



**N-METİL PİROL BİLEŞİĞİNİN FENİLHİDRAZİN
TUZLARI İLE ARILASYONU**

Muhammed Ali KARAMAN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Doç. Dr. Oktay TALAZ

Aralık-2017

T.C
KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

N-METİL PİROL BİLEŞİĞİNİN
FENİLHİDRAZİN TUZLARI İLE ARILASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muhammed Ali KARAMAN

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Organik Kimya

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Oktay TALAZ

KARAMAN-2017

TEZ ONAYI

Muhammed Ali KARAMAN tarafından hazırlanan “**N-Metil Pirool Bileşiminin Fenilhidrazin Tuzları İle Arilasyonu**” 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

Prof. Dr. Fevzi KILIÇEL
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi.
Kamil Özdağ Fen Fakültesi. Kimya Bölümü

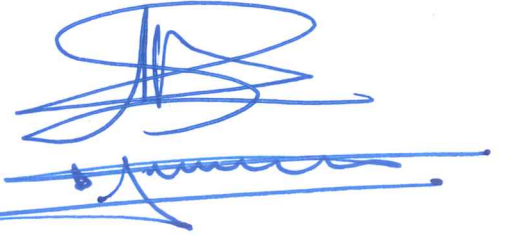
Prof. Dr. İbrahim YILMAZ
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi.
Kamil Özdağ Fen Fakültesi. Kimya Bölümü

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

Yrd. Doç. Dr. Bilal NİŞANCI
Atatürk Üniversitesi. Doğu Anadolu Yüksek
Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü

Yrd. Doç. Dr. Erdin DALKILIÇ
Çankırı Karatekin Üniversitesi
Kızılırmak Meslek Yüksekokulu.
Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Programı

İmza:



Tez Savunma Tarihi: .../.../2017

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.

Muhammed Ali KARAMAN

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

N-METİL PİROL BİLEŞİĞİNİN FENİLHİDRAZİN TUZLARI İLE ARILASYONU

Muhammed Ali KARAMAN

**Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Doç. Dr. Oktay TALAZ

Aralık, 2017, 74 Sayfa

Pek çok doğal ürünün yapısında bulunan ve birçok farmasotik bileşikte ve fonksiyel pek çok bileşimin sentezinde kullanılan pirol halkası heterosiklik bileşikler arasında en önemli yapılardan birisidir. Pirolerin arilasyonu için birçok örnek olmasına rağmen, pirolerin arilasyonu çok reaktif olması ve kolay polimerleşmesinden dolayı organik kimyanın üstesinden gelinmesi gereken bir sentezdir. Pirolerin geçiş metali katalize (özellikle Pd, Rh ve Ru kompleksleri) karşılıklı-eşleşme kapling reaksiyonları sp^2 - sp^2 karbon bağları arasında başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Pirolerin arilasyonuna birçok örnek olmasına rağmen geçiş metalleri çok pahalı ve nadir elementler olmasından dolayı yeni metodolojilerin geliştirilmesine gerek duyulmaktadır. Bu yüksek lisans tezi genişleyerek uygulama alanı bulan serbest radikal ve hava oksijeni katalize eşleşme prosesi sunmaktadır. Reaktif aril radikal ara ürünü, Ar-NH-NH₂'ün bağlarının havanın oksijeni ile oksidasyonundan oluşturulur. Bu amaçla fenilhidrazin ve fenilhidrazin tuzlarının, pirolün aril radikaller ile direk arilasyonu için reaktant olarak kullanılması araştırıldı. Geçişmetali katalizörsöz C-2 arillenmiş pirolerin, direk daha uygun sentezi, N-metil pirol ve aril radikal çok iyi bir eşleşme reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pirol, Fenilhidrazin, Arilasyon, Kapling, Yeşil kimya

ABSTRACT

Ms. Thesis

ARYLATION OF *N*-METHYL PYRROLE COMPOUND PHENYLHYDRAZINE SALTS

Muhammed Ali KARAMAN

Karamanoğlu Mehmetbey University
Graduate School of Natural and Applied Science
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc.Doç. Dr. Oktay TALAZ

December, 2017, 74 Pages

Found in many natural products and used in many pharmaceutically relevant and other functional synthesis, pyrrole ring is among the most important heterocyclic structural units. However, despite the numerous applications of the arylated pyrroles, their synthesis remains a challenge in organic chemistry because pyrroles are very reactive and easily polymerize. Transition-metal-catalyzed (especially Pd, Rh and Ru complexes) cross-coupling reactions of pyrroles are phenomenally successful for the formation of C sp^2 - sp^2 bonds. However, despite the numerous applications of arylated pyrroles, their synthesis needs to be developed new methodology because transition-metals are very expensive and rare metals. This Ms. thesis represents an expansion of the application of catalysis in air through conventional coupling and free radical processes. A reactive free aryl radical intermediate was generated via the oxidation of an activated Ar-NH-NH₂ bond by air as a simple and readily available oxidant. For this purpose, the usability of phenylhydrazine and phenylhydrazine hydrochloride salt reagents for the direct arylation of a pyrrole with aryl radicals was investigated. The facile coupling of *N*-methylpyrrole with aryl radicals was easily applied for the convenient direct synthesis of C-2 arylated pyrroles without a transition-metal catalyst.

Keywords: Pyrrole, Phenylhydrazine, Arylation, Coupling, Green chemistry

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Oktay TALAZ 'a sonsuz teşekkürlerimi ediyorum şükranlarımı sunuyorum.

Çalışmalarım boyunca benden yardımlarını hiç esirgemeyen değerli arkadaşlarım Esmâ KOCAOĞLU, Hatun TOKGÖZ, Erdem KARATAŞ ve Ayşe Nur TOKMAK'a çok teşekkür ediyorum.

Lisans eğitimi hayatımda tanıştığım sevgili dostlarım Volkan RİŞVAN, Muhammet KARABULUT ve Şavaş POLAT' a ayrıca teşekkür ediyorum.

Eğitim-öğrenim yıllarım boyunca maddi ve manevi desteklerini hep yanımda gördüğüm sevgili Aileme ve Akrabalarımaya Sonsuz teşekkür ediyorum.

Tübitak **114Z196** nolu 1001 projesinde çalışma şansı bulduğum için ve Tübitak'ın bu projeye desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Muhammed Ali KARAMAN

Aralık, 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. PiroI Molekülü.....	1
1.2. Biyoaktif Arilpirol Bileşikleri.....	1
1.3. PiroIün Arilasyon Reaksiyonları.....	4
1.4. Fenilhidrazin Molekülü.....	10
1.5. Fenilhidrazin ve Türevlerinin Reaksiyonları.....	10
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI	17
3. MATERYAL VE METOT	21
4. BULGULAR	24
4.1. Saflaştırma.....	24
4.2. Kromotografik Ayrımlar.....	24
4.3. Spektrumlar.....	24
4.4. N-Metil PiroI Bileşiğinin C2 Arilasyonu İçin Genel prosedür.....	24
4.5. Proton ve Karbon NMR Değerleri.....	24
4.6. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumları.....	31
5. SONUÇ	69
6. KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Pırol molekülü.....	1
Şekil 1.2.1. <i>N</i> -Metil-1-(5-fenil-1 <i>H</i> -pırol-3-il)metanamin türevleri.....	2
Şekil 1.2.2. C-Klorfenapir bileşigi.....	2
Şekil 1.2.3. Roseoplin bileşigi.....	3
Şekil 1.2.4. Bcl-/Bcl-xL inhibitörü.....	3
Şekil 1.2.5. Trisüstitüe pırol bileşigi.....	3
Şekil 1.3.1. <i>N</i> -Metilpırolün palladium katalize arilasyonu.....	4
Şekil 1.3.2. Pırolün diariliodonyum tuzları ile C-3 arilasyonu.....	4
Şekil 1.3.3. Pırolün elektroorganik kimya ile arilasyonu.....	4
Şekil 1.3.4. Pırol, indol ve imidazol ve benzimidazolün bakır katalize arilasyonu... ..	5
Şekil 1.3.5. Pırol demir katalize arilboranik asitlerle arilasyonu.....	5
Şekil 1.3.6. Pırolün arilasyonu kullanılanlara doğal ürün sentezi.....	6
Şekil 1.3.7. <i>N</i> -Metil pırolün ariliodürler ile arilasyonu.....	6
Şekil 1.3.8. Pırolün, pırolle <i>N</i> -arilasyonu.....	6
Şekil 1.3.9. <i>N</i> -ZnCl Pırolün arilhalojenürlerle ile arilasyonu.....	7
Şekil 1.3.10. Pırolün diariliodonyum tuzları ile baz katalize C-2 arilasyonu.....	7
Şekil 1.3.11. Pırolün benzendiazonyum tuzları ile fotokatalize arilasyonu.....	7
Şekil 1.3.12. Pırolün ariliodür ile Pd(OH) ₂ katalize arilasyonu.....	8
Şekil 1.3.13. Pırolün ariliodür ile C2-C5 diarilasyonu.....	8
Şekil 1.3.14. Pırolün ariliodür ile arilasyonu ve siklizasyon reaksiyonu.....	8
Şekil 1.3.15. Sülfonil klorür ile <i>N</i> -metil pırolün arilasyonu.....	8
Şekil 1.3.16. Aril iyodür ile <i>N</i> -metil pırolün paladyum katalize arilasyonu.....	9
Şekil 1.3.17. Aril iyodür ile <i>N</i> -metil pırolün lityum hidroksit katalize arilasyonu....	9
Şekil 1.3.18. Pırolün anilin ile arilasyonu.....	9
Şekil 1.3.19. Pırolün benzen ile arilasyonu.....	9
Şekil 1.4.1. Fenilhidrazin molekülü.....	10
Şekil 1.5.1. Fischer indol sentezi.....	11
Şekil 1.5.2. Oksazon oluşumu.....	11

Şekil 1.5.3. Fenilhidrazin alkin ile pirazol sentezi.....	12
Şekil 1.5.4. Fenilhidrazin ve α - β doymamış karbonil bileşikleri ile pirazol sentezi...	12
Şekil 1.5.5. Fenilhidrazinin çoklu reaksiyonu.....	12
Şekil 1.5.6. Fenilhidrazinin ile polimer sentezi.....	13
Şekil 1.5.7. Fenilhidrazinin ile tetrazol sentezi.....	13
Şekil 1.5.8. Fenilhidrazinin akışkan kimyası tekniği ile indol sentezi.....	13
Şekil 1.5.9. Fenilhidrazin ile ftalazin sentezi.....	14
Şekil 1.5.10. Fenilhidrazin ile sülfid bileşiklerinin sentezi.....	14
Şekil 1.5.11. Fenilhidrazin ile amit ve ester bileşiklerinin sentezi.....	14
Şekil 1.5.12. Fenilhidrazin ile arilketon bileşiklerinin sentezi.....	15
Şekil 1.5.13. Fenilhidrazin ile alkinleri kapling reaksiyonu.....	15
Şekil 1.5.14. Anilinin Fenilhidrazin ile Arilasyonu.....	15
Şekil 1.5.15. Fenilhidrazin ile alkenlerin arilasyonu.....	16
Şekil 1.5.15. Fenilhidrazin ile [60] fullerenin arilasyonu.....	16
Şekil 2.1. Klasik arilasyon reaksiyonu.....	17
Şekil 2.2. Fenilhidrazinden aerobik oksidasyon ile aril radikal oluşum reaksiyonu..	18
Şekil 2.3. Fenilhidrazin ile pridononların arilasyonu.....	19
Şekil 2.4. Fenilhidrazin tuzları ile anilinin arilasyonu.....	19
Şekil 2.5. Fenilhidrazin tuzları ile kinolinonların arilasyonu.....	19
Şekil 2.6. Fenilhidrazin tuzları ile piridinin arilasyonu.....	20
Şekil 3.1. Fenilhidrazin tuzları ile pirolün baz katalize beklenen reaksiyonu.....	21
Şekil 3.2. Fenilhidrazin tuzları ile pirol ve N-metil pirolün palladyum beklenen reaksiyonu.....	22
Şekil 3.3. Fenilhidrazin tuzları ile N-metil pirolün arilasyon mekanizması.....	22
Şekil 3.4. Fenilhidrazin tuzları ile N-metil pirolün arilasyonundan elde edilen ürünler	23
Şekil 4.6.1. 1-Metil-2-fenil- <i>1H</i> -pirol (6a) ¹ H-NMR spektrumu.....	31
Şekil 4.6.2. 1-Metil-2-fenil- <i>1H</i> -pirol (6a) ¹³ C-NMR spektrum.....	32
Şekil 4.6.3. 1-Metil-2-(<i>p</i> -tolil)- <i>1H</i> - pirol (6b) ¹ H-NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.6.4. 1-Metil-2-(<i>p</i> -tolil)- <i>1H</i> - pirol (6b) ¹³ C-NMR spektrum.....	34

Şekil 4.6.5. 1-Metil-2-(<i>m</i> -tolil)- <i>1H</i> - pirol (6c) ¹ H-NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.6.6. 1-Metil-2-(<i>m</i> -tolil)- <i>1H</i> - pirol (6c) ¹³ C-NMR spektrumu.....	36
Şekil 4.6.7. 1-Metil-2-(<i>o</i> -tolil)- <i>1H</i> - pirol (6d) ¹ H-NMR spektrum.....	37
Şekil 4.6.8. 1-Metil-2-(<i>o</i> -tolil)- <i>1H</i> - pirol (6d) ¹³ C-NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.6.9. 2-(4-Bromofenil)-1-metil-- <i>1H</i> - pirol (6e) ¹ H-NMR spektrumu.....	39
Şekil 4.6.10. 2-(4-Bromofenil)-1-metil-- <i>1H</i> - pirol (6e) ¹³ C-NMR spektrumu.....	40
Şekil 4.6.11. 2-(4-Klorofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6f) ¹ H-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.6.12. 2-(4-Klorofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6f) ¹³ C-NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.6.13. 2-(3-Bromofenil)-1-metil- <i>1H</i> - pirol (6g) ¹ H-NMR spektrum.....	43
Şekil 4.6.14. 2-(3-Bromofenil)-1-metil- <i>1H</i> - pirol (6g) ¹³ C-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.6.15. 2-(3-Klorofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6h) ¹ H-NMR spektrum.....	45
Şekil 4.6.16. 2-(3-Klorofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6h) ¹³ C-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.6.17. 2-(4-Florofenil)-1-metil-- <i>1H</i> -pirol (6i) ¹ H-NMR spektrum.....	47
Şekil 4.6.18. 2-(4-Florofenil)-1-metil-- <i>1H</i> -pirol (6i) ¹³ C-NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.6.19. 2-(2,3-Diklorfenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6j) ¹ H-NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.6.20. 2-(2,3-Diklorfenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6j) ¹³ C-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.6.21. 2-(3-Klor-4-florofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6k) ¹ H-NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.6.22. 2-(3-Klor-4-florofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6k) ¹³ C-NMR spektrumu...	52
Şekil 4.6.23. 2-(4-Bromofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6l) ¹ H-NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.6.24. 2-(4-Bromofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6l) ¹³ C-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.6.25. 1-Metil-2-(2-nitrofenil)- <i>1H</i> -pirol (6m) ¹ H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.6.26. 1-Metil-2-(2-nitrofenil)- <i>1H</i> -pirol (6m) ¹³ C-NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.6.27. 2-(2-Metoksifenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6n) ¹ H-NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.6.28. 2-(2-Metoksifenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6n) ¹³ C-NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.6.29. 2-(4-Metoksifenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6o) ¹ H-NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.6.30. 2-(4-Metoksifenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6o) ¹³ C-NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.6.31. 2-(2,5-Diklorofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6p) ¹ H-NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.6.32. 2-(2,5-Diklorofenil)-1-metil- <i>1H</i> -pirol (6p) ¹³ C-NMR spektrumu.....	62

Şekil 4.6.33. 1-Metil-2-(4-(triflorametil)fenil)- <i>IH</i> -pirol (6r) ¹ H-NMR spektrumu...	63
Şekil 4.6.34. 1-Metil-2-(4-(triflorametil)fenil)- <i>IH</i> -pirol (6r) ¹³ C-NMR spektrumu..	64
Şekil 4.6.35. 4-(1-Metil- <i>IH</i> -pirol-2-il)benzonitril (6s) ¹ H-NMR spektrumu.....	65
Şekil 4.6.36. 4-(1-Metil- <i>IH</i> -pirol-2-il)benzonitril (6s) ¹³ C-NMR spektrumu.....	66
Şekil 4.6.37. 1-Metil-2-(naftil-2-il)- <i>IH</i> -pirol (6t) ¹ H-NMR spektrumu.....	67
Şekil 4.6.38. 1-Metil-2-(naftil-2-il)- <i>IH</i> -pirol (6t) ¹³ C-NMR spektrumu.....	68



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
<u>[EMIM][NTf2]</u>	1-Ethyl-3-metilimidazolyumbis((triflorometil)sülfünil)imid
<u>[Ru(bpy)3]Cl2</u>	Tris(bipiridin)rutenyum (II) klorür
<u>DCE</u>	Dikloretan
<u>DMSO</u>	Dimetil Sülfoksit
<u>CoPc</u>	Kolabt Ftalosiyanın
<u>HFIP</u>	Hekzaflora-2-propanol
<u>PEG</u>	Polietilen glikol
<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
<u>Ag</u>	Gümüş
<u>Ag₂CO₃</u>	Gümüş Karbonat
<u>ArBr</u>	Aril Bromür
<u>ArCl</u>	Aril Klorür
<u>ArSO₂Cl</u>	Aril sülfonil klorür
<u>CH₃CN</u>	Asetonitril
<u>CH₃Ona</u>	Sodyum metoksit
<u>CO</u>	Karbonmonoksit
<u>Cs₂CO₃</u>	Sezyum Karbonat
<u>Cu</u>	Bakır

Cu(OAc)₂	Bakır Asetat
CuI	Bakır İyodür
Fe	Demir
H₂O	Su
H₂O₂	Hidrojen peroksit
K₂CO₃	Potasyum Karbonat
K₄[Fe(CN)₆].3H₂O	Potasyum hekza siyano (II) tirhidrat
LiOH	Lityum Hidroksit
MeSO₃H	Metansülfonik asit
Mn(OAc)₃.H₂O	Mangan(III) Asetat Monohidrat
NaOH	Sodyum Hidroksit
O₂	Oksijen
Pd	Palladium
Pd(OAc)₂	Palladium Asetat
Pd(OH)₂/C	Palladyum Hidroksit
Pd(PPh)₃Cl₂	Bis(trifenilfosfin)paladyum (II) Diklorür
Pd/C	Palladyum Karbon
PhI(O₂CCF₃)₂	(Diasetoksiide)benzen
PivOH	Pivalik asit
Rh	Rodyum
RT	Oda Sıcaklığı

***t*-BuONO,**

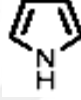
Sodyum tert bütoksi



1. GİRİŞ

1.1. Pirol Molekülü

Pirol molekülü, yapısında azot atomu bulunduran beş üyeli heteroaromatik moleküldür. Pirol kaynama noktası 130°C olan renksiz bir sıvıdır. Havada özellikle asit etkisine maruz kaldığında renginde kararma görülür. Pirol ilk kez 1858'de saf halde elde izole edilmiştir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Pirol molekülü

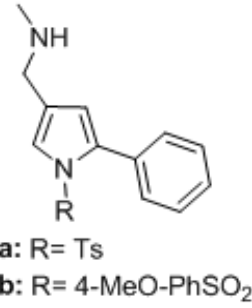
Pirol molekülü reaktif bir aromatik sistem olduğundan kolaylıkla aromatik substitüsyon reaksiyonları verebilir; pirol halkasını halojenleme, nitrolama, sülfolama, açılme reaksiyonları önemlidir.

Pirolün indirgenme ürünleri, beş üyeli siklik bir yapı olan pirolin (dihidropirol) ve pirolidin'dir (tetrahidropirol). Bunların her ikisi de kararlı bir yapı olup, polimerleşmezler, pirol reaksiyonlarını vermezler; bazik çözücü olarak veya kimyasal sentezlerde reaktif olarak kullanılabilir. Doymamış iki çifte bağın hidrojenasyonu sonucu tetrahidropirol veya pirolidin molekülleri oluşmaktadır. Pirol molekülünün türevleri, sentetik ve biyoaktif pek çok molekülün yapısında olduğundan sentezleri her zaman ilgi çeken bir konu olmuştur (Sundberg, 1984; Lenoid ve Belen, 1994; Saxton, 1997; Toyota ve Ihara, 1998).

1.2. Biyoaktif Arilpirol Bileşikleri

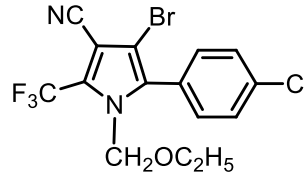
2-Arilpirol türevleri farmakolojik ve biyolojik aktif pirol bileşiklerinin en önemli grubundan olan bileşiklerdir.

N-Metil-1-(5-fenil-1*H*-pirol-3-il)metanamin türevi (**a**) bileşiği yarışmalı potasyum asit blokür (P-CAB) olarak, seçici H⁺, K⁺ ve ATPase inhibitörü özelliği göstermektedir. *N*-Metil-1-(5-fenil-1*H*-pirol-3-il)metanamin türevi (**b**) bileşiği yapılan deneylerde histamin olarak gastrik asit salgısını engellemede potansiyel inhibitör özelliği göstermiştir. (Nishida ve ark., 2012).



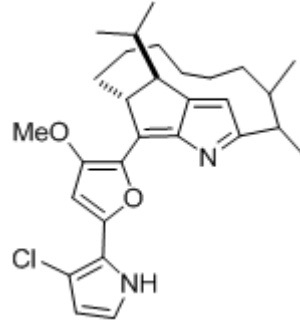
Şekil 1.2.1. *N*-Metil-1-(5-fenil-1*H*-pirol-3-il)metanamin türevleri

C-Klorfenapir bileşiği ilk kez ticarileştirilen aril pirol türevi olan bir böcek öldürücüdür (Zhao ve ark., 2008).



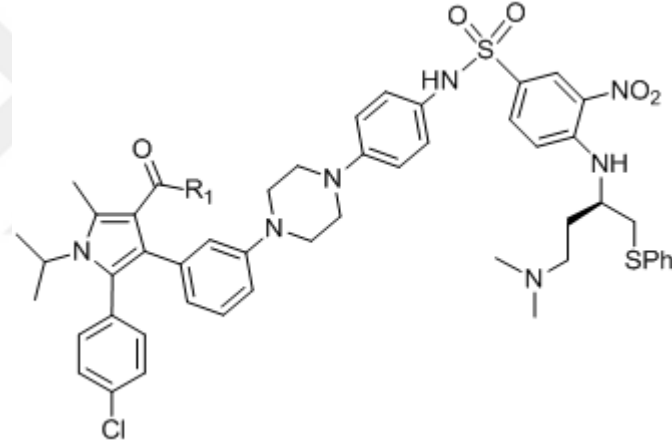
Şekil 1.2.2. C-Klorfenapir bileşiği

Streptomyces griseoviridis'in bir kültür besiyerinden izole edilen, Roseoplin bileşiği K562 eritroid lösemi ve KB insan epidermoid kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite göstermektedir (Fürstner, 2003).



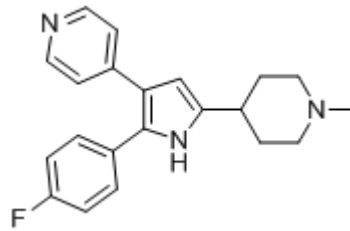
Şekil 1.2.3. Roseoplin bileşiği

Kompleksi bir yapıdaki aril sübtitüe pirol bileşiği H146 akciğer kanser hücrelerinin nanomolar seviyede IC_{50} değeri ile potansiyel inhibitördür (Aguilar, 2013).



Şekil 1.2.4. Bcl-/Bcl-xL inhibitörü

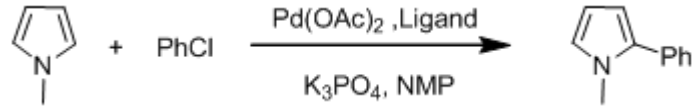
Trisübtitüe pirol bileşiği eritrotik ve sporozite parazitlerine karşı in-vivo ve in-vitro aktivite göstermektedir (Towle ve ark., 2013).



Şekil 1.2.5. Trisübtitüe pirol bileşiği

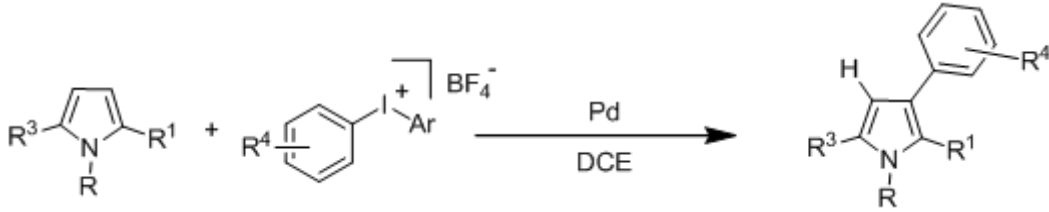
1.3. Pirolün Arilasyon Reaksiyonları

Pirolün arilklorürlerle Pd(OAc)₂ katalizörlüğünde ligand kullanılarak NMP çözücü ortamında K₃PO₄ bazı varlığında kapling reaksiyonu ile aril sübtitüe pirol türevi sentezlenmiştir (Nadres ve ark., 2011).



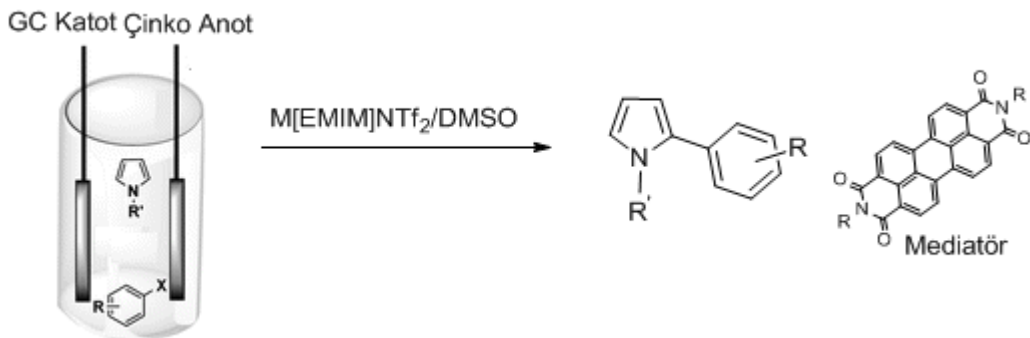
Şekil 1.3.1. N-Metilpirolün palladyum katalize arilasyonu

2,5 Disübtitüe pirolün diariliyodonum tuzları ile arilasyon reaksiyonlarında tri, tetra penta sübtitüe pirol bileşikleri sentezlenmiştir (Wagner ve Sanford, 2011).



Şekil 1.3.2. Pirolün diariliyodonyum tuzları ile C-3 arilasyonu

Pirolün, aril halojenürlerle elektoredüktüf kaplingi perilen bisimid mediatörlüğünde 1-ethyl-3-metilimidazolyumbis((triflorometil)sülfünil)imid (M[EMIM]NTf₂) ve DMSO çözücü ortamında gerçekleştirilmiştir (Ren ve ark., 2016).



Şekil 1.3.3. Pirolün elektroorganik kimya ile arilasyonu

Pirol, indol ve imidazolün, heteroaril iodürler, bromürler ve klorürler ile basit, verimli ve ucuz bir katalizör kullanılarak ligand eşliğinde, CH₃ONa bazı ve DMSO çözücü ortamında arilasyonu gerçekleştirilmiştir (Ma ve Jiang, 2007).



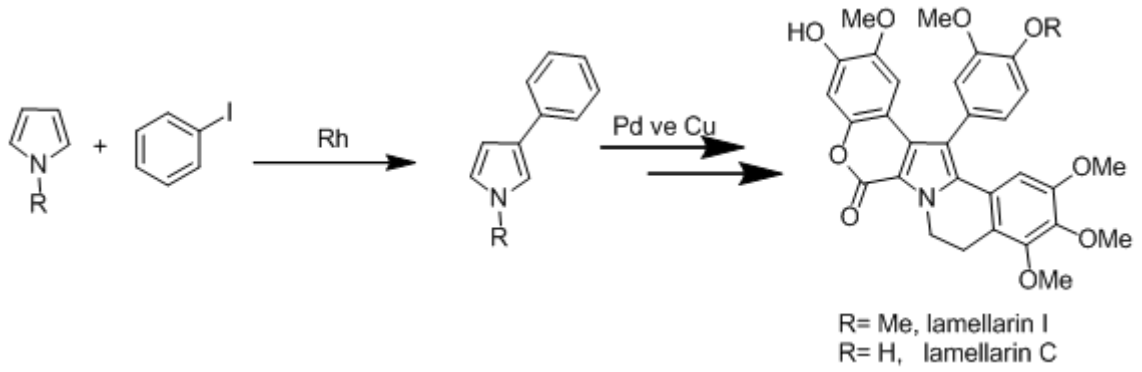
Şekil 1.3.4. Pirol, indol ve imidazol ve benzimidazolün bakır katalize arilasyonu

Pirol ve piridin için demir katalize ligand varlığında, arilboranik asitlerle Suzuki-Miyaura kapling reaksiyonu ile sentezi ilk kez bu çalışma ile gerçekleştirilmiştir (Wen ve ark., 2010).



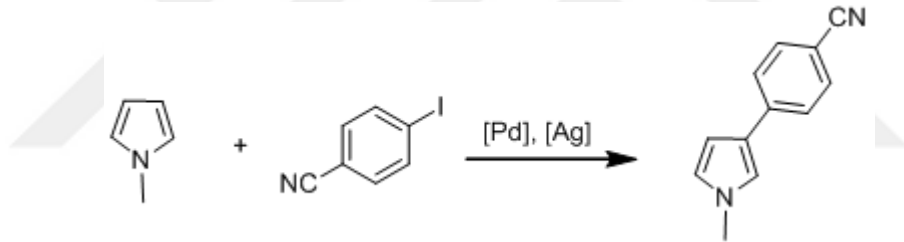
Şekil 1.3.5. Pirol'ün demir katalize arilboranik asitlerle arilasyonu

Pirolün β -selektif C-H arilasyonu ilk kez rodyum katalize gerçekleştirilmiştir. Bir çok pirol yapısı içeren doğal ürün olarak izole edilmiş moleküllerin retrosentezleri yapıldığında, β -selektif C-H arilasyonu ile bir çoğunun sentezlenebileceği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada da pirolün β -selektif C-H arilasyonunun bulunmasının yanı sıra, β -selektif C-H arilasyonu kullanılarak denizlerden izole edilmiş alkaloid olan *lamellarins C* ve *lamellarin I* de sentezlenmiştir (Ueda ve ark., 2014).



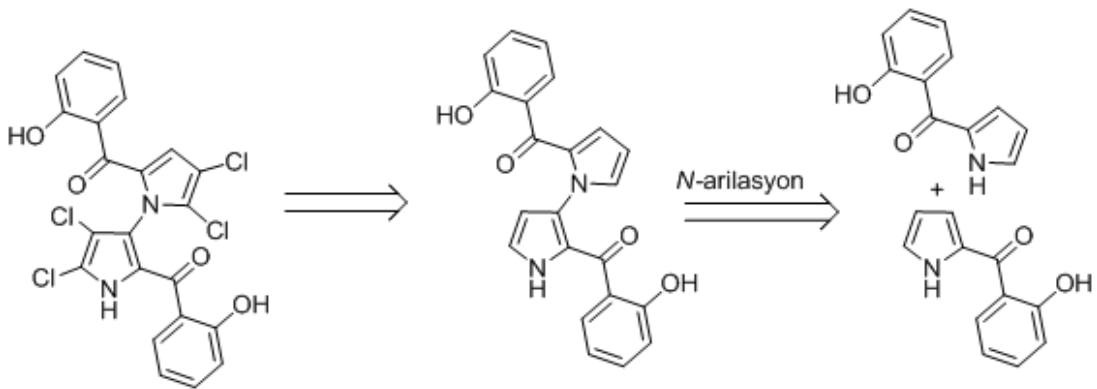
Şekil 1.3.6. Pirolün arilasyonu kullanılarak doğal ürün sentezi

N-Alkil-2-piroler ve *N*-aril-2-pirolerin aril iyodürlerle arilasyonu, $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2)$, AgOAc , KF , katalizörlüğü ve kuru DMSO solvent şartları gibi kompleks bir reaksiyon ortamında gerçekleştirilmiştir (Gryko ve ark., 2009).



