

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

Dilek AKBAŞLAR

**ÜÇ BİLEŞENLİ-TEK KAP YÖNTEMLE LAKTİK ASİT
ORTAMINDA 1,2,3,4-TETRASUBSTİTÜE PİROL
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ: BU BİLEŞİKLERİN
HETEROARİL KALKON TÜREVLERİ ve
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

KİMYA ANABİLİM DALI

ADANA-2018

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÜÇ BİLEŞENLİ-TEK KAP YÖNTEMLE LAKTİK ASİT ORTAMINDA
1,2,3,4-TETRASUBSTİTÜE PİROL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ: BU
BİLEŞİKLERİN HETEROARİL KALKON TÜREVLERİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dilek AKBAŞLAR

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Bu Tez 07/05/2018 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından
Oybirliği/Oyçokluğu ile Kabul Edilmiştir.

.....
Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
DANIŞMAN

.....
Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
ÜYE

.....
Prof. Dr. Recep ÖZEN
ÜYE

.....
Prof. Dr. Sabri ULUKANLI
ÜYE

.....
Prof. Dr. Osman GÜLNAZ
ÜYE

Bu Tez Enstitümüz Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Kod No:

**Prof.Dr. Mustafa GÖK
Enstitü Müdürü**

**Bu çalışma Ç. Ü. Araştırma Projeleri Birimi Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: FDK-2014-3046**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZ

DOKTORA TEZİ

**ÜÇ BİLEŞENLİ-TEK KAP YÖNTEMLE LAKTİK ASİT ORTAMINDA
1,2,3,4-TETRASUBSTİTÜE PİROL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ: BU
BİLEŞİKLERİN HETEROARİL KALKON TÜREVLERİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dilek AKBAŞLAR

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Danışman : Prof. Dr. E. Sultan Giray

Yıl: 2018, Sayfa: 260

Jüri : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY

: Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL

: Prof. Dr. Recep ÖZEN

: Prof. Dr. Sabri ULUKANLI

: Prof. Dr. Osman GÜLNAZ

Bu çalışmanın ilk bölümünde, 1,3-dikarbonil veya β -ketoester, alifatik veya aromatik amin bileşikleri ve trans- β -nitrostiren bileşikleri kullanılarak asidik ortamda çok bileşenli tek-kap halkalaşma tepkimesiyle 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol türevlerinin sentezlenmesi konusunda yeni ve kolay uygulanabilir bir yöntem geliştirilmiştir. Çevre dostu, geri dönüşümü mümkün, ucuz ve kolay temin edilebilir olan laktik asit bu tepkimede hem çözücü hem katalizör olarak kullanılmıştır. Yeni geliştirilen bu yöntemle 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol türevleri çok iyi verimlerle sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik analiz yöntemlerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ikinci bölümünde, literatürde daha önce sentezlenmemiş olan 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol birimi içeren heteroaril kalkon bileşikleri Claisen Schmidt kondenzasyon reaksiyonu ile iyi ve yüksek verimlerde sentezlenmiş, FT-IR, ^{13}C NMR, ^1H NMR gibi spektroskopik analiz yöntemlerinden yararlanılarak yapıları aydınlatılmıştır.

Çalışmanın son bölümünde ise, yeni sentezlenen pirol-kalkon bileşiklerinin ve 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerine karşı test edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tek-Kap Çok Bileşenli Tepkime, Tetrasubstitüe Pirol, Halkalaşma, Laktik Asit, Kalkon.

ABSTRACT

PhD THESIS

**SYNTHESIS OF 1,2,3,4-TETRASUBSTITUTED PYRROLE COMPOUNDS
IN LACTIC ACID MEDIA BY ONE POT-THREE COMPONENT
METHOD: HETEROARIL DERIVATIVES OF THESE MOLECULES AND
INVESTIGATION ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF THESE
MOLECULES**

**ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

Supervisor : Prof. Dr. Prof. Dr. E. Sultan Giray
Year: 2018, Pages: 260
Jury : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
: Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
: Prof. Dr. Recep ÖZEN
: Prof. Dr. Sabri ULUKANLI
: Prof. Dr. Osman GÜLNAZ

In the first part of this work, a new, facile method has been developed for the synthesis of 1,2,3,4-tetrasubstituted pyrrole derivatives by one-pot multicomponent reaction of 1,3-dicarbonyl compounds, primary amines and trans- β -nitro styrene in acidic media. Environmentally friendly, recyclable, inexpensive and readily available lactic acid was used as dual solvent and catalyst. In this new method, 1,2,3,4-tetrasubstituted pyrrole derivatives were synthesized in high yields and their structures were characterized by spectroscopic analysis methods.

In the second part of the study, heteroaryl chalcone compounds containing 1,2,3,4-tetrasubstituted pyrrole unit were synthesized for the first time in good to high yields by Claisen-Schmidt condensation reaction. The structures of these compounds were identified by FT-IR, ^{13}C NMR, ^1H NMR.

Lastly, the antimicrobial activity of newly synthesized pyrrole-chalcone compounds and 1,2,3,4-tetrasubstituted pyrrole derivatives against Gram-positive and Gram-negative bacteria were tested.

Keywords: One-Pot Multicomponent Reaction, Tetrasubstituted Pyrrole, Cyclization, Lactic Acid, Chalcone

GENİŞLETİLMİŞ ÖZET

Bilim ve teknolojinin büyük bir hızla gelişmesine paralel olarak organik kimyada önemli gelişmeler kaydedilmektedir. Bu gelişmeler tıbbi, zirai ve ilaç sektörlerinde etkisini olumlu bir şekilde göstermektedir. Bu sektörlerde kullanılan moleküllerin büyük bir bölümünün sentezi organik çözücüler içerisinde gerçekleştirilmektedir. Kullanılan bu çözücülere bağlı olarak artan çevresel kirlilikler insan ve hayvan sağlığını ciddi anlamda tehdit etmektedir. Aynı zamanda, çözücü ortamında gerçekleştirilen sentezlerde ürünlerin saflaştırılma basamaklarında çözücülerin uzaklaştırılmasıyla ilgili sıkıntılarda yaşanmaktadır. Son yıllarda bu tehditleri ve yaşanan sıkıntıları en aza indirmek için organik çözücülere alternatif yeni yöntemlerin geliştirilmesi çalışmaları artan bir ilgiyle hızlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda süperkritik akışkanlar, iyonik sıvılar, su, etilen glikol ve yeşil çözücüler (gliserol, etil laktat, glukonik asit çözeltisi, laktik asit vb.) gibi birçok yenilikçi çözücü sistemleri geliştirilmiştir.

Laktik asit, toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen, geri dönüştürülebilir, uçucu olmayan, düşük maliyetli zayıf bir organik asittir. Genel olarak karbohidratların (glukoz, sakroz, laktoz) fermentasyonu sonucu elde edilmektedir. Literatürde, laktik asitin yeşil çözücü olarak kullanıldığı çok az çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların birinde, laktik asit ortamında üç bileşenli reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Biyolojik kökenli olan laktik asitin, yeşil çözücü olarak, kimyasal proses sonrası az atık oluşturması, iyi verimlerde ürün oluşumunu sağlaması ve ürünlerin izolasyonun kolaylaştırması gibi birçok avantaj sağladığını belirtmişlerdir.

Pirol ve türevleri, klorofil, hem, hemoglobin ve B12 vitamini gibi doğal bileşiklerde ve çeşitli biyoaktif ilaçların yapısında bulunan, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-tümör gibi önemli farmakolojik özellikler gösteren önemli heterosiklik bileşiklerdir. Biyolojik olarak aktif olan pirol bileşiklerinden özellikle 1,2,3,4-tetra substitue pirol türevleri geniş spektrumda biyolojik aktiviteler göstermektedir.

Bunun ötesinde bu bileşikler pek çok materyalin sentezleri için de giriş reaktifi olarak kullanılmaktadır. Farmakolojik olarak büyük öneme sahip olan bu bileşiklerin sentezlenmesi için en yaygın kullanılan yöntemlerin başında 1,3-dikarbonil, amin, benzaldehit ve nitroalkan bileşiklerinin tek-kap çok bileşenli yöntem ile gerçekleştirilen kondenzasyon tepkimesi gelmektedir. Bu reaksiyonlarda, FeCl_3 , $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ gibi katalizörler veya $[\text{Hbim}]\text{BF}_4$, Glukonik asit gibi çözücüler kullanılmaktadır.

Bitkilerde rastlanan ve önemli bir bileşik sınıfını oluşturan flavanoidlerin en önemli üyelerinden biri 1,3-difenil-2-propen-1-on (kalkon) bileşikleridir. Doğal veya sentetik olarak elde edilen kalkon bileşikleri, antiinflamatuvar, antihistaminik, antioksidant, antiobezite gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Heteroaril kalkonlar, asetil substitüenti olan heterosiklik bileşikler ile substitüe aromatik aldehit türevleri ya da; çeşitli heterosiklik aldehitler ile asetofenon türevleri arasında Claisen Schmidt reaksiyonu ile hazırlanan kalkon benzeri bileşiklerdir. Bu bileşiklerin, kalkon bileşikleri gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdikleri yapılan literatür araştırmalarında görülmektedir. Doğal kalkon bileşiklerinin tiyofen, pirol, furan gibi heteroaril halkası içermediği bilinmektedir. Literatürde yer alan heteroaril kalkonlar sentetik yollarla sentezlenmiş ve anti-kanser, anti-HIV, anti-bakteriyel, anti-inflamatuvar gibi çeşitli biyolojik aktivite testleri yapılmıştır.

Bu bilgiler ışığında tezin ilk aşamasında, çok çeşitli biyolojik aktivite gösteren ve ilaç kimyasında sentezine büyük önem verilen 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerin sentezi için alternatif bir yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır. Çeşitli amin bileşikleri, 1,3-dikarbonil bileşikleri ile trans- β -nitrostiren bileşiğinin üç bileşenli tek-kap yöntemle laktik asit ortamında reaksiyonu ile yüksek verimlerde 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin sentezi hedeflenmiştir. Laktik asitin, bu reaksiyonlarda hem çözücü hem de katalizör olarak kullanılması amaçlanmıştır.

Tezin ikinci aşamasında 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol birimi içeren kalkon bileşiklerinin bazik ortamda Claisen Schmidt reaksiyonu ile sentezlenmesi hedeflenmiştir. Literatürde pirol birimi içeren heteroaril kalkonlar ile ilgili çalışmalara rastlanılmamıştır.

Tezin üçüncü kısmında, biyokimyasal ve farmakolojik olarak önemli etkilere sahip olan pirol bileşiklerini içeren yeni kalkon türevlerinin çeşitli biyolojik aktiviteler göstereceği düşünülerek, iki tane Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*) ve üç tane Gram-negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* ve *Salmonella typhimurium*) bakterileri ile antimikrobiyal testlerin yapılması planlanmıştır.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek her zaman yapıcı ve yönlendirici fikirleri ile bana daima yol gösteren danışman hocam, Sayın Prof. Dr. E. Sultan GİRAY'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Biyolojik aktivite testlerinin yapımında yardımcı olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Osman GÜLNAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez değerlendirme jürimdeki değerli hocalarım Prof. Dr. Recep ÖZEN ve Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL'e değerli fikirleri ve emekleri için teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımda yardımcı olan Uzm. Dr. Onur DEMİRKOL'a, Uzm. Serkan KARACA 'ya ve manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Beyza BEYHAN, Gizem GÜMÜŞGÖZ ÇELİK'e teşekkür ederim.

Sentezler ve yapı analizlerinin gerçekleştirilmesinde kullandığım tüm alt yapı olanakları için Kimya Bölüm Başkanlığına teşekkür ederim.

Çalışmam süresince tüm zorlukları benimle birlikte göğüsleyen ve hayatımın her evresinde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anneme ve kız kardeşim Derya AKBAŞLAR BAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Varlığıyla hayatımıza renk katan, kalbimizin meyvesi olan GÜN AYDINIM, BALKÖPÜĞÜM, CANIÇİM YEĞENİM KUTAY BAŞ'a...

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ.....	I
ABSTRACT	II
GENİŞLETİLMİŞ ÖZET	III
TEŞEKKÜR.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	XVI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XVIII
SİMGELER VE KISALTMALAR	XX
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Laktik Asit.....	3
1.2. Pirol ve Bileşiklerinin Genel Özellikleri	4
1.2.1. Pirol Türevlerinin Sentezi.....	5
1.3. Kalkonlar ve Özellikleri	7
1.3.1. Kalkonların Sentezi	10
1.4. Prokaryotik Hücreler ve Bakteriler.....	11
1.5. Antimikrobiyal Testler ve Antimikrobiyal Etki	13
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	15
2.1. 1,2,3,4-tetrasubstitüe Pirol Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Önceki Çalışmalar	15
2.2. Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin Sentezi ile İlgili Önceki Çalışmalar	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM	27
3.1 Materyal.....	27
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar.....	27
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	27
3.2. Metod.....	28
3.2.1. Üç Bileşenli Tek Kap Yöntem ile 1,2,3,4-tetrasubstitüe Pirol Bileşiklerinin Sentezi için Genel Prosedür.....	28

3.2.1.1.	1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5a).....	30
3.2.1.2.	1-(1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5b).....	30
3.2.1.3.	1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5c)	31
3.2.1.4.	4-(3-acetil-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-1-il) benzoik asit (5d)....	31
3.2.1.5.	1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5e)	32
3.2.1.6.	1-(2-metil-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5f).....	33
3.2.1.7.	1-(2-metil-4-fenil-1-(<i>p</i> -toli)-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5g).....	33
3.2.1.8.	1-(1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5h).....	34
3.2.1.9.	1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5i).....	34
3.2.1.10.	1-(1-(4-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5j).....	35
3.2.1.11.	1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5k).....	35
3.2.1.12.	1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il)etan-1-on (5l).....	36
3.2.1.13.	1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5m).....	37
3.2.1.14.	1-(1-(3-florofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5n).....	37
3.2.1.15.	1-(1-(3-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5o).....	38
3.2.1.16.	1-(1-(2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5p).....	38

3.2.1.17. 1-(2-metil-4-fenil-1-(<i>o</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5q)....	39
3.2.1.18. 1-(1-(2-florofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5r).....	40
3.2.1.19. 1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5s).....	40
3.2.1.20. 1-(2-metil-1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1- on (5t).....	41
3.2.1.21. 1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan- 1-on (5u).....	41
3.2.1.22. 1-(1-sikloheksil-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5v).....	42
3.2.1.23. 1-(1-(furan-2-ilmetil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1- on (5w).....	42
3.2.1.24. 1-(2-metil-1-(naftalin-2-il)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5x).....	43
3.2.1.25. 1-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5y).....	44
3.2.1.26. etil 2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-karboksilat (5z).....	44
3.2.1.27. benzil 2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-karboksilat (5aa)	45
3.2.1.28. ter-butil 2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-karboksilat (5ab)	45
3.2.1.29. metil 2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-karboksilat (5ac).....	46
3.2.1.30. metil 1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3- karboksilat (5ad)	46
3.2.1.31. metil 1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3- karboksilat (5ae).....	47
3.2.1.32. metil 1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3- karboksilat (5af)	47
3.2.1.33. metil 1-(4-nitrofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3- karboksilat (5ag)	48
3.2.2. Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin Sentezi.....	48

3.2.2.1. 3-Asetil Pirel Türevleri ile Benzaldehit Arasındaki	
Tetrasubstitüe Pirel-Kalkon Sentezi.....	48
3.2.2.1.(1). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7a)	50
3.2.2.1.(2). (<i>E</i>)-1-(1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7b).....	51
3.2.2.1.(3). (<i>E</i>)-1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7c).....	51
3.2.2.1.(4). 4-(3-sinamoil-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-1-il)benzoik asit (7d).....	52
3.2.2.1.(5). (<i>E</i>)-1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7e).....	53
3.2.2.1.(6). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7f)	53
3.2.2.1.(7). (<i>E</i>)-1-(2-metil-4-fenil-1-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7g).....	54
3.2.2.1.(8). (<i>E</i>)-1-(1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7h).....	55
3.2.2.1.(9). (<i>E</i>)-1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7i).....	55
3.2.2.1.(10). (<i>E</i>)-1-(1-(4-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7j).....	56
3.2.2.1.(11). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7k).....	57
3.2.2.1.(12). (<i>E</i>)-1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7l).....	57
3.2.2.1.(13). (<i>E</i>)-1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirel-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7m).....	58

3.2.2.1.(14). (<i>E</i>)-1-(1-(3-florofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7n)	58
3.2.2.1.(15). (<i>E</i>)-1-(1-(3-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7o)	59
3.2.2.1.(16). (<i>E</i>)-1-(1-(2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7p)	60
3.2.2.1.(17). (<i>E</i>)-1-(1-(2-metilfenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7q)	60
3.2.2.1.(18). (<i>E</i>)-1-(1-(2-florofenil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7r)	61
3.2.2.1.(19). (<i>E</i>)-1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7s)	62
3.2.2.1.(20). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7t)	62
3.2.2.1.(21). (<i>E</i>)-1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7u)	63
3.2.2.1.(22). (<i>E</i>)-1-(1-sikloheksil-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7v)	64
3.2.2.1.(23). (<i>E</i>)-1-(1-(furan-2-ilmetil)-2-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7w)	64
3.2.2.1.(24). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1-(naftalin-2-il)-4-fenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7x)	65
3.2.2.2. 1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on (5a) Bileşiği ile Çeşitli Benzaldehit Türevleri Arasındaki Tetrasubstitüe Pirol-Kalkon Sentezi	66
3.2.2.2.(1). (<i>E</i>)-3-(4-metoksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8a)	67
3.2.2.2.(2). (<i>E</i>)-3-(4-hidroksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8b)	68

3.2.2.2.(3). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-(4-(triflorometil)fenil) prop 2-en-1-on (8c)	68
3.2.2.2.(4). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-on (8d)	69
3.2.2.2.(5). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-(<i>p</i> -tolil) prop-2-en-1-on (8e).....	70
3.2.2.2.(6). (<i>E</i>)-3-(4-florofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8f)	70
3.2.2.2.(7). (<i>E</i>)-3-(4-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8g).....	71
3.2.2.2.(8). (<i>E</i>)-3-(4-bromofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8h).....	71
3.2.2.2.(9). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-on (8i)	72
3.2.2.2.(10). (<i>E</i>)-3-(3-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8j).....	73
3.2.2.2.(11). (<i>E</i>)-3-(2-hidroksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8k).....	73
3.2.2.2.(12). (<i>E</i>)-3-(2-metoksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8l)	74
3.2.2.2.(13). (<i>E</i>)-3-(2-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8m).....	74
3.2.2.2.(14). (<i>E</i>)-3-(2-bromofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8n).....	75
3.2.2.2.(15). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-(3,4,5-trimetoksifenil) prop -2-en-1-on (8o)	76
3.2.2.2.(16). (<i>E</i>)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-(naftalin-2-il) prop-2-en-1-on (8p).....	76

3.2.2.2.(17). (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il)-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-on (8q)	77
3.2.2.2.(18). (E)-3-(furan-2-il)-1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8r)	78
3.3. Antimikrobiyal Aktivite Testi	78
3.3.1. Kullanılan Bakteriler	78
3.3.2. Antimikrobiyal Testlerde Disk-Difüzyon Tekniği	79
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	81
4.1. Laktik Asit Ortamda 1,2,3,4-Tetrasubstitüe Pirol Bileşiklerinin Sentezi	81
4.1.1. Geliştirilen Yöntemin Literatür Çalışmalarıyla Kıyaslanması	99
4.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Analizleri	101
4.1.2.1. FT-IR Analizleri	102
4.1.2.2. ¹³ C ve ¹ H NMR Analizleri	103
4.2. Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin Sentezi.....	107
4.2.1. 5a-x Moleküllerinin Benzaldehit ile Tepkimesinden Oluşan Pirol-Kalkon Bileşikleri.....	110
4.2.2. 1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on 5a Molekülünün Benzaldehit Türevleri ile Tepkimesinden Oluşan Pirol-Kalkon Bileşikleri.....	112
4.2.3. 3-asetil-1,2,4-tetrasubstitüe pirol bileşikleri ile çeşitli benzaldehit türevlerinin reaksiyonu	113
4.2.4. Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin Spektral Analizleri	114
4.2.4.1. FT-IR Analizleri	115
4.2.4.2. ¹³ C ve ¹ H NMR Analizleri.....	117
4.3. Antimikrobiyal Aktivite	120
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	131
KAYNAKLAR.....	133
ÖZGEÇMİŞ.....	145
EKLER	146



Çizelge 3.1. Üç Bileşenli Tek Kap Yöntem İle Laktik Asit Ortamda Yapılan Sentezler	28
Çizelge 3.2. 3-Asetil Pirol Türevleri ile Benzaldehit Arasındaki Tetrasubstitüe Pirol-Kalkon Sentezi.....	49
Çizelge 3.3. 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on Bileşiği ile Çeşitli Benzaldehit Türevleri Arasındaki Tetrasubstitüe Pirol-Kalkon Sentezi	66
Çizelge 4.1. Çeşitli Katalizörler Kullanılarak Benzaldehit, Benzilamin, Asetilaseton ve Nitrometan Reaktifleri ile Yapılan Denemeler	83
Çizelge 4.2. Çeşitli Katalizörler Kullanılarak Benzaldehit, Anilin, Asetilaseton ve Nitrometan Reaktifleri ile Yapılan Denemeler	86
Çizelge 4.3. Ultrasonik Banyoda Yapılan Denemeler.....	88
Çizelge 4.4. Dört bileşenli tek kap yöntem ile Laktik asit ortamda yapılan denemeler	90
Çizelge 4.5. Üç Bileşenli Tek Kap Yöntem İle Laktik Asit Ortamda Yapılan Denemeler.....	92
Çizelge 4.6. Üç Bileşenli Tek Kap Yöntem İle Laktik Asit Ortamda Yapılan Sentezler	94
Çizelge 4.7. Üç bileşenli tek kap yöntem ile Laktik asit ortamda denenen ve sonuç alınamayan denemeler.....	97
Çizelge 4.8. 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on 5a bileşiğinin sentezi için geliştirilen metodun literatürde yer alan diğer bazı yöntemlerle kıyaslanması	100
Çizelge 4.9. 3-Asetil Pirol Türevleri ile Benzaldehit 6 Arasındaki Tetrasubstitüe Pirol-Kalkon Sentezi.....	110

Çizelge 4.10. 1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on 5a Bileşiğı ile Çeşitli Benzaldehit Türevleri Arasındaki Tetrasubstitüe Pirol- Kalkon Sentezi	112
Çizelge 4.11. Giriş Reaktifi Olan Pirol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları.....	125
Çizelge 4.12. Benzaldehit ve Pirol Bileşiklerinin Kalkon Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları	126
Çizelge 4.13. Benzaldehit Türevleri ve 1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on 5a Bileşiğinin Kalkon Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları.....	128

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1.	Pirol Bileşiği	4
Şekil 1.2.	Pirol Bileşiğinin Orbital Yapısı.....	5
Şekil 1.3.	Pirolün Paal-Knorr Sentezi	6
Şekil 1.4.	Pirolün Knorr Yöntemiyle Sentezi.....	6
Şekil 1.5.	Pirolün Hantzsch Yöntemiyle Sentezi	7
Şekil 1.6.	Furandan Pirol Sentezi	7
Şekil 1.7.	Kalkon Bileşiklerinin trans ve cis Konfigürasyonları.....	8
Şekil 1.8.	Azakalkon ve Tiyazakalkon Bileşikleri	9
Şekil 1.9.	Kalkonların Sentez Yöntemleri.....	11
Şekil 2.1.	Jadhav ve ark., 2013, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon.....	15
Şekil 2.2.	Reddy ve ark., 2012, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon	16
Şekil 2.3.	Khan ve ark., 2012, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon	16
Şekil 2.4.	Murthi ve ark., 2014, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon.....	17
Şekil 2.5.	Gajengi ve ark., 2017, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon	17
Şekil 2.6.	Silveria ve ark., 2013, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon.....	18
Şekil 2.7.	Meshram ve ark., 2013, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon.....	19
Şekil 2.8.	Reddy ve ark.,2012,, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon	19
Şekil 2.9.	Maiti ve ark., 2009, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon	20
Şekil 2.10.	Drake ve Gilbert, 1930,Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon.....	21
Şekil 2.11.	Data ve ark.,2001, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon	21
Şekil 2.12.	Demir ve ark., 2004,, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon.....	21
Şekil 2.13.	Babu ve ark.,1997, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon	22
Şekil 2.14.	Kumar ve ark., 2010, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon.....	22
Şekil 2.15.	Vasconceles ve ark., 2013, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon.....	23
Şekil 2.16.	Rizvi ve ark., 2012, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon	23
Şekil 2.17.	Zahran ve ark., 2009, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon.....	24

Şekil 2.18.	Quattara ve ark., 2011, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon ...	24
Şekil 2.19.	Abonia ark., 2012, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon	24
Şekil 2.20.	Tseng ve ark., 2013, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon	25
Şekil 4.1.	Lastik asit ortamda tek kap üç bileşenli yöntem ile 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on bileşiğinin 5a sentezi için önerilen mekanizma	98
Şekil 4.2.	1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on 5a ürününe ait FT-IR spektrumu.....	102
Şekil 4.3.	1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on 5a ürününe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	104
Şekil 4.4.	1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on 5a ürününe ait ¹³ C NMR spektrumu.....	105
Şekil 4.5.	Tetrasübtitüe Pirol-Kalkon Bileşiklerinin Sentezi İçin Mekanizma .	114
Şekil 4.6.	(E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on 7a ürününe ait FT-IR spektrumu.....	115
Şekil 4.7.	(E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on 7a ürününe ait ¹ H-NMR spektrumu	117
Şekil 4.8.	(E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on 7a ürününe ait ¹³ C-NMR spektrumu	119
Şekil 4.9.	Pirol Ve Heteroaril Kalkon Bileşiklerinden <i>S. Aureus</i> (S.A) ve <i>B. Cereus</i> (B.C) Bakterilerine Karşı En Yüksek Aktivite Gösteren Moleküllerin Disk Uygulama Görüntüleri.....	124
Şekil 4.10.	Pirol Ve Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin <i>S. Aureus</i> (S.A) ve <i>B. Cereus</i> (B.C) Bakterilerine Karşı Antimikrobiyal Aktivite Disk Uygulama Görüntüleri	124

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece
mmol	: Mili mol
mL	: Mililitre
T	: Sıcaklık
DIB	: diasetoksiyodo benzen
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C-NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans



1. GİRİŞ

Günümüzde, teknoloji ve kimya endüstrisinin hızlı gelişmesiyle birlikte ortaya çıkan çevre sorunları, bilim insanlarını çevreye ve topluma karşı daha duyarlı, maliyeti uygun reaksiyon sistemleri ve kimyasallar geliştirmeye yönlendirmektedir (Anastas, 2003). Bu yönelim, atıkların ve çözücü kullanımının azaltılmasını, zararlı yöntem ve kimyasalların minimuma indirilmesini, enerjinin etkin bir şekilde kullanılmasını içermektedir.

Birçok kimyasal reaksiyonda en önemli bileşen çözücüdür (Anastas ve ark., 2002). Seçilen organik çözücüler reaktiflerle kolaylıkla etkileşmesini sağlayarak, reaksiyon hızını ve verimi arttırmasının yanı sıra sentezlenen ürünlerin reaksiyon ortamından kolayca ayrılmasına da imkân vermelidir. Çözücülerin ayrılması, saflaştırılması ve geri dönüştürülmesi bir kimyasal sürecin ekonomik olarak verimliliğini ve endüstriyel olarak uygulanabilirliğini etkileyen en önemli unsurlardır (Saling, 2009). Bu nedenle, düşük kaynama noktasına sahip olan organik çözücüler, düşük sıcaklıklarda destilasyon ile geri dönüşümlerinin yapılabilmesine ve termal olarak hassas ürünlerin bozulmadan ortamdaki ayrılmasına imkân verdiği için tercih edilmektedir. Ancak, bu çözücülerin depolanmalarının zor olması, uçuculuk ve yanıcılıklarının yüksek olması bazı çevre ve güvenlik sorunlarının ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Kimya sektörü, kimyasal proseslerin sürdürülebilirliğini ve güvenliğini en üst düzeye çıkarmak için yenilikçi ve güvenli ortamlar aramaya devam etmektedir. (Dunn, 2012; Jessop, 2011; Kerton, 2009).

Çevre üzerinde zararlı etkileri olan organik çözücüler yerlerini alternatif reaksiyon ortamlarına bırakmaktadır. Çözücülere olan talep azalırken, klorlu çözücülerin yerine oksijenli çözücüler tercih edilmektedir. Hatta çözücüsüz ortamlarda reaksiyonların gerçekleştirilmesi iyi bir alternatif olarak görülmektedir.

Ancak, çözücü içermeyen reaksiyonların geniş ölçekte gerçekleştirilmesi, viskozite, kütle transfer sınırlaması, reaktantların erime noktaları gibi sorunlardan dolayı zor olmaktadır. Ayrıca, çözücü kullanılmadan gerçekleşen reaksiyonlar, %100 atom ekonomisi esasına dayanmaktadır; ancak ürünlerin izole edilmesi ve saflaştırılması için organik çözücü gerekmektedir ve böylece bu yaklaşımın cazibesi önemli ölçüde azaltılmaktadır (Dunn, 2012; Jessop, 2011; Kerton, 2009).

Organik kimyada, yapılan işlemlerin çoğunda bir çözücüye gereksinim duyulmaktadır. Organik çözücülerin uçucu, yanıcı, zehirleyici özelliklere sahip olması, bertaraf edilmesindeki maliyetin yüksek ve çevre üzerinde zararlı etkilerinin olması gibi birçok sorun, sentez yöntemlerinde daha çevreci koşulların geliştirilmesini gerektirmektedir. Bu bağlamda, son 10 yılda, geleneksel organik çözücüler yerine kullanılacak süperkritik akışkanlar, iyonik sıvılar, su ve polietilen glikol gibi bir çok yenilikçi çözücü sistemleri geliştirilmiştir (Prajapati ve ark., 2004; Plechkova ve ark., 2008; Wasserscheid, 2000; Li ve ark., 2006; Kobayashi, 2007; Chandrasekhar ve ark., 2002). Bu çözücüler çok başarılı olmasına rağmen, evrensel bir yeşil çözücü olmadığı için maliyeti düşük, kolay temin edilebilir, geri dönüşümü mümkün, toksik ve uçucu olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen çevreci yeni çözücülere halen ihtiyaç duyulmaktadır.

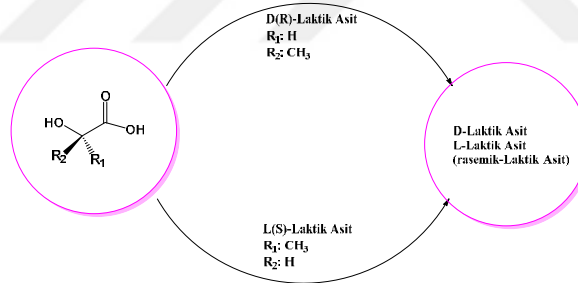
Yeşil çözücülerin özellikleri arasında ekolojiye uygunluk ve üretiminin kolay olması esas alındığında, biyo-bazlı çözücüler geleneksel organik çözücülerin yerine geçecek alternatif çözücüler olarak görülmektedir (Horváth, 2008). Biyo-bazlı çözücüler, mısır, soya fasulyesi, turuncgil meyveleri ve ağaç kabuğu gibi tarımsal ürünlerden elde edilmektedir. Biyolojik olarak kolay parçalanabilen ve toksik özelliği oldukça az olan biyo-bazlı çözücüler, düşük çevresel etkiye sahiptirler. Ayrıca, üretimleri sırasında, petrol-bazlı bir ürünün üretimine kıyasla daha az kirlilik ortaya çıkmaktadır.

Biyo-bazlı çözücüler, seçicilik, katalizör etkinliği, kararlılık ve tekrar kullanılabilirlik, reaksiyon ürünlerinin kolayca izolasyonu, reaksiyon sonrası az kimyasal atık oluşması gibi birçok avantajlar sunmaktadır (Hernaiz, 2010).

Şimdiye kadar, Gliserol, D-limonen, 2-metiltetrahidrofuran, glukonik asit sulu çözeltisi, karbonhidratların sulu çözeltileri, etil laktat, γ -valerolakton, laktik asit gibi birçok biyo-bazlı kimyasallar yeşil çözücü olarak tanımlanmış ve halen sentezlerde kullanılmaktadır (Gu ve ark., 2010; Díaz-Álvarez ve ark., 2011; Clark, 2012; Pace ve ark., 2010; Simeó ve ark., 2009; Pace ve ark., 2012; Zhou ve ark., 2011; Yang ve ark., 2012; Denis ve ark., 2001; Bellomo ve ark., 2012; Pereira ve ark., 2011; Duan ve ark., 2012).

1.1. Laktik Asit

Laktik asit (α -hidroksipropanoik asit), bakteriyal sistemler tarafından üretilen iki optikçe aktif konfigürasyona (D ve L izomerleri) sahip olan, karboksilik asitler grubuna giren zayıf bir hidroksi asittir (Şekil 1.1) (Södegard ve Stold, 2002). Su, alkol ve eterle karışan, kloroform ile karışmayan renksiz, kokusuz, higroskopik, asidik, ekşimsi bir sıvıdır (Firma, 2006).



Şekil 1.1. Laktik Asidin Stereoizomerleri

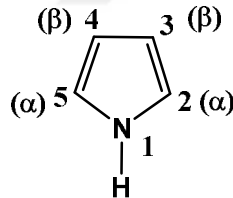
Laktik asitin anyonuna laktat denir ve sodyum (Na) veya potasyum (K) tuzları halinde bulunur. İnsan vücudunda, kan, kas, ve değişik organlarda bulunan laktik asit ve laktatları, glikojenin kaslarda enerji açığa çıkarmak için anaerobik yıkımı sonucu elde edilirler.

Laktik asit, endüstride 40°C civarında ve düşük oksijen varlığında karbohidratların bakteriyel fermantasyonu ile üretilirler. Fermantasyon için gerekli

olan şeker, mısır ve patatesten glukoz ve maltoz, şeker pancarı veya şeker kamışından ise sukroz olarak sağlanmaktadır (Averous, 2004). Fermantasyon işleminde kullanılan laktik maya bakterileri sütte bulunan laktozu laktik asite dönüştürürler (Averous, 2013). Biyolojik olarak kararlı ve ucuz bir madde olan laktik asit, gıda sanayisinde asitlendirici, tatlandırıcı ve antimikrobiyal madde olarak kullanılmaktadır. Deri, tekstil, ilaç, kozmetik ve kimya endüstrilerinde çok geniş bir kullanım alanına sahiptir (John ve ark., 2009; Lunelli ve ark., 2010).

1.2. Pirol ve Bileşiklerinin Genel Özellikleri

Pirol, dört karbon ve bir azot atomundan oluşan beş-üyeli halkaya sahip heterosiklik bileşiklerin en basit üç üyesinden birisidir. Diğer iki üye furan ve tiyofendir (Joule ve Mills, 2000). Pirol, Runge tarafından 1834 yılında ilk defa taşkömürü katranından izole edilmiştir. Daha sonra 1857 yılında, T. Anderson tarafından kemik yağından saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir. 1870 yılında ise, yapısal formülü A. Von Baeyer tarafından belirlenmiştir (Coffey, 1973) (Şekil 1.2).

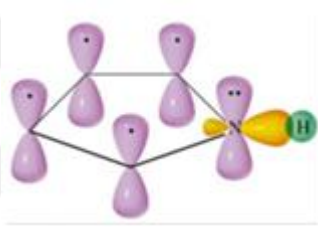


Şekil 1.1. Pirol Bileşiği

Organik kimya ve biyokimyada önemli bir yere sahip olan pirol bileşikleri, anti-tümör, anti-inflamatuar, anti-bakteriyel, anti-viral ve anti-oksidadant gibi çeşitli biyolojik aktivite göstermelerinin yanı sıra birçok doğal ve sentetik maddenin yapısında bulunmakta ve farmakolojide de ağrı kesici olarak kullanılmaktadır (Dede ve ark., 2006; Ferreira ve ark., 2002). Klorofil, hemoglobin, vitamin B12, indigo, indol yapıları, safra pigmentleri, porfirinler, hemin, bilirubin, alkaloidler gibi daha pek çok doğal ürünün özünü oluşturmaktadır (Coffey, 1973). İlaç ve tıbbi

kimyasalların, tarımsal kimyasalların, boyaların, fotoğraf kimyasalların, parfüm ve diğer organik bileşiklerin sentezlerinde yer almaktadır. Ayrıca, polimerleşme yöntemleri, aşınma engelleyiciler, koruyucular için katalizör olarak, reçine ve terpenler için çözücü olarak da kullanılmaktadır (Dyatkina ve ark.,2002).

Pirol, zayıf asidik özellik gösterir. Çünkü pirolün azot atomuna ait ortaklanmamış elektron çifti, karbon atomlarının sağladığı dört π elektronuyla birlikte aromatikliğin bir parçasıdır (Şekil 1.2). Bu yüzden amonyak ve diğer aminler gibi bazik özellik göstermeyip proton almaktansa vermeyi tercih ederler (Solomons, 1995).



Şekil 1.2. Pirol Bileşiğinin Orbital Yapısı

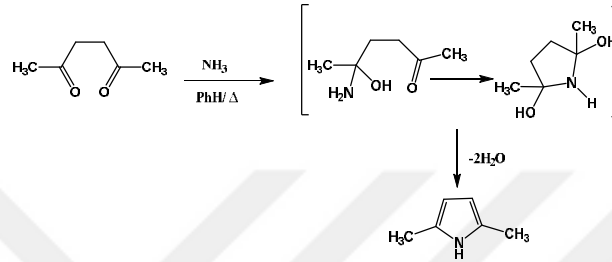
Pirol bileşiklerinin halka karbonları molekülün negatif kısmını oluşturdıklarından dolayı, bu bileşikler nükleofilik yerdeğiştirme ve katılma reaksiyonlarına karşı direnç gösterirler. Diğer taraftan elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarına karşı da oldukça yatkındırlar. Nitrolama, halojenleme, diazo-coupling ve karboksillenme gibi birçok reaksiyonu çok hızlı bir şekilde verirler. Eğer reaksiyon kuvvetli asidik bir ortamda gerçekleşiyorsa hem pirol hem de karbon ve azot atomları üzerinden alkil substitüe türevleri polimerleşebilir (Joule ve Mills, 1995).

1.2.1. Pirol Türevlerinin Sentezi

Pirol hazırlama yöntemleri genellikle halkalaşma reaksiyonları içerir. Bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir (Joule ve Mills, 1995).

a) Paal-Knorr Sentezi

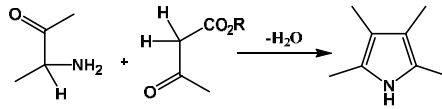
1,4-diketon veya 1,4-dialdehitlerin NH_3 veya primer aminlerle reaksiyonu, önce bir nükleofilik katılma, ardından su ayrılmasıyla gerçekleşir ve istenilen pirol bileşikleri elde edilir (Şekil 1.3, Paal, 1885).



Şekil 1.3. Pirolün Paal-Knorr Sentezi

b) Knorr Sentezi

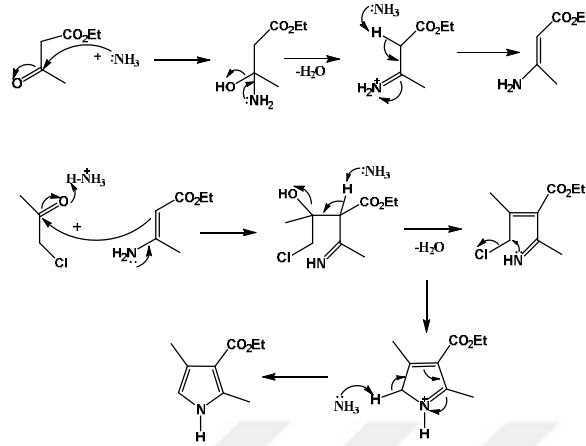
Bu yöntemde , α -aminoketon ile β -keto ester bileşikleri arasında asit ya da baz katalizörleri eşliğinde kondenzasyon reaksiyonu gerçekleşir (Şekil 1.4). Bu reaksiyon sonucu azota bağlı aril ve alkil grupları taşıyan bir aminoketon ile yürütüldüğünde N-substitüe pirol bileşikleri sentezlenir (Knorr, 1884).



Şekil 1.4. Pirolün Knorr Yöntemiyle Sentezi

c) Hantzsch Sentezi

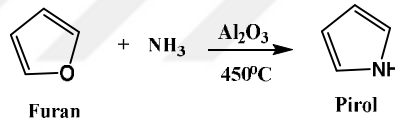
Pirol türevleri, β -diketonlar veya β -keto esterlerin, α -haloketonlar ile birlikte amonyak veya primer aminlerle reaksiyonu sonucu sentezlenirler (Şekil 1.5) (Hantzsch, 1890).



Şekil 1.5. Pirolün Hantzsch Yöntemiyle Sentezi

d) Furandan Pirol Sentezi

Endüstride pirol, furan bileşiğinin NH_3 ile birlikte 450°C de Al_2O_3 katalizörlüğünde ısıtılmasıyla elde edilir. (Şekil 1.6).



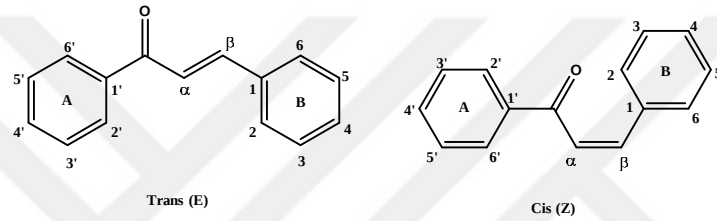
Şekil 1.6. Furandan Pirol Sentezi

1.3. Kalkonlar ve Özellikleri

Bitkilerin sentezledikleri maddelerin çoğunu fenolik bileşikler oluşturmaktadırlar. Flavonoidler, bitkilerde oldukça fazla bulunan fenolik bileşiklerin bir alt sınıfıdır. Doğal bitkilerin yapısında bolca bulunan flavonoidler, sağlık açısından oldukça faydalıdır ve potansiyel olarak antioksidant, antitümör ve antiviral etkiye sahiptirler (Torre ve ark.,2002; Buhler ve Miranda, 2000). Kalkonlarda, flavonoidlerin en önemli sınıflarından birisidir ve flavonoidler gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahiptirler.

Kalkonlar, renkleri sarıdan turuncuya değişen bileşiklerdir. Üç karbonlu α,β -doymamış karbonil sistemi ile iki aromatik halkanın birbirine bağlanması ile

oluşan kalkon bileşiklerinin *E* (trans) ve *Z* (cis) olmak üzere iki izomeri vardır (Şekil 1.7). Termodinamik açıdan *E* (trans) izomeri daha karardır. *Z* (cis) konfigürasyonu, A-halkası ve karbonil grubu arasındaki kuvvetli sterik engellerden dolayı kararlı değildir. Kalkon bileşiklerinin tanımlanmasını sağlayan numaralandırma sisteminde, keton grubuna yakın olan aromatik halka A simgesi ile gösterilip üssü (') rakamlar ile numaralandırılır. Diğer aromatik halka için B simgesi ve normal rakamlar kullanılır.



Şekil 1.7. Kalkon Bileşiklerinin trans ve cis Konfigürasyonları

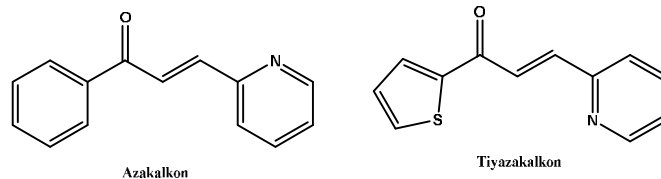
Doğal kaynaklarından elde edilen kalkon bileşikleriyle ilgili bilimsel araştırmalar sınırlıdır, fakat sentetik yollarla sentezlenen kalkon bileşiklerinin çok geniş biyolojik aktivite spektrumuna sahip olduğu bilinmektedir (Lunardi ve ark.,2003). Yapılan çalışmalar kalkonların, anti-bakteriyel, anti-sıtma, antihelmintik, amoebisidal, anti-ülser, anti-viral, böcek öldürücü, antiprotozoal, antikanser, antiinflamatuvar, sitotoksik, anti-HIV aktivitesi sahip olduklarını göstermektedir (Ankhiwala, 1990; Ram ve ark. 2000; Rolf ve ark. 1978; Kumar ve ark. 2003; Herencia ve ark. 1998; Wu ve ark. 2003). Kalkonlar endüstri alanında da çok geniş uygulama alanlarına sahiptirler. Gıda endüstrisinde anti-oksidant, tatlandırıcı ilaç, kozmetikte güneşten koruyucu madde ve fotografik emulsiyon ajanı olarak ta kullanıldıkları bilinmektedir (Mukherje ve ark. 2001).

Kalkon bileşiklerinin yapılarındaki enon birimine ve etrafındaki iki aromatik halkadaki substitüentlere bağlı olarak çok çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedirler. Ayrıca, yapılarındaki iki aromatik halkaya çeşitli

substitüentlerin bağlanmasıyla biyolojik olarak aktif yeni kalkon bileşiklerinin sentezlenmesine de imkan tanımaktadırlar.

Kalkon bileşiklerinin, ketovinil grubuna sahip olmaları, onları kimyasal olarak önemli kılmaktadır ve furan, pirimidin, pirazoller, imidazoller, flavonoidler gibi çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezleri için çıkış maddesi olarak kullanılmaktadırlar.

Doğal ürünlerden izole edilen kalkon bileşiklerinin yapılarında heteroaril halkası bulunmamakla birlikte, sentetik yolla elde edilen kalkonlarda aril halkalarının birinin ya da ikisinin yerinde heteroaril halkası bulunmaktadır (Yaylı ve ark., 2005; D'Auria ve ark., 2000). En bilindik heteroaril halkası içeren kalkonlar, azakalkonlar ve tiyazakalkonlardır. Azakalkonlar, kalkondaki aril halkasının birinin yerine piridinil halkasının gelmesiyle elde edilirler (Şekil 1.8). Bu yapıdaki bileşikler, göstermiş oldukları antimikrobiyal, antitüberküloz ve antiinflammatuar etkilerden dolayı son yıllarda birçok araştırmacı tarafından sentezlenmiştir (Mamolo ve ark., 1999; Nowakowska ve ark., 2001; Zhang ve ark., 2004). Tiyazakalkonlar ise, aril halkasının birinin piridinil, diğerinin tiyenil halkası olduğu kalkon benzeri bileşiklerdir (Şekil 1.8). Literatürde, tiyazakalkonlar ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar bulunurken, kalkondaki aril halkasının sadece birinin yerinde tiyenilhalkası bulunan kalkonlarla ilgili birçok çalışmaya rastlanılmaktadır (Usta ve ark., 2007; Edwards ve ark., 1994; Patil ve ark., 2007; Wynberg ve ark., 1970; Genbo ve ark., 1996; Goto ve ark., 1991).

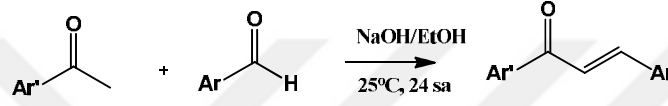


Şekil 1.8. Azakalkon ve Tiyazakalkon Bileşikleri

1.3.1. Kalkonların Sentezi

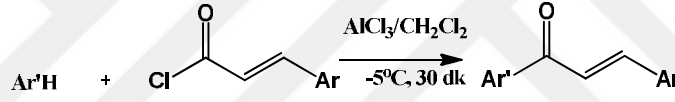
Kalkon bileşiklerinin sentezinde kullanılan en klasik sentez yöntemi Claisen-Schmidt Kondenzasyon reaksiyonudur. Bu reaksiyon α -hidrojen içermeyen aldehit ve keton bileşikleri arasında bazık ortamda gerçekleşmektedir. Literatürde kalkonların bileşiklerinin sentezi için farklı katalizörler kullanılarak gerçekleştirilen benzer yöntemler şekil 1.9.'da özetlenmiştir.

Batt ve ark., 1993



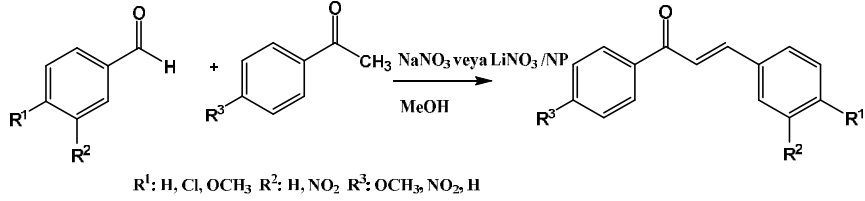
Claisen-Schmidt Kondenzasyonu

Batt ve ark., 1993

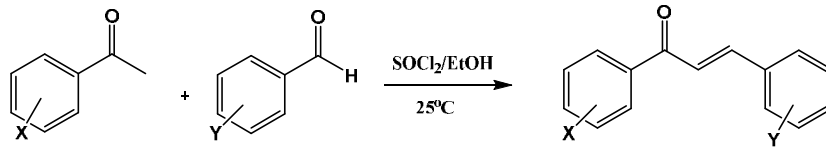


Friedel-Crafts Açılması

Sebti ve ark., 2001, 2002

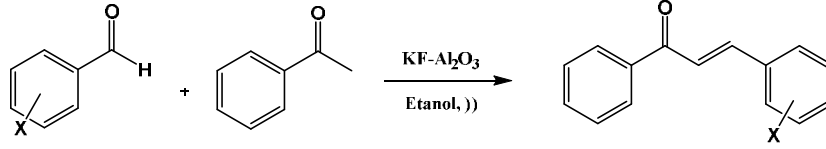


Hu ve ark., 2004

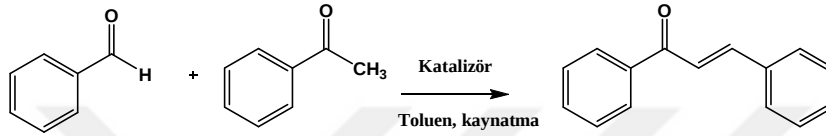


$X: \text{H, p-N(CH}_3)_2, \text{o-NO}_2, \text{m-OCH}_3, \text{p-CH}_3 \quad Y: \text{H, p-NO}_2, \text{p-CH}_3$

Li ve ark., 2002

x: 4-OCH₃, 4-(OCH₂O), 3-NO₂, 4-Cl, 3-Cl, 4-CH₃, 4-NO₂, 2,4-Cl₂, 4-NMe₂

Kantam ve ark., 2005

Katalizör: HT-OtBu, KOtBu, Mg-Al-F hidrotalcit, Mg-Al-NO₃ hidrotalcit, Mg-Al-CO₃ hidrotalcit

Şekil 1.9. Kalkonların Sentez Yöntemleri

1.4. Prokaryotik Hücreler ve Bakteriler

Canlılarda prokaryotik (procaryotic) ve ökaryotik (eucaryotic) olmak üzere iki tip hücre vardır. Prokaryotik hücreler; çekirdek zarı olmayan ve basit iç organizmaya sahip hücrelerdir. Bakteriler, tek hücreli prokaryotik bir organizmadır.

Prokaryotik hücreye sahip canlılar en ilkel yapılı canlı grubunu oluşturmaktadır. Bu canlılar basit yapıları kompleks biyokimyasal moleküllere kolaylıkla çevirebilmelerinden dolayı, ekolojide oldukça önemli yerleri vardır. Bunun yanında insanlarda ve diğer canlılarda önemli hastalıklara da sebep olmaktadır. Bakteri, virüs ve mavi-yeşil algler prokaryotik canlılar grubu içine girmektedir.

Bakterileri çeşitli özelliklerine göre gruplandırılır.

a) Şekillerine göre; bakteriler ışık mikroskopunda 4 temel şekilde görülürler.

- **Çubuk şeklinde olanlar (Bacillus):** Genel olarak çubuk şeklindedirler. Tek olarak bulundukları gibi birbirine yapışmış olarak

da bulunabilirler. Örnek: Tifo (*Salmonella typhimurium*), tüberküloz (*Mycobacterium tuberculosis*), difteri (*Corynebacterium diptheria*), cüzzam (*Mycobacterium leprae*) bakterileri gibi.

- **Yuvarlak olanlar (Coccus):** Genellikle kamçısızdırlar. Tek veya birkaçı bir arada bulunabilir ve buna göre adlandırılırlar.

Monokok: Tek bulunanlar (*Chlamydia trachomatis*: trahom hastalığını yapar).

Diplokok: İkili olarak bulunanlar (*Neisseria gonorrhoea*: bel soğukluğu hastalığı, *Neisseria meningitidis*: menenjit hastalığı yapar).

Streptokok: Zincir şeklinde olanlar (*Streptococcus equi*: yılançık hastalığı yapar).

Stafilokok: Üzüm salkımı gibi dizilenler (*Staphylococcus aureus*: besin zehirlenmesi ve üst solunum yolu enfeksiyonları yapar).

- **Spiral olanlar (Spirillum):** Kıvrımlı olan bu bakterilerin, bir veya her iki uçlarında kirpikleri (flagellum) olabilir. Örnek: Frengi hastalığı (*Treponema pallidum*).

- **Virgül şeklinde olanlar (Vibrio):** Virgül şeklinde tek kıvrımlı bakterilerdir. Örnek: Kolera hastalığı (*Vibrio cholerae*)

b) Boyanmalarına göre; Bakteriler gram boyası ile boyanıp boyanmamalarına göre iki gruba ayrılır. Gram boya, bakterilerin hücre duvarı ve dış zarının kimyasal yapısına göre reaksiyon oluşturmaktadır. Bu boyayla, mavi-mor renge boyanan bakterilere Gram (+) pozitif bakteriler; pembe-kırmızı renge boyananlara ise Gram (-) negatif bakteriler denilir. Her iki bakteri grubu hücre zarı ve hücre duvarına sahiptir, ancak Gram negatif bakteriler, Gram pozitiflerden farklı olarak lipopolisakkaritlerce zengin olan dış zara da sahiptirler.

Gram negatif bakterilerinin çoğu insanlarda hastalık yapıcı etkisi vardır. Gram pozitif bakteriler ise, enfeksiyonlara yol açmakta ve ileri derecede antibiyotik direnci oluşturmaktadırlar.

1.5. Antimikrobiyal Testler ve Antimikrobiyal Etki

Doğal ve sentetik birçok madde ilaç, gıda, tekstil, kimya gibi endüstrinin birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu maddelerin bir kısmı ilaç hammaddesi bir kısmı korucu olarak gıda katkı maddesi bir kısmı temizlik ve dezenfeksiyon amaçlı olarak kullanılmaktadır.

Yaşadığımız çevrede gözle göremediğimiz birçok mikroorganizma hayatımızın bir parçası olarak yer almakta, birçok mikroorganizma faydalı olsa da bir çoğuda zararlı grup içinde yer almaktadır. Zararlı mikroorganizmaların ortamdan uzaklaştırılması ve üremelerinin durdurulması için kullanılacak doğal veya sentetik bileşenlerin testi için antimikrobiyal testler kullanılmaktadır.

En yaygın kullanılan test yöntemi bakteriler için disk difüzyon yöntemi olup, etken maddelerin bakterilerin üremelerini nasıl etkilediğini görmek için en hızlı yöntemlerden biridir (Kirby ve ark., 1966).

Bu test yönteminde etken madde test amaçlı kullanılacak olan bakterilerin ürettiği besi ortamlarında boş paper disklere emdirilerek bakterilerin üreme davranışına göre etkinlikleri belirlenir. Üremeleri üzerinde etkili olan etken madde, paper disklerin etrafında zon şeklinde gözlenir ve zon çapının genişliği etken maddenin antimikrobiyal etkisinin belirteçidir.

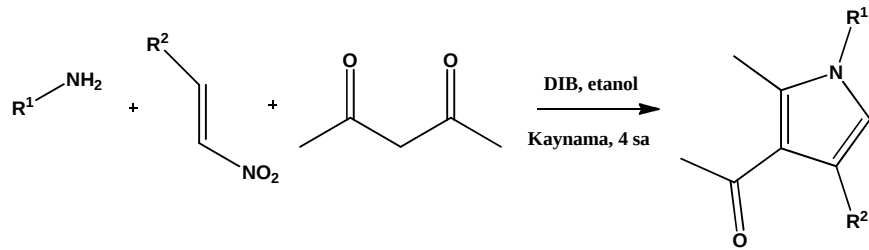


2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. 1,2,3,4-tetrasubstitüe Pirol Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Önceki Çalışmalar

Pirol ve türevleri, alkaloidler, porfinler, safra pigmentleri, koenzimler ve farmasötik bileşikler gibi biyolojik olarak aktif birçok bileşiklerin en önemli kısımlarını oluşturmaktadır. Son zamanlarda, çeşitli metaller ve metal oksitler tarafından katalizlenen pirol sentezi oldukça dikkat çekmektedir. NiFe_2O_4 , CoFe_2O_4 , Fe-MIL-101, FeCl_3 , silika destekli tungstik asit, amberlyst-15 ve iyonik sıvılar gibi çeşitli katalitik sistemler 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirollerin sentezi için kullanılmıştır. Geliştirilen sentez yöntemlerinden bazıları aşağıda kısaca özetlenmektedir.

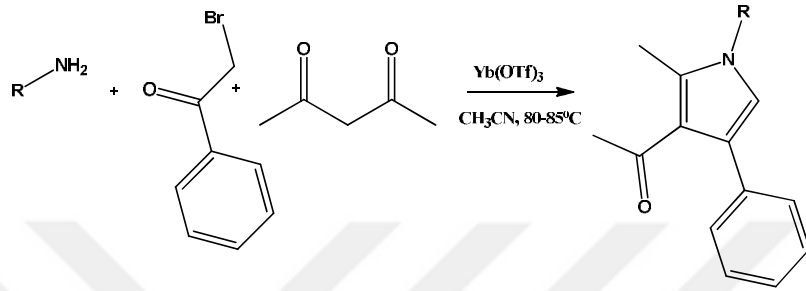
Jadhav ve ark., 2013, (diasetoksiyodo) benzen (DIB) kullanarak, çeşitli amin ve nitrostrien bileşiklerinden substitute pirol bileşiklerini sentezlemek için üç bileşenli basit ve yeni bir yöntem geliştirmişler. Bu yöntemle, farklı fonksiyonel gruplar içeren pirol bileşiklerini iyi ve mükemmel verimlerle sentezlemişler. Nitrostrien üzerindeki substitüentlerin ürünlerin verimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadıklarını tespit etmişler.



Şekil 2.1. Jadhav ve ark., 2013, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

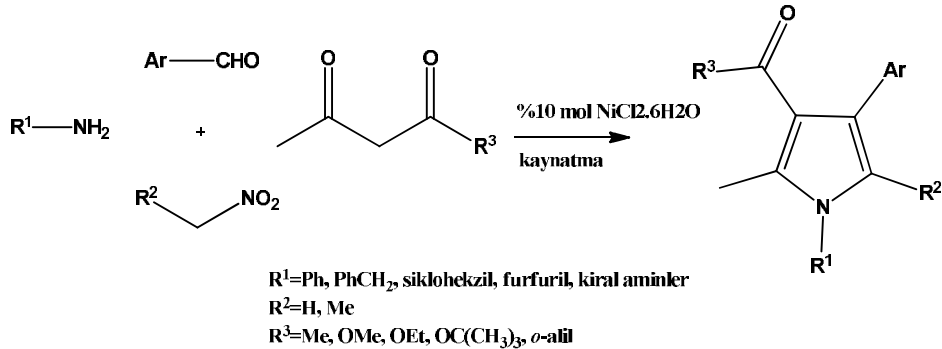
Reddy ve ark., 2012, 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerini $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizörü eşliğinde amin, 1,3-diketon ve fenasil bromür bileşiklerinden üç bileşenli tek kap yöntemle sentezlemişler. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizörünün yeniden kullanılabilen bir katalizör olduğunu ve bir dizi pirol bileşiklerinin bu katalizörle

başarıyla sentezlendiğini belirtmişlerdir. Sentezlenen 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin PDE4B inhibitör özellikleri araştırılmıştır. İki pirol bileşiğinin inhibör etkisine sahip olduğunu belirtmişler.



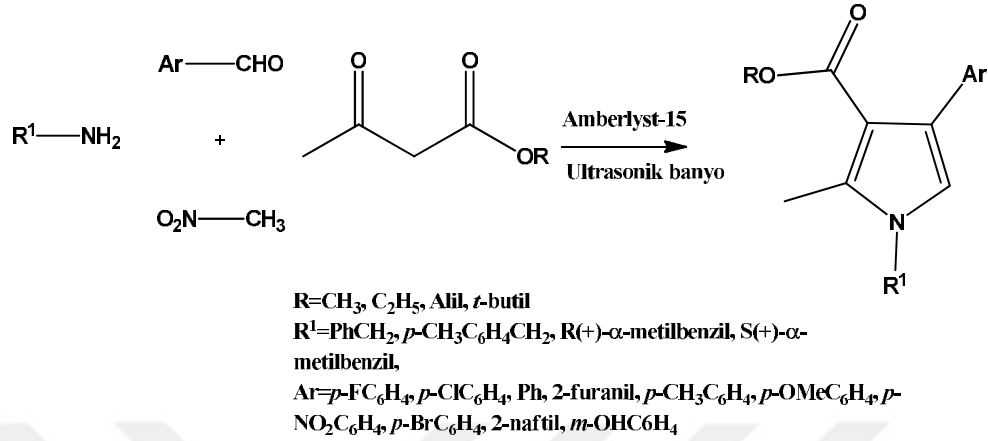
Şekil 2.2. Reddy ve ark., 2012, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Khan ve ark., 2012, çok çeşitli tetrasubstitüe pirol bileşiklerini molce %10 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörü eşliğinde aromatik aldehytler, β -ketoesterler, benzilamin ve nitroalkan reaktiflerini kullanarak dört bileşenli tek kap yöntemle iyi verimlerle sentezlemişlerdir. Sentezlenen bazı bileşiklerin PDE4B inhibitör özelliği gösterdiğini bulmuşlardır.



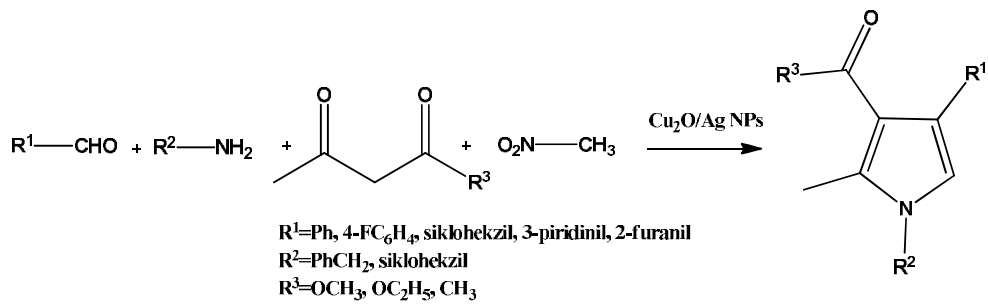
Şekil 2.3. Khan ve ark., 2012, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Murthi ve ark., 2014, ultrasonik banyoda Amberlyst-15 katalizörünü kullanarak β -ketoesterler, benzilamin, aromatik aldehytler ve nitrometan giriş reaktiflerinden polisubstitüe pirol bileşiklerini sentezlemişlerdir. Basit bir metotla çeşitli pirol bileşikleri iyi verimlerle elde edilmiştir.



Şekil 2.4. Murthi ve ark., 2014, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

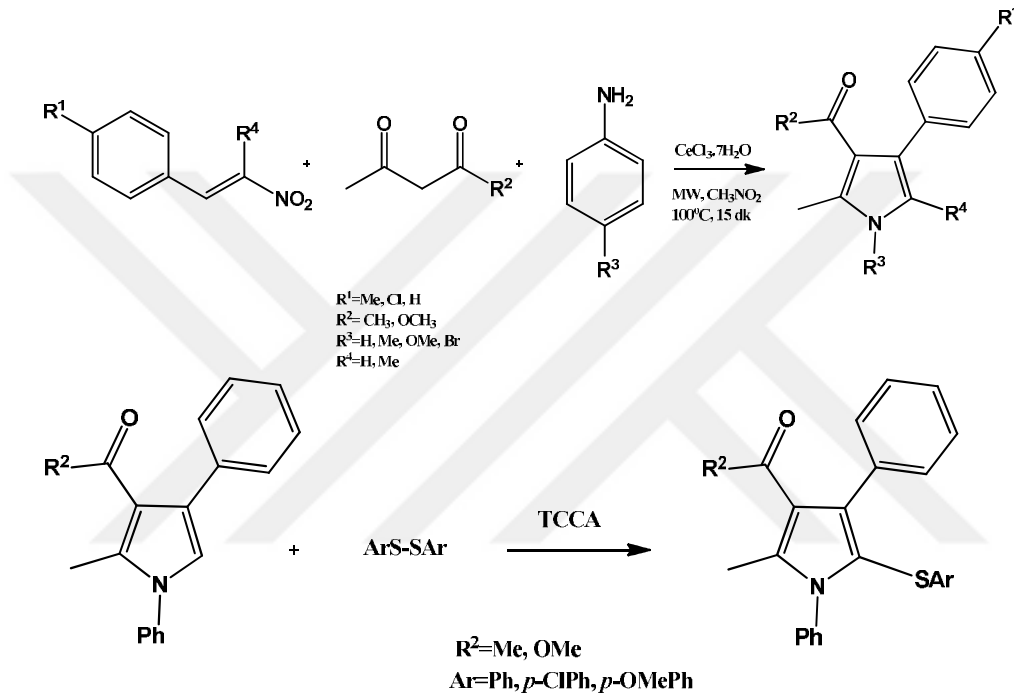
Gajengi ve ark., 2017, etilen glikol kullanarak $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Ag}$ -nanokompozit (NPs)'lerin mikrodalgada kısa süre hazırlanması için basit ve etkin bir yöntem rapor etmişlerdir. $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Ag}$ NPs'lerin karakterizasyonunu XRD, FEG-SEM, EDS ve NH_3 -TPD, ICP-AES teknikleri ile yapmışlar. Daha sonra $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Ag}$ NPs'lerin katalitik etkisini incelemek için substitüe pirollerin sentezi üzerinde denemeler yapmışlar. Yapılan çalışmalarda, çok bileşenli yöntemle, oda sıcaklığında, amin, aldehit, 1,3-diketon ve nitrometan reaktiflerini kullanarak substitüe pirol bileşiklerinin iyi verimlerle sentezlendiğini rapor etmişlerdir.



Şekil 2.5. Gajengi ve ark., 2017, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

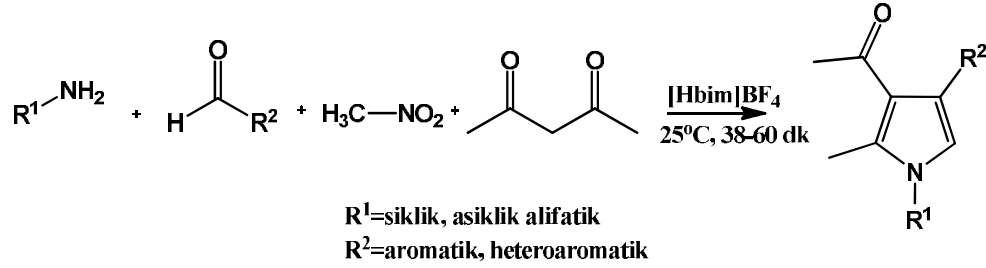
Silveria ve ark., 2013, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ katalizörü eşliğinde çok bileşenli yöntemle 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol türevlerinin sentezlemiştir. Reaksiyonu

mikrodalgada gerçekleştirmiş, kısa sürede iyi verimlerle ürünler elde etmişlerdir. Metotun uygulanabilirliği, kapsamı ve sınırlamaları araştırılmış, reaksiyon için mekanizma önerilmiştir. Elde edilen heterosiklik bileşikler, diarilsülfonitler ve trikloroizosiyanürik asit ile reaksiyona sokularak ilgili 5-arilsülfenil türevlerine dönüştürülmüştür.



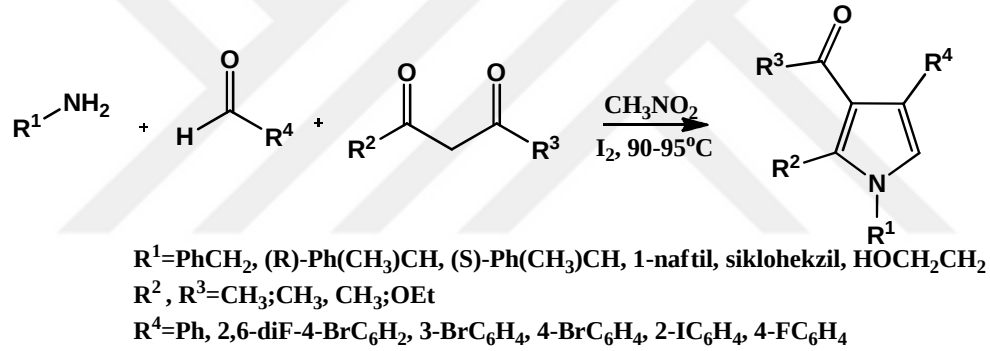
Şekil 2.6. Silveria ve ark., 2013, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Meshram ve ark., 2013, çeşitli fonksiyonel gruplu pirol bileşiklerin sentezi için iyonik sıvının reaksiyon ortamı olarak kullanıldığı katalizörsüz dört bileşenli bir metot geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu metotun hem çeşitli amin bileşikleri hem de aldehit bileşikleri için uygulanabilir olduğunu, ürünlerin yüksek verimlerle elde edilmesi için ılımlı reaksiyon şartları sağladığını vurgulamışlardır. Aynı zamanda, 1-n-bütülimidazolyum tetrafloro ($[\text{Hbim}]\text{BF}_4$) iyonik sıvının, katalizörsüz, çevre dostu, verimli reaksiyon ortamı sağladığını belirtmişlerdir.



Şekil 2.7. Meshram ve ark., 2013, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Reddy ve ark.,2012, iyot katalizörü eşliğinde, amin, aldehit, 1,3-dikarbonil ve nitrometan bileşiklerinin reaksiyonu sonucu polisubstitüe pirol bileşiklerini yüksek verimlerle sentezlemişlerdir. Bu metotun önemli özellikleri arasında, kolay ve düşük maliyetli olması, iyi verimlerle ürün oluşumunu sağlaması yer almaktadır.

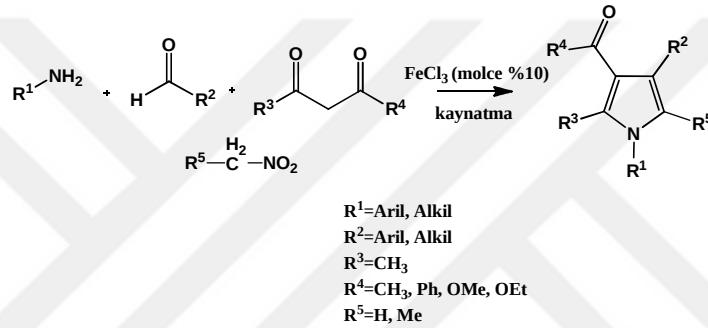


Şekil 2.8. Reddy ve ark.,2012,, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Li ve ark., 2013, amin,aldehit, 1,3-dikarbonil ve nitrometan bileşiklerinin sentezini glukonik asit çözeltisi içerisinde gerçekleştirmiş, polisubstitüe pirol bileşiklerini yüksek verimlerde elde etmişlerdir. Glukonik asitin hem katalizör hem çözücü olarak birçok kez kullanılabileceğini ve her kullanımda aynı katalizör etkisini gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu metotun ılımlı reaksiyon şartları sunarak kısa reaksiyon süreleri sonucunda çevreci, ucuz ve kolay bir yolla yüksek verimlerle ürün oluşumunu sağladığını belirtmişlerdir.

Maiti ve ark., 2009, Fe (III) tuzlarını katalizör olarak kullanıldığı çok fonksiyonlu pirol bileşiklerinin çok bileşenli reaksiyon yöntemiyle sentezlendiği

bir metot geliştirmişlerdir. Bu metotta, 1,3-dikarbonil bileşikleri, aminler, aromatik aldehytler ve nitroalkanın dört bileşenli reaksiyonu atmosferik ortamda gerçekleştirilmiştir. Ucuz ve çevre dostu FeCl_3 (%10 mol)'ün katalizör olarak kullanılmasının, bütün bileşenlerin kolay temin edilebilir olmasının, çok çeşitli fonksiyonel gruplara sahip bileşiklerin elde edilmesinin ve istenilen ürünlerin orta ve yüksek verimlerle sentezlerinin gerçekleştirilmesinin bu metotun en önemli avantajları olduğunu belirtmişlerdir.

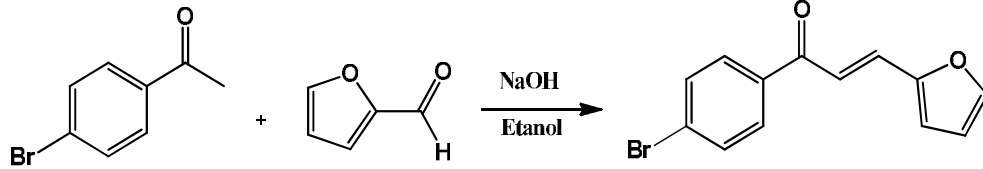


Şekil 2.9. Maiti ve ark., 2009, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

2.2. Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin Sentezi ile İlgili Önceki Çalışmalar

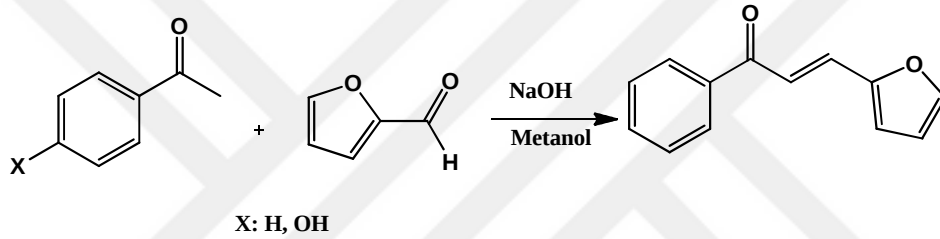
Heteroaril kalkonların birçoğu anti-bakteriyel, anti-kanser, anti-HIV, anti-fungal, anti-inflamatuar, ve anti-anjiyojenik gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları için oldukça önemli bileşiklerdir. Bu bileşiklerin sentezi ve biyolojik etkinliklerinin incelenmesi ile ilgili çalışmalar aşağıda kısaca özetlenmektedir.

Drake ve Gilbert, 1930, etanol içinde çözünmüş furfural ve asetofenon karışımına buz banyosunda NaOH çözeltisini ekledikten sonra reaksiyon karışımını su banyosunda sıcaklığı 20-30°C de 3 saat karıştırarak furan birimi içeren kalkon bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir.



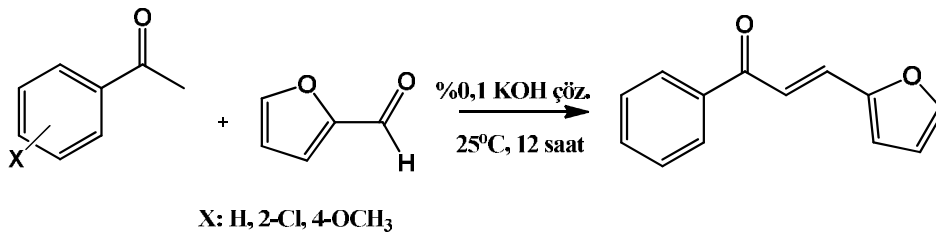
Şekil 2.10. Drake ve Gilbert, 1930,Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Data ve ark.,2001, metanol içerisinde NaOH katalizörü eşliğinde furfural aldehit ile asetofenon ve p-hidroksiasetofenon arasındaki reaksiyonu gerçekleştirmiş ve ilgili kalkon türevini sentezlemişlerdir.



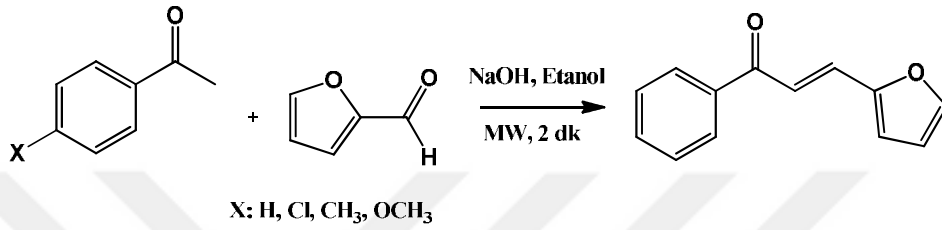
Şekil 2.11. Data ve ark.,2001, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Demir ve ark., 2004, yaptıkları çalışmada furaldehit-su karışımına (1mmol-2mL) oda sıcaklığında %0,1 KOH sulu çözeltisi eklemiş ve 15 dakika boyunca karıştırmışlardır. Daha sonra bu reaksiyon karışımına asetofenon ilave edilmiş ve TLC ile takibini yapmışlardır. 12 saatlik reaksiyon süresi sonunda reaksiyon tamamlanmıştır. Karışım önce asitlendirilmiş sonra da eter ile ekstraksiyonu yapılarak saf kalkon türevleri elde edilmiştir.



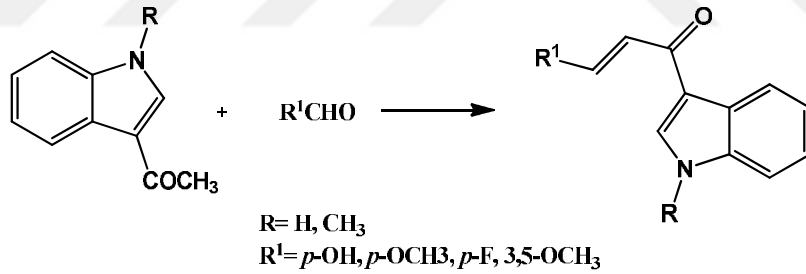
Şekil 2.12. Demir ve ark., 2004,, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Babu ve ark., 1997, furfuraldehit ve p-asetofenon türevlerini kuru etanol içerisinde katalitik miktardaki NaOH ile birlikte mikrodalgada reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. 2 dakikalık reaksiyon sonunda %88-95 verimlerle furan birimi içeren kalkon türevlerini sentezlemişlerdir.



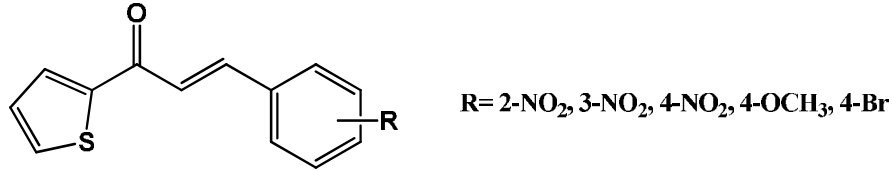
Şekil 2.13. Babu ve ark.,1997, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Kumar ve ark., 2010, bir seri indolil- kalkon türevi bileşik sentezleyerek bunların üç çeşit insan kanser hücreleri üzerinde antikanser aktivitesi belirlemiş ve bunlardan bazılarının oldukça aktif olduğu tespit etmişlerdir.



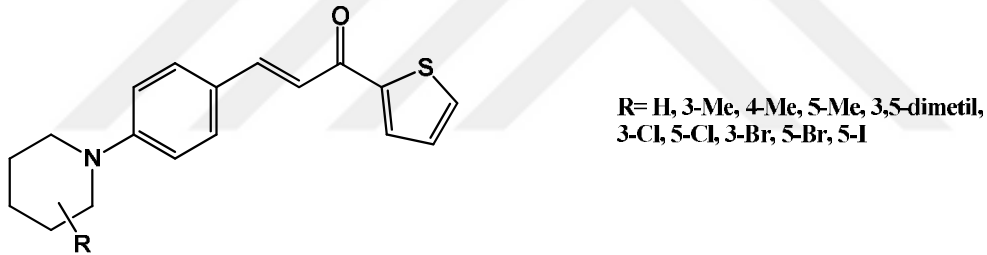
Şekil 2.14. Kumar ve ark., 2010, Tarafından Gerçekleştirilen Reaksiyon

Vasconceles ve ark., 2013, bir seri tiyofen bazlı kalkon bileşiklerini 2-asetil tiyofen ve substitüe aromatik bileşiklerinden sentezlemişlerdir. Bütün sentezlenen kalkon türevlerinin, insan kolon adenokarsinoma hücrelerine karşı sitotoksisite test etmişlerdir. 3-(4-bromofenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on ve 3-(2-nitrofenil)-1-(tiyofen-2-il) prop-2-en-1-on bileşiklerinin çok yüksek sitotoksisite etkisi gösterdiklerini belirtmişlerdir.



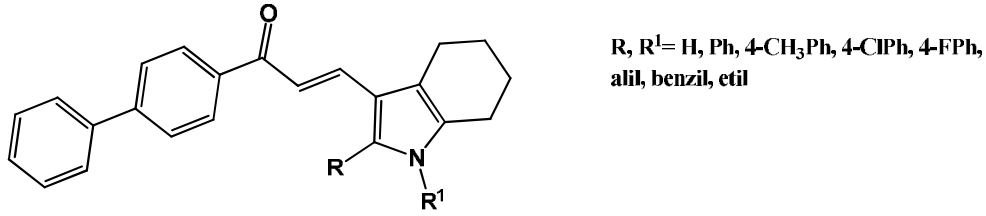
Şekil 2.15. Vasconceles ve ark., 2013, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon

Rizvi ve ark., 2012, yaptıkları çalışmada 4-piperidin-1-il benzaldehit ile çeşitli substitüe 2-asetil tiyofen türevlerini reaksiyona sokarak birçok piperidil-tiyenil kalkon bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin sitotoksik ve antHIV-1 aktivitelerini irdelemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre, üzerinde substitüenti olmayan tiyofenil kalkon bileşiklerinin antiHIV-1 aktivesi göstermediklerini, ancak tiyofenil halkasının 3 pozisyonunda metil ve halojen grubu taşıyan kalkon bileşiklerinin anti-HIV-1 aktivitesine sahip olduklarını rapor etmişlerdir.



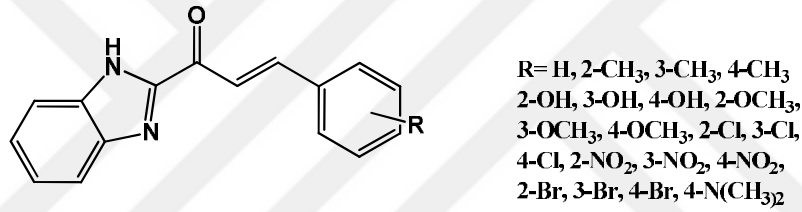
Şekil 2.16. Rizvi ve ark., 2012, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon

Zahran ve ark., 2009, N-substitüe indol-3-karbaldehit ve 1-bifenil-4-il-etanon bileşiklerinin Claisen Schmidt kondenzasyon reaksiyonu sonucu yeni indol bazlı kalkon türevlerini elde etmişlerdir. Yeni sentezlenen bu bileşiklerin antitümör aktivitelerini araştırmışlardır.



