



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

MİKRODALGA DESTEKLİ N-SÜBSTİTÜE PİROL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

İLHAN BEZGİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Antakya/HATAY
NİSAN-2013



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

MİKRODALGA DESTEKLİ N-SÜBSTİTÜE PİROL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

İLHAN BEZGİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Antakya/HATAY
NİSAN-2013

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİKRODALGA DESTEKLİ N-SÜBSTİTÜE PİROL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

İLHAN BEZGİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Yrd. Doç. Dr. A. Ebru AYDIN danışmanlığında hazırlanan bu tez 17/04/2013 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Yrd.Doç.Dr. A.Ebru AYDIN

Başkan

Doç.Dr. Veli UYGUR

Üye

Yrd.Doç.Dr Neslihan BEYAZIT

Üye

Bu tez Enstitümüz Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Kod No:

Doç. Dr. İsmail Hakkı KARAHAN

Enstitü Müdürü

Bu çalışma MKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir

Proje No: 1105 Y 0125

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

İÇİNDEKİLER

sayfa

ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ	1
1.1. Mikrodalga Nedir?	4
1.2. Mikrodalga'nın Tarihçesi	5
1.3. Mikrodalga Fırınlar Nasıl Çalışır?	7
1.4. Mikrodalga Madde Etkileşimi.....	9
1.5. Mikrodalga Kimyasında Kullanılan Cihazlar.....	11
1.5.1. Tek Modlu Mikrodalga Cihazları.....	11
1.5.2. Çok Modlu Mikrodalga Cihazları	12
1.6. Mikrodalga Isıtmanın Mekanizması.....	12
1.6.1. Dipol Dönme.....	13
1.6.2. İyonik İletim.....	15
1.6.3. Yüzeyler Arası Polarizasyon.....	16
1.7. Klasik Yöntem ve Mikrodalga Isıtmanın Karşılaştırılması.....	16
1.8. Mikrodalga Kimyasının Yararları	17
1.8.1. Reaksiyon Hızının Artması	18
1.8.2. Verimli Isıtma Sistemi	18
1.8.3. Yüksek Ürün	19
1.8.4. Düzenli Isıtma	19
1.8.5. Seçimli Isıtma	19
1.8.6. Çevre Dostu Kimya.....	20
1.8.7. Kimyasal Reaksiyonların Tekrarlanabilmesi	21
1.8.8. Mikrodalga Yardımıyla Çözücüsüz Ortamdaki Reaksiyonları	21
1.8.9. Mikrodalga Ortamında Çözücüler.....	21
1.9. Mikrodalga Yöntemi ile Sentezin Avantajları ve Dezavantajları	21
1.10. Mikrodalga Kimyasının Uygulamaları.....	22
1.10.1. Mikrodalga ile Sentez Yöntemleri	22
1.11. Pirol.....	25
1.11.1. Genel Özellikleri	25
1.11.2. Pirol Yapısının Önemli Reaksiyonlar	26
1.11.3. Pirolün Önemli Türevleri	29
1.11.4. Pirol ve Pirol Türevlerinin Sentezi.....	35
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	40
2.1. Farklı Yöntemlerle N-Süstitüe Pirol Sentezi	40
2.1.1. Clauson Kaas Yöntemi ile N-Süstitüe Pirol Sentezi	40
2.1.1.1. Klasik Isıtma ile N-Süstitüe Pirol Sentezi.....	40
2.1.1.2. Mikrodalga Isıtma ile Pirol Sentezi.....	41
2.1.2. Paal-Knorr Sentezi	41
2.1.2.1. Klasik Isıtma ile Pirol Sentezi.....	41
2.1.2.2. Mikrodalga Isıtma ile Pirol Sentezi.....	43
3. MATERYAL METOD	49
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	49

3.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar	49
3.3. Deneysel Çalışma	50
3.3.1. Geleneksel Yöntem	50
3.3.2. Mikrodalga Yöntemi	50
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	53
4.1. Klasik Yöntem ile Sentezlenen Bileşiklerin Deneysel Sonuçları	53
4.1.1. <i>N</i> -Fenil Pirol Bileşiğinin Sentezi (62).....	54
4.1.2. 1-(2,6-Dimetilfenil) Pirol Sentezi (73).....	55
4.1.3. 1-(2-Klorofenil) Pirol Bileşiğinin Sentezi (89).....	57
4.2. Optimum Reaksiyon Koşullarının Belirlenmesi	59
4.2.1. Farklı Lewis Asitleri Varlığında <i>N</i> -Fenil Pirol Bileşiğinin Sentezi	60
4.2.2. Farklı Oranlarda Lewis Asidi ve Substratın Kullanıldığı <i>N</i> -Fenil Pirol Bileşiğinin Sentezi	62
4.2.4. <i>N</i> -Süstitüe Pirol Bileşiklerinin Sentezi.....	65
4.3. Ev Tipi Mikrodalga Yöntemi ile Yapılan Deneysel Sonuçlar	65
4.4. Çoklu Modlu Mikrodalga Fırın Sisteminde Gerçekleştirilen Sentezler	68
KAYNAKLAR	72
TEŞEKKÜR.....	76
ÖZGEÇMİŞ	77
Ek-1. <i>N</i> -Fenil pirol (61) bileşiğinin IR spektrumu	78
Ek-2. 2,6-dimetil fenil pirol (84) bileşiğinin IR spektrumu	79
Ek-3. 1-(2-Klorofenil) pirol (86) bileşiğinin IR spektrumu	80
Ek-4. 2-hidroksifenil pirol (88) bileşiğinin IR spektrumu	81

ÖZET

MİKRODALGA DESTEKLİ *N*-SÜBSTİTÜE PİROL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Bu çalışma kapsamında geleneksel ısıtma ve mikrodalga destekli sentez yöntemleri uygulanarak iki farklı yöntemle *N*-sübstitüe pirol sentezi gerçekleştirilmiştir. *N*-sübstitüe pirol sentezi için optimum koşulları belirlemek amacıyla öncelikle amin olarak anilin kullanılmıştır. Sentez literatürde belirtilen yöntem olan CH₃COOH ve su varlığında anilin ve 2,5-dimetiltetrahidrofuranın ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Yüksek kimyasal verim için uygun Lewis asidi belirlemek amacıyla reaksiyon farklı Lewis asitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Belirlenen Lewis asidi ile farklı çözücülerde (polar, apolar çözücüler) sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Mikrodalga sentez yöntemi için farklı reaksiyon süreleri, farklı güç (50, 100, 250, 400 W), farklı Lewis asitleri ve çözücü uygulanarak optimum reaksiyon koşulları belirlenmiştir.

Her iki yöntem için belirlenen optimum koşullar uygulanarak 2,6-dimetilanilin, 2-hidroksianilin, *o*-anisidin ve 2-kloroanilin kullanılarak *N*-sübstitüe pirol sentezleri gerçekleştirilmiştir.

Pirol sentezi için iki yöntem karşılaştırıldığında mikrodalga sentezli yöntemin daha uygun olduğu belirlenmiştir. Mikrodalga destekli yöntemle yapılan pirol sentezinin klasik yöntemle göre daha kısa sürede ve daha yüksek verimle gerçekleştiği belirlenmiştir. Ayrıca yan ürün oluşumunun daha az olduğu tespit edilmiştir.

2013, 81 sayfa

Anahtar Kelimeler: Mikrodalga, Pirol, Lewis asidi

ABSTRACT**MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF *N*-SUBSTITUE PYRROLE DERIVATES**

In this study, *N*-substituted pyrrole derivatives were synthesized with two different methods which are traditional heating and microwave-assisted. To determine the optimum conditions for synthesis *N*-substituted pyrrole aniline was used as amine. First the method specified in the literature was applied. For this applying aniline and 2,5-dimethyltetrahydrofuran were heated in the presence of water and acetic acid. In order to determine the most appropriate Lewis acid for the high chemical yield, the reaction was taken place by using different Lewis acids. The reaction was carried out in different solvents, with the Lewis acid which has given the highest reaction yield.

For microwave synthesis method optimum reaction conditions were determined with applying different reaction times, different power values (50, 100, 250, 400 W), different Lewis acids and different solvents.

For both methods, *N*-substituted pyrrole was synthesized in the optimum conditions by using 2,6-dimethyl aniline, 2-hydroxy aniline, *o*-anisidine and 2-chloroaniline.

It has been determined that for pyrrole synthesis microwave assisted methods are more appropriate than traditional methods. In the microwave-assisted pyrrole synthesis method was realized more quickly and more efficiently when it compared with traditional methods. Also it has been determined that by-product formation is lower than traditional methods.

2013, 81 pages

Key Words : Microwave, Pyrrole, Lewis acid

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

anti-HIV	HIV virüsü antikoru
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Bakır(II)triflorometilsulfonat
DiMeOTHF	Dimetoksitetrahidrofuran
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
EPA	Çevre Koruma Ajansı
HCl	Hidroklorik asit
$\text{S}_{\text{N}}2$	Bimoleküler Sübstitüsyon Reaksiyonu
TfOH	Triflorometansülfonik asit

ÇİZELGELER DİZİNİ	sayfa
Çizelge 1. 1. Mikrodalga'nın gelişim süreci	6
Çizelge 1. 2. Diğer elektromanyetik enerjiler ile mikrodalga'nın karşılaştırılması	10
Çizelge 1. 3. Kimyasal bağ enerjileri	10
Çizelge 1. 4. Organik sentezlerde klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması.....	17
Çizelge 1. 5. Reaksiyon sürelerinin karşılaştırılması	18
Çizelge 1. 6. Verim karşılaştırması	19
Çizelge 1. 7. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjantı.....	20
Çizelge 4. 1. CH_3COOH katalizörlüğünde sulu ve susuz ortamda pirol sentezi	60
Çizelge 4. 2. Farklı metal tuzları varlığında <i>N</i> -fenil pirolerin sentezi	61
Çizelge 4. 3. Farklı oranlarda Lewis asidi ve substratın kullanıldığı <i>N</i> -fenil pirol bileşiğinin sentezi.....	63
Çizelge 4. 4. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ve $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Varlığında farklı çözücülerle <i>N</i> -fenil pirol sentezi.....	64
Çizelge 4. 5. Farklı süstitüe anilinler ile pirol sentezi.....	65
Çizelge 4. 6. Mikrodalga destekli <i>N</i> -fenil pirol bileşiğinin sentezi.....	66
Çizelge 4. 7. Mikrodalga destekli <i>N</i> -fenil pirol bileşiğinin sentezi.....	67
Çizelge 4. 8. Mikrodalga destekli <i>N</i> - süstitüe fenil pirol bileşiğinin sentezi	67
Çizelge 4. 9. Çoklu modlu mikrodalga fırında gerçekleştirilen <i>N</i> -fenil pirol bileşiğinin sentezi.....	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

sayfa

Şekil 1. 1. Yeşil kimya çevre ilişkisi.....	2
Şekil 1. 2. Yıllara göre mikrodalga ile ilgili yayın sayısı	7
Şekil 1. 3. Magnetronun yapısı	8
Şekil 1. 4. Elektromanyetik spektrumda yer alan bazı ısınların madde ile etkileşimleri	11
Şekil 1. 5. Elektrik alanda dipolar moleküllerin düzenlenmeye çalışmaları	13
Şekil 1. 6. Elektrik alanın dipollerin karşılıklı yönlenmesine etkileri.....	14
Şekil 1. 7. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi.....	15
Şekil 1.8. Bir çözeltideki yüklü parçacıkların elektril alanı takip etmesi.	15
Şekil 1.9. Saf su ve musluk suyunun mikrodalga ısıtma ile zaman-sıcaklık değişimi....	16
Şekil 1. 10. Pirol, 1-azasiklopenta-2,4-dien	25
Şekil 1. 11. Pirol bileşiğinin orbital yapısı	26
Şekil 1. 12. Pirolün yükseltgenme reaksiyonu	26
Şekil 1. 13. Pirolün indirgenme reaksiyonu	27
Şekil 1. 14. Elektrofilik süstitüsyonda pirol bileşiğinin rezonans yapıları.....	28
Şekil 1. 15. Pirolün halojenlenme reaksiyonları	28
Şekil 1. 16. Pirolün polimerleşme reaksiyonu	29
Şekil 1.17. Pirolün bazı türevleri.....	30
Şekil 1. 18. Porfirin molekülünün kimyasal yapısı	30
Şekil 1. 19. Klorofil molekülünün kimyasal yapısı.....	31
Şekil 1. 20. B ₁₂ vitamininin kimyasal yapısı.....	31
Şekil 1. 21. Hemoglobinin molekülünün kimyasal yapısı	32
Şekil 1. 22. İndol molekülünün kimyasal yapısı	32
Şekil 1. 23. Tolmetin molekülünün kimyasal yapısı.....	32
Şekil 1. 24. Elipsitin (28), 2-Anilino-4-(1 <i>H</i> -pirol-3-il) pirimidin (29), Distamisin (30)	33
Şekil 1. 25. 3-Kloro-4-(3-kloro-2-nitrofenil)pirol (31), İndanomisin (32).	33
Şekil 1. 26. 4-(2,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirol-1-il)-2-hidroksibenzoik asit (NB-2) (33), 2-kloro-5-(1 <i>H</i> -pirol-1-il)benzoik asit (NB-64) (34), 7-Kloro- <i>N</i> -metil-5-(1 <i>H</i> -pirol-2-il)-3 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-amin (35), 6-[1-(4-Fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirol-2-il]-2,4-diokso-5-heksenoik asit etil ester (36).	34
Şekil 1. 27. Atorvastatin (37), Fluvastatin (38).....	34
Şekil 1. 28. Çinko tozu yardımıyla pirol sentezi.....	35
Şekil 1. 29. Amonyum mukat kullanılarak pirol sentezi.....	35
Şekil 1. 30. Furan ile amonyağın reaksiyonu ile pirol sentezi	36
Şekil 1. 31. Dikarbonil bileşiklerden pirol eldesi.....	36
Şekil 1. 32. İzonitrozoketondan pirol sentezi.....	36
Şekil 1. 33. Knorr yöntemiyle pirol sentezi	37
Şekil 1. 34. α -Aminoketonla bir ketonun kondensasyonu ile pirol sentezi.....	37
Şekil 1. 35. Paal-Knorr sentezi.....	37
Şekil 1. 36. Paal-Knorr yöntemi ile pirol sentezi	38

Şekil 1. 37. Hantzsch yöntemiyle pirol sentezi	38
Şekil 1. 38. Katı destekli Hantzsch pirol sentezi.....	39
Şekil 2. 1. Klasik ısıtma ile pirol sentezi.....	40
Şekil 2. 2. Mikrodalga ısıtma ile pirol sentezi	41
Şekil 2. 3. Paal-Knorr yöntemi ile pirol sentezi	41
Şekil 2. 4. Çözücüsüz ortamda Paal-Knorr yöntemiyle pirol sentezi	43
Şekil 2. 5. <i>N</i> -Süstitüe pirol sentezi	44
Şekil 2. 6. Paal-Knorr yöntemi ile <i>N</i> -Süstitüe pirollerin sentezi	44
Şekil 2. 7. Danks' ın mikrodalga ışın kullanarak yapmış olduğu pirol türev sentezi.	45
Şekil 2. 8. α -alkil- α -nitroalkenlerden pirol-3-karboksamit eldesi.....	45
Şekil 2. 9. İki'den fazla bileşiğin kondenzasyonu ile süstitüe süstitüe pirol sentezi....	46
Şekil 2. 10. Polimer bağlı ara ürünlere alkinlerin 1,3-dipolar siklo katılmasıyla tetra- ve penta süstitüe pirollerin sentezi	47
Şekil 2. 11. β -hidroksi enaminden pirol sentezi.....	47
Şekil 2. 12. Keton veya aldehit gibi karbonil bileşiklerinden pirol sentezi	48
Şekil 2. 13. Fe^{3+} montmorillonit kil katalizörlüğünde Paal-Knorr kondensasyonu ile pirollerin sentezlenmesi	48
Şekil 4. 1. <i>N</i> -Fenil pirol bileşiğinin sentezi.....	54
Şekil 4. 2. <i>N</i> -Fenil pirol bileşiğinin reaksiyon mekanizması	54
Şekil 4. 3. <i>N</i> -Fenil pirol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	55
Şekil 4. 4. 1-(2,6-Dimetilfenil) pirol sentezi	56
Şekil 4. 5. 2,6-Dimetil fenil pirol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	56
Şekil 4. 6. 1-(2-Klorofenil) pirol bileşiğinin sentezi	57
Şekil 4. 7. 1-(2-Klorofenil) pirol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	58
Şekil 4. 8. 2-Hidroksi fenil pirol bileşiğinin sentezi	58
Şekil 4. 9. 2-Hidroksifenil pirolün ^1H -NMR spektrumu.....	59

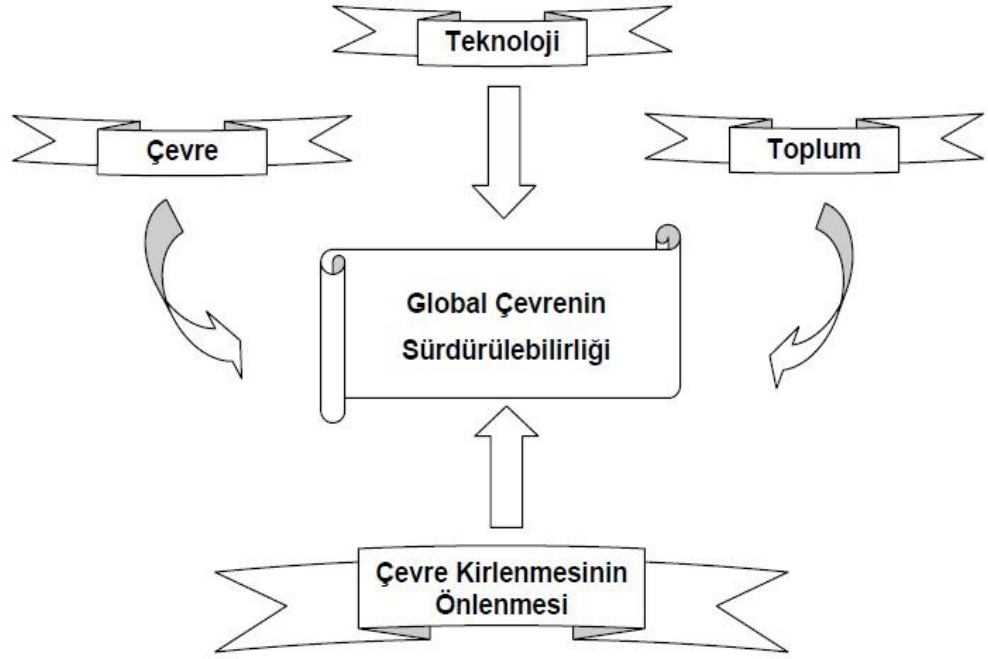
1. GİRİŞ

Günümüzde artan nüfus miktarına karşılık dünyadaki doğal kaynakların tükenmesi hızla devam etmektedir. Buna çözüm arayan kimyagerler ve biyoteknolojistler yenilenemeyen kaynakların yerine yenilenebilen kaynakların kullanılabilmesi için yeni yöntemler ortaya atmaktadırlar. Bu amaçla günümüzde daha az kaynak kullanılan materyaller yapılabilmesine çalışılmakta ve bu doğrultuda ürünlerin bileşenini oluşturan, ham maddelerin miktarının azaltılması gerekmektedir. Bu kazanımlar çevre kirliliğini önleme, ekonomiye katkı ve kimya biliminin gelişmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Çevre sorunları, insan sağlığını ve ekolojik sistemi ciddi boyutta tehdit edebilecek veya daha ileri aşamalarda canlı yaşamını sona erdirebilecek boyutlara ulaşabilir. Çevre sorunları insanlar tarafından engellenmezse canlıların yaşamı sona erebilecek boyutlara ulaşır. Çevre sorununun ne olduğunu toplumlara anlatan en iyi örnek; 1952 yılında Londra’da kirli hava nedeniyle 4000 kişinin yaşamını kaybetmesidir (Erökten, 2006).

Global çevresel sorunları çözümünde “Yeşil Kimya”nın önemli bir yeri vardır. 1991 yılında Çevre Koruma Ajansı (EPA), yeni bir alan üzerinde araştırmacıların odaklanmasını sağlayacak bir öneri ile dünyada “Yeşil Kimya” (Green Chemistry) araştırmalarının başlatılmasını sağlamıştır. “Yeşil Kimya”, organik sentez sırasında zararlı atıkların ve buna bağlı risklerin azaltılması temeli üzerine kurulmuştur (www.epa.org).

Dünya kimya sektörü ve biliminde yeni bir akım olan “Yeşil Kimya”, kimyasal ürünler ve işlemlerdeki çevre ve insan sağlığına zararlı maddelerin oluşumunu engelleyici ve önleyici yöntemlerin bulunması, planlanması ve geliştirilmesini hedefleme amaçlı bir yaklaşım olarak benimsenir. “Yeşil Kimya”nın esas hedefi, kimyasal ürünler ve süreçlerin ekosisteme zararlarının en aza indirilmesi ve bu yolda kimyasal maddelerin zararlı etkilerinin farkında olunması bilincinin aşılması ve toplumun belirli basamaklarına ulaştırılmasıdır. Özetlemek gerekirse, çevreyi korumaya yönelik kimyasal yöntemlerin ve maddelerin geliştirilmesini ön plana çıkarmayı amaçlayan bir bilim dalı olan “Yeşil Kimya”, üretim maliyetini azaltacak yeni reaksiyonların elde edilmesini mümkün kılarak ekonomik fayda sağlamakla kalmaz, daha düşük sıcaklıklarda gerçekleşen verimli reaksiyonlar tasarladığı için enerji

tasarrufunu gerçeğe dönüştürür. “Yeşil Kimya” kullanımı, ekonomi ve enerji alanında uygun çözümler sunmasının yanında daha az atık madde oluşumunu sağlar ve güvenli yollardan ilerleyen reaksiyonlar bulunmasına ön ayak olduğu için kaza riskini azaltır. Genel olarak insan ve doğa sağlığının korunmasını sağlayan bu yeni yaklaşım, çevre kirliliğinin önlenmesinde aktif rol oynayacağından ülkemizde de çeşitli uygulamalarda kullanılabilir (www.ejder.com.tr).



Şekil 1. 1. Yeşil kimya çevre ilişkisi

Yeşil kimya, çevresel sorunları çözmek suretiyle kimyasal sentezlerin yeniden tasarlanmasını ve kirlenmenin önüne geçen kimyasal ürünlerin geliştirilmesini kapsamaktadır. Anastas ve Warner, topluma ve çevreye daha duyarlı, daha az zararlı kimyasal maddelerin ve yöntemlerin kullanılmasında, bu konuda bir kaniya sahip olunmasında rehber olarak yeşil kimyanın konusunu açıklayan 12 prensip geliştirilmiştir. Bu prensipler şöyle sıralanabilir:

- 1) Atıkların önlenmesi:** Temizlenecek atık miktarını azaltacak ya da hiç atık oluşturmayacak kimyasal sentezlerin geliştirilmesi hedeflenmektedir.
- 2) Daha güvenli kimyasallar ve ürünlerin planlanması:** Tamamen etkili, çok az toksik ya da hiç toksik olmayan kimyasal ürünlerin tasarlanması amaçlanmaktadır.

3) Daha az zararlı kimyasal sentezlerin planlanması: Topluma ve çevreye çok az zararlı ya da tamamen zararsız maddelerin kullanıldığı ya da üretildiği sentezlerin planlanmasını amaçlamaktadır.

4) Geri dönüşümü olan hammaddelerin kullanılması: Tüketilebilenden ziyade geri dönüşümü olan hammaddeler kullanılması amaçlanmaktadır. Geri dönüşümü olan maddeler çoğunlukla tarımsal ürünler ya da diğer yöntemlerden kaynaklanan atıklardır. Tüketilen hammaddeler fosil yakıtları ya da maden ürünleridir.

5) Stokiyometrik reaktif yerine katalizör kullanılması: Katalizör kullanarak atıkların en az seviyeye indirilmesi amaçlanmaktadır. Katalizörler, reaksiyonların yürütülmesinde az miktarda ve defalarca kullanılabilir. Çok fazla ve bir kere kullanılabilen stokiyometrik reaktifler yerine katalizörler tercih edilmelidir.

6) Kimyasal türevlerden kaçınılması: Engelleyici, koruyucu gruplar ya da geçici değişikliklerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bu tip ara basamaklarda ek reaktiflere ihtiyaç duyulur ve atık miktarını artırır.

7) Atom ekonomisinin artırılması: Son ürünlerinde, en yüksek oranda başlangıç maddesi içeren sentezlerin planlanarak, atık atom sayısının azaltılması amaçlanmaktadır.

8) Daha güvenli çözücüler ve reaksiyon koşullarının kullanılması: Çözücülerin, ayırıcı vasıtaların veya diğer yardımcı kimyasalların kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer bu kimyasallar gerekiyorsa, zararsız kimyasallar kullanılmalıdır.

9) Enerji veriminin artırılması: Oda sıcaklığında ve basıncında reaksiyonların gerçekleştirilmesine çalışılmalıdır.

10) Kullanıldıktan sonra bozulan kimyasal ve ürünlerin planlanması: Kullanıldıktan sonra doğada toplanmayan, zararsız maddelere parçalanarak kimyasal ürünlerin planlanması hedeflenmektedir.

11) Eş zamanlı analizle atıkların önlenmesi: Yan ürünlerin oluşumunu, en aza indirmek ya da tamamen gidermek için sentez esnasında yöntemin gerçek zamanlı görüntüleme ve kontrol edilmesi gerekmektedir.

12) Kaza riskinin en aza indirilmesi: Kimyasalların patlama, yangın ve çevreye salıverilmesini içeren kimyasal kazaların riskini en aza indirmek için kimyasallar ve biçimlerinin (katı, sıvı ya da gaz) planlanmasıdır (Anastas ve Warner, 1998).

Birçok kimyasal reaksiyonda en önemli bileşen çözücüdür. Dikkat edilmesi gereken hızlı ve verimli reaksiyonların desteğiyle ve ürünlerin saflaştırılmasının kolaylaştırılması yoluyla seçilen çözücünün atık miktarının azaltılmasıdır. Son günlerde çevre üzerinde zararlı etkileri olan organik çözücüler yerini hızla alternatif reaksiyon ortamlarına bırakmaktadır. Çözücülere olan talep, çevre ile ilgili endişeler ve sert yasalar sonucu geçen on yıl içerisinde azalmıştır. “Yeşil Kimya”nın prensiplerinin göz önünde bulundurulmasıyla çevre ve insan sağlığı için tehlikeli maddelerin üretiminin ya da kullanımının azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılması ile ilgili çalışmalar hızlı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmalar kapsamında enerji kaynaklarının ekonomik kullanımı, atom ekonomisinin sağlanması ve çözücü seçimiyle ilgili çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin ayrı ayrı ya da birbirleriyle kombineli olarak kullanımı çevre korunmasına katkıda bulunacak yeni yöntemlerin endüstriyel alanda da kullanımı ön plana çıkmaktadır (Başarır, 2006).

Çalışmada öncelikle biyolojik öneme sahip *N*-süstitüe pirol sentezleri literatürde bilinen klasik yöntemle sentezlenmiştir. Klasik ısıtma yöntem ile ürün verimini arttırmak amacıyla farklı reaksiyon koşulları (farklı lewis asitleri, farklı çözücüler) uygulanarak en yüksek verimin elde edilebileceği optimum reaksiyon koşulları belirlenmiştir. Ayrıca *N*-süstitüe pirol sentezleri mikrodalga fırında gerçekleştirilerek reaksiyon süresi ve kimyasal verim açısından klasik yöntemle karşılaştırma yapılmıştır.

