

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

2,6-BİS(PİROLİLMETİL)PİRİDİNLERİN SENTEZİ

TUĞRUL AKÇA

OCAK 2009

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürünün onayı.

21/01/2009

Doç. Dr. Burak BİRGÖREN

Müdür V.

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Kimya Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Zeki ÖKTEM

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumuzu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarız.

Yrd. Doç. Dr. Emine ÖZGÜL KARAASLAN

Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR

Doç. Dr. Adnan BULUT

Yrd. Doç. Dr. Emine ÖZGÜL KARAASLAN

ÖZET

2,6-BİS(PİROLİLMETİL)PİRİDİNLERİN SENTEZİ

AKÇA, Tuğrul

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Emine ÖZGÜL KARAASLAN

Ocak 2009, 67 sayfa

Piroller, doğada çok yaygın olarak bulunan ve hem malzeme bilimleri hem de doğal ürünlerin sentezinde kullanılan ilginç alt birimlerdir. Pirollerin antioksidan oldukları, P38 kinaz inhibitörleri ve pirolil-4-hidroksilaz inhibitörleri oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, pirollerin metal bağlama özellikleri üzerinde de ciddi bir çalışma vardır. Böylece yeni katalitik sistemler elde edilmektedir. Pirol türevlerinin böylesine değerli ve çok çeşitli özellikleri, çok fazla metodun yayınlanmasına rağmen, yeni metotların gelişmesine yol açmaktadır.

Bu çalışmada, 2,6-dimetilpiridinden başlayarak 2,6-bis(pirolilmetil)piridinler sentezlenmiştir. İlk basamakta, 2,6-dimetilpiridin N-klorosüksinimit ile reaksiyona

sokularak 2,6-bis(klorometil)piridin elde edilmiştir. İkinci basamakta, bu ürün potasyum ftalimit ile muamele edilerek 2,6-bis(aminometil)piridine çevrilmiştir. Üçüncü basamakta, amin bileşiği çeşitli kloroenonlarla tepkimeye sokularak 1,2-disüstitüe (pirolilmetil)piridin ve 1,2,4-trisüstitüe (pirolilmetil)piridin türevleri elde edilmiştir. Bu bileşikler, hem pirol hem de piridin birimlerini içermelerinden dolayı çok çeşitli amaçlarla kullanılabilir önemli ara ürünlerdir. Bu çalışma ile 2,6-bis(pirolilmetil)piridinlerin sentezi için kolay, uygulanabilir ve kısa bir metot geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : 1,2-disüstitüe pirol türevleri, 1,2,4-trisüstitüe pirol türevleri, 2,6-bis(pirolilmetil)piridinler, kloroenonlar

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 2,6-BIS(PYRROLYLMETHYL)PYRIDINES

AKÇA, Tuğrul

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M. Sc. Thesis

Supervisor : Asst. Prof. Dr. Emine ÖZGÜL KARAASLAN

January 2009, 67 pages

Pyrrroles are widely present in nature and are interesting subnits for both material sciences and natural product synthesis. They have been shown to be antioxidants. P38 kinase inhibitors, and prolyl-4-hydroxylase inhibitors. There has also been significant interest in the metal binding properties of them. Thus, new catalytic systems have been obtained. The valuable and diverse properties of pyrrole derivates lead to the development of new methods although numerous pathways have been reported.

In this work, diverse 2,6-bis(pyrrolilmethyl)pyridines were synthesized starting from 2,6-dimethylpyridine. In the first step, 2,6-dimethylpyridine was reacted with N-chlorosuccinimide to get 2,6-bis(chloromethyl)pyridine. In the

second step, this product was converted to 2,6-bis(aminomethyl)pyridine via potassium phthalimide. In the third step, 1,2-disubstituted (pyrrolylmethyl)pyridine and 1,2,4-trisubstituted (pyrrolylmethyl)pyridine derivatives were obtained by the reaction of amine compound with different chloroenones. These compounds are important intermediates which can be used for different purposes since they contain both pyrrole and pyridine units. By this work, an easy, applicable and a short method was developed for the synthesis of 2,6-bis(pyrrolylmethyl)pyridines.

Key Words : 1,2-disubstituted pyrrole derivatives, 1,2,4-trisubstituted pyrrole derivatives, 2,6-bis(pyrrolylmethyl)pyridines

Anneme ve Babama

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması esnasında her türlü yardımını esirgemeyen, tez yöneticisi hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emine ÖZGÜL KARAASLAN'a, teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında, bilimsel deney imkanlarını sonuna kadar bizlerin hizmetine veren ve bilimsel konularda daima yardımını gördüğüm hocam Sayın Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR'e, teşekkür ederim.

Tezimin birçok aşamasında yardım gördüğüm arkadaşlarım Olcay MERT ve Serkan EYMÜR'e, ayrıca birlikte çalıştığım ODTÜ Kimya Bölümündeki arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Sentezlenen tüm bileşiklerin NMR analizlerinde yardımlarından dolayı Uzman Fatoş DOĞANEL POLAT, Seda M. KARAYILAN ve Zehra UZUNOĞLU'na teşekkür ederim.

Son olarak büyük fedakarlıklarla bana destek olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Pirol	1
1.1.1. Pirolün Yapısı.....	1
1.1.2. Pirolün Önemli Türevleri.....	2
1.2. Piridin	5
1.2.1. Piridinin Yapısı	6
1.2.2. Piridinin Önemli Türevleri.....	6
1.3. Pirollerin Elde Edilişi	8
1.3.1 Paal-Knorr Sentezi.....	8
1.3.2 Knorr Sentezi	9
1.3.3 Hantzsch Sentezi	10
1.4. Alkil ve Aril Süstitüeli Pirollerin Sentezi	10
1.5. Çalışmanın Amacı	20
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	22
2.1. Kullanılan Metotlar	22
2.2. 2,6-Bis(klorometil)piridin'in Sentezi	22

2.3.	2,6-Bis(aminometil)piridin'in Sentezi.....	23
2.4.	Kloroenonların Sentezi	23
2.4.1	5-Kloro-3-penten-2-on'un Sentezi	23
2.4.2.	6-Kloro-2-metil-4-heksen-3-on'un Sentezi	24
2.4.3	4-Kloro-1-sikloheksil-2-büten-1-on'un Sentezi	24
2.4.4.	5-Kloro-4-metil-3-penten-2-on'un Sentezi	25
2.4.5	6-Kloro-2,5-dimetil-4-heksen-3-on'un Sentezi.....	25
2.5	Pirol Türevlerinin Sentezi.....	26
2.5.1	2,6-Bis((1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	26
2.5.2	2,6-Bis((2-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	27
2.5.3	2,6-Bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	27
2.5.4	2,6-Bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	28
2.5.5	2,6-Bis((2,4-dimetil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	29
2.5.6	2,6-Bis((2-izopropil-4-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi	29
3.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	31
3.1.	Çalışmanın Yönü.....	31
3.2.	Pirol Kimyası	32
3.3	Pirolerin Sentezi	33
3.4	Pirol Türevlerinin Kloroenonlardan Sentezi	35
3.5	2,6-Bis(klorometil)piridin'in Sentezi	37
3.6	2,6-Bis(aminometil)piridin'in Sentezi	39
3.7	Kloroenonun Sentezi	41
3.7.1	1,2-Disübitüe Pirol Türevlerinin Sentezi	47
3.7.2	1,2,4-Trisübitüe Pirol Türevlerinin Sentezi	54

3.8 Pirol Türevlerinin 2,5-Dimetoksiterahidrofuranlardan Sentezi	60
4. SONUÇ	63
KAYNAKLAR.....	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

1.1. Pirol'ün Bağ Uzunlukları	2
1.2. Piridin'in Bağ Uzunlukları	6
1.3. Paal-Knorr Yöntemiyle Pirol Sentezi.....	8
1.4. 2,5-Dimetoksitetrahydrofuran'lardan Pirol Sentezi	8
1.5. Amonyum Mukat Kullanılarak Pirol Sentezi	9
1.6. Knorr Yöntemiyle Pirol Sentezi.....	10
1.7. Hantzsch Yöntemiyle Pirol Sentezi	10
1.8. 2-(Aminometil)piridinlerden 3,4,5-Trisübstitüe-2-(2-piridil)pirol Sentezi	11
1.9. Grignard Reaktifinden 1,2-Disübstitüe Pirol Sentezi	11
1.10. PEG-200 İçerisinde Pirol Sentezi.....	12
1.11. Samaryum(II)iyodür ile 3H-pirol Türevleri Sentezi.....	12
1.12. SmI ₂ Katalizli 1,2,3,4-Tetrasübstitüeli Pirol Sentezi.....	13
1.13. Silikajel ve Alümina Yüzeyinde Yapılan Pirol Sentezi.....	14
1.14. Altın Katalizli 1,2,3,5-Tetrasübstitüe Pirol Sentezi.....	14
1.15. TFA Katalizörlüğünde 1,2,3,5-Tetrasübstitüe Pirol Sentezi.....	15
1.16. 2-(2-bromo-allil)-1,3-dikarbonil Bileşiklerinden Pirol Sentezi.....	15
1.17. α -Siyanometil- β -dikarbonil Bileşiklerinden 2-Aminopirol Sentezi	16
1.18. 5-Alkoksipirol-3-karboksilat ve Pirolinon Sentezi.....	16
1.19. 2-Aminopirol-4-karboksilat Sentezi.....	17
1.20. Fe(III)-montmorillonit ile Pirol Sentezi.....	18
1.21. Kloroenonlardan 1,2,4-Trisübstitüe Pirol Türevlerinin Sentezi.....	19
1.22. Kloroenonlardan 1,2-Disübstitüe Pirol Türevlerinin Sentezi.....	19

1.23. N-sübstitüe Kiral PiroI Türevlerinin Sentezi.....	20
1.24. 2,6-Lutidin'den Başlayarak 2,6-Bis(pirolilmetil)piridinlerin Sentezi.....	21
3.1. 1,2-Disübstitüe ve 1,2,4-Trisübstitüe PiroIilpiridinlerin Elde Edilmesi.....	32
3.2. 1,2-Disübstitüe PiroI Türevlerinin Sentezi.....	36
3.3. 1,2,4-Trisübstitüe PiroI Türevlerinin Sentezi.....	36
3.4. 2,6-Bis(klorometil)piridin'in Sentezi.....	37
3.5. 2,6-Bis(klorometil)piridin'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	38
3.6. 2,6-Bis(klorometil)piridin'in ¹³ C-NMR Spektrumu.....	38
3.7. 2,6-Bis(aminometil)piridin'in Sentezi.....	39
3.8. 2,6-Bis(aminoometil)piridin'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	40
3.9. 2,6-Bis(aminoometil)piridin'in ¹³ C-NMR Spektrumu.....	40
3.10. Doymamış Halojenürlerin Açillenmesi.....	41
3.11. Kloroenonların Genel Mekanizması.....	42
3.12. 5-Kloropent-3-en-2-on'un Sentezi.....	43
3.13. 6-Kloro-2-metil-4-heksen-3-on'un Sentezi.....	44
3.14. 4-Kloro-1-sikloheksil-2-büten-1-on'un Sentezi.....	44
3.15. Benzoiklorür'den Kloroenon Sentezi.....	45
3.16. 3,4-Dibromo-1-fenilbütan-1-on'un Sentezi.....	46
3.17. 5-Kloro-4-metil-3-penten-2-on'un Sentezi.....	46
3.18. 6-Kloro-2,5-dimetil-4-heksen-3-on'un Sentezi.....	47
3.19. 1,2-Disübstitüe PiroI Türevlerinin Genel Mekanizması.....	48
3.20. 2,6-Bis((2-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	48
3.21. 2,6-Bis((2-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	49
3.22. 2,6-Bis((2-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³ C-NMR Spektrumu.....	50
3.23. 2,6-Bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	51

3.24.	2,6-Bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	51
3.25.	2,6-Bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³ C-NMR Spektrumu.....	52
3.26.	2,6-Bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	53
3.27.	2,6-Bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	54
3.28.	2,6-Bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³ C-NMR Spektrumu....	54
3.29.	1,2,4-Trisübstitüe Pirol Türevlerinin Genel Mekanizması.....	55
3.30.	2,6-Bis((2,4-dimetil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	56
3.31.	2,6-Bis((2,4-dimetil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹ H-NMR Spektrumu	57
3.32.	2,6-Bis((2,4-dimetil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³ C-NMR Spektrumu.....	57
3.33.	2,6-Bis((2-izopropil-4-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi.....	58
3.34.	2,6-Bis((2-izopropil-4metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹ H-NMR Spektrumu	59
3.35.	2,6-Bis((2-izopropil-4metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³ C-NMR Spektrumu	59
3.36.	2,5-Dimetoksitetrahydrofuran'lardan Pirol Sentezi.....	60
3.37.	Sübstitüe Olmayan Pirolün Genel Mekanizması.....	60
3.38.	2,6-Bis((1H-pirolil)metil)piridin'in Sentezi.....	61
3.39.	2,6-Bis((1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	62
3.40.	2,6-Bis((1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³ C-NMR Spektrumu.....	62
4.1.	2,6-Bis(pirolilmetil)piridinlerin Sentezi.....	54

SİMGELER DİZİNİ

δ Kimyasal Kayma

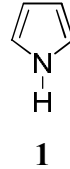
KISALTMALAR

NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
NCS	N-klorosüksinimit
DCM	Diklorometan
EtOAc	Etil Asetat
AlCl ₃	Alüminyum Klorür
Et ₃ N	Trietilamin
DMF	Dimetilformamit
HBr	Hidrobromik Asit

1. GİRİŞ

1.1. Piyol

Piyol (**1**), kaynama noktası 131°C olan renksiz bir sıvıdır. Taş kömürü katranında ve kemik, boynuz vb. gibi hayvansal artıkların destilasyonundan elde edilen katranlarda bulunur. Kemik siyahı elde edilmesi esnasında ele geçen yağda da bulunur ki, en kolay olarak buradan elde edilir. Piyolün kemik yağındaki varlığı buharlarının, mineral asitleri ile ıslatılmış çam yongalarını kırmızıya boyaması ile saptanır. Bu karakteristik hareket şekli piyolün ve basit türevlerinin tanınmasında kalitatif bir deneme olarak kullanılmaktadır. Ancak piyol, 1858'e kadar bu kaynaklardan saf halde elde izole edilememiştir.



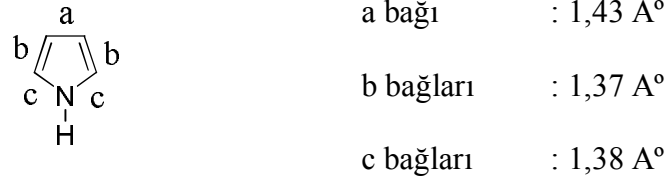
1.1.1. Piyolün Yapısı

Siklopentadienil anyonu ile izoelektronik olan nötral karakterdeki piyol'de gerek halka karbon atomları ve gerekse halka azotu sp^2 hibridize halledir. Birer elektron taşıyan sp^2 hibrit orbitalleri karbon-karbon, karbon-hidrojen, karbon-azot ve azot-hidrojen σ bağlarının oluşumunda kullanılmıştır dolayısıyla bu orbitaller aynı düzlem içerisinde ve birbirlerinden 120° lik uzaklıktadır. Karbon atomlarının σ

bağları oluşumunda kullanılmayan ve birer elektron taşıyan p orbitalleri ile azot atomunun halka düzleminin üstünden ve altından çakışmasıyla toplam olarak 6π elektronu içeren ve halkanın aromatikliğinden sorumlu olan bir elektron bulutu oluşur. Burada, piridin halkasından farklı olarak, azot atomunun ortaklanmamış elektron çifti aromatik rezonansa katılmaktadır. π elektronlarının delokalizasyonu halkaya kararlılık kazandırır. Başlangıçta 120° olan orbitaller arasındaki açıların bağ oluşumu yaklaşık 108° ye (düzgün beşgen açısı) kadar küçülmeleri, delokalizasyon sonucu halkanın kararlılık kazanması ile açıklanabilir.

Benzende 36 kcal/mol olan rezonans enerjisi, pirolde 31 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Bu da benzen kadar olmasa bile, pirol'ün yüksek derecede bir aromatik karaktere sahip olduğunu göstermektedir.

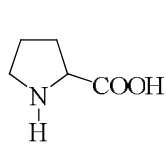
Pirol'de bağ uzunlukları aşağıdaki şekilde bulunmuştur (Şekil 1.1).



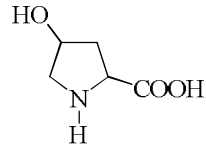
Şekil 1.1 Pirol'ün Bağ Uzunlukları

1.1.2. Pirolün Önemli Türevleri

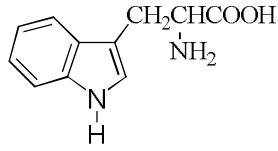
Proteinlerin bileşiminde bulunan doğal aminoasitlerden prolin (pirolidin-2-karboksilli asit) (2), hidroksiprolin (4-hidroksipirrolidin-2-karboksilik asit) (3), triptofan (4) ve bir bitki yetiştirme hormonu olarak kullanılan β -indolilasetik asit (5) önemli pirol türevleridir.



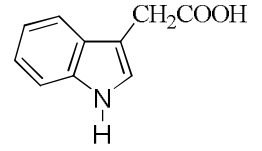
2



3

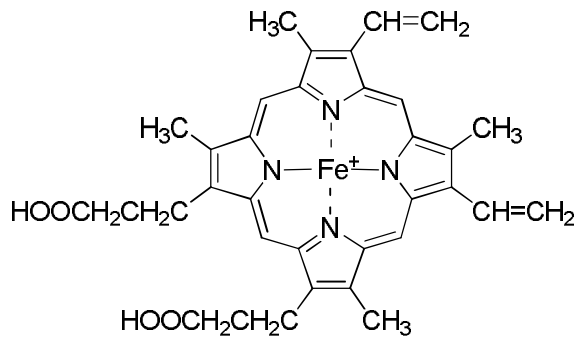


4

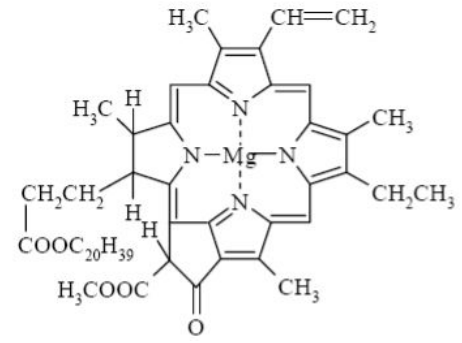


5

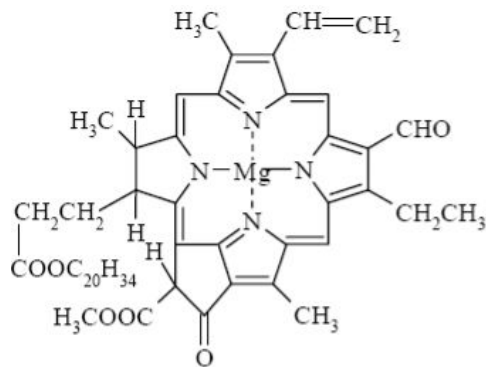
Pirolün hayat için önemli bazı doğal türevleri de vardır. Kan boyar maddesi kırmızı renkli pigment hemin (6), bitkilerde yeşil renkli pigment klorofil-a (7), klorofil-b (8) ve safra boyar maddesi bilirubin (9), vitamin B12 (10), alkillenmiş pirol halkalarını içeren bileşiklerdir.



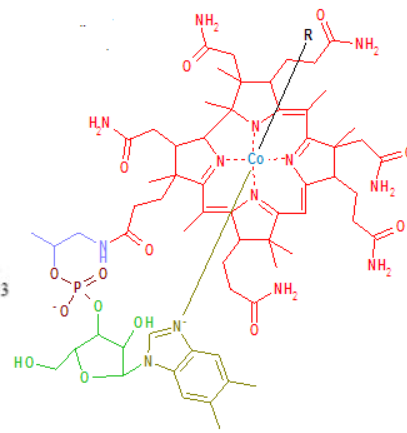
6



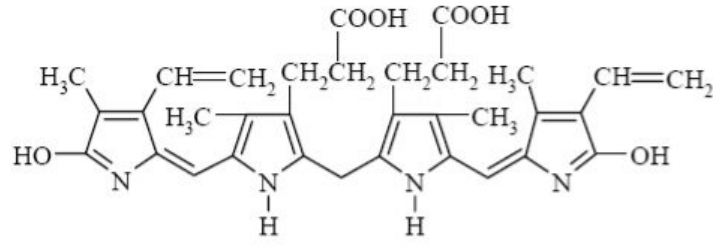
7



8

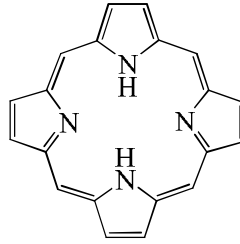


10



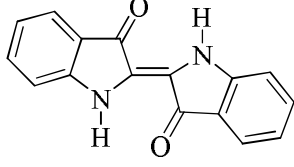
9

Hemin (6), klorofil-a (7) ve klorofil-b'de (8), kaba formülü $C_{20}H_{14}N_4$ olan “porfin” (11) çekirdeği bulunur. Porfin (11) çekirdeğinde 16 üyeli bir düzlemsel halka vardır ve bu halkayı içeren bileşiklere “porfirinler” adı verilir.

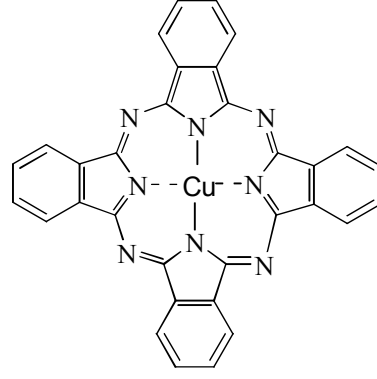


11

Safra pigmentlerini oluşturmak üzere meydana gelen metabolik parçalanmada, porfirinlerdeki porfin (11) halkası, dört pirol halkası içeren açık zincirli bir bileşik vermek üzere açılır. Nitekim böyle parçalanma ile oluşan bilirubin (9), porfirinlerin yapısını açıklar. Mavi renkli bir sentetik pigment olan Monastral Blue (12) ile koyu mavi renkli boyar madde İndigo (13) da önemli pirol türevleridir.