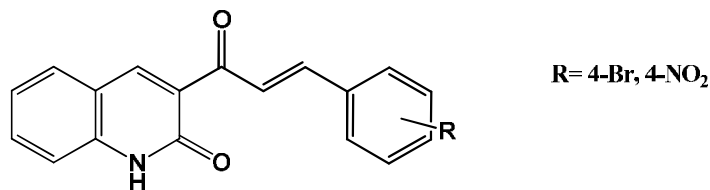
Şekil 2.17. Zahran ve ark., 2009, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon

Quattara ve ark., 2011, benzimidazol-kalkon bileşiklerini sentezleyip anthelmintik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar substitüe taşımayan benzimidazol-kalkon bileşiklerinin güçlü bir nematisidal etkiye sahip olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.18. Quattara ve ark., 2011, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon

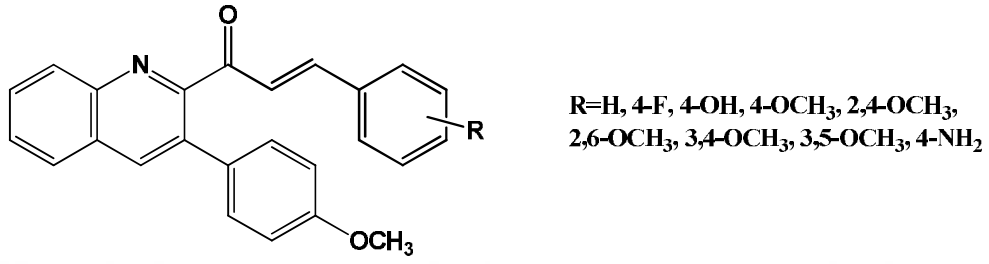
Abonia ark., 2012, kinolin-2-on bazlı kalkon bileşiklerini sentezleyerek, antitümör özelliklerini incelemişlerdir.



Şekil 2.19. Abonia ark., 2012, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon

Tseng ve ark., 2013, yaptıkları çalışmada bazı 3-fenilkinolin-kalkon türevlerini sentezlemişler ve sentezlenen bu yeni bileşiklerin antiproliferatif özelliklerini araştırmışlardır. H1299 karşı antiproliferatif aktivitenin fenil halkası

üzerindeki elektron çekici grupların varlığı ile artarken, elektron sağlayıcı grupların varlığı ile azaldığını tespit etmişlerdir.



Şekil 2.20. Tseng ve ark., 2013, Tarafından Sentezlenen Heteroaril Kalkon



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan Kimyasallar

Deneylerde kullanılan tüm kimyasallar Merck, Across ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiş olup, deneylerde herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır.

3.1.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

Erime Noktası Tayini: Elde edilen katı bileşiklerin erime noktaları Elektrotermal 9100 erime noktası cihazında tespit edilmiş ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

IR Spektroskopi ile Analiz: Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, Perkin Elmer RX-1FT-IR Spektrofotometre’de alınmıştır.

Elementel Analiz: Thermo Flash 2000 marka organik elementel analiz cihazı ile sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri yapılmıştır.

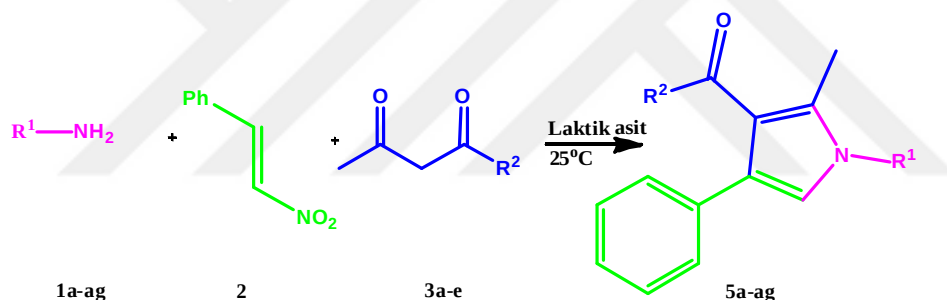
¹H ve ¹³C NMR: NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde bulunan Bruker 300 Mhz Ultrashield marka NMR cihazında (¹H 300 Mhz, ¹³C 75 Mhz) ve Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezinde bulunan Bruker Avance III marka NMR cihazında (¹H 400 Mhz, ¹³C 100 Mhz) alınmıştır. NMR analizlerinde çözücü olarak CDCl₃ (çözücü pikleri; δppm H 7.24; d C 77.23) veya DMSO₄-d₆ (çözücü pikleri; δppm H 2.50; d C 39.51) kullanılmıştır.

3.2 Metod

3.2.1 Üç Bileşenli Tek Kap Yöntem ile 1,2,3,4-tetrasubstitüe Pirol Bileşiklerinin Sentezi için Genel Prosedür

β -trans nitrostiren **2** (5 mmol), primer amin **1a-av** (5 mmol), 1,3-dikarbonil **3a-e** (5 mmol) reaktifleri, 5 mL laktik asit ortamında oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK (4:1/petrol eteri:etilasetat) ile takip edildi. Çizelge 3.1’de belirtilen reaksiyon süreleri sonunda katı oluşumu gözlemlendi. Oluşan katı, reaksiyon karışımından süzülerek ayrıldıktan sonra, etanolde yeniden kristallendirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, Elementel analiz, erime noktası cihazı ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı.

Çizelge 3.1. Üç Bileşenli Tek Kap Yöntem İle Laktik Asit Ortamda Yapılan Sentezler



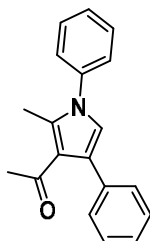
Sıra	R ¹	R ²	Ürün	t (s)	Verim (%)
1	C ₆ H ₅ (1a)	CH ₃ (3a)	5a	2	99
2	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (1b)	CH ₃	5b	4	99
3	4-OH-C ₆ H ₄ (1c)	CH ₃	5c	3	75
4	4-COOH-C ₆ H ₄ (1d)	CH ₃	5d	1,5	52
5	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ (1e)	CH ₃	5e	2	97
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (1f)	CH ₃	5f	3,5	99
7	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ (1g)	CH ₃	5g ^a	2	92
8	4-F-C ₆ H ₄ (1h)	CH ₃	5h	2	99

Çizelge 3.1. Deva mı

9	4-Cl-C ₆ H ₄ (1i)	CH ₃	5i	4	99
10	4-Br-C ₆ H ₄ (1j)	CH ₃	5j	1	99
11	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ (1k)	CH ₃	5k	6	68
12	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ (1l)	CH ₃	5l	4,5	99
13	3-Cl-C ₆ H ₄ (1m)	CH ₃	5m	1,5	93
14	3-F-C ₆ H ₄ (1n)	CH ₃	5n	1,5	92
15	3-Br-C ₆ H ₄ (1o)	CH ₃	5o	4,5	97
16	2-OH-C ₆ H ₄ (1p)	CH ₃	5p ^b	5,5	83
17	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ (1q)	CH ₃	5q	6	95
18	2-F-C ₆ H ₄ (1r)	CH ₃	5r	2	94
19	C ₆ H ₅ -CH ₂ (1s)	CH ₃	5s	4	97
20	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ (1t)	CH ₃	5t	5	68
21	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ (1u)	CH ₃	5u	4	63
22	Sikloheksil (1v)	CH ₃	5v ^b	6	61
23	2-furanil (1w)	CH ₃	5w	4	75
24	2-naftil (1x)	CH ₃	5x ^{a,b}	4	88
25	2-OH,5-Cl-C ₆ H ₃ (1y)	CH ₃	5y	5,5	90
26	C ₆ H ₅ (1z)	OC ₂ H ₅ (3b)	5z	4	92
27	C ₆ H ₅ (1aa)	OCH ₂ C ₅ H ₆ (3c)	5aa	6	86
28	C ₆ H ₅ (1ab)	OC(CH ₃) ₃ (3d)	5ab	5,5	92
29	C ₆ H ₅ (1ac)	OCH ₃ (3e)	5ac	4	95
30	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (1ad)	OCH ₃	5ad	4	95
31	4-OH-C ₆ H ₄ (1ae)	OCH ₃	5ae	1	84
32	4-F-C ₆ H ₄ (1af)	OCH ₃	5af	2	94
33	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (1ag)	OCH ₃	5ag	5	94

Reaksiyon Koşulları : 25 °C, 5 mL laktik asit, 1,3-dikarbonil veya β-ketoester (5 mmol), primer amin (5 mmol), trans-β-nitrostiren (5 mmol)

^areaksiyon sıcaklığı 50 °C ; ^blaktik asit miktarı 15 mL

3.2.1.1. 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5a)

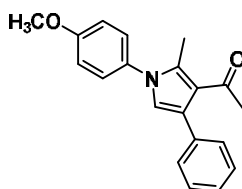
Bej katı; EN: 105-106 °C; verim: 99%

¹H NMR (300 MHz, *CDCl*₃) δ ppm: 7.48-7.30 (m, 10H), 6.66 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, *CDCl*₃) δ ppm: 197.64, 138.79, 136.06, 135.31, 129.38, 129.36, 128.31, 128.14, 126.85, 126.35, 126.27, 122.62, 120.64, 31.14, 12.94.

ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3120-3058, 2910, 1640, 1596, 1375.

Hesaplanan (C₁₉H₁₇NO): C, 82.88; H, 6.22; N, 5.09. Bulunan: C, 82.99; H, 6.19; N, 5.05.

3.2.1.2. 1-(1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5b)

Bej katı; EN: 92-93°C; verim: %99

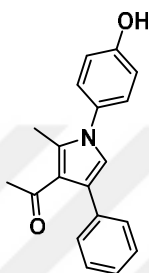
¹H NMR (300 MHz, *DMSO*₄-*d*₆) δ ppm: 7.41-7.34 (m, 7 H), 7.08 (d, *J*=9 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, *DMSO*₄-*d*₆) δ ppm: 195.58, 158.79, 137.72, 134.43, 131.00, 128.94, 128.20, 127.36, 126.49, 125.03, 121.60, 121.05, 114.51, 55.45, 30.79, 12.52.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3106, 2958-2931-2828, 1651, 1514, 1387, 1247, 1035, 773.

Hesaplanan ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$): C, 78.66; H, 6.27; N, 4.59. Bulunan: C, 78.78; H, 6.24; N, 4.55.

3.2.1.3. 1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5c)



Açık pembe katı; EN: 162-163°C; verim: %75

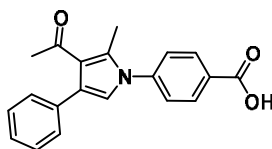
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.38-7.35 (m, 4 H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.15 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 198.85, 156.61, 136.54, 136.03, 130.94, 129.42, 128.32, 127.57, 126.90, 126.29, 121.86, 121.36, 116.16, 30.92, 13.05.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3123, 3029, 2811, 1624, 1494, 1388, 1223.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): C, 78.33; H, 5.88; N, 4.81. Bulunan: C, 78.44; H, 5.84; N, 4.78.

3.2.1.4. 4-(3-acetil-2-metil-4-fenil-1H-pirol-1-il) benzoik asit (5d)



Bej Katı; EN: bozundu; verim: 52%

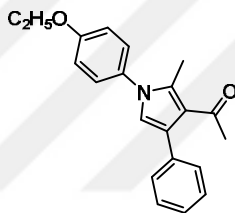
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 13.09 (s, 1H), 8.09 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J_1= 8.4$ Hz, $J_2= 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 195.84, 166.56, 141.71, 138.04, 135.35, 130.49, 129.15, 128.88, 128.27, 126.68, 125.89, 125.72, 122.65, 120.68, 30.87, 12.70.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3129-2539, 3129, 2990-2880, 1685, 1605, 1352.

Hesaplanan ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$): C, 75.21; H, 5.37; N, 4.39. Bulunan: C, 75.33; H, 5.33; N, 4.36.

3.2.1.5. 1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5e)



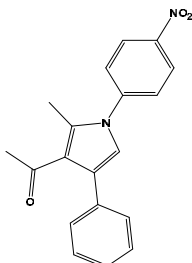
Beyaz katı; 89-90°C; verim: %97

^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 7.39-7.30 (m, 7 H), 7.06 (d, $J= 9$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.08 (q, $J= 6.9$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.36 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 195.57, 158.01, 135.72, 134.43, 130.85, 128.94, 128.20, 127.35, 126.48, 125.01, 121.58, 121.04, 114.91, 63.42, 30.79, 14.60, 12.52.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3115, 2980-2926, 1648, 1500, 1389, 1250, 1042, 768.

Hesaplanan ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$): C, 78.96; H, 6.63; N, 4.39. Bulunan: C, 79.07; H, 6.59; N, 4.36.

3.2.1.6 1-(2-metil-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5f)

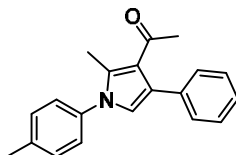
Sarı katı; EN: 171-172 °C; verim: %99

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.38 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 197.87, 151.17, 139.45, 139.39, 136.19, 135.25, 134.76, 129.64, 129.24, 126.32, 126.21, 125.03, 112.55, 31.20, 13.12.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3111-3083-3029, 2914, 1645, 1497, 1342, 853, 1519, 1342.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$): C, 71.25; H, 5.03; N, 8.74. Bulunan: C, 71.37; H, 4.99; N, 8.71.

3.2.1.7. 1-(2-metil-4-fenil-1-(p-toli)-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5g)

Beyaz katı; EN: 109-110°C; verim: %92

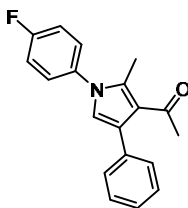
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.42-7.30 (m, 9H), 6.92 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 195.62, 137.60, 135.67, 134.17, 129.87, 128.94, 128.21, 126.52, 125.81, 125.20, 121.84, 120.85, 30.81, 20.58, 11.95.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3106-3070-3028, 2919, 1638, 1501, 1387.

Hesaplanan ($C_{20}H_{19}NO$): C, 83.01; H, 6.62; N, 4.84. Bulunan: C, 83.12; H, 6.58; N, 4.81.

3.2.1.8. 1-(1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5h)



Bej katı; EN: 128-129°C; verim: %99

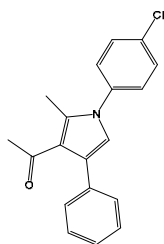
1H NMR (300 MHz, $DMSO_4-d_6$) δ ppm: 7.58-7.53 (m, 2 H), 7.42-7.31 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.01(s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO_4-d_6$) δ ppm: 195.70, 159.73, 135.53, 134.29, 128.91, 128.35, 128.24, 126.58, 125.24, 121.92, 121.01, 116.40, 116.10, 30.82, 12.47.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3111-3074, 2984, 1646, 1504, 1388, 1218.

Hesaplanan ($C_{19}H_{16}FNO$): C, 77.80; H, 5.50; F, 6.48; N, 4.77. Bulunan: C, 77.97; H, 5.46; F, 6.43; N, 4.73.

3.2.1.9. 1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5i)



Sarı katı; EN: 127-128 °C; verim: %99

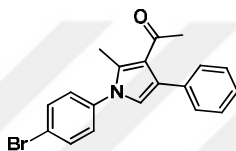
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.47-7.26 (m, 9H), 6.64 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 197.58, 137.29, 135.80, 135.15, 134.08, 129.62, 129.31, 128.35, 127.50, 126.98, 126.63, 122.90, 120.42, 31.13, 12.86.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3111-3081-3037, 2943, 1645, 1495, 1387, 1092.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}$): C, 73.67; H, 5.21; Cl, 11.44; N, 4.52. Bulunan: C, 73.84; H, 5.17; Cl, 11.39; N, 4.48.

3.2.1.10. 1-(1-(4-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5j)



Bej katı; EN: 142-143°C; verim: %99

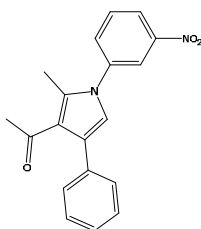
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.62 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.22 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 197.67, 137.77, 135.76, 135.10, 132.61, 129.30, 128.37, 127.80, 126.99, 126.67, 122.93, 122.01, 120.35, 31.15, 12.91.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3078, 2922, 1658, 1492, 1322, 1068.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}$): C, 64.42; H, 4.55; Br, 22.56; N, 3.95. Bulunan: C, 64.59; H, 4.51; Br, 22.51; N, 3.91.

3.2.1.11. 1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5k)



Sarı katı; EN: 128-129°C; verim: %68

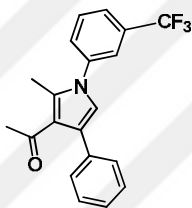
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.32-8.29 (m, 1 H), 8.26-8.25 (m, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 5 H), 6.72 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 197.57, 148.82, 139.89, 135.39, 134.84, 131.98, 130.39, 129.28, 128.43, 127.30, 127.20, 123.60, 122.84, 121.26, 120.16, 31.13, 12.85.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3113-3088-3024, 2926-2872, 1650, 1529, 1506, 1343, 872.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$): C, 71.25; H, 5.03; N, 8.74. Bulunan: C, 71.36; H, 4.99; N, 8.71.

3.2.1.12. 1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-pirol-3-il)etan-1-on (5l)



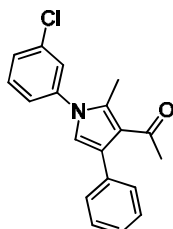
Turuncu katı; EN: 146-147°C; verim: %99

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 6H), 6.69 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 197.63, 139.36, 135.64, 135.03, 130.10, 129.55, 129.31, 128.37, 127.07, 126.95, 124.92, 124.88, 123.24, 123.21, 120.35, 31.11, 12.80.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3086-3066-3029, 2930, 1667, 1516, 1335, 1126.

Hesaplanan ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$): C, 69.96; H, 4.70; F, 16.60, N, 4.08. Bulunan: C, 70.13; H, 4.66; F, 16.55; N, 4.04.

3.2.1.13. 1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5m)

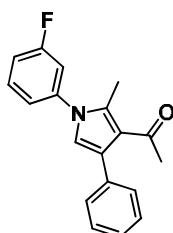
Beyaz katı; EN: 88-89°C; verim: %93

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-}d_6$) δ ppm: 7.67-7.31 (m, 9H), 7.04 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-}d_6$) δ ppm: 195.78, 139.45, 135.40, 134.09, 133.68, 130.96, 128.88, 128.25, 128.05, 126.62, 125.97, 125.46, 124.86, 122.30, 120.88, 30.85, 12.54.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3098-3074, 2951, 1648, 1500, 1393, 1228.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}$): C, 73.67; H, 5.21; Cl, 11.44; N, 4.52. Bulunan: C, 73.84; H, 5.17; Cl, 11.39; N, 4.48.

3.2.1.14. 1-(1-(3-florofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5n)

Bej katı; EN: 81-82°C; verim: %92

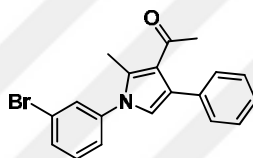
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-}d_6$) δ ppm: 7.67-7.31 (m, 9H), 7.04 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 195.79, 163.72, 139.69, 135.41, 134.06, 131.14, 128.89, 128.26, 126.63, 125.45, 120.84, 115.09, 114.81, 113.66, 113.35, 30.84, 12.55.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3115-3082, 2974, 1644, 1493, 1354, 1246.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}$): C, 77.80; H, 5.50; F, 6.48; N, 4.77. Bulunan: C, 77.97; H, 5.46; F, 6.43; N, 4.73.

3.2.1.15. 1-(1-(3-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5o)



Bej katı; EN: 103-104°C; verim: %97

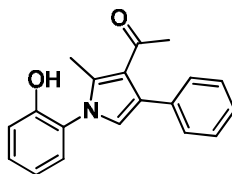
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 7H), 6.65 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 197.69, 139.96, 135.71, 135.13, 131.29, 130.63, 129.42, 129.30, 128.37, 127.01, 126.70, 124.95, 122.95, 122.82, 120.39, 31.17, 12.93.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3090-3061, 2967, 1647, 1498, 1351, 1065.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}$): C, 64.42; H, 4.55; Br, 22.56; N, 3.95. Bulunan: C, 64.59; H, 4.51; Br, 22.51; N, 3.91.

3.2.1.16. 1-(1-(2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5p)



Beyaz katı; EN: 148-149°C; verim: %83

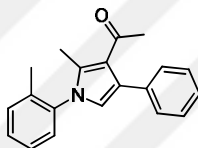
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.35-7.25 (m, 6H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 198.88, 152.09, 137.56, 135.80, 130.34, 129.37, 128.43, 128.30, 126.88, 126.78, 125.48, 122.00, 120.92, 120.52, 117.05, 30.95, 12.49.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3135, 3053-3024, 2963, 1623, 1506, 1378, 1240.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): C, 78.33; H, 5.88; N, 4.81. Bulunan: C, 78.44; H, 5.84; N, 4.78.

3.2.1.17. 1-(2-metil-4-fenil-1-(*o*-tolil)-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5q)



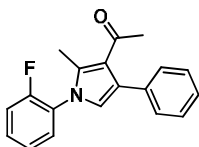
Açık pembe katı; EN: 89-90°C; verim %95

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.24-6.06 (m, 9H), 5.36 (s, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 197.54, 137.78, 136.25, 136.12, 135.86, 131.01, 129.46, 129.07, 128.26, 127.95, 126.81, 126.76, 126.19, 121.60, 120.28, 31.12, 17.38, 12.35.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3131-3057, 2916, 1641, 1496, 1387.

Hesaplanan ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$): C, 83.01; H, 6.62; N, 4.84. Bulunan: C, 83.12; H, 6.58; N, 4.81.

3.2.1.18. 1-(1-(2-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5r)

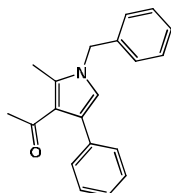
Açık kahverengi katı; EN: 122-123°C; verim: %94

¹H NMR (300 MHz, *DMSO*₄-*d*₆) δ ppm: 7.62-7.31 (m, 9H), 6.96 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, *DMSO*₄-*d*₆) δ ppm: 195.60, 158.15, 135.38, 135.12, 130.93, 130.83, 129.45, 128.96, 128.24, 126.64, 125.44, 121.68, 121.24, 116.87, 116.61, 30.80, 11.95.

$\nu_{\max}$ (ATR)/cm⁻¹: 3115, 2922, 1638, 1508, 1385, 1246.

Hesaplanan (C₁₉H₁₆FO): C, 77.80; H, 5.50; F, 6.48; N, 4.77. Bulunan: C, 77.97; H, 5.46; F, 6.43; N, 4.73.

3.2.1.19. 1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5s)

Beyaz katı; EN: 87-88 °C; verim: %97

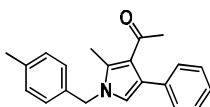
¹H NMR (300 MHz, *CDCl*₃) δ ppm: 7.38-7.24 (m, 8H), 7.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, *CDCl*₃) δ ppm: 197.56, 136.61, 136.34, 135.14, 129.39, 128.97, 128.23, 127.87, 126.72, 126.70, 125.93, 122.11, 120.14, 50.34, 31.12, 11.60.

$\nu_{\max}$ (ATR)/cm⁻¹: 3115-3021, 2922, 1641, 1603, 1356.

Hesaplanan ($C_{20}H_{19}NO$): C, 83.01; H, 6.62; N, 4.84. Bulunan: C, 83.12; H, 6.58; N, 4.81.

3.2.1.20. 1-(2-metil-1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5t)



Turuncu katı; EN: 102-103°C; verim: %68

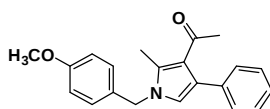
1H NMR (300 MHz, $DMSO_4-d_6$) δ ppm: 7.36-7.09 (m, 9H), 6.88 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO_4-d_6$) δ ppm: 195.34, 136.68, 136.12, 134.37, 134.22, 129.25, 128.92, 128.14, 126.98, 126.30, 124.44, 121.10, 120.73, 49.20, 30.75, 20.65, 11.37.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3115-3033, 2942-2914, 1636, 1507, 1345.

Hesaplanan ($C_{21}H_{21}NO$): C, 83.13; H, 6.98; N, 4.62. Bulunan: C, 83.24; H, 7.02; N, 4.59.

3.2.1.21. 1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5u)



Açık turuncu katı; EN: 80-81°C; verim: %63

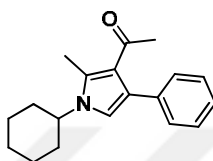
1H NMR (300 MHz, $DMSO_4-d_6$) δ ppm: 7.36-7.26 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO_4-d_6$) δ ppm: 195.35, 158.62, 136.14, 134.14, 129.23, 128.91, 128.51, 128.14, 126.30, 124.42, 121.09, 120.59, 114.08, 55.06, 48.89, 30.74, 11.39.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3049, 2935-2906, 1636, 1513, 1350, 1251, 1029, 753.

Hesaplanan ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$): C, 78.96; H, 6.63; N, 4.39. Bulunan: C, 79.07; H, 6.59; N, 4.36.

3.2.1.22. 1-(1-sikloheksil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5v)



Beyaz katı; EN: 151-152°C; verim: %61

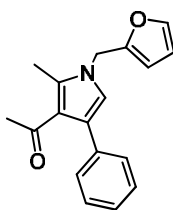
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.36-7.26 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 3.90 (tt, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.94-1.24 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 197.81, 136.77, 134.16, 129.3, 128.2, 127.96, 126.50, 121.34, 115.77, 55.06, 33.94, 31.14, 30.49, 29.60, 25.84, 25.39, 11.33.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3045, 2929-2856, 1643, 1513, 1353.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$): C, 81.09; H, 8.24; N, 4.98. Bulunan: C, 81.20; H, 8.20; N, 4.95.

3.2.1.23. 1-(1-(furan-2-ilmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5w)



Beyaz katı; EN: 74-75°C; verim: %75

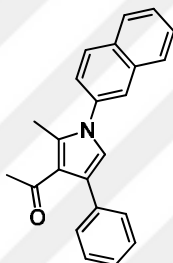
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.39-7.26 (m, 6 H), 6.54 (s, 1H), 6.34 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)dppm: 197.55, 149.49, 142.97, 136.29, 134.86, 129.36, 128.20, 127.97, 126.69, 122.03, 119.55, 110.56, 108.64, 43.27, 31.02, 11.40.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3115-3086, 2958, 1637, 1500, 1346, 1224, 1071.

Hesaplanan ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): C, 77.41; H, 6.13; N, 5.01. Bulunan: C, 77.52; H, 6.09; N, 4.98.

3.2.1.24. 1-(2-metil-1-(naftalin-2-il)-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5x)



Kahverengi katı; EN: 143-144°C; verim: %88

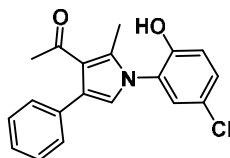
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)d ppm: 7.96 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58-7.25 (m, 10 H), 6.71 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)dppm: 197.76, 137.18, 136.16, 135.35, 134.19, 130.67, 129.48, 128.31, 127.63, 126.94, 126.84, 126.22, 125.35, 125.25, 122.93, 121.80, 31.14, 12.45.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3111-3070, 2975, 1645, 1506, 1374.

Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$): C, 84.89; H, 5.89; N, 4.30. Bulunan: C, 85.00; H, 5.85; N, 4.27.

3.2.1.25. 1-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5y)



Bej Katı; EN: 221-222°C; verim: 90%

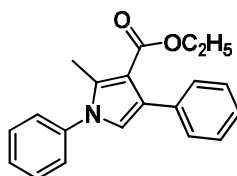
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 10.47 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 7H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 195.44, 151.88, 135.75, 129.67, 128.92, 128.32, 128.17, 126.47, 126.40, 124.89, 122.30, 121.16, 121.06, 117.97, 30.76, 12.07.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3116, 3078, 2934, 1614, 1596, 1325, 1241, 1084.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$): C, 70.05; H, 4.95; Cl, 10.88; N, 4.30. Bulunan: C, 70.22; H, 4.91; Cl, 10.83; N, 4.26.

3.2.1.26. etil 2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-karboksilat (5z)



Bej katı; EN: 61-62°C; verim: %92

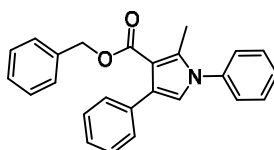
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.48-7.25 (m, 10H), 6.71 (s, 1H), 4.18 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.89, 139.00, 136.62, 135.61, 129.38, 129.30, 128.11, 127.61, 126.64, 126.36, 126.32, 120.87, 111.76, 59.53, 14.14, 12.73.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3115-3020, 2980-2914, 1680, 1519, 1381, 1229, 1170.

Hesaplanan ($C_{20}H_{19}NO_2$): C, 78.66; H, 6.27; N, 4.59. Bulunan: C, 78.77; H, 6.23; N, 4.56.

3.2.1.27. benzil 2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-karboksilat (5aa)



Beyaz Katı; EN: 71-72°C; verim: 86%

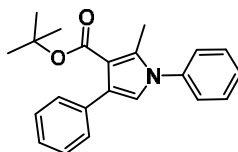
1H NMR (300 MHz, $DMSO_4-d_6$) δ ppm: 7.55-7.46 (m, 5H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO_4-d_6$) δ ppm: 164.64, 138.28, 136.34, 135.97, 135.12, 129.45, 128.86, 128.19, 128.11, 127.78, 127.64, 127.60, 126.10, 126.00, 125.67, 121.23, 110.80, 64.78, 12.53.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3119-3054, 2943, 1683s, 1596, 1368, 1222, 1170.

Hesaplanan ($C_{25}H_{21}NO_2$): C, 81.72; H, 5.76; N, 3.81. Bulunan: C, 81.83; H, 5.72; N, 3.78.

3.2.1.28. ter-butil 2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-karboksilat (5ab)



Açık sarı katı; EN: 74-75°C; verim: 92%

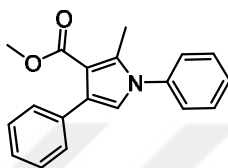
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.50-7.24 (m, 10H), 6.68 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 165.33, 139.08, 136.01, 135.98, 129.35, 129.33, 128.00, 127.62, 126.47, 126.33, 126.19, 120.51, 113.43, 79.82, 28.15, 12.57.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3111-3053, 2994-2965-2930, 1681, 1598, 1358, 1286, 1135.

Hesaplanan ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$): C, 79.25; H, 6.95; N, 4.20. Bulunan: C, 79.36; H, 6.91; N, 4.17.

3.2.1.29. metil 2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ac)



Turuncu yağimsı; verim: %95

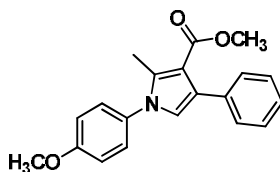
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 7.59-7.56 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 165.31, 138.35, 135.72, 129.45, 128.65, 128.09, 127.59, 126.10, 125.99, 125.56, 121.18, 110.92, 50.39, 12.42.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3111-3024, 2980-2910, 1680, 1519, 1381, 1229, 1170.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): C, 78.33; H, 5.88; N, 4.81. Bulunan: C, 78.44; H, 5.84; N, 4.78.

3.2.1.30. metil 1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ad)



Beyaz katı; EN: 90-91°C; verim: %95

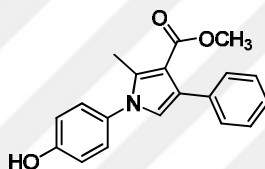
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 7.41-7.22 (m, 7H), 7.08 (d, $J = 8.7$ 2H), 6.93 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 165.31, 158.81, 136.02, 135.19, 131.15, 128.62, 127.58, 127.41, 125.92, 121.23, 121.40, 114.49, 110.36, 55.44, 50.38, 12.37.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3119-3045, 2971-2936-2834, 1686, 1513, 1387, 1253, 1229, 1172, 1072, 781.

Hesaplanan ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$): C, 74.75; H, 5.96; N, 4.36. Bulunan: C, 74.86; H, 5.92; N, 4.33.

3.2.1.31. metil 1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ae)



Beyaz katı; EN: 152-153°C; verim: %84

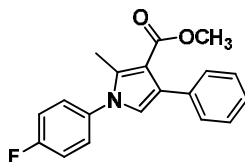
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.43-7.24 (m, 5H), 7.11(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167.25, 156.19, 137.54, 135.48, 131.29, 129.13, 127.79, 127.65, 126.44, 126.38, 121.57, 116.04, 110.54, 51.07, 12.82.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3294, 3127, 2955, 1658, 1520, 1367, 1221, 1164.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$): C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56. Bulunan: C, 74.36; H, 5.54; N, 4.53.

3.2.1.32. metil 1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5af)



Bej katı; EN: 80-81°C; verim: %94

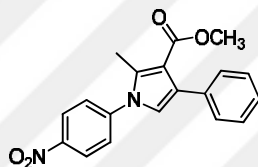
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 7.57-7.53 (m, 2H), 7.42-7.23 (m, 7H), 7.00 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 165.26, 159.75, 135.92, 135.03, 134.64, 128.61, 127.60, 126.01, 125.46, 121.35, 116.39, 116.08, 110.78, 50.44, 12.33.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3078-3037-3000, 2949-2922, 1693, 1511, 1390, 1215, 1156.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$): C, 73.78; H, 5.21; F, 6.14; N, 4.53. Bulunan: C, 73.95; H, 5.17; F, 6.09; N, 4.49.

3.2.1.33. metil 1-(4-nitrofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-karboksilat (5ag)



Sarı katı; EN: 127-128°C; verim: %94

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.42-7.26 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.89, 146.83, 144.20, 136.24, 134.80, 129.02, 127.83, 126.76, 126.60, 125.02, 120.37, 113.25, 50.91, 12.98.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3115-3078, 2956, 1688, 1594, 1526, 1514, 1343, 1232, 1180, 857.

Hesaplanan ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$): C, 67.84; H, 4.80; N, 8.33. Bulunan: C, 67.95; H, 4.76; N, 8.30.

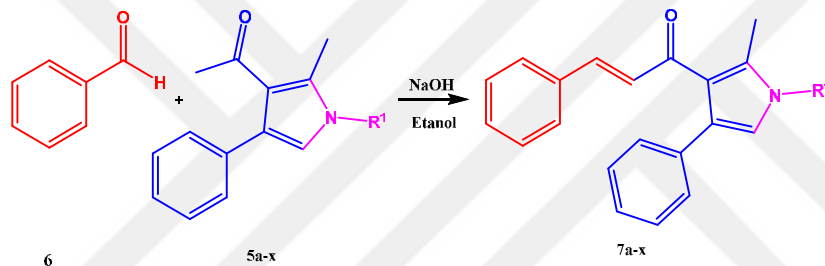
3.2.2. Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin Sentezi

3.2.2.1. 3-Asetil Pirol Türevleri ile Benzaldehit Arasındaki Tetrasubstitüe Pirol-Kalkon Sentezi

Benzaldehit **6** (2 mmol), 3-asetil pirol **5a-x** (2 mmol) reaktiflerinin etanol (10 mL) içerisindeki çözeltisine eşdeğer miktarda katı NaOH ilave edilerek oda

sıcaklığında karıştırıldı. NaOH ilave edildikten sonra çeşitli reaksiyon süreleri sonunda ürünler katı halde oluştu (Çizelge 3.2). Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK (3:2/petrol eteri: etilasetat) ile takip edildi. Reaksiyonun tamamlandığı belirlendikten sonra; reaksiyon karışımı asetik asit (2 mL) ilave edilmiş buzlu su içine dökülerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Oluşan katı ürün, reaksiyon karışımından süzülerek ayrıldıktan sonra, DCM/hekzan (3:1) karışımında yeniden kristallendirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, Elementel analiz, erime noktası cihazı ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı.

Çizelge 3.2. 3-Asetil Piyol Türevleri ile Benzaldehit Arasındaki Tetrasubstitüe Piyol-Kalkon Sentezi

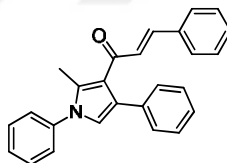


Sıra	R ¹	Ürün	t (s)	Verim (%)
1	C ₆ H ₅ (5a)	7a	4	83
2	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (5b)	7b	1	74
3	4-OH-C ₆ H ₄ (5c)	7c	5,5	67
4	4-COOH-C ₆ H ₄ (5d)	7d	3,5	37
5	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ (5e)	7e	3	97
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (5f)	7f	3,5	60
7	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ (5g)	7g	1	95
8	4-F-C ₆ H ₄ (5h)	7h	2	88
9	4-Cl-C ₆ H ₄ (5i)	7i	3	99
10	4-Br-C ₆ H ₄ (5j)	7j	4,5	88
11	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ (5k)	7k	5,5	49
12	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ (5l)	7l	2	73

Çizelge 3.2. Devamı

13	3-Cl-C ₆ H ₄ (5m)	7m	2	76
14	3-F-C ₆ H ₄ (5n)	7n	2,5	66
15	3-Br-C ₆ H ₄ (5o)	7o	2,5	68
16	2-OH-C ₆ H ₄ (5p)	7p	1,5	95
17	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ (5q)	7q	2	74
18	2-F-C ₆ H ₄ (5r)	7r	2	74
19	C ₆ H ₅ -CH ₂ (5s)	7s	2	71
20	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ (5t)	7t	4	75
21	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ (5u)	7u	6	68
22	Sikloheksil (5v)	7v	4	99
23	2-furanil (5w)	7w	3	51
24	2-naftil (5x)	7x	3	87

3.2.2.1.(1). (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7a)



Turuncu katı; EN: 141-142°C; verim: %83

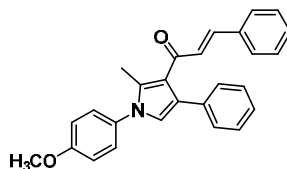
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.61 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.58-7.25 (m, 15H), 7.12 (s, 1H), 6.72 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 187.45, 144.35, 139.81, 138.23, 135.33, 134.79, 134.75, 129.91, 129.48, 128.78, 128.33, 128.07, 127.77, 127.57, 126.42, 125.97, 125.10, 121.95, 120.73, 12.57.

ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3050-3024, 2918, 1643, 1589, 1496, 1384, 979.

Hesaplanan (C₂₆H₂₁NO): C, 85.93; H, 5.82; N, 3.85. Bulunan: C, 86.08; H, 5.78; N, 3.82.

3.2.2.1.(2). (E)-1-(1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7b)



Sarı katı; EN: 147-148°C; verim: %74

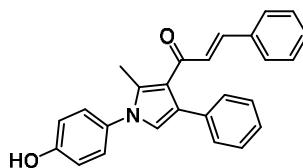
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.56 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.44-7.23 (m, 10H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.00 (d, $J=9$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.71 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.64, 159.32, 140.08, 136.73, 135.84, 135.44, 131.71, 129.54, 129.37, 128.61, 128.44, 128.05, 127.81, 127.47, 126.66, 125.93, 122.22, 120.67, 114.50, 55.62, 12.87.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3053, 2976-2835, 1642, 1585, 1495, 1382, 1254, 1036, 996, 772.

Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_2$): C, 82.42; H, 5.89; N, 3.56. Bulunan: C, 82.53; H, 5.86; N, 3.52.

3.2.2.1.(3). (E)-1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7c)



Sarı katı; EN: 102-103°C; verim: %67

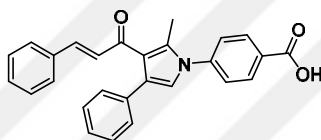
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.41 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 11H), 6.72 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 187.23, 157.71, 139.49, 135.81, 135.54, 135.24, 129.85, 128.95, 128.81, 128.78, 128.30, 128.18, 127.72, 127.27, 126.31, 124.67, 121.39, 120.98, 115.83, 12.49.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3160, 3029, 2898, 1636, 1585, 1496, 1332, 1210, 954.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$): C, 82.30; H, 5.58; N, 3.69. Bulunan: C, 82.47; H, 5.54; N, 3.63.

3.2.2.1.(4). 4-(3-sinamoil-2-metil-4-fenil-1H-pirol-1-il) benzoik asit (7d)



Bej katı; EN: bozundu; verim: %37

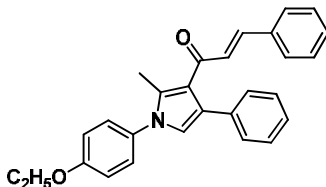
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 11.33 (s, 1H), 8.41 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 10H), 6.72 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 189.37, 169.44, 145.52, 143.54, 138.36, 135.70, 135.29, 130.08, 129.60, 128.81, 128.64, 128.40, 128.16, 127.87, 127.44, 126.63, 120.56, 117.38, 109.94, 12.71.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3402, 3057-3026, 2910, 1666, 1575, 1495, 1328, 976.

Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_3$): C, 79.59; H, 5.19; N, 3.44. Bulunan: C, 79.70; H, 5.16; N, 3.40.

3.2.2.1.(5). (E)-1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7e)



Açık sarı katı; EN: 141-142°C; verim: %97

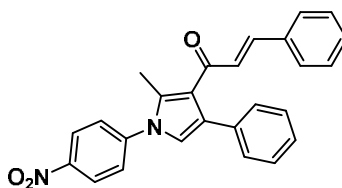
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.56 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.44-7.22 (m, 10H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.98 (d, $J=9$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.71 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.63, 158.72, 140.06, 136.75, 135.86, 135.45, 131.53, 129.53, 129.37, 128.61, 128.43, 128.05, 127.82, 127.44, 126.64, 125.90, 122.20, 120.69, 114.98, 63.87, 14.85, 12.88.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3045, 2978-2922, 1645, 1591, 1491, 1383, 1254, 1045, 996, 771.

Hesaplanan ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_2$): C, 82.53; H, 6.18; N, 3.44. Bulunan: C, 82.68; H, 6.14; N, 3.41.

3.2.2.1.(6). (E)-1-(2-metil-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7f)



Açık sarı katı; EN: 155-156°C; verim: %60

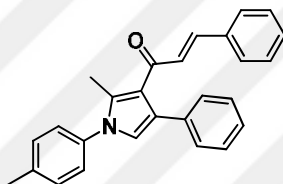
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 8.41 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 11H), 6.72 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 187.86, 146.22, 143.54, 140.59, 134.81, 134.63, 134.44, 130.08, 128.81, 128.64, 128.40, 127.87, 127.44, 126.63, 125.90, 124.86, 123.04, 120.56, 12.71.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3078, 2906, 1642, 1596, 1521, 1491, 1343, 997, 855.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$): C, 76.45; H, 4.94; N, 6.86. Bulunan: C, 76.57; H, 4.91; N, 6.82.

3.2.2.1.(7). (*E*)-1-(2-metil-4-fenil-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7g)



Açık sarı katı; EN: 186-187°C; verim: %95

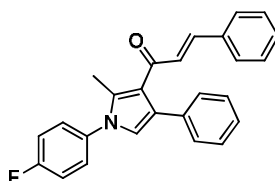
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.57 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.44-7.23 (m, 12H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.66, 140.12, 138.19, 136.49, 136.30, 135.84, 135.45, 129.98, 129.55, 129.37, 128.62, 128.45, 128.06, 127.82, 126.67, 126.04, 122.42, 120.50, 21.18, 12.96.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3020, 2917, 1651, 1592, 1517, 1328, 988.

Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}$): C, 85.91; H, 6.14; N, 3.71. Bulunan: C, 86.02; H, 6.11; N, 3.68.

3.2.2.1.(8). (E)-1-(1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7h)



Sarı katı; EN: 123-124°C; verim: %88

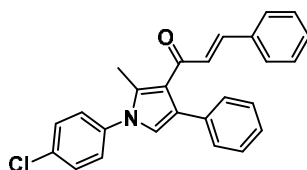
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.57 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 7H), 7.25-7.19 (m, 5H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.75(s, 1H), 6.69 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.68, 160.47, 140.36, 136.40, 135.58, 135.35, 134.91, 129.63, 129.33, 128.63, 128.49, 128.07, 127.65, 126.80, 126.27, 122.58, 120.42, 116.55, 116.24, 12.84.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3060-3020, 2910, 1646, 1591, 1496, 1384, 1207, 997.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FNO}$): C, 81.87; H, 5.29; F, 4.98; N, 3.67. Bulunan: C, 82.05; H, 5.24; F, 4.93; N, 3.62.

3.2.2.1.(9). (E)-1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7i)



Açık sarı katı; EN: 129-130°C; verim: %99

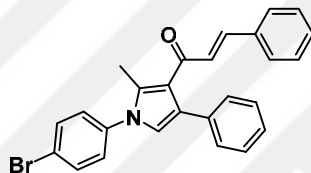
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 7.65-7.57 (m, 4H), 7.47 (d, $J= 15.9$ Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 10H), 7.13 (s, 1H), 6.71 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.38 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 187.53, 140.03, 137.08, 135.18, 134.74, 134.72, 132.59, 129.94, 129.43, 128.78, 128.74, 128.34, 127.78, 127.74, 127.52, 126.48, 125.27, 122.14, 120.68, 12.49.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3057, 2907, 1652, 1593, 1496, 1327, 1093, 978.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClNO}$): C, 78.48; H, 5.07; Cl, 8.91; N, 3.52. Bulunan: C, 78.61; H, 5.03; Cl, 8.88; N, 3.48.s

3.2.2.1.(10). (E)-1-(1-(4-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7j)



Açık sarı katı; EN: 117-118°C; verim: %88

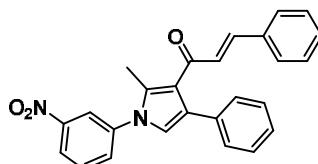
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 7.76 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 10H), 7.14 (s, 1H), 6.71 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 187.55, 140.06, 137.50, 135.17, 134.71, 134.66, 132.38, 129.96, 128.79, 128.73, 128.35, 128.04, 127.79, 127.52, 126.48, 125.30, 122.17, 121.00, 120.64, 12.50.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3054-3012, 2947-2889, 1646, 1589, 1490, 1333, 1074, 992.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrNO}$): C, 70.59; H, 4.56; Br, 18.06; N, 3.17. Bulunan: C, 70.70; H, 4.53; Br, 18.03; N, 3.13.

3.2.2.1.(11). (E)-1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7k)



Bej katı; EN: 101-102°C; verim: %49

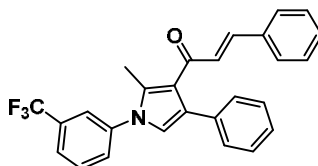
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-}d_6$) δ ppm: 7.98 (s, 1H), 7.92-7.79 (m, 3H), 7.48 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 11H), 6.73 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-}d_6$) δ ppm: 187.69, 140.25, 138.90, 135.09, 134.70, 130.73, 130.48, 130.16, 130.01, 128.81, 128.70, 128.36, 127.82, 127.49, 126.51, 125.37, 124.73, 122.81, 122.76, 122.29, 120.88, 12.47.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3066-3029, 2955-2914, 1655, 1594, 1515, 1494, 1327, 981, 871.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$): C, 76.45; H, 4.94; N, 6.86. Bulunan: C, 76.60; H, 4.90; N, 6.83.

3.2.2.1.(12). (E)-1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7l)



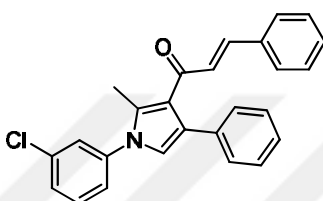
Turuncu katı; EN: 90-91°C; verim: %73

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.69 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 7H), 7.06-6.96 (m, 8H), 6.69 (s, 1H), 2.07 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.53, 145.42, 141.76, 139.30, 135.60, 135.07, 131.90, 130.13, 129.55, 129.30, 128.52, 128.40, 127.08, 126.93, 124.94, 124.89, 123.17, 120.35, 118.02, 112.49, 110.57, 12.88.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3057-3029, 2906, 1649, 1601, 1495, 1321, 1124, 948.
 Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}$): C, 75.16; H, 4.67; F, 13.21; N, 3.25. Bulunan: C, 75.34;
 H, 4.62; F, 13.16; N, 3.20.

3.2.2.1.(13). (E)-1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7m)



Açık sarı katı; EN: 92-93°C; verim: %76

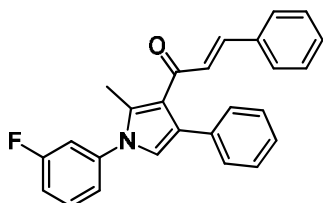
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.56 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.44-7.23 (m, 12H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.77(s, 1H), 6.68 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.71, 140.52, 139.93, 136.07, 135.44, 135.32, 135.06, 130.43, 129.67, 129.30, 128.64, 128.51, 128.39, 128.08, 127.62, 126.87, 126.57, 126.51, 124.45, 122.94, 120.12, 12.95.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3061-3021, 2906, 1653, 1592, 1507, 1329, 1206, 1002.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClNO}$): C, 78.48; H, 5.07; Cl, 8.91; N, 3.52. Bulunan: C, 78.66;
 H, 5.02; Cl, 8.87; N, 3.48.

3.2.2.1.(14). (E)-1-(1-(3-florofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7n)



Açık sarı katı; EN: 106-107°C; verim: %66

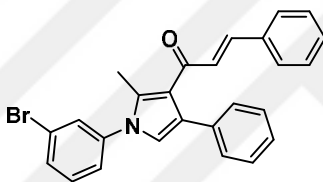
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.56 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.49-7.23 (m, 11H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.73, 164.44, 140.51, 136.04, 135.44, 135.32, 130.75, 130.63, 129.66, 129.29, 128.63, 128.50, 128.08, 127.61, 126.86, 126.54, 122.94, 121.95, 120.12, 115.10, 113.63, 12.95.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3008, 2893, 1653, 1597, 1490, 1328, 1185, 977.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FNO}$): C, 81.87; H, 5.29; F, 4.98; N, 3.67. Bulunan: C, 82.04; H, 5.25; F, 4.96; N, 3.63.

3.2.2.1.(15). (*E*)-1-(1-(3-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7o)



Açık sarı katı; EN: 113-114 °C; verim: %68

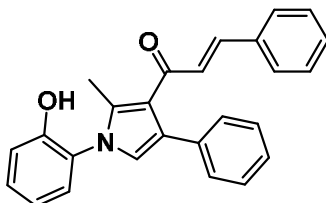
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.59-7.54 (m, 3H), 7.43-7.22 (m, 10H), 7.11 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.70, 140.53, 140.05, 136.08, 135.43, 135.32, 131.31, 130.68, 129.68, 129.38, 129.31, 128.65, 128.51, 128.09, 127.62, 126.88, 126.58, 124.92, 122.94, 122.86, 120.14, 12.96.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3065-3021, 2902, 1653, 1592, 1488, 1329, 1045, 952.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrNO}$): C, 70.59; H, 4.56; Br, 18.06; N, 3.17. Bulunan: C, 70.70; H, 4.53; Br, 18.03; N, 3.13.

3.2.2.1.(16).(E)-1-(1-(2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7p)



Sarı katı; EN: 97-98°C; verim: %95

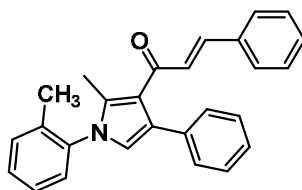
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.99 (s, 1H), 7.59 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 10H), 7.09 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.71 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 189.70, 152.25, 140.99, 138.64, 135.53, 135.21, 130.35, 129.80, 129.35, 128.66, 128.41, 128.34, 128.17, 127.62, 126.68, 126.51, 125.63, 122.01, 120.72, 120.39, 117.13, 12.47.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3131, 3057-3016, 2963, 1640, 1582, 1500, 1332, 1222, 978.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$): C, 82.30; H, 5.58; N, 3.69. Bulunan: C, 82.41; H, 5.55; N, 3.65.

3.2.2.1.(17). (E)-1-(1-(2-metilfenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7q)



Açık sarı katı; EN: 122-123°C; verim: %74

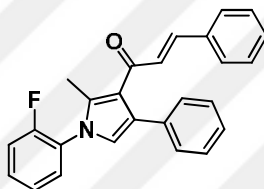
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.58 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.46-7.23 (m, 12H), 7.12(dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.56, 139.95, 137.84, 137.20, 135.95, 135.87, 135.48, 131.05, 129.52, 129.46, 129.12, 128.62, 128.43, 128.06, 127.96, 127.85, 126.84, 126.64, 126.02, 121.62, 120.07, 17.43, 12.34.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3026, 2931-2835, 1641, 1593, 1514, 1354, 995.

Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}$): C, 85.91; H, 6.14; N, 3.71. Bulunan: C, 86.03; H, 6.11; N, 3.69.

3.2.2.1.(18). (E)-1-(1-(2-florofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7r)



Açık sarı katı; EN: 158-159°C; verim: %74

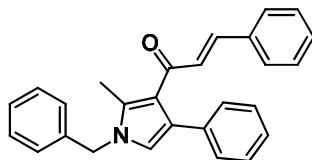
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.57 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.45-7.23 (m, 12H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.66, 158.95, 140.33, 137.43, 135.58, 135.39, 130.41, 129.60, 129.38, 129.08, 128.62, 128.45, 128.08, 127.71, 126.78, 126.40, 124.88, 122.33, 120.51, 117.06, 116.79, 12.34.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3106-3074, 3000-2897, 1653, 1594, 1506, 1330, 1230, 976.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FNO}$): C, 81.87; H, 5.29; F, 4.98; N, 3.67. Bulunan: C, 82.01; H, 5.26; F, 4.95; N, 3.64.

3.2.2.1.(19). (E)-1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7s)



Sarı katı; EN: 139-140 °C; verim: %71

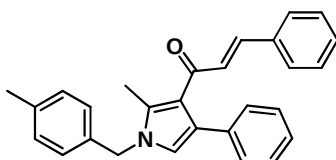
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.53 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 11H), 7.13-7.07 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.55, 139.94, 136.59, 136.26, 135.99, 135.46, 129.49, 129.39, 128.99, 128.59, 128.38, 128.03, 127.94, 127.90, 126.55, 125.78, 122.06, 119.91, 50.46, 11.66.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3057-3028, 2914, 1648, 1592, 1574, 1357, 953.

Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}$): C, 85.91; H, 6.14; N, 3.71. Bulunan: C, 86.07; H, 6.13; N, 3.66.

3.2.2.1.(20). (E)-1-(2-metil-1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7t)



Açık sarı katı; EN: 101-102°C; verim: %75

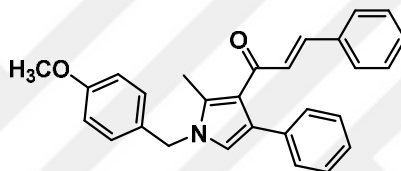
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.53 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.38-7.14 (m, 10H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.54, 139.88, 137.68, 136.27, 136.06, 135.48, 133.51, 129.65, 129.48, 129.39, 128.59, 128.36, 128.02, 127.98, 126.82, 126.52, 125.70, 122.00, 119.86, 50.26, 21.15, 11.69.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3049-3027, 2914, 1648, 1593, 1449, 1368, 954.

Hesaplanan ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}$): C, 85.89; H, 6.44; N, 3.58. Bulunan: C, 86.04; H, 6.40; N, 3.55.

3.2.2.1.(21).(E)-1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7u)



Açık sarı katı; EN: bozundu; verim:% 68

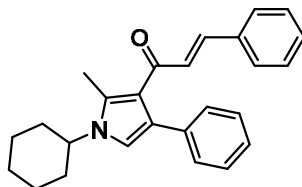
^1H NMR (400 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 7.39-7.20 (m, 12H), 7.10-6.86 (m, 4H), 6.67 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 187.10, 158.72, 144.72, 139.25, 135.90, 135.00, 134.87, 129.75, 129.23, 128.79, 128.75, 128.60, 128.26, 127.67, 124.24, 121.14, 114.17, 109.62, 107.46, 55.12, 49.10, 11.35.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3026, 2932-2835, 1649, 1593, 1514, 1354, 1249, 1030, 995, 774.

Hesaplanan ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_2$): C, 82.53; H, 6.18; N, 3.44. Bulunan: C, 82.66; H, 6.12; N, 3.40.

3.2.2.1.(22). (E)-1-(1-sikloheksil-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7v)



Bej katı; EN: 134-135°C; verim: %99

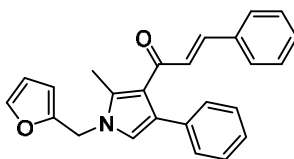
^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 7.80-7.73 (m, 8H), 7.36 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 3.96 (tt, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.79-1.18 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 188.10, 145.35, 138.06, 136.45, 133.45, 129.70, 128.86, 128.38, 128.11, 127.26, 126.17, 124.54, 121.59, 120.44, 116.38, 54.15, 33.09, 25.22, 24.79, 10.90.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3045-3020, 2930-2857, 1642, 1602, 1512, 1350, 953.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}$): C, 84.51; H, 7.37; N, 3.79. Bulunan: C, 84.63; H, 7.34; N, 3.74.

3.2.2.1.(23). (E)-1-(1-(furan-2-ilmetil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7w)



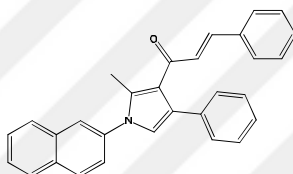
Sarı katı; EN: 78-79°C; verim: %51

^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 7.66-7.64 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 9H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.62 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.50-6.45 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 187.08, 150.12, 143.24, 139.30, 135.70, 135.03, 134.79, 129.78, 128.84, 128.74, 128.70, 128.28, 127.66, 126.23, 124.27, 121.02, 120.03, 110.70, 108.77, 42.58, 11.13.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3111, 2908, 1642, 1586, 1509, 1377, 1215, 1068, 989.
Hesaplanan ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_2$): C, 81.72; H, 5.76; N, 3.81. Bulunan: C, 81.89; H, 5.72; N, 3.78.

3.2.2.1.(24). (E)-1-(2-metil-1-(naftalin-2-il)-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7x)



Bej katı; EN: 153-154°C; verim: %87

^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 8.16-8.10 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.51 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 11H), 7.15 (s, 1H), 6.80 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) δ ppm: 187.40, 139.78, 136.5, 136.36, 134.76, 134.54, 133.71, 129.93, 129.88, 129.35, 128.93, 128.81, 128.35, 127.92, 127.80, 127.55, 126.95, 126.44, 125.69, 125.66, 124.93, 122.16, 121.99, 121.14, 11.96.

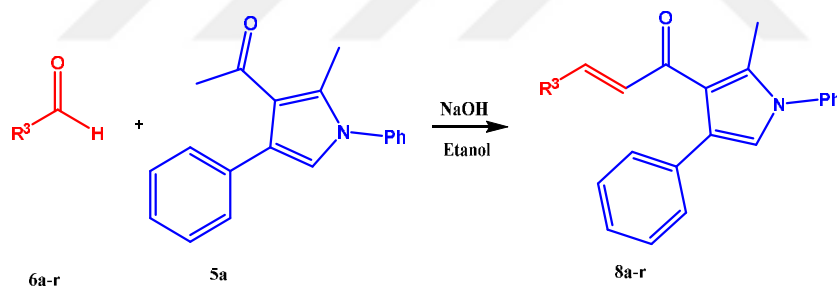
ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3078-3058, 2918, 1652, 1594, 1509, 1328, 999.

Hesaplanan ($\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{NO}$): C, 87.13; H, 5.61; N, 3.39. Bulunan: C, 87.25; H, 5.58; N, 3.35.

3.2.2.2. 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5a) Bileşiği ile Çeşitli Benzaldehit Türevleri Arasındaki Tetrasubstitüe Pirol-Kalkon Sentezi

Benzaldehit **6a-r** (2 mmol), 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on **5a** (2 mmol) reaktiflerinin etanol (10 mL) içerisindeki çözeltisine eşdeğer miktarda katı NaOH ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. NaOH ilave edildikten sonra çeşitli reaksiyon süreleri sonunda ürünler katı halde oluştu (Çizelge 3.3). Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK (3:2/petrol eteri: etilasetat) ile takip edildi. Reaksiyonun tamamlandığı belirlendikten sonra; reaksiyon karışımı asetik asit (2 mL) ilave edilmiş buzlu su içine dökülerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Oluşan katı ürün, reaksiyon karışımından süzülerek ayrıldıktan sonra, DCM/hekzan (3:1) karışımında yeniden kristallendirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, elementel analiz, erime noktası cihazı ve NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı.

Çizelge 3.3. 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on Bileşiği ile Çeşitli Benzaldehit Türevleri Arasındaki Tetrasubstitüe Pirol-Kalkon Sentezi

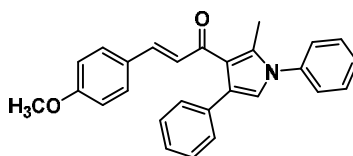


Sıra	R ³	Ürün	t (dk)	Verim (%)
1	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (6a)	8a	120	47
2	4-OH-C ₆ H ₄ (6b)	8b	180	40
3	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ (6c)	8c	50	99
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (6d)	8d	30	89
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ (6e)	8e	20	93

Çizelge 3.3. Devamı

6	4-F-C ₆ H ₄ (6f)	8f	45	78
7	4-Cl-C ₆ H ₄ (6g)	8g	35	86
8	4-Br-C ₆ H ₄ (6h)	8h	12	88
9	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ (6i)	8i	6	88
10	3-Cl-C ₆ H ₄ (6j)	8j	120	89
11	2-OH-C ₆ H ₄ (6k)	8k	5	68
12	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (6l)	8l	65	85
13	2-Cl-C ₆ H ₄ (6m)	8m	50	88
14	2-Br-C ₆ H ₄ (6n)	8n	40	77
15	3,4,5-tri-OCH ₃ -C ₆ H ₂ (6o)	8o	10	83
16	2-naftil (6p)	8p	15	90
17	2-piridinil (6q)	8q	13	82
18	2-furanil (6r)	8r	10	88

3.2.2.2.(1). (E)-3-(4-metoksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8a)



Açık kahverengi katı; EN: 102-103°C; verim: %47

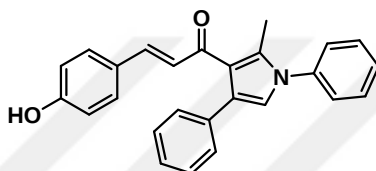
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ ppm: 7.47 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 6H), 7.13-6.79 (m, 10H), 6.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)δppm: 188.48, 158.84, 145.00, 138.78, 136.03, 135.33, 129.38, 129.35, 128.32, 128.14, 126.85, 126.33, 126.27, 122.60, 120.63, 117.45, 114.54, 122.50, 111.43, 56.72, 12.95.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3119-3050, 2912-2836, 1640, 1597, 1496, 1327, 1249, 1028, 950, 759.

Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_2$): C, 82.42; H, 5.89; N, 3.56. Bulunan: C, 82.54; H, 5.85; N, 3.53.

3.2.2.2.(2). (E)-3-(4-hidroksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8b)



Sarı katı; EN: 83-84°C; verim: %40

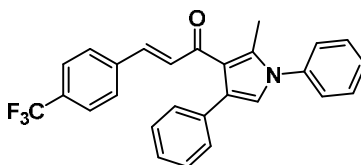
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.84 (s, 1H), 7.50-7.32 (m, 11H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.79-6.68 (m, 3H), 6.58 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.33, 158.26, 140.81, 138.72, 135.98, 135.56, 129.95, 129.40, 129.36, 128.34, 128.19, 126.90, 126.41, 126.27, 125.21, 122.50, 120.74, 120.37, 115.81, 13.03.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3193, 3090, 2974, 1639, 1597, 1497, 1334, 1280, 961.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$): C, 82.30; H, 5.58; N, 3.69. Bulunan: C, 82.41; H, 5.55; N, 3.65.

3.2.2.2.(3). (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(4-(triflorometil)fenil) prop 2-en-1-on (8c)



Bej katı; EN: 98-99°C; verim: %99

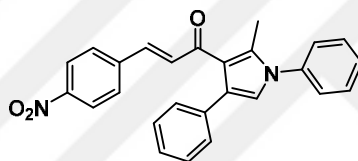
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.47 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 7H), 7.11-7.04 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 2.07 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.90, 145.24, 138.74, 138.45, 136.00, 135.47, 130.67, 129.39, 129.36, 128.32, 128.17, 127.46, 126.87, 126.26, 125.11, 122.52, 120.71, 117.37, 109.96, 12.97.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3053, 2926, 1618, 1595, 1497, 1323, 1111, 951.

Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}$): C, 75.16; H, 4.67; F, 13.21; N, 3.25. Bulunan: C, 75.29; H, 4.64; F, 13.18; N, 3.21.

3.2.2.2.(4). (*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-on (8d)



Mat sarı katı; EN: 170-171°C; verim: %89

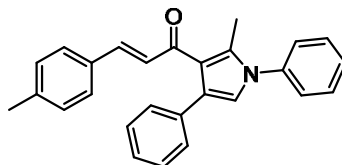
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.08 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 6H), 7.18 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.04-6.88 (m, 6H), 6.79 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 187.38, 147.90, 141.88, 138.62, 137.26, 136.64, 135.76, 131.56, 129.55, 129.49, 128.56, 128.37, 127.00, 126.23, 125.52, 123.91, 122.31, 120.63, 110.58, 13.05.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3070, 2921, 1645, 1589, 1551, 1496, 1336, 998, 846.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$): C, 76.45; H, 4.94; N, 6.86. Bulunan: C, 76.56; H, 4.90; N, 6.83.

3.2.2.2.(5). (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(p-tolil) prop-2-en-1-on (8e)



Açık kahverengi katı; EN: 100-101°C; verim: %93

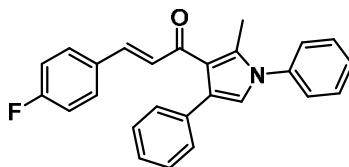
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.46 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 7H), 7.07-6.92 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.93, 144.66, 138.79, 138.29, 136.05, 135.37, 132.57, 129.38, 129.36, 128.55, 128.31, 128.14, 127.51, 126.86, 126.36, 126.27, 122.59, 120.65, 110.85, 31.13, 12.95.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3074, 2988-2918, 1638, 1597, 1497, 1328, 951.

Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}$): C, 85.91; H, 6.14; N, 3.71. Bulunan: C, 86.03; H, 6.10; N, 3.68.

3.2.2.2.(6). (E)-3-(4-florofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8f)



Açık turuncu katı; EN: 122-123°C; verim: %78

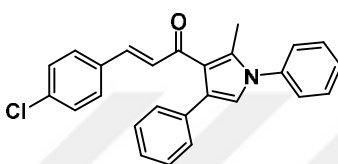
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.54-7.29 (m, 11H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.92 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.44, 161.81, 138.81, 136.46, 135.78, 131.66, 131.62, 129.84, 129.43, 129.40, 128.45, 128.21, 127.57, 126.73, 126.24, 122.50, 120.42, 115.86, 115.57, 12.97.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3086, 2978, 1645, 1583, 1494, 1383, 1206, 959.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FNO}$): C, 81.87; H, 5.29; F, 4.98; N, 3.67. Bulunan: C, 82.04; H, 5.25; F, 4.93; N, 3.63.

3.2.2.2.(7). (*E*)-3-(4-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8g)



Açık turuncu katı; EN: 119-120°C; verim: %86

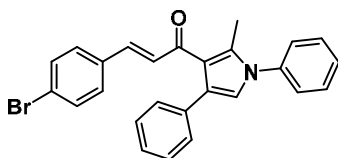
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.52-7.30 (m, 11H), 7.20 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.7$, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.28, 138.77, 138.55, 136.60, 135.76, 135.32, 133.94, 129.44, 129.42, 129.15, 128.87, 128.47, 128.28, 128.23, 126.78, 126.24, 126.19, 122.48, 120.45, 12.99.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3025, 2920, 1644, 1589, 1490, 1330, 1204, 981.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClNO}$): C, 78.48; H, 5.07; Cl, 8.91; N, 3.52. Bulunan: C, 78.65; H, 5.03; Cl, 8.87; N, 3.48.

3.2.2.2.(8). (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8h)



Açık turuncu katı; EN: 127-128°C; verim: %88

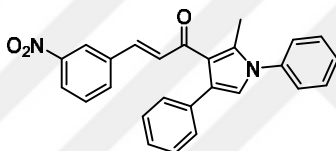
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.51-7.32 (m, 13H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.66 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.26, 138.77, 138.58, 136.63, 135.75, 134.37, 131.82, 129.44, 128.47, 128.37, 128.24, 126.79, 126.24, 126.19, 123.67, 122.47, 120.45, 12.99.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3016, 2908, 1644, 1593, 1486, 1329, 1072, 958.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrNO}$): C, 70.59; H, 4.56; Br, 18.06; N, 3.17. Bulunan: C, 70.77; H, 4.51; Br, 18.01; N, 3.13.

3.2.2.2.(9). (*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-on (8i)



Sarı katı; EN:159-160°C; verim: %88

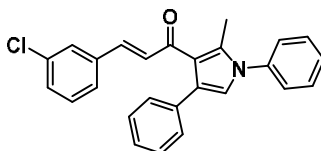
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.12-8.08 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57-7.38 (m, 13H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 187.48, 148.53, 138.65, 137.35, 137.14, 136.79, 135.65, 133.83, 130.43, 129.58, 129.48, 128.56, 128.34, 127.26, 126.33, 126.24, 123.72, 122.31, 121.94, 120.56, 13.10.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3029, 2912, 1652, 1596, 1529, 1494, 1350, 987, 850.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$): C, 76.46; H, 4.94; N, 6.86. Bulunan: C, 76.59; H, 4.90; N, 6.82.

3.2.2.2.(10). (*E*)-3-(3-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8j)



Sarı katı; EN:105-106°C; verim: %89

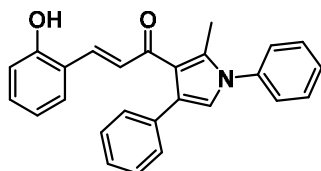
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.51-7.36 (m, 11H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.06, 145.24, 138.75, 138.24, 137.37, 136.75, 135.78, 129.81, 129.52, 129.44, 129.33, 129.10, 128.52, 128.25, 127.52, 127.02, 126.25, 125.51, 122.46, 120.46, 110.52, 13.04.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3049, 2977-2893, 1651, 1593, 1497, 1327, 1207, 982.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClNO}$): C, 78.48; H, 5.07; Cl, 8.91; N, 3.52. Bulunan: C, 78.65; H, 5.03; Cl, 8.86; N, 3.48.

3.2.2.2.(11). (*E*)-3-(2-hidroksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8k)



Açık turuncu katı; EN: 107-108°C; verim: %68

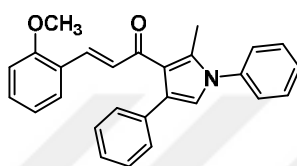
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.16 (s, 1H), 7.47 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.44-7.25 (m, 8H), 7.14-7.05 (m, 7H), 6.67 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.30, 142.64, 138.78, 136.03, 135.33, 129.38, 129.35, 128.32, 128.14, 127.36, 126.85, 126.33, 126.27, 125.13, 122.60, 121.49, 120.63, 115.89, 12.95.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3115, 3058, 2914, 1640, 1597, 1496, 1352, 1229, 951.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$): C, 82.30; H, 5.58; N, 3.69. Bulunan: C, 82.42; H, 5.54; N, 3.66.

3.2.2.2.(12). (E)-3-(2-metoksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8l)



Bej katı; EN:113-114°C; verim: %85

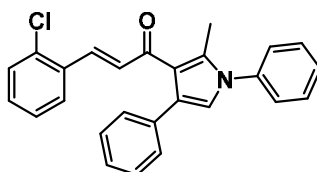
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.93 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 10H), 6.97 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82-6.71 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 189.35, 158.54, 138.95, 135.99, 135.75, 135.72, 130.80, 129.39, 129.27, 128.78, 128.38, 128.29, 128.08, 126.55, 126.24, 126.14, 124.32, 122.82, 120.44, 120.34, 110.89, 55.26, 12.91.

$\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} : 3049, 2966-2828, 1644, 1586, 1498, 1322, 1240, 1026, 950, 761.

Hesaplanan ($\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_2$): C, 82.42; H, 5.89; N, 3.56. Bulunan: C, 82.54; H, 5.85; N, 3.53.

3.2.2.2.(13). (E)-3-(2-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8m)



Sarı katı; EN: 146-147°C; verim: %88

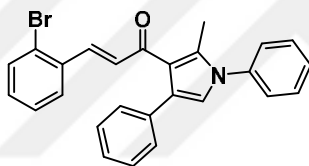
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.97 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.53-7.30 (m, 11H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.04 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.85-6.66 (m, 2H), 6.68 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.27, 138.78, 136.59, 135.76, 135.13, 133.59, 130.28, 130.06, 129.94, 129.43, 129.36, 128.50, 128.33, 128.22, 127.45, 126.72, 126.24, 126.18, 122.51, 120.44, 12.99.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3057, 2971, 1645, 1596, 1501, 1315, 1209, 979.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClNO}$): C, 78.48; H, 5.07; Cl, 8.91; N, 3.52. Bulunan: C, 78.65; H, 5.03; Cl, 8.86, N, 3.48.

3.2.2.2.(14). (*E*)-3-(2-bromofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8n)



Sarı katı; EN: 112-113°C; verim: %77

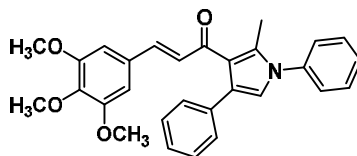
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.92 (d, $J=15.6$ Hz, 1H) 7.53-7.26 (m, 12H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.64 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.17, 138.78, 138.28, 136.61, 135.77, 135.35, 133.21, 130.45, 130.27, 129.43, 128.50, 128.22, 127.58, 127.33, 126.72, 126.24, 126.17, 125.62, 122.48, 120.44, 12.99.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3057, 2984, 1645, 1591, 1502, 1318, 1030, 960.

Hesaplanan ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrNO}$): C, 70.59; H, 4.56; Br, 18.06; N, 3.17. Bulunan: C, 70.73; H, 4.53; Br, 18.02; N, 3.14.

3.2.2.2.(15). (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(3,4,5-trimetoksifenil) prop -2-en-1-on (8o)



Açık sarı katı; EN: 130-131°C; verim: %83

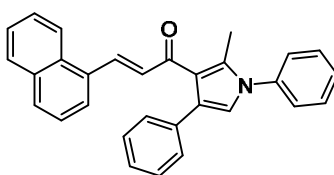
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.53-7.44 (m, 5H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.50 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.02, 153.17, 139.86, 139.44, 138.79, 136.67, 136.07, 131.01, 129.60, 129.42, 128.32, 128.21, 127.15, 126.63, 126.24, 126.15, 122.50, 120.51, 104.90, 60.92, 56.05, 13.03.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3041, 2941-2832, 1648, 1579, 1499, 1314, 1242, 1027, 971, 770.

Hesaplanan ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_4$): C, 76.80; H, 6.00; N, 3.09. Bulunan: C, 76.91; H, 5.96; N, 303.

3.2.2.2.(16). (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(naftalin-2-il) prop-2-en-1-on (8p)



Sarı katı; EN:160-161°C; verim: %90

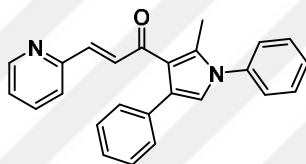
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.40 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.47-7.24 (m, 13H), 7.06 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.80 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.99, 138.87, 137.27, 136.26, 135.78, 133.60, 132.69, 131.69, 130.41, 129.85, 129.44, 129.35, 128.59, 128.19, 126.74, 126.57, 126.25, 126.17, 126.00, 125.38, 124.95, 123.73, 122.64, 120.44, 12.93.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3057, 2915, 1643, 1589, 1495, 1345, 977.

Hesaplanan ($\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{NO}$): C, 87.13; H, 5.61; N, 3.39. Bulunan: C, 87.25; H, 5.57; N, 3.36.

3.2.2.2.(17). (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-on (8q)



Açık sarı katı; EN:170-171°C; verim: %82

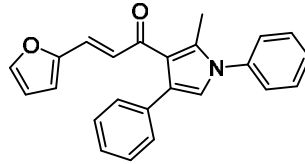
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.52 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.54-7.33 (m, 12H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.05 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 188.98, 154.37, 149.86, 140.00, 138.82, 136.28, 135.51, 131.36, 129.42, 129.20, 128.40, 128.19, 126.60, 126.24, 123.41, 122.57, 122.45, 120.45, 12.97.

ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3041, 2973-2877, 1652, 1599, 1503, 1320, 984.

Hesaplanan ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$): C, 82.39; H, 5.53; N, 7.69. Bulunan: C, 82.50; H, 5.49; N, 7.66.

3.2.2.2.(18). (E)-3-(furan-2-il)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8r)



Açık sarı katı; EN: 153-154°C; 88%

¹H NMR (300 MHz, *CDCl*₃)δ ppm: 7.52-7.25 (m, 12H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 6.41-6.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, *CDCl*₃)δppm: 188.74, 152.07, 144.19, 138.92, 135.80, 135.43, 129.39, 129.08, 128.33, 128.11, 127.30, 126.59, 126.23, 126.11, 125.56, 122.53, 120.40, 113.83, 112.09, 12.88.

ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3115, 2935, 1654, 1596, 1498, 1387, 1211, 1072, 975.

Hesaplanan (C₂₄H₁₉NO₂): C, 81.57; H, 5.42; N, 3.96. Bulunan: C, 81.68; H, 5.38; N, 3.93.

3.3. Antimikrobiyal Aktivite Testi

3.3.1. Kullanılan Bakteriler

***Staphylococcus aureus*:** Hava, toz, lağım, su, süt, gıda ve gıda aletlerinin üzerinde, çevresel yüzeylerde insanlarda ve hayvanlarda bulunan stafilokoklardır. İnsanlarda abseler, kan çıbanı (carbuncle), blefarit (göz kapağı iltihabı), hordeolum (arpacık), farenjit, menenjit gibi çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. Hastanede kazanılan enfeksiyonlarda ana etkindir (Tansel ve ark.,2007).

***Escherichia coli*:** Bağırsaktaki beslenme ve kokuşma gibi işlemlere yardımcı olan normal bağırsak bakterilerinden biridir. Bağırsak florasında bulunan diğer flora bakterileri ile bir denge halinde olduğu süresince herhangi bir hastalığa neden olmaz. Canlıların bağışıklık sistemi zayıfladığında kana ve dokulara

yayılarak hastalık etkeni oluşturlar. Bazı türleri kanlı ishale ve ölüme yol açabilir (Bilgehan, 1993).

***Bacillus cereus*:** Gıda zehirlenmesinin genel tanımıdır. Her yerde bulunabildiklerinden besin maddelerine kolayca bulaşabilirler ve özellikle sütte olmak üzere gıda maddesinde üreyerek toksin oluşturlar. Hastalığın tanısı ishal ve kusmadır (www.mikrobiyoloji.org).

***Salmonella Typhimurium*:** İnsan ve hayvanların sindirim sisteminin florasında bulunan bir bakteridir. Gıdalarda yüksek oranda bulundukları zaman hastalık yapar ve zehirlenmelere neden olurlar. Bu bakteriler, kanatlı hayvanlarda, yumurtada görülmektedir. Meyve ve sebzelerde bulunabilen bu bakteriler normal pişirme şartlarında etkisiz hale gelir, ölürlar (www.banvitas.com).

***Pseudomonas Fluorescens*:** Tatlı ve tuzlu sularda bulunan, balık türlerinin birçoğunda hastalık etkeni olan bir bakteridir (vetkontrol.tarim.gov.tr).

3.3.2. Antimikrobiyal Testlerde Disk-Difüzyon Tekniği

Çalışmada kullanılan bakteriler Nutrient Buyyon'a aşılansarak 37°C' de 24 saat inkübe edilmiştir. Mikroorganizma kültürleri mueller Hinton agar yüzeyine steril eküvyonla yayılmıştır. Sekizli disk dispenser ile besiyeri üzerine yerleştirilen 6 mm çapındaki boş diklere sentezlenen maddeler steril olarak 5 ve 10 µl olarak iki farklı dozda emdirilmiştir. Ekim yapılan petri kutuları 37°C'de inkübe edilmiştir. 24 saat sonunda oluşan inhibisyon zonları milimetrik olarak ölçülmüştür. Pozitif kontrol olarak kullanılan tetrasiklin antibiyotiği 30 mikrogram emdirilmiştir. DMSO ise negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

Mikrobiyal biyolojik aktivite testlerinde gram negatif *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas fluorescens* NRRL 2641 ve *Salmonella typhimurium* 14028 gram pozitif *Staphylococcus aureus* 25923 ve *Bacillus subtilis* NRRL 354 kullanılmıştır.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Laktik Asit Ortamda 1,2,3,4-Tetrasubstitüe Pirol Bileşiklerinin Sentezi

Hetereosiklik bileşikler doğada yaygın olarak bulunurlar ve biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle de oldukça önemlidirler. B vitamini, klorofil, hemin, bitki pigmentleri, amino asit ve proteinler, ilaçlar enzimler ve DNA gibi yaşamsal öneme sahip pek çok bileşikte hetereosiklik birimler vardır. Azot atomu içeren heterosiklik bileşikler içerisinde de Pirol ve türevleri; birçok doğal ürün ve sentetik ilaçların yapısında bulunmasının yanı sıra, antibakteriyel, antiviral, antitümör gibi önemli farmakolojik özellikler de göstermektedir (Cadierno ve ark., 2008). Çok sayıda fonksiyonel gruba sahip piroler ise, hem, klorofil, B12 vitamini, safra pigmentleri gibi doğal bileşiklerin önemli alt birimleri olup, önemli biyolojik aktiviteye sahiptirler. Tetrasubstitüe piroler, antibakteriyel antiviral, antitümör ve antioksidan aktiviteleri ve sitokin kaynaklı hastalıkları inhibe etme kabiliyeti nedeniyle son derece önemlidir (Idhayadhulla ve ark., 2012; Hughes ve ark., 2008; Biava ve ark., 2004; Biava ve ark., 2008; Padron ve ark., 2005; Boger ve ark., 2000; Burnham ve ark., 1998; Arthur ve ark., 2007; Lehuede ve ark., 1999; Bellina ve ark., 2006; Khan ve ark., 2012).

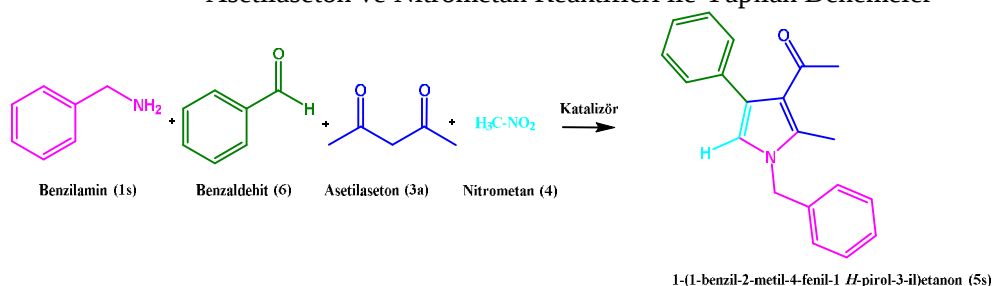
Biyolojik ve farmakolojik olarak oldukça aktif olan tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin sentezi için birçok yeni sentetik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında en yaygın olarak kullanılan reaksiyonlar Hantzsch, Knorr ve Paal-Knorr reaksiyonlarıdır (Hantzsch, 1890; Kaupp ve ark., 1999; Matiychuk ve ark., 2004; Knorr, 1884; Manley ve ark., 2003; Shiner ve ark., 2005; Pall, 1885; Banik ve ark., 2004; Minetto ve ark., 2005). Oldukça etkin olan bu klasik reaksiyonlar, çok basamakta gerçekleşmesi, sert reaksiyon şartları gerektirmesi, yer seçicilik ve bazı fonksiyonel gruplarla uyumda problemlerin yaşanması gibi dezavantajlara sahiptir. Bu dezavantajların aşılması için geçiş-metal katalizli reaksiyonlar, yer değiştirme reaksiyonu, Trofimov reaksiyonu, Sonogashira reaksiyonu, Barbier reaksiyonu, çok bileşenli reaksiyonlar ve halkalaşma

reaksiyonları gibi yeni stratejiler geliştirilmiştir (Gabriele ve ark., 2012; yan ve ark., 2010; Kim ve ark., 2011; Ngwerume ve ark., 2011; Chan ve ark., 2012; Ngwerume ve ark., 2010; Wang ve ark., 2011; Trofimov ve ark., 1973; Madabhushi ve ark., 2012; Sonogashira ve ark., 1975; Zhu ve ark., 2011; Kim ve ark., 2009; Nishibayashi ve ark., 2003; Dhavan ve ark., 2004; Tejedor ve ark., 2004; Yamamoto ve ark., 2005; Larionou ve ark., 2005; Chen ve ark., 2009; Ng ve ark., 2011). Bu reaksiyonlar arasında, çok bileşenli reaksiyonlar ile kompleks moleküller tek basamakta hızlı bir şekilde sentezlenmektedir. Çok bileşenli reaksiyonlar, ara ürünlerin izole edilip saflaştırılmasına ihtiyaç duyulmaması, kimyasal atık ve maliyetin az olması, kısa zamanda yüksek verim ve seçicilikte ürün elde edilmesi gibi avantajlar sağlamaktadır (Li ve ark., 2012; Gau ve ark., 2013; Li ve ark., 2013; Quan ve ark., 2013). Tek kap çok bileşenli reaksiyon yöntemi kullanılarak çeşitli sübstitüe ve fonksiyonel grup taşıyan pirol türevleri basit giriş reaktifleri ile sentezlenmiştir (Estevez ve ark., 2014; Reddy ve ark., 2012).

