 128.5, 115.7, 108.5, 53.4, 20.0 13.9; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2918, 1619, 1566, 1460, 1420, 1398, 1359, 1331, 1247, 1089, 1037, 982, 907; HRMS (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 162.1025. Bulunan: 162.1016.

**4.8. 4-Metil-1-fenil-5H-pirol[2,1-d][1,2,5]triazepin (10c).** **12c** (1.02 g, 5.84 mmol) ve hidrazin monohidrat (2.75 g, %70, 55 mmol) *n*-propanol (20 mL) içerisinde çözüldü ve reaksiyon 48 saat boyunca geri soğutucu altında metanolun kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandığında çözücü uçuruldu ve saflaştırmak için silika kullanılarak hekzan/Etil asetat (1/1) ile kolon kromatografi yapıldıktan sonra triazepin türevi **10c** elde edildi (0.71 g, %63), turuncu katı, e.n. 132-134 °C kloroform/hekzan (5/1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79-7.77 (m, 2H, aromatik), 7.40-7.31 (m, 3H, aromatik), 6.72 (dd, *J*<sub>7,8</sub> = 2.6 and *J*<sub>7,9</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7), 6.33 (dd, *J*<sub>9,8</sub> = 3.9 and *J*<sub>9,7</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-9), 6.26 (dd, *J*<sub>8,9</sub> = 3.9 and *J*<sub>8,7</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-8), 4.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 151.2, 137.6, 130.4, 129.6, 128.2, 126.3, 121.2, 113.7, 110.0, 49.1, 23.3; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3125, 3000, 2924, 1611, 1539, 1403, 1328, 1270, 1074; HRMS: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 224.1182. Bulunan: 224.1172.

**4.9. 1-(Propa-1,2-dien-1-il)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (18a).** Propargil karbaldehit (**12a**) (0.133 g, 1 mmol), DMF (3 mL) içinde çözüldükten sonra, parçalar halinde NaH (0.038 g, 1.6 mmol) 0 °C'de eklendi. Elde edilen karışım 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. 10 mL su eklenerek etil asetat (2 × 10 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz NaCl çözeltisi (4 × 10 mL) ile yıkandı ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu. Safılaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (4/1) ile kolon kromatografi yapıldıktan sonra sarı sıvı olarak elde edildi (0.111 g, %83; NMR verimi %94). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CHO), 8.06 (t, *J*<sub>6,8</sub> = *J*<sub>6,8'</sub> = 6.6 Hz, 1H, =CH), 7.14 (m, 1H, H-5), 6.90 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-3), 6.23 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-4), 5.44 (d, *J*<sub>86</sub> = 6.6 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.8 (=C=), 179.8 (CHO), 130.8, 128.0, 125.4, 111.2, 98.6, 87.4; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2925, 1650, 1528, 1476, 1402, 1368, 1336, 1313, 1218, 1074. **HRMS:** (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na) [2M+Na]<sup>+</sup> için hesaplanan: 289.0948; Bulunan: 289.0977.

**4.10. Suyun 1-(Propa-1,2-dien-1-il)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (18a) ile reaksiyonu.** Metanol (7 mL) içerisinde çözülmüş allen **18a** (0.1 g, 0.75 mmol) içerisine su (0.135 g, 7.5 mmol) eklendi. Metanolun kaynama sıcaklığında 8 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra ürün NMR spektroskopisi ile analiz edildi ve başlangıç maddesi elde edildi.

**4.11. Allen 18a'nın hidrazin ile halkalaşma reaksiyonu.** Metanol (7 mL) içerisinde çözünen allen **18a** (0.2 g, 1.51 mmol) ve hidrazin monohidrat (0.31 g, 7.52 mmol) geri soğutucu altında 36 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandığında (İTK ile kontrol edildi), çözücü uçuruldu ve 10 mL su eklendi. Karışım etil asetat (3 × 10 mL) ile ekstrakte edildi ve organik fazlar NaCl çözeltisi (2 × 10 mL) ile yıkandı. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu. Safılaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (1/1) ile kolon kromatografi yapıldıktan sonra 4-metil-5*H*-pirolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin (**10a**) (143 mg, %65) elde edildi. Elde edilen bu ürünün yapısının, **12a**'nın hidrazin ile reaksiyonundan elde edilen ürün ile aynı olduğu belirlendi.

**4.12. Pirolotriazepin 10a'nın SeO<sub>2</sub> ile reaksiyonu.** 1,4-Dioksan (5 mL) içerisinde çözülmüş pirolotriazepin **10a** (0.2 g, 1.36 mmol) çözeltisine porsiyonlar halinde SeO<sub>2</sub> (0.45 g, 4.08 mmol) oda sıcaklığında 10 dakika boyunca eklendi. Karışım 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon boyunca gaz çıkışı gözlemlendi ve reaksiyonun rengi sarıdan mora dönüştü. Reaksiyon sonunda oluşan mor çökelti filtre edildi ve çözücü uçuruldu. Safılaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (4/1) ile kolon kromatografi yapıldıktan sonra 1-(2-oksopropil)-1*H*-pirole-2-karbaldehit **20** iğne şeklinde kristaller olarak elde edildi (127 mg, %62), e.n. 60-61 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.43 (d, *J*<sub>9,5</sub> = 1.2 Hz,

1H, CHO), 6.93 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  ve  $J_{3,5} 1.6 =$  Hz, 1H, H-3), 6.78 (ddd,  $J_{5,6} = 2.5$ ,  $J_{5,7} = 1.6$  ve  $J_{5,9} = 1.2$  Hz, 1H, H-5), 6.25 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  ve  $J_{4,5} = 2.5$  Hz, 1H, H-4), 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.6, 179.8, 132.1, 131.4, 124.6, 110.3, 57.9, 26.9; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2938, 2797, 1718, 1645, 1526, 1479, 1397, 1362, 1320, 1222, 1172, 1077; HRMS: (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 152.0706. Bulunan: 152.0712.

**4.13. 1-(2-Oksopropil)-1H-pirol-2-karbaldehit (20).** Aseton (20 mL) içindeki 1H-pirol-2-karbaldehit **14a** (0.95 g, 10 mmol) çözeltisine kloroaseton (1.02 g, 11 mmol) ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 g, 10 mmol) eklendi. Oluşan karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra katı filtre edildi ve çözücü uçuruldu. Karışım etil asetat (3 × 10 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu. Safılaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (4/1) ile kolon kromatografi yapıldıktan sonra dikarbonil **20** beyaz iğne şeklinde kristaller kloroform/hekzan (5:1) çözeltisinden elde edildi (1.16 g, %77), e.n. 61-62 °C).

**4.14. 1-(2-oksopropil)-1H-pirol-2-karbaldehit'in hidrazin ile reaksiyonu: 4-Metil-5H-pirol[2,1-d][1,2,5]triazepin (10a) sentezi.** Metanol (7 mL) içerisindeki 1-(2-oksopropil)-1H-pirol-2-karbaldehit (**20**) (0.3 g, 2 mmol) çözeltisine hidrazin monohidrat (0.3 g, 6 mmol) eklendi. Çözelti 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 10 mL su eklendi ve etil asetat (3 × 10 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz NaCl çözeltisi (3 × 10 mL) ile yıkandı, MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu ve ürün saflaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (1/1) ile kolon kromatografi yapıldıktan sonra halkalaşmış ürün **10a** elde edildi (149 mg, %51). Elde edilen bu maddenin spektroskopik verileri, **12a**'nın hidrazin ile reaksiyonundan elde edilen ürün ile aynı olduğu bulundu.

**4.15. Metil 1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karboksilat (24).** DMF (50 mL) içerisindeki metil 1H-pirol-2-karboksilat (**23**)<sup>16</sup> (16.19 g, 0.13 mol) çözeltisine 0 °C'de 0.5 saat boyunca porsiyonlar halinde NaH (4.99 g, 0.21 mol) eklendi ve oluşan karışım oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. DMF (15 mL) içerisinde propargil bromür (20.11 g, 0.17 mol) damla damla eklendi ve oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 50 mL su eklendi ve etil asetat (6 × 25 mL) ile ekstrakte edildikten sonra toplanan organik fazlar NaCl çözeltisi (4 × 15 mL) ile yıkandı, MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu ve propargil-pirol-2-karboksilat (**24**)<sup>17</sup> turuncu sıvı olarak elde edildi (16.89 g, %80). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.05 (dd,  $J = 2.8$  ve  $1.8$  Hz, 1H, H-5), 6.90 (dd,  $J = 4.0$  ve  $1.8$  Hz, 1H, H-3), 6.11 (dd,  $J = 4.0$  ve  $2.8$  Hz, 1H, H-4), 5.10 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.36 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, C≡CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.5, 127.9, 121.6, 118.5, 108.6, 78.2, 73.7, 51.1, 38.1.

#### 4.16. Metil 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-karboksilat'ın (24) Hidrazin ile Reaksiyonu.

Metanol (15 mL) içerisindeki propargil-pirol-2-karboksilat (24) (0.7 g, 4.3 mmol) çözeltisine hidrazin monohidrat (1.51 g, 30.1 mmol) eklendi. Karışım 36 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı, oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözücü uçuruldu ve oluşan ürün saflaştırmak üzere silika kullanılarak hekzan/etil asetat (2/1) ile kolon kromatografi yapıldıktan sonra birinci fraksiyon olarak 25 elde edildi (437 mg, %62, izole verim).

**4.17. 2-Amino-3-metilpirolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-on (25).** Renksiz iğne kristaller, e.n. 190-192 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 ddd,  $J_{8,7} = 3.9$ ,  $J_{8,6} = 1.5$ , ve  $J_{8,4} = 1.1$  Hz, 1H, H-8), 6.98 (dd,  $J_{6,7} = 2.5$  ve  $J_{6,8} = 1.5$  Hz, 1H, H-6), 6.73 (qui,  $J_{4,CH_3} = J_{4,8} = 1.1$  Hz, 1H, H-4), 6.46 (dd,  $J_{7,8} = 3.9$  ve  $J_{7,6} = 2.5$  Hz, 1H, H-7), 4.44 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.21 (d,  $J_{11,4} = 1.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.5, 124.7, 120.9, 115.6, 110.2, 107.7, 102.8, 14.2; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3302, 3193, 3094, 2924, 1674, 1607, 1475, 1380, 1329, 1245, 1033. HRMS (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>NaO) [M+Na]<sup>+</sup> için hesaplanan:186.0638; Bulunan: 186.0636.

**4.18. 4-Metil-2,3-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-1-on (26)** ikinci fraksiyon olarak renksiz iğne kristaller olarak elde edildi (0.112 g, %16 izole verim). Oluşan ürün, oda sıcaklığında kloroform içinde 3 günde 25'e dönüştü. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76 (bs, 1H, NH), 7.08 (dd,  $J = 4.0$  ve 1.8 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 2.3$  ve 1.8 Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J = 4.0$  ve 2.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 106.6, 156.7, 126.1, 124.3, 117.5, 110.2, 49.1, 23.2.

**4.19. 2-(Benzilidenamino)-3-metilpirolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-on (27).** Etanol (5 mL) içerisindeki pirolopirazin türevi 25 (80 mg, 0.49 mmol) çözeltisine benzaldehit (53 mg, 0.5 mmol) eklendi. Karışım 8 saat 50 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uçuruldu ve sarı katı saflaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (7/1) ile kolon kromatografi yapıldıktan sonra parlak sarı kristaller olarak 27 elde edildi (0.117 g, %95) e.n. 123.5-125 °C. (E/Z karışımı, 9/1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.30 (s, 1H, N=CH), 7.75 (bdd,  $J = 7.3$  ve 1.7 Hz, 2H, aromatik), 7.41-7.37 (m, 3H, aromatik), 7.06 (ddd,  $J_{8,7} = 4.0$ ,  $J_{8,6} = 1.5$  ve  $J_{8,4} = 1.1$  Hz, 1H, H-8), 6.98 (dd,  $J_{6,7} = 2.5$  ve  $J_{6,8} = 1.5$  Hz, 1H, H-6), 6.78 (qui,  $J_{4,CH_3} = 1.1 = J_{4,8}$  Hz, 1H, H-4), 6.46 (dd,  $J_{7,7} = 4.0$  Hz,  $J_{7,6} = 2.5$  Hz, 1H, H-7), 2.24 (d,  $J_{CH_3,4} = 1.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6, 154.3, 134.2, 131.3, 128.7, 128.2, 127.0, 123.6, 117.9, 112.4, 111.6, 105.3, 17.0; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3104, 2924, 1684, 1622, 1525, 1480, 1407, 1358; HRMS [M+H] C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O için hesaplanan: 252.1131. Bulunan: 252.1135

**4.20. Metil 1-(propa-1,2-dien-1-il)-1*H*-pirol-2-karboksilat (28).** Propargil-pirol-2-karboksilat 25 (0.163 g, 1 mmol) ve NaH (0.038 g, 1.6 mmol) reaksiyonu yukarıda anlatıldığı gibi gerçekleştirildi. Düzenlenmiş ürün allen 28 renksiz sıvı olarak elde edildi (0.138 g, %93).



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, C=C=CH), 7.05 (dd,  $J$  = 2.7 ve 1.9 Hz, 1H, H-5), 6.93 (dd,  $J$  = 3.9 ve 1.9 Hz, 1H, H-3), 6.14 (dd,  $J$  = 3.9 ve 2.7 Hz, 1H, H-4), 5.43 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, =CH<sub>2</sub>), 3.7 (s, 3H, OMe); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.9, 161.5, 125.8, 121.6, 119.0, 109.8, 98.8, 86.8, 51.2; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3010, 2985, 1715, 1601, 1595, 1510, 1490, 1440, 1396, 1331, 1295, 1230, 1187, 1070, 985, 910; **HRMS** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [2M+Na] için hesaplanan: 349.1159. Bulunan: 349.1194.

**4.21. Allen 28'in hidrazin ile halkalaşma reaksiyonu.** Metanol (7 mL) içinde allen **28** (0.2 g, 1.23 mmol) ve hidrazin monohidrat (0.31 g, 6.14 mmol) geri soğutucu altında 36 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ve 10 mL su eklendi. Karışım etil asetat (3 × 10 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz NaCl çözeltisi (2 × 10 mL) ile yıkandı ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu. Ürün saflaştırmak için silika kullanılarak hekzan/etil asetat (1/1) ile kolon kromatografi yapıldıktan sonra tek ürün olarak 2-amino-3-metilpirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (**25**) elde edildi (193 mg, %96). Elde edilen bu ürünün spektroskopik verileri, **24**'ün hidrazin ile reaksiyonundan elde edilen ürün ile aynı olduğu bulundu.

**4.22. Metil 1-(2-oksopropil)-1H-pirol-2-karboksilat (31).** Aseton (20 mL) içerisindeki metil 1H-pirol-2-karboksilat (**23**) (1.25 g, 10 mmol) çözeltisine kloroaseton (1.02 g, 11 mmol) ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 g, 10 mmol) eklendi ve çözelti 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra katı filtre edildi ve solvent uçuruldu. Daha sonra etil asetat ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz NaCl çözeltisi (3 × 10 mL) ile yıkandı ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu. Ürün, diazin türevi **31** sarı sıvı olarak elde edildi (0.35 g, %88).

**4.23. Dimetil 1,1'-((2E,2'E)-hidrazin-1,2-diyliidenebis(propan-1-il-2-ilidene))bis-(1H-pirol-2-karbok-silat) (32).** **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.90 (dd,  $J_{3,4}$  = 3.9 ve  $J_{3,5}$  = 1.9 Hz, 2H, H-3), 6.80 (dd,  $J_{5,4}$  = 2.6 ve  $J_{5,3}$  = 1.8 Hz, 2H, H-5), 6.11 (dd,  $J_{4,3}$  = 3.9 ve  $J_{4,5}$  = 2.6 Hz, 2H, H-4), 5.01 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.61 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.7, 147.1, 128.9, 122.3, 118.2, 108.7, 53.9, 51.1, 11.5 **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2949, 1699, 1534, 1471, 1438, 1409, 1365, 1331, 1259, 1217, 1196, 1178, 1110, 1082; **HRMS:** (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>4</sub>) [M+Na]<sup>+</sup> için hesaplanan: 381.1533. Bulunan: 381.1529.

## 5. Kaynaklar

1. (a) Archer, G. A.; Sternbach, L. H. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 747-78. (b) Sternbach, L. H. *Prog. Drug Res.* **1978**, *22*, 229-266.
2. See for example: (a) Costa, B.; Salveti, A.; Rossi, L.; Spinetti, F.; Lena, A.; Chelli, B.; Rechichi, M.; Da Pozzo, E.; Gremigni, V.; Martini, C. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *69*, 37-44.



- (b) Sternbach, L. H. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1-7. (c) Bolli, M. H.; Marfurt, J.; Grisostomi, C.; Boss, C.; Binkert, C.; Hess, P.; Treiber, A.; Thorin, E.; Morrison, K.; Buchmann, S.; Bur, D.; Ramuz, H.; Clozel, M.; Fischli, W.; Weller, T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2776-2795. (d) Torres, S. R. R.; Nardi, G. M.; Ferrara, P.; Ribeiro-do-Valle, R. M.; Farges, R. C. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *385*, R1-R2. (e) Boojamra, C. G.; Burow, K. M.; Thompson, L. A.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1240-1256. (f) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935-8939. (g) Webb, R. R.; Barker, P. R.; Baier, M.; Reynolds, M. E.; Robarge, K. D.; Blackburn, B. K.; Tichler, M. H.; Weese, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2113-2116.
3. (a) Richter, P. H.; Scheefeldt, U. *Pharmazie* **1991**, *46*, 701-705 ; (b) McDonald, I. M.; Austin, C.; Buck, I. M.; Dunstone, D. J.; Griffin, E.; Harper, E. A.; Hull, R. A.; Kalindjian, S. B.; Linney, I. D.; Low, C. M.; Pether, M. J.; Spencer, J.; Wright, P. T.; Adatia, T.; Bashall, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2253-2261; (c) Fernandez, P.; Guillen, M. I.; Ubeda, A.; Lopez-Cremades, P.; Aller, E.; Lorenzo, A.; Molina, P.; Alcaraz, M. J. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2003**, *368*, 26-32.
4. Ibrahim, S. M.; Baraka, M. M.; El-Sabbagh, O. I.; Kothayer, H. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1488-1496.
5. McDonald, I. M.; Austin, C.; Buck, I. M.; Dunstone, D. J.; Gaffen, J.; Griffin, E.; Harper, E. A.; Hull, R. A. D.; Kalindjian, S. B.; Linney, I. D.; Low, C. M. R.; Patel, D.; Pether, M. J.; Raynor, M.; Roberts, S. P.; Shaxted, M. E.; Spencer, J.; Steel, K. I. M.; Sykes, D. A.; Wright, P. T.; Xun, W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4789-4792.
6. (a) Spencer, J.; Gaffen, J.; Griffin, E.; Harper, E. A.; Linney, I. D.; McDonald, I. M.; Roberts, S. P.; Shaxted, M. E.; Adatia, T.; Bashall, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2974-2983. (b) Kaur, K.; Talele, T. T. *J. Mol. Graph. Model.* **2008**, *27*, 409-420.
7. Fischer, R.; Künzle, F. M.; Schmuz, J. **1984**, US Patent 4, 450, 108.
8. For pyridopyrrolotriazepine derivatives see: Effland, R. C.; Davis, L.; Kapples, K. J.; Olsen, G. E. *J. Heterocyclic. Chem.* **1990**, *27*, 1015-1019. |
9. (a) Effland, R. C.; Klein, J. T.; Hamer, R. R. L. Canadian Patent, **1989**, CA 1262904 A2 19891114. (b) Effland, R. C.; Klein, J. T.; Hamer, R. R. L.; Lake, B. US Patent, **1985** Canadian Patent, **1989**, 4517195.
10. Jones, G.; Stanforth, S. P. *Organic Reactions*, **1997**, (New York) , *49*, 1-330. |
11. (a) Montgomery, J.; Chevliakow, M. M.; Bieldan, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16449–16461. (b) Palacios, F.; Alonso, C.; Amezua, P.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1941-1946; (c) Rodriguez L., Pilar; L., Stefan; Huebner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7248-7257.



12. (a) Alfonsi, M.; Dell'Acqua, M.; Facchetti, D.; Arcadi, A.; Abbiati, G.; Rossi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2852-2862; (b) Abbiati, G.; Casoni, A.; Canevari, V.; Nava, D.; Rossi, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4839-4842.
13. (a) Kuroda, Y.; Murase, H.; Suzuki, Y.; Ogoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2411-2412; (b) Shi, X. J.; Su, W. K.; Shan, W. G. *J. Ind. Chem. Soc.* **2005**, 82, 77-78.
14. Jones, R. A.; Laslett, R. L. *Aust. J. Chem.* **1964**, 17, 1056-1058.
15. (a) Oku, M.; Arai, S.; Katayama, K.; Shioiri, T. *Synlett* **2000**, 493-494. (b) Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1763-1765. (c) Abbiati, G.; Canevari, V.; Caimi, S.; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7117-7120.
16. (a) Nguyen, T. M.; Guzei, I. A. Lee, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 47, 6553-6556. (b) Nguyen, T. M.; Lee, D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3161-3163. (c) Mock, W. L.; McCausland, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3, 391-392.
17. (a) Murthy, N.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4481-4484. (b) Tessier, J.; Demoute, J. P.; Taliani, L. Eur. Pat. Appl. **1986**, EP 176387 A1 19860402.
18. Schmuck, C.; Bickert, V.; Merschky, M.; Geiger, L.; Rupprecht, D.; Dudaczek, J.; Wich, P.; Rehm, T.; Machon U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 324-329.
19. For similar rearrangements see:(a) Kamata, K.; Tsuge, O. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, 23, 557-560. (b) Potacek, M.; Vetchy, D.; Novacek, E.; Cisarova, I.; Podlaha, J. *Molecules*, **1996**, 1, 152-157.
20. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652.
21. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.
22. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato M.; Li X.; Hratchian H.P.; Izmaylov A.F.; Bloino J.; Zheng G.; Sonnenberg J.L.; Hada M.; Ehara M.; Toyota K.; Fukuda R.; Hasegawa J.; Ishida M.; Nakajima T.; Honda Y.; Kitao O.; Nakai H.; Vreven T.; Montgomery J.A.; Jr.; Peralta J.E.; Ogliaro F.; Bearpark M.; Heyd J.J.; Brothers E.; Kudin K.N.; Staroverov V.N.; Keith T.; Kobayashi R.; Normand J.; Raghavachari K.; Rendell A.; Burant J.C.; Iyengar S.S.; Tomasi T.; Cossi M.; Rega N.; Millam J.M.; Klene M.; Knox J.E.; Cross J.B.; Bakken V.; Adamo C.; Jaramillo J.; Gomperts R.; Stratmann, R.E.; Yazyev O.; Austin A.J.; Cammi R.; Pomelli C.; Ochterski J.W.; Martin R.M.; Morokuma K.; Zakrzewski V.G.; Voth G.A.; Salvador P.; Dannenberg J.J.; Dapprich S.; Daniels A.D.; Farkas O.; Foresman J.B.; Ortiz J.V.; Cioslowski J.; Fox D.J.: Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.
23. Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, 55, 117-129.
24. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999-3093



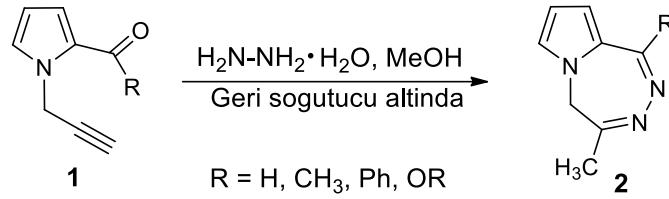
25. Vitkovskaya N. M.; Kobychhev V. B.; Larionova E. Yu.; and Trofimov B. A., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **1999**, *48*, 35-41.
26. Kobychhev V. B.; Vitkovskaya N. M.; Klyba N. S.; Trofimov B. A., *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2002**, *51*, 774-782 and the references therein.
27. Yildirim A.; Konuklar F.A.S; Catak S.; Speybroeck V.V; Waroquier M.; Dogan I.; Aviyente V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12725-12732.

## II. BÖLÜM

### Alken ve alkinlerin oksijen varlığında hidrazin ile alkanlara indirgenmesi

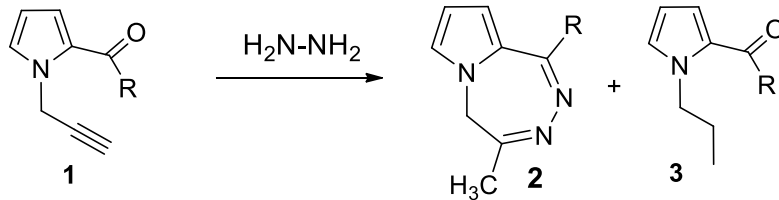
#### 1. Giriş

Proje kapsamında yapmış olduğumuz çalışmalarda pirol halkasına  $\alpha$ -konumunda karbonil grubu (aldehit, keton ve ester grupları) ve azot atomuna propargil grubunun bağlı olduğu bileşiklerin hidrazin eşliğinde siklizasyon çalışmaları yapıldı ve sonuçlar Proje Raporu'nun 1. Bölüm'ünde detaylı olarak anlatıldı.



**Şema 1.** Pirolotriazin (2) türevlerinin sentezi

Bu çalışmalar esnasında karbonil bileşikleri **1** metanol içerisinde hidrazin hidrat ile muamele edildi ve geri soğutucu altında siklizasyon tepkimeleri gerçekleştirildi (Şema 1). Bu çalışmalarımız esnasında zaman zaman propargil gruplarının, aşırı hidrazin kullanıldığında ve farklı sıcaklıklarda yapılan reaksiyonlarda kısmen indirgendiği gözlemlendi (Şema 2).



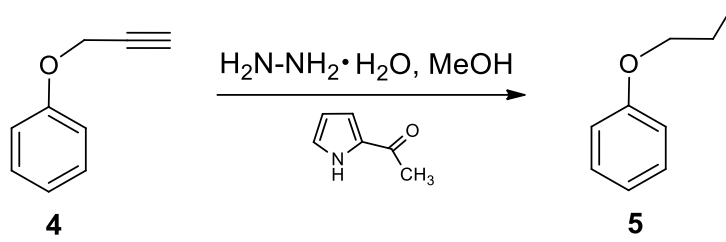
**Şema 2.** Alkin fonksiyonel grubunun indirgenmesi

Bu indirgenmede, aldehit grubunun katalizör görevi üstlendiği ve oluşan iminin bir diimid gibi davranarak indirgenmeyi gerçekleştirdiği tahmin edilmekteydi ve bu proje kapsamında bu indirgenmenin de detaylı olarak inceleneceği çalışma programına alınmıştı.

#### 2. Yapılan Çalışmalar

**1** numaralı bileşikte hem propargil grubu hem de karbonil grubu aynı molekül üzerinde bulunmaktadır. Karbonil grubunun katalitik etkisinin incelenebilmesi için asetilpirol (katalizör)

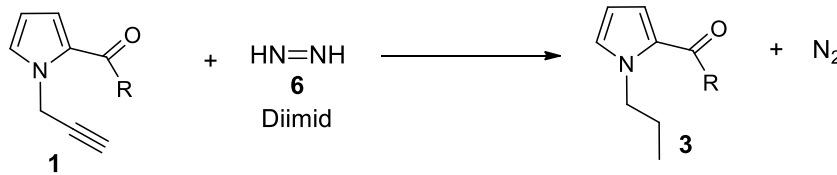
eşliğinde (prop-2-in-1-iloksi)benzenin (**4**), hidrazin hidrat ile indirgenmesi denendi. Oda sıcaklığında yapılan deneylerde süre uzun tutulduğunda propargil grubunun önemli ölçüde indirgendiği belirlendi (Şema 3).



**Şema 3.** (Prop-2-in-1-iloksi)benzenin indirgenmesi

Katalizör görevi yaptığını düşündüğümüz asetilpirolün oranı sürekli düşürüldü (%1'in altına inildi) ve oran düştüğünde indirgenmenin etkilenmediği belirlendi. Daha sonra yapılan deneylerde asetilpirol tamamen ortamdan uzaklaştırıldı ve indirgenmenin gerçekleştiği belirlendi. Buradan şu sonuca varıldı; proje yazım esnasında tahmin ettiğimiz gibi propargil gruplarının hidrazin eşliğinde indirgenmesinde karbonil gruplarının herhangi bir fonksiyonu bulunmamaktadır. Ancak, bir gerçek var ki o da propargil gruplarının hidrazin ile indirgenmesidir. Bu nedenle indirgenme konusu bu proje çerçevesinde detaylı olarak incelendi.

İndirgenmede, reaksiyon ortamında bulunan hidrazinin hava oksijeni ile yükseltgenerek diimide (**6**) dönüştüğü ve diimidin ilgili indirgenmeyi gerçekleştirdiği sonucuna varıldı. Bu nedenle çalışmalarımıza geçmeden önce diimid ile yapılan indirgemeler konusunda bazı bilgiler vermek istedik (Şema 4).



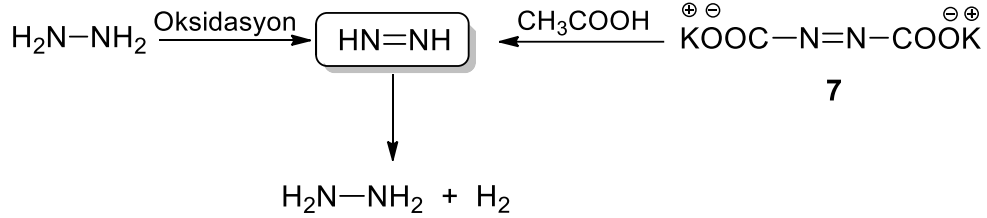
**Şema 4.** 1 nolu bileşiğin diimid ile indirgenmesi

Alkenlerin hidrojenasyonu organik bileşiklerin sentezinde önemli derecede rol oynayan tepkimelerden birisidir. Alkenler metal katalizörler eşliğinde hidrojen gazı ile tepkimeye girerek ilgili alkanlara dönüşürler. Bu tepkime 19'uncu yüzyıldan beri bilinmektedir.<sup>1,2</sup> Hidrojen molekülünün çift bağa transferi hem heterojen<sup>3</sup> hem de homojen<sup>4</sup> koşullarda gerçekleşmektedir. Genel olarak Pd, Pt, Rh gibi metallerle bu tepkime gerçekleştirilmektedir. Bu metaller ya doğrudan toz halinde veya bazı taşıyıcı yüzeylerde kullanılmaktadır. Tepkime bittikten sonra katalizör filtrasyon ile tepkime ortamından ayrılır. Homojen katalizörler daha

aktif ve daha seçici olabilmektedir. Daha çok fosfin türevleri katalizör olarak kullanılmaktadır.<sup>5</sup>

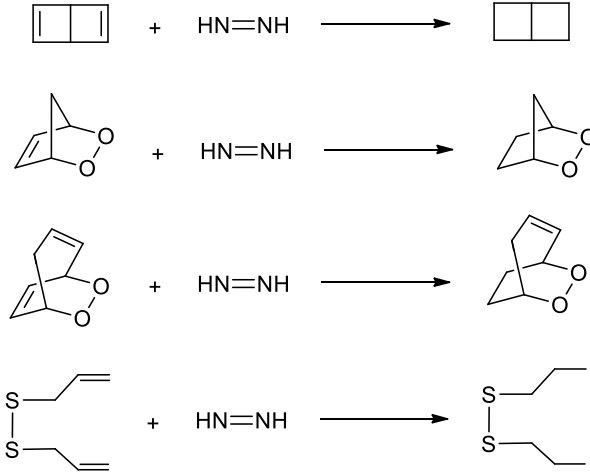
Hidrazin hidrojenasyonu, hidrojen gazı ile yapılan hidrojenasyona göre daha emniyetli bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Hidrazinin Pd, Pt gibi metal yüzeylerinde parçalanması sonucunda azot ve hidrojen gazı oluşur, oluşan hidrojen gazı da hidrojenasyon tepkimesinde kullanılır. Aktif ve selektif olan nanokatalizör, Rh/HAP (hidroksiapatit destekli rodyum)<sup>6</sup> ve Ni-Zr alaşımı<sup>7</sup>, sulu hidrazinden etkin bir şekilde hidrojen gazı oluşturmak için kullanılan katalizörlerdendir. Çeşitli C=C çift bağlarının da flavin katalizörlüğünde hidrazin ve oksijen eşliğinde indirgendiği bilinmektedir.<sup>8</sup> Bu tepkimede flavin türevleri eşliğinde hidrazinin hava oksijeni ile yükseltgenerek diimide dönüştüğü ve indirgenmenin diimid tarafından gerçekleştirildiği önerilmektedir.

Diimid (6) çok kısa ömürlü reaktif bir araürün olup çeşitli yöntemlerle sentezlenebilmektedir. En önemli yöntemlerden birisi hidrazinin oksidasyonudur. Diğer bir yöntem ise potasyum azodikarboksilat tuzunun (7) asetik asit ile muamelesidir (Şema 5).<sup>9</sup>



**Şema 5.** Diimid oluşumu

Diimid alkenleri indirgerken hidrojen atomları alkenlere aynı yönden transfer eder (*cis*-indirgeme). Bu gözlem, tepkime mekanizmasının eşzamanlı (*synchron*) olduğunu göstermektedir. Araştırmalar diimid ile indirgemenin, klasik hidrojenasyona göre, bazı önemli avantajlar sağladığını göstermektedir. Örneğin, gerilimli çift bağlar diimid ile tercihen çok daha hızlı bir şekilde indirgenmektedir<sup>10,11</sup> Hatta diimid çift bağları, organik kimyada bilinen en zayıf oksijen-oksijen bağları<sup>12</sup> ve disülfid bağları<sup>13</sup> eşliğinde dahi indirgenebilmektedir. (Şema 6).

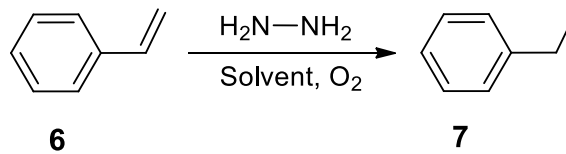


**Şema 6.** Çeşitli çift bağların diimid ile indirgenmesi

Corey ve grubu<sup>14</sup> diimidi bakır tuzları eşliğinde hidrazinin oksijen ile oksidasyonu sonucu elde etmeyi başardı ve bir dizi çift bağın indirgenmesinde başarılı olarak uyguladılar. Çok yakın bir zamanda Chen ve grubu,<sup>15</sup> C=C çift bağlarının 8 ekivalent hidrazin eşliğinde yüksek sıcaklıklarda indirgediğini gösterdiler.

## 2.1 Hidrazin ile yapılan indirgenme tepkimeleri

Ön bilgilerin detaylı bir şekilde verilmesinin nedeni, proje kapsamında yaptığımız çalışmaların diğerlerinden nasıl bir farkı ve avantajı olduğunu göstermektir. İndirgeme tepkimelerinde reaksiyon şartlarını, çözücü ve oksijenin etkisini belirlemek için ilk önce stiren (7) ile çalışmalarımızı yürüttük. Reaksiyon önce 4 ekivalent hidrazin hidrat ile etanol içerisinde, 35 °C'de ve azot atmosferi altında gerçekleştirildi. 24 saat sonra stirenin yalnız %10 oranında etilbenzene indirgendiği ve etilbenzenin %90 civarında reaksiyon ortamında kaldığı belirlendi. (Şema 7, Tablo 1, 1. Deney). Solvent içerisinde çözülmüş oksijenin hidrazini kısmen yükselttiğini ve bunun sonucunda da indirgenmenin olduğu tahmin edilmektedir. Reaksiyon aynı koşullarda havaya açık bir şekilde tekrar edildi ve 24 saat sonra etilbenzenin %71 verimle oluştuğu belirlendi (Tablo 1, 2. Deney). Reaksiyon oksijen gazı atmosferinde yapıldığında, indirgenme ürünü etilbenzenin %99 verimle oluştuğu belirlendi (Tablo 1, 3. Deney). Bu bulgular oksijen varlığında diimid oluştuğunu ve indirgenmenin diimid tarafından gerçekleştirildiğini göstermektedir.



**Şema 7.** Stirenin indirgenmesi

**Tablo 1.** Stirenin hidrazin ile indirgenmesinde reaksiyon atmosferinin ve farklı hidrazinlerin



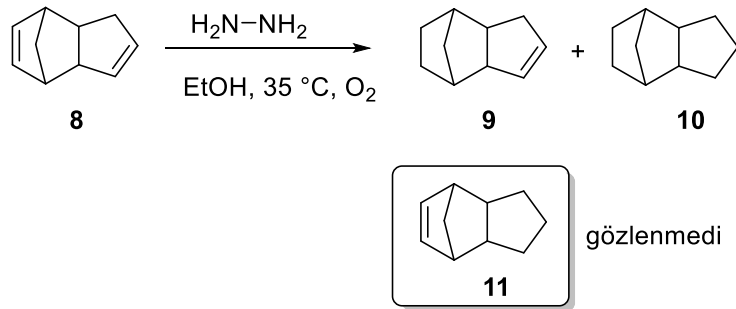
indirgenme etkisinin araştırılması.

Deney	İndirgeyici (4 equiv.)	Çözücü	Sıcaklık	Zaman (h)	Atmosfer	Verim (%)	
1	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	24 h	N <sub>2</sub>	7 (10)	6 (89)
2	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	24 h	hava	7 (71)	6 (28)
3	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	24 h	O <sub>2</sub>	7 (99)	-
4	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	MeOH	35 °C	24 h	O <sub>2</sub>	7 (88)	6 (12)
5	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	THF	35 °C	48 h	O <sub>2</sub>	7 (75)	6 (25)
6	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	DMF	35 °C	24 h	O <sub>2</sub>	7 (75)	6 (25)
7	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·HCl	EtOH	35 °C	24 h	O <sub>2</sub>	7 (9)	6 (91)
8	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> in THF	EtOH	35 °C	24 h	O <sub>2</sub>	7 (69)	6 (31)

Oksijenin önemini belirledikten sonra çözücü etkisi incelendi (Tablo 1). Kullanılan çözücünün çok etkili olduğu belirlendi. Tetrahidrofuran ve dimetilformamid içerisinde yapılan denemelerde 24 saat sonra indirgenmenin tamamlanmadığı belirlendi (5. ve 6. Deney). Etanol içinde yapılan deneyde (3. Deney) indirgenmenin 24 saat sonra tamamlandığı metanolda ise verimin etanole göre biraz daha az (%88, 4. Deney) olduğu belirlendi. Bu çalışmalar sonucunda en uygun solventin etanol olduğu belirlendi.

Ayrıca kullanılan hidrazin tipleri; hidrazin hidrat/etanol, hidrazin.HCl ve hidrazin/THF, de ayrı ayrı denendi. Hidrazin.HCl ile yapılan reaksiyonda 24 saat sonra verimin %9 (7. Deney) susuz hidrazin ile yapılan deneyde ise verimin %67 (8. Deney) olduğu belirlendi. Üç farklı hidrazin ile yapılan indirgemeler sonucunda en yüksek verimin etanol içinde hidrazin hidrat ile gerçekleştiği belirlendi.

İndirgeme koşulları belirlendikten sonra iki farklı çift bağ içeren 3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoinden (**8**) model bileşik olarak alındı. Bu bileşiğin model bileşik olarak alınmasındaki neden farklı gerilimli iki çift bağın aynı molekül içerisinde bulunması ve indirgemede bir regioselektivitenin gözlenip gözlenmeyeceğidir. Bisiklik yapı içerisinde bulunan C=C çift bağı diğerine göre daha gerilimlidir.



**Sema 8. 8 nolu hidrokarbonun indirgenmesi**





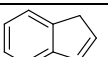
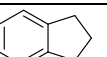


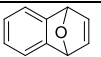
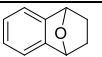
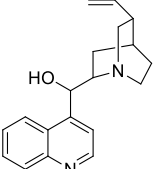
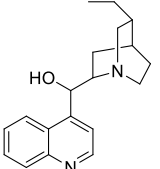
**Tablo 2.** 8 nolu hidrokarbonun hidrazin ile indirgenmesinin optimizasyonu.

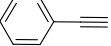


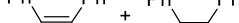
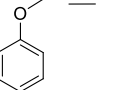
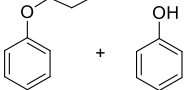
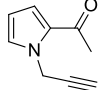

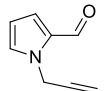
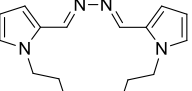
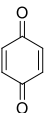
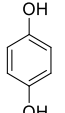
Deney	Hidrazin	Çözücü	Sıcak.	Zaman (h)	Atmosfer	(%) 9 : 10
1	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	24 h	O <sub>2</sub>	94 : 1
2	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	48 h	O <sub>2</sub>	85 : 15
3	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	65 h	O <sub>2</sub>	62 : 38
4	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	72 h	O <sub>2</sub>	52 : 48
5	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	92 h	O <sub>2</sub>	32 : 68
6	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	118 h	O <sub>2</sub>	14 : 86
7	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	137 h	O <sub>2</sub>	13 : 87
8	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	EtOH	35 °C	144 h	O <sub>2</sub>	13 : 87

8 numaralı hidrokarbon etanol içerisinde 4 mol hidrazin hidrat ile oksijen atmosferinde 24 saat tepkimeye sokuldu ve 9 numaralı kısmen indirgenmiş hidrokarbonun %94, tamamen indirgenmiş ürün 10'un ise %1 verimle oluştuğu belirlendi (Tablo 2, 1. Deney). Gözlenen regioselektivite çift bağların farklı geriliminden (açı gerilimi) kaynaklanmaktadır.<sup>16</sup> Tepkime süresi aynı koşullarda 48 saate çıkarıldığı zaman 10 numaralı ürünün %15 verimle oluştuğu gözlemlendi (Tablo 2, 2. Deney). Farklı zamanlarda yapılan deneylerde tamamen indirgenmiş ürünün verimi %87'e çıkarıldı. Bu oran, aynı koşullarda, süre uzatıldığı zaman daha fazla artırılamadı. Bu da tepkime ortamında bulunan hidrazinin tamamen yükseltgenerek ortamda kalmadığını ve ortama hidrazin ilave edildiğinde indirgenmenin devam ettiği gösterdi. (3-8. Deneyler).

İndirgenme tepkimesi için genel koşullar sağlandıktan sonra, tepkimenin diğer sistemlere ne derece uygulanabileceğini belirlemek üzere çeşitli alken ve alkinler etanol içerisinde hidrazin hidrat ile 35 °C de tepkimeye sokuldu. Sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3.** Çeşitli alken ve alkinlerin hidrazin/O<sub>2</sub> ile indirgenmesi.

Deney	Alken veya Alkine	Ürün	Zaman (h)	Dönüşüm (%)	Verim <sup>a</sup> (%)
1			18	100	95
2			52	100	94
3			24	98	>98
4			47	77	76 <sup>17</sup>
5			24	100	>99 <sup>18</sup>
6			25	100	>99 <sup>19</sup>

7			36	100	90
8			70	144	12/86 <sup>b,20</sup>
9			48	100	95/5
10			38	100	>99
11			39	100	98
12			36	80	89 <sup>b</sup>

<sup>a)</sup>Dönüşüm ve verimler GC/MC aracılığı ile belirlendi.

<sup>b)</sup>Verimler tepkimeye giren başlangıç maddesine göre hesaplandı.

İlk etapta sikloheksen, siklooktadien 2,6,6-trimetilbisiklo[3.1.1]hept-2-en, oksabenzonorbornadien ve chinconine gibi alkenler hidrazin ile tepkimeye sokuldu ve 24-52 saat sonra çıkış bileşiğinin tamamen tepkimeye girdiği, indirgenme ürünlerinin yüksek verimlerle oluştuğu belirlendi (Tablo 3, 1. 2. 3. 5. ve 6. Deney). 2,6,6-Trimetilbisiklo-[3.1.1]hept-2-enin indirgenmesi diğerlerine göre daha yavaş gerçekleşti. Fakat, tepkimeye giren bileşiğe göre verim hesaplandığında, verimin burada da oldukça yüksek olduğu belirlendi. Reaksiyon hızının diğer sistemlere göre yavaş olması çift bağ etrafında bulunan grupların sterik engel oluşturmasından kaynaklanmaktadır.

Asetilen türevleri de hidrazin ile oksijen eşliğinde tepkimeye girdiğinde yüksek verimlerde indirgenme ürünlerinin oluştuğu belirlendi. Fenilasetilenin indirgenmesi (7. Deney) 36 saat içerisinde %90 verimle tamamlandı. Fakat, difenilasetilenin indirgenmesi daha yavaştı, 144 saat sonra (8. Deney) çıkış bileşiğinin yalnız %70'i tepkimeye girdi. 1,2-Difeniletan ile 1,2-*cis*-difeniletan 12:86 oranında oluşmaktadır. Prop-2-in-1-il-oksibenzen, fenilasetilene benzer bir şekilde reaktivite göstererek %95 verimle propoksibenzene dönüşmektedir (9. Deney). Fenol, C-O bağının indirgenmesi ile %5 verimle yan ürün olarak oluşmaktadır. 1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-yl)etanon ise ilgili propil türevine kantitatif verimle indirgenmektedir (10. Deney). Fakat ilgili pirolaldehit türevi önce hidrazin ile tepkimeye girmekte olup diazin türevi oluşmaktadır. Daha sonra diazin türevinde bulunan alkin grupları indirgenmektedir (11. Deney). *p*-Benzokinon indirgenerek %89 verimle hidrokinona dönüşmektedir.

Sonuç olarak; çift ve üçlü bağların oksijen varlığında hidrazin ile indirgenmesi detaylı bir şekilde incelendi. İndirgenmenin, hidrazinin oksijen ile yükseltgenmesi sonucu oluşan diimid

tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir. Bu yöntem ılımlı şartlarda ve seçici olarak çift bağları indirgemektedir. Metal katalizörlerle olan indirgenmelerle kıyaslandığı zaman bu yöntemin daha avantajlı bir indirgenme tepkimesi olduğu anlaşılmaktadır.

### 3. Deneyler

**3.1 Hidrojenasyon için genel prosedür:** 5 mL'lik bir balon içinde 1 ekivalent alken veya alkin 1 ml etanol içinde çözünür. Karışıma 4 ekivalent hidrazin monohidrat ilave edilir. Cam balonun boynuna oksijen gazı ile doldurulmuş bir balon takılır ve karışım 35 °C'de uygun bir süre karıştırılır. Reaksiyon GC/MS ile takip edilir. Çıkış bileşiğinin tamamının tepkimeye girmesinden sonra, solvent vakumda uzaklaştırılır ve EtOAc içinde çözünür. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra süzülür ve solvent uzaklaştırılır. Uçucu ürünler izole edilmedi, doğrudan dönüşüm ve verim GC/MS aracılığı ile belirlendi.

**3.2. 1,2,3,4-Tetrahidro-1,4-Epoksinaftalin<sup>18</sup>:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35 (AA'BB'-sisteminin AA'-kısımı, 2H), 7.07 (AA'BB'-sisteminin BB'-kısımı, 2H), 5.32 (dd, *J* = 3.0 and 1.8 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.31 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145.6, 126.5, 118.7, 75.2, 26.6.

**3.3. (1E,2E)-1,2-Bis((1-Propil-1H-Pirol-2-yl)metilene)hidrazin:** Açık oranj viskoz sıvı. Verim %89. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.40 (b, 2H), 6.75 (quasi t, *J* = 2.1, 2H), 6.56 (bs, 2H), 6.11 (dd, *J* = 3.7 ve 2.6 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.75 (h, *J* = 7.2 Hz, 4H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.4, 126.5, 125.9, 116.1, 107.4, 49.2, 23.3, 9.7

**3.4. 1-(1-Propil-1H-pirol-2-yl)etanon:** Kahverengi sıvı, verim %91. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  <sup>1</sup>H NMR 6.96 (dd, *J* = 4.0 and, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (quasi t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 4.0 ve 2.5 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.50 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  188.2, 130.2, 130.1, 120.2, 107.8, 51.4, 27.3, 24.6, 11.0.

### 4. Kaynaklar

1. Mattson, B.; Foster, W.; Greimann, J.; Hoette, T.; Le, N.; Mirich, A.; Wankum, S. Cabri, A.; Reichenbacher, C.; Schwanke, E. *J. Educ. Chem.* **2013**, 613–619 and references therein.
2. Bond, G. *Metal Catalysed Reactions of Hydrocarbons*; Springer: New York, **2005**.



TÜBİTAK

3. Nishimura, S. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, NY, **2001**.
4. (a) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272–3296. (b) *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*; de Vries, J. G., Elsevier, C. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
5. Kollar, L.; Keglevich, G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4257–4302. (b) Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10637–0643.
6. Huang, L.; Luo, P.; Pei, W.; Liu, X.; Wang, Y.; Wang, J.; Xing, W.; Huang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2689–2694.
7. Nozaki, A.; Kamegawa, T.; Ohmichi, T.; Yamashita, H. From *ChemPhysChem.* **2013**, *14*, 2534–2538.
8. Imada, Y.; Kitagawa, T.; Ohno, T.; Iida, H.; Naota, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 32–35.
9. (a) Hunig, S.; Muller, H. R.; Thier, W. *Angew. Chem. Intern. Edit.* **1965**, *4*, 271–380. (b) Miller, E. C. *J. Chem. Educ.* **1965**, *42*, 254–259.
10. Hunig, S.; Muller, H. R. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 215–216.
11. Sutbeyaz, Y.; Secen, H.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2312–2317.
12. Balci, M. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 91–108. (b) Coughlin, D. J.; Brown, R. S.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1533–1539. (b) Adam, W.; Eggelte, H. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3987–3988.
13. Van Tamalen, E. E.; Dewey, R. S.; Lease, M. F.; Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4302–4302.
14. (a) Corey, E. J.; Mock, W. L.; Pasto, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 347–352. (b) Corey, E. J.; Pasto, D. J.; Mock, W. L. *J. Amer. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2957–2958. (c) Trost, B. M.; Schneider, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4430–4433.
15. Chen, H.; Wang, J.; Hong, X.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 758–761.
16. Garbisch, E. W. Jr.; Schildcrout, S. M.; Patterson, D. P.; Sprecher, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2932–2944.
17. Simakova, I. L.; Solkina, Y.; Deliy, I.; Warna, J.; Murzin D. Y. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *356*, 216–224.
18. Mirsadeghi, S.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4340-4345.
19. Wu H.; Hintermann, L. *Synthesis*, **2013** *45*, 888-892.
20. Broggi, J.; Jurcik, V.; Songis, O.; Poater, A.; Cavallo, L.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4588-4591.
21. Goldberg, Y.; Abele, E.; Shymanskaya, M. *Synthetic Commun.* **1991**, *21*, 557-562.

### III. BÖLÜM

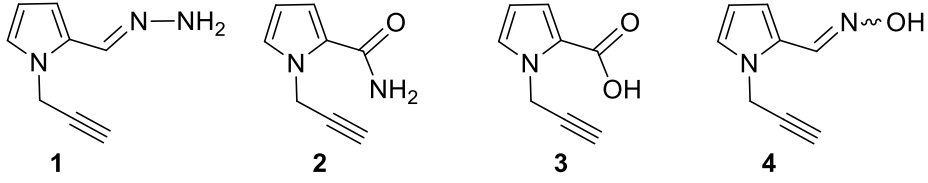
#### Altın Katalizli Oksim-Oksim Düzenlenmesi

##### 1. Giriş

Projenin bu bölümünde azot atomuna propargil grubu bağlı olan pirol ve indol-oksim türevleri altın katalizörlüğünde tepkimeye sokuldu. Bazı sistemlerde halkalaşma tepkimesi gözlenirken bazı sistemlerde ilk kez oksim fonksiyonel grubunun molekül içerisinde bir karbon atomundan başka bir karbon atomuna transfer edildiği belirlendi ki böyle bir tepkime literatürde bilinmemektedir. Bu tepkime oksim-oksim düzenlenmesi olarak adlandırıldı.

Çevresel açıdan oldukça ilgi çekici sentezlerin oluştuğu atom ekonomik ve etkili yöntemlerin geliştirilmesi son dönemlerde oldukça ilgi çeken alanlardandır. Trost ve grubu bu alana önemli katkılar sağlamıştır. Geçiş metallerinin katalitik etkilerini birçok senteze uygulayarak önemli gelişmeler rapor edilmiştir.<sup>1</sup> Özellikle domino reaksiyonlar üzerinden yürüyen benzer düzenlenme reaksiyonları yan ürünlerin azaltılması nedeniyle önemli çalışmalar olarak bilinmektedir.<sup>2</sup> Son yıllarda yapılan bu tür reaksiyonlarda altın katalizörleri oldukça ön plana çıkmaktadır.<sup>3</sup> Kompleks reaksiyonlarda karşılaşılan güçlüklerin üstesinden gelebilmek için altın katalizli reaksiyonlar kurtarıcı olarak ortaya çıkmakta ve nükleofilik katılma,<sup>4</sup> Friedel-Crafts reaksiyonları,<sup>5</sup> C-H bağlarını aktiveleme<sup>6</sup> ve oksidasyon<sup>7</sup> gibi önemli reaksiyonlarda da bu katalizörler kullanılmaktadır.

Yukarıda ifade edilen reaksiyonların yanı sıra, birçok düzenlenme reaksiyonlarında altın katalizörleri kullanılmaktadır. Örneğin, Au(I) katalizörlü basit eninlerin siklizasyonunun, kompleks ve ardışık (domino) reaksiyonların oluşmasına sebep olduğu belirtilmiştir.<sup>8</sup> Hashmi ve grubu ve diğer araştırma grupları AuCl<sub>3</sub> katalizli alkinil epoksitlerin izomerizasyonu sonucunda furan halkasının oluştuğunu rapor etmişlerdir.<sup>9</sup> Buna ilave olarak, literatürde bilinen bir çok düzenlenme reaksiyonlarında altın katalizörleri başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bunlardan bazı önemli örnekler şunlardır: hidroksilalkoksilasyon/Claisen düzenlenmesi üzerinden homoallilik ketonların oluşumu,<sup>10a</sup> propargil/Claisen düzenlenmesi üzerinden homoallenik alkol eldesi,<sup>10b-c</sup> önemli ara ürünlerin eldesi için siklopropil-, siklopropenil-, epoksi-, ve aziridin- bağlı moleküllerin düzenlenmesi,<sup>10d-e</sup> Meyer-Schuster düzenlenmesi,<sup>10f-h</sup> 1,5-dienlerin Cope düzenlenmesi,<sup>10i</sup> Petasis-Ferrier düzenlenmesi,<sup>10j</sup> 1,6-dienlerin düzenlenmesi,<sup>10k</sup> ve pinakol düzenlenmesi<sup>10l</sup>.

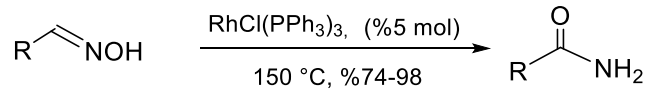


**Şema 1.** Propargil grubu içeren pirol türevleri

Bu proje çerçevesinde grubumuz tarafından propargil-hidrazon **1**<sup>11</sup> ve propargil-amit türevleri **2**<sup>12</sup> üzerinden triazepin(on) ve pirolpirazine türevleri sentezlenmiştir (Şekil 1). Ayrıca, altın katalizli pirol-propargil-karboksilik asit türevlerinin **3**<sup>13</sup> siklizasyonları grubumuz tarafından araştırılmıştır. Çalışmalarımızın devamında oksim grubuna sahip pirol- ve indol-propargil türevlerinin altın katalizli reaksiyonlarının araştırılması tasarlanmıştır. Bu bağlamda, altın katalizli oksim-oksim düzenlenmesi olarak isimlendirdiğimiz literatürde yer almayan bir düzenlenme reaksiyonu keşfedilmiştir.

## 2. Yapılan Çalışmalar

Oksimler elde edilmesi kolay ve organik sentezde önemli rol oynayan ara ürünlerdir. Bu tür ürünler kolaylıkla amit gibi birçok değerli bileşiklere düzenlenirler. Beckmann düzenlenmesi amit eldesi için neredeyse bir yüzyıldır kullanılmaktadır.<sup>14</sup> Bu metot ile Bronsted veya Lewis asitleri ağır koşullarda kullanılmaktadır. Son yıllarda bazı metal katalizörleri bu düzenlenme için kullanılmaktadır.<sup>15</sup> İlk metal-katalizli Beckmann düzenlenmesi Chang ve grubu tarafından rapor edilmiştir.<sup>16</sup> Bu çalışmada yüksek seçiciliğe sahip bir reaksiyon ile (RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) katalizörlüğünde aldoksimlerin amitelere çevrilmesi gerçekleştirilmiştir (Şema 2).

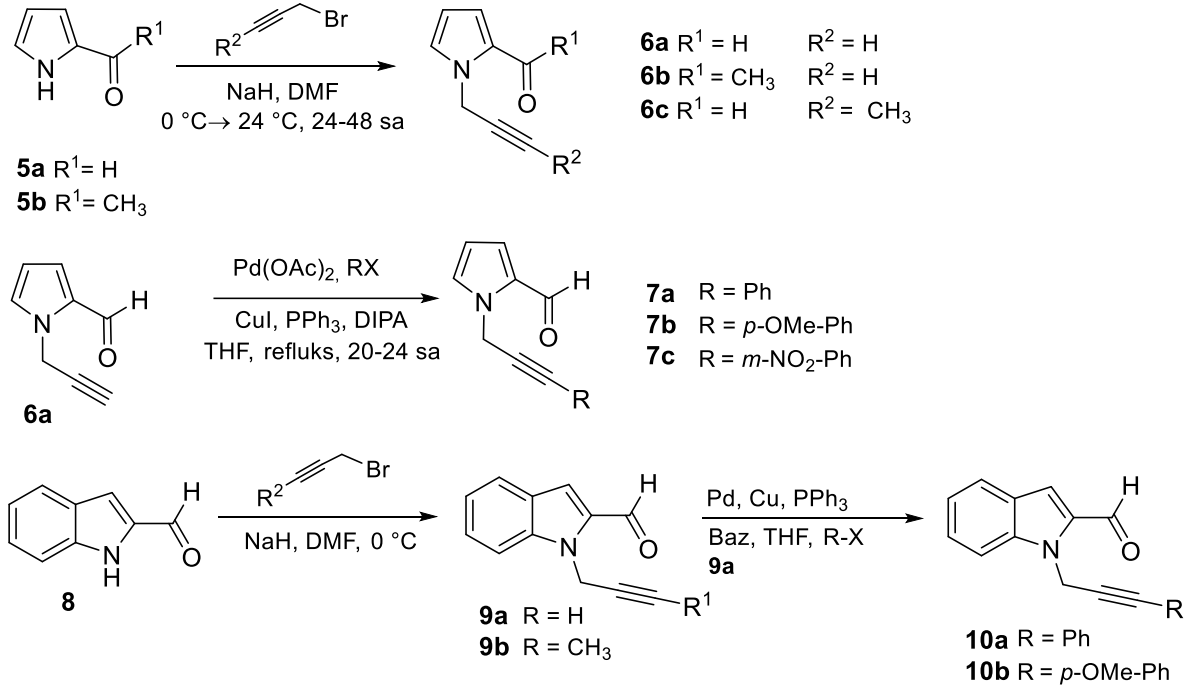


**Şema 2.** Aldoksimin nitrile katalizör ile çevrilmesi

Bu çalışmadan kısa bir süre sonra, iridyum,<sup>17</sup> rutenyum<sup>18</sup> ve palladyum<sup>19</sup> gibi geçiş metalleri bu düzenlenme için kullanılmaya başlandı.<sup>20</sup> Altın katalizli bu tür düzenlenmeler oldukça azdır. Nolan ve grubu<sup>21</sup> Au/Ag katalitik sistemi ile aldoksimlerin amitelere çevrilmesinin iyi verimlerle gerçekleştirildiğini rapor etmiştir. Projemiz çerçevesinde, oksim grubu içeren pirol-, ve indol-propargil türevlerinin altın katalizli reaksiyonları araştırıldı ve sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Oksimler genel olarak hidroksil amin ve aldehit veya ketonların reaksiyonları sonucu elde edilmektedir. Çıkış bileşikleri **6a-c**<sup>11,12</sup> bazik ortamda **5** ve propargil bromürün reaksiyonu ile elde edilmiştir (Şema 3).

İlk aşamada Sonogashira reaksiyonu ile propargil grubunun uç karbon atomuna farklı sübstitüentler takılarak **7a-c** türevleri sentezlendi. İndol türevlerinden **9a,b** ve **10a,b**'nin eldesi için indol-2-karbaldehit **8**<sup>23</sup> kullanıldı.

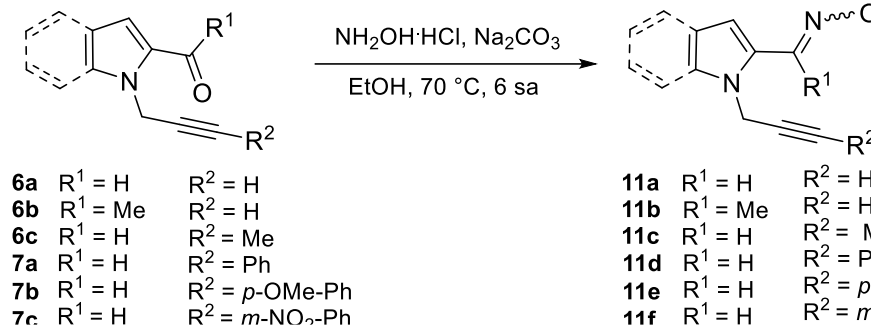


**Şema 3.** Pırol- ve İndol-propargil türevlerinin sentezi

İlgili oksimler, bazik ortamda etanol içerisinde **6**, **7**, **9** ve **10** nolu bileşiklerin hidroksil amin ile reaksiyonu sonucunda sentezlendi (Şema 4).

Oksim türevlerinin NMR verileri, bu türevlerin (E)- ve (Z)-izomerlerinin oluştuğunu göstermektedir. Bazı türevlerin yüksek verimli izomerleri ayrıldı ve ayrı ayrı reaksiyonları yürütüldü. Bazı türevlerin ise izomer karışımları doğrudan tepkimelerde kullanıldı. (E)/(Z) izomer oranları; sentez yöntemleri ve karbonil grubuna bağlı grupların sterik engellerine göre değişmektedir.<sup>24</sup> Oksim izomerlerinde rezonans sinyalleri yaklaşık 0.7 ppm birbirinden farklılık göstermektedir.<sup>24b</sup>





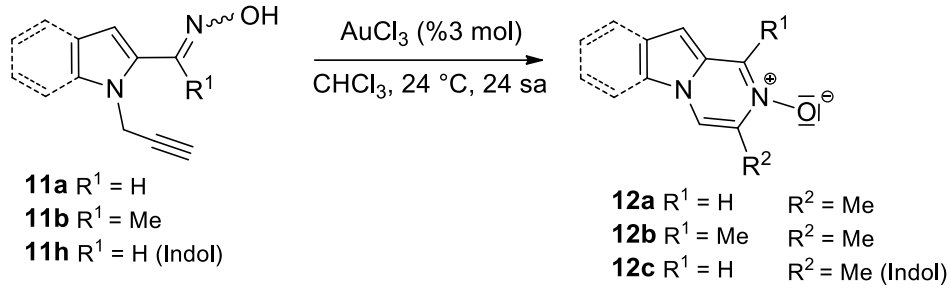
**Şema 4.** Oksim türevlerinin eldesi

Bir sonraki kademede, oksimlerin katalizör eşliğinde kloroform içerisinde ve oda sıcaklığında siklizasyon reaksiyonları araştırıldı. Bu amaç için, propargil oksim türevi **11a** dört farklı katalizör ile tepkimeye sokuldu. CuI eşliğindeki reaksiyonda *ekzo-dig* siklizasyon ürünü **12a** %45 verimle elde edildi (Tablo 1 ve Şema 4). AgOTf ve LnAuCl/AgOTf katalitik reaksiyonlarda **12a** ürünü sırasıyla %82 ve %92 verimlerle elde edildi. Diğer taraftan, AuCl<sub>3</sub> katalizli siklizasyon reaksiyonunda **12a** ürünü %97 verimle oluşmaktadır. Böylece siklizasyon reaksiyonları için optimal şartlar belirlendi.

Katalizör (3 %mol)	%Verim
AuCl <sub>3</sub>	%97
LnAuCl*/ AgOTf	%92
CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OAg	%82
CuI	%45

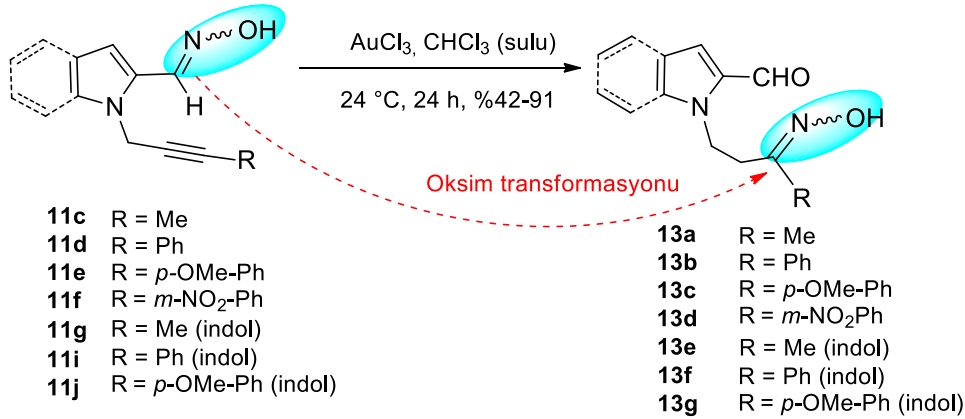
**Tablo 1.** **12a** ürününün farklı katalizörlerle olan reaksiyonundaki verimleri

**11a**'nın siklizasyonu için optimal şartları belirlendikten sonra, bu reaksiyonun substrat etkisi ve kapsamı araştırıldı. Yapılan deneylerden sonra sadece **11a,b** ve **11h**'nin pirazin-N-oksit **12a-c** siklik ürünlere dönüştüğü belirlendi (Şema 5). Oksimlerin konfigürasyonunun reaksiyon üzerine olan etkisini incelemek üzere, **11a**'nın (*E*) ve (*Z*) izomeri safaştırıldı ve ayrı ayrı siklizasyon reaksiyonuna tabi tutuldu. Sonuç olarak, her iki izomerin de **12a** ürününü neredeyse aynı verimle dönüştüğü belirlendi. Bu gözlemden sonra, diğer tepkimelerde oksimlerin izomer karışımları kullanıldı. Pirazin-N-oksit türevlerinin bazıları; antibiyotik aspergillik asit, antimikrobiyal pigment pulcherrimin ve hipolipidemik sentetik ilaç olan acipimox gibi önemli bileşiklerdir.<sup>25</sup>



**Şema 5.** 11a-c ve 11h'in AuCl<sub>3</sub> katalizli reaksiyonları. Pirazin-N-oksitlerin eldesi

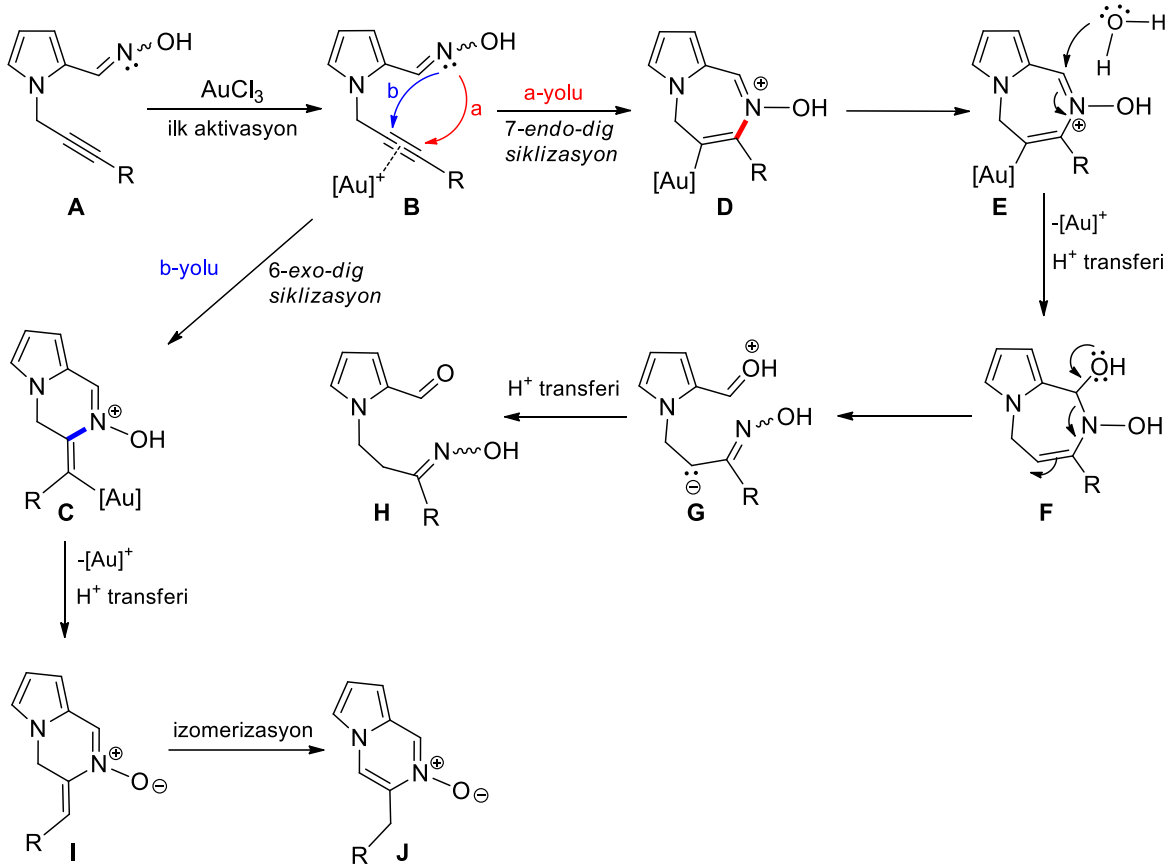
Optimal şartların belirlenmesinden sonra siklizasyon için türevlendirmeler yapıldı. Buradaki amacımız bu tepkimenin ne derece genel bir tepkime olduğunu belirlemektir. Bunun için, **11c-g** ve **11i,j** oksim türevleri belirlenen şartlarda AuCl<sub>3</sub> reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon sonunda beklediğimiz pirazin-N-oksit türevlerinin oluşmadığı belirlendi. Propargil grubunun uç atomunda süstitüent bulunan **11a-c** ve **11i,j** oksim türevlerinin reaksiyon ortamında düzenlendiği ve **13a-g** oksim-oksim düzenlenme ürünlerini verdiği belirlendi (Şema 5). Oluşan ürünlerde de *E*- ve *Z*-oksizomerlerinin varlığı belirlendi. Oluşan ürünlerin yapıları NMR spektrumları aracılığı ile belirlendi.



**Şema 6.** Oksim türevlerinin **11a-c** ve **11i,j** altın katalizli oksim-oksiz düzenlenme reaksiyonu

Oksim grubunun gerçek yerini belirlemek ve düzenlenme ürününün yapısını kesin olarak ortaya koymak için **13b** düzenlenme ürününün 2D-NMR spektrumları analiz edildi. Yapıdaki aldehit grubunun kimyasal kaymasının 9.56 ppm de rezonans olduğu gözlemlendi. Aldehit grubunun gerçek yeri, HMBC analizi ile belirlendi. Buna göre aldehit karbonunun (179.4 ppm) pirol halkasındaki iki protonla korelasyon verdiği belirlendi. Bu sonuçla aldehit grubunun kesin bir şekilde pirol halkasına bağlı olduğu tespit edildi. Öte yandan, imin karbonu (157.0 ppm) 4.64 ve 3.29 ppm de triplet olarak rezonans her iki metilen protonları ile ve benzen halkasının (7.54-7.58 ppm) orto pozisyonundaki her iki proton ile korelasyon verdiği belirlendi. Bu da oksim grubunun benzen ve metilen gruplarına komşu olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Ayrıca, OH grubunun tespit edilmesi için, asetatlama reaksiyonu

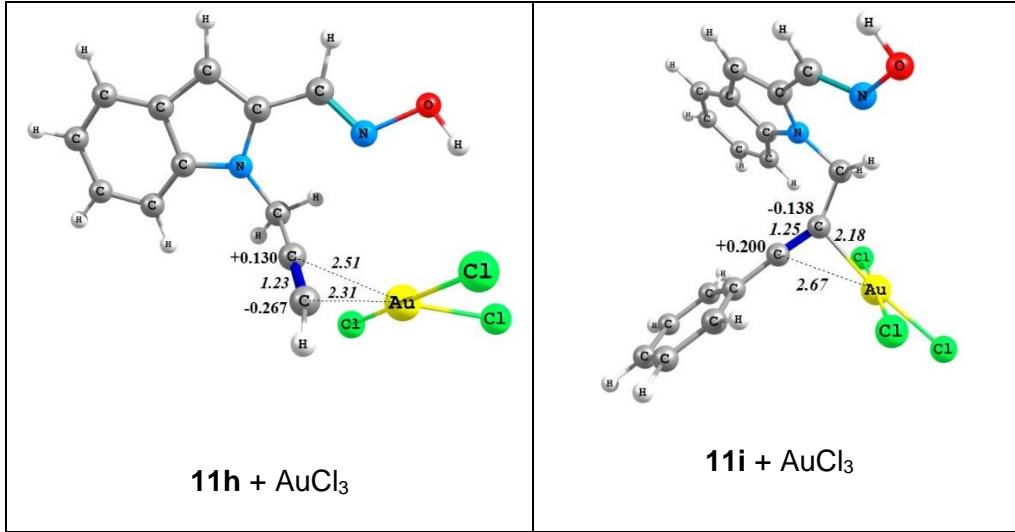




**Şema 9.** Pirazin-N-oksit ve oksim-oksım çevrilmesinin eldesi için altın katalizli molekül içi siklizasyon reaksiyon için önerilen mekanizma

Önerilen katalitik döngüde, birinci basamakta alkin grubu önce AuCl<sub>3</sub> ile aktifleştirilmekte ve **B** ara ürünü oluşmaktadır. Bu ara üründe oksim grubunda bulunan azot atomunun alkin üzerine atak yapması ile **C** ve **D** ara ürünleri oluşmakta, bu ara ürünlerde sonuç ürünler olan **J** ve **H**'ye dönüşmektedir. Propargil grubuna bağlı olan sübstitüentlerin elektronik yapıları nükleofilik atağın türünü belirlemektedir. Bu regioseçici reaksiyonu daha iyi anlamak için bazı teorik hesaplamalar yapıldı. Bu teorik hesaplar ile 7-endo-dig ve 6-exo-dig siklizasyonlarının gerçekleşme şekilleri incelenmiştir.<sup>29</sup> Oksim türevlerinden **11h** ve **11i** ve altın kompleks ürünlerinin geometrik optimizasyon ve frekans hesaplamaları<sup>30</sup> B3LYP<sup>31</sup> metodu ile, 6-31G(d,p) ve LANL2DZ(Au)<sup>32</sup> seviyesinde yapılmıştır. Natural bond orbital (NBO)<sup>33</sup> analizi aynı yöntem ve seviyede yapılmış ve atomlar üzerindeki elektronik yoğunluk belirlenmiştir. Oksim türevlerinden **11h**'nin Au ile kompleksinde, Au'nun alkinin uç karbonuna (C-1) daha yakın olduğu ve pozitif yükün alkinin içerdeki atomu (C-2) üzerinde daha fazla lokalize olduğu belirlenmiştir. Böylece oksim grubunun azot atomu kolaylıkla ve seçici olarak C-2 atomuna atak edecek ve böylece pirazin-N-oksit türevi **12c** oluşacaktır (Şekil 2). Öte taraftan, alkin grubunun C-1 atomu fenil grubu ile sübstitüe olduğunda AuCl<sub>3</sub>-**11h** kompleksinde altın grubunun C-2 atomu ile daha iyi bir etkileşim gösterdiği ve bağ

uzunluğunun daha kısa olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçla, C-1 atomunda pozitif yükün daha çok lokalize olduğu belirlenmiştir. Pozitif yük C-1 üzerinde daha fazla olduğu için oksim grubunun azot atomu C-1 atomuna atak etmeyi tercih etmekte ve bunun sonucunda 7-*endo-dig* ara ürünü **D** oluşmaktadır. Bu ara üründe düzenlenme için anahtar basamaktır. Reaksiyon sonucu, molekül içi yedi-üyel bir ara ürün, **E** üzerinden oksim grubunun bir atomdan başka bir atoma transferini sağlamaktadır.



**Şekil 2.** Geometrisi optimize edilmiş **11h**+AuCl<sub>3</sub> ve **11i**+AuCl<sub>3</sub> kompleksleri; NBO yükleri ve Au-karbon atomları arasındaki bağ uzunlukları (Å).

Sonuç olarak; bu çalışma çerçevesinde pirol- ve indol-propargil-oksime türevlerinin Au(III) katalizörlüğünde reaksiyonları incelenmiştir. Terminal alkinler 6-*exo-dig* siklizasyonu üzerinden pirazin-N-oksit türevlerine dönüşmektedir. Bu sayede literatürde bulunmayan N-oksit türevleri için uygun bir yöntem bulunmuştur. Bunun dışında, sübstitüe alkin türevlerinin katalitik reaksiyonları tamamen farklı bir rota çizmiştir. Bu farklı reaksiyon yolunda pirazin halkası yerine yedi üyel bir ara ürünün olduğu tahmin edilmekte ve bu ara ürün üzerinden bir düzenlenme reaksiyonu ile sonuçlandığı gözlemlenmiştir. Bu düzenlenme reaksiyonu sonucunda oksim grubu bir karbon atomundan başka bir karbon atomuna transfer edilmiştir. Bu düzenlenme reaksiyonu tarafından **oksim-oksim düzenlenmesi** olarak isimlendirilmiş olup, bu türdeki bir düzenlenme reaksiyonu ilk kez tarafımızdan literatüre kazandırılmıştır.

### 3. Deneyler

**3.1. Etil-1H-indol-2-karboksilat (5).** 100 mL balonda karışan 3g (18.61 mmol) indol-2-kaboksilik asitin (1) kuru etanol çözeltisine (50 mL) 1 mL sülfirik asit ilave edilir. Çözelti 78 °C'de 18 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında çözücü uçurularak, karışım EtOAc ve

NaHCO<sub>3</sub> ile ekstrakte edilir. Organik fazlar birleştirilerek MgSO<sub>4</sub> ile kurutulup, çözücü uzaklaştırmak suretiyle 3.31 g (%94) **5** numaralı ürün elde edilir. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (s, 1H, H-1), 7.69 (dd, *J*<sub>4,5</sub>= 8.0, *J*<sub>4,6</sub>=0.8 Hz, 1H, H-4), 7.43 (dd, *J*<sub>7,6</sub>= 8.3, *J*<sub>7,5</sub>= 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.32 (ddd, *J*<sub>6,7</sub>=8.3, *J*<sub>6,5</sub>=7.0, *J*<sub>6,4</sub>=0.8 Hz, 1H, H-6), 7.24 (dd, *J*<sub>3,1</sub>= 2.0, *J*<sub>3,4</sub>=0.8 Hz, 1H, H-3), 7.15 (ddd, *J*<sub>5,4</sub>= 8.0, *J*<sub>5,6</sub>=7.0, *J*<sub>5,7</sub>=0.9 Hz, 1H, H-5), 4.42 (q, *J*<sub>9,10</sub>= 7.2 Hz, 2H, H-9), 1.42 (t, *J*<sub>10,9</sub>= 7.2 Hz, 3H, H-10). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.6, 134.4, 133.5, 124.9, 122.8, 120.1, 118.3, 109.4, 106.3, 58.6, 11.9. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3290, 3274, 2923, 1698, 1613, 1518, 1481, 1455, 1433, 1410, 1377, 1351, 1317, 1262, 1249, 1190, 1161, 1139, 1119, 1092, 1027, 1013, 984, 934, 869, 853, 818, 758, 740, 687, 642, 579

**3.2. 1*H*-pirol-2-karbaldehit (5a).** Kuru eter içerisinde 34.25 g POCl<sub>3</sub> ve DMF çözülür ve bu çözeltiliye buz banyosunda iken damla damla pirol damlatılır. Reaksiyon 24 saat karıştırıldıktan sonra, çözeltili doygun NaHCO<sub>3</sub> ile pH=7 oluncaya kadar reaksiyon durdurulur. Daha sonra, karışım etil asetat ile ekstrakte edilir (3 × 250). Karışım MgSO<sub>4</sub> yardımıyla kurutulur ve düşük basınçta çözücü uçurulur. Son olarak, kolon kromatografisi ile (3:1 hekzan/etil asetat) saflaştırılıp iğne şeklinde renksiz kristaller halinde elde edilir. e.n. 44-45 °C. <sup>[1]</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.47 (br s, 1H, -NH), 9.51 (d, *J* = 1.0, 1H, -CH), 7.18 (br s, 1H, H-3), 7.01 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 3.8 Hz, *J*<sub>5,3</sub> = 2.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, H-5), 6.35 (ddd, *J*<sub>4,5</sub> = 3.8 Hz, *J*<sub>4,3</sub> = 2.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H-4); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.4, 132.8, 126.9, 121.8, 111.3.