12



13

1.2. Piridin

Piridin (**14**), kaynama noktası 116°C olan karakteristik ve pis kokulu bir bileşiktir. İlk olarak kemiğin pirolizinden ele geçmiştir. Piridin ve basit alkil türevleri uzun süre taş kömürü katranından elde edilmiş iseler de, bugün bu yöntemlerin yerini sentetik elde edilmiş metotları almıştır. Piridin ve basit türevleri kararlı ve bir ölçüde az reaktif bileşiklerdir. Bir çok reaksiyonda bir baz olarak kullanılan piridin çözücü olarak da büyük değeri vardır.

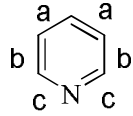


14

1.2.1. Piridinin Yapısı

Piridinin yapısı, benzenin yapısına benzer, dolayısıyla aradaki fark benzendeki bir =CH- grubunun =N- ile yer değiştirmiş olmasıdır. Piridin yapısı her ne kadar benzen yapısına benzese de, halkada karbondan daha elektronegatif azotun bulunuşu, indüktif polarlığa neden olur.

Azot atomunun elektronegativitesi nedeniyle, benzen halkası gibi tam altıgen olmayıp halkadaki bağ uzunlukları farklıdır(Şekil 1.2).



a bağlarının uzunluğu : 1,40 Å

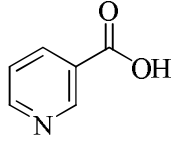
b bağlarının uzunluğu : 1,39 Å

c bağlarının uzunluğu : 1,34 Å

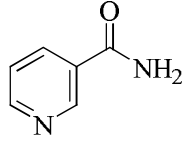
Şekil 1.2 Piridin'in Bağ Uzunlukları

1.2.2. Piridinin Önemli Türevleri

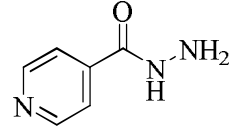
Nikotinik asit (**15**) Niasin adı ile bilinen ve vitamin etkisi olan bir bileşiktir. Bunun amidi ise Nikotinamid (**16**) ya da Niasinamid adı ile tanınır ve pellegra hastalığına karşı bir ilaç olarak kullanılır. İzonikotinik asidin hidrazidi ise İzoniazid (**17**) adı altında tanınan ve verem tedavisinde kullanılan bir bileşiktir. Tütünde bulunan ve insan sağlığına büyük ölçüde zarar veren bir alkaloid Nikotin (**18**) de piridin türevidir.



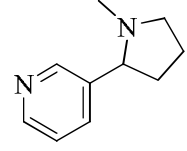
15



16

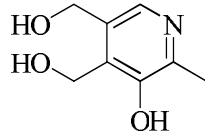


17

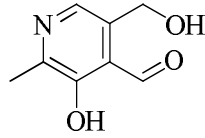


18

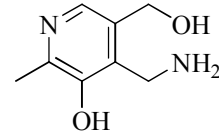
Adermin adı ile de bilenen Vitamin B₆ aşağıda formülleri verilen üç doğal piridin türevinin –Piridoksin (19), Piridoksal (20) ve Piridoksamin (21)- herhangi birinden, ya da bunların karışımından oluşmuştur.



19

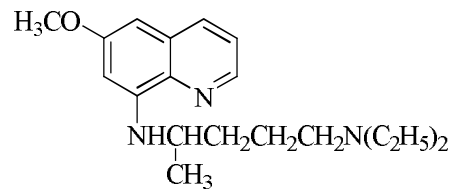


20

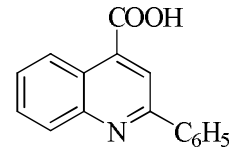


21

Sıtma ilacı olarak kullanılan Plazmokin (22) ve romatizma tedavisinde kullanılan Atofan (23) birer benzopiridin türevi olan bileşiklerdir⁽¹⁻³⁾.



22



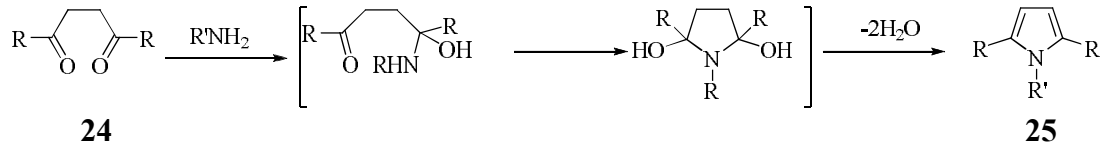
23

1.3. Pirollerin Elde EdiliŖi

Pirol ve türevlerinin sentezi için birçok metot bulunmaktadır. Klasik isim reaksiyonları Paal-Knorr sentezi, Knorr sentezi ve Hantzsch sentezidir⁽⁴⁾.

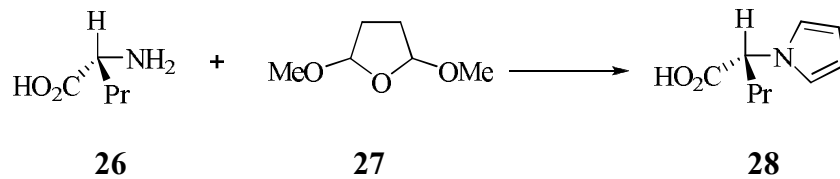
1.3.1. Paal-Knorr Sentezi

Paal-Knorr sentezi, pirollerin sentezi için çok yaygın olarak kullanılan en önemli sentetik metottur. Bu yöntemde, 1,4-diketonun (**24**) NH₃ veya primer aminlerle reaksiyonu sonucu pirol ve pirol türevleri (**25**) elde edilir^(5,6) (Ŗekil 1.3).

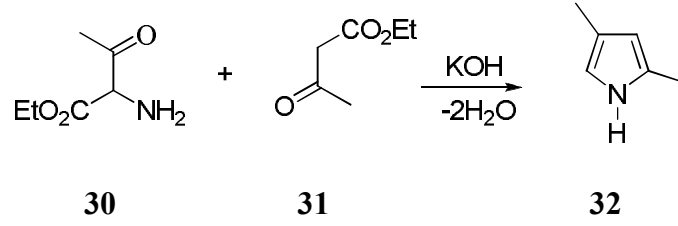


Ŗekil 1.3 Paal-Knorr Yöntemiyle Pirol Sentezi

Ayrıca, primer aminler ve 1,4-dikarbonil bileŖiklerin 2,5-dimetoksitetrahidrofuran (**27**) gibi maskelenmiŖ ekivalentlerinden baŖlayan Paal-Knorr sentezi pirol halkasının elde edilmesinde sıklıkla kullanılan bir yntemdir^(7,8) (Ŗekil 1.4).



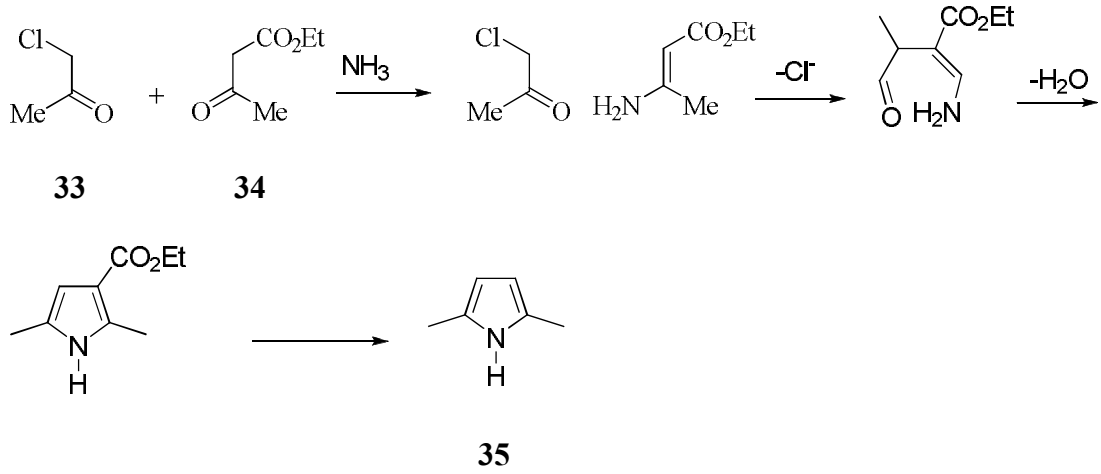
Ŗekil 1.4 2,5-Dimetoksitetrahidrofuranlardan Pirol Sentezi



Şekil 1.6 Knorr Yöntemiyle Piro1 Sentezi

1.3.3. Hantzsch Sentezi

Hantzsch sentezi olarak bilinen bu yöntemde bir α -haloketonun (**33**) bir β -ketoester (**34**) ile amonyaklı ortamda reaksiyonundan bir pirol türevi meydana gelir⁽¹¹⁾ (Şekil 1.7).

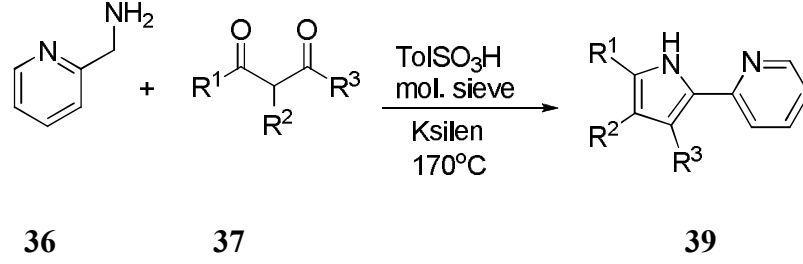


Şekil 1.7 Hantzsch Yöntemiyle Piro1 Sentezi

1.4. Alkil ve Aril Sübstitüeli Pirollerin Sentezi

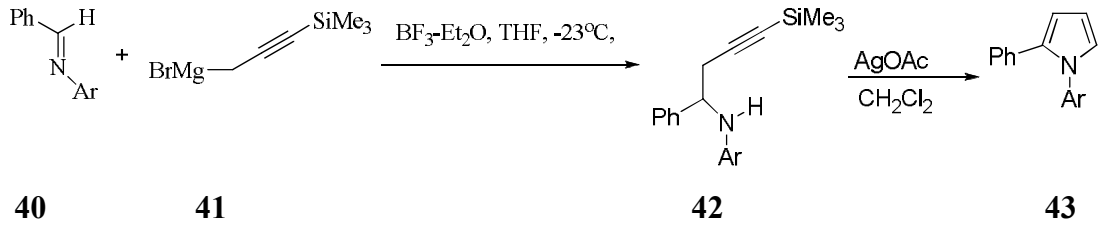
2-(2-piridil)pirol türü bileşikler antioksidan⁽¹²⁾, P38 kinaz inhibitörü⁽¹³⁾ ve pirolil-4-hidroksilaz inhibitörü⁽¹⁴⁾ olmalarından dolayı önemli bileşiklerdir. Klappa

ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ 2-(aminometil)piridin (**36**)'den başlayarak 3,4,5-trisübstitüe-2-(2-piridil)pirol (**39**) türevini sentezlemişlerdir (Şekil 1.8).



Şekil 1.8 2-(Aminometil)piridinlerden 3,4,5-Trisübstitüe-2-(2-piridil)pirol Sentezi

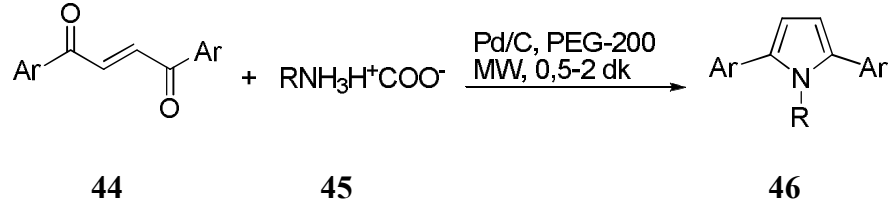
Agarwal ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ trimetilsililpropargil (**41**) Grignard reaktifinin shiff bazıyla (**40**) verdiği reaksiyon sonucu oluşan homopropargilaminin (**42**) oda sıcaklığında stokiyoimetrik miktardaki gümüş asetat ile muamele edilmesiyle 1,2-disübstitüe pirol (**43**) türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 1.9).



Şekil 1.9 Grignard Reaktifinden 1,2-Disübstitüe Pirol Sentezi

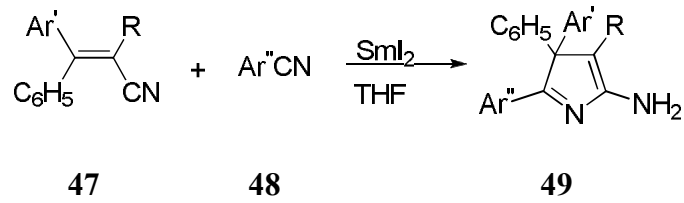
Rao ve arkadaşları⁽¹⁷⁾ ise 1,4-diarilbüt-2-en-1,4-dion (**44**)'dan başlayarak PEG200 içerisinde katalitik Pd/C ile amonyumformat veya alkil/aril

amonyumformat (**45**) varlığında, mikrodalga yöntemi ile pirol türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.10).



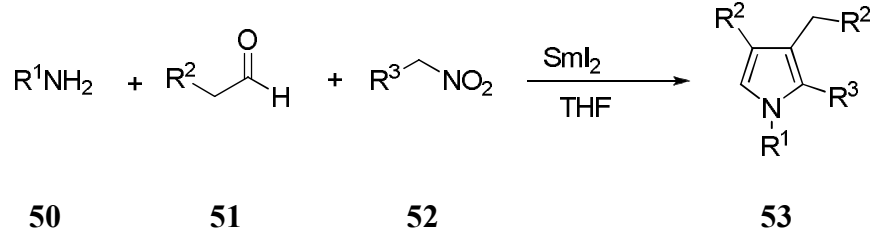
Şekil 1.10 PEG-200 İçerisinde Pirol Sentezi

Son zamanlarda samaryum(II)iyodür bileşikleri de pirol reaksiyonlarında sık sık kullanılmaktadır. Xu ve arkadaşları⁽¹⁸⁾, 1,1-diaril-2,2-disiyanoetilenler veya 1,1-diaril-2-siyano-2-etoksikarboniletilenlerin (**47**) aromatik nitrillerle (**48**) samaryum ve katalitik iyot yardımıyla moleküller arası indirgenme reaksiyonu sonucu 3H-pirol türevlerini (**49**) sentezlemişlerdir (Şekil 1.11).



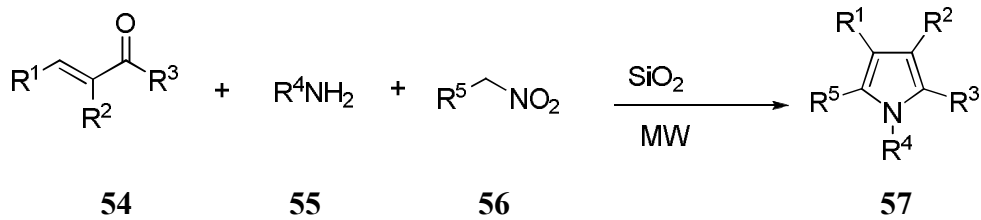
Şekil 1.11 Samaryum(II)iyodür ile 3H-pirol Türevleri Sentezi

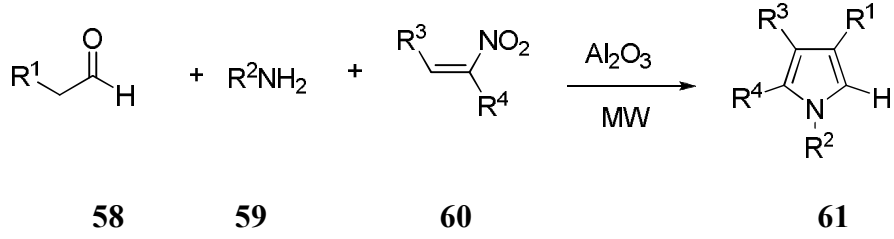
Shiraishi⁽¹⁹⁾ tarafından alkilamin (**50**), aldehit (**51**) ve nitroalkanların (**52**) samaryum(II)iyodür katalizli kondensasyonunda 1,2,3,4-tetrasüstitüeli pirol türevleri (**53**) iyi bir verimle sentezlenmiştir (Şekil 1.12).



Şekil 1.12 SmI₂ Katalizli 1,2,3,4-Tetrasüstitüeli Pirol Sentezi

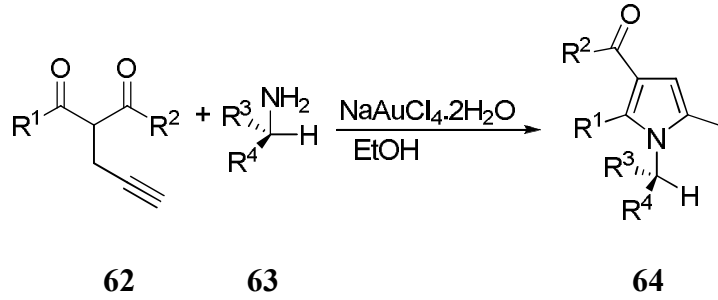
Ranu ve çalışma arkadaşları⁽²⁰⁾ tarafından alkilpirol türevlerinin sentezi için iki farklı yöntem kullanılmıştır. Birinci yöntemde, α,β -doymamış aldehit veya keton (**54**), amin (**55**) ve nitroalkan (**56**) karışımı silikajel yüzeyinde, ikinci yöntemde ise aldehit veya keton (**58**), amin (**59**) ve α,β -doymamış nitroalken (**60**) karışımı alümina yüzeyinde gerçekleştirilmiştir. Her iki yöntem de mikrodalga ışını altında hiçbir çözücü kullanılmadan yapılmıştır (Şekil 1.13).





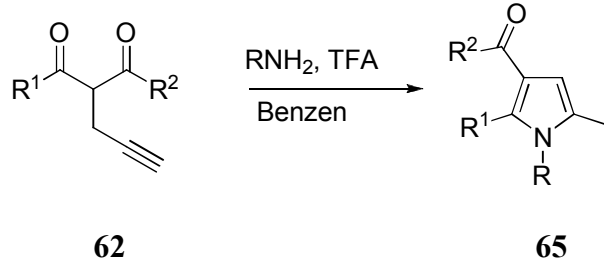
Şekil 1.13 Silikajel ve Alümina Yüzeyinde Yapılan Piyrol Sentezi

Arcadi ve arkadaşları⁽²¹⁾ kiral 1,2,3,5-tetrasüstitüeli piyrol türevlerini (**64**) 2-propinil-1,3-dikarbonil bileşiklerinin (**62**) altın katalizli halkalaşması sonucu sentezlemişlerdir (Şekil 1.14).



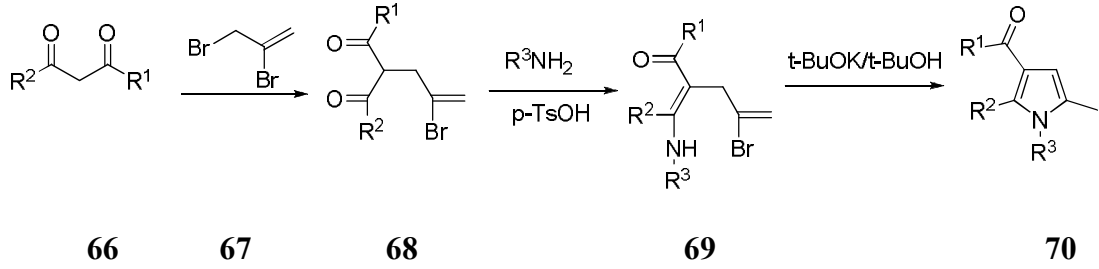
Şekil 1.14 Altın Katalizli 1,2,3,5-Tetrasüstitü Piyrol Sentezi

Aynı başlangıç maddesi ile Demir ve arkadaşları⁽²²⁾ tarafından TFA katalizörlüğünde piyrol türevleri sentezlenmiştir. İlk olarak 1,3-dikarbonil bileşikleri (**62**) propargil bromür ile alkillenmiş daha sonra da primer amin ve katalitik miktarda TFA eklenmesiyle tek basamakta gerçekleşen dönüşümle yüksek verimlerle 1,2,3,5-tetrasüstitü piyrol türevleri (**65**) sentezlenmiştir (Şekil 1.15).



Şekil 1.15 TFA Katalizörlüğünde 1,2,3,5-Tetrasüstitüe Pirol Sentezi

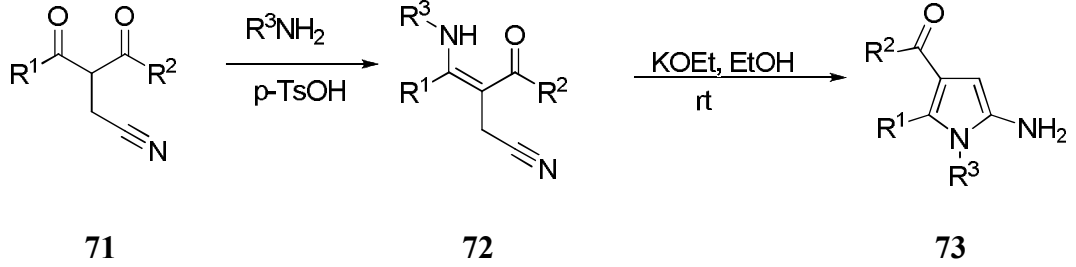
Demir ve arkadaşları⁽²³⁾ tarafından, 1,2,3,5-tetrasüstitüe pirol türevleri için önerilen bir başka yöntemde, 1,3-dikarbonil bileşikleri (**66**) 2,3-dibromo-1-propen (**67**) ile alkilenerek 2-(2-bromo-allil)-1,3-dikarbonil bileşikleri (**68**) elde edilmiş, daha sonra çeşitli aminlerle p-TsOH katalizörlüğünde enamine (**69**) çevrilmiş sonra da enaminler (**69**) t-BuOK/t-BuOH karşımı ile muamele edilerek 1,2,3,5-tetrasüstitüe pirol türevleri (**70**) sentezlenmiştir (Şekil 1.16).



