



**HİDROJEN BORÇ AL-VER METHODU İLE
PİROLÜN C2-C5 ALKİLASYONU**

Esmâ KOCAOĞLU

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman: Doç. Dr. Oktay TALAZ

KARAMAN-2018

T.C.
KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİDROJEN BORÇ AL-VER METHODU İLE
PİROLÜN C2-C5 ALKİLASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esmâ KOCAOĞLU

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Organik Kimya

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Oktay TALAZ

KARAMAN-2018

TEZ ONAYI

Esma KOCAOĞLU tarafından hazırlanan “**Hidrojen Borç Al-Ver Methodu ile Pirelün C2-C5 Alkilasyonu**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışman: Doç. Dr. Oktay TALAZ

Juri Üyeleri

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

Doç. Dr. Aysel ÇİMEN
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi.
Kamil Özdağ Fen Fakültesi. Kimya Bölümü

Yrd. Doç. Dr. Hayriye Nevin GENÇ
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi.
Matematik ve Fen Bilim Eğitimi Bölümü

İmza:

Tez Savunma Tarihi: 05/01/2018

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Doç. Dr. Kamil ARI
Enstitü Müdürü V.

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.

Esmâ KOCAOĞLU

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi
HİDROJEN BORÇ AL-VER METHODU İLE PİROLÜN C2-C5
ALKİLASYONU

Esmâ KOCAOĞLU

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Oktay TALAZ

Ocak, 2018, 102 Sayfa

Piroller, azot içeren heterosiklik halka sistemlerinin önemli bir üyesi olup pek çok biyolojik aktif doğal ürünün yapısında bulunur. Sübstitüe pirollerin bölge seçici olarak yeni sentez yöntemleri büyük bir ilgiye sahiptir. NH grubu korunmamış pirollerin bölge seçici alkilasyonu sınırlıdır. Metal pirollerle geleneksel nükleofilik alkilasyonu izomerik ürünlerle sonuçlanır. Pirollerin geleneksel alkilasyon reaktifleri alkil halojenürler toksik ve mutajenik olabilir. Borç al ver (BAV) hidrojen metodu hidrojenin ototransferini gerçekleştiren önemli bir katalitik konsept olup, yeşil kimyaya bir örnek olarak düşünülebilir. Borç al ver metodu katalizör tarafından borç alınan hidrojen ile alkollerin veya aminlerin ara ürün üzerinden aldehit veya imine oksidasyonu esasına dayanır. Aldehit ve imin ara ürünü nükleofil ile reaksiyonunu takiben katalizör tarafından indirgenir. Bu çalışmada sentetik ve biyolojik açıdan önemli olan hetero-aromatik pirolün, C2 mono ve C2-C5 dialkilasyonu geçiş metalleri ile borç al ver metodu yoluyla alkilasyonu araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pirol, Amin, Hidrojen Borç Al-Ver, Alkilasyon.

ABSTRACT

Ms. Thesis

C2-C5 ALKYLATION OF PYRROLE WITH BORROWING HYDROGEN METHODOGLOGY

Esmâ KOCAOĞLU

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Oktay TALAZ

Ocak, 2018, 102 Pages

Pyrroles belong to the important class of nitrogen containing heterocycles ring system, that is found abundantly in biologically active natural products. Selective access to substituted pyrrole derivatives are of great interest for new synthesis methods. However, alkylation of free NH group in the unprotected pyrroles is limited. Conventional nucleophilic alkylation with metal pyrroles results in isomeric products. Alkyl halides are traditional alkylating agents for pyrroles that can be toxic and mutagenic. Borrowing Hydrogen Methodology is an important catalytic concept for carrying out hydrogen autotransfer, which can be considered as example of green chemistry. The method stems from intermediate oxidation of alcohols or amines to the corresponding aldehyde or imine by the catalyst which borrows hydrogen from these agents. The intermediate aldehyde or imine then reacts with nucleophile which is followed by reduction by the catalyst. In this study, alkylation of the synthetic and biologically important C2 mono and C2-C5 dialkylation of hetero-aromatic pyrrole, with transition metals were investigated by the borrowing method.

Keywords: Pyrrole, Amine, Borrowing Hydrogen, Alkylation.

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 Doç. Dr. Aysel ÇİMEN ve Yrd. Doç. Dr. Hayriye Nevin GENÇ'e teşekkür ederim.

Aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma grubu arkadaşlarımdan Hatun TOKGÖZ, Muhammed Ali KARAMAN'a yardımı ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan Ayşe Nur TOKMAK ve Erdem KARATAŞ'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Eğitim-öğrenim yıllarım boyunca maddi manevi desteklerini hep yanımda gördüğüm sevgili anneme, babama, ablam Tuğba KOCAOĞLU'na ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ediyorum.

Esmâ KOCAOĞLU

Ocak, 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Pirol Molekülü.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	4
2.1. Sübstitüe Piroller.....	4
2.2. Alkil Sübstitüe Doğal Ürün Piroller.....	8
2.3. Pirollerin Alkilasyon Reaksiyonları.....	10
2.4 Hidrojen Transferi.....	16
2.5. Borç Al-Ver Hidrojen Transfer Metodu.....	19
2.5.1. Borç Al-Ver Hidrojen Transfer Metodunun Avantajları.....	19
2.5.2. Borç Al-Ver Hidrojen Transfer Metodunun Dezavantajları.....	19
3. MATERYAL VE METOT.....	33
3.1. Pirolün C2 Alkilasyon Çalışmaları.....	33
3.2. Pirolün C2-C5 Alkilasyon Çalışmaları.....	35
3.3. Pirolün N- Alkilasyon Çalışmaları.....	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. Saflaştırma.....	41
4.2. Kromatografik Ayrımlar.....	41
4.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi.....	41
4.3. Spektrumlar.....	41
4.3.1. Deneysel Kısım.....	41
4.3.2. Pirolde N-Alkil Pirol Bileşikleri İçin Genel Prosedür.....	41

4.3.3. C2 ve C2-5 Alkil Pirel Bileşikleri İçin Genel Prosedür.....	42
4.3.4. NMR Değerleri.....	43
4.3.5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumları.....	50
5. SONUÇ.....	95
6. KAYNAKLAR.....	97
ÖZGEÇMİŞ.....	102



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge

Sayfa

Çizelge 1. Farklı katalizörlerle gözlenen ürünler	40
Çizelge 2. Pd/C ile farklı mol sayılarında gözlenen ürünler	40



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Pirol yapısı.....	1
Şekil 1.2. Pirolün rezonans yapıları.....	2
Şekil 1.3. Pirol, sceptorin ve polipirol yapıları.....	3
Şekil 2.1.1 Paal-Knorr sentezinin mekanizması.....	4
Şekil 2.1.2. 1,4-Dionlardan süstitüe pirol sentezi.....	5
Şekil 2.1.3. 2,5-Dimetoksitetrahidrofuran ve primer aminden, <i>N</i> -alkil pirolerin sentezi.....	5
Şekil 2.1.4. Nanomisel yapılarla süstitüe pirol sentezi.....	6
Şekil 2.1.5. Elektron eksikliği bulunan pirolerin alkilasyonu.....	6
Şekil 2.1.6. Triazol ve vinil eterlerden süstitüe pirol sentezi.....	6
Şekil 2.1.7. Amino keton ve alkinlerin reaksiyonundan süstitüe pirol sentezi.....	7
Şekil 2.1.8. Propalçilamin ve vinileterlerin reaksiyonundan pirol sentezi.....	7
Şekil 2.1.9. Alilaminler ve α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin reaksiyonlarından pirol sentezi.....	8
Şekil 2.1.10. Alkin aziridinlerden pirol sentezi.....	8
Şekil 2.2.1. Pirol yapısı içeren bazı doğal ürün yapıları.....	9
Şekil 2.2.2. Bitkilerden izole edilmiş ilk pirol yapısı içeren doğal ürün.....	10
Şekil 2.3.1. Pirolün grignard reaktileri ile alkilasyonu.....	11
Şekil 2.3.2. Pirol ve Bazı Heterosiklik Bileşiklerin Radikalik Alkilasyonu.....	12
Şekil 2.3.3. Pirolün iyonik sıvılarla alkilasyonu.....	12
Şekil 2.3.4. Pirolün asimetric alkilasyonu.....	13
Şekil 2.3.5. Ketoesterlerle, pirolün asimetric alkilasyonu.....	13
Şekil 2.3.6. Pirol ve bazı heterosiklik bileşiklerin alil akollerle sentezi.....	14
Şekil 2.3.7. Elektron eksikliği bulunan pirol yapısını alkilasyonu.....	14
Şekil 2.3.8. (\pm) Rhazinal sentezi.....	15
Şekil 2.3.9. Piperazin ve piperazinon yapısında alkil süstitüe pirol sentezi.....	15
Şekil 2.3.10. Fosfor gurbu içeren süstitüe pirol sentez.....	16
Şekil 2.4.1. Katalitik hidrojenasyon mekanizması.....	17

Sayfa

Şekil 2.4.2. Organometalik enatiyoselektif hidrojenasyon geçiş kompleksi.....	18
Şekil 2.4.3. Alkinlerin cis-iminlerle indirgenmesi.....	18
Şekil 2.5.1. BAV methodunun genel gösterimi.....	20
Şekil 2.5.2. Rutenyum katalize aminlerin ve sülfonamidlerin alkollerle alkilasyonu için genel ve detaylı mekanizma.....	21
Şekil 2.5.3. Sülfon amid, amidlerin, sekonder ve tersiyer aminlerin alkilasyonu.....	22
Şekil 2.5.4. Ürenin alkollerle alkilasyonu.....	22
Şekil 2.5.5. Akollerden C-C bağ oluşumu.....	23
Şekil 2.5.6. Akollerin yarı malonat esterlerle alkilasyonu.....	23
Şekil 2.5.7. Aminlerin sekonder aminlerle asimetrik alkilasyonu.....	24
Şekil 2.5.8. Alfa metilen ketonların alkilasyonu.....	24
Şekil 2.5.9. Aminlerin alkollerle mangan katalize alkilasyonu.....	25
Şekil 2.5.10. Gliserol türevlerinin aminasyonu.....	25
Şekil 2.5.11. Aminlerin Aminlerle Alkilasyonu.....	26
Şekil 2.5.12. Alkollerden Aminlerin Sentezi İçin Önerilen Genel Bir Mekanizma.....	27
Şekil 2.5.13. SHOV Katalizörünün Termal Reaksiyonu.....	27
Şekil 2.5.14. İndolün Aminlerle SHOV Katalizörlüğündeki Alkilasyonu.....	28
Şekil 2.5.15. İndolün Aminlerle SHOV Katalizörlüğünde Alkilasyonu İçin Genel Mekanizma.....	28
Şekil 2.5.16. İndolün Alkollerle Pt Katalizörlüğünde Alkilasyonu İçin Genel Mekanizma.....	29
Şekil 2.5.17. İndolün Alkollerle Reaksiyonu ile Bis-İndolmetan Sentezi.....	30
Şekil 2.5.18. Kobalt katalize ester ve amidlerin alkollerle alkilasyonu.....	31
Şekil 2.5.19. Sekonder amin ve diaminlerin kobalt katalize alkilasyonu.....	32
Şekil 2.5.20. 1,4-Diollerle aminlerin alkilasyonu ile N-alkil pirolerin sentezi.....	32
Şekil 3.1.1. Pirolün C2 mono alkilasyon reaksiyon mekanizması.....	33
Şekil 3.1.2. Pirolün C2 mono alkilasyonunda beklenen ürünler.....	34
Şekil 3.1.3. 2-Benzil-1 <i>H</i> -pirol sentezi.....	34
Şekil 3.1.4. Amin bileşikleri ve beklenen C2-C5 dialkil pirol bileşikleri.....	36
Şekil 3.1.5. Pirol'ün C2-C5 alkilasyon mekanizması.....	37
Şekil 3.1.6. Sentezlenen C2-C5 dialkil pirol ve N-alkil pirol bileşikleri.....	38

Şekil 3.1.7. N-alkilasyon için reaksiyon mekanizması.....	39
Şekil 4.5.1. 200a Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.5.2. 200a Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.5.3. 199a Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.5.4. 199a Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.5.5. 200b Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.5.6. 200b Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.5.7. 199b Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.5.8. 199b Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.5.9. 200c Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.5.10. 200c Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.5.11. 199c Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.5.12. 200d Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.5.13. 200d Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.5.14. 200e Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.5.15. 200e Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.5.16. 200f Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	65
Şekil 4.5.17. 200f Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	66
Şekil 4.5.18. 199f Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	67
Şekil 4.5.19. 199f Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	68
Şekil 4.5.20. 200g Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	69
Şekil 4.5.21. 200g Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	70
Şekil 4.5.22. 201a Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.5.23. 201a Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	72
Şekil 4.5.24. 200h Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	73
Şekil 4.5.25. 200h Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	74
Şekil 4.5.26. 201b Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	75
Şekil 4.5.27. 201b Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	76
Şekil 4.5.28. 200i Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	77

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.5.29. 200i Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	78
Şekil 4.5.30. 202 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	79
Şekil 4.5.31. 202 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	80
Şekil 4.5.32. 199g Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	81
Şekil 4.5.33. 198g Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	82
Şekil 4.5.34. 198g Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	83
Şekil 4.5.35. 199h Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	84
Şekil 4.5.36. 199h Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	85
Şekil 4.5.37. 199i Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	86
Şekil 4.5.38. 199i Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	87
Şekil 4.5.39. 205 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	88
Şekil 4.5.40. 205 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	89
Şekil 4.5.41. 203 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	90
Şekil 4.5.42. 203 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	91
Şekil 4.5.43. 204 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	92
Şekil 4.5.44. 199n Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	93
Şekil 4.5.45. 199n Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	94

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

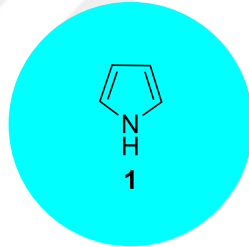
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
[Ru(bpy)₃]Cl₂	Tris(bipiridin)rutenyum (II) klorür
Ag₂CO₃	Gümüş Karbonat
ArCl	Aril Klorür
Cs₂CO₃	Sezyum Karbonat
DCE	Dikloretan
DMSO	Dimetil Sülfoksit
H₂O₂	Hidrojen peroksit
K₂CO₃	Potasyum Karbonat
LiOH	Lityum Hidroksit
Pd	Palladyum
Pd(OAc)₂	Palladyum Asetat
Pd(PPh)₃Cl₂	Bis(trifenilfosfin)palladyum (II) Diklorür
Pd/C	Palladyum Karbon

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
Δ	Kimyasal Kayma

1. GİRİŞ

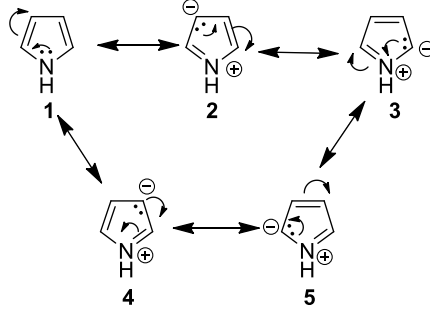
1.1. Pirol Molekülü

Pirol (1) iskeleti, yapısında azot atomu içeren beşli aromatik heterosiklik halkalı bir bileşik olup, heterosiklik bileşikler sınıfının en önemli üyelerinden birisidir. Pirol(1), 130°C kaynama noktasına sahiptir ve renksiz bir sıvıdır. Havada özellikle asit etkisine maruz kaldığında kararır, ışığa maruz kaldığında ise polimerleşebilir. Taş kömürü katranında, kemik ve boynuz 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. Pirolün kemik yağındaki varlığı, buharlarının mineral asitleri ile ıslatılmış çam yongalarını kırmızıya boyaması ile saptanır. Bu karakteristik hareket şekli pirolün ve basit türevlerinin, tanınmasında kalitatif bir deneme olarak kullanılmaktadır. Ancak pirol (1), 1858'e kadar bu kaynaklardan saf halde izole edilememiştir. (Loudon, 2002). Pirol (1) yapısı Şekil 1.1' de gösterilmiştir.



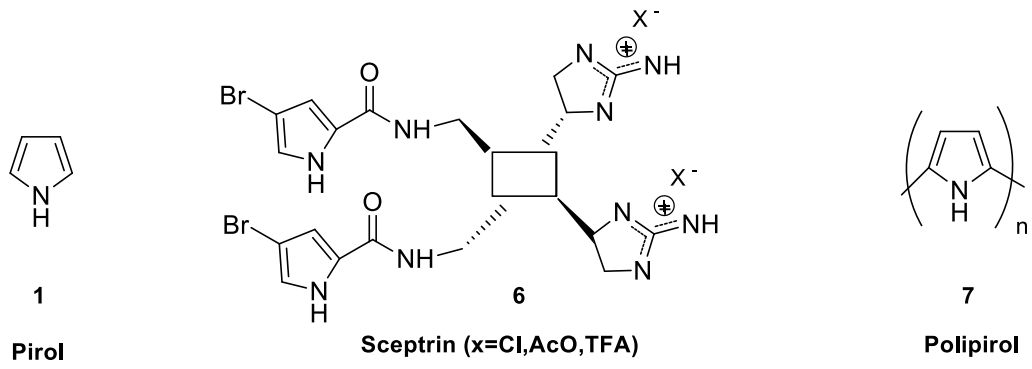
Şekil1.1. Pirol yapısı

Pirol (1), derişik asitlerle ısıtılınca polimerleşir. Pirol halkası etkin bir aromatik sistem olduğundan kolaylıkla aromatik süstitüsyon reaksiyonları verebilir. Pirol halkasının halojenleme, nitrolama, sülfolama, açilleme reaksiyonları önemlidir. Pirol halkasının rezonans yapılarında negatif yük dört karbon atomu üzerine gelmektedir. Pozitif yük yalnızca azot atomu üzerinde bulunmaktadır. 2-Pozisyonundaki eksi yüklü yapı azot atomu üzerindeki pozitif yükten dolayı daha kararlı kılınmaktadır. Dolayısı ile elektrofilik tipi reaksiyonlarda genellikle pirol halkası 2 nolu karbonlarından reaksiyon vermektedir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Pirolün rezonans yapıları

Pirolün indirgenmesi sonucunda, pirolin ve pirolidin molekülleri oluşmaktadır. Bunlar da siklik birer ikincil amindir. Bu siklik yapılar kararlıdır, polimerleşmezler ve pirol reaksiyonlarını vermezler. Bazı çözücü olarak veya kimyasal sentezlerde kullanılırlar (Sundberg ve ark., 1984). Doymamış iki çifte bağ hidrojenle doyurulduğu zaman tetrahidropirol veya pirolidin meydana gelir. Pirol ve pirolidin bileşiklerinin türevleri kendilerinden daha kıymetli bileşiklerdir. Pirolin ve hidrokspirolin gibi aminoasitlerin, klorofil, hemoglobindeki hem grubu ve safra pigmentleri gibi tabii pigmentlerin yapısında pirol halkası bulunur. Pirol molekülü pek çok doğal ürünün ve sentetik biyolojik aktif bileşiğin yapısında en çok bulunan gruplardan birisi olduğu için, pirol içeren total sentezler ve pirol grubu fonksiyonlaştırılması için metodolojik yöntem geliştirme çalışmaları sentetik organik kimyanın en önemli çalışılan konularından birisidir (Leonid ve Belen, 1994). Sceptrin (**6**), yapısında pirol halkası içeren, antihistamik, antibakteriyel aktiviteye sahip, samotostatin inhibitörü ve Alzhemir hastalığı tedavisinde kullanılan doğal bir pirol alkoloittir (Keifer ve ark., 1991; Baran ve ark., 2004). Polipirol (PPy) (**7**), yapısında birbirine bağlı çok sayıda pirol halkası içeren bir bileşiktir. PPy, yüksek iletkenliğinden dolayı elektroorganik aygıtlarda kullanılan polimer bileşiktir (Ginness ve ark., 1974). Pirol, sceptrin ve polipirol yapıları Şekil 1.3' te gösterilmiştir.



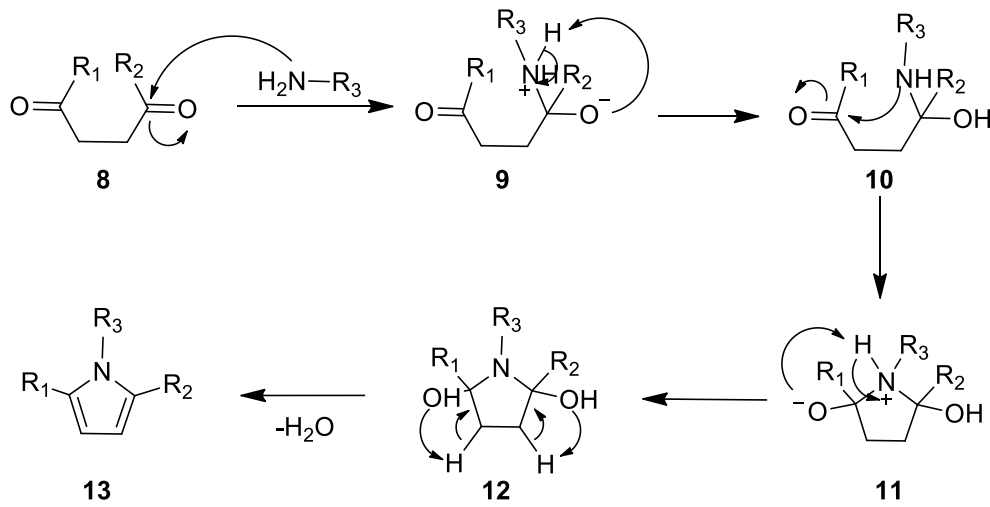
Şekil 1.3. Piról, scep trin ve polipiról yapıları

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Sübstitüe Piroller

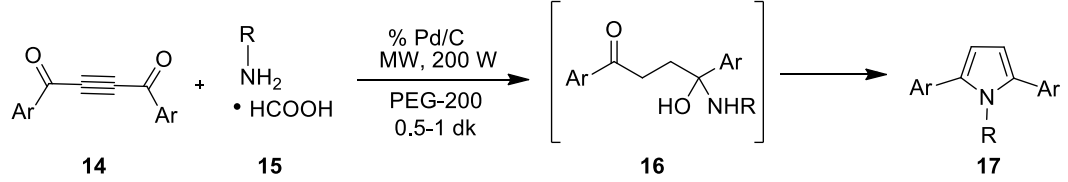
Paal-Knorr sentezi ile 1,4-diketonlardan, furanların, tiyofenlerin veya pirollerin sentezi gerçekleştirilebilmektedir. Bu reaksiyonun sentetik önemi pek çok doğal ürünün yapısında yaygın olarak bulunan sübstitüe pirol ve furanların sentezlenmesi açısından önemlidir. Bu reaksiyon ilk olarak 1884 yılında Carl Paal ve Ludwig Knorr tarafından birbirinden bağımsız olarak yapılmıştır. Paal-Knorr sentezi 1884 yılından beri çok yaygın kullanılmasına karşın, 1991 yılına kadar V. Amarnath ve arkadaşları tarafından aydınlatılana kadar, mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Paal, 1884; Knorr, 1884; Amarnath, V. ve Amarnath, K., 1995; Amarnath ve ark., 1991).

Paal-Knorr sentezinin 1991 yılında aydınlatılan mekanizmasında protonlanmış karbonil grubuna amin grubunun saldırısı ile hemiaminal yapısı oluşup, hemiaminal yapısındaki amin grubunun diğer karbonil grubuna atak yapması ile 2,5-dihidroksitetrahidropirol yapısı, dehidratasyonla ilgili sübstitüe pirol yapısına dönüşmektedir (Amarnath ve ark., 1991). Paal-Knorr sentezinin mekanizması Şekil 2.1.1' de gösterilmiştir.



Şekil 2.1.1. Paal-Knorr sentezinin mekanizması

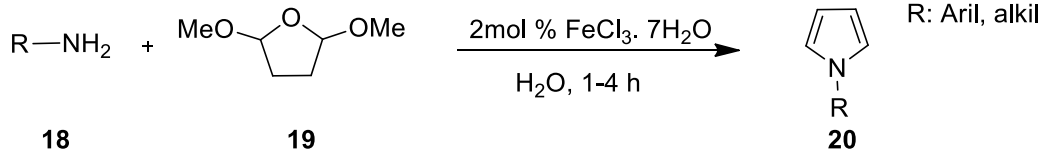
Mikrodalga reaksiyonu ile büt-2-en-1,4-dionlar ve büt-in-1,4-dionlardan, karbon-karbon ikili veya üçlü bağlarının Pd/C katalize dehidrojenasyonu, aminasyon ve siklizasyon basamakları (Şekil 2.1.2) ile tek kademede sübstitüe pirol sentezi gerçekleştirilmiştir (Rao ve ark., 2004).



Tetrahedron, 2004

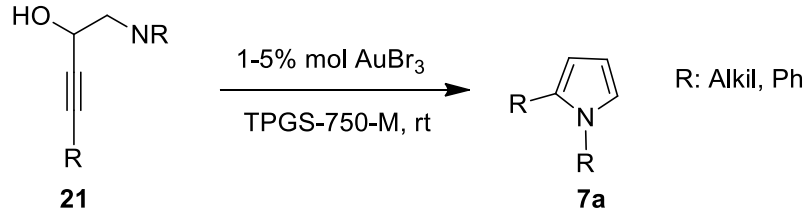
Şekil 2.1.2. 1,4-Dionlardan sübstitüe pirol sentezi

2,5-Dimetoksitetrahydrofuranın katalitik miktarda demir(III)klorür katalizörlüğünde aminler ve sülfonamitlerle, su çözücü ortamında reaksiyonu ile ılıman şartlarda *N*-sübstitüe pirolerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Azizi ve ark., 2009). 2,5-Dimetoksitetrahydrofuran ve primer amininden, *N*-alkil pirolerin sentezi Şekil 2.1.3' te gösterilmiştir.



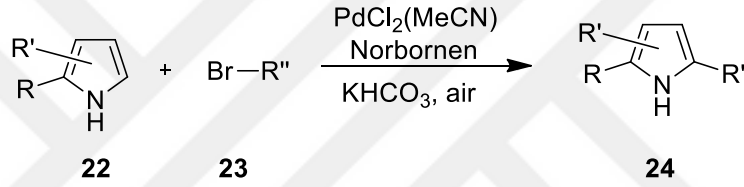
Şekil 2.1.3. 2,5-Dimetoksitetrahydrofuran ve primer amininden, *N*-alkil pirolerin sentezi

Altın katalize, sulu ortamda nanomisel yapılarla siklizasyon ile heterosiklik moleküller sentezlenmiştir (Minkler ve ark., 2014). Nanomisel yapılarla sübstitüe pirol sentezi Şekil 2.1.4' de gösterilmiştir.



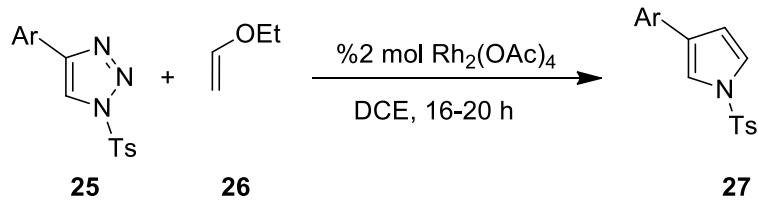
Şekil 2.1.4. Nanomisel yapılarla sübtitüe pirol sentezi

Sübtitüe grup içeren elektron eksikliği bulunan pirol molekülleri palladyum/norbornen ko-katalize olarak alkil bromürlerle (Şekil 2.1.5) bölge seçici olarak alkilasyonu gerçekleştirilmiştir (Jiao ve Bach, 2014).



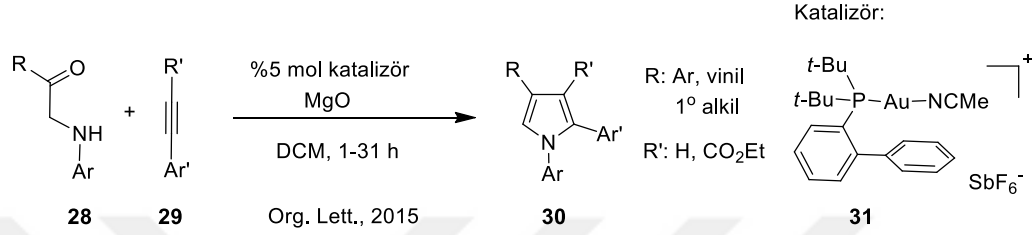
Şekil 2.1.5. Elektron eksikliği bulunan pirolerin alkilasyonu

N-Sülfonil-1,2,3-triazoller ile vinil eterlerin, rodyum-katalize karşılıklı halka değişimi reaksiyonu ile mono, di ve trisübtitüe pirolerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.1.6). Bu metodoloji antitümör molekülü olan neolamellarin sentezi içinde yeni bir yöntemdir (Rajasekar ve Anbarasan, 2014).



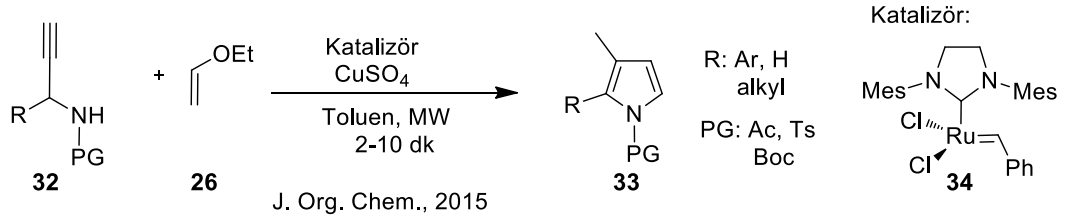
Şekil 2.1.6. Triazoller ve vinil eterlerden sübtitüe pirol sentezi

α -Amino ketonlar ile alkinlerin altın katalize hidroaminasyon/siklizasyon reaksiyon basamakları ile sübstitüe pirollerin sentezi kolay erişilebilir, başlangıç maddelerinden yüksek bölge seçici ve çok sayıda fonksiyonel grupla sentezi gerçekleştirilmiştir (Li ve ark., 2015). Amino keton ve alkinlerin reaksiyonundan sübstitüe pirol sentezi Şekil 2.1.7' de gösterilmiştir.



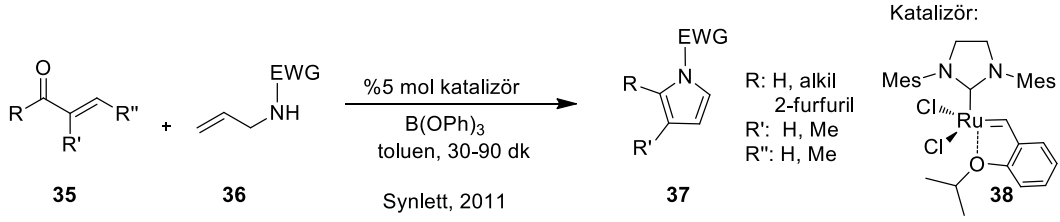
Şekil 2.1.7. Amino keton ve alkinlerin reaksiyonundan sübstitüe pirol sentezi

Propargilaminlerin, etil vinil eterlerle enil metasis kapling reaksiyonu mikrodalgada yapılarak, alkil, aril ve hetero sübstitüe gruplar içeren pirollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Chachignon ve ark., 2015). Propargilamin ve vinileterlerin reaksiyonundan pirol sentezi Şekil 2.1.8' de gösterilmiştir.



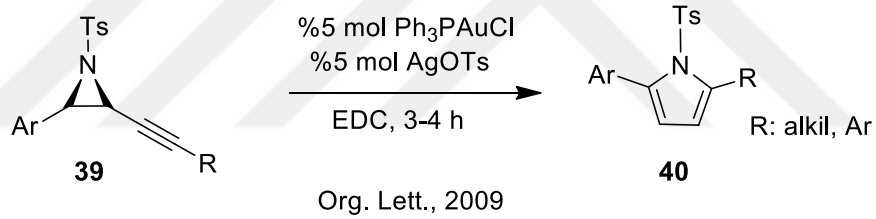
Şekil 2.1.8. Propargilamin ve vinileterlerin reaksiyonundan pirol sentezi

Korunmuş elektron eksikliği olan *N*-alilaminlerle, α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin Lewis asitleri varlığında metasis ve siklizasyon reaksiyonu, ikinci nesil Hoveyda katalizörü eşliğinde sübstitüe pirollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Grela ve ark., 2011). Alilaminler ve α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin reaksiyonlarından pirol sentezi Şekil 2.1.9' da gösterilmiştir.



Şekil 2.1.9. Alilaminler ve α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin reaksiyonlarından pirol sentezi

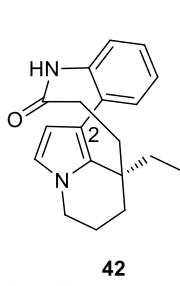
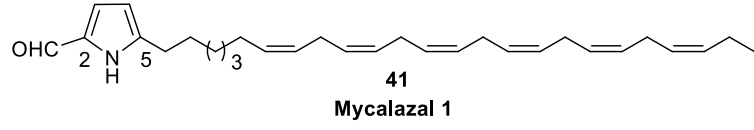
Aril-sübtitüe *N*-tosil alkin aziridinler altın katalize, halka genişleme reaksiyonu ile 2,5-sübtitüe pirollerin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Altın katalizörün konsantrasyonu ve solventin etkisi ile bağ genişlemesi ve düzenlenme reaksiyonu ile 2,4-sübtitüe pirollerin sentezi de gerçekleştirilebilir (Davies ve Martin, 2009). Alkin aziridinlerden pirol sentezi Şekil 2.1.10' da gösterilmiştir.



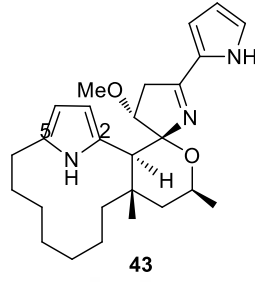
Şekil 2.1.10. Alkin aziridinlerden pirol sentezi

2.2. Alkil Sübtitüe Doğal Ürün Piroller

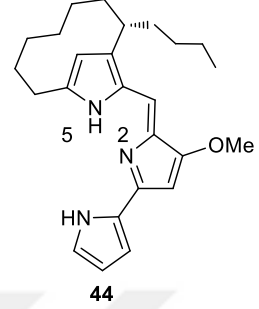
Alkil sübtitüe pirol halkaları pek çok biyolojik aktif molekülün yapısında bulunmaktadır. C2, C5 ve N-alkil sübtitüe piroller; mycalazal 1, rhazinicine, marineosin A, streptorubin B, halutulin, obatoclox (GX-15-070) gibi biyolojik aktif molleküllerin sentezinde anahtar molekül oldukları için alkil pirollerin sentezi araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Ortega vd. 1997; Jiao ve Bach, 2013). Pirol yapısı içeren bazı doğal ürün yapıları Şekil 2.2.1' de gösterilmiştir.



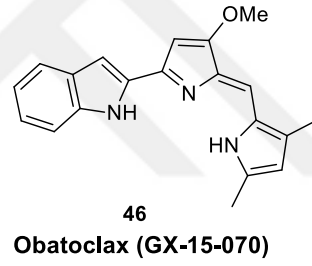
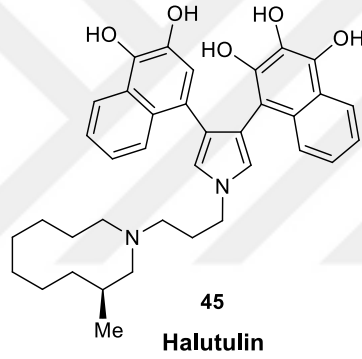
Rhazincine



Marineosin A

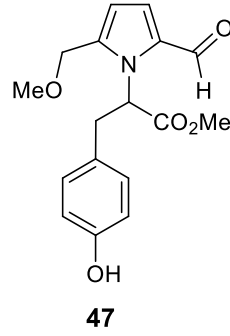


Streptorubin B



Şekil 2.2.1. Pirol yapısı içeren bazı doğal ürün yapıları

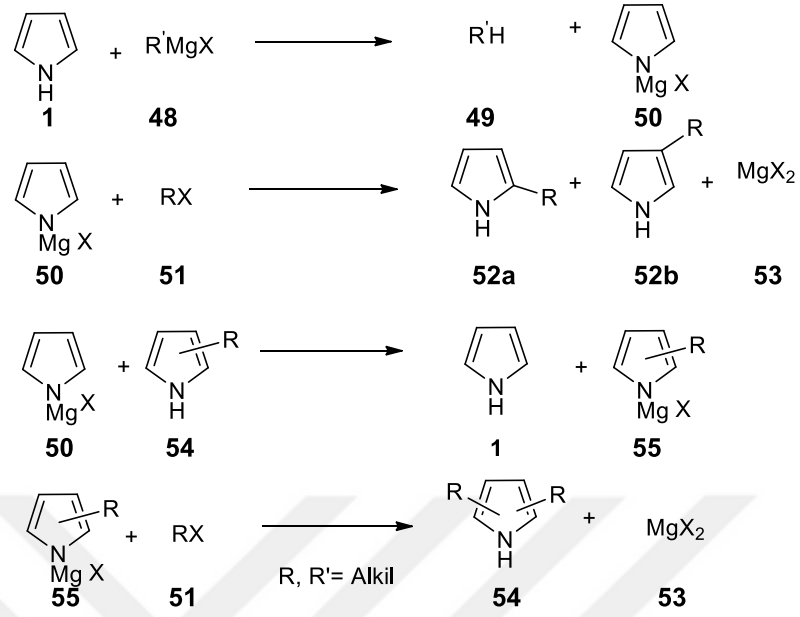
Lycium chinense bitkisinden izole edilen, geleneksel tonik tıp tedavisinde kullanılan (47) deniz organizmaları dışında izole edilmiş (Şekil 2.2.2) ilk pirol alkolittir (Youn ve ark., 2013).



Şekil 2.2.2. Bitkilerden izole edilmiş ilk pirol yapısı içeren doğal ürün

2.3. Pirollerin Alkilasyon Reaksiyonları

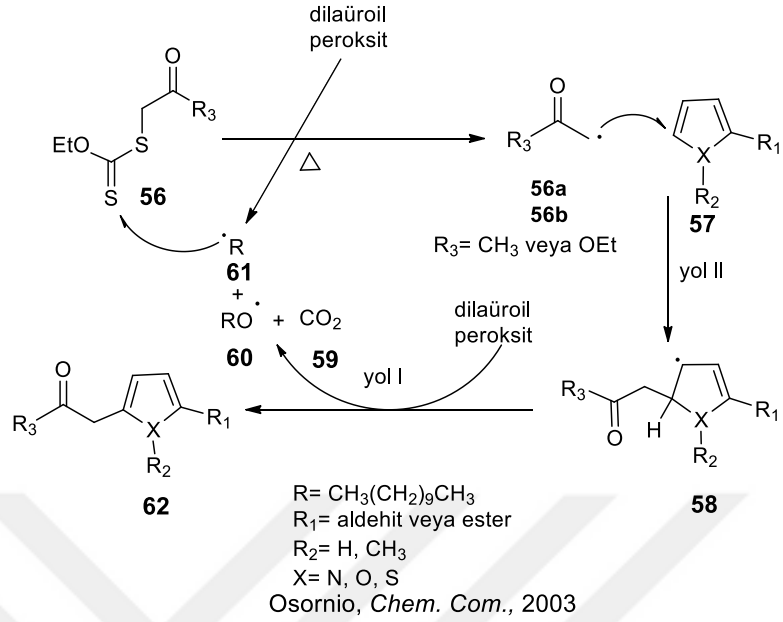
π -Elektronlarınca zengin heteroaromatik yapıların alkilasyonu pek çok molekülün sentezinde kullanılmaktadır (Schofield, 1967). Elektronca zengin beş üyeli aromatik bileşikler pek çok organik molekülün yapısında bulunmasına karşın, alkilasyonu için sınırlı sayıda yöntem bulunmaktadır (Jones, 1977). Skell ve Bean (1962)'e göre pirol ve grignard reaktiflerinin reaksiyonu ile piril magnezyum halojenür ara ürünü üzerinden alkil pirollerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu sentez yönteminde bölge seçicilik gözlenmemiş, pirolün 2, 3, 4 ve 5 pozisyonlarından mono ve dialkil ürün karışımları oluşmuştur (Skell ve Bean, 1962). Pirolün grignard reaktifleri ile alkilasyonu Şekil 2.3.1' de gösterilmiştir.