1.1. Mikrodalga Nedir?

Mikrodalgalar elektromagnetik spektrumda infrared dalgaları ile radyo dalgaları arasında bulunmaktadır. Mikrodalga frekansları genel olarak 300-300.000 MHz frekans aralığını kapsar. Mikrodalgalar elektromanyetik dalga olarak yayılırlar. Radarlarda, mikrodalga fırınlarında, cep telefonlarında, kablosuz internet erişiminde, Bluetooth kulaklıklarda, mağaza güvenlik sistemlerinde, mikrodalga frekansları kullanılır. "Mikrodalga" sözü elektromanyetik dalganın dalga boyunun 1 metreden kısa olduğu frekansları tanımlar. Dalga boyunun 1 cm'den kısa olduğu frekanslara (30-300 GHz aralığı) "milimetrik" dalga ismi de verilir. Dalga boyunun 1 mm'den kısa olduğu frekanslara (300-3000 GHz) "submilimetrik" dalga ismi verilir. Gamma ışınları, morötesi (ultraviyole) ışınlar, X ışınları, görünür ışık ve radyo dalgaları hep birer

elektromagnetik ışıma türüdür. Bunları birbirinden ayıran özellik, farklı dalga boyu aralıklarında ışımalardır. Dalga boyu, dalganın birbirini izleyen iki tepe noktası arasındaki uzaklıktır. İşte mikrodalgalar da, dalga boyu 0.1 ile 100 cm arasında değişen bu tür enerji dalgalarıdır. Mikrodalgalar, elektromagnetik tayfta kızılötesi (enfraruj) ışıınım ile radyo dalgaları arasındaki bölgede yer alır. Bütün elektromagnetik ışıma biçimleri gibi mikrodalgalar da, uzayda ışık hızıyla yol alır. Mikrodalgalar gözle görülemez, ama uygun verici ve alıcı aygıtların yardımıyla incelenebilir. Tıpkı görünür ışık gibi yansır, kırılır ve kırınıma uğrar. Uzak cisimleri izlemek için kullanılan radar sistemlerinde, mikrodalgaların yansıma özelliğinden yararlanılır. Mikrodalgalar uydularca alınabilir, yükseltilebilir ve alıcılara odaklanabilir; bundan yararlanılarak, canlı televizyon yayınları ve telefon görüşmeleri anında dünyanın her yerine ulaştırılabilir. Bir mikrodalga demeti, bir kablodan çok daha fazla telefon görüşmesini iletebilir. Günümüzde birçok güvenlik sisteminde mikrodalga vericileri ve alıcıları kullanılmaktadır; mikrodalga sinyalinin frekansındaki bir değişiklik, dalgaların, korunan alanda hareketli bir cisme rastlamış olduğunu gösterir (www.msxlab.org).

1.2. Mikrodalga'nın Tarihçesi

Mikrodalga tekniği ilk olarak 1946 yılında, Dr. Percy Le Baron Spencer magnetron (jeneratör) olarak adlandırılan yeni bir vakum tüpü için laboratuarda çalışırken, mikrodalga ışınlarına maruz kalan cebindeki çikolataların, eridiğini fark etmesi sonucu keşfetmiştir. Daha sonra bir deney daha yapmış ve mısır tanelerini magnetronun yanına koyup mısırların patladığını görmüştür. Sonra çiğ bir yumurtayı magnetronun yanına koymuş ve arkadaşları ile ne olacağını beklerken yumurtanın piştiğini ve patladığını görmüşlerdir. Bütün bu gözlemler sonucu Dr. Spencer daha ileri fikirler geliştirmiş ve mikrodalga'nın bir ısıtma metodu olarak kullanılabileceğini tespit etmiştir. Bu tarihten itibaren mikrodalgaların ısıtma amacıyla kullanımı zamanla daha da çok artmıştır (Pıhtılı, 2009).

Organik Kimya'da mikrodalga ile yapılan ilk sentez, ev tipi mikrodalga fırını ve çözücü ortamında Gedye ve çalışma arkadaşları tarafından 1986 yılında yapılmıştır (Gedye ve ark., 1986). Bilim adamlarının bu alandaki öncü çalışmalarından günümüze kadar çok sayıda çalışmanın yapılmış ve yayınlanmış olması, bu alandaki olağanüstü ilgiyi doğrulamaktadır. Genelde organik reaksiyonlarının çoğunda ısıtma amacıyla

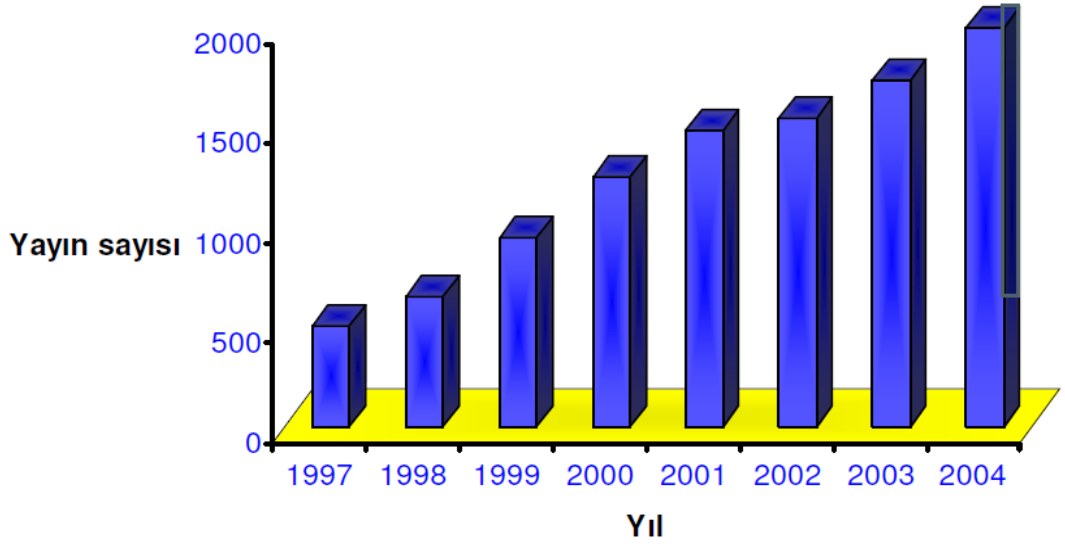
geleneksel ısı transfer cihazları (yağ, kum ve ısıtıcı manto vb) kullanılmaktadır. Bu ısıtma teknikleri oldukça yavaştır ve ısı artışı ya da yükseltilmesi örnek içinde yapılmaktadır. Üstelik aşırı ısıtma, ürün ve reaktiflerin bozulmasına neden olabilmektedir.

Mikrodalga dielektrik ısıtmada, mikrodalga enerjisi reaksiyon düzeneğine uzaktan ve doğrudan enerji kaynağı tarafından iletilir. Mikrodalga ışını reaksiyon düzeneği boyunca geçer ve sadece reaktifleri ve çözücülerini ısıtırken, reaksiyon kabının kendisini ısıtmaz. Eğer cihaz özel olarak dizayn edilmişse sıcaklık artışı örnek boyunca baştanbaşa homojen olacaktır. Basınçlı sistemlerde sıcaklığı hızlı bir şekilde artırmak mümkündür ki bu çözücünün kaynama noktasının çok daha üzerinde ısıtma imkanı sağlamaktadır (Loupy, 2004; Perreux ve Loupy 2001; Loupy ve ark., 1996).

Çizelge 1. 1. Mikrodalga'nın gelişim süreci

1946	Bir ısıtma yöntemi olarak mikrodalga'nın keşfi.
1947	İlk ticari ev mikrodalga fırının geliştirilmesi.
1978	İlk mikrodalga laboratuvar cihazının CEM şirketi tarafından katılardaki nem analizi için geliştirilmesi.
1980-82	Mikrodalga radyasyonun organik materyalleri kurutmak için kullanılması.
1983-85	Mikrodalga radyasyonunun kimyasal analiz yöntemleri için kullanılması.
1986	Robert Gedye, George Majetich ve Raymond Giure'in kimyasal sentezde mikrodalga radyasyonunun kullanımıyla ilgili makalelerinin yayınlanması.
1990'lar	Mikrodalga kimyasının ortaya çıkması ve mikrodalga'nın kimyasal reaksiyonlara uygulanmasının bir çalışma alanı olarak gelişimi.
1990	Milestone'un, oksitler, yağlar ve farmasötik bileşikler gibi parçalanması ve sindirilmesi zor materyallerin tamamen parçalanmasını sağlamak için ilk yüksek basınçlı sistemi yapması.
1992-96	CEM'in, bir grup sistemli reaktör geliştirmesi ve bir tekli mod sistemini kimyasal sentezlerin gerçekleştirilmesi için kullanması.
1997	Prof. H. M. Kington ve S. J. Haswell'in "Microwave-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation and Applications" başlıklı bir referans kitabı yayınlaması.
2000	Kimyasal sentezleri yönetmek için ilk ticari mikrodalga sentezleyicinin oluşturulması.

Mikrodalga üzerine yapılan çalışmaları konu alan yayınlar yılların ilerleyişine paralel olarak artış göstermiştir. Yayın sayısı 1997 yılında 500 civarında iken 2004 yılında bu sayı dört katına ulaşmıştır (Saral, 2007) (Şekil 1.2).



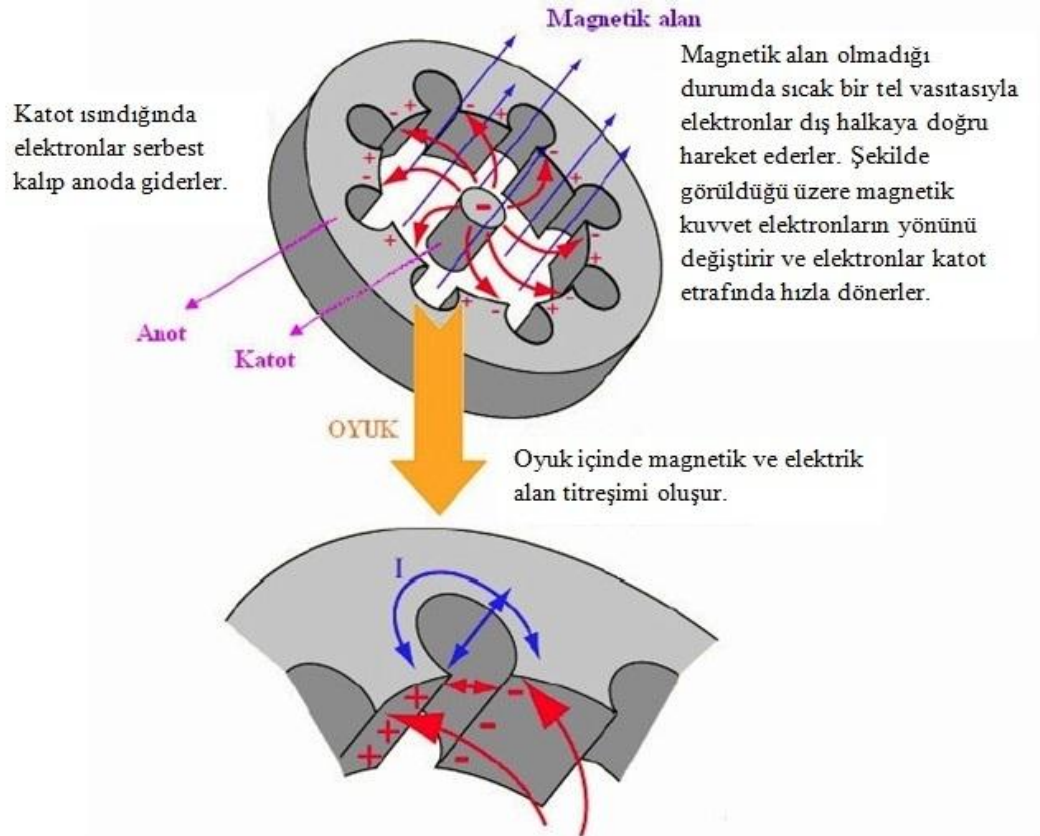
Şekil 1. 2. Yıllara göre mikrodalga ile ilgili yayın sayısı

1.3. Mikrodalga Fırınlar Nasıl Çalışır?

Mikrodalga fırın magnetron, dalga kılavuzu, mod karıştırıcı ve kavite adı verilen bölümlerden meydana gelir. Şekil 1.3’ de magnetronun şekli verilmiştir. Magnetron 60 Hz’lik elektrik enerjisini mikrodalga enerjiye çeviren bir vakum tüpüdür. Bir anoda ve direkt ısınan katoda sahiptir. Katot ısındığında elektronlar serbest kalıp anoda giderler. Anot çok sayıda küçük oyuktan meydana gelir. Bu oyukların her biri bir elektrik devresi olarak davranırlar. Bu sayede anot yardımıyla çok güçlü bir manyetik alan oluşturulur. Bu manyetik alan katottan anoda doğru gelen elektronların yönünü değiştirir. Sapan elektronlar oyuklardan geçtiğinde bir yük meydana gelir. Oluşan elektromanyetik enerji dalga kılavuzuna gönderilir. Dalga kılavuzu metalden yapılmış dikdörtgen bir kanaldır. Yansıtıcı duvarları sayesinde, magnetrondan gelen mikrodalgaları, kavite adı verilen ısınmanın gerçekleşeceği fırın boşluğuna gönderilir. Mod karıştırıcısı ise döner pervane

sistemi ile kaviteye gidecek ışınların, kavite içinde homojen şekilde dağılmasını sağlar (Mingos ve Baghurst, 1991).

Mikrodalgalar, tıpkı güneş ışığının camdan nasıl geçiyorsa cam, porselen, kağıt ve plastik gibi çoğu maddelerin içinden geçebilirler. Mikrodalgalar, duvara çarpan bir topun geri dönmesi gibi, metallere yansıyor geri dönerler. Mikrodalgalar maddelerin içine nüfuz ederler ve özellikle yiyecekler tarafından emilirler. Bu mikrodalgalar pişirmek istediğimiz yiyecek tarafından emilirler. Saniyede 2.45 milyar kez titreşen mikrodalgalar yiyeceğin içine girdiklerinde, su moleküllerinde bir titreşim oluştururlar. Mikrodalgaların polaritesi (kutupsallık) her değiştiğinde (+) ve (-) yüklerle yüklü su molekülleri bir ileri bir geri saniyede 4.9 milyar kez titreşirler. Bu yüksek hızdaki titreşmeden dolayı birbirine sürtünen su molekülleri ısı enerjisini açığa çıkarırlar (Saral, 2007) (Şekil 1.3).



Şekil 1. 3. Magnetronun yapısı

1.4. Mikrodalga Madde Etkileşimi

Tüm madde ve reaksiyonlar için mikrodalga ısıtma yöntemi uygun değildir. Her maddenin mikrodalga ışımlarla etkileşimleri farklıdır. Klasik ısıtma yöntemi ile mikrodalgada ısıtma arasında çok belirgin farklar vardır. Mikrodalga ışımların değişik absorpsiyonları sayesinde maddenin ısınması heterojik boyutta olur. Mikrodalga etkileşimlere göre maddeleri sınıflandırabiliriz.

Mikrodalgayı yansıtan maddeler; metaller mikrodalga enerjiyi yansıtırlar ama ısınmazlar.

Absorplayıcı maddeler ise mikrodalgaları geçirirler ve madde hızla ısınmaya başlar. Buna örnek olarak polar çözücüler ve polar reaktifler gösterilebilir.

Geçirgen maddeler iyi yalıtkanlardır. Çünkü mikrodalga enerjiyi geçirirler ve ısınmazlar. Teflon bir hayli inert olduğu için mikrodalga sistemlerde reaksiyon kabı olarak yaygın şekilde kullanılan geçirgen bir materyaldir. Teflon, polistiren, cam, seramik, kağıt ve plastik mikrodalgalara karşı neredeyse geçirgendir (Bose ve ark., 1991).

Çok az madde mikrodalgaları ya sadece absorplar ya yansıtır ya da tamamen geçirir. Fiziksel boyut ve şeklin yanında maddenin kimyasal kompozisyonu da, maddenin mikrodalga alanda nasıl davranacağını etkileyebilir. Madde ile mikrodalga etkileşimi, nüfuz etme mesafesine ve mikrodalgaların frekansına bağlıdır. Yani mikrodalgalar büyük hacimli maddeye sadece belli bir mesafeye dek nüfuz edebilir (www.chem.com.tr).

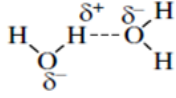
Bir kimyasal bağa ait enerji ortalama 84–335 kJ/mol’ dür. Mikrodalga fotonlarının enerjisi ise 0.123 kJ/mol kadardır. Bu nedenle mikrodalgalar yapıyı doğrudan etkileyemezler, iyonlaştıramazlar ve bağları kıramazlar. Bazı mikrodalga cihazı üreticileri tarafından seçilen 2450 MHz’ lik frekans, moleküler dönme bölgesinde yer almasına rağmen, aslında moleküllerde dönme geçişlerine yetecek kadar enerjiye sahip değildir. 2450 MHz, laboratuvar analizlerinde maddelere uygun nüfuz etme mesafesine sahip olduğu anlaşılmış ve laboratuvar sistemlerinde standart olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla 2450 MHz’ lik frekans ile sadece moleküllerdeki dönme hareketleri etkilenebilir. Fakat bu frekansta çalışılan dalgalar numuneler içerisinde rahatça ilerleyebilir. Mikrodalga absorpsiyonunun moleküllerin uyarılmasında sadece

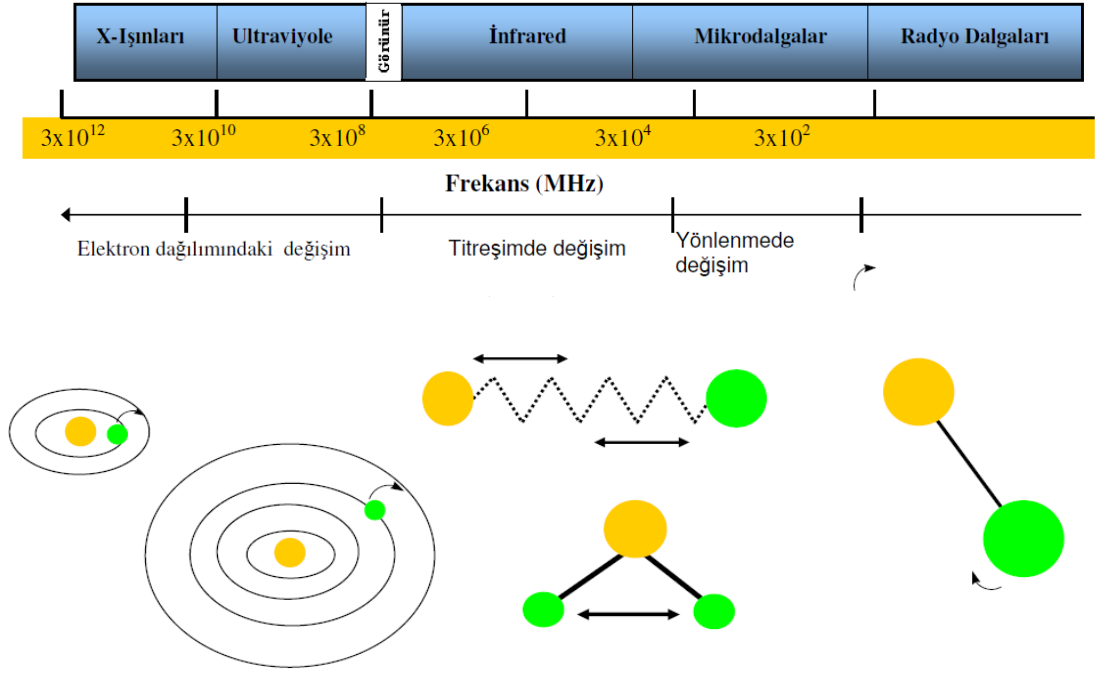
kinetik enerjiyi arttırdığı düşünülmektedir. Buna göre belli bir potansiyel enerji seviyesine sahip reaktifler mikrodalga ışınlar tarafından geçiş haline aktive edilirler. Mikrodalgalar, daha sonra aktivasyon enerji engelini aşmak için gereken enerjiyi sağlar. Bu sayede reaksiyon daha hızlı ilerler (Strauss ve Trainor, 1995; Collins, 2001).

Çizelge 1. 2. Diğer elektromanyetik enerjiler ile mikrodalga ile karşılaştırılması

Işıma Tipi	Frekans (MHz)	Kuantum Enerjisi(kJ/mol)
Gama ışınları	3.0×10^{14}	1.2×10^8
X-ışınları	3.0×10^{13}	1.2×10^7
Ultraviyole	1.0×10^9	398
Görünür ışık	6.0×10^8	243
İnfrared	3.0×10^6	1.2
Mikrodalga	2450	0.1232
Radyo Dalgaları	1	3.8×10^{-7}

Çizelge 1. 3. Kimyasal bağ enerjileri

Kimyasal Bağ Tipi	Kimyasal Bağ Enerjisi (kJ/mol)
H-OH	502
H-CH ₃	435
H-NHCH ₃	385
H ₃ C-CH ₃	368
PhCH ₂ -COOH	230
Hidrojen bağı(su) 	200



Şekil 1. 4. Elektromanyetik spektrumda yer alan bazı ışınların madde ile etkileşimleri (Saral, 2007).

1.5. Mikrodalga Kimyasında Kullanılan Cihazlar

Mikrodalga kimyasında kullanılmak üzere iki çeşit cihaz tasarlanmıştır.

- Tekli mod (single-mode) cihazlar (Ev tipi mikrodalga fırınlar)
- Çoklu mod (multi-mode) cihazlar (Sentez amaçlı mikrodalga fırınlar)

1.5.1. Tek Modlu Mikrodalga Cihazları

Cihaz içinde magnetrondan çıkan mikrodalga (MW) ışınların birbirini güçlendirmesi ve söndürmesi sonucu mikrodalgaların örneklerle etkileşimi ve sıcaklık dağılımı istenilen düzeyde homojen değildir. Bu cihaz, dizaynı gereği sentez için çok önemli olan reaksiyon ortamındaki sıcaklık ve basınç parametrelerinin ölçümüne imkân tanımadığından reaksiyon esnasında patlama riskine sahiptir. Bu cihazlar ortalama olarak 1200 W maksimum güç üretmektedir.

Tek-mod mikrodalga cihazının en önemli özelliği içerisinde sabit duran bir dalga deseninin oluşmasıdır. Tek modlu reaktör, dalga kılavuzundan fırın boşluğuna giriş için

sadece tek bir moda izin verir. Tek modlu fırınlardaki esas özellik, fırın boşluğundaki dalga modelinin bir noktaya odaklanmasıdır. Tek-mod mikrodalga cihazlarının bazı avantajları vardır (Taylor ve ark., 2005) :

- 1) Homojen enerji dağılımı sağlaması,
- 2) Hızlı ısıtma sağlar.
- 3) Küçük miktarlarla çalışma olanağı sağlaması,
- 4) Verilerin kontrolü ve tekrarlanabilirlik sebebiyle sentez uygulamaları için kolaylık sağlaması

Dezavantajları ise; küçük miktarlarda madde ile çalışması ve bir defada yalnız bir kaba maruz kalan mikrodalga ışımlar sağlamasıdır.

1.5.2. Çok Modlu Mikrodalga Cihazları

Bu cihazlar özel olarak sentez amacıyla üretilmiş olup güç ve sıcaklık-basınç parametreleri sensörler yardımıyla takip edilebilmekte ve bu parametreler deney esnasında değiştirilebilmektedir. Işın dağılımının düzensiz olduğu mikrodalga sistemine denir. Işın dağılımının düzensiz ve çok sayıda olması mikrodalga içinde ışınların kümelenmesini sağlar. Amaç cihazın içinde olabildiğince mikrodalga radyasyonunu dağıtabilmektir. Ne kadar dağıtılsa mikrodalga radyasyonu o derece yayılır ve cihazda ısıtma daha etkili gerçekleşir.

Çok modlu mikrodalga da;

- Numunenin madde miktarı artırılabilir.
- Mikrodalga ışınları homojen olarak dağılır.
- Aynı anda birden fazla numune ile çalışma olanağı sağlar.
- Hacimli ısıtma ve kimyasal analiz yöntemleri için kullanılabilir.

1.6. Mikrodalga Isıtmanın Mekanizması

Mikrodalga ısıtma mekanizmasının esası, elektrik ve manyetik alan salınım etkisi altında iyonların veya polar moleküllerin hareketlenmesini içerir. Salınım alanının varlığında, parçacıklar kendilerini yönlendirmeye ya da alanda faz oluşturmaya çalışırlar. Bununla birlikte bu parçacıkların hareketi, dirençli kuvvetlerle sınırlandırılır.

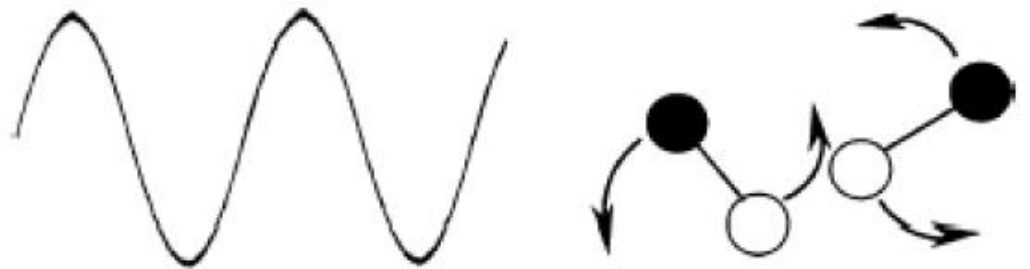
Bu kuvvetler (parçacık etkileşmesi ve elektrik direnci) parçacıkların hareketlerini sınırlandırıp gelişigüzel hareketlenmelerini sağlamasıyla ısı üretilir (Başarır, 2006).

Dielektrik ısıtma şeklinde belirtilen mikrodalga ısıtmadan, mikrodalgaların elektrik alan bileşeni sorumludur. Isıtılan moleküllerle doğrudan etkileşen mikrodalgalar yüksek frekanslı elektrik alanlar olarak düşünülebilir. Bu da sıcaklıkta hızlı bir artışa yol açar. Mikrodalga fırınlarda oluşan elektromagnetik alanın, moleküllerin kimyasal reaktivitesindeki değişime neden olduğu düşünülmektedir. Bu tekniğin uygulanabilirliği, molekül geometrisi, mikrodalga şiddeti, ortamın polaritesi, numune çözeltisinin iyonik kuvveti gibi parametrelere bağlıdır (Zijlstra ve ark., 1993).

1.6.1. Dipol Dönme

Madde ile mikrodalga elektrik alan bileşeninin etkileşmelerinden biri dipolar polarizasyon mekanizmasıdır. Dipolar polarizasyon polar moleküllerde üretilen ısı ile ilgili bir işlemdir. Su molekülünde olduğu gibi dipol momente sahip bir madde mikrodalgalar ile ışımlandığında ısınır (Lidström ve ark., 2001).

Mikrodalga ısıtma için moleküllerin dipol momente sahip olması gerekir. Mikrodalgaların hızla değişen elektrik alanına göre, moleküldeki dipoller ileri geri hareket ederler (Şekil 1.5). Alan değiştikçe dipollerin de yönü değişir. Dönme sonucu dipoller, alanla aynı yönde dizilmeye çalışırlar. Uygulanan alan dönme hareketi için gerekli enerjiyi sağlar. Gazlarda, moleküller arası uzaklık fazladır ve uygulanan alan ile aynı hizaya gelmeleri bu nedenle hızlıdır. Buna karşın, sıvılarda moleküllerin aynı hizaya gelmesi diğer moleküller tarafından engellenir (Whittaker, 1995).

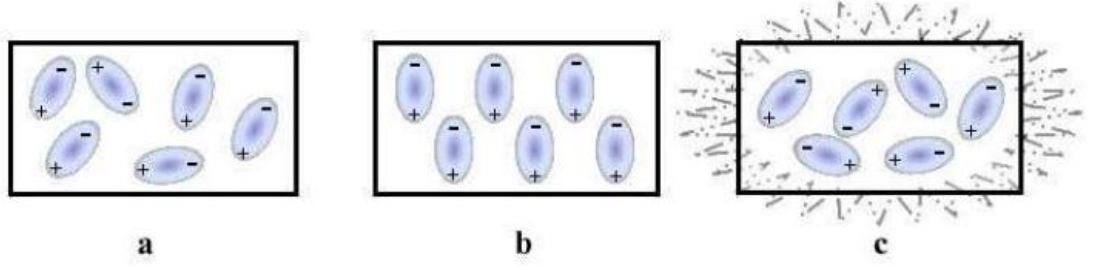


Şekil 1. 5. Elektrik alanda dipolar moleküllerin düzenlenmeye çalışmaları (Lidström, 2001)

Dipol dönme nedeniyle ısı oluşturma yeteneği maddenin üç önemli özelliğine bağlıdır. Bunlar;

1. Polarite
2. Alan ile yönelme yeteneği
3. Karakteristik dielektrik durulma zamanına bağlıdır.

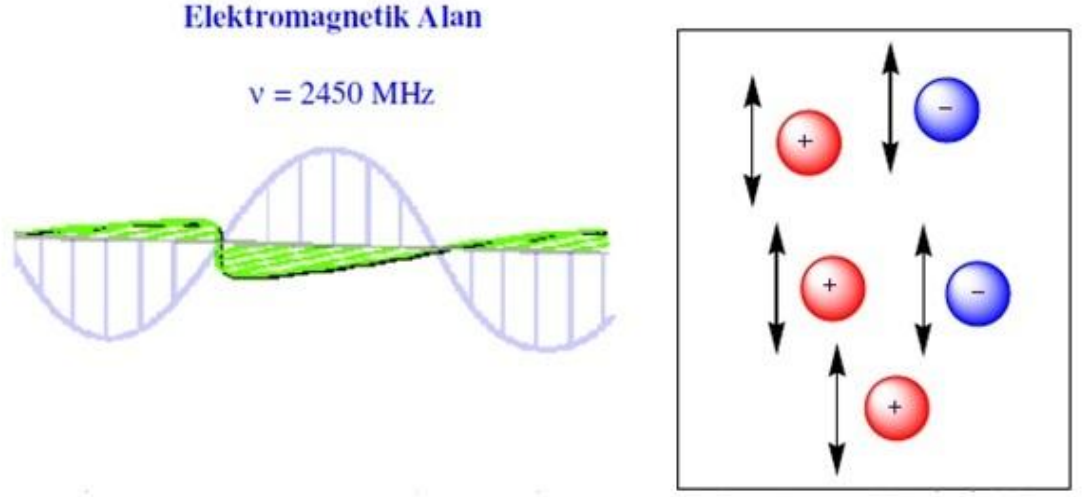
Durulma zamanı ise sıcaklık ve viskoziteye göre değişmektedir.



Şekil 1. 6. Elektrik alanın dipollerin karşılıklı yönelmesine etkileri:

- (a) Elektrik alan yokken
 - (b) Sürekli bir elektrik alanının varlığında
 - (c) Yüksek frekanslı değişen bir elektrik alan varlığında (Perreux ve Loupy, 2001)
- (Şekil 1.6).

Polar maddelerin reaktif olarak yer aldığı reaksiyonlar ve polar çözücüler içinde yapılan reaksiyonlar, dipolar polarizasyon sebebiyle mikrodalga etkisinde çok daha hızlı ilerler. Su ve apolar yapıdaki dioksanın mikrodalgadaki ısınma hızlarının karşılaştırıldığında dipol momenti büyük olan su hızla ısınırken, mikrodalga dielektrik ısınma için gerekli dipol özelliklere sahip olmayan dioksan ısınmamıştır (Şekil 1.7) (Baghurst ve Mingos, 1992).



Şekil 1. 7. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi

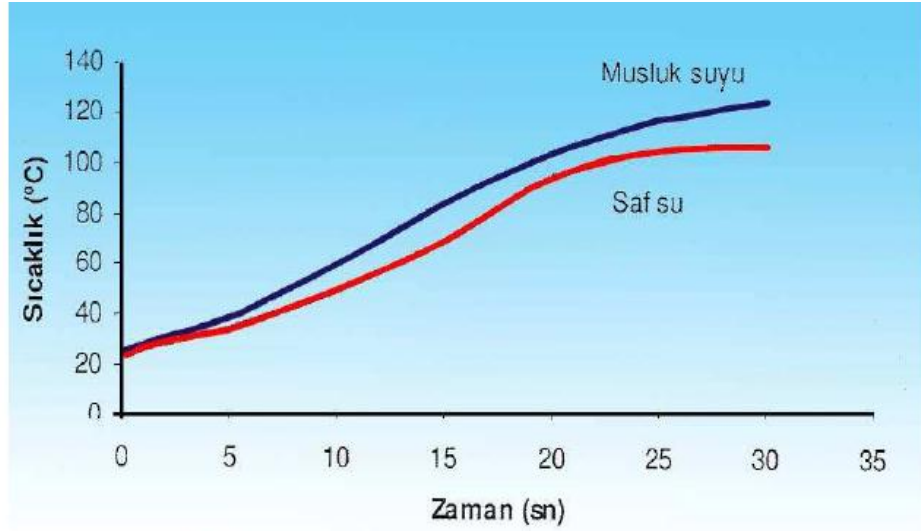
1.6.2. İyonik İletim

Dipol etkileşimlerden farklı olan iyonik iletim, enerji transfer etmenin ikinci yoludur. Isınmanın meydana gelmesi için ortamda serbest iyonlar veya iyonik türlerin varlığına ihtiyaç duyulur. İyonlar mikrodalgaların değişen elektrik alanı ile etkileşerek, elektrik alan doğrultusunda çözeltide baştanbaşa hareket ederler (Şekil 1.8). Bu hareket sırasında sürtünme kayıpları ile ısı oluşturulur. Sürtünme kayıpları ise, kinetik enerjiyi ısıya dönüştürecek iyonların büyüklüğüne, yüküne, iletkenliğine ve iyonların çözücü ile etkileşimine (ortamın solvasyon kapasitesine) bağlıdır. Bir iyonik çözeltinin mikrodalga ısınma hızı ve etkinliği çözeltideki iyonların konsantrasyonuna bağlıdır. Aynı zamanda maddenin sıcaklığı da iyonik iletimi etkiler. İyonik çözeltiler ısıtılma işlemine tabi tutulduğunda çok daha güçlü absorpsiyon yaparlar. Bunun sebebi ise sıcaklık arttıkça enerji transferi çok daha etkin hale gelmesidir (Ertürk, 2007; Lidström, 2001).



Şekil 1. 8. Bir çözeltideki yüklü parçacıkların elektrik alanını takip etmesi

Saf su ile musluk suyundan oluşan iki numune tek modlu mikrodalga fırında aynı sürede ve güç de ısıtıldığında musluk suyunun saf suya göre daha fazla ısındığı görülmektedir. Bunun nedeni ise musluk suyunda bulunan iyonlardır. Ortamdaki iyonlar elektrik alanının etkisi altında çözeltinin her yerine hareket edecektir. Bu hareket sırasında çarpışmalar artacağından enerji harcanacak ve kinetik enerji ısıya dönüşecektir. Musluk suyu ile saf su arasındaki ısınma farkını grafiğe bakarak daha iyi görebiliriz (Şekil 1.9.) (Ertürk, 2007).



Şekil 1. 9. Saf su ve musluk suyunun mikrodalga ısıtma ile zaman-sıcaklık değişimi (Lidström, 2001).

1.6.3. Yüzeyler Arası Polarizasyon

Yüzeyler arası polarizasyon yöntemi, iletme ve dipolar polarizasyon mekanizmalarının bir birleşimi olarak kabul edilebilir.

1.7. Klasik Yöntem ve Mikrodalga Isıtmanın Karşılaştırılması

Klasik ısıtma işlemi sırasında kabın çeperleri ısındığından yan ürün ve safsızlıklar oluşması mümkündür. Mikrodalga ısıtma da ise öyle istenmeyen durumlar oluşmaz. Klasik ısıtmada düzenek kurmak için kullanılan malzemeler oldukça fazla iken mikrodalga ısıtmada azdır. Mikrodalga ısıtma işleminde az miktarda çözücü kullanımı ile istenilen reaksiyonlar gerçekleşir bu da ekonomik yönden kazanç sağlar. Mikrodalgada ısınma çözücünün dielektrik özelliğine bağlı olarak oldukça hızlıdır.

Mikrodalga ısıtmada aynı anda birden fazla yüksek verimle reaksiyon yapılabilir. Öğrenci laboratuvarlarında kullanıldığında kristallendirme, erime noktası tayini ve spektral analiz gibi diğer laboratuvar aktivitelerine çok daha fazla zaman sağlar. Özellikle eczacılıkta tek basmakta ürün oluşumu nedeniyle, kombinatoryal (bütünleştirici) sentezde mikrodalga kullanımı önemli bir yere sahiptir. Reaksiyonları kontrol edebilme kolaylığı nedeniyle küçük moleküllü bileşik sınıflarının oluşumuna izin verir. Mikrodalga ile sentezin sorun yaratabilecek yönleri de mevcuttur. Mikrodalga absorpsiyonunun etkinliği, sıcaklık artışı ile azalır ve özellikle akışkan, süper kritik hale yaklaştıkça mikrodalga numune ile eşleşmesi zayıflayabilir (Ertürk, 2007).

Çizelge 1. 4. Organik sentezlerde klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması (Saral, 2007)

Parametreler	Klasik Isıtma	Mikrodalga İle Isıtma
Isıtma hızı	Yavaştır	10-1000 kat daha hızlıdır
Isıtılacak maddenin	Termal iletkenliğine bağlıdır	Dielektrik sabitine bağlıdır
Isıtma şekli	Önce reaksiyon kabı sonra reaktifler ısınır	Önce reaktifler sonra kap ısınır
Sıcaklık	Yavaş yavaş artar	Birden artar
Çözücü	Bol miktarda kullanılır	Az miktarda kullanılır
Saflaştırma	Bozunma ve yan ürün oluşumuna sık rastlanır Zahmetlidir	Bozunma ve yan ürün oluşumu azalmıştır ve kolaydır
Verim	Her zaman yüksek olmaz	Genelde daha yüksektir

1.8. Mikrodalga Kimyasının Yararları

Mikrodalga'nın en önemli özelliği çevrenin ekolojik yapısına uygun koşullar da çalışmasıdır. Reaksiyonları daha hızlı, daha ekonomik ve yüksek verimli bir şekilde gerçekleşir. Mikrodalga kimyasının yararlarını maddeler şeklinde sıraladığımızda;

1.8.1. Reaksiyon Hızının Artması

Mikrodalga destekli organik sentezlerde mikrodalga kullanımının asıl amacı reaksiyon süresini kısaltmaktır. Arrhenius eşitliği dikkate alındığında reaksiyon hızını arttırmanın iki yolu vardır. Bunlardan birincisi “A” faktörüdür. Bu faktör hareket yeteneğini tanımlar ve reaksiyon ara yüzeyinde moleküllerin titreşim frekanslarıyla ilgili bir parametredir. Mikrodalga radyasyonu üstel ifade de özellikle $\Delta G'$ de değişikliğe neden olmaktadır.

$$k=Ae^{-\Delta G/RT}$$

Sıradan ısıtma yöntemleriyle karşılaştırıldığında mikrodalga ile ısıtma, belirli kimyasal reaksiyonların hızını 10 ile 1000 kata kadar arttırabilmektedir. Bunun nedeni mikrodalga'nın reaksiyon sıcaklığını yeteri kadar artırabilmesidir. Örneğin, fluoresein sentezi, sıradan ısıtma yöntemleriyle 10 saatlik bir sürede gerçekleşirken, mikrodalga etkisi altında ısıtıldığında bu süre sadece 35 dakikadır. Mikrodalga ısıtması çok hızlıdır ve diğer ısıtma teknikleriyle kolaylıkla ulaşılamayacak yüksek ısı profiline sahiptir. Bu nedenle mikrodalga kullanılarak gerçekleştirilen organik sentezlerin sonuçları son sıcaklık aynı olsa bile klasik yöntemlerle sentezlerin sonuçlarında farklıdır.

Çizelge 1. 5. Reaksiyon sürelerinin karşılaştırılması (Başarır, 2006)

Reaksiyon	Normal Isıtma (dk)	Mikrodalga Isıtma (dk)
Fluoresein reaksiyonu	600	35
Benzoinin üre ile kondenzasyonu	60	8
Biginelli reaksiyonu	360	35
Aspirin sentezi	130	1

1.8.2. Verimli Isıtma Sistemi

Mikrodalga yöntemde daha kısa sürede ısınan reaksiyon ortamı daha verimli ürün oluşmasını sağlar. Bunun önemli sebebi ise mikrodalga ışınları direk maddeye temas etmesidir. Bu sayede enerji tüketimi önemli ölçüde azalır (Başarır, 2006).

1.8.3. Yüksek Ürün

Mikrodalga ısıtma sıradan ısıtmalara göre daha hızlı ve daha verimli reaksiyonlar sağlar (Başarır, 2006).

Çizelge 1. 6. Verim karşılaştırması (%)

Reaksiyon	Normal Isıtma	Mikrodalga Isıtma
Fluoresein reaksiyonu	70	82
Benzoinin üre ile kondensasyonu	70	73
Biginelli reaksiyonu	70	75
Aspirin sentezi	85	92

1.8.4. Düzenli Isıtma

Klasik ısıtmalarda dış yüzeyle merkez arasında sıcaklık farkları yaşanmaktadır. Mikrodalga ısıtmada ise reaksiyon maddesinin her tarafına eşit ve düzenli bir şekilde yayılır. Bu durum mikrodalga ısıtmaya klasik ısıtmadan daha yüksek sıcaklığa ulaşmasını sağlar (Başarır, 2006).

1.8.5. Seçimli Isıtma

Mikrodalga ısıtma ile çözücülerin etkileşimi karşılaştırıldığında iki önemli faktör söz konusudur.

1. Çözücünün mikrodalga enerjiyi soğurma yeteneği
2. Çözücünün soğurduğu enerjiyi ısıya dönüştürme yeteneği

Bazı materyaller mikrodalga geçirgenken diğerleri mikrodalga soğurucudur. Bu nedenle, mikrodalga bu tip materyallerin birleşimini ısıtmak için kullanılabilir. Mikrodalga ısıtma ile çözücü etkileşimi çok karmaşıktır. Ayrıca bu etkileşim çözücünün dielektrik özelliklerine (dielektrik özellikler çözücünün sıcaklığına ve uygulanan alanın frekansına bağlıdır) bağlı olmanın yanı sıra çözücünün viskozitesine de bağlıdır. Çözücülerin karşılaştırılması için en iyi yöntem kayıp tanjant değerinin karşılaştırılmasıdır. Bazı çözücülerin kayıp tanjant değerleri ve dielektrik sabitleri

Çizelge 1.7.'de verilmiştir (Başarır, 2006). Dielektrikteki enerji kaybı oranına kayıp tanjantı değeri denir.

$$\tan\delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$$

Kayıp tanjantı Kayıp faktörü Dielektrik sabiti

Çizelge 1. 7. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjantı

Çözücü	Dielektrik Sabiti(ϵ)	Kayıp Tanjantı($\tan\delta$)
Hekzan	1.9	-
Benzen	2.3	-
Karbon tetraklorür	2.2	-
Kloroform	4.8	0.091
Asetik asit	6.1	0.174
Etilasetat	6.2	0.059
Tetrahidrofuran	7.6	0.047
Metilen klorür	9.1	0.042
Aseton	20.6	0.054
Etonol	24.6	0.941
Metanol	32.7	0.659
Asetonitril	36.0	0.062
Dimetil formamit	36.7	0.161
Dimetil sülfoksit	47.0	0.825
Formik asit	58.0	0.722
Su	78.5	0.123
Klorobenzen	5.6	0.101

1.8.6. Çevre Dostu Kimya

Sıradan ısıtma yöntemlerine göre mikrodalga etkisinde gerçekleştirilen reaksiyonlar daha temiz ve daha çevre dostudur. Mikrodalga ile bileşikler doğrudan ısıtılabilir. Bu nedenle reaksiyonlarda çözücü kullanımı azaltılabilmekte ya da tamamen ortadan kalkmaktadır. Aynı zamanda mikrodalga kullanımı reaksiyonların son ürünlerinde oluşan ve saflaştırılması gereken toksik maddelerin azalmasına yardımcı olmaktadır (Başarır, 2006).

1.8.7. Kimyasal Reaksiyonların Tekrarlanabilmesi

Sıradan ısıtmayla karşılaştırıldığında mikrodalga etkisinde ısıtılan reaksiyonlar daha tekrarlanabilir. Çünkü daha iyi kontrol edilebilir ısıtma sağlanır. Kimyasal reaksiyonların ısıları kolaylıkla kontrol edilebilir (Başarır, 2006).

1.8.8. Mikrodalga Yardımıyla Çözücüsüz Ortamdaki Reaksiyonları

Mikrodalga ısıtmayla yapılan ilk deneyler, özel tasarlanmış kapalı kaplarda yüksek kaynama noktalı çözücülerin kullanımıyla sınırlıydı. Günümüzde ise çözücü ya da çözücüsüz organik reaksiyonlar ev tipi mikrodalga fırında ağzı açık kaplarda pratik, basit ve güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Çözücüsüz organik reaksiyonlarda önemli olan nokta; enerji girişini kontrol edebilmek ve uygun bir ışınlama süresi seçmektir. Çalışma prensipleri bileşiğin yapısına ve miktarına bağlıdır. Bu amaçla bir deneme süresinden sonra uygun koşullar bulunur. Organik çözücünün azalması yüksek verimle saf ürün oluşumunu kolaylaştırır (Başarır, 2006).

1.8.9. Mikrodalga Ortamında Çözücüler

Hareket eden dipoller arasındaki çarpışmalar ve sürtünmeler dielektrik ısınmaya neden olur. Dielektrik sabiti büyük bileşikler (su, etil alkol ve asetonitril vb.) mikrodalgalarla kolayca ısınırken CO₂ gibi polar maddeler (aromatik ve alifatik hidrokarbonlar) net bir dipol momente sahip olmayan bileşikler (CO₂, dioksan ve CCl₄ gibi) ve oldukça iyi istiflenmiş kristal maddeler mikrodalgaları çok az absorplar. Örnek olarak su ve dioksani ele almak gerekirse dipol momentleri büyük olan su kolaylıkla ısınırken mikrodalga dielektrik ısıtma için gereken dipol özelliklere sahip olmayan dioksan ısınmamıştır (Başarır, 2006).

1.9. Mikrodalga Yöntemi ile Sentezin Avantajları ve Dezavantajları

Mikrodalga yöntemin dezavantajları kontrolünün zor olması, iyi dizayn edilmemiş ev tipi fırınlarının kullanılmasından dolayı deney sonuçlarının tekrar edilir olmaması, mikrodalga ısıtma yönteminin temeli çok iyi anlaşılamadığı için patlamaların meydana

gelmesidir. Ancak organik sentezler için tasarlanan ticari mikrodalga fırınlarının yaygınlaşması ve çözücü içermeyen tekniklerin geliştirilmesi ile 1990'ların ortalarından itibaren çıkarılan yayınların sayısı bir hayli artmıştır (Danks, 1999).

Mikrodalga yöntemin avantajlarından birincisi çözücüsüz sentez yöntemlerinin uygulanabilmesidir. Çözücü içermeyen teknikler sayesinde güvenlik sorunu ortadan kaldırılmıştır ve bu yüzden çevre dostu bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Reaksiyon çözücüsüz gerçekleştirildiğinde reaktifler hemen mikrodalga ışınlarını absorblar ve bu sayede mikrodalgaların etkisi artırılmış olur (Loupy ve ark., 1992).

Mikrodalgaların organik sentezlerde kullanılması reaksiyon hızlarını arttırarak reaksiyon süreleri oldukça kısalmıştır.

Mikrodalga'nın sağlıkla ilgili riski, mikrodalgaya direkt maruz kalmaktır. Mikrodalga çalışırken düşük frekansta cilt, yüksek frekansta vücut ve organlar zarar görmektedir. Yapılan araştırmalar, mikrodalga'nın vücuda ve hücrelere ciddi zararlar verebileceğini kanıtlamıştır. Yüksek frekanslı mikrodalga etkisinde DNA zinciri tamamen zarar görmektedir (Başarı, 2006).

Mikrodalga fırın kullanımında ise bugüne kadar ciddi bir sorunla karşılaşmadığı belirtilmektedir. Mikrodalga fırın kullanım aşamasında iken olası bir radyasyon kaçağından etkilenmemek için fırın ile aramızda en az 50 cm mesafe olmalıdır (www.pudra.com).

1.10. Mikrodalga Kimyasının Uygulamaları

Mikrodalga ile ısıtma; kimyasal reaksiyonlarda, biyoteknoloji alanında, ilaç kimyasında, petrol, plastikler gibi alanlarda göze çarpmaktadır.

1.10.1. Mikrodalga ile Sentez Yöntemleri

Bu alandaki ilk çalışmalar ev tipi mikrodalga fırınlar ile 1986'da Gedye ve Giguere tarafından başlamış ve vida kapaklı teflon şişelerde çeşitli reaksiyonlar yapılmıştır. Gedye 1 propanol ile benzoik asidin esterleşmesine ait hızın 180 kat arttığını gözlemlemiştir. Basit bir S_N2 reaksiyonu olan *p*-siyanofenoksit ile benzoilklorürün reaksiyonu ise klasik ısıtmaya (16 saat) göre mikrodalgalarla (35

saniye) 1200 kat daha hızlı gerçekleştirilmiştir. Daha sonra mikrodalga teknolojisinin gelişimi ile daha yüksek verim ve güvenlik şartlarına sahip farklı metotlar denenmiştir.

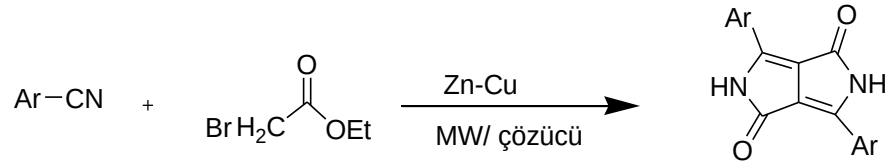
Bu yöntemler;

- 1) Çözücü içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonlar
- 2) Çözücsüz ortamda yapılan reaksiyonlar (Delo ve ark., 2000).

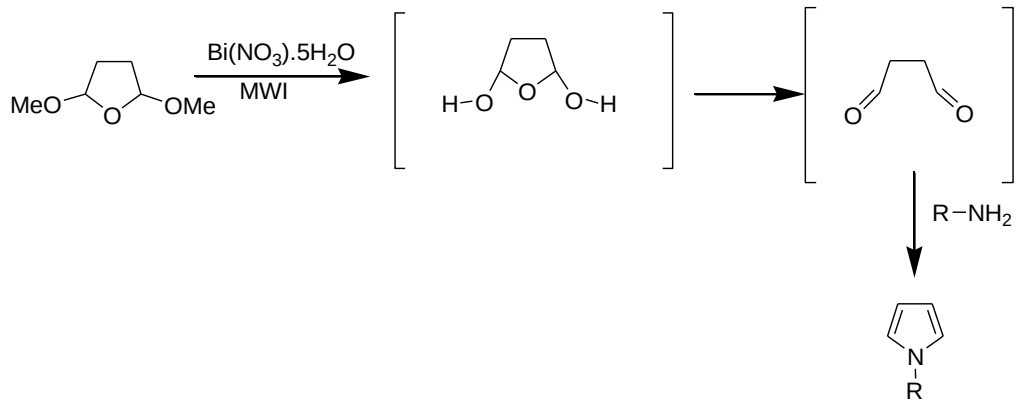
Organik kimyacılar mikrodalga destekli sentezleri son zamanlarda çok fazla tercih etmektedir. Sentezlerin sonucunda daha hızlı, saf ve yüksek verimle ürün elde edilmesi mikrodalga destekli sentezlere olan ilgiyi artırmaktadır. Organik sentez, mevcut başlangıç maddelerini kullanarak istenilen organik bileşiğin hazırlanmasıdır. Kimyagerler için son zamanlarda mikrodalga destekli çok sayıda reaksiyon gerçekleştirmiştir.

Örnek vermek gerekirse;

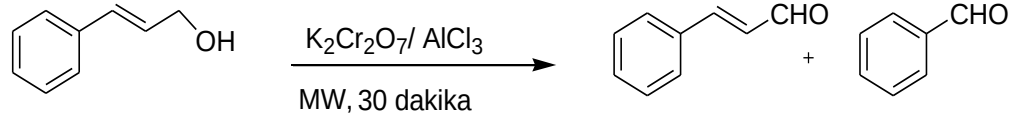
• Diels-Alder reaksiyonu



• Dehidrasyon



- Yükseltgenme



- Esterleşme
- Ene reaksiyonu
- Heck reaksiyonu
- Suzuki reaksiyonu
- Mannich reaksiyonu
- Koruyucu grup eklenmesi ve çıkarılması
- Halkalanma reaksiyonları
- Kondenzasyon
- Hidroliz
- İndirgenme

Genel olarak mikrodalgalarla organik sentez çalışmaları dört sınıfta toplanabilir:

1. Atmosferik basınçta ağız açık bir sistemde organik çözücülerle yapılan reaksiyonlar,
2. Geri soğutucu altında ısıtılan reaksiyonlar,
3. Yüksek sıcaklıkta/basınçta, kapatılmış reaksiyon kapları ile organik çözücülerdeki reaksiyonlar,
4. Çözücülerin kullanılmadığı katı faz yöntemi.

Çözücüsüz yöntemler de genellikle iki şekilde yapılır:

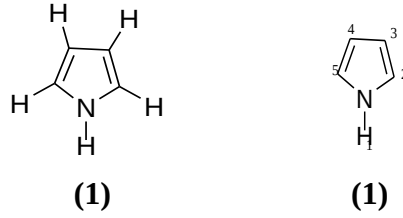
- i. Silika, alümina veya kil gibi katı mineral destekler üzerine reaktiflerin tutunması ile yapılan reaksiyonlar
- ii. Reaktiflerin çözücü ile ısıtıldığı reaksiyonlar (Liu, 2002; Stadler ve Kappe, 2000).

Mikrodalga kimyası organik ve analitik uygulamaların dışında organometalik ve koordinasyon kimyasında, seramik gibi inorganik yapıların hazırlanmasında, polimer sentezinde ve katı hal çalışmaları da kullanılmaktadır (www.chem.com.tr).

1.11. Pirol

Pirol, halka yapısı dört karbon ve bir azot atomundan oluşan heterohalkalı bir bileşiktir. Pirol halka sistemi, klorofil ve ‘hem’ i oluşturan porfirin halkasında, korrin halkasında bilirubinde ve bazı alkaloidlerde bulunan doğal bir halkadır. Kemiklerin havasız ortamda ısıtılarak damıtılmasıyla oluşan kırmızı renkli katranda bulunur ve ilk kez oradan izole edilmiştir.

Pirol, 1834 yılında, Runge tarafından taşkömürü katranından izole edilmiştir. Runge, daha sonra kimyasal yapısı hakkında hiçbir bilgisi olmadığı bu maddeye, kırmızı anlamına gelen “pirol” adını vermiştir (Tüzün, 2006) (Şekil 1.10).



Şekil 1. 10. Pirol, 1-azasiklopenta-2,4-dien

Klorofiller, hemoglobin, B₁₂ vitamini, indigo, indol yapıları, safra pigmentleri, porfirinler ve alkaloidler gibi daha pek çok doğal ürünün yapısında karşımıza çıkmaktadır (Coffey, 1973).

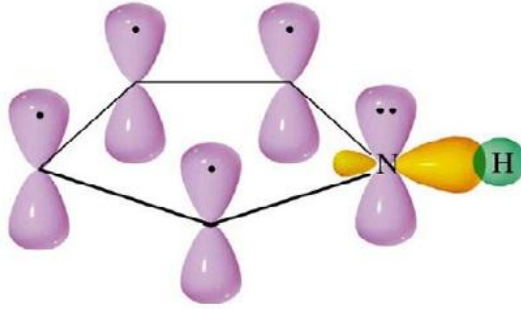
Pirol ve türevleri, ilaç ve tıbbi kimyasalların, tarımsal kimyasalların, boyaların, fotoğraf kimyasalların, parfüm ve diğer organik bileşiklerin sentezlerinde yer almaktadır. Polimerleşme yöntemleri, aşınma engelleyiciler, koruyucular için katalizör olarak, reçine ve terpenler için çözücü olarak da kullanılmaktadır. Metal kompleks katalizörleri çalışmalarında da pirol bileşiklerine rastlanmaktadır (www.chemicaland21.com).

1.11.1. Genel Özellikleri

Pirol kaynama noktası 131°C olan, kendine özgü ve hoş olmayan bir kokuya sahip bir sıvıdır ve havada kararır. Açık sarı bir renge sahiptir. Suda az, organik çözücülerde çok çözünür. Rezonans nedeniyle bazik özelliği çok zayıflamıştır, seyreltik asitlerde

güçlükle       r. HCl ile ıslatılmış  am odunuyla kırmızı bir renk verir (indofenin reaksiyonu). Derişik asitlerle veya ısıtılınca polimerleşir (Tüzün, 2006).

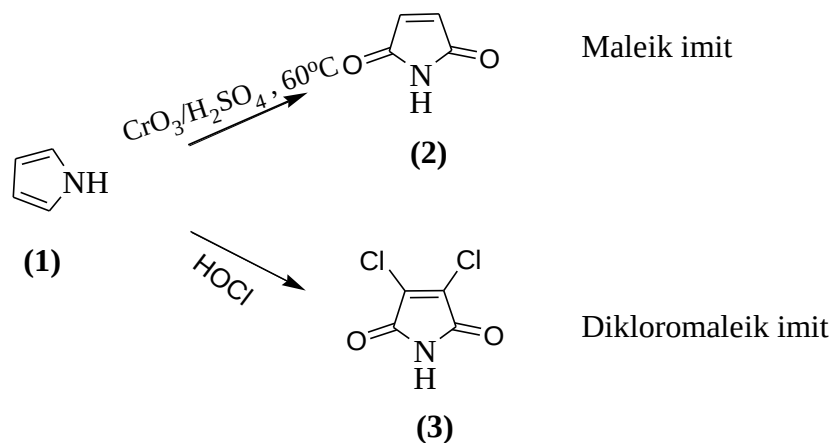
Pirol, zayıf asidik özellik gösterir. Çünkü pirolün azot atomuna ait ortaklanmamış elektron çifti, karbon atomlarının sağladığı dört π elektronuyla birlikte aromatikliğin bir parçasıdır (Şekil 1.11). Bu yüzden amonyak ve diğer aminler gibi bazik özellik göstermeyip proton almaktansa vermeyi tercih eder (Solomons, 1995).



Şekil 1. 11. Pirol bileşiğinin orbital yapısı

1.11.2. Pirol Yapısının Önemli Reaksiyonları

1. Yükseltgenme Reaksiyonu

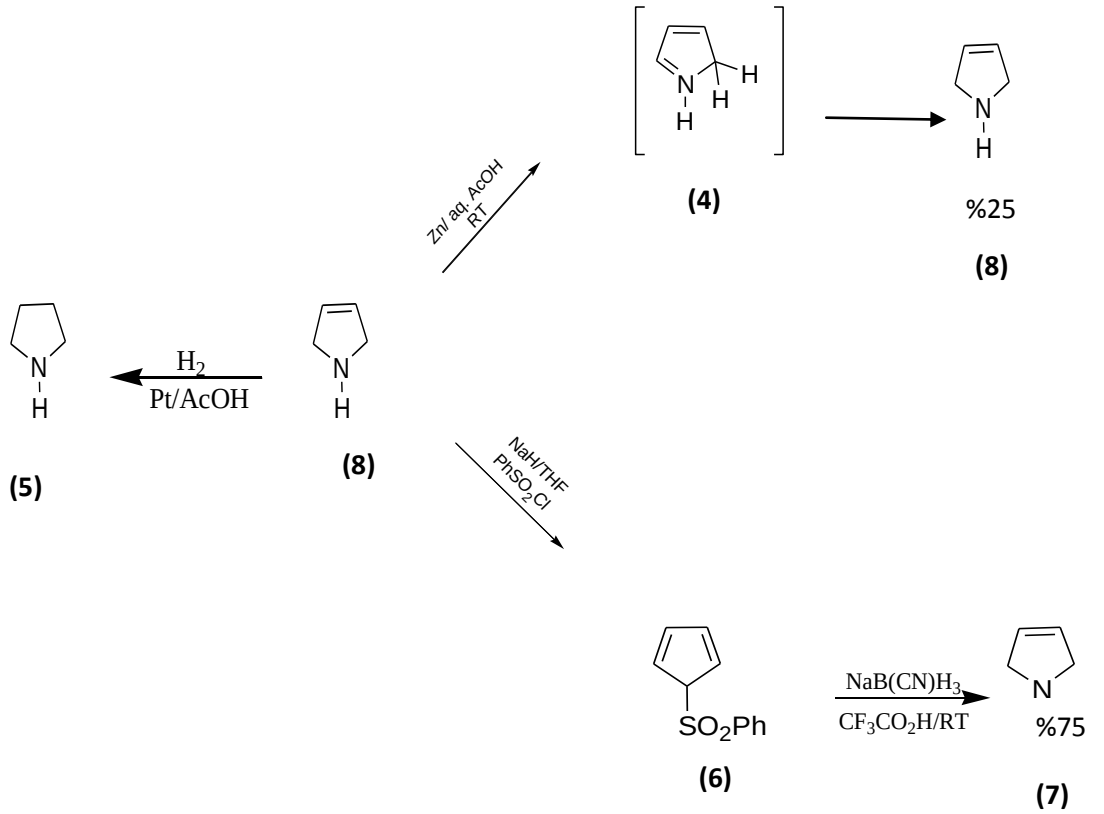


Şekil 1. 12. Pirolün yükseltgenme reaksiyonu

Pirol, kromik asit ve sülfürik asit ile maleik imide; hipokloröz asit ile diklormaleik imide yükseltgenir (Şekil 1.12).

2. İndirgenme Reaksiyonu

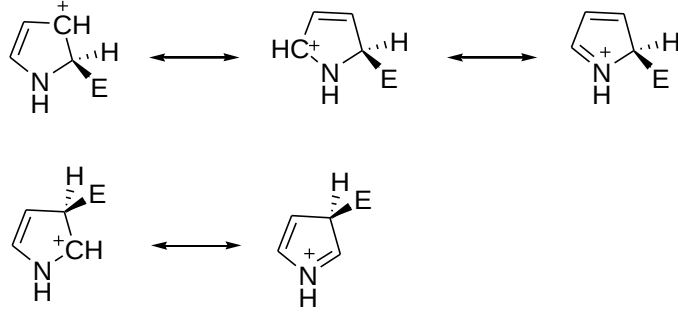
Pirol, lityum alüminyum hidrür, sodyum-etanol veya sodyum-amonyak çözeltisi gibi nükleofilik indirgenlerle indirgenemez. Fakat katalitik olarak pirolin veya pirolidine indirgenebilir. Pirol, kimyasal indirgenlerle de indirgenebilir. Zn/asetik asitle piroline, pirolin ise HI (P) ile pirolidine indirgenebilir (Joule ve Mills, 2000) (Şekil 1.13).



Şekil 1. 13. Pirolün indirgenme reaksiyonları

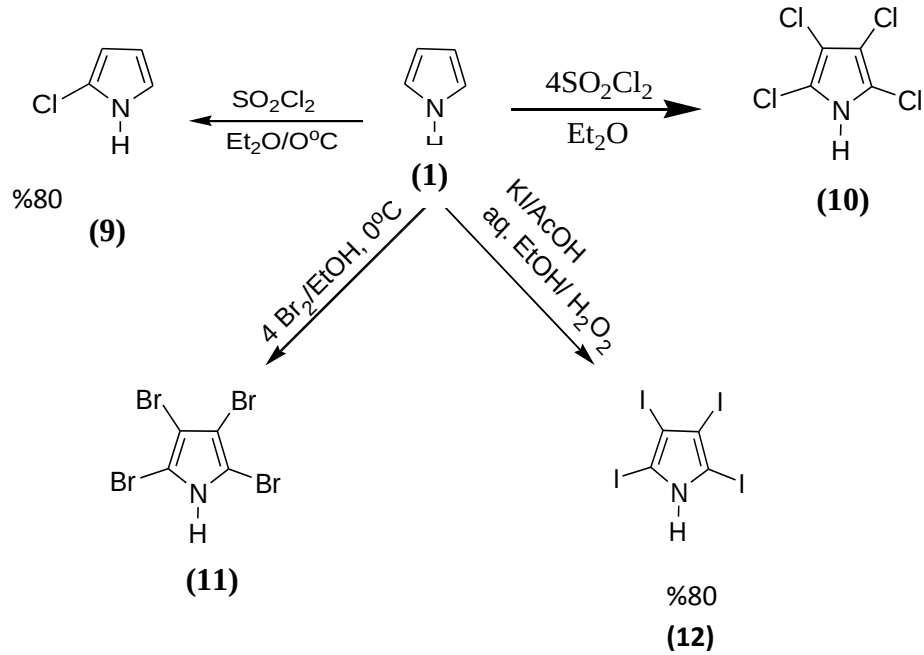
3. Halojenlenme Reaksiyonu

Pirol, tiyonil klorür, etanol içinde, brom, asetik asit ve iyot ile halojenlenme reaksiyonları verir. Pirolün halojenlenme reaksiyonlarını kontrol altında tutmak pek kolay değildir. Bu nedenle de pirolün dört hidrojen atomu da yer değiştirir. Pirol, nükleofilik katılma ve süstitüsyona dirençliken, elektrofille karşı oldukça reaktiftir. Fakat elektrofilik reaktifler genelde asit nitelikli olduğundan polimerleşme olur ve elde edilen verim az olur. Uygun elektrofilik reaktifler kullanılarak, yüksek verimli süstitüe pirol türevleri elde edilebilir (Şekil 1.14) (Joule ve Mills, 2000).



Şekil 1. 14. Elektrofilik sübstütüsyonda pirol bileşiğinin rezonans yapıları.

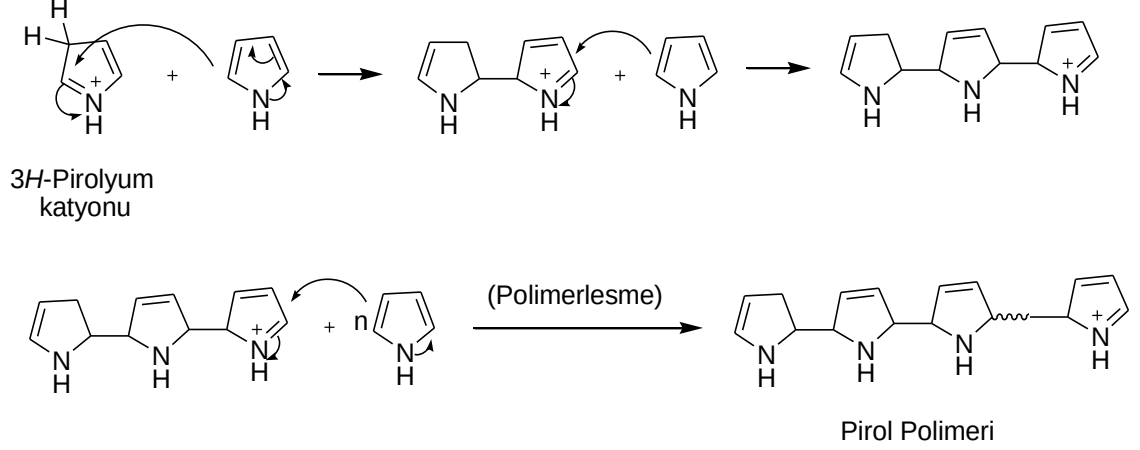
Pirol, 2- ve 3-pozisyonlarından kolay reaksiyona girer. Ancak elektrofilik sübstütüsyon 2- ve 5-pozisyonunda ilk görülür. Yukarıdaki rezonans yapıları bakıldığında, 2- ve 5 yapıların daha kararlı olduğu görülür. Bununla beraber π -elektron yoğunluğu 2- ve 5-pozisyonunda, 3- ve 4-pozisyonuna göre daha fazladır. Nedeni pozitif yükün iki atom yerine üç atom tarafından dağıtılmasıdır. Bu sebeple daha kararlı olan ortam 2-pozisyonundaki reaksiyonun aktivasyon enerjisi düşük olmaktadır (Norman ve Coxon, 1993) (Şekil 1.15).



Şekil 1. 15. Pirolün halojenlenme reaksiyonları

4. Polimerleşme Reaksiyonu

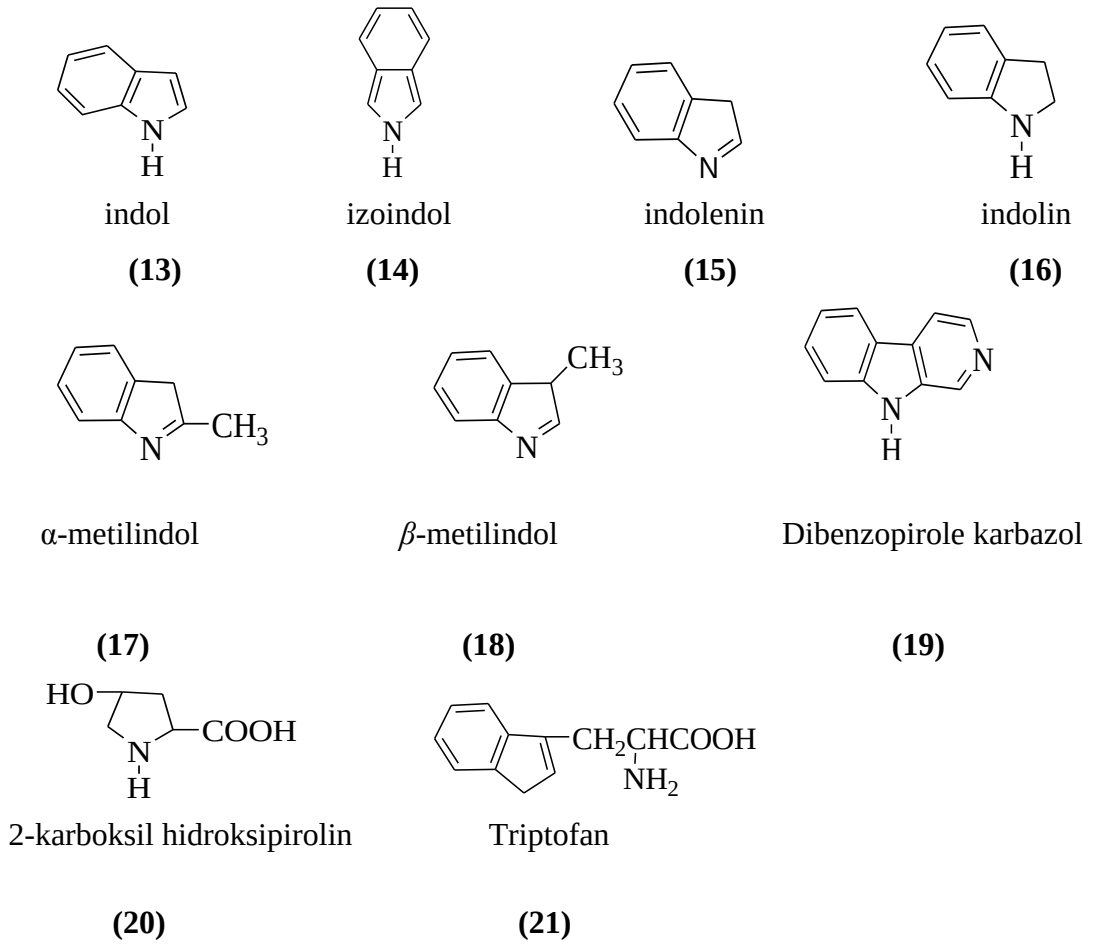
Pirolün kendisi ile N- ve C-alkil türevleri, asit çözeltisinde protonlanarak aromatik kararlılığı olmayan α -pozisyonundan katyonlar verirler. Bu yüzden oldukça reaktiftirler ve elektrofil olarak nötr pirol moleküllerine saldırarak polimerleşirler (Şekil 1.16) (Başarır, 2006).



Şekil 1. 16. Pirolün polimerleşme reaksiyonu

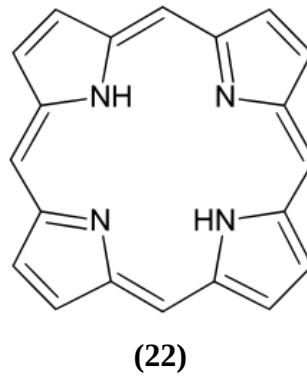
1.11.3. Pirolün Önemli Türevleri

Günümüzde pirol doğada çok fazla karşılaştığımız bir bileşiktir. Pirol ticari olarak endüstride alümina katalizörlüğünde furan ve amonyanın gaz fazı etkileşimi ile yüksek sıcaklıkta kolaylıkla üretilebilir. Pirol sentezlerinin planlanmasında bir pirol molekülü daha küçük bileşiklere parçalanır ve oluşan bu bileşiklerin ya da benzer yapıdaki bileşiklerin tekrar reaksiyona sokulmasıyla pirol ya da pirol türevleri elde edilir. İlaç ve boyar maddelerde karşımıza çıkan bazı pirol bileşiklerini örneklerle ifade edelim.

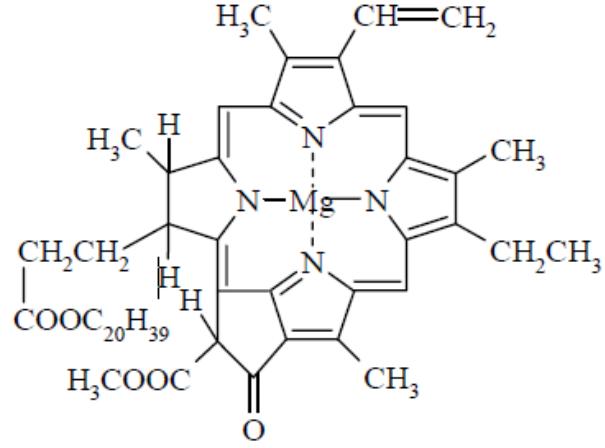


Şekil 1. 17. Pirolün bazı türevleri

Pirolün hayat için önemli bazı doğal türevleri de vardır. **Porfirin**, dört metiliden (-CH=) köprüsüyle birbirine bağlı dört pirol halkasından ibaret olan porfin halka sistemi ihtiva eden molekül sistemidir. (22), (Dede, 2006), (Şekil 1.18).



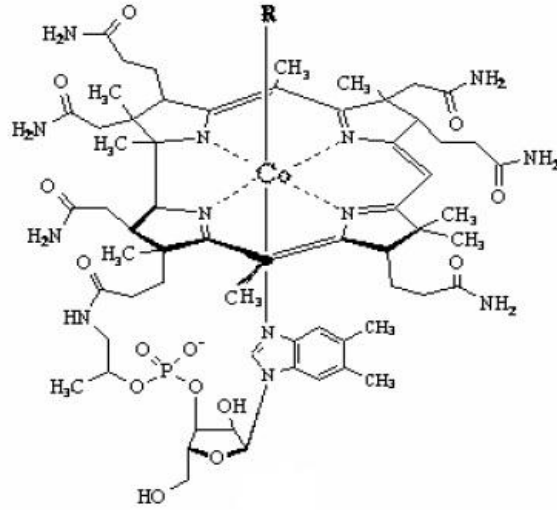
Şekil 1. 18. Porfirin molekülünün kimyasal yapısı



(23)

Şekil 1. 19. Klorofil molekülünün kimyasal yapısı

Sinir ve kırmızı kan hücrelerinde ve DNA yapımında rol alan B₁₂ Vitamini (24), bir porfirin olan korin halkası ile kobalt metalinin oluşturduğu kompleks yapıdır (Dede, 2006), (Şekil 1.20).

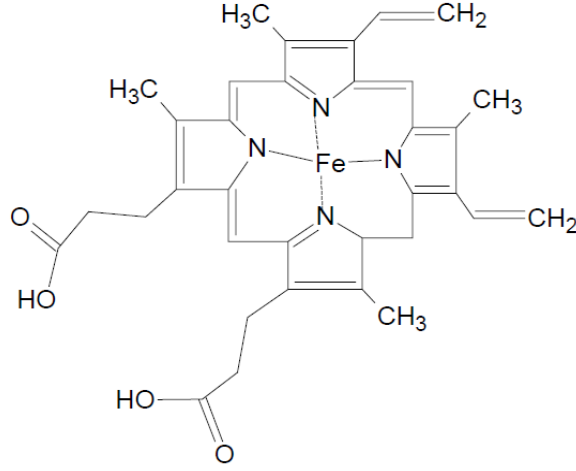


(24)

Şekil 1. 20. B₁₂ vitamininin kimyasal yapısı

Hemoglobin (25), porfirin ile demir-II atomunun oluşturduğu kompleks yapıdır. Kana kırmızı rengini veren önemli bir kan proteinidir. Kandaki alyuvarlarda bulunur ve

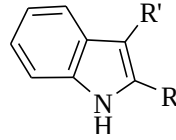
kan gazlarını (O_2 ve CO_2) oksihemoglobin ve karbohemoglobin denen tersinir bileşikler biçiminde taşımaktadır (Başarır, 2006), (Şekil 1.21).



(25)

Şekil 1. 21. Hemoglobin molekülünün kimyasal yapısı

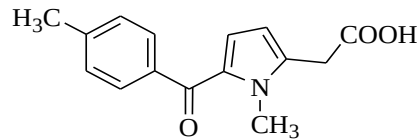
İndoller (26), pirol ve benzen halkası içeren bileşiklerdir. Doğada, yasemin ve portakal çiçeği esansında, taşkömürü katranında ve proteinlerin bozunma ürünlerinde rastlanır. Kötü kokusuna rağmen bazı parfümlerin bileşiminde seyreltilmiş olarak kullanılır (Başarır, 2006), (Şekil 1.22).



(26)

Şekil 1. 22. İndol molekülünün kimyasal yapısı

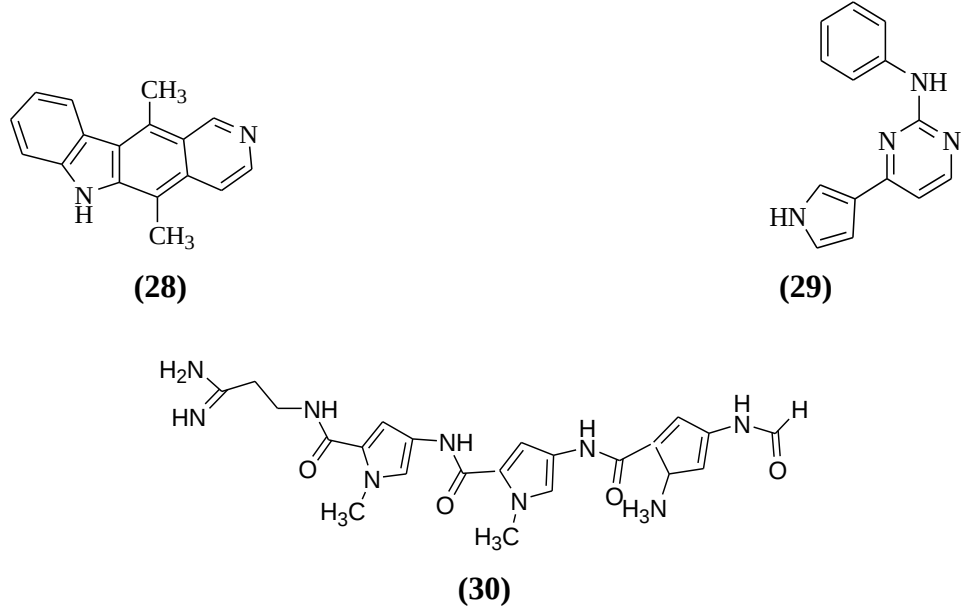
Tolmetin (27), ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır (Başarır, 2006), (Şekil 1.23).



(27)

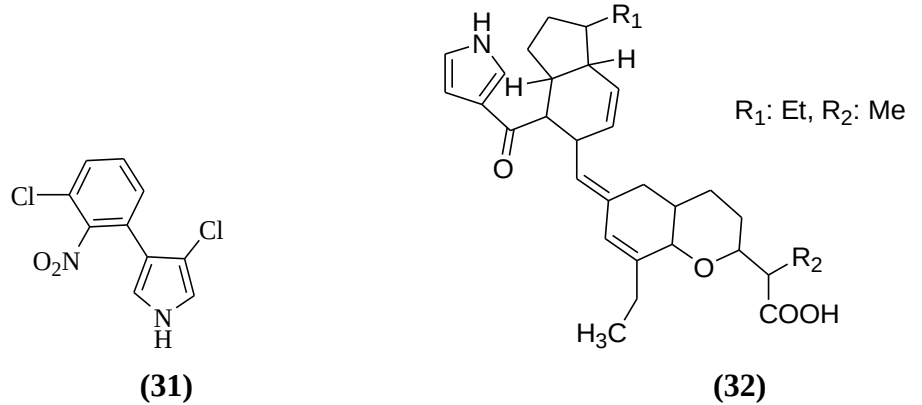
Şekil 1. 23. Tolmetin molekülünün kimyasal yapısı

Distamisin (Distamycin) **(28)**, Eliptisin (Ellipticine) **(29)**, 2-Anilino-4-(1*H*-pirol-3-il) **(30)** pirimidin türevlerinin yüksek seviyede antitümör etki gösterdiği tespit edilmiştir (Pederson vd., 2005; Wang vd., 2004; Khalaf vd., 2004), (Şekil 1.24).



Şekil 1. 24. Eliptisin **(28)**, 2-Anilino-4-(1*H*-pirol-3-il) Pirimidin **(29)**, Distamisin **(30)**

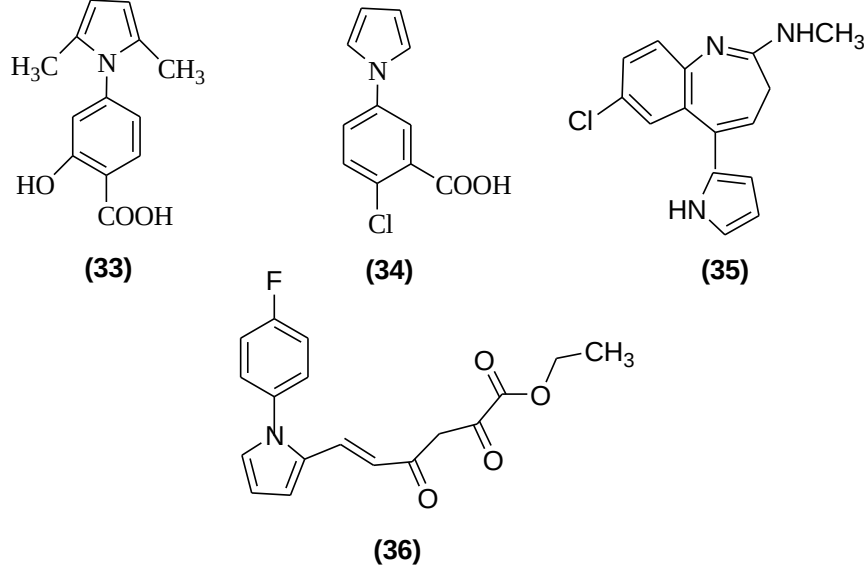
3-Kloro-4-(3-kloro-2-nitrofenil) pirol **(31)** ve İndanomisin (Indanomycin) **(32)**, antibiyotik etkisi gösteren pirol türevleridir (Sako ve ark., 2002; Stocking ve Williams, 2003), (Şekil 1.25).



Şekil 1. 25. 3-Kloro-4-(3-kloro-2-nitrofenil)pirol **(31)**, İndanomisin **(32)**.

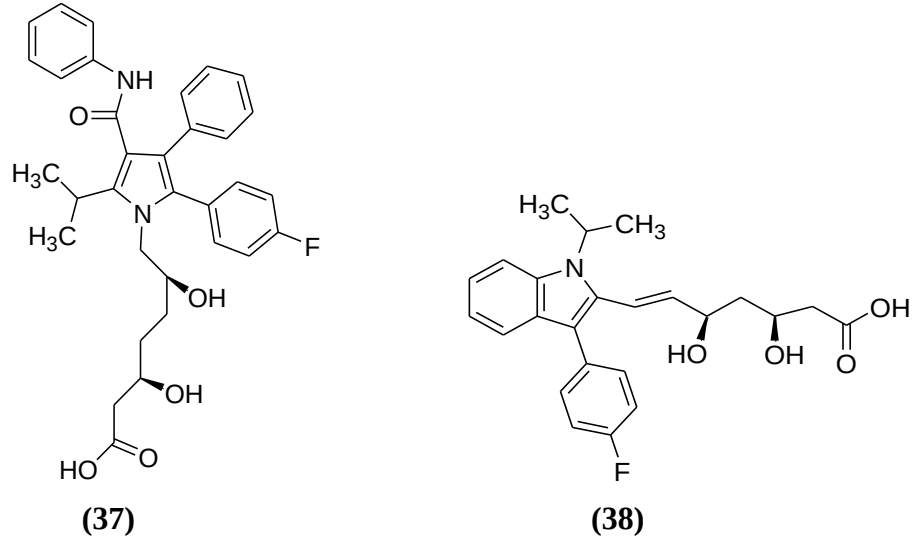
4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirol-1-il)-2-hidroksibenzoik asit (NB-2) **(32)**, 2-kloro-5-(1*H*-pirol-1-il)benzoik asit (NB-64) **(33)**, 7-kloro-*N*-metil-5-(1*H*-pirol-2-il)-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-amin **(35)**, 6-[1-(4-florofenil)-1*H*-pirol-2-il]-2,4-diokso-5-heksenoik asit etil ester **(36)**, yapılarının HIV-1 virüsü için anti-HIV aktivite gösterdiği

belirtilmektedir (Jiang ve ark., 2004; Maehr ve ark., 1995, Tramontano ve ark., 2005) (Şekil 1.26).



Şekil 1. 26. 4-(2,5-Dimetil-1*H*-pirol-1-il)-2-hidroksibenzoik asit (NB-2) (33), 2-kloro-5-(1*H*-pirol-1-il)benzoik asit (NB-64) (34), 7-kloro-*N*-metil-5-(1*H*-pirol-2-il)-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-amin (35), 6-[1-(4-florofenil)-1*H*-pirol-2-il]-2,4-diokso-5-hekzenoik asit etil ester (36).

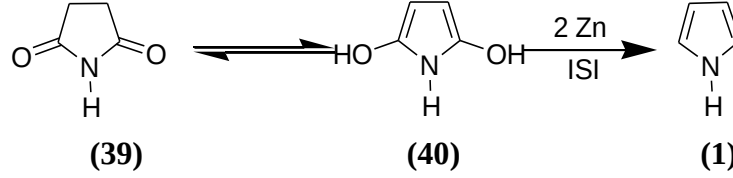
Atorvastatin (37) ve Fluvastatin (38), bileşikleri, hipolipidemik ilaç olarak kullanılmaktadır (Hulob, 2004).



Şekil 1. 27. Atorvastatin (37), Fluvastatin (38)

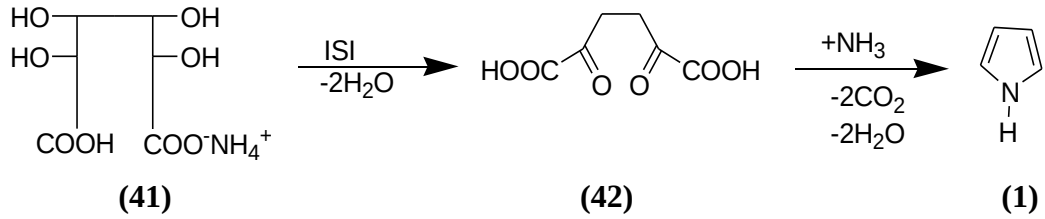
1.11.4. Pirol ve Pirol Türevlerinin Sentezi

Pirol, ticari olarak da endüstride alümina katalizörlüğünde furan ve amonyağın gaz fazı etkileşimiyle ya da asetilen ve amonyağın yüksek sıcaklık altındaki reaksiyonuyla kolaylıkla üretilmektedir. Pirolün yapısı en iyi şekilde süksinimidin çinko tozu ile destilasyonu sonucu oluşması ile anlaşılmıştır (Şekil 1.28) (Dede, 2006).



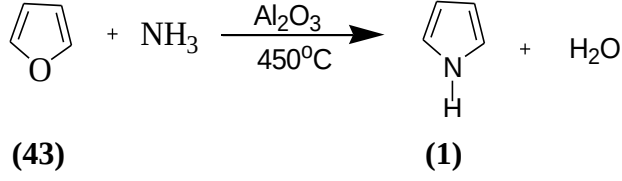
Şekil 1. 28. Çinko tozu yardımıyla pirolün sentezi.

Pirolerin sentetik olarak elde edilmesi için en iyi yol şeker asitlerinin (glarik asitlerinin) amonyum tuzlarının amonyak gazı akımında ısıtılmasıdır. En iyi verim veren amonyum sakkarat ise elde edilmesinin kolaylığı nedeni ile muhat asidinin (musik asit) amonyum tuzu (amonyum mukat) kullanılarak elde edilir. Bu tuzların kuru kuruya ısıtılmalarından meydana gelen serbest asidin dehidrasyonu, dekarboksilasyonu ve amonyak ile reaksiyonu sonucu pirol oluşur. Bu reaksiyonun yürüyüşü 1,4-dikarbonil ara ürünü üzerinden gerçekleşmektedir (Dede, 2006).



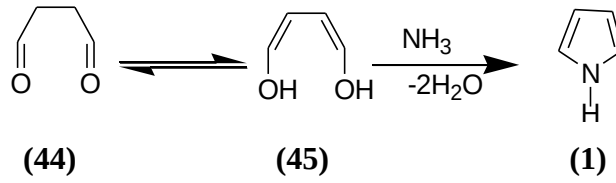
Şekil 1. 29. Amonyum mukat kullanılarak pirol sentezi.

Aynı reaksiyon için şeker asitlerinin amonyum tuzlarını gliserin içinde 200 °C’de ısıtılmasıyla da gerçekleşir. Ticari alanda pirol, furan ile amonyağın 450°C’de Al₂O₃ katalizörlüğünde ısıtılması ile elde edilmektedir. Bu reaksiyon gaz fazında gerçekleşir (Dede, 2006).



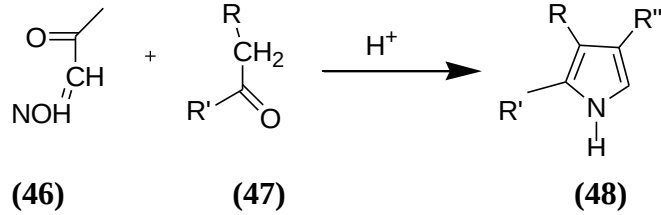
Şekil 1. 30. Furan ile amonyağın reaksiyonu ile pirol sentezi

1,4-dikarbonil bileşikler olan 1,4-diketon veya 1,4-dialdehitlerin amonyak veya primer aminlerle reaksiyonu önce bir nükleofilik katılma ve su ayrılmasıyla ilerler ve sonuç olarak pirol veya pirol türevleri oluşur (Dede, 2006), (Şekil 1.31).



Şekil 1. 31. Dikarbonil bileşiklerden pirol eldesi

Aminoaseton bileşiğinin yerine izonitrozoketon bileşiği kullanılırsa yine elde edilecek ürün piroldür (Dede, 2006), (Şekil 1.32).

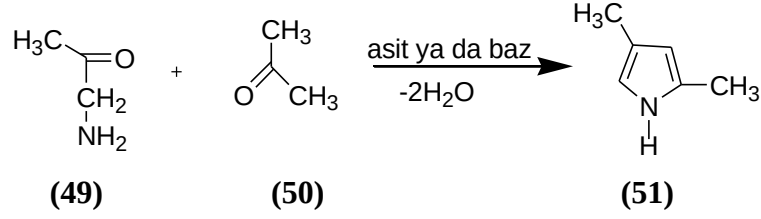


Şekil 1. 32. İzonitrozoketondan pirol sentezi

Pirol türevlerinin sentezi için geliştirilen yöntemlerden bazıları aşağıda verilmiştir.

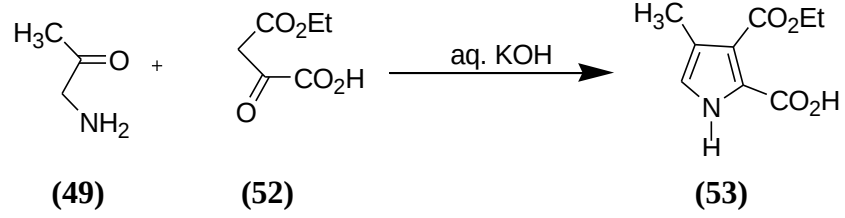
1.11.4.1. Knorr Pirol Sentezi

Knorr sentezine göre α -aminoketonla β -ketoester ya da β -dikarbonil bileşikler ısıtılınca iki molekülü kondensasyon sonucu bir pirol türevi meydana gelir. α -aminoketonla β -ketoester veya β -dikarbonil bileşiklerinden, nitroz asitle nitrozolamak ve indirgenmek suretiyle de elde edilebilir (Başarır, 2006) (Şekil 1.33).



Şekil 1. 33. Knorr yöntemiyle pirol sentezi

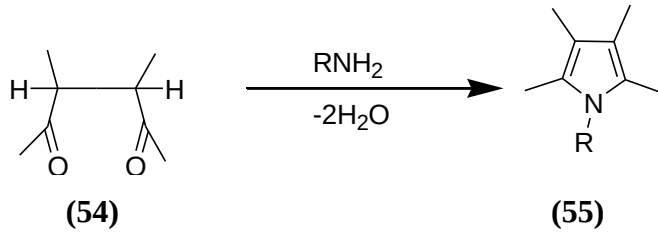
Prensipte sentez, bir α -aminoketonla bir ketonun kondenzasyon reaksiyonu sonucunda pirol türevi oluşturmaya dayanır (Başarır, 2006), (Şekil 1.34).



Şekil 1. 34. α -Aminoketonla bir ketonun kondensasyonu ile pirol sentezi

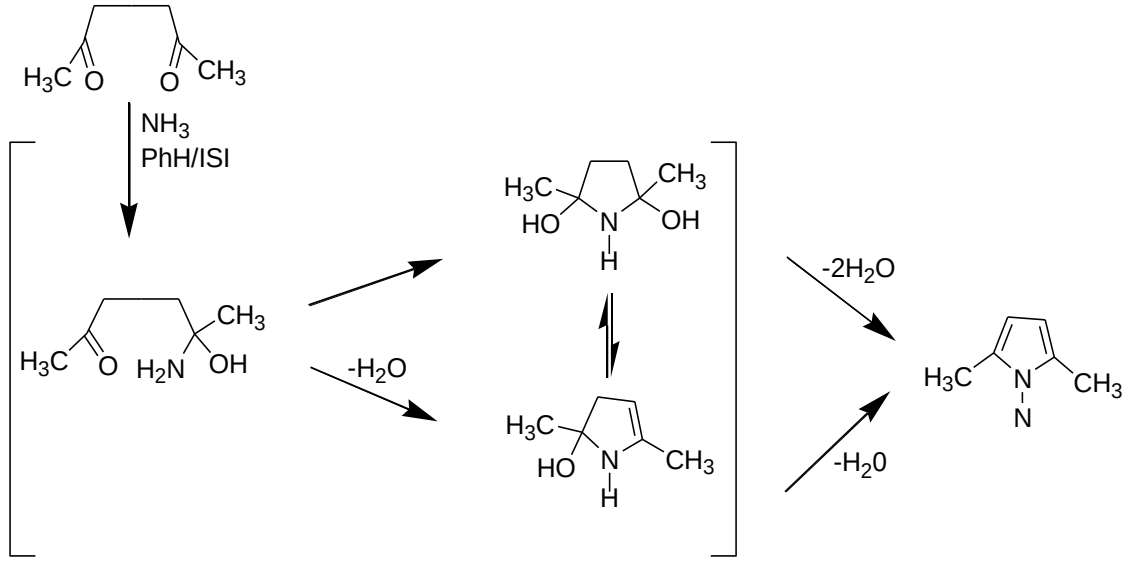
1.11.4.2. Paal-Knorr Sentezi

Paal-Knorr sentezinde bir 1,4-dikarbonil bileşiğinin amonyak ya da primer amin ile reaksiyonundan yararlanılır (Başarır, 2006), (Şekil 1.35).



Şekil 1. 35. Paal-Knorr sentezi

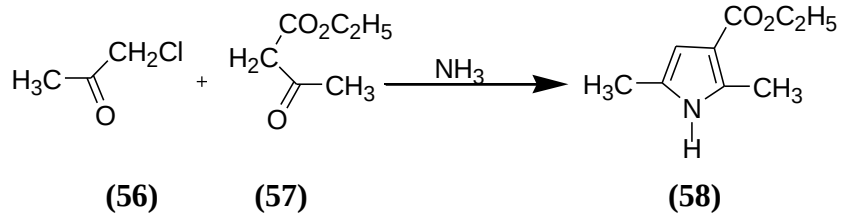
Reaksiyon amin azotunun iki karbonil karbonuna birbirini izleyen nükleofilik katılması ve iki mol su kaybı üzerinden yürümektedir (Başarır, 2006), (Şekil 1.36).



Şekil 1. 36. Paal-Knorr yöntemi ile pirol sentezi

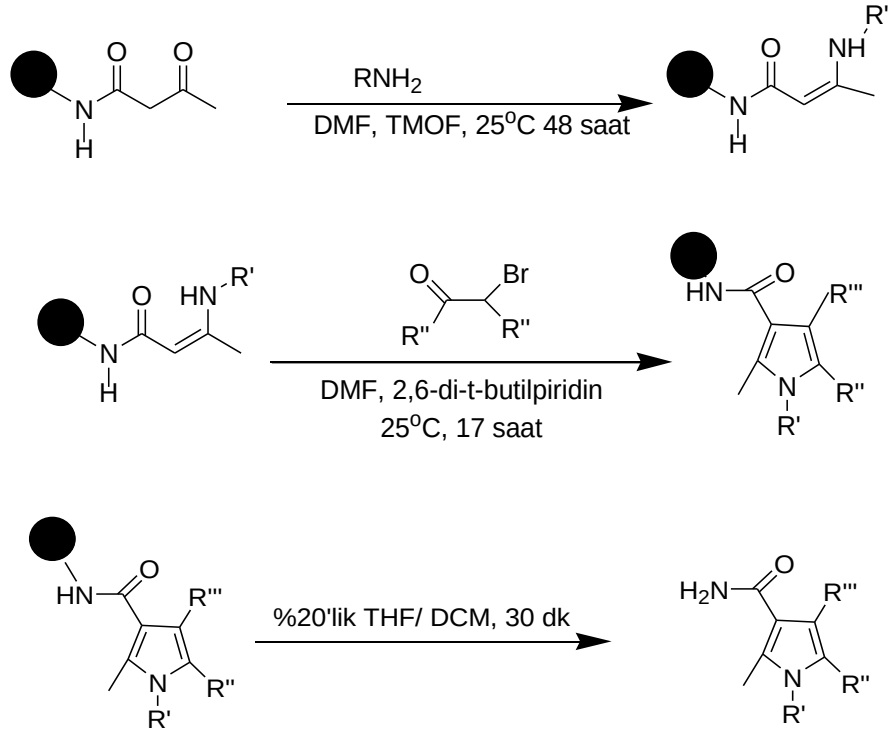
1.11.4.3.Hantzsch Sentezi

Hantzsch sentezi olarak bilinen başka bir yöntemde bir α -haloketonun bir β -ketoester ile amonyaklı ortamda reaksiyonundan bir pirol türevine varılır (Dede, 2006) (Şekil1.37).



Şekil 1. 37. Hantzsch yöntemiyle pirol sentezi

Tetra- veya penta-süstitüe piroller meydana getirmek için primer amin içeren β -ketoester veya β -ketoamit, α -bromoketonlar alkilleme siklokondenzasyon ile reaksiyonuna girer. Reaksiyon üç bileşenli bir yol ya da tercihen iki bileşenli daha kısa bir yol üzerinden gerçekleşmektedir (Şekil 1.38). İlk basamakta β -ketoester veya β -ketoamit, primer aminle enaminon meydana getirmektir. Reaksiyonun devamında ise oluşan enaminon, α -bromoketonla birlikte pirol halkası oluşturmak üzere reaksiyona girmektedir (Dede, 2006).



Şekil 1. 38. Katı destekli Hantzsch pirol sentezi

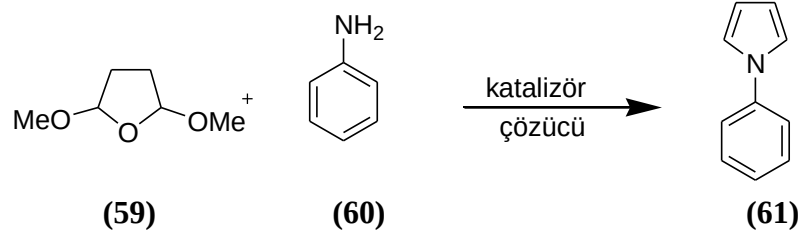
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Farklı Yöntemlerle *N*-Süstitüe Pirol Sentezi

2.1.1. Clauson Kaas Yöntemi ile *N*-Süstitüe Pirol Sentezi

N-Süstitüe pirol sentezi için, primer amin ve 2,5-dialkoksitetrahydrofuranın asetik asit içerisinde geri soğutucu altında kaynatılmasıyla gerçekleştirilen reaksiyonu ilk olarak 1952 yılında Clauson-Kaas ileri sürmüştür (Ketcha ve ark., 2009).

2.1.1.1. Klasik Isıtma ile *N*-Süstitüe Pirol Sentezi



Şekil 2. 1. Klasik ısıtma ile pirol sentezi

Zhang ve arkadaşları (2011), magnezyum iyodür katalizörlüğünde gerçekleştirdikleri reaksiyonda farklı çözücüler kullanmışlardır. En uygun çözücü asetonitril olarak belirlenmiştir ve % 85 verim ile *N*-süstitüe pirol sentezlenmiştir.

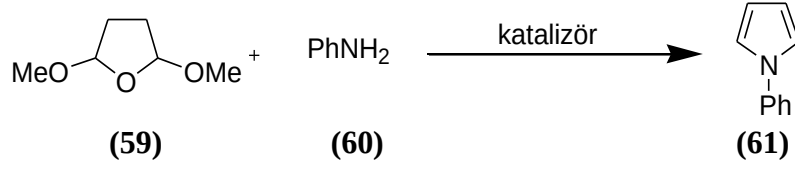
Török (2007), TfOH katalizörlüğünde, trifilik asit ve 2,5-dimetoksitetrahydrofuranın reaksiyonu sonucunda % 92 verim ile *N*-süstitüe pirol elde etmişlerdir.

Wu ve arkadaşları (2009), anilin ve 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ile yaptıkları bir çalışmada katalizör kullanmadan gerçekleştirdikleri sentezde reaksiyonun gerçekleşmediğini gözlemişlerdir. Farklı katalizörler ile farklı oranlarda verim elde etmiş ve Sc(OTf)₃ katalizörlünde maksimum verim elde etmişlerdir.

Bandyopadhyay (2012), Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde oda koşullarında % 99 verimle *N*-süstitüe pirol sentezi gerçekleştirmişlerdir.

Jafari (2011), H₃PW₁₂O₄₀/SiO₂ katalizörlüğünde çözücü olarak petrol eteri kullanıldığında % 94 verimle *N*-Süstitüe pirol sentezlemiştir.

2.1.1.2. Mikrodalga Isıtma ile Piyol Sentezi



Şekil 2. 2. Mikrodalga ısıtma ile piyol sentezi

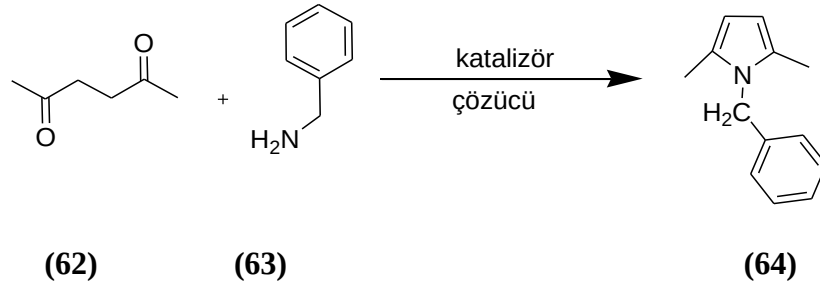
Ketcha ve arkadaşları (2009) 170°C mikrodalgada asetik asit, 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ve primer aminin 10 dakikalık reaksiyonu sonucu % 96 verim ile *N*-süstitüe piyol elde etmiştir.

Bandyopadhyay (2010), 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ve anilin kullanarak iyodur katalizörlüğünde 300 Watt'da 60°C sıcaklık altında 5 dakikalık reaksiyon süresi sonucu % 98 verimle *N*-süstitüe piyol sentezlemiştir.

Aydoğan (2007), *N*-süstitüe piyol sentezi için *cis*-1,4-dikloro-2-büten ile fenilamin çözücü olarak toluen kullanılarak mikrodalga fırında 2 dakikada reaksiyonu gerçekleştirmiş ve % 69 verim elde edilmiştir.

Jafari (2011), H₃PW₁₂O₄₀/SiO₂ katalizörlüğünde çözücü olarak asetonitril kullanarak % 93 verimle *N*-süstitüe piyol sentezlemiştir.

2.1.2. Paal-Knorr Sentezi



Şekil 2. 3. Paal-Knorr yöntemi ile piyol sentezi

2.1.2.1. Klasik Isıtma ile Piyol Sentezi

Rahmatpour (2011), amin üzerine 2,5 hekzadion eklemiştir. Katalizör olarak da (ZrOCl₂.8H₂O, CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, CH₃CN) oda koşullarında reaksiyona tabi

tutmuştur. En yüksek verim oda koşullarında 15 dakika ısıtılmasıyla ve katalizör olarak $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ kullanılmasıyla % 93 verimle *N*-süstitüe pirol elde edilmiştir.

Veisi (2010), deney balonu içine amin ile 2,5-hekzadion eklemiştir. Bu karışıma katalizör olarak (silika sülfürik asit, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , EtOH) kullanılarak *N*-süstitüe pirol elde etmiştir. Oda koşullarında yapılan bu çalışmada farklı katalizörlerin sağladığı *N*-süstitüe pirol verimleri belirlenmiştir. En yüksek verim silika, sülfürik asit (SSA) katalizörlüğü ortamında % 95 olarak belirlenmiştir.

Wu ve ark., (2009) asetohidroxit ve asetilaseton eşit miktarlarda alarak $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizörlüğünde tepkimeye sokulmuştur. Bu çalışmada $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizörü farklı süre ve miktarlar da denenerek en yüksek verimle *N*-süstitüe pirol sentezi koşulları belirlenmiştir. Buna göre 25 dk, % 3 mol $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ kullanıldığında % 95 verimle pirol sentezlenmiştir.

Yang ve ark. (2004), 2,5 hekzadien ile anilin, iyonik ligand katalizörlüğünde oda koşullarında 1 saat reaksiyona sokulduğunda % 97 verimle pirol sentezlemiştir.

Rahmatpour (2011), belli oranlarda 2,5 hekzadion ile anilin karışımına katalizör olarak CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , (CSA) celluse-sülfürik asit kullanmış ve en yüksek *N*-süstitüe pirol verimi CSA katalizörü ortamında bulmuştur. Bu çalışmada CSA olarak belirlenen katalizörün farklı miktar ve reaksiyon sürelerinde verimleri karşılaştırılmıştır. En uygun koşul 0.15 g CSA ve 15 dk reaksiyon süresi olarak belirlenmiştir. Bu koşullarda % 91 verimle *N*-süstitüe pirol sentezlenmiştir.

Wu ve ark. (2008), aynı oranlarda asetilaseton ve anilin kullanarak *N*-fenil pirol sentezi gerçekleştirmiştir. Bu karışıma katalizör olarak (ZnCl_2 , NiCl_2 , SrCl_2 , InCl_3 , $\text{In}(\text{OTf})_3$ vb.) ilave ederek *N*-süstitüe pirol sentezi yapmıştır. En yüksek verim $\text{In}(\text{OTf})_3$ katalizörlüğü ortamında % 91 olarak belirlemiştir.

Zhang ve ark. (2008), asetilaseton üzerine farklı amin grupları (4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, 2-3 $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$, 2-4 $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$) eklenerek oluşturulan karışımlara katalizör olarak da (FeCl_3 , BiCl_3 , ZrCl_4 , $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) ilave edilmiştir. Elde edilen *N*-süstitüe pirol verimleri karşılaştırılmış ve en yüksek verim amin (2-3- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$) ile katalizör olarak $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ kullanıldığında bulunmuştur. Bu koşullarda elde edilen *N*-süstitüe pirol verimi % 95 olarak hesaplanmıştır.

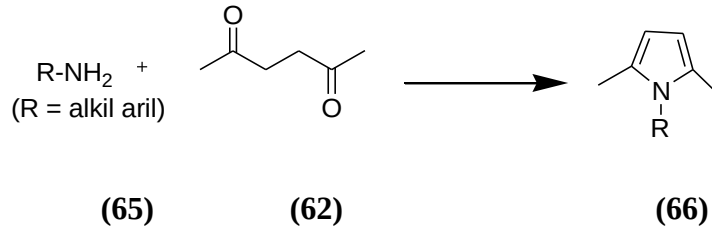
Surya (2008), amin, 2,5-hekzadion karışımı üzerine katalizör olarak $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ eklenmiştir. Tepkime sonunda oluşan *N*-sübstitüe pirolün verimi % 96 olarak hesaplamıştır.

Banik ve ark. (2005), belirli oranlarda alınan 2,5 diketon ile anilin üzerine $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörü ekleyerek 19 dk tepkime süresinden sonra *N*-sübstitüe pirol sentezi gerçekleştirmiştir. Kimyasal verim % 98 olarak belirlenmiştir.

2.1.2.2. Mikrodalga Isıtma ile Pirol Sentezi

Wilson ve ark. (2009), 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ile farklı anilinler kullanılarak oluşan karışıma (CuI , P_2O_5) katalizörleri ilave ederek *N*-sübstitüe pirol sentezlenmiştir. CuI katalizör ortamında 30 dk reaksiyon süresinde % 99 verimle *N*-sübstitüe pirol sentezlenmiştir.

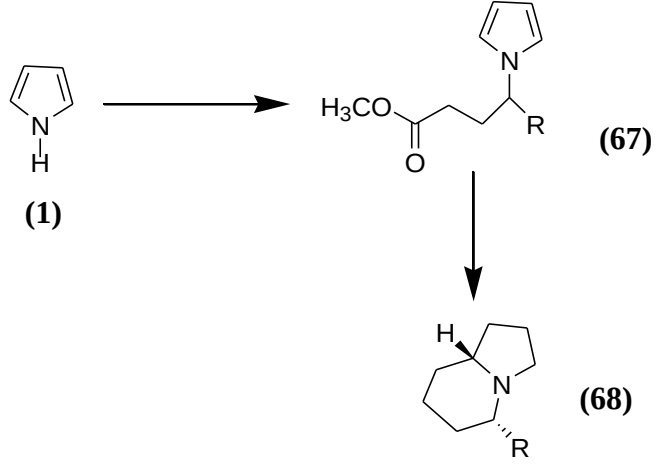
Pek çok amin ve 2,5-hekzadion elverişli ve etkili bir Paal-Knorr yöntemiyle çözücü içermeyen koşullar altında ve oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. Bu yöntem, etkili, düşük maliyetli ve aynı koşullar altında *N*-sübstitüe pirol sentezi için tekrar kullanılabilir. Katı asit katalizör olarak kullanıldığında gözenekli güçlü asidik reçine stirol (D001) kullanıldığında *N*-sübstitüe piroller kısa reaksiyon sürelerinde yüksek verimle elde edilmiştir (Yuan ve ark., 2010).



Şekil 2. 4. Çözücüsüz ortamda Paal-Knorr yöntemiyle pirol sentezi.

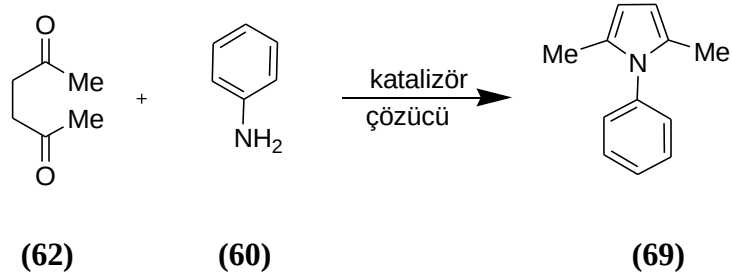
Clauson-Kass yöntemi ile pirol sentezine etki etmek için reaksiyon şartlarının incelenmesi, ısı veya istenen ürünün ayrışmasına yol açan güçlü asidik koşulların *N*-sübstitüe piroller arasında yeni bir prosedür oluşturulmasına yol açmıştır. İşlem yüksek verimle *N*-sübstitüe pirol vermek üzere, oda sıcaklığında, bir asetat tampon içinde primer amin ile 2,5-dihidroksitetrahidrofuranın su içinde hafif hidrolizini içerir. Kiral aminler, saptanabilir bir epimerizasyona ile *N*-sübstitüe pirol oluşum durumunda ilerler.

Aynı zamanda asit ya da ısı duyarlı *N*-süstitüe piroller, yüksek verim ve saflıkta elde edilir (Brendon ve ark., 2006).



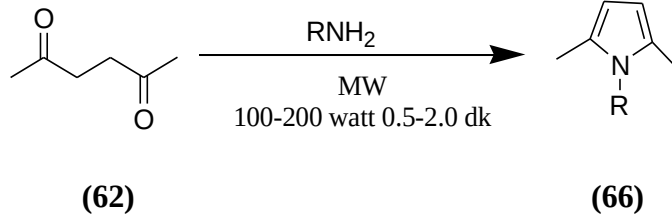
Şekil 2. 5. *N*-Süstitüe pirol sentezi

Paal-Knorr yöntemi ile *N*-süstitüe pirollerin sentezi için basit bir prosedür olarak tamamlanmıştır. Triflat katalizör olarak kullanılmış ve yüksek verimler elde edilmiştir (% 89-89) (Miles ve ark., 2009).



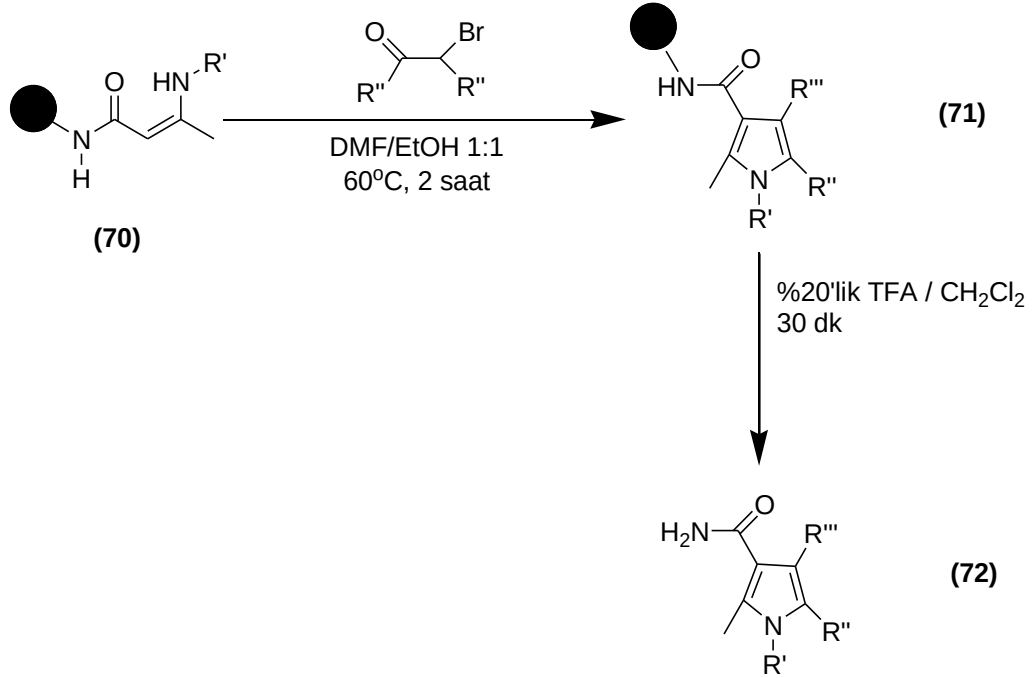
Şekil 2. 6. Paal-Knorr yöntemi ile *N*-Süstitüe pirollerin sentezi

Mikrodalga ışınının bazı heterosiklik bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılması son zamanlarda artarak devam etmektedir. Danks'ın (1999), yaptığı bir çalışmada primer aminlerle hekzan-2,5-dionun reaksiyonu sonucu *N*-süstitüe pirollerin mikrodalga ışını altında 2 dakikadan daha az bir sürede meydana geldiği görmüştür (Şekil 2.7). İlk önce hekzan-2,5-dion ve anilin arasında gerçekleşen reaksiyon incelenmiştir. Saf reaktifler 30 saniye süresince 200 Watt ışın altında tutulmuş ve bunun ürerinde su damlaları görülmüştür. Dietileter ve magnezyum sülfat eklenmesinden sonra, sarı bir katı halinde 1-fenil-2,5-dimetil pirol elde edilmiştir.



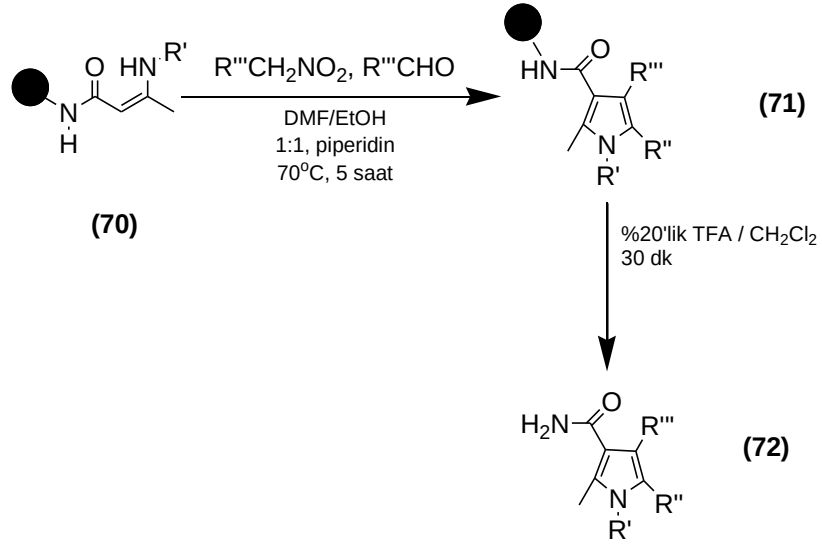
Şekil 2. 7. Danks' ın mikrodalga ışın kullanarak yapmış olduğu pirol türev sentezi

Mjalli (1996) enaminonlar ve α -alkil- α -nitroalkenlerden pirol-3-karboksamitlerin katı faz sentezi için çok yönlü bir çalışma yapmıştır (Şekil 2.8).



Şekil 2. 8. α -Alkil- α -nitroalkenlerden pirol-3-karboksamit eldesi

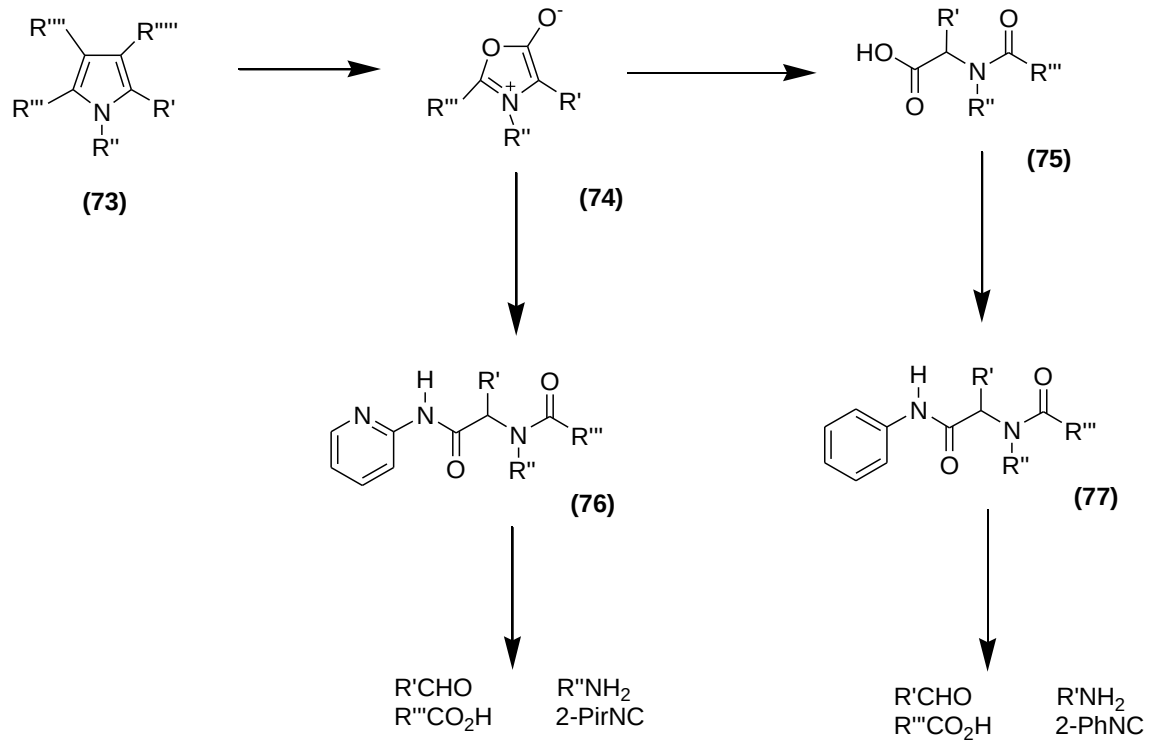
Reaksiyon sadece iki bileşiğin kondenzasyonu ile değil üç veya dört bileşenli kısa yol üzerinden de gerçekleşebilir (Şekil 2.9). Üç bileşenli reaksiyon bir aldehit, nitroalkan ve polimer bağlı enaminonla gerçekleşebilirken dört bileşenli durumda ise bir aldehit, nitroalkan, amin ve β -ketoester veya β -ketoamit kullanılabilir.



Şekil 2. 9. İkiden fazla bileşiğin kondenzasyonu ile sübstitüe pirol sentezi

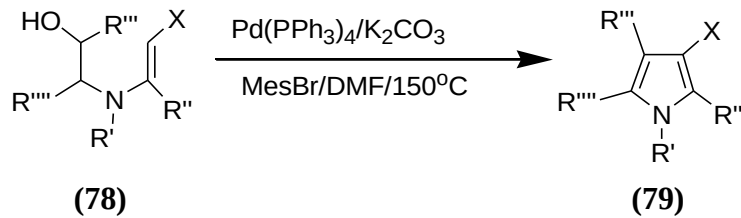
Quiclet-Sire ve ark. (1995), sübstitüe olmayan iminlerin eldesine yönelik ketoksimlerin ve sekonder nitro gruplarının indirgenmesi için orjinal bir yöntem bulmuşlardır. İndirgeyici sistem, difenil disülfid ve tribütil fosfinin birleşimidir ve bu bileşim kurutucu özelliğe de sahiptir. Difenil disülfid ve trifenil fosfin bileşimi, oluşan imini hidrolizden iyi bir şekilde korur ve böylece iminin çeşitli reaktiflerle reaksiyona girmesine olanak tanır. Geminal ester gibi elektron-çeken grup taşıyan γ -nitroketonların formamidinsülfirik asit (tiyoüre-S,S-dioksit) ve izopropanol içerisinde çözünmüş trietilaminle birlikte ısıtılması, iyi bir verimle *N*-sübstitüe pirolleri vermektedir. Reaksiyon oksim veya imin ara ürünü üzerinden ilerleyebilir.

Polimer bağlı ara ürünlere alkinlerin 1,3-dipolar siklokatılmasıyla tetra- ve pentaSübstitüe *N*-sübstitüe pirollerin sentezleri Mjalli (1996) tarafından yapılmıştır (Şekil 2.10). Bu ara ürünler dört bileşikli aldehit, amin, karboksilik asit ve izosiyanürün kondensasyon ürününden tek bir basamakta meydana gelmiştir. Bu yöntem ile iyi bir verimle ve yüksek saflıkta pirol elde edilmiştir.



Şekil 2. 10. Polimer bağlı ara ürünlere alkinlerin 1,3-dipolar siklo katılmasıyla tetra- ve pentaSüstitüe pirolerin sentezi

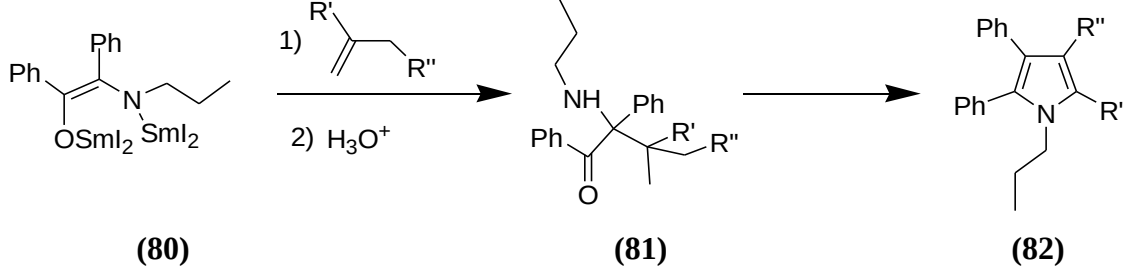
Palladyum katalizörü varlığında β -hidrosi enaminin oksidasyonu, çeşitli reaksiyon şartları altında Aoyogi ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. β -hidroksi enaminin, tetrakis(trifenilfosfin)-palladyum, mesitilbromür, potasyum karbonat ve *N-N* dimetilformamitin (DMF) karışımının 150 °C’de ısıtılması % 82 verimle *N*-süstitüe pirolü vermektedir (Şekil 2.11).



Şekil 2. 11. β -hidroksi enamininden pirol sentezi

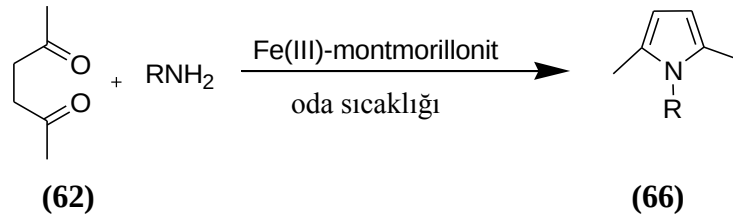
Farcas (2001), hidroksiaminoketonları sentezleme maksadıyla keton veya aldehit gibi karbonil bileşiğiyle reaksiyona sokulmuş fakat çok şaşırtıcı şekilde

hidroksiaminoketon yerine iyi bir verimle *N*-süstitüe pirol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2. 12. Keton veya aldehit gibi karbonil bileşiklerinden pirol sentezi

Fe^{3+} -montmorillonit kil katalizörünün *N*-süstitüe pirolerin Paal-Knorr kondenzasyonu ile sentezlenmesinde kullanılması ilk defa Song ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Song (2010) 'un önerdiği bu katalitik sistem basit bir yöntem olmasına rağmen yüksek katalitik verimliliğe sahiptir.



Şekil 2. 13. Fe^{3+} montmorillonit kil katalizörlüğünde Paal-Knorr kondensasyonu ile pirolerin sentezlenmesi

3. MATERYAL METOD

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

N-Süstitüe pirol türevlerinin sentezi için 2,5- dimetoksitetrahydrofuran (Sigma), amin olarak anilin (Merck), *o*-hidroksianilin (Fluka), 2,6-dimetilanilin (Merck), 2-kloroanilin (Fluka), *o*-anisidin kullanılmıştır.

N-Süstitüe pirol bileşiğinin sentezinde, MgSO₄ (Merck), Zn(NO₃)₂.6H₂O (Merck), Cu(CH₃COO)₂.H₂O (Merck), MgCl₂, Pb(CH₃COO)₂.3H₂O, Ni(NO₃)₂.6H₂O (Merck), CaCl₂.2H₂O (Merck), Sr(NO₃)₂, CuI₂ (Sigma), FeCl₃, SnCl₂.2H₂O, LiClO₄, Bi(NO₃)₃.5H₂O (Merck), CuCl₂.2H₂O (Merck), Ca(CH₃COO)₂.H₂O (Merck), I₂, MgCl₂.6H₂O, CH₃COOH, Cu(CF₃SO₃)₂, (Cu(OTf)₂) (Alfa aesar), NaHCO₃ (Merck), CH₃COONa kullanılmıştır.

N-Süstitüe pirol bileşiğinin sentezinde su, etanol (Tekim), toluen (Merck), dioksan (Tekim), klorobenzen (Tekim), diklorometan (Tekim), kloroform (Tekim), asetonitril (Tekim) gibi çözücüler kullanılmıştır.

İnce tabaka kromatografisi (İTK) yöntemi ile reaksiyonların takibi için çözücü olarak etilasetat (Tekim) ve hekzan (Tekim) karışımı kullanılmıştır.

Sentezlenen *N*-süstitüe pirol bileşiklerinin saflaştırılması için kolon kromatografisi uygulanmıştır. Dolgu maddesi olarak silikajel (Merck), çözücü olarak etilasetat ve hekzan karışımı kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolon kromatografisinde ayrılma işlemleri sonrasında çözücülerin geri kazanılmasında Heidolph Laborata 400 döner buharlaştırıcı kullanılmıştır. Reaksiyon sürecinin takibi ince tabaka kartları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Saflaştırılan bileşiklerin erime noktaları Electrothermal 9100 dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapılar tüplerle tayin edildi. Mikrodalga destekli reaksiyonlar Beko MD 1585 mikrodalga fırın cihazında gerçekleştirilmiştir.

Infrared spektrumları (FTIR) ölçümleri Perkin Elmer LX10-8873 spektrometre ile kaydedilmiştir. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, Bruker DPX-400 marka 400 MHz'lik NMR cihazında CdCl_3 ile alınmıştır.

3.3. Deneysel Çalışma

Bu tez kapsamında ilk önce klasik yöntem kullanılarak 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ve anilin kullanılarak *N*-süstitüe pirol sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonda literatürde bilinen katalizörler dışında farklı katalizörler kullanılarak en yüksek verimin elde edildiği reaksiyon koşulları oluşturulmuştur. Aynı reaksiyon mikrodalga fırında daha kısa sürede gerçekleştirilmiştir.

3.3.1. Geleneksel Yöntem

5 mL su üzerine belli bir miktar Lewis asidi eklendi. Bu karışıma önce 2,5-dimetoksifuran (10 mmol) ve anilin (10 mmol) damla damla eklendi. Geri soğutucu altında kaynatıldı ve İTK kontrolü ile reaksiyon takibi yapıldı. Reaksiyon tamamlanınca elde edilen maddeyi saflaştırmak için madde ayırma hunisine alınıp eter ile ekstrakte edildi. Bu işlem birkaç defa tekrarlanıp oluşan organik faz alındı ve magnezyum sülfat ile kurutma işlemi yapıldı. Kurutma işleminden sonra maddenin çözücüsü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen madde kolon kromatografi (1:15 Etil asetat:Hekzan) ile saflaştırıldı. Bu işlemler $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ yerine $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, MgCl_2 , $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$, CuI_2 , FeCl_3 , $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, LiClO_4 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CH_3COONa , $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$, CH_3COOH kimyasalların ayrı ayrı kullanıldığı denemeler ile tekrarlandı. Ayrıca *o*-hidroksianilin, 2,6-dimetilanilin, 2-kloroanilin, *o*-anisidin gibi Süstitüe anilinler kullanılarak *N*-süstitüe pirol türevleri sentezlenmiştir.

3.3.2. Mikrodalga Yöntemi

Anilin (1mmol, 0.91 mL), Lewis asidi (0.05 mmol) ve 2,5-dimetoksitetrahydrofuran (1 mmol, 1.3 mL) karışımı mikrodalga ışınlarına maruz

tutularak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon takibi İTK ile yapılarak reaksiyonlar bitirilmiştir. Ayırma hunisinde eterle ekstrakte işlemi yapıldı. Organik faz ayırdıktan sonra magnezyum sülfat ile kurutma işlemi yapıldı. Madde süzülür ve çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen maddeye kolon kromatografisi uygulanır. 1: 15 (Etil asetat:Hekzan). NMR ve IR spektrumları verileri aşağıda, IR spektrumları Ek 1-2-3-4 ' de verilmiştir.

N-fenil pirol (61): Açık kahve katı; 0.83 g, % 58 kimyasal verim; en: 64-66°C; R_f: 0.75 (EtOAc: Hekzan, 1:4);

IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 461, 480, 511, 532, 547 , 1003, 1023, 1313 (C-N), 1401, 1499, 1521, 1733, 2875, 3043

¹H NMR: (400 MHz, (CDCl₃+CCl₄): δ (ppm): 6.36 (s, 1H, (CH) 1H), 7.09 (s, 1H, (CH)1H), Benzen pikleri:[7.26 (s, 1H, C(5), H), 7.40 (s, 1H, C(3)H, C(4)H)]

2,6-dimetil fenil pirol (84): Açık kahve katı; 1.26 g, % 88.5 kimyasal verim; en: 76-78°C; R_f: 0.91 (EtOAc: Hekzan, 1:4);

IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 491, 576, 684, 990, 1041, 1192 , 1410, 1576, 2750, 3032

¹H NMR: (400 MHz, (CDCl₃+CCl₄): δ (ppm): 2.11 (s, 1H, (CH₃)H), 6.36 (s,1H, (CH) H), 6.63 (s, 1H, (CH) H)

1-(2-Klorofenil) pirol (86): Koyu sarı katı; 0.84 g, % 59 kimyasal verim; en: 58-60°C; R_f: 0.87 (EtOAc: Hekzan, 1:4);

IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 463, 487, 511, 539, 555, 1110, 1129, 1343, 1407, 1490, 1523, 1763, 2870, 3011

¹H NMR: (400 MHz, (CDCl₃+CCl₄): δ (ppm): 6.39 (s, 1H, C(1)H), 7.19 (s, 1H, C(2)H), Benzenin pikleri:[7.24 (s, 1H, C(5), H), 7.47 (s, 1H, C(3)H, C(4)H)]

2-hidroksifenil pirol (88): Açık sarı katı; 0.44 g, % 30 kimyasal verim; en: 54-56°C; R_f: 0.92 (EtOAc: Hekzan, 1:4)

IR (KBr) (ν max/cm⁻¹): 469, 493, 517, 543, 561, 1116, 1134,1416, 1498, 1601, 1796, 2878, 3021

¹H NMR: (400 MHz, (CDCl₃+CCl₄): δ (ppm): 6.41 (s, 1H, C(1)H), 7.23 (s, 1H, C(2)H),
Benzenin pikleri:[7.29 (s, 1H, C(5), H), 7.49 (s, 1H, C(3)H, C(4)H)].

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Pek çok doğal ürünün yapısında karşımıza çıkan pirol organik kimya için önemli bir bileşiktir. Pirol ve türevleri, ilaç ve tıbbi kimyasalların, tarımsal kimyasalların, sanayi kimyasalları gibi hayatımızın her alanında kullandığımız çeşitli kimyasalların sentezinde kullanılmaktadır.

Mikrodalga ısıtmayla oluşan tepkimeler daha kısa sürede ve daha az miktar çözücü ile gerçekleşmektedir. Bu da ekonomik yönden avantaj sağlamaktadır. Mikrodalga ısıtma yüzeyin her tarafına eşit miktarda aktarıldığı için safsızlık oluşma riski düşüktür.

Klasik ısıtma işleminde yan ürün ve safsızlık oluşma ihtimali yüksektir. Mikrodalga ısıtmada ise bu gibi istenmeyen durumlara rastlanmaz. Klasik ısıtma işleminde kullanılan cam malzeme ve harcanan kimyasal madde miktarı mikrodalga ısıtma metoduna kıyasla daha fazladır. Bu da mikrodalga ısıtmanın ekonomik yönden ve reaksiyon hızı bakımından klasik ısıtmaya göre daha üstün olduğunu ortaya koymaktadır.

4.1. Klasik Yöntem ile Sentezlenen Bileşiklerin Deneysel Sonuçları

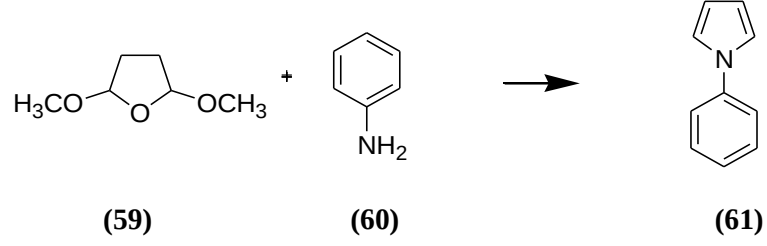
Clauson Kaas yöntemi uygulanarak 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ve aromatik aminden *N*-süstitüe pirol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Farklı reaksiyon koşulları uygulanarak optimum reaksiyon koşulları belirlenmiştir.

Sentezlenen *N*-süstitüe pirol bileşiklerinin kimyasal yapıları IR, ¹H-NMR spektroskopi yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

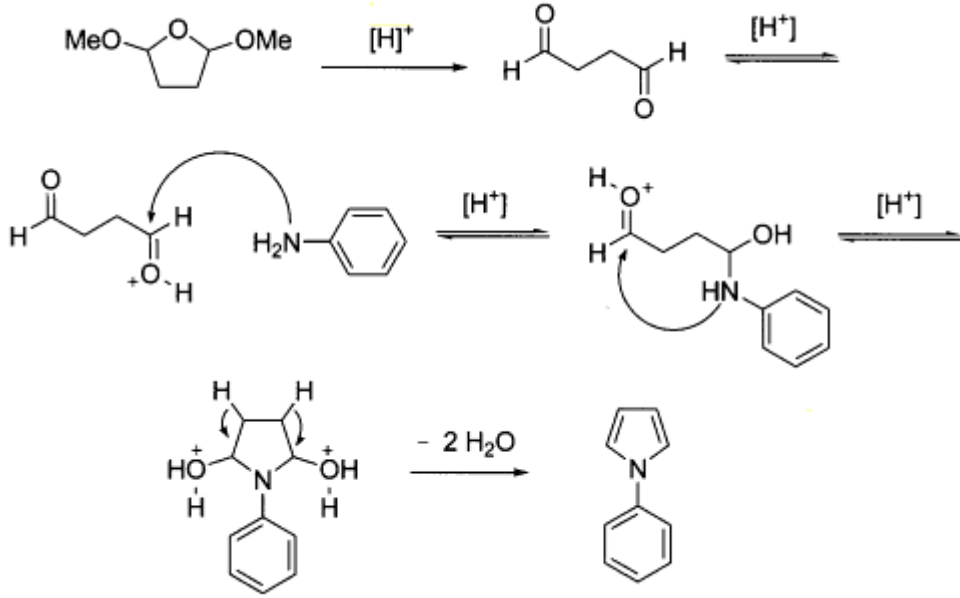
Bu çalışma kapsamında geleneksel ısıtma ve mikrodalga destekli sentez yöntemleri olmak üzere iki farklı yöntem kullanılmıştır. Geleneksel ısıtma ve mikrodalga destekli ısıtma yöntemleri uygulanarak aromatik amin olarak anilin kullanarak sentez için optimum koşullar belirlenmiştir. Sentezlenen *N*-fenil pirol için mikrodalga destekli ısıtmanın geleneksel ısıtmaya göre daha kısa sürede daha yüksek verimle gerçekleştiği bulunmuştur.

4.1.1. *N*-Fenil Prol Bileşğinin Sentezi (61)

Genel ısıtma yöntemi ile yapılan bu çalışmada 5 mmol anilin, 5 mmol 2,5 dimetoksitetrahidrofuran $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde tepkimeye girerek *N*-fenil prol sentezlenmiştir (Şekil 4.1).



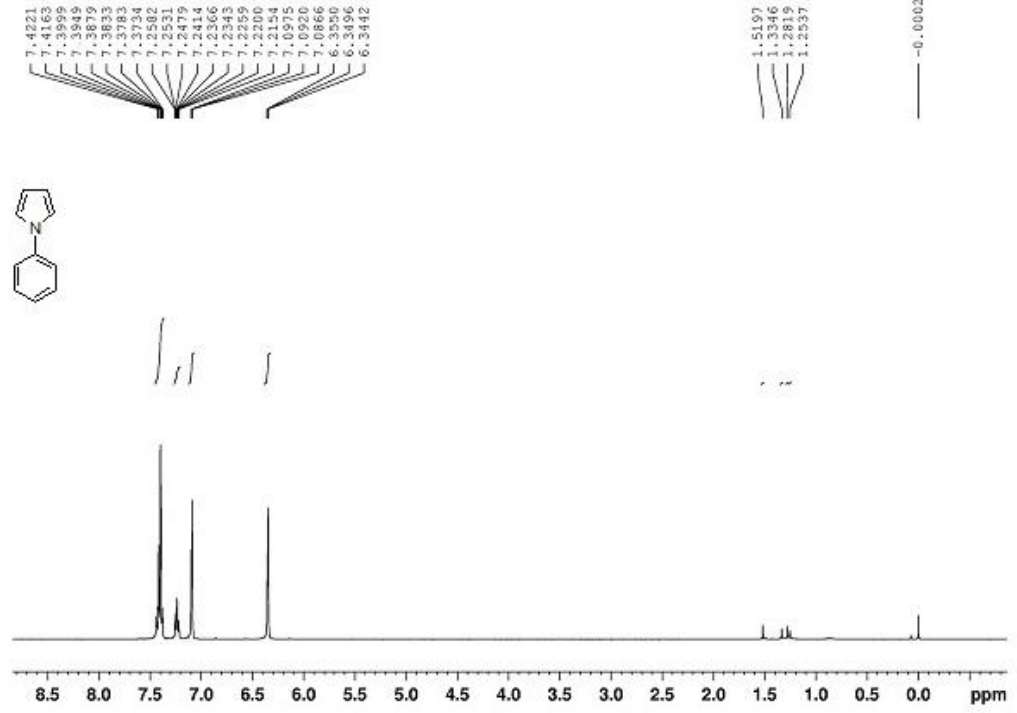
Şekil 4. 1. *N*-Fenil prol bileşğinin sentezi



Şekil 4. 2. *N*-Fenil prol bileşğinin reaksiyon mekanizması

2,5-dimetoksitetrahidrofuran asit katalizörlüğünde hidroliz olarak süksin dialdehite dönüşür. Azot nükleofili asit katalizörlüğünde süksin dialdehitin karbonil karbonuna saldırır. Bir yarı aminal yapısı oluşur. Daha sonra azot atomu süksin dialdehitin ikincil karbonuna saldırır. Oluşan bileşikten 2 mol su ayrılarak *N*-fenil prol halkası oluşur (Şekil 4.2).

Sentezlenen *N*-fenil pirolün (**61**) yapı analizi IR ve ^1H -NMR teknikleriyle yapılmıştır. IR spektrumu Ek 1’de (78 s.) ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.3’de verilmiştir.

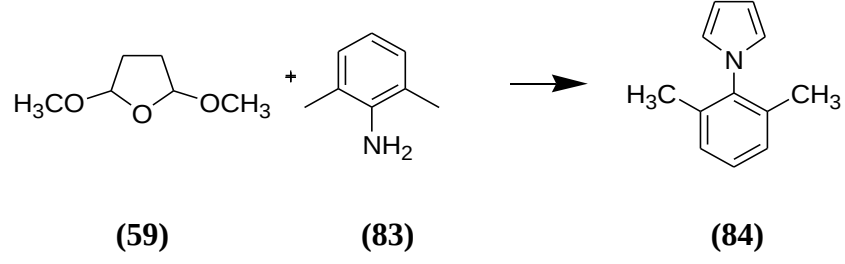


Şekil 4. 3. *N*-Fenil pirol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Şekil 4.3’de görüldüğü gibi 6.33 ppm’deki pik yapıdaki pirol halkasındaki metin protonlarına aittir. 7.33 pmm’deki pik ise pirol halkasındaki N atomuna bağlı metin protonlarına aittir ki N atomunun elektronegatifliğinden dolayı aşağı alanda rezonans olmuştur. Yapıdaki benzen halkasındaki metin protonları ise 7.21 ppm ve 7.42 ppm arasında rezonans olmuştur.

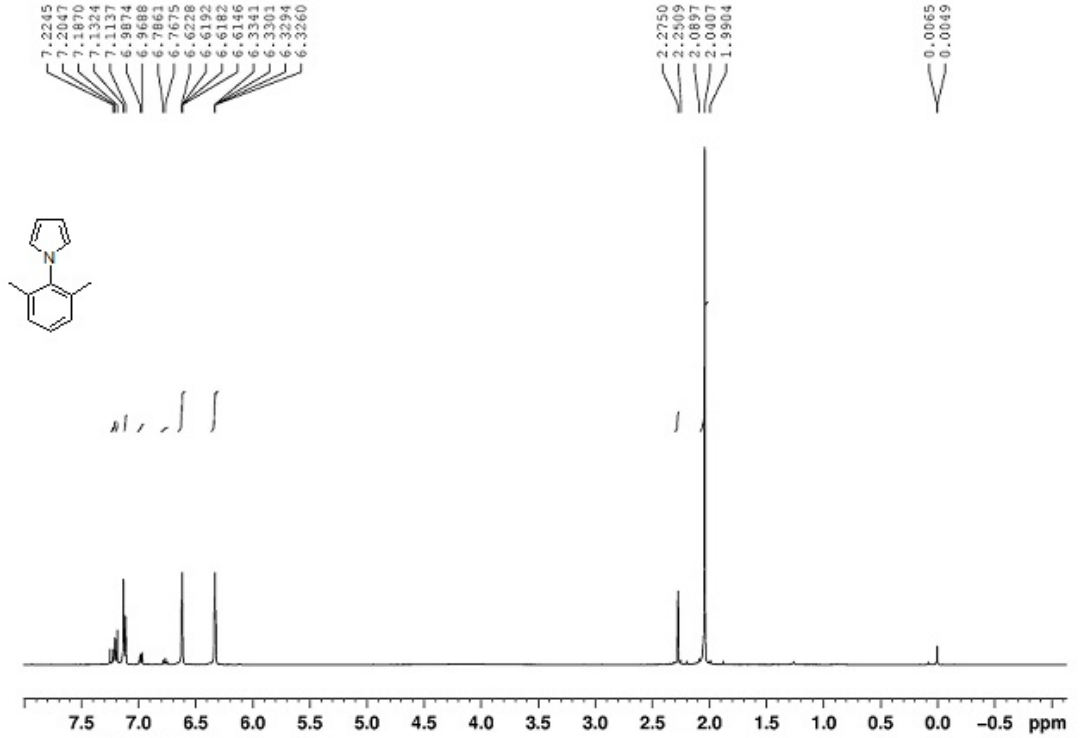
4.1.2. 1-(2,6-Dimetilfenil) Pirol Sentezi (84)

Genel ısıtma yöntemi ile yapılan bu çalışma da ise 5 mmol 2,6-dimetil anilin, 5 mmol 2,5 dimetoksihidrotetrafuran $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde tepkimeye girerek 1-(2,6-dimetilfenil) pirol sentezlenmiştir.



Şekil 4. 4. 1-(2,6-Dimetilfenil) pirol sentezi

Sentezlenen 2,6-dimetil fenil pirol **(84)** bileşiğinin yapı analizi IR ve ^1H -NMR teknikleriyle yapılmıştır. IR spektrumu Ek 2’de (79 s.) ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.5’de verilmiştir.



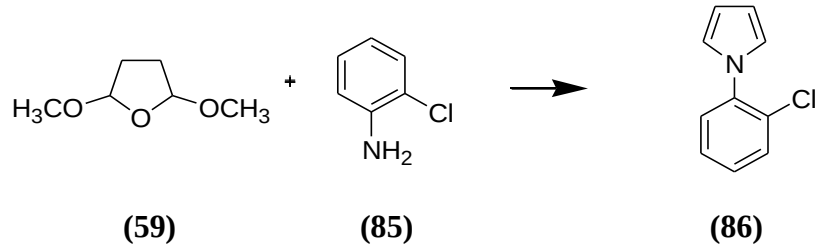
Şekil 4. 5. 2,6-Dimetil fenil pirol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

Şekil 4.5’de görüldüğü gibi 6.33 ppm’deki pik yapıdaki pirol halkasındaki metin protonlarına aittir. Yapıdaki N atomuna bağlı metin protonları N atomunun elektronegatifliğinden dolayı 7.09 ppm’ de rezonans olmuştur. Bu protonlar pirol halkasındaki N atomunun elektronegatifliğinden dolayı aşağı alanda rezonans olmuştur.

7.21 ppm ve 7.42 ppm aralığındaki sinyaller ise yapıdaki benzen halkasının protonlarına aittir.

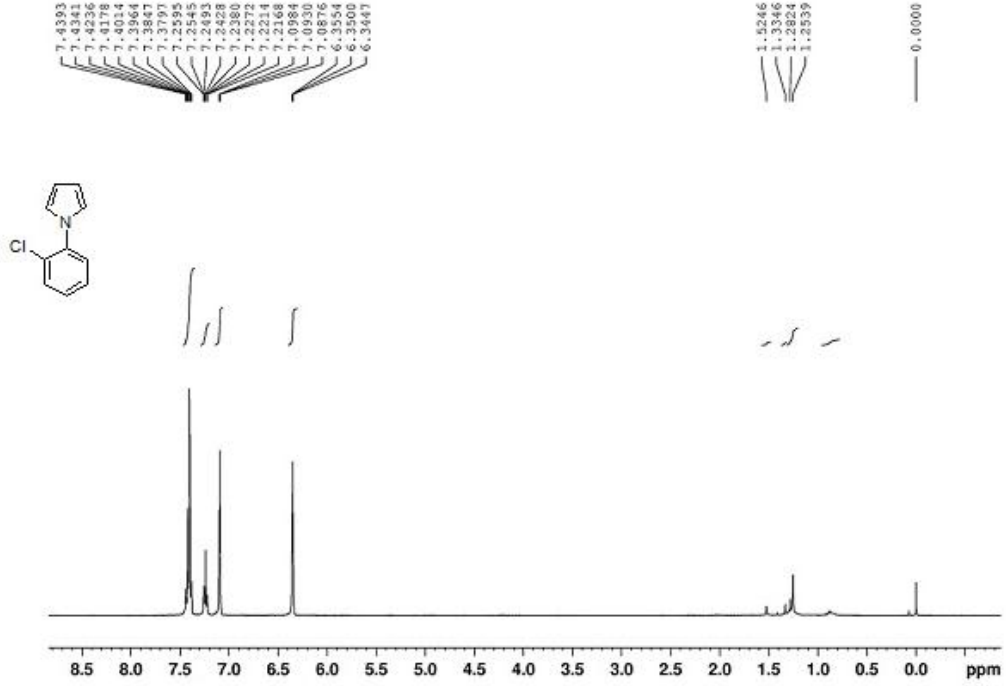
4.1.3. 1-(2-Klorofenil) Pirol Bileşiğinin Sentezi (86)

Genel ısıtma yöntemi ile yapılan bu çalışma da ise 5 mmol 2-kloro anilin, 5 mmol 2,5 dimetoksitetrahydrofuran $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde tepkimeye girerek 1-(2-klorofenil) sentezlenmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4. 6. 1-(2-Klorofenil) pirol bileşiğinin sentezi

Sentezlenen 1-(2-klorofenil) pirol (86) bileşiğinin yapı analizi IR ve ¹H-NMR teknikleriyle yapılmıştır. IR spektrumu Ek 3’de (80 s.), ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.7’de verilmiştir.

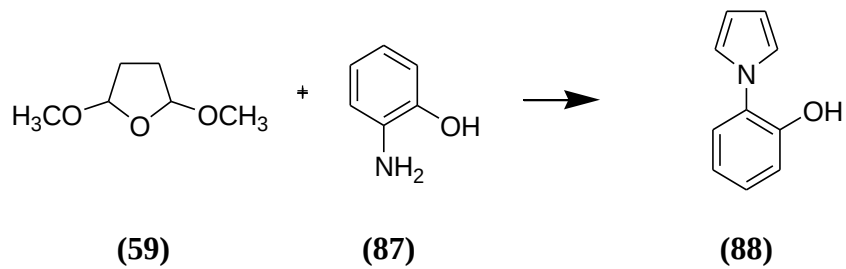


Şekil 4. 7. 1-(2-Klorofenil) pirol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 4.7’de görüldüğü gibi yapıdaki pirol halkasına ait metin protonları 6.39 ppm’de rezonans olmuştur. 7.19 ppm’deki pik ise pirol halkasındaki N atomuna bağlı metin protonlarına aittir ki daha aşağı alanda rezonans olması N atomunun elektronegatifliğinden kaynaklanır. 7.22 ppm ve 7.44 ppm aralığındaki pikler ise yapıdaki benzen halkası protonlarına aittir. Bu protonların aşağı alanda rezonans olması halkaya bağlı elektron çekici grup olan Cl atomundan kaynaklıdır.

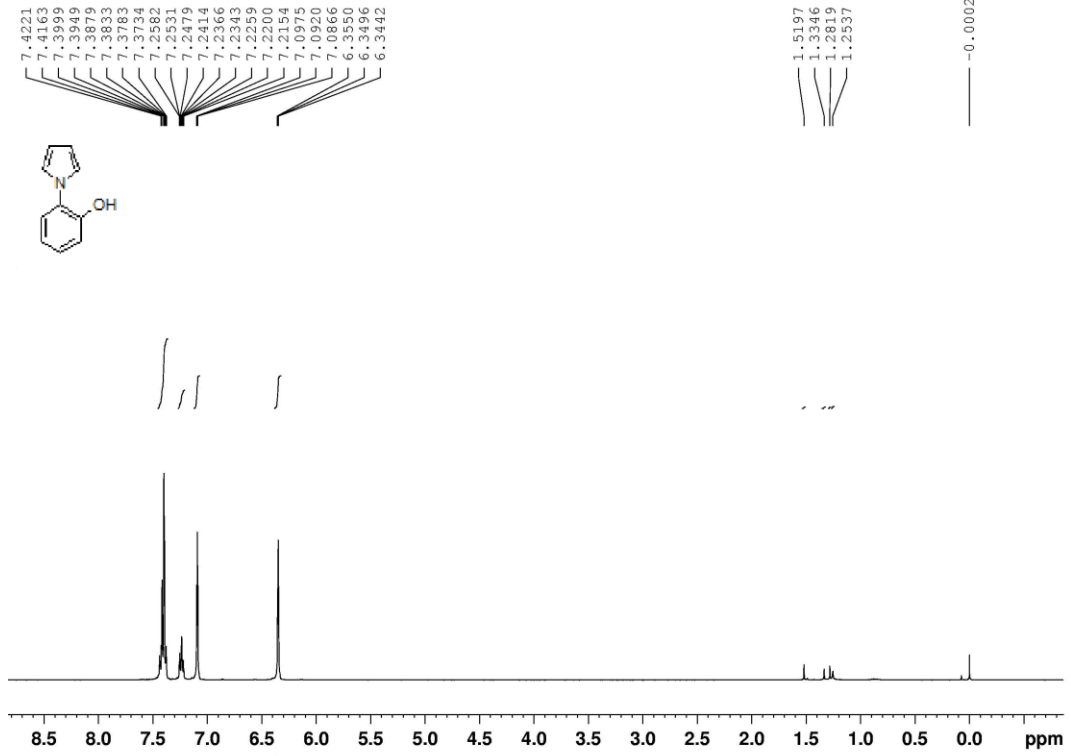
4.1.4. 2-Hidroksi Fenil Pirol Bileşiğinin Sentezi (88)

Genel ısıtma yöntemi ile yapılan bu çalışma da ise 5 mmol 2-kloro anilin, 5 mmol 2,5 dimetoksihidrotetrafuran $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ katalizörlüğünde tepkimeye girerek 2-hidroksi fenil pirol sentezlenmiştir (Şekil 4.8).



Şekil 4. 8. 2-Hidroksi fenil pirol bileşiğinin sentezi

Sentezlenen 2-hidroksi fenil pirol (**88**) bileşiğinin yapı analizi IR ve ^1H -NMR teknikleriyle yapılmıştır. IR spektrumu Ek 4’de (81 s.) verilmiştir.



Şekil 4. 9. 2-Hidroksifenil pirolün ^1H -NMR spektrumu

Şekil 4.9’da görüldüğü gibi; yapıdaki pirol halkasına ait metin protonlarına 6.35 ppm’de rezonans olmuştur. Yapıdaki N atomuna bağlı metin protonları N atomunun elektronegatifliğinden dolayı aşağı alanda (7.09 ppm) rezonans olmuştur. Benzen halkasındaki metin protonları ise 7.22 ppm ve 7.42 ppm arasında rezonans olmuştur.

4.2. Optimum Reaksiyon Koşullarının Belirlenmesi

Clauson Kaas yöntemiyle *N*-süstitüe pirol sentezinde farklı katalizörler, farklı çözücüler ve farklı oranlarda amin, 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ve katalizör uygulayarak en yüksek verimin elde edildiği reaksiyon koşulları klasik yöntem için belirlenmiştir.

Öncelikle *N*-fenil pirol sentezi için literatürde uygulanan CH_3COOH katalizörlüğündeki yöntem uygulanmıştır. Literatürde verilen değerlerle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4. 1. CH₃COOH katalizörlüğünde sulu ve susuz ortamda pirol sentezi

Den. No	H ₂ O(ml)	Katalizör	Katalizör(mL)	Ürün (g)	Verim (%)	Süre (saat)
1	5.0	CH ₃ COOH	5.0	1.0662	74.5	4
2	-	CH ₃ COOH	5.0	0.8775	61.3	4
3	15	CH ₃ COOH	5.5	0.1804	12.6	6
4	15	CH ₃ COOH	5.5	0.5916	41.3	5.5
5	15	CH ₃ COOH	5.5	0.7111	49.7	5
*6	5.0	CH ₃ COOH	5.5	1.0843	76.0	6

(*Rahmatpour, 2011)

Daha sonra aynı yöntem uygulanarak *N*-fenil pirol sentezinde verimi arttırmak amacıyla katalizör olarak farklı Lewis asitleri, farklı çözücüler, farklı oranlarda anilin ve 2,5-dimetoksi tetrahidrofuran kullanılmıştır.

4.2.1. Farklı Lewis Asitleri Varlığında *N*-Fenil Pirol Bileşiğinin Sentezi

N-fenil pirol bileşiğinin sentezi için literatürde Cu(CH₃COO)₂.H₂O, MgCl₂, Pb(CH₃COO)₂.3H₂O, Ni(NO₃)₂.6H₂O, CuI₂, FeCl₃, Bi(NO₃)₃.5H₂O, CuCl₂.2H₂O, I₂, MgCl₂.6H₂O, Cu(CF₃SO₃)₂, farklı Lewis asitleri kullanılmıştır. Bu çalışmada literatürde kullanılan ve kullanılmayan uygulanmış ucuz ve kolay bulunabilen ve özellikle çevre dostu olabilecek metal tuzları katalizör olarak uygulanmıştır. (Zn(NO₃)₂.6H₂O, Cu(CH₃COO)₂.H₂O, MgCl₂, Pb(CH₃COO)₂.3H₂O, Ni(NO₃)₂.6H₂O, CaCl₂.2H₂O, Sr(NO₃)₂, CuI₂, FeCl₃, SnCl₂.2H₂O, LiClO₄, Bi(NO₃)₃.5H₂O (Merck), CuCl₂.2H₂O, Ca(CH₃COO)₂.H₂O, I₂, MgCl₂.6H₂O, Cu(CF₃SO₃)₂, gibi metal tuzları katalizör olarak kullanılmıştır. Farklı Lewis asidi varlığında gerçekleştirilen *N*-fenil pirol bileşiğine ait kimyasal verimler ve reaksiyon süreleri Çizelge 4.2' de verilmiştir.

Çizelge 4. 2. Farklı metal tuzları varlığında *N*-fenil pirolerin sentezi

Den. No	Katalizör	Metal Tuzu (g)	Ürün (g)	Verim (%)	Süre (Saat)
1	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.0998	0.5487	38.3	4
2	$(\text{CH}_3\text{COO})_2 \text{Pb} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	0.1900	0.7006	48.0	4
3	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.1453	0.8351	58.0	5
4	$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.0705	0.2568	17.9	6
5	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	0.1058	0.1829	12.7	5
6	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.1490	0.8774	83.7	3.5
7	$\text{Cu}(\text{I})\text{I}$	0.0952	0.4806	33.0	4.5
8	FeCl_3	0.0812	0.4662	32.0	4.5
9	$\text{SnCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.1128	0.4033	28.0	5
10	LiClO_4	0.0532	0.1595	11.0	6
11	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	0.2020	0.4788	33.0	4
12	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.0855	0.4643	32.0	4
13	$(\text{CH}_3\text{COO})_2 \text{Ca} \cdot x\text{H}_2\text{O}$	0.0880	0.2780	19.4	7
14	I_2	0.1270	0.5420	38.0	5
15	$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.1015	0.1043	7.4	6
16	MgCl_2	0.4750	0.2547	17.6	6
17	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	0.1453	0.8002	55.9	7

Reaksiyon anilin (10 mmol, 0.93 mL), 2,5-dimetoksitetrahidrofuran (10 mmol, 0.137 mL), metal tuzu(%5 mmol), su (5 mL) ile gerçekleştirilmiştir.

N-fenil pirol bileşiğinin sentezinde en yüksek verim $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ varlığında % 83.7 verimle elde edilmiştir. İkinci en yüksek verim ise $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizöründe % 58 olarak belirlenmiştir. Uygulanan diğer Lewis asitlerinde ise daha düşük verimler elde edilmiştir.

İkinci en yüksek *N*-süstitüe pirol verimi sağlayan $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörünün farklı çözücülerdeki (toluen ve su) verimleri kıyaslanmıştır. Su ortamında verimin toluen ortamına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. MgCl_2 ve $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

katalizörlerini incelediğimizde ise susuz MgCl_2 veriminin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada yapılan denemeler üçer defa tekrarlanarak *N*-süstitüe pirol verimlerinin ortalaması alındı. *N*-fenil pirol bileşiğin sentezde en yüksek verim $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ varlığında elde edildiği için diğer sentezler için bu Lewis asidi katalizör olarak belirlenmiştir.

4.2.2. Farklı Oranlarda Lewis Asidi ve Substratın Kullanıldığı *N*-Fenil Pirol

Bileşiğinin Sentezi

Kimyasal verimi arttırmak amacıyla klasik yöntemle *N*-fenil pirol sentezi farklı oranlarda Lewis asidi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En yüksek verimin elde edildiği $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde su miktarlarını değiştirdiğimizde (10 mL, 25 mL) verimin orantısız olarak arttığı ve en uygun su miktarının 5 mL olduğu belirlenmiştir. % 5 mmol $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ kullanıldığında % 37 kimyasal verim ile pirol elde edilmiştir. Metal tuz oranı % 10 mmol' e artırıldığında kimyasal verim % 10.3 düşmüştür. Reaksiyon mekanizması anilin üzerinden yürüdüğünden, anilin oranı arttırıldığında verimin arttığı görülmüştür.

Çizelge 4.3. Farklı oranlarda Lewis asidi ve substratın kullanıldığı *N*-fenil pirol bileşiğinin sentezi

Den. No	Anilin	2,5 DMeOTHF	Metal Tuzu %	Metal Tuzu (g)	H ₂ O	Ürün (g)	Verim (%)	Süre (saat)
1	15	10	0.5	0.1490	5.0	0.8640	62.0	6
2	15	10	0.5	0.1490	10	0.5027	35.0	4
3	15	10	0.5	0.1490	25	0.8546	59.0	7
4	5.0	5.0	5.0	0.1490		0.351	25.5	12
5	10	10	5.0	0.1808		0.5313	37.0	4
6	10	10	10	0.3610		0.1486	10.3	4.5
7	10	10	5.0	0.1808		0.1749	12.2	4
8	10	15	5.0	0.2230		0.2261	15.8	12
9	10	15	5.0	0.1490		0.8274	58.0	8
10	15	10	5.0	0.1490		0.9098	63.6	14
11	15	10	5.0	0.1490		0.8546	59.7	7
12	15	10	5.0	0.1490	10	0.2048	14.3	5
13	15	10	5.0	0.1490		0.8177	57.1	17
14	15	10	5.0	0.1490	2.0	0.9465	66.1	8

N-Fenil pirol sentezinde anilin ve 2,5-dimetoksitetrahydrofuran eşit miktarlarda kullanıldığında kimyasal verimin düşük olduğu gözlenmiştir. Kimyasal verim üzerinde substratların etkisini belirlemek amacıyla sırasıyla 2,5-dimetoksitetrahydrofuran, anilin oranları artırılarak reaksiyon tekrarlanmıştır. 15 mmol 2,5-dimetoksitetrahydrofuran (1.5 ekivalent), 10 mmol anilin ve 0.5 mmol Lewis asidi kullanıldığında % 58 verim ile ürün elde edilmiştir. Aynı koşullarda 0.75 mmol Lewis asidi kullanıldığında ise kimyasal verim % 15.8' e düşmüştür.

Klasik yöntemle *N*-fenil pirol sentezinde; 15 mmol anilin (1.5 ekivalent), 10 mmol 2,5-dimetoksitetrahydrofuran kullanıldığında ise kimyasal verimde artış gözlenmiştir.

4.2.3. Farklı Çözücü Varlığında *N*-Fenil Pirol Bileşiğinin Sentezi

Literatürde farklı reaksiyonlarda Lewis asidi olarak kullanılan Cu(OTf)₂ katalizörlüğünde ve farklı çözücülerle (toluen, CH₂Cl₂, CHCl₃, dioksan, CH₃CN ve

H₂O) de *N*-fenil pirol bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Cu(OTf)₂ varlığında çözücü olarak toluen kullanıldığında *N*-fenil pirol bileşiğinin verimi diğer çözücülerle elde edilen verimlere göre daha düşüktür. Ayrıca Cu(OTf)₂ katalizöründe sulu ve susuz ortamlarda sentezler gerçekleştirilmiştir. Çözücüsüz ortamda elde edilen pirolün veriminin daha yüksek olduğu tespit edildi. Polar yapıda bulunan çözücülerle yapılan deneylerde verim daha yüksektir. *N*-Fenil pirol bileşiği sentezi için polar bir çözücü olan 2-klorobenzen kullanıldığında kimyasal verim % 93.4 iken, apolar bir çözücü kullanıldığında (hekzan) kimyasal verim % 21.2 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4. 4. Cu(OTf)₂ ve Zn(NO₃)₂.6H₂O varlığında farklı çözücülerle *N*-fenil pirol sentezi

Den. No	Anilin	2,5 DMeOTHF	Metal Tuzu %	Lewis Asidi	Ürün (g)	Verim (%)	Çözücü	Süre (saat)
1	5	5	5	Cu(OTf) ₂	0.4682	32.7	Toluen	4
2	5	5	5	Cu(OTf) ₂	0.2647	18.5	Diklorometan	6
3	5	5	5	Cu(OTf) ₂	0.2424	16.9	Kloroform	3.5
4	5	5	5	Cu(OTf) ₂	0.3200	22.3	1,4-dioksan	4.5
5	5	5	5	Cu(OTf) ₂	0.2523	17.6	Asetonitril	3
6	5	5	5	Cu(OTf) ₂	0.1720	12.0	Su	5
7	5	5	5	Cu(OTf) ₂	0.5303	37.0	-	6
8	15	10	5	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	0.3772	26.3	THF	9
9	15	10	5	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	0.3400	21.2	Hekzan	7
10	15	10	5	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	0.5035	35.2	Diklorometan	8
11	15	10	5	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	0.3863	27.0	Asetonitril	5
12	15	10	5	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	1.1210	78.4	1,4-dioksan	7
13	15	10	5	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	0.7884	93.4	Klorobenzen	6

4.2.4. *N*-Süstitüe Pırol Bıleşıklerinin Sentezi

N-Süstitüe pırol sentezinde kullanılan aromatik aminlerdeki süstitüentin verim üzerine etkisini belirlemek amacıyla elektron çekici ve elektron verici grupları içeren dallanmış anilinler kullanılmıştır.

Belirlenen optimum reaksiyon koşullarında süstitüe anilinlerle *N*-süstitüe pırol sentezi gerçekteşirilmıştır. Elektron verici grup içeren 2,6-dimetil anilin % 83.7 olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4. 5. Farklı süstitüe anilinler ile pırol sentezi

Deney No	Anilinler	Ürün (g)	%Verim	Çözücü	Süre
1	Anilin	1.1440	83	Klorobenzen	6
2	2-kloroanilin	0.8581	60	Klorobenzen	6
3	<i>o</i> -anisidin	1.0010	70	Klorobenzen	7
4	2-hidroksianilin	1.3999	97.9	Klorobenzen	6
5	2,6-dimetil anilin	1.1969	83.7	Klorobenzen	3.5

Benzen halkasındaki hidroksil grubunun elektron verici etkisi azot grubunun elektron yoğunluğunu arttırdığından reaksiyonun kimyasal verimi artmıştır. İki metil grubuna sahip olan 2,6-dimetil anilin, *o*-anisidine göre daha elektron verici olduğundan 2,6-dimetil anilin ile gerçekteşirilen reaksiyon veriminin daha yüksek olduğu görölmüştür. 2-Kloroanilinin elektron verici etkisi azotun elektron yoğunluğunu diğerlerine göre daha az arttırdığından reaksiyon verimi de en düşüktür.

4.3. Ev Tipi Mikrodalga Yöntemi ile Yapılan Deneysel Sonuçlar

5 mmol anilin, 2,5 mmol 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ve % 2,5 metal tuzu kullanılarak gerçekteşirilen mikrodalga yöntemli analiz sonuçları Çizelge 4.6' da

verilmiştir. Mikrodalga destekli deneylerde katalizör olarak % 2.5 mmol (0,075 g) $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ kullanılmıştır.

Çizelge 4.6 da mikrodalga destekli *N*-fenil pirol sentezi için uygun koşullar belirlenmek üzere güç ve süre denemeleri yapılmıştır. Öncelikle 100 Watt’ da sulu ve susuz ortamda reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Çizelge 4.6’ da görüldüğü gibi susuz ortamda verimin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çözücü olmadan farklı güç ve sürelerde reaksiyon gerçekleştirildiğinde en iyi verimler 400 Watt’ta 10 ve 20 dakikalık reaksiyon sürelerinde elde edilmiştir.

Çizelge 4. 6. Mikrodalga destekli *N*-fenil pirol bileşiğinin sentezi

Deney No	Anilin (mmol)	H ₂ O (mL)	Watt	Dk.	Ürün miktarı(g)	%Verim
1	5.00	-	100	5	0.3017	21.0
2	5.00	-	100	10	0.0938	6.60
3	5.00	-	100	15	0.2443	17.0
4	5.00	-	100	20	0.3330	23.3
5	5.00	-	400	5	0.7172	50.1
6	5.00	-	400	10	0.7498	52.4
7	5.00	-	400	20	0.7457	52.1
8	5.00	-	600	10	0.2855	19.9
9	5.00	-	400	10	0.5093	35.6
10	5.00	0.2	400	10	0.1760	12.3

Çizelge 4.6’ da olduğu gibi aynı oranda 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ortamında anilin miktarını arttırdığımızda verimin de arttığı görülmektedir (Çizelge 4.7). 0.75 mmol varlığında reaksiyon karışımı farklı sürelerde farklı güçte mikrodalgaya maruz bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı 10 dakika boyunca 400 Watt’da mikrodalgaya maruz bırakıldığında % 65.7 verim elde edilmiştir.

Çizelge 4. 7. Mikrodalga destekli *N*-fenil pirol bileşiğinin sentezi

Deney No	Anilin (mmol)	Watt	Dk.	Ürün miktarı(g)	%Verim
1	0.75	200	10	0.4395	30.7
2	0.75	300	10	0.6016	42.0
3	0.75	400	10	0.9402	65.7
4	0.75	600	10	0.3993	27.9
5	0.75	100	15	0.2402	31.7
6	0.75	100	20	0,4295	30.0
7	0.75	200	5	0.4107	28.7
8	0.75	200	15	0.3809	26.5
9	0.75	200	20	0.5852	40.0
10	0.75	300	5	0.5198	36.3
11	0.75	300	15	0.6099	42.6
12	0.75	300	20	0.6616	46.2
13	0.75	400	5	0.7705	53.8
14	0.75	400	15	0.8715	60.8
15	0.75	400	20	0.8920	62.3
16	0.75	600	5	0.6097	42.5
17	0.75	600	15	0.3823	26.7
18	0.75	600	20	0.3082	21.5

En yüksek verimin elde edildiği reaksiyon süresinde ve güçte süstitüe anilinler kullanılarak *N*-süstitüe pirol bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Çözücü olarak klorobenzen kullanıldığında 2,6-dimetil anilinden sentezlenen *N*-süstitüe pirol bileşiği en yüksek verimle elde edilmiştir.

Çizelge 4. 8. Mikrodalga destekli *N*- süstitüe fenil pirol bileşiğinin sentezi^a

Deney No	Süstitüe Amin	Ürün miktarı(g)	%Verim
1	<i>o</i> -anisidin	1.0992	76.8
2	2-hidroksi anilin	0.4402	30.0
3	2,6-dimetil anilin	1.2655	88.5
4	2-kloro anilin	0.8442	59.1

^a Anilin (0.75 mmol); Güç 400 Watt; reaksiyon süresi 10 dakika.

4.4. Çoklu Modlu Mikrodalga Fırın Sisteminde Gerçekleştirilen Sentezler

Çoklu modlu mikrodalga fırınlar özel olarak sentez amacıyla üretilmiş olup güç ve sıcaklık-basınç parametreleri sensörler yardımıyla takip edilebilmekte ve bu parametreler deney esnasında değiştirilebilmektedir. Çalışmamızda ön denemeler ev tipi çok modlu mikrodalga fırında açık sistemlerle gerçekleştirilmiştir. Bu tür mikrodalga fırınlarda sıcaklık ve basınç kontrolü olmadığından bu faktörler reaksiyon verimini etkileyebilir. Bu amaçla Clauson Kaas yöntemi ile *N*-fenil pirol sentezi çoklu modlu mikrodalga fırında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın bu bölümünde mikrodalgadaki sentez geri soğutucu düzeneği altında gerçekleştirilmiştir. Kapalı sistemlerde çalışılması ani ısınmalardan kaynaklı madde sıçramalarına engelleyeceğinden verim artışı gözlenebilir ve reaksiyon daha kontrollü gerçekleştirilir. Ev tipi mikrodalga fırınlarda uygulanan optimum reaksiyon koşullarını oluşturmada olduğu gibi farklı mikrodalga güçlerinde farklı sürelerde ve sabit sıcaklıkta reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Sentezler 10 mmol anilin, 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ve % 5 mmol $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ kullanılarak 110 °C’ de reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Çözücü olarak öncelikle su kullanılmıştır. En yüksek verimin elde edildiği reaksiyon süresinde ve güçte çözücü olarak klorbenzen kullanılarak sentez tekrarlanmıştır. Reaksiyon karışımı 10 dakika süre ile 400 Wattlık mikrodalgaya maruz bırakıldığında % 97.3 verimle *N*-fenil pirol bileşiği elde edilmiştir. Aynı koşullarda ve çözücü olarak klorobenzen kullanıldığında *N*-fenil pirol bileşiği % 99.7 verimle elde edilmiştir.

Çizelge 4. 9. Çoklu modlu mikrodalga fırında gerçekleştirilen *N*-fenil pirol bileşiğinin sentezi

Deney No	Watt	Dk.	Ürün miktarı (g)	%Verim
1	100	5	1.0903	76.4
2	100	10	1.1212	78.2
3	100	15	1.1432	79.5
4	200	5	1.1523	80.2
5	200	10	1.1713	81.5
6	200	15	1.1918	83.4
7	300	5	1.2416	86.4
8	300	10	1.2715	88.9
9	300	15	1.2519	87.5
10	400	5	1.3221	92.5
11	400	10	1.3923	97.3
12	400	15	1.3732	95.7
13 ^a	400	10	1.4333	99.7

^a Çözücü olarak klorobenzen kullanılmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde hızla artan nüfus miktarına paralel olarak gelişme gösteren endüstri ile beraber çevre sorunları da artmaktadır. Bu olumsuz koşulları en aza indirmek veya ortadan kaldırmak için üniversiteler ve çeşitli sivil toplum kuruluşları tarafından alternatif projeler hazırlanmaktadır. Yapılan bu çalışmalar arasında Yeşil Kimya oldukça öne çıkmaktadır. Bu bağlamda; Yeşil kimya, çevreyi koruyucu yöntemlerin geliştirilerek arttırılması, zararlı maddelerin kullanımının ve üretiminin tamamen engellenmesi, endüstriyel işlemler sonucu oluşan atıkların geri kazanımı ve enerji kaynaklarının etkin bir şekilde kullanımını hedeflemektedir. Bu hedef doğrultusunda Yeşil kimya prensiplerine bağlı olarak geliştirilen yöntemlerden biri reaksiyonların mikrodalga etkisi altında gerçekleştirilmesidir. Mikrodalga reaksiyonları klasik ısıtma yöntemleri ile gerçekleştirilen reaksiyonlara oranla daha kısa sürede meydana gelmektedir, ayrıca yan ürün oluşumu daha az ve buna karşılık elde edilen verim oldukça yüksek olmaktadır.

Pirol türevleri, hemoglobin gibi hayati önemi olan bileşiklerin yapılarında yer almalarının yanı sıra antitümör, antibakteriyel, antienflamatuar gibi çeşitli biyolojik aktivite gösteren doğal ve sentetik pek çok bileşiğin yapısında da bulunmaktadır. Bu tür bileşikler ayrıca iletken polimerlerin yapısında yer almaları nedeniyle de önem taşımaktadırlar. Bu özelliklerinden dolayı pirol türevlerinin sentezine olan ilgi sürekli artmaktadır (Başarır, 2006).

Pirol ve türevleri farmakolojik özelliklerinden dolayı heterosiklik bileşiklerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Literatürde bu bileşiklerin sentezi ile ilgili bazı metotlar bulunmakla birlikte, bu metotlar verimlerinin düşük olması, kullanılan katalizörlerin toksik olması ve reaksiyon süresinin uzun olması gibi bazı olumsuzluklara sahiptir. Bu bileşiklerin daha yüksek verim, kısa sürede ve yeşil kimyaya uygulanarak sentezlenmesine yönelik yeni metotların geliştirilmesi bu alanda büyük bir boşluğu dolduracaktır.

Bu çalışmada klasik yöntem ve mikrodalga yöntemi ile pirol sentezi gerçekleştirildi ve her iki yöntem için ürün verimleri kıyaslandı. Paal Knorr ve Clauson Kaas yöntemleri mikrodalga ısıtma ile klasik ısıtma için ayrı ayrı çalışıldı. Bu çalışmalar farklı çözücü, katalizör ve sıcaklık koşulları altında gerçekleştirildi. Yapılan pek çok sentez çalışması sonucunda en yüksek verimin hangi koşullar altında elde

edildiği belirlenmiştir. Klasik ısıtma yönteminde çözücü olarak klorobenzen, katalizör olarak $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ kullanılarak gerçekleştirilen 6 saatlik sentez çalışmasında en yüksek verim % 83.7 olarak bulunmuştur. Ev tipi mikrodalga fırında gerçekleştirilen sentezde ise 400 watt 10 dakika da maksimum verim % 99.7 oranında çözücü olarak klorobenzen, katalizör olarak $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ kullanıldığında elde edilmiştir. Reaksiyon tekli modlu mikrodalga fırında gerçekleştirildiğinde reaksiyon sıcaklığı kontrolü sağlanabildiğinden daha yüksek verimler elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Anastas, P. T. ve Warner, J. C., 1998. Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford.
- Aoyogi, Y., Mizusaki, T., Ohta, A., 1996. Facile and efficient synthesis of pyrroles and indoles *via* palladium-catalyzed oxidation of hydroxy-enamines and -amines, **Tetrahedron Letters**, 37(51): 9203-9206.
- Aydoğan, F., Başarır, M., Yolacan, Ç., Demir, A. S., 2007. New and clean synthesis of *N*-substituted pyrroles under microwave irradiation. **Tetrahedron**, 63:9746–9750.
- Baghurst, D. R., Mingos, D. M. P, 1992. Superheating Effects Associated with Microwave Dielectric heating. **Journal of Chemistry Society**, 9:674-677.
- Bandyopadhyay, D., Mukherjee S., Banik, B., K., 2010. An expeditious synthesis of *N*-substituted pyrroles via microwave-induced iodine-catalyzed reactions under solventless conditions. **Molecules**, 15:2520-2525.
- Bandyopadhyay, D., Mukherjee, S., Granados, J, C., Short, J.D., Banik, B.K.,2012. Ultrasound-assisted bismuth nitrate-induced green synthesis of novel pyrrole derivatives and their biological evaluation as anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 50:209-215.
- Banik, B., K., Banik, I., Renteria, M., Dasgupta S., K., 2005. A straightforward highly efficient paal—knorr synthesis of pyrroles. **Tetrahedron Letters**, 46: 2643–2645.
- Başarır, M., 2006. *N*-Süstitüe Pirol Türevlerinin Mikrodalga Etkisi Altında Sentezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 4s., İstanbul
- Bose, A. J., Manhas, M. S., Ghosh, M., Shah, M., Raju, S., Bari, S. S., 1991. Microwave-induced organic reactiaon enhancement chemistry. 2. Simplified Techniques. **Journal of Organic Chemistry**, 56: 6968–6970
- Brendon, S. G., Molesworth, P. P., Ryan J.H., Smith J. A.,2006. A new and high yielding synthesis of unstable pyrroles via a modified Clauson-Kaas reaction. **Tetrahedron Letters** 47:799–801.
- Coffey, S., 1973. **Rodd's Chemistry of Carbon Compounds**, Elsevier Scientific Publishing Comp., Second Edition, Vol. 4.Amsterdam.
- Collins, M. J., 2001. Drug discovery at the speed of light. **R&D Magazine**, 43:12, 57-59.
- Collins, M. J., 2004. Drug discovery at the speed of light. **CEM persident /CEO**.
- Danks, T.N., 1999. Microwave assisted synthesis of pyrroles. **Tetrahedron Letters**, 40 (20): 3957-3960.
- Danks,T.N., 1999. Microwave assisted synthesis of pyrroles. **Tetrahedron Letters**.,40:3957-3960.
- De, S. K., 2008.Ruthenium (III) Chloride as a novel and efficient catalyst for the synthesis of substituted pyrroles under solvent-free conditions. **Catalysis Letters**, 124:174-177.
- Dede, B., 2006. Önemli bir beş-üyeli heteroaromatik bileşik: pirol. **Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi** 22:121-141.
- Delo Hoz, A., Diaz-Ortis, A., Moreno, A., Langa, F., 2000. Cycloadditions under microwave irradiation conditions: methods and application. **Journal of Organic Chemistry**, 3659–3673.

- Deryagina, E.N., Russavakaya, N.V., Vvedensky, V.Y., 1999. Synthesis of 1-[5-(2,2'-Dithienyl)-1-ethanone oxime and its reaction with acetylene. **Russian Journal of Organic Chemistry**, 35(8): 1225-1227.
- Erökten, S., 2006. **Kimya Eğitiminde “Yeşil Kimya” Konusunun Öğretimi İle İlgili Çeşitli Değerlendirmeler**. Doktora Tezi, Hacettepe üniversitesi, 1s., Ankara.
- Ertürk G., A., 2007. **Bazı Sülfamitlerin Sentezinde Mikrodalga Kullanımı**, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 10 s., Samsun.
- Farcas, S., Namy, J.L., 2001. Samarium diiodide promoted reactions of a diphenyl α -Iminoketone, A New Synthesis of Some Pyrrole Derivatives. **Tetrahedron**, 57(23), 4881-4888.
- Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge L. ve Rousell, J., 1986, The use of microwave ovens for rapid organic synthesis, **Tetrahedron Letters**, 27, 279-282.
- <http://chemicaland21.com/arokorhi/specialtychem/finechem/PYRROLE.htm>
- <http://www.ejer.com.tr/tr/index.php?git=22&kategori=64&makale=595>
- <http://www.msxlab.org/forum/fizik/255067-mikrodalga-nedir.html#ixzz24GiR1D6f>
- <http://www.soylenasil.com/bilim/mikrofirinpr.htm>
- Jafari, A., Mahmoudi, H., Mirjalili, B.F., 2011. Tungstophosphoric acid supported on silica gel ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$) as an eco-friendly, reusable and heterogeneous catalyst for the synthesis of pyrroles in solution or under solvent-free microwave irradiation. **Journal of the Iranian Chemical Society**, 8: 851-856.
- Joule, J. A. ve Mills, K., 2000. **Heterocyclic Chemistry**. Fourth Edition, Blackwell, UK.
- Ketcha D. M., Miles, K. C., Mays, Sunshine, M., Southerland, B. K., Auvil, T. J., 2009. The Clauson-Kaas pyrrole synthesis under microwave irradiation. **Arkivoc**, 181-190.
- Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B. ve Westman, J., 2001, “Microwave assisted organic synthesis- a review, **Tetrahedron**, 57: 9225-9283.
- Liu, C., 2002. **Microwave Assisted Organic Synthesis**. Literature Seminar, Lloyd Hall.
- Loupy, A., 2004, Solvent-free microwave organic synthesis as an efficient procedure for green chemistry. **C. R. Chimie**, 7: 103-112.
- Loupy, A., Bram, G., Sansoulet, J., 1992. **New Journal Chemistry**. 16: 233-242.
- Loupy, A., Monteux, D., Petit A., Aizpurua, J.M., Palomo, C., and Dominguez, E., 1996, Towards the rehabilitation of the Leuckart reductive amination reaction using microwave technology, **Tetrahedron Letters**. 37: 8177-8180.
- Miles, K. C., Mays, M. S., Southerland, B. K., Auvil, T.J., Ketcha D. M., 2009. The Clauson-Kaas pyrrole synthesis under microwave irradiation. **Arkivoc**. 181-190.
- Mingos, D.M.P, Baghurst, D.R, 1991. Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in Chemistry. **Society.Review** 20,1-47.
- Mjalli, A.M.M., Sarshar, S., Baiga, 1996. T.J., Solid phase synthesis of pyrroles derived from a four component condensation. **Tetrahedron Letters**, 37(17): 2943-2946.
- Norman, R. O. C. ve Coxon, J. M., (1993) **Principles of Organic Synthesis**. Third Edition, Blackie, London.
- Perreux, L., and Loupy, A., 2001. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. **Tetrahedron**, 57: 9199-9223.

- Pıhtılı, G., 2009. **Mikroalga Destekli Sübstitüe Tiyoüre ve Türevlerinin Sentezi**, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- Quiclet-Sire, B., Thévenot, I., Zard, S.Z., A., 1995. New and Practical synthesis of pyrroles. **Tetrahedron Letters**, 36(52): 9469-9470.
- Rahmatpour, A., 2011.a, Cellulose sulfuric acid as a biodegradable and recoverable solid acid catalyst for one pot synthesis of substituted pyrroles under solvent-free conditions at room temperature. **Reactive and Functional Polymers**, 80–83.
- Rahmatpour, A., 2011. b, $\text{ZrOC}_{12}\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ as a highly efficient, eco-friendly and recyclable Lewis acid catalyst for one-pot synthesis of *N*-substituted pyrroles under solvent-free conditions at room temperature. **Applied Organometallic Chemistry**, 25: 585–590.
- Saral, H., 2007. **Bazı İmin Türevlerinin Mikroalga Yardımıyla Sentezi**, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri, Yüksek Lisans Tezi., 42s, Samsun.
- Solomons, T. W. G., 1995, **Organic Chemistry**. Sixth Edition, John Wiley & Sons Inc., New York.
- Stadler, A., Kappe, C. O., 2000. Microwave-mediated biginelli reactions revisited. on the nature of rate and yield enhancements. **Journal Chemistry Perkin Trans. 2**: 1363-1368.
- Strauss, C. R., Trainor, R. W., 1995. Developments in microwave-assisted organic chemistry: Review. **Australian Journal Chemistry**, 48: 1665–1692.
- Taylor, M., Atri, B., S., Minhas, S., 2005. Developments in microwave chemistry. **Evalueserve**.
- Török, B., Teixeira, L., Abid, M., 2007. Triflic acid controlled successive annelation of aromatic sulfonamides: an efficient one-pot synthesis of *N*-sulfonyl pyrroles, indoles and carbazoles. **Tetrahedron Letters**, 48: 4047–4050.
- Trautwein, A.W., Süßmuth, R.D., Jung, G., 1998. Hantzsch pyrrole synthesis on solid support, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 8(17): 2381-2384.
- Tüzün, C., 2006. **Organik Kimya Ders Kitabı**. Onuncu Baskı, Palme Yayıncılık, 405s, Ankara.
- Veisi, H., 2010. : Silica Sulfuric Acid (SSA) as a Solid Acid Heterogeneous Catalyst for One-Pot Synthesis of Substituted Pyrroles under Solvent-Free Conditions at Room Temperature. **Tetrahedron Letters**, 51, 2109–2114.
- Wathey, B., Tierney, J., Lidström, P., Westman, J., 2002. The impact of microwave-assisted organic chemistry on drug discovery: Reviews. **DDT**. 7:373-380.
- Whittaker, A. G., 1995. Fast and furious. **New Scientist**, 28: 34-37.
- Wilson, M, A., Filzen, G., Welmaker, G., S., 2009, ChemInform Abstract: A Microwave-Assisted, Green Procedure for the Synthesis of *N*-Aryl Sulfonyl and *N*-Aryl Pyrroles **Tetrahedron Letters**, 50, 4807–4809.
- Wu H., Y., Chen, J. X., Liu, M., C., Yang, X., L., Ding, J., C., 2008. Indium (III)-catalyzed synthesis of *N*-substituted pyrroles under solvent-free conditions. **J. Braz. Chem. Soc.**, 19, 877-883.
- www.chem.com.tr, 2002
- www.chemicaland21.com
- www.epa.org
- www.msxlab.org
- www.pudra.com
- Yang, T., Wang, B., Gu, Y., Luo, C., Yang, L., Suo J., 2004. Pyrrole Synthesis in Ionic Liquids by Paal-Knorr Condensation under Mild Conditions. **Tetrahedron Letters**, 45, 3417–3419.

- Yuan, S.,Z., Liu, J., Xu, L., 2010. A convenient synthesis of pyrroles catalyzed by acidic resin under solvent-free condition. **Chinese Chemical Letters**, 21: 664–668.
- Zhang, X., Shi, J., 2011. Uniquechemoselective Clauson–Kass reaction of substituted aniline catalyzed by MgI_2 etherate. **Tetrahedron**, 67: 898–903.
- Zhang, Z, H., Li, J., Li T., S. 2008. Ultrasound-assisted synthesis of pyrroles catalyzed by zirconium chloride under solvent-free conditions. **Ultrasonics Sonochemistry**, 673–676.
- Zijlstra, S., Groot, T. J., Kok, L. P., Visser, G. M., Vaalburg, W., 1993. Behavior of reaction mixtures under microwave conditions: use of sodium salts in microwave-induced *n*-[18f] fluoroalkylations of aporphine and tetralin derivatives. **Journal of Organic Chemistry**. 58: 1643-1645.
- Zuo, B., Chen, J., Liu, M., Ding, J., Wu, H., Su, W., 2009. Scandium triflate-catalysed synthesis of *N*-substituted pyrroles from amine and 2,5-dimethoxytetrahydrofuran. **Journal of Chemical Research**, 3:14-16.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve tez çalışmalarım planlanması ve yürütülmesinde her zaman yakın ilgi, özveri ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana ışık tutan değerli danışman hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Alime Ebru Aydın'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında aynı laboratuvarı paylaştığım sevgili arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında beni büyük bir sabırla destekleyen, moral veren, yaşam kaynağım sevgili aileme sevgi, saygı ve şükranlarımı tüm kalbimle sunarım.

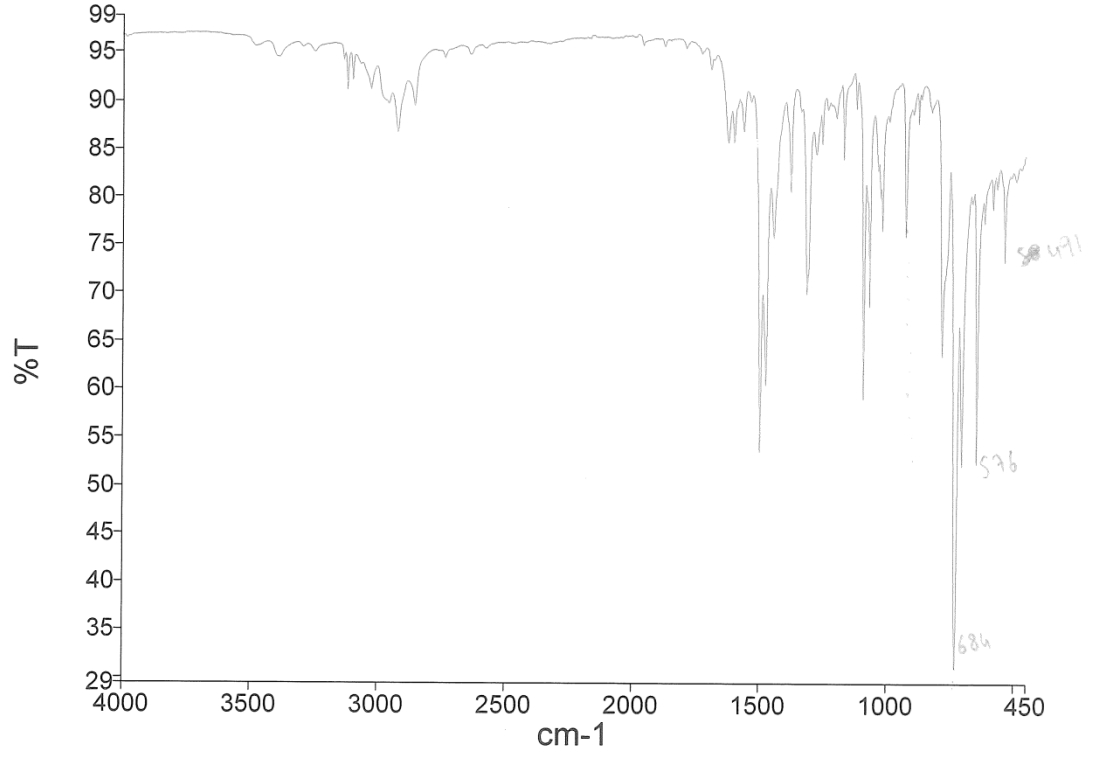
ÖZGEÇMİŞ

Hatay'ın Samandağ ilçesinde 1986 yılında doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi Jan ve Suphi Beyluni Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2006 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım. 2010 yılının temmuz ayında kimyager olarak mezun oldum. Yine aynı yılın Eylül ayında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans programına kesin kayıt yaptırdım.

Ek-1. N-Fenil pirol (61) bileşiğinin IR spektrumu

Analyst
Date

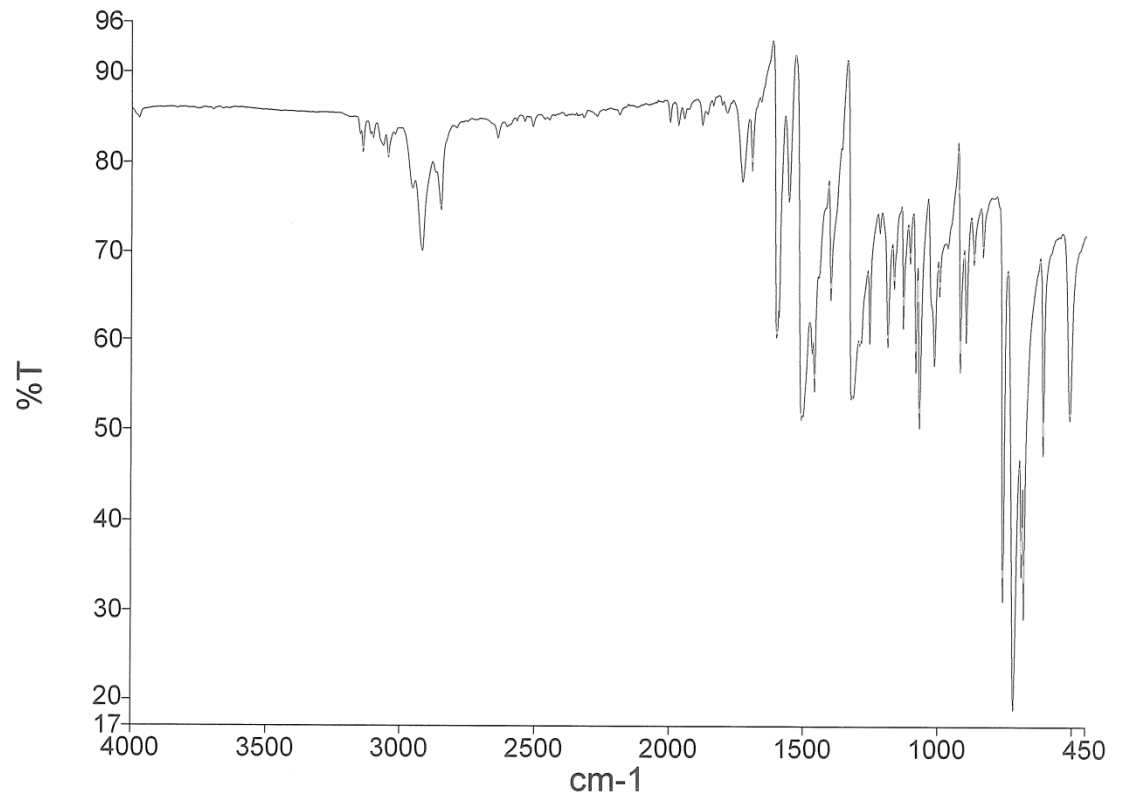
PEService
Wednesday, December 19, 2012 1:52 PM



Ek-2. 2,6-dimetil fenil pirol (84) bileşığının IR spektrumu

Analyst
Date

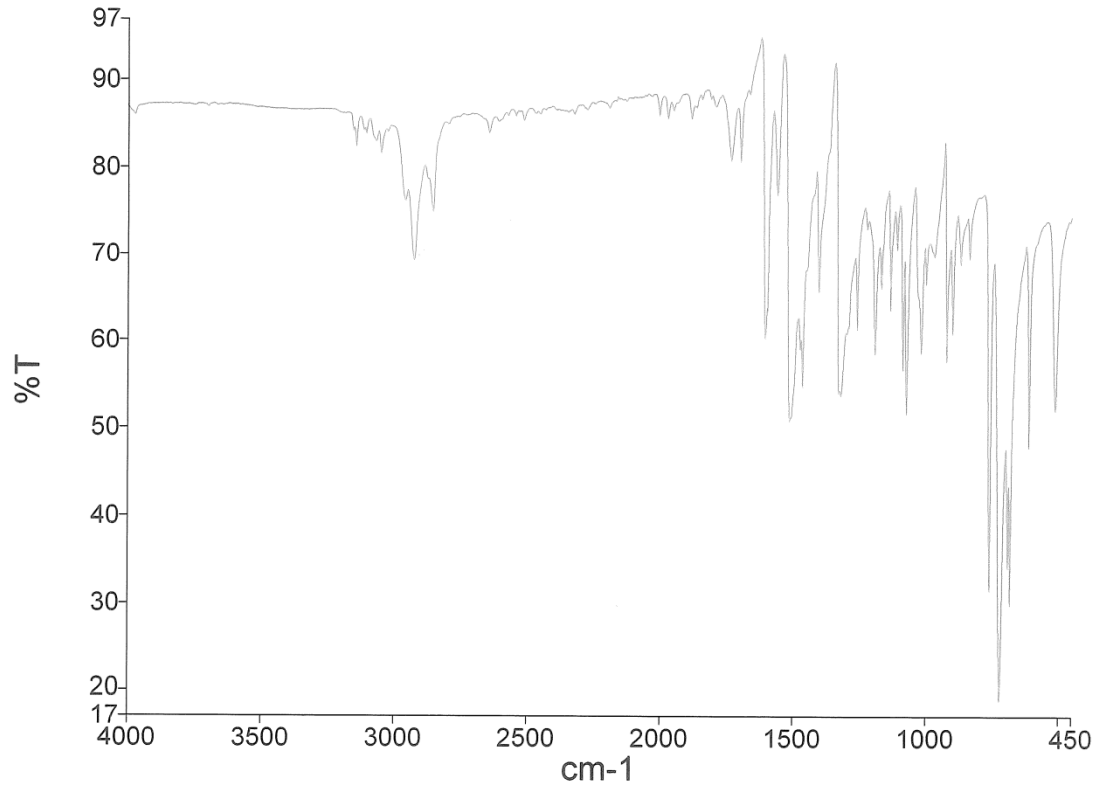
PEService
Wednesday, December 19, 2012 1:43 PM



Ek-3. 1-(2-Klorofenil) pirol (86) bileşiğinin IR spektrumu

Analyst
Date

PEService
Wednesday, December 19, 2012 2:12 PM



Ek-4. 2-hidroksifenil pirol (88) bileşğinin IR spektrumu

Analyst

PEService

Date

Wednesday, December 19, 2012 1:54 PM