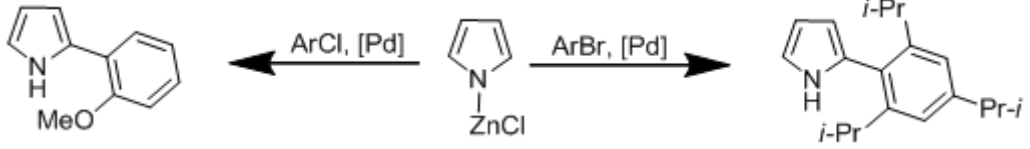
Şekil 1.3.7. *N*-Metil pirolün ariliodürlerle arilasyonu

Pirolün bakır katalize *N*-arilasyonu ile deniz alkaloidi olan marinopirol A molekülünün total sentezi gerçekleştirilmiştir (Kanakis ve Sarli, 2010).



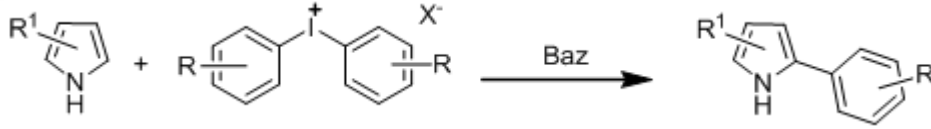
Şekil 1.3.8. Pirolün, pirolle *N*-arilasyonu

Pirol çinko klorür anyonlar hazırlanarak, bunlar üzerinden pirolün aril bromür ve aril klorürlerle 2-aril pirolerin sentezi palladyum katalize olarak gerçekleştirilmiştir.



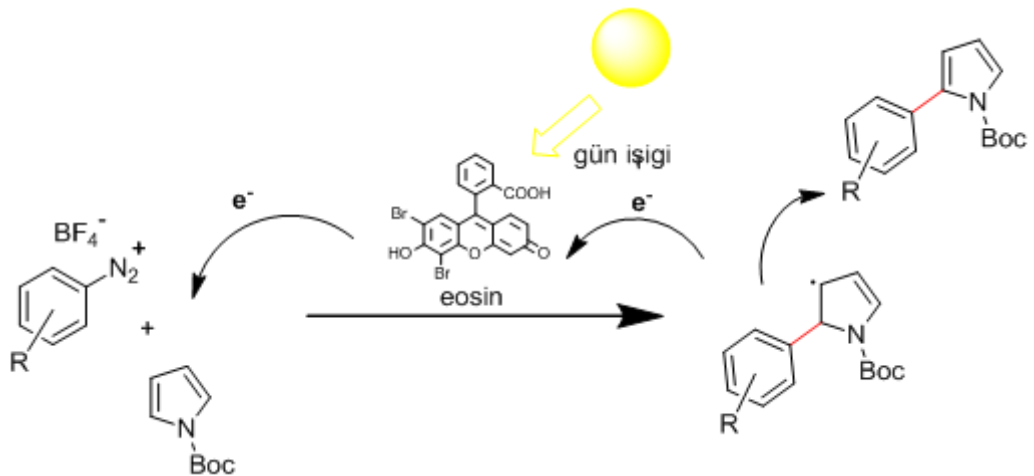
Şekil 1.3.9. N-ZnCl Pirolün arilhalojenürlerle ile arilasyonu

Pirolün geçiş metali olmadan arilasyonu diariyliodyonyum tuzları ile baz katalize olarak 2-arilpirolerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Wen ve ark., 2010).



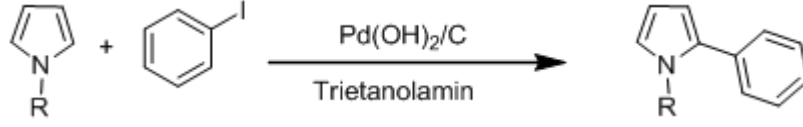
Şekil 1.3.10. Pirolün diariyliodyonyum tuzları ile baz katalize C-2 arilasyonu

Pirolerin metal olmaksızın 1 mol % eosin katalizörlüğünde gün ışığında diazonyum tuzları ile fotokatalitik olarak 2 pozisyonundan arilasyonu gerçekleştirilmiştir (Hari ve ark., 2012).



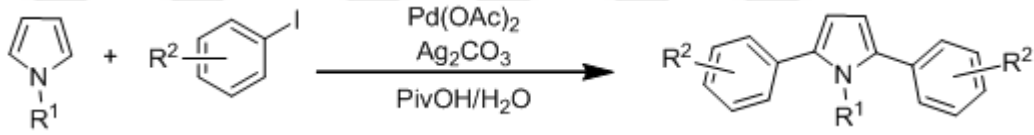
Şekil 1.3.11. Pirolün benzendiazonyum tuzları ile fotokatalize arilasyonu

Pirolerin C-2 arilasyonu $\text{Pd}(\text{OH})_2$ katalizörlüğünde trietanol çözücü ortamında iodo arenlerle gerçekleştirilmiştir (Jafarpour, 2010).



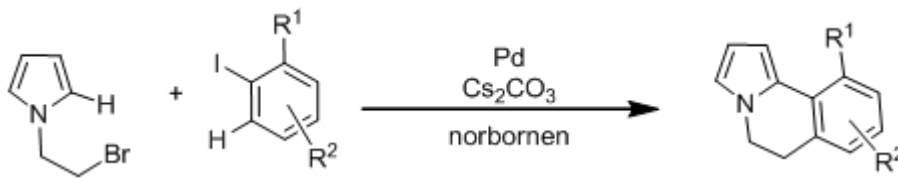
Şekil 1.3.12. Pirolün arilyodür ile $\text{Pd}(\text{OH})_2$ katalize arilasyonu

Pirolerin palladium acetat ve gümüş karbonat ko-katalizörlüğünde düşük sıcaklıkta 2-5 diarilasyonları gerçekleştirilmiştir (Cho ve ark., 2015).



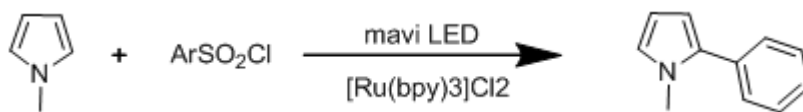
Şekil 1.3.13. Pirolün arilyodür ile C2-C5 diarilasyonu

N-Alkil halojen içeren pirol türevlerinin palladium katalize norbornen ortamında arilidoürlerle arilasyon ve alkilasyon reaksiyonları da gerçekleştirilmiştir (Blaszykowski ve ark., 2006).



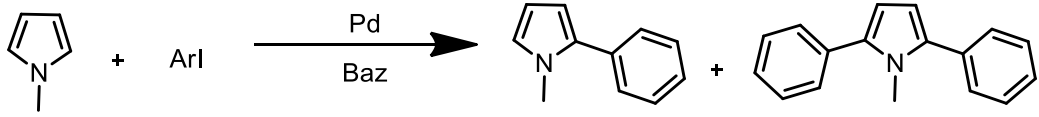
Şekil 1.3.14. Pirolün arilyodür ile arilasyonu ve siklizasyon reaksiyonu

Arilsülfonil klörür bileşiklerinin, rutenyum katalize mavi LED ile N-metil pirolün arilasyonu gerçekleştirilmiştir (Natarajan ve ark., 2016).



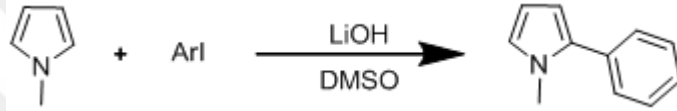
Şekil 1.3.15. Sülfonil klorür ile N-metil pirolün arilasyonu

Aril iyodür bileşiklerinin paladyum ve baz katalize reaksiyonu ile *N*-metil pirolün arilasyonu gerçekleştirilmiştir (Zhao ve ark., 2016).



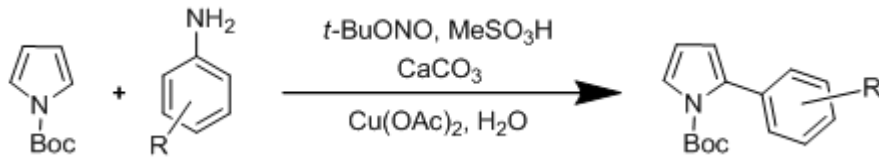
Şekil 1.3.16. Aril iyodür ile *N*-metil pirolün paladyum katalize arilasyonu

Aril iyodür bileşiklerinin LiOH katalize reaksiyonu ile *N*-metil pirolün arilasyonu gerçekleştirilmiştir (Vakuliuk ve ark., 2016).



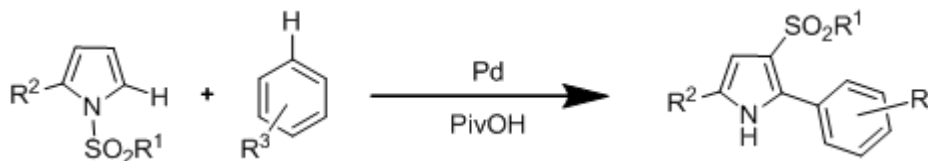
Şekil 1.3.17. Aril iyodür ile *N*-metil pirolün lityum hidroksit katalize arilasyonu

Pirolerin, anilin ile radikalik arilasyonu, anilinden *t*-BuONO, MeSO₃H ve Cu(OAc)₂ katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir (Honraedt ve ark., 2014).



Şekil 1.3.18. Pirolün anilin ile arilasyonu

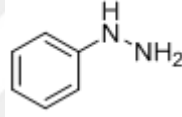
N-sulfonülpirrolerden, palladium katalizörlüğünde benzen türevleri kullanılarak sülfonül grubu göçü ile oksidatif olarak C-2 arillenmiş pirol türevleri sentezlenmiştir (Laha ve ark., 2017).



Şekil 1.3.19. Pirolün benzen ile arilasyonu

1.4. Fenilhidrazin Molekülü

Fenilhidrazin, diğer adları ile hydrozinebenzen, monofenilhidraizne (X) molekülü, yapısında lineer olarak iki azot atomu bulunduran heterosiklik bir bileşiktir (Şekil X). Pirol erime noktası 19°C, kaynama noktası 238-241°C olan renksiz bir sıvıdır. Havanın oksijenine ve ışığa hasas olduğundan rengi beyazdan, mavi ve beje kadar değişebilmektedir. Fenilhidrazin ilk kez 1875 yılında Emil FİSCHER tarafından karakterize edildi. Emil FİSCHER, diazonyum tuzlarını, sülfid tuzları ile indirgeyerek fenilhidrazini hazırlamıştır (Fischer ve Jourdan, 1883).

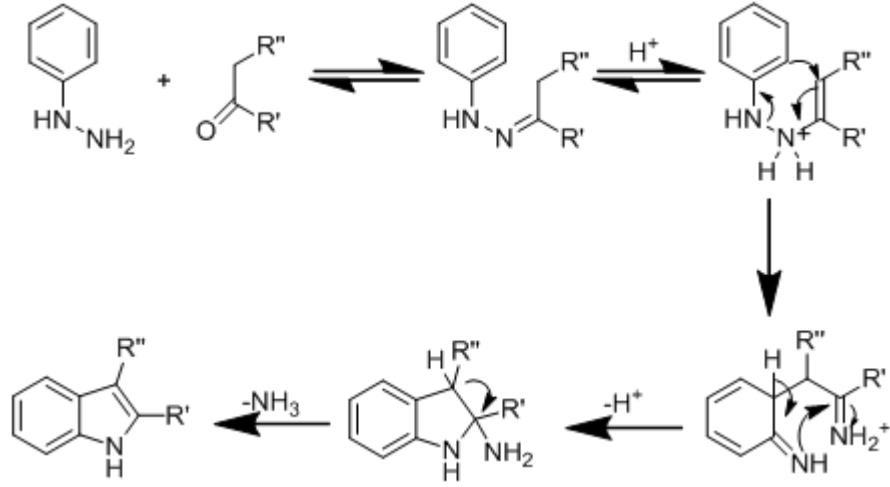


Şekil 1.4.1. Fenilhidrazin molekülü

Fenilhidrazin ve türevleri çok reaktif oldukları ilk keşif edildiği günden beri araştırmacıların ilgisi azalmamıştır. Fenil azot gruplarının fonksiyonelleştirilebilmesinden ve fenilhidrazin tuzlarına kolayca çevrilebilmesinden dolayı türevleri reaksiyonlarda reaktif olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadır.

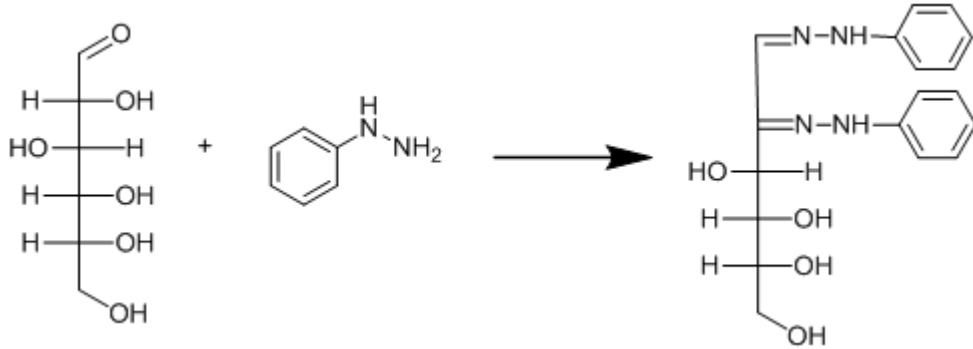
1.5. Fenilhidrazin ve Türevlerinin Reaksiyonları

Fenilhidrazin molekülünün karakterize edilmesinden sonra bu molekülün aldehit veya ketonlarla yüksek sıcaklıkta asit katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu indol molekülü sentezlenmiştir. Bu reaksiyon Fischer indolizasyonu olarak adlandırılmıştır. (Fischer ve Hess, 1884; M. Robinson ve R. Robinson 1924).



Şekil 1.5.1. Fischer indol sentezi

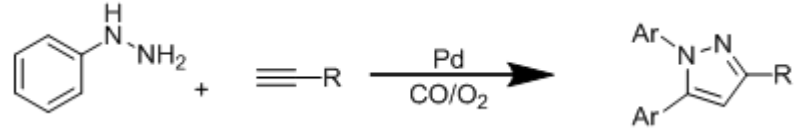
Organik kimyanın önemli bir sınıfı olan karbonhidrat yapısındaki şekerlerin, aşırı fenilhidrazin ile reaksiyonundan oksazon yapıları oluşmaktadır. Oksozonlar ilk kez fenilhidrazini ilk sentezleyen Emil Fischer tarafından serbest karbonil grubu olan şekerleri tanımak için kullanıldı (Helferich, 1953).



Şekil 1.5.2. Oksazon oluşumu

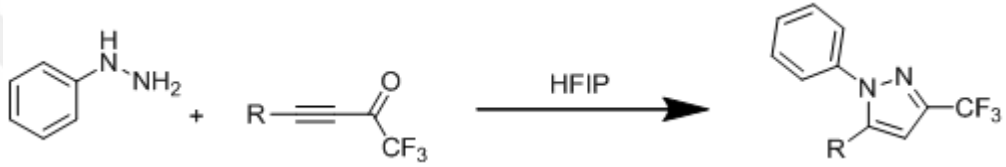
Günümüzde de pek çok saygın dergide halen fenilhidrazin ve türevleri kullanılarak yapılan yeni metodoloji ve total sentez çalışmaları kabul görmektedir. Fenilhidrazin ve türevleri kullanılarak yapılan en son çalışmalara bu kısımda örnekler verilecektir.

Fenilhidrazin ve alkinlerin palladyum katalize oksidatif karbonilasyonu ile tek kademede trisüstitüe pirazol bileşikleri sentezlenmiştir (Tu ve ark., 2017).



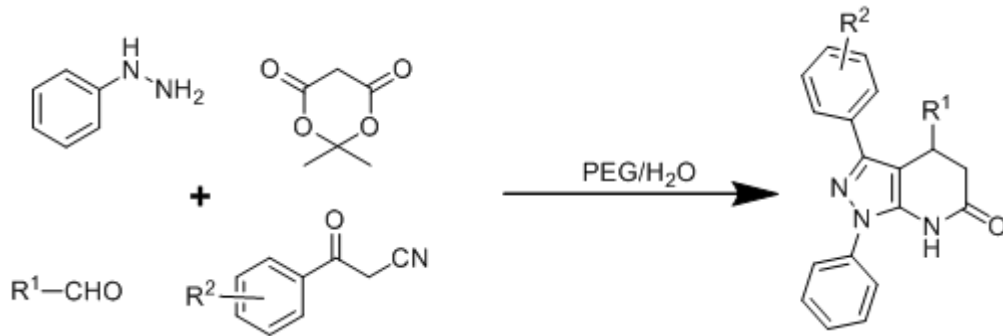
Şekil 1.5.3. Fenilhidrazin alkin ile pirazol sentezi

Arilhidrazin veya alkilhidrazinlerin trifloro bileşikleri kullanılarak, çok yüksek polariteye sahip hekzafloroisopropanol çözücü ortamında 3-CF₃ süstitüe pirazol halkaları sentezlenmiştir (Muzalevski ve ark., 2017).



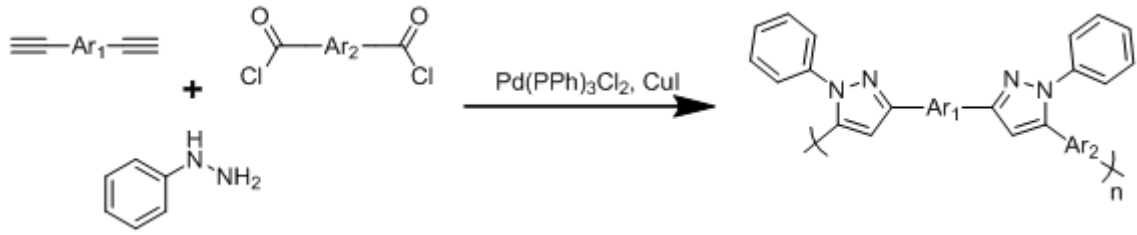
Şekil 1.5.4. Fenilhidrazin ve α - β doymamış karbonil bileşikleri ile pirazol sentezi

Fenilhidrazin kullanılarak, su içinde gerçekleştirilen reaksiyon ile iki halka ve beş yeni bağ oluşumu ile beklenmeyen pyrazole [3,4-*b*]piridonon yapısını sentezi gerçekleştirilmiştir (Zeng ve ark., 2017).



Şekil 1.5.5. Fenilhidrazinin çoklu reaksiyonu

Fenilhidrazin, ftalodialilklorür, aromatikdialkin bileşikleri kullanılarak paladyum katalize tek kademedede çoklu konjuge polimer olan polipirazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Tang ve ark. 2016).



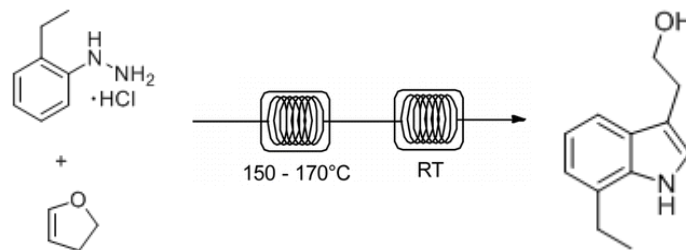
Şekil 1.5.6. Fenilhidrazinin ile polimer sentezi

Fenilhidrazin, arilaldehit, ve di-*t*-bütilazodikorboksilat kullanılarak, bistrifloroasetoksiidobenzen katalizörlüğünden oda sıcaklığında 5-aril-2-benzitetrazol bileşikleri sentezlenmiştir (Imai ve ark., 2016).



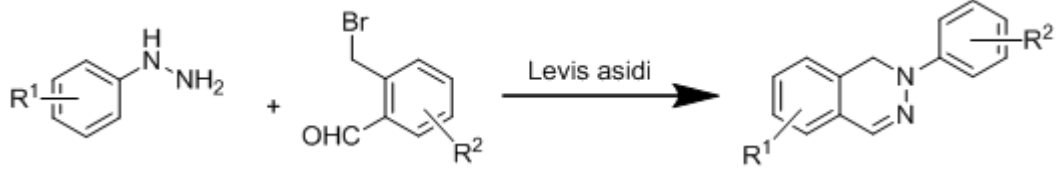
Şekil 1.5.7. Fenilhidrazinin ile tetrazol sentezi

2-Etilfenilhidrazin hidroklorür ve 2,3-dihidrofuran kullanarak, akışkan kimyası tekniği ile anti-flamatory bileşiği olan etodolakın anahtar molekülü olan 7-etiltritophol bileşiği sentezlenmiştir (Gutmann ve ark., 2013).



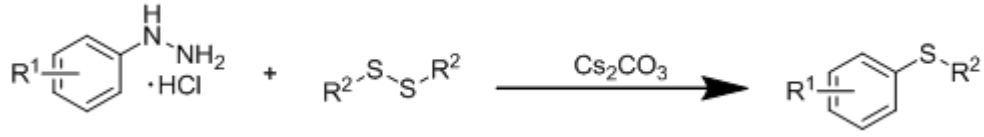
Şekil 1.5.8. Fenilhidrazinin akışkan kimyası tekniği ile indol sentezi

Fenilhidrazin ve 2-(bromometil)benzaldehit Lewis asidi (FeCl_3) katalizörlüğünde asetonitril çözücü ortamında K_2CO_3 kullanılarak, intermoleküler kondenzasyon ve intramoleküler nükleofilik sübstisyon reaksiyonları ile 2-aril-1,2-dihidroftalazinlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Aljaar ve ark., 2013).



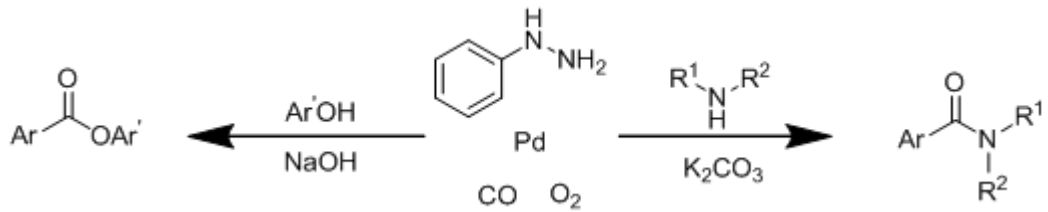
Şekil 1.5.9. Fenilhidrazin ile ftalazin sentezi

Fenilhidrazin hidroklorür tuzları kullanarak ve disülfid bileşikleri kullanılarak, geçiş metallerine gerek duyulmaksızın baz katalize olarak inert reaksiyon şartlarında simetrik olmayan sülfid bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Taniguchi ve ark., 2017).



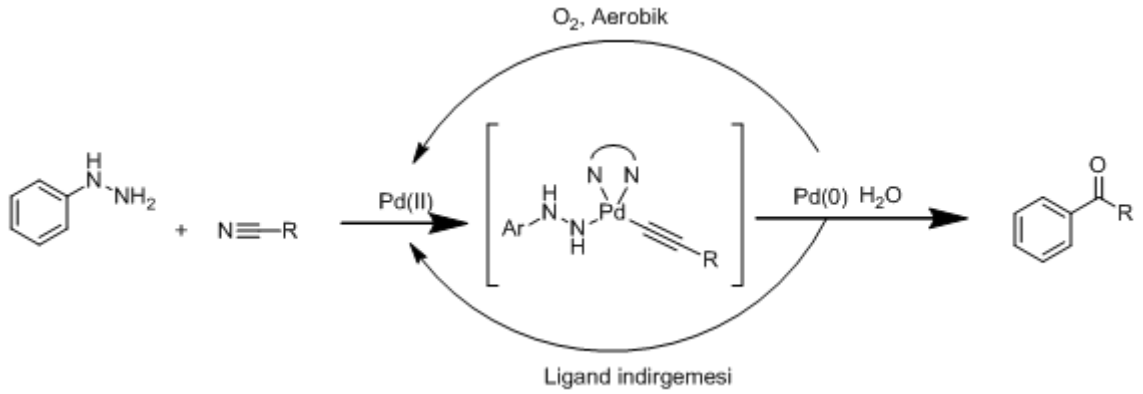
Şekil 1.5.10. Fenilhidrazin ile sülfid bileşiklerinin sentezi

Fenilhidrazin, karbonmonoksit ve oksijen kullanılarak, paladyum katalize aerobik oksidasyon ile aminokarbonilasyon ve alkoksikarbonilasyon reaksiyonu alkol ve amin bileşikleri ile gerçekleştirilmiştir (Tu ve ark., 2017).



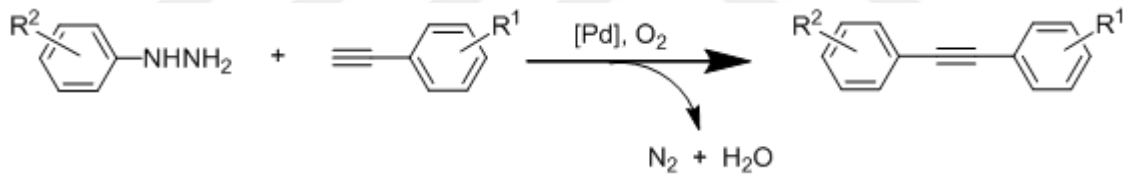
Şekil 1.5.11. Fenilhidrazin ile amit ve ester bileşiklerinin sentezi

Fenilhidrazin, düşük fiyatlı nitril bileşikleri ve moleküler oksijen kullanılarak, paladyum katalize arilketonların sentezi gerçekleştirilmiştir (Wang ve ark., 2017).



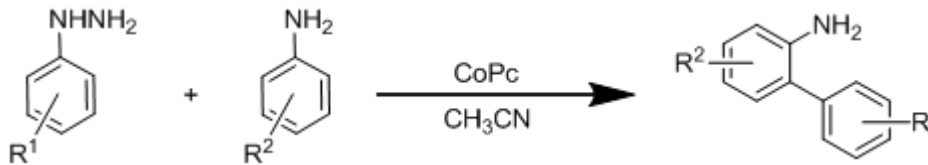
Şekil 1.5.12. Fenilhidrazin ile arilketon bileşiklerinin sentezi

Fenilhidrazinlerle terminal asetilenlerin paladyum katalize oksidatif aerobik kapling reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon terminal alkinlerin kapling reaksiyonlarında bakır/baz şartlarından farklı bir katalizör kullanılması açısından da ilginçtir (Zhao ve Song, 2015).



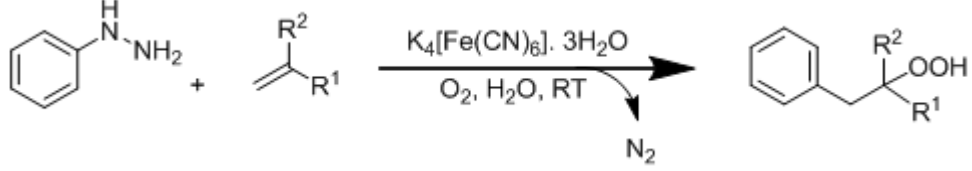
Şekil 1.5.13. Fenilhidrazin ile alkinleri kapling reaksiyonu

Fenilhidrazinler kullanılarak, anilinin CoPc-katalize seçici olarak 2-pozisyonundan radikalik arilasyonu ile 2-amino biaril bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Jiang ve ark., 2014).



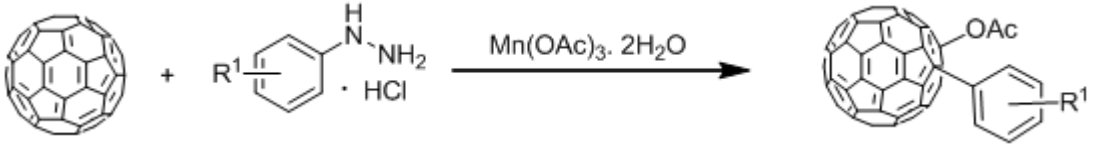
Şekil 1.5.14. Anilinin Fenilhidrazin ile Arilasyonu

Fenilhidrazin bileşikleri kullanılarak, $K_4[Fe(CN)_6].3H_2O$ katalizörlüğünde aerobik oksidasyonu reaksiyonu ile radikalik olarak alkenlerin arilasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Taniguchi ve ark., 2011).



Şekil 1.5.15. Fenilhidrazin ile alkenlerin arilasyonu

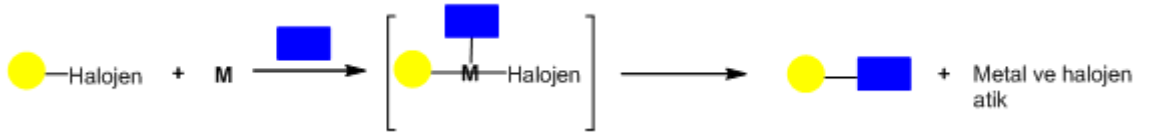
4-Substitüe fenilhidrazinler kullanılarak, [60]fullerenin arilasyonu sonucu 1-(4-substitüe fenil)-1,2-dihidro[60]fullerenler yapısı, bunlarında $Mn(OAc)_3.2H_2O$ ile oksitlenerek, $ArC_{60}-H$ 'in $ArC_{60}-OAc$ 'ye dönüşmesi ile 1-asetoksi-4-aril-1,4-dihidro[60]fullerenlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Chen ve Wang, 2005).



Şekil 1.5.15. Fenilhidrazin ile [60] fullerenin arilasyonu

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

Arilasyon reaksiyonlarında yaygın olarak bir aril halojenürler kullanılmaktadır. Geçiş metallerinin halojen ile aril grubu arasına girip bir kompleks oluşturması ve komplekse reaktif bir grubunda dahil olması ile oluşan ara ürün üzerinden, halojen ve geçiş metalinin ayrılması ile aril halojenürdeki aril grubunu, reaktif olan diğer molekülün üzerine transferi ile arilasyon reaksiyonu gerçekleşmektedir.