Skell ve Bean, J. Am. Chem. Soc., 1962.

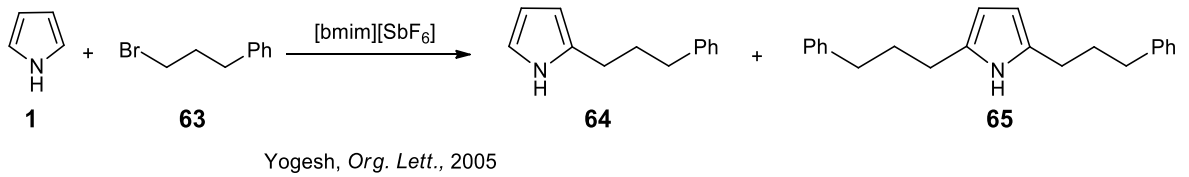
Şekil 2.3.1. Pirolün grignard reaktifleri ile alkilasyonu

Dilaüroil peroksit (DLP) ve ksantat (**56**) ile α -asetil (**56a**) ve α -asetonil (**56b**) radikalleri oluşturarak, bu radikallerin heteroaromatik bileşiklere katılması reaksiyonlarını incelemiştir (Osorine ve ark., 2003). Bu çalışmada ksantat (**17**) moleküllerinin, DLP termal reaksiyonu sonucu oluşan α -asetil (**56a**) veya α -asetonil (**56b**) radikalinin heteroaromatik sisteme katılmasına müteakip oluşan ara ürün (**58**)'den DLP'nin fragmantasyonundan oluşan alkil radikali (**61**) bir proton abstraksiyonu ile aromatikliğini yeniden kazanması sonucu bazı heteroaromatik pirol, tiyofen ve indol moleküllerinin alkilasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Jorapur ve ark., 2005). Pirol ve bazı heterosiklik bileşiklerin radikalik alkilasyonu Şekil 2.3.2' de gösterilmiştir.



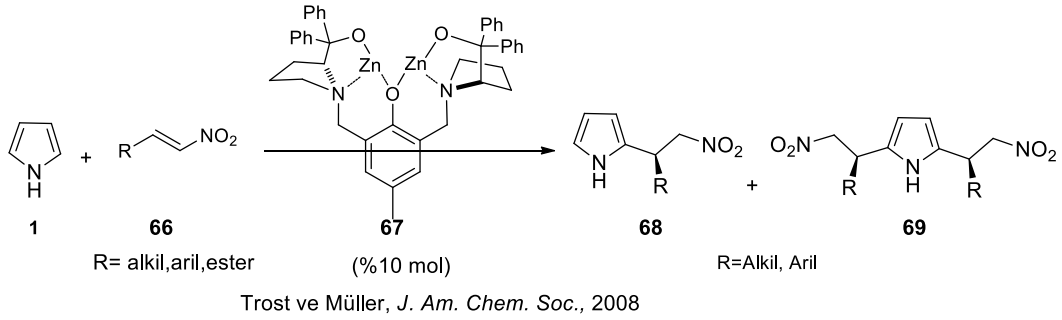
Şekil 2.3.2. Pirol ve Bazı Heterosiklik Bileşiklerin Radikalik Alkilasyonu

Yogesh ve arkadaşları pirol (1) alkilasyonunu farklı bir yaklaşımla gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemde pirolün mono (64) ve dialkilasyonunu (65) reaktiflerin konsantrasyonuna göre C2 ve C5 pozisyonlarından basit alkil halojenürler ile iyonik sıvılar kullanarak (Şekil 2.3.3) bölge seçici olarak gerçekleştirmişlerdir (Jorapur ve ark., 2005).



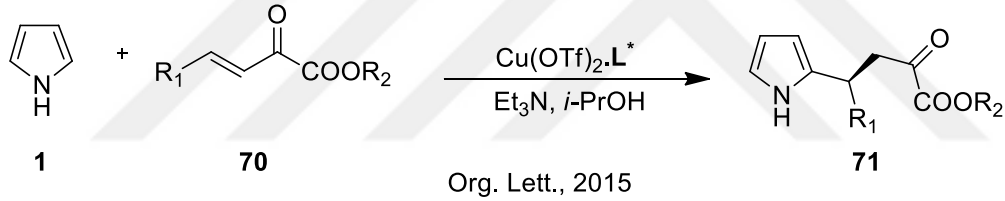
Şekil 2.3.3. Pirolün iyonik sıvılarla alkilasyonu

Trost ve Müller, çift çinko çekirdekli bis-profenol kompleksi (67) kullanarak NH protonu korunmamış pirol molekülünün Friedel-Crafts reaksiyonunu değişik süstitüe gruplar içeren nitroalkenlerin 1 veya 2 mol kullanılmasına göre C2 ve C5 pozisyonlarından mono ve disüstitüe pirolerin sentezini asimetrik olarak (Şekil 2.3.4) başarmışlardır (Müller ve Trost, 2008).



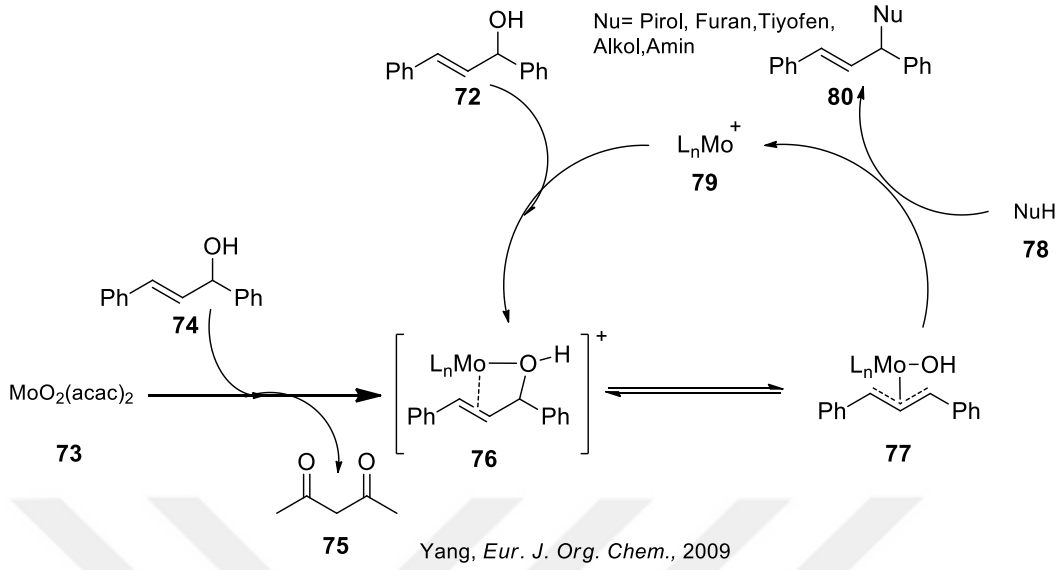
Şekil 2.3.4. Pirolün asimetrik alkilasyonu

Pirol ile α,β -doymamış ketoesterlerin kiral bakır katalizör eşliğinde reaksiyonları ile yüksek enantiyo seçicilikle alkillenmiş pirol türevlerinin sentezi Friedel-Crafts alkilasyon reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir (Hu ve ark., 2015). Ketoesterlerle, pirolün asimetrik alkilasyonu Şekil 2.3.5’ te gösterilmiştir.



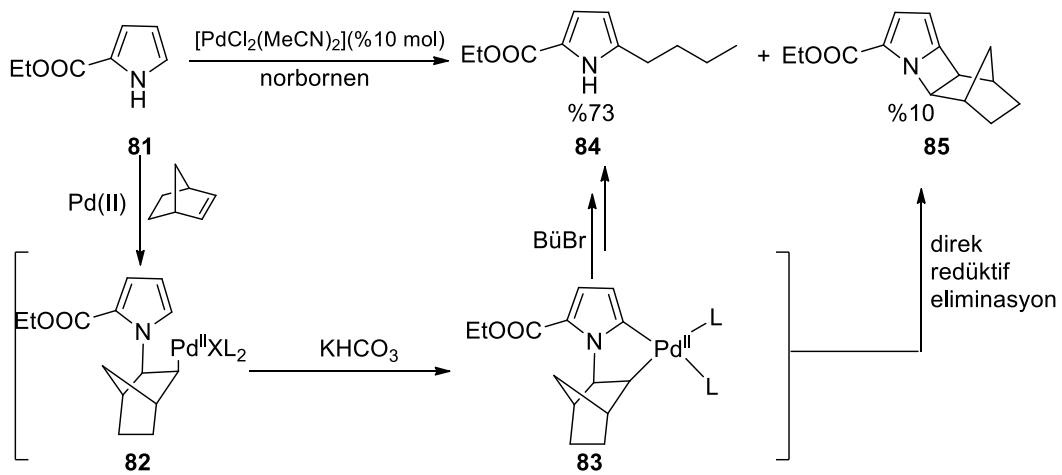
Şekil 2.3.5. Ketoesterlerle, pirolün asimetrik alkilasyonu

Süstitüe pirolerin sentezi, allil alkollerin nükleofilik süstitüsyonu Lewis veya Brønsted asitleri (InCl_3 , FeCl_3 , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, AuCl_3) ve paratoluensülfonik asit monohidrat ile kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Fakat bu tip asitlerin kullanılması allil alkollerin süstitüsyonunda kullanılan nükleofillere kısıtlama getirmektedir. Yang ve arkadaşları allil alkollerin $-\text{OH}$ grubu Molibdenyum (VI) (**73**) katalize reaksiyon ortamında azot, oksijen veya karbon atomundan saldıran çeşitli nükleofillere karşı süstitüsyon reaksiyonunu vererek, $-\text{OH}$ grubu yerine nükleofiller bağlanmıştır (Şekil 2.3.6). Bu yöntem de alil alkollerin $-\text{OH}$ grubunun süstitüsyonunda pirol (**1**) kullanıldığında da C-2 alkil pirolerin sentezine farklı bir yaklaşım gerçekleştirilmiştir (Yang ve ark., 2009).



Şekil 2.3.6. Pırol ve bazı heterosiklik bileşiklerin alil akollerle sentezi

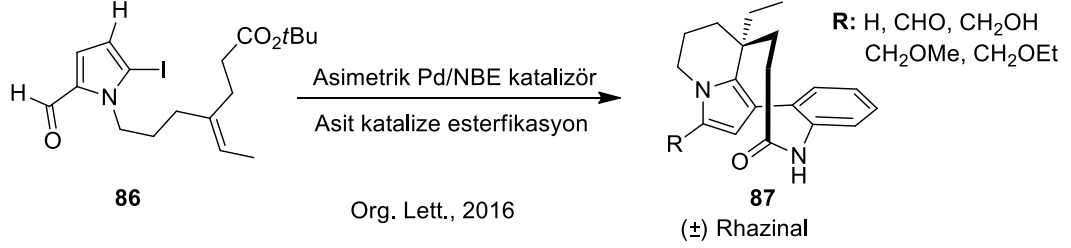
Jiao ve Bach'ın 2013 yılındaki çalışması elektron eksikliği olan pırol (**81**)'un alkilasyonu konusunda farklı yaklaşımlardan birisi olarak dikkatimizi çekmiştir. Bu çalışmada pırolün C-H alkilasyonunu, non-aktif primer alkil halojenürler kullanılarak Pd(II)-katalize, norbornen kullanarak bölge seçici gerçekleştirmişlerdir (Jiao ve Bach, 2013). Elektron eksikliği bulunan pırol yapısının alkilasyonu Şekil 2.3.7' de gösterilmiştir.



Jiao ve Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013

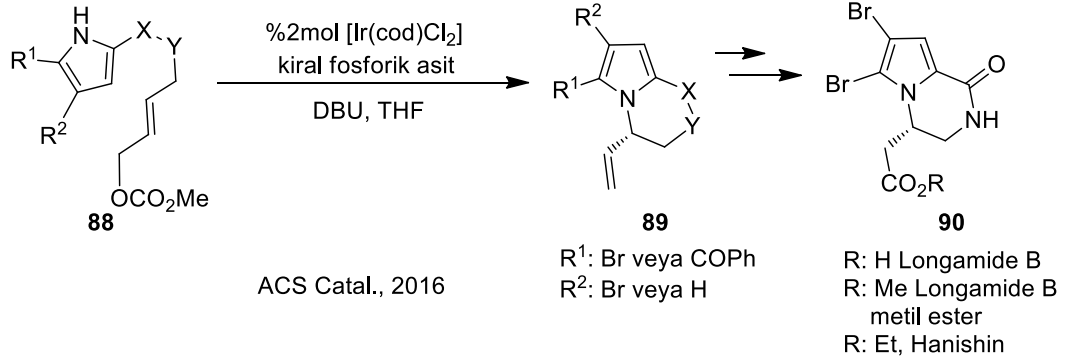
Şekil 2.3.7. Elektron eksikliği bulunan pırol yapısının alkilasyonu

Katalitik asimetrik palladyum norbornen katalizörü ile aril ve alkil süstitüe pirol yapısında (\pm) Rhazinal ve türevlerinin sentezi (Şekil 2.3.8) gerçekleştirilmiştir (Zhao ve ark., 2016).



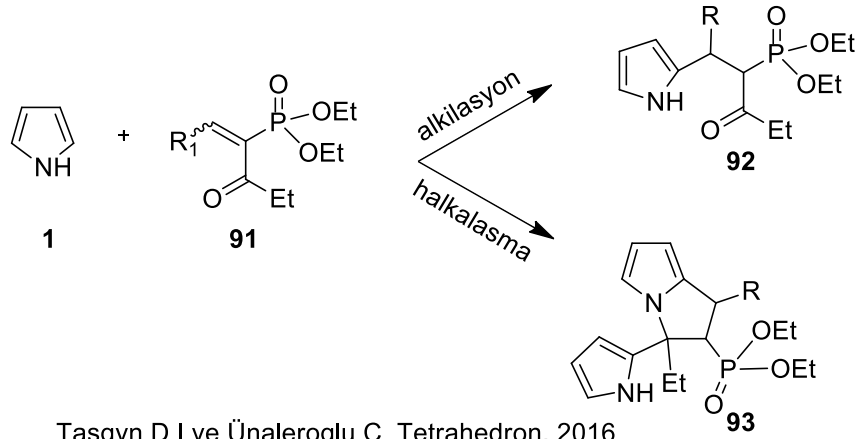
Şekil 2.3.8. (\pm) Rhazinal sentezi

Pirollerin iridyum katalize alillik aminasyon reaksiyonu ile alkil süstitüe pirol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen alkil süstitüe pirollerin reaksiyonları ile pirol halkasına bitişik piperazin ve piperazinon halkaları ile doğal ürün yapıları sentezi gerçekleştirilmiştir (Zhuo ve ark., 2016). Piperazin ve piperazinon yapısında alkil süstitüe pirol sentezi Şekil 2.3.9' da gösterilmiştir.



Şekil 2.3.9. Piperazin ve piperazinon yapısında alkil süstitüe pirol sentezi

Ünaleroğlu ve Taşgın, 2016 yılında ve α -fosforil- α,β -doymamış bileşikleri ile pirolün reaksiyonunda, alkil pirol türevleri grubu içeren ve halkalaşmış alkil pirol yapısında bileşiklerin sentezini başarı ile gerçekleştirmişlerdir (Taşgın ve Unaleroğlu, 2016). Fosfor grubu içeren süstitüe pirol sentezi Şekil 2.3.10' da gösterilmiştir.

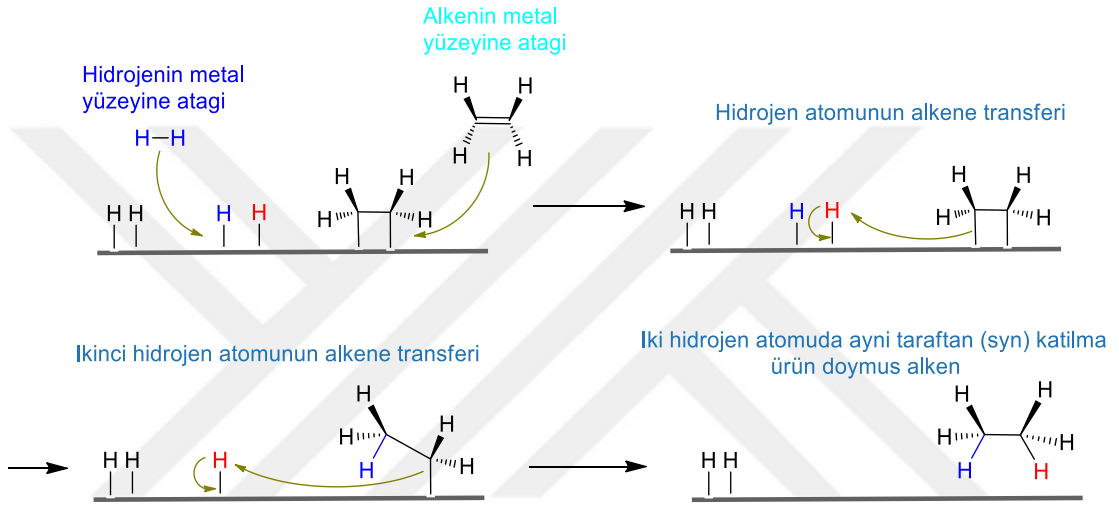


Şekil 2.3.10. Fosfor grubu içeren süstitüe pirol sentezi

2.4 Hidrojen Transferi

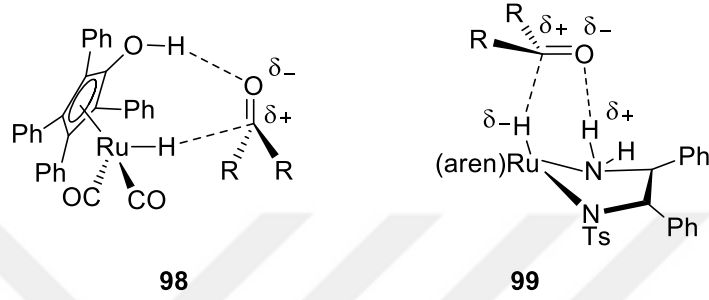
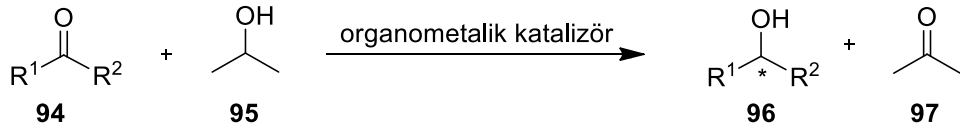
Hidrojen periyodik tablodaki en küçük atom, (H₂) molekülü de bilinen en küçük moleküldür. Hidrojen (H₂) molekülü bir proton verdiğiğinde hidrüre dönüşür. Hidrojen büyük oranda katalitik reaksiyonlarda indirgenmede kullanılır. Atık kütlelerinin ürün kütlelerine bölünmesi ile bulunan E-faktör (çevre faktörü), H₂ için reaksiyon tamamlandığında atık oluşturmadığı için çok düşüktür (Sheldon, 2007). Hidrojen patlayıcı, elde edilmesi pahalı ekipman isteyen bir moleküldür. Hidrojen gazının yüksek reaktivitesinden dolayı reaksiyona girdiği moleküllerdeki fonksiyonel gruplara karşı kimyasal seçicilikleri yoktur (Gladiali ve Alberico, 2004). İndirgenme reaksiyonlarında en yaygın reaktifler metal-hidrür bileşikleridir, en önemli dezavantajı stokiometrik miktarda metal-hidrüre gereksinim duymasındır. Metal-hidrür bileşikleridir reaksiyon sonunda asidik veya bazik ekstraksiyon işlemine gerek duyması ve yüksek miktarda atık oluşturduğu için yüksek E-faktöre sahiptir. Metal hidrürlerin stokiometrik kullanımı ve tehlikesinden dolayı alternatif prosedür arayışları araştırmacıların ilgisini son yıllarda çekmektedir.

Katalitik hidrojen transfer mekanizmasında metal yüzeyine hidrojenin ve alkenin atağı sonucu hidrojen atomları ve alken yüzeye tutunur. Aynı anda gerçekleşen bu tutunma sonucu metal yüzeyindeki hidrojenlerden bir tanesi C-H bağı oluşturmak üzere alkene transfer olur, daha sonra ikinci hidrojen atomunun transferi ile alken doymuş hidrokarbon yapısı şeklinde metal yüzeyinden ayrılmaktadır. Katalitik hidrojenasyon mekanizması Şekil 2.4.1’ de gösterilmiştir.



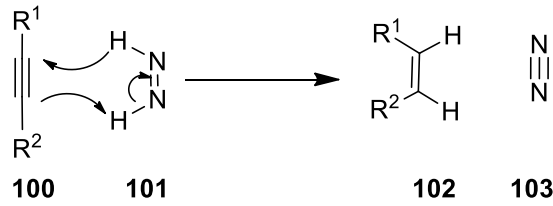
Şekil 2.4.1. Katalitik hidrojenasyon mekanizması

Sentetik organik kimyada, diimin ve fosfin ligandları ile birlikte kullanılan hidrojen transferini gerçekleştiren rutenyum, iridyum ve rodyum kompleksleri ile çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu komplekslerini öncülerinden olan (cymene) rutenyum diklor dimerinin geçiş kompleksi üzerinden ketonları alkollere, iminleri aminlere indirgen mekanizma detaylı bir şekilde çalışılmıştır. Bu tip reaksiyonların ilk çalışmalarında hidrojen kaynağı olarak izopropanol kullanılmıştır. Prokirial başlangıç maddeleri kullanıldığında hidrojenasyon enantiyo selektif olarak gerçekleşir (Şekil 2.4.2). Bu konudaki çalışmalarından dolayı 2001 yılında Prof. Dr. Ryoji Noyori Nobel kimya ödülünü almıştır.



Şekil 2.4.2. Organometalik enatiyoselektif hidrojenasyon geçiş kompleksi

Katalitik hidrojen transfer yönteminin bulunuşundan sonra doymamış bileşiklerin hidrojenasyonu için pek çok method geliştirilmiştir. Bu methodların pek çoğu methodoloji olarak ilginçtir. Bunların arasından en ünlülerinden birisi alkinlerin cis-diiminle alkene indirgenmesidir (Şekil 2.4.3).



Şekil 2.4.3. Alkinlerin cis-iminlerle indirgenmesi

2.5. Borç Al-Ver Hidrojen Transfer Metodu

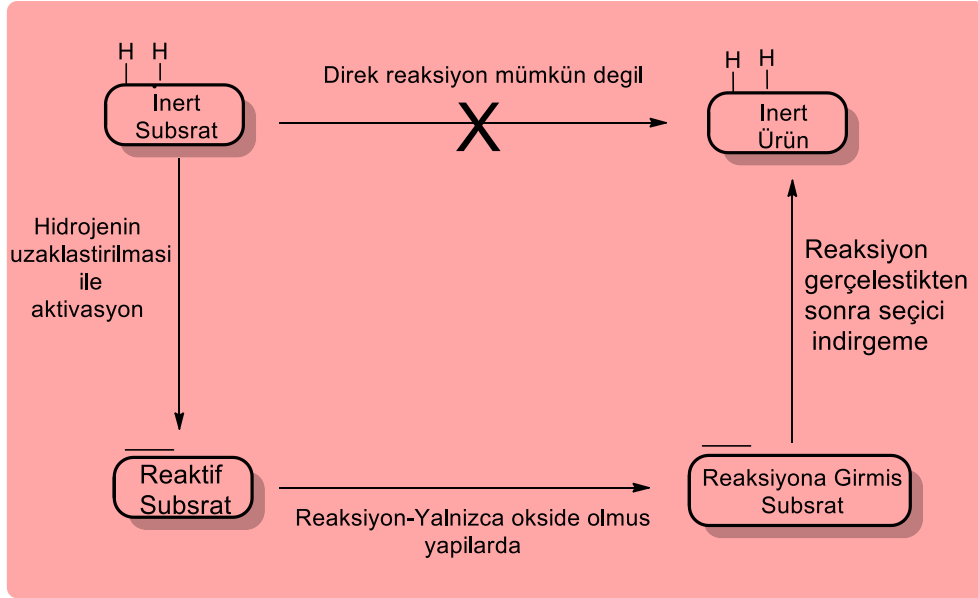
Otomatik hidrojen transfer prosesi, borç al ver (BAV) hidrojen metodu “**Borrowing Hydrogen Methodology**” olarak adlandırılır. BAV metodunda hidrojen veren bileşik reaksiyon sonunda atık değildir. Metal katalizör ile dehidrojenasyondan sonra oluşan doymamış bileşik, aminler, Witting reaktifleri ve indolle yeni bir doymamış bileşik oluşturmak üzere reaksiyona girer. Oluşan bu yeni doymamış bileşik, dehidrojenasyonla oluşan metal hidrür kompleksinin hidrojenleme reaksiyonu ile doymuş sisteme dönüşür ve katalitik miktarda metal katalizörle reaksiyon çıkış maddesi tükenene kadar katalizör katalitik döngüde devam eder (Hollmann, 2008). BAV hidrojen metodu hidrojenin ekstra ilavesine gerek olmaması, çok düşük E-faktör içermesi, ekonomik oluşu ve çevreci olmasından dolayı son derece önemlidir.

2.5.1. Borç Al-Ver Hidrojen Transfer Metodunun Avantajları

- . Katalitik döngü sonunda net bir oksidasyon redüksiyon olmaz.
- . Yüksek verim vardır.
- . Yeşil kimya ve çok az yan ürün ve atık vardır (Genellikle su ve amonyaktır).
- . Genellikle gerek duyulmayan oksidasyon basamakları gerçekleşmez.
- . Retrosentetik analizlerde alternatiftir.

2.5.2. Borç Al-Ver Hidrojen Transfer Metodunun Dezavantajları

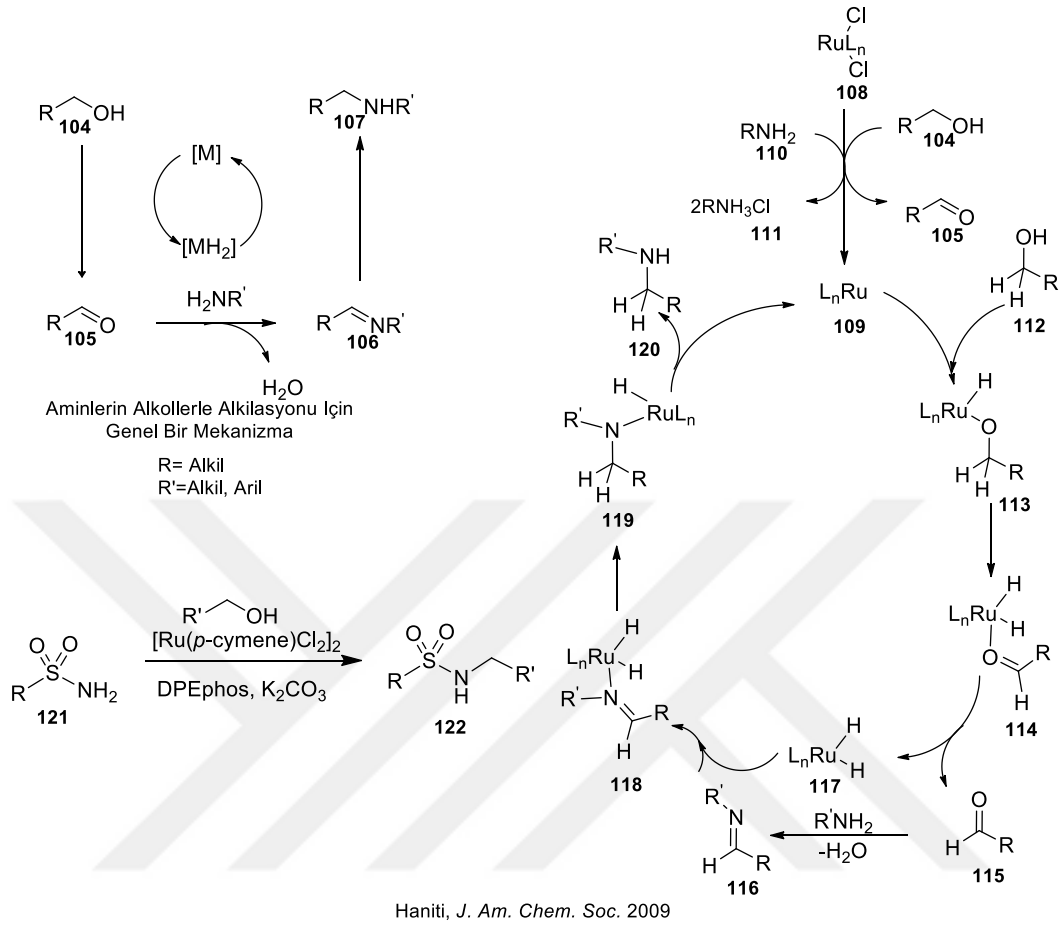
- . Genellikle yüksek sıcaklıkta gerçekleşir.
- . Katalizör reaktantlarla etkileşmez (İki basamaklı reaksiyonlar hariç).
- . Aktivasyonda seçicilik olmayabilir.



Şekil 2.5.1. BAV methodunun genel gösterimi

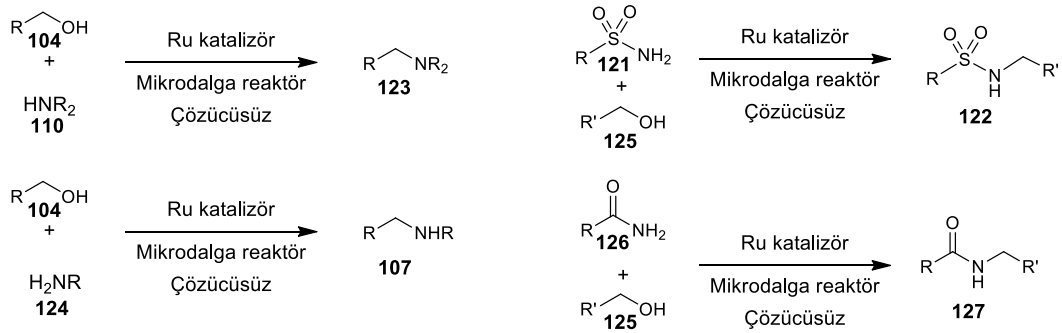
BAV hidrojen metodu, hidrojen oto-transferi, dehidrojenatif aktivasyon ve katalitik elektronik aktivasyonu olarak da bilinir.

Aminlerin ve sülfonamidlerin alkilasyonunu $[Ru(p\text{-ceymen})Cl_2]$ katalizörlüğünde alkollerle BAV hidrojen metodu ile gerçekleştirmişlerdir (Haniti ve ark., 2009). Rutenyum katalize aminlerin ve sülfonamidlerin alkollerle alkilasyonu için genel ve detaylı mekanizması Şekil 2.5.2' de gösterilmiştir.



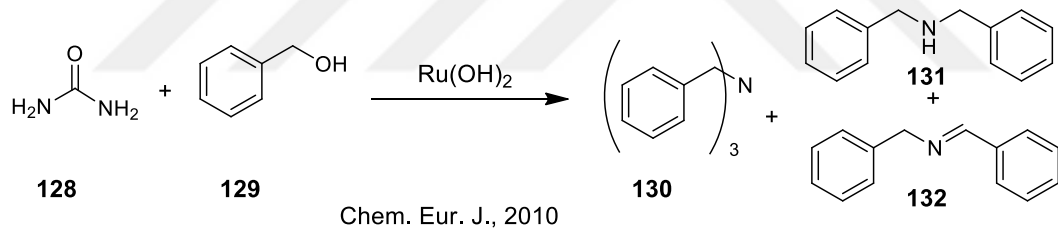
Şekil 2.5.2. Rutenyum katalize aminlerin ve sülfonamidlerin alkollerle alkilasyonu için genel ve detaylı mekanizma

Sekonder aminler, tersiyer aminler, sülfon amidler ve amidlerin, alkollerle alkilasyonunu rutenyum katalizörlüğünde mikrodalga reaktörde çözücüsüz olarak çok geniş kapsamlı bir çalışma ile gerçekleştirilmiştir (Watson ve ark., 2011). Sülfon amid, amidlerin, sekonder ve tersiyer aminlerin alkilasyonu Şekil 2.5.3' te gösterilmiştir.



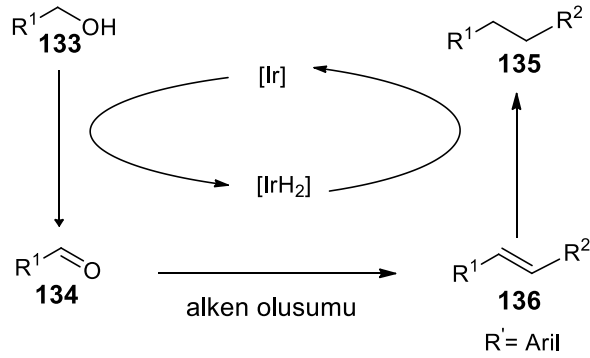
Şekil 2.5.3. Sülfon amid, amidlerin, sekonder ve tersiyer aminlerin alkilasyonu

Mizuno ve arkadaşları 2010 yılında ürenin rutenyum hidroksit katalizörü eşliğinde argon atmosferindeki reaksiyonlarında tersiyer alkil amin, dialkil amin ve imin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.5.4). Bu çalışmada rutenyum hidroksit ve titanyum dioksit karışımı argon atmosferinde kullanıldığında yüksek verimle tersiyer aminlerin sentezi için etkili bir yöntemdir (Noritaka ve ark., 2010).



Şekil 2.5.4. Ürenin alkollerle alkilasyonu

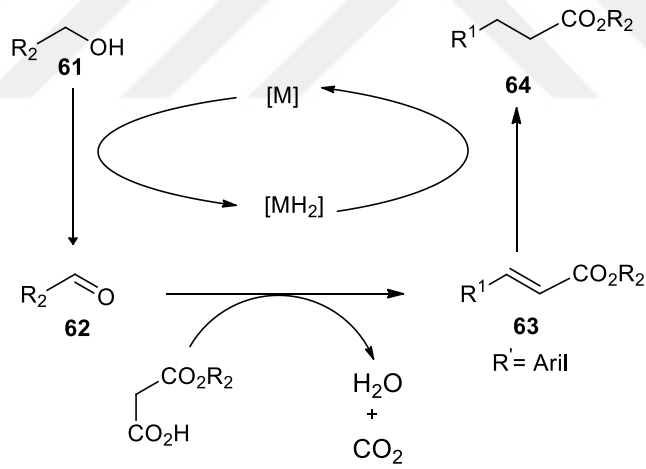
Jonathan M. J. Williams araştırma grubu alkollerden hidrojen bağlarının uzaklaştırılması ile oluşan ara ürün aldehiti substrat olarak kullanarak, aldol ve nitroaldol, Horner-Wadsworth—Emmons reaksiyonu ile C-C bağı gerçekleştirmiştir (Black ve ark., 2006). Alkollerden C-C bağı oluşumu Şekil 2.5.5' te gösterilmiştir.



Jonathan M. J. Williams, Org. Biomol. Chem. 2006

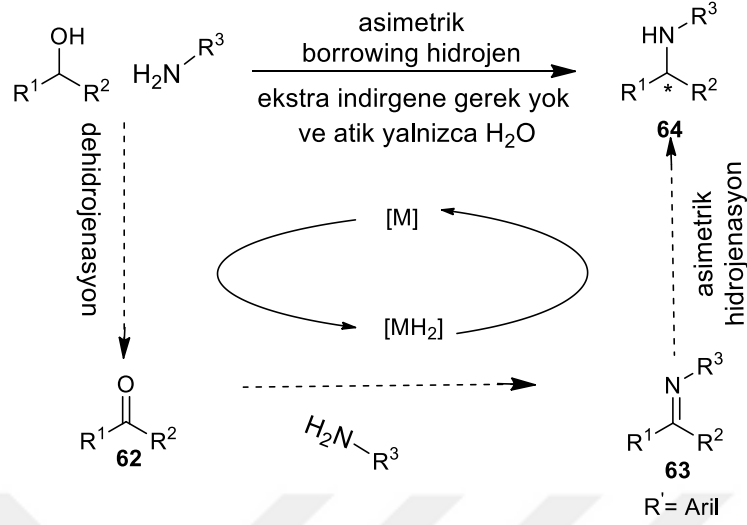
Şekil 2.5.5. Alkollerden C-C bağ oluşumu

Alkollerle, yarı malonat esterlerin alkilasyonu ve dekarboksilasyonu borrowing methodoloji ticari $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ katalizörü ile gerçekleştirilmiştir (Simon ve Jonathan, 2008). Alkollerin yarı malonat esterlerle alkilasyonu Şekil 2.5.6' da gösterilmiştir.



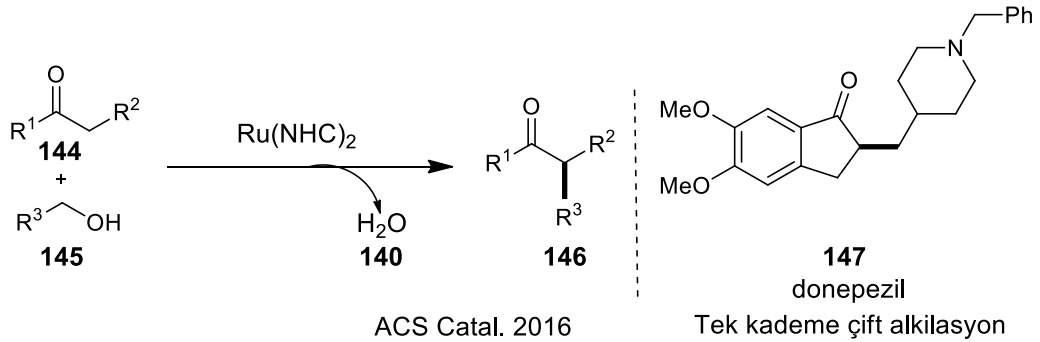
Şekil 2.5.6. Alkollerin yarı malonat esterlerle alkilasyonu

Kiral ligandlar ile geçiş metalleri asimetric hidrojenasyon reaksiyonlarında birlikte kullanılarak imin ara ürünlerinin asimetric olarak indirgenmesi gerçekleştirilmiştir (Zhao ve ark. 2014). Aminlerin sekonder aminlerle asimetric alkilasyonu Şekil 2.5.7' de gösterilmiştir.



