



ÖNEMLİ BİR BEŞ-ÜYELİ HETEROAROMATİK BİLEŞİK: PİROL

Bülent DEDE*

Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 32260 Isparta-TÜRKİYE

ÖZET

Piroller, çoğu doğal ürünlerin özünü oluşturduğundan dolayı heterosiklik kimyada pirollerin sentezinin önemli bir yeri vardır. Çeşitli alkilpirol türevlerinin çok iyi bir derecede biyolojik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bundan dolayı pirollerin sentezi amacıyla kullanışlı birçok metot olmasına rağmen bu metotların birçoğu çok fazla sentetik basamak içerdiklerinden dolayı sonuçta oluşan pirol türevlerinin verimleri yeteri kadar yüksek olmamaktadır. Bundan dolayı pirol türevlerinin sentezi için yapılan çalışmalar halen yapılmaya devam etmektedir. Bu makalede pirol hakkında kısa bir bilgi verildikten sonra pirolün sentezi için son yirmi yıl içerisinde yapılan çalışmalar incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Pirol, Pirol sentezi, Beş-üyelî halka.

AN IMPORTANT FIVE-MEMBERED HETEROAROMATIC COMPOUND: PYRROLE

ABSTRACT

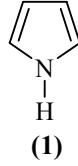
The synthesis of pyrroles is an important area of heterocyclic chemistry due primarily to the fact that many pyrroles are subunits of natural products. Several alkylpyrrole derivatives have also been shown to possess remarkable biological activity. Although there are a quite number of methods available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

Keywords: Pyrrole, Pyrrole synthesis, Five-membered ring.

1. GİRİŞ

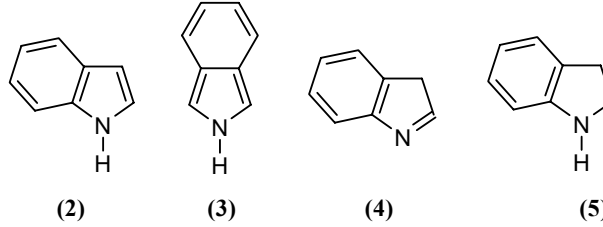
1.1 Piyolün Yapısı

Piyol (1), kaynama noktası 131°C olan renksiz bir sıvıdır. Taş kömürü katranında ve kemik, boynuz vb. gibi hayvansal artıkların destilasyonundan elde edilen katranlarda bulunur. Kemik siyahı elde edilmesi esnasında ele geçen yağda da bulunur ki, en kolay olarak buradan elde edilir. Piyolün kemik yağındaki varlığı buharlarının, mineral asitleri ile ıslatılmış çam yongalarını kırmızıya boyaması ile saptanır. Bu karakteristik hareket şekli piyolün ve basit türevlerinin tanınmasında kalitatif bir deneme olarak kullanılmaktadır. Ancak piyol, 1858'e kadar bu kaynaklardan saf halde elde izole edilememiştir.

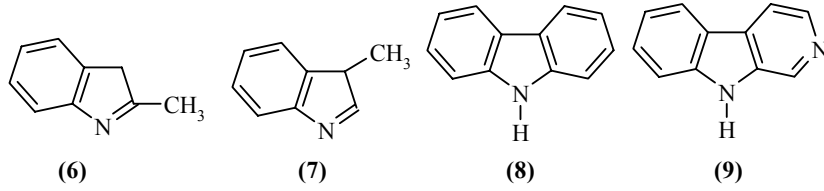


1.2 Piyolün Önemli Türevleri

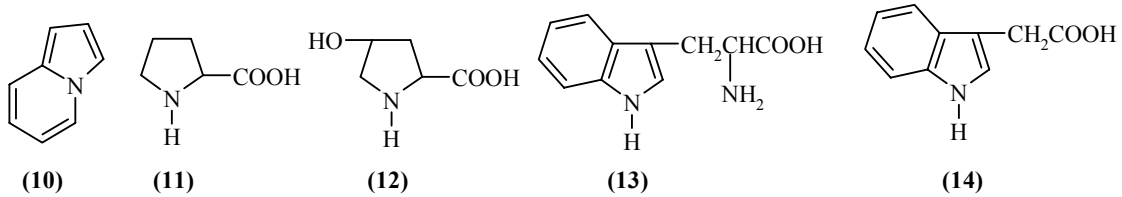
Piyolün 2,3-benzo- ve 3,4-benzo- olmak üzere iki tane monobenzo türevi vardır ki bunlar sırasıyla indol (2) ve izoindol (3) adı ile bilinir. İndolenin (4), indolün izomeri, indolin (5) ise dihidro tüvevidir.