Şekil 1.16 2-(2-bromo-allil)-1,3-dikarbonil Bileşiklerinden Pirol Sentezi

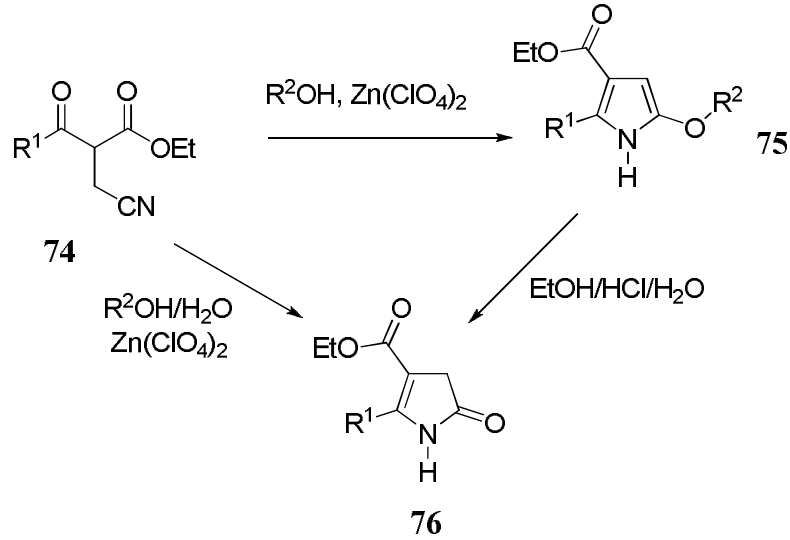
Demir ve arkadaşları⁽²⁴⁾ α -siyanometil- β -dikarbonil bileşiklerini (**71**) kullanarak 2-aminopirol türevlerini (**73**) sentezlemişlerdir. α -Siyano- β -dikarbonil bileşikleri (**71**) ile çeşitli aminlerin p-TsOH katalizörlüğündeki reaksiyonlarından

enaminler (**72**) sentezlenmiş, daha sonra enaminlerin baz katalizli halkalaşması ile 2-aminopirrol türevleri (**73**) elde edilmiştir (Şekil 1.17).



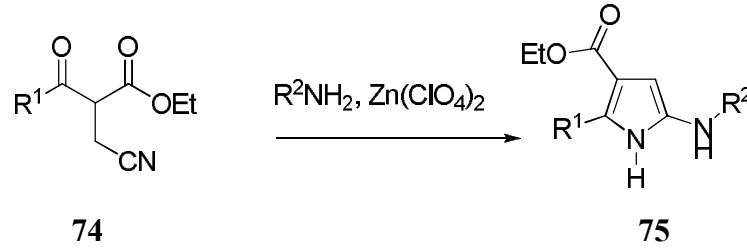
Şekil 1.17 α -Siyanometil- β -dikarbonil Bileşiklerinden 2-Aminopirrol Sentezi

Demir ve arkadaşları⁽²⁵⁾, α -siyanometil- β -ketoester (**74**)'in $Zn(ClO_4)_2$ varlığında alkol ve su ile reaksiyonu sonucu 5-alkokspirrol-3-karboksilat (**75**) ve pirolinon (**76**) türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.18).



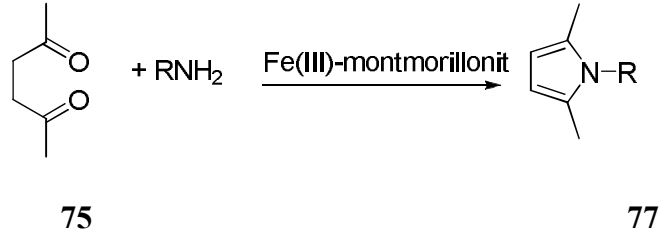
Şekil 1.18 5-Alkokspirrol-3-karboksilat ve Pirolinon Sentezi

Demir ve çalışma arkadaşları⁽²⁶⁾, α -siyanometil- β -ketoester (**74**)'in $Zn(ClO_4)_2$ varlığında çeşitli aminlerle reaksiyonu sonucu 2-aminopirrol-4-karboksilat (**75**) türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.19).



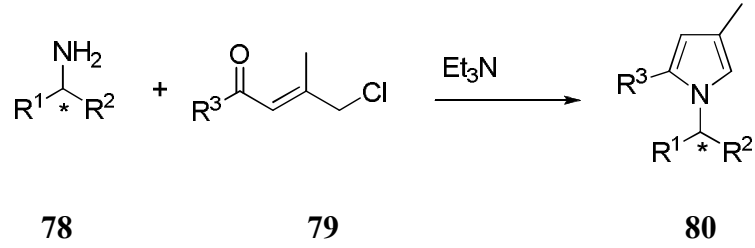
Şekil 1.19 2-Aminopirrol-4-karboksilat Sentezi

Ucuz olması, korozyona uğramaması ve geri dönüşümü olması gibi avantajlarından dolayı araştırmacılar kimyasal sentezlerde kil katalizörleri son yıllarda yaygın bir şekilde kullanmaya başlamışlardır. Fe(III)-montmorillonit kil katalizörünün pirolerin Paal-Knorr kondensasyonu ile sentezlenmesinde kullanılması ilk defa Song ve arkadaşları⁽²⁷⁾ tarafından gerçekleştirilmiştir. Oda sıcaklığında gerçekleşen bu reaksiyonda anilin ve 2,5-heksandion (**76**) çeşitli metal montmorillonit K10 katalizörleriyle etkileşmiş ve yüksek bir verimle pirol türevi (**77**) oluşmuştur (Şekil 1.20). Fe^{3+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} gibi farklı metaller kullanılarak hazırlanan montmorillonit kil katalizörleri ayrı ayrı Paal-Knorr kondensasyonunda kullanıldığında Fe^{3+} ile hazırlanan kil katalizörün aktivitesinin daha yüksek olduğu dolayısıyla bu katalizörün kullanıldığı durumda reaksiyonun daha yüksek verimle sonuçlandığı gözlemlenmiştir.



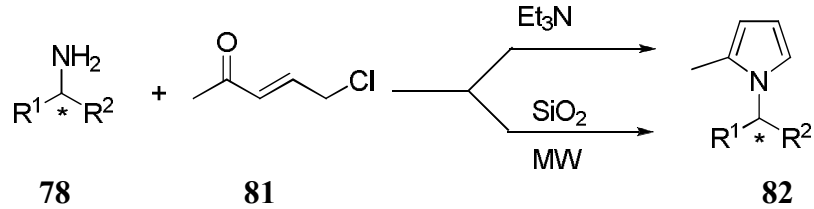
Şekil 1.20 Fe(III)-montmorillonit ile Pirool Sentezi

Amonyak veya primer aminler ve 1,4-dikarbonil bileşiklerin 2,5-dimetoksitetrahydrofuran gibi maskelenmiş ekivalentlerinden başlayan Paal-Knorr sentezi pirol halkasının elde edilmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir^(7,8). Fakat aminoasitlerle, pirol halkasının oluşumundaki kondensasyon reaksiyonu sırasında, asimetric pirol sentezi için istenmeyen bir durum olan kısmi rasemizasyon sıklıkla meydana gelmektedir. Bu yüzden, bu tür maddeleri sentezlemek için esnek ve seçici metotların geliştirilmesi istenmektedir. Bu bağlamda, Demir ve arkadaşları⁽²⁸⁻³³⁾, AlCl₃ varlığında allil klorür ve karşılık gelen açil klorürlerden elde edilen, çeşitli kloroenonlarla primer amin, aminoalkoller ve aminoasitlerin reaksiyonu sonucu asimetric 1,2,4-trisubstitüe pirol türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.21). Bu çalışma ile sadece Paal-Knorr sentezinde değil, diğer yöntemlerde de gözlenen rasemizasyon problemi çözülmüştür. Çünkü bu metotta halkalaşma rasemizasyon olmadan gerçekleşmektedir.



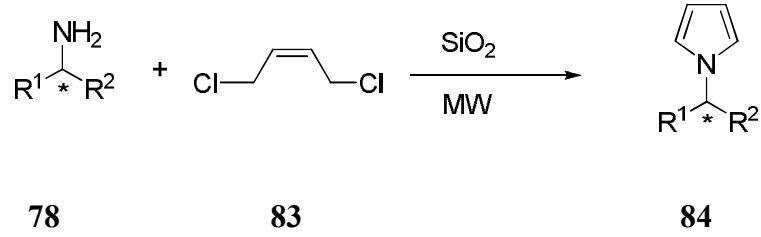
Şekil 1.21 Kloroenonlardan 1,2,4-Trisüstitüe Pirol Türevlerinin Sentezi

Demir ve arkadaşları⁽²⁸⁻³²⁾, kloroenonları 1,2-disüstitüe pirol türevlerinin sentezinde de kullanmışlardır. Kiral amin, aminoalkol ve aminoasitlerle 5-kloro-3-penten-2-on (**81**) 'un Et₃N varlığında 2-metil pirol türevlerini (**82**) elde etmişlerdir. Ayrıca çözücü kullanmadan silika yüzeyinde mikrodalga ışını ile aynı pirol türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.22).



Şekil 1.22 Kloroenonlardan 1,2-Disüstitüe Pirol Türevlerinin Sentezi

Bir başka çalışmada, Demir ve arkadaşları⁽³⁴⁾, silikajel yüzeyinde mikrodalga ışını altında çeşitli amin (**78**) bileşikleri ile cis-1,4-dikloro-2-büten (**83**)'in halka kapanma reaksiyonu sonucu N-süstitüe kiral pirol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 1.23).

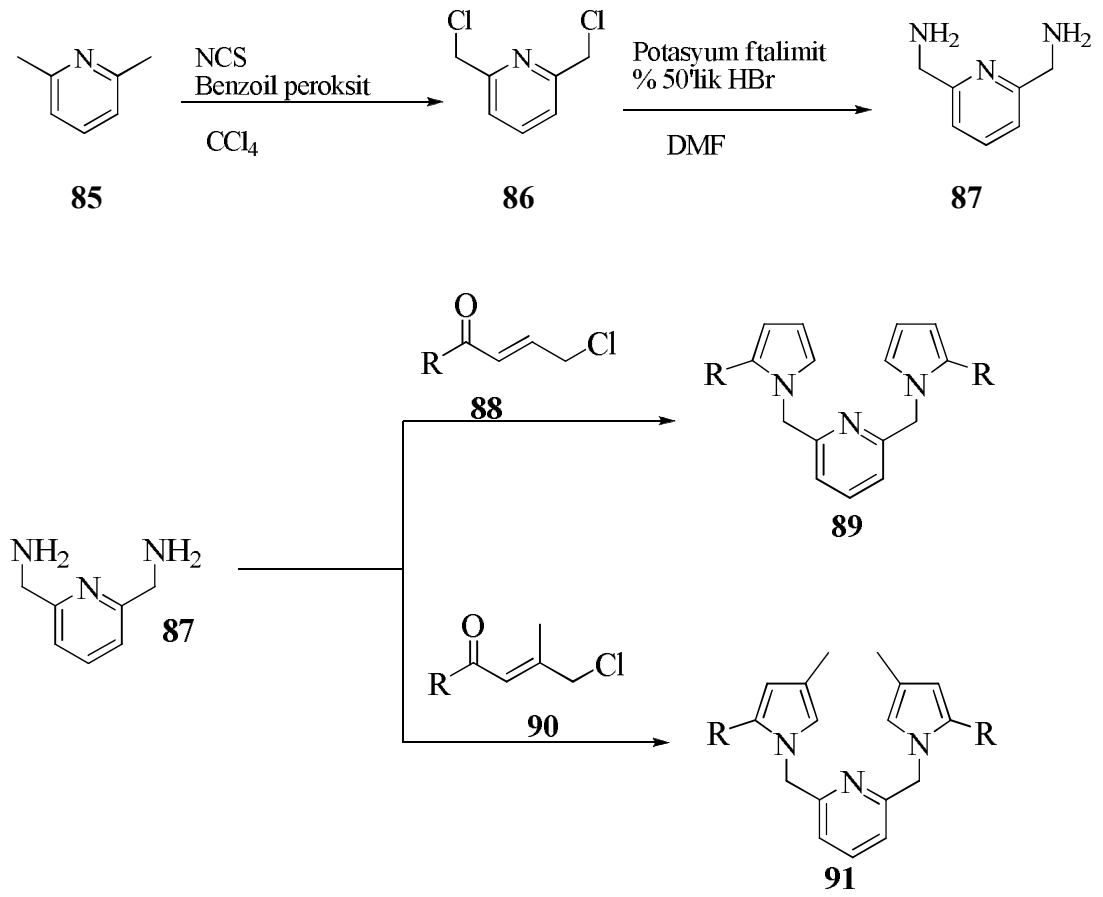


Şekil 1.23 N-Süstitüe Kiral Piroil Türevlerinin Sentezi

1.5. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı 2,6-bis(pirolilmetil)piridinlerin sentezi için kolay, uygulanabilir ve kısa bir metot geliştirmektir. Literatürde, hedef maddelerin sentezine yönelik bir metot bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 2,6-lutidin'den **(85)** başlayarak ve N-klorosüksinimit kullanarak 2,6-bis(klorometil)piridin'in **(86)** sentezi, sonra 2,6-bis(klorometil)piridin'in **(86)** potasyum ftalimit yoluyla 2,6-bis(aminometil)piridin'e **(87)** çevrilmesi, daha sonra da, çeşitli kloroenonlarla 2,6-bis(aminometil)piridin'in tepkimesi sonucu karşılık gelen çeşitli 2,6-bis(pirolilmetil)piridinlerin **(89)** sentezi hedeflenmiştir (Şekil 1.24).



Şekil 1.24 2,6-Lutidin'den Başlayarak 2,6-bis(pirolilmetil)piridinlerin Sentezi

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Metotlar

Çalışmamızda, tüm ürünler Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi (NMR) (Bruker DPX 400 MHz) kullanılarak tanımlanmış, NMR'da çözücü olarak dötöro-kloroform ($CDCl_3$), dötöro-su (D_2O) ve Uluslararası standart olarak da tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır.

Elde edilen ürünlerin saflaştırılması kolon kromatografisi ile yapılmıştır. Kolon kromatografisinde Merck Silikajel 60 (partikül büyüklüğü 40-63 μm) ve çözücü olarak etil asetat ve heksanın değişik oranlardaki karışımları kullanılmıştır.

2.2. 2,6-Bis(klorometil)piridin'in Sentezi

N-Klorosüksinimit (8,01 g; 60 mmol), benzoilperoksit (150 mg) ve CCl_4 'ün (150 mL) üzerine 2,6-lutidin (3,5 mL; 30 mmol) şırınga ile oda sıcaklığında damla damla eklendi ve 24 saat Argon gazı altında reflüks edildi. Reaksiyon İTK ile izlendi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutulduktan sonra süzüldü ve süzüntü konsantre edildi. Saflaştırma işlemi için kolon kromatografisi kullanıldı (1:9, EtOAc:Heksan). Kolon kromatografisinden sonra ürün (beyaz katı) % 35 verim ile elde edildi.

1H -NMR ($CDCl_3+CCl_4$) δ (ppm) : 4.66 (s, 4H, CH_2), 7.40 (d, J= 7,46 Hz, 2H, CH), 7.70 (t, J=7,73 Hz, 1H, CH)

^{13}C -NMR ($CDCl_3 + CCl_4$) δ (ppm): 155.3, 136.8, 120.76, 45.1

2.3. 2,6-Bis(aminometil)piridin'in Sentezi

2,6-bis(klorometil)piridin (1,8 g ; 10,2 mmol) ve potasyumftalimit (3,78 g ; 20,4 mmol) üzerine 24 mL DMF ilave edilerek 140-145 °C arasında 5 saat boyunca ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutuldu ve konsantre edildi. Konsantre edildikten sonra kalan katı su ile yıkanarak vakumlu süzme yapıldı ve katının üzerine 60 mL %50'lik HBr çözeltisi ilave edilerek 125-130 °C arasında 3 saat boyunca reflüks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu ve vakumlu süzme yapıldı. Süzüntü üzerine bir miktar distile su ilave edilerek kendi hacminin yarısına kadar konsantre edildi. 0 °C'de buz banyosuna konularak kristalleşmesi için 24 saat bekletildi. Kristaller etanol ile yıkandı ve konsantre edildi. Beklenen ürün % 80 verim ile beyaz katı olarak elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) $\delta(\text{ppm})$: 4.36 (s, 4H, CH_2), 7.40 (d, $J=7,9$ Hz, 2H, CH)
7.88 (t, $J=7.73$ Hz, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) $\delta(\text{ppm})$: 155.3, 136.8, 120.7, 45.1

2.4 Kloroenonların Sentezi

2.4.1. 5-Kloro-3-penten-2-on'un Sentezi

Alüminyum klorür (7,34 g; 55 mmol) oda sıcaklığında 110 mL CH_2Cl_2 'de çözüldü. Sıcaklık -10 °C'ye getirilerek reaksiyon karışımı 15 dakika karıştırıldı. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH_2Cl_2 'de çözülmüş asetil klorür (3,93 g; 50 mmol) reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile 20 dakika boyunca damla damla eklendi. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH_2Cl_2 'de çözülmüş allil klorür (3,83 g; 50 mmol) reaksiyon

karışımına damlatma hunisi ile 5 dakika boyunca damla damla eklendi. Daha sonra reaksiyon karışımı -10°C’de 40 dakika karıştırıldı. Soğuk reaksiyon karışımı yavaşça buz-su karışımının üzerine boşaltıldı. Ayırma hunisi ile organik faz ayrıldı ve organik faz doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Organik faz, MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi.

2.4.2. 6-Kloro-2-metil-4-heksen-3-on’un Sentezi

Alüminyum klorür (7,34 g; 55 mmol) oda sıcaklığında 110 mL CH₂Cl₂’de çözüldü. Sıcaklık -10 °C’ye getirilerek reaksiyon karışımı 15 dakika karıştırıldı. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH₂Cl₂’de çözülmüş izobutiril klorür (7,73 g; 50 mmol) reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile 20 dakika boyunca damla damla eklendi. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH₂Cl₂’de çözülmüş allil klorür (3,83 g; 50 mmol) reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile 5 dakika boyunca damla damla eklendi. Daha sonra reaksiyon karışımı -10 °C’de 40 dakika karıştırıldı. Soğuk reaksiyon karışımını yavaşça buz-su karışımının üzerine boşaltıldı. Ayırma hunisi ile organik faz ayrıldı ve organik faz doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Organik faz, MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi.

2.4.3. 4-Kloro-1-sikloheksil-2-büten-1-on’un Sentezi

Alüminyum klorür (7,34 g; 55 mmol) oda sıcaklığında 110 mL CH₂Cl₂’de çözüldü. Sıcaklık -10 °C’ye getirilerek reaksiyon karışımı 15 dakika karıştırıldı. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH₂Cl₂’de çözülmüş sikloheksilkarbonil klorür (7,33 g; 50 mmol) reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile 20 dakika boyunca damla damla

eklendi. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH₂Cl₂'de çözülmüş allil klorür (3,83 g; 50 mmol) reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile 5 dakika boyunca damla damla eklendi. Daha sonra reaksiyon karışımı -10°C'de 40 dakika karıştırıldı. Soğuk reaksiyon karışımını yavaşça buz-su karışımının üzerine boşaltıldı. Ayırma hunisi ile organik faz ayrıldı ve organik faz doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Organik faz, MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi.

2.4.4. 5-Kloro-4-metil-3-penten-2-on'un Sentezi

Alüminyum klorür (7,34 g; 55 mmol) oda sıcaklığında 110 mL CH₂Cl₂'de çözüldü. Sıcaklık -10 °C'ye getirilerek reaksiyon karışımı 15 dakika karıştırıldı. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH₂Cl₂'de çözülmüş asetil klorür (3,93 g; 50 mmol) reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile 20 dakika boyunca damla damla eklendi. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH₂Cl₂'de çözülmüş 3-kloro-2-metil-1-propen'i (4,53 g; 50 mmol) reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile 5 dakika boyunca damla damla eklendi. Daha sonra reaksiyon karışımı -10 °C'de 40 dakika karıştırıldı. Soğuk reaksiyon karışımını yavaşça buz-su karışımının üzerine boşaltıldı. Ayırma hunisi ile organik faz ayrıldı ve organik faz doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Organik faz, MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi.

2.4.5. 6-Kloro-2,5-dimetil-4-heksen-3-on'un Sentezi

Alüminyum klorür (7,34 g; 55 mmol) oda sıcaklığında 110 mL CH₂Cl₂'de çözüldü. Sıcaklık -10 °C'ye getirilerek reaksiyon karışımı 15 dakika karıştırıldı. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH₂Cl₂'de çözülmüş izobutiril klorür (7,73 g; 50 mmol)

reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile 20 dakika boyunca damla damla eklendi. Yine aynı sıcaklıkta 20 mL CH₂Cl₂'de çözülmüş 3-kloro-2-metil-1-propen'i (4,53 g; 50 mmol) reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile 5 dakika boyunca damla damla eklendi. Daha sonra reaksiyon karışımı -10 °C'de 40 dakika karıştırıldı. Soğuk reaksiyon karışımını yavaşça buz-su karışımının üzerine boşaltıldı. Ayırma hunisi ile organik faz ayrıldı ve organik faz doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı. Organik faz, MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi.

2.5.Pirol Türevlerinin Sentezleri

2.5.1. 2,6-Bis((1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi

2,6-bis(aminometil)piridin (300 mg; 1 mmol), sodyum asetat (167 mg; 2 mmol), asetik asit (0,55 mL), 1,2-dikloroetan (1,66 mL) ve distile su (1,5 mL) üzerine 2,5-dimetoksitetrahydrofuran (300 µL; 2,23 mmol) Argon gazı altında şırınga ile damla damla eklendi. 95 °C'de Argon gazı altında 15 dakika reflüks edildi. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon karışımına 250 mL diklorometan eklendi ve distile su (5*350 mL) ile yıkandı. Ekstraksiyon ile organik faz ayrıldı. Organik faz alınıp MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Süzüntü konsantre edildi. 2,6-bis((1H-pirolil)metil)piridin'i vermek üzere kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün kolon kromatografisinden (1:4, EtOAc:Heksan) sonra beyaz katı olarak % 40 verim ile elde edildi.

¹H-NMR (CDCl₃ + CCl₄) δ(ppm) : 5.11 (s, 4H, CH₂), 6.15 (s, 4H, CH), 6.56(d, J=7.78 Hz, 2H, CH), 6.67 (s, 4H, CH), 7.44 (t, J=7.80 Hz, 1H, CH)

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$) $\delta(\text{ppm})$: 157.06, 137.25, 120.41, 118.39, 108.02, 54.09

2.5.2. 2,6-Bis((2-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi

25 ml'lik iki ağızlı balona 2,6-bis(aminometil)piridin (600 mg; 2 mmol) konularak 10 mL benzen ilave edildi. Daha sonra üzerine trietilamin (2,8 mL; 20 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımının üzerine 5-kloro-3-penten-2-on (472 mg; 4 mmol) ilave edilerek 85 °C'de 6 saat reflüks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu ve 5 mL distile su eklendi ve 3 kez diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek MgSO_4 ile kurutuldu ve konsantre edildi. Ürün kolon kromatografisinden (1:4 , EtOAc : Heksan) sonra sarı yağimsı sıvı olarak % 37,7 verim ile elde edildi.