**3.3. 1-(1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-il)etanon (5b).** Kuru eter (100 mL) içerisinde çözülmüş ve karıştırılan 16.2 g POCl<sub>3</sub> (0.1 mol) ve 10.44 g (0.12 mol) dimetil asetamid (DMA) çözeltilisine 0 °C'de damla damla 10.0 g pirol (0.15 mol) ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 16 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen reaksiyon karışımı yukarıda belirtildiği gibi ekstrakte edilerek asetil ürünü **5b**'yi verir. (6.98 g, %63).<sup>1</sup>

**3.4. 1*H*-indol-2-ilmethanol (6).**<sup>5</sup> Kuru THF içerisinde 3.4 g (17.97 mmol) etil-1*H*-indol-2-karboksilat (**5**) çözülür ve çözeltili buz banyosu yardımı ile soğutulur. Üzerine 1.37 g (36 mmol) LiAlH<sub>4</sub> gaz çıkışı kontrol edilerek ilave edilir. Bütün LiAlH<sub>4</sub> ilave edildikten sonra reaksiyon buz banyosunda ilave 1 sa daha karıştırılır. Ardından buz banyosu kaldırılarak oda sıcaklığında 1 saat daha karıştırılır. Ardından reaksiyonun tamamlandığı İTK ile anlaşıldıktan sonra reaksiyon doygun NH<sub>4</sub>Cl çözeltilisi ile sonlandırılarak EtOAc (3 × 25mL) ile ekstrakte edilir. Organik fazlar birleştirilerek tuzlu su çözeltilisi ile tekrar yıkandıktan sonra organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılarak 1*H*-indol-2-ilmethanol (**6**) (2.54, %96) beyaz bir katı olarak elde edilir. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (s, 1H, H-1), 7.50 (bd, *J*<sub>4,5</sub>= 7.8 Hz, 1H, H-4), 7.23 (bd, *J*<sub>7,6</sub>= 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.11 (ddd, *J*<sub>6,7</sub>= 8.0, *J*<sub>6,5</sub>=7.1, *J*<sub>6,4</sub>=1.2 Hz, 1H, H-6), 7.03 (ddd, *J*<sub>5,4</sub>= 7.8, *J*<sub>5,6</sub>=7.1, *J*<sub>5,7</sub>=1.0 Hz, 1H, H-5), 6.31 (d, *J*<sub>3,4</sub>= 0.8 Hz, 1H, H-

3), 4.69 (s, 2H, H-8). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6, 136.4, 128.0, 122.2, 120.7, 120.0, 111.1, 100.6, 58.5. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3392, 3374, 3238, 1455, 1416, 1338, 1289, 1136, 1055, 1006, 977, 848, 790, 774, 742, 735, 649, 630, 620, 607, 580, 538.

**3.5. 1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karbaldehit (6a).** DMF (70 mL) içerisinde çözülmüş 10.0 g 1H-pirol-2-karbaldehit (**5a**) çözeltisine (0.105 mol), buz banyosu sıcaklığında yavaşça 4.08 g NaH (0.17 mol) ilave edilir. Ekleme işlemi bittikten sonra reaksiyon karışımı 30 dk karıştırılır ve üzerine dikkatli bir şekilde damla damla 16.2 g propargil bromür (0.14 mol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 24-48 sa arası karıştırılır. Daha sonra etil asetat (3 ×150 mL) ile ekstrakte edilen katı, silika jel üzerinden kolon kromatografisi yöntemiyle çözücü olarak hekzan/etil asetat (3:1) kullanılarak ayrıştırılır ve 1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karbaldehit (**6a**) açık turuncu renkte elde edilir. (9.94 g, %71).<sup>2</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, -CHO), 7.25 (bs, 1H, H-5), 6.95 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.27 (dd, *J*<sub>4,5</sub> = 4.0 ve *J*<sub>4,3</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-4), 5.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C≡CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.5, 131.0, 130.3, 124.9, 110.1, 77.4, 74.3, 38.1.

**3.6. 1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)etanon (6b).** DMF (75 mL) içerisinde çözülmüş 6.98 g **5b** çözeltisine, 2.53 g NaH (%60, 0.11 mol) 1 saatin üzerinde bir süreyle eklenir. Oluşan karışım 0 °C' de yarım saat karıştırılır ve reaksiyon kabına 10.21 g propargil bromür çözeltisi (%80 ksilen içinde, 0.086 mol) yarım saat boyunca damla damla eklenir. Reaksiyon karışımı 16 saat boyunca karıştırılır, ve üzerine su (50 mL) eklendikten sonra etil asetat ile ekstrakte edilir (4 x 25 mL). MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücü uçurulur. Oluşan ürün silika jel kullanılarak kolon kromatografisiyle ayrıştırılır ve ürün **6b** turuncu-sarı bir sıvı olarak elde edilir. (6.45 g, İzole verim: %69; Ham verim: %80).<sup>3</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.4 ve *J*<sub>5,3</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-5), 6.92 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 ve *J*<sub>3,5</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-3), 6.12 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-4), 5.15 (d, *J*<sub>6,8</sub> = 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (t, *J*<sub>8,6</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-8); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.6, 129.0, 128.2, 119.5, 107.6, 77.2, 72.9, 37.8, 26.1.

**3.7.1-(Büt-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karbaldehit (6c).** DMF (10 mL) içerisinde çözülmüş 0.700 g 1H-pirol-2-karbaldehit (**5a**) (7.4 mmol) çözeltisine, buz banyosu sıcaklığında yavaşça 0.262 g NaH (10.9 mmol) ilave edilir. Ekleme bittikten sonra, reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca karıştırılır ve üzerine 1.21 g 1-bromobüt-2-in (9.1 mmol) dikkatlice ve damla damla eklenir. Reaksiyon karışımı 24 sa boyunca oda sıcaklığında karıştırılır ve etil asetat (3 × 20 mL) yardımı ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik fazlar su ve tuzlu su ile yıkanır ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Daha sonra çözücünün düşük basınçta uçurulması ile elde edilen ham ürün, silika jel üzerinden kolon kromatografisiyle çözücü olarak hekzan/etil asetat (3:1) kullanılmasıyla saflaştırılır ve 1-(büt-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karbaldehit (**6c**) sarı bir sıvı olarak

elde edilir (0.664 g, %61). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.5 (bt,  $J = 1.5$  Hz, 1H, CHO), 7.26 (bs, 1H, H-3), 6.93 (dt,  $J = 4.0$  ve  $J = 1.5$  Hz, H-5), 6.24 (ddd,  $J = 4.0$ ,  $J = 2.6$  ve  $J = 1.1$  Hz, 1H, H-4), 5.12-5.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.84 (bs, 1H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.4, 131, 130.3, 124.7, 109.7, 82.3, 72.8, 38.6, 3.5; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1653, 1527, 1479, 1403, 1337, 1313, 1281, 1217, 1069, 1028, 741, 605; **HRMS** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan [M+H]<sup>+</sup> 148,07624. Bulunan 148.07571.

**3.8. 1H-indol-2-karboksaldehit (2).**<sup>2</sup> 2.46 g (16.7 mmol) 1H-indol-2-ilmethanolün (6) 50 mL asetondaki çözeltisine 4 Å moleküler sieve eklenir. Üzerine 14.52 g (167 mmol) MnO<sub>2</sub> ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 1 gece karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra silika jel üzerinden reaksiyon karışımı süzülüp ve silika diklorometan ile yıkanarak ilgili madde elde edilir. Organik çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 1H-indol-2-karboksaldehit (2) (2.26 g, %93) beyaz bir katı olarak elde edilir, e.n.: 75-76 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.85 (s, 1H, H-8), 9.00 (s, 1H, H-1), 7.76 (d,  $J_{4,5} = 8.1$  Hz, 1H, H-4), 7.48 – 7.37 (m, 2H, H-7, H-6), 7.29 (d,  $J_{3,4} = 1.2$  Hz, 1H, H-3), 7.19 (ddd,  $J_{5,4} = 8.1$ ,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{5,7} = 1.1$  Hz, 1H, H-5). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.1, 138.0, 136.0, 127.4, 123.4, 121.3, 114.9, 112.5. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3675, 2988, 2900, 1651, 1526, 1393, 1340, 1251, 1230, 1066, 897, 821, 741, 612

**3.9. 1-Prop-2-inil-1H-indol-2-karbaldehit (7).**<sup>6</sup> 2.64 g (18.18 mmol) 1H-indol-2-karboksaldehit (2) 20 mL kuru DMF içerisinde çözülür ve oluşan çözelti buz banyosu ile soğutulur. Üzerine azar azar 0.48 g (20 mmol) NaH çıkan H<sub>2</sub> gazını gözeterek 30 dk içerisinde ilave edilir. Oluşan heterojen karışım ilave 30 dk daha buz banyosu kaldırılarak oda sıcaklığında karıştırılır. Ardından 2.4 ml (21.8 mmol) propargil bromür 10 mL DMF içerisinde çözülerek bu karışım üzerine şırınga ile yavaş yavaş ilave edilir ve 6 sa karıştırılır. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından karışım EtOAc ve doygun NaCl çözeltisiyle ekstrakte edilir (30 × 6). Organik fazlar birleştirilip MgSO<sub>4</sub> ile muamele edildikten sonra çözücüsü uzaklaştırılır. 1-prop-2-inil-1H-indol-2-karbaldehit (7) izole edilir (2.56 g, %97). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H, H-8), 7.68 (dt,  $J_{4,5} = 8.0$ ,  $J_{4,6, 4,3} = 0.9$  Hz, 1H, H-4), 7.47 (dd,  $J_{7,6} = 8.4$ ,  $J_{7,5} = 1.0$  Hz, 1H, H-7), 7.40 (ddd,  $J_{6,7} = 8.4$ ,  $J_{6,5} = 7.0$ ,  $J_{6,4} = 0.9$  Hz, 1H, H-6), 7.22 (d,  $J_{3,4} = 0.9$  Hz, 1H, H-3), 7.15 (ddd,  $J_{5,4} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 7.0$ ,  $J_{5,7} = 1.0$  Hz, 1H, H-5), 5.39 (d,  $J_{9,11} = 2.5$  Hz, 2H, H-9), 2.20 (t,  $J_{11,9} = 2.5$  Hz, 1H, H-11). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.6, 140.1, 134.5, 127.4, 126.6, 123.5, 121.5, 118.7, 110.8, 78.2, 72.5, 33.9. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3237, 2923, 2851, 1661, 1609, 1520, 1478, 1461, 1428, 1409, 1378, 1352, 1339, 1311, 1253, 1235, 1162, 1123, 1110, 1017, 997, 985, 943, 894, 854, 839, 768, 757, 728, 691, 625, 597, 586, 568



**3.10. 1-But-2-inil-1*H*-indol-2-karbaldehit (9a).** 1.45 g (10 mmol) 1-prop-2-inil-1*H*-indol-2-karbaldehit (7) kuru DMF içerisinde çözülür. Üzerine 0.312 g NaH yavaş yavaş 30 dk süresince eklenir. Ekleme işlemi bittikten sonra 0.96 mL (11 mmol) propargil bromür 5 mL kuru DMF ile çözülerek şırınga yardımı ile reaksiyon ortamına yavaş yavaş eklenir. Elde edilen karışım 4 sa boyunca karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında doygun NaCl çözeltisi ve EtOAc ile ekstrakte edilir (6 × 50 mL). Organik fazlar birleştirilir ve çözücü MgSO<sub>4</sub> ile muamele edildikten sonra uzaklaştırılır. 1-but-2-inil-1*H*-indol-2-karbaldehit (9a) elde edilir. E.N: 80-81 °C. Elde edilen ham ürün hekzan/EtOAc (3:1) karışımı ile silika jel üzerinden saflaştırılır ve ürün sarı bir katı olarak elde edilir (%55.8 izole verim). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (s, 1H, H-8), 7.75 (bd,  $J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4), 7.55 (bd,  $J_{7,6} = 8.3$  Hz, 1H, H-7), 7.46 (ddd,  $J_{6,7} = 8.3$ ,  $J_{6,5} = 6.8$  ve  $J_{6,4} = 1.0$  Hz, 1H, H-6), 7.28 (bs, 1H, H-3), 7.21 (ddd,  $J_{5,4} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 6.8$ ,  $J_{5,7} = 0.7$  Hz, 1H, H-5), 5.39 (q,  $J_{9,11} = 2.4$  Hz, 1H, H-9), 1.75 (t,  $J_{11,9} = 2.4$  Hz, 1H, H-11). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.68, 140.18, 134.61, 127.18, 126.62, 123.45, 121.32, 118.34, 111.06, 80.24, 77.34, 77.02, 76.71, 73.66, 34.32, 3.54. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2290, 2851, 1661, 1610, 1520, 1478, 1457, 1424, 1411, 1370, 1344, 1313, 1258, 1239, 1188, 1163, 1135, 1124, 1110, 1016, 994, 938, 893, 837, 818, 763, 739, 729, 620, 594, 583, 563. **HRMS** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 198,0928. Bulunan: 198,09134.

**3.11. Sonogahshira Kenetlenme Reaksiyonu için Genel Prosedür.** 0.02 mmol Cul (3.8 mg), 0.02 mmol Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.5 mg), 0.05 mmol of PPh<sub>3</sub> (13.1 mg) iki boyunlu reaksiyon balonuna konur. Reaksiyon ortamı azot gazı altına alınır. Bir başka kaptaki 1.97 mmol N-propargil süstitüe alkin türevi, 2.18 mmol aril halojenür ve 1 mL DİPA 20 mL kuru THF ile çözülür. Hazırlanan ikinci karışım birinci kabın içine bir septum içerisinde şırınga yardımı ile ilave edilerek kenetlenme reaksiyonu başlatılır. Reaksiyon İTK ile takip edilir. Başlangıç bileşiğinin bitmesinin sonrasında 0.1 N HCl ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik fazlar birleştirilerek tuzlu su ile muamele edilir. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırılır. Ham ürün silika jel üzerinden hekzan-EtOAc (3:1) ile saflaştırılır.

**3.12. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1*H*-indol-2-karbaldehit.<sup>7</sup>** Sarı renkli katı, e.n.: 77-78 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (s, 1H, H-8), 7.75 (dt,  $J_{4,5} = 8.0$ ,  $J_{4,6,4,3} = 0.9$  Hz, 1H, H-4), 7.62 (dd,  $J_{7,6} = 8.4$ ,  $J_{7,5} = 0.9$  Hz, 1H, H-7), 7.46 (ddd,  $J_{6,7} = 8.4$ ,  $J_{6,5} = 7.0$ ,  $J_{6,4} = 0.9$  Hz, 1H, H-6), 7.34 (dd,  $J_{12,13} = 7.6$ ,  $J_{12,14} = 2.0$  Hz, 2H, H-12), 7.28 (d,  $J_{3,4} = 0.9$  Hz, 1H, H-3), 7.26 – 7.19 (m, 4H), 5.66 (s, 2H, H-9). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.7, 140.3, 134.6, 131.8, 128.4, 128.2, 127.3, 126.7, 123.5, 122.4, 121.5, 118.6, 111.1, 84.2, 83.7, 34.8. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2917, 2849, 1663, 1612, 1523, 1479, 1459, 1426, 1416, 1346, 1313, 1251, 1164, 1149, 1127, 1112, 1017, 997, 91, 896, 845, 800, 749, 731, 691, 677, 621, 595, 584. **HRMS** C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 260,1061. Bulunan: 260,10699.

**3.13. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (7a).** Açık kahverengi katı, erime noktası 58-60 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.59 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, CHO), 7.40-7.38 (m, 2H, arom.), 7.31 (br s, 1H, H-5), 7.30 - 7.19 (m, 3H, arom.), 6.92 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.23 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-4), 5.43 (s, 1H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.5, 131.7, 131.1, 130.4, 128.7, 128.3, 124.9, 122.1, 110.0, 86.0, 82.6, 38.9; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1648, 1637, 1474, 1401, 1355, 1316, 1219, 1075, 1030, 759, 691; **HRMS** C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 210.09189. Bulunan: 210.09248.

**3.14. 1-[3-(4-Metoksifenil)prop-2-in-1-il]-1*H*-pirol-2-karbaldehit (7b).** Açık sarı katı (1.22 g, %75 izole verim, ham verim %81), erime noktası 69-71 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.43 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, -CHO), 7.25 - 7.22 (m, 3H, 2 arom. ve H-5), 6.82 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.14 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-4), 5.25 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.4, 159.8, 133.1, 131.0, 130.3, 124.8, 114.1, 113.8, 109.8, 86.0, 81.2, 55.1, 38.9; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2928, 1604, 1508, 1465, 1298, 1244, 1172, 1075, 1027, 939, 829, 723, 604, 534; **HRMS** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 240.10191. Bulunan: 240.1037.

**3.15. 1-[3-(3-Nitrofenil)prop-2-in-1-il]-1*H*-pirol-2-karbaldehit (7c).** Açık sarı toz (0.733 g, %42 izole verim), erime noktası 107-108 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.59 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, CHO), 8.26 (bt, *J* = 1.8 Hz, 1H, arom.), 8.17 (bd, *J* = 8.3 Hz, 1H, 1H, arom.), 7.73 (bt *J* = 8.3 Hz 1H, arom.), 7.50 (br t, *J* = 8.0, 1H, H-?), 7.28 (bs, 1H, H-5), 7.00 (ddd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.1, *J*<sub>3,5</sub> = 1.9 ve *J*<sub>3,CHO</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-3), 6.32 (ddd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.1, *J*<sub>4,5</sub> = 2.8 ve *J* = 0.7 Hz, 1H, H-4), 5.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.6, 148.0, 137.4, 131.1, 130.4, 129.4, 126.6, 125.0, 123.9, 123.4, 110.3, 85.7, 83.1, 38.7; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1648, 1526, 1473, 1401, 1369, 1348, 1311, 1216, 1073, 904, 874, 805, 770, 732, 671, 606, 522; **HRMS** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M-H]<sup>-</sup> için hesaplanan: 253.06132. Bulunan: 253.06194.

**3.16. 1-Prop-2-inil-1*H*-indol-2-karbaldehit (9a).** Kuru DMF (20 mL) içerisinde çözülmüş 2.64 g 1*H*-indol-2-karbaldehit (**8**)<sup>4</sup> (18.2 mmol) çözeltisi karıştırılırken, 0.48 g katı NaH (20 mmol) azar azar eklenir. Bir süre sonra, H<sub>2</sub> gazı çıkışı tamamlandıktan sonra kuru DMF ile 1:3 oranında seyreltilen 2.4 mL propargil bromür (toluen içerisinde kütlece %80, 21.8 mmol) 30 dakika boyunca süspansiyon halindeki çözeltiye eklenir. Reaksiyon bittiğinde (6 sa), 100 mL su eklenir ve etil asetat (3 × 30 mL) ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik fazlar tuzlu su ve su ile yıkanır ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözücünün uçurulması ile **9a** açık sarı katı olarak elde edilir, erime noktası 101-103 °C, (Lit. e.n. 137-138 °C). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H, H-8), 7.68 (dt, *J*<sub>4,5</sub> = 8.0 ve *J*<sub>4,6</sub> = *J*<sub>4,3</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-4), 7.47 (dd, *J*<sub>7,6</sub> = 8.4 ve *J*<sub>7,5</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-7), 7.40 (ddd, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4, *J*<sub>6,5</sub> = 7.0 ve *J*<sub>6,4</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.22 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-3), 7.15 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 8.0, *J*<sub>5,6</sub> = 7.0 ve *J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-5), 5.39 (d, *J* = 2.5 Hz,

2H, CH<sub>2</sub>), 2.20 (t,  $J_1 = 2.5$  Hz, 1H, C≡CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.6, 140.1, 134.5, 127.4, 126.6, 123.5, 121.5, 118.7, 110.8, 78.2, 72.5, 33.9. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3237, 2923, 2851, 1661, 1478, 1461, 1162, 1123, 1110, 757, 728. HRMS C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 184.0777. Bulunan: 184.07569.

**3.17. 1-Büt-2-inil-1H-indol-2-karbaldehit (9b).** Kuru DMF içerisinde çözülmüş 1.45 g indol-2-karbaldehit (10 mmol) çözeltisine 0.312 g NaH 30 dakika süreyle eklenir. Ekleme işlemi bittikten sonra, kuru DMF (5 mL) içerisinde çözülmüş 0.96 mL 1-bromobüt-2-in (11 mmol) çözeltisi reaksiyon ortamına yavaşça eklenir ve 4 sa boyunca karıştırılır. Sonra, su (50 mL) eklenir ve oluşan çözelti etil asetat (3 × 50 mL) ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik fazlar tuzlu su ile yıkanır ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Düşük basınçta çözücünün uçurulmasıyla ham ürün elde edilir (1.87 g, %95). Daha sonra silika jel ile kolon kromatografisi (3:1 hekzan/etil asetat) yardımıyla hedeflenen ürün **9b** açık sarı katı olarak elde edilir (1.10 g, %56) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/n-hekzan'dan, e.n. 80-81 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (s, 1H, CHO), 7.75 (bd,  $J_{4,5} = 8.1$  Hz, 1H, H-4), 7.55 (bd,  $J_{7,6} = 8.3$  Hz, 1H, H-7), 7.46 (ddd,  $J_{6,7} = 8.3$   $J_{6,5} = 6.8$  ve  $J_{6,4} = 1.0$  Hz, 1H, H-6), 7.28 (bs, 1H, H-3), 7.21 (ddd,  $J_{5,4} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 6.8$  ve  $J_{5,7} = 0.7$  Hz, 1H, H-5), 5.39 (q,  $J_{9,11} = 2.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.75 (t,  $J_{11,9} = 2.4$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.7, 140.2, 134.6, 127.2, 126.6, 123.5, 121.3, 118.3, 111.1, 80.2, 73.7, 34.3, 3.5. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2920, 2851, 1661, 1610, 1478, 1344, 1135, 739. HRMS C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 198.0928. Bulunan: 198.09134.

**3.18. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1H-indol-2-karbaldehit (10a).** 0.360 g 1-Prop-2-inil-1H-indol-2-karbaldehit (**9a**) (1.97 mmol) iyodobenzen ile yukarıda bahsedildiği gibi (Sonogashira Kenetlenmesi) reaksiyona sokulur. Ham ürün silika jel kullanılarak kolon kromatografisinden hekzan/etil asetat (3:1) ile saflaştırılarak **10a** ürünü elde edilir. n-hekzan/etil asetatтан açık sarı iğne şeklinde kristaller (440 mg, %86), erime noktası 77-78 °C.<sup>4</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (s, 1H, CHO), 7.75 (dt,  $J_{4,5} = 8.0$  ve  $J_{4,6} = J_{4,3} = 0.9$  Hz, 1H, H-4), 7.62 (dd,  $J_{7,6} = 8.4$  ve  $J_{7,5} = 0.9$  Hz, 1H, H-7), 7.46 (ddd,  $J_{6,7} = 8.4$ ,  $J_{6,5} = 7.0$  ve  $J_{6,4} = 0.9$  Hz, 1H, H-6), 7.35 – 7.33 (m, 2H, arom.), 7.28 (d,  $J_{3,4} = 0.9$  Hz, 1H, H-3), 7.26 – 7.19 (m, 4H, arom.), 5.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.7, 140.3, 134.6, 131.8, 128.4, 128.2, 127.3, 126.7, 123.5, 122.4, 121.5, 118.6, 111.1, 84.2, 83.7, 34.8. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2917, 2849, 1663, 1523, 1459, 1346, 1149, 1127, 731. HRMS C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 260.1061: Bulunan: 260.10699.

**3.19. 1-[3-(4-Metoksifenil)prop-2-inil]-1H-indol-2-karbaldehit (10b).**<sup>5</sup> 0.366 g 1-Prop-2-inil-1H-indol-2-karbaldehit (**9a**) (2 mmol), 4-iyodoanisol ile yukarıda bahsedildiği gibi reaksiyona sokulur (Sonogashira Kenetlenmesi). Ham Ham ürün silika jel kullanılarak kolon kromatografisinden hekzan/etil asetat (3:1) ile saflaştırılarak **10b** ürünü elde edilir. n-

hekzan/etil asetatтан kar tanesi şeklinde açık sarı kristaller (505 mg, %87), e.n. 73-74 °C, (Lit. e.n. 72 °C).<sup>5</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.82 (s, 1H), 7.67 (dd, *J*<sub>4,5</sub> = 8.0, *J*<sub>4,6</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.55 (dd, *J*<sub>7,6</sub> = 8.4, *J*<sub>7,5</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.38 (ddd, *J*<sub>6,7</sub> = 8.4, *J*<sub>6,5</sub> = 7.0 ve *J*<sub>6,4</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.21 – 7.19 (m, 3H, H-3 ve 2 arom.), 7.13 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 8.0, *J*<sub>5,6</sub> = 7.0 ve *J*<sub>5,7</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.69 – 6.67 (m, 2H, arom.), 5.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.7, 159.7, 140.3, 134.6, 133.3, 127.3, 126.7, 123.5, 121.4, 118.5, 114.5, 113.8, 111.2, 84.1, 82.3, 55.3, 34.8. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2915, 1662, 1605, 1568, 1509, 1250, 844. HRMS C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 290.1227. Bulunan: 290.11756.

**3.20. Oksim türevleri için genel prosedür.** 10 mmol aldehit türevi 20 mL EtOH ile çözülür. Aynı bir balon içerisinde 10 mL EtOH ile 11.64 mmol (750 mg) NH<sub>2</sub>OH·HCl ve 5.8 mmol (616 mg) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözülür. Önceden hazırlanan aldehit türevi çözeltisi bu balona eklenir. Ardından oluşan karışım 78 °C'de kaynatılır. Reaksiyon süreleri (2-8 sa) İTK ile takip edilerek reaksiyon sonlandırılır. EtOH uzaklaştırılır. Üzerine 50 mL su ilave edilerek EtOAc ile (3 × 50 mL) ekstraksiyon yapılır ve organik fazlar birleştirilerek bir kezde tuzlu su ile muamele edilir. Ardından organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen ham ürün silika jel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

**3.21. 1-Prop-2-inil-1*H*-pirol-2-karbaldehit oksim (11a).** 0.5 g 1-Prop-2-inil-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**6a**) (3.76 mmol), NH<sub>2</sub>OH·HCl ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile yukarıda bahsedildiği gibi reaksiyona sokulur ve oksimin *E*- ve *Z*- izomerlerinden oluşan karışım açık sarı katı olarak elde edilir (*E*-izomer 0.356 g, %64 ve *Z*-izomer 0.089 g, %16. Oran oksim karışımının <sup>1</sup>H NMR spektrumundan hesaplanmıştır). <sup>1</sup>H NMR (*E*-izomer) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (bs, 1H, OH) 8.11 (s, 1H, CH=N), 6.99 (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.9 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-5), 6.45 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.21 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.9 Hz, 1H, H-4), 5.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.43 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.2, 125.8, 124.4, 115.7, 109.2, 78.2, 73.7, 38.4; <sup>1</sup>H NMR (*Z*-izomer) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (bs, 1H, OH), 7.56 (s, 1H, -CH=N), 7.37 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.9 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3), 6.87 (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.5 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-5), 6.28 (dd, *J*<sub>4,5</sub> = 2.5 Hz, *J*<sub>3,4</sub> = 3.9 Hz, 1H, H-4), 4.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.48 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.6, 124.6, 122.4, 119.7, 109.6, 77.2, 74.6, 37.0; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3225, 1730, 1630, 1047, 1295, 1244, 1078, 933, 818, 725, 665, 504; HRMS C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 149.07094. Bulunan: 149.0721

**3.22. (*E*)-1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-il)etanon oksim (11b).** Etanol (10 mL) içerisinde çözülmüş 0.5 g 1-(1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-il)etanon (3.4 mmol) çözeltisi, NH<sub>2</sub>OH·HCl (6.0 mmol) ve NaOAc (7.0 mmol) ile yukarıda bahsedildiği gibi 24 saatlik bir reaksiyona sokulur. Oluşan ekstraksiyon ve çözücü uçurma işlemleri sonrası, oluşan katı

silika jel ile kolon kromatografisi (3:2 n-hekzan/etil asetat) ile saflaştırılır ve istenen oksim izomeri **11b** tek olarak elde edilir (0.328 g, %60). Açık sarı katı, (*E*-izomer) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.4 (bs, 1H, OH), 6.71 (bt, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-5), 6.47 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.6 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-3), 6.21 (bdd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.8 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-4), 4.94 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (bs, 1H, C≡CH). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3280, 1611, 1430, 1325, 1264, 1221, 1090, 985, 919, 732, 639; **HRMS** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 163,08714. Bulunan: 163.08655.

**3.23. (*E/Z*)-1-(Büt-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-karbaldehit oksim (11c).** 0.3 g 1-(büt-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (2.04 mmol), yukarıda bahsedildiği gibi NH<sub>2</sub>OH·HCl ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile reaksiyona sokulur ve reaksiyondan *E*- ve *Z*- izomerleri açık sarı katı olarak elde edilir (0.316 g). (*E*-izomer 0.268 g, %81 and *Z*-izomer 0.048 g, %15). Oran oksim karışımının <sup>1</sup>H NMR spektrumundan elde edilmiştir). **<sup>1</sup>H NMR** (*E*-izomer) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.3 (bs, 1H, OH), 8.13 (s, 1H, -CH=N), 6.99 (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.8 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-5), 6.47 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.19 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-4), 4.55 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.85 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.1, 125.7, 124.3, 115.1, 108.8, 81.7, 73.5, 38.7, 3.5; **<sup>1</sup>H NMR** (*Z*-izomer) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (s, 1H, CH=N), 7.36 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.9 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3), 6.86 (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.6 Hz, *J*<sub>5,3</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-5), 6.26 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-4), 4.75 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 1.84 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.8, 124.5, 122.3, 119.3, 109.1, 82.4, 72.9, 37.5, 3.5; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3154, 1470, 1432, 1294, 1205, 1076, 1024, 948, 900, 834, 716, 489, 419; **HRMS** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 163,08714. Bulunan: 163.08622.

**3.24. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit oksim (11d).** 0.848 g 1-(3-fenil)prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit oksim (**7a**) (4.05 mmol), yukarıda bahsedildiği gibi NH<sub>2</sub>OH·HCl ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile reaksiyona sokulur ve oksimin (**11d**) *E*- ve *Z*- izomerleri, açık sarı katı olarak elde edilir (*E*-izomer 0.540 g, %60 ve *Z*-izomer 0.294 g, %32 Oran oksim karışımının <sup>1</sup>H NMR spektrumundan elde edilmiştir). (*E*-izomer) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.2 (bs, 1H, OH) 8.16 (s, 1H, -CH=N), 7.49 - 7.42 (m, 2H, arom.), 7.33 - 7.30 (m, 3H, arom.), 7.09 (bdd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.8 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-5), 6.49 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.7 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.23 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-4), 5.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); (*Z*-izomer) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (s, 1H, CH=N), 7.49 - 7.42 (m, 2H, arom.), 7.39 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.8 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3), 7.33 - 7.30 (m, 3H, arom.), 6.95 (bdd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.8 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-5), 6.29 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.8 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-4), 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); *E*- ve *Z*-izomerleri **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.3, 135.7 131.8 (2C), 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 125.8, 124.6 (2C), 124.5, 122.3, 121.9, 119.6, 109.4, 109.0, 115.5, 86.0, 85.5, 83.4, 82.5, 39.2, 37.9; IR (ATR,

cm<sup>-1</sup>) 3250, 2844, 1637, 1479, 1405, 1328, 1289, 1227, 1128, 1075, 924, 846; HRMS C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 225.10224. Bulunan: 225.10320.

**3.25. 1-[3-(4-Metoksifenil)prop-2-inil]-1*H*-pirol-2-karbaldehit oksim (11e).** 0.5 g 1-[3-(4-Metoksifenil)prop-2-inil]-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**7b**) (2.08 mmol), yukarıda bahsedildiği gibi NH<sub>2</sub>OH·HCl ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile reaksiyona sokulur ve oksimin (**11e**) *E*- ve *Z*- izomerleri açık sarı katı olarak elde edilir (*E*-izomer 0.349 g, %66 ve *Z*-izomer 0.113 g, %25). Oran oksim karışımının <sup>1</sup>H NMR spektrumundan elde edilmiştir. (*E*-izomer) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (s, 1H, CH=N), 7.68 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, arom.), 7.08 (bdd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.8 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-5), 6.83 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, arom.), 6.47 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.8 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.21 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-4), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (*Z*-izomer) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H, CH=N), 7.38 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, arom.), 7.40 (br dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.9 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-5), 6.94 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.7 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.8, 1H, H-3), 6.28 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.7 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.9 Hz, 1H, H-4), 4.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); *E*- ve *Z*-izomer <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, aseton-*d*<sub>6</sub>) δ 162.0, 161.9, 143.7, 136.9, 134.91, 134.88, 127.2, 127.1, 125.6, 125.2, 120.0, 116.3, 116.0, 115.95, 115.91, 115.9, 110.5, 110.2, 86.6, 86.2, 84.9, 84.5, 56.6, 40.3, 39.0, 31.6; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2928, 1604, 1508, 1465, 1289, 1244, 1172, 1075, 1027, 939, 829, 723, 604, 534; HRMS C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 255.11335. Bulunan 255.1155.

**3.26. 1-[3-(3-Nitrofenil)prop-2-inil]-1*H*-pirol-2-karbaldehit oksim (11f).** 0.733 g 1-[3-(3-nitrophenyl)prop-2-inil]-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**7c**) (2.87 mmol), yukarıda bahsedildiği gibi NH<sub>2</sub>OH·HCl ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile reaksiyona sokulur ve oksimin (**11f**) *E*- ve *Z*- izomerleri açık sarı katı olarak elde edilir. (*E*-izomer 0.533 g, %69 ve *Z*-izomer 0.162 g, %21). Oran oksim karışımının <sup>1</sup>H NMR spektrumundan elde edilmiştir. (*E*-izomer) <sup>1</sup>H NMR (*E*-izomer) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (bs, 1H, -CH=N), 8.17 (m, 1H, arom.), 8.12 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.02 (bs, 1H, H-5), 6.45 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.7 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3), 6.23 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.7 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-4), 5.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); (*Z*-izomer) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (bs, 1H, CH=N), 8.18 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (br s, 1H, H-5), 7.01 (bs, 1H, H-3), 6.34 (bt *J* = 3.0 Hz 1H, H-4), 5.07 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, aseton-*d*<sub>6</sub>) δ 150.2, 143.7, 139.4, 139.4, 136.7, 132.0, 131.9, 128.0, 127.9, 127.5, 127.4, 126.5, 126.0, 125.7, 125.4, 125.2, 125.1, 120.6, 116.3, 110.8 (2C), 89.4, 88.6, 84.3, 83.7, 40.3, 38.9; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3080, 1646, 1527, 1451, 1390, 1346, 1099, 932, 899, 871, 834, 784, 734, 670, 531, 408; HRMS C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 270.08732. Bulunan: 270.0900.

**3.27. (*E/Z*)-1-(1-Prop-2-inil-1*H*-indol-2-il)etanon oksim (11g).** Etanol (20 mL) içerisinde çözülmüş 2.13 g aldehit çözeltisi, (11.63 mmol), yukarıda bahsedildiği gibi 750 mg NH<sub>2</sub>OH·HCl (11.64 mmol) ve 616 mg susuz Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.8 mmol) ile reaksiyona sokulur ve

yukarıda bahsedildiği gibi 4 sa karıştırılır. Düşük basınçta çözücünün uçurulmasıyla oksimin (**11g**) *E*- ve *Z*- izomerleri elde edilir. <sup>1</sup>H NMR spektrum analizi, oksim karışımının (%93) 5:1 oranında *E*- ve *Z*- izomerlerinden oluştuğunu göstermektedir. *E*-izomeri silika jel ile kolon kromatografisi (3:1 hekzan/etil asetat) ile saflaştırılır. Açık sarı katı, e.n. 92-94 °C. *E*-izomer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (s, 1H, H-8), 7.54 (bd, *J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.36 (dd, *J*<sub>7,6</sub> = 8.3 Hz, ve *J*<sub>7,5</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-7), 7.25 (ddd, *J*<sub>6,7</sub> = 8.3, *J*<sub>6,5</sub> = 7.1 ve *J*<sub>6,4</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.07 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 8.0, *J*<sub>5,6</sub> = 7.1 ve *J*<sub>5,7</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-5), 6.67 (bs, 1H, H-3), 5.21 (d, *J*<sub>9,11</sub> = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.19 (t, *J*<sub>11,9</sub> = 2.5 Hz, 1H, C≡CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.2, 139.0, 130.3, 127.6, 124.3, 121.7, 120.7, 109.9, 109.4, 78.7, 72.1, 34.7. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3383, 3253, 1609, 1456, 1163, 1150, 950, 938, 750. HRMS C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 199.0855. Bulunan: 199.08659.

**3.28. 1-Büt-2-inil-1*H*-indol-2-karbaldehit oksim (11h).** Etanol (20 mL) içerisinde çözülmüş 1.97 g metilpropargil aldehit (**9b**) (10.0 mmol) çözeltisi, yukarıda bahsedildiği gibi 644 mg NH<sub>2</sub>OH·HCl (10.0 mmol) ve 530 mg susuz Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 mmol) ile reaksiyona sokulur ve 6 sa karıştırılır. Düşük basınçta çözücünün uçurulmasıyla oksimin (**11h**) *E*- ve *Z*- izomerleri elde edilir. <sup>1</sup>H NMR spektrum analizi, oksim karışımının (1.98 g, %93) 9:4 oranında *E*- ve *Z*- izomerlerinden oluştuğunu göstermektedir. *E*-izomeri silika jel ile kolon kromatografisi (3:1 hekzan/etil asetat) ile saflaştırılır. Açık sarı katı, e.n. 115-117 °C. *E*-izomer (İzole verim %66). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (s, 1H, H-8), 7.62 (bd, *J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.46 (bd, *J*<sub>7,6</sub> = 8.2 Hz, 1H, H-7), 7.32 (ddd, *J*<sub>6,7</sub> = 8.2, *J*<sub>6,5</sub> = 7.2, ve *J*<sub>6,4</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.14 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 8.0, *J*<sub>5,6</sub> = 7.2, ve *J*<sub>5,7</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-5), 6.74 (s, 1H, H-3), 5.26 (q, <sup>5</sup>*J* = 2.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.76 (t, <sup>5</sup>*J* = 2.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.0, 138.9, 130.3, 127.5, 124.0, 121.5, 120.5, 110.1, 108.6, 80.1, 74.0, 34.9, 29.7. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3200, 2953, 2921, 1456, 947, 803, 737, 639. HRMS C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 213.1046. Bulunan: 213.10224.

**3.29. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1*H*-indol-2-karbaldehit oksim (11i).** Etanol (30 mL) içerisinde çözülmüş 0.9 g aldehit **10a** (3.47 mmol) çözeltisi, yukarıda bahsedildiği gibi 224 mg NH<sub>2</sub>OH·HCl (3.47 mmol) ve 183 mg susuz Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.74 mmol) ile reaksiyona sokulur ve 4 sa karıştırılır. Düşük basınçta çözücünün uçurulmasıyla oksimin (**11i**) (917 mg, %96) *E*- ve *Z*- izomerleri 84/16 oranında elde edilir. *E*-izomeri silika jel içeren kolon kromatografisi (3:1 hekzan/etil asetat) ile saflaştırılır. Açık sarı katı, (505 mg, %53), e.n. 126-128 °C. *E*-Oksim: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (s, 1H, H-8), 8.02 (bs, 1H, OH), 7.61 (bd, *J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.50 (bd, *J*<sub>7,6</sub> = 8.2 Hz, 1H, H-7), 7.35 (dd, *J*<sub>13,14</sub> = 7.5 ve *J*<sub>13,15</sub> = 2.0 Hz, 2H, H-13), 7.30 (ddd, *J*<sub>6,7</sub> = 8.2, *J*<sub>6,5</sub> = 7.1 ve *J*<sub>6,4</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.25 – 7.18 (m, 3H, H-14 ve H-15), 7.14 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 8.0, *J*<sub>5,6</sub> = 7.1, ve *J*<sub>5,7</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-5), 6.76 (s, 1H, H-3), 5.47 (s, 2H, H-9). <sup>13</sup>C

**NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.1, 139.1, 131.8, 130.4, 128.4, 128.2, 127.6, 124.1, 122.5, 121.5, 120.6, 110.1, 109.0, 84.1, 77.0, 35.5. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3305, 3054, 1441, 1313, 1254, 957, 750. **HRMS** C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 275.1229. Bulunan: 275.11789.

**3.30. 1-[3-(4-Metoksifenil)prop-2-inil]-1H-indol-2-karbaldehit oksim (11j).** Etanol (20 mL) içerisinde çözölen 0.349 metoksifenilpropargil aldehit **10b** (1.21 mmol) çözeltisi, yukarıda bahsedildiği gibi 80 mg NH<sub>2</sub>OH·HCl (1.24 mmol) ve 65 mg susuz Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.62 mmol) ile reaksiyona sokulur ve 4 sa karıştırılır. Düşük basınçta çözücünün uçurulmasıyla oksimin (**11j**) (302 mg, %97) *E*- ve *Z*- izomerleri 87/13 oranında elde edilmiştir. *E*-izomeri silika jel ile kolon kromatografisi (3:1 hekzan/etil asetat) ile saflaştırılır. Açık sarı katı (164 mg, %45), e.n. 132-134 °C. *E*-Oksim: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.29 (s, 1H, H-8), 7.63 (bd, *J*<sub>4,5</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4), 7.55 (bd, *J*<sub>7,6</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7), 7.33 (ddd, *J*<sub>6,7</sub> = 7.9, *J*<sub>6,5</sub> = 7.5, ve *J*<sub>6,4</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.30 (bd, *J*<sub>13,14</sub> = 9.0 Hz, 2H, H-13), 7.15 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 7.9, *J*<sub>5,6</sub> = 7.5, ve *J*<sub>5,7</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.78 (d, *J*<sub>14,13</sub> = 9.0 Hz, 2H, H-14), 6.76 (s, 1H, H-3), 5.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.7, 143.9, 139.0, 133.4, 130.6, 127.7, 124.1, 121.6, 120.7, 114.6, 113.9, 110.2, 108.5, 84.2, 82.8, 55.3, 35.5. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3250, 2922, 2852, 1598, 1455, 1246, 1170, 742. **HRMS** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 305.1345. Bulunan: 305.12845.

**3.31. 3-Metilpirazino[1,2-a]indol 2-oksit (8).** 140 mg (0.7 mmol) (*E/Z*)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-2-karbaldehit oksim (**4**) bileşiği 10 mL CHCl<sub>3</sub> içerisinde çözölür. Üzerine 6 mg AuCl<sub>3</sub> (%3 mmol) katalizörü ilave edilir. Oda sıcaklığında 4 sa karıştırılır. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile anlaşıldıktan sonra çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen ürün silika jel üzerinden EtOAc:EtOH (90:10) ile temizlenir. Çözücü uzaklaştırılır ve 3-metilpirazino[1,2-a]indol 2-oksit (**8**) kahverengi bir katı olarak elde edilir (%26, izole verim). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.48 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.8, 129.8, 128.7, 123.9, 122.4, 121.5, 117.6, 110.1, 100.0, 94.2, 83.0, 29.7. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3056, 2919, 2849, 1704, 1660, 1613, 1543, 1466, 1455, 1374, 1315, 1246, 1176, 1150, 1017, 843, 742, 671, 643, 602, 577, 561, 551. **HRMS** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 199,0862. Bulunan: 199,08659.

**3.32. Oksim-Oksim Düzenlenme Reaksiyonları için Genel Prosedür.** 0.6 mmol (*E/Z*)-indol-2-karbaldehit oksim bileşiği (**10a-c**) 15 mL CHCl<sub>3</sub> içerisinde çözölür. Üzerine %3 mmol HAuCl<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O ilave edilir. Bu karışım reaksiyon süresince karıştırılır (48-72 sa). Başlangıç maddesinin bitmesi ile reaksiyon sonlandırılır. Ardından çözücü uzaklaştırılarak ham ürün elde edilir. Elde edilen ürün Hekzan-EtOAc ile silika üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılarak (*E/Z*) karışımı elde edilir.



**3.33. 1-[(3E/Z)-3-(Hidroksimino)butil]-1H-indol-2-karbaldehit (12a).** Kahverengi katı karışım, 30 mg, %22 verim. %63.5 E-izomer, %36.5 Z-izomer. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.87 (s, 1H, H-8), 7.73 (bd,  $J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4), 7.51 (bd,  $J_{7,6} = 8.3$  Hz, 1H, H-7), 7.43 (ddd,  $J_{6,7} = 8.3$ ,  $J_{6,5} = 7.0$ , ve  $J_{6,4} = 1.2$  Hz, 1H, H-6), 7.29 (d,  $J_{3,4} = 0.6$  Hz, 1H, H-3), 7.18 (ddd,  $J_{5,4} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 7.0$  ve  $J_{5,7} = 0.9$  Hz, 1H, H-5), 4.78 (dd,  $J_{9,12} = 7.2$ ,  $J_{9a,9b} = 7.0$  Hz, 1H, H-9), 2.96 (t,  $J_{12,9} = 7.2$  Hz, 1H, H-12), 2.15 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.5, 182.5, 140.1, 135.2, 127.2, 126.4, 123.4, 121.2, 118.5, 110.7, 43.9, 39.6, 30.3. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3267, 2919, 2849, 1708, 1664, 1611, 1518, 1461, 1412, 1354, 1315, 1259, 1162, 1127, 1112, 1078, 1014, 962, 845, 797, 737, 648, 588. HRMS C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 231,1170. Bulunan: 231,1128.

**3.34. 1-[(3Z/E)-3-(Hidroksiimino)-3-fenilpropil]-1H-indol-2-karbaldehit (12b).** Kahverengi katı karışım, 26 mg, %22 verim. %75 E-izomer, %25 Z-izomer. E-izomer; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (s, 1H, H-8), 7.72 – 7.66 (m, 3H, H-4 ve H-13), 7.59 (dd,  $J_{7-5} = 8.4$  ve  $J_{7-6} = 0.8$  Hz, 1H, H-7), 7.42 (ddd,  $J_{6,7} = 8.4$ ,  $J_{6,5} = 7.0$  ve  $J_{6,4} = 1.2$  Hz, 1H, H-6), 7.38 – 7.33 (m, 3H, H-14 ve H-15), 7.24 (d,  $J_{3,4} = 0.5$  Hz, 1H, H-3), 7.17 (ddd,  $J_{5,4} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 7.0$  ve  $J_{5,7} = 0.8$  Hz, 1H, H-5), 4.86 (t,  $J_{9,10} = 7.8$  Hz, 1H, H-9), 3.30 (t,  $J_{10,9} = 7.8$  Hz, 1H, H-10). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.6, 157.0, 140.4, 135.1, 131.8, 129.4, 128.5, 128.2, 127.2, 126.4, 126.2, 123.3, 121.1, 118.2, 110.9, 41.3, 27.8. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3283, 3054, 2920, 1643, 1519, 1489, 1456, 1441, 1405, 1339, 1313, 1163, 1136, 1110, 1074, 1027, 955, 861, 789, 748, 689, 643, 604, 576. HRMS C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 293,1309. Bulunan: 293,12845.

**3.35. 1-[(3Z)-3-(Hidroksiimino)-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-indol-2-karbaldehit (12c).** Kahverengi katı, 36 mg, %19 verim. Z-izomer; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.86 (s, 1H, H-8), 7.71 (bd,  $J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4), 7.67 (bd,  $J_{7,6} = 8.5$  Hz, 1H, H-7), 7.51 (d,  $J_{13,14} = 8.9$  Hz, 2H, H-13), 7.39 (ddd,  $J_{6,7} = 8.5$ ,  $J_{6,5} = 6.8$  ve  $J_{6,4} = 1.1$  Hz, 1H, H-6), 7.25 (d,  $J_{3,4} = 0.6$  Hz, 1H, H-3), 7.17 (ddd,  $J_{5,4} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 6.8$ , ve  $J_{5,7} = 1.0$  Hz, 1H, H-5), 6.91 (d,  $J_{14,13} = 8.9$  Hz, 2H, H-14), 4.78 – 4.69 (quasitriplet,  $J_{9,10} = 7.6$  Hz, 2H, H-9), 3.83 (s, 3H, H-16), 3.10 – 2.96 (quasitriplet,  $J_{10,9} = 7.6$  Hz, 2H, H-10). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.5, 182.6, 163.7, 140.2, 135.3, 130.4, 129.7, 127.2, 126.4, 123.42, 121.2, 118.5, 113.8, 110.9, 55.5, 38.9, 29.7. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3300, 2918, 2849, 1667, 1599, 1574, 1509, 1463, 1416, 1354, 1304, 1250, 1167, 1113, 1027, 917, 833, 741, 701, 590. HRMS C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 323,1435. Bulunan: 323,13902.

**3.36. 1-[3E/Z-(Hidroksiimino)bütül]-1H-pirol-2-karbaldehit (13a).** CHCl<sub>3</sub> (2 mL) içerisinde çözülmüş 100 mg **11c** (0.62 mmol), 2.0 mg AuCl<sub>3</sub> ile yukarıda bahsedildiği gibi reaksiyona sokulmuştur. Oluşan katı, silika jel içeren kısa bir kolon (5:1, 3:1 ve 2:1

hekzan/etil asetat) ile *E/Z* izomerlerine ayrılmıştır. Daha sonra, izomerler kolon kromatografisi ile (5:1, 3:1 ve 2:1 hekzan/etil asetat) saflaştırılmıştır. Koyu kahverengi sıvı (60 mg, %54). *E*-izomer (41.4 mg %37) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.51 (s, 1H, CHO), 8.2 – 8.8 (bs, 1H, OH), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.22 – 6.17 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.5, 155.8, 131.8, 131.2, 125.4, 125.4, 110.0, 46.4, 37.5, 14.1. *Z*-izomer (18.6 mg %16). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.53 (s, 1H, CHO), 8.58 (s, 1H, CH=N), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.22 – 6.17 (m, 1H), 4.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.5, 156.3, 131.9, 131.2, 125.4, 109.9, 45.2, 31.4, 20.8. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3253, 1636, 1479, 1401, 1364, 1321, 1080, 1054, 950, 745; HRMS C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 181,09770. Bulunan: 181.09817.

**3.37. 1-[(3*E/Z*)-3-(Hidroksiimino)-3-fenilpropil]-1*H*-pirol-2-karbaldehit (13b).** CHCl<sub>3</sub> (5 mL) içerisinde çözülmüş 449 mg **11c** (2.0 mmol), 20 mg AuCl<sub>3</sub> ile yukarıda bahsedildiği gibi reaksiyona sokulmuştur. Oluşan katı, silika jel içeren kısa bir kolon (3:1 hekzan/etil asetat) ile **13b**'nin *E/Z* izomerlerine ayrılmıştır. Açık sarı katı. *E*-izomer (412 mg %85). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.56 (bs, 1H, CHO), 7.58–7.54 (m, 2H), 7.36–7.34 (m, 3H), 6.91–6.89 (m, 2H), 6.15 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.8 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-4), 4.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.4, 157.0, 134.9, 131.9, 131.2, 129.6, 128.6, 126.2, 125.1, 109.8, 45.6, 29.0; *Z*-izomer (15 mg, %3). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.52 (s, 1H, CHO), 7.53–7.50 (m, 2H), 7.43–7.39 (m, 3H), 6.95–6.92 (m, 2H), 6.19 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-3), 4.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.09 (7.1 Hz). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3063, 1659, 1480, 1403, 1362, 1321, 1213, 1068, 1026, 937, 743, 681, 609, 466; HRMS C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 243,11335

**3.38. 1-[(3*E/Z*)-3-(Hidroksiimino)-3-(4-metoksifenil)propil]-1*H*-pirol-2-karbaldehit (13c).** CHCl<sub>3</sub> (5 mL) içerisinde çözülmüş 228 mg **11c** (2.0 mmol), 8 mg AuCl<sub>3</sub> ile yukarıda bahsedildiği gibi reaksiyona sokulmuştur. Oluşan katı, silika jel içeren kısa bir kolon (3:1 hekzan/etil asetat) ile **13c**'nin *E/Z* izomerlerine ayrılmıştır. Açık sarı katı. *E*-izomer (95 mg %39). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (s, 1H, CHO), 7.55-7.51 (m, 2H, arom.), 6.94 - 6.88 (m, 4H, 2 arom. H-3 ve H-5), 6.15 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-4), 4.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.3, 160.5, 156.1, 133.0, 131.9, 127.7, 127.5, 125.4, 113.9, 109.5, 55.4, 45.7, 28.8. *Z*-izomer (91 mg %37). δ 9.53 (s, 1H, CHO), 7.91-7.89 (m, 2H, arom.), 7.14 (bs, 1H, H-5), 6.92-6.88 (m, 3H, 2 arom. H-3), 6.18 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-4), 4.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.3, 163.7, 131.1, 131.0, 130.4, 129.6, 127.3, 113.7, 109.8, 55.2, 44.3, 39.3. IR (ATR,

cm<sup>-1</sup>) 3200, 2838, 1654, 1598, 1512, 1402, 1364, 1320, 1249, 1169, 1077, 1027, 832, 745, 594; **HRMS** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 273.12337. Bulunan: 273.1236.

**3.39. 1-[(3*E/Z*)-3-(hidroksiimino)-3-(3-nitrofenil)propil]-1*H*-pirol-2-karbaldehit (13d).** CHCl<sub>3</sub> (2 mL) içerisinde çözülmüş 134 mg **11c** (2.0 mmol), 3 mg AuCl<sub>3</sub> ile yukarıda bahsedildiği gibi reaksiyona sokulmuştur. Oluşan katı, silika jel içeren kısa bir kolon (2:1 hekzan/etil asetat) ile **13d**'nin *E/Z* izomerlerine ayrılmıştır. Açık sarı katı. **<sup>1</sup>H NMR** *E*-izomer (105 mg, %73) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (s, 1H, CHO), 8.87 (bs, 1H, C=NOH), 8.30 (bs, 1H, arom.), 8.15 (dd, *J* = 8.2 ve 1.4 Hz, 1H, arom.), 7.90 (bd, *J* = 7.8 Hz, 1H, arom.), 7.49 (bt, *J* = 8.0 Hz, 1H, arom.), 6.90 - 6.88 (m, 2H), 6.12 (bt, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4), 4.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.7, 155.0, 137.0, 132.0, 131.8, 131.1, 129.4, 126.0, 125.5, 123.8, 121.0, 110.1, 45.5, 28.5; *Z*-izomer **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.49 (s, 1H, CHO), 8.87 (bs, 1H, C=NOH), 8.30 (bs, 1H, arom.), 8.21 (bd, *J* = 8.1 Hz, 1H, arom.), 7.80 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H, arom.), 7.58 (bt, *J* = 8.0 Hz, 1H, arom.), 6.93 - 6.91 (m, 2H), 6.19 (bt, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-4), 4.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.1 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3300-3200, 2920, 1625, 1524, 1476, 1401, 1343, 1077, 1030, 966, 733, 678, 605; **HRMS** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M-H]<sup>-</sup> için hesaplanan: 286.08333. Bulunan: 286.0847.

**3.40. 1-[(3*E/Z*)-3-(hidroksiimino)bütül]-1*H*-indol-2-karbaldehit (13e).** CHCl<sub>3</sub> (2 mL) içerisinde çözülmüş 126 mg **11h** *E/Z*- oksim izomerleri (2.0 mmol), 3 mg AuCl<sub>3</sub> ile yukarıda bahsedildiği gibi reaksiyona sokulmuştur ve ayrıştırılamayan **13e** *E/Z*-izomerleri, 62:38 oranında elde edilmiştir. *E*-izomer: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.88 (s, 1H, CHO), 7.74 (bd, *J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.54 (bd, *J*<sub>7,6</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.47 – 7.37 (m, 1H, H-6), 7.29 (s, 1H, H-3), 7.17 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 8.0, *J*<sub>5,6</sub> = 6.0, and *J*<sub>5,7</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-5), 4.75 (quasi t, A<sub>2</sub>X<sub>2</sub> sisteminin A kısmı, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.68 (quasi t, A<sub>2</sub>X<sub>2</sub> sisteminin X kısmı, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); *Z*-izomer: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (s, 1H, CHO), 7.73 (bd, *J*<sub>4,5</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.44 (bd, *J*<sub>7,6</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-7), 7.43–7.37 (m, 1H, H-6), 7.43 (s, 1H, H-3), 7.17 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 8.0, *J*<sub>5,6</sub> = 6.0 ve *J*<sub>5,7</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-5), 4.77 (quasi t, A<sub>2</sub>X<sub>2</sub> sisteminin A kısmı, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (quasi t, A<sub>2</sub>X<sub>2</sub> sisteminin X kısmı, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3267, 2919, 2849, 1708, 1664, 1611, 1518, 1461, 1412, 1354, 1315, 1259, 1162, 1127, 1112, 1078, 1014, 962, 845, 797, 737, 648, 588. **HRMS** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 231,1170. Bulunan: 231,1128.

**3.41. 1-[(3*Z/E*)-3-(hidroksiimino)-3-fenilpropil]-1*H*-indol-2-karbaldehit (13f).** CHCl<sub>3</sub> (15 mL) içerisinde çözülmüş 80 mg **11i** *E/Z*- oksim izomerleri (0.3 mmol), 4.0 mg HAuCl<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (%3 mmol) ile yukarıda bahsedildiği gibi reaksiyona sokulmuştur. Oluşan katı, silika jel içeren kısa bir kolon (3:1 hekzan/etil asetat) ile **13f**' nin *E/Z*- izomerlerine (42 mg,

%49) 80/20 oranında ayrılmıştır. *E*-izomer (13f). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (s, 1H, H-8), 7.72 – 7.66 (m, 3H, H-4 ve H-13), 7.59 (dd,  $J_{7,5} = 8.4$  ve  $J_{7,6} = 0.8$  Hz, 1H, H-7), 7.42 (ddd,  $J_{6,7} = 8.4$ ,  $J_{6,5} = 7.0$  ve  $J_{6,4} = 1.2$  Hz, 1H, H-6), 7.38 – 7.33 (m, 3H, H-14 ve H-15), 7.24 (d,  $J_{3,4} = 0.5$  Hz, 1H, H-3), 7.17 (ddd,  $J_{5,4} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 7.0$  ve  $J_{5,7} = 0.8$  Hz, 1H, H-5), 4.86 (bt,  $J_{9,10} = 7.8$  Hz, 2H, H-9), 3.30 (t,  $J_{10,9} = 7.8$  Hz, 2H, H-10). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.6, 157.0, 140.4, 135.1, 131.8, 129.4, 128.5, 127.2, 126.4, 126.2, 123.3, 121.1, 118.2, 110.9, 41.3, 27.8. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3283, 3054, 1643, 1456, 1313, 955, 748. **HRMS** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 293.1309. Bulunan: 293.12845.

**3.42. 1-[(3*E/Z*)-3-(hidroksiimino)-3-(4-metoksifenil)propil]-1*H*-indol-2-karbaldehit (13g).** CHCl<sub>3</sub> (15 mL) içerisinde çözülmüş 180 mg **11j** *E/Z*- oksim izomerleri (0.6 mmol), 4.0 mg H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (%3 mmol) ile yukarıda bahsedildiği gibi reaksiyona sokulmuştur. Oluşan katı, silika jel içeren kısa bir kolon (3:1 hekzan/etil asetat) ile **13g**'nin *E/Z*- izomerlerine (67 mg, %35) 77/23 oranında ayrılmıştır. Açık kahverengi katı. *E*-izomer (13g): **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.86 (s, 1H, CHO), 7.71 (bd,  $J_{4,5} = 8.0$  Hz, 1H, H-4), 7.67 (bd,  $J_{7,6} = 8.5$  Hz, 1H, H-7), 7.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, arom.), 7.39 (ddd,  $J_{6,7} = 8.5$ ,  $J_{6,5} = 6.8$ , and  $J_{6,4} = 1.1$  Hz, 1H, H-6), 7.25 (d,  $J_{3,4} = 0.6$  Hz, 1H, H-3), 7.17 (ddd,  $J_{5,4} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 6.8$  ve  $J_{5,7} = 1.0$  Hz, 1H, H-5), 6.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, arom.), 4.74 (quasi t, A<sub>2</sub>X<sub>2</sub>-sisteminin A kısmı, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, H-16), 3.03 (quasi t, A<sub>2</sub>X<sub>2</sub>-sisteminin X kısmı, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.9, 168.4, 130.7, 127.7, 126.3, 123.5, 122.0, 121.9, 121.4, 120.6, 119.1, 114.1, 114.1, 110.8, 100.0, 55.5, 42.3, 29.7. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3300, 2918, 2849, 1667, 1599, 1509, 1250, 1167, 1027, 741. **HRMS** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 323.1435. Bulunan: 323.13902.

**3.43. 1-[(3*E/Z*)-3-[(asetiloksi)imino]-3-fenilpropil]-1*H*-pirol-2-karbaldehit (14).** Piridin (5 mL) içerisinde çözülmüş 72 mg **13b** oksim karışımına (0.29 mmol), 88 mg asetik anhidrit (0.87 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırılır. Sonra, su (10 mL) eklenir ve etil asetat (3x10 mL) yardımıyla ekstrakte edilir. Elde edilen organik fazlar 2M HCl, %5 NaHCO<sub>3</sub> ve su ile yıkanır ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Düşük basınçta çözücünün uçurulmasıyla **14** numaralı ürün sarı vizkoz bir sıvı olarak elde edilir (52 mg, %62). *E*-izomer **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.54 (bs, 1H, CHO), 7.70 - 7.67 (m, 2H, arom.), 7.43 - 7.35 (m, 3H, arom.), 6.90 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  ve  $J_{3,5} = 1.7$  Hz, 1H, H-3), 6.77 (bs, 1H, H-5), 6.14 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  Hz,  $J_{4,5} = 2.5$  Hz, 1H, H-4), 4.53 (t,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.34 (t,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz) δ 179.2, 168.4, 162.6, 133.2, 131.5, 131.1, 130.1, 128.6, 127.1, 125.2, 109.9, 46.0, 30.0, 19.6; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1764, 1654, 1479, 1404, 1365, 1321, 1195, 997, 930, 748, 693, 607; **HRMS** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> için hesaplanan: 307.1053. Bulunan: 307.1065.

**3.44. 1-[3-(4-metoksifenil)-3-oksopropil]-1*H*-pirol-2-karbaldehit (15).** Civa sülfat (%1 mol), 5 damla sülfürik asit, metanol (%70, 15 mL), aseton (%70, 15 mL) ve asetik asit (%60, 15 mL) geri soğutucu içeren bir kaba yerleştirilir. Karışım 60 °C' de tutulur ve 479 mg alkin **7b** (2 mmol) 1 saat süreyle iyice karıştırılarak eklenir. Sonra, reaksiyon karışımı 60 °C' de bir saat karıştırılır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra, çözücü uçurulur ve oluşan katı silika jel ile kısa bir kolon (5:1 hekzan/etil asetat) ile filtre edilir ve ketoaldehit **15** elde edilir. Beyaz katı (515 mg, kantitatif verim %100), e.n. 56-58 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.53 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, CHO), 7.93– 7.88 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, arom.), 7.14 (bs, 1H, H-5), 6.93 (dd, *J* = 4.0 ve *J* = 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.92–6.87 (m, AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, arom.), 6.18 (dd, *J* = 4.0 ve *J* = 2.5 Hz, 1H, H-4), 4.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.3, 179.4, 163.8, 133.1, 131.2, 130.5, 129.8, 125.5, 113.9, 109.7, 55.6, 44.5, 39.5; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2945, 2849, 1655, 1601, 1576, 1365, 1313, 1248, 1176, 979, 842, 748, 599; **HRMS** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 258.11302. Bulunan: 258.11285.

**3.45. 3-[2-(1,3-ditiyan-2-il)-1*H*-pirol-1-il]-1-(4-metoksifenil)-propan -1-on (16).** Eter (3 mL) içerisinde çözülen 107 mg ketoaldehit **15** (0.42 mmol), 35µL 1,2-etanditiyol (0,42 mmol) ve 10 mg SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (%10 mol) içeren karışım 3 sa boyunca karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katı, soğukta eter ile kristalize edilir ve tiyoketal **16** oluşur. Beyaz kristal (100 mg, %71), e.n. 80-82 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.9 – 7.87 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, arom.), 6.96 – 6.87 (m, AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, arom.), 6.71 (dd, *J* = 2.5 ve 1.8 Hz, 1H, H-5), 6.29 (dd, *J* = 3.5 ve 1.8 Hz, 1H, H-3), 6.06 (dd, *J* = 3.5 ve *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 7.3, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.48 (t, *J* = 7.3, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) 3.49 – 3.40 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.35 – 3.26 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.2, 163.9, 130.5, 129.7, 129.0, 123.0, 114.0, 109.6, 107.7, 55.6, 48.3, 42.0, 40.3, 39.4. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2912, 1669, 1592, 1509, 1315, 1260, 1166, 1014, 986, 842, 752, 709, 586; **HRMS** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 334.09355. Bulunan: 334.09115.

**3.46. (1*E/Z*)-3-[2-(1,3-ditiyan-2-il)-1*H*-pirol-1-il]-1-(4-metoksi-fenil)propan-1-on oksim (17).** Etanol (3 mL) içerisinde çözülmüş 23.0 mg NH<sub>2</sub>OH.HCl ( 0.336 mmol) ve 35.6 mg susuz Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.336 mmol) çözeltisine, etanol (1 mL) içerisinde çözülmüş 56.0 mg tiyoketal (0.168 mmol) **16** çözeltisi eklenir. Reaksiyon karışımı 70-80 °C' ye çıkartılıp 8 sa karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım filtre edilir ve filtre edilen maddenin çözücüsü uçurularak oksim **17** beyaz katı halinde elde edilir (58.5 mg, %100). *E*-izomer **17**: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 10.49 (s, 1H), 7.59–7.54 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, arom.), 6.92 – 6.87 (m, AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, arom.), 6.76 (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.6 ve *J*<sub>5,3</sub>

= 1.8 Hz, 1H, H-5), 6.19 (dd,  $J_{3,4} = 3.5$  ve  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1H H-3), 5.95 (s, 1H), 5.92 (bt,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H-4), 4.29 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44–3.37 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.34 – 3.27 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.24 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  162.4, 156.4, 131.2, 130.5, 129.4, 124.3, 115.6, 111.0, 109.1, 56.7, 49.6, 45.0, 40.8, 40.7. Z-izomer **17**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  9.95 (s, 1H), 7.62 – 7.59 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, arom.) 6.99-6.95 (m, AA'BB' sisteminin B kısmı, m, 2H, arom.), 6.76 (dd,  $J_{5,4} = 2.6$  ve  $J_{5,3} = 1.8$  Hz, 1H, H-5), 6.12 (dd,  $J_{3,4} = 3.5$  ve  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 5.92 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H-4), 5.82 (s, 1H, CH), 4.22 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 – 3.37 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.34 – 3.27 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.04 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  161.9, 154.3, 132.0, 130.7, 127.7, 124.4, 115.2, 110.9, 108.9, 49.9, 45.9, 40.8, 38.9. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3309, 2936, 1652, 1621, 1510, 1458, 1300, 1252, 1179, 1023, 925, 825, 719, 591. HRMS C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 349.10444. Bulunan: 349.10492.

**3.47. 1-[(3E)-3-(hidroksiimino)-3-(4-metoksifenil)propil]-1H-pirol-2-karbaldehit (13c).** Sulu metanol (5 mL) içerisinde çözülmüş 30.0 mg oksim **17** (0.086 mmol) çözeltisine, 51.0 mg HgCl<sub>2</sub> (0.189 mmol) ve 27.9 mg HgO (0.129 mmol) ilave edilir. Karışım reflüks sıcaklığında 1 sa etkin bir şekilde karıştırılır. Çözelti filtre edilir ve çözücü uçurulur. Kalan katı CHCl<sub>3</sub> te çözülür ve filtre edilir. Oluşan katı silika jel ile kolon kromatografisi ile (10:1 n-hekzan/etil asetat) saflaştırılır ve **13c** elde edilir. Beyaz katı, (18.6 mg, %79), e.n. 88-90 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.56 (s, 1H), 8.2 - 8.6 (bs, 1H, C=NOH), 7.56 – 7.49 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, arom.), 6.92 (d,  $J = 3.4$  Hz, 2H), 6.90 – 6.83 (m, AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, arom.), 6.16 (bt,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.8, 161.0, 156.8, 132.3, 131.6, 128.1, 127.9, 125.5, 114.3, 110.2, 55.6, 46.1, 29.1. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2923, 1632, 1603, 1513, 1404, 1369, 1325, 1250, 1178, 1030, 929, 831, 753, 595; HRMS C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 273.12392. Bulunan: 273.12357.

#### 4. Kaynaklar

- (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259. (c) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695.
- (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Quiros, M. T.; Fernandez, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 818. (b) Rudolph, M. In *Modern Gold Catalyzed Synthesis*; Hashmi, A. S. K.; Toste, F. D. Eds.; Wiley: Weinheim, Germany, 2012; pp 331-362. (c) Barluenga, J.; Sigüero, R.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomas, M.; Rodriguez, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 10377. (d) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 132, 5151. (e)



TÜBİTAK

- Alcarazo, M.; Stork, T.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542–2546. (f) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180.
- (a) Siah, H.-S. M.; Kaur, M.; Iqbal, N.; Fiksdahl, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1727. (b) Shapiro, N. D.; Shi, Y.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11654. (c) Kim, N.; Kim, Y.; Park, W.; Sung, D.; Gupta, A. K.; Oh, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5289. (e) Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12598.
  - For selected examples of gold-catalyzed Friedel-Crafts reaction, see: (a) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J. H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285. (b) Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4340. (c) Nguyen, R. V.; Yao, X. Q.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2397.
  - For selected examples of gold-catalyzed C-H activation, see: (a) Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864. (b) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369. (c) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960. (d) Boorman, T. C.; Larrosa, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1910. (e) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
  - For selected examples of gold-catalyzed oxidation, see: (a) Wu, G.; Zheng, R.; Nelson, J.; Zhang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1229. (b) Ji, K.; D'Souza, B.; Nelson, J.; Zhang, L. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *770*, 142. (c) Liu, Y. in *Modern Gold Catalyzed Synthesis*; Edit. By Hashmi, A. S. K. and Toste, F. D. 2012; pp 263. (d) Wang Y.; Ji, K.; Lan S.; Zhang L. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2012**, *51*, 1915. (e) Li, Z., Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239.
  - (a) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902. (b) Motika, S. E.; Wang, Q.; Ye, X.; Shi, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 290.
  - (a) Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432. (b) Gonzalez, M. J.; Gonzalez, J.; Vicente, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6140.
  - (a) Gomez-Suarez, A.; Gasperini, D.; Vummaleti, S. V. C.; Poater, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *ACS. Catal.* **2014**, *4*, 2701. (b) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978. (c) Krafft, M. E.; Hallal, K. M.; Vidhani, D. V.; Cran, J. W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7535. (d) Shi, M.; Wu, L.; Lu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8344. (e) Lu, B.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10975. (f) Lopez, S. S.; Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Synlett* **2007**, *6*, 949. (g) Pennell, M. N.; Turner, P. G.; Sheppard, T. D. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 4748. (h) Ramon, R. S.; Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Porta, A., D'Alfonso, A., Zanoni, G., Nolan, S. P. *Organometallics*, **2010**, *29*, 3665. (i) Felix, R. J.; Weber, D.; Gutierrez, O.; Tantillo, D. J.; Gagné, M. R. *Nat. Chem.* **2012**, *5*, 405. (j) Bae, H. J.; Jeong, W.; Lee, J. H.; Rhee, Y. H.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1433–1436. (k) Jimenez-Nunez, E.; Claverie, C. K.; Bour, C.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem.*



- Int. Ed.* **2008**, *47*, 7892. (l) Tang, J.; Bhunia, S.; Sohel, S. A.; Lin, M., Liao, H.; Datta, S.; Das, A.; Liu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15677.
10. Menges, N.; Sari, O.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5184.
11. Cetinkaya, Y.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6698.
12. Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 988.
13. For a review on metal-catalyzed Beckmann Rearrangement see: Pascale Crochet, P.; Cadierno, V. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2495.
14. Park, S.; Choi, Y.; Han, H.; Yang, S. H.; Chang, S. *Chem. Commun.* **2003**, 1936.
15. Owston, N. A.; Parker, A. J.; J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 73.
16. Gnanamgari, D.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2009**, *28*, 922.
17. Ali, M. A.; Punniyamurthy, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 288.
18. (a) Raja, N. Therrien, B. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *765*, 1. (b) Tambara, K.; Pantos, G. D. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2466. (c) Li, Y.-T.; Liao, B.-S.; Chen, H.-P. Liu, S.-T. *Synthesis* **2011**, 2639. (d) Jiang, N.; Ragauskas, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4479. (e) Kim, H. S.; Kim, S. H. Kim, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1717.
19. (a) Ramón, R. S.; Bosson, J.; Díez-González, S.; Marion N.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1197. (b) Gaillard, S.; Bosson, J.; Ramón, R. S.; Nun, P.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, Z. P. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 13729.
20. (a) Chinchilla R.; Najera C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. (b) Douchet H.; Hierso J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834. (c) Sonogashira K.; Tohda Y.; Hagihara N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (d) Caporale A.; Tartaglia S.; Castellin A.; de Lucchi O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 384.
21. (a) Kuuloja, N.; Tois, J.; Franzén, R. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 468. (b) Tsotinis, A.; Afroudakis, P. A.; Davidson, K.; Prashar, A.; Sugden, D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6436. (c) Acid, L.; Reactions, C.; Rearrangement, N. O. *J. Org. Chem.* **1990**, *46*, 4255. (d) Agnusdei, M.; Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7126.
22. Karabatsos, G. J.; Taller, R. A. *Tetrahedron* **1967**, *24*, 3347.
23. Butler, M.; Cabrera, G. M. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1042*, 37 and references therein.
24. Thomas, R. J.; Campbell, K. N.; Hennion, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 718.
25. Bez, G.; Gogoi, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5155.
26. Corey, E. J.; Seebach, D.; Freedman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 434.
27. Basceken, S.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2015**, DOI: 10.1021/acs.joc.5b00034.

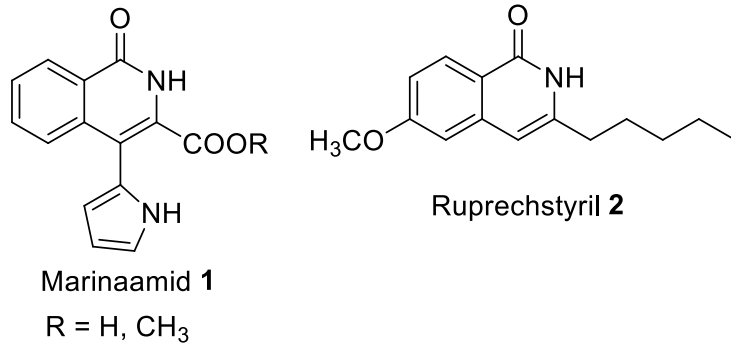


## IV. BÖLÜM

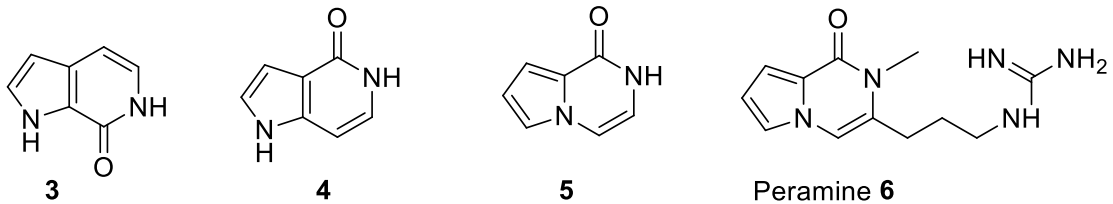
### N-Süstitüe Pirolopirazinon türevlerinin Alkin Siklizasyonu ile Sentezi

#### 1. Giriş

Alkaloid familyasının bir üyesi olan izokinolin ve türevleri sinir sistemi üzerinde önemli aktiviteye sahiptirler.<sup>1,2</sup> Bunlardan bazıları antitümör, antibiyotik kardiyovaskular aktivite gösterirler. Marinaamid **1**<sup>3</sup> ve Ruprechstyryl **2**<sup>4</sup> doğal ürünler olup antikanser aktivite göstermektedirler.

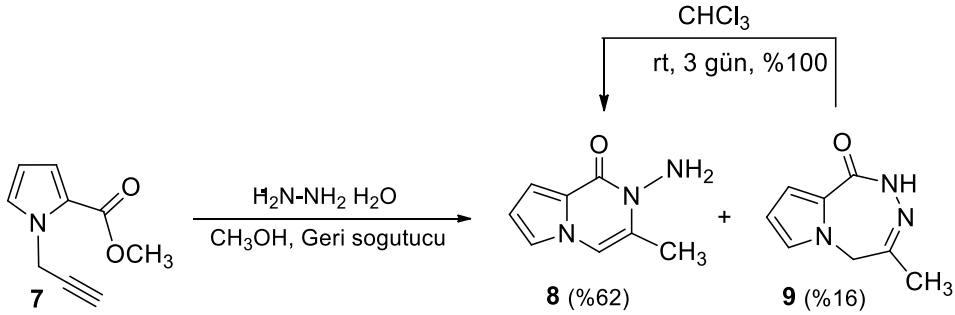


İlginç olan noktalardan birisi bu bileşiklerde bulunan benzen halkası furan, tiyofen gibi heterosiklik bileşiklerle süstitüe edildiği zaman benzer aktivite göstermektedirler. Pirol halkasının piridazinon halkasına kenetlenmesi üç farklı şekilde gerçekleşir. Piridazinon halkası ile pirol ortak çift bağ oluşturdıklarında **3** ve **4** nolu bileşikler, pirol azot atomunun iki halka tarafından ortak kullanımı ile de **5** ve **6** nolu pirolpiridazinon bileşikleri oluşmaktadır. Bu tür yapılar çok ender rastlanmaktadır.



Doğada bulunan alkaloid peramine **6** piropirazinon iskeletine sahip olup haşere caydırıcı özelliğe sahiptir.<sup>6</sup> **5** nolu bileşiğin yapısal çeşitliği ve bazı türevlerinin göstermiş olduğu önemli aktivitelerden dolayı projenin bu bölümünde bu iskelet yapısı için sentetik bir yöntem geliştirmeyi hedefledik. Bu çalışmada temel olarak alkin siklizasyon yöntemini uyguladık.

