

3,4-Dietilpirolün Sentezi ve Karakterizasyonu

B. DEDE¹, A. GÜLCE²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 32260 ISPARTA

² Selçuk Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü 42031 KONYA

Özet: Pirel ve türevleri organik ve biyokimyada önemli heterosiklik bileşiklerdir ve birçok doğal üründe bulunmaktadır. Bu çalışmada, porfirin vb. gibi doğal ürünlerin sentezinde kullanılabilecek bir bileşik olan 3,4-dietilpirolün sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaç için ilk önce bir α -halojenleme reaksiyonu ile bütanalden 2-bromobütanal elde edilmiş ve yine bütanal, morfolin ile etkileştirilerek 1-morfolino-1-büten enamini sentezlenmiştir. 2-Bromobütanal ve 1-morfolino-1-büten uygun şartlarda etkileştirilerek 2,3-dietilsüksinaldehit elde edilmiştir. 2,3-Dietilsüksinaldehitin amonyum karbonat ile reaksiyonu sonucu 3,4-dietilpirol sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pirel, enamin, 3,4-disüstitüe pirel

Synthesis and Characterization of 3,4-Diethylpyrrole

Abstract: Pyrrole and its derivatives are important heterocycle compounds in organic and biochemistry and have been found in many natural products. In this study, it is aimed to synthesize 3,4-diethylpyrrole such as porphyrin which can be used for the synthesis of natural products. For this purpose at first 2-bromobutanal was achieved from butanal via α -halogenation reaction and also 1-morpholino-1-butene enamine was synthesized from butanal with an interaction of morpholine. 2-Bromobutanal and 1-morpholino-1-butene was reacted in suitable media and obtained 2,3-diethylsuccinaldehyde. 3,4-Diethylpyrrole was synthesized by treating 2,3-diethylsuccinaldehyde with ammonium carbonate.

Keywords: Pyrrole, enamine, 3,4-disubstituted pyrrole

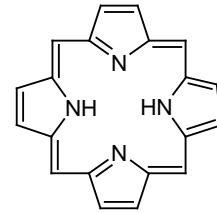
Giriş

Pirel, taş kömürü katranında ve kemik, boynuz vb. gibi hayvansal artıkların destilasyonundan elde edilen katranlarda bulunan renksiz bir sıvıdır. Pireller, porfirin, hemin, bilirubin, klorofil, vitamin B₁₂ gibi çoğu doğal ürünlerin özünü oluşturduğundan heterosiklik kimyada pirellerin sentezinin önemli bir yeri vardır. Çeşitli alkilpirel türevlerinin iyi derecede biyolojik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bundan dolayı birçok araştırmacı, pirellerin sentezi amacıyla kullanışlı metotlar bulmak için çalışmışlardır. Bulunan metotların birçoğu çok fazla sentetik basamak içermektedir ve sonuçta oluşan pirel türevlerinin verimleri yeteri kadar yüksek olmamaktadır. Fakat son zamanlarda pirel türevlerinin sentezi için oldukça etkin çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır [1-17].

Pirel ve türevlerinin polimerleştirilmesiyle elde edilen polipirel iyi bir iletken özellik gösterdiğinden, endüstriyel alandan modern tıp uygulamalarına kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Tıpta yeni bir umut ışığı olan porfirin ise biyolojik aktiviteye sahip bir pigmentdir. Porfirinler günümüzde cilt hastalıklarının tedavisinde, vücuttaki tümörlerin yok edilmesinde, kalpteki daralan koroner damarların açılmasında, enfeksiyon hastalıklarına yol açan bakterilerin tedavisinde kullanılmaktadır [18-20].

3,4-Disüstitüepirelün porfirin sentezinde kullanılması ilk defa Sessler ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir [21].



Şekil 1. Porfirinin Yapısı

Bu çalışmada ise bir alkilpirel türevi olan 3,4-dietilpirel (4), genel organik sentez yöntemleri kullanılarak ilk defa bu yolla ve yüksek bir verimle gerçekleşen reaksiyonlar sonucu enamin araürünü üzerinden sentezlenmiştir.

Sentezlenen bu bileşik porfirin ve daha önce bahsedilen doğal maddelerin sentezinde temel yapıtaşı olan bir maddedir.

Materyal ve Yöntem

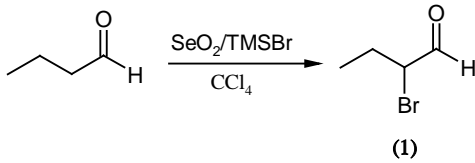
Deneyde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri, amaca uygun olarak ve literatürde bilinen şekilde yapıldı. Çözücüler, düşük basınçta evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımları yıkama, kurutma gibi ön işlemlerden sonra kolon kromatografisi yöntemiyle birbirinden ayrılıp saflaştırıldı. Kromatografik ayırmalar, silika jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck) ile cam kolonda gerçekleştirildi. Deneysel çalışmalar S.D.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı.

¹H-NMR spektrumu Bruker Avance-400 Digital NMR spektrometresinde iç standart olarak (CH₃)₄Si (Tetrametilsilan, TMS) kullanılarak δ birimiyle kaydedildi.

Kütle spektrumları GC 17A ve QP 5050A spektrometresinde, IR spektrumları FT-IR Perkin Elmer BX spektrometresinde kaydedildi. Bileşiklerin element analizi ise LECO CHNS-932 spektrometresinde yapıldı. Bileşiklere ait spektrumlar ve analiz sonuçları O.D.T.Ü Araştırma Laboratuvarı ve S.D.Ü. Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda alındı.

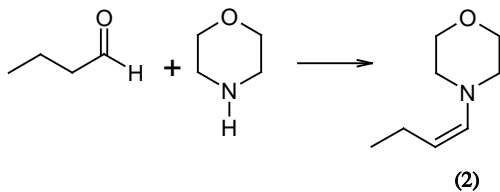
Deneyler

2-Bromobütanal (1)



30 mL yuvarlak dipli balona selenyum dioksit (1.1 g, 10 mmol) ve bromotrimetilsilan (3.4 g, 22 mmol) ve 3 mL CCl₄ konur. Bu karışım oda sıcaklığında birkaç dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırdıktan sonra bu çözeltiye bütanal (0.72 g, 10 mmol) ilave edilir. Oluşan karışım oda sıcaklığında 19 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırılır ve karışıma 50 mL saf su ilave edilir. Eter ile (3x50 mL) ekstrakte edilir. Eter, evaporatörde uzaklaştırılır. Artık, karbon tetraklorürde çözülür ve kolon kromatografisi ile fraksiyonlanarak 2-bromobütanal (1) elde edilir [22] [verim: %94, kütle: m/z: 1:1 oranında 150 ve 152 (moleküler iyon pikleri, M⁺), element analizi: hesaplanan: C: %31.81, H: %2.67, bulunan: C: % 31.75, H: %2.71, IR (KBr, cm⁻¹): 2959, 1722, 1455, 1383, 752, ¹H-NMR (TMS), δ: 1.11 (t, 3H), 1.81-2.12 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 9.40 (d, 1H)].

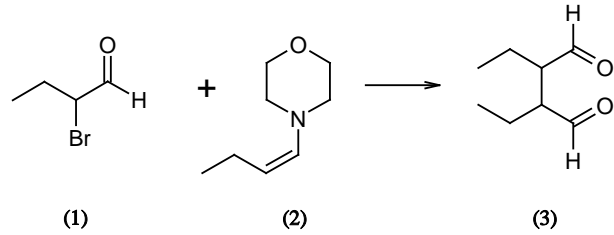
1-Morfolino-1-büten (2)



Yuvarlak dipli bir balona (25.6 g, 25.6 mL, 0,3 mmol) morfolin ve 6 gram potasyum karbonat konur ve karışım buz banyosuyla soğutulurken üzerine damla damla bütanal (9.01 g, 11.26 mL, 0.125 mmol) ilave edilir. Oluşan karışım iki saat manyetik karıştırıcı ile karıştırılır ve iki saat sonunda elde edilen karışım süzülür. Elde edilen çözelti, eter ile birkaç defa yıkanır ve eter, evaporatörde uzaklaştırılır. Daha sonra elde edilen ürün olan 1-morfolino-1-büten (2) vakumda damıtılır [verim: %82 kn: 83.5-85 °C (18 mm Hg), kütle: m/z: 141.21 (moleküler iyon piki, M⁺), element analizi: hesaplanan: C: %68.04, H: %10.70, N: %9.91 bulunan: C: % 67.98, H: %10.75, N: %9.88, IR (KBr, cm⁻¹): 2953, 2848, 1655, 1451, 1118, ¹H-NMR (TMS), δ: 1.16 (t, 3H), 2.18 (m,

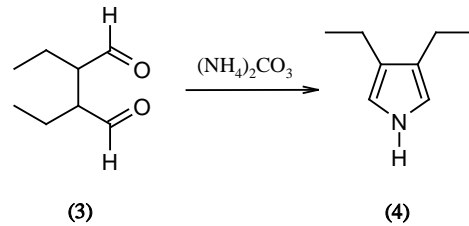
2H), 2.65 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 4.86 (m, 1H), 5.70 (d, 1H)].

2,3-Dietilsüksinaldehit (3)



Bütanalın morfolin enamini olan 1-morfolino-1-büten (2) (10 g, 0.07 mol) 30 mL kuru benzen içinde çözülür ve yine 30 mL benzen içinde çözünmüş 2-bromobütanale (1) (10.57 g, 0.07 mol) eklenir. Karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatılır ve 20 mL su eklenip kaynatmaya 2 saat daha devam edilir. Oluşan çözelti, eter ile (3x50 mL) ekstrakte edilir. Artık, MgSO₄ üzerinde kurutulduktan sonra eter evaporatörde uzaklaştırılır. Elde edilen ürün olan 2,3- dietilsüksinaldehit (3) vakumda damıtılır [verim: %78 kn: 106-108 °C (15 mm Hg), kütle: m/z: 142.19 (moleküler iyon piki, M⁺), element analizi: hesaplanan: C: %67.57, H: %9.92, bulunan: C: % 67.58, H: %9.90, IR (KBr, cm⁻¹): 2966, 1715, 1463, 1365, ¹H-NMR (TMS), δ: 1.13 (t, 6H), 1.55-1.86 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 10.29 (d, 2H)].

3,4-Dietilpirol (4)



Soğutucusu bulunan 50 mL'lik bir balona 2,3-dietilsüksinaldehit (3) (2.84g, 20 mmol) ve amonyum karbonat (5 g) konur ve karışım 100 °C'da 1.5 saat ısıtılır. Bu sürenin sonunda gaz çıkışı durur ve soğutucuda inorganik madde toplanır. Toplanan bu madde, soğutucunun 1 mL suyla çalkalanması ile uzaklaştırılır ve elde edilen çözelti yavaşça geri soğutucu altında ısıtılarak 3 dakika içinde reaksiyonun tamamlanması sağlanır. Elde edilen karışım soğutulur ve ayırma hunisinde sarı-kahverengi üst kısım ayrılır. Sulu faz 2 mL kloroformla çekilir ve bu çekilmiş çözeltiler organik fazda birleştirilerek MgSO₄ üzerinde kurutulduktan sonra kloroform evaporatörde uzaklaştırılır. Daha sonra elde edilen ürün olan 3,4-dietilpirol (4) vakumda damıtılır [verim: %92, kn: 80-82 °C (15 mm Hg), lit: 100 °C (25 mm Hg) [23], kütle: m/z: 123.19 (moleküler iyon piki, M⁺), element analizi: hesaplanan: C: %77.99, H: %10.64, N: %11.37 bulunan: C: % 77.95, H: %10.66, N: %11.38, IR (KBr, cm⁻¹): 3457, 3171, 2985, 1489, 1403, 993, ¹H-NMR (TMS), δ: 1.15 (t, 6H), 2.60 (q, 4H), 7.36 (m, 2H), 8.24 (s, 1H)].

Bulgular ve Tartışma

Bir alkilpirol türevi olan 3,4-dietilpirolün (**4**) sentezi, porfirin vb. gibi doğal ürünlerin sentezinde çok önemli bir anahtar bileşik olduğu için yapıldı ve bu bileşik ilk defa bu yolla sentezlendi.

Bu bileşiğin sentezini gerçekleştirmek amacıyla ilk önce bir α -halojenasyon reaksiyonu gerçekleştirildi ve bütanalden 2-bromobütanal (**1**) Lee ve çalışma grubunun kullandığı yöntemle göre sentezlendi [22]. Butanalin α pozisyonundan mono-bromlanması için bromotrimetilsilan ve selenyum dioksit kullanılmıştır. Sentezin ikinci basamağında 2-bromobütanal (**1**) yerine 2-klorobütanal de kullanılabilirdi ancak bromotrimetilsilan yerine klorotrimetilsilan kullanılarak yapılan denemede elde edilen 2-klorobütanalin verimi reaksiyon sonucunda oluşan polihalo aldehit yan ürünlerden dolayı oldukça düşük olduğu için mono-halojenleme reaksiyonunda klorotrimetilsilan tercih edilmemiştir. Daha sonra çıkış maddesi olarak kullanılan bütanal soğuk ve bazik ortamda morfolin ile etkileştirildi ve reaksiyon sonucunda sentetik olarak çok kullanışlı bir ara ürün olan 1-morfolino-1-büten (**2**) enamini elde edildi. Oluşturulan bu enamini benzen çözücüsü içerisinde 2-bromobütanal (**1**) ile karıştırıldı ve bu karışım reflux edilerek pirol sentezi için çok önemli ve etkin bir ara ürün olan 2,3-dietilsüksinaldehit (**3**) sentezlendi. Elde edilen bu üç bileşiğin GC-MS, IR bulguları ve hesaplanan-bulunan elementel analiz sonuçlarının sentezlenmesi beklenen bileşiklerin yapılarıyla uyumlu olduğu görülmüştür.

1,4-Dikarbonil bileşikler NH_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ veya primer aminlerle reaksiyona sokulursa yüksek bir verimle pirole dönüşmektedir. Bu yöntem Paal-Knorr sentezi olarak bilinir ve pirol sentezinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır [23-30].

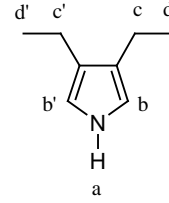
Teşekkür

Bu çalışmanın yürütülmesi için gerekli desteği sağlayan S.D.Ü.A.F'na teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- [1] A. Alberola, A.G. Ortega, M. L. Sidaba and C. Sanudo, "Versatility of Weinreb Amides in the Knorr Pyrrole Synthesis", *Tetrahedron*, 55, (1999), 6555-6566.
- [2] A.S. Demir, İ.M. Akhmedov and Ö. Şeşenoğlu, "Synthesis of 1,2,3,5-Tetrasubstituted Pyrrole Derivatives from 2-(2-Bromoallyl)-1,3-dicarbonyl Compounds", *Tetrahedron*, 58, (2002), 9793-9799.
- [3] S.H. Hwang, M.J. Kurth, "1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to 1-Phenylsulfonyl-1,3-butadienes: Synthesis of 3-(4,5-Dihydroisoxazol-5-yl)pyrroles", *Tetrahedron Letters*, 43, (2002), 53-56.
- [4] C.E. Hewton, M.C. Kimber and D.K. Taylor, "A One-pot Synthesis of Thiophene and Pyrrole Derivatives from Readily Accessible 3,5-Dihydro-1,2-dioxines", *Tetrahedron Letters*, 43, (2002), 3199-3201.
- [5] P.M.T. Ferreira, H.L.S. Maia and L.S. Monteiro, "Synthesis of 2,3,5-Substituted Pyrrole Derivatives", *Tetrahedron Letters*, 43, (2002), 4495-4497.
- [6] X. Fanand, Y. Zhang, "SmI₂-mediated Synthesis of 2,4-Diarylpyrroles from Phenacyl Azides", *Tetrahedron Letters*, 43, (2002), 1863-1865.
- [7] M.K. Jeon, K. Kim, "Synthesis of 3-(Alkylamino and anilino)-4-benzyloxycarbonyl-1H-pyrrole-2,5-diones via 5-[(Alkylamino and anilino)(cyano)]-2,2-

Bizim çalışmamızda ise elde edilen ve 1,4-dikarbonil bileşiği olan 2,3-dietilsüksinaldehit (**3**) Paal-Knorr sentezi uyarınca $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ile etkileştirildi ve bu reaksiyon sonucunda 3,4-dietilpirol (**4**) sentezlendi.



(4)

Bileşiğin kütle spektrumunda m/z: 123,19'da çıkan pik bileşiğe ait moleküler iyon pikidir.

3,4-Dietilpirolün (**4**) ¹H-NMR spektrumunda 8,24 ppm'de görülen singlet pik, pirol azotuna bağlı olan ve a olarak ifade edilen hidrojeni, 7,36 ppm'de görülen multipl pik, pirol azotuna bağlı karbonlarda bulunan ve b,b' olarak gösterilen hidrojenleri, 2,60 ppm'de görülen kuartet pik pirole bağlı olan etil yapısındaki -CH₂- grubuna bağlı olan ve c,c' ile gösterilen hidrojenleri, son olarak da 1,15 ppm'de görülen triplet pik yine pirole bağlı olan etil yapısındaki -CH₃ grubuna ait olan hidrojenleri göstermektedir. Sentezlenen bu bileşiğin spektral verileri beklenen spektral verilerle uyum içindedir.

Bu çalışmanın sonucunda tıp dünyasında çok önemli bir bileşik olan ve gittikçe de önem kazanan porfirinin sentezinde kullanılan 3,4-dietilpirol, (**4**) yüksek verimle sentezlenmiştir. Bu bileşik, çıkış maddeleri ve 3,4-dietilpirolün (**4**) total sentezindeki basamak sayısının az olması nedeniyle porfirinin literatürdeki yöntemlere göre farklı bir yoldan sentezinde kullanılabilir olacaktır.

- dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones”, *Tetrahedron Letters*, 43, (2002), 3415–3418.
- [8] A.V. Kel'in, A.W. Sromek, and V. Gevorgyan, “A Novel Cu-Assisted Cycloisomerization of Alkynyl Imines: Efficient Synthesis of Pyrroles and Pyrrole-Containing Heterocycles”, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, (2001), 2074-2075.
- [9] B.C. Ranu, A. Hajra, “Synthesis of Alkyl-substituted Pyrroles by Three-component Coupling of Carbonyl Compound, Amine and Nitro-alkane/alkene on a Solid Surface of Silica gel/alumina Under Microwave Irradiation”, *Tetrahedron*, 57, (2001), 4767-4773.
- [10] R.J. Andrew and J.M. Mellor, “Synthesis of Trifluoromethylpyrroles and Related Heterocycles from 4-Ethyloxy-1,1,1-trifluorobut-3-ene-2-one”, *Tetrahedron*, 56, (2000), 7267–7272.
- [11] B. Quiclet-Sire, I. Thevenot and S.Z. Zard, “A New and Practical Synthesis of Pyrroles” *Tetrahedron Letters*, 36, (1995), 9469-9470.
- [12] A. W.Trautwein, R.D.Süßmuth and G. Jung, “Hantzsch Pyrrole Synthesis On Solid Support”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, (1998), 2381-2384.
- [13] J.L. Wang, C.H. Ueng and M.C.P. Yeh, “Synthesis of Pyrrole Derivatives Mediated by Dicobalthexacarbonyl”, *Tetrahedron Letters*, 36, (1995), 2823-2826.
- [14] A.M.M Mjalli, S. Sarshar and T.J. Baiga, “Solid Phase Synthesis of Pyrroles Derived from a Four Component Condensation”, *Tetrahedron Letters*, 37, (1996), 2943-2946.
- [15] S. Kumar, V. Kumar and S.S. Chimni, “Novel Indium-mediated Ternary Reactions Between Indole-3-carboxaldehydes–allyl Bromide–enamines: Facile Synthesis of Bisindolyl- and Indolyl-heterocyclic Alkanes”, *Tetrahedron Letters*, 44, (2003), 2101–2104.
- [16] M. Yasuda, J. Morimoto, I. Shibata, and A. Baba, “Organotin(IV) Enamines as Selective Reagents: Coupling with α -Halocarbonyls for Synthesis of Substituted Pyrroles”, *Tetrahedron Letters*, 38, (1997), 3265-3266.
- [17] Y. Aoyogi, T. Mizusaki, and A. Ohta, “Facile and Efficient Synthesis of Pyrroles and Indoles *via* Palladium-Catalyzed Oxidation of Hydroxy-Enamines and –Amines” *Tetrahedron Letters*, 37, (1996), 9203-9206.
- [18] M. Graça, H. Vicente and K.M. Smith, “Porphyrins and Derivatives: Synthetic Strategies and Reactivity Profiles”, *Current Organic Chemistry*, 4, (2000), 139-174.
- [19] J. Tang, J.G. Verkade, “Nonionic Superbase-Promoted Synthesis of Oxazoles and Pyrroles: Facile Synthesis of Porphyrins and α -C-Acyl Amino Acid Esters”, *J. Org. Chem.*, 59, (1994), 7793-7802.
- [20] D.H.R. Barton, S.Z. Zard, “A New Synthesis of Pyrroles from Nitroalkenes”, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 1098.
- [21] J.L. Sessler, A. Mozaffari and M.R. Johnson, “3,4-Diethylpyrrole and 2,3,7,8,12,13,17,18-Octaethylporphyrin”, *Organic Syntheses*, 70, (1991), 68-77.
- [22] J.G. Lee, I.S. Park and J.W. Seo, “Halogenation of Aldehydes and Ketones by Selenium (IV) Oxyhalides Generated *in-situ* from Selenium Dioxide and Halotrimethylsilanes”, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 16, (1995), 349-355.
- [23] J. Yu, “Synthesis and Mechanistic Studies on the Monoamine Oxidase (MAO) Catalyzed Oxidation of 1,4-Disubstituted-1,2,3,6-Tetrahydropyridines”, Doctorate Thesis, (1998).
- [24] C. Paal, *Ber.*, 18, (1885), 367.
- [25] L. Knorr, *Ber.*, 18, (1885), 299.
- [26] H.S.P. Rao and S. Jothilingam, “One-pot Synthesis of Pyrrole Derivatives from (*E*)-1,4-Diaryl-2-butene-1,4-diones”, *Tetrahedron Letters*, 42, (2001), 6595–6597.
- [27] C.W. Ong, C.M. Chen, L.H. Wang and J.J. Jan, “Efficient Synthesis of Pyrroles from Chemoselective Addition of Primary Amines to 1,6-Dioxo-2,4-dienes”, *J. Org. Chem.*, 63, (1998), 9131-9134.
- [28] P.E. Just, K.I. Chane-Ching and P.C. Lacaze, “Synthesis of 2,5-di(2-thienyl)-1H-pyrrole N-linked with conjugated bridges”, *Tetrahedron*, 58, (2002), 3467-3472.
- [29] B. Chandrasekhar, S. R. Ramadas and D. V. Ramana, “A Convenient and Simple Method for the Synthesis of Condensed γ -Lactams and Substituted Xanthenes from Cyclic-1,3-diketones”, *Tetrahedron*, 56, (2000), 5947-5952.
- [30] R.A. Gadzhili, R.A. Nadzhafova and Ö. Şeşenoğlu, “Efficient Synthesis of 1-Alkoxy-carbonyl-Methyl-2-Alkylpyrroles from Dichloro- and Methoxychloropropylalkyl Ketones”, *Turk J Chem*, 26, (2002), 379-383.