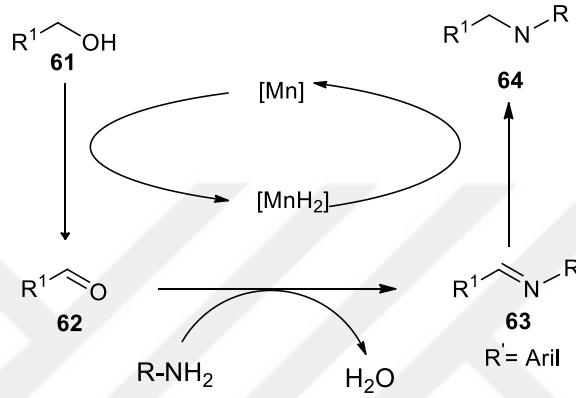
Şekil 2.5.7. Aminlerin sekonder aminlerle asimetric alkilasyonu

α -Metilen ketonların rutenyum (II)-NHC katalize borrowing hidrojenesyon yöntemi ile alkilasyonu geniş spektrumda çalışılmıştır (Şekil 2.5.8). Uygun primer alkol kullanarak primer alkollerin seçici olarak oksidasyonu ve borrowing hidrogen reaksiyonu ile donepezil doğal ürününün tek kademedeki sentezi gerçekleştirilmiştir (Glorius ve ark., 2016).



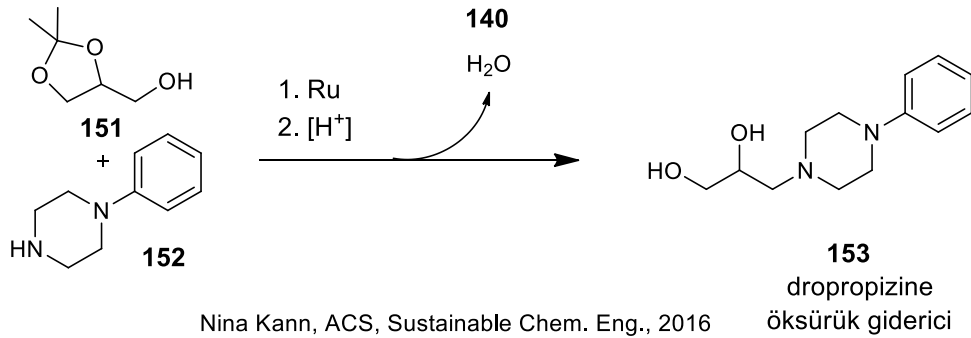
Şekil 2.5.8. Alfa metilen ketonların alkilasyonu

Rutenyum, rodyum, iridyum, palladyum pahalı metal ve kompleksleri ile gerçekleştirilen C-N bağ oluşumlarını mangan gibi pahalı olmayan ucuz metal kompleksleri ile gerçekleştirerek bu reaksiyonların maliyetlerini düşürecek çalışmalar gerçekleştirmiştir (Beller ve ark., 2016). Aminlerin alkollerle mangan katalize alkilasyonu Şekil 2.5.9’ da gösterilmiştir.



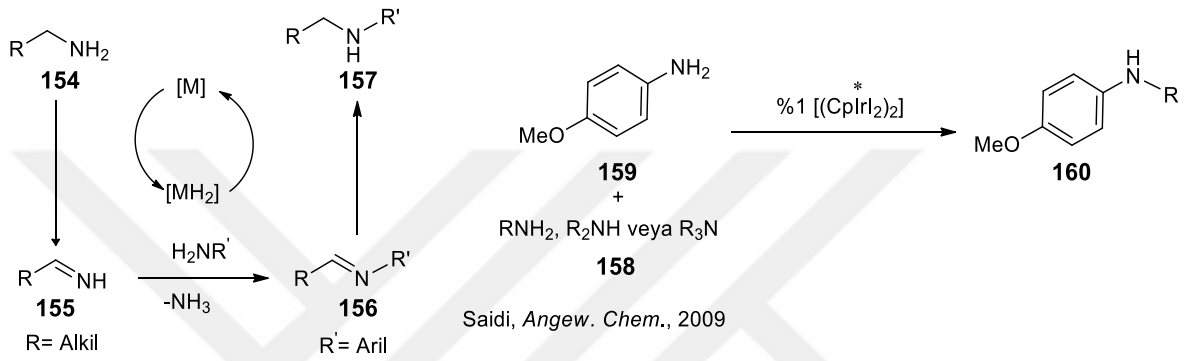
Şekil 2.5.9. Aminlerin alkollerle mangan katalize alkilasyonu

Yenilenebilir nontoksik polioliol yapısındaki gliserolün, 1,2-hidroksi kısmı korunmuş olan solketal yapısının rutenyum katalize borrowing hidrojen yöntemi ile aminasyonu, C-N bağ dönüşümü gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5.10). Öksürük giderici dropropizine molekülünde bu yöntemle sentezi gerçekleştirilmiştir (Kaan ve ark., 2016).



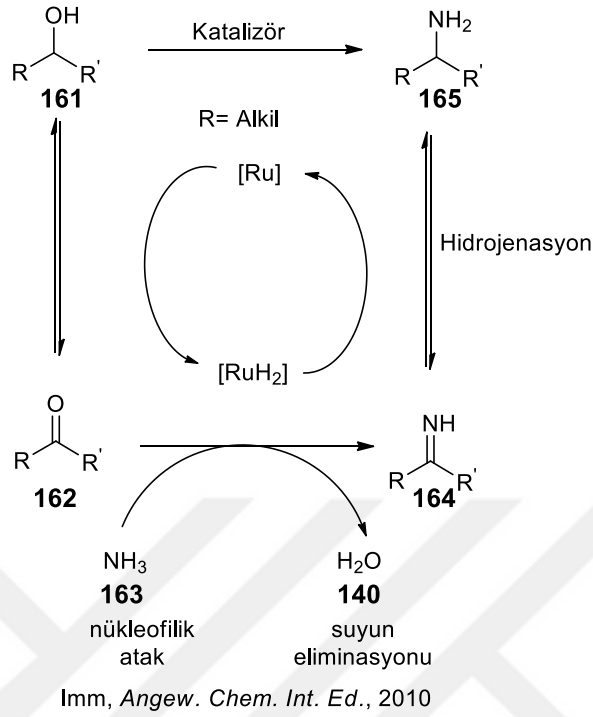
Şekil 2.5.10. Gliserol türevlerinin aminasyonu

İki amin grubu kullanarak seçici olarak kenetlenme reaksiyonunu gerçekleştirilmiştir. Alifatik aminlerin, anilin yapısındaki aminlerle, $[\{Cp^*IrI_2\}_2]$ katalizörlüğünde, anilin molekülündeki azot atomunun alkilasyonu bölge seçici olarak gerçekleştirilmiştir (Saidi ve ark., 2009). Aminlerin aminlerle alkilasyonu Şekil 2.5.11’ de gösterilmiştir.



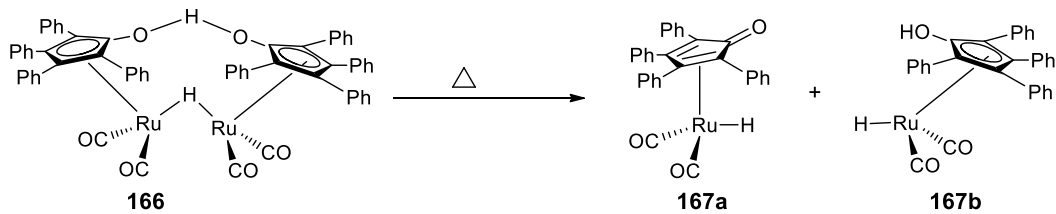
Şekil 2.5.11. Aminlerin Aminlerle Alkilasyonu

Sekonder alkoller ve benzilik alkollerden amonyak atmosferinde ilave hidrojen kaynağına gerek duymadan primer ve sekonder aminlerin sentezi $[Ru_3(CO)_{12}]$ katalizör eşliğinde tek ve çift dişli aril fosfin ligandlar kullanarak gerçekleştirilmiştir (Imm ve ark., 2010). Alkollerden aminlerin sentezi için önerilen genel bir mekanizması Şekil 2.5.12’ de gösterilmiştir.

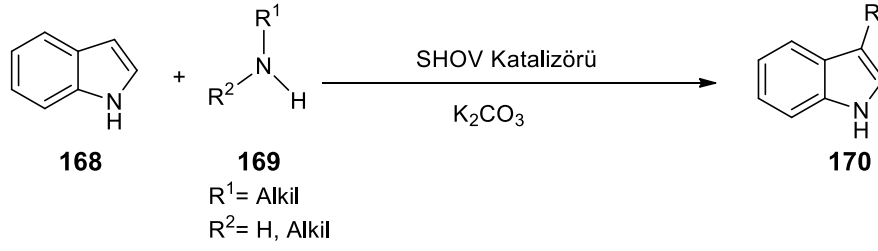


Şekil 2.5.12. Alkollerden Aminlerin Sentezi İçin Önerilen Genel Bir Mekanizma

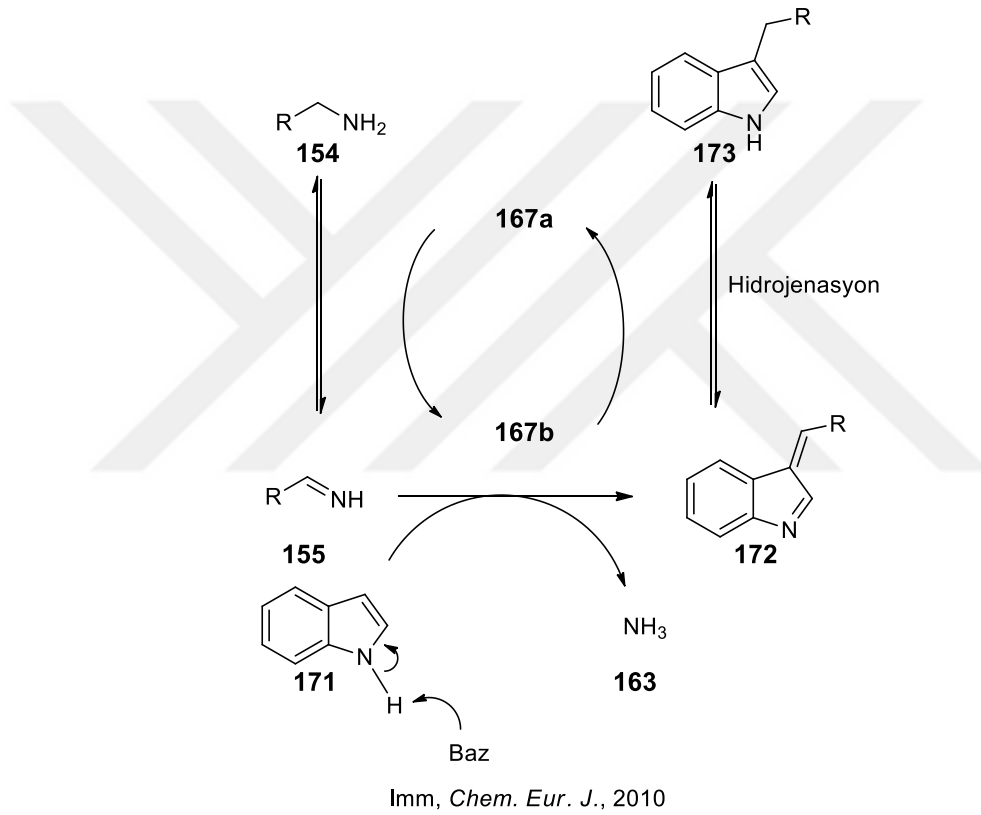
Geçiş metalleri katalizörlüğünde indolün C-3 alkilasyonu ilk kez gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5.13). 1-Hidroksitetrafenilsiklopentadienil-(tetrafenil-2,4-siklopentadien-1)- μ -hidrotetra karbonildiruthenyum(II) (SHOV) katalizörü eşliğinden K₂CO₃ gibi bir baz kullanarak (Şekil 2.5.14) yüksek verim ve bölge seçici olarak indollerin alkilasyonunu başarmışlardır (Imm ve ark., 2010). İndolün aminlerle SHOV katalizörlüğünde alkilasyonu için genel mekanizması Şekil 2.5.15 'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5.13. SHOV Katalizörünün Termal Reaksiyonu

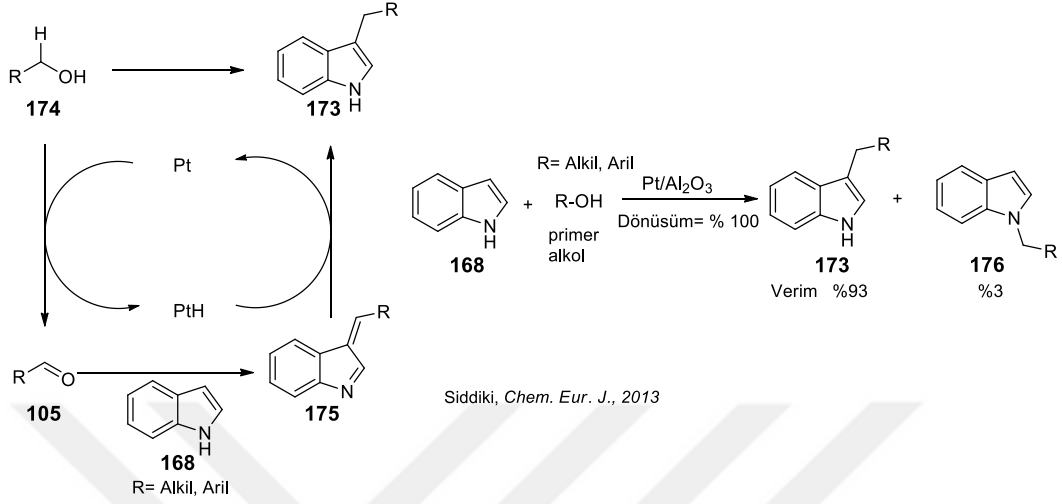


Şekil 2.5.14. İndolün Aminlerle SHOV Katalizörlüğündeki Alkilasyonu



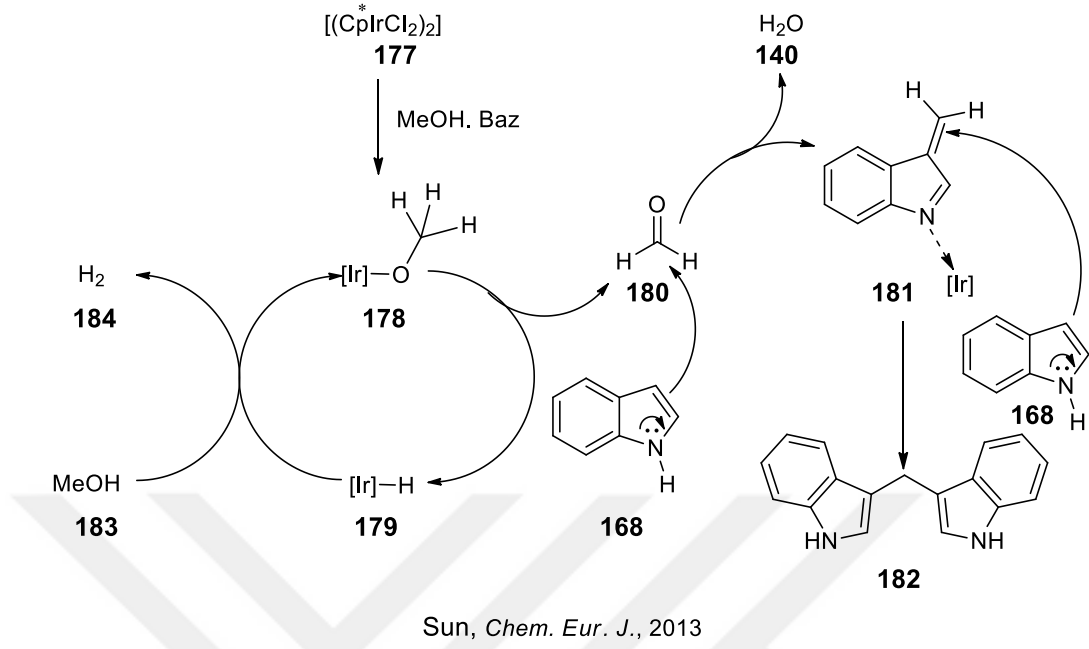
Şekil 2.5.15. İndolün Aminlerle SHOV Katalizörlüğünde Alkilasyonu İçin Genel Mekanizma

İndolün C-3 alkilasyonu primer alkoller kullanılarak, alüminyumla destekli Pt nano parçacık kullanarak yüksek verimle gerçekleştirilmiştir (Siddiki ve ark., 2013). İndolün alkollerle Pt katalizörlüğünde alkilasyonu için genel mekanizması Şekil 2.5.16’ da gösterilmiştir.



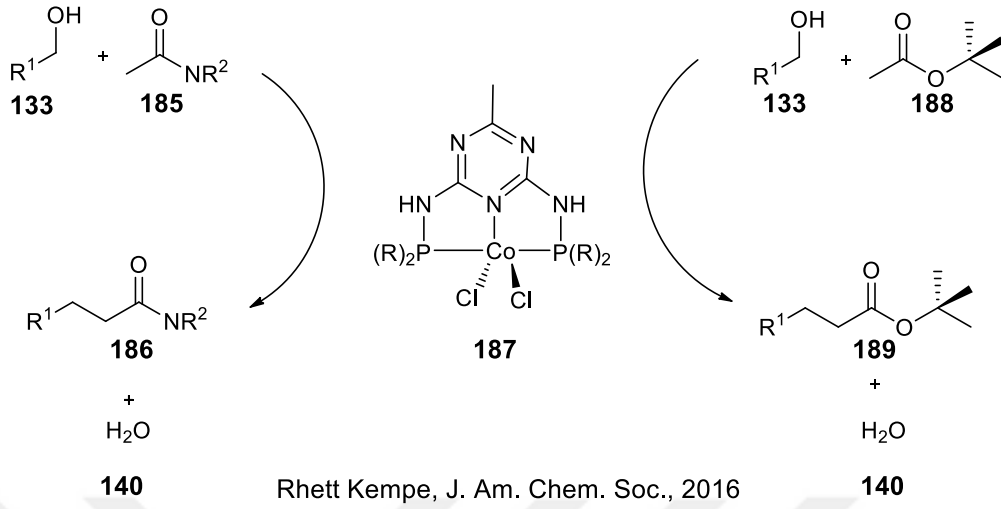
Şekil 2.5.16. İndolün Alkollerle Pt Katalizörlüğünde Alkilyasyonu İçin Genel Mekanizma

İndolün, metanolle ticari iridyum kompleksi ve K_2CO_3 bazı kullanarak kenetlenme ile bisindol metanların sentezine (Şekil 2.5.17) yeni bir yaklaşım getirilmiştir (Sun ve ark., 2013).



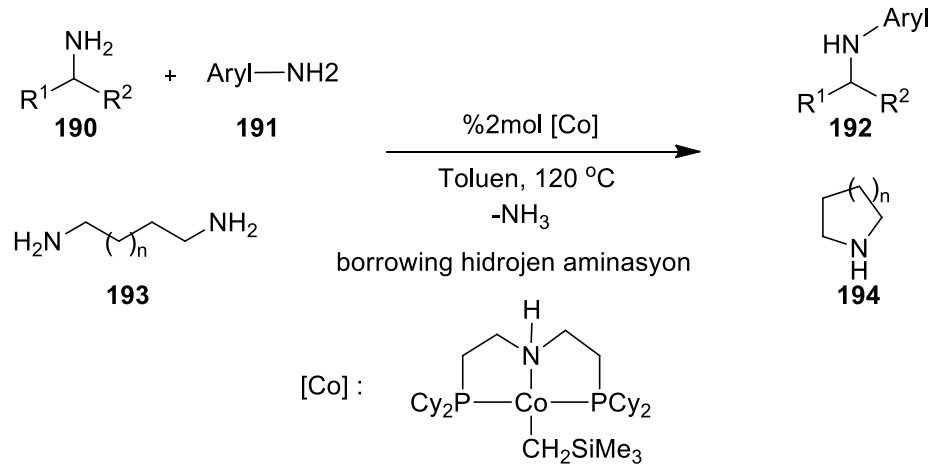
Şekil 2.5.17. İndolün Alkollerle Reaksiyonu ile Bis-İndolmetan Sentezi

Ticari ve ucuz bir şekilde tedarik edilebilir başlangıç maddelerinden çıkarak kobalt pincer kompleksini sentezleyerek, alkollerin borrowing hidrojen metodolojisi ile yükseltgenerek ester ve amidlerle reaksiyonu sonucu ester ve amidlerin alkilasyon reaksiyonunu gerçekleştirilmiştir (Kempe ve Deibl, 2016). Kobalt katalize ester ve amidlerin alkollerle alkilasyonu Şekil 2.5.18’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.5.18. Kobalt katalize ester ve amidlerin alkollerle alkilasyonu

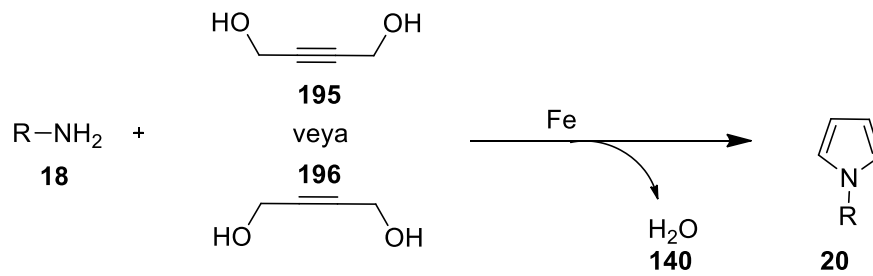
Sentetik organik kimyanın ve kimya endüstrisinin günümüzde en büyük hedeflerinden birisi pahalı metallerle gerçekleşen dönüşümlerin daha ucuz, daha az toksik ve dünyada daha bol bulunan ucuz metal ve metal kompleksleri ile bu dönüşümleri gerçekleştirebilmektir. C-N bağ dönüşümleri sınırlı sayıda iridyum ve rutenyum kompleksleri olması araştırmacıların daha ucuz metallerle bu dönüşümleri gerçekleştirme ilgisini arttırmaktadır. Bu çalışmada kobalt kompleksi ile sekonder aminlerle arilaminler ve diaminlerin molekül içi kaplingi borrowing hidrojen metodolojisiyle gerçekleştirilmiştir (Zhang ve ark., 2016). Sekonder amin ve diaminlerin kobalt katalize alkilasyonu Şekil 2.5.19’ da gösterilmiştir.



Guoqi Zhang, ACS, Catal., 2016

Şekil 2.5.19. Sekonder amin ve diaminlerin kobalt katalize alkilasyonu

2-Bütün-1,4-diol ve 2-büten-1,4-diol kullanılarak demir kompleksi ile borrowing hidrojen metodolojisi ile primera aminlerle reaksiyonu sonucu *N*-alkil pirol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Barta ve Yan, 2016). 1,4-Diollerle aminlerin alkilasyonu ile *N*-alkil pirolerin sentezi Şekil 2.5.20’ de gösterilmiştir.



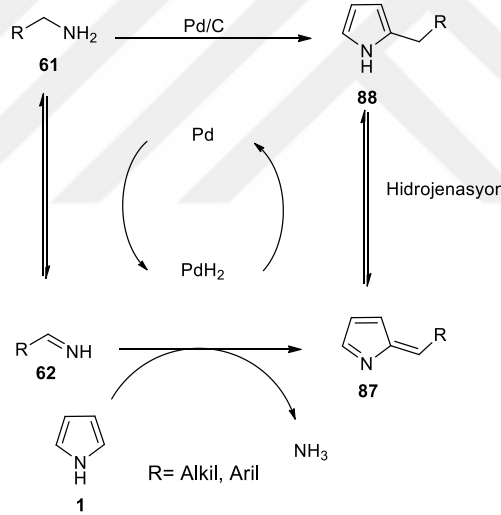
Katalin Barta, ChemSusChem, 2016

Şekil 2.5.20. 1,4-Diollerle aminlerin alkilasyonu ile *N*-alkil pirolerin sentezi

3. MATERYAL VE METOT

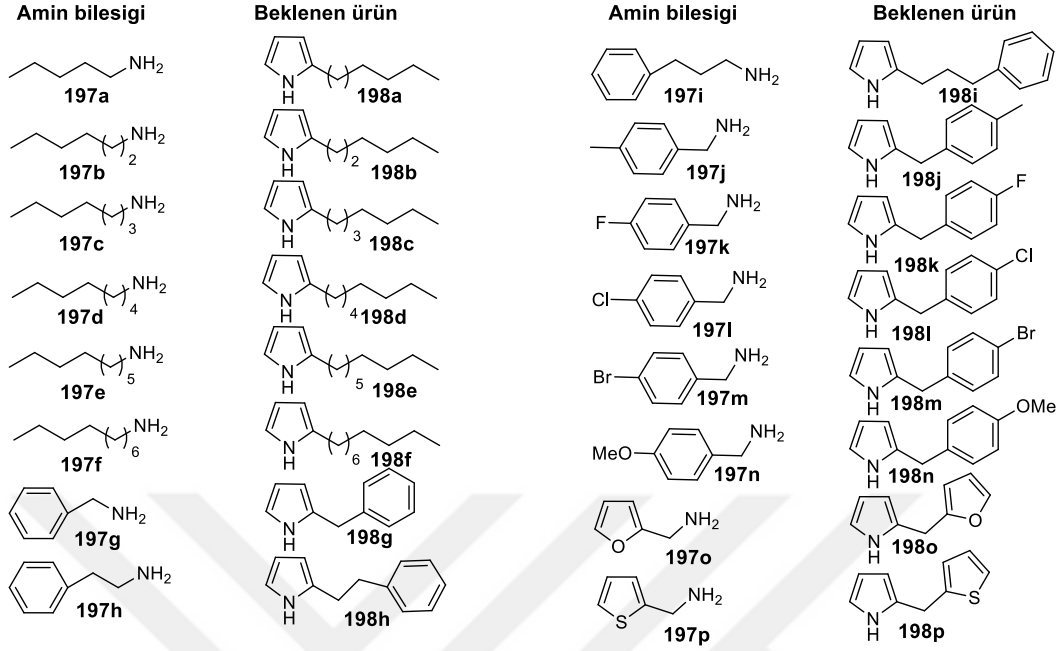
3.1. Pirolün C2 Alkilasyon Çalışmaları

Pirolün 2 pozisyonundan mono alkilasyonu için düşünülen reaksiyon şeması, şekil 3.1.1.'de verilmiştir. Katalizör olarak Pd/C karbon kullanılmıştır. Reaksiyonlar ilk çalışmalarda çözücüsüz denenmiş olup, benzen, toluen, ksilen, THF, dioksan gibi çözücüler kullanılarak da denemeler yapılmış, reaksiyon gerçekleştirilememiştir. Pd/C katalize C2 monoalkilasyon gerçekleştirilemediğinden $[Ru_3(CO)_3]$ / $[Ru(+)-binap-Cl_2]$ / $[Rh(Cp)Cl_2]_2$ / $[Ir(Cp)Cl_2]_2$ / Shvo/ $[Ru(p-cymene)Cl_2]_2$ ve $[CpIrI_2]_2$ katalizörleri kullanılarak monoalkilasyon reaksiyonu gerçekleştirilmeye çalışılmıştır, ancak başarısız olmuştur.



Şekil 3.1.1. Pirolün C2 mono alkilasyon reaksiyon mekanizması

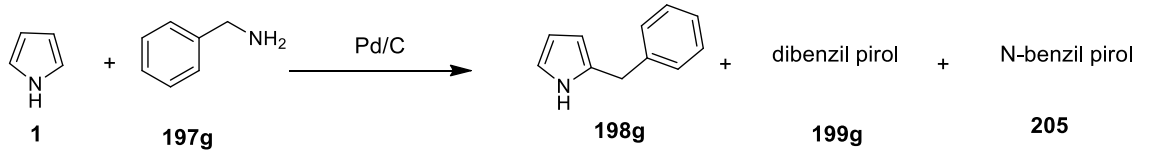
Mono alkilasyon reaksiyonunda başlangıç aminleri ve beklenen ürünler Şekil 3.1.2' de verilmiştir. Gerçekleşen reaksiyonlarda bağlanan gruplar monoalkilasyonda, molekülün reaktivitesini arttırdığından dolayı, monoalkillenmiş ürün direkt dialkilasyona uğramış olduğundan monoalkillenmiş ürünler izole edilememiştir. SiO₂ kolon dolgu maddesinden tekli ürünlerimizin bozunduğu düşünülüp Al₂O₃, bazik Al₂O₃ ve florosil dolgu maddesi kullanılarak kolon yapılmıştır. Tekli ürünler yine de genel olarak elde edilememiştir.



Şekil 3.1.2. Pirolün C2 mono alkilasyonunda beklenen ürünler

Ancak benzil aminde alkil grubuna komşu aromatik halka bulunduğu ve benzilaminin sp^2 hibritleşmesi yaptığından pirol halkasının aşırı aktifleşmesini önleyip C2 mono ve C2-C5 benzilik ürün elde edilmiştir. Reaksiyonların yüksek sıcaklıkta gerçekleştirilmesi de bu izolasyonu güçleştirmiştir.

Ancak pirolün C2 monoalkilasyonunda sadece bir ürün izole edilebilmiştir. Bu bir ürün de benzilaminin pirol ile reaksiyonundan elde edilmiştir.



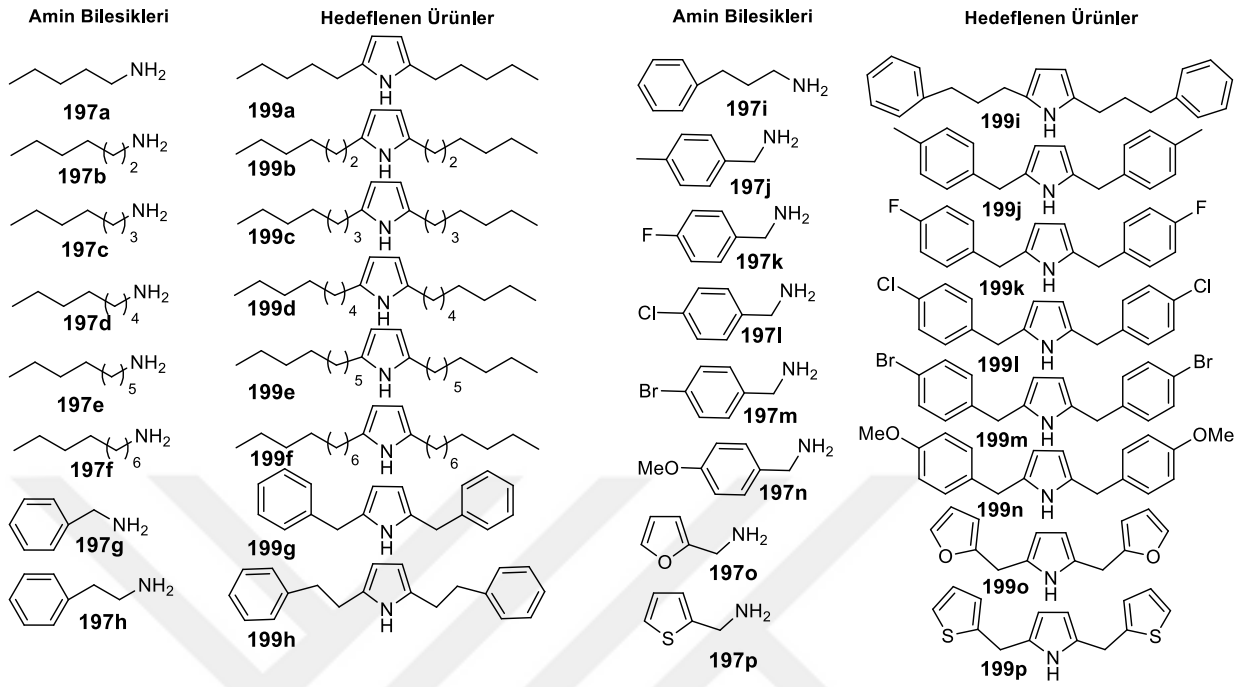
Şekil 3.1.3. 2-Benzil-1H-pirol sentezi

Pirol ve aminlerin reaksiyonlarında ham ürünlerin kolon kromatografisi yapıldığında, C2-C5 dialkil ürünleri ve N-alkil pirol ürünleri gözlenmiştir. C2 pozisyonundan

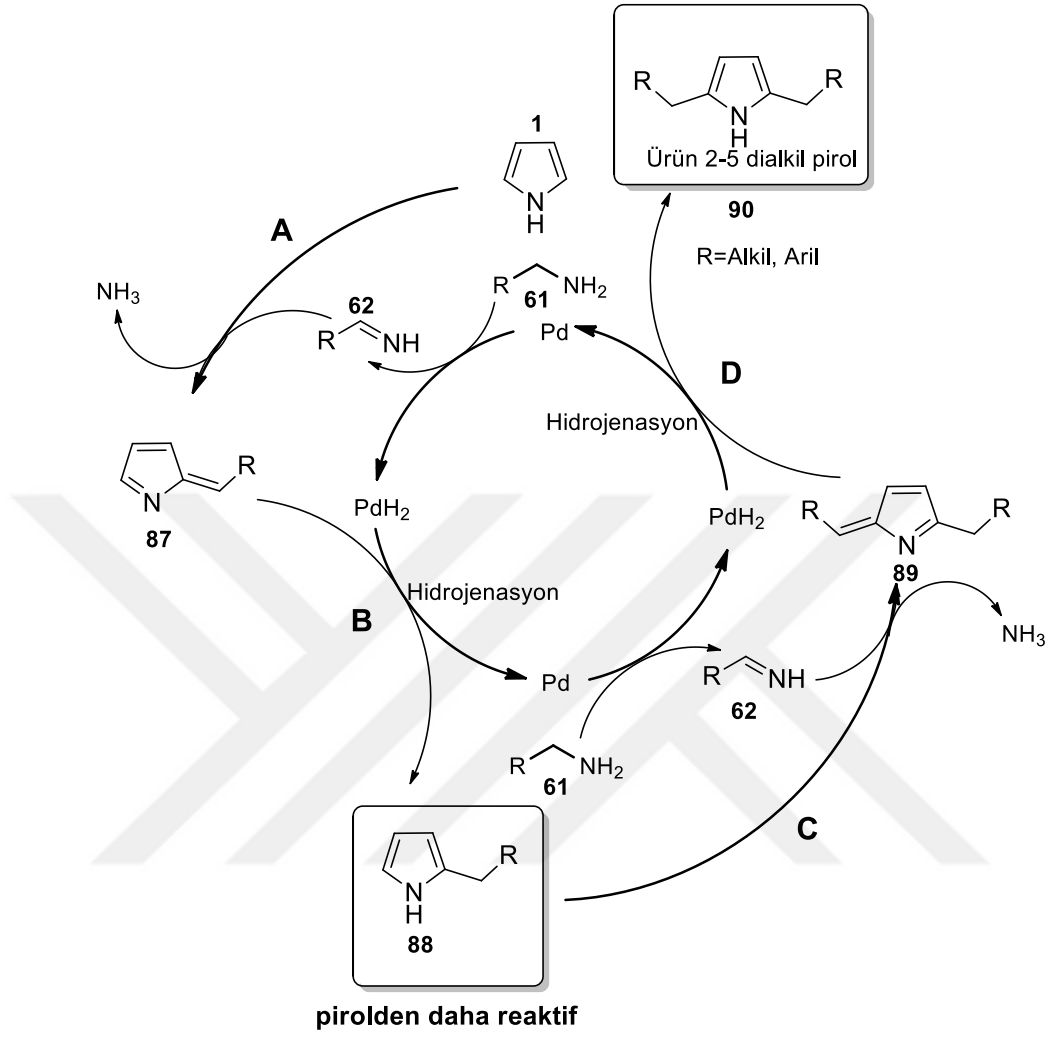
monoalkillenmiş pirol molekülünün izole edilememesinin nedeni (Şekil 3.1.3) deki reaksiyon mekanizmasında görüldüğü gibi **1 nolu** pirol molekülü ile **198g** nolu pirol molekülünün reaktiviteleri karşılaştırıldığında monoalkillenmiş pirol molekülünün tekrar reaksiyona girerek C2-C5 pozisyonlarından dialkilenmiş pirol molekülleri elde edilmiştir. Bu reaksiyonlarda C2-C5 pozisyonlarından alkilenmiş pirol moleküllerinin yanı sıra *N*-alkilenmiş pirol molekülleri de izole edilmiştir.

3.2. Pirolün C2-C5 Alkilasyon Çalışmaları

Pirolün, primer aminlerle C2-C5 dialkilasyonu, Pd/C katalizi ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1.4). Dialkilasyon reaksiyonları, C2 monoalkil pirol oluşuktan sonra reaktivitesi artmış, pirol halkasına genel olarak ikinci alkil grubu bağlanarak C2-C5 alkilasyon gerçekleştirilmiştir. C2-C5 dialkil bağlı pirolerin sentezinde C2 tekli üzerinden yürümekte ve tekli ürünlerimiz reaksiyon esnasında ara ürün formunda oluşmaktadır. C2 ve C2-C5 ürünlerini yakalamak için yaptığımız çalışmalarda *N*-ürünleri gözlenmiştir. Proje önerisinde ön denemelerimizde *N*-pozisyonunda alkil grupları verilmemiştir. *N*-alkil pirol ürünleri, pirol'ün NH grubu korunduğu için kolaylıkla izole edilebilmektedir. Ayrıca dialkil grupları bağlandığında molekül reaktivitesi arttığından, proton NMR'leri temiz gelen bileşiklerimiz karbon NMR alınması için yolladığımızda özellikle sıvı formda olanlar çok kısa zamanda bozdukları gözlenmiştir. 4-klor benzil amin (**197l**), 4-bromo benzil amin (**197m**), furfuril amin (**197o**), 2- tiyofen metilamin (**197p**) bileşikleri ile hiçbir ürün izole edilememiştir. 4-klor benzil amin (**197l**), 4-bromo benzil amin (**197m**) bileşiklerinde kullanılan katalizörlerin molekül üzerindeki klor ve brom atomları ile etkileştiğinden dolayı gerçekleşmediği düşünülmektedir. Furfuril amin (**197o**), 2- tiyofen metilamin (**197p**) bileşikleri ile hiçbir ürünün izole edilmemesinden dolayı, furan ve tiyofen halkalarının pirol molekülü polimerik reaksiyonlar verdiği düşünülmektedir. Pirol'ün C2-C5 alkilasyon mekanizması Şekil 3.1.5' te gösterilmiştir.