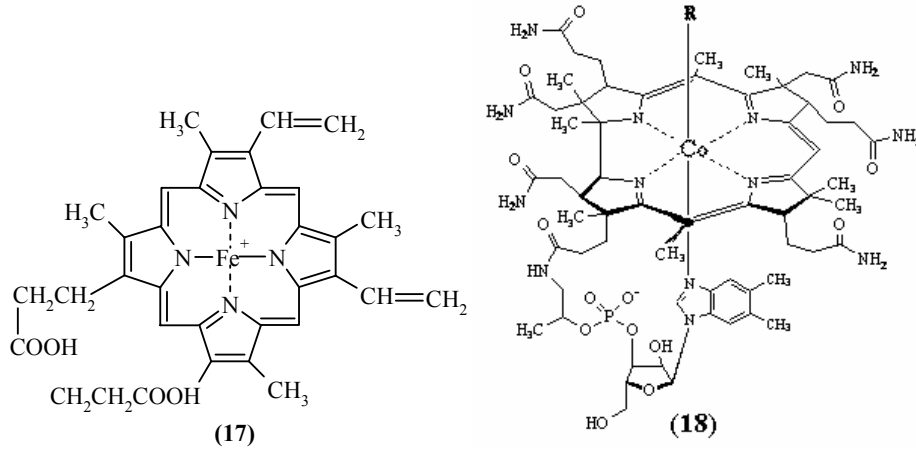
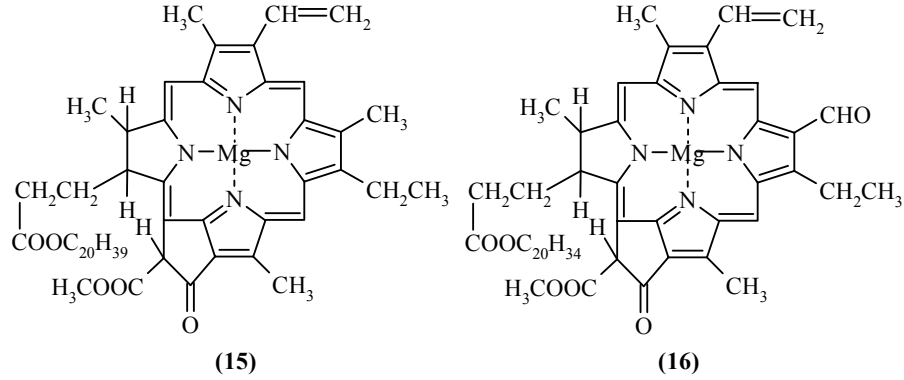
İndolün iki önemli türevi α -metilindol (6) ve β -metilindoldür (7). Skatol adı ile bilinen β -metilindol, triptofanın bağırsaklardaki enzimatik bozunmasından oluşur. Dibenzopiyole karbazol (8) adı verilir. 2,3-pozisyonlarından bir piridin halkası ile birleşmiş indollere karbolinler denir. Piridin azotunun durumuna göre dört izomer karbolin (örneğin 2-karbolin (9) gibi) vardır.