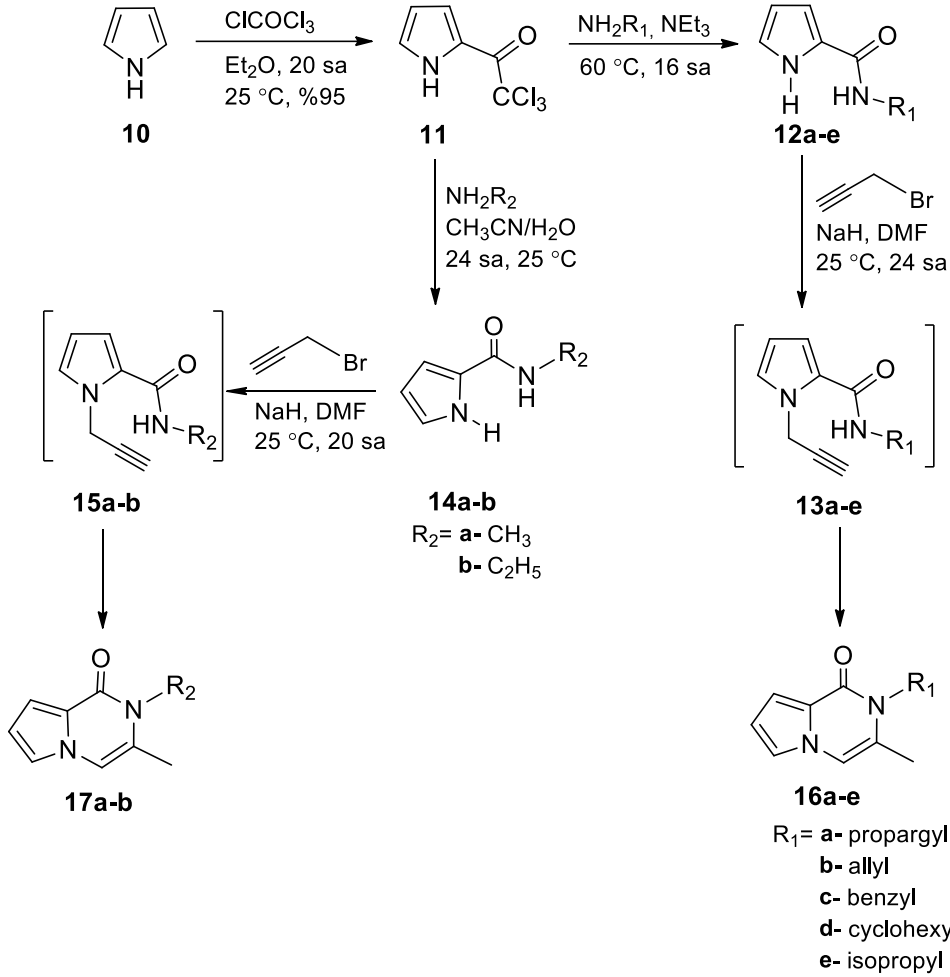
Projemizin I. bölümünde propargil ester **7** ile hidrazin arasındaki tepkime sonucunda triazepinon türevi **9**'un intramoleküler siklizasyon sonucunda oluştuğundan bahsedildi.<sup>7</sup> Beklenen ürün **9** yalnız %16'lık bir verimle oluşmuştu ve ayrıca oda sıcaklığında çözücü içerisinde bekletildiği zaman 4.28 kcal/mol daha kararlı olan **8** nolu bileşiğe kantitatif olarak dönüştüğü belirlenmişti. (Şema 1).



**Şema 1.** **7** nolu esterin hidrazin ile tepkimesi

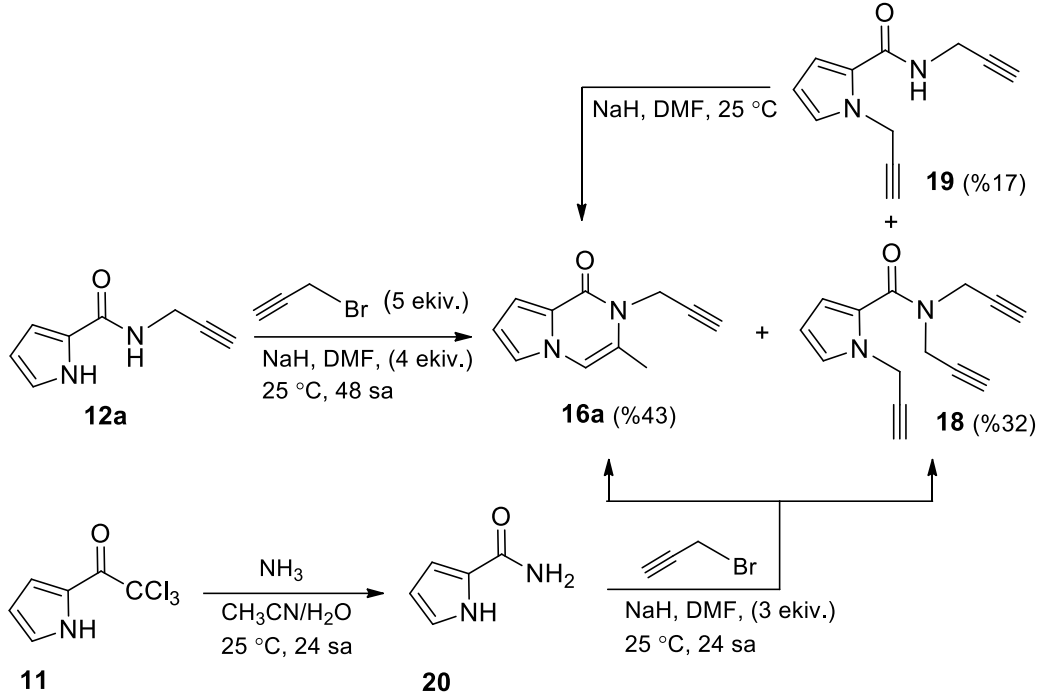
## 2. Yapılan Çalışmalar

Bu deney sonucunda benzer tepkimeleri, daha iyi çıkan bir gruba sahip olan **11** nolu bileşik ve hidrazin yerine sübstitüe primer aminlerle denemeye karar verdik. Bu tepkimeden beklentimiz doğrudan piropirazinon türevlerini elde etmektir. Başlangıç bileşiği **11** önce literatür sentezinin modifiye edilmesi sonucunda piroldan çıkarak sentezlendi.<sup>8</sup> Piroldan (**10**) halkasına trikloroasetil klorür ile önce trikloroasetil grubu %95 verimle takılarak **11** nolu bileşik elde edildi (Şema 2).



Daha sonra elde edilen **11** nolu ester çeşitli aminlerle tepkimeye sokularak **12a-e**<sup>9-14</sup> nolu amidler %76-88 verimle elde edildi (Şema 2 and Tablo 1). Yalnız metilamin ve etilamin ile yapılan tepkimelerde beklenen sonuç alınamadığı için tepkime asetonitril içerisine yapıldı. Amid türevleri başarılı bir şekilde elde edildikten sonra **12** ve **14** nolu amid türevleri DMF içerisinde NaH ile muamele edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına propargil bromür ilave edildi. Beklenen **13** ve **15** bileşikler yerine siklizasyon ürünleri **16** ve **17**'nin oluştuğu gözlemlendi.

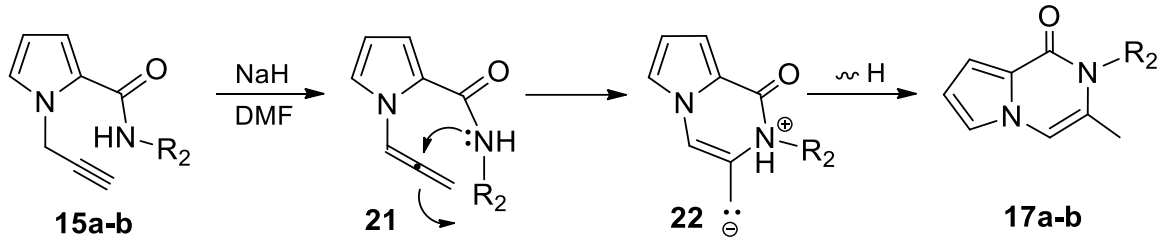
**12a** nolu bileşik NaH ve aşırı propargil bromür eşliğinde oda sıcaklığında DMF içerisinde aynı şartlarda tepkimeye sokuldu. Beklenen ürün **16a**'nın yanı sıra iki ayrı bileşik **18** ve **19**'un da %43, %32 ve %17'lik verimlerle oluştuğu belirlendi. (Şema 3).



**Scheme 3.** 12a'nın aşırı propargil bromür ile tepkimesi

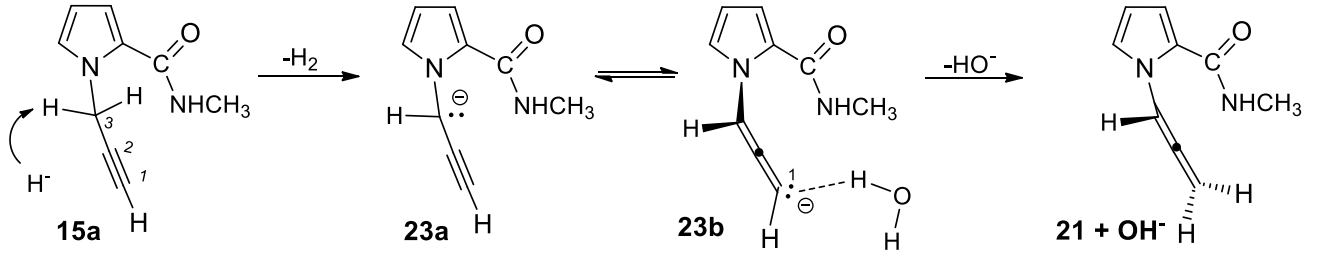
Bu reaksiyon esnasında **19** nolu bileşiğin oluşması, halka kapanmasının gerçekleşmemesi oldukça ilginçti. Fakat **19**'un aynı koşullarda NaH ile tekrar tepkimeye sokulması sonucunda **16a** nolu bileşik oluşmaktadır. Bu da ortamda yeterince NaH kalmadığından kapanmanın olmadığını göstermektedir. Allen oluşumu için NaH gerekli görünmektedir. Ortamda allen yapısında bir bileşiğe rastlanmadı. Bu da oluşan allenin reaksiyon ortamında çok reaktif olduğunu ve siklizasyonun hemen oluştuğunu göstermektedir. Diğer taraftan amid **20**, **11** nolu esterin  $\text{NH}_3$  ile tepkimesi sonucu elde edildi ve daha sonra propargil bromür ve NaH eşliğinde tepkimeye sokuldu. **16a** (%52) ve **18** (32%) nolu bileşikler elde edildi.

**16** ve **17** nolu bileşiklerin oluşumu için Şema 4'de gösterilen mekanizma önerilmektedir. Bu mekanizmaya göre önce alkin grubu önce baz eşliğinde allen **21**'e çevrilmektedir. Daha sonra amid grubunun azot atomu veya reaksiyon ortamında baz eşliğinde oluşan azot anyonu allenin orta karbon atomuna saldırarak halka kapanması gerçekleşmektedir (Şema 4).

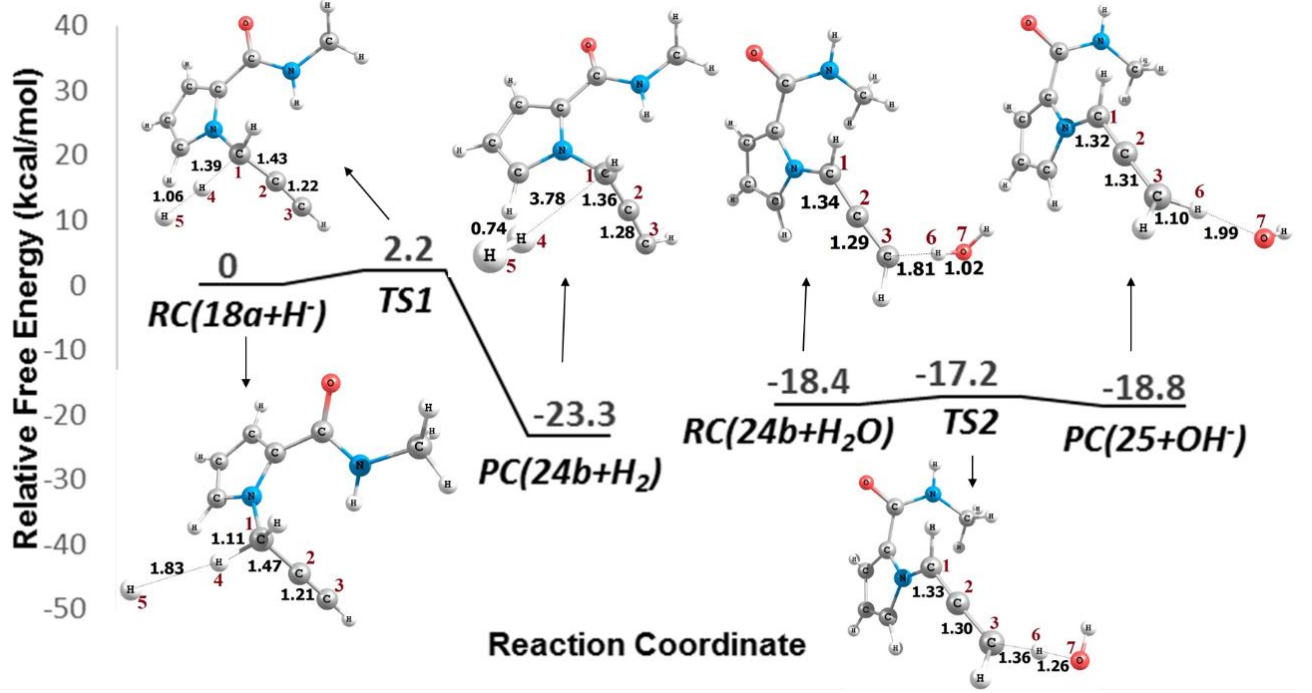


**Şema 4.** Piropirazinon türevleri **16** ve **17**'nin oluşum mekanizması

Reaksiyon mekanizmasını desteklemek üzere modelleme çalışmaları yapıldı. Önce **15a** ile allen **21**'in oluşum entalpileri hesaplandı ve allen **21**'in alkinе göre 2.8 kcal/mol (DMF içerisinde) daha kararlı olduğu belirlendi. Bu hesaplar yapılırken reaktant, ara ürün ve geçiş komplekslerinin tüm geometrik parametreleri Gaussian 09 (DFT, B3LYP yöntemiyle 6-31+G(d,p) "basis set" kullanılarak hesaplandı.

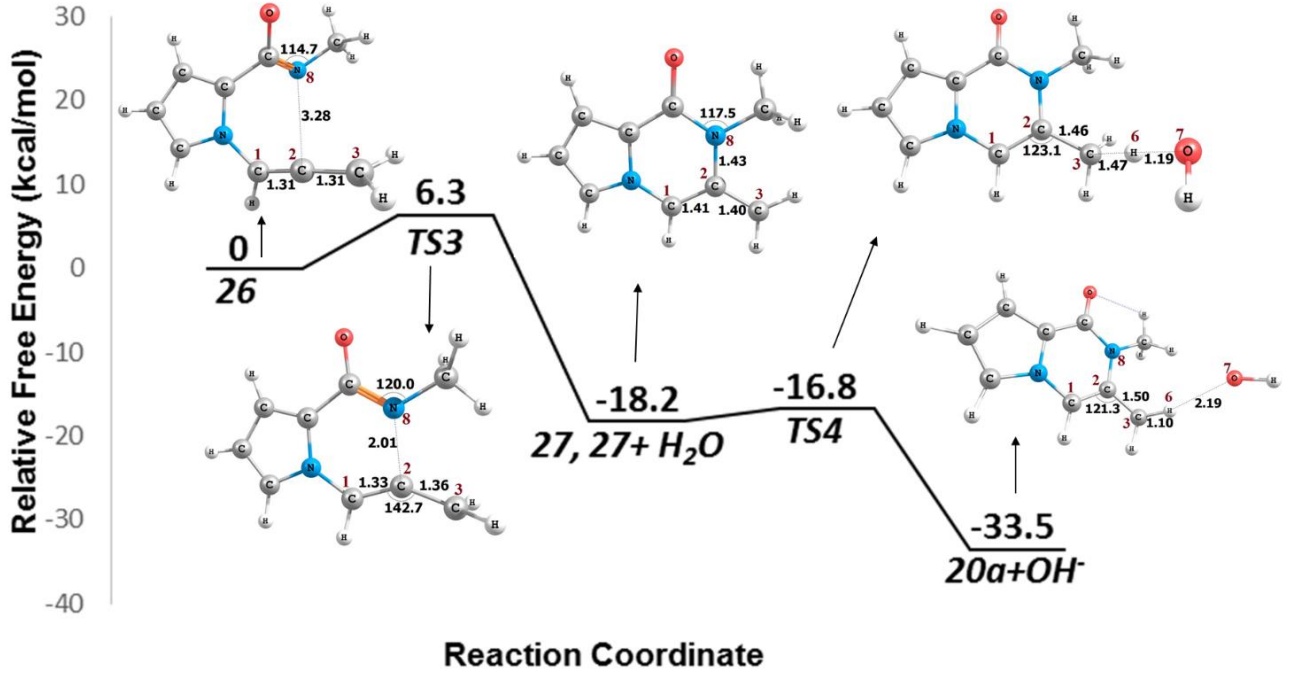


**Şema 5.** 15a nolu alkinin allen **21**'e izomerizasyonu.



Şekil 1. Propargil-allen izomerizasyonunun potansiyel enerji profili

Önerilen mekanizmaya göre proton önce  $sp^3$ -hibritleşmiş karbon atomundan bir proton koparmakta ve oluşan **23a** ile  $H_2O$  arasında bir kompleks oluşmaktadır (Şema 5). **23a** ile **23b** farklı rezonans yapılarıdır. **24b**  $H_2O$  molekülünden bir proton kopararak ilgili allen **21**'e dönüşmektedir. Belirlenen düşük aktivasyon bariyeri, 2.2 kcal/mol bu tepkimenin kolay bir şekilde gerçekleşeceğini göstermektedir. Allen oluşumundan sonra azot atomu allenin merkez karbon atomuna saldırabilir. Allenlerin merkez karbon atomları 195-215 ppm aralığında rezonans olurken terminal  $sp^2$ -karbon atomları yaklaşık olarak 90 ppm civarında rezonans olurlar. Bu aşırı kimyasal kayma farkı orta karbon atomunun elektropozitif bir karaktere sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle azot atomu allenin merkez karbon atomuna kolayca saldırabilmektedir. Siklizasyon kademesi de modellendi. Bu kademe için aktivasyon bariyeri 6.3 kcal/mol (TS3) olarak bulundu. (Şekil 2). Bir sonraki kademe proton transferidir. Proton transferi ile nihai ürünler oluşmaktadır.



**Şekil 2.** Allenin siklizasyon ürünlerine dönüşümünün potansiyel enerji profili.

Bu çalışmanın sonucunda N-sübstitüe pirolpirazinon türevlerinin sentezi için 3 kademeli yeni bir yöntem geliştirildi ve halkalaşma pirol azot atomuna bağlı olan alkin grubu aracılığı ile gerçekleştirildi.

### 3. Deneyler

**3.1. 2-Trikloroasetil-1H-pirol (11).** Trikloroasetil klorürün (2,981 g, 16,4 mmol) 10 mL eter içerisindeki çözeltisine 5 mL eter içerisinde çözülmüş pirol (10) (1.0 g, 14.9 mmol) 0 °C'de damla damla ilave edilir. Oluşan karışım oda sıcaklığında 20 saat karıştırılır. Çözeltiye NaHCO<sub>3</sub>'ün doymuş çözeltisi, karışım bazik oluncaya kadar ilave edilir. Sonra karışım EtOAc (3 × 50 mL) ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücünün uzaklaştırılması sonucu 2-trikloroasetil-1H-pirol (11) (2,99 g, 14,1 mmol, %94) elde edilir.<sup>15</sup>

**3.2. Pirol-2-karboksamidlerin (12a-e) genel sentezi.** Trikloroasetil-1H-pirol (11) (0.5 g, 2.4 mmol), trietilamin (5 mL) ve propargilaminden (336 mg, 6.1 mmol) oluşan bir karışım 60 °C'de 16 saat boyunca ısıtılır. Çözücünün uçurulmasından sonra geri kalan kısım alümina kullanılarak hekzan ile saflaştırılır. N-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirole-2-karboksamid (12a) (280 mg, %80) renksiz sıvı olarak elde edilir.

**12b-e** nolu bileşikler de **12a** için verilen genel prosedüre göre sentezlendi.<sup>16,17</sup>

### 3.3 Pirolopirazinonların (16a-e) genel sentezi.

**3.3.1. 3-Metil-2-(prop-2-inil)pirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (16a).** *N*-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-karboksamid (0.5 g, 3.4 mmol) **12a**'nın 30 mL DMF içerisindeki çözeltisine NaH (0.324 g, 13.5 mmol) 0 °C'de 10 dakika içerisinde ilave edilir. Oluşan karışım 0 °C'de 30 dakika karıştırılır ve karışıma 5 mL DMF içerisinde çözünmüş propargil bromür (0.482 g, 4.1 mmol) 5 dakika içerisinde damla damla ilave edilir. Oluşan karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra 15 mL su ilave edilir ve karışım EtOAc (4 × 50 mL) ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar NaHCO<sub>3</sub> ile (4 × 40 mL) yıkanır ve organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra geri kalan kısım silika jel kullanılarak hekzan/EtOAc (9/1) karışımı ile saflaştırılır. 3-Metil-2-(prop-2-inil)pirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (**16a**) açık kahverengi toz olarak elde edilir (0.482 g, %77), e.n., 149-151 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11-7.06 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.24 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.0 (C=O), 124.0, 122.7, 117.8, 112.2, 110.6, 106.5, 78.9 (alkin), 71.8 (alkin), 31.25 (CH<sub>2</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3120, 3101, 2925, 2854, 1678, 1611, 1531, 1477, 1438, 1413, 1376, 1358, 1289, 1271, 1232, 1199, 1150, 1096, 1068, 1031, 1009, 985, 932, 884. **HRMS** (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 187.0865. Bulunan: 187.0866.

**3.3.2. 2-Alil-3-metilpirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (16b).** **16b** nolu bileşik, 0,233 g (1,6 mmol) **12b** nolu bileşikten çıkararak yukarıda verilen genel prosedüre göre sentezlendi. Açık kahverengi kristaller (0,245 g, %84), e.n., 55-57 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (bs, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 6.01-5.89 (m, 1H), 5.17 (dd, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1H), 4.62 (dt, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5 (C=O), 133.3, 124.6, 123.1, 117.4, 116.0, 112.1, 110.0, 106.0, 44.3, (CH<sub>2</sub>), 16.75 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3105, 2982, 2948, 2930, 1729, 1676, 1614, 1576, 1552, 1462, 1421, 1359, 1332, 1287, 1233, 1197, 1118, 1063, 1026, 916, 737. **HRMS** (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 189.1020. Bulunan: 189.1022.

**3.3.3. 2-Sikloheksil-3-metilpirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (16c).** Bileşik **16c**, **12c**'den (0.334g, 1,7 mmol) çıkararak yukarıda verilen genel prosedüre göre sentezlendi. Açık kahverengi vaks, (0,353 g, %88). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 (bd, *J* = 3.3 Hz, H-2, 1H), 6.95 (bs, H-3, 1H), 6.74 (bs, H-6, 1H), 6.56-6.41 (m, H-2, 1H), 3.75 (bs, H-10, 1H), 2.78 (bs, H<sub>cis</sub>-13-17, 2H), 2.22 (bs, H-12, 3H), 1.88 (bd, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.29 (bs, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.4 (C=O), 124.7, 116.6, 111.9, 109.2, 106.2, 58.7,



29.3, 26.7, 25.3, 18.3 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2930, 2854, 1728, 1674, 1635, 1568, 1428, 1334, 1313, 1259, 1233, 1202, 1127, 1076, 1042, 893, 746. HRMS (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 231.1484. Bulunan: 231.1492.

**3.3.4. 2-Benzil-3-metilpirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (16d).** Bileşik **16d**, **12d**'den (0,422g, 2,1 mmol) çıkararak yukarıda verilen genel prosedüre göre sentezlendi. Açık kahverengi toz (0,352 g, %70), e.n., 116-118 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.16 (m, 5H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (bs, 1H), 6.55 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0 (C=O), 137.5, 128.7, 127.1, 126.4, 124.7, 122.9, 117.5, 112.1, 110.3, 106.2, 45.3 (CH<sub>2</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3103, 2927, 1676, 1628, 1531, 1495, 1475, 1457, 1414, 1385, 1354, 1287, 1235, 1193, 1097, 1071, 1030, 978, 918, 888, 816. HRMS (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 239.1181. Bulunan: 239.1178.

**3.3.5. 2-İzopropil-3-metilpirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (16e).** Bileşik **16e**, **12e**'den (0,170 g, 1,1 mmol) çıkararak yukarıda verilen genel prosedüre göre sentezlendi. Açık kahverengi vaks, (0.162 g, %76). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (bs, 1H), 6.48 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.36 (bs, 1H, NCH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.36 (C=O), 124.6, 116.6, 111.9, 109.2, 106.2, 20.2 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (2 x CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2969, 2931, 1730, 1672, 1627, 1455, 1414, 1369, 1321, 1280, 1247, 1199, 1171, 1136, 1077, 1051, 876, 849. HRMS (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 191.1173. Bulunan: 191.1179.

### 3.4. Pirolopirazinon Türevlerinin (17a-b) Sentezi için Genel Prosedür:

**3.4.1. 2,3-Dimetilpirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (17a).** 2-Trikloroasetil-1*H*-pirol'ün (**11**) (1.0 g, 4.7 mmol) 10 mL CH<sub>3</sub>CN içerisindeki çözeltisine aşırı miktarda metilamin (20 ml, %40) ilave edilir ve çözelti 24 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra su ilave edilir ve su fazı EtOAc (2 x 75 mL) ile ekstrakte edilir. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücünün uzaklaştırılması ile *N*-metil-1*H*-pirol-2-karboksamid (**14a**) (0.542 g, %93) elde edilir.<sup>18,19</sup>

Pirolopirazinon türevi **17a**, *N*-metil-1*H*-pirol-2-karboksamid (**14a**)'den (0.170 g, 1.37 mmol) çıkararak yukarıda **12a** için verilen genel prosedüre göre sentezlendi. Açık sarı kahverengi toz (0.162 g, %76), e.n., 169-171 °C. (lit. e.n. 181-183 °C).<sup>20</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (bd, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (bs, 1H), 6.51 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.00 (C=O), 124.8, 123.1, 117.2, 112.0, 109.6, 105.9, 29.2 (NCH<sub>3</sub>), 17.42 (CH<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3098, 3115, 1676, 1616, 1529, 1479, 1423, 1397, 1372, 1343, 1293, 1256, 1188,

1077, 1037, 760, 738. **HRMS** (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 163.0863. Bulunan: 163.0866.

**3.4.2. 2-Etil-3-metilpyrrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (17b).** *N*-Etil-1*H*-pirol-2-karboksamid (**14b**) (0,529 g, 3,8 mmol) ve aşırı etilaminden (20 mL, %70) çıkarak yukarıda verilen genel prosedüre göre sentezlendi. Kahverengi toz (0.551 g, %82), e.n., 86-88 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (ddd, *J* = 4.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.50 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7 (C=O), 122.3, 121.5, 115.3, 110.1, 107.6, 104.3, 35.6 (CH<sub>2</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>). **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3103, 2932, 1676, 1626, 1531, 1495, 1476, 1457, 1440, 1414, 1385, 1354, 1286, 1236, 1205, 1097, 1073, 1031, 977, 768, 733. **HRMS** (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 177.1019. Bulunan: 177.1022.

**3.4.3. 1*H*-Pirol-2-karboksamidin (20) 3 ekivalent Propargil Bromür ile Reaksiyonu.** Pirolkarboksamid **20**, **11** (1.0 g, 4.7 mmol) nolu bileşiğin sulu amonyak çözeltisi ile muamele edilmesi sonucunda (**12a**'nın sentezine uygun bir şekilde) elde edildi (0.482 g, %93). Oluşan ürün **20** (0.290 g, 2.6 mmol) aşırı propargil bromür (0.940 g, 7.9 mmol) ile **16a** sentezi için verilen genel prosedüre göre sentezlendi. Kolon kromatografik ayırım işlemi sonucunda **18** (0.196 g, %33) birinci fraksiyon, **16a** (0.254 g, %52) ikinci fraksiyon olarak izole edildi.

**3.4.4. *N,N*,1-Tri(prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karboksamid (18).** Kahverengi toz, e.n., 45-47 °C. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2986, 2929, 2122, 1697, 1593, 1530, 1455, 1422, 1345, 1300, 1273, 1236, 1191, 1170, 1134, 1083, 1043, 984, 956, 935, 895. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (dd, *J* = 2.5, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 4H), 2.39 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.32 (bs, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.02 (C=O) 126.1, 123.3, 114.6, 107.9, 78.6, 78.5, 73.5, 72.6, 37.8 (2C). **HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 225.1031. Bulunan: 225.1022.

**3.5. Pirol-2-karboksamid 12a'nın 5 ekivalent Propargil bromür ile Reaksiyonu.** 1*H*-Pirol-2-karboksamid (**12a**) (180 mg, 1.2 mmol) ile propargil bromür (723 mg, 6.1 mmol) **16a** için verilen koşullarda tepkimeye sokuldu. Elde edilen karışım silica jel kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrıldı. Yürütme işlemi hekzan/EtOAc (9/1) karışımı ile yapıldı. Üç ürün verilen sıraya göre ayrıldı. **18** (88 mg, %32), **19** (38 mg, %17), and **16** (98 mg, %43).

**3.6. *N*-1-Di(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karboksamid (19).** Kahverengi toz, e.n., 82-84 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (dd, *J* = 2.6, 1.5, 1H), 6.61 (dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 6.01 (bs, 1H), 5.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J* = 5.3, 2.5 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.26 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1

(C=O), 126.7, 124.2, 112.8, 108.1, 79.7, 78.5, 73.6, 71.6, 38.1, 29.0. **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3338, 3275, 1627, 1540, 1508, 1471, 1433, 1412, 1392, 1358, 1335, 1290, 1253, 1222, 1138, 1091, 976, 955, 912, 732. **HRMS** ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 187.0870. Bulunan: 187.0866.

#### 4. Kaynaklar

1. Alvarez, M.; Joule, J. A. Isoquinolines, *Science of Synthesis* **2005**, 15, 839-906 (b) Shamma, M. The Isoquinoline Alkaloids. *Chemistry and Pharmacology*, Academic Press: New York, **1972**.
2. (a) Wischang, D.; Hartung, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4048-4054. (b) Chiarugi, A.; Meli, E.; Calvani, R.; Baronti, R.; Camaioni, E.; Constantino, G.; Marinozzi, M.; Giampietro, D. E. P.; Pellicciari, R.; Moroni, F. *J. Pharmacol. Exp. Thr.* **2003**, 305, 943. (c) Hutchinson, J. H.; Cook, J. J.; Brashear, K. M.; Breslin, M. J.; Glass, J. D.; Gould, R. J.; Halczenko, W.; Holahan, M. A.; Lynch, R. J.; Sitko, G. R.; Stranieri, M. T.; Hartman, G. D. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4583. (d) Fidalgo, M. L.; Arias, M. S.; Soliveri, J.; Aries, M. E. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1759. (e) Romero, R. S.; Franco, F.; Castaneda, A. C.; Muchowski, J. M. U.S. Patent **1991**, 5041442 A 19910820.
3. (a) Zhu, F.; Chen, G. Y.; Lin, Y. C.; Luo, J. H. CH101012221A. (b) Zhang, S.; Feng, C.; Jai, C.; Chen, J.; Ji, M. *J. Chem. Res.* **2013**, 291-293.
4. (a) Pettit, G. R.; Meng, Y.; Herald, D. L.; Graham, K. N. A.; Pettit, R. K.; Doubek, D. L. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1065-1069. (b) Saeed, A. *Nat. Prod. Res.* **2013**, 27, 1153-1158.
5. Brimble, M. A.; Rowan, D. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 935.
6. Rowan, D. D.; Hunt, M. B.; Gaynor, D. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 978-979.
7. Menges, N.; Sari, O.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5184-5195.
8. (a) Hewlett, N. M.; Tepe, J. J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4550-4553. (b) Bailey, D. M.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Synth.* **1971**, 51, 100-102.
9. (a) La Regina, G.; Silvestri, R.; Artico, M.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Befani, O.; Turini, P.; Agostinelli, E. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 922-931. (b) Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Broggin, G.; Palmisano, G.; Sottocornola, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4746-4749.
10. Shafi, S.; Kedziorek, M.; Grela, K. *Synlett* **2011**, 124-128.
11. (a) Dyson, L.; Wright, A. D.; Young, K. A.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1690-1699. (b) Huang, A.; Liu, F.; Zhan, C.; Liu, Y.; Ma, C. *Org. Bioorg. Chem.* **2011**, 9, 7351-7357.
12. Thoi, V. S.; Stork, J. R.; Niles, E. T.; Depperman, E. C.; Tierney, D. L.; Cohen, S. M. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 10533-10541.
13. (a) Huang, A.; Qiao, Z.; Zhang, X.; Yu, W.; Zheng, Q.; Ma, Y.; Ma, C. *Tetrahedron* **2012**, 68, 906-912. (b) Huang, A.; Liu, F.; Zhan, C.; Liu, Y.; Ma, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7351-7357. |
14. (a) Tutino, F.; Papeo, G.; Quartieri, F. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 56, 112-117. (b) Keifer, P. A.; Schwartz, R. E.; Koker, M. E. S.; Hughes, R. G. Jr.; Rittschof, D.; Rinehart, K. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2965-75.



15. Hewlett, N. M.; & Tepe, J. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4550–4553.
16. Thoi, V. S.; Stork, J. R.; Niles, E. T.; Depperman, E. C.; Tierney, D. L.; & Cohen, S. M. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10533-10541.
17. Shafi, S.; Kędziorek, M.; & Grela, K. *Synlett* **2011**, *1*, 124-128.
18. Federico, T.; Gianluca, P.; Francesca, Q. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 112-117.
19. Troegel, B.; Lindel, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 468–471.
20. Dumas, D. *J. Org. Chem.* **1988**, *8*, 4650–4653.

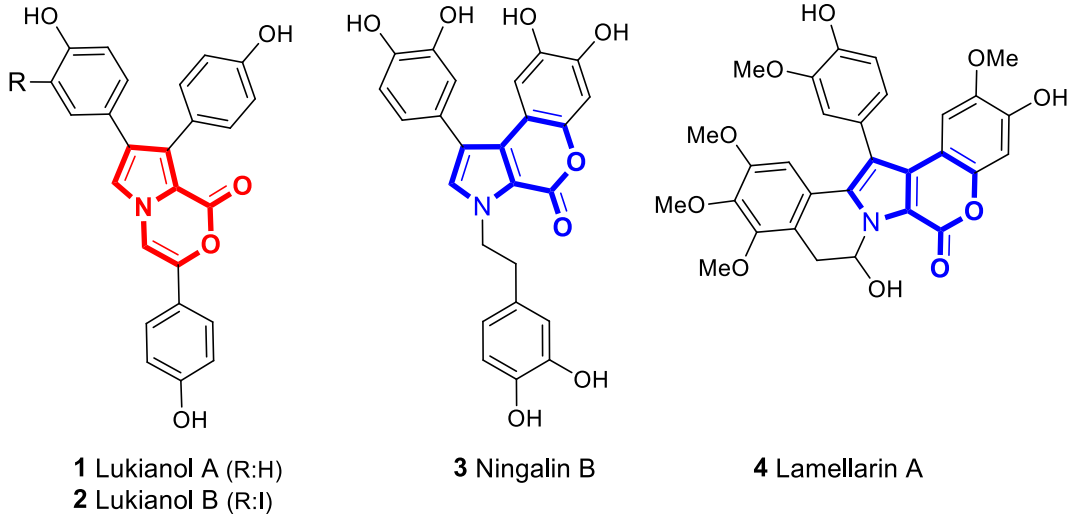
## V. BÖLÜM

### Altın Katalizörlüğünde Pirolo- ve İndolo-okzazin-1-on Türevlerinin Sentezi: Bazı Doğal Bileşiklerin Ana İskeleti

#### 1. Giriş

Projenin bu bölümünde 3,4-dihidropirol- and indolo-okzazin-1-on türevleri, altın(III) katalizörlüğünde birçok N-propargil pirol ve indol karboksilik asitlerden yola çıkılarak siklizasyon yöntemi ile sentezlendi. Bazı ürünlerde trifloroasetik asit katalizörlüğünde çift bağ izomerizasyonu görülürken, bazılarında ise izomerizasyon gerçekleşmedi. Elde edilen sonuçlar DFT hesaplamaları ile desteklendi. Alkollerin Au(I) katalizörlüğünde siklizasyon reaksiyonuna katılması sonucu hemiasetal ürünler oluştu.

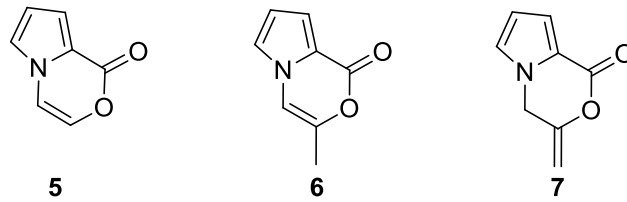
Pirol içeren heterosiklik bileşikler birçok doğal bileşik ve biyolojik olarak aktif olan moleküllerde bulunmaktadır.<sup>1</sup> Bu bileşikler geniş bir yelpazede biyolojik ve farmalojik aktiviteye sahiptirler.<sup>2-5</sup> Okzazinon halkasına ise biyolojik aktivite gösteren bileşiklerde sıklıkla rastlanmaktadır.<sup>6,7</sup> Okzazinon halkasına kondanze pirol yani pirol-okzazinon iskeleti, Lukianol A **1** ve Lukianol B **2** gibi doğal bileşiklerde bulunmaktadır (Şekil 1).<sup>8-10</sup> Lukianol B **2** binlerce doğal bileşik arasında en etkili insan aldoz reduktaz inhibitörü (h-ALR2) olarak bulundu.<sup>11</sup> İzomerik pirol-okzazinon iskeletine sahip Ningalin B **3** alkaloidi, antitümör ve birçok ilaca karşı direnci engelleme aktivitesine sahiptir.<sup>12-14</sup> Pirolo-okzazinon iskeleti içeren Lamellarinler **4** ise aynı zamanda doğal bileşikler olup kanser hücrelerinin yayılmasını engellemektedir. Bu nedenle, pirol-okzazinon içeren bileşikler, kansere karşı ilaçlar için ümit vaat eden bileşiklerdir.<sup>15-20</sup>



**Şekil 1.** Bazı doğal bileşiklerin 1-4 yapıları

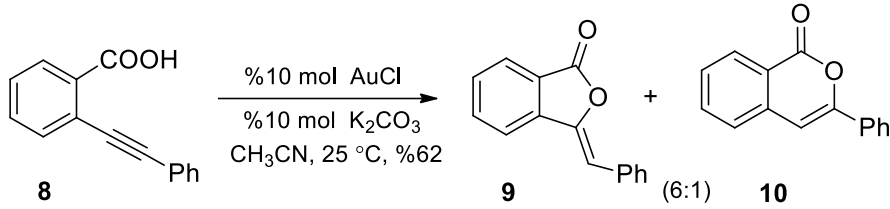
Farmakolojik olarak aktif bileşikleri sentezlemek ve tasarımını yapmak organik sentezde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca, doğal bileşiklerin modifikasyonu, gelecek vaat eden kanser ilaçlarını araştırmak için önemli bir yaklaşımdır. Bir çok grup Lukianol alkaloidlerin biyoaktivitesinden dolayı bu doğal bileşikleri ve türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır.<sup>21-26</sup> Bu bileşiklere olan ilginin yaygın olmasına rağmen, 1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]okzazin-1-on **5** ana iskeleti literatürde bulunmamaktadır. Fakat sübstitue iskelet **6**'nın sentezi için çok az sayıda yöntem bulunmaktadır. Bu bileşik **6**, metil-2-pirol karboksilat ile kloroasetonun tepkimesi sonucu elde edilmektedir.<sup>2,27-30</sup> Bu ana iskelet, pirolo-pirazinon ve pirolo-pirazinlerin sentezi için önemli bir ara basamaktır.<sup>31</sup> Yakın zamanda, Wang ve grubunun yapmış olduğu çalışmalarda, alkinil alkollerin baz katalizörlüğünde intramoleküler siklizasyon reaksiyonu sonucu 1,4-okzaza heterosiklik bileşikleri yüksek sıcaklıklarda elde ettikleri bildirilmiştir.<sup>32</sup>

Bu çalışmada, doğal bileşiklerin ana iskeletini oluşturan ürünlerin **6** ve **7** ya da türevlerinin sentezi için sentetik bir yöntem planlandı. Bu yöntem ile daha kısa sürede ve atom-ekonomik yollar kullanarak altın katalizörlüğünde alkin siklizasyon reaksiyonu ana basamak olarak tasarlandı (Şekil 2).



**Şekil 2.** 5-7 yapıları

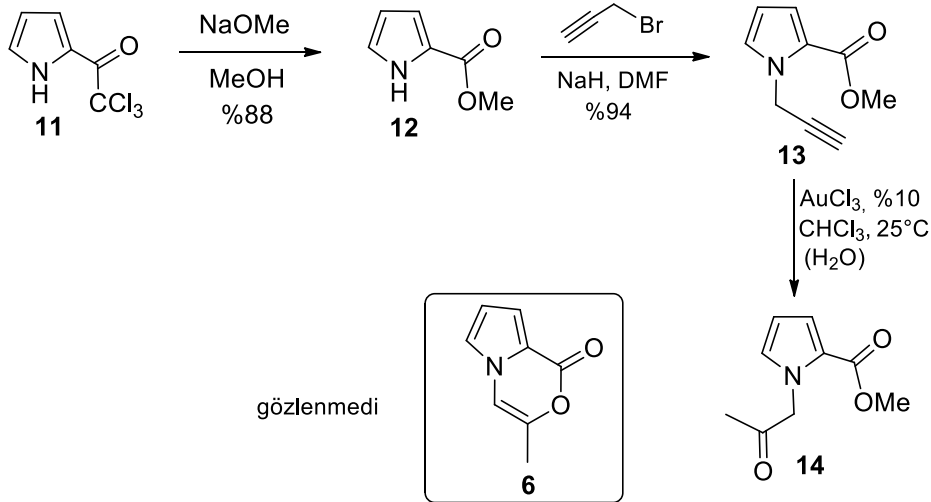
Başlangıçta, **6** ve **7**'nin sentezi için karboksil ve propargil grubu içeren pirol ve indol bileşikleri tasarlandı. Enyene karboksilik asitlerin altın katalizörlüğünde intramoleküler siklizasyonu sonucu oluşan lakton bileşikleri literatürde bilinmektedir.<sup>33-40</sup> Örneğin, altın(I) katalizörlüğünde gerçekleşen 2-(feniletinil) benzoik asitin (**8**) reaksiyonu sonucu *ekzo-dig* ve *endo-dig* siklik laktonlar **9** ve **10**, %62 verimle 6:1 oranında oluşmaktadır (Şema 1).<sup>41</sup>



**Şema 1.** **8** bileşiğinin altın(I) katalizörlüğündeki intramoleküler siklizasyon reaksiyonu sonucu oluşan **9** ve **10** bileşikleri

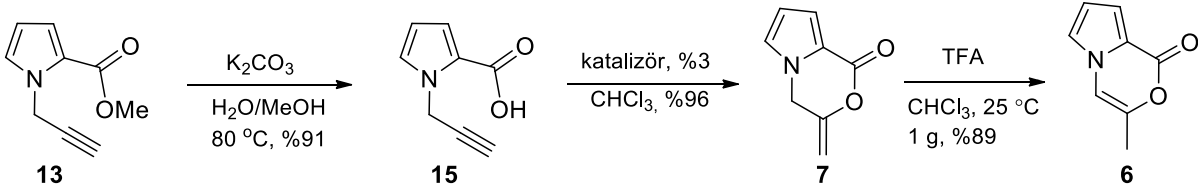
## 2. Yapılan Çalışmalar

Pirol ile trikloroasetil klorürün modifiye edilmiş asetilasyon reaksiyonu sonucu başlangıç bileşiği **11** %99 verim ile sentezlendi.<sup>42,43</sup> Bileşik **12**'nin propargil bromür ve NaH eşliğinde reaksiyonu sonucu propargil ester **13**<sup>44-46</sup> yüksek verimle elde edildi (Şekil 2). Diğer reaksiyonlarla elde edilmesi güç olan durumlarda kompleks kimyasal yapıların oluşumu için altın katalizörünü kullanmak en iyi yöntemdir.<sup>47-54</sup> Propargil ester **13**'ün AuCl<sub>3</sub> ile reaksiyon sonucu alkin grubuna H<sub>2</sub>O katılması sonucu ürün **14** oluşmaktadır. Altın aktivasyonu ile alkin grubuna suyun kolaylıkla eklenmesi ise literatürde bilinmektedir.<sup>55,56</sup> Beklenen siklizasyon ürünü **6** veya **7** bu reaksiyon sonucunda oluşmadı.



**Şema 2.** **13**'ün sentezi ve AuCl<sub>3</sub> ile reaksiyonu

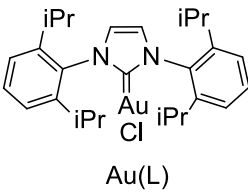
**13** numaralı bileşiğin AuCl<sub>3</sub> katalizörlüğünde gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonunun H<sub>2</sub>O içermeyen solvent kullanılmasına rağmen başarısız olmasından dolayı, pirolo-okzazin-1-on iskeletini karboksilik asit **15** kullanarak sentezlemeye odaklandık. Bu amaçla, propargil ester **13** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile hidroliz edilerek asit **15** elde edildi (Şema 3).<sup>57</sup> Elde edilen asit **15**, kloroform içerisinde çeşitli sıcaklık ve reaksiyon sürelerinde farklı metal katalizörleri kullanılarak tepkime gerçekleştirildi. Tablo 1’de görüldüğü üzere beş farklı katalizör kullanıldı. *N*-heterosiklik karbon (NHC) Au(I) kompleksi ile yapılan reaksiyondan sonuç alınmazken (Tablo 1, Deney 5), InCl<sub>3</sub> ve PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> katalizörleri ile *ekzo-dig* siklizasyon ürünü **7**, 24 saat sonra çok düşük verimlerle izole edildi (Deney 3 ve 4). AgOTf ve AuCl<sub>3</sub> katalizörleri ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda ise, daha kısa sürede yüksek verim ve **7**’nin kolay izole olmasından dolayı AuCl<sub>3</sub> en ideal katalizör olarak belirlendi (Deney 1 ve 2). Daha sonra **7**’nin çift bağ izomerizasyon reaksiyonları araştırıldı. Bu sebeple, kloroform içerisinde ve oda sıcaklığında trifloroasetik asit (TFA) kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonda 3-metil-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]okzazin-1-on (**6**) ürünü elde edildi.<sup>27</sup>



**Şema 3. 6'nın sentezi**

**Tablo 1. 15'in siklizasyon reaksiyonunun optimizasyonu**

Deney	Katalizör	Süre (sa)	Sıcaklık (°C)	Verim (%)
1	AuCl <sub>3</sub>	2	25	96
2	AgOTf	20	25	95
3	InCl <sub>3</sub>	24	50	13
4	PtCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	26	50	5
5	Au(L)	24	25	Reaksiyon olmadı

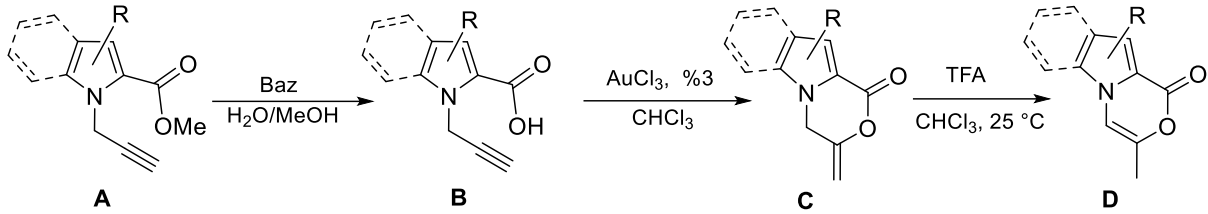


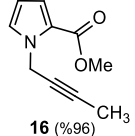
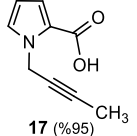
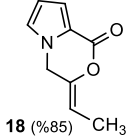
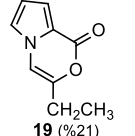
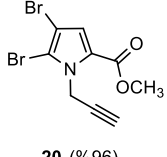
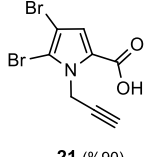
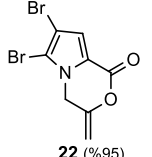
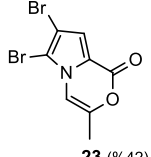
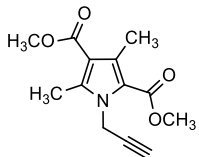
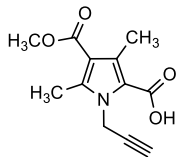
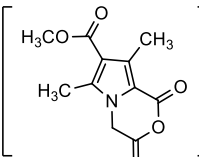
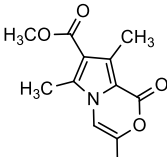
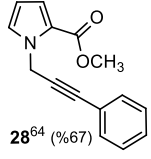
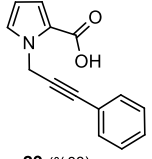
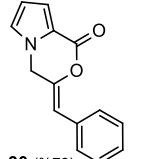
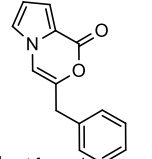
Karboksilik asitin **15**, Au-katalizörlüğünde gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonunda en uygun koşullar belirlendikten sonra, bu dönüşümün limitlerini ve kullanılabilirliğini araştırmaya karar verdik. Bu yüzden çeşitli esterlerin hidrolizi sonucu sentezlenen sübstitue *N*-propargil-

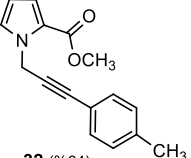
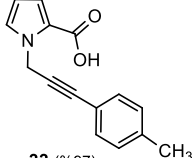
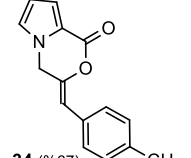
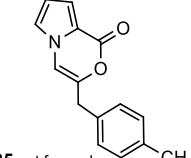
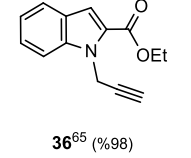
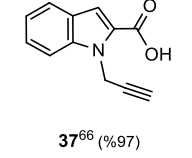
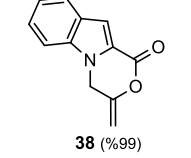
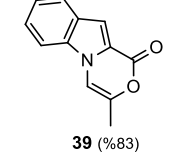
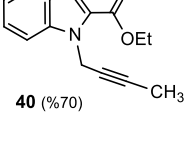
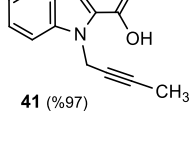
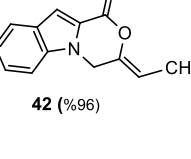
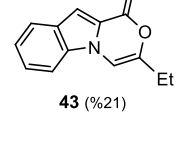
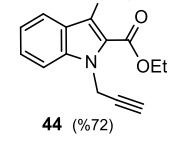
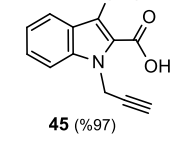
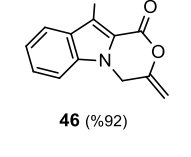


pirol-2-karboksilik asitler (**17**, **21**, **25**, **27** ve **33**) ve *N*-propargil-indol-2-karboksilik asitler (**37**, **41** ve **45**) için siklizasyon reaksiyonları araştırıldı (Tablo 2). İstenilen **29** ve **33** başlangıç ürünlerini sentezlemek amacı ile Sonogashira kenetleme reaksiyonu gerçekleştirildi. Elde edilen karboksilik asit türevleri, altın-katalizörlüğünde siklizasyon reaksiyonu için kullanıldı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Karboksilik asitlerin AuCl<sub>3</sub> katalizörlüğünde gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonları

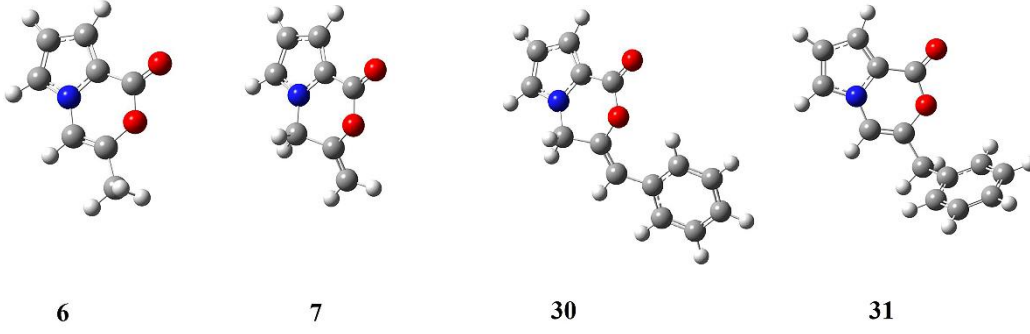


Esterler	Karboksilik asitler	Siklizasyon ürünleri	İzomerizasyon ürünleri
 <b>16</b> (%96)	 <b>17</b> (%95)	 <b>18</b> (%85)	 <b>19</b> (%21)
 <b>20</b> (%96)	 <b>21</b> (%90)	 <b>22</b> (%95)	 <b>23</b> (%42)
 <b>24</b> <sup>63</sup> (%94)	 <b>25</b> (%16)	 <b>26</b>	 <b>27</b> (%86)
 <b>28</b> <sup>64</sup> (%67)	 <b>29</b> (%83)	 <b>30</b> (%73)	 <b>31</b> not formed

 <p><b>32</b> (%64)</p>	 <p><b>33</b> (%97)</p>	 <p><b>34</b> (%67)</p>	 <p><b>35</b> not formed</p>
 <p><b>36</b><sup>65</sup> (%98)</p>	 <p><b>37</b><sup>66</sup> (%97)</p>	 <p><b>38</b> (%99)</p>	 <p><b>39</b> (%83)</p>
 <p><b>40</b> (%70)</p>	 <p><b>41</b> (%97)</p>	 <p><b>42</b> (%96)</p>	 <p><b>43</b> (%21)</p>
 <p><b>44</b> (%72)</p>	 <p><b>45</b> (%97)</p>	 <p><b>46</b> (%92)</p>	

Siklizasyon için elde edilen optimum reaksiyon koşulları pirol ve indol karboksilik asitler için uygulandı. Bütün sübtitüe pirol ve indol karboksilik asit türevleri kullanılarak altın katalizörlüğünde gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonu sonucu ilgili okzazinon **18**, **22**, **26**, **30**, **34**, **38**, **42** ve **46** türevlerinin yüksek verimlerle oluştuğu görüldü. Propargil grubunun uç karbonunda metil ve fenil gruplarının bağlı olması siklizasyon reaksiyonunun seyrini etkilemedi.

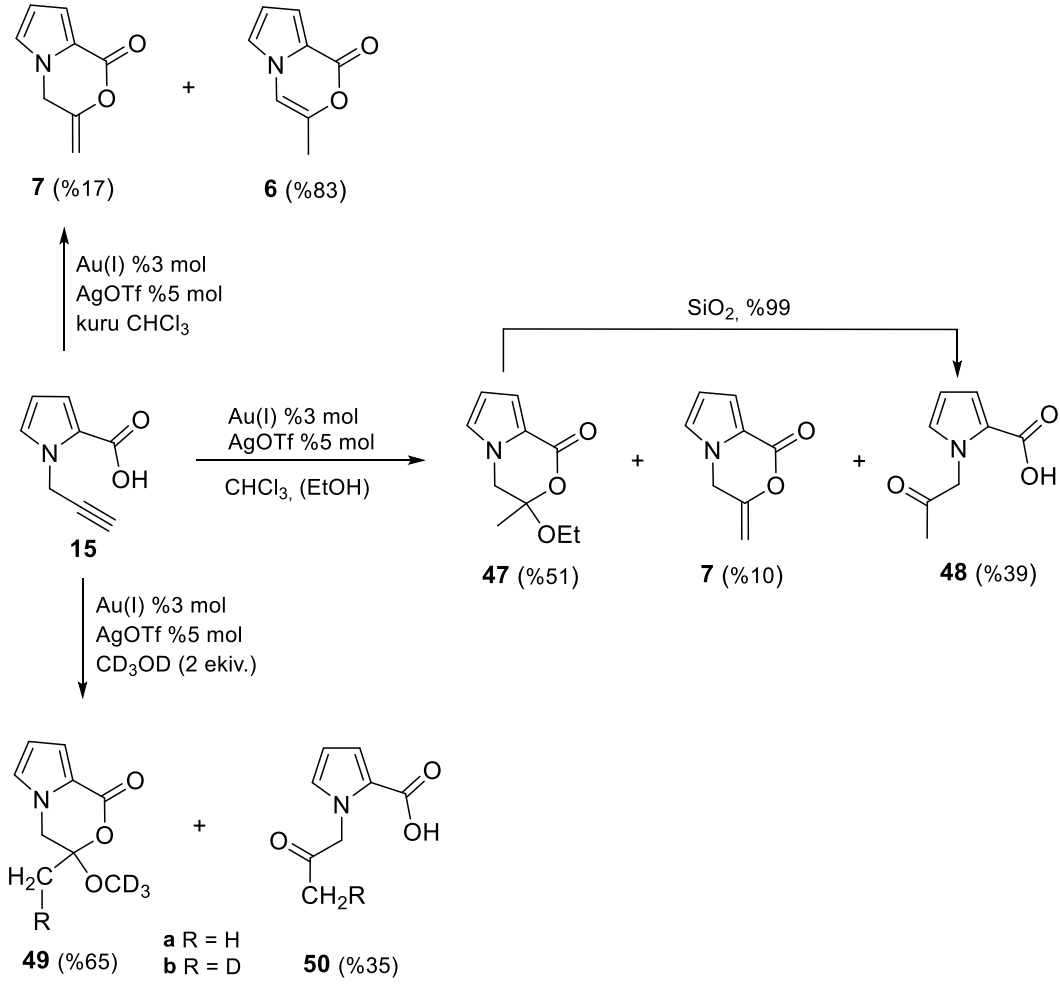
Siklik ürünlerin daha sonraki basamağı, ekzosiklik çift bağların izomerizasyonu araştırılmasını içermektedir. Bu amaçla, siklizasyon ürünlerin *endo*-siklik çift bağ oluşturmak için trifloroasetik asit ile reaksiyonu gerçekleştirildi. Bazı bileşiklerde çift bağ kayması gözlemlenirken, **30** ve **34** bileşikleri ilgili *endo*-siklik sistemler olan **31** ve **35** bileşiklere dönüşmedi. Bu sonucu araştırmak için, bazı DFT hesaplamaları yapıldı.<sup>66</sup>



Şekil 3. 6, 7, 30 ve 31'in optimum geometrik yapıları

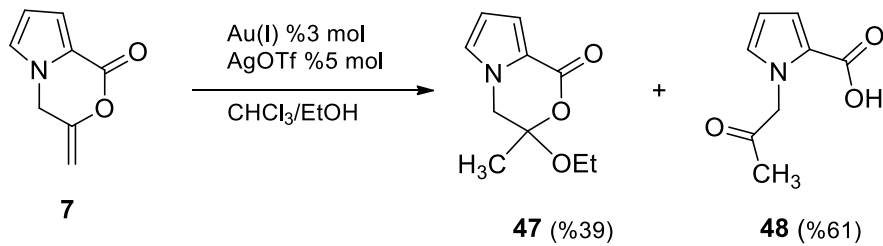
Gaz fazında yapılan hesaplamalara göre, bileşik 6, 7'ye göre 10.6 kcal/mol (DFT, B3LYP, 6-31 G\*\* seviyesinde) ve 8.1 kcal/mol (HF/6-311G\*\* seviyesinde) daha kararlı olduğu gözlemlendi (Şekil 3). Fakat, 30 ve 31'in durumu için *endo*-siklik izomer 31'in *ekzo*-siklik izomer 30'a göre DFT, B3LYP, 6-31 G\*\* seviyesinde termodinamik olarak 4.8 kcal/mol ve HF/6-311G\*\* seviyesinde ise 3.8 kcal/mol daha kararlı olduğu bulundu. 31'in termodinamik açıdan 30'a göre daha kararlı olmasına rağmen, 30'un TFA eşliğinde gerçekleştirilen izomerizasyona olan direnci çift bağın bölgesel seçici protonlanması ile açıklanabilir. Yani, proton karbon atomuna en kararlı karbokatyon oluşturacak şekilde katılır. Bu durumda, en kararlı karbokatyon benzilik karbokatyon olduğu için yeniden düzenlenme gerçekleşmez.

Daha önce bahsedildiği üzere, 15'in [(NHC)AuCl] kompleksi ile gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonu sonucu, başlangıç bileşiği tamamen geri alınmıştı. Altın *N*-heterosiklik karben kompleksi gümüş ile kullanıldığı zaman çeşitli reaksiyonları etkili bir biçimde katalize ettiği literatürde görülmektedir.<sup>68-70</sup> Bu yüzden, 15 bileşiğinin [(NHC)AuCl] kompleksi ve AgOTf yardımcı katalizörü kullanılarak kloroform içerisinde reaksiyonu gerçekleştirildi. Beklenen siklizasyonu ürünü 7'nin (%10) yanı sıra, kloroform içerisinde bulunan etanolün (<%1) katılması sonucu 47 numaralı bileşik %51 oranında ana ürün olarak oluştu (Şema 4). Reaksiyon karışımının NMR spektrumu analiz edildiğinde 48 numaralı hidroliz ürününün %39 verimle oluştuğu gözlemlendi. 47'nin izolasyonu için yapılan girişim başarısız oldu ve silika jel kullanılarak yapılan kolon kromatografisi sonucu 47 numaralı bileşik tamamen 48'e dönüştü. Bununla birlikte, etanolsüz kloroform kullanıldığı zaman 6 ve 7 numaralı bileşikler sırasıyla %83 ve %17 verimle izole edildi (Şema 4).



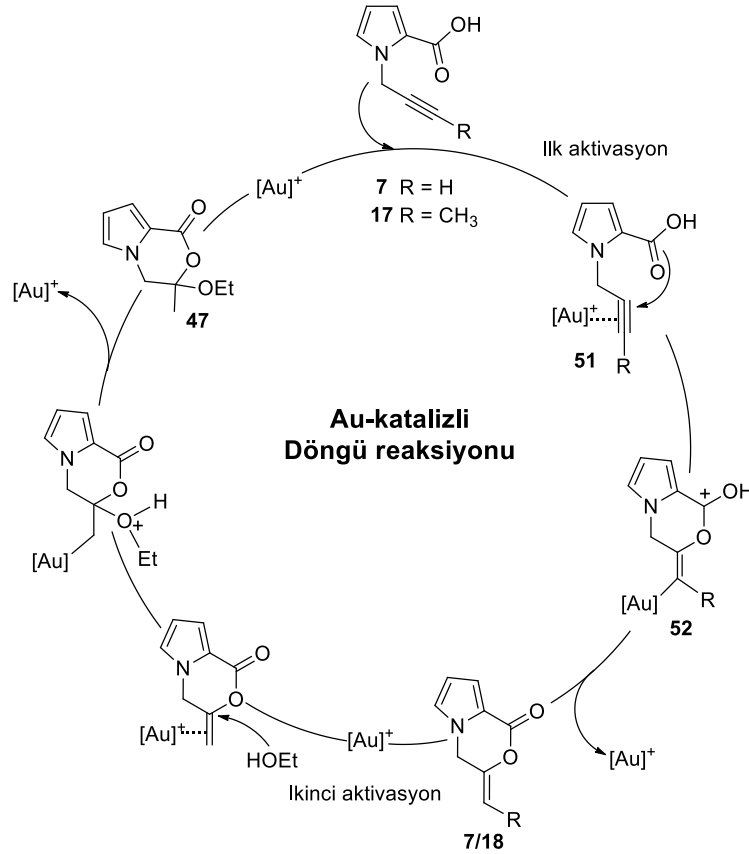
**Şema 4.** 15'in EtOH ve CD<sub>3</sub>OD eşliğinde Au(I)/AgOTf katalizörleri ile reaksiyonu

Oluşan ürünlerin mekanizmasını aydınlatmak için, iki farklı reaksiyon denedik. Öncelikle, karboksilik asit 15'in aynı reaksiyon koşulları kullanılarak CD<sub>3</sub>OD eşliğinde reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyonun <sup>1</sup>H NMR spektrum analizi sonucunda 49 ve 50'nin sırasıyla %65 ve %35 verimle oluştuğu gözlemlendi. Bunun yanında 49 ve 50 numaralı bileşiklere bağlı metilen grubundaki döteryum miktarı %64 olarak belirlendi (Şema 4). 7'nin ara basamakta kullanılıp kullanılmadığını kanıtlamak amacıyla, siklizasyon ürünü 7 Au(I)/AgOTf katalizörü ve EtOH eşliğinde aynı reaksiyon koşullarında reaksiyonu gerçekleştirildi. Bunun sonucunda ise, 47 ve 48 numaralı bileşikler %39 ve %61 verimle oluşturuldu (Şema 5).



**Şema 5.** 7'in EtOH ve Au(I)/AgOTf katalizörleri ile reaksiyonu

Bu bilgileri göz önünde bulundurarak, aşağıdaki altın-katalizörlüğündeki basamaklı reaksiyon mekanizması önerildi. Önerilen katalitik döngü katyonik altın kompleksinin üçlü bağa olan  $\pi$ -aktivasyonu ile başlamaktadır. Elde edilen **51** numaralı ara ürünün alkin fonksiyonel grubuna karbonil grubunun altın desteği ile intramoleküler katılması sonucu metil-okzazin-1-on türevi **7** (veya **18**) oluşmaktadır (Şema 6). Daha sonraki basamakta, altın (I) katalizörünün  $\pi$ -koordinasyonu ile çift bağ aktif edilir. Bu durum, alkol oksijeninin nükleofilik saldırısını gerçekleştirmesini sağlayarak **47** numaralı yariasetalin oluşmasına neden olur. İç alkinlerin durumunda ise siklizasyon reaksiyonu sırasında *E* ve *Z* okzazinon izomerleri oluşabilir. Fakat, biz sadece tek bir izomerin oluştuğunu gözlemledik. Yakın zamanda, Michelet ve grubu<sup>71</sup> ve diğerleri<sup>41,72,73</sup> seçici olarak *Z*-laktonların oluştuğunu göstermişlerdir. Altın-alkin ara ürününe **51** karboksilik asitin anti intramoleküler katılması sonucu sübstitüsyonun *endo* pozisyonundan gerçekleştiği **52** numaralı ara ürün oluşur. Altın katalizörünün ayrılması sonucu ise *Z*-izomeri gözlemlenir. Bu yüzden, oluşan okzazinon türevlerinin konfigürasyonunu *endo* olarak belirledik.



**Şema 6.** EtOH katılması ile gerçekleşen altın katalizörlüğündeki intramoleküler siklizasyon reaksiyonu için önerilen mekanizma

### 3. Sonuç

Pirol-ve-indolo-okzazin-1-on türevleri için genel bir sentetik yöntem geliştirildi. *N*-propargil sübstitüe pirol ve indol karboksilik asit türevlerinin altın katalizörlüğünde gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonu ana basamak olarak belirlendi. Karboksilik asitin hidroksil grubunun aktive edilmiş üçlü bağa saldırması sonucu 6-*ekzo*-dig siklizasyon ürünleri, okzazin-1-on türevleri elde edildi. Bazı *ekzo*-siklik çift bağların TFA ile muamele edilmesi sonucu *endo*-siklik ürünler oluşurken, bazılarında izomerizasyon gerçekleşmedi ve DFT ile yapılan çalışmalar bu sonuçları destekledi. Ayrıca, alkol eşliğinde gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonlarında altın katalizörlüğünde basamaklı reaksiyon sonucu yarı asetal türevleri elde edildi.

### 4. Deneyler

**4.1. 2,2,2-trikloro-1-(1*H*-pirol-2-il)etanon (11) sentezi.**<sup>42,43</sup> Kuru eter (45 mL) içerisindeki 2,2,2-trikloroasetil klorür (25.5 mL, 0.227 mol) üzerine buz banyosunda 0 °C'de pirol (14.3 mL, 0.206 mmol) damla damla eklendi ve oluşan karışım 2 gün karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra doygun tuzlu çözelti (300 mL) bu reaksiyon karışımına eklendi. Etil asetat (3 × 100 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu ve 2,2,2-trikloro-1-(1*H*-pirol-2-il)etanon (43.6 g, %99) kahverengi katı olarak elde edildi. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.60 (bs, 1H, -NH), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 6.45 – 6.30 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2, 127.2, 123.0, 121.2, 111.9, 94.9.

**4.2. Metil-1*H*-pirol-2-karboksilat (12) sentezi.**<sup>42,43</sup> Metanol (50 mL) içerisindeki **11** (31.87 g, 0.150 mol) çözeltisine, 3 saat ve 0 °C'de Na (3.46 g, 0.150 mol) metalinin metanol (50 mL) kullanılarak hazırlanan NaOMe çözeltisi damla damla eklendi. Çözücü uçurulduktan sonra seyreltik HCl (50 mL) kalan karışıma eklendi. Karışım etil asetat (3 × 150 mL) ile ekstrakte edilmesinden sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü uçurulduktan sonra ester **12** (16.5 g, %88) kahverengi katı olarak elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.73 (s, 1H, -NH), 6.98–6.94 (m, 1H), 6.94–6.91 (m, 1H), 6.27–6.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H, -OMe). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0, 123.3, 122.5, 115.4, 110.4, 51.5.

**4.3. Pirol ve indol türevlerinin propargil reaksiyonu için genel prosedür.** DMF (10 mL) içerisindeki sübstitüe metil-1*H*-pirol-2-karboksilat (5 mmol) çözeltisine NaH (8 mmol) katısı 0 °C'de yavaş yavaş eklendi. Oluşan reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra DMF (5 mL) içerisindeki propargil bromür ya da 1-bromobüt-2-in (6 mmol) damla damla karışıma eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 gün boyunca

karıştırıldı. Karışıma su (30 mL) eklendi ve EtOAc (3 × 40 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz doygun tuzlu çözelti (4 × 25 mL) ile yıkandıktan sonra MgSO<sub>4</sub> kullanılarak kurutuldu. Çözücünün uçurulması sonucu ise propargil ester türevleri elde edildi.

**4.4. Metil-1-prop-2-inil-1H-pirol-2-karboksilat (13) sentezi.**<sup>44-46</sup> DMF (30 mL) içerisindeki metil-1H-pirol-2-karboksilat (**12**) (12.02 g, 96.16 mmol) çözeltisine NaH (3.46 g, 144.25 mmol) katısı 0 °C'de yavaş yavaş eklendi. Oluşan reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra DMF (10 mL) içerisindeki propargil bromür (%80, 10.67 mL, 120.2 mmol) damla damla karışıma eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. Yukarıda tarif edilen **work-up** yapıldıktan sonra propargil ester **13** açık sarı yoğun bir sıvı olarak elde edildi (14.82, %94). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (dd,  $J_{5,4} = 2.7$  and  $J_{5,3} = 1.8$  Hz, 1H, H-5), 6.89 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  and  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 6.09 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  Hz,  $J_{4,5} = 2.7$  Hz, 1H, H-4), 5.09 (d,  $^4J = 2.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.35 (t,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H, C≡CH). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5, 127.9, 121.6, 118.5, 108.6, 78.3, 73.8, 51.1, 38.1.

**4.5. Esterlerin karboksilik asite hidrolizi için genel prosedür.** Metanol (5 mL) içerisindeki propargil ester (5 mmol) çözeltilerinin üzerine MeOH/H<sub>2</sub>O (20 mL) çözücüsü içerisindeki K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 mmol) çözeltisi eklendi ve reaksiyon karışımı 65 °C'de 1 gün ısıtıldı. Daha sonra, reaksiyon karışımı asidik olana kadar seyreltik HCl çözeltisi eklendi. Su (30 mL) eklendi ve EtOAc (3 × 80 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uçuruldu ve ilgili asitler elde edildi.

**4.5.1. 1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karboksilik asit (15) sentezi.**<sup>57</sup> Metanol (5 mL) içerisindeki **13** (2.02 g, 12.4 mmol) çözeltisinin üzerine MeOH/H<sub>2</sub>O (40 mL) çözücüsü içerisindeki K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.757 g, 27.24 mmol) çözeltisi eklenerek yukarıda tarif edildiği gibi reaksiyon gerçekleştirildi. **15** beyaz katı olarak izole edildi (1.67 g, %91). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (dd,  $J_{5,4} = 2.7$  Hz,  $J_{5,3} = 1.8$  Hz, 1H, H-5), 7.08 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  Hz,  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 6.16 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  Hz,  $J_{4,5} = 2.7$  Hz, 1H, H-4), 5.11 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.39 (t,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H, C≡CH). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.9, 129.2, 120.9, 120.8, 109.1, 77.9, 74.1, 38.4.

**4.6. Karboksilik asitlerin altın katalizörlüğünde siklizasyon reaksiyonu için genel prosedür.** Kloroform (5 mL) içerisindeki karboksilik asit (1 mmol) çözeltisine %3 mol AuCl<sub>3</sub> oda sıcaklığında eklendi ve reaksiyon karışımı 2 saat boyunca karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonun tamamlanmasından sonra çözücü uçurularak siklizasyon ürünleri elde edildi. Uygun çözücülerde kristalizasyon gerçekleştirildi.

**4.6.1. 3-Metilen-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]okzazin-1-on (7) sentezi.** Kloroform (5 mL) içerisindeki **15** (75 mg, 0.5 mmol) çözeltisine %3 mol AuCl<sub>3</sub> (4 mg) oda sıcaklığında

eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra siklizasyon ürünü **7** elde edildi. Ham ürün hekzan atmosferinde kloroform içerisinde kristallendirildi. Renksiz iğneler (72 mg, %96), e.n. 65-67 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (dd,  $J_{8,7} = 4.0$  ve  $J_{8,6} = 1.5$  Hz, 1H, H-8), 6.89 (dd,  $J_{6,7} = 2.5$  and  $J_{6,8} = 1.5$  Hz, 1H, H-6), 6.34 (dd,  $J_{7,8} = 4.0$  ve  $J_{7,6} = 2.5$  Hz, 1H, H-7), 5.02 (bd,  $^2J_{gem} = 2.2$  Hz, 1H, H-1), 4.76 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.70 (dt,  $^2J = 2.2$  Hz,  $^4J_{1,4} = 1.1$  Hz, 1H, H-1'). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.2, 148.6, 124.9, 118.0 (2C), 111.7, 98.3, 45.5 **IR** (ATR) 3114, 2994, 1721, 1663, 1532, 1485, 1399, 1329, 1245, 1206, 1175, 1064, 882, 732. **HRMS** (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 150.0550. Bulunan: 150.0556.

**4.7. Metilen bileşiklerinin TFA katalizörlüğünde izomerizasyonu için genel prosedür.** Kloroform (5 mL) içerisindeki siklizasyon ürünü (2 mmol) çözeltisine fazla miktarda trifloroasetik asit (TFA) (15 mmol) oda sıcaklığında eklendi ve reaksiyon karışımı 1 gün boyunca karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonun tamamlanmasından sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Su (50 mL) eklendikten sonra karışım etil asetat (3 × 30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazın birleştirilmesinden sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücünün uçurulmasıyla ilgili 1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]okzazin-1-on türevleri elde edildi.

**4.8. 3-Metil-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]okzazin-1-on (6) sentezi.** Kloroform (5 mL) içerisindeki 3-metilen-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]okzazin-1-on (**7**) (0.27 g, 1.8 mmol) çözeltisine fazla miktarda trifloroasetik asit (TFA) (15 mmol) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **6** elde edildi. Kloroform/*n*-hekzan çözücüsünden elde edilen renksiz iğneler, e.n. 95-97 °C (lit. e.n. 92-94 °C<sup>9a</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (bd,  $J_{8,CH_3} = 4.1$  Hz, 1H, H-8), 6.97 (dd,  $J_{6,7} = 2.5$ ,  $J_{6,8} = 1.5$  Hz, 1H, H-6), 6.75–6.71 (m, 1H, H-4), 6.43 (dd,  $J_{7,8} = 4.1$ ,  $J_{7,6} = 2.5$  Hz, 1H, H-7), 2.08 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.4, 141.0, 120.7, 116.5, 115.1, 112.8, 104.9, 16.7.

**4.9. Metil 1-but-2-inil-1*H*-pirol-2-karboksilat (16) sentezi.** DMF (5 mL) içerisindeki metil-1*H*-pirol-2-karboksilat (**12**) (0.300 g, 2.4 mmol) çözeltisine NaH (92 mg, 3.8 mmol) katısı ve DMF (2 mL) içerisindeki 1-bromobut-2-in (0.275 ml, 0.414 g, 3.1 mmol) çözeltisi eklenerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **16** elde edildi. Sarı yoğun sıvı (410 mg, %96). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17–7.13 (m, 1H, H-5), 6.96 (dd,  $J_{3,4} = 3.9$  ve  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 6.16 (dd,  $J_{4,3} = 3.9$  and  $J_{4,5} = 2.7$  Hz, 1H, H-4), 5.11 (q,  $^5J_{1,4} = 2.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, -OMe), 1.85 (t,  $^5J_{4,1} = 2.4$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5, 127.9, 121.5, 118.4, 108.2, 81.7, 73.5, 51.1, 38.6, 3.6. **IR** (ATR) 2921, 2852, 1699, 1531, 1437, 1410, 1345, 1237, 1196, 1104, 739. **HRMS** (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> hesaplanan: 178.0863. Bulunan: 178.0858.

**4.10. 1-But-2-inil-1*H*-pirol-2-karboksilik asit (17) sentezi.** Metanol (3 mL) içerisindeki **16** (0.354 g, 2 mmol) çözeltisinin üzerine MeOH/H<sub>2</sub>O (8 mL) çözücüsü içerisindeki K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>



(0.607 g, 4.4 mmol) çözeltisi ile hidroliz edilerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **17** elde edildi. Metanolden elde edilen açık sarı pellet (310 mg, %95), e.n. 133-135 °C **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub> OD)  $\delta$  7.17 – 7.14 (m, 1H, H-5), 6.94 (dd,  $J_{3,4} = 3.9$  ve  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 6.14 (dd,  $J_{4,3} = 3.9$  ve  $J_{4,5} = 2.7$  Hz, 1H, H-4), 5.11 (q,  $^5J_{1,4} = 2.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.83 (t,  $^5J_{4,1} = 2.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  164.1, 129.5, 123.0, 119.9, 109.1, 81.9, 75.0, 39.2, 3.1. **IR** (ATR) 3352, 2921, 2617, 1663, 1532, 1436, 1320, 1259, 1109, 1073, 885, 741, 727, 612. **HRMS** (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>) [M - H]<sup>+</sup> hesaplanan: 162.0561. Bulunan: 162.0591.

