T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METİL-4(SİYANOMETİL)-1H-PİROL-3-KARBOKSİLAT SENTEZİ

REFİK POYRAZ DİNDAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: PROF. DR. MESUT KAÇAN

EDİRNE-2016

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Mesut KAÇAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mesut KAÇAN

Tez Danışmanı

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	İmza
Prof. Dr. Nilgün KIZILCAN	
Doç. Dr. H.R. Ferhat KARABULUT	
Prof. Dr. Mesut KAÇAN	

Tarih: 25/05/2016

T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DOĞRULUK BEYANI

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

25/05/2016

Refik Poyraz DİNDAR



Yüksek Lisans Tezi

Metil-4(siyanometil)-1H-pirol-3-karboksilat sentezi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Birçok doğal ürünün özünü oluşturan pirol, heterosiklik kimyada oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu sebeple pirollerin sentezi için birçok kullanışlı metot geliştirilmesine çalışılmış, ancak bunların birçoğu çok fazla sentetik basamak içerdiklerinden dolayı yüksek verimle pirol türevleri elde edilememiştir. Fakat pirol kökenli moleküllerin çok kullanışlı olması sebebi ile bu moleküllerin sentezlerinde yeni çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmuştur. Bu çalışmada, değişik pirol türevlerinin elde edilmesine basamak olacak bileşikler sentezlenmiştir.

Yıl: 2016

Sayfa Sayısı: 51

Anahtar Kelimeler: Pirol, Pirol sentezi, Pirol türevleri, Pirol türevlerinin sentezi

Master Thesis

Synthesis of Methyl- 4 (cyanomethyl) -1H- pyrrole-3- carboxylate

Trakya University, Institute of Natural Sciences

Department of Chemistry

ABSTRACT

The synthesis of pyrroles is an important area of heterocyclic chemistry due primarily to the fact that many pyrroles are subunits of natural products. Several alkylpyrrole derivatives have also been shown to possess remarkable biological activity. Although there are a quite number of methods available for the synthesis of pyrroles, most of them involve multistep synthetic operations which lower the overall yield. Thus, development of new synthetic methods still remains an attractive goal. In this study, a short information is given about pyrrole and then it is investigated studies about synthesis of pyrroles those is made for last twenty years.

Year: 2016

Number of pages: 51

Keywords: Pyrrole, Pyrrole synthesis, Pyrrole derivatives, Synthesis of the pyrrole derivatives

TEŞEKKÜR

Bu çalışmaya, 2015-12 numaralı proje ile maddi destek veren T.C. Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (TÜBAP) teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının her aşaması boyunca bilgi birikimi ve deneyimlerini esirgemeyip, her konuda yardımcı olan danışman Sayın Hocam Prof. Dr. Mesut KAÇAN' a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım esnasında, bilgi ve önerileriyle bana her zaman yol gösteren hocam Doç. Dr. H.R. Ferhat KARABULUT'a, tüm paylaşım ve destekleri için Arş. Gör. Ayşen ŞUEKİNCİ YILMAZ, Arş. Gör. Dr. Hafize ÇALIŞKAN ve Arş. Gör. Ali Osman KARATAVUK başta olmak üzere, değerli laboratuvar arkadaşlarıma ve her zaman tüm desteğiyle yanımda olan eşim Arş. Gör. Dt. Mediha DİNDAR'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde maddi-manevi destek veren ve her zaman yanımda olan babam Refik Macit DİNDAR ve annem Yrd. Doç. Dr. İlknur DİNDAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs 2016

SİMGELER DİZİNİ VE KISALTMAR

δ- :	Alfa
β- :	Beta
Et- :	Etil grubu
RX :	Alkil halojenür
R- :	Alkil grubu
g :	Gram
s :	Singlet
t :	Triplet
Me- :	Metil grubu
q :	Kuartet
^{1}H NMR :	^{1}H Nükleer manyetik rezonans
^{13}C NMR :	^{13}C Nükleer manyetik rezonans
NMR :	Nükleer manyetik rezonans
MHz :	Megahertz
DMSO :	Dimetil sülfoksit
$CDCl_3$:	Dötoro Kloroform
TIPS:	Tris-izopropilsilil
THF:	Tetrahidrofuran
TBAF:	Tetrabütilamonyum florid
Dppp:	1,3-bis(difenilfosfin)propan
TosMIC:	Toluensülfonilmetil izosiyanit
DME:	Dimetil eter
MTBE:	Metiltersiyerbütil eter
DBU:	Diizobütil üre
DDQ:	2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon
TMSCl:	Trimetilkloro silan
DMA:	Dimetil amin

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1 1
GİRİŞ 1
1.1. Pirolün Yapısı 1
1.1.1. Pirolün Önemli Türevleri 1
BÖLÜM 2 4
GENEL BİLGİLER 4
2.1. Pirol ve Türevleri İçin Yapılan Bazı Çalışmalar 4
2.1.1. Pirolün Bazı Sentez ve Reaksiyonları 7
2.1.2. Paal-Knorr Sentezi 8
2.1.3. Piloti-Robinson Pirol Sentezleri 10
2.1.4. Sübstitüe Pirol Sentezi 11
2.1.5. Zav'yalov Pirol Sentezi 14
2.1.6. [4+2] Halka Katılması Yöntemi ile Pirol Sentezi 15
2.1.7. 1,3 Dipolar Halka KatılmaYönemiyle Pirol Sentezi 16
2.1.7.1. Huisgen Pirol Sentezleri 16
2.1.7.2. Van Leusen Pirol Sentezleri 18
2.1.7.3. Barton-Zard Pirol Sentezleri 20
2.1.7.4. Aziridin'den Türemiş Dipolden Sentez 23
2.1.8. Bağlanma Stratejilerine Dayalı Pirol Sentezi 24
2.1.9. Diğer Heterohalkalardan Pirol Sentezi 27
2.1.10. Zengin Sübstitüe Pirollerden Sentez 29
2.1.11. Diğer Sentez Stratejileri 30
BÖLÜM 3 33
MATERYAL VE METOT 33
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 33
3.2. Kullanılan Cihazlar 34
3.3. Yöntem 35
BÖLÜM 4 37

DENEYSEL KISIM.....37
BÖLÜM 5 45
SONUÇLAR VE TARTIŞMA 45
KAYNAKLAR 47
ÖZGEÇMİŞ 51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Pirolün çinko tozu yardımıyla sentezi 4
Şekil 2.2. Amonyum mukat kullanılarak pirolün sentezi 5
Şekil 2.3. Pirolün, furan ile amonyağın reaksiyonu ile sentezi 5
Şekil 2.4. Pirolün dikarbonil bileşiklerden eldesi 5
Şekil 2.5. Knorr yöntemiyle pirol sentezi 6
Şekil 2.6. İsonitrosoketondan pirol sentezi 6
Şekil 2.7. Hantzsch yöntemiyle pirol sentezi 7
Şekil 2.8. Klasik pirol halkası sentezleri 8
Şekil 2.9. Paal-Knorr yöntemiyle pirol sentezi 9
Şekil 2.10. N-substitüe-C-sübstitüe olmayan pirol sentezi 9
Şekil 2.11. Tetrafenilpirol sentezi 10
Şekil 2.12. 3,4-Dimetil pirol sentezi 11
Şekil 2.13. Dibromomaleimid eldesi 12
Şekil 2.14. Pirolün 3- ve 4- poziyonlarındaki değişim reaksiyonları 13
Şekil 2.15. 4-Kloro-4-arilpirol eldesi 14
Şekil 2.16. N-Asetilpirol eldesi 14
Şekil 2.17. Dietil oksoheptandionat'tan N-asetilpirol sentezi 15
Şekil 2.18. N-benzoilpirol'den verrukarin E sentezi 16
Şekil 2.19. 1,3 dipolar halka katılması ile pirol sentezi 17
Şekil 2.20. N-fenilpirol diester ve arilsülfonil pirol sentezi 17
Şekil 2.21. 1,3 dipolar halka katılmasıyla 3,4 disübstitüe pirol sentezi 18
Şekil 2.22. Bazı 3,4-sübstitüe piroller ve 1,3 dipolar halka katılması 19
Şekil 2.23. N-arilpirol esterlerinin 1,3 dipolar halka katılması 20
Şekil 2.24. 3,4-Diarilpirol sentezi 21
Şekil 2.25. Bazı terminal alkenlerin halkalaşma reaksiyonu ile pirol sentezi 22
Şekil 2.26. Siyano grubu içeren bileşiklerden pirol esteri eldesi 23
Şekil 2.27. 3,4-Difloropirol sentezi 24
Şekil 2.28. Simetrik 3,4-disübstitüe pirol sentezi 25
Şekil 2.29. Simetrik 3,4-disübstitüe pirol sentezi 25
Şekil 2.30. N-bütil-1,3-disübstitüe pirol ve N-bütilpirol sentezleri 26
Şekil 2.31. N-Substitüe-3,4-dialkoksipirol eldesi 28
Şekil 2.32. Pirol tiyoeter sentezi 28
Şekil 2.33. Oktaarilporfirin eldesi 30
Şekil 2.34. N-substitüe-3,4-dialkilpirol sentezi 30
Şekil 2.35. Bazı 3,4-disübstitüe pirol sentezleri 31
Şekil 2.36. Pictet-Spenger halka kapanma reaksiyonu ile trisiklik pirol sentezi 32

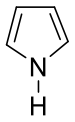
Şekil 4. 1. 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit sentezi 37
Şekil 4. 2. 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit'e ait H NMR spektrumu (aseton d6) 39
Şekil 4. 3. 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit'e ait C NMR spektrumu (aseton d6) 40
Şekil 4. 4. 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit'e ait Q-TOF spektrumu 41
Şekil 4. 5. 4-(hidroksimetil)-1H-pirol-3-karboksilat sentezi 42
Şekil 4. 6. 4-(hidroksimetil)-1H-pirol-3-karboksilat'a ait H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 43
Şekil 4. 7. 4-(hidroksimetil)-1H-pirol-3-karboksilat'a ait C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 44

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1. Pirolün Yapısı

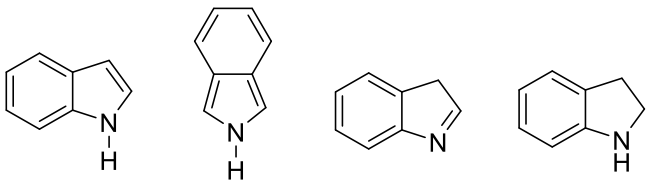
Pirol **(1)**, renksiz ve kaynama noktası 131 °C olan sıvı bir moleküldür. Taş kömürü katranında ve kemik, boynuz vb. hayvansal atıkların yapısında mevcuttur.



(1)

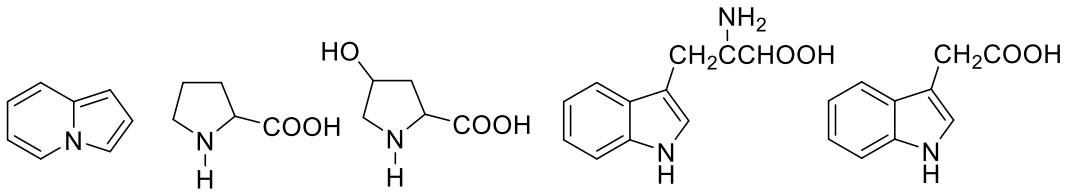
1.1.1. Pirolün Önemli Türevleri

Pirolün 2,3-benzo- ve 3,4-benzo- olmak üzere iki tane monobenzo türevi vardır ki bunlar sırasıyla indol **(2)** ve izoindol **(3)** adı ile bilinir. İndolenin **(4)**, indolün izomeri, indolin **(5)** ise dihidro türevidir.



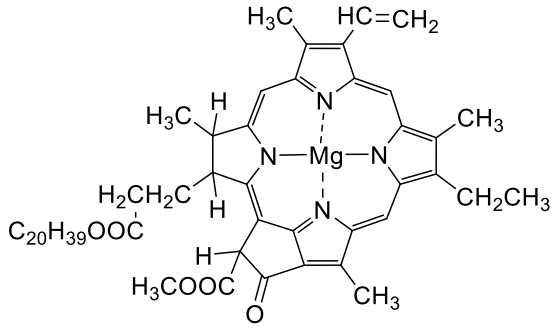
(2) **(3)** **(4)** **(5)**

Birleşmiş pirol ve piridin halkalarını içeren bir halka sistemi indolizin (pirokolin) **(6)** adını almaktadır. Proteinlerin bileşiminde bulunan doğal aminoasitlerden pirolin (pirolidin-2-karboksilli asit) **(7)** ile hidroksipirolin (4- hidroksipirolidin-2-karboksilik asit) **(8)** de pirol türevleri arasındadır. Triptofan **(9)**, birçok proteinde bulunan önemli bir amino asit, β-indolilasetik asit **(10)** ise bitki yetiştirme hormonu olarak da tanınan bir bileşiktir.

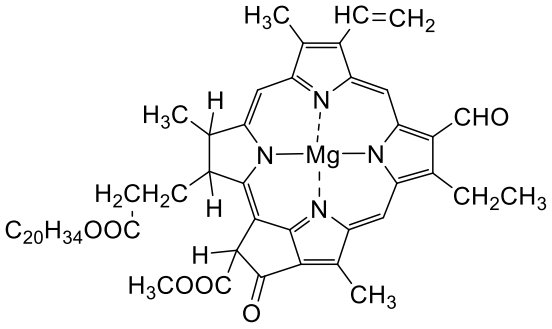


(6) **(7)** **(8)** **(9)** **(10)**

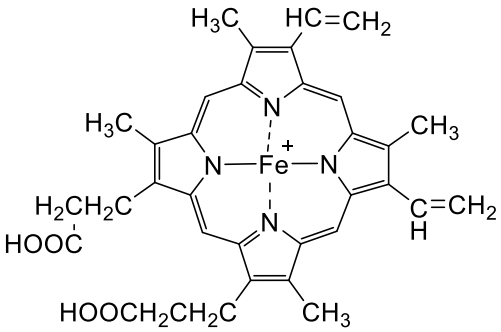
Pirolün hayat için önemli bazı doğal türevleri de vardır. Kan boyar maddesi kırmızı renkli pigment hemin **(13)**, bitkilerde yeşil renkli pigment klorofil **(11)**, **(12)**, safra boyar maddesi bilirubin **(16)**, vitamin B_{12}**(14)**, alkillenmiş pirol halkalarını içeren bileşiklerdir.



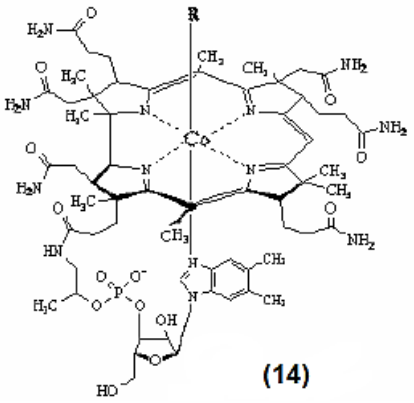
(11)



(12)

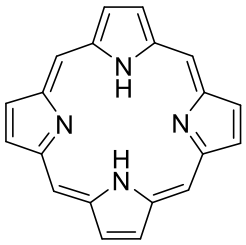


(13)

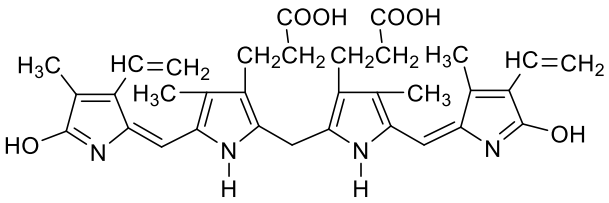


(14)

Hemin **(13)**, klorofil-a **(11)** ve klorofil-b'de **(12),** kapalı formülü $C_{20}H_{14}N_4$olan "porfin" **(15)** çekirdeği bulunur. Porfin **(15)** çekirdeğinde 16 üyeli bir düzlemsel halka vardır ve bu halkayı içeren bileşiklere "porfirinler" adı verilir.



(15)



(16)

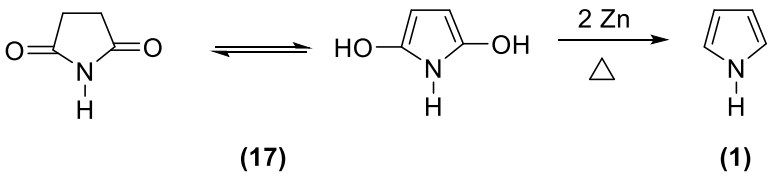
Safra pigmentlerini oluşturmak üzere meydana gelen metabolik parçalanmada, porfirinlerdeki porfin **(15)** halkası, dört pirol halkası içeren açık zincirli bir bileşik vermek üzere açılır. Nitekim böyle parçalanma ile oluşan bilirubin **(16)**, porfirinlerin yapısını açıklar.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

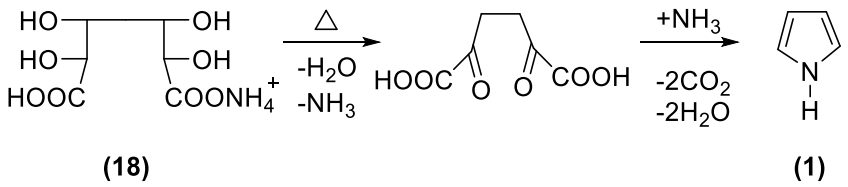
2.1. Pirol ve Türevleri İçin Yapılan Bazı Çalışmalar

Pirolün yapısı, süksinimidin çinko tozu ile destilasyonu sonucu en iyi şekilde anlaşılmıştır (Şekil 1).



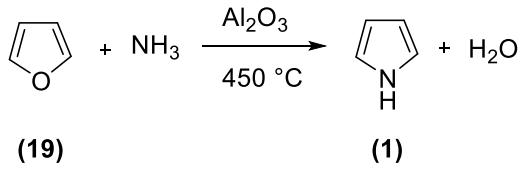
Şekil 2.1. Pirolün çinko tozu yardımıyla sentezi

Pirollerin sentetik olarak elde edilmesi için en iyi yol şeker asitlerinin (glikarik asitlerinin) amonyum tuzlarının amonyak gazı akımında ısıtılmasıdır (Şekil 2.1). En iyi verim veren amonyum sakkarat ise elde edilmesinin kolaylığı nedeni ile mukat asidinin (musik asit) amonyum tuzu (amonyum mukat) **(18)** kullanılır. Bu tuzların kuru kuruya ısıtılmalarından meydana gelen serbest asidin dehidrasyonu, dekarboksilasyonu ve amonyak ile reaksiyonu sonucu pirol **(1)** oluşur. Bu reaksiyonun yürüyüşü 1,4-dikarbonil ara ürünü üzerinden gerçekleşmektedir.