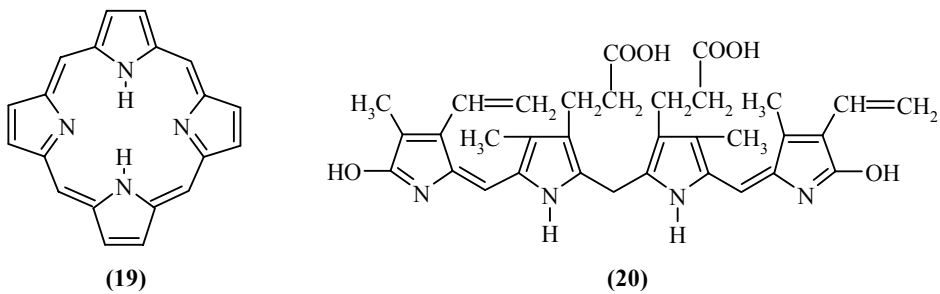
Birleşmiş piyol ve piridin halkalarını içeren bir halka sistemi indolizin (pirokolin) (10) adını almaktadır. Proteinlerin bileşiminde bulunan doğal aminoasitlerden pirolin (pirolidin-2-karboksilli asit) (11) ile hidroksi-piyolin (4-hidroksi-piyolidin-2-karboksilik asit) (12) de piyol türevleri arasındadır. Triptofan (13), birçok proteinde bulunan önemli bir amino asit, β -indolilasetik asit (14) ise bir bitki yetiştirme hormonu olarak da tanınan bir bileşiktir.



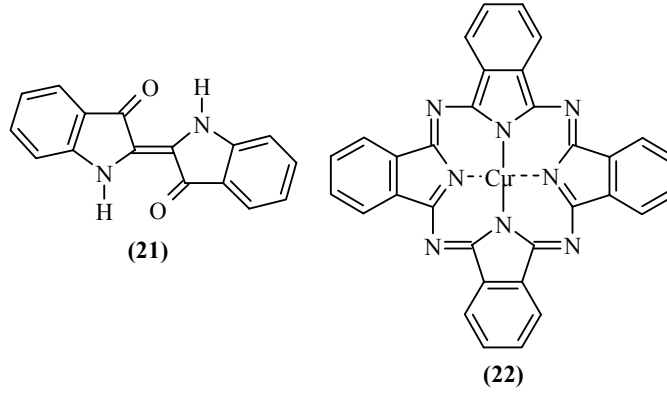
Pirolün hayat için önemli bazı doğal türevleri de vardır. Kan boyar maddesi kırmızı renkli pigment hemin (17), bitkilerde yeşil renkli pigment klorofil (15) ve (16), safra boyar maddesi bilirubin (20), vitamin B₁₂ (18), alkilenmiş pirol halkalarını içeren bileşiklerdir.



Hemin (17), klorofil-a (15) ve klorofil-b'de (16), kaba formülü C₂₀H₁₄N₄ olan "porfin" (19) çekirdeği bulunur. Porfin (19) çekirdeğinde 16 üyeli bir düzlemsel halka vardır ve bu halkayı içeren bileşiklere "porfirinler" adı verilir.

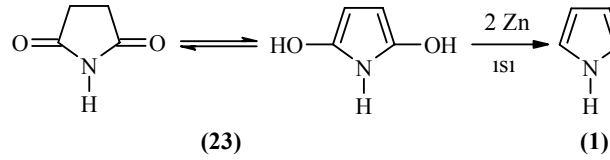


Safra pigmentlerini oluşturmak üzere meydana gelen metabolik parçalanmada, porfirinlerdeki porfin (19) halkası, dört pirol halkası içeren açık zincirli bir bileşik vermek üzere açılır. Nitekim böyle parçalanma ile oluşan bilirubin (20), porfirinlerin yapısını açıklar. Mavi renkli bir sentetik pigment olan Monastral Blue (22) ile koyu mavi renkli boyar madde İndigo (21)'da önemli pirol türevleridir.



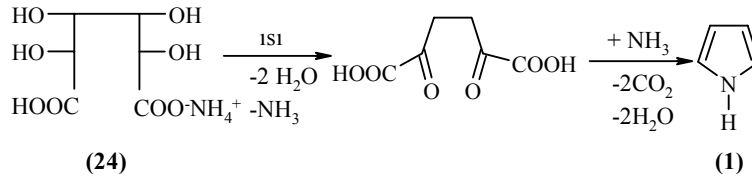
2. PÜROL VE TÜREVLERİ İÇİN YAPILAN ÇALIŞMALAR

Pürolün yapısı en iyi şekilde süksinimidin (23) çinko tozu ile destilasyonu sonucu oluşması ile anlaşılmıştır (Şekil 1) [1].



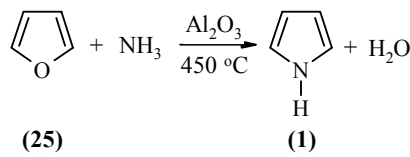
Şekil 1. Pürolün çinko tozu yardımıyla sentezi.

Pürolerin sentetik olarak elde edilmesi için en iyi yol şeker asitlerinin (glükarik asitlerinin) amonyum tuzlarının amonyak gazı akımında ısıtılmasıdır (Şekil 2). En iyi verim veren amonyum sakkarat ise de elde edilmesinin kolaylığı nedeni ile muhat asidinin (musik asit) amonyum tuzu (amonyum mukat) (24) kullanılır. Bu tuzların kuru kuruya ısıtılmalarından meydana gelen serbest asidin dehidrasyonu, dekarboksilasyonu ve amonyak ile reaksiyonu sonucu pürol (1) oluşur. Bu reaksiyonun yürüyüşü 1,4-dikarbonil ara ürünü üzerinden gerçekleşmektedir [1].



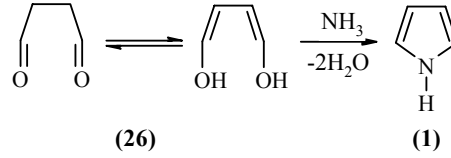
Şekil 2. Amonyum mukat kullanılarak pürolün sentezi.

Aynı reaksiyon şeker asitlerinin amonyum tuzlarının gliserin içinde 200°C'de ısıtılması ile de gerçekleşmektedir (Şekil 3). Günümüzde ticari alanda pürol, furan (25) ile amonyağın 450°C'de Al₂O₃ katalizöründe ısıtılması ile elde edilmektedir. Bu reaksiyon gaz fazında meydana gelmektedir.



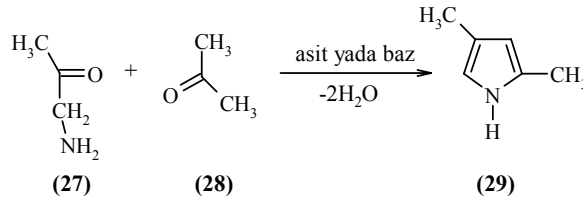
Şekil 3. Pürolün, furan ile amonyağın reaksiyonu ile sentezi.

1,4-dikarbonil bileşikleri olan 1,4-diketon veya 1,4-dialdehitlerin (26) amonyak veya primer aminlerle reaksiyonu önce bir nükleofilik katılma ve su ayrılmasıyla ilerler ve sonuçta pirol (1) veya pirol türevleri oluşur (Şekil 4).



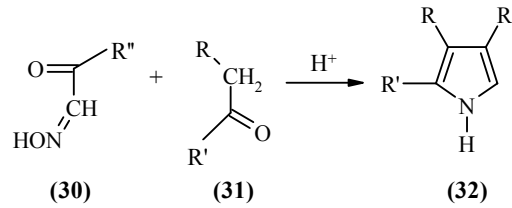
Şekil 4. Pirolün dikarbonil bileşiklerden eldesi.

α -Amino karbonil bileşiklerinden de pirol sentezlenebilir. Knorr sentezi olarak bilinen bu yöntemde bir α -aminoketon (27) ile bir β -ketoesterin ya da β -diketonun reaksiyonuna başvurulur. Basit ketonların kullanılması halinde reaksiyon ürünü düşük verimle ele geçer (Şekil 5).



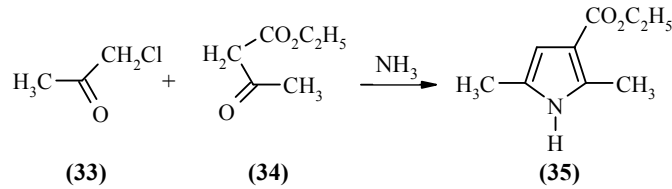
Şekil 5. Knorr yöntemiyle pirol sentezi.

Aminoaseton yerine isonitrosoketon (30) kullanılırsa yine elde edilecek olan ürün piroldür (Şekil 6).



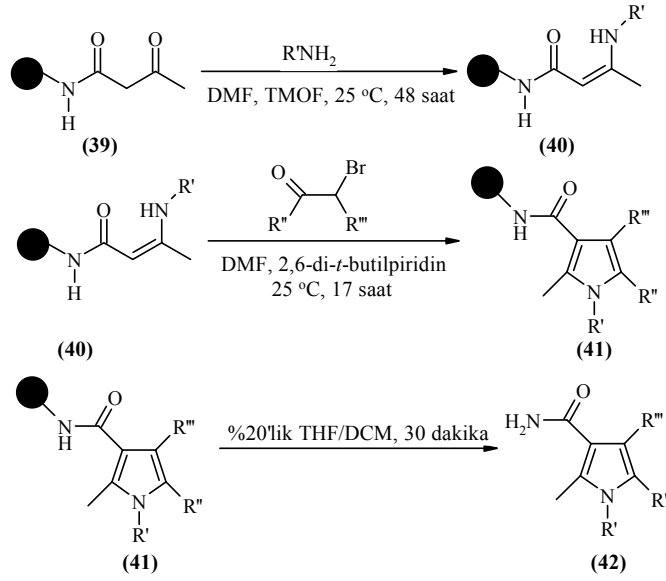
Şekil 6. İsonitrosoketondan pirol sentezi.

Hantzsch sentezi olarak bilinen başka bir yöntemde bir α -haloketonun (33) bir β -ketoester (34) ile amonyaklı ortamda reaksiyonundan bir pirol (35) türevine varılır (Şekil 7).



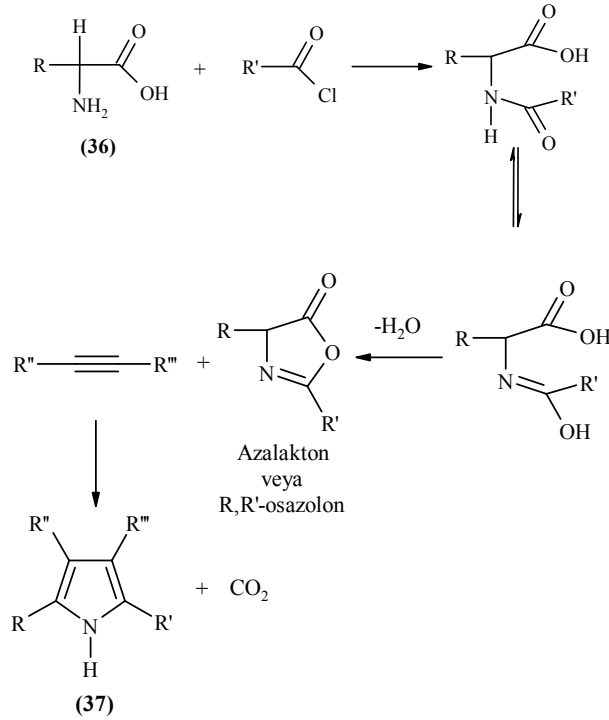
Şekil 7. Hantzsch yöntemiyle pirol sentezi.

Primer amin içeren β -ketoester veya β -ketoamit, α -bromoketonlar alkilleme-siklokondensasyon reaksiyonuna girer ve sonuçta tetra- veya pentasüstitüe piroler meydana gelir (Şekil 8). Reaksiyon ya üç bileşenli bir yol ya da tercihen iki bileşenli kısayol üzerinden gerçekleşmektedir. İlk basamakta β -ketoester veya β -ketoamit, primer aminle enamion (40) meydana getirmekte, reaksiyonun devamında ise oluşan enamion, α -bromoketonla birlikte pirol halkası (41) vermek üzere reaksiyona girmektedir.



Şekil 8. Katı destekli Hantzsch pirol sentezi.