**4.11. (3Z)-3-Etiliden-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]okzazin-1-on (18) sentezi.** Kloroform (4 mL) içerisindeki **17** (100 mg, 0.61 mmol) çözeltisine %3 mol AuCl<sub>3</sub> (5.5 mg) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **18** oluştu. Bileşiği temizlemek amacıyla diklorometan ve silika jel kullanılarak kolon kromatografi yapıldı. Yoğun sıvı (85 mg, %85). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.12 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  and  $J_{3,5} = 1.4$  Hz, 1H, H-3), 6.86 (dd,  $J_{5,4} = 2.5$  and  $J_{5,3} = 1.4$  Hz, 1H, H-5), 6.31 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  and  $J_{4,5} = 2.5$  Hz, 1H, H-4), 5.08 (qt,  $J_{H,CH_3} = 6.9$  and  $^4J_{H,CH_2} = 1.1$  Hz, 1H, C=CH), 4.66 – 4.68 (m, CH<sub>2</sub>), 1.78 (dd,  $J_{CH_3,H} = 6.9$  Hz,  $^5J_{CH_3,CH_2} = 1.1$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.8, 141.7, 124.5, 118.6, 117.7, 111.4, 109.3, 46.2, 9.8. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1732, 1694, 1532, 1483, 1397, 1338, 1306, 1169, 1095, 1054, 964, 883, 735. **HRMS** (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> hesaplanan: 164.0706. Bulunan: 164.0689.

**4.12. 3-Etil-1H-pirol[2,1-c][1,4]okzazin-1-on (19) sentezi.** Kloroform (5 mL) içerisindeki **18** (70 mg, 0.43 mmol) çözeltisine fazla miktarda trifloroasetik asit (TFA) (15 mmol) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra izomerik ürün **19** oluştu. Bileşiği temizlemek amacıyla n-hekzan/EtOAc (3:1) ve silika jel kullanılarak kolon kromatografi yapıldı. Renksiz yoğun sıvı (15 mg, %21), ham verim %27. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.21 (bd,  $J_{8,7} = 4.0$ , 1H, H-8), 7.07 (dd,  $J_{6,7} = 2.3$  and  $J_{6,8} = 1.4$  Hz, 1H, H-6), 6.82 (bs, 1H, H-4), 6.53 (dd,  $J_{7,8} = 4.0$  Hz,  $J_{7,6} = 2.3$  Hz, 1H, H-7), 2.48 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.6, 146.0, 120.8, 116.7, 115.1, 112.8, 104.0, 24.2, 11.1. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3121, 2970, 2922, 1717, 1691, 1531, 1485, 1458, 1378, 1344, 1213, 1090, 1072, 1036, 1014, 936, 728, 630. **HRMS** (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> hesaplanan: 164.0706. Bulunan: 164.0716.

**4.13. Metil-4,5-dibromo-1-prop-2-inil-1H-pirol-2-karboksilat (20) sentezi.** DMF (5 mL) içerisindeki metil-4,5-dibromo-1H-pirol-2-karboksilat [74] (0.283 g, 1 mmol) çözeltisine NaH (0.036 g, 1.5 mmol) katısı ve propargil bromür (%80, 0.110 ml, 1.25 mmol) eklenerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **20** elde edildi. Diethyl eterden elde edilen açık sarı iğneler (0.308 g, %96), e.n. 82-84 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.04 (s, 1H, H-

yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **20** elde edildi. Diethyl eterden elde edilen açık sarı iğneler (0.308 g, %96), e.n. 82-84 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (s, 1H, H-3), 5.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.32 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.9, 123.2, 120.2, 113.1, 100.0, 77.5, 72.8, 51.7, 37.7. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2922, 1697, 1508, 1433, 1391, 1320, 1253, 1204, 1114, 1089, 937, 821, 747.

**4.14. 4,5-dibromo-1-prop-2-inil-1*H*-pirol-2-karboksilik asit (21) sentezi.** Metanol (3 mL) içerisindeki **20** (0.294 g, 0.916 mmol) çözeltisi MeOH/H<sub>2</sub>O (14 mL) çözücüsü içerisindeki K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.278 g, 2 mmol) çözeltisi ile hidroliz edilerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **21** elde edildi. Diethyl eterden elde edilen beyaz toz şekilli (0.254 g, %90) e.n. 186-189 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.05 (s, H-3), 5.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.75 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 162.1, 125.3, 121.1, 113.7, 100.5, 78.9, 74.0, 38.4. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3280, 2847, 1669, 1525, 1420, 1319, 1258, 1215, 1134, 980, 936, 890, 756, 697. **HRMS** (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) [M - H]<sup>-</sup> için hesaplanan: 303.8614; bulunan: 303.8650.

**4.15. 6,7-dibromo-3-metilen-3,4-dihidro-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]okzazin-1-on (22) sentezi.** Metanol (5 mL) içerisindeki **21** (0.123 mg, 0.4 mmol) çözeltisine %3 mol AuCl<sub>3</sub> (3.6 mg) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **22** oluştu. CHCl<sub>3</sub>/n-hekzandan elde edilen sarı iğneler (0.117 g, %95), e.n. 149-152 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (s, 1H, H-8), 5.03 (bd, <sup>2</sup>*J*<sub>1,1'</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-1), 4.75 (dt, <sup>2</sup>*J*<sub>1,1'</sub> = 2.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>1,4</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-1'), 4.62 (bs, 2H, H-4). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.4, 147.2, 119.7, 119.5, 109.6, 102.3, 100.1, 45.4. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3134, 1726, 1670, 1536, 1460, 1388, 1340, 1303, 1261, 1193, 1128, 1075, 992, 895, 731. **HRMS** (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) [M - H]<sup>-</sup> için hesaplanan: 303.8614;. Bulunan: 303.8647.

**4.16. 6,7-dibromo-3-metil-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]okzazin-1-on (23) sentezi.** Kloroform (5 mL) içerisindeki **22** (70 mg, 0.43 mmol) çözeltisine fazla miktarda trifloroasetik asit (TFA) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra izomerik ürün **23** oluştu. Bileşiği temizlemek amacıyla n-hekzan/EtOAc (8:1) ve silika jel kullanılarak kolon kromatografi yapıldı. Kloroformdan elde edilen açık sarı iğneler (25 mg, %42), ham verim %54, e.n. 187-190 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (s, 1H), 6.89 (bs, 1H), 2.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.3, 142.6, 117.7, 116.8, 105.0, 104.1, 103.2, 17.1. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3119, 1732, 1685, 1440, 1391, 1378, 1350, 1298, 1220, 1179, 1128, 1065, 992, 818, 773, 731, 629, 545. **HRMS** (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) [M - H]<sup>-</sup> için hesaplanan: 303.8614. Bulunan: 303.8639.

**4.17. Dimetil-3,5-dimetil-1*H*-pirol-2,4-dikarboksilat sentezi.**<sup>75</sup> Metilasetoasetat (17.2 ml, 0.16 mol) ve asetik asit (40 mL) çözeltisine su (10 mL) içerisindeki NaNO<sub>2</sub> (5.52 g, 0.08 mol) çözeltisi 0 °C'de 30 dakika boyunca eklendi. Oluşan sarı reaksiyon karışımı 2.5 saat 10 °C'de karıştırıldı. Daha sonra, Zn tozu (10.46 g, 0.16 mol) bu karışıma yavaş yavaş oda sıcaklığında eklendi ve Zn tozunun tamamen reaksiyona girmesini sağlamak için 50 °C'de 10 dakika ısıtıldı. Isıtma işlemi 95 °C'ye kadar çıkarılarak 1 saat boyunca devam edildi. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesinden sonra, sarı çökelti toplandı ve buzlu su (300 mL) ile yıkanarak dimetil 3,5-dimetil-1*H*-pirol-2,4-dikarboksilat elde edildi. Açık sarı toz (7.6 g, %45). **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.26 (bs, 1H, NH), 3.79 (s, 3H, -OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.9, 162.3, 159.2, 139.4, 131.1, 117.8, 113.4, 51.3, 50.7, 14.2, 12.0.

**4.18. Dimetil 3,5-dimetil-1-prop-2-inil-1*H*-pirol-2,4-dikarboksilat (24) sentezi.**<sup>63</sup> DMF (27 mL) içerisindeki dimetil 3,5-dimetil-1*H*-pirol-2,4-dikarboksilat (3.011 g, 14.26 mmol) çözeltisine NaH (0.683 g, 28.45 mmol) katısı ve propargil bromür (%80, 2.23 mL, 24.95 mmol) eklenerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **24** elde edildi. Etil asetatından elde edilen açık sarı kübik kristaller (3.336 g, %94), e.n. 98-100 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.09 (d, *J*<sub>1,3</sub> = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (t, *J*<sub>3,1</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-3). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.8, 162.4, 141.5, 131.9, 119.2, 113.3, 78.3, 72.2, 51.1, 50.8, 34.8, 12.7, 11.8. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3283, 2956, 2364, 1688, 1540, 1432, 1287, 1248, 1217, 1180, 1136, 1102, 770, 628. **HRMS** [M + H]<sup>+</sup> hesaplanan: 250.1074. Bulunan: 250.1058.

**4.19. 4-(Metoksikarbonil)-3,5-dimetil-1-prop-2-inil-1*H*-pirol-2-karboksilik asit (25) sentezi.** Metanol içerisindeki **24** (1.226 g, 4.92 mmol) çözeltisi MeOH/H<sub>2</sub>O (30 mL) çözücüsü içerisindeki K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 g, 10.82 mmol) çözeltisi ile hidroliz edilerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandı. Mono asit **25** bileşiğini ayırmak için n-hekzan/EtOAc (1:1) ve silika jel kullanılarak kolon kromatografi yapıldı. CHCl<sub>3</sub>/n-hekzan çözücüsünden elde edilen beyaz toz (0.185 g, %16), e.n. 165-167 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 5.34 (d, *J*<sub>1,3</sub> = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.85 (t, *J*<sub>3,1</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-3), 2.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 166.0, 163.1, 142.3, 132.1, 120.1, 113.9, 79.7, 73.7, 50.9, 35.1, 12.9, 11.8. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3272, 2620, 1699, 1645, 1540, 1486, 1432, 1373, 1262, 1219, 1148, 1112, 920, 783, 705, 661. **HRMS** hesaplanan [M - H]<sup>-</sup>: 234.0772. Bulunan: 234.0782.

**4.20. Metil 3,6,8-trimetil-1-okzo-1*H*-pirolo[2,1-c][1,4]okzazin-7-karboksilat (27) sentezi.** Kloroform (4 mL) içerisindeki **25** (70 mg, 0.3 mmol) çözeltisine %3 mol AuCl<sub>3</sub> (2.7 mg) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandı. Reaksiyon

karışımının  $^1\text{H-NMR}$  spektrum analizi **26** ve **27** numaralı siklizasyon ürünlerinin oluştuğunu gösterdi. Daha sonra ham ürünün oda sıcaklığında kloroform içerisinde TFA kullanılarak reaksiyonu gerçekleştirildi ve **27** elde edildi.  $\text{CHCl}_3/\text{n-hekzan}$  çözücüsünden elde edilen açık sarı kübik kristaller (60 mg, %86), e.n. 182-184 °C.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.56-6.58 (m, 1H), 3.79 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.3, 155.3, 141.8, 133.3, 132.4, 115.4, 112.7, 101.3, 51.1, 17.1, 12.1, 11.0. **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1726, 1684, 1557, 1406, 1252, 1191, 1130, 1027, 983, 953, 786, 746. **HRMS** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 236.0917. Bulunan: 236.0905.

**4.21. Metil 1-(3-fenilprop-2-inil)-1H-pirol-2-karboksilat (28) sentezi.**<sup>64</sup> Metil 1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karboksilat (**13**) (0.5 g, 3.06 mmol) kuru THF (7 ml) ve kuru diizopropil amin (3 mL, 0.021 mmol) içerisinde çözüldü ve iyodobenzen (0.625 g, 3.06 mmol), paladyum asetat (9 mg, 0.04 mmol), bakır iyodür (4.6 mg, 0.024 mmol), trifenil fosfin (15 mg, 0.057 mmol) bileşikleri bu çözeltiliye eklendi. Oluşan karışım 24 saat 66 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalan kısma  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) eklendi ve etil asetat (3x 50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün (0.650 g), hegzan: etil asetat (5:1) çözücüsü ile silika jel kullanılarak kolon kromatografi yapıldı ve açık sarı bileşik **28** sıvı olarak elde edildi. (0.464 g, %67).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.25–7.21 (m, 3H), 7.16 (dd,  $J_{5,4} = 2.7$  and  $J_{5,3} = 1.8$  Hz, 1H, H-5), 6.92 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  and  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 6.11 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  and  $J_{4,5} = 2.7$  Hz, 1H, H-4), 5.32 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.6, 131.8, 128.6, 128.3, 128.0, 122.4, 121.7, 118.5, 108.5, 85.6, 83.5, 51.2, 39.0.

**4.22. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (29) sentezi.** Metanol içerisindeki ester **28** (0.238 g, 1 mmol) çözeltilisine metanol kullanılarak hazırlanan 2 N KOH (4 ml) çözeltilisi ve  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 ml) eklendi. Yukarıda bahsedilen prosedür uygulandıktan sonra **29** elde edildi. Kloroformdan elde edilen sarı kübik kristaller (0.187 g, %83), e.n. 146-148 °C.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 4H, 3 arom. 1 pirol), 7.09 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  ve  $J_{3,5} = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 6.17 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  ve  $J_{4,5} = 2.7$  Hz, 1H, H-4), 5.32 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1, 131.8, 129.2, 128.7, 128.3, 122.3, 122.1, 120.8, 108.9, 85.9, 83.2, 39.3. **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2868, 2624, 1663, 1534, 1441, 1326, 1266, 1114, 1075, 907, 752, 729, 689. **HRMS** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ )  $[\text{M} - \text{H}]^-$  için hesaplanan: 224.0717. Bulunan: 224.0724.

**4.23. (3Z)-3-Benziliden-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]okzazin-1-on (30) sentezi.** Kloroform (5 mL) içerisindeki **29** (100 mg, 0.44 mmol) çözeltilisine %3 mol  $\text{AuCl}_3$  (4 mg) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **30** oluştu.

CHCl<sub>3</sub>/n-hekzan çözücüsünden elde edilen açık sarı peletler (73 mg, %73), e.n. 86-88 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (bt, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (tt, *J* = 7.4 and *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 4.0 ve *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 2.5 ve *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 4.0 ve *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H, H-1), 4.75 (s, 2H, H-4). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.9, 141.1, 132.7, 129.5, 128.6, 128.0, 124.8, 118.2, 118.0, 112.8, 111.7, 46.7. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2920, 1718, 1684, 1532, 1483, 1395, 1308, 1252, 1163, 1064, 1017, 936, 857, 756, 729, 693. **HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 226.0863. Bulunan: 226.0852.

**4.24. Metil 1-[3-(4-metilfenil)prop-2-inil]-1*H*-pirol-2-karboksilat (32) sentezi.** Metil 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-karboksilat (**13**) (0.5 g, 3.06 mmol) kuru THF (7 ml) ve kuru diizopropil amin (3 mL, 0.021 mmol) içerisinde çözüldü ve 4-iyodotoluen (0.673 g, 3.06 mmol), paladyum asetat (9 mg, 0.04 mmol), bakır iyodür (4.6 mg, 0.024 mmol), trifenil fosfin (15 mg, 0.057 mmol) bileşikleri bu çözeltiye eklendi. Oluşan karışım 24 saat 66 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalan kısma H<sub>2</sub>O (50 ml) eklendi ve etil asetat (3x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz doygun tuzlu çözelti (80 mL) ile yıkandıktan sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün (0.695 g), hegzan: etil asetat (5:1) çözücüsü ile silika jel kullanılarak kolon kromatografi yapılarak **32** izole edildi. EtOAc çözücüsünden elde edilen sarı katı (0.496 g, %64), e.n. 47-49 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (bd, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.7 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-5), 7.04 (bd, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.9 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-3), 6.11 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.9 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-4), 5.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6, 138.8, 131.7, 129.1, 128.0, 121.7, 119.3, 118.5, 108.4, 85.8, 82.7, 51.2, 39.1, 21.5. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2945, 1705, 1509, 1477, 1437, 14010, 1340, 1291, 1229, 1101, 1070, 808, 756, 733, 604. **HRMS** (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 254.1176. Bulunan: 254.1187.

**4.25. 1-[3-(4-metilfenil)prop-2-inil]-1*H*-pirol-2-karboksilik asit (33) sentezi.** Metanol içerisindeki ester **32** (0.120 g, 0.5 mmol) çözeltisine metanol kullanılarak hazırlanan 2 N KOH (7 mL) çözeltisi ve H<sub>2</sub>O (0.5 mL) eklendi. Yukarıda bahsedilen prosedür uygulandıktan sonra **33** elde edildi. Kloroform çözücüsünde elde edilen sarı iğneler (0.110 g, %97), e.n. 139-142 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (bd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J*<sub>5,4</sub> = 2.7 ve *J*<sub>5,3</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-5), 7.09 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.9 ve *J*<sub>3,5</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3), 7.05 (bd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.16 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.8 ve *J*<sub>4,5</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-4), 5.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2, 138.9, 131.7, 129.3, 129.1, 121.0, 120.8, 119.2, 108.9, 86.1, 82.5, 39.3, 21.5. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3200, 2924, 1725, 1667, 1430, 1332, 1251, 1106,

1070, 811, 760, 732, 579. **HRMS** (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>) [M - H]<sup>-</sup> için hesaplanan: 238.0873. Bulunan: 238.0891.

**4.26. Etil 1-prop-2-inil-1H-indol-2-karboksilat (36) sentezi.**<sup>76,77</sup> DMF (6 mL) içerisindeki etil 1H-indol-2-karboksilat (0.7 g, 3.7 mmol) çözeltisine NaH (0.142 g, 5.92 mmol) katısı ve DMF (3 mL) içerisindeki propargil bromür (%80, 0.431 ml, 5 mmol) çözeltisi eklenerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra propargil indol türevi **36** elde edildi. Petrolyum eter çözücünden elde edilen beyaz toz (0.830 g, %98), e.n. 64-66 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.4 ve *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, ve 1.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, ve 0.8 Hz, 1H), 5.36 (d, *J*<sub>1,3</sub> = 2.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.17 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, C≡CH), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0, 139.0, 126.9, 126.3, 125.5, 122.8, 121.2, 111.4, 110.5, 78.8, 72.0, 60.8, 33.9, 14.3.

**4.27. 1-Prop-2-inil-1H-indol-2-karboksilik asit (37) sentezi.** Metanol (5 mL) içerisindeki **36** (0.475 g, 2.1 mmol) çözeltisi MeOH/H<sub>2</sub>O (10 mL) çözücüsü içerisindeki K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.636 g, 4.6 mmol) çözeltisi ile hidroliz edilerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra indol karboksilik asit **37** elde edildi. Kloroformdan elde edilen renksiz iğne (0.405 g, 2.0 mmol, %97), e.n. 194.0-198 °C (Lit. e.n. 190-193 °C). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (bd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.20 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, C≡CH). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.8, 140.5, 128.5, 127.7, 126.3, 123.6, 122.0, 112.6, 111.8, 80.1, 73.0, 34.4.

**4.28. 3-Metilen-3,4-dihidro-1H-[1,4]okkazino[4,3-a]indol-1-on (38) sentezi.** Metanol (5 mL) içerisindeki **37** (0.199 g, 1 mmol) çözeltisine %3 mol AuCl<sub>3</sub> (9.1 mg) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **38** elde edildi. CHCl<sub>3</sub>/n-hekzan çözücüsünden elde edilen açık sarı iğneler (197 mg, %99), e.n. 201-204 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, ve 1.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.4 and 0.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, ve 1.0 Hz, 1H), 5.02 (bd, <sup>2</sup>*J* = 2.3 Hz, 1H, C=CH), 4.81 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.74 (dt, <sup>2</sup>*J* = 2.3 ve <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H, C=CH). **<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.2, 148.7, 136.6, 127.2, 126.4, 123.4, 122.1, 121.8, 110.8, 110.0, 98.8, 42.5. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1729, 1664, 1534, 1476, 1459, 1352, 1313, 1243, 1164, 1136, 1079, 998, 869, 729. **HRMS** (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 200.0706;. Bulunan: 200.0708.

**4.29. 3-Metil-1H-[1,4]okkazino[4,3-a]indol-1-on (39) sentezi.** Kloroform (5 mL) içerisindeki **38** (0.127 g, 0.63 mmol) çözeltisine fazla miktarda trifloroasetik asit (TFA) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra izomerik ürün **39**

oluşturdu.  $\text{CHCl}_3/\text{n-hekzan}$  çözücüsünden elde edilen sarı peletler (106 mg, %83), e.n. 205-206 °C.  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 8.3, 7.0$ , ve 1.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.09 (bs, 1H), 2.25 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6, 138.8, 132.8, 127.4, 125.9, 123.2, 122.6, 120.3, 110.4, 107.7, 102.4, 16.9. **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1732, 1559, 1539, 1458, 1406, 1351, 1328, 1248, 1166, 1135, 1069, 996, 809, 728. **HRMS**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 200.0706. Bulunan: 200.0697.

**4.30. Etil 1-but-2-inil-1H-indol-2-karboksilat (40) sentezi.** DMF (3 mL) içerisindeki etil 1H-indol-2-karboksilat (0.270 g, 1.4 mmol) çözültisine NaH (52 mg, 2.1 mmol) katısı ve DMF (2 mL) içerisindeki 1-bromobut-2-in (0.126 ml, 0.190 g, 1.4 mmol) çözültisi eklenerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra propargil indol türevi **40** elde edildi. Petrolyum eter çözücüsünden elde edilen beyaz kar tanesi kristalleri (0.240 g, %70), e.n. 66-68 °C.  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (bd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.4$  ve  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.41 (ddd,  $J = 8.2, 7.0$ , ve 1.0 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.00 (ddd,  $J = 7.9, 7.1$ , ve 0.8 Hz, 1H), 5.39 (q,  $^5J_{1,4} = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.40 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75 (t,  $^5J_{4,1} = 2.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.0, 139.0, 127.0, 126.2, 125.5, 122.7, 120.9, 111.0, 110.8, 79.7, 74.2, 60.7, 34.2, 14.4, 3.6. **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3058, 2973, 1698, 1519, 1473, 1453, 1340, 1317, 1262, 1249, 1195, 1144, 1094, 1029, 822, 766, 736. **HRMS** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 242.1176. Bulunan: 242.1174.

**4.31. 1-But-2-inil-1H-indol-2-karboksilik asit (41) sentezi.** Metanol (5 mL) içerisindeki **40** (0.307 g, 1.27 mmol) çözültisi  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) çözücüsü içerisindeki  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.387 g, 2.8 mmol) çözültisi ile hidroliz edilerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra indol karboksilik asit **41** elde edildi. Kloroform çözücüsünden elde edilen beyaz iğneler (0.405 g, %97), e.n. 190-193 °C.  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (ddd,  $J = 8.0, 7.0$ , ve 0.9 Hz, 1H), 7.15–7.10 (m, 1H), 5.31 (q,  $^5J_{1,4} = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68 (t,  $^5J_{4,1} = 2.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 139.6, 126.1, 126.0, 125.7, 123.0, 121.2, 113.5, 111.0, 80.0, 74.0, 34.3, 3.6. **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2851, 2513, 1654, 1518, 1482, 1438, 1264, 1206, 1142, 829, 733, 618. **HRMS** ( $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ )  $[\text{M} - \text{H}]^-$  için hesaplanan: 212.0717. Bulunan: 212.0767.

**4.32. (3Z)-3-etiliden-3,4-dihidro-1H-[1,4]okkazino[4,3-a]indol-1-on (42) sentezi.** Kloroform (4 mL) içerisindeki **41** (80 mg, 0.37 mmol) çözültisine %3 mol  $\text{AuCl}_3$  (3.4 mg) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **42** elde edildi.  $\text{CHCl}_3/\text{n-hekzan}$  çözücüsünden elde edilen sarı peletler (77 mg, %96), e.n. 102-105 °C.  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (dd,  $J = 8.1, 0.7$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42–7.37 (m, 1H),

7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.0$  ve  $7.0$  Hz, 1H), 5.18 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H, C=CH), 4.77 (d,  $J = 1.0$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.81 (dd,  $J = 6.8$  ve  $J = 1.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.8, 141.8, 136.4, 127.1, 126.2, 123.3, 122.7, 121.6, 110.4, 110.0, 109.7, 43.1, 9.9. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2862, 1727, 1697, 1530, 1466, 1415, 1374, 1297, 1242, 1215, 1157, 1094, 1060, 812, 724. HRMS (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 214.0863. Bulunan: 214.0864.

**4.33. 3-Etil-1H-[1,4]okzazino[4,3-a]indol-1-on (43) sentezi.** Kloroform (5 mL) içerisindeki **42** (120 mg, 0.56 mmol) çözeltisine fazla miktarda trifloroasetik asit (TFA) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra izomerik ürün **43** oluştu. EtOAc çözücüsünden elde edilen açık sarı katı (25 mg, %21, ham verim %37), e.n. 96-98 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84 (bd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.60 (bd,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 8.3, 7.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.11 (bs, 1H), 2.59 (dd,  $J = 1.0$  ve  $7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.8, 143.9, 132.9, 127.5, 125.9, 123.3, 122.6, 110.4, 107.7, 101.5, 100.0, 24.4, 11.4. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2918, 1724, 1691, 1536, 1459, 1408, 1351, 1245, 1169, 1134, 1039, 1013, 806, 728. HRMS (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 214.0863. Bulunan: 214.0873.

**4.34. Etil 3-formil-1-prop-2-inil-1H-indol-2-karboksilat (44) sentezi.** DMF (6 mL) içerisindeki etil 3-formil-1H-indol-2-karboksilat [77] (0.600 g, 2.76 mmol) çözeltisine NaH (0.1 g, 4.14 mmol) katısı ve DMF (3 mL) içerisindeki propargil bromür (%80, 0.31 ml, 3.6 mmol) çözeltisi eklenerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra propargil indol türevi **44** elde edildi. Kloroformdan elde edilen beyaz iğneler (0.510 g, %72), e.n. 119-122 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.66 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.55 (bd,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 8.0, 6.8, ve 1.0$  Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, ve 1.0$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.55 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.49 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  188.5, 160.8, 137.4, 132.2, 126.7, 124.7, 124.4, 124.0, 120.8, 110.5, 77.5, 73.2, 62.4, 34.7, 14.2. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3247, 2121, 1698, 1655, 1510, 1474, 1428, 1364, 1270, 1246, 1212, 1169, 1142, 1039, 1013, 814, 785, 705. HRMS c (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 256.0968. Bulunan: 256.0975.

**4.35. 3-Formil-1-prop-2-inil-1H-indol-2-karboksilik asit (45) sentezi.** Metanol (4 mL) içerisindeki **44** (0.255 g, 1 mmol) çözeltisi MeOH/H<sub>2</sub>O (10 mL) çözücüsü içerisindeki K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.304 g, 2.2 mmol) çözeltisi ile hidroliz edilerek yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra indol karboksilik asit **45** elde edildi. Kloroform çözücüsünden elde edilen sarı toz (0.220 g, %97), e.n. 190-193 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  10.53 (s, 1H, CHO), 8.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, ve 1.1$  Hz, 1H),



7.26 (bt,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.47 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, C≡CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)  $\delta$  188.9, 161.8, 138.5, 133.7, 127.3, 125.7, 125.0, 123.7, 121.0, 112.3, 79.0, 74.5, 35.3. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3264, 2375, 2315, 1685, 1559, 1518, 1458, 1373, 1333, 1272, 1252, 1215, 1176, 1040, 898, 810, 744, 679. HRMS (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 228.0655. Bulunan: 228.0658.

**4.36. 3-Metilen-1-okzo-3,4-dihidro-1H-[1,4]okkazino[4,3-a]indol-10-karbalehit (46) sentezi.** Kloroform (5 mL) içerisindeki **45** (150 mg, 0.66 mmol) çözeltisine %3 mol AuCl<sub>3</sub> (6.0 mg) oda sıcaklığında eklendi ve yukarıda tarif edilen prosedür uygulandıktan sonra **42** elde edildi. CHCl<sub>3</sub>/n-hekzan çözücüsünden elde edilen turuncu peletler (138 mg, %92), e.n. 193-194 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.74 (s, 1H, CHO), 8.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 5.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, C=CH), 4.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.95 – 4.92 (m, 1H, C=CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  187.7, 154.6, 147.2, 135.2, 127.6, 125.4, 125.1, 124.9, 124.3, 121.2, 110.0, 100.3, 42.4. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3034, 2848, 1735, 1648, 1535, 1471, 1426, 1310, 1251, 1206, 1158, 1109, 1043, 997, 866, 844, 746. HRMS (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 228.0655. Bulunan: 228.0657.

**4.37. 1-Prop-2-inil-1H-pirol-2-karboksilik asit (15) bileşiğinin altın(I) ve etanol eşliğindeki reaksiyonu. 1-(2-okzopropil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (48) oluşumu.** Kuru kloroform (5 mL) içerisindeki **15** (0.149 g, 1 mmol) çözeltisine %3 mol 1,3-bis (2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-yliden altın(I) (18.6 mg), %5 mol AgOTf (12.8 mg) ve EtOH (1 mmol, 58  $\mu$ L) eklendi. Oluşan reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonun tamamlanmasından sonra çözücü uçurularak ham ürün elde edildi. Ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrum analizi sonucunda **47**, **48**, ve **7** ürünler sırasıyla %51, %39, and %10 verimleriyle elde edildi. **47** numaralı bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrum dataları reaksiyon karışımının spektrumundan çıkarıldı. Ham ürünün n-hekzan/EtOAc (5:1) ve silika jel ile kolon kromatografi yapılması sonucunda **45** izole edildi. Kloroform çözücüsünden elde edilen açık sarı iğneler (147 mg, %88), e.n. 140-142 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.17 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  and  $J_{3,5} = 1.7$  Hz, 1H, H-3), 6.85 (dd,  $J_{5,4} = 2.6$  and  $J_{5,3} = 1.7$  Hz, 1H, H-5), 6.28 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  Hz,  $J_{4,5} = 2.6$  Hz, 1H, H-4), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.4, 166.0, 130.8, 121.2, 120.5, 109.4, 58.4, 26.8. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2917, 2868, 2587, 1731, 1646, 1533, 1470, 1432, 1328, 1274, 1174, 1114, 1081, 927, 747, 605, 581, 547. HRMS (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>) [M+Na]<sup>+</sup> için hesaplanan: 190.0475. Bulunan: 190.0471.

**4.38. 3-Etoksi-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]okkazinin-1-on (47). <sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.14 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  ve  $J_{3,5} = 1.6$  Hz, 1H, H-3), 6.85 (dd,  $J_{5,4} = 2.6$  ve  $J_{5,3} = 1.6$  Hz, 1H, H-5), 6.29 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  Hz,  $J_{4,5} = 2.5$  Hz, 1H, H-4), 4.17 (d, AB sisteminin A

kısmı  $^2J = 12.8$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.12 (d, AB sisteminin B kısmı,  $^2J = 12.8$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.81-3.67 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 1.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4.39. 1-prop-2-inil-1H-pirol-2-karboksilik asit (15) bileşiğinin altın(I) ve CD<sub>3</sub>OD eşliğinde reaksiyonu.** Kuru kloroform (5 mL) içerisindeki **15** (0.149 g, 1 mmol) çözeltisine %3 mol 1,3-bis (2,6-di-izopropilfenil)imidazol-2-yliden altın(I) (18.6 mg), %5 mol AgOTf (12.8 mg) ve CD<sub>3</sub>OD eklendi ve yukarıdaki prosedür uygulandı. Ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrum analizi sonucunda **49a/49b** ve **50a/50b** ürünler sırasıyla %65 ve %35 verimleriyle elde edildi. **49** numaralı bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrum dataları reaksiyon karışımının spektrumundan çıkarıldı. Daha sonra ham ürünün n-hekzan/EtOAc (5:1) ve silika jel ile kolon kromatografi yapılması sonucunda %92 verimle **50a/50b** izole edildi.

**4.40. 3-Metoksi-3-metil-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]okzazin-1-on (49a ve 49b).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.13 (dd,  $J_{3,4} = 3.9$  ve  $J_{3,5} = 1.2$  Hz, 1H, H-3), 6.87 (bs, 1H, H-5), 6.32 (dd,  $J_{4,3} = 3.9$  Hz,  $J_{4,5} = 2.5$  Hz, 1H, H-4), 4.20 (d, AB sistemin A kısmı,  $J = 12.9$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.16 (d, AB sistemin B kısmı,  $J = 12.9$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 1.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.68 (t,  $^2J_{H,D} = 1.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>D). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.6, 145.5, 124.4, 117.3, 110.0, 102.7, 51.8 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (h,  $J_{C,D} = 21.7$  Hz, OCD<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (t,  $J_{C,D} = 19.8$  Hz, CH<sub>2</sub>D).

**4.41. 1-(2-Okzopropil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (50a ve 50b (31/69 oranla)).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.08 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  ve  $J_{3,5} = 1.7$  Hz, 1H, H-3), 6.76 (bdd,  $J_{5,4} = 2.5$  ve  $J_{5,3} = 1.7$  Hz, 1H, H-5), 6.18 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  Hz,  $J_{4,5} = 2.5$  Hz, 1H, H-4), 4.96 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (t,  $^2J_{H,D} = 2.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>D). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.4, 165.9, 130.8, 121.2, 120.5, 109.4, 58.4, 26.8 (t,  $J_{C,D} = 20.1$  Hz).

**4.42. 3-Metilen-3,4-dihidro-1H-pirol[2,1-c][1,4]okzazin-1-on (7) bileşiğinin altın(I) ve EtOH eşliğindeki reaksiyonu.** Kuru kloroform (5 mL) içerisindeki **7** (0.149 g, 1 mmol) çözeltisine %3 mol 1,3-bis (2,6-di-izopropilfenil)imidazol-2-yliden altın(I) (18.6 mg), %5 mol AgOTf (12.8 mg) ve EtOH eklendi ve yukarıdaki prosedür uygulandı. Ham ürünün <sup>1</sup>H NMR spektrum analizi sonucunda **47** ve **50a** ürünleri sırasıyla %69 ve %31 verimleriyle elde edildi.

## 5. Kaynaklar

1. For a review see: Gossauer, A. Pyrrole. In Houben-Weyl; Thieme: Stuttgart, **1994**; E6a/1, 556.
2. Meng, Y.; Wang, G.; Li, Y.; Hou.; Yuan, Y.; Zhang, L.-J.; Song, H.-R. Shi, W. *Chin. Chem Lett.* **2013**, *24*, 619–621.



TÜBİTAK

3. Han, S.; Siegel, D. S.; Morrison, K. C.; Hergenrother P. J.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11970–11984.
4. Krishnaiah, P.; Reddy, V. L. N.; Venkataramana, G.; Ravinder, K.; Srinivasulu, M.; Raju, T. V.; Ravikumar, K.; Chandrasekar, D.; Ramakrishna, S.; Venkateswarlu, Y. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1168–1171.
5. Rochais, C.; Lisowski, V.; Dallemagne P.; Rault, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8162–8175.
6. Benaamane, N.; Nedjar-Kolli, B.; Bentarzi, Y.; Hammal, L.; Geronikaki, A.; Eleftheriou P.; Lagunin, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3059–3066.
7. Kern, J. C.; Terefenko, E. A.; Fensome, A.; Unwalla, R.; Wrobel, J.; Zhu, Y.; Cohen, J.; Winneker, R.; Zhang Z.; Zhang, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 189–192.
8. Yoshida, W. Y.; Lee, K. K.; Carrol, A. R. Scheuer, P. J. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1721–1725.
9. Lu, Y.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1369–1372.
10. Takamura, K.; Matsuo, H.; Tanaka, A.; Tanaka, J.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2782–2788.
11. Manzanaro, S.; Salva, J.; de la Fuente, J. A. *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1485–1487.
12. Kang, H.; Fenical W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3254–3262.
13. Hasse, K.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. *Austr. J. Chem.* **2009**, *67*, 683–691.
14. Li, Q.; Jiang, J.; Fan, A.; Cui, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 312–315.
15. Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; Cun-Heng, H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.
16. Carroll, A. R.; Bowden, B. F.; Coll, J. C. *Austr. J. Chem.* **1993**, *46*, 489–501.
17. Urban, S.; Butler, M. S.; Capon, R. J. *Austr. J. Chem.* **1994**, *47*, 1919–1924.
18. Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T., Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264–287.
19. Chittchang, M.; Paul, G. M.; Ploypradith, P.; Ruchirawat, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2165–2172.
20. Ueda, K.; Amaike, K.; Maceiczkyk, R. M.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3226–3232.
21. Mathew, P.; Asokan, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 475–478.
22. Fürstner, A.; Weintritt, H.; Hupperts, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6637–6641.
23. Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A. Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54–62.
24. Banwell, M. G.; Flynn, B. L.; Hamel, E.; Hockles, D. C. R. *Chem. Commun.* **1997**, 207–208.
25. Hinze, C.; Kreipl, A.; Terpin, A.; Steglich, W. Steglich, W. *Synthesis* **2007**, 608–612.



26. Peschko, C.; Winklhofer, C.; Terpin, A.; Steglich, W. *Synthesis* **2006**, 3048–3057.
27. Dumas, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4650–4653.
28. Khan, S. T.; Yu, P.; Hua, E.; Ali, S. N.; Nisa, M. *Acta Crystallogr. E* **2010**, *66*, o/711.
29. Reddy, G. S.; Rajasekhar, K.; Praveen, C.; Mukkanti, K.; Reddy, P. P. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3884–3893.
30. Victoria A.; Vaillard, R. A. R.; Sandra E. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4927–4935.
31. Cetinkaya, Y.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6698–6702. and references therein.
32. Vandavasi, J. K.; Hu, W.-P.; Senadi, G. C.; Boominathan, S. S. K.; Chen, H.-Y.; Wang, J.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6219–6226.
33. Hou, Q.; Zhang, Z.; Kong, F.; Wang, S.; Wang, H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 695–697.
34. Hoffmann, M.; Miaskiewicz, S.; Weibel, J.-M.; Pale, P.; Blanc, A. *Beilstein, J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1797-1806.
35. Seo, H.; Jun, M. E.; Egorova, O. A.; Lee, K.-H.; Kim, K.-T.; Ahn, K. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5062-5065.
36. Yoshikawa, T.; Shindo, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 378–5381.
37. Uchiyama, M.; Ozawa, H.; Takuma, K.; Matsumoto, Y.; Yonehara, M.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5517-5520.
38. Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273–6276.
39. Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936-5942.
40. Biagetti, M.; Bellina, F.; Carpita, A.; Stabile, P.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5023-5038.
41. Marchal, E.; Uriac, P.; Legouin, B.; Toupet, L.; van de Weghe, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9979–9990.
42. Hewlett, N. M.; Tepe, J. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4550–4553.
43. Bailey, D. M.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 100–102.
44. Menges, N.; Sari, O.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5184–5195.
45. Nguyen, T. M.; Guzei, I. A. Lee, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *47*, 6553–6556.
46. Nguyen, T. M.; Lee, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3161–3163.
47. For very recent gold-catalyzed cyclization reactions see: Blanco Jaimes, M. C.; Ahrens, A.; Pflaesterer, D.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 427–433. See also the references 48-54.
48. Ueda, H.; Yamaguchi, M.; Kameya, H.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Org Lett.* **2014**, *16*, 4948–4951.
49. Sanchez-Larios, E.; Giacometti, R. D.; Hanessian, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5664–5669.



TÜBİTAK

50. Kim, C.; Kang, S.; Rhee, Y. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11119–11124.
51. Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3138–3141.
52. Vaidya, T.; Cheng, R.; Carlsen, P. N.; Frontier, A. J.; Eisenberg, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 800–803.
53. Hashmi, A. S. K. *Accounts Chem. Res.* **2014**, *47*, 864–876.
54. Marchal, E.; Uriac, P.; Legouin, L.; Toupet, L.; Van de Weghe, P. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9979–9990.
55. Corma, A.; Ruiz, V. R.; Leyva-Perez, A.; Sabater, M.J. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, *352*, 1701–1710.
56. Krauter, C. M.; Hashmi, A. S. K.; Pernpointner, M. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1226–123.
57. Molteni, G. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1423–1428.
58. Chinchilla R.; Najera C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
59. Douchet H.; Hierso J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834–871.
60. Sonogashira K.; Tohda Y.; Hagihara N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
61. Kost A. N.; Grandberg I. I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *6*, 347.
62. Caporale A.; Tartaglia S.; Castellin A.; de Lucchi O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 384–393.
63. Meng, G., Zheng, M., Wang, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, *43*, 308–311.
64. Fumie, S., PCT Int. Appl. **1996**, 232 pp. WO 9628250 A1 19960919.
65. Verniest, G.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4379–4382.
66. Defossa, E.; Heinelt, U.; Klingler, O.; Zoller, G.; Al-Obeidi, F.; Walser, A.; Wildgoose, P.; Matter, H. Patent W 9933800 A1 199990708 (Chem. Abstr. **1999**, *131*, 87814).
67. Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.



68. Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012–9019.
69. Patrick, S. R.; Boogaerts, I. I. F.; Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 892-896
70. Marion, N.; Raman, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448-449.
71. Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genet, J.-P. Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112-3113.
72. Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5636–5637.
73. Yamada, W.; Sugawara, Y.; Cheng, H. M.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2604–2607.

## VI. BÖLÜM

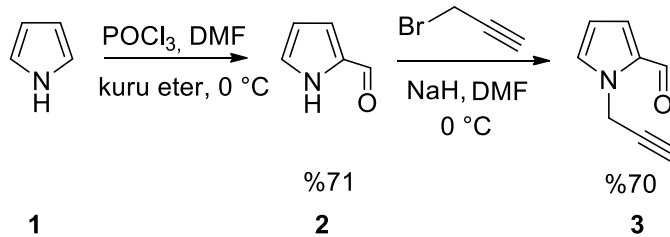
# İndolizin, Pirolo[1,2-a]pirazin, Pirolo[1,2-a]pirazinon Türevlerinin Sentezi ve Oluşum Mekanizmalarının Hesapsal Olarak Modellenmesi

### 1. Giriş

Projenin bu bölümünde *N*-propargil karbaldehitin farklı primer aminlerle olan reaksiyonları incelendi. Kullanılan aminin yapısına bağlı olarak farklı ürünler elde edildi. Örneğin, azot atomuna bağlı olan grup primer bir karbon atomu içeriyorsa siklizasyon tepkimeleri gerçekleşmekte ve kapanma ürününde azot atomu halka içerisine yerleşerek pirolo-pirazin türevleri oluşmaktadır. Eğer alkil grubu tersiyer bir karbon atomu içeriyorsa bu kez de siklizasyon gerçekleşmekte ancak azot atomu halka dışında kalırken, alkin grubunun uç karbon atomu halka içerisine yerleşmektedir. Bu farklı tepkimeleri daha iyi anlamak için bir dizi reaksiyon yapıldı ve sistem modellenerek mekanizma kuantum kimyasal yöntemler kullanılarak çözülmeye çalışıldı.

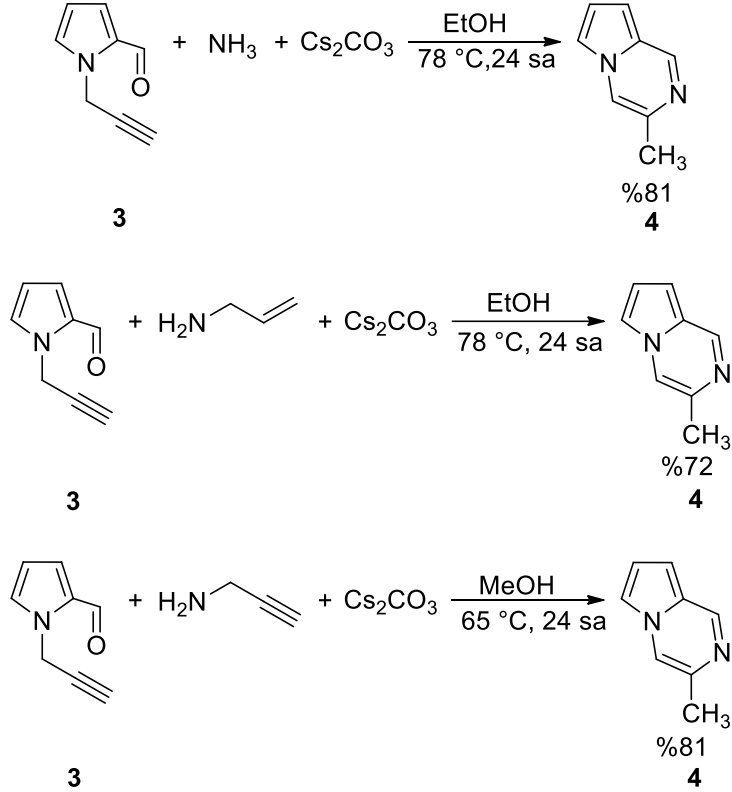
### 2. Yapılan Çalışmalar

Öncelikle başlangıç maddesi **3**'ü elde etmek amacıyla pirole Vilsmeier Haack reaksiyonu uygulandı ve pirol karbaldehit **2** %71 verimle sentezlendi. Ardından pirol karbaldehitin NaH eşliğinde propargil bromür ile muamelesi sonucunda **3**, %70 verimle elde edilmiştir. (Şema 1).



Şema 1. *N*-Propargil pirolkarbaldehitin sentezi

Aldehit **3** sentezlendikten sonra ilk aşamada bazik ortamda amonyak ile tepkimeye sokuldu. 24 saat etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra kapanma ürünü pirolo[1,2-a]pirazin türevi **4** %81 verimle elde edildi (Şema 2) .

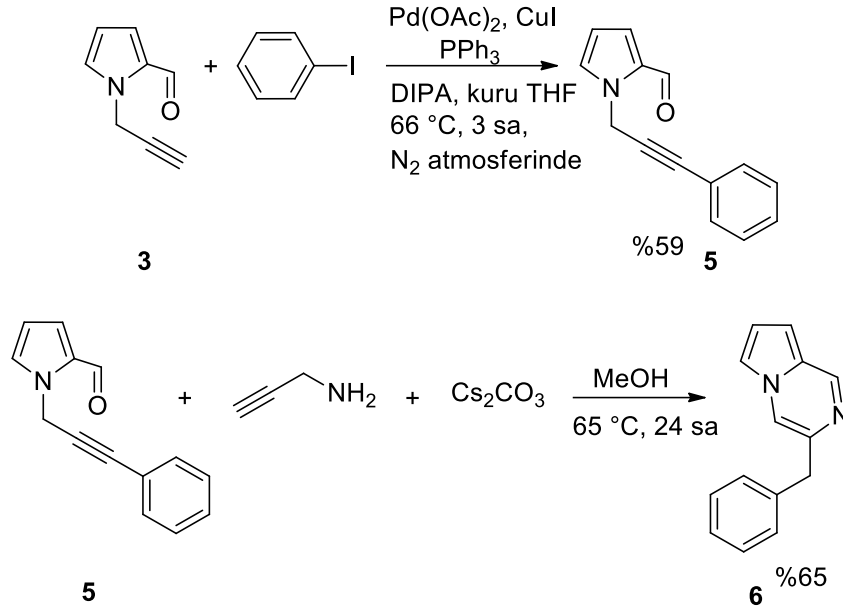


**Şema 2.** Propargil pirol aldehit **3** 'ün çeşitli aminlerle kapanma reaksiyonları.

Propargil amin ve alil amin ile bazik ortamda yapılan kapanma denemelerinde de **4** nolu kapanma ürünü yaklaşık olarak aynı verimlerle sentezlendi. Ancak burada dikkat çeken bir nokta azot atomuna bağlı olan alil ve propargil gruplarının molekülden uzaklaşmış olmalarıdır (Şekil 2).

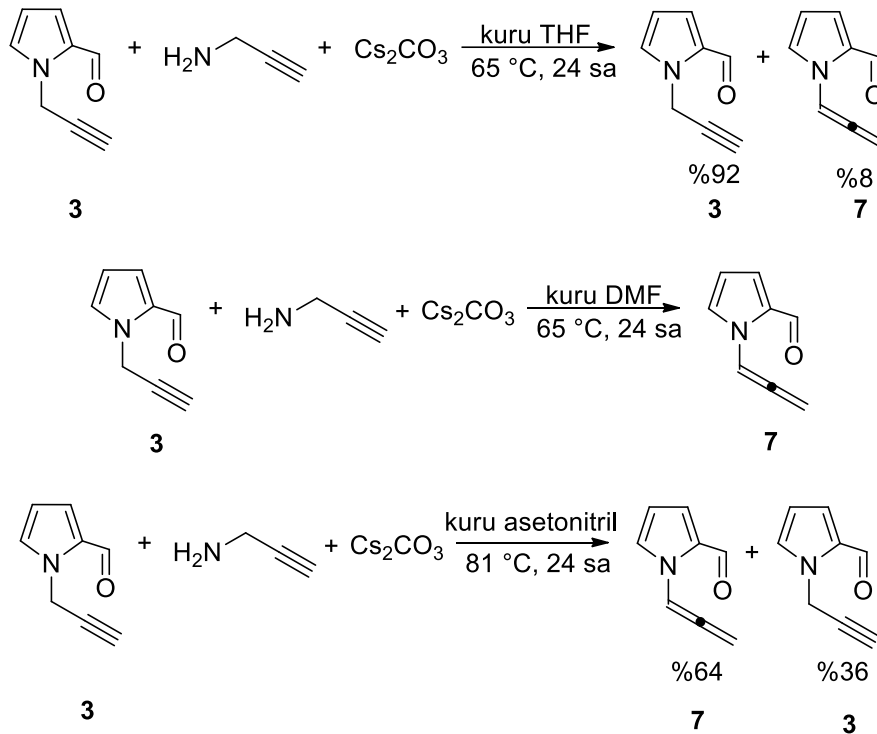
Reaksiyonun internal alkinlerle yürüyüp yürümeyeceğini görmek üzere **3** nolu bileşik Sonogashira koşullarında iodobenzen ile tepkimeye sokuldu ve **5** nolu kenetlenme ürünü %59 verimle sentezlendi. **5** numaralı molekül propargil bromür ile  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  varlığında tepkimeye sokuldu ve benzo-pirolo[1,2-a]pirazin **6** %65 verimle elde edildi (Şema 3).





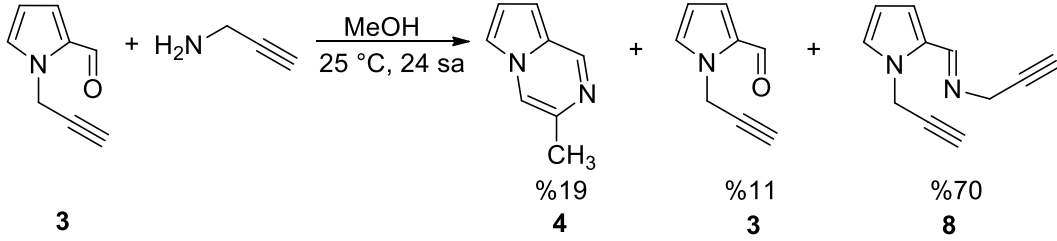
**Şema 3.** 5 ve 6 nolu bileşiklerin sentezi

Bu tepkimeden de görüldüğü gibi internal alkin benzer koşullarda reaksiyona girerek pirol-pirazin türevi **6**'yı oluşturmaktadır. Kapanma reaksiyonuna çözücü etkisinin olup olmadığını anlamak için reaksiyon kuru THF, DMF ve asetonitril gibi aprotik çözücülerde ve bazık ortamda yapıldı. Beklenen kapanma ürününün oluşmadığı yerine çözücüye bağlı olarak farklı oranlarda alkin-allen izomerizasyon ürünü **7**'nin oluştuğu anlaşıldı (Şema 4).



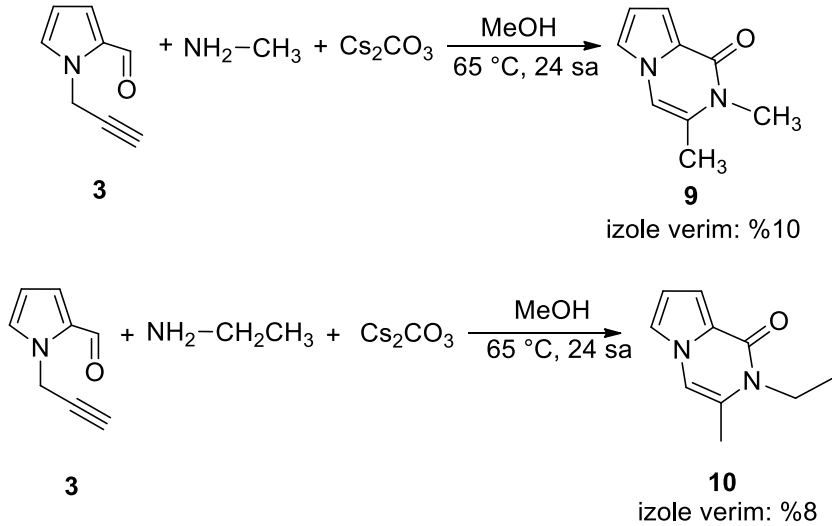
**Şema 4.** N-Propargil karbaldehitin farklı aprotik çözücülerde tepkimeleri

Bazin ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) bu reaksiyona olan etkisini daha iyi anlamak için reaksiyon baz kullanmadan oda sıcaklığında metanol içerisinde gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımı incelendiği zaman anaürün olarak imin **8**'in %70 verimle oluştuğu belirlendi. Kapanma ürünü ise %19 verimle oluşmaktadır. Bir kısım çıkış bileşiği ise tepkimeye girmeden reaksiyon ortamında kalmıştır. Buradan reaksiyonun imin üzerinden yürüdüğü kanaatine varılmıştır. (Şekil 5).



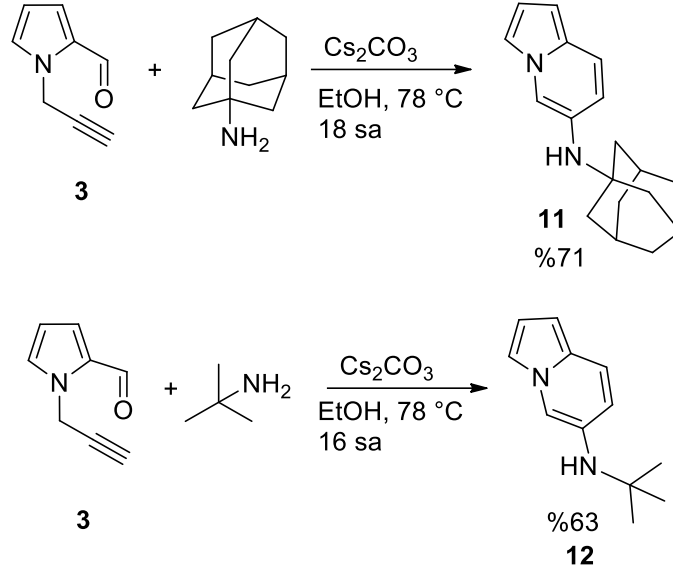
#### Şema 5. N-propargil karbaldehitin bazsız ortamda ve oda sıcaklığında reaksiyonu

Reaksiyonun sınırlarını belirlemek üzere **3** nolu aldehit düz zincirli aminlerle tepkimeye sokuldu. Metil amin ve etil amin ile yapılan reaksiyonlarda beklenmeyen kapanma ürünü **9** ve **10**'un çok az bir verimle oluştuğu gözlemlendi. (Şekil 6).



#### Şema 6. N-propargil karbaldehitin metil ve etil amin ile reaksiyonu

Çalışmanın ikinci kısmında N-propargil karbaldehit **3** bazik ortamda hacimli gruplar içeren aminlerle tepkimeye sokuldu. Elde edilen ürünlerde azot atomuna bağlı olan hacimli alkil grubunun halka dışında kaldığı spektroskopik verilerle belirlendi (Şekil 7).



**Şema 7.** N-propargil karbaldehitin hacimli aminlerle tepkimesi

Azot atomuna bağlı alkil grubunun reaksiyona etkisini anlamak üzere teorik çalışmalar yapıldı.

### 3. Teorik Hesaplamalar

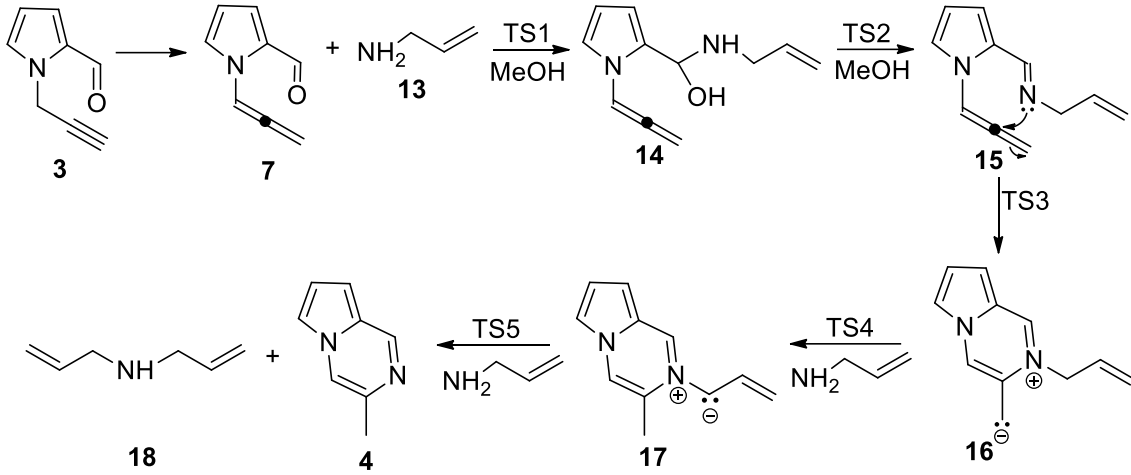
İndolizin, pirolo[1,2-a]pirazin, pirolo[1,2-a]pirazinon türevlerinin oluşum mekanizmaları teorik hesaplamalar yapılarak aydınlatıldı.

#### Metod

Hesaplamalar Gaussian 09<sup>6</sup> programı kullanılarak yapıldı. Reaktant, geçiş konumu (TS), ara ürün ve ürünlerin geometri optimizasyonu ve frekans hesabı, gaz fazında, B3LYP<sup>7</sup> (Becke-3-parameter-Lee-Yang-Parr) hibrit fonksiyonunda ve 6-31+G(d,p) temel kümesinde gerçekleştirildi. Geçiş konumunun ilgili reaksiyonun geçiş konumu olduğunu teyit etmek amacıyla IRC<sup>8</sup> (intrinsic reaction coordinate) hesabı yapıldı. Çözücü etkisini dahil etmek amacıyla CPCM<sup>9</sup> (conductor-like polarizable continuum model) yöntemi kullanılarak B3LYP/6-31+G(d,p) seviyesinde tek nokta enerji hesaplamaları yapıldı. Gibbs serbest enerji değerleri kullanılarak önerilen mekanizmalar için potansiyel enerji yüzeyleri çizildi.

#### Pirolo[1,2-a]pirazin Türevinin Oluşumu

Pirolo[1,2-a]pirazin türevinin oluşumu için önerilen mekanizma Şekil 8'de gösterilmiştir.



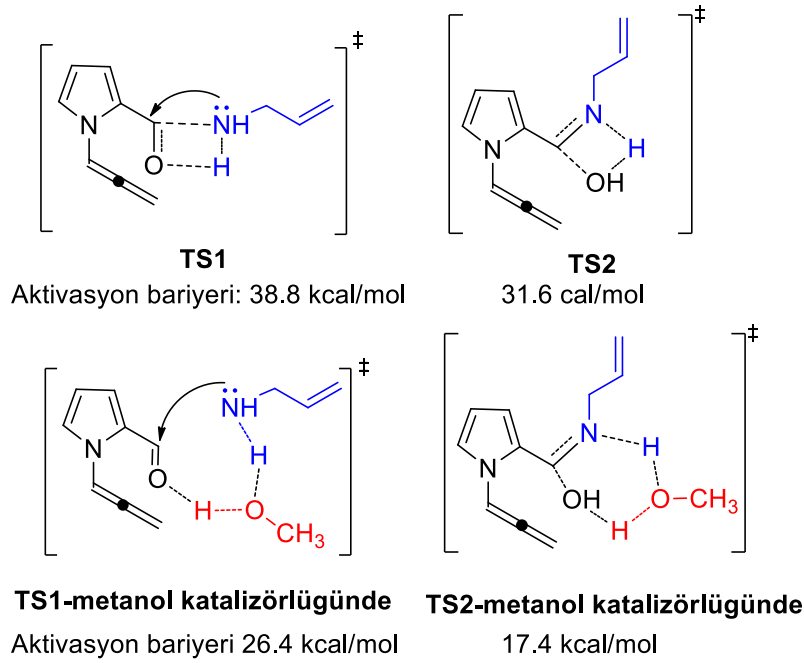
**Şema 8:** 3-Metil-pirololo[1,2-a]pirazinin oluşumu için önerilen mekanizma

### İmin Oluşumu

Deneysel bölümde de belirtildiği gibi, pirololo[1,2-a]pirazin türevinin oluşumu imin ara ürünü üzerinden ilerlemektedir. Bu amaçla, imin oluşumu hem çözücü olarak kullanılan metanol katalizliğinde hem de katalizörsüz olarak incelendi.

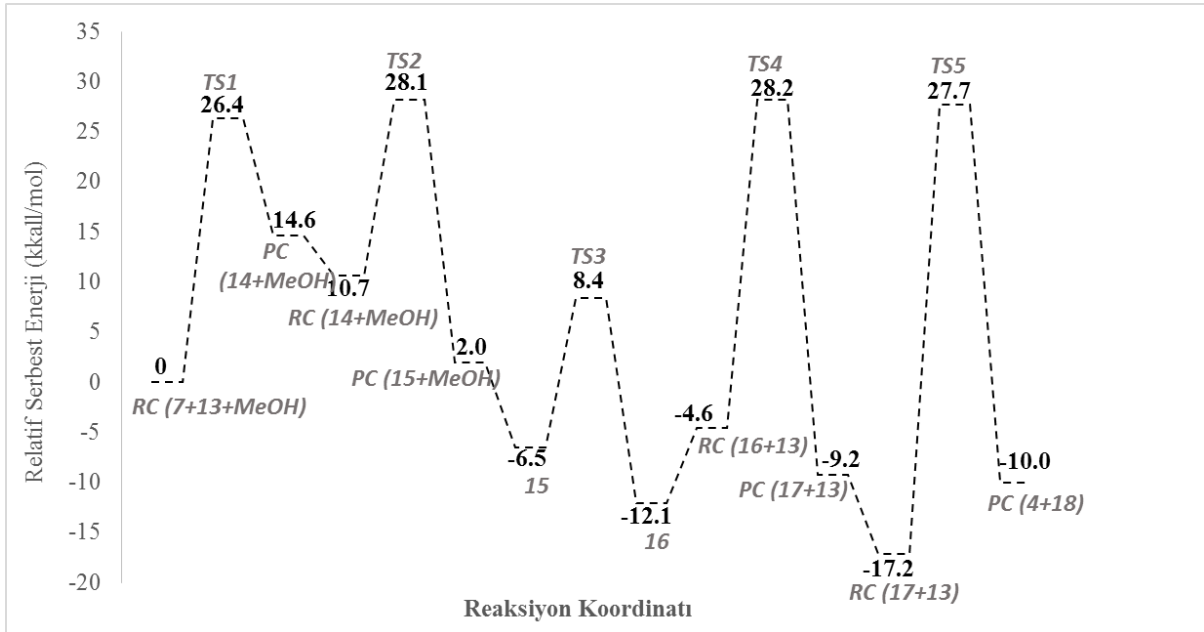
İlk basamak alil aminin, **7** numaralı yapıdaki karbonil karbonuna nükleofilik atağı ile tetrahedral araürün oluşumunu içermektedir. İkinci basamakta ise suyun çıkışıyla birlikte imin türevi **15** oluşmaktadır.

İlk basamak için aktivasyon bariyeri 38.8 kcal/mol olarak hesaplanırken, metanol katalizörlüğünde bariyer 26.4 kcal/mol'e kadar düşmüştür. Bu sonuç doğrultusunda, deneyde kullanılan çözücü metanolün geçiş konumuna kararlık kazandırdığı gözlemlenmiştir. Metanolün aktivasyon bariyerini düşürmesi 3 faktöre bağlı olarak açıklanabilir; (1) 6-üyelik halka içeren geçiş konumunun 4-üyelik halka içeren geçiş konumundan daha kararlı olması (2) karbonil grubunun, metanolla yapılmış olduğu hidrojen bağı sonucunda aktivasyonu (3) alil aminin metanolla yapmış olduğu NH-OH bağı sonucunda nükleofilik özelliğinin artmış olması (Şekil 9).



**Şekil 9:** Metanol katalizörlüğünde ve katalizörsüz imin oluşumu için önerilen geçiş konumları

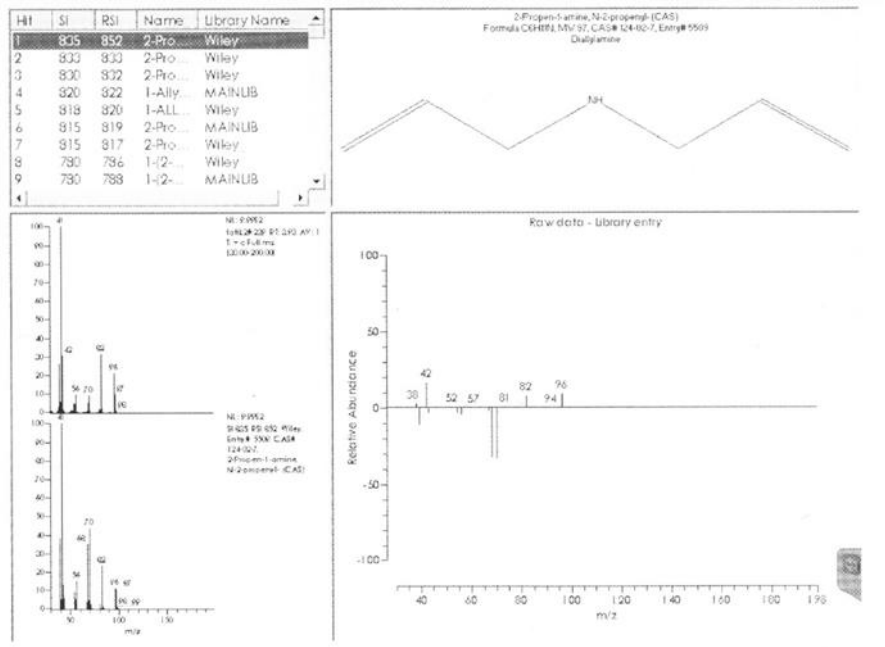
İkinci basamakta metanol katalizörü eşliğinde ve katalizörsüz hesaplanan aktivasyon bariyerleri sırasıyla 17.4 ve 26.4 kcal/mol olarak bulunmuştur. Potansiyel enerji yüzeyi Şekil 10' da gösterilmektedir.



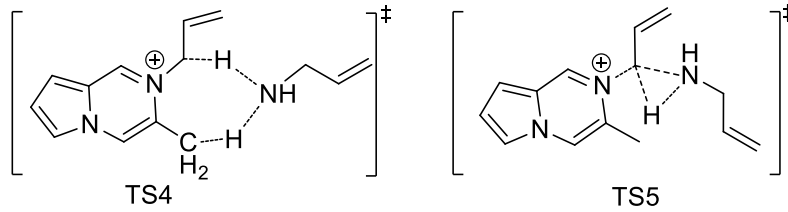
**Şekil 10.** Pirolo[1,2-a]pirazin için metanolde oluşturulan potansiyel enerji yüzeyi ve relatif Gibbs serbest enerji değerleri

Halkalaşma reaksiyonu imin grubunda bulunan azot atomunun allenin merkez karbonuna atağı ile **TS3** üzerinden ilerlemektedir. Bu basamak için hesaplanan aktivasyon bariyeri 14.9 kcal/mol olarak bulunmuştur (Şekil 10).

Pirololo[1,2-a]pirazin türevi **4**'ün oluşum reaksiyonu sonucunda alınan GC örneğinde yan ürün olarak dialil amin gözlenmiştir (Şekil 11). Bu amaçla **TS4** ve **TS5** geçiş konumlarının optimizasyonu alil amin katalizörlüğünde hesaplanmıştır (Şekil 12). Alil amin yerine metanol katalizör olarak kullanılırsa yan ürün olarak alil metil eter gözlenmesi gerekmektedir; ancak GC'de böyle bir yapı gözlenmemiştir.

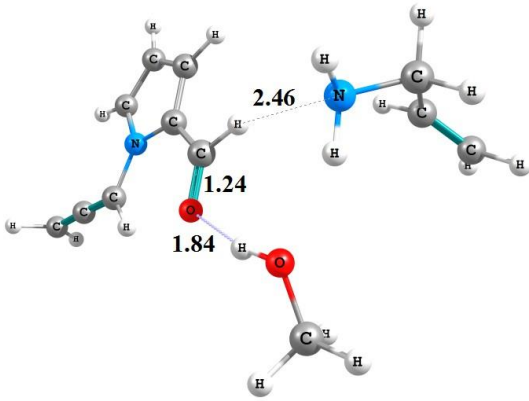


**Şekil 11** GC analizi ile dialilamin oluşumunun belirlenmesi

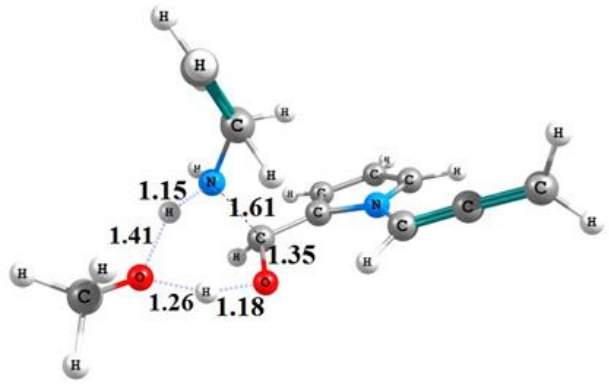


**Şekil 12.** Dialilamin oluşumu için geçiş kompleksi

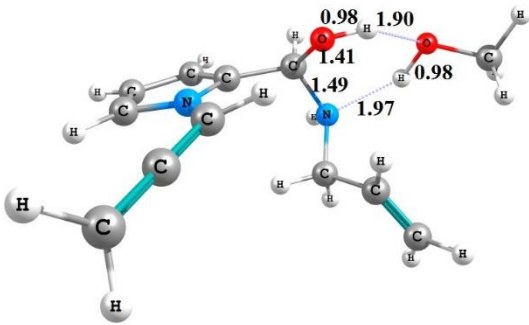
Pirololo[1,2-a]pirazin türevi **4**'ün oluşumu için optimize olmuş yapılar Şekil 13'de gösterilmektedir.



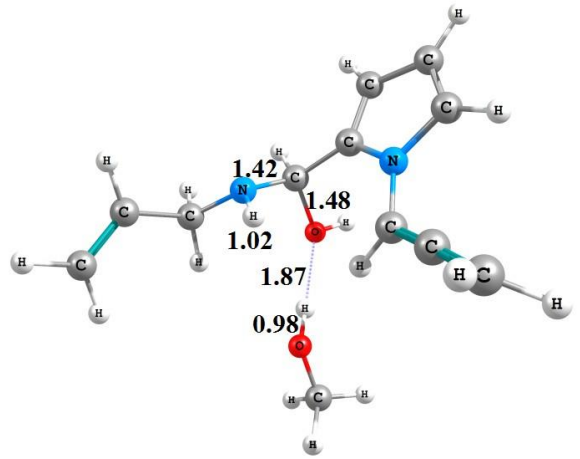
RC(7+13+MeOH)



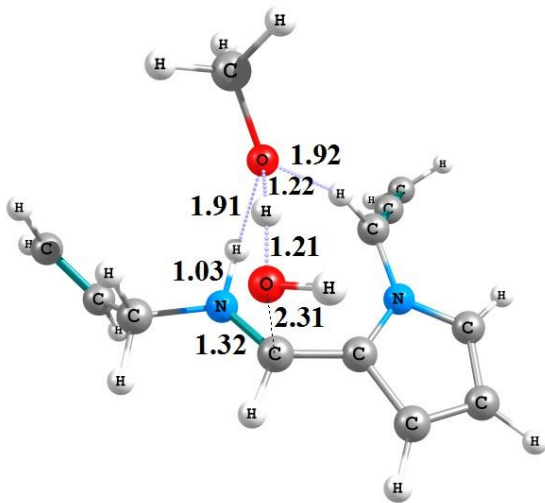
TS1



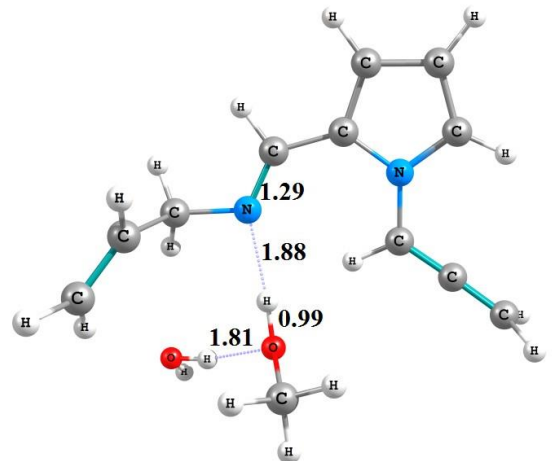
PC(14+MeOH)



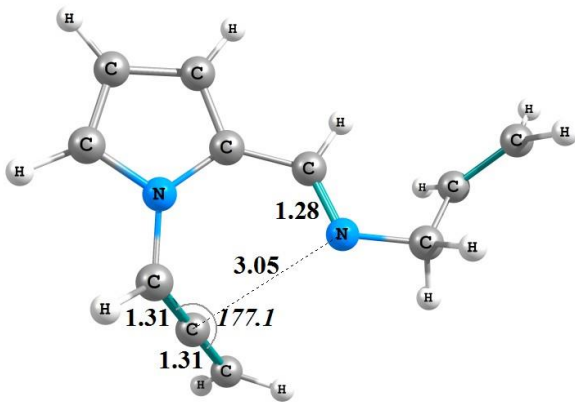
RC(14+MeOH)



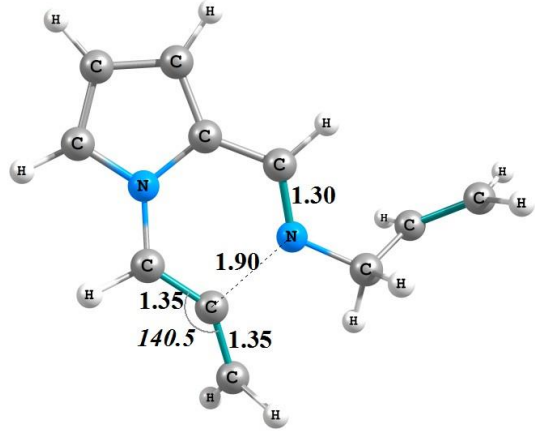
TS2



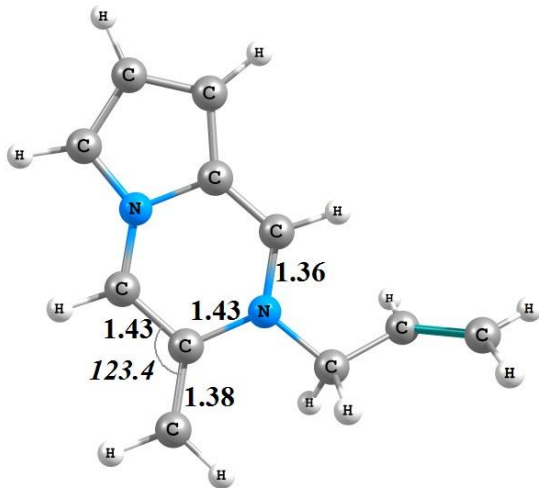
PC(15+MeOH)



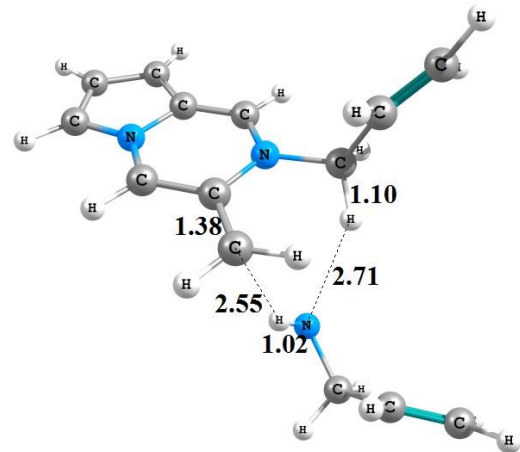
15



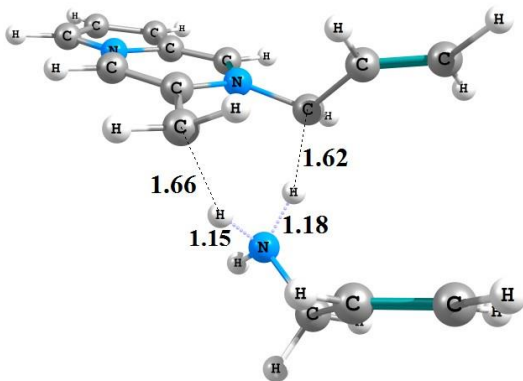
TS3



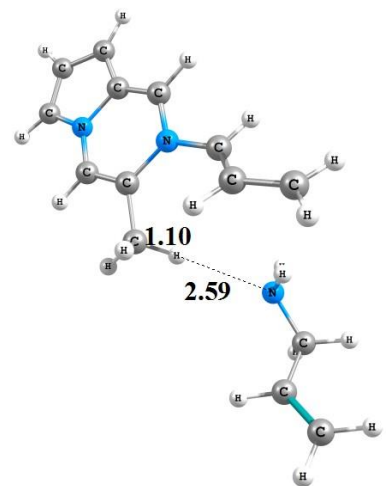
16



RC(16+13)

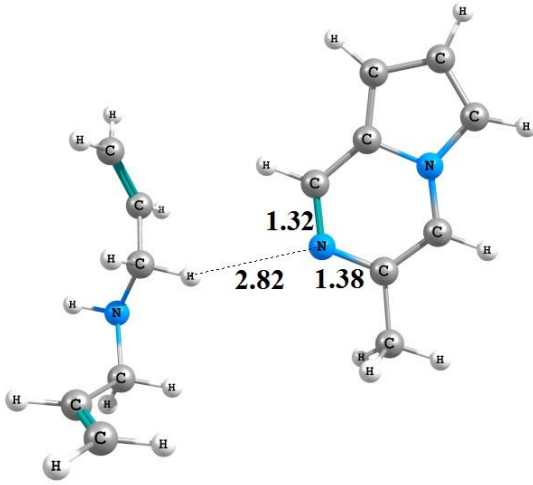
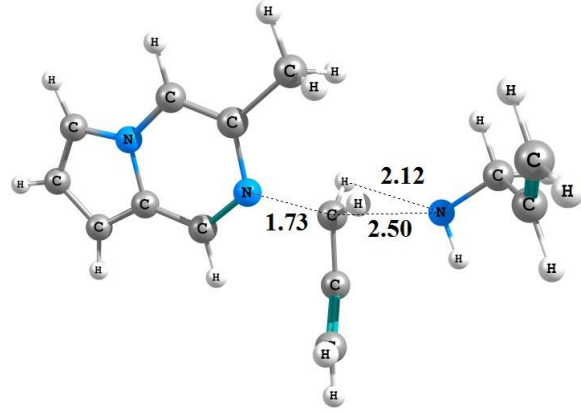
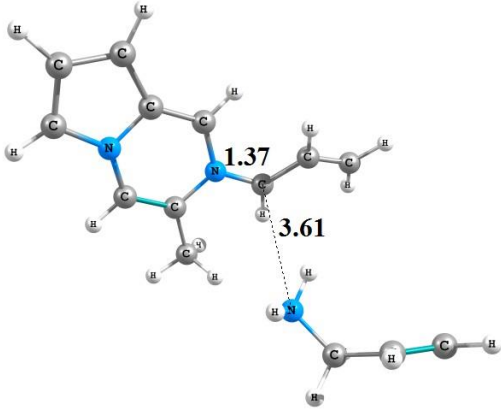


TS4



PC(17+13)

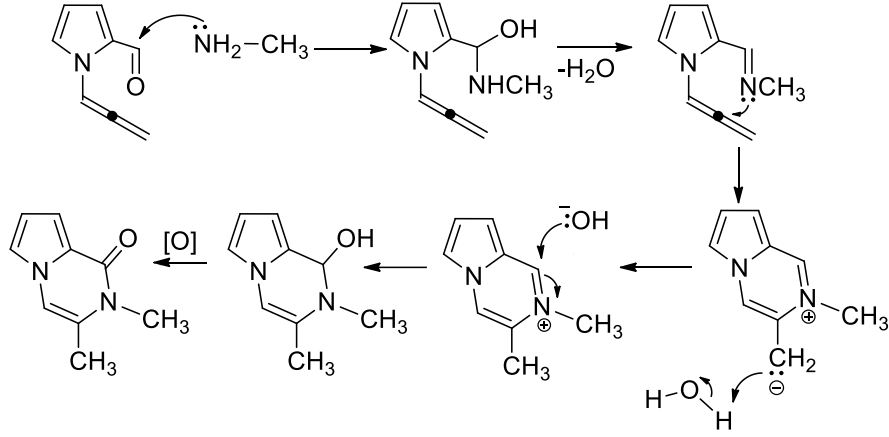




**Şekil 13.** 3-Metil-pirol[1,2-a]pirazinin oluşumu için optimizasyonu yapılan moleküller. Bağ uzunlukları angstrom, bağ açıları ise derece olarak verilmiştir.