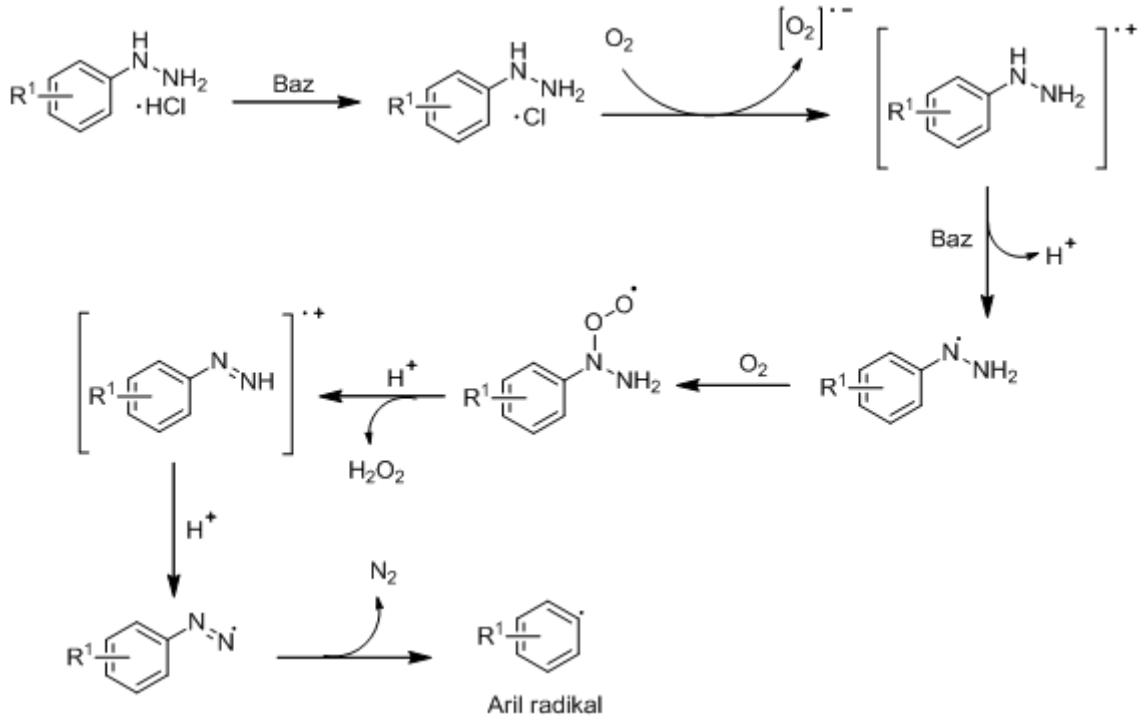
Şekil 2.1. Klasik arilasyon reaksiyonu

Geçiş metallerinin büyük bir çoğunluğunun pahalı ve nadir element olmasından dolayı reaksiyonların maliyetlerini artırmaktadır. Ayrıca reaksiyonun oluşan metal atıkları ve bazılarının yeniden kullanılabilir olmamasından dolayı doğaya olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bundan daha öte Cl, Br halojen grupların ayrılması ile bu grupların su ile reaksiyonlu ile HCl ve HBr asitlerinin oluşmasında dolayı doğaya, özellikle asit yağmurları şeklinde bitkilere zarar vermektedir.

Fenilhidrazin hidroklorür tuzları da son yıllarda yeni ve en önemli kullanım alanlarından biriside, geçiş metalleri kullanılmadan arilasyon reaksiyonları için kullanılmıştır. Bu reaksiyonların en büyük avantajı aerobik oksidasyon ile gerçekleşmesi ve reaksiyon sonunda Br ve Cl gibi halojenürlerin atık olarak oluşmamasıdır. Fenilhidrazinin aerobik oksidasyonu sonucu azot (N₂) gazı ve aril radikali oluşmaktadır.

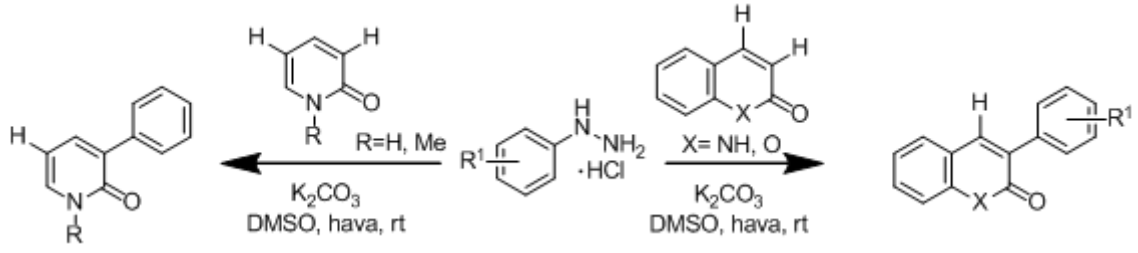
Fenilhidrazin hidroklorür tuzundan arila radikal oluşum reaksiyonunun ayrıntılı mekanizmasında, Fenilhidrazin hidroklorür tuzu baz ile nötralize olmuştur. Fenilhidrazin molekülü havanın oksijeni ile reaksiyona girerek, fenilhidrazin radikal katyona, havanın oksijeni radikal anyona dönüşmektedir. Radikal katyon baz ile reaksiyona girerek, üzerinden proton kayıp eden fenilhidrazin, aromatik halkaya bitişik azot atomu üzerinde

nispeten diğer azot atomu üzerinde olmasından daha kararlı radikal oluşturur. Bu radikalin havanın oksijeni ile reaksiyona girerek hidroperoksit yapısı oluşturur. Hidroperoksit yapısının H^+ ile reaksiyonun sonucu molekül üzerinden H_2O_2 ayrılarak diazen radikal katyon yapısı oluşur. Diazen radikal katyonun H^+ ile reaksiyonu sonucu diazen radikal yapısı oluşur. Diazen radikal üzerinden azot molekülünün ayrılması sonucu aril radikal oluşmaktadır. Oluşan aril radikal molekülü son yıllarda anilin, piridin, piridonon, kinolon gibi önemli reaktif moleküllerin yeşil bir kimya ile arilasyonu gerçekleştirilmiştir.



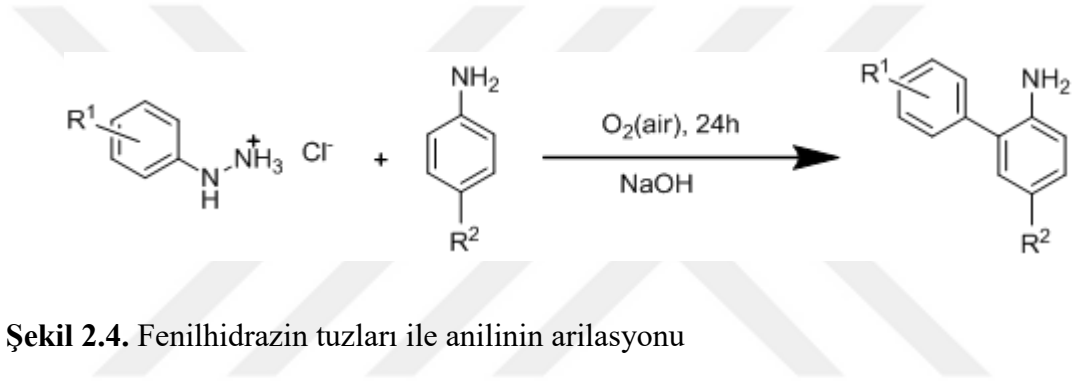
Şekil 2.2. Fenilhidrazinden aerobik oksidasyon ile aril radikal oluşum reaksiyonu

Fenilhidrazin hidroklorür tuzları kullanılarak, kumarinlerin ve 2-piridononların arilasyonu DMSO çözücü ortamında baz katalize aerobik oksidasyonla gerçekleştirilmiştir (Chauhan ve ark., 2016).



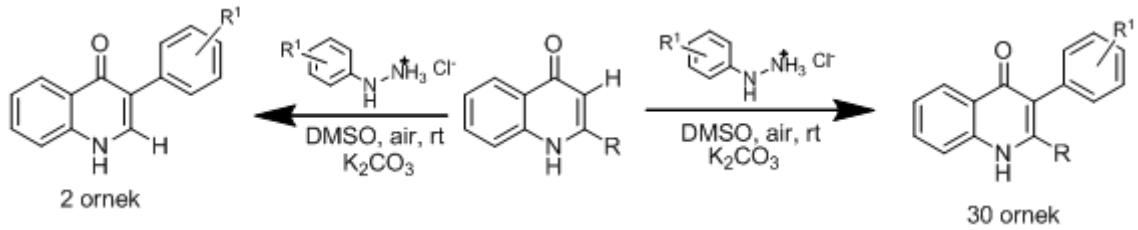
Şekil 2.3. Fenilhidrazin ile pridononların arilasyonu

Fenilhidrazin hidroklorür ve anilin bazik şartlarda ve havanın oksijeni ile 2-sübstitüe aminobifenilenlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Hoffman ve ark., 2014).



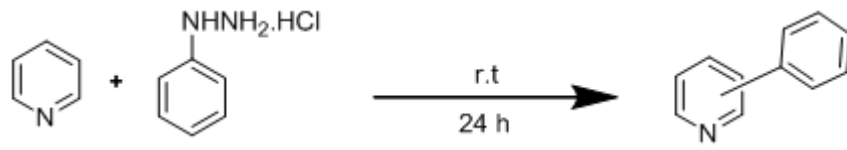
Şekil 2.4. Fenilhidrazin tuzları ile anilin arilasyonu

Kinolinonların C3 arilasyonu, fenilhidrazin hidroklorür ile bazik şartlardaki reaksiyonlarda gerçekleştirilmiştir (Ravi ve ark., 2015).



Şekil 2.5. Fenilhidrazin tuzları ile kinolinonların arilasyonu

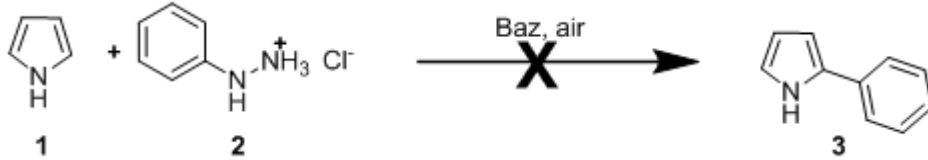
Piridin, fenilhidrazin hidroklorür ile oda sıcaklığında reaksiyonunda, piridin halkası C2 ve C3 karbonlarından arilasyonu ürün karışımı şeklinde gerçekleştirilmiştir (Li ve ark., 2014).



Şekil 2.6. Fenilhidrazin tuzları ile piridin arilasyonu

3. MATERYAL VE METOT

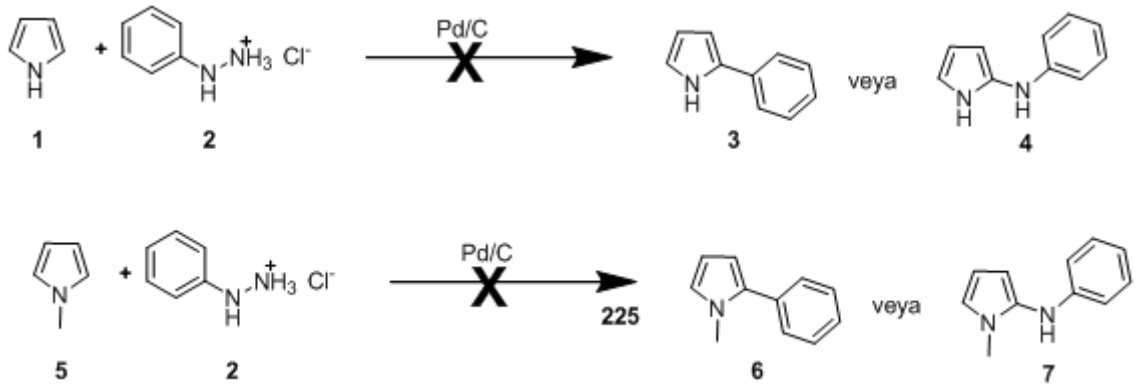
Literatür taramalarında fenilhidrazin hidroklorür tuzlarının baz ve havanın oksijeni ile katalize arilasyon reaksiyonları görülmüştür. Grup çalışmalarımızda bu reaksiyonların pirol molekülüne uygulanabileceği düşünüldü, bu reaksiyonlar incelendiğinde çok çok düşük verimlerle dönüşümler gözlemlenmiştir. Ancak reaksiyonlarda kullanılan bazın pirol molekülündeki azot üzerindeki hidrojeni kopardığından dolayı reaksiyonun yüksek verimlerle gerçekleştiremediği düşünülmektedir. Genellikle iz seviyesinde ürünler gözlemlenmiştir. Çalışmaların ilk başlangıcında reaksiyonun gerçekleşip-gerçekleşmediği GC-MS ile tespit edildiğinden pirol molekülünün arillediği düşünülmüştür. Çalışmada daha önce bilinen moleküllerin NMR almaya gerek duyulmadan bu şekilde GC-MS verileri kullanılarak devam edilmiştir. Ancak ilke defa grubumuz tarafından sentezlenecek yeni moleküller elde edilmesi esnasında bu dönüşümlerin iz seviyesinde olduğu NMR almakta çok zorlanılmış ve bu kadar düşük verimlerin bilimsem hiçbir değeri olmadığından dolayı alternatif olarak *N*-metil pirol molekülünün arilasyonu planlanmıştır.



Şekil 3.1. Fenilhidrazin tuzları ile pirolün baz katalize beklenen reaksiyonu

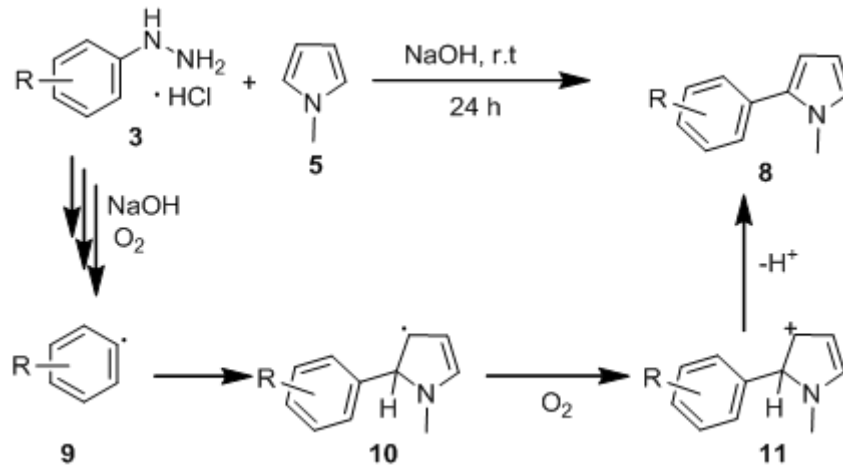
Bu çalışmada *N*-metil pirol molekülünün arilasyon, fenilhidrazin hidroklorür tuzları ile geçiş metali olmaksızın tek kademede (one-pot) daha yeşil bir kimya ile arilasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada metil grubu olmaksızın sadece pirol molekülünün fenilhidrazin hidroklorür tuzları ile arilasyonunda incelenmiştir.

Bu çalışmada ayrıca fenilhidrazin hidroklorür tuzlarının borç al-ver yöntemine göre pirol ve *N*-metil pirol ile reaksiyonları incelendiğinde Pd/C katalize reaksiyon gerçekleşmedi. Ancak iz seviyesinde aminasyon ürünü değil, C2 arilasyon ürünleri görülmüştür.

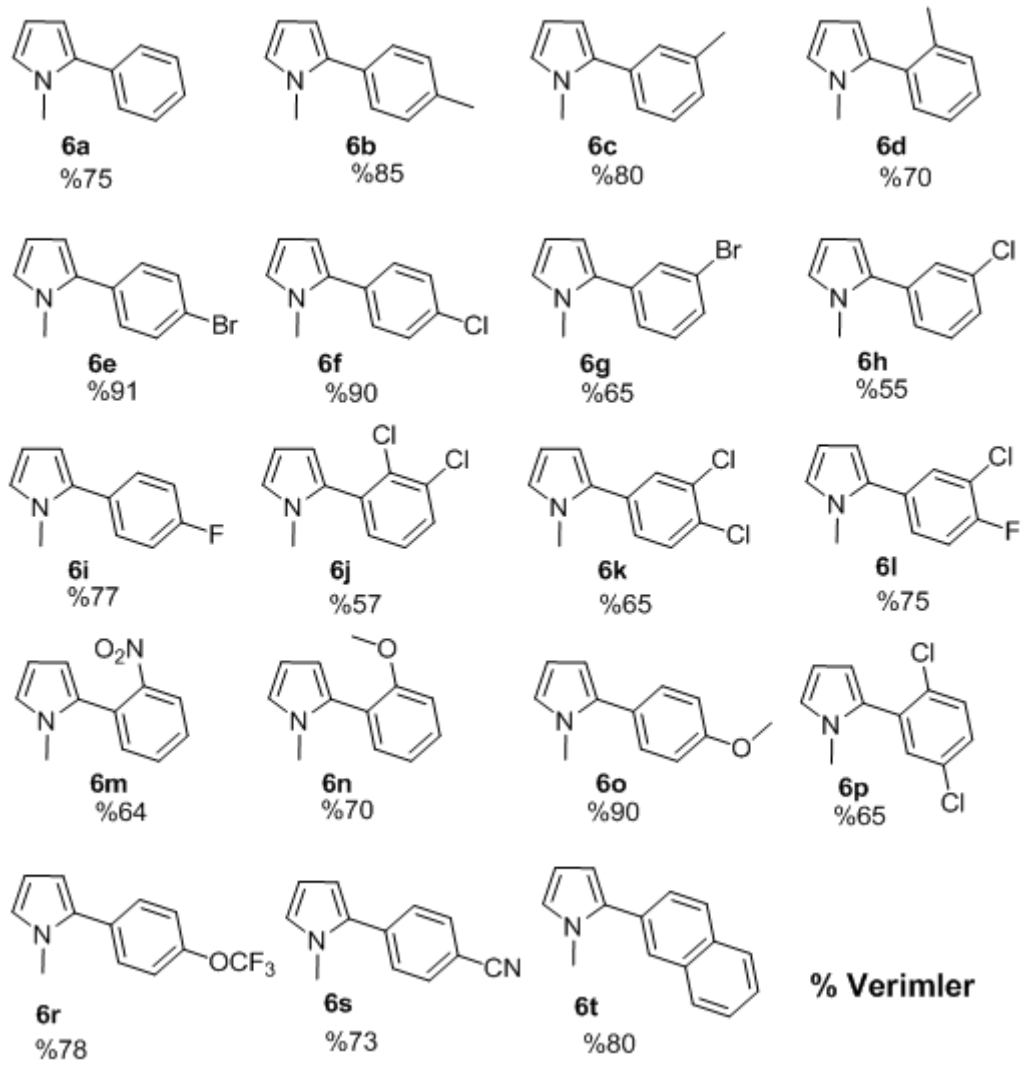


Şekil 3.2. Fenilhidrazin tuzları ile pirol ve N-metil pirolün palladyum beklenen reaksiyonu

Bu aşamadan sonra *N*-metil pirol ile fenilhidrazin hidroklorürün baz ve hava oksijeni katalize reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonlarda yüksek verimlerle dönüşümler gözlenlenmiştir. Reaksiyon mekanizması fenilhidrazin hidroklorür molekülünün baz ve hava oksijeni ile aril radikale dönüşümü ve oluşan aril radikalın *N*-metil pirol bileşiğine katılması şeklindedir.



Şekil 3.3. Fenilhidrazin tuzları ile N-metil pirolün arilasyon mekanizması



Şekil 3.4. Fenilhidrazin tuzları ile N-metil pirolün arilasyonundan elde edilen ürünler

4. BULGULAR

4.1. Saflaştırma

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

4.2. Kromatografik Ayrımlar

1.4.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi

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

Alüminyum oksit 90 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Florosil Mesh:60-100/pr (Sigma)

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

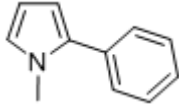
4.4. N-Metil Pirol Bileşiğinin C2 Arilasyonu İçin Genel prosedür

N-metil pirol bileşiği 2.5 mL üzerine 1 mmol fenilhidrazin hidroklorit ilave edilip, karışım üzerine 0.5 mL 0.5 M NaOH çözeltisi ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. 20 mL etilasetat ve 10 mL su ilave edilerek ekstraksiyon işlemi yapıldı. Çözücü ve rekasyon girmeyen *N*-metil pirol uzaklaştırıldı. Daha sonra ham ürün etilasetat/hekzan (%10) karışımı ile silikajel kolondan elüe edildi.

4.5. Proton ve Karbon NMR Değerleri

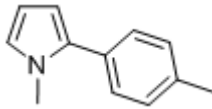
Sentezlenen molekülerin proton ve karbon NMR alınarak yapı tayinleri yapılmıştır.

1-metil-2-fenil-1*H*-pirol (6a)



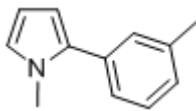
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.29 (m, =CH, 5H), 6.73 (d, $J= 1.8$ Hz, CH, 1H), 6.23-6.21 (m, =CH, 2H), 3.67 (s, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.83, 133.54, 128.87, 128.57, 126.96, 123.87, 108.84, 107.97, 35.32.

1-metil-2-(*p*-tolil)-1*H*- pirol (6b)



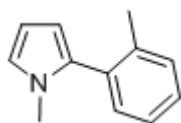
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J= 8.0$ Hz, =CH, 2H), 7.24 (dd, $J= 8.8, 0.9$ Hz, =CH, 2H), 6.73 (t, $J= 2.2$ Hz, =CH, 1H), 6.24 (m, =CH, 2H), 3.67 (s, CH_3 , 3H), 2.41 (s, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.74, 134.87, 13.71, 129.31, 128.86, 123.57, 35.25, 21.44.

1-metil-2-(*m*-tolil)-1*H*- pirol (6c)



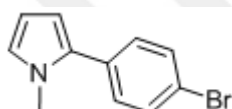
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.16 (m, =CH, 4H), 6.76 (d, $J= 1.91$ Hz, =CH, 1H), 6.29-6.26 (m, =CH, 2H), 3.71 (s, CH_3 , 3H), 2.45 (s, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.21, 134.99, 133.57, 129.73, 128.49, 127.80, 125.99, 123.78, 108.81, 107.99, 35.31, 21.79.

1-metil-2-(*o*-tolil)-1*H*- pirol (6d)



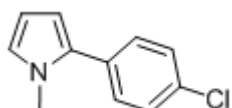
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.14 (m, =CH, 4H), 6.64-6.63 (m, =CH, 4H), 6.13 (dd, *J*= 3.4, 2.8 Hz, =CH, 2H), 5.99 (dd, *J*= 3.5, 1.8 Hz, =CH, 1H), 3.32 (s, CH₃, 3H), 2.11 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 138.23, 133.15, 131.21, 129.94, 127.91, 125.37, 121.64, 108.42, 107.23, 34.06, 20.06.

2-(4-bromofenil)-1-metil--1*H*-pirol (6e)



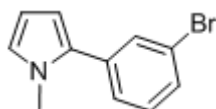
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.49 (m, =CH, 2H), 7.27-7.24 (m, =CH, 2H), 6.73-6.71 (m, =CH, 1H), 6.23-6.18 (m, =CH, 2H), 3.64 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 133.54, 132.41, 132.22, 131.73, 130.27, 127.97, 124.38, 120.98, 109.22, 108.20, 35.34.

2-(4-Klorofenil)-1-metil-1*H*-pirol (6f)



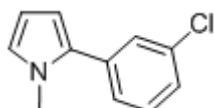
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.33 (m, =CH, 4H), 6.74 (t, *J*= 2.2 Hz, =CH, 1H), 6.26-6.21 (m, =CH, 2H), 3.67 (s, CH₃, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** 150.34, 134.81, 131.44, 129.02, 128.79, 128.24, 127.38, 125.76, 23.60.

2-(3-Bromofenil)-1-metil-1*H*- pirol (6g)



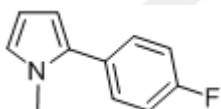
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.54-7.27 (m, =CH, 4H), 6.72 (s, =CH, 1H), 6.23-6.19 (m, =CH, 2H), 3.66 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 135.57, 133.16, 131.55, 130.06, 129.81, 127.23, 124.55, 122.62, 109.61, 108.22, 35.35.

2-(3-Klorofenil)-1-metil-1H-pirol (6h)



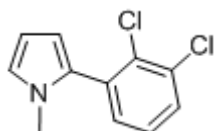
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, *J*= 1.74 Hz, =CH, 1H), 7.22-7.16 (m, =CH, 3H), 6.63-6.62 (m, =CH, 1H), 6.15-6.14 (m, =CH, 1H), 6.11-6.09 (m, =CH, 1H), 3.57 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 135.01, 134.16, 129.58, 128.39, 126.67, 126.55, 124.31, 109.31, 107.96, 29.71.

2-(4-florofenil)-1-metil-1H-pirol (6i)



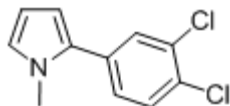
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35-7.32 (m, =CH, 2H), 7.09-7.04 (m, =CH, 2H), 6.69 (t, *J*= 2.3 Hz, =CH, 1H), 6.18-6.17 (m, =CH, 2H), 3.60 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 162.03 (d, *J*= 246.2 Hz, 1C), 133.66, 130.46 (d, *J*= 7.9 Hz, 2C), 129.56, 123.70, 115.44 (d, *J*= 21.4 Hz), 108.75, 107.88.

2-(2,3-diklorofenil)-1-metil-1H-pirol (6j)



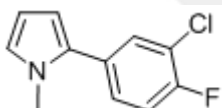
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (dd, *J*= 7.3, 2.4 Hz, =CH, 1H), 7.27-7.20 (m, =CH, 2H), 6.75-6.74 (m, =CH, 1H), 6.22 (dd, *J*= 3.5, 2.8 Hz, =CH, 1H), 6.15 (dd, *J*= 3.5, 2.8 Hz, =CH, 1H), 3.47 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 135.03, 133.73, 133.53, 131.23, 131.08, 130.31, 127.19, 123.00, 109.78, 107.78, 34.66.

2-(3-klor-4-florofenil)-1-metil-1*H*-pirol (6k)



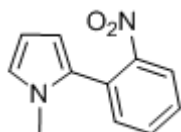
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.41 (m, =CH, 1H), 7.27-7.22 (m, =CH, 1H), 7.19-7.13 (m, =CH, 1H), 6.73-6.71 (m, =CH, 1H), 6.22-6.18 (m, =CH, 2H), 3.64 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 158.99, 155.69, 132.42, 130.78, 128.50 (d, *J*= 69 Hz), 124.37, 121.07 (d, *J*= 17.8 Hz), 116.72 (d, *J*= 21.2 Hz), 109.49, 108.19, 35.29.

2-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirol (6l)



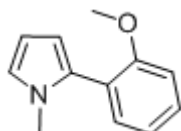
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.44 (m, =CH, 2H), 7.24-7.21 (m, =CH, 1H), 6.73 (dd, *J*= 2.6, 1.9 Hz, =CH, 1H), 6.25 (dd, *J*= 3.6, 1.8 Hz, =CH, 1H), 6.20 (dd, *J*= 3.6, 2.7, =CH, 1H), 3.66 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 133.31, 132.42, 132.02, 130.66, 130.27, 130.01, 127.57, 124.61, 109.64, 108.14, 35.09.

1-metil-2-(2-nitrofenil)-1*H*-pirol (6m)



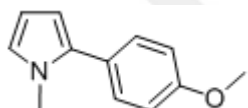
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J*=8.1, 1.3, =CH, 1H), 7.61 (dd, *J*= 7.5, 1.4 Hz, =CH, 1H), 7.53-7.45 (m, =CH, 2H), 6.76 (dd, *J*= 2.7, 1.8 Hz, =CH, 1H), 6.21 (dd, *J*= 3.6, 2.7 Hz, =CH, 1H), 6.14 (dd, *J*= 3.6, 1.8 Hz, =CH, 1H), 3.44 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 149.88, 133.40, 132.23, 128.67, 128.27, 127.93, 124.06, 123.62, 109.60, 108.06, 34.28.

2-(2-metoksifenil)-1-metil-1H-pirol (6n)



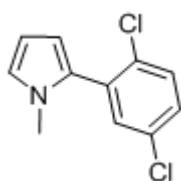
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, =CH, 2H), 7.06-6.98 (m, =CH, 2H), 6.77 (d, $J= 1.3$ Hz, =CH, 1H), 6.27-6.25 (m, =CH, 2H), 6.19-6.18 (m, =CH, 2H), 3.84 (s, CH_3 , 3H), 3.52 (s, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.39, 132.36, 131.15, 129.14, 122.58, 122.41, 120.50, 110.70, 108.91, 107.49, 55.36, 34.52.

2-(4-metoksifenil)-1-metil-1H-pirol (6o)



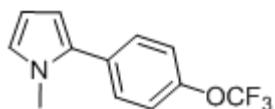
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.23-7.21 (m, =CH, 2H), 6.85-6.83 (m, =CH, 2H), 6.59 (t, $J= 2.2$, =CH, 1H), 6.10-6.06 (m, =CH, 2H), 3.73 (s, CH_3 , 3H), 3.52 (s, CH_3 , 3H); δ ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 158.61, 134.36, 130.03, 125.93, 123.00, 113.78, 107.98, 107.56, 55.31, 34.92.

2-(2,5-diklorofenil)-1-metil-1H-pirol (6p)



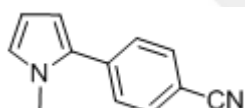
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.35 (m, =CH, 2H), 7.29-7.26 (m, =CH, 1H), 7.75 (m, =CH, 1H), 6.22 (t, $J= 3.10$ Hz, =CH, 1H), 6.17 (dd, $J= 3.5, 1.7$ Hz, =CH, 1H), 3.49 (s, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.14, 133.30, 132.52, 132.25, 130.56, 129.90, 129.09, 123.06, 109.96, 107.71, 34.41.

1-metil-2-(4-(triflorametil)fenil)-1H-pirol (6r)



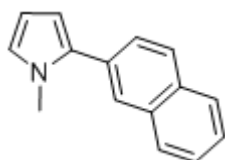
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.40 (m, =CH, 2H), 7.25-7.23 (m, =CH, 2H), 6.74-6.73 (m, =CH, 1H), 6.24-6.20 (m, =CH, 2H), 3.66 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 150.10, 129.81, 127.61, 127.06, 127.04, 121.14, 120.85, 109.13, 107.91, 34.99.

4-(1-metil-1H-pirol-2-il)benzonitril (6s)



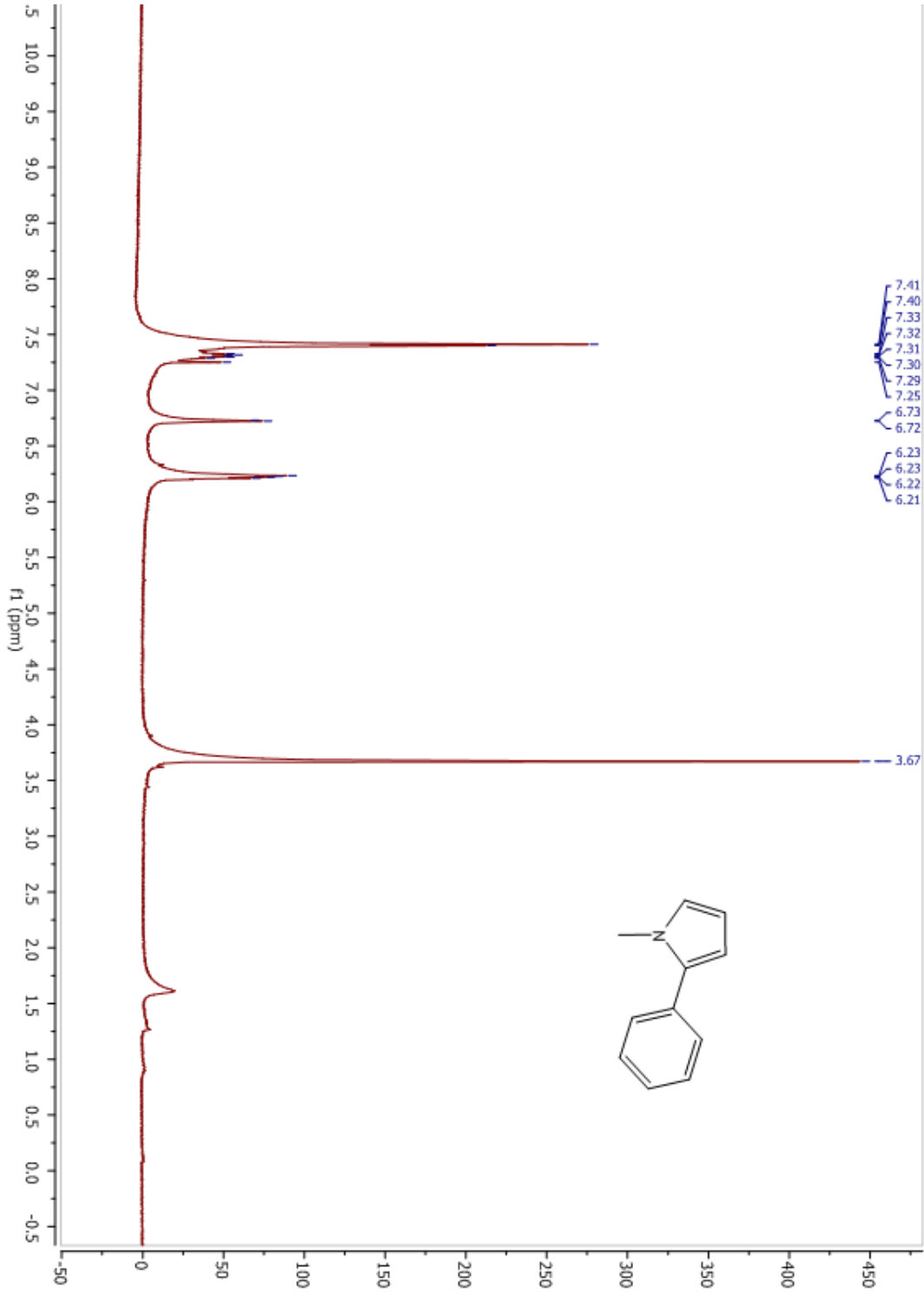
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, =CH, 2H), 7.50 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, =CH, 2H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, =CH, 1H), 6.36-6.34 (m, =CH, 2H), 6.24-6.22 (m, =CH, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 137.71, 132.60, 132.24, 128.26, 125.87, 119.02, 110.77, 109.66, 108.59, 35.45.

