

**PIROLÜN ALKİL DEĞİŞİM REAKSİYONLARI**

**Hatun TOKGÖZ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Doç. Dr. Oktay TALAZ**

**Nisan-2019**



**T.C.  
KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PİROLÜN ALKİL DEĞİŞİM REAKSİYONLARI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Hatun TOKGÖZ**

**Anabilim Dalı : Kimya**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Oktay TALAZ**

**KARAMAN-2019**

## TEZ ONAYI

Hatun TOKGÖZ tarafından hazırlanan “**Pirolün Alkil Değişim Reaksiyonları**”adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri ve Teknolojileri Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışman:** Doç. Dr. Oktay TALAZ

### Juri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN  
Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi  
Matematik ve Fen Bilim Eğitimi Bölümü

Doç.Dr. Murat YILDIZ  
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi.  
Kamil Özdağ Fen Fakültesi Fizik Bölümü

Doç. Dr. Oktay TALAZ  
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi.  
Kamil Özdağ Fen Fakültesi Kimya Bölümü

İmza:

Tez Savunma Tarihi: 03/04/2019

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**Doç. Dr. Kamil ARI**  
**Enstitü Müdürü**

## TEZ BİLDİRİMİ

Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

**Hatun TOKGÖZ**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### PIROLÜN ALKİL DEĞİŞİM REAKSİYONLARI

Hatun TOKGÖZ

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Oktay TALAZ

Ocak, 2019, 53 Sayfa

Pirol dört karbon, bir azot ve beş hidrojenenden oluşan, sentetil organik kimya, doğal ürünler ve malzeme bilimi için önemi olan heteroaromatik bir bileşiktir. İzole edildiği 1858 yılından beri binlerce çalışmaya konu olmuştur. Pirol içeren yeni doğal ürünlerin izolasyonu, yeni metodolojilerin geliştirilmesi ve malzeme bilimindeki yeni uygulamalarından dolayı günümüzde hala araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Yeni metotlarla süstitüe pirolerin sentezi, sentezlenemeyen bileşiklerin sentezini sağlayacağı için sentetik organik kimya için önemlidir. Pirolün alkilasyon metodu sınırlı olduğu için, yeni alkilasyon metodu geliştirme önemlidir. Pirolün geleneksel alkilasyon prosesleri alkil halojenürlerin baz katalize reaksiyonu gerçekleştirilmektedir. Fakat brom, klor gibi halojenürler asit yağmurlarına sebep olduğundan çevre için son derece zararlıdır. Bu tezde N-metil pirolün, farklı alkil amin molekülleri ile alkil değişim reaksiyonu araştırıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Pirol, Amin, Alkilasyon, Değişim, Palladyum, Karbon.

## **ABSTRACT**

**Ms. Thesis**

### **ALKYL EXCHANGE REACTIONS OF PYRROLE**

**Hatun TOKGÖZ**

**Karamanoglu Mehmetbey University  
Graduate School of Natural and Applied Science  
Department of Chemistry**

**Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Oktay TALAZ**

**Ocak, 2019, 53 Pages**

Pyrrole is a heterocyclic aromatic compound consisting of four carbons, one nitrogen and five hydrogens that is an important molecule for synthetic organic chemistry, natural products and material science. It has been the subject of thousands of studies since 1858, when it was isolated. Today, it still continues to attract the attention of researchers due to the isolation of new pyrrole-containing natural products, the development of new methodologies and the discovery of new applications in the field of material science. The synthesis of substituted pyrroles with new methods is very important for synthetic organic chemistry, since it would lead up to the synthesis of compounds that can not be synthesized. The alkylation methods of pyrrole are limited, so it is important to develop new methods of alkylation. The traditional alkylation process of pyrrole is carried out by base catalyzed reactions with alkyl halides but halides such as bromine and chlorine are extremely harmful to the environment because they cause acid rain. In this thesis, the alkyl exchange reaction with different alkyl groups of N-methyl pyrroline has been investigated by Pd/C catalyzed.

**Keywords:** Pyrrole, Amine, Alkylation, Exchange, Palladium, Carbon.

## ÖNSÖZ

Yüksek Lisans öğrenimim süresince yardım ve desteklerinden dolayı çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Oktay TALAZ'a, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum. Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından **114Z196** nolu **1001** projesi olarak desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, jüriye katılımlarından ve tez hakkında yaptıkları faydalı ve çok değerli yorum ve önerilerinden dolayı teşekkür ederim.

Çalışma grubu arkadaşlarımdan Esmâ KOCAOĞLU, Muhammed Ali KARAMAN'a yardımını ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımını sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Ayşe Nur TOKMAK ve Erdem KARATAŞ'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Eğitim-öğrenim yıllarım boyunca maddi manevi desteklerini hep yanımda gördüğüm sevgili aileme ve değerli eşime sonsuz teşekkür ediyorum.

**Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 114Z196 no'lu 1001 projesi olarak desteklenmiştir.**

**Hatun TOKGÖZ**

**Karaman-2019**



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>ÖNSÖZ</b> .....	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	iv
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	vi
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	ix
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Pirol Molekülü.....	1
<b>2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI</b> .....	4
2.1. Sübstitüe Pirollerin Eldesine Bazı Örnekler .....	4
2.2. Pirol Molekülü İçereren Bazı Önemli Yapılar.....	11
2.3. Alkil Sübstitüe Doğal Ürün Piroller.....	13
2.4. Pirollerin Alkilasyon Reaksiyonları.....	14
2.5 N-Alkil Pirol Bileşiklerinin Sentezi.....	18
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	22
3.1. N-Metilpirol'ün Metil ve Alkil Değişim Çalışmaları.....	22
<b>4. BULGULAR</b> .....	25
4.1. Saflaştırma.....	25
4.2. Kromatografik Ayrımlar.....	25
4.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi.....	25
4.3. Spektrumlar.....	25
4.3.1. Deneysel Kısım.....	25
4.3.1.1. N-Metil Pirol'den, Metil-Alkil Değişim ile N-Alkil Pirol Bileşikleri İçin Genel Prosedür.....	25
4.4. NMR Değerleri.....	26
4.5. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları.....	29
<b>5. SONUÇ</b> .....	47

<b>KAYNAKLAR</b> .....	48
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	53



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Pirol molekülünün gösterimi.....	1
Şekil 1.2. Pirolün rezonans yapıları.....	2
Şekil 1.3. Pirol, tolmetin ve polipirol yapıları.....	3
Şekil 2.1.1. Paal-Knorr sentezinin mekanizması.....	4
Şekil 2.1.2. Siklohepta[b]pirol molekülünün sentezi.....	5
Şekil 2.1.3. Pirolün $\beta,\gamma$ -doymamış $\alpha$ -ketoesterler ile alkilasyonu.....	5
Şekil 2.1.4. Suda çözünebilen 2-sübstitüe pirol sentezi.....	5
Şekil 2.1.5. Pirol molekülünden indolizin molekülünün sentezi .....	6
Şekil 2.1.6. Aminoasit esterlerinden sübstitüe pirol sentezi.....	6
Şekil 2.1.7. İzatin molekülü ile pirolün reaksiyonu sonucu enantiyoselektif alkillenmiş pirol sentezi.....	7
Şekil 2.1.8. Azot pozisyonundan bitişik pirol heterosiklik bileşiklerin sentezi.....	7
Şekil 2.1.9. Alilaminler ve $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin reaksiyonlarından pirol sentezi.....	8
Şekil 2.1.10. Aril-alkin aziridinlerden pirol sentezi.....	8
Şekil 2.1.11. Alil hidroksilaminlerden pirol sentezi.....	9
Şekil 2.1.12. Pirol-2,5-dikarboksilatın sentezi.....	9
Şekil 2.1.13. $SF_3$ sübstitüe grup içeren pirol .....	10
Şekil 2.1.14. Triflorometil sübstitüe pirol sentezi.....	10
Şekil 2.1.15. Trisübstitüe pirol sentezi .....	10
Şekil 2.1.16. Alkil,aril disübstitüe pirol sentezi.....	11
Şekil 2.1.17. 2,5-Dimetoksihidrofuran ve primer aminden, N-alkil pirol sentezi...	11
Şekil 2.2.1. Pirol yapısı içeren bazı doğal ürün yapıları.....	14
Şekil 2.3.1. Pirolün Grignard bileşikleri ile alkillenme ürünleri.....	15
Şekil 2.3.2. Pirolün Bronsted asit katalize sekonder alkollerle alkilasyonu.....	15
Şekil 2.3.3. Hunig's bazı eşliğinde sübstitüe pirol sentezi.....	15
Şekil 2.3.4. Pirolün konjuge katılma ile molekül içi alkilasyonu.....	16

Şekil 2.3.5. Pirolün karbenoid insersiyonu ile alkilasyonu.....	16
Şekil 2.3.6. Pirolün molekül içi Friedel-Crafts alkilasyonu.....	16
Şekil 2.3.7. Konjuge alkenlerle pirolün Micheal katılma reaksiyonu.....	17
Şekil 2.3.8. Pirolün C3 pozisyonuna asimetrik alkilasyon.....	17
Şekil 2.3.9. N-Metilpirolün C2 alkilasyonu.....	17
Şekil 2.3.10. Pirolün alkil halojenürlerle alkilasyonu.....	18
Şekil 2.3.11. Pirolün alkin ve trietilsililhidrürle alkilasyonu.....	18
Şekil 2.4.1. Pirolün metiliyodürle alkilasyonu.....	18
Şekil 2.4.2. Pirolün iyonik sıvılarla alkilasyon reaksiyonu.....	19
Şekil 2.4.3. Pirolün Crown eter kullanılarak alkilasyon reaksiyonu.....	19
Şekil 2.4.4. Pirolün potasyum hidroperoksit kullanılarak alkilasyon reaksiyonu....	19
Şekil 2.4.5. Pirolün potasyum t-bütoksit kullanılarak alkilasyon reaksiyonu.....	20
Şekil 2.4.6. Pirolün ketonlarla redoks izomerize alkilasyon reaksiyonu.....	20
Şekil 2.4.7. Pirolün laktol ile redoks izomerize alkilasyon reaksiyonu.....	20
Şekil 2.4.8. 2,5-Süstitüe pirolün indinyum katalize alkilasyonu.....	21
Şekil 3.1.1. Palladyum katalize alkil değişim reaksiyonu.....	22
Şekil 3.1.2. N-boc pirol amin reaksiyonu.....	22
Şekil 3.1.3. N-metil pirolün benzil amin reaksiyonu.....	23
Şekil 3.1.4. N-metil pirolün pentil aminle alkilasyonu.....	23
Şekil 3.1.5. N-metil pirolün pentil aminle alkilasyon mekanizması.....	23
Şekil 3.1.6. Alkil değişim reaksiyonu ile N-alkil pirol bileşikleri.....	24
Şekil 4.5.1. 125 Bileşğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	29
Şekil 4.5.2. 125 Bileşğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	30
Şekil 4.5.3. 140 Bileşğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	31
Şekil 4.5.4. 140 Bileşğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	32
Şekil 4.5.5. 141 Bileşğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.5.6. 141 Bileşğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	34
Şekil 4.5.7. 142 Bileşğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.5.8. 142 Bileşğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	36
Şekil 4.5.9. 143 Bileşğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.5.10. 143 Bileşğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	38

<b>Şekil 4.5.11.144</b> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....	39
<b>Şekil 4.5.12. 144</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....	40
<b>Şekil 4.5.13. 145</b> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....	41
<b>Şekil 4.5.14. 145</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....	42
<b>Şekil 4.5.15. 146</b> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....	43
<b>Şekil 4.5.16. 146</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....	44
<b>Şekil 4.5.17. 147</b> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....	45
<b>Şekil 4.5.18. 147</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.....	46



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

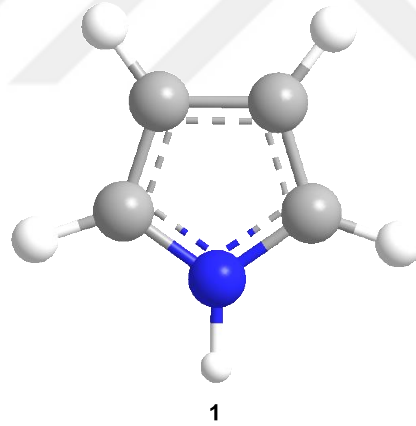
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
$[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$	Tris(bipiridin)rutenyum (II) klorür
$\text{Ag}_2\text{CO}_3$	Gümüş Karbonat
$\text{ArCl}$	Aril Klorür
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	Sezyum Karbonat
DCE	Dikloretan
DMSO	Dimetil Sülfoksit
$\text{H}_2\text{O}_2$	Hidrojen peroksit
$\text{K}_2\text{CO}_3$	Potasyum Karbonat
LiOH	Lityum Hidroksit
Pd	Palladyum
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Palladyum Asetat
$\text{Pd}(\text{PPh})_3\text{Cl}_2$	Bis(trifenilfosfin)palladyum (II) Diklorür
Pd/C	Palladyum Karbon

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
$\Delta$	Kimyasal Kayma

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Pirol Molekülü

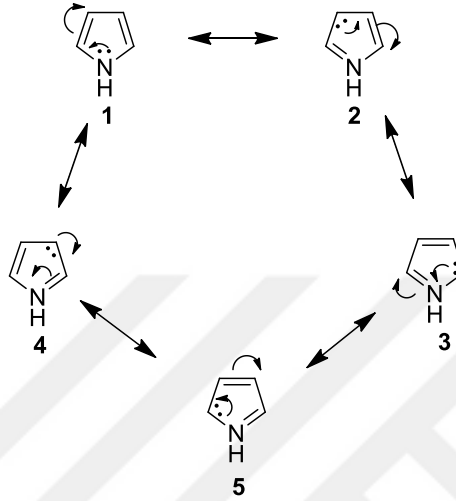
Pirol (**1**), yapısında bir azot, dört karbon atomu bulunduran, beşli halkalı yapıya sahip heterosiklik bir molekül olup, heterosiklik aromatik bileşikler sınıfının en önemli moleküllerinden birisidir. Pirol(**1**), hava oksijeni ve özellikle asidik şartlara maruz kaldığında rengi koyulaşır, daha sonra kararır, ışığa maruz kaldığında ise polimerleşebilen renksiz bir sıvıdır. Hayvansal atık ve taş kömürü gibi fosil yakıtların destilasyonundan elde edilen katranlarda bulunmaktadır. Pirol molekülü (**1**), 1858 yılına kadar çok reaktif olmasından dolayı saflaştırılmış bir şekilde izole edilememiştir. (Loudon, 2002). Pirol (**1**) yapısı Şekil 1.1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1.1.** Pirol molekülünün gösterimi

Pirol (**1**), kuvvetli asitlerle ısı kullanılan reaksiyon şartlarında polimerleşir. Pirol molekülü reaktif bir aromatik yapı olduğundan dolayı kolaylıkla aromatik yer değiştirme reaksiyonları gerçekleştirebilir. Pirol (**1**), klasik önemli bazı reaksiyonlar klor, brom ile halojenleme, NO<sub>2</sub> grubu ile nitrolama, SO<sub>3</sub> grubu ile sülfolama, asetik anhidrit ve açil klorürle açilleme reaksiyonlarıdır. Pirol molekülünün rezonans yapıları gösterildiğinde (-) yük sadece dört karbon atomu üzerine yerleşmektedir. Pozitif yük sadece N atomu üzerine yerleşmektedir. Pirol molekülünün  $\alpha$ -pozisyonundaki eksi

yüklü rezonans yapı N atomu üzerindeki (+) yükten dolayı daha kararlı bir rezonans yapı olmaktadır. Bundan dolayı elektrofilik ( $E^+$ ) tipi reaksiyonlarda siterik ve elektronik gibi engeller olmadığında genellikle pirol molekülünün 2 nolu karbonlarından reaksiyon gerçekleşmektedir (Şekil 1.2).

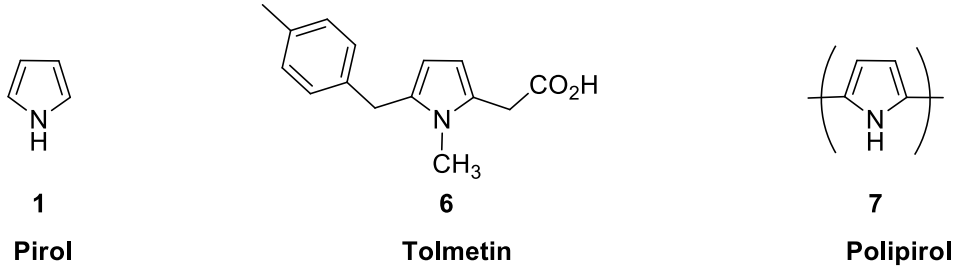


Şekil 1.2. Pirolün rezonans yapıları

Pirol molekülünün redüksiyon reaksiyonları sonucunda, pirolin ve pirolidin molekülleri oluşmaktadır. Pirolin ve pirolidin molekülleri, halkalı birer sekonder amindir. Bu halkalı yapılar kararlıdır, polimerleşme ve pirol reaksiyonlarını gerçekleştirmez. Bazik yapıda olmalarından dolayı, bir çok reaksiyonda çözücü olarak veya reaktif olarak sayısız sentezde kullanılmaktadır (Sundberg ve ark., 1984). Pirol molekülünün doymamış iki çift bağı hidrojenasyon reaksiyonu ile doyurulduğunda, tetrahidropirol veya pirolidin molekülleri elde edilmektedir. Pirol ve pirolidin moleküllerinin süstitüe gruplar içeren türevleri kendilerinden çok daha pahalı moleküllerdir. Pirol yapısı sayısız doğal ürünün ve sentetik biyolojik aktif molekülün yapısında çok yaygın bulunan yapılardan biri olduğundan dolayı, pirol molekülü bulunduran toplam sentez reaksiyonları ve pirol molekülünün türevlendirmesi için metot ve yöntem geliştirme ve geliştirme çabaları sentetik organik kimyacıların ilgisini çeken konularından birisi olmaya devam etmektedir (Leonid ve Belen, 1994). Tolmetin (Tolectin) (6), pirol halkası bulunduran, anti-inflammatory olarak kullanılan bir pirol alkoloittir (Carson ve ark., 1971). Polipirol (PPy) (7), molekülü alfa pozisyonundan, birbirine bağlı çok sayıda pirol halkası içeren bir bileşiktir. PPy, elektronik özelliklerinden dolayı, sensörler başta



olmak üzere pek çok elektronik cihazda kullanılan polimerik bir yapıdır (Ginness ve ark., 1974). Piyrol, tolmetin ve polipirol molekülleri Şekil 1.3' te gösterilmiştir.

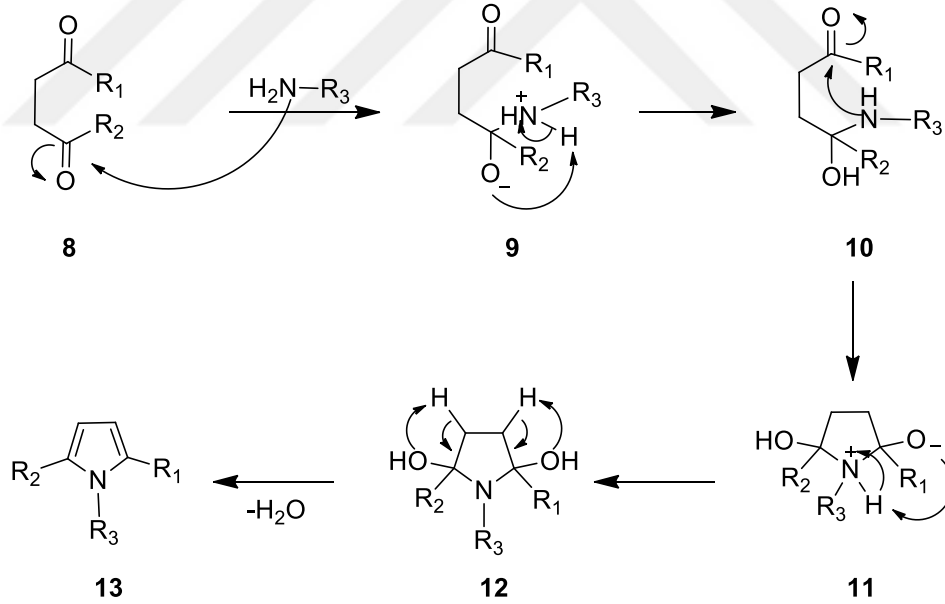


Şekil 1.3. Piyrol, tolmetin ve polipirol molekülleri

## 2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

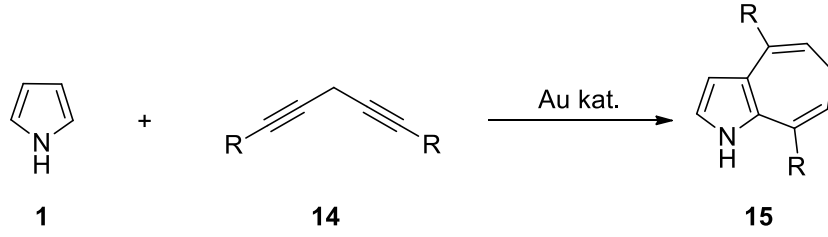
### 2.1. Sübstitüe Pirollerin Eldesine Bazı Örnekler

Paal-Knorr reaksiyonu, 1,4-diketon bileşiklerinden sübstitüe pirol içeren pek çok sentetik ve doğal ürünün sentezini gerçekleştirebilen en önemli reaksiyonlardan birisidir. Bu reaksiyon ilk olarak 1884 yılında Carl Paal ve Ludwig Knorr tarafından birbirinden bağımsız olarak yapılmış olup, reaksiyon mekanizması 1991 yılına kadar V. Amarnath ve arkadaşları tarafından aydınlatılana kadar, mekanizması tam olarak bilinmemekteydi (Paal, 1884; Knorr, 1884; Amarnath, V. ve Amarnath, K., 1995; Amarnath ve ark., 1991). Paal-Knorr reaksiyonun mekanizması Şekil 2.1.1’ de gösterilmiştir.