#### Pirol-pirazinon türevinin oluşumu

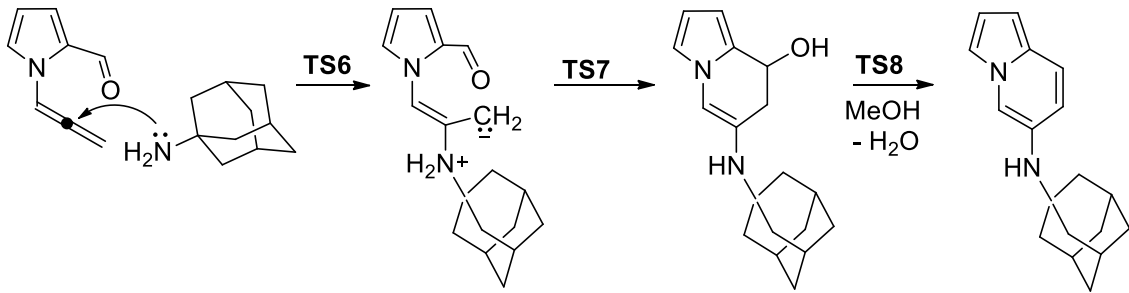
Pirol-pirazinon türevinin oluşumu için önerilen mekanizma Şekil 14'de gösterilmektedir.



**Şekil 14.** Pirolo-pirazinon oluşum mekanizması

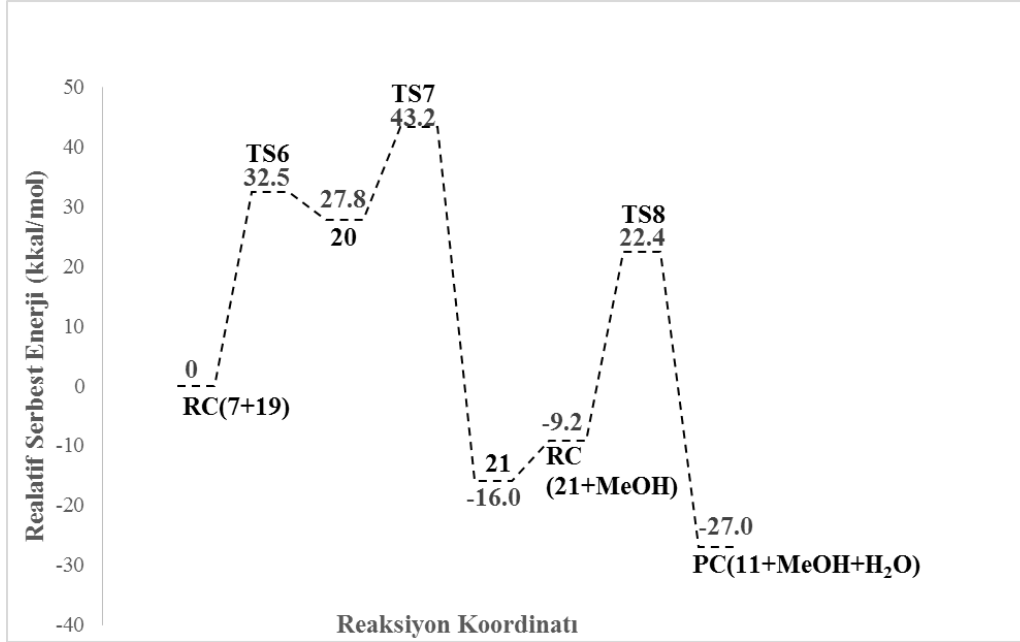
### İndolizin Oluşumu

Deneyisel çalışmamız sonucunda, adamantil amin gibi büyük hacimli aminler kullanıldığında oluşan iskelet değişmektedir. Pirolo-pirazin halkası yerine indolizin halkası oluşmaktadır. İndolizin halkası için önermiş olduğumuz mekanizma imin oluşumunu içermemektedir. Alil amin **7** numaralı yapıda bulunan karbonil karbonu yerine, molekülün allen kısmının merkez karbonuna atak etmektedir (Şekil 15).

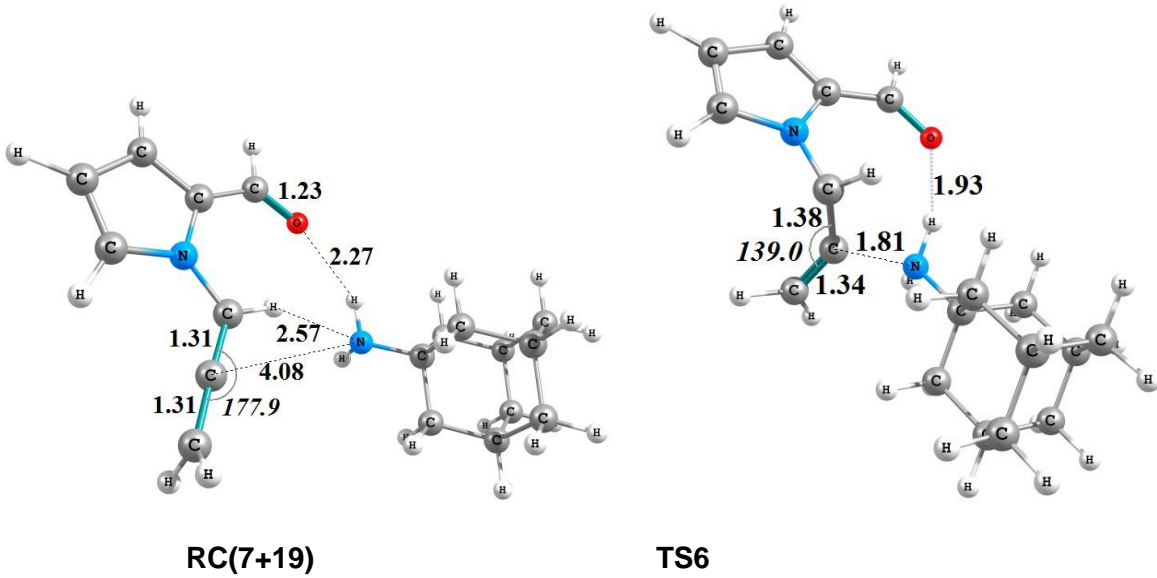


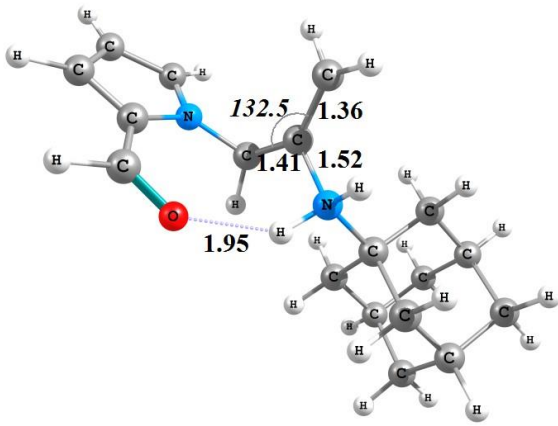
**Şekil 15.** İndolizin oluşumunda ara ürünler

İndolizin türevi **11** için oluşturulan potansiyel enerji yüzeyi Şekil 16'da gösterilmektedir. Optimize olmuş moleküller ise Şekil 17'de gösterilmektedir.

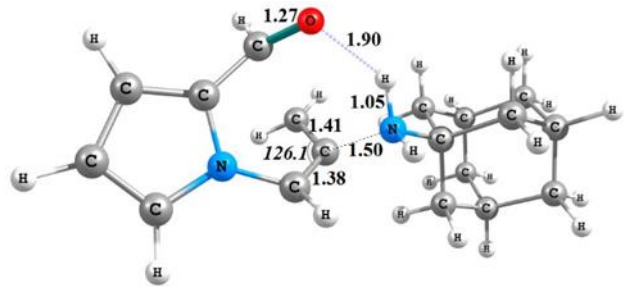


**Şekil 16.** İndolizin türevi için metanolde oluşturulan potansiyel enerji yüzeyi ve relatif Gibbs serbest enerji değerleri

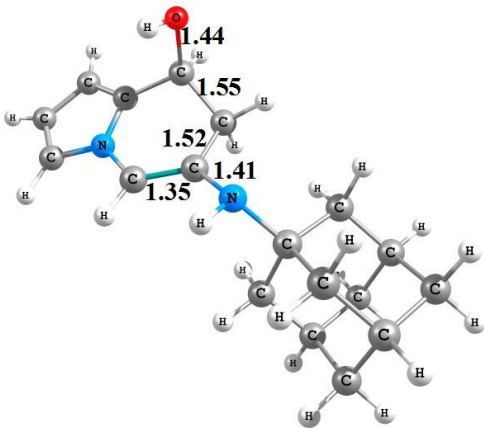




20

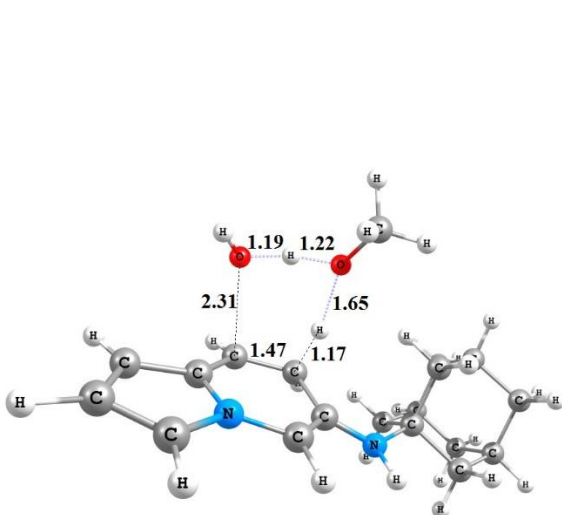
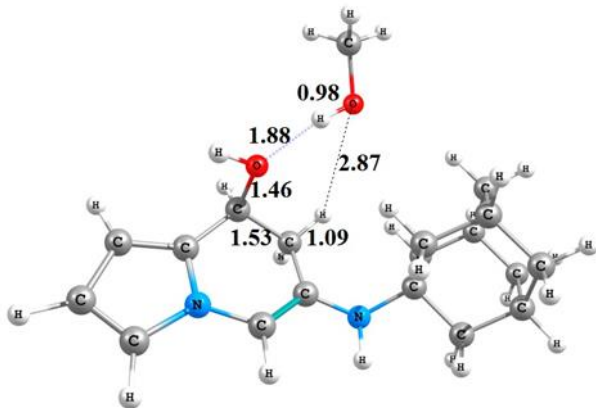


TS7

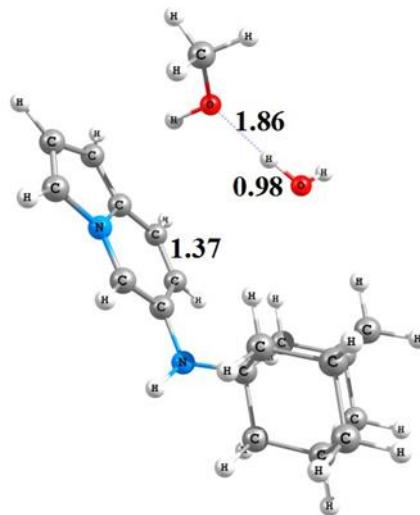


21

RC(21+MeOH)



TS8



PC(11+MeOH+H<sub>2</sub>O)

**Şekil 17.** İndolizin türevinin oluşumu için optimizasyonu yapılan moleküller. Bağ uzunlukları angstrom, bağ açıları ise derece olarak verilmiştir.

#### 4. Deneyler

**4.1. 1*H*-pirol-2-karbaldehit (2).** 26.1 g, 0.17 mol POCl<sub>3</sub> ve 13.6 g, 0.19 mol DMF, 100 mL kuru eter içinde çözüldü ve üzerine 0 °C'de 11.6 g, 0.17 mol pirol damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, elde edilen karışım doymuş Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile nötr hale getirilip üzerine EtOAc (5 × 100 mL) ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 50 mL) doymun tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak 1*H*-pirol-karbaldehit<sup>1</sup> (11.30 g, %70) elde edildi.

**4.2. 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (3).** 1*H*-pirol-karbaldehitin (9.3 g, 0.098 mol) DMF (50 mL) içerisindeki karışımına 0 °C'de NaH (3.95 g, 0.165 mol) azar azar ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 20 dakika karıştırıldı. Propargil bromürün (15 g, 0.126 mol) DMF (20 mL) içerisindeki çözeltisi reaksiyon karışımının üzerine damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat boyunca karıştırıldıktan sonra, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılıp, su (100 mL) ilavesi yapıldı. Karışımın üzerine etil asetat (3 × 100 mL) ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (4 × 50 mL) doymun tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, oluşan 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit<sup>1</sup>, hekzan/EtOAc (5:1) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (9.13 g; %70). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (bd, *J* = 0.8 Hz, 1H, -CHO), 7.27 (bs, 1H, H-5, -CH), 6.96 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3, -CH), 6.28 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-4, -CH), 5.21 (d, *J*<sub>1',3'</sub> = 2.6 Hz, 2H, H-1', -CH<sub>2</sub>), 2.47 (t, *J*<sub>3',1'</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-3', -CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.6, 131.1, 130.4, 125.0, 110.1, 77.5, 74.4, 38.1.

**4.3. 3-Metil-pirololo[1,2-*a*]pirazin (4) (propargil amin ile reaksiyon).** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.666 g, 5.0 mmol) metanolde (15 mL) çözüldükten sonra üzerine propargil amin (0.32 mL, 5.0 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.63 g, 5.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 65 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 50 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 50 mL) doymun tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak 3-metil-pirololo[1,2-*a*]pirazin<sup>2</sup> elde edildi (0.535 g, %81). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (s, 1H, H-1, -CH), 7.64 (bq, *J*<sub>4,3a</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-4, -CH), 7.35 - 7.30 (m, 1H, H-6, -CH), 6.81 (dd, *J*<sub>7,8</sub> = 4.1 Hz, *J*<sub>7,6</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-7, -CH), 6.73

(bd,  $J_{8,7} = 4.1$  Hz, 1H, H-8, -CH), 2.40 (bd,  $J_{3a,4} = 1.0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.4, 135.2, 127.3, 114.9, 114.5, 114.1, 103.0, 20.7.

**4.4. 3-Metil-pirololo[1,2-*a*]pirazin (4) (amonyak ile reaksiyon).** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.133 g, 1.0 mmol) etanolde (10 mL) çözüldükten sonra üzerine amonyak (%32) (0.255 g, 15.0 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 78 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 15 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 15 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 15 mL) doygun tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak 3-metil-pirololo[1,2-*a*]pirazin<sup>2</sup>, elde edildi (0.107 g, %81). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.74 (s, 1H, H-1, -CH), 7.64 (bq,  $J_{4,3a} = 1.0$  Hz, 1H, H-4,-CH), 7.35-7.30 (m, 1H, H-6, -CH), 6.81 (dd,  $J_{7,8} = 4.1$  Hz,  $J_{7,6} = 2.4$  Hz, 1H, H-7, -CH), 6.73 (bd,  $J_{8,7} = 4.1$  Hz, 1H, H-8, -CH), 2.40 (bd,  $J_{3a,4} = 1.0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.4, 135.2, 127.3, 114.9, 114.5, 114.1, 103.0, 20.7.

**4.5. 3-Metil-pirololo[1,2-*a*]pirazin (4) (alil amin ile reaksiyon).** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.133 g, 1.0 mmol) etanolde (10 mL) çözüldükten sonra üzerine alil amin (0.058 g, 1.0 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 78 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 15 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 15 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 15 mL) doygun tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak 3-metil-pirololo[1,2-*a*]pirazin<sup>3</sup>, elde edildi (0.095 g, %72). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.74 (s, 1H, H-1, -CH), 7.64 (bq,  $J_{4,3a} = 1.0$  Hz, 1H, H-4,-CH), 7.35-7.30 (m, 1H, H-6, -CH), 6.81 (dd,  $J_{7,8} = 4.1$  Hz,  $J_{7,6} = 2.4$  Hz, 1H, H-7, -CH), 6.73 (bd,  $J_{8,7} = 4.1$  Hz, 1H, H-8, -CH), 2.40 (bd,  $J_{3a,4} = 1.0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.4, 135.2, 127.3, 114.9, 114.5, 114.1, 103.0, 20.7.

**4.6. 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (5).** Cul (3.8 mg, 0.02 mmol), PdOAc<sub>2</sub> (4.5 mg, 0.02 mmol), P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (13.1 mg, 0.05 mmol) azot atmosferi altında bulunan iki boyunlu balona alındı. Bu karışımın üzerine 1-(prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.266 g, 2.0 mmol), iyodobenzen (0.24 mL, 2.18 mmol) ve diizopropil aminin (1 mL, 7.0 mmol) kuru THF (20 mL) içerisindeki karışımı ilave edildi. Reaksiyon karışımı 65 °C'de 3 saat boyunca karıştırılıp, selitten geçirildi. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, oluşan 1-(3-fenilprop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit<sup>3</sup>, hekzan/EtOAc (5:1) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (0.246 g; %59). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.58 (bs, 1H, -CHO), 7.47 - 7.42 (m, 2H, -Ar-H, CH), 7.36 (bs, 1H, H-3, -CH), 7.34 – 7.28 (m, 3H, -CH), 6.98 (dd,  $J_{3,4} = 4.0$  Hz,  $J_{3,5} = 1.7$  Hz, 1H, H-3, -CH), 6.29 (dd,  $J_{4,3} = 4.0$  Hz,  $J_{4,5} = 2.6$  Hz, 1H, H-4), 5.43 (bs,

2H, H-1', -CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.6, 131.8, 131.2, 130.4, 128.8, 128.4, 125.0, 122.2, 110.1, 86.1, 82.7, 39.0.

**4.7. 3-Benzilpirolo[1,2-a]pirazin (6).** 1-(3-Fenilprop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.163 g, 0.78 mmol) metanolde (10 mL) çözüldükten sonra üzerine propargil amin (0.08 mL, 1.2 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.254 g, 0.78 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 65 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, oluşan 3-benzilpirolo[1,2-a]pirazin<sup>4</sup>, hekzan/EtOAc (5:1) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (0.105 g; %65). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H, H-1, -CH), 7.43 (s, 1H, H-4, -CH), 7.30 – 7.13 (m, 6H, Ar-H, -CH), 6.74, (dd, *J*<sub>7,8</sub> = 3.8 Hz, *J*<sub>7,6</sub> = 2.5 Hz, 1H, H7, -CH), 6.68 (d, *J*<sub>8,7</sub> = 3.8 Hz, 1H, H8, -CH), 3.96 (s, 2H, H-1', -CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.3, 138.8, 138.4, 129.2, 128.7, 126.6, 115.9, 115.1, 103.8, 40.8.

**4.8. 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit ve Propargil Aminin Kuru THF'de Reaksiyonu.** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.133 g, 1.0 mmol) kuru THF'de (10 mL) çözüldükten sonra üzerine propargil amin (0.064 mL, 1 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 65 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 15 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 15 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 15 mL) doymuş tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak 1-(prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit<sup>1</sup> (%8) ve 1-(propa-1,2-dienil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit<sup>1</sup> (%92) karışımı elde edildi. 3-metil-pirolo[1,2-a]pirazin gözlenmedi.

**1-(Propa-1,2-dienil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (7).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.57 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, -CHO), 8.14 (t, *J*<sub>1',2'</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-1', -CH), 7.23 – 7.21 (m, 1H, H-5, -CH), 6.98 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3, -CH), 6.31 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.7 Hz 1H, H-4, -CH), 5.53 (d, *J*<sub>2',1'</sub> = 6.6 Hz, 2H, H-2', -CH<sub>2</sub>).

**4.9. 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (3).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (bd, *J* = 0.9 Hz, 1H, -CHO), 7.27 (bs, 1H, H-5, -CH), 6.96 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3, -CH), 6.28 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-4, -CH), 5.20 (d, *J*<sub>1',3'</sub> = 2.5 Hz, 2H, H-1', -CH<sub>2</sub>), 2.48 (t, *J*<sub>3',1'</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-3', -CH).

**4.10. 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit ve Propargil Aminin Kuru DMF'de Reaksiyonu.** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.133 g, 1.0 mmol) kuru DMF'de (10 mL) çözüldükten sonra üzerine propargil amin (0.064 mL, 1 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 65 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 15 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 15 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 15 mL) doymuş tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak 1-(propa-1,2-

dienil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit<sup>1</sup> (dönüşüm: %100) elde edildi. 3-metil-pirol[1,2-*a*]pirazin gözlenmedi.

**4.11. 1-(Propa-1,2-dienil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (7).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.58 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, -CHO), 8.15 (t, *J*<sub>1,2'</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-1', -CH), 7.24 – 7.21 (m, 1H, H-5, -CH), 6.99 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.9 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3, -CH), 6.32 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.9 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-4, -CH), 5.53 (d, *J*<sub>2,1'</sub> = 6.6 Hz, 2H, H-2', -CH<sub>2</sub>).

**4.12. 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit ve Propargil Aminin Kuru Aseto-nitril'de Reaksiyonu.** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.133 g, 1.0 mmol) kuru asetonitrilde (10 mL) çözüldükten sonra üzerine propargil amin (0.064 mL, 1 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 81 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 15 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 15 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 15 mL) doymuş tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak 1-(prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit<sup>1</sup> (%36) ve 1-(propa-1,2-dienil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit<sup>1</sup> (%64) karışımı elde edildi. 3-metil-pirol[1,2-*a*]pirazin gözlenmedi.

**4.13. 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (3).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (bd, *J* = 1.0 Hz, 1H, -CHO), 7.28 – 7.25 (m, 1H, H-5, -CH), 6.96 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3, -CH), 6.28 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-4, -CH), 5.21 (d, *J*<sub>1,3'</sub> = 2.5 Hz, 2H, H-1', -CH<sub>2</sub>), 2.47 (t, *J*<sub>3,1'</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-3', -CH).

**4.14. 1-(Propa-1,2-dienil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (7).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.57 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, -CHO), 8.14 (t, *J*<sub>1,2'</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-1', -CH), 7.24 – 7.21 (m, 1H, H-5, -CH), 6.99 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.8 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-3, -CH), 6.32 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.8 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.9 Hz, 1H, H-4, -CH), 5.53 (d, *J*<sub>2,1'</sub> = 6.6 Hz, 2H, H-2', -CH<sub>2</sub>).

**4.15. 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit ve Propargil Aminin Oda Sıcaklığında Bazsız Reaksiyonu.** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.266 g, 2.0 mmol) metanolde (10 mL) çözüldükten sonra üzerine propargil amin (0.128 mL, 2 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak 1-(prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit<sup>1</sup> (%11), 3-metil-pirol[1,2-*a*]pirazin<sup>2</sup> (%19) ve *N*-[(1*E*)-(1-prop-2-inil-1*H*-pirol-2-il)metiliden]prop-2-in-1-amin (%70) karışımı elde edildi.

**4.16. *N*-[(1*E*)-(1-prop-2-inil-1*H*-pirol-2-il)metiliden]prop-2-in-1-amin (8).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (bt, *J* = 1.4 Hz, 1H, =NH), 7.07 - 7.04 (m, 1H, H-5, -CH), 6.54 (dd, *J*<sub>3,4</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-3, -CH), 6.21 (dd, *J*<sub>4,3</sub> = 3.7 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-4, -CH),



5.31 (d,  $J_{1a,3b} = 2.5$  Hz, 2H, H-1a, -CH<sub>2</sub>), 4.43 – 4.40 (m, 2H, H-1b, -CH<sub>2</sub>), 2.48 (t,  $J_{3a,1a} = 2.5$  Hz, 1H, H-3a, -CH), 2.38 (t,  $J_{3b,1b} = 2.6$  Hz, 1H, H-3b, -CH).

**4.17. 2,3-Dimetilpirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (9).** 1-(prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.133 g, 1.0 mmol) metanolde (10 mL) çözüldükten sonra üzerine metil aminin aşırısı (0.9 mL, %40) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 65 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 15 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 15 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 15 mL) doygun tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra oluşan 3-metil-pirolo[1,2-a]pirazin<sup>5</sup>, hekzan/EtOAc (3:1) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. (0.017 g; izole verim: %10). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (bd,  $J_{8,7} = 3.9$  Hz, 1H, H-8, -CH), 6.99 (dd,  $J_{6,7} = 2.4$  Hz,  $J_{6,8} = 1.5$  Hz, 1H, H-6, -CH), 6.82 (bs, 1H, H-4, -CH), 6.50 (dd,  $J_{7,8} = 3.9$  Hz,  $J_{7,6} = 2.4$  Hz, 1H, H-7, -CH), 3.45 (s, 3H, H-1a, -CH<sub>3</sub>), 2.22 (bd,  $J_{1b,4} = 1.1$  Hz, 3H, H-1b, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.1, 124.7, 123.1, 117.2, 112.1, 109.7, 105.9, 29.2, 17.4.

**4.18. 2-Etil-3-metilpirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on (10).** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.133 g, 1.0 mmol) metanolde (10 mL) çözüldükten sonra üzerine etil aminin aşırısı (1 mL, %70) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat boyunca 65 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 15 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 15 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 15 mL) doygun tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra oluşan 2-etil-3-metilpirolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-on<sup>5</sup>, hekzan/EtOAc (3:1) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. (0.014 g; izole verim: %8). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (bd,  $J_{8,7} = 4.0$ , 1H, H-8, -CH), 6.99 (dd,  $J_{6,7} = 2.5$ ,  $J_{6,8} = 1.5$  Hz, 1H, H-6, -CH), 6.80 (bs, 1H, H-4, -CH), 6.51 (dd,  $J_{7,8} = 4.0$ ,  $J_{7,6} = 2.5$  Hz, 1H), 4.02 (q,  $J_{1a,2a} = 7.1$  Hz, 2H, H-1a, -CH<sub>2</sub>), 2.25 (bd,  $J_{1b,4} = 1.1$  Hz, 3H, H-1b, -CH<sub>3</sub>), 1.28 (t,  $J_{2a,1a} = 7.1$  Hz, 3H, H-2a, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.6, 124.2, 123.4, 117.1, 112.0, 109.5, 106.1, 37.5, 16.9, 14.5.

**4.19. N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)indolizin-6-amin (11).** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.133 g, 1.0 mmol) etanolde (10 mL) çözüldükten sonra üzerine adamantil amin (0.151 g, 1 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat boyunca 78 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 20 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve (3 × 20 mL) doygun tuzlu su ile yıkanıp, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra oluşan *N*-((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)indolizin-6-amin, hekzan/EtOAc (3:1) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. (0.189 g; verim: %71). **<sup>1</sup>H-**

**NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 - 7.56 (quasitriplet,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.70 (dd,  $J$  = 2.6 ve 3.8 Hz, 1H), 6.40 (dd,  $J$  = 1.8 ve 9.4 Hz, 1H), 6.36 (dt,  $J$  = 0.9 ve 3.8 Hz, 1H), 2.11 - 2.07 (bs, 3H), 2.09 (bs, 4H), 1.99 - 1.96 (bs, 1H, NH), 1.76 - 1.73 (m, 5H), 1.67-1.56 (m, 7H). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  130.8, 129.5, 119.8, 118.1, 117.8, 113.0, 112.2, 98.4, 52.9, 43.7, 36.5, 29.8. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3110, 2960, 2930, 2850, 1730, 1660, 1550, 1460, 1350, 1245, 1210, 1020.

**4.20. N-(tert-bütül)indolizin-6-amin (12).** 1-(Prop-2-inil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (0.5 g, 3.76 mmol) etanolde (10 mL) çözüldükten sonra üzerine *ter*-bütül amin (0.275 g, 3.76 mmol) ve Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 16 saat boyunca 78 °C'de karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra, karışım 25 mL su ile seyreltildi ve etil asetat (3 × 30 mL) ile ekstraksiyon yapıldı ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra oluşan *N*-(tert-bütül)indolizin-6-amin, hekzan/EtOAc (7:1) ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. (0.45 g; verim: %63). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.49 - 7.48 (quasitriplet,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (bs, 2H), 6.63 - 6.61 (dd,  $J$  = 2.6 Hz ve 3.9 Hz, 1H), 6.34 - 6.31 (dd,  $J$  = 1.6 ve 9.6 Hz, 1H), 6.28 - 6.27 (dd,  $J$  = 3.9 ve 1.7 Hz, 1H), 3.95 (bs, 1H, H-10, NH), 1.17 (s, 9H, t-Bu). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  130.6, 130.4, 118.7, 116.6, 116.5, 112.9, 112.4, 98.4, 52.9, 29.8. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3015, 2959, 2926, 2854, 1729, 1659, 1554, 1462, 1366, 1246, 1214, 1032. **HRMS** (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 189.1386. Bulunan: 189.1386.

## 5. Kaynaklar

1. Menges, N., Sari, O., Abdullayev, Y., Erdem, S.S., Balci, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5184–5195.
2. Sujin, P., Youngeun, J., Ikyon, K. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7534–7550.
3. George, B., Imad, S., Francis B. *Synlett* **2007**, *11*, 1707–1710
4. Nayak, M., Pandey, G., Batra, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7563–7569
5. Çetinkaya, Y.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6698–6702
6. Gaussian 09, Revision **D.01**, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.;



- Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
7. (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377. (c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
8. (a) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527. (b) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363–368.
9. (a) Klamt, A.; Schüürmann, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799. (b) Andzelm, J.; Kölmel, C.; Klamt, A. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 9312–9320. (c) Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995–2001. (d) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669–681.

## VII. BÖLÜM

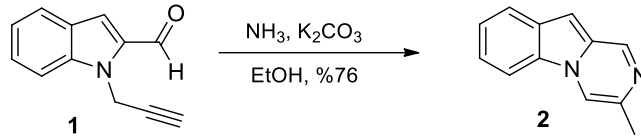
### *N*-Propargil Sübstitüe İndolaldehitin Aminlerle Siklizasyonu

#### 1. Giriş

*N*-propargil pirol-2-karbaldehitin çeşitli aminlerle baz eşliğinde siklizasyon deneyleri Bölüm VI'da tartışıldı. Benzer reaksiyonların indol halkasında da olup olmayacağını araştırmak üzere *N*-propargil indol-2-karbaldehit ile benzer tepkimeler yapıldı. Bunun için uygun çıkış bileşikleri sentezlendi.

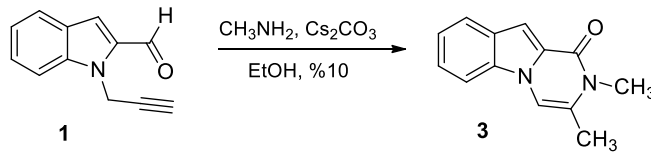
#### 2. Yapılan Çalışmalar

Çıkış bileşiği *N*-propargil indol-2-karbaldehit literatür verilerine göre sentezlendi. Detaylı bilgiler 3. Bölüm'de verilmiştir. Aldehit sentezlendikten sonra ilk önce amonyak ile tepkimeye sokuldu. İlk olarak indol türevi amonyak ile reaksiyona sokularak beklenen **2**<sup>1,2</sup> numaralı indolo-pirazin bileşiği elde edildi (Şema 1). Molekül yapısı spektral veriler aracılığı ile belirlendi.



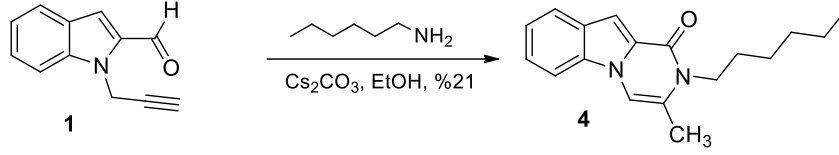
**Şema 1:** 1-(Prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-2-karbaldehitin amonyak ile halkalaşma reaksiyonu

Bu tepkimenin başarılı bir şekilde yürümesinden sonra reaksiyon çeşitli primer aminlerle denendi. Sübstitüent etkisini incelemek üzere ilgili *N*-propargil indol-2-karbaldehit **1** sübstitüe aminlerle reaksiyona sokuldu. Bunun için önce metilamin kullanıldı. Metilamin ile gerçekleştirilen siklizasyon reaksiyonunda beklenen ürünün aksine yükseltgenme ürünü olan pirazinonun oluştuğu gözlemlendi (Şema 2).



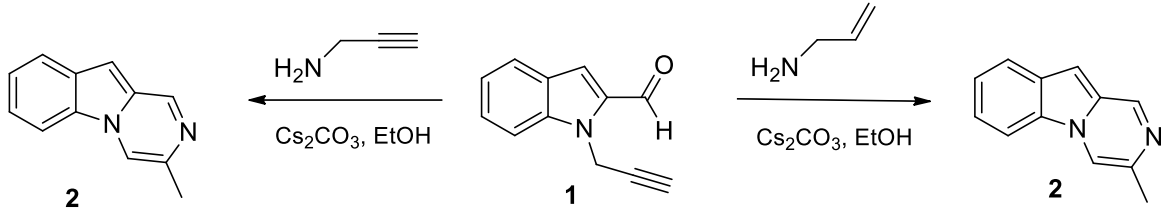
**Şema 2:** 1-(Prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-2-karbaldehitin metilamin ile reaksiyonu

Elde edilen bu bulgular ışığında benzer reaksiyon şartlarında yapılan denemeler sonucunda da benzer yükseltgenme ürünleri elde edildi. Örneğin, heksilamin ile yapılan siklizasyon denemesinde de amit fonksiyonel grubu oluştu (Şema 3). Ancak oluşan ürünlerin verimleri pirol halkası ile yapılan denemelerde olduğu gibi oldukça düşüktü.



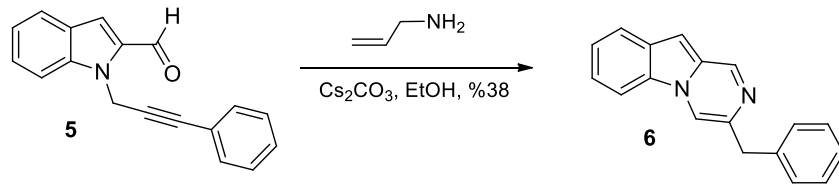
**Şema 3.** (Prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-2-karbaldehitin heksilamin ile halkalaşma reaksiyonu

Alilamin ve propargilamin ile yapılan reaksiyonlarda ise halkalaşma reaksiyonlarının gerçekleştiği ve pirol sisteminde olduğu gibi azot atomuna bağlı olan sübstitüentin kopduğu belirlendi.



**Şema 4:** Alililik ve propargilik amin halkalaşma reaksiyonu

Alkin grubuna bağlı konjüge bir sistemin reaksiyonu ne şekilde etkileyeceğini araştırmak ve reaksiyon mekanizmasını daha iyi anlayabilmek için, alkin grubuna fenil grubunun bağlı olduğu bir sistemden hareket ederek kapanma tepkimesi alilamin ile benzer koşullarda gerçekleştirildi. Yapılan spektroskopik analizler sonucu kapanmanın gerçekleştiği ve yukarıda verilen örneklerde olduğu gibi alil grubunun molekülden kopmuş olduğu belirlendi.



**Şema 5.** 1-(3-Fenilprop-2-in-1-il)-1*H*-indol-2-karbaldehit ile alilamin tepkimesi

Bu konu ile ilgili eksik çalışmalar mevcuttur. Bunlarda önümüzdeki aylar içerisinde tamamlanacaktır.

### 3. Deneyler

**3.1. 3-Metilpirazino[1,2-*a*]indol (2).** 430 mg (3.12 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bir balon içerisine alınır. Üzerine 520 mg (2.84 mmol) 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-2-karbaldehitin (1) 30 mL EtOH çözeltisi ilave edilir. Ardından reaksiyon ortamına 5 mL NH<sub>3</sub> (%24) ilave edilir ve reaksiyon ortamı 12 saat kaynatılır. Başlangıç bileşiğinin bittiğinin İTK ile anlaşılması sonrasında çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır ve kalan katı su-EtOAc ile ekstrakte edilir (3 × 30 mL). Organik fazlar birleştirildikten sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücü tekrar uzaklaştırılır. Elde edilen ham ürün silika jel üzerinden kolon kromatografisi (hekzan/EtOAc) (3:1) ile saflaştırılarak 3-metilpirazino[1,2-*a*]indol (2) bileşiği elde edilir (393 mg, %76). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 6.96 (s, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.4, 132.3, 129.3, 129.0, 128.4, 123.5, 122.3, 122.1, 113.4, 110.78, 94.8, 20.

**3.2. 2,3-Dimetilpirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-on (3).** 360 mg (1.97 mmol) 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-2-karbaldehit (1) 20 mL EtOH içerisinde çözülür ve karıştırılır. Üzerine 0.64 g (1.97 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> yavaş yavaş ilave edilir. Bir başka balonda 0.85 mL (9.85 mmol) metilamin (%40 sulu çöz.) 5 mL EtOH ile seyreltilerek hazırlanır. Hazırlanan bu ikinci karışım birinci karışım üzerine damla damla ilave edilir. Reaksiyonun bitişinden sonra çözücü uzaklaştırılır ve su-EtOAc ile ekstraksiyon yapılır. Organik fazlar birleştirilerek MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen ürün silika jel kullanılarak hekzan/EtOAc (4:1) ile saflaştırılarak 2,3-dimetilpirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-on (3) bileşiği elde edilir (41.7 mg, %10). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0, 131.5, 127.5, 126.9, 123.5, 122.6, 122.4, 122.1, 110.4, 103.6, 101.8, 29.5, 17.6.

**3.3. 2-Hekzil-3-metilpirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-on (4).** 360 mg (1.97 mmol) 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-2-karbaldehit (1) 20 mL EtOH içerisinde çözülür ve karıştırılır. Üzerine 0.64 g (1.97 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> yavaş yavaş ilave edilir. Bir başka balonda 1.3 mL (9.85 mmol) heksilamin 5 mL EtOH içerisinde çözülür ve damla damla birinci karışıma ilave edilir. Reaksiyonun bitişinden sonra çözücü uzaklaştırılır ve su - EtOAc ile ekstraksiyon yapılır. Organik fazlar birleştirilerek MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen ürün silika jel üzerinden hekzan/EtOAc (4:1) ile saflaştırılarak 2-heksil-3-metilpirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-on (4) bileşiği elde edilir (117 mg, %21). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (bs, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.38 – 1.15 (m, 6H), 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.7, 130.5, 126.6, 126.2, 122.4, 121.5, 121.1, 121.0, 109.3, 102.9, 100.8, 42.0, 30.5, 28.3, 25.6, 21.5, 16.2, 13.0.

**3.4. 3-Benzilpirazino[1,2-a]indol (6).** 260 mg (1 mmol) 1-(3-fenilprop-2-inil)-1*H*-indol-2-karbaldehit (5) 20 mL EtOH içerisinde çözülür ve karıştırılır. Üzerine 0.33 g (1 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> yavaş yavaş ilave edilir. Üzerine, 0.15 mL (2 mmol) alil amin 2 mL EtOH ile çözülerek damla damla ilave edilir. Reaksiyonun bitişinden sonra çözücü uzaklaştırılır ve su-EtOAc ile ekstraksiyon yapılır. Organik fazlar birleştirilerek MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen ürün silika jel üzerinden hekzan / EtOAc (6 : 1) ile saflaştırılarak portakal sarısı renkli 3-benzilpirazino[1,2-a]indol (6) bileşiği elde edilir (98 mg, %38). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.05 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.7, 139.0, 135.6, 129.3, 129.3, 129.1, 128.7, 128.6, 126.6, 123.6, 122.3, 122.3, 114.4, 110.8, 95.3, 40.9.

#### 4. Kaynaklar

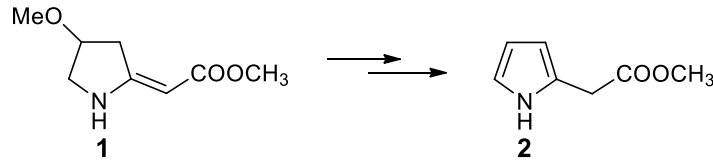
1. Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bellinazzi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E.; Zanzola, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4088-4095.
2. Abbiati, G.; Arcadi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5331-5334.

## VII. BÖLÜM

### Pirol-pirazin İskeletinin Sentezi

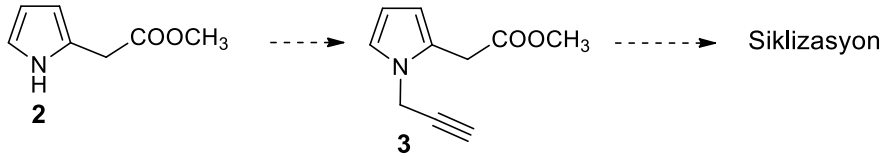
#### 1. Giriş

Projenin bu bölümünde ilk aşamada **2** nolu bileşiğin sentezi hedeflendi. Ancak literatür taramaları bu molekülün bilindiğini, sentezi için komplike bir yöntem uygulandığını göstermektedir.<sup>1</sup> Sentez için önce **1** nolu bileşiğin sentezlenmesi ve daha sonra da **2** nolu bileşiğe dönüştürülmesi gerekmektedir (Şema 1).



**Şema 1.** Metil 2-(1*H*-pirol-2-il)asetatın sentezi

Ayrıca bu molekülün literatürde farklı türevlerinin olduğu belirlendi. Bu bileşiğin (**2**) sentezi sonucunda azot atomuna propargil grubu takılacak ve oluşan molekül **3** ile siklizasyon tepkimeleri yürütülecektir. Bu da oldukça fazla zaman kaybına neden olacak ve siklizasyon ürünlerinin sentezi için de kolay bir yöntem geliştirilmiş olmayacaktır (Şema 2).



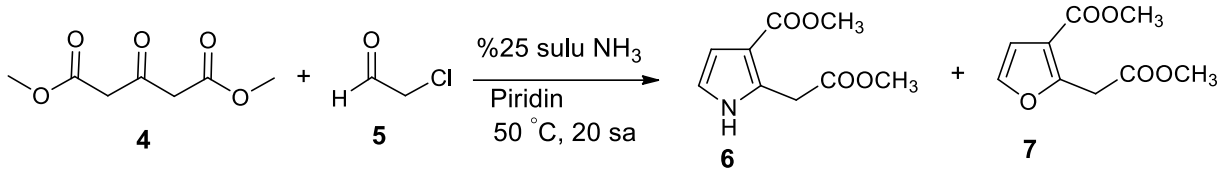
**Şema 2.** Siklizasyon şeması

Bu nedenle bu aşamada **2** nolu bileşiğin sentezinden vazgeçildi ve yerine  **yeni bir yöntem** geliştirerek pirol halkasında ilave bir ester grubunun takılı olduğu **6** nolu bileşiği sentezlemeyi hedefledik.

#### 2. Yapılan Çalışmalar

Başlangıç bileşiği olarak trikarbonil bileşiği **4** bazik ortamda kloroasetaldehit (**5**) ve amonyak ile tepkimeye sokuldu. Reaksiyon sonucunda arzu edilen pirol diester **6** ile furan diester **7**<sup>2</sup> karışım olarak elde edildi ve ürünler kolon kromatografisi aracılığı ile saflaştırıldıktan sonra karakterizasyon işlemleri yapıldı (Şema 3).





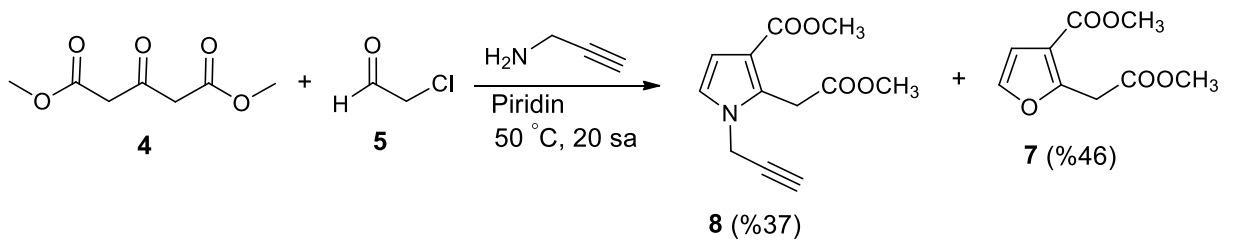
**Şema 3.** Pirol ve furan diesterlerin (**6** ve **7**) sentezi

Bu çalışmanın optimizasyonu için amonyak kaynağı değiştirildi ve tepkime sulu amonyak, gaz amonyak ve amonyum asetat ile denendi. Aşağıdaki tablodan da görüldüğü gibi amonyak kaynağına bağlı olarak arzu edilen pirol türevi **6**'nın verimi %32'ye kadar çıkarıldı (Tablo 1). Tepkimenin tek kademede gerçekleştiği dikkate alındığında ulaşılan %32'lik verimin makul olduğu kanaatine varıldı.

**Tablo 1.** Diesterlerin (**6** ve **7**) farklı amonyak kaynağı ile tepkime verimleri

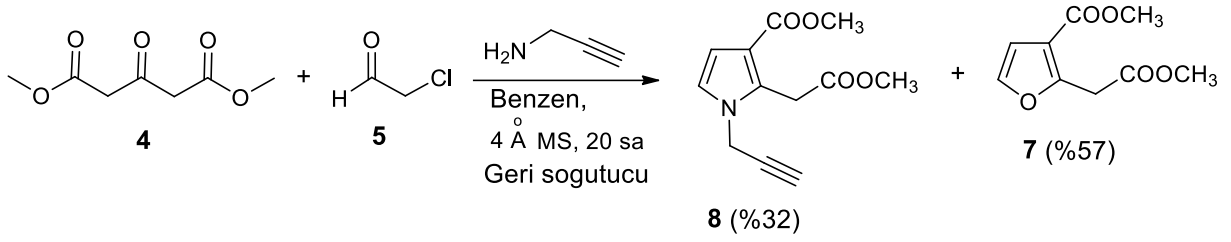
Amonyak Kaynağı	<b>6</b> için verim (%)	<b>7</b> için verim (%)
NH <sub>3</sub> (gaz)	12	61
%25 sulu NH <sub>3</sub>	17	57
CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub>	32	40

Bu tepkimeden esinlenerek acaba amonyak kaynağı propargilamin olarak alındığında sentezlemeyi hedeflediğimiz **8** nolu bileşiğe tek kademede ulaşabilir miyiz? sorusuna yanıt aramak üzere yukarıdaki tepkime bu kez propargilamin eşliğinde gerçekleştirildi ve arzu edilen bileşik **8** tek kademede %37 verimle sentezlenmiş oldu (Şema 4).



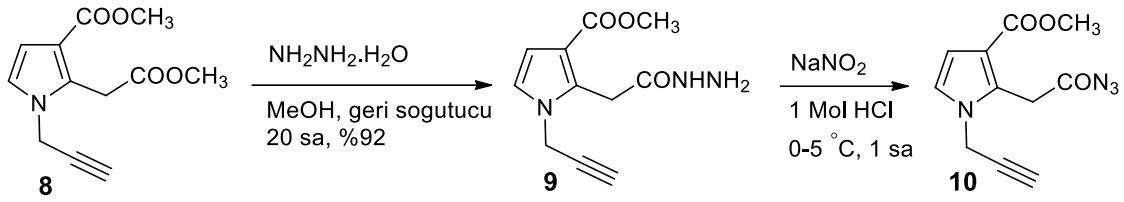
**Şema 4.** Pirol ve furan diesterlerin (**8** ve **7**) propargil amin varlığında sentezi

Bu tepkimede kullanılan propargilaminin bir baz olarak davranacağını düşünerek tepkime piridinsiz ortamda gerçekleştirildi ve arzu edilen bileşikler benzer bir oranda sentezlendi (Şema 5).



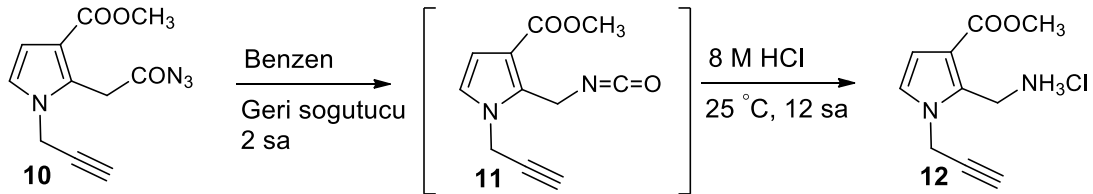
**Şema 5.** Pirel ve furan diesterlerin (**8** ve **7**) propargil amin varlığında piridinsiz ortamda sentezi

Hedeflenen **8** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirildikten sonra metilen grubuna bağlı ester fonksiyonel grubunun amine çevrilmesine geçildi. İlk aşamada **8** nolu bileşik hidrazin-metanol içerisinde tepkimeye sokuldu ve arzu edilen hidrazit **9** %92 verimle elde edildi ve yapısı spektroskopik yöntemlerle belirlendi (Şema 6).



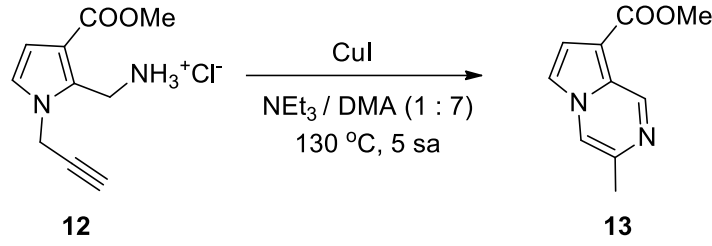
**Şema 6.** Ester fonksiyonel grubunun açil azid **9**'a çevrilmesi

Hidrazit **9** sodyum nitrit ile asidik ortamda tepkimeye sokularak **10** nolu açil azit elde edildi ve yapı karakterizasyonu yapıldı. Açil azit grubunun varlığı IR spektroskopisinde 2159  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen absorpsiyon bandı ile kanıtlandı.



**Şema 7.** Açil azit **10**'un ilgili amin bileşiğine dönüştürülmesi

Açil azit **10** benzen içerisinde çözüldükten sonra çözelti geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı ve oluşan izosiyanat **11** 8 M HCl ile muamele edilerek hem izosiyanatın amine dönüşümü sağlandı hem de oluşan amin daha kararlı olan amonyum tuzu olarak izole edildi. Yapı karakterizasyonu spektroskopik yöntemlerle gerçekleştirildi.



**Şema 8.** Amin **12**'nin siklizasyonu

Amin başarılı bir şekilde izole edildikten sonra halka kapanma tepkimesine geçildi. Altın tuzları ile yapılan denemelerde beklenen kapanma ürünü gözlenmedi. Kapanmanın gerçekleşebilmesi için tepkimenin muhakkak bazik ortamda yapılması gerekmektedir. Çünkü reaksiyon öncesi aminin tekrar serbest hale gelmesi gerekmektedir. Altın tuzları varlığında ortama baz verildiği zaman tepkimenin olmadığı görüldü. Ortama ilave edilen bazın katalizör olarak kullanılan altın tuzunun reaktivitesini düşürdüğü düşünülmektedir. Bu nedenle molekül DMF içerisinde çözüldü ve amini serbest hale getirmek için NEt<sub>3</sub> ilave edildi. Reaksiyon CuI katalizörlüğünde 130 °C'de gerçekleştirildi. Ürün kolon kromatografisi aracılığı ile saflaştırıldı ve yapısı spektroskopik yöntemler aracılığı ile belirlenmiş oldu. Bu tepkime ile pirol halkasına pirazin yapısı böylece kenetlenmiş oldu.

### 3. Deneyler

#### 3.1. Metil-2-(2-metoksi-2-oksoetil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-3-karboksilat (8).

Dimetil-1,3-asetondikarboksilat (**4**) (15 g, 0,129 mol) 30 mL benzen içerisinde çözüldü ve karışıma propargilamin (7.1 g, 5.74 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 10 dakika kadar karıştırıldıktan sonra karışıma kloroasetaldehit (**5**) (22.5 g, 0.129 mol, %45) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50 °C'de 20 saat karıştırıldı. Organik faz su ile yıkandı ve etil asetat ilave edildi. Organik faz 2 M HCl ve akabinde %5'lik NaHCO<sub>3</sub> ve su ile yıkandı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra karışım silika jel (400 g) kullanılarak hekzan/EtOAc (4:1) ile ayrıldı. Furan türevi **7** (8.0 g, %46) ilk fraksiyon olarak ayrıldı. Arzu edilen pirol türevi **8** (7.5 g, %37) ise ikinci fraksiyon olarak izole edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.72 (d, J<sub>5</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-5), 6.58 (d, J<sub>4,5</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-4), 4.67 (d, J = 2.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.21 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (t, J = 2.6 Hz, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 172.1, 167.3, 132.7, 122.6, 115.1, 110.7, 78.6, 75.5, 52.7, 51.4, 37.4, 31.5. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3277, 1725, 1686, 1557, 1501, 1436, 1346, 1271, 1230, 1201, 1138, 1054, 1034, 991, 929, 900, 780. **Elementel analiz** (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>) için hesaplanan: C: 61.27, H: 5.57, N: 5.95. Bulunan: C: 61.23, H: 5.55, N: 6.00.

### 3.2. Metil-2-(2-hidrazinil-2-oksoetil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-3-karboksilat (9).

Furan diester **8** (1.52 g, 6.46 mmol) 15 mL metanol içerisinde çözüldü ve karışıma hidrazin monohidrat (1.62 g, 32 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı. Oluşan ürün reaksiyon ortamında çökmektedir. Ürün süzülerek ayrıldı ve çökelti 5 mL metanol ile yıkandı. Hidrazit **9** (1.41 g, %92) beyaz çökelti olarak izole edildi. E.n. 149-150 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.08 (bt, 1H, NH), 6.86 (d, *J*<sub>5,4</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-5), 6.39 (d, *J*<sub>4,5</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-4), 4.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.19 (bd, *J* = 4.0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.90 (bs, 2H, -NH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167.7, 164.6, 132.6, 121.2, 112.7, 132.7, 122.6, 115.1, 110.7, 78.6, 75.5, 52.7, 51.4, 37.4, 31.5. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3269, 1686, 1643, 1557, 1498, 1433, 1342, 1274, 1222, 1189, 1136, 1037, 987. **HRMS** (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 236.10297. Bulunan: 236.1054.

### 3.3. Metil-2-(2-azido-2-oksoetil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-3-karboksilat (10).

Hidrazit **9** (1.41 g, 6.46 mmol) 15 mL HCl (1 M) içerisinde çözüldü ve karışım buz banyosu ile 0-5 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımına sulu NaNO<sub>2</sub> (0.6 g, 7.72 mmol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışım aynı sıcaklıkta 1 saat boyunca karıştırıldı ve etil asetat ile (3 × 30 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ve su ile yıkandı. Çözücü uzaklaştırıldı, elde edilen karışım kolon kromatografisi (silica jel, hekzan/EtOAc (3:1) aracılığı ile saflaştırıldı (Beyaz toz, 1.02 g, %64). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.73 (d, *J*<sub>5,4</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-5), 6.58 (d, *J*<sub>4,5</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-4), 4.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.46 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.7, 165.2, 129.7, 121.6, 114.9, 110.1, 76.7, 74.6, 51.0, 36.8, 33.0. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3266, 2149, 1711, 1682, 1561, 1496, 1438, 1336, 1266, 1227, 1185, 1136, 1076, 1046, 1032.

### 3.4. (3-(Metoksikarbonil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)metanaminyum klorür (11).

Azid **10** (1.02.g, 4.16 mmol) 10 mL benzen içerisinde çözüldü ve 2.5 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına geldikten sonra karışıma 8 M HCl (5 mL) ilave edildi ve karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Organik faz ayrıldıktan sonra su fazı vakum altında uzaklaştırıldı ve amin klorür beyaz toz şeklinde izole edildi. E. n. 183-184 °C, (0.83 g, %87). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.39 (bs, 3H, -NH<sub>3</sub>) 7.03 (d, *J*<sub>5,4</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-5), 6.50 (d, *J*<sub>4,5</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-4), 5.18 (bd, *J* = 2.5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.29 (bq 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 164.1, 129.4, 123.0, 115.3, 109.3, 78.2, 77.1, 51.0, 36.6, 31.6. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3268, 1686, 1643, 1558, 1497, 1435, 1341, 1219, 1191, 1049, 989, 931. **HRMS** (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 194.10498. Bulunan: 194.0983.

**3.5. Metil-3-metilpirolo[1,2-a]pirazin-8-karboksilat (13).** Amin tuzu **12** (0.260 g, 1.14 mmol) susuz DMF (10 mL) içerisinde çözüldü ve CuI (0.072 g, 0.38 mmol) ile NEt<sub>3</sub> (0.9 ml) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 saat boyunca 130 °C'ye ısıtıldı. Bu esnada reaksiyon kabı ışıktan korundu. Dönüşüm İTK ile takip edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra ortama su (25 mL) ilave edildi ve karışım EtOAc (3 × 15 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı (0.6 g). Karışım kolon kromatografisi aracılığı ile saflaştırıldı ve **13** saf olarak elde edildi. Açık kahverengi toz (70 mg, %34), e.n. 110-111 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, aceton-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, 1H, H-1), 8.17 (s, 1H, H-4), 7.60 (d, *J*<sub>6,7</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-6), 7.23 (d, *J*<sub>7,6</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-7), 3.87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, aceton-d<sub>6</sub>) δ 165.6, 145.9, 139.7, 129.8, 118.5, 118.0, 117.3, 108.6, 52.4, 21.7. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1688, 1532, 1449, 1357, 1273, 1243, 1201, 1150, 1079, 1044, 943, 817, 738. **HRMS** (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 191.0815. Bulunan: 191.0850

#### 4. Kaynaklar

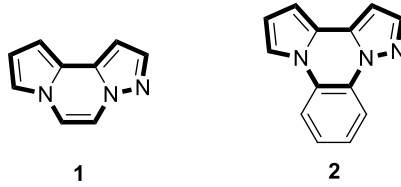
1. Langer, P. *From e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, No pp. given; **2007**.
2. Tada, M.; Ohtsu, K.; Chiba, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2167.
3. Kel, A. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074–2075.

## IX. BÖLÜM

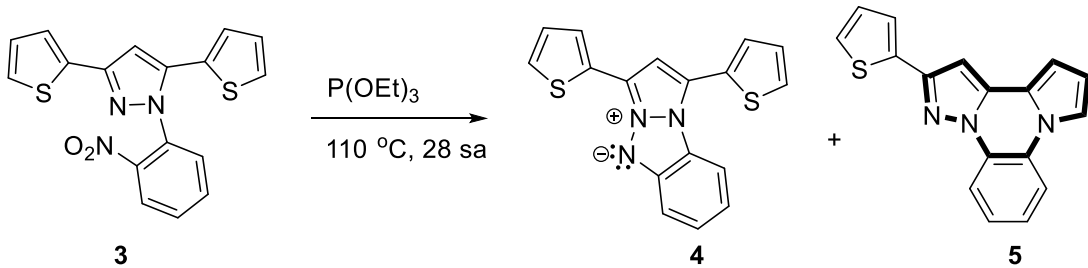
### Pirazolo-pirol-pirazin Türevlerinin Sentezi: N-Propargil Pirazol Türevlerinin AuCl<sub>3</sub>-katalizörlüğünde Siklizasyonu

#### 1. Giriş

Heterosiklik bileşiklerin sentezinde uygulanan en önemli yöntemlerden birisi, karbon-heteroatom arasında bir bağ oluşturarak yapılan halka kapanma reaksiyonlarıdır.<sup>1</sup> Özellikle bir azot atomunun alkin ve/veya alkenlere intramoleküler bağlanması en önemli sentez stratejilerinden biridir.<sup>2</sup> Projenin bu bölümünde altın katalizörlüğünde yapılan siklizasyon tepkimeleri sonucunda literatürde bilinmeyen pirazol ve pirazin gibi halkaları içeren yeni trisiklik bileşikler sentezlendi.



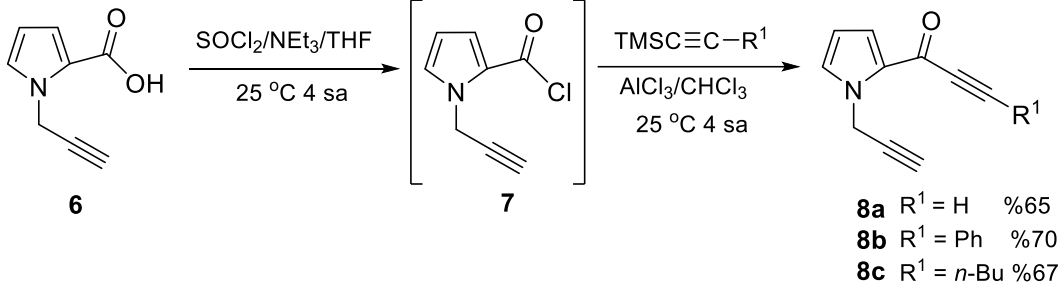
Yapılan literatür taramaları sonucunda pirazolo-pirol-pirazin 1 yapısına rastlanmadı. Bu molekülün bir benzen türevi olan 2 nolu bileşik ise süstitüe pirazol 3'ün trietilfosfit ile indirgenmesi sonucunda 4 nolu bileşiğin yanı sıra beklenmeyen bir ürün olarak 5 nolu bileşik %27 verimle oluşmaktadır (Şema 1).<sup>3</sup> Bu çalışmada hedef bileşikleri altın katalizörlüğünde<sup>4</sup> siklizasyona tabi tutarak sentezlemeyi hedefledik.



Şema 1. Pirazol türevi 3'ün trietilfosfit ile indirgenmesi.

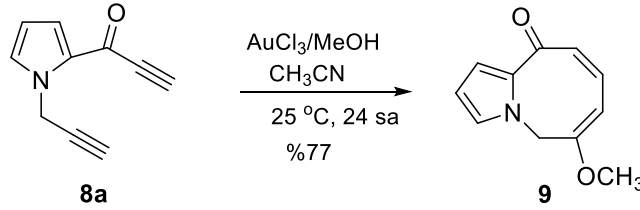
## 2. Yapılan Çalışmalar

Çalışmanın ilk kısmında **6**<sup>5</sup> nolu asit, trietilamin eşliğinde tiyonil klorür ile tepkimeye sokuldu ve oluşan asit klorür **7** trimetilsilil asetlen ile tepkimeye sokularak arzu edilen asetlen bileşikler **8** %65-70 verimle sentezlendi (Şema 2).



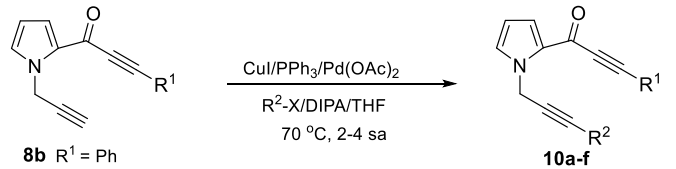
**Şema 2.** Alkin-sübstitüe pirol türevleri **8**'in sentezi

Bu aşamada bisasetilen bileşikler **8** MeOH/CH<sub>3</sub>CN içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında AuCl<sub>3</sub> ile tepkimeye sokuldu. Kromatografik işlemler sonucunda **9** nolu bileşiğin %77 verimle oluştuğu belirlendi (Şema 3). Molekülün yapısı 1D- ve 2D-NMR spektrumları (DEPT, COSY, HSQC, and HMBC) aracılığı ile belirlendi.



**Şema 3.** (6*E*,8*Z*)-6-Metoksipirolo[1,2-*a*]azocin-10(5*H*)-on'un (**9**) sentezi

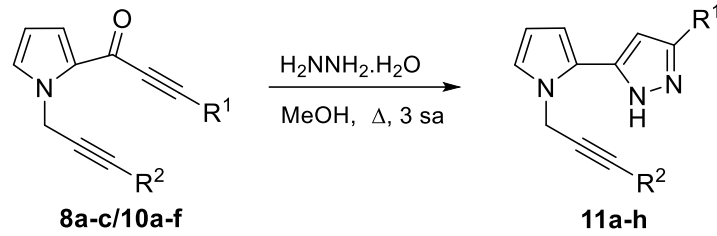
Daha sonra sübstitüe dialkinil ketonların (**10**) sentezine geçildi. Sonogashira reaksiyonu<sup>6</sup> ile bir dizi halojen-sübstitüe aromatik bileşikler azot atomuna bağlı propargil grubunun uç kısmına başarılı bir şekilde takıldı ve **10** nolu bileşikler yüksek verimlerle sentezlendi (Şema 4).



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> -X	R <sup>2</sup>	Verim (%)
<b>a</b> = Ph	Ph-I	Ph	85
<b>b</b> = Ph	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -Ph-Br	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -Ph-	80
<b>c</b> = Ph	<i>p</i> -F-Ph-Br	<i>p</i> -F-Ph-	90
<b>d</b> = Ph	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph-Br	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph-	92
<b>e</b> = Ph	<i>p</i> -OMe-Ph-I	<i>p</i> -OMe	83
<b>f</b> = Ph	<i>o</i> -Pyr-Br	<i>o</i> -Pyr-	91

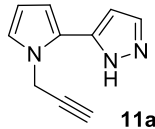
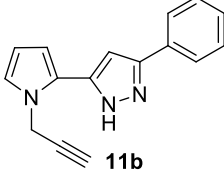
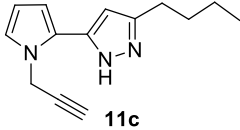
#### Şema 4. Disübstitüe alkin bileşiklerinin (10) sentezi

Dialkinil bileşiklerinin başarılı bir şekilde sentezinden sonra pirazol sentezine geçildi. Literatürde çok çeşitli pirazol sentezi olmasına rağmen, biz bu çalışmada daha ılımlı şartlarda gerçekleşen bir yöntemi tercih ettik. Propargilketon (10) oda sıcaklığında hidrazin ile azot altında tepkimeye sokuldu.<sup>8,9</sup> Pirazol-sübstitüe pirol türevleri **11a-h** in %84-97 verimlerle elde edildi. (Şema 5, Tablo 1).

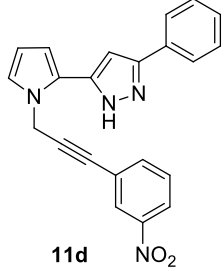
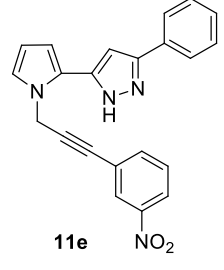
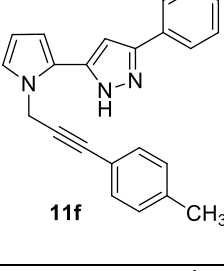
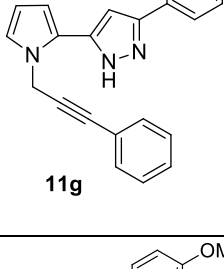
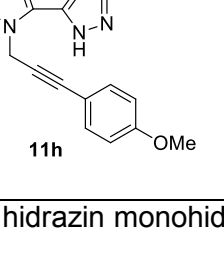


#### Şema 5. Bisalkinil bileşiklerinin pirazol türevlerine (11) çevrilmesi

**Tablo 1.** Sübstitüe 8 ve 10 nolu bileşiklerin azot altında hidrazin ile tepkimeleri ve 11 nolu bileşiklerin oluşumu

Deney <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ürün	Verim (%) <sup>b</sup>
1	H	H	 <b>11a</b>	85
2	Ph	H	 <b>11b</b>	95
3	<i>n</i> -Bu	H	 <b>11c</b>	92

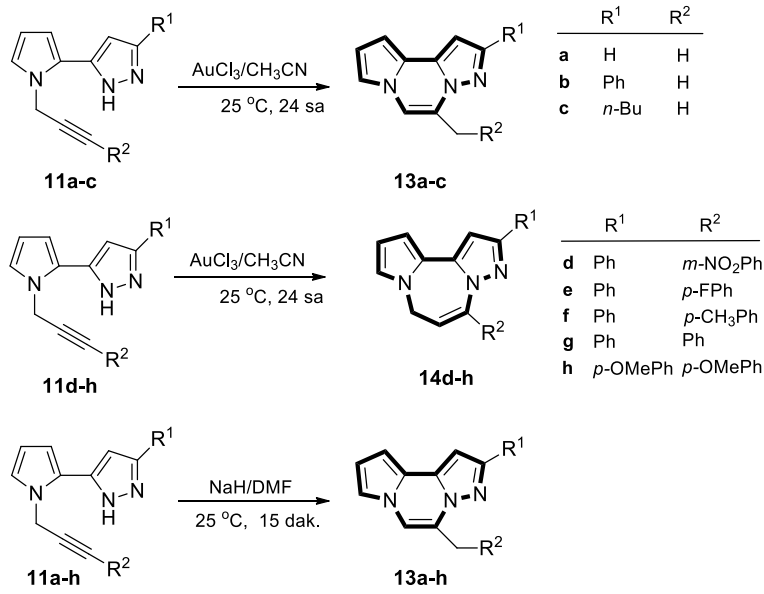


4	Ph	3-NO <sub>2</sub> Ph	 11d	94
5	Ph	<i>p</i> -FPh	 11e	84
6 <sup>a</sup>	Ph	4-CH <sub>3</sub> Ph	 11f	90
7	Ph	Ph	 11g	95
8	4-MeOPh	4-MeOPh	 11h	88

<sup>a</sup>Reaksiyon şartları: Keton (0.5 mmol), hidrazin monohidrat (1 mL), MeOH (15 mL), 70 °C, 3 s. <sup>b</sup>İzole edilen verimler, %.

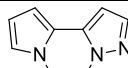
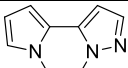
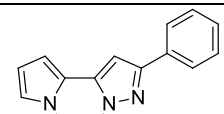
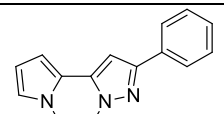
Pirazol türevlerinin sentezinden sonra siklizasyon tepkimesinin altın tuzları katalizörlüğünde gerçekleşebileceği ve pirazolo-pirolo-pirazin türevlerinin (**13**) sentezi için bir yöntem geliştirilebileceği öngörüsünden hareket ederek sentezlenen pirazol türevleri **11a-c** oda sıcaklığında AuCl<sub>3</sub> eşliğinde tepkimeye sokuldu (Şema 6). Beklenen ürünler **13a-c** yüksek verimlerle elde edildi (Tablo 2, Deney 1-3). Tepkime, ilk aşamada alkin grubunun

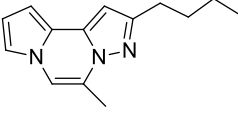
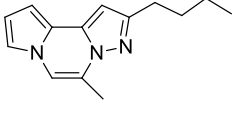
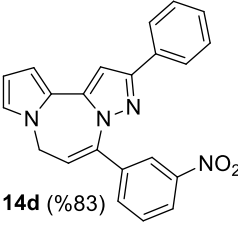
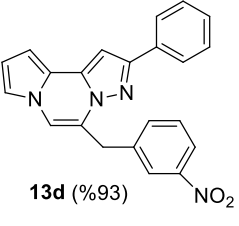
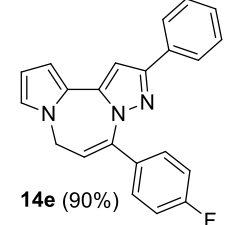
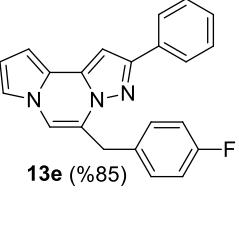
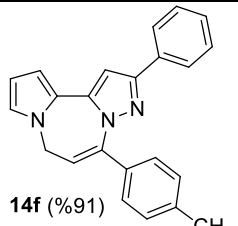
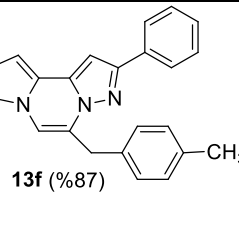
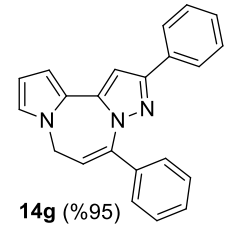
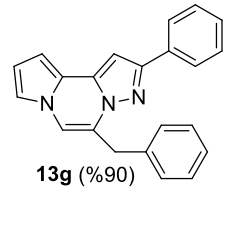
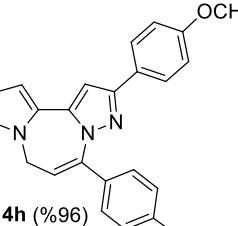
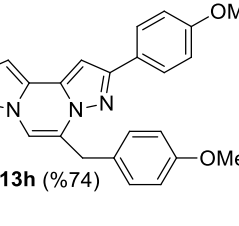
altın tuzu ile aktive edildiğini ve ardından 6-*exo-dig* heterosiklizasyon sonucunda pirazolo-pirol-pirazin türevleri **13a-c**'nin oluştuğunu göstermektedir. Bu tepkimelerde karşımıza çıkan ilginç nokta ise süstitüe alkinlerden **11d-h**'nin aynı koşullarda tamamen 7-*endo-dig* siklizasyon<sup>11</sup> ürünleri **14d-h**'yi oluşturduğu belirlendi. (Tablo 2, Deney 4-9). Elde edilen siklizasyon ürünleri **13** ve **14**'ün yapıları 1D ve 2D NMR (COSY, HSQC ve HMBC) spektrumları aracılığı ile belirlendi. **13** nolu yapının yedili halka yapısında olmadığını kesin olarak belirlemek için metilen grubunun pozisyonu HMBC spektrumu aracılığı ile belirlendi. **13h** nolu bileşikte 34.5 ppm'de rezonans olan metilen karbon sinyalinin benzen halkasının o-protonları ve pirazin çift bağ protonu ile korrelasyon piki vermesi –CH<sub>2</sub>– protonlarının çift bağ ile benzen halkası arasında olduğunu göstermektedir.



**Şema 6.** Pirazol türevleri **11a-h**'nin AuCl<sub>3</sub> katalizörlüğünde siklizasyon tepkimeleri

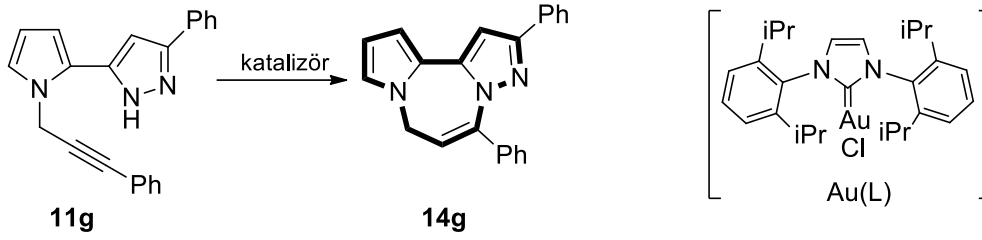
**Tablo 2.** **11a-i** nolu bileşiklerin AuCl<sub>3</sub> ve NaH eşliğinde siklizasyonu sonucunda **13** ve **14** nolu bileşiklerin oluşumu

Deney	AuCl <sub>3</sub> -katalizörlüğünde oluşan ürünler (Verim)	NaH-eşliğinde oluşan ürünler (verim)
1	 <b>13a</b> (%75)	 <b>13a</b> (%95)
2	 <b>13b</b> (%80)	 <b>13b</b> (91%)

3	 <b>13c</b> (%70)	 <b>13c</b> (%87)
4	 <b>14d</b> (%83)	 <b>13d</b> (%93)
5	 <b>14e</b> (90%)	 <b>13e</b> (%85)
6	 <b>14f</b> (%91)	 <b>13f</b> (%87)
7	 <b>14g</b> (%95)	 <b>13g</b> (%90)
8	 <b>14h</b> (%96)	 <b>13h</b> (%74)

Halka kapanma tepkimelerinde 7 farklı katalizör denendi (Tablo 3). CuOTf, Au(I) N-heterosiklik karben kompleksi, PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ile asetonitril içerisinde yapılan denemelerde herhangi bir kapanma ürünü gözlenmedi (Tablo 1, Deney 1, 2 ve 3). InCl<sub>3</sub> and AgOTf ile yapılan deneylerde ise 24 saat sonra çok az kapanma ürününün oluştuğu gözlemlendi (Deney 4 ve 5). AuCl ve AuCl<sub>3</sub> katalizörlüğünde yapılan reaksiyonlarda ise 7-*endo*-dig siklizasyon ürünü **14g**'nin 3 saat içerisinde (Deney 6 ve 7) %93 ve %95 verimle oluştuğu gözlemlendi.

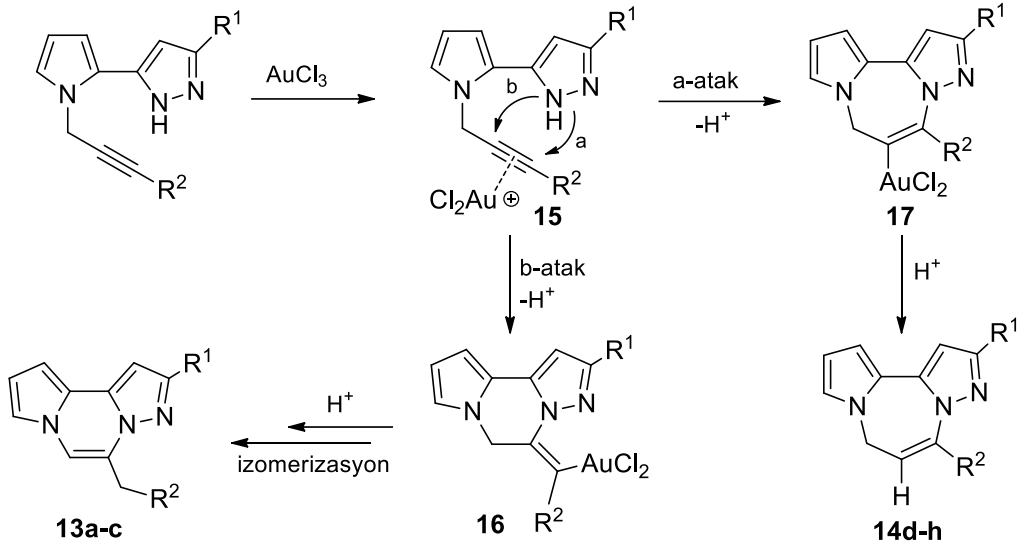
**Tablo 3.** **11g** nolu bileşiğin çeşitli katalizörlerle kapanma tepkimeleri



Deney	Katalizör	Çözücü	Şartlar	Sonuç
1	CuOTf	CH <sub>3</sub> CN	24 sa, 25 °C	Reaksiyon olmadı
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	24 sa, 25 °C	Reaksiyon olmadı
3	Au(L)	CH <sub>3</sub> CN	24 sa, 25 °C	Reaksiyon olmadı
4	AgOTf	CH <sub>3</sub> CN	24 sa, 25 °C	Çok az
5	InCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	24 sa, 25 °C	Çok az
6	AuCl	CH <sub>3</sub> CN	3 sa, 25 °C	93%
7	AuCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	3 sa, 25 °C	95%

**11 g** nolu bileşik ile yapılan denemelerde optimal reaksiyon koşulları belirlendi ve diğer sistemlere uygulandı. Bu tepkimenin genel bir tepkime olduğunu göstermek üzere terminal alkin grubu içeren pirazol türevleri **11a-c** AuCl<sub>3</sub> ile oda sıcaklığında tepkimeye sokuldu ve pirazolo-pirolo-pirazin türevleri **13a-c** iyi verimlerle elde edildi (Tablo 2). Reaksiyon alkin bağlarının altın ile önce aktive edilmesi ile başlamakta ve sonra 6-*exo-dig* heterosiklizasyon ile sonlanmaktadır. Diğer taraftan, sübstitüe alkin türevleri **11d-h**, aynı reaksiyon koşullarında 7-*endo-dig* siklizasyon ürünleri **14d-h**'i oluşturmaktadır. Oluşan bu ürünlerin **13** ve **14** yapıları 1D ve 2D NMR (COSY, HSQC, and HMBC) spektrumları aracılığı ile kesin olarak belirlendi. Metilen grubunun konumu **13g** nolu bileşiğin HMBC spektrumu aracılığı ile kesin olarak belirlendi. 34.5 ppm'de rezonans olan metilen karbon atomunun; aromatik halkanın *orto*-protonları ev çift bağ protonları ile güçlü bir korelasyon vermesi bu grubun çift bağ ile benzen halkası arasında olduğunu kesin olarak göstermektedir. Diğer taraftan, **14g** molekülünde bulunan metilen protonları ise pirol halkasına ait olan protonlarla ve çift bağ protonu ile güçlü korelasyon vermektedir.