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3+\text{CCl}_4$) $\delta(\text{ppm})$: 2.07 (s, 6H, CH_3), 5.04 (s, 4H, CH_2), 5.84 (d, $J=3,01$ Hz, 2H, CH), 6.01 (d, $J=2,99$ Hz, 2H, CH), 6.32 (d, $J=7.74$ Hz, 2H, CH) 6.54 (s, 2H, CH), 7.41 (t, $J=7.41$ Hz, 1H, CH)

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3+\text{CCl}_4$) $\delta(\text{ppm})$: 157.26, 137.15, 127.35, 119.64, 117.62, 106.74, 106.62, 51.09, 10.81

2.5.3. 2,6-Bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi

25 mL'lik iki ağızlı balona 2,6-bis(aminometil)piridin (600 mg; 2 mmol) konularak 10 mL benzen ilave edildi. Daha sonra üzerine trietilamin (2,8 mL; 20 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımının üzerine 6-kloro-2-metil-4-heksen-3-on (586 mg; 4 mmol) ilave edilerek 85 °C'de 6 saat reflüks edildi. Oda sıcaklığına

soğutularak üzerine 5 ml distile su eklendi ve 3 kez diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek MgSO₄ ile kurutuldu ve konsantre edildi. Ürün kolon kromatografisinden (1:4 , EtOAc : Heksan) sonra sarı yağimsı sıvı olarak % 28,4 verim ile elde edildi.

¹H-NMR (CDCl₃+CCl₄) δ(ppm) :1.10 (d, J= 6.88 Hz, 12H, CH₃), 2.71(m, 2H, CH), 5.10 (s, 4H, CH₂), 5.93 (d, J=3.33 Hz, 2H, CH), 6.10(t, J=3,18 Hz, 2H, CH), 6.32(d, J=7.80 Hz, 2H, CH), 6.54(d, J=2.24 Hz, 2H, CH), 7.40(t, J=7.76 Hz, 1H, CH)

¹³C-NMR (CDCl₃+CCl₄) δ(ppm): 157.56, 138.91, 137.29, 119.57, 117.69, 106.80, 102.94, 50.74, 28.66, 22.38

2.5.4. 2,6-Bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi

25 mL'lik iki ağızlı balona 2.6-bis(aminometil)piridin (600 mg; 2 mmol) konularak 10 mL benzen ilave edildi. Daha sonra üzerine trietilamin (2,8 ml; 20 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımının üzerine 4-kloro-1-sikloheksil-2-büten-1-on (744 mg; 4 mmol) ilave edilerek 85 °C'de 6 saat reflüks edildi. Oda sıcaklığına soğutularak üzerine 5 ml distile su eklendi ve 3 kez diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek MgSO₄ ile kurutuldu ve konsantre edildi. Ürün kolon kromatografisinden (1:4 , EtOAc : Heksan) sonra sarı yağimsı sıvı olarak % 18,1 verim ile elde edildi.

¹H-NMR (CDCl₃+CCl₄) δ(ppm) : 1.02-1.37 (m, 20H, CH₂), 2.25-2.37 (m, 2H, CH), 5.11 (s, 4H, CH₂), 5.91 (t, J=1.77, 2H, CH), 6.11 (t, J=3.22 Hz, 2H, CH),

6.31 (d, J=7.77 Hz, 2H, CH), 6.53 (d, J=2.5 Hz, 2H, CH), 7.39 (t, J=7.69 Hz, 1H, CH)

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3+\text{CCl}_4$) δ (ppm) : 157.62, 137.93, 137.02, 119.20, 117.57, 106.92, 103.37, 50.74, 34.40, 32.95, 25.60, 25.02

2.5.5. 2,6-Bis((2,4-dimetil-1H-pirol-1-il)metil)piridin

25 mL'lik iki ağızlı balona 2.6-bis(aminometil)piridin (600 mg; 2 mmol) konularak 10 mL benzen ilave edildi. Daha sonra üzerine trietilamin (2,8 ml; 20 mmol) eklendi ve reaksiyon karışımının üzerine 5-kloro-4-metil-3-penten-2-on ilave edilerek 85 °C'de 6 saat reflüks edildi. Oda sıcaklığına soğutularak üzerine 5 ml distile su eklendi ve 3 kez diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek MgSO_4 ile kurutuldu ve konsantre edildi. Ürün kolon kromatografisinden (1:4, EtOAc:Heksan) sonra sarı yağimsı sıvı olarak % 32,3 verim ile elde edildi.

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$) δ (ppm) : 1.97 (s, 6H, CH_3), 2.02 (s, 6H, CH_3), 4.93 (s, 4H, CH_2), 5.62 (s, 2H, CH), 6.25 (s, 2H, CH), 6.31 (d, J=7.76 Hz, 2H, CH), 7.42 (t, J=7.76 Hz, 1H, CH)

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$) δ (ppm) : 159.09, 138.13, 128.58, 118.99, 118.91, 118.53, 109.91, 52.33, 12.50, 12.34

2.5.6. 2,6-Bis((2-izoproil-4-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin

25 mL'lik iki ağızlı balona 2.6-bis(aminometil)piridin (600 mg; 2 mmol) konularak 10 mL benzen ilave edildi. Daha sonra üzerine trietilamin (2,8 mL; 20

mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımının üzerine 6-kloro-2,5-dimetil-4-heksen-3-on ilave edilerek 85 °C'de 6 saat reflüks edildi. Oda sıcaklığına soğutularak üzerine 5 mL distile su ilave edildi ve 3 kez diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek MgSO₄ ile kurutuldu ve konsantre edildi. Ürün kolon kromatografisinden (1:4, EtOAc:Heksan) sonra sarı yağimsı sıvı olarak % 29,9 verim ile elde edildi.

¹H-NMR (CDCl₃+CCl₄) δ(ppm) : 1.08 (d, J= 6.79 Hz, 12H, CH₃), 2.04 (s, 6H, CH₃), 2.63 (m, 2H, CH), 5.01 (s, 4H, CH₂), 5.71 (s, 2H, CH), 6.25 (s, 2H, CH), 6.32 (d, J=7.80 Hz, 2H, CH), 7.41 (t, J=7.78 Hz, 1H, CH)

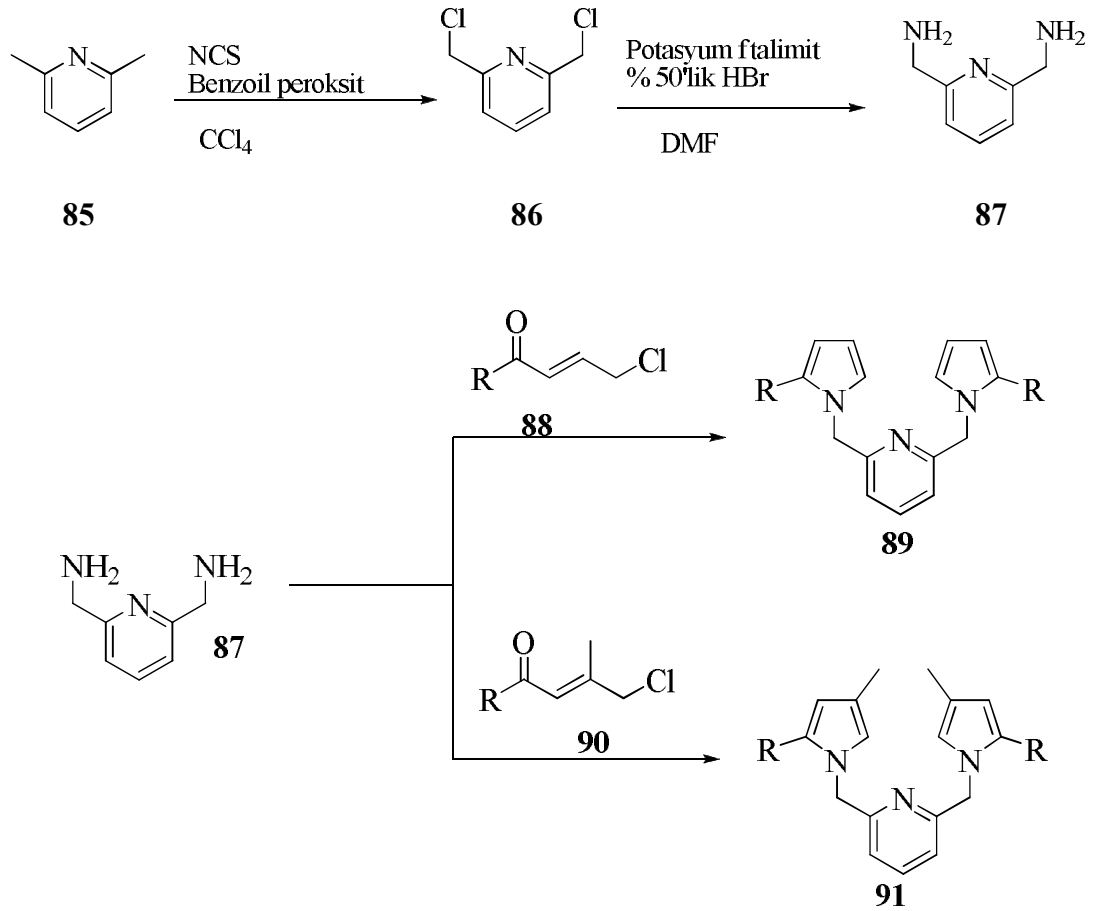
¹³C-NMR (CDCl₃+CCl₄) δ(ppm): 159.01, 140.41, 140.34, 119.13, 118.77, 118.57, 105.66, 51.88, 29.99, 23.71, 12.24

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

3.1. Çalışmanın Yönü

Pirolilpiridin türü bileşikler antioksidan⁽¹²⁾, P38 kinaz inhibitörü⁽¹³⁾ ve pirolil-4-hidroksilaz⁽¹⁴⁾ inhibitörü olmalarından dolayı önemli bileşiklerdir. Birçok pirol doğal ürünlerin, farmasötik ajanların ve polimerlerin alt birimleridir⁽³⁵⁻³⁷⁾. Ayrıca metal bağlama özellikleri üzerinde önemli çalışmalar vardır⁽¹⁵⁾. Pirol türevlerinin değerli ve çok çeşitli özellikleri, çok fazla metodun yayınlanmasına rağmen, yeni metotların gelişmesine yol açmaktadır.

Bu çalışma, 2,6- lutidin'den **(85)** başlayarak 3 basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta, 2,6-lutidin **(85)** N-klorosüksinimit ile reaksiyona sokularak 2,6-bis(klorometil)piridin **(86)** elde edilmiştir. İkinci basamakta, bu ürün potasyum ftalimit ile muamele edilerek 2,6-bis(aminometil)piridin'e **(87)** çevrilmiştir. Üçüncü basamakta ise, 2,6-bis(pirolilmetil)piridin **(89)** türevleri elde etmek için, AlCl₃ varlığında allil klorür ve karşılık gelen açıl klorürlerden elde edilen, çeşitli kloroenonlarla 2,6-bis(aminometil)piridin **(87)** tepkimeye sokularak 1,2-disüstitüe pirolilpiridin türevleri **(89)** ve 3-kloro-2-metil-1-propen'den elde edilen kloroenonlar **(90)** kullanıldığında ise 1,2,4-trisüstitüe pirolilpiridin türevleri **(91)** elde edilmiştir (Şekil 3.1). Bu çalışma ile literatürde ilk defa, 2,6-bis(pirolilmetil)piridinlerin **(89)** ve **(91)** sentezi gösterilmiştir.



Şekil 3.1 1,2-Disüstitüe ve 1,2,4-Trisüstitüe Pirolilpiridin'in Elde Edilmesi

3.2. Pirol Kimyası

Piroller, porfirin, hemin, bilirubin, klorofil, vitamin B12 gibi çoğu doğal ürünlerin alt birimlerini oluşturduğundan dolayı heterosiklik kimyada pirollerin sentezinin önemli bir yeri vardır⁽³⁸⁾. Ayrıca pirol ve türevlerinin polimerleştirilmesiyle elde edilen polipirol de iyi bir iletken özellik gösterdiğinden dolayı endüstriyel alandan modern tıp uygulamalarına kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Polipirol, pirolün sülfürik asit, asetonitril gibi ortamlarda elektroyükseltgenmesi sonucu oluşan bir polimerdir. Pirolün polimerleştirilmesiyle elde edilen polipirol 10-100 S/cm gibi çok iyi denebilecek bir elektriksel iletkenliğe

sahiptir. Bunun yanında polipirolün diğer katkılanmış polimerlere olan üstünlüğü, normal atmosferik koşullarda olduğu kadar yüksek sıcaklıklarda da (673 K'e kadar) kararlı olması ve çok iyi bir elektrot malzemesi olarak kullanılabilmesidir. Bazı ilaçların elektriksel sinyaller uygulanarak mikrodozajlar düzeyinde belli zaman aralıklarında ve istenilen bir hızda bir yüzeyden belli bir ortama salınması, modern tıp uygulamalarında önemlidir. Bu amaçla elektrot yüzeyindeki polipirol filminin yapısında anyon olarak bulunan glutamat anyonunun elektroda negatif bir gerilim uygulanarak kontrolü bir biçimde saliverilmesi gerçekleştirilmiştir. Bundan başka polipirolle kaplı altın mikroelektrotlarla kimyasal transistörün yapımı gerçekleştirilmiştir. İletken polimerlerle modifiye edilmiş elektrotlar, katalizör özelliği gösterdikleri için elektrokatalizör olarak da kullanılmaktadır. Polipirol içinde tutuklanmış ftalosiyanın anyonunun oksijenin elektroindirgenmesini katalizlediği kanıtlanmıştır^(3,39).

Çeşitli pirol türevlerinin iyi derecede biyolojik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Tıpta yeni bir umut ışığı olarak görülen ve temel yapıtaşı pirol olan porfirin de biyolojik aktiviteye sahip bir pigmenttir. Porfirinler günümüzde cilt hastalıklarının tedavisinde, vücuttaki tümörlerin yok edilmesinde, kalpteki daralan koroner damarların açılmasında, enfeksiyon hastalıklarına yol açan bakterilerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

3.3. Pirollerin Sentezi

Pirollerin sentezi için çok çeşitli metot bulunmasına rağmen bu metotların birçoğu çok fazla sentetik basamak içermekte, sonuçta oluşan pirol türevlerinin verimleri yüksek olmamaktadır. Pirol, alkilpirol türevleri ve polipirolün günümüzde

çok önemli yapılar olması ve kullanım alanlarının giderek artmasından dolayı bu bileşiklerin sentezlenmesi birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Bundan dolayı araştırmacılar bu bileşiklerin yüksek verimle gerçekleşen ve az sentetik basamak içeren yöntemlerle sentezlenebilmesi için çalışmalar yapmışlardır ve halen yapmaktadırlar.

Primer aminler ve 1,4-dikarbonil bileşiklerinden ve 2,5-dimetoksitetrahydrofuran gibi maskelenmiş ekivalentlerinden başlayan Paal-Knorr sentezi sıklıkla kullanılan bir yöntemdir^(7,8).

Klappa ve arkadaşları⁽¹⁵⁾, 2-(aminometil)piridin'den başlayarak 3,4,5-trisübstitüe-2-(2-piridil)pirol türevini sentezlemişlerdir.

Agarwal ve arkadaşları⁽¹⁶⁾, Grignard reaktifinden 1,2-disübstitüe pirol türevini sentezlemişlerdir.

Son zamanlarda samaryum(II)iyodür bileşikleri de pirol reaksiyonlarında sık sık kullanılmaktadır. Shiraishi ve arkadaşları⁽¹⁹⁾, samaryum katalizli reaksiyonuyla 1,2,3,4-tetrasübstitüe pirol türevini sentezlemişlerdir.

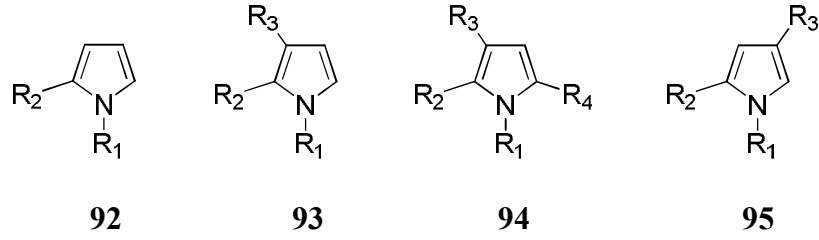
Ranu ve arkadaşları⁽²⁰⁾ da alkilpirol türevlerinin sentezi için silika ve alümina yüzeyinde mikrodalga ışını altında 1,2,3,4,5-pentasübstitüe pirol türevlerini elde etmişlerdir.

Demir ve arkadaşları^(22-26, 28-34), uygun haloenonlarla amin, aminosit ve aminoalkollerden 1,2-, 1,2,3-, 1,2,4-, ve 1,2,3,5- sübstitüeli pirol türevleri sentezlenmiştir. Ayrıca α -siyanometil- β -ketoesterlerden 2-aminopirol, 5-alkoksipirol-3-karboksilat, pirolinon ve 2-aminopirol-4-karboksilat türevlerini elde etmişlerdir.

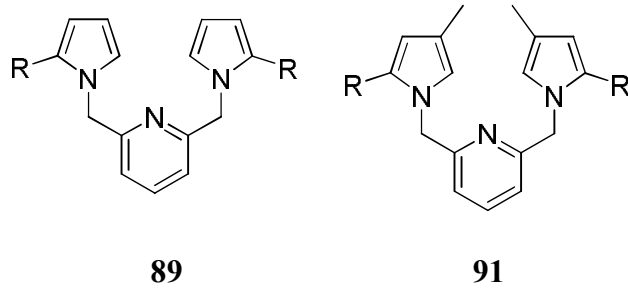
Fe(III)-montmorillonit kil katalizörünün pirolerin Paal-Knorr kondensasyonu ile sentezlenmesinde kullanılması Song ve arkadaşları⁽²⁷⁾ tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.4. Piyol Türevlerinin Kloroenonlardan Sentezi

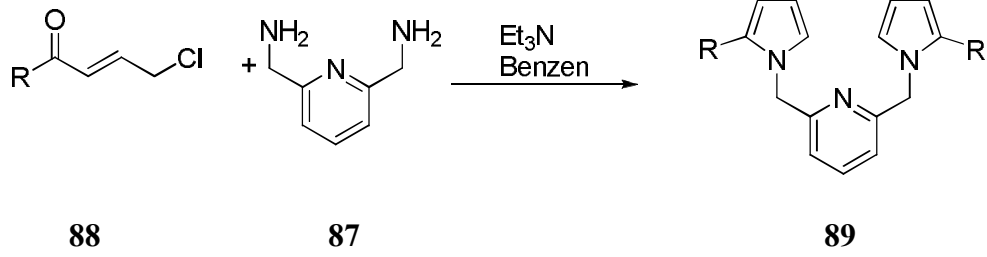
Demir ve arkadaşları⁽²⁸⁻³²⁾, uygun haloenonlarla çeşitli amin, aminosit ve aminoalkollerden 1,2- (**92**), 1,2,3- (**93**), 1,2,3,5- (**94**), ve 1,2,4- (**95**) süstitüeli piyol türevlerini sentezlemişlerdir.



Bu çalışmada ise, amin olarak 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) uygun kloroenonlarla reaksiyona sokulmuş 1,2- (**89**) ve 1,2,4-süstitüe (**91**) piyol halkaları sentezlenmiştir.

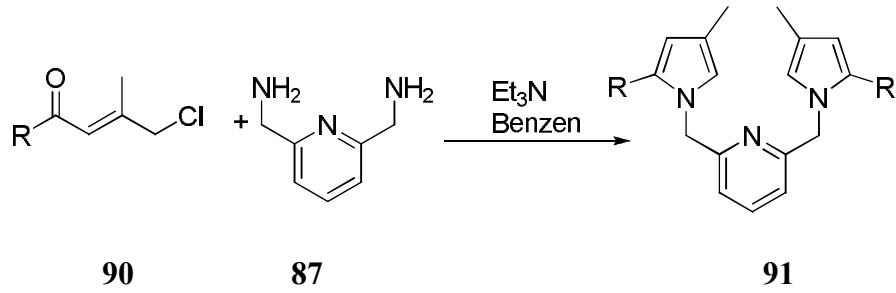


Alüminyum klorür varlığında allil klorür ve çeşitli açıl klorürlerden elde edilen kloroenonların (**88**), 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) ile reaksiyonu sonucu 1,2-disüstitüeli pirol türevleri (**89**) sentezlenmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 1,2-Disüstitü Pirol Türevlerinin Sentezi

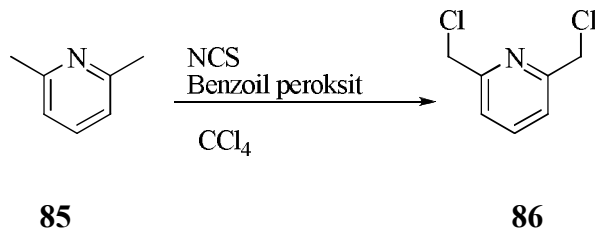
Alüminyum klorür varlığında 3-kloro-2-metil-1-propen ve çeşitli açıl klorürlerden elde edilen kloroenonların (**90**), 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-trisüstitüeli pirol türevleri (**91**) sentezlenmiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 1,2,4-Trisüstitü Pirol Türevlerinin Sentezi

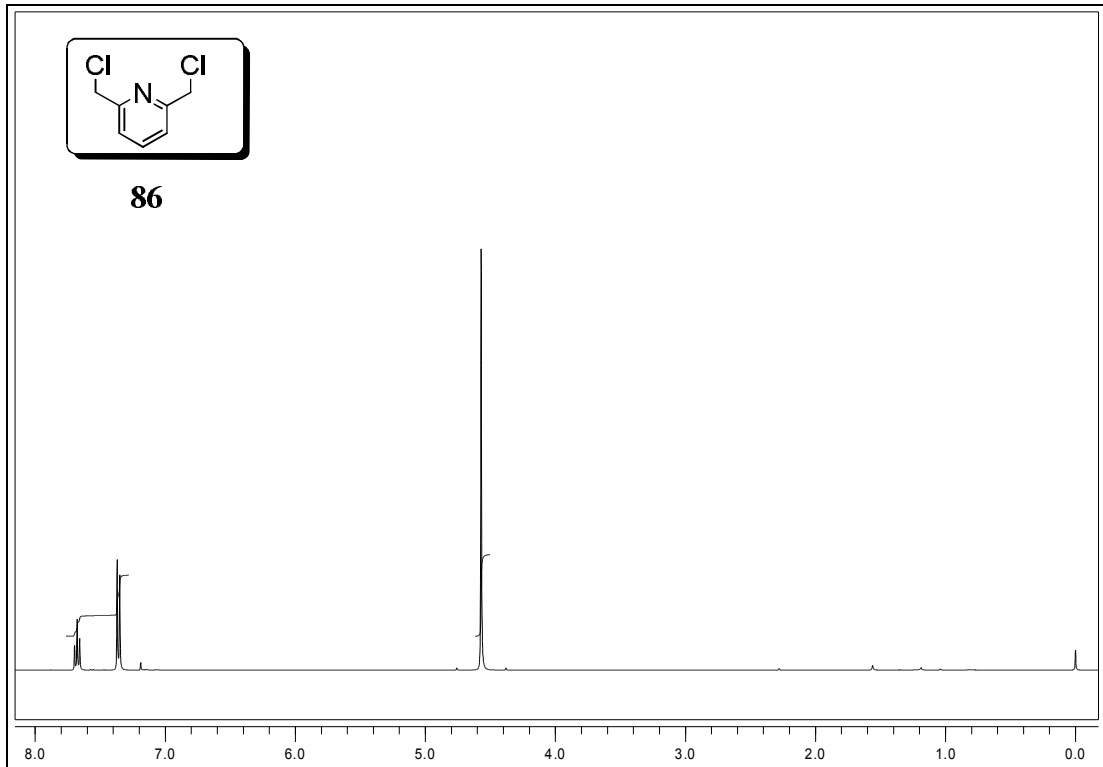
3.5. 2,6-Bis(klorometil)piridin'in Sentezi

2,6-lutidin, benzoilperoksit başlatıcısı kullanılarak N-klorosüksinimit ile CCl_4 içerisinde 24 saat reflüks edilmiş⁽⁴³⁾ ve reaksiyon sonunda ham ürün kolon kromatografisi ile (1/9 EtOAc/Heksan) saflaştırılarak, 2,6-bis(klorometil)piridin beyaz katı olarak %35 verimle elde edilmiştir (Şekil 3.4).