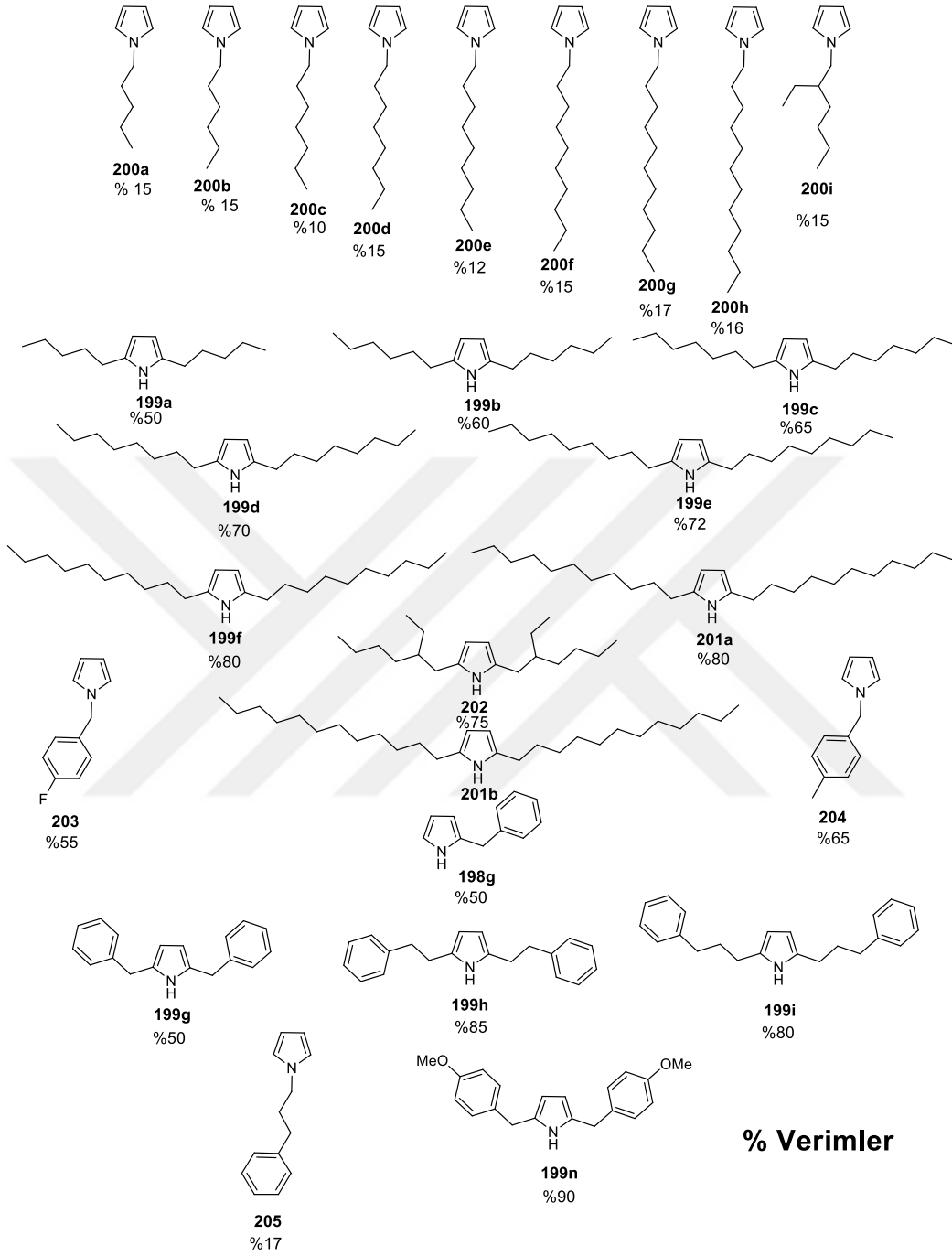


Şekil 3.1.4. Amin bileşikler ve beklenen C2-C5 dialkil pirol bileşikler



Şekil 3.1.5. Piro'l'ün C2-C5 alkilasyon mekanizması

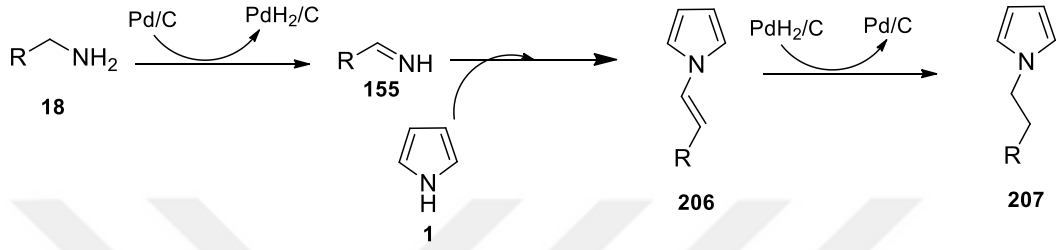
Sentezlenen C2-C5 dialkil pirol ve N-alkil pirol bileşikleri % verimleri Şekil 3.1.6' da gösterilmiştir.



Şekil 3.1.6. Sentezlenen C2-C5 dialkil pirol ve N-alkil pirol bileşikleri

3.3. Pirolün N- Alkilasyon Çalışmaları

Pirolün C2 mono ve C2-C5 dialkilasyonu çalışmaları *N*-alkil pirol bileşiklerinde Pd/C ile katalize reaksiyonda ürün-ham ürün karışımından kolon kromatografisi yapılması ile oluştuğu görülmüştür (Şekil 3.1.7).





Şekil



Şekil 3.1.7. N-alkilasyon için reaksiyon mekanizması

Reaksiyonlar esnasında seçicilik görülmemesinden, N-alkil ve C2-C5 dialkil bileşiklerinin oluşmasından dolayı seçiciliği sağlamak amacı ile N pozisyonundan korunmuş pirol bileşikleri ile reaksiyon gerçekleştirilmeye çalışıldı. Farklı katalizörlerle gözlenen ürünler Çizelge 1’de verilmiştir.

Çizelge 1. Farklı katalizörlerle gözlenen ürünler

Reaktant	Reaktant	Katalizör	Gözlenen Ürünler
		Pd/C	N alkil ve C2-C5 Dialkil
		Pd(OAc) ₂	N alkil ve C2-C5 Dialkil
		Rh(OAc) ₂	Polimerik yapılar
		[Ir(cod)Cl] ₂	N alkil, C2-C5 Dialkil ve izole edilemeyen polialkil polimerik karışım
		[RuCl ₂ (<i>p</i> -cymene)] ₂	N alkil ve C2-C5 Dialkil
		Ru(acac) ₃	N alkil ve C2-C5 Dialkil
		RuCl ₂ (PPh) ₃	N alkil ve C2-C5 Dialkil
		(Cp* <i>RhCl</i>) ₂	N alkil, C2-C5 Dialkil ve izole edilemeyen polialkil polimerik karışım
		Ru ₃ CO ₁₂	Polimerik yapılar
		Show	Polimerik yapılar

Çizelge 2. Pd/C ile farklı mol sayılarında gözlenen ürünler

Reaktant	Reaktant	Pirol Sayısı	Mol	Amin Sayısı	Mol	Gözlenen Ürünler
		1		1.1		N alkil ve C2-C5 Dialkil
		1		2.2		N alkil ve C2-C5 Dialkil
		20		1		Polimerik Ürün
		1.1		1		Polimerik Ürün

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

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 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

4.3.1. Deneysel Kısım

4.3.2. Pirolde N-Alkil Pirol Bileşikleri İçin Genel Prosedür

335 mg (5 mmol) pirol ve 5 mmol amin bileşiği termoliz tüpü içerisinde çözücüsüz olarak karıştırılıp üzerine %5 mol Pd/C ilave edilerek 200 °C'de 48 saat ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulmuş reaksiyon karışımı 20 mL CH₂Cl₂ ile çözülerek süzgeç

kağıdından süzülerek Pd/C ayrılmıştır. Karışım SiO₂ kolonda %5 EtOAc/Hekzan karışımı ile elüe edilerek büyük oranda N-alkil pirol ile C2-C5 dialkil pirol ürünleri alınmıştır.

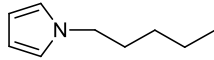
4.3.3. C2 ve C2-5 Alkil Pirol Bileşikleri İçin Genel Prosedür

335 mg (5 mmol) 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 soğutularak reaksiyon karışımına 20 mL CH₂Cl₂ ile çözümlenerek süzgeç kağıdından süzülerek Pd/C ayrılmıştır. Karışım SiO₂ kolonda %5 EtOAc/Hekzan karışımı ile elüe edilerek büyük oranda C2-C5 dialkil pirol ile N-alkil pirol ürünleri alınmıştır.

Pirol molekülüne bağlanan alkil gruplarının proton ve karbon NMR değerleri ve spektrumlarında açık bir şekilde belirtilen bölgelere bağlanmıştır. Sinyal çeşitleri ve kimyasal kayma değerleri detaylı bir şekilde her molekül için ayrı ayrı hesaplanarak verilmiştir.

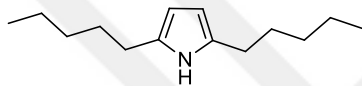
4.4. NMR Değerleri

1-Pentil Pirel (200a)



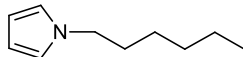
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.71 (m, Ar, 2H), 6.20 (m, =Ar, 2H), 3.91 (t, $J=7.2$, Hz, CH_2 , 2H), 1.84-1.77 (m, CH_2 , 2H), 1.43-1.30 (m, CH_2 , 4H), 0.98-0.93 (m, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 120.7, 108.0, 49.9, 31.6, 29.2, 22.6, 14.3.

2-5 Dipentil Pirel (199a)



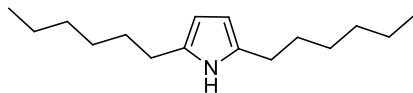
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (bs, NH, 1H), 5.77 (d, $J=5.8$ Hz, Ar, 2H), 2.54 (t, $J=7.7$ Hz, CH_2 , 2H), 1.61-1.56 (m, CH_2 , 2H), 1.30 (bs, CH_2 , 12H), 0.88-0.87 (m, CH_3 , 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 131.53, 104.66, 31.89, 29.67, 28.02, 22.78, 14.33.

1-Hekzil Pirel (200b)



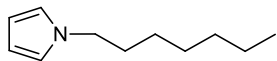
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.65 (bs, =Ar, 2H), 6.14 (bs, Ar, 2H), 3.87 (t, $J=6.9$ Hz, CH_2 , 2H), 1.76 (m, CH_2 , 2H), 1.29-1.26 (m, CH_2 , 6H), 0.88 (m, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 121.44, 107.63, 49.64, 31.57, 31.42, 26.46, 22.55, 14.04.

2-5 Dihekzil Pirel (199b)



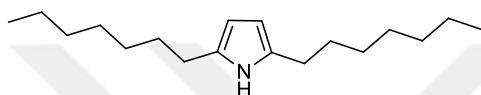
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (bs, NH, 1H), 5.77 (d, $J=5.7$ Hz, Ar, 2H), 2.54 (t, $J=7.7$ Hz, CH_2 , 4H), 1.61-1.56 (m, CH_2 , 4H), 1.30 (bs, CH_2 , 12H), 0.88-0.87 (m, CH_3 , 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.45, 103.75, 32.02, 29.66, 28.58, 26.86, 27.90, 14.38.

1-Heptil Pirol (200c)



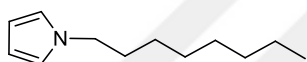
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (t, $J= 2.1$ Hz, Ar, 2H), 6.15 (t, $J= 2.1$ Hz, Ar, 2H), 3.87 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H), 1.87-1.69 (m, CH_2 , 2H), 1.30 (bs, CH_2 , 8H), 0.90-0.89 (bs, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 120.7, 107.9, 49.9, 31.98, 31.88, 29.17, 27.0, 22.9, 14.4.

2,5-Diheptil Pirol (199c)



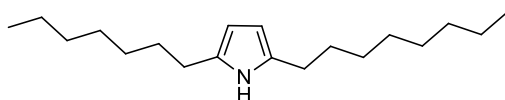
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (bs, Ar, 2H), 2.52-2.46 (m, CH_2 , 4H), 1.66-1.60 (m, CH_2 , 4H), 1.33-1.24 (m, CH_2 , 16H), 0.89-0.87 (m, CH_3 , 6H).

1-Oktil Pirol (200d)



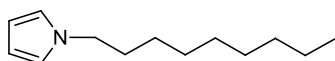
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.69 (m, Ar, 2H), 6.19 8m, Ar, 2H), 3.90 (t, $J= 7.2$ Hz, CH_2 , 2H), 1.81 (m, CH_2 , 2H), 1.34 (bs, CH_2 , 10H), 0.93-0.92 (m, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 120.7, 109.9, 49.9, 32.2, 32.1, 31.9, 29.5, 27.1, 22.9, 14.4.

2,5 Dioktil Pirol (199d)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (bs, NH, 1H), 5.77 (d, $J= 2.5$ Hz, Ar, 2H), 2.53(t, $J= 7.7$ Hz, CH_2 , 4H), 1.61-1.57 (m, CH_2 , 4H), 1.27 (bs, CH_2 , 16H), 0.88-0.86 (m, CH_3 , 6H)

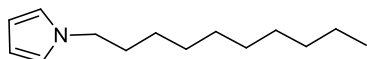
1-Nonil Pirol (200e)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 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_2 , 2H), 1.81-1.70 (m, CH_2 , 2H), 1.29-1.25 (m, CH_2 , 12H),

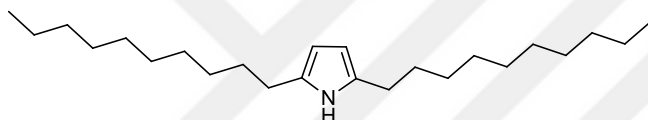
0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, CH₃, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 120.5, 107.6, 49.6, 38.9, 31.6, 29.5, 29.3, 26.8, 26.7, 22.7, 14.2.

1-Dekalil Pirol (200f)



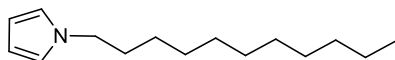
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (t, $J = 2.1$ Hz, Ar, 2H), 6.13 (t, $J = 2.1$ Hz, Ar, 2H), 3.86 (t, $J = 7.2$ Hz, CH₂, 2H), 1.77-1.74 (m, CH₂, 2H), 1.29-1.25 (m, CH₂, 14H), 0.89-0.86 (m, CH₃, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 120.93, 120.70, 49.88, 32.11, 31.83, 29.77, 29.74, 29.54, 29.46, 27.02, 22.92, 14.38.

2,5-Didekalil Pirol (199f)



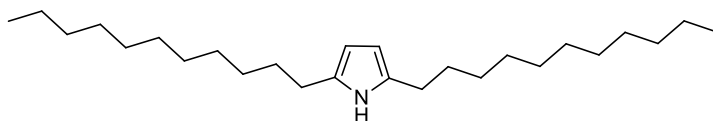
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (bs, NH, 1H), 5.77 (d, $J = 2.7$ Hz, Ar, 2H), 2.54 (t, $J = 7.7$ Hz, CH₂, 4H), 1.63-1.57 (m, CH₂, 4H), 1.35-1.24 (m, CH₂, 28H), 0.89-0.86 (m, CH₃, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 321.50, 104.67, 32.15, 29.96, 29.86, 29.83, 29.71, 29.69, 29.58, 28.06, 22.93, 14.38.

1-Undekalil Pirol (200g)



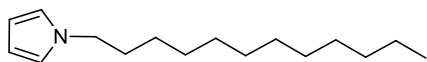
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.88 (t, $J = 2.0$ Hz, Ar, 2H), 6.17 (t, $J = 2.1$ Hz, Ar, 2H), 3.89 (t, $J = 7.2$ Hz, CH₂, 2H), 1.98-1.70 (m, CH₂, 2H), 1.44-1.15 (m, CH₂, 14H), 0.92 (t, $J = 6.88$ Hz, CH₃, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 120.5, 107.8, 49.6, 31.9, 31.60, 29.6, 25.5, 29.3, 29.2, 26.8, 22.7, 14.1.

2-5-Undekalil Pirol (201a)



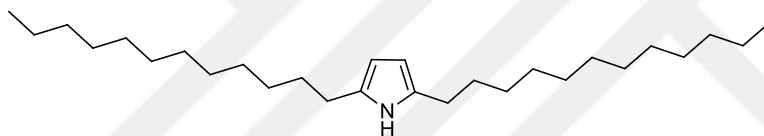
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.56 (bs, NH, 1H), 5.77 (d, *J*= 2.7 Hz, Ar, 2H), 2.54 (t, *J*= 7.6 Hz, CH₂, 4H), 1.61-1.55 (m, CH₂, 4H), 1.26 (bs, CH₂, 32H), 0.88 (t, *J*= 6.9 Hz, CH₃, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ** 131.3, 104.5, 31.9, 29.73, 29.68, 29.65, 29.60, 29.49, 29.46, 29.37, 27.8, 22.7, 14.2.

1-Dedoceil Pirol (200h)



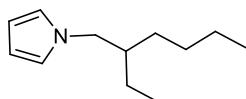
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.65 (t, *J*= 1.9 Hz, Ar, 2H), 6.13 (t, *J*= 1.9 Hz, Ar, 2H), 3.86 (t, *J*= 7.2 Hz, CH₂, 2H), 1.82-1.67 (m, CH₂, 2H), 1.28-1.25 (bs, CH₂, 18H), 0.88 (t, *J*= 6.7 Hz, CH₃, 3H).

2,5-Didodecil Pirol (201b)



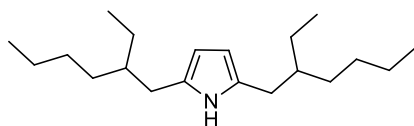
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (bs, NH, 1H), 5.77 (d, *J*= 2.6 Hz, Ar, 2H), 2.54 (t, *J*= 7.7 Hz, CH₂, 4H), 1.59 (bs, CH₂, 4H), 1.25 (bs, CH₂, 36H), 0.89-0.86 (m, CH₃, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 131.5, 104.6, 32.2, 29.98, 29.93, 29.86, 29.80, 29.74, 29.71, 29.66, 29.63, 28.1, 23.0, 14.4.

1-(2-Etilhekzil) Pirol (200i)



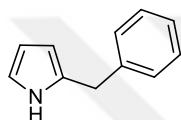
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.64 (bs, Ar, 2H), 6.15 (bs, Ar, 2H), 3.79-3.76 (m, CH₂, 2H), 1.72-1.69 (m, CH, 1H), 1.30-1.26 (m, CH₂, 8H), 0.91-0.88 (m, CH₂, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 129.7, 105.7, 40.1, 32.7, 32.0, 28.9, 25.8, 23.1, 14.2, 10.9.

2,5-Bis(2-etilhekzil) Pirol (202)



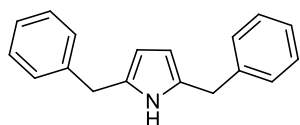
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (bs, NH, 1H), 5.76 (d, J = 2.5 Hz, Ar, 2H), 2.48 (d, J = 6.7 Hz, CH₂, 4H), 1.26 (bs, CH-CH₂, 18H), 0.88-0.84 (m, CH₃, 12H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 121.1, 107.6, 53.2, 41.3, 30.5, 28.6, 23.8, 23.0, 14.1, 10.6.

2-Benzil-1H-pirol (198g)



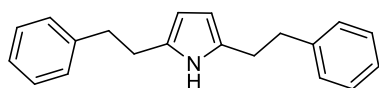
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (bs, NH, 1H), 7.30-7.28 (m, CH, 2H), 7.25-7.20 (m, CH, 3H), 6.66 (d, J = 1.4 Hz, Ar, 1H), 6.15 (d, J = 2.8, Ar, 1H), 5.99 (bs, Ar, 1H), 3.98 (s, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 137.76, 130.91, 128.96, 128.87, 126.69, 117.25, 108.59, 106.71, 34.32.

2,5-Benzil-1H-pirol (199g)



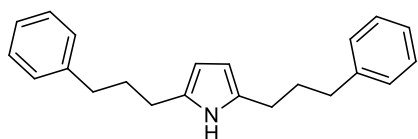
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (bs, NH, 1H), 7.28-7.24 (m, Ar, 4H), 7.22-7.16 (m, Ar, 6H), 5.86 (d, J = 2.5 Hz, Ar, 2H), 3.89 (s, CH₂, 4H).

2,5-Difeniletil Pirol (199h)



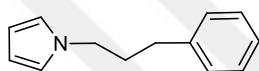
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.27 (m, Ar, 4H), 7.23-7.17 (m, Ar, 6H), 5.83 (d, J = 1.9 Hz, Ar, 2H), 2.85 (d, J = 2.85 Hz, CH₂, 8H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 141.8, 130.6, 128.46, 120.1, 104.9, 36.2, 29.8.

2,5-Di(3-fenilpropil) Pirol (199i)



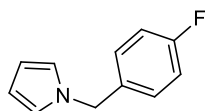
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (bs, NH, 1H), 7.37 (bs, Ar, 4H), 7.28 (bs, Ar, 6H), 5.90 (bs, Ar, 2H), 2.75 (bs, CH₂, 2H), 2.64 (bs, CH₂, 4H), 2.02 (bs, CH₂, 4H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 142.1, 130.7, 128.5, 128.3, 125.8, 104.9, 35.4, 31.2, 27.2.

1-(3-Fenilpropil) Pirol (205)



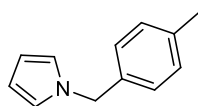
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23-7.16 (m, Ar, 2H), 7.13-7.09 (m, Ar, 3H), 6.60 (t, J = 2.1 Hz, Ar, 2H), 6.09 (t, J = 2.1 Hz, Ar, 2H), 3.82 (t, J = 7.0 Hz, CH₂, 2H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, =CH, 2H), 2.09-1.99 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 141.3, 128.70, 128.66, 126.3, 120.7, 108.2, 49.0, 33.1, 32.9.

1-(4-Florobenzil) Pirol (203)



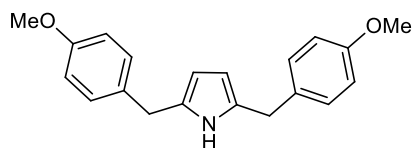
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.13-7.05 (m, Ar, 2H), 7.00 (t, Ar, J = 8.7 Hz, Ar, 2H), 6.88 (t, J = 2.1 Hz, Ar, 2H), 6.19 (t, J = 2.1 Hz, Ar, 2H), 5.04 (s, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 128.7, 121.0, 115.5, 108.7, 108.6, 106.4, 52.6.

1-(4-Metilbenzil) Pirol (204)



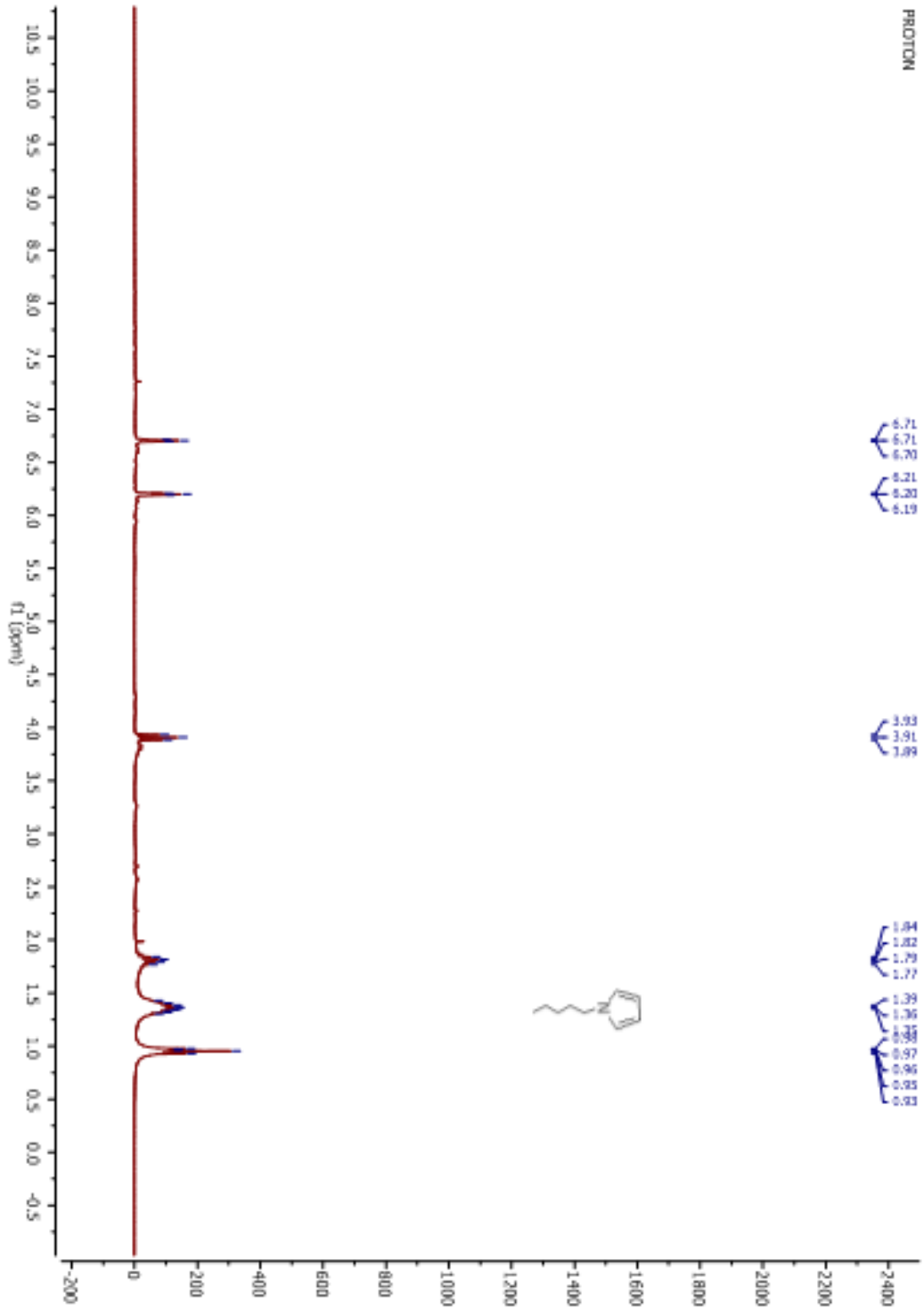
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, J = 7.9 Hz, Ar, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, Ar, 2H), 6.72 (t, J = 2.0 Hz, Ar, 2H), 6.22 (t, J = 1.9 Hz, Ar, 2H), 5.06 (s, CH₂, 2H), 2.36 (s, CH₃, 3H).

2,5-Di-(4-metoksibenzil) Pírol (199n)

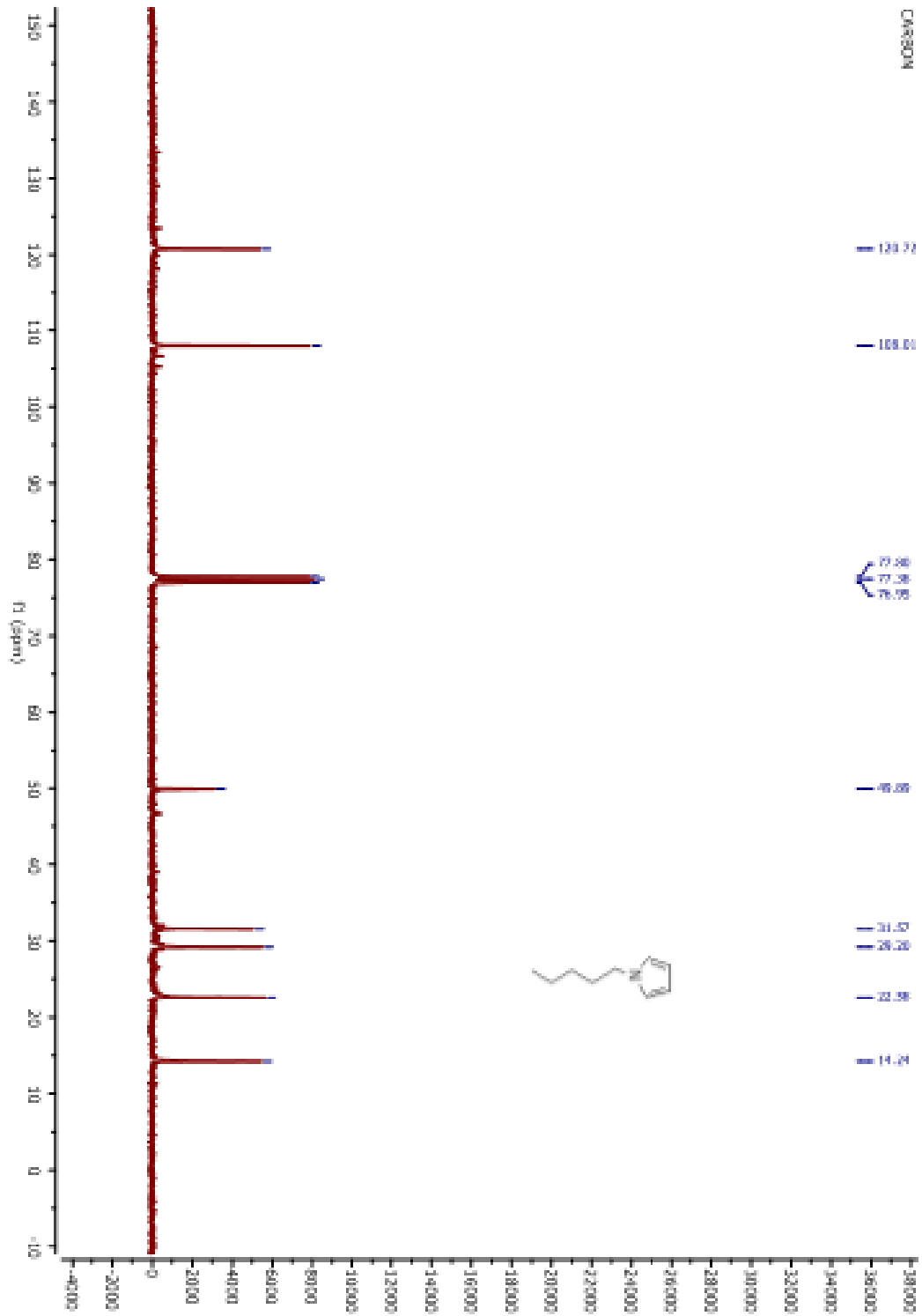


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (bs, NH, 1H), 7(d, J = 8.5 Hz, Ar, 4H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, Ar, 4H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, Ar, 2H), 5.82 (d, J = 2.7 Hz, Ar, 4H), 3.78 (s, CH₃, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)**: 158.1, 131.7, 130.5, 129.6, 113.9, 106.3, 106.2, 55.32, 33.24.

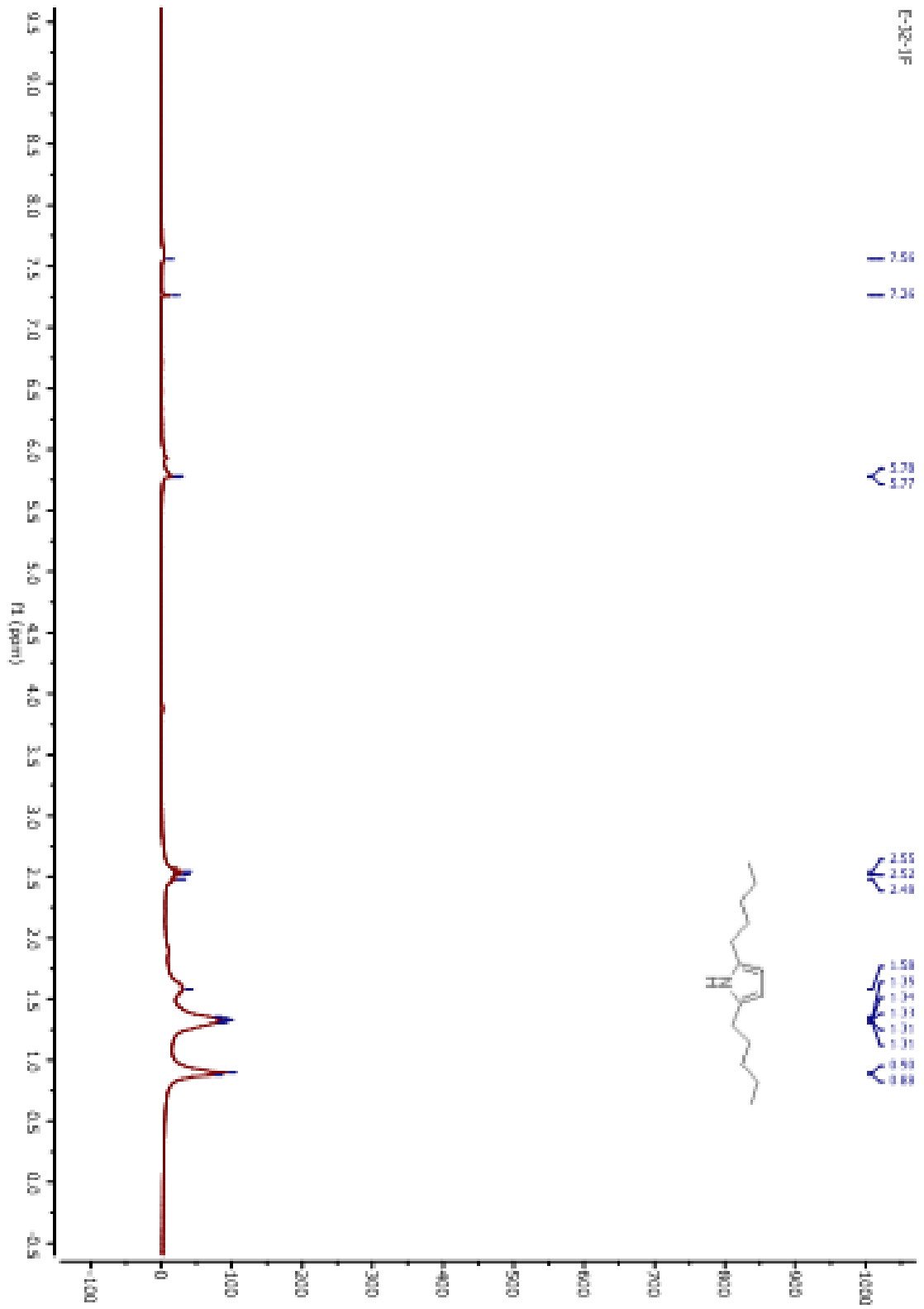
4.5. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları:



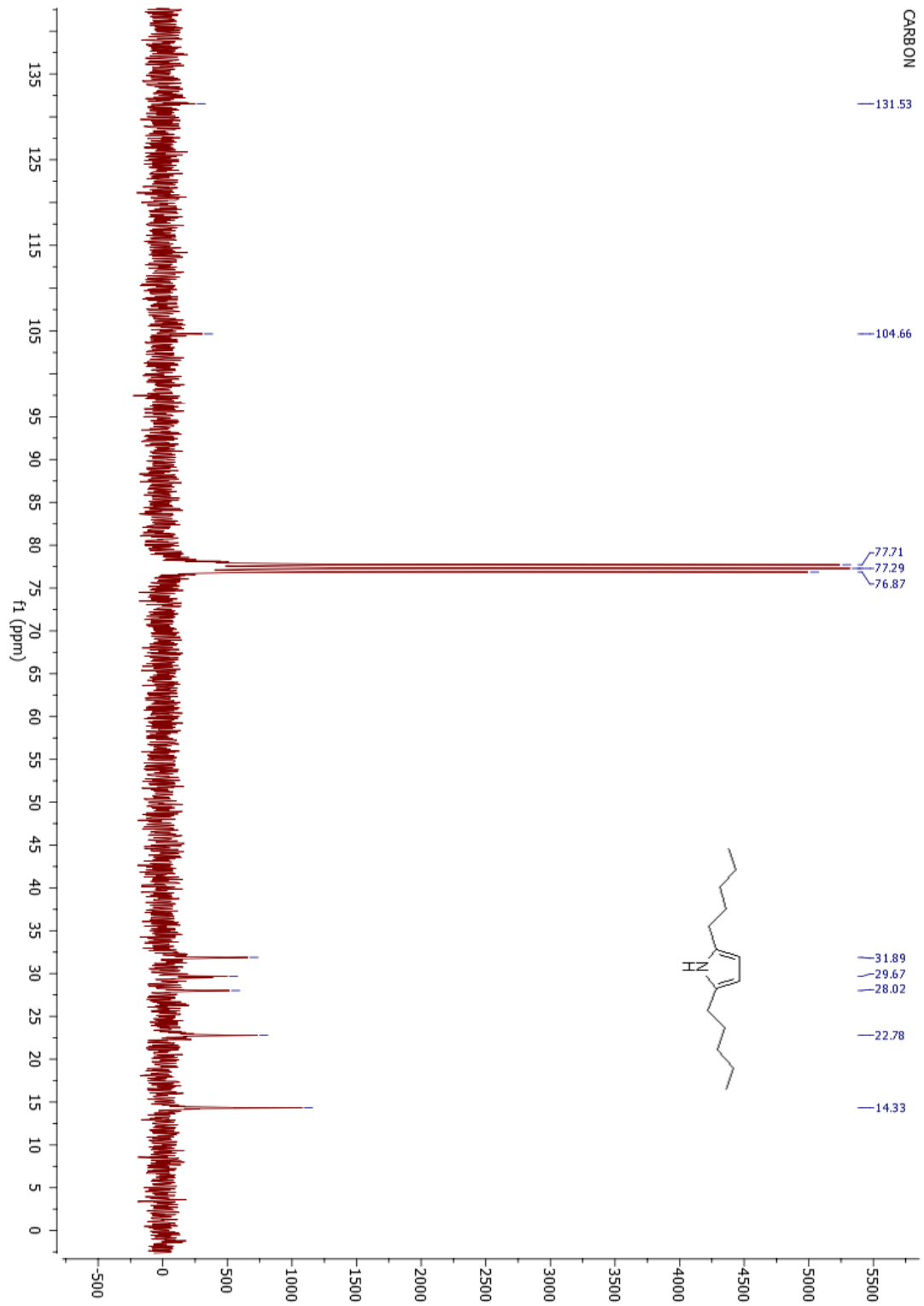
Şekil 4.5.1. 200a Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



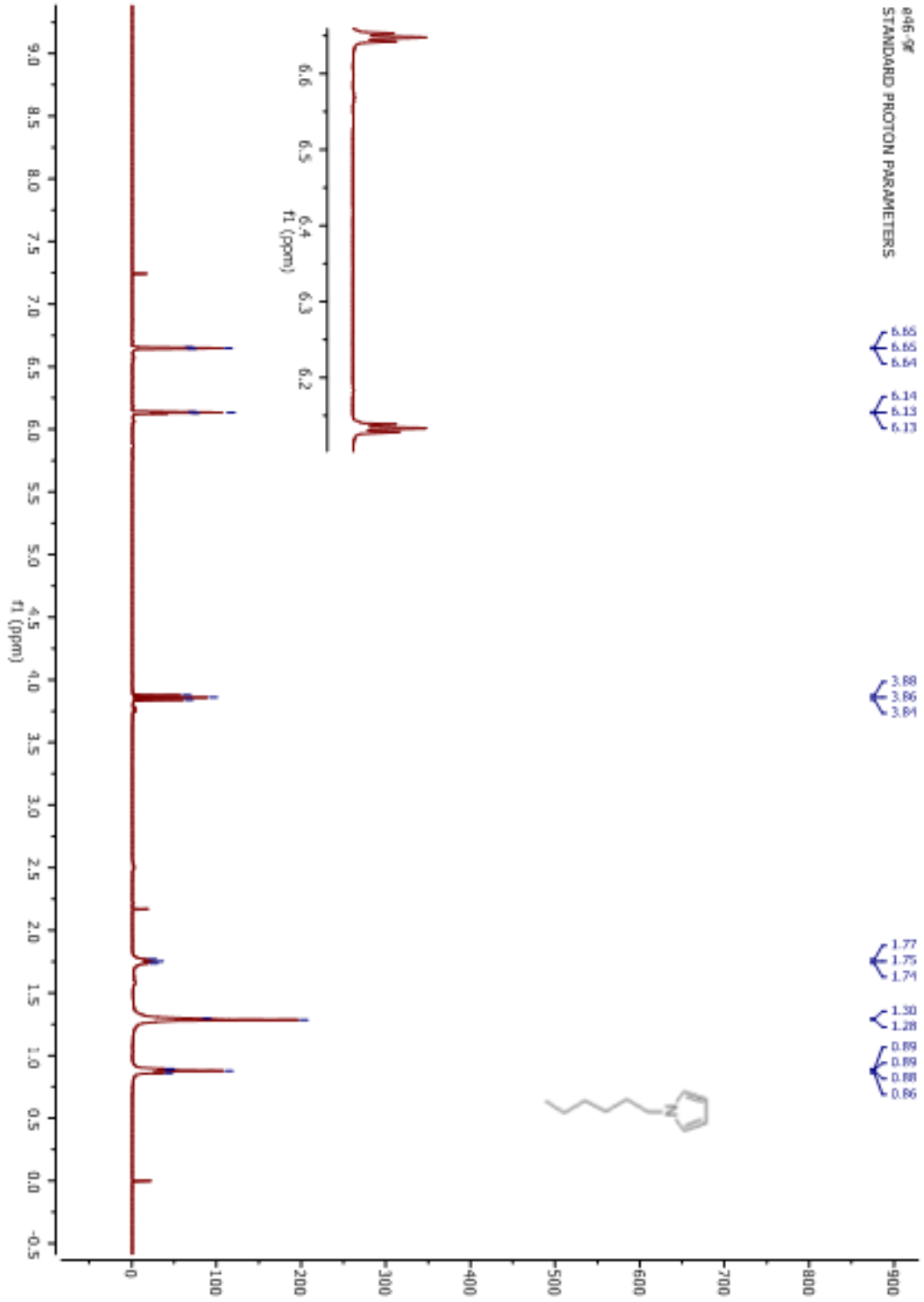
Şekil 4.5.2. 200a Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