Tetrasubstitüe pirol bileşikleri, çok bileşenli reaksiyon yöntemi ile FeCl_3 (Maiti ve ark., 2010), NiCl_2 (Khan ve ark., 2012), I_2 (Reddy ve ark., 2012), amberlyst-15 (Murthi ve ark., 2014), bromodimetilsülfonyum bromür (BDMS) (Bagdi ve ark., 2013), montmorillonit kil (Bharate ve ark., 2013), glukonik asit çözeltisi (Li ve ark., 2013), 1-bütül-3-metil imidazolyum hidrojen sülfat ([bmim]HSO₄) (Gupta ve ark., 2014) gibi katalizörler eşliğinde 1,3-dikarbonil bileşiği, amin, aromatik aldehit ve nitro alkan bileşiği kullanılarak sentezi gerçekleştirilmiştir. Ancak, geliştirilen bu yöntemlerin de, geri kazanılması kolay olmayan, maliyeti yüksek katalizörlerin kullanılması; aromatik aminler ile düşük verimlerde ürün elde edilmesi; saflaştırma basamaklarının zor olması ve uzun reaksiyon süreleri gibi dezavantajlar vardır. Yukarıda özetlenen literatür bilgilerinden, 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol ve türevlerinin sentezi için basit, uygulanabilirliği kolay, yüksek verimli, çevre dostu bir yöntem geliştirilmesinin hala bir ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın ilk aşamasında,

1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin sentezi için çeşitli katalizörler çözücüsüz ortamda denenmiştir. Sentez için optimum reaksiyon şartlarını belirlemek amacıyla, model bileşik olarak 1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)etanon **5s** seçilmiş ve bunun için benzaldehit **6** (10 mmol), benzilamin **1s** (10 mmol), asetilaseton **3a** (10 mmol) ve nitrometan **4** (10 ml) kullanılmıştır. Bu denemelerde nitrometan **4** hem reaktif hem çözücü olarak kullanılmıştır. Farklı katalizör ve sıcaklıklarda gerçekleştirilen denemeler Çizelge 4.1’de verilmiştir. Çizelgeden de görüleceği gibi tüm denemelerde 8 saat reaksiyon süresi kullanılmıştır. Kullanılan katalizörler üç farklı reaksiyon sıcaklığında (25, 50, 100°C) denenmiştir. Ancak bu çalışmalar sonunda, deney sırası 1’den 33’e kadar olan denemelerde kullanılan katalizörlerin (SrCl₃.6H₂O, Ni kompleksi, Cu kompleksi, Maleik asit, Galaktronik asit, CaCl₂.2H₂O, KHSO₄, LaCl₃.7H₂O, Amberlyst 15, Trifloroasetik asit ve Asetik asit), sıcaklık ve zaman parametrelerinin **5s** bileşiğini sentezlemek için uygun olmadığı görülmüştür.

Çizelge 4.1. Çeşitli Katalizörler Kullanılarak Benzaldehit, Benzilamin, Asetilaseton ve Nitrometan Reaktifleri ile Yapılan Denemeler



Sıra	Katalizör	Reaksiyon Sıcaklığı (°C)	Reaksiyon Süresi	Ürün Verimi (%)
1	SrCl ₃ .6H ₂ O	25	8	-
2	SrCl ₃ .6H ₂ O	50	8	-
3	SrCl ₃ .6H ₂ O	100	8	Eser miktarda
4	Ni kompleksi	25	8	-
5	Ni kompleksi	50	8	-

Çizelge 4.1. Devamı

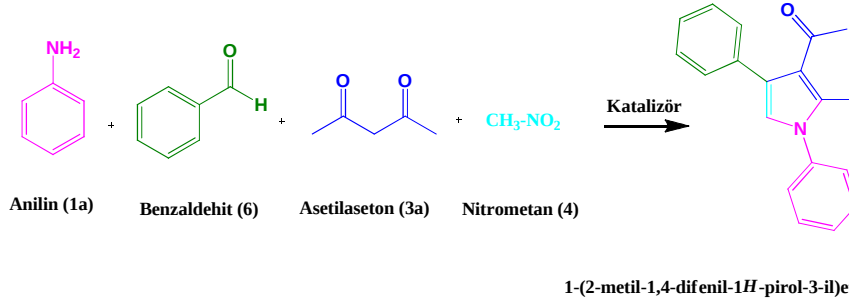
6	Ni kompleksi	100	8	Eser miktarda
7	Cu kompleksi	25	8	-
8	Cu kompleksi	50	8	-
9	Cu kompleksi	100	8	Eser miktarda
10	Maleik asit	25	8	-
11	Maleik asit	50	8	-
12	Maleik asit	100	8	Eser miktarda
13	Galaktronik asit	25	8	-
14	Galaktronik asit	50	8	-
15	Galaktronik asit	100	8	-
16	CaCl ₂ .2H ₂ O	25	8	-
17	CaCl ₂ .2H ₂ O	50	8	Eser miktarda
18	CaCl ₂ .2H ₂ O	100	8	20
19	KHSO ₄	25	8	Eser miktarda
20	KHSO ₄	50	8	Eser miktarda
21	KHSO ₄	100	8	30
22	LaCl ₃ .7H ₂ O	25	8	-
23	LaCl ₃ .7H ₂ O	50	8	Eser miktarda
24	LaCl ₃ .7H ₂ O	100	8	25
25	Amberlyst 15	25	8	-
26	Amberlyst 15	50	8	-
27	Amberlyst 15	100	8	Eser miktarda
28	Trifloroasetik asit (5 ml)	25	8	-
29	Trifloroasetik asit (5 ml)	50	8	-
30	Trifloroasetik asit (5 ml)	100	8	-
31	Asetik asit (5 ml)	25	8	-
32	Asetik asit (5 ml)	50	8	-
33	Asetik asit (5 ml)	100	8	30
34	La(OAc) ₃	25	8	35
35	La(OAc) ₃	50	8	37
36	La(OAc) ₃	100	8	48
37	Mn(OAc) ₂	25	8	42
38	Mn(OAc) ₂	50	8	52
39	Mn(OAc) ₂	100	7	70

Bunun yanı sıra, çizelge 4.1’de görüldüğü gibi kullanılan katalizörler arasında $\text{La}(\text{OAc})_3$ ve $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ katalizörlerinin etkin olduğu belirlenmiştir (Sıra 34-39). $\text{La}(\text{OAc})_3$ ile yapılan çalışmalarda, en yüksek verim (%48) 100°C ’de 8 saatlik reaksiyon sonucu elde edilmiştir (Sıra 36). $\text{La}(\text{OAc})_3$ katalizörü ile sentezlenen ürünün verimini artırmak için katalizör miktarının (%10’dan %15’e) artırılmasının ve reaksiyon süresinin 8’den 24 saate çıkartılmasının ise verim üzerinde bir artış sağlamadığı gözlenmiştir. Oda sıcaklığında $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ katalizörü ile gerçekleştirilen reaksiyonda % 42 verimle 1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)etanon **5s** sentezlenirken, reaksiyon sıcaklığının 50 ve 100°C olarak artırılmasıyla birlikte verimin arttığı da gözlenmiştir (%52 ve 70). Ayrıca, $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ %10 mmol den %15 mmol e artırıldığı ve 12 saat reaksiyon süresinin uygulandığı denemler de gerçekleştirilmiş, ancak bu koşullarda da verimde bir artış gözlenmemiştir.

Aynı reaksiyon, 100°C ’de çeşitli organik çözücü ortamında metanol, kloroform, etanol, tolüen ortamlarında gerçekleştirilmiş verimin sırasıyla %70’den %30, %20, %35 ve %25’ e kadar düştüğü görülmüştür. Bütün bu denemeler sonunda, $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ katalizörünün nitrometanın **4** hem reaktan hem çözücü olarak kullanıldığı ortamda tek kap çok bileşenli yöntemle 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin sentezi için etkili olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4.1’de verilen katalizörler eşliğinde, benzaldehit **6** (10 mmol), anilin **1a** (10 mmol), asetilaseton **3a** (10 mmol) ve nitrometan **4** (10 ml) reaktifleri kullanılarak 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiği sentezlenmeye çalışılmıştır. Farklı katalizör ve sıcaklıklarda yapılan bu denemeler Çizelge 4.2’de özetlenmiştir. Çizelge 4.1 ve çizelge 4.2’de elde edilen sonuçlar birbiri ile kıyaslandığında, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, KHSO_4 , $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, Trifloroasetik asit, Asetik asit, $\text{La}(\text{OAc})_3$ ve $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ katalizörleri eşliğinde, 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilirken bir alifatik amin olan benzilamin **1s** yerine aromatik amin olan anilin **1a** kullanıldığında daha yüksek verimlerde ürün elde edildiği gözlenmiştir.

Çizelge 4.2. Çeşitli Katalizörler Kullanılarak Benzaldehit, Anilin, Asetilaseton ve Nitrometan Reaktifleri ile Yapılan Denemeler



Sıra	Katalizör	Reaksiyon Sıcaklığı (°C)	Reaksiyon Süresi	Ürün Verimi (%)
1	SrCl ₃ .6H ₂ O	25	8	-
2	SrCl ₃ .6H ₂ O	50	8	-
3	SrCl ₃ .6H ₂ O	100	8	Eser miktarda
4	Ni kompleksi	25	8	-
5	Ni kompleksi	50	8	-
6	Ni kompleksi	100	8	Eser miktarda
7	Cu kompleksi	25	8	-
8	Cu kompleksi	50	8	-
9	Cu kompleksi	100	8	Eser miktarda
10	Maleik asit	25	8	-
11	Maleik asit	50	8	-
12	Maleik asit	100	8	Eser miktarda
13	Galaktronik asit	25	8	-
14	Galaktronik asit	50	8	-
15	Galaktronik asit	100	8	-
16	CaCl ₂ .2H ₂ O	25	8	-
17	CaCl ₂ .2H ₂ O	50	8	Eser miktarda

Çizelge 4.2. Devamı

18	CaCl ₂ .2H ₂ O	100	8	35
19	KHSO ₄	25	8	Eser miktarda
20	KHSO ₄	50	8	Eser miktarda
21	KHSO ₄	100	8	40
22	LaCl ₃ .7H ₂ O	25	8	Eser miktarda
23	LaCl ₃ .7H ₂ O	50	8	Eser miktarda
24	LaCl ₃ .7H ₂ O	100	8	30
25	Amberlyst 15	25	8	-
26	Amberlyst 15	50	8	-
27	Amberlyst 15	100	8	Eser miktarda
28	Trifloroasetik asit (5 ml)	25	8	-
29	Trifloroasetik asit (5 ml)	50	8	-
30	Trifloroasetik asit (5 ml)	100	8	Eser miktarda
31	Asetik asit (5 ml)	25	8	Eser miktarda
32	Asetik asit (5 ml)	50	8	40
33	Asetik asit (5 ml)	100	8	56
34	La(OAc) ₃	25	8	45
35	La(OAc) ₃	50	8	49
36	La(OAc) ₃	100	8	66
37	Mn(OAc) ₂	25	8	52
38	Mn(OAc) ₂	50	8	64
39	Mn(OAc) ₂	100	7	72

Çizelge 4.1 ve çizelge 4.2’de özetlenen denemelerde, istenilen sonuca ulaşamayınca aynı katalizörler ve reaktifler, benzaldehit **6** (10 mmol), benzilamin **1s** (10 mmol) veya anillin **1a** (10 mmol), asetilaseton **3a** (10 mmol) ve nitrometan **4** (10 mL), farklı reaksiyon süreleriyle (1, 2, 3, 4 ve 5 saat), ses dalgalarının aktivatör etkisinden de yararlanmak amacıyla ultrasonik banyo kullanılarak da yapılmış, ancak asetik asit ve trifloroasetik asit dışındaki katalizörler ile istenilen ürünün oluşmadığı gözlenmiştir. Çizelge 4.3’de ultrasonik banyoda asetik ve trifloroasetik asit ile elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

Çizelge 4.3. Ultrasonik Banyoda Yapılan Denemeler

Katalizör	Giriş reaktifleri	Verim (%)
Asetik asit	Benzilamin:Asetilaseton:Benzaldehit:Nitrometan (10mmol:10mmol:10mmol:10mL)	20
Asetik asit	Anilin:Asetilaseton:Benzaldehit:Nitrometan (10mmol:10mmol:10mmol:10mL)	24
Trifloroasetik asit	Benzilamin:Asetilaseton:Benzaldehit:Nitrometan (10mmol:10mmol:10mmol:10mL)	25
Trifloroasetik asit	Anilin:Asetilaseton:Benzaldehit:Nitrometan (10mmol:10mmol:10mmol:10mL)	39

Çizelge 4.1, 4.2 ve 4.3’de özetlenen ön çalışmalarda $\text{La}(\text{OAc})_3$ ve $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ ’in göreceli olarak etkin olduğu belirlenmekle beraber; bu iki katalizörün ağır metal içermesi ve elde edilen ürünlerin saflaştırılmasında yaşanan sıkıntılar, daha kolay ve çevre dostu bir yöntem arayışımızın devam etmesine sebep olmuştur. Bu amaç doğrultusunda, 1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)etanon **5s** bileşiğinin sentezlenmesi için çevre dostu, geri dönüşümü mümkün, ucuz ve kolay temin edilebilir bir bileşik olan laktik asitin, suyun yanı sıra hem çözücü hem katalizör olarak kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları

Çizelge 4.4’de özetlenmiştir. Benzilamin **1s**, asetilaseton **3a**, benzaldehit **6** ve nitrometan **4** giriş reaktiflerinin (5:5:5:30 mmol) değişen miktarda laktik asit ortamında (1, 5, 6, 7 ve 10 mL) 25-100°C arasında değişen sıcaklıklarda reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Denemelerin tamamında çözücü olarak aynı zamanda 2 mL su kullanılmıştır. Bu denemeler arasında en yüksek verim 100°C sıcaklıkta, 5 mL laktik asit kullanıldığında elde edilmiştir (%70, çizelge 4.4, Sıra 4). Aynı sıcaklıkta (100°C) laktik asit miktarının 6, 7 ve 10 mL olarak artırılmasının verimde önemli bir değişime neden olmadığı belirlenmiştir (Çizelge 4.4, sıra 6, 7, 8).

Suyun reaksiyon üzerindeki etkisini belirlemek için, reaksiyon sadece laktik asit kullanılarak da gerçekleştirilmiştir. 5 mL laktik asit ortamında 100°C de yapılan çalışmada verim %70’den %30’a düşerken, oda sıcaklığında (25°C) gerçekleştirildiğinde ise verim %80 olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.4, sıra 4, 5, 10). Bunun üzerine bu son koşullar, primer amin bileşiği olarak anilinin **1a** kullanıldığı tepkime için de uygulanmış ve ilgili ürün 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** %90 verimle elde edilmiştir (Çizelge 4.4, sıra 11).

Bu çalışmanın başlangıcında, 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin sentezi için maleik asit, galaktronik asit, asetik asit, trifloroasetik asit ve amberlysts 15 gibi organik asitler kullanılmıştır. Model bileşikler olarak seçilen 1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)etanon **5s** ve 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiklerin sentezleri, maleik asit, galaktronik asit, amberlysts 15 ve trifloroasetik asit ortamında gerçekleştirilemedi. Asetik asit ortamında 100 °C’de yapılan denemelerde ise %30-56 verimler ile ürünler elde edildi (Çizelge 4.1, sıra 33; çizelge 4.2, sıra 33). Reaksiyon ortamı olarak laktik asit kullanıldığında, 25 °C sıcaklıkta 1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)etanon **5s** ve 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşikleri sırası ile %80 ve 90 verimlerle sentezlendi (Çizelge 4.4, sıra 10, 11). Asetik asit ve trifloroasetik asit uçuculuğu fazla olan, metaller üzerinde güçlü bir korozyon etkiye sahip ve geri dönüşümü zor organik asitlerdir. Bu asitler, çözücü ve katalizör olarak kullanıldıklarında, ürün

oluşumu için yüksek reaksiyon sıcaklığı, uzun reaksiyon süresi gerekmektedir. Ayrıca, oluşan pirol bileşiklerinin bu asitlerde iyi çözünürlüğe sahip olması, reaksiyon sonrası ürünün saflaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Laktik asit, biyolojik olarak parçalanabilen, toksik ve uçucu olmayan biyo-kökenli zayıf bir asittir. Laktik asit, tüm başlangıç maddelerini iyi çözebilmesine rağmen, reaksiyon ilerledikçe oluşan ürünleri çözmemekte ve faz ayrımı oluşturmaktadır. Böylece, sentezlenen ürünler basit bir süzme işlemi ile ortamdan kolayca ayrılabilir. Ayrıca, laktik asit dietileter, n- heptan gibi polar olmayan organik çözücülerle karışmadığından, reaksiyona girmeyen başlangıç maddeleri ve sentezlenen ürün sıvı-sıvı ekstraksiyon ile laktik asit ortamından izole edilebilmekte ve laktik asit kolaylıkla geri kazanılmaktadır. 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerin sentezinde laktik asit, yüksek verimlerde ürün oluşumunu sağlaması, ürünlerin kolayca saflaştırılmasına imkân tanınması ve geri dönüşümünün kolay olması gibi avantajlar sağlamaktadır.

Çizelge 4.4. Dört bileşenli tek kap yöntem ile Laktik asit ortamda yapılan deneyler

Sıra	Laktik asit Miktarı (mL)	Çözücü	Reaksiyon Sıcaklığı (°C)	Reaktif oranları (mmol)	Reaksiyon Süresi (sa)	Verim (%)
1	1	Su(2 mL)	100	1:1:1:6 B:BA:AA:NM	6	Eser miktarda
2	5	Su(2 mL)	25	5:5:5:30 B:BA:AA:NM	10	43
3	5	Su(2 mL)	50	5:5:5:30 B:BA:AA:NM	8	55
4	5	Su(2 mL)	100	5:5:5:30 B:BA:AA:NM	6	70

Çizelge 4.4. Devamı

5	5	Su(2 mL)	40	5:5:5:30 B:BA:AA:NM	8	40
6	6	Su(2 mL)	100	5:5:5:30 B:BA:AA:NM	6	69
7	7	Su(2 mL)	100	5:5:5:30 B:BA:AA:NM	6	68
8	10	Su(2 mL)	100	5:5:5:30 B:BA:AA:NM	6	68
9	5	-	100	5:5:5:30 B:BA:AA:NM	6	30
10	5	-	25	5:5:5:30 B:BA:AA:NM	8	80
11	5	-	25	5:5:5:30 B:A:AA:NM	8	90

B: Benzaldehit, BA: Benzilamin, AA: Asetilaseton, NM: Nitrometan, A: Anilin

Çizelge 4.4’de verilen denemelerin sonuçları iyileştirilebilmek adına başka denemelerde yapılmıştır. Yukarda yapılan çalışmalarda tepkime sırasında benzilamin **1s** ve benzaldehit **6** molekülleri arasında (*E*)-*N*-benzilidin-1-fenilmetanamin bileşiğinin oluştuğu belirlenmiştir. Oluşan bu imin bileşiğinin başlangıç reaktiflerine geri dönüşümü için ısıtılması ve ortamda su olması gerekmektedir. İmin oluşumu reaksiyonu yavaşlatmakta ve doğal olarak verimin düşmesine neden olmaktadır. Ayrıca, ürünün saflaştırılması sorununun beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, tepkime sırasında nitrometan **4** ve benzaldehit **6** bileşiklerinden oluşan trans- β -nitrostiren bileşiğinin ticari olarak temin edilerek kullanılmasına karar verilmiştir. Bunun üzerine eşit miktarlarda (5 mmol) benzilamin **1s**, asetilaseton **3a** ve trans- β -nitrostiren **2** kullanılarak 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiği sentezlenmeye çalışılmıştır. Bu aşamada primer amin bileşiği olarak benzilamin **1s** yanı sıra anilin **1a** de denenmiştir. Bununla ilgili yapılan denemeler çizelge 4.5’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.5. Üç Bileşenli Tek Kap Yöntem İle Laktik Asit Ortamda Yapılan Denemeler

Sıra	Laktik asit Miktarı (mL)	Çözücü	Reaksiyon Sıcaklığı (°C)	Amin bileşiği	Reaktif oranları (mmol)	Reaksiyon Süresi (sa)	Verim (%)
1	5	Su(2 mL)	25	Benzilamin	10:10:5 BA:AA:β-str	3	60
2	5	Su(2 mL)	25	Benzilamin	5:5:5 BA:AA:β-str	3	90
3	5	-	25	Benzilamin	5:5:5 BA:AA:β-str	4	97
4	5	Su(2 mL)	25	Anilin	5:5:5 A:AA:β-str	2	97
5	5	-	25	Anilin	5:5:5 A:AA:β-str	2	99
6	5	-	50	Anilin	5:5:5 A:AA:β-str	3.5	86
7	5	-	122	Anilin	5:5:5 A:AA:β-str	3	61
8	7.5	-	25	Anilin	5:5:5 A:AA:β-str	3.5	95
9	10	-	25	Anilin	5:5:5 A:AA:β-str	3.5	92
10	12.5	-	25	Anilin	5:5:5 A:AA:β-str	3.5	93
11	30	-	25	Anilin	30:30:30 A:AA:β-str	2	98

BA: Benzilamin, AA: Asetilaseton, β-str: trans-β-nitrostrien, A: Anilin

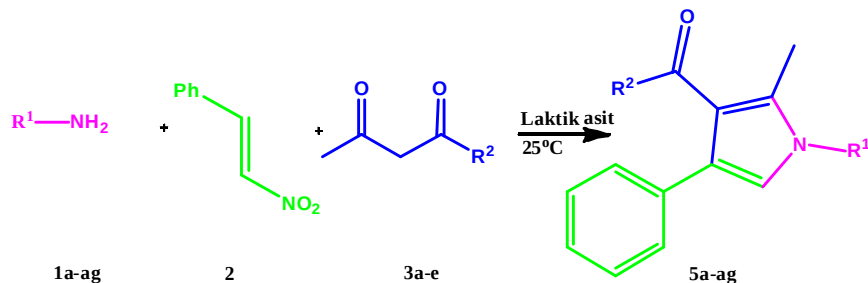
Benzilamin ile yapılan reaksiyonlarda en yüksek verim 25°C sıcaklıkta giriş reaktiflerinin 5:5:5 (mmol) oranlarında 5 mL laktik asit ortamında reaksiyona

girmesiyle elde edilmiştir (%97, Sıra 3). Benzilamin **1s** yerine anilin **1a** kullanıldığında ise, 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiği %99 verimle sentezlenmiştir (Sıra 5). Laktik asitle birlikte çözücü olarak su (2 mL) kullanıldığında, benzilamin ile yapılan denemelerde verimin %97'den %90'a, anilin ile yapılan denemelerde ise verimin %99'dan %97'e düştüğü gözlenmiştir (Sıra 2, 3, 4, 5). Sıcaklığın reaksiyon üzerindeki etkisini belirlemek için anilin ile yapılan denemeler 50 ve 122°C'de tekrarlanmış ve sıcaklık arttıkça verimin azaldığı tespit edilmiştir (Sıra 6,7). Laktik asit miktarının reaksiyon üzerindeki etkisine bakıldığında ise laktik asit miktarı arttıkça verimde çok az miktarda azalma gözlenmiştir (Sıra 8, 9, 10). Bütün bu denemeler sonucunda üç bileşenli tek kap yöntemle 1,2,3,4-tetra substitüe pirol bileşiklerinin sentezi için optimum reaksiyon şartlarının; 25°C sıcaklık, 5 mL laktik asit ve eşit miktarlarda kullanılan reaktantların (5 mmol) olduğu belirlenmiştir.

Bu yöntemin endüstriyel uygulamalar için de uygun olup olmayacağını belirlemek için 30 mmol gibi büyük ölçekte de denemeler yapılmıştır. Anilin **1a** (30 mmol), asetilaseton **3a** (30 mmol), trans- β -nitrostiren **2** (30 mmol) reaktifler ve 30 mL laktik asit ile 25°C'de 2 saat sonunda %98 verimle ürün oluşmuştur (Çizelge 4.5, Sıra 11).

Geliştirilen bu yöntemle, trans- β -nitrostiren dışında 1,3-dikarbonil bileşikleri ve primer amin bileşikleri değiştirilerek 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çevre dostu, geri dönüşümü mümkün, ucuz ve kolay temin edilebilir laktik asit ortamında gerçekleştirilen sentezler Çizelge 4.6'de özetlenmiştir. Laktik asit ortamında yapılan çalışmalar aynı zamanda ürünün saflaştırılması konusunda oldukça elverişli bulunmuştur. Ürünler kolon kromatografisi yerine laktik asit/su karışımında kristallendirme yöntemi ile kolayca saflaştırılmıştır.

Çizelge 4.6. Üç Bileşenli Tek Kap Yöntem İle Laktik Asit Ortamda Yapılan Sentezler



Sıra	R ¹	R ²	Ürün	t (s)	Verim (%)
1	C ₆ H ₅ (1a)	CH ₃ (3a)	5a	2	99
2	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (1b)	CH ₃	5b	4	99
3	4-OH-C ₆ H ₄ (1c)	CH ₃	5c	3	75
4	4-COOH-C ₆ H ₄ (1d)	CH ₃	5d	1,5	52
5	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ (1e)	CH ₃	5e	2	97
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (1f)	CH ₃	5f	3,5	99
7	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ (1g)	CH ₃	5g ^a	2	92
8	4-F-C ₆ H ₄ (1h)	CH ₃	5h	2	99
9	4-Cl-C ₆ H ₄ (1i)	CH ₃	5i	4	99
10	4-Br-C ₆ H ₄ (1j)	CH ₃	5j	1	99
11	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ (1k)	CH ₃	5k	6	68
12	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ (1l)	CH ₃	5l	4,5	99
13	3-Cl-C ₆ H ₄ (1m)	CH ₃	5m	1,5	93
14	3-F-C ₆ H ₄ (1n)	CH ₃	5n	1,5	92
15	3-Br-C ₆ H ₄ (1o)	CH ₃	5o	4,5	97
16	2-OH-C ₆ H ₄ (1p)	CH ₃	5p ^b	5,5	83
17	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ (1q)	CH ₃	5q	6	95
18	2-F-C ₆ H ₄ (1r)	CH ₃	5r	2	94
19	C ₆ H ₅ -CH ₂ (1s)	CH ₃	5s	4	97

Çizelge 4.6. Devamı

20	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ (1t)	CH ₃	5t	5	68
21	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ (1u)	CH ₃	5u	4	63
22	Sikloheksil (1v)	CH ₃	5v ^b	6	61
23	2-furanil (1w)	CH ₃	5w	4	75
24	1-naftil (1x)	CH ₃	5x ^{a,b}	4	88
25	2-OH,5-Cl-C ₆ H ₃ (1y)	CH ₃	5y	5,5	90
26	C ₆ H ₅ (1z)	OC ₂ H ₅ (3b)	5z	4	92
27	C ₆ H ₅ (1aa)	OCH ₂ C ₅ H ₆ (3c)	5aa	6	86
28	C ₆ H ₅ (1ab)	OC(CH ₃) ₃ (3d)	5ab	5,5	92
29	C ₆ H ₅ (1ac)	OCH ₃ (3e)	5ac	4	95
30	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (1ad)	OCH ₃	5ad	4	95
31	4-OH-C ₆ H ₄ (1ae)	OCH ₃	5ae	1	84
32	4-F-C ₆ H ₄ (1af)	OCH ₃	5af	2	94
33	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (1ag)	OCH ₃	5ag	5	94

Reaksiyon Koşulları : 25 °C, 5 mL laktik asit, 1,3-dikarbonil veya β-ketoester (5 mmol), primer amin (5 mmol), trans-β-nitrostiren (5 mmol)

^areaksiyon sıcaklığı 50 °C ; ^blaktik asit miktarı 15 mL

Çizelge 4.6 incelendiğinde, anilin molekülünün türevleri kullanıldığında, fenil halkası üzerinde *para*, *meta* ve *orto* pozisyonunda kuvvetli veya zayıf elektron çekici grupların olması, verim üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı ve her durumda yüksek verimlerde ürünler elde edildiği görülmüştür. Ancak, 4-amino benzoik asit **1d** ve 4-amino fenol **1c** bileşiklerinin reaksiyonlarında diğer anilin türevi moleküllerine kıyasla daha düşük verimle ürünler elde edilmiştir (sırasıyla %52 ve %75, Sıra 3, 4). 2-OH anilin **1p** bileşiği ile %83 verimle ürün oluşurken, 4-OH anilin **1c** bileşiğinden % 75 verimle ürün elde edilmesi, *orto* pozisyonundaki -OH grubu ile -NH₂ grubu arasında oluşan bir molekül içi H-bağı etkileşimi ile açıklamak olasıdır. Bu etkileşim azot atomu üzerindeki elektron yoğunluğunun artmasına ve dolayısıyla daha iyi nükleofilik özellik göstermesine

sebeup olabilir. Kuvvetli elektron çekici olan -NO₂ grubu benzen halkası üzerinde *para* pozisyonunda iken %99 verimle, *meta* pozisyonunda olduğunda ise %68 verimle ürün oluşmuştur (Sıra 6, 11). Sonuçlar, anilin molekülünde elektronik etkilerin tepkime verimi üzerine bir etkisinin olmadığını, sadece yer seçiminin etkili olabileceğini göstermiştir.

Benzilamin **1s** ve türevleri ile yapılan reaksiyonlar irdelendiğinde ise fenil halkası üzerinde kuvvetli ve zayıf elektron sağlayıcı grup olması durumunda verimin azaldığı gözlenmiştir (Sıra 20, 21).

Sikloheksilamin **1v**, 1-naftilamin **1x** ve furfurilamin **1w** ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda ise anilin türevlerine göre daha düşük verimlerle ürünler elde edilmiştir (Sıra 22, 23, 24).

Bu reaksiyon şartlarının, farklı β -ketoester bileşikleri için de oldukça etkili olduğu belirlenmiş ve çok iyi verimlerde beklenen ürünler sentezlenmiştir (Sıra 26, 27, 28, 29).

Bazı aromatik ve alifatik amin bileşiklerinin 5 mL laktik asit içindeki çözünürlüklerinin yeterli olmaması nedeniyle; asetilaseon **3a** ve trans- β -nitrostiren **2** bileşikleri ile tepkimeleri gerçekleşmemiştir (Çizelge 4.7). Bunun üzerine laktik asit miktarları sırasıyla 7.5, 10, 12.5 ve 15 mL olarak artırıldı, sonra da reaksiyon sıcaklığı 50 ve 100°C'ye kadar çıkartıldı. Ancak, bu koşullarda da istenilen ürün oluşumları gözlenmedi.

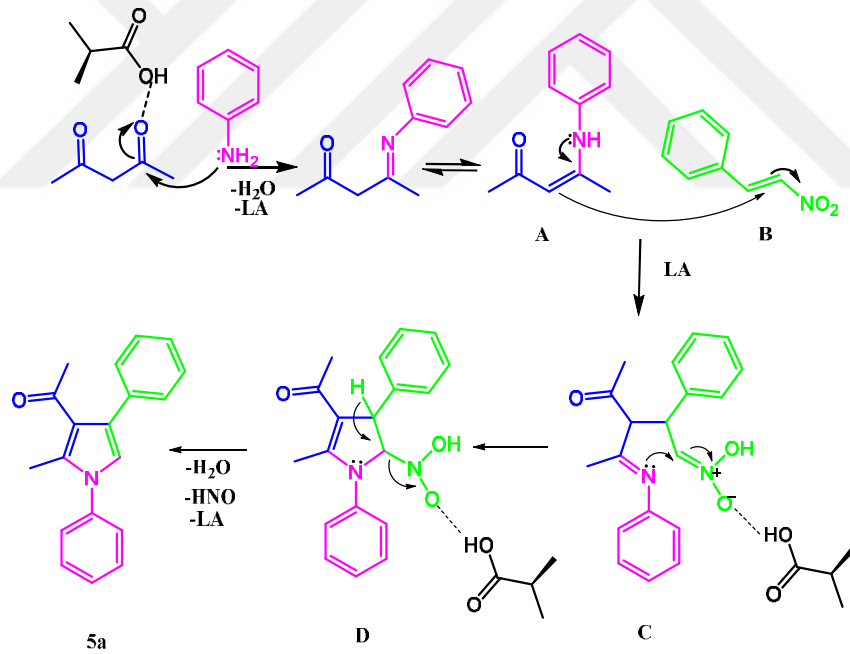
Çizelge 4.7. Üç bileşenli tek kap yöntem ile Laktik asit ortamda denenen ve sonuç alınamayan denemeler

Sıra	R ¹	R ²	Ürün	t (s)	Verim (%)
1	2-NO ₂ -C ₆ H ₄ (1ah)	CH ₃ (3a)	5ah	6	-
2	3-piridinil (1ai)	CH ₃	5ai	4	-
3	2,6-diCl-C ₆ H ₃ (1aj)	CH ₃	5aj	5	-
4	2,5-diCl- C ₆ H ₃ (1ak)	CH ₃	5ak	5	-
5	2-antrakininil (1al)	CH ₃	5al	5.5	-
6	2-piridinil (1am)	CH ₃	5am	1.5	-
7	2-SH-C ₆ H ₅ (1an)	CH ₃	5an	4.5	-
8	C ₃ H ₇ (1ao)	CH ₃	5ao	6.5	-
9	Siklopentil (1ap)	CH ₃	5ap	7	-
10	Allilil (1aq)	CH ₃	5aq	7.5	-
11	C ₄ H ₉ (1ar)	CH ₃	5ar*	7	-
12	2-OCH ₃ -4-NO ₂ -C ₆ H ₃ (1as)	CH ₃	5as	6	-
13	3-CH ₃ -2- piridinil (1at)	CH ₃	5at	6.5	-
14	C ₆ H ₄ (1au)	CH ₃	5au	4.5	Eser miktarda
15	5-CH ₃ -2-furanil (1av)	CH ₃	5av	5	-

*Reaktif oranları: 1,4-fenilen diamin (5 mmol), Asetilaseton (10 mmol), trans-β-nitrostiren (10 mmol), 10 mL laktik asit

Literatürdeki bilgilere göre (Bharate ve ark., 2013), tek kap dört bileşenli reaksiyonlarda ürün oluşumunun domino türünden bir reaksiyon mekanizması üzerinden gerçekleştiği belirtilmiştir. Tam olarak kanıtlanmış olmasa da, tek kap üç bileşenli reaksiyonlar için de domino türünde bir reaksiyon mekanizması önerilebiliriz (Şekil 4.1). Domino şeklinde ilerleyen bu tepkimede önce laktik asit, asetilasetonun **3a** karbonil grubunu H-bağı ile aktifleştirerek karbonil karbonunun

elektrofilik özelliğini arttırmaktadır. Böylece anilinin **1a**, asetilasetonun **3a** karbonil grubundaki karbon atomuna atağını kolaylaştırarak, enaminon (**A**) ara ürününün oluşumu gerçekleşmektedir. Bu mekanizmada, laktik asitin reaksiyondaki bileşiklerle oluşturduğu moleküller arası H-bağı etkileşiminin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Laktik asit, enaminon (**A**) ara ürünün Michael tepkimesi ile *trans*- β -nitrostiren'e katılmasını katalizleyerek **C** ara ürününü oluşturmaktadır. **C** ara ürünündeki imin gruba ait azot, molekül içi bir atakla moleküldeki $-C=N(O)OH$ birimin C atomuna saldırmasıyla molekül içi halkalaşma tepkimesi gerçekleşir ve **D** ara ürünü oluşur. Son olarak **D** ara ürünü, nitroksil (HNO) ve su molekülünün ayrılmasıyla aromatzize olur ve ana ürün olan 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğı oluşur.



Şekil 4.1. Laktik asit ortamda tek kap üç bileşenli yöntem ile 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on bileşiğinin **5a** sentezi için önerilen mekanizma

Laktik asidin çok bileşenli reaksiyonlardaki rolü tam olarak bilinmese de, β -enaminon karbonil bileşikleri ve nitroalken bileşikleri arasındaki Michael katılma reaksiyonunu katalizleyerek ürünün oluşumuna katkı sağladığını yaptığımız çalışmalar sonucunda söyleyebiliriz. Bu reaksiyon üzerindeki etkisini incelemek için, anilin **1a** ve asetilaseton **3a** arasında gerçekleşen reaksiyon sonucu oluşan (Z)-4-(fenilamino)pent-3-en-2-on (**A**) bileşiği ile trans- β -nitrostiren **2** bileşiği arasındaki reaksiyon önce laktik ortamında sonra laktik asitin olmadığı ortamda gerçekleştirildi. Bir saatlik reaksiyon sonucunda laktik asit ortamda %80 verimle ürün elde edilirken, laktik asitsiz ortamda sadece %35 verimle ürün oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, laktik asitin Michael katılma reaksiyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, (Z)-4-(fenilamino)pent-3-en-2-on (**A**) bileşiğinin sentezi 25°C sıcaklıkta laktik asit ortamında, anilin **1a** (5mmol) ve asetilaseton **3a** (5mmol) bileşiklerinin reaksiyonu sonucu % 95 verimle gerçekleştirilmiştir. Bu da bize laktik asitin, β -enaminon karbonil bileşiklerin sentezi için de ideal bir reaksiyon ortamı oluşturduğunu göstermiştir.

4.1.1. Geliştirilen Yöntemin Literatür Çalışmalarıyla Kıyaslanması

Geliştirdiğimiz yöntemi literatürde yer alan yöntemlerle kıyaslamak için 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğinin sentezi model bileşik olarak seçildi. Çizelge 4.8’da görüldüğü gibi, bu bileşik, bazı yöntemlerde dört bileşenli tek kap yöntemle çeşitli katalizörler veya ultrasonik banyo kullanılarak iyi veya yüksek verimlerde elde edilirken (Sıra 1-12), bazı yöntemlerde de üç bileşenli tek kap yöntemle yüksek enerji gerektiren mikrodalga radyasyonu ve katalizör kullanılarak iyi verimlerde sentezlenmiştir (Sıra 13, 14). Dört bileşenli tek kap yöntemle 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiği oda sıcaklığında **8 saatlik** reaksiyon süresi sonucunda **%90** verimle elde edilirken, üç bileşenli tek kap yöntemle **2 saatlik** reaksiyon sonunda **%99** verimle sentezlenmiştir (Sıra 15, 16). Bu çalışmalarda laktik asit katalizli tepkimenin üç

bileşenli tek kap yöntem için daha ideal olduğunu da gözlememiz mümkün olmuştur.

Çevre dostu, kolay temin edilebilir, toksik olmayan ve biyolojik olarak parçalanabilen laktik asit üç bileşenli tek kap yöntemi ile 1,2,3,4-tetrasubstitüe bileşiklerinin sentezi için hem katalizör hem çözücü olarak çok etkin bir şekilde kullanılmıştır. Yeşil çözücü olarak tanımlanan laktik asit ortamında hem üç hem dört bileşenli tek kap yöntemle de gerçekleşen bu reaksiyon sonucunda 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin yüksek verimle sentezlenebilmesi, bu yöntemin diğer yöntemlere göre daha avantajlı olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.8. 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğinin sentezi için geliştirilen metodun literatürde yer alan diğer bazı yöntemlerle kıyaslanması

Sıra	Katalizör/Çözücü	Reaksiyon Koşulları	Süre	Verim (%)	Ref.
1	FeCl ₃ (%10 mol)	kaynatma	14 sa.	54 ^b	Maiti ve ark., 2010
2	NiCl ₂ .6H ₂ O	kaynatma	10 sa.	52 ^b	Khan ve ark., 2012
3	Silikadestekli tungstikasit (%10 mol)	kaynatma	4 sa.	79 ^b	Atar ve ark., 2013
4	Magnetik nanopartikül CoFe ₂ O ₄ destekli Mo (%1.0 mol)	90°C	4 sa.	90 ^b	Li ve ark., 2014
5	I ₂ (%10 mol)	90°C	6 sa	85 ^b	Reddy ve ark., 2012
6	Amberlyst-15 (%10 w)	Ultrasonik banyo	4 sa	72 ^b	Murthi ve ark., 2014
7	BDMS (%10 mol)	25°C	9 sa	70 ^b	Bagdi ve ark.,2013

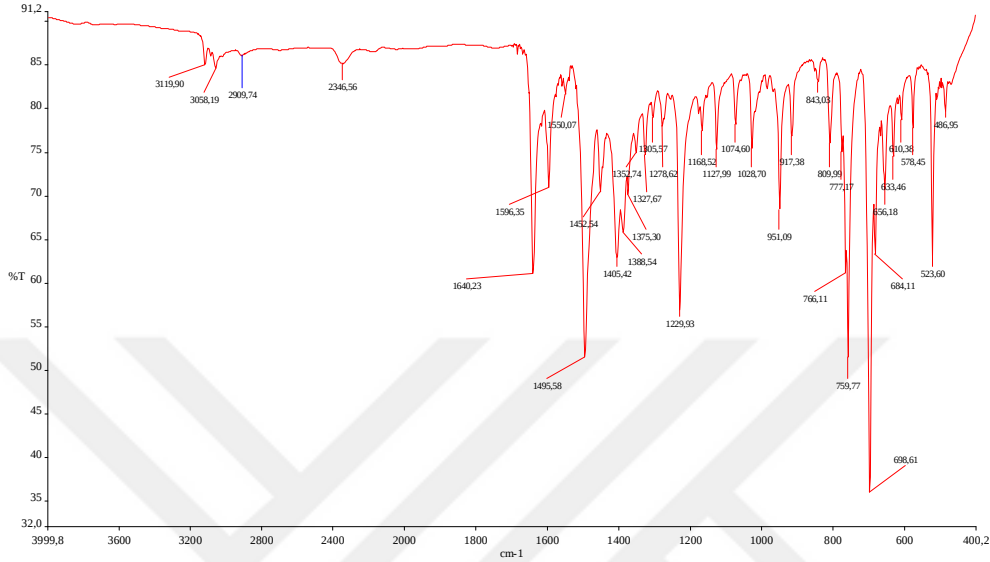
Çizelge 4.8. Devamı

8	Montmorillonit kil K-10 (%10 mol)	60°C	6 sa.	70 ^b	Bharate ve ark., 2013
10	GAAS (5 mL)	100°C	7 sa.	87 ^b	Li ve ark., 2013
11	[bmim]HSO ₄ (%20 mol)	90°C	3 sa.	90 ^b	Gupta ve ark., 2014
12	ChCl/malonik asit (0.1 g)	80°C	1 sa.	90 ^b	Hu ve ark., 2015
13	CeCl ₃ .7H ₂ O/MeNO ₂	100°C/Mikrodalga	15dk.	75 ^a	Silveira ve ark., 2013
14	DIB/Etanol	kaynatma	4 sa.	74 ^a	Jadhav ve ark., 2013
15	Laktik asit	25°C	2 sa.	99^a	Bu çalışma, Çizelge 4.4
16	Laktik asit	25°C	8 sa.	90^b	Bu çalışma, Çizelge 4.2

^a Üç bileşenli tek kap yöntemle yapılan çalışmalar^b Dört bileşenli tek kap yöntemle yapılan çalışmalar**4.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Analizleri**

Kromatografik çalışmalar sonucunda saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elementel analiz verileriyle aydınlatılmıştır.

4.1.2.1. FT-IR Analizleri



Şekil 4.2. 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on **5a** ürününe ait FT-IR spektrumu

Elde edilen 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde; aromatik C-H sp^2 bağ gerilme piki, alifatik C-H sp^3 , C=O, aromatik C=C ve aromatik C-N kendileri için belirgin olan bölgelerde gözlenilmektedir. Örneğin 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.2’ de verilmiştir. Şekil 4.2 incelendiğinde; aromatik C-H sp^2 3120 ve 3058 cm^{-1} de yer almaktadır. Aynı şekilde alifatik C-H sp^3 gerilimi de 2910 cm^{-1} de görülmektedir. 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğinin keton grubuna ait C=O 1640 cm^{-1} de gözlenmektedir. Aromatik halkaya ait C=C 1596 cm^{-1} de görülürken C-N 1234 cm^{-1} de yer almaktadır.

Sentezlenen diğer bileşiklerin FT-IR spektrumlarına Ekler kısmında yer verilmiştir (Sayfa 132-281). Aynı şekilde buradaki FT-IR spektrumları da incelendiğinde giriş reaktiflerine ait;

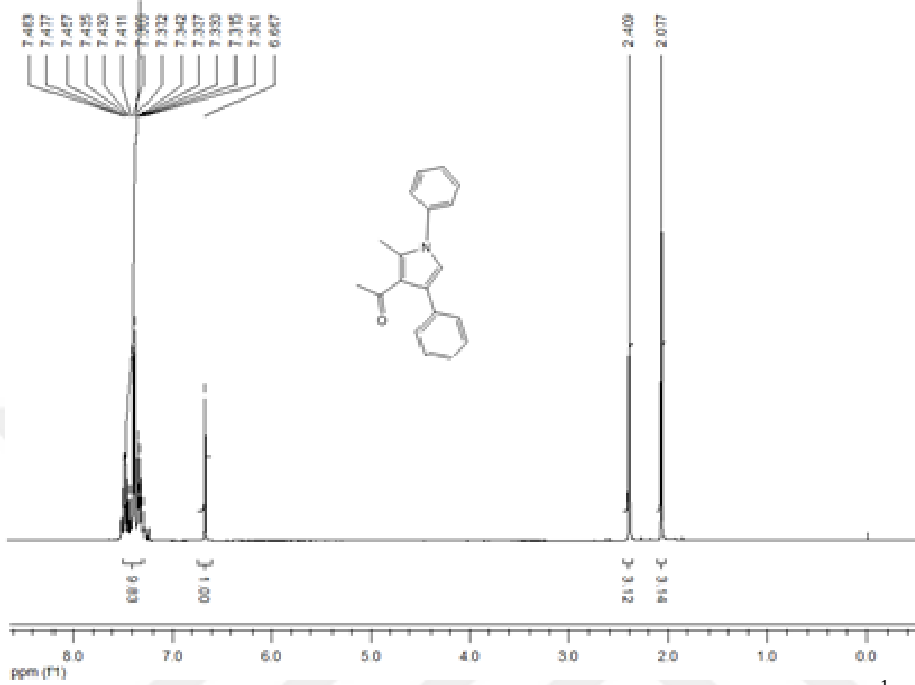
- a) primer aminlerin (aromatik veya alifatik) 3429-3369 ve 3354-3291 cm^{-1} aralıklarında ortaya çıkan iki adet şiddetli primer amin bandına
- b) *trans*- β -nitrostiren bileşiğine ait 1633 cm^{-1} de ortaya çıkan alken C=C gerilim pikine ve 1343 ve 1515 cm^{-1} de ki NO_2 grubuna ait bantlar

sentezlenen 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında görülmemektedir. Bu sonuçlar, pirol ürününün oluştuğuna dair önemli bir kanıttır.

Sentezlenen bileşiklerde aromatik yapıların varlığını gösteren C-H sp^2 gerilimlerine ait olan zayıf ve orta kuvvetli bantlar 3131-3000 cm^{-1} aralıklarında görülürken alifatik yapılara ait olan C-H sp^3 gerilimleri ise 2994-2811 cm^{-1} aralıklarında yer almaktadır. Başlangıç reaktifleri olarak kullanılan 1,3-dikarbonil bileşiğine bağlı olarak, sentezlenen pirol bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında C=O gerilimleri kuvvetli bantlar halinde 1693-1614 cm^{-1} aralıklarında görülmektedir. Ayrıca C-N gerilimlerinin 1390-1322 cm^{-1} aralıklarında absorpsiyon bantları yer almaktadır.

4.1.2.2. ^{13}C ve ^1H NMR Analizleri

Ürünlerin yapılarının aydınlatılmasının ikinci aşamasında, bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları CDCl_3 'de veya DMSO_4-d_6 de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır.

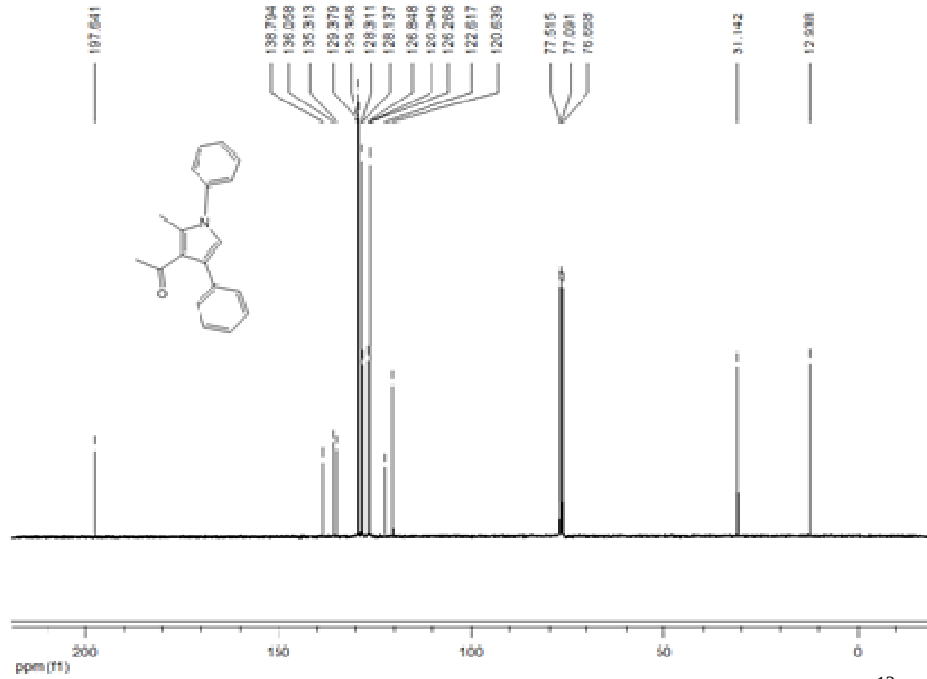


Şekil 4.3. 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** ürününe ait ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.3' de verilen 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; başlangıç reaktifi olarak kullanılan trans- β -nitrostiren **2** ve anilin **1a** bileşiklerinin aromatik brimlerine ait protonların pikleri ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede 7.48-7.30 ppm de (10H) gözlenmiştir. Oluşan pirol halkasındaki protona ait singlet ise 6.66 ppm de (1H) yer almaktadır. 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğinin karbonil grubuna bağlı metil piki 2.41 ppm de (3H, s) ve pirol halkasına bağlı metil piki ise 2.08 ppm de (3H, s) görülmektedir.

Sentezlenen diğer bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları tezin Ekler kısmında verilmiştir (Sayfa 132-281). Diğer ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin oluştuğunu gösteren pikler doğru yerlerinde gözlenmiştir. 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol türevlerinin oluştuğunu kanıtlayan bulguları şöyle özetlemek mümkündür.

- Giriş reaktifi olan trans- β -nitrostirene ait 8.03 ppm (d) ve 7.34 ppm (d) civarında gözlenen trans alken protonlarının visinal etkileşmesi sonucu oluşan pikler görülmemiştir.
- Giriş reaktifi olan primer alifatik amin bileşiklerinin $-NH_2$ protonlarına ait 0,5-5 ppm aralığında ortaya çıkan 2 protona ait yayvan bir singlet veya anilin ve türevlerinin $-NH_2$ protonlarına ait 3-6 ppm aralığında görülen 2 protona ait yayvan bir singlet pike rastlanılmamıştır.
- Giriş reaktifi olan 1,3-dikarbonil bileşiklerinin metilen protonlarına ait 3.61 ppm (2H, s)'deki pik görülmemiştir.
- 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinde pirol halkası üzerindeki protona ait pikler 7.04-6.53 ppm (s) aralığında görülmüştür.



Şekil 4.4. 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on **5a** ürününe ait ^{13}C NMR spektrumu

Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları CDCl_3 'de veya DMSO_4-d_6 de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. Şekil 4.4'de verilen 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde;

- a) Karbonil grubuna ait quaterner karbonu 197.64 ppm de görülmektedir.
- b) Anilin ve trans- β -nitrostiren moleküllerinden gelen quaterner karbonlar 138.79 ve 136.06 ppm de yer almaktadır.
- c) Bileşikteki diğer aromatik karbonlarda ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik bölgede 135.31 ppm ile 120.64 ppm arasında görülmektedir.
- d) Karbonil karbonuna bağlı metil karbonuna ait pik 31.14 ppm de görülmektedir.
- e) Pirol halkası üzerindeki metil karbonuna ait pik 12.94 ppm de görülmektedir.

Sentezlenen diğer bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları Ekler kısmında verilmiştir (Sayfa 132-281). Diğer ^{13}C -NMR spektrumları da incelendiğinde;

- a) Başlangıç reaktifi olarak kullanılan 1,3-dikarbonil bileşiklerinden gelen karbonil gruplarına ait pikler keto grupları için 198.88-195.34 ppm ve ester grupları için 167.25-164.64 ppm de görülmüştür.
- b) Aromatik karbonlara ait quaterner karbonlar 166.56-134.16 ppm de, diğer aromatik karbonlara ait karbonlar aromatik bölgede 136.12-108.64 ppm de görülmüştür.
- c) Karbonil karbonuna bağlı metil karbonuna ait pikler 31.20-30.74 ppm de, pirol halkası üzerindeki metil karbonuna ait pikler ise 13.12-11.33 ppm de görülmüştür.

4.2. Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin Sentezi

Heterosiklik kimya, biyolojik, farmasötik, terapötik, tıbbi, katalitik ve ileri malzeme kimyasında , doğal ve doğal olmayan bileşiklerin üretilmesi gibi önemli uygulama alanlarına sahip olması nedeniyle organik kimyanın en geniş bölümlerinden biridir (Martins ve ark., 2008; Patil ve ark., 2008; Larrosa ve ark., 2008; Surry ve ark., 2008; Lewis ve ark., 2008; Riveira ve ark., 2008; Vereschagin ve ark., 2008; Hulme ve ark., 2008; Isambert ve ark., 2008; Groenendaal ve ark., 2008; Hahn ve ark., 2008; Ma ve ark., 2008; Mori ve ark., 2008; Dooleweerd ve ark., 2009; Shawali ve ark., 2008). Kompleks heterosiklik yapıların sentezi, sentetik organik kimya alanındaki öncülüğünü devam ettirmektedir. Özellikle de, 1950 yıllarda DNA yapısının keşfedilmesiyle, kompleks bileşiklerin yeni sentetik yollarla daha etkin bir şekilde sentezlenmesine ilgi artmıştır (Watson ve ark., 1953; Martins ve ark., 2008; Fukamizu ve ark., 2008; Ma ve ark., 2008; Shen ve ark., 2008). Tarım ilaçlarının, antibiyotikler, alkaloidler ve kalp glikozidlerinin çoğunun temeli, insan ve hayvan sağlığı için büyük öneme sahip olan heterosiklik yapıdaki doğal ürünlere dayanmaktadır. Ayrıca, bu maddelerin aktiviteleri, doğal modellerin heterosiklik analoglarının rasyonel tasarımlarına göre belirlenmektedir.

Polisubstitüe pirol bileşikleri çeşitli farmakolojik aktiviteler gösteren heterosiklik yapıların en önemli sınıflarından biridir (Furstner ve ark., 2003; Fan ve ark., 2008). Bu moleküller ilaç ve tıbbi kimyasalların, tarımsal kimyasalların, boyaların, fotoğraf kimyasalların, parfüm ve diğer organik bileşiklerin sentezlerinde kullanılırlar. Ayrıca pirol türevleri biyolojik sistemlerde yer almaları ve biyolojik aktif maddelerin sentezinde başlangıç maddeleri olarak kullanılmaları nedeniyle özellikle farmasötik kimyada önemli bir yere sahiptirler. Bu bileşik sınıfları anti-inflamatuar, antikanser , antiviral, antifungal gibi birçok biyolojik aktivite göstermektedirler (Mohamed ve ark., 2007; Berger ve ark., 2008; Cocco ve ark., 2003; Akiyoshi ve ark., 2009; Onnis ve ark., 2009).

Kalkonlar kimyasal olarak, iki aromatik birimin üç karbonlu enon birim ile birbirine bağlandığı açık zincirli 1,3-diaril-1-on molekülleridir. Doğal

kaynaklardan, kararlı kalkon birimlerin izole edilmesi kalkon sintaz enziminin kalkonu süratle flavanon'a dönüştürmesi nedeniyle oldukça güçtür (Yerra ve ark. 2004). Buna karşın kolay sentezlenebilmeleri ve basit molekül yapıları bu bileşiklerin çeşitli fonksiyonel gruplar içeren pek çok türevinin sentezlenmesini sağlamıştır (Bisi ve ark. 2003; Corvo ve Pereira 2002; Tanaka ve ark. 1980; Lehuede ve ark. 1999; Tilford ve ark. 1971; ve Ugi ve ark. 2000). Kalkon bileşikleri, yapılarındaki iki aril halkasına ve enon birimine çeşitli substitüent ve grupların bağlanmasıyla farmakolojik olarak aktif yeni kalkon bileşiklerinin sentezini de mümkün kılmaktadır (Dimmock ve ark., 1999; Ni ve ark., 2004). Yapılan çalışmalar kalkonların, antibakteriyel, antistıma, antihelminitik, amoebicidal, antiülser, antiviral, böcek öldürücü, antiprotozoal, antikanser, antiinflamatuvar, sitotoksik, anti-HIV aktivitesi gösterdikleri ve immunosuppressive bakımından geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olduklarını göstermektedir (Ankhiwala 1990; Ram ve ark. 2000; Rolf ve ark. 1978; Kumar ve ark. 2003; Herencia ve ark. 1998; Wu ve ark. 2003; Lunardi ve ark. 2003). Son yıllarda kalkon ile yapılan çalışmalara bakıldığında, çeşitli insan hastalıklarının önlenmesinde önemli rol oynadıkları düşünülen bu bileşiklerin, farmakolojik açıdan biyolojik aktivitelerinin incelenmesine yönelik ilginin arttığı görülmektedir (Lochi, 1989).

Yapılan literatür araştırmaları, pirol ve kalkon bileşiklerinin biyolojik olarak geniş kullanım alanlarına sahip olan çok değerli iki bileşik sınıfı olduğunu göstermektedir. Bu bileşikler; ilaç maddeleri ve yapısında heterosiklik halkalar bulunduran birçok bileşiklerin sentezi için başlangıç maddeleri; birçok doğal kompleks ürünler için de farmakofor olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca bu bileşiklerin türevlerinden bazıları orijinal molekülden bile daha güçlü ilaç maddeleridir. Biyolojik olarak aktif olan bu bileşiklerin türevleri tıbbi ve zirai alanlarda çok geniş kullanım alanlarına sahiptirler. Çok fonksiyonlu türevleri ise yaygın olarak bazı farmakolojik aktivitelerde ve ilaç keşfinde kullanılmaktadır. Doğal ürünlerin büyük bir kısmının yapısında bu bileşiklere rastlanılmasından

dolayı, bu iki bileşiğin daha kısa sürede, daha yüksek verimlerle ve ucuz bir yolla sentezlemek için yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesi araştırmacıların ilgi konusu olmuştur. Ayrıca bu iki önemli sınıfı tek bir molekül yapıda birleştirerek, farmakolojik ve biyolojik açıdan daha etkili bileşiklerin sentezlerinin mümkün olacağı düşünülmektedir.

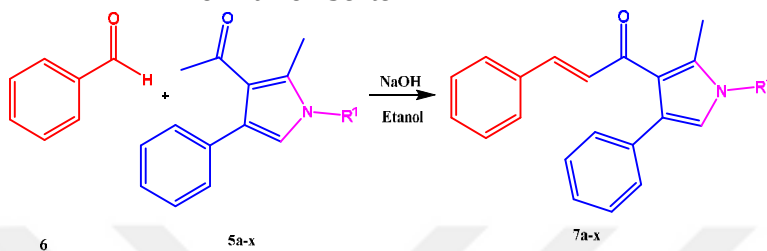
Doğal kalkon türü bileşiklerde heteroaril gruplarına rastlanılmamaktadır. Ancak kalkon molekülündeki aril halkasının birinin yada ikisinin heteroaril halkası (piridinil, tiyenil, furil) olarak seçildiği sentez çalışmaları mevcuttur (Yaylı ve ark., 2005; D'Auria ve ark., 2000). Bu heteroaril kalkon bileşiklerinin çeşitli biyolojik aktivite tayinleri yapılmıştır (Perjesi, 2007; Ram ve ark., 2000; Tuchinda ve ark., 2002; Anto ve ark., 1995; Wattenberg ve ark., 1994; Domingues ve ark., 1994). 2-asetil pirol ya da 2-formil pirol bileşiklerinden yola çıkarak Claisen-Schmidt yöntemiyle sentezlenen pirol-kalkon bileşikleri literatürde çok az yer almıştır. Ancak, tetrasubstitüe pirol birim içeren kalkon türevlerinin sentezine dair herhangi bir çalışmanın olmadığı literatür araştırmaları sonucunda ortaya konulmuştur.

Bu tez çalışmasının ikinci kısmını, 1,3-diaril-2-propen-1-on iskeletindeki aromatik halkalardan birinin pirol birimi ile değiştirildiği pirol-kalkon bileşiklerinin sentezi oluşturmaktadır. Pirol-kalkon bileşiklerinin sentezlenmesinde iki farklı yol izlenmiştir.

- i) İlk önce, laktik asit ortamında sentezlenen çeşitli 3-asetil tetrasubstitüe pirol bileşiklerinin benzaldehit ile bazik ortamda Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonu sonucu çeşitli tetrasubstitüe pirol-kalkon bileşikleri sentezlenmiştir (Çizelge 4.9).
- ii) Daha sonra 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiği ile çeşitli benzaldehit türevleri kullanılarak çeşitli pirol-kalkon bileşikleri elde edilmiştir (Çizelge 4.10).

4.2.1. 5a-x Moleküllerinin Benzaldehit ile Tepkimesinden Oluşan Pirol-Kalkon Bileşikleri

Çizelge 4.9. 3-Asetil Pirol Türevleri ile Benzaldehit 6 Arasındaki Tetrasubstitüe Pirol-Kalkon Sentezi



Sıra	R ¹	Ürün	t (s)	Verim (%)
1	C ₆ H ₅ (5a)	7a	4	83
2	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (5b)	7b	1	74
3	4-OH-C ₆ H ₄ (5c)	7c	5,5	67
4	4-COOH-C ₆ H ₄ (5d)	7d	3,5	37
5	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ (5e)	7e	3	97
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (5f)	7f	3,5	60
7	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ (5g)	7g	1	95
8	4-F-C ₆ H ₄ (5h)	7h	2	88
9	4-Cl-C ₆ H ₄ (5i)	7i	3	99
10	4-Br-C ₆ H ₄ (5j)	7j	4,5	88
11	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ (5k)	7k	5,5	49
12	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ (5l)	7l	2	73
13	3-Cl-C ₆ H ₄ (5m)	7m	2	76
14	3-F-C ₆ H ₄ (5n)	7n	2,5	66
15	3-Br-C ₆ H ₄ (5o)	7o	2,5	68
16	2-OH-C ₆ H ₄ (5p)	7p	1,5	95
17	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ (5q)	7q	2	74

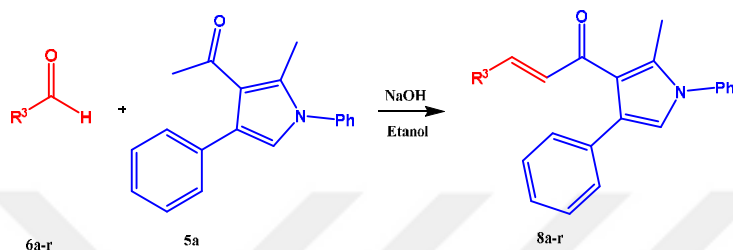
Çizelge 4.9. Devamı

18	2-F-C ₆ H ₄ (5r)	7r	2	74
19	C ₆ H ₅ -CH ₂ (5s)	7s	2	71
20	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ (5t)	7t	4	75
21	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ (5u)	7u	6	68
22	Sikloheksil (5v)	7v	4	99
23	2-furanil (5w)	7w	3	51
24	1-naftil (5x)	7x	3	87

Çizelge 4.9 incelendiğinde, çeşitli 3-asetil pirol bileşikler ve benzaldehit arasındaki aldol kondenzasyon tepkimelerinin reaksiyon süreleri 1-5.5 saat arasında tamamlandığı ve verimlerin ortadan mükemmele kadar değiştiği görülmektedir (%37-99). Sentezlenen moleküllerdeki (7a-x) N-üzerinde bulunan substituentlerin verim üzerinde elektronik bir etkisine rastlanılmamıştır. Sadece R¹ grubunda *para* pozisyonunda bulunan zayıf elektron çekici grupların yer aldığı 3-asetil pirol bileşiklerinden sentezlenen kalkon bileşiklerinin verimi, *orto* ve *meta* pozisyonda elektron çekici gruplar bulunan pirollerinkine kıyasla yüksek bulunmuştur (Sıra 8, 9, 10). Primer alifatik amin kullanılarak hazırlanan 5v molekülünün benzaldehit ile tepkimesi sonucu en yüksek verime sahip pirol-kalkon bileşiği sentezlenmiştir (Sıra 22). Ayrıca, benzilamin ve türevi bileşiklerinden hazırlanan 3-asetil pirol türevlerinin tepkimesi de yine yüksek verimlerle gerçekleşmiştir (Sıra19, 20, 21).

4.2.2. 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on 5a Molekülünün Benzaldehit Türevleri ile Tepkimesinden Oluşan Pirel-Kalkon Bileşikleri

Çizelge 4.10. 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on 5a Bileşiği ile Çeşitli Benzaldehit Türevleri Arasındaki Tetrasubstitüe Pirel-Kalkon Sentezi



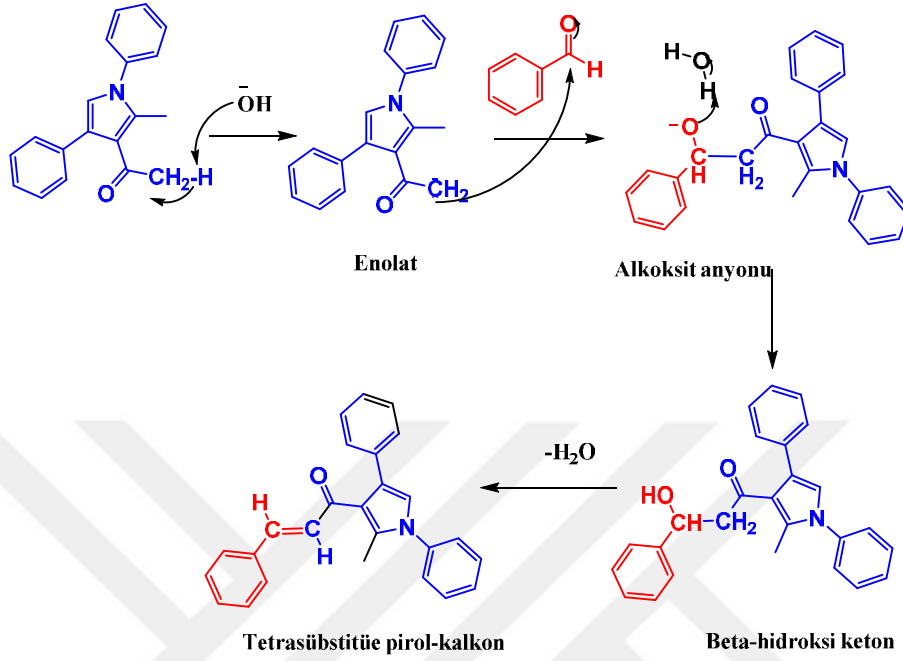
Sıra	R ³	Ürün	t (dk)	Verim (%)
1	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (6a)	8a	120	47
2	4-OH-C ₆ H ₄ (6b)	8b	180	40
3	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ (6c)	8c	50	99
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (6d)	8d	30	89
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ (6e)	8e	20	93
6	4-F-C ₆ H ₄ (6f)	8f	45	78
7	4-Cl-C ₆ H ₄ (6g)	8g	35	86
8	4-Br-C ₆ H ₄ (6h)	8h	12	88
9	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ (6i)	8i	6	88
10	3-Cl-C ₆ H ₄ (6j)	8j	120	89
11	2-OH-C ₆ H ₄ (6k)	8k	5	68
12	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ (6l)	8l	65	85
13	2-Cl-C ₆ H ₄ (6m)	8m	50	88
14	2-Br-C ₆ H ₄ (6n)	8n	40	77
15	3,4,5-tri-OCH ₃ -C ₆ H ₂ (6o)	8o	10	83
16	1-naftil (6p)	8p	15	90
17	2-piridinil (6q)	8q	13	82
18	2-furanil (6r)	8r	10	88

Benzer elektronik etkiler 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğinin farklı benzaldehit türevleri ile oluşturduğu pirol-kalkon bileşiklerinin sentezinde de irdelenmiştir. Benzaldehit üzerinde elektron çeken grupların bulunması durumunda verimin iyi ile mükemmel arasında değiştiği görülmüştür

(%77-99; Sıra 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14). Elektron çeken gruplar $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-}$ 'nin δ^+ etkisini artırdığı için güçlü elektrofil olmalarına neden olmuş olabilir. Benzaldehit molekülünde elektron sağlayan gruplar olması halinde ise bu substitüentlerin *orto* pozisyonunda iken *para* pozisyona göre daha yüksek verimle ürünler elde edilmiştir (Çizelge 4.10, Sıra 1, 2, 11, 12). Heteroaril aldehitler ve 1-naftil aldehit ile yapılan çalışmalarda ise yüksek verimlerde tetrasubstitüe pirol-kalkon bileşikleri sentezlenmiştir.

4.2.3. 3-asetil-1,2,4-tetrasubstitüe pirol bileşikleri ile çeşitli benzaldehit türevlerinin reaksiyonu

Çalışmanın bu kısmında sentezlenen yeni pirol-kalkon bileşiklerinin reaksiyon mekanizması Şekil 4.5'de açıklanmaya çalışılmıştır. Baz, pirol halkası üzerindeki asetil grubunun α -protonunu uzaklaştırır ve böylece enolat anyonu oluşur. Oluşan enolat anyonu aril aldehit molekülünün karbonil karbonuna nükleofil olarak atak yaparak bir alkoksit anyonu oluşturur. Kararsız halde bulunan alkoksit anyonu sudan bir proton alır ve β -hidroksi ketona dönüşür. Oluşan alkolden 1 mol suyun ayrılmasıyla ilgili pirol-kalkon bileşikleri elde edilir.

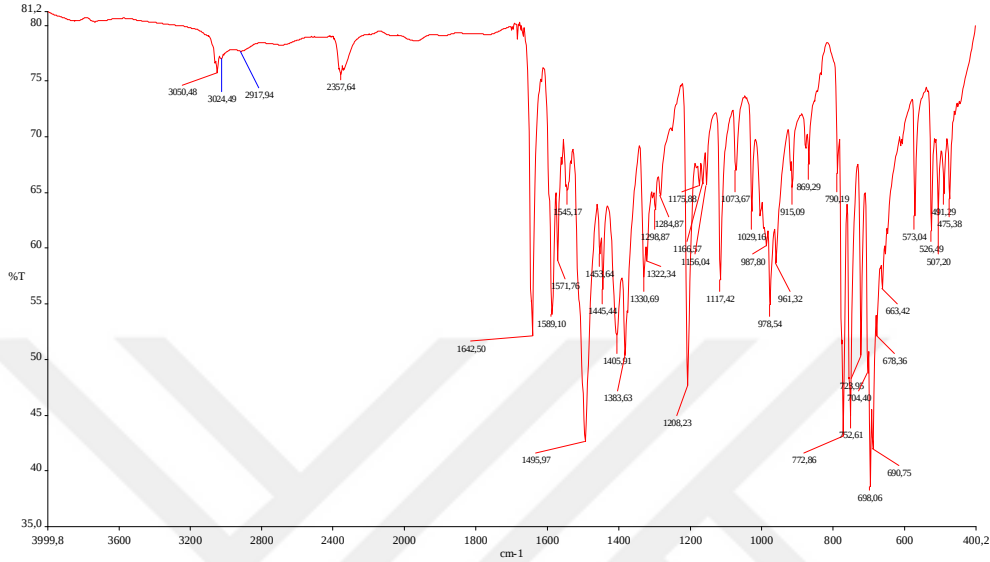


Şekil 4.5. Tetrasüstitüe Pirol-Kalkon Bileşiklerinin Sentezi için Mekanizma

4.2.4. Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin Spektral Analizleri

Kromotografik çalışmalar sonucunda saf olduğu belirlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve elementel analiz verileriyle aydınlatılmıştır.

4.2.4.1. FT-IR Analizleri



Şekil 4.6. *(E)*-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on **7a** ürününe ait FT-IR spektrumu

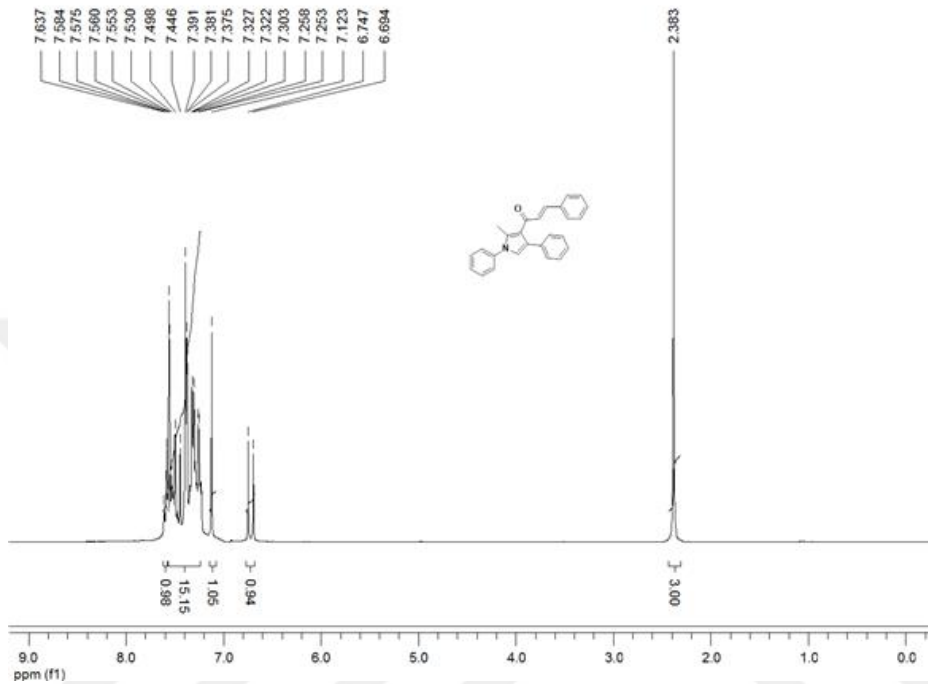
Elde edilen tetrasubstitüe pirol-kalkon bileşiklerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde; molekülde bulunması beklenen aromatik C-H sp^2 , alifatik C-H sp^3 , C=O, aromatik ve alifatik C=C ve aromatik C-N kendileri için belirgin olan bölgelerde gözlenmektedir. Örneğin *(E)*-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on **7a** bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.6’de görülmektedir. Şekil 4.6 incelendiğinde; aromatik C-H sp^2 gerilimleri 3050 ve 3024 cm^{-1} de yer almaktadır. Aynı şekilde alifatik C-H sp^3 gerilimi de 2918 cm^{-1} de görülmektedir. *(E)*-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on **7a** bileşiğinin keton grubuna ait C=O de 1643 cm^{-1} de karşımıza çıkmaktadır. Aromatik halkaya ait C=C 1496 cm^{-1} de, C-N de 1384 cm^{-1} de görülmektedir. Yeni oluşan pirol-kalkon yapısının karakteristik alifatik C=C bağına ait gerilme piki 1589 cm^{-1} de, bu bağın trans düzlem dışı bükülme piki ise 979 cm^{-1} de yer almaktadır.

Sentezlenen diğer bileşiklerin FT-IR spektrumları da tezin sonunda Ekler kısmında yer almaktadır (Sayfa 132-281). FT-IR spektrumları incelendiğinde;

- a) sentezlenen bileşiklerde aromatik yapıların varlığını gösteren C-H sp^2 bağı gerilme pikine ait olan zayıf ve orta kuvvetli bantlar $3119-3008\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında görülmektedir.
- b) alifatik yapılara ait olan C-H sp^3 gerilimleri ise $2978-2832\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında yer almaktadır.
- c) Başlangıç reaktifi olarak kullanılan 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinden gelen C=O kuvvetli bantlar halinde $1666-1636\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında görülmektedir.
- d) C-N $1387-1314\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında absorpsiyon bantları yer almaktadır.
- e) Oluşan pirol-kalkon bileşiklerinin yapılarında yer alan karakteristik alifatik C=C bağına ait gerilim pikleri $1602-1575\text{ cm}^{-1}$ de görülmektedir. Bu bağların trans düzlem dışı bükülme pikleri ise $1002-948\text{ cm}^{-1}$ de görülmüştür. Özellikle bu bandlar pirol-kalkon bileşiklerinin sentezlendiğini gösteren en önemli kanıttır.

Ürünlerin yapılarının aydınlatılmasının ikinci aşamasında, bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları CDCl_3 'de veya DMSO_4-d_6 de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır.

4.2.4.2. ^{13}C ve ^1H NMR Analizleri



Şekil 4.7. (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on **7a** ürününe ait ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.7’de verilen bileşiğinin (*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on **7a** ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde;

- a) başlangıç reaktifi olarak kullanılan 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** ve benzaldehit **6** bileşiklerinin aromatik birimlerinde bulunan protonlara ait olan pikler beklenildiği gibi ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede 7.58-7.25 ppm de (15H) görülmektedir.
- b) pirol halkasındaki aromatik protona ait singlet 7.12 ppm de (1H) yer almaktadır.
- c) (*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on **7a** bileşiğinin yapısında yer alan karakteristik alifatik C=C bağındaki visinal

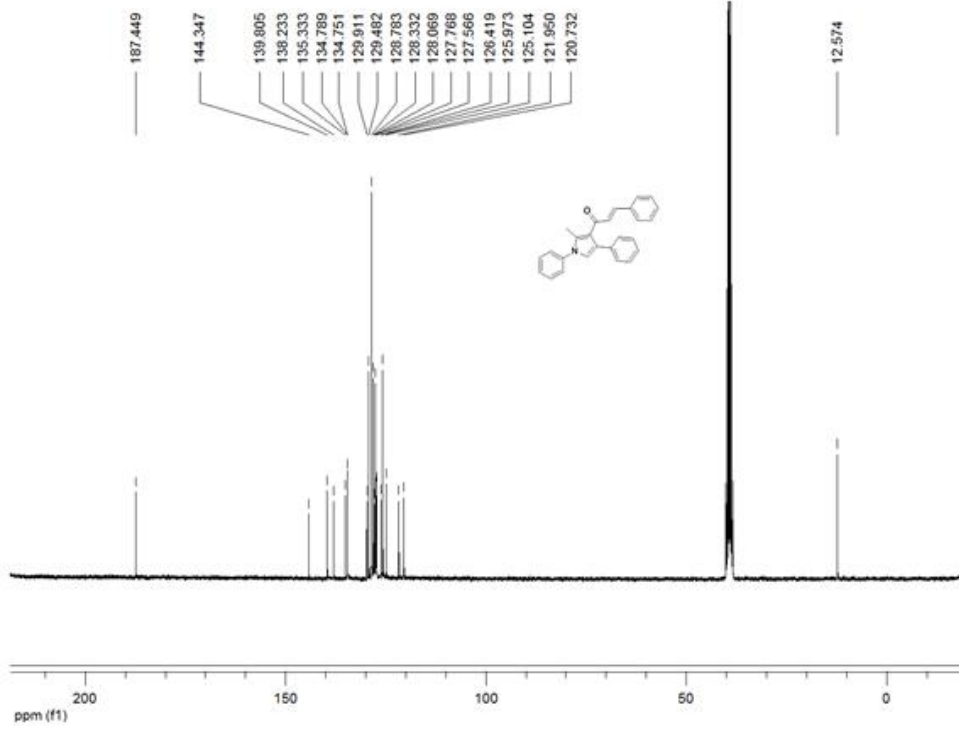
protonların birbirleriyle etkileşimi sonucu oluşan dublet pikler sırasıyla 7.61 ppm ve 6.72 ppm de görülmektedir. Alken bağındaki protonların birbirine göre konumları değerlendirmek için bu dublet pikin jromanyetik sabiti hesaplandı ve 15.9 Hz olarak bulundu. Bu değer trans konum için olması gereken değer aralığında yer aldığından dolayı ($J = 12-18$ Hz) yapıdaki protonların trans konumunda olduğu belirlenmiştir.

Sentezlenen diğer bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları tezin Ekler kısmında verilmiştir (Sayfa 132-281). Diğer tetrasubstitüe pirol-kalkon bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde giriş reaktifi olan;

- a) benzaldehit ve benzaldehit türevlerine ait 10 ppm civarında gözlenen aldehit protonuna özgü singlet pikin ve
- b) 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşiklerinde bulunan keton grubuna bağlı metil protonlarının 2.89-2.23 ppm aralığında görülen singlet (3H) pikinin

hedeflenen ürünlerin yapılarında olmaması sentezin gerçekleştiğini gösteren önemli birer kanıttır.

Pirol-kalkon bileşiklerinin oluştuğunu ispatlayan en güçlü kanıt ise karakteristik olefinik $\text{C}=\text{C}$ bağına ait olan visinal protonların birbirleriyle etkileşimi sonucu oluşan dublet piklerin sırasıyla 8.40-7.36 ppm ve 6.80-6.58 ppm de görülmesidir. Ancak bazı yapılar da alken çifte bağlarının oluşturduğu dublet pikler aromatik yapıların verdiği multiplet piklerin bölgesine denk geldiği için, bu protonlarla beraber multiplet pikler halinde görülmektedir. Bileşiklerin yapılarındaki olefinik $\text{C}=\text{C}$ protonların birbirine göre konumlarını belirleyen jromanyetik sabit değerleri ise 15.6 Hz ve 15.9 Hz olarak bulundu. Bu değerler sentezlenen pirol-kalkon bileşiklerinin trans konumunda olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 4.8. (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on **7a** ürününe ait ^{13}C -NMR spektrumu

Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları CDCl_3 'de veya DMSO_4-d_6 de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. Şekil 4.8' de verilen (E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on **7a** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde;

- başlangıç reaktifi olan 1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on **5a** bileşiğinin yapısında bulunan keton grubuna ait kuaterner karbonil karbonun 197.64 ppm de görülen piki ve aynı karbonil karbonuna bağlı 31.14 ppm görülen metil karbonuna ait pik görülmemiştir.
- pirol-kalkon bileşiğinin ana iskeletini oluşturan karbonil grubunun kuaterner karbon piki 187.45 ppm de belirlenmiştir.

- c) pirol-kalkon bileşiğindeki olefinik bağın α -karbonu 121.95 ppm de, β -karbona ait karbon piki ise 144.35 ppm de görülmüştür.
- d) diğer quarterner ve aromatik karbonlar ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik bölgede 139.81 ppm ile 120.73 ppm arasında görülmektedir.

Sentezlenen diğer bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları tezin Ekler kısmında verilmiştir (Sayfa 132-281). Diğer ^{13}C -NMR spektrumları da incelendiğinde; pirol-kalkon bileşiklerinin ana iskeletini oluşturan karbonil grubunun kuaterner karbona ait pik 189.70-187.08 ppm aralığında da yer almaktadır. Olefinik C=C bağını oluşturan α -karbonlar 122.94-120.35 ppm aralığında, β -karbonlar ise 149.86-136.59 ppm aralığında görülmektedir. Diğer aromatik karbonlar da ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik bölgede 154.37 ppm ile 104.90 ppm arasında görülmektedir.