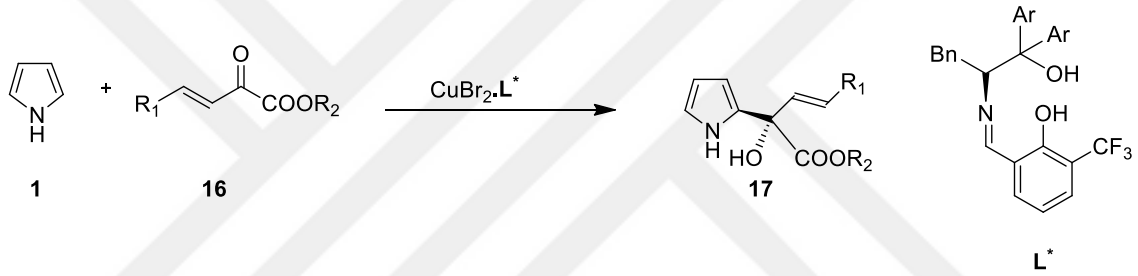
Şekil 2.1.1. Paal-Knorr reaksiyonun mekanizması

Altın katalize olarak siklohepta[*b*]pirol molekülü, 1,4-dienlerin pirol molekülü ile reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir (Hamada ve ark., 2017).



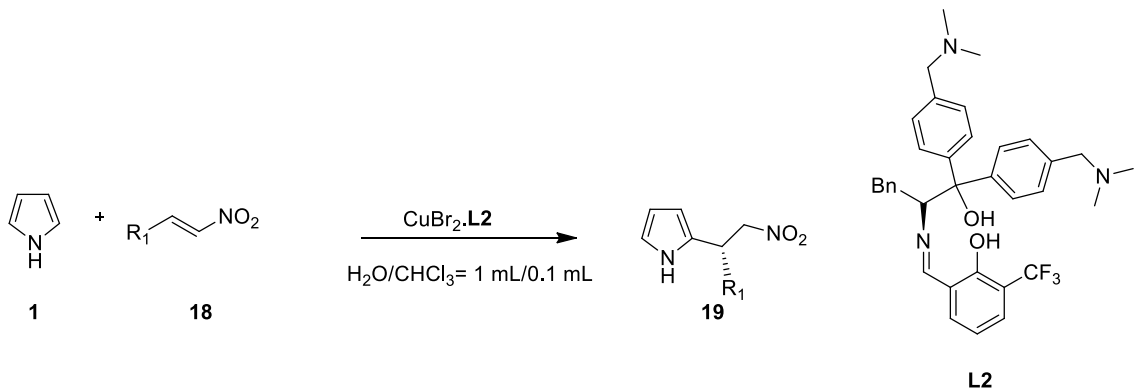
**Şekil 2.1.2.** Siklohepta[*b*]pirol molekülünün sentezi

Pirolün,  $\beta,\gamma$ -doymamış  $\alpha$ -ketoesterler ile bakır katalize kemoselektif ve enantiyoselektif olarak Friedel-Crafts 1,2-katılma reaksiyonu ile 2-sübstitüe pirol molekülleri sentezlenmiştir (Sun ve ark., 2017). Pirolün  $\beta,\gamma$ -doymamış  $\alpha$ -ketoesterler ile alkilasyonu 2.1.2’te gösterilmiştir.



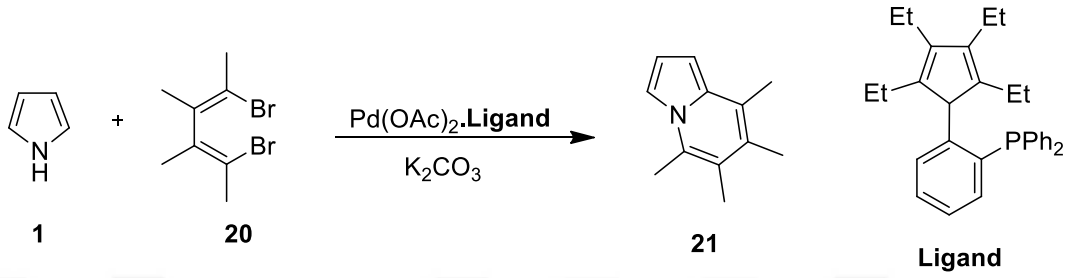
**Şekil 2.1.3.** Pirolün  $\beta,\gamma$ -doymamış  $\alpha$ -ketoesterler ile alkilasyonu

Bakır (II) bromür katalizörlüğünde sulu ortamda çözünebilen ligand eşliğinde 10/1 H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> çözücü ortamında enantiyoselektif olarak 2-sübstitüe pirollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Gui ve ark., 2018). Suda çözünebilen 2-sübstitüe pirol sentezi Şekil 2.1.4’de gösterilmiştir.



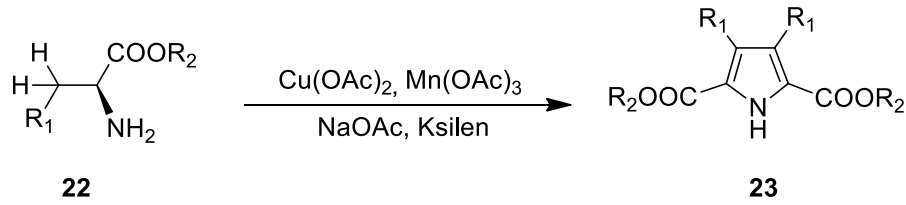
**Şekil 2.1.4.** Suda çözünebilen 2-sübstitüe pirol sentezi

Palladium acetat katalizörlüğünde, siklopentadien fosfin ligand eşliğinden pirol molekülünün 1,4-dibrom-1,3-bütadien ile reaksiyonundan indolizin moleküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Hao ve ark., 2015). Pirol molekülünden indolizin molekülünün sentezi 2.1.5’de gösterilmiştir.



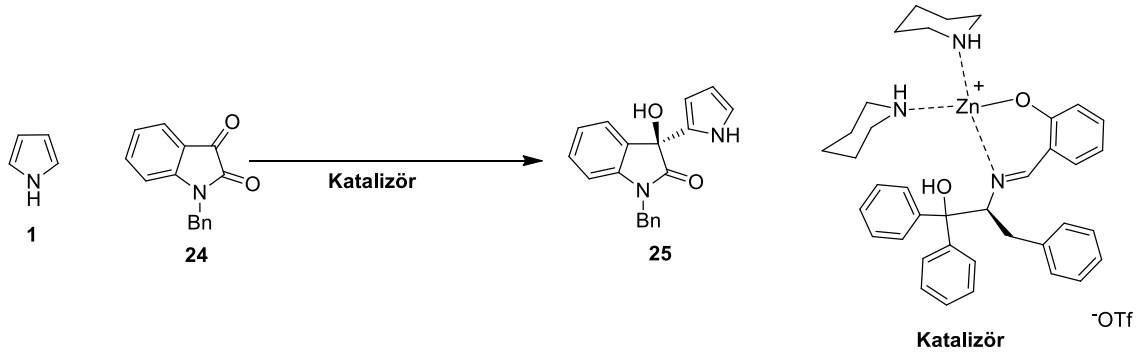
**Şekil 2.1.5.** Pirol molekülünden indolizin molekülünün sentezi

Biomimetic olarak Lycogarubin C ve Chromopyrrolic asitin sentezinden esinlenerek, ester yapısındaki amino asitlerden, bakır asetat ve mangan (III) asetat katalizör karışımı eşliğinde ksilen ve sodyum metoksit bazı ile sübtitüe pirolerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.1.6). Bu yöntemle ticari amino asitlerden pek çok biyoaktif molekül sentezlenmiştir (Zhou ve ark., 2014).



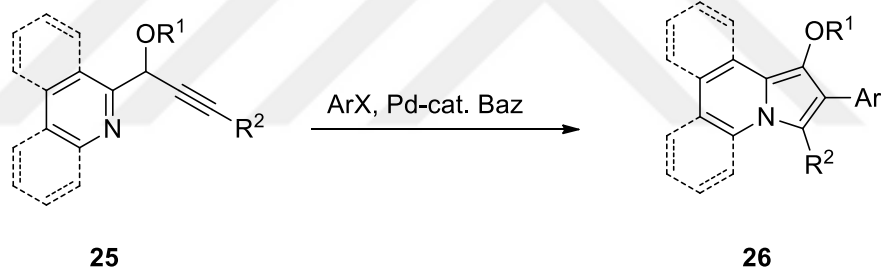
**Şekil 2.1.6.** Aminoasit esterlerinden sübtitüe pirol sentezi

Pirol molekülü tridante yapıda bakır veya çinko ligandlar ile izatin molekülünün çok sayıda sübtitüe türevi ile reaksiyonundan yüksek enantiyoselektiviteye sahip çok sayıda alkil pirol türevleri sentezlenmiştir (Li ve ark., 2014). İzatin molekülü ile pirolün reaksiyonu sonucu enantiyoselektif alkillenmiş pirol molekülü Şekil 2.1.7’de gösterilmiştir.



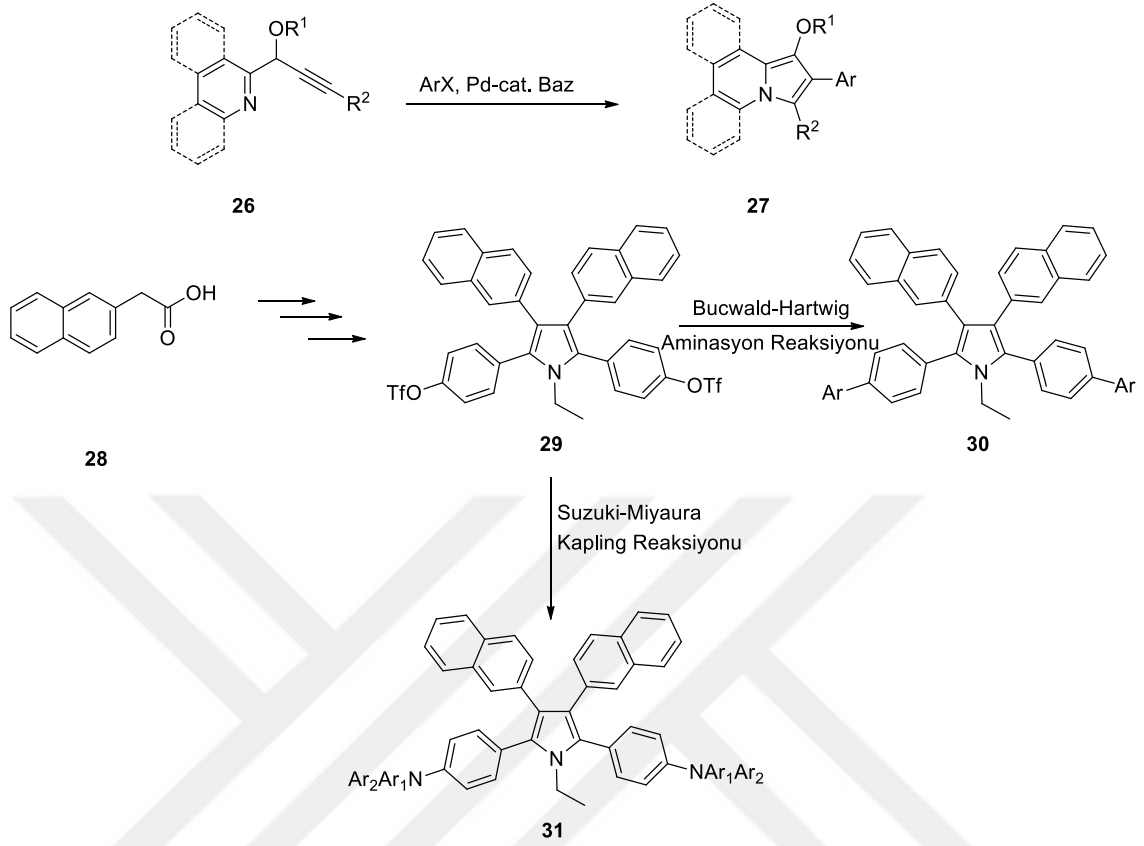
**Şekil 2.1.7.** İzatin molekülü ile pirolün reaksiyonu sonucu enantiyoselektif alkillenmiş pirol sentezi

Proparçil esterlerin, aril halojenürler paladyum katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu azot pozisyonundan bitişik pirol heterosiklik bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Gevorgyan ve ark., 2010). azot pozisyonundan bitişik pirol heterosiklik bileşiklerin sentezi Şekil 2.1.8’de gösterilmiştir.



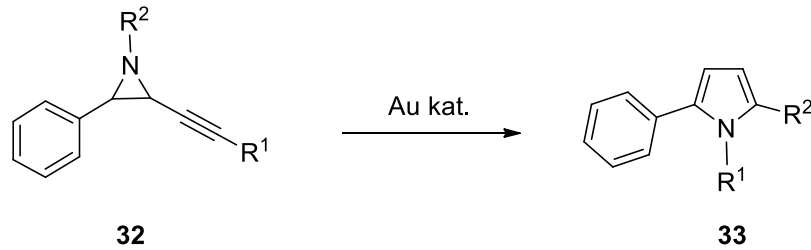
**Şekil 2.1.8.** Azot pozisyonundan bitişik pirol heterosiklik bileşiklerin sentezi

Naftelenasetik asit molekülünün Pall-Knorr reaksiyonu ile pirol çekirdeği oluşturup, bu molekülün bu molekülün Suzuki-Miyaura veya Buchwald-Hartwig reaksiyonları ile pirol/polisiklik aromatik hibrit florofor yapıları sentezlenmiştir (Li ve ark., 2010). Alilaminler ve  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin reaksiyonlarından pirol sentezi Şekil 2.1.9’ da gösterilmiştir.



**Şekil 2.1.9.** Alilaminler ve  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin reaksiyonlarından pirol sentezi

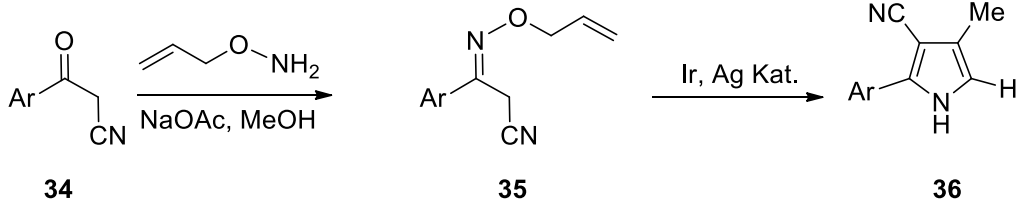
Aril-alkin *N*-sübtitüe aziridinlerin altın katalizörlüğünde, aziridin halkasının düzenlemesi ile disübtitüe pirol moleküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Davies ve Martin, 2009). Aril-alkin *N*-sübtitüe aziridinlerden pirol sentezi Şekil 2.1.10' da gösterilmiştir.



**Şekil 2.1.10.** Aril-alkin *N*-sübtitüe aziridinlerden pirol sentezi

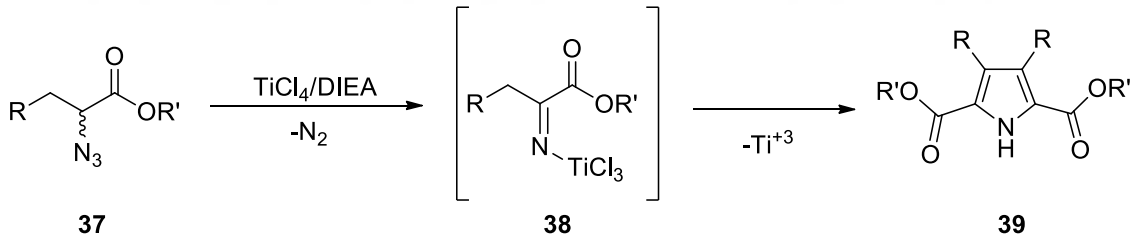
Ticari olarak tedarik edilebilen ketonların, alil hidroksilaminlerle reaksiyonundan 2,4 ve 2,3,4-sübtitüe pirolerin sentezi gerçekleştirilmiştir. İridyum ve gümüş

katalizörlüğünde orto-aliloksimler, orto-viniloksimlere izomerizasyonu, imino aldehit yapısında [3,3] sigmatropik düzenlenmesi ile Paal-Knorr ara ürünün pirol halkalaşması gerçekleştirilir (Wang ve ark., 2010). Alil hidroksilaminlerden pirol sentezi Şekil 2.1.11’de gösterilmiştir.



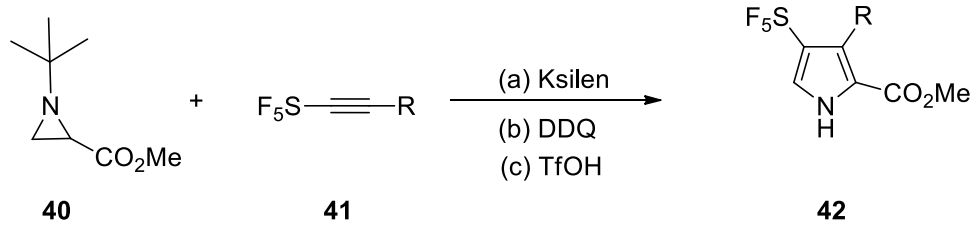
**Şekil 2.1.11.** Alil hidroksilaminlerden pirol sentezi

2-Azidokarboksilik esterlerin, titanyum(IV) katalizörlüğünde oksidatif dimerizasyonu ile pirol-2,5-dikarboksilat türevleri basit bir yöntem kullanılarak sentezlenmiştir. Bu düzenlenme titanyum(IV) enolat ara ürününde izole edilemeyen esterlerin oksidatif kapling reaksiyonu ile halka kapanması sonucu pirol-2,5-dikarboksilat yapıları sentezlenmiştir (Ciez, 2009). Alil hidroksilaminlerden pirol sentezi Şekil 2.1.12’de gösterilmiştir.



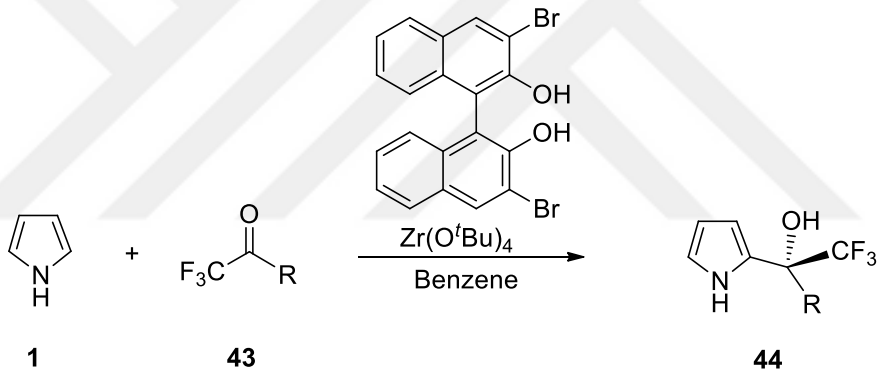
**Şekil 2.1.12.** Pirol-2,5-dikarboksilatın sentezi

Aziridin molekülünün ksilen çözelti ortamında azometin molekülüne düzenlenmesi sonucu oluşan azometinin pentaflorosulfonil alkenin reaksiyona girerek, 3-pirolin yapısında ara ürün oluşturur. Bu ara ürünün DDQ ile oksidasyonu ve triflik asit tert-bütül koruyucu grubun uzaklaştırılması ile SF<sub>5</sub>-sübstütü grup içeren pirol moleküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Zheng ve Dolbier, 2009). SF<sub>5</sub>-sübstütü grup içeren pirol sentezi Şekil 2.1.13’de gösterilmiştir.



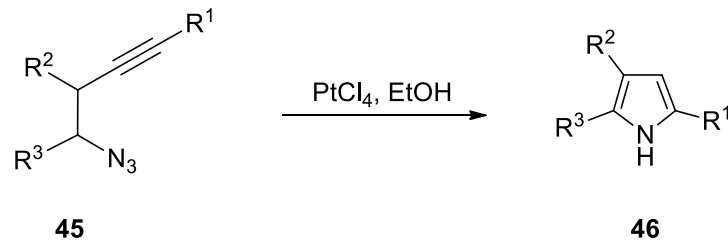
**Şekil 2.1.13.** SF<sub>5</sub>-süstitüe grup içeren pirol

Pirol molekülünün 2,2,2-trifloroasetofenon molekülü, 3,3'-dibrom-BINOL-Zr(IV) kompleksi ile reaksiyonunda enantiyoselektif olarak triflorometil süstitüe pirollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Blay ve ark., 2008). Triflorometil süstitüe pirol sentezi Şekil 2.1.14'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.1.14.** Triflorometil süstitüe pirol sentezi

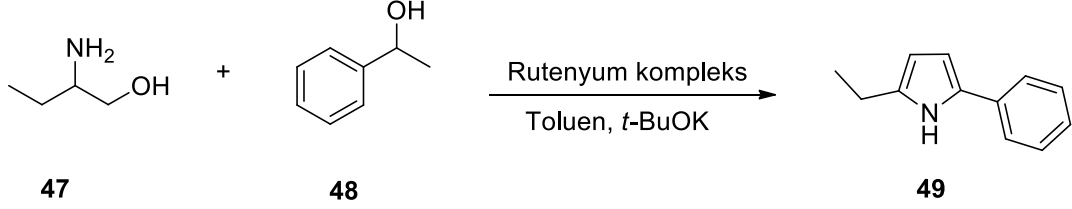
Homopropalçil azit molekülünün PtCl<sub>4</sub> katalizörlüğünde 2,6-di-*tert*-butyl-4-metil piridin bazı ve etanol çözücü ortamından 50 °C'de siklizasyon reaksiyonu sonucu trisüstitüe pirol molekülleri sentezlenmiştir (Hiroya ve ark., 2006). Trisüstitüe pirol sentezi Şekil 2.1.15'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.1.15.** Trisüstitüe pirol sentezi

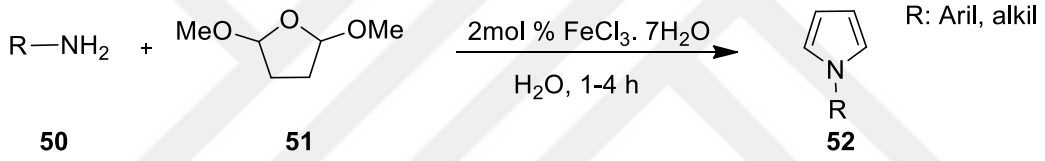


B-Amino alkoller ile sekonder alkollerin rutenyum kompleksleri ile toluen çözücü ortamında *t*-BuOK bazı eşliğinde refluks reaksiyonu ile sentezlenmiştir (Deng ve ark., 2018).