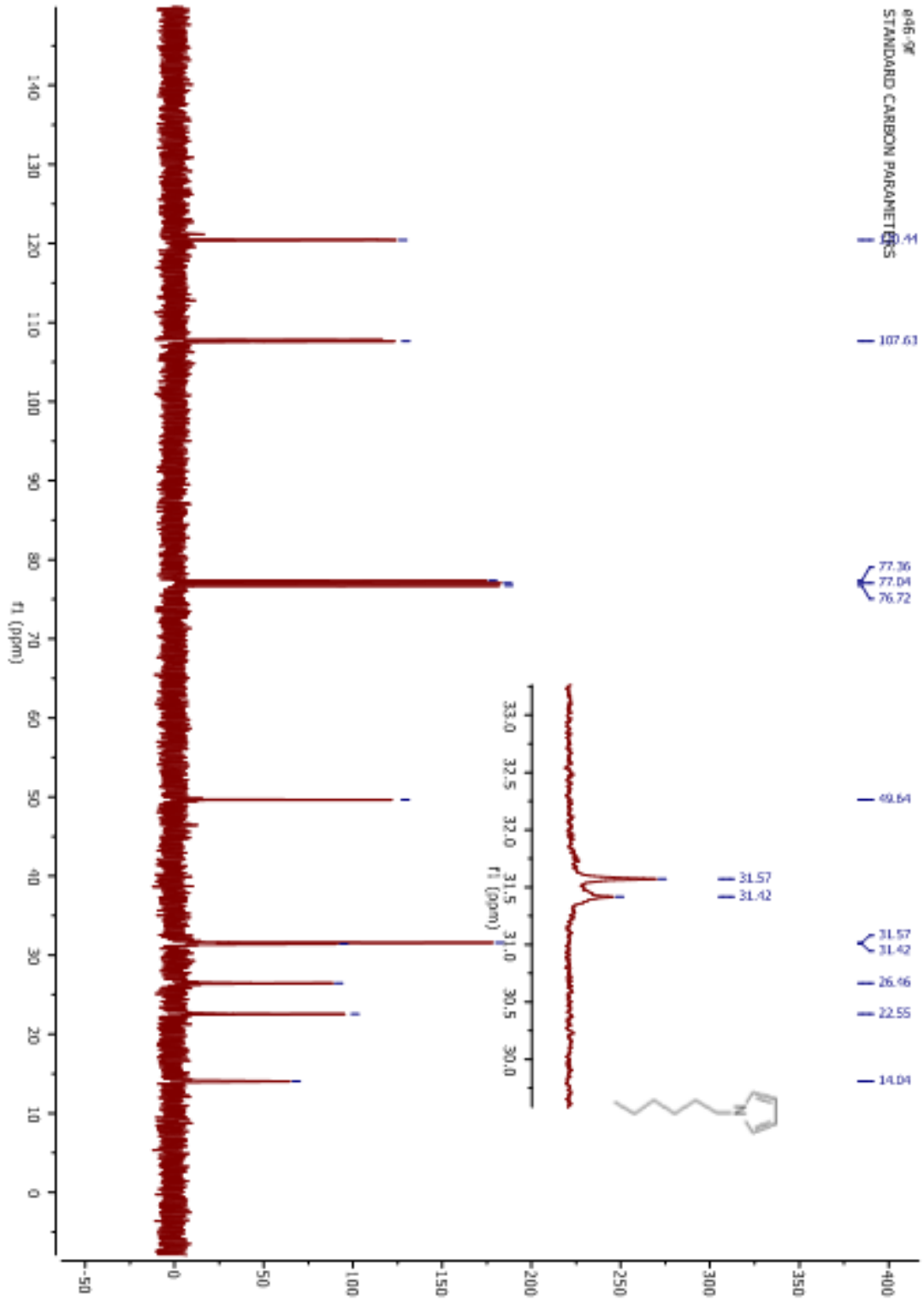
Şekil 4.5.3. 199a Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



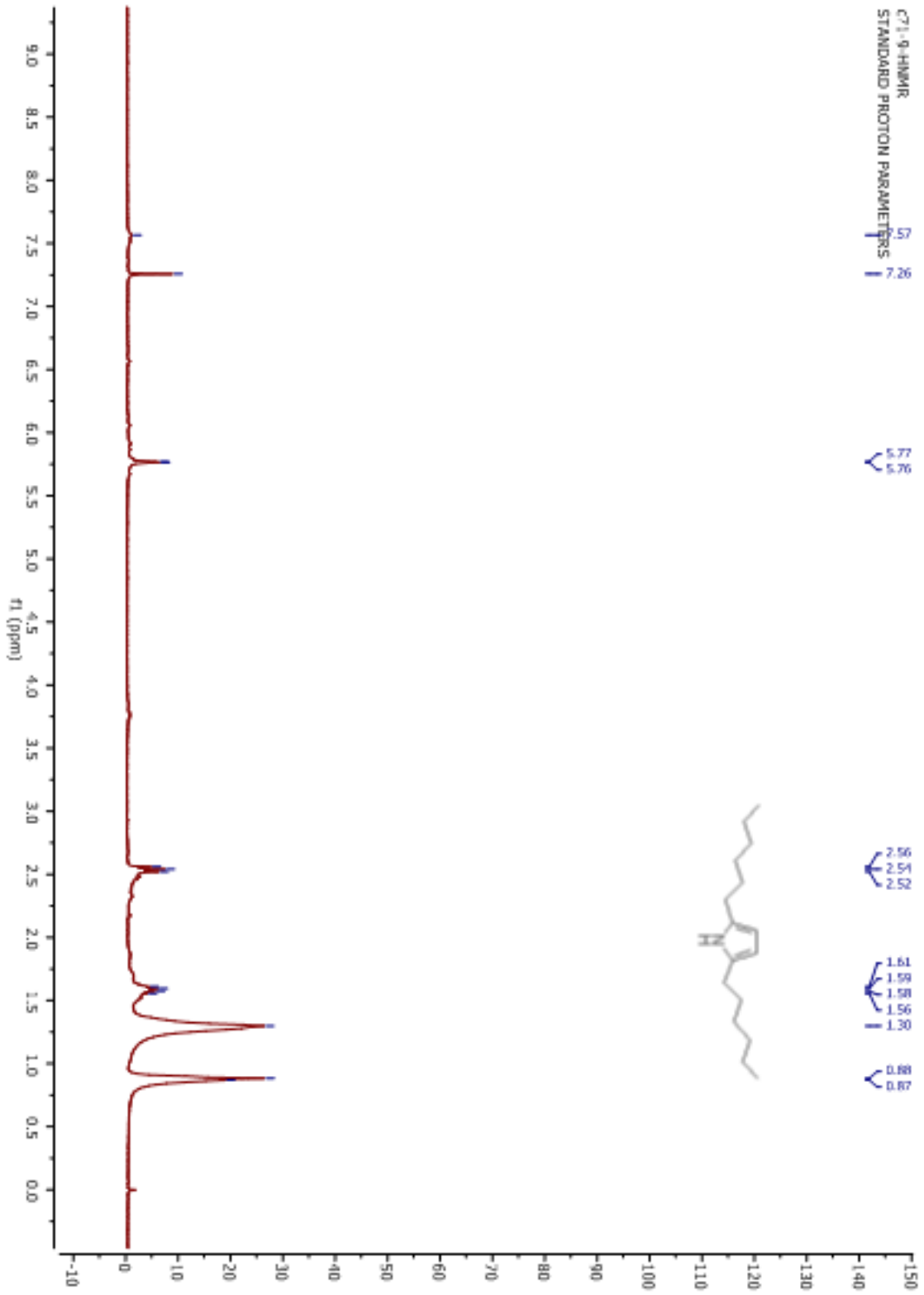
Şekil 4.5.4. 199a Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



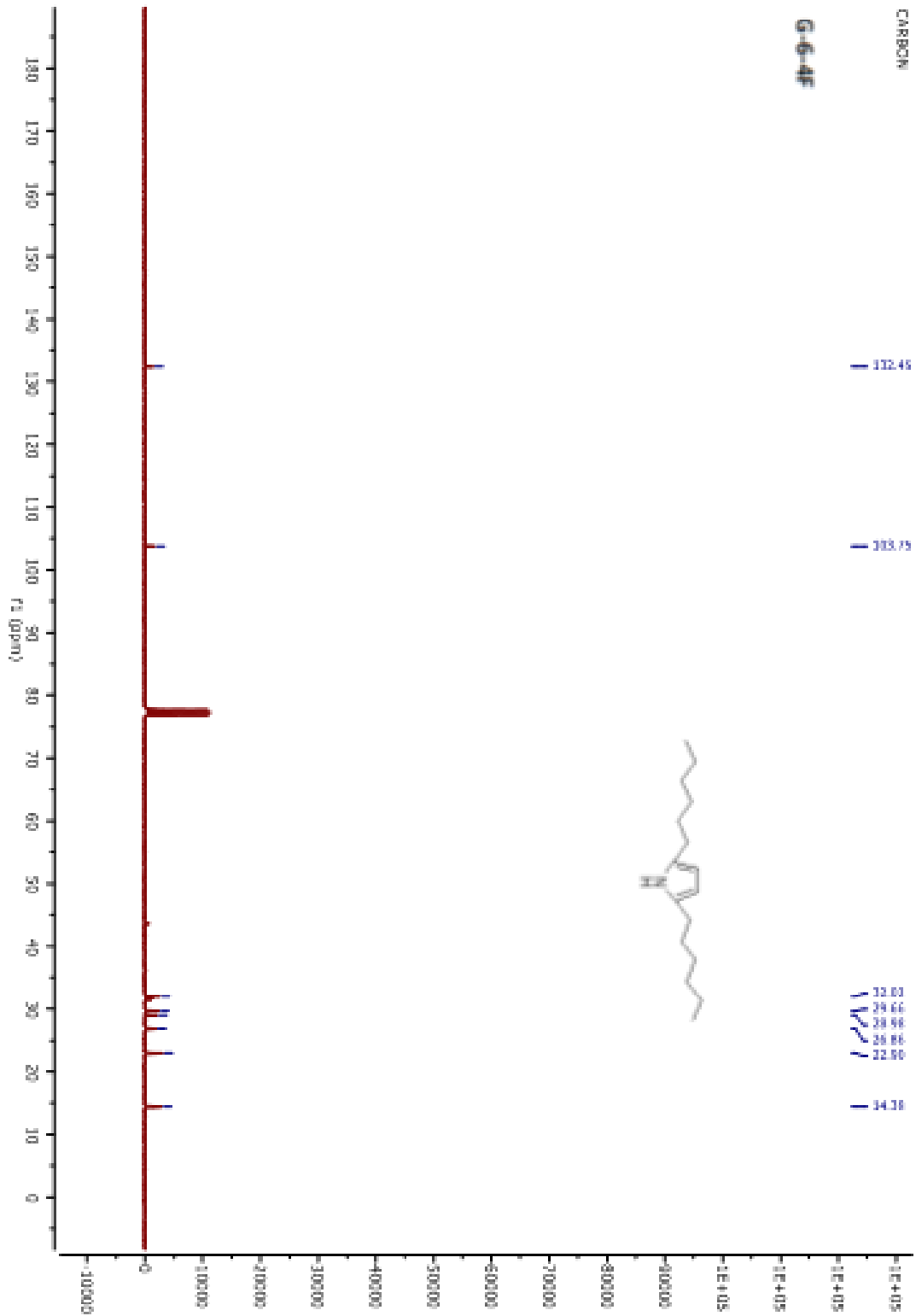
Şekil 4.5.5. 200b Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



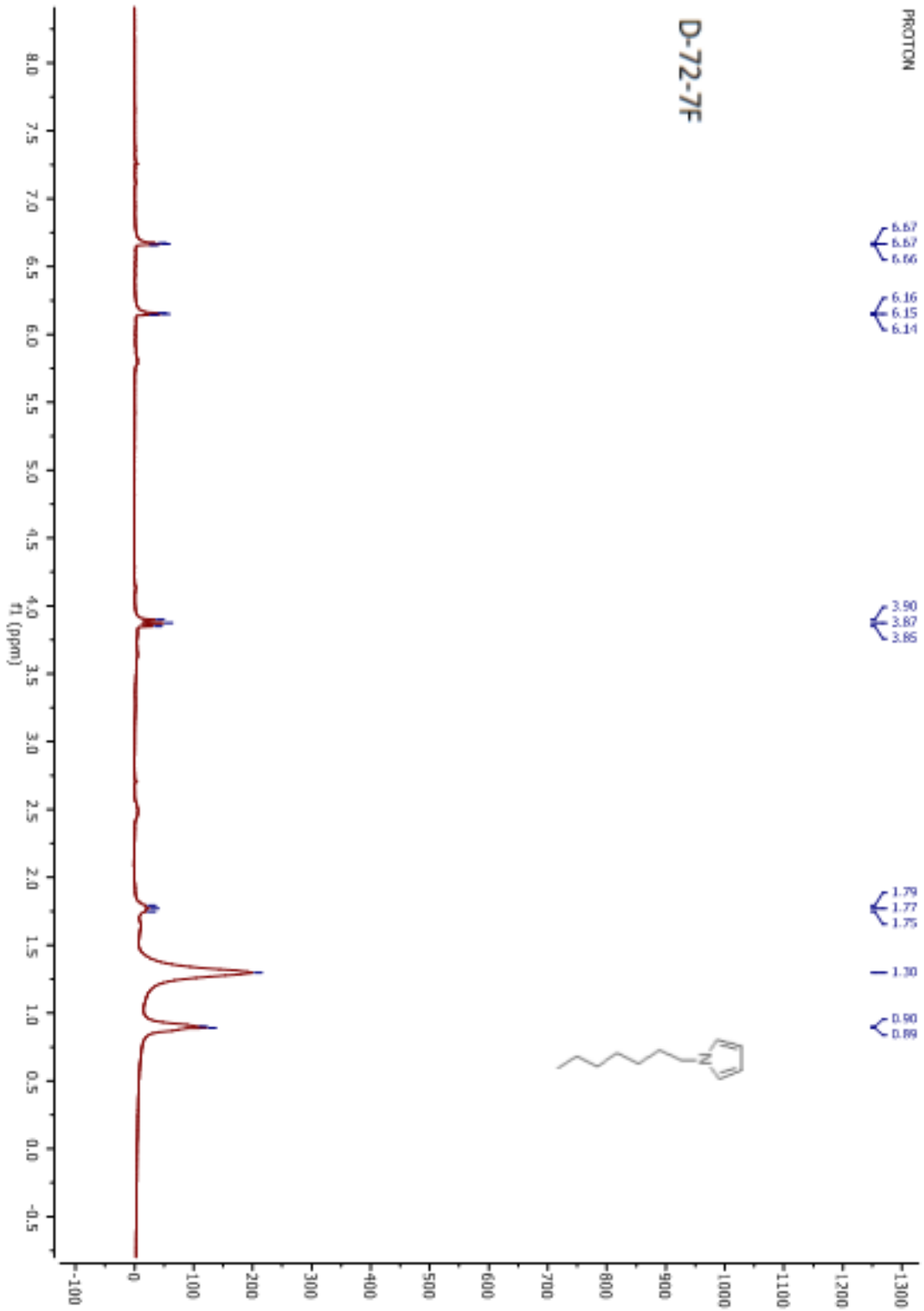
Şekil 4.5.6. 200b Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



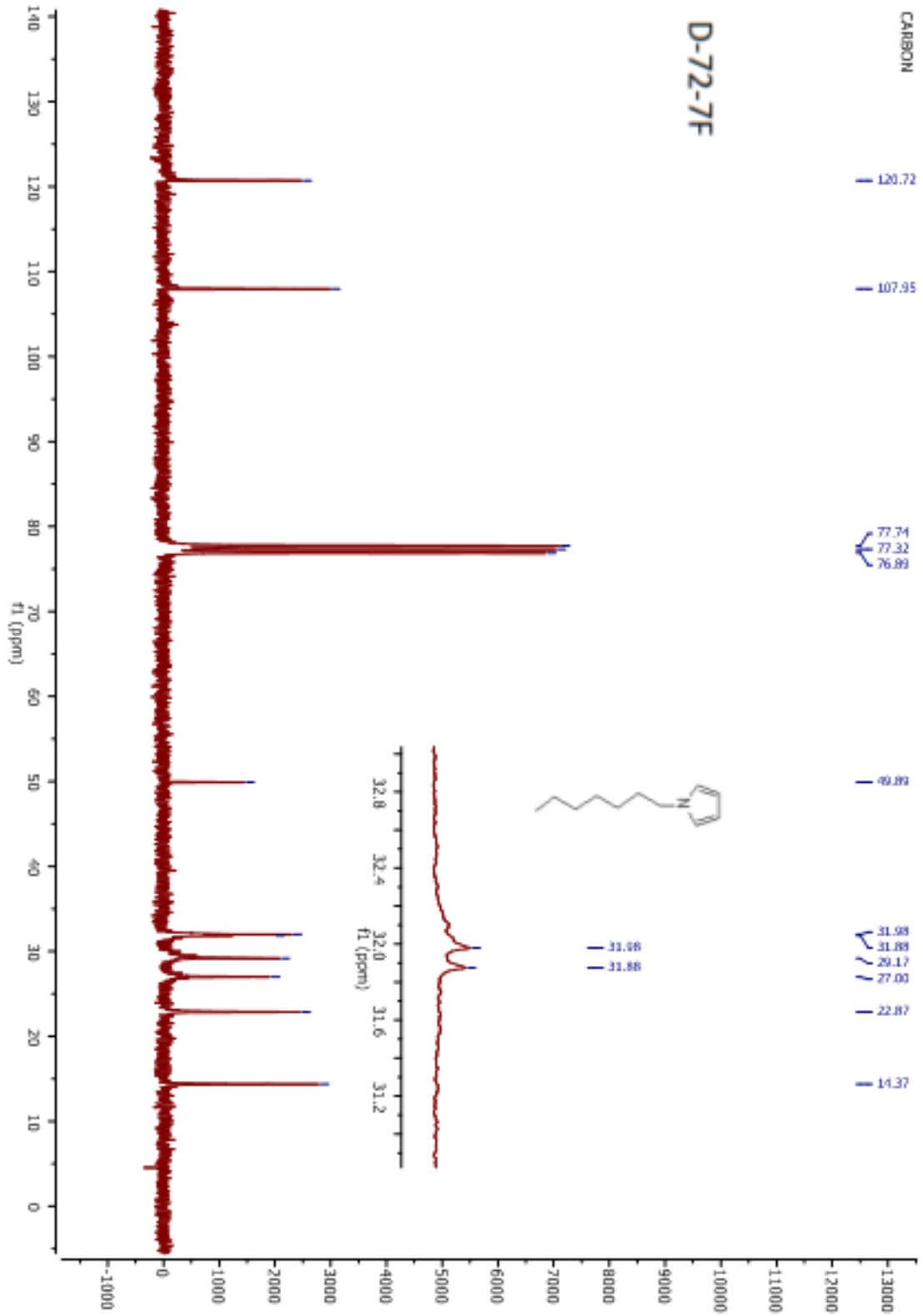
Şekil 4.5.7. 199b Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



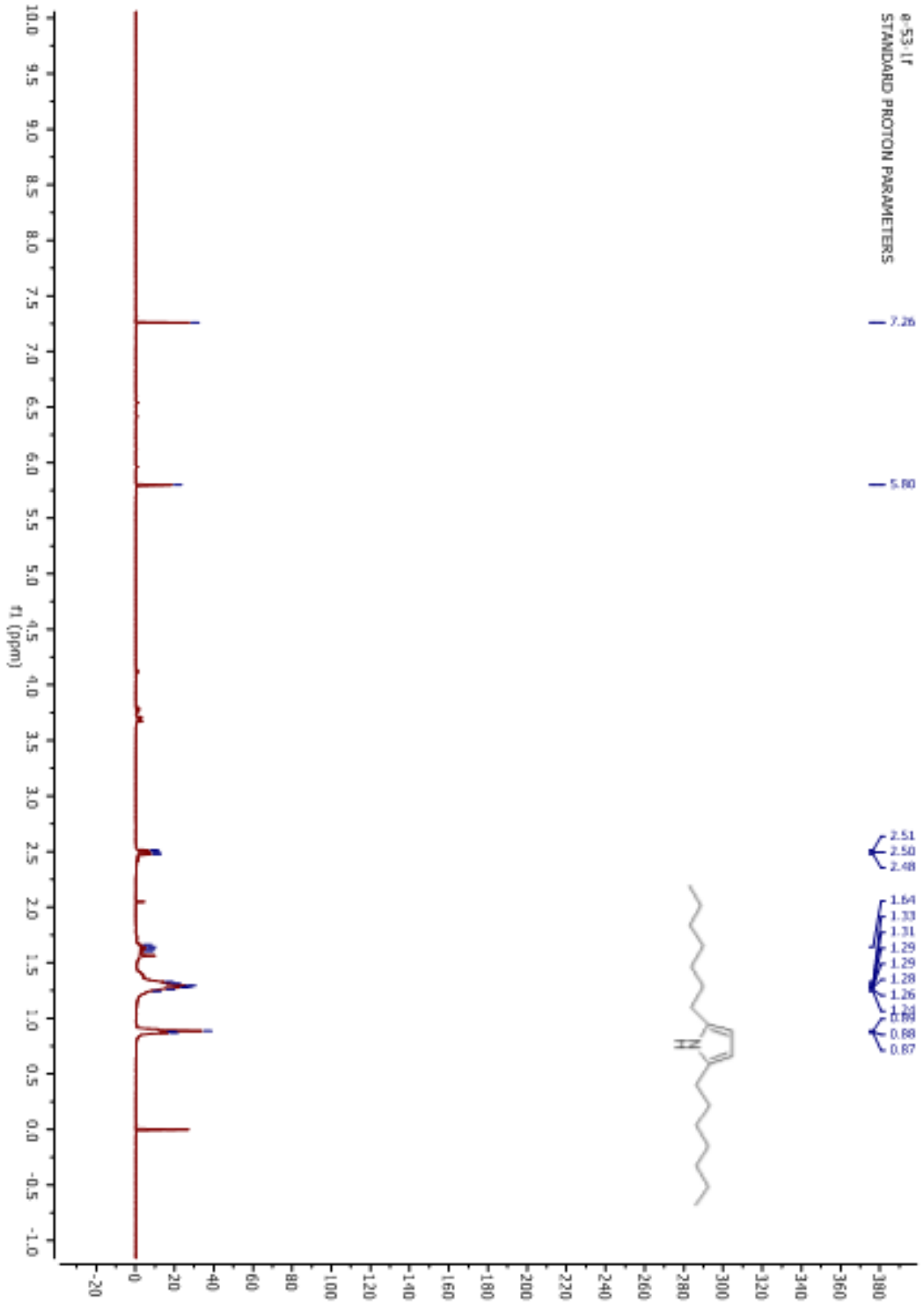
Şekil 4.5.8. 199b Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



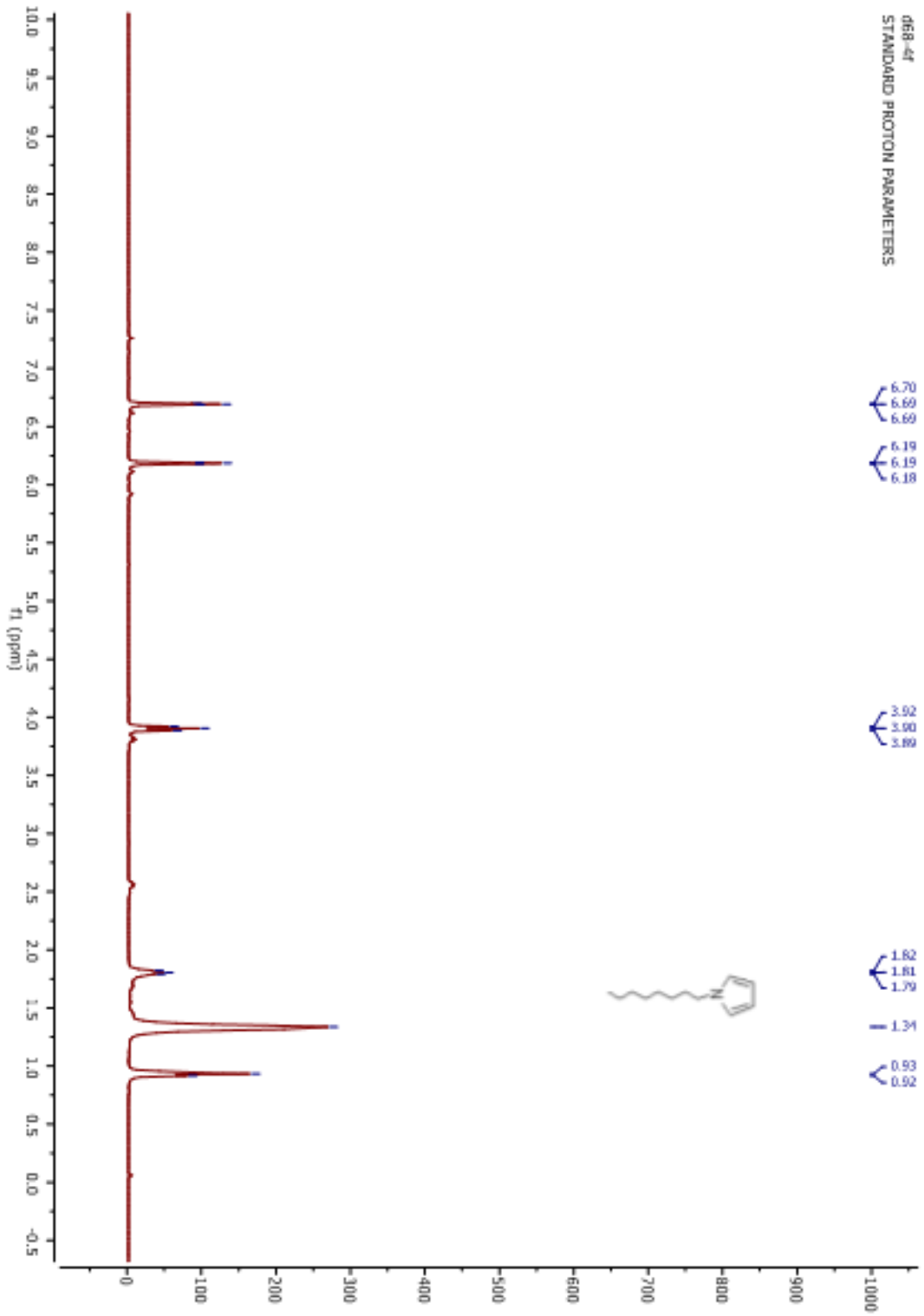
Şekil 4.5.9. 200c Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



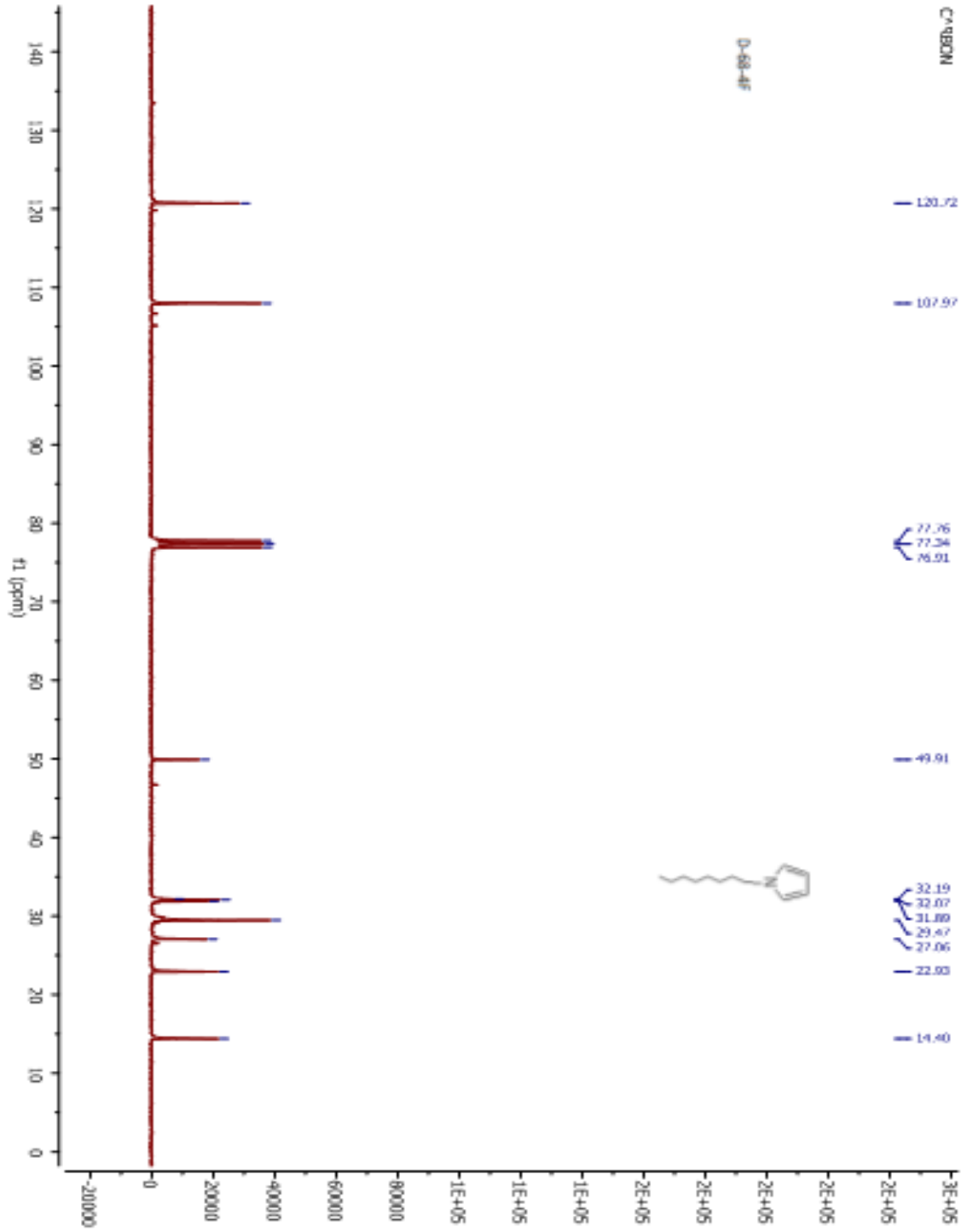
Şekil 4.5.10. 200c Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



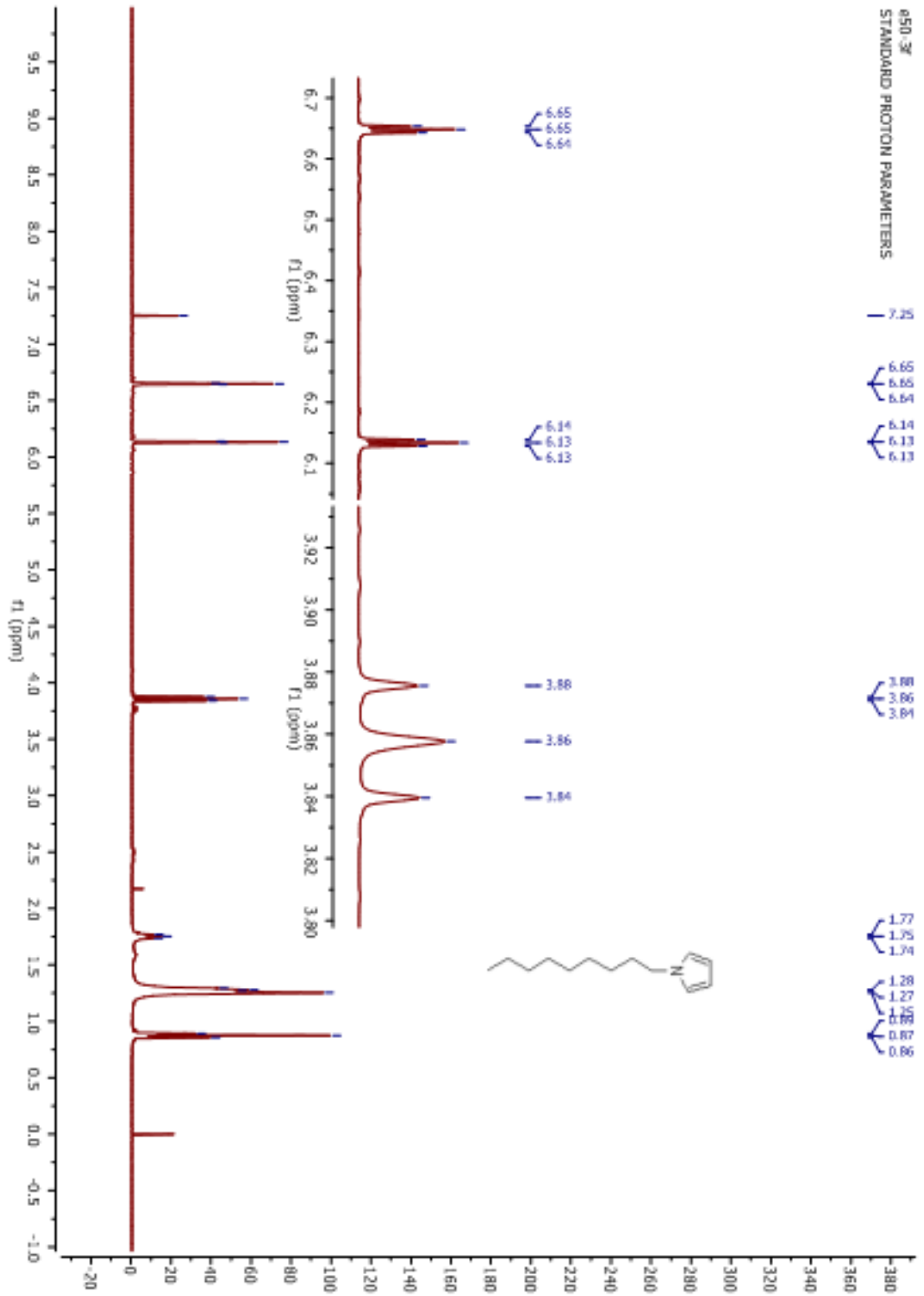
Şekil 4.5.11. 199c Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



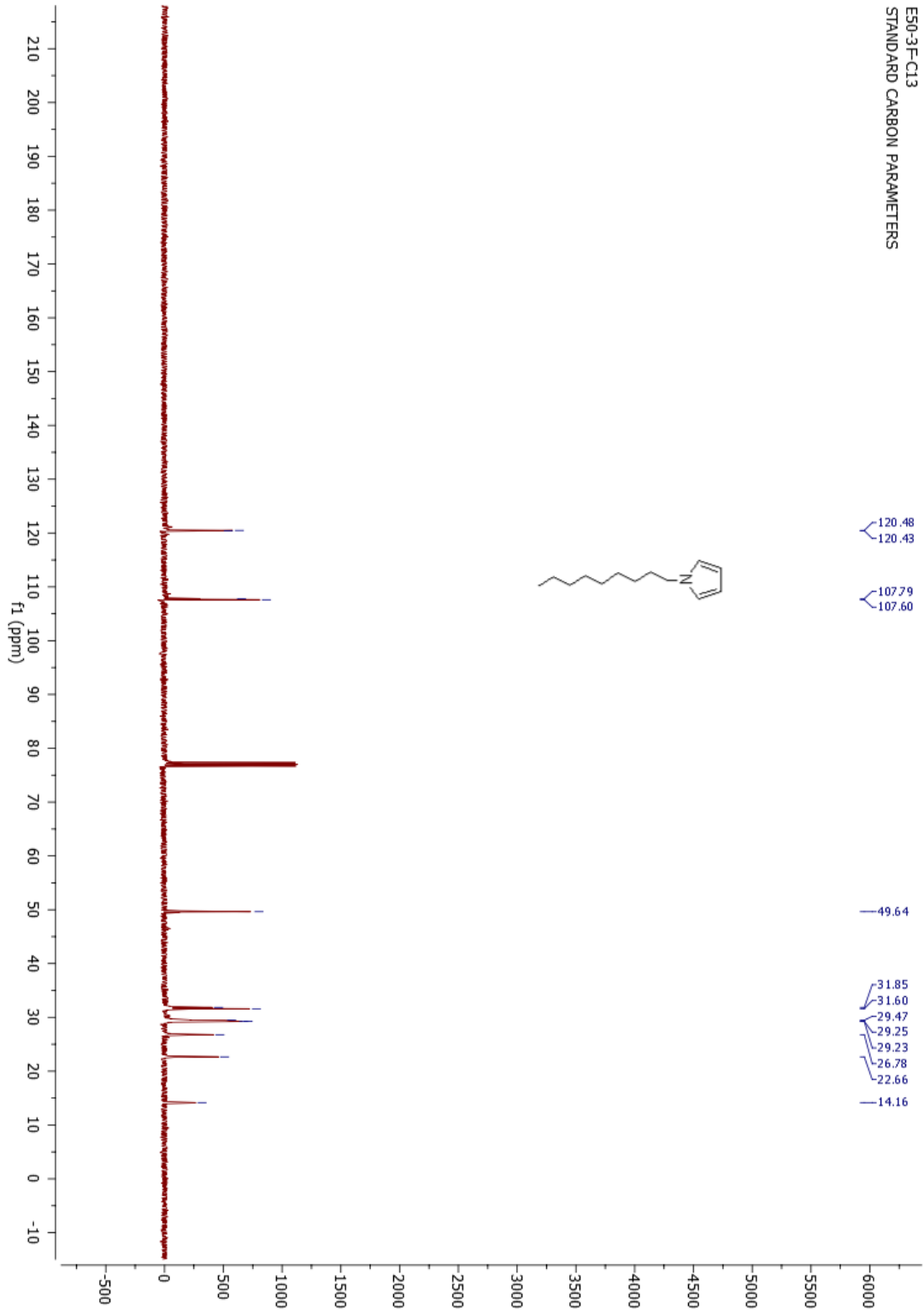
Şekil 4.5.12. 200d Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