4.3. Antimikrobiyal Aktivite

Hans Christian Gram, bakterileri gentian moru, iyot ve alkol çözeltisinde boyanıp boyanmamalarına göre Gram-pozitif ve Gram-negatif olarak iki gruba ayırmıştır. Hücre yapılarındaki farklılıktan dolayı, belirli antibiyotiklere karşı etkileri birbirinden farklıdır. Gram-negatif bakteriler, lipopolisakkaritlerden oluşmuş bir dış zara sahiptir. Bu zar, pek çok antibiyotiğin ve proteaz veya lizozim gibi enzimlerin hücreye nüfus etmesini engeller. Bu da, Gram-negatif bakterilerin bazı antibiyotiklere karşı daha duyarlı olmasına sebep olmaktadır. Gram-pozitif bakteriler ise, herhangi bir koruyucu duvara sahip değildir ve antimikrobiyal maddelere karşı daha az duyarlıdır. Bu çalışmada sentezlenen yeni moleküllerin antimikrobiyal aktivitelerini test etmek üzere iki tane Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Bacillus cereus* ATCC 11778) ve üç tane Gram-negatif (*E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas fluorescens* NRRL 2641 ve *Salmonella typhimurium* ATCC 14028) bakteri kullanılmıştır.

Pirol ve heteroaril kalkon bileşikler her biri dimetilsülfoksitte (DMSO) çözülerek 2500 mg/ml’lik başlangıç dilüsyonu hazırlandı. Bu dilüsyonun 5 µL’si ve 10 µL’si (125 µg/µL ve 250 µg/µL), petri kaplarında bulunan boş disklerle (Oxoid = 6 mm çapında) emdirilerek 37°C’de 24 saatlik bekleme süresinin ardından diskler etrafında oluşan inhibisyon alanları (mm cinsinden) ölçülmüştür. Heteroaril kalkonların sentezinde giriş reaktifi olarak kullanılan pirol bileşikleri ve sentezlenen heteroaril kalkon bileşiklerin diskler etrafında oluşturduğu inhibisyon alanları standart olarak kullanılan tetrasiklin antibiyotiğinin inhibisyon alanı ile karşılaştırılmıştır. Göreceli olarak antibakteriyel aktiviteleri belirlenmiştir (Murray ve ark., 1999). Konsantrasyondaki mikroorganizmalara karşı DMSO’nun herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, belirlenen zon çapları aşağıdaki çizelge 4.11, 4.12 ve 4.13’de verilmiştir.

Tetrasiklin antibiyotiği pozitif kontrol olarak kullanıldığında *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *E. Coli*, *Pseudomonas fluorescens* ve *Salmonella typhimurium* bakterilerine karşı sırasıyla 23, 20, 23, 25 ve 20 zon çaplarında etki göstermiştir. Pirol bileşiklerinden **5d**, **5k** ve **5l** bileşikleri *S. Aureus* bakterisine karşı, pozitif kontrol antibiyotik olan tetrasikline göre sırasıyla %30, 4 daha fazla ve %9 daha az aktivite göstermiştir. *S.aureus* bakterisine karşı, güçlü bir antibiyotik olan tetrasiklinden daha fazla etki gösteren **5d** bileşiği, *B.cereus* bakterisine %5 daha az etki etmiştir. Sentezlenen heteroaril kalkonların ise, gram pozitif bakterilere karşı pozitif kontrol antibiyotiğinden daha az etkili olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.11, çizelge 4.12 ve çizelge 4.13 incelendiğinde test edilen bileşiklerin gram negatif bakterilerine (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas fluorescens* NRRL 2641 ve *Salmonella typhimurium* 14028) karşı antimikrobiyel aktivite göstermediği tespit edilmiştir. Yapılan antimikrobiyal aktivite ölçümlerinde test edilen bileşiklerin genellikle gram pozitif bakterilere karşı etkili oldukları gözlenmiştir. Bu bakterilerden biri olan *B. cereus* bakterisine karşı giriş reaktifi olarak kullanılan pirollardan **5b**, **5c**, **5d**, **5f**, **5g**, **5k**, **5l**, **5p**, **5w**

kodlu bileşikler etkili olurken (Çizelge 4.11), sentezlenen heteroaril kalkonlardan **7d**, **7l**, **7v** ve **8c** kodlu bileşikler etki göstermiştir (Çizelge 4.12 ve çizelge 4.13). Bu bileşiklerde gözlenen antimikrobiyal aktivite ile molekül yapıları arasındaki ilişki incelendiğinde,

a) pirol bileşiklerinde, N atomu üzerinde bulunan fenil halkasında

- *para* pozisyonunda bulunan -NO₂, -COOH, -OCH₃, -OH, -CH₃ (**5f**, **5d**, **5b**, **5c**, **5g**) grupların etkili olduğu ve en yüksek aktivite ise *para* pozisyonunda -COOH substitüentin bulunduğu **5d** molekülünde saptanmıştır (19 mm).

- *meta* pozisyonunda -NO₂ (**5k**) ve -CF₃ (**5l**) gruplarının, *orto* pozisyonunda sadece -OH (**5p**) grubunun ve heteroaril grubunda ise 2-furanilin (**5w**) aktiviteyi etkilediği görülmüştür.

b) sentezlenen heteroaril kalkon bileşiklerinde gözlenen aktivitelerde, yapıdaki keto vinil grubuna bağlı fenil halkasında *para* pozisyonunda -CF₃ grubunun ve pirol halkasında ise *meta* pozisyonunda -CF₃ fenil, *para* pozisyonunda -COOH fenil ve sikloheksil gruplarının etkili olabileceği düşünülmüştür (**7d**, **7v**, **7l**, **8c**).

S.aureus bakterisine karşı etkili olan pirol bileşikler **5c**, **5d**, **5f**, **5g**, **5k**, **5l**, **5p**, **5q**, **5r**, **5s** ve **5w** olarak gözlenmiştir. *S. aureus* bakterisine karşı en aktif olan pirol bileşiklerindeki N atomu üzerindeki substitüentlere bakıldığında *para* pozisyonunda -COOH fenil, *meta* pozisyonunda -NO₂ ve -CF₃ fenil gruplarının varlığı göze çarpmaktadır (**5d**, **5k**, **5l**, çizelge 4.11). Bu pirol bileşiklerinin bulunduğu heteroaril kalkonların *S.aureus*'e karşı etkilerine bakıldığında ise, *para* pozisyonundaki -COOH fenil grubunun bulunduğu heteroaril bileşiği herhangi bir etki göstermezken (**7d**), diğer iki grubun (-NO₂ ve CF₃) bulunduğu heteroaril kalkon bileşiklerinin ise pirol bileşiklerine kıyasla daha az etkili olduğu görülmüştür (**7k**, **7l**). Diğer taraftan, N üzerinde benzil, 2-furanil ve 4-CH₃, 4-NO₂,

2-F, 2-OH, 2-CH₃ fenil gruplarını içeren pirol bileşiklerinin antibakteriyel etkisine rastlanılırken, bu pirol birimlerin yer aldığı kalkon bileşiklerinin aynı etkiyi göstermediği gözlenmiştir.

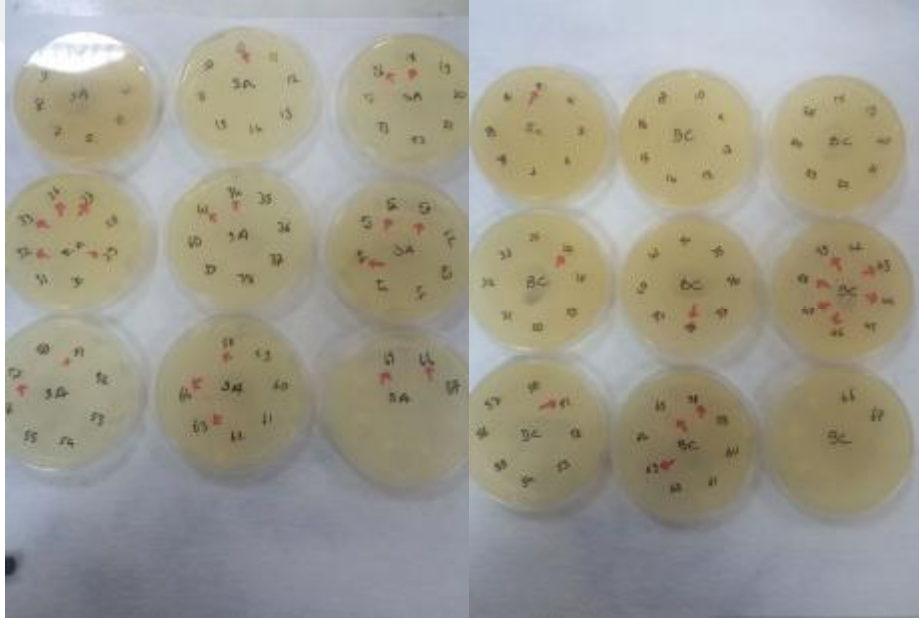
Heteroaril kalkon bileşiklerinden, *S.aureus* bakterisine karşı **7c, 7k, 7l, 7m, 7n, 7p, 7t, 7w, 8f** ve **8i** bileşiklerinin etkili olduğu görülmüştür (Çizelge 4.12 ve çizelge 4.13). Pirol bileşiklerinden **5m, 5n** ve **5t** kodlu bileşiklerin bu bakteriye karşı etkisine rastlanılmazken, bu bileşiklerin ilgili heteroaril kalkonları (**7m, 7n, 7t**) etki göstermiştir.

Sentezlenen heteroaril kalkon ve pirol bileşiklerinin gram pozitif bakterilerden *S. aureus*' a karşı, *B. cereus*'a kıyasla daha etkili oldukları tespit edilirken, genel olarak pirol bileşikleri ise ilgili heteroaril kalkon bileşiklerine göre daha fazla antibakteriyel etki göstermiştir. Tüm bileşiklerin içerisinde, her iki gram pozitif bakteriye karşı etkili olan bileşiklerin yapısında -NO₂ ve -CF₃ substitüentlerin olması bir ortak nokta olarak dikkat çekmektedir. Pirol ve heteroaril kalkon bileşikleri kendi grupları içerisinde değerlendirildiğinde, benzer yapıları sahip olmalarına rağmen farklı derecelerde antimikrobiyel etki göstermiştir. Bu durumun, bileşiklerin yapılarındaki substitüentlere ve bu substitüentlerin fenil halkasındaki pozisyonlarına bağlı olabileceği değerlendirilmiştir.

Pirol ve sentezlenen heteroaril kalkon bileşiklerinin gram pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitelerini gösteren disk görüntüleri şekil 4.9 ve şekil 4.10'da verilmiştir.

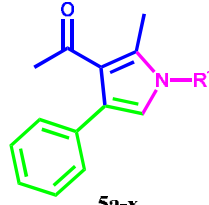


Şekil 4.9. Pirol ve Heteroaril Kalkon Bileşiklerinden *S. Aureus* (S.A) ve *B. Cereus* (B.C) Bakterilerine Karşı En Yüksek Aktivite Gösteren Moleküllerin Disk Uygulama Görüntüleri



Şekil 4.10. Pirol ve Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin *S. Aureus* (S.A) ve *B. Cereus* (B.C) Bakterilerine Karşı Antimikrobiyal Aktivite Disk Uygulama Görüntüleri

Çizelge 4.11. Giriş Reaktifi Olan Piyol Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları



Piyol Bileşikleri

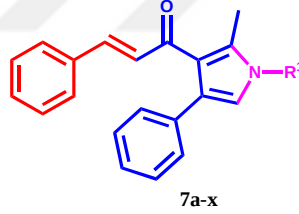
Giriş Reaktifi Olan Piyol Bileşikleri		ZON Çap Değerleri (mm)				
Petri Kabı Kodu / Bileşik Kodu	R¹	S.A	B.C	E.C	P.F	S.T
Tetrasiklin	-	23	20	23	25	20
44 / 5b	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-	7	-	-	-
67 / 5a	C ₆ H ₅	-	-	-	-	-
46 / 5f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	13	9	-	-	-
47 / 5c	4-OH-C ₆ H ₄	7	10	-	-	-
48 / 5k	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	24	16	-	-	-
49 / 5l	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	21	12	-	-	-
50 / 5x	2-naftil	-	-	-	-	-
51 / 5w	2-furanil	9	8	-	-	-
52 / 5h	4-F-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
53 / 5e	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
54 / 5m	3-Cl-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
55 / 5n	3-F-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
56 / 5t	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	-	-	-	-	-
57 / 5r	2-F-C ₆ H ₄	12	-	-	-	-
58 / 5g	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	11	7	-	-	-

Çizelge 4.11. Devamı

59 / 5u	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	-	-	-	-	-
60 / 5v	Sikloheksil	-	-	-	-	-
61 / 5j	4-Br-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
62 / 5o	3-Br-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
63 / 5p	2-OH-C ₆ H ₄	13	12	-	-	-
64 / 5q	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	8	-	-	-	-
65 / 5d	4-COOH-C ₆ H ₄	30	19	-	-	-
66 / 5s	C ₆ H ₅ -CH ₂	12	-	-	-	-
45 / 5i	4-Cl-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-

S.A: *Staphylococcus aureus* 25923; B.S (B.C): *Bacillus subtilis* NRRL 354; E.C: *Escherichia coli* ATCC 25922; P.F: *Pseudomonas fluorescens* NRRL 2641; S.T: *Salmonella typhimurium* 1402

Çizelge 4.12. Benzaldehit ve Piyrol Bileşiklerinin Kalkon Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları



Heteroaril Kalkon Bileşikleri

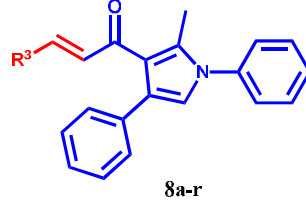
Benzaldehit ve Piyrol Bileşiklerinin Kalkon Türevleri		ZON Çap Değerleri (mm)				
Petri Kabı Kodu / Bileşik Kodu	R ¹	S.A	B.C	E.C	P.F	S.T
Tetrasiklin	-	23	20	23	25	20
22 / 7b	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
21 / 7a	C ₆ H ₅	-	-	-	-	-

Çizelge 4.12. Devamı

24 / 7f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
25 / 7c	4-OH-C ₆ H ₄	11	-	-	-	-
26 / 7k	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	12	-	-	-	-
27 / 7l	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	11	8	-	-	-
28 / 7x	2-naftil	-	-	-	-	-
29 / 7w	2-furanil	9	-	-	-	-
30 / 7h	4-F-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
31 / 7e	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
32 / 7m	3-Cl-C ₆ H ₄	12	-	-	-	-
33 / 7n	3-F-C ₆ H ₄	13	-	-	-	-
34 / 7t	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	10	-	-	-	-
35 / 7r	2-F-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
36 / 7g	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
37 / 7u	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	-	-	-	-	-
38 / 7v	Sikloheksil	-	8	-	-	-
39 / 7j	4-Br-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
40 / 7o	3-Br-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
41 / 7p	2-OH-C ₆ H ₄	11	-	-	-	-
42 / 7q	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
43 / 7d	4-COOH-C ₆ H ₄	-	8	-	-	-
20 / 7s	C ₆ H ₅ -CH ₂	-	-	-	-	-
23 / 7i	4-Cl-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-

S.A: *Staphylococcus aureus* 25923; B.S (B.C): *Bacillus subtilis* NRRL 354; E.C: *Escherichia coli* ATCC 25922; P.F: *Pseudomonas fluorescens* NRRL 2641; S.T: *Salmonella typhimurium* 14028

Çizelge 4.13. Benzaldehit Türevleri ve 1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on **5a** Bileşiğinin Kalkon Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivite Test Sonuçları



Heteroaril Kalkon Bileşikleri

Benzaldehit Türevleri ve 1-(2-metil-1,4-difenil-1 <i>H</i> -pirol-3-il) etan-1-on 5a Bileşiğinin Kalkon Türevleri		ZON Çap Değerleri (mm)				
Petri Kabı Kodu / Bileşik Kodu	R ³	S.A	B.C	E.C	P.F	S.T
Tetrasiklin	-	23	20	23	25	20
3 / 8a	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
2 / 8o	3,4,5-tri-OCH ₃ -C ₆ H ₂	-	-	-	-	-
11 / 8d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
19 / 8b	4-OH-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
18 / 8i	3-NO₂-C₆H₄	16		-	-	-
5 / 8c	4-CF₃-C₆H₄	-	7	-	-	-
17 / 8p	1-naftil	-	-	-	-	-
1 / 8r	2-furanil	-	-	-	-	-
10 / 8f	4-F-C₆H₄	8	-	-	-	-
13 / 8m	2-Cl-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
15 / 8j	3-Cl-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
14 / 8l	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-

Çizelge 4.13. Devamı

12 / 8n	2-Br-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
16 / 8q	2-piridinil	-	-	-	-	-
4 / 8e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
8 / 8h	4-Br-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
7 / 8k	2-OH-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-
9 / 8g	4-Cl-C ₆ H ₄	-	-	-	-	-

S.A: *Staphylococcus aureus* 25923; **B.S (B.C):** *Bacillus subtilis* NRRL 354; **E.C:** *Escherichia coli* ATCC 25922; **P.F:** *Pseudomonas fluorescens* NRRL 2641; **S.T:** *Salmonella typhimurium* 14028



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Pirol ve kalkon bileşikleri çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdikleri için yeni ilaçların tasarlanması ve geliştirilmesinde hedef moleküller olarak değerlendirilmektedir. Bu bileşikler ilaç ve endüstri alanında çok geniş bir kullanım alanlarına sahiptirler. Bu nedenden dolayı bu bileşiklerin sentezlerine olan ilgi halen hem yeni türevlerin sentezlenmesi hem de yeni yeşil sentez yöntemleri geliştirilmesi şeklinde devam etmektedir.

Bu çalışma üç bölüm halinde gerçekleştirilmiştir. İlk bölümde, çeşitli alifatik ve aromatik amin bileşikleri, trans- β -nitrostiren ve 1,3-dikarbonil bileşiklerinin önce Michael katılması sonra da halkalaşma tepkimesiyle 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol türevlerinin oluşturmasıyla ilgili geliştirilen yeni bir yöntem sunulmaktadır. Bu yöntemde, biyolojik olarak parçalanabilen, geri dönüştürülebilir, uçucu ve toksik olmayan laktik asit hem çözücü hem katalizör kullanılmış ve 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol bileşikleriyiden mükemmel doğru değişen verimlerle sentezlenmiştir (%52-99). Kolaylıkla ulaşılabilen reaktifler, çevre dostu, biyo-kökenli laktik asit kullanılması ve elde edilen ürünlerin kolaylıkla saflaştırılması bu yöntemin en önemli avantajlarıdır. Geliştirilen bu yöntem, çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezi için de önerilebilir.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise, 1,2,3,4-tetrasubstitüe pirol birimi içeren heteroaril kalkon türevleri bazik ortamda Claisen Schmidt kondenzasyon tepkimesi ile sentezlenmiştir. Önce; 3-asetil pirol türevi bileşikler (**5a-x**) benzaldehit (**6**) ile reaksiyonu ile verimleri % 51-99 aralığında değişen heteroaril kalkon bileşikleriyentezlenmiştir. Daha sonra 3-asetil pirol bileşiğinin (**5a**) çeşitli benzaldehit türevleri (**6a-r**) ile reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve verimleri %40-99 aralığında değişen heteroaril kalkon bileşikleriyelde edilmiştir. Yapılan literatür araştırmalarına göre yeni oldukları belirlenen bu pirol birimi içeren heteroaril kalkon bileşiklerinin sentezi ile biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalara önemli katkı sağlandığı düşünülmektedir.

Çalışmanın üçüncü kısmında ise, sentezlenen pirol birimi içeren heteroaril kalkon bileşiklerinin iki tane Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Bacillus cereus* ATCC 11778) ve üç tane Gram-negatif (*E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas fluorescens* NRRL 2641 ve *Salmonella typhimurium* ATCC 14028) bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir. Sentezlenen bu yeni pirol-kalkon bileşiklerinin, bu çalışmada irdelenmeyen antifungal, PDE4B inhibitörü gibi özellikleri de araştırılmaya gereksinim duymaktadır. Aynı zamanda, ilaç, gıda ve zirai alanlardaki uygulamaları da araştırılabilir.



KAYNAKLAR

- Abonia R., Insuasty D., Castillo J., Insuasty B., Quiroga J. ve Nogueras M., 2012, "Synthesis of novel quinoline-2-one based chalcones of potential antitumor activity", *Eur. J. Med. Chem.*, 57, 29–40.
- Akiyoshi, A., Takashi, S., Naohisa, O., Yasuo, S., Motoniro, S., Junji, N., Masayosh, K., 2009, PCT Int. Appl. JP2009179589 (A).
- Anastas, P. T. ve Kirchhoff, M. M., 2002, *Acc. Chem. Res.*, 35, 686–694.
- Anastas, P. T. ve Zimmerrman, J. B., 2003, *Environ. Sci. Technol.*, 37(5), 95–101.
- Ankhiwala, M.D., 1990, "Studies on Flavonoids, Part II, Synthesis and antimicrobial Activity of 8-bromo-7-n-butoxy-6-nitro-flavones, -flavonols, -flavanones", *Journal of the Indian Chemical Society*, 67, 913-915.
- Ankhiwala, M.D., 1990, "Studies on Flavonoids, Part II, Synthesis and antimicrobial Activity of 8-bromo-7-n-butoxy-6-nitro-flavones, -flavonols, -flavanones", *Journal of the Indian Chemical Society*, 67, 913-915.
- Arthur, C. R., Gupton, J. T., Kellogg, G. E., Yeudall, W. A., Cabot, M. C., Newsham, I. F., Gewirtz, D. A., 2007, *Biochem. Pharmacol.*, 74, 981.
- Atar, A. B. ve Jeong, Y. T., 2013, *Tetrahedron Lett.*, 54, 5624-5628.
- Babu, G. ve Perumal, P.T., 1997, "Convenient Synthesis of α , α' -bis(substituted furfuryldine) cycloalkanones and chalcones under microwave irradiation", *Synthetic Communications*, 27, 3677-3682.
- Bagdi, P. R., Basha, R. S., Lal, M. ve Khan, A. T., 2013, *Chem. Lett.*, 42, 939-941.
- Bagdi, P. R., Basha, R. S., Lal, M. ve Khan, A. T., 2013, *Chem. Lett.*, 42, 939-941.
- Banik, B. K., Samajdar, S., Banik, I. J., 2004, *Org. Chem.*, 69, 213–216.
- Batt, D. G., Goodman, R., Jones, D. G., Kerr, J. S., Mantegna, L. R., Mcallister, C., Newton, R. C., Nurnberg, S., Welch, P. K., Covington, M. B., 1993, "2'-Substituted Chalcone Derivatives as Inhibitors of Interleukin-1 Biosynthesis", *J. Med. Chem.*, 36, 1434, 1442.

- Bauer, A. W., Kirby, W. M. M., Sherris, J. C., ve T u r c k , M., 1966, "Antibiotic susceptibility testing by a standardized disk method", Amer. J. Clin. Path. 45, 493-496.
- Bellina, F., Rossi, R., 2006, Tetrahedron, 62, 7213.
- Bellomo, A., Daniellou R. ve Plusquellec, D., 2012, Green Chem., 14, 281.
- Berger, M., Schaecke, H., May, E., Skuballa, W., Kuenzer, H., 2008, PCT Int. Appl. WO 2008098798 A1.
- Bharate, J. B., Sharma, R., Aravinda, S., Gupta, V. K., Singh, B., Bharate, S. B. ve Vishwakarma, R. A., 2013, RSC Adv., 3, 21736-21742.
- Bharate, J. B., Sharma, R., Aravinda, S., Gupta, V. K., Singh, B., Bharate, S. B. ve Vishwakarma, R. A., RSC Adv., 2013, 3, 21736-21742.
- Bharate, J. B., Sharma, R., Aravinda, S., Gupta, V. K., Singh, B., Bharate, S. B. ve Vishwakarma, R. A., 2013, RSC Adv., 3, 21736-21742.
- Biava, M., Porretta, G. C., Deidda, D., Pompei, R., Tafi, A., Manetti, F., 2004, Bioorg. Med. Chem., 12, 1453.
- Biava, M., Porretta, G. C., Poce, G., De Logu, A., Saddi, M., Meleddu, R., Manetti, F., De Rossi, E., Botta, M. J., 2008, Med. Chem., 51, 3644.
- Bilgehan, H., 2008, Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Birimi, Tıpkı Basım, 227-234.
- Bisi, A., Rampa, A., Budriesi, R., Gobbi, S., Belluti, F., Ioan, P., Valoti, E., Chiarini, A., Valenti, P., 2003, " Cardiovascular Hybrid Drugs: New Benzazepinone Derivatives as Bradycardic Agents Endowed with Selective β -Non-competitive Antagonism", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11, 1353-1361.
- Boger, D. L., Soenen, D. R., Boyce, C. W., Hedrick, M. P., Jin, Q., 2000, J. Org. Chem., 65, 2479.
- Buhler, D. R., Miranda, C., 2000., "Antioxidant Activities of Flavonoids", Department of Environmental and Molecular Toxicology Oregon State University.

- Burnham, B. S., Gupton, J. T., Krumpe, K., Webb, T., Shuford, J., Bowers, B., Warren, A. E., Barnes, C., Hall, I. H., 1998, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 331, 337.
- Cadierno, V., Crochet, P., 2008, Curr. Org. Synth., 5, 343-364.
- Chandrasekhar, S., Narsihmulu, C., Sultana, S. S. ve Reddy, N. R., 2002, Org. Lett., 4, 4399.
- Chen, X., Hou, L., Li, X., 2009, Synlett., 828-832.
- Clark, J. H., Macquarrie D. J. ve Sherwood, J., 2012, Green Chem., 14, 90.
- Claudio C. S., Samuel R. M., Guilherme M. M., Sheila C. S., Teodoro S. K., 2013, Tetrahedron, 69, 9076-9085.
- Cocco, M. T., Congiu, C., Onnis, V., 2003, Bioorg. Med. Chem. 11, 495-503.
- Corvo, M. C., Pereira, M. A. 2002, “ A radical approach towards indolizidine 167B”, Tetrahedron Lett. , 43, 455-458.
- Datta, A., Walia, S. ve Parmar, B.S., 2001, “Some Furfural Derivatives as Nitrification Inhibitors.” J. Agric. Food Chem., 49, 4726-4731.
- Demir, S. A., Sesenoğlu, O., Ulku, D. ve Arici, C., 2004, “Enantioselective Synthesis of 2-(2-Arylcyclopropyl)glycines: Conformationally Restricted
- Denis ,C., Misbahi, K., Kerbal, A., Ferrières, V. ve Plusquellec, D., 2001, Chem. Commun., 2460.
- Dhawan, R., Arndtsen, B. A., 2004, J. Am. Chem. Soc. 126, 468-469.
- Díaz-Álvarez, A. E., Francos, J., Lastra-Barreira, B., Crochet, P. ve Cadierno, V., 2011, Chem. Commun., 47, 6208.
- Dimmock, J.R., Elias, D.W., Beazely, M.A., Kandepu, N.M., 1999, Curr. Med. Chem., 6, 1125.
- Dooleweerd, K., Ruhland, T., Skrydstrup, T., 2009, Org. Lett., 11, 221.
- Drake, L.N. ve Gilbert, H.W., 1930, “Some Gamma-Nitro-Beta-Furylbutyphenones”, Journal of the American Chemical Society, 52, 4965-4967.
- Duan, Z.Q. ve Hu, F., 2012, Green Chem., 14, 1581.

- Dunn, P. J., 2012, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 1452–1461.
- Edwards, M.L., Stermerick, D.M., Sabol, J.S., Diekema, K.A. ve Dinerstein, R.J., 1994, “Inhibition of Myeloperoxidase Release from Rat Polymorphonuclear Leukocytes by a Series of Azachalcone Derivatives”, *J. Med. Chem.*, 37, 4357-4362.
- Estevez, V., Villacampa, M. ve Menendez, J. C., 2014, *Chem. Soc. Rev.*, 43, 4633-4657.
- Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* 2008, 108, 264–287.
- Fukamizu, K., Miyake, Y., Nishibayashi, Y., 2008, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 10498.
- Furstner, A., 2003, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 42, 3582–3603.
- Gabriele, B., Veltri, L., Mancuso, R., Salerno, G., Magg, S., Aresta, B. M., 2012, *J. Org. Chem.*, 77, 4005-4016.
- Gao, H., Sun, J., Yan, C. G., 2013, *Tetrahedron*, 69, 589-594.
- Genbo, S., Youping, H., Zhengdong, L. ve Rihong, J., 1996, “Relationship Between Crystal Structure and Properties in Substituted Thienyl Chalcones”, *Crystal Research and Technology*, 31, 7, 935-938.
- Goto, Y., Hayashi, A., Kimura, Y. ve Nakayama, M., 1991, “Second Harmonic Generation and Crystal Growth of Substituted Thienyl Chalcone”, *Journal of Crystal Growth*, 108, 3-4, 688-698.
- Groenendaal, B., Ruijter, E., Orru, R. V. A., 2008, *Chem. Commun.*, 5474.
- Gu Y. ve Jérôme, F., 2010, *Green Chem.*, 12, 1127.
- Gupta, N., Singh, K. N., Singh, J., 2014, *J. Mol. Liq.*, 199, 470-473.
- Hahn, F. E., Jahnke, M. C., 2008, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 47, 3122.
- Hantzsch, A., 1890, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 23, 1474–1483.
- Herencia, F., Ferrandiz, M. L., Ubeda, A., Dominguez, J. N., Charris, J. E., Lobo, G. M., Alcaez, M. J., 1998, “Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Chalcone Derivatives”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, 1169-1174.

- Hernaiz, M. J., Alcantara, A. R., García, J. I., ve Sinisterra, J. V., 2010, Chem. Eur. J., 16, 9422-9437.
- Homophenylalanine Analogs.”, Helvetica Chimica Acta, 87, 106-119.
- Horváth, T., 2008, Green Chem., 10, 1024.
- <http://vetkontrol.tarim.gov.tr>
- <http://www.banvitas.com/bizden-haberler.asp?id=43>
- [http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel Bilgi](http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel_Bilgi)
- Hu H.C, Liu Y.H, Li B.L, Cui Z.S, Zhang Z.H, 2015, RSC Adv, 5, 7720
- Hu, Z., Liu, J., Dong, Z., Guo, L., Wang, D., Zeng, P., 2004, “Synthesis of Chalcones Catalysed by SOCl₂/ EtOH”, Journal of Chemical Research, February, 158-159.
- Hughes, C. C., Prieto-Davo, A., Jensen, P. R., Fenical, W., 2008, Org. Lett., 10, 629.
- Hulme, C., Lee, Y., S., 2008, Mol. Diversity, 12, 1.
- Idhayadhulla, A., Kumar, R. S., Nasser, A. J. A., Manilal, A., 2012, Bull. Chem. Soc. Ethiop., 26, 429;
- Isambert, N., Lavilla, R., 2008, Chem. Eur. J., 14, 8444.
- Jessop, P. G., 2011, Green Chem., 13, 1391-1398.
- Jiang, Y. J., Chan, W. C., Park, C. M., 2012, J. Am. Chem. Soc., 134, 4104-4107.
- Kantam, L.M., Prakash, B.V. ve Reddy, V., 2005, “Efficient Synthesis of Chalcones by a Solid Base Catalyst”, Synthetic Communications, 35, 1971-1978.
- Kaupp, G., Schmeyers, J., Kuse, A., Atfeh, A., 1999, Angew. Chem., Int. Ed. 38, 2896-2899.
- Kerton, F. M., “Alternative Solvents for Green Chemistry”, RSC Publishing, Cambridge, 2009.
- Khan, A. T., Lal, M., Bagdi, P. R., Basha, R. S., Saravanan, P. ve Patra, 2012, S. Tetrahedron Lett., 53, 4145-4150.

- Kim, J. H., Lee, S. B., Lee, W. K., Yoon, D. H., Ha, H. J., 2011, *Tetrahedron*, 67, 3553-3558.
- Kim, S. H., Kim, S. H., Lee, K. Y., Kim, J. N., 2009, *Tetrahedron Lett.*, 50, 5744-5747.
- Knorr, L., 1884, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 17, 1635–1642.
- Kobayashi, S., 2007, *Pure Appl. Chem.*, 79, 235.
- Kumar D., Kumar N.M., Akamatsu K., Kusaka E., Harada H. ve Ito T., 2010, “Synthesis and bio-logical evaluation of indolyl chalcones as antitumor agents”, *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, 20, 3916–9.
- Kumar S.K., Erin H., Catherina P., Gurulingappa, H., Davidson, N. E. ve Khan, S. R., 2003, “Design, Synthesis, And Evaluation Of Novel Boronic-Chalcone Derivatives As Antitumor Agents”, *J.Med.Chemistry*, 46, 2813-2815.
- Larionov, O. V., Meijere, A., 2005, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 44, 5664.
- Larrosa, I., Romea, P., Urpí, F., 2008, *Tetrahedron*, 64, 2683.
- Lehuede, J., Fauconneau, B., Barrier, L., Ourakow, M. 1999, “Synthesis and antioxidant activity of new tetraarylpyrroles”, *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 991-996.
- Lehuede, J., Fauconneau, B., Barrier, L., Ourakow, M., Piriou, A., Vierfond, J. M., 1999, *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 991.
- Lewis, J. C., Bergman, R. G., Ellman, J. A., 2008, *Acc. Chem. Res.*, 41, 1013.
- Li, J. T., Yang, W. Z., Wang, S. X., Li, S. H., Li, T. S., 2002, “Improved Synthesis of Chalcones Under Ultrasound Irradiation”, *Ultrasonics Sonochemistry*, 9, 237-239.
- Li, B. L., Li, P. H., Fang, X. N., Li, C. X., Sun, J. L., Mo, L. P. ve Zhang, Z. H., 2013, *Tetrahedron*, 69, 7011-7018.
- Li, B. L., Zhang, M., Hu, H. C., Du, X. ve Zhang, Z. H., 2014, *New J. Chem.*, 1 38, 2435-2442.
- Li, C. J. ve Chen, L., 2006, *Chem. Soc. Rev.*, 35, 68.
- Li, M., Kong, W., Wen, L. R., Liu, F. H., 2012, *Tetrahedron*, 68, 4838-4845.

- Li, Y., Li, Q. Y., Xu, H. W., Fan, W., Jiang, B., Wang, S. L., Tu, S. J., 2013, *Tetrahedron*, 69, 2941-2946.
- Lochi, M., 1989, *J. Heterocycl.*, 24, 1697.
- Lunardi, F., Guzela, M., Rodrigues, A. T., Correa, R., Eger-Mangrich, I., Steindel, M., Grisard, E. C., Assreuy, J., Calixto, J. B., Santos, A. R. S., 2003, "Tripanocidal and Leishmanicidal Properties of Substitution-Containing Chalcones", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1449-1451.
- Ma, D., Qian, C. Q., 2008, *Acc. Chem. Res.*, 41, 1450.
- Ma, Y., Wei, S., Lan, J., Wang, J., Xie, R., You, J., 2008, *J. Org. Chem.*, 73, 8256.
- Madabhushi, S., Vangipuram, V. S., Mallu, K. K. R., Chinthala, N., Beeram, C. R., 2012, *Adv. Synth. Catal.* 354, 1413-1416.
- Maiti, S., Biswas, S. ve U. Jana, 2010, *J. Org. Chem.*, 75, 1674-1683.
- Mamolo, M.G., Falagiani, V., Vio, L. ve Banji, E., 1999, "Synthesis and Antimycobacterial Activity of some N'-[1-[3-Aryl-1-(Pyridi-2-, 3-, or 4-yl)3-oxo] propyl]-2-Pyridinecarboxamidrazones", *Il Farmaco*, 54, 761-767.
- Manley, J. M., Kalman, M. J., Conway, B. G., Ball, C. C., Havens, J. L., Vaidyanathan, R. J., 2003, *Org. Chem.*, 68, 6447-6450.
- Martins, M. A. P., Frizzo, C. P., Moreira, D. N., Zanatta, N., Bonacorso, H. G., 2008, *Chem. Rev.*, 108, 2015.
- Matiychuk, V. S., Martyak, R. L., Obushak, N. D., Ostapiuk, Y. V., Pidlypnyi, N. I., 2004, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 40, 1218.
- Minetto, G., Raveglia, L. F., Sega, A., Taddei, M., 2005, *Eur. J. Org. Chem.*, 24, 5277-5288.
- Mohamed, M. S., Rashad, A. E., Abdel-monem, M., Fatahalla, S. S. Z., 2007, *Naturforsch.*, 62c, 27-31.
- Mori, A.; Sugie, A., 2008, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 81, 548.
- Mukherjee S., Kumar V., Prasad A.K., Raj H.G., Bracke M.E., Olsen C.E., Jain, S. C. ve Parmar, V.S., 2001, "Synthetic And Biological Activity Evaluation Studies on Novel 1,3-Diarylpropenones", *Bioorg.Med.Chem.* 9, 337-345.

- Murthi, P. R. K., Rambabu, D., Rao, M. V. B. ve Pal, M., 2014, *Tetrahedron Lett.*, 55, 507-509.
- Ng, E. P. J., Wang, Y. F., Chiba, S., 2011, *Synlett.*, 783-786.
- Ngwerume, S., Camp, J. E., 2010, *J. Org. Chem.*, 75, 6271-6274.
- Ngwerume, S., Camp, J. E., 2011, *Chem. Commun.*, 1857-1859.
- Ni, L., Meng, C.Q., Sikorski, J.A., 2004, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 14, 1669.
- Nikhil C.J., Prashant B.J., Hemlata V.P., Vikas N.T., 2013, *Tetrahedron Letters*, 54, 3019–3021.
- Nishibayashi, Y., Yoshikawa, M., Inada, Y., Milton, M. D., Hidai, M., Uemura, S., 2003, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 42, 2681– 2684.
- Nowakowska, Z., Wyrzykiewicz, E. ve Kedzia, B., 2001, “Synthesis and Antimicrobial Properties of N-Substituted Derivatives of (E)-4-Azachalcones, *Il Farmaco*”, 56, 325-329.
- Onnis, V., De Log, A., Cocco, M. T., Fadda, R., Meleddu, R., 2009, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1288–1295.
- Ouattara M., Sissouma D., Koné M.W., Menan H.E., Touré S.A. ve Ouattara L., 2011, “Synthesis and anthelmintic activity of some hybrid benzimidazolyl-chalcone derivatives”, *Trop. J. Pharm. Res.*, 10, 767–75.
- Pace, V., Castoldi, L., Alcántara, A. R. ve Holzer, W., 2012, *Green Chem.*, 14, 1859.
- Pace, V., Hoyos, P., Fernández, M., Sinisterra, J. V. ve Alcántara, A. R., 2010, *Green Chem.*, 12, 1380.
- Padron, J. M., Tejedor, D., Santos-Exposito, A., Garcia-Tellado, F., Martin, V. S., Villar, J., 2005, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 2487.
- Pall, C., 1885, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 18, 367–371.
- Patil, N. T., Yamamoto, Y., 2008, *Chem. Rev.*, 108, 3395.
- Patil, P.S. ve Dharmaprakash, S.M., 2007, “Synthesis, Growth and Characterization of Second-order Nonlinear Optical Crystal: 5-Br-2-Thienyl-4'-Methoxychalcone”, *Journal of Crystal Growth*, 305, 218-221.

- Pereira, C. S. M., Silva, V. M. T. M. ve Rodrigues, A. E., 2011, *Green Chem.*, 13, 2658.
- Plechko, N. V. ve Seddon, K. R., 2008, *Chem. Soc. Rev.*, 37, 123.
- Prajapati, D. ve Gohain, M., 2004, *Tetrahedron*, 60, 815.
- Quan, Z. J., Xu, Q., Zhang, Z., Da, Y. X., Wang, X. C., 2013, *Tetrahedron*, 69, 881-887.
- Ram V.J., Saxena A.S., Srivastava S., Chandra S., 2000, "Oxygenated Chalcones and Bischalcones as Potential Antimalarial Agents", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10, 2159-2161.
- Reddy, G. R., Reddy, T. R., Joseph, S. C., Reddy, K. S. ve Pal, M., 2012, *RSC Adv.*, 2, 3387-3395.
- Reddy, G. R., Reddy, T. R., Joseph, S. C., Reddy, K. S., Meda, C. L. T., Kandale, A., Rambabu, D., Krishna, G. R., Reddy, C. M., Parsa, K. V. L., Kumar, K. S. ve Pal, M., 2012, *RSC Adv.*, 2, 9142-9150.
- Riveira, M. J., La-Venia, A., Mischne, M. P., 2008, *J. Org. Chem.*, 73, 8678.
- Rizvi S.U.F., Siddiqui H.L., Johns M., Detorio M. ve Schinazi R.F., 2012, "Anti-HIV-1 and cytotoxicity studies of piperidyl-thienyl chalcones and their 2-pyrazoline derivatives", *Med. Chem. Res.*, 21, 3741-9.
- Rolf, V.H., Wellinga, K. ve Grosscurt, C., 1978, "1-Phenylcarbomoyl-2-Pyrazolines: a New Class Of Insecticides. 2.Synthesis and Insecticidal Properties of 3,5-Diphenyl-1-Phenylcarbomoyl-2-Pyrazolines", *J. Agric. Food. Chem.*, 28, 915-918.
- Saling, P., 2009, "Metrics for Sustainability, in Sustainable Solutions for Modern Economies", ed. R. Höfer, RSC Publ.,Cambridge, 25-36.
- Sebtı, S., Solhy, A., Smahı, A., Kossır, A. ve Oumımoun, H., 2002, "Dramatic Activity Enhancment of Natural Phosphate Catalyst By Lithium Nitrate An Efficient Synthesis of Chalcones", *Catalysis Communications*, 3, 335-339.

- Sebtı, S., Solhy, A., Tahır, R., Boulaajaj, S., Mayoral, J. A., Fraile, J. M., Kossır, A. Ve Oumimoun, H., 2001, "Calcined Sodium Nitrate/Natural Phosphate: An Extremely Active Catalyst for The Easy Synthesis of Chalcones in Heterogeneous Media", *Tetrahedron Letters*, 42, 7953-7955.
- Shawali, A. S., Farghaly, T. A., 2008, *Arkivoc* i, 18.
- Shen, H. C., 2008, *Tetrahedron*, 64, 3885.
- Shiner, C. M., Lash, T. D., 2005, *Tetrahedron*, 61, 11628–11640.
- Simeó, Y., Sinisterra, J. V., ve Alcántara, A. R., 2009, *Green Chem.*, 11, 855.
- Surry, D. S., Buchwald, S. L., 2008, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 47, 6338.
- Tanaka, T., Oba, T., Okamura, N., Watanabe, K., Kurozumi, S., Naruchi, T., 1980, "A Convenient Synthesis of 1,2,5-Trisubstituted 3-Benzopyrroles", *Synthetic Commun.*, 10, 773.
- Tansel, C., Kapucu, A., Öztay, F., Üstünova, S., Balci, H. Caner, M., ve Engin, B., 2007, "Effects of coenzyme Q10 on the heart ultrastructure and nitric oxide synthase during hyperthyroidism", *Chinese journal of physiology*, 50, 217-224.
- Tejedor, D., Gonz_alez-Cruz, D., García-Tellado, F., Marrero-Tellado, J. J., Rodríguez, M. L., 2004, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 8390–8391.
- Tilford, C. H., Hudak, W. J., Lewis, R. J. 1971, "Antihypertensive Agents. Substituted 3-Pyrolethylamines", *J. Med.Chem.*, 14, 328-331.
- Torre, M. D. L., Marcorin, G. L., Pirri, G., Tome, A. C., Silva, A. M. S., Cavaleiro, J. A. S., 2002, "Synthesis of Novel [60]Fullerene-Flavonoid Dyads", *Tetrahedron Letters*, 43, 1689-1691, Portugal.
- Tseng C.H., Chen L.C., Hsu C.Y., Chen T.C., Cheng C.M. ve Tso H.C., 2013, "Synthesis and antiproliferative evaluation of 3-phenylquinolinylchalcone derivatives against non-small cell lung cancers and breast cancers", *Eur. J. Med. Chem.*, 59, 274–382.

- Ugi, I., Dömling, A., Werner, B., 2000, "Since 1995 the new chemistry of multicomponent reactions and their libraries, including their heterocyclic chemistry", *J. Heterocycl. Chem.*, 37, 647-658.
- Usta, A., Yaşar, A., Yılmaz, N., Güleç, C., Yaylı, N., Karaoğlu, Ş.A. ve Yaylı, N., 2007, "Synthesis, Configuration, and Antimicrobial Properties of Novel Substituted and Cyclized 2',3''-Thiazachalcones", *Helvetica Chimica Acta*, 90, 1482-1490.
- Vasconcelos A., Campos V.F., Nedel F., Seixas F.K., Dellagostin O.A. ve Smith K.R., 2013, "Cytotoxic and apoptotic effects of chalcone derivatives of 2-acetyl thiopheneon human colon adenocarcinoma cells", *Cell Biochem. Funct.*, 31, 289–97.
- Vereschagin, L. I., Pokatilov, F. A., Kizhnyaev, V. N., 2008, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 44, 1.
- Wang, H. Y., Mueller, D. S., Sachwani, R. M., Kapadia, R., Londino, H. N., Anderson, L. L., 2011, *J. Org. Chem.*, 76, 3203-3221.
- Wang, M., X., 2008, *Chem. Commun.*, 4541.
- Wasserscheid, P. ve Keim, W., 2000, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, 3772.
- Watson, J. D., Crick, F. H. C., 1953, *Nature*, 171, 737.
- Watson, J. D.; Crick, F. H. C., 1953, *Nature*, 171, 964.
- Wu, J. H., Wang, X. H., Yi, Y. H., Lee, K. H., 2003, "Anti-AIDS Agents 54. A Potent Anti- HIV Chalcone and Flavonoids from Genus *Desmos*", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 1813-1815.
- Wynberg, H., Groen, M.B. ve Richard, M.K., 1970, "Photodimerization of some Thiophene Analogs of Chalcone", *J. Org. Chem.*, 35, 8, 2828-2830.
- Yamamoto, Y., Hayashi, H., Saigoku, T., Nishiyama, H., 2005, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 10804–10805.
- Yan, R. L., Luo, J., Wang, C. X., Ma, C.W., Huang, G. S., Liang, Y. M., 2010, *J. Org. Chem.*, 75, 5395-5397.
- Yang, J., Li, H., Li, M., Peng, J. Ve Gu, Y., 2012, *Adv.Synth. Catal.*, 354, 688.

- Yerra, K. R., Fang, S., Tzeng, Y.M., 2004, "Synthesis of 2- oxygenated chalcones"
, Bioorg. Med. Chem., 12, 2679-2686.
- Zahran M.A.H. ve Ibrahim A.M., 2009, "Synthesis and cellular cytotoxicities of
new N-substituted indole-3-carbaldehyde and their indolylchalcones", J.
Chem. Sci., 121, 455–62.
- Zhang, Z., Dong, Y.W., Wang, G.W. ve Komatsu, K., 2004, "Mechanochemical
Michael Reactions of Chalcones and Azachalcones with Ethyl
Acetoacetate Catalyzed by K₂CO₃ under Solvent-Free Conditions", Chem.
Lett., 33, 168-169.
- Zhou, B., Yang, J., Li, M. and Gu, Y., 2011, Green Chem., 13, 2204.
- Zhu, D., Zhao, J., Wei, Y. X., Zhou, H. W., 2011, Synlett., 2185-2186.

ÖZGEÇMİŞ

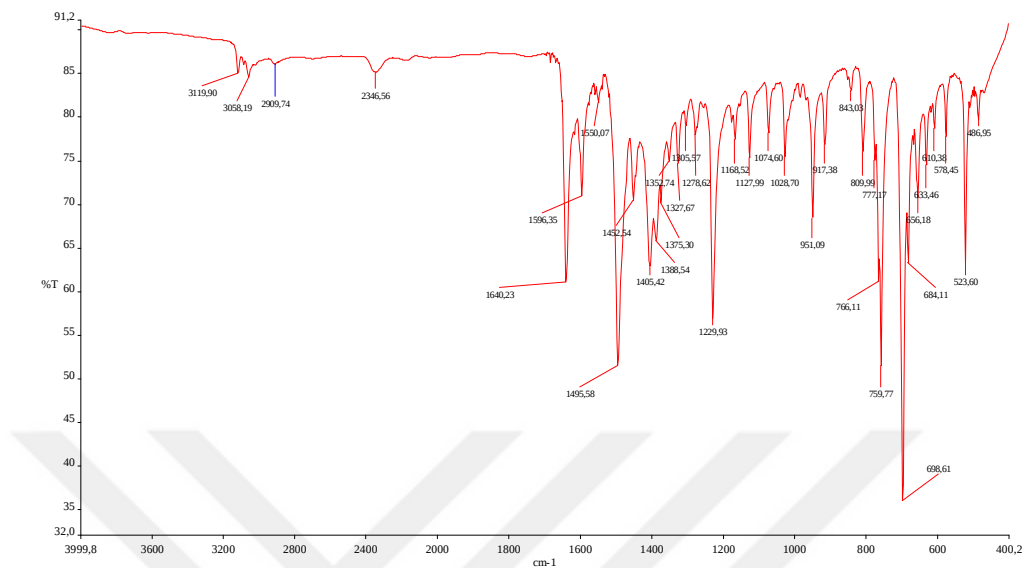
1982 yılında Adana’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Adana’da tamamladı. 2001 yılında başladığı Boğaziçi Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Kimya Öğretmenliği’nden 2007 yılında mezun oldu. 2008-2011 yılları arasınada Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisansa tamamlayarak, 2011 yılında, Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Anabilim dalında doktora eğitimine başladı.



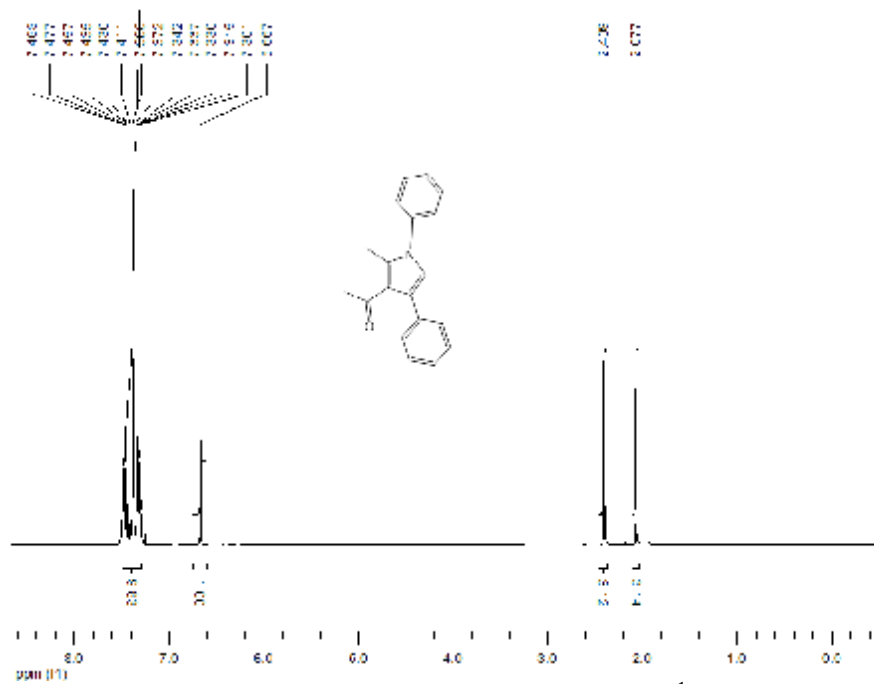


EKLER

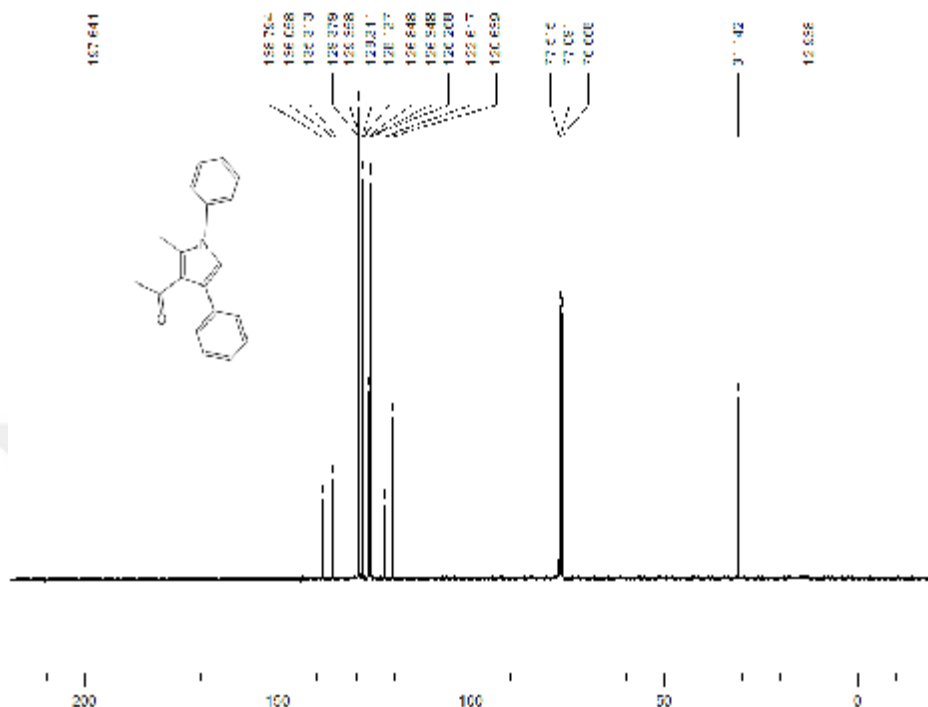




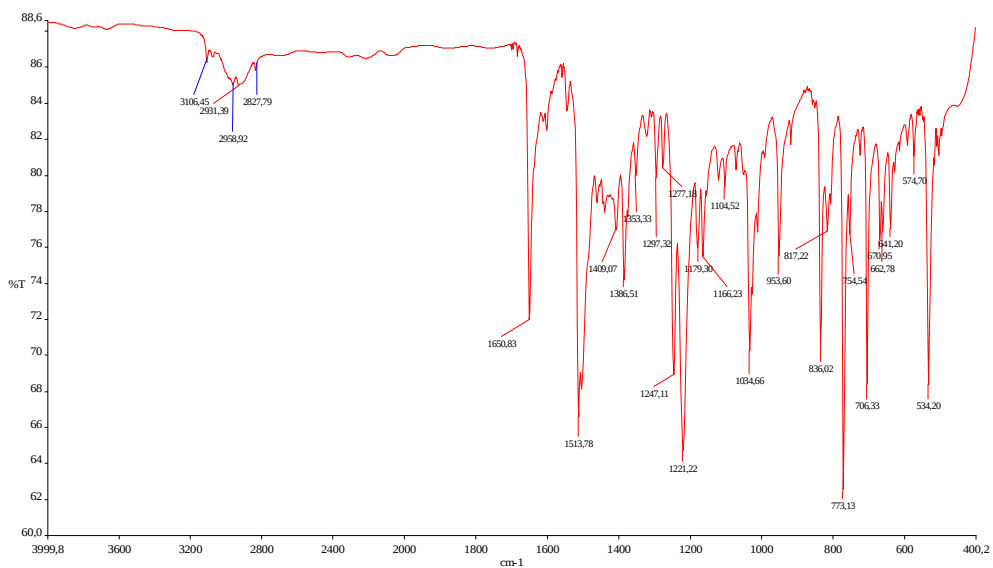
1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)etanon (5a) bileşığının FT-IR spektrumu



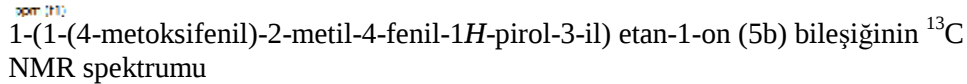
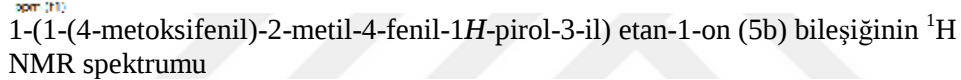
1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)etanon (5a) bileşığının ¹H NMR spektrumu

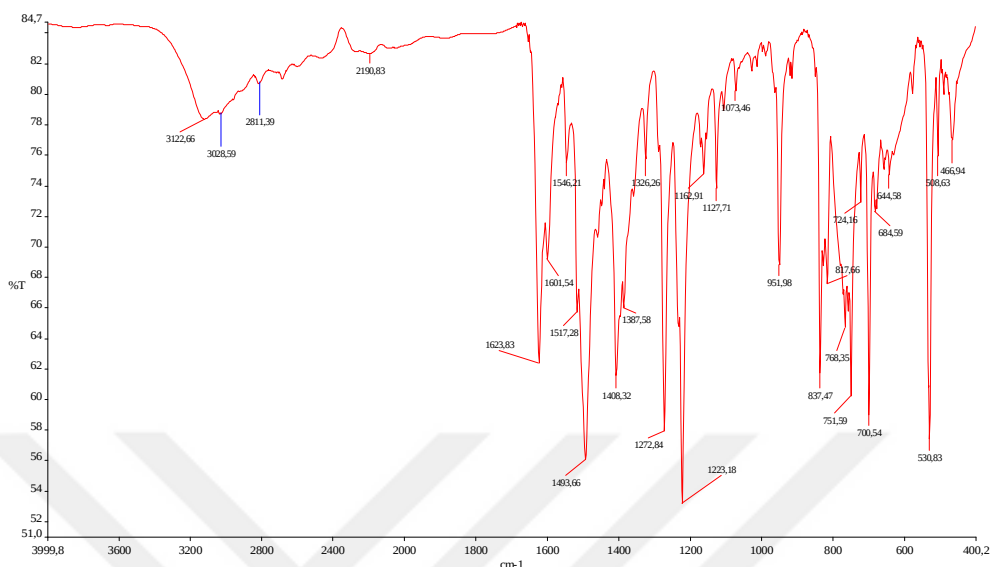


1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)etanon (5a) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

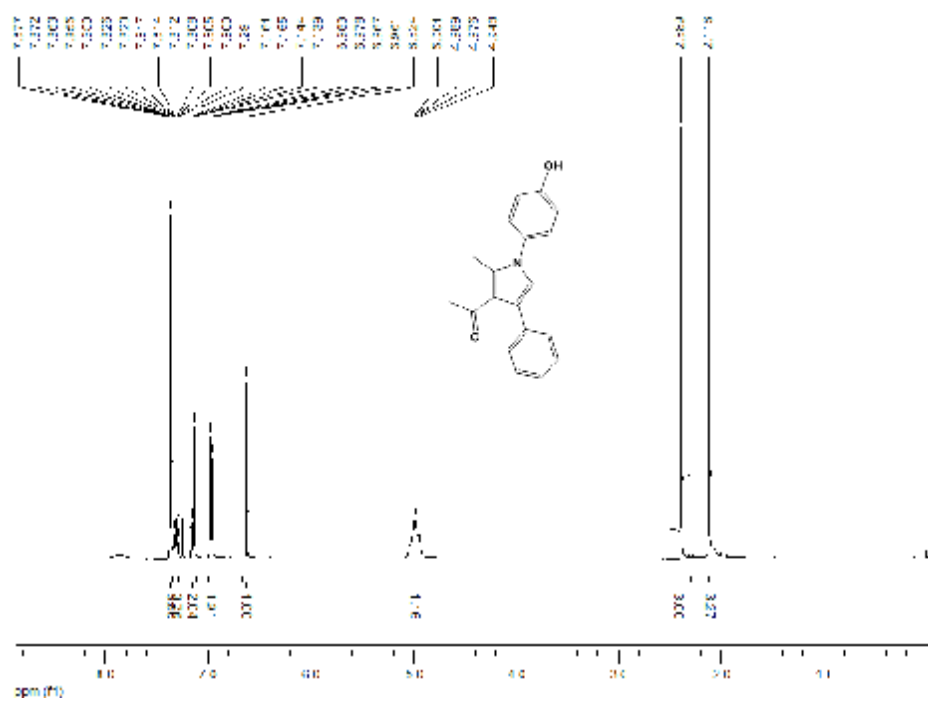


1-(1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5b) bileşiğinin FT-IR spektrumu

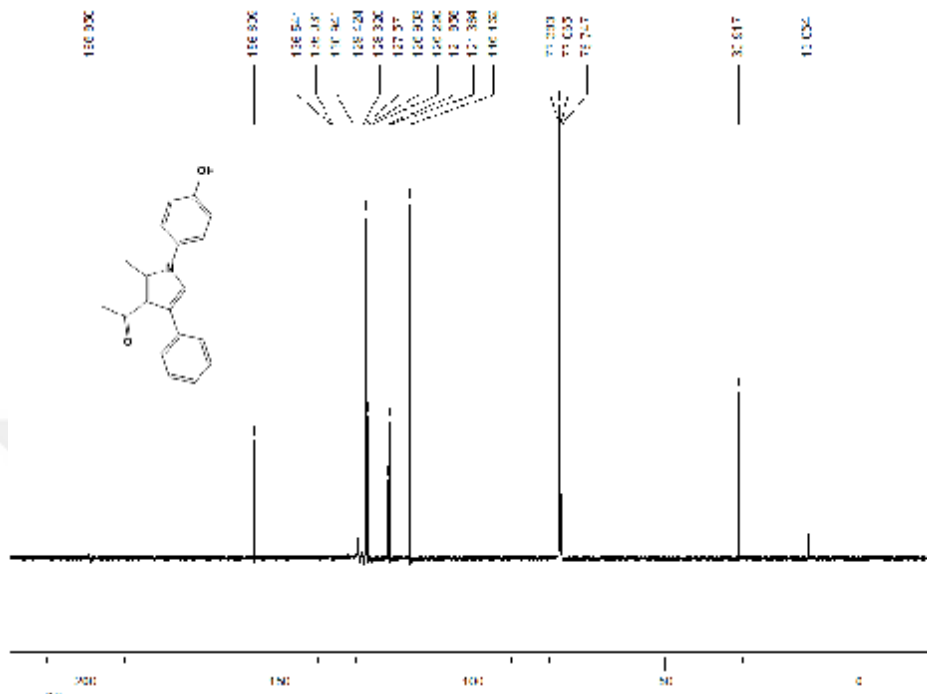




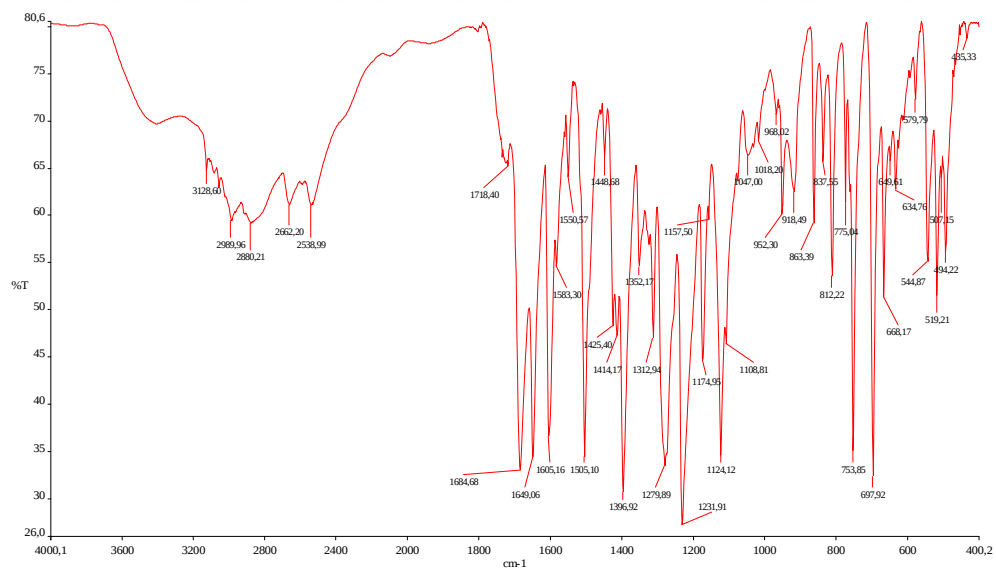
1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5c) bileşiğinin FT-IR spektrumu



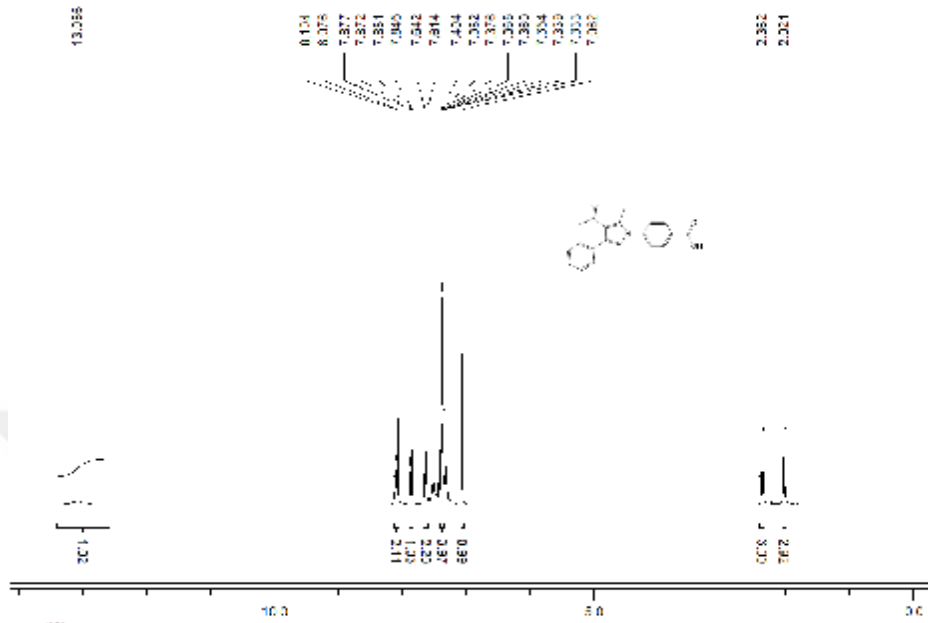
1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5c) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



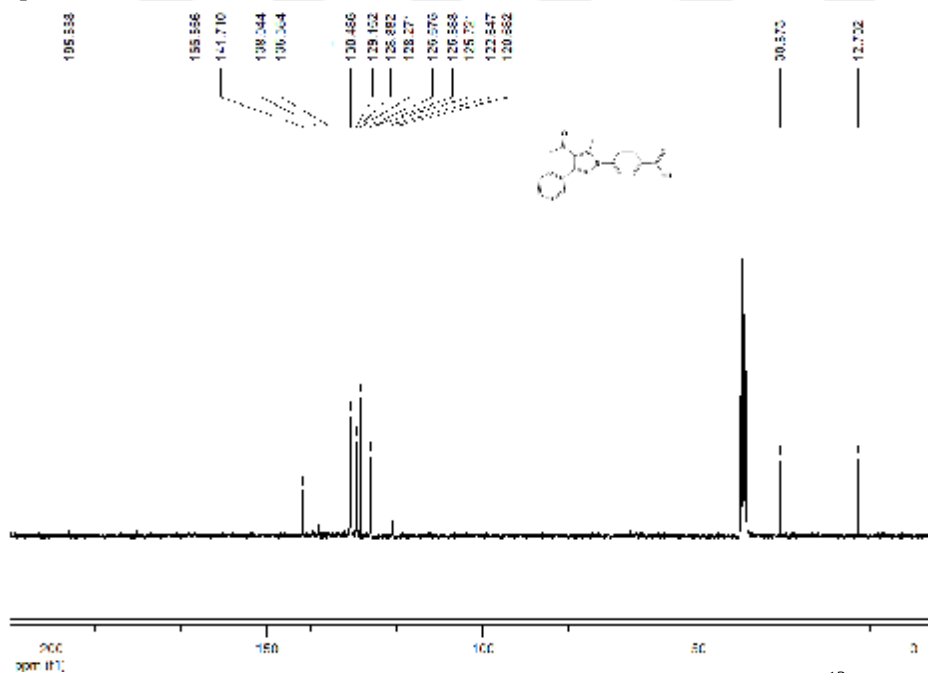
1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5c) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



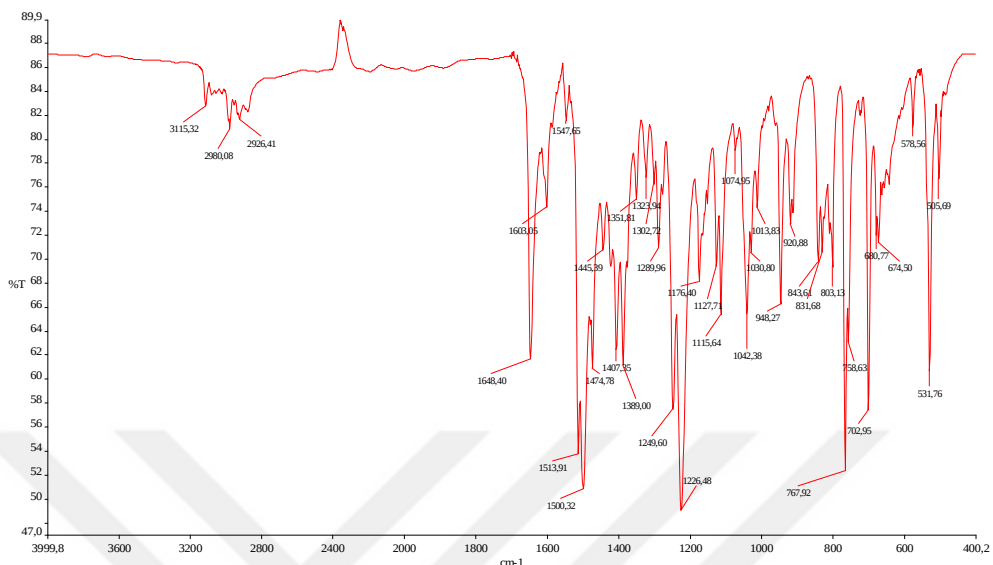
4-(3-acetil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-1-il) benzoik asit (5d) bileşiğinin FT-IR spektrumu



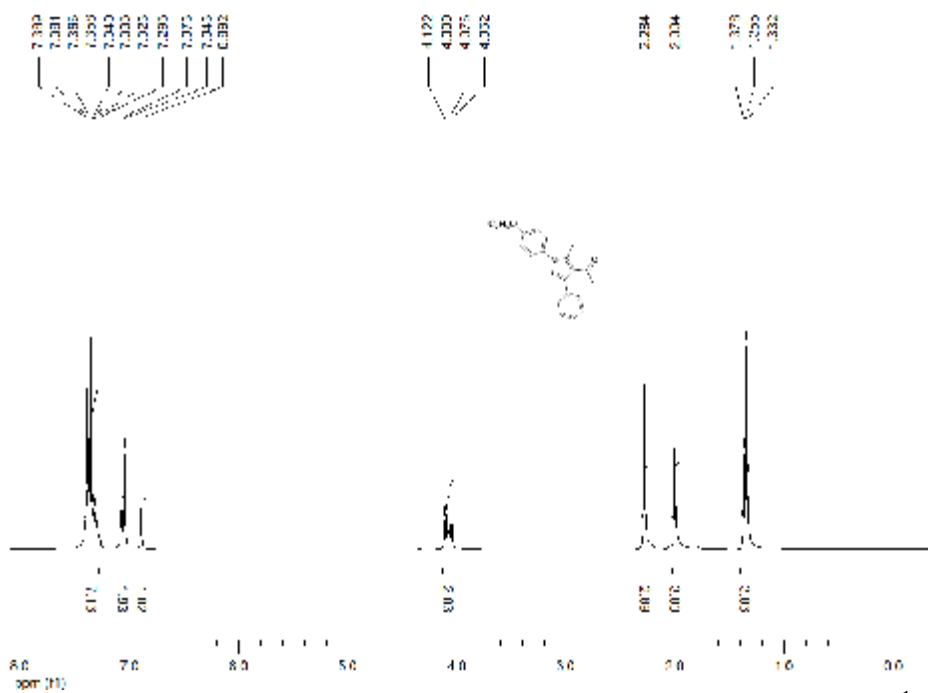
4-(3-acetyl-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-1-il) benzoik asit (5d) bileşğinin ¹H NMR spektrumu



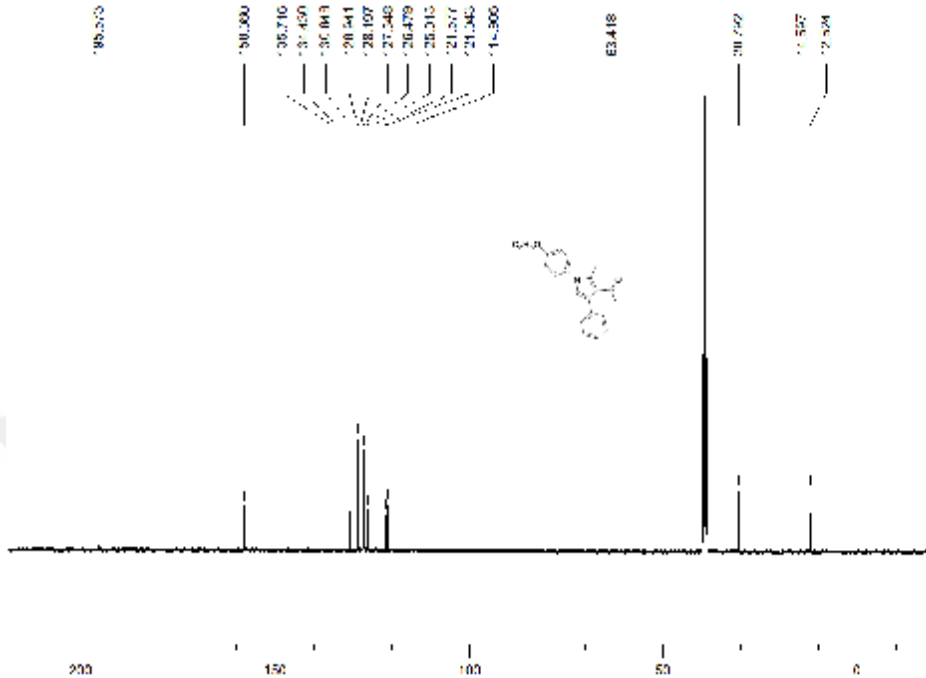
4-(3-acetyl-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-1-il) benzoik asit (5d) bileşğinin ¹³C NMR spektrumu



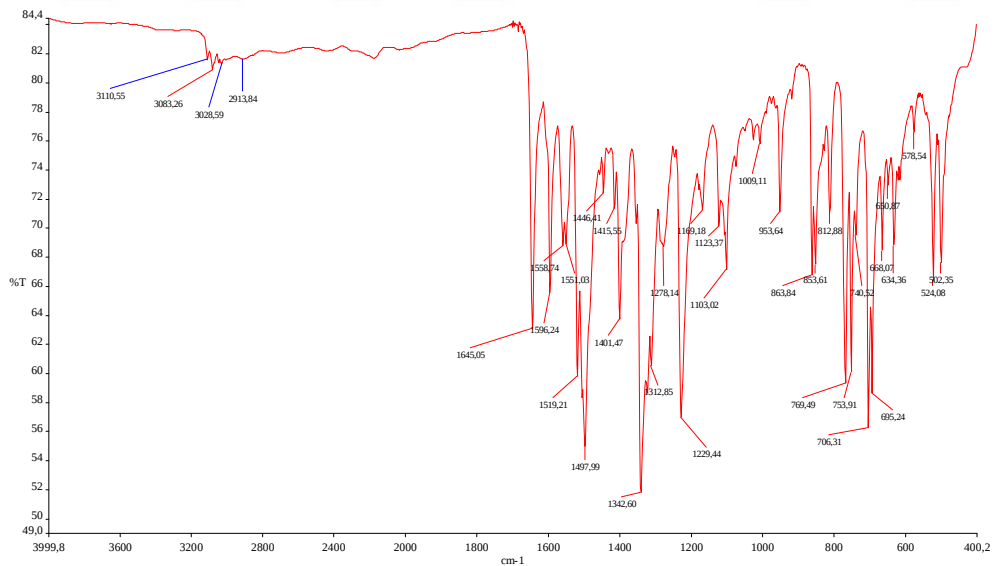
1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5e) bileşiğinin FT-IR spektrumu



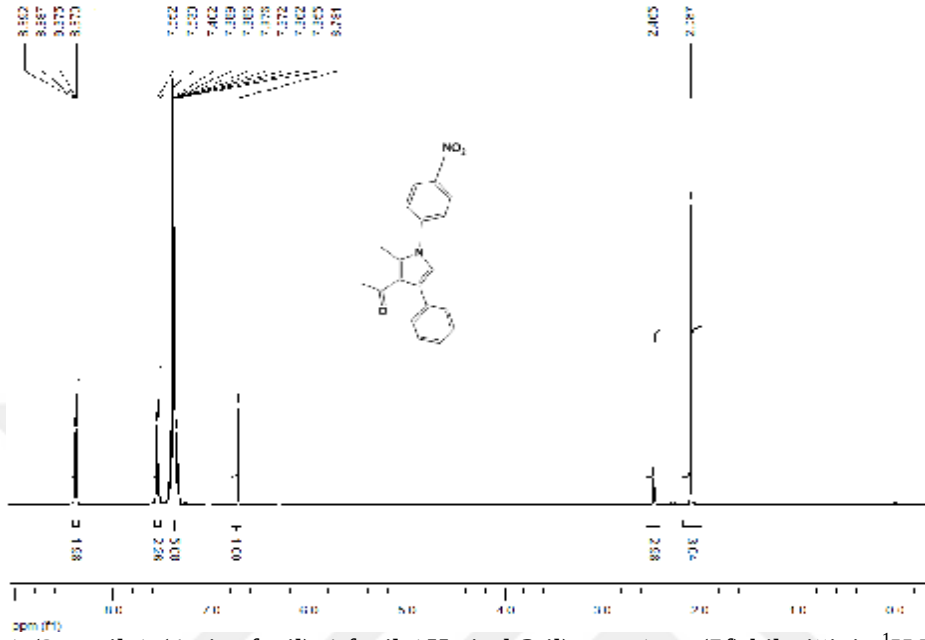
1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5e) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

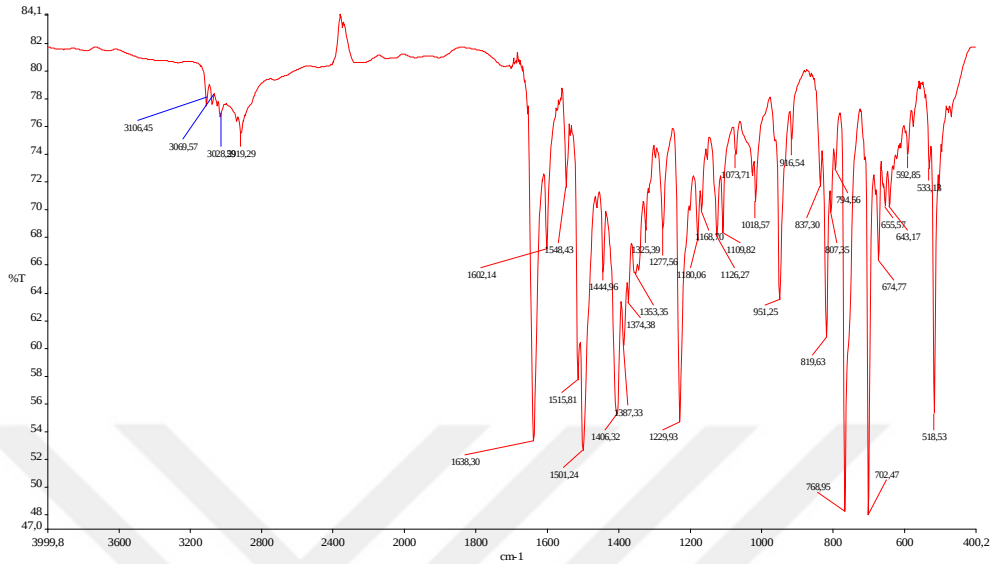


1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5e) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

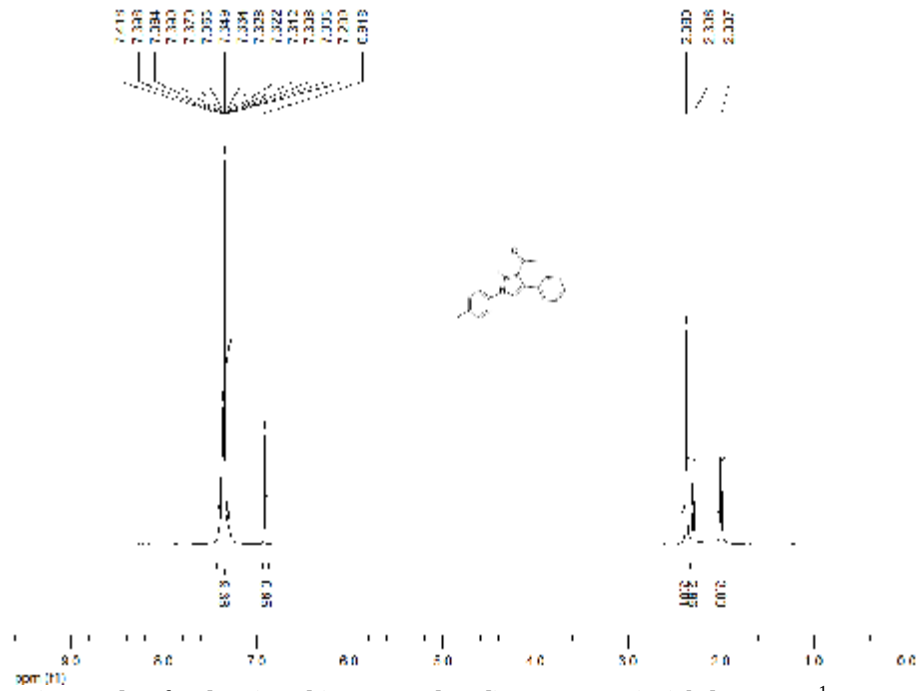


1-(2-metil-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5f) bileşiğinin FT-IR spektrumu