**Şekil 2.1.16.** Alkil, aril disüstitüe pirol sentezi

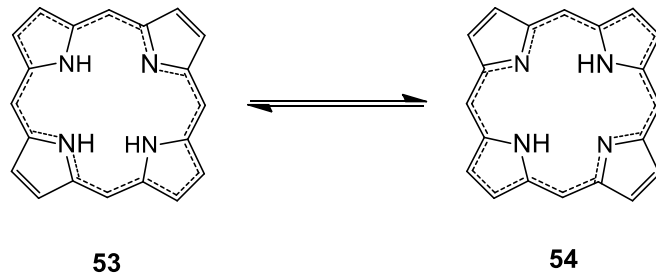
2,5-Dimetoksitetrahydrofuranın %2 mol FeCl<sub>3</sub> katalize aminlerle ve sülfonamitle, H<sub>2</sub>O solventi ile *N*-aril alkil, pirol moleküllerinin eldesi gerçekleştirilmiştir (Azizi ve ark., 2009).



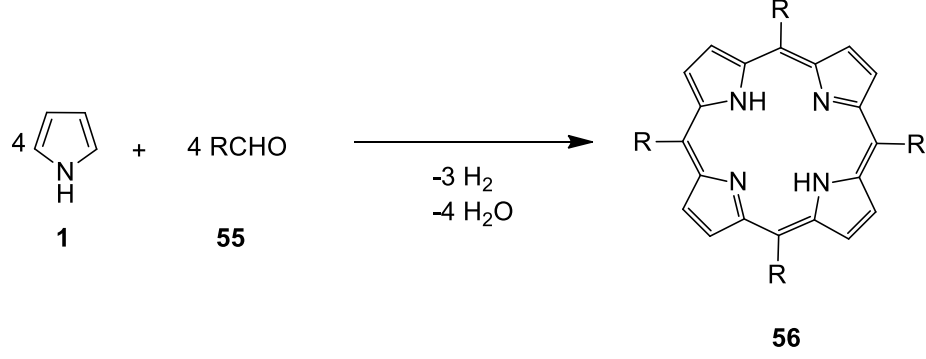
**Şekil 2.1.17.** 2,5-Dimetoksitetrahydrofuran ve primer aminden, *N*-alkil pirolerin sentezi

## 2.2. Pirol Molekülü İçeren Bazı Önemli Yapılar

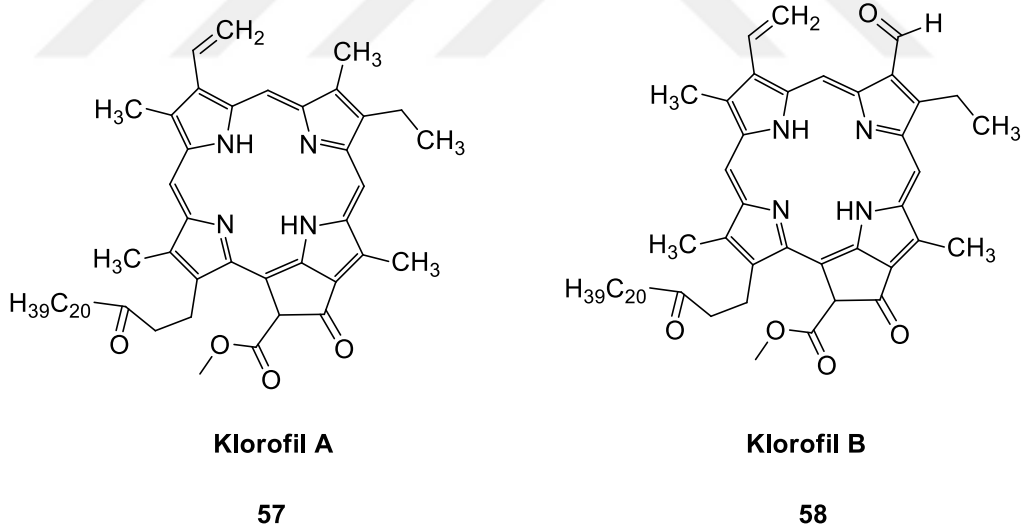
Porfirin yapısı, metin köprülerindeki (=CH-) karbon atomları ile dört pirol ve izomerlerini birbirine bağlayan makrosiklik heterosiklik bir bileşiktir. Porfirin halka yapısı konjuge ve düzlemsel bir sistem olup, 26π elektron sistemine sahip aromatik birleşiktir. Ancak yapılan analizlerde bu 26 elektron ancak 18 elektronun konjugasyona katıldığı belirlenmiştir.



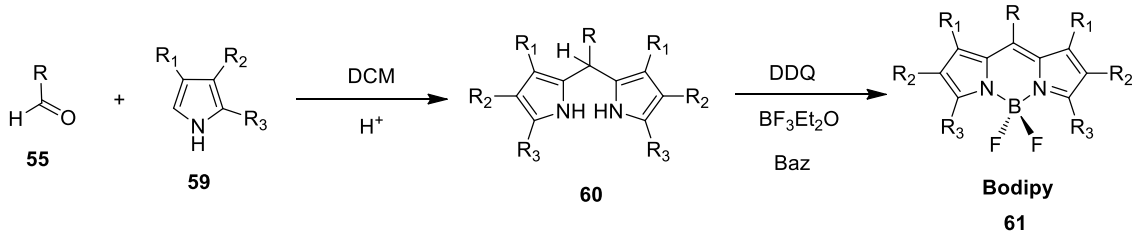
Makrosiklik porfirin yapısı, pirol molekülünün ilgili aldehit molekülü ile asit katalize olarak 3 mol hidrojen ve 4 mol su çıkışı ile sentezi gerçekleştirilmektedir.



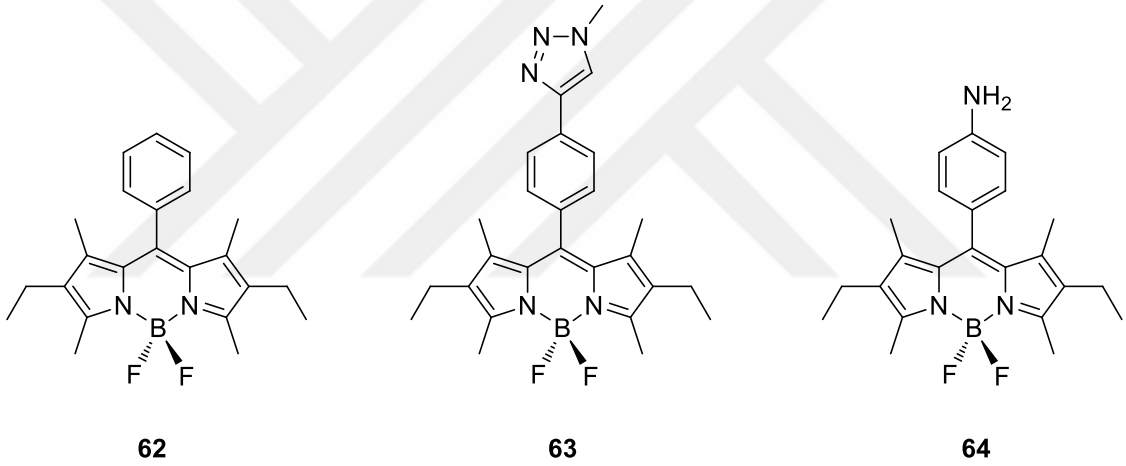
Porfirin halkası içeren klorofil A ve klorofil B molekülleride bitkilerde ve alglerde oluşan yeşil rengi vermesi ve birçok biyokimyasal olayda aktif rol almasından dolayı çok önemlidir. Ayrıca pek çok spektroskopik ve sentetik işlemlerde porfirin halkası kullanılmasından dolayı çok önemlidir (Gottfried, 2015).



Bodipy bileşikler aldehit molekülü ile iki mol C-süstitü pirol moleküllerinin reaksiyonundan oluşan ara ürünün BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O ve DDQ ile oksidasyonu sonucu sentezleri gerçekleştirilmektedir. Bodipy boyalar porfirin molekülünün yarı şeklinde bir yapıya sahiptir. Moleküldeki BF<sub>2</sub> grubunda molekülde düzlemselliği sağlamaktadır.

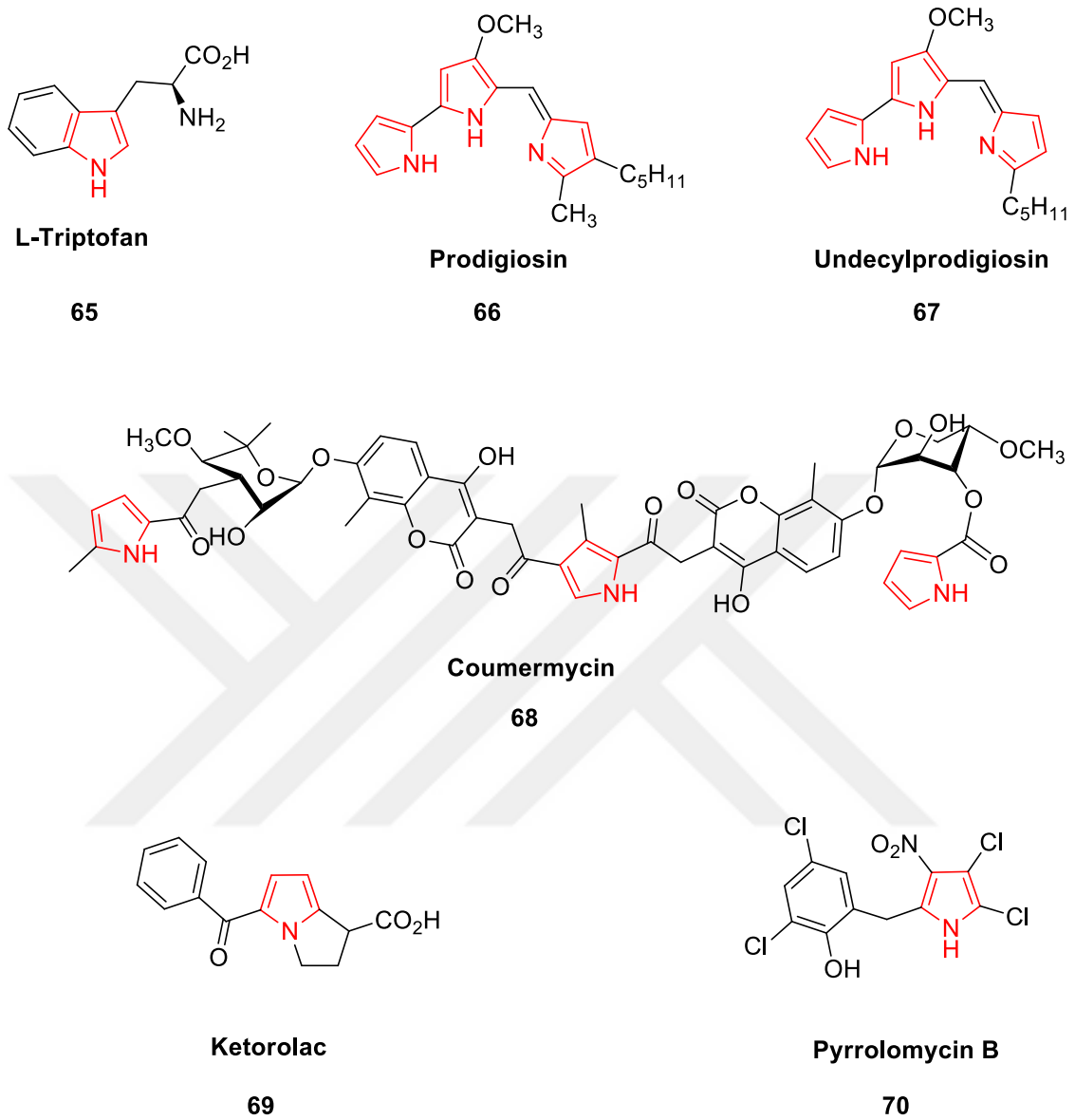


Bodipy boyalar  $\pi$  sistemlerinden dolayı 500 Nm de görünür bölgede yoğun bir absorpsiyon bandı vermektedir. Bu özelliklerinden dolayı sayısız çeşitte sübstitüe grup içinren bodipy molekülü sentezlenmiş ve sensor özellikleri incelenmiştir. Bodipy boyaların yakın bir gelecekte tıp alanın kullanılan radyoaktif görüntüleme moleküllerinin yeri alması için yoğun bir şekilde çok sayıda bilim adamı tarafından çalışılmaktadır. Bu açıdanda çok önemlidir (Benniston, 2014).



### 2.3. Alkil Sübstitüe Doğal Ürün Piroller

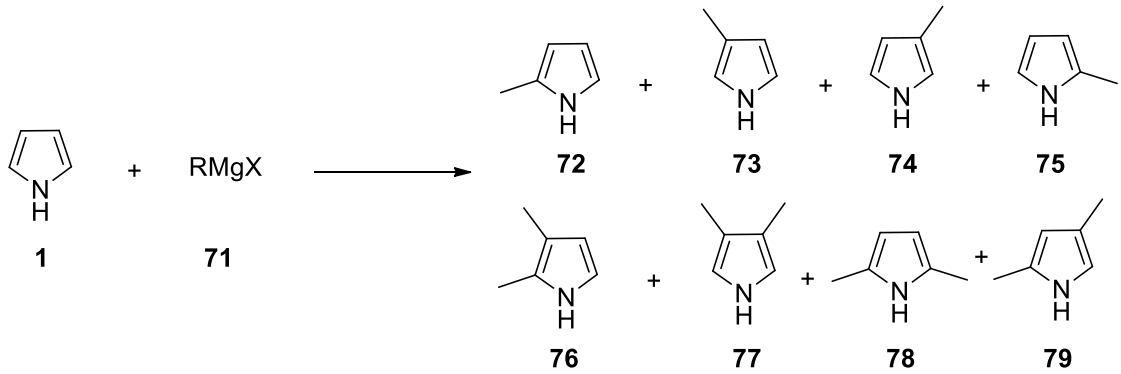
Alkil grubu içeren pirol moleküllerini çok sayıda biyoaktif bileşğin yapısında bulunmaktadır. Pirolün 2 nolu karbonu ve 5 nolu karbonu ve azot atomunda alkil grubu içeren örnekler; L-Triptofan, Prodigiosin, Undecylprodigiosin, Coumermycin, Ketorolac, Pyrrolomycin B yapısındaki biyolojik aktif molleküllerin sentezinde anahtar molekül oldukları için alkil pirollerin sentezi araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Ortega ve ark., 1997; Jiao ve Bach, 2013). Canlılardan izole edilmiş, pirol molekülü bulunduran doğal ürün bileşiklerine örnekler Şekil 2.2.1' de gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.1.** Pirol yapısı içeren bazı doğal ürün yapıları

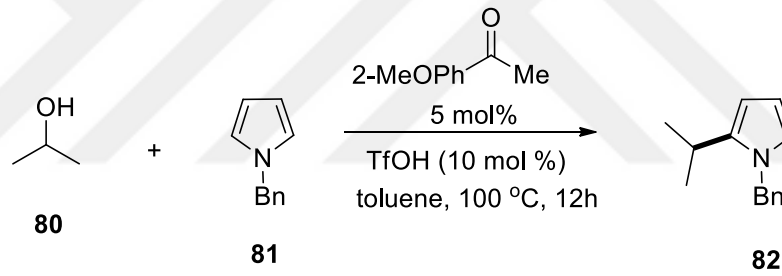
#### 2.4. Pirollerin Alkilasyon Reaksiyonları

Pirol molekülünün alkilasyon reaksiyonu ile pek çok sentetik ve doğal ürünün sentezi gerçekleştirilmektedir (Schofield, 1967). Ancak heteroaromatik elektronca zengin pirol bileşiğinin alkilasyonu için çok az sayıda metodoloji bulunmaktadır (Jones, 1977). Pirol ile grignard reaktiflerinin reaksiyonu regioseçici olmadan tüm karbon atomlarından alkilasyon ürünleri karışık olarak elde edilmiştir (Skell ve Bean, 1962). Pirolün RMgX reaktifi ile alkilleme ürünleri Şekil 2.3.1' de gösterilmiştir.



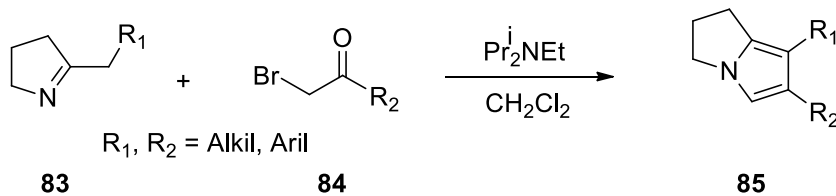
**Şekil 2.3.1.** Pirolün Grignard bileşikleri ile alkillenme ürünleri

Benzen grubu ile korunmuş pirol molekülünün, sekonder alkollerle Bronsted asit ve 4-metoksi asetofenon katalizörlüğünde toluen çözücü ortamında 110 °C'de 12 saat karıştırılarak C2 pozisyonundan monoalkil bileşikleri elde edilmiştir (Han ve Wu, 2013).



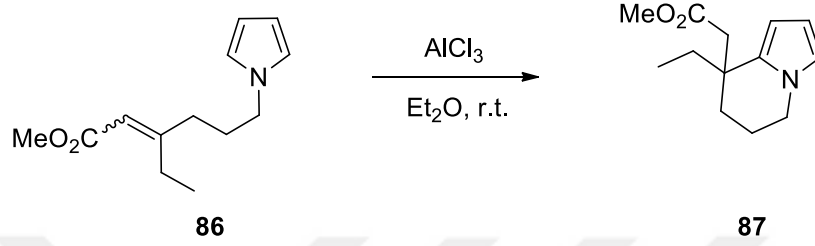
**Şekil 2.3.2.** Pirolün Bronsted asit katalize sekonder alkollerle alkilasyonu

2-Alkil sübtitüe iminlerin bromp ketonlarla Hünig's bazı eşliğinde diklormetan çözücü ortamında sübtitüe pirol yapısı içeren azepin moleküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Shmatova ve Nenajdenko, 2018).



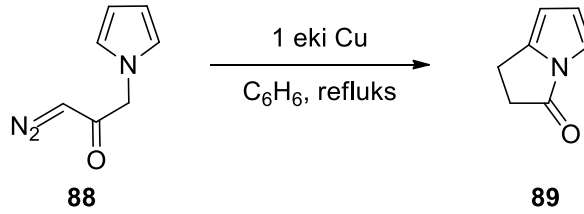
**Şekil 2.3.3.** Hunig's bazı eşliğinde sübtitüe pirol sentezi

N-pozisyonundan bağılı  $\alpha$ - $\beta$  doymamış grup içeren alkil grupları pirol bileşikleri Lewis asit katalizörlüğünde molekül içi konjüge katılma ile N ve C2 pozisyonlarından halkalı alkil grupları bağılı pirol molekülleri sentezlenmiştir (Banwell ve ark., 2000).



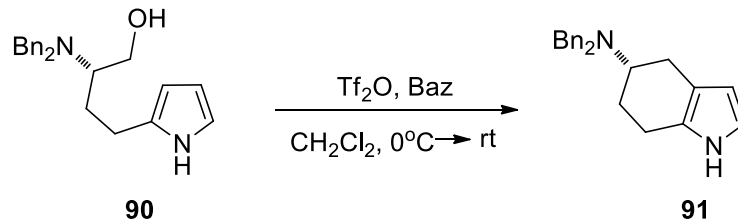
**Şekil 2.3.4.** Pirolün konjüge katılma ile molekül içi alkilasyonu

Pirol halkasına N-pozisyonundan bağılı  $\alpha$ -diazoketonların bakır katalizörlüğünde toluen çözücü ortamında reflusu ile karbenoid insersiyonu ile keton içeren halkalaşmış alkilenmiş pirol bileşikleri sentezlenmiştir (Jefford ve Johncock, 1983).



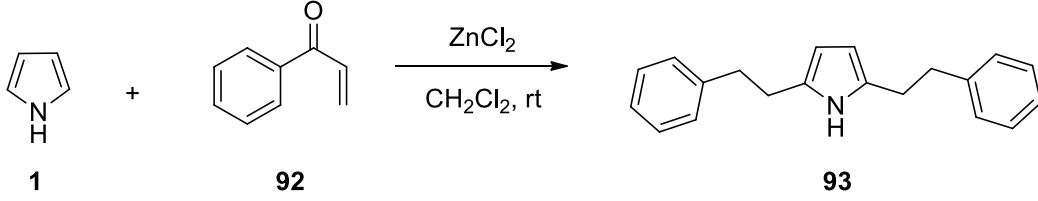
**Şekil 2.3.5.** Pirolün karbenoid insersiyonu ile alkilasyonu

Pirol halkasına alkol grubu içeren alkil gruplarının  $\text{Tf}_2\text{O}$  ve baz katalizörlüğünde diklormetan çözücü ortamında sıfır santigrat derece kurulup, oda sıcaklığında karıştırılması sonucu tetrahidroindole molekülleri sentezlenmiştir (Bergauer ve ark., 2004).



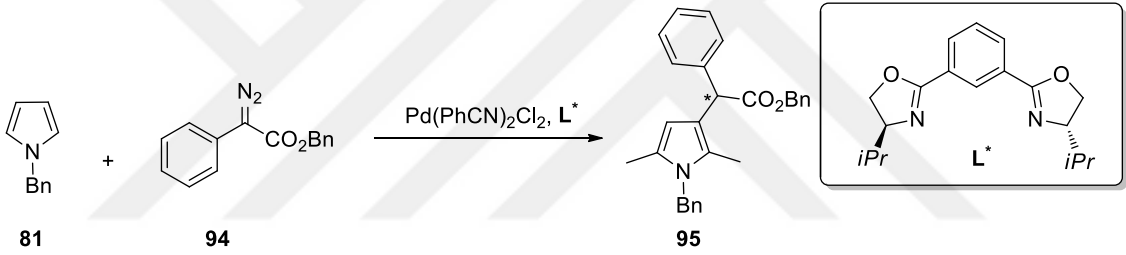
**Şekil 2.3.6.** Pirolün molekül içi Friedel-Crafts alkilasyonu

Pirolün, konjuge alkenlere  $ZnCl_2$  katalizörü eşliğinde diklormetan çözücü ortamında oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu 2,5-dialkil pirol moleküller yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Zare ve ark., 2007).