1-metil-2-(naftil-2-il)-1H-pirol (6t)

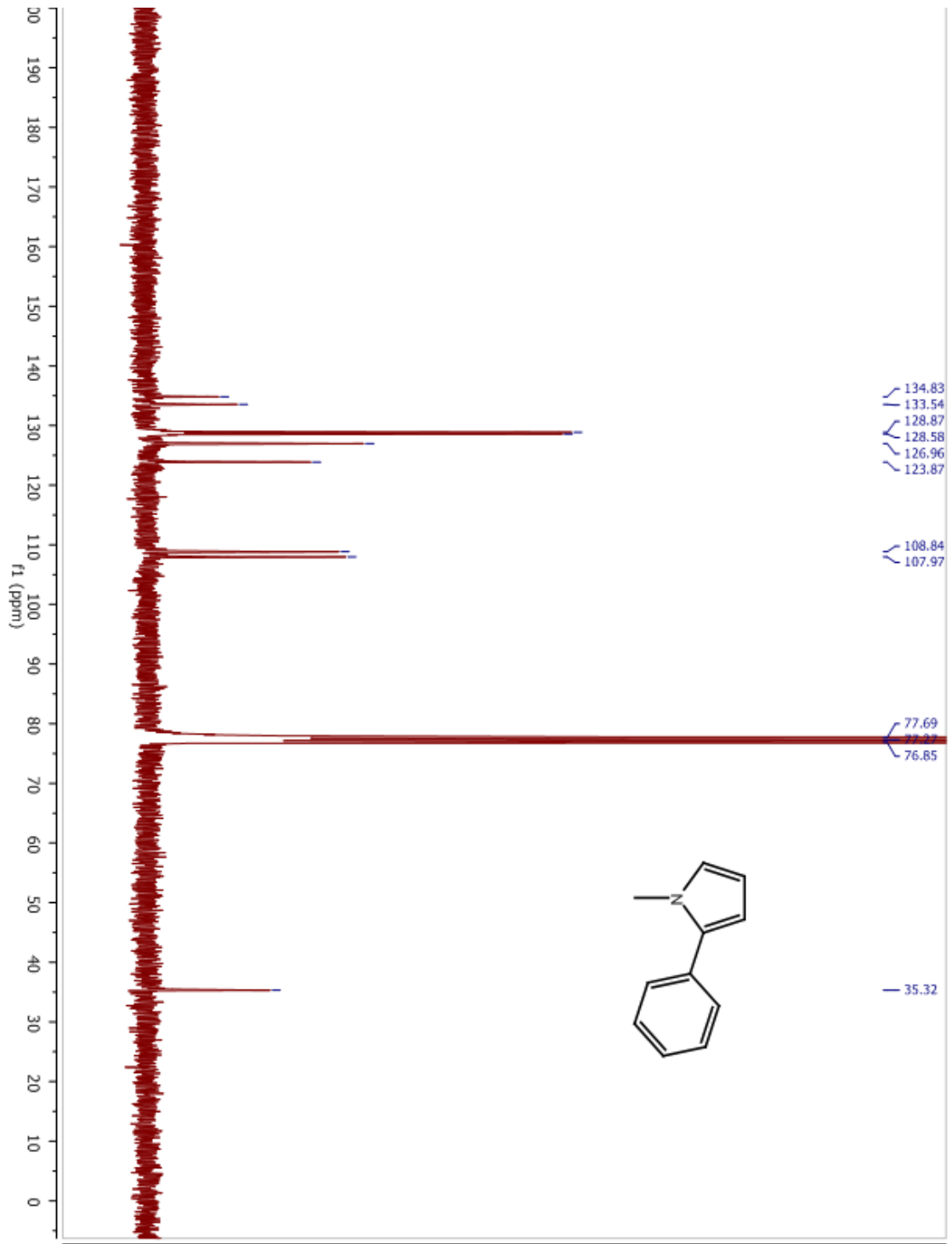


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (t, J = 7.3 Hz, =CH, 2H), 7.71 (d, J = 8.8, =CH, 2H), 7.53-7.44 (m, =CH, 4H), 6.82 (m, =CH, 1H), 6.31-6.30 (m, =CH, 1H), 6.26-6.25 (m, =CH, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 133.62, 133.32, 132.17, 131.23, 130.84, 128.78, 128.71, 128.18, 128.14, 126.26, 126.24, 125.82, 125.17, 122.38, 109.98, 107.52, 34.47.

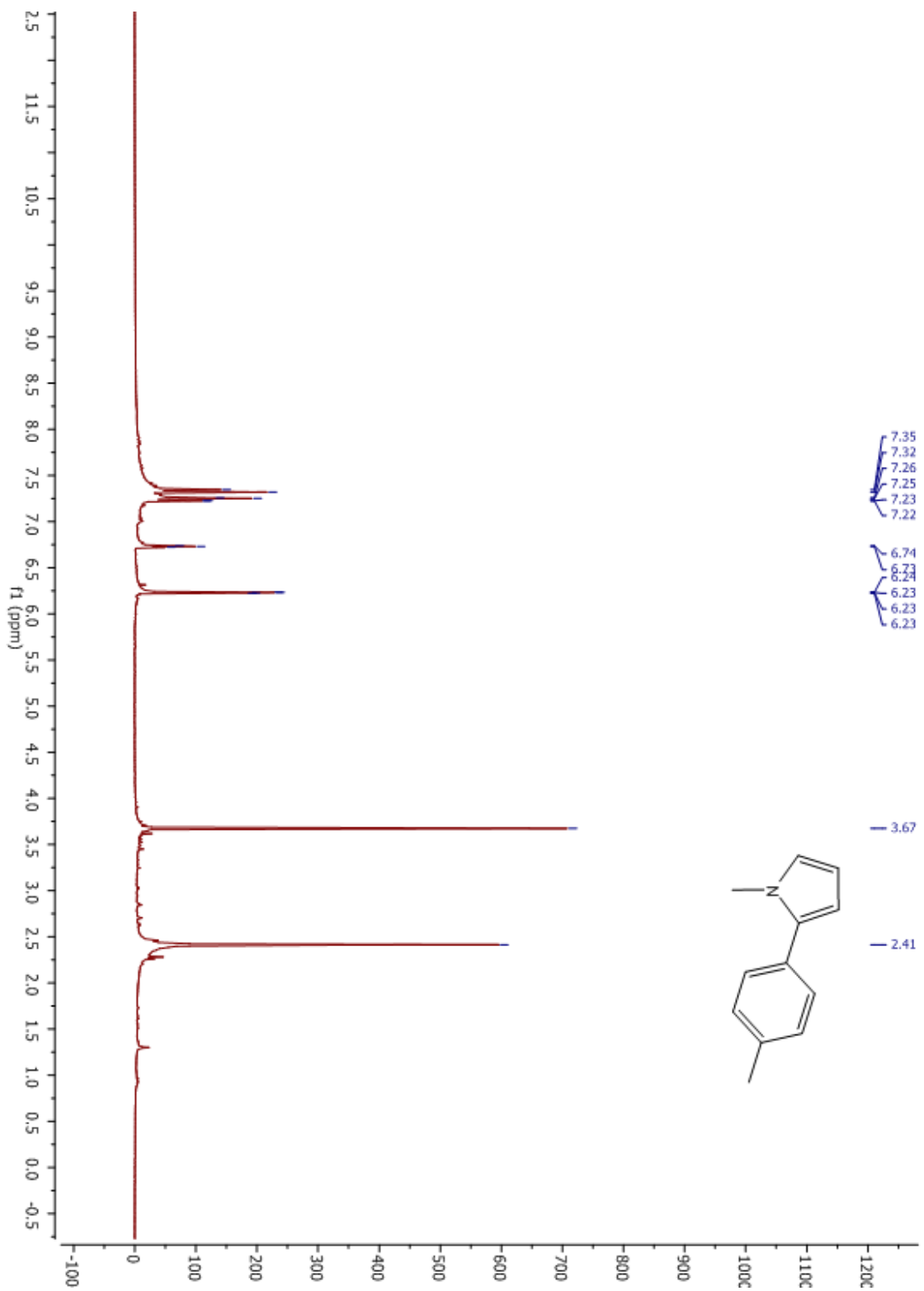
4.6. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları:



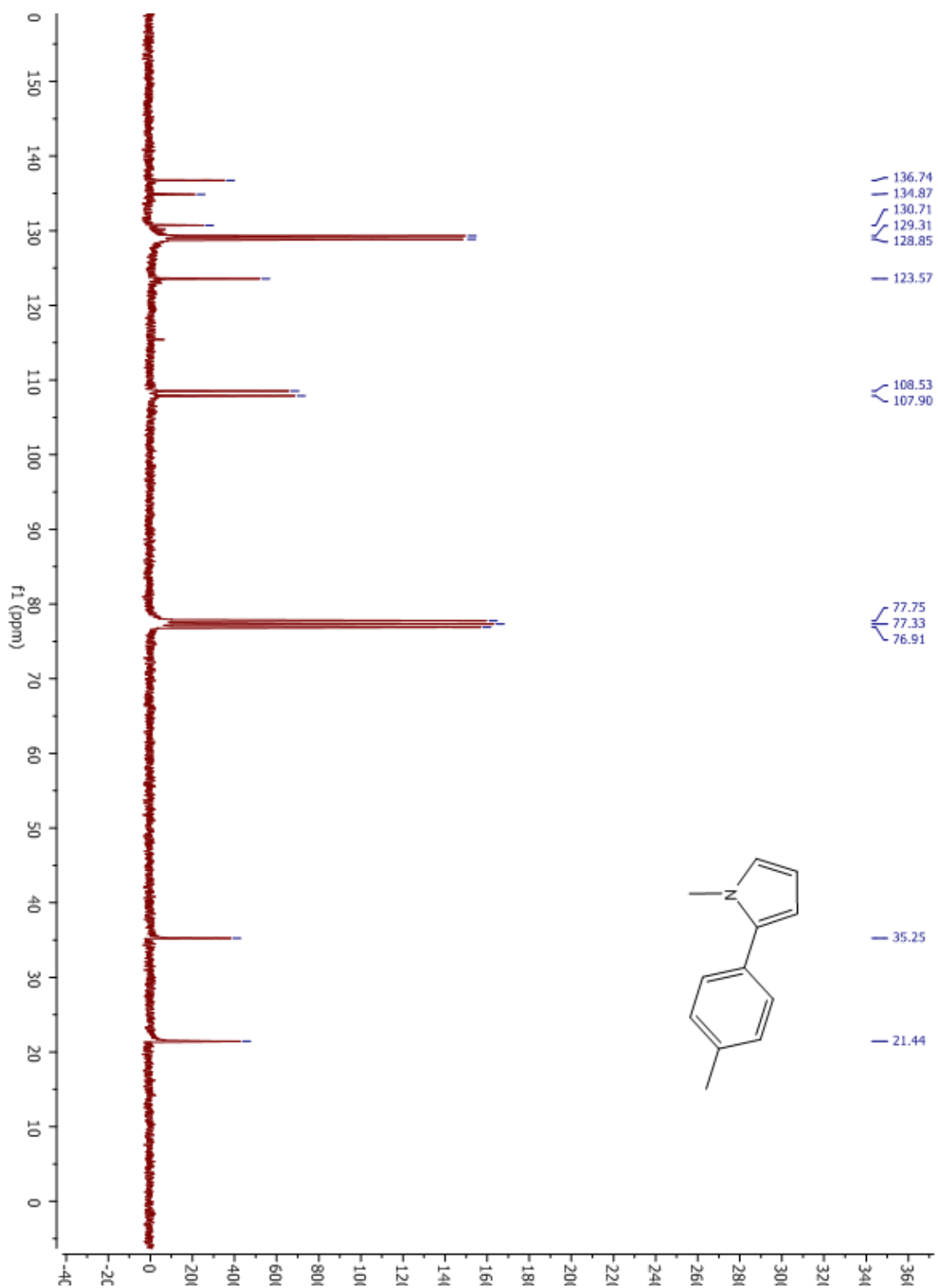
Şekil 4.6.1. 1-Metil-2-fenil-1H-pirol (6a) ^1H -NMR spektrumu



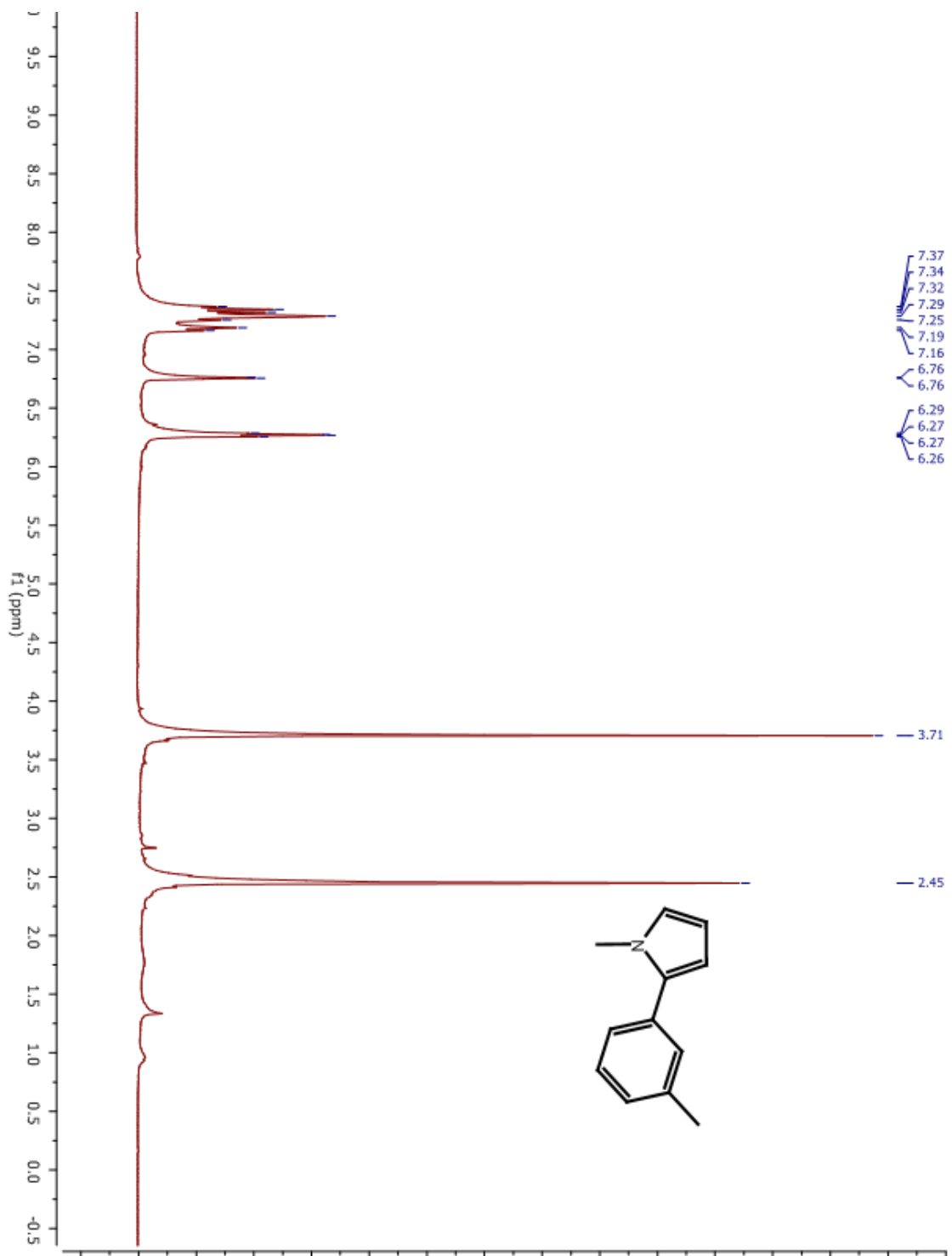
Şekil 4.6.2. 1-Metil-2-fenil-1H-pirol (6a) ^{13}C -NMR spektrumu



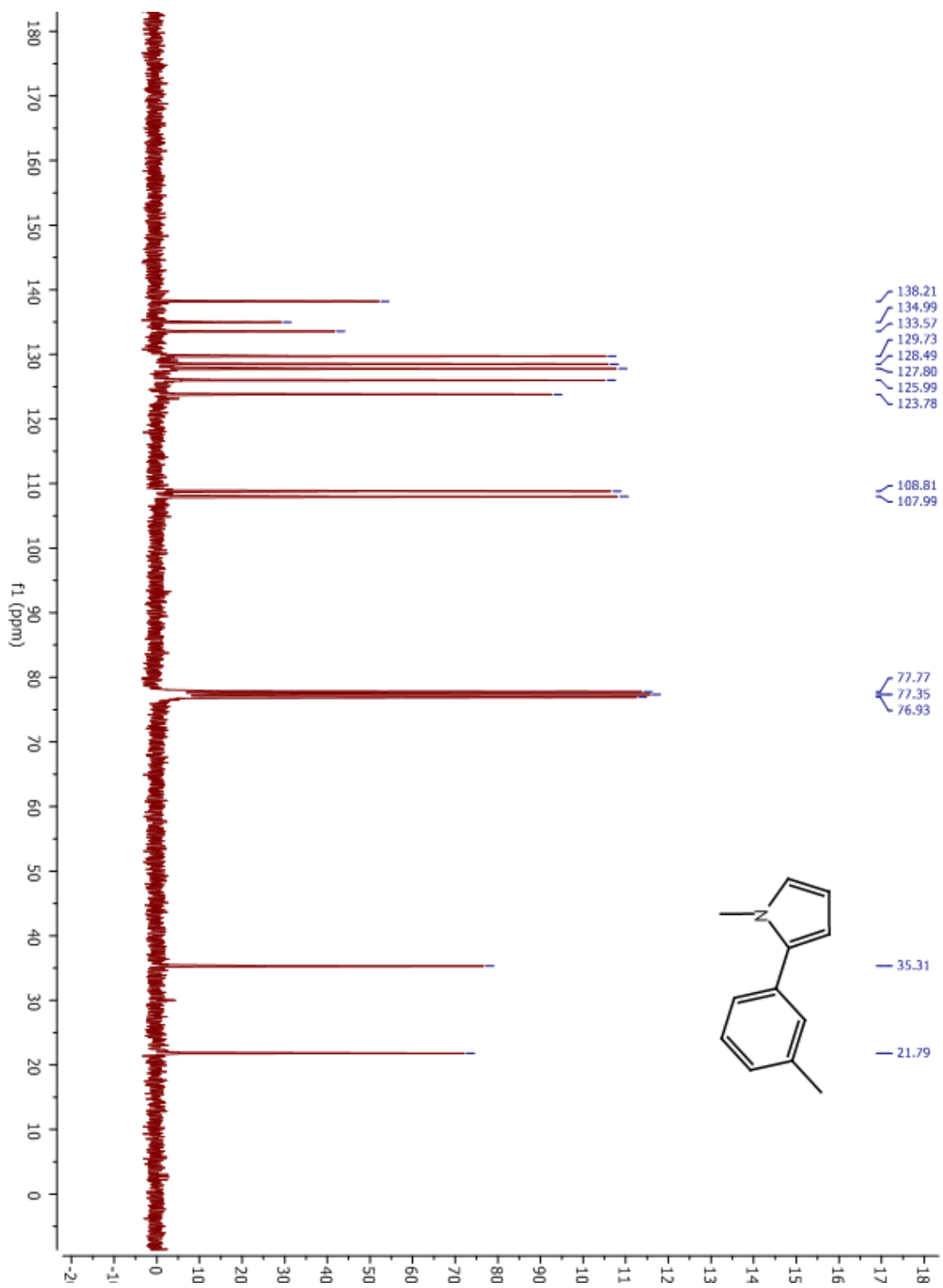
Şekil 4.6.3. 1-Metil-2-(*p*-tolil)-1*H*- pirol (**6b**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



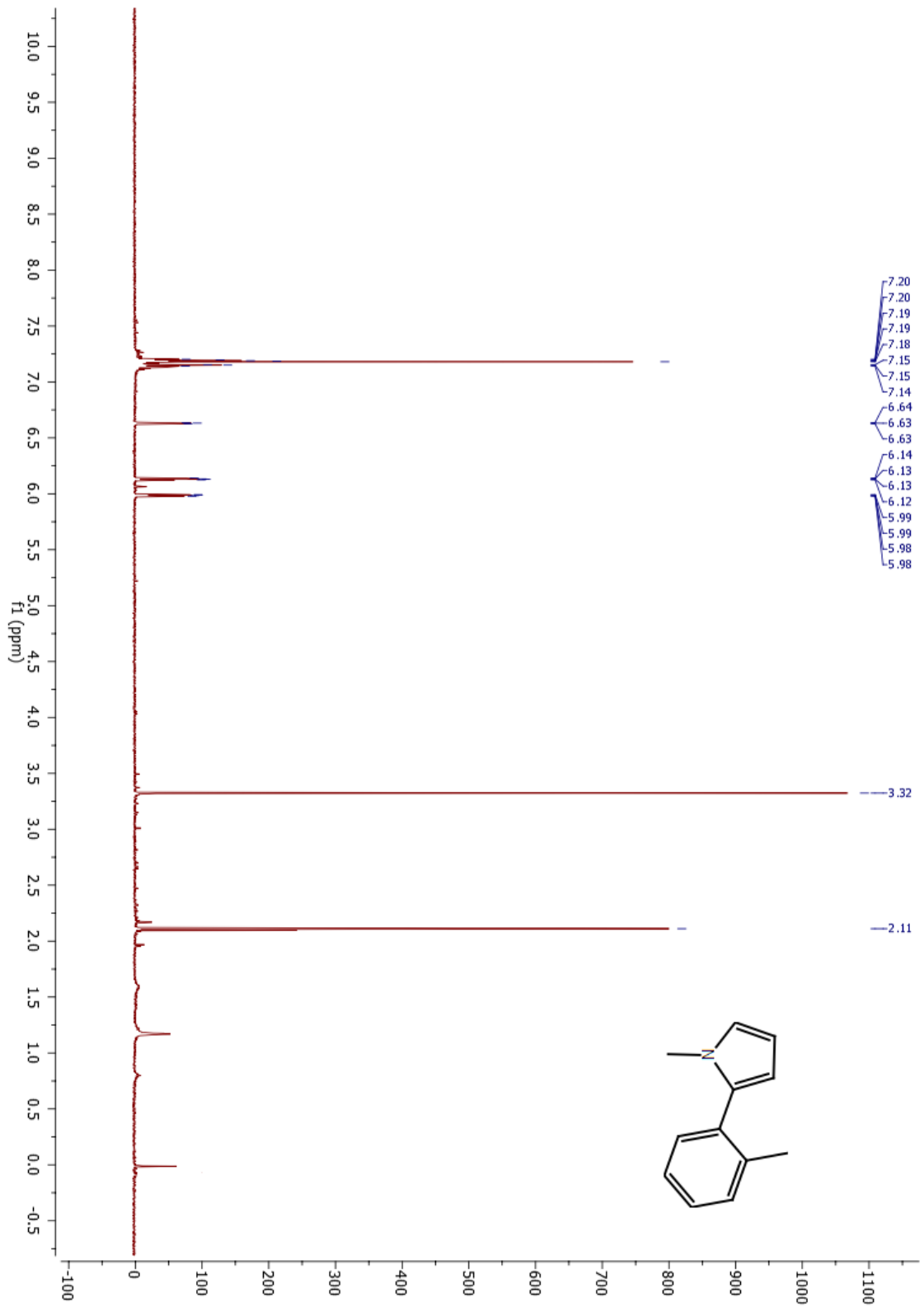
Şekil 4.6.4. 1-Metil-2-(*p*-tolil)-1*H*-pirol (**6b**) ^{13}C -NMR spektrumu



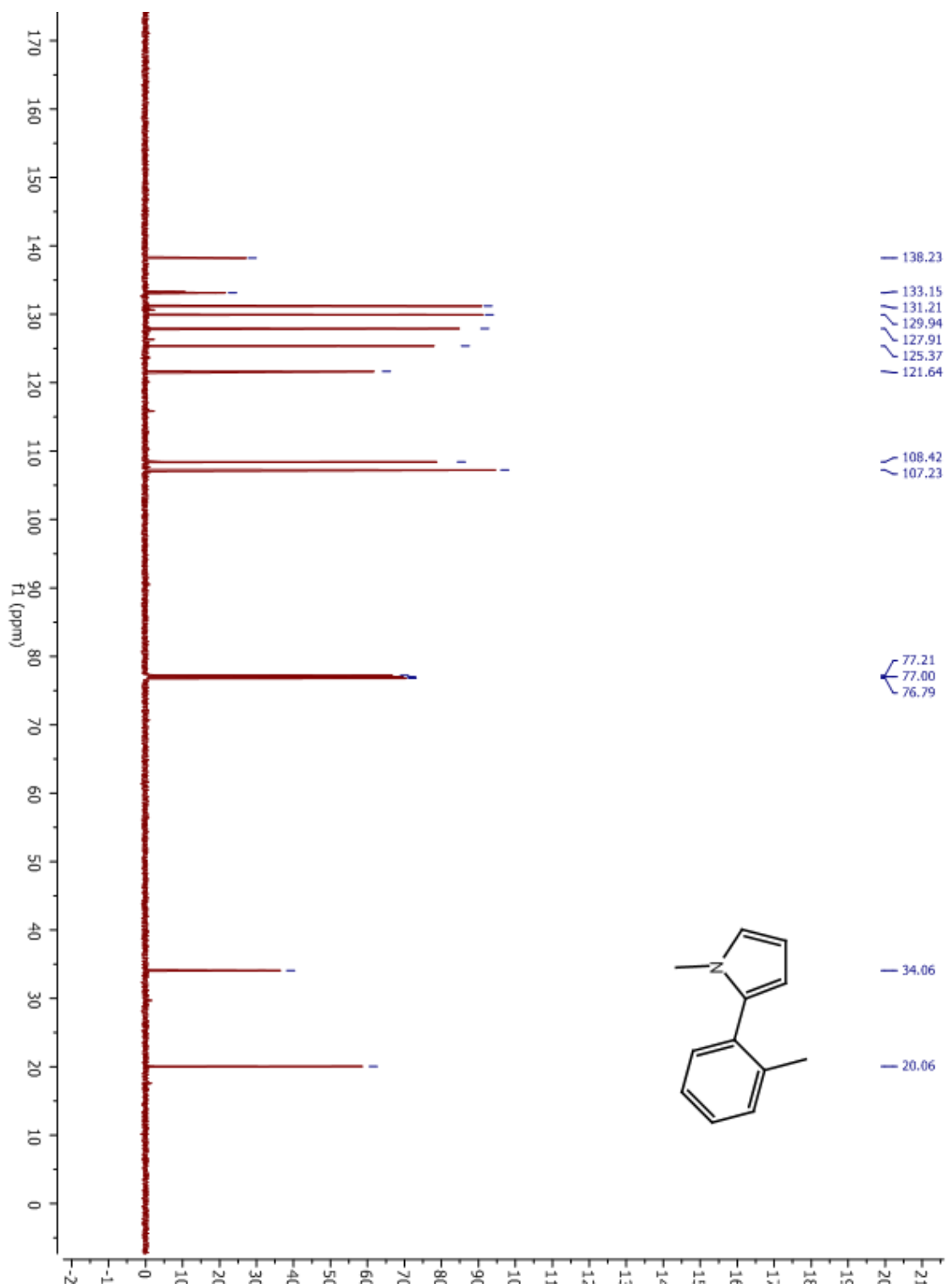
Şekil 4.6.5. 1-Metil-2-(*m*-tolil)-1H-pirol (6c) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



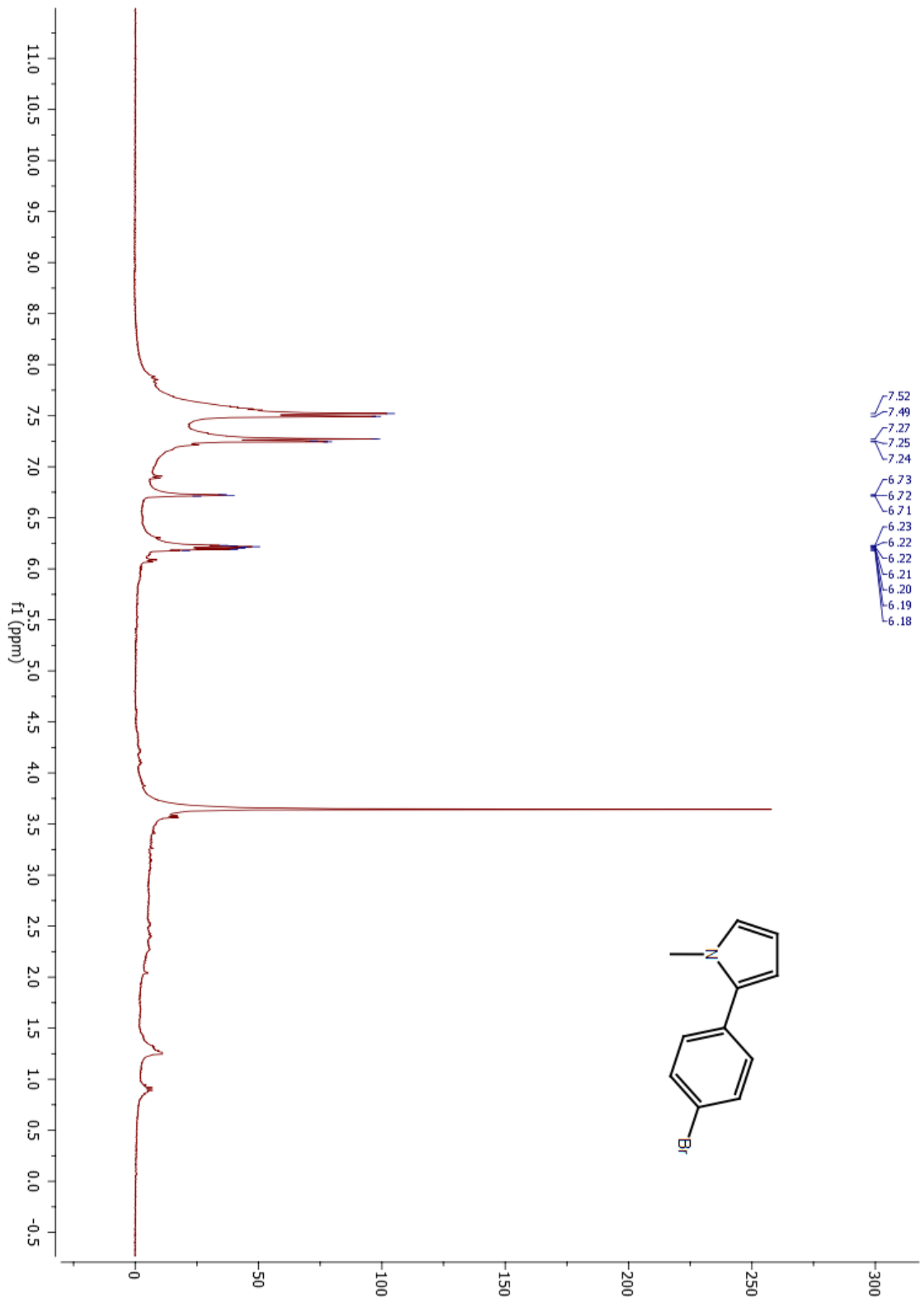
Şekil 4.6.6. 1-Metil-2-(*m*-tolil)-1H-pirol (6c) ^{13}C -NMR spektrumu



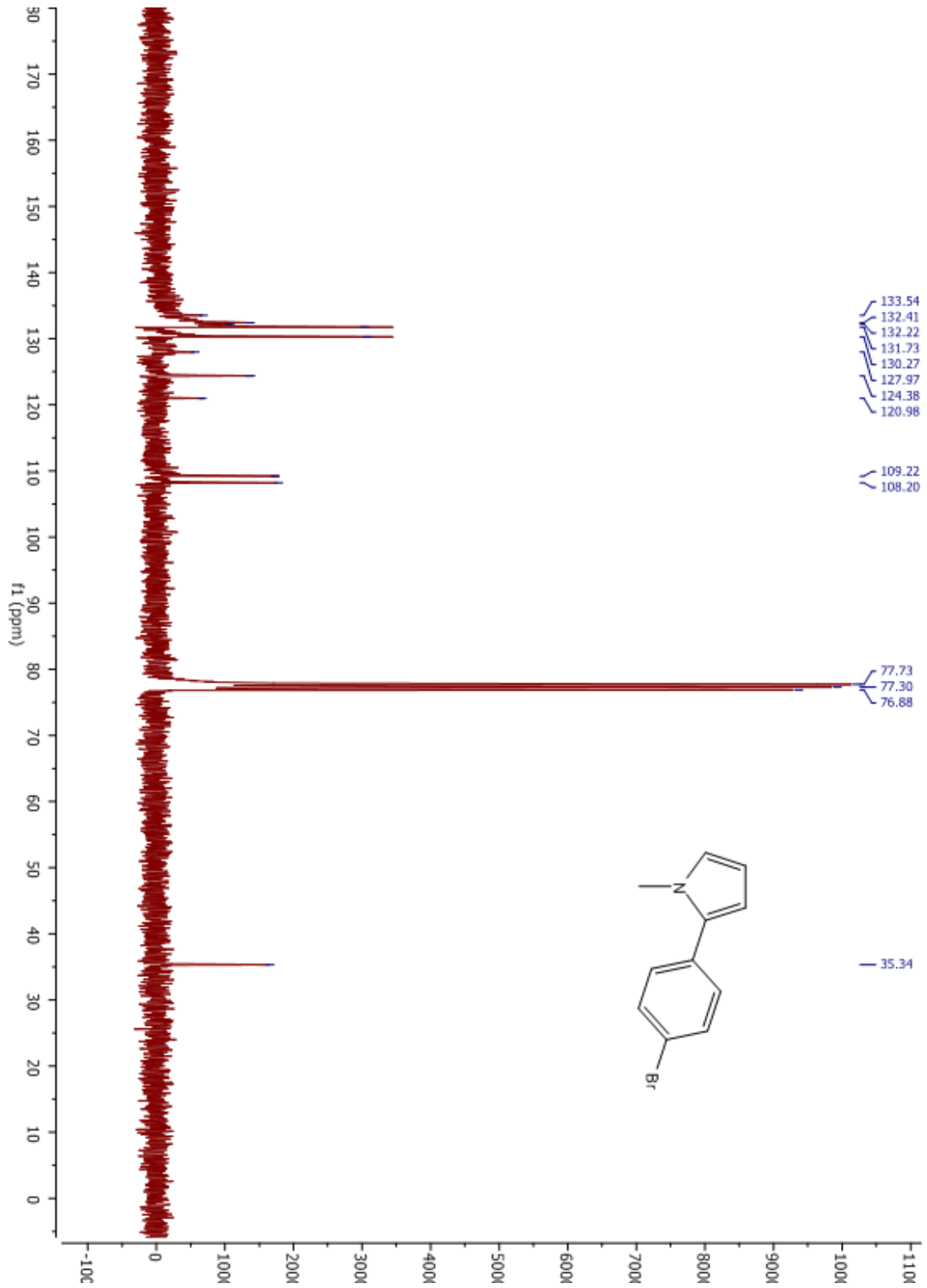
Şekil 4.6.7. 1-Metil-2-(*o*-tolil)-1H-pirol (**6d**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



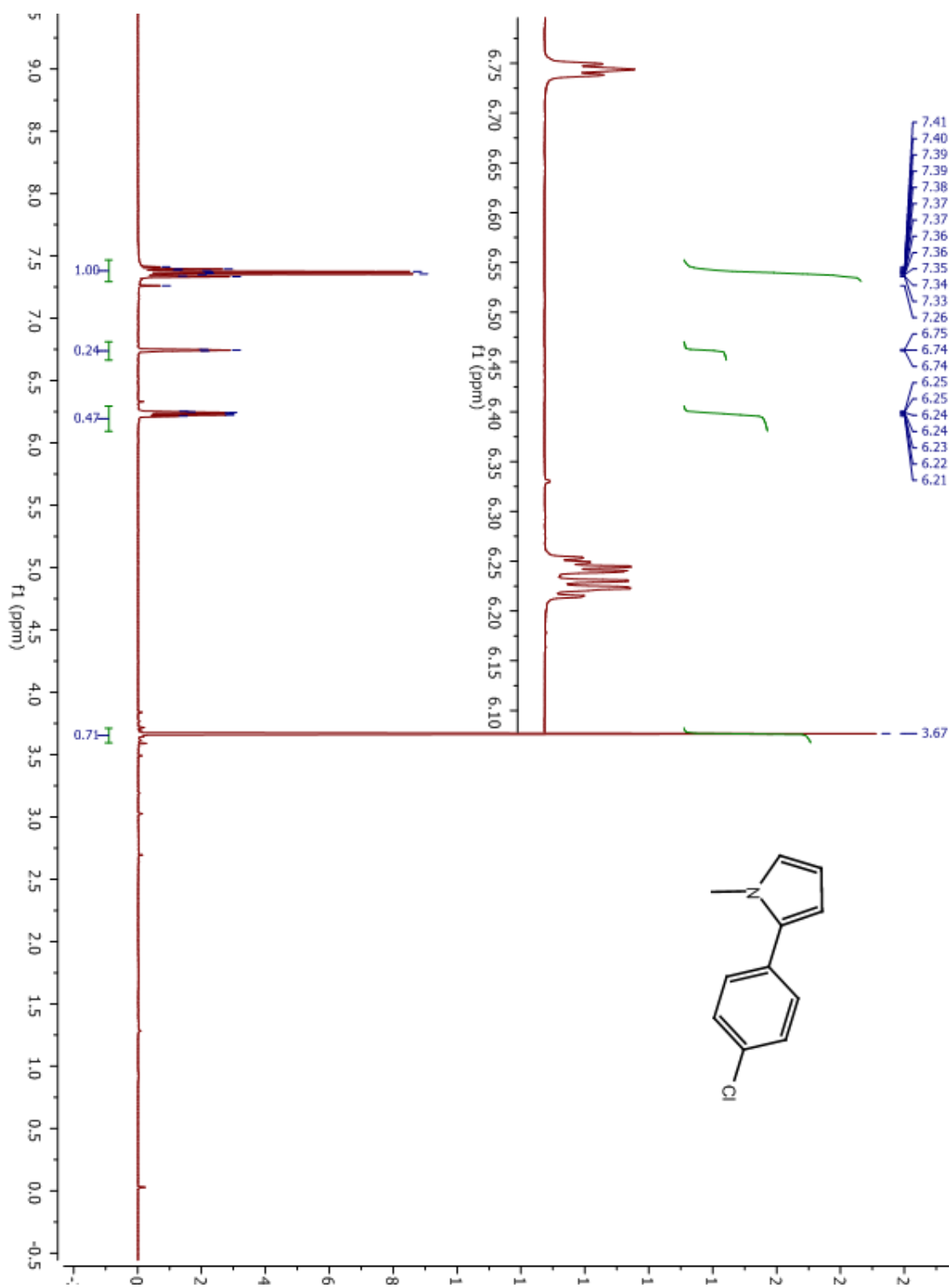
Şekil 4.6.8. 1-Metil-2-(*o*-tolil)-1H-pirol (**6d**) ^{13}C -NMR spektrumu



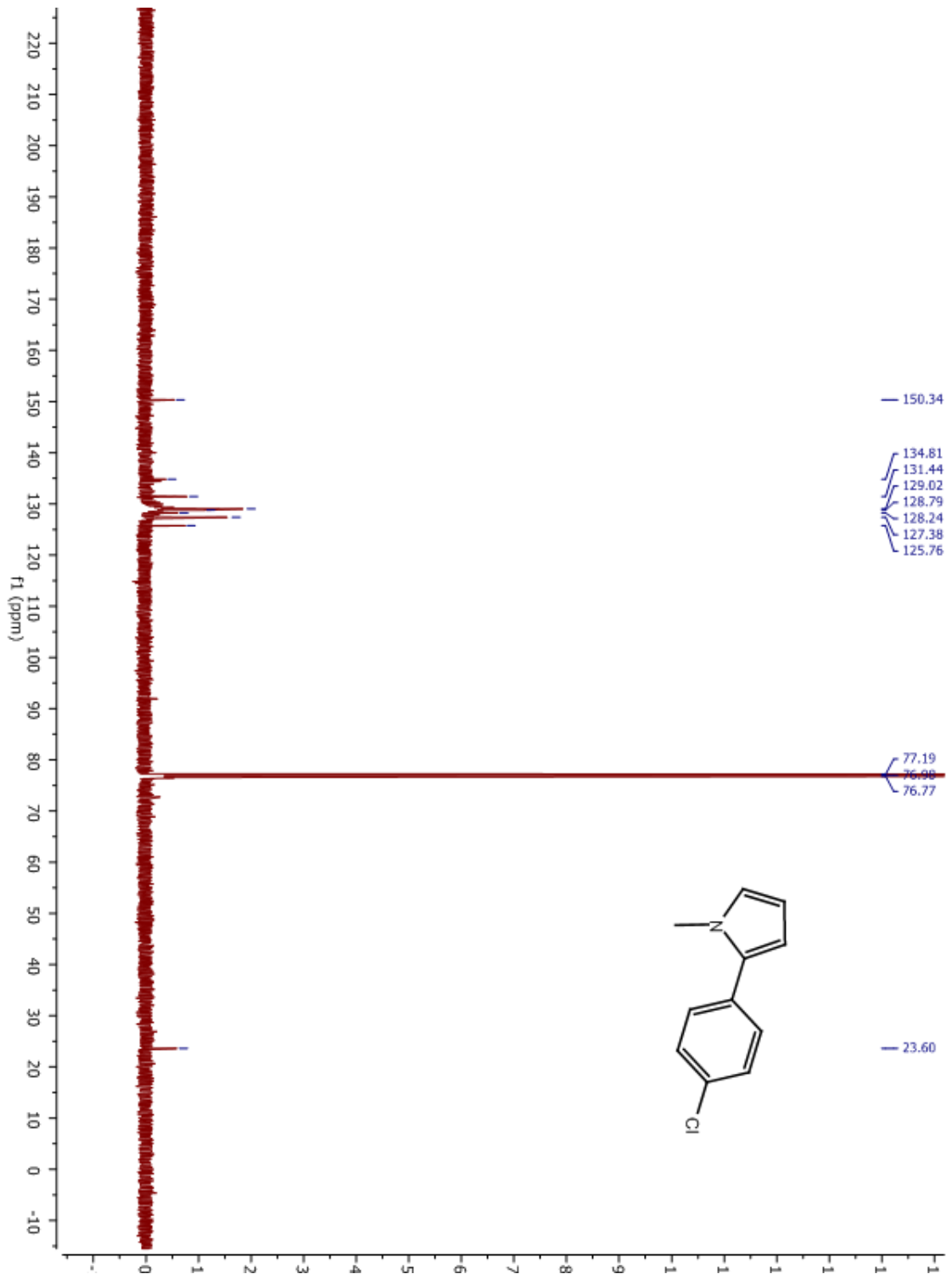
Şekil 4.6.9. 2-(4-Bromofenil)-1-metil--*1H*- pirol (**6e**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



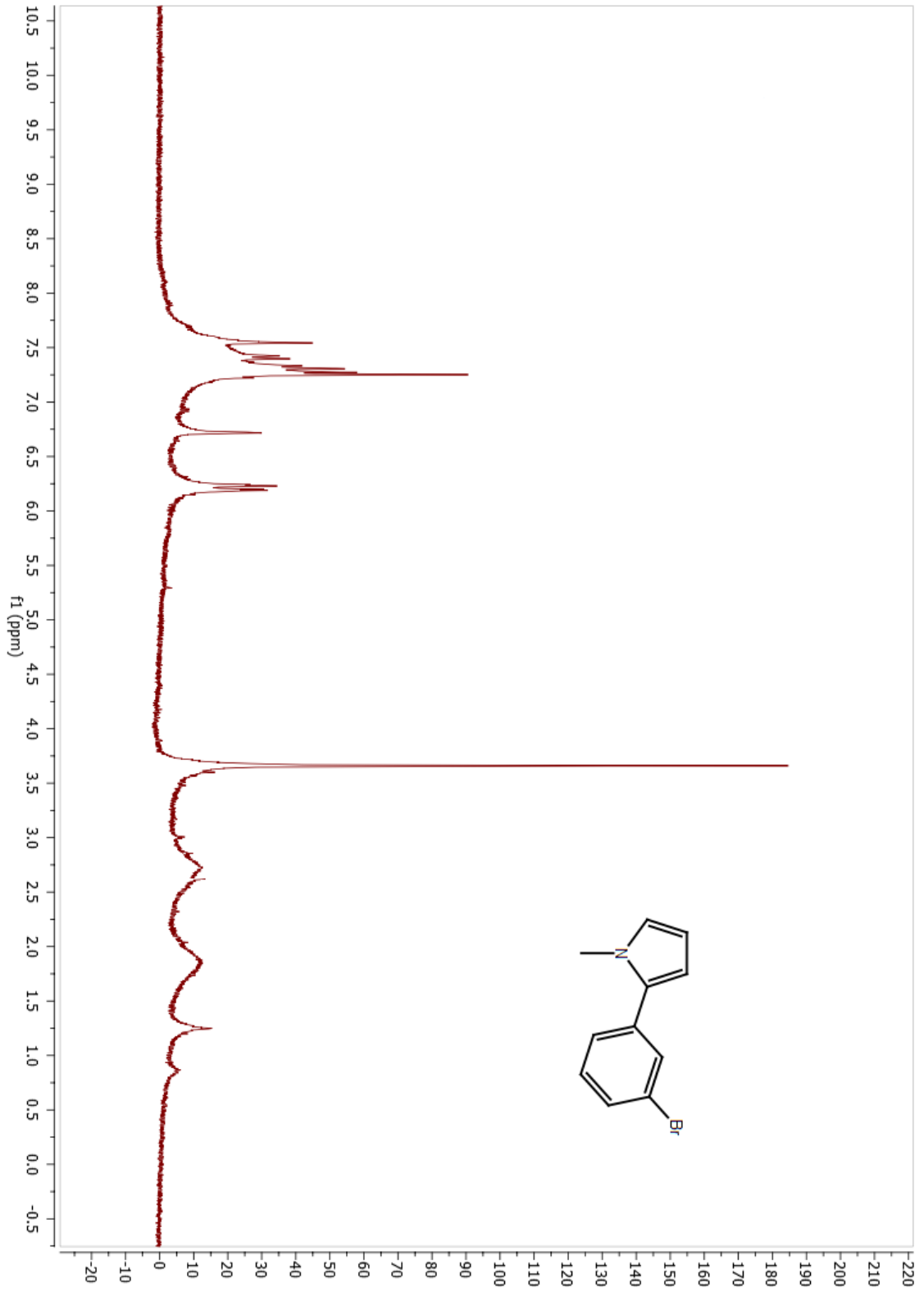
Şekil 4.6.10. 2-(4-Bromofenil)-1-metil--1*H*- pirol (6e) ^{13}C -NMR spektrumu



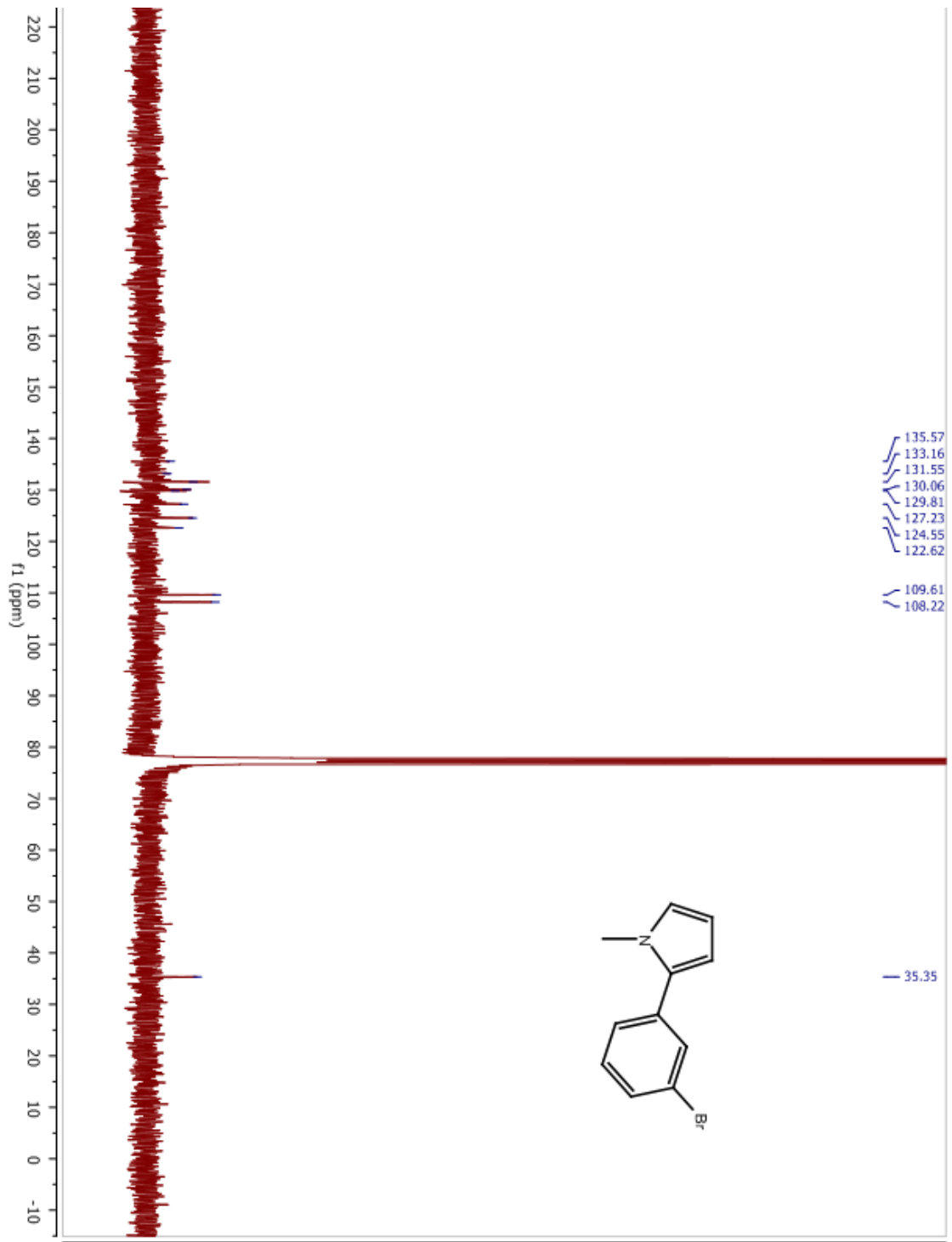
Şekil 4.6.11. 2-(4-Klorofenil)-1-metil-1H-pirol (6f) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



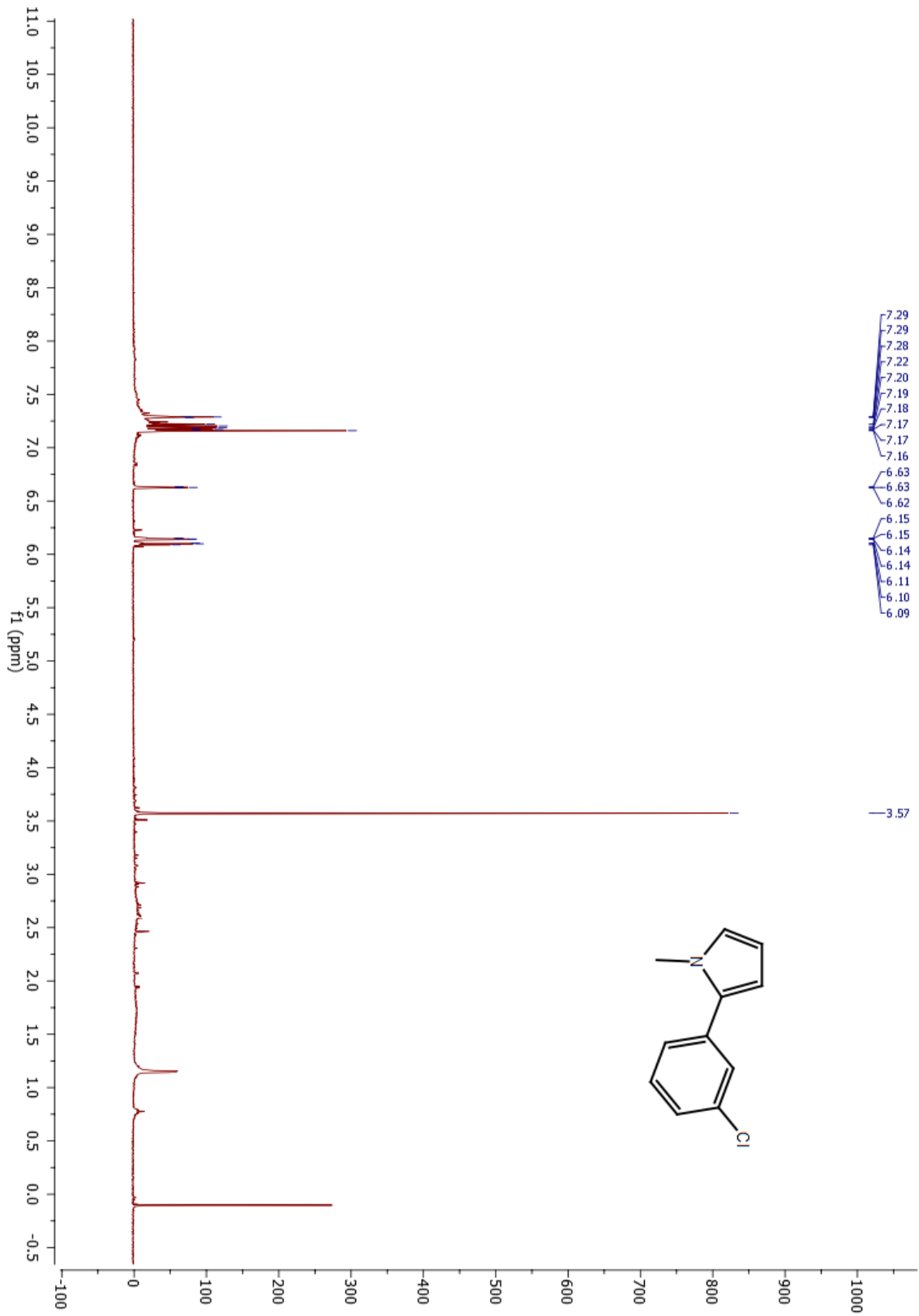
Şekil 4.6.12. 2-(4-Klorofenil)-1-metil-1*H*-pirol (**6f**) ^{13}C -NMR spektrumu



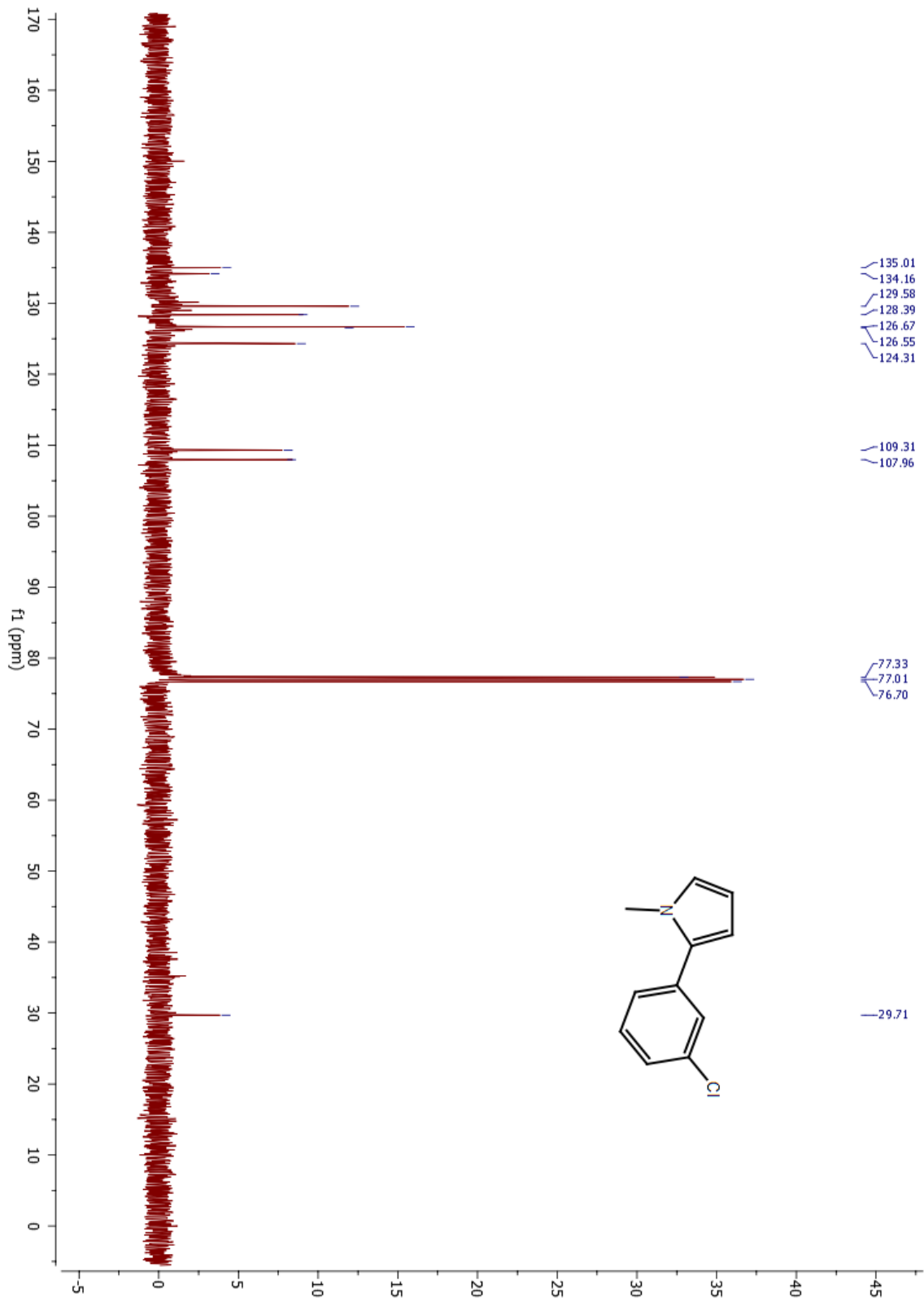
Şekil 4.6.13. 2-(3-Bromofenil)-1-metil-1H- pirol (6g) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



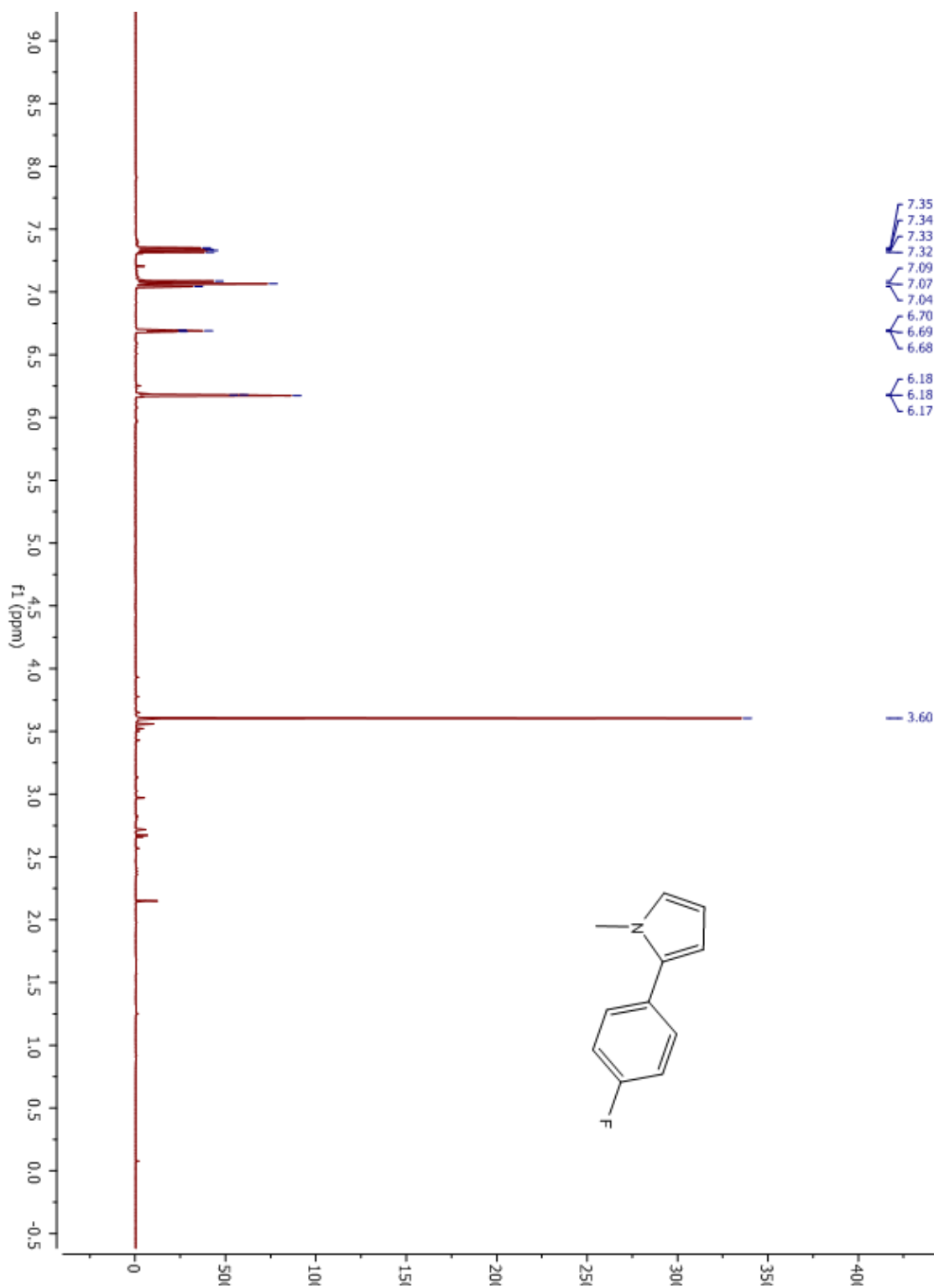
Şekil 4.6.14. 2-(3-Bromofenil)-1-metil-1H- pirol (**6g**) ^{13}C -NMR spektrumu



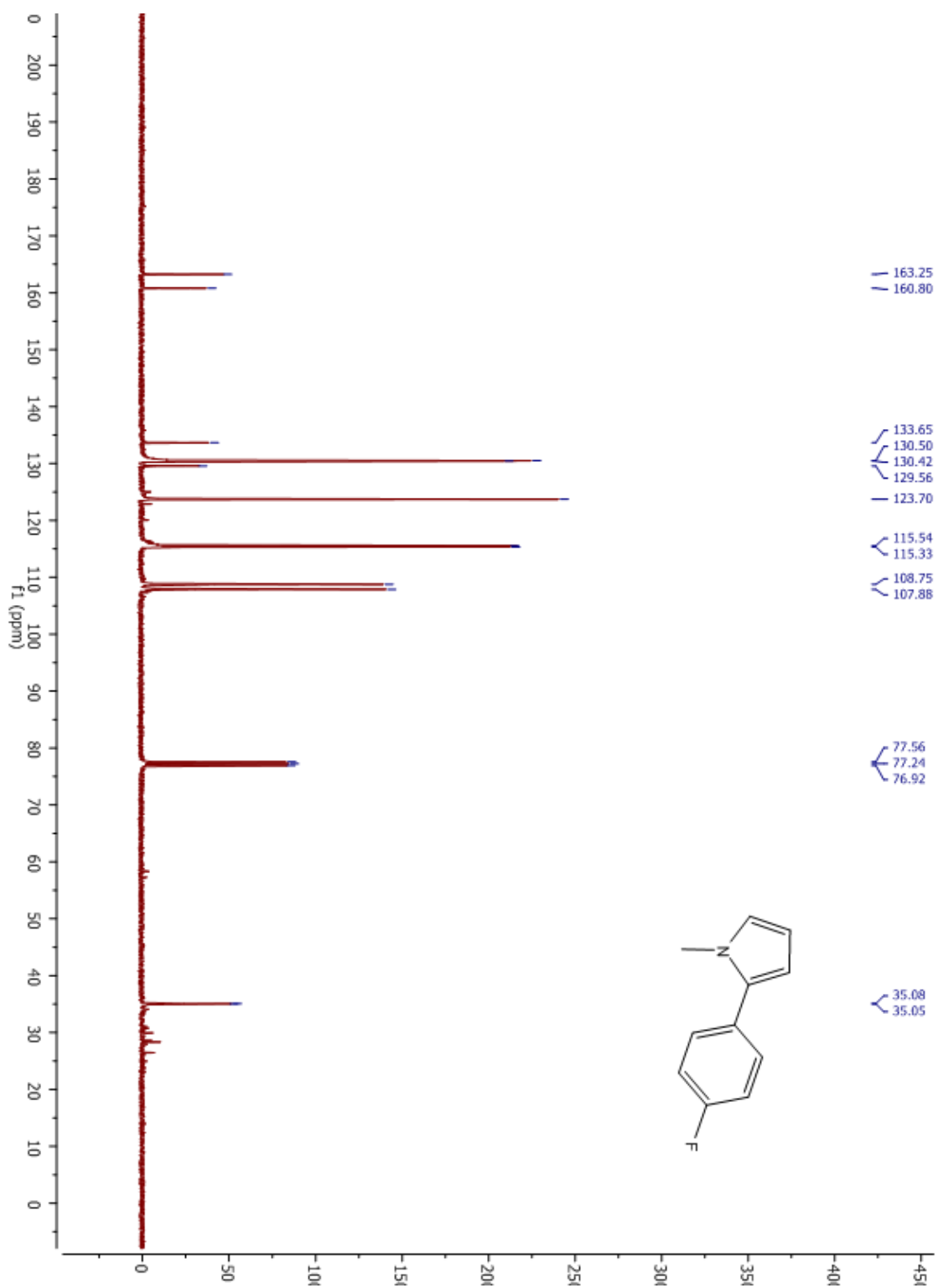
Şekil 4.6.15. 2-(3-Klorofenil)-1-metil-1H-pirol (6h) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



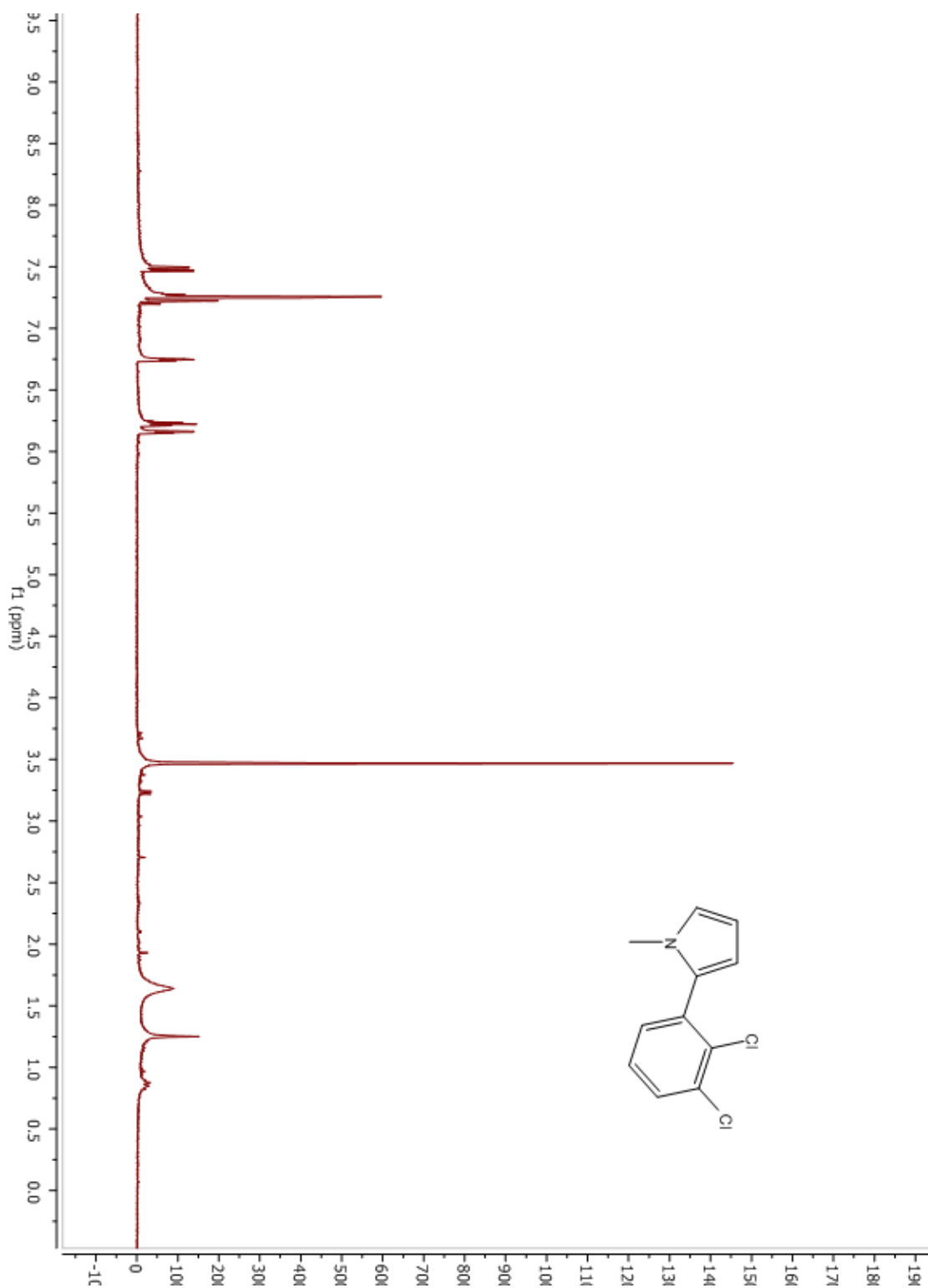
Şekil 4.6.16. 2-(3-Klorofenil)-1-metil-1H-pirol (**6h**) ^{13}C -NMR spektrumu



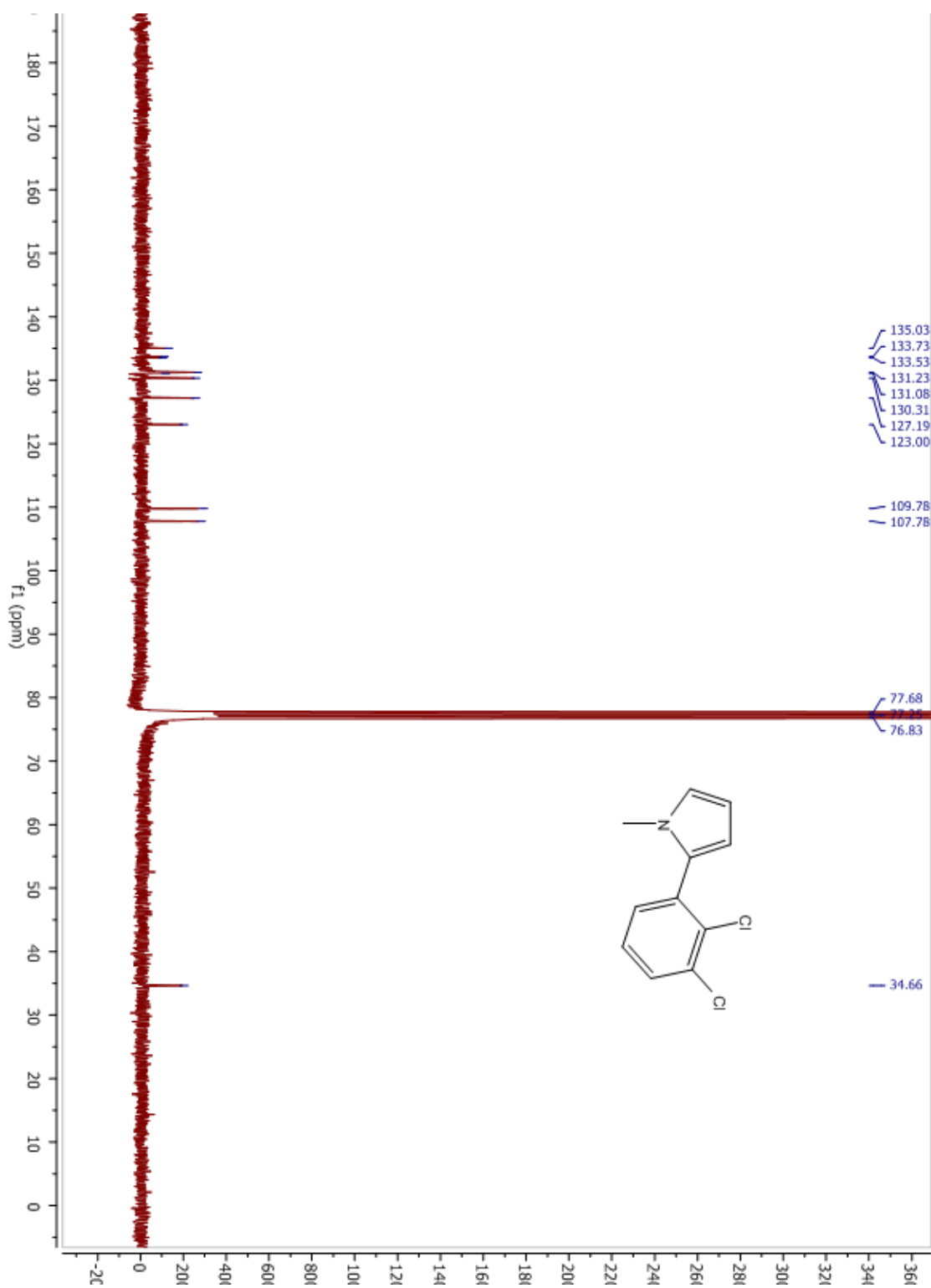
Şekil 4.6.17. 2-(4-Florofenil)-1-metil--1H-pirol (**6i**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



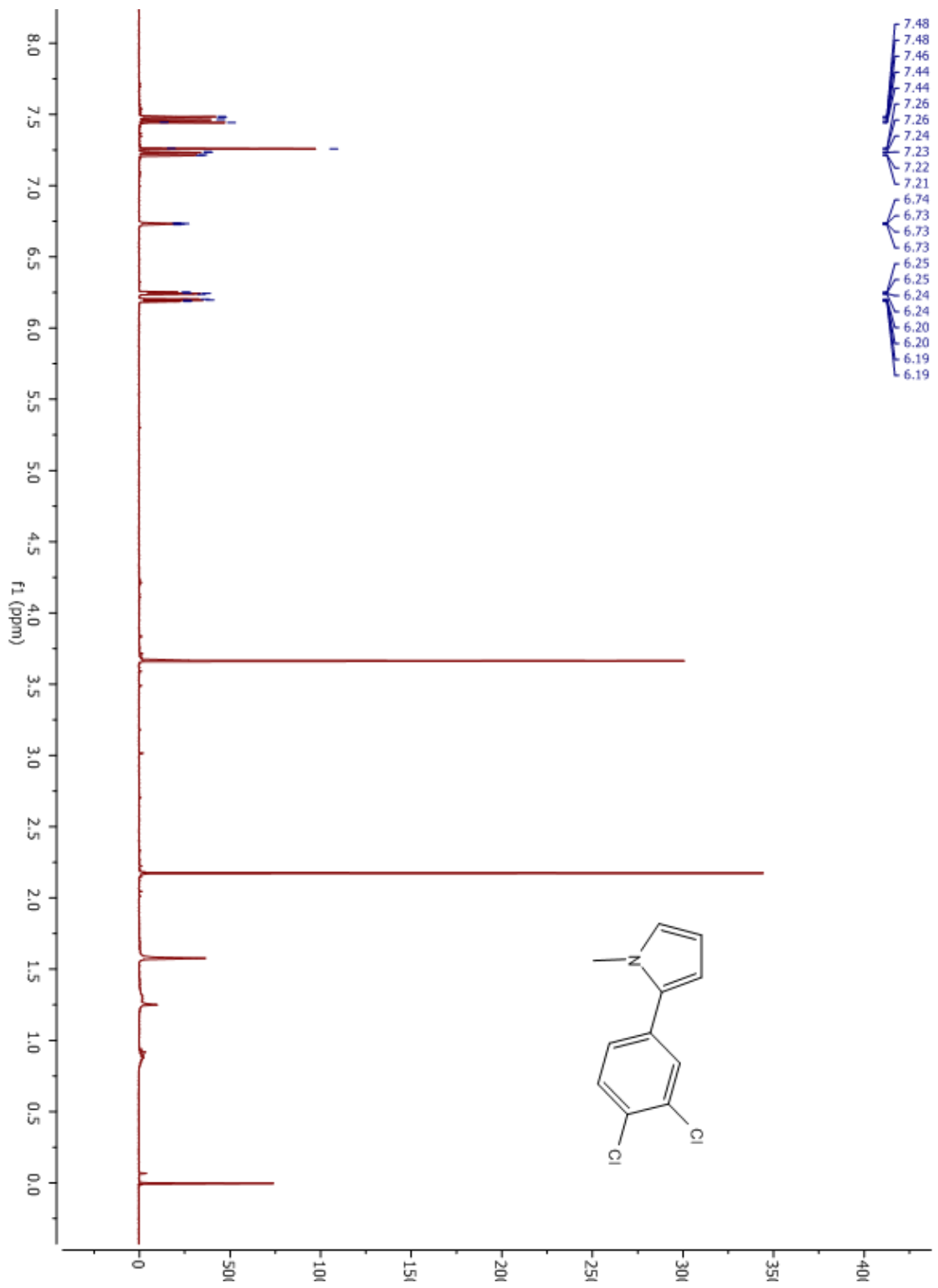
Şekil 4.6.18. 2-(4-Florofenil)-1-metil--*1H*-pirol (**6i**) ^{13}C -NMR spektrumu



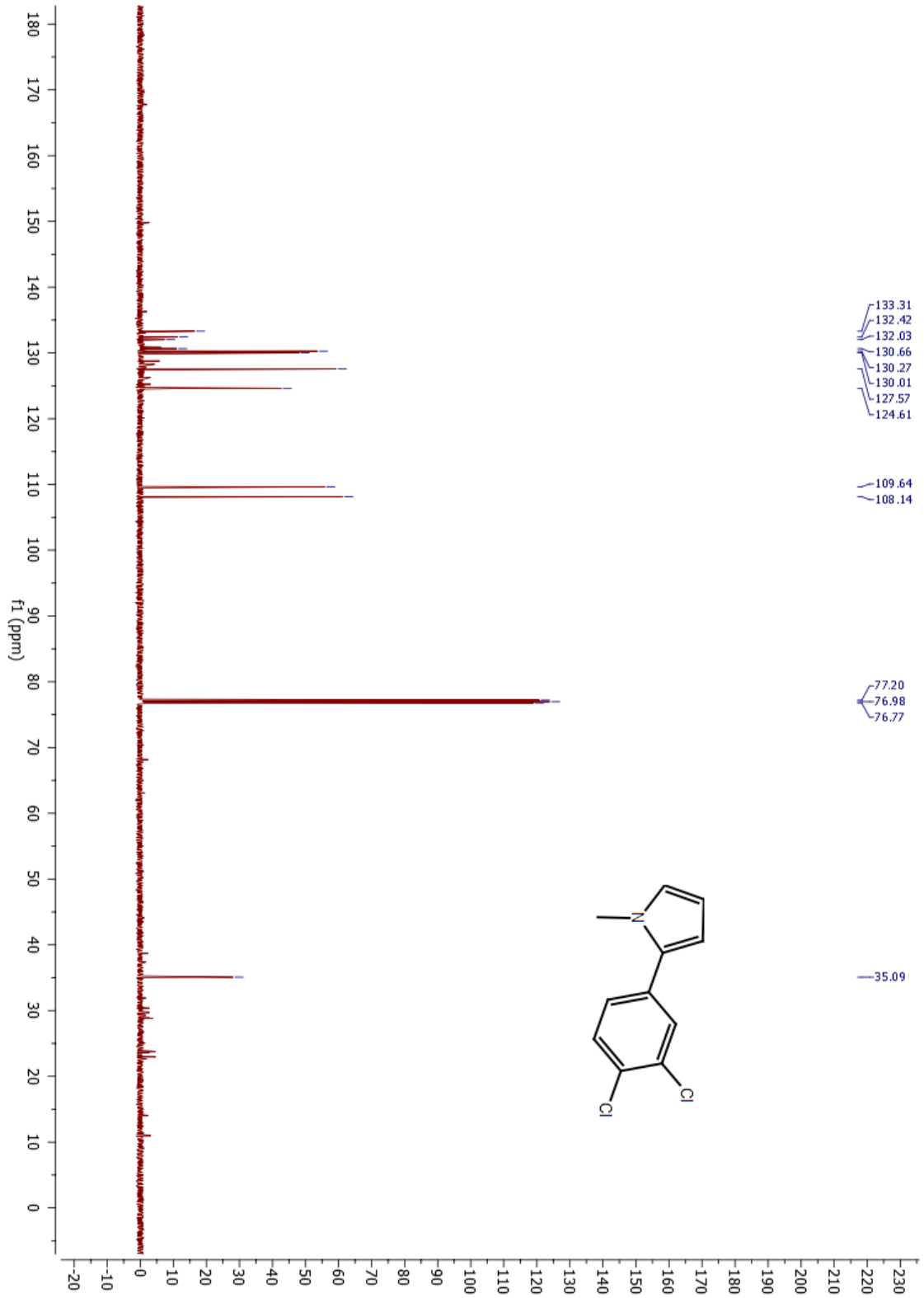
Şekil 4.6.19. 2-(2,3-Diklorfenil)-1-metil-1H-pirol (6j) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



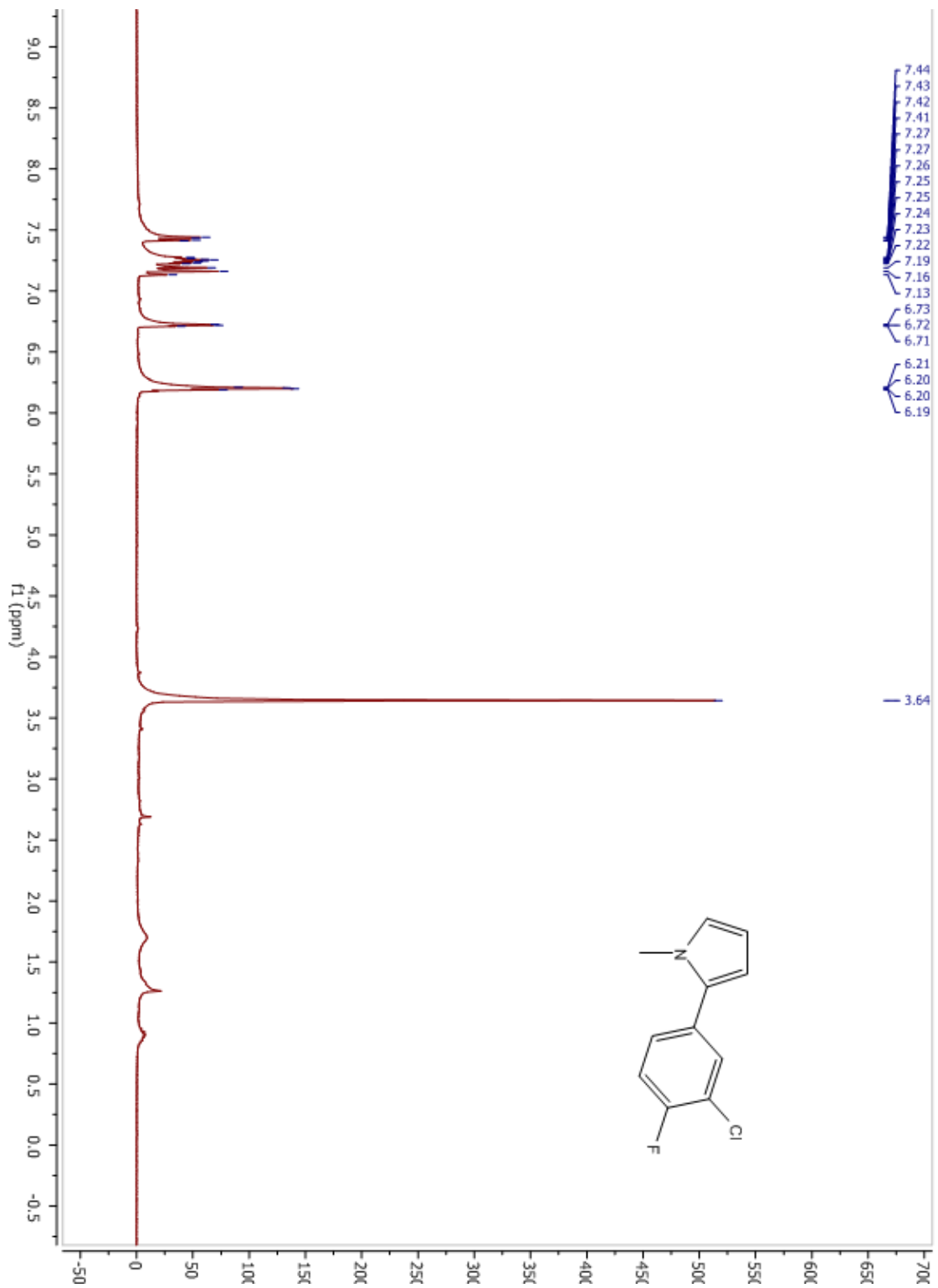
Şekil 4.6.20. 2-(2,3-Diklorfenil)-1-metil-1*H*-pirol (**6j**) ¹³C-NMR spektrumu



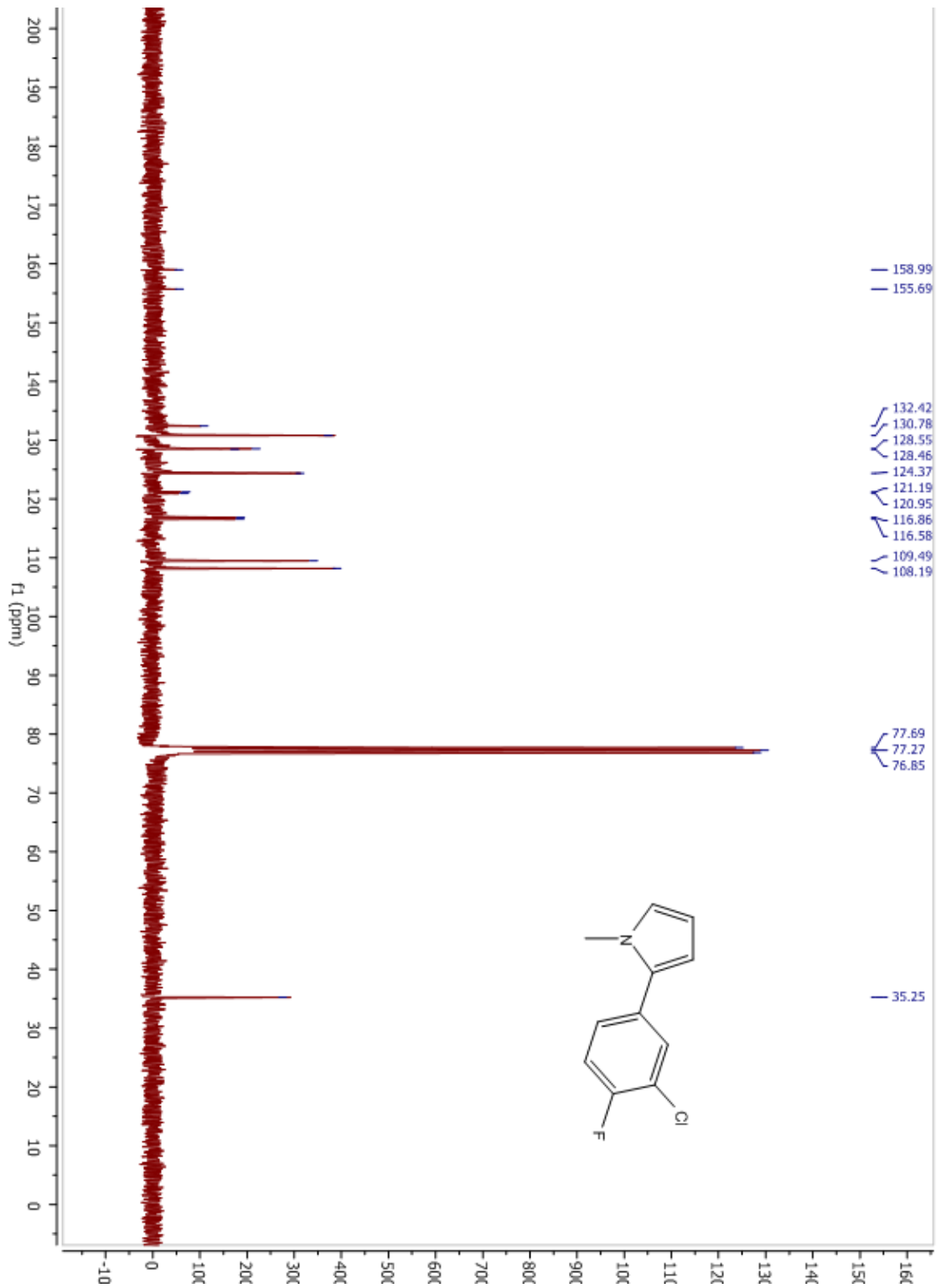
Şekil 4.6.21. 2-(3-Klor-4-florofenil)-1-metil-1*H*-pirol (**6k**) ¹H-NMR spektrumu



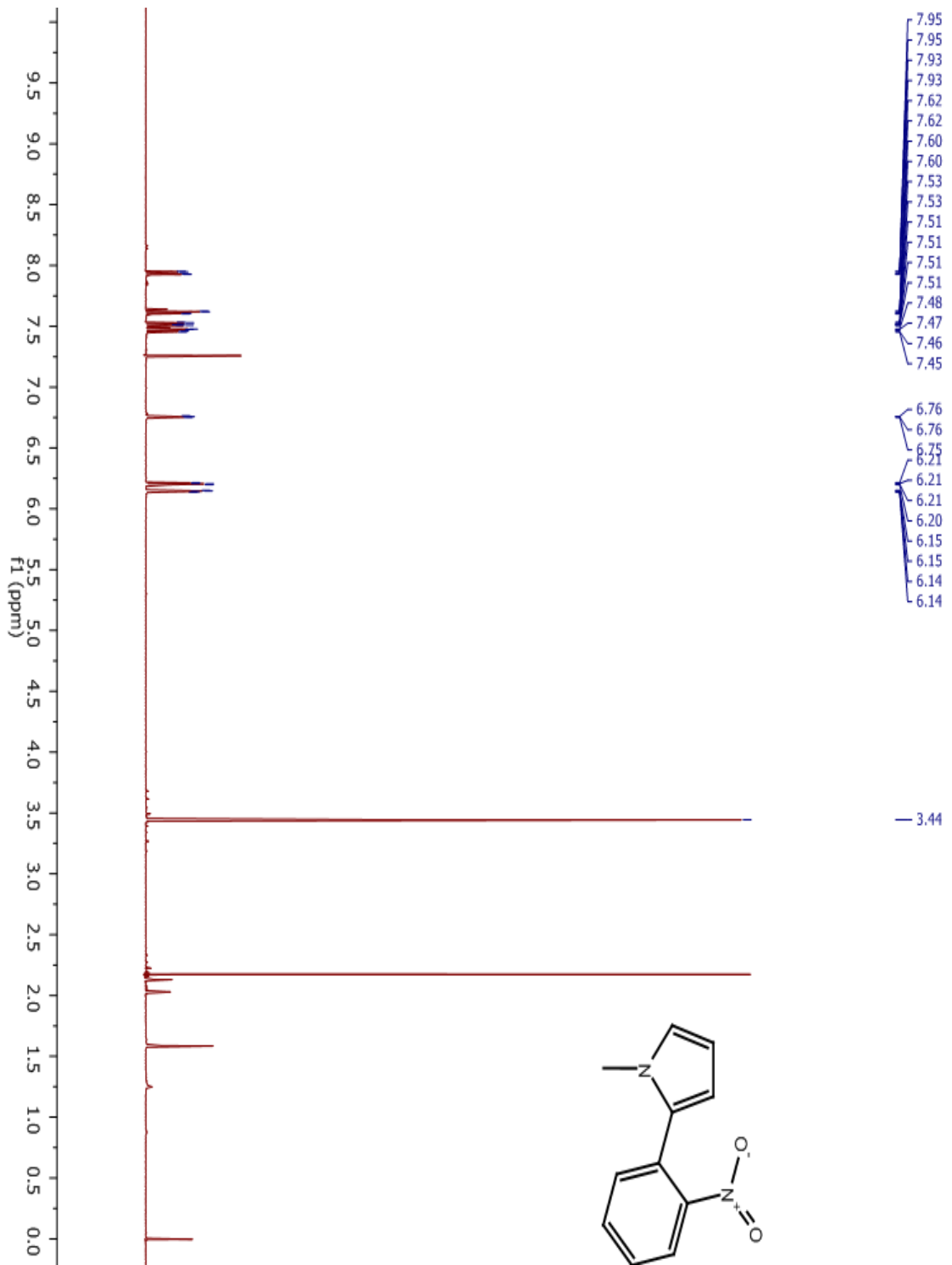
Şekil 4.6.22. 2-(3-Klor-4-florofenil)-1-metil-1*H*-pirol (**6k**) ^{13}C -NMR spektrumu



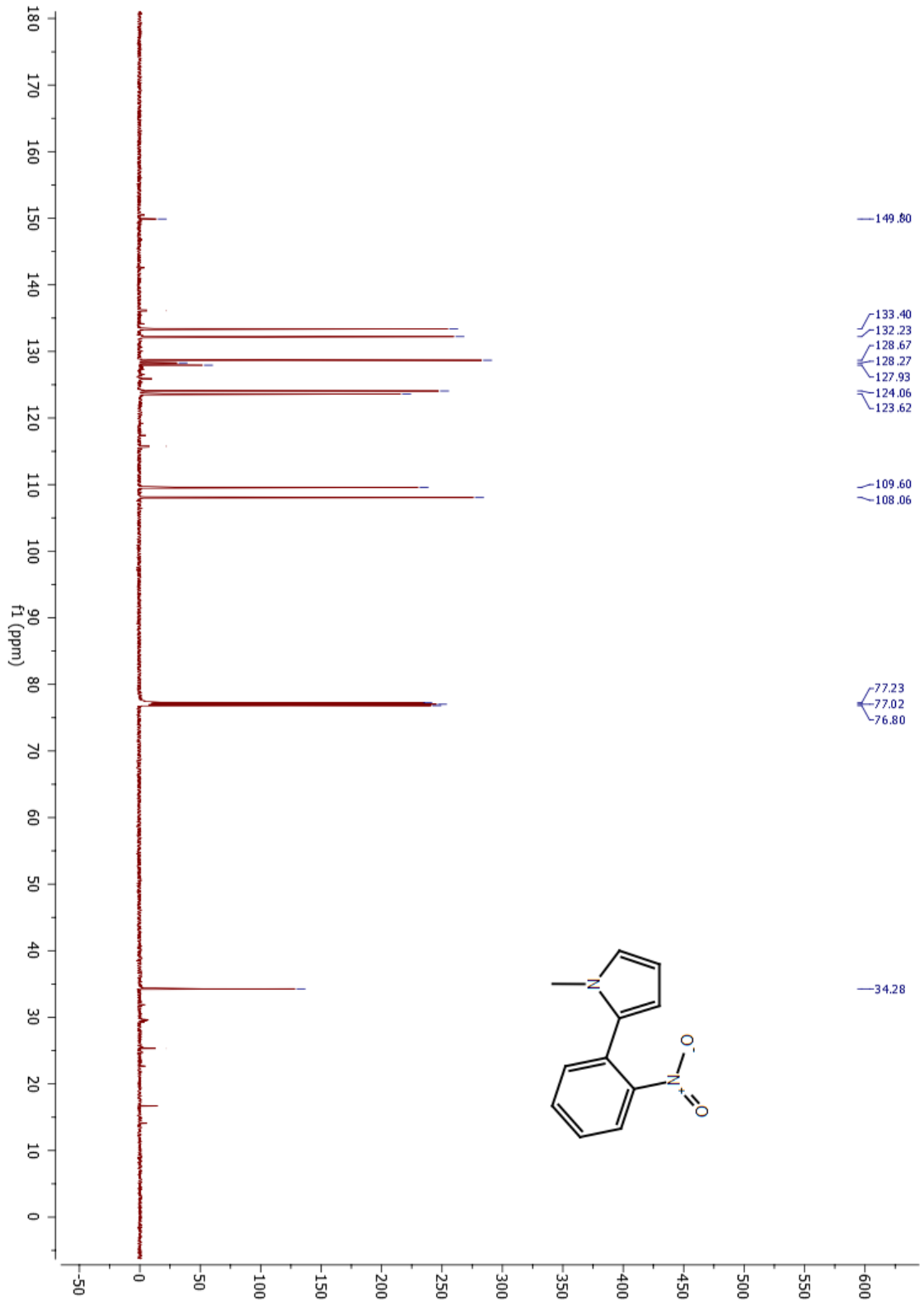
Şekil 4.6.23. 2-(4-Bromofenil)-1-metil-1H-pirol (61) ¹H-NMR spektrumu



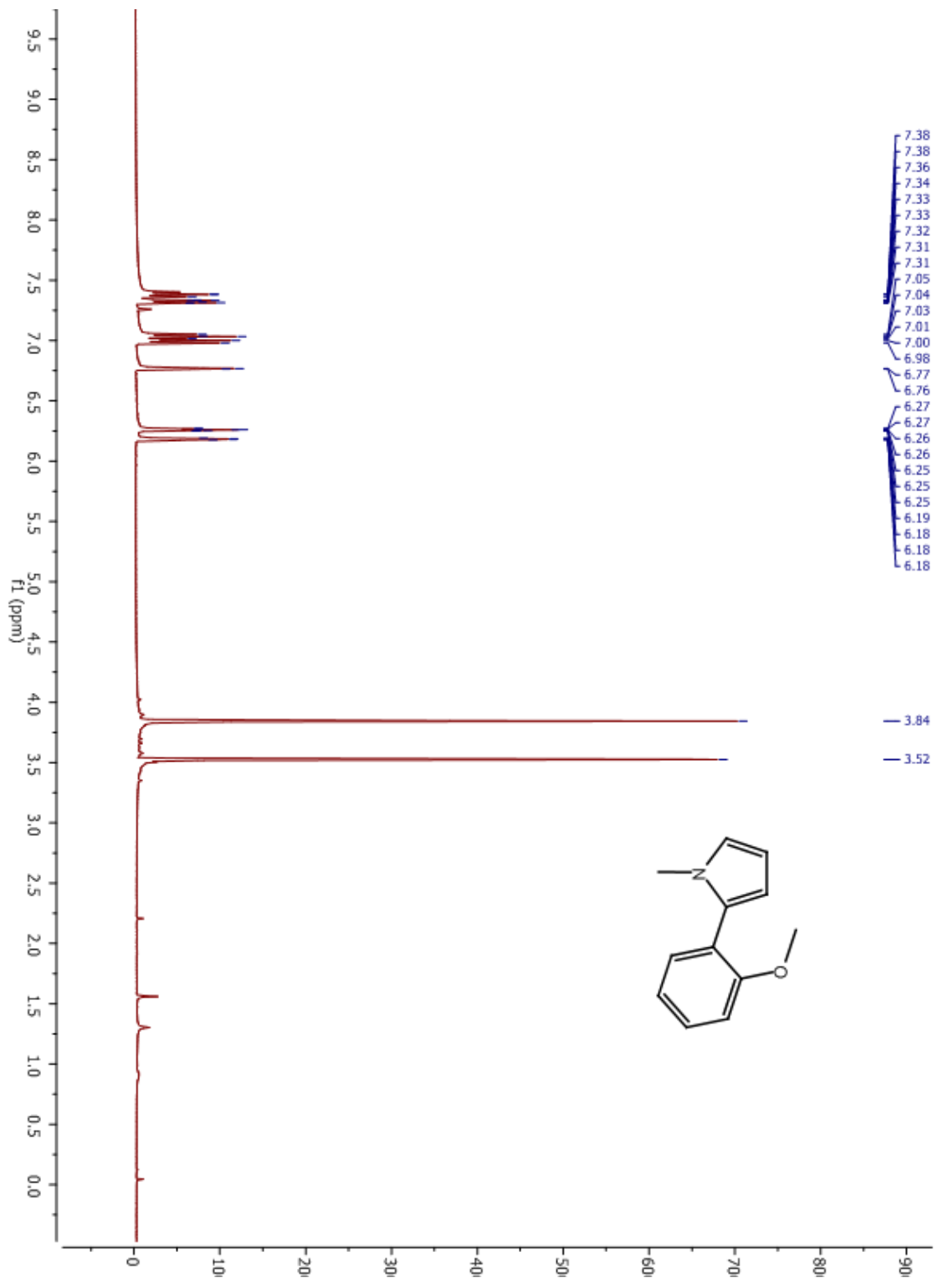
Şekil 4.6.24. 2-(4-Bromofenil)-1-metil-1H-pirol (**61**) ^{13}C -NMR spektrumu



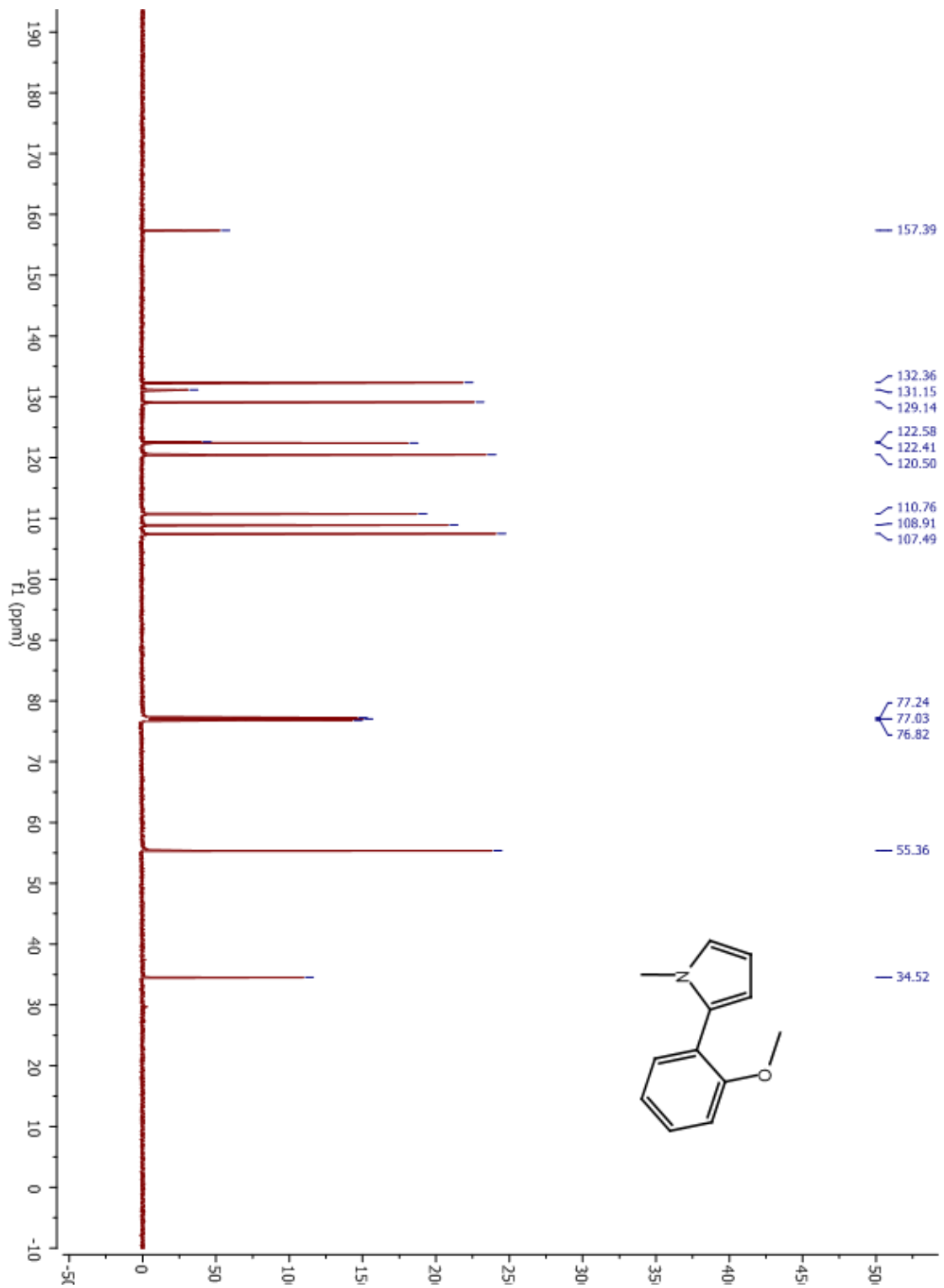
Şekil 4.6.25. 1-Metil-2-(2-nitrofenil)-1H-pirol (6m) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



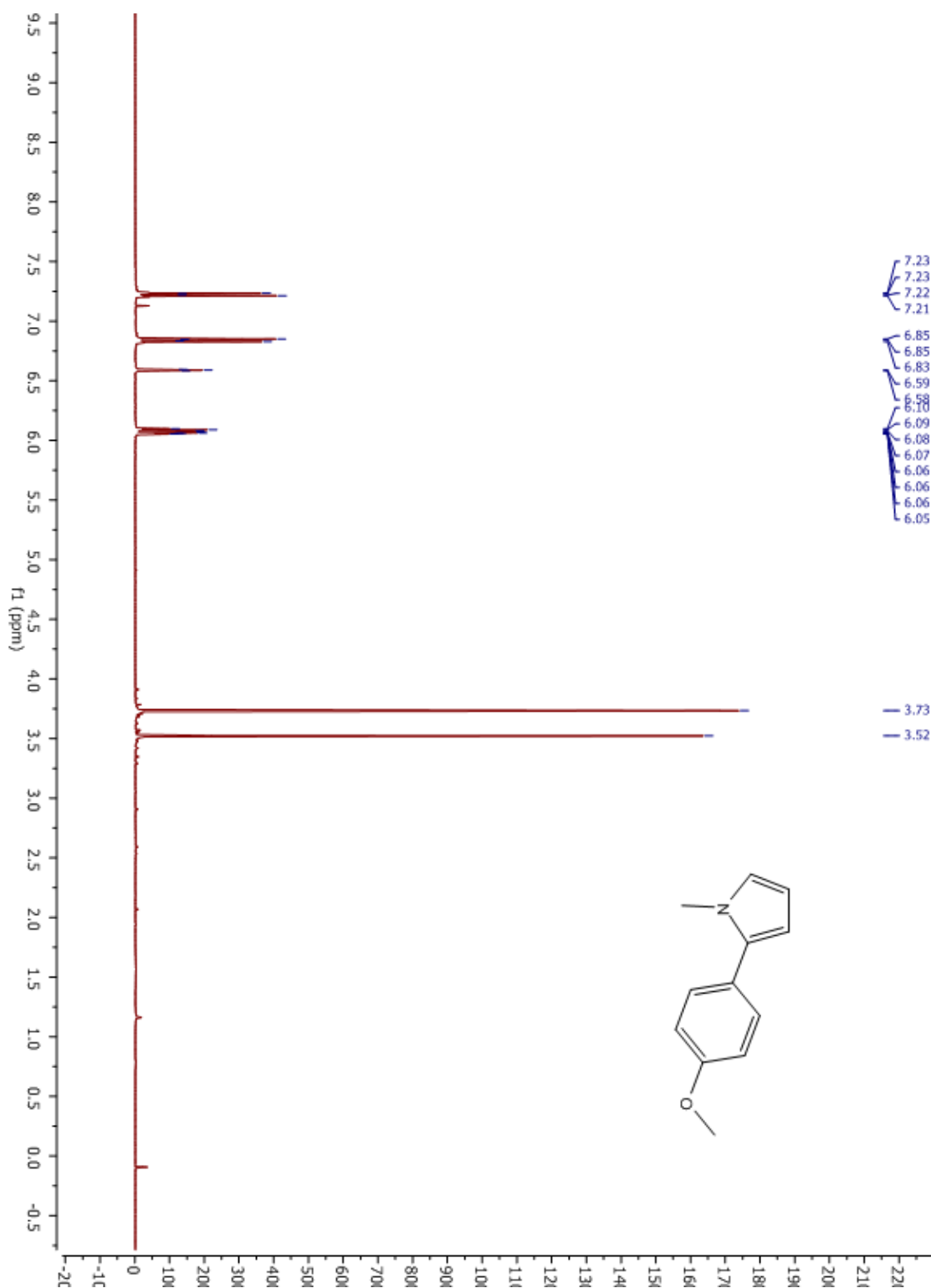
Şekil 4.6.26. 1-Metil-2-(2-nitrofenil)-1H-pirol (**6m**) ^{13}C -NMR spektrumu



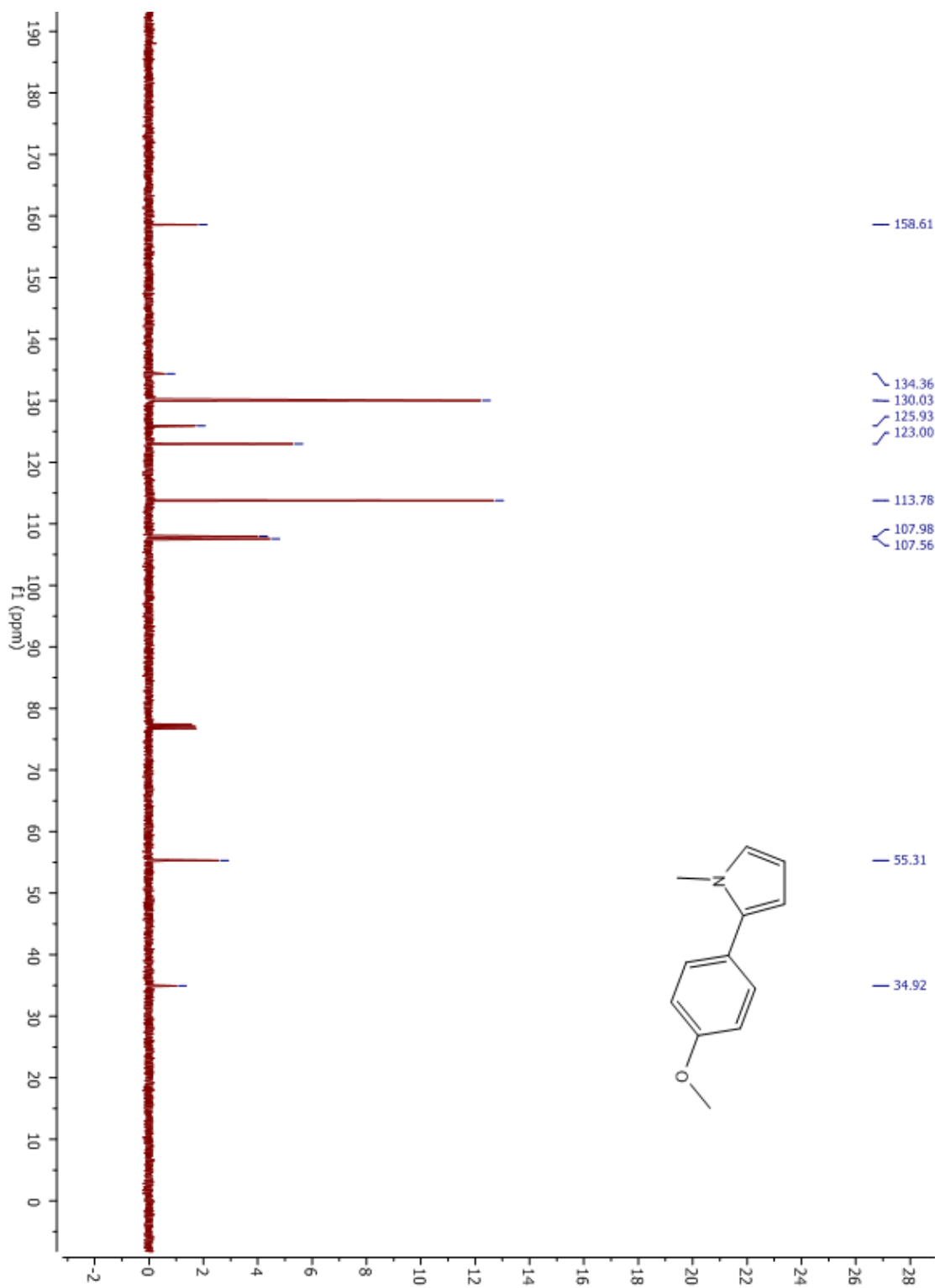
Şekil 4.6.27. 2-(2-Metoksifenil)-1-metil-1H-pirol (6n) ¹H-NMR spektrumu



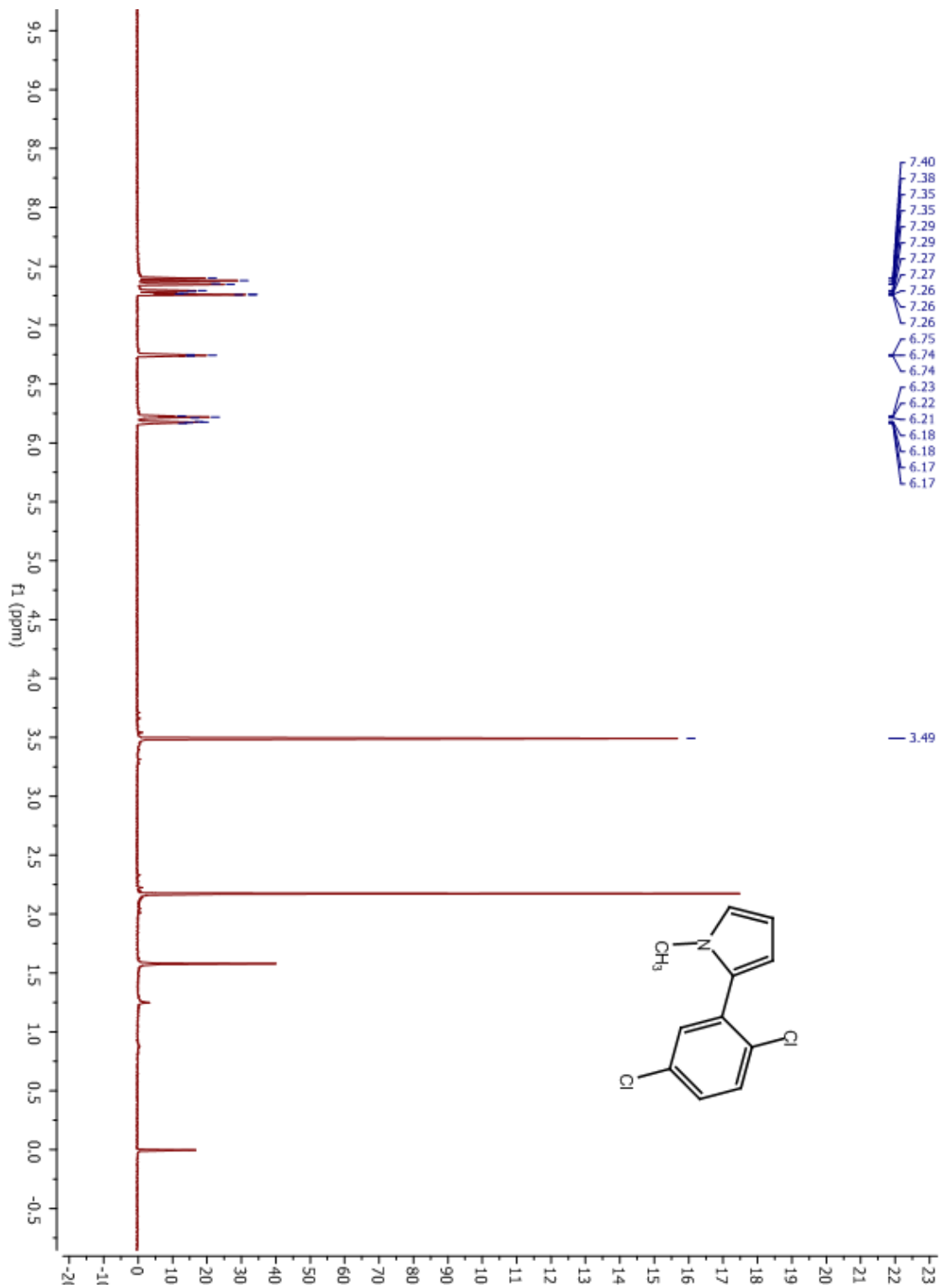
Şekil 4.6.28. 2-(2-Metoksifenil)-1-metil-1H-pirol (**6n**) ^{13}C -NMR spektrumu



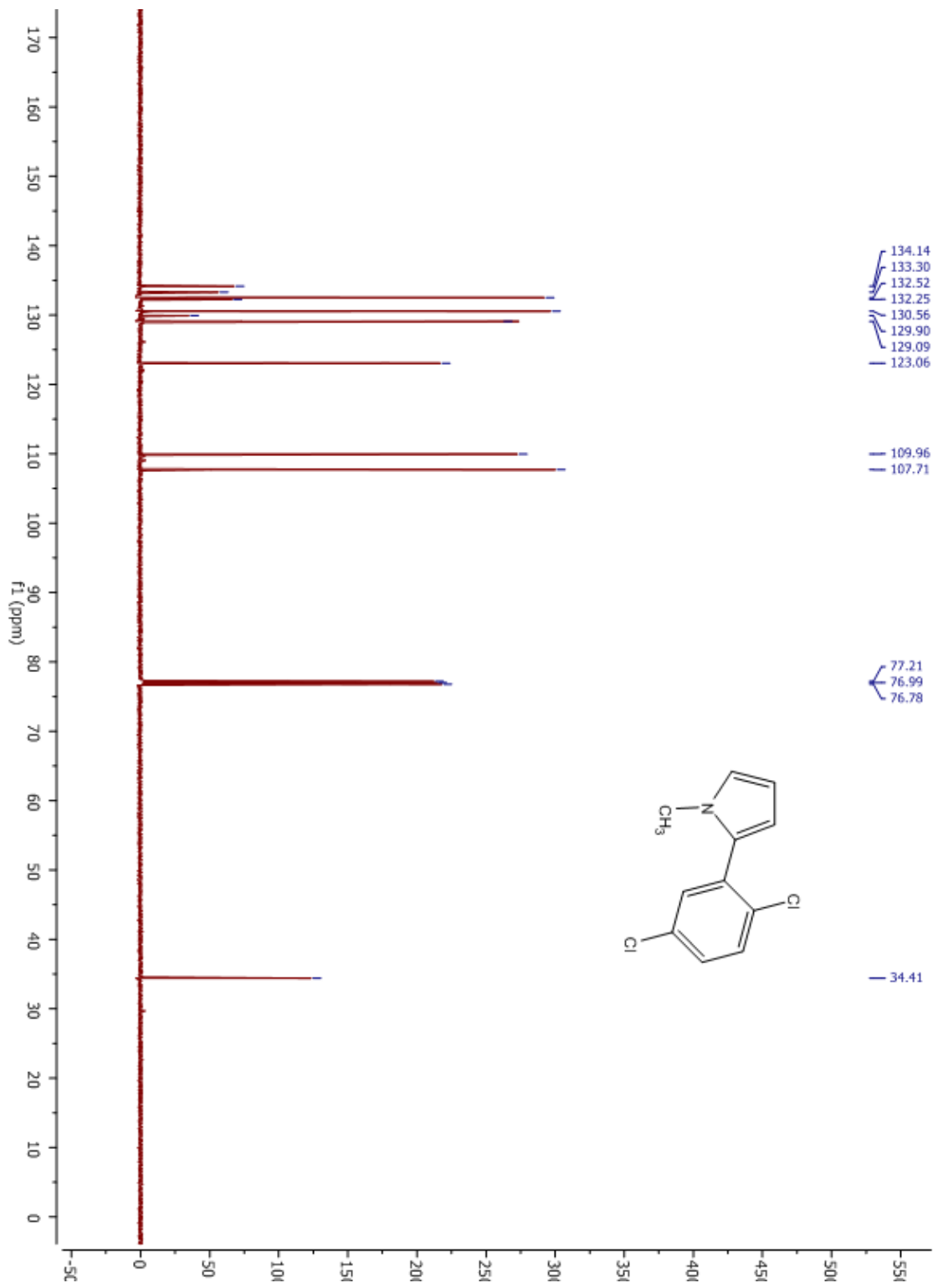
Şekil 4.6.29. 2-(4-Metoksifenil)-1-metil-1H-pirol (60) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



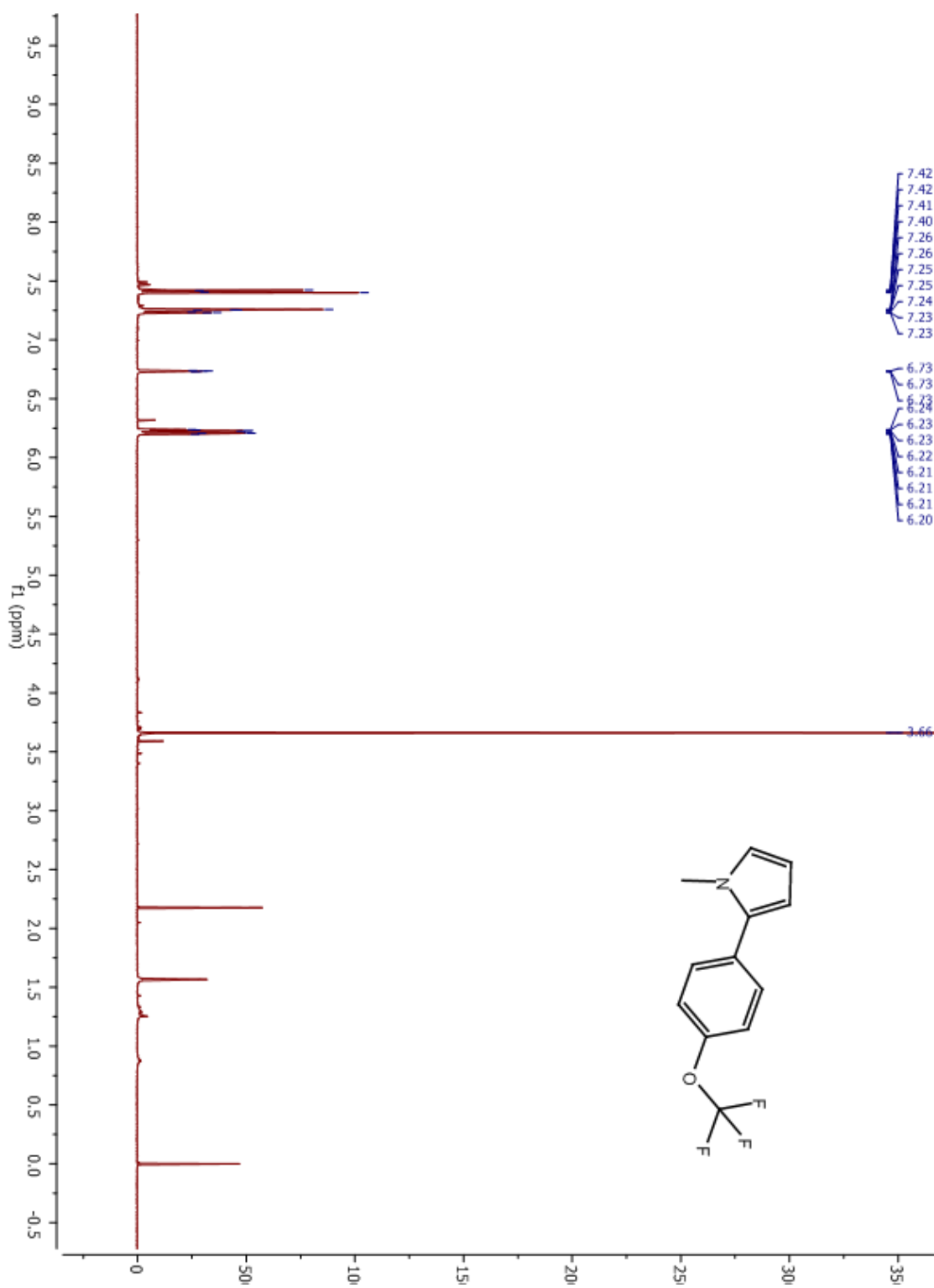
Şekil 4.6.30. 2-(4-Metoksifenil)-1-metil-1H-pirol (**60**) ^{13}C -NMR spektrumu



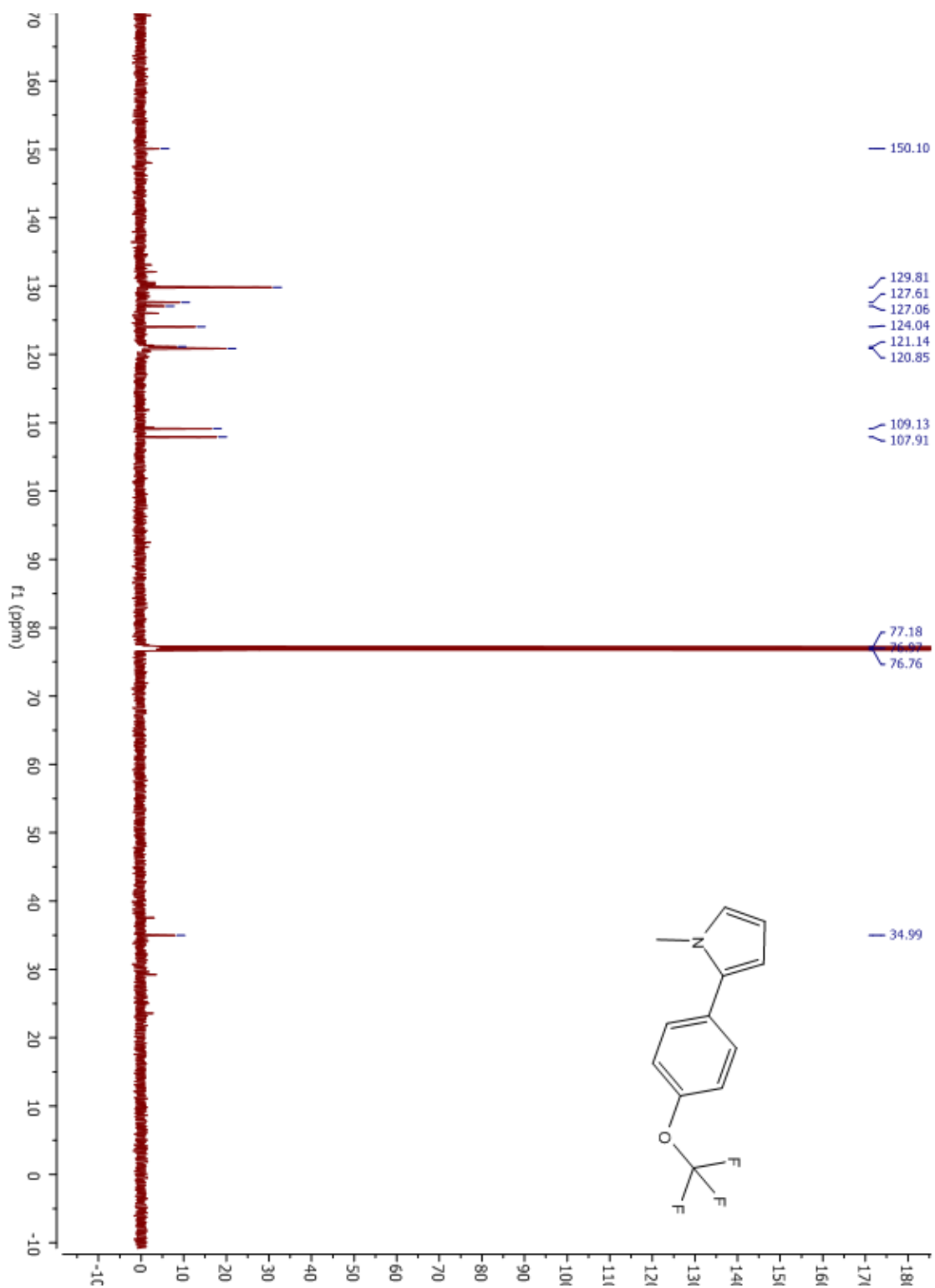
Şekil 4.6.31. 2-(2,5-Diklorofenil)-1-metil-1H-pirol (**6p**) ¹H-NMR spektrumu



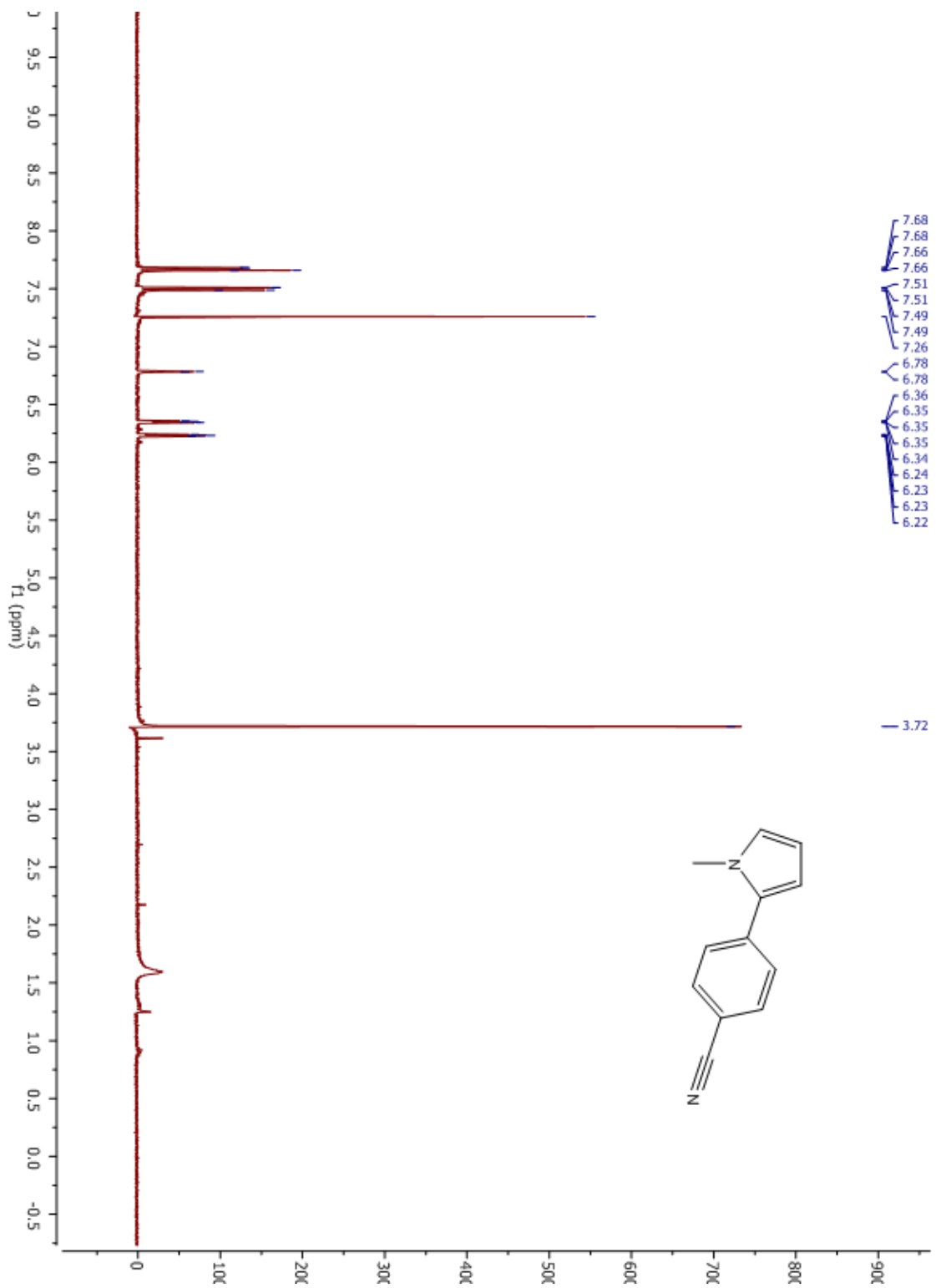
Şekil 4.6.32. 2-(2,5-Diklorofenil)-1-metil-1H-pirol (**6p**) ^{13}C -NMR spektrumu



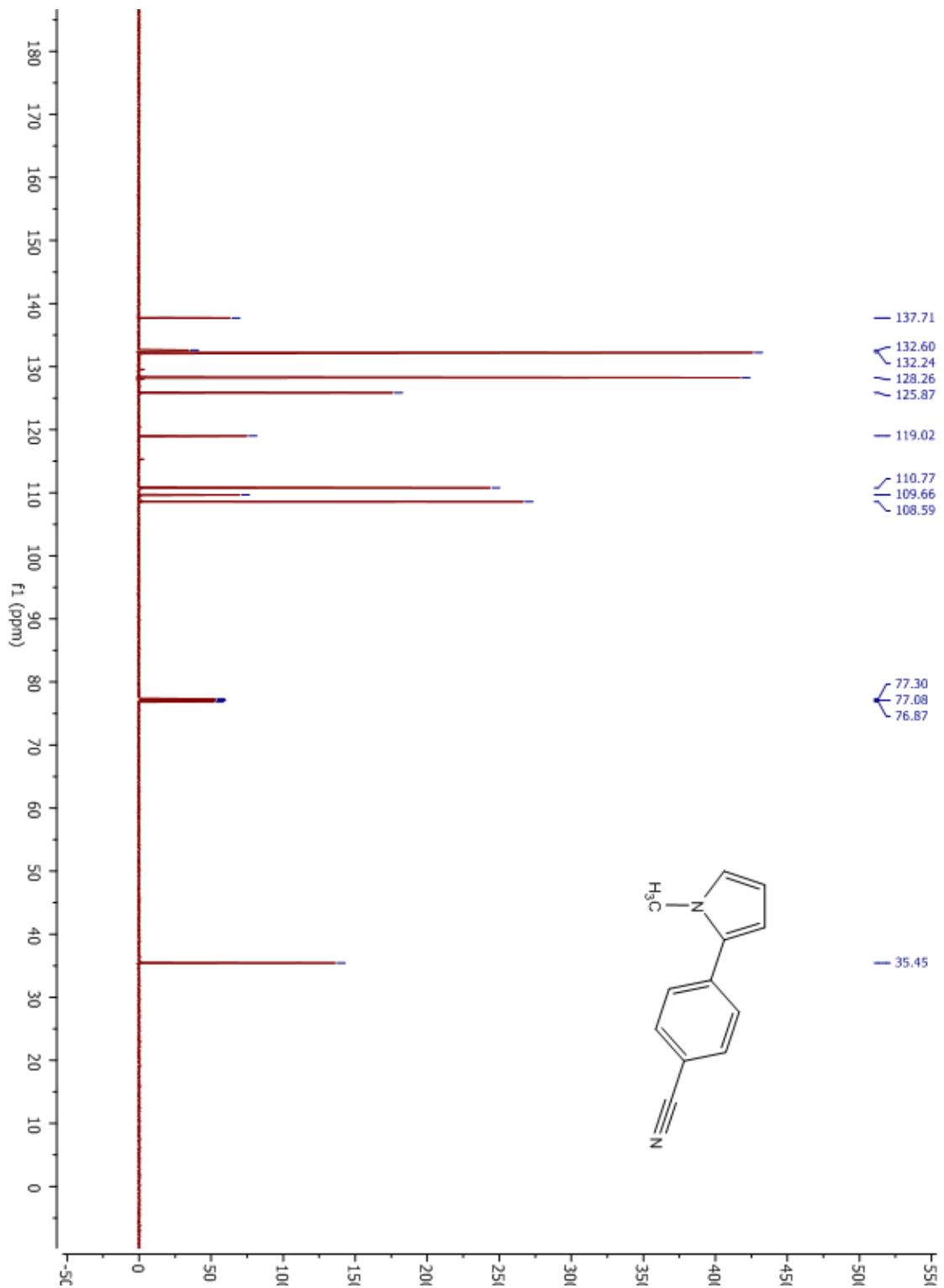
Şekil 4.6.33. 1-Metil-2-(4-(triflorometil)fenil)-1H-pirol (**6r**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



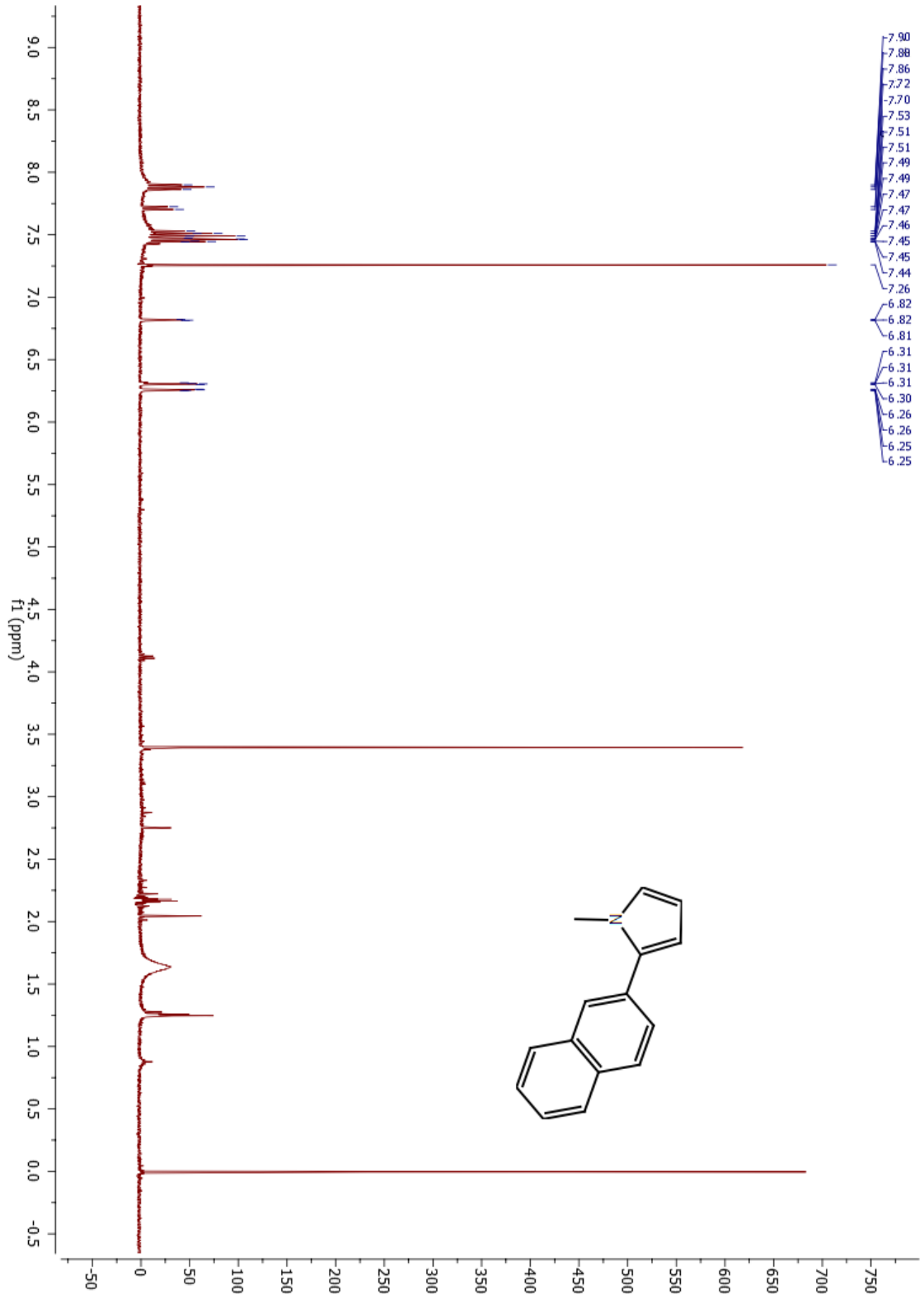
Şekil 4.6.34. 1-Metil-2-(4-(triflorometil)fenil)-1H-pirol (**6r**) ^{13}C -NMR spektrumu



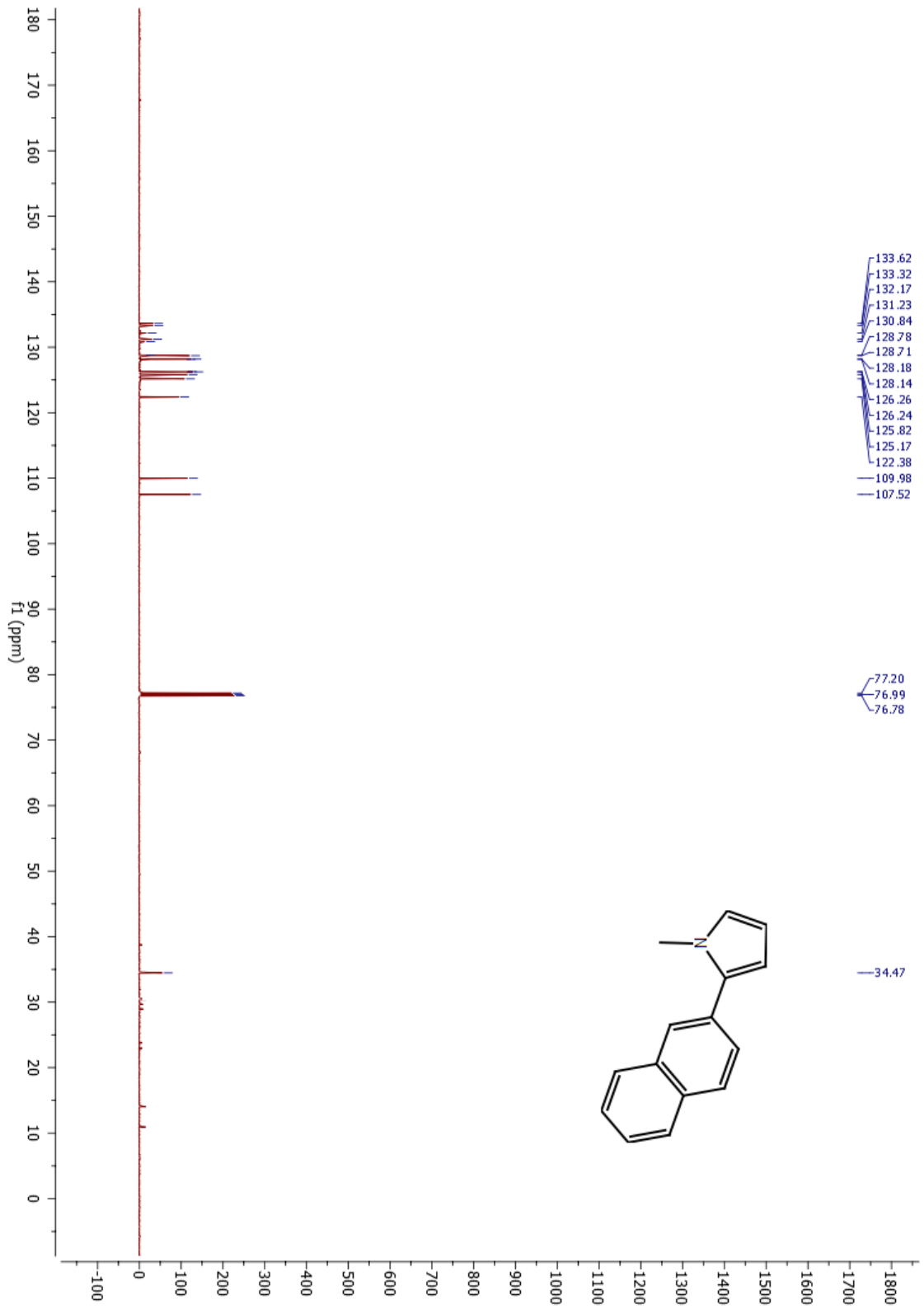
Şekil 4.6.35. 4-(1-Metil-1H-pirol-2-il)benzonitril (6s) ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.6.36. 4-(1-Metil-1H-pirol-2-il)benzonitril (6s) ^{13}C -NMR spektrumu



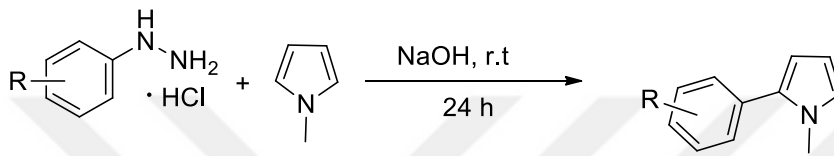
Şekil 4.6.37. 1-Metil-2-(naftil-2-il)-1H-pirol (6t) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.6.38. 1-Metil-2-(naftil-2-il)-1H-pirol (**6t**) ^{13}C -NMR spektrumu

5. SONUÇ

N-metil pirol ile fenilhidrazin hidroklorürün baz ve hava oksijeni katalize C-2 mono arilasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonlarda yüksek verimlerle dönüşümler gözlemlenmiştir. Dünyada kullanılan yöntemlerden daha etkili bir yöntem sunulmuştur. Ayrıca Pd gibi geçiş metalleri ile sentezlenmesi mümkün olmayana halojen içerinde aril grupları pirol molekülüne etkin bir şekilde bağlanmıştır.



6. KAYNAKLAR

- Aguilar, A., Zhou, H., Chen, J., Liu, L., Bai, L., McEachern, D., Yang, C-Y., Meagher, J., Stuckey, J. ve Wang, S., 2013. A Potent and Highly Efficacious Bcl-2/Bcl-xL Inhibitor. *J. Med. Chem.*, 56(7), 3048-3067.
- Aljaar, N., Conrad, J. ve Beifuss, U., 2013. Synthesis of 2-Aryl-1,2-dihydrophthalazines via Reaction of 2-(Bromomethyl)benzaldehydes with Arylhydrazines. *J. Org. Chem.*, 2013, 78 (3), 1045-1053.
- Blaszykowski, C., Aktoudianakis, E., Bressy, C., Alberico, D. ve Lautens, M., 2006. Preparation of Annulated Nitrogen-Containing Heterocycles via a One-Pot Palladium-Catalyzed Alkylation/Direct Arylation Sequence. *Org. Lett.*, 8 (10), 2043-2045.
- Chauhan, P., Ravi, M., Singh, S., Prajapati, P. ve Yadav, R. P., 2016. Regioselective α -arylation of coumarins and 2-pyridones with phenylhydrazines under transition-metal-free conditions. *RSC Adv.*, 6 (1), 109-118.
- Chen, Z-X. ve Wang, G-W., 2005. One-Pot Sequential Synthesis of Acetoxyated [60]Fullerene Derivatives. *J. Org. Chem.*, 70 (6), 2380-2383.
- Cho, B. S., Bae, H. J. ve Chung, Y. K., 2015. Phosphine-Free Palladium-Catalyzed Direct Bisarylation of Pyrroles with Aryl Iodides on Water. *J. Org. Chem.*, 2015, 80 (10), 5302-5307.
- Fischer, E. ve Hess, O., 1884. Synthese von Indolderivaten. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 17 (1), 559-568.
- Fürstner, A., 2003. Chemistry and Biology of Roseophilin and the Prodigiosin Alkaloids: A Survey of the Last 2500 Years. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42 (31), 3582-3603.
- Gryko, T. D., Vakuliuk, O., Gryko, D. ve Koszarna, B., 2009. Palladium-Catalyzed 2-Arylation of Pyrroles. *J. Org. Chem.*, 74 (24), 9517-9520.
- Gutmann, B., Gottsponer, M., Elsner, P., Cantillo, D., Roberge, D. M. ve Kappe, C. O., 2013. On the Fischer Indole Synthesis of 7-Ethyltryptophol-Mechanistic and Process Intensification Studies under Continuous Flow Conditions. *Org. Process Res. Dev.*, 17 (2), 294-302.
- Hari, D. P., Schroll, P. ve König, B., 2012. Metal-Free, Visible-Light-Mediated Direct C-H Arylation of Heteroarenes with Aryl Diazonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (6), 2958-296.

- Helferich, B., 1953. Emil Fischer zum 100. Geburtstag. *Angewandte Chemie*. 65 (2), 45-52.
- Hofmann, J., Jasch, H. ve Heinrich, M. R., 2014. Oxidative Radical Arylation of Anilines with Arylhydrazines and Dioxygen from Air. *J. Org. Chem.*, 79 (5), 2314-2320.
- Honraedt, A., Raux, M-A., Grogne, E. L., Jacquemin, D. ve Felpin, F-X., 2014. Copper-catalyzed free-radical C–H arylation of pyrroles. *Chem. Commun.*, 50, 5236-5238.
- Imai, T., Harigae, R., Moriyama, K. ve Togo, H., 2016. Preparation of 5-Aryl-2-Alkyltetrazoles with Aromatic Aldehydes, Alkylhydrazine, Di-*tert*-butyl Azodicarboxylate, and [Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene. *J. Org. Chem.*, 81 (9), 3975-3980.
- Jafarpour, F., Rahiminejadan, S. ve Hazrati, H., 2010. Triethanolamine-Mediated Palladium-Catalyzed Regioselective C-2 Direct Arylation of Free NH-Pyrroles. *J. Org. Chem.*, 75 (9), 3109-3112.
- Jiang, T., Chen, S-Y., Zhang, G-Y., Zeng, R-S. ve Zou, J-P., 2014. CoPc-catalyzed selective radical arylation of anilines with arylhydrazines for synthesis of 2-aminobiaryls. *Org. Biomol. Chem.*, 12, 6922-6926.
- Kanakis, A. A. ve Sarli, V., 2010. Total Synthesis of (±)-Marinopyrrole A via Copper-Mediated N-Arylation. *Org. Lett.*, 12 (21), 4872-4875.
- Laha, J. K., Sharma, S., Bhimpuria, R. A., Dayal, N., Dubey, G., Prasad V. ve Bharatam, P. V., 2017. Integration of oxidative arylation with sulfonyl migration: one-pot tandem synthesis of densely functionalized (NH)-pyrroles. *New J. Chem.*, 41, 8791-8803.
- 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, Y., Liui W. ve Kuang, C., 2014. Direct arylation of pyridines without the use of a transition metal catalyst. *Chem. Commun.*, 50, 7124-7127.
- Ma, H-C. ve Jiang, X-Z., 2007. *N*-Hydroxyimides as Efficient Ligands for the Copper-Catalyzed N-Arylation of Pyrrole, Imidazole, and Indole. *J. Org. Chem.*, 72 (23), 8943-8946.
- Muzalevskiy, V. M., Yu, A., Rulev, Romanov, A. R., Kondrashov, E. V., Ushakov, I. A., Chertkov, V. A. ve Nenajdenko, V. G., 2017. Selective, Metal-Free Approach to 3- or 5-CF₃-Pyrazoles: Solvent Switchable Reaction of CF₃-Ynones with Hydrazines. *J. Org. Chem.*, 82 (14), 7200-7214.

- Nadres, T. E., Lazareva, A. ve Daugulis, O., 2011. Palladium-Catalyzed Indole, Pyrrole, and Furan Arylation by Aryl Chlorides. *J. Org. Chem.*, 76 (2), 471-483.
- Nishida, H., Hasuoka, A., Arikawa, Y., Kurusawa, O., Hirase, K., Inatomi, N., Hori, Y., Sato, F., Tarui, N., Imanishi, A., Kando, M., Takagi, T. ve Kajino, M., 2012. Discovery, synthesis, and biological evaluation of novel pyrrole derivatives as highly selective potassium-competitive acid blockers. *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (12), 3925-3938.
- Ravi, M., Chauhan, P., Kant, R., Shukla, S. K., Prem. P. ve Yadav, R. P., 2015. Transition-Metal-Free C-3 Arylation of Quinoline-4-ones with Arylhydrazines. *J. Org. Chem.*, 80 (10), 5369-5376.
- Rieth, D. R., Mankad, P. N., Calimano, E. ve Sadighi, P. J., 2004. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Pyrrole Anions with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides. *Org. Lett.*, 6 (22), 3981-3983.
- Robinson, G., M. ve Robinson, R., 1924. The mechanism of E. Fischer's synthesis of indoles. Application of the method to the preparation of a pyrindole derivative. *J. Chem. Soc., Trans.*, 125, 827-840.
- Saxton, J. E., 1997. Recent Progress in the Chemistry of the Monoterpenoid Indole Alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, 14, 559-590.
- Sun, G., Ren, S., Zhu, X., Huang, M. ve Wan, Y., 2016. Direct Arylation of Pyrroles via Indirect Electroreductive C-H Functionalization Using Perylene Bisimide as an Electron-Transfer Mediator. *Org. Lett.*, 18 (3), 544-547.
- Sundberg, R. D., 1984. *Pyrroles and their Benzo Derivatives: Synthesis and Applications. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, Vol. 4, 313-376.
- Tang, X., Zheng, C., Chen, Y., Zhao, Z., Qin, A., Hu, R. ve Tang, B. Z., 2016. Multicomponent Tandem Polymerizations of Aromatic Diynes, Terephthaloyl Chloride, and Hydrazines toward Functional Conjugated Polypyrazoles. *Macromolecules*, 49 (24), 9291-9300.
- Taniguchi, T., Naka, T., Imoto, M., Takeda, M., Nakai, T., Mihara, M., Mizuno, T., Nomoto, A., ve Ogawa, A., 2017. Transition-Metal-Free and Oxidant-Free Cross-Coupling of Arylhydrazines with Disulfides: Base-Promoted Synthesis of Unsymmetrical Aryl Sulfides. *J. Org. Chem.*, 82 (13), 6647-6655.
- Taniguchi, T., Zaimoku, H. ve Ishibashi, P., 2011. A Mild Oxidative Aryl Radical Addition into Alkenes by Aerobic Oxidation of Arylhydrazines. *Chem. Eur. J.*, 17, 4307-4312.
- Towle, T., Chang, I., Krens, R. J. ve Bhanot, P., 2013. Chemical probes of a trisubstituted pyrrole to identify its protein target(s) in Plasmodium sporozoites. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23 (6), 1874-1877.

- Toyota, M. ve Ihara, N., 1998. Recent Progress in the Chemistry of Non-monoterpenoid Indole Alkaloids. *Natural Product Reports*, 15, 327-340.
- Tu, Y., Yuan, L., Wang, T., Wang, C., Ke, J. ve Zhao, J., 2017. Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Aryl Hydrazines with CO and O₂ at Atmospheric Pressure. *J. Org. Chem.*, 82 (9), 4970-4976.
- Tu, Y., Zhang, Z., Wang, T., Ke, J. ve Zhao, J., 2017. A Regioselective Approach to Trisubstituted Pyrazoles via Palladium-Catalyzed Oxidative Sonogashira-Carbonylation of Arylhydrazines. *Org. Lett.*, 19 (13), 3466-3469.
- Ueda, K., Amaike, K., Maceiczky, M. R., Itami, K. ve Yamaguchi, J., 2014. β -Selective C-H Arylation of Pyrroles Leading to Concise Syntheses of Lamellarins C and I. *J. Am. Chem. Soc.*, 136 (38), 13226-13232.
- Vakuliuk, O., Koszarna, B. ve Gryko, D. T., 2011. Direct Arylation of Pyrrole Derivatives in Superbasic Media. *Synthesis*, 17, 2833-2837.
- Wagner, M. A. ve Sanford, S. M., 2011. Palladium-Catalyzed C-H Arylation of 2,5-Substituted Pyrroles. *Org. Lett.*, 13 (2), 288-291.
- Wang, X., Huang, Y., Xu, Y., Tang, X., Wu, W. ve Jiang, H., 2017. Palladium-Catalyzed Denitrogenative Synthesis of Aryl Ketones from Arylhydrazines and Nitriles Using O₂ as Sole Oxidant. *J. Org. Chem.*, 82 (4), 2211-2218.
- Wen, J., Qin, S., Ma, L-F., Dong, L., Zhang, J., Liu, S-S., Duan, Y-S., Chen, S-Y., Hu, C-W. ve Yu, X-Q., 2010. Iron-Mediated Direct Suzuki-Miyaura Reaction: A New Method for the *ortho*-Arylation of Pyrrole and Pyridine. *Org. Lett.*, 12 (12), 2694-2697.
- Wen, J., Zhang, R-Y., Chen, S-Y., Zhang, J. ve Yu, X-Q., 2012. Direct Arylation of Arene and N-Heteroarenes with Diaryliodonium Salts without the Use of Transition Metal Catalyst. *J. Org. Chem.*, 77 (1), 766-771.
- Zeng, L-Y., Liu, T., Yang, J., Yang, Y., Cai, C. ve Liu, S., 2017. "On-Water" Facile Synthesis of Novel Pyrazolo[3,4-*b*]pyridinones Possessing Anti-influenza Virus Activity. *ACS Comb. Sci.*, 19 (7), 437-446.
- Zhao, L., Bruneau, C. ve Doucet, H., 2013. Palladium-Catalysed Direct Polyarylation of Pyrrole Derivatives. *ChemCatChem*, 5 (1), 255-262.
- Zhao, Y., Li, Y., Ou, X., Zhang, P., Huang, Z., Bi, F., Huang, R. ve Wang, Q., 2008. Synthesis, Insecticidal, and Acaricidal Activities of Novel 2-Aryl-pyrrole Derivatives Containing Ester Groups. *J. Agric. Food Chem.*, 56 (21), 10176-10182.
- Zhao, Y. ve Song, Q., 2015. Palladium-catalyzed aerobic oxidative cross-coupling of arylhydrazines with terminal alkynes. *Chem. Commun.*, 86 (51), 13272-13274.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Muhammed Ali KARAMAN
Doğum Tarihi ve Yer : 01.05.1990 /TOMARZA / KAYSERİ
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
Telefon : 05077332074
E-mail :m.alikaraman3838@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Karamanoğlu Mehmetbey Üni. Fen Bilimler Enstitüsü, Kimya ABD	2017
Lisans	Karamanoğlu Mehmetbey Üni. Kamil Özdağ Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	2015
Lise	Y.D.A Mehmet Akif Ersoy Süper Lisesi	2008