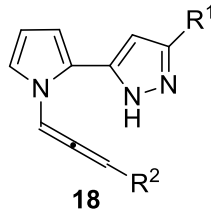
7-*endo-dig* siklizasyon ürünleri **14d-h**'nin oluşumu altın katalizörünün çift bağı aktive etmesi ve oluşan (+) yükün benzen halkasına daha yakın olması ile açıklanmaktadır. Bu durumda pirazol azot atomu, benzen halkasına komşu karbon atomuna atak yapmakta ve 7-üyelik halka oluşmaktadır.



**Şema 6.** 13 ve 14 nolu bileşiklerin altın katalizörlüğünde intramoleküler halka kapanması için önerilen mekanizma.

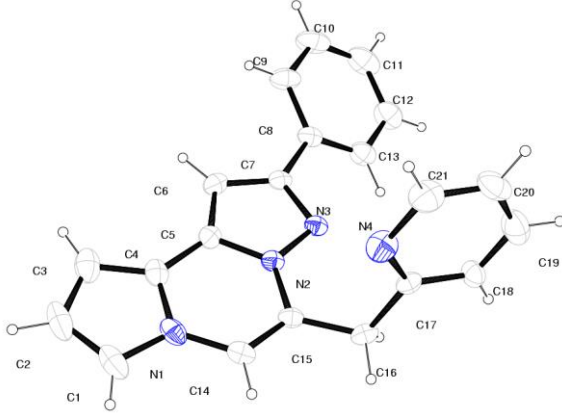
Elde edilen bu sonuçlardan sonra ürünlerin oluşumu için Tablo 6'da verilen mekanizma önerilmektedir. Katalizör önce üçlü bağ ile koordine olmakta ve bağa elektrofilik özellik kazandırdığı için pirazol halkasında bulunan azot atomu elektronları ile iki farklı şekilde atak yapmakta ve 16 ile 17 nolu araürünler oluşmaktadır. Alkin grubuna bağlı olan sübstitüentler atağın hangi karbon atomuna olduğunu belirlemektedir.

$AuCl_3$  katalizörlüğünde yalnız 7-*endo-dig* ve 6-*exo-dig* kapanma ürünlerini elde ettikten sonra ilgimizi 11a-h nolu moleküllerin NaH eşliğinde kapanmasına çevirdik. 11a-h alkin türevlerinin dimetilformamid içerisinde NaH ile muamele edilmesi sonucunda yalnız 6-*exo-dig* heterosiklizasyon ürünleri 13a-h'nin oluştuğunu gözlemledik. Bu tepkimelerde ilk önce baz eşliğinde alkin fonksiyonel grubunun önce ilgili allene 18'e izomerize olduğunu düşünüyoruz (Figure 2). Allenlerde ortada bulunan karbon atomu uç karbon atomlarına göre daha elektropozitifdir. Bu nedenle pirazol halkasında bulunan azot atomu ayrıcalıklı olarak orta karbon atomuna saldırılmaktadır.

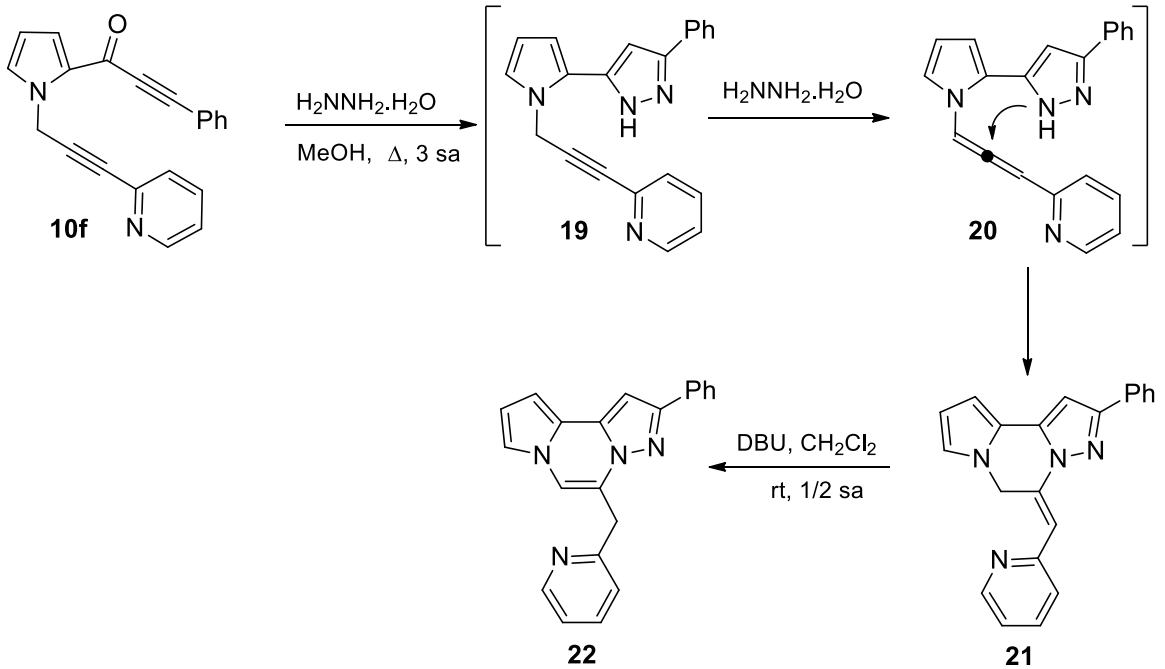


10f nolu bileşiğin kapanma esnasında asetilen grubu içeren 19 nolu bileşiğe dönüşmemesi ilginç olan gözlemlerimizden biridir. Oluşan ürünün  $^{13}C$ -NMR spektrumu asetilen karbonlarının kaybolduğunu göstermektedir. NMR spektrumu ise *exo*-metilen grubu

İçeren **21** nolu bileşik ile uyum içerisindedir (Şema 7). Bu tepkime esnasında hidrazinin bir baz olarak davranarak **19** nolu alkini **20** nolu allene dönüşümünü sağladığını ve intramoleküler 6-exo-trig siklizasyon sonucu **21**'in oluştuğu düşünülmektedir. Bu izomerizasyonda piridin halkasının elektronca fakir olması, metilen protonlarına asidiklik kazandırması sonucunda oluştuğu tahmin edilmektedir. **21** nolu bileşiğin *endo*-siklik **22**'ye dönüşümü oda sıcaklığında DBU ile gerçekleştirildi. **22** nolu bileşiğin yapısı ayrıca X-ışınları aracılığı ile de kesinleştirildi.



Şekil 1. **22** nolu bileşiğin X-ışınları ile belirlenen kristal yapısı



Şema 7. **10f** nolu bileşiğin hidrazin ile sentezi; **21** ve **22** nolu bileşiklerin sentezi

### 3. Sonuç

Bu çalışma sonucunda literatürde bilinmeyen pirazolo-pirol-pirazin iskeleti **13** ile pirazolo-pirol-diazepin iskeleti **14**'ü ilk kez sentezledik geliştirmiş olduğumun bu yöntemin benzer sistemlere de uygulanabileceği ve çok farklı yapıda yeni heterosiklik bileşiklerin sentezlenebileceğini ortaya koymuş olduk.

## 4. Deneyler

**4.1. 1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karboksilik asit (6):**<sup>12</sup> Metil 1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karboksilatın (1.0 g, 6.13 mmol) methanol içerisindeki (3 mL) çözeltisine methanol/su (1:1) (60 mL) içerisinde çözünmüş K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 g) ilave edildi. Karışım 24 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma, 3 N hidroklorür asit bir buz banyosunda 15 dakika içerisinde nötralize ve sonra karışım etilasetat ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü uçuruldu. 1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karboksilik asit (**6**) renksiz kristaller olarak izole edildi (0.87 g, %95). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-7.12 (m, 1H, CH), 7.07 (dd, *J* = 4.0 and 1.8 Hz, 1H, CH), 6.15 (dd, *J* = 4.0 and 2.7 Hz, 1H, CH), 5.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.38 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C≡CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1, 127.3, 119.1, 118.9, 107.2, 76.1, 72.2, 36.5.

**4.2. 1-(1-(Prop-2-in-1-yl)-1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (8a):** 1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karboksilik asitin (**6**) (500 mg, 3.35 mmol) THF (20 mL) içerisindeki çözeltisine trietilamin (100 µL, 0.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Bu karışıma THF (2 mL) içerisinde tiyonil klorür (800 µL, 11 mmol) damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Oluşan katı filter edildi ve çözücü uzaklaştırıldı. Açıl klorür klorofom (5 mL) içerisinde çözüldü ve trimetilsilil asetilen (480 µL, 1.0 ekiv.) oda sıcaklığında ilave edildi. Oluşan karışım, alüminyum klorürün (450 mg, 3.4 mmol) kloroform (15 mL) içerisindeki çözeltisine 0 °C'de damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi, reaksiyonun tamamlanmasından sonra su (30 mL) ilave edildi ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Solventin uzaklaştırılmasından sonra elde edilen ürün silica jel kolon kromatografisi aracılığı ile (EtOAc/hekzan) saflaştırıldı. **8a**, renksiz kristaller, (65%, 1.82 mmol, 0.29 g) e.n. 81-83 °C. *R*<sub>f</sub> = 0.5 (EtOAc/hekzan, 1:4). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (ddd, *J* = 5.8, 4.1 ve 1.8 Hz, 2H, CH), 6.17 (dd, *J* = 4.1 ve 2.6 Hz, 1H, CH), 5.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.13 (s, 1H, C≡CH), 2.41 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C≡CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.7, 130.3, 129.9, 124.4, 108.9, 79.9, 76.4, 75.9, 73.7, 37.8; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3259, 3107, 2915, 2121, 2097, 1608, 1463, 1395, 1335, 1235, 1059, 975, 939, 736, 654; HRMS (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 158.06004; Bulunan: 158.05972.

**4.3. 3-Fenil-1-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (8b):** 1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karboksilik asitin (**6**) (500 mg, 3.35 mmol) THF (20 mL) içerisindeki çözeltisine trietilamin (100 µL, 0.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Bu çözeltiliye tiyonil klorürün (800 µL, 11 mmol) THF (2 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Katı kısım filtre edildi ve oluşan açil klorür kloroform (5 mL) içerisinde çözüldü ve trimetil(feniletinil)silan<sup>20</sup> (580 mg, 1.0 equiv.) oda sıcaklığında ilave edildi. Oluşan karışım alüminyum klorürün (450 mg) kloroform (15 mL) içerisindeki çözeltisine damla damla 0 °C'de ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi, Reaksiyonun tamamlanmasından sonra su (30 mL) ilave edildi ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinde kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması sonucu elde edilen ürün silika jel kolon kromatografisi aracılığı ile (EtOAc/hekzan) saflaştırıldı. **8b**, kahverengi toz (%70, 2.68 mmol, 625 mg), e.n. 79-81 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.5 (EtOAc/hekzan, 1:4). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57-7.47 (m, 2H, CH), 7.37-7.25 (m, 3H, CH), 7.24 (dd, *J* = 4.1 ve 1.7 Hz, 1H, CH), 7.20-7.17 (m, 1H, CH), 6.17 (dd, *J* = 4.1 ve 2.6 Hz, 1H, CH), 5.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.39 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C≡CH); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 132.9, 131.4, 130.8, 130.3, 128.6, 124.6, 120.6, 109.8, 89.1, 87.5, 77.7, 74.6, 38.8; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3059, 2983, 2200, 2121, 1607, 1401, 1332, 1266, 1214, 1076, 1050, 984, 746, 728, 686; **HRMS** (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan : 234.09134; Bulunan: 234.09136.

**4.4. 1-(1-(Prop-2- in-1-il)-1H-pirol-2-il)hept-2-in-1-on (8c).** 1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karboksilik asit (**6**) (500 mg, 3.35 mmol) ve trietilamin (100 µL, 0.7 mmol), tiyonil klorür (800 µL, 11 mmol) THF içerisinde (2 mL), hek-1-in-1-il trimetilsilan (517 mg, 1.0 ekv.) alüminyum klorür (450 mg,) yukarıda verilen prosedüre uygun bir şekilde tepkimeye sokuldu **8c** renksiz sıvı olarak (%67, 2.24 mmol, 478 mg) elde edildi. *R<sub>f</sub>* = 0.7 (EtOAc/hekzan 1:4). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.06-7.02 (m, 1H, CH), 6.99 (dd, *J* = 4.1 ve 1.8 Hz, 1H, CH), 6.02 (dd, *J* = 4.1 ve 2.6 Hz, 1H, CH), 5.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C≡CH), 2.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.28 (hektet, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.5, 131.7, 130.6, 124.5, 109.7, 92.6, 80.3, 77.9, 74.6, 38.9, 30.1, 22.3, 18.9, 13.8; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2962, 2931, 2868, 2240, 2203, 1605, 1403, 1348, 1233, 1111, 1076, 901, 865, 733; **HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan : 214.12264; Bulunan: 214.12276.

**4.5. (6E,8Z)-6-Metoksipirolo[1,2-a]azocin-10(5H)-on (9).** 1-(1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-onun (**8a**) (100 mg, 0.64 mmol) asetonitril (4 mL) içerisindeki çözeltisine altın triklorürün (%2.5 mmol, 5 mg) asetonitril (1 mL) içerisindeki çözeltisi oda sıcaklığında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı koyu kırmızıya dönüştü ve sonra metanol (100 µL)



ilave edildi. Oluşan karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve **9** nolu bileşik izole edildi. Sarı kristal olarak (%77, 0.49 mmol, 0.09 g) elde edildi. e.n. 119-120 °C.  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan, 1:2). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.80-6.75 (m, 1H, CH), 6.72 (dd,  $J = 12.8$  ve 8.4 Hz, 1H, CH), 6.48 (dd,  $J = 3.8$  and 1.7 Hz, 1H, CH), 6.25 (dd,  $J = 3.8$  ve 2.7 Hz, 1H, CH), 5.91 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H, CH), 5.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, CH), 4.64 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H, CH), 4.37 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.1, 155.2, 138.8, 126.9, 125.9, 121.9, 110.1, 109.7, 97.3, 54.9, 54.1; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3116, 2916, 2848, 1652, 1554, 1524, 1441, 1416, 1223, 1156, 1078, 957, 758; **HRMS**: (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 190.08626; Bulunan: 190.08655.

**4.6. Sonogashira Kenetlenmesi için genel prosedür:** Cul (17 mg, 0.09 mmol), PPh<sub>3</sub> (90 mg, 0.34 mmol) ve Pd(OAc)<sub>2</sub>'dan (17 mg, 0.08 mmol) oluşan bir karışım 30 dakika azot gazı ile muamele edildi ve 50 °C'ye ısıtıldı. Daha sonra  $\alpha,\beta$ -asetilenik keton (1.1 mmol), aromatik halojenür (1.2 mmol) ve DIPA'nın (2 mL) THF (15 mL) içerisindeki çözeltisi sırasıyla ilave edildi. Oluşan karışım, 2-4 saat boyunca 70 °C ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım silika jel kromatografisi aracılığı (EtOAc/hekzan) ile saflaştırıldı.

**4.7. 3-Fenil-1-(1-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (10a).** Sarı renkli kristaller (%85, 0.94 mmol, 289 mg), e.n. 76-78 °C.  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan, 1:10). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 2H), 7.46 – 7.19 (m, 11H), 6.21 (dd,  $J = 4.0, 2.6$  Hz, 1H), 5.40 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.8, 132.8, 131.9, 131.5, 130.8, 130.2, 128.7, 128.6, 128.3, 124.6, 122.3, 120.7, 109.6, 88.9, 87.5, 86.3, 82.9, 39.7; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2974, 2913, 2846, 2199, 1604, 1402, 1352, 1266, 1214, 1074, 1049, 971; **HRMS** (C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 310.12264; Bulunan: 310.12365.

**4.8. 1-(1-(3-(3-Nitrofenil)prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (10b).** Sarı kristaller (80%, 0.88 mmol, 312 mg), e.n. 100-102 °C.  $R_f = 0.4$  (EtOAc/hekzan, 1:4). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.31 – 8.24 (m, 1H), 8.17 (ddd,  $J = 8.3, 2.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.26 (m, 7H), 6.31 (dd,  $J = 4.1, 2.6$  Hz, 1H), 5.50 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.9, 148.1, 137.5, 132.8, 131.5, 130.9, 130.4, 129.4, 128.6, 126.7, 124.6, 124.1, 123.4, 120.5, 109.9, 89.3, 87.4, 85.9, 83.3, 39.4; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3083, 2919, 2850, 2196, 1609, 1526, 1407, 1345, 1053, 981, 729; **HRMS** (C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M + H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 355.10772; Bulunan: 355.10946.

**4.9. 1-(1-(3-(4-Fluorofenil)prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (10c).** Sarı renkli kristaller (%90, 0.99 mmol, 324 mg), e.n. 83-84 °C.  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan, 1:4). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 7H), 6.93 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.23 – 6.19 (m, 1H), 5.38 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.7, 161.59 (d,  $J_{C,F} =$

248 Hz), 132.65 (d,  $J_{C,F} = 8$  Hz), 131.6, 130.4, 129.6, 129.1, 127.4, 123.4, 119.5, 117.2, 114.48 (d,  $J_{C,F} = 22$  Hz), 108.5, 87.9, 86.4, 83.9, 81.6, 38.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2989, 2962, 2917, 2196, 1611, 1503, 1402, 1350, 1220, 1050, 974, 833, 750, 727, 683; **HRMS** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FNO}$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 328.11322; Bulunan: 328.11648.

**4.10. 3-Fenil-1-(1-(3-(p-tolil)prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (10d).** Sarı renkli kristaller, (%95, 1.04 mmol, 336 mg), e.n. 94-96 °C.  $R_f = 0.7$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61-7.59 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 7H), 7.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.26 (dd,  $J = 4.0, 2.6$  Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.31 (s, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 138.9, 132.8, 131.8, 131.5, 130.9, 130.3, 129.1, 128.6, 124.6, 120.7, 119.2, 109.6, 89.0, 87.6, 86.5, 82.2, 39.8, 21.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2985, 2970, 2899, 2196, 1607, 1407, 1349, 1049; **HRMS** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 324.13829; Bulunan: 324.13279.

**4.11. 3-(4-Metoksifenil)-1-(1-(3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (10e).** Sarı renkli kristaller (%83, 0.91 mmol, 337 mg), e.n. 102-104 °C.  $R_f = 0.4$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.33 (dd,  $J = 4.0, 1.7$  Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.27 (dd,  $J = 4.0, 2.6$  Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 161.3, 159.9, 134.7, 133.3, 131.6, 130.6, 124.2, 114.3, 113.9, 112.5, 109.4, 89.9, 87.2, 86.2, 81.6, 55.4, 55.3, 39.8; **v** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2917, 2847, 2194, 1593, 1506, 1400, 1246, 1022, 826; **HRMS** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 370.14377; Bulunan: 370.14424.

**4.12. 3-Fenil-1-(1-(3-(piridin-2-il)prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)prop-2-in-1-one (10f).** Sarı viskoz sıvı (%91, 1.0 mmol, 311 mg).  $R_f = 0.4$  (EtOAc/hekzan, 1:2).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 – 8.55 (m, 1H), 7.64 (ddd,  $J = 8.4, 7.3, 1.7$  Hz, 3H), 7.49 – 7.33 (m, 6H), 7.24 (ddd,  $J = 7.6, 4.9, 1.1$  Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J = 4.1, 2.6$  Hz, 1H), 5.51 (s, 2H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 150.0, 142.5, 136.2, 132.8, 131.5, 131.1, 130.3, 128.7, 127.4, 124.6, 123.3, 120.6, 109.9, 89.1, 87.5, 85.3, 83.0, 39.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2986, 2901, 2197, 1593, 1579, 1463, 1401, 1269, 1045, 750, 728; **HRMS** ( $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 311.11789; Bulunan: 311.12187.

**4.13. Pirazol sentezi için genel prosedür:** Ketonların **8a-c/10a-f** (0.5 mmol) metanol (15 mL) içerisindeki çözeltisine azot altında 70 °C'de hidrazin monohidrat (1 mL) damla damla ilave edildi. Geri soğucu altında reaksiyon 3 saat daha devam ettirildi. Daha sonra su ilave edildi ve karışım etil asetat ile ekstrakte edildi (2 × 20 mL). Organik faz kurutuldu ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ve çözücünün uzaklaştırılmasından sonra ürün silika jel kolon kromatografisi aracılığı ile saflaştırıldı.

**4.14. 5-(1-(Prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-1H-pirazol (11a).** Açık sarı viskoz sıvı (%85, 0.43 mmol, 73 mg).  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan, 1:2).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.73 (bs, 1H), 7.49 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 2.7, 1.8$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J = 3.7, 1.8$  Hz, 1H), 6.20 – 6.13 (m, 1H), 4.91 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.31 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.2, 131.3, 124.0, 121.8, 108.8, 107.8, 103.3, 78.1, 72.3, 36.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3273, 3159, 2916, 2902, 2845, 1712, 1614, 1580, 1435, 1401, 1111, 1072, 934, 791, 678; **HRMS** ( $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 172.08692; Bulunan: 172.08650.

**4.15. 3-Fenil-5-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-1H-pirazol (11b).** Açık sarı viskoz sıvı (%95, 0.48 mmol, 117 mg).  $R_f = 0.6$  (EtOAc/hekzan, 1:2).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 6.95 (dd,  $J = 2.7, 1.8$  Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.45 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 6.27 – 6.23 (m, 1H), 4.96 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.41 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.1, 134.9, 131.1, 128.9, 128.8, 128.4, 125.6, 123.0, 109.9, 108.9, 101.8, 78.9, 73.6, 37.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3289, 3153, 3104, 3065, 3016, 2919, 1690, 1605, 1581, 1456, 1283, 1073, 966, 762, 717, 690; **HRMS** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 248.11822; Bulunan: 248.11809.

**4.16. 3-Butil-5-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-1H-pirazol (11c).** Açık sarı viskoz sıvı (%92, 0.46 mmol, 105 mg).  $R_f = 0.4$  (Açık sarı viskoz sıvı, 1:4).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 (dd,  $J = 2.6, 1.9$  Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J = 3.6, 1.9$  Hz, 1H), 6.18 – 6.07 (m, 2H), 4.93 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.58 – 2.45 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.28 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.53 (quintet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.28 (hextet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.84 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.0, 135.0, 125.8, 122.4, 109.4, 108.6, 102.6, 79.2, 73.2, 37.4, 31.3, 25.9, 22.3, 13.8; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3286, 3189, 3098, 2955, 2929, 2860, 1584, 1466, 1273, 1068, 944, 786, 712; **HRMS** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 228.14952; Bulunan: 228.15039.

**4.17. 5-(1-(3-(3-Nitrofenilenil)prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-3-fenil-1H-pirazol (11d).** Sarı renkli toz (%94, 0.47 mmol, 173 mg), e.n. 117-118 °C.  $R_f = 0.6$  (EtOAc/n-hekzan, 1:2).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 – 8.08 (m, 2H), 7.63 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.55 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.49 – 6.41 (m, 1H), 6.26 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.5, 148.0, 143.0, 137.9, 131.2, 129.8, 129.5, 128.9, 127.1, 126.2, 125.3, 124.6, 123.8, 123.6, 110.6, 109.6, 102.4, 87.6, 83.2, 38.6; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3101, 3074, 2968, 2913, 1581, 1525, 1348, 1280, 1073, 944, 802, 761, 717; **HRMS** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 369.13460; Bulunan: 369.13714

**4.18. 5-(1-(3-(4-Florofenil)prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-3-feni-1H-pirazol (11e).** Açık sarı viskoz sıvı (%84, 0.42 mmol, 143 mg).  $R_f = 0.4$  (EtOAc/hekzane, 1:4).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.39 (bs, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 5H), 7.01-7.02 (m, 1H), 6.99-6.95 ( $J = 8.6$ , Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (dd,  $J = 3.6$ , 1.7 Hz, 1H), 6.31 – 6.20 (m, 1H), 5.12 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.68 (d,  $J_{\text{C,F}} = 248$  Hz), 148.3, 141.4, 133.73 (d,  $J_{\text{C,F}} = 9$  Hz), 131.2, 128.9, 128.3, 125.7, 124.3, 123.1, 118.4, 115.62 (d,  $J_{\text{C,F}} = 22$  Hz), 109.9, 108.8, 101.8, 84.3, 83.9, 38.2; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2971, 2916, 2850, 1651, 1590, 1525, 1504, 1454, 1345, 1076, 764, 715, 690; **HRMS** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 342.14010; Bulunan: 342.14384.

**4.19. 3-Fenil-5-(1-(3-(p-tolil)prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-1H-pirazol (11f).** Açık sarı viskoz sıvı (%97, 0.49 mmol, 165 mg).  $R_f = 0.4$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.94 (bs, 1H), 7.80 (bd,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.16 (bd,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.11 (bs, 1H), 6.87 (bd,  $J = 1.9$  Hz, 1H 1H), 6.56 (dd,  $J = 3.5$ , 1.7 Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 3.5$ , 2.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.4, 141.2, 138.8, 131.8, 131.2, 129.2, 128.9, 128.3, 125.8, 124.2, 123.2, 119.4, 110.1, 108.8, 101.9, 85.7, 83.5, 38.3, 21.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3056, 2922, 1457, 1073; **HRMS** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 338.16517; Bulunan: 338.16333.

**4.20. 3-Fenil-5-(1-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-1H-pirazol (11g).** Açık sarı viskoz sıvı (%97, 0.49 mmol, 157 mg).  $R_f = 0.4$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.99 (bs, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.2$ , 1.1 Hz, 2H), 7.33 – 7.12 (m, 9H), 6.91 (dd,  $J = 2.8$ , 1.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.35 (dd,  $J = 3.6$ , 1.8 Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J = 3.6$ , 2.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.2, 140.0, 130.7, 130.1, 127.8, 127.5, 127.2, 124.6, 123.1, 122.1, 121.3, 108.9, 107.7, 100.8, 84.4, 83.0, 37.2; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3105, 3050, 2918, 1605, 1456, 1284, 1178, 1073, 966, 908; **HRMS** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 324.14952; Bulunan: 324.15236.

**4.21. 3-(4-Metoksifenil)-5-(1-(3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-iyil)-1H-pirol-2-il)-1H-pirazol (11h).** Açık sarı viskoz sıvı (%88, 0.44 mmol, 169 mg).  $R_f = 0.4$  (EtOAc/hekzan, 1:2).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (bd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 2.6$ , 1.8 Hz, 1H), 6.92 (bd,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.80 (bd,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.44 (dd,  $J = 3.5$ , 1.8 Hz, 1H), 6.26 – 6.21 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 159.7, 146.1, 140.5, 133.3, 126.9, 124.3, 124.1, 123.1, 114.4, 114.3, 113.9, 109.8, 108.6, 101.3, 85.4, 82.8, 55.3, 55.3, 38.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 2928, 2834, 1606, 1506, 1245, 1173, 1028, 830; **HRMS** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 384.17065; Bulunan: 384.17214.

**4.22. 5-(1-Propil-1H-pirol-2-il)-1H-pirazol (12).** Açık sarı viskoz sıvı (%85, 0.43 mmol, 74 mg).  $R_f = 0.6$  (EtOAc/hekzan, 1:2).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.26 (bs, 1H), 7.55 (bd,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 6.39 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 3.6, 2.9$  Hz, 1H), 4.05 (t,  $J = .3$  Hz, 2H), 1.71 (hektet,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.85 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.3, 133.8, 124.5, 123.1, 109.3, 107.7, 104.1, 49.5, 24.7, 11.2; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3162, 2920, 2834, 1706, 1575, 1463, 1302, 1253, 1105, 1065, 1041, 764, 712; **HRMS** ( $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 176.11822; Bulunan: 176.11776.

**4.23. Pirazolo-pirol-pirazin ve pirazolo-pirol-diazepinin  $\text{AuCl}_3$ -katalizörlüğünde sentezi için genel prosedür:** Pirazol **12**'nin (0.4 mmol) asetonitril (10 mL) çözeltisine  $\text{AuCl}_3$ 'ün (%2.5 mmol, 3 mg) asetonitril (1 mL) içindeki çözeltisi damla damla oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı 8-24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözünün uzaklaştırılmasından sonra ürün silika jel kolon kromatografisi aracılığı ile saflaştırıldı **13** veya **14** nolu bileşikler elde edildi.

**4.24. Pirazolo-pirol-pirazin türevlerinin  $\text{NaH}$ -destekli sentezi için genel prosedür.** Pirazol **12**'nin (0.4 mmol) DMF (10 mL) içerisindeki çözeltisine  $\text{NaH}$  (1.1 ekv.) azot atmosferi altında oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı 10-15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra su ilave edildi ve etil asetat ile ekstrakte edildi ( $2 \times 20$  mL). Organik faz kurutuldu ( $\text{MgSO}_4$ ) ve çözücü uzaklaştırıldı. Ürün silika jel kolon kromatografisi aracılığı ile (EtOAc/hekzan) saflaştırılarak pirazolo-pirol-pirazin türevleri **13** elde edildi.

**4.25. 5-Metilpirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazin (13a).** Renksiz viskoz sıvı (%95, 0.38 mmol, 65 mg).  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan), 1:4).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.66 – 6.62 (m, 1H), 6.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 3.7, 2.7$  Hz, 1H), 2.53 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.8, 133.0, 122.3, 121.8, 115.1, 111.8, 109.8, 101.8, 97.3, 14.7; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3123, 3098, 2950, 2916, 2850, 1588, 1516, 1427, 1340, 1071, 1032, 921, 772, 722; **HRMS** ( $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 172.08692; Bulunan: 172.08702.

**4.26. 5-Metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazin (13b).** Renksiz viskoz sıvı (%91, 0.36 mmol, 90 mg).  $R_f = 0.7$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 2H), 7.45 (bt,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.35 (bt,  $J = 7.1$ , 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.68 (dd,  $J = 2.8, 1.0$  Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J = 3.8, 2.7$  Hz, 1H), 2.60 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.5, 134.3, 133.3, 128.7, 128.2, 126.2, 122.1, 115.2, 111.8, 109.8, 101.8, 94.4, 14.8; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3101, 3059, 2959, 2919, 1593, 1502, 1454,

1422, 1369, 1335, 1074, 1023, 756, 687; **HRMS** ( $C_{16}H_{13}N_3$ )  $[M + H]^+$  için hesaplanan: 248.11822; Bulunan: 248.11819.

**4.27. 2-Butil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazin (13c).** Viskoz renksiz sıvı (%87, 0.35 mmol, 79 mg).  $R_f = 0.6$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.06 (dd,  $J = 2.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.60 (bd,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 3.7, 2.7$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.78 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.53 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 1.72 (quintet,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.44 (hekstet,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.4, 133.6, 122.3, 121.8, 114.9, 111.6, 108.9, 101.3, 95.9, 32.0, 28.3, 22.6, 14.9, 13.9; **IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ) 3095, 2954, 2920, 2850, 1590, 1522, 1426, 1339, 1074, 763, 707, 689; **HRMS** ( $C_{14}H_{17}N_3$ )  $[M + H]^+$  için hesaplanan: 228.14952; Bulunan: 228.15045.

**4.28. 2-Fenil-5-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazin (13d):** Sarı renkli toz (%92, 0.37 mmol, 119 mg), e.n. 135-137 °C.  $R_f = 0.6$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.61 (dt,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 7.34 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) 7.07 (dd,  $J = 7.3, 4.8$  Hz, 1H), 6.83 (bs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (bd,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 3.7, 2.5$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.2, 153.8, 149.0, 136.3, 135.3, 132.8, 132.6, 128.7, 128.5, 126.1, 125.5, 121.7, 120.9, 120.7, 111.9, 110.2, 105.6, 97.2, 45.6; **IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ) 3104, 3062, 3038, 2995, 2916, 2850, 1967, 1906, 1634, 1620, 1584, 1404, 1356, 1300, 1146, 1070, 1023, 951, 763, 715; **HRMS** ( $C_{21}H_{16}N_4$ )  $[M + H]^+$  için hesaplanan: 325.14477; Bulunan: 325.14988.

**4.29. 5-(3-Nitrobenzil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazin (13d).** Sarı renkli kristaller (%93, 0.37 mmol, 136 mg), e.n. 187-189 °C.  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz, 1H), 7.85 (bd,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.73 (bd,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.28 (tt,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 2.6, 1.3$  Hz, 1H), 6.96 (bs, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.62 (bd,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 3.7, 2.8$  Hz, 1H), 4.34 (s, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  152.6, 148.4, 139.3, 135.6, 134.3, 133.0, 129.4, 128.7, 128.3, 126.1, 124.5, 124.0, 122.1, 122.0, 115.9, 112.4, 110.9, 102.3, 94.6, 34.4; **IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ) 3095, 3064, 2967, 2921, 2857, 1520, 1505, 1339, 1075; **HRMS** ( $C_{22}H_{16}N_4O_2$ )  $[M + H]^+$  için hesaplanan: 369.1346; Bulunan: 369.13842.

**4.30. 5-(4-Florobenzil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazin (13e).** Viskoz sarı renkli sıvı (%85, 0.34 mmol, 116 mg).  $R_f = 0.7$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 6.98-6.96 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.61 (bd,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 3.6, 2.8$  Hz, 1H), 4.27 (s, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.97 (d,  $J_{C,F} = 244$  Hz), 152.4, 134.2, 133.2, 132.3,

131.17 (d,  $J_{C,F} = 8$  Hz), 128.7, 128.2, 126.1, 125.7, 122.0, 115.64 (d,  $J_{C,F} = 8$  Hz), 115.4, 112.1, 110.7, 102.0, 94.5, 33.8; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2988, 2967, 2918, 2899, 1507, 1455, 1219, 1068; **HRMS** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 342.1401; Bulunan: 342.14329.

**4.31. 5-(4-Metilbenzil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazin (13f).** Renksiz toz (%82, 0.33 mmol, 111 mg), e.n. 146-148 °C.  $R_f = 0.6$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (dd,  $J = 7.1, 1.3$  Hz, 2H), 7.45 (bt,  $J = 7.5$ , 2H), 7.36 (bt,  $J = 7.5$ , 1H), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.18 (bd,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.01 (dd,  $J = 2.8, 1.3$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.73 (bs, 1H), 6.67 (bd,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 3.7, 2.8$  Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.37 (s, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.4, 136.6, 134.2, 133.4, 133.3, 129.7, 129.4, 128.7, 128.1, 126.3, 126.2, 122.0, 115.6, 112.0, 110.7, 101.8, 94.4, 34.1, 21.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2988, 2964, 2920, 2896, 1588, 1454, 1338, 1076; **HRMS** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 338.16517; Bulunan: 338.16418.

**4.32. 5-Benzil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazine (13g).** Sarı renkli kristaller (90%, 0.36 mmol, 116 mg), e.n. 127-129 °C.  $R_f = 0.7$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.49-7.21 (m, 8H), 6.93 (dd,  $J = 2.7, 1.4$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (bd,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J = 3.5, 2.7$  Hz, 1H), 4.30 (s, 2H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.4, 136.6, 134.2, 133.3, 129.8, 128.7, 128.6, 128.2, 127.0, 126.2, 125.9, 122.0, 115.7, 112.0, 110.8, 101.8, 94.5, 34.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2970, 2918, 1455, 1362, 1071; **HRMS** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için Hesaplanan: 324.14952; Bulunan: 324.15291.

**4.33. 5-(4-Metoksibenzil)-2-(4-metoksifenil)pirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazin (13h).** Açık sarı renkli viskoz sıvı (%74, 0.29 mmol, 113 mg).  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (bd,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.27 (bd,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.95 (dd,  $J = 2.6, 1.4$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (bd,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J = 3.7, 2.6$  Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 158.7, 152.2, 134.2, 130.8, 128.5, 127.4, 126.4, 126.1, 122.0, 115.5, 114.1, 114.1, 111.9, 110.4, 101.6, 93.9, 55.3, 55.3, 33.6; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3055, 2922, 2814, 1357, 1073; **HRMS** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 384.17065; Bulunan: 384.17448.

**4.34. 5-(3-Nitrofenil)-2-fenil-7H-pirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c][1,4]diazepin (14d).** Sarı renkli toz (%83, 0.33 mmol, 122 mg), e.n. 97-98 °C.  $R_f = 0.4$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (dd,  $J = 2.2, 1.7$  Hz, 1H), 8.23 (ddd,  $J = 8.1, 2.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 2H), 7.61 (bd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J = 2.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 3.7, 1.6$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 3.7, 2.6$  Hz, 1H), 6.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.6, 148.2, 143.4, 138.4, 134.5, 132.4, 128.9, 128.6, 128.5, 126.0, 123.8, 123.3, 122.9, 122.3, 114.6, 110.1, 108.9, 102.7, 43.6; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2968, 2919, 2850, 1648, 1593, 1526, 1345, 1078, 1028, 803, 765, 690; **HRMS** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 369.13460; Bulunan: 369.13738.

**4.35. 5-(4-Florofenil)-2-fenil-7H-pirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c][1,4]diazepin (14e).**

Açık sarı renkli viskoz sıvı (%90, 0.36 mmol, 123 mg).  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 2H), 7.37 (bt,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 3H), 7.01 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 6.59 (dd,  $J = 3.7, 1.6$  Hz, 1H), 6.23 (dd,  $J = 3.7, 2.7$  Hz, 1H), 5.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.22 (d,  $J_{\text{C,F}} = 248$  Hz), 152.1, 144.5, 140.7, 132.7 (d,  $J_{\text{C,F}} = 11$  Hz), 130.25 (d,  $J_{\text{C,F}} = 9$  Hz), 128.6, 128.3, 126.0, 123.1, 122.0, 115.2, 114.9, 112.8, 109.7, 108.7, 102.4, 43.6; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3066, 2919, 2846, 1647, 1594, 1506, 1367, 1230, 1157, 1078, 906, 765, 725, 693; **HRMS** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 342.14010; Bulunan: 342.14436.

**4.36. 2-Fenil-5-(p-tolil)-7H-pirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c][1,4]diazepin (14f).**

Açık sarı renkli viskoz sıvı (%95, 0.38 mmol, 128 mg).  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (dd,  $J = 7.0, 1.1$  Hz, 2H), 7.46 (bt,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.30 (bd,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.21 (bd,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.93 (bs, 1H), 6.80 (dd,  $J = 3.6, 2.1$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 5.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.9, 145.4, 140.7, 139.0, 134.0, 132.9, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 126.1, 123.3, 122.0, 112.5, 109.5, 108.6, 102.3, 43.7, 21.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2969, 2918, 2851, 1365, 1054; **HRMS** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 338.16517; Bulunan: 338.16526

**4.37. 2,5-Diphenyl-7H-pirazolo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]diazepin (14g).**

Sarı renkli kristaller (%95, 0.38 mmol, 123 mg), e.n. 85-86 °C.  $R_f = 0.5$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 8H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (dd,  $J = 2.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J = 3.7, 1.8$  Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J = 3.6, 2.5$  Hz, 1H), 5.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.9, 145.5, 140.7, 136.7, 132.8, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 126.1, 123.2, 121.9, 113.2, 109.6, 108.6, 102.3, 43.7; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3056, 2919, 2850, 1642, 1593, 1496, 1448, 1366, 1074, 1026, 762, 691; **HRMS** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 324.14952; Bulunan: 324.15137.

**4.38. (2,5-Bis(4-metoksifenil)-7H-pirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c][1,4]diazepin (14h).**

Açık sarı renkli kristaller (%96, 0.39 mmol, 115 mg), e.n. 80-81 °C.  $R_f = 0.4$  (EtOAc/hekzan, 1:4).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (bd,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.19 (bd,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.83



(d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 2H), 6.50 (dd,  $J = 3.7, 1.6$  Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J = 3.7, 2.6$  Hz, 1H), 5.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.744 (s, 3H), 3.741 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 158.5, 150.4, 143.8, 139.3, 128.5, 128.1, 126.1, 124.4, 122.1, 120.5, 112.7, 112.2, 110.1, 108.1, 107.3, 100.6, 54.1 (2C), 42.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 2919, 2846, 1642, 1609, 1505, 1245, 1174, 1029, 865, 719; **HRMS** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 384.17065; Bulunan: 384.17457.

**4.39. (Z)-2-Fenil-5-(piridin-2-ilmetlen)-5,6-dihidropirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazine (21):** Bileşik 21 yukarıda verilen prosedürün uygulanması 10f nolu bileşiğin hidrazin ile tepkimeye sokulması sonucu elde edildi. Sarı renkli kristaller (%92, 0.37 mmol, 119 mg), e.n. = 135-137 °C.  $R_f = 0.6$  (etil asetat/hekzan, 1:4).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.61 (dt,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 7.34 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) 7.07 (dd,  $J = 7.3, 4.8$  Hz, 1H), 6.83 (bs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (bd,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 3.7, 2.5$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.2, 153.8, 149.0, 136.3, 135.3, 132.8, 132.6, 128.7, 128.5, 126.1, 125.5, 121.7, 120.9, 120.7, 111.9, 110.2, 105.6, 97.2, 45.6; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3104, 3062, 3038, 2995, 2916, 2850, 1967, 1906, 1634, 1620, 1584, 1404, 1356, 1300, 1146, 1070, 1023, 951, 763, 715; **HRMS** ( $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için Hesaplanan: 325.14477; Bulunan: 325.14395.

**4.40. 2-Fenil-5-(piridin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirolo[2,1-c]pirazine (22):** 21 nolu bileşiğin (119 mg, 0.37 mmol) metilen klorür (5 mL) içerisindeki çözeltisine 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undes-7-en (DBU) (100  $\mu\text{L}$ , 0.7 mmol) ilave edildi. Oluşan karışım oda sıcaklığında 0.5 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su (5 mL) ilave edildi ve karışım metilen klorür ile ekstrakte edildi. Organiz faz  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Geri kalan kısım silika jel üzerinde EtOAc/hekzan (1:2) ile saflaştırıldı. B22 nolu ürün sarı renkli kristaller olarak izole edildi, (%97, 0.36 mmol, 117 mg), e.n. 147-149 °C.  $R_f = 0.3$  (EtOAc/hekzan, 1:2).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.62 (dt,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.07 (dd,  $J = 2.7, 1.4$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (bd,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 3.7, 2.7$  Hz, 1H), 4.51 (s, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5, 152.2, 149.4, 136.7, 134.3, 133.3, 128.7, 128.1, 126.1, 124.4, 123.7, 122.1, 121.9, 115.8, 112.1, 111.3, 101.9, 94.4, 37.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3107, 2970, 2901, 1583, 1461, 1282, 1073, 960, 761, 716, 692; **HRMS** ( $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  için hesaplanan: 325.14477; Bulunan: 325.14224

## 5. Kaynaklar

1. (a) French, J. M.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5569-5585. (b) Li, Y.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2712-2715. (c) Ghosh, P.; Saha, P.; Bondalapati, S.; Indukuri, K.; Saikia, A. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4119-4124. (d) Rao, S. S.; Rambabu, D.; Layek, M.; Kumar, K. L.; Rao, M. V. B.; Haldar, D.; Pal, M. *Lett. Drug Des. Discov.* **2104**, *11*, 199-206. (e) Alcaide, B.; Almendros, P. *Accounts Chem. Res.* **2014**, *47*, 939-952. (f) Pawar, L.; Pigge, F. C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6067-6070. (g) Gronnier, C.; Boissonnat, G.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4234-4237.
2. Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schmid, B.; Knochel P. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 1571.
3. Harrington, R. W.; Stanforth, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2111-2113.
4. (a) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *132*, 5151-5169. (b) Rudolph, M. In *Modern Gold Catalyzed Synthesis*; Hashmi, A. S. K.; Toste, F. D. Eds.; Wiley: Weinheim, Germany, **2012**, 331-362. (c) Cgeon, C. H.; Kanno, O.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13248-13251. (d) Barluenga, J.; Sigüero, R.; Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomas, M.; Rodriguez, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10377-10381. (e) Alcarazo, M.; Stork, T.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542-2546. (f) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211. (g) Alcaide, B.; Almendros, P.; Quiros, M. T.; Fernandez, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 818-826.
5. (a) Menges, N.; Sari, O.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5184.
6. (a) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922. (b) Douchet, H.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834-871. (c) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. (b) Kost, A. N.; Grandberg, I. I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *6*, 347-4289. (d) Caporale, A.; Tartaggia, S.; Castellin, A.; Lucchi, O. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 384.
7. Moure, Ch.; Delange R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1901**, *25*, 302-313.
8. Zora, M.; Kivrak, A.; Yazici C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6726-6742.
9. Menges, N.; Balci, M. *Synlett*, **2014**, *25*, 671.
10. (a) Hansmann, M. M.; Tsupova, S.; Rudolph, M.; Rominger, F. Hashmi, A. S. K. *Chem. A Eur. J.* **2014**, *20*, 2215-2223. (b) Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5636-5637. (c) Manzo, A. M.; Perboni, A. D.; Broggin, G.; Rigamonti, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4696-4699.
11. Brooner, R. E.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 11714-11724. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 622-630.
12. Hanack, M.; Hassdenteufel J. R. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 764-769.

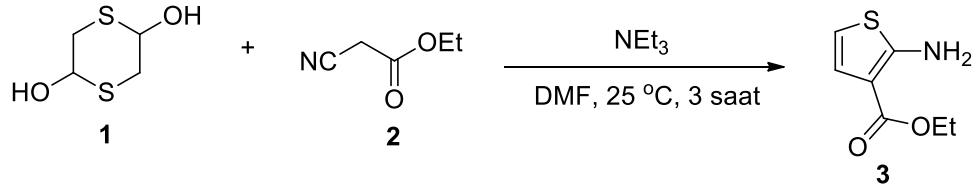
## X. BÖLÜM

### Tiyofen Halkası üzerinde yapılan siklizasyonlar

#### 1. Giriş

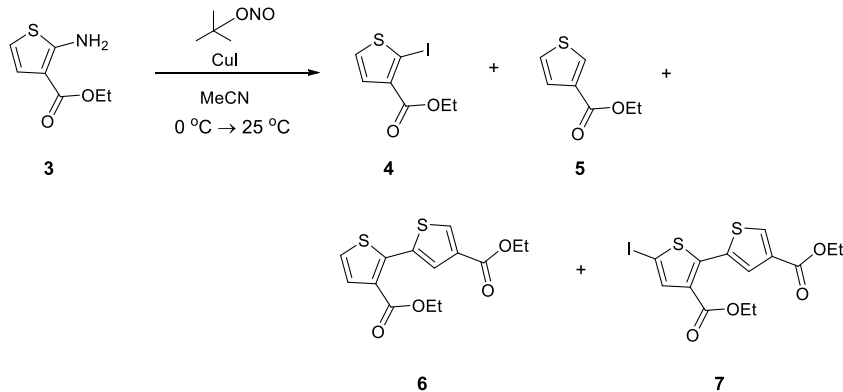
Çalışmamızın bu bölümünde hedefimiz, tiyofen halkasının 2 konumuna bir asetilen grubu ve 3 konumuna ise bir ester grubu takarak siklizasyon tepkimelerini gerçekleştirmek böylece tiyofen halkasına kenetlenmiş yeni heterosiklik bileşikler sentezlemek ve yeni sentetik yöntemler geliştirmektir. Bu nedenle ilk hedefimiz, literatürde bilinen aminoester **3** bileşimini sentezlemek oldu (Şema 1).

#### 2. Yapılan Çalışmalar



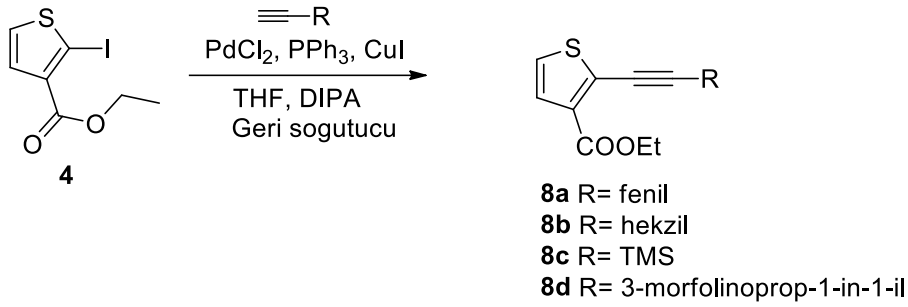
Şema 1. Etil 2-aminotiyofen-3-karboksilat'ın (**3**) sentezi

Çıkış bileşiği **3**, 1,4-ditiyan-2,5-diol ile etil 2-siyanoasetatın DMF içerisinde tepkimesi sonucunda literatür verilerine uygun bir şekilde sentezlendi (Şema 2).<sup>1</sup> Buradaki hedefimiz amin grubunun diazonyum tuzuna çevrilmesi ve oluşan diazo grubunun bir halojen atomu ile yer değiştirilmesi ve daha sonra da alkin grubunun, halojenin bağlı olduğu karbon atomuna kenetlenmesidir.



## Şema 2. Aminoester'in (3) diazonyum tuzuna çevrilmesi

Aminoester bileşiği **3** asetonitril içerisinde izobütilnitrit ile CuI eşliğinde tepkimeye sokuldu ve reaksiyon sonucunda **4** ayrı bileşiğin oluştuğu belirlendi. Bu tepkime ile ilgili optimizasyon çalışmaları yapıldı. Bir taraftan da izole edilen **4** nolu bileşik ile kenetlenme tepkimelerine devam edildi. Şu ana kadar **4** ayrı bileşik elde edildi. Bu bileşiklerden **4** nolu bileşik saflaştırıldı ve tepkimelere **4** nolu bileşik üzerinden devam edildi.



## Şema 3. İyodoesterin ile yapılan kenetlenme tepkimeleri

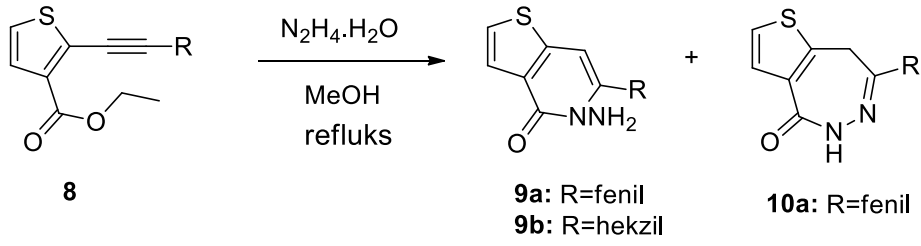
Karışımdan ayrılan iyodoester bileşiği **4** ile Sonogashira tipi kenetlenme tepkimelerine devam edildi. Reaksiyon karışımından ayrılan **4** nolu bileşik, çeşitli alkin bileşikleriyle PdCl<sub>2</sub> eşliğinde tepkimeye sokuldu ve arzu edilen **8** nolu bileşikler elde edildi.

Tablo 1. Kenetlenme tepkimeleri için uygulanan bazı parametreler

Bileşik	sıcaklık	zaman	verim	kolon çözücüsü H:hekzan, E: etilasetat
<b>8a</b>	Geri soğutucu	5 sa	%82	1 H
<b>8b</b>	Geri soğutucu	12 sa	%86	
<b>8c</b>	Geri soğutucu	12 sa	%80	20 H: 1 E
<b>8d</b>	Geri soğutucu	12 sa	%68	1 H: 1 E

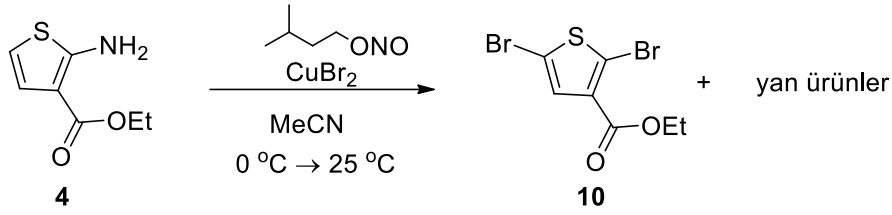
## Hidrazin ile Siklizasyon tepkimeleri.

Bir dizi kenetlenme ürünü elde edildikten sonra bu bileşiklerin hidrazin ile siklizasyon reaksiyonları denendi. Siklizasyon tepkimeleri metanol içerisinde hidrazin monohidrat ile geri soğutucu altında gerçekleştirildi ve izole edilen **9** ve **10** nolu bileşikler <sup>1</sup>H NMR spektrumları aracılığı ile karakterize edildi (Şema 4).



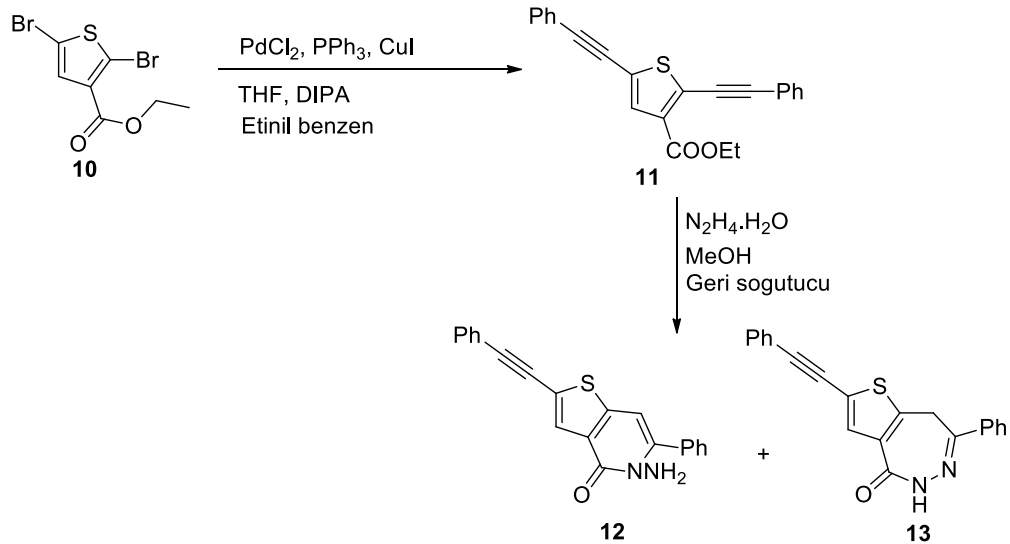
**Şema 4.** Sentezlenen alkinlerin (**8**) hidrazin ile kapanma tepkimeleri

Çıkış bileşiği olan iyodoester **4**'ün sentezinde ve ayrılmasında yaşanan sorunlardan dolayı bir taraftan da iyot yerine ilgili brom bileşiğini sentezlemeyi amaçladık. Bu nedenle yukarıda Şema 2'de verilen tepkime  $\text{CuBr}_2$  ile gerçekleştirilmeye çalışıldı. Dibrom bileşiği ana ürün olarak elde edildi (Şema 5). Yan ürünlerin yapıları üzerinde çalışmalar devam etmektedir.



**Şema 5.** Aminoester'in (**3**)  $\text{CuBr}_2$  eşliğinde diazonyum tuzuna çevrilmesi

Diğer taraftan dibromoester **10** bileşiği ile kenetlenme tepkimeleri gerçekleştirildi ve aşağıda görüldüğü gibi **11** nolu bileşik elde edildi (Şema 6). Dialkin **11** hidrazin ile metanol içerisinde tepkimeye sokuldu ve burada da iyot bileşiği ile elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edildi. Yapılar şimdilik  $^1\text{H}$  NMR spektrumları aracılığı ile belirlendi ve diğer spektroskopik veriler üzerine ayrıca optimizasyon çalışmaları yapıldı.



**Şema 6.** Tiyofendialkin ester bileşiğinin hidrazin ile reaksiyonu

### 3. Deneyler

**3.1. Etil-2-aminotiyofen-3-karboksilat (3).** 7.6 g (50 mmol) 1,4-ditiyan-2,5-diol ve 11.3 g (100 mmol) etil-2-siyanoasetat'ın 10 mL DMF içerisinde 0 °C' de hazırlanmış olan karışımına, 3.6 g (50 mmol) NEt<sub>3</sub> damlalık yardımı ile eklenir. Karışım oda koşullarında 3 saat boyunca karıştırılır. Daha sonra 100 mL su ile seyreltilir. (4 × 20 mL) diklorometan ile ekstrakte edildikten sonra organik faz tekrar (2 × 20 mL) su ile yıkanır ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözelti filtre edildikten ve çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 3:1, hekzan:etilasetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisi (silica jel) uygulanır ve renksiz kristal (1) elde edilir (%70 verim). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H, ), 5.92 (bs, 2H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 163.0, 160.1, 123.5, 104.8, 104.5, 57.3, 12.1.

**3.2. Etil-2-aminotiyofen-3-karboksilat'ın (3) İzobutilnitrit ile tepkimesi.** 1.1g (5.84 mmol) CuI ve 1.02 mL (8.76 mmol) tertbutilnitriti 15 mL asetonitrilde çözdükten sonra 1.0 g (5.84 mmol) aminotiyofen oda koşullarında bu karışıma ilave edilir ve 1 gece boyunca karıştırıcı yardımı ile karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 60 mL su ilave edilir ve (3 x 100 mL) etilasetat ile ekstrakte edilir. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen karışım 9:1, hekzan:etilasetat çözücü karışımı ile silica jel üzerinden kolon kromatografisi uygulanır. GC-MS analizi sonucunda 156 (5), 282 (4), 310 (6) ve 436 (7) kütleli 4 farklı bileşiğin olduğu anlaşılmıştır. Bu moleküllerin karakterizasyonu <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisi ile doğrulanmıştır. Yapılan ilk kolon kromatografisinden (10:1, hekzane:etilasetat) sonra 4 ve 5 numaralı bileşikler önden gelmekte, 6 ve 7 numaralı bileşikler ise arkadan gelmektedir. 4 ve 5 numaralı bileşikler sadece çok az miktarda birbirlerinden ayrılabilmişlerdir (<sup>1</sup>H NMR spektrumu alabilecek kadar) 6 ve 7 numaralı bileşiklere tekrar kolon kromatografisi (20:1, hekzan:etilasetat) uygulanmış ve 5 numaralı bileşik tüpte kristallendiği için bir miktar ayrılabilmiştir.

**3.3. Etil-2-iyodotiyofen-3-karboksilat (4).**<sup>2</sup> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ d 7.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H, ), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

**3.4. Etil-titofen-3-karboksilat (5).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ d 8.11 (dd, J<sub>1</sub> = 1.18, Hz, J<sub>2</sub> = 3.10 Hz 1H), 7.53 (dd, , J<sub>1</sub> = 1.2, Hz, J<sub>2</sub> = 5.1 Hz 1H), 7.31 (dd, J<sub>1</sub> = 3.1 Hz, J<sub>2</sub> = 5.2 Hz 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.20 Hz, 3H).

**3.5. Dietil-[2,2'-bitiyofen]-3,4'-dikarboksilat (6).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, J = 1.3, 1H), 7.75 (d, J = 1.3, 1H), 7.49 (d, J = 5.4, 1H), 7.24 (d, J = 5.4, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H).

**3.6. Dietil-5-iyodo-[2,2'-bitiyofen]-3,4'-dikarboksilat.**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J = 5.4$  Hz), 7.49 (d,  $J = 5.4$  Hz), 7.24 (d,  $J = 5.4$  Hz), 4.37 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H) 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**3.7. Etil-2-iyodotiyofen-3-karboksilat ile yapılan kenetlenme tepkimeleri.** İyodokarboksilat (**2**) (0.118 g, 0.418 mmol) THF (10 mL) içerisinde çözüldükten sonra oda koşullarında diizopropilamit DIPA (4 mL) eklenir. Karışımın içinden 15 dakika boyunca  $\text{N}_2$  gazı geçirilir ve ilgili alkin (1.2 eq.) eklenir. Daha sonra, sırasıyla,  $\text{PdCl}_2$  (0.418 mg, 2.39  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{PPh}_3$  (1.91 mg, 7.16  $\mu\text{mol}$ ) ve  $\text{CuI}$  (0.358 mg, 1.8  $\mu\text{mol}$ ) karışıma hızlı bir şekilde eklenir ve karışım geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon İTK ve kütle spektroskopisi ile kontrol edilerek tamamlanır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü ortamdan vakum distilasyonu yöntemiyle uzaklaştırılır ve etilasetat (2  $\times$  50 mL) ile ekstrakte edilir. Elde edilen karışıma kolon kromatografisi uygulanır.

**3.8. Etil-2-(feniletetil)tiyofen-3-karboksilat (8a).**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.20 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.36 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**3.9. Etil-2-(hekz-1-in-1-il)tiyofen-3-karboksilat (8b).**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.5 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.63 (tt,  $J_1 = 7.0$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz 2H), 1.48 (tq,  $J_1 = 7.5$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz, 2H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**3.10. Etil-2-((trimetilsilil)etinin)tiyofen-3-karboksilat (8c) sentezi.**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.1 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.35 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.3 (s, 3H)

**3.11. Etil-2-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)tiyofen-3-karboksilat (8d).**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.8 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 3.7 (s, 2H), 2.8 (bs, 4H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**3.12. Siklizasyon Tepkimeleri:** İlgili kenetlenme ürünleri **8** hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak, siklizasyon tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Alkin ürünü **8** (0.2 mmol) metanol (10 mL) içerisinde çözülür. Bu çözeltiliye 5 eq. (1 mmol, 0.05 mL) hidrazin monohidrat eklenir ve geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra (2  $\times$  25ml) etilasetat ile ekstrakte edilir ve  $\text{MgSO}_4$  ile kurutulduktan sonra, çözücü ortamdan uzaklaştırılır ve kolon kromatografisi uygulanır.

**3.13. 5-Amino-6-feniltiyofeno[3,2-c]piridin-4(5H)-on (9a).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.7 (bs, NH<sub>2</sub>).

**3.13. 5-Amino-6-butiltiyeno[3,2-c]piridin-4(5H)-on (7b).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.96 (bs, NH<sub>2</sub>) 2.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.46 (tt, *J*<sub>1</sub> = 7.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**3.14. Etil-2,5-dibromotiyofen-3-karboksilat (10) sentezi.** 1.81 g (8.1 mmol) CuBr<sub>2</sub> ve 0.9 mL (6.72 mmol) izoamilnitrit 0 °C' de 30 mL asetonitril ekledikten sonra oda koşullarına bırakılarak 15 dk karıştırılır. 1.0 g (5.84 mmol) aminotiyofen 4 oda koşullarında bu karışıma ilave edilir ve 4 saat boyunca manyetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 2 M HCl (72 mL) ilave edilir ve etilasetat (3 × 100 mL) ile ekstrakte edilir. Reaksiyon çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra 20:1, hekzan:etilasetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanır. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 160.8, 132.0, 131.7, 119.0, 111.4, 61.5, 14.0.

**3.15. Etil-2,5-bis(feniletinil)tiyofen-3-karboksilat (11) sentezi.** Dibromotiyofenester (10) (0.467 g, 1.48 mmol) THF (8 mL) içerisinde çözüldükten sonra oda koşullarında DIPA (3 mL) eklenir. Karışımın içinden 15 dakika boyunca N<sub>2</sub> gazı geçirilir ve ilgili alkin 2.4 eq (0.38 mL, 3.5 mmol) eklenir. Daha sonra, sırasıyla, PdCl<sub>2</sub> (3 mg, 17.1 µmol), PPh<sub>3</sub> (13.52 mg, 0.05 mmol) ve CuI (2.52 mg, 0.01 mmol) karışıma hızlı bir şekilde eklenir ve karışım geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon İTK ve GC/MS spektroskopisi ile kontrol edilerek tamamlanır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü ortamdan vakum distilasyonu yöntemiyle uzaklaştırılır ve etil asetat (2 × 100 mL) ile ekstrakte edilir. Elde edilen karışıma kolon kromatografisi uygulanır. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.38 (m, 6H), 4.38 (q, *J* = 7.13 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 161.8, 133.2, 131.7, 131.6, 131.5, 129.7, 129.2, 128.9, 128.5, 128.4, 123.1, 122.5, 122.2, 99.8, 94.7, 81.7, 81.4, 60.9, 14.6.

**3.16. Dialkinil Bileşiğinin Siklizasyon Tepkimesi:** Dialkinil bileşiği 11 (70 mg, 0.2 mmol) metanol (10 mL) içerisinde çözülür. Bu çözeltiliye 5 eq. (1 mmol, 0.05 mL) hidrazin monohidrat eklenir ve geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra (2 × 25 mL) etilasetat ile ekstrakte edilir. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra, çözücü ortamdan uzaklaştırılır ve kolon kromatografisi uygulanır. İki bileşik elde edildi.

**3.17. 5-Amino-6-fenil-2-(feniletinil)tiyeno[3,2-c]piridin-4(5H)-on (12).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.47 (m, 3H), 7.37 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 5.1 (bs, NH<sub>2</sub>)





**3.18. 7-Fenil-2-(feniletinil)-5,8-dihidro-4H-tiyeno[3,2d][1,2]diazepin-4-on (13) sentezi.** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.60 (bs, NH), 7.76 (m, 2H), 7.60 (s, 1H) 7.51 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 4.16 (bs, 2H).

#### 4. Kaynaklar

1. Gewald, K. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3571-3577.
2. Satanoka, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1983**, 56, 3337-3342.

Not: Projenin bu kısmında çalışan doktora öğrencimin iş bulması nedeniyle projeden ayrılmış olmasından dolayı çalışmaların devamı maalesef getirilememiştir.

## BÖLÜM XI

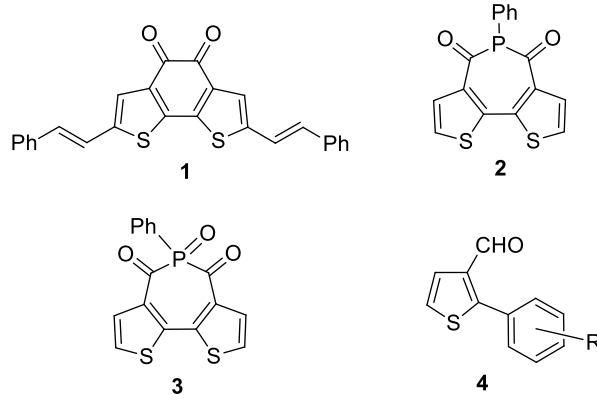
### Ketoalkinlerden Çıkararak 2,3-Disübstitüe Tiyofen Türevlerinin Sentezi

#### 1. Giriş

Projemizin bu bölümünde 2,3-disübstitüe türevlerin sentezi için yeni bir yöntem ihtiyacı duyuldu. Hedefimiz tiyofenin C-2 ve C-3 konumuna sübstitüentler takıp sonra onların siklizasyonunu sağlamaktır. Hedeflerimizden biri de geliştireceğimiz bu yöntem ile acaba doğrudan bir alkin grubu tiyofen halkasına takabilirmiyiz. Önce yöntemi oturtabilmek için çeşitli fonksiyonel grup içeren sübstitüentlerin 2,3-konumuna takılabileceği bir yöntemin geliştirilmesiydi.

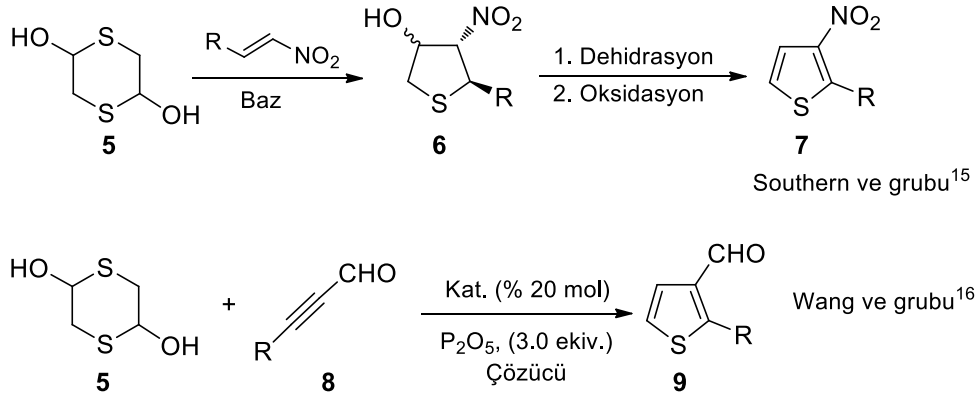
Kükürt içeren heteroaromatik bileşikler çok önemlidir. En önemli heteroaromatik bileşiklerden biri olan tiyofen doğada bolca bulunur ve aynı zamanda pek çok farmakolojik açıdan aktif bileşiklerdir.<sup>1</sup> Biyolojik olarak aktif bir bileşikte bulunan benzen halkası, bir tiyofen halkası ile değiştirildiği zaman aktivite muhafaza edilebiliyor. Bu da tiyofen halkasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bazı sentetik tiyofen türevleri protein inhibisyonu ve antikanser aktiviteleri gibi biyolojik aktivite gösterir.<sup>2</sup> Son on yılda, tiyofen içeren malzemelerin ayrıca elektronik, optoelektronik cihazlarda<sup>3</sup> ve güneş pillerinde yaygın kullanımı bilinmektedir.<sup>4,5</sup> Güneş pilleri, enerji üretimi için doğrudan güneş ışığını elektrik enerjisine çeviren çok ilginç yapılardır.<sup>6</sup> Organik ve organometalik komplekslere dayalı boyaduyarlı güneş pilleri büyük ilgi çekmektedir.<sup>7</sup> Organik boyalar, kolayca erişilebilir alternatif olarak kabul edilir. Bu amaca yönelik, örneğin politiyofen (PT) gibi polimer bazlı organik malzemeler büyük ilgi odağı olmuştur.

Tiyofenler klasik olarak  $P_4S_{10}$ , Lawesson's reaktifi ya da Gewald reaksiyonu gibi, 1,4-dikarbonil bileşiklerinin sülfürleme reaktifleri ile tepkimeleriyle sentezlenmektedir.<sup>8</sup> Son zamanlarda, farklı yöntemlerle çeşitli tiyofen türevleri sentezlenmiştir.<sup>9</sup> Ancak, 2,3-disübstitüe tiyofen türevlerinin sentezi için sadece birkaç referans bulunmaktadır.<sup>10</sup> Son zamanlarda, Müller ve grubu başlangıç materyali olarak tiyofen-aril klorürler, alkinler ve etil-2-merkaptasetatı kullanarak sübstitüe tiyofen türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirdi.<sup>9a</sup> Sentezlenen 2,3-disübstitüe tiyofen türevlerinin bazıları Şema 1'de verilmiştir.



**Şema 1:** C-3 karbonuna karbonil grubu bağlı olan bazı tiyofen türevleri

Southern ve grubu<sup>11</sup> iki kademede, trietilamin varlığında nitroalkenlerin 1,4-ditiyan-2,5-diol'ün **5** ile reaksiyonu sonucunda 3-nitro-2-sübstitüe tiyofen **7** bileşiklerinin sentezini geliştirdi (Şema 2). Wang ve grubu ise Lewis bazlarının varlığında, 1,4-ditiyan-2,5-diollerin halkalaşma reaksiyonu ile 3-aldehit-2-sübstitüe tiyofenleri (**9**) sentezlediler.<sup>12</sup> Wang ve grubu bazın yanısıra 3 mol eşdeğer gram P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> de kullanmaktadırlar. P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> güçlü bir nem tutucudur, su ile muamele edilince şiddetli bir şekilde tepkimeye girer. Ayrıca dumanları solunum yollarını tahriş eder. Diğer taraftan Bobbio ve grubu<sup>13a</sup> ile Lee ve grubu<sup>13b</sup> tiyofen-3-karbonil türevlerini sentezlerken, güçlü baz olarak n-BuLi kullanmaktadırlar. Bizim burada geliştirmiş olduğumuz yöntemde literatürde bilinen yöntemlere göre daha ılımlı ve ucuz ve kolay kullanılabilen çıkış bileşikleri aracılığı ile gerçekleştirildi.

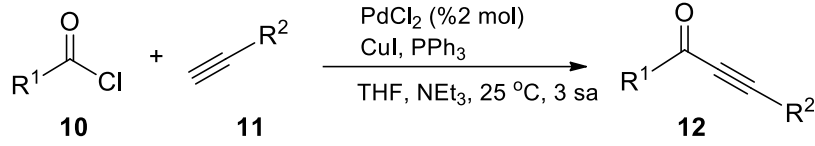


**Şema 2:** 1,4-Ditiyan-2,5-dioller kullanılarak tiyofen türevlerinin sentezlenmesi

## 2. Yapılan Çalışmalar

Ketoalkinler **12** başlangıç materyali olarak kullanıldı. Ketoalkinlerin sentezi için Sonogashira kenetlenmesi yöntemi uygulandı. Bu kenetlenme reaksiyonu için, kolay elde

edilen açıl klorürler **10** ve terminal asetilen türevlerinden başlayarak, paladyum katalizörü ve bakır (I) eşkatalizörü eşliğinde ketoalkinler sentezlendi (Şema 3).<sup>14</sup>

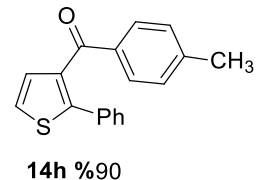
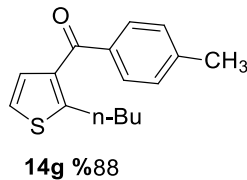
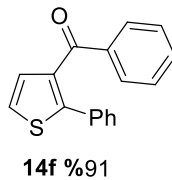
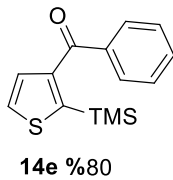
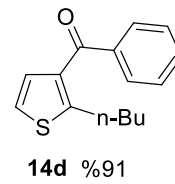
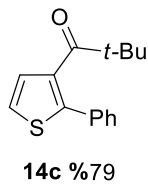
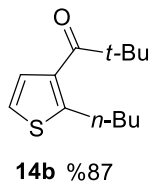
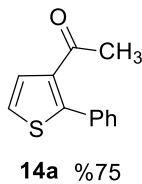
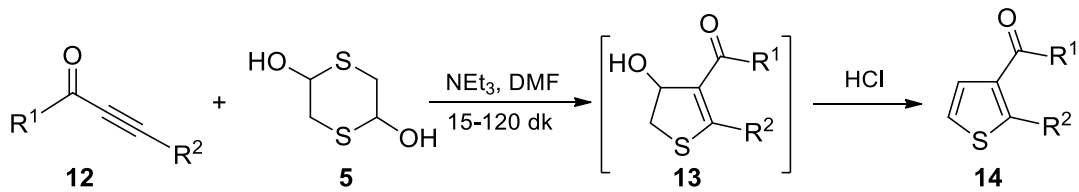


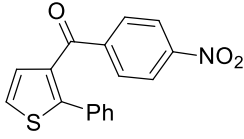
<b>12a</b>	R <sup>1</sup> = Me	R <sup>2</sup> = Ph	%45	<b>12h</b>	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -MePh	R <sup>2</sup> = Ph	%83
<b>12b</b>	R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu	R <sup>2</sup> = <i>n</i> -Bu	%35	<b>12i</b>	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	R <sup>2</sup> = Ph	%73
<b>12c</b>	R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu	R <sup>2</sup> = Ph	%82	<b>12j</b>	R <sup>1</sup> = 2-Naftil	R <sup>2</sup> = Ph	%74
<b>12d</b>	R <sup>1</sup> = Ph	R <sup>2</sup> = <i>n</i> -Bu	%78	<b>12k</b>	R <sup>1</sup> = 2-il-furan	R <sup>2</sup> = Ph	%98
<b>12e</b>	R <sup>1</sup> = Ph	R <sup>2</sup> = TMS	%70	<b>12l</b>	R <sup>1</sup> = 2-il-pirol	R <sup>2</sup> = Ph	%30
<b>12f</b>	R <sup>1</sup> = Ph	R <sup>2</sup> = Ph	%85	<b>12m</b>	R <sup>1</sup> = 2-il-tiyofen	R <sup>2</sup> = Ph	%56
<b>12g</b>	R <sup>1</sup> = <i>p</i> -MePh	R <sup>2</sup> = <i>n</i> -Bu	%82				

### Şema 3. Ketoalkinlerin **12** sentezlenmesi

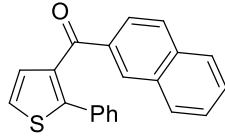
Ketoalkinler **12** baz olarak NEt<sub>3</sub> varlığında 2,5-dihidroksi-1,4-ditiyanla reaksiyona sokuldu. 2,3-Disübstitüe tiyofen türevleri **14** yüksek verimlerle elde edildi (Tablo 1). Tiyofen halkasının oluşumu, yapıdaki tiyofen protonları arasındaki ölçülen karakteristik etkileşme sabiti *J* = 5.3 Hz aracılığı ile belirlendi.<sup>15</sup> Alkol ara ürünleri **13** kararlı olmayıp hatta kloroform içerisinde dahi dehidrasyon ile ilgili tiyofenlere (**14**) dönüşmektedirler.

