

**KETONİK MANNICH BAZLARININ KULLANIMIYLA
ALKİL SUBSTİTÜYE 1*H*-PİROL VE *N*-SUBSTİTÜYE PİROL
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

**SYNTHESIS OF ALKYL SUBSTITUTED 1*H*-PYRROLE AND
N-SUBSTITUTED PYRROLES USING KETONIC MANNICH
BASES**

DUYGU ÇELİK

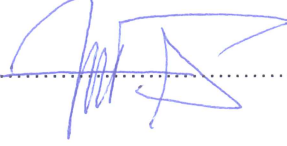
PROF. DR. CANAN ÜNALEROĞLU
Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
KİMYA Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2018

DUYGU ÇELİK' in hazırladığı "**Ketonik Mannich Bazlarının Kullanımıyla Alkil Substitüye 1H-Pirol ve N-Substitüye Pirol Bileşiklerinin Sentezi**" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANABİLİM DALI'** nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

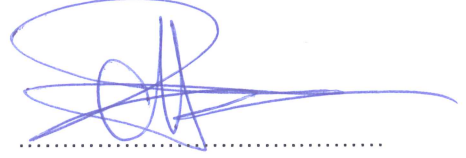
Prof. Dr. Pervin ÜNAL CİVCİR
Başkan



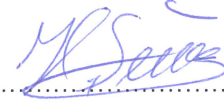
Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU
Danışman



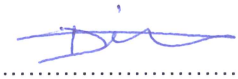
Prof. Dr. Metin ZORA
Üye



Prof. Dr. Hülya ŞENÖZ
Üye



Yrd. Doç. Dr. Dilek IŞIK TAŞGIN
Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- ☐ Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

- ☒ Tezimin/Raporumun 08.02.2021 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)

- ☐ Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

- ☐ Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

05. / 04. / 2018.



(İmza)

Öğrencinin Adı Soyadı

Duygu GELİK

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

05/04/2018



Duygu ÇELİK

ÖZET

KETONİK MANNICH BAZLARININ KULLANIMIYLA ALKİL SUBSTİTÜYE 1H-PIROL VE N-SUBSTİTÜYE PIROL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Duygu ÇELİK

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU

Mart 2018, 109 Sayfa

Pirol bileşiklerinin canlı sistemlerde bulunması ve biyolojik aktivite göstermesi nedeniyle bu bileşiklerin sentezi organik kimya ve ilaç kimyasında oldukça önemlidir. Antiinflamatuvar, antifungal, antibakteriyel, antikanser gibi biyolojik aktivite gösteren bazı alkil pirol bileşikleri ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadır.

Aktif hidrojen atomu taşıyan bir ketonun aminoalkilasyonu ile ketonik Mannich bazları elde edilir. Ketonik Mannich bazları ilaç kimyasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek aktiviteye sahip enon bileşikleri yerine daha kararlı olan ketonik Mannich bazları kimyasal tepkimelerde enon öncüsü olarak kullanılabilir.

Bu çalışmada öncelikle farklı aril grupları taşıyan ketonlardan Mannich tepkimesi ile ketonik Mannich bazları sentezlendi. 1H-pirol, 1-metilpirol ve 1-fenilpirol bileşiklerinin, ketonik Mannich bazlarının deaminasyonu ile oluşan enonlara katalizörsüz H₂O ortamındaki katılma tepkimeleri çalışıldı. Uygulanan yeşil yöntemle katılma tepkimeleri sonucu bir seri yeni veya bilinen mono-substitüye ve disubstitüye alkil pirol bileşikleri orta-yüksek verimle sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleri ile tanımlandı.

Anahtar Kelimeler: 1H-Pirol, 1-metilpirol, 1-fenilpirol, Mannich bazı, enon, alkilasyon

ABSTRACT

SYNTHESIS OF ALKYL SUBSTITUTED 1*H*-PYRROLE AND *N*-SUBSTITUTED PYRROLES USING KETONIC MANNICH BASES

Duygu ÇELİK

Master's Degree, Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU

March 2018, 109 pages

Synthesis of pyrrole compounds is important for the synthetic organic chemistry and medicinal chemistry because of their existence in living systems and biological activities. Some antiinflatuar, antifungal, antibacterial, anticancer drugs include alkyl pyrrole derivatives as active pharmaceutical ingredient.

Ketonic Mannich bases are obtained from the aminonalkylation of active hydrogen-bearing ketones. They are commonly used in pharmaceutical chemistry. Ketonic Mannich bases which are more stable than enones which are used in chemical reactions as enone precursor instead of less stable enone compounds.

In this study, ketonic Mannich bases were firstly synthesized from ketones with different aryl groups by using Mannich reaction. The addition reactions of 1*H*-pyrrole, 1-methylpyrrole and 1-phenylpyrrole to enones, obtained from the deamination of ketonic Mannich bases, were carried out in water without catalyst. A series of new or known mono-substituted and disubstituted alkyl pyrrole compounds were synthesized in good to high yields with this applied green method. Structures of the obtained compounds were described by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS techniques.

Keywords: 1*H*-Pyrrole, 1-methylpyrrole, 1-phenylpyrrole, Mannich base, enone, alkylation

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, çalışmalarımda bana yol gösterip destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Canan ÜNALEROĞLU'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmalarımda bilgisi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan Dr. Essam Hamied Ahmed HANASHALSHAHABY'ye ve Seda ÇINAR'a teşekkür ediyorum.

Samimiyeti ve içtenliğiyle yanımda olan, bilgisi ve yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Pınar SEYİTDANLIOĞLU'na ayrıca teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım boyunca her anlamda yanımda olan sevgili arkadaşım Beril ALTUNDAL'a yardımları ve desteği için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim hayatım boyunca bana güvenen, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem Zehra ÇELİK'e ve babam Faruk ÇELİK'e sabır ve anlayışları için çok teşekkür ediyorum.

Son olarak değerli aile büyüğüm Arif ÇELİK'e motive edici yaklaşımı ve desteğinden dolayı teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEMALAR	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	xi
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Mannich Bazları	2
2.1.1. Mannich Tepkimesinin Mekanizması	3
2.1.2. Mannich Bazlarının Sentezi	4
2.1.3. Mannich Bazların Tepkimeleri	5
2.2. Pirol ve Alkil Pirol Bileşikleri	12
2.3. Alkil Pirol Türevlerinin Sentezi	19
3. ÇALIŞMANIN AMACI	28
4. DENEYSEL KISIM	29
4.1. Genel Yöntemler	29
4.2. Ketonik Mannich Bazları 105-111'in Sentezi	30
4.3. 1 <i>H</i> -Pirol Bileşiğinin Ketonik Mannich Bazlarına Katılma Tepkimeleri için Genel Yöntem	32
4.4. <i>N</i> -Metilpirol Bileşiğinin Ketonik Mannich Bazlarına Katılma Tepkimeleri için Genel Yöntem	36
4.5. <i>N</i> -Fenilpirol Bileşiğinin Ketonik Mannich Bazlarına Katılma Tepkimeleri için Genel Yöntem	40
5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR	43
5.1. Ketonik Mannich Bazlarının Sentezi	43
5.2. 2-Substitüye ve 2,5-Disubstitüye 1 <i>H</i> -Pirol Bileşiklerinin Sentezi	45
5.3. Monoalkil ve Dialkil <i>N</i> -Substitüye Pirolerin Sentezi	59
5.3.1. 2-Alkil ve 2,5-Dialkil <i>N</i> -Metilpirol Bileşiklerinin Sentezi	59

5.3.2. 2-Alkil <i>N</i> -Fenilpirol Bileşiklerinin Sentezi.....	70
6. SONUÇLAR	76
KAYNAKLAR.....	80
EK 1. 1 <i>H</i> -Piról Alkilasyon Ürünlerinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları	85
EK 2. 1-Metilpirol Alkilasyon Ürünlerinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları	94
EK 3. 1-Fenilpirol Alkilasyon Ürünlerinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları	103
Ek 4. 129 No.lu Bileşiğın COSY Spektrumu	108
ÖZGEÇMİŞ	109



ŞEMALAR

Sayfa

Şema 2.1. Mannich tepkimesinin genel gösterimi	2
Şema 2.2. Mannich tepkime mekanizması	3
Şema 2.3. Altın katalizli doğrudan Mannich tepkimesi	4
Şema 2.4. Antimikrobiyal özelliğe sahip Mannich bazı 8 'in sentezi	4
Şema 2.5. 2-Asetiltiyofenin Mannich tepkimesi	5
Şema 2.6. Lakton türevi 11 bileşiğinin deaminasyon tepkimesi	6
Şema 2.7. Mannich bazı 14 'ün deaminasyonu üzerinden gerçekleşen katılma tepkimesi	6
Şema 2.8. İndolik Mannich bazının alkilasyon tepkimesi	7
Şema 2.9. 20 no.lu Mannich bazının aril aminler ile yer değiştirme tepkimesi	7
Şema 2.10. Ketonik Mannich bazları ile pirazoller arasındaki amin değişim tepkimesi	8
Şema 2.11. Mannich bazı 26 'nın amin değişim tepkimeleri	9
Şema 2.12. Ketonik Mannich bazlarından karbon alkilasyonu ile 1,4-diketonların sentezi	9
Şema 2.13. Enamin bileşiği 34 'ün karbon alkilasyonu	10
Şema 2.14. Mannich bazı 36 'nın halkalaşma tepkimeleri	11
Şema 2.15. Ketonik Mannich bazından halkalaşma tepkimesi ile pirimidin sentezi	11
Şema 2.16. Paal-Knorr pirol sentezi	13
Şema 2.17. Hantzsch pirol sentezi	13
Şema 2.18. Biyolojik aktiviteye sahip substitüye pirol bileşiklerinin sentezi	19
Şema 2.19. Keton bileşiklerinden tek kap yöntemiyle pirol sentezi	20
Şema 2.20. 1,2,5-trisubstitüye pirolerin sentezi	20
Şema 2.21. Cr^{3+} /Katsan ve ZnCl_2 katalizörlüğünde pirol alkilasyonu	21
Şema 2.22. BiCl_3 katalizörlüğünde monoalkil ve dialkil pirolerin sentezi	21
Şema 2.23. Amberlist-15 katalizörlüğünde monoalkil ve dialkil pirolerin eldesi ...	22
Şema 2.24. Alkenil alkol ve <i>N</i> -fenilpirolün platin katalizli tepkimesi	22
Şema 2.25. İndol ve pirolün olefin bileşiklerine katılma tepkimeleri	23
Şema 2.26. Friedel-Crafts alkilasyonu ile simetrik olmayan pirolerin sentezi	24

Şema 2.27. İndol ve pirol bileşiklerinin metil vinil keton ile tepkimeleri.....	25
Şema 2.28. Vinil ketonlara pirolerin Michael katılma tepkimesi	26
Şema 2.29. HOTf katalizörlüğünde pirol alkilasyonu	26
Şema 2.30. Mannich tepkimesi ile substitüye pirol 103 'ün sentezi.....	27
Şema 2.31. Pirolün ketonik Mannich bazı ile alkilasyon tepkimesi	27



ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. 1 <i>H</i> -Piról (42), 1-Metilpiról (43) ve 1-Fenilpiról (44) bileşikleri	12
Şekil 2. Piról bileşiklerinin elektrofilik substitüsyon tepkime mekanizması	12
Şekil 3. Klorofil A (50), hemoglobín (51) ve vitamin B12 (52) yapıları	15
Şekil 4. Bazı bakteri türlerinden izole edilen piról bileşikleri.....	16
Şekil 5. Alkaloid 56 ve 57'nin yapısı.....	16
Şekil 6. İlaç etken maddesi olan bazı alkil piról türevleri	17
Şekil 7. <i>N</i> -karboksifenil piról bileşikleri.....	18
Şekil 8. Mycale süngerinden izole edilen bazı 2,5-dialkil piról türevleri.....	18
Şekil 9. 2-Alkil ve 2,5-dialkil piról bileşiklerinin sentez planı	28
Şekil 10. Monoalkil ve dialkil piról sentez şeması	45
Şekil 11. 112 no.lu bileşiğín ¹ H NMR spektrumu.....	50
Şekil 12. 112 no.lu bileşiğín ¹³ C NMR spektrumu	51
Şekil 13. 117 no.lu bileşiğín ¹ H NMR spektrumu (1.19-2.57 ppm ve 3.37-4.12 ppm aralığında görülen pikler çözücü pikleridir)	52
Şekil 14. 117 no.lu bileşiğín ¹³ C NMR spektrumu (39.3-40.6 ppm aralığında görülen pikler çözücü pikleridir)	52
Şekil 15. Pirólün mono ve dialkilasyonu için önerilen tepkime mekanizması	53
Şekil 16. Monoalkil ve dialkil <i>N</i> -metilpiról bileşiklerinin sentez planı	60
Şekil 17. 119 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (3.33 ppm ve 2.50 ppm'de görülen pikler DMSO ve H ₂ O'ya aittir)	63
Şekil 18. 119 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	63
Şekil 19. 2-Alkil <i>N</i> -fenilpiról bileşikleri sentez şeması	70
Şekil 20. 81 no.lu bileşiğín ¹ H NMR Spektrumu	85
Şekil 21. 81 no.lu bileşiğín ¹³ C NMR Spektrumu.....	85
Şekil 22. 112 no.lu bileşiğín ¹ H NMR Spektrumu	86
Şekil 23. 112 no.lu bileşiğín ¹³ C NMR Spektrumu.....	86
Şekil 24. 104 no.lu bileşiğín ¹ H NMR Spektrumu	87
Şekil 25. 104 no.lu bileşiğín ¹³ C NMR Spektrumu.....	87
Şekil 26. 113 no.lu bileşiğín ¹ H NMR Spektrumu	88
Şekil 27. 113 no.lu bileşiğín ¹³ C NMR Spektrumu.....	88
Şekil 28. 114 no.lu bileşiğín ¹ H NMR Spektrumu	89

Şekil 29. 114 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	89
Şekil 30. 115 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	90
Şekil 31. 115 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	90
Şekil 32. 116 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	91
Şekil 33. 116 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	91
Şekil 34. 80 no.lu bileşiğe ait ^1H NMR Spektrumu (3.33 ppm ve 2.50 ppm'de görülen pikler DMSO ve H_2O'ya aittir)	92
Şekil 35. 80 no.lu bileşiğe ait ^{13}C NMR Spektrumu	92
Şekil 36. 117 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	93
Şekil 37. 117 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	93
Şekil 38. 118 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	94
Şekil 39. 118 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	94
Şekil 40. 119 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	95
Şekil 41. 119 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	95
Şekil 42. 120 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	96
Şekil 43. 120 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	96
Şekil 44. 121 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	97
Şekil 45. 121 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	97
Şekil 46. 122 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	98
Şekil 47. 122 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	98
Şekil 48. 123 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	99
Şekil 49. 123 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	99
Şekil 50. 124 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	100
Şekil 51. 124 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	100
Şekil 52. 125 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	101
Şekil 53. 125 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	101
Şekil 54. 126 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	102
Şekil 55. 126 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	102
Şekil 56. 127 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	103
Şekil 57. 127 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	103
Şekil 58. 128 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	104
Şekil 59. 128 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	104
Şekil 60. 86 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	105

Şekil 61. 86 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu.....	105
Şekil 62. 129 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	106
Şekil 63. 129 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu.....	106
Şekil 64. 130 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	107
Şekil 65. 130 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu.....	107
Şekil 66. 129 no.lu bileşiğin COSY spektrumu.....	108



TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 1. Sentezlenen Ketonik Mannich Bazları	44
Tablo 2. Alkilasyon tepkimeleri için optimizasyon çalışması	47
Tablo 3. Sentezlenen karbon alkil pirol ürünleri	49
Tablo 4. 81, 113, 115 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri	54
Tablo 5. 81, 113, 115 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	55
Tablo 6. 112 ve 104 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri	56
Tablo 7. 112 ve 104 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	56
Tablo 8. 114 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri	57
Tablo 9. 114 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	57
Tablo 10. 116 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri	58
Tablo 11. 116 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	59
Tablo 12. Sentezlenen <i>N</i> -metilpirol ürünleri	61
Tablo 13. 118 ve 121 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri	64
Tablo 14. 118 ve 121 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	65
Tablo 15. 119 ve 120 no.lu bileşikler için karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri	66
Tablo 16. 119 ve 120 no.lu bileşikler için karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	66
Tablo 17. 122 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri	67
Tablo 18. 122 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	68
Tablo 19. 124, 125 ve 126 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri	69
Tablo 20. 124, 125 ve 126 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	69
Tablo 21. Sentezlenen <i>N</i> -fenilpirol ürünleri	71
Tablo 22. 127 ve 129 bileşiklerine ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri ...	72

Tablo 23. 127 ve 129 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	72
Tablo 24. 86 ve 128 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri.	74
Tablo 25. 86 ve 128 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri	74
Tablo 26. 130 bileşiğine ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri	75
Tablo 27. 130 bileşiğine ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri.....	75
Tablo 28. Sentezlenen Mannich bazları.....	76
Tablo 29. Sentezlenen 2-alkil ve 2,5-dialkil pirol bileşikleri	77
Tablo 30. Sentezlenen <i>N</i> -Metilpirol bileşikleri	78
Tablo 31. Sentezlenen <i>N</i> -fenilpirol bileşikleri	79



KISALTMALAR

o.s: oda sıcaklığı

g.s: geri soğutucu

NH₂CBZ: benzil karbamat

LDA: lityum diizopropil amit

CAN: seryum amonyum nitrat



1. GİRİŞ

Mannich bazları 1912 yılında Carl Mannich tarafından keşfedilmiştir. Sentezi kolaylıkla yapılan ketonik Mannich bazları sentetik kimyada ve ilaç kimyasındaki pek çok tepkimede çıkış maddesi veya ara ürün olarak kullanılırlar. Mannich bazlarındaki amin gruplarının amonyum tuzlarına dönüştürülmesiyle suda çözünabilen Mannich bazları elde edilir. Ketonik Mannich bazlarının deaminasyon tepkimesiyle enon bileşikleri oluşur. Elektron eksikliği olan bu bileşiklere nükleofilik katılma sonucu yeni karbon-karbon bağları oluşturulabilmektedir.

Heterohalkalı bileşikler sınıfında yer alan pirol; hemoglobin, klorofil, vitamin B12 gibi biyolojik sistemlerin temel yapı taşını oluşturmaktadır. Yapısında pirol bulunan bileşiklerin biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle bu bileşikler farmakolojik açıdan önemlidir. Bazı alkil pirol türevleri kolesterol düzenleyici, ağrı kesici, iltihap önleyici ilaçların etken maddesini oluşturmaktadır. Substitüye pirol türevlerinin sahip oldukları antimikrobiyal, antifungal, antikanser, antiinflamatuvar özellikler nedeniyle, bu bileşiklerin sentezi ve kimyasına olan ilgi artmıştır.

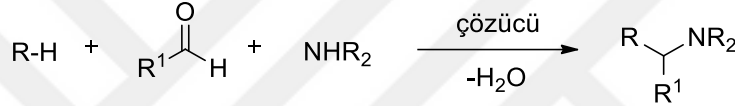
21. yüzyılda sentetik kimyada sağlığa ve çevreye zararlı toksik çözücülerin kullanımı, geri dönüşümü olmayan ve zehirli metal katalizörlerin varlığı yeşil kimyanın önemini gün geçtikçe arttırmaktadır. Literatürde yer alan çalışmalarda alkil pirol bileşikleri, metal katalizörleri varlığında ve çeşitli organik çözücüler içerisinde sentezlenmiştir. Bu çalışmada ketonik Mannich bazları ile pirol bileşiklerinin katalizörsüz ve su ortamındaki tepkimesinden farmakolojik açıdan önemli olabilecek alkil pirol bileşikleri sentezlenmiştir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Mannich Bazları

Çok bileşenli eşleşme tepkimeleri, karbon-karbon ile karbon-heteroatom bağı oluşumu ve ilaç benzeri moleküllerin sentezi için önemlidir. 1912 yılında Alman kimyager Carl Mannich tarafından geliştirilen Mannich tepkimesi, çok bileşenli eşleşme tepkimelerinin en önemli örneklerinden birini oluşturmaktadır [1,2].

Mannich tepkimesi, en az bir tane aktif hidrojen atomu bulunduran substratın (R-H), bir aldehit ve birincil veya ikincil aminle kondenzasyon tepkimesidir; tepkime sonunda oluşan ürün Mannich bazı olarak adlandırılır (Şema 2.1) [3].



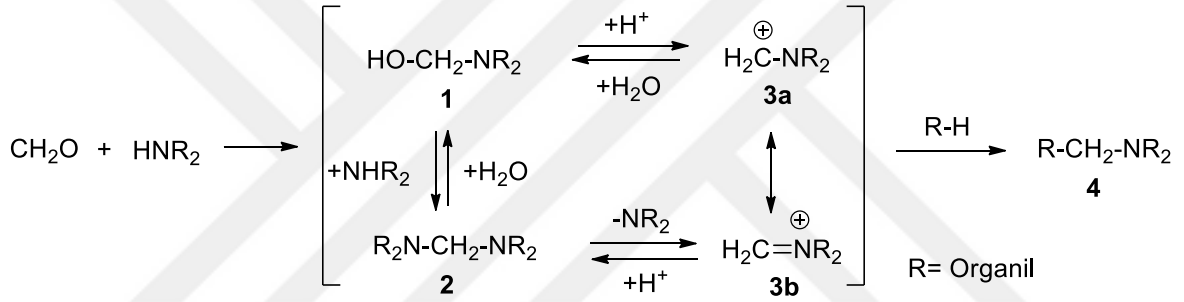
Şema 2.1. Mannich tepkimesinin genel gösterimi

Aminoalkilasyon tepkimesi olarak da bilinen Mannich tepkimesinde oluşan ürünün adını, kullanılan çıkış maddelerine göre taşıdığı fonksiyonel gruplar belirler. Fonksiyonel grup keton ise oluşan ürün ketonik Mannich bazı, fenol ise fenolik Mannich bazı olarak tanımlanır. Mannich tepkimeleri organik sentezlerdeki karbon-karbon bağı oluşum tepkimelerinin en önemlilerinden biridir. Çeşitli doğal ürünler ve farmasötiklerde ara yapılar olan β -amino ketonlar ile β -amino karbonil bileşiklerini elde etmek için Mannich tepkimeleri kullanılır [1].

Mannich bazları antibakteriyel, antikanser, antifungal, analjezik özellikler taşıyan biyolojik aktif bileşiklerdir ve ilaç kimyasında yaygın olarak kullanılırlar [4-7].

2.1.1. Mannich Tepkimesinin Mekanizması

Mannich bazları, α konumunda aktif hidrojen atomu taşıyan aldehit veya ketonun formaldehit ve amin ile protik bir çözücü içerisinde ısıtılması sonucu oluşan kondenzasyon ürünleridir. M. Tramontini tarafından Şema 2.2’de önerilen mekanizmaya göre tepkime iki basamakta yürümektedir. İlk basamakta aminin formaldehit ile tepkimesi sonucu hidroksimetil amin **1** oluşur. Ortam asidik ise tepkime mekanizması **1**’in dehidrasyonu ile **3a**’nın, bazik ise **2**’nin deaminasyonu üzerinden iminyum iyonu **3b**’nin oluşumunu tercih eder. İkinci basamakta metilen iminyum iyonunun aktif hidrojen atomu taşıyan substrat (R-H) ile tepkimesi sonucu Mannich bazları **4** elde edilir [8].



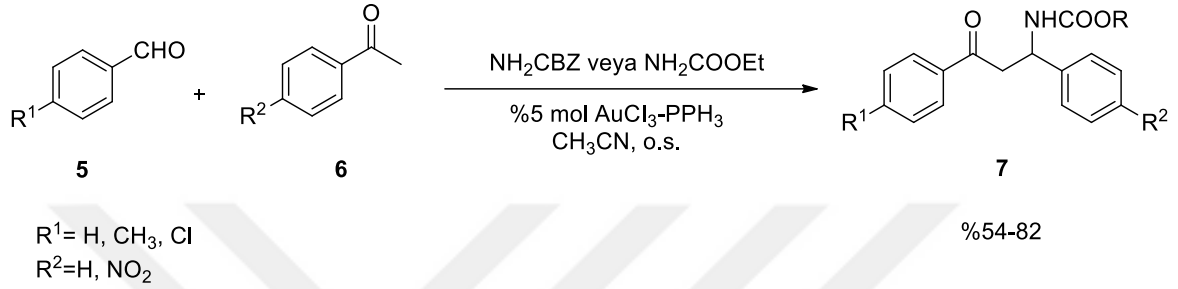
Şema 2.2. Mannich tepkime mekanizması

Mannich bazları sentetik yapı taşı olarak kullanılırlar ve kolaylıkla farklı türevlerine dönüştürülebilirler. Örneğin;

- Yapılarındaki amino grubunun ayrılmasıyla α,β -doymamış bileşikler (Michael alıcısı),
- Amino grubunun nükleofillerle yer değiştirmesi sonucu substitüye karbonil bileşikler,
- Yapılarına organometalik bileşiklerin katılması sonucu 1,3-aminoalkoller oluşur [2].

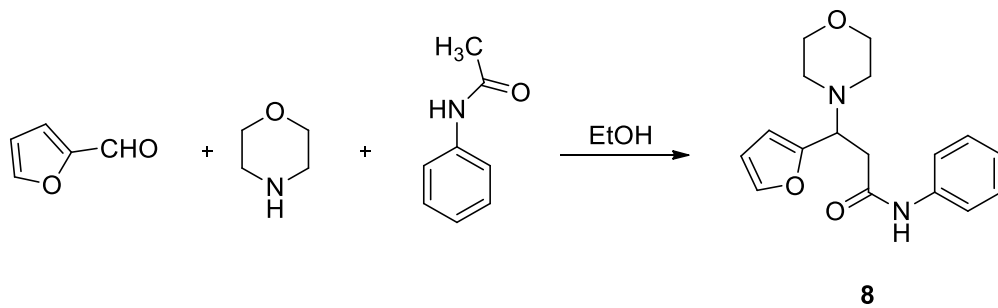
2.1.2. Mannich Bazlarının Sentezi

2004 yılında Xia ve çalışma arkadaşları [1] tarafından yapılan çalışmada altın kompleksi katalizörlüğünde aril aldehit **5**, aril keton **6** ve karbamatların Mannich tepkimesi çalışılmıştır. Oda sıcaklığında ve asetronitril içerisinde gerçekleştirilen tepkimede %54-82 verim aralığında β -amino ketonlar **7** (Mannich bazları) elde edilmiştir (Şema 2.3).



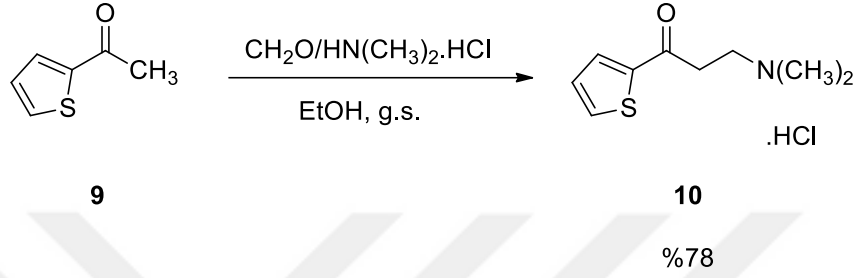
Şema 2.3. Altın katalizli Mannich tepkimesi

N-köprülü heteroaromatik yapılar önemli antibakteriyel özellik gösterirler. Heteroaromatik bileşiklerin Mannich tepkimesi ile aminoalkilasyonu bu bileşiklere biyolojik aktivite kazandırmaktadır [4,9]. 2010 yılında Nasser ve arkadaşları [7] tarafından yapılan çalışmada *N*-substitüveli furil halkası ve amit grubu içeren Mannich bazı türevi sentezlenmiştir. Elde edilen **8** no.lu yapının antimikrobiyal özellik gösterdiği rapor edilmiştir (Şema 2.4).



Şema 2.4. Antimikrobiyal özelliğe sahip Mannich bazı **8**'in sentezi

2013 yılında Roman [10] tarafından yapılan çalışmada 2-asetiltiyofenin (**9**) paraformaldehit ve ikincil amin tuzu ile etanol ortamındaki tepkimesi sonucu ketonik Mannich bazı **10** %78 verimle sentezlenmiştir. Elde edilen **10** no.lu bileşiğin antidepresan olarak kullanılan bir ilacın ara yapısını oluşturduğu bildirilmiştir (Şema 2.5).



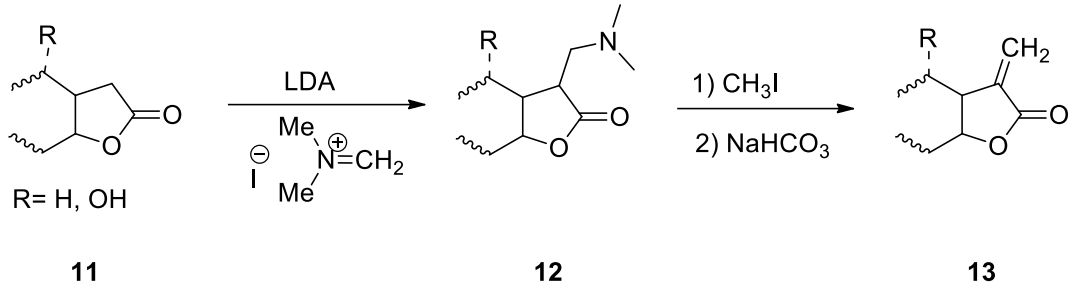
Şema 2.5. 2-Asetiltiyofenin Mannich tepkimesi

2.1.3. Mannich Bazların Tepkimeleri

Mannich bazları yapısal olarak oldukça aktif bileşiklerdir. Bu özelliği nedeniyle pek çok tepkimede ara ürün veya başlangıç maddesi olarak kullanılabilirler. Özellikle ilaç kimyasında ve organik bileşiklerin sentezinde önemli rol oynarlar.

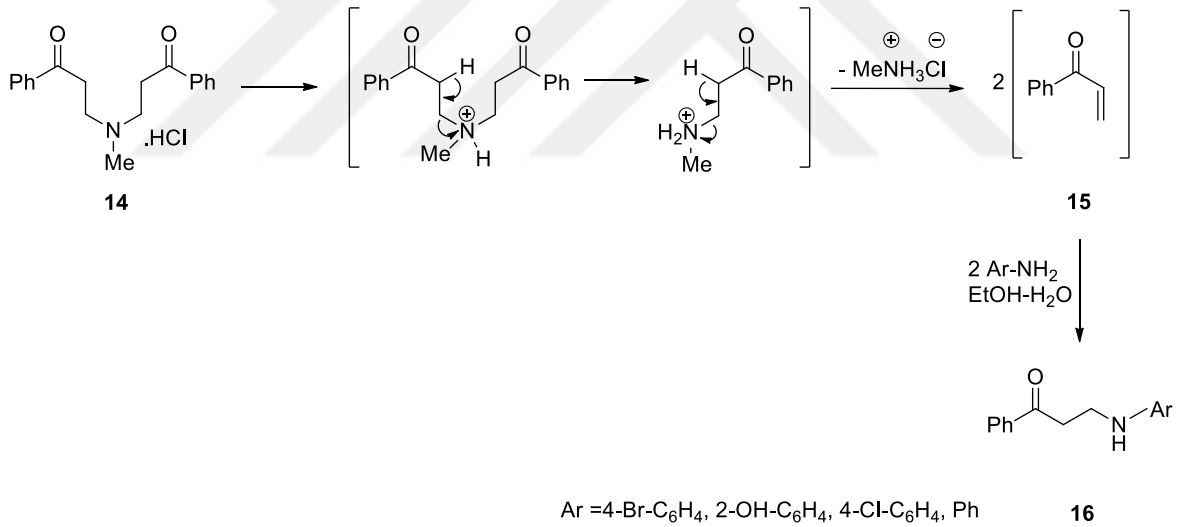
2.1.3.1. Mannich Bazların Deaminasyon Tepkimesi

Mannich bazlarının bilinen en önemli tepkimelerinden biri deaminasyondur. Deaminasyon tepkimesi ile Mannich bazından amin grubu ayrılır ve substratın vinil türevi elde edilir. 1977 yılında Schuda ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan çalışmada öncelikle lakton türevi **11** bileşiğinin Mannich bazı **12**, aminometilasyon tepkimesiyle elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen Mannich bazının deaminasyon tepkimesi sonucu α,β -doymamış lakton grubu taşıyan bileşik **13**'ün sentezi gerçekleştirilmiştir [11] (Şema 2.6).



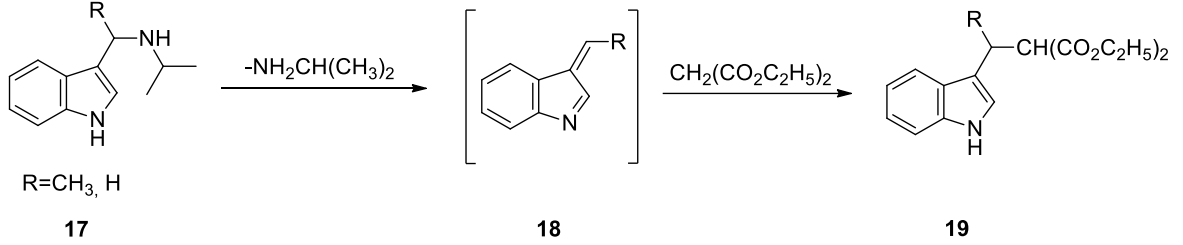
Şema 2.6. Lakton türevi **11** bileşiğinin deaminasyon tepkimesi

Afsah ve çalışma arkadaşlarının [12] 2008 yılında yaptığı bir çalışmada aril aminin alkilasyonu bis ketonik Mannich bazı **14** ile gerçekleştirilmiştir. Şema 2.7’de önerilen mekanizmaya göre bis-Mannich bazının tepkime ortamındaki deaminasyonu enon **15** ara ürünü oluşmuştur. Birincil aromatik aminin (Ar-NH₂) **15**’e nükleofilik katılımı ile **16** no.lu bileşik elde edilmiştir.



Şema 2.7. Mannich bazı **14**’ün deaminasyonu üzerinden gerçekleşen katılma tepkimesi

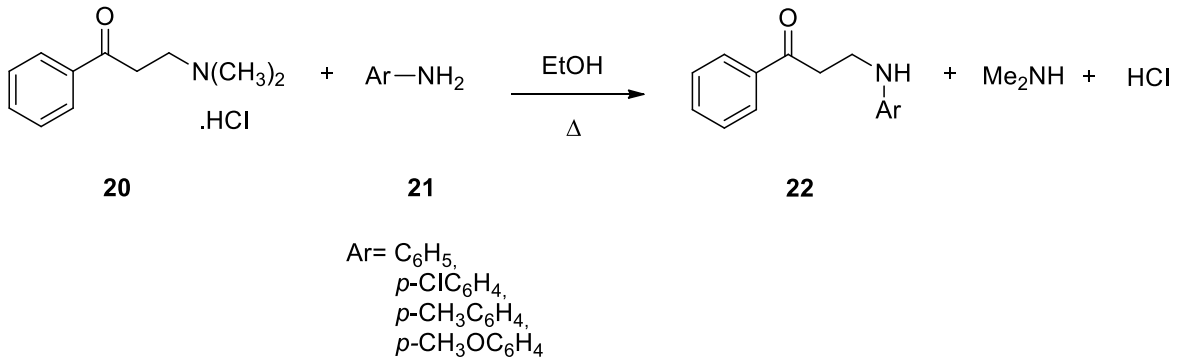
1958 yılında Albright ve Snyder tarafından yapılan bir çalışmada indolik Mannich bazı 17'nin deaminasyonu sonucu ara ürün olarak azometin türevi 18 tepkime ortamında elde edilmiştir. Tepkime ortamından izole edilemeyen 18 yapısının varlığı malonik esterlerin alkilasyonu sonucu oluşan 19 no.lu ürün ile kanıtlanmıştır [13] (Şema 2.8).



Şema 2.8. İndolik Mannich bazının alkilasyon tepkimesi

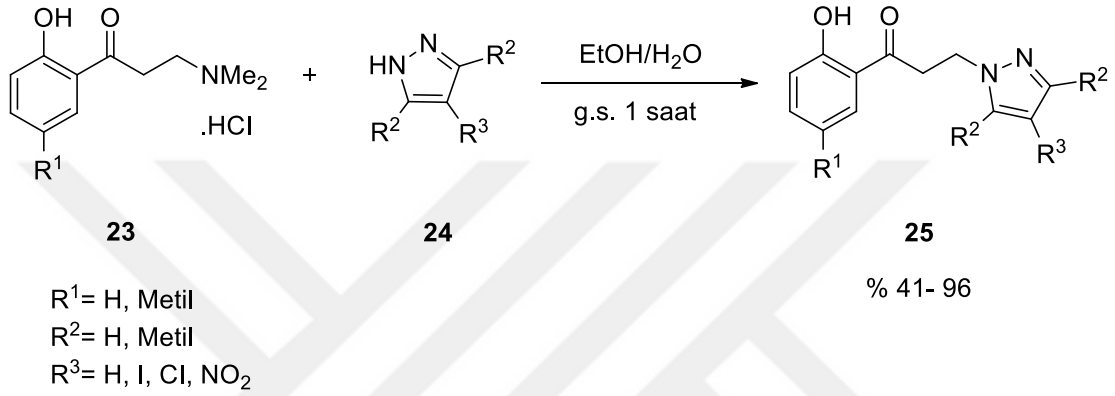
2.1.3.2. Mannich Bazlarının Amin-Değişim Tepkimesi

N. Singh ve S. Singh [14] tarafından 1962 yılında yayınlanan bir çalışmada ilk kez birincil aril aminlerden, amin değişim tepkimesi ile aril grubu taşıyan Mannich bazının sentezi rapor edilmiştir. Şema 2.9'da verildiği gibi 20 no.lu Mannich bazının substitüye aril aminler 21 ile verdiği amin değişim tepkimesiyle 22 no.lu Mannich bazları elde edilmiştir.



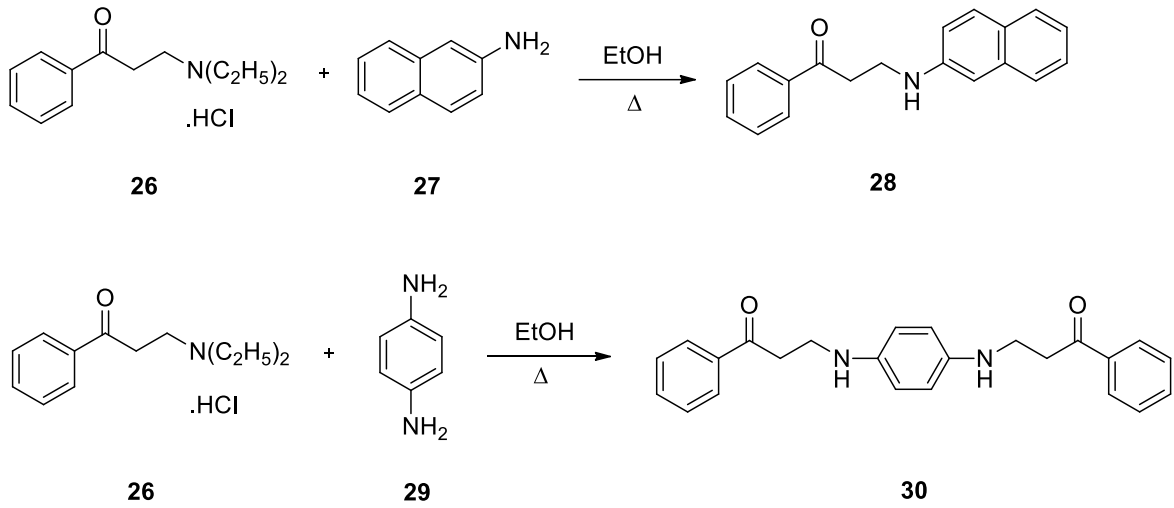
Şema 2.9. 20 no.lu Mannich bazının aril aminler ile yer değiştirme tepkimesi

2002 yılında Roman ve çalışma arkadaşları [15] tarafından yapılan bir çalışmada, metil veya halojen substitüveli pirazoller **24** ile orto-hidroksi asetofenondan türetilen Mannich bazları **23** arasındaki amin değişim tepkimesi sonucu *N*-alkil pirazoller sentezlenmiştir. Etanol/su (1:1) karışımı içerisindeki tepkime sonucunda %41-96 verim aralığında **25** no.lu *N*-alkil pirazoller elde edilmiştir (Şema 2.10).



Şema 2.10. Ketonik Mannich bazları ile pirazoller arasındaki amin değişim tepkimesi

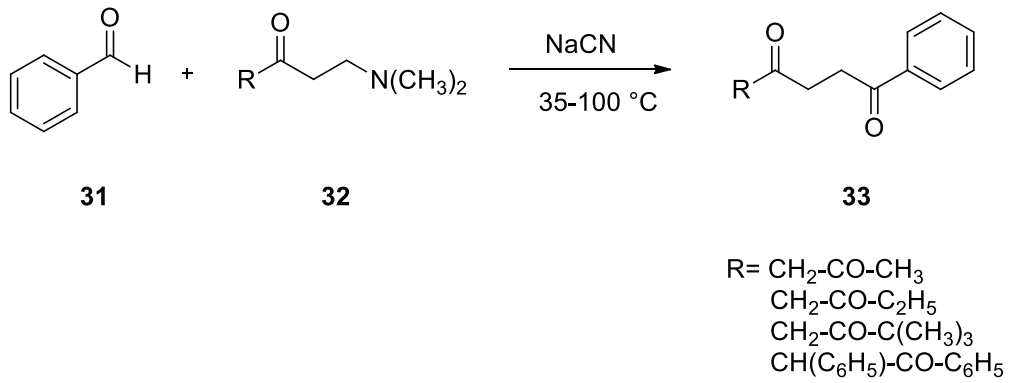
Craig ve arkadaşları tarafından 1964 yılında yapılan bir çalışmada, monohalkalı **29** ve çok halkalı aminler **27**, Mannich bazı **26** ile amin değişim tepkimelerinde kullanılmıştır. Tepkime sonunda tersiyer Mannich bazından mono-substitüe sekonder Mannich bazları **28** ve **30** elde edilmiştir [16] (Şema 2.11).



Şema 2.11. Mannich bazı **26**'nın amin değişim tepkimeleri

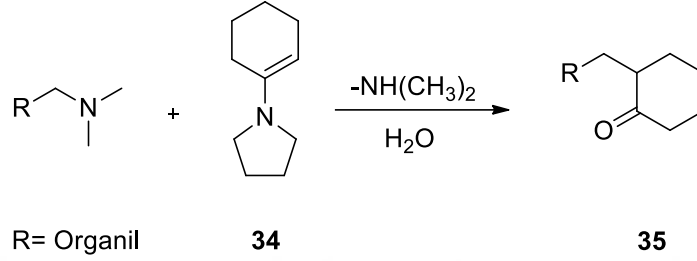
2.1.3.3. Mannich Bazlarının Alkilasyon Tepkimesi

1977 yılında Alman kimyager Stetter ve çalışma arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada ketonik Mannich bazları **32**'nin benzaldehit (**31**) ile tepkimesi sonucu 1,4-diketon türevleri **33** elde edilmiştir [17] (Şema 2.12).



Şema 2.12. Ketonik Mannich bazlarından karbon alkilasyonu ile 1,4-diketonların sentezi

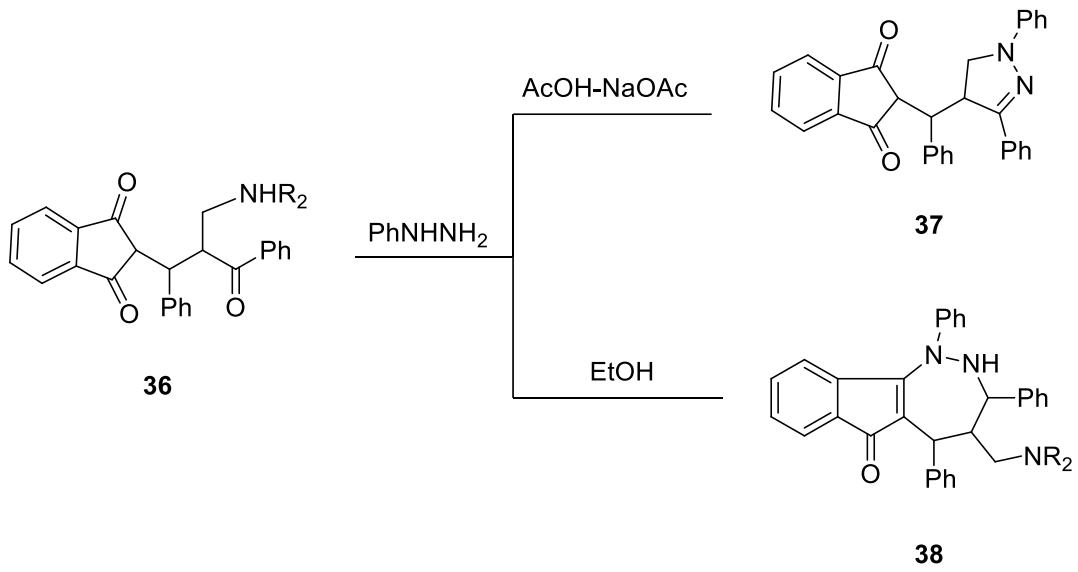
Strandtmann ve çalışma arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılan çalışmada Mannich bazları kullanılarak enamin alkilasyonu gerçekleştirilmiştir. Alkilasyonu gerçekleştiren **34** no.lu enaminin tepkime ortamından ayrılmadan hidrolizi ile keton bileşiği **35** elde edilmiştir [18] (Şema 2.13).



Şema 2.13. Enamin bileşiği **34**'ün karbon alkilasyonu

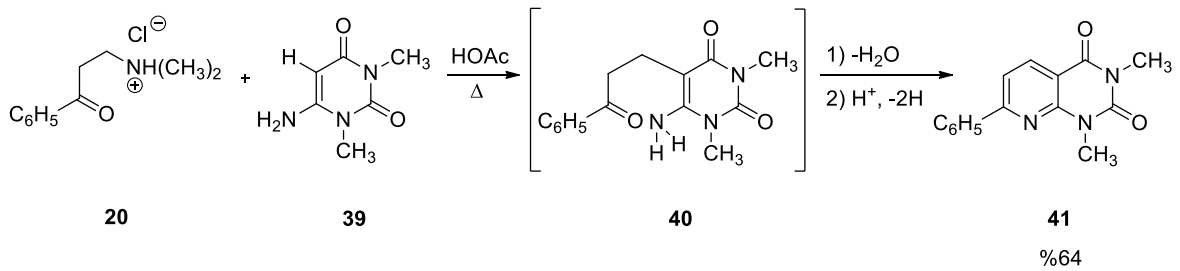
2.1.3.4. Mannich Bazlarının Halkalaşma Tepkimeleri

Afsah ve çalışma arkadaşları tarafından 1984 yılında yapılan bir çalışmada 1,3-indandion türevi olan Mannich bazı **36** kullanılarak molekül içi halkalaşma tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Ketonik Mannich bazı **36**'nın fenilhidrazin ile AcOH-NaOAc varlığında tepkimesi sonucu pirazolin halkası taşıyan indandion türevi **37**, EtOH içerisindeki tepkimesi sonucu diazefin türevi **38** bileşiği elde edilmiştir [19] (Şema 2.14).



Şema 2.14. Mannich bazı **36**'nın halkalaşma tepkimeleri

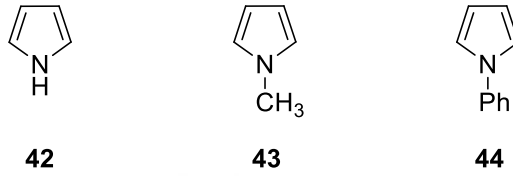
1978 yılında Troschütz ve Roth tarafından yapılan çalışmada β -amino keton Mannich bazı **20**'nin 6-amino-1,3-dimetil urasil (**39**) ile kondenzasyon tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Molekül **20**'nin deaminasyonu ile tepkime ortamında elde edilen enon yapısının **39** bileşiğiyle asetik asit içerisinde ısıtılması sonucu öncelikle 5-benzoil-etil urasil ara yapısı **40** elde edilmiştir. Ortamdan izole edilmeyen **40**'ın molekül içi halkalaşması sonucu %64 verimle **41** no.lu pirimidin türevi bileşik sentezlenmiştir [20] (Şema 2.15).



Şema 2.15. Ketonik Mannich bazından halkalaşma tepkimesi ile pirimidin sentezi

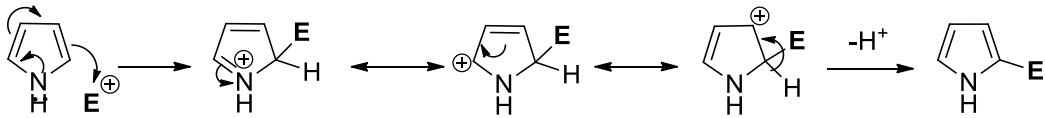
2.2. Pirol ve Alkil Pirol Bileşikleri

Beş üyeli heteroaromatik bileşikler sınıfında yer alan pirol (**42**), organik kimyada oldukça önemli bir yere sahiptir. Pirol bileşiğindeki azota bağlı H'in farklı gruplarla yer değiştirmesi sonucu (**43**) ve (**44**) no.lu moleküllerde olduğu gibi *N*-substitüye pirol yapıları elde edilir (Şekil 1).



Şekil 1. 1*H*-Pirol (**42**), 1-Metilpirol (**43**) ve 1-Fenilpirol (**44**) bileşikleri

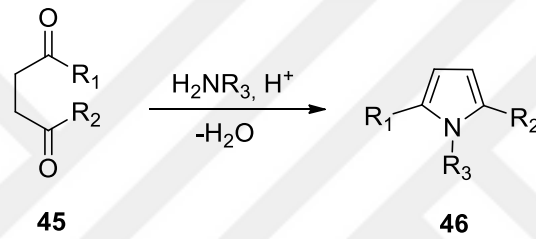
Elektron bakımından zengin bir halkaya sahip olan pirol bileşikleri, elektrofilik yer değiştirme tepkimelerinde oldukça reaktif bir özelliğe sahiptirler. Özellikle α -pozisyonlarında elektron yoğunluğunun daha fazla olması nedeniyle pirolün alkilasyonu 2 ve 5 konumlarından gerçekleşmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Pirol bileşiklerinin elektrofilik substitüsyon tepkime mekanizması

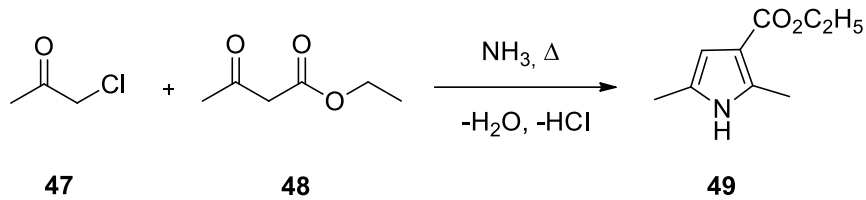
Pirol, ilk kez Alman kimyager Runge tarafından 1834 yılında kömür katranından izole edilmiştir ve 1858 yılında kemik yağının destilasyonu ile saf olarak elde edilmiştir [21]. Pirol bileşiklerinin sentetik yollarla eldesi 1885 yılında Paal-Knorr kondenzasyon tepkimesiyle gerçekleştirilmiştir [22,23] (Şema 2.16).

İlk kez 1884 yılında Alman kimyagerler Carl Paal ve Ludwig Knorr'un birbirinden bağımsız olarak yaptıkları çalışmalar sonucu furan bileşikleri sentezlenmiştir [24,25]. Daha sonra 1885 yılında bu yöntem pirol için uygulanmış ve substitüye pirolerin sentetik olarak eldesi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde 1,4-diketonlar **45** asidik ortamda birincil aminlerle tepkime vererek substitüye pirol bileşiklerini **46** oluşturmaktadır [22,23].



Şema 2.16. Paal-Knorr pirol sentezi

Pirol bileşiklerinin sentezinde bir diğer yöntem ise Hantzsch pirol sentezidir. 1890 yılında A. Hantzsch tarafından yapılan çalışmada α -halo-ketonların **47**, β -keto-esterler **48** ve amonyak veya aminler ile kondenzasyonu sonucu 2,5-dialkil veya 2,4,5-trialkil substitüye piroler **49** elde edilmiştir [26] (Şekil 2.17).

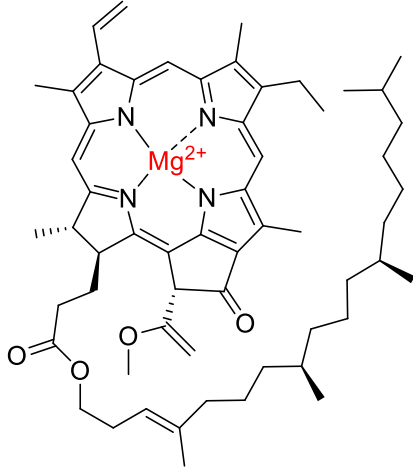


Şema 2.17. Hantzsch pirol sentezi

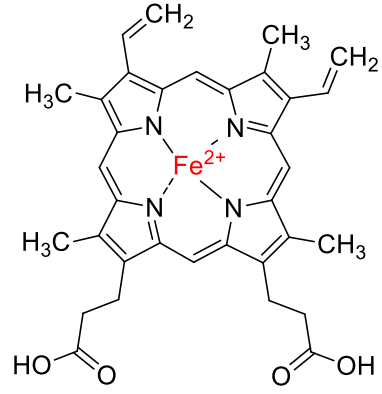
Pirol, birçok doğal bileşimin ve biyolojik aktif maddenin yapı taşıdır [27,28]. Porfirin, metin köprüleriyle birbirine bağlanan dört pirol halkasından oluşan makro halkalı bir yapıdır. Porfirin yapısının, birçok biyolojik süreçte yer aldığı bilinmektedir [29].

Bitkilere yeşil rengi veren ve ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştüren bir pigment olan Klorofil A (50) [27], kırmızı kan hücrelerinde (alyuvarlarda) bulunan ve demir açısından zengin bir protein olan hemoglobin (51), dört adet pirol halkasının merkezine koordine olmuş Co^+ metali bulunduran vitamin B12 (kobalamin) (52) gibi biyolojik sistemler pirol yapı taşlarından oluşan porfirin türevleridir [30] (Şekil 3).

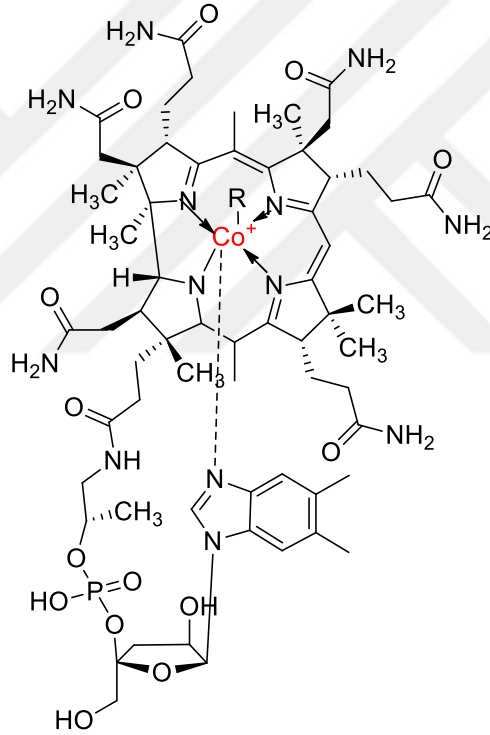




Klorofil A (50)



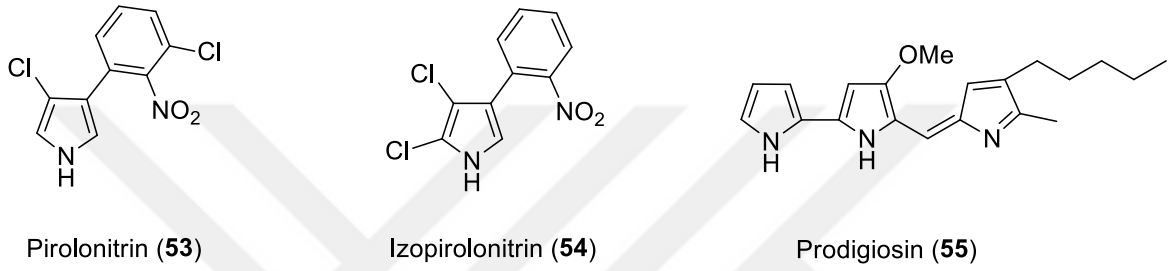
Hemoglobin (51)



Vitamin B12 (kobalamin) (52)

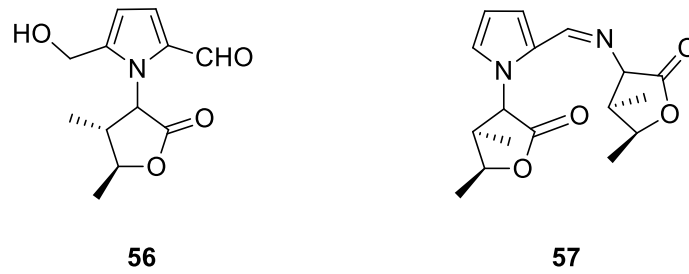
Şekil 3. Klorofil A (50), hemoglobin (51) ve vitamin B12 (52) yapıları

Pirolün klorofil pigmenti ve hem grupları gibi biyolojik sistemlerin yapı taşı olması nedeniyle bu bileşiğin diğer doğal kaynaklardaki varlığı araştırılmıştır. Pirol yapılarının doğal kaynaklardan izolasyonu bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin ve farmakolojik etkilerinin araştırılması için önemlidir [21]. 1960'lı yıllarda yapılan farklı çalışmalarda, çeşitli bakterilerden izole edilen pirolonitrin (**53**), izopirolonitrin (**54**), prodigiosin (**55**) bileşiklerinin antibakteriyel özelliğe sahip olduğu rapor edilmiştir [31-33] (Şekil 4).



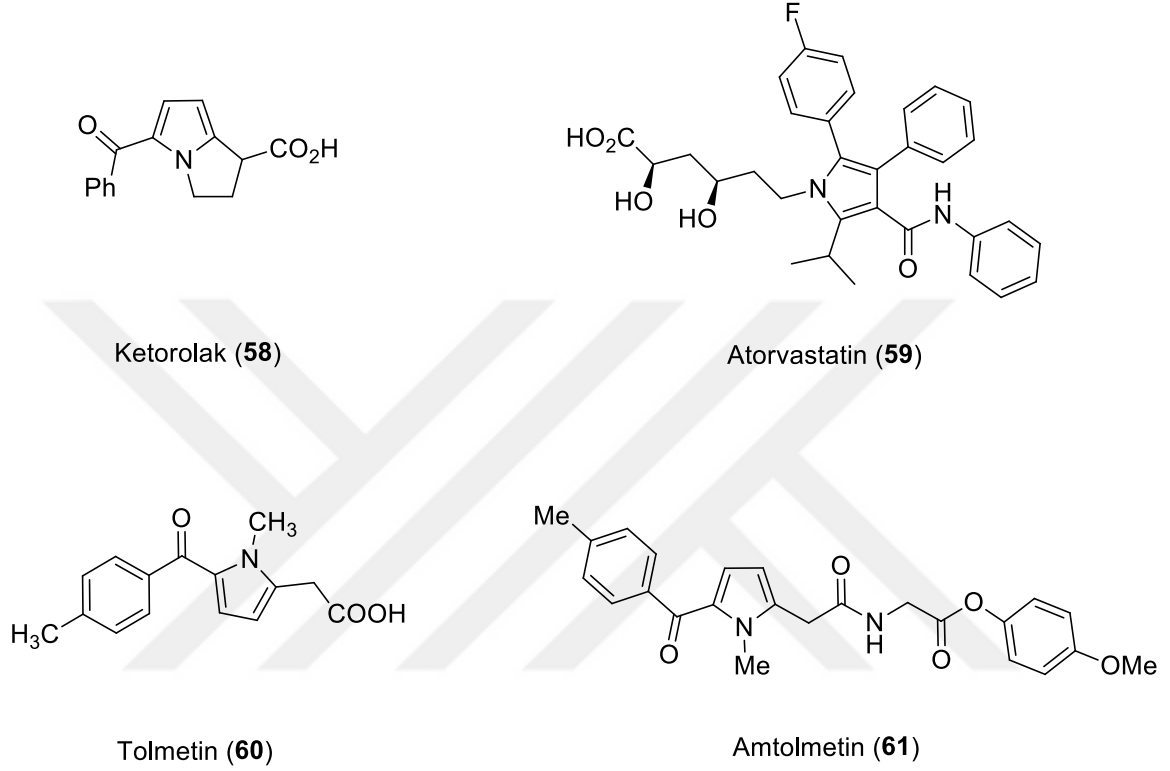
Şekil 4. Bazı bakteri türlerinden izole edilen pirol bileşikleri

Bir bitki türünden izole edilen funebral **56** ve funebrin **57** alkaloid yapıları pirol halkasına sahip doğal yapılardır [34] (Şekil 5).



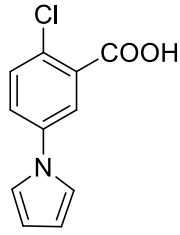
Şekil 5. Alkaloid **56** ve **57**'nin yapısı

Biyolojik aktif maddelerin yapısında bulunan pirol ve alkil pirol bileşikleri organik kimyada ve ilaç kimyasında oldukça önemli bir yere sahiptir. İltihap önleyici özelliğe sahip Tolmetin (**60**) ve Amtolmetin (**61**), ağrı kesici ve iltihap önleyici olarak kullanılan Ketorolak (**58**), kolesterol düşürücü bir ilaç olan Atorvastatin (**59**) birer alkil pirol türevidir [35,36] (Şekil 6).

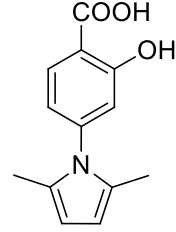


Şekil 6. İlaç etken maddesi olan bazı alkil pirol türevleri

2008 yılında yayınlanan bir çalışmada [37] sentezlenen *N*-(3-karboksi-4-kloro)fenil pirol (**62**) ve *N*-(4-karboksi-3-hidroksi)fenil-2,5-dimetil pirol (**63**) bileşiklerinin, AIDS hastalığına neden olan HIV-1 virüslerinin hücre membranlarına etki ederek bu virüslerin canlı ortamda çoğalmalarını engellediği bildirilmiştir (Şekil 7).



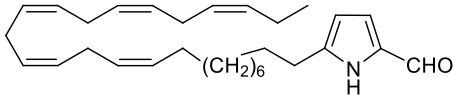
62



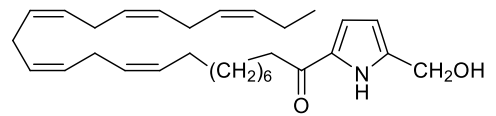
63

Şekil 7. N-karboksifenil pirol bileşikleri

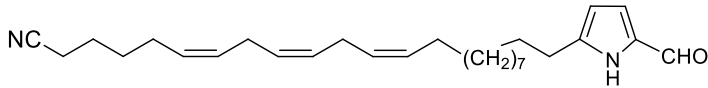
1997 yılında Salva ve çalışma arkadaşları tarafından Kuzey Atlantik kıyılarında bulunan *Mycale Micracanthoxea* süngerinin yapısı ve biyolojik aktivitesi incelenmiştir. Pirol halkasına bağlı doymuş ve doymamış karbon zinciri içeren 14 adet 2,5-disubstitüe pirol yapıları tanımlanmış ve bu doğal bileşiklerin deri, yumurtalık, akciğer ve göğüs kanseri hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir [38,39]. Şekil 8'de bazı Mycalazal ve Mycalazol bileşikleri (64, 65, 66, 67) gösterilmiştir.



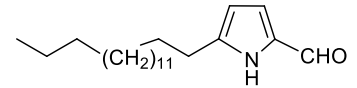
64



65



66

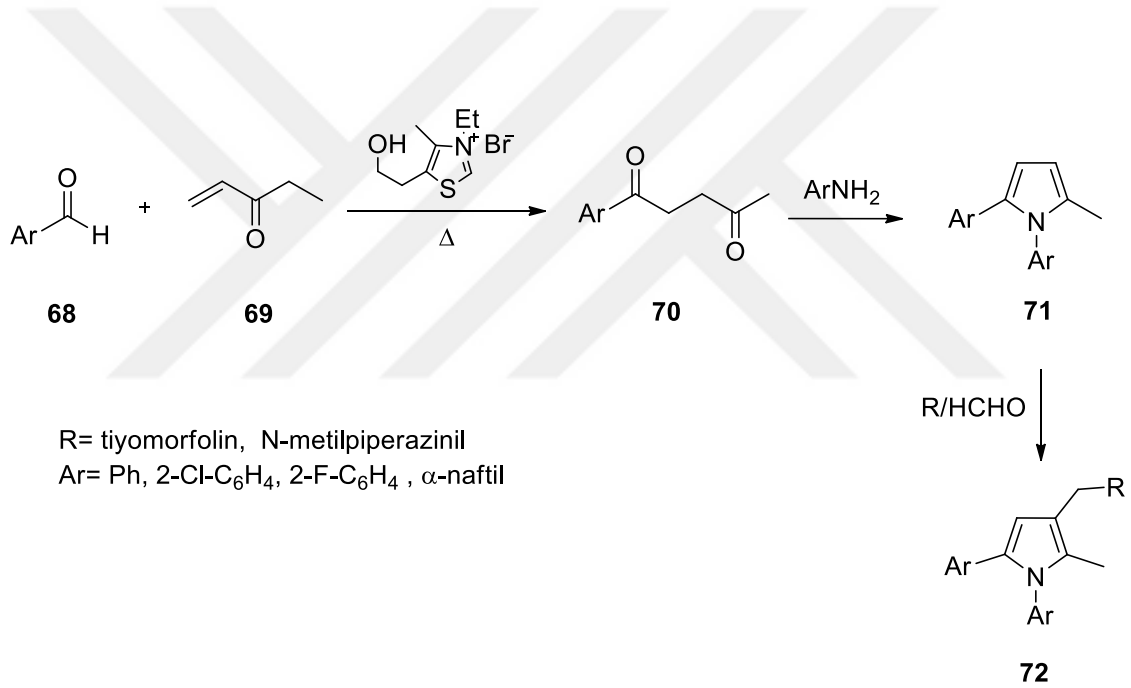


67

Şekil 8. Mycale süngerinden izole edilen bazı 2,5-dialkil pirol türevleri

2.3. Alkil Pirol Türevlerinin Sentezi

Literatürde pirol alkilasyonunu içeren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Alkil pirol bileşikleri, aminlerin karbonil grubu taşıyan farklı substratlarla tepkimesinden elde edilebilir. 2003 yılında M. Biava ve arkadaşları [40] tarafından yapılan bir çalışmada, öncelikle aril aldehit bileşiğinin **68** metil vinil keton (**69**) ile katalizör varlığında ısıtılmasıyla 1,4-diketon bileşikler **70** elde edilmiştir. Daha sonra **70** ve primer aminin halkalaşma tepkimesinden **71** no.lu substitüye pirollar sentezlenmiştir. Çalışmanın son kısmında Mannich tepkimesi ile tüberküloz hastalığına karşı antibakteriyel özellik gösteren bileşiklerin **72** sentezi rapor edilmiştir (Şema 2.18).

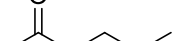
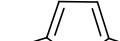


Şema 2.18. Biyolojik aktiviteye sahip substitüye pirol bileşiklerinin sentezi

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^2 \\
 | \\
 \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{R}^1
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{DMSO}]{\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}-\text{NaHCO}_3}
 \left[\begin{array}{c}
 \text{R}^2 \\
 | \\
 \text{CH}=\text{NOH} \\
 | \\
 \text{R}^1
 \end{array} \right]
 \xrightarrow[100\text{ }^\circ\text{C}]{\text{KOH, HC}\equiv\text{CH}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^2 \\
 | \\
 \text{C}_5\text{H}_3\text{N} \\
 | \\
 \text{H}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{R}^2 \\
 | \\
 \text{C}_5\text{H}_3\text{N} \\
 | \\
 \text{CH=CH}_2
 \end{array}$$

73 **74** **75** **76**

$\text{R}^1 = \text{Alkil, aril, heteroaril}$
 $\text{R}^2 = \text{H, alkil}$

RNH_2 + 
 $\xrightarrow[\text{MeOH, o.s.}]{\%5 \text{ mol CAN}}$


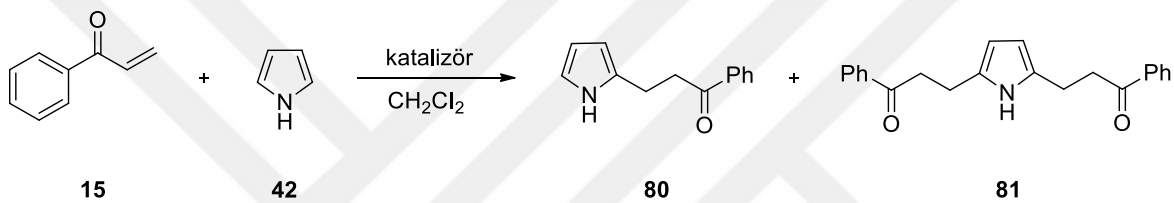
77 **78** **79**

R = alkil, aril, heteroaril

%75-95

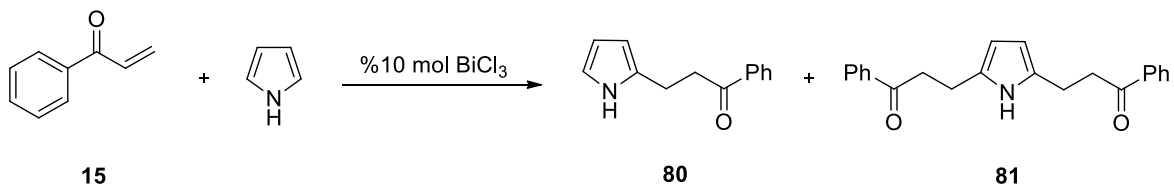
Halka üzerindeki delokalize π -elektronları sayesinde pirol bileşikleri elektrofilik tepkimelere oldukça yatkındır. Özellikle 2 ve 5 numaralı karbon atomlarındaki elektron yoğunluğu, pirolün bu konumlardan alkilasyonuna olanak sağlar.

Li ve çalışma arkadaşlarının [42] 2006 yılında yaptığı bir çalışmada farklı katalizörler kullanılarak pirolün 1-fenilprop-2-en-1-on (**15**) bileşiğine Michael katılma tepkimesi çalışılmıştır. Diklorometan ortamında, oda sıcaklığında ve giriş maddeleri oranının (**15/42**) 1:2 olduğu tepkimelerde Cr^{3+} /Katsan ve ZnCl_2 katalizörleri kullanılmıştır. İki katalizörün aynı koşullarda farklı seçicilik gösterdiği tepkimelerde, Cr^{3+} /Katsan ve ZnCl_2 katalizörleri için ana ürünler sırasıyla 2-alkil pirol **80** (%86) ve 2,5-dialkil pirol **81** (%75) olarak rapor edilmiştir (Şema 2.21).



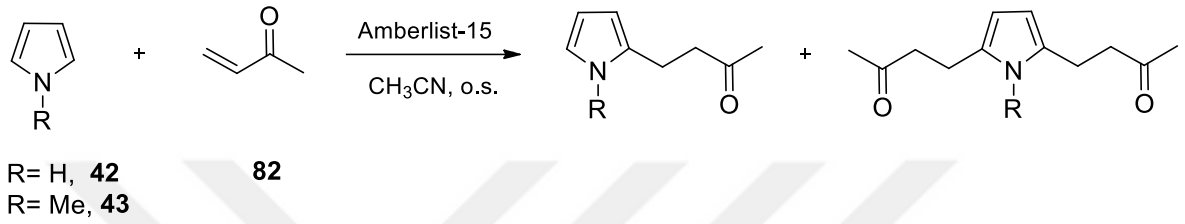
Şema 2.21. Cr^{3+} /Katsan ve ZnCl_2 katalizörlüğündeki pirol alkilasyonu

Pirolün 1-fenilprop-2-en-1-on (**15**) bileşiği ile alkilasyon tepkimesine ait başka bir çalışma 2005 yılında Yang ve çalışma arkadaşları [28] tarafından yapılmıştır. Katalizör olarak BiCl_3 'ün kullanıldığı tepkimeler diklorometan ve asetonitril çözücülerinde gerçekleştirilmiştir. Diklorometan ortamında %78 verimle **80**, %12 verimle **81** ürünleri elde edilmiştir. Çözücü olarak asetonitrilin kullanıldığı tepkimede **80** bileşiğinin %41, **81** bileşiğinin %32 verimle sentezlendiği bildirilmiştir (Şema 2.22).



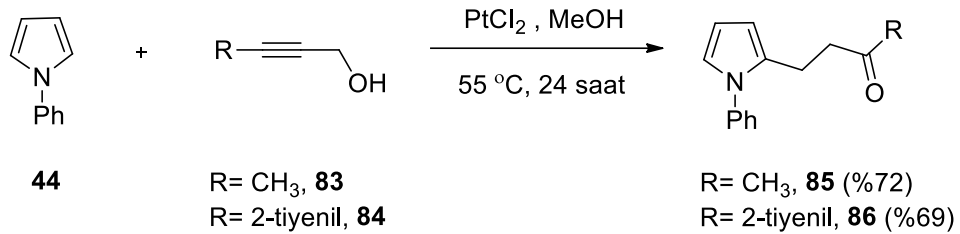
Şema 2.22. BiCl_3 katalizörlüğünde monoalkil ve dialkil pirolerin sentezi

2007 yılında Das ve arkadaşları [30] tarafından yapılan çalışmada, Amberlist-15 katalizörü kullanılarak α,β -doymamış ketonlara pirollerin Michael katılmasına alternatif bir yöntem geliştirilmiştir. 1-*H* pirol (**42**) ve *N*-metilpirolün (**43**) metil vinil keton (**82**) ile asetonitril içerisindeki tepkimesi sonucu 2-alkil pirol ve 2,5-dialkil pirol bileşiklerinin verimleri çıkış maddesi **42** için sırasıyla %23 ve %69, **43** için %23 ve %68 olarak elde edilmiştir (Şema 2.23).



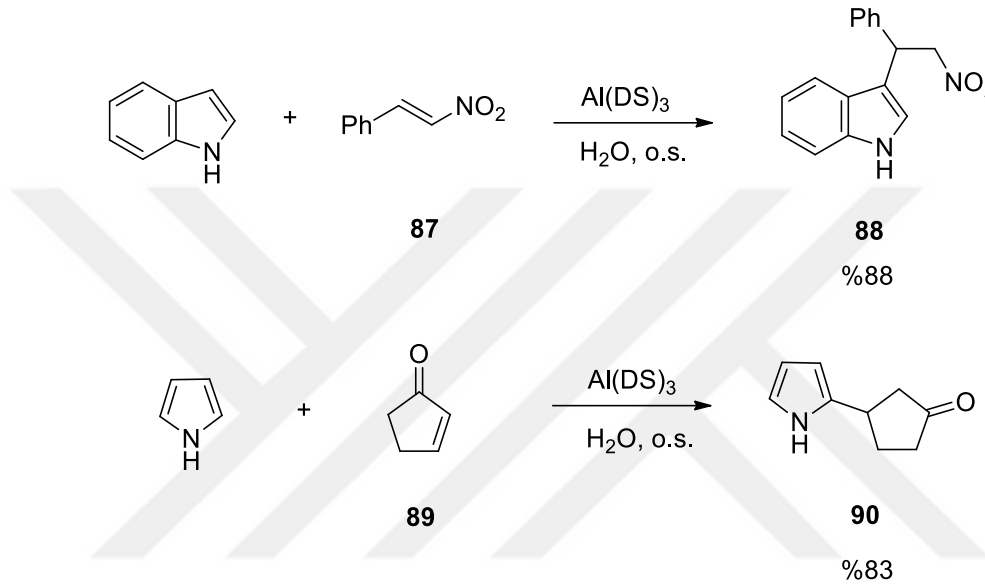
Şema 2.23. Amberlist-15 katalizörlüğünde monoalkil ve dialkil pirollerin eldesi

2010 yılında Cheng ve arkadaşları [43] tarafından, *N*-fenilpirol bileşiğinin farklı substitüent içeren alkenil alkoller ile tepkimesi çalışılmıştır. Tepkime MeOH ortamında ve PtCl_2 katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir. *N*-fenilpirolün (**44**), büt-2-in-1-ol (**83**) ile tepkimesi sonucu %72 verimle **85** bileşiği, 3-(tiyofen-2-il)prop-2-in-1-ol (**84**) ile tepkimesi sonucu %69 verimle **86** bileşiği elde edilmiştir (Şema 2.24).



Şema 2.24. Alkenil alkol ve *N*-fenilpirolün platin katalizli tepkimesi

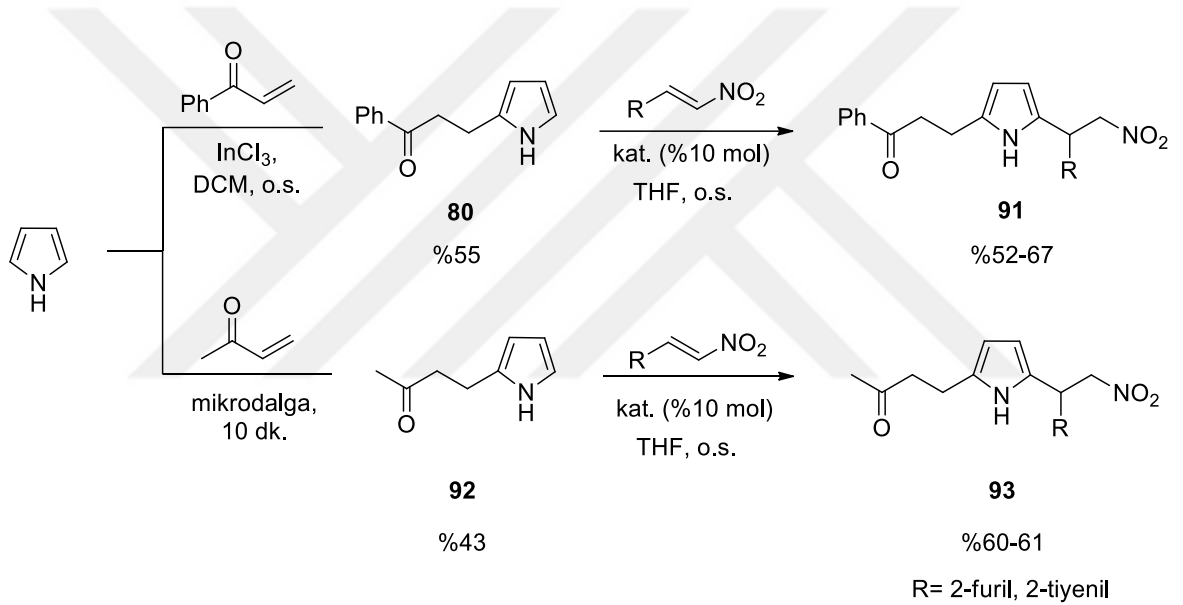
2004 yılında Firouzabadi ve çalışma arkadaşlarının [44] yaptığı bir çalışmada, indol ve pirolün olefin yapılarına Michael katılması çalışılmıştır. Tepkimeler su ortamında alüminyum dodesil sülfat ara yüzey katalizörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İndolün β -nitrostirene (**87**) katılmasıyla 3 konumundan substitüveli indol bileşiği **88** %88 verimle elde edilmiştir. Pirolün siklopenten-3-ona (**89**) katılması sonucu monoalkil pirol türevi **90** %83 verimle sentezlenmiştir (Şema 2.25).



Şema 2.25. İndol ve pirolün olefin bileşiklerine katılma tepkimeleri

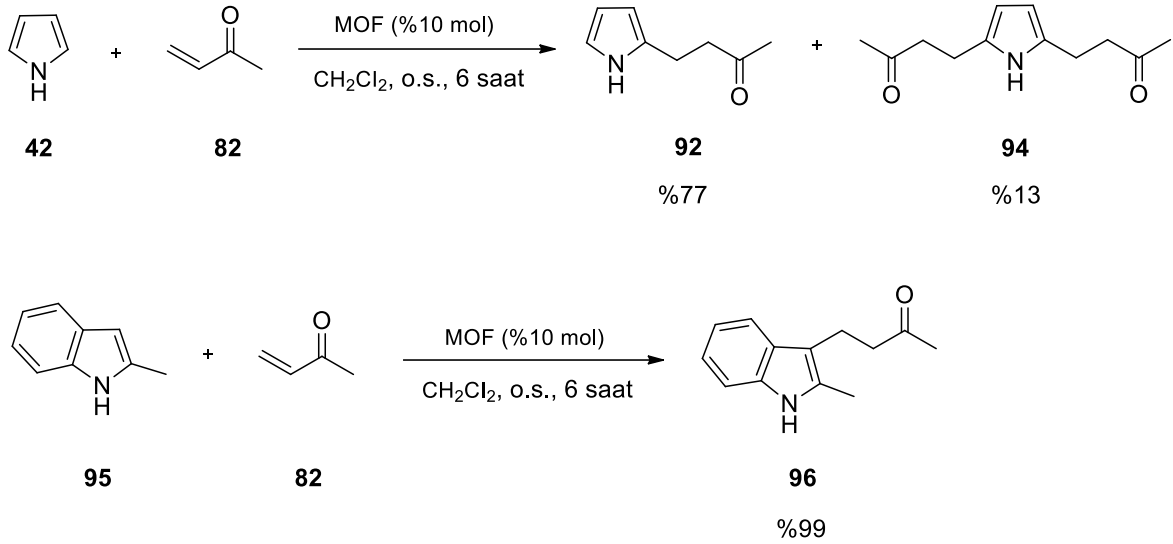
Pirol bileşikleri, havaya ve asitlere karşı hassasiyetleri nedeniyle oda koşullarında veya asidik ortamda kolaylıkla polimerleşirler. Bu nedenle klasik Friedel-Crafts koşulları pirolerin alkilasyonunda zorluk yaratır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tepkime koşullarının değiştirilmesi ile pirolün Friedel-Crafts alkilasyonu gerçekleştirilmiştir.

Trost ve Müller [45] tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada, pirolün nitroalkenler ile asimetrik Friedel-Crafts alkilasyonu çalışılmıştır. Pirolün InCl_3 katalizörlüğünde diklorometan içerisinde fenil vinil keton ile tepkimesi sonucu %55 verimle **80** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşiğin nitroalken ile alkilasyonundan %52-67 verim aralığında **91** no.lu bileşik sentezlenmiştir. Tepkimenin mikrodalga ortamında gerçekleştirildiği diğer alkilasyonda pirolün metil vinil keton ile tepkimesinden %43 verimle monoalkil pirol **92** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **92**'nin nitro alken bileşiği ile Friedel-Crafts tepkimesinden asimetrik **93** bileşiklerinin %60-61 verim aralığında sentezi rapor edilmiştir. Tepkimede dinükleer çinko bis-profenol kompleksi Friedel-Crafts katalizörü olarak kullanılmıştır (Şema 2.26).



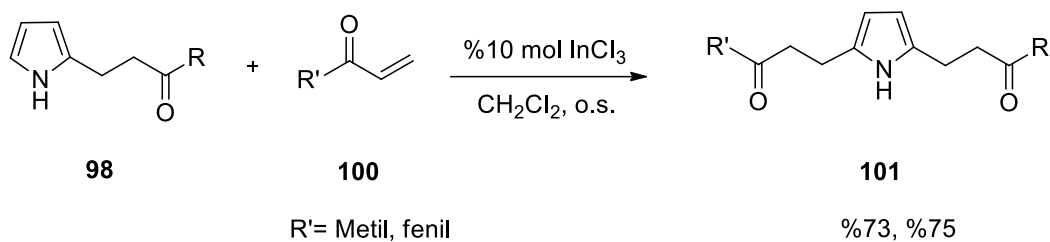
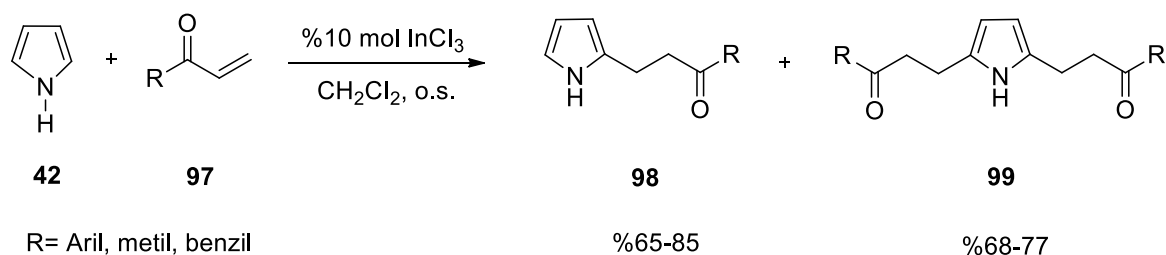
Şema 2.26. Friedel-Crafts alkilasyonu ile simetrik olmayan pirolerin sentezi

Mitchell ve arkadaşlarının [46] 2013 yılında yaptığı çalışmada, substitüye indol ile pirolün metil vinil ketonlara Michael katılma tepkimeleri çalışılmıştır. Tepkimeler diklorometan içerisinde ve MOF (metal-organik çerçeveler) katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir. Metil vinil ketonun (**82**) pirol (**42**) ile tepkimesinden %77 verimle monoalkil pirol **92** ve %13 verimle dialkil pirol **94** bileşikleri, **95** ile tepkimesinden %99 verimle **96** no.lu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 2.27).



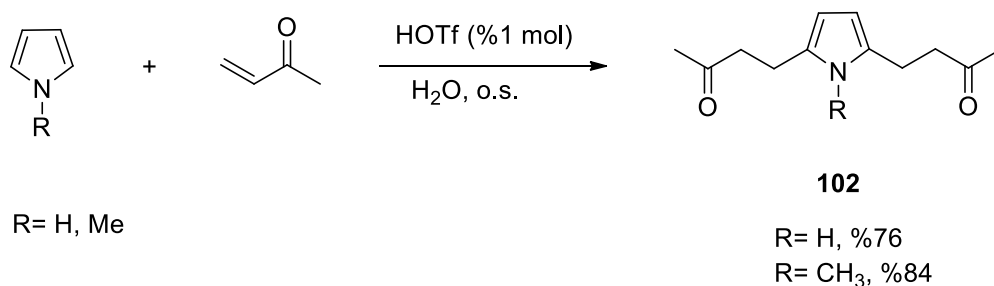
Şema 2.27. İndol ve pirol bileşiklerinin metil vinil keton ile tepkimeleri

2001 yılında Yadav ve çalışma arkadaşları [47] tarafından yapılan bir çalışmada pirollerin elektron eksikliği olan vinil ketonlara Michael katılma tepkimeleri çalışılmıştır. InCl_3 katalizörlüğünde ve diklorometan ortamında öncelikle monoalkil pirol **98**'in ve dialkil pirol **99**'un sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra elde edilen **98** no.lu bileşiğin aynı koşullarda farklı substitüent içeren vinil keton **100**'e katılması ile simetrik olmayan **101** no.lu 2,5-dialkil pirollerin sentezi rapor edilmiştir (Şema 2.28).



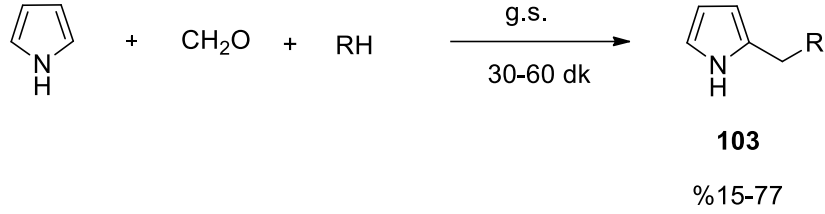
Şema 2.28. Vinil ketonlara pirolerin Michael katılma tepkimesi

2007 yılında Wang ve çalışma arkadaşları [48] tarafından yapılan çalışmada, *N*-substitüye pirolerin vinil ketona Michael katılması ile **102** no.lu 2,5-disubstitüye pirol bileşikleri sentezlenmiştir. Tepkime triflik asit katalizörlüğünde ve su ortamında gerçekleştirilmiştir. Çıkış maddeleri pirol ve vinil ketonun 1:3 oranında kullanıldığı çalışmada **102** bileşiği vinil ketonun 1*H*-pirol ile tepkimesinden %76 verimle, 1-metilpirol ile tepkimesinden %84 verimle elde edilmiştir (Şema 2.29).



Şema 2.29. HOTf katalizörlüğünde pirol alkilasyonu

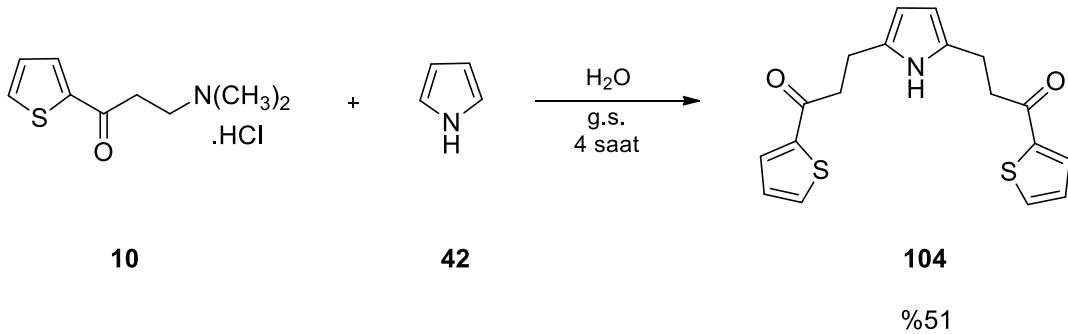
Çok bileşenli tepkime sınıfında yer alan Mannich tepkimeleri ile pirollerin alkilasyonu gerçekleştirilebilmektedir. 1947 yılında W. Herz, K. Dittmer ve S. J. Cristol [49] tarafından yapılan çalışmada mono-substitüye pirol bileşikleri Mannich tepkimesi ile sentezlenmiştir. Pirolün aşırısı kullanılarak gerçekleştirilen alkilasyon tepkimesinde %15-77 verim aralığında monoalkil pirol bileşikleri **103** elde edilmiştir (Şema 2.30).



R = NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, morfolin, piperidin

Şema 2.30. Mannich tepkimesi ile substitüye pirol **103**'ün sentezi

2013 yılında Roman [10] tarafından yapılan bir çalışmada, 3-dimetilamino-1-(tiyofen-2-il)propan-1-on hidroklorür Mannich bazının (**10**) pirol (**42**) ile tepkimesinden **104** no.lu 2,5-disubstitüye pirol elde edilmiştir. Su ortamında ve geri soğutucu altında gerçekleştirilen tepkimede simetrik karbon-alkil pirol **104** bileşiğinin sentezi %51 verimle rapor edilmiştir (Şekil 2.31).

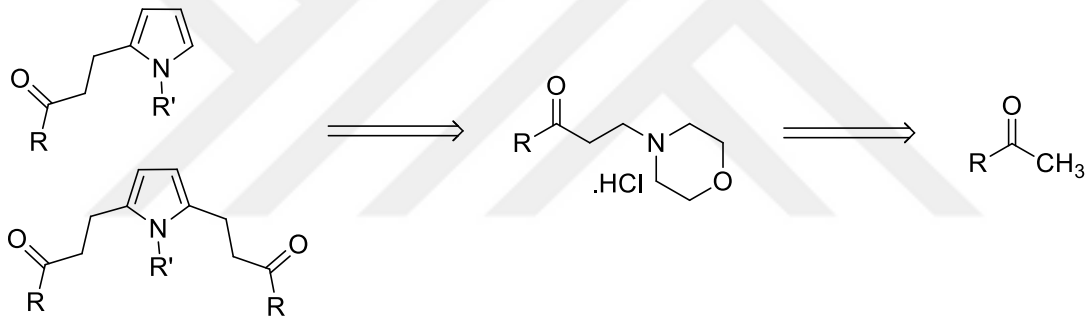


Şema 2.31. Pirolün ketonik Mannich bazı ile alkilasyon tepkimesi

3. ÇALIŞMANIN AMACI

Pirol türevi bileşiklerin doğal ürünlerde yer almaları ve biyolojik aktivite göstermeleri bu bileşiklerin sentetik kimyadaki önemini arttırmaktadır. 2,5-dialkil piroller iltihap önleyici, ağrı kesici, kolesterol düşürücü gibi ilaçların etken maddelerini oluşturmaktadır.

Bu çalışmada 2-alkil ve 2,5-dialkil 1-*H*, 1-Me, 1-Ph pirol türevlerinin Mannich bazlarından sentezi planlanmıştır. Literatürde yer alan benzer çalışmalarda kullanılan enon bileşikleri yerine deaminasyon ile tepkime ortamında enon oluşturabilen Mannich bazları kullanılmıştır. Şekil 9'da önerilen sentez planına göre öncelikle ilgili ketonik Mannich bazlarının sentezi ve daha sonra Mannich bazlarının pirol bileşikleriyle tepkimesinden alkil pirollerin sentezi amaçlanmıştır.



R= Organil
R'= H, Me, Ph

Şekil 9. 2-Alkil ve 2,5-dialkil pirol bileşiklerinin sentez planı

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Genel Yöntemler

Çalışmada kullanılan tüm kimyasallar Sigma Aldrich ve Acros Organics'ten temin edilmiştir. Teknik amaçlı çözücüler destilasyon ile saflaştırılarak kullanılmıştır. Tepkime ortamından özütlenen organik özütler $MgSO_4$ ile kurutulmuş ve çözücüler düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılmıştır. Tepkimeler ince tabaka kromatografisi (Kiesegel 60, F254, E.Merck) ile mor ötesi ışık altında ve fosfomolibdik asitin metanol içindeki çözeltisinde boyanarak görüntülenmiştir. Elde edilen ürünlerin saflaştırılması, kolon kromatografisi tekniği ve silikajel (0.05-0.63 nm, 230-400 mesh ASTM, Merck) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Brucker DPX-400, ultra shield, 400 MHz yüksek performanslı digital FT-NMR spektrometresi ile D_2O , DMSO ve $CDCl_3$ çözücüleri içerisinde tetrametilsilan (TMS) iç standardı kullanılarak alınmıştır. Spin çoklukları; t (tekli), i (ikili), ii (ikilinin ikilisi), ü (üçlü), pç (pik çokluğu), gt (geniş tekli) olarak verilmiştir.

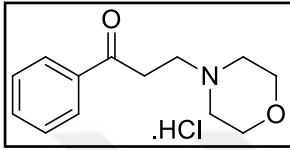
HR-MS sonuçları Agilent TOF LC/MS 1200/6210 cihazı kullanılarak alınmıştır.

Erime noktaları Gallenkamp kapiler erime noktası tayin cihazı ile tespit edilmiştir.

4.2. Ketonik Mannich Bazları 105-111'in Sentezi

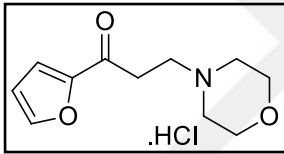
Paraformaldehit (1.80 g, 1.2 eq, 0.060 mol), keton (1 eq, 0.050 mol), morfolin (4.35 g, 1 eq, 0.050 mol) ve hidroklorik asitin (1 eq, 0.050 mol) etanol içindeki karışımı geri soğutucu altında kaynatıldı ve tepkime karışımı İTK ile takip edildi. Tepkime sonucu oluşan katı madde süzülerek ayrıldı ve dietil eterden kristallendirildi.

3-Morfolin-1-fenilpropan-1-on hidroklorür (105):



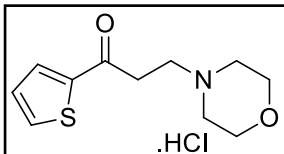
Beyaz renkli katı; e.n. 177-178 °C (lit. 175-178 °C [50]); verim: %75.

1-(Furan-2-il)-3-morfolinpropan-1-on hidroklorür (106):



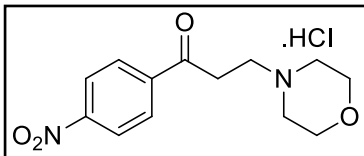
Beyaz renkli katı; e.n. 191-192 °C (lit. 191-192 °C [51]); verim: %60.

1-(Tiyofen-2-il)-3-morfolinpropan-1-on hidroklorür (107):



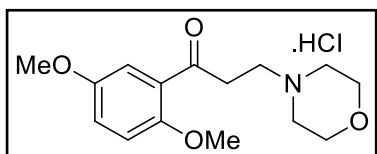
Beyaz renkli katı; e.n. 193-194 °C (lit. 194 °C [52]); verim: %70.

3-Morfolino-1-(4-nitrofenil)propan-1-on hidroklorür (108):



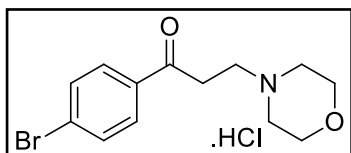
Sarı renkli katı; e.n. 172-173 °C [53]; verim: %30.

1-(2,5-Dimetoksifenil)-3-morfolinopropan-1-on hidroklorür (109):



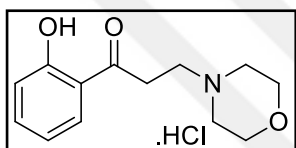
Beyaz renkli katı; e.n. 160-161 °C [54]; verim: %48.

1-(4-Bromofenil)-3-morfolinopropan-1-on hidroklorür (110):



Beyaz renkli katı; e.n. 212-213 °C (lit. 213-214 °C [55]);
verim: %41.

1-(2-Hidroksifenil)-3-morfolinopropan-1-on hidroklorür (111):

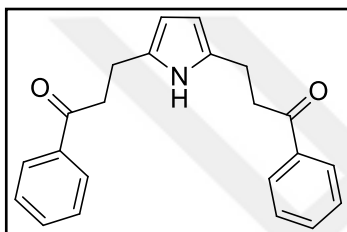


Beyaz renkli katı; e.n. 180-181 °C (lit. 183-184 °C [56]);
verim: %50.

4.3. 1-*H* Piyol Bileşiminin Ketonik Mannich Bazlarına Katılma Tepkimeleri için Genel Yöntem

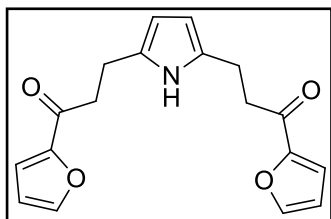
Ketonik Mannich bazı (3 eq, 0.75 mmol) ve 1-*H*-piyol bileşimi (1 eq, 0.25 mmol) 2.5 mL su içerisinde 80 °C sıcaklıkta ısıtıldı. Tepkime İTK ile takip edilerek sonlandırıldı. Tepkime karışımı etil asetat (3x10 mL) ile özütlendi. Tepkime ortamından ayrılan organik özüt MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. Elde edilen katı ürünlerin bazıları EtOAc-Hekzan (1:50) karışımıyla yıkanarak veya kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (EtOAc-Hekzan).

3,3'-(1-*H*-Piyol-2,5-diil)bis(1-fenilpropan-1-on) (81):



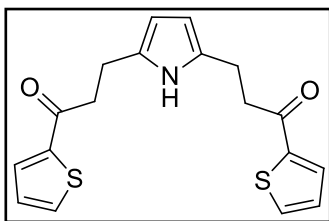
Sarı renkli katı; e.n. 138-139 °C (lit. 140 °C [57]); verim %95; *R_f* 0.4 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.89 (ü, *J*=7.9 Hz, 4H), 3.38 (ü, *J*=7.9 Hz, 4H), 5.68 (i, *J*=2.5 Hz, 2H), 7.58-7.62 (pç, 4H), 7.69-7.73 (pç, 2H), 8.05-8.07 (pç, 4H), 10.44 (gt, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 21.7, 39.3, 104.9, 128.0, 128.6, 130.7, 133.2, 136.8, 200.2; HRMS (ESI): *m/z* C₂₂H₂₁NO₂ için hesaplanan [M+Na⁺]: 354.1465; bulunan: 354.1504.

3,3'-(1-*H*-Piyol-2,5-diil)bis(1-(furan-2-il)propan-1-on) (112):



Sarı renkli katı; e.n. 104-105°C; verim %72; *R_f* 0.2 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.83 (ü, *J*=7.6 Hz, 4H), 3.15 (ü, *J*=7.6Hz,4H), 5.62 (t, 2H), 6.74-6.76 (pç, 2H), 7.53 (i, *J*=3.5 Hz, 2H), 8.03 (t, 2H), 10.42 (gt, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 22.3, 38.3, 104.7, 112.9, 118.9, 129.6, 148.1, 152.3, 188.2; HRMS (ESI): *m/z* C₁₈H₁₇NO₄ için hesaplanan: [M+Na⁺]: 334.1050; bulunan: 354.1079.

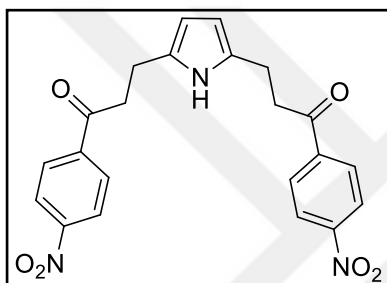
3,3'-(1*H*-Piról-2,5-diil)bis(1-(tiyofen-2-il)propan-1-on) (104):



Sarı renkli katı; e.n. 141-142 °C; verim %93; R_f 0.4 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.88 (ü, $J=7.6$ Hz, 4H), 3.30 (ü, $J=7.6$ Hz, 4H), 5.67 (gt, 2H), 7.31 (ü, $J=4.0$ Hz, 2H), 8.06 (i, $J=4.0$ Hz, 4H), 10.47 (gt, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm):

22.7, 39.0, 104.8, 129.2, 129.4, 129.6, 133.8, 135.2, 144.3, 192.9; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 366.0593; bulunan: 366.0617.

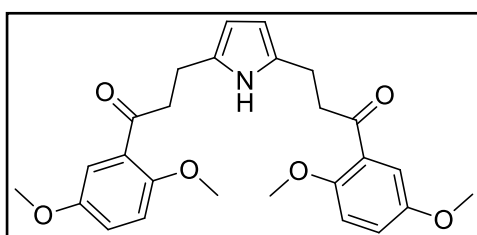
3,3'-(1*H*-Piról-2,5-diil)bis(1-(4-nitrofenil)propan-1-on) (113):



Turuncu renkli katı; e.n. 155 °C; verim %51; R_f 0.4 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.03 (ü, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.35 (ü, $J=6.6$ Hz, 4H), 5.81 (i, $J=2.6$ Hz, 2H), 8.10 (i, $J=8.8$ Hz, 4H), 8.30 (i, $J=8.8$ Hz, 4H), 8.55 (gt, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.6, 39.9, 105.4, 123.9,

129.1, 130.2, 141.1, 150.4, 198.7; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.1347; bulunan: 422.1375.

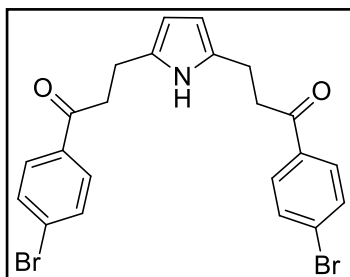
3,3'-(1*H*-Piról-2,5-diil)bis(1-(2,5-dimetoksifenil)propan-1-on) (114):



Sarı renkli katı; e.n. 89-90 °C; verim % 95; R_f 0.3 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.94 (ü, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.31 (ü, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.76 (t, 6H), 3.82 (t, 6H), 5.77 (t, 2H), 6.87-6.91 (pç, 2H), 6.99-7.01 (pç,

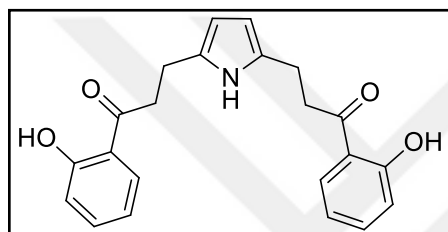
2H), 7.29 (gt, 2H), 8.69 (gt, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 22.3, 44.4, 55.8, 56.0, 104.7, 113.1, 113.9, 120.2, 128.0, 130.9, 153.3, 153.4, 201.9; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 474.1887; bulunan: 474.1895.

3,3'-(1*H*-Piról-2,5-diil)bis(1-(4-bromofenil)propan-1-on) (115):



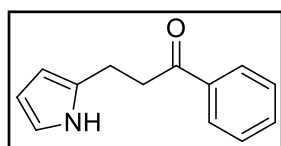
Kahverengi katı; e.n. 152-153 °C; verim %52; R_f 0.6 (EtOAc-Hekzan, 1:6); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.98 (ü, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.24 (ü, $J=6.6$ Hz, 4H), 5.78 (t, 2H), 7.57 (i, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.79 (i, $J=8.0$ Hz, 4H), 8.58 (gt, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.7, 39.3, 105.1, 128.4, 129.6, 130.5, 131.9, 135.5, 199.2; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NO}_2$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487.9855; bulunan: 487.9837.

3,3'-(1*H*-Piról-2,5-diil)bis(1-(2-hidroksifenil)propan-1-on) (116):



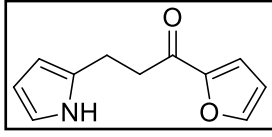
Sarı renkli katı; e.n. 136-137 °C; verim %29; R_f 0.7 (EtOAc-Hekzan, 1:2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.01 (ü, $J=6.7$ Hz, 4H), 3.34 (ü, $J=6.7$ Hz, 4H), 5.81 (i, $J=2.6$ Hz, 2H), 6.88 (ü, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.98 (i, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46 (ü, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.73 (i, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.49 (gt, 1H), 12.23 (gt, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.6, 38.9, 105.3, 118.6, 119.0, 119.3, 129.9, 130.2, 136.5, 162.4, 206.1; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.1543; bulunan: 364.1564.

1-Fenil-3-(1*H*-piról-2-il)propan-1-on (80):



Sarı renkli viskoz sıvı; verim %4; R_f 0.6 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.88 (ü, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.21-3.24 (pç, 2H), 5.78 (gt, 1H), 5.85-5.89 (pç, 1H), 6.58-6.60 (pç, 1H), 7.54 (ü, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.65 (ü, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.00 (i, $J=7.4$ Hz, 2H), 10.56 (gt, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 22.2, 38.6, 104.9, 107.5, 116.5, 128.3, 129.2, 131.1, 133.6, 137.0, 199.7; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.1070; bulunan: 200.1079.

1-(Furan-2-il)-3-(1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (117):

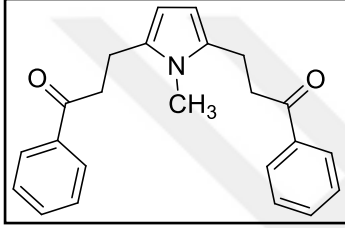


Sarı renkli viskoz sıvı; verim <3%; R_f 0.6 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.91 (ü, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.19 (ü, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.80 (t, 1H), 5.91-5.93 (pç, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.77-6.78 (pç, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.05-8.06 (pç, 1H), 10.62 (gt, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 22.1, 38.3, 105.0, 107.6, 112.9, 116.6, 118.9, 130.8, 148.2, 152.3, 188.2; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.0863; bulunan: 190.0868.

4.4. *N*-Metilpirol Bileşiğinin Ketonik Mannich Bazlarına Katılma Tepkimeleri için Genel Yöntem

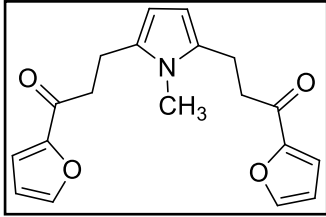
Ketonik Mannich bazı (3 eq, 0.75 mmol) ve *N*-metilpirol bileşiği (1 eq, 0.25 mmol) 2.5 mL su içerisinde 80 °C sıcaklıkta ısıtıldı. Tepkime İTK ile takip edilerek sonlandırıldı. Tepkime karışımı etil asetat (3x10mL) ile özütlendi. Tepkime ortamından ayrılan organik özüt MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. Elde edilen katı ürünlerin bazıları EtOAc-Hekzan (1:50) karışımıyla yıkanarak veya kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (EtOAc-Hekzan).

3,3'-(1-Metil-1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-fenilpropan-1-on) (118):



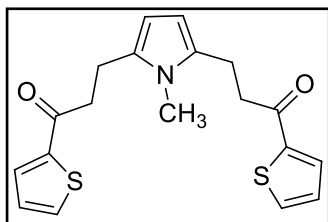
Sarı renkli katı; e.n. 154-155 °C (lit. 156 °C [57]); verim %93; *R_f* 0.7 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.86 (ü, *J*= 7.0 Hz, 4H), 3.33 (ü, *J*=7.0 Hz, 4H), 3.45 (t, 3H), 5.68 (t, 2H), 7.52-7.56 (pç, 4H), 7.63-7.67 (pç, 2H), 8.02 (i, *J*= 7.7 Hz, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 21.1, 30.2, 37.6, 104.3, 128.4, 129.2, 131.4, 133.6, 137.1, 199.6; HRMS (ESI): *m/z* C₂₃H₂₃NO₂ için hesaplanan: [M+Na]⁺: 368.1621; bulunan: 368.1648.

3,3'-(1-Metil-1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(furan-2-il)propan-1-on) (119):



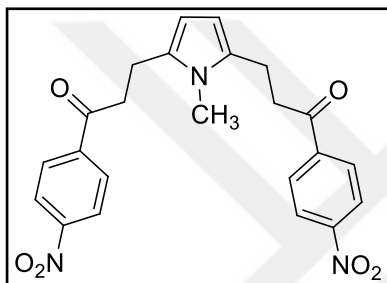
Sarı renkli katı; e.n. 127-128 °C; verim %96; *R_f* 0.1 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.82 (ü, *J*= 7.5 Hz, 4H), 3.10 (ü, *J*= 7.5 Hz, 4H), 3.42 (t, 3H), 5.63 (t, 2H), 6.71-6.72 (pç, 2H), 7.52 (i, *J*= 3.4 Hz, 2H), 7.99 (gt, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 20.5, 29.7, 36.7, 103.7, 112.5, 118.4, 130.7, 147.7, 151.8, 187.6; HRMS (ESI): *m/z* C₁₉H₁₉NO₄ için hesaplanan: [M+Na]⁺: 348.1206; bulunan: 348.1237.

3,3'-(1-Metil-1H-pirol-2,5-diil)bis(1-(tiyofen-2-il)propan-1-on) (120):



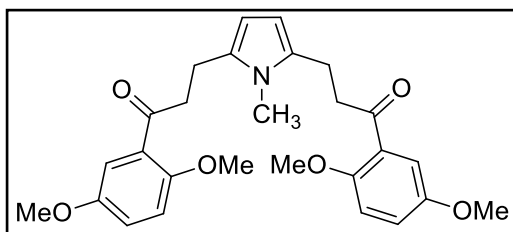
Sarı renkli katı; e.n. 155-156 °C; verim %90; R_f = 0.4 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.84 (ü, J =7.5 Hz, 4H), 3.25 (ü, J =7.5 Hz, 4H), 3.43 (t, 3H), 5.67 (t, 2H), 7.25 (ü, J =4.4 Hz, 2H), 7.99-8.03 (pç, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 26.0, 35.0, 42.7, 109.1, 134.0, 136.0, 138.6, 140.0, 149.0, 197.5; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 380.0749; bulunan: 380.0786.

3,3'-(1-Metil-1H-pirol-2,5-diil)bis(1-(4-nitrofenil)propan-1-on) (121):



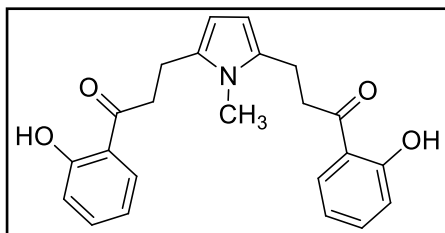
Turuncu renkli katı; e.n. 165-166 °C; verim %9; R_f = 0.3 (EtOAc-Hekzan, 1:3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.03 (ü, J =7.5 Hz, 4H), 3.38 (ü, J =7.5 Hz, 4H), 3.53 (t, 3H), 5.85 (t, 2H), 8.14 (i, J =8.5 Hz, 4H), 8.33 (i, J =8.5 Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.9, 30.3, 38.1, 104.2, 124.0, 129.1, 131.3, 141.1, 150.4, 197.5; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1503; bulunan: 436.1509.

3,3'-(1-Metil-1H-pirol-2,5-diil)bis(1-(2,5-dimetoksifenil)propan-1-on) (122):



Sarı renkli katı; e.n. 89-90 °C; verim %98; R_f = 0.2 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.94 (ü, J =7.3 Hz, 4H), 3.35 (ü, J =7.3 Hz, 4H), 3.48 (t, 3H), 3.77 (t, 6H), 3.86 (t, 6H), 5.82 (t, 2H), 6.91 (i, J =8.6 Hz, 2H), 7.01 (i, J =8.6 Hz, 2H), 7.27 (gt, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.4, 30.1, 42.7, 55.8, 56.1, 103.8, 113.1, 114.0, 119.9, 128.3, 132.0, 153.2, 153.4, 201.1; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_6$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 466.2224; bulunan: 466.2236.

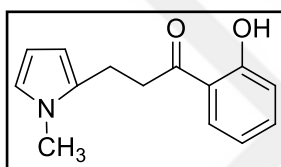
3,3'-(1-Metil-1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(2-hidroksifenil)propan-1-on) (123):



Sarı renkli katı; e.n. 165-166 °C; verim %7; R_f = 0.7 (EtOAc-Hekzan 1:3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.01 (ü, J =7.7 Hz, 4H), 3.37 (ü, J =7.7 Hz, 4H), 3.51 (t, 3H), 5.87 (t, 2H), 6.92 (ü, J =7.6 Hz, 2H), 7.00 (i, J =8.3 Hz, 2H), 7.46-7.53

(pç, 2H), 7.81 (i, J =7.6 Hz, 2H), 12.72 (t, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.0, 29.7, 37.2, 104.2, 118.6, 119.0, 119.3, 129.8, 131.3, 136.5, 162.5, 205.2; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378.1700; bulunan: 378.1723.

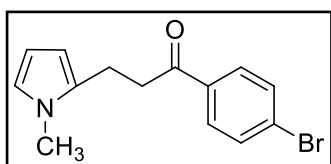
1-(2-Hidroksifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (124):



Sarı renkli viskoz sıvı; verim %20; R_f = 0.9 (EtOAc-Hekzan,1:3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.00 (ü, J =7.7 Hz, 2H), 3.38 (ü, J =7.7 Hz, 2H), 3.60 (t, 3H), 5.93 (gt, 1H), 6.07 (ü, J =3.1 Hz, 1H), 6.59 (gt, 1H), 6.92 (ü, J =7.7 Hz,

1H), 7.00 (i, J =7.7 Hz, 1H), 7.49 (ü, J =7.7 Hz, 1H), 7.80 (i, J =7.7 Hz, 1H), 12.27 (t, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.4, 33.7, 37.3, 105.4, 106.8, 118.6, 119.0, 119.3, 121.6, 129.8, 131.5, 136.5, 162.4, 205.2; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.1176; bulunan: 230.1184.

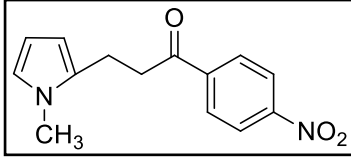
1-(4-Bromofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (125):



Sarı renkli viskoz sıvı; verim %76; R_f = 0.8 (EtOAc-Hekzan, 1:4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.99 (ü, J =7.6 Hz, 2H), 3.30 (ü, J =7.6 Hz, 2H), 3.58 (t, 3H),

5.91 (t, 1H), 6.06 (t, 1H), 6.57 (t, 1H), 7.62 (i, J =8.3 Hz, 2H), 7.85 (i, J =8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.5, 33.7, 37.7, 105.3, 106.7, 121.5, 128.4, 129.6, 131.8, 132.0, 135.5, 198.1; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrNO}$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292.0331; bulunan: 292.0324.

3-(1-Metil-1*H*-pirol-2-il)-1-(4-nitrofenil)propan-1-on (126):

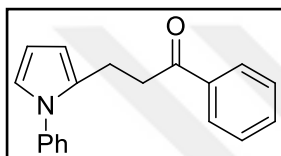


Yeşil renkli katı; e.n. 118-119 °C; verim %55; R_f 0.7 (EtOAc-Hekzan, 1:3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.02 (ü, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.38 (ü, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.60 (t, 3H), 5.92 (t, 1H), 6.06 (ü, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.58 (gt, 1H), 8.13 (i, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.32 (i, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.4, 33.7, 38.4, 105.5, 106.8, 121.7, 124.0, 129.1, 131.4, 141.2, 150.4, 197.6; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.1077; bulunan: 259.1095.

4.5. *N*-Fenilpirol Bileşiğinin Ketonik Mannich Bazlarına Katılma Tepkimeleri için Genel Yöntem

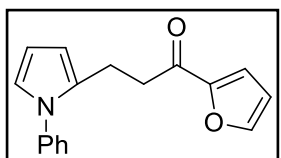
Ketonik Mannich bazı (3 eq, 0.78 mmol) ve 1-fenilpirol bileşiği (1eq, 0.26 mmol) 2.5 mL su içerisinde 80 °C sıcaklıkta ısıtıldı. Tepkime ince tabaka kromatografisi ile takip edilerek sonlandırıldı. Tepkime karışımı etil asetat (3x10 mL) ile özütlendi. Tepkime ortamından ayrılan organik özüt MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (EtOAc-Hekzan).

1-Fenil-3-(1-fenil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (127):



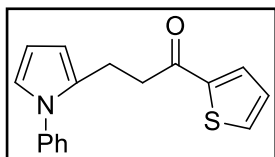
Sarı renkli viskoz sıvı; verim %20; R_f = 0.7 (EtOAc-Hekzan, 1:5); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.92-2.95 (pç, 2H), 3.10-3.14 (pç, 2H), 6.04 (gt, 1H), 6.16 (ü, J =3.1 Hz, 1H), 6.70-6.72 (pç, 1H), 7.26-7.41 (pç, 7H), 7.44-7.50 (pç, 1H), 7.80 (i, J =7.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.4, 38.1, 107.0, 108.0, 122.1, 126.2, 127.3, 128.0, 128.6, 129.3, 132.5, 133.1, 136.7, 140.1, 199.1; HRMS (ESI): m/z C₁₉H₁₈NO için hesaplanan: $[M+H]^+$: 276.1383; bulunan: 276.1395.

1-(Furan-2-il)-3-(1-fenil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (128):



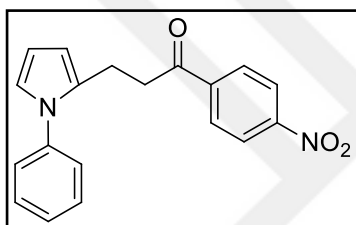
Sarı viskoz sıvı; verim %12; R_f = 0.5 (EtOAc-Hekzan, 1:5); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.94-3.02 (pç, 2H), 3.03-3.10 (pç, 2H), 6.10 (gt, 1H), 6.20-6.25 (pç, 1H), 6.48-6.54 (pç, 1H), 6.75-6.82 (pç, 1H), 7.08 (i, J =3.5 Hz, 1H), 7.31-7.42 (pç, 3H), 7.42-7.50 (pç, 2H), 7.55 (t, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.2, 37.9, 107.0, 108.0, 112.2, 117.1, 122.1, 126.2, 127.4, 129.3, 132.2, 140.1, 146.4, 152.5, 188.3; HRMS (ESI): m/z C₁₇H₁₆NO₂ için hesaplanan: $[M+H]^+$: 266.1176; bulunan: 266.1196.

3-(1-Fenil-1H-pirol-2-il)-1-(tiyofen-2-il)propan-1-on (86):



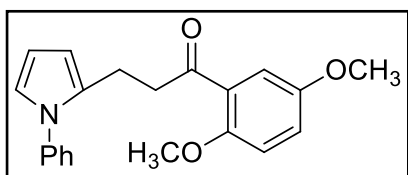
Sarı viskoz sıvı; verim %15; R_f 0.5 (EtOAc-Hekzan, 1:5); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.00-3.04 (pç, 2H), 3.09-3.13 (pç, 2H), 6.12 (gt, 1H), 6.23 (ü, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.79 (gt, 1H), 7.09-7.11 (pç, 1H), 7.33-7.41 (pç, 3H), 7.43-7.49 (pç, 2H), 7.57 (i, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.62 (i, $J=3.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.6, 38.8, 107.1, 108.1, 122.1, 126.2, 127.4, 128.1, 129.3, 131.8, 132.2, 133.6, 140.1, 144.1, 192.0; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOS}$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 282.0947; bulunan: 282.0953.

1-(4-Nitrofenil)-3-(1-fenil-1H-pirol-2-il)propan-1-on (129):



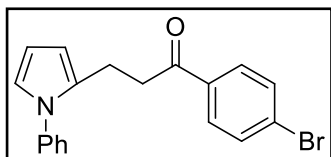
Sarı viskoz sıvı; verim %19; R_f 0.7 (EtOAc-Hekzan, 1:5); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.03 (ü, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.20 (ü, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.23 (ü, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.76-6.81 (pç, 1H), 7.31-7.43 (pç, 3H), 7.43-7.51 (pç, 2H), 7.99 (i, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.27 (i, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.2, 38.8, 107.2, 108.1, 122.3, 123.9, 126.2, 127.5, 129.0, 129.4, 131.7, 140.0, 141.0, 150.3, 197.5; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.1234; bulunan: 321.1240.

1-(2,5-Dimetoksifenil)-3-(1-fenil-1H-pirol-2-il)propan-1-on (130):



Sarı viskoz sıvı; verim %12; R_f 0.5 (EtOAc-Hekzan, 1:3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.95 (ü, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.24 (ü, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.77 (t, 3H), 3.80 (t, 3H), 6.08 (gt, 1H), 6.22 (ü, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.76 (gt, 1H), 6.87 (i, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.00 (ii, $J=9.0$, 3.2 Hz, 1H), 7.19 (i, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.30-7.37 (pç, 3H), 7.41-7.46 (pç, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.5, 43.1, 55.8, 56.0, 106.8, 106.8, 108.0, 113.0, 113.1, 113.8, 113.9, 120.0, 121.8, 126.1, 127.2, 129.2, 133.0, 153.1, 201.0; HRMS (ESI): m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ için hesaplanan: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336.1594; bulunan: 336.1603.

1-(4-Bromofenil)-3-(1-fenil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (131):



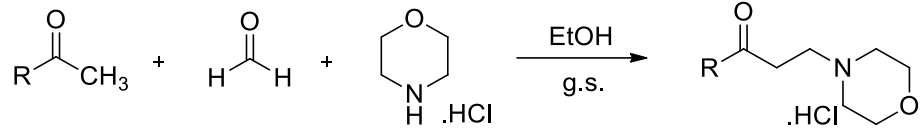
Renksiz viskoz sıvı; eser miktar; HRMS (ESI): m/z
 $C_{19}H_{17}BrNO$ için hesaplanan: $[M+H]^+$: 354.0488; bulunan:
354.0495.

5. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Pirol klorofil, hemoglobin, vitamin B12 gibi biyolojik sistemlerde ve birçok ilaç yapısında bulunmaktadır. Tolmetin ve Amtolmetin (iltihap önleyici), Atorvastatin (kolesterol düzenleyici), Ketorolak (ağrı kesici) gibi ilaçların etken maddeleri alkil pirol türevleridir [35,36]. Alkil pirol bileşiklerinin biyolojik olarak aktivite göstermeleri nedeniyle, bu çalışmada 1*H*-pirol, 1-metilpirol ve 1-fenilpirol bileşiklerinin alkilasyonu, ketonik Mannich bazları ile katalizör kullanılmadan su ortamında incelenmiştir.

5.1. Ketonik Mannich Bazlarının Sentezi

Mannich bazları, enolize olabilen bir ketonun veya aldehitin aminoalkilasyonu sonucu oluşan yapılardır. Mannich bazları çeşitli substratları alkilleme, farklı aminler ile yer değiştirme, karboksilik ve heterosiklik bileşikler meydana getiren halkalaşma gibi tepkimeleri verirler [15,17,20]. Bu çalışmada enon öncüsü olarak Mannich bazlarının kullanılması planlandı. Bu amaçla farklı aril grupları taşıyan Mannich bazları **105-111**, uygun keton bileşiklerinin protik bir çözücü içerisinde aminoalkilasyonu ile %30-%75 verim aralığında sentezlendi (Tablo 1, Sıra no 1-7). **105-111** no.lu Mannich bazlarının sentezi literatürde yer almaktadır.

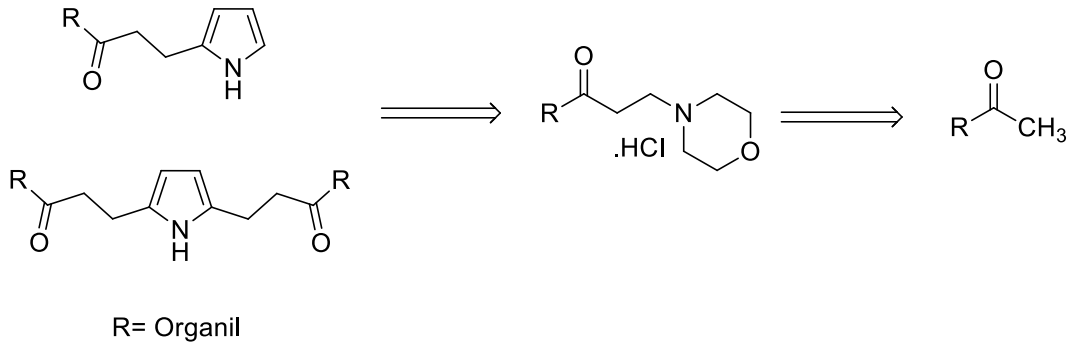
Tablo 1. Sentezlenen Ketonik Mannich Bazları

Sıra No	Bileşik No	R	Mannich Bazı	Verim (%) ^a
1	105			75
2	106			60
3	107			70
4	108			30
5	109			48
6	110			41
7	111			50

^a İzole verim

5.2. 2-Substitüye ve 2,5-Disubstitüye 1H-Pirol Bileşiklerinin Sentezi

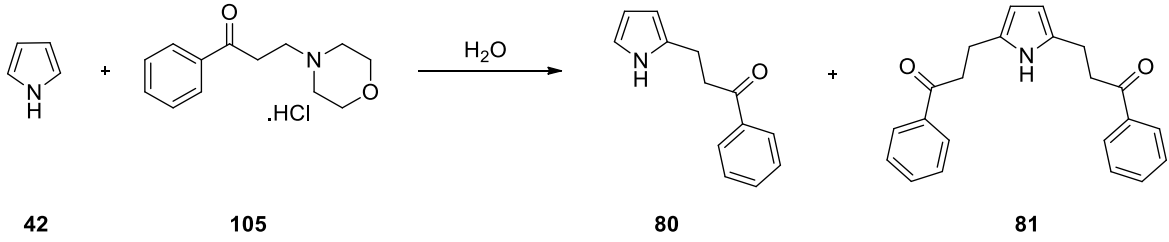
Birçok canlı türünden izole edilen pirol türevlerinin biyolojik aktivite gösterdiği bilinmektedir. 1997 yılında bir çeşit süngerden izole edilen 2 ve 5 konumlarında karbon zinciri taşıyan bazı pirol bileşiklerinin insanlarda deri, yumurtalık, akciğer ve göğüs kanseri hücrelerine karşı sitotoksik özellik gösterdiği bildirilmiştir [38,39]. Literatürde yer alan çalışmalarda pirolerin α -konumlarından alkilasyonu, Lewis asit katalizörleri varlığında ve çeşitli organik çözücülerin kullanımıyla gerçekleştirilmiştir (Bölüm 2.3, Şema 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29). Tepkimelerde Michael alıcısı olarak kullanılan enon bileşikleri pahalı ve tepkime koşullarında kolaylıkla polimerleşebilen yapılardır. Bu tez çalışmasında önceden yapılan alkilasyon çalışmalarına alternatif olarak katalizör ve çevreye zararlı organik çözücülerin kullanılmadığı, su ortamında gerçekleşen yeşil bir sentez planı sunulmuştur. Ketonik Mannich bazlarından kolaylıkla elde edilen enonların pirol bileşikleriyle tepkimesinden 2-alkil ve 2,5-dialkil pirolerin sentez planı Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10. Monoalkil ve dialkil pirol sentez şeması

Mannich bazı 3-morfolin-1-fenilpropan-1-on hidroklorür (**105**) ile 1*H*-pirolün tepkimesi model alınarak alkilasyon tepkimeleri için optimum koşullar araştırıldı. Öncelikle ürün verimi üzerine katalizör etkisi incelendi. 1*H*-pirol:Mannich bazı oranının 1:1 alındığı tepkimeler su içerisinde ve 80 °C'de gerçekleştirildi. K-10 varlığında %10 verim ile **81** bileşiği elde edilirken %5 verimle yan ürün monoalkil pirol **80** elde edildi (Tablo 2, Sıra no 1). Katalizör olarak KSF kullanıldığında 2,5-dialkil pirol bileşiği **81** %8, monoalkil pirol **80** %3 verimle elde edildi (Tablo 2, Sıra no 2). Cu(OTf)₂ katalizörü varlığında her iki ürün de eser miktarda oluştu; ancak CAN varlığında ürün oluşumu gözlenmedi (Tablo 2, Sıra no 3,4). Katalizörün kullanılmadığı tepkimede tek ürün olarak **81** bileşiği en yüksek verimle (%45) elde edildi (Tablo 2, Sıra no 5). Tepkime üzerine sıcaklık etkisini incelemek amacıyla tepkimeler 25 °C ve 50 °C'de tekrar edildi. Sıcaklığın 50 °C'de olduğu koşullarda ürün verimi **80** no.lu bileşik için %3, **81** için %9'a düştü, 25 °C'de ise her iki yapı eser miktarda oluştu (Tablo 2, Sıra no 6, 7). Ürün verimini artırmak amacıyla, çıkış maddeleri oranının tepkime üzerine etkisi incelendi (Tablo 2, Sıra no 8-10). En yüksek verim Mannich bazının 3, pirolün 1 oranında olduğu koşulda elde edildi (Tablo 2, Sıra no 10).

Pirol bileşiğinin alkilasyon tepkimeleri için optimum koşullar; 1*H*-pirol:Mannich bazı oranı 1:3, sıcaklık 80 °C, katalizörsüz ve çözücü H₂O olarak belirlendi.

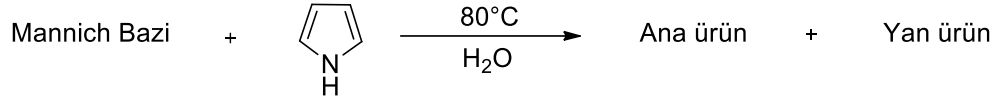
Tablo 2. Alkilasyon tepkimeleri için optimizasyon çalışması

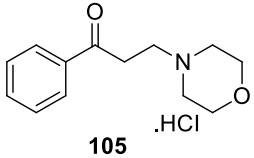
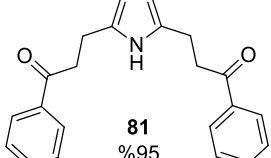
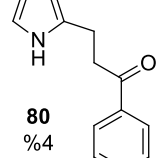
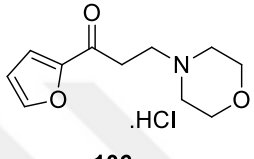
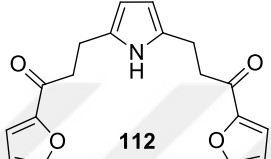
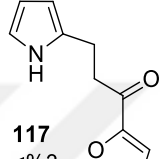
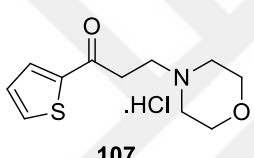
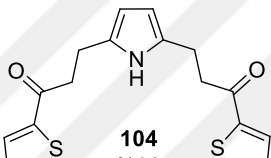
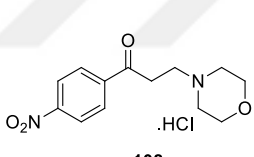
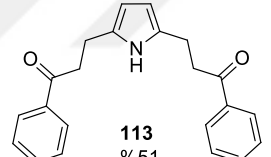
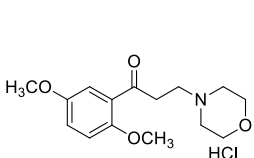
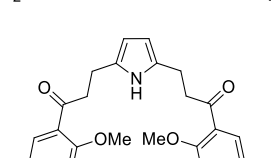
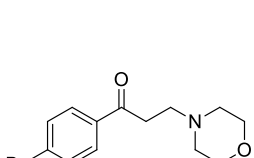
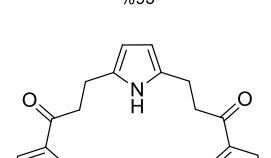
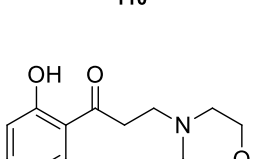
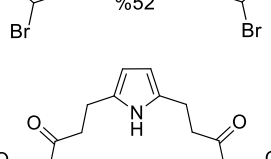
Sıra No	Giriş maddeleri oranı (42:105)	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Verim (%) ^a 80	Verim (%) ^a 81
1	1:1	K-10	80	5	10
2	1:1	KSF	80	3	8
3	1:1	Cu(OTf) ₂	80	eser	eser
4	1:1	CAN	80	-	-
5	1:1	-	80	-	45
6	1:1	-	25	eser	eser
7	1:1	-	50	3	9
8	1:1.5	-	80	8	50
9	1:2	-	80	6	55
10	1:3	-	80	4	95

^a İzole verim

Pirolün **105** no.lu Mannich bazına Michael katılma tepkimesi sonucu oluşan 3,3'-(1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-fenilpropan-1-on) (**81**) ve 1-fenil-3-(1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (**80**) bileşikleri literatürde farklı yöntemlerle sentezlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda kullanılan katalizör veya çözücüye bağlı olarak ana ürün yan ürün ile yer değiştirmektedir. Li ve çalışma grubu tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada **80** ve **81** bileşikleri 1*H*-pirolün 1-fenilprop-2-en-1-on (**15**) bileşiğine Michael katılma tepkimesi ile elde edilmiştir. Diklorometan ortamında, oda sıcaklığında gerçekleştirilen tepkimelerde katalizör olarak Cr³⁺/Katsan kullanıldığında ana ürün **80** bileşiği %86 verimle elde edilmiş, ZnCl₂'ün katalizör olarak kullanılması durumunda %75 verimle **81** bileşiği ana ürün olarak sentezlenmiştir [42]. W. Z. Yang ve çalışma arkadaşları [28] tarafından yapılan bir çalışmada 1*H*-pirol ile **15** bileşiğinin BiCl₃ katalizörlüğündeki tepkimesinde çözücü

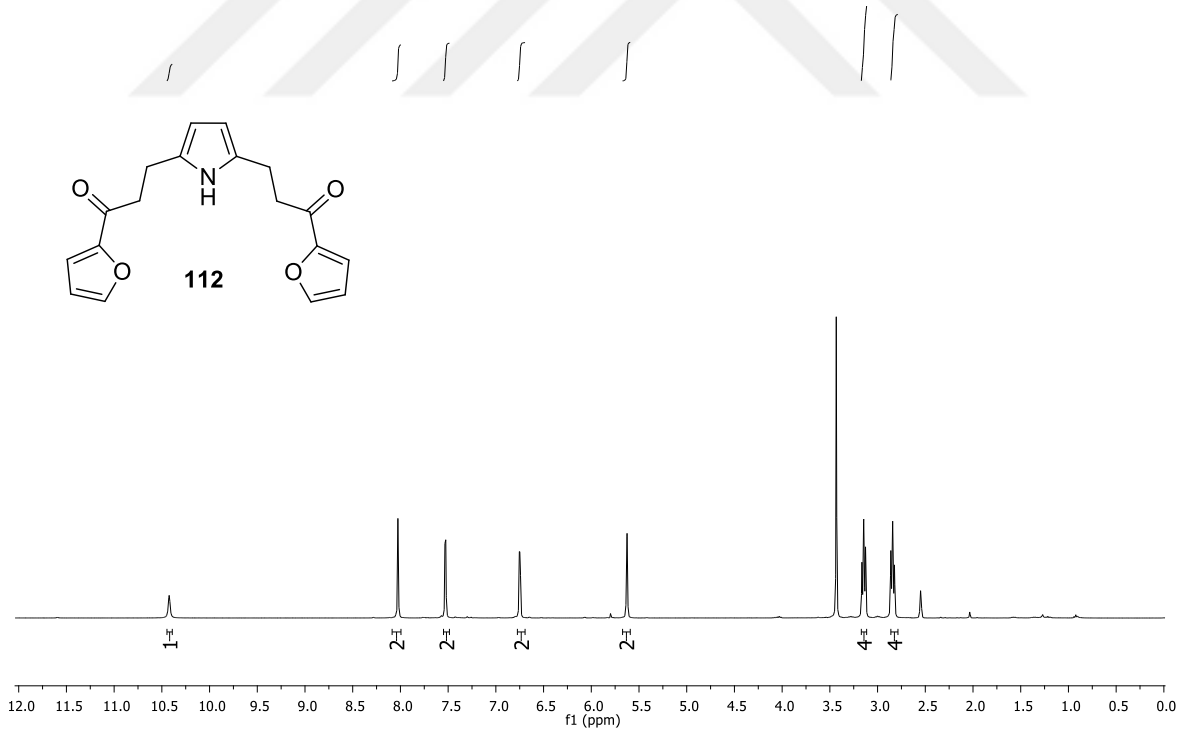
olarak diklorometan ve asetonitril kullanılmıştır. Diklorometan içerisindeki tepkimede %78 verimle **80**, %12 verimle **81** ürünleri elde edilirken, asetonitril içerisinde **80** bileşiği %41, **81** bileşiği %32 verimle sentezlenmiştir. **80** ve **81** bileşiklerinin sentezi literatürde genellikle enon bileşikleriyle 1*H*-pirolün çeşitli organik çözücüler içerisinde ve Cr³⁺/Katsan, ZnCl₂, BiCl₃, InCl₃ gibi asidik katalizörlerin kullanıldığı tepkimelerle gerçekleştirilmiştir [28,42,45,47]. Bu çalışmada, literatürde kullanılan enon bileşikleri yerine kolay sentezlenebilen ve enon öncüsü olan Mannich bazı **105** kullanıldı. 1*H*-pirolün **105** ile tepkimesi 80 °C'de, katalizör kullanılmadan ve H₂O içerisinde gerçekleştirildi. Tepkimede ana ürün olarak **81** bileşiği %95 verimle, **80** bileşiği ise düşük verimle (%4 verim) elde edildi (Tablo 3, Sıra no 1). Daha sonra aynı yöntem farklı substitüent içeren ketonik Mannich bazları **106**, **107**, **108**, **109**, **110**, **111** ile 1*H*-pirolün akilasyon tepkimelerine uygulandı. 2,5-dialkil pirol bileşikleri **112**, **104**, **113**, **114**, **115**, **116** sırasıyla %72, %93, %51, %95, %52, %29 verimlerle sentezlendi (Tablo 3, Sıra no 2-7). Pirolün Mannich bazı **105** ve **106** ile tepkimelerinden 2-alkil pirol bileşikleri **80** ve **117** yan ürün olarak elde edildi (Tablo 3, Sıra no 1 ve 2). Elde edilen ürünlerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleri kullanılarak tanımlandı. Bileşiklere ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek 1 Sayfa 85-93'te verilmiştir.

Tablo 3. Sentezlenen karbon alkil pirol ürünleri

Sıra No	Mannich Bazi	Ana ürün ^a	Yan ürün ^a	Süre (Saat)
1	 105	 81 %95	 80 %4	6
2	 106	 112 %72	 117 <%3	6
3	 107	 104 %93	-	6
4	 108	 113 %51	-	9
5	 109	 114 %95	-	15
6	 110	 115 %52	-	9
7	 111	 116 %29	-	15

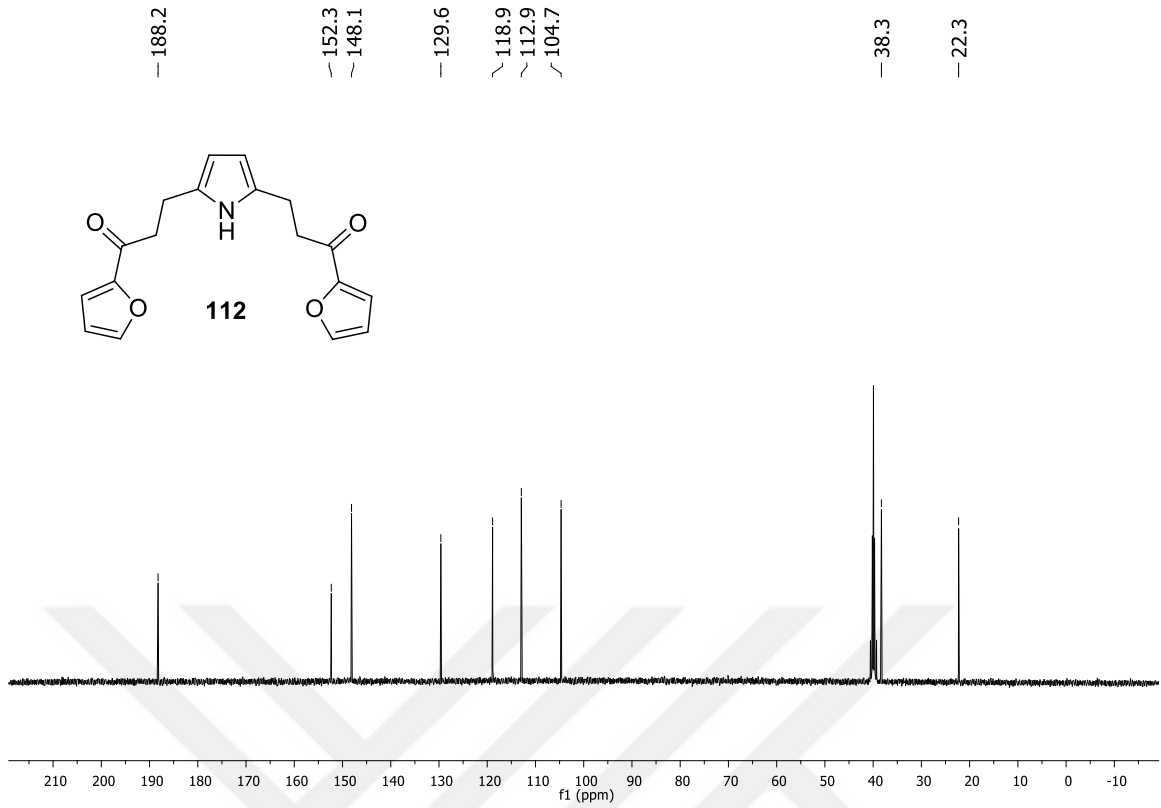
^aizole verim

Pirolün farklı Mannich bazlarıyla alkilasyonundan elde edilen **112**, **113**, **114**, **115** ve **116** no.lu ürünler daha önce sentezi yapılmayan bileşiklerdir. **112** bileşiğinin Şekil 11'deki ^1H NMR spektrumunda pirol halkasına komşu alifatik metilen protonları 2.83 ppm'de, karbonil grubuna komşu alifatik metilen protonları 3.15 ppm'de üçlü pik olarak görülmektedir. Pirol halkasının 3 ve 4 no.lu karbon atomlarının protonları 5.62 ppm'de tekli pik olarak sinyal vermektedir. Furan halkasına ait protonların pikleri 6.74-6.76 ppm aralığında çoklu pik, 7.53 ppm'de ikili pik ve 8.03 ppm'de tekli pik olarak görülmektedir. 10.42 ppm'de görülen geniş tekli pik pirol halkasının NH protonuna aittir. **112** no.lu bileşiğin Şekil 12'de verilen ^{13}C NMR spektrumunda metilen karbonlarına ait pikler 22.3 ve 38.3 ppm'de görülmektedir. Pirol halkasına ait karbonlar 104.7 ve 112.9 ppm'de sinyal vermektedir. 118.9, 129.6, 148.1, 152.3 ppm'de görülen pikler furan halkasının karbon atomlarına aittir. Yapıda bulunan karbonil karbonuna ait sinyal 188.2 ppm'de görülmektedir. HRMS analizi maddenin oluştuğunu göstermektedir.



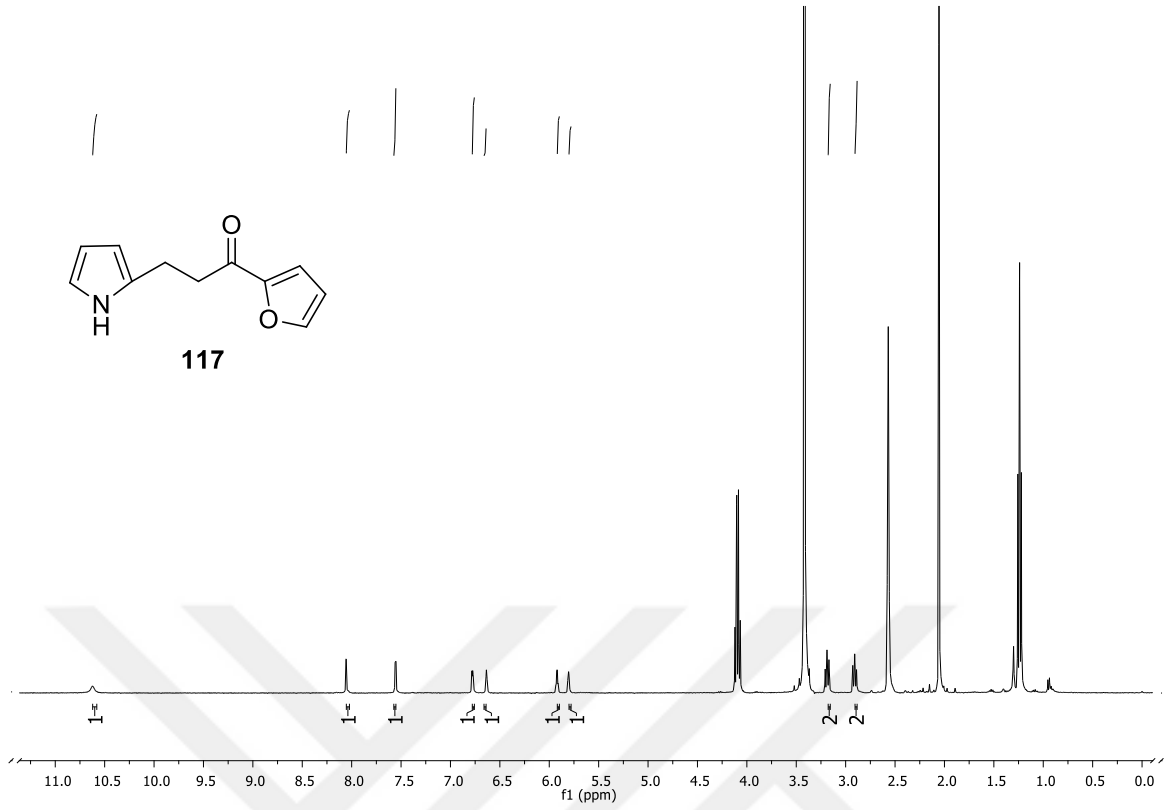
Şekil 11. **112** no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu

(2.55 ve 3.43 ppm'de görülen pikler H_2O ve DMSO'ya aittir)

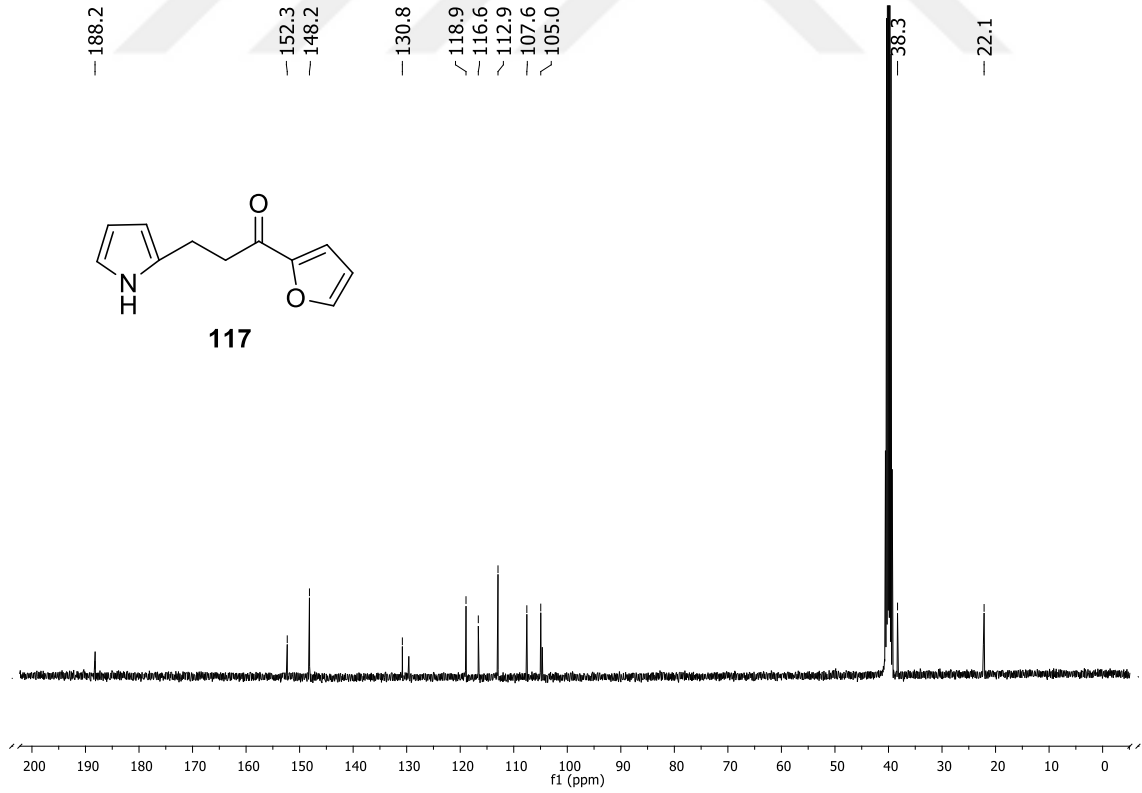


Şekil 12. **112** no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

107 no.lu Mannich bazı ile 1*H*-pirolün tepkimesinden yan ürün olarak elde edilen 2-substitüye pirol bileşiği **117**'nin yapısı ^1H NMR ve ^{13}C NMR teknikleri ile tanımlandı, alınan HRMS sonucu yapının oluştuğunu göstermektedir. Şekil 13'te **117** bileşiğinin ^1H NMR spektrumu verilmiştir. 2.91 ppm'de görülen üçlü pik pirol halkasına komşu metilen protonlarına, 3.19 ppm'de görülen üçlü pik ise karbonil grubuna yakın olan metilen protonlarına aittir. Pirol halkasına ait protonlar 5.80 ppm'de tekli pik, 5.91-5.93 ppm arasında pik çokluğu ve 6.63 ppm'de tekli pik olarak görülmektedir. 6.77-6.78 ppm aralığındaki çoklu pikler, 7.55 ppm'deki tekli pik ve 8.05-8.06 ppm aralığındaki çoklu pikler furan halkasının protonlarına aittir. 10.62 ppm'de görülen geniş tekli yapıda bulunan NH protonuna aittir. **117** bileşiğinin Şekil 14'te görülen ^{13}C NMR spektrumunda, metilen karbonlarına ait sinyaller 22.1 ppm ve 38.3 ppm'de görülmektedir. 105.0, 107.6, 112.9 ve 116.6 ppm'de görülen pikler pirol halkasının dört karbon atomuna aittir. Furan halkasının karbonları 118.9-152.3 ppm aralığında sinyal vermektedir. Yapıda bulunan karbonil karbonuna ait pik ise 188.2 ppm'de görülmektedir.



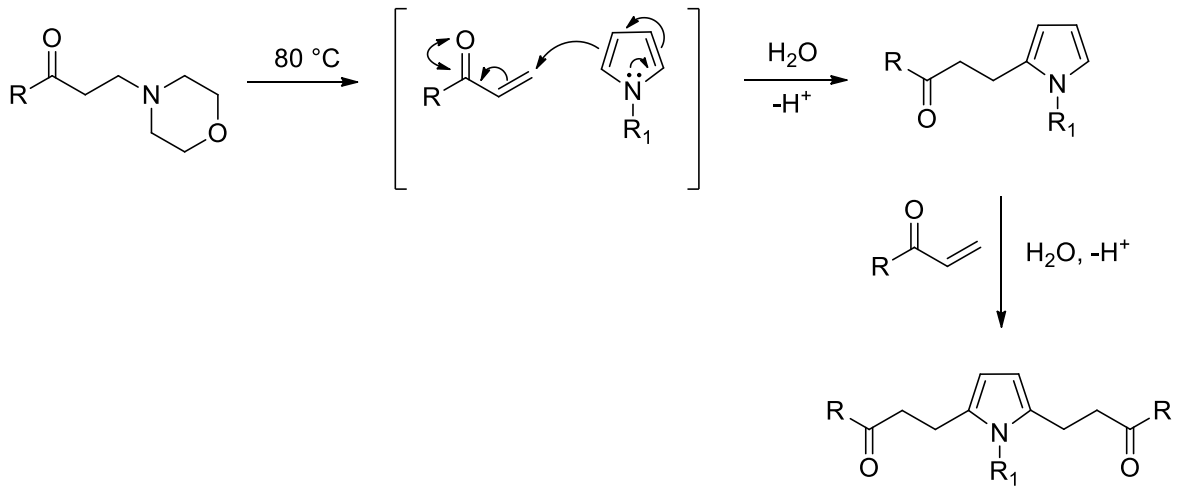
Şekil 13. 117 no.lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (1.19-2.57 ppm ve 3.37-4.12 ppm aralığında görülen pikler çözücü pikleridir)



Şekil 14. 117 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (39.3-40.6 ppm aralığında görülen pikler çözücü pikleridir)

Ketonik Mannich bazları, verdikleri deaminasyon tepkimeleri ile kolaylıkla enon bileşiklerine dönüşebilmektedirler. Amino grubunun ayrılmasıyla oluşan enon yapıları kimyasal olarak aktif bileşiklerdir ve nükleofilik katılma tepkimelerinde Michael alıcısı olarak kullanılırlar [2]. 2015 yılında Ünaleroğlu ve çalışma grubu tarafından yayınlanan bir çalışmada enamin bileşiklerinin ketonik Mannich bazlarından oluşan enon ara yapılarına katılması üzerinden piridin bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Önerilen mekanizmaya göre 80°C’de ketonik Mannich bazlarından enon bileşiklerinin oluştuğu bildirilmiştir [58].

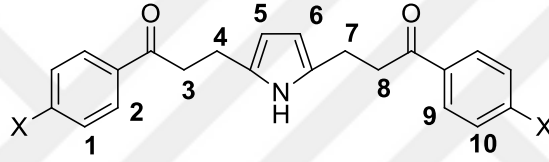
Pirol bileşiğinin Mannich bazı **105** ile olan tepkimesi üzerine sıcaklığın etkisini gösteren çalışma Tablo 2’de verilmiştir. Bu çalışmada tepkime veriminin sıcaklıkla arttığı görülmüştür. Sıcaklığın 25 °C olduğu durumda alkil pirol türevleri **80** ve **81** eser miktarda oluşurken 80 °C’de ana ürün olan **81** %95 verimle oluşmuştur (Tablo 2, Sıra no 6 ve 10). Ürün oluşumunun sıcaklıkla değişmesi pirolün yüksek sıcaklıklarda oluşan enon bileşiğine katıldığını göstermektedir. Şekil 15’te önerilen tepkime mekanizmasına göre Mannich bazından oluşan enona pirol katılmasıyla mono-alkillenmiş pirol oluşurken, bu yapının tekrar bir enona katılmasıyla dialkillenmiş pirol bileşiği oluşmaktadır.



Şekil 15. Pirolün mono ve dialkilasyonu için önerilen tepkime mekanizması

105, 108, 110 no.lu Mannich bazları ile 1*H*-pirolün alkilasyon tepkimesi sonucu sırasıyla 3,3'-(1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-fenilpropan-1-on) (**81**) %95 verimle, 3,3'-(1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(4-nitrofenil)propan-1-on) (**113**) %51 verimle ve 3,3'-(1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(4-bromofenil)propan-1-on) (**115**) %52 verimle sentezlendi. **81** bileşiği daha önce sentezlenmiştir ve elde edilen spektral verileri literatür ile uyumludur [28]. **81** ve sentezi bu çalışmada yapılan, **113** ve **115** no.lu bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS teknikleri ile aydınlatıldı ve bu bileşiklere ait karakteristik ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri Tablo 4 ve Tablo 5'te verildi.

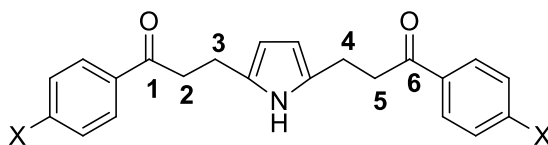
Tablo 4. **81, 113, 115** no.lu bileşiklere ait karakteristik ¹H NMR spektrumu verileri



¹H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	H ₁ ,H ₁₀	H ₂ ,H ₉	H ₃ ,H ₈	H ₄ ,H ₇	H ₅ ,H ₆	NH
81	H	7.60	8.05	3.38	2.89	5.68	10.44
113	NO ₂	8.31	8.11	3.35	3.03	5.81	8.55
115	Br	7.58	7.79	3.24	2.98	5.78	8.58

Tablo 5. 81, 113, 115 no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri



^{13}C NMR Spektrumu karakteristik
kimyasal kayma değerleri (ppm)

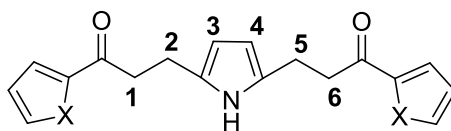
Bileşik No	X	C ₁ ,C ₆	C ₂ ,C ₅	C ₃ ,C ₄
81	H	200.2	39.3	21.7
113	NO ₂	198.6	39.9	21.6
115	Br	199.2	39.3	21.7

105 no.lu Mannich bazının 1*H*-pirol ile tepkimesinden 1-fenil-3-(1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (**80**) bileşiği %4 verimle yan ürün olarak elde edildi. HRMS analiz sonuçları yapıyı desteklemektedir. Bileşiğe ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek 1 Sayfa 92'de verilmiştir.

Tez çalışmasında elde edilen 3,3'-(1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(tiyofen-2-il)propan-1-on) (**104**) bileşiğinin literatürde yer alan sentez yönteminde 1*H*-pirolün **10** no.lu Mannich bazı ile tepkimesi H₂O ortamında ve geri soğutucu altında gerçekleştirilmiştir. Tepkime 4 saat sonunda tamamlanmış ve %51 verimle **104** bileşiği elde edilmiştir [10] (Şema 2.31). Bu çalışmada benzeri bir yöntem kullanıldı ancak tepkime 80 °C'de İTK ile takip edilerek 6 saat sonunda sonlandırıldı. Bu koşullarda ürünün çok daha yüksek verimle (%93) oluştuğu gözlemlendi. Bileşiğe ait spektral veriler literatür ile uyumludur [10].

3,3'-(1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(tiyofen-2-il)propan-1-on) (**104**) ve 3,3'-(1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(furan-2-il)propan-1-on) (**112**) bileşiklerinin karakteristik ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri Tablo 6 ve Tablo 7'de verilmiştir. Elde edilen ^1H NMR ve ^{13}C NMR sinyalleri bileşiklerin oluştuğunu göstermektedir.

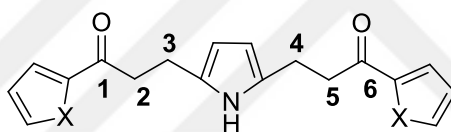
Tablo 6. **112** ve **104** no.lu bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri



^1H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	H ₁ ,H ₆	H ₂ ,H ₅	H ₃ ,H ₄	NH
112	O	3.15	2.84	5.62	10.42
104	S	3.31	2.88	5.67	10.47

Tablo 7. **112** ve **104** no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri

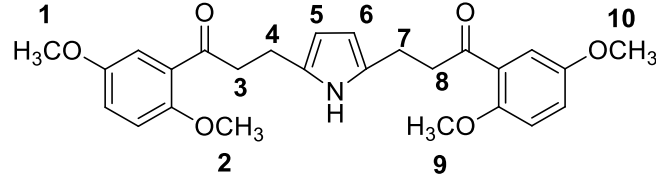


^{13}C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	C ₁ ,C ₆	C ₂ ,C ₅	C ₃ ,C ₄
112	O	188.2	38.3	22.3
104	S	193.0	39.0	22.7

Mannich bazı **109** ile 1*H*-pirolün tepkimesi sonucu 3,3'-(1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(2,5-dimetoksifenil)propan-1-on) (**114**) bileşiği %93 verimle elde edildi. İlk kez bu çalışmada sentezi yapılan **114** bileşiğinin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS teknikleriyle aydınlatıldı. Bu bileşiğe ait karakteristik ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumu pikleri Tablo 8 ve Tablo 9'da verilmiştir.

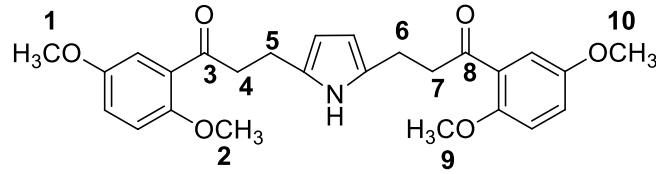
Tablo 8. 114 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri



^1H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

H ₁ ,H ₁₀	3.76
H ₂ ,H ₉	3.82
H ₃ ,H ₈	3.31
H ₄ ,H ₇	2.94
H ₅ ,H ₆	5.77
NH	8.69

Tablo 9. 114 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri

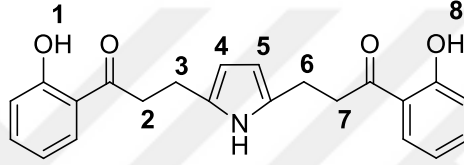


^{13}C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

C ₁ ,C ₁₀	55.8
C ₂ ,C ₉	56.0
C ₃ ,C ₈	201.9
C ₄ ,C ₇	44.4
C ₅ ,C ₆	22.3

Mannich bazı 1-(2-hidroksifenil)-3-morfolinopropan-1-on hidroklorür (**111**) ile 1-*H* pirolün alkilasyon tepkimesinden 3,3'-(1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(2-hidroksifenil)propan-1-on) (**116**) bileşiği %29 verimle elde edildi. Yapıya ait karakteristik ¹H NMR ve ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri Tablo 10 ve Tablo 11'de verilmiştir. Bileşikte bulunan karakteristik OH protonu 12.23 ppm'de (Tablo 10), karbonil karbonu ise 206.1 ppm'de (Tablo 11) sinyal vermektedir. Elde edilen spektral veriler ve HRMS analizi yapının oluştuğunu göstermektedir.

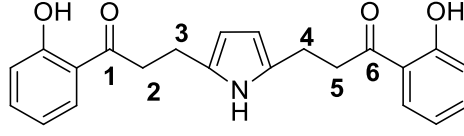
Tablo 10. **116** no.lu bileşiğe ait karakteristik ¹H NMR spektrumu verileri



¹H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal
kayma değerleri (ppm)

H ₁ ,H ₈	12.23
H ₂ ,H ₇	3.34
H ₃ ,H ₆	3.01
H ₄ ,H ₅	5.81
NH	8.47

Tablo 11. 116 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri



^{13}C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal
kayma değerleri (ppm)

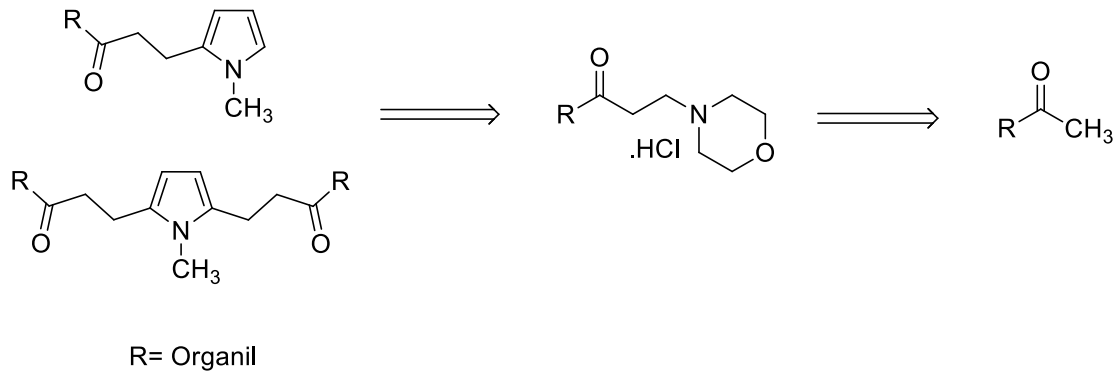
C ₁ ,C ₆	55.8
C ₂ ,C ₅	56.0
C ₃ ,C ₄	201.9

5.3. Monoalkil ve Dialkil *N*-Substitüye Pirollerin Sentezi

Azot atomunda farklı substitüeyentler taşıyan pirol bileşikleri doğada pek çok bakteri ve bitki türünde bulunmaktadır. *N*-substitüye pirol bileşiklerinin bazıları ilaç kimyasında kullanılmaktadır. Bu nedenle yeni *N*-substitüye pirol bileşiklerinin sentezi önemlidir.

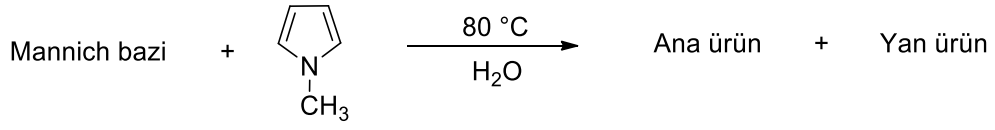
5.3.1. 2-Alkil ve 2,5-Dialkil *N*-Metilpirol Bileşiklerinin Sentezi

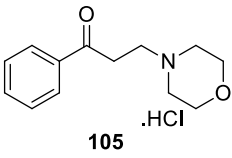
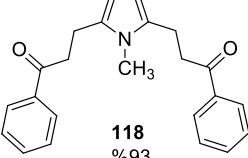
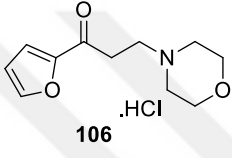
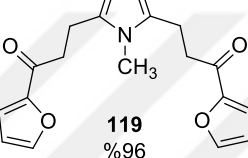
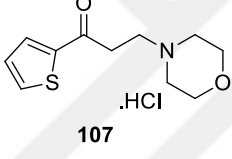
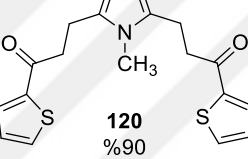
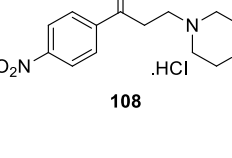
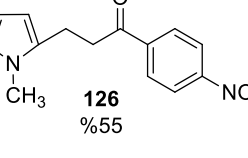
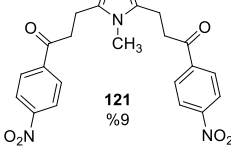
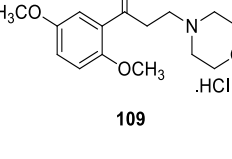
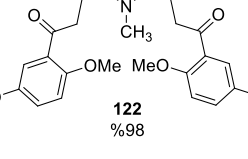
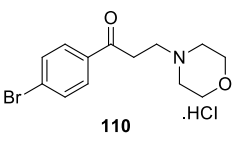
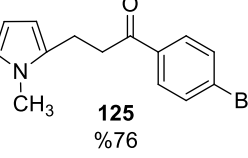
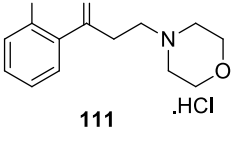
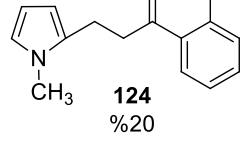
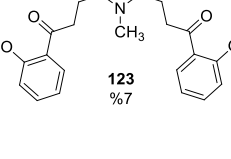
N-Metilpirol bileşikleri biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle ilaç kimyasında oldukça önemli bir yere sahiptir. 2 ve 5 konumlarında substitüeyent taşıyan *N*-metilpirol bileşikleri Tolmetin ve Amtolmetin ilaçlarının etken maddesini oluşturmaktadır [35,36]. 1*H*-pirol alkilasyonu için belirlenen yöntem 2-alkil ve 2,5-dialkil *N*-metilpirol bileşiklerinin sentezine uygulandı. Şekil 16'da verilen sentez planına göre farklı ketonik Mannich bazları kullanılarak mono ve dialkil *N*-metilpirollerin sentezi hedeflendi.



Şekil 16. Monoalkil ve dialkil *N*-metilpirol bileşiklerinin sentez planı

N-metilpirolün, **105**, **106**, **107**, **109** no.lu ketonik Mannich bazlarıyla H₂O içinde, 80 °C'de ve katalizörsüz gerçekleşen tepkimeleri sonucu 2,5-dialkil *N*-metilpirol türevleri **118**, **119**, **120**, **122** %90-98 verim aralığında ana ürün olarak elde edildi (Tablo 12, Sıra no 1-3, 5). 1-Metilpirolün Mannich bazları **111** ve **108** ile tepkimesinden ana ürün olarak 2-alkil pirol bileşikleri **124** (%20 verim) ve **126** (%55 verim), yan ürün olarak 2,5-dialkilpirol bileşikleri **123** (%7 verim) ve **121** (%9 verim) elde edildi (Tablo 12, Sıra no 4 ve 7). Benzeri sonuç 1-metilpirolün **110** no.lu Mannich bazı ile tepkimesinden elde edildi. Mono alkillenmiş **125** %76 verimle ana ürün olarak oluştu (Tablo 12, Sıra no 6). Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleri ile tanımlandı. Yapılara ait ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek 2 Sayfa 94-102'de verilmiştir.

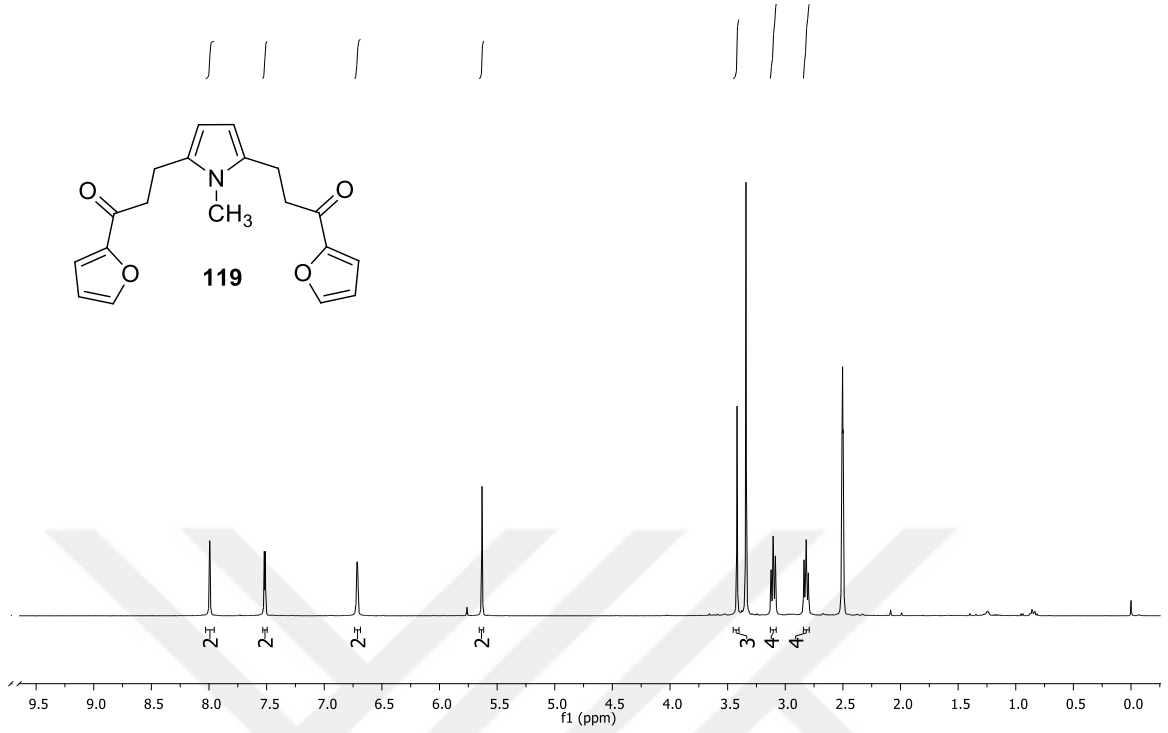
Tablo 12. Sentezlenen *N*-metilpirol ürünleri

Sıra No	Mannich Bazı	Ana ürün ^a	Yan ürün ^a	Süre (Saat)
1	 105	 118 %93	-	6
2	 106	 119 %96	-	6
3	 107	 120 %90	-	3
4	 108	 126 %55	 121 %9	8
5	 109	 122 %98	-	14
6	 110	 125 %76	-	4
7	 111	 124 %20	 123 %7	18

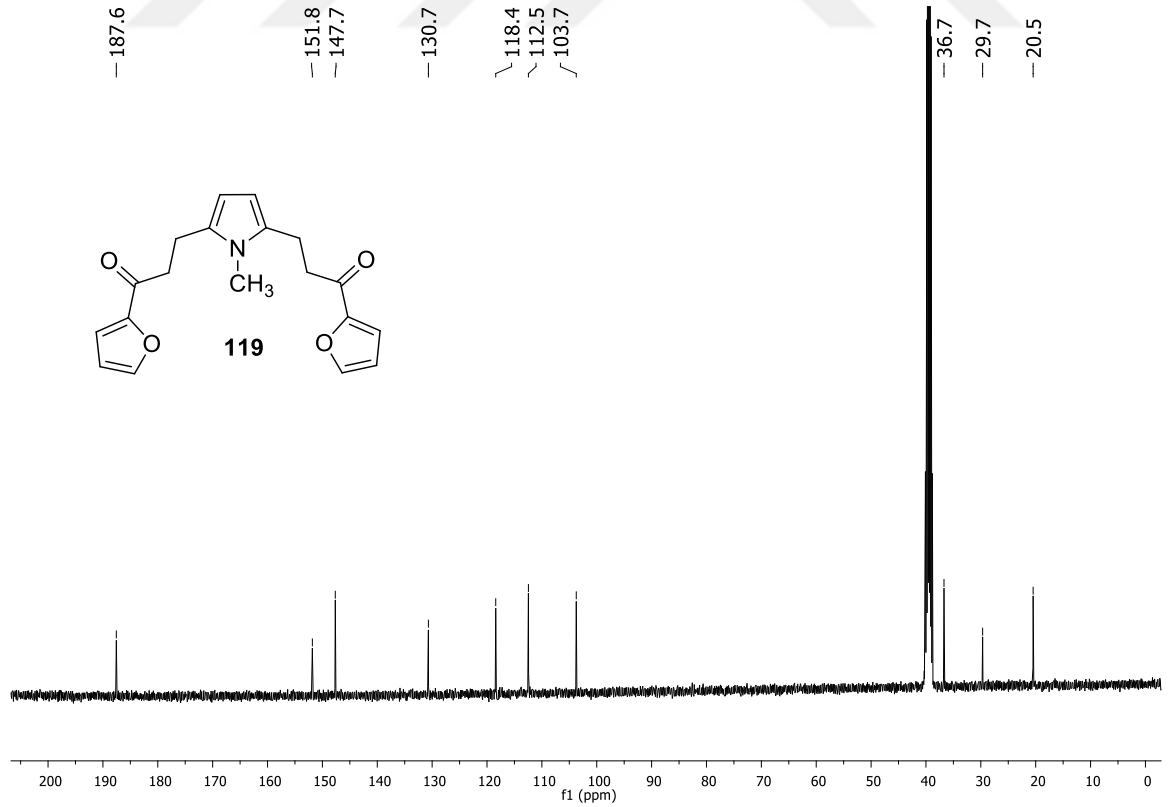
^a İzole verim

1-Metilpirolün ketonik Mannich bazları **106**, **107**, **108**, **109**, **110**, **111** ile alkilasyonundan elde edilen **119**, **120**, **121**, **122**, **123**, **125** ve **126** no.lu ürünlerin sentezi ilk olarak bu çalışmada yapılmıştır. Mannich bazı **111**'den elde edilen **124** ve **105** no.lu Mannich bazından sentezlenen **118** bileşikler ise literatürde bulunmaktadır [57,60].

106 no.lu Mannich bazından %96 verimle elde edilen 3,3'-(1-metil-1*H*-pirol-2,5-diil)bis(1-(furan-2-il)propan-1-on) (**119**) bileşiğinin yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Şekil 17'de **119** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu verilmektedir. 2.82 ppm'de görülen sinyal pirol halkasına komşu metilen protonlarına ait üçlü piktir. 3.10 ppm'de görülen üçlü pik ise karbonil karbonuna komşu olan metilen protonlarına aittir. Pirolün N atomuna bağlı metil protonları 3.42 ppm'de tekli pik olarak görülmektedir. Pirol halkasının 3 ve 4 no.lu karbonlarına ait protonlar 5.63 ppm'de tekli pik olarak sinyal vermektedir. Yapıda bulunan furan halkalarının 2 no.lu protonu 7.99 ppm'de geniş tekli pik, 4 no.lu protonu 7.52 ppm'de ikili pik ve 3 no.lu protonu 6.71-6.72 ppm aralığında çoklu pik olarak sinyal vermektedir. **119** bileşiğinin Şekil 18'de görülen ¹³C NMR spektrumunda metilen karbon atomları 20.5 ve 36.7 ppm'de görülmektedir. 29.7 ppm'de görülen sinyal N atomuna bağlı metil karbonuna aittir. 103.7, 112.4, 118.4, 130.7, 147.7, 151.8 ppm'de pirol ve furan halkalarının karbon atomları görülmektedir. Yapıda bulunan karbonil karbonları 187.6 ppm'de sinyal vermektedir. HRMS analiz sonucu (Bölüm 4, Sayfa 36) ve alınan spektral veriler gösterilen yapıyla uyumludur.



Şekil 17. **119** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (3.33 ppm ve 2.50 ppm'de görülen pikler DMSO ve H₂O'ya aittir)

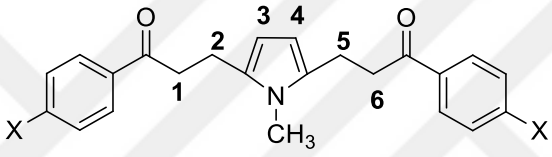


Şekil 18. **119** bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

Mannich bazı 3-morfolin-1-fenilpropan-1-on hidroklorür (**105**) bileşiğinin 1-metilpirol ile alkilasyon tepkimesinde %93 verimle elde edilen **118** ürünü literatürde bulunmakta; ancak deneysel verilere ulaşılamamaktadır [57].

Mannich bazı **108** ile 1-metilpirolün tepkimesinden %9 verimle yan ürün olarak elde edilen **121** no.lu ürün literatürde bulunmayan yeni bir bileşiktir. **118** ve **121** bileşiklerinin yapı karakterizasyonu ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Bu yapılara ait karakteristik ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri Tablo 13 ve Tablo 14'te verilmiştir. İki yapıya ait karakteristik karbonil karbonları **118** bileşiği için 199.6 ppm'de, **121** bileşiği için 197.5 ppm'de sinyal vermektedir.

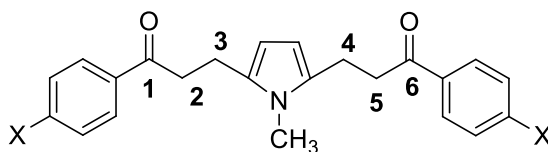
Tablo 13. **118** ve **121** no.lu bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri



^1H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	H ₁ ,H ₆	H ₂ ,H ₅	H ₃ ,H ₄	N-CH ₃
118	H	3.33	2.86	5.68	3.45
121	NO ₂	3.35	3.03	5.85	3.53

Tablo 14. **118** ve **121** no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri

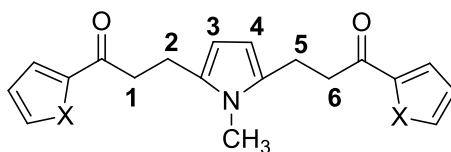


^{13}C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	C ₁ ,C ₆	C ₂ ,C ₅	C ₃ ,C ₄	N-CH ₃
118	H	199.6	37.6	21.1	30.2
121	NO ₂	197.5	38.1	20.9	30.3

3,3'-(1-metil-1H-pirol-2,5-diil)bis(1-(tiyofen-2-il)propan-1-on) (**120**) bileşiği %90 verimle elde edildi. **120** ve yapısı daha önce tanımlanan 3,3'-(1-metil-1H-pirol-2,5-diil)bis(1-(furan-2-il)propan-1-on) (**119**) bileşiklerinin karakteristik ^1H NMR ve ^{13}C NMR pikleri Tablo 15 ve Tablo 16'da verilmiştir. Bileşiklere ait karakteristik karbonil karbonları 187.6 ppm ve 197.5 ppm de sinyal vermektedir. Tablo 15 ve Tablo 16'daki piklerin kayma değerleri yapı ile uyumludur. Bileşiklere ait spektrumlar Ek 2 Sayfa 95 ve 96'da verilmiştir.

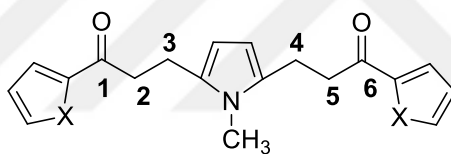
Tablo 15. 119 ve 120 no.lu bileşikler için karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri



^1H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	H ₁ ,H ₆	H ₂ ,H ₅	H ₃ ,H ₄	N-CH ₃
119	O	3.11	2.82	5.63	3.42
120	S	3.25	2.85	5.67	3.43

Tablo 16. 119 ve 120 no.lu bileşikler için karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri

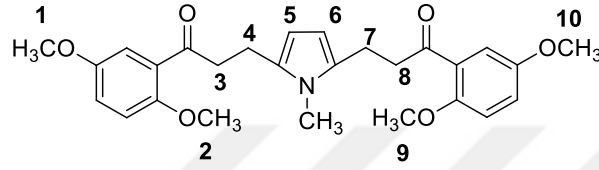


^{13}C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	C ₁ ,C ₆	C ₂ ,C ₅	C ₃ ,C ₄	N-CH ₃
119	O	187.6	36.7	20.5	29.7
120	S	197.5	42.7	26.0	35.0

1-Metilpirolün Mannich bazı 1-(2,5-dimetoksifenil)-3-morfolinopropan-1-on hidroklorür (**109**) ile alkilasyon tepkimesinden yeni bir bileşik olan **122** %98 verimle tek ürün olarak sentezlendi. Bu bileşiğin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS teknikleriyle aydınlatıldı. Tablo 17 ve Tablo 18’de **122** bileşiğinin karakteristik ^1H NMR ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri verilmiştir.

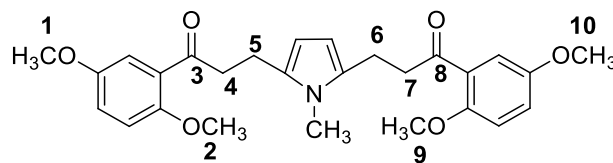
Tablo 17. **122** no.lu bileşiğe ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri



^1H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal
kayma değerleri (ppm)

H ₁ ,H ₁₀	3.75
H ₂ ,H ₉	3.86
H ₃ ,H ₈	3,35
H ₄ ,H ₇	2.94
H ₅ ,H ₆	5.82
N-CH ₃	3.45

Tablo 18. 122 no.lu bileşiğe ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri

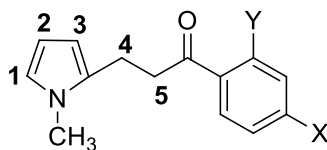


^{13}C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal
kayma değerleri (ppm)

C ₁ ,C ₁₀	55.8
C ₂ ,C ₉	56.1
C ₃ ,C ₈	201.1
C ₄ ,C ₇	42.7
C ₅ ,C ₆	21.4
N-CH ₃	30.1

1-Metilpirolün Mannich bazları **108**, **110** ve **111** ile tepkimelerinden sırasıyla 3-(1-metil-1*H*-pirol-2-il)-1-(4-nitrofenil)propan-1-on (**126**) %55, 1-(4-bromofenil)-3-(1-metil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (**125**) %76 ve 1-(2-hidroksifenil)-3-(1-metil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (**124**) %20 verimlerle ana ürün olarak elde edilmiştir. **125** ve **126** no.lu ürünler yeni bileşiklerdir. **124** bileşiği ise literatürde bulunmaktadır [60,61]. Yapılar ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS teknikleri ile aydınlatıldı. Bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri Tablo 19 ve Tablo 20’de verilmiştir. **124**, **125** ve **126** bileşiklerini tanımlamakta kullanılan karakteristik karbonil karbonu pikleri sırasıyla 205.2, 198.1 ve 197.5 ppm’de görülmektedir (Tablo 20). Elde edilen spektral veriler ve HRMS analizleri (Bölüm 4, Sayfa 38,39) yapıların oluştuğunu göstermektedir.

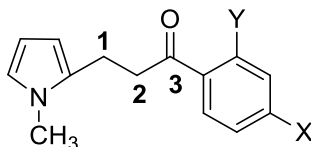
Tablo 19. **124, 125 ve 126** no.lu bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri



^1H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	Y	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	N-CH ₃	OH
126	NO ₂	H	6.58	6.06	5.92	3.02	3.38	3.60	-
125	Br	H	6.57	6.06	5.91	2.99	3.30	3.58	-
124	H	OH	6.59	6.07	5.93	3.00	3.38	3.60	12.27

Tablo 20. **124, 125 ve 126** no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri



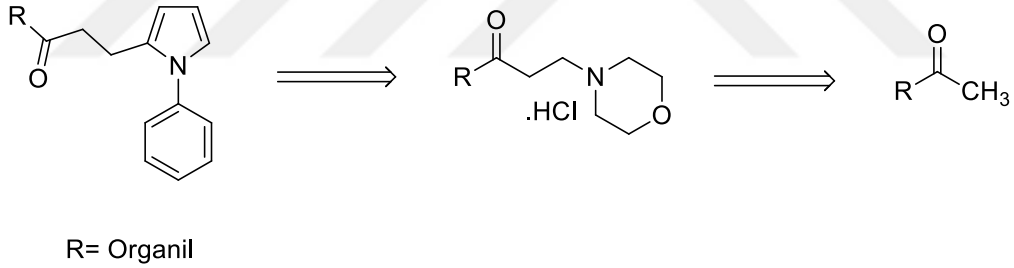
^{13}C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	Y	C ₁	C ₂	C ₃	N-CH ₃
126	NO ₂	H	20.4	38.4	197.5	33.7
125	Br	H	20.5	37.7	198.1	33.7
124	H	OH	20.4	33.7	205.2	33.7

Mannich bazı **111** ile 1-metilpirolün tepkimesinden 3,3'-(1-metil-1H-pirol-2,5-diil)bis(1-(2-hidroksifenil)propan-1-on) (**123**) bileşiği %7 verimle yan ürün olarak elde edildi. HRMS sonucu ($[M+H]^+$: 378.1700; bulunan: 378.1723) ve Ek 2 Sayfa 99'da verilen spektral veriler yapı ile örtüşmektedir.

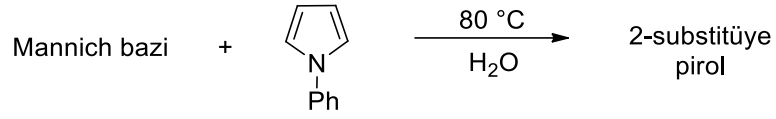
5.3.2. 2-Alkil *N*-Fenilpirol Bileşiklerinin Sentezi

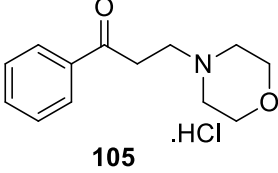
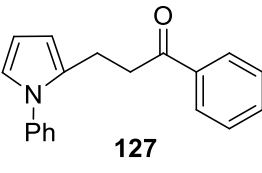
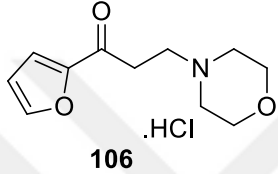
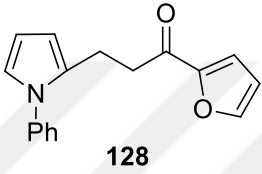
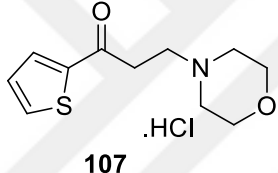
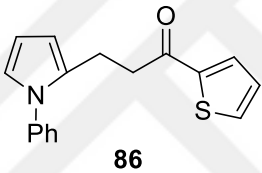
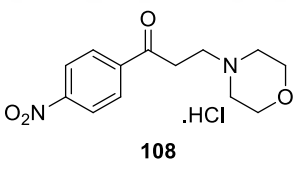
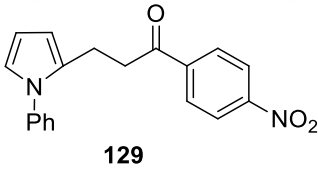
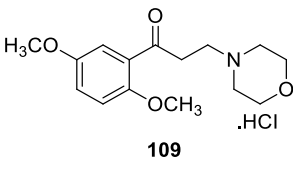
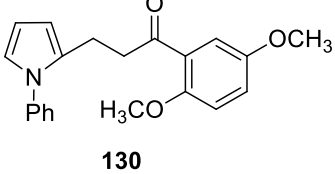
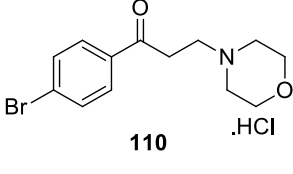
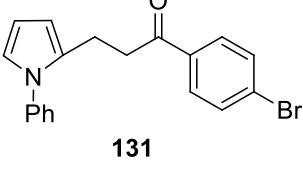
Azot atomunda fenil halkası bulunan substitüye pirol bileşikleri taşıdıkları fonksiyonel gruplara göre biyolojik aktivite göstermektedirler. 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada sentezlenen *N*-(3-karboksi-4-kloro)fenil ve *N*-(4-karboksi-3-hidroksi)fenil-2,5-dimetil pirol bileşiklerinin AIDS hastalığına neden olan HIV-1 virüslerini canlı ortamda inhibe ettiği bildirilmiştir [37]. Bazı *N*-substitüye pirol türevlerinin antimikrobiyal özellik gösterdiği belirlenmiştir [40,59]. Bu tez kapsamında yapılan çalışmaların son kısmında *N*-fenilpirol bileşiklerinin enon kaynağı ketonik Mannich bazları ile tepkimeleri incelendi. Şekil 19'da verilen plana göre 2-alkil *N*-fenilpirol bileşiklerinin sentezi hedeflendi.



Şekil 19. 2-Alkil *N*-fenilpirol bileşikleri sentez şeması

Bölüm 5.2'de belirlenen koşullar *N*-fenilpirolün alkilasyon tepkimelerine uygulandı. Ketonik Mannich bazları **105**, **106**, **107**, **108** ve **109** ile *N*-fenilpirolün 80 °C'de katalizörsüz H₂O ortamındaki tepkimeleri sonucu 2-alkil *N*-fenilpirol bileşikleri %12-%20 verim aralığında sentezlendi (Tablo 21, Sıra no 1-5). Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. **110** no.lu Mannich bazının 1-fenilpirol ile tepkimesinden elde edilen **131** no.lu bileşik eser miktarda oluştu ve bileşiğin yapısı HRMS tekniği ile belirlendi.

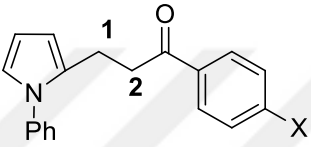
Tablo 21. Sentezlenen *N*-fenilpirol ürünleri

Sıra No	Mannich Bazı	Ürün	Süre (Saat)	Verim (%) ^a
1	 105	 127	3.5	20
2	 106	 128	2	12
3	 107	 86	3.5	15
4	 108	 129	3.5	18
5	 109	 130	4.5	12
6	 110	 131	4.5	eser ^b

^a izole verim^b HRMS analizi ile tanımlanmıştır.

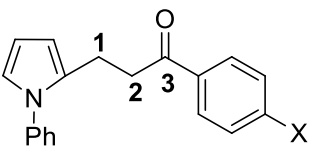
Mannich bazları **105** ve **108** ile *N*-fenilpirolün alkilasyon tepkimelerinden 1-fenil-3-(1-fenil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (**127**), 1-(4-nitrofenil)-3-(1-fenil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (**129**) bileşikleri sırasıyla %20 ve %18 verimlerle sentezlendi. Literatürde daha önce sentezi yapılmayan bu bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleriyle aydınlatıldı. Tablo 22 ve Tablo 23'te **127** ve **129**, bileşiklerine ait karakteristik ¹H NMR ve ¹³C NMR pikleri verilmiştir. **129** no.lu bileşiğin COSY spektrumunda (Ek 4, Sayfa 108) alkillemenin 2 no.lu karbondan gerçekleştiği görülmektedir.

Tablo 22. **127** ve **129** bileşiklerine ait karakteristik ¹H NMR spektrumu verileri



¹ H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)				
Bileşik No	X	H ₁	H ₂	N-fenil
127	H	2.93	3.11	7.26-7.40
129	NO ₂	3.03	3.20	7.31-7.51

Tablo 23. **127** ve **129** no.lu bileşiklere ait karakteristik ¹³C NMR spektrumu verileri

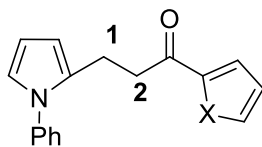


¹³ C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)				
Bileşik No	X	C ₁	C ₂	C ₃
127	H	21.4	38.1	199.1
129	NO ₂	21.2	38.8	197.5

3-(1-fenil-1*H*-pirol-2-il)-1-(tiyofen-2-il)propan-1-on (**86**) bileşiği literatürde bulunmaktadır. 2010 yılında Cheng ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 3-(tiyofen-2-il)prop-2-in-1-ol (**84**) bileşiğinin *N*-fenilpirol ile tepkimesi PtCl₂ katalizörlüğünde ve MeOH ortamında gerçekleştirilmiştir. Tepkime sonucu **86** bileşiği %69 verimle sentezlenmiştir [43] (şema 2.24). Tez kapsamında yapılan çalışmada enon kaynağı olarak kullanılan Mannich bazı **107** ile *N*-fenilpirolün katalizörsüz ve su ortamında tek basamakta ilerleyen tepkimesi sonucu 3-(1-fenil-1*H*-pirol-2-il)-1-(tiyofen-2-il)propan-1-on (**86**) bileşiği %15 verimle sentezlendi. Bileşiğin yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleriyle aydınlatıldı. **86** bileşiğine ait spektral veriler literatürle uyumludur.

1-(Furan-2-il)-3-morfolinpropan-1-on hidroklorür (**106**) ile *N*-fenilpirolün alkilasyon tepkimesinden monoalkil pirol bileşiği 1-(furan-2-il)-3-(1-fenil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (**128**) %12 verimle sentezlendi. İlk kez bu çalışmada sentezlenen bileşiğin yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS teknikleriyle aydınlatıldı. **86** ve **128** no.lu ürünlere ait karakteristik ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumu verileri Tablo 24 ve Tablo 25'te verilmiştir. Bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek 3 sayfa 104 ve 105'te verilmiştir. Bileşiklerin oluştuğunu gösteren karakteristik karbonil pikleri **128** bileşiği için 188.3 ppm'de, **86** bileşiği için 191.9 ppm'de sinyal vermektedir. Bileşiklere ait diğer ¹H NMR ve ¹³C NMR sinyalleri ve HRMS sonuçları (Bölüm 4, Sayfa 40, 41) yapıların oluştuğunu göstermektedir.

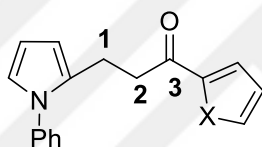
Tablo 24. **86** ve **128** no.lu bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrumu verileri



^1H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	H ₁	H ₂	N-fenil
128	O	2.98	3.04	7.33-7.47
86	S	2.94	3.04	7.26-7.40

Tablo 25. **86** ve **128** no.lu bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrumu verileri

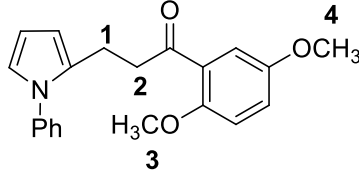


^{13}C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	X	C ₁	C ₂	C ₃
128	O	21.2	37.9	188.3
86	S	21.6	38.8	191.9

1-(2,5-dimetoksifenil)-3-morfolinopropan-1-on (**109**) bileşiğinin 1-fenilpirol ile alkilasyon tepkimesinden 1-(2,5-dimetoksifenil)-3-(1-fenil-1*H*-pirol-2-il)propan-1-on (**130**) %12 verimle elde edildi. Bileşik ilk kez bu tez çalışmasında sentezlendi ve bileşiğin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS teknikleriyle aydınlatıldı. Tablo 26 ve Tablo 27’de **130** bileşiğine ait karakteristik ^1H NMR ve ^{13}C NMR pikleri görülmektedir.

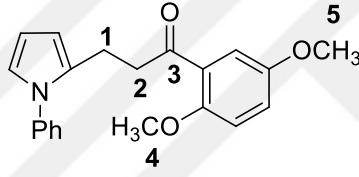
Tablo 26. 130 bileşiğine ait karakteristik ¹H NMR spektrumu verileri



¹H NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	N-fenil
130	2.94	3.24	3.80	3.77	7.31-7.46

Tablo 27. 130 bileşiğine ait karakteristik ¹³C NMR spektrumu verileri



¹³C NMR Spektrumu karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik No	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
130	21.5	43.1	201.0	56.0	55.8

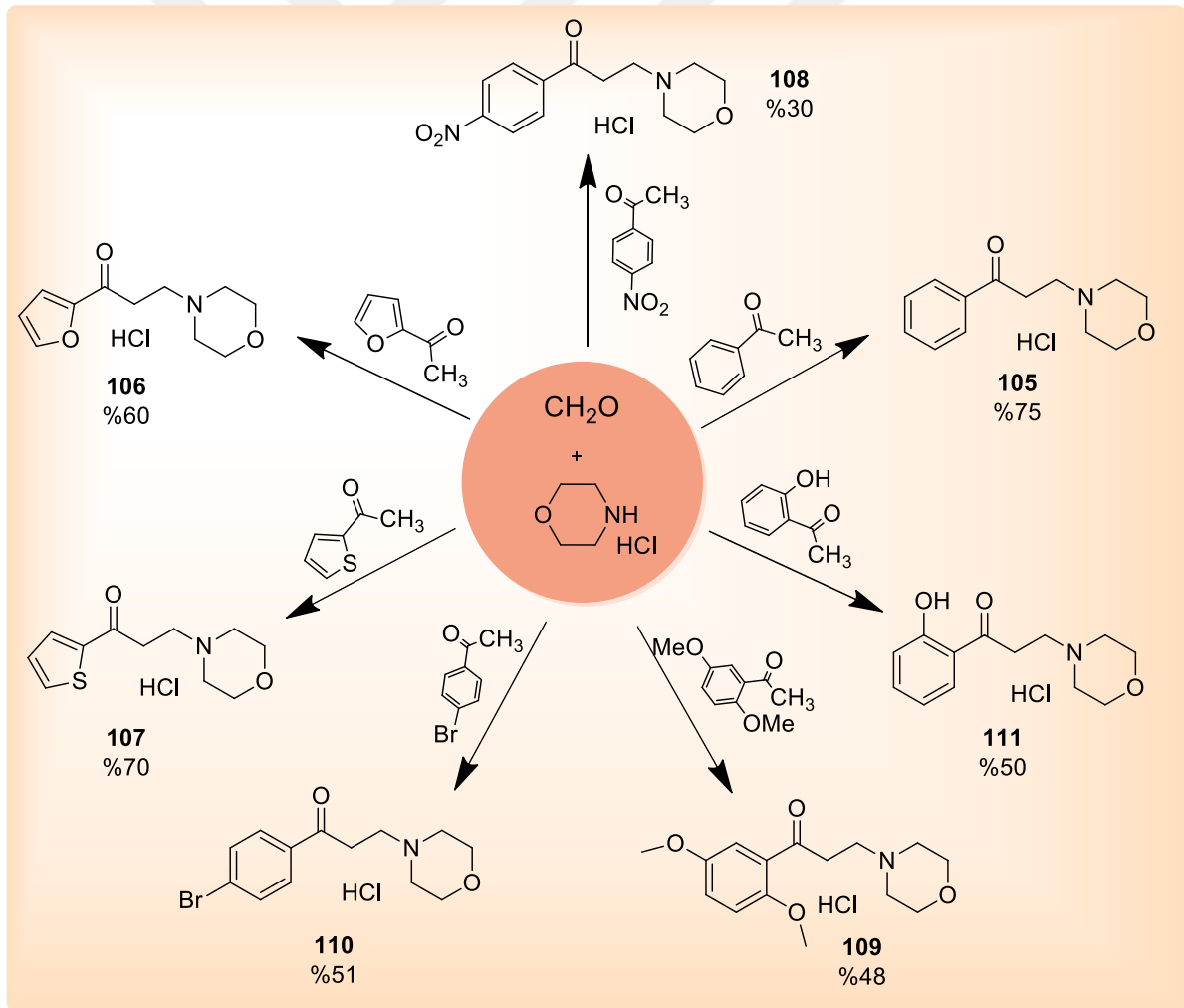
110 no.lu Mannich bazının *N*-fenilpirol ile alkilasyon tepkimesinden 1-(4-bromofenil)-3-(1-fenil-1H-pirol-2-il)propan-1-on (**131**) bileşiği çok az miktarda elde edildi. Yapının varlığı HRMS analizi ile ([M+H]⁺: 354.0488; bulunan: 354.0495) belirlendi.

6. SONUÇLAR

1*H*-Piról, 1-metilpiról ve 1-fenilpirólün değişik ketonik Mannich bazlarından tepkime ortamında oluşturulan enonlarla tepkimeleri araştırıldı. Bu çalışmada, literatürdeki benzer çalışmalarda yer alan çevreye ve sağlığa zararlı asidik katalizörlerin ve organik çözücülerin kullanımını gerektirmeyen yeşil bir yöntem uygulandı. Piröllerin alkilasyonu H₂O ortamında, katalizör kullanılmadan ve 80 °C’de gerçekleştirildi. Tek basamakta yürüyen tepkimeler sonunda monoalkil ve dialkillenmiş piról türevleri elde edildi.

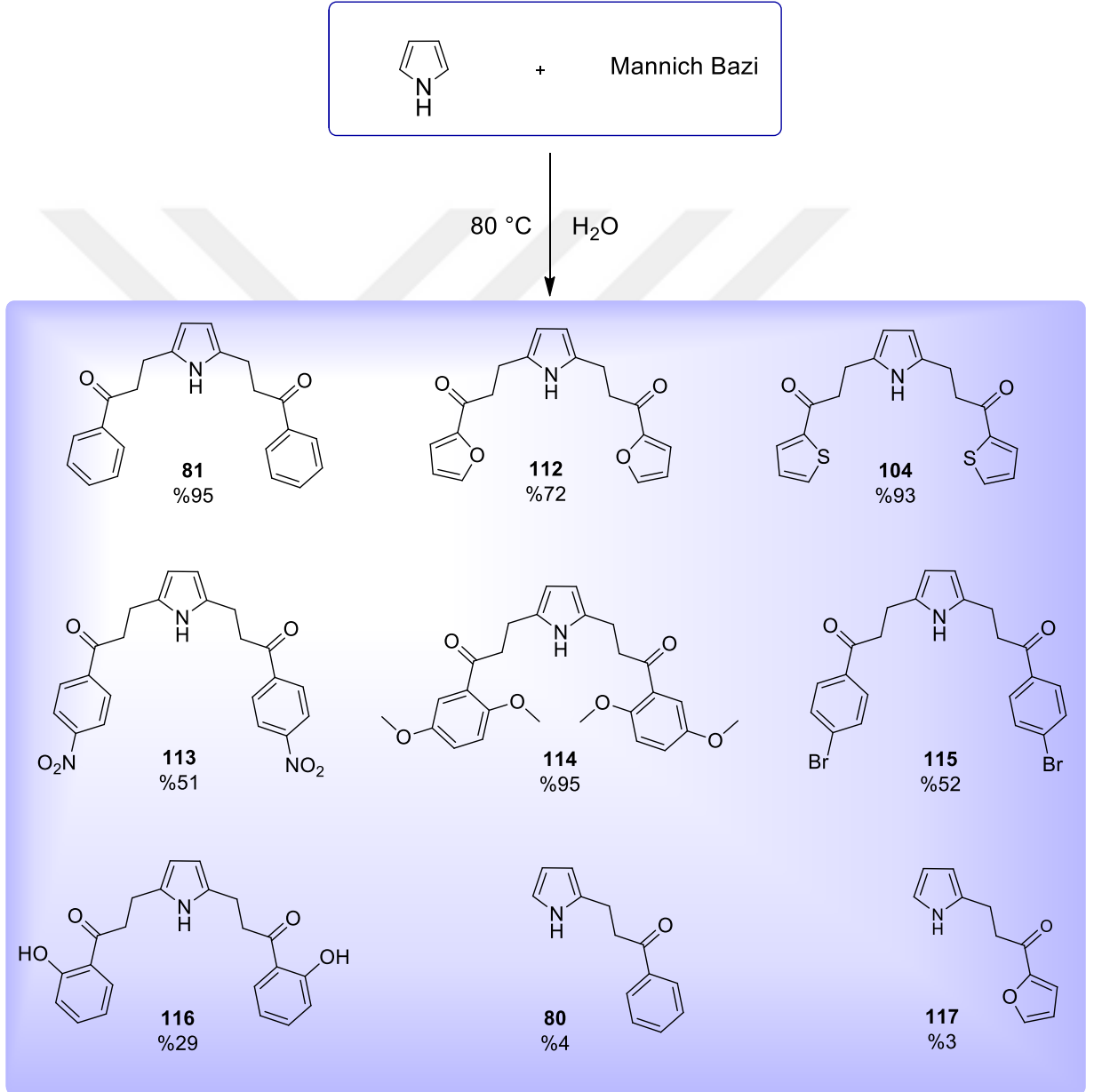
Çalışmanın ilk basamağındapiröllerin alkilasyonu için enon kaynağı olarak kullanılan ketonik Mannich bazları sentezlendi (Tablo 28).

Tablo 28. Sentezlenen Mannich bazları



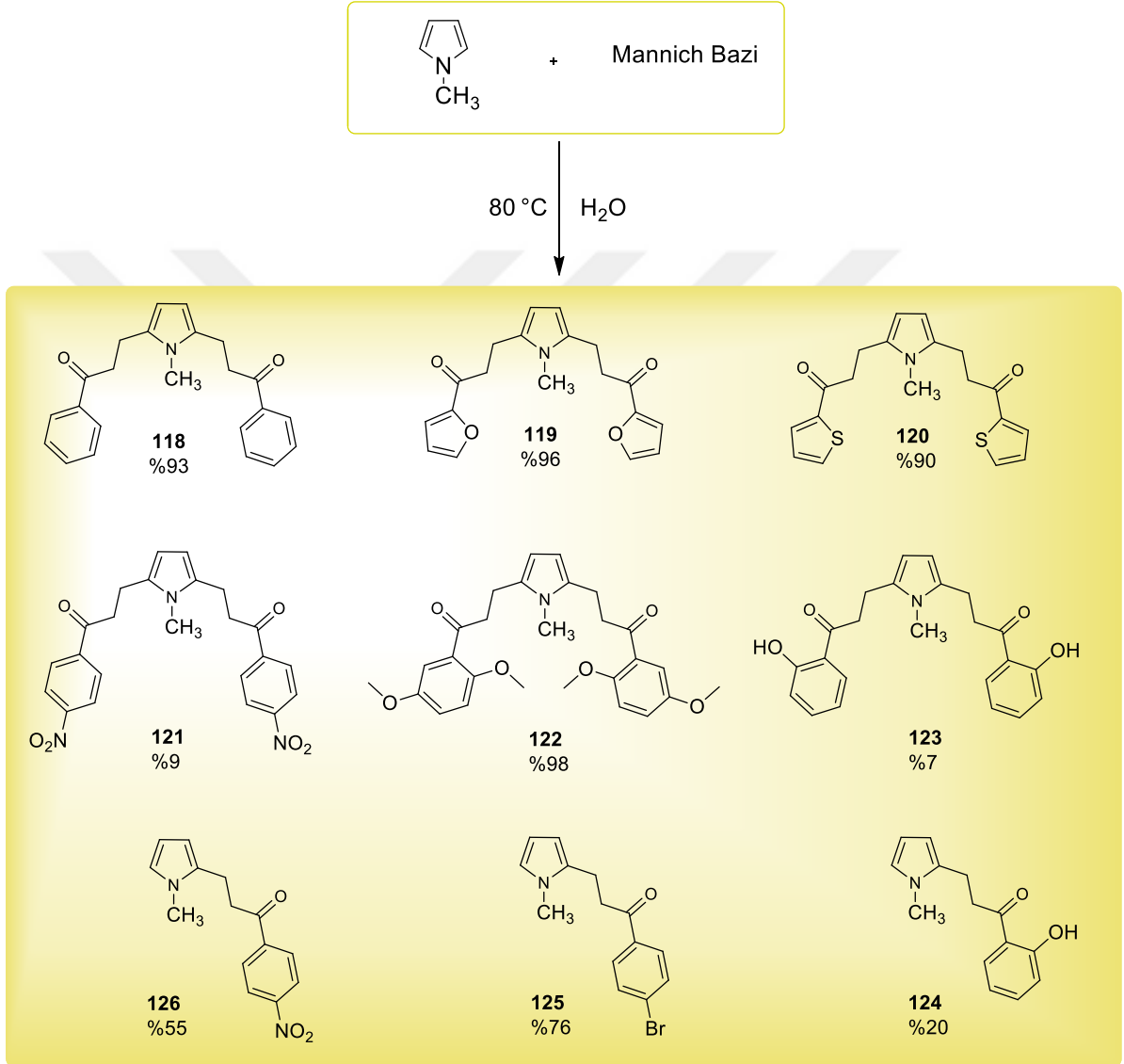
Elde edilen ketonik Mannich bazlarının 1*H*-pirol ile tepkimesinden 2,5-dialkil pirol bileşikleri %29-%95 verim aralığında sentezlendi. Monoalkil türevi olan **117** ve **80** bileşikleri düşük verimlerle elde edildi (Tablo 29).

Tablo 29. Sentezlenen 2-alkil ve 2,5-dialkil pirol bileşikleri



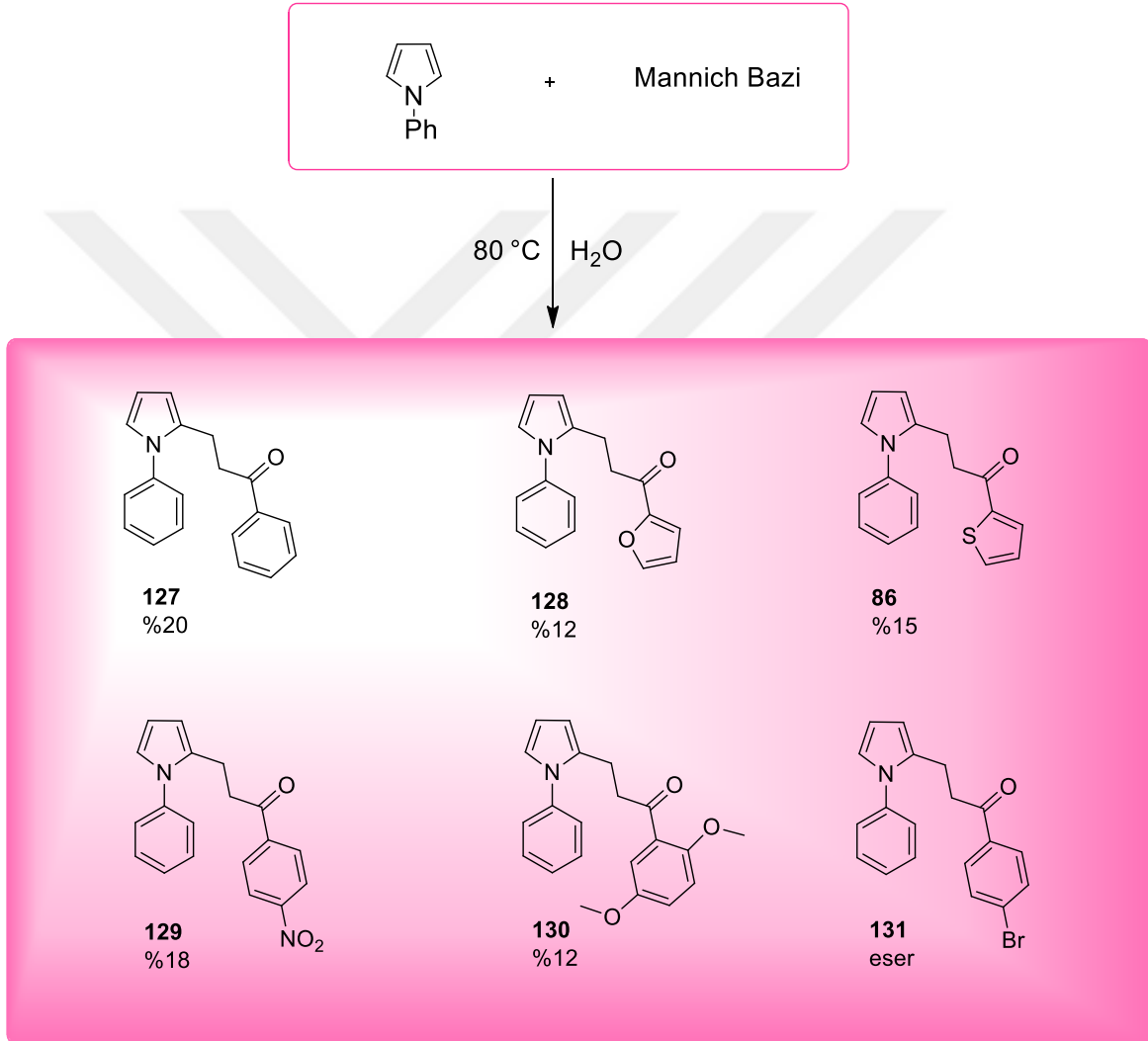
Çalışmanın son bölümünde *N*-substitüye pirol bileşiklerinin alkilasyonu gerçekleştirildi. Ketonik Mannich bazlarının *N*-metilpirol ile tepkimesinden 2,5-dialkil pirol bileşikleri %7-98 aralığında, 2-alkil pirol bileşikleri ise %20-55 aralığında değişen verimlerle elde edildi (Tablo 30).

Tablo 30. Sentezlenen *N*-metilpirol bileşikleri



Pirole substitüye fenil grubunun tepkime üzerine etkisini göstermek için ketonik Mannich bazlarının *N*-fenilpirol ile tepkimeleri çalışıldı. Tablo 31'de verilen monoalkil piroler %12-20 verim aralığında elde edildi. *N*-Fenilpirol yapısında bulunan fenil substitüyentinin etkisi nedeniyle sadece mono alkillenmiş ürünler elde edildi.

Tablo 31. Sentezlenen *N*-fenilpirol bileşikleri



Yapılan çalışmada havaya ve asitlere karşı hassas olması nedeniyle kolaylıkla polimerleşebilen pirol bileşiklerinin zor tepkime koşullarında alkilasyonlarına alternatif ve basit bir yöntem geliştirildi. Su ortamında ve katalizör gerektirmeyen bu yöntemde ketonik Mannich bazları enon öncüsü olarak kullanıldı. Çalışma kapsamında bir seri yeni mono ve dialkilenmiş pirol bileşiklerinin sentezi düşük-yüksek verim aralığında gerçekleştirildi.

KAYNAKLAR

- [1] Xu, L. W., Xia, C. G., Li, L., Transition metal salt-catalyzed direct three-component Mannich reactions of aldehydes, ketones and carbamates: Efficient synthesis of N-protected β -aryl- β -amino ketone compounds, *Journal of Organic Chemistry*, 69, 8482-8484, **2004**.
- [2] Arend, M., Westermann, B., Risch, N., Modern variants of the Mannich reaction, *Angewandte Chemie*, 37, 1044-1070, **1998**.
- [3] Roman, G., Mannich bases in medicinal chemistry and drug design, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 743-816, **2015**.
- [4] Tramontini, M., Angiolini, L., Further advances in the chemistry of Mannich bases, *Tetrahedron*, 46, 1791-1837, **1990**.
- [5] Medic-Saric, M., Maysinger, D., Movrin, M., Dvorzak, I., Antibacterial and antifungal activities of nitroxoline Mannich bases, *Chemotherapy*, 26, 263-267, **1980**.
- [6] Borenstein, M. R., Doukas, P. H., Anticonvulsant activity of indanylspirosuccinimide Mannich bases, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 76, 300-302, **1987**.
- [7] Idhayadhulla, A., Kumar, R. S., Nasser, A. J. A., Manilal, A., Synthesis and antimicrobial activity of some new Mannich base derivatives, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3, 904-911, **2011**.
- [8] Tramontini, M., Advances in the chemistry of Mannich bases, *Synthesis*, 703-775, **1973**.
- [9] Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A., Yildiz, M. T., Chevallet, P., Kaya, D., Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 607-613, **2005**.
- [10] Roman, G., Generation of a structurally diverse library through alkylation and ring closure reaction using 3-dimethylamino-1-(thiophen-2-yl)propan-1-one hydrochloride, *Acta Chimica Slovenica*, 60, 70-80, **2013**.
- [11] Danishefsky, S., Schuda, P. F., Kitahara, T., Etheredge, S. J., The total synthesis of *dl*-Vernolepin and *dl*-Vernomenin, *Journal of the American Chemical Society*, 99, 6066-6075, **1977**.
- [12] Afsah, E. M., Hammovda, M., Khalifa, M. M., Al-shahaby, E. H., Mannich bases as synthetic intermediates: Alkylation of amines and diamines with bis-ketonic Mannich bases, *Zeitschrift fur Naturforschung*, 63, 577-584, **2007**.
- [13] Albright, J. D., Snyder, H. R., Reactions of Optically active indole Mannich bases, *Journal of the American Chemical Society*, 81, 2239-2245, **1959**.

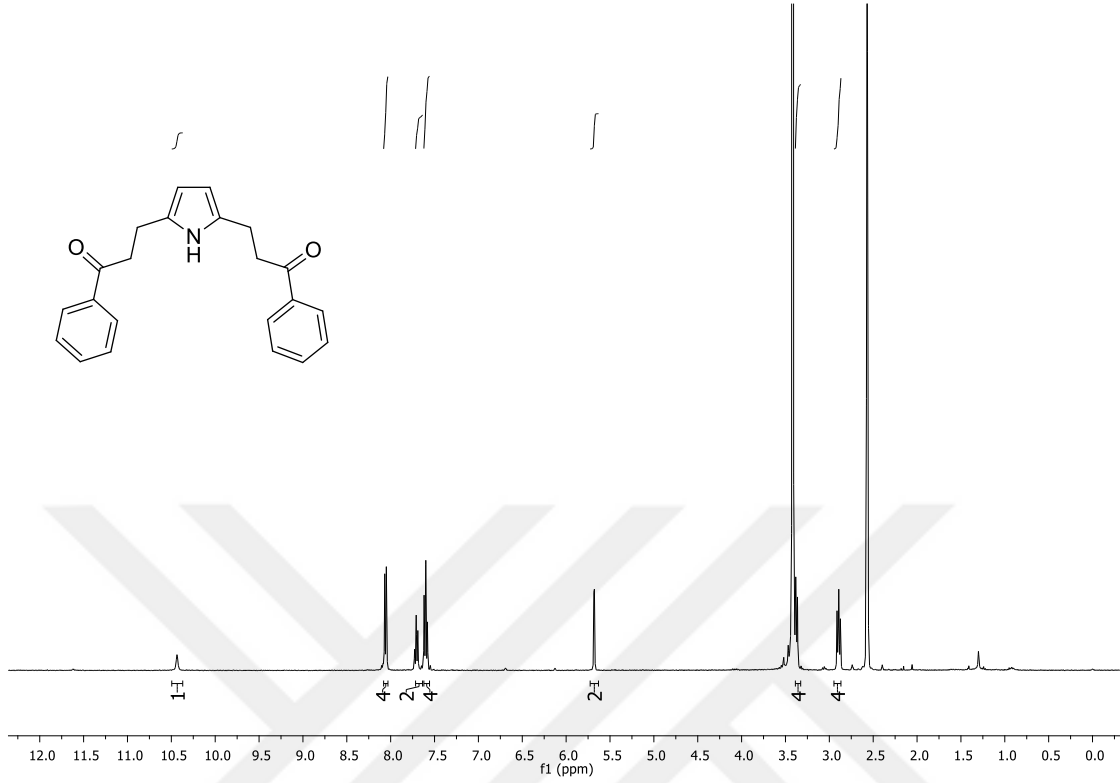
- [14] Singh, N., Singh, S., Mannich bases and aromatic amines in amines exchange reactions, *The Journal of Organic Chemistry*, 27, 2656-2657, **1962**.
- [15] Roman, G., Comanita, E., Comanita, B., N-Alkylation of pyrazoles with Mannich bases derived from ortho-hydroxy acetophenones, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38, 1072-1076, **2002**.
- [16] Craig, J. C., Moyle, M., Johnson, L. F., Amine exchange reactions Mannich bases from aromatic amines, *The Journal of Organic Chemistry*, 29, 410-415, **1964**.
- [17] Stetter, H., Schmitz, P. H., Schreckenber, M., Über die katalysierte reaction von aldehyden mit Mannich-basen, *Chemische Berichte*, 110, 1971-1977, **1977**.
- [18] Strandtmann, M., Cohen, M. P., Shavel, J. Jr., Carbon-carbon alkylations of enamines with Mannich bases, *The Journal of Organic Chemistry*, 30, 3240-3242, **1965**.
- [19] Afsah, E. M., Hassan, H. M., El-Agizy, S. A., Zimaity, M. T., Synthesis and some reactions of ketonic Mannich bases related to 1,3-indandione, *Journal für Practische Chemie*, 5, 841-844, **1984**.
- [20] Troschütz, R., Roth, H. J., Versuche zur synthese von pharmakologisch wirksamen heterocyclen via Mannich-reaction, *Archive der Pharmazie*, 311, 406-414, **1978**.
- [21] Jones, R. A., Bean, G. P., *The Chemistry of Pyrroles*, Academic Press, **1977**.
- [22] Knorr, L., Einwirkung des Diacetbernsteinsäureesters auf ammoniak und primäre aminbasen, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 18, 299-311, **1885**.
- [23] Paal, C., Synthese von tiophen- und pyrrolderivaten, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 18, 367-371, **1885**.
- [24] Knorr, L., Synthese von furfurerivaten aus dem diacetbersteinsäureester, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 17, 2863-2870, **1884**.
- [25] Paal, C., Ueber die derivate des acetophenonacetessig-esters und des acetonylacetessigesters, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 17, 2756-2767, **1884**.
- [26] Hantzsch, A., Neue bildungsweise von pyrrolderivaten, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 23, 1474-1476- **1890**.

- [27] Lei, T., Liu, W.-Q., Li, J., Huang, M. Y., Yang, B., Meng, Q. Y., Chen, B., Tung, C. H., Wu, Li, Z., Visible light initiated Hantzsch synthesis of 2,5-diaryl-substituted pyrroles at ambient conditions, *Organic Letters*, 18, 2479-2482, **2016**.
- [28] Zhan, Z. P., Yu, J. L., Yang, W. Z., Bismuth trichloride catalyzed C-alkylation of pyrroles with electron-deficient olefins, *Synthetic Communications*, 36, 1373-1382, **2006**.
- [29] Balaz, M., Holmes, A. E., Benedetti, M., Proni, G., Berova, N., Porphyrin substituted phosphoramidites: New building blocks for porphyrin oligonucleotide synthesis, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 2413-2421, **2005**.
- [30] Das, B., Damodar, K., Chowdhury, N., Amberlyst-15: A mild, efficient and reusable heterogeneous catalyst for Michael addition of pyrroles to α,β -unsaturated ketones, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 269, 81-84, **2007**.
- [31] Arima, K., Imanaka, H., Kousaka, M., Fukuto, A., Tamura, G., Pyrrolnitrin, a new antibiotic substance, produced by *Pseudomonas*, *Agricultural and Biological Chemistry*, 28, 575-576, **1964**.
- [32] Elix, J. A., Sargent, M. V., The synthesis of some substituted Pyoluteorins, *Journal of the Chemical Society*, 1718-1720, **1967**.
- [33] Rapoport, H., Holden, K. G., The Synthesis of Prodigiosin, *Journal of the American Chemical Society*, 84, 635-642, **1962**.
- [34] Jones, R. A., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, **1992**.
- [35] Fernandez, E., Costa, D., Toste, S. A., Lima, J. L. F. C., Reis, S., In vitro scavenging activity for reactive oxygen and nitrogen species by nonsteroidal anti-inflammatory indole, pyrrole, and oxazole derivative drugs, *Free Radical Biology & Medicine*, 37, 1895-1905, **2004**.
- [36] Kamal, A., Faazil, S., Malik, M. S., Balakrishna, M., Bajee, S., Siddiqui, M. R. H., Alarifi, A., Convenient synthesis of substituted pyrroles via a cerium (IV) ammonium nitrate (CAN)-catalyzed Paal-Knorr reaction, *Arabian Journal of Chemistry*, 9, 542-549, **2016**.
- [37] Liu, K., Hou, L., Qi, Z., Teixeira, C., Barbault, F., Fan, B. T., Liu, S., Jiang, S., Xie, L., Design, synthesis and biological evaluation of N-carboxyphenylpyrrole derivatives as potent HIV fusion inhibitors targeting gp41, *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 7843-7854, **2008**.
- [38] Ortega, M. J., Zubia, E., Carballo, J. L., Salva, J., New cytotoxic metabolites from the sponge *Mycale Micracanthoxea*, *Tetrahedron*, 53, 331-340, **1997**.

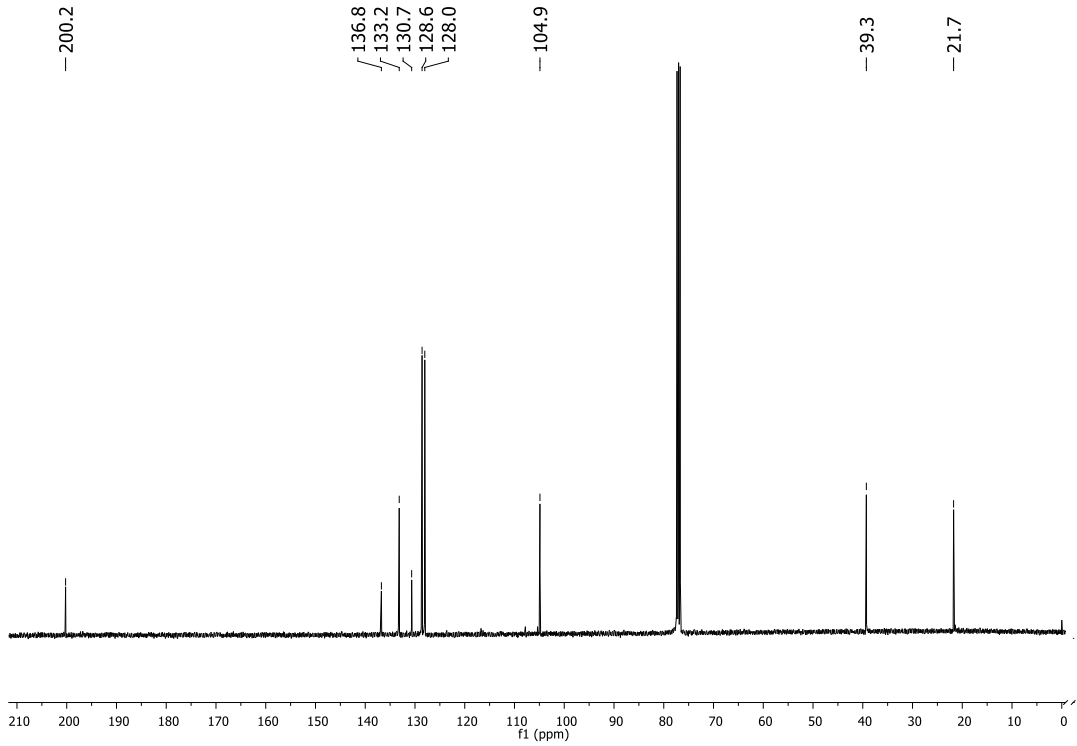
- [39] Mohamed, Y. M. A., Hansen, T. V., Synthesis of Mycalazol and Mycalazal analogs with potent antiproliferating activities, *Pure & Applied Chemistry*, 83, 489-493, **2011**.
- [40] Biava, M., Porretta, G. C., Deidda, D., Pompei, R., Tafi, A., Manetti, F., Antimycobacterial compounds. New pyrrole derivatives of BM12, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 1453-1458, **2004**.
- [41] Schmidt, E. Y., Mikhaleva, A. I., Vasil'tsov, A. M., Zaitsev, A. B., Zorina, N. V., A straightforward synthesis of pyrroles from ketones and acetylene: a one-pot version of the Trofimov reaction, *Arkive for Organic Chemistry*, 7, 11-17, **2005**.
- [42] Zhang, C. X., Wang, Y. Q., Duan, Y. S., Ge, Z. M., Cheng, T. M., Li, R. T., Selective Michael addition of pyrrole to conjugated alkenes catalyzed by Cr^{3+} -catsan and ZnCl_2 , *Catalysis Communications*, 7, 534-537, **2006**.
- [43] Bhuvaneswari, S., Jeganmohan, M., Cheng, C. H., Platinum-catalyzed multi-step reaction of propargyl alcohols with N-heteroaromatics, *Chemistry an Asian Journal*, 5, 141-146, **2010**.
- [44] Firouzabadi, H., Iranpoor, N., Nowrouzi, F., The facile and efficient Michael addition of indoles and pyrrole to α,β -unsaturated electron deficient compounds catalyzed by aluminium dodecyl sulfate trihydrate $[\text{Al}(\text{DS})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in water, *Chemical Communications*, 789-791, **2005**.
- [45] Trost, B. M., Müller, C., Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of pyrroles with nitroalkenes using a dinuclear zinc catalyst, *Journal of the American Chemical Society*, 130, 2438-2439, **2008**.
- [46] Mitchell, L., Gonzalez-Santiago, B., Mowat, J. P. S., Gunn, M. E., Williamson, P., Acerbi, N., Clarke, M. L., Wright, P. A., Remarkable Lewis acid catalytic performance of the scandium trimesate metal organic framework MIL-100(Sc) for C-C and C=N bond-forming reactions, *Catalysis Science & Technology*, 3, 606-617, **2013**.
- [47] Yadav, J. S., Abraham, S., Reddy, B. V. S., Sabitha, G., Addition of pyrroles to electron deficient olefins employing InCl_3 , *Tetrahedron Letters*, 42, 8063-8065, **2001**.
- [48] Zhang, H. B., Liu, L., Liu, Y. L., Chen, Y. J., Wang, J., Wang, D., Triflic acid-catalyzed Michael reactions of indole and pyrrole compounds with α,β -unsaturated ketones in water, *Synthetic Communications*, 37, 173-181, **2007**.
- [49] Herz, W., Dittmer, K., Cristol, S. J., The preparation of some monosubstituted derivatives of pyrrole by the Mannich reaction, *Journal of the American Chemical Society*, 69, 1698-1700, **1947**.

- [50] Moriarty, R. M., Parakash, O., Trachet, C. T., Musallam, H. A., Synthesis of α -hydroxymethylacetals from nitrogen heterocyclic ketones using hypervalent iodine oxidation, *Heterocycles*, 23, 633-639, **1985**.
- [51] Angeloni, A. S., Belotti, A., Pappalardo, G., Stereospecific inversion of some 2-furyl- β -dialkylaminoethyl ketoximes, *Gazzetta Chimica Italiana*, 90, 1616-1628, **1960**.
- [52] Rita, R. H., Lions, F., Use of morpholine for the production of "Mannich" bases, *Journal and Proceedings of the Royal Society of New South Wales*, 72, 233-249, **1939**.
- [53] Peng, Y., Dou, R., Song, G., Jiang, J., Dramatically accelerated synthesis of β -aminoketones via aqueous Mannich reaction under combined microwave and ultrasound irradiation, *Synlett*, 14, 2245-2247, **2005**.
- [54] Baiocchi, L., Bonanomi, M., Aromatization of aliphatic compounds. Benzofuranones from (4-substituted 2-oxo-3-cyclohexen-yl)acetic acids, *Gazzetta Chimica Italiana*, 119, 441-443, **1989**.
- [55] Okuda, T., Studies on alkylation with Mannich bases. I. Exchange reaction of *para*-substituted β -dimethylamino-propiophenone with morpholine, *Yakugaku Zasshi*, 76, 1-3, **1956**.
- [56] Manciualea, I., Comanita, E., Dumitrescu, L., Ketonic Mannich bases from ortho-hydroxyacetophenone, ortho-hydroxypropiophenone and corresponding oximes, *Bulletin of Transilvania University of Braşov, Series 1*, 1, 247-250, **2008**.
- [57] Buchta, E., Schamberger, H., Über die Anlagerung von pyrrol, 1- und 2-methyl-pyrrole on β -aroyl-acrylsäuren, *Chemische Berichte*, 92, 1363-1366, **1959**.
- [58] Hanashalshahaby, E. H. A., Unaleroglu, C., Mannich bases as enone precursors for water-mediated efficient synthesis of 2,3,6-trisubstituted pyridines and 5,6,7,8-tetrahydroquinolines, *American Chemical Society Combinatorial Science*, 17, 374-380, **2015**.
- [59] Biava, M., BM12 and its derivatives as a new class of antimycobacterial active agents, *Current Medicinal Chemistry*, 9, 1859-1869, **2002**.
- [60] Chate, A. V., Hange, G. R., Gill, C. H., A mild and efficient protocol for the synthesis of novel series of chalcones and homoisoflavonoids as potential antimicrobial agents, *Chemistry & Biology Interface*, 6, 366-378, **2016**.
- [61] Franke, A., Spiegler, W., Siegel, H., Mueller, C. D., Von Philipsborn, G., Lenke, D., Gries, J., Aminopropanol derivatives of substituted 2-hydroxypropiophenones and their therapeutic use, *German Offenlegung Patent*, 3343671, **1985**.

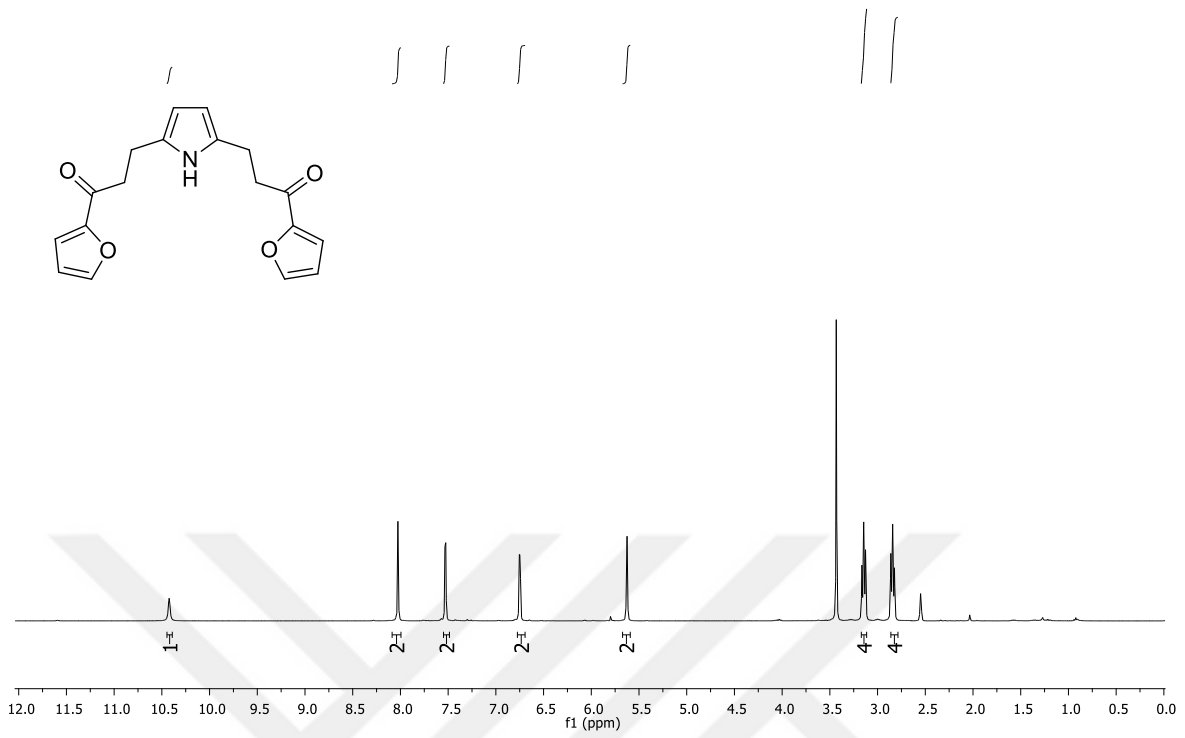
EK 1. 1*H*-Piról Alkilasyon Ürünlerinin ¹*H* NMR ve ¹³*C* NMR Spektrumları



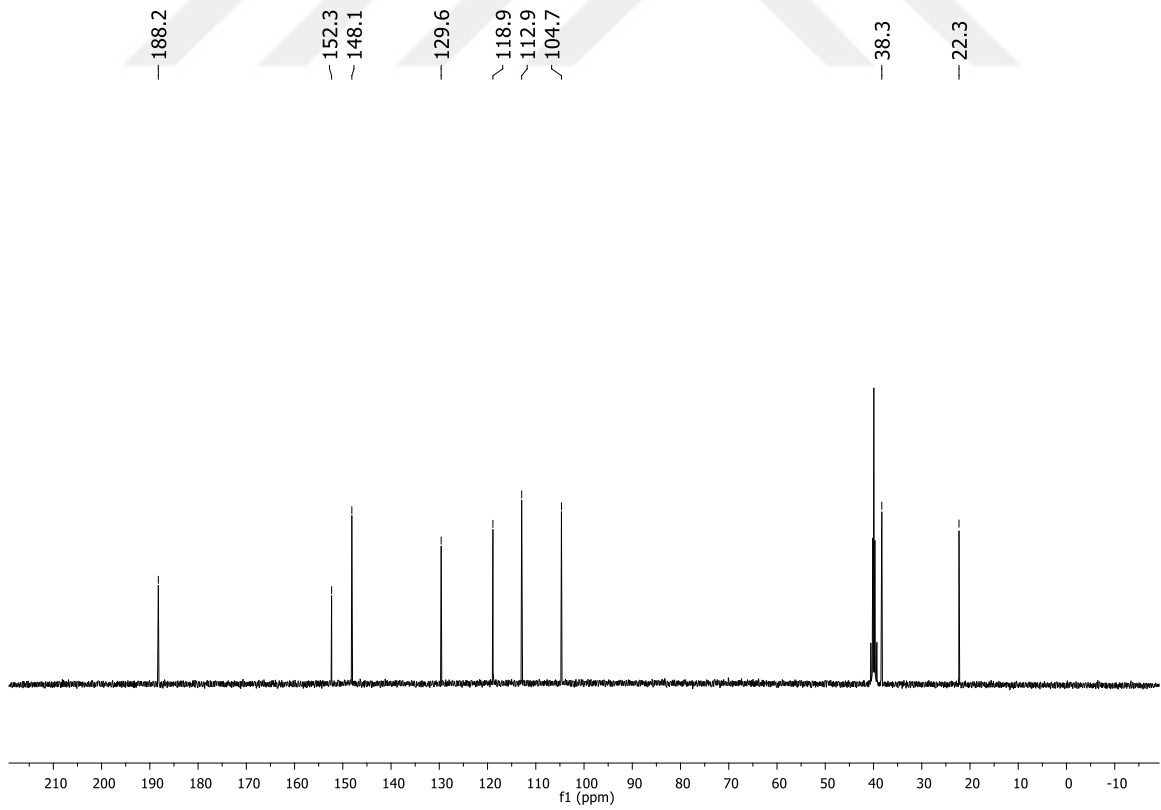
Şekil 20. 81 no.lu bileşiğin ¹*H* NMR Spektrumu



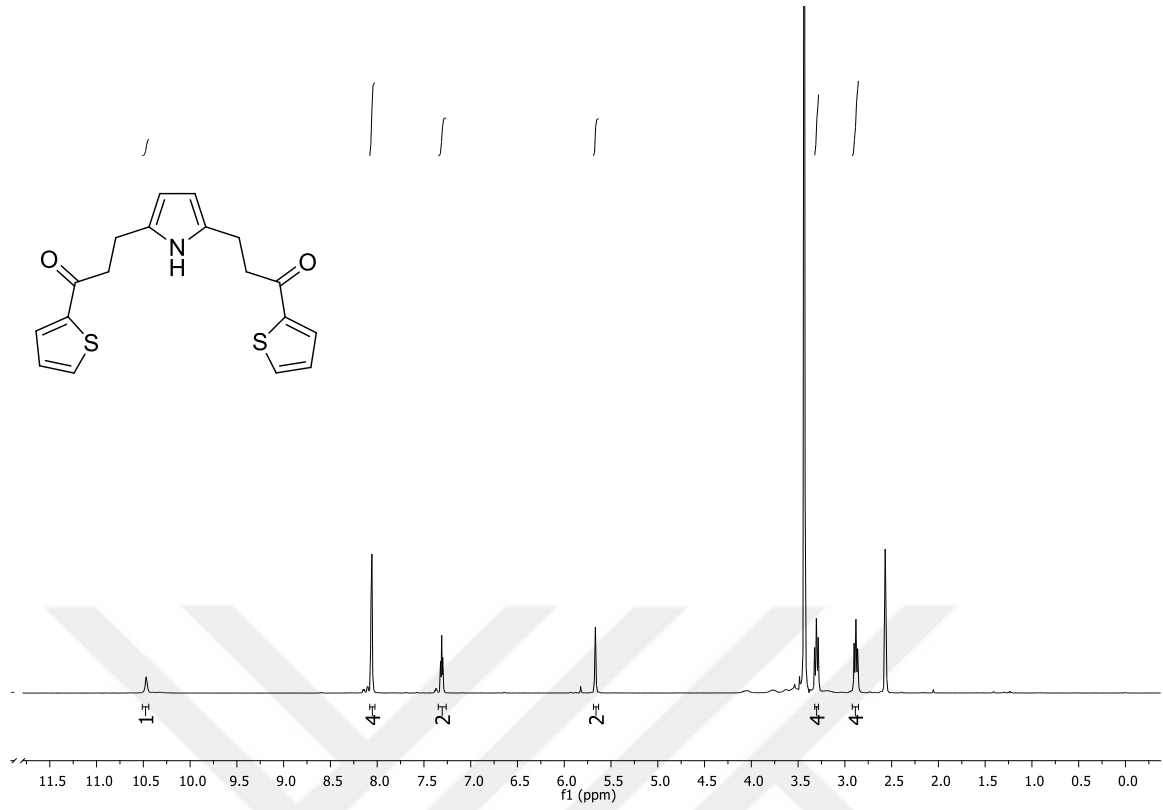
Şekil 21. 81 no.lu bileşiğin ¹³*C* NMR Spektrumu



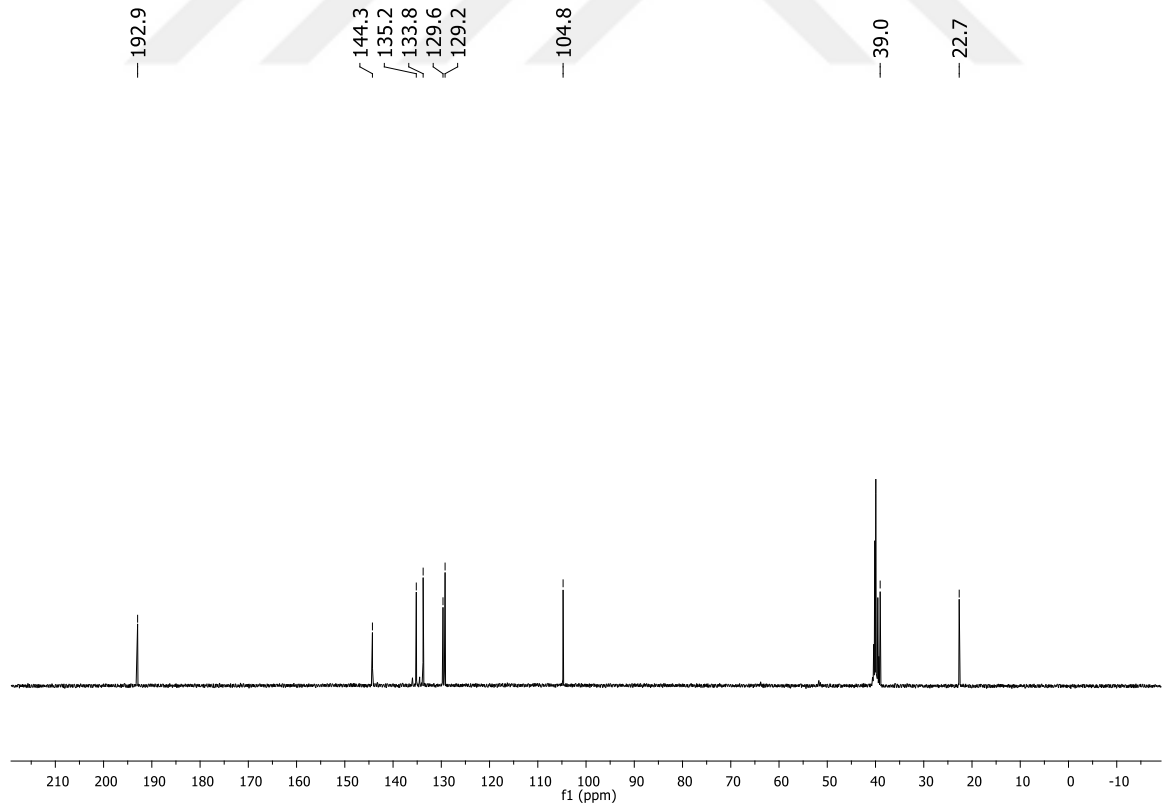
Şekil 22. 112 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



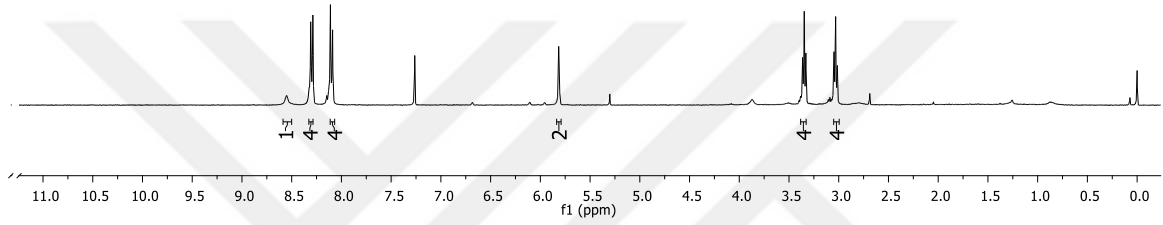
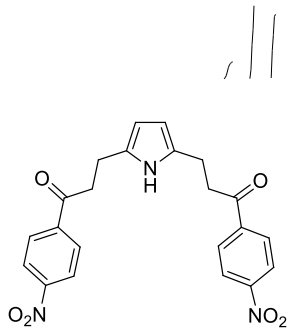
Şekil 23. 112 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



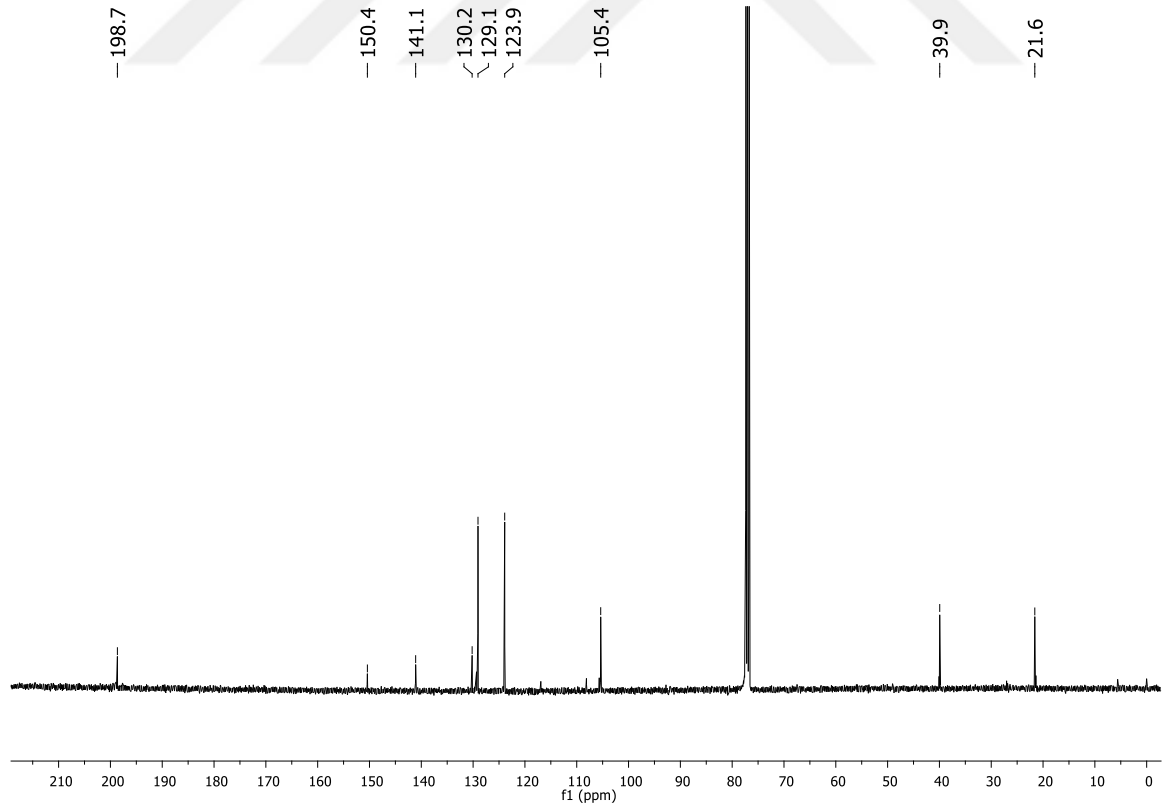
Şekil 24. 104 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



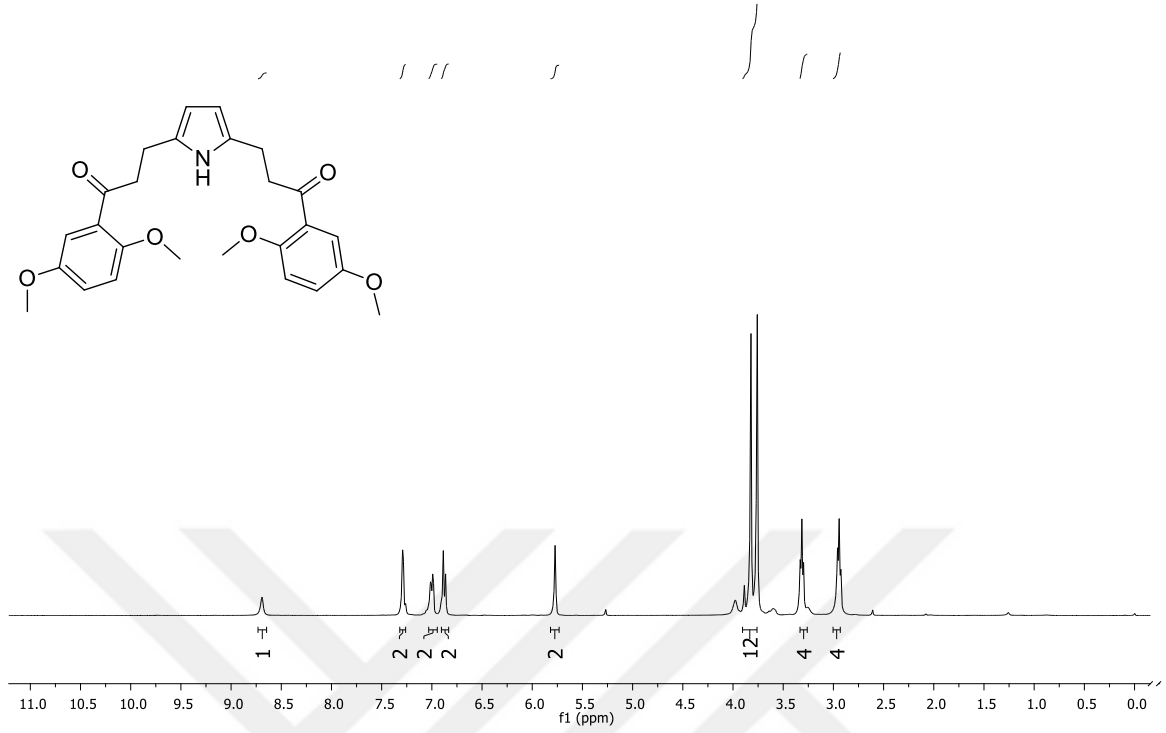
Şekil 25. 104 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



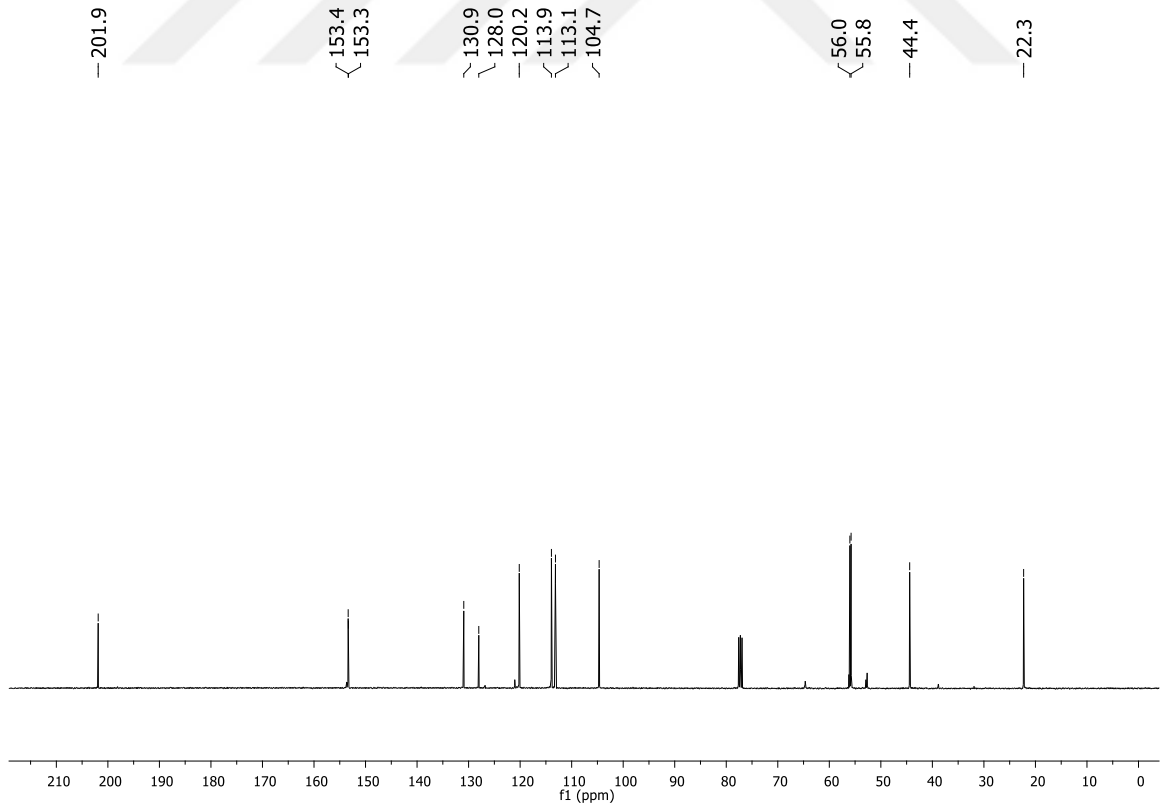
Şekil 26. 113 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



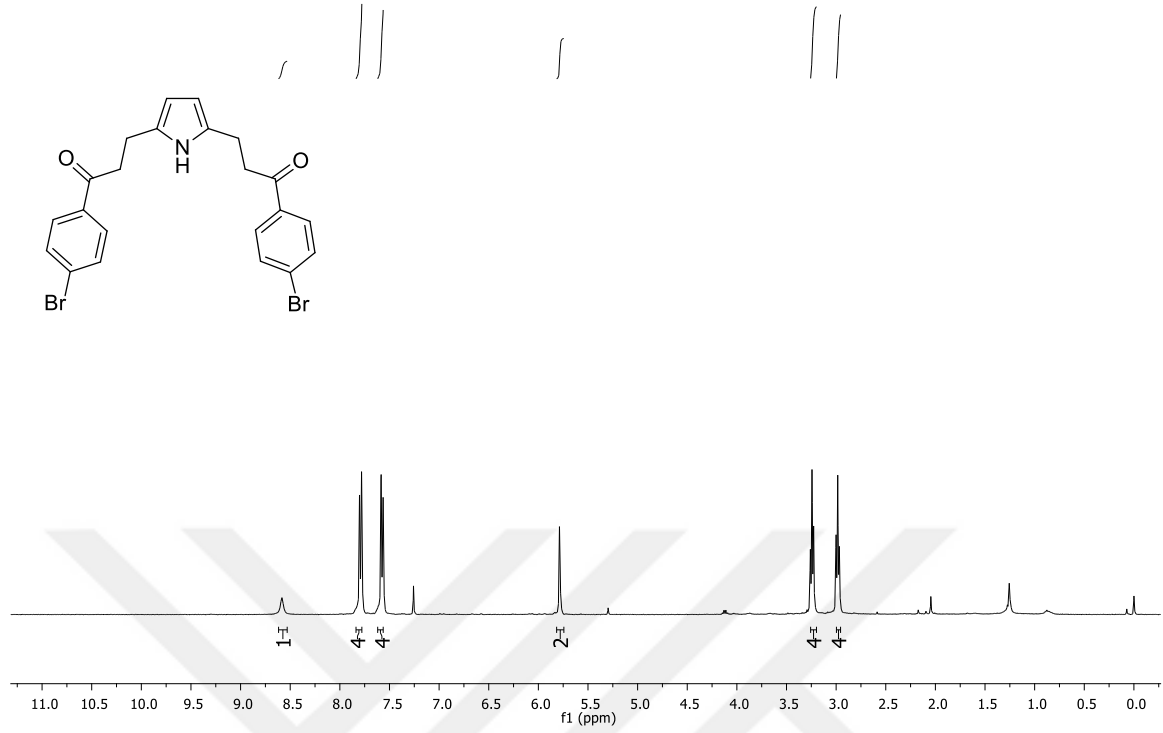
Şekil 27. 113 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



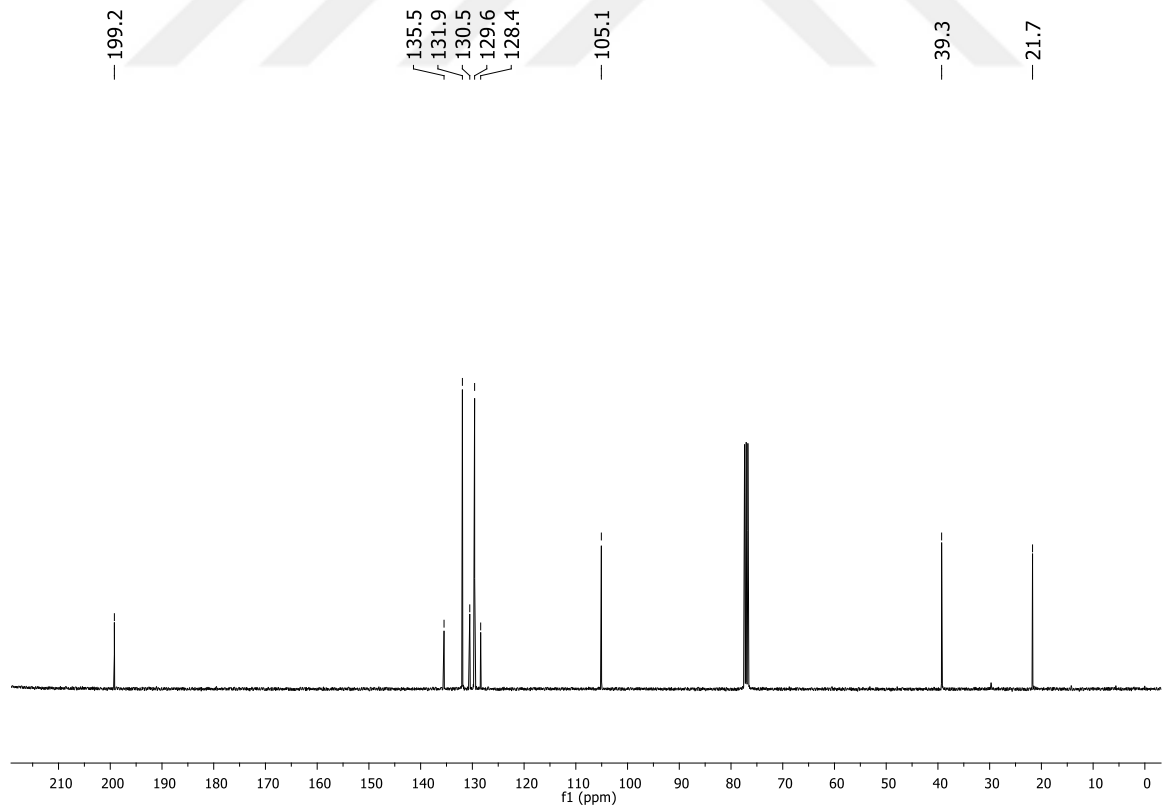
Şekil 28. 114 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



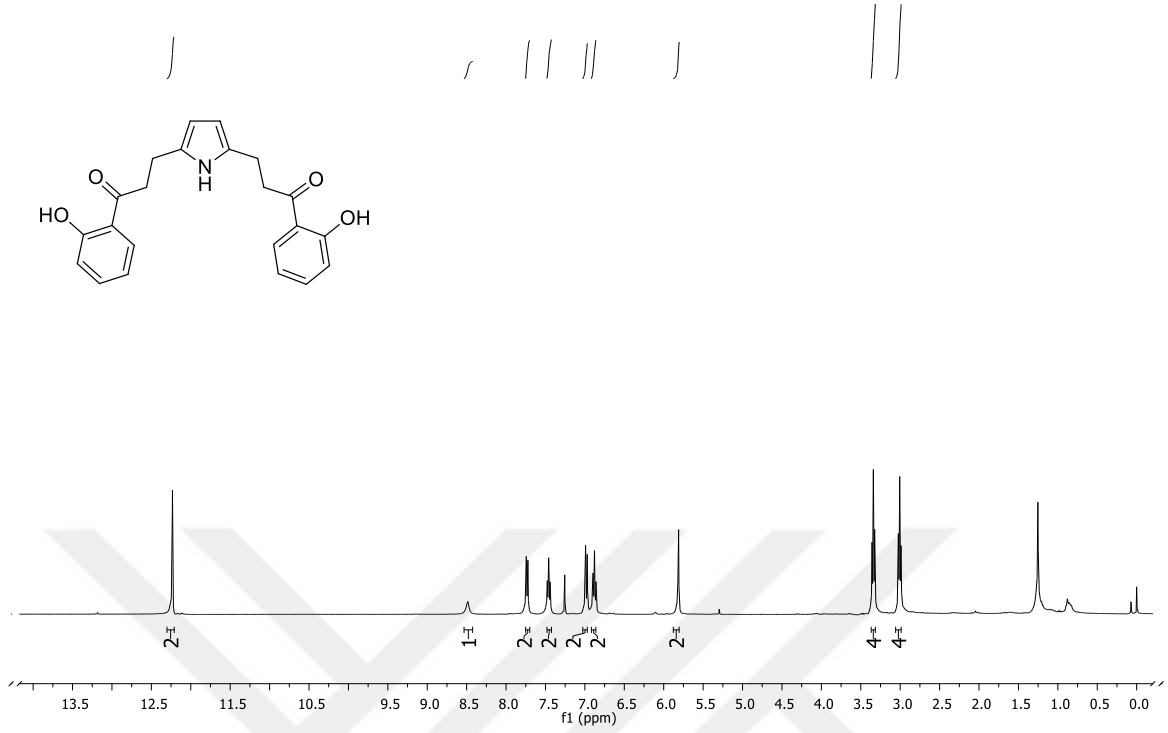
Şekil 29. 114 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



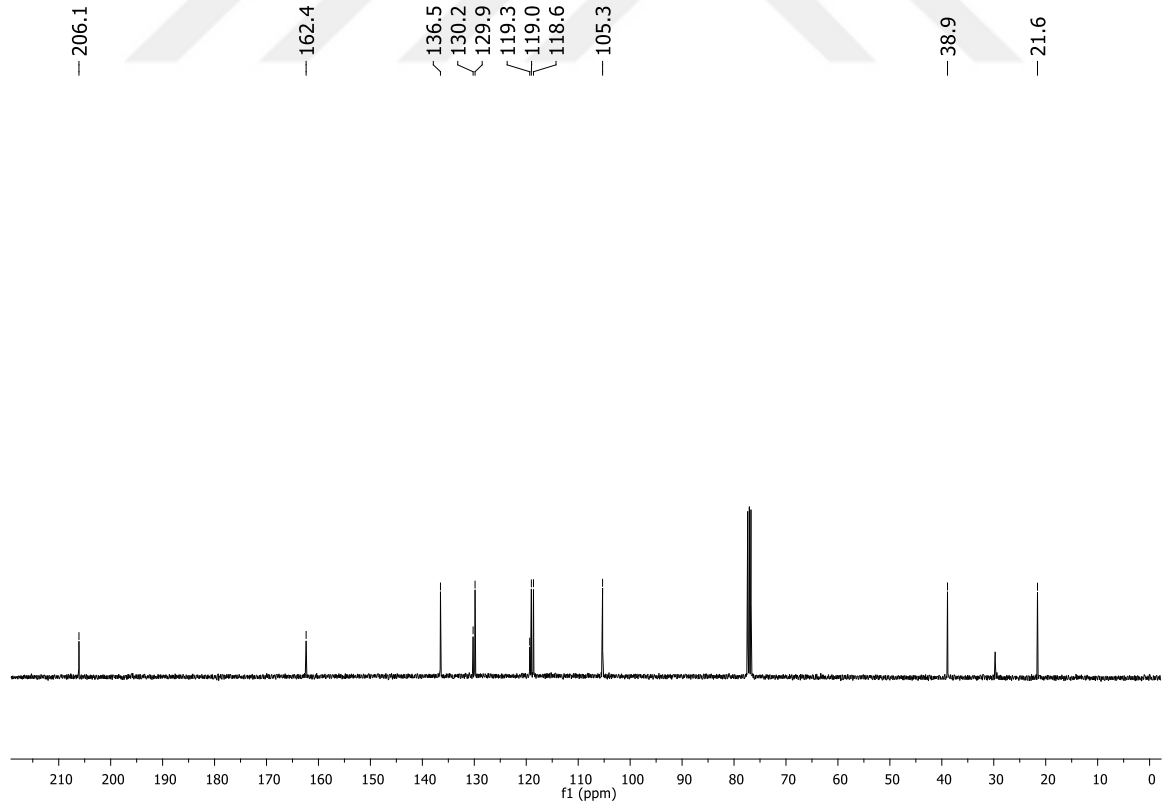
Şekil 30. 115 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



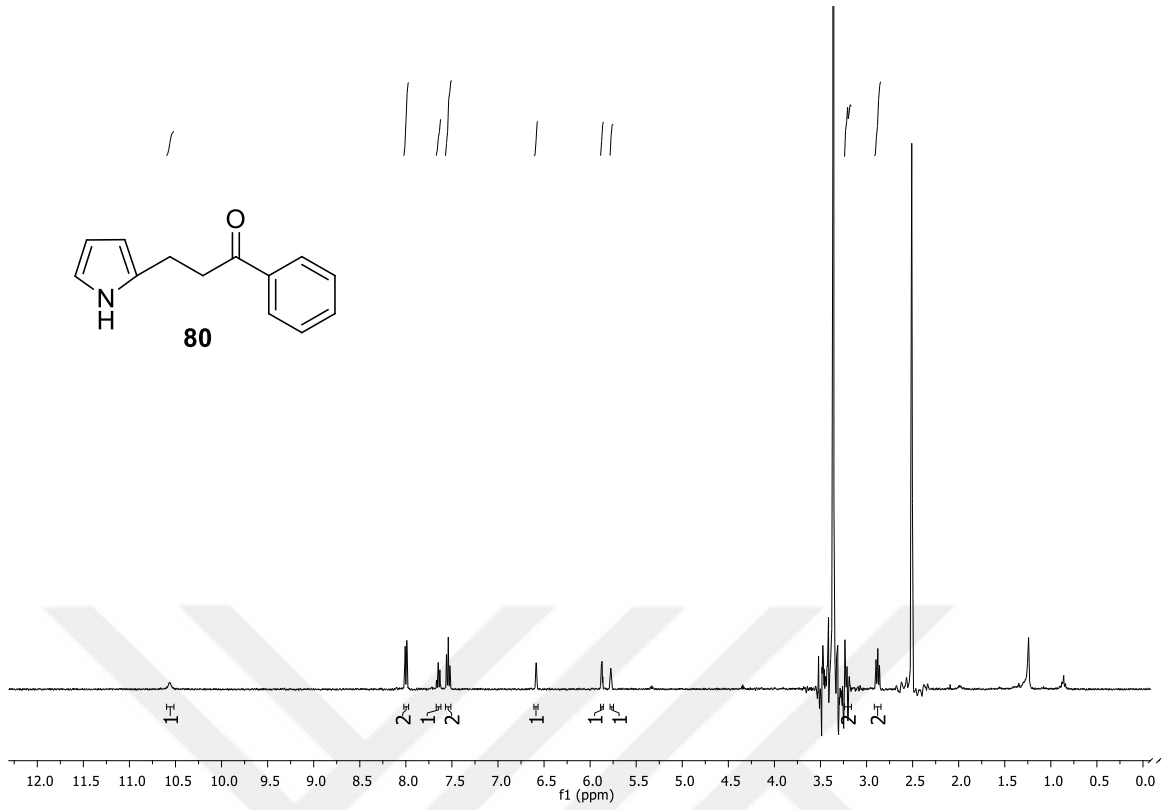
Şekil 31. 115 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



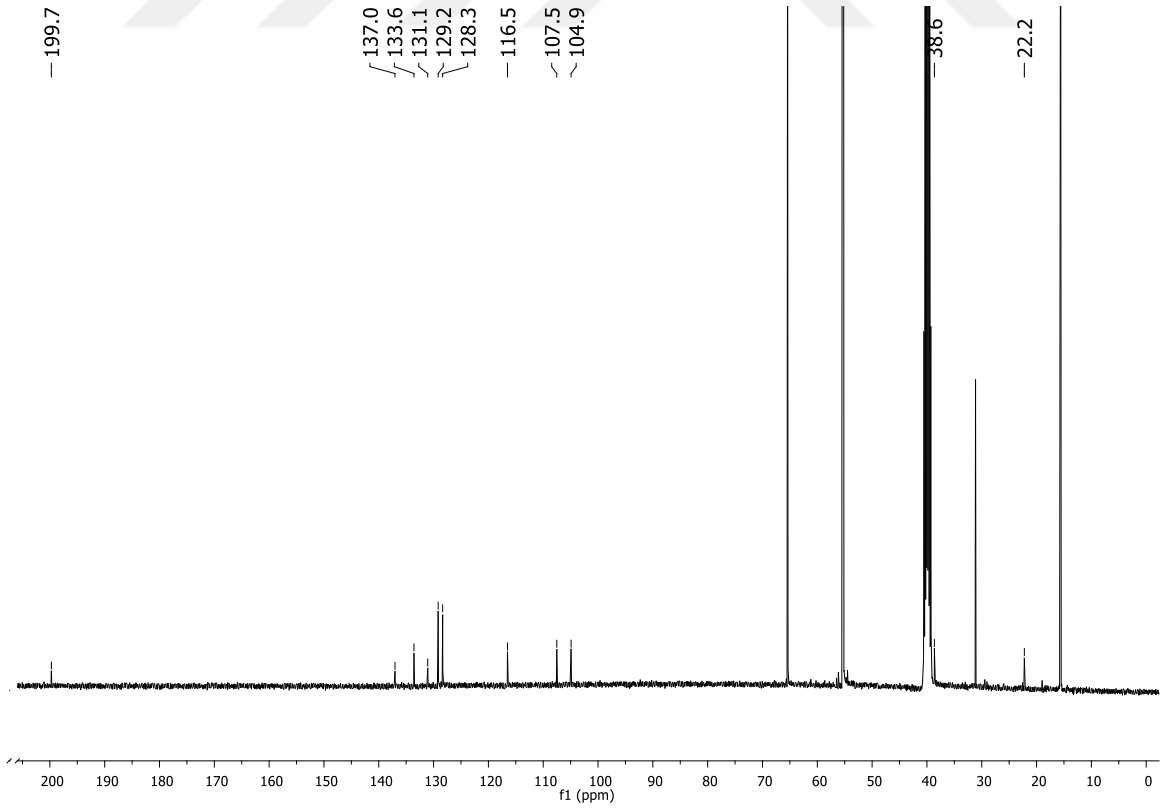
Şekil 32. 116 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



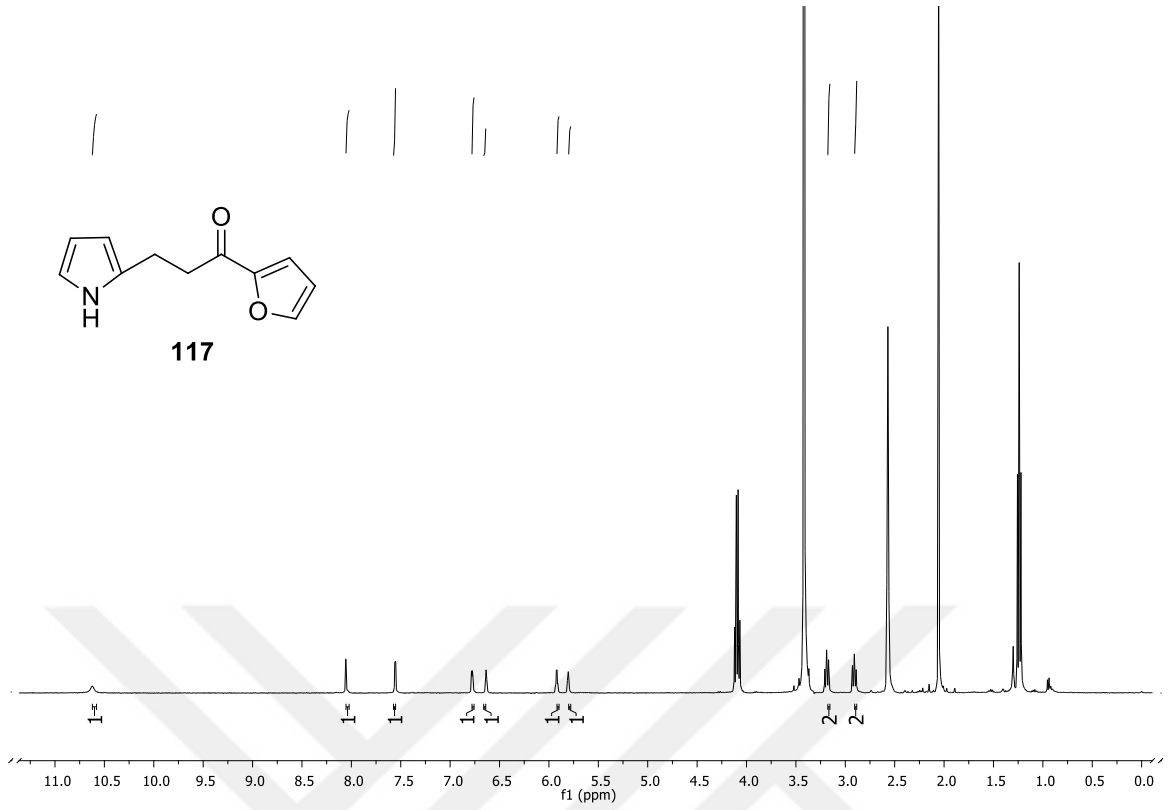
Şekil 33. 116 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



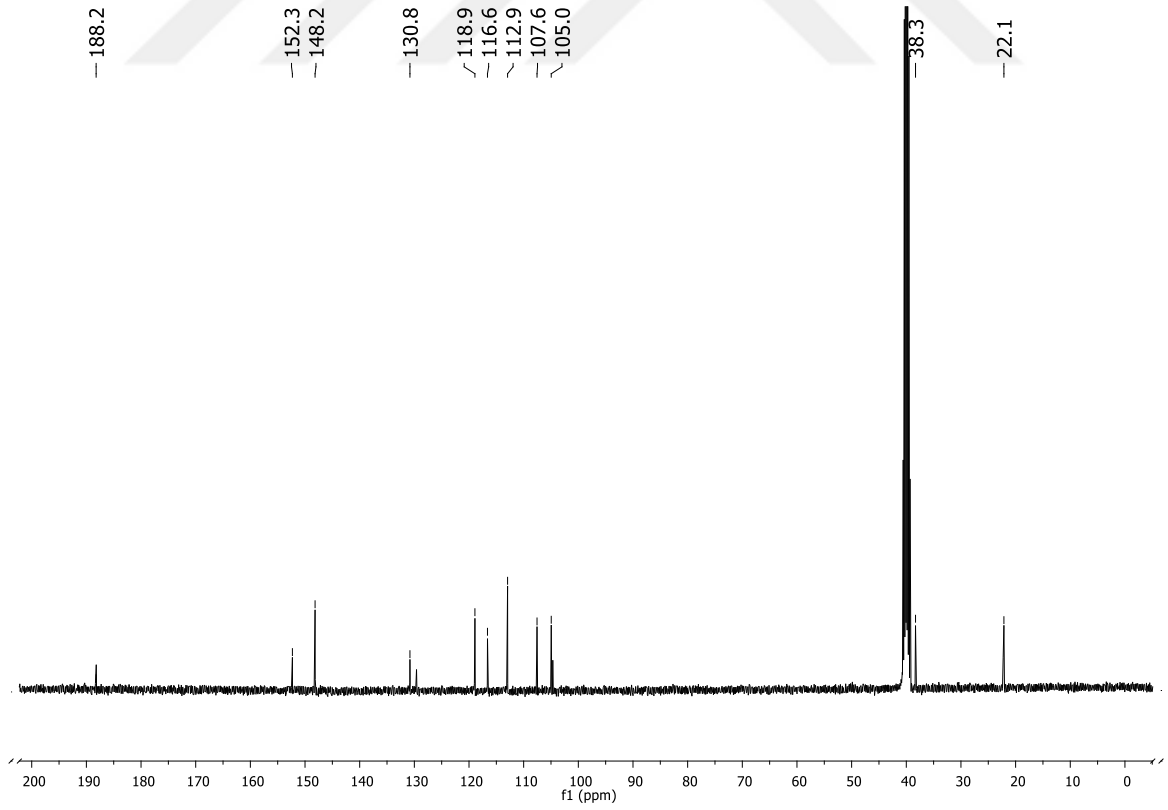
Şekil 34. 80 no.lu bileşiğe ait ^1H NMR Spektrumu (3.33 ppm ve 2.50 ppm'de görülen pikler DMSO ve H_2O 'ya aittir)



Şekil 35. 80 no.lu bileşiğe ait ^{13}C NMR Spektrumu

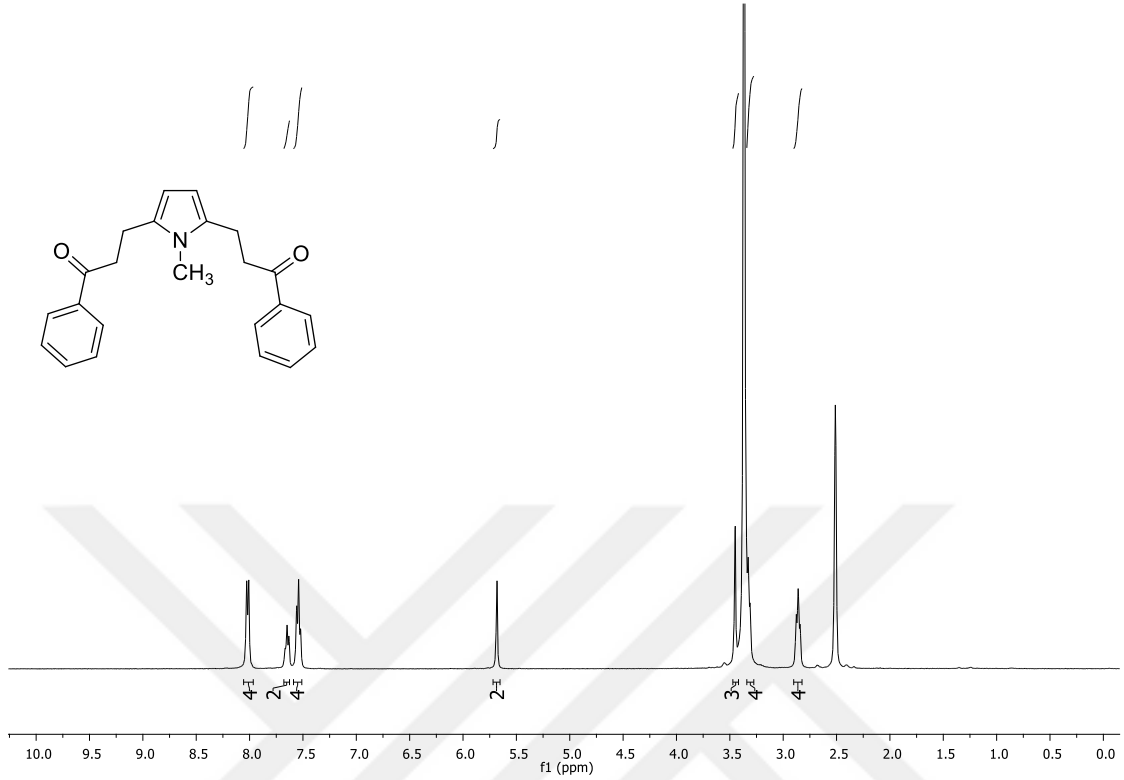


Şekil 36. 117 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu

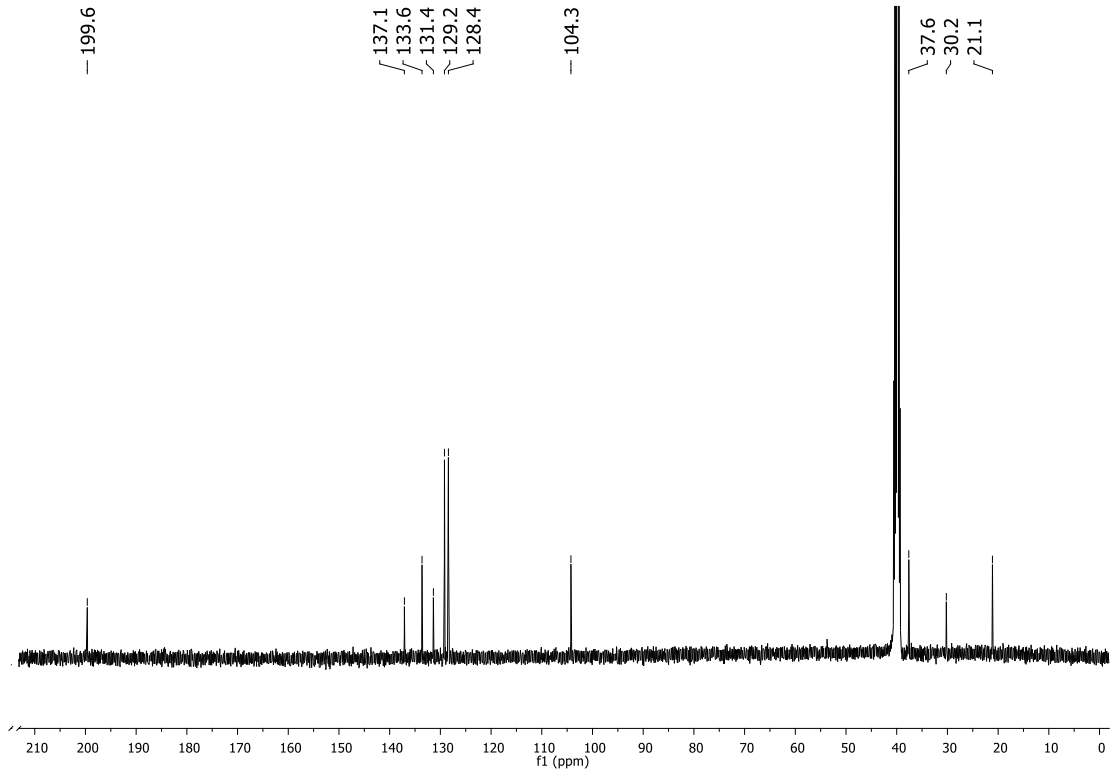


Şekil 37. 117 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu

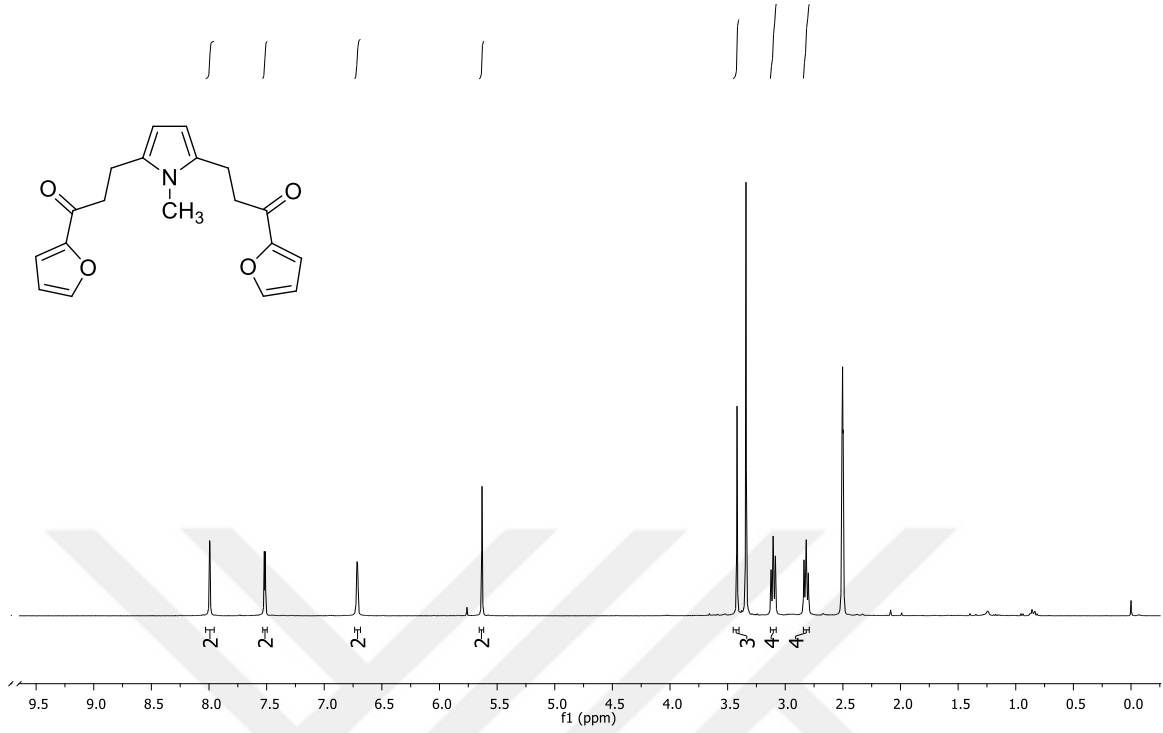
EK 2. 1-Metilpirol Alkilasyon Ürünlerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



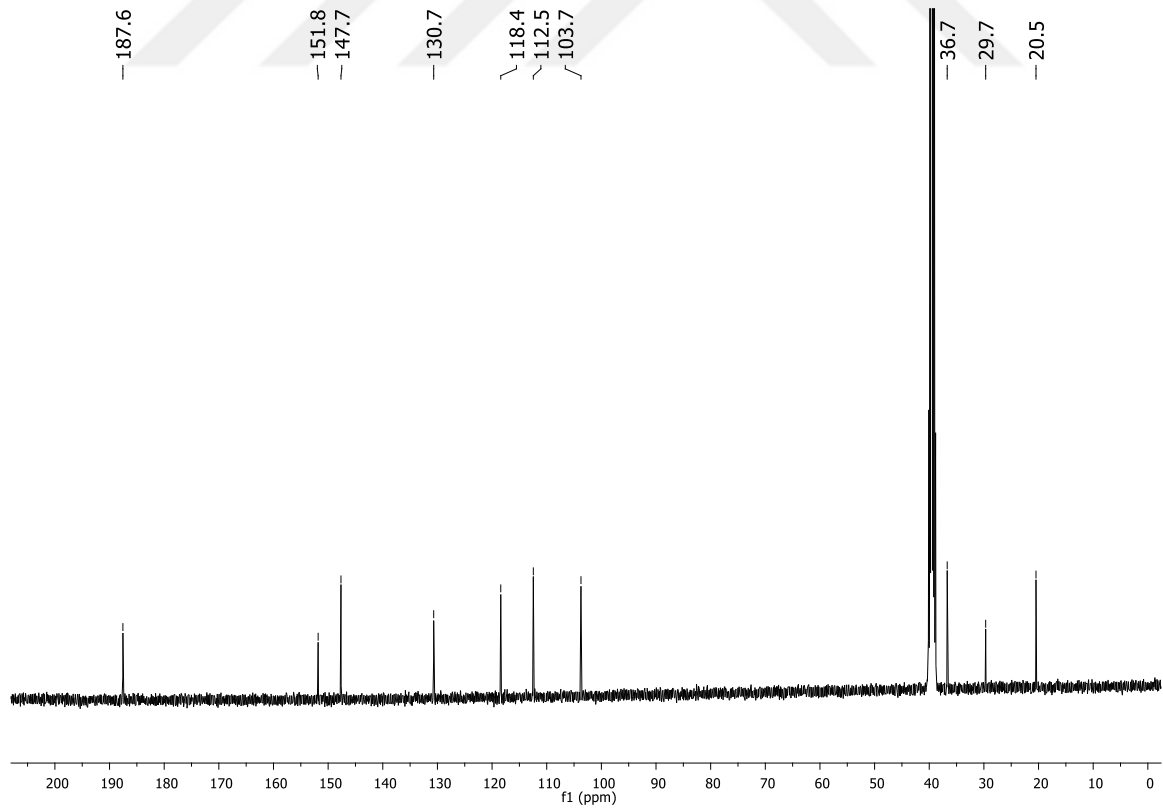
Şekil 38. 118 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



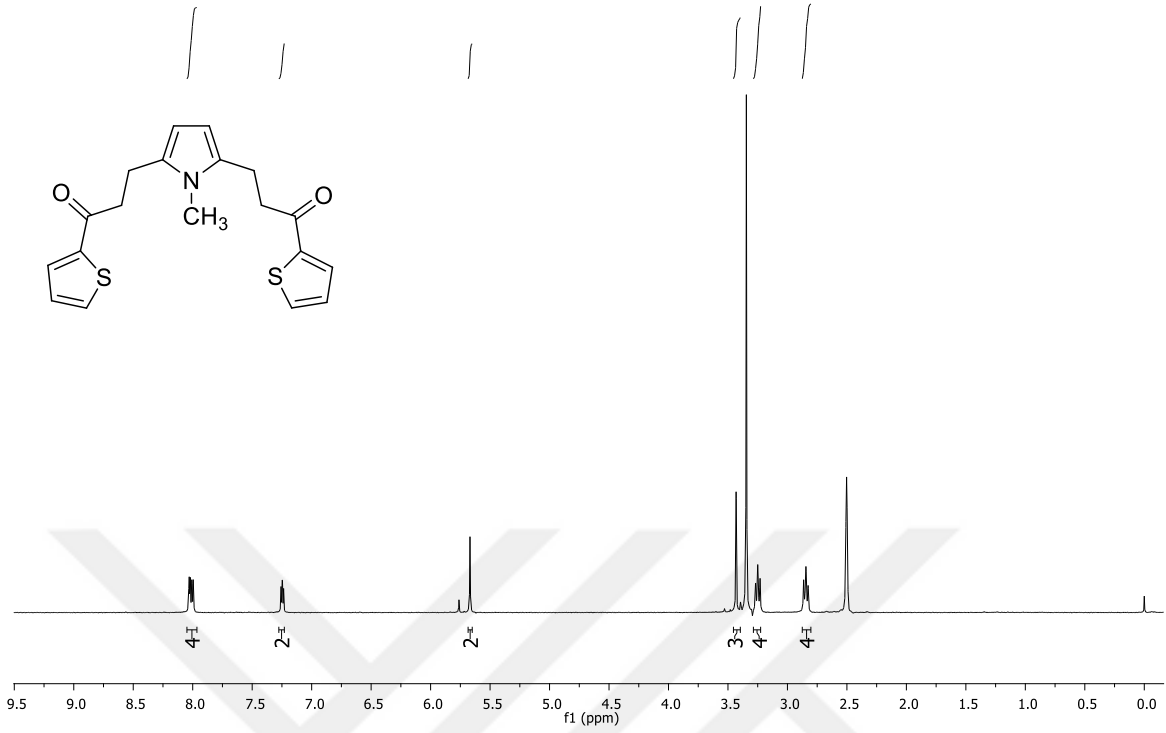
Şekil 39. 118 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



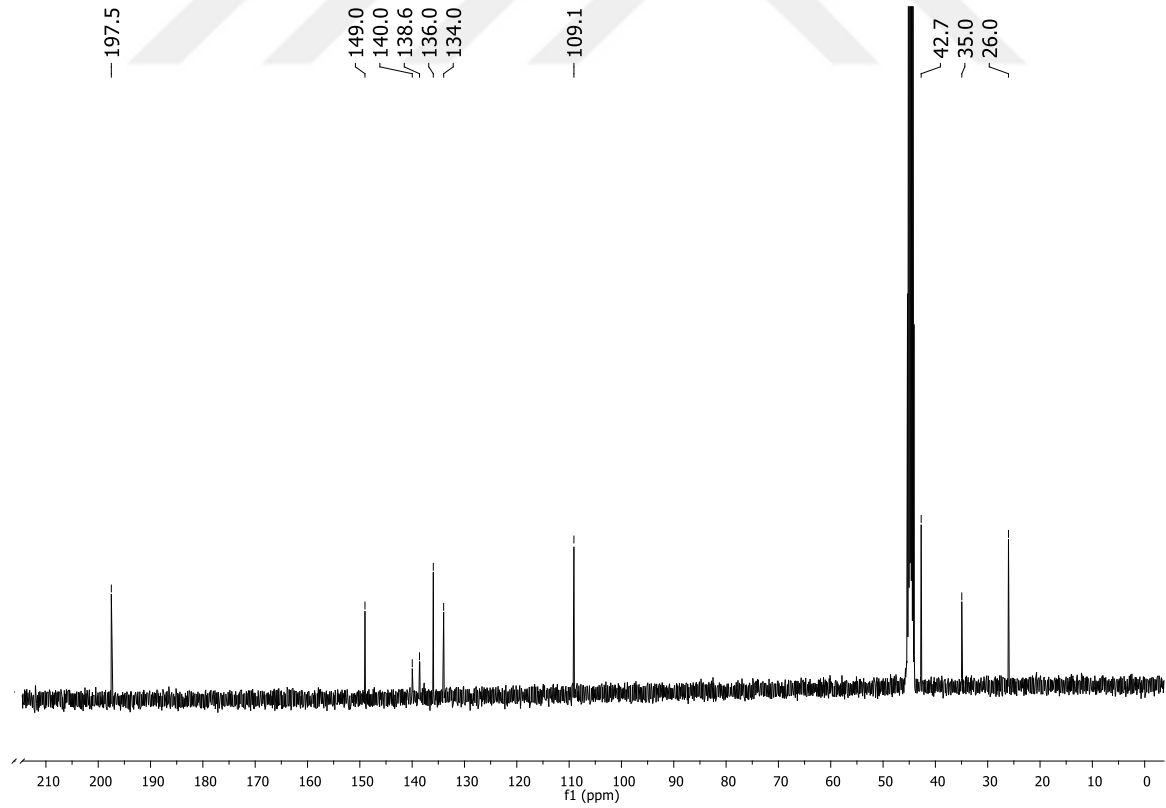
Şekil 40. 119 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



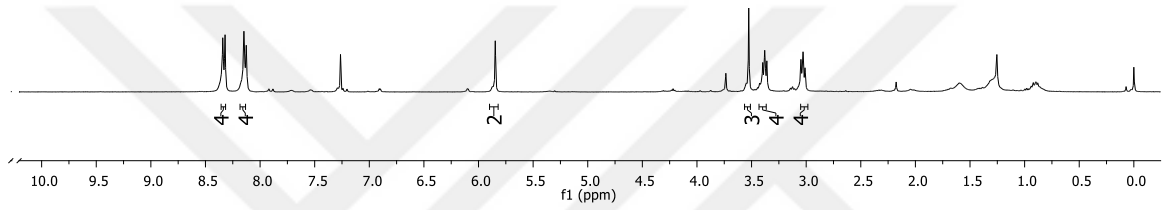
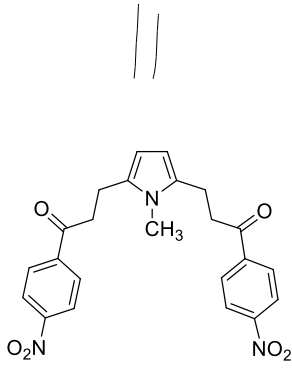
Şekil 41. 119 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



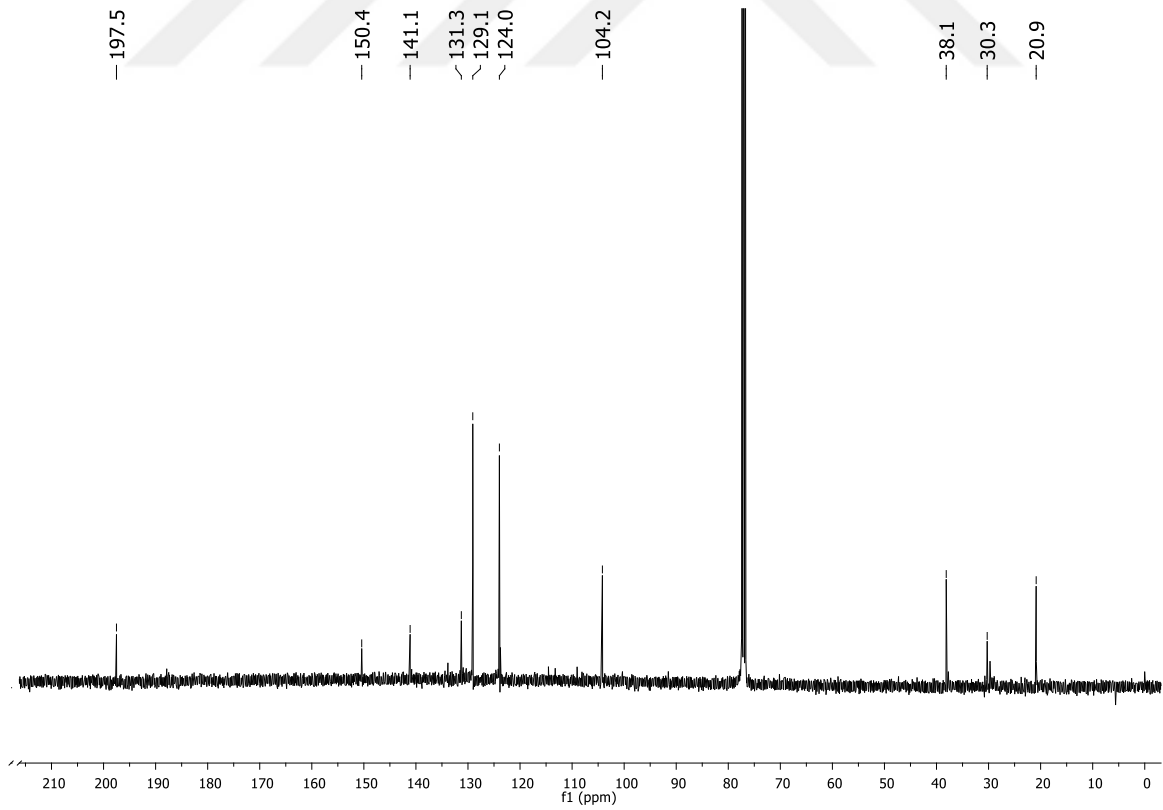
Şekil 42. 120 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



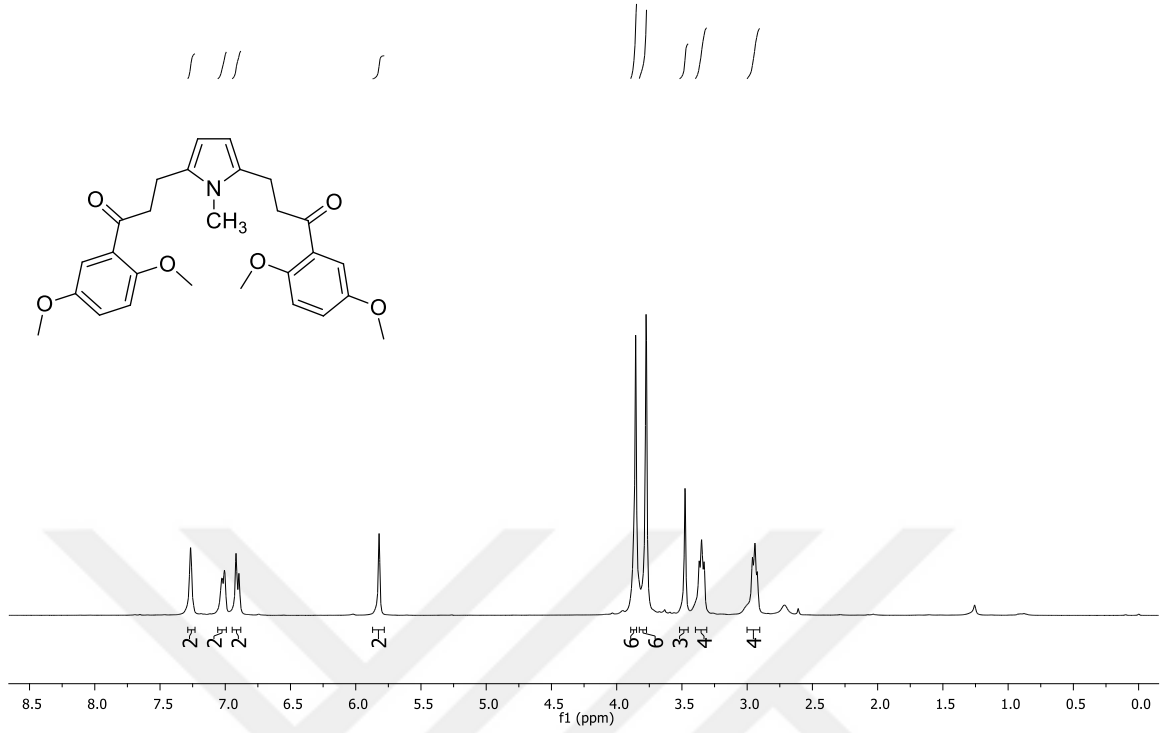
Şekil 43. 120 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



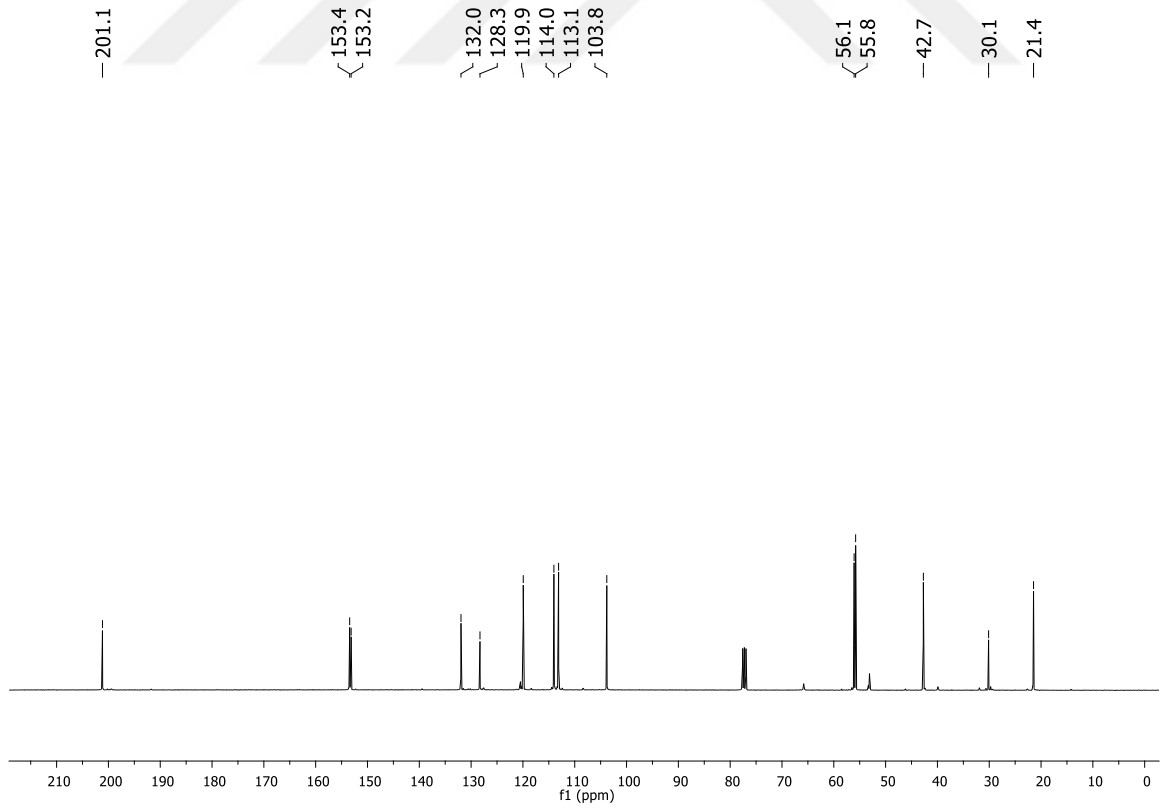
Şekil 44. 121 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



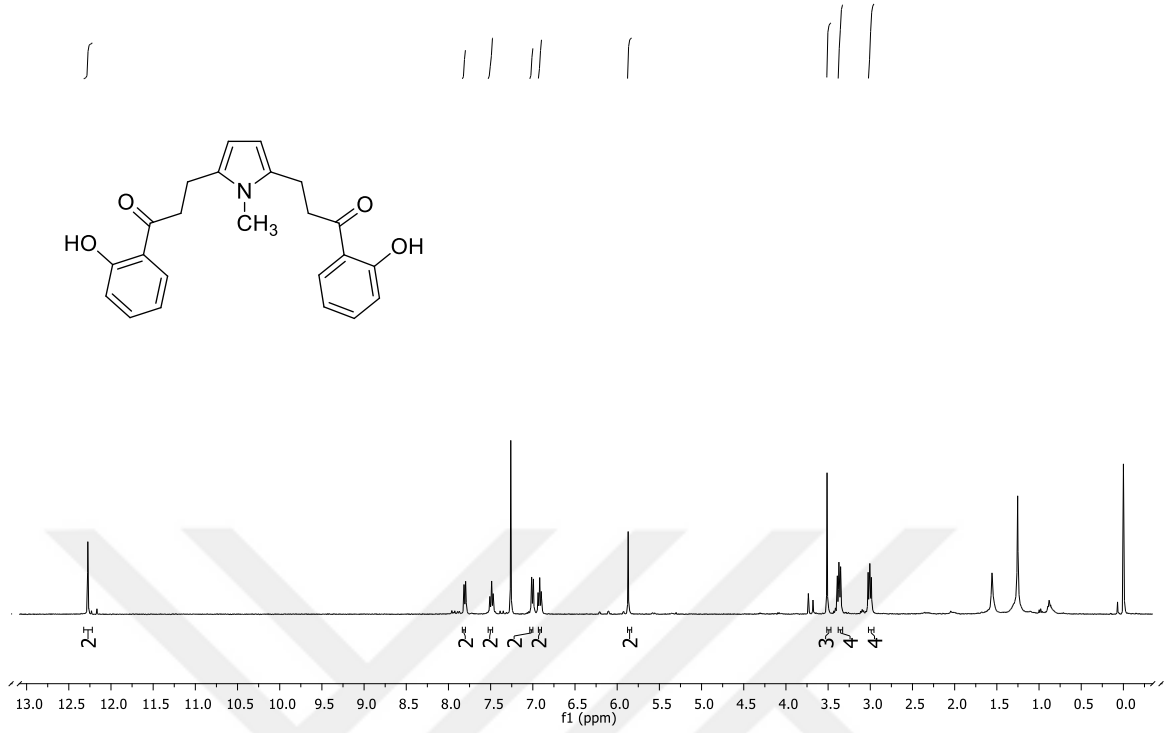
Şekil 45. 121 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



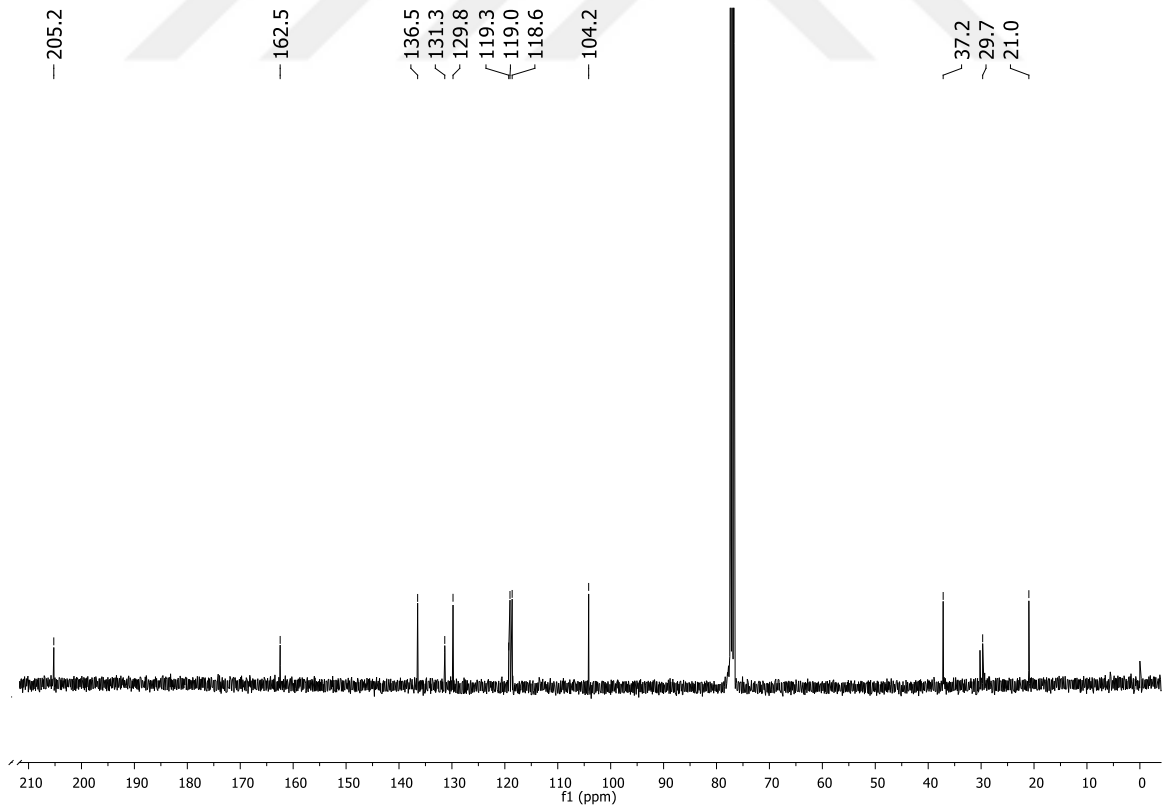
Şekil 46. 122 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



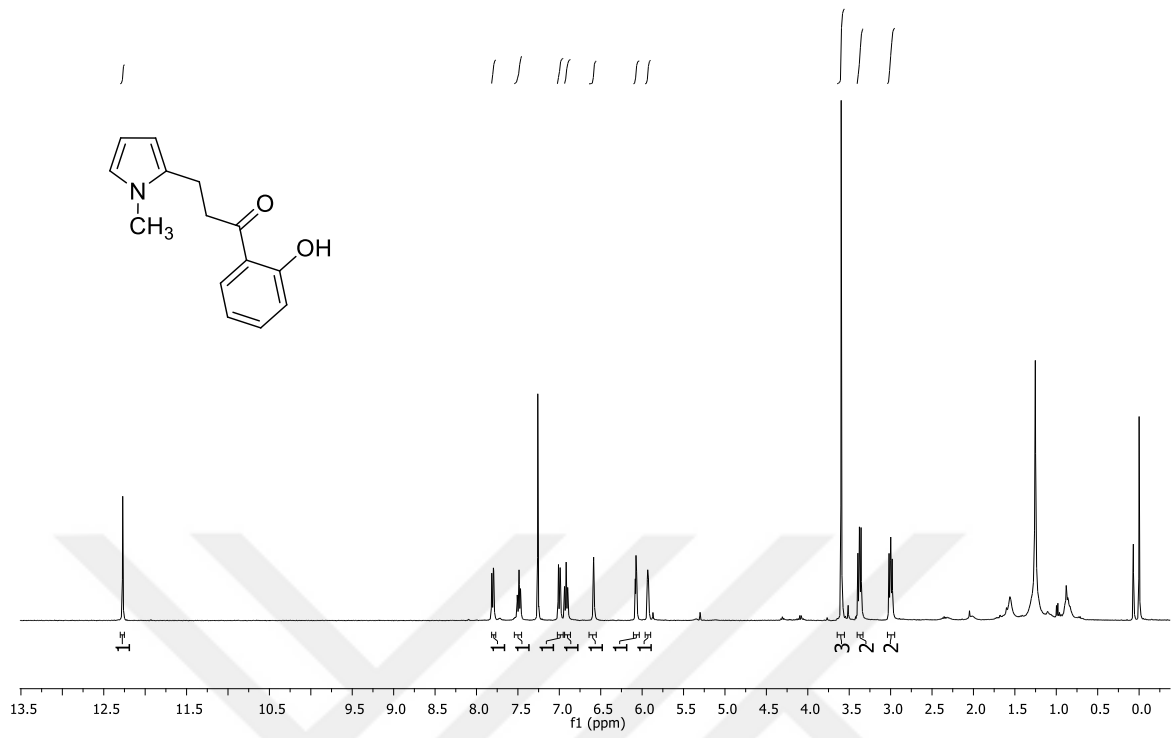
Şekil 47. 122 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



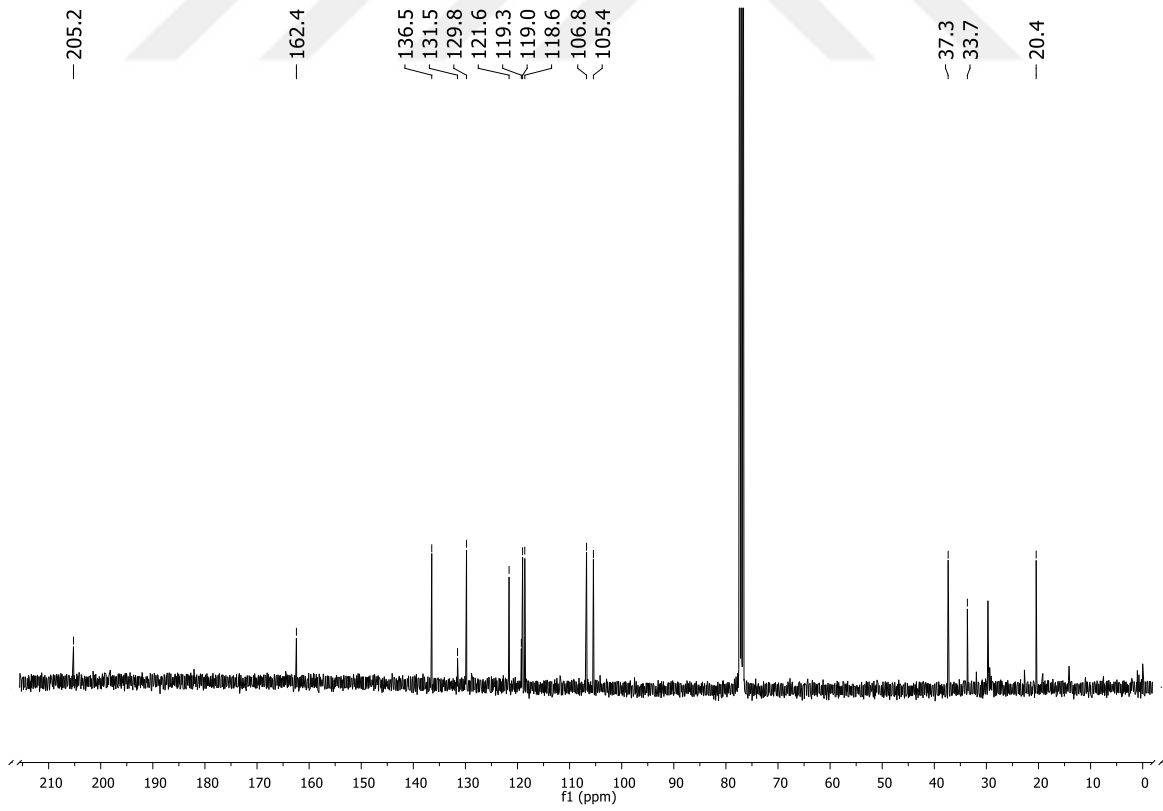
Şekil 48. 123 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



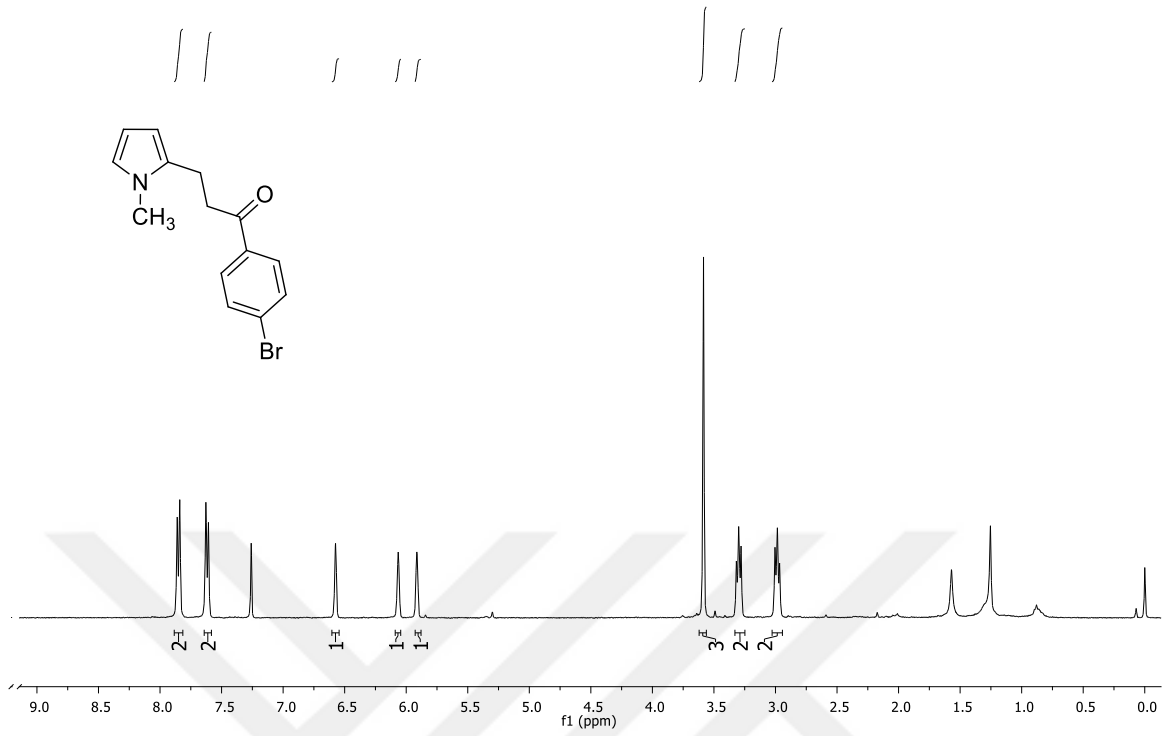
Şekil 49. 123 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



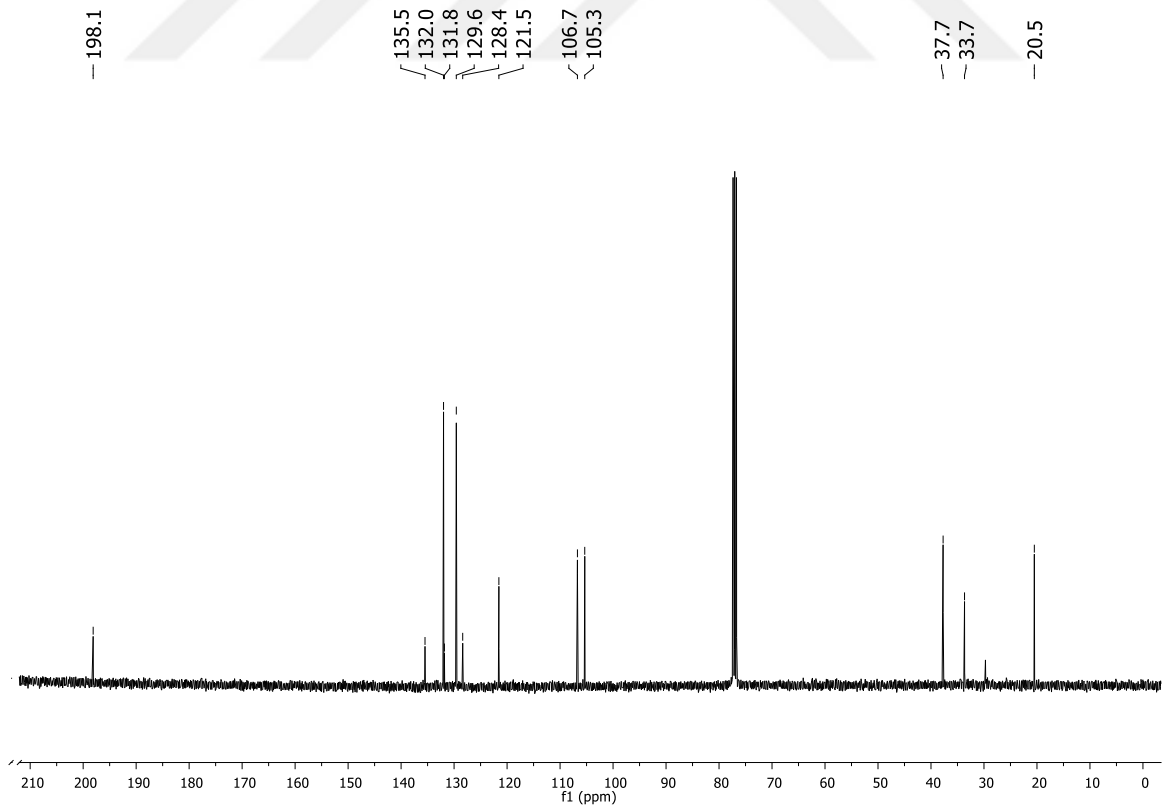
Şekil 50. 124 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



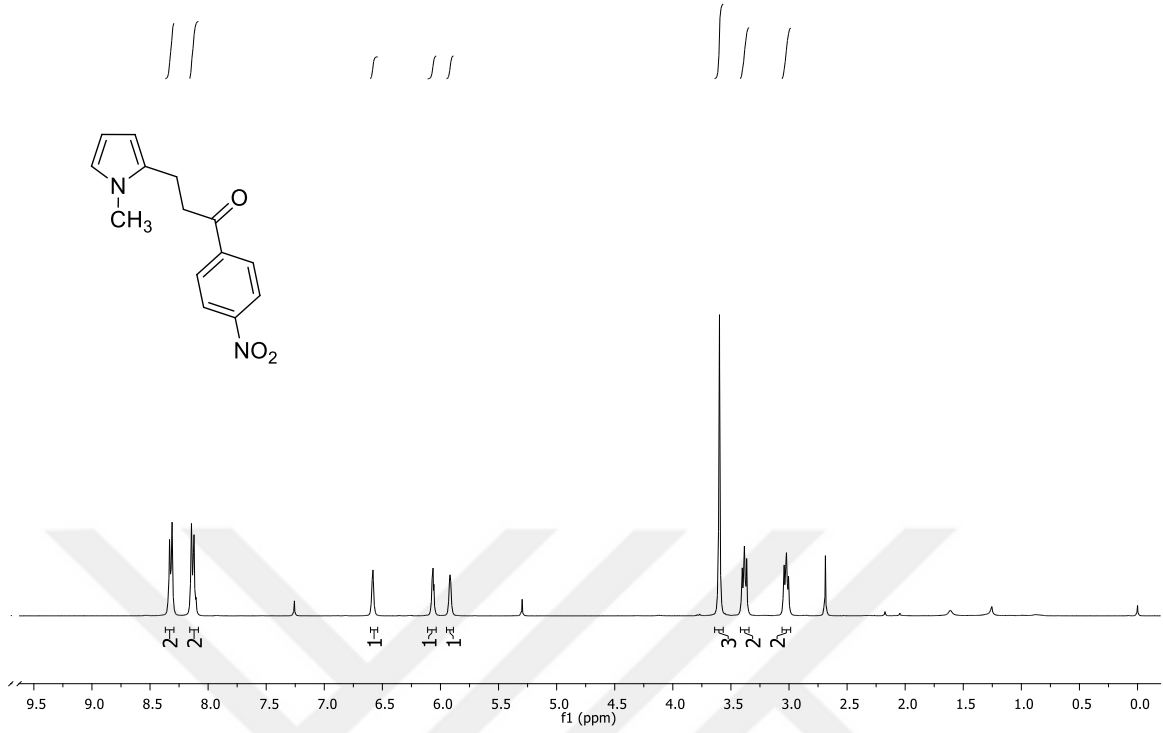
Şekil 51. 124 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



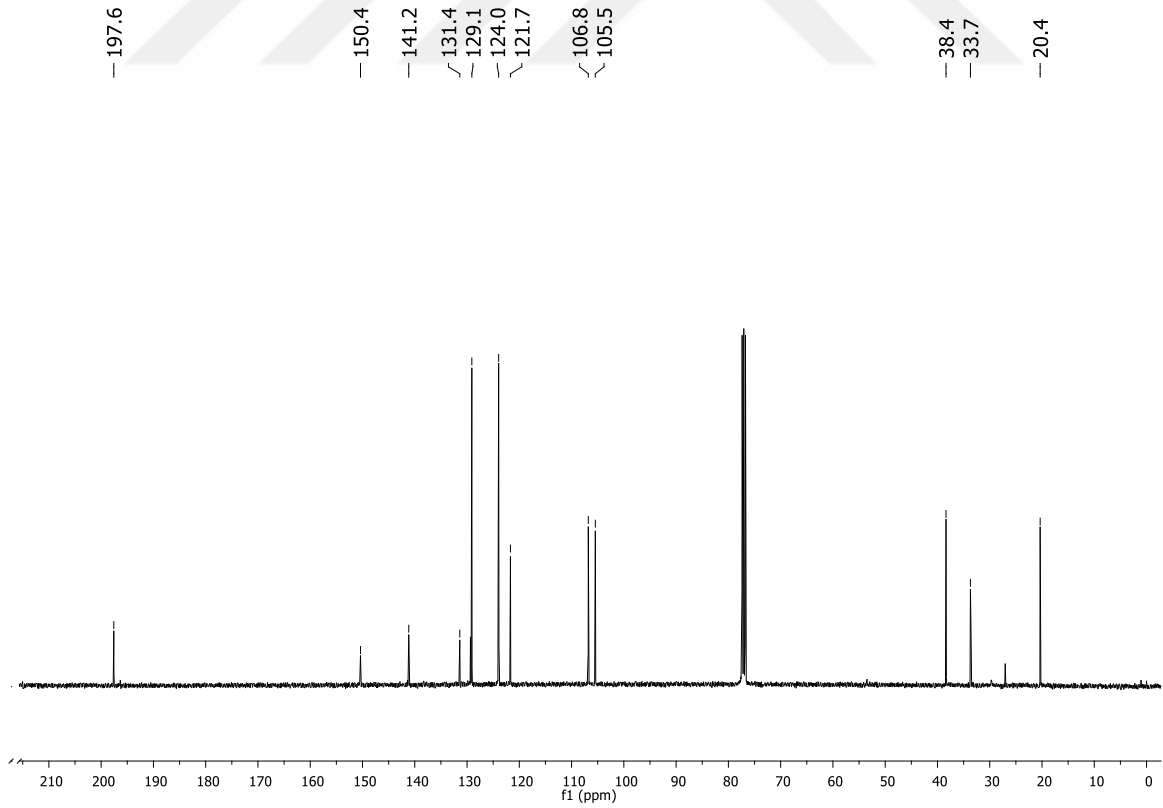
Şekil 52. 125 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 53. 125 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu

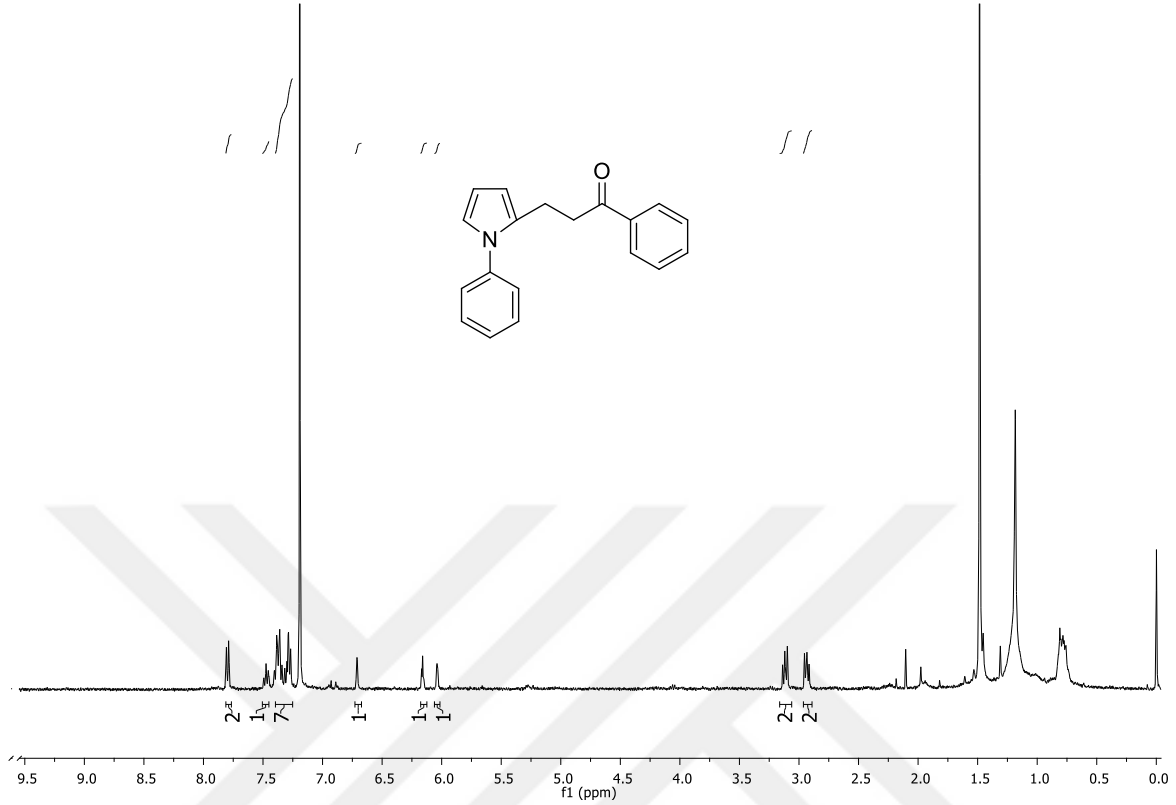


Şekil 54. 126 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu

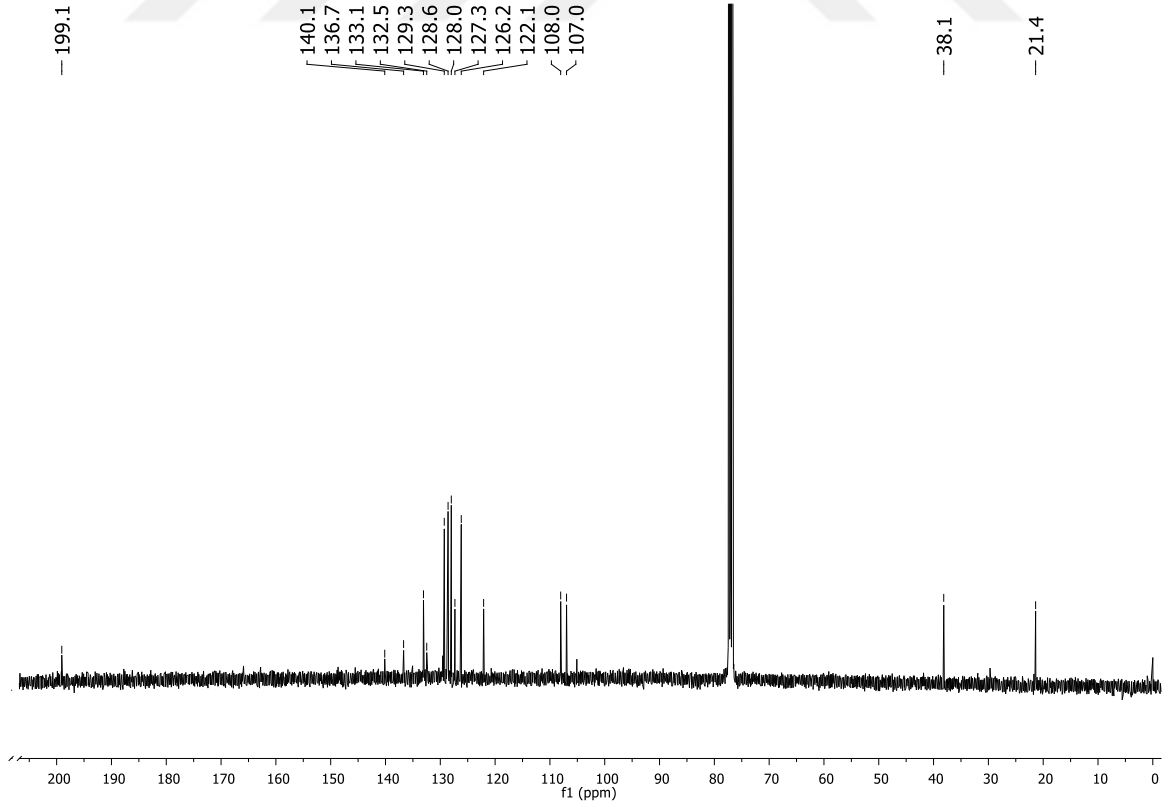


Şekil 55. 126 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu

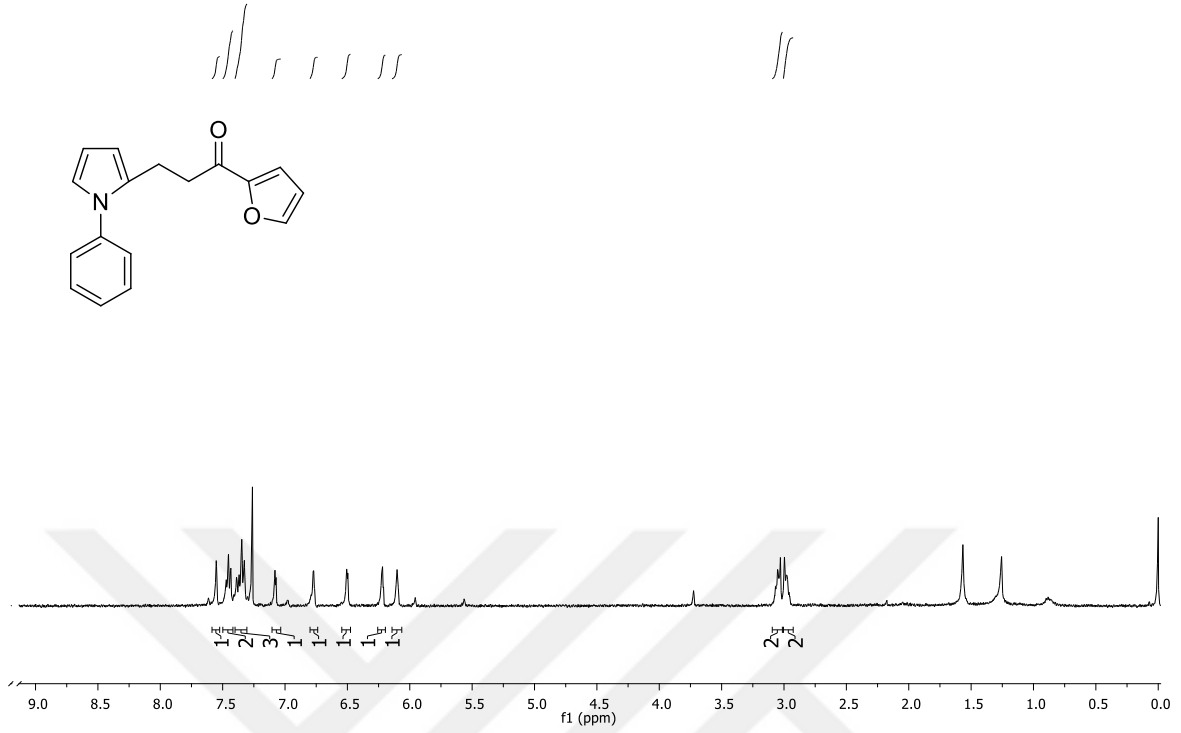
EK 3. 1-Fenilpirol Alkilasyon Ürünlerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları



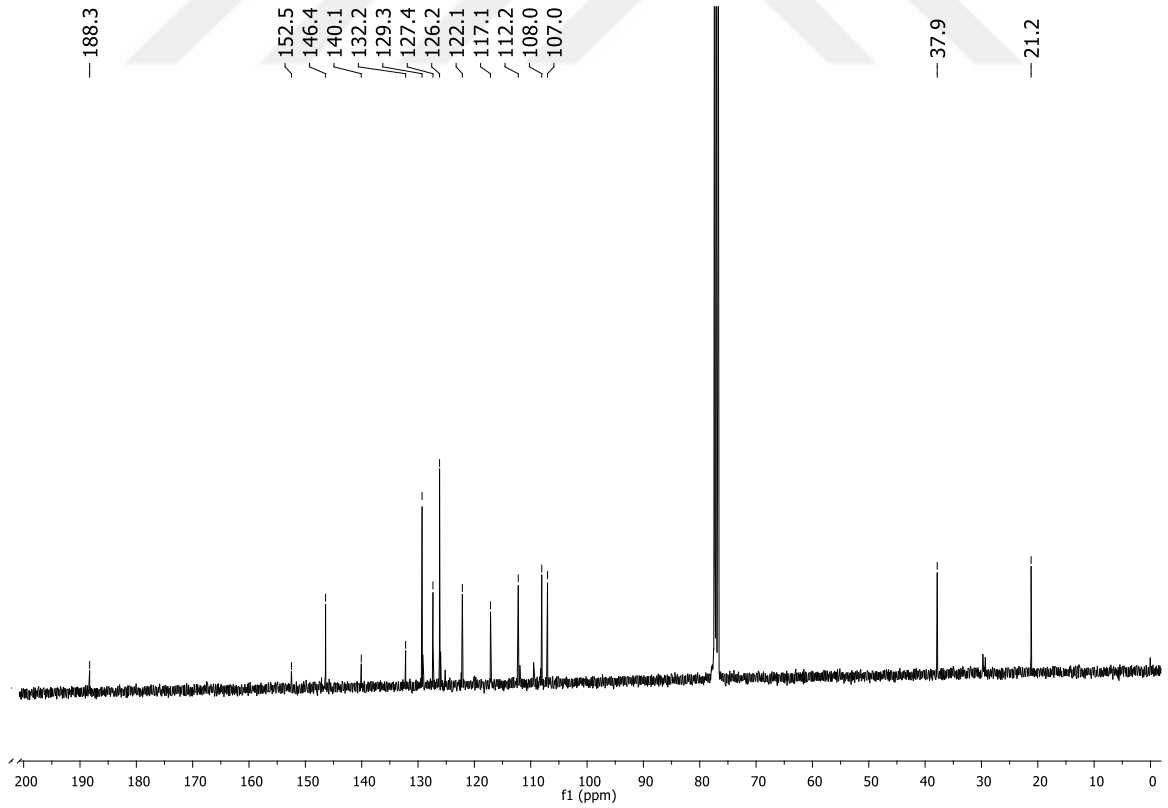
Şekil 56. 127 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



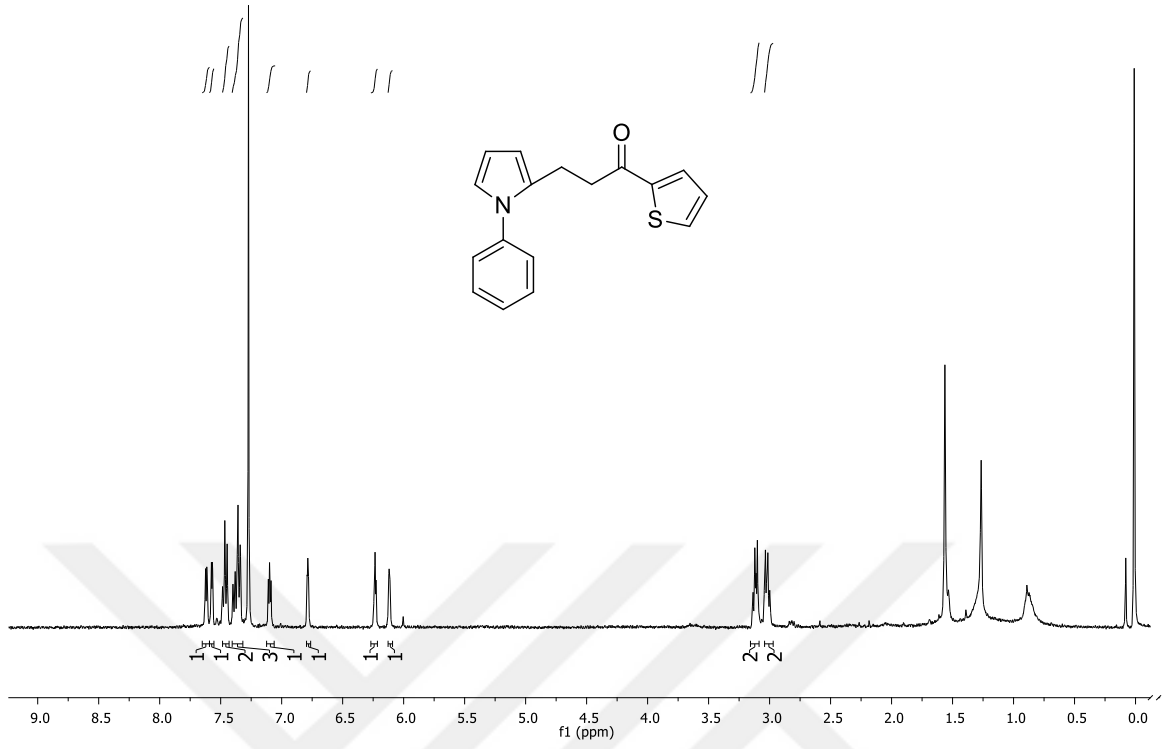
Şekil 57. 127 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



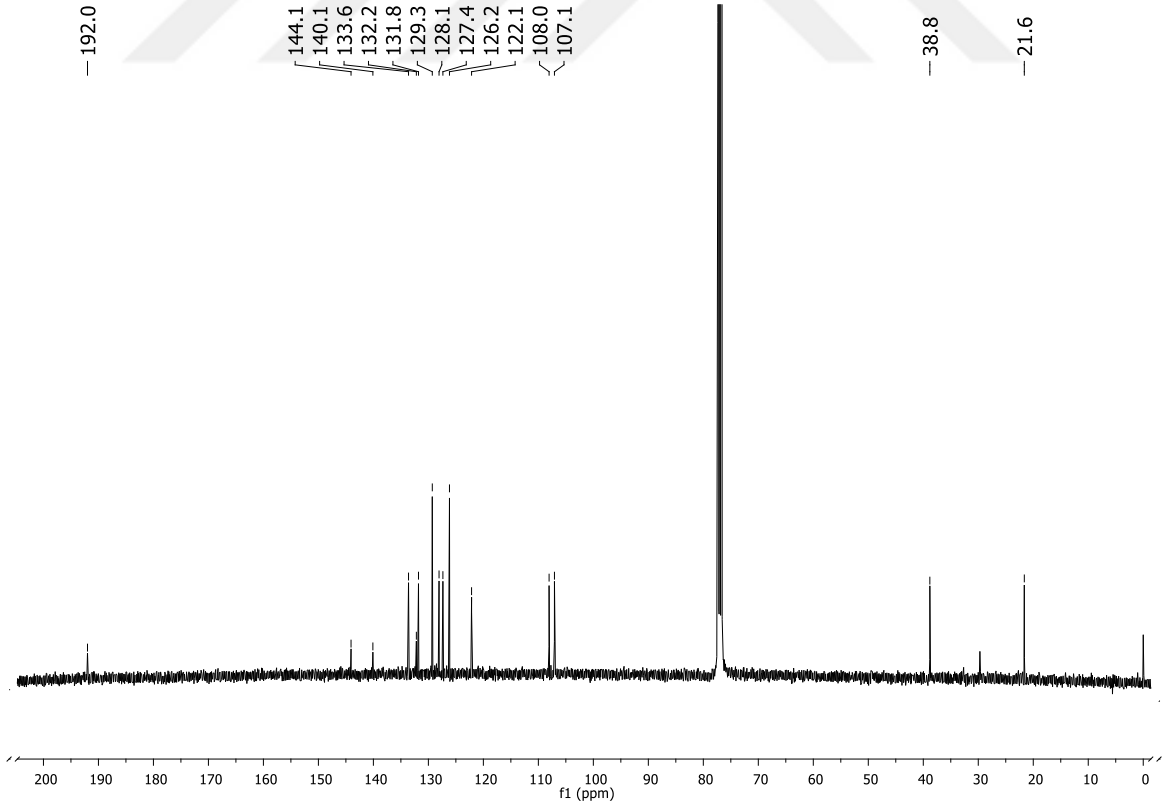
Şekil 58. 128 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



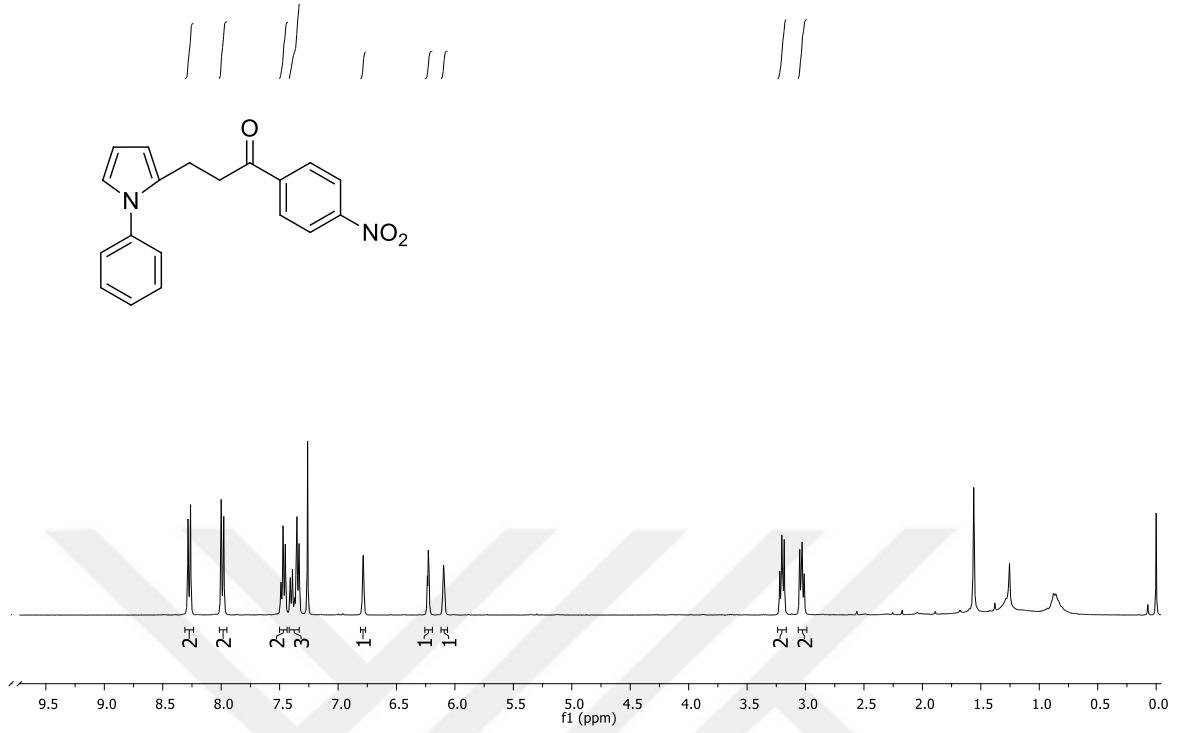
Şekil 59. 128 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



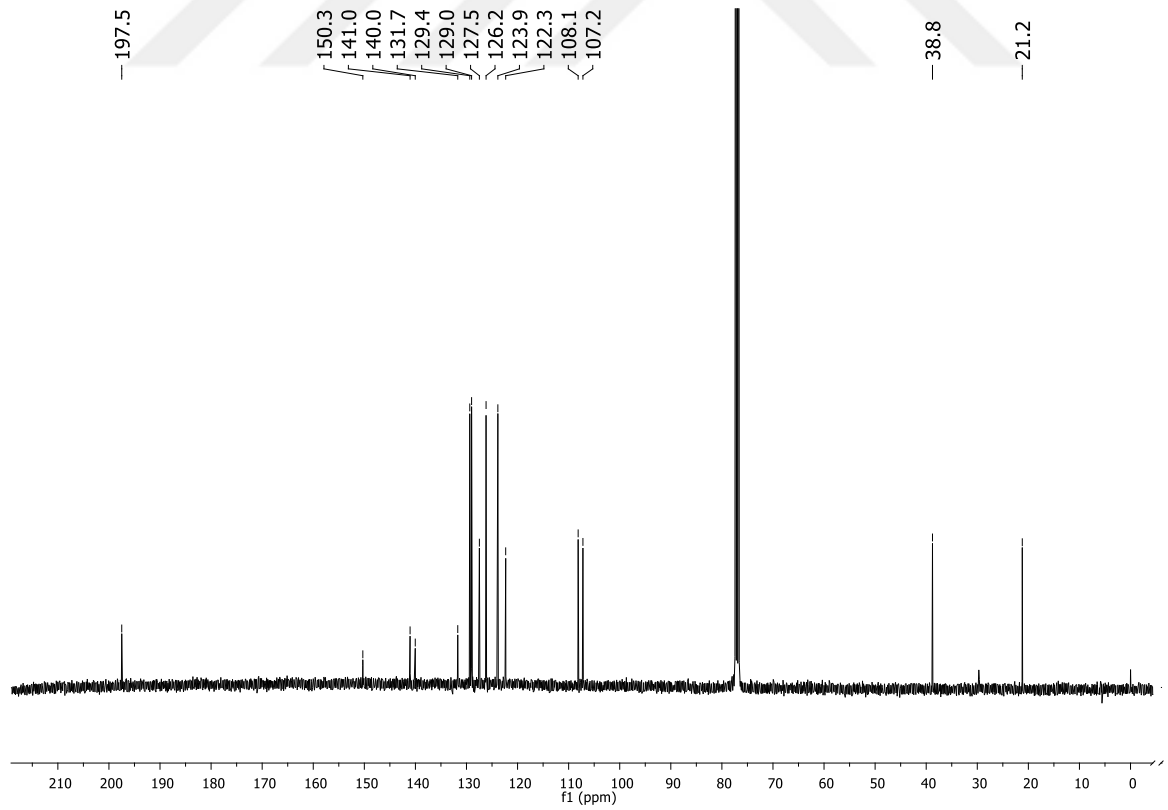
Şekil 60. 86 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



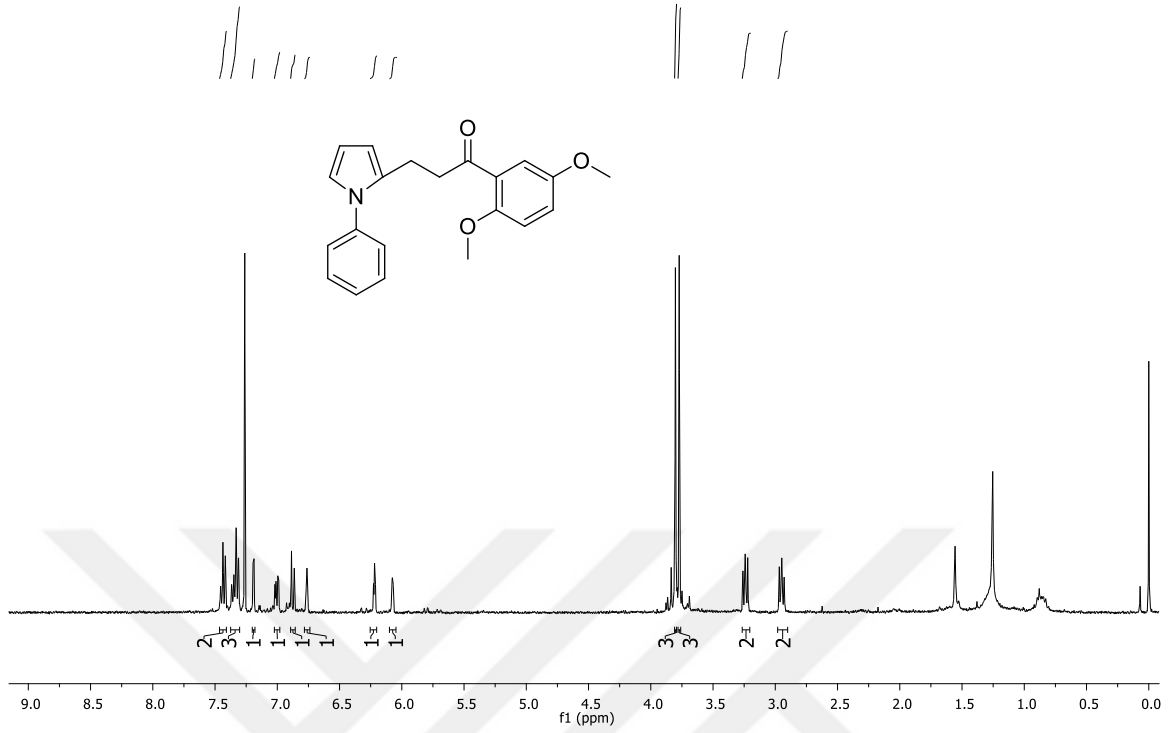
Şekil 61. 86 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



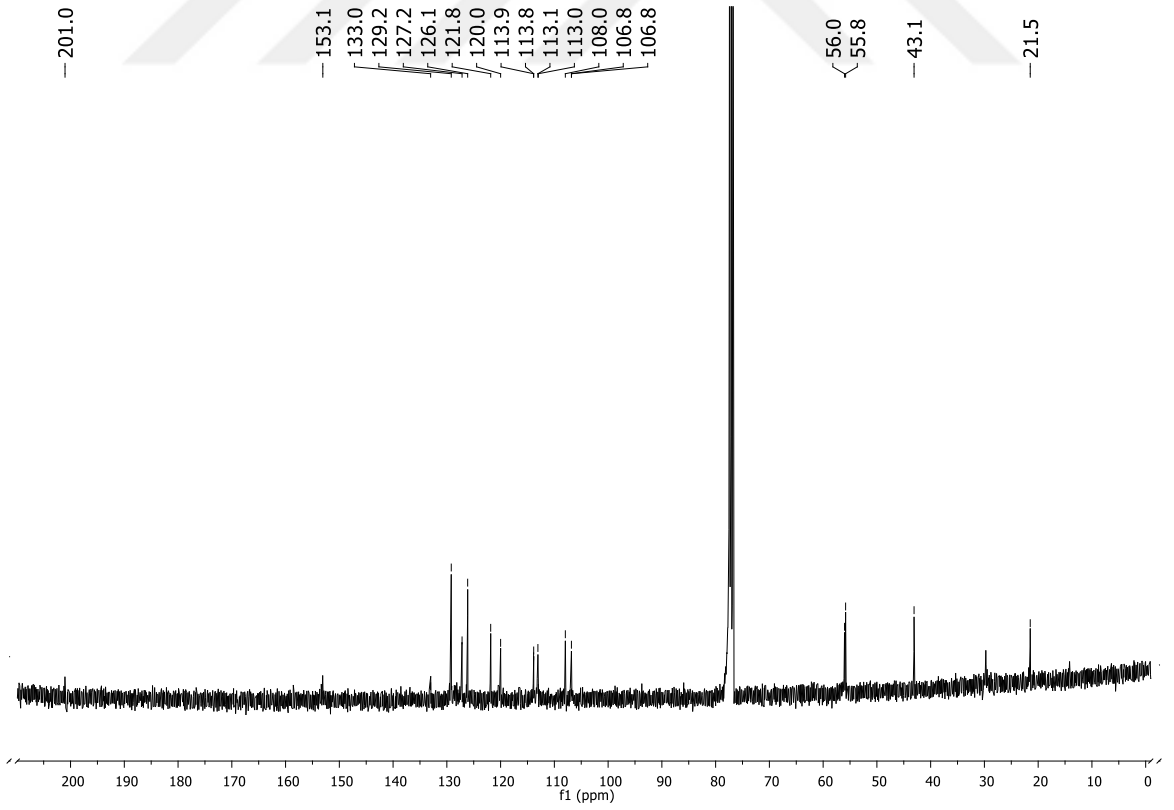
Şekil 62. 129 no.lu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



Şekil 63. 129 no.lu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu

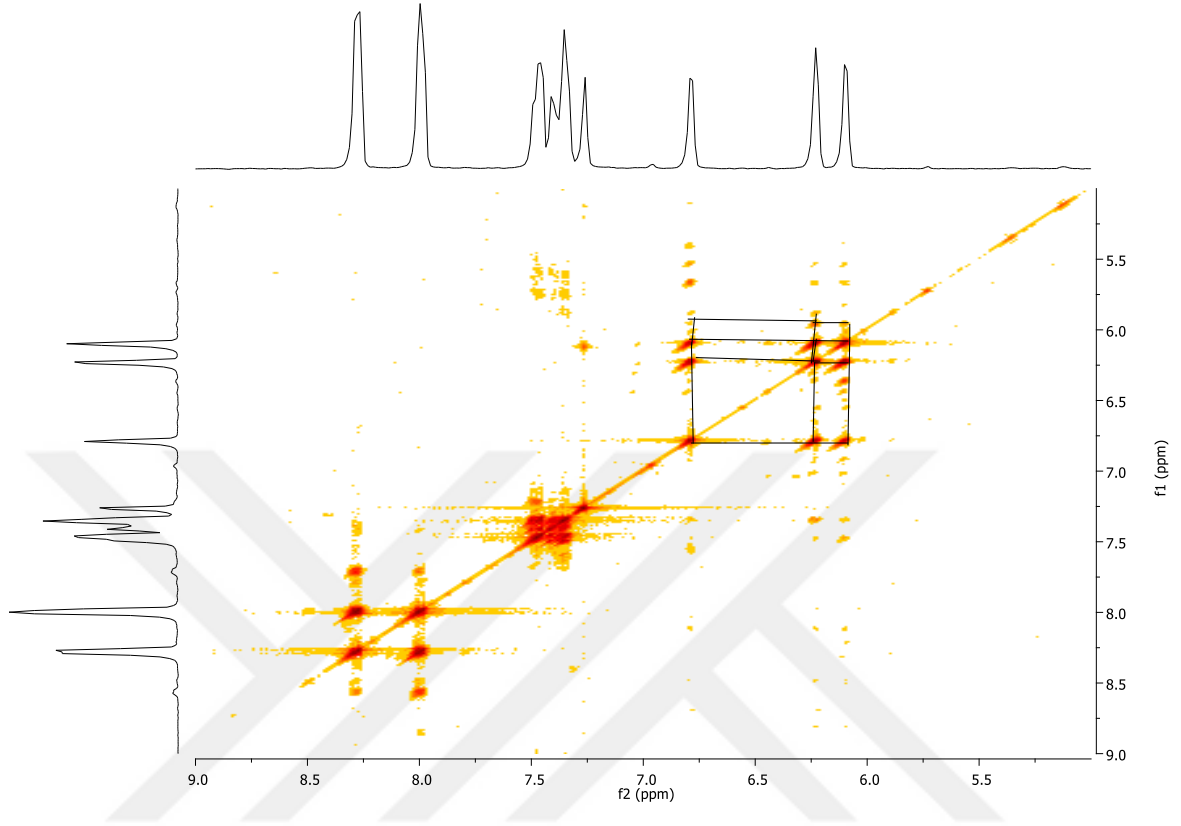


Şekil 64. 130 no.lu bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



Şekil 65. 130 no.lu bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu

Ek 4. 129 No.lu Bileşiğın COSY Spektrumu



Şekil 66. 129 no.lu bileşiğın COSY spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Duygu Çelik
Doğum yeri : Elazığ
Medeni Hali :Bekar
E-posta : duygu_2306@hotmail.com
Adresi :Bağlıca Mahallesi, 5/1 Etimesgut/Ankara

Eğitim

Lise : Dikmen Lisesi, Ankara
Lisans : Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, 2010-2014
Yüksek Lisans :Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı, 2015-2018

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce, ileri seviye

İş Deneyimi

Haziran 2013-Ağustos 2013, Türkiye Petrolleri Anonim Ortaklığı (TPAO), Stajyer

Deneyim Alanları

UV-GB Spektrofotometre cihaz kullanımı

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

-

Tezden Üretilmiş Yayınlar

-

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar

3. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Eylül 2016, Trabzon, TÜRKİYE, 'Ketonik Mannich Bazlarının Kullanımıyla Substitüye Pirollerin Sentezi', P56 no.lu poster sunumu.



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 13/03/2018

Tez Başlığı / Konusu: **KETONİK MANNICH BAZLARININ KULLANIMIYLA ALKİL SUBSTİTÜYE 1H-PİROL VE N-SUBSTİTÜYE PİROL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 109 sayfalık kısmına ilişkin, 13/03/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 1 'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/~~dahil~~
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Duygu Çelik
Öğrenci No: N14228330
Anabilim Dalı: KİMYA
Programı:
Statüsü: ☒ Y.Lisans ☐ Doktora ☐ Bütünleşik Dr.

05.04.2018

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

Prof. Dr. Canan Ünaleroğlu