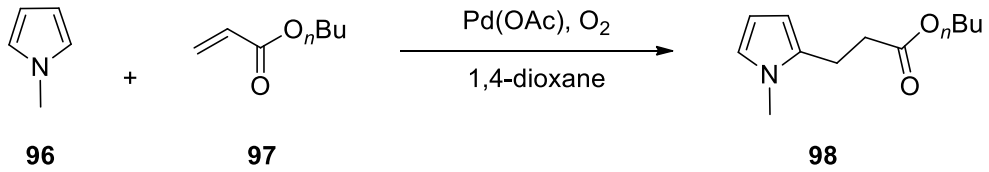
**Şekil 2.3.7.** Konjuge alkenlerle pirolün Micheal katılma reaksiyonu

N, C2 ve C5 pozisyonlarında süstitüe grup içeren pirol molekülünün ligand eşliğinde diazanyum molekülü ve paladyum katalizörlüğünde enantiyoselektif olarak C3 pozisyonundan alkilenmiştir (Liu ve Zhou, 2018).



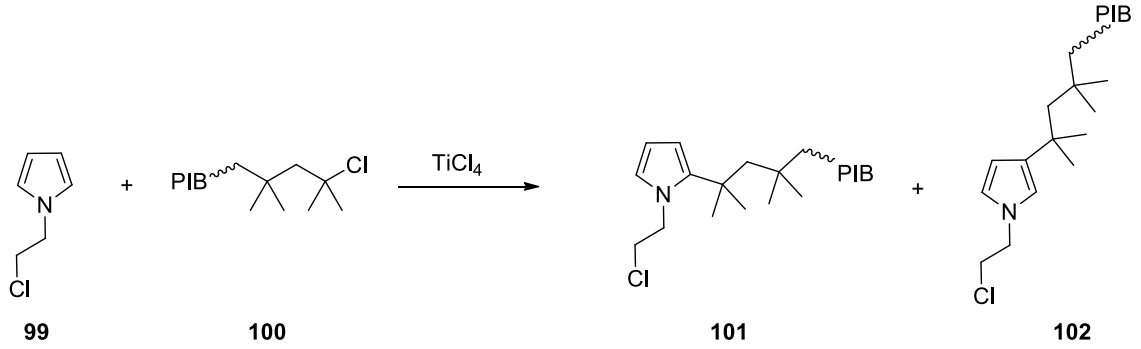
**Şekil 2.3.8.** Pirolün C3 pozisyonuna asimetric alkilasyon

N-Metilpirolün, paladyum asetat, oksijen ve DAF (4,5-diazafluoren) kullanılarak 1,4-dioksan çözücü ortamında C2 pozisyonunda monoalkilasyonu sonucu N ve C2 pozisyonlarında alkil süstitüe pirol molekülleri sentezlenmiştir (Kim ve ark., 2018).



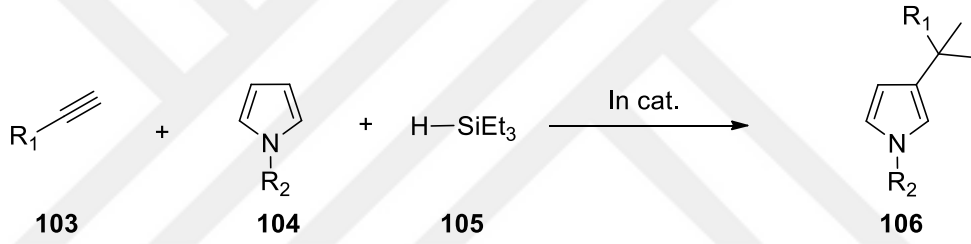
**Şekil 2.3.9.** N-Metilpirolün C2 alkilasyonu

N-( $\omega$ -Haloalkil)pirol moleküllerinin, 2-kloro-2,2,4-trimetilpentan ile  $TiCl_4$  katalizörlüğünde C2 ve C3 pozisyonlarından alkilenmiş pirol molekülleri sentezlenmiştir (Castro ve ark., 2009).



**Şekil 2.3.10.** Pirolün alkil halojenürlerle alkilasyonu

Azot atomundan korunmuş pirol molekülünün alkin ve trietilsilan bileşiği ile indinyum katalizörlüğünde 3-pozisyonundan alkillenmiş pirol molekülü sentezlenmiştir (Tsuchimoto ve ark., 2009).



**Şekil 2.3.11.** Pirolün alkin ve trietilsililhidrürle alkilasyonu

## 2.5. *N*-Alkil Pirol Bileşiklerinin Sentezi

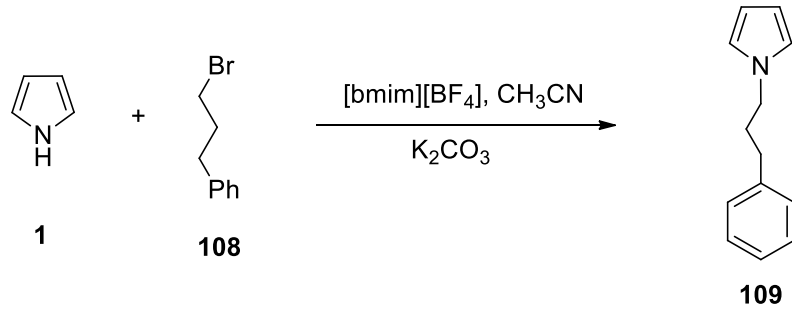
Pirol molekülünün dimetilsülfoksit çözücü ortamında alkilydür bileşikleri ile potasyum hidroksit bazı eşliğinde *N*-alkil pirol bileşikleri sentezlenmiştir (Heaney ve Ley, 1973).



**Şekil 2.4.1.** Pirolün metilyodürle alkilasyonu

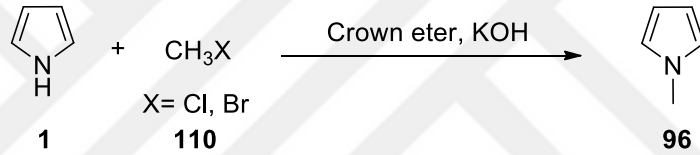
Pirolün potasyum karbonatı bazı kullanılarak 1-*n*-butil-3-metilimidazol tetrafloroborat [bmim][ $\text{BF}_4$ ] çözücü ortamında alkil halojenürlerle alkilasyonu sonucu alkil pirol molekülleri sentezlenmiştir (Jorapur ve ark., 2006).





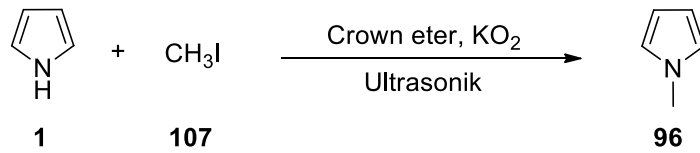
**Şekil 2.4.2.** Pirolün iyonik sıvılarla alkilasyon reaksiyonu

Pirol molekülü klor ve brom halojenürlerle potasyum hidroksit bazı ve crown eter kullanılarak sentezlenmiştir. Bu çalışmada potasyum atomu crown eter ile kompleks oluşturularak hidroksitin etkisini artırarak klor ve brom halojenürlerle pirolün alkilasyonu gerçekleştirilmiştir (Santaniello ve ark., 1979).



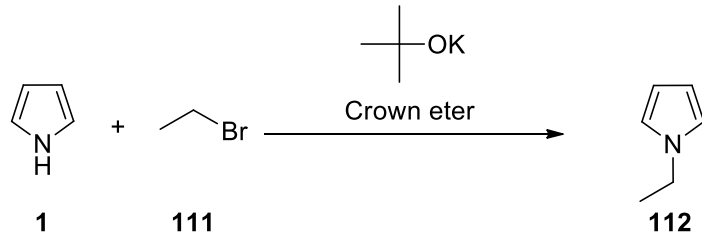
**Şekil 2.4.3.** Pirolün Crown eter kullanılarak alkilasyon reaksiyonu

Pirolün, potasyum hidroperoksit ve crown eter ortamında ultrasonik banyoda bir saat gibi kısa sürede *N*-alkilasyonu sonucu *N*-metil pirol molekülü sentezlenmiştir (Yim ve ark., 1997).



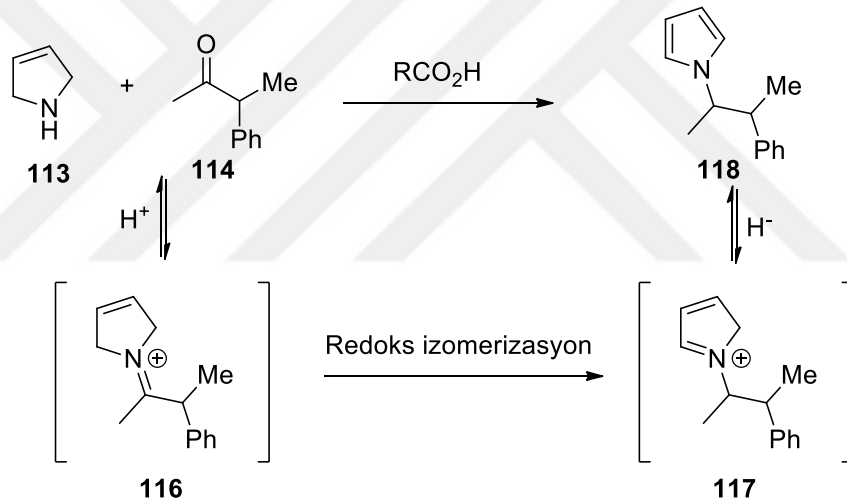
**Şekil 2.4.4.** Pirolün potasyum hidroperoksit kullanılarak alkilasyon reaksiyonu

Alkil halojenürler ile pirolün alkilasyonunda potasyum tersiyer bütoksit, crown eter içerisinde baz olarak kullanılarak alkilasyon reaksiyonu *N*-alkil pirol molekülleri sentezlenmiştir (Guida ve Mathre, 1980).

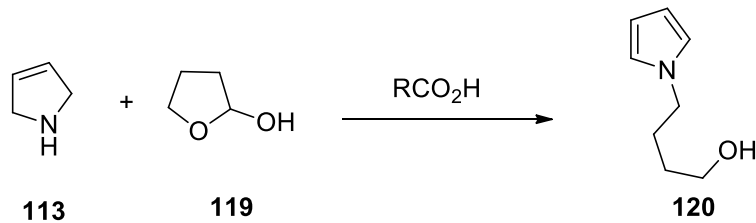


Şekil 2.4.5. Pirolün potasyum *t*-bütoksit kullanılarak alkilasyon reaksiyonu

3-Pirolin molekülünün, aldehit, keton veya laktollerle benzoik asit gibi Bronsted asit katalize oluşan imin formunun redoks izomerizasyonu sonucu alkil pirol bileşikleri sentezlenmiştir (Pahadi ve ark., 2009).

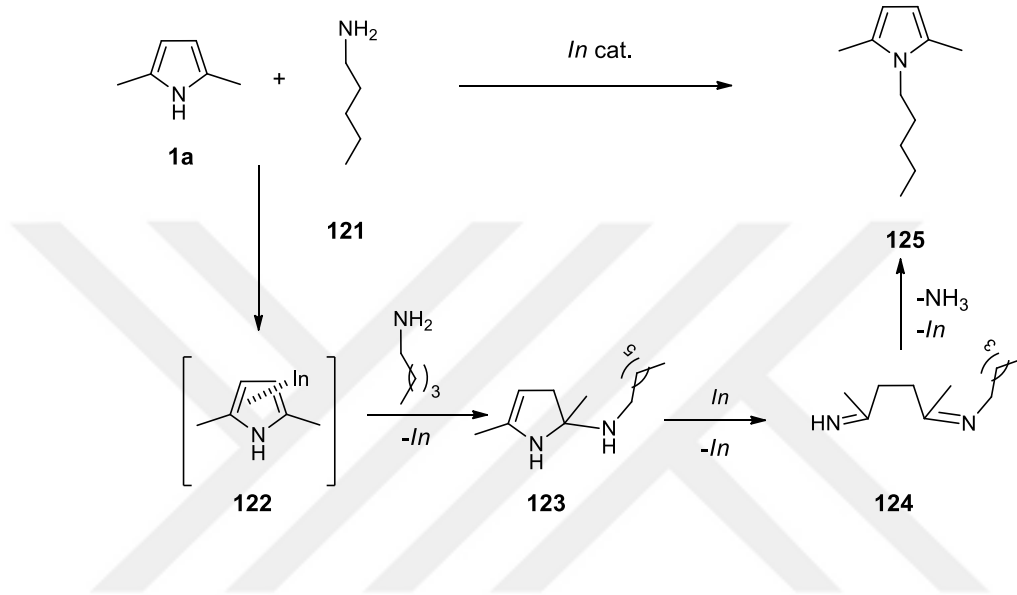


Şekil 2.4.6. Pirolün ketonlarla redoks izomerize alkilasyon reaksiyonu



Şekil 2.4.7. Pirolün laktol ile redoks izomerize alkilasyon reaksiyonu

Pirolün alkilasyonu alkil veya arilaminler kullanılarak indinyum katalize olarak, indinyumun pirol etkileşmesi, daha sonra aminin pirol molekülüne katılması, beşli halkanın açılması ve tekrar kapanma esnasında pirol molekülünün azot atomu amonyak şeklinde ayrılırken alkillenmiş veya arillenmiş pirol moleküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Yonekura ve ark., 2016).

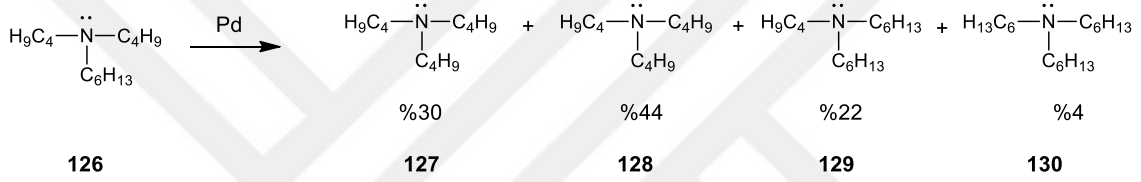


Şekil 2.4.8. 2,5-Süstitüe pirolün indinyum katalize alkilasyonu

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. N-Metilpirol'ün Metil ile Alkil Değişim Çalışmaları

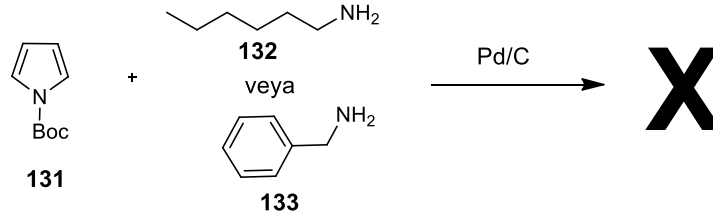
Literatür taramalarında pirol molekülünün alkilason çalışmalarının pek çok sentetik ve mekanistik çalışmalarda kullanıldığı görülmüştür. Ancak korunmuş pirol moleküllerinden koruyucu grubun değişim yöntemi ile pirolün alkilasyonu görülmemiştir. Taramalarımızda 1978 yılında trialkil aminlerle yapılan bir çalışmada Pd/C katalize olarak trialkil molekülünde alkil grupların değişim reaksiyonu görülmüştür (Murahashi ve ark., 1978).



Şekil 3.1.1. Palladyum katalize alkil değişim reaksiyonu

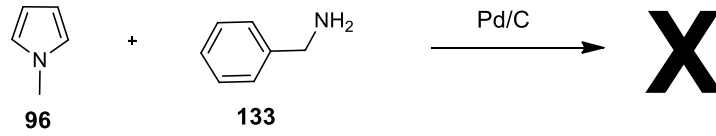
Tez kapsamında pirol molekülünde korunmuş gruplar ile alkil gruplarının değişim yöntemi ile alkil pirolerin sentezi düşünülmüştür. Bu amaçla *t*-butil 1-pirolkarboksilat ve *N*-Metilpirol molekülleri koruyucu grup değişim yöntemi ile pirolün alkilasyonu için seçilmiştir.

Hekzil amin ve benzil amin bileşikleri kullanılarak *t*-butil 1-pirolkarboksilat bileşiği kullanılarak *N*-alkilasyon gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Ancak bu reaksiyon gerçekleşmemiştir.



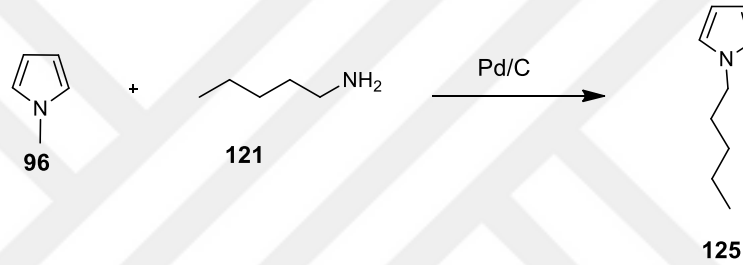
Şekil 3.1.2. N-boc pirol primer amin reaksiyonu

*N*-metil pirol bileşiği kullanılarak benzilamin ile *N*-alkilasyon ürünü sentezlenmeye çalışılmıştır. Ancak bu reaksiyonda ürün oluşup debenzilasyon reaksiyonu bozunduğu düşünülmektedir.

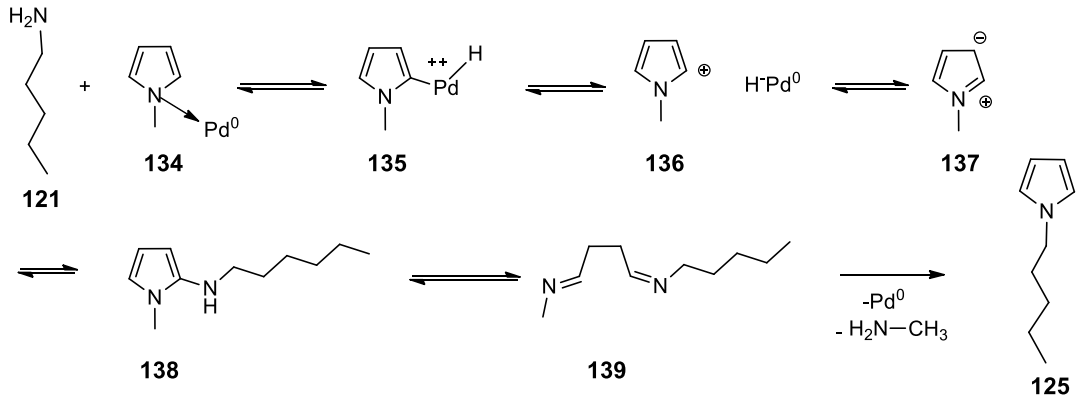


**Şekil 3.1.3.** N-metil pirol benzil amin reaksiyonu

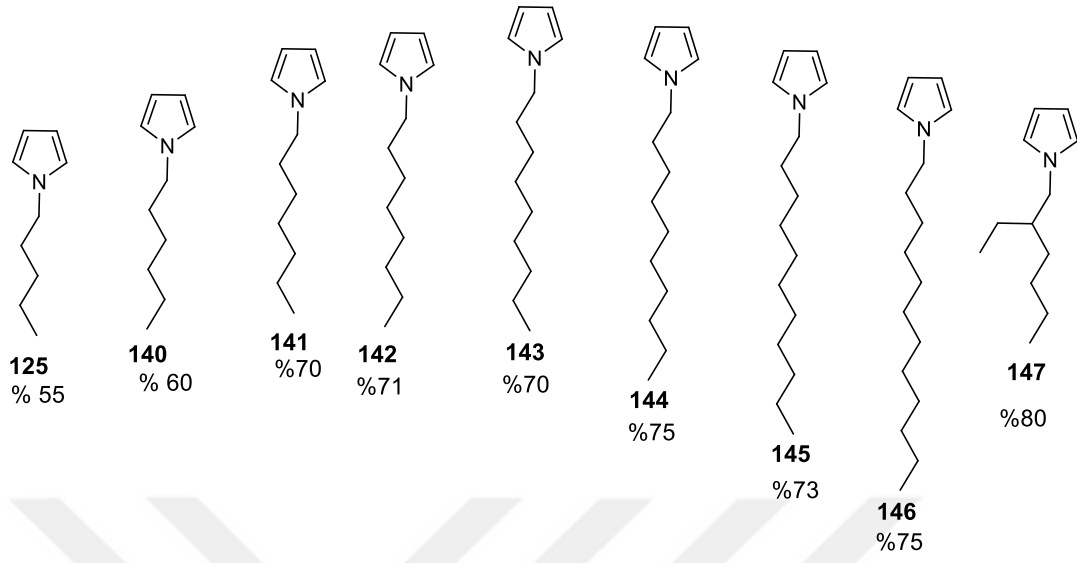
N-metil pirol bileşiği kullanılarak heksilamin ve diğer primer aminler ile pirol molekülündeki metil grubu ile heksil grubunun yer değiştirdiği görülmüştür. Tez kapsamında pirol bileşiğinden N-alkil pirol bileşikleri, metil grubu ile daha uzun zincirli alkil gruplarının değişimi ve seçimli olarak yeni bir metodoloji ile tek ürün olarak sentezlenmiştir.



**Şekil 3.1.4.** N-metil pirolün pentil aminle alkilasyonu



**Şekil 3.1.5.** N-metil pirolün pentil aminle alkilasyon mekanizması



**Şekil 3.1.6.** Alkil değişim reaksiyonu ile *N*-alkil pirol bileşikleri

## **4.BULGULAR**

### **4.1. Saflaştırma**

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Armarego 1996).

### **4.2. Kromatografik Ayrımlar**

#### **4.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi**

Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Silikajel 60 HF<sub>254+366</sub> (preperatif) (Merck)

### **4.3. Spektrumlar**

<sup>1</sup>H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

<sup>13</sup>C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

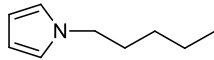
#### **4.3.1. Deneysel Kısım**

##### **4.3.1.1. N-Metil Pirolde, Metil-Alkil Değişim ile N-Alkil Pirol Bileşikleri İçin Genel Prosedür**

405 mg ( 5 mmol) N-metil pirol ve 10 mmol amin bileşiği termoliz tüpü içerisinde çözücüsüz olarak karıştırılıp üzerine %5 mol Pd/C ilave edilerek 220 °C'de 48 saat ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulularak rekasyon karışımına 20 mL petroleteri verilerek çözülerek süzgeç kağıdından süzülerek Pd/C ayrılmıştır. Karışım SiO<sub>2</sub> kolonda %5 EtOAc/Hekzan karışımı ile elüe edilerek N-alkil pirol ürünleri alınmıştır.

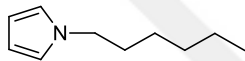
#### 4.4. NMR Değerleri

##### 1-Pentil Pirel (125)



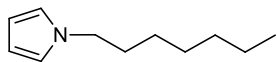
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.71 (m, Ar, 2H), 6.20 (m, =Ar, 2H), 3.91 (t,  $J$  = 7.2, Hz, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.84-1.77 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.43-1.30 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 0.98-0.93 (m, CH<sub>3</sub>, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  120.7, 108.0, 49.9, 31.6, 29.2, 22.6, 14.3.

##### 1-Hekzil Pirel (140)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.65 (bs, =Ar, 2H), 6.14 (bs, Ar, 2H), 3.87 (t,  $J$  = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.76 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.29-1.26 (m, CH<sub>2</sub>, 6H), 0.88 (m, CH<sub>3</sub>, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  121.44, 107.63, 49.64, 31.57, 31.42, 26.46, 22.55, 14.04.

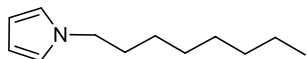
##### 1-Heptil Pirel (141)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  6.66 (t,  $J$  = 2.1 Hz, Ar, 2H), 6.15 (t,  $J$  = 2.1 Hz, Ar, 2H), 3.87 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.87-1.69 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.30 (bs, CH<sub>2</sub>, 8H), 0.90-0.89 (bs, CH<sub>3</sub>, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  120.7, 107.9, 49.9, 31.98, 31.88, 29.17, 27.0, 22.9, 14.4.

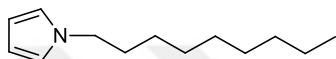


### 1-Oktil Pirol (142)



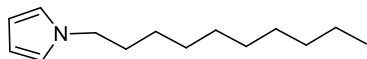
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.69 (m, Ar, 2H), 6.19 8m, Ar, 2H), 3.90 (t,  $J=7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.81 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.34 (bs, CH<sub>2</sub>, 10H), 0.93-0.92 (m, CH<sub>3</sub>, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  120.7, 109.9, 49.9, 32.2, 32.1, 31.9, 29.5, 27.1, 22.9, 14.4.

### 1-Nonil Pirol (143)



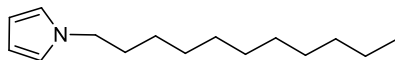
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.65 (t,  $J=2.1$  Hz, Ar, 2H), 6.13 (t,  $J=2.1$  Hz, Ar, 2H), 3.86 (t,  $J=7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.81-1.70 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.29-1.25 (m, CH<sub>2</sub>, 12H), 0.87 (t,  $J=6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  120.5, 107.6, 49.6, 38.9, 31.6, 29.5, 29.3, 26.8, 26.7, 22.7, 14.2.

### 1-Dekalil Pirol (144)



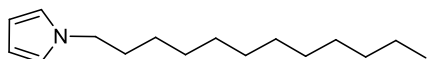
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.65 (t,  $J=2.1$  Hz, Ar, 2H), 6.13 (t,  $J=2.1$  Hz, Ar, 2H), 3.86 (t,  $J=7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.77-1.74 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.29-1.25 (m, CH<sub>2</sub>, 14H), 0.89-0.86 (m, CH<sub>3</sub>, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  120.93, 120.70, 49.88, 32.11, 31.83, 29.77, 29.74, 29.54, 29.46, 27.02, 22.92, 14.38.

### 1-Undekalil Pirol (145)



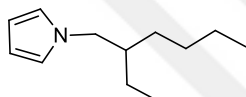
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.88 (t,  $J=2.0$  Hz, Ar, 2H), 6.17 (t,  $J=2.1$  Hz, Ar, 2H), 3.89 (t,  $J=7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.98-1.70 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.44-1.15 (m, CH<sub>2</sub>, 14H), 0.92 (t,  $J=6.88$  Hz, CH<sub>3</sub>, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  120.5, 107.8, 49.6, 31.9, 31.60, 29.6, 25.5, 29.3, 29.2, 26.8, 22.7, 14.1.

### 1-Dedoceil Pírol (146)



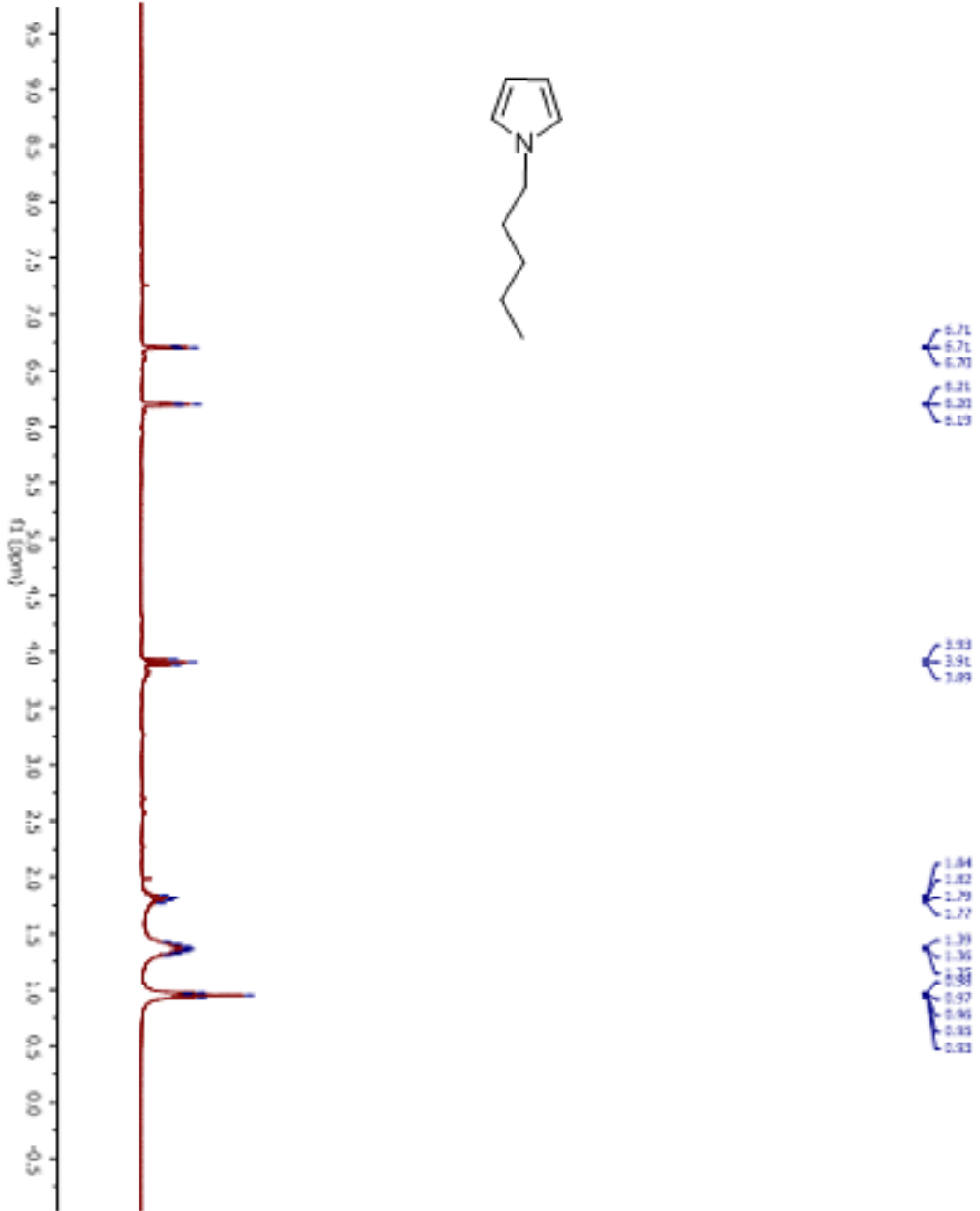
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.65 (t,  $J$ = 1.9 Hz, Ar, 2H), 6.13 (t,  $J$ = 1.9 Hz, Ar, 2H), 3.86 (t,  $J$ = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.82-1.67 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.28-1.25 (bs, CH<sub>2</sub>, 18H), 0.88 (t,  $J$ = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>, 3H).

### 1-(2-Etilhekzil) Pírol (147)

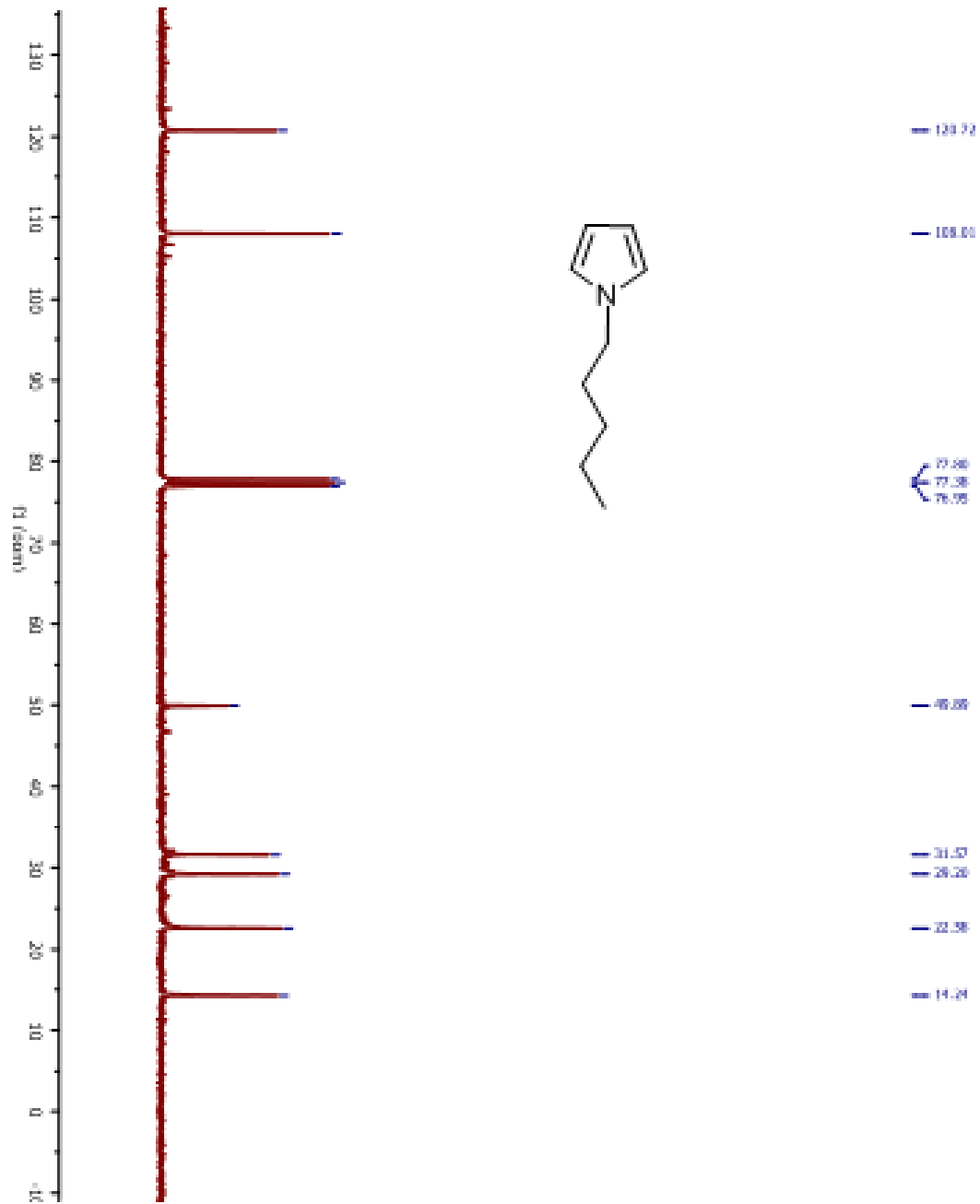


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  6.64 (bs, Ar, 2H), 6.15 (bs, Ar, 2H), 3.79-3.76 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1.72-1.69 (m, CH, 1H), 1.30-1.26 (m, CH<sub>2</sub>, 8H), 0.91-0.88 (m, CH<sub>2</sub>, 6H);  
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  129.7, 105.7, 40.1, 32.7, 32.0, 28.9, 25.8, 23.1, 14.2, 10.9.

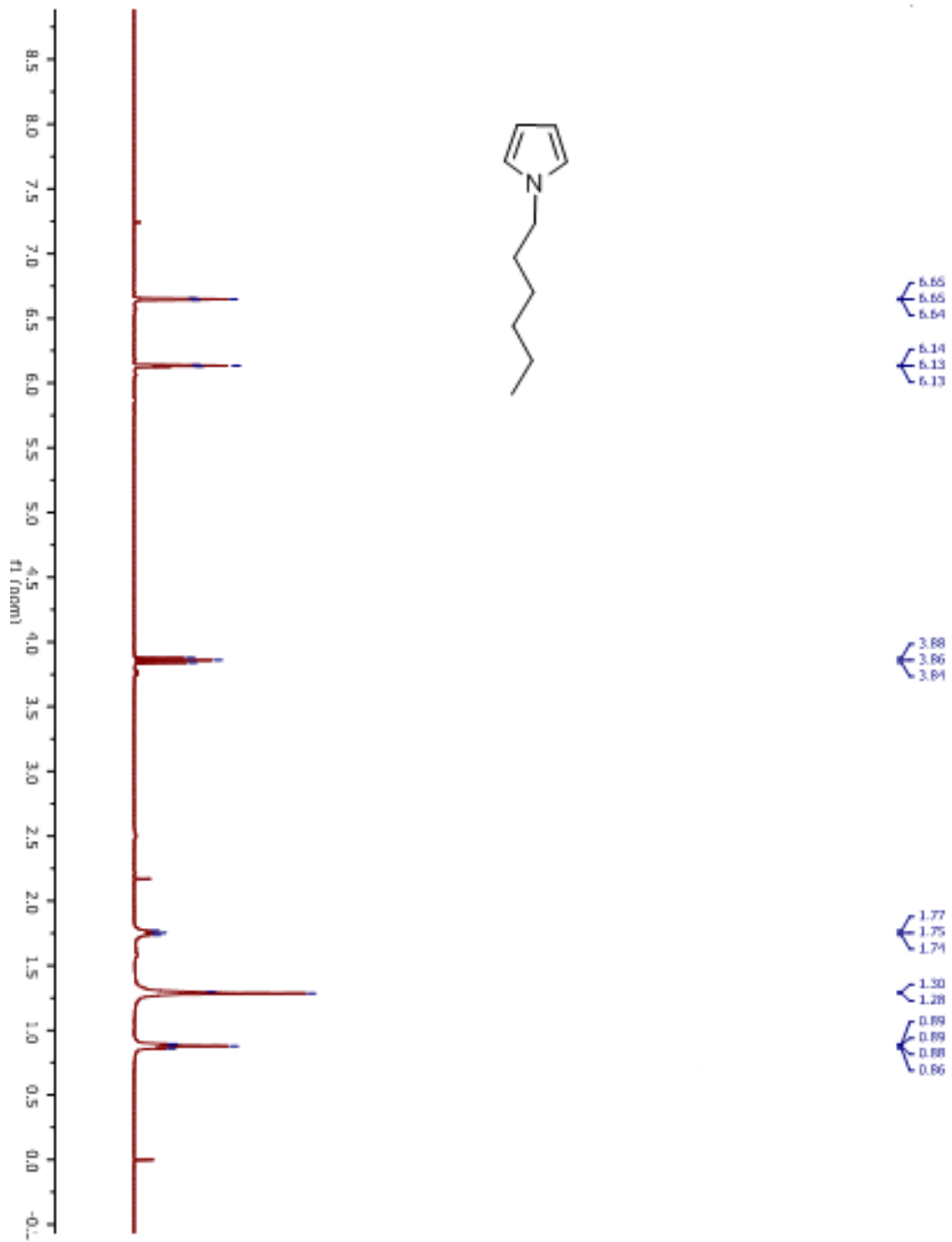
#### 4.5. Sentezlenen Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları:



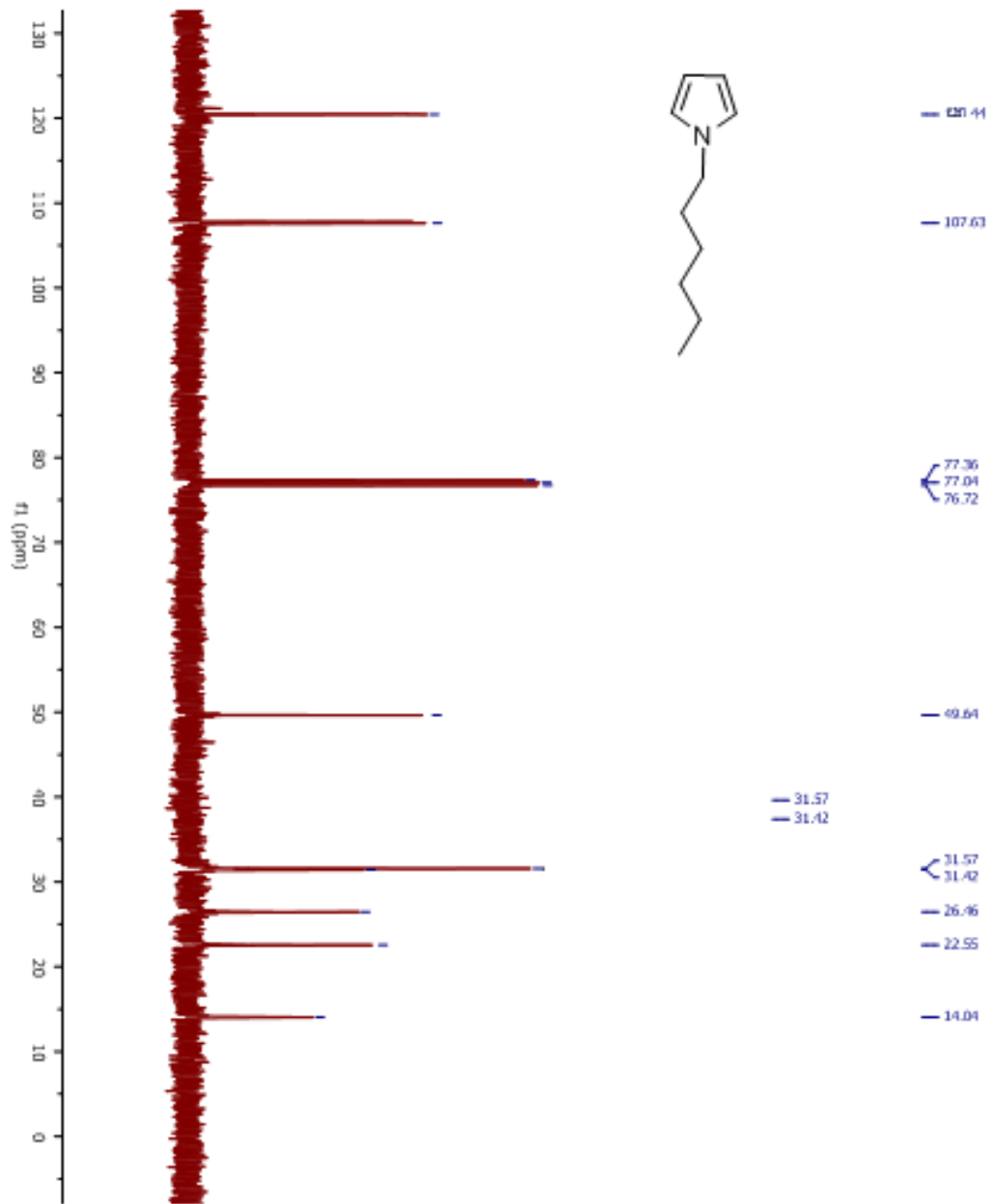
Şekil 4.5.1. 125 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