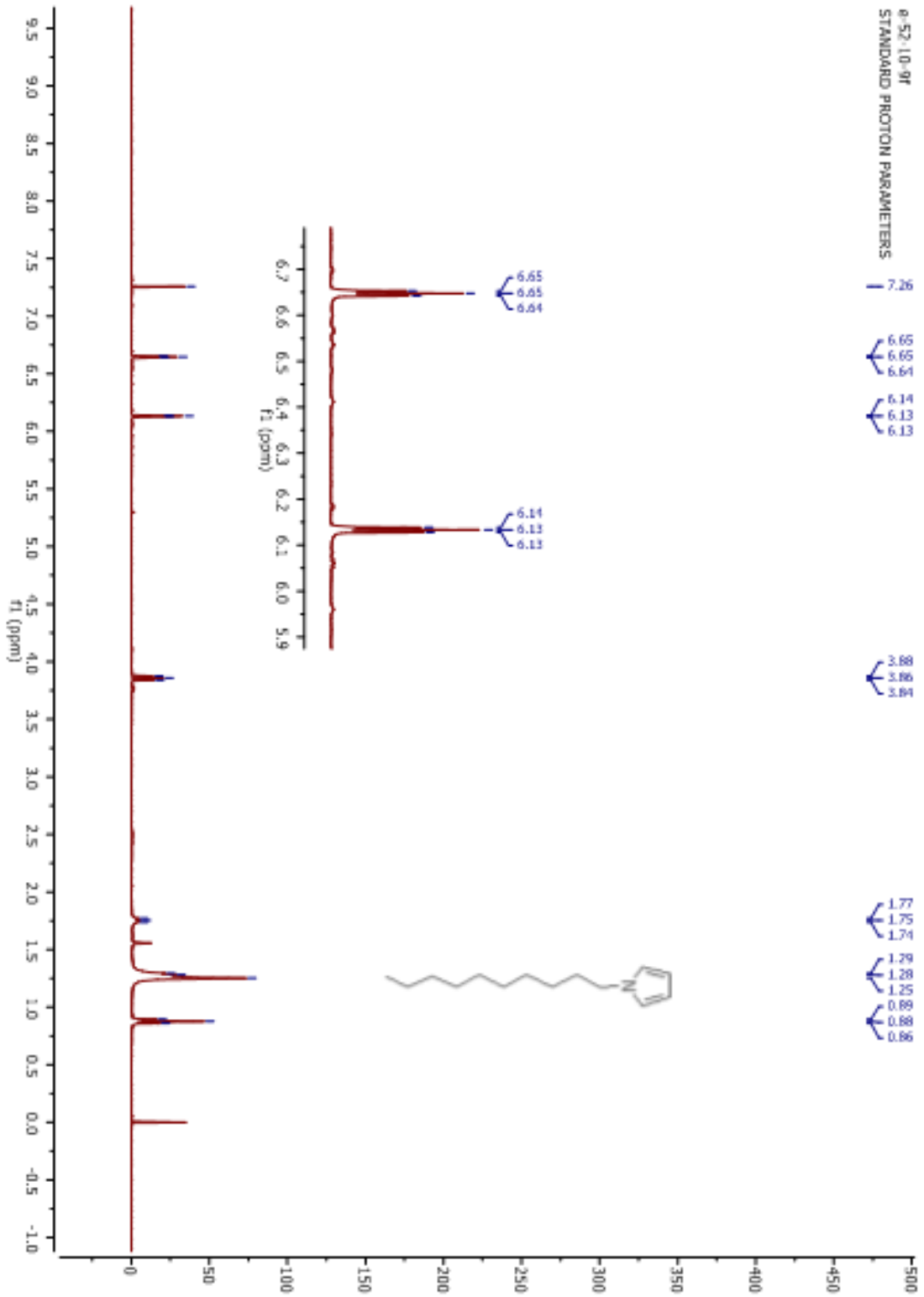
Şekil 4.5.13. 200d Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



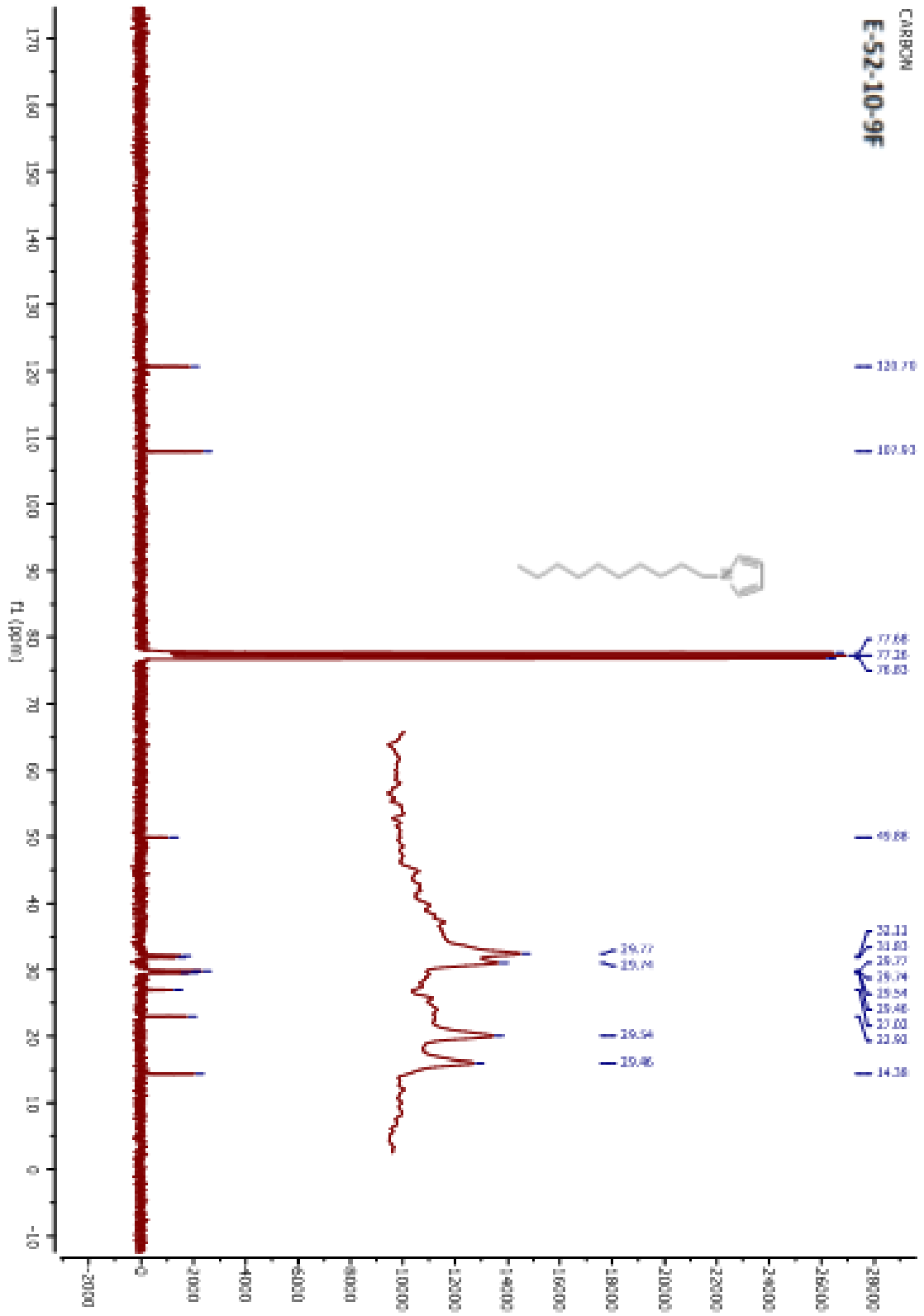
Şekil 4.5.14. 200e Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



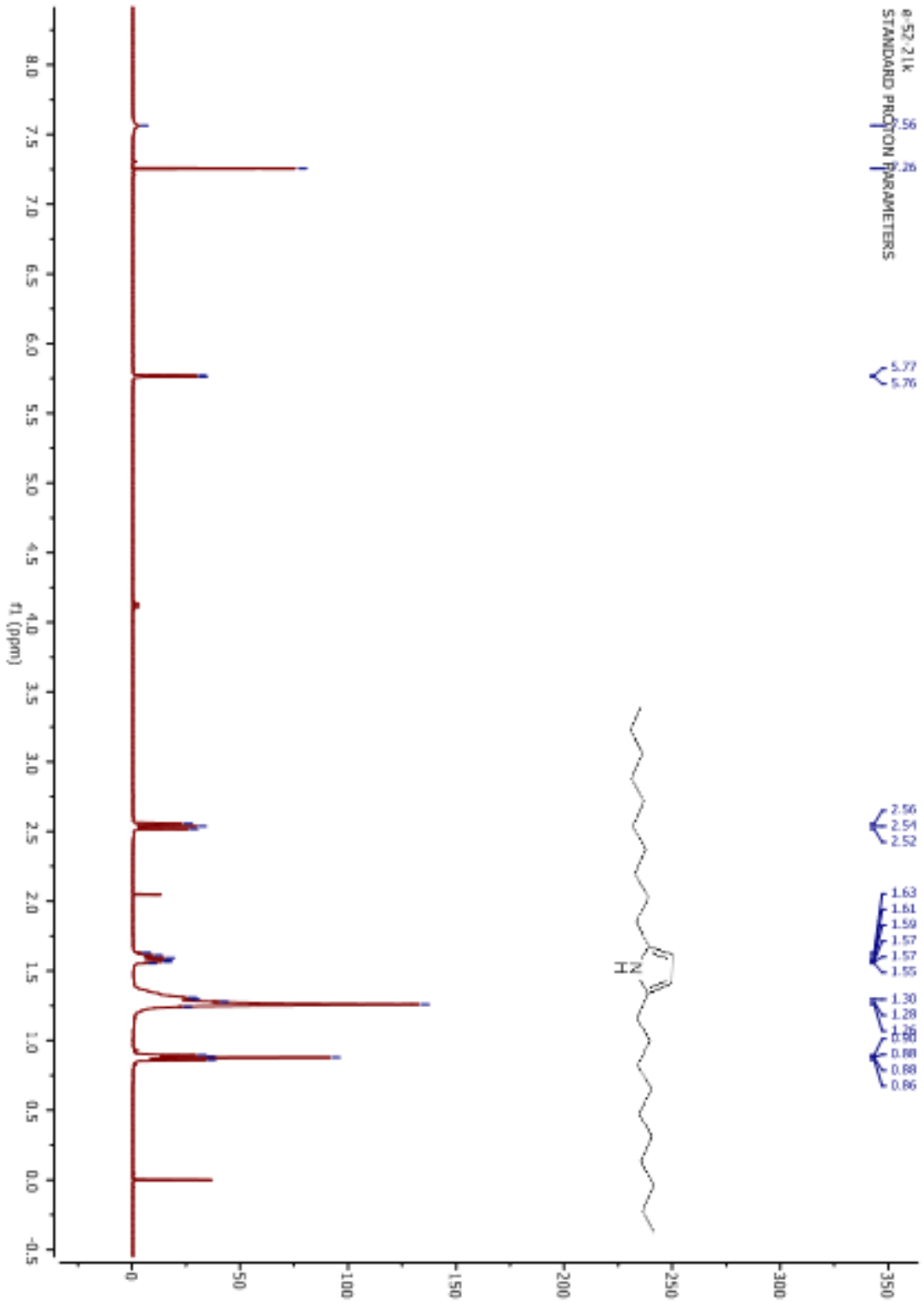
Şekil 4.5.15. 200e Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



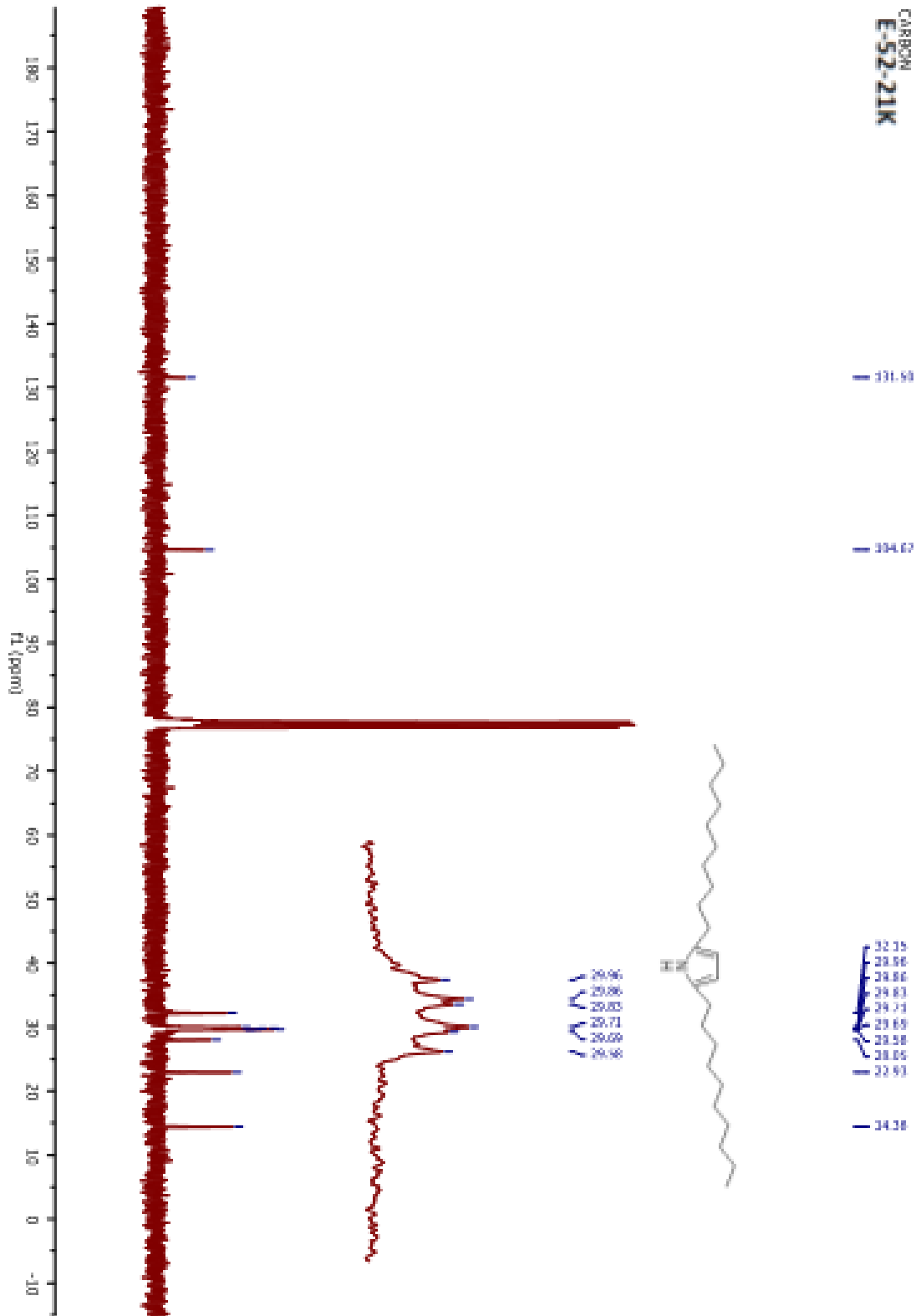
Şekil 4.5.16. 200f Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



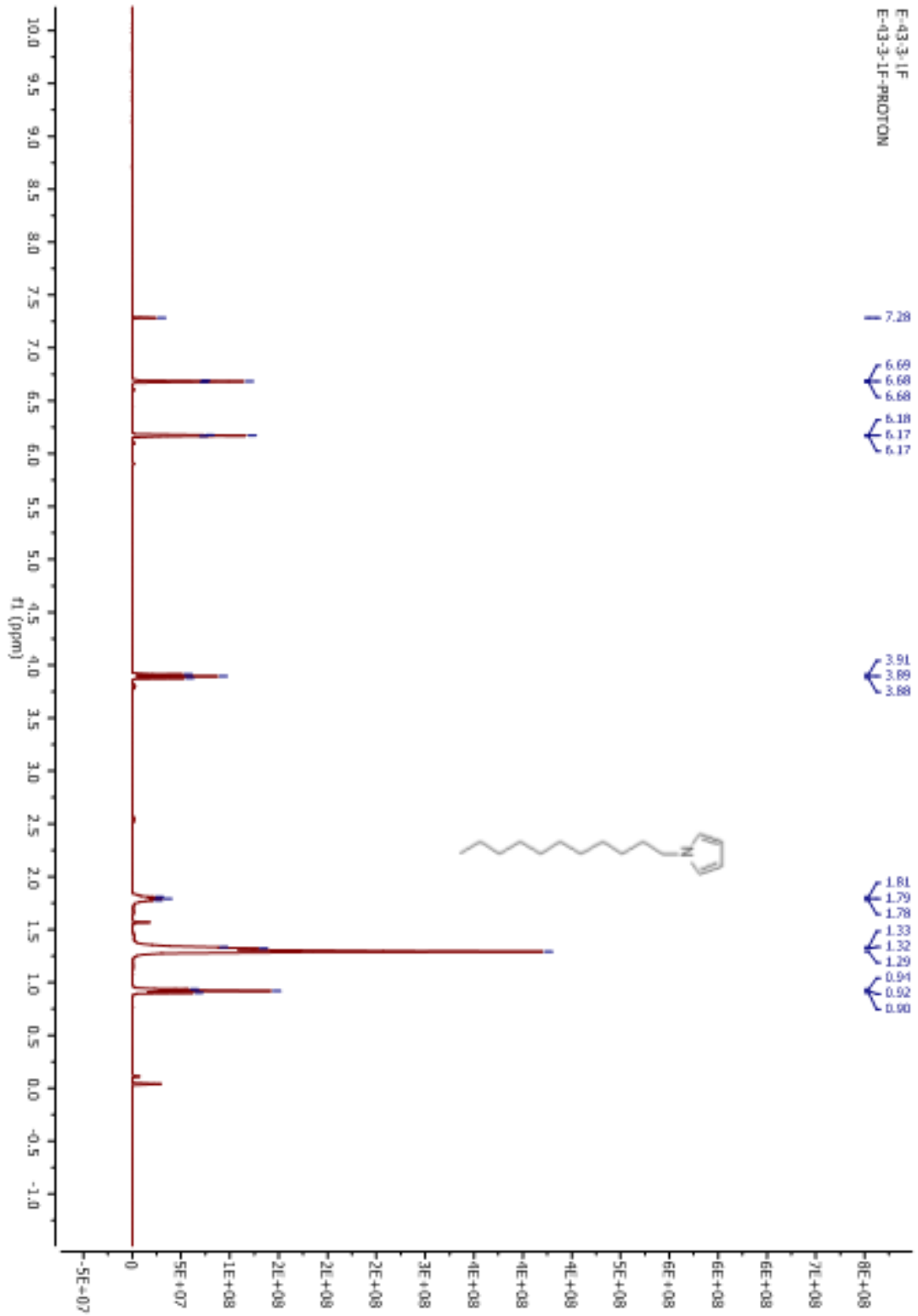
Şekil 4.5.17. 200f Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



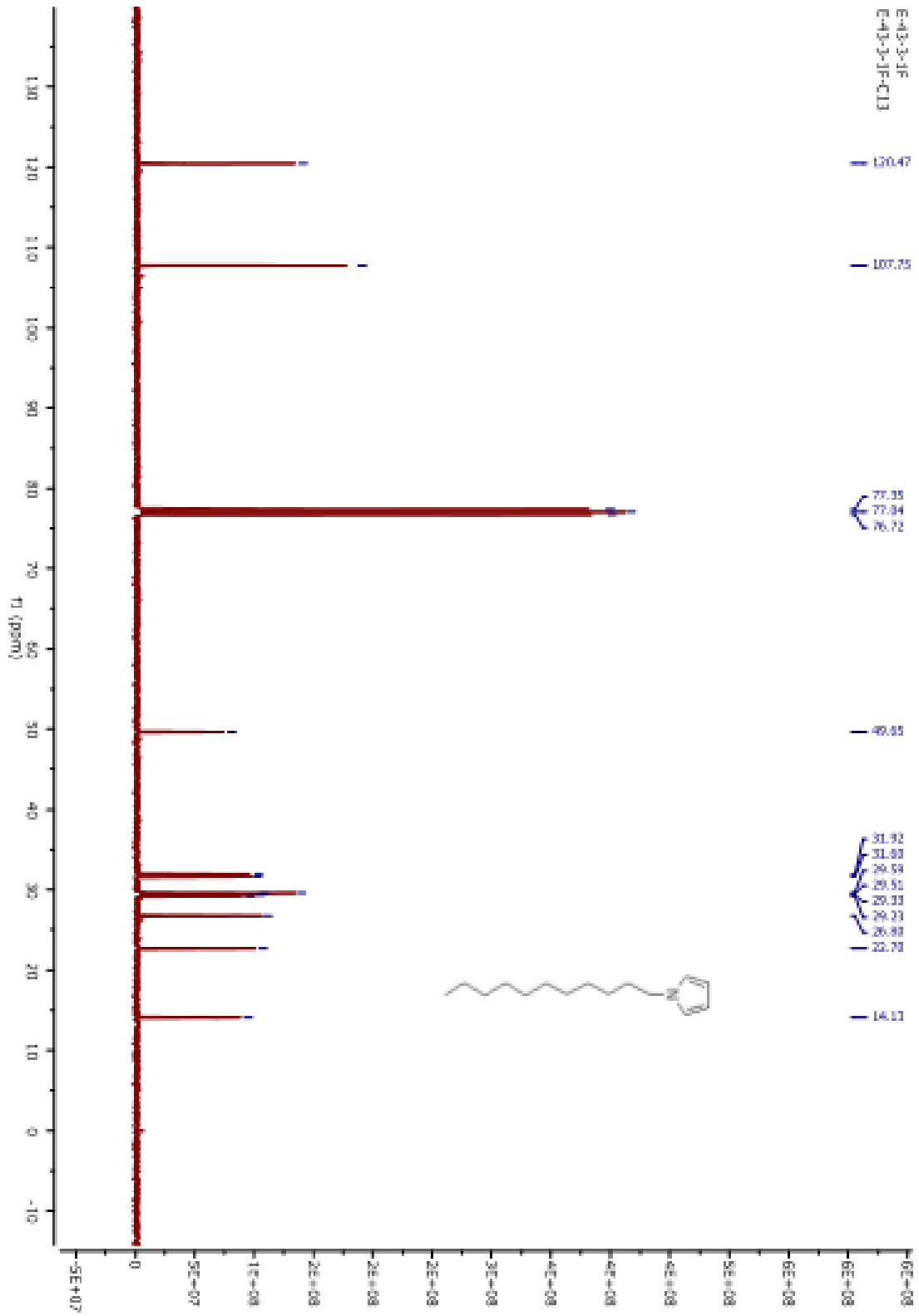
Şekil 4.5.18. 199f Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



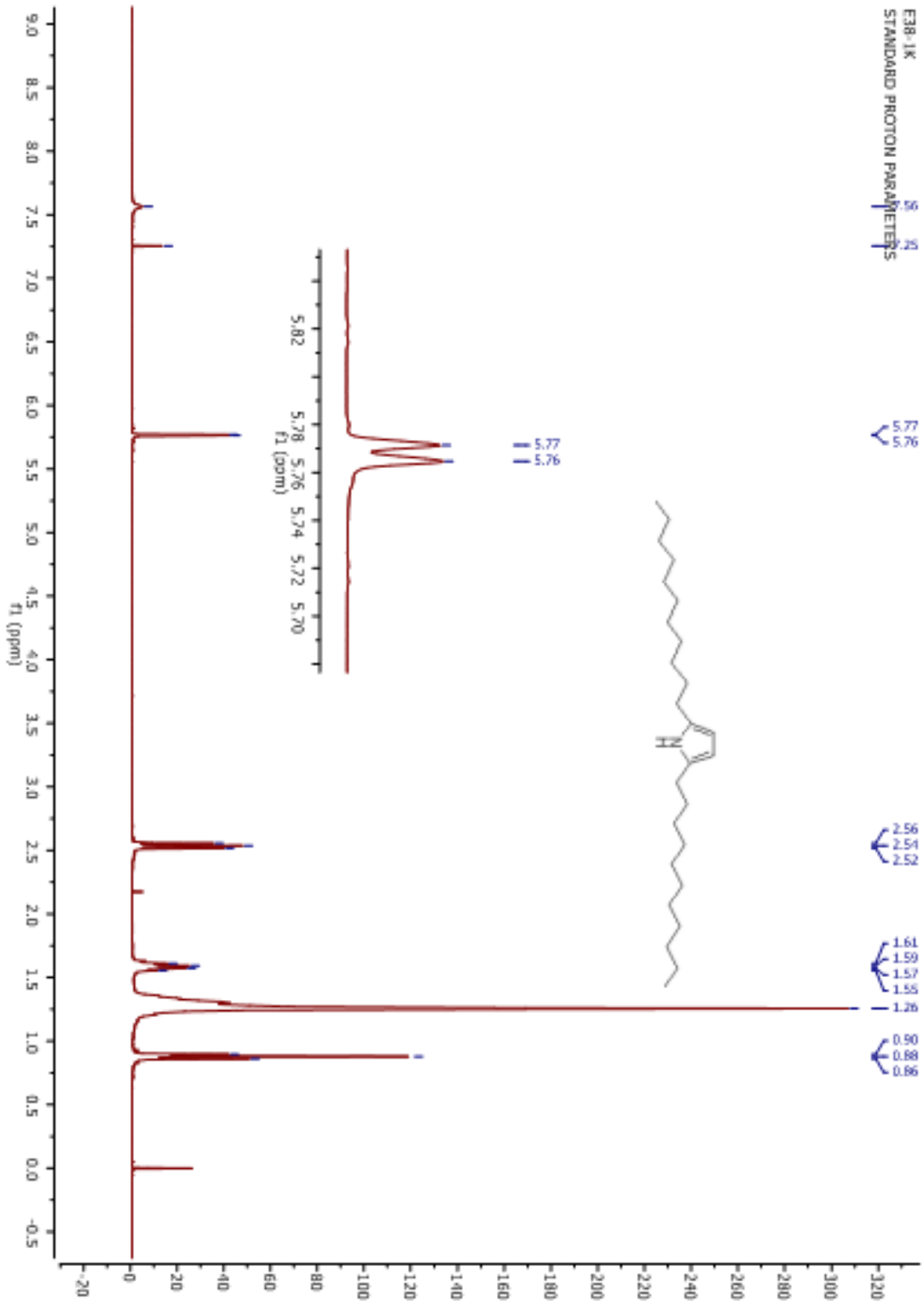
Şekil 4.5.19. 199f Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



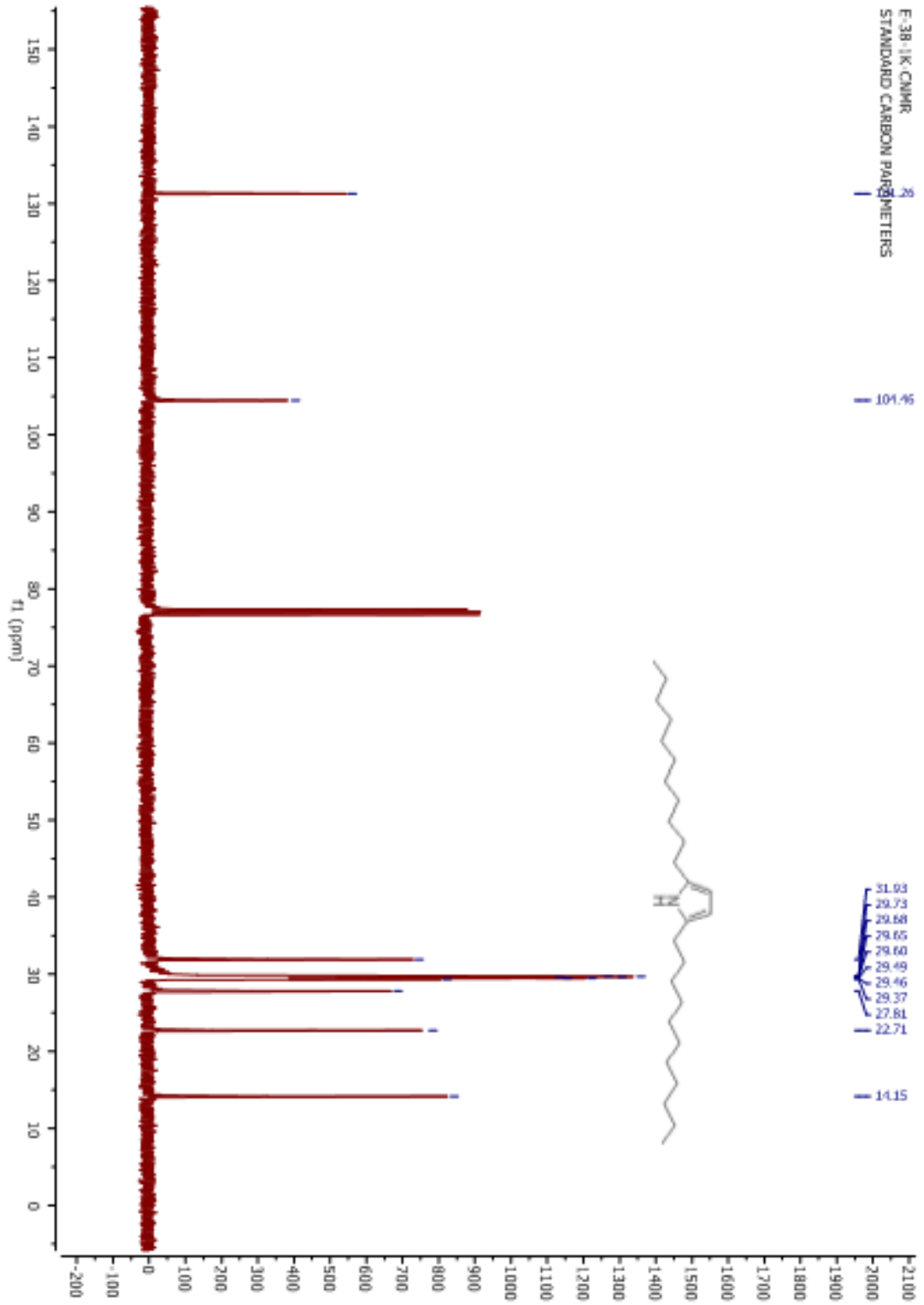
Şekil 4.5.20. 200g Bileşiminin ^1H -NMR spektrumu.



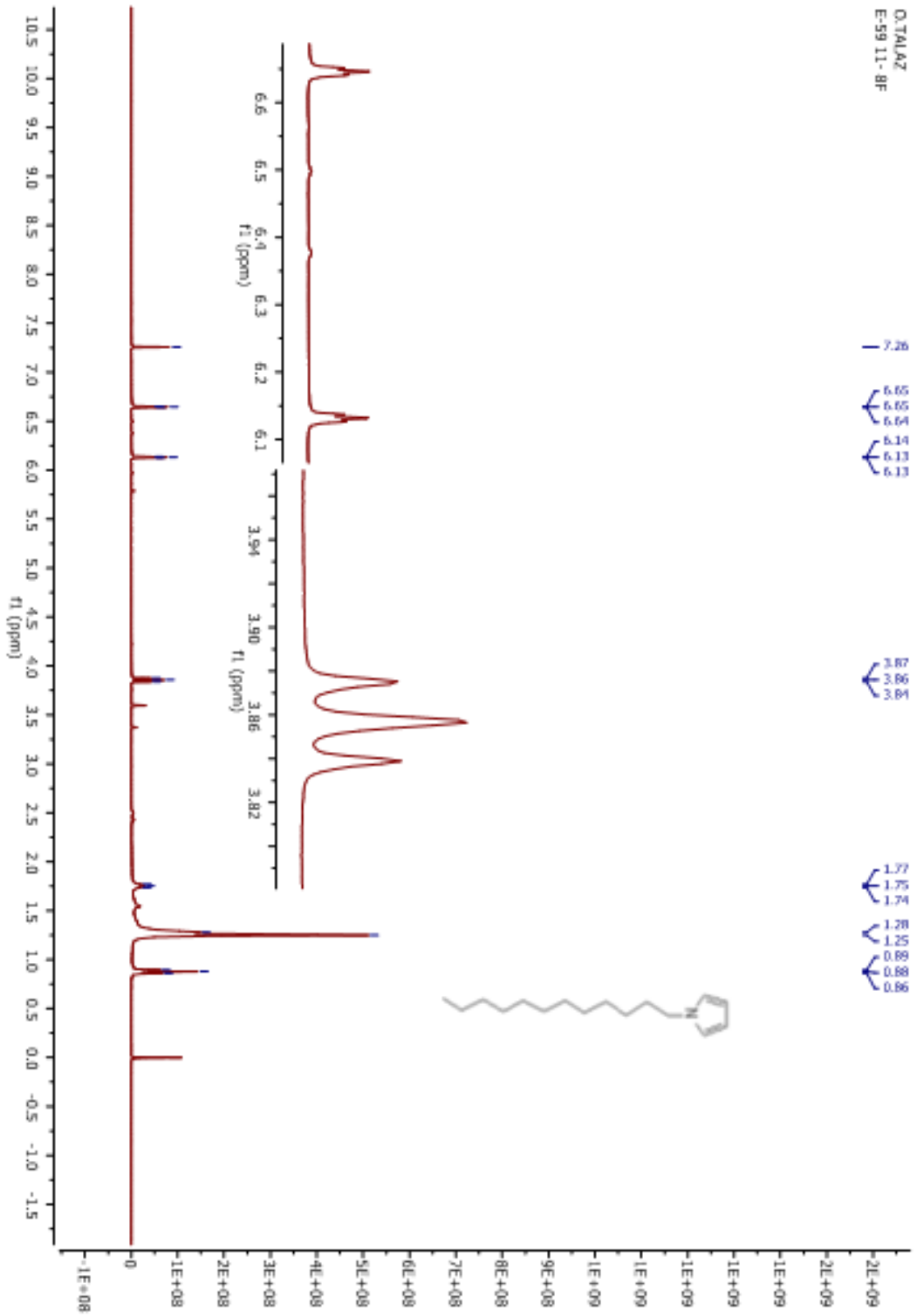
Şekil 4.5.21. 200g Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



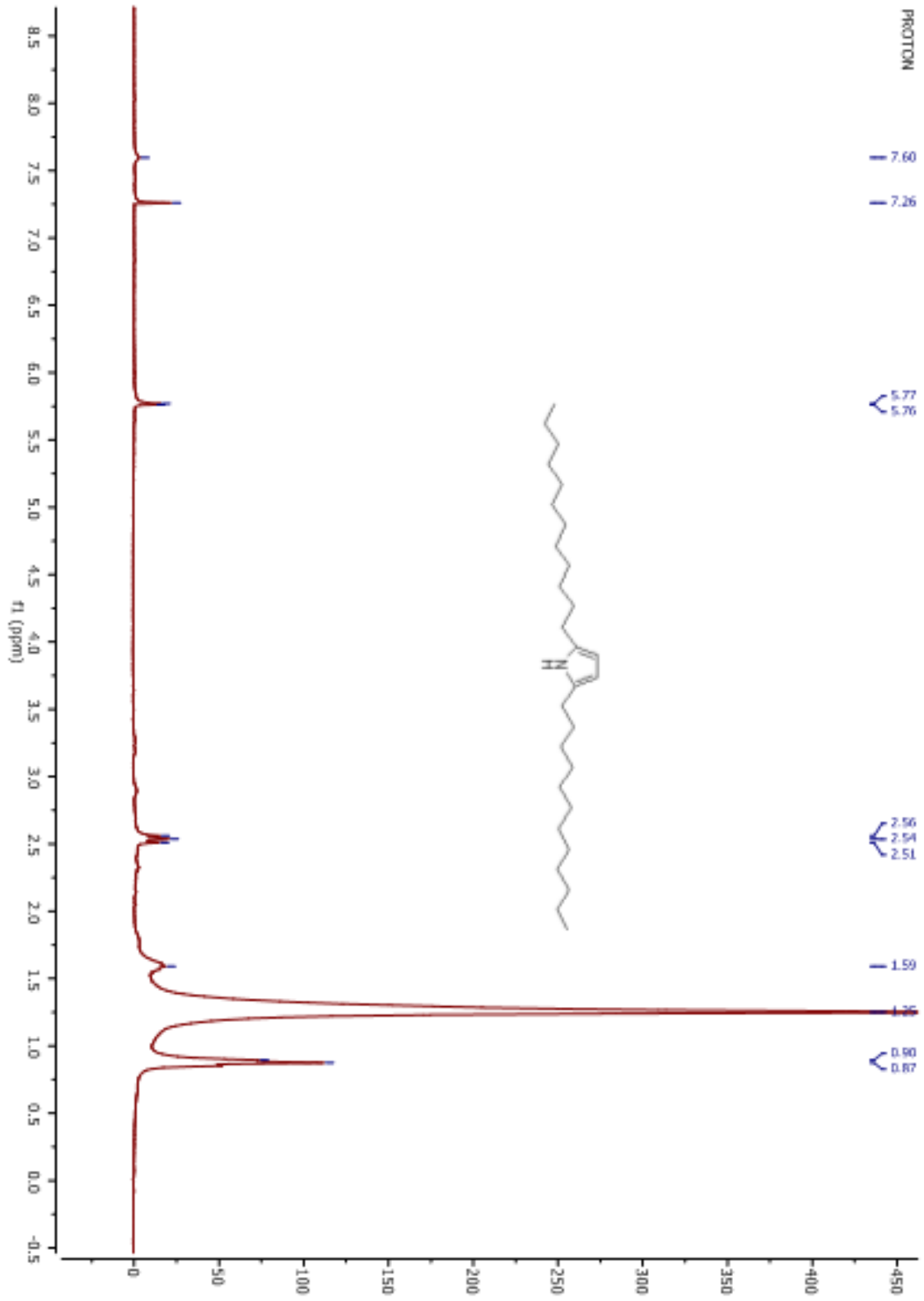
Şekil 4.5.22. 201a Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



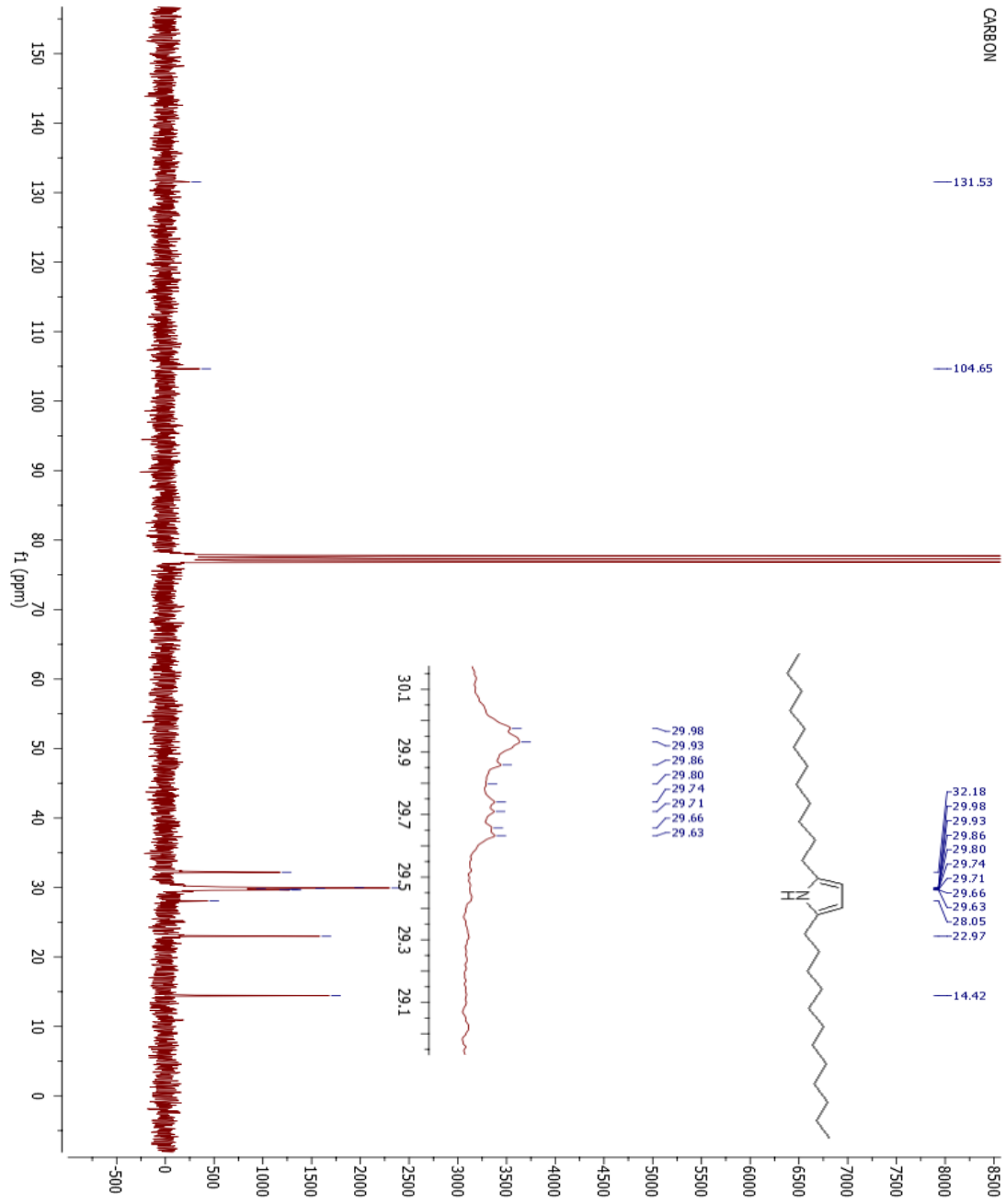
Şekil 4.5.23. 201a Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



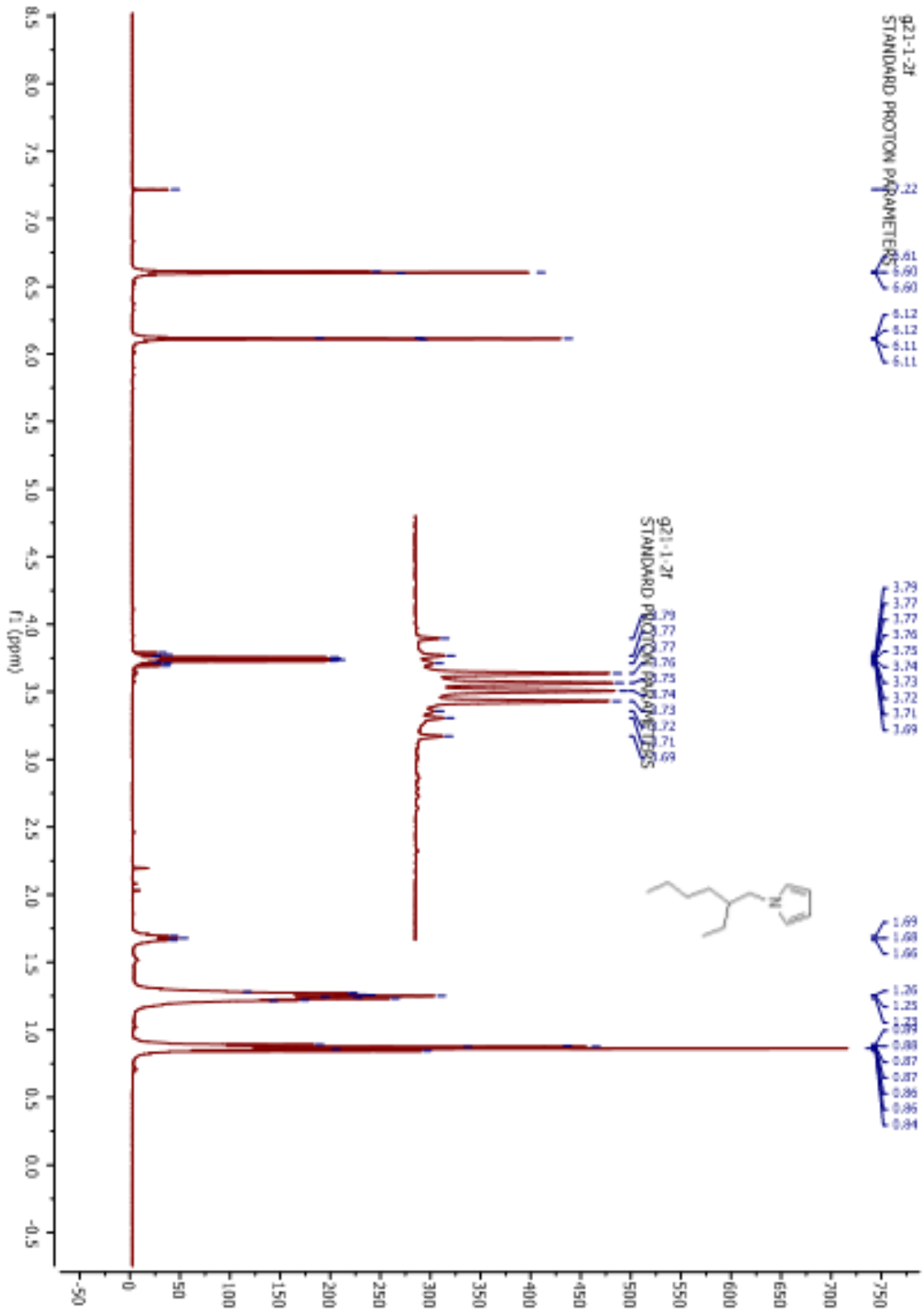
Şekil 4.5.24. 200h Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



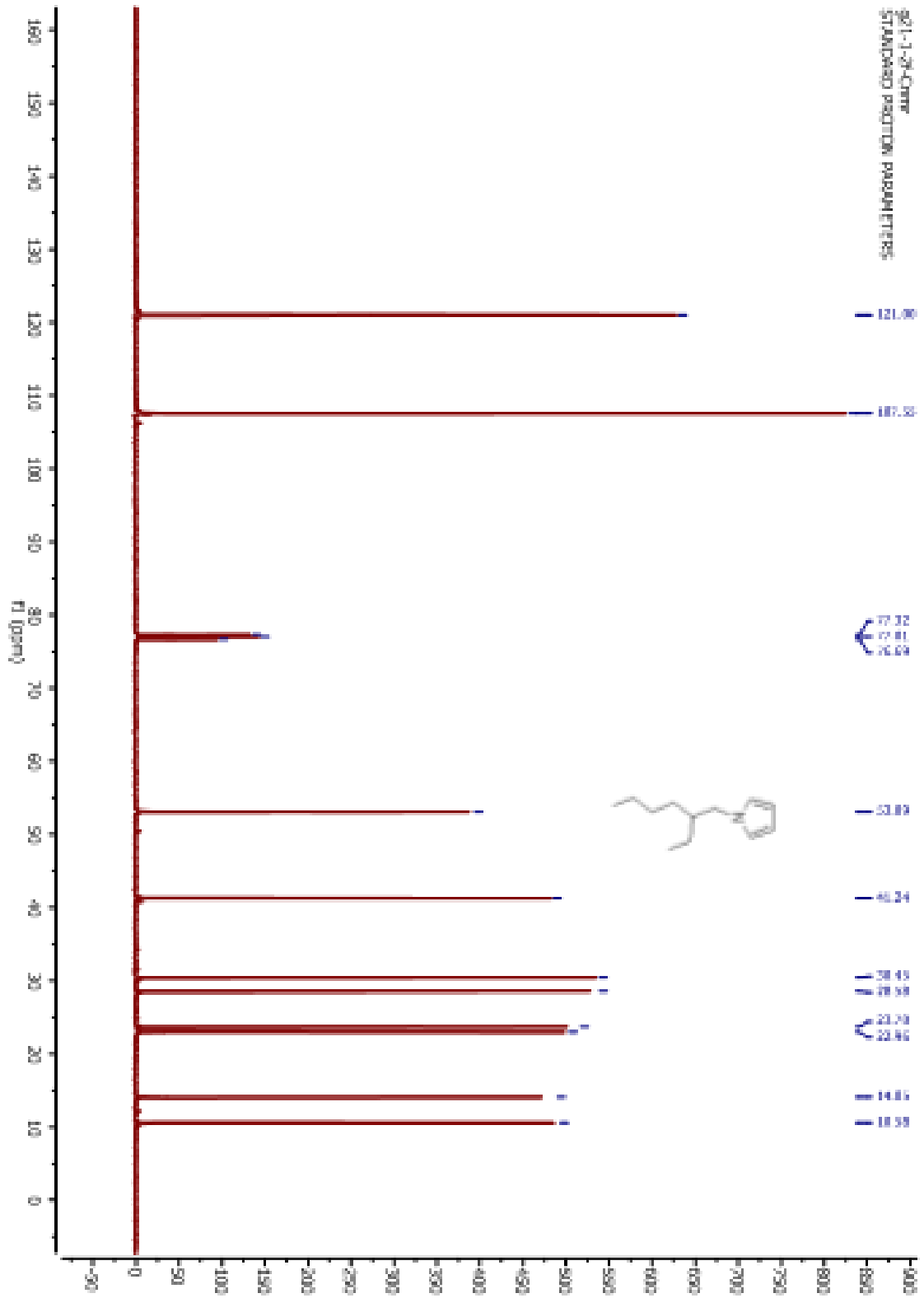
Şekil 4.5.26. 201b Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



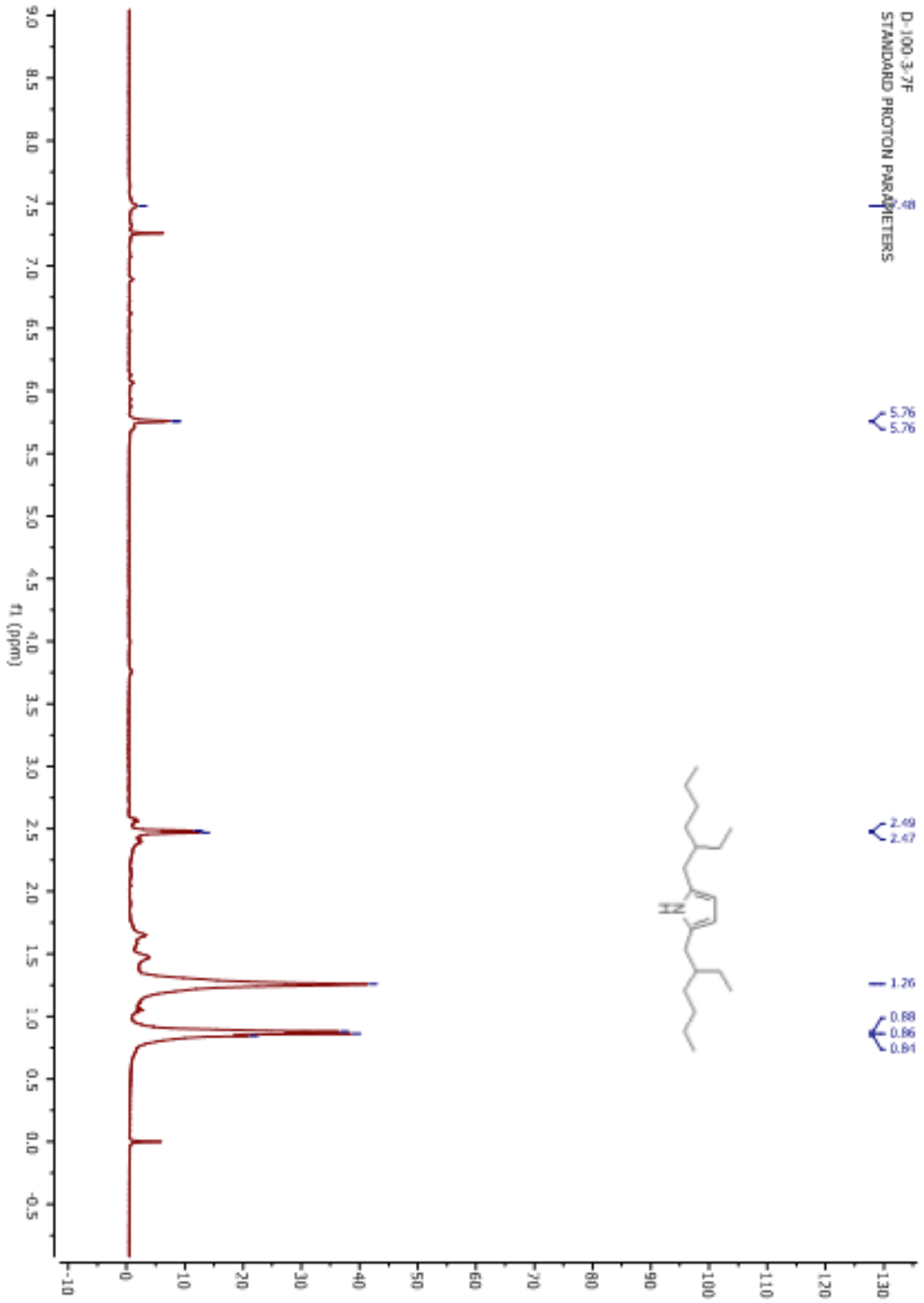
Şekil 4.5.27. 201b Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu.



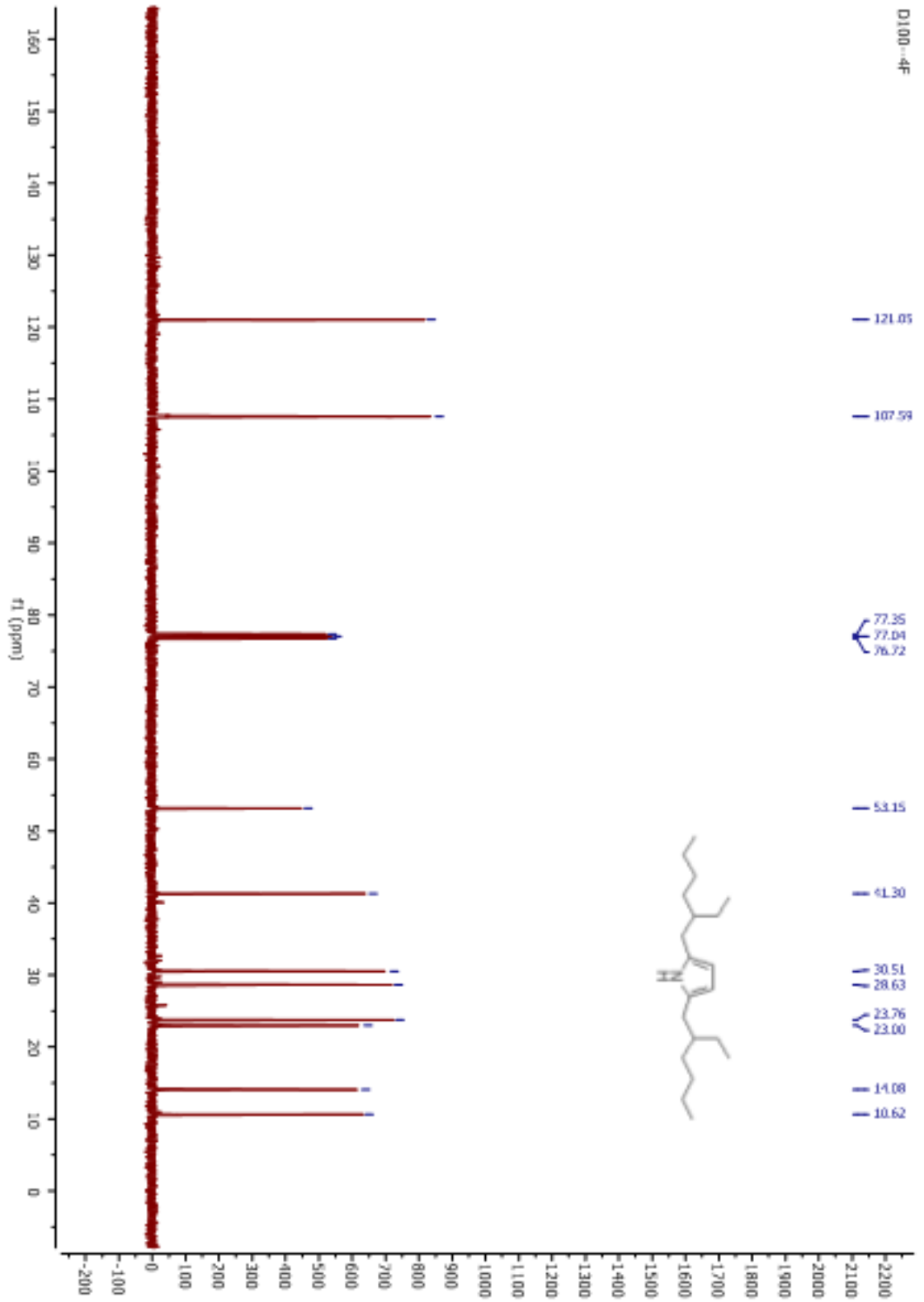
Şekil 4.5.28. 200i Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



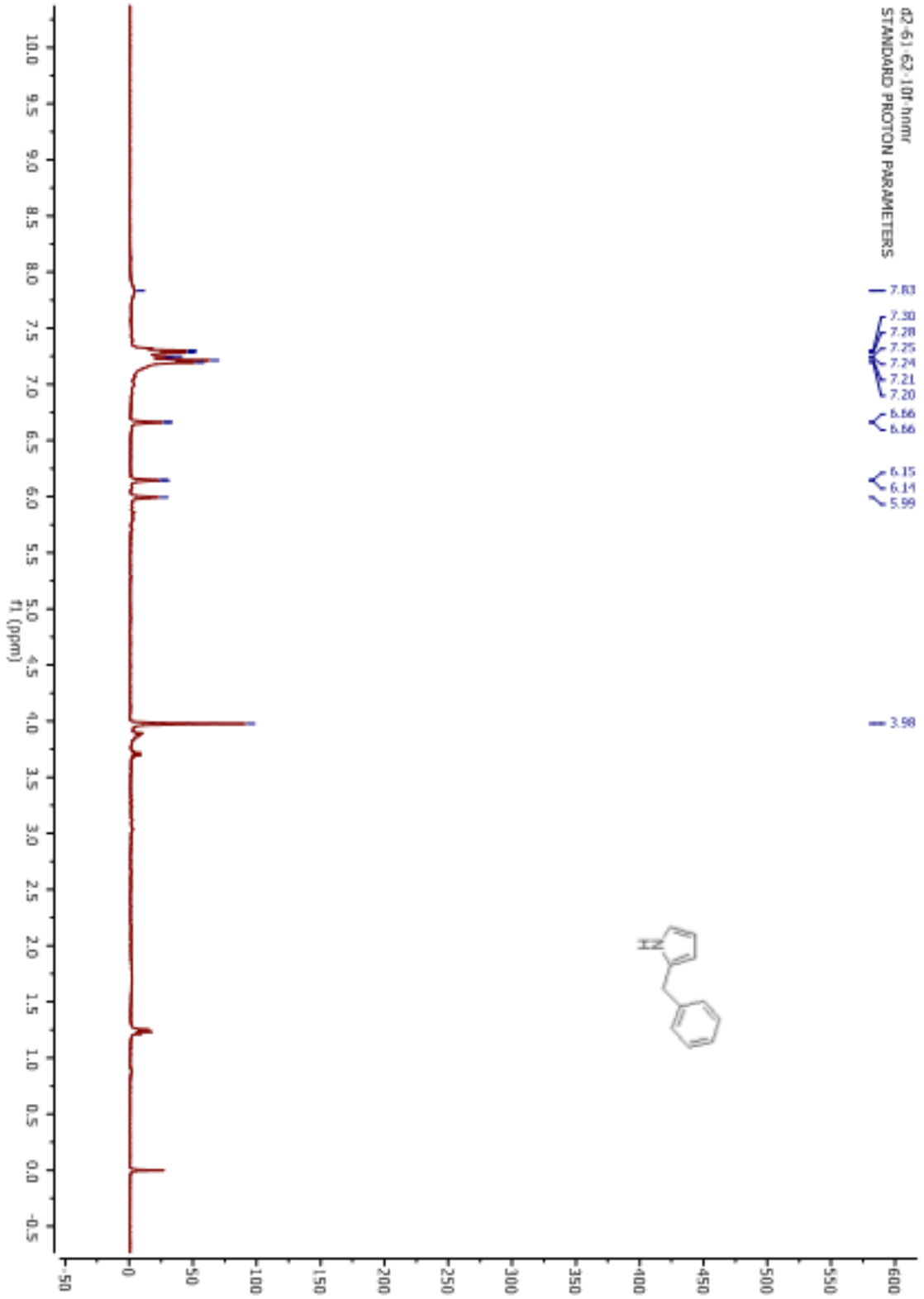
Şekil 4.5.29. 200i Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



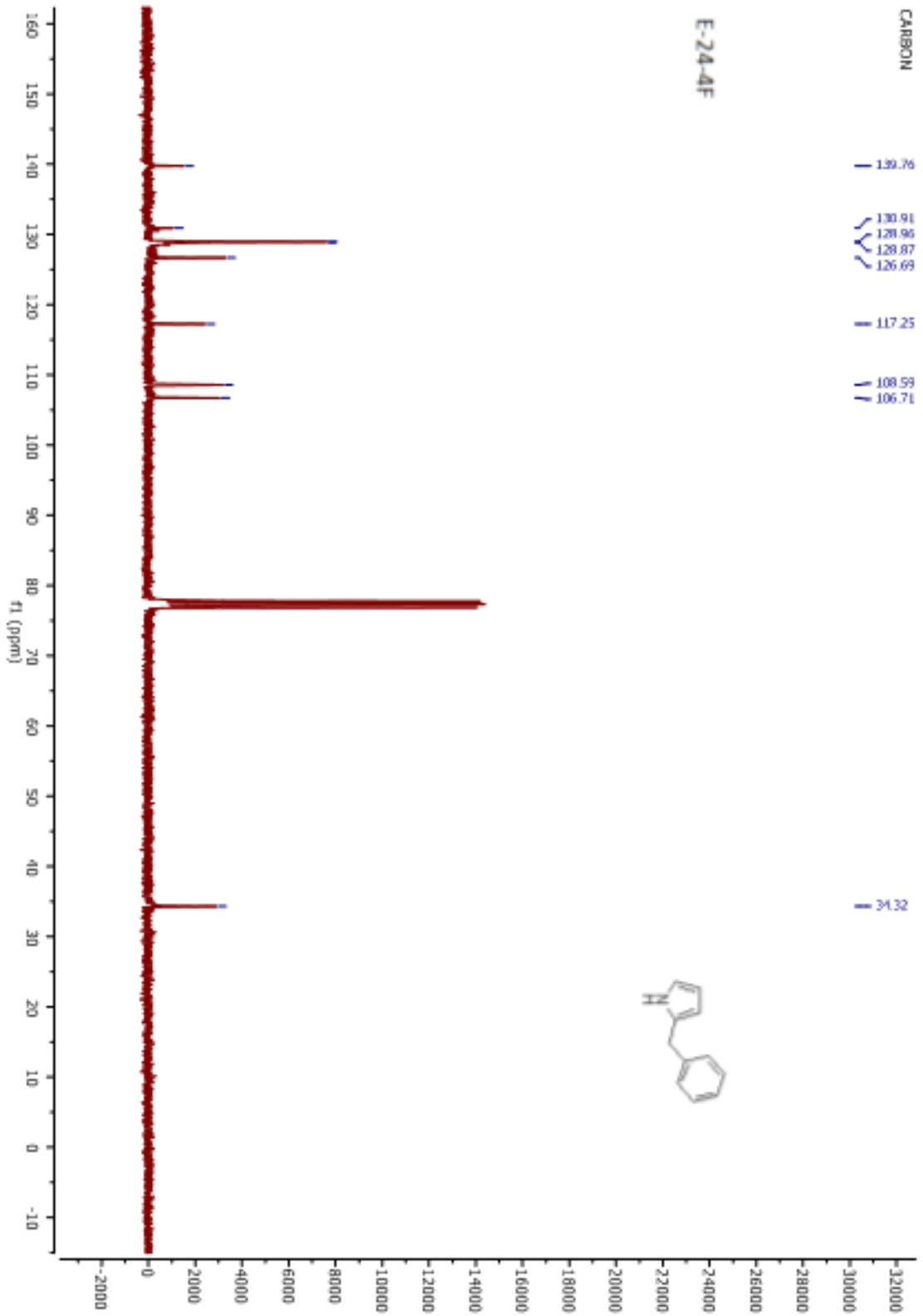
Şekil 4.5.30. 202 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



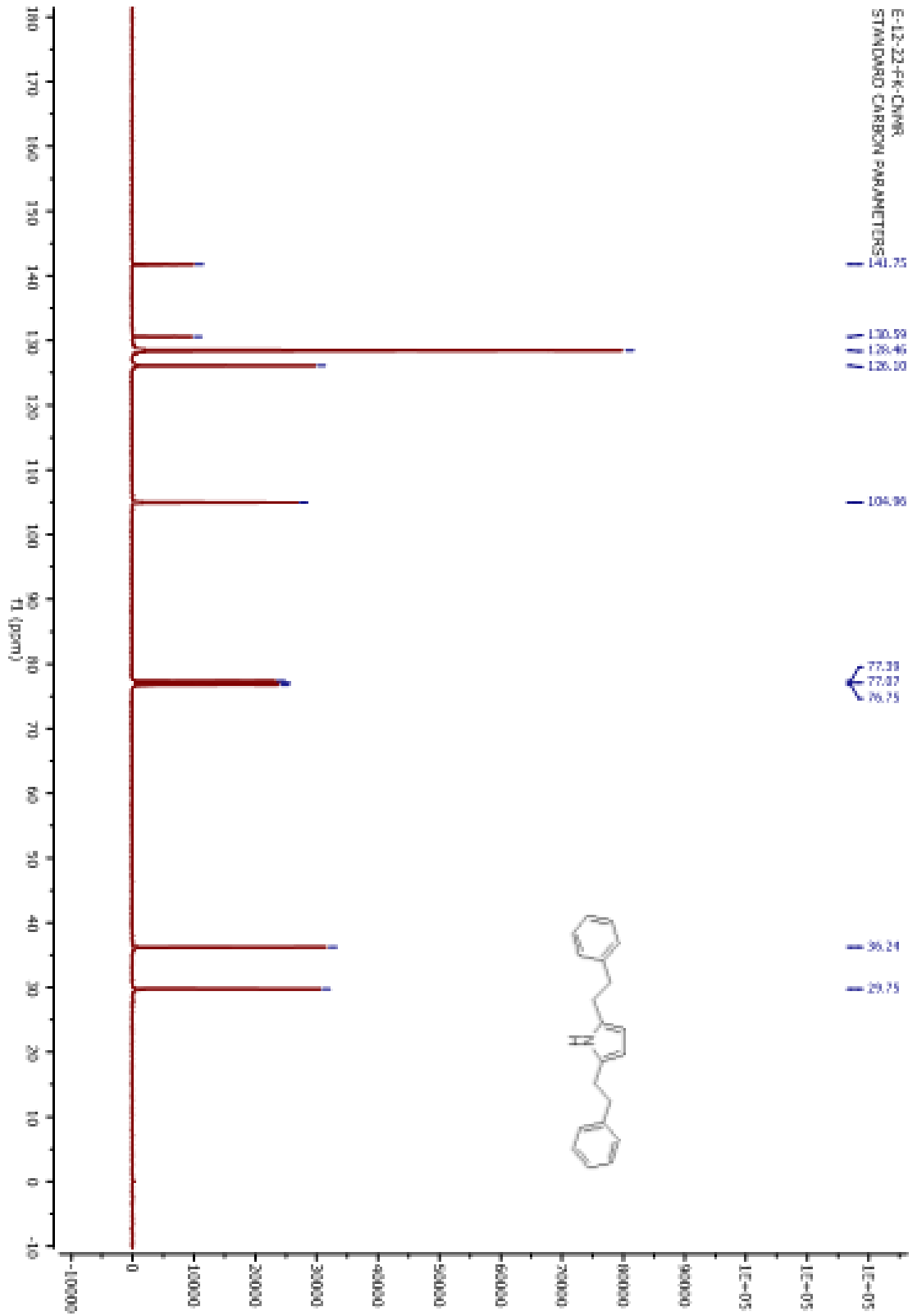
Şekil 4.5.31. 202 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



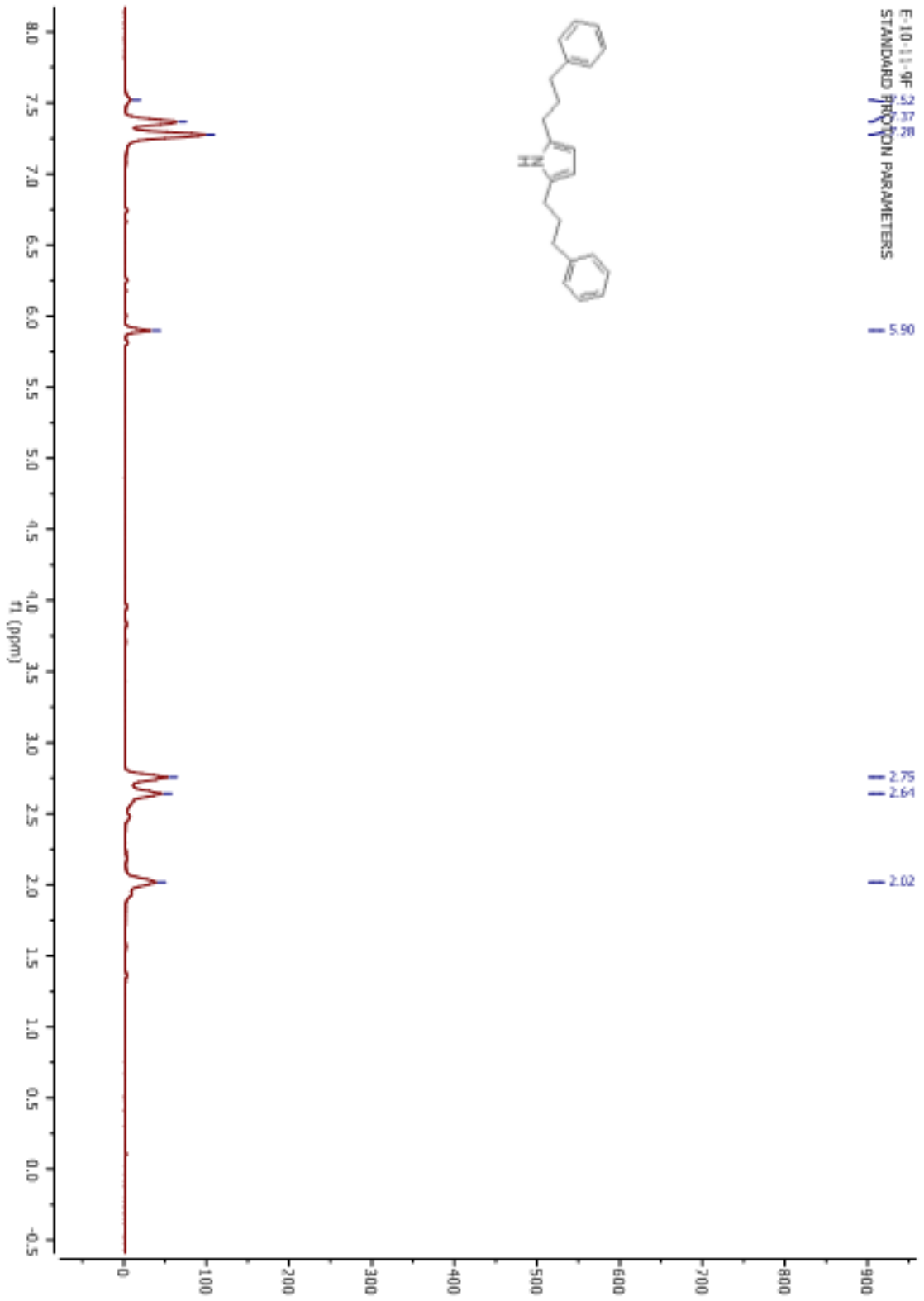
Şekil 4.5.33. 198g Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



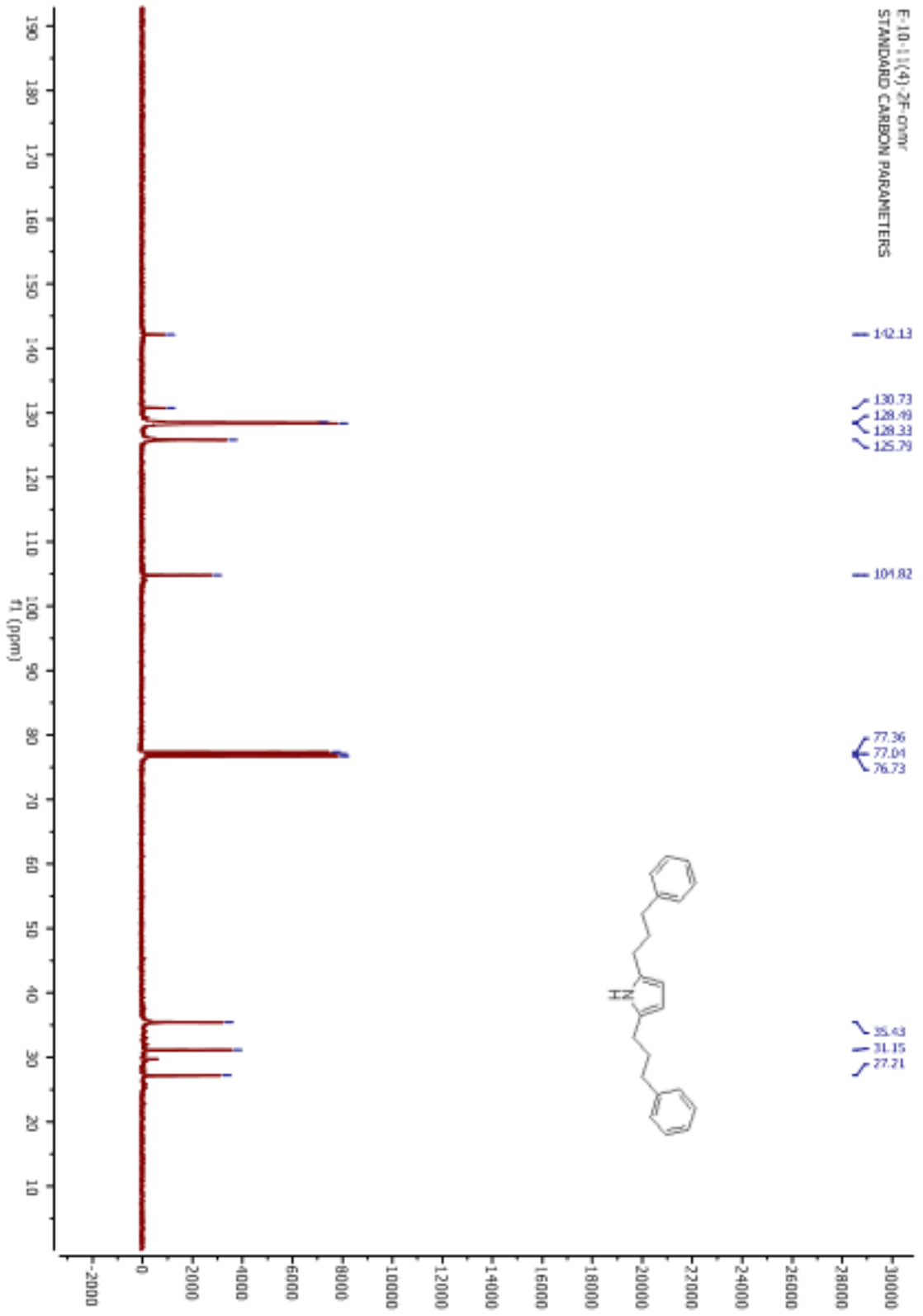
Şekil 4.5.34. 198g Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



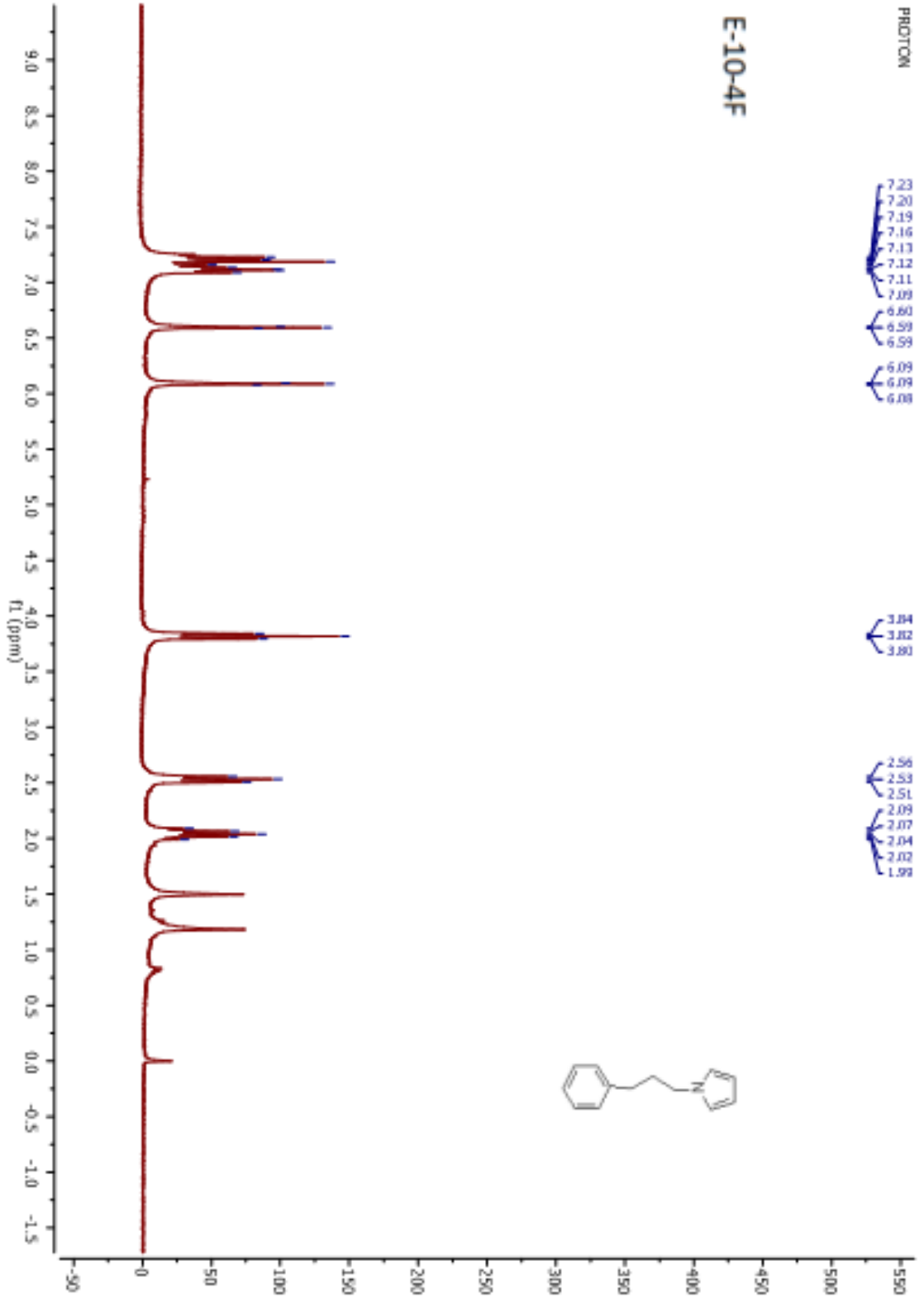
Şekil 4.5.36. 199h Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu.