**Tablo 1:** 2,3-Disübstitüe tiyofen türevlerinin sentezlenmesi

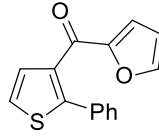




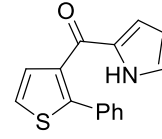
**14i** %75



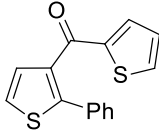
**14j** %89



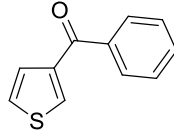
**14k** %89



**14l** %83



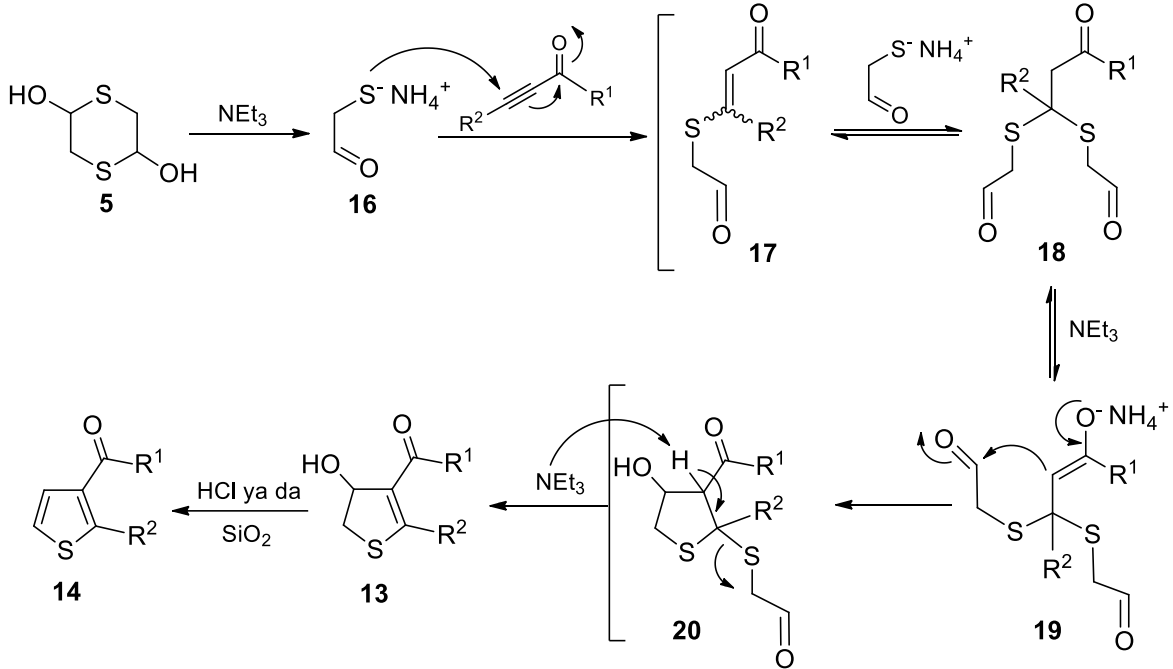
**14m** %70



**15** %8

Trimetilsilil grubu içeren **14e** bileşiği reaksiyon koşullarında kısmen hidroliz olarak **15** numaralı bileşiğe dönüşmektedir.

Tiyofen türevlerinin oluşumu için Şema 4'de verilen mekanizma önerilmektedir. İlk önce baz aracılığı ile 2-oksoetantiyolat **16** oluşmaktadır. Daha sonra nükleofilik gücü yüksek tiyolat anyonu **16**, **12** nolu ketoalkinin  $\beta$ -karbon atomuna atak yaparak araürün **17** oluşur.



**Şema 4:** 2,3-Disübstitüe tiyofen türevleri **14**'ün oluşum mekanizması

Sonraki adımda, tiyolat anyonu **16**, tiyoenol eter **17**'nin  $\beta$ -karbon atomuna atak yapar, önce tiyoasetal **18** ve akabinde molekül içi aldol tipi kondenzasyon sonucunda **20** nolu araürün üzerinden dihidrotiyofen türevi **13** oluşur. Oluşan alkolün silika jel ya da asit ile muamelesi sonucunda bir mol su molekülünün eliminasyonu sonucunda nihai ürün, tiyofen

türevleri meydana gelir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Joshi ve Anslyn<sup>16</sup> benzer tepkimeleri oluşturduğunu ortaya koydular. Bu da bizim önermiş olduğumuz mekanizmayı desteklemektedir.

### 3. Tiyofen türevlerinde HOMO-LUMO enerji seviye farklarının hesaplanması

Yukarıda bahsedildiği gibi, tiyofen türevleri organik güneş pillerinin oluşturulmasında önemli bir yere sahiptirler. Bu pillerde kullanılan organik bileşiklerde aranan en önemli özelliklerden birisi en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO) enerjileri arasındaki farktır. Bileşiklerin düşük LUMO enerji seviyelerine sahip olmaları yüksek elektron afinitesini dolayısıyla da elektron transferini kolaylaştırmaktadır. Tiyofen halkasına bağlı elektron çeken süstitüentlerin LUMO enerji seviyesini düşürdüğü bilinmektedir. Sentezlemiş olduğumuz **14** nolu bileşiklerin tümünde elektron çekici olarak karbonil grupları bulunmaktadır. Bu bileşiklerin HOMO ve LUMO enerji seviyeleri B3LYP/6-311+G(d,p) kullanılarak hesaplandı.<sup>17,18</sup> Hesaplanan enerji seviyeleri Tablo 2’de verilmiştir. Benzen halkasına bir nitro grubunun bağlı olduğu bileşik **14i**’de HOMO-LUMO enerji farkı en düşüktür (3.49 eV). Bu da bu bileşiğin kolay elektron alıcı olabileceğini göstermektedir. Diğer yandan, tiyofen halkası ile bir konjügasyonu olmayan *n*-Bu grubunun bağlı olduğu **14b** bileşiği ise beklenildiği gibi en yüksek HOMO-LUMO (5.04 eV) enerji farkına sahiptir.

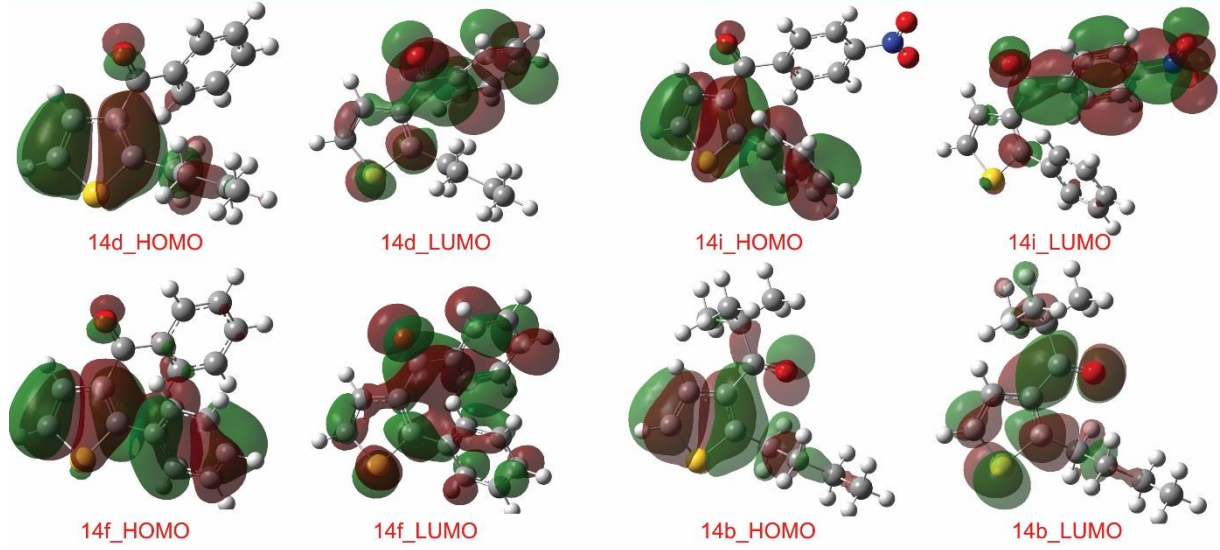
**Tablo 2:** Tiyofen türevlerinin HOMO-LUMO enerji farkları

Bileşik	<b>14i</b>	<b>14j</b>	<b>14m</b>	<b>14k</b>	<b>14l</b>	<b>14h</b>	<b>14f</b>
HOMO-LUMO enerji farkı (eV)	3.49	4.04	4.16	4.31	4.34	4.34	4.42

Bileşik	<b>14d</b>	<b>14e</b>	<b>14g</b>	<b>14a</b>	<b>14c</b>	<b>15</b>	<b>14b</b>
HOMO-LUMO enerji farkı (eV)	4.60	4.61	4.64	4.89	4.89	5.0	5.04

Bazı türevlerin HOMO ve LUMO orbitalleri Şeki1’de gösterilmiştir. **14i** nolu bileşiğin HOMO orbitali benzen ve tiyofen halkası üzerinde daha çok lokalize olurken karbonil üzerinde görülmemektedir. Aynı molekülün LUMO’su ise nitrobenzen grubu üzerine dağılmıştır. Bu da HOMO ile LUMO arasındaki enerji farkını düşürmektedir. Diğer taraftan

**14f** nolu bileşiğin LUMO orbitali tüm molekül üzerine dağılmıştır. Benzen halkasına bağlı güçlü elektron çekici grupların olduğu moleküller HOMO-LUMO enerji seviyeleri arasındaki farkı bayağı düşürmektedir. Ayrıca tiyofen halkasına bağlı alkil grupların bu enerji farkına çok etkili olmadıkları gözlemlendi. Bu da konjügasyonun olmadığından kaynaklanmaktadır.



**Şekil 1:** Bazı tiyofen türevleri için HOMO ve LUMO orbitalleri

Sonuç olarak, bu proje kapsamında 2,3-disübstitüe tiyofen türevlerini elde etmek için kısa bir sentetik yöntem geliştirildi. Metal içermeyen koşullar altında sentezlenen bileşikler fotovoltaik piller için kullanılabilir. Bu yöntemin uygulanması ile moleküle üçlü bağları takabileceği sentezler geliştirilebilecektir.

## 4. Deneyleler

**4.1. Keto alkin türevlerinin sentezi için genel prosedür.** PdCl<sub>2</sub> (%2 mol), PPh<sub>3</sub> (%4 mol) ve CuI (%4 mol) azot atmosfer altında kuru THF (10 mL) içerisinde 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra üzerine kuru NEt<sub>3</sub> (1 mol eşdeğer), açıl klorür (1 mol eşdeğer) ve asetilen (1.2 mol eşdeğer) ilave edildi. Bu karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı ve THF uçuruldu. Karışıma EtOAc (50 mL) ve su (20 mL) ilave edildikten sonra ekstrakte edildi. Su fazı EtOAc (3 × 40 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldı, birleştirilen organik fazlar MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün hekzan/EtOAc ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

**4.2. 1-(4-Metilfenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (12h)**<sup>19</sup> Elde edilen 1.72 g ham ürün hekzan ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Açık kahverengi 1-(4-metilfenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (**12h**) katı olarak elde edildi e.n. 68–70 °C (1.32 g, %92). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (bd, *J* = 8.1 Hz, 2H, benzen), 7.61 (bdd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H, benzen), 7.40 (tt, *J* = 7.5, 1.4

Hz, 1H, benzen), 7.37 – 7.33 (m, 2H, benzen), 7.25 (bd,  $J = 7.9$  Hz, 2H, benzen), 2.37 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.3, 144.9, 134.3, 132.7, 130.4, 129.8, 129.1, 128.4, 119.9, 92.2, 86.8, 21.5.

**4.3. 1-(4-Nitrofenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (12i).**<sup>20</sup> Elde edilen 1.55 g ham ürün gradiyent yöntemi ile hekzan kolon kromatografisinde başlanıp polarite hekzan/EtOAc (50:1) artırılarak saflaştırıldı. Açık sarı 1-(4-nitrofenil)-3-fenilprop-2-in-1-on (**12i**) kristal olarak elde edildi, e.n. 162–163 °C (0.99 g, %73).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (bs, 4H, benzen), 7.73 – 7.71 (m, 2H, benzen), 7.55 (tt,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, benzen), 7.49 – 7.45 (m, 2H, benzen).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.8, 150.9, 141.0, 133.3, 131.4, 130.4, 128.8, 123.8, 119.4, 95.4, 86.5.

**4.4. 1-(Furan-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (12k).**<sup>21</sup> Elde edilen 1.71 g ham ürün gradiyent yöntemi ile hekzan kolon kromatografisinde başlanıp polarite hekzan/EtOAc (50:1) ve (10:1) artırılarak saflaştırıldı. Turuncu 1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (**12k**) katı olarak elde edildi, e.n. 52–54 °C (1.48 g, %98).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (dd,  $J = 1.7, 0.8$  Hz, 1H, furan), 7.65 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 2H, benzen), 7.49 (tt,  $J=7.3, 1.2$  Hz, 1H, benzen), 7.45 – 7.40 (m, 3H, benzen + furan), 6.62 (dd,  $J = 3.5, 1.7$  Hz, 1H furan).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7, 135.1, 148.0, 133.0, 130.8, 128.6, 120.9, 119.8, 112.6, 91.8, 86.1.

**4.5. 3-Fenil-1-(tiyofen-2-il)prop-2-in-1-on (12m).**<sup>21</sup> Elde edilen 0.79 g ham ürün hekzan/EtOAc (50:1) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Sarı 3-fenil-1-(tiyofen-2-il)prop-2-in-1-on (**12m**) katı olarak elde edildi, e.n. 55-56 °C (0.41 g, %56).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.0 (dd,  $J = 1.0, 3.8$  Hz, 1H, tiyofen), 7.72 (dd,  $J = 1.0, 4.9$  Hz, 1H, tiyofen), 7.66 - 7.64 (m, 2H, benzen), 7.48 (tt,  $J = 1.3, 7.4$  Hz, 1H, benzen), 7.42-7.39 (m, 2H, benzen), 7.1 (dd,  $J = 4.0, 4.9$  Hz, 1H, tiyofen).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 144.8, 135.2, 135.0, 132.9, 130.8, 128.6, 128.3, 119.8, 91.7, 86.4.

**4.6. 2,2-Dimetilnon-4-in-3-on (12b).**<sup>22</sup> Elde edilen 1.18 g ham ürün hekzan/EtOAc (99:1) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Kahverengi 2,2-dimetilnon-4-in-3-on (**12b**) sıvı olarak elde edildi (0.53 g, %35).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.33 (t,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ , 2H), 1.51 (quintet,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ , 2H), 1.39 (sextet,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ , 2H), 1.12 (s,  $-(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.87 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.0, 95.3, 78.6, 44.3, 29.6, 25.8, 21.7, 18.4, 13.2.

**4.7. 1-(4-Metilfenil)hept-2-in-1-on (12g).**<sup>23</sup> Elde edilen 1.59 g ham ürün hekzan/EtOAc (50:1) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Kahverengi 1-(4-metilfenil)hept-2-in-1-on (**12g**) sıvı olarak elde edildi (1.26 g, %82).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, benzen), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, benzen), 2.49 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.41



(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.66 (quintet,  $J = 7.1$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.49 (sextet,  $J = 7.7$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 0.9 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.8, 144.8, 134.6, 129.6, 129.1, 96.2, 79.7, 29.8, 22.0, 21.7, 18.8, 13.4.

**4.8. 4,4-Dimetil-1-fenilpent-1-in-3-on (12c).**<sup>24</sup> Sarı sıvı olarak elde edildi (217 mg, %82). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.56 (bd,  $J = 6.9$  Hz, 2H, benzen), 7.43 (bt,  $J = 7.4$  Hz, 1H, benzen), 7.36 (bt,  $J = 7.4$ , 2H, benzen), 1.19 (s, 9H, -(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  194.3, 133.0, 130.6, 128.7, 120.3, 92.3, 86.1, 44.9, 26.2.

**4.9. 1,3-Difenilprop-2-in-1-on (12f).**<sup>25</sup> Sarı sıvı olarak elde edildi (247 mg, %85). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23 (bd,  $J = 7.1$  Hz, 2H, benzene), 7.72 – 7.67 (m, 1H, benzen), 7.64 (bt,  $J = 7.4$  Hz, 2H, benzen), 7.55 – 7.53 (m, 2H, benzen), 7.51 – 7.46 (m, 1H, benzen), 7.43 (bt,  $J = 7.3$  Hz, 2H, benzen). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.1, 136.9, 134.2, 133.2, 130.9, 129.7, 128.8, 128.7, 120.2, 93.2, 87.0.

**4.10. 1-(Naftalin-2-il)-3-fenilprop-2-in-1-on (12j).**<sup>26</sup> Sarı katı, e.n. 91–93 °C. (268 mg, %74). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.21 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.89 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.74 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.0, 136.2, 134.4, 133.1, 132.7, 132.4, 130.9, 129.9, 129.1, 128.8, 128.6, 128.0, 127.0, 124.0, 120.2, 93.1, 87.1.

**4.11. 1-Fenilhept-2-in-1-on (12d).**<sup>24</sup> Sarı sıvı olarak elde edildi (206 mg, %78). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14 (bd,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.59 (bt,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.47 (bt,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.50 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.66 (quintet,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.51 (sextet,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.4, 137.1, 134.0, 129.7, 128.6, 97.0, 79.8, 30.0, 22.2, 19.0, 13.6.

**4.12. 1-fenil-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-on (12e).**<sup>27</sup> Sarı sıvı olarak elde edildi (450 mg, %70). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, benzen), 7.44 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, benzen), 7.32 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, benzen), – 0.15 (s, 9H, –Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.8, 136.6, 134.3, 129.8, 128.7, 101.0, 100.7, –0.6.

**4.13. Keto alkin türevlerinin sentezi için genel prosedür.** AlCl<sub>3</sub> (0.6 mol eşdeğer) kuru kloroform (10 mL) içinde çözüldü. Sonra üzerine kuru CHCl<sub>3</sub> (10 mL) içerisinde hazırlanmış trimetil(feniletinil)silan (1 mol eşdeğer) ve açıl klorür (1 mol eşdeğer) damlatma hunisi ile ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek tamamlandı. Karışıma su eklenerek ekstrakte edildi. Su fazı CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 40 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldı, birleştirilen organik fazlar MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün hekzan/EtOAc ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

**4.14. 3-Fenil-1-(1*H*-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (12I).** Elde edilen 0.59 g ham ürün gradiyent yöntemi ile hekzan/EtOAc (10:1) kolon kromatografisinde başlanıp polarite hekzan/EtOAc (5:1) artırılarak saflaştırıldı. Beyaz 3-fenil-1-(1*H*-pirol-2-il)prop-2-in-1-on (**12I**) katı olarak elde edildi, e.n. 154.6-155.8 °C (0.34 g, %30). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.68 (bs, 1H, -NH-), 7.66 (m, 2H, benzen), 7.48 (tt, *J* = 7.4, 1,4 Hz, 1H, benzen), 7.43 (m, 2H, benzen), 7.23 (ddd, *J* = 3.8, 2.3, 1.4 Hz, 1H, pirol), 7.13 (dt, *J* = 2.7, 1.4 Hz, 1H, pirol), 6.36 (dt, *J* = 3.9, 2.4 Hz, 1H, pirol). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.5, 133.5, 132.9, 130.4, 128.3, 126.7, 120.6, 120.4, 111.5, 90.7, 86.6. **IR** (ATR) 3255, 2206, 1599, 1587, 1397, 1134, 1105, 1049, 1028. **HRMS** (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 195.0684, bulunan: 196.0767.

**4.15. 4-Fenilbüt-3-in-2-on (12a).**<sup>28</sup> Elde edilen 1.62 g ham ürün hekzan/EtOAc (10:1) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Sarı 4-fenilbüt-3-in-2-on(**12a**) sıvı olarak elde edildi (0.71 g, %45). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 – 7.51 (m, 2H, benzen), 7.43 – 7.39 (m, 1H, benzen), 7.35 – 7.31 (m, 2H, benzen), 2.40 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.1, 132.7, 130.5, 128.4, 119.6, 89.9, 88.0, 32.4.

**4.16. 2,3-Disübstitüe tiyofen türevlerinin sentezlenmesi için genel prosedür.** Ketoalkin (1 mol eşdeğer) DMF (1 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine 2,5-dihidroksi-1,4-ditiyan (0.5 mol eşdeğer) ve kuru NEt<sub>3</sub> (1 mol eşdeğer) ilave edilerek 15 dakika - 2 saat aralığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonuçlandırıldı. Karşıma EtOAc (30 mL) ve seyreltik HCl çözeltisi (15 mL su + 5 mL HCl) ilave edildikten sonra ekstrakte edildi. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. İTK'nın su çıkışının tamamlanmadığını gösterdiği durumlarda seyreltik HCl ve EtOAc eklenerek 18 saat karıştırıldı. Karışım ekstrakte edildi. Su fazı EtOAc (3 × 40 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldı, birleştirilen organik fazlar MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

**4.17. (4-Metilfenil)(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14h).** Elde edilen 0.69 g ham ürün hekzan/EtOAc (95:5) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Açık sarı (4-metilfenil)(2-feniltiyofen-3-il)metanon(**14h**) kristal olarak elde edildi, e.n. 116,7-118.4 °C (0.49 g, %90), e.n. 117–118 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 – 7.55 (m, AA'BB', 2H, benzen), 7.26 – 7.23 (m, 2H, benzen), 7.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, tiyofen), 7.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, tiyofen), 7.14 – 7.10 (m, 3H, benzen), 6.99 – 6.97 (m, AA'BB', 2H, benzen). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.8, 146.9, 143.6, 136.8, 134.9, 133.1, 130.0, 129.9, 129.0, 128.8, 128.4, 128.1, 124.3, 21.5. **IR** (ATR) 3093, 1650, 1599, 1487, 1280. **HRMS** C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 279.08381; bulunan: 279.08512.

**4.18. (4-Nitrofenil)(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14i).** Elde edilen 0.50 g ham ürün hekzan/EtOAc (95:5) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Açık sarı (4-nitrofenil)(2-

feniltiyofen-3-il)methanon (**14i**) kristal olarak elde edildi, e.n. 111.6-113.4 °C (0.37 g, %75), e.n. 111–113 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07–8.05 (m, AA'BB', 2H, benzen), 7.81 – 7.78 (m, AA'BB', 2H, benzen), 7.3 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.4 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.27 – 7.24 (m, 2H, benzen), 7.20 – 7.16 (m, 3H, benzen). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.8, 149.6, 149.5, 142.6, 135.7, 132.6, 130.5, 130.1, 129.4, 128.8, 128.5, 125.2, 123.1. IR (ATR) 3150, 1657, 1516, 1343, 1277. HRMS C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan 310.05642; bulunan: 310.05758.

**4.19. Furan-2-il(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14k).** Elde edilen 0.73 g ham ürün hekzan/EtOAc (95:5) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Renksiz furan-2-il(2-feniltiyofen-3-il)methanon (**14k**) kristal olarak elde edildi, e.n. 89–91 °C (0.54 g, %89). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (dd, *J* = 0.9, 1.6 Hz, 1H, furan), 7.33 – 7.31 (m, 2H, benzen), 7.30 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.23 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.21 – 7.17 (m, 3H, benzen), 6.86 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, furan), 6.28 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H, furan). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.6, 151.9, 147.4, 146.5, 135.1, 132.7, 129.1, 128.5, 128.0, 127.8, 124.3, 120.0, 111.8. IR (ATR) 3120, 1634, 1470, 1430, 1210, 1180. HRMS: m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>S için hesaplanan: 255.04743; bulunan: 255.04831.

**4.20. (2-Feniltiyofen-3-il)(tiyofen-2-il)metanon (14m)** Elde edilen 0.45 g ham ürün hekzan kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Açık sarı (2-feniltiyofen-3-il)(tiyofen-2-il)methanon (**14m**) katı olarak elde edildi, e.n. 81-83 °C (0.33 g, %70). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 – 7.54 (m, 1H, tiyofen), 7.44 – 7.42 (m, 2H, benzen), 7.42 – 7.38 (m, 1H, tiyofen), 7.32 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.32 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.28 – 7.24 (m, 3H, benzen), 6.94 – 6.90 (m, 1H, tiyofen). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.7, 146.5, 144.2, 136.2, 134.9, 134.3, 132.9, 129.4, 128.8, 128.4, 128.1, 127.7, 124.6. IR (ATR) 2988, 1650, 1408, 1050. HRMS C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 271.02458; bulunan: 271.02555.

**4.21. 1-(2-Bütiltiyofen-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-on (14b).** Elde edilen 0.24 g ham ürün hekzan/EtOAc (10:1) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Açık kahverengi 1-(2-bütiltiyofen-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-on (**14b**) sıvı olarak elde edildi (0.21 g, %87). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 2.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.63 (quintet, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.36 (septet, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.27 (s, 9H, -(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.0, 152.0, 135.5, 126.7, 120.9, 44.4, 34.0, 29.1, 27.5, 22.4, 13.8. IR (ATR) 2957, 1667, 1410, 1320, 1230, 1195. HRMS C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 225.13076; bulunan: 225.13086.

**4.22. (2-Bütiltiyofen-3-il)(4-metilfenil)metanon (14g).** Elde edilen 1.59 g ham ürün hekzan/EtOAc (50:1) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Sarı (2-bütiltiyofen-3-il)(4-

metilfenil)metanon (**14g**) sıvı olarak elde edildi (1.26 g, %82). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, benzen), 7.26 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, benzen), 7.07 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H, tiyofen), 7.07 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H, tiyofen), 3.04 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.43 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.68 (quintet,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.38 (sextet,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 0.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.0, 153.5, 143.2, 136.5, 136.0, 129.7, 129.7, 128.9, 121.1, 34.1, 28.9, 22.4, 21.6, 13.7. **IR** (ATR) 2956, 1647, 1605, 1517, 1437. **HRMS** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 259.11511; bulunan: 259.11584.

**4.23. 1-(2-Feniltiyofen-3-il)etanon (14a).** Elde edilen 0.29 g ham ürün hekzan/EtOAc (10:1) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Sarı 1-(2-feniltiyofen-3-il)ethanon (**14a**) viskoz sıvı olarak elde edildi (0.21 g, %75). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 – 7.30 (m, 5H, benzen), 7.44 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.24 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 2.20 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  194.9, 149.3, 140.0, 133.4, 129.6, 129.0, 128.7, 128.3, 124.1, 29.7. **IR** (ATR) 3110, 2920, 1652, 1470, 1420, 1267. **HRMS** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 203.05251; bulunan: 203.05272.

**4.24. (2-Feniltiyofen-3-il)(1*H*-pirol-2-il)metanon (14I).** Elde edilen 0.20 g ham ürün hekzan/EtOAc (10:1) kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Renksiz (2-feniltiyofen-3-il)(1*H*-pirol-2-il)metanon (**14I**) katı olarak elde edildi, e.n. 133.3-135.2 °C (0.10 g, %83). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.08 (bs, -NH), 7.49 – 7.46 (m, 2H, benzen), 7.37 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.32 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.34 – 7.26 (m, 3H, benzen), 6.95 (dt,  $J$  = 2.5, 1.3 Hz, 1H, pirol), 6.67 (ddd,  $J$  = 3.8, 2.5, 1.3 Hz, 1H, pirol), 6.18 (dt,  $J$  = 3.8, 2.5 Hz, 1H, pirol). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  181.2, 146.6, 136.4, 133.5, 132.1, 129.9, 129.1, 128.4, 128.1, 125.8, 124.3, 120.1, 110.8. **IR** (ATR) 3270, 3110, 2950, 1705, 1599, 1472, 1422, 1152, 1043. **HRMS** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 254.06341; bulunan: 254.06458.

**4.25. 2,2-Dimetil-1-(2-feniltiyofen-3-il)propan-1-on (14c).** Sarı sıvı olarak elde edildi (96 mg, %79). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43 – 7.39 (m, 2H, benzen), 7.39 – 7.31 (m, 3H, benzen), 7.28 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.02 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 1.07 (s, 9H, - (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  211.5, 142.3, 137.8, 134.1, 128.9, 128.8, 128.3, 127.2, 124.7, 45.4, 27.0. **IR** (ATR) 2966, 2868, 1684, 1272, 1047, 1006, 867, 722, 695, 665. **HRMS** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 245.0995; bulunan: 245.1058.

**4.26. Fenil(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14f).** Kahverengi sıvı olarak elde edildi (120 mg, %91). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 (bd,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, benzen), 7.34 (bt,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, benzen), 7.27 – 7.23 (m, 2H, benzen), 7.25 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.21 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, tiyofen), 7.21 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, benzen), 7.15 – 7.09 (m, 4H, benzen). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  193.1, 147.8, 137.6, 136.6, 133.1, 132.8, 130.2, 129.9, 129.2, 128.4,

128.3, 128.2, 124.6. **IR** (ATR) 1650, 1596, 1276, 858, 761, 691, 674. **HRMS**:  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{17}H_{13}OS$  için hesaplanan: 265.0682; bulunan: 265.0684.

**4.27. 2-Naftil(2-feniltiyofen-3-il)metanon (14j)**. Kahverengi sıvı olarak elde edildi (139 mg, %89). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 3H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, tiyofen) 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.34 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, tiyofen), 7.21 – 7.09 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  193.1, 147.7, 136.9, 135.5, 135.0, 133.3, 132.5, 132.3, 130.3, 129.6, 129.2, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 127.8, 126.7, 125.2, 124.7. **IR** (ATR) 1650, 1624, 1371, 1283, 1122, 755, 727, 693. **HRMS**  $C_{21}H_{15}OS$   $[M+H]^+$  için hesaplanan: 315.0838; bulunan: 315.0844.

**4.28. (2-Bütiltiyofen-3-il)(fenil)metanon (14d)**. Sarı sıvı olarak elde edildi (111 mg, %91). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.79 (bd,  $J = 8.4, 2H$ , benzen), 7.56 (bt,  $J = 7.4$  Hz, 1H, benzen), 7.46 (bt,  $J = 7.5$  Hz, 2H, benzen), 7.10 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, tiyofen), 7.08 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, tiyofen), 3.07 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $-CH_2-$ ), 1.69 (quintet,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $-CH_2-$ ), 1.38 (sextet,  $J = 7.4$ , Hz, 2H,  $-CH_2-$ ), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $-CH_3$ ). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  192.3, 139.4, 135.8, 132.5, 130.0, 129.6, 128.4, 121.3, 34.2, 31.0, 29.1, 22.5, 13.9. **IR** (ATR) 2956, 2927, 1649, 1514, 1444, 1266, 853, 694, 670. **HRMS**  $C_{15}H_{17}OS$   $[M+H]^+$  için hesaplanan: 245.1011; bulunan: 245.0995.

**4.29. Fenil(tiyofen-3-il)metanon (15)**. Açık kahverengi sıvı olarak elde edildi (7 mg, %8). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.93 (dd,  $J = 2.9, J = 1.2$  Hz, tiyofen), 7.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J = 5.0, J = 1.1$  Hz, tiyofen), 7.57 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, benzen), 7.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, benzen), 7.38 (dd,  $J = 5.1, J = 2.9$  Hz, 1H, tiyofen). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  190.1, 141.4, 138.7, 134.1, 132.4, 129.5, 128.7, 128.5, 126.3.

**4.30. Fenil (2-(trimetilsilil)tiyofen-3-il)metanon (14e)**. Kahverengi sıvı olarak elde edildi (104 mg, %80). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, benzen), 7.58 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, benzen), 7.53 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, tiyofen), 7.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, benzen), 7.37 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, tiyofen), 0.39 (s, 9H,  $Si(CH_3)_3$ ). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  192.1, 150.0, 146.8, 139.3, 132.4, 131.9, 129.7, 129.5, 128.4, 0.0. **IR** (ATR) 2952, 1650, 1393, 1247, 1017, 837, 709, 694, 619.

## 5. Kaynaklar

1. (a) Huang, H.; Li, H.; Yang, S.; Chreifi, G.; Martasek, P.; Roman, L. J.; Meyskens, F. L.; Poulos, T. L.; Silverman, R. B.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 686-700. (b) Min, J.; Wang, P.;



TÜBİTAK

- Srinivasan, S.; Nwachukwu, J. C.; Guo, P.; Huang, M.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A.; Nettles, K. W.; Zhou, H-Bing.; *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3346-3366. (c) Duan, H.; Takaishi, Y.; Tori, M.; Takaoka, S.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Kodzhimatov, K.; Ashurmetov, O.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1667-1669. (d) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T.; *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 7921-7923. (e) Gao, Y.; Wu, W-Lian; Ye, B.; Zhou, R.; Wu, Y-Lin; *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 893-896.
- Lednicer, D. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis* **6**. **1999**, New York: Wiley
  - Rost, C.; Karg S.; Riess, W.; Loi, M. A.; Murgia, M.; Kuccini, M.; *Appl. Phys. Lett.* **2004**, *85*, 1613.
  - Novak, P.; Muller, K.; Santhanam, K. S. V.; Haas O. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 207.
  - Barbarella, G.; Melucci M.; Sotgiu, G. *Adv. Mat.* **2005**, *17*.
  - Roncali, J.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 711.
  - Nazeeruddin, M. K.; Pechy, P.; Renouard, T.; Zakeeruddin, S. M.; Humphry-Baker, R.; Comte, P.; Liska, P.; Cevey, L.; Costa, E.; Shklover, V.; Spiccia, L.; Deacon, G. B.; Bignozzi, C. A.; Grätzel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1613-xxxx.
  - (a) Ma, L.; Yuan, L.; Xu, C.; Li, G.; Tao, M.; Zhang, W. *Synthesis* **2013**, *45*, 45-52 and references therein. (b) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277-5288.
  - (a) Teiber, M.; Giebeler, S.; Lessing, T.; Müller, T. J. *J. Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 3541. (b) Wen, L.-R.; He, T.; Lan, M.-C.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10617. (c) Fang, G.; Li, J.; Wang, Y.; Gou, M.; Liu, Q.; Li, X.; Bi, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4126; (d) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7640; (e) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Veltri, L.; Maltese, V.; Salerno, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9905; (f) Liang, F.; Li, D.; Zhang, L.; Gao, J.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4845. (g) Alzeer, J.; Chollet, J.; Heinze-Krauss, I.; Hubschwerlen, C.; Matile, H.; Ridley, R. G.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 560; (h) Bartolo, G.; Giuseppe, S.; Alessia, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 351.
  - (a) Ergun, M.; Dengiz, C.; Ozer, M. S.; Sahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron* **2014**, *35*, 5993–5998. (b) Ozer, M. S.; Koza, G.; Sahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6553–6556. (c) Koza, G. Keskin, S.; Ozer, M. S.; Cengiz, B.; Sahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 395–409. (d) Koza, G.; Balci, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8679-8684. (e) Thomas, K. R. J.; Hsu, Y.-C.; Lin, J. T.; Lee, K.-M.; Ho, K.-C.; Lai, C.-H.; Cheng, Y.-M.; Chou, P.-T. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1830–1840. (f) Devarie-Baez, N. O.; Shuhler, B. J.;

- Wang, H.; Xian, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4655–4658. (g) Pereira, R.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. **2001**, *57*, 7871–7881. (h) Carpenter, A. J.; Chadwick, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1777–1780. (i) De Jong, R. L. P.; Brandsma, L. *J. Organometal. Chem.* **1982**, *238*, C17–C20. (j) Obrecht, D.; Gerber, F.; Sprenger, D.; Masquelin, T. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 531–537.
- O'Connor, C. J.; Roydhouse, M. D.; Przybyz, A. M.; Wall, M. D.; Southern, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2534.
  - Shi, W.; Wan, L.; Hu, Y.; Sun, S.; Li, W.; Peng, Y.; Wu, M.; Guo, H.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2083–2085.
  - Bobbio, C.; Corsi, C.; Andre, S.; Jeanmart, M.; Wenderborn, S. V. U.S. Patent 2013/0210836, **2013**.; (b) Lee, S.; Gliedt, M.; Anderson, R. U.S. Patent 2007/0244162, **2007**.
  - (a) Chinchilla R.; Najera C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. (b) Sonogashira K.; Tohda Y.; Hagihara N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (c) Caporale A.; Tartaglia S.; Castellin A.; de Lucchi O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 384.
  - Balci, M. in *Basic <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR Spectroscopy*, Elsevier, 2005.
  - Joshi, G.; Anslyn, E. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4714-4717.
  - Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
  - (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.; (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.; (c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
  - Wang, Y.; Liu, J.; Xia, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1587-1591.
  - Keivanloo, A.; Bakherad, M.; Bahramian, B.; Baratnia, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1498-1502.



21. Chen, J.-Y.; Lin, T.-C.; Chen, S.-C.; Chen, A.-J.; Mou, C.-Y.; Tsai, F.-Y. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10134-10141.
22. Rooke, D. A.; F, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11926-11928.
23. Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6097-6100.
24. Sun, W.; Wang, Y.; Wu, X.; Yao, X. *Green Chem.* **2013**, 15, 2356-2360.
25. Roy, S.; Davydova M. P.; Pal R.; Gilmore, K.; Tolstikov G. A.; Vasilevsky, S. F; Alabugin I. V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7482-7490
26. (a) Roy, S.; Davydova M. P.; Pal R.; Gilmore, K.; Tolstikov G. A.; Vasilevsky, S. F; Alabugin I. V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7482-7490; (b) Blay, G.; Cardona, L.; Fernandez, I.; Pedro J. R. *Synthesis* **2007**, 21, 3329-3332.
27. Friscourt, F.; Boons, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4936-4939.
28. (a) Marko, I. E.; Southern, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3368-3370; (b) Dos, S.; Alcindo, A.; Castelani, P.; Bassora, B. K.; Fogo J.; Jose C.; Costa, C. E.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9173-9179

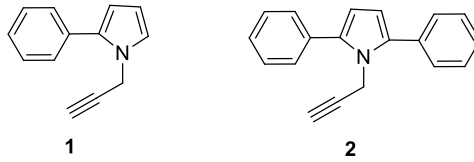


## XII. BÖLÜM

### 2-Fenil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol ile Yapılan Siklizasyon Tepkimeleri

#### 1. Giriş

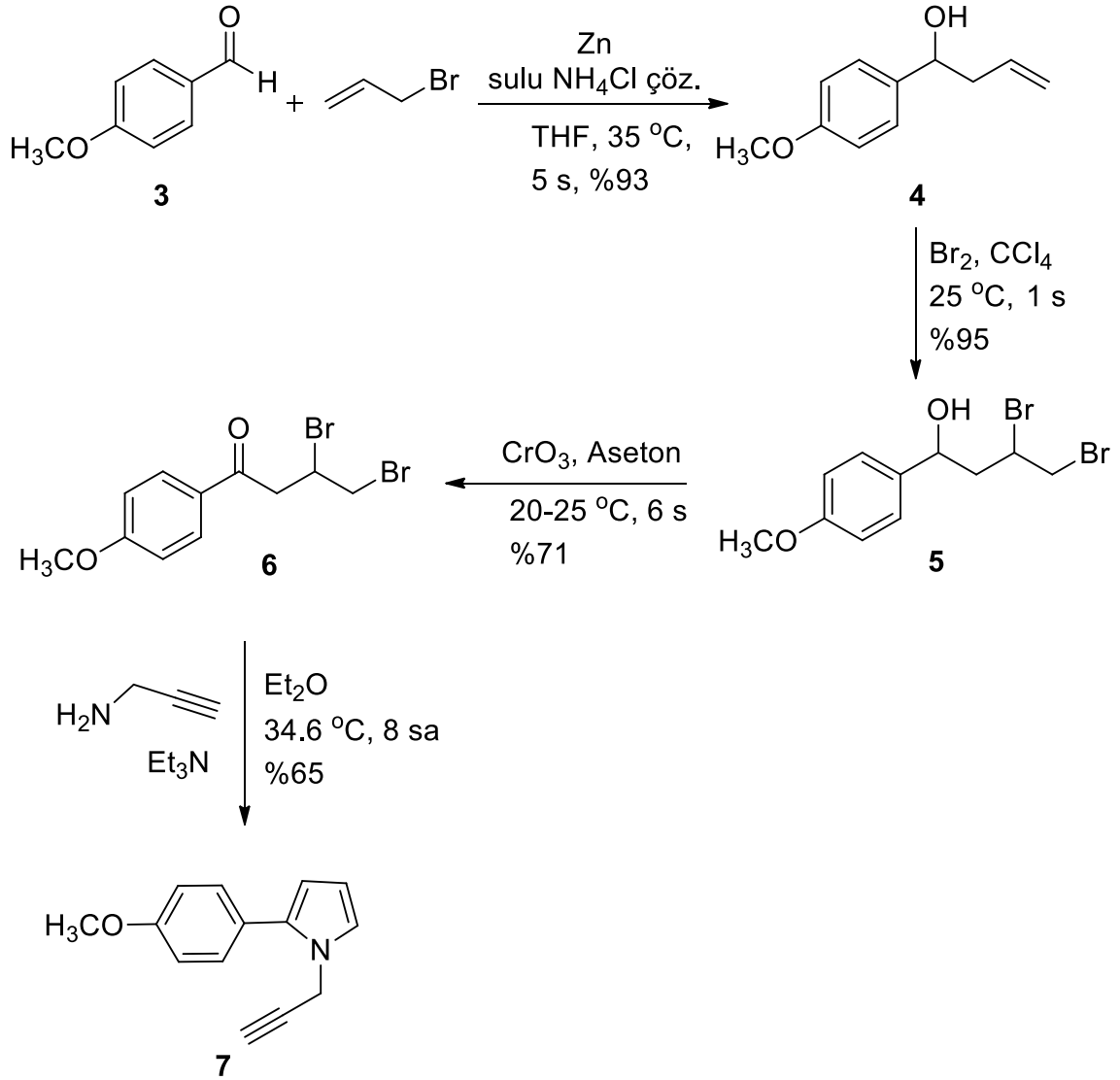
Bu proje kapsamında çalışmalarımızın bir kısmını yapıları aşağıda verilen moleküller üzerinden sürdürmeye çalıştık.



Genel olarak fenil halkası ile yapılan siklizasyonlar her zaman arzu edilen sonuçları vermemektedir. Gerek **1** ve gerekse **2** nolu bileşiklerle çeşitli altın katalizörleri kullanılarak siklizasyon denemeleri yapıldı. Ancak çalışmaların hiçbirinde arzu edilen siklizasyon ürünleri elde edilemedi. Hatta siklizasyonlar  $I_2$  ile de gerçekleştirilmeye çalışıldı. Ancak tüm denemelerde bir ürün elde edilemedi. Bazı ortamda yapılan çalışmalarda alkin grubunun allene izomerize olduğu gözlemlendi. Fenil grubunun allene atak yapabilmesi için aromatik halkanın elektronca zengin olması gerekmektedir. Aromatik halkada elektron yoğunluğunu artırmak için halkaya elektron verici grupları bağlayarak siklizasyon denemeleri yapılmaya karar verildi.

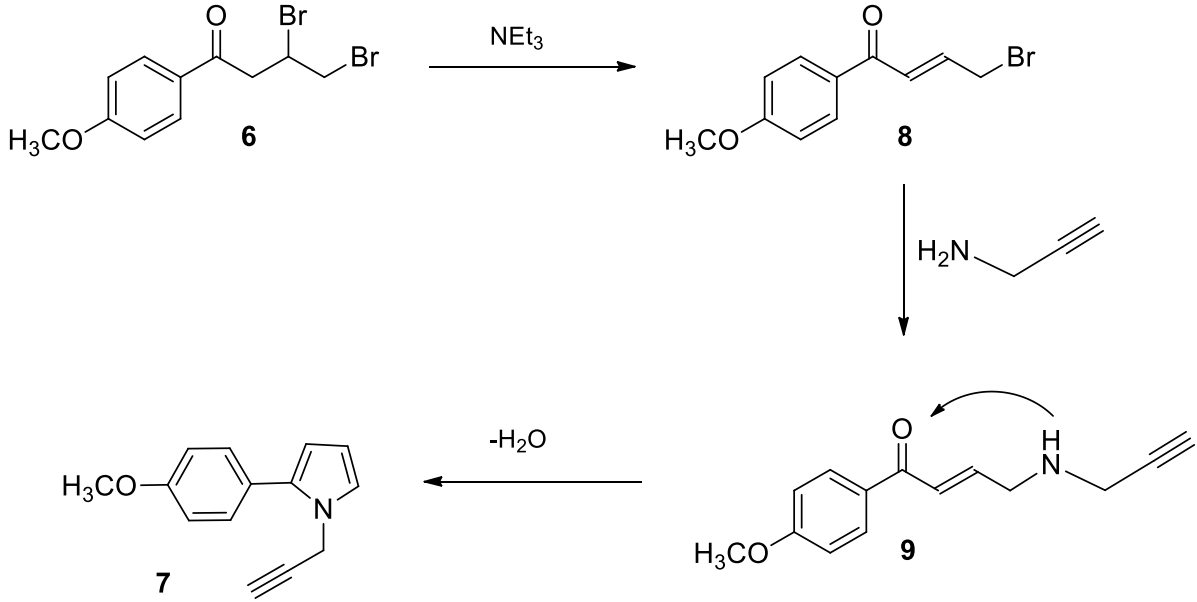
#### 2. Yapılan Çalışmalar

Öncelikle **3** nolu bileşiğin sentezlenmesine karar verildi ve bu bileşik ile siklizasyon denemeleri yapıldı. 4-Metoksibenzaldehit'in (**3**) alil bromür ile Barbier tipi reaksiyonu sonucunda **4** numaralı bileşik elde edildi. Bileşik **4**'ün  $CCl_4$  içerisinde oda sıcaklığında brominasyonu sonucu diastereomer karışımı **5** oluştu. Karışım herhangi bir ayırım işlemine tabi tutulmadan doğrudan ilgili keton **6**'ya yükseltildi ve **6** nolu bileşik dietiler içerisinde trietilamin ve propargilamin ile tepkimeye sokuldu. Tepkime sonucunda hedef bileşiğimiz **7** sentezlendi.



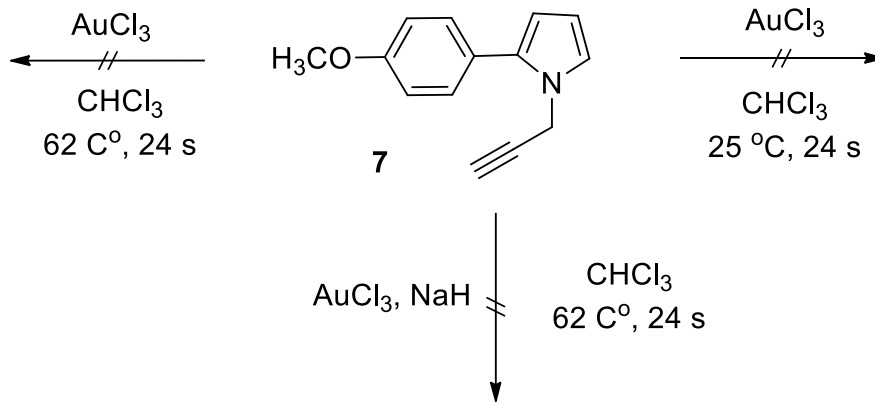
**Şema 1.** Başlangıç bileşiği 7'nin sentezi

Bu tepkime esnasında ilk aşamada trietilamin ile 5 nolu bileşikten bir mol HBr eliminasyonu sonucunda araürün olarak  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği 8 oluşmaktadır. Oluşan bu araürüne propargil grubu nükleofilik olarak katılmakta ve daha sonra halka siklizasyonu 9 nolu bileşik üzerinden gerçekleşmektedir (Şema 2).



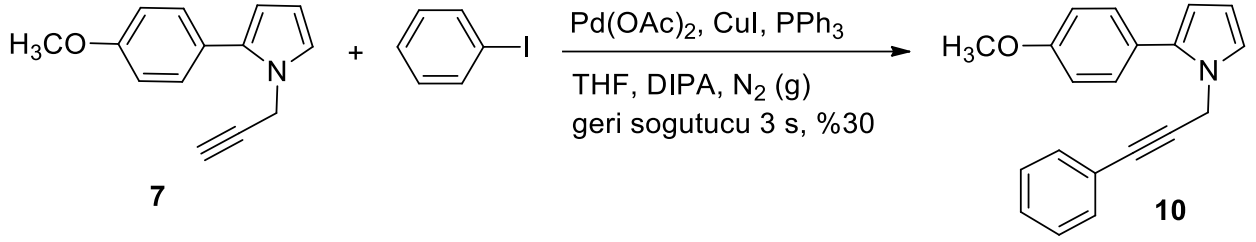
**Şema 2.** Çıkış bileşiği 7'nin oluşum mekanizması

Bileşik 7'nin sentezinden sonra  $\text{AuCl}_3$  katalizörlüğünde siklizasyon reaksiyonları denendi. Tepkime oda sıcaklığında ve kloroform içerisinde geri soğutucu altında yapıldı, herhangi bir siklizasyon ürününe rastlanmadı (Şema 3).  $\text{NaH}$  eşliğinde yapılan tepkimede ise amaç, alkinin önce allene izomerizasyonunu sağlayarak allen merkez karbon atomunun elektrofilik özelliğini artırmak idi. Ancak bu reaksiyon esnasında da herhangi bir siklizasyon ürünü elde edilemedi.



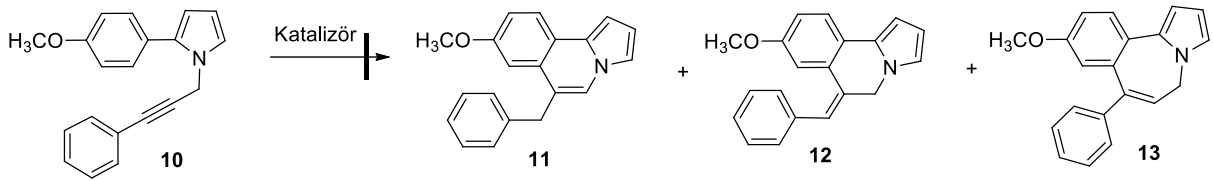
**Şema 3.** Alkin 7 ile çeşitli koşullarda siklizasyon denemeleri

Benzen halkasına metoksil grubunun bağlanması sonucunda siklizasyon tepkimelerinin gerçekleşmemesi, bizi alkin grubunu daha aktif hale getirecek yollara sevk etti. Bunun için alkin grubu ile konjüge olabilecek bir benzen halkasını alkin grubuna bağlamak için 7 nolu bileşik iyodobenzen ile Sonogashira kenetlenme reaksiyonuna tabi tutuldu ve 10 nolu bileşik %30 verimle sentezlendi. Verim artırma denemeleri bir taraftan devam etmektedir. (Şema 4)



**Şema 4.** 10 nolu bileşiğin Sonogashira tepkimesi ile sentezi

Bileşik 10'nun sentezinden sonra çeşitli katalizörlerle siklizasyon reaksiyonları denendi. Bu reaksiyonların sonucunda da aşağıda yapıları verilen ve oluşması beklenen kapanma ürünlerinden hiçbirine rastlanmadı.



**Şema 5.** 10 nolu bileşiğin siklizasyonu sonucu oluşması beklenen ürünler

**Tablo 1.** 10 nolu bileşiğin siklizasyonu için kullanılan katalizörler

Katalizör	Çözücü	Süre (gün)	Sıcaklık
AuCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	1	Oda sıcaklığı
AuCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	1	62 °C
AuCl <sub>3</sub>	Diokzan	1	100 °C
I <sub>2</sub> / NaHCO <sub>3</sub>	MeCN	1	Oda sıcaklığı
I <sub>2</sub> / NaHCO <sub>3</sub>	MeCN	1	82 °C
I <sub>2</sub> / NaHCO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	40 °C
ICl / Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	MeCN	1	82 °C
FeCl <sub>3</sub>	MeCN	1	82 °C

Yapılan bu tepkimeler sonucunda arzu edilen hedefe varılamadı. Bunun nedeni şu anda araştırılmaktadır. Elektronik etkenlerin önemli bir rol oynayıp olmadığını anlamak üzere şu aşamada benzen halkasına birden fazla metoksil grubu takarak, benzen halkasının nükleofilik gücünü daha da artırarak, siklizasyon denemeleri yapılacaktır.

### 3. Deneyler

**3.1. 1-(4-Metoksifenil)büt-3-en-1-ol (4).** 15 mL NH<sub>4</sub>Cl doymuş sulu çözeltisi, 2 mL THF ve Zn (2.88 g, 44.01 mmol) karıştırıldı. Bu karışıma alil bromür (5.33 g, 44.01 mmol) ve 4-metoksibenzaldehit (**3**) (5.00 g, 36.7 mmol) karışımı damla damla eklendi. Oluşan reaksiyon karışımı 35 °C'de 5 saat ısıtıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına geldikten sonra 10 ml %7 HCl ve 5 mL NH<sub>4</sub>Cl doymuş sulu çözeltisi eklenerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı vakum uygulanarak süzüldü ve etil asetat (3 × 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip tuzlu su ile yıkandıktan sonra MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, 20:1 hekzan-etil asetat çözücü sistemi ile kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve 4 nolu bileşik sarı bir sıvı olarak elde edildi (6.12 g, %93). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.29 (m, 2H, -CH), 6.96 – 6.86 (m, 2H, -CH), 5.82 (ddt,  $J_{34b} = 17.3$  Hz,  $J_{34a} = 10.2$  Hz,  $J_{32} = 6.9$  Hz, 1H, H-3, -CH), 5.22 – 5.12 (m, 2H, H-4, -CH<sub>2</sub>), 4.71 (bt,  $J_{12} = 6.9$  Hz, 1H, H-1, -CH), 3.83 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.52 (bt,  $J_{21} = J_{23} = 6.9$  Hz, 2H, H-2, -CH<sub>2</sub>), 2.04 (s, 1H, -OH). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0, 136.1, 134.6, 127.1, 118.2, 113.8, 73.0, 55.3, 43.7.

**3.2. 3,4-Dibromo-1-(4-metoksifenil)bütan-1-ol (5).** 1-(4-Metoksifenil)büt-3-en-1-ol (**4**) (1.00 g, 5.61 mmol) 8 mL CCl<sub>4</sub> içerisinde çözüldü ve 2 mL CCl<sub>4</sub> içerisindeki Br<sub>2</sub> (0.99 g, 6.17 mmol) çözeltisi 0 °C'de damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve **5** nolu bileşik renksiz viskoz bir sıvı olarak elde edildi (1.81 g, %95). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Diastereomer karışımları

**3.3. 3,4-Dibromo-1-(4-metoksifenil)bütan-1-on (6).** CrO<sub>3</sub> (3.85 g, 38.50 mmol) 5 mL su ve 3 mL derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içerisinde çözüldü. Bu karışım 10 mL aseton içerisindeki 3,4-dibromo-1-(4-metoksifenil)bütan-1-ol (**5**) (3.83 g, 11.33 mmol) çözeltisine damla damla eklendi. Oluşan reaksiyon karışımı 20-25 °C'de 6 saat karıştırıldı. Aseton düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve karışım etil asetat (3 x 25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip tuzlu su ile yıkandıktan sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, hekzan çözücüsü kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve 6 numaralı bileşik renksiz viskoz bir sıvı olarak elde edildi (2.69 g, 71%). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 – 7.92 (m, 2H, -CH), 6.98 – 6.93 (m, 2H, -CH), 4.78 (tt,  $J = 4.3, 8.5$  Hz, 1H, -CH), 4.01 (dd,  $J = 10.5, 4.3$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.82 (dd,  $J = 10.5, 8.9$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>), 3.79 (dd,  $J = 17.6, 4.3$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>), 3.59 (dd,  $J = 17.6, 8.3$  Hz, 1H,

-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.2, 164.0, 130.5, 129.4, 114.0, 55.6, 45.0, 44.7, 36.7. IR (ATR) 3004, 2960, 2934, 2837, 1672, 1597, 1509, 1457, 1420, 1367, 1307, 1251, 1171, 1025, 832, 548.

**3.4.2-(4-Metoksifenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol (7).** Bromo keton **6** (0.88 g 2.62 mmol) 10 mL dietil eter içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye propargil amin (0.36 g, 6.55 mmol) eklenip kaynama sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Daha sonra trietil amin (0.53 g, 5.24 mmol) eklendi ve oluşan bu karışım 6 saat daha kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan ve oda sıcaklığına geldikten sonra etil asetat (3 × 25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip tuzlu su ile yıkandıktan sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, hekzan çözücüsü kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve **7** numaralı bileşik bir sıvı olarak elde edildi (0.36 g, %65). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.33 (m, 2H, -CH), 6.97 – 6.92 (m, 2H, -CH), 6.90 (dd, *J*<sub>34</sub> = 2.8 Hz, *J*<sub>35</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-3, -CH), 6.26 – 6.23 (m, 1H, H-4, -CH), 6.15 (dd, *J*<sub>54</sub> = 3.5 Hz, *J*<sub>53</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-5, -CH), 4.61 (d, *J*<sub>1'3'</sub> = 2.6 Hz, 2H, H-1', -CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.39 (t, *J*<sub>3'1'</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-3' -CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0, 134.1, 130.2, 125.3, 121.5, 114.0, 108.7, 108.4, 79.3, 73.2, 55.4, 36.1. IR (ATR) 3282, 2999, 2933, 2834, 2123, 2041, 1683, 1671, 1610, 1575, 1551, 1506, 1465, 1438, 1344, 1287, 1244, 1175, 1109, 1028, 933, 833, 784, 712.

**3.5.2-(4-Metoksifenil)-1-(3-fenilprop-2-inil)-1H-pirol (10).** Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmol), Cul (1 mg, 0.04 mmol) ve PPh<sub>3</sub> (20 mg, 0.08 mmol) N<sub>2</sub> gazı altında 50 ml'lik iki boyunlu balona eklendi. Daha sonra sırasıyla 7 mL kuru THF içerisinde çözülmüş 2-(4-metoksifenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol (**7**) (0.36 g, 1.70 mmol), iyodobenzen (0.35 g, 1.70 mmol) ve 3 ml kuru DIPA eklendi. Oluşan reaksiyon karışımı kaynama sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon bittikten sonra THF düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve karışım etil asetat (3 × 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip tuzlu su ile yıkandıktan sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, 5:1 hekzan/etil asetat çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve **10** numaralı bileşik koyu turuncu bir sıvı olarak elde edildi (0.15 g, 30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.39 (m, 4H, -CH), 7.37 – 7.28 (m, 3H, -CH), 7.00 (dd, *J*<sub>34</sub> = 2.8 Hz, *J*<sub>35</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-3 -CH), 6.99 – 6.95 (m, 2H, -CH), 6.28 (t, *J*<sub>45</sub> = 3.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J*<sub>54</sub> = 3.4 Hz, *J*<sub>53</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-5, -CH), 4.86 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.9, 134.1, 131.8, 130.3, 128.5, 128.3, 125.5, 122.5, 121.7, 114.0, 108.5, 108.3, 84.8, 84.6, 55.3, 37.5. IR (ATR) 3054, 2996, 2924, 2852, 1717, 1506, 1289, 1248, 1176, 1073, 1030, 967, 834, 757, 692.

## XIII. BÖLÜM

### N-Alkinil Pirel Ester Türevlerinin Elektrofilik Siklizasyonu

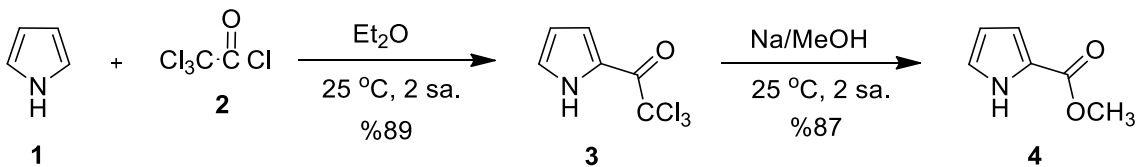
#### 1. Giriş

Buraya kadar yapılan siklizasyon tepkimelerinde genel olarak alkin grubu olarak propargil grubu alındı ve pirel ve/veya indolün azot atomuna bağlandı. Bu bileşiklerde azot atomu ile alkin grubu arasında bir metilen grubu bulunmaktadır. Eğer arada bulunan metilen grubu ortadan kaldırılırsa, yani alkin grubu doğrudan azot atomuna bağlanırsa bir karbon sayısı azalacağından dolayı siklizasyon tepkimelerinde altı- ve beş-üyelı halkaların oluşma olasılığı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle projenin bu kısmında alkin fonksiyonel grupları doğrudan azot atomuna bağlandı ve deneyler yapıldı.

Heterosiklik bileşikler farmakolojik özellik ve biyolojik aktivite açısından en popüler bileşiklerdir. Bunlar arasında, pirel halkasına kondenze oksazinon halkası içeren sistemler anti-kanser aktivite gösterirler.<sup>1</sup> Pirolooksazinon sistemlerine ek olarak pirel halkasına kondenze triazinon sistemlerin farmakolojik olarak önemli derecede aktif olabileceği düşünülebilir. Literatürde pirolotriazinon senteziyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır.<sup>2,3</sup> Bu çalışmada pirolooksazinon türevleri sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmesi hedeflendi. N-Alkil pirel türevlerinden yola çıkılarak hidrazin ile halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirildi ve ana ürün olarak pirolooksazinon hidrazon türevleri, yan ürün olarak ise pirolotriazinon türevi sentezlendi. Ayrıca N-Alkil pirel türevinden yola çıkılarak iyot ile elektrofilik halkalaşma reaksiyonu da gerçekleştirildi. Bu reaksiyonlar sonucunda ise iyot içeren pirolooksazinon türevleri sentezlendi.

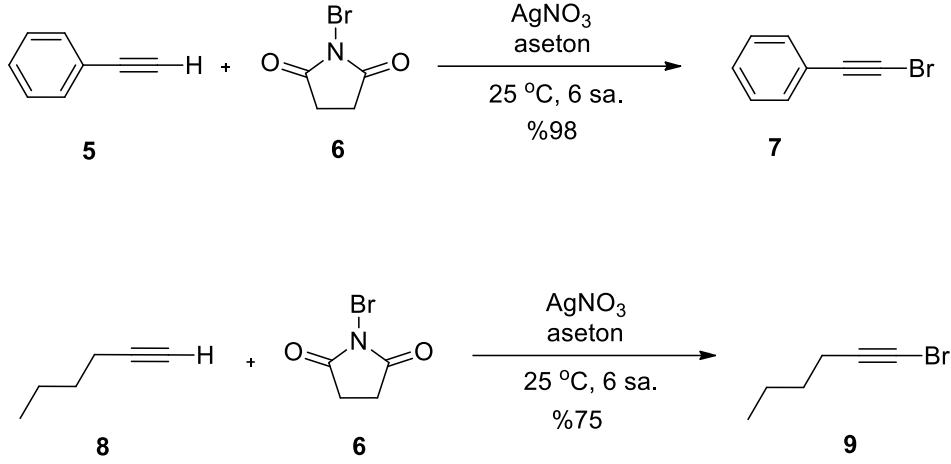
#### 2. Yapılan Çalışmalar

Çalışmanın başlangıç aşamasında literatür metodları eşliğinde, pirel-2-triklorometil keton **3** asetil klorür ile kuru eter içerisinde pirolen (**1**) %89 verimle elde edilip ardından metanol içerisinde sodyum ile muamele edilerek ilgili ester **4**'e %87 verimle çevrildi.<sup>4,5</sup>

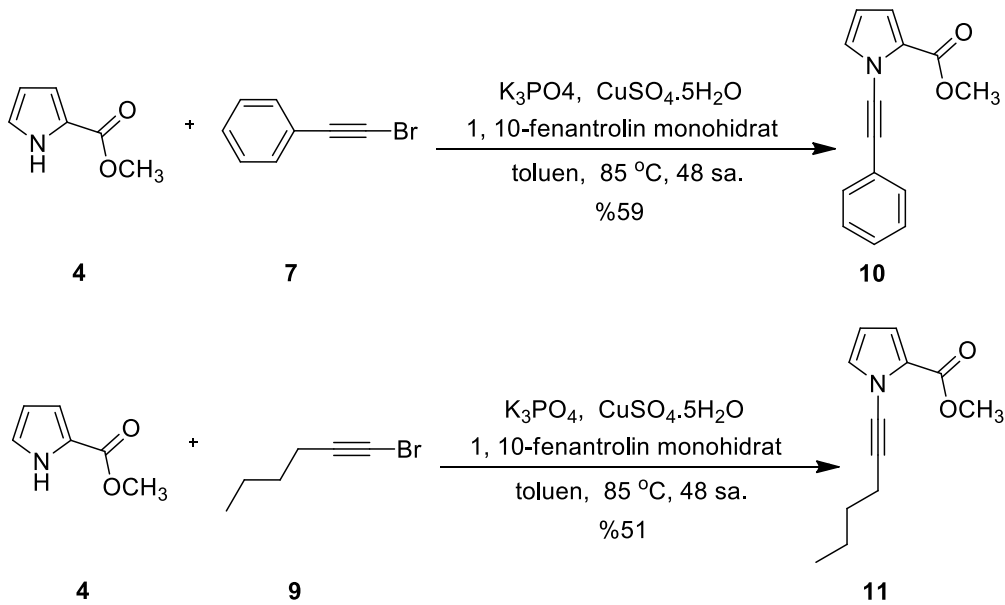


Şema 1. Metil 1H-pirel-2-karboksilatın sentezi

Alkin grubunun azot atomuna doğrudan bağlanabilmesi için önce alkin gruplarına brom atomunun bağlanması gerekmektedir. İlgili bromoalkin bileşiklerinin daha sonra alkil bromür türevlerinin **7**, **9** sentezi, terminal alkinler **5**, **8** ile N-bromo süksinimid (**6**) ve gümüş nitrat varlığında aseton içerisinde muamele edilerek sırasıyla %98 ve %75 verimlerle gerçekleştirildi.<sup>6</sup>

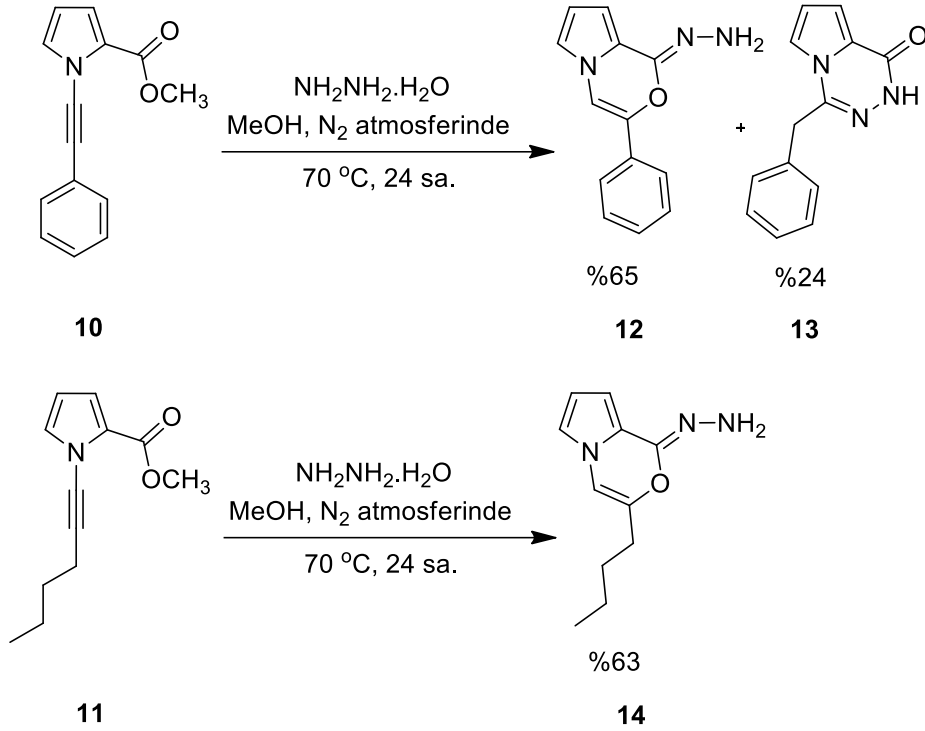


Elde edilen bromlu alkin bileşikleri **7** ve **9**, katalizör eşliğinde sentezlenen ester **4** ile toluen içerisinde ve geri soğutucu altında tepkimeye sokularak arzu edilen kenetlenme ürünleri **10** ve **11** Piyrol esterin **4** N-konumunda alkinil türevlerin bağlı olduğu çıkış molekülleri **10**, **11** %59 ve %51 verimlerle sentezlendi (Şema 3). Oluşan ürünlerin yapıları spektroskopik yöntemlerle belirlendi.



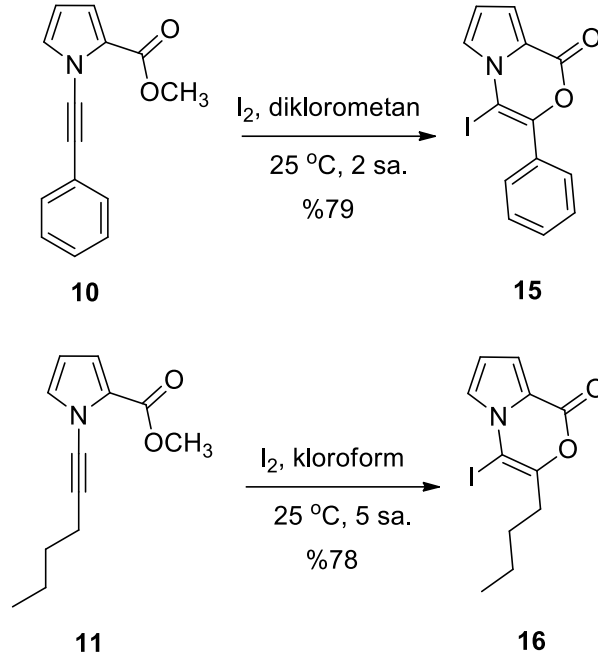


Eldedilen N-alkinil pirol türevleri **10**, **11** metanol içerisinde hidrazin monohidrat eşliğinde geri soğutucu altında elektrofilik halkalaşma reaksiyonuna tabi tutuldu, ilgili kapanma ürünleri **12**, **13**, **14** elde edildi.



**Şekil 4.** N-Alkin pirol türevleri **10** ve **11**'in hidrazin ile reaksiyonu

Hidrazin monohidrat ile halkalaşma reaksiyonuna ek olarak iyot ile elektrofilik halkalaşma reaksiyonu da gerçekleştirildi ve pirol halkasına kondense iyot içeren oksazinon kapanma ürünleri **18**, **17** elde edildi (Şema 5).



Şekil 5. *N*-Alkin pirol türevleri **10** ve **11**'in I<sub>2</sub> ile reaksiyonu

### 3. Deneyler

**3.1. 2,2,2-Trikloro-1-(1*H*-pirol-2-il)etanon (3).** Trikloro asetilklorür (**2**) (4,800 g, 0,0715 mol ) kurutulmuş dietil eter (20 mL) çözücüsünde çözüldü ve bu çözeltiye pirol (**1**) (14,309 g, 0,0787 mol) 1 saat süreyle damlatılarak eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında bu süreye ek olarak 1 saat daha karıştırıldıktan sonra sulu potasyum karbonat çözeltisi (6,122 g, 0,0443 mol 20 mL su içerisinde) ile nötr hale getirildi. Organik faz dietil eter (30 mL x 2) ile su fazından ayrılıp ve sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra süzülüp çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen kurut karışım 1:7 oranında Etil asetat:hekzan çözücüsü ile kolon kromatografi yapıldı. Beyaz 2,2,2-trikloro-1-(1*H*-pirol-2-il)etanon (**3**) katı olarak elde edildi (13,520 g, 0,0636 mol, %89, mp: 74,8-76,4 °C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.60 (s, 1H, N-H), 7.39 (ddd, *J* = 3.7, 2.4, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.19 – 7.16 (m, 1H, C-H, arom.), 6.41 – 6.37 (m, 1H, C-H, arom.). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.37, 127.29, 123.12, 121.34, 112.01, 95.08.

**3.2. Metil 1*H*-pirol-2-karboksilat (4).** Sodyum (0,143 g, 0,0062 mol) kurutulmuş metanol (40 mL) çözücüsünde çözüldü ve bu çözeltiye 2,2,2-trikloro-1-(1*H*-pirol-2-il)etanon (**3**) (9,439 g, 0,0444 mol) yarım saat süreyle azar azar eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında bu süreye ek olarak 2 saat daha karıştırıldıktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve elde edilen katı dietil eter (50 mL) çözücüsünde çözüldü. Eter çözeltisi 3 N hidroklorik asit çözeltisi (4 mL) ve sodyum hidrojen karbonat çözeltisi (10 mL) ile yıkandı.

Eter fazı ayrıldıktan sonra sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra süzülüp çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen kurut karışım 4:6 oranında Etil asetat:Hekzan çözücüsü ile kolon kromatografi yapıldı. Renksiz metil 1*H*-pirol-2-karboksilat (**4**) kristal olarak elde edildi (4,833 g, 0,0386 mol, %87, mp: 71,9 -72,7 °C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.74 (s, 1H, N-H), 6.97 (ddd, *J* = 4.1, 2.7, 1.5 Hz, 1H, H-4 ), 6.93 (ddd, *J* = 3.8, 2.4, 1.5 Hz, 1H, C-H, arom.), 6.26 (dt, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 1H, C-H,aromat.), 3.86 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.01, 123.31, 122.60, 115.48, 110.44, 51.54.

**3.3. (Bromoetininil)benzen (7).** Fenil asetilen (**5**)(0,576 g, 0,0056 mol) aseton (30 mL) çözücüsünde çözüldükten sonra N-bromo süksinimid (**6**) (1,096 g, 0,0062 mol) ve gümüş nitrat (0,110 g, 0,00056mol) eklendi ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım süzüldü ve süzüntüye distillenmiş su (20 mL) eklendi. Organik faz eter (25 mL x 3) ile ayrıldıktan sonra organik faz tuzlu su ile yıkandı. Eter fazı ayrıldıktan sonra sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra süzülüp çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Hekzan ile kolon kromatografi yapıldı ve renksiz (bromoetininil)benzen (**7**) sıvı olarak elde edildi (0,993 g , 0.0054 mol, %98). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.14, 128.82, 128.47, 122.84, 80.19, 49.86.

**3.4. 1-Bromohekz-1-in (9).** Hekz-1-in (**8**)(1,437 g, 0,0175 mol) aseton (20 mL) çözücüsünde çözüldükten sonra N-bromo süksinimid (**6**) (3,426 g, 0,0192 mol) ve gümüş nitrat (0,344 g, 0,00175mol) eklendi ve oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım süzüldü ve süzüntüye distillenmiş su (100 mL) eklendi. Organik faz eter (50 mL x 3) ile ayrıldıktan sonra organik faz tuzlu su ile yıkandı. Eter fazı ayrıldıktan ve sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra süzülüp çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Hekzan ile kolon kromatografi yapıldı ve renksiz 1-bromohekz-1-in (**9**) sıvı olarak elde edildi (2,0998 g , 0.0131 mol, %75). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, ), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.44 – 1.34 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 80.51, 37.52, 30.47, 21.97, 19.46, 13.62.

**3.5. Metil 1-(feniletininil)-1*H*-pirol-2-karboksilat (10).** (Bromoetininil)benzen (**7**) (0,900 g, 4,97 mmol) kurutulmuş toluen (15 mL) çözücüsünde çözüldü ardından pirol ester **4** (0,566 g, 4,52 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,919 g, 9,04 mol), CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (0,113 g, 0, 452 mmol) ve 1,10-fenantrolin monohidrat (0,179 g, 0, 904 mmol) çözeltiye eklendi. Reaksiyon geri soğutucu altında yağ banyosunda 48 saat 85 °C de karıştırıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulduktan sonra diklorometan (50 mL) ile seyreltildi ve süzüldü. Süzüntü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra hekzan ile kolon kromatografi yapıldı. Sarı renkli metil 1-(feniletininil)-1*H*-pirol-2-karboksilat (**10**) viskoz sıvı olarak elde edildi (0,601 g, 2,66 mmol, %59). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 – 7.47 (m, 2H, 2 C-H, arom.), 7.39 – 7.29 (m, 3H,

3 C-H, aromat.), 7.18 – 7.10 (m, 1H, C-H, aromat.), 7.00 (dd,  $J = 3.9, 1.6$  Hz, 1H, H-3), 6.28 – 6.22 (m, 1H, C-H, aromat.), 3.88 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.08, 131.60, 131.35, 128.46, 128.37, 125.80, 122.30, 118.63, 110.81, 81.40, 69.71, 51.61. HRMS [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>) için hesaplanan: 226.08626, bulunan: 226.0884.

**3.6. Metil 1-(hekz-1-in-1-il)-1H-pirol-karboksilat (11).** 1-Bromohekz-1-in (9) (0,835 g, 5,22 mmol) kurutulmuş toluen (15 mL) çözücüsünde çözüldü ardından pirol ester 4 (0,594 g, 4,74 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,013 g, 9,48 mmol), CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (0,118 g, 0, 474 mmol) ve 1,10-fenantrolin monohidrat (0,188 g, 0, 948 mmol) çözeltiye eklendi. Reaksiyon geri soğutucu altında yağ banyosunda 48 saat 85 °C de karıştırıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulduktan sonra diklorometan (50 mL) ile seyreltildi ve süzüldü. Süzüntü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra hekzan ile kolon kromatografi yapıldı. Renksiz metil 1-(hekz-1-in-1-il)-1H-pirol-karboksilat (11) viskoz sıvı olarak elde edildi (0,496 g, 2,42 mmol, %51). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.02 (dd,  $J = 2.7, 1.7$  Hz, 1H, H-5), 6.90 (dd,  $J = 3.9, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 6.16 (dd,  $J = 3.8, 2.9$  Hz, 1H, H-4), 3.84 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.66 – 1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.54 – 1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.28, 131.83, 125.46, 117.98, 110.04, 72.57, 69.67, 51.49, 30.87, 22.14, 18.20, 13.75. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2955, 2872, 2273, 1720, 1542, 1464, 1438, 1415, 1331, 1302, 1353, 1213, 1197, 1105, 926, 879, 732, 600. HRMS [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>) için hesaplanan: 206.11756, bulunan: 206.1196.

**3.7. (1E)-3-fenil-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazin-1-on hidrazon (12) ve 4-benzilpirolo- [1,2-d][1,2,4]triazin-1(2H)-on (13).** Metil 1-(feniletinil)-1H-pirol-2-karboksilat (10) (0,200 g, 0,88 mmol) metanol (15 mL) çözücüsünde çözüldükten sonra azot atmosferinde hidrazin monohidrat (0,440 g, 8,8 mmol) eklendi. Geri soğutucuda 24 saat 70 °C de karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra azot ortamı kaldırılmadan distillenmiş su ile reaksiyon sonlandırıldı ve etil asetat (20 mL x 3) ile organik faz ayrıldı ve sodyum sülfat ile kurutulup süzüldü ve düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Çözücü polaritesi basamaklı olarak 1:4 ten 1:1 e düşürülerek etil asetat:hekzan ile kolon kromatografi yapılarak iki ürün saflaştırıldı. Beyaz (1E)-3-fenil-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazin-1-on hidrazon (12) (0,129 g, 0,57 mmol, %65, mp: 167,2-168,4 °C) ve beyaz 4-benzilpirolo[1,2-d][1,2,4]triazin-1(2H)-on (13) (0,046 g, 0,21 mmol %24, mp: 199,8-201,2 °C) katı olarak elde edildi.

**(1E)-3-fenil-1H-pirol[2,1-c][1,4]oksazin-1-on hidrazon.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 – 7.39 (m, 5H, 5 C-H, aromat.), 7.14 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, H-8), 7.12 (dd,  $J = 2.5, 1.5$  Hz, 1H, H-6), 6.94 (s, 1H, H-4), 6.61 (dd,  $J = 4.0, 2.6$  Hz, 1H, H-7), 4.41 (s, 2H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.28, 132.28, 130.81, 129.83, 129.03, 128.29, 123.06, 118.57, 113.20, 110.36, 107.42. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3297, 3097, 1664, 1630, 1478, 1445, 1416, 1376,

1347, 1294, 1261, 1185, 1009, 827, 753, 732, 697. **HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O) için hesaplanan: 226.09749, bulunan: 226.0999.