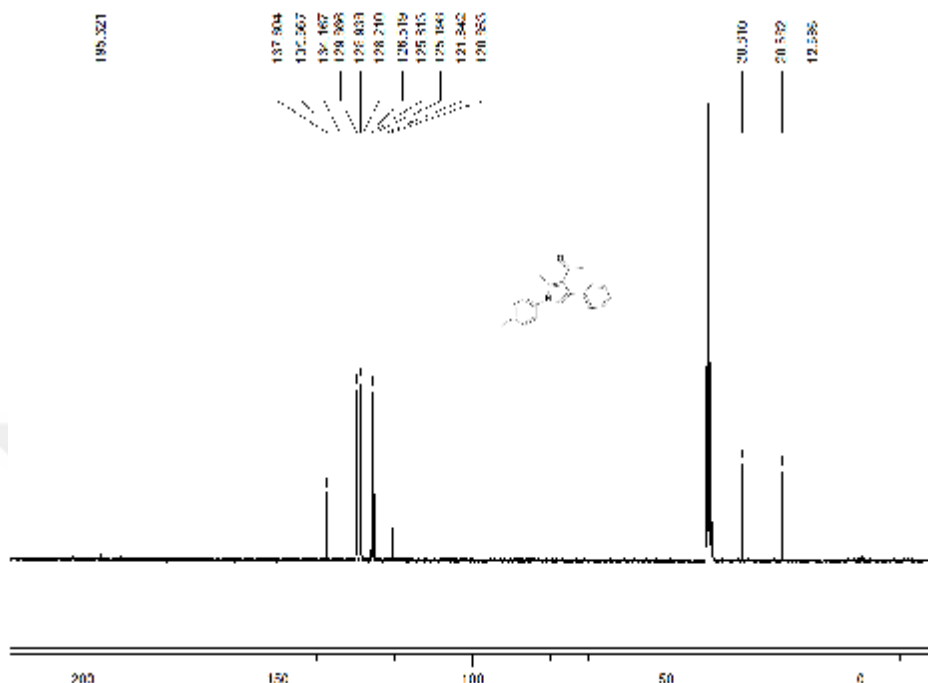




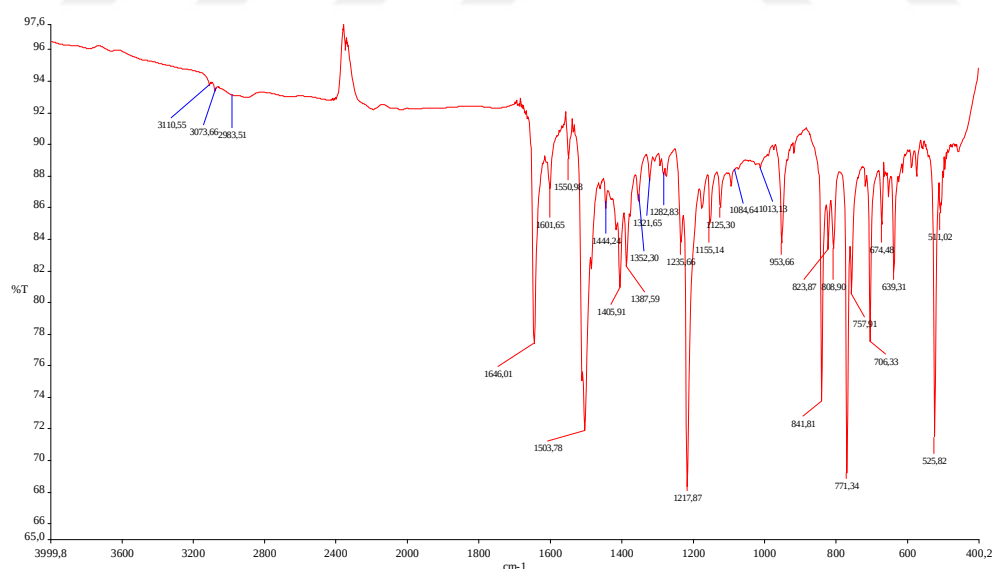
1-(2-metil-4-fenil-1-(*p*-toli)-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5g) bileşiğinin FT-IR spektrumu



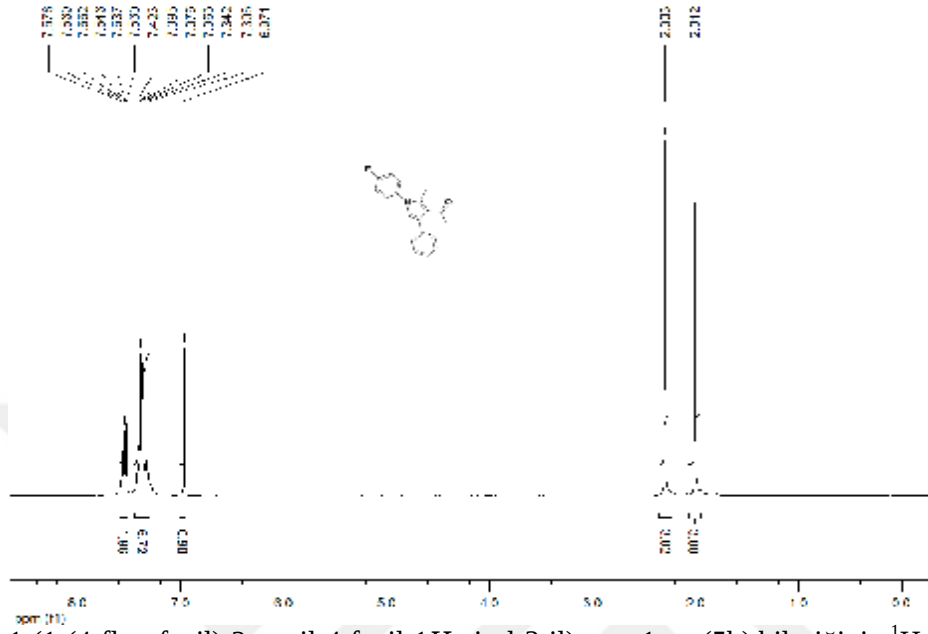
1-(2-metil-4-fenil-1-(*p*-toli)-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5g) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



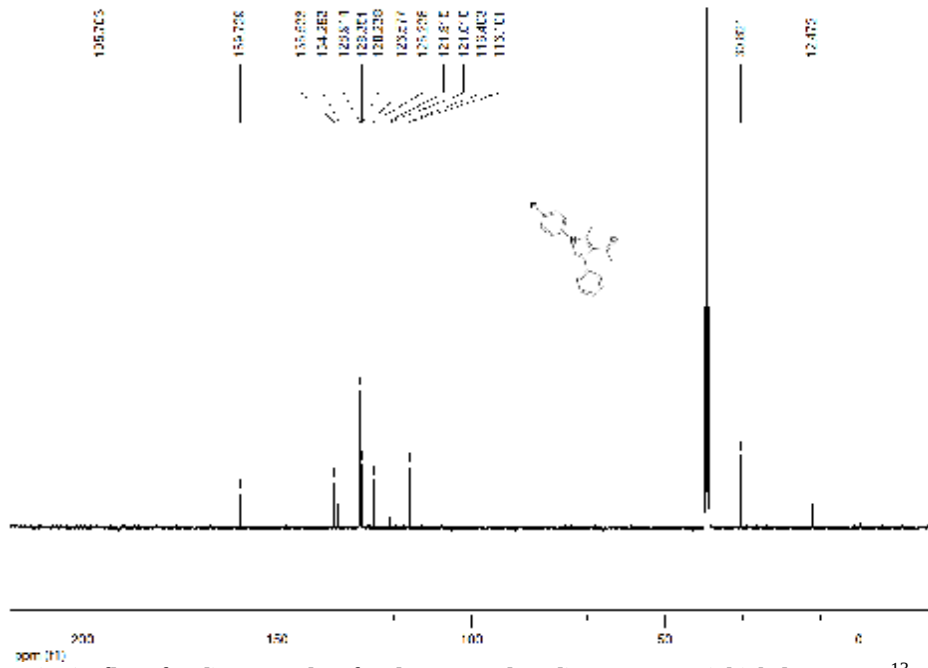
1-(2-metil-4-fenil-1-(*p*-toli)-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5g) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



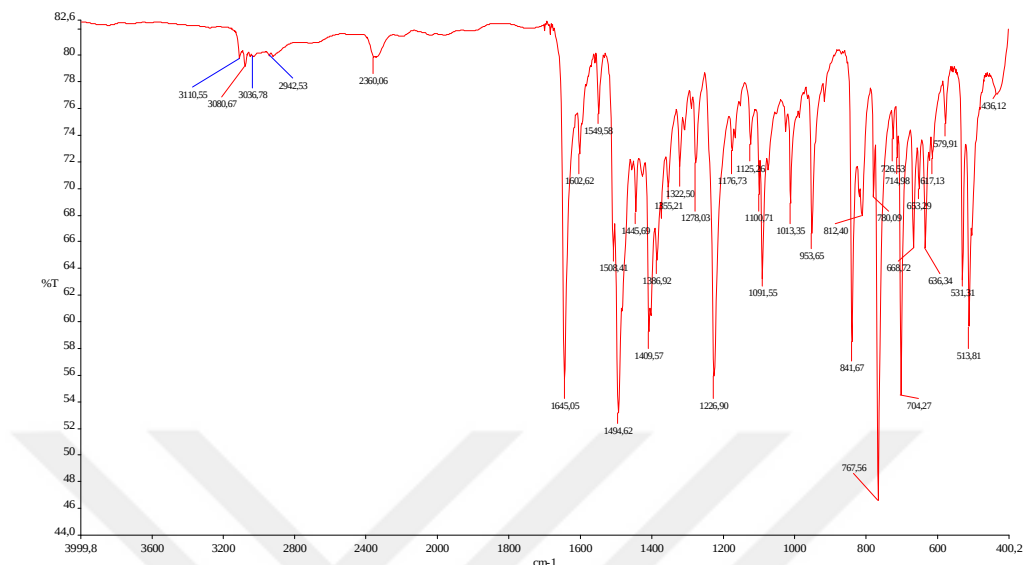
1-(1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5h) bileşiğinin FT-IR spektrumu



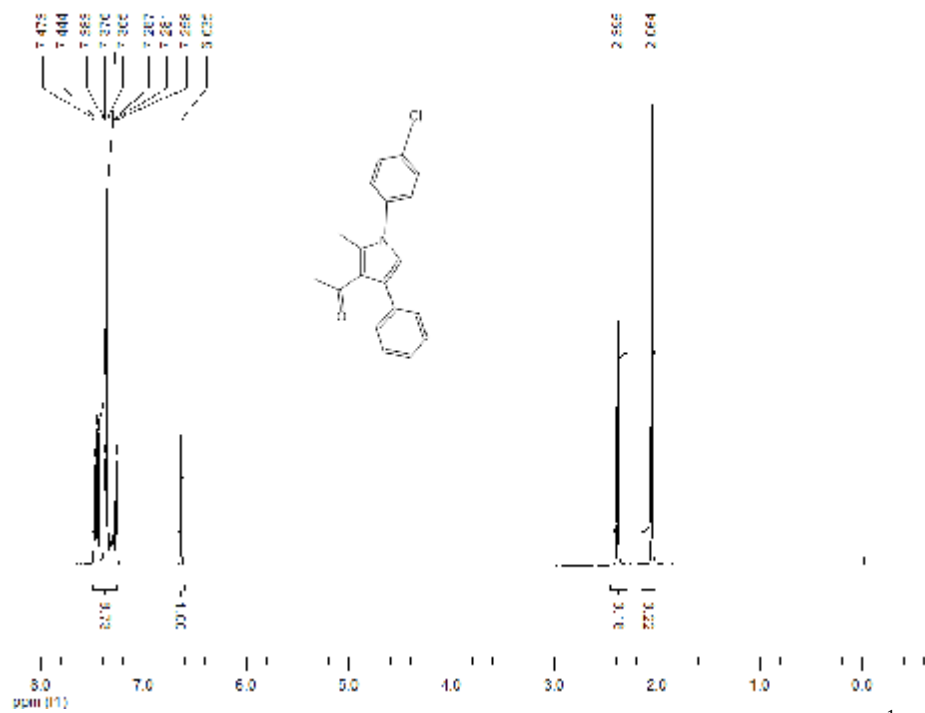
1-(1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5h) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



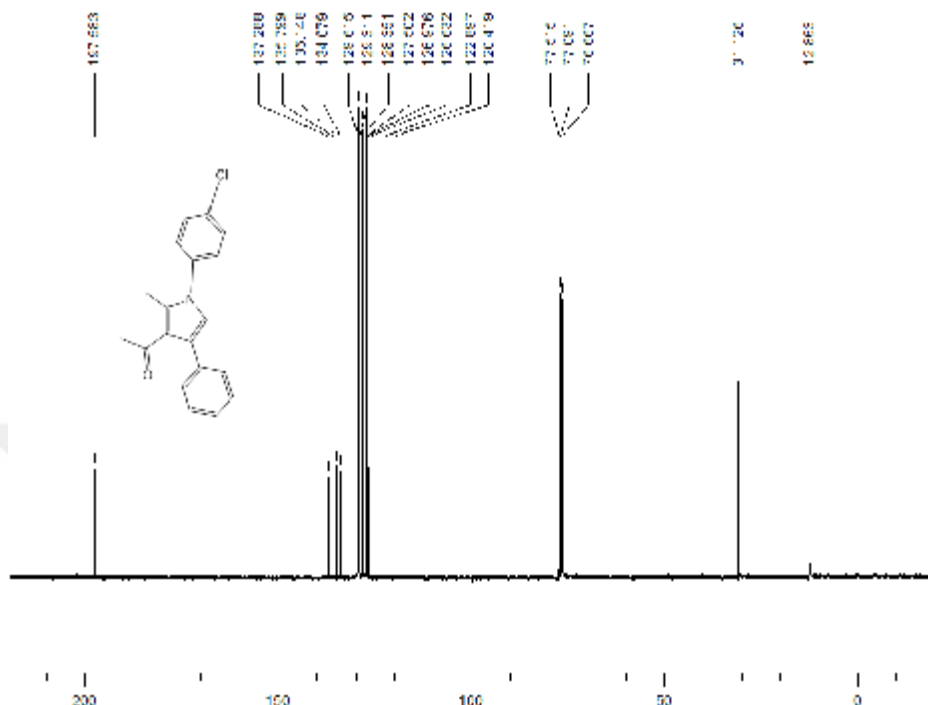
1-(1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5h) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



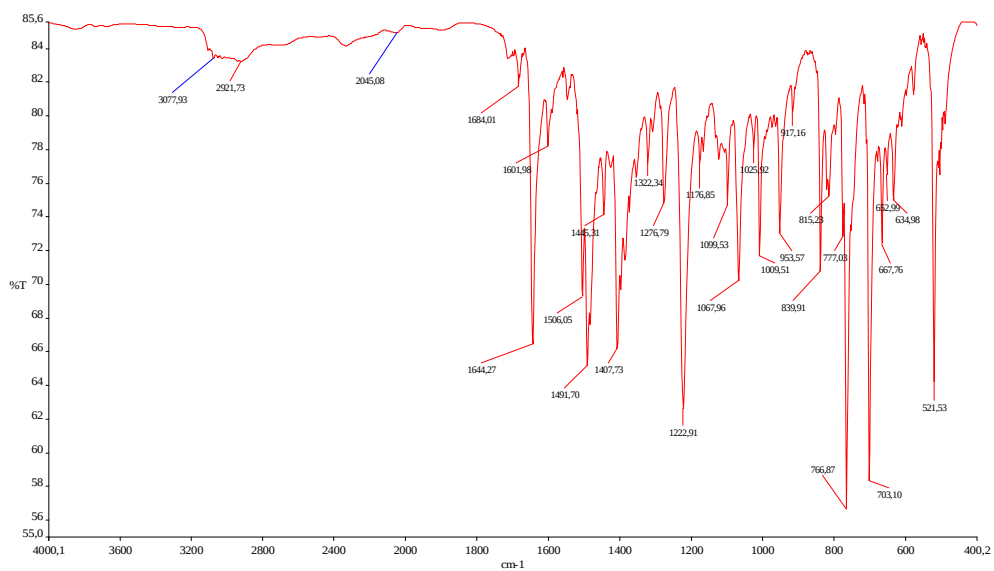
1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5i) bileşiğinin FT-IR spektrumu



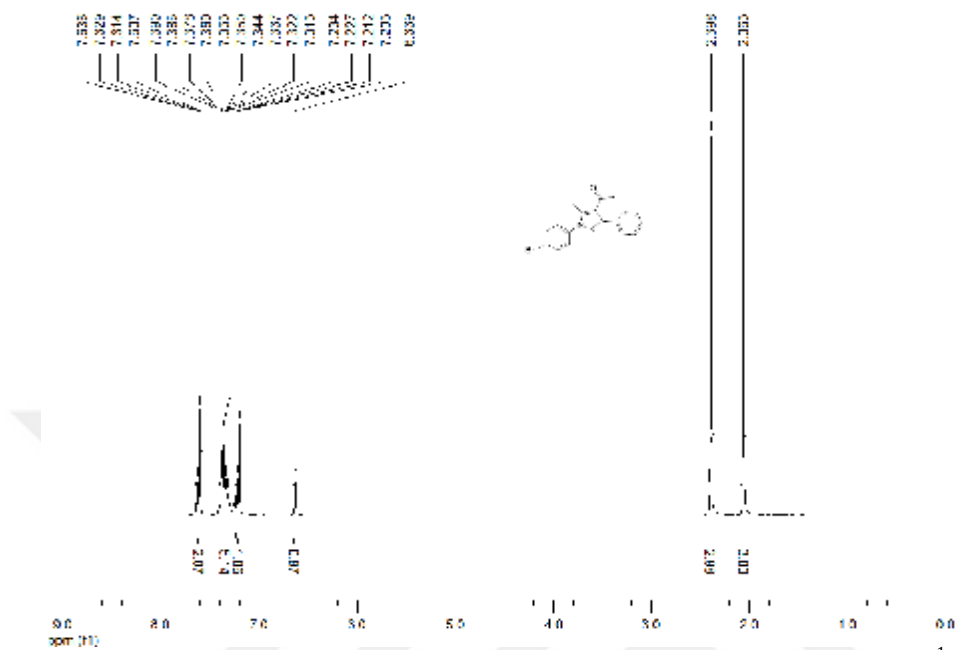
1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5i) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



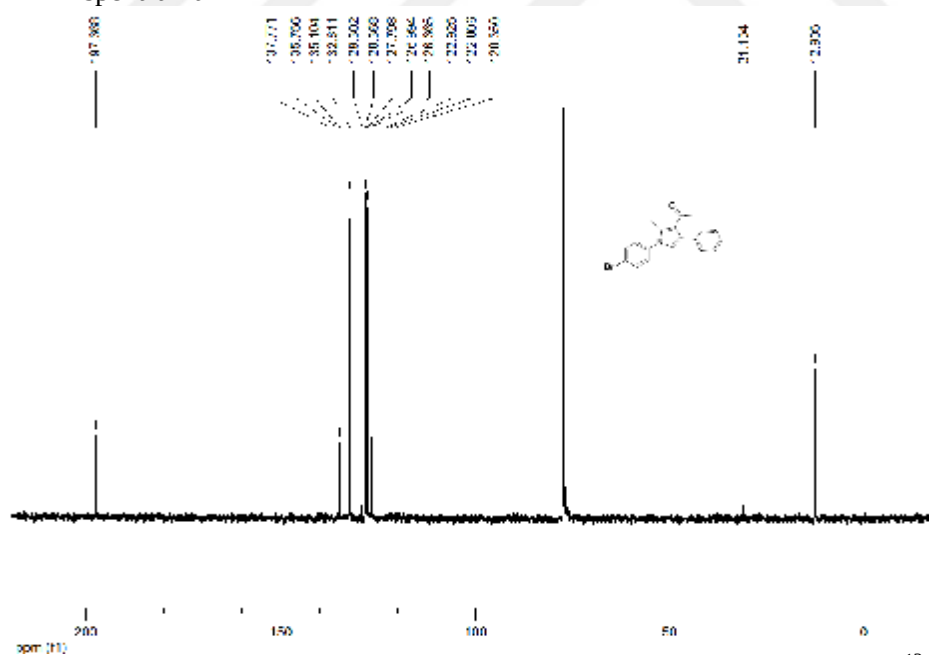
1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5i) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



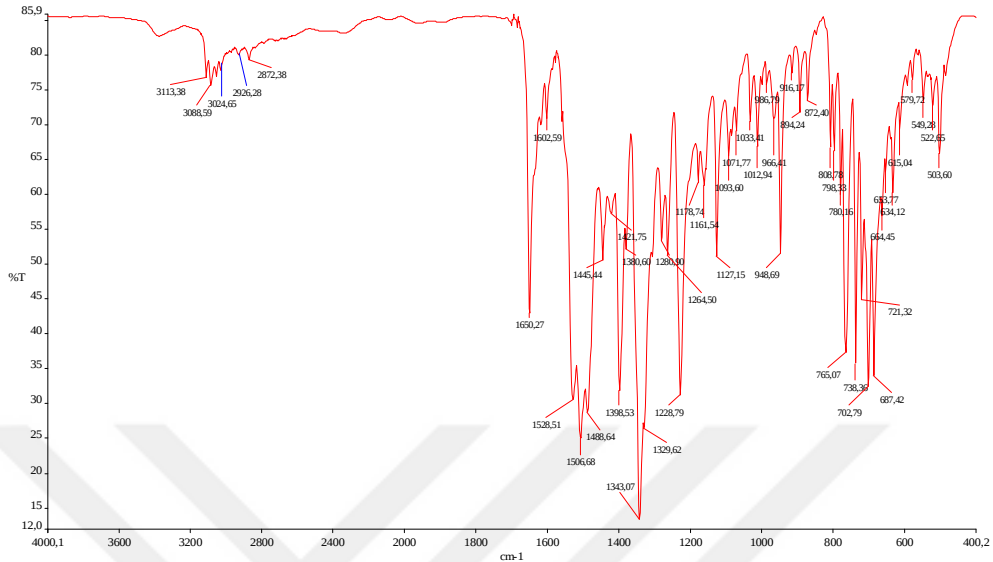
1-(1-(4-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5j) bileşiğinin FT-IR spektrumu



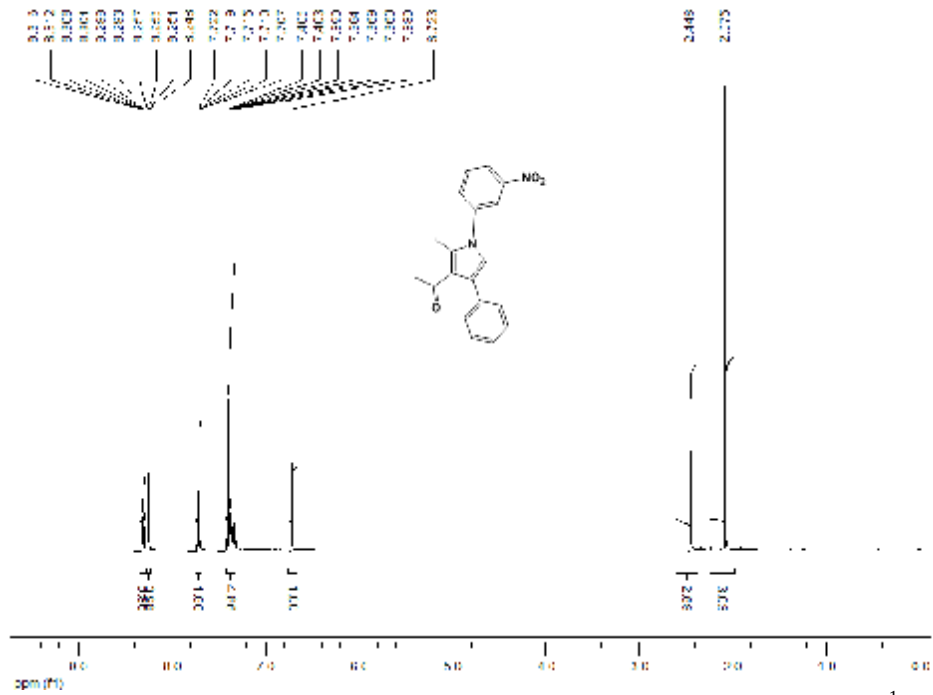
1-(1-(4-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5j) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



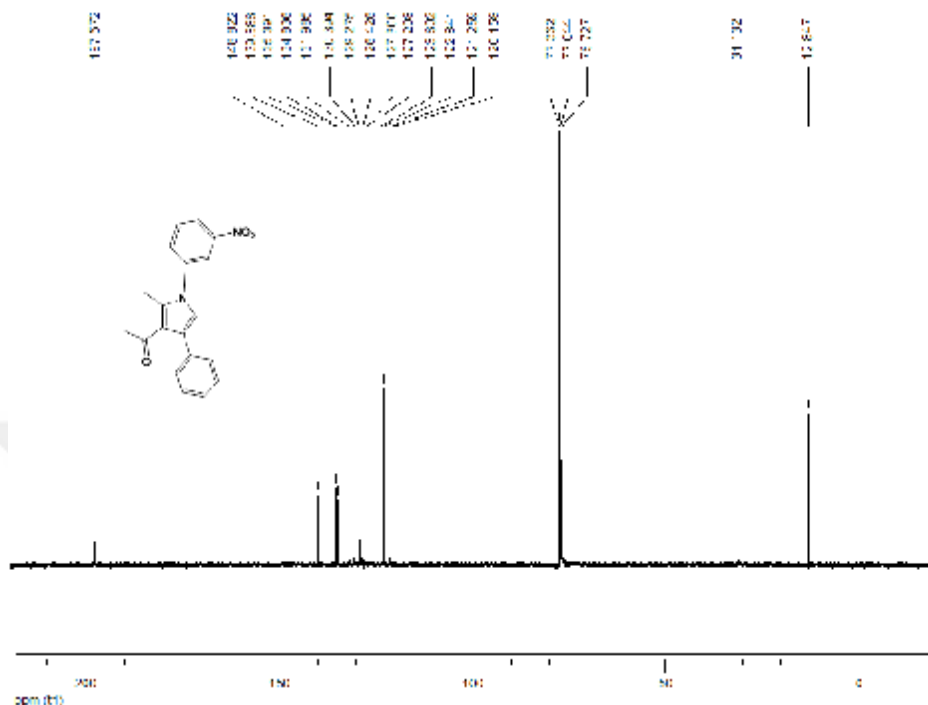
1-(1-(4-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5j) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



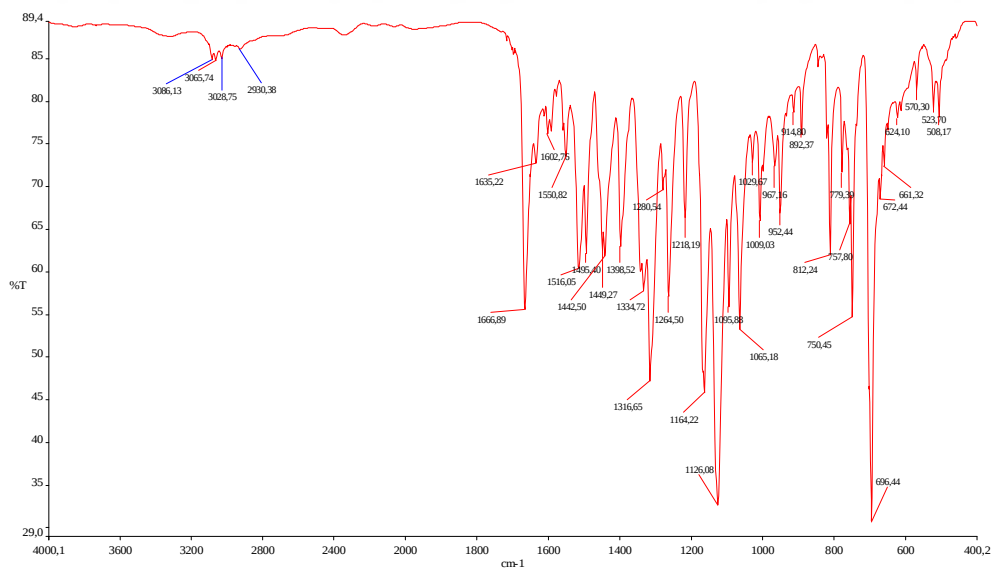
1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5k) bileşiğinin FT-IR spektrumu



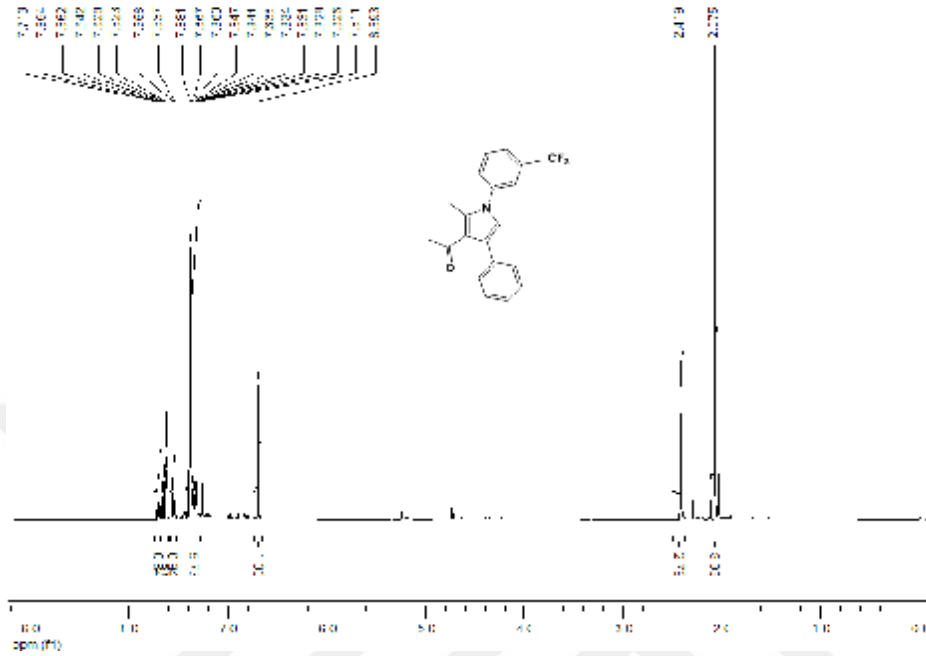
1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5k) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



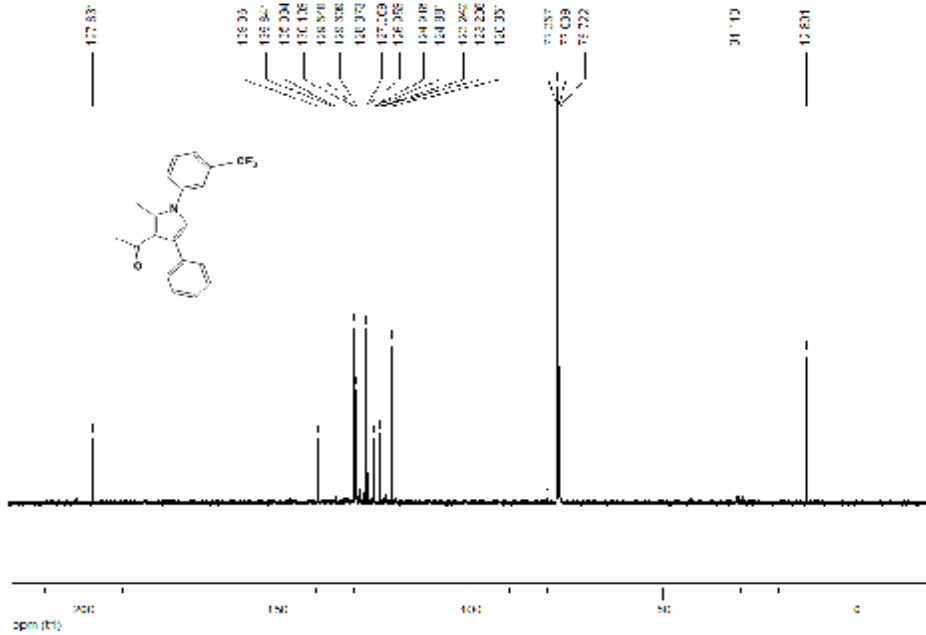
1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5k) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



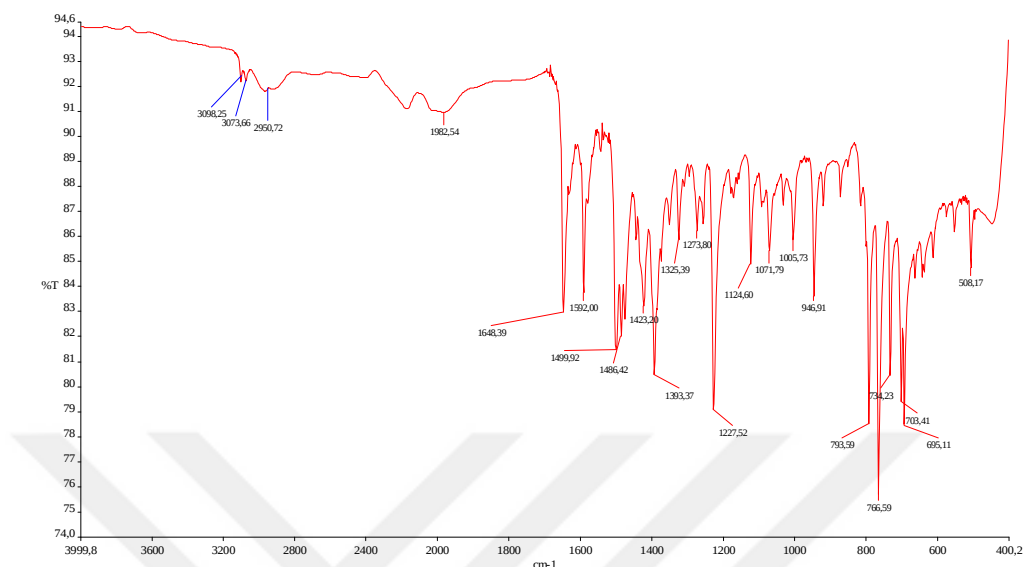
1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5l) bileşiğinin FT-IR spektrumu



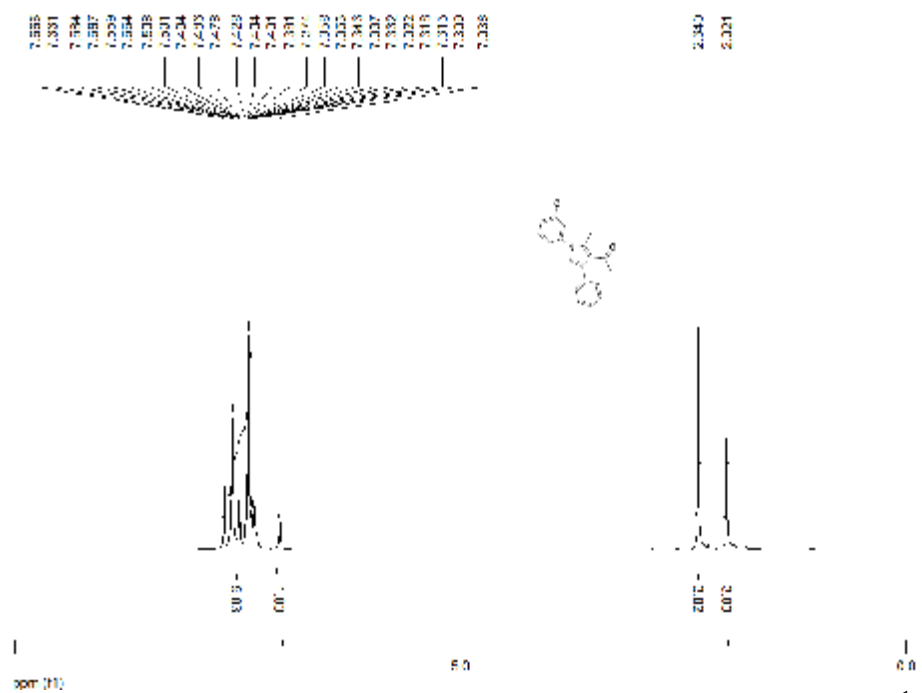
1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5l) bileşığının ¹H NMR spektrumu



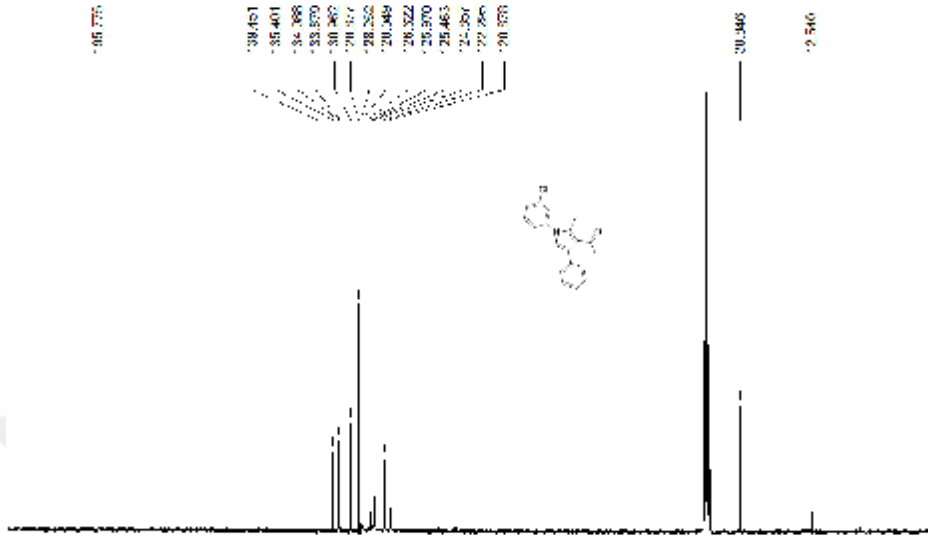
1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5l) bileşığının ¹³C NMR spektrumu



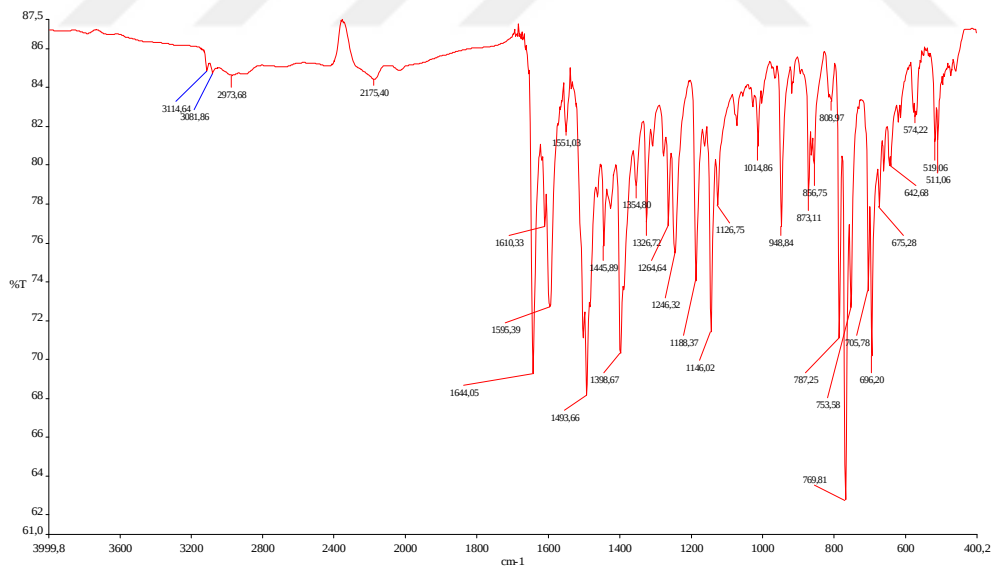
1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5m) bileşiğinin FT-IR spektrumu



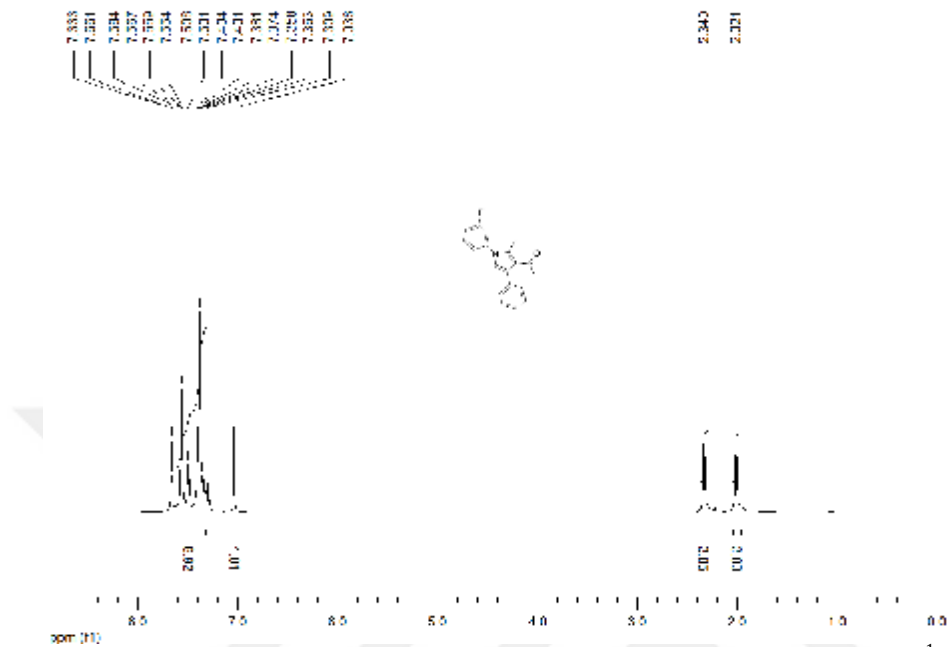
1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5m) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



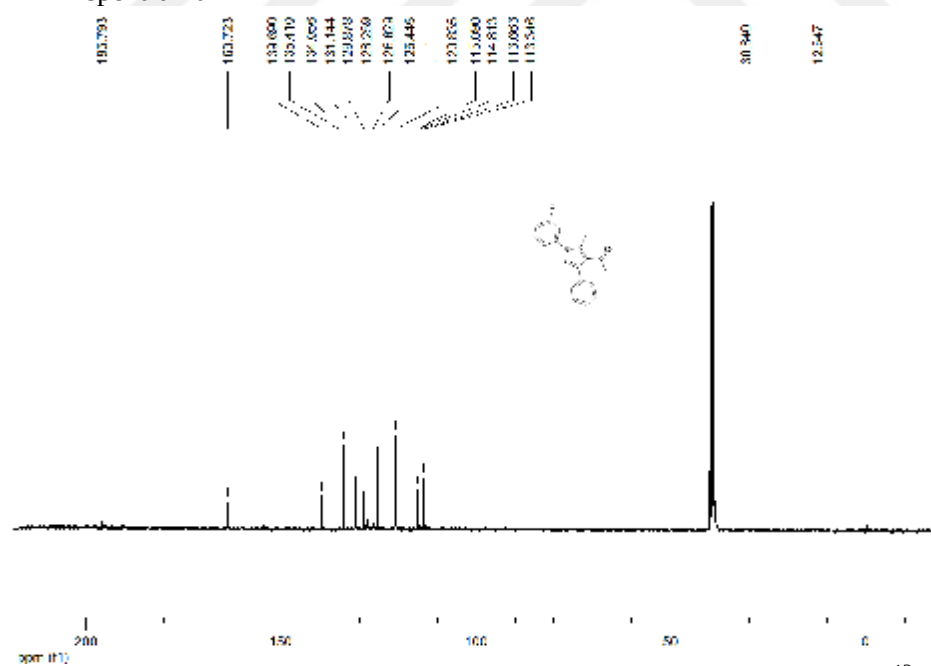
1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5m) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



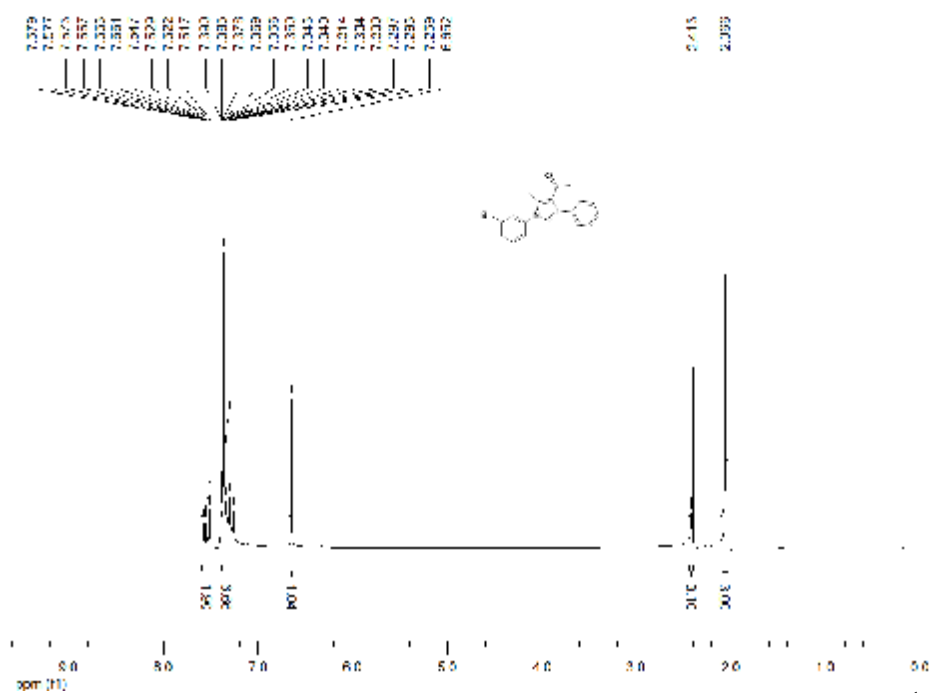
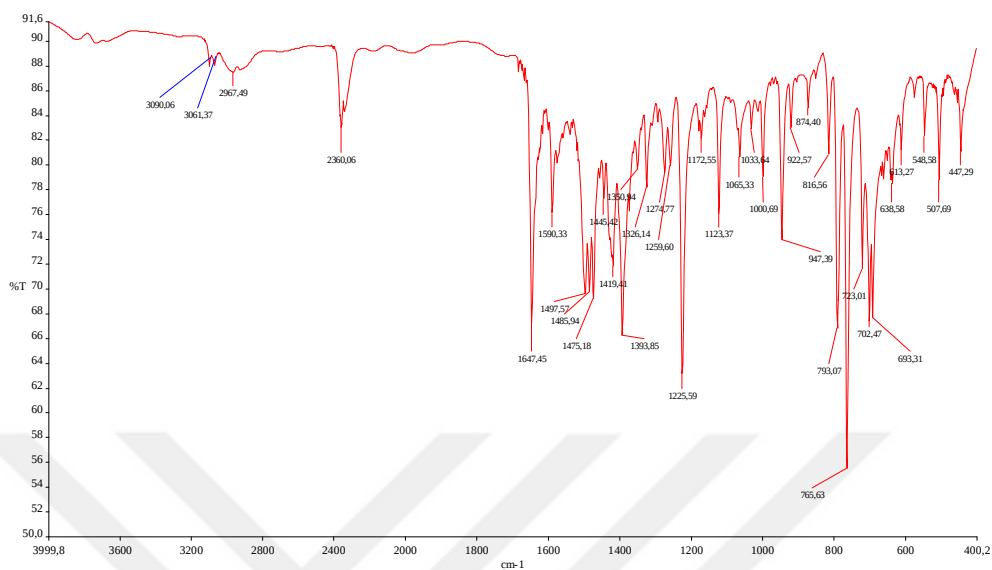
1-(1-(3-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5n) bileşiğinin FT-IR spektrumu

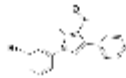


1-(1-(3-fluorophenyl)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5n) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



1-(1-(3-fluorophenyl)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5n) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

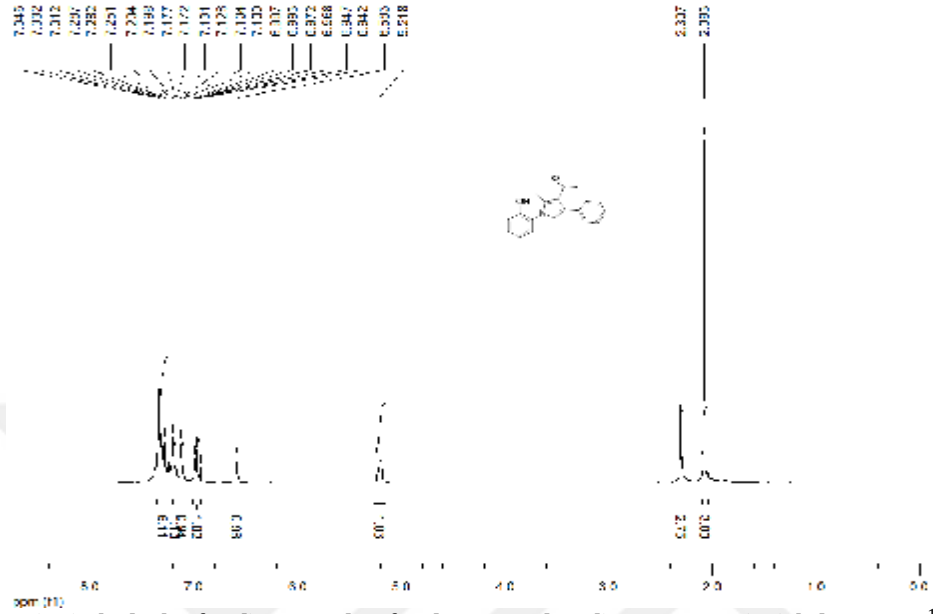




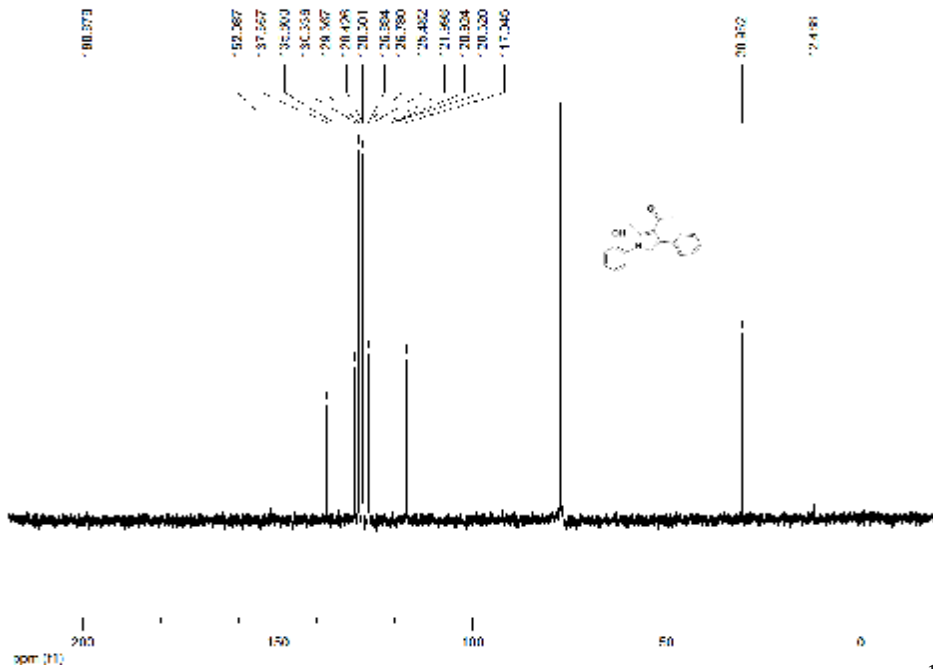
Key peaks (Wavenumber in cm^{-1}):

- 3125.33
- 3053.17
- 3024.49
- 2963.02
- 2369.57
- 1653.24
- 1558.74
- 1545.24
- 1462.32
- 1444.96
- 1410.51
- 1378.42
- 1324.37
- 1298.57
- 1290.57
- 1281.41
- 1199.37
- 1180.87
- 1128.68
- 1106.76
- 1072.75
- 1030.41
- 1028.21
- 990.77
- 956.41
- 910.75
- 846.15
- 835.54
- 769.59
- 741.99
- 698.61
- 669.90
- 648.95
- 605.41
- 581.45
- 549.47
- 506.72
- 490.98
- 451.28

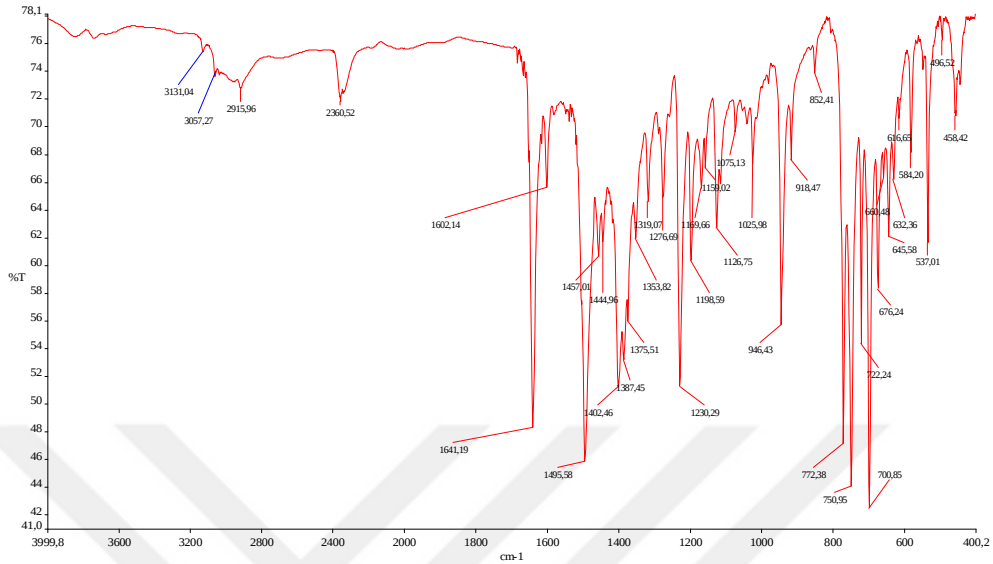
170



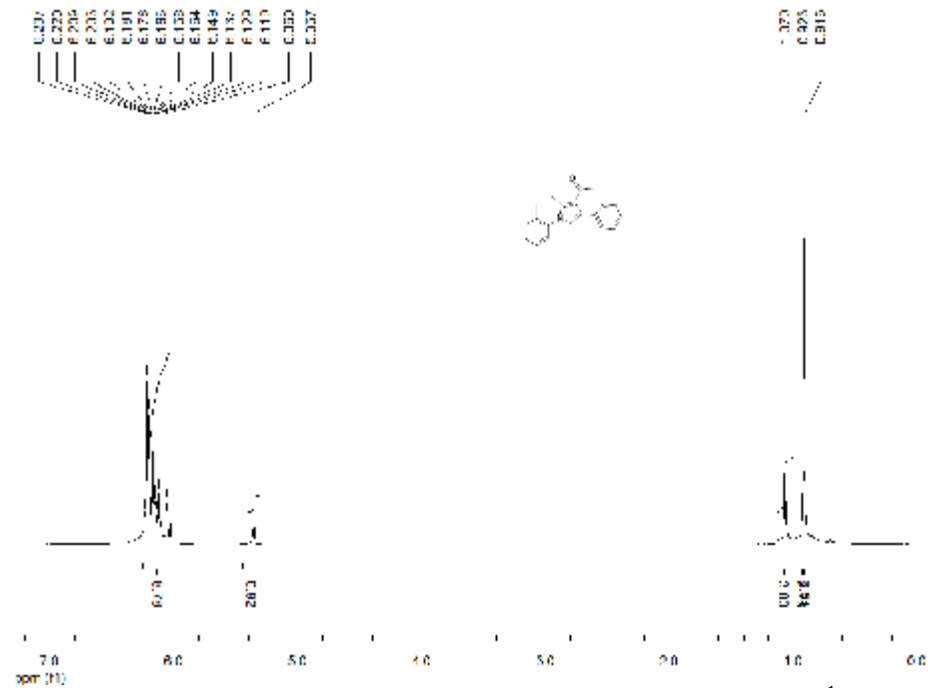
1-(1-(2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5p) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



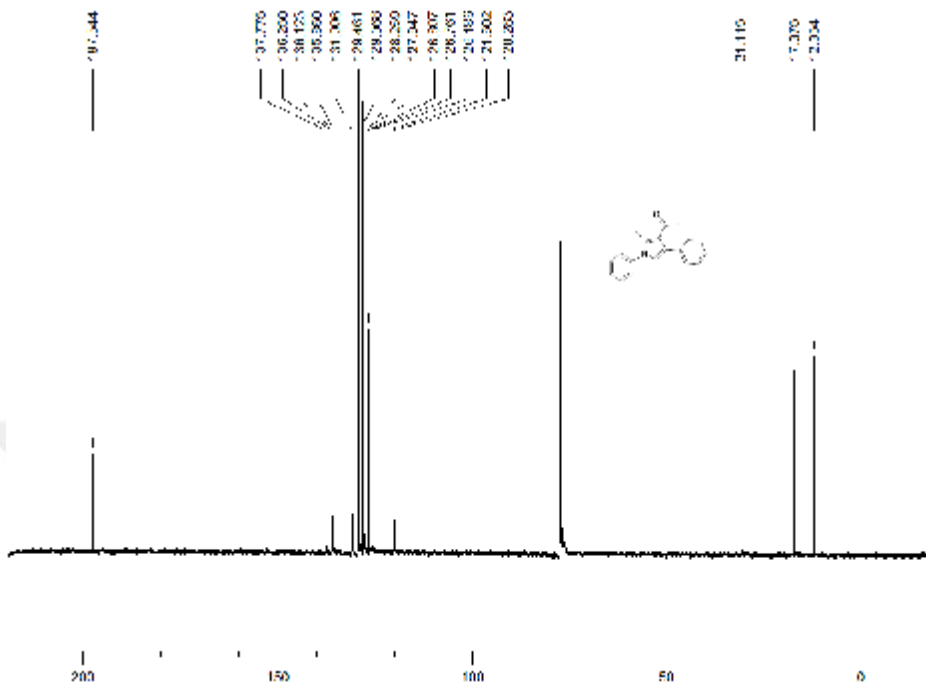
1-(1-(2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5p) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



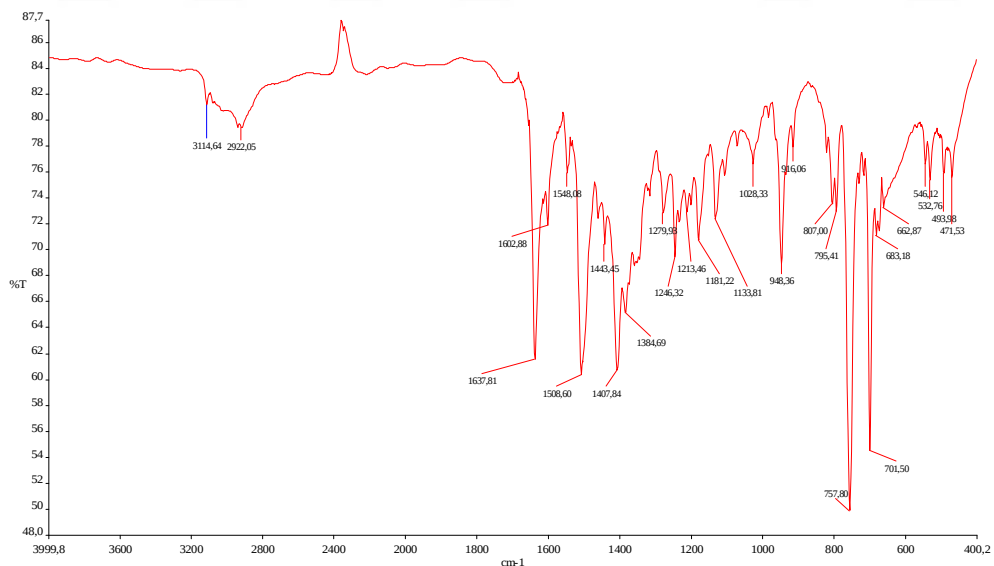
1-(2-metil-4-fenil-1-(*o*-tolil)-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5q) bileşiğinin FT-IR spektrumu



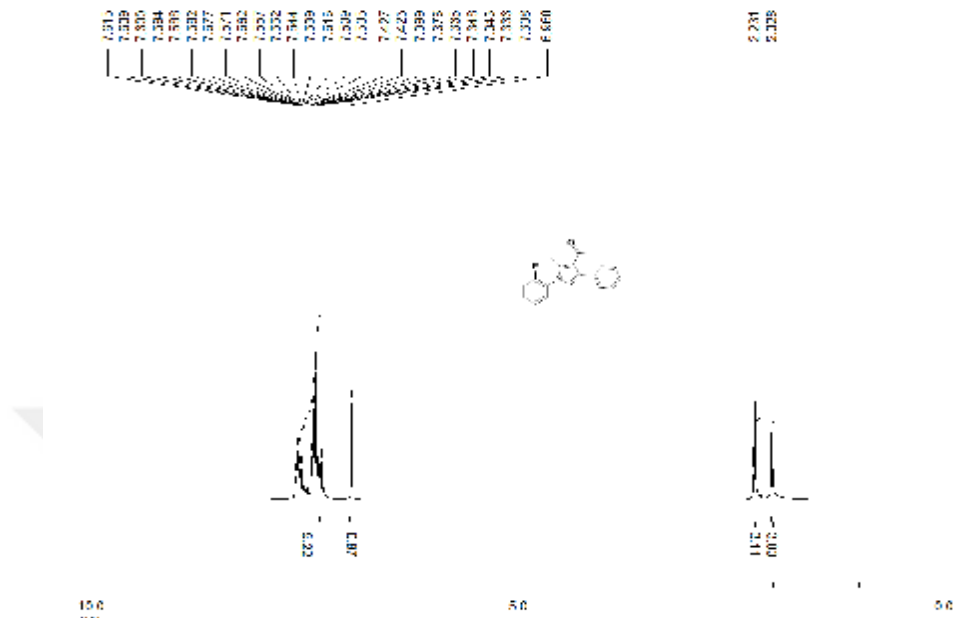
1-(2-metil-4-fenil-1-(*o*-tolil)-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5q) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



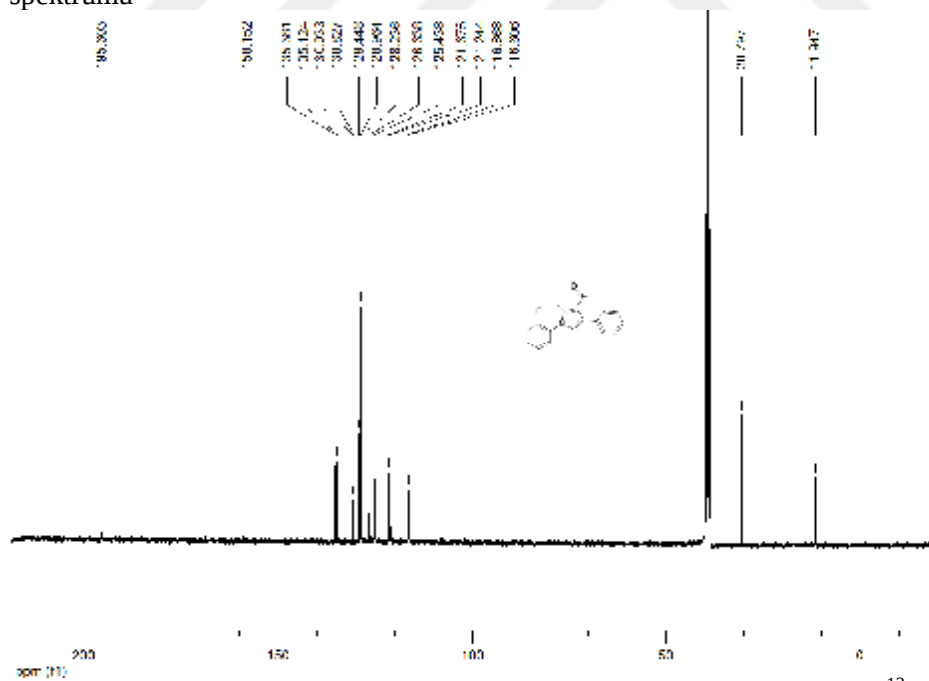
1-(2-metil-4-fenil-1-(o-tolil)-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5q) bileşığının ¹³C NMR spektrumu



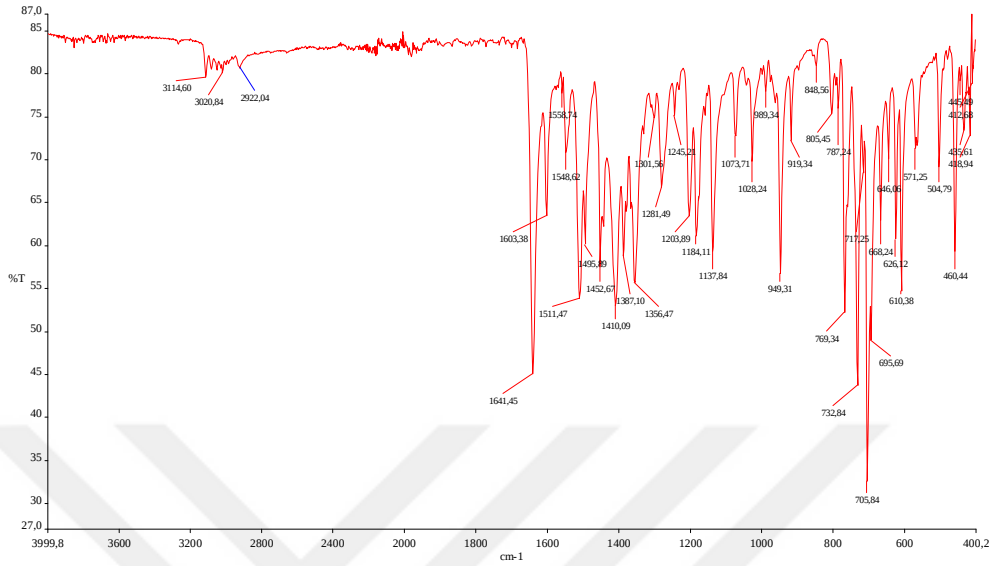
1-(1-(2-florofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5r) bileşığının FT-IR spektrumu



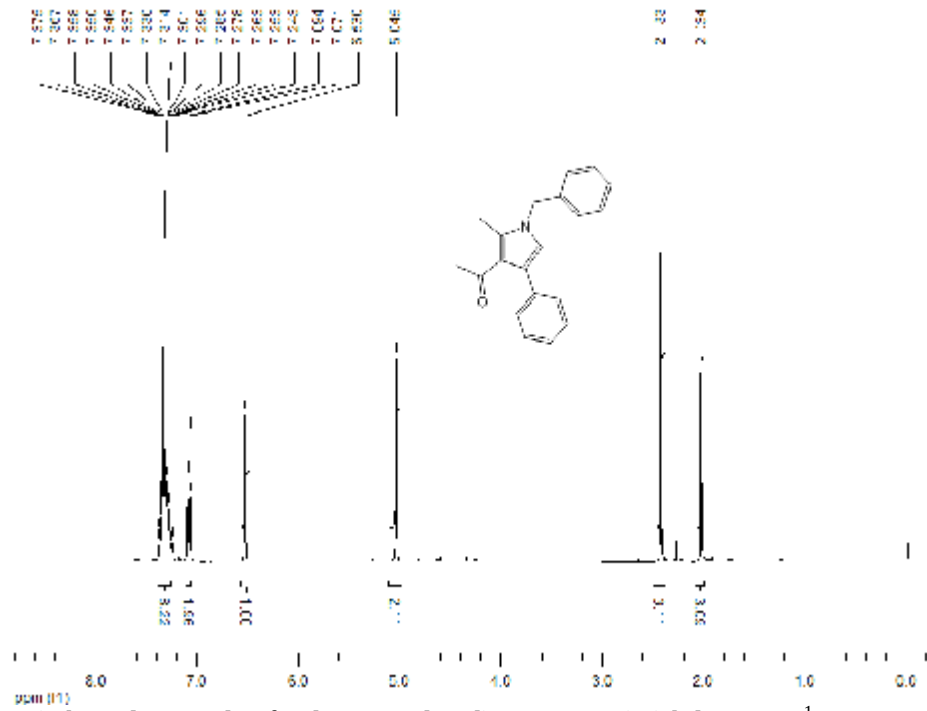
1-(1-(2-fluorophenyl)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5r) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



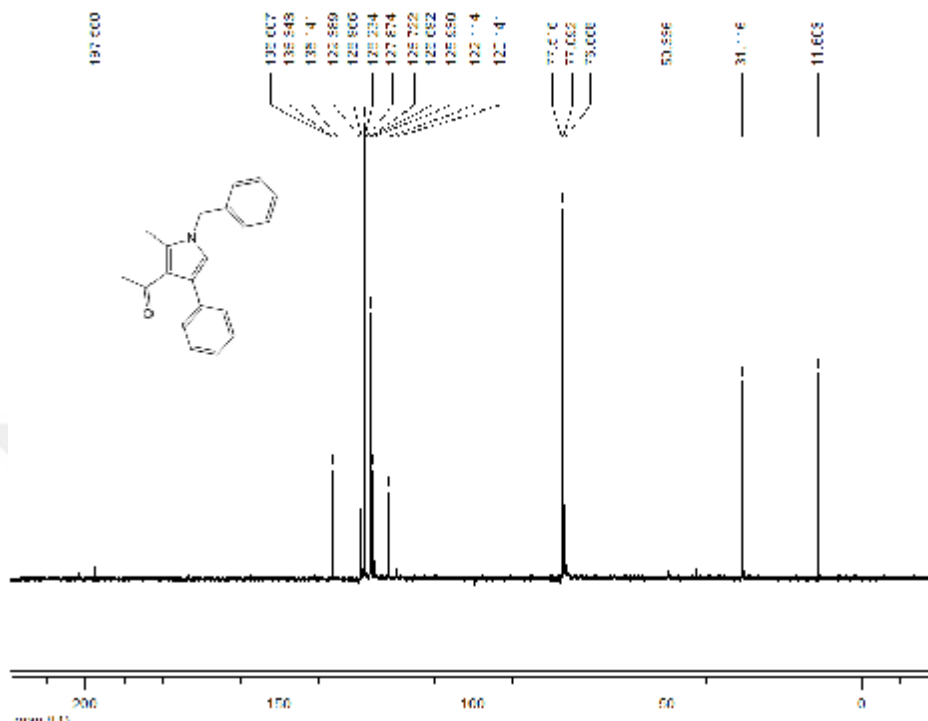
1-(1-(2-fluorophenyl)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5r) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



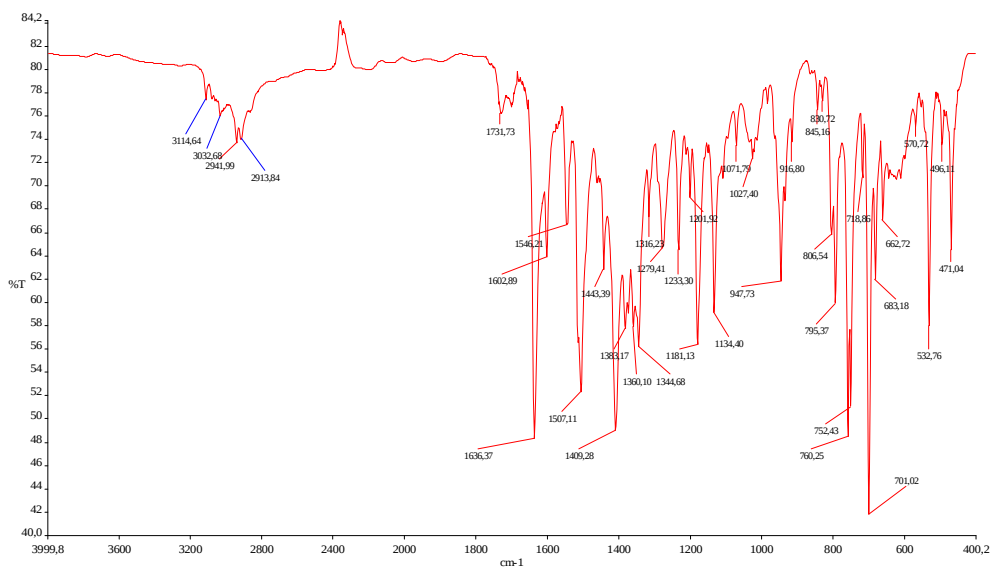
1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5s) bileşiğinin FT-IR spektrumu



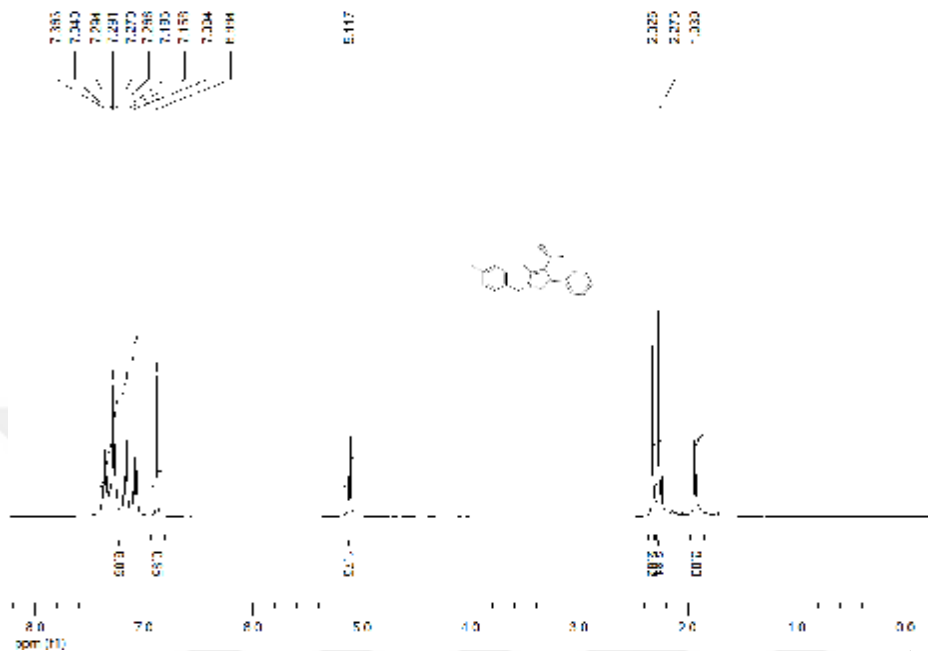
1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5s) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



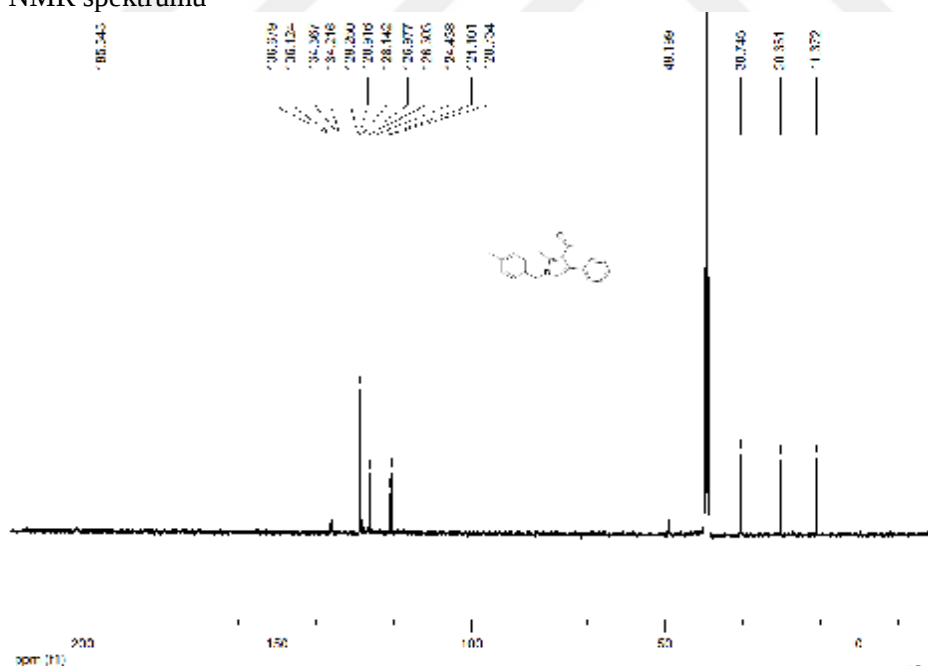
1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5s) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



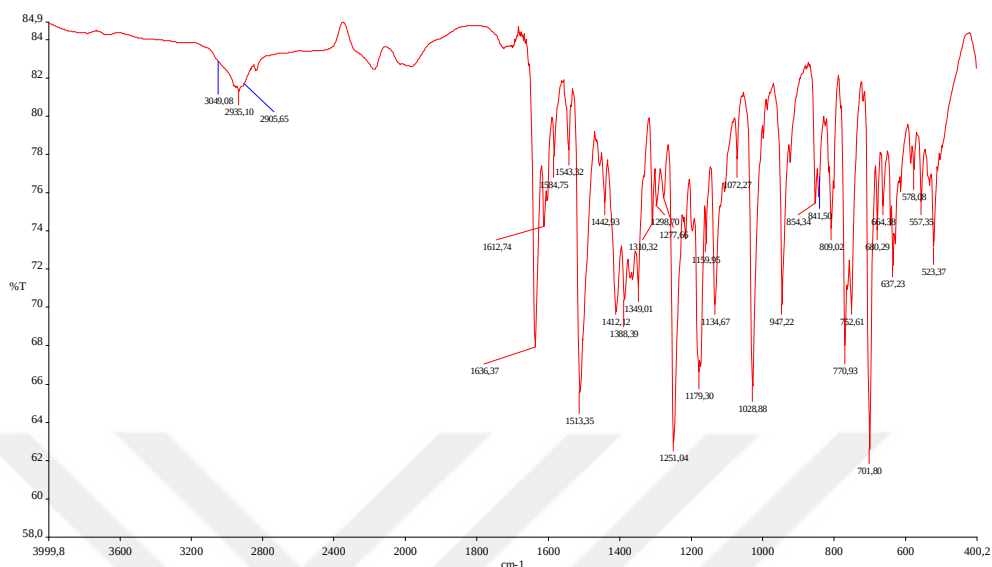
1-(2-metil-1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5t) bileşiğinin FT-IR spektrumu



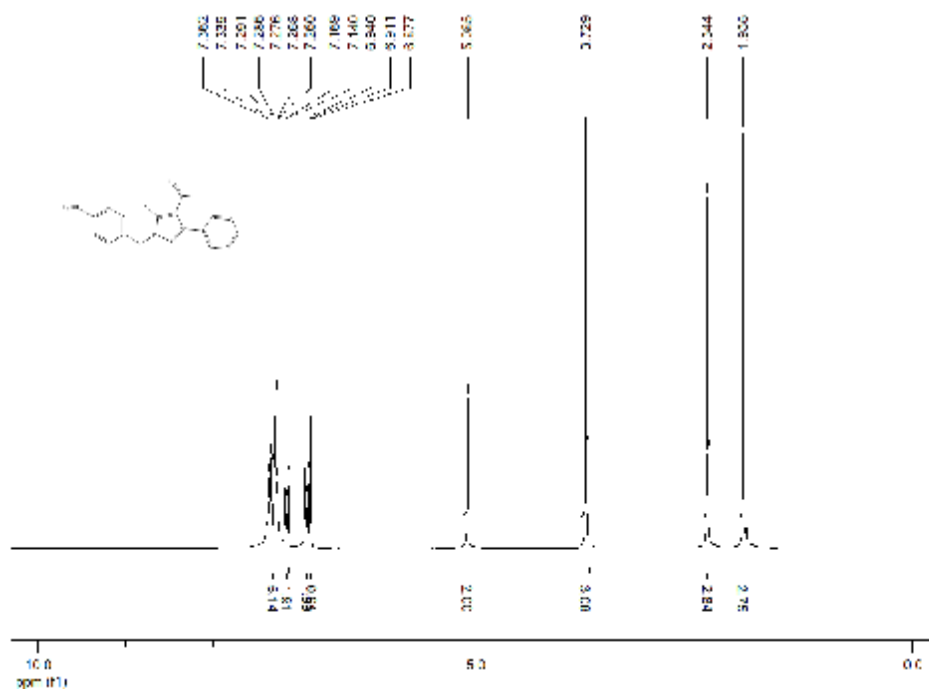
1-(2-metil-1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5t) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



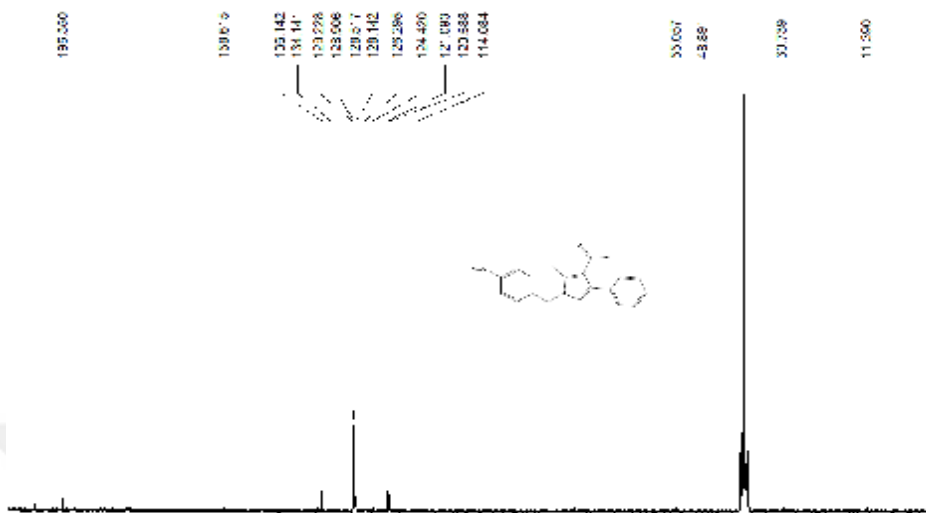
1-(2-metil-1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5t) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



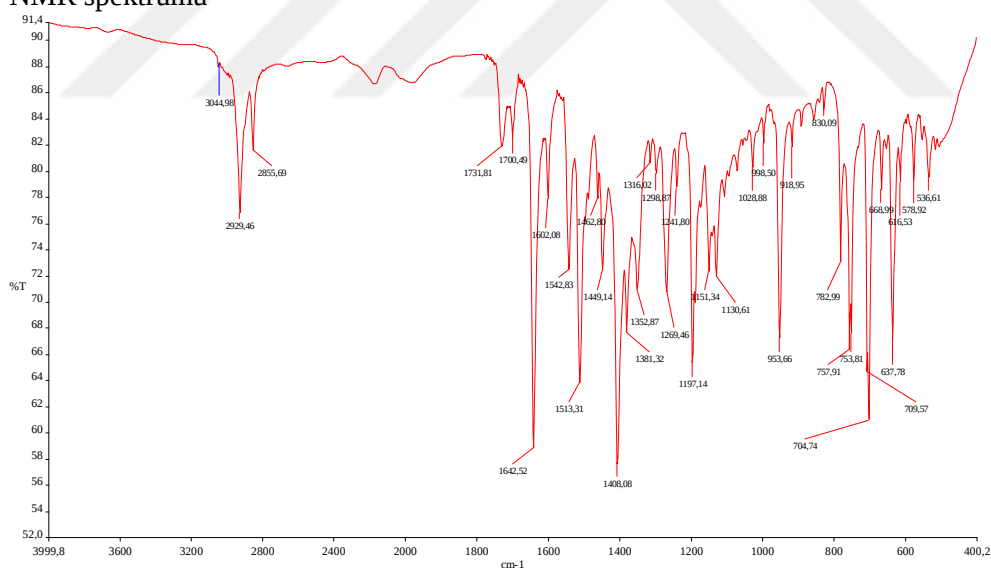
1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5u) bileşiğinin FT-IR spektrumu



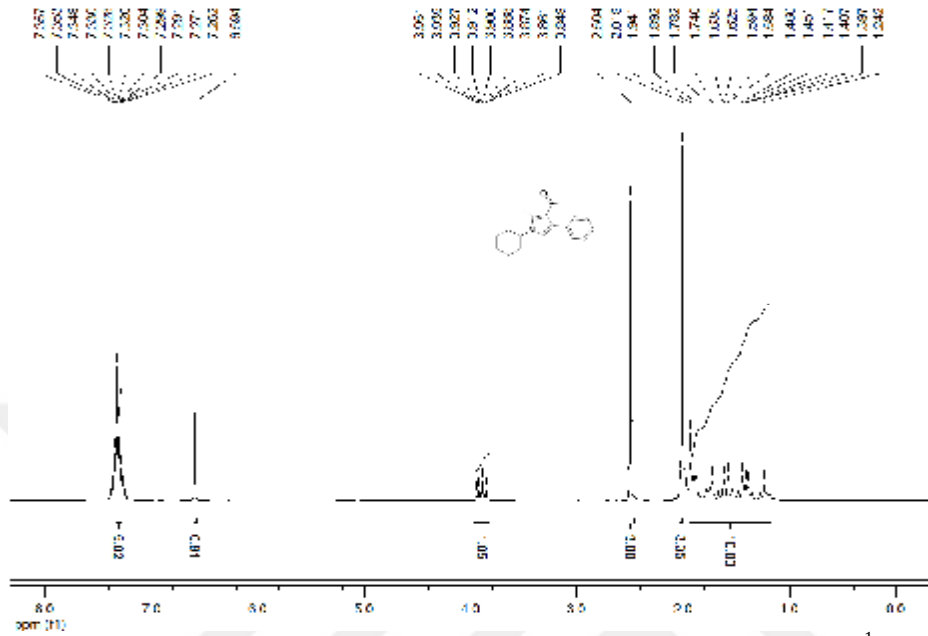
1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5u) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