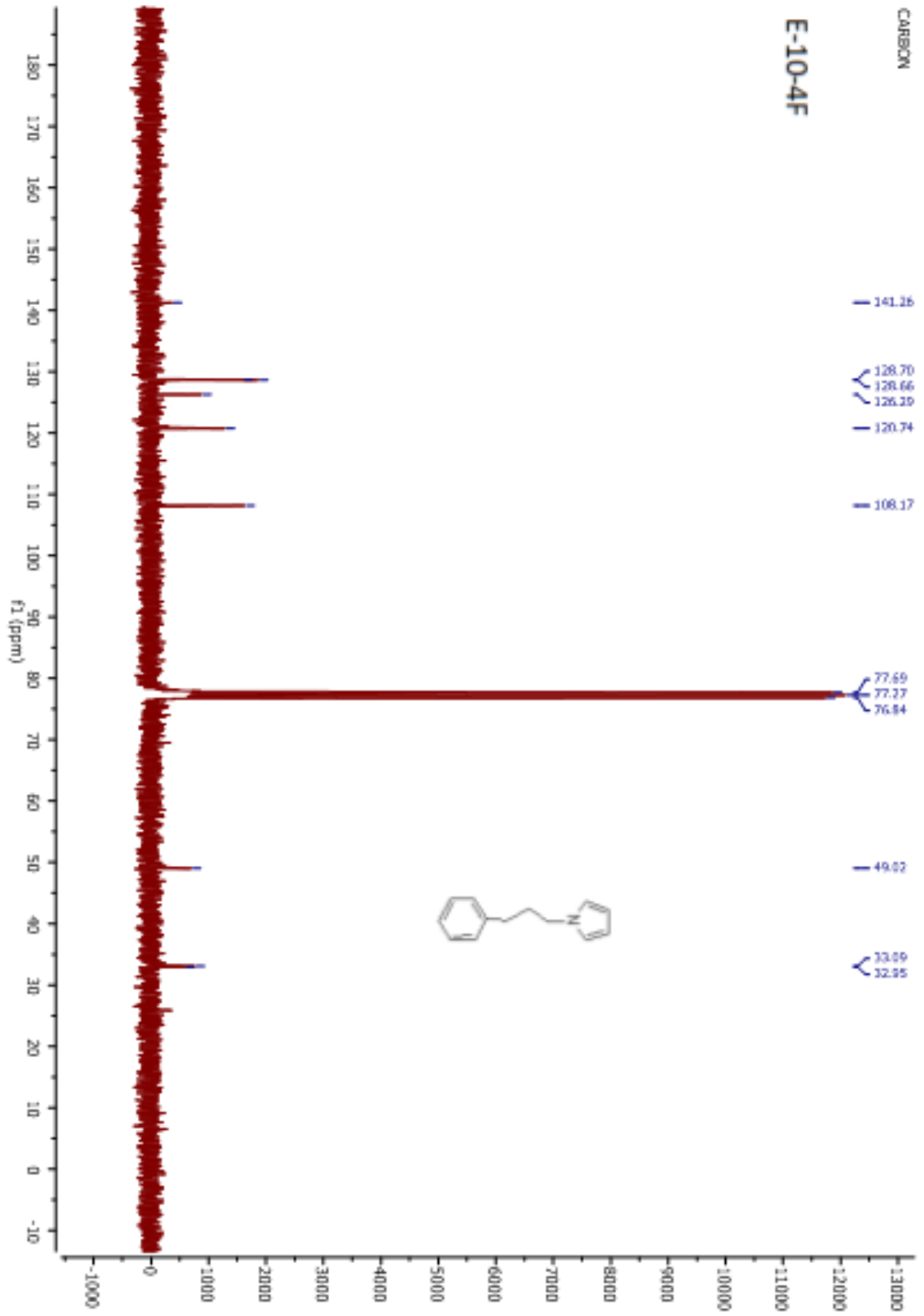
Şekil 4.5.37. 199i Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



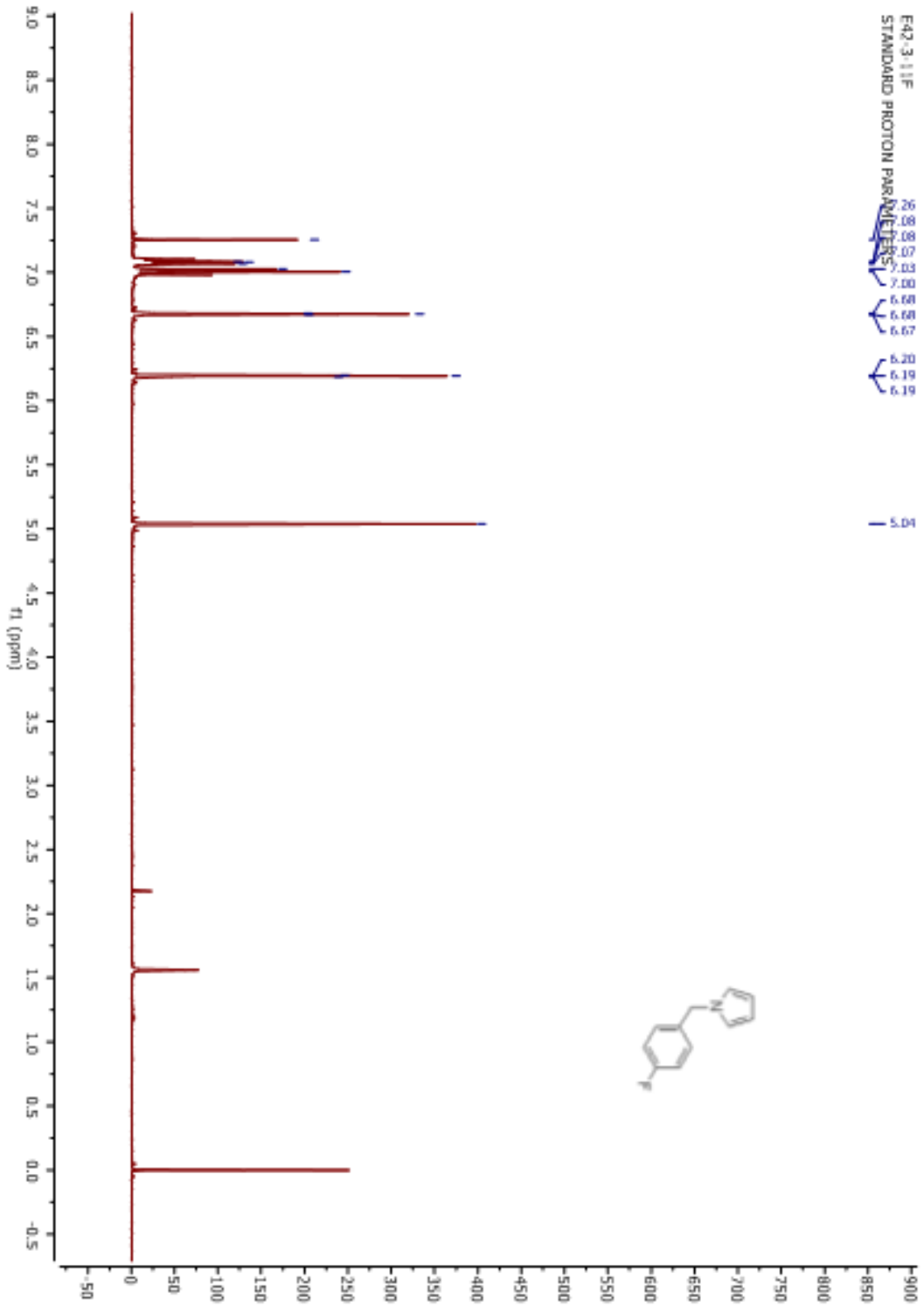
Şekil 4.5.38. 199i Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



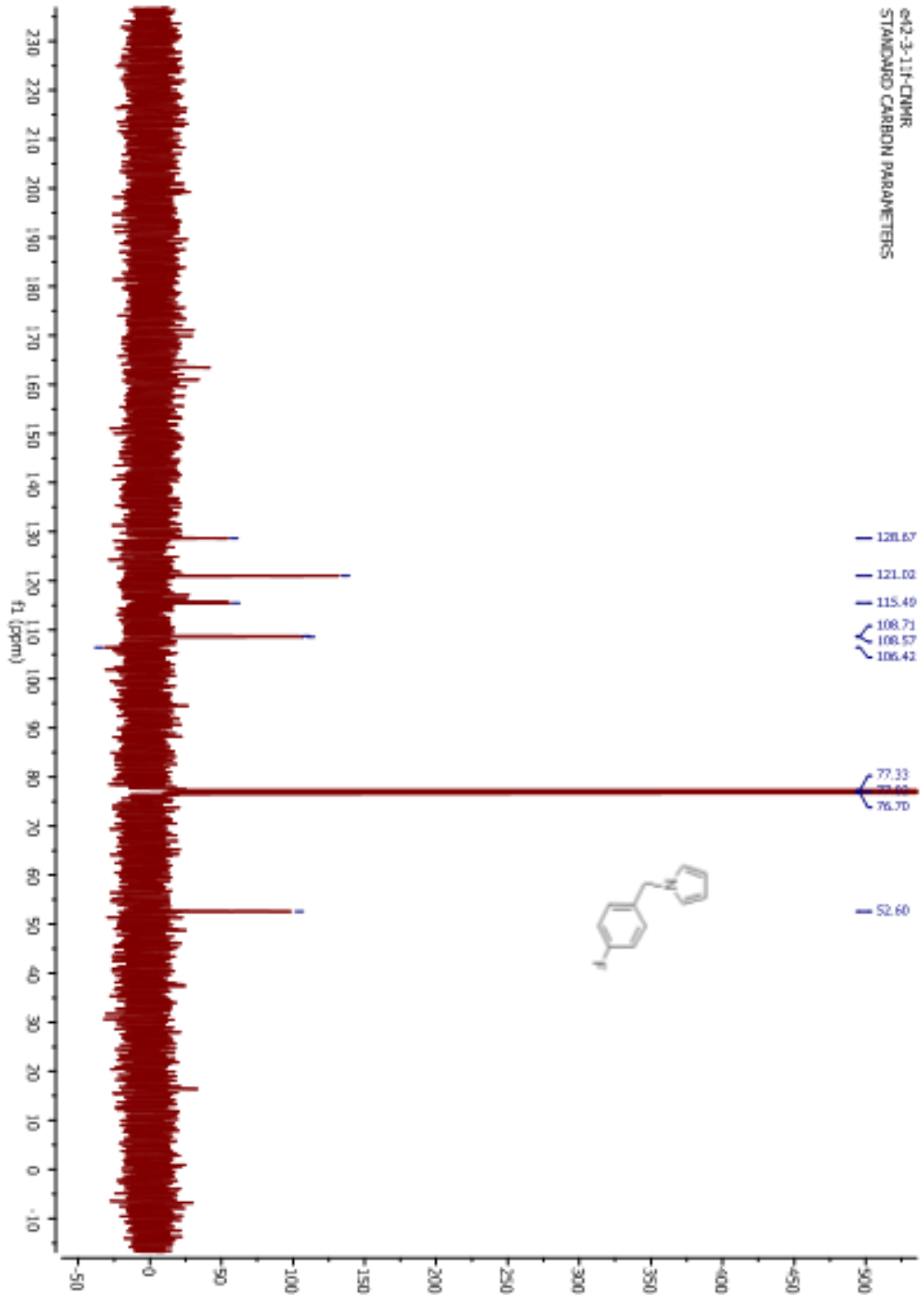
Şekil 4.5.39. 205 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



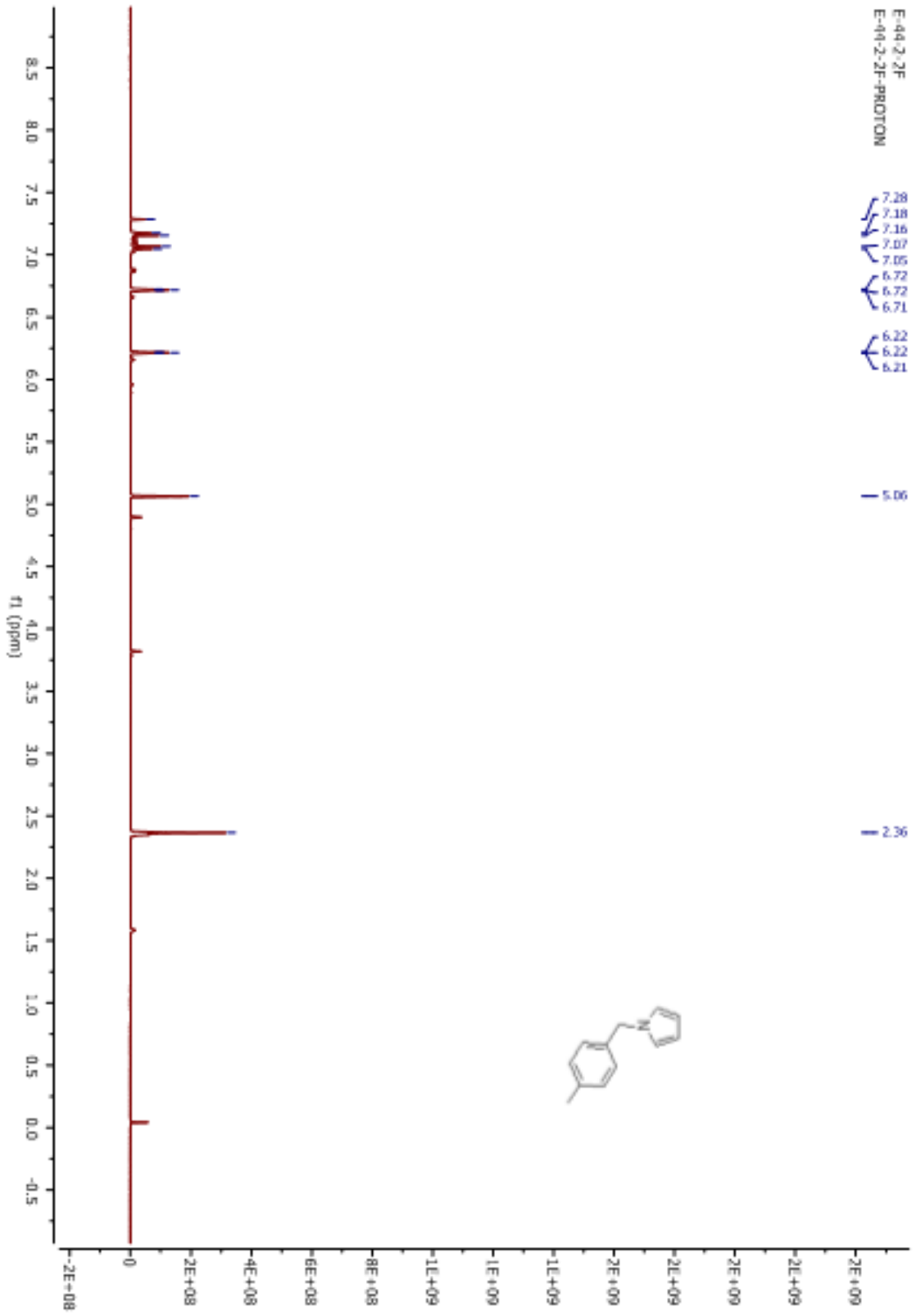
Şekil 4.5.40. 205 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



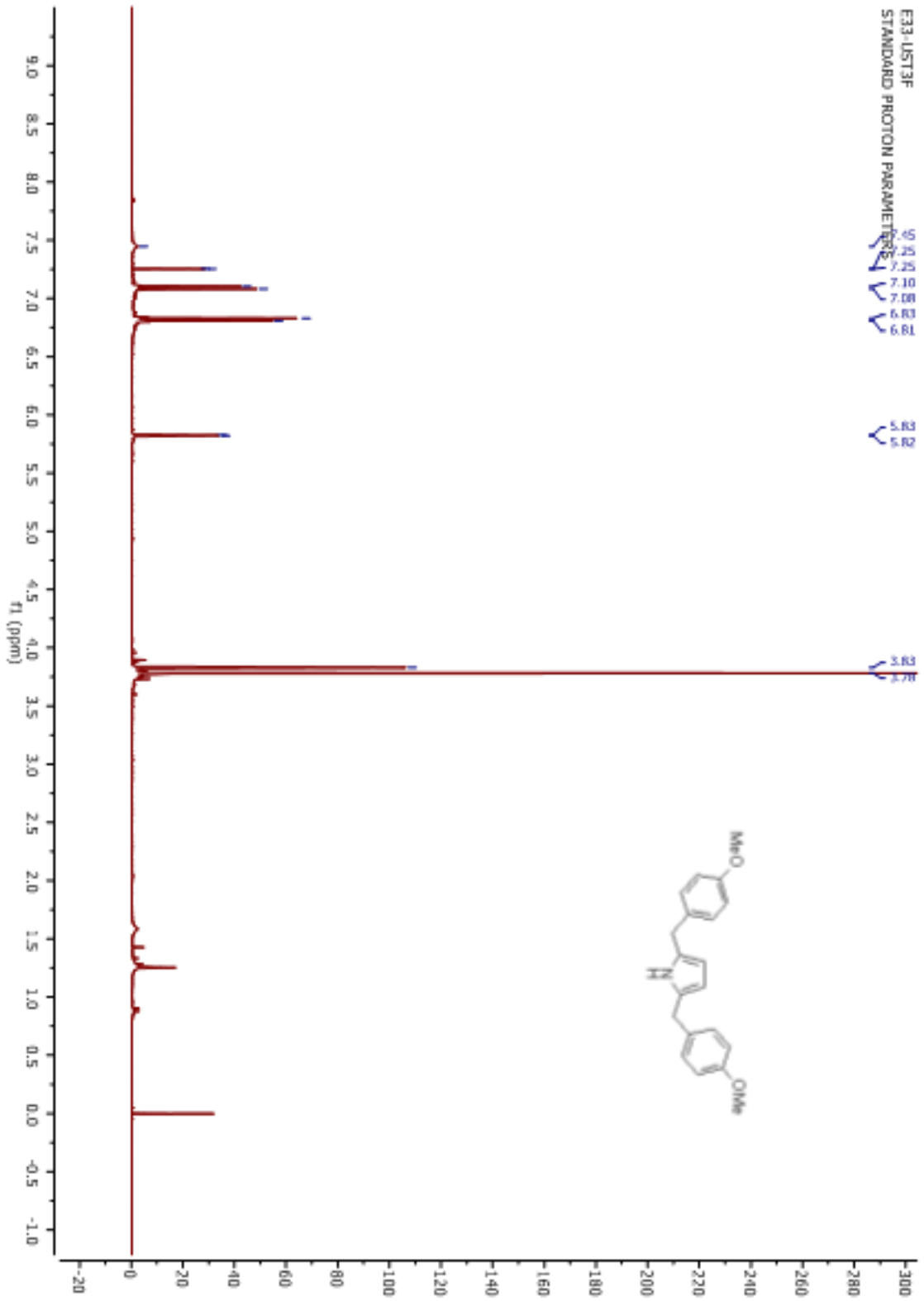
Şekil 4.5.41. 203 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



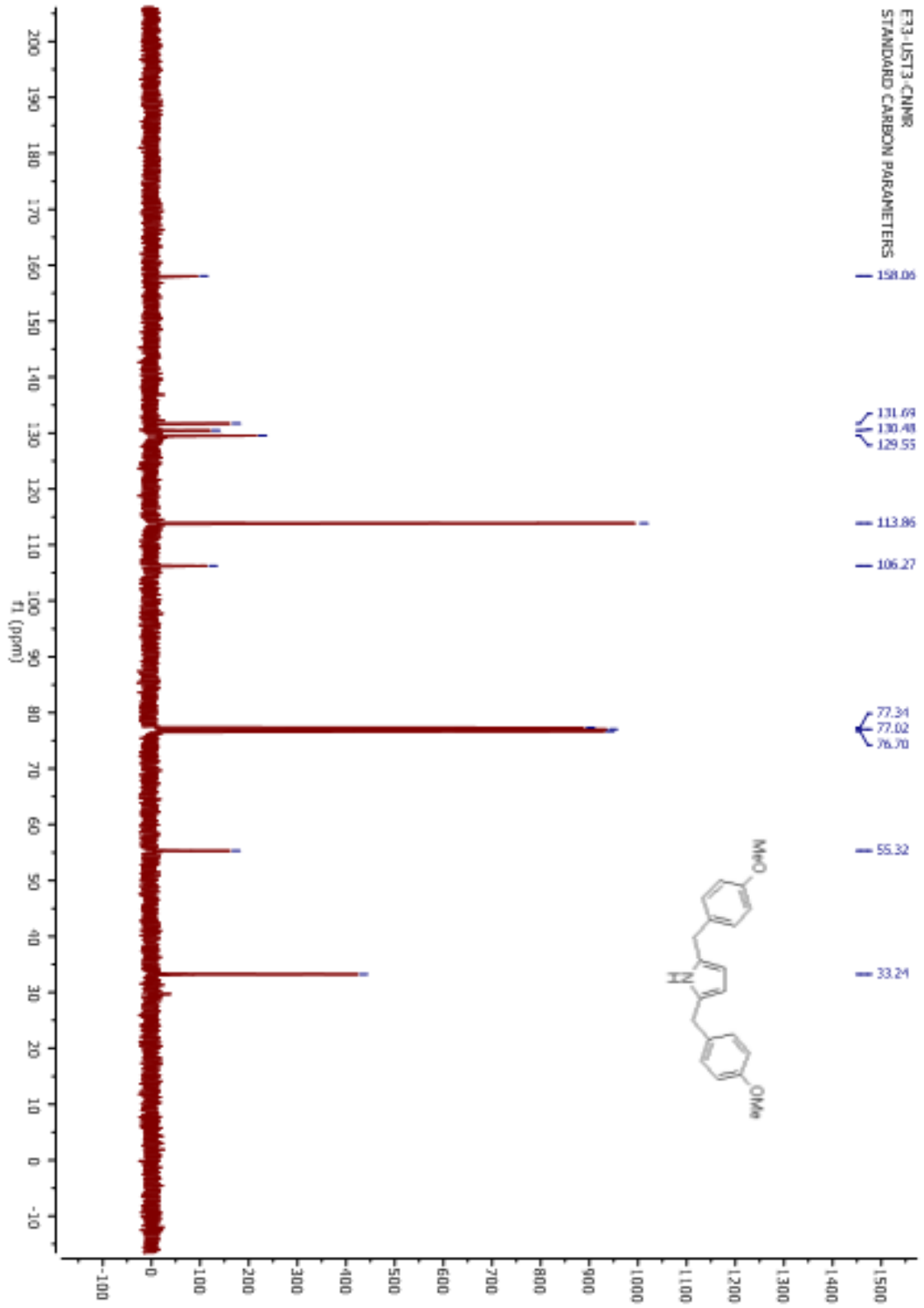
Şekil 4.5.42. 203 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.5.43. 204 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.



Şekil 4.5.44. 199n Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

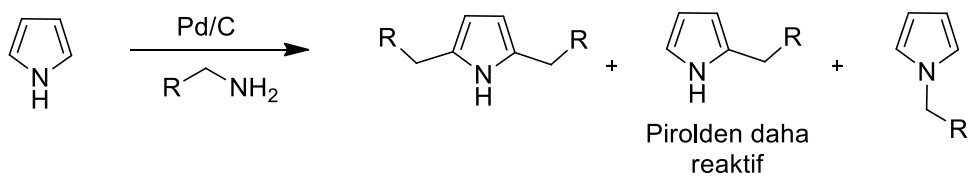


Şekil 4.5.45. 199n Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

5. SONUÇ

Pirol (1) iskeleti, yapısında azot atomu içeren beş üyeli aromatik heterosiklik bir bileşik olup, heterosiklik bileşikler sınıfının en önemli üyelerinden biridir. Pirol ve türevleri, optik özellikleri, elektronik özellikleri biyolojik aktivitesi farmakolojik özellikler ile pek çok disiplinde uygulama alanı bulan, önemli biryere sahiptir. Pek çok farklı disiplinde, geniş bir kullanım alanı bulan pirol ve türevlerinin sentezinde sentetik organik kimyacıların her zaman ilgisini çeken güncel bir konu olmasını devam ettirmektedir. Pirol ve süstitüe pirol moleküllerinin yeni yöntemlerle sentezi, etki değeri yüksek dergilerde kendine her zaman yer bulabilmektedir. Bundan dolayı bu proje (proje no: 114Z196) ve tez kapsam ve içerik olarak yeni pirol türevlerinin sentezi yeni metodolojilerle gerçekleştirme, projenin ve tezin ana temasını oluşturmaktadır. Bunun için ilk önce Borrowing (borç al-ver) hidrojen, reaksiyonu kullanılarak pirol halkasını C2 mono ve C2-C5 di alkilasyonunu gerçekleştirmeyi hedefledik.

Pirolün, primer aminlerle C2 monoalkilasyonu bir örnek dışında gerçekleştirilememiştir. C2-C5 dialkilasyonu, Pd/C katalize gerçekleştirilmiştir. Dialkilasyon reaksiyonları, C2 monoalkil pirol oluştuktan sonra reaktivitesi artmış pirol halkasına genel olarak ikinci alkil grubu bağlanarak gerçekleştirilmiştir. C2-C5 dialkil bağlı pirolerin sentezinde C2 tekli üzerinden yürümekte ve tekli ürünlerimiz reaksiyon esnasında ara ürün formunda oluşmaktadır. C2 ve C2-C5 ürünlerini yakalamak için yaptığımız çalışmalarda N-alkil ürünleri gözlenmiştir. Tez çalışmasında ön denemelerimizde N-pozisyonunda alkil grupları verilmemiştir. N-alkil pirol ürünleri, pirolün NH grubu korunduğu için kolaylıkla izole edilebilmektedir. Ayrıca dialkil grupları bağlandığında molekül reaktivitesi arttığından proton NMR'leri temiz gelen bileşiklerimiz karbon NMR alınması için yolladığımızda özellikle sıvı formda olanlar çok kısa zamanda havanın oksijeni ile reaksiyona girerek bozunduğu düşünülmektedir.



6. KAYNAKLAR

- 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.
- Amarnath, V. ve Amarnath, K., 1995. Intermediates in the Paal-Knorr Synthesis of Furans. *The Journal of Organic Chemistry*, 60(2), 301-307.
- 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.
- Baran, P. S., Zografos, A. L. ve O'Malley, D. P., 2004. Short Total Synthesis of (\pm)-Sceptrin. *Journal of the American Chemical Society*, 126(12), 3726-3727.
- Barta, K. ve Yan, T., 2016. Sustainable Pathways to Pyrroles through Iron-Catalyzed N-Heterocyclization from Unsaturated Diols and Primary Amines. *ChemSusChem*, 9(17), 2321-2325.
- Beller, M., Darcel, C., Sortais, J., Neumann, J. ve Elangovan, S., 2016. Efficient and selective N-alkylation of amines with alcohols catalysed by manganese pincer complexes. *Nature Communications*, 7, 12641, 1-8.
- Black, P., Cami-Kobeci, Gerta., Edwards, M., Slatford, P. ve Williams, J., 2006. Borrowing Hydrogen: iridium-catalysed reactions for the formation of C-C bonds from alcohols. *Organic Biomolecular*, 4, 116-125.
- Chachignon, H., Scalacci, N., Petricci, E. ve Castagnolo D., 2015. Synthesis of 1,2,3-Substituted Pyrroles from Propargylamines via a One-Pot Tandem Enyne Cross Metathesis-Cyclization Reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(10), 5287-5295.
- 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.
- Ginness, M., Corry, J. ve Proctor, P., 1974. Amorphous Semiconductor Switching in Melanins. *Science*, 183(127), 853-855.
- Gladiali, S. ve Alberico, E., 2004. *Transition Metals for Organic Synthesis*. Eds. Beller, M., Bolm, C. Weinheim: Wiley-VCH.
- Glorius, F., Maji, B. ve Schlepphorst, C., 2016. Ruthenium-NHC Catalyzed α -Alkylation of Methylene Ketones Provides Branched Products through Borrowing Hydrogen Strategy. *ACS Catalysis*, 6(7), 4184-4188.

- Grela, K., Kedziorek, M. ve Shafi, S., 2011. Cross Metathesis of N-Allylamines and α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds: A One-Pot Synthesis of Substituted Pyrroles. *Synlett*, 124-128.
- Gu, Z., Zhao, K., Xu, S., Pan, C. ve Sui, X., 2016. Catalytically Asymmetric Pd/Norbornene Catalysis: Enantioselective Synthesis of (+)-Rhazinal, (+)-Rhazinilam, and (+)-Kopsiyunnanine C1–3. *Organic Letters*, 18 (15), 3782–3785.
- Haniti, M. S. A., Allen, L., Lamb, G. W., Maxwell, A. C., Maytum, H. C., Watson A. J. A. ve Williams, J. M. J., 2009. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of amşnes and Sulfonamides Using Borrowing Hydrogen Methodology. *Journal of American Chemical Society*, 131(5), 1766-1774.
- Hollmann, D., 2008. *New Applications of The Borrowing Hydrojen Methodology-Selective Snythesis of Amines and Mechanistic Studies.sayfa 5, PhD thesis.*
- Hu, Y., Li, Y., Zhang, S., Li, C., Li, L., Zha, Z. ve Wang, Z., 2015. Copper Catalyzed Enantioselective Alklation of Pyrrole with β,γ - Unsaturated α -Ketoesters: Application to One-Pot Construction of the Seven-Membered Ring by Merging a Gold Catalysis. *Organic Letters*, 17(16), 4018-4021.
- Imm, S., Böhn, S., Neubert, L., Neumann, H. ve Beller, M., 2010. An Efficient and General Synthesis of Primary Amines by Ruthenium Catalyzed Amination of Secondary Alcholes with Ammonia. *Angewanted Chemie International Edition*, 49, 8126-8129.
- Imm, S., Böhn, S., Tillack, A., Mevius, K., Neubert, L. ve Beller, M., 2010. Selective Ruthenium-Catalyzed of Indoles by Using Amines. *Chemistry-A European Journal*, 16, 2705-2709.
- Jiao, L. ve Bach, T., 2014. Regioselective Direct C-H Alkylation of NH Indoles and Pyrroles by a Palladium/Norbornene-Cocatalyzed Process. *Synthesis*, 46, 35-41.
- Jiao, L. ve Bach, T., 2013. Palladium-Catalyzed Direct C-H Alkylation of Electron-Deficient Pyrrole Derivatives. *Angewanted Chemie International Edition*, 52, 6080-6083.
- Jones, R. A., 1977. *The Chemistry of Pyrroles. New York: Academic Press.*
- Jorapur, Y. R., Lee, C. H. ve Chi, D. Y., 2005. Mono-and Dialkylations of Pyrrole at C2 and C5 Positions by Nucleophilic Substitution Reaction in Ionic Liquid. *Organic Letters*, 7(7), 1231-1234.
- Kaan, N., Norrby, P., Rae, R., Weerdenburg, K., Vazquez, J. ve Stalsmeden, A., 2016. Glycerol Upgrading via Hydrogen Borrowing: Direct Ruthenium-Catalyzed Amination of the Glycerol Derivative Solketal. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 4(10), 5730-5736.

- Keifer, P. A., Schwartz, R. E., Koker, M. E. S., Hughes, R. G., Rittschof, D. ve Rinehart, K. L., 1991. Bioactive Bromopyrrole Metabolites From the Caribbean Sponge *Agelas Conifera*. *The Journal of Organic Chemistry*, 56(9), 2965-2975.
- Kempe, R. ve Deibl, N., 2016. General and Mild Cobalt-Catalyzed C-Alkylation of Unactivated Amides and Esters with Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, 134(34), 10786-10789.
- 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, X., Chen, M., Xie, X., Sun, N., Li, S. ve Liu, Y., 2015. Synthesis of Multiple-Substituted Pyrroles via Gold(I)-Catalyzed Hydroamination/Cyclization Cascade. *Organic Letters*, 17(12), 2984-2987.
- Li, Y., Liu, W. ve Kuang, C., 2014, Direct arylation of pyridines without the use of a transition metal catalyst. *Chemical Communicatios*, 50, 7124-7127.
- Loudon, M. G., 2002. *Chemistry of Naphthalene and the Aromatic Heterocycles. Organic Chemistry (Fourth ed.)*. New York: Oxford University Press, 1135–1136.
- Minkler, S. R. K., Isley, N. A., Lippincott, D. J., Krause, N. ve Lipshutz, B. H., 2014. Leveraging the Micellar Effect: Gold-Catalyzed Dehydrative Cyclizations in Water at Room Temperature. *Organic Letters*, 16(3), 724-726.
- Müller, C. ve Trost, B. M., 2008. Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Pyrroles with Nitroalkenes Using a Dinuclear Zinc Catalyst. *Journal of American Chemical Society*, 130(8), 2438-2439.
- Natarjan, P., Bala, A., Mehta, S. K. ve Bhasin, K. K., 2016. Visible-light photocatalyzed synthesis of 2-aryl N-methylpyrroles, furans and thiophenes utilizing arylsulfonyl chlorides as a coupling partner. *Tetrahedron*, 72(19), 2521-2526.
- Noritaka, M., Kayuza, Y., He, J. ve Oishi, T., 2010. “Borrowing Hydrogen Strategy” by Supported Ruthenium Hydroxide Catalysts: Synthetic Scobe of Symmetrically and Unsymmetrically Substituted Amines. *A Europen Journal Chemistry*, 16, 7199-7207.
- Ortega, M. J., Zubia, E., Carballo, J. L. ve Salva, J., 1997. New cytotoxic metabolites from sponge *Mycale Micracanthoxea*. *Tetrahedron*, 53(1), 331-340.

- Osornio, Y. M., Almanza, C. R., Montaña, V. J. ve Miranda, L. D., 2003. Efficient, intermolecular, oxidative radical alkylation of heteroaromatic systems under “tin-free” conditions. *Chemical Communicatios*, 2316-2317.
- Paal, C., 1884., Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetonylacetessigesters. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 17, 2756.
- Rajasekar, S. ve Anbarasan, P., 2014. Rhodium-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Triazoles to Polysubstituted Pyrroles. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(17), 8428-8434.
- Rao, H.S.P., Jothilingam, S. ve Scheeren, H. W., 2004. Microwave mediated facile one-pot synthesis of polyarylpyrroles from but-2-ene- and but-2-yne-1,4-diones. *Tetrahedron*, 60(7), 1625-1630.
- Ravi, M., Chauhan, P., Kant, R., Shukla, S. K. ve Yadav, P. P., 2015. Transition-Metal-Free C-3 Arylation of Quinoline-4-ones with Arylhydrazines. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(10), 5369-5376.
- Saidi, O., Blacker, A. J., Farah, M. M., Marsden, S. P. ve Williams, J. M. J., 2009. Selective Amine Crros-Coupling Using Iridium-Catalyzed Borrowing Hydrogen Methodology. *Angewanted Chemie*, 121, 7511-7514.
- Schofield, K., 1961. *Heteroaromatic Nitrogen Compunds Pyrroles and Pyridines*. New York: Plenum Press.
- Sheldon, R. A., 2007. The E Factor: fifteen years on. *Green Chemistry*, 9, 1273-1283.
- Siddiki, S. M. A. H., Kon, K. ve Shimizu, K., 2013. General and Selective C-3 Alkylation of Indoles with Primary Alcohols by a Reusable Pt Nanocluster Catalyt. *Chemistry-A European Journal*, 19, 14416-14419.
- Simon, J. P. ve Jonathan, M. J. W., 2008. C-C bond formation from alcohols and malonate half esters using borrowing hydrogen methodology. *Tetrahedron Letters*, 49(52), 7413-7415.
- Skell. P. S., Bean, G. P., 1962. Synthesis and Properties of Alkylpyrroles. *Journal of American Chemical Society*, 84, 4655-4660.
- Skell. P. S. ve Bean, G. P., 1962. Synthesis and Properties of Alkylpyrroles. *Journal of American Chemical Society*, 84(24), 4655-4660.
- Sun, C., Zou, X., Li, F., 2013. Direct Use of Methanol as an Alternative to Formaldehyde for the Synthesis of 3,3'-Bisindolylmethanes(3,3'-BIMs). *Chemistry-A European Journal*, 19, 14030-14033.
- Sundberg, R. D., 1984. Pyrroles and their Benzo Derivatives: Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katrizky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 4, 313-376.

- Tasgin, D. ve Unaleroglu, C., 2016. Ring annulation versus alkylation of pyrrole with α -phosphoryl- α,β -unsaturated ketones. *Tetrahedron Letters*, 72(39), 5934-5942.
- Tsuchimoto, T., Oki, K. ve Yonekura, K., 2016. Iridium-Catalyzed Formal N-Arylation and N-Alkylation of Pyrroles with Amines Authors. *Advanced Synthesis Catalysis*, 358, 2895-2902.
- Vakuliuk, O., Koszarna, B. ve Gryko, D. T., 2011, Direct Arylation of Pyrrole Derivatives in Superbasic Media. *Synthesis*, 17, 2833-2837.
- Watson, A., Maxwell, A. ve Williams, J., 2011. Borrowing Hydrogen Methodology for Amine Synthesis under Solvent-Free Microwave Conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (7), 2328-2331.
- Yang, H., Fang, L., Zhang, M. ve Zhu, C., 2009. An Efficient Molybdenum(IV)-Catalyzed Direct Substitution of Allylic Alcohols with Nitrogen, Oxygen, and Carbon Nucleophiles. *European Journal of Organic Chemistry*, 5, 666-672.
- Youn, U. J., Kil, Y. D., Nam, J. W., Lee, Y. J., Kim, J., Lee, D., Lee, J. H. ve Seo, E.K., 2013. New Pyrrole Alkaloids with Bulky N-Alkyl Side Chains Containing Stereogenic Centers from *Lycium chinense*. *Helvetica Chimica Acta*, 98,1482–1487.
- Zhang, G., Zheng, S., Wu, J., Zeng., H. ve Yin, Z., 2016. Cobalt-Catalyzed Synthesis of Aromatic, Aliphatic, and Cyclic Secondary Amines via a Hydrogen-Borrowing Strategy. *ACS Catalysis*, 6(10), 6546-6550.
- Zhao, L., Bruneau, C. ve Doucet, H., 2013. Palladium-Catalysed Direct Polyarylation of Pyrrole Derivatives. *ChemCatChem*, 5, 255-262.
- Zhao, Y., Pan, H., Sui, D., Silim, C. ve Zhang, Y., 2014. Catalytic Enantioselective Amination of Alcohols by the Use of Borrowing Hydrogen Methodology: Cooperative Catalysis by Iridium and a Chiral Phosphoric Acid. *A journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker*, 53, 1399-1403.
- Zhuo, C., Zhang, X. ve You, S., 2016. Enantioselective Synthesis of Pyrrole-Fused Piperazine and Piperazinone Derivatives via Ir-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination. *American Chemical Society Catalysis*, 6(8), 5307-5310.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Esmâ KOCAOĞLU
Doğum Tarihi ve Yer : 25.10.1991 - Nazilli/AYDIN
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
Telefon : 05445083243
E-mail : esma.17.157@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Karamanoğlu Mehmetbey Üni. Fen Bilimler Enstitüsü, Kimya ABD	2018
Lisans	Karamanoğlu Mehmetbey Üni. Kamil Özdağ Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	2014
Lise	Nazilli Lisesi, Fen-Matematik	2009