**4-Benzilpirolo[1,2-*d*][1,2,4]triazin-1(2*H*)-on.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H, N-H), 7.72 – 7.46 (m, 1H, C-H, aromat.), 7.41 – 7.28 (m, 4H, 4 C-H, aromat.), 7.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-4), 7.03 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, aromat.), 6.82 – 6.53 (m, 1H, C-H aromat.), 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154.33, 137.18, 135.17, 128.81, 128.61, 126.98, 123.52, 118.11, 114.11, 110.51, 35.91. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3668, 3170, 3120, 2987, 2902, 1644, 1554, 1455, 1415, 1380, 1094, 1072, 846, 824, 803, 695. **HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O) için hesaplanan: 226.09749, bulunan: 226.0976

**3.8. (1*E*)-3-bütil-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oksazin-1-on hidrazon.** Metil 1-(hekz-1-in-1-il)-1*H*-pirol-karboksilat (**11**) (0,3174 g, 1,546 mmol) metanol (20 mL) çözücüsünde çözüldükten sonra azot atmosferinde hidrazin monohidrat (0,774 g, 15,46 mmol) eklendi. Geri soğutucuda 24 saat 70 °C de karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra azot ortamı kaldırılmadan distillenmiş su ile reaksiyon sonlandırıldı ve etil asetat (25 mL x 3) ile organik faz ayrıldı ve sodyum sülfat ile kurutulup süzüldü ve düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Çözücü polaritesi basamaklı olarak 1:4 ten 1:1 e düşürülerek etil asetat:hekzan ile kolon kromatografi yapılarak beyaz (1*E*)-3-bütil-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oksazin-1-on hidrazon (**14**) katı olarak elde edildi (0,2004 g, 0,976 mmol, %63). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 – 6.93 (m, 2H, 2 C-H, aromat.), 6.71 (s, 1H, H-4), 6.50 (dt, *J* = 4.0, 2.1 Hz, 1H, C-H, aromat.), 4.54 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.76 – 2.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.71 – 1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.49 – 1.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.80, 130.70, 122.89, 117.75, 112.35, 109.54, 104.83, 30.70, 29.48, 22.32, 13.92. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3287, 3204, 3111, 2950, 2934, 2867, 1670, 1618, 1596, 1414, 1371, 1346, 1232, 1071, 971, 878, 742, 690, 639. **HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O) için hesaplanan:206.12879 , bulunan: 206.1301

**3.9. 4-iyodo-3-fenil-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oksazin-1-on (**15**).** Metil 1-(feniletinil)-1*H*-pirol-2-karboksilat (**10**) (1,490 g 6,615 mmol) diklorometan (20 mL) çözücüsünde çözüldükten sonra I<sub>2</sub> (0,839 g, 3,307 mmol) eklendi ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra 1:5 oranında etil asetat:hekzan çözeltisi ile kolon kromatografi yapıldı. Renksiz 4-iyodo-3-fenil-1*H*-pirolo[2,1-*c*][1,4]oksazin-1-on (**15**) kristal olarak elde edildi (1,756 g, 5,209 mmol, %79, mp: 176,1-178,0 °C). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 – 7.61 (m, 2H, 2 C-H, aromat.), 7.53 – 7.47 (m, 2H, 2 C-H, aromat.), 7.47 – 7.41 (m, 3H, 3 C-H, aromat.), 6.61 (dd, *J* = 4.0, 2.8 Hz, 1H, H-7). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.44, 143.76, 132.93, 130.23, 130.14, 128.34, 126.89, 117.91, 117.47, 112.79, 69.42. **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3665, 2969, 2918, 1708, 1533, 1450, 1406, 1372, 1332, 1243, 1187, 1090, 1056, 1050, 937, 766, 730, 697, 686. **HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>INO<sub>2</sub>) için hesaplanan: 337.96725, bulunan: 337.9707

**3.10. 4-iyodo-3-bütil-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazin-1-on.** Metil 1-(hekz-1-in-1-il)-1H-pirol-karboksilat (**11**) (0,115 g 0,560 mmol) diklorometan (15 mL) çözücüsünde çözüldükten sonra I<sub>2</sub> (0,0711 g, 0,28 mmol) eklendi ve 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra 1:5 oranında etil asetat:hekzan çözeltisi ile kolon kromatografi yapıldı. Sarı renkli 4-iyodo-3-bütil-1H-pirololo[2,1-c][1,4]oksazin-1-on (**16**) viskoz sıvı olarak elde edildi (0,138 g, 0,435 mmol, %78). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H, H-8), 7.33 (dd, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H, H-6), 6.52 (dd, *J* = 4.1, 2.7 Hz, 1H, H-7), 2.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.76 – 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50 – 1.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.74, 145.66, 125.95, 117.56, 117.36, 112.28, 68.56, 34.05, 29.34, 22.12, 13.86. **HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>2</sub>) için hesaplanan: 317.99855, bulunan: 317.9988

#### 4. Kaynaklar

1. Takamura, K.; Matsuo, H.; Tanaka, A.; Tanaka, J.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2782-2788.
2. Lancelot, J. C.; Maume, D.; Robba M. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 625-629.
3. Lancelot, J. C.; Maume, D.; Robba M. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 631-635.
4. Harbuck, J. W. ; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3618-3621.
5. Schmuck, C.; Bickert, V.; Merschky, M.; Geiger, L.; Rupprecht, D.; Dudaczek, J.; Wich, P.; Rehm, T.; Machon, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 324-329.
6. Nie, X.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4734-4741.

## XIV. Bölüm

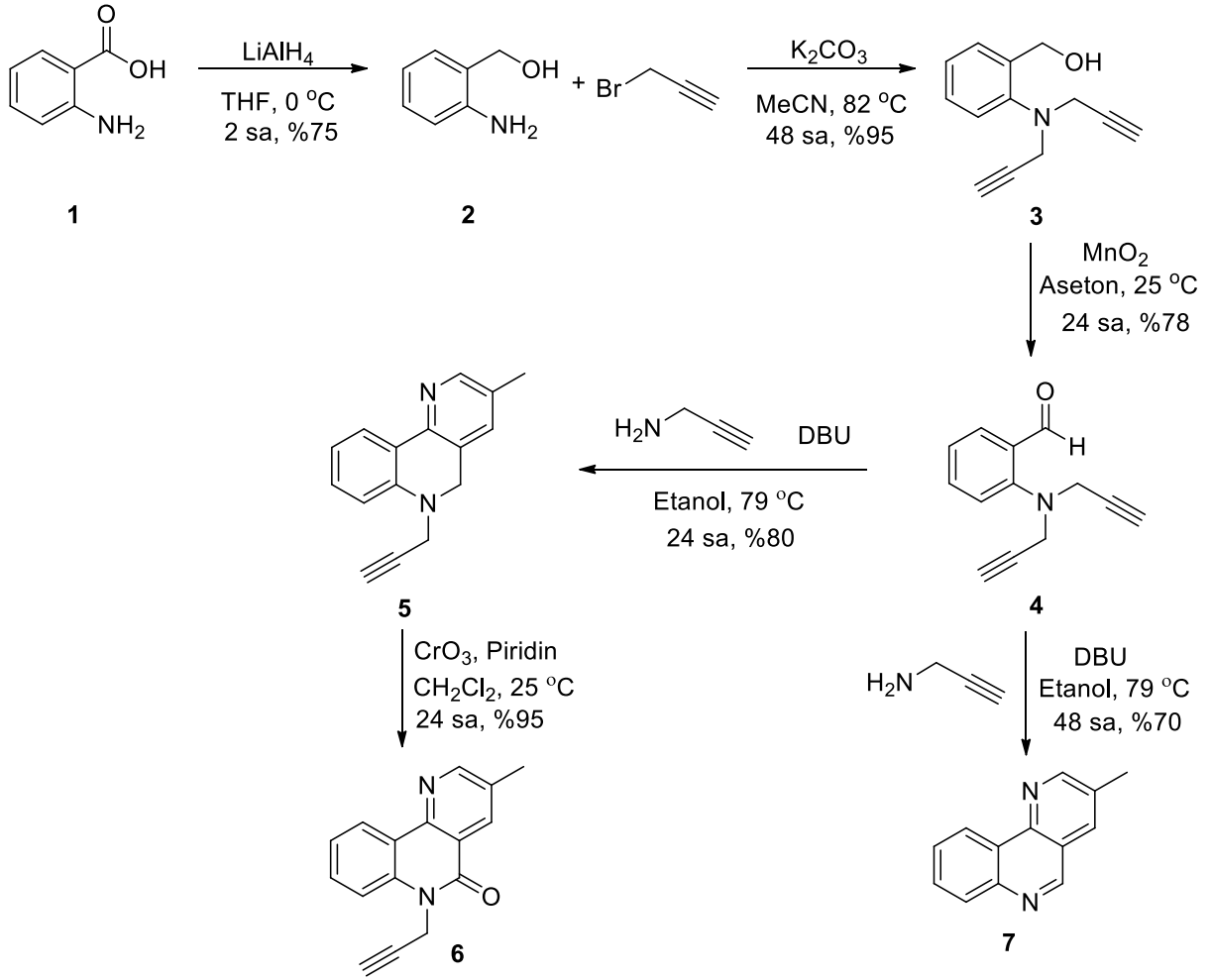
# Benzo[h][1,6]naftiridin Türevlerinin Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi

### 1. Giriş

Heterosiklik bileşikler içeren vitaminler, hormonlar, ilaçlar ve polimerler hayatımızda önemli rol oynar. Özellikle heterosiklik bir bileşik olan benzonaftiridin iskeleti içeren organik moleküller biyolojik ve farmakolojik aktivite gösterirler. Örnek olarak, bu yapılar sıtmaya karşı<sup>1</sup> ve 5-HT<sub>4</sub> receptorünün antagonisti<sup>2</sup> olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı benzonaftiridin türevleri güçlü ve seçici 3-fosfoinositid-bağımlı kinaz-I inhibitörleri gibi davranırlar.<sup>3</sup> Bunlara ek olarak sahip oldukları yüksek derecede konjuge sistem, katı yapısı, yüksek ısı kapasitesi ve fotokimyasal kararlılıklarından dolayı benzonaftiridin türevleri optoelektronik cihazlar için oldukça uygun maddelerdir.<sup>4</sup> Projemizin bu bölümünde, benzonaftiridin türevlerinin öneminden dolayı, antranilik asitten başlayarak yeni benzo[h][1,6]naftiridin türevlerinin sentezi için etkin bir yöntem geliştirildi.

### 2. Yapılan Çalışmalar

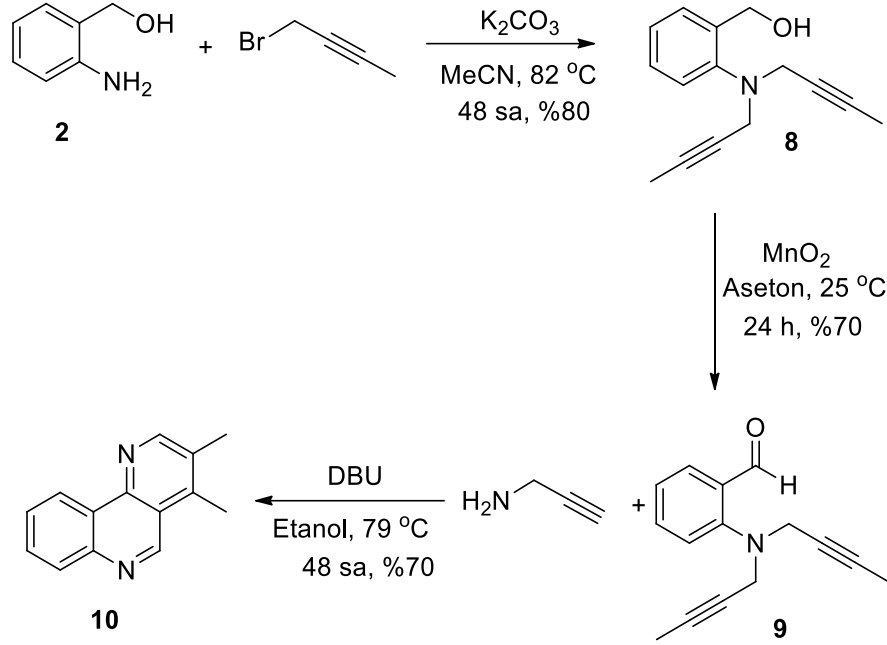
İlk olarak 2-aminobenzoik asit (**1**) LiAlH<sub>4</sub> ile indirgenerek alkol **2** elde edildi (Şema 1). Ardından oluşan alkol **2** iki mol propargil bromür ile tepkimeye soluldu ve **3** nolu bileşik elde edildi. Alkol **3**'ün MnO<sub>2</sub> ile oksidasyonu sonucunda aldehit **4** yüksek verimle sentezlendi. Oluşan aldehit DBU eşliğinde propargil amin ile tepkimeye sokuldu ve **5** nolu siklizasyon ürünü sentezlendi. Reaksiyon süresi 48 saate çıkarıldığında **5** nolu bileşikten propargil grubunun kopması sonucunda benzonaftiridin türevi **7**'nin oluştuğu gözlemlendi. Molekülün yapısı spektral verilerle belirlendi. **5** nolu bileşikte bulunan metilen grubunun Collins reaktifi ile oksidasyonu sonucunda keton **6** elde edildi.



**Şema 1.** Benzonaftiridin iskeletinin 2-aminobenzoik asitten çıkarak sentezi

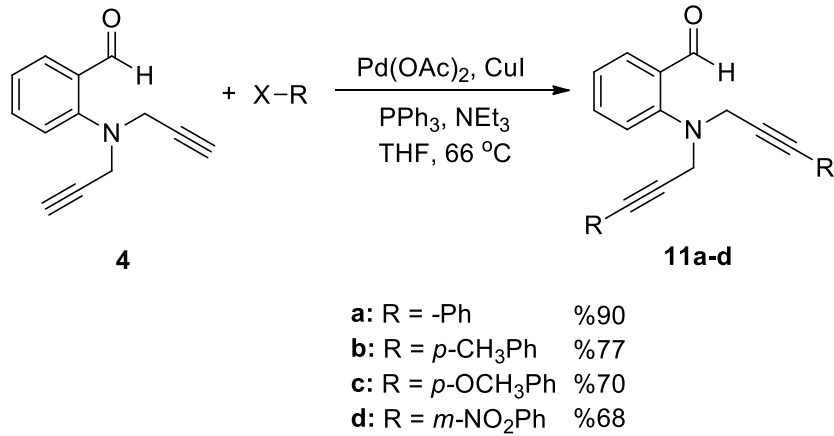
Kapanma reaksiyonunun genel bir reaksiyon olup olmadığını anlamak üzere Şema 1'de verile tepkimeler bu kez propargil bromür yerine 1-bromobut-2-in ile tepkimeye sokuldu ve önce **8** nolu alkol elde edildi. Daha sonra aldehitin oksidasyonu beklenen ürün **9** oluştu. Oluşan aldehitin propargil aminin aynı koşullarda tepkimeye sokulması sonucunda beklenen siklizasyon ürünü **10** elde edildi. Spektroskopik incelemeler beklenildiği gibi moleküle 2 metil grubunun takıldığını açık olarak göstermektedir. Bu tepkime sonucunda, alkin grubunun terminal karbon atomuna bağlanacak olan herhangi bir sübstitüentin piridin halkasına takılabileceğini göstermektedir (Şema 2).





**Şema 3.** Naftridin türevi **10**'un sentezi

Ayrıca, **4** numaralı çıkış bileşiğinin farklı türevlerini sentezlemek amacıyla Sonogashira kenetlenme reaksiyonu kullanıldı ve bunun sonucunda 4 farklı türev başarıyla sentezlendi (Şema 4).



**Şema 4.** Sonogashira tepkimesi ile **11** nolu bileşiklerin sentezi

Dört farklı alkin bileşiğinin sentezinden sonra **11a-d** bileşikleri baz eşliğinde (DBU) propargilamin ile benzer koşullarda tepkimeye sokuldu ve siklizasyon ürünleri **12a-d** yüksek verimlerle sentezlendi. Bu tepkime bize alkin grubunun uç kısmında bulunan herhangi bir sübstitüentin kolayca naftridin iskeletine yerleştirilebileceğini ortaya koymaktadır.

### 3. Deneyler

**3.1. (2-aminofenil)metanol (2).** Reaksiyon ortamının sıcaklığı 0 °C de tutulurken, kuru THF içerisindeki LiAlH<sub>4</sub> (1M, 30 mL) çözeltisine kuru THF (30 mL) içerisindeki 2-aminobenzoik asit (14.58 mmol) damla damla eklendi. Oluşan karışım 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışıma su (2 mL) ve 5% NaOH (5 mL) eklenerek hidroliz edildi. Oluşan süspansiyon süzüldü ve çökelti etil asetat ile yıkandı. Süzüntü etilasetat ( 3×40 mL) kullanılarak ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilip MgSO<sub>4</sub> kullanılarak kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı kloroform içerisinde kristallendirilerek (2-aminofenil)metanol (2) maddesi %75 verimle beyaz katı (erime noktası: 80-82 °C) olarak elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.75 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 7.4, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.49 (bs, -OH, -NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.8, 129.3, 129.2, 125.0, 118.3, 116.2, 64.2.

**3.2. [2-(Diprop-2-inilamino)fenil]metanol (3).** (2-Aminofenil)metanol (5.02 mmol) maddesi MeCN (10 mL) içinde çözüldü ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 11.04 mmol) eklendi. Oluşan karışım oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine propargil bromür (11.55 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı reflux sıcaklığında 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı EtOAc (3 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip MgSO<sub>4</sub> kullanılarak kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak [2-(diprop-2-iyilamino)fenil]metanol (2) maddesi %95 verimle sarı viskoz olarak elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 2.22 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.8, 136.7, 129.1, 128.2, 125.9, 123.0, 78.8, 73.7, 63.4, 42.6. IR(ATR, cm<sup>-1</sup>) 3382, 2918, 1599, 1490, 1451, 1362, 1332, 1208, 1189, 1151, 1093, 1024, 912, 759, 723, 596. HRMS hesaplanan C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 200.1069, bulunan: 200.1070

**3.3. 2-(Diprop-2-ynilamino)benzaldehit (4).** [2-(Diprop-2-inilamino)fenil]metanol (2.51 mmol) aseton içinde çözümlenerek üzerine MnO<sub>2</sub> (25.10 mmol) ve moleküler sieve eklendi. Oluşan karışım oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım süzüldü ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel/hekzan-EtOAc 4:1) ile saflaştırıldı ve 2-(diprop-2-ynilamino)benzaldehit maddesi %78 verimle sarı katı (erime noktası: 70-72 °C) olarak elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.33 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 4H), 2.26 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.3, 152.4, 134.6, 130.0 (2C), 124.2, 121.8, 78.4, 74.2, 43.8. IR(ATR, cm<sup>-1</sup>) 3285, 3269, 1652, 1593, 1481, 1455, 1397,

1368, 1350, 1296, 1281, 1206, 1191, 1165, 1142, 946, 761, 713, 681, 648. **HRMS** hesaplanan  $C_{13}H_{11}NO$   $[M+H]^+$ : 198.0913, bulunan: 198.0920.

**3.4. 3-Metil-6-prop-2-ynil-5,6-dihidrobenzo[h]-1,6-naftiridin (5).** 2-(diprop-2-ynilami-no)benzaldehit (1.01 mmol) EtOH (10 mL) içinde çözülerek üzerine propargil amin (1.21 mmol) and DBU (1.21 mmol) eklendi. Oluşan karışım 24 saat boyunca refluks sıcaklığında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc ( 3 x 50 mL) kullanılarak ekstrakte edildi ve organik faz  $MgSO_4$  ile kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. 3-metil-6-prop-2-ynil-5,6-dihidrobenzo[h]-1,6-naftiridin %80 verimle açık kahverengi katı (erime noktası: 162-164 °C) olarak elde edildi. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (td,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149.2, 147.5, 145.7, 133.7, 131.6, 130.3, 127.1, 124.9, 124.1, 119.7, 112.9, 78.0, 73.6, 51.8, 40.0, 18.3. **IR (ATR,  $cm^{-1}$ )** 3265, 1597, 1494, 1458, 1434, 1324, 1299, 1238, 1223, 1170, 1138, 1105, 1061, 907, 891, 756, 748, 695, 677, 656, 626, 609, 592. **HRMS** hesaplanan  $C_{16}H_{14}N_2$   $[M+H]^+$ : 235.1231, bulunan: 235.1230.

**3.5. 3-Metil-6-prop-2-ynilbenzo[h]-1,6-naftiridin-5(6H)-on (6).** Oda sıcaklığında 15 mL DCM içindeki  $CrO_3$  süspansiyonuna piridin ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 20 dakika boyunca karıştırıldı ve üzerine 5 mL DCM içinde çözünen 3-metil-6-prop-2-inil-5,6-dihidrobenzo[h]-1,6-naftiridin eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım mobil faz olarak DCM kullanılarak silika jel üzerinden süzüldü. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve 3-metil-6-prop-2-ynilbenzo[h]-1,6-naftiridin-5(6H)-on %95 verimle beyaz katı (erime noktası: 152-154°C) olarak elde edildi. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.80 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 8.78 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.7, 155.8, 148.8, 138.0, 137.0, 133.8, 131.5, 125.8, 123.9, 121.7, 120.9, 115.6, 78.7, 73.1, 32.8, 19.2. **IR (ATR,  $cm^{-1}$ )** 3257, 1647, 1607, 1587, 1505, 1468, 1456, 1428, 1370, 1352, 1309, 1258, 1202, 1134, 1121, 933, 914, 806, 752, 719, 699, 663, 649, 577. **HRMS** hesaplanan  $C_{16}H_{12}N_2O$   $[M+H]^+$ : 249.1043, bulunan: 249.1022.

**3.6. 3-Metilbenzo[h]-1,6-naftiridin (7).** 2-(Diprop-2-inilamino)benzaldehit (1.01 mmol) EtOH (10 mL) içinde çözülerek üzerine propargil amin (1.21 mmol) and DBU (1.21 mmol) eklendi. Oluşan karışım 48 saat boyunca refluks sıcaklığında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc ( 3 x 50 mL) kullanılarak ekstrakte edildi ve organik faz  $MgSO_4$  ile kurutulduktan sonra çözücü düşük

basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel/hekzan-EtOAc 6:1) ile saflaştırıldı ve 3-methylbenzo[*h*]-1,6-naphthyridine maddesi %70 verimle açık kahverengi katı (erime noktası: 112-114°C) olarak elde edildi. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.21 (s, 1H), 9.04 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.1, 152.3, 146.5, 145.7, 135.2, 132.7, 130.0, 129.0, 127.7, 125.4, 123.5, 120.6, 18.7. **IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)** 1607, 1589, 1571, 1519, 1445, 1383, 1345, 1309, 1230, 1166, 1139, 1037, 1014, 965, 945, 931, 874, 865, 813, 788, 769, 728, 686, 614. **HRMS** hesaplanan C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 195.0936, bulunan: 195.0917.

**3.7. [2-(Dibut-2-inilamino)fenil]metanol (8).** (2-Aminofenil)metanol (5.02 mmol) maddesi MeCN (10 mL) içinde çözüldü ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 11.04 mmol) eklendi. Oluşan karışım oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 1-bromobüt-2-in (11.55 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 72 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı EtOAc (3 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip MgSO<sub>4</sub> kullanılarak kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak [2-(dibut-2-inilamino)fenil]metanol maddesi %80 verimle sarı viskoz olarak elde edildi. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.59 (bs, 1H), 3.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 4H), 1.77 (t, *J* = 2.1 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.4, 136.6, 128.7, 127.8, 125.2, 122.8, 81.0, 74.3, 63.3, 42.8, 3.4. **IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)** 3381, 2918, 1599, 1490, 1451, 1362, 1332, 1208, 1189, 1151, 1128, 1092, 1025, 912, 722, 597. **HRMS** hesaplanan C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 228.1386, bulunan: 228.1383.

**3.8. 2-[Di(but-2-yn-1-il)amino]benzaldehit (9).** [2-(Dibut-2-ynilamino)fenil]metanol (2.51 mmol) aseton içinde çözümlenerek üzerine MnO<sub>2</sub> (25.10 mmol) ve molecular sieve eklendi. Oluşan karışım oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım süzülür ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi (silika jel/hekzan-EtOAc 5:1) ile saflaştırıldı ve 2-[di(but-2-yn-1-il)amino]benzaldehit maddesi %70 verimle sarı viskoz olarak elde edildi. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.31 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.90 – 3.88 (m, 4H), 1.76 (t, *J* = 2.2 Hz, 8H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.7, 153.4, 134.5, 129.6, 129.2, 123.3, 121.2, 81.7, 74.0, 44.3, 3.6. **IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)** 2919, 1684, 1660, 1595, 1515, 1481, 1453, 1363, 1281, 1205, 1190, 1162, 1086, 1051, 1025, 913, 829, 756, 640. **HRMS** hesaplanan C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 226.1202, bulunan: 226.1226.

**3.9. 3,4-Dimetilbenzo[*h*][1,6]naftiridin (10).** 2-[Di(but-2-yn-1-il)amino]benzaldehit (1.01 mmol) EtOH (10 mL) içinde çözümlenerek üzerine propargil amin (1.21 mmol) and DBU

(1.21 mmol) eklendi. Oluşan karışım 48 saat boyunca refluks sıcaklığında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisinde silika jel (hekzan-EtOAc 10:1) ile saflaştırıldı ve 3,4-dimetilbenzo[*h*][1,6]naftiridin maddesi %70 verimle açık sarı katı (e.n. 120-122°C) olarak elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.54 (s, 1H), 9.10 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7, 149.2, 146.8, 145.3, 143.3, 131.1, 129.8, 128.9, 127.5, 125.5, 123.7, 119.8, 17.2, 13.7. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1579, 1517, 1445, 1384, 1320, 1295, 1233, 1148, 1024, 990, 976, 952, 929, 870, 856, 816, 783, 771, 734, 694, 633, 593. HRMS C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 209.1078, bulunan: 209.1073.

**3.10. Kenetlenme reaksiyonları için genel prosedür (11a-d).** Azot atmosferi altında Cul (0.10 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.20 mmol), ve Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.10 mmol) 15 dakika boyunca karıştırıldı. Üzerine THF (15 mL) içinde çözünen 2-(diprop-2-inilamino)benzaldehit (1.00 mmol), alkil halojenür (2.20 mmol) ve DIPA (3 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı 5-24 saat boyunca refluks sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisinde silika jel (hekzan-EtOAc) ile saflaştırılarak beklenen ürünler elde edildi.

**3.11. 2-(1,7-Difenilhepta-1,6-diin-4-il)benzaldehit (11a).** Sarı renkli viskoz (%90, 314 mg). (EtOAc/Hekzan, 1:7). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 4H), 7.26 – 7.21 (m, 6H), 7.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.5, 153.0, 134.7, 131.8, 130.2, 129.5, 128.5, 128.4, 124.2, 122.8, 122.0, 86.2, 84.4, 45.1. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1684, 1594, 1488, 1481, 1453, 1442, 1363, 1329, 1280, 1204, 1190, 1162, 1089, 1070, 913, 828, 689, 644. HRMS C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan: 350.1551, bulunan: 350.1539.

**3.12. 2-[1,7-Bis(4-metilfenil)hepta-1,6-diin-4-il]benzaldehit (11b).** Açık kahverenkli viskoz (%77, 290 mg) (EtOAc/Hekzan, 1:4). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.43 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 4.20 (s, 4H), 2.24 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.6, 153.1, 138.5, 134.5, 131.6, 130.1, 129.3, 129.1, 124.0, 121.9, 119.6, 86.2, 83.5, 45.0, 21.5. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1685, 1658, 1594, 1509, 1482, 1453, 1280, 1203, 1179, 1162, 1107, 1040, 1020, 961, 906, 868, 815, 754, 709, 661, 638. HRMS C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan 378.1859, bulunan: 378.1852.

**3.13. 2-[1,7-Bis(4-metoksifenil)hepta-1,6-diin-4-il]benzaldehit (11c).** Açık kahverenkli katı (%70, 286 mg). mp 105–107 °C. (EtOAc/Hekzan, 1:10). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 4H), 4.28 (s, 4H), 3.77 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.7, 159.7, 153.1, 134.6, 133.2, 130.1, 129.2, 123.9, 121.9, 114.8, 114.0, 85.9, 82.8, 55.3, 45.1. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2988, 2901, 1655, 1598, 1508, 1455, 1407, 1394, 1290, 1248, 1168, 1075, 1066, 1057, 1027, 831, 754, 664, 605, 578, 569, 540, 532, 526. HRMS  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  için hesaplanan 410.1762, bulunan: 410.1751.

**3.14. 2-[1,7-Bis(3-nitrofenil)hepta-1,6-diin-4-il]benzaldehit (11d).** Açık kahverenkli viskoz (%68, 298 mg). (EtOAc/Hekzan, 1:6).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.17 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 2H), 7.91 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 4.35 (s, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.3, 152.1, 148.1, 137.4, 134.8, 130.2, 130.1, 129.4, 126.6, 124.6, 124.3, 123.3, 121.8, 86.9, 83.9, 45.0. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1684, 1594, 1525, 1481, 1453, 1347, 1280, 1204, 1163, 1120, 1094, 900, 869, 829, 806, 757, 734, 694, 672. HRMS  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  için hesaplanan 440.1313, bulunan: 440.1241.

**3.15 Kapanma reaksiyonları için genel prosedür (12a-d).** EtOH (10 mL) içinde çözünen **11a-d** (1.00 mmol) maddelerinin üzerine propargil amin (1.20 mmol) ve DBU (1.20 mmol) eklendi. Oluşan karışım 24-36 saat boyunca reflüks sıcaklığında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisinde silika jel (hekzan-EtOAc) ile saflaştırılarak beklenen ürünler elde edildi.

**3.16. 3-Metil-4-fenilbenzo[*h*][1,6]naftiridin (12a).** Sarı katı (%75, 203 mg). e.n. 104-106 °C. (etil asetat/hekzan, 1:5).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.17 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.0, 151.3, 147.9, 146.9, 145.8, 135.0, 130.4, 130.0, 129.3, 129.2, 128.8, 128.6, 127.6, 125.2, 123.7, 119.4, 17.5. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3058, 2922, 1674, 1590, 1579, 1515, 1494, 1444, 1397, 1382, 1328, 1268, 1228, 1165, 1139, 1073, 1027, 969, 937, 865, 832, 816, 763, 743, 703, 694, 657. HRMS  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  için hesaplanan 271.1260, bulunan: 271.1230.

**3.17. 3-Metil-4-(4-metilfenil)benzo[*h*][1,6]naftiridin (12b).** Sarı katı (%80, 227 mg). e.n. 115–117 °C. (etil asetat/hekzan, 1:10).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.09 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.0, 151.4, 148.1, 146.9, 145.6, 138.5, 131.9, 130.6, 129.9, 129.5, 129.3, 129.1, 127.5, 125.3, 123.7, 119.6, 21.4, 17.5. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1578, 1511, 1444, 969, 813, 793, 768, 748, 628, 61, 590, 572, 553. HRMS  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  için hesaplanan 285.1397, bulunan: 285.1386.

**3.18. 4-(4-Metoksifenil)-3-metilbenzo[*h*][1,6]naftiridin (12c).** Sarı katı (%75, 225 mg). e.n. 122–124 °C. (etil asetat/hekzan, 1:7). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.17 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 155.0, 151.5, 147.7, 147.0, 145.7, 130.7, 130.7, 129.9, 129.1, 127.5, 127.0, 125.3, 123.7, 119.8, 114.3, 55.4, 17.5. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2919, 2850, 1069, 1589, 1577, 1509, 1445, 1284, 1248, 1176, 1104, 1027, 1019, 963, 865, 846, 817, 794, 777, 769, 750, 693, 666, 618, 591, 550. HRMS C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan 301.1343, bulunan: 301.1335.

**3.19. 3-Metil-4-(3-nitrofenil)benzo[*h*][1,6]naftiridin (12d).** Açık kahverengi katı (%65, 205 mg). e.n. 118-120 °C. (etil asetat/hekzan, 1:10). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.47 – 8.43 (m, 1H), 8.28 – 8.27 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 3H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.1, 150.0, 148.6, 147.1, 146.0, 144.7, 136.9, 135.5, 130.3, 130.2, 130.1, 129.4, 127.9, 125.0, 124.4 (2C), 123.7, 118.8, 17.5. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3662, 2988, 2900, 1579, 1527, 1444, 1394, 1348, 1300, 1229, 1078, 1066, 1057, 970, 896, 864, 805, 775, 750, 734, 710, 687, 656, 610, 598, 583. HRMS C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> için hesaplanan 316.1104, bulunan: 316.1081.

#### 4. Kaynaklar

1. Gorlitzer, K.; Bode, M.; Jones, G. P.; Jomaa, H.; Wiesner, J. *Pharmazie* **2007**, *62*, 15-26
2. Hirschberger, A.; Butt, S.; Lelong, V., Boulouard, M.; Dumuis, A.; Dauphin, F.; Burau, R.; Pfeiffer, B.; Renard P.; Rault, S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 138.
3. Gopalsamy, A.; Shi, M.; Boschelli, D. H.; Williamson, R.; Olland, A.; Hu, Y.; Krishnamurthy, G.; Han, X.; Arndt, K.; Guo, B. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5547–5549.
4. Raghunath, B.; Balasaheb, P.; Ravindra, R.; Goraksha, B. *J Fluoresc.* **2011**, *21*, 1617-1624.

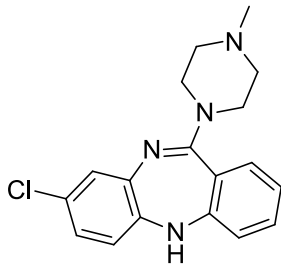
## XV. BÖLÜM

### Dipirolo-diazepin Türevlerin Sentezi

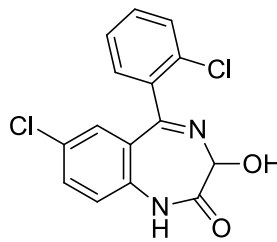
#### 1. Giriş

Dipirolodiazepin iskeleti literatürde bilinmemektedir. Ancak bazı benzer türevleri mevcuttur. Dipirometan türevleri (**3a-b**), meso sübstitüe porfirin ve porfirin analoglarının sentezi için önemli öncülerdir.<sup>1-3</sup> Hematoporfirinden türemiş olan porfirin (fotofrin) ve bir klorin türevi olan foskan PDT kanser tedavisi için onaylanmış iki türedir.<sup>4</sup>

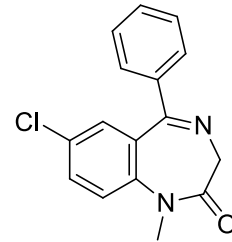
Azot atomu içeren heterohalkalı moleküller ilaç etken madde olma özellikleriyle oldukça önemli bileşiklerdir. Aşağıda gösterilen benzodiazepin türevleri **1-3** (klozapin, lorazepam ve diazepam) anksiyete bozuklukları ve ilişkili hastalıklarda tedavi edici etken madde olarak kullanılmaktadırlar.<sup>5</sup> Yedi üyeli azot atomu içeren heterohalkalı moleküllerin daha geniş uygulamaları ise kanser ve HIV gibi hastalıklara karşı aktif ajanların geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın bu bölümünde dipirolodiazepin iskeletinin sentezi için bir yöntem geliştirmeyi hedefledik.



1 Klozapin



2 Lorazepam



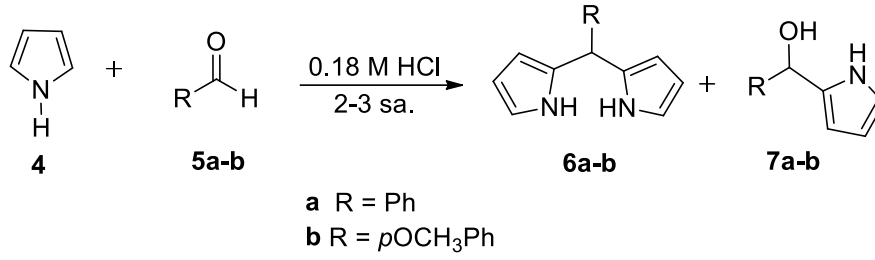
3 Diazepam

#### 2. Yapılan Çalışmalar

Çalışmamızda uygulamak istediğimiz yöntem; önce dipirometan türevlerini sentezlemek ve daha sonra azot atomlarından birine propargil grubunu takarak altın katalizörleri eşliğinde veya bazik koşullarda halka kapanmasını gerçekleştirmektir.

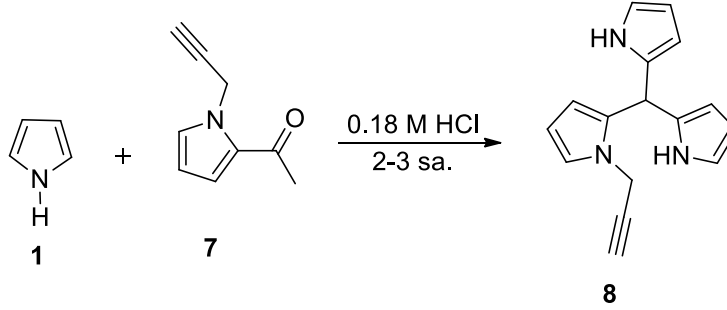
Başlangıç molekülü olarak kullanılan dipirometan türevleri (**6a-b**) literatür<sup>6</sup> verilerine göre sentezlendi. Bunun için pirol çeşitli aldehitlerle asidik ortamda tepkimeye sokuldu. Arzu edilen bileşiklerin yanı sıra bazı yan ürünler **7a-b** de elde edildi. Kromatografik saflaştırma ve yapı karakterizasyonundan sonra diğer kademelere geçildi.





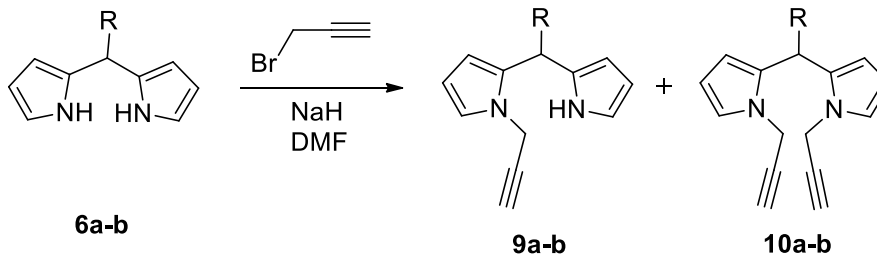
**Şema 1.** Dipirometan türevlerinin sentezi

Diğer bir çıkış bileşiğinin sentezi için daha önce grubumuzda sentezlenmiş olan 7 nolu pirol türevi benzer koşullarda pirol ile tepkimeye sokuldu ve 3 pirol halkasının bağlı olduğu metan türevi **8** sentezlendi (Şema 2). Başlangıç molekülünü elde etmek için diğer aldehit türevlerinden farklı olarak 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-karbaldehit, pirolle 0.18 M HCl varlığında muamele edildi (Şema 2).



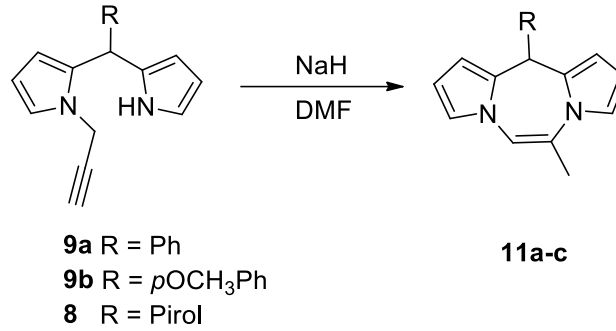
**Şema 2.** Tripirolmetan türevinin sentezi

Sentezlenen **6a** ve **b** türevlerine siklizasyon için gerekli propargil grubunun takılabilmesi için bileşikler DMF içerisinde önce ilgili tuzların oluşması için NaH ile muamele edildi ve propargil bromür ilave edilerek arzu edilen bileşikler sentezlendi. Daha sonra propargil grubunun süstitüsyon reaksiyonu NaH varlığında DMF içerisinde gerçekleştirildi ve ilgili ürünler **9a** ve **b** elde edildi. Bu tepkime esnasında her iki propargil grubunun da bağlanmış olduğu **10a** ve **b** yan ürün olarak elde edildi (Şema 2).



**Şema 3.** Propargil süstitüe dipirometan türevlerinin sentezi

Elde edilen türevlerle altın katalizörlüğünde halkalaşma tepkimeleri denendi. Çeşitli katalizörler kullanılmasına rağmen arzu edilen halkalaşma tepkimeleri gerçekleştirilemedi. Halka kapanma tepkimeleri bazik ortamda denendi. İlk aşamada alkinin ilgili allen izomerine dönüşmesi için bazik ortam kullanıldı. Allenin merkez karbon atomu elektropozitif karaktere sahip olduğundan dolayı kapanma daha kolay olacaktır. Bu nedenle elde edilen dipirometan ve tripirometan türevi DMF içerisinde NaH ile tepkimeye sokuldu. Arzu edilen kapanma ürünlerinin oluştuğu spektroskopik yöntemlerle belirlendi (Şema 4).



**Şema 4.** Halkalaşma reaksiyonu ile dipirol-diazepin türevlerinin sentezi

Türevlendirme çalışmaları devam etmektedir.

### 3. Deneyler

**3.1. Başlangıç molekülleri 6a,b ve 7'nin sentezi için genel prosedür.** Piriol (10 mmol) ve aldehit türevi (5 mmol) yarım saat karıştırıldıktan sonra üzerine 250 mL 0.18 M HCl çözeltisi eklenerek 2-3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan yapışkan katı EtOAc ve su eklenerek ekstrakte edildi. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra gradiyent kolon kromatografisi uygulamasıyla (elüent 10:1 Hekzan/EtOAc polarlığından 5:1 polarlığına düşürüldü) başlangıç ürünü saflaştırıldı.

**3.1. 2,2'-(Fenilmetandil)bis(1H-piriol) (6a).** Benzaldehit (0.5 g, 5 mmol) ve piriolün (0.67 g, 10 mmol) 250 mL HCl içerisindeki reaksiyonundan kahverengi katı halde **6a** numaralı ürün elde edildi (0.785 g, %74), e.n. 105-106 °C. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.49 (s, 1H), 5.92 (bs, 2H), 6.14 (dd, *J* = 2.8 ve *J* = 5.9, 2H), 6.68 (dd, *J* = 2.6 ve *J* = 4.2, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.88 (bs, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 44.1, 107.5, 108.8, 117.1, 127.0, 128.5, 128.7, 132.4, 142.2.

**3.2. 2,2'-[(4-Metoksifenil)metandil]bis(1*H*-pirol) (6b).** 4-Metoksibenzaldehit (0.75 g, 5 mmol) ve pirolün (0.67 g, 10 mmol) 250 mL HCl içerisindeki reaksiyonundan yukarıda gösterilen sarı katı **2a** numaralı ürün elde edildi. (0.85 g, %70), en 102-103 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.82 (s, 3H), 5.42 (s, 1H), 5.90-5.92 (m, 2H), 6.14 (dd, *J* = 2.8 ve *J* = 6.0, 2H), 6.65-6.67 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6, 2H), 7.82 (bs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 43.2, 55.2, 107.3, 108.7, 114.0, 117.0, 129.4, 132.8, 134.3, 158.6.

**3.3. 2-(Di-1*H*-pirol-2-ilmetil)-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol (8).** 1-(Prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**7**) (0.66 g, 5 mmol) ve pirolün (0.67 g, 10 mmol) 250 mL HCl içerisindeki reaksiyonundan sarı katı halde **8** numaralı 2-(di-1*H*-pirol-2-ilmetil)-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol elde edildi. (0.89 g, %72), e.n. 92-93 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.36 (t, *J* = 2.55 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 2.54 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.91-5.89 (m, 1H), 5.98-6.01 (m, 2H), 6.11-6.13 (m, 1H), 6.15 (dd, *J* = 5.90 ve *J* = 2.79 Hz, 2H), 6.58 (td, *J* = 1.73 ve *J* = 2.62 Hz 2H), 6.77 (dd, *J* = 2.65 ve *J* = 1.96 Hz 1H). 7.93 (s, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.1, 130.5, 121.5, 117.3, 108.8, 108.4, 107.4, 106.9, 78.3, 73.5, 36.3, 36.0.

**3.4. 2-[fenil(1*H*-pirol-2-il)metil]-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol (9a) ve 2,2'-(fenilmetandil)- bis[1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol] (10a).** 2,2'-(Fenilmetandil)bis(1*H*-pirol) **6a** (0.785 g, 3.53 mmol) DMF içerisinde çözüldükten sonra 0 °C'de, NaH (0.10 g, 4.23 mmol) yarım saat boyunca yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. Daha sonra propargil bromür (0.5 g, 4.23 mmol) 10 mL DMF ile karıştırıldı ve damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 16 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı içerisinde su ve EtOAc ilave edilip ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı (3 × 50 mL) ve sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra gradiyent kolon kromatografisi uygulamasıyla (elüent 8:1 Hekzan/EtOAc polarlığından 4:1 polarlığına düşürüldü) **9a** numaralı 2-[fenil(1*H*-pirol-2-il)metil]-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol (0.45 g, %44) ve **10a** numaralı 2,2'-(fenilmetandil)bis[1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol] (0.23 g %22) ürünü saflaştırıldı. Ayrıca **3a** numaralı başlangıç maddesi (0.157 g, % 20) geri alındı.

**3.4.1. 2-[Fenil(1*H*-pirol-2-il)metil]-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol 9a:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30 (t, *J* = 2.52 Hz, 1H), 4.49-4.28 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.07 (dd, *J* = 5.80 ve *J* = 2.82 Hz 1H), 6.63 (dd, *J* = 4.12 ve *J* = 2.55 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 7.34-7.13 (m, 5H). 7.85 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.5, 133.5, 131.8, 128.5, 128.5, 126.9, 121.2, 117.1, 109.5, 108.4, 107.4, 107.3, 78.3, 77.2, 73.3, 42.5, 36.3, 29.7.

**3.4.2. 2,2'-(Fenilmetandil)bis[1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol] 10a:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.33 (t, *J* = 2.52 Hz, 2H), 4.33 (dq, *J* = 17.34 ve *J* = 2.53 Hz, 4H), 5.48-5.43 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.96-6.02 (m, 2H), 6.65-6.72 (m, 2H), 7.28-7.06 (m, 5H).

**3.5. 11-(4-Metoksifenil)-5-metil-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin (9b) ve 2,2'-[(4-metoksifenil)metandil]bis[1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol] (10b).** 2'-[(4-metoksifenil)-metandil]bis(1*H*-pirol) **6b** (0.85 g, 3.36 mmol) DMF içerisinde çözüldükten sonra 0 °C'de, NaH (0.10 g, 4.03 mmol) yarım saat boyunca yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. Daha sonra propargil bromür (0.47 g, 4.03 mmol) 10 mL DMF ile karıştırıldı ve damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 16 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı içerisinde su ve EtOAc ilave edilip ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı (3 × 50 mL) ve sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra gradiyent kolon kromatografisi uygulamasıyla (elüent 8:1 Hekzan/EtOAc polarlığından 5:1 polarlığına düşürüldü) **9b** numaralı 11-(4-metoksifenil)-5-metil-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin (0.46 g, %48) ve **10b** numaralı 2,2'-[(4-metoksifenil)metandil]bis[1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol] (0.26 g %24) ürünü saflaştırıldı ayrıca **6b** numaralı 2,2'-[(4-metoksifenil)metandil]bis(1*H*-pirol) başlangıç maddesi (0.16 g, % 20) geri alındı.

**3.5.1. 11-(4-Metoksifenil)-5-metil-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin 5b:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.36 (t, *J* = 2.51 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.38 (d, *J* = 2.48 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 6.08 (t, *J* = 3.19 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 5.78 ve *J* = 2.83 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 4.14 ve *J* = 2.56 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.6, 133.9, 133.6, 132.2, 129.5, 121.2, 117.0, 113.9, 109.3, 108.3, 107.3, 78.4, 73.3, 55.3, 41.7, 36.3.

**3.5.2. 2,2'-[(4-metoksifenil)metandil]bis[1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol] 6b:** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.39 (t, *J* = 2.51 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.40 (dq, *J* = 17.82 ve *J* = 2.53 Hz, 4H), 5.52-5.50 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.08-6.02 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 2H), 7.15-6.80 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.6, 133.3, 132.7, 129.7, 121.1, 113.9, 109.7, 107.3, 78.7, 73.3, 55.3, 40.4, 36.3.

**3.6. 5-Metil-11-fenil-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin (11a).** 2-[Fenil(1*H*-pirol-2-il)metil]-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol **9a** (0.45 g, 1.72 mmol) 30 mL DMF içerisinde çözüldükten sonra NaH (0.05 g 2.06 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamı İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlanınca reaksiyon ortamına su ilave edildi ve karışım EtOAc kullanılarak ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı (3 × 50 mL) ve sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra gradiyent kolon kromatografisi uygulamasıyla (elüent 10:1 Hekzan/EtOAc polarlığından 4:1 polarlığına düşürüldü) **11a** numaralı 5-metil-11-fenil-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin (0.40 g %90) elde edildi. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.08 (d, *J* = 1.08 Hz, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.07 (ddd, *J* = 9.1, 3.3, 1.7

Hz 2H), 6.20 (t,  $J = 3.14$  Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.27 (t,  $J = 3.27$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 2.79$  ve  $J = 1.77$  Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.5, 134.6, 128.0, 127.4, 126.4, 123.2, 120.2, 118.3, 113.1, 109.6, 109.6, 107.8, 107.0, 77.2, 42.2, 19.7.

**3.7. 11-(4-Metoksifenil)-5-metil-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin (11b).** 11-(4-metoksifenil)-5-metil-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin (0.43 g, 1.58 mmol) 30 mL DMF içerisinde çözüldükten sonra NaH (0.04 g 1.9 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamı İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlanınca reaksiyon ortamına su ilave edildi ve karışım EtOAc kullanılarak ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı (3 × 50 mL) ve sonra  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra gradiyent kolon kromatografisi uygulamasıyla (elüent 10:1 Hegzan/EtOAc polarlığından 4:1 polarlığına düşürüldü) **11b** numaralı 11-(4-metoksifenil)-5-metil-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin (0.4 g %87) elde edildi.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07 (s, 3H) 3.73 (d,  $J = 0.53$  Hz, 3H), 5.32 (s, 1H), 6.05-6.0 (m, 2H), 6.18 (td,  $J = 3.13$  ve  $J = 1.67$  Hz, 1H), 6.26-6.21 (m, 2H), 6.59 (dt,  $J = 2.77$  ve  $J = 1.43$  Hz 1H), 6.86-6.72 (m, 4H), 6.85 (dt,  $J = 2.99$  ve  $J = 1.49$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2, 135.0, 134.9, 132.5, 128.5, 123.2, 120.2, 118.3, 113.5, 113.1, 109.6, 109.6, 107.6, 106.9, 55.2, 41.6, 19.8.

**3.8. 5-Metil-11-(1*H*-pirol-2-yl)-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin (11c).** 2-(Di-1*H*-pirol-2-ilmetil)-1-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-pirol **5c** (0.3 g, 1.2 mmol) 30 mL DMF içerisinde çözüldükten sonra NaH (0.03 g 1.44 mmol) eklendi. Reaksiyon ortamı İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlanınca reaksiyon ortamına su ilave edildi ve karışım EtOAc kullanılarak ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı (3 × 50 mL) ve sonra  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra gradiyent kolon kromatografisi uygulamasıyla (elüent 10:1 Hegzan/EtOAc polarlığından 4:1 polarlığına düşürüldü) **7c** numaralı 5-metil-11-(1*H*-pirol-2-il)-11*H*-dipirolo[1,2-*d*:2',1'-*g*][1,4]diazepin (0.2 g %83) elde edildi.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15 (d,  $J = 1.03$  Hz, 3H), 5.48 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.11-6.01 (m, 3H), 6.18 (t,  $J = 3.16$  Hz, 1H), 6.24 (t,  $J = 3.24$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.66-6.65 (m, 2H), 6.88 (dd,  $J = 3.02$  ve  $J = 1.77$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.5, 133.3, 130.4, 122.9, 120.7, 118.6, 116.7, 112.7, 109.6, 108.3, 107.3, 106.5, 105.9, 77.2, 36.9, 19.9.

#### 4. Kaynaklar



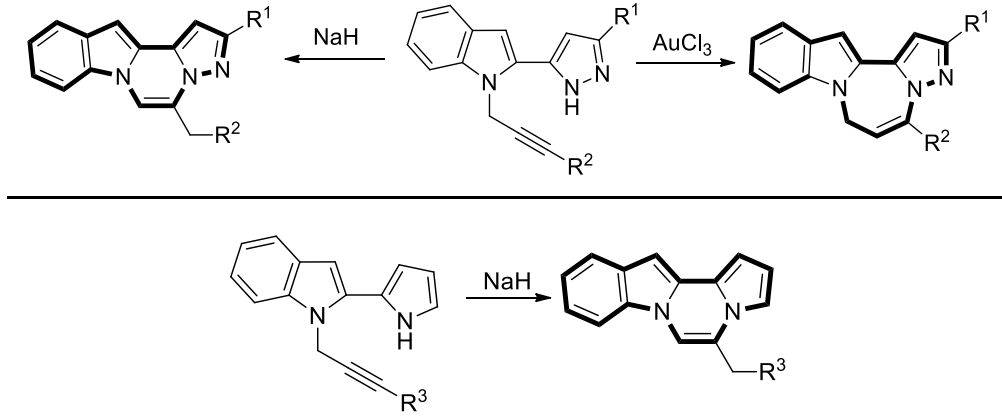
1. Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C. H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. ÷ *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1391-1396.
2. Abada, Z.; Sandrine, C.; Pomel, S.; Laurent, F.; Akagah, B.; Lormier, A. T.; Loiseau, P. M.; Figadere; B. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *67* 158-165.
3. Temelli, B.; Unaleroglu, C. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2043–2050.
4. Abada, Z.; Ferrie, L.; Bernardin, A.; Lormier, A.T.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3175-3178.
5. Archer, G. A.; Sternbach, L. H. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 747–778.
6. Temelli , B.; Unaleroglu, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10130–10135

## XVI. BÖLÜM

### Devam Eden Çalışmalar

#### 1. Pirolo-pirazolo-indol Türevlerinin Sentezi

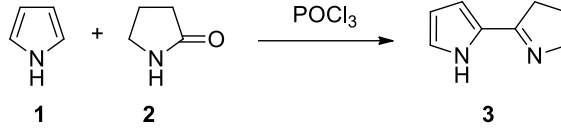
Bu proje çerçevesinde başlattığımız ve devam eden çalışmalarımızdan birisi IX. Bölümde bahsetmiş olduğumuz *Pirazolo-pirolo-pirazin Türevlerinin Sentezi: N-Propargil Pirazol Türevlerinin AuCl<sub>3</sub>-katalizörlüğünde Siklizasyonu* başlıklı konunun devamıdır. Burada kazanılan bilgiler şu anda indol sistemine uygulanmaktadır. Çalışmalarımız önemli bir aşama katetmiş durumdadır. Aşağıda verilen bileşiklerden önemli bir kısmının sentezi gerçekleştirilmiştir. Bazı kademelerde saflaştırma ve verim artırma çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca bazı bileşiklerin eksik olan fiziksel verileri şu anda tamamlanmaya çalışılmaktadır.



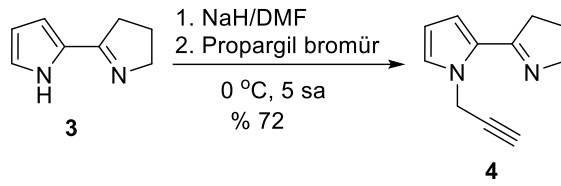
#### 2. Dipirolpirazin Türevlerinin Sentezi

Devam eden bir diğer konu ise dipirolpirazin türevlerinin sentezidir. Bu sahada çalışmalarımız daha ileri bir safhaya gelmiştir. Şu aşamada optimizasyon ve karakterizasyon işlemleri üzerine çalışmalar yoğunlaştırılmış olup eksik olan denemeler de yapılmaktadır.

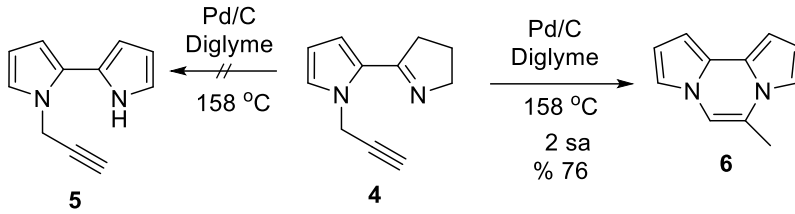
Bu hedefimiz ilk önce iki pirol halkasını C-2 konumlarından bağlamak ve daha sonra azot atomlarından birine propargil grubunu takarak siklizasyon tepkimesini gerçekleştirmek olacaktır. Bunun için literatürde bilinen 2-pirolidinon (**2**) ile pirol kenetlenmesi ilk aşamada yapıldı ve **3** nolu kenetlenme ürünü elde edildi.



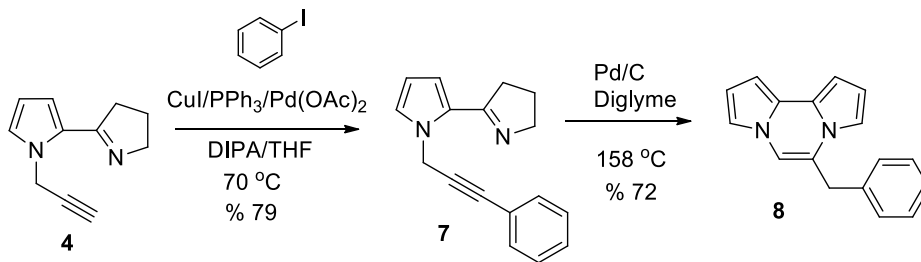
Elde edilen **3** nolu bileşik propargil bromür ile tepkimeye sokuldu ve **4** nolu bileşik %72 verimle sentezlendi. Bu aşamada verim artırımı çalışmaları devam etmektedir.



Ürün **4** sentezinden sonra aşağıdaki şemada görüldüğü gibi diglyme içerisinde Pd/C katalizörü eşliğinde 158 °C'ye ısıtıldı ve doğrudan siklizasyon ürünü **6** izole edildi. Tepkime sonucunda ürün **5** tespit edilememiştir.



Bir sonraki aşamada Sonogashira tepkimesi yardımıyla **4** bileşiğine çeşitli substituentler takılmıştı. İlk etapta yapı **4**, iyodobenzen ile muamele edildi, CuI/PPh<sub>3</sub>/Pd(OAc)<sub>2</sub> katalizörleri eşliğinde aril-grubu alkin ucuna aşağıdaki gibi takıldı. Daha sonra oluşan **7** diglyme içerisinde Pd/C ile yükseltgenerek **8**'e dönüştürüldü. Hem yükseltgenme hem de halka kapanması aynı şartlarda gerçekleşmiştir.



Türevlendirme ve diğer çalışmalar devam etmektedir.



## Bu Proje çerçevesinde yapılan yayınlar

1. Mengeş, N.; Sarı, Ö.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; **Balci, M.**  
Design and Synthesis of Pyrrolotriazepine Derivatives: Theoretical Studies on the Formation of the Products  
*J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5184-5195.
2. Mengeş, N.; **Balci, M.**  
Catalyst-Free Hydrogenation of Alkenes and Alkynes with Hydrazine in the Presence of Oxygen  
*Synlett*, **2014**, 671-676.
3. Cetinkaya Y.; **Balci, M.**  
Selective synthesis of *N*-substituted pyrrolo-pyrazinone derivatives via alkyne cyclization  
*Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6698-6702.
4. Basceken, S.; **Balci, M.**  
Design of pyrazolo-pyrrolo-pyrazines and pyrrolo-imidazolo-pyrazoles via AuCl<sub>3</sub>-catalyzed cyclization of *N*-propargyl pyrazoles  
*J. Org. Chem.* DOI: 10.1021/acs.joc.5b00034 **2015**
5. Taskaya, S.; Menges, N.; **Balci, M.**  
Gold-catalyzed formation of pyrrolo- and indolo-oxazin-1-one derivatives: The key structure of some marine natural products  
*Beilstein J. Org. Chem.* **Yayına kabul edildi.**
6. Guven, S.; Ozer, M. S.; Kaya, S.; Menges, N.; **Balci, M.**  
Gold-Catalyzed Oxime-Oxime Rearrangement  
*Org. Lett. Minor revision*
7. Vatansever, E. C.; Kılıç, K.; Özer, M. S.; Koza, G.; Menges, N.; **Balci, M.**  
Intermolecular Heterocyclization of Ketoalkynes with 2-Mercaptoacetaldehyde under Metal-Free Conditions: Synthesis of 2,3-Disubstituted Thiophenes  
**Yayına gönderildi.**

Yaklaşık 10 makale daha bu yıl içerisinde yayına gönderilecektir.

Aşağıdaki makale kısmen bu proje ödenekleri ile yapıldı ve bu destek makalede belirtildi.

Keskin, S.; **Balci, M.**

Intramolecular heterocyclization of *O*-propargylated aromatic hydroxyaldehydes as an expedient route to substituted chromenopyridines and chromenopyridinones under metal-free conditions

**Organic Letters** *17*, 964-967, **2015**.

# Bu Proje Çerçevesinde Yapılan Sunumlar

## Uluslararası Etkinlikler

### 1. Uluslararası Kongrelerde Yapılan Sunumlar

- Balcı, M.** (Invited Lecture)  
Design and Synthesis of New Heterocyclic Compounds: Acyl Azides and Metal-Catalyzed Cyclization of Aminoalkynes.  
Pure and Applied Chemistry International Conference 2013  
Bangsaen Beach, **Chon Buri, Thailand**
- Balcı, M.** (Invited Lecture)  
New Trends in the Synthesis of Heterocyclic Compounds  
1<sup>st</sup> International Chemistry and Chemical Engineering Conference  
**Qafqaz University, Bakü Azerbaijan**, 17-21 April, 2013. Abstract book 4.
- Nurettin Mengeş**, Ozlem Sari, Yusuf Abdullayev, Safiye S. Erdem, Metin Balcı  
Design and Synthesis of Pyrrolotriazepine Skeleton: Theoretical Studies on the Formation of the Products  
1<sup>st</sup> International Chemistry and Chemical Engineering Conference  
**Qafqaz University, Bakü Azerbaijan**, 17-21 April, 2013, Abstract book 11.
- Metin Balcı** (Keynote Speaker)  
Design and Synthesis of New Pyrrole- and Indole-Condensed Heterocycles via Alkyne Cyclization  
5<sup>th</sup> EuChemMs Chemistry Congress, 31 August – 4 September 2014  
WOW Istanbul Convention Center, **Istanbul/Turkey**
- Metin Balcı** (Invited Speaker)  
Design and Synthesis of New Heterocycles via Gold-catalyzed Alkyne Cyclization  
13<sup>th</sup> Eurasia Conference on Chemical Sciences, Indian Institut of Science, **Bangalore, India**, 14-18 December 2014.
- Metin Balcı** (Invited Speaker)  
A new Gateway to the Synthesis of new Pyrrole- and Indole-Condensed Heterocycles via Gold-catalyzed Alkyne Cyclization  
13<sup>th</sup> Ibn Sina International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, 14-17 February 2015, **Hurghada, Egypt**, Abstract book, 27.
- Selbi Keskin**, Metin Balcı (Oral presentation)  
Heterocycles via Gold-catalyzed Alkyne Cyclization  
13<sup>th</sup> Ibn Sina International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, 14-17 February 2015, **Hurghada, Egypt**, Abstract book, 62.
- Serdal Kaya**, Nurettin Mengeş, Metin Balcı (Oral presentation)  
Gold Catalyzed Alkyne Cyclization Reactions of N-Alkyne Substituted Indole Derivatives: Oxime-Oxime Rearrangement  
13<sup>th</sup> Ibn Sina International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, 14-17 February 2015, **Hurghada, Egypt**, Abstract book, 67.
- Dilgeş Baskın**, Yasin Çetinkaya, Metin Balcı (Poster)  
Cyclization Reactions of N-Propargyl Dipyrromethane Derivatives  
13<sup>th</sup> Ibn Sina International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, 14-17 February 2015, **Hurghada, Egypt**, Abstract book, 128.
- Meltem Tan**, Sinan Başçeken, Metin Balcı (Poster)



Cyclization Reactions of Pyrrole-pyrazole Derivatives: Removal of Substituents 13th Ibn Sina International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, 14-17 February 2015, **Hurghada, Egypt**, Abstract book, 189.

11. **Yasin Çetinkaya**, Metin Balci (Poster)  
A Tandem Reaction for Synthesis of Pyrrolopyrazinone Derivatives  
13th Ibn Sina International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, 14-17 February 2015, **Hurghada, Egypt**, Abstract book, 262.
12. **Metin Balci** (Pleanary Lecture)  
A new Gateway to the Synthesis of new Pyrrole- and Indole-Condensed Heterocycles via Gold-catalyzed and Base-Supported Alkyne Cyclization  
Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, 16-19 March 2015, **Antalya**, Abstract book, 30.
13. **Selbi Keskin**, Metin Balci (Oral Presentation)  
Synthesis of Chromenopyridinone and Benzoprazolooxazepine Derivatives via Alkyne Cyclization  
Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, 16-19 March 2015, **Antalya**, Abstract book, 57.
14. **Serdal Kaya**, Nurettin Mengeş, Metin Balci (Poster Presentation)  
Oxime-oxime Rearrangement via Gold-Catalyzed Alkyne Cyclization Reactions of *N*-Alkyne Substituted Indole Derivatives  
Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, 16-19 March 2015, **Antalya**, Abstract book, 59.

## 2. Yurtdışı Üniversitelerde Yapılan Çağrılı Konuşmalar

1. **Balci, M.**  
New Trends in the Synthesis of Heterocyclic Compounds  
Vogel-Lecture  
Universitaet zu Köln, Department für Chemie, Institut für Organische Chemie  
**Köln, Almanya** 5 Kasım 2012.
2. **Balci, M.**  
Design and Synthesis of Pyrrole- and Indole-Condensed Heterocycles via Alkyne Cyclization  
University of Bari Faculty of Pharmazie, 24 Nisan 2014. **Bari, İtalya**

## Ulusal Etkinlikler

### 1. Ulusal Kongrelerde Yapılan Sunumlar

1. **M. Balci** (Çağrılı Konuşma)  
Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Tasarımı ve Sentezi: Açıl Azidler ve Aminoalkinlerin Metal Katalizörlerle Siklizasyonu  
26. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi**, Kimya Bölümü, 2012, Fethiye, Ölüdeniz, 1 -6 Ekim, Özet Kitabı 1.
2. **N. K. Çokol**, S. Kaya, M. Balci  
Yeni Bir Yöntemle Bis-Aminoinositol Sentezi  
26. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi**, Kimya Bölümü, 2012  
Fethiye, Ölüdeniz, 1 -6 Ekim, Özet Kitabı 15

3. **N. Mengeş**, M. Balcı  
Elektrofilik Siklizasyon Reaksiyonlarına Yeni Bir Bakış: Pirolotriazepin İskeletinin Sentezi  
26. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi**, Kimya Bölümü, 2012.  
Fethiye, Ölüdeniz, 1 -6 Ekim, Özet Kitabı 17
4. **S. Güven**, M. Balcı  
Pirolo[1,2-a]Pirazin Türevlerinin Sentezi İçin Yeni Bir Yöntem  
26. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi**, Kimya Bölümü, 2012  
Fethiye, Ölüdeniz, 1 -6 Ekim, Özet Kitabı 25
5. **A. F. Şeybek**, S. Kaya, M. Balcı  
İndol Halkasına Kondenze Olmuş 6- ve 7- Üyeli Azot Atomu İçeren Heterohalkalı Sistemlerin Tasarlanması Üzerine Yapılan Çalışmalar  
26. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi**, Kimya Bölümü, 2012. Fethiye, Ölüdeniz, 1 -6 Ekim, Özet Kitabı, Poster 10
6. **S. Taşkaya**, N. Mengeş, M. Balcı  
Piról Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Türevlerin Sentezi  
26. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi**, Kimya Bölümü, 2012. Fethiye, Ölüdeniz, 1 -6 Ekim, Özet Kitabı, Poster 105
7. **U. B. Öztürk**, S. Güven, M. Balcı  
Piról İskeleti İçeren Heterosiklik Bileşiklerin Yeni Bir Method ile Sentezlenmesi  
26. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, **Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi**, Kimya Bölümü, 2012. Fethiye, Ölüdeniz, 1 -6 Ekim, Özet Kitabı, Poster 113.
8. M. Balcı (Çağrılı Konuşmacı)  
Heterosiklik Bileşiklerin sentezinde Yeni Gelişmeler  
1. İlaç Kongresi  
**Kimyagerler Derneği**, 29-31 Mart 2013, Antalya Özet Kitabı 9.
9. N. Mengeş, M. Balcı  
İndolozin Alkalooidlerinin Temel İskeleti için Sentetik Yöntemlerin Geliştirilmesi  
1. İlaç Kongresi  
**Kimyagerler Derneği**, 29-31 Mart 2013, Antalya Özet Kitabı 108.
10. **Ali Fatih Şeybek**, Serdal Kaya, M. Balcı  
İndol Halkasına Kondenze 6- ve 7-Üyeli Azot Atomu İçeren Heterohalkalı Sistemlerin Tasarlanması Üzerine Yapılan Çalışmalar  
1. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 29-31 Mart 2013, Antalya Özet Kitabı 125.
11. **Sultan Taşkaya**, Nurettin Mengeş, M. Balcı  
Piról Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin sentezi  
1. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 29-31 Mart 2013, Antalya Özet Kitabı 258.
12. **Uğur Başak Öztürk**, Sinem Güven, M. Balcı  
Piról İskeleti İçeren Heterosiklik Bileşiklerin Yeni Bir Yöntemle Sentezi  
1. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 29-31 Mart 2013, Antalya Özet Kitabı 267.
13. **M. Balcı** (Davetli Konuşmacı)  
Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Yeni Gelişmeler: Alkin Siklizasyonu  
**İlaç Temel Araştırma Merkezi**, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
8 Kasım 2013, İSTANBUL
14. **M. Balcı** (Çağrılı Konuşma)  
Piról Kondenze Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Tasarımı ve Alkin Siklizasyonu ile Sentezi  
2. İlaç Kongresi  
**Kimyagerler Derneği**, 21-23 Mart 2014, Antalya Özet Kitabı D003.

15. **Sinan Başçeken**, M. Balcı (Sözlü sunum)  
Pirazolo-Pirol-Pirazin Sistemlerini AuCl<sub>3</sub> Katalizörlüğünde Siklizasyon Yöntemi ile Tasarımı ve Sentezi  
2. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 21-23 Mart 2014, Antalya Özet Kitabı S004.
16. **Nurettin Mengeş**, M. Balcı (Sözlü sunum)  
Pirol Halkasına Sahip İndolizin İskeletinin Allen Dimerizasyonu Üzerinden Sentezi  
2. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 21-23 Mart 2014, Antalya Özet Kitabı S009.
17. **Sultan Taşkaya**, Nurettin Mengeş, M. Balcı (Poster)  
Pirol Halkasına Kondenze Oksazin Türevlerinin Sentezi  
2. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 21-23 Mart 2014, Antalya Özet Kitabı P063.
18. **Ali Fatih Şeybek**, Serdal Kaya, M. Balcı (Poster)  
İndol Halkasına Kondenze Pirazin ve Oksazin Türevlerinin Sentezi  
2. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 21-23 Mart 2014, Antalya Özet Kitabı P064.
19. **Özlem Sarı**, Nurettin Mengeş, Safiye Erdem Sağ, M. Balcı (Poster)  
Azaindolizin Türevlerinin Sentezi ve Reaksiyon Mekanizmasının DFT Yöntemi ile Modellenmesi  
2. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 21-23 Mart 2014, Antalya Özet Kitabı P065.
20. **Emre Hoplamaz**, Selbi Keskin, M. Balcı (Poster)  
Benzonafitridin Sistemlerinin Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi  
2. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 21-23 Mart 2014, Antalya Özet Kitabı P066.
21. **Uğur Başak Öztürk**, Sinem Güven, İdris Akhmedov, M. Balcı (Poster)  
Pirol Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi  
2. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 21-23 Mart 2014, Antalya Özet Kitabı P075.
22. **Sultan Taşkaya**, Nurettin Mengeş, M. Balcı (Poster)  
Kromenopiridin, Benzokromenopiridin Kromenopiridinon Türevlerinin Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi  
2. İlaç Kongresi, **Kimyagerler Derneği**, 21-23 Mart 2014, Antalya Özet Kitabı P089.
23. **Özlem Sarı**, Nurettin Mengeş, Yusif Abdullayev, Safiye Erdem, Metin Balcı (Poster)  
Pirolotriazepin türevlerinin sentezi ve reaksiyon mekanizmasının DFT yöntemi ile modellenmesi  
1. Ulusal Hesaplamalı Kimya Çalıştayı, **Yüzüncü Yıl Üniversitesi**, Özet Kitabı, 9. 29-31 Mayıs 2014, **VAN**
26. **Özlem Sarı**, Nurettin Mengeş, Safiye Erdem, Metin Balcı (Poster)  
7-Azaindolizin türevlerinin sentezi ve reaksiyon mekanizmasının DFT yöntemi ile modellenmesi  
1. Ulusal Hesaplamalı Kimya Çalıştayı, **Yüzüncü Yıl Üniversitesi**, Özet Kitabı, 58. 29-31 Mayıs 2014, **VAN**
27. **Serdal Kaya**, Özlem Sarı, Metin Balcı (Poster)  
İndol-kondenze pirazin-N-oksit halkasının oluşturulması ve reaksiyon mekanizmasının DFT yöntemi ile modellenmesi  
1. Ulusal Hesaplamalı Kimya Çalıştayı, **Yüzüncü Yıl Üniversitesi**, Özet Kitabı, 9. 29-31 Mayıs 2014, **VAN**
28. **Yasin Çetinkaya**, Metin Balcı (Poster)  
Domino Reaksiyon ile Pirolopirazinon türevlerinin sentezi ve reaksiyon mekanizmasının DFT yöntemi ile modellenmesi  
1. Ulusal Hesaplamalı Kimya Çalıştayı, **Yüzüncü Yıl Üniversitesi**, Özet Kitabı, P39. 29-31 Mayıs 2014, **VAN**
29. **Metin Balcı** (Çağrılı Konuşmacı)  
Design and Synthesis of new Pyrrole- and Indole-Condensed Heterocycles via Alkyne Cyclization  
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, **Bilkent Üniversitesi**, 24-26 Eylül Ankara, Özet Kitabı 8.

30. **Selbi Keskin**, Metin Balcı (Sözlü Sunum)  
Yeni Bir Yöntemle Kromenopiridin, Benzokromenopiridin ve Kromenopiridinon Türevlerinin Sentezleri  
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, **Bilkent Üniversitesi**, 24-26 Eylül Ankara, Özet Kitabı 14.
31. **Merve Sinem Özer**, Sinem Güven, Serdal Kaya, Metin Balcı (Poster)  
Organik Kimyada yeni bir düzenlenme: Okzim-okzim düzenlenmesi  
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, **Bilkent Üniversitesi**, 24-26 Eylül Ankara, Özet Kitabı 28.
32. **Dilgeş Baskın**, Yasin Çetinkaya, Metin Balcı (Poster)  
Süstitüe N-Propargil dipirrometan Türevlerinin Siklizasyon Tepkimeleri  
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, **Bilkent Üniversitesi**, 24-26 Eylül Ankara, Özet Kitabı 42.
33. **Emre Hoplamaz**, Selbi Keskin, Metin Balcı (Poster)  
Benzonaftiridin Türevlerinin Sentezi İçin Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi  
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, **Bilkent Üniversitesi**, 24-26 Eylül Ankara, Özet Kitabı 68.
34. **Serdal Kaya**, Nurettin Mengeş, Metin Balcı (Sözlü Sunum)  
N-Süstitüe İndol Türevlerinin Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonları: Pirazinoindol-N-oksit Sentezi ve Oksim-Oksim Düzenlenmesi  
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, **Bilkent Üniversitesi**, 24-26 Eylül Ankara, Özet Kitabı 73.
35. **Meltem Tan**, Sinan Başçeken, Metin Balcı (Poster)  
Piröl ve İndol Halkaları İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Alkin Siklizasyonu İle Sentezi  
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, **Bilkent Üniversitesi**, 24-26 Eylül Ankara, Özet Kitabı 93.
36. **Işıl Yenice**, Sinan Başçeken, Metin Balcı (Poster)  
N-Süstitüe Piröl Halkasının Hidrazin ile Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonu  
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, **Bilkent Üniversitesi**, 24-26 Eylül Ankara, Özet Kitabı 100.

## 2. Yurtiçi Üniversitelerde Yapılan Çağrılı Konuşmalar

1. Metin Balcı  
Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Yeni Gelişmeler  
Kimya Bölümü,  
**Atatürk Üniversitesi**, Erzurum, 16 Ocak 2013.
2. Metin Balcı  
Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Yeni Gelişmeler  
Kimya Bölümü  
**Anadolu Üniversitesi**, Eskişehir, 10 Mayıs 2013.
3. Metin Balcı  
Synthesis of New Heterocyclic Compounds via Alkyne Cyclization  
Kimya Bölümü  
**Boğaziçi Üniversitesi**, İstanbul, 15 Kasım 2013.
4. Metin Balcı  
Design and Synthesis of Indole- and Pyrrole-Condensed Heterocycles via Alkyne Cylization  
Kimya Bölümü  
**ODTÜ**, 14 Mart 2014.
5. Metin Balcı  
Altın Katalizörlü Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Tasarımı ve Alkin Siklizasyonu ile Sentezi  
Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
**Kayseri**, 8 Mayıs 2015.

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje Yürütücüsü:	Prof. Dr. METİN BALCI
Proje No:	112T360
Proje Başlığı:	Yeni Heterosiklik Sistemlerin Altın Tuzları ve İyot-Katalizörlüğünde Aminoalkinlerden Çıkararak Heterosiklizasyon Yöntemi ile Tasarımı
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	30
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ORTA DOĞU TEKNİK Ü. FEN-EDEBİYAT F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/11/2012 - 01/05/2015
Onaylanan Bütçe:	309576.0
Harcanan Bütçe:	274330.19
Öz:	<p>Heterosiklik bileşikler, iskelet yapısında bir veya birden fazla karbon atomunun farklı bir atom ile yer değiştirmiş olduğu organik bileşiklerdir. Özellikle azot atomu içeren heterosiklik bileşikler, doğal ürünlerin ve ilaçların yapısında yaygın bir şekilde bulduklarından çok önemlidirler. Karbon ile bir heteroatom arasında oluşan bir bağ sonucunda halkalı bir yapıyı oluşturan tepkimeler genel olarak heterosiklik bileşiklerin sentezine uygulanan en önemli yöntemdir. Özellikle azot içeren bir fonksiyonel grubun bir alken veya alkine intramoleküler katılması önemli sentetik stratejilerden biridir. Eğer reaktif fonksiyonel gruplar bir organometalik reaksiyon sonucu oluşturulmuşsa yeni heterosiklik iskeletler kolay bir şekilde sentezlenebilir. Bu tip tepkimelerde önde gelen altın katalizörleri önemli derecede rol oynarlar. Bu projenin amacı alkin siklizasyonunu temel reaksiyon olarak yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesidir. Bu çalışma kapsamında heteroaromatik bileşiklerden pirol ve indol'den çıkarak bu bileşiklere başka heterosiklik bileşikler kenetlendi. Bunun için önce pirol ve indol azot atomlarına propargil grubu bağlandı. Azot atomuna komşu C-2 karbon atomuna ise aldehit, ester, oksim, hidrazon, ketoalkin gibi fonksiyonel gruplar takıldı. Halkalaşma tepkimesi bu fonksiyonel gruplarla propargil grubu arasında baz eşliğinde veya altın katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Böylece pirol ve indol halkalarına pirazol, pirazin, triazepin gibi heterosiklik bileşikler kenetlendi. Projenin bir diğer bölümünde pirol halkasının C-2 karbon atomuna pirol, pirazol ve indol gibi ikinci bir heterosiklik bileşik, azot atomuna ise propargil grubu bağlandı. Altın katalizörlüğünde veya baz eşliğinde yapılan siklizasyon tepkimeleri sonucunda üç farklı heterosiklik bileşiğin kenetlendiği yeni heterosiklik bileşikler sentezlendi. Bu yöntemler azot atomu içeren yeni polisiklik heteroaromatik bileşiklerin sentezi için yeni bir kapı açmaktadır.</p>
Anahtar Kelimeler:	Alkin, alkin siklizasyonu, oksim-oksım düzenlenmesi, heterosiklik bileşikler, altın katalizör
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır
Projeden Yapılan Yayınlar:	1- Selective synthesis of N-substituted pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1(2H)-one derivatives via alkyne cyclization (Makale - Diğer Hakemli Makale),