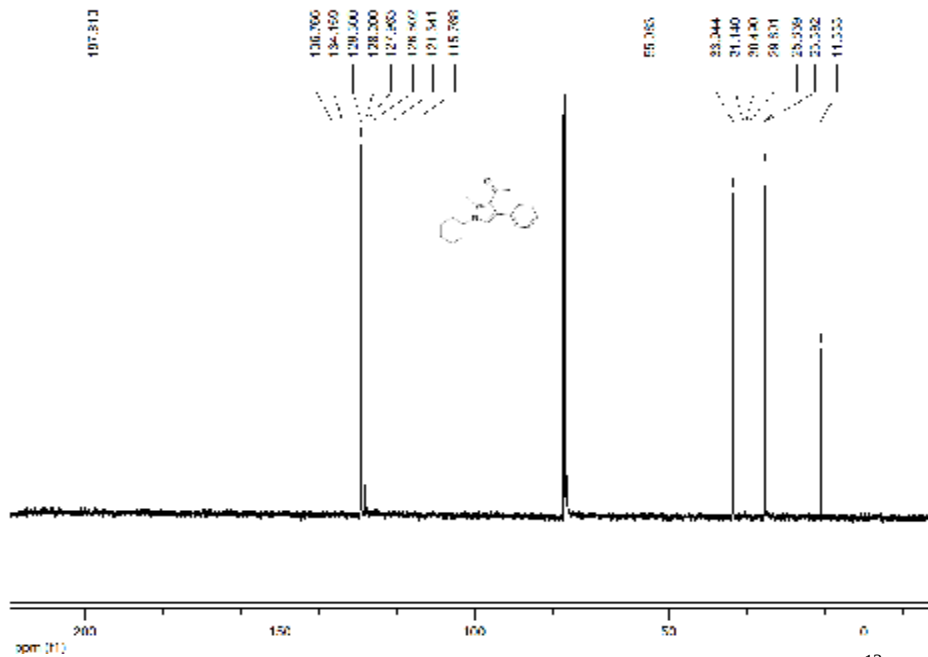
1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5u) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



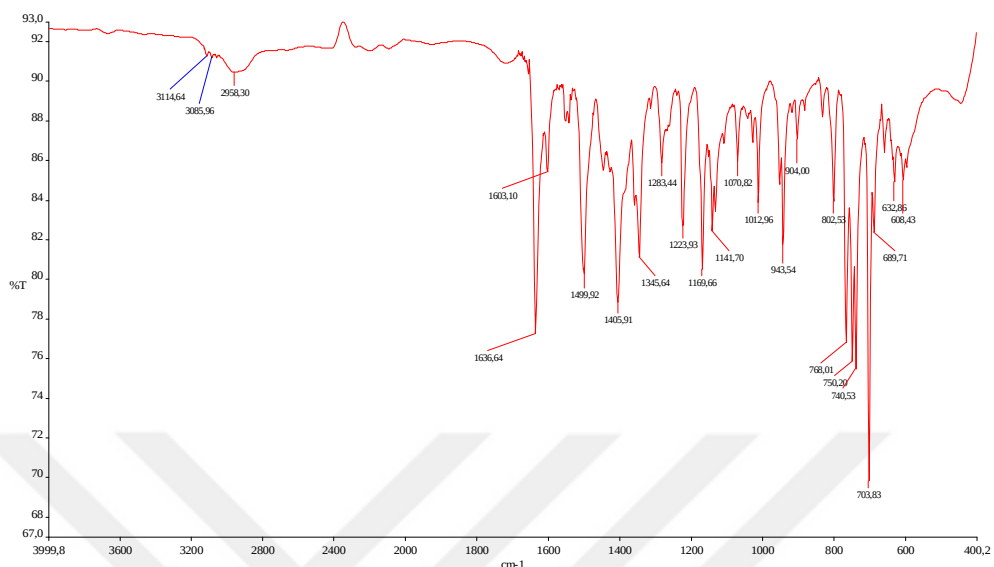
1-(1-sikloheksil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5v) bileşiğinin FT-IR spektrumu



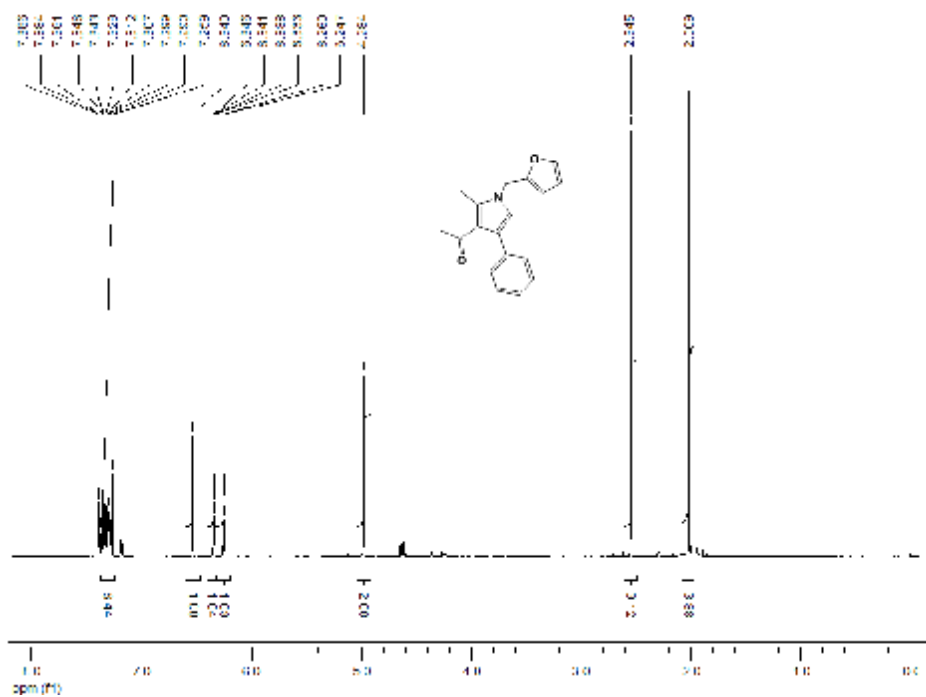
1-(1-sikloheksil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5v) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



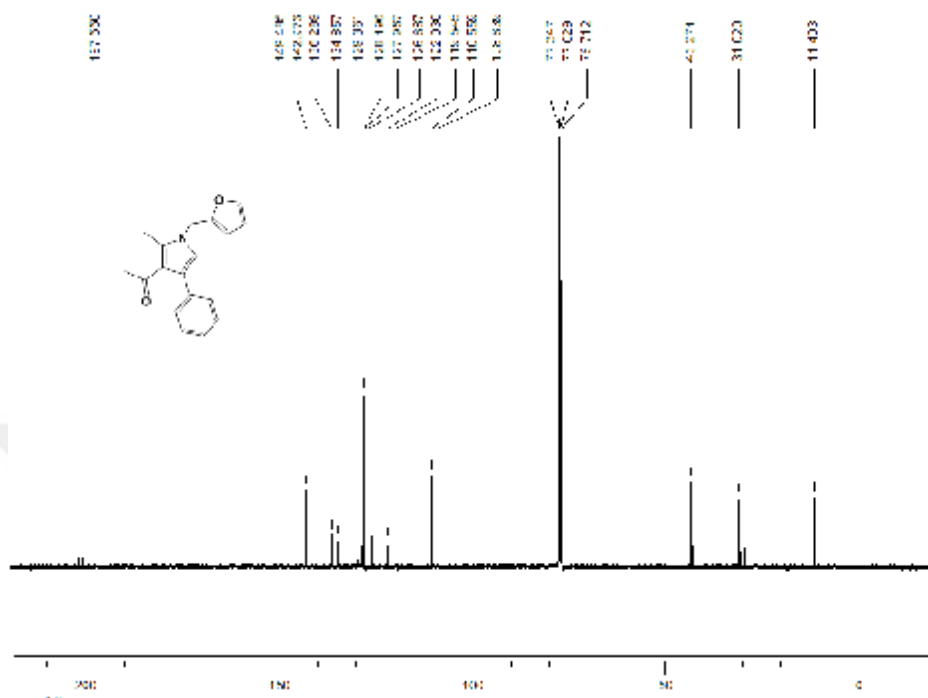
1-(1-sikloheksil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5v) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



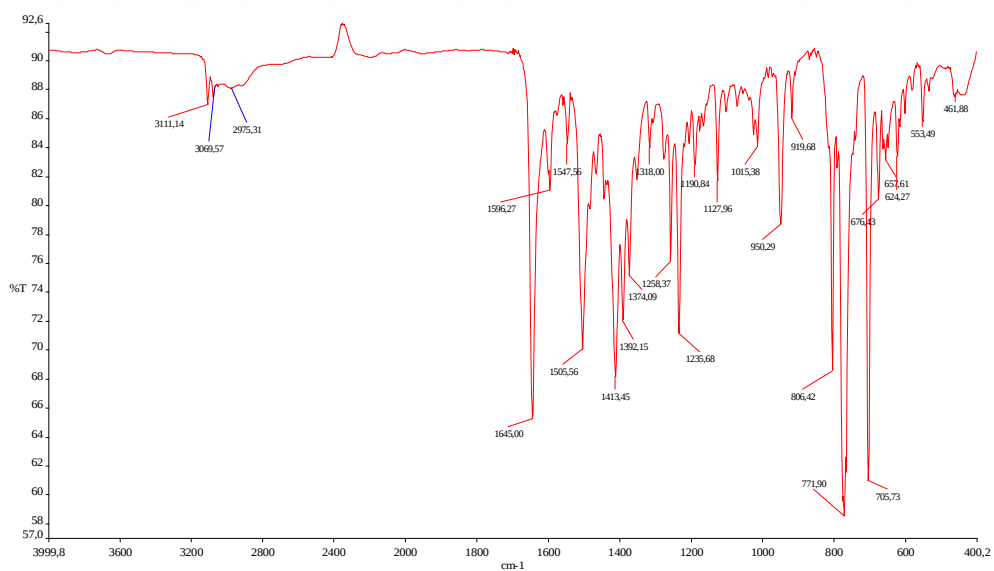
1-(1-(furan-2-ylmethyl)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5w) bileşiğinin FT-IR spektrumu



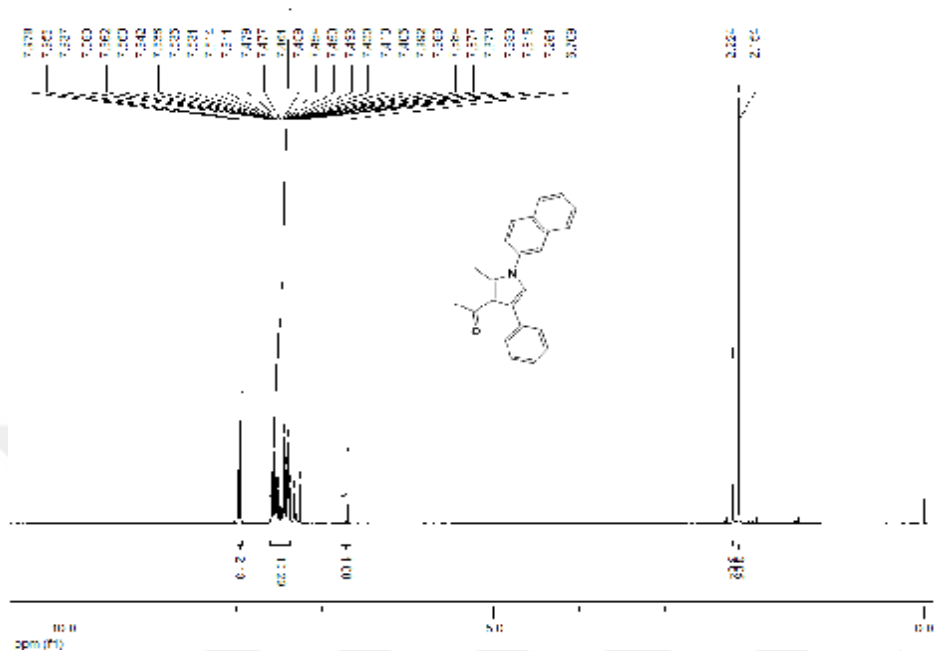
1-(1-(furan-2-ylmethyl)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5w) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



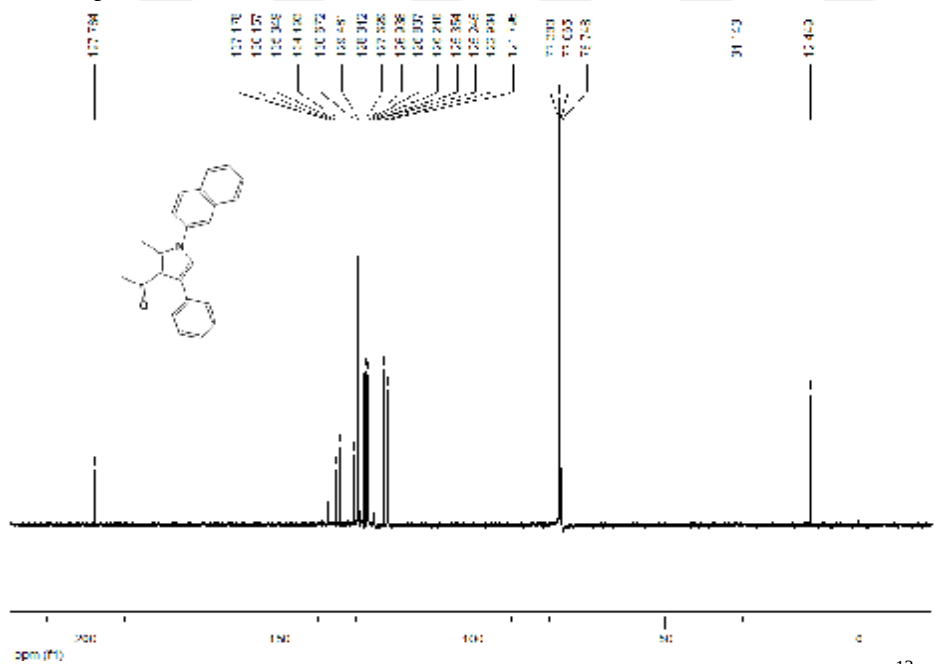
1-(1-(furan-2-ylmethyl)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5w) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



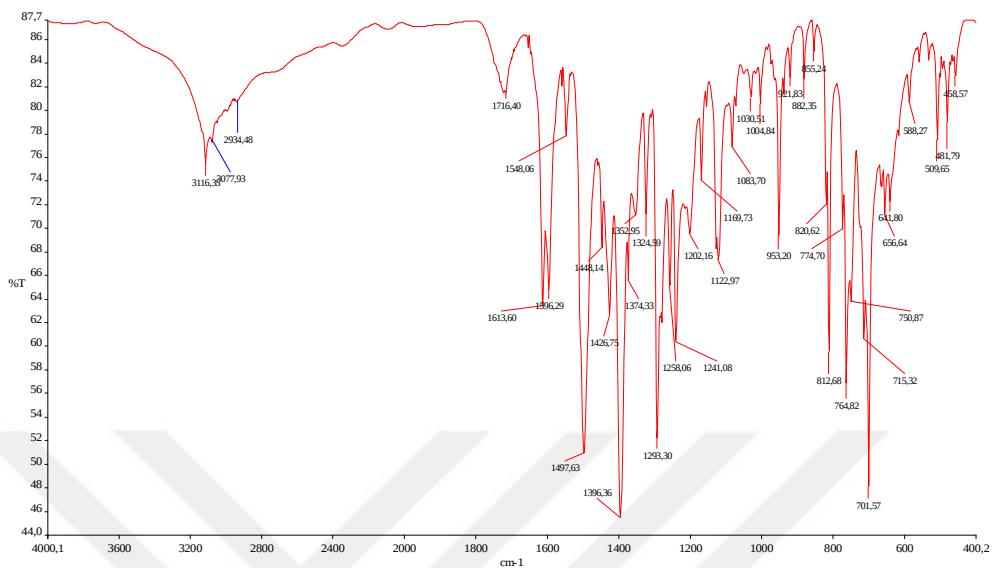
1-(2-metil-1-(naftalin-2-il)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5x) bileşiğinin FT-IR spektrumu



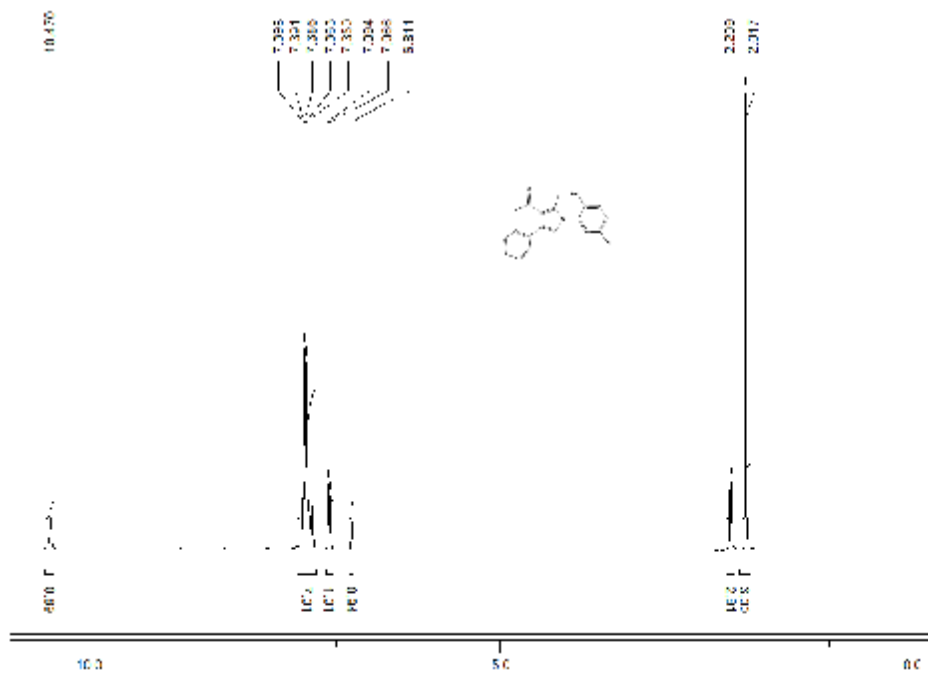
1-(2-metil-1-(naftalin-2-il)-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5x) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



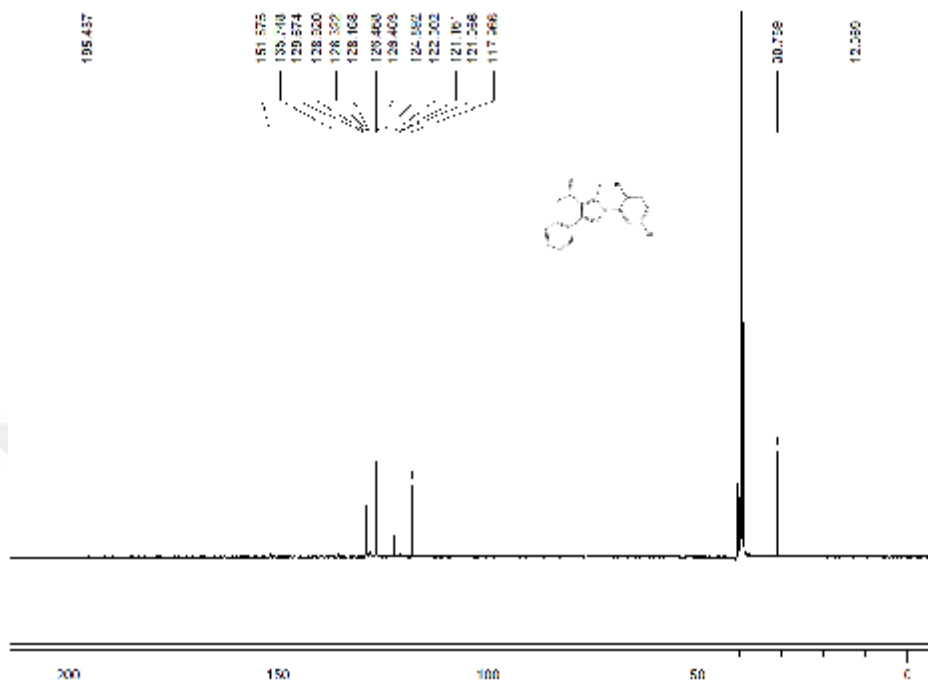
1-(2-metil-1-(naftalin-1-il)-4-fenil-1H-pirol-3-il) etan-1-on (5x) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



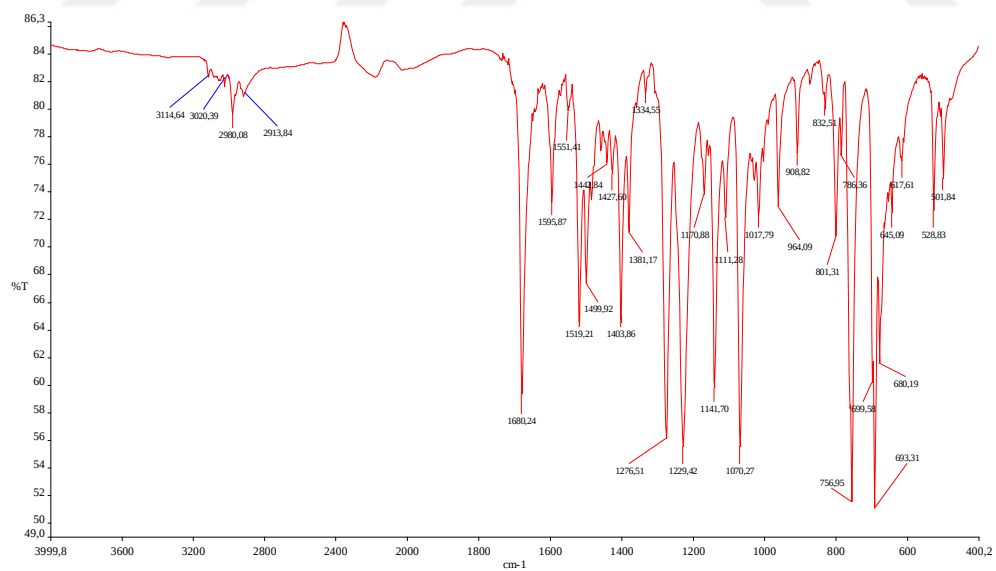
1-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5y) bileşiğinin FT-IR spektrumu



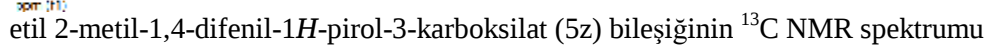
1-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5y) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

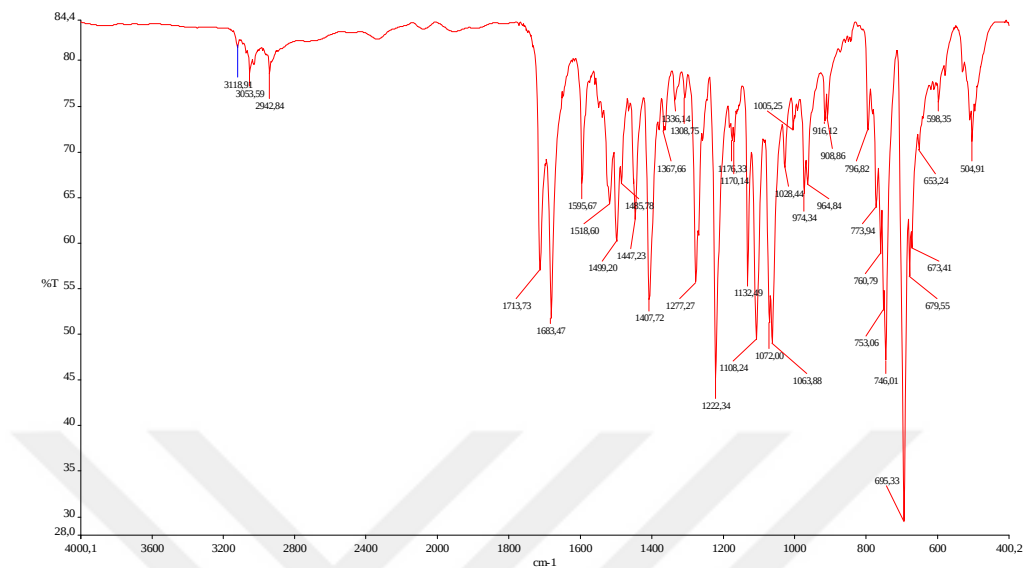


1-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il) etan-1-on (5y) bileşığının ¹³C NMR spektrumu

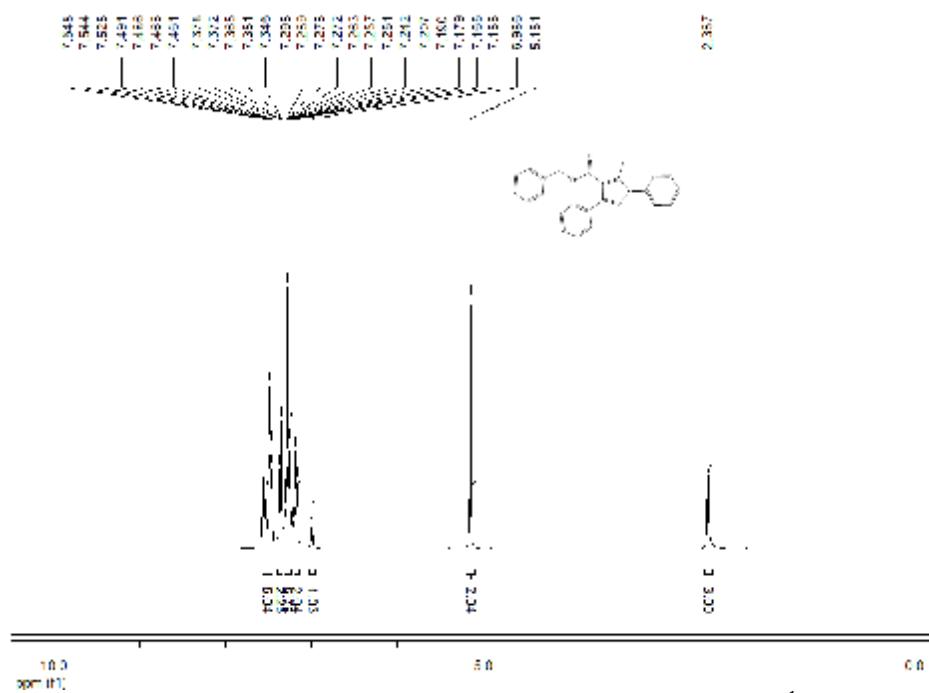


etil 2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5z) bileşığının FT-IR spektrumu

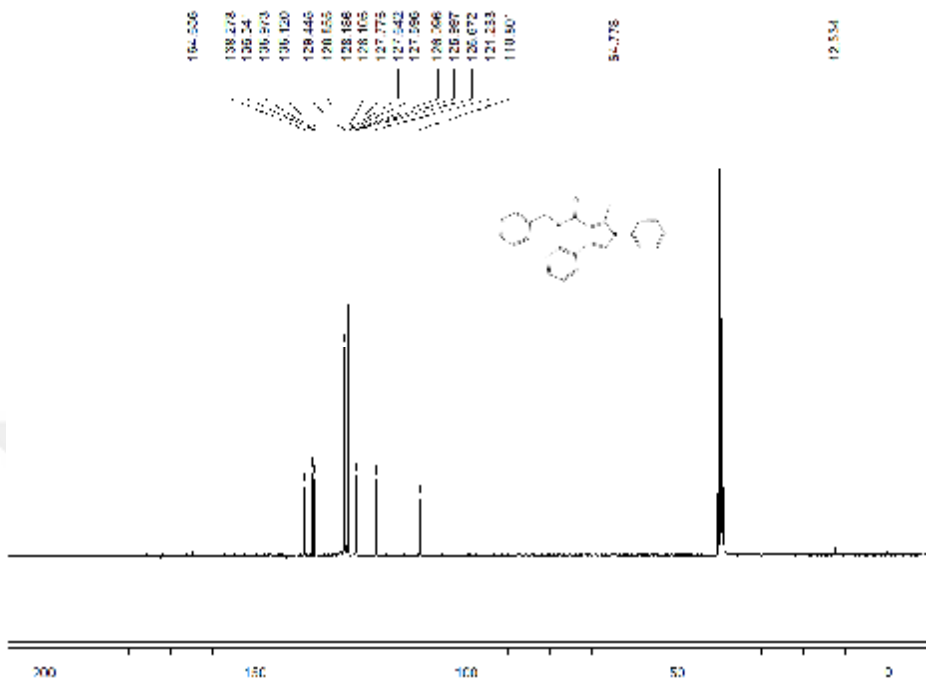




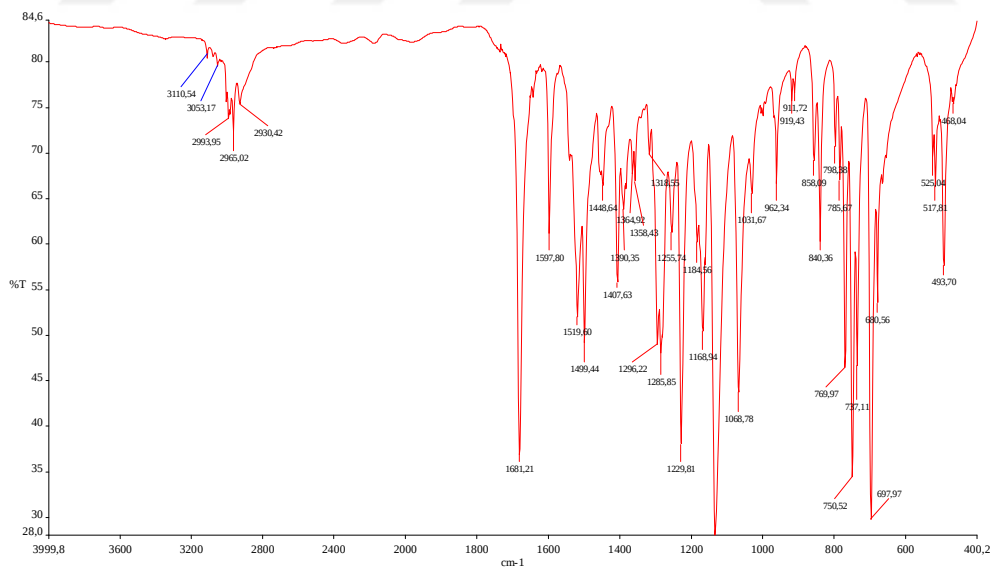
benzil 2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-karboksilat (5aa) bileşiğinin FT-IR spektrumu



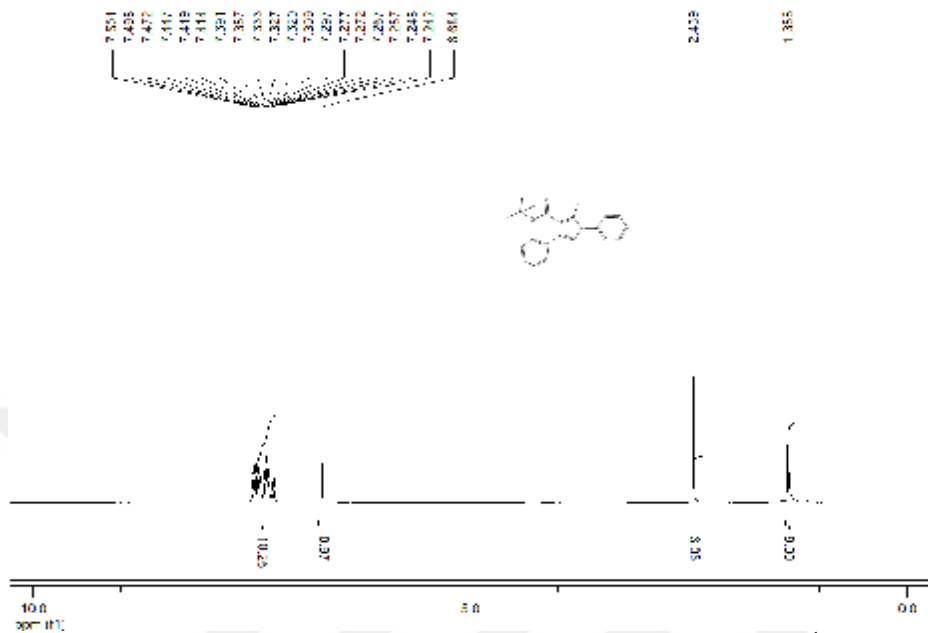
benzil 2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-karboksilat (5aa) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



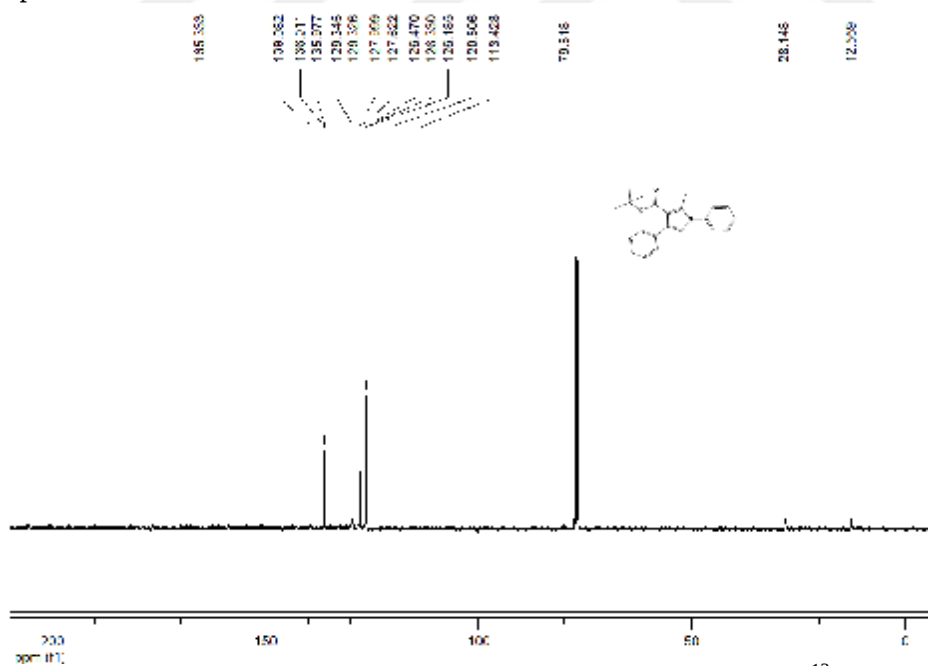
benzil 2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5aa) bileşığının ¹³C NMR spektrumu



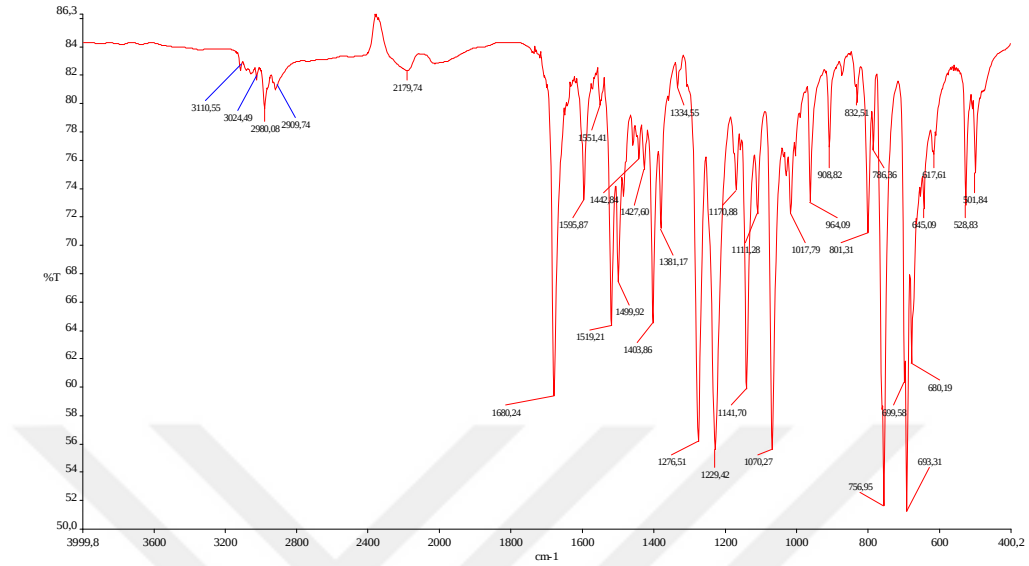
ter-butil 2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ab) bileşığının FT-IR spektrumu



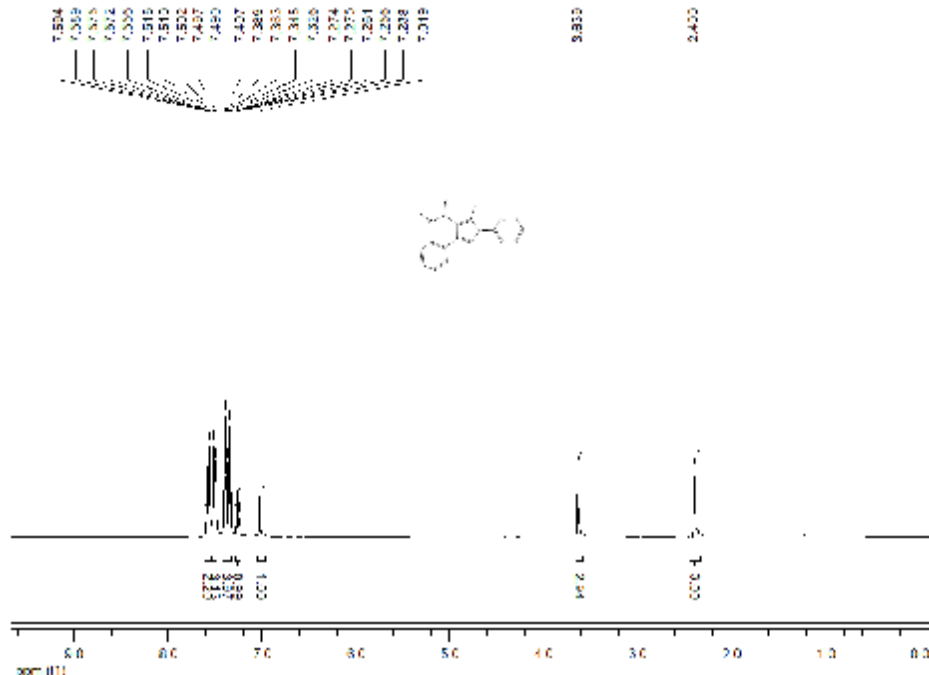
ter-butyl 2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ab) bileşığının ¹H NMR spektrumu



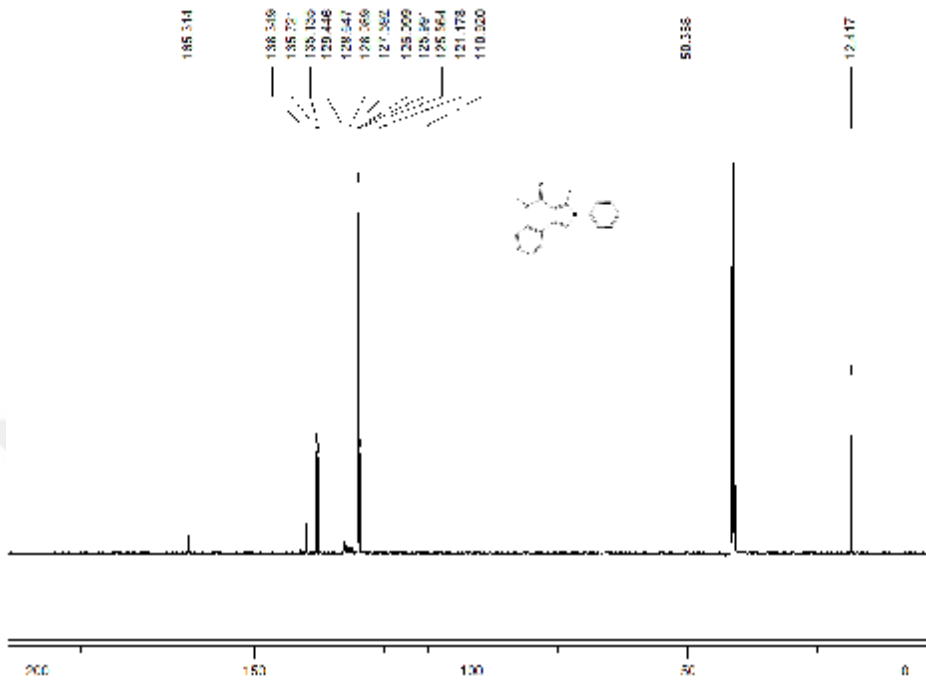
ter-butyl 2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ab) bileşığının ¹³C NMR spektrumu



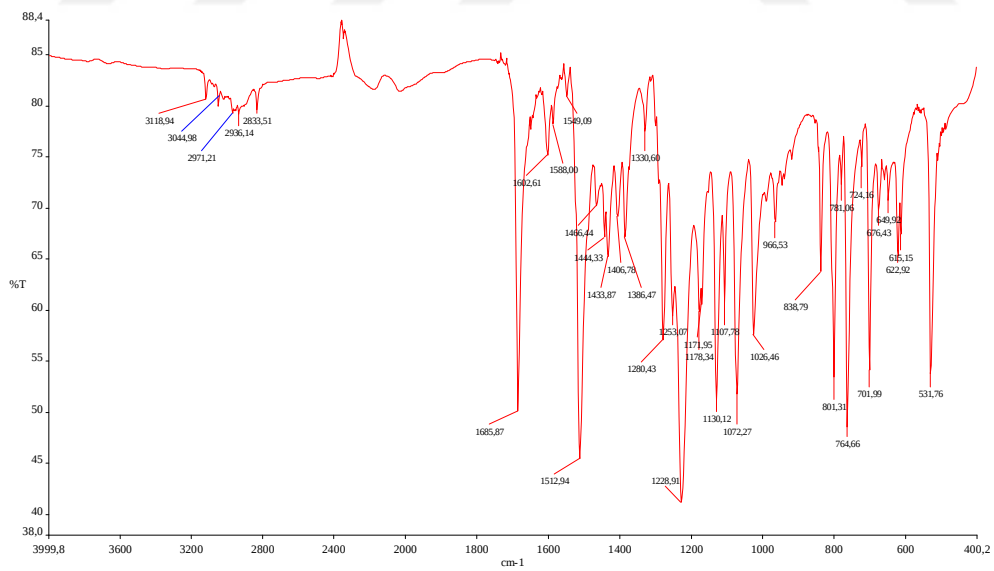
metil 2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ac) bileşiğinin FT-IR spektrumu



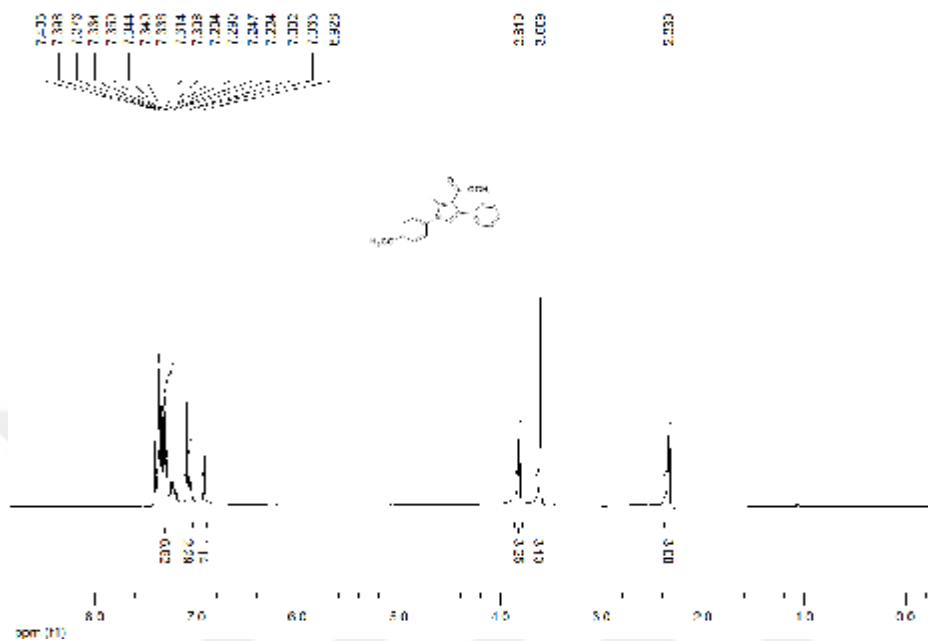
metil 2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ac) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



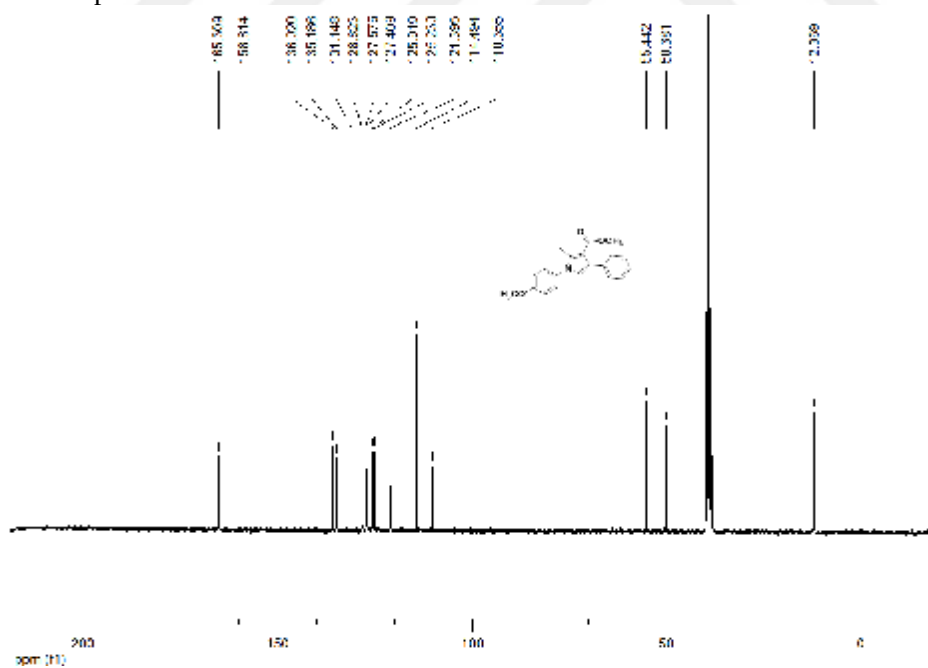
metil 2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ac) bileşığının ^{13}C NMR spektrumu



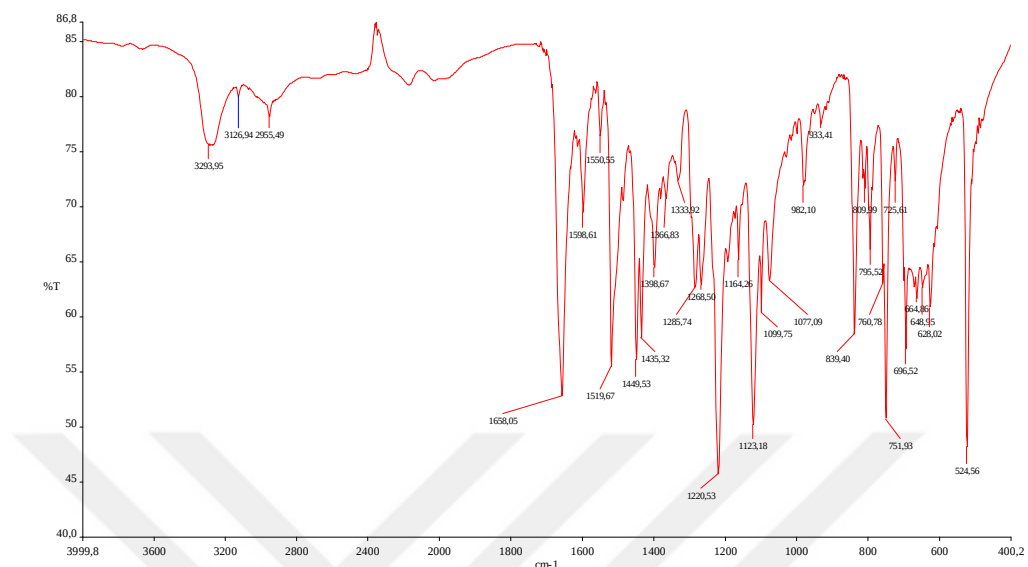
metil 1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ad) bileşığının FT-IR spektrumu



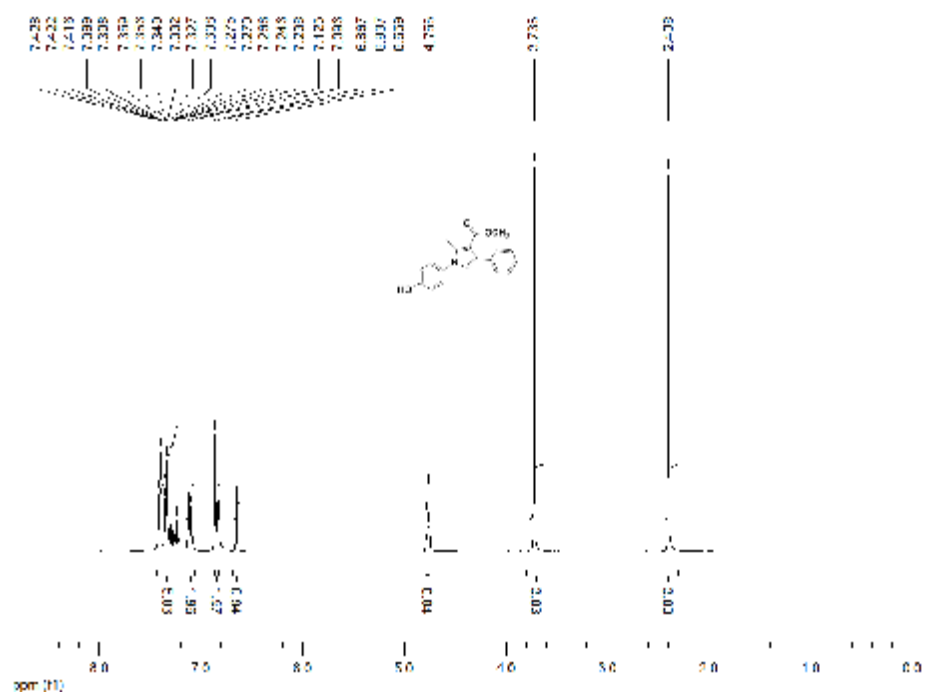
metil 1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ad) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



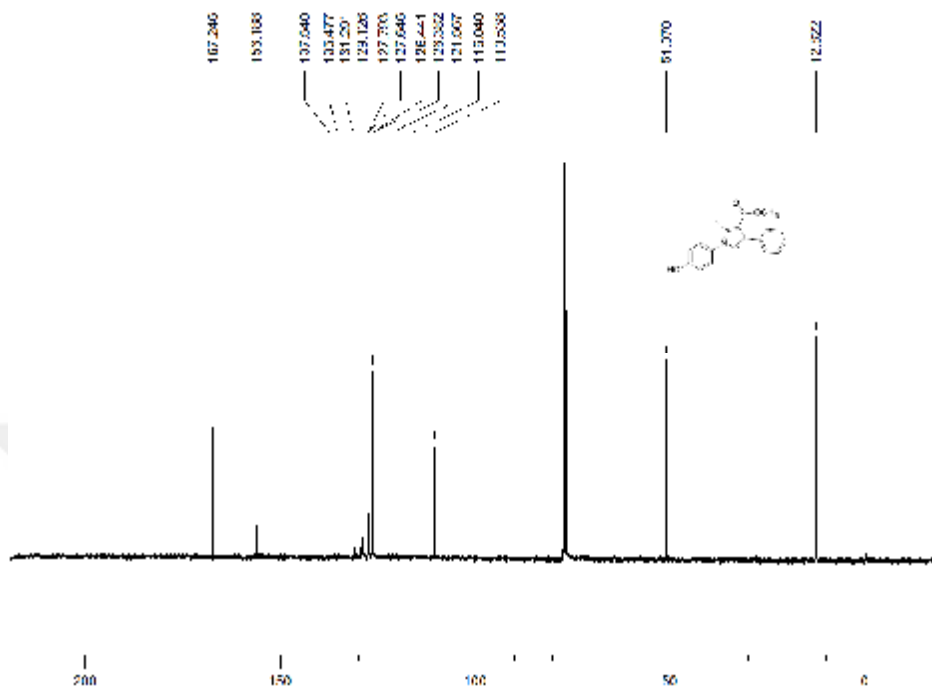
metil 1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ad) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



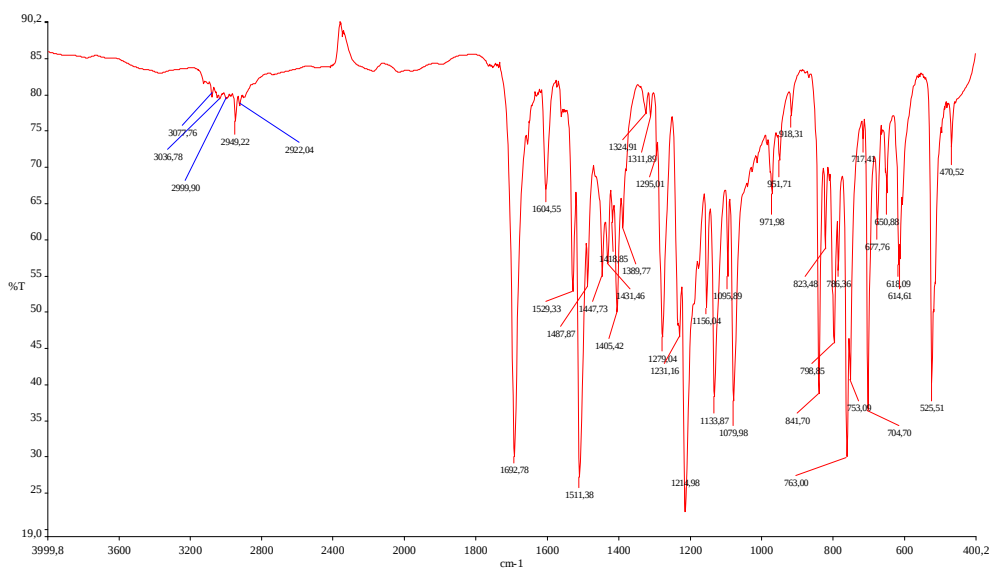
metil 1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ae) bileşiğinin FT-IR spektrumu



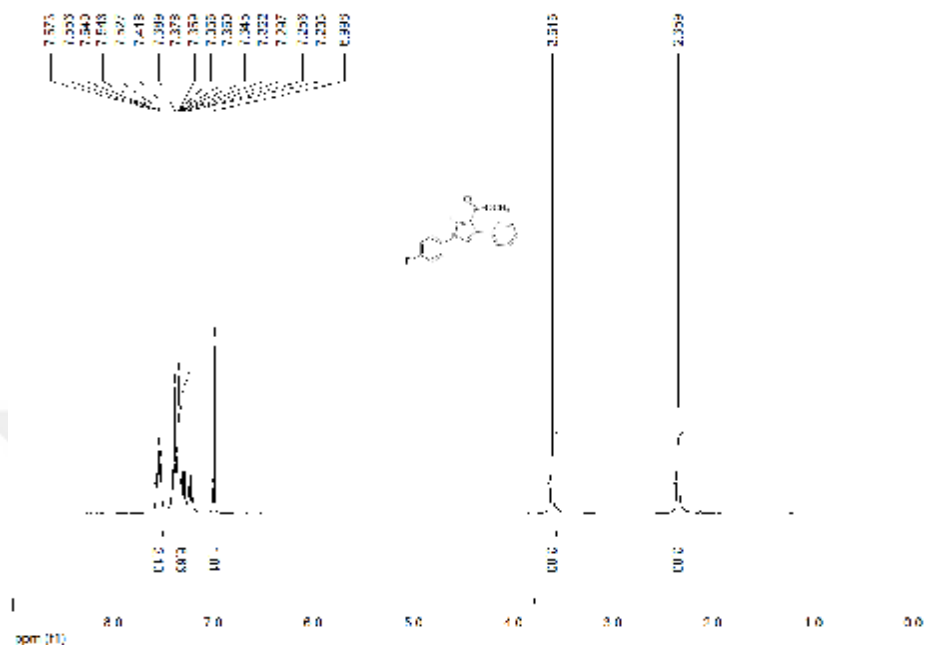
metil 1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ae) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



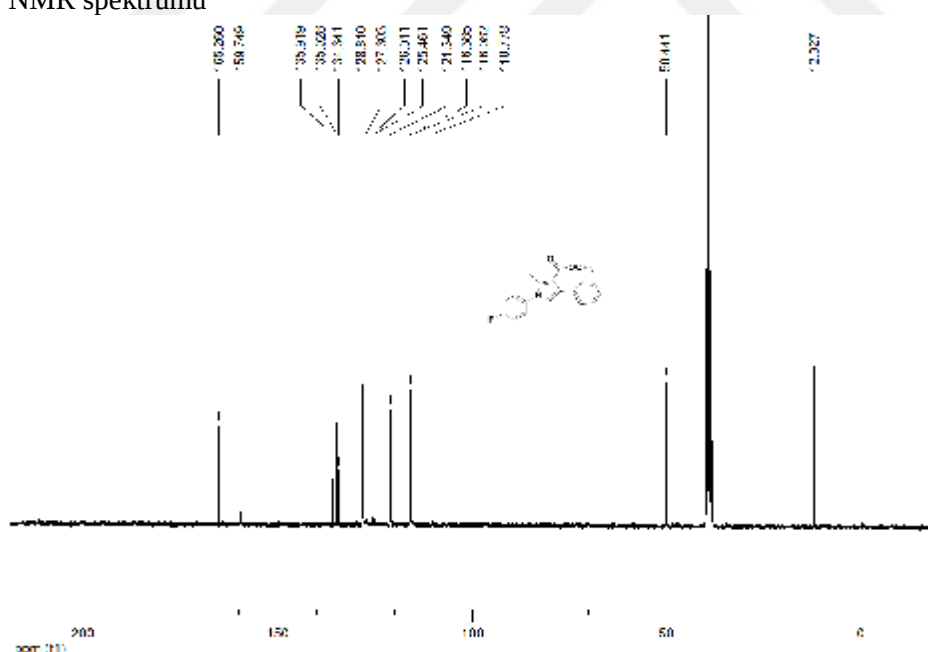
metil 1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ae) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



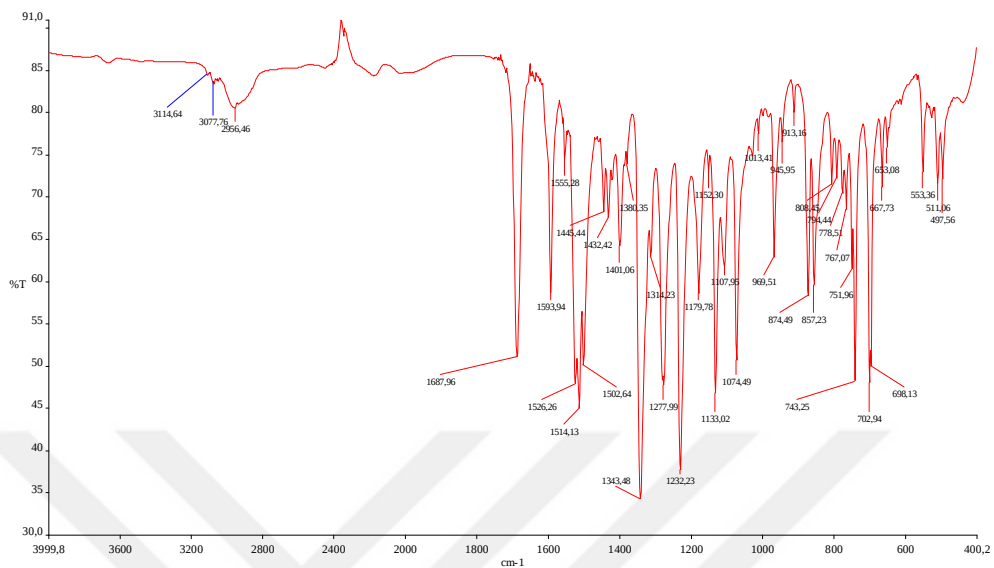
metil 1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5af) bileşiğinin FT-IR spektrumu



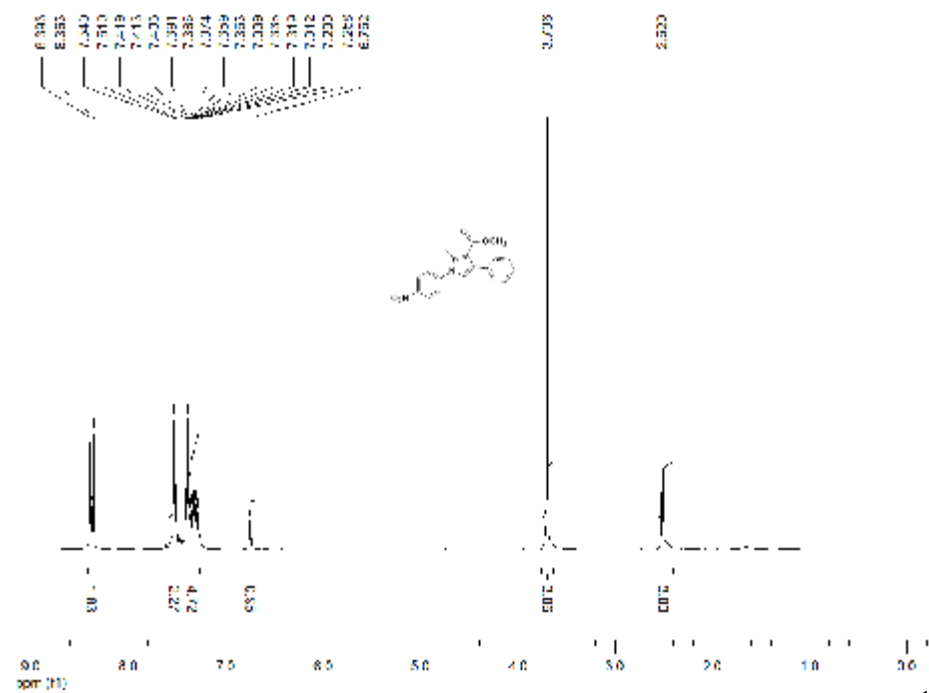
metil 1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5af) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



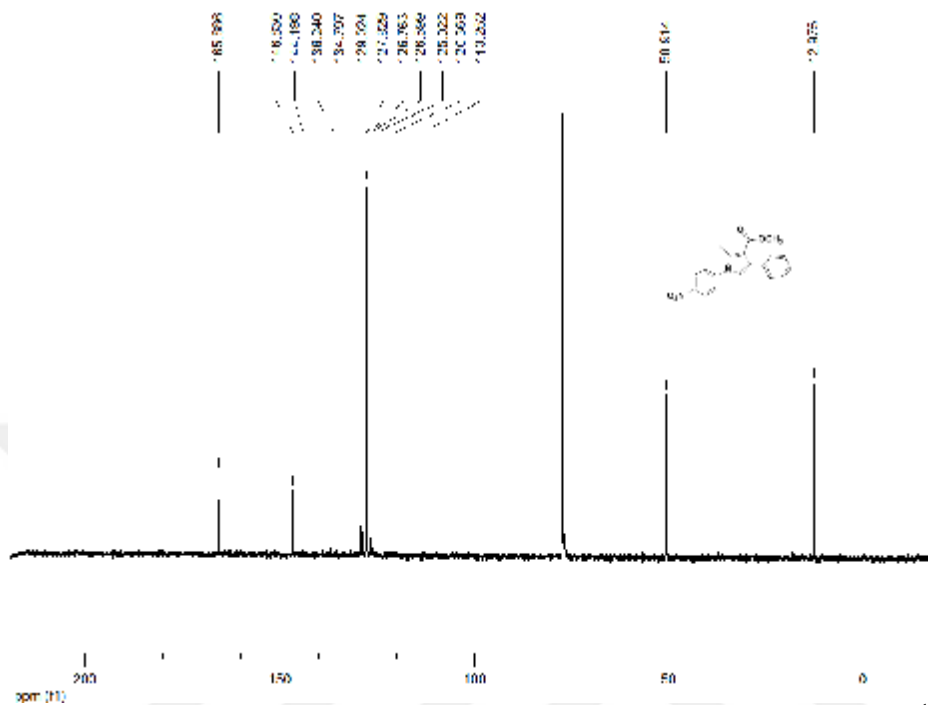
metil 1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5af) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



metil 1-(4-nitrofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ag) bileşiğinin FT-IR spektrumu

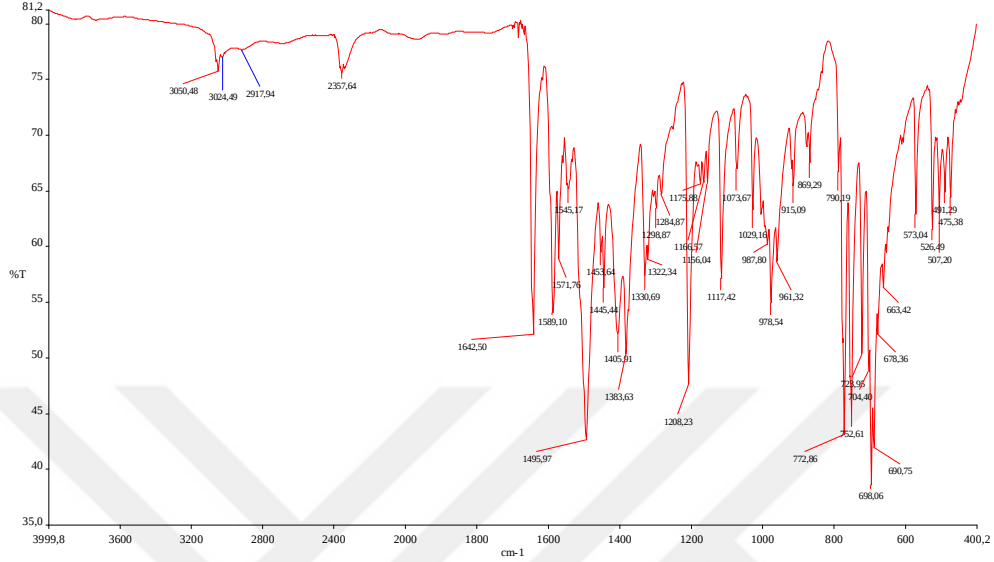


metil 1-(4-nitrofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ag) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

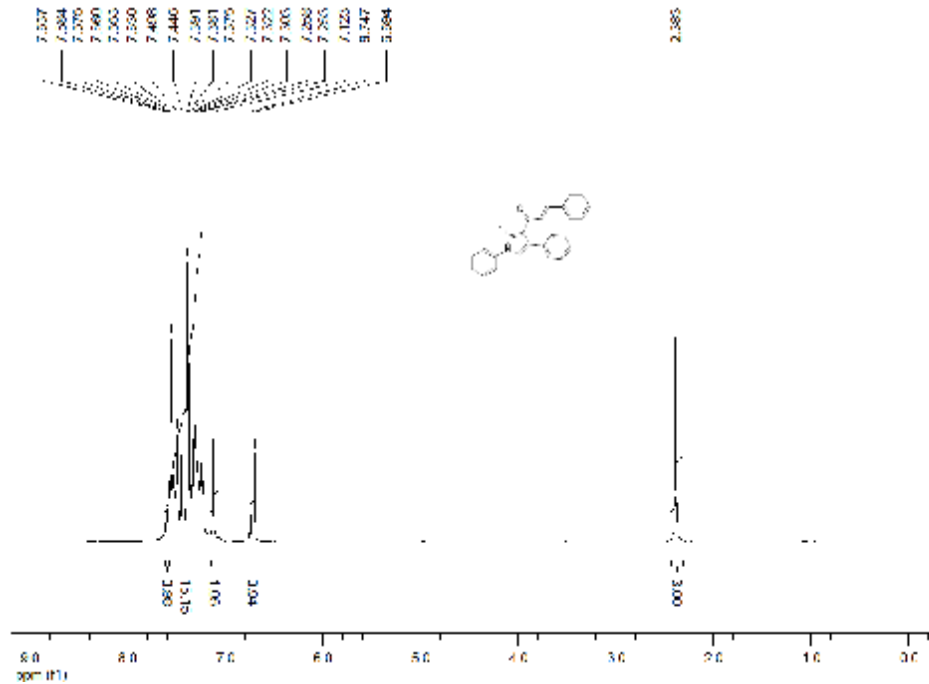


metil 1-(4-nitrofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-karboksilat (5ag) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

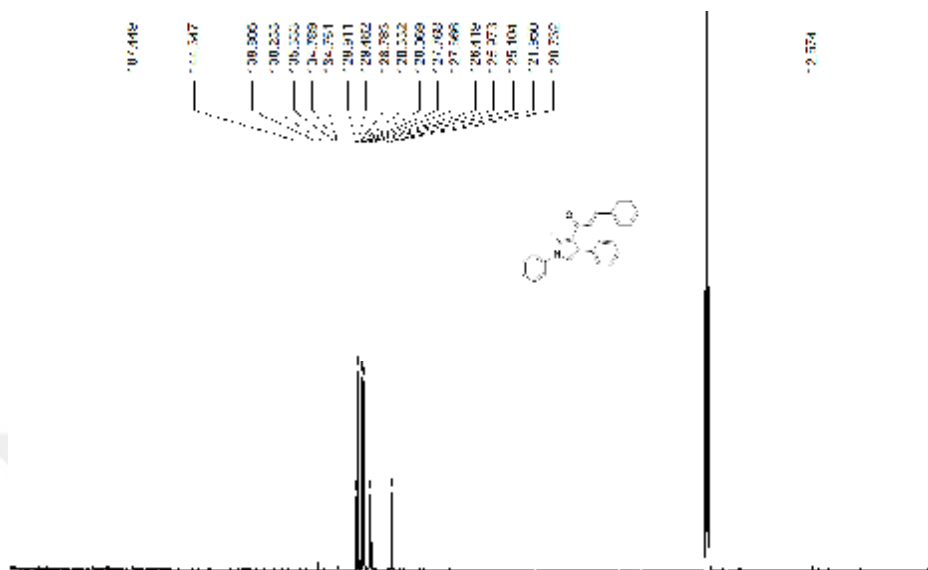
Heteroaril Kalkon Bileşiklerinin Spektroskopik Analiz Sonuçları



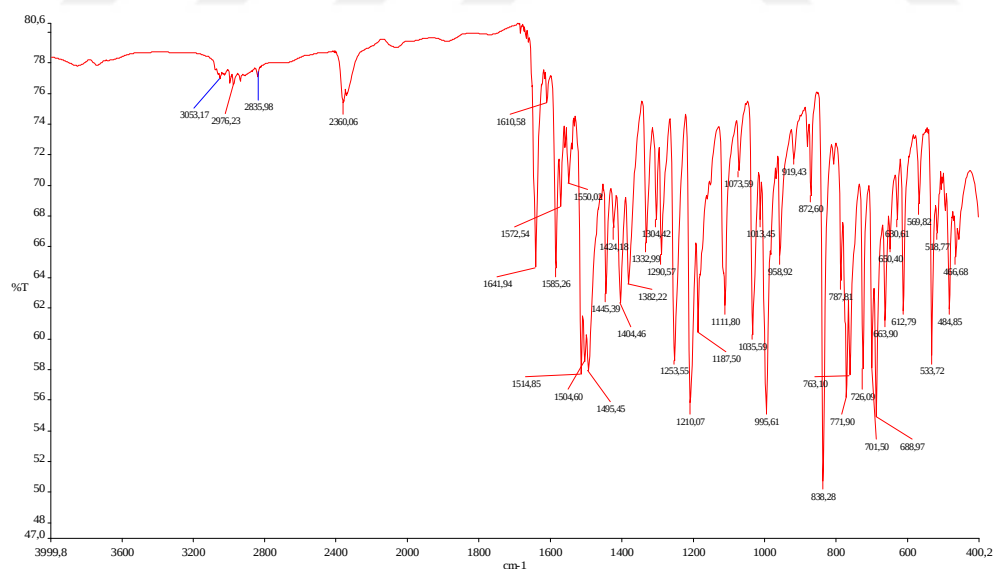
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7a) bileşiğinin FT-IR spektrumu



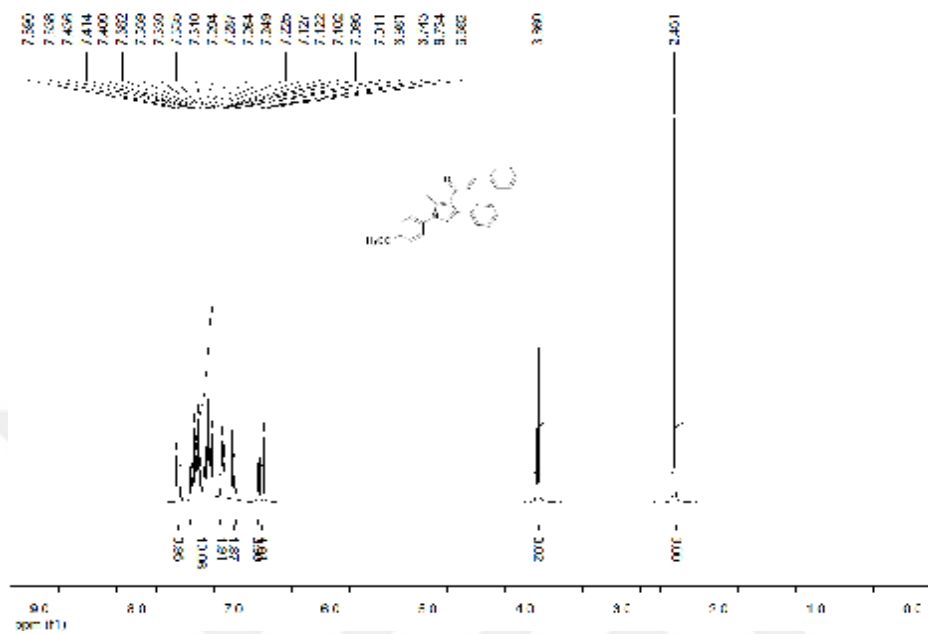
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7a) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



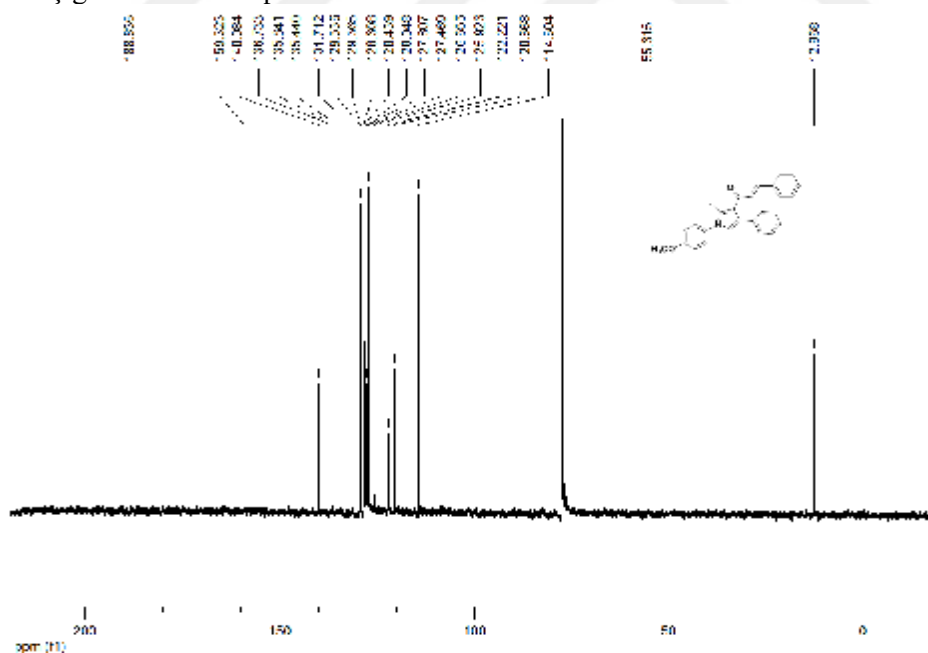
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7a) bileşiminin ¹³C NMR spektrumu



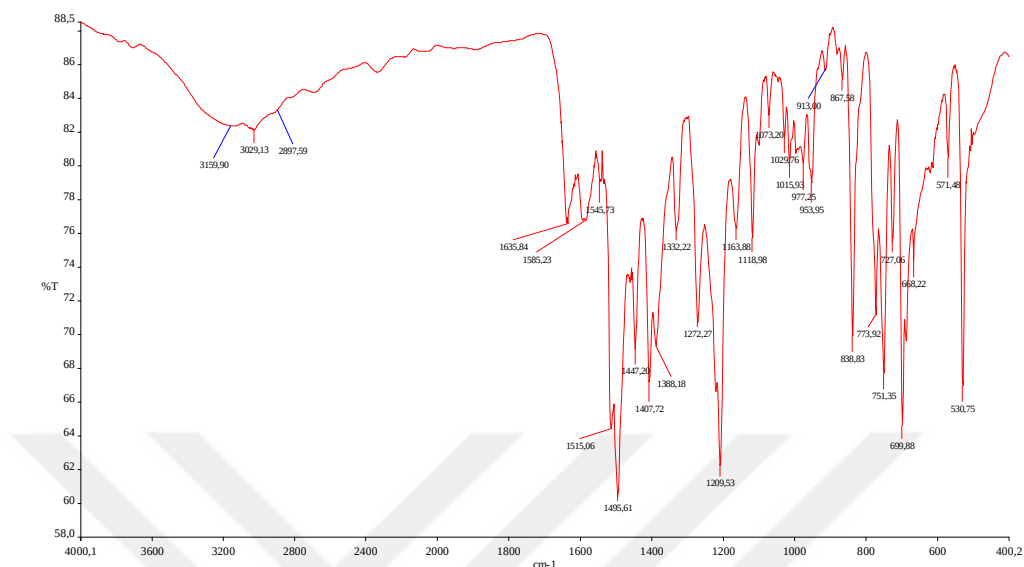
(*E*)-1-(1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7b) bileşiminin FT-IR spektrumu



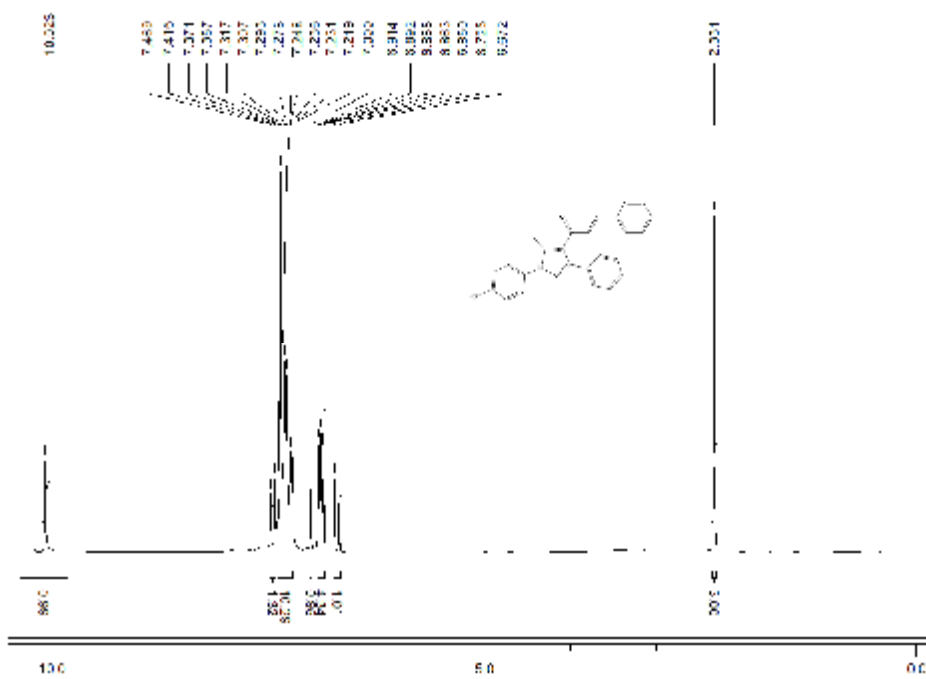
(*E*)-1-(1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7b) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



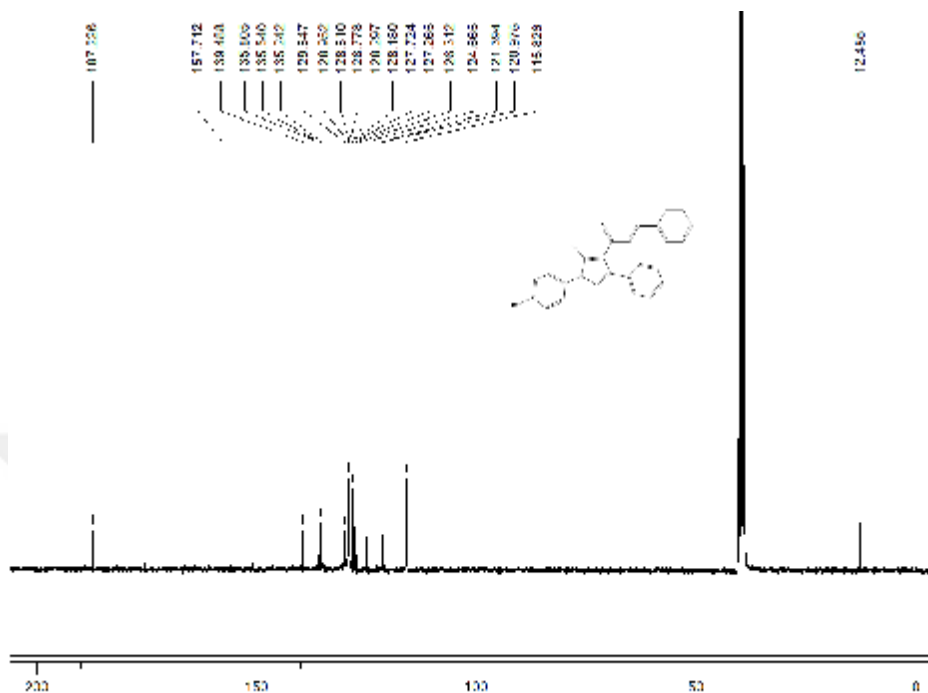
(*E*)-1-(1-(4-metoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7b) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



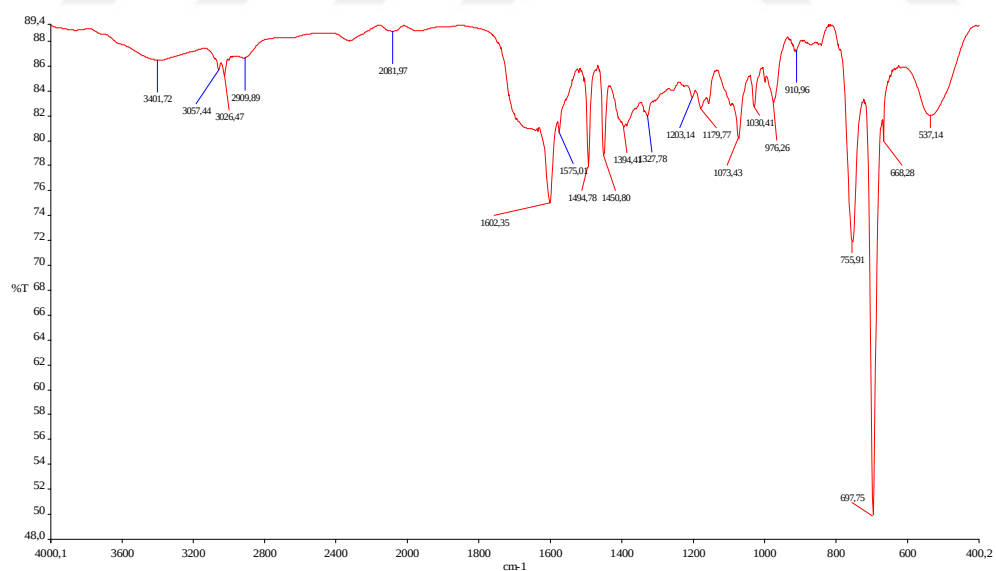
(*E*)-1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7c)
bileşiğinin FT-IR spektrumu