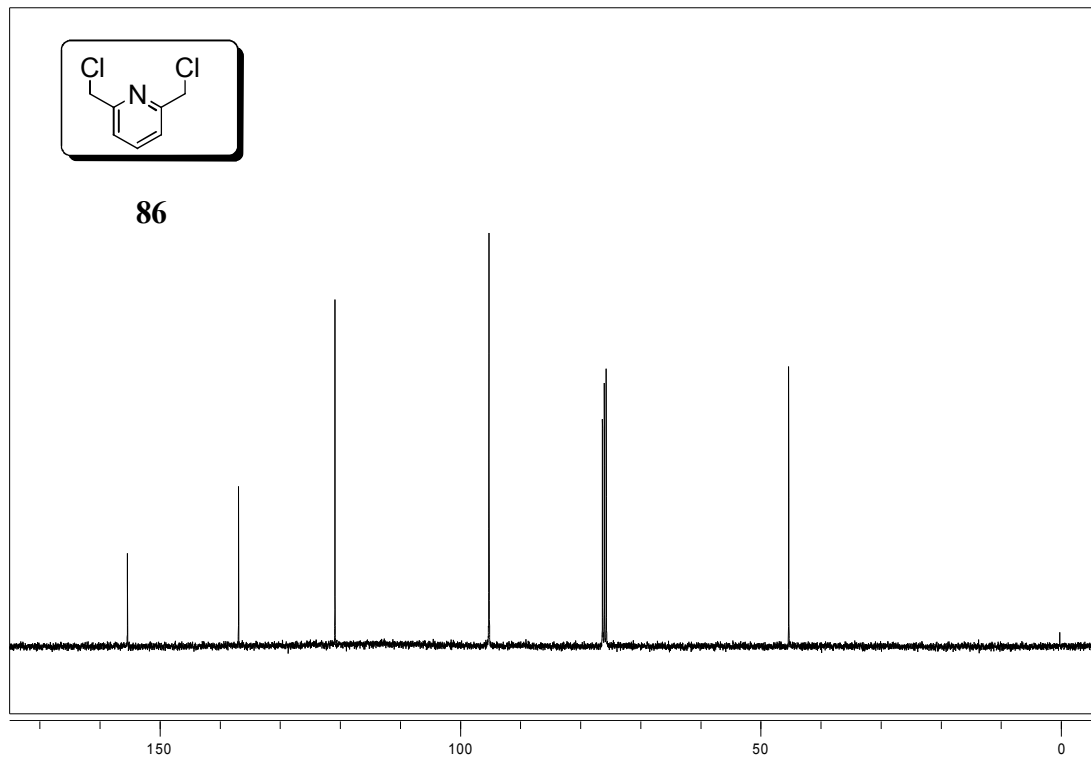


Şekil 3.4 2,6-Bis(klorometil)piridin'in Sentezi

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4,66 ppm'de $-\text{CH}_2$ grubu için singlet, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $-\text{CH}_2$ grubunun karbonu için 45,1 ppm'de bir pik gözlenmiştir (Şekil 3.5 ve Şekil 3.6).



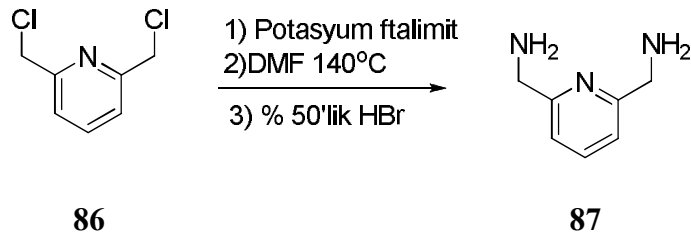
Şekil 3.5. 2,6-Bis(klorometil)piridin'in ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 3.6. 2,6-Bis(klorometil)piridin'in ^{13}C -NMR Spektrumu

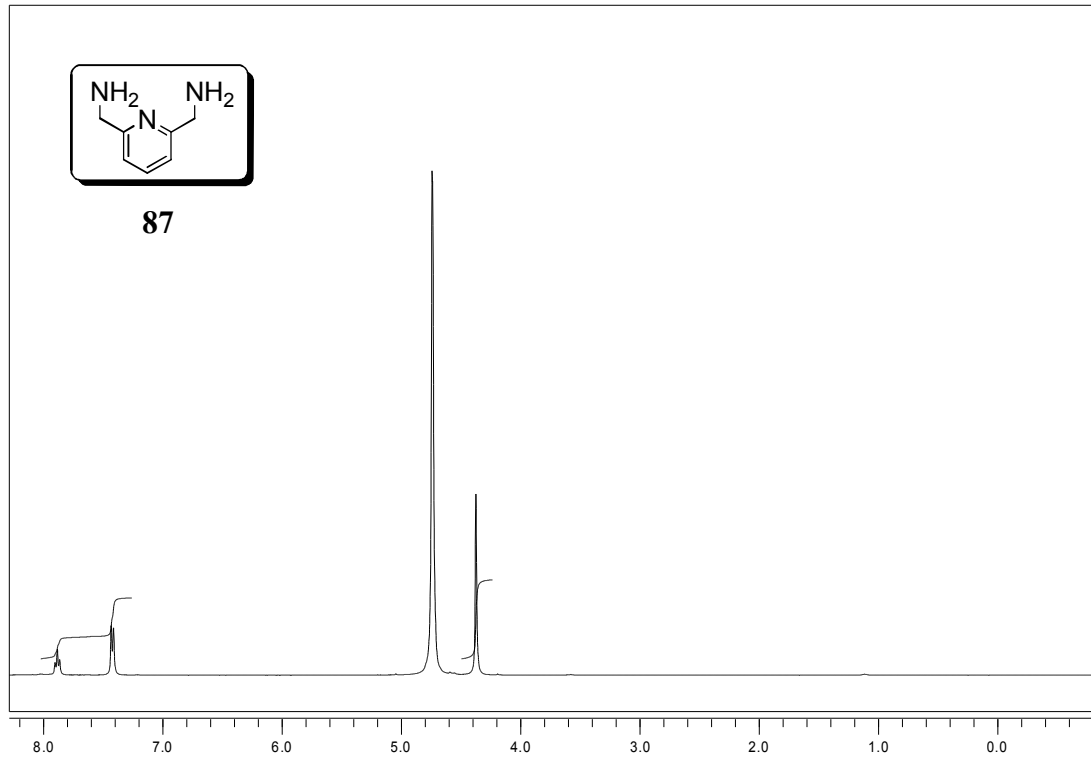
3.6. 2,6-Bis(aminometil)piridin'in Sentezi

Pirol türevlerinin sentezinde amin türevi olarak kullanılan 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) literatürde⁽⁴⁴⁾ belirtildiği gibi sentezlenmiştir. Önce 2,6-bis(klorometil)piridin (**86**) DMF içinde potasyum ftalimit ile, daha sonra %50'lik HBr ile reaksiyona sokulmuş ve reaksiyon sonunda ürün % 80 verimle beyaz katı olarak elde edilmiştir (Şekil 3.7).

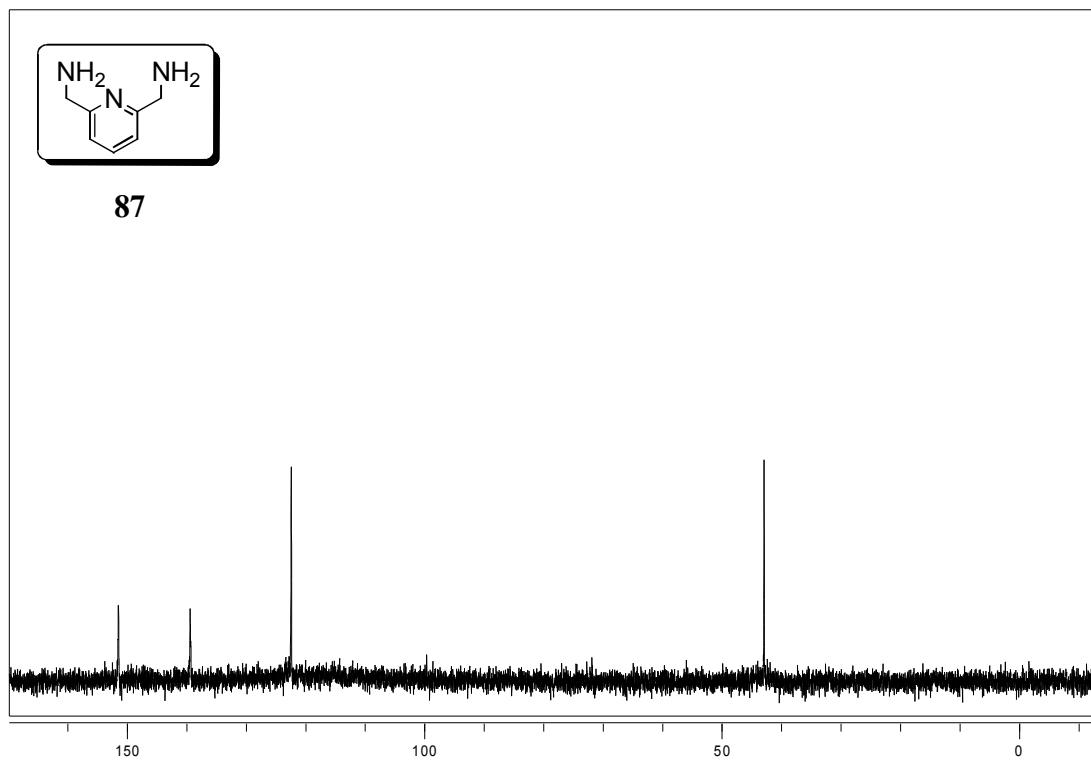


Şekil 3.7. 2,6-Bis(aminometil)piridin'in Sentezi

Ürün NMR spektroskopisi kullanılarak tanımlanmıştır. ¹H-NMR spektrumunda 4,36 ppm'de -CH₂ grubu için singlet, ¹³C-NMR spektrumunda -CH₂ grubunun karbonu için 45,1 ppm'de bir pik gözlenmiştir (Şekil 3.8 ve Şekil 3.9).



Şekil 3.8. 2,6-Bis(aminoometil)piridin'in ¹H-NMR Spektrumu

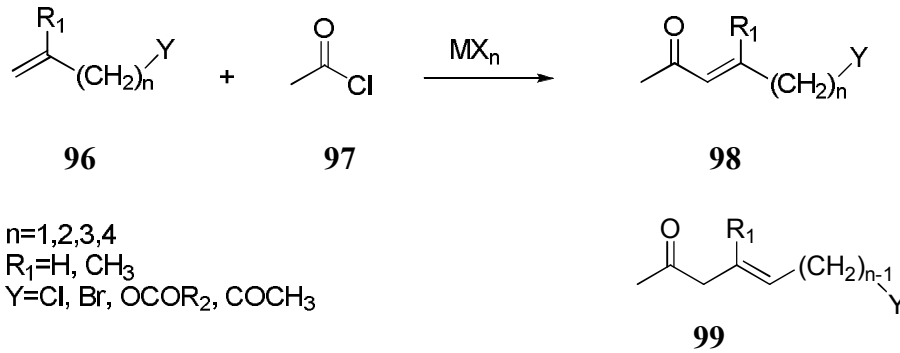


Şekil 3.9. 2,6-Bis(aminoometil)piridin'in ¹³C-NMR Spektrumu

3.7 Kloroenonların Sentezi

Kloroenonlar, pirol halkası oluşturmak için başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. Literatürde, uygun kloroenonlar ile amin, aminoalkol, aminoasit ve aminoasit esterlerinin trietilamin varlığında 1,2-disüstitüe (**92**) ve 1,2,4-trisüstitüe (**95**) pirol türevlerinin sentezi rapor edilmiştir⁽²⁸⁻³²⁾.

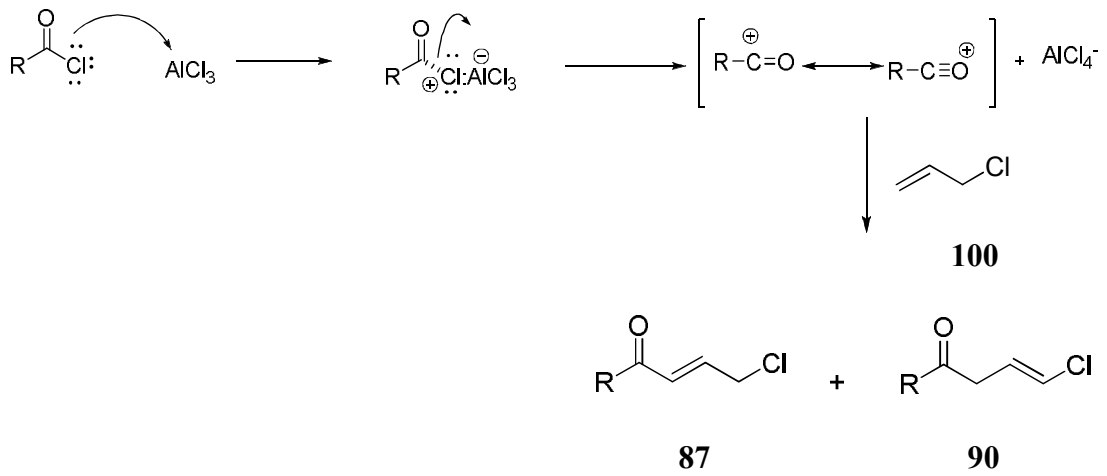
Barry ve arkadaşları⁽⁴⁵⁾, doymamış halojenürlerin açillenmesi üzerine çalışmalar yapmıştır. Doymamış halojenürlerin açillenmesi, asetil klorür (**97**) ve çeşitli Lewis asitlerin diklorometan ile reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Demir, stannik ve alüminyum klorür gibi Lewis asitleri hem α,β -doymamış keton (**98**) hem de β,γ -doymamış ketonları (**99**) oluştururlar (Şekil 3.10). Fakat α,β -doymamış keton büyük miktarda oluşur. Eğer β,γ -doymamış ketonlar büyük miktarda oluşturulmak istenirse gümüştetrafloroborat kullanılır.



Şekil 3.10. Doymamış Halojenürlerin Açillenmesi

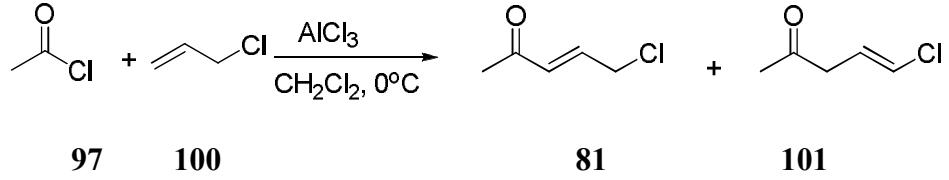
Bu çalışmalarda alüminyum klorür kullanılması halinde kloroenonların veriminin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Bizim çalışmamızda da AlCl_3 Lewis asit olarak kullanılmış, çeşitli açıl klorürlerle allil klorür tepkimeye sokulmuş ve karşılık gelen kloroenonlar sentezlenmiştir. Benzer şekilde, AlCl_3 varlığında, çeşitli açıl klorürler ve 3-kloro-2-metil-1-propen ile tepkimeye sokulmuş ve karşılık gelen kloroenonlar sentezlenmiştir. Kloroenonların genel mekanizması Şekil 3.11’de verilmiştir.



Şekil 3.11. Kloroenonların Genel Mekanizması

Bizim çalışmamızda ilk önce kloroenonların en basit türevi olan 5-kloro-3-penten-2-on (**81**) sentezlenmiştir. Bileşik (**81**), 0°C 'de, diklorometanda çözülmüş alüminyum klorür üzerine önce asetil klorür'ün (**97**) yavaş yavaş eklenmesi, daha sonra bu karışıma diklorometanda çözülmüş allil klorür'ün (**100**) yine 0°C 'de damla damla eklenmesi ile elde edilmiştir. Gerçekte, reaksiyon sonucunda iki ürün oluşmaktadır (Şekil 3.12). $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre, ana ürün 5-kloro-3-penten-2-on'un (**81**) verimi % 76 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca diğer izomer (**101**) % 18 verimle elde edilmiştir.

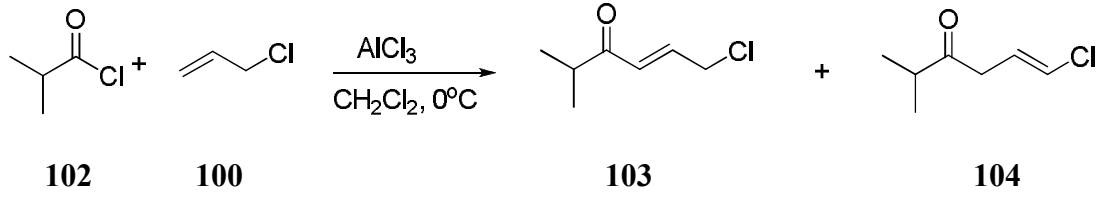


Şekil 3.12 5-Kloro-3-penten-2-on'un Sentezi

Reaksiyonun verimi, reaksiyon sıcaklığına ve reaksiyon süresine bağlıdır. Düşük sıcaklıklarda (-5°C - 0°C) ve kısa reaksiyon süresinde (30 dakika), α,β konumundaki kloroenonun (**81**) miktarı artmaktadır. Reaksiyon sıcaklığının artması ürünün bozunmasına ve polimerleşmesine neden olmaktadır.

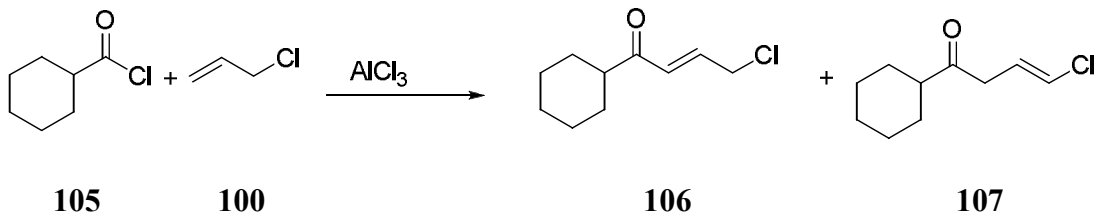
Ham ürün, vakum distilasyonu ile saflaştırılabilir. Ancak, ürünün sıcaklığa karşı duyarlı oluşu ve bozunması nedeni ile istenilen ürünün verimi oldukça düşmektedir (%17). Bu yüzden bileşik **81** ve **101** karışım olarak, saflaştırılmadan, 2. basamakta kullanılmıştır.

İkinci kloroenon örneği olarak 6-kloro-2-metil-4-heksen-3-on (**103**) sentezlenmiş ve 2-izopropil süstitüeli pirol türevi oluşturmak için başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Bu amaçla izobütiril klorür (**102**), 0°C 'de DCM'de çözülmüş AlCl_3 ile etkileştirilip, daha sonra yine 0°C 'de allil klorür (**100**) ile muamele edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 6-kloro-2-metil-4-heksen-3-on (**103**) ve 6-kloro-2-metil-5-heksen-3-on (**104**) elde edilmiştir (Şekil 3.13). $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre, ana ürün 6-kloro-2-metil-4-heksen-3-on'un (**103**) verimi % 67 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca diğer izomer (**104**) % 5 verimle elde edilmiştir.



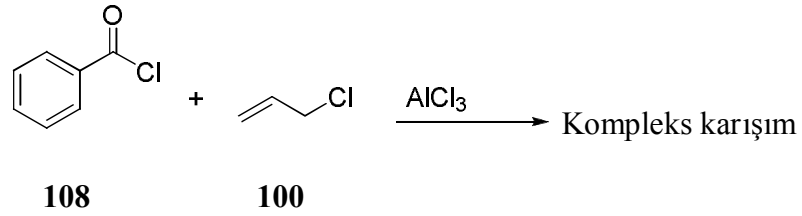
Şekil 3.13 6-Kloro-2-metil-4-heksen-3-on'un Sentezi

Çalışmada üçüncü kloroenon örneği olarak 4-kloro-1-sikloheksil-2-büten-1-on (**106**) sentezlenmiştir ve 2-sikloheksil süstitüe pirol oluşturmak için başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Bu amaçla sikloheksankarboksilik asit klorür (**105**), 0°C'de DCM'de çözülmüş AlCl₃ ile etkileştirilip, daha sonra yine 0°C'de allil klorür (**100**) ile muamele edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 4-kloro-1-sikloheksil-2-büten-1-on (**106**) ve 4-kloro-1-sikloheksil-3-büten-1-on (**107**) elde edilmiştir (Şekil 3.14). Bu reaksiyon sonucunda ¹H-NMR spektrumuna göre 4-kloro-1-sikloheksil-2-büten-1-on % 71 ve 4-kloro-1-sikloheksil-3-büten-1-on % 15-18 verimle elde edilmiştir. Bileşikler **106** ve **107** herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan direk olarak ikinci basamakta kullanılmışlardır.



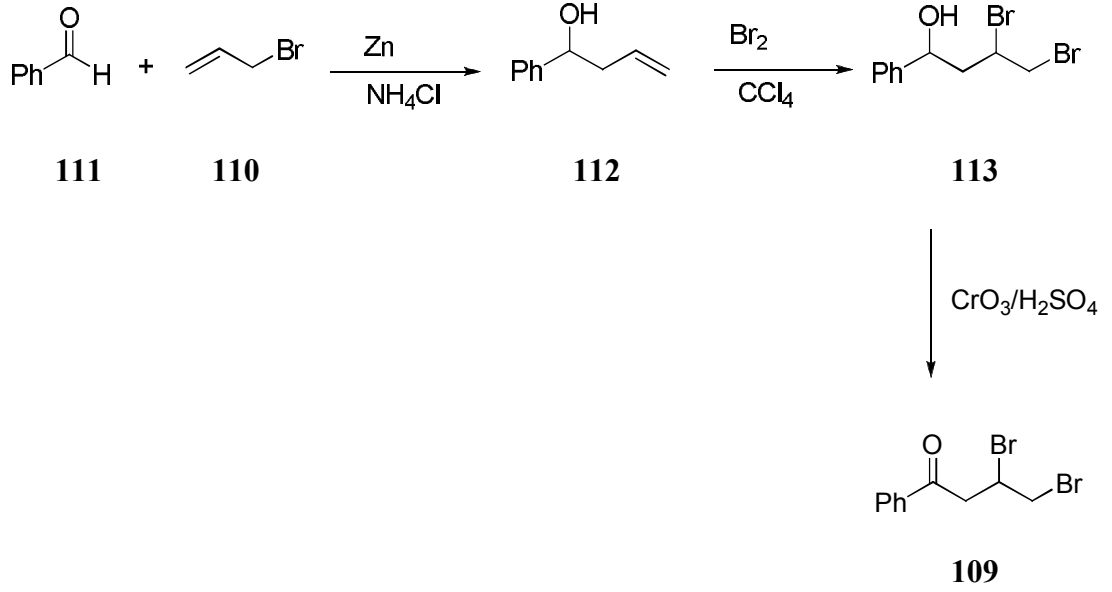
Şekil 3.14 4-Kloro-1-sikloheksil-2-büten-1-on'un Sentezi

Dördüncü kloroenon örneği olarak 4-kloro-1-fenil-2-büten-1-on sentezlenmeye çalışılmıştır ve 2-fenil substitue pirol türevi oluşturmak için başlangıç maddesi olarak kullanılması planlanmıştır. 4-Kloro-1-fenil-2-büten-1-on'u sentezlemek için AlCl_3 varlığında benzoil klorür (**108**) ile allil klorür'ün (**100**) reaksiyonu için farklı koşullar (sıcaklık: -10°C 'dan 10°C ; reaksiyon sıcaklığı: 30 dakikadan 2,5 saate kadar) denenmiş fakat reaksiyon ürününün polimerik bir yapıya dönüştüğü gözlenmiştir (Şekil 3.15).



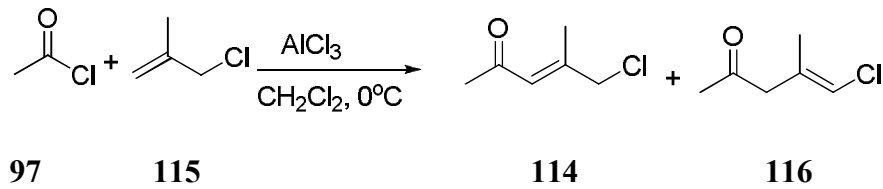
Şekil 3.15 Benzoil klorür'den Kloroenon Sentezi

Literatürde, bu yöntemle elde edilen fenilkloroenonların pirol halkası vermedikleri belirtilmiştir. 2-Fenil süstitüeli pirol elde etmek için uygulanan başka bir yöntemde ise, başlangıç maddesi olarak 3,4-dibromo-1-fenilbütan-1-on (**109**) kullanılmıştır. Bu bileşik kloroenon ürününden daha kararlıdır. İlk basamakta, allil bromür (**110**) ve benzaldehit (**111**) reaksiyonu sonucu alkol ürünü 1-fenil-3-büten-1-ol (**112**) % 75 verimle elde edilmiştir. Bu ürünün (**112**), CCl_4 içerisinde brom ile reaksiyonu sonucu 3,4-dibromo-1-fenilbütan-1-ol (**113**) % 85 verimle elde edilmiştir. Dibromo alkol ürününün (**113**) sülfürik asit içerisinde CrO_3 ile yükseltgenmesinden %80 verimle 3,4-dibromo-1-fenilbütan-1-on (**109**) sentezlenmiştir (Şekil 3.16).



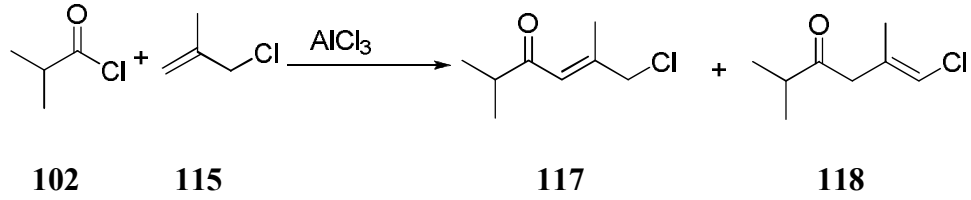
Şekil 3.16. 3,4-Dibromo-1-fenilbütan-1-on'un Sentezi

Beşinci kloroenon örneği olarak 5-kloro-4-metil-3-penten-2-on (**114**), sentezlenmiştir. Bileşik **114**, -5°C - 0°C arasında DCM'de çözülmüş AlCl_3 üzerine önce asetil klorür'ün (**97**) yavaşça eklenmesi daha sonra bu karışıma DCM'de çözülmüş 3-kloro-2-metil-1-propen'in (**115**) yine -5°C - 0°C eklenmesiyle elde edilmiştir. Reaksiyon sonucu iki ürün oluşmaktadır (Şekil 3.17). Bileşik **114** ve **116** karışım halinde 1,2,4-trisüstitüe pirol türevinin sentezinde kullanılmıştır.



Şekil 3.17. 5-Kloro-4-metil-3-penten-2-on'un Sentezi

Altıncı kloroenon örneği olarak 6-kloro-2,5-dimetil-4-heksen-3-on (**117**) sentezlenmiştir. Bileşik **117**, 0°C arasında DCM'de çözülmüş AlCl₃ üzerine önce izobutiril klorür'ün (**102**) yavaşça eklenmesi daha sonra bu karışıma DCM'de çözülmüş 3-kloro-2-metil-1-propen'in (**115**) yine 0°C eklenmesiyle elde edilmiştir. Reaksiyon sonucu iki ürün oluşmaktadır (Şekil 3.18). Ürünler saflaştırılmadan 1,2,4-trisüstitüe pirol türevinin sentezinde kullanılmıştır.

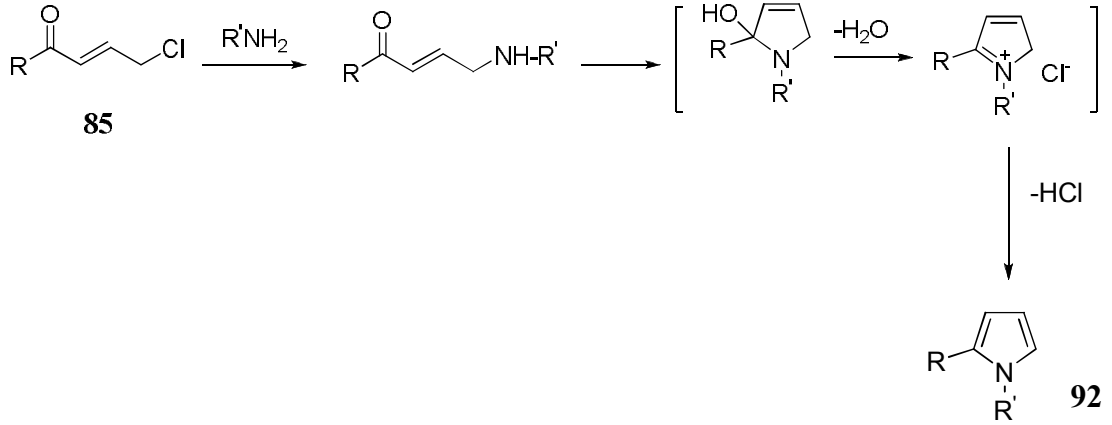


Şekil 3.18. 6-Kloro-2,5-dimetil-4-heksen-3-on'un Sentezi

3.7.1 1,2-Disüstitüe Pirol Türevlerinin Sentezi

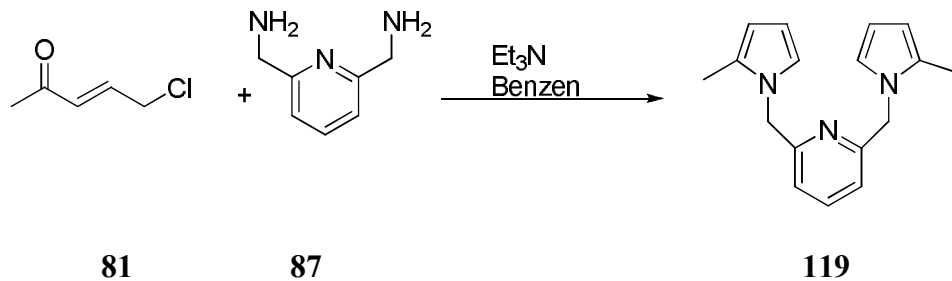
Bu çalışmada, alüminyum klorür varlığında allil klorür (**100**) ve çeşitli açıl klorürlerden elde edilen kloroenonlar, 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) ile reaksiyona sokularak karşılık gelen 1,2-disüstitüe pirol türevleri (**89**) elde edilmiştir.

1,2-disüstitüe pirol türevlerinin genel mekanizması Şekil 3.19'da gösterilmiştir.



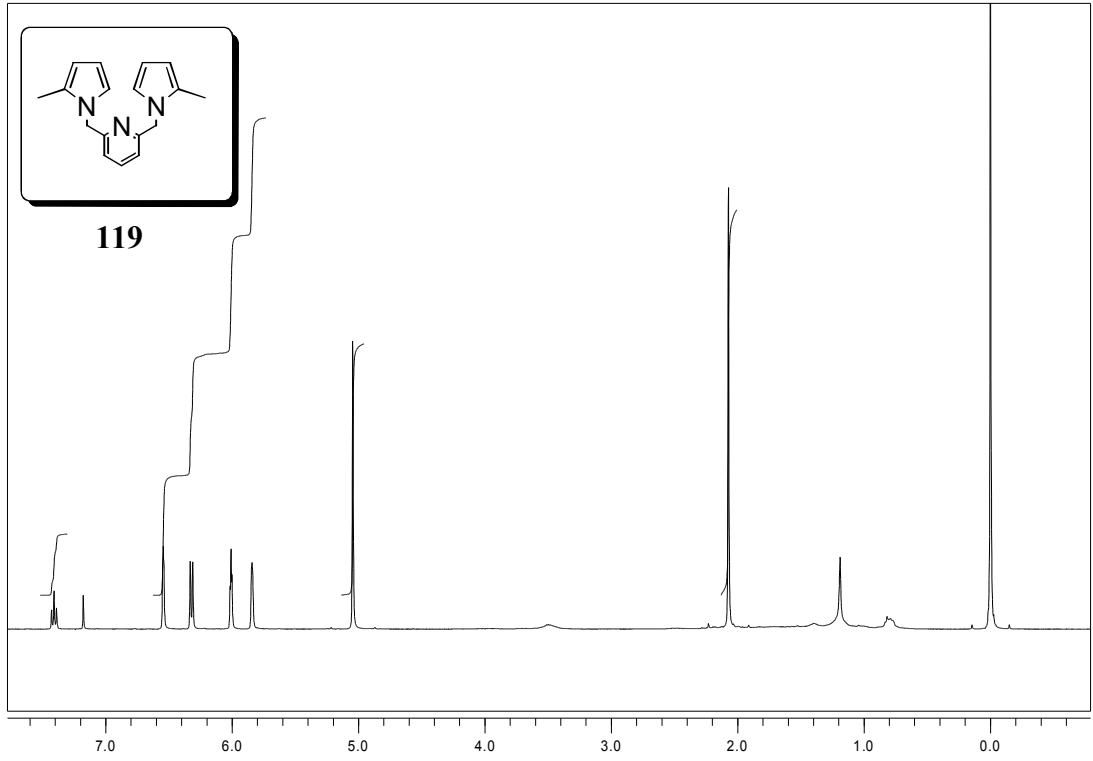
Şekil 3.19. 1,2-Disüstitüe Pirol Türevlerinin Genel Mekanizması

2-Metil süstitüeli pirol türevi oluşturmak için kloroenon olarak 5-kloropent-3-en-2-on (**81**) kullanılmıştır. Pirol halkası oluşumunda hem α,β -doymamış kloroenon (**81**) hem de β,γ -doymamış kloroenon (**101**) hiçbir saflaştırma yapmadan karışım halinde direkt olarak 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) ile Et_3N varlığında benzen içerisinde reaksiyona sokulmuş ve karşılık gelen 1,2-disüstitüe pirol türevi sentezlenmiştir. Ham ürün kolon kromatografisi ile (1/4 EtOAc/Heksan) saflaştırılmış, 2,6-bis((2-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin (**119**) sarı renkli yağmsı sıvı olarak % 37,7 verimle elde edilmiştir (Şekil 3.20).

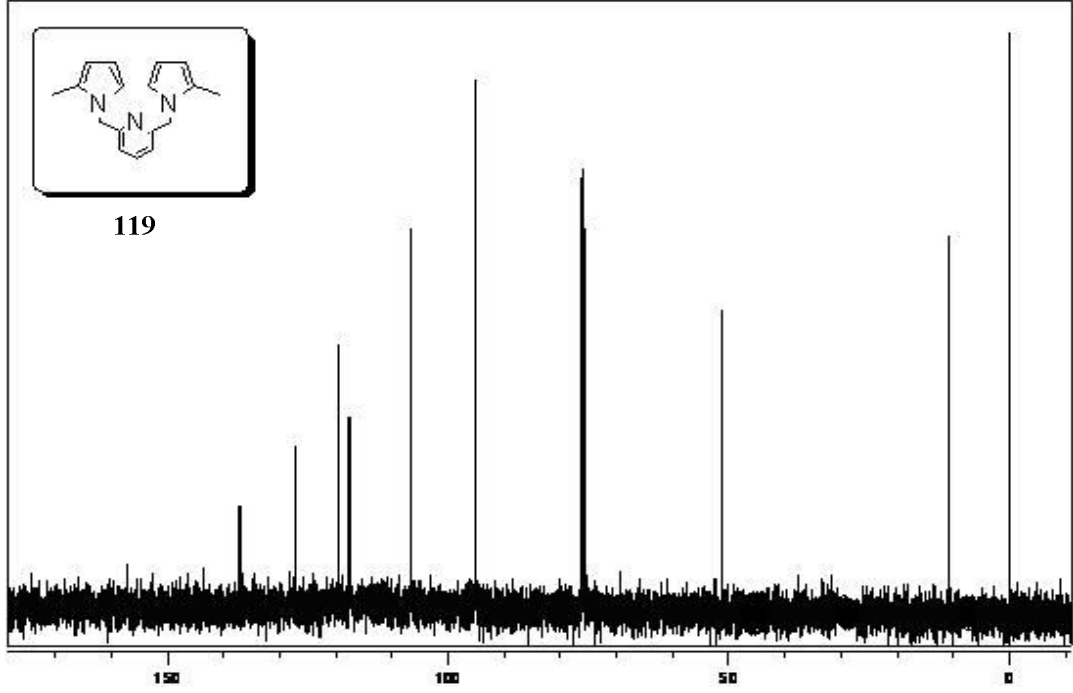


Şekil 3.20 2,6-Bis((2-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi

Şekil 3.21'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre, pirol halkasının 2- konumuna bağlı olan metil grubu 2,07 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda pirol halkasının 2- konumunda bağlı olan metil grubu 10,81 ppm'de gözlenmektedir (Şekil 3.22).

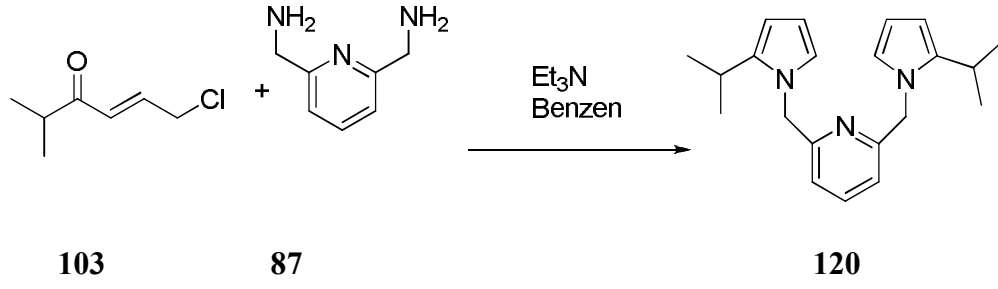


Şekil 3.21. 2,6-Bis((2-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



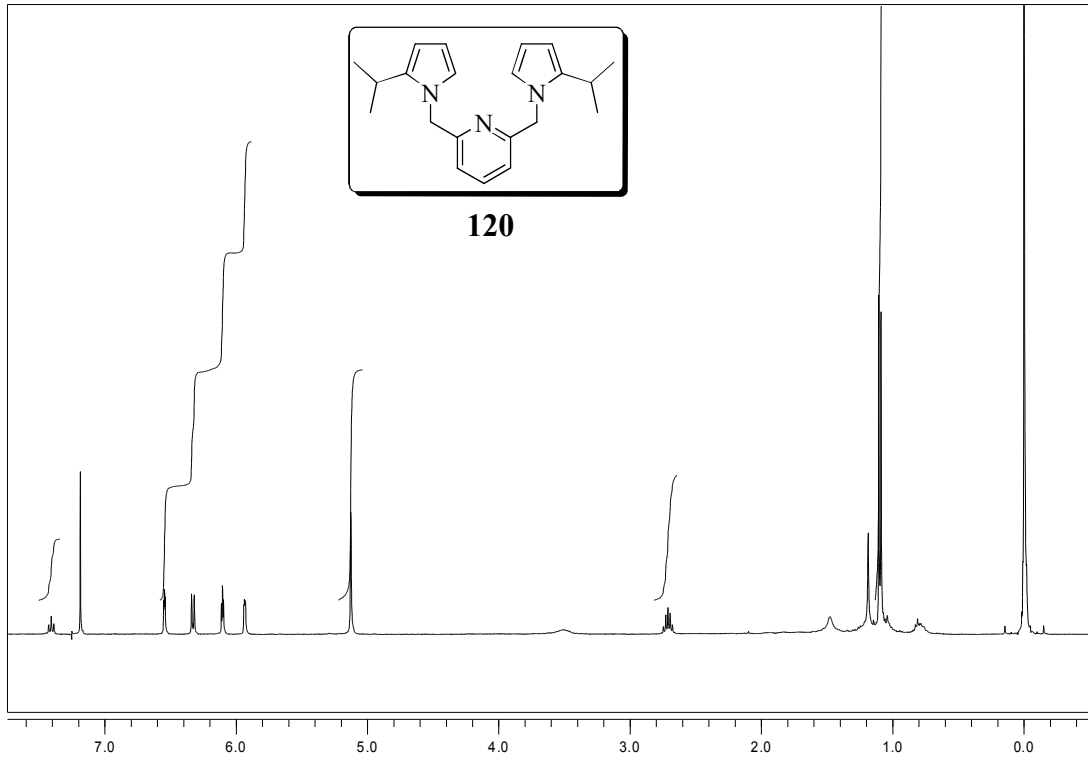
Şekil 3.22. 2,6-Bis((2-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³C-NMR Spektrumu

2-İzopropil süstitüeli pirol türevi oluşturmak için kloroenon olarak 6-kloro-2-metil-4-heksen-3-on (**103**) ve 6-kloro-2-metil-5-heksen-3-on (**104**) kullanılarak 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) ile reaksiyona sokulmuş ve 1,2-disüstitüe pirol türevi 2,6-bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin (**120**) elde edilmiştir. Ham ürün kolon kromatografisi ile (1/4 EtOAc/Heksan) saflaştırılmış, 2,6-bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin (**120**) sarı renkli yağimsı sıvı olarak % 28,4 verimle elde edilmiştir (Şekil 3.23).

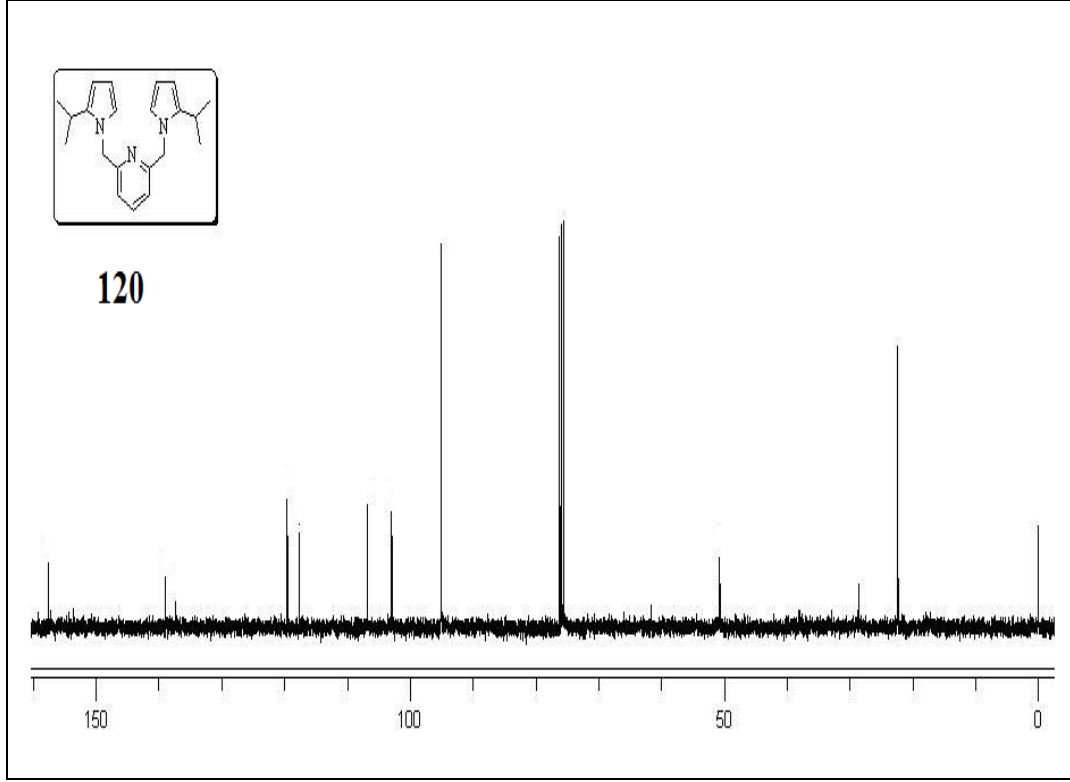


Şekil 3.23. 2,6-Bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi

Şekil 3.24'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre pirol halkasına bağlı izopropil'deki $-\text{CH}$ grubunun protonları 2,71 ppm'de multiyet ve metil protonları 1,10 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise pirol halkasına bağlı izopropil'deki $-\text{CH}$ karbonu 24,4 ppm'de, metil karbonları 22,1 ppm'de gözlenmektedir (Şekil 3.25).

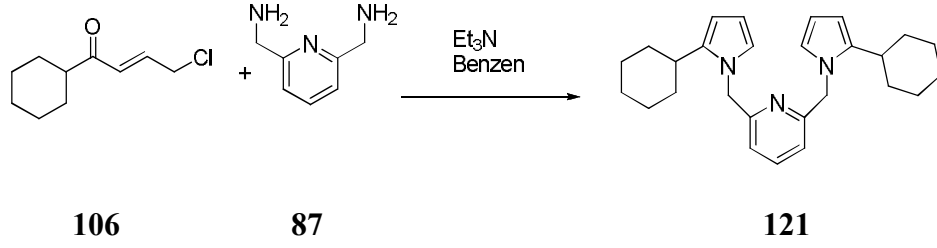


Şekil 3.24. 2,6-Bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



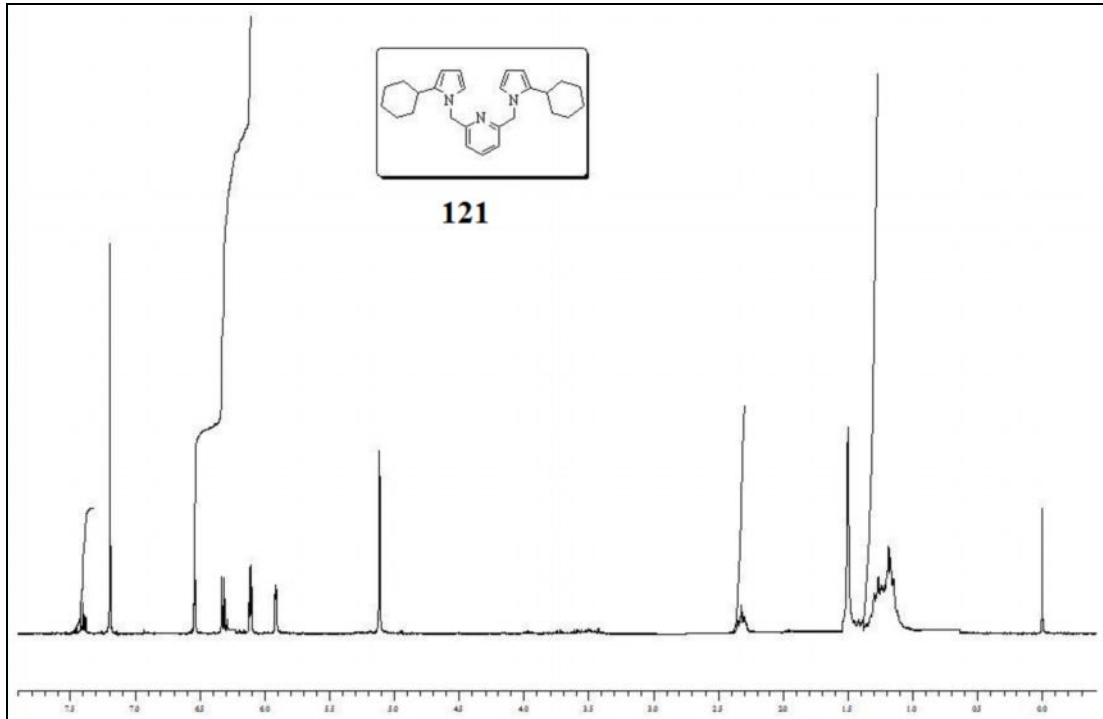
Şekil 3.25. 2,6-Bis((2-izopropil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³C-NMR Spektrumu

2-Sikloheksil süstitüe pirol oluşturmak için kloroenon olarak 4-kloro-1-sikloheksil-2-büten-1-on (**106**) ve 4-kloro-1-sikloheksil-3-büten-1-on (**107**) karışımı herhangi bir saflaştırma işleminden geçirilmeden, karışım halinde 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) ile reaksiyona sokulmuş ve 1,2-disüstitüe pirol türevi 2,6-bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin (**121**) elde edilmiştir. Ham ürün kolon kromatografisi ile (1/4 EtOAc/Heksan) saflaştırılmış, 2,6-bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin (**121**) sarı renkli yağimsı sıvı olarak % 18,1 verimle elde edilmiştir (Şekil 3.26).

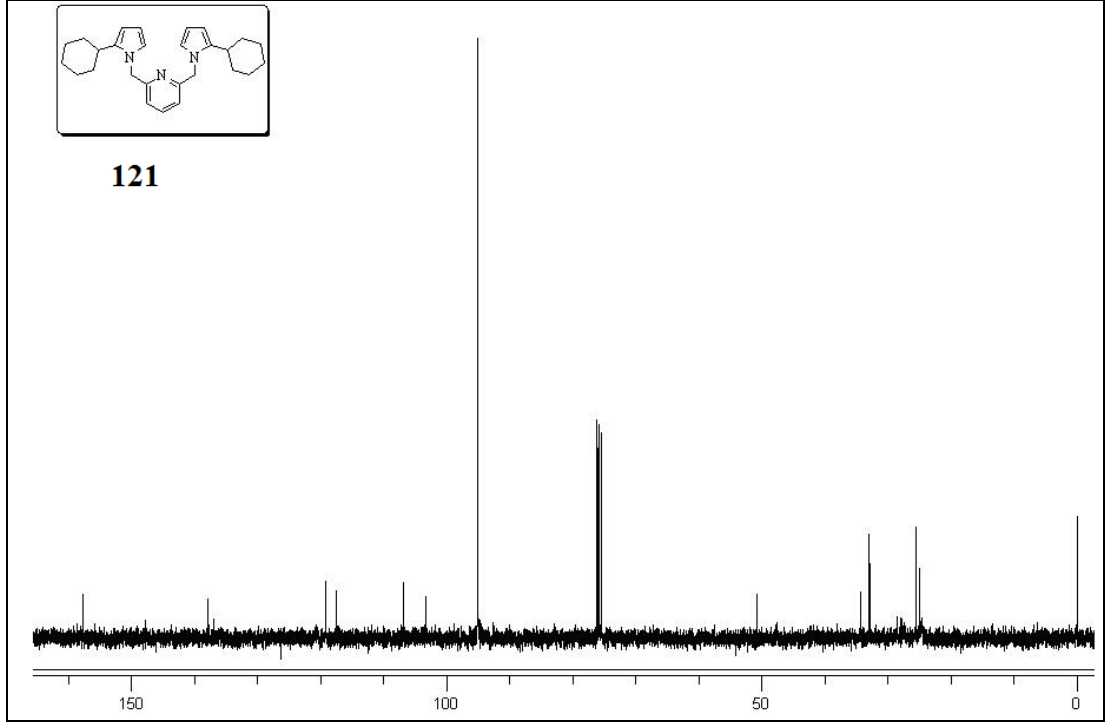


Şekil 3.26. 2,6-Bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi

Şekil 3.27'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre sikloheksil grubuna ait protonlar 1,15 ile 1,70 arasında multiyet olarak gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise, sikloheksil grubuna ait karbonlar 25,03; 25,61; 32,96 ve 34,41 ppm'de gözlenmektedir (Şekil 3.28).



Şekil 3.27. 2,6-Bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



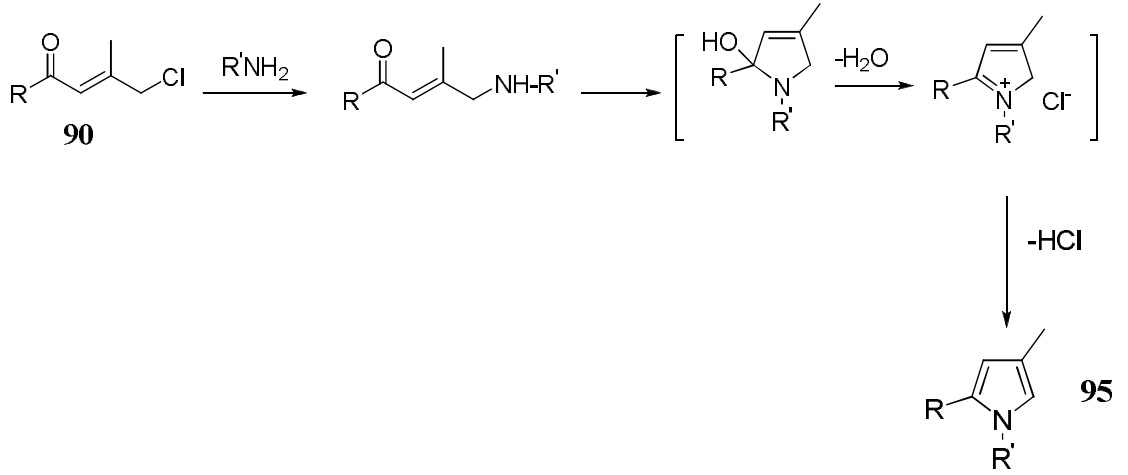
Şekil 3.28. 2,6-Bis((2-sikloheksil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ^{13}C -NMR Spektrumu

3.7.2 1,2,4-Trisübstitüe Pirol Türevlerinin Sentezi

Bu çalışmada, AlCl_3 varlığında 3-kloro-2-metil-1-propen (**115**) ve çeşitli açıl klorürlerden elde edilen kloroenonlar (**90**, **117**), 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) ile reaksiyona sokularak karşılık gelen, 1,2,4-trisübstitüe pirol türevleri elde edilmiştir.

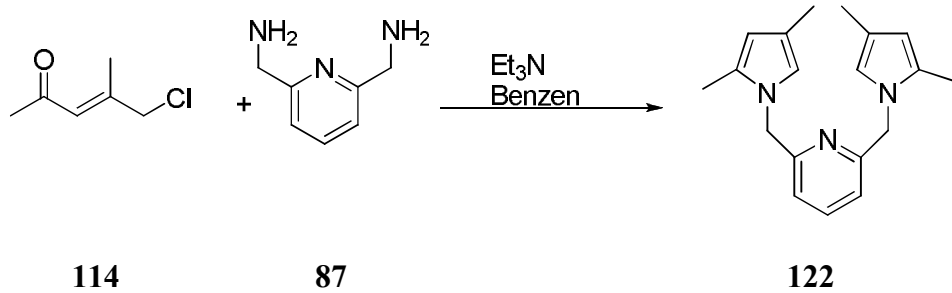


1,2,4-trisübstitüe pirol türevlerinin genel mekanizması Şekil 3.29'de gösterilmiştir.



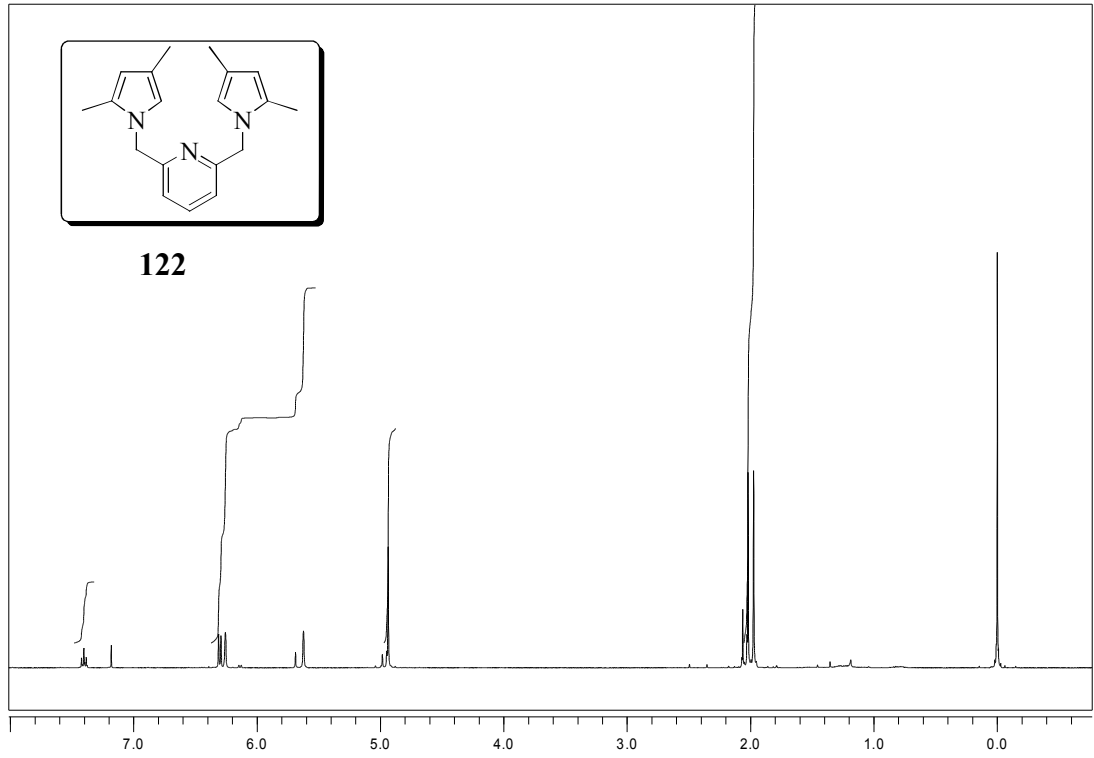
Şekil 3.29. 1,2,4-Trisüstitüe Pirol Türevlerinin Genel Mekanizması

5-Kloro-4-metil-3-penten-2-on (**114**) ve 5-kloro-4-metil-4-penten-2-on (**116**) karşım halinde 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) ile reaksiyona sokulmuş ve 1,2,4-trisüstitüe pirol türevi elde edilmiştir. Ham ürün kolon kromatografisi ile (1:4 EtOAc/Heksan) saflaştırılmış, 2,6-bis((2,4-dimetil-1H-pirol-1-il)metil)piridin (**122**) sarı yağım sıvı olarak % 32,3 verimle elde edilmiştir (Şekil 3.30).

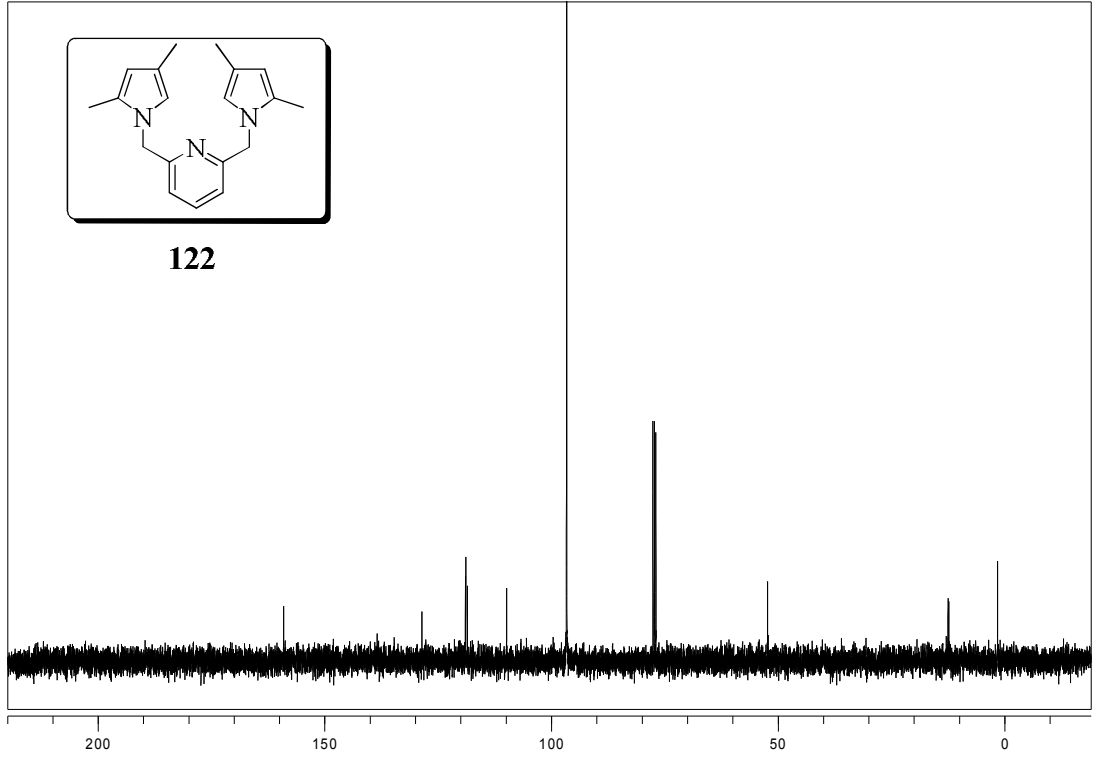


Şekil 3.30. 2,6-Bis((2,4-dimetil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi

Şekil 3.31'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre, pirol halkasına 2- ve 4-konumunda bağlı olan metil gruplarına ait protonlar sırasıyla 1,97 ve 2,02 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna göre pirol halkasına 2- ve 4-konumunda bağlı olan metil karbonları sırasıyla 12,3 ve 12,5 ppm'de gözlenmektedir (Şekil 3.32).

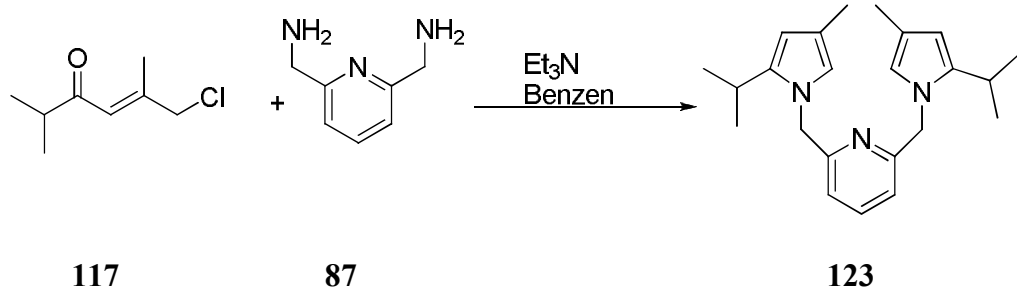


Şekil 3.31. 2,6-Bis((2,4-dimetil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



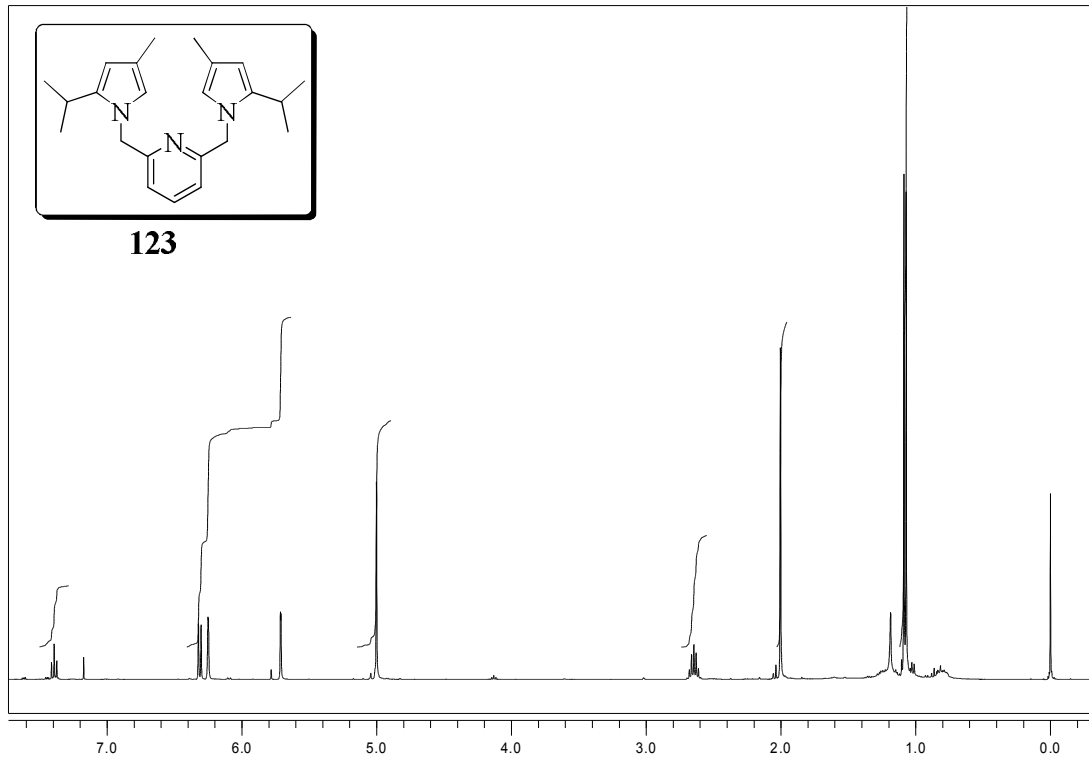
Şekil 3.32. 2,6-Bis((2,4-dimetil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ^{13}C -NMR Spektrumu

6-Kloro-2,5-dimetil-4-heksen-3-on (**117**) 6-kloro-2,5-dimetil-5-heksen-3-on (**118**) karışım halinde 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) ile reaksiyona sokulmuş ve 1,2,4-trisüstitüe pirol türevi edilmiştir. Ham ürün kolon kromatografisi ile (1:4 EtOAc/Heksan) saflaştırılmış, 2,6-bis((2-izopropil-4-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin (**123**) sarı yağimsı sıvı olarak % 29,9 verimle elde edilmiştir (Şekil 3.33).

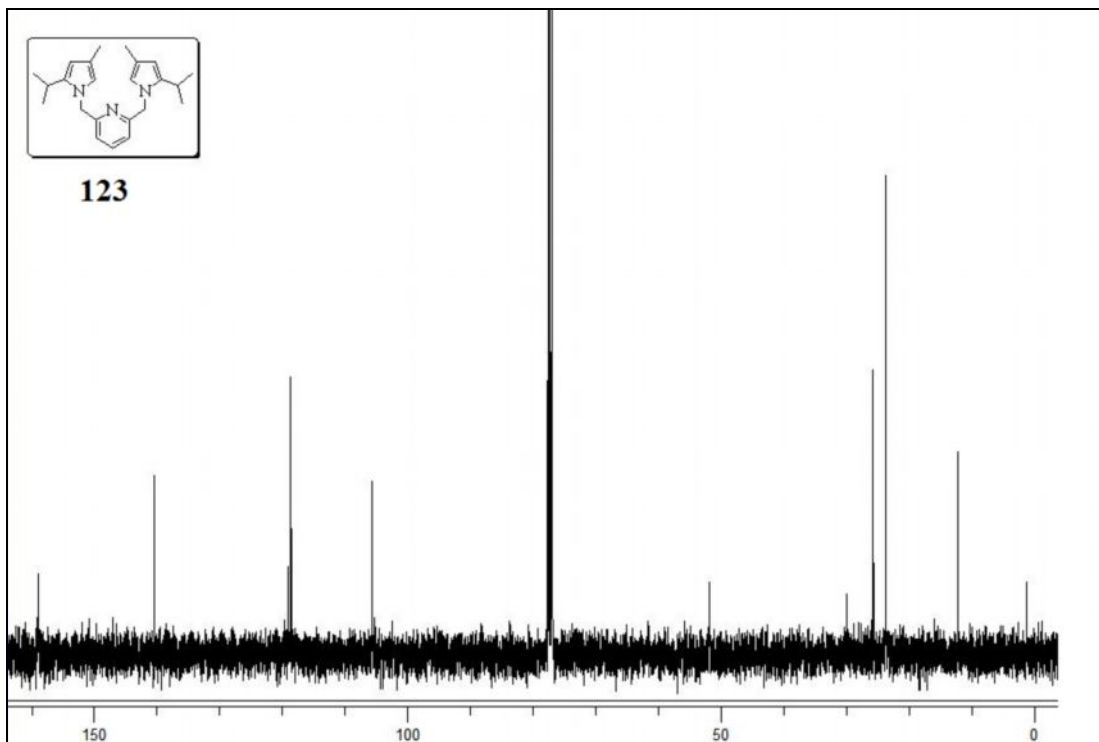


Şekil 3.33. 2,6-Bis((2-izopropil-4-metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in Sentezi

Şekil 3.34'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre, pirol halkasına 4- konumunda bağlı olan metil grubu 2,04 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Pirol halkasına 2- konumunda bağlı bulunan izopropil grubunun $-\text{CH}$ grubunun protonu 2,65 ppm'de multipler ve metil protonları 1,08 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna göre pirol halkasına 4- konumunda bağlı olan metil karbonu 12,45 ppm'de ve izopropil karbonları ise 23,71 ve 25,71 ppm'de gözlenmektedir (Şekil 3.35).



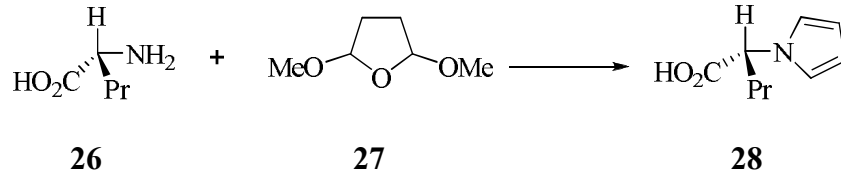
Şekil 3.34. 2,6-Bis((2-izopropil-4metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.35. 2,6-Bis((2-izopropil-4metil-1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³C-NMR Spektrumu

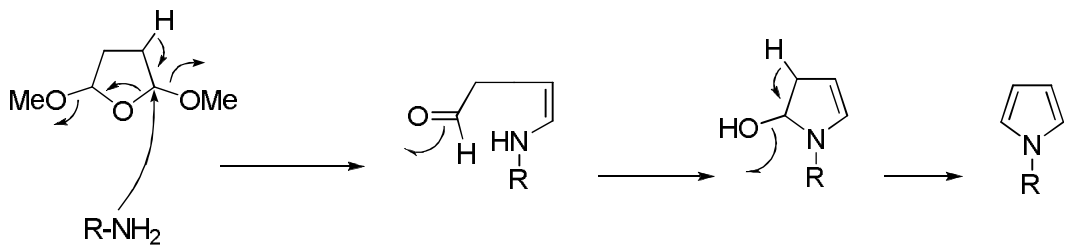
3.8. Piyol Türevlerinin 2,5-Dimetoksitehidrofuranlardan Sentezi

Primer aminler ve 1,4-dikarbonil bileşiklerinin 2,5-dimetoksitehidrofuran (27) gibi maskelenmiş ekivalentlerinden başlayan Paal-Knorr sentezi piyol halkasının elde edilmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir^(7,8) (Şekil 3.36).



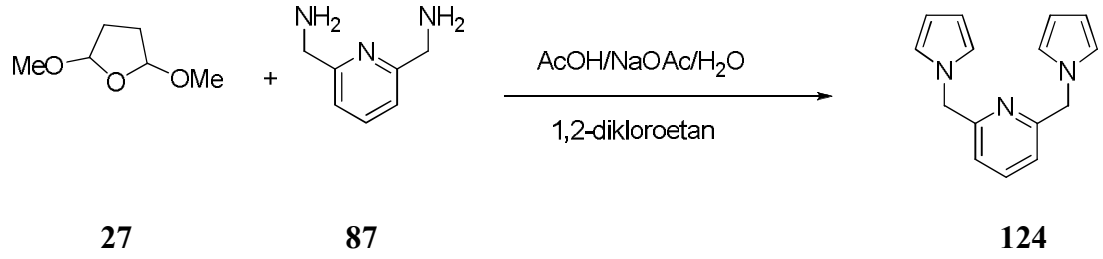
Şekil 3.36. 2,5-Dimetoksitehidrofuranlardan Piyol Sentezi

Reaksiyonun genel mekanizması Şekil 3.37’de gösterilmektedir.



Şekil 3.37. Sübstitüe Olmayan Piyolün Genel Mekanizması

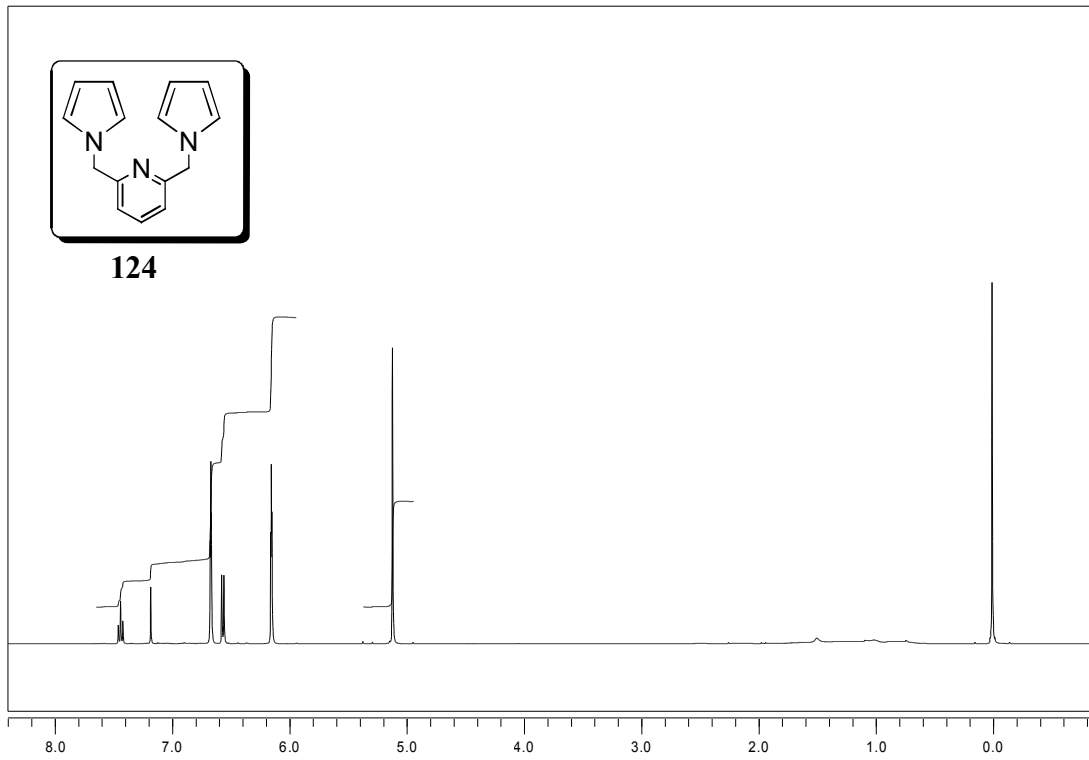
Bu çalışmada ise, 2,6-bis(aminometil)piridin (**87**) 2,5-dimetoksitetrahydrofuran (**27**) ile reaksiyona sokularak süstitüe olmayan pirol halkası sentezlenmiştir (Şekil 3.38).



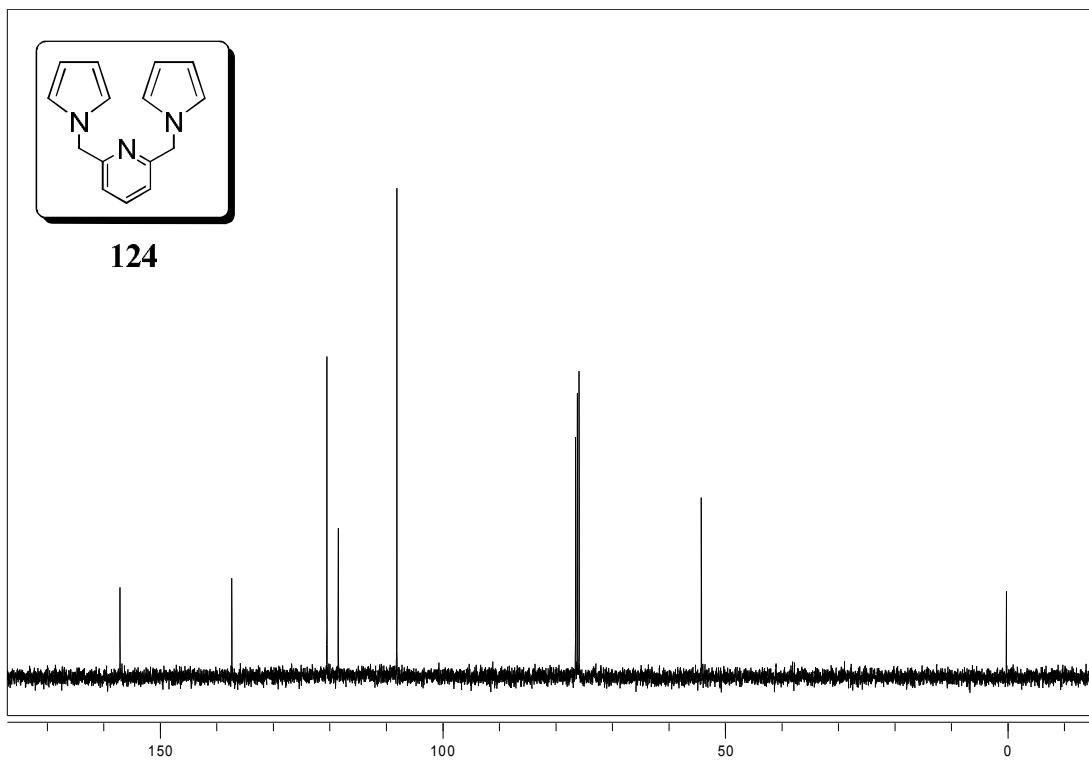
Şekil 3.38. 2,6-Bis((1H-pirolil)metil)piridin'in Sentezi

2,6-Bis(aminometil)piridin (**87**), sodyum asetat, asetik asit, 1,2-dikloroetan ve distile su üzerine 2,5-dimetoksitetrahydrofuran (**27**) ilave edilerek elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (1:4 , EtOAc : Heksan) ile saflaştırılmış ve istenilen ürün 2,6-bis((1H-pirolil)metil)piridin, beyaz katı olarak % 40 verim ile elde edilmiştir.

2,6-Bis((1H-pirolil)metil)piridin'in ¹H-NMR spektrumuna göre pirol halkasındaki protonlar 6,15 ve 6,67 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir (Şekil 3.39). ¹³C-NMR spektrumuna göre 120,41 ve 108,02 ppm'de pirol halkalarına ait karbon sinyalleri gözlenmektedir (Şekil 3.40).



Şekil 3.39. 2,6-Bis((1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.40. 2,6-Bis((1H-pirol-1-il)metil)piridin'in ¹³C-NMR Spektrumu

4. SONUÇ

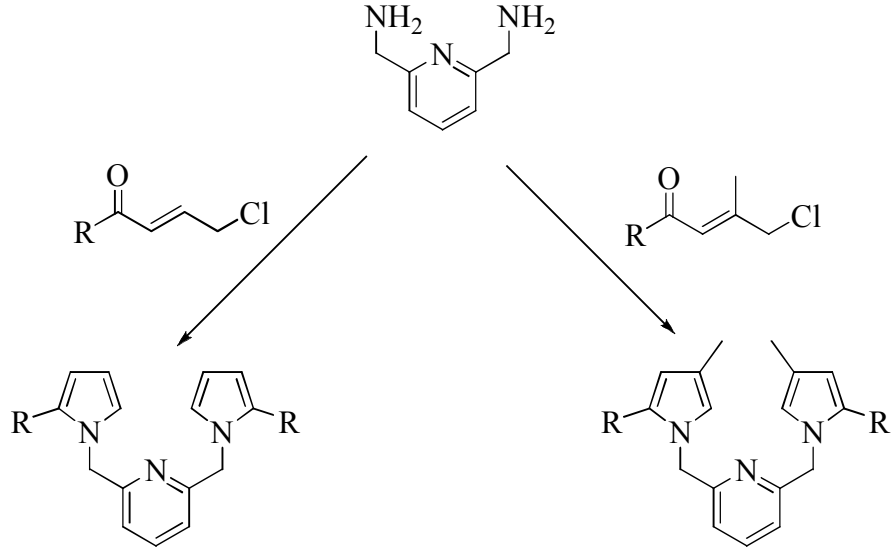
Bu çalışma ile çeşitli 2,6-bis(pirolilmetil)piridinlerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Pirolilpiridin türü bileşikler antioksidan, P38 kinaz inhibitörü ve pirolil-4-hidroksilaz inhibitörü olmalarından dolayı önemli bileşiklerdir. Birçok pirol doğal ürünlerin, farmasötik ajanların ve polimerlerin alt birimleridir.

Bu çalışma, 2,6-lutidinden başlayarak 3 basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta, 2,6-lutidin, benzoilperoksit başlatıcısı kullanılarak N-klorosüksinimit ile CCl_4 içerisinde reaksiyona sokulmuş ve 2,6-bis(klorometil)piridin elde edilmiştir. İkinci basamakta, bu ürün potasyum ftalimit ile muamele edilerek 2,6-bis(aminometil)piridin'e çevrilmiştir. Üçüncü basamakta ise, 2,6-bis(aminometil)piridin, çeşitli kloroenonlarla tepkimeye sokularak karşılık gelen pirolilpiridinler elde edilmiştir. Alüminyum klorür varlığında çeşitli açıl klorürler ve 3-kloropropen'den elde edilen kloroenonlar kullanıldığında 1,2-disüstitüe pirolilpiridin ve 3-kloro-2-metilpropen kullanılarak elde edilen kloroenonlar kullanıldığında ise 1,2,4-trisüstitüe pirolilpiridin türevleri elde edilmiştir (Şekil 4.1). Böylece, hem pirol kimyası hem piridin kimyası açısından çok önemli olan bileşiklere ulaşılmıştır.

Literatürde, hedef maddelerin sentezine yönelik herhangi bir metot bulunmamaktadır. Bu çalışmanın sonucunda, ucuz, kolay ve uygulanabilir bir yöntemle 2,6-bis(pirolilmetil)piridin türevleri ilk defa sentezlenmiştir.

Bu bileşikler, metal komplekslerine dönüştürülüp çeşitli reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılacaktır.



Şekil 4.1. 2,6-Bis(pirolilmetil)piridinlerin Sentezi

KAYNAKLAR

1. A. İkizler, Heterohalkalı Bileşikler, Karadeniz Teknik Üniversitesi, 1984
2. R. Ün, Halkalı Organik Bileşikler, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 1977
3. B. Dede, Erciyes Üniversitesi FBE Dergisi, **22**, 121(2006)
4. A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, Handbook Of Heterocyclic Chemistry, Elsevier Science Ltd, Uk, 2000
5. C. Paal, Berichte, **18**, 367, (1885)
6. L. Knorr, Berichte, **18**, 299, (1885)
7. W. Jefford, Q. Tang, A. Zaslona, J. Am. Chem. Soc., **113**, 3513(1991)
8. C. W. Jefford, Curr. Org. Chem., **4**, 205(2000)
9. L. Knorr, Berichte, **17**,1635(1884)
10. L. Knorr, H. Lange, Berichte, **35**, (1902)
11. A. Hantzsch, Chem. Ber., **23**, 1474(1890)
12. J. Lehuede, B. Fauconneau, L. Barrier, M. Ourakow, Alain Piriou, J. M. Vierfond, Eur. J. Med. Chem. **34**, 991(1999)
13. S. E. Laszlo, D. Visco, L. Agarwall, L. Chang, J. Chin, G. Croft, A. Forsyth, Bioorg. Med. Chem. Lett. **8**, 2689(1998)
14. R. Dowell, N. Hales, H. Tucker, Eur. J. Med. Chem. **28**, 513(1993)
15. J. Klappa, A. Rich, K. Mcneill, Organic Letters, **4**, 435(2002)
16. S. Agarwal, S. Cammerer, W. Frohner, Curr. Org. Chem., **15**, 1601(2005)
17. H. S. P. Rao, S. Jothilingam, H. W. Scheere, Tetrahedron, **60**, 1625(2004)
18. X. Xu, Y. Zhang, Synth. Commun., **17**, 2643(2002)
19. H. Shiraishi, T. Nishitani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, J. Org. Chem., **17**, 6234(1998)

20. B. C. Ranu, A. Hajra, *Tetrahedron*, **22**, 4767(2001)
21. A. Arcadi, S. Giuseppe, F. Marinelli, *Tetrahedron Asymmetry*, **12**, 2715(2001)
22. A. S. Demir, A. Aybey, M. Kayalar, *Arkivoc*, **15**, 105(2005)
23. A. S. Demir, I. M. Akhmedov, O. Sesenoglu, *Tetrahedron*, **58**, 9793(2002)
24. A. S. Demir, M. Emrullahoglu, *Tetrahedron*, **61**, 10482(2005)
25. A. S. Demir, M. Emrullahoglu, G. Ardahan, *Tetrahedron*, **63**, 461(2007)
26. A. S. Demir, M. Emrullahoglu, *Tetrahedron*, **62**, 1452(2006)
27. G. Song, B. Wang, *Synth. Commun.*, **35**, 1051(2005)
28. A. S. Demir, M. I. Akhmedov, O. Sesenoglu, O. Alpturk, S. Apaydin, Z. Gerçek, N. Ibrahimzade, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1162(2001)
29. A. S. Demir, M. I. Akhmedov, C. Tanyeli, Z. Gerçek, R. A. Gadzhili, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 753(1997)
30. A. S. Demir, F. Aydogan, *Tetrahedron*, **61**, 3019(2005)
31. A. S. Demir, F. Aydogan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 259(2004)
32. A. S. Demir, F. Aydogan, I. M. Akhmedov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 601(2002)
33. A. Ç. Iğdır, *Synthesis of 1,2,4- Trisubstitued Pyrroles Via Amination/Annulation Reactions Of Chloroenones with Chiral Amine Compounds*, Doktora Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi. Ankara, 2005
34. A. S. Demir, F. Aydogan, M. Basarır, Cigdem Yolacan, *Tetrahedron*, **63**, 9746(2007)
35. R. Ragno, G. R. Marshall, R. Costi, S. Massa, R. Rompei, M: Artico, *Bioorg. Med. Chem.* **8**, 1423(2000)
36. C. Franc, F. Denone, C. Cuisinier, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4555(1999)
37. J. Liu, Q. Yang, T. C. Mak, H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.*, **65**, 3587(2000)

38. M. Friedman, *J. Org. Chem.* **30**, 859(1965)
39. C. Haubmann, H. Hubner, P. Gmeiner, *Bioorg. Chem. Lett.* **21**, 3143(1999)
40. B. Baltazzi, L. Krimen, *Chem. Rev.* **63**, 511(1963)
41. R. Jones, G. Bean, *The Chemistry Of Pyrroles*, Academic Press, Newyork, 1977
42. D. Chadwick, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, 1984
43. G. R. Newkome, G. E. Kiefer, Y. Xia, V. K. Gupta, *Synthesis*, **8**, 676(1984)
44. H. H. Zepik, S. A. Benner, *J. Org. Chem.*, **64**, 8080(1999)
45. D. Barbry, C. Faven, A. Ajana, *Synth. Commun.* **23**, 2647(1993)