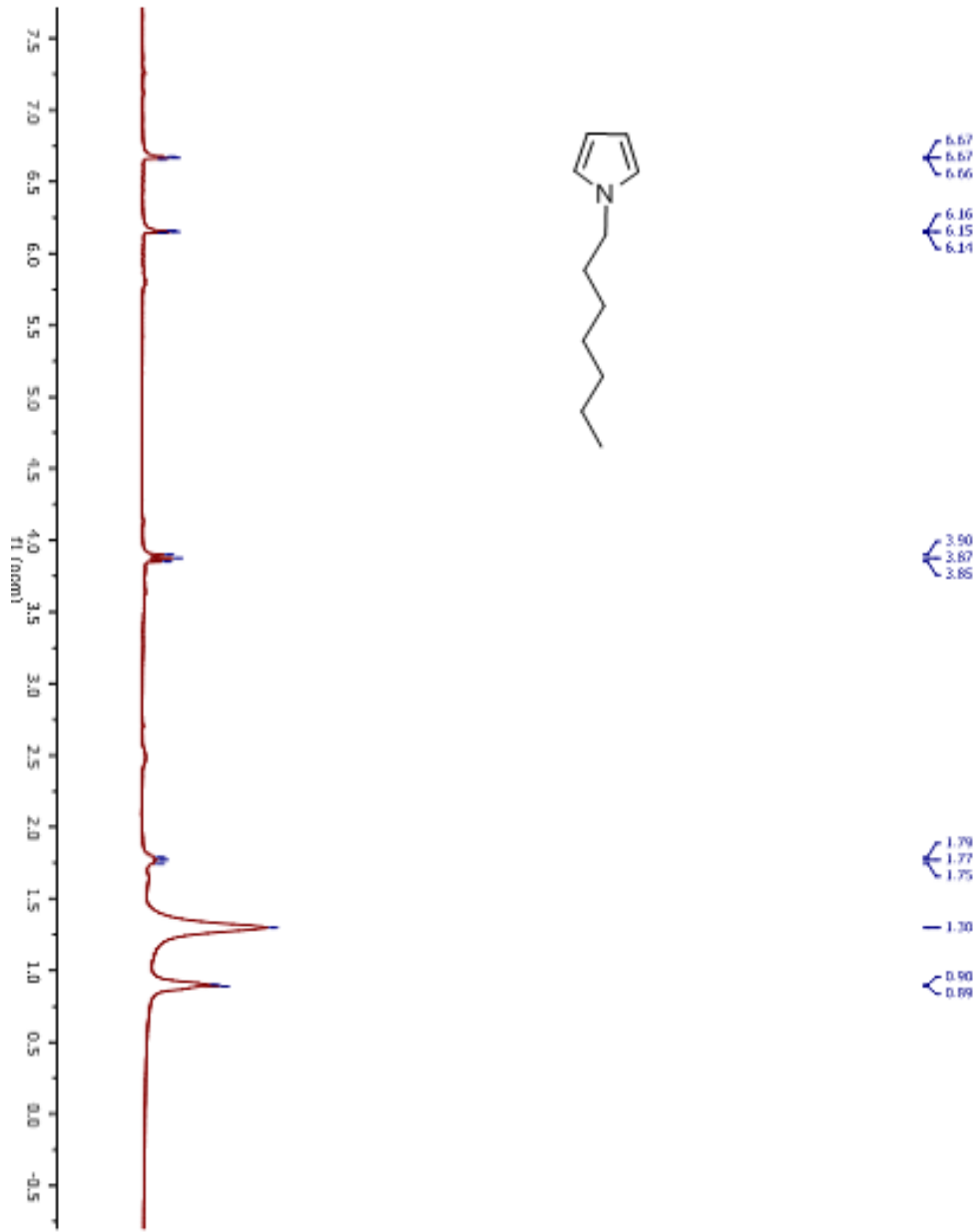
Şekil 4.5.2. 125 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



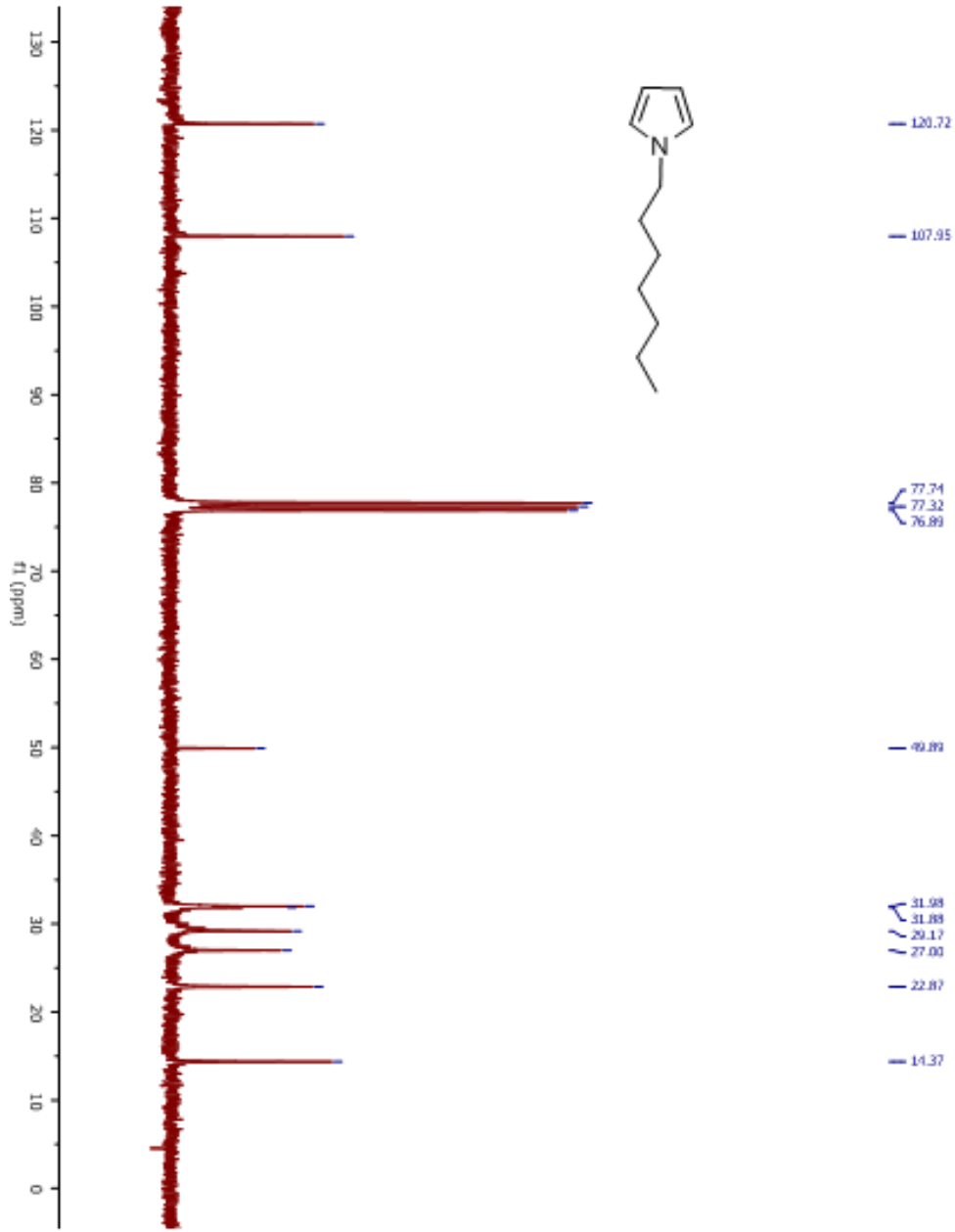
Şekil 4.5.3. 140 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 4.5.4. 140 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

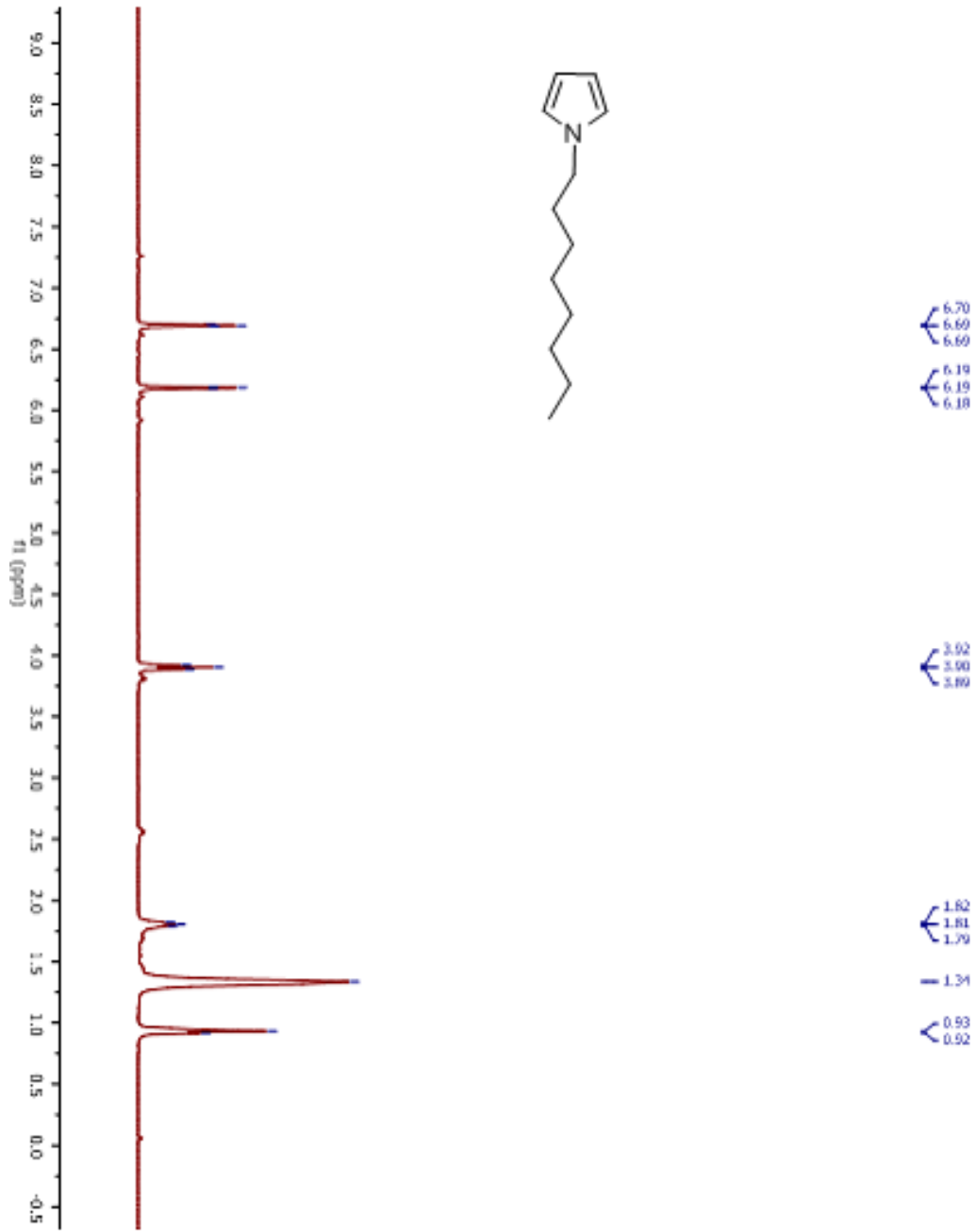


Şekil 4.5.5. 141 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

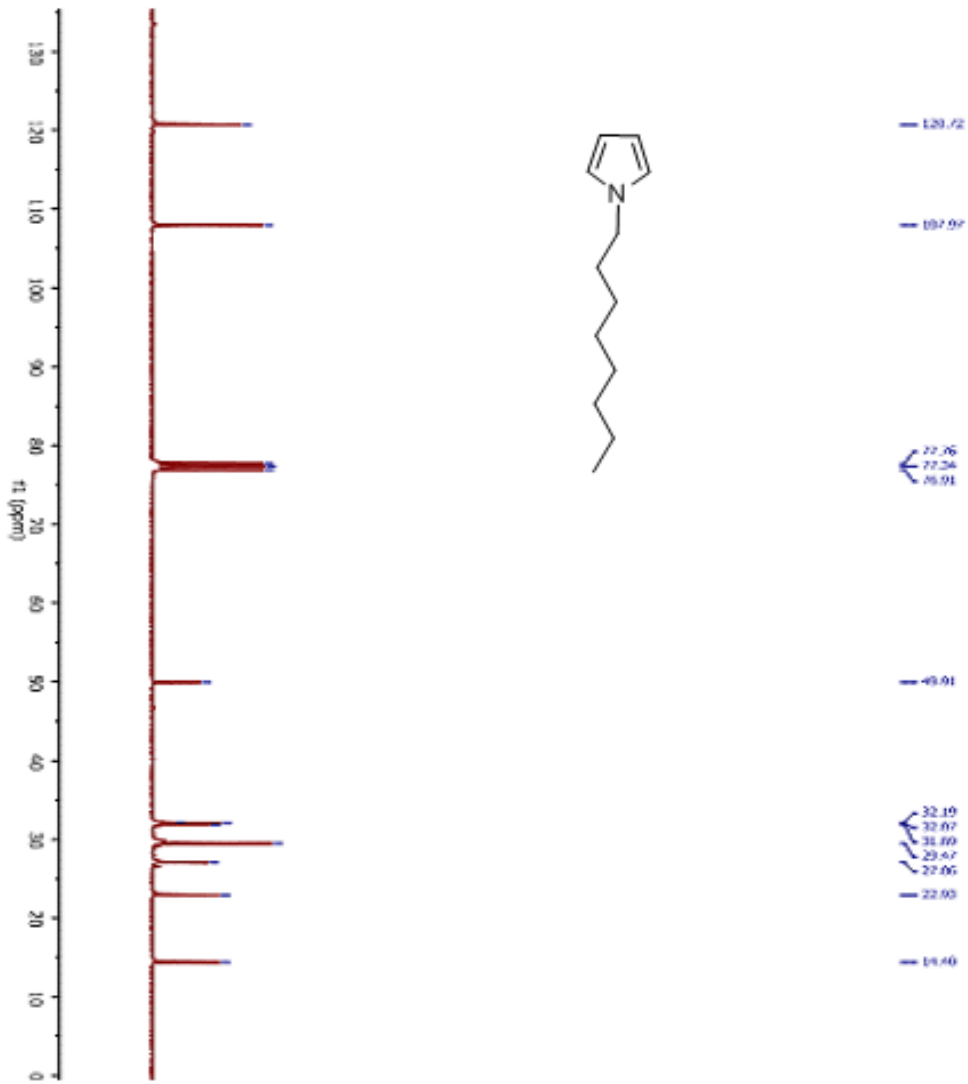


Şekil 4.5.6. 141 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

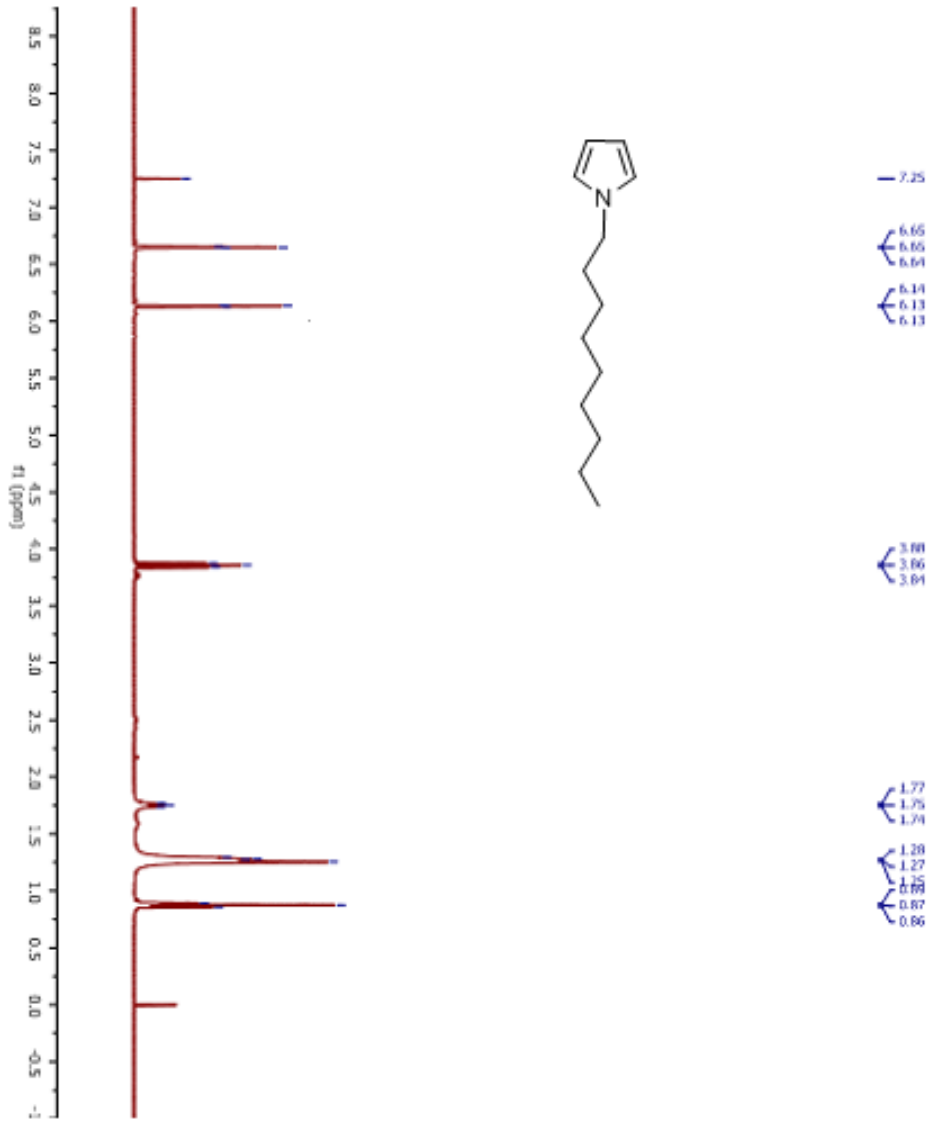




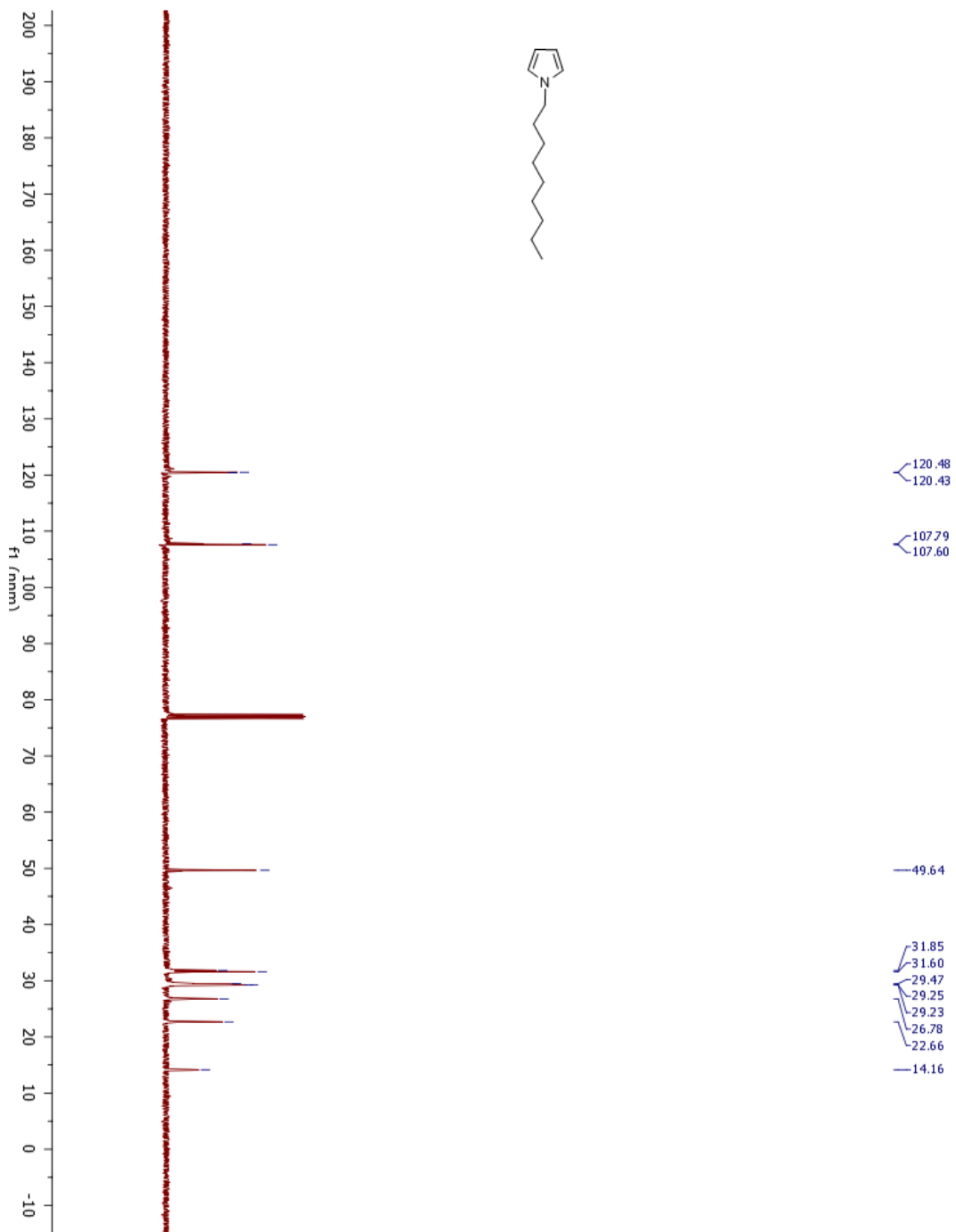
Şekil 4.5.7. 142 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



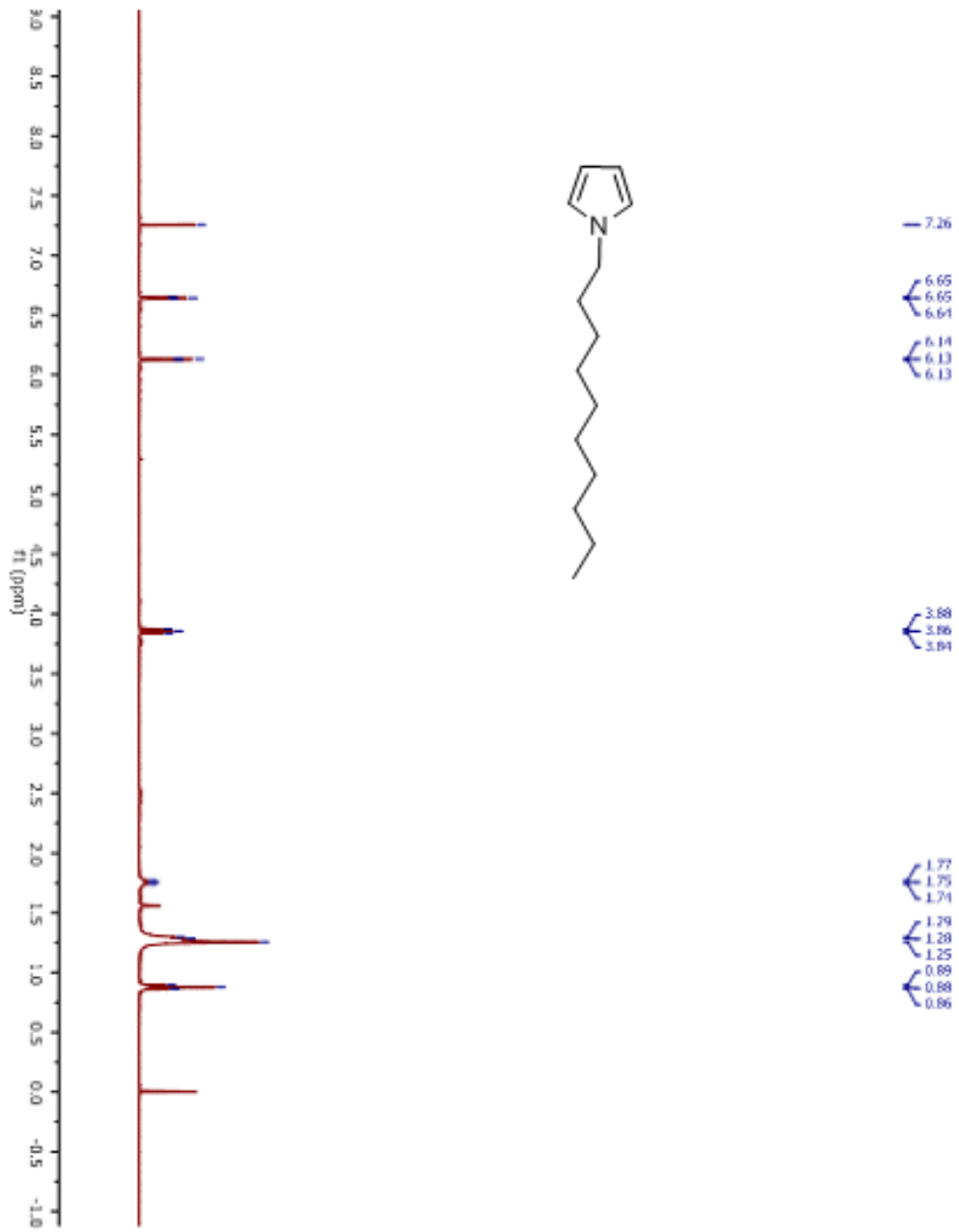
Şekil 4.5.8. 142 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



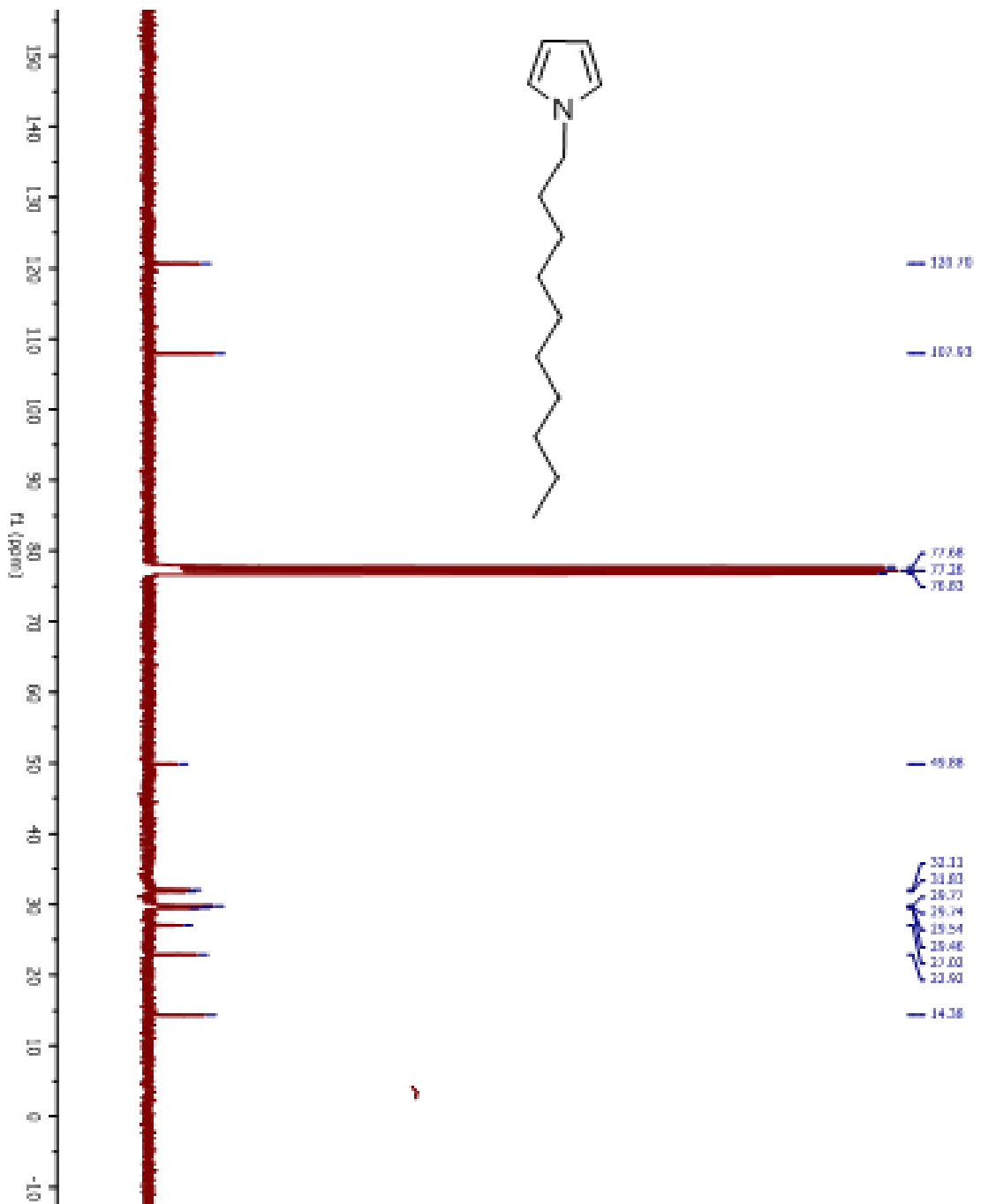
Şekil 4.5.9. 143 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



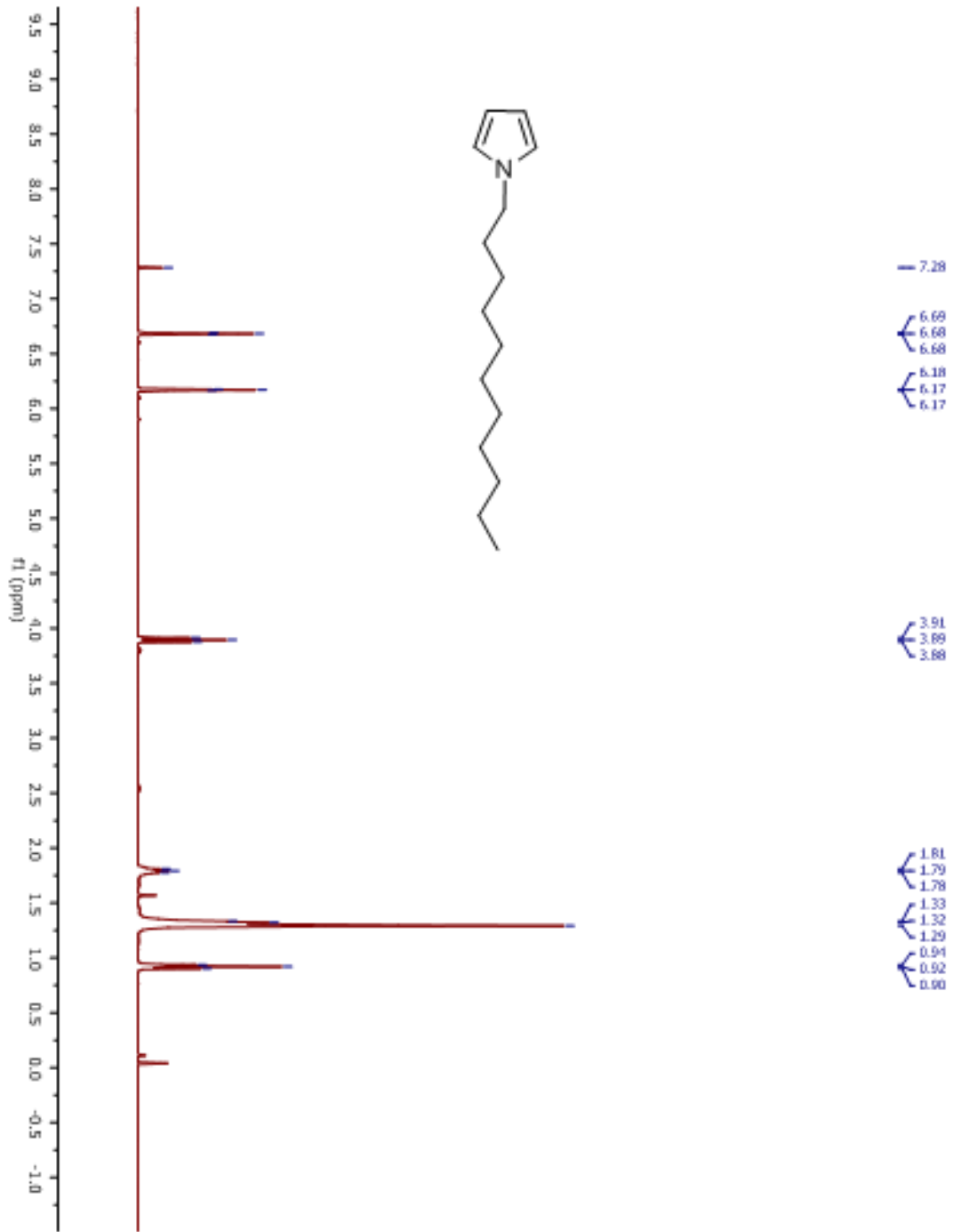
Şekil 4.5.10. 143 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu.



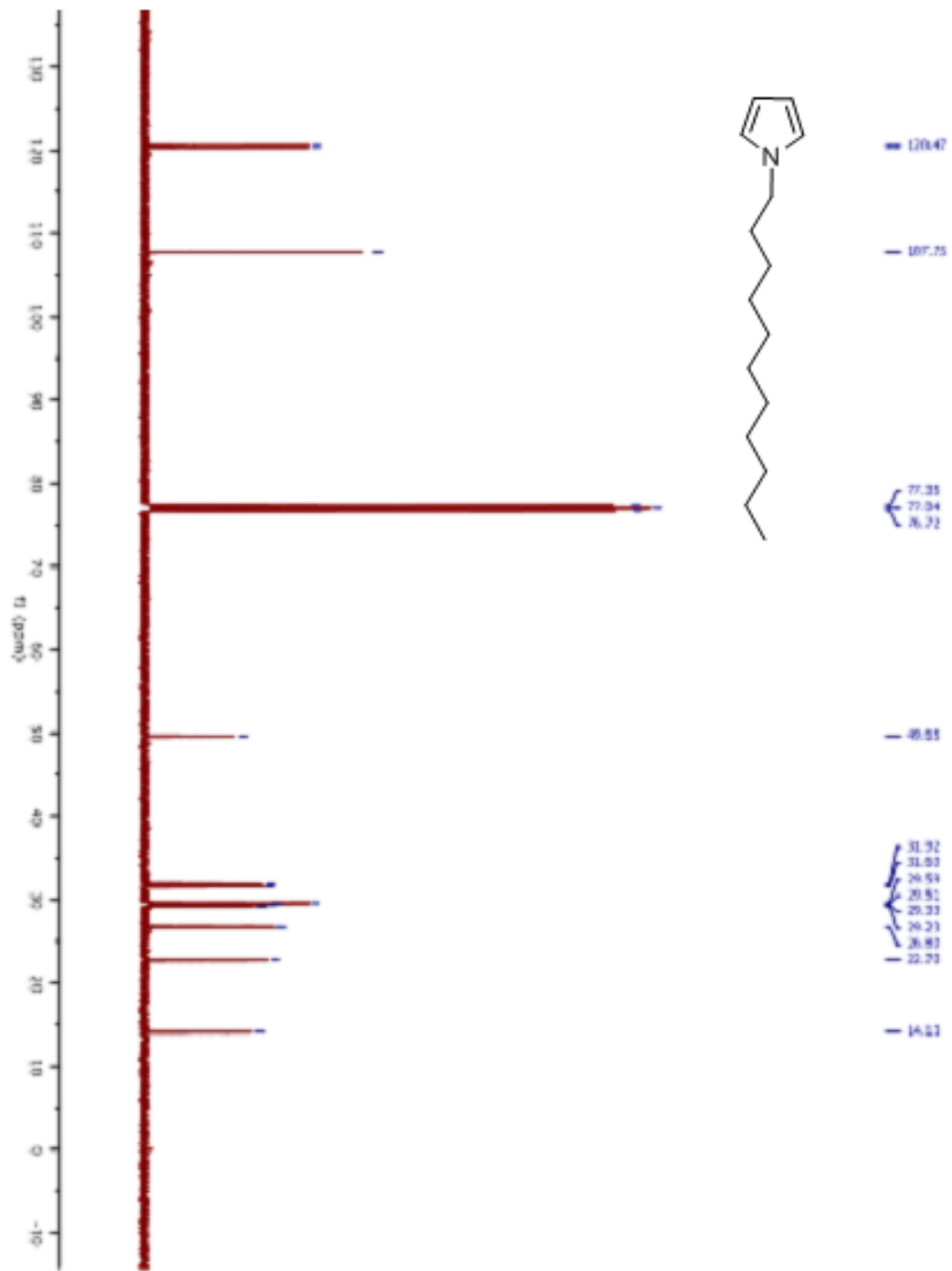
Şekil 4.5.11. 144 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



Şekil 4.5.12. 144 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

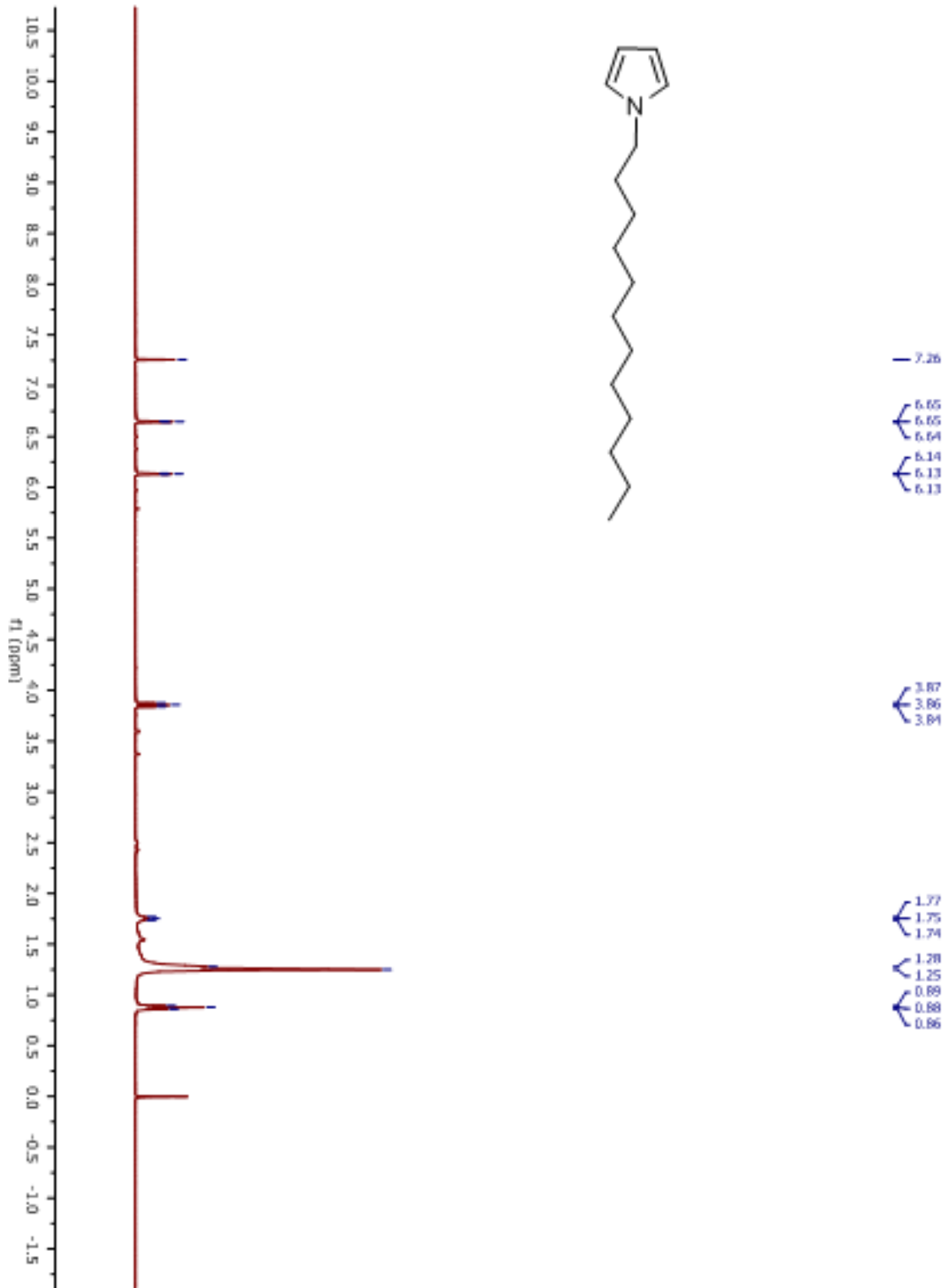


Şekil 4.5.13. 145 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

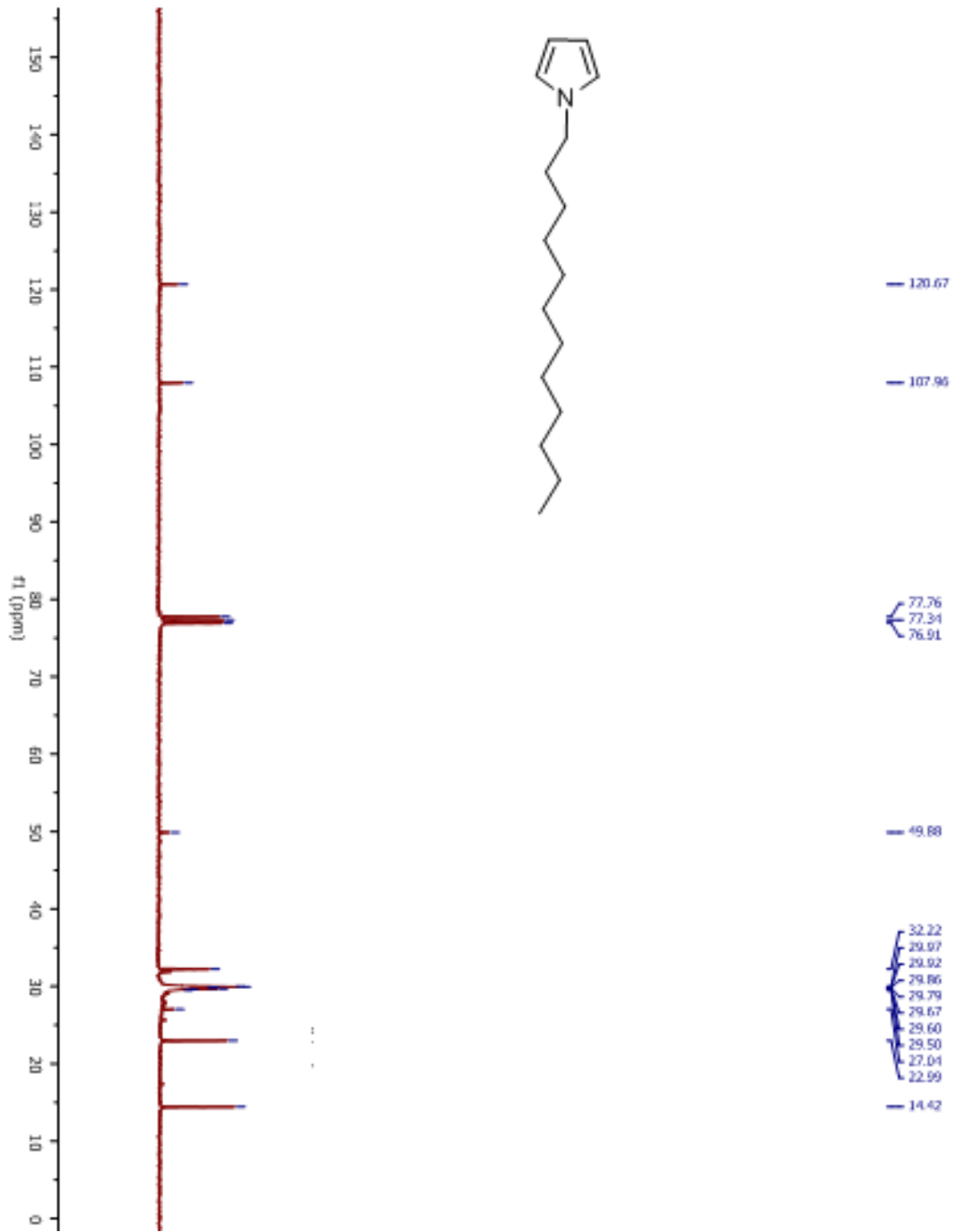


Şekil 4.5.14. 145 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

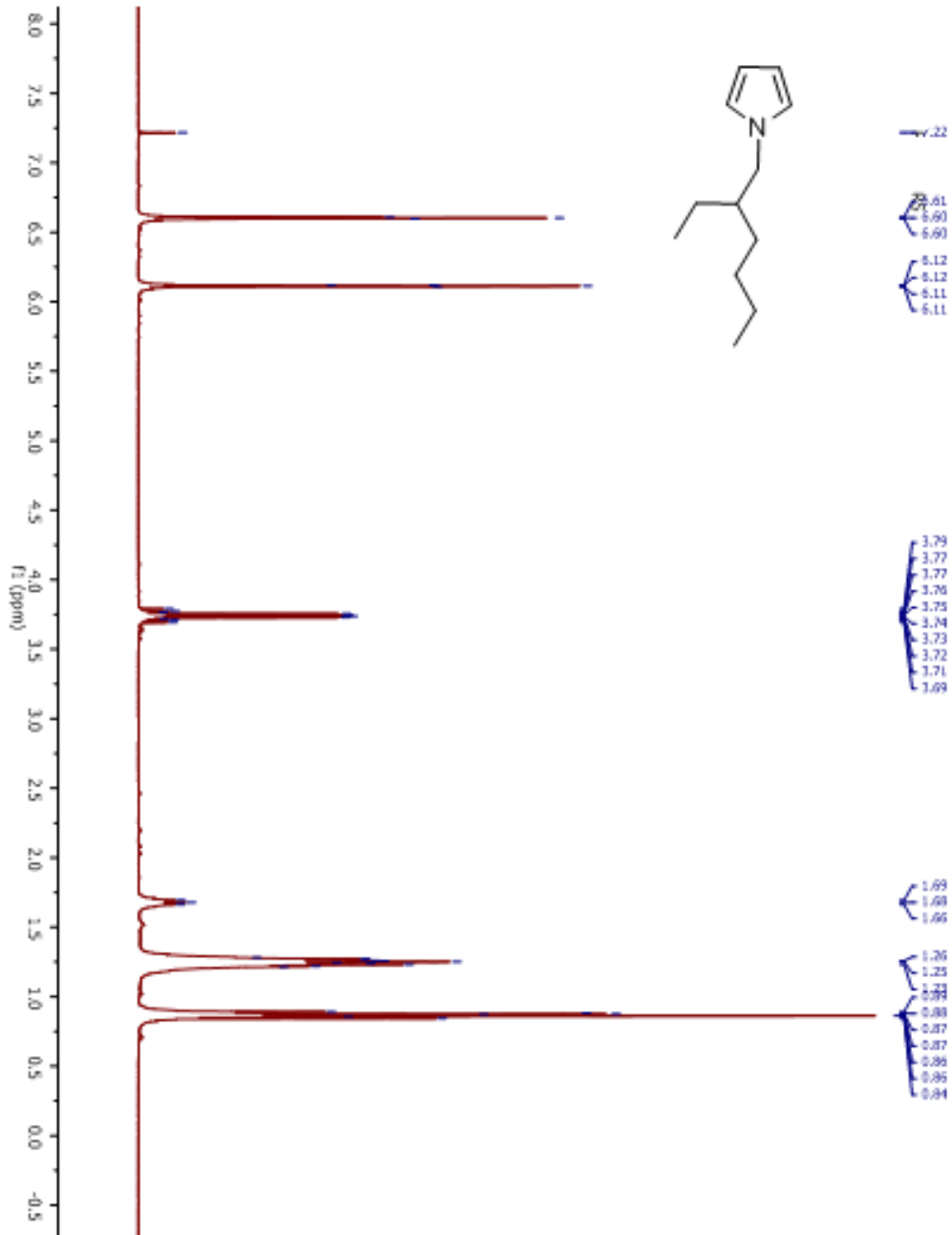




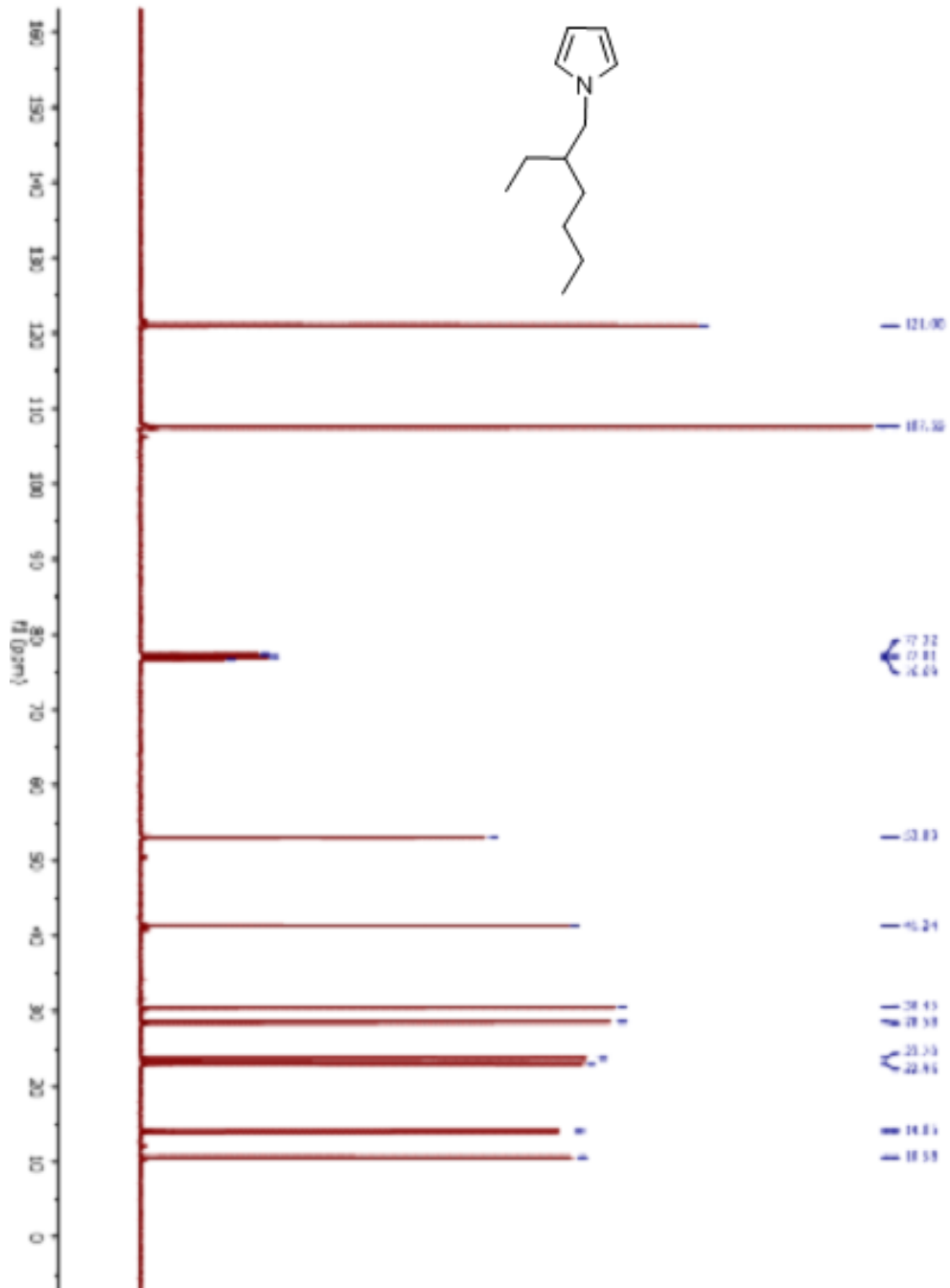
Şekil 4.5.15. 146 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 4.5.16. 146 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



Şekil 4.5.17. 147 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

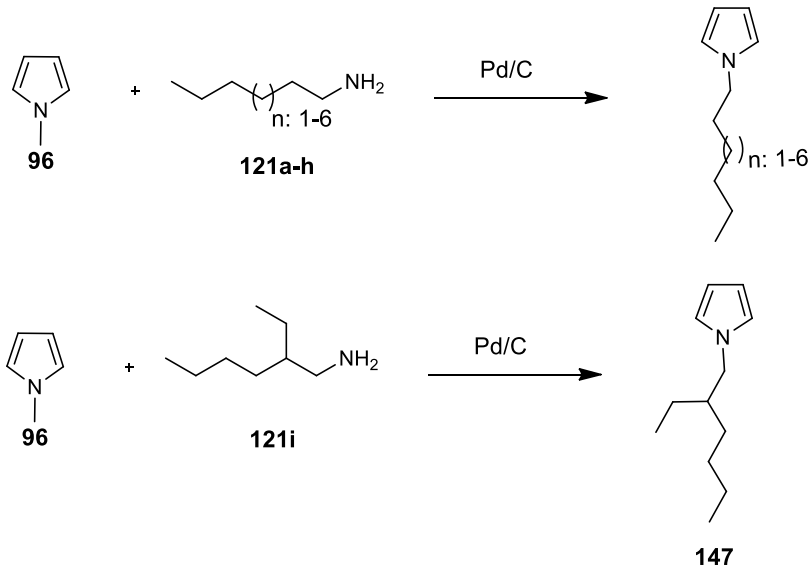


Şekil 4.5.18. 147 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu.

## 5. SONUÇ

Pirol (**1**), yapısında bir azot, dört karbon atomu bulunduran, beşli halkalı yapıya sahip heterosiklik bir molekül olup, heterosiklik aromatik bileşikler sınıfının en önemli moleküllerinden birisidir. Pirol(**1**), hava oksijeni ve özellikle asidik şartlara maruz kaldığında rengi koyulaşır, daha sonra kararır, ışığa maruz kaldığında ise polimerleşebilen renksiz bir sıvıdır.

Pirol ve pirol yapısı içeren moleküller, ilaç, iletişim, bilgisayar, cep teflonu uydular, amino asit ve pek çok sentetik ve doğal ürünün yapısında bulunan ve kullanılan ile pek çok çeşitli disiplinlerdeki çalışmalarda kullanılan, ayrıcalıklı bir moleküldür. Pirol molekülü üzerinde gerçekleştirilen reaksiyon pek çoğu bilinen yöntemlerin uygulanması ile gerçekleştirilememektedir. Ancak çalışmamız kapsamında pirol molekülünü yeni bir metodoloji ile alkilasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Pirol ve fonksiyonel grup içeren pirol bileşiklerinin yeni yöntemlerle elde edilmesi, etki faktörü iyi dergilerde kolaylıkla yayınlanabilecektir. Tezin yapıldığı proje (proje no: 114Z196) ve tez kapsamında pirol N-metil pirol molekülünün alkil değişim (exchange) yöntemi ile yeni pirol moleküllerin sentezi gerçekleştirilmiştir.



## KAYNAKLAR

- Amarnath, V. ve Amarnath, K., 1995. Intermediates in the Paal-Knorr Synthesis of Furans. *The Journal of Organic Chemistry*, 60(2), 301-307.
- Amarnath, V., Anthony, D. C., Amarnath, K., Valentine, W. M., Wetterau, L. A. ve Graham, D. G., 1991. Intermediates in the Paal-Knorr synthesis of pyrroles. *The Journal of Organic Chemistry*, 56(24), 6924-6931.
- Azizi, N., Khajeh-Amiri, A., Ghafari, H., Bolourtchian, M. ve Saidi, M. R., 2009. Iron-Catalyzed Inexpensive and Practical Synthesis of N-Substituted Pyrroles in Water. *Synlett*, 14, 2245-2248.
- Banwell, A., Edwards, A., Smith, J., Hamel, E. Ve Pinard, P. V., 2000. Convergent Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of ( $\pm$ )-B-Norrhazinal. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1497-1499.
- Benniston, C. A., 2014. Monitoring Rheological Properties in Biological Systems by Fluorescence Spectroscopy using Borondipyrromethene (Bodipy) Dyes: A Mini Review. *J. Anal. Bioanal. Tech.*, 5(6), 1-11.
- Bergauer, M., Hübner, H. ve Gmeiner, P., 2004. Practical ex-Chiral-Poll Methodology for the Synthesis of Dopaminergic Tetrahydroindoles. *Tetrahedron*, 60, 1197-1204.
- Blay, G., Fernandez, I., Monleon, A., Pedro, R. J. ve Carlos, V., 2009. Enantioselective Zirconium-Catalyzed Friedel-Crafts Alkylation of Pyrrole with Trifluoromethyl Ketones. *Organic Letters*, 11(2), 441-444.
- Carson, R. J., McKinstry, N. D. ve Wong, S., 1971, 5-Benzoyl-1-methylpyrrole-2-acetic acids antiinflammatory agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(7), 646-647.
- Castro, M. N., Morgan, L. D. ve Storey F. R., 2009. Primary Halide-Terminated Polysobutylene: End-Quenching of Quasiliving Carbocationic Polymerization with *N*-( $\omega$ -Haloalkyl)pyrrole. *Macromolecules*, 42(14), 4963-4971.
- Castro-Martinez, N., Morgan, L. D. ve Storey, F. R., 2009. Primary Halide-Terminated Polyisobutylene: End-Quenching of Quasiliving Carbocationic Polymerization with *N*-( $\omega$ -Haloalkyl)pyrrole. *Macromolecules*, 42(14), 4963-4971.
- Castro-Martinez, N., Morgan, L. D. ve Storey, F. R., 2009. Primary Halide-Terminated Polyisobutylene: End-Quenching of Quasiliving Carbocationic Polymerization with *N*-( $\omega$ -Haloalkyl)pyrrole. *Macromolecules*, 42(14), 4963-4971.
- Ciez, D., 2009. A Direct Preparation of N-Unsubstituted Pyrrole-2,5-dicarboxylates from 2-Azidocarboxylic Esters. *Organic Letters*, 11(19), 4282-4285.

- Davies, P. W. ve Martin, N., 2009. Counterion Effects in a Gold-Catalyzed Synthesis of Pyrroles from Alkynyl Aziridines. *Organic Letters*, 11 (11), 2293–2296.
- Deng, D., Hu, B., Yang, M. ve Chen, D., 2018. NNN-Ruthenium Catalysts for the Synthesis of Pyridines, Quinolines and Pyrroles by Acceptorless Dehydrogenative Condensation. *Organometallics*, 37(14), 2386-2394.
- Guinness, M., Corry, J. ve Proctor, P., 1974. Amorphous Semiconductor Switching in Melanins. *Science*, 183(127), 853-855.
- Gotfred, M. J., 2015. Surface Chemistry of Porphyrins and Phthalocyanines. *Sur. Sci. Rep.*, 70(3), 259-359.
- Gui, Y., Li, Y., Sun, J., Zha, Z., ve Wang, Z., 2018. Enantioselective Michael Addition of Pyrroles with Nitroalkenes in Aqueous Media Catalyzed by a Water-Soluble Catalyst. *The Journal of Organic Chemistry*, In-press.
- Guida, C. W. ve Mathre, J. D., 1980. Phase-Transfer Alkylation of Heterocycles in the Presence of 18-Crown-6 and Potassium *tert*-Butoxide. *J. Org. Chem.*, 45(16), 3172-3716.
- Hamada, N., Yoshida, Y., Oishi, S., ve Ohno, H., 2017. Gold-Catalyzed Cascade Reaction of Skipped Dienes for the Construction of a Cyclohepta[*b*]pyrrole Scaffold. *Organic Letters*, 19(14), 3875-3878.
- Han, X. ve Wu., 2013. Redox Chain Reaction-Indole and Pyrrole Alkylation with Unactivated Secondary Alcohols. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(17), 4637-4640.
- Hao, W., Wang, H., Ye, Q., Zhang, W-X. ve Xi, Z., 2015. Cyclopentadienylphosphine/Palladium-Catalyzed Synthesis of Indolizines from Pyrrole and 1,4-Dibrom-1,3-butadienes. *Organic Letters*, 17, 5674-5677.
- Heaney, H. ve Ley, S. V., 1973, *N*-Alkylation of Indole and Pyrroles in Dimethyl Sulphoxide. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, 499-500.
- Hiyora, K., Matsumoto, S., Ashikawa, M., Ogiwara, K. ve Sakamoto, T., 2006. Cyclization Reactions of Homopropargyl Azide Derivatives Catalyzed by PtCl<sub>4</sub> in Ethanol Solution: Synthesis of Functionalized Pyrrole Derivatives. *Org. Lett.*, 8(23), 5349-5352.
- Jefford, C. W. ve Jhoncock, W., 1983. Intramolecular Carbenoid Reactions of Pyrrole Derivatives Efficient Syntheses of Pyrrolizinone and Dihydroindolizinone. *Helv. Chim. Acta.*, 66, 2666-2671.
- Jiao, L. ve Bach, T., 2013. Palladium-Catalyzed Direct C-H Alkylation of Electron-Deficient Pyrrole Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition*, 52, 6080-6083.

- Jones, R. A., 1977. *The Chemistry of Pyrroles*. New York: Academic Press.
- Jorapur, R. Y., Min, J., Dae, J. ve Chi, Y., 2006., Potassium Carbonate as a Base for the *N*-Alkylation of Indole and Pyrrole in Ionic Liquids. *Tetrahedron Letters*, 47(14), 2435-2438.
- Kim, H. T., Lee, W., Kim, E. ve Joo, J. M. 2018. C-H Alkenylation of Pyrroles by Electronically Matching Ligand. *Chem. Asian J.* In-press.
- Knorr, L., 1884. Synthese von Furfuranderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 17, 2863.
- Leonid, I. ve Belen, K., 1994. Relative Stabilities of Hetarenium Ions: Factors Controlling Positional Selectivities of Electrophilic Substitution and Acid-induced Transformations of Pyrrole, Furan and Thiophene Derivatives. *Heterocycles*, 37, 2029–2032.
- Li, C., Guo, F., Xu, K., Zhang, S., Hu, Y., Zha, Z. ve Wang, Z., 2014. Copper-Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Pyrrole with Isatins. *Organic Letters*, 16(12), 3192-3195.
- Li, C., Guo, F., Xu, K., Zhang, S., Hu, Y., Zha, Z. ve Wang, Z., 2014. Copper Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Pyrrole with Isatins. *Org. Lett.* 16(12), 3192-3195.
- Li, C-S., Tsai, Y-H., Lee, W-C., Kuo, W-J., 2010. Synthesis and Photophysical Properties of Pyrrole/Polycyclic Aromatic Units Hybrid Fluorophores. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(12), 4004-4013.
- Liu, Q. C. ve Zhou, J., 2018. Enantioselective Palladium-Catalyzed C-H Functionalization of Pyrroles Using an Axially 2,2'-Bipyridine Liagnd. *Org. Chem. Front.*, 5, 611-614.
- Loudon, M. G., 2002. *Chemistry of Naphthalene and the Aromatic Heterocycles*. *Organic Chemistry (Fourth ed.)*. New York: Oxford University Press, 1135–1136.
- Murahashi, S., Hirano, T. ve Yano, T., 1978. Palladium Catalyzed Amine Exchange Reaction of Tertiary Amines. Insertion of Palladium(0) Into Carbon-Hydrogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100(1), 348-350.
- Ortega, M. J., Zubia, E., Carballo, J. L. ve Salva, J., 1997. New cytotoxic metabolites from sponge *Mycale Micracanthoxea*. *Tetrahedron*, 53(1), 331-340.
- Paal, C., 1884., Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetonylacetessigesters. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 17, 2756.



- Pahadi, K. N., Paley, M., Jana, R., Waetzig, R. S. ve Tunge, A. J., 2009. Formation of *N*-Alkylpyrroles Via Intermolecular Redox Amination. *J. Am. Chem. Soc.* 131(46), 16626-16627.
- Santaniello, E., Farachi, C. ve Ponti, F., 1979. *N*-Alkylation of Pyrrole and Indole Catalyzed by Crown Ethers. *Synthesis*, 8, 617-618.
- Schofield, K., 1967. *Heteroaromatic Nitrogen Compounds Pyrroles and Pyridines*. New York: Plenum Press.
- Shmatova, I. O. ve Nenajdenko, V. G., 2018, Synthesis of Azacycloalkane-1,2-Fused Pyrroles Via Alkylation of Cyclic Ketimines with  $\alpha$ -Bromo Ketones. *Mendeleev Communications*, 28(3), 270-271.
- Skell. P. S., Bean, G. P., 1962. Synthesis and Properties of Alkylpyrroles. *Journal of American Chemical Society*, 84, 4655-4660.
- Sun, J., Hu, Y., Li, Y., Zhang, S., Zha, Z. Ve Wang, Z., 2017. Copper-Catalyzed Chemoselective and Enantioselective Friedel-Crafts 1,2-Addition of Pyrrole with  $\beta,\gamma$ -Unsaturated  $\alpha$ -Ketoesters. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(10), 5102-5110.
- Sundberg, R. D., 1984. Pyrroles and their Benzo Derivatives: Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 4, 313–376.
- Tsuchimoto, T., Wagatsuma, T., Aoki, K. ve Shimotori J., 2009. Indium-Catalyzed Reductive Alkylation of Pyrroles with Alkynes and hydrosilanes: Selective Synthesis of  $\beta$ -Alkylpyrroles. *Org. Lett.*, 11(10), 2129-2132.
- Wang, H-Y., Mueller, D-S., Sachwani, M. R., Londino, N. H. Ve Anderson, L.L., 2010. Carbon-Carbon Bond Formation and Pyrrole Synthesis via the [3,3] Sigmatropic Rearrangement of *O*-Vinyl Oxime Ethers. *Organic Letters*, 12(10), 2290-2293.
- Yim, S. E., Park, K. M. ve Han, H. B., 1997. Ultrasound Prompted *N*-Alkylation of Pyrroles Using Potassium Superoxide as Base in Crown Ether. *Ultrasonics Sonochemistry*, 4(2), 95-98.
- Yonekura, K., Oki, K. ve Tsuchimoto, T., 2016. Indium-Catalyzed Formal *N*-Arylation and *N*-Alkylation of Pyrroles with Amines. *Adv. Synth. Catal.*, 358(18), 2895-2902.
- Zare, A., Hasaninejad, A., Zare, A. R. M., Parhami, A., Sharghi H. ve Nezhad, A. K., 2007. Zinc Oxide as a New, Highly Efficient, Green and Reusable Catalyst for Microwave-Assisted Micheal Addition of Sulfonamides to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters in Ionic Liquids. *Can. J. Chem.* 85(6), 438-444.
- Zheng, Z. ve Dolbier, R. W., 2009. Preparation of Pentafluorosulfanyl (SF<sub>5</sub>) Pyrrole Carboxylic Acid Esters. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(15), 5626-5628.

Zhou, N., Xei, T., Liu, L. ve Xei, Z., 2014. Cu/Mn Co-mixed Cyclization for the Synthesis of Highly Substituted Pyrrole Derivatives from Amino Acid: A Strategy the Biomimetic Syntheses of Lycogarubin C and Chromopyrrolic Acid . *The Journal of Organic Chemistry*, 79(13), 6061-6068.



## ÖZGEÇMİŞ

### **Kimlik Bilgileri:**

Adı Soyadı: Hatun TOKGÖZ  
E-posta: [htntkgz.1991@hotmail.com](mailto:htntkgz.1991@hotmail.com)  
Adresi: Ankara

### **Eğitim:**

Lise: Bağcılar İbn-i Sina Lisesi  
Lisans: Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi  
Yüksek Lisans: Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi