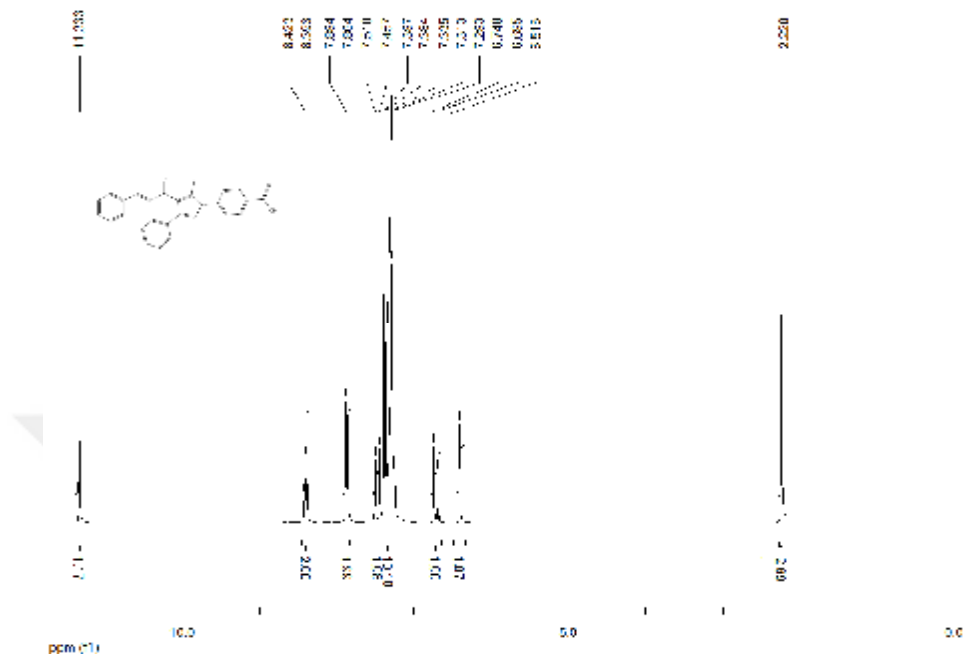
(*E*)-1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7c)
bileşığının ¹H NMR spektrumu



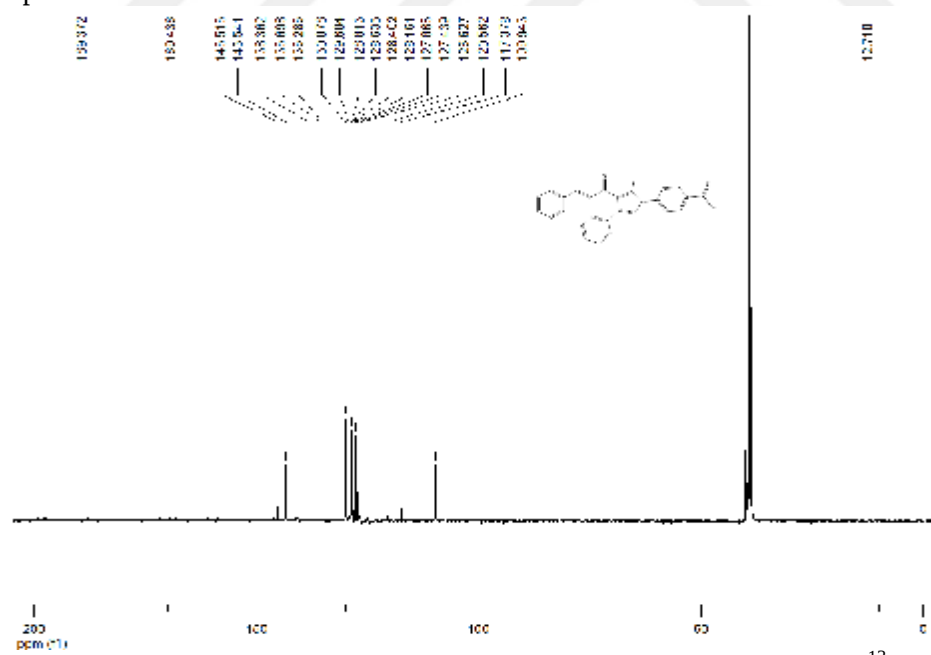
(E)-1-(1-(4-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7c) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



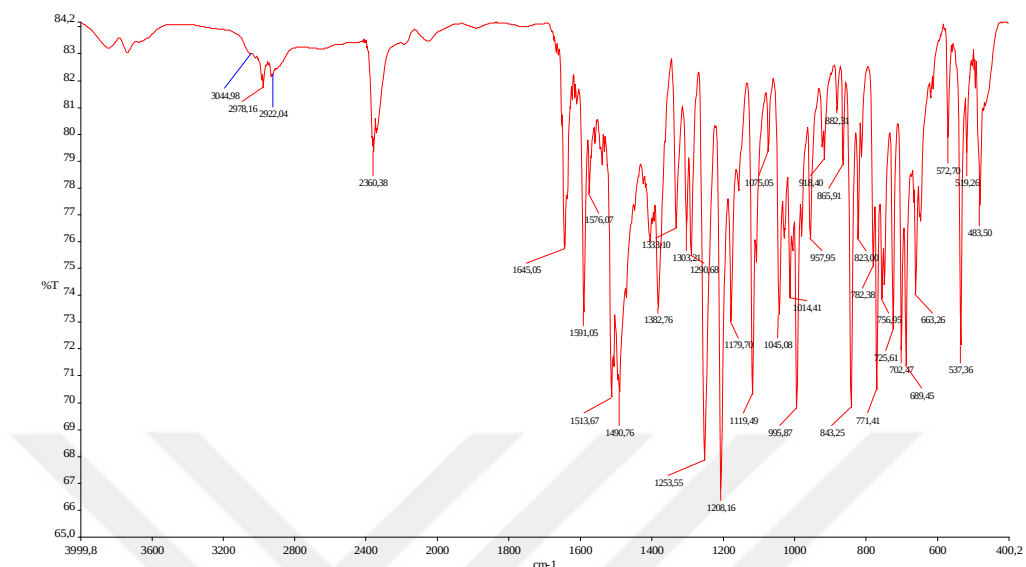
4-(3-sinamoil-2-metil-4-fenil-1H-pirol-1-il) benzoik asit (7d) bileşiğinin FT-IR spektrumu



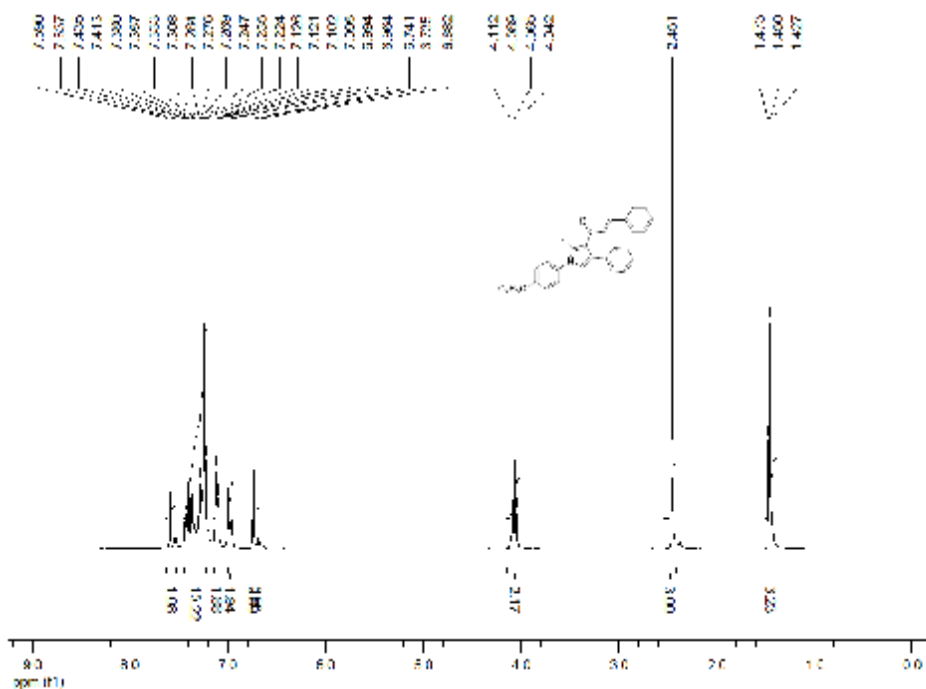
4-(3-sinamoil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-1-il) benzoik asit (7d) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



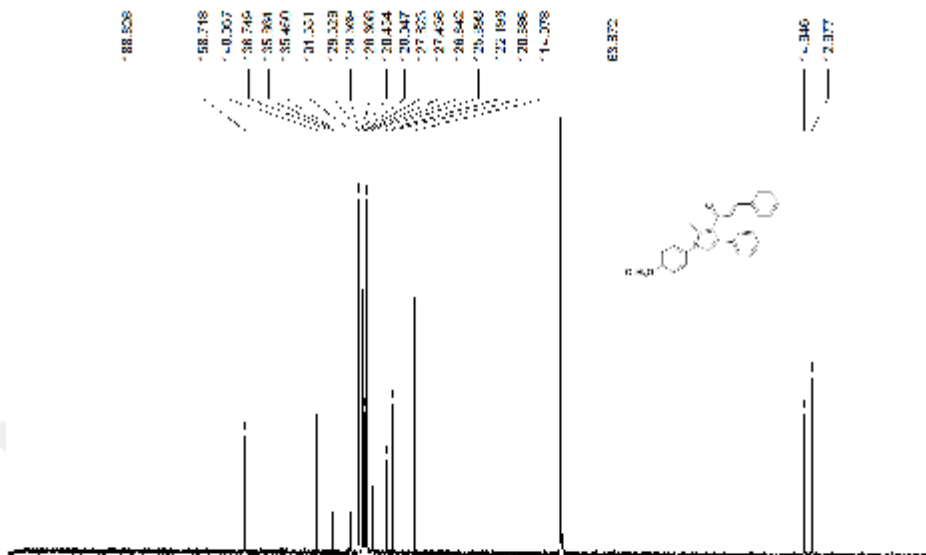
4-(3-sinamoil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-1-il) benzoik asit (7d) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



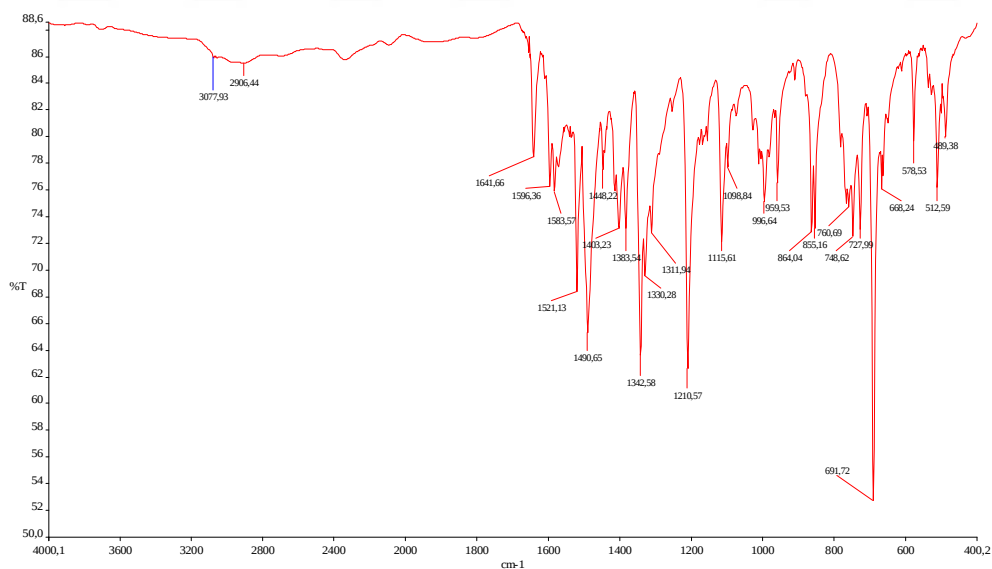
(*E*)-1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7e) bileşiğinin FT-IR spektrumu



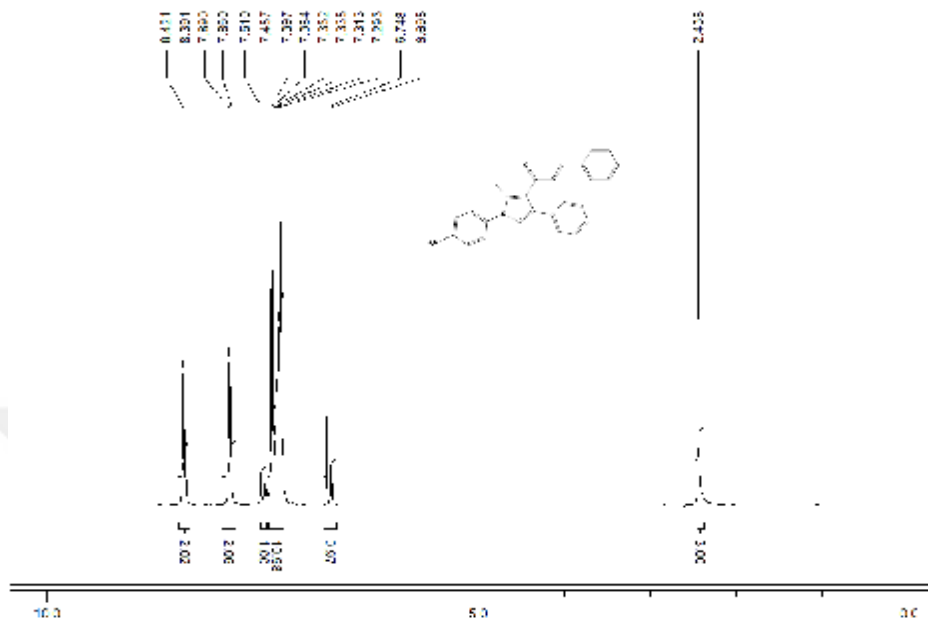
(*E*)-1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7e) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



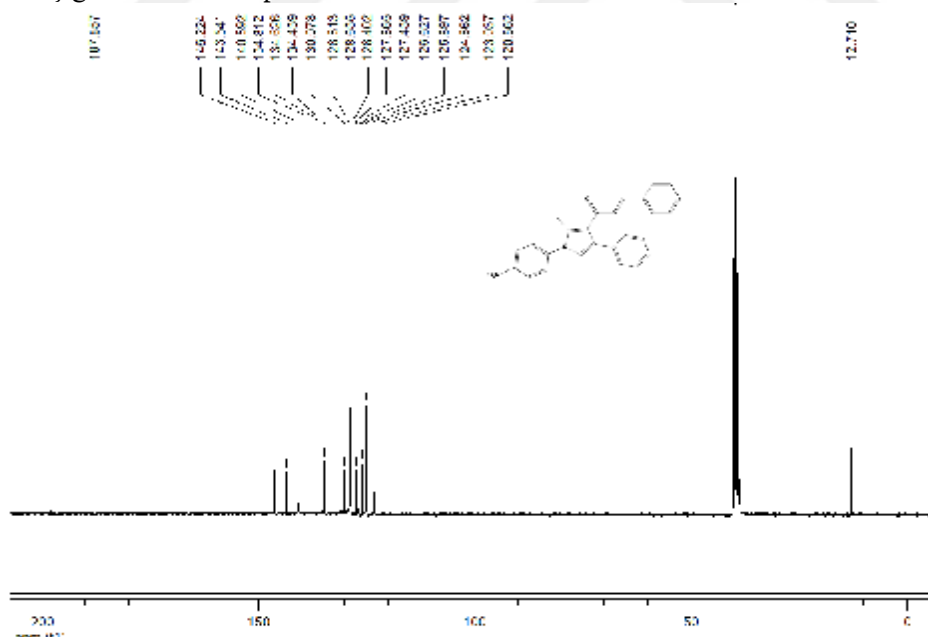
(E)-1-(1-(4-etoksifenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7e) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



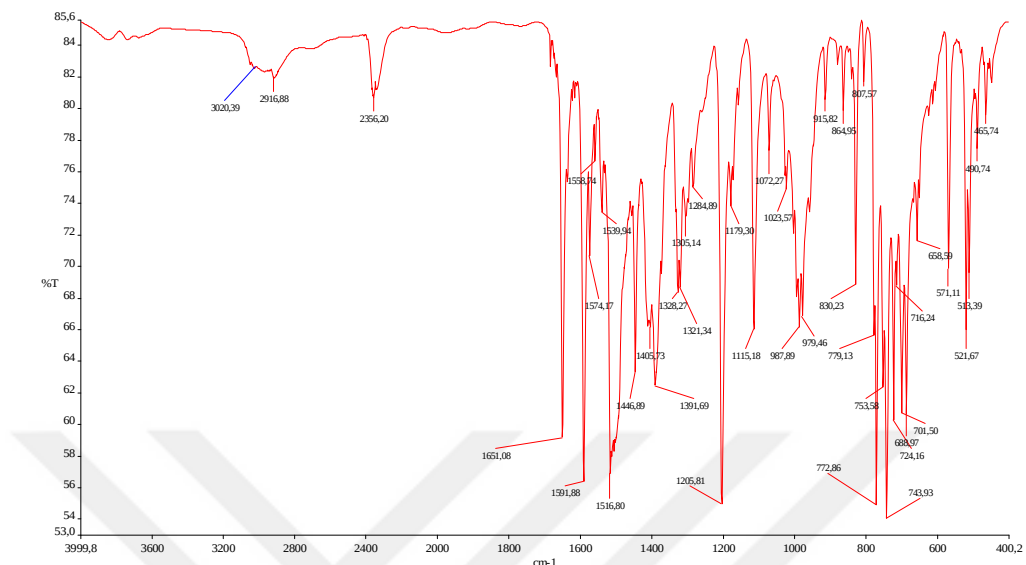
(E)-1-(2-metil-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7f) bileşiğinin FT-IR spektrumu



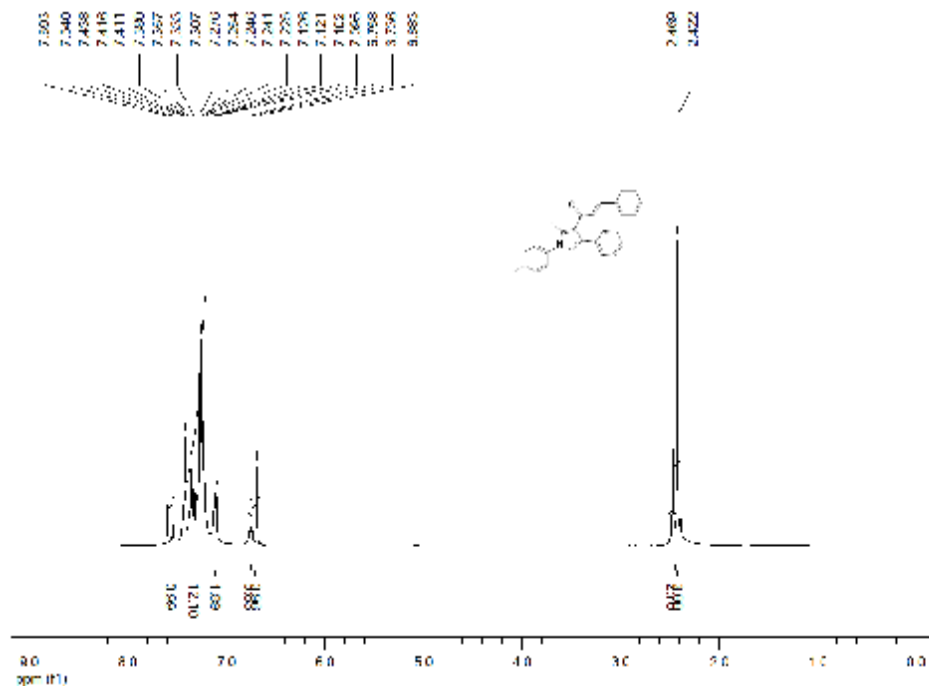
(*E*)-1-(2-metil-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7f) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



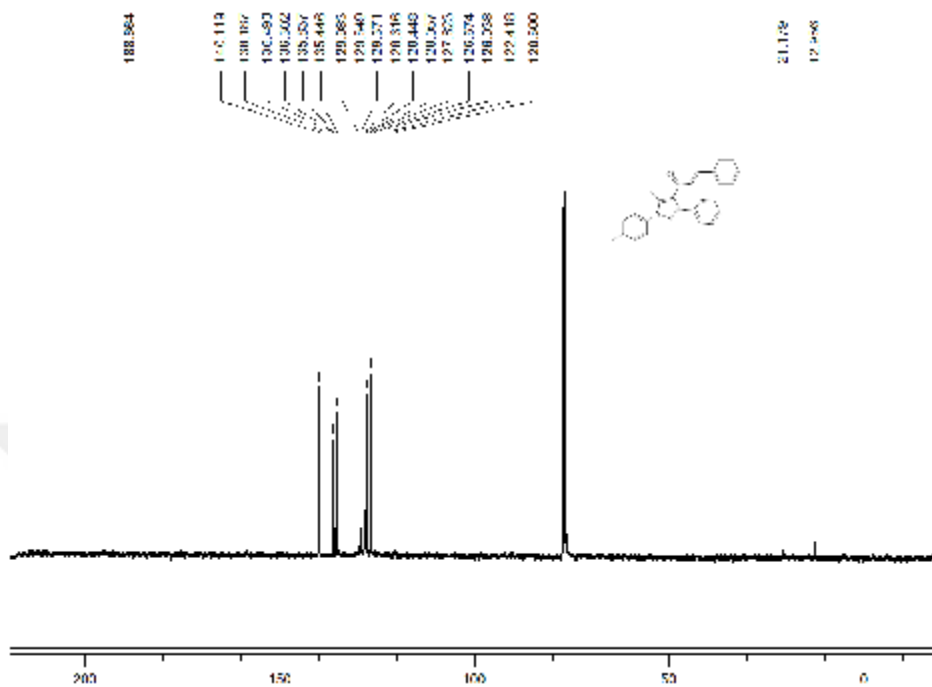
(*E*)-1-(2-metil-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7f) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



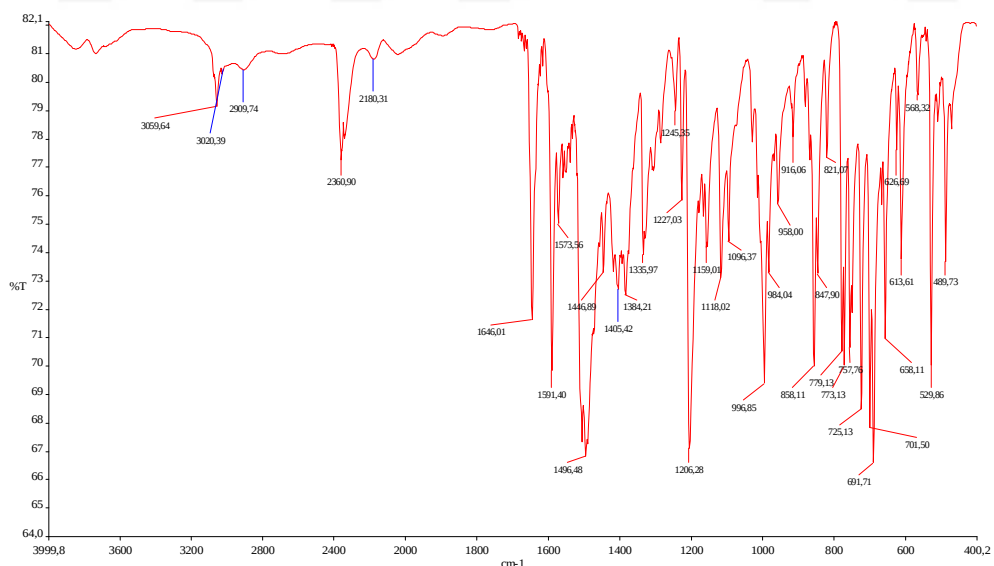
(E)-1-(2-metil-4-fenil-1-(p-tolil)-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7g) bileşığının FT-IR spektrumu



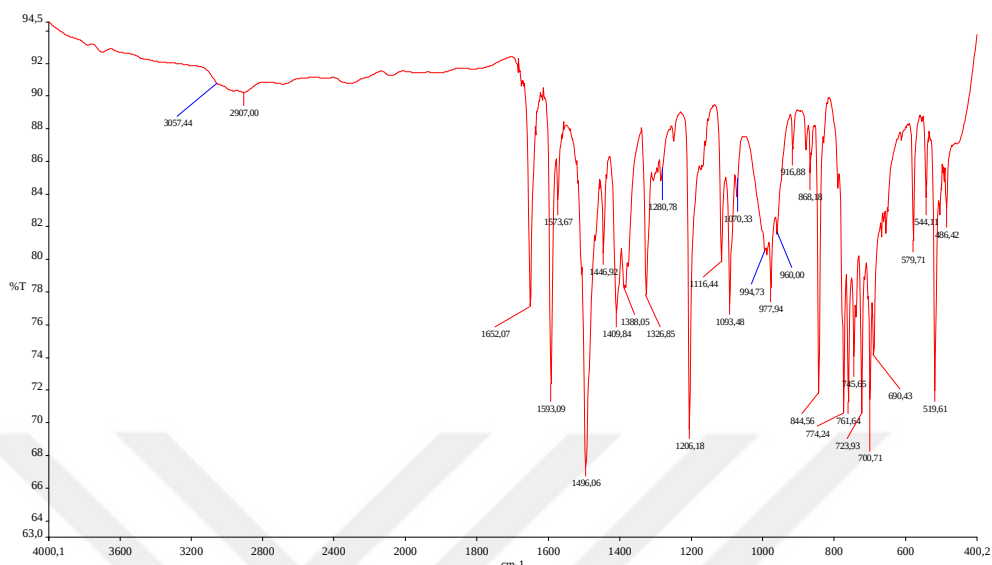
(E)-1-(2-metil-4-fenil-1-(p-tolil)-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7g) bileşığının ¹H NMR spektrumu



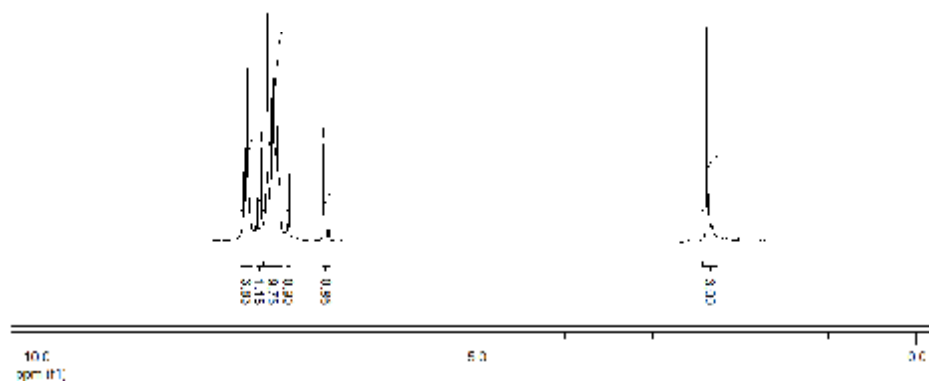
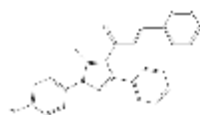
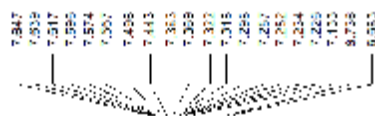
(E)-1-(2-metil-4-fenil-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7g) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



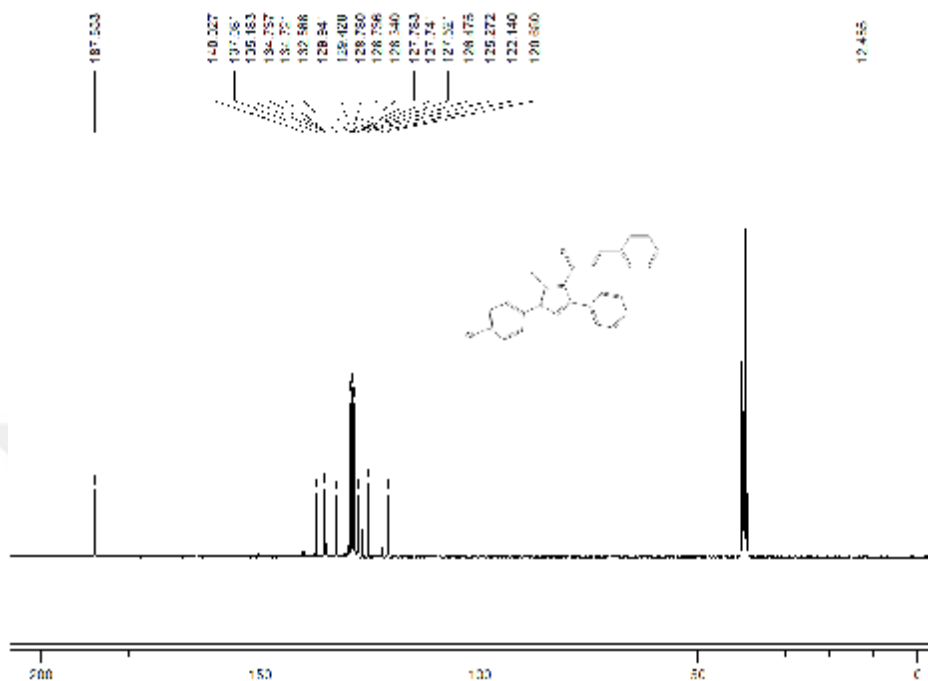
(E)-1-(1-(4-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7h) bileşiğinin FT-IR spektrumu



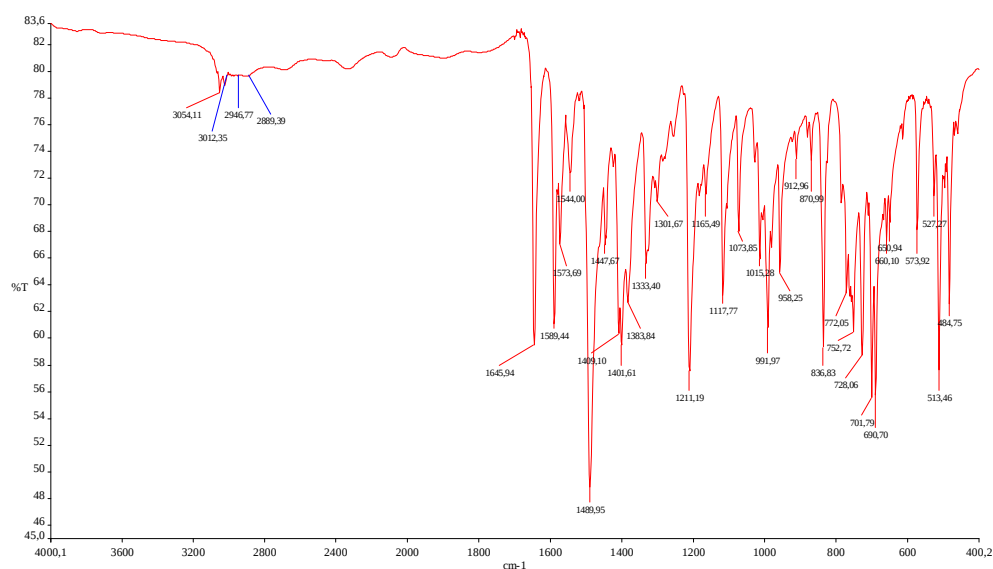
(E)-1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7i) bileşiğinin FT-IR spektrumu



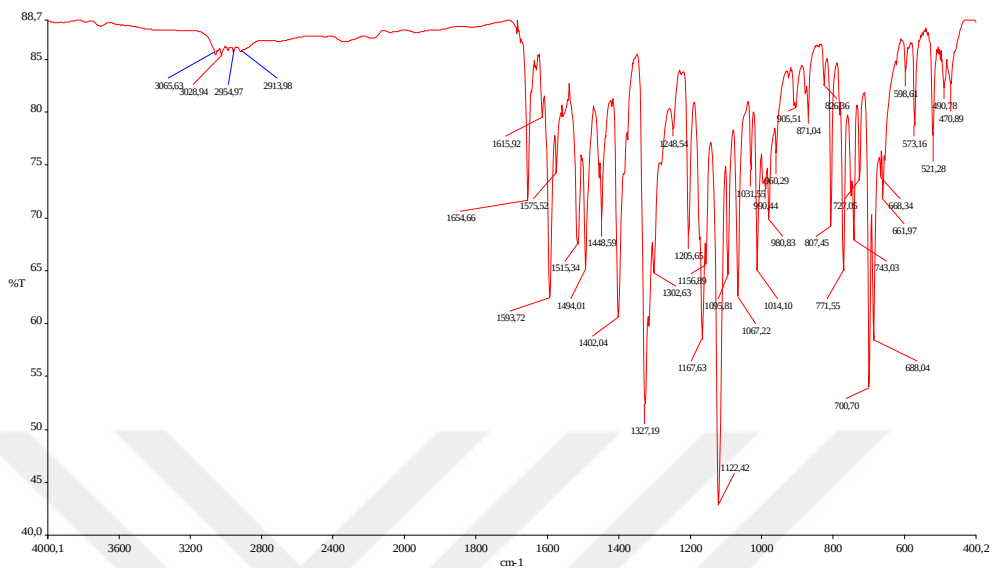
(E)-1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7i) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



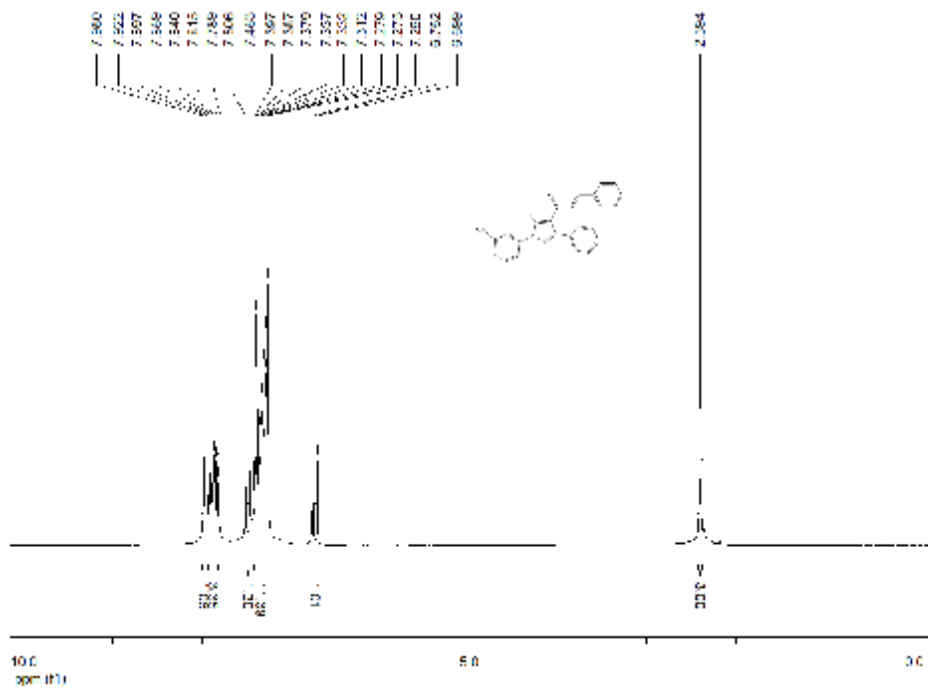
(*E*)-1-(1-(4-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7i) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



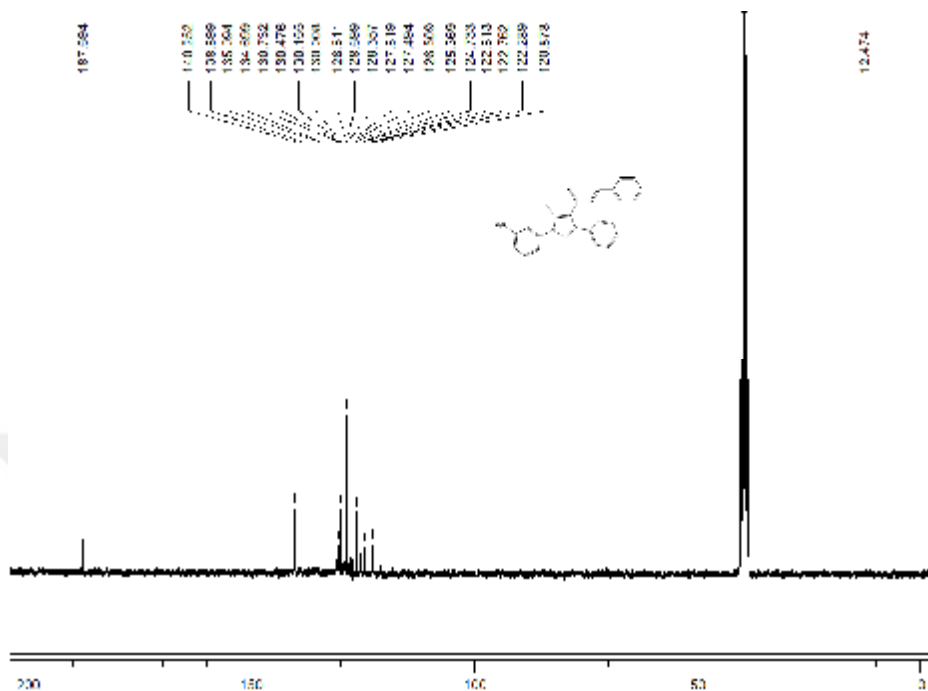
(*E*)-1-(1-(4-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7j) bileşiğinin FT-IR spektrumu



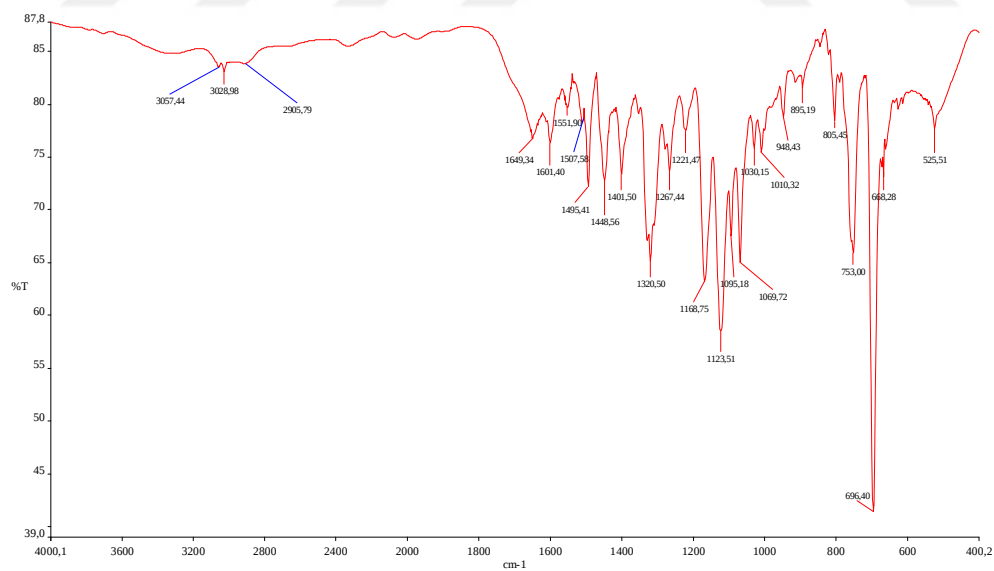
(*E*)-1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7k) bileşığının FT-IR spektrumu



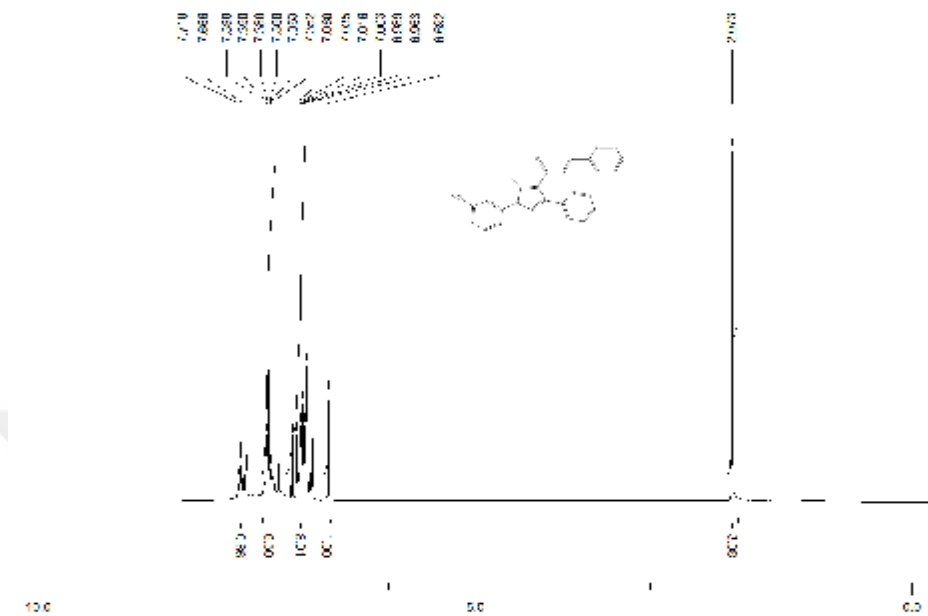
(*E*)-1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7k) bileşığının ¹H NMR spektrumu



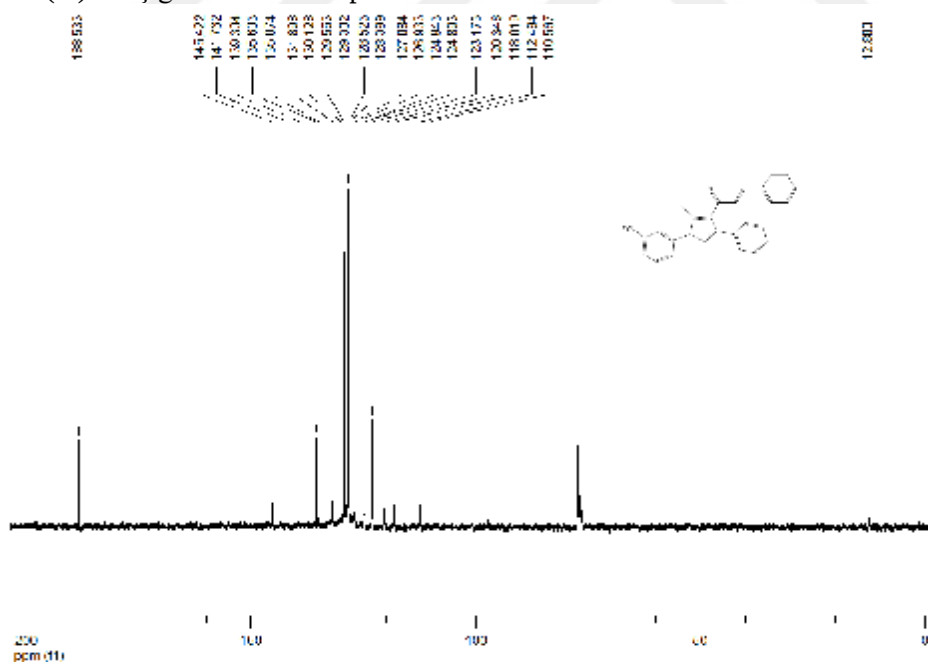
(*E*)-1-(2-metil-1-(3-nitrofenil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7k) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



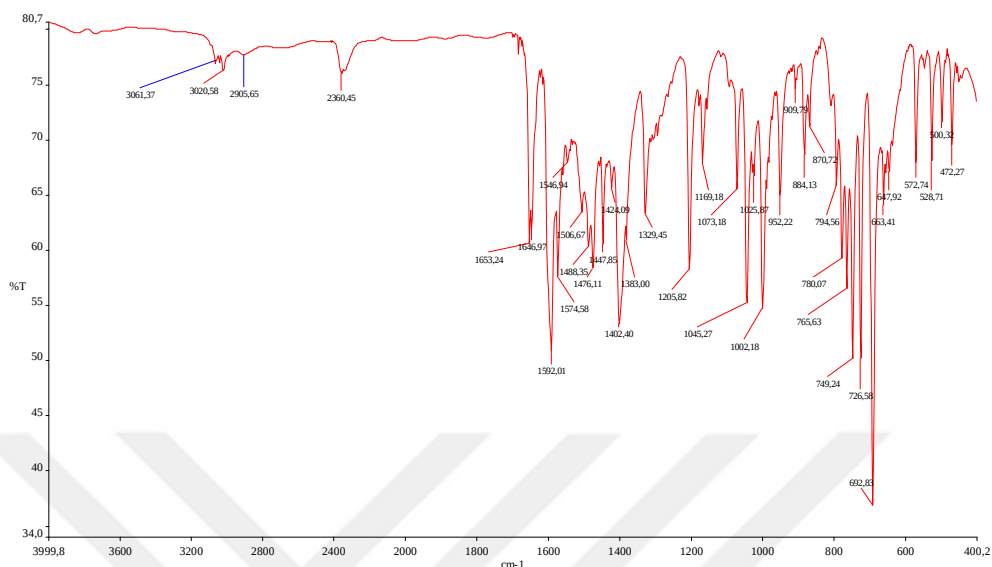
(*E*)-1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(triflorometil)fenil)-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7l) bileşiğinin FT-IR spektrumu



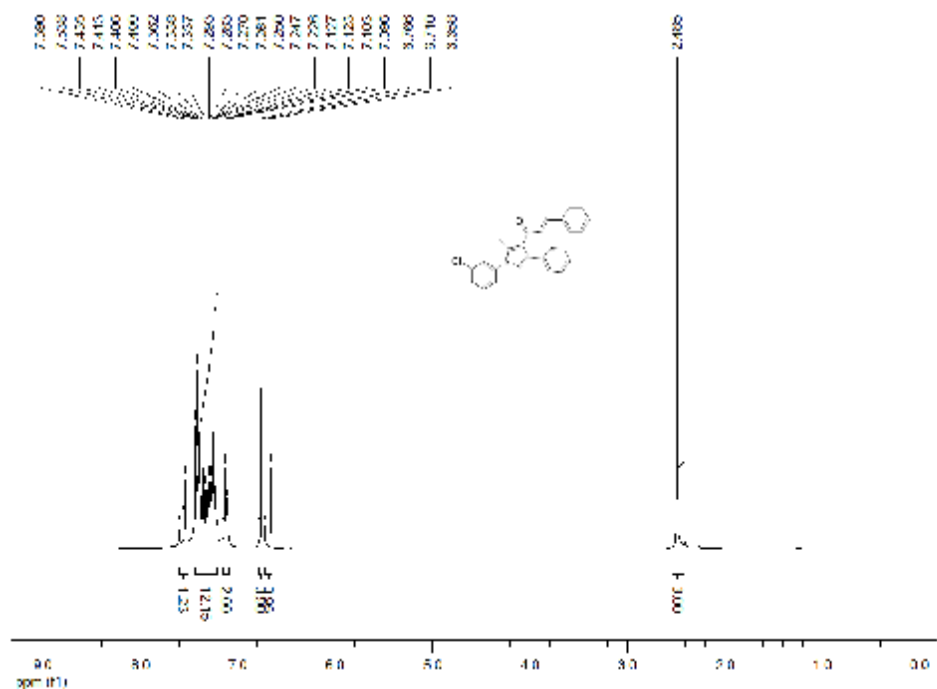
(*E*)-1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(triflorometil)fenil)-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7l) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



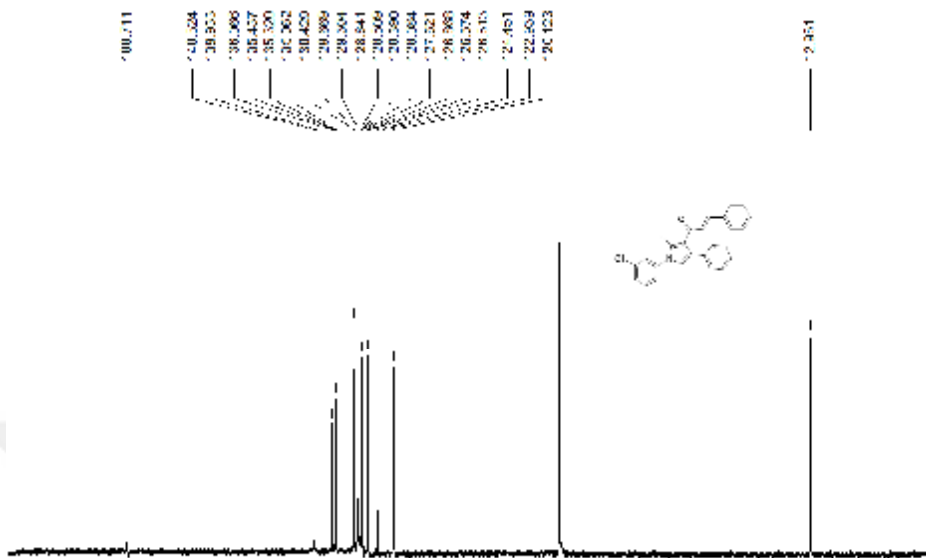
(*E*)-1-(2-metil-4-fenil-1-(3-(triflorometil)fenil)-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7l) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



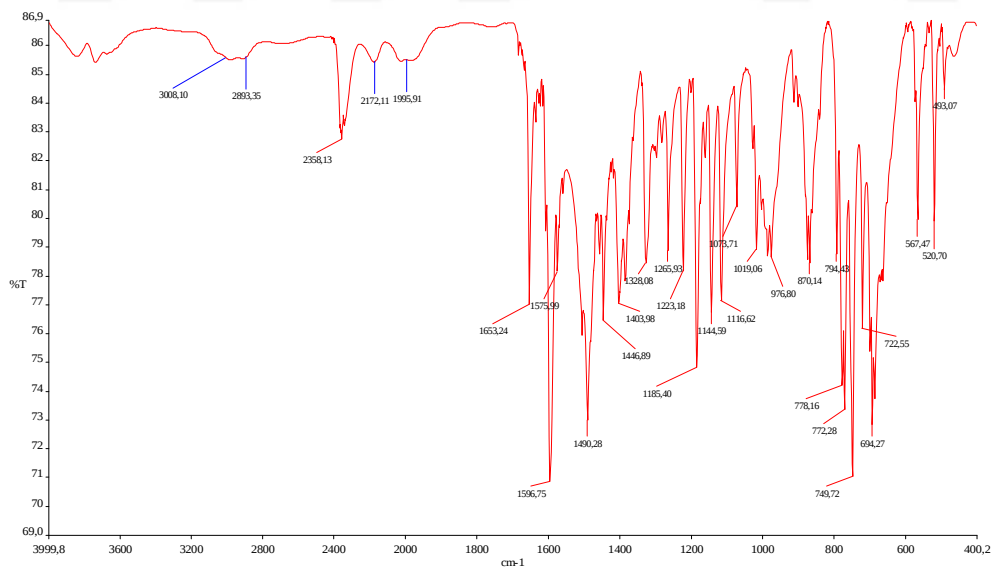
(*E*)-1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7m) bileşiğinin FT-IR spektrumu



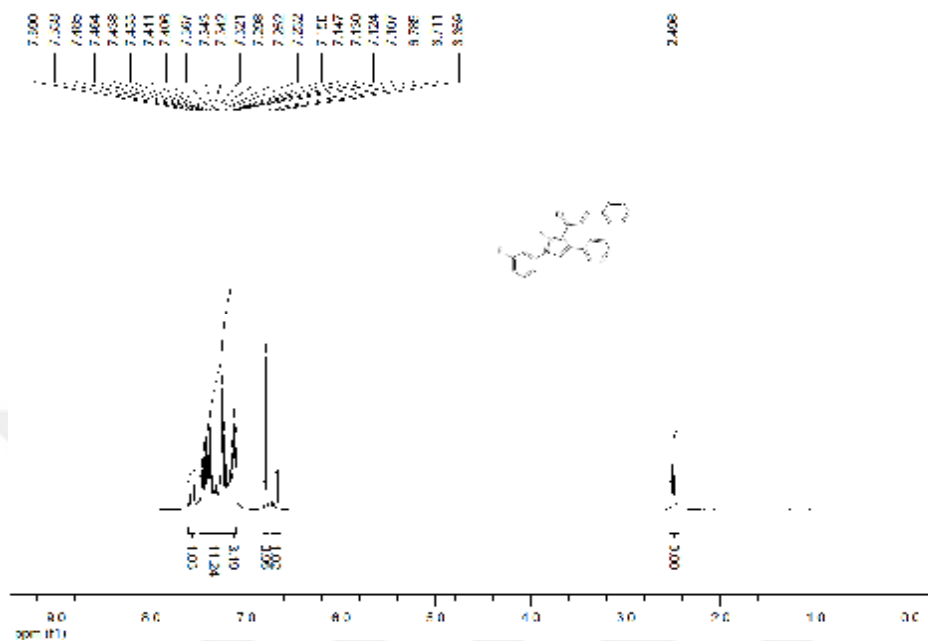
(*E*)-1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7m) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



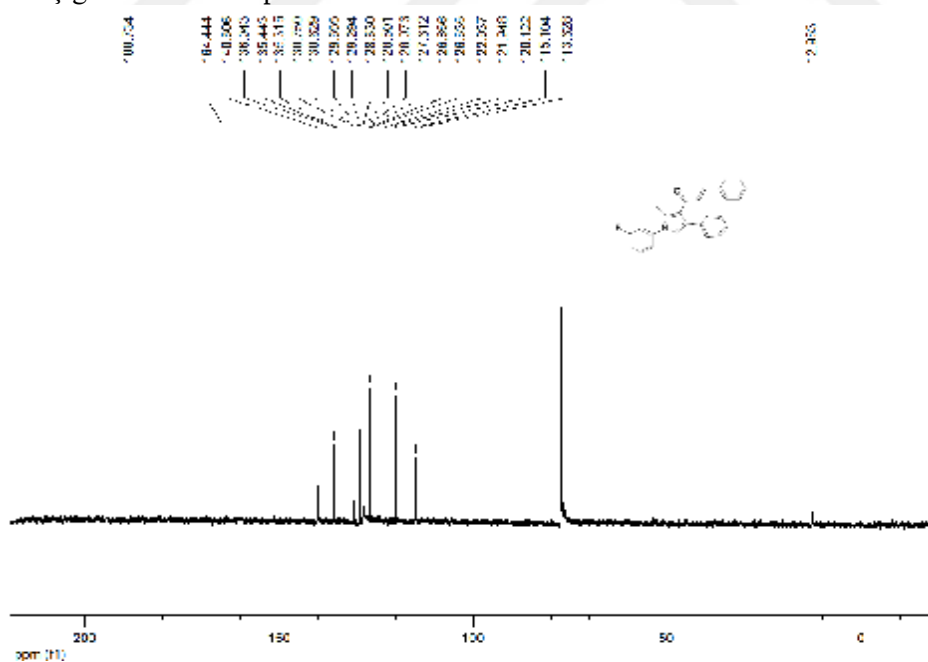
(E)-1-(1-(3-klorofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7m) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



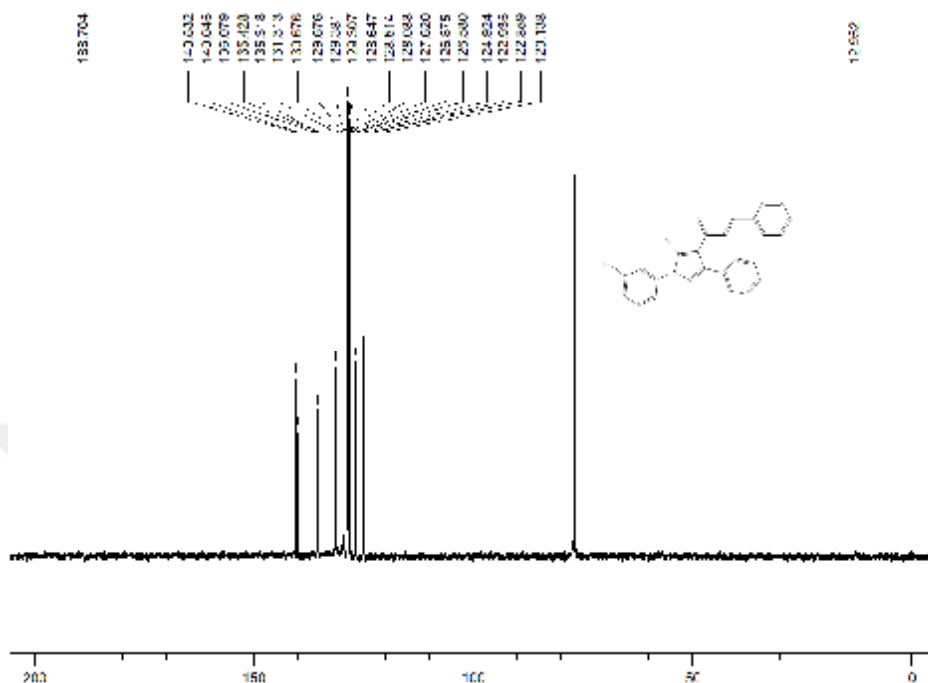
(E)-1-(1-(3-florofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7n) bileşiğinin FT-IR spektrumu



(E)-1-(1-(3-florofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7n) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



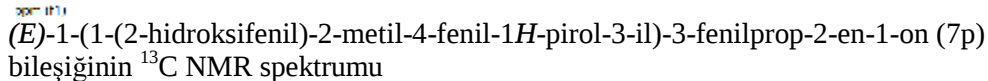
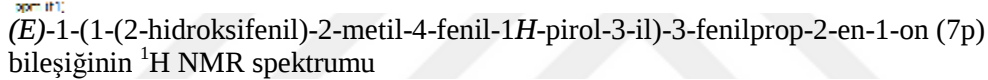
(E)-1-(1-(3-florofenil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7n) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

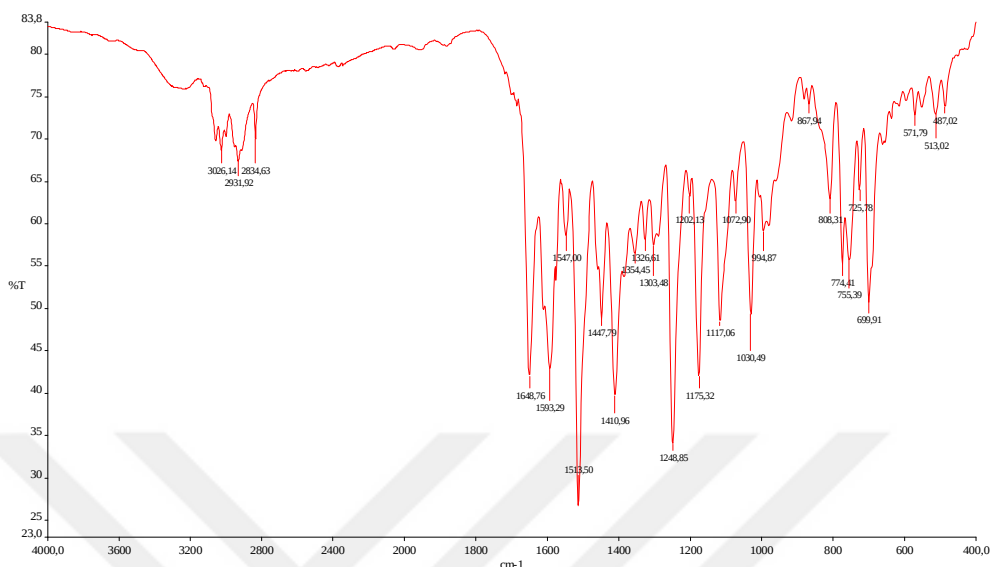


(*E*)-1-(1-(3-bromofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7o) bileşığının ¹³C NMR spektrumu

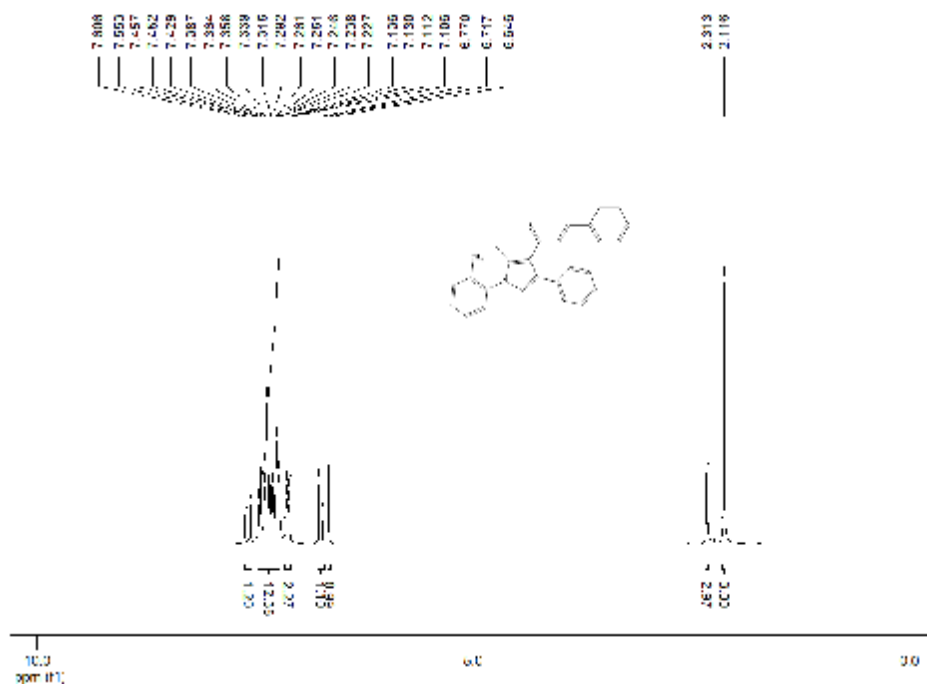


(*E*)-1-(1-(2-hidroksifenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7p) bileşığının FT-IR spektrumu

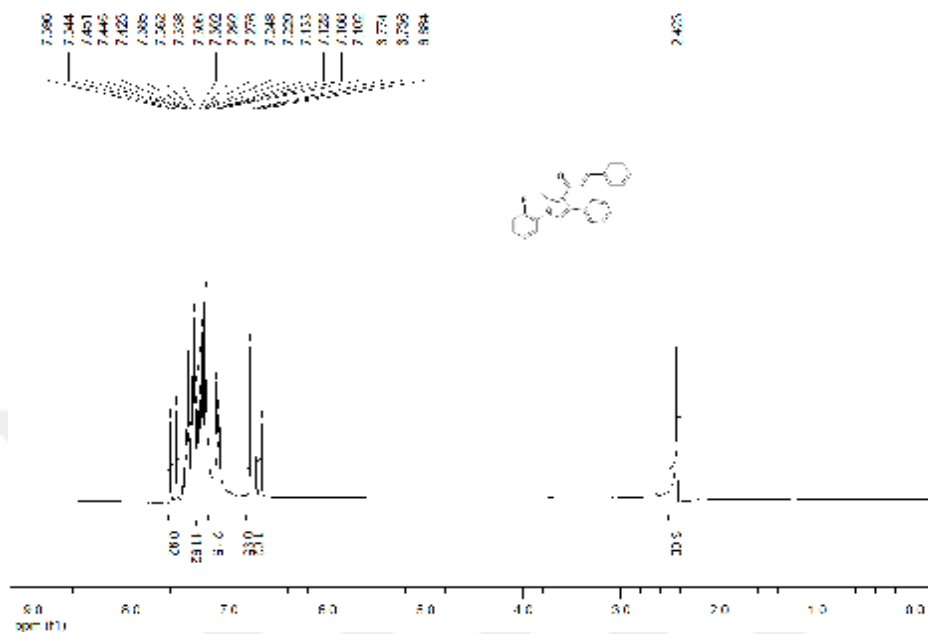




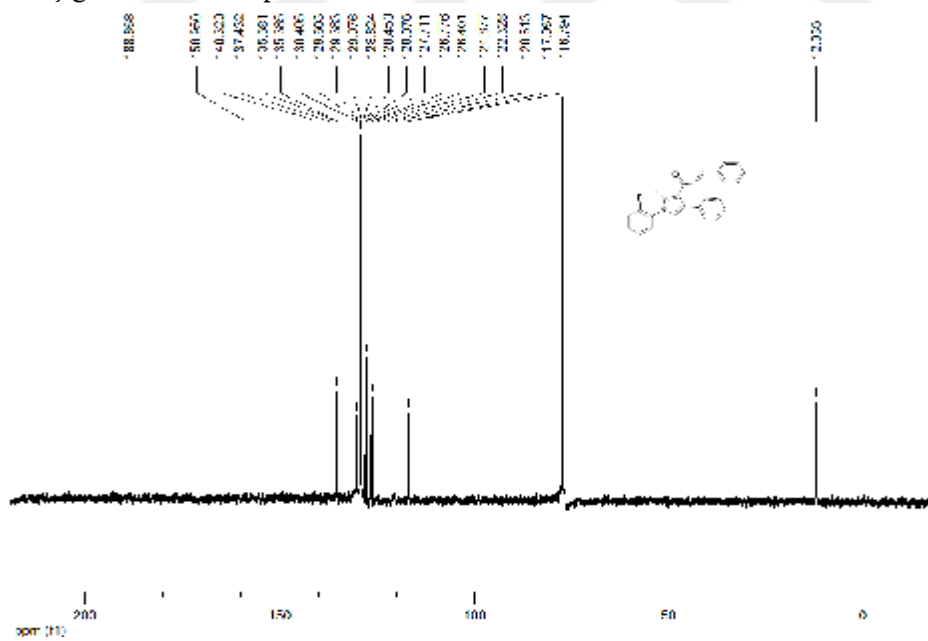
(E)-1-(2-metil-4-fenil-1-(o-tolil)-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7q) bileşğinin FT-IR spektrumu



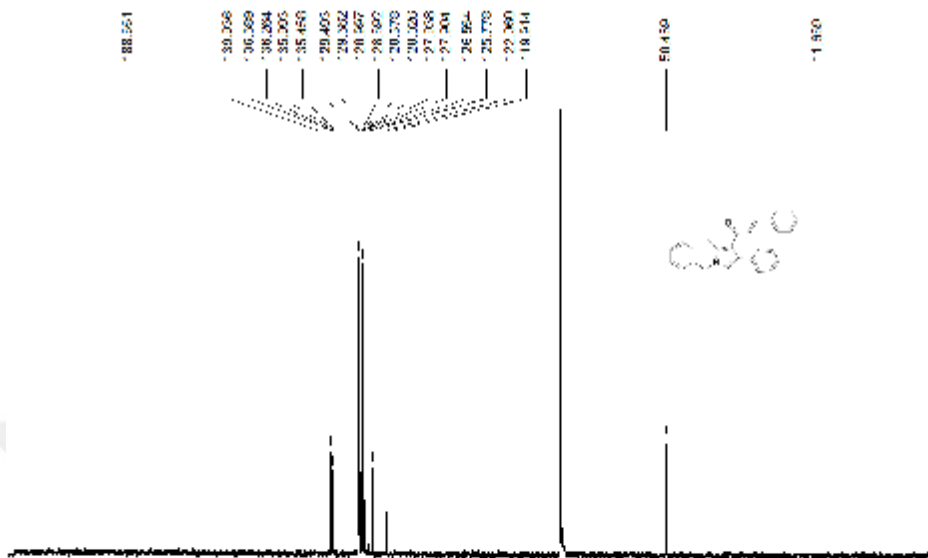
(E)-1-(2-metil-4-fenil-1-(o-tolil)-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7q) bileşğinin ¹H NMR spektrumu



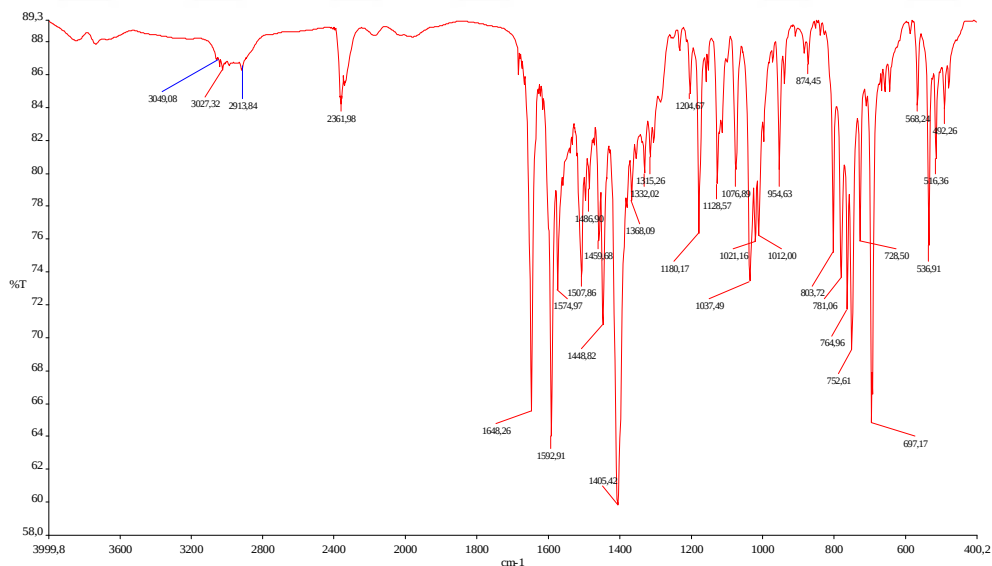
(*E*)-1-(1-(2-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7r) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



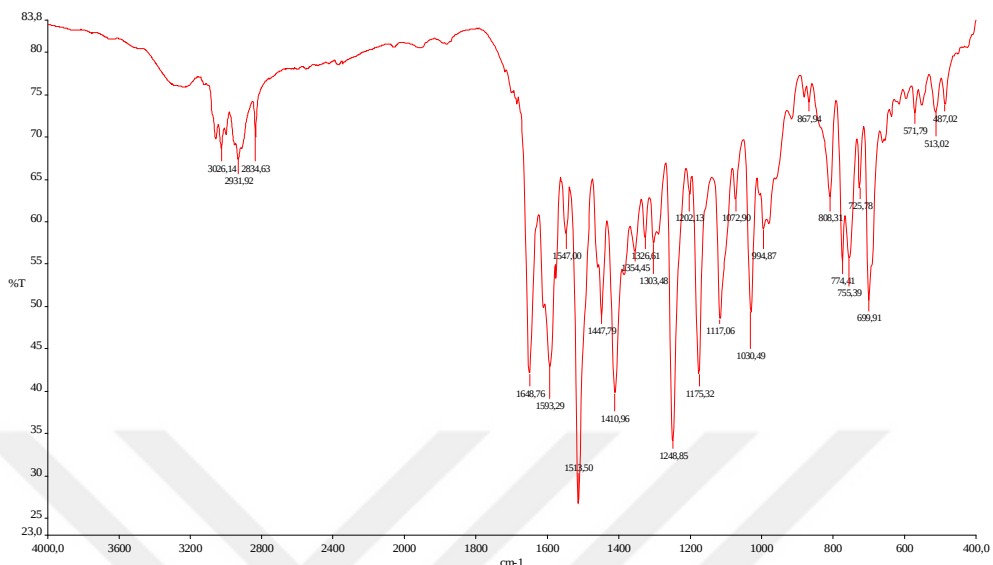
(*E*)-1-(1-(2-florofenil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7r) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



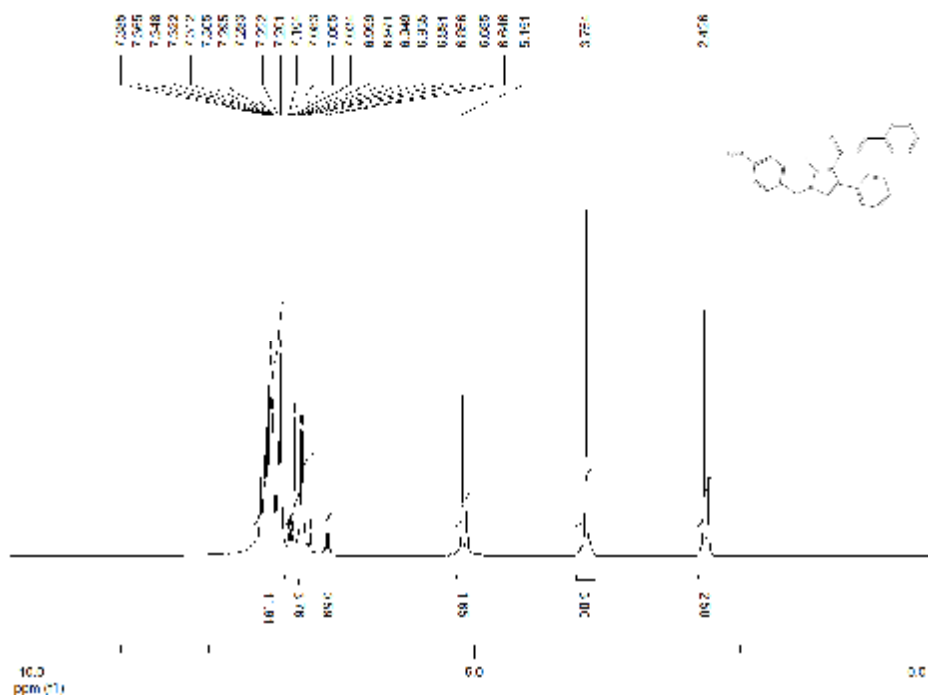
(*E*)-1-(1-benzil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7s) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



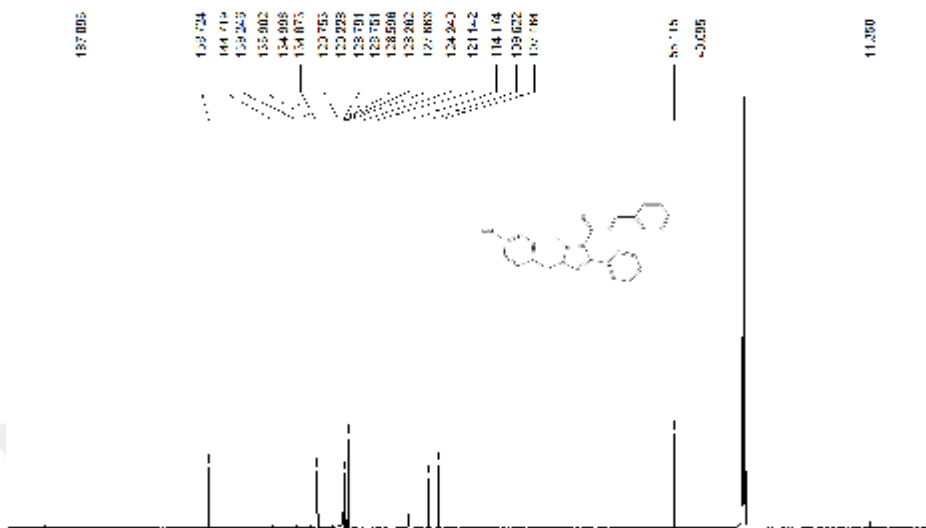
(*E*)-1-(2-metil-1-(4-metilbenzil)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7t) bileşiğinin FT-IR spektrumu



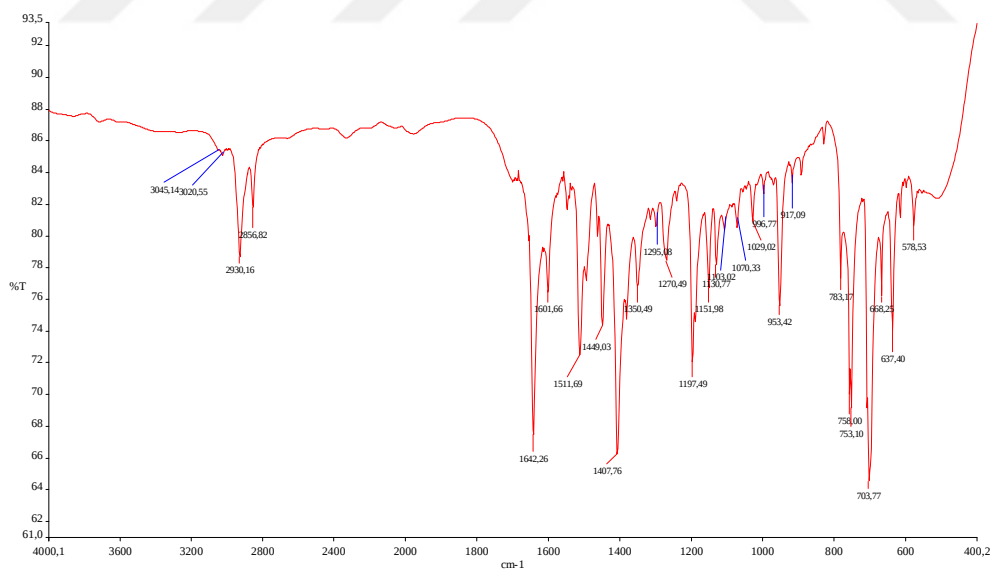
(E)-1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7u) bileşığının FT-IR spektrumu



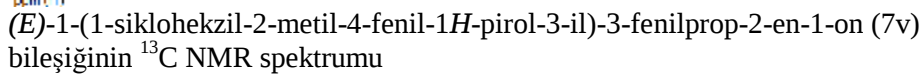
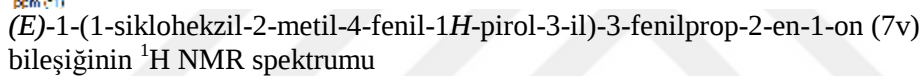
(E)-1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1H-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7u) bileşığının ¹H NMR spektrumu

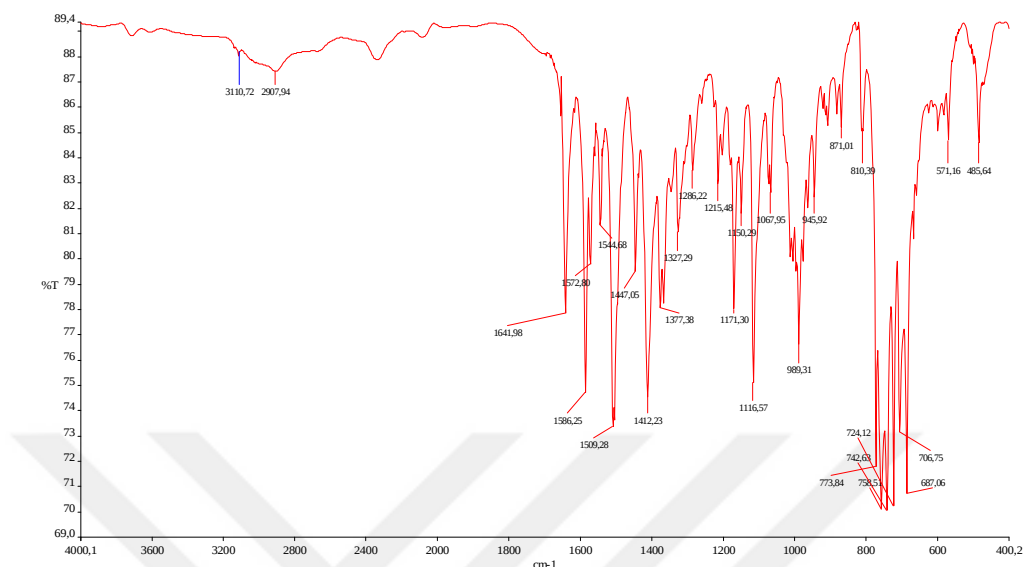


(*E*)-1-(1-(4-metoksibenzil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7u) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

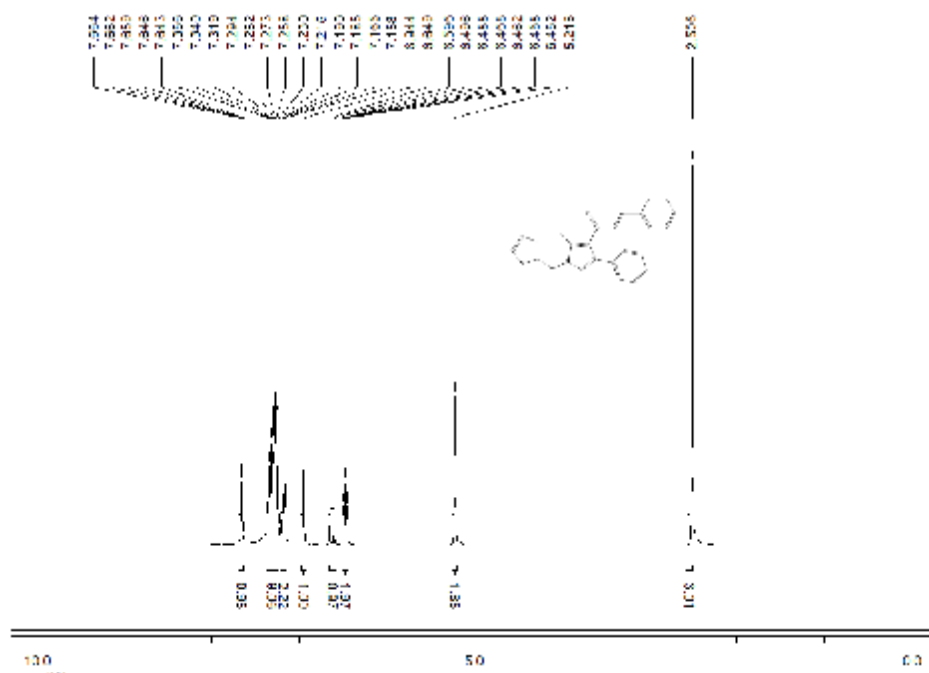


(*E*)-1-(1-sikloheksil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7v) bileşiğinin FT-IR spektrumu

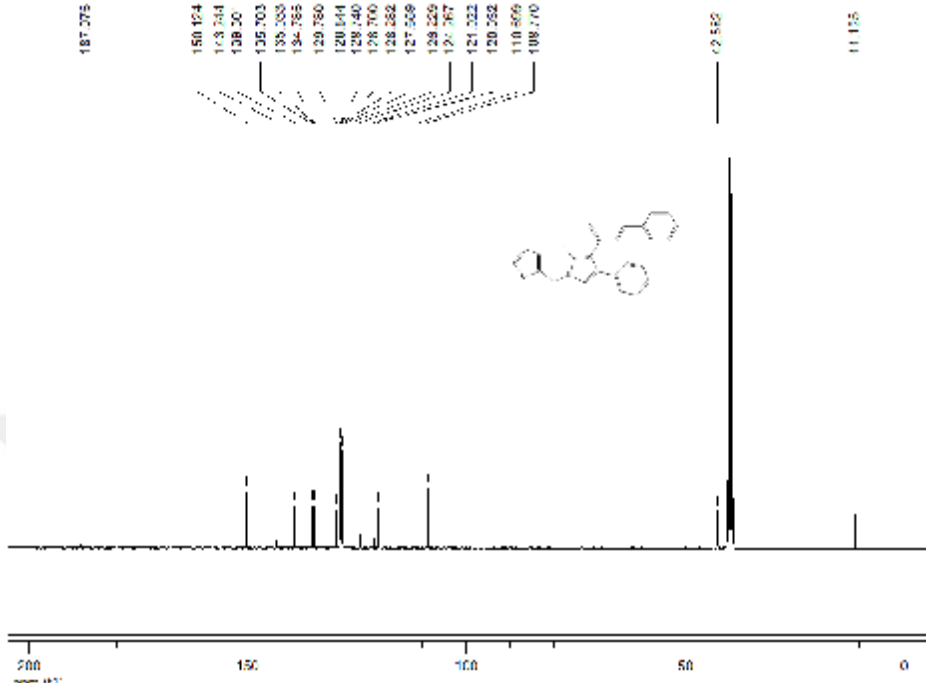




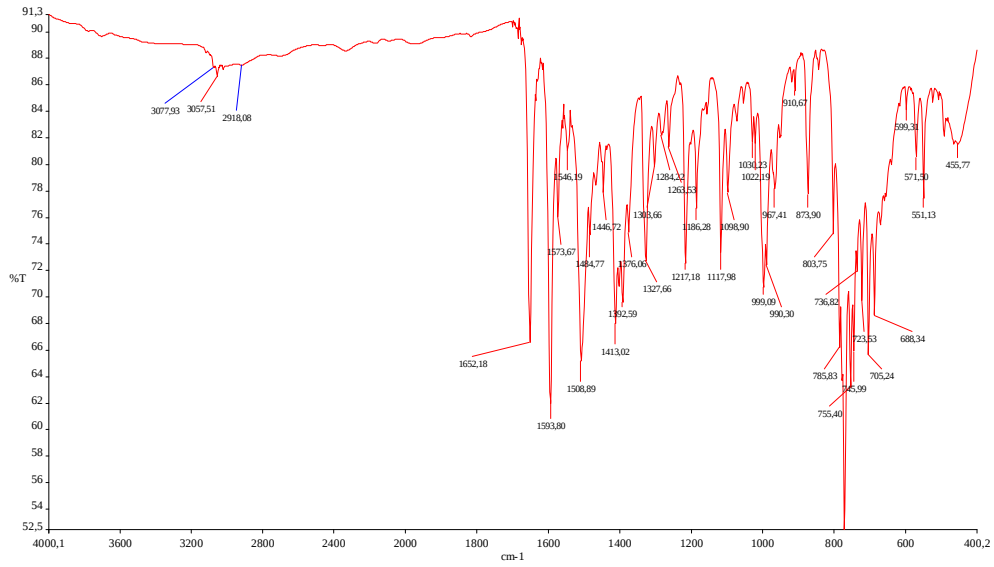
(*E*)-1-(1-(furan-2-ilmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7w) bileşiğinin FT-IR spektrumu