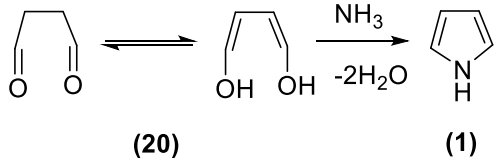
Şekil 2.2. Amonyum mukat kullanılarak pirolün sentezi

Aynı reaksiyon şeker asitlerinin amonyum tuzlarının gliserin içinde 200° C'de ısıtılması ile de gerçekleşmektedir (Şekil 2.2). Günümüzde ticari alanda pirol, furan **(19)** ile amonyağın 450° C'de Al_2O_3 katalizörlüğünde ısıtılması ile elde edilmektedir. Bu reaksiyon gaz fazında meydana gelmektedir.



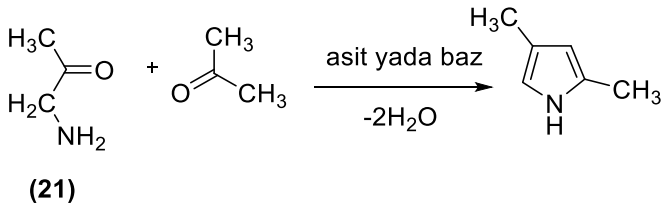
Şekil 2.3. Pirolün, furan ile amonyağın reaksiyonu ile sentezi

1,4-dikarbonil bileşikleri olan 1,4-diketon veya 1,4-dialdehitlerin **(20)** amonyak veya primer aminlerle reaksiyonu, önce bir nükleofilik katılması ve su ayrılmasıyla ilerler, sonuçta da pirol **(1)** veya pirol türevleri oluşur (Şekil 2.3).



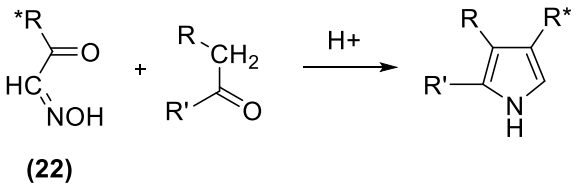
Şekil 2.4. Pirolün dikarbonil bileşiklerden eldesi

α-Amino karbonil bileşiklerinden de pirol sentezlenebilir. Knorr sentezi olarak bilinen bu yöntemde bir α- aminoketon **(21)** ile bir β-ketoesterin ya da β-diketonun reaksiyonuna başvurulur. Basit ketonların kullanılması halinde ise reaksiyon ürünü düşük verimle elde edilir. (Şekil 2.4).



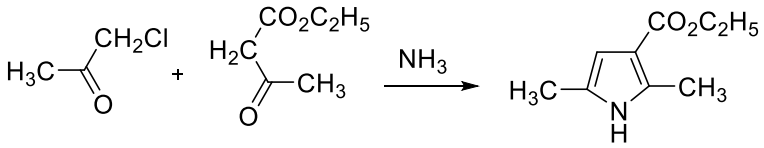
Şekil 2.5. Knorr yöntemiyle pirol sentezi

Aminoaseton yerine isonitrosoketon **(22)** kullanılırsa yine elde edilecek olan ürün piroldür (Şekil 2.5).



Şekil 2.6. İsonitrosoketondan pirol sentezi

Hantzsch sentezi olarak bilinen başka bir yöntemde bir α-haloketonun **(23)** bir β-ketoester **(24)** ile amonyaklı ortamda reaksiyonundan bir pirol **(25)** türevine varılır (Şekil 2.6) [1].

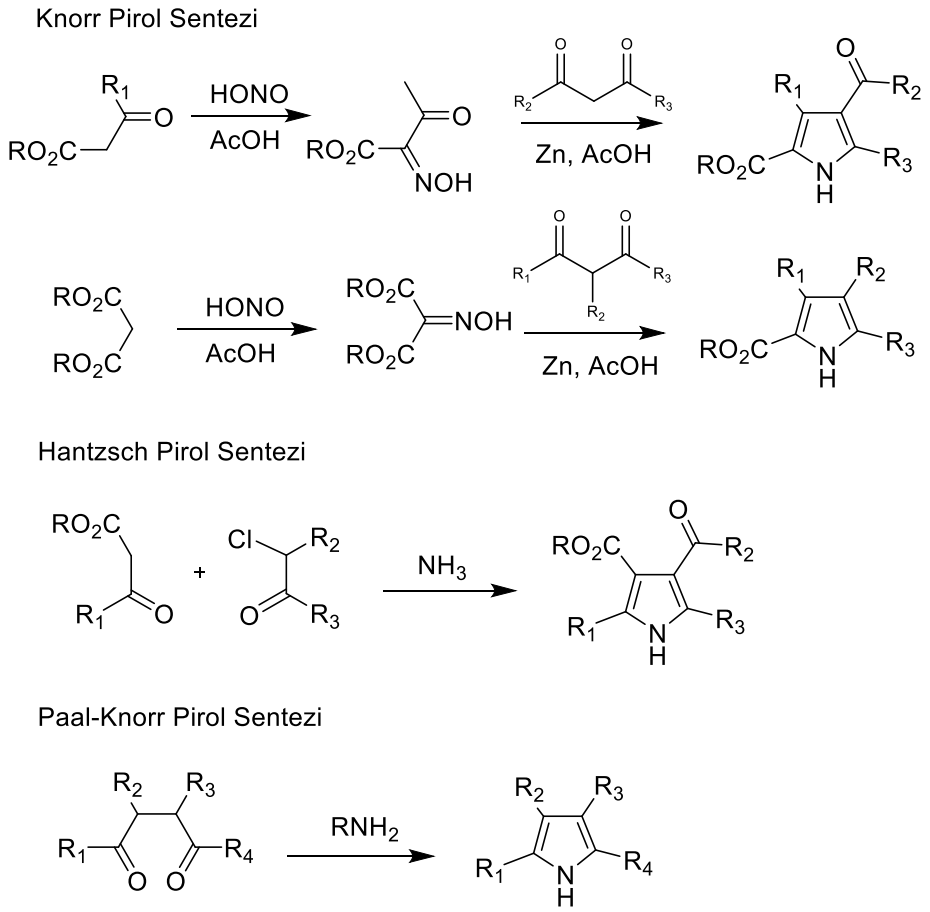


(23) **(24)** **(25)**

Şekil 2.7. Hantzsch yöntemiyle pirol sentezi

2.1.1. Pirolün Bazı Sentez ve Reaksiyonları

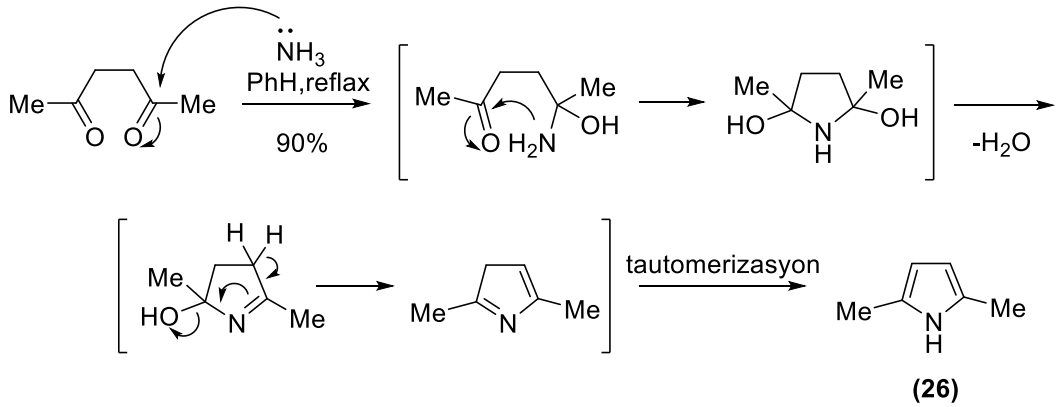
Sübstitüe olmayan pirollerin azot gruplarındaki bileşenlerin uygun koşullarda (baz katalizörlüğünde) kolaylıkla alfa pozisyonundan (C-2 ve C-5) elektrofilik yer değiştirme reaksiyonuna uğraması, 3,4-disübstitüe pirol bileşiklerini elde etmeyi oldukça zorlaştırır. Sadece beta pozisyonundan (C-3 ve C-4) yer değiştirme sağlamak zordur. Şekil 2.7'de gösterildiği gibi klasik pirol halkası sentezi genellikle yükseltgenmiş pirol halkalarında daha iyi sonuç verir. Bu araştırma daha çok 3,4-disübstitüe pirol sentezi üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak azot atomlarındaki uygun gruplar, koruyucu grup olarak kullanılıp sonrasında uzaklaştırılabildiği için 1,3,4-trisübstitüe pirollere de yer verilmiştir [2].



Şekil 2.8. Klasik pirol halkası sentezleri

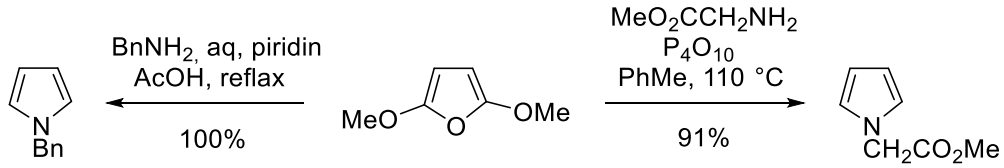
2.1.2. Paal-Knorr Sentezi

Piroller, amonyak veya primer aminlerin 1,4-dikarbonil bileşiklerinin reaksiyonu ile elde edilir. Karbonilin her iki karbon atomuna amin azotun ard arda eklenmesi ve iki mol H_2O çıkarılması sentezin temelidir. Aşağıda 2,5-dimetilpirol **(26)** sentezi olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Paal-Knorr yöntemiyle pirol sentezi

Verimi arttırmak için çeşitli varyasyonlar geliştirilmiştir. Bunlardan ikisi: bir kil destek üzerinde iyot kullanımı ve mikrodalga radyasyon işlemidir ki bu işlem reaksiyonu hızlandırır.



Şekil 2.10. N-substitüe-C-sübstitüe olmayan pirol sentezi

2,5-dimetoksi tetrahidrofuran, N-sübstitüe/C-sübstitüe olmayan pirolleri vermek için, alifatik ve aromatik aminler, amino ester, aril sülfonamitler, trimetilsilil etoksi karbonil hidrazin ve primer amidlerle reaksiyona girer.

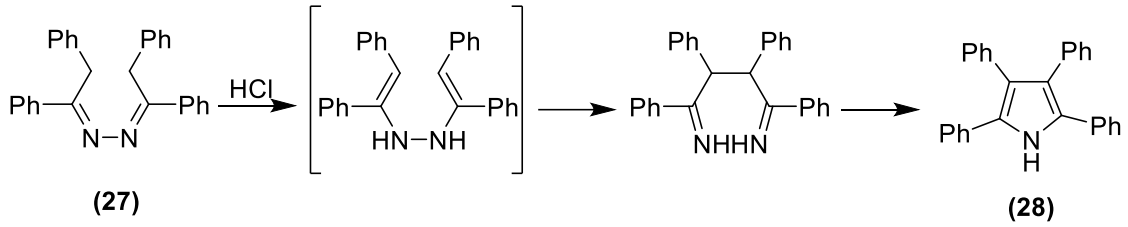
Doğal olarak bulunan 3,4-disübstitüe pirollere ve bileşenlerinin biyolojik aktivitelerine doğan ilgi ile 3,4-sübstitüe şekli, polimer ve polimerik fimlerin üretimi için umut veren yapıtaşı haline gelmiştir. Birçok 3,4-disübstitüe pirol monomerinin bu sebeple patentleri alınmıştır. Bunların sentezi ve üretkenliği polipirollerle karşılaştırıldığında daha fazladır. 3,4-Disübstitüe şekli elektrokimyasal polimerizasyon

sırasında istenmeyen alfa-beta ve beta-beta çiftlerini engeller ve iki yan zincirin seçimi polimerin geometrisini, çözünürlüğünü ve reaktivitesini oldukça etkiler.

3,4-Disübstitüe pirolün temel kullanım alanlarından biri de porfirin sentezidir. Porfirin sentezi formaldehitle veya aromatik bir aldehitle siklotetramerizasyon sonucu oluşur. Porfirin ürünleri, elektronik optik özellikleri ve likid kristale sahip olmaları nedeni ile önemlidir [3].

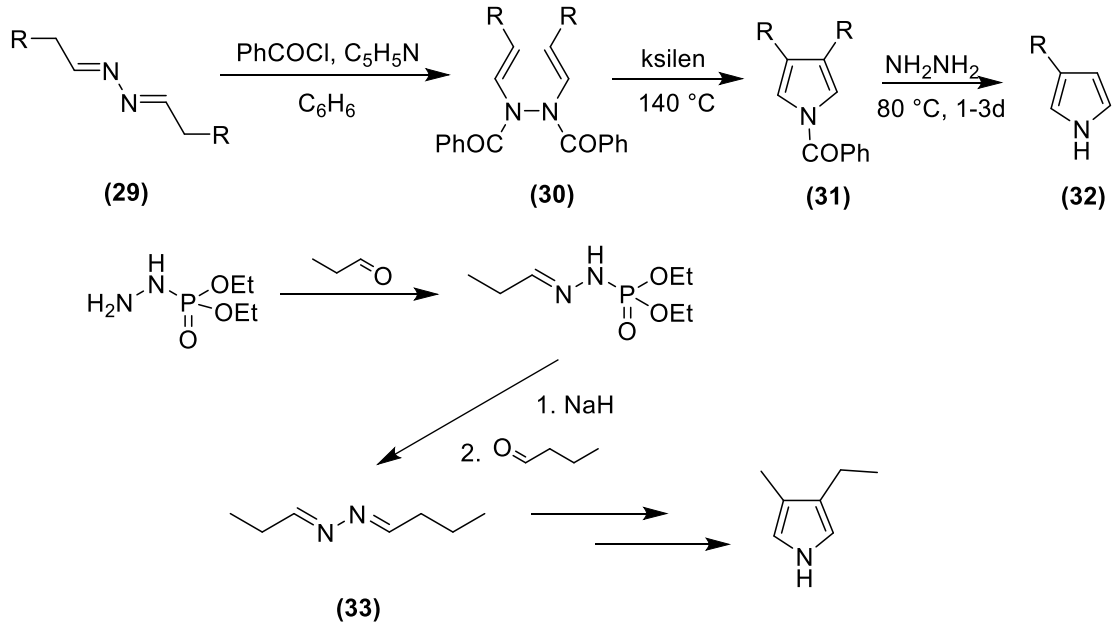
2.1.3. Piloti-Robinson Pirol Sentezleri

Sübstitüe pirol sentezlerinin ilk yayınlanan tipi Piloti-Robinson sentezidir. Bu sentez ketazinden tetrasübstitüe pirol sentezi içerir. Diaminler iki molekülün, keton ve hidrazinin kondenzasyonu ile oluşurlar. Örneğin, tetrafenilpirol **(28), (27)** numaralı molekülün susuz HCl ile 180 °C'deki reaksiyonu ile sentezlenir (Şekil 2.11). Bu mekanizma aminlerin enaminlere tautomerizasyonunu içerir. Daha sonra ürün 3,3-sigmatropik düzenlenme, asit katalizli siklizasyon ve amonyağın eliminasyonu ile oluşur [4].



Şekil 2.11. Tetrafenilpirol sentezi

Güncel yöntemler, enolize edilebilen aldehit öncüllerinden 3,4-disübstitüe pirol oluşumuna ve asite daha duyarlı fonksiyonel grupların kullanımına izin vererek reaksiyonun alanını genişletmiştir. Simetrik aldazinler **(29),** divinil hidrazin ürünleri **(30)** oluşturmak için benzolize edilirler ve bunlar N-benzopirol oluşturmak için ksilen içerisinde kaynayana kadar ısıtılırlar. N-Benzoil grubu 80 °C'de 1-3 gün hidroliz yapılarak uzaklaştırılır. Bu koşullar altında 3,4-dimetilpirol (**32**, R = Me) propanalden %20 verimle ve 3,4-dietilpirol (R = Et) bütanalden %35 verimle oluşur (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. 3,4-Dimetil pirol sentezi

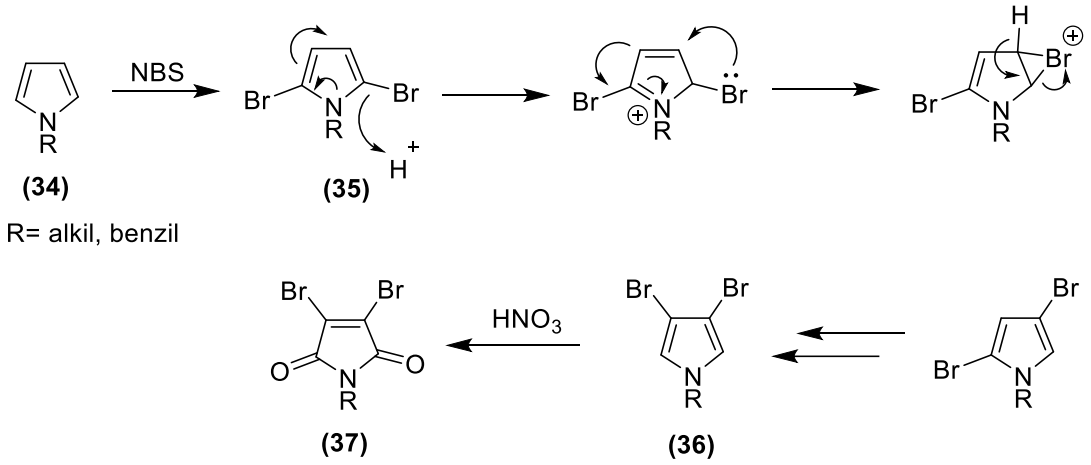
Eğer iki farklı aldehit, eşit miktarda hidrazin ile başarılı bir şekilde birleştirilebilirse, simetrik olmayan piroller oluşabilir. Bunun oluşması için bir terminal grubun birinci kondenzasyon reaksiyonu sırasında bir fosforil grubu ile korunması gerekir. Bunun ardından fosforamit ikinci aldehitle kondense olarak bir Aza-Witting tipi reaksiyon geçirir ve simetrik olmayan aldazin **(33)** oluşturur. Bu da 3,4-dipirole çevrilebilir.

Güncel yöntemlerde oktaalkilforfirinlere mikrodalga yöntemi uygulanarak daha düşük ısılarda ve daha kısa sürede reaksiyon tamamlanır. Bu koşullar altında N-benzoil-3,4-dialkilpiroller **(31),** aldehitlerden ve hidrazinden %35-55 verimle sentezlenir. Benzoil koruyucu grubu daha sonra NaOH ile EtOH içerisinde uzaklaştırılır [5].

2.1.4. Sübstitüe Pirol Sentezi

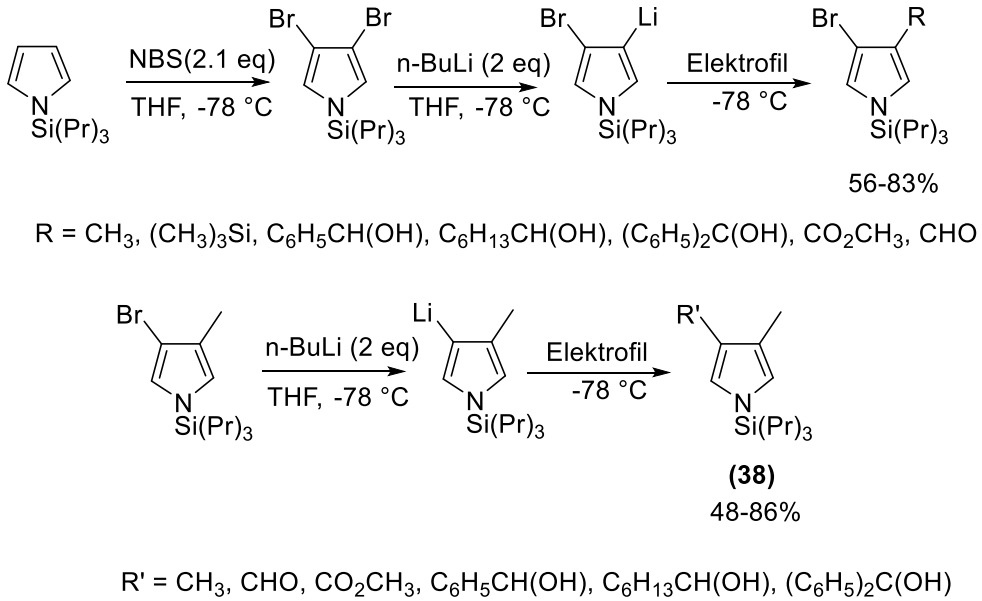
İkinci bir tür sentez de N-sübstitüe pirolün halojenlenmesi ile 3,4-disübstitüe pirol oluşumudur. N-alkilpirolün **(34)** N-bromosüksinimid ile bromlanması, 2,5-dibromo-N-alkilpirolleri **(35)** verir. Ancak ilginç bir şekilde bu bileşiklerin asitlenmesiyle tekrar şekillenerek 3,4-dibromo-N-alkilpirolleri **(36)** oluşturur. Bu reaksiyon ilk olarak **(35)** numaralı moleküle nitrik asit eklenerek dibromomaleimid **(37)**

oluşturulduğunda bulunmuştur. N-benzil-2,5-dibromopirolün TsOH ile reaksiyona sokulmasıyla %55 verimle N-benzil-3,4-dibromopirol elde edilmiştir (Şekil 2.13) [6].



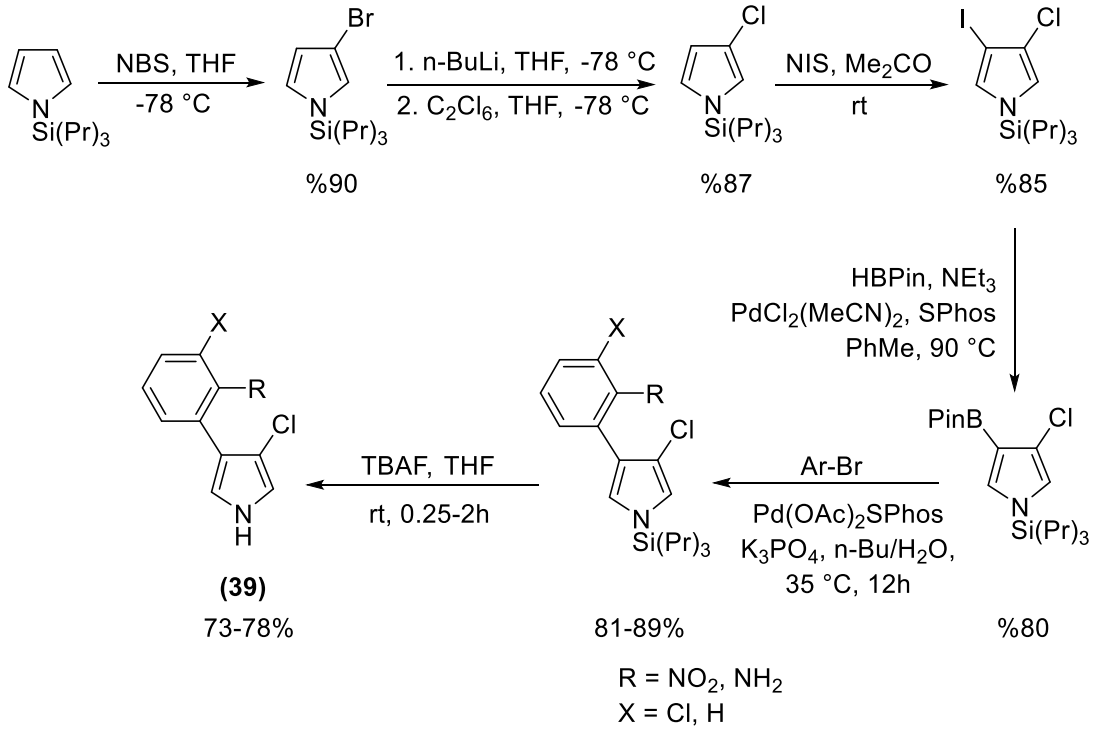
Şekil 2.13. Dibromomaleimid eldesi

N-sübstitüe-3,4-dibromopiroller'in doğal ürünler olduğu ve onların analoglarının sentezlerinde çok önemli sentetik ara ürünler oldukları kanıtlanmıştır. Azot atomunun tris-izopropilsilil (TIPS) gibi bir hacimli silil grubuyla korunması yardımıyla pirolün 3- ve 4- pozisyonlarına dibromizasyonunun sağlandığı bulunmuştur. Sübstitüe pozisyonlarından birinin elektrofilik yer değiştirmesi, çeşitli elektrofilik bileşiklerin halojen-metal değişimi yapabildiği bir ortamda başarılıdır (Şekil 14). İkinci elektrofilik yer değiştirme ya simetrik 3,4-dimetilpirol **(38)** (R'=CH_3) ya da bir dizi simetrik olmayan sübstitüe pirol (R ≠ CH_3) gibi sentetik ara ürün oluşumunu sağlar [7].



Şekil 2.14. Pirolün 3- ve 4- poziyonlarındaki değişim reaksiyonları

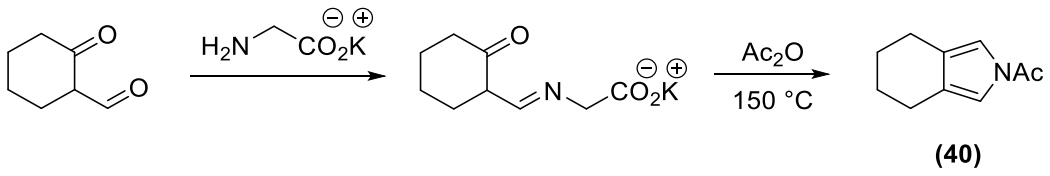
TIPS ile korunan pirolün bölgesel seçici halojenizasyonunun 3-kloro-4-arilpirollerin oluşumunda yarar sağladığı kanıtlanmıştır. Bu reaksiyonda 3-pozisyonundan klorlama Şekil 2.14'te gösterildiği gibi gerçekleşmez, 3 pozisyonundan halojen değişimi gereklidir. Klorin bileşenini C_2Cl_6 ile reaksiyona sokmadan önce 3-bromopirol, halojen–metal değişimini sağlamak için, n-BuLi ile reaksiyona sokulur (Şekil 2.15). Takip eden regioselektif iyodizasyon N-iyodosüksinimid ile 4-pozisyonundandır. N-iyodosüksinimid Suzuki-Miyaura bağlanmasıiçin substrattır ve pinakolboronat esteri ile yer değiştirme göstererek oluşturulur. Bu da çeşitli sübstitüe aromatik halkaların 4- pozisyonuna aril bromidlerle beraber bağlanma reaksiyonuyla yerleşmesini sağlar. Bu reaksiyonda verim oranı %81'den 87'ye kadar değişen aralıktadır. TIPS grubu oda ısısında TBAF kullanarak hızlıca uzaklaştırılır ve pirolnitrin (**39**, R = NO_2, X Cl)içeren 4-kloro-4-arilpiroller oluşturulur [8].



Şekil 2.15. 4-Kloro-4-arilpirol eldesi

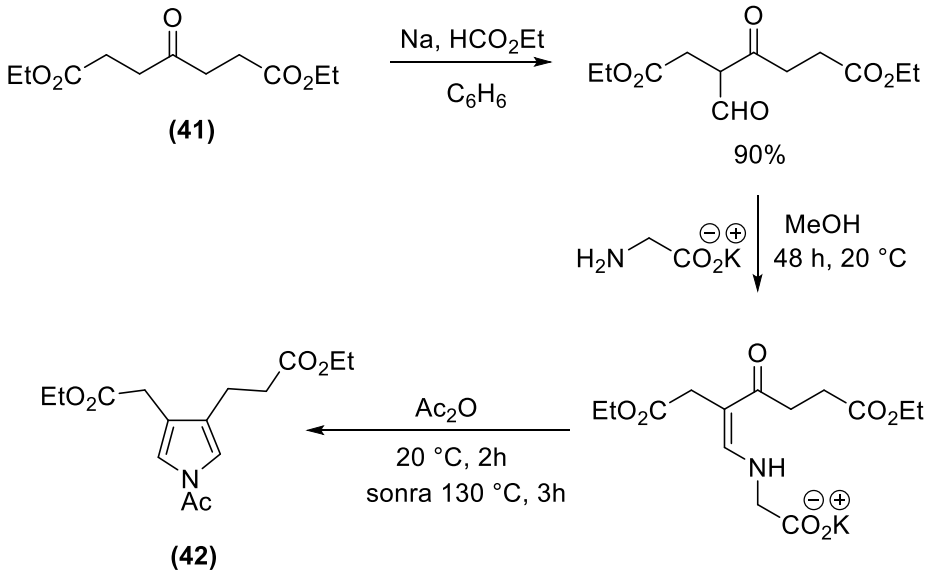
2.1.5. Zav'yalov Pirol Sentezi

Üçüncü tip pirol sentezi, alfa(α)-aminoasitlerin 1,3-dikarbonil bileşenlerinin kondenzasyonuyla oluşan enaminoasitlerin termal halkalaşmasıdır. Ac_2O ve enaminoasitin reaksiyonuyla **(40)** numaralı bisiklik N-asetilpirol oluşturulur (Şekil 2.16). Alfa karboksilik asidin aromatikleşmesi, dekarboksilasyonun arkasındaki itici güçtür [9].



Şekil 2.16. N-Asetilpirol eldesi

Doğal porfirin öncüsü olan forfobilinojen analoglarının güncel sentezlerinde, Zav'yalov halkalaşması ile 2,5-sübstitüe olmayan **(42)** numaralı pirol %51 verimle elde edilir. Enamino asit ara ürünlü olan dietil oksoheptandionat **(41)**, etil format ve glisinin izole edilmeksizin Ac_2O içerisinde ısıtılarak siklizasyonu ile oluşturulur (Şekil 2.17). C-2 pozisyonundan sübstitüe pirol oluşturmak için birçok aminoasit eşleşmesi denenmiştir ve **(57)** numaralı molekülün sentezinde en yüksek verime ulaşılmıştır [10].



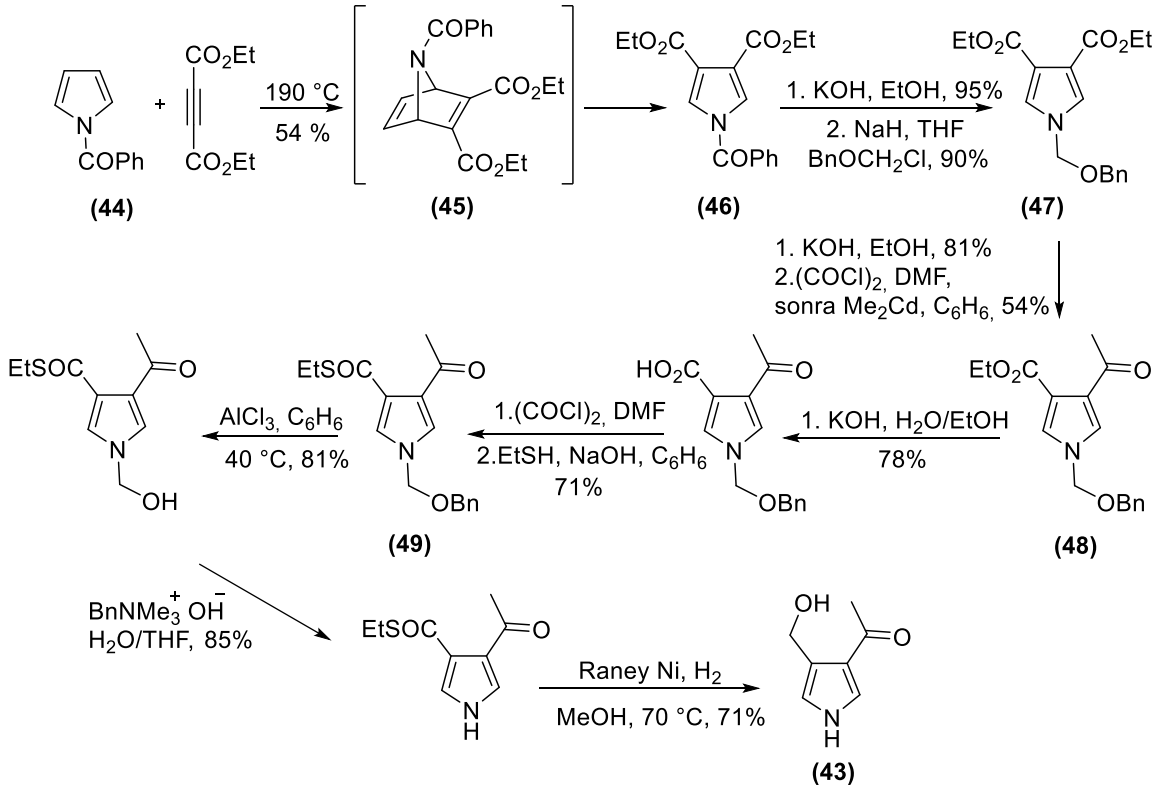
Şekil 2.17. Dietil oksoheptandionat'tan N-asetilpirol sentezi

2.1.6. [4+2] Halka Katılması Yöntemi ile Pirol Sentezi

Pirollerin 3- ve 4- pozisyonlarındaki sübstitüentlerin halka katılması sentezi literatürde çok büyük bir yer edinmiştir. Yaklaşımların çoğu çok sayıda sübstitüe grup içeren pirollerin oluşturulması için dizayn edilmiştir. Ancak bu tür senteze en büyük katkıyı [4+2] halka katılması ve 1,3-dipolar halka katılması yapmıştır [11].

Verrukarin E **(43)** Myrothecium verrucariadan izole edilen 3,4-disübstitüe olan bir antimitotiktir. [4+2] Katılmasıyla 3,4-disübstitüe-N-asetilpirol öncü molekül sentezi gerçekleştiği görülmüştür. N-benzoilpirolün **(44),** dietil asetilen dikarboksilat ile 190 °C'de reaksiyonu ile pirol diester **(46)** oluşur. Bu ürünü %54 verimle elde etmek için Retro-Diels Alder parçalanmasına giren azanorbornadien ara bileşeni **(45)** gereklidir (Şekil 2.18). Pirolik azot atomundaki elektron çekici grubun elektronegatifliği sayesinde

halka oluşumu kolaylaşmıştır. Elektronegatif pirolün çözünürlüğü azdır ve dolayısıyla benzoil koruyucu grubu benziloksilmetil grubuna **(47)** dönüşür. Asetil grubuna **(48)** ester değişimi üç basamakta ve %73 verimle gerçekleşir. İkinci esterin tiyoester **(49)** yardımıyla hidroksimetil grubuna dönüşümünde koruyucu grup yoktur ve N-benzoilpirolden Verrucarin E oluşumu %5-6 oranında azalır [12].



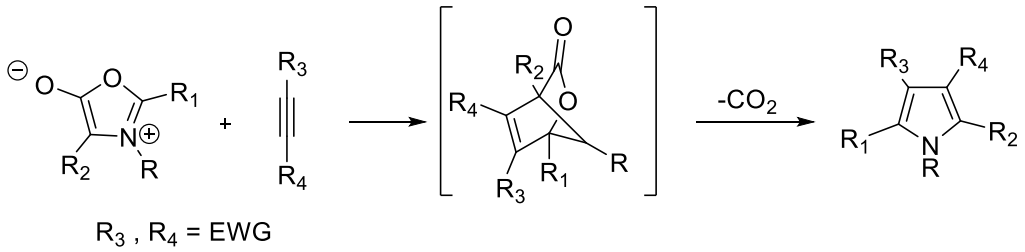
Şekil 2.18. N-benzoilpirol'den verrukarin E sentezi

2.1.7. 1,3 Dipolar Halka KatılmaYönemiyle Pirol Sentezi

1,3 dipolar halka katılma, pirollerin ve diğer pirol türevlerinin oluşumunda önemli bir role sahip olmasının yanı sıra, 3,4-disübstitüe pirol sentezinde de önemli bir stratejiye sahiptir. Huisgen stratejisi azometine yilür gibi bir 'münchnone'ara bileşeni kullanırken, Van Leusen ve Barton-Zard stratejileri aktif isonitril ajanını kullanır.

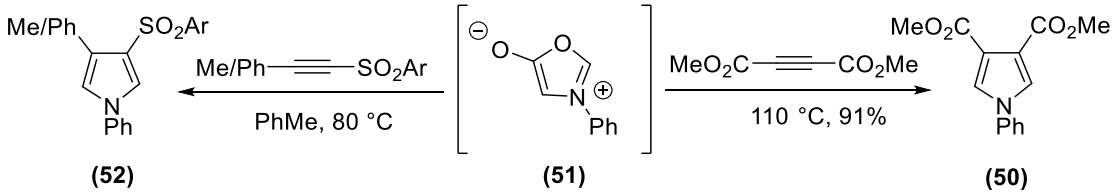
2.1.7.1. Huisgen Pirol Sentezleri

Bu sentezler, bir münchnone ve alkil dipolarofil arasındaki 1,3 dipolar halka katılması tekniğine dayanır (Şekil 2.19). Halka, pirolden CO_2 çıkışı ile oluşur [13-15].



Şekil 2.19. 1,3 dipolar halka katılması ile pirol sentezi

Çok sayıda sübstitüe grup içeren ara bileşen sentezinin kolaylığı, bu moleküllerin tetra ve pentasübstitüe pirollerin sentezinde başlangıç maddesi olmasını sağlamıştır. N-fenilpirol diesteri **(50)**, ara bileşen olan **(51)** numaralı bileşiğin 110 °C'de dimetil asetilendikarboksilat ile reaksiyonuyla %91 verimle oluşur (Şekil 2.20). N-fenil-3,4-disübstitüe pirollerin, dipolarofil bileşeni gibi, aril sülfonil alkillerinin 1,3 dipolar halka katılması yaptığı ortamlardan izole edilebildiği bilinmektedir. **(51)** numaralı ara bileşenin, metil veya fenil arilsülfonil alkinlerle 80 °C'de tolüen içerisinde reaksiyonuyla %62-68 verimle izole ediliebilir ve **(52)** Numaralı arilsülfonil pirolleri oluştururlar [2].



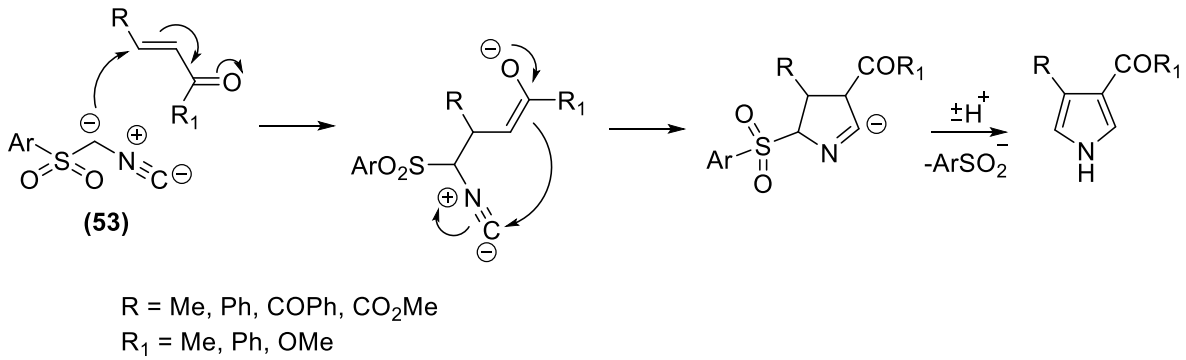
Şekil 2.20. N-fenilpirol diester ve arilsülfonil pirol sentezi

N-fenil pirollerden fenil grubunun çıkarılması mümkün değildir ama N-benzil grupları ara bileşik halka katılmasında kullanılabilir ve sıvı amonyak içerisinde sodyum kullanılarak uzaklaştırılabilirler [16]. Bu da 3,4-disübstitüe pirol sentezi için bir yöntem oluşturabilir. Azlakton analoğu olan münchnonelar 3,4-disübstitüe pirol sentezi için bir yöntem oluşturuyor olsada, kullanımları sadece çok sayıda sübstitüe grup içeren (3 veya 4) pirol bileşenlerinin senteziyle sınırlıdır [17]. N-sübstitüe olmayan pirol ürünlerinin C-

3 ve C-5'te aril grubu bulundurmadığı sürece dipolarofildeki 'N' atomlarının saldırılarına maruz kalarak daha farklı reaksiyonlara girmesi sebep olarak gösterilebilir.

2.1.7.2. Van Leusen Pirol Sentezleri

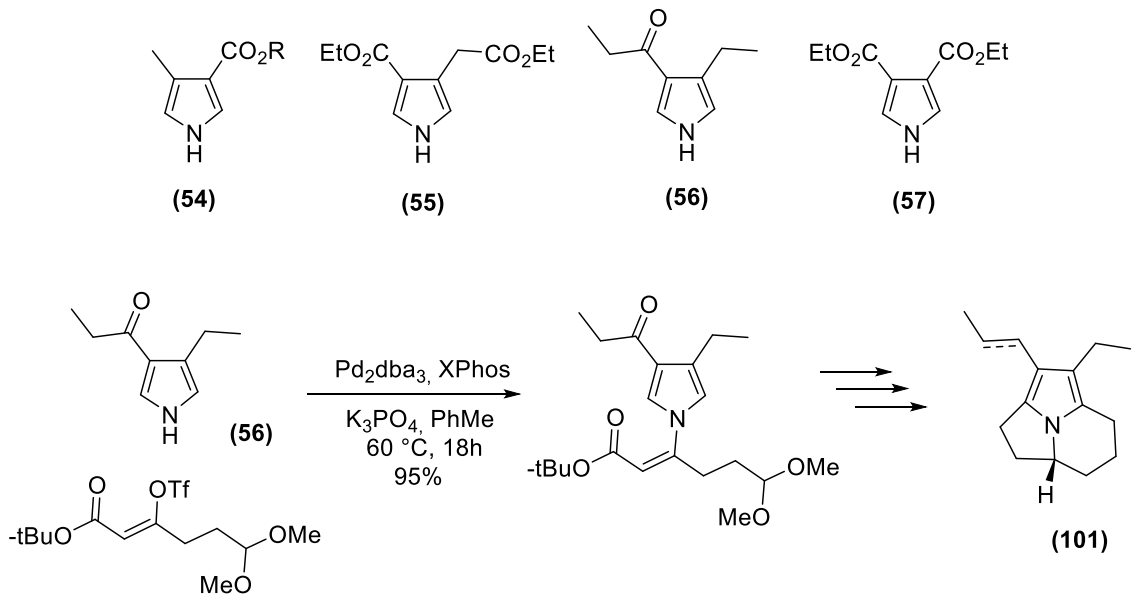
Van Leusen sentezinde 1,3 dipolar halka katılması, 3,4 disübstitüe pirol sentezinde daha direk bir kullanıma sahiptir. Kullanılan bileşenlerden bir diğeri izonitril molekülü olan p-toluensülfonilmetil izosiyanid'ten (TosMIC) **(53)** ayrılan bir anyondur. Bu molekül baz ile muamele edilince hızlıca Michael alıcılarıyla reaksiyona girer ve p-toluensülfinik asitin eliminasyonunu takiben, diğer bir çeşit 1,3 dipolar halka katılmasıyla, 3,4 disübstitüe pirol türevinin sentezlenmesini sağlar (Şekil 2.21). Reaksiyonda 2:1 oranında Et_2O ve DMSO ideal çözücü olarak kullanılmıştır. Alken reaktifi eğer elektron alıcı karbonil grubuna ek olan konjuge aril grubunu bu çözücüde çözerse pirol ürünü yüksek verimle oluşur.



R = Me, Ph, COPh, CO_2Me
R_1 = Me, Ph, OMe

Şekil 2.21. 1,3 dipolar halka katılmasıyla 3,4 disübstitüe pirol sentezi

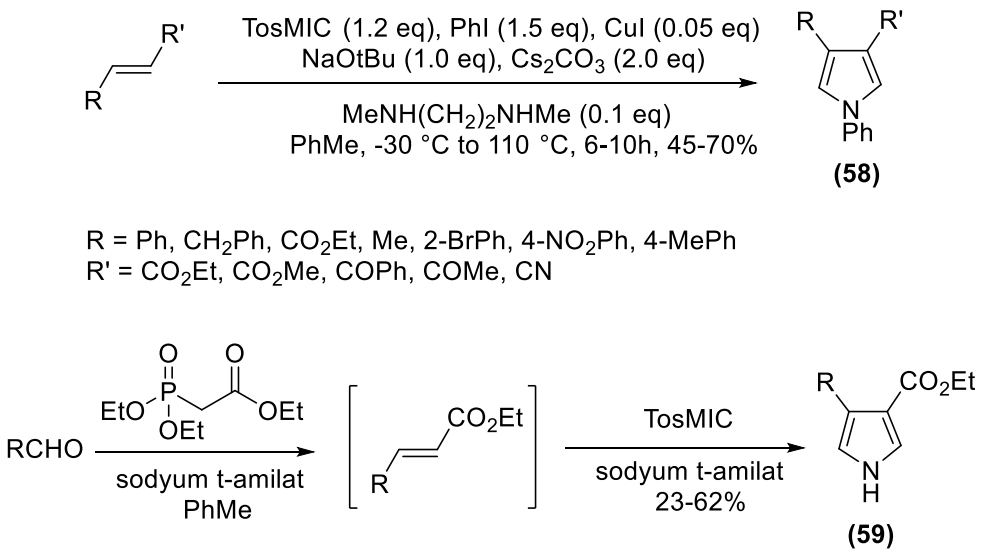
4-metilpirol-3-karboksilat esteri **(54)** (Şekil 2.22) pirol monomerleri, DME içerisindeki alkil but-2-enollerin TosMIC ile reaksiyonu ile hazırlanır. Bunu takiben reaksiyon, çözünebilen polimer (4-metilpirol-3-karboksilat) monomerin $FeCl_3$ ile birlikte 1,2-diklorometan/MeOH içerisinde polimerizasyonunu izler. Filmler bu polimerlerden yapılır ve tetrasiyanoetilen kısa zincirli esterlerle daha yüksek verim sergiler. Ancak metil ve etil esterlerinin çözünürlüğü iyi değildir. En yüksek verim, etil ve bütil esterlerin kopolimerleri ile gözlemlenir [2].



Şekil 2.22. Bazı 3,4-sübstitüe piroller ve 1,3 dipolar halka katılması

Halka katılmasında TosMIC kullanıldığında, **(55)** ve **(56)** numaralı piroller gibi diesterler oluşur. **(55)** numaralı bileşik C-5'ten formülasyonla porfobilinojen analoğu sentezlenmesinde kullanılan bir ara bileşiktir. **(56)** numaralı molekül ise mirmikarin alkoloidlerinin **(101)** sentezinde kullanılan başlangıç maddesidir (Şekil 2.22) [18,19]. Bunlara ek olarak **(57)** numaralı pirol TosMIC ve dietil fumerattan hazırlanır, stereoselektif çift indirgeyici alkilasyona uğrar. Daha sonra da azot koruması altında 3,3,4,4-tetrasübstitüe pirolidin türevini oluşturur [20].

Van Leussen yöntemiyle pirol sentezinin kolay olması, tek veya çok aşamalı başka reaksiyon araştırmalarının gelişmesini engellemiştir. N-aril pirol esterleri **(58)** 1,3 dipolar halka katılması ve bakır katalizörlüğünde Ullman reaksiyonuyla sentezlenmektedir [21]. Bu reaksiyonda T-BuONa ve Cs_2CO_3 birlikte kullanılır ve t-BuONa fazla kullanıldığında N-aril bağlanması oluşurken aynı zamanda hidrolize yol açtığı bilinmektedir. Ancak Cs_2CO_3'ün böyle bir etkisi yoktur (Şekil 2.23).

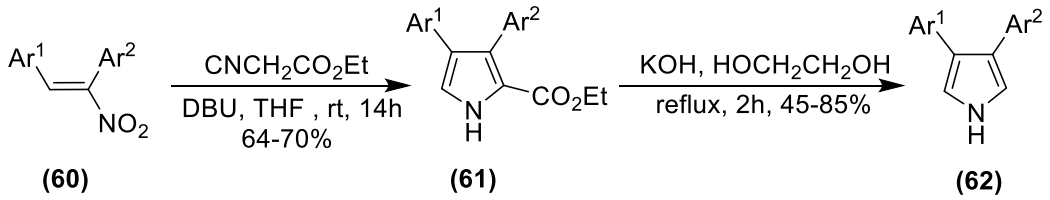


Şekil 2.23. N-arilpirol esterlerinin 1,3 dipolar halka katılması

İlk Van Leusen yayınından sonra diğer araştırmacılar isonitril ajanlarını ve reaksiyonun bölgesel seçiciliğini keşfetmeye başladılar [22]. Böylelikle pirol sentezlerinde 1,3 dipolar halka katılması, Van Leusen reaksiyonlarında geniş bir kullanım kazandı.

2.1.7.3. Barton-Zard Pirol Sentezleri

TosMIC reaktifi, pirol sentezinde genel bir kullanıma sahiptir ancak yakın zamanda isonitril reaktiflerinin kullanımı yaygınlaşmıştır [23]. Barton ve Zard reaksiyonlarında bir izosiyanoasetat ester veya amid, bir nitroalkenle veya beta-asetoksi nitroalkan ile reaksiyona girerek 3,4-disübstitüe pirol-2-karboksilatı oluşturur. Bazı durumlarda bunların konvansiyonel sabunlaşma ve esterin dekarboksilasyonuyla 3,4-disübstitüe pirole dönüştürülebildiği görülmüştür [24]. Örnek olarak nitrostilben **(60)** etil izosiyanoasetat ve DBU ile reaksiyona girerek %64-70 verimle **(61)** numaralı trisübstitüe pirolü oluşturur. Sabunlaşma ve dekarboksilasyon, etilen glikol içerisinde KOH'dan %45-85 verimle 3,4-diaril pirollerin **(62)** oluşmasını sağlar (Şekil 2.24). Bazı durumlarda P(MeNCH$_2$CH$_2$)N gibi iyonik olmayan güçlü bir baz kullanımı veya destile THF yada MTBE [25] gibi radikal inhibitör içermeyen bir çözücü kullanımı, beta-asetoksi-alfanitroalkenlerden ve isosiyanoasetatlardan yüksek verimle pirol oluşumunu sağlar [26].

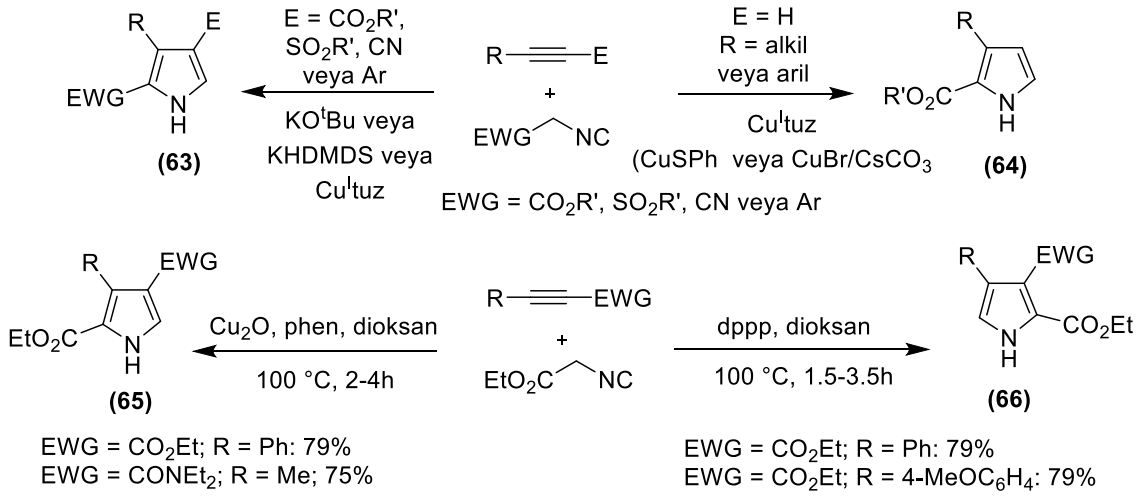


(60) **(61)** **(62)**

Ar^1=Ph, 4-Cl-C_6H_4, 2-Cl-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 3-O_2N-C_6H_4
Ar^2=Ph, 4-Me-C_6H_4

Şekil 2.24. 3,4-Diarilpirol sentezi

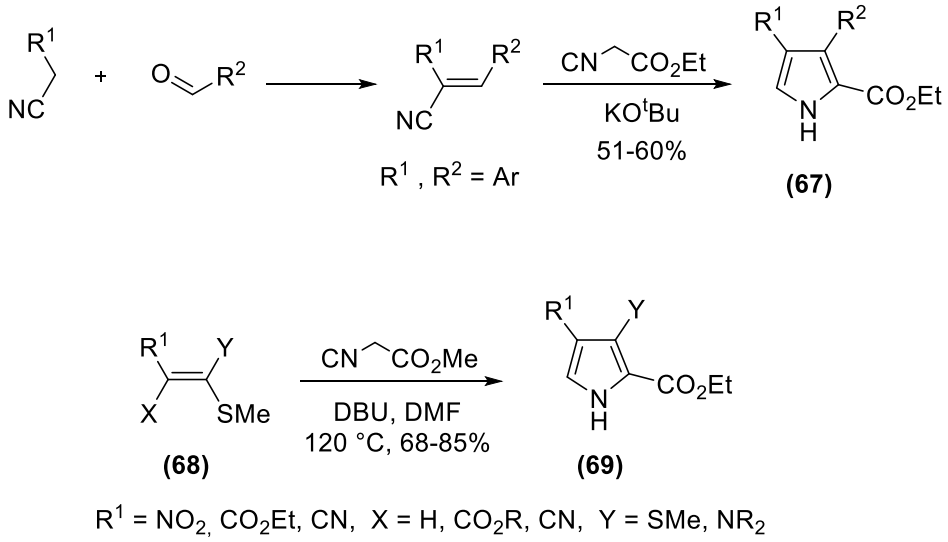
İsosiyanoasetat esterlerinin nitroalkenlere azot grubunun eliminasyonu ile eklenmesi ve isosiyanoasetat esterlerinin alkinlere eklenmesi mekanik olarak eşittir. KO^{t}Bu içeren baz katalizli reaksiyonda veya daha zayıf bir baz kullanılan Cu^I katalizli reaksiyonda, eğer alkin elektronegatif gruba sahipse **(63)** numaralı pirol iyi bir verimle elde edilir (Şekil 2.25) [27]. Elektronegatif grubu olmayan veya sadece alkil ya da aril sübstitüenti içeren terminal alkenler **(64)**, pirol esterlerine çevrilebilir. Bunun için Cu katalizli şartlar gerekir fakat dialkil asetilenler reaksiyona girmede başarısız olurlar [28]. Cu katalizli reaksiyonlar 2- ve 4- pozisyonlarında aktive edici grup içeren **(65)** numaralı pirolleri verir, ama dppp gibi fosfin katalistleri, 2- ve 3-pozisyonlarında iki aktive edici grup içeren **(66)** numaralı pirolleri (%79 verimle) verir (Şekil 25). Bu mekanizmada başlangıç olarak fosfin alkine eklenir ve vinil fosfonyum tuzu oluşur.



Şekil 2.25. Bazı terminal alkenlerin halkalaşma reaksiyonu ile pirol sentezi

Bir başka grup, içerisinde hem elektronegatif hem de elektropozitif (nitro ve sülfon grupları gibi) grup içeren siyano grubudur. Alfa, beta ve doymamış nitrillerle isosiyanoasetat ve baz reaksiyonu, **(67)** numaradaki genel yapılı pirollerin oluşumunu sağlar (Şekil 2.26) [29].

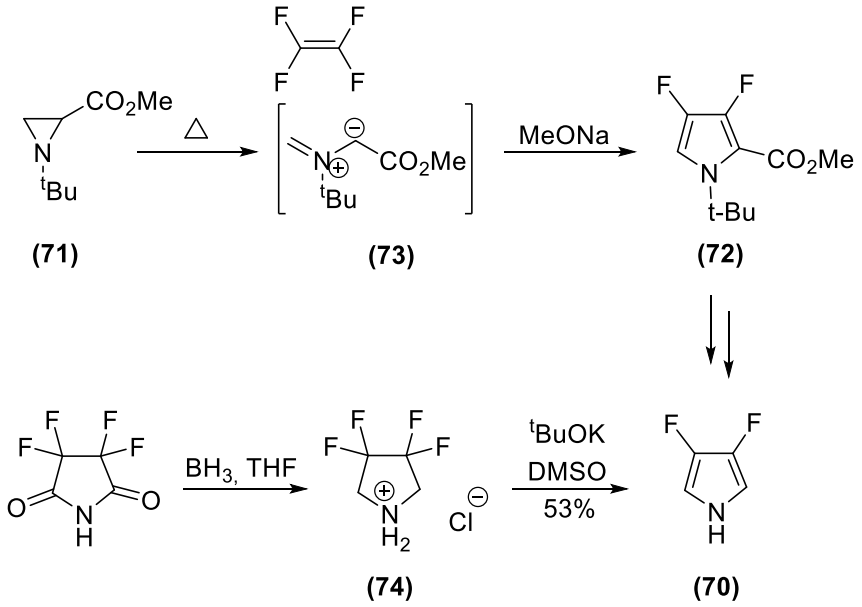
Bir diğer yaklaşım da elektropozitif grubun β'yı elektronegatif gruba vermesidir. Dolayısıyla elektron azlığı olan keten S,S ve S,N-asetaller **(68)** isosiyanoasetat esterleri ve bazlarla reaksiyona girerek **(69)** numaralı pirol esterlerini verir (Şekil 2.26) [30].



Şekil 2.26. Siyano grubu içeren bileşiklerden pirol esteri eldesi

2.1.7.4. Aziridin'den Türemiş Dipolden Sentez

1,3 dipolar siklohalka katılmanın alternatif bir yolu da aziridinden **(71),** 3-4-difloro-pirol **(70)** sentezidir. Aziridin **(71),** termal 1,3-dipolar halka katılmasına klorotrifloroetilenle birlikte girer. Bazın katalize ettiği bir eliminasyonla halojen tuzu uzaklaştırılır ve ortalama bir verimle N-t-bütil pirol **(72)** oluşur (Şekil 2.27). Aziridinin ısıtılması dipol ara ürün olan **(73)** numaralı molekülü oluşturur ve bu madde alkenlerle reaksiyona girer. **(72)** Numaralı pirolün ester grubu hidrolize edilir ve dekarboksilasyon yapılabilir ama oluşan 1-t-bütil-3,4-difloropirol dealkilasyona uğrayamaz. **(72)** Numaralı pirol ilk önce triflikasitle dealkiasyona uğrar daha sonra hidrolize edilir ve dekarboksilasyona uğrar. Son aşamada verim %21'dir. 3-4-Difloropirolün başka bir sentez yöntemi HF'ün 3,3,4,4-tetrafluropirolidinden **(74)** baz katalize eliminasyonu şeklindedir. **(74)** Numaralı piroltetraflorosüksinimidin redüksiyonu ile elde edilmiştir [31].



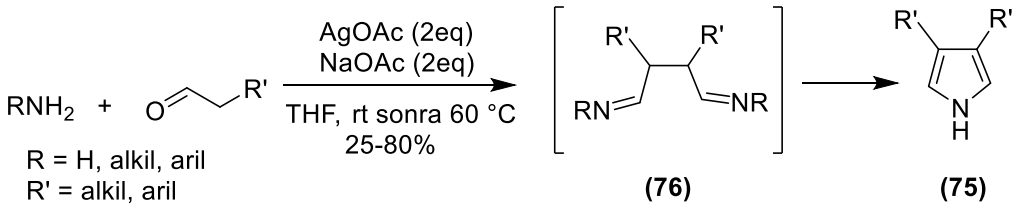
Şekil 2.27. 3,4-Difloropirol sentezi

2.1.8. Bağlanma Stratejilerine Dayalı Pirol Sentezi

Alkil veya aril alt grupları içeren 3,4-disübstitüe pirol sentezlemenin başka bir yolu da basit öncü maddelerin bağlanmasıdır. Ortam şartlarının çok zorlu olmasına rağmen reaksiyon koşulları daha ılımlıdır ve fonksiyonel gruplar bağlanma reaksiyonlarına kolaylık sağlar.

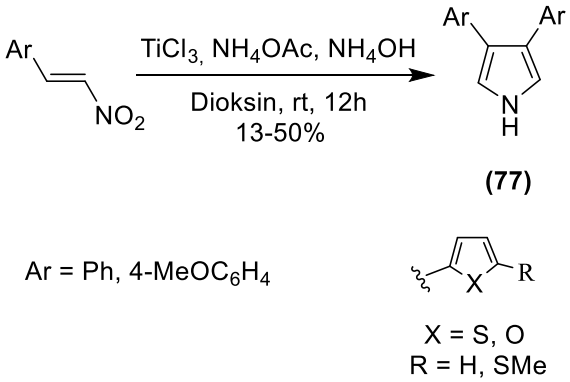
Marine alkaloid furfuron sentezinde oluşan aldehit enaminlerinin oksidatif bağlanması, **(75)** numaralı simetrik 3,4-disübstitüe pirollerin sentezinde kullanılabilir [32]. Başlangıç maddeleri, AgOAc ve NaOAc varlığında oksidatif birleşmeye girer ve ürün %25-80 verimle oluşur (Şekil 28). Eşit miktarda amin ve aldehit kullanılarak ortam koşulları güçlendirilebilir ve ayrıca primer aminler (%55-80) amonyumdan (%25 R' =Ph) daha yüksek verime sahiptirler. Bütün alifatik aminlerin pirollere başarıyla dönüştüğü bilinmesine rağmen elektronegatif grubu olan anilinler, uygun reaksiyon bileşenleri değildir. Reaksiyonun bir başka özelliği, fonksiyonel gruplara olan geniş müsamahasıdır. Reaksiyona farklı aldehitlerin katılması, seçiciliği az olan üç pirol üründen oluşan bir karışıma sebep olur. Homo bağlama reaksiyonu, enaminin bir elektron oksidasyonu ile radikal katyona dönüşmesi şeklinde ilerler. Bu katyon diğer bir radikal katyon ile birleşir veya bir enamine eklenir. Sonrasında da tekrardan elektron

oksidasyonuna girer. Di-iminin **(76)** halkalaşması ve bir aminin eliminasyonu pirolü verir.



Şekil 2.28. Simetrik 3,4-disübstitüe pirol sentezi

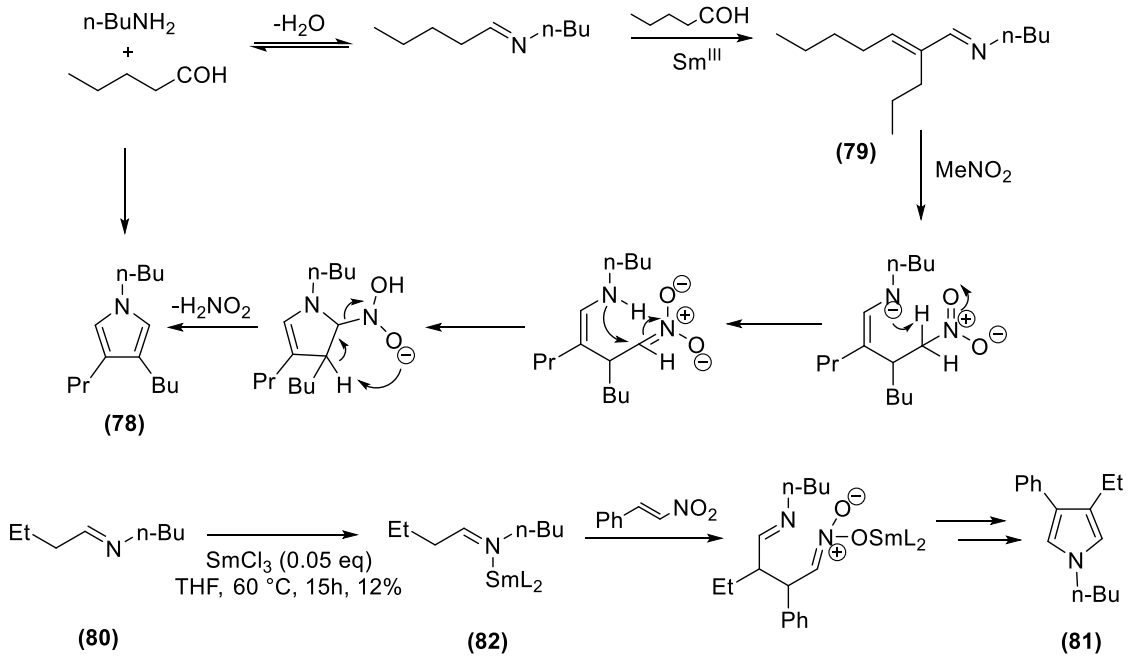
3,4-diaril sübstitüe pirollerin bir dizisi, sübstitüe porfirinlerin monomerik öncüleri olarak hazırlanır. β-nitrostirenin indirgeyici bağlanması $TiCl_3$ ile birlikte kullanıldığında simetrik 3,4-disübstitüe pirol **(77)** oluşumunu sağlar (%13-50) (Şekil 2.29). Aril gruplarının yer değiştirmesi verimi azaltır (Ar=Ph için %50 iken Ar=4-$MeOC_6H_4$ için %13 ve Ar=nafitil için %13). Bu durum β-nitrostirenin indirgeyici reaksiyonu ve erken 3,4-difenilpirol senteziyle geliştirilebilir (Ar = Ph) [2].



Şekil 2.29. Simetrik 3,4-disübstitüe pirol sentezi

$SmCl_3$'ün katalizlenmesiyle üç bileşenden oluşan bağlanma reaksiyonu gerçekleşir ve 1,2,3,4-tetrasübstitüe piroller sentezlenebilir [33]. Reaksiyon birleşenleri aminler, aldehitler ve nitroalkenlerdir. Aminler 1-pozisyonundan, aldehitler 3- ve 4-

pozisyonundan, nitroalkenler ise 2- pozisyonundan bileşene dahil olurlar. **(79)** Numaralı bileşiğin nitrometanla reaksiyonu, N-bütil-1,3-disübstitüe pirolü **(78)** %12 verimle verir (Şekil 2.30). Samaryum en etkili reaksiyon katalizlerindendir ama α,β-doymamış aldehitler ve ketonlar sadece katalizör yokluğunda pirolleri oluştururlar. Birleşmenin anahtarı olan ara ürünün,α,β -doymamış imin **(79)** olduğu düşünülmektedir. Bu bileşen, nitrometanın 1,4- katılmasından sonra halkalaşarak **(78)** numaralı pirolü verir (Şekil 30). Reaksiyonun düşük veriminin sebebi nitrometan anyonunun kararlı olmayışıdır.



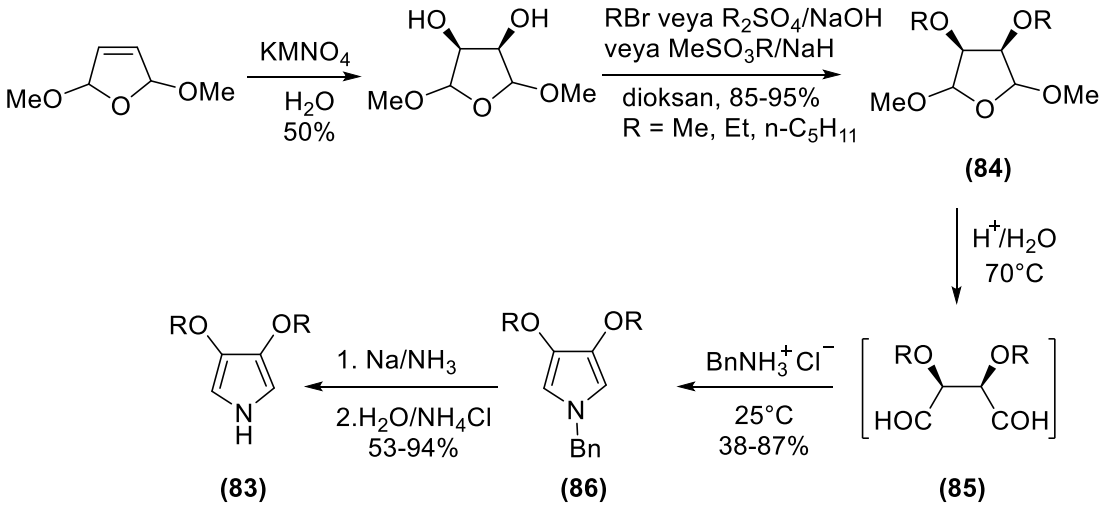
Şekil 2.30. N-bütil-1,3-disübstitüe pirol ve N-bütilpirol sentezleri

İminlerin nitroalkenlerle direk reaksiyonu verimi arttırır ve lantanid kompleksleri ile katalizlenmesi N-alkil-3,4-disübstitüe pirollerin sentezlenmesi ile son bulur [34]. Örneğin: iminin **(80)** beta-nitrostiren ve bir lantanid kompleksi ile 60 °C'de reaksiyonu N-bütilpirolü **(81)** %63 verimle verir (Şekil 2.30). Verim katalizöre göre değişebilir, $Sm(OiPr)_3$ en etkili katalizördür. $Sm(OiPr)_3$, **(82)** numaralı enamin oluşumunu kolaylaştırır. Akabinde molekül nitroalkene Michael katılması yapar. (**81)** Numaralı pirole dönüşüm, **(78)** numaralıdan önce olduğu gibi ilerler.

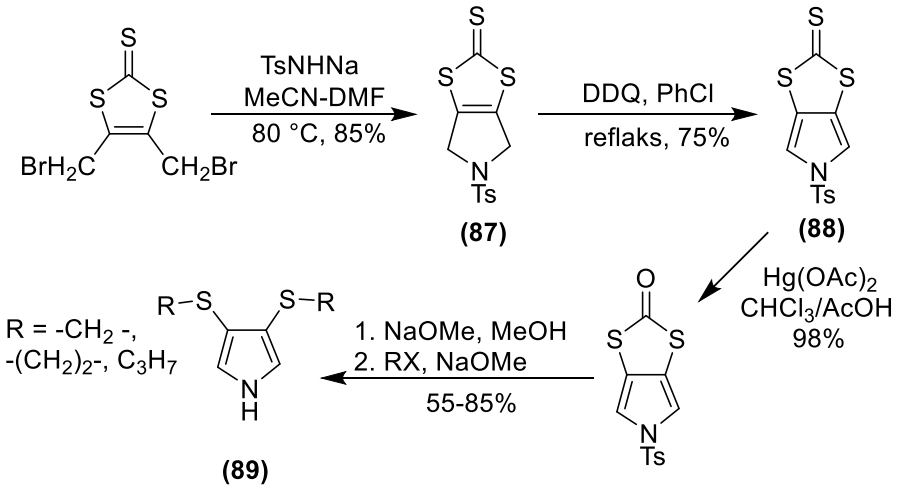
Yukarıda anlatılan bağlanma stratejileri çoğunlukla N-alkil ve N-açilpirollerin olduğu reaksiyonlardır. Bu tarz koruyucu grupların uzaklaştırılması zordur. Örneğin N-metilpirol dimetilasyonda direnç gösterir [35]. Pirollerin koruyucu gruplarının amacı son yıllarda çok araştırılmıştır ve burada sadece birkaç örneği gösterilmiştir. 2,5-sübstitüe olmayan pirollerin elektronegatif grup içermeyen tipleri, oksidayona ve asit-katalize polimerizasyona yatkındır ve bu da tercih edilen basit veya indirgeyici reaksiyonlarla uzaklaştıralan koruyucu grup türlerini sınırlar. Asidik koşullarda karbonil grubu pirolü konjuge ederek inaktif eder. Örneğin 3,4-difloro-1H-pirol sentezinde N-t-bütil grubu, eğer pirol C-2'de ester grubu içeriyorsa triflik asit kullanarak ayrılır [2]. N-sülfonil ve N-boc koruyucu grup olarak sıklıkla kullanılırlar. En sık kullanılan alkil grupları: N-benzil,-aril, -tritildir. Hepsi likid amonyum içerisinde sodyum ile uzaklaştırılabilir (hidrogenoliz N-benzil gruplarını uzaklaştırmada başarısızdır.) N-alkoksimetil grupları ılımlı koşullarda alkil grubunu uzaklaştırmada kullanılabilir.

2.1.9. Diğer Heterohalkalardan Pirol Sentezi

Diğer heterohalkalardan 3,4-disübstitüe pirol sentezinin çeşitli örnekleri mevcuttur. Porfirin sentezinde kullanılan 3,4-dialkoksipirol **(83)** monomerleri dört aşamada 2,5-dimetoksi-2,5-dihidrofurandan (furanın B_2 ile MeOH içerisindeki reaksiyonuyla oluşan ürün) elde edilir [17]. Dihidrofuranın dihidroksilasyonu ve dialkilasyonu ile tetraalkoksitetrahidrofuran **(84**) oluşur (Şekil 31). Akabinde asidik hidrolizle izole edilemeyen dialdehit **(85)** oluşur, ancak bir primer aminle reaksiyona sokulduğunda N-substitüe-3,4-dialkoksipirol **(86)** %38-87 verimle elde edilir. Dialdehitin N-sübstitüe olmayan pirol **(83)**, **(86)** numaralı ara ürün basamağından geçerek elde edilir. Bu sonuca varmak için, benzil ve alil koruyucu grupları NH_3 içerisinde Na ile uzaklaştırılabilirler.



Şekil 2.31. N-Substitüe-3,4-dialkoksipirol eldesi



Şekil 2.32. Pirol tiyoeter sentezi

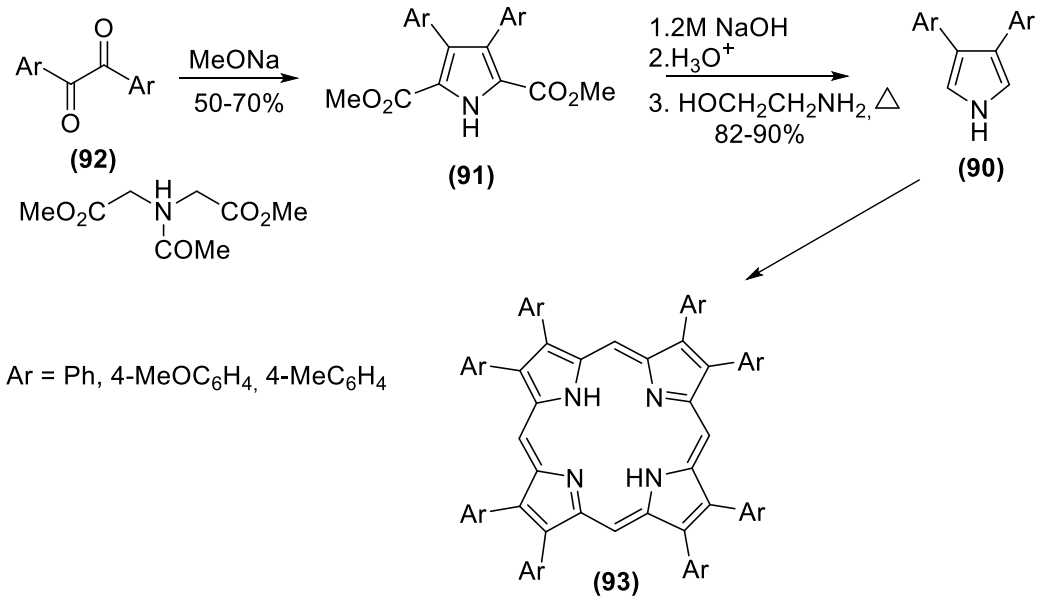
3- ve 4- pozisyonlarında heteroatom içeren pirollerden türeyen polimerlerin araştırılmasında, 3,4-bis(alkiltiyo) pirol türevinin, 1,3-ditiyol-2-tion'dan sentezlendiği bulunmuştur [36]. TsNHNa ile halkalaşma reaksiyonu gerçekleşerek pirol halkası oluşur, bunu oksidasyon takip eder ve 3-pirolin **(87)** oluşur. 3-Pirolin'in DDQ ile reaksiyonu **(88)** numaralı bileşiği verir (Şekil 2.32). Ditiol-2-tiyonin'in ditiyol-2'ye dönüşümü $Hg(OAc)_2$ ile asidik bir ortamda gerçekleşir ve daha sonra ditiyol-2- ve tosil

gruplarının her ikisi de baz katalizli metanolize uğrar. Daha sonra da alkilasyon ile pirol-ditiyolat oluşur, bu da **(89**) numaralı pirol tiyoeteri verir. Bu piroller, ışık emisyonlu diotların, elektrokromatik ve fotovoltaik aletlerin temel bileşenleridir, elektropolimerizasyon potansiyeli pirolden daha azdır ve oluşan polimer $FeCl_3$ ile reaksiyonunda polipirolden daha yüksek üretkenlik gösterir.

2.1.10. Zengin Sübstitüe Pirollerden Sentez

2,3,4- veya 2,3,4,5- sübstitüsyon kalıbı gösteren piroller daha sıklıkla 3,4-disübstitüe pirol öncüsü olarak kullanılırlar. Çoğu durumda, 2- pozisyonundaki bileşen ester veya karboksilik asittir ve dekarboksilasyonla uzaklaştırılabilir. 2- Pozisyonunda dekarboksilasyon ile halka aromatizasyonu sağlanır [37]. 2- Pozisyonunda karboksilatların uzaklaştırılmasına dayanan 3,4-disübstitüe pirol sentez yöntemleri de mevcuttur.

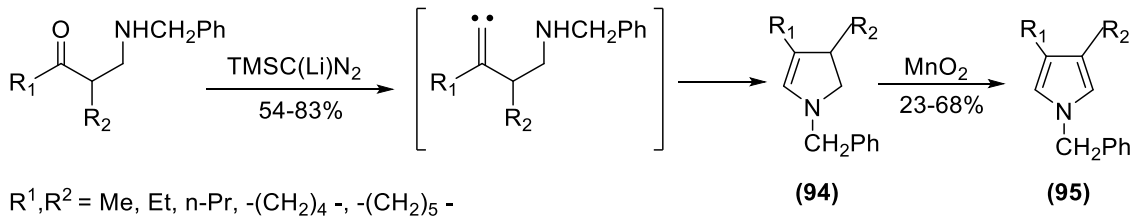
Oktaarilporfirin sentezinin erken aşamalarında 3,4-diarilpirol **(90)** sentetik ara ürün olarak hazırlanır [2]. Simetrik tetrasübstitüe pirol **(91)**, dimetil N-asetiliminodiasetat ile diaril ketonun **(92)** baz destekli kondenzasyonu ile %50-70 verimle oluşur (Şekil 2.33). Ancak diketon 1,2-bis(2-metilfenil)etan-1,2-dion (Ar=2-Me C_6H_4) istenen pirolü sadece %2,5 verimle oluşturur. Düşük verimin sebebi sterik engeldir. Alifatik diketonlar reaksiyon koşullarında hemen dimerize olurlar ve pirol formasyonu için uygun değildirler. 3,4-Diarilpirol esterleri **(91)** (Ar=Ph, 4- $MeOC_6H_4$) sulu NaOH ile hidrolize edilir ve etanolamin içerisinde ısıtılarak **(90)** numaralı disübstitüe pirolü %82-90 verimle oluşturur (Şekil 2.33). Bunu takiben istenen oktaarilporfirin **(93)** içerisindeki pirolün α-karbonundan dimetilaminometilasyonla dönüşümü gerçekleşir.



Şekil 2.33. Oktaarilporfirin eldesi

2.1.11. Diğer Sentez Stratejileri

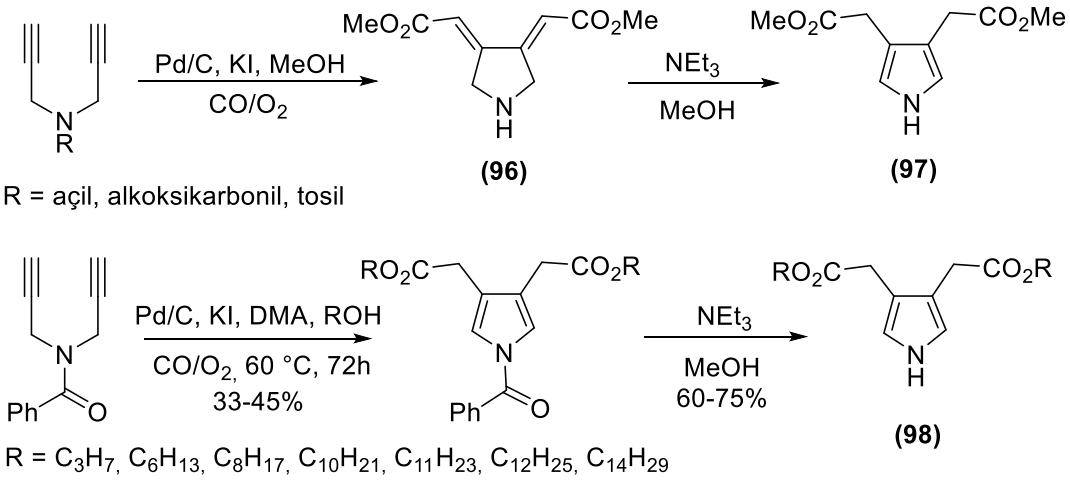
Anlatılan pirol sentezleri dışında yeni bulunmuş 3,4- disübstitüe pirol sentez yöntemleri de vardır. Son yapılan bir çalışma C-2/N bağı formasyonu ile başarılan bir pirol sentezidir [2]. TMSC(Li)N_2 ve N-sübstitüe β-amino ketonlar arası reaksiyon **(94)** numaralı 2-pirolini %54-83 verimle oluşturur (Şekil 2.34). Ketonun N-H bağından oluşan alkiliden, karbenin moleküller arası katılması ile halka formasyonu gerçekleşir [10]. Bunu takip eden pirolinin MnO_2 ile oksidasyonu N-substitüe-3,4-dialkilpirolleri **(95)** % 23-68 verimle oluşturur. Alt üniteler küçük alkil zincirleridir ve halkalı bileşenler içerirler. (R^1,R^2 = $(CH_2)_4$ ve $(CH_2)_5$).



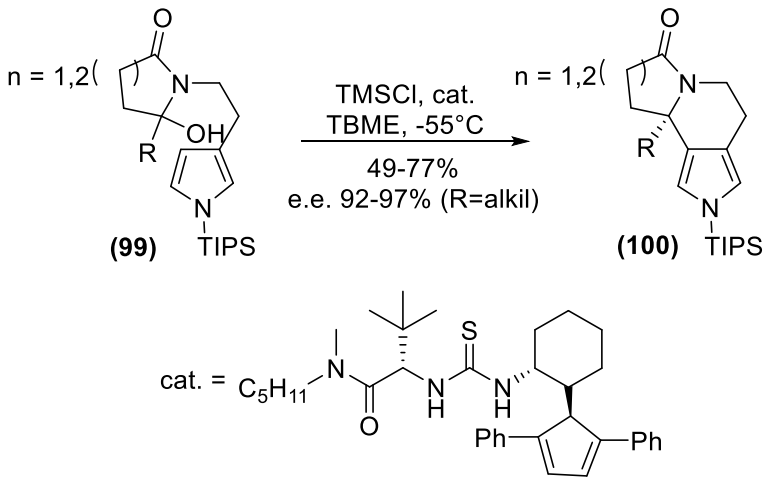
Şekil 2.34. N-substitüe-3,4-dialkilpirol sentezi

Moleküler elektronik sıvı kristal porfirin hazırlığının bir parçası olarak, C-3/C-4 bağ oluşumuyla birlikte bir dizi sıvı kristal fazlı 3,4-disübstitüe pirol sentezlenir. Başlangıç adımı, Pd-katalize oksidatif alkoksikarbonilasyonla **(96)** numaralı pirolidine halkalaşmayı içerir (Şekil 2.35) [2]. **(96)** Numaralı bileşiğin NEt_3 ile MeOH içerisinde rekasiyonu izomerizasyon ile **(97)** numaralı pirolün oluşumunu sağlar. Bu oluşum N-koruyucu grubun ortamdan uzaklaştırılmasıyla olur.

İki aşamalı sistemde daha uzun alkil zincirleri içeren pirol esterleri işlemek, kap içerisine MeOH yerine uzun zincirli alkol eklenmesi ve DMA çözeltisi kullanılmasıyla gerçekleştirilir [2]. **(98)** Numaralı pirol iki aşamada %20-34 verimle elde edilir; Formaldehit veya aromatik aldehit ile kondenzasyonuyla (oda ısısında) ve $BF_3 \cdot Et_2O$ varlığında, DDQ ile oksidasyon meydana gelerek mesojenik (düzenli yapıdaki kristaller ile düzensiz yapıdaki sıvılar arasındaki faz) porfirinlere dönüştürülür.



Şekil 2.35. Bazı 3,4-disübstitüe pirol sentezleri



Şekil 2.36. Pictet-Spenger halka kapanma reaksiyonu ile trisiklik pirol sentezi

Trisiklik pirollerin tam sentezi C-3/C-4'e bağlanmış açil-iminyum iyonunun enantiyoselektif halkalaşmasını içerir. TIPS-koruyuculu **(99)** numaralı pirolün TMSCl ve kiral tiyoüre katalizörü ile reaksiyonu Pictet-Spenger halka kapanma reaksiyonu ile trisiklik **(100)** numaralı pirol oluşumuna neden olur (Şekil 2.36). Pirol azotunun TIPS grubu ile korunması halkalaşmayı C-2 den C-4'e değiştirir.

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

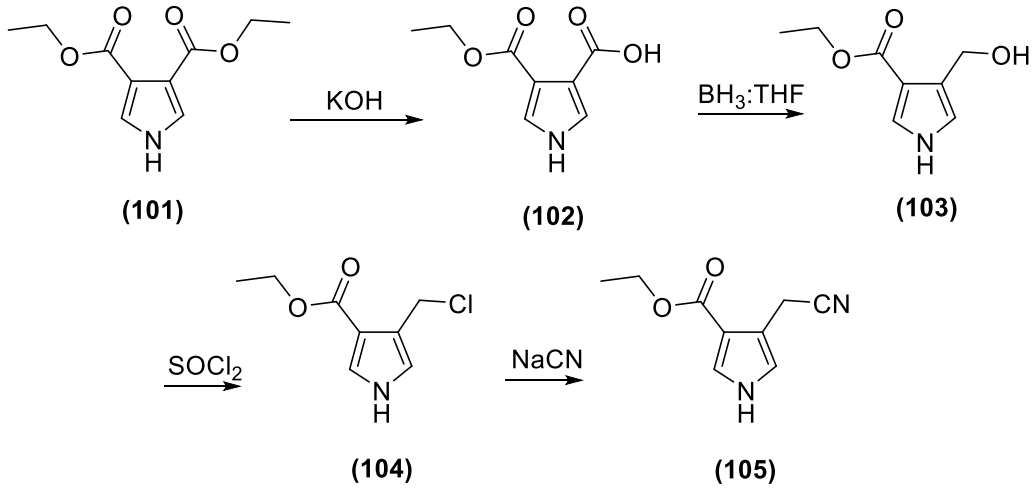
- Dietil 3,4-piroldikarboksilat (Aldrich)
- Potasyum Hidroksit (Tekkim)
- Sodyum Hidroksit (Tekkim)
- Magnezyum Sülfat (Tekkim)
- Silikajel (Tekkim)
- Boran Tetrahidrofuran (Aldrich)
- Diklorometan (Tekkim)
- Potasyum Karbonat (Merck)
- Dötero-Kloroform (Merck)
- Etanol (Merck)
- Etil Asetat (Tekkim)
- Hekzan (Tekkim)
- Hidroklorik Asit (%37'lik) (Merck)
- Kloroform (Tekkim)
- Sodyum Sülfat (Merck)
- N,N-Dimetil Formamit (Merck)
- Tetrahidrofuran (Merck)
- Sodyum Bikarbonat (Tekkim)
- Piridin (Merck)
- Aseton (Tekkim)
- Destile su

3.2. Kullanılan Cihazlar

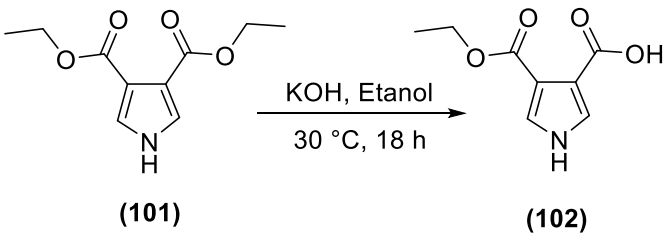
- Azot tüpü
- Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası
- Buchi Labrotechnik AG, B-480 Rotevaporatör
- Chittern Scientific magnetik karıştırıcılı ısıtıcı
- Desaga Saarstedt - Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elektro-mag, 300°C termostatlı ısıtıcı
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450°C termostatlı ısıtıcı
- Gec Avery dört hazneli terazi
- Likit Kromatografi - Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi (LC-Q/TOF)
- Nüve EV vakum etüvü, 450°C
- Shimadzu IR 470 İnfrared Spektrofotometre
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometre

3.3. Yöntem

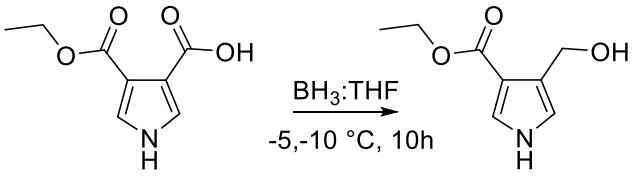
Yapılan bu çalışma, literatürde geçen benzer yapıdaki farklı heteroatom içeren bileşiklerin çalışmalarından örnek alınarak tasarlanmaya çalışıldı. Bu çalışmada simetrik bir molekül olan dietil 3,4-piroldikarboksilatın tek zincirinin değişimi incelendi. Bir takım reaksiyonlar sonucu önce ester grubunun asite, ardından da alkole dönüşümü gerçekleştirildi. İlk aşamada bu bileşiğin ester gruplarından birinin karboksilik asite indirgenmesi sağlandı. İkinci aşamada ise karboksilik asidin alkole indirgenmesi gerçekleştirildi.



İlk olarak dietil 3,4-piroldilkarboksilat, KOH kullanılarak ester gruplarından yalnızca birisi seçici olarak karboksilik aside indirgendi. 102 numaralı bileşiğin verimi %42 olup, yapısının aydınlatılması için NMR ve kütle spektrometreleri kullanıldı.

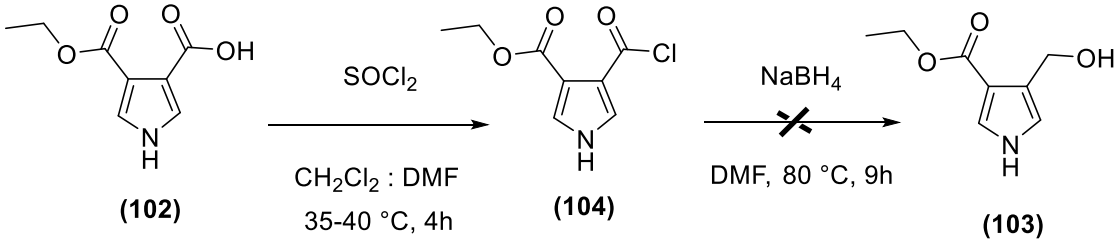


Reaksiyonun ikinci aşamasında yapıda bulunan asidi alkole indirgemek için BH_3:THF kullanıldı. 103 numaralı bileşiğin verimi %12 olup, yapısının aydınlatılması için NMR spektrometreleri kullanıldı.



(102) **(103)**

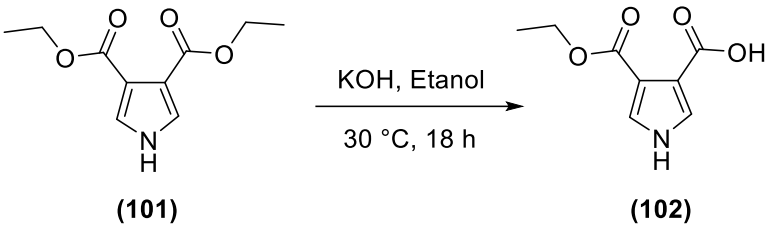
Karboksilli asidin indirgenmesi için farklı denemeler de yapılmış, fakat istenilen sonuç alınamamıştır. Bunlardan birinde karboksilli asit (102) diklormetan içinde $SOCl_2$ ile asit halojenürüne çevrilip $NaBH_4$ ile indirgenmeye çalışılmıştır. Alınan ^1H NMR ve ^{13}C NMR doğrultusunda sentezin başarısız olduğu gözlemlendi.



(102) **(104)** **(103)**

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM



Şekil 4. 1. 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit sentezi

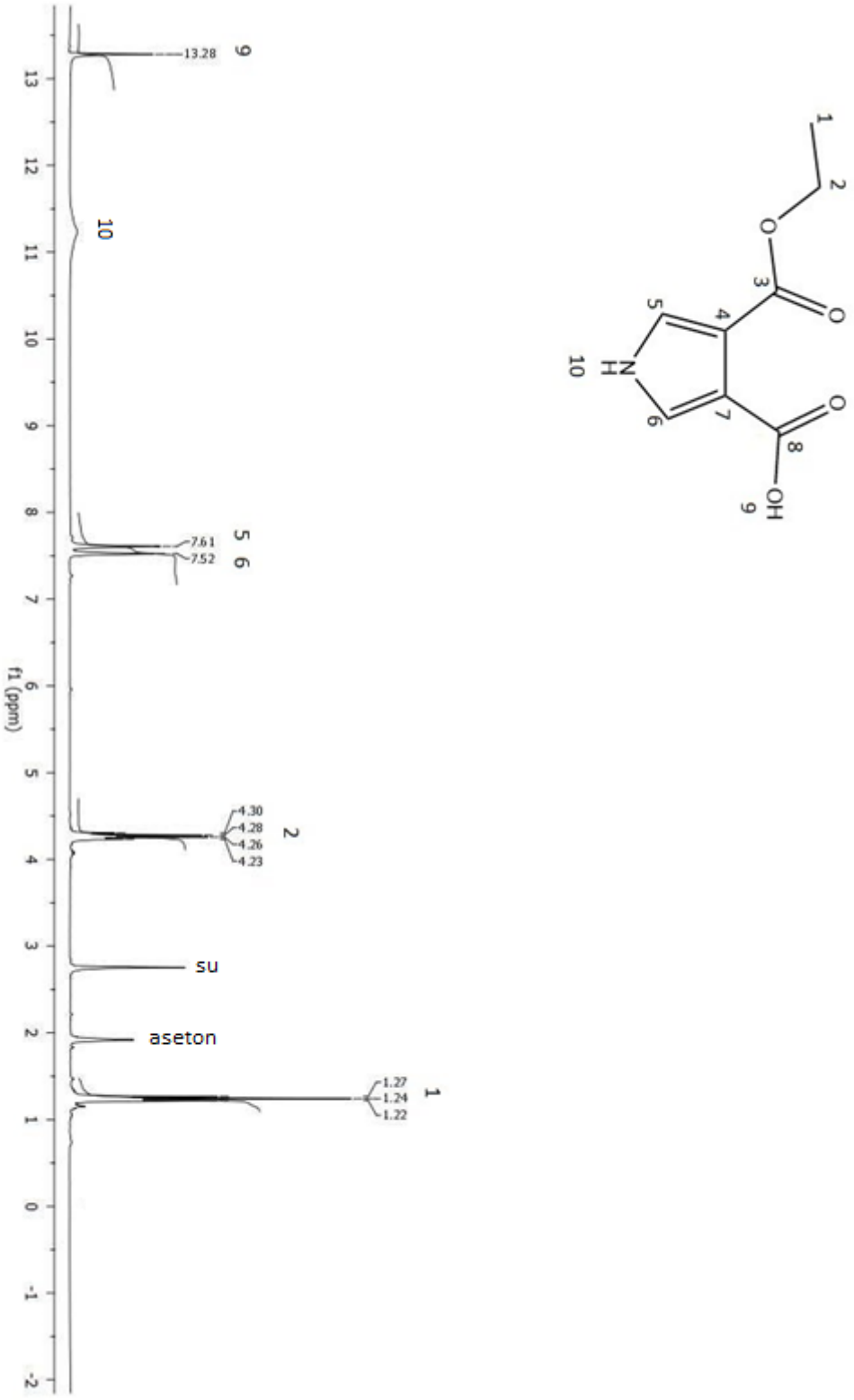
0,5 g dietil 3,4-pirol dikarboksilat (2,36 mmol), 100 ml'lik çift boyunlu balonda 30 ml etanol içerisinde çözüldü. 0,1 g KOH'in bir erlen içinde 30 ml etanolde çözülmesiyle elde edilen çözelti, reflux düzeneğine getirilen reaksiyon balonuna çok yavaş bir biçimde ilave edildi. Reaksiyon TLC takibine alınarak değişimler gözlendi (TLC 2:1 E.A/Hegzan). 18 saat sonunda reaksiyon sonlandırılarak, soğuk su banyosu içinde, %10'luk HCl ile pH: 4-5 olana dek asitlendirildi. Çözelti evaperatörde uçurularak kalan bakiyeye kolon uygulanıp saflaştırıldığında, E.N 178-182 °C olan beyaz katı kristal 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit %42 verimle elde edildi.

^{1}H-NMR (300 MHz, aseton-d6): 1.24 (t, 2H, CH_3), 4.26 (t, 3H, CH_2), 7.52 (s, 1H, CH), 7.61 (s, 1H, CH), 13.28 (s, 1H, OH)

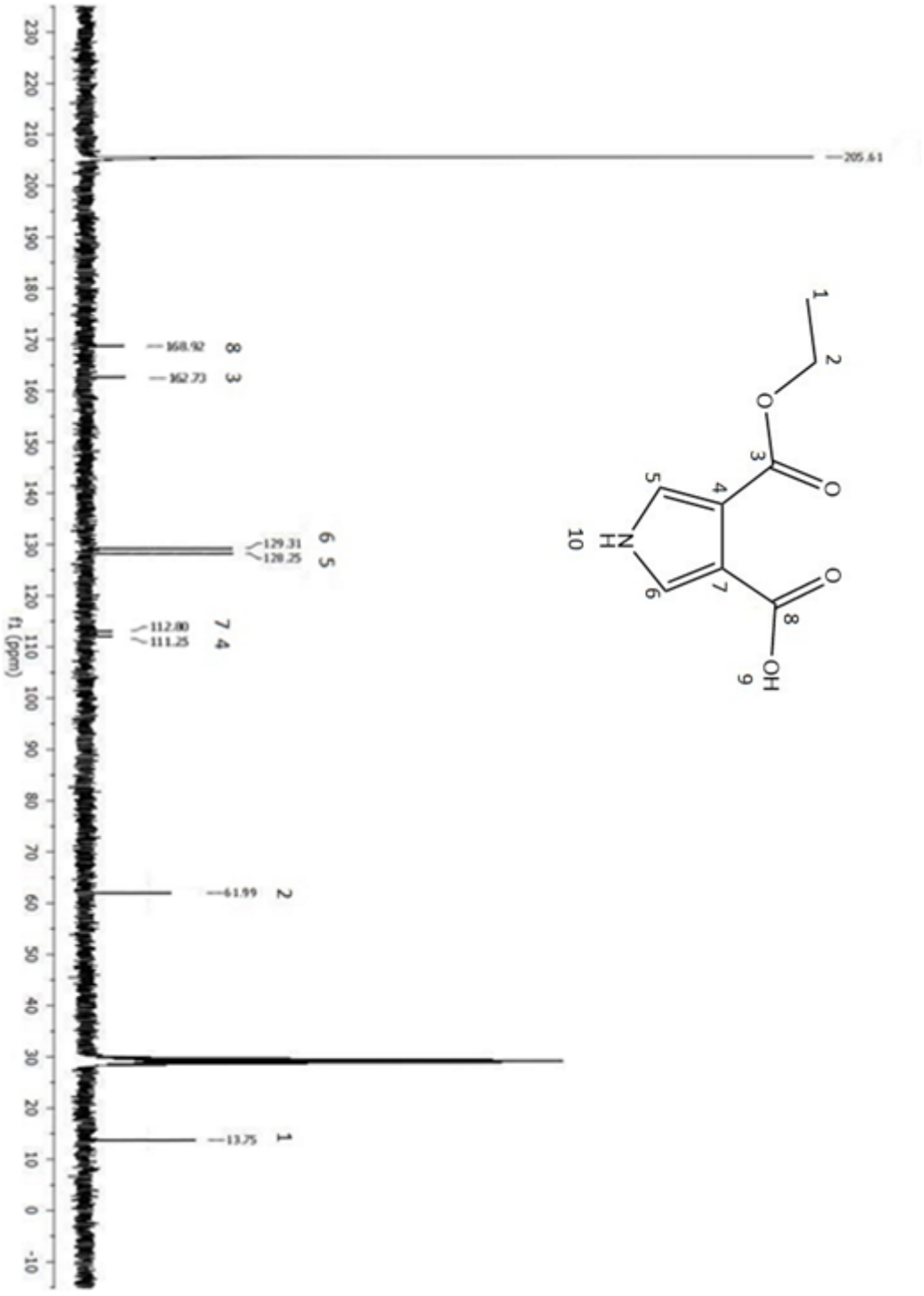
^{13}C-NMR (75 MHz, aseton-d6): 13.75 (1C, CH_3), 61.99 (1C, CH_2), 111.25 (1C, CH), 112.80 (1C, CH), 128.25 (2C, CH), 129.31 (2C, CH), 162.73 (2C, CO), 168,92 (2C, CO)

LC-Q/TOF (Deneysel) ($C_8H_9O_4N_1$) (+H): 184.0423

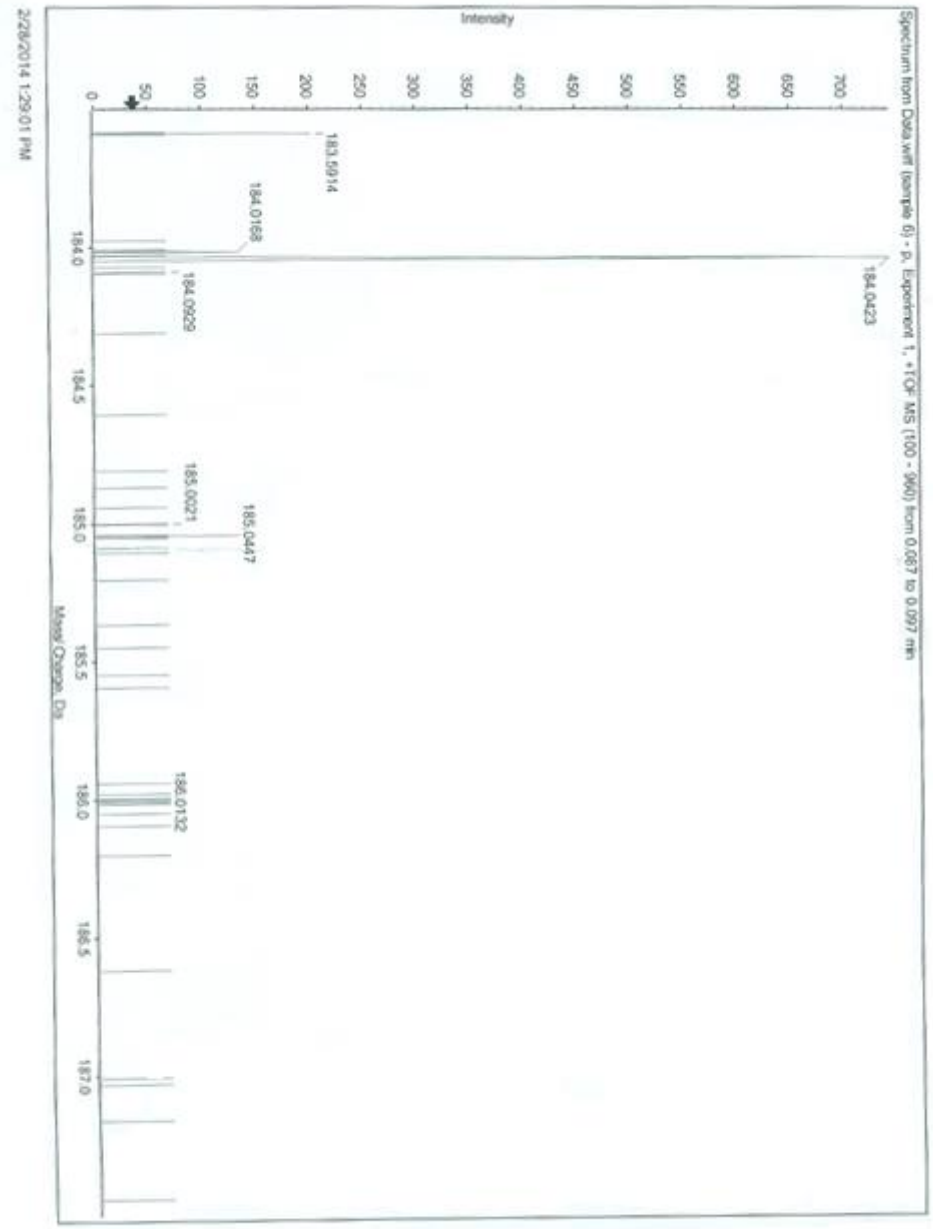
LC-Q/TOF (Teorik) ($C_8H_9O_4N_1$) (+H): 184.0609



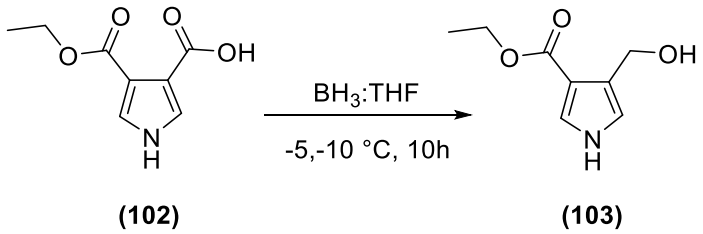
Şekil 4. 2. 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit'e ait H NMR spektrumu (aseton d6)



Şekil 4. 3. 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit'e ait C NMR spektrumu (aseton d6)



Şekil 4. 4. 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit'e ait Q-TOF spektrumu



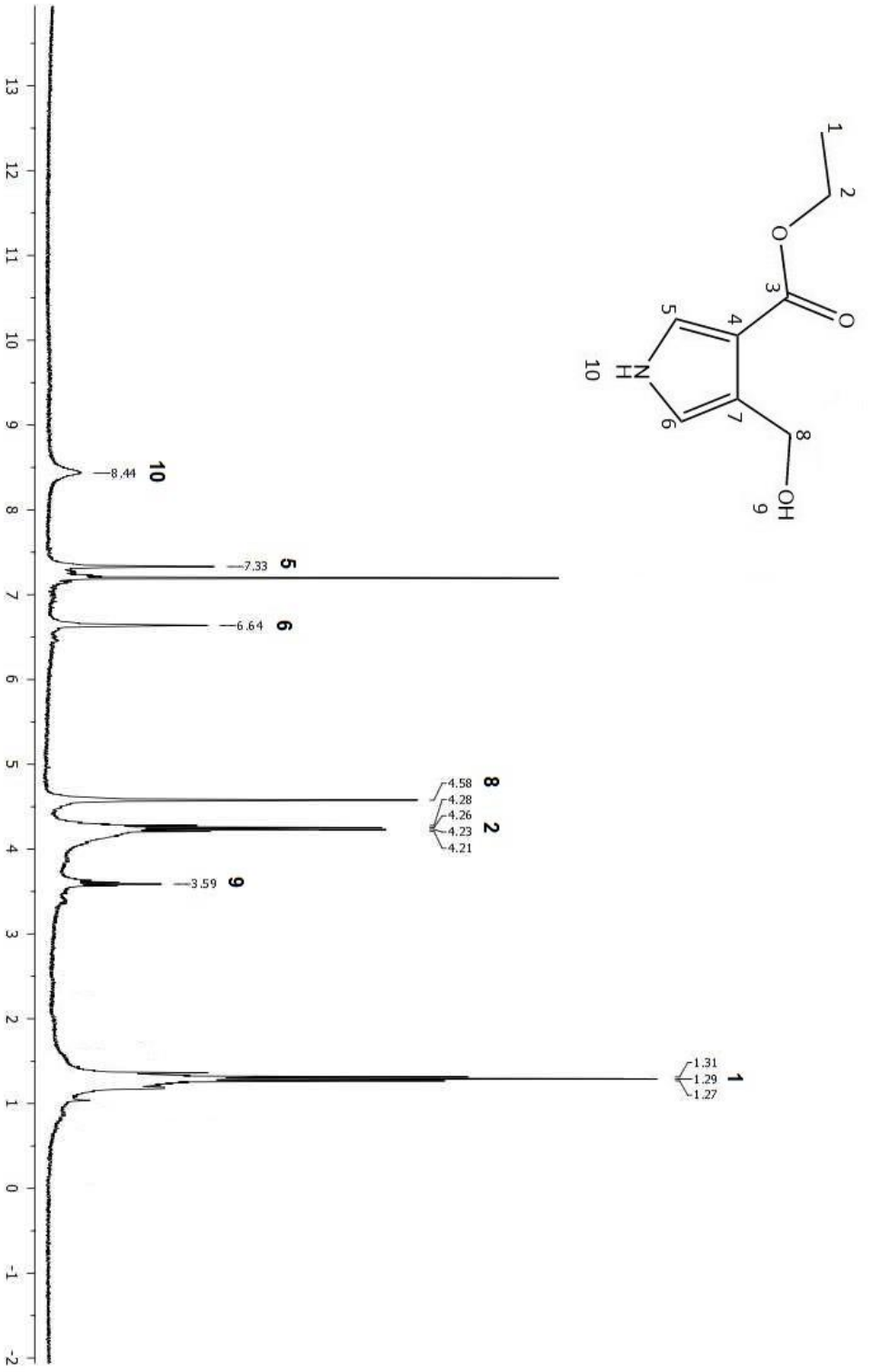
(102) **(103)**

Şekil 4. 5. 4-(hidroksimetil)-1H-pirol-3-karboksilat sentezi

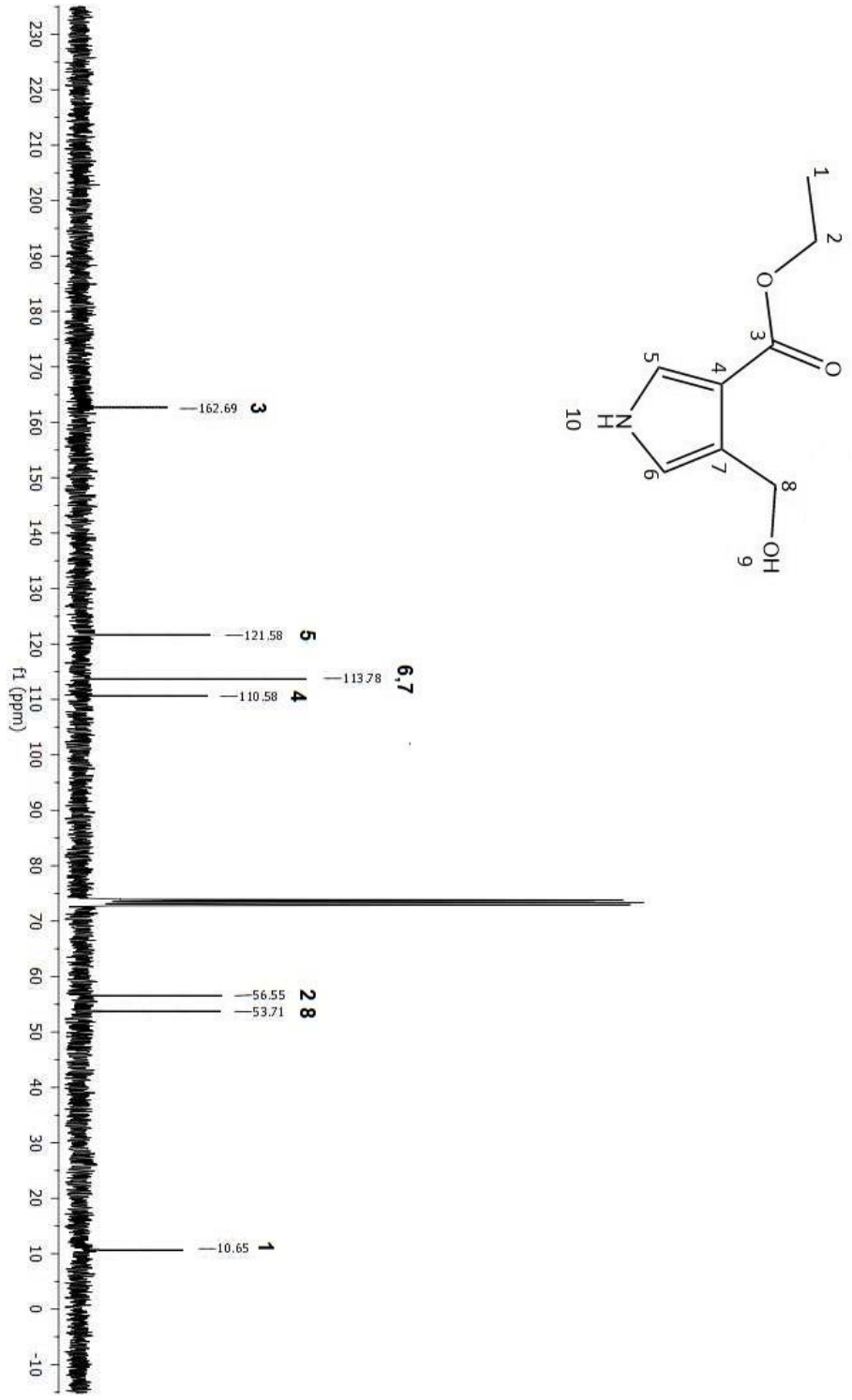
Üç boyunlu 100 ml'lik balona 0,5 g asit ester (2,73 mmol) ve 30-35 ml kuru THF ilave edilerek -5/-10 °C'de buz banyosuna oturtuldu. 8 ml 1M BH_3:THF yavaş yavaş reaksiyon ortamına eklendi. İki saat sonunda reaksiyon ortamının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve 8-10 saat manyetik ortamda karıştırıldı (TLC 3:1 E.A/Hegzan). Reaksiyon sonlandırıldığında ortama 2 ml su ilave edildi ve çözücüler evaperatörde uçurularak ortamdan uzaklaştırıldı. Kalan bakiyeye kolon uygulanıp saflaştırıldığında, sarı-turuncu renkli (jelimsi) sıvı 4-(hidroksimetil)-1H-pirol-3-karboksilat %12 verimle elde edildi.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (t, 2H, CH_3), 3.59 (s, 1H, OH), 4.26 (q, 3H, CH_2), 4.58 (s, 1H, CH_2), 6.64 (s, 1H, CH), 7.33 (s, 1H, CH), 8.44 (s, 1H, NH)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 10.65 (1C, CH_3), 53.71 (1C, CH_2), 56.55 (1C, CH_2), 110.58 (1C, CH), 113.78 (2C, CH), 121.58 (1C, CH), 162.69 (1C, CO)



Şekil 4. 6. 4-(hidroksimetil)-1H-pirol-3-karboksilat'a ait H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 4. 7. 4-(hidroksimetil)-1H-pirol-3-karboksilat'a ait C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada farmasötik endüstride önemli bir yeri olan pirol türevlerinden dietil 3,4-pirol dikarboksilat bileşiği **(101)** başlangıç maddesi olarak kullanılarak üç basamak sonucu etil 4-(siyanometil)-1H-pirol-3-karboksilat maddesinin sentezlenmesi amaçlandı. Fakat 'N' atomunun yüksek reaktifliğinden dolayı ancak ilk iki basamak gerçekleştirildi ve etil 4-(hidroksimetil)-1H-pirol-3-karboksilat **(103)** sentezlendi.

Sentezin ilk basamağında, 4-(etoksikarbonil)-1H-pirol-3-karboksilik asit **(102)** KOH kullanılarak % 42 verimle elde edildi. Reaksiyon koşullarını optimize edebilmek için farklı sıcaklıklar ve farklı sürelerde denemeler yapıldı. Simetrik olan yapımızda herhangi bir koruyucu grup kullanılmadığında, tek zincirindeki değişimin, yani yalnızca 3 numaralı karbonda reaksiyon gerçekleşmesinin ne kadar zor olduğunu, farklı birçok deneme sonucunda ancak %42 verim elde edebildiğimizde gözlemledik. ^{1}H NMR spektrumunu incelediğimizde 13.28 ppm'de görülen singlet piki –COOH teki hidroksil grubunun varlığını, 1.24 ppm'de görülen triplet ve 4.26 ppm'de görülen quartet bir ester grubunun varlığını gösterirken, aromatik bölgede iki farklı H görülmesi simetrik ester yapısının olmadığını göstermektedir. 11.18 ppm'deki pikin -NH pikinin olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda ise beklenildiği gibi 8 adet karbon piki olması ve 162,73 ppm ile 168,92 ppm'deki iki farklı 'C=O' pikinin görülmesi bizlere bileşiğin oluştuğunu doğrulamaktadır. LC-Q/TOF değerlendirmesinde, kütlesi [$C_8H_9O_4N_1$ (+H)] 184.0609 olması beklenen asidimizin bir proton alarak [$C_8H_9O_4N_1$ (+H)] kütlesinin 184,0423 olarak tespit edildiğini görmekteyiz.

Elde edilen asidin **(102)** alkole dönüşümü **(103)** için karboksilli asit önce asit halojenürüne çevrilip daha sonra $NaBH_4$ ile indirgenmeye çalışıldı. Reaksiyon koşullarını optimize etmek için farklı sıcaklık, çözücü vb parametrelerin değiştirilip denenmesine rağmen istenilen ürünün elde edilemediği görüldü. Bunun üzerine aynı reaksiyon THF içerisinde BH_3 kullanılarak denendiğinde ürünün %12 verimle elde edildiği görüldü. Bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 4.58 ppm'de oluşan allilik -CH_2 singlet piki varlığı ve 13,28 ppm'de görülen karboksilli asitin hidroksil pikinin kaybolması bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. ^{13}C NMR' ına bakıldığında 8 numaralı 'C' nun 53,71 ppm'de olduğunu görmekteyiz. Bu bize karbonil grubunun 'CH_2' ye indirgendiğini ispatlamaktadır. Elde ettiğimiz bileşik oldukça kararsız olduğundan diğer analizlerini yapma fırsatımız olmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada iki adet yeni bileşik sentezlenerek literatüre katkıda bulunulmuştur.

KAYNAKLAR

[1] Bülent DEDE, ***'Önemli Bir Beş Üyeli Heteroaromatik Bileşik: Pirol'***, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 22(1-2) 121-141 (2006)

[2] F.J. Leeper and J.M. Kelly, ***'Synthesis of 3,4-Disubstituted Pyrroles'***, 45, 171-210, (2013)

[3] R. E. Myers, J. Electron. Mat***.,'One-Step Synthesis of 3-Aryl- and 3,4-Diaryl-(1H)-Pyrroles Using Tosylmethyl Isocyanide (TOSMIC)',***15, 61 (1986).

[4] O. Piloty, Ber.,***'One-Pot Four-Component Synthesis of Tetrasubstituted Pyrroles',***43, 489 (1910).

[5] B. C. Milgram, K. Eskildsen, S. M. Richter, W. R. Scheidt and K. A. Scheidt,***'Microwave-Assisted Piloty-Robinson Synthesis of 3,4-Disubstituted Pyrroles',***J. Org. Chem.,72, 3941 (2007)

[6] D. S. Choi, S. Huang, M. Huang, T. S. Barnard, R. D. Adams, J. M. Seminario and J. M. Tour,***'Revised Structures of N-Substituted Dibrominated PyrroleDerivatives and Their Polymeric Products. Termaleimide Models with Low Optical Band Gaps',***J. Org. Chem., 63, 2646 (1998).

[7] B. L. Bray, P. H.Mathies, R. Naef, D. R. Solas, T. T. Tidwell, D. R. Artis and J. M. Muchowski,***'N-(Triisopropylsily1)pyrrole. A Progenitor "Par Excellence" of 3-Substituted Pyrroles',***J. Org. Chem., 55, 6317 (1990).

[8] M. D. Morrison, J. J. Hanthorn and D. A. Pratt,***'Synthesis of Pyrrolnitrin and Related Halogenated Phenylpyrroles'***,Org. Lett., 11, 1051 (2009).

[9] T. L. Gilchrist, J. Chem. Soc.,***'Synthesis of aromatic heterocycles'***, Perkin Trans., 1, 2849 (1999).

[10] B. Joliceour, E. E. Chapman, A. Thompson and W. D. Lubell,***'Pyrrole protection'***,Tetrahedron, 62, 11531 (2006).

[11] V. Est´evez, M. Villacampa and J. C. Men´endez,***'Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles'***,Chem. Soc. Rev., 39, 4402 (2010).

[12] J. T. Groves, N. E. Cundasawmy and H. J. Anderson,***'Chemistry of 7-Azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes, 7-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-enes, and 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanes',***Can. J. Chem., 51, 1089 (1973).

[13] A. Padwa, E. M. Burgess, H. Gingrich and D. M. Roush,***'On the Problem of Regioselectivity in the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Munchnones and Sydnones with Acetylenic Dipolarophiles',***J. Org. Chem., 47, 786 (1982).

[14] A. Padwa, R. Lim, J. G. MacDonald, H. Gingrich and S. M. Kellar,***'Intramolecular Munchnone Cycloadditions: Preparation and Chemistry of the Intramolecular Dipolar Cycloadducts',***J. Org. Chem., 50, 3816(1985).

[15] D. J. St Cyr, N. Martin and B. A. Arndtsen,***'Direct Synthesis of Pyrroles from Imines, Alkynes, and Acid Chlorides: An Isocyanide-Mediated Reaction',***Org. Lett., 9, 449 (2007).

[16] T. S. Rao and P. S. Pandey,***'An Efficient Method for the N-Debenzylation of Aromatic Heterocycles',***Synth. Commun., 34, 3121 (2004).

[17] A. Merz and T. Meyer,***'Synthesis of aromatic heterocycles',***Synthesis, 94 (1999).

[18] T. L. Gilchrist, J. Chem. Soc.,***'Synthesis of aromatic heterocycles',*** Perkin Trans., 1, 615 (1998).

[19] M. Movassaghi and A. E. Ondrus,***'Alkylation of â-(Hydroxymethyl)pyrroles: A New Synthesis of Porphobilinogen and Other Trisubstituted Pyrroles for Photodynamic Therapy',***Org. Lett., 7, 4423 (2005).

[20] T. J. Donohoe, R. R. Harji and R. P. C. Cousins,***'Enantioselective Total Synthesis of Tricyclic Myrmicarin Alkaloids',***Chem. Commun., 141 (1999).

[21] R. Zhu, L. Xing, Y. Liu, F. Deng, X. Wang and Y. Hu, J.***'Practical one-pot sequential procedure for the preparation of N-arylated 3,4-disubstituted pyrroles from alkenes'***, Organomet. Chem., 693, 3897 (2008).

[22] D. van Leusen and A. M. van Leusen, Org. React., 57, 417 (2001).

[23] M. Adamczyk and R. E. Reddy,***'A convenient and versatile synthesis of porphobilinogen',***Tetrahedron Lett., 36, 9121 (1995).

[24] T. D. Lash, P. Chandrasekar, A. T. Osuma and J. D. Spence,***'Porphyrins with Exocyclic Rings. 13.1 Synthesis and Spectroscopic Characterization of Highly Modified Porphyrin Chromophores with Fused Acenaphthylene and Benzothiadiazole Rings',***J. Org. Chem., 63, 8455 (1998).

15. N. Ono, H. Miyagawa, T. Ueta, T. Ogawa and H. Tani, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1595(1998).

[25] A. Bhattacharya, S. Cherukuri, R. E. Plata, N. Patel, V. Tamez Jr., J. A. Grosso, M. Peddicord and V. A. Palaniswamy,***'Remarkable solvent effect in Barton–Zard pyrrole synthesis: application in an efficient one-step synthesis of pyrrole derivatives',*** Tetrahedron Lett., 47, 5481 (2006).

[26] N. Bag, S.-S. Chern, S.-M. Peng and C. K. Chang,***'Bis-Pocket Porphyrins without meso-Substituents: Tetramethyltetra(2,4,6-triisopropylphenyl)porphyrin I and tetramethyltetrterphenylporphyrin I'***,Tetrahedron Lett., 36, 6409 (1995).

[27] O. V. Larionov and A. de Meijere, Angew.***'Versatile Direct Synthesis of Oligosubstituted Pyrroles by Cycloaddition of a-Metalated Isocyanides to Acetylenes'***, Chem. Int. Ed., 44, 5664 (2005).

[28] A. V. Lygin, O. V. Larionov, V. S. Korotkov and A. de Meijere,***'Oligosubstituted Pyrroles Directly from Substituted Methyl Isocyanides and Acetylenes'***,Chem. Eur. J., 15, 227 (2009).

[29] J. L. Bullington, R. R. Wolff and P. F. Jackson,***'Regioselective Preparation of 2-Substituted 3,4-Diaryl Pyrroles: A Concise Total Synthesis of Ningalin B',*** J. Org. Chem., 67, 9439 (2002).

[30] N. C. Misra, K. Panda, H. Ila and H. Junjappa,***'An Efficient Highly Regioselective Synthesis of 2,3,4-Trisubstituted Pyrroles by Cycloaddition of Polarized Ketene S,S- and N,S-Acetals with Activated Methylene Isocyanides'***,J. Org. Chem., 72, 1246 (2007).

[31] E. K. Woller, V. V. Smirnov and S. G. DiMagno,***'A Straightforward Synthesis of 3,4-Difluoropyrrole',*** J. Org. Chem., 63, 5706 (1998).

[32] Q. Li, A. Fan, Z. Lu, Y. Cui, W. Lin and Y. Jia,***'One-Pot AgOAc-Mediated Synthesis of Polysubstituted Pyrroles from Primary Amines and Aldehydes: Application to the Total Synthesis of Purpurone'***,Org. Lett., 12, 4066 (2010).

[33] H. Shiraishi, T. Nishitani, S. Sakaguchi and Y. Ishii,***'Preparation of Substituted Alkylpyrroles via Samarium-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Aldehydes, Amines, and Nitroalkanes',*** J. Org. Chem., 63, 6234 (1998).

[34] H. Shiraishi, T. Nishitani, T. Nishihara, S. Sakaguchi and Y. Ishii,***'Regioselective Synthesis of Alkylpyrolles from Imines and Nitroalkenes by Lanthanide Compounds'***,Tetrahedron, 55, 13957(1999).

[35] J. A. Ganske, R. K. Pandey, M. J. Postich, K. M. Snow and K. M. Smith,***'Some Mercuration Reactions of Substituted Pyrroles',***J. Org. Chem., 54,4801 (1989).

[36] H. Li, C. Lambert and R. Stahl,***'Conducting Polymers Based on Alkylthiopyrroles'***,Macromolecules, 39, 2049 (2006).

[37] K. M. Cheung and P. M. Shoolingin-Jordan,***'Highly Regioselective Synthesis of Polysubstituted Pyrroles through Three-Component Reaction Induced by Low-Valent Titanium Reagent'***,Synthesis, 1627 (2001).

ÖZGEÇMİŞ

1989'da Edirne'de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Edirne Kurtuluş İlköğretim Okulu, lise öğrenimini Edirne Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2008 yılında Edirne T.C. Trakya Üniversitesi'nde yükseköğrenime başlayan Refik Poyraz DİNDAR, 2012 yılında Kimyager unvanı alarak bu programı başarıyla tamamladı.

2012 yılında yine T.C. Trakya Üniversitesi'nde Organik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı.

2015 yılında özel bir Gıda Analiz Laboratuvarı'nda çalışmaya başlayan yazar, halen görevini sürdürmektedir.