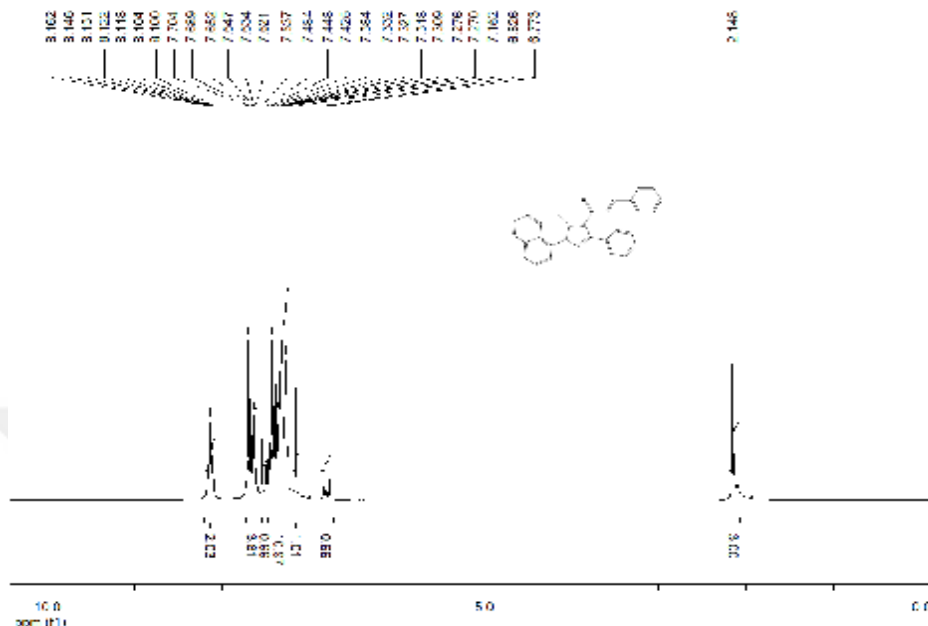
(E)-1-(1-(furan-2-ilmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7w) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



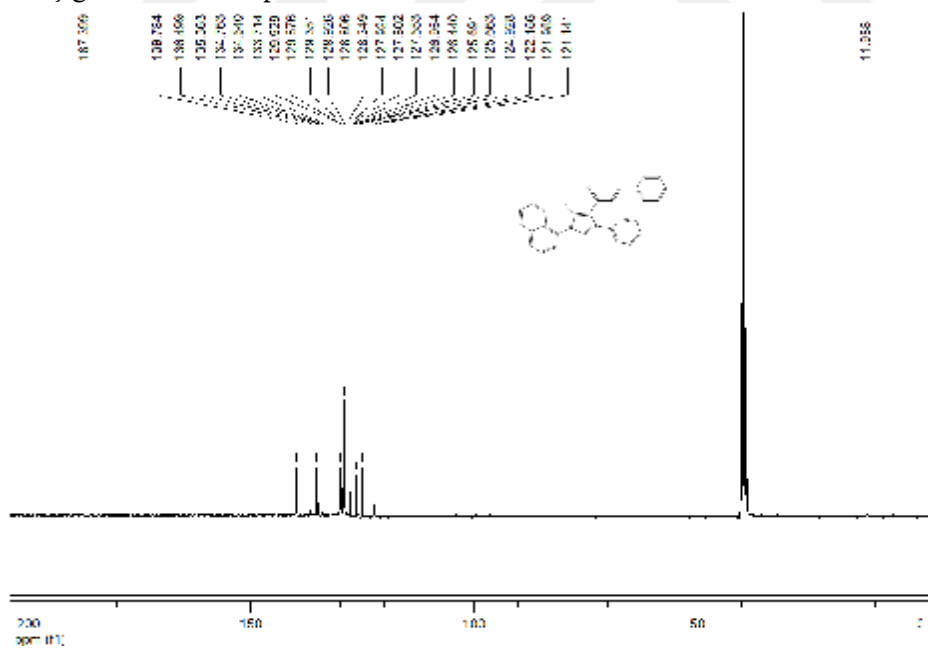
(*E*)-1-(1-(furan-2-ilmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7w) bileşığının ¹³C NMR spektrumu



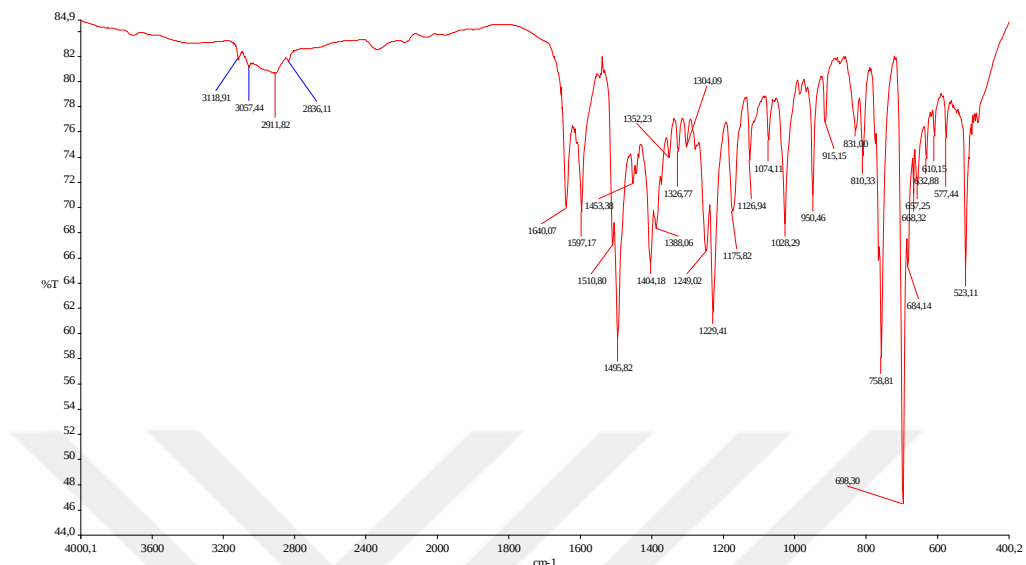
(*E*)-1-(2-metil-1-(naftalin-2-il)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7x) bileşığının FT-IR spektrumu



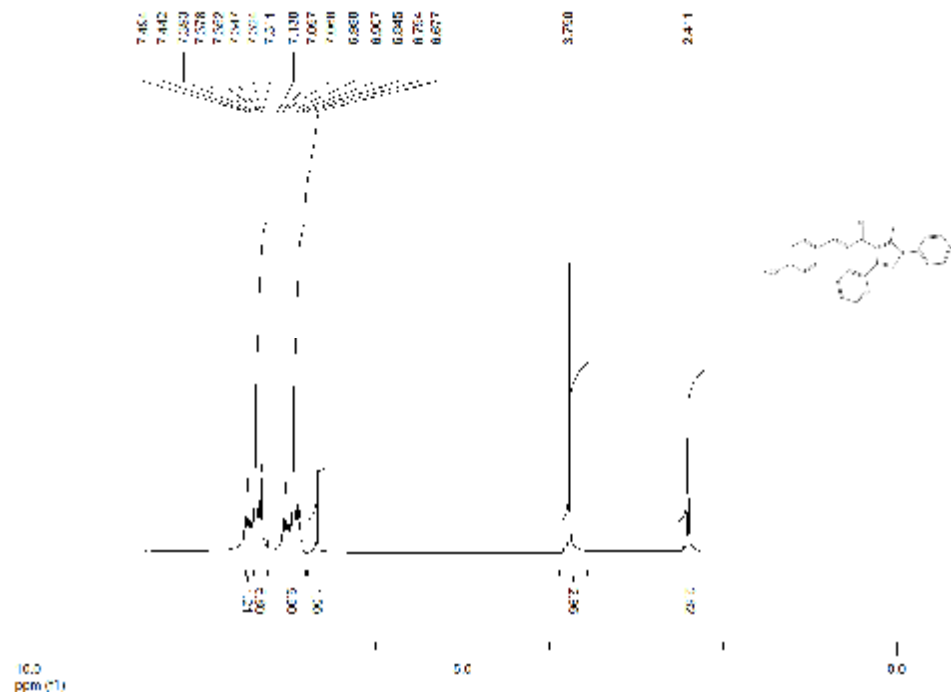
(*E*)-1-(2-metil-1-(naftalin-2-il)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7x) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



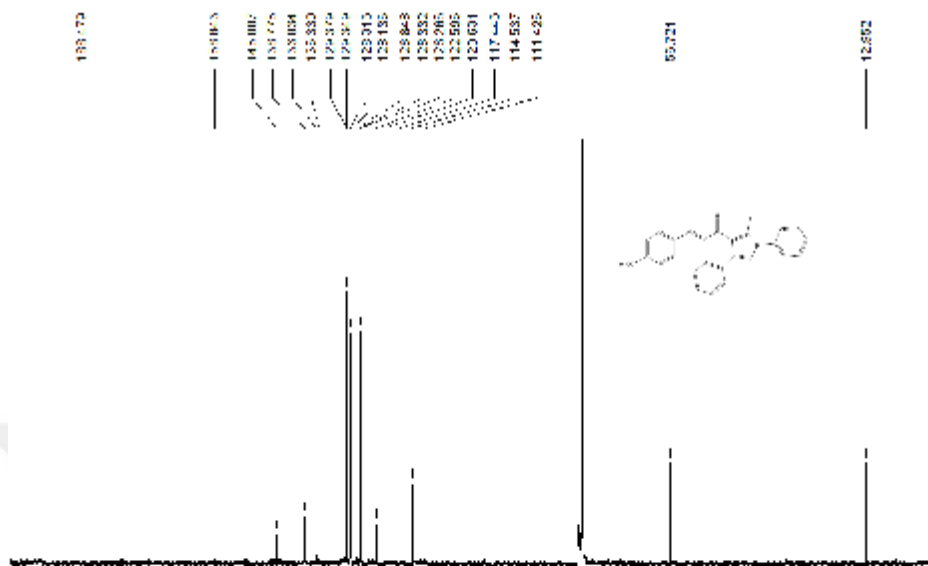
(*E*)-1-(2-metil-1-(naftalin-2-il)-4-fenil-1*H*-pirol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (7x) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



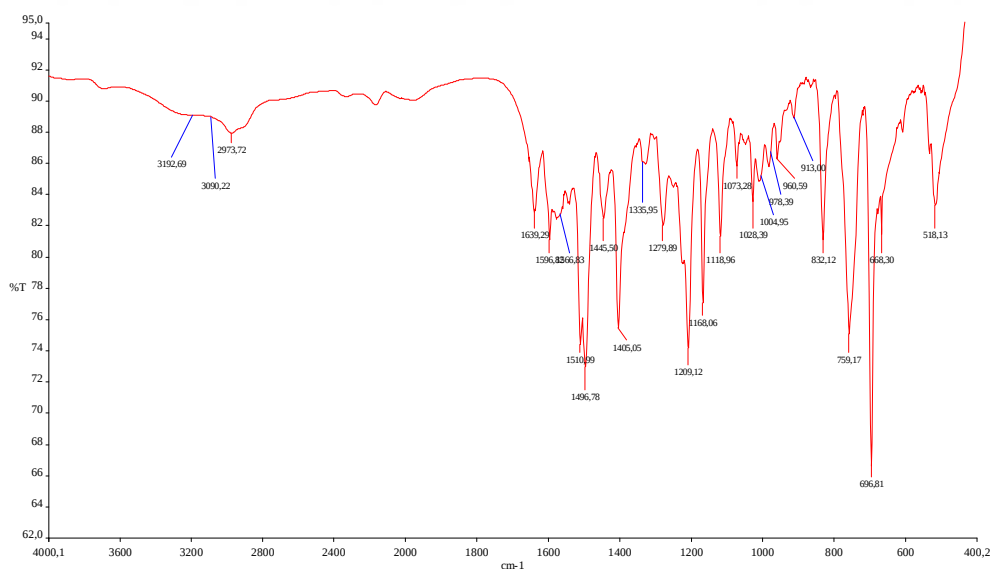
(E)-3-(4-metoksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8a) bileşiğinin FT-IR spektrumu



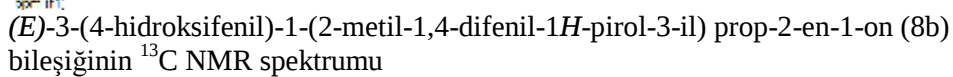
(E)-3-(4-metoksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8a) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

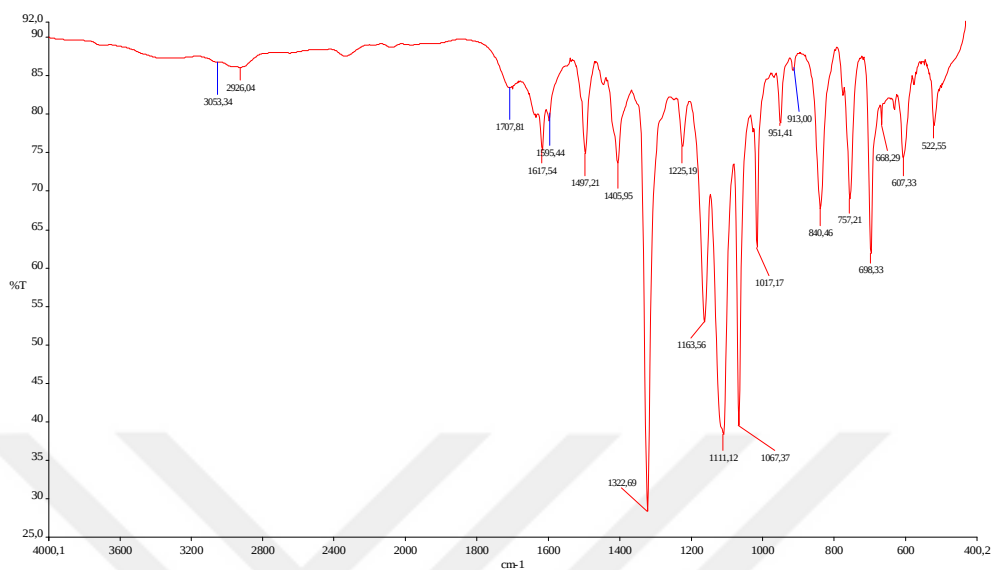


(*E*)-3-(4-metoksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8a) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

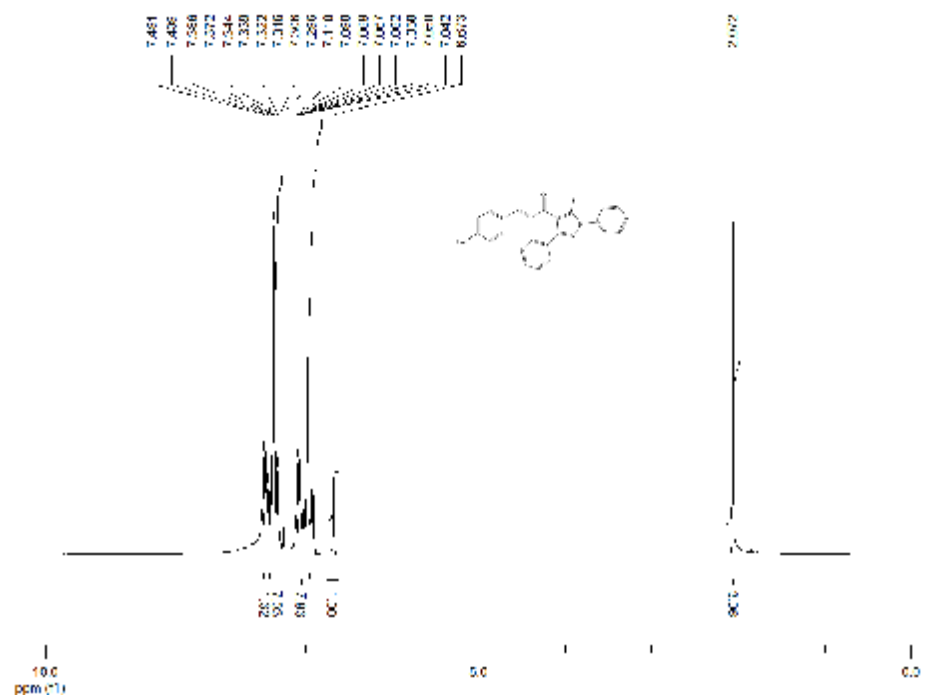


(*E*)-3-(4-hidroksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8b) bileşiğinin FT-IR spektrumu

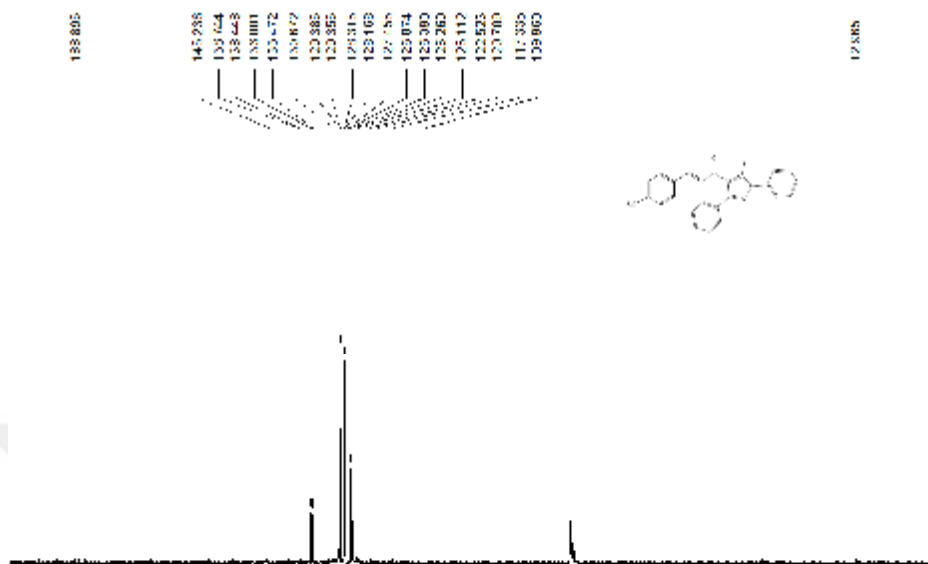




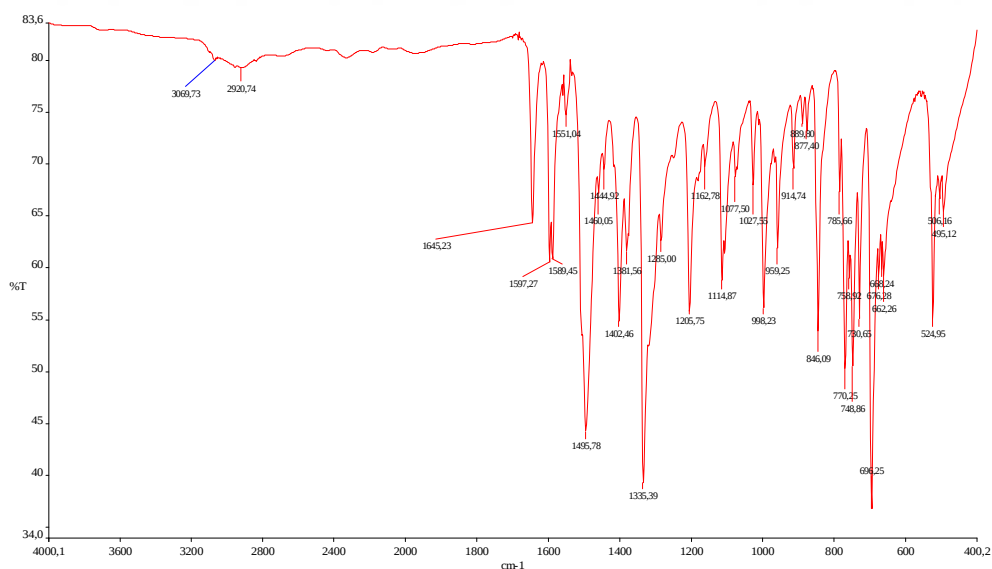
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(4-(triflorometil)fenil) prop-2-en-1-on
(8c) bileşiğinin FT-IR spektrumu



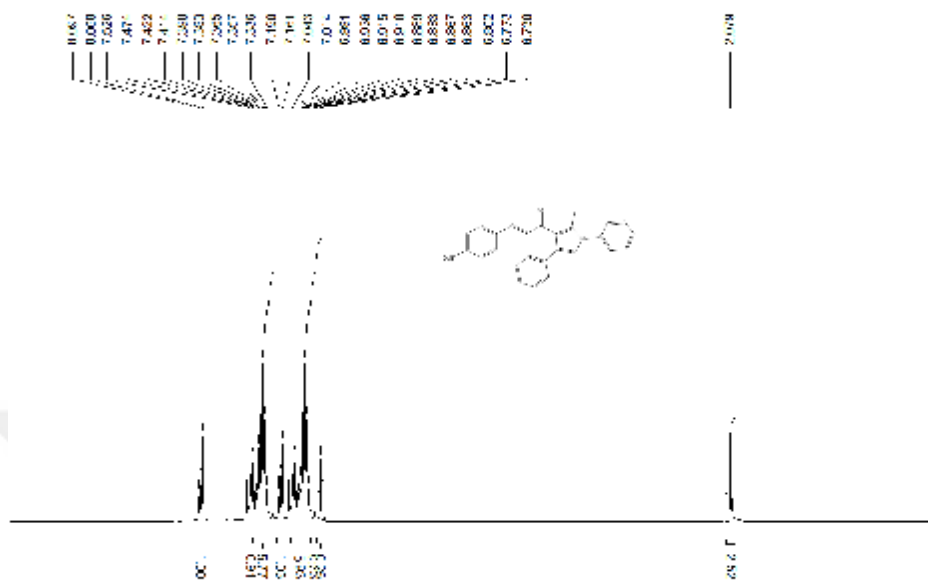
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(4-(triflorometil)fenil) prop-2-en-1-on
(8c) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

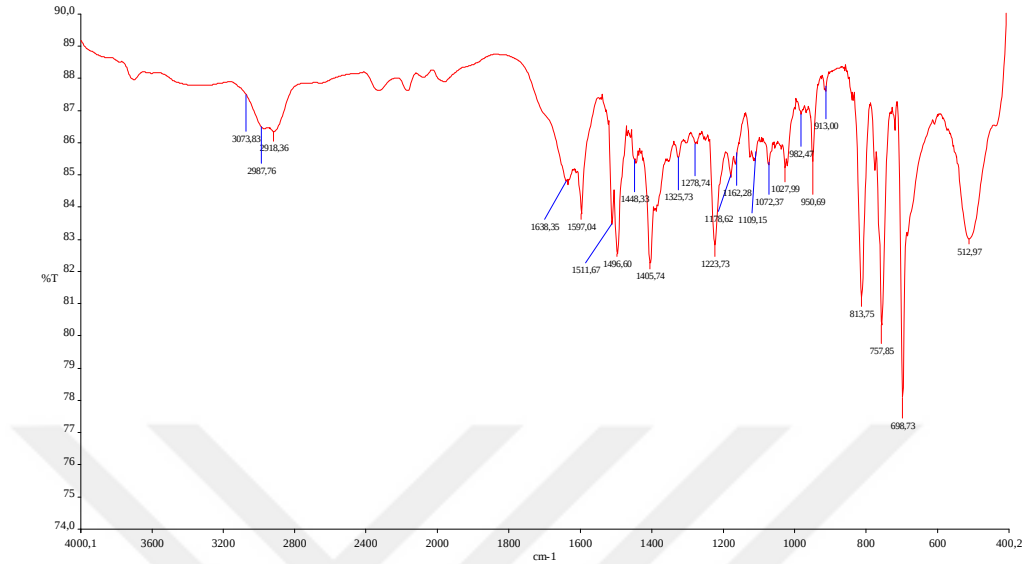


(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(4-(triflorometil)fenil) prop-2-en-1-on (8c) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

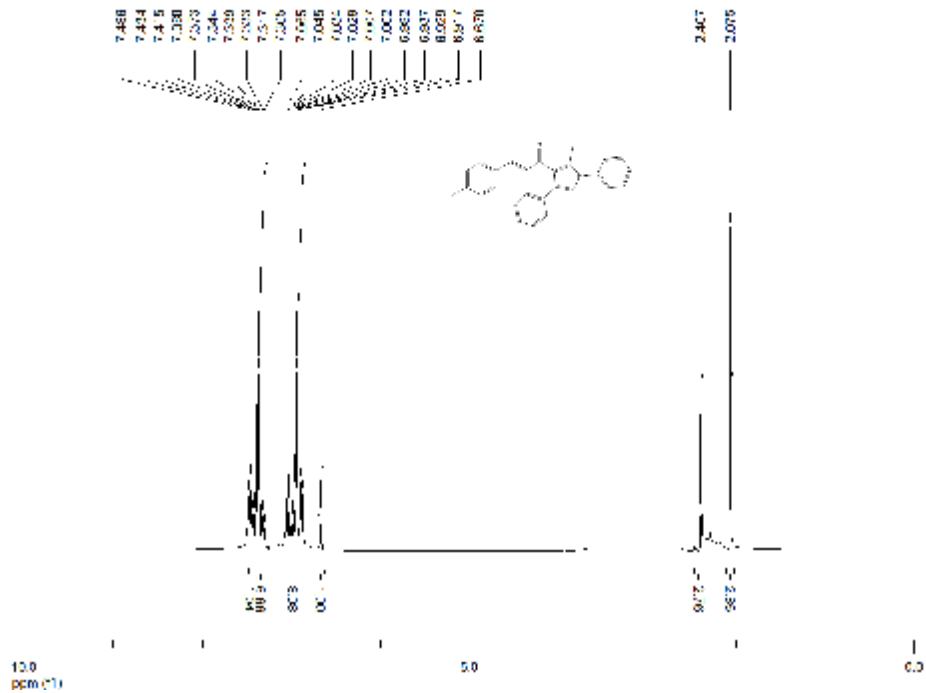


(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-on (8d) bileşiğinin FT-IR spektrumu

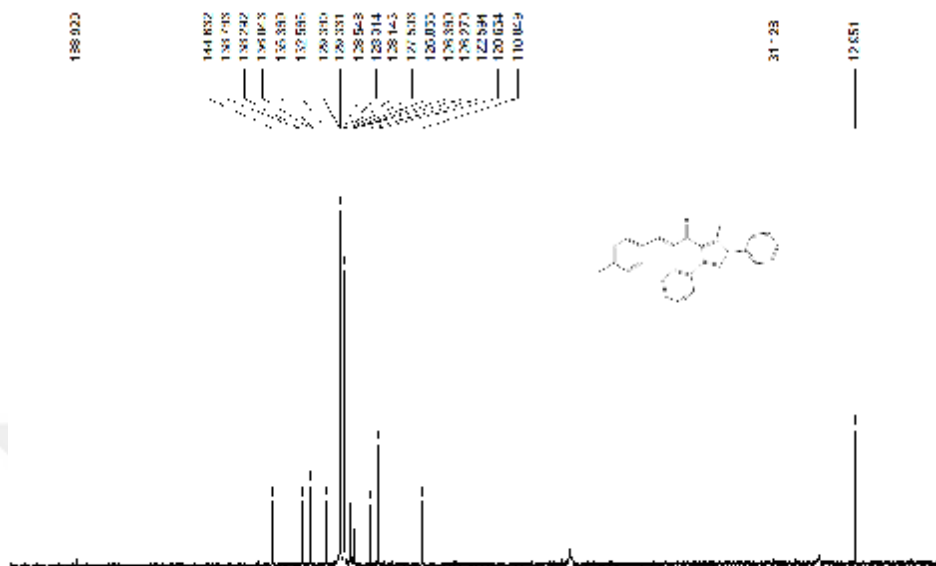




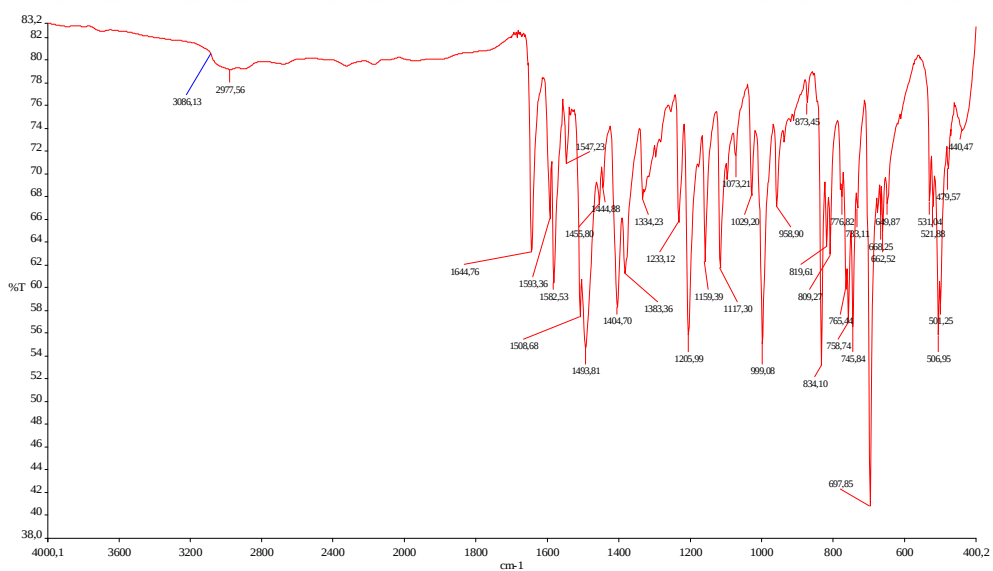
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(*p*-tolil) prop-2-en-1-on (8e) bileşiğinin FT-IR spektrumu



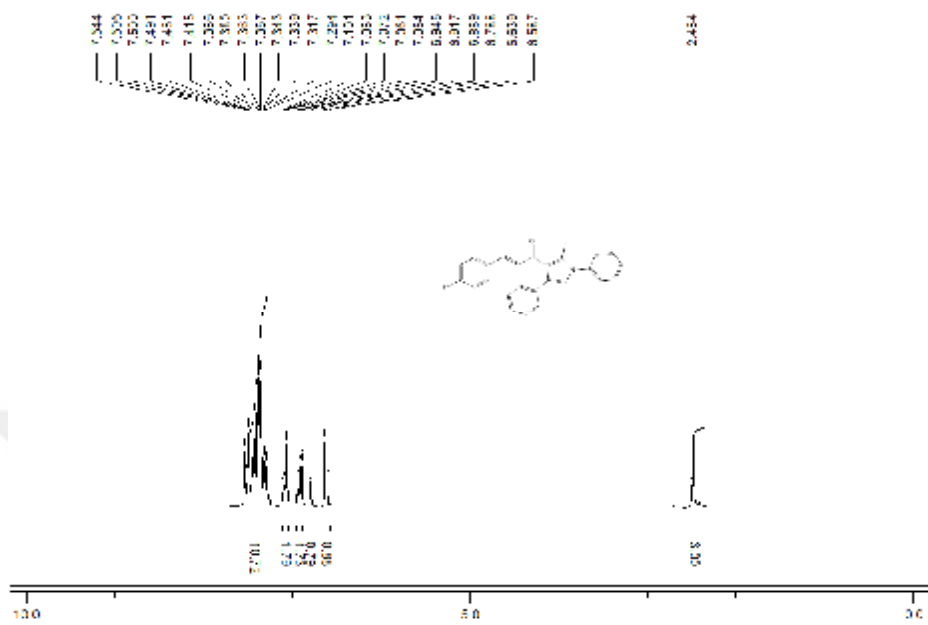
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(*p*-tolil) prop-2-en-1-on (8e) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



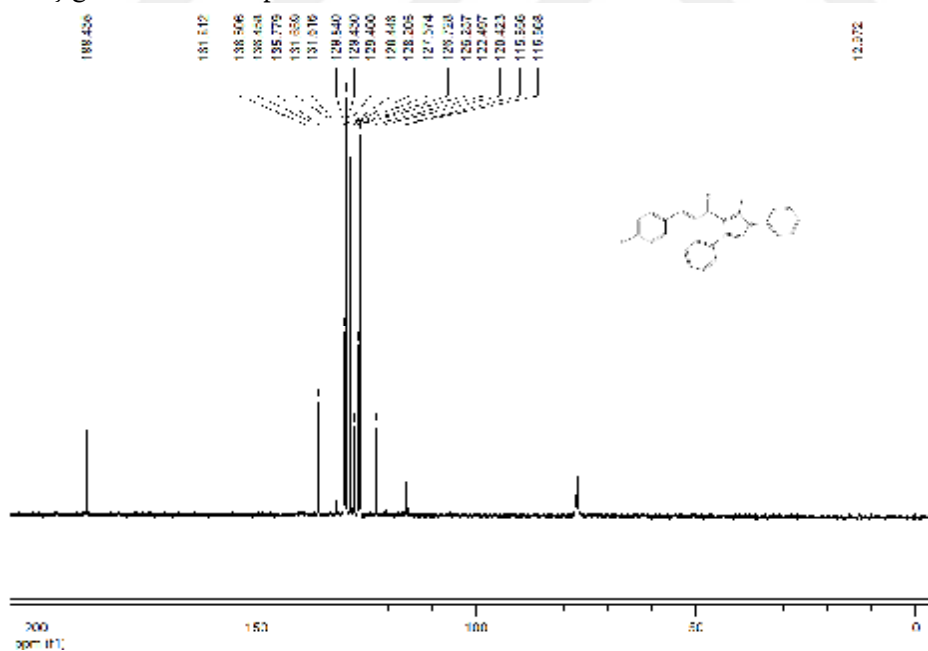
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(*p*-tolil) prop-2-en-1-on (8e) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



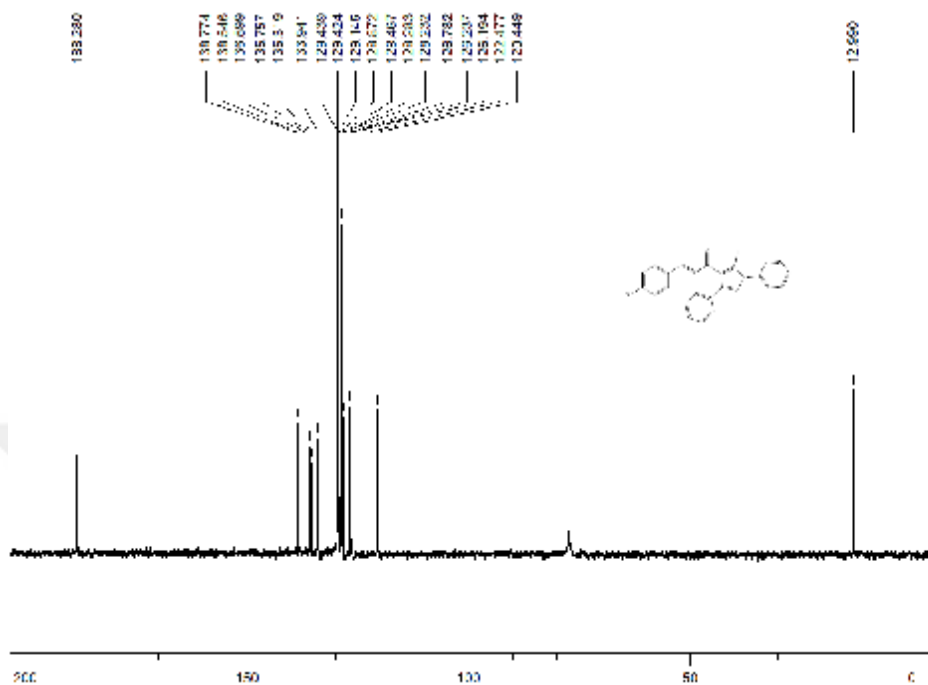
(*E*)-3-(4-florofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8f) bileşiğinin FT-IR spektrumu



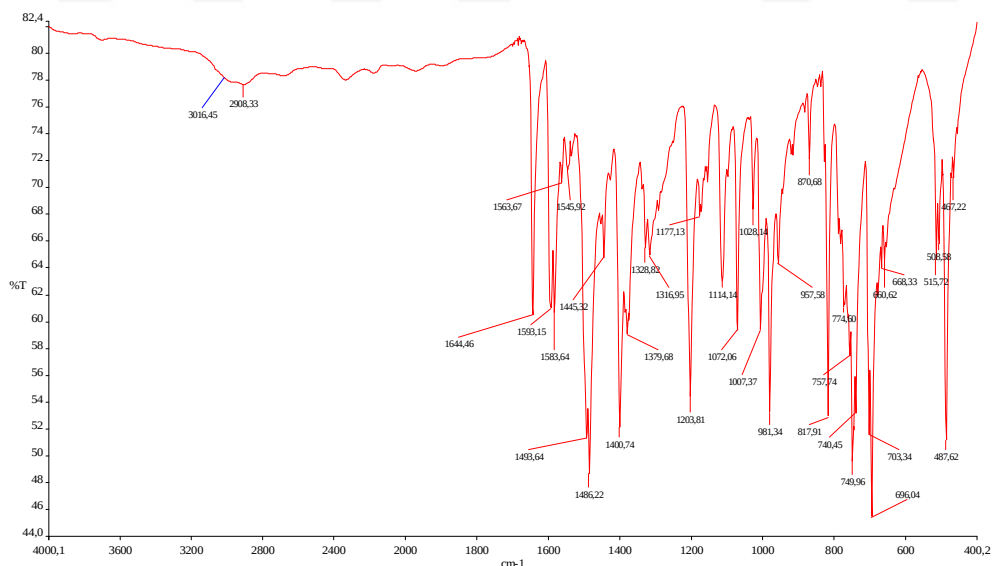
(*E*)-3-(4-florofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8f) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



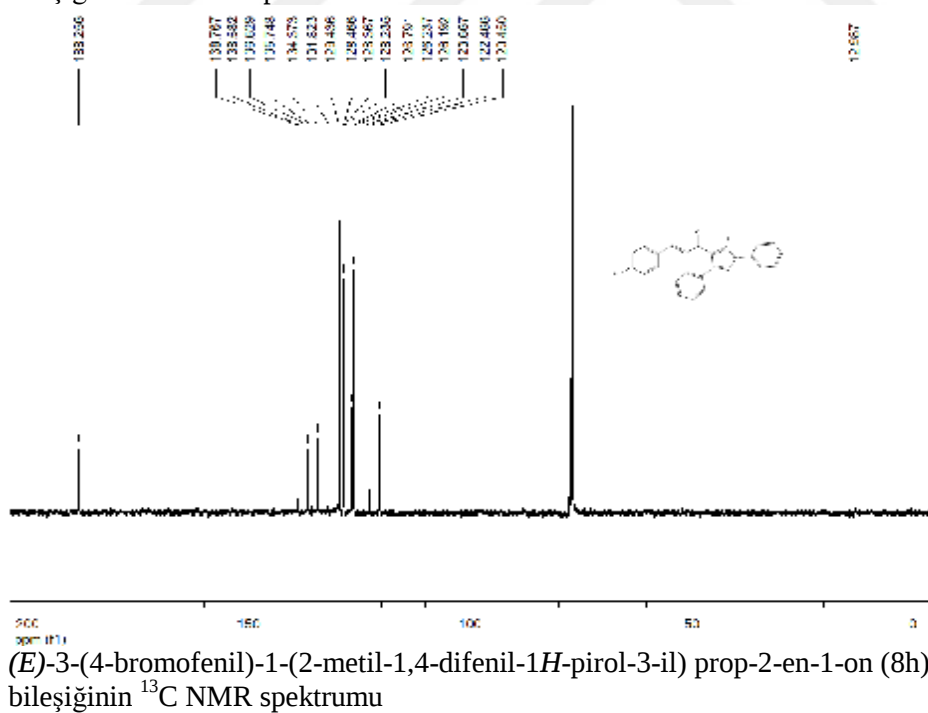
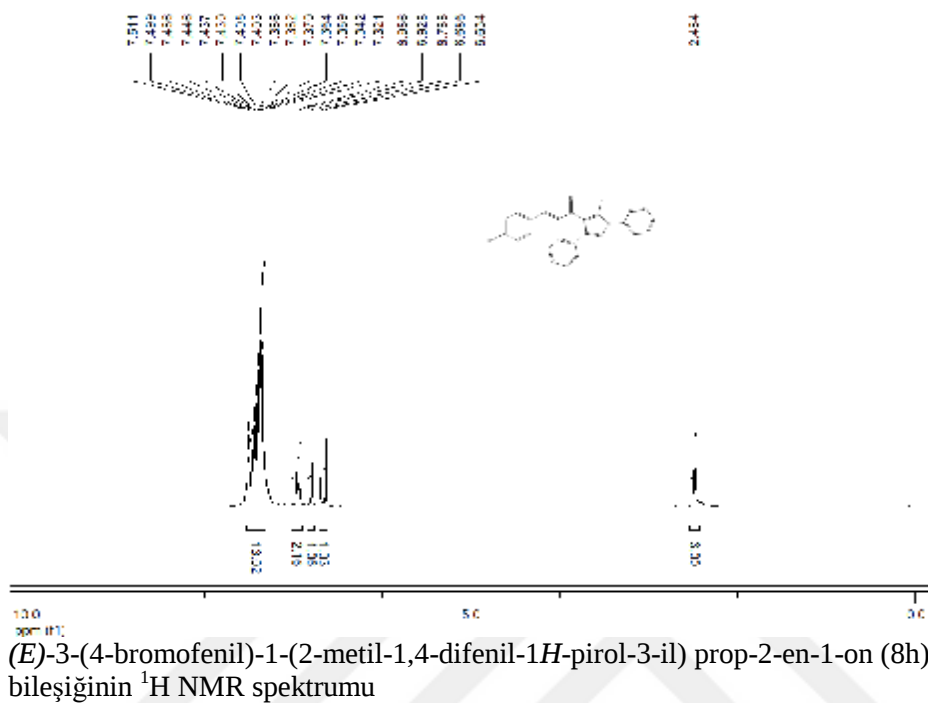
(*E*)-3-(4-florofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8f) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

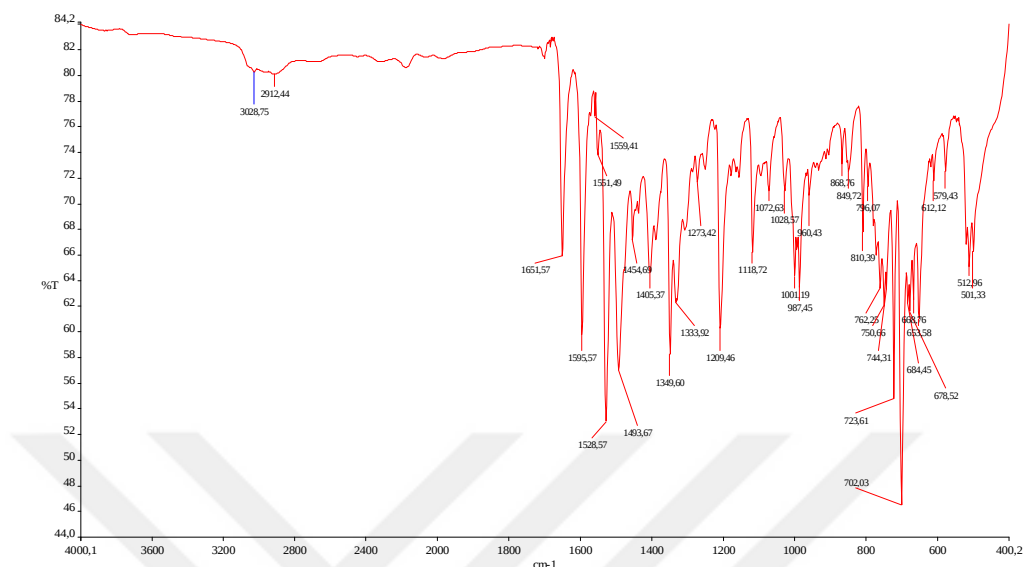


(*E*)-3-(4-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8g) bileşığının ^{13}C NMR spektrumu

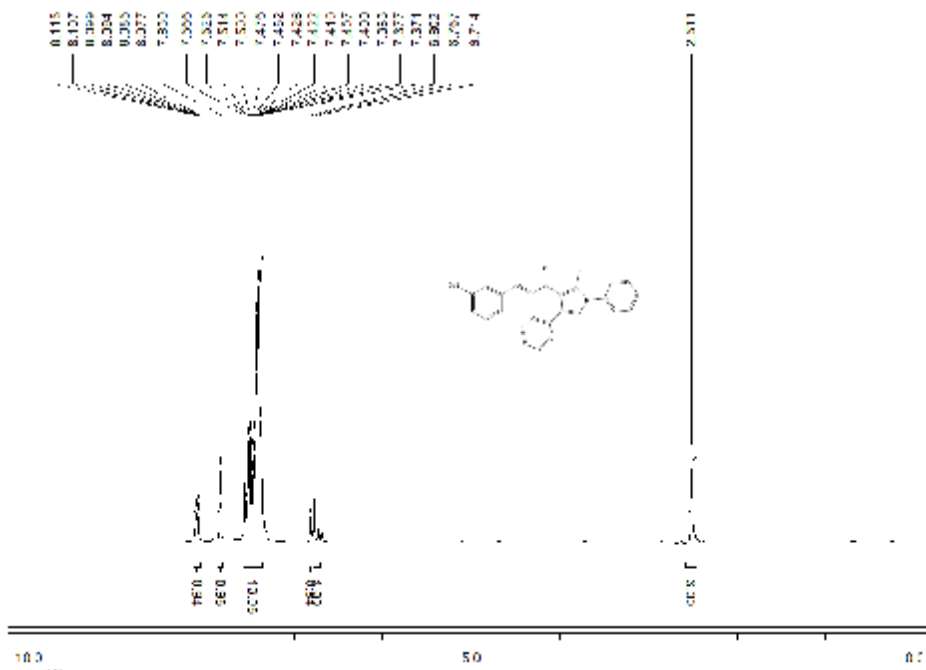


(*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8h) bileşığının FT-IR spektrumu

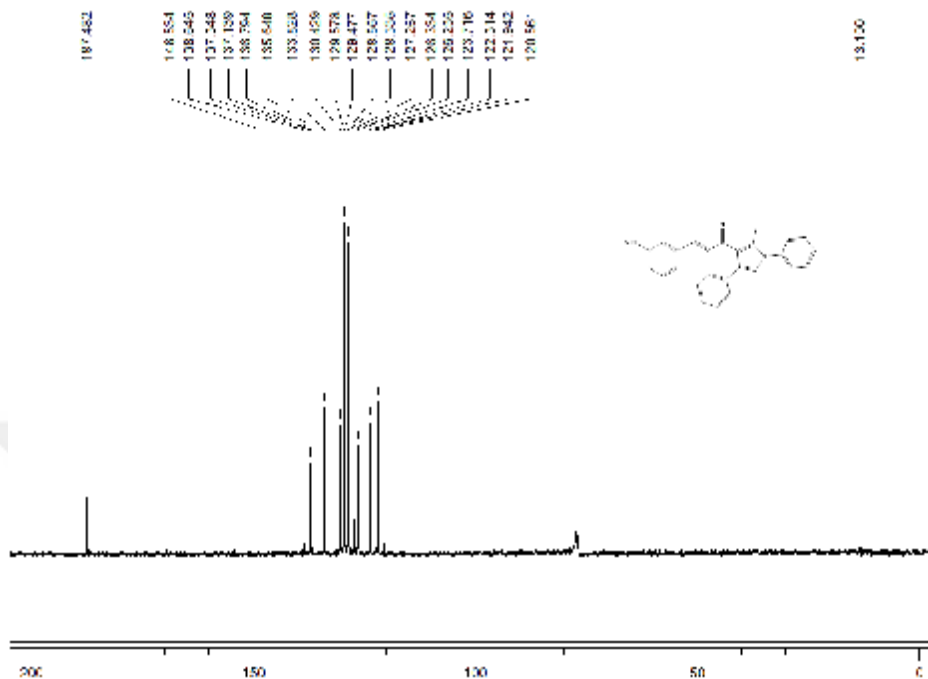




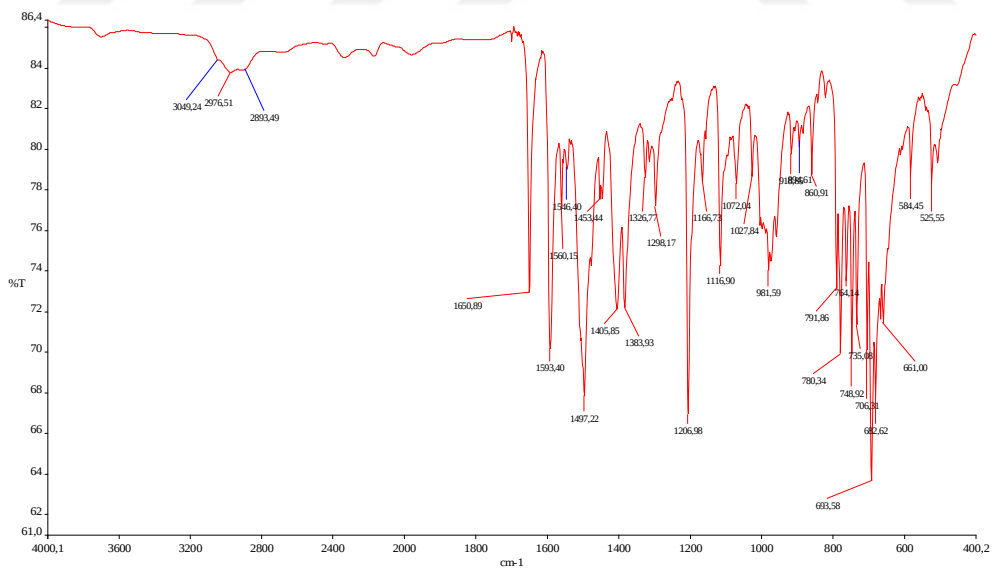
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-on (8i) bileşiğinin FT-IR spektrumu



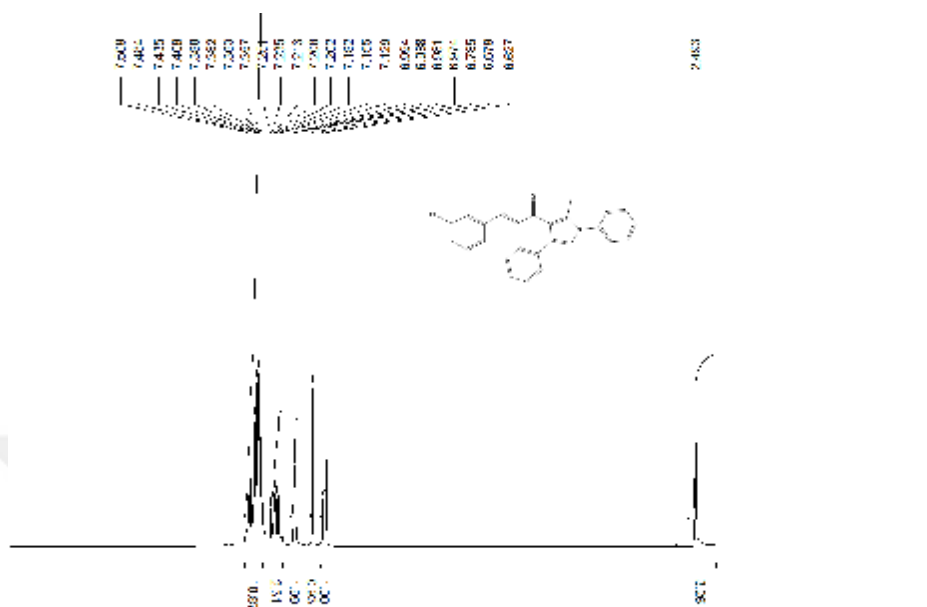
(*E*)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-on (8i) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



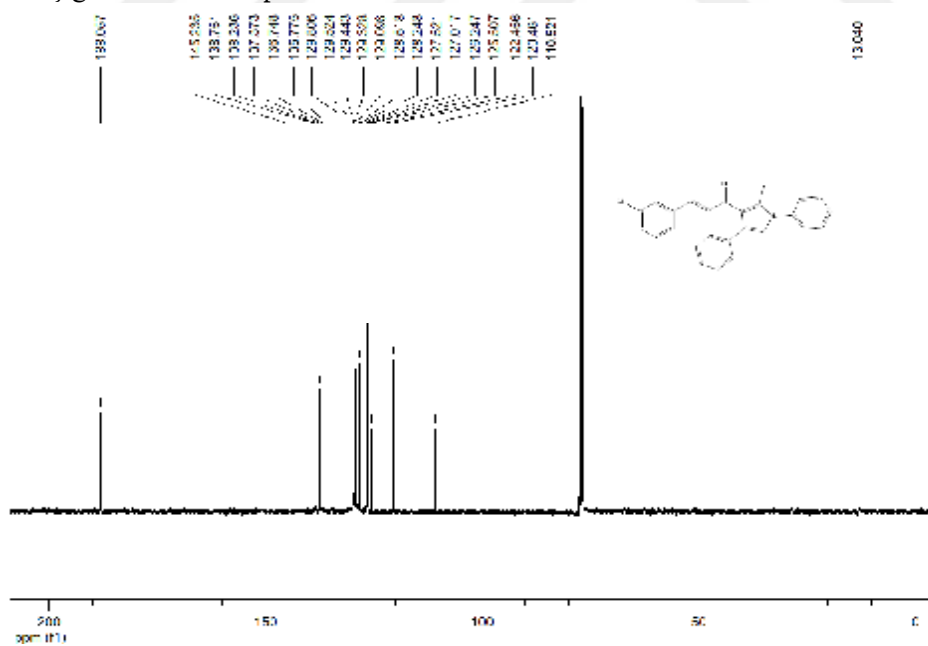
(E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-on (8i) bileşğinin ¹³C NMR spektrumu



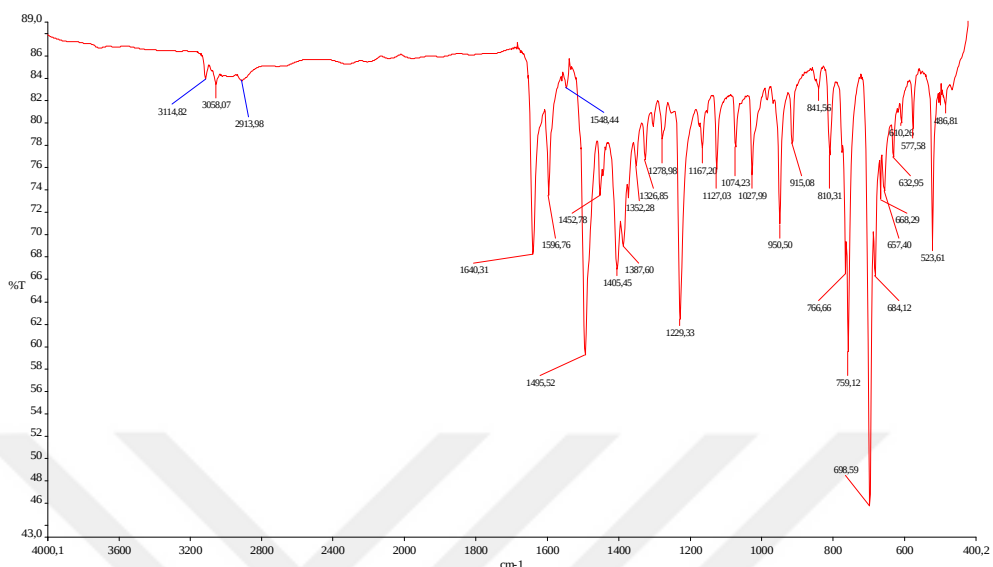
(E)-3-(3-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8j) bileşğinin FT-IR spektrumu



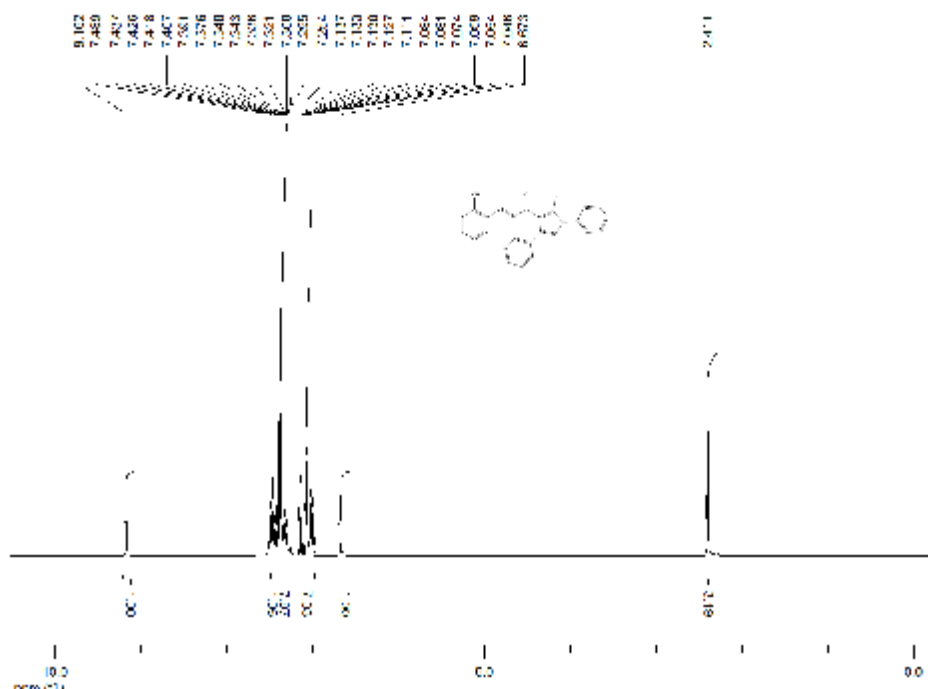
(*E*)-3-(3-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8j) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



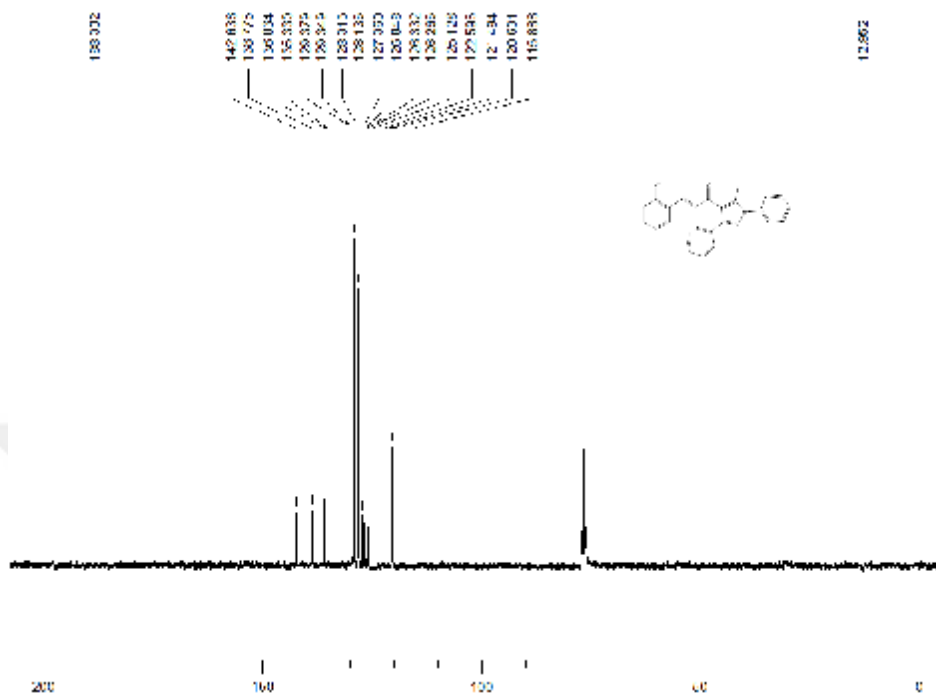
(*E*)-3-(3-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8j) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



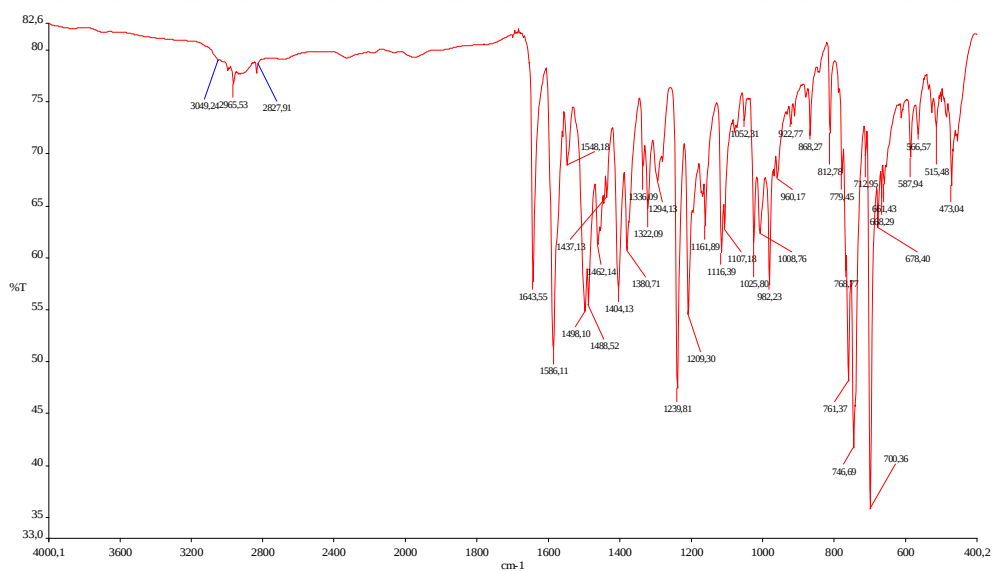
(*E*)-3-(2-hidroksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8k) bileşiğinin FT-IR spektrumu



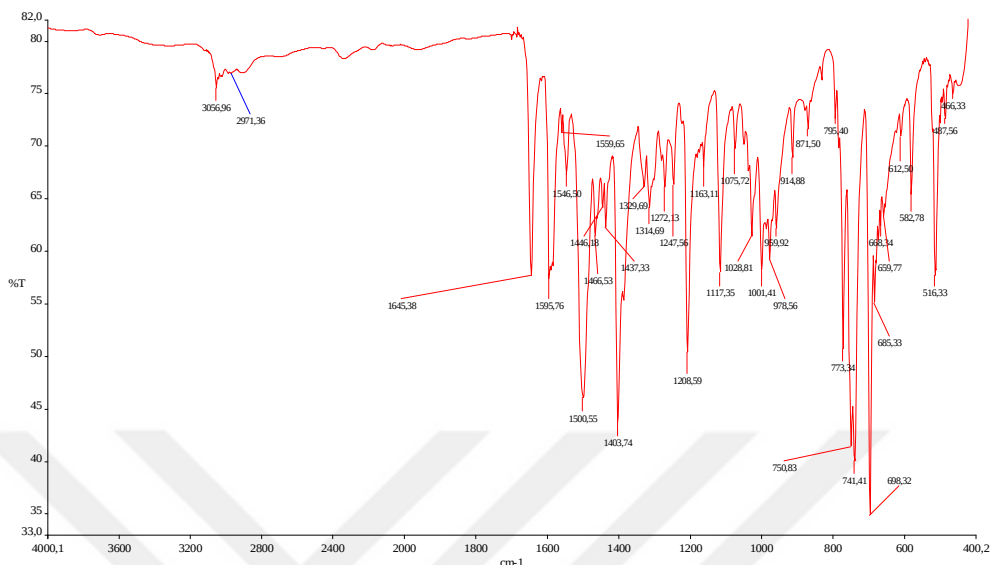
(*E*)-3-(2-hidroksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8k) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



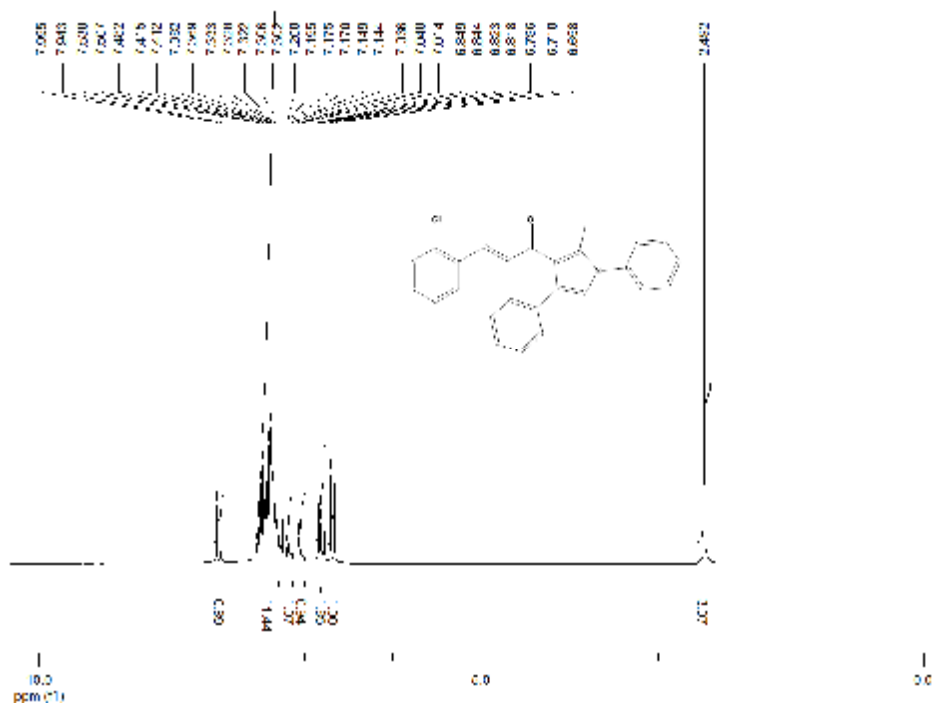
(*E*)-3-(2-hidroksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8k) bileşığının ¹³C NMR spektrumu



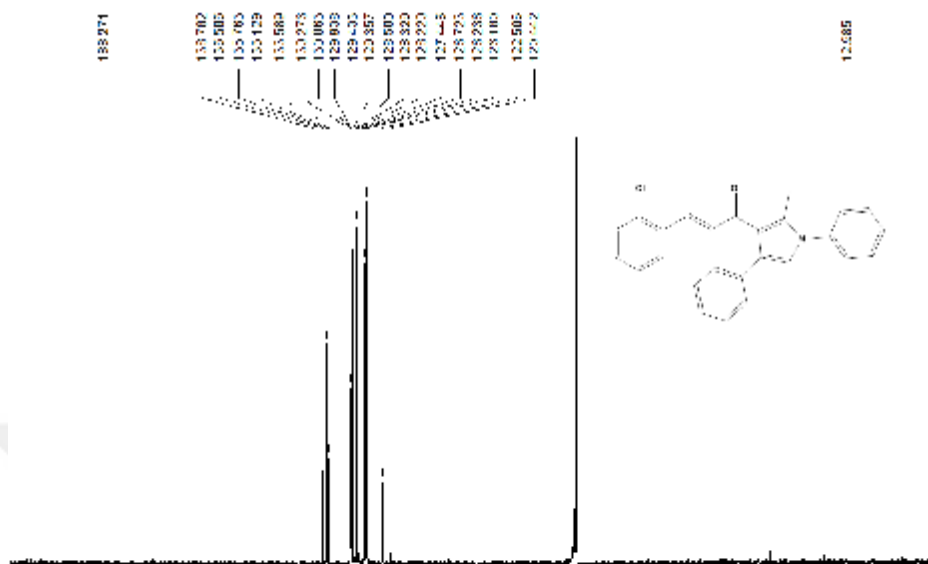
(*E*)-3-(2-metoksifenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8l) bileşığının FT-IR spektrumu



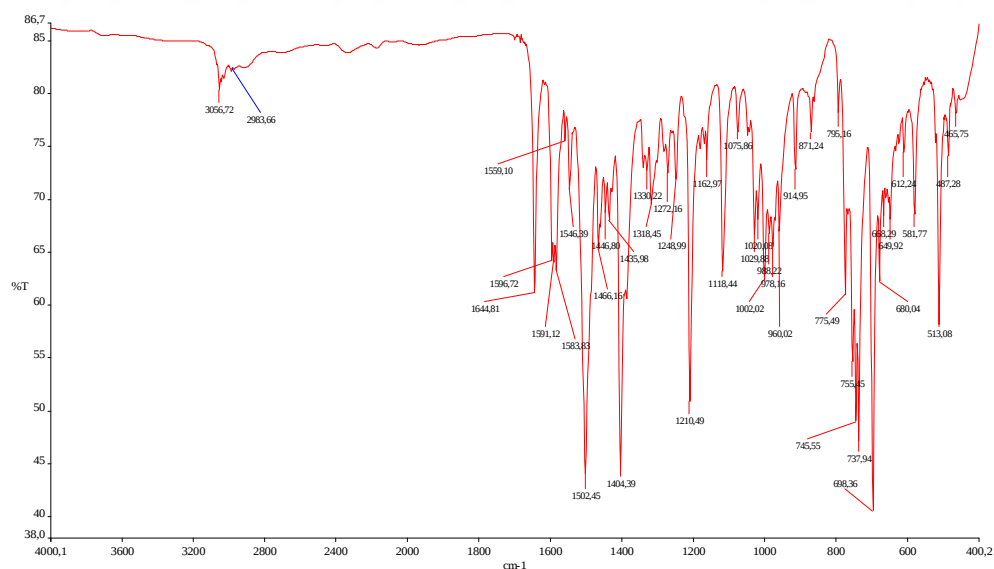
(*E*)-3-(2-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8m) bileşiğinin FT-IR spektrumu



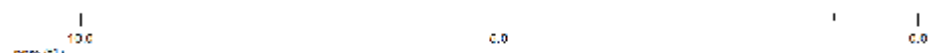
(*E*)-3-(2-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8m) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



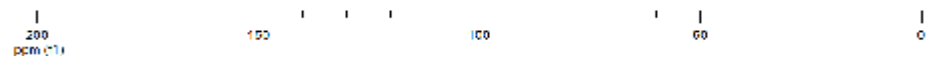
(E)-3-(2-klorofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8m) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

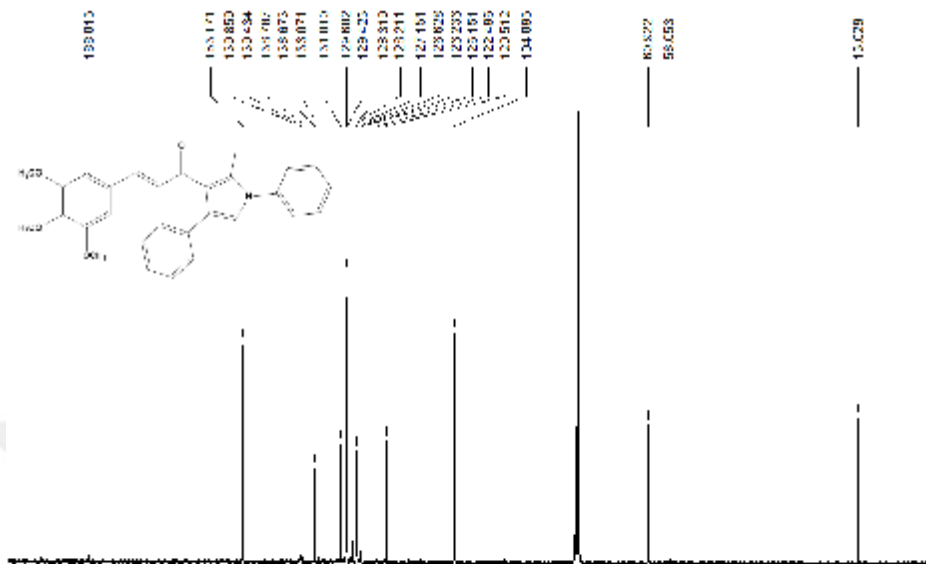


(E)-3-(2-bromofenil)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8n) bileşiğinin FT-IR spektrumu

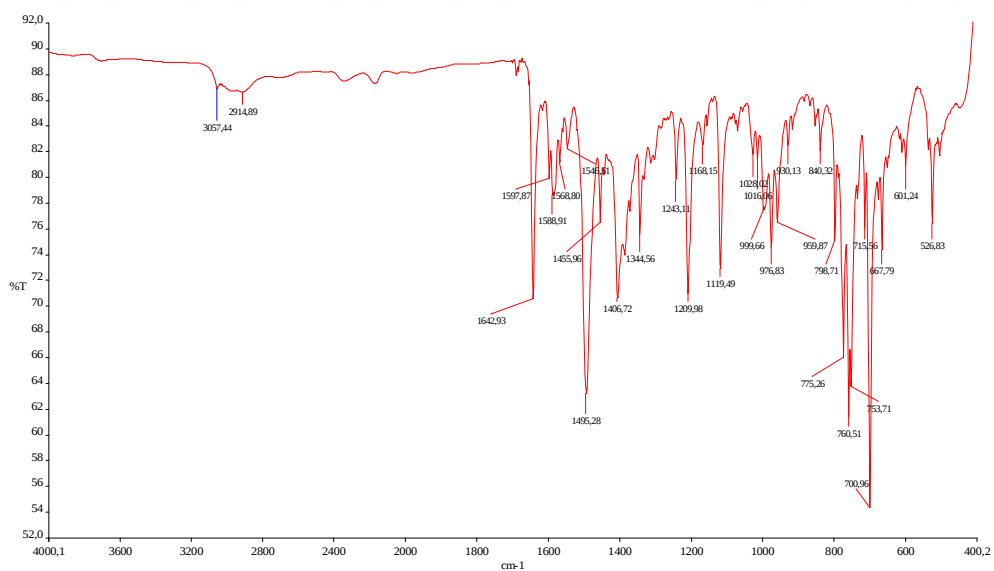


Year	Number of Cases
1990	153,785
1991	153,785
1992	138,808
1993	133,774
1994	133,363
1995	133,315
1996	130,448
1997	130,774
1998	123,429
1999	128,505
2000	123,215
2001	127,582
2002	127,305
2003	125,719
2004	125,242
2005	128,168
2006	125,422
2007	122,478
2008	120,438

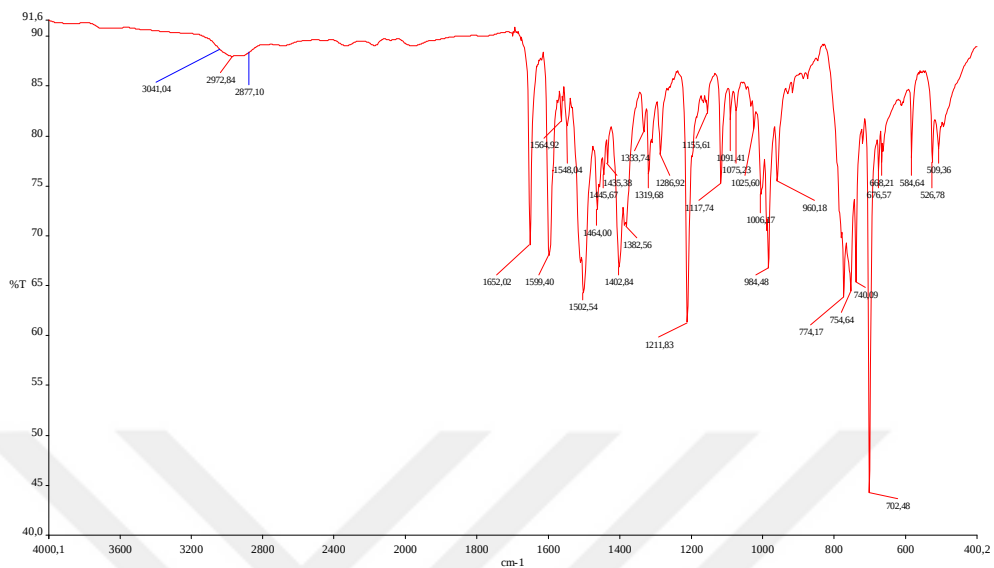




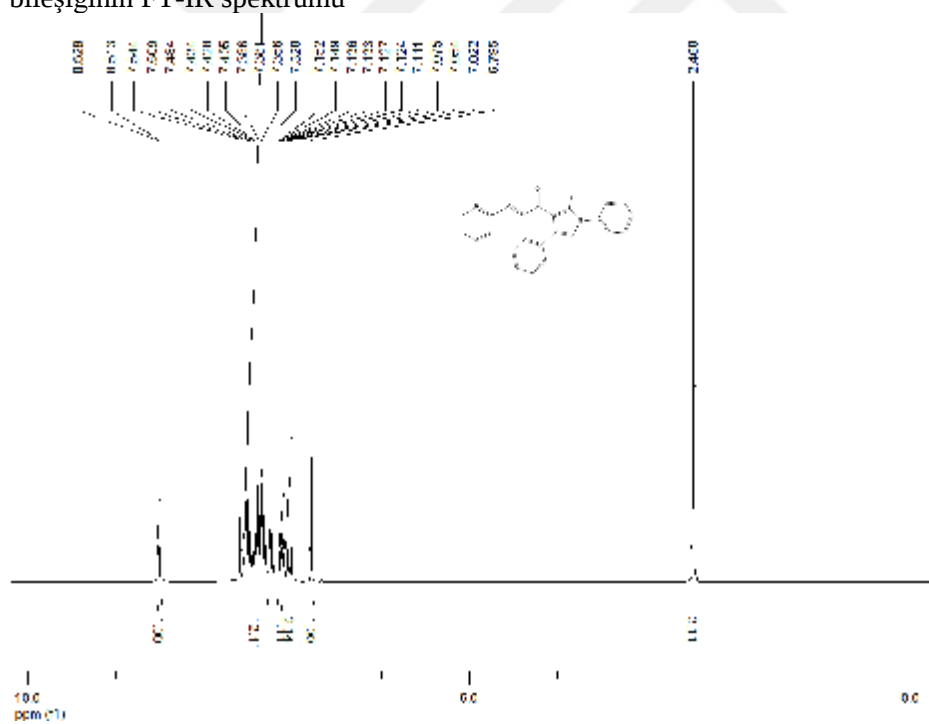
(E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(3,4,5-trimetoksifenil) prop-2-en-1-on (8o) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



(E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(naftalin-2-il) prop-2-en-1-on (8p) bileşiğinin FT-IR spektrumu



(E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-on (8q) bileşiğinin FT-IR spektrumu



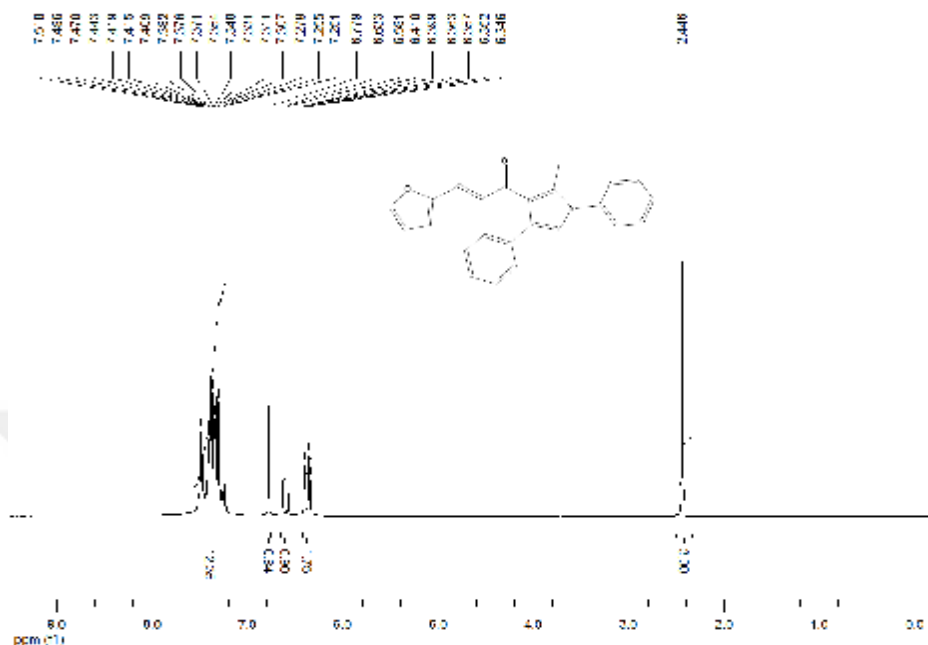
(E)-1-(2-metil-1,4-difenil-1H-pirol-3-il)-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-on (8q) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



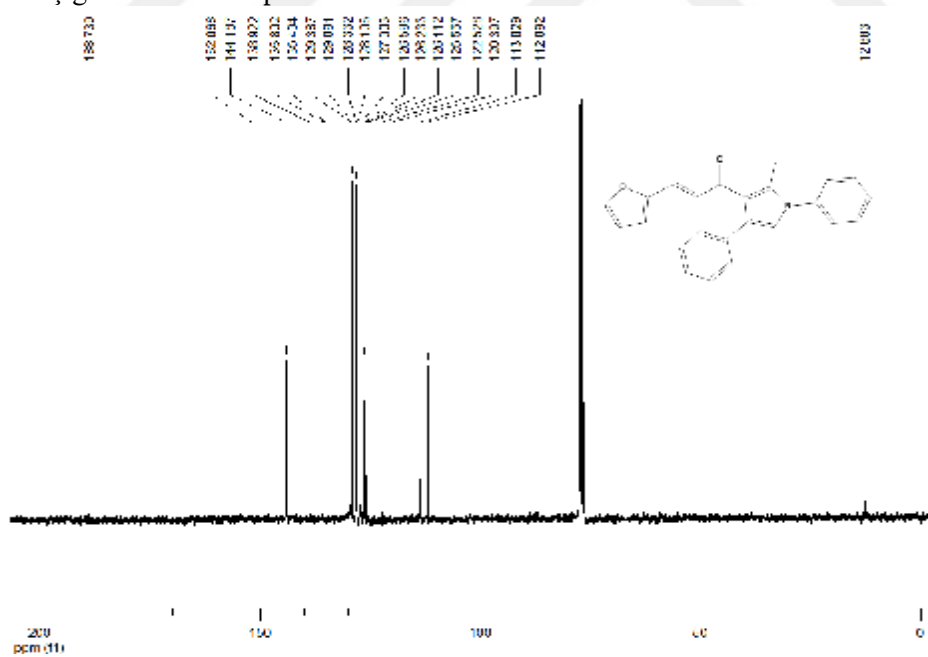
Key peaks labeled in the IR spectrum:

Wavenumber (cm⁻¹)
3114.82
2934.48
1654.48
1595.06
1517.73
1498.45
1407.15
1387.36
1361.09
1278.07
1210.88
1114.56
1072.14
1001.80
975.09
927.62
822.26
781.50
763.71
738.01
706.00
693.71
667.80
520.08

259



(*E*)-3-(furan-2-yl)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8r) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



(*E*)-3-(furan-2-il)-1-(2-metil-1,4-difenil-1*H*-pirol-3-il) prop-2-en-1-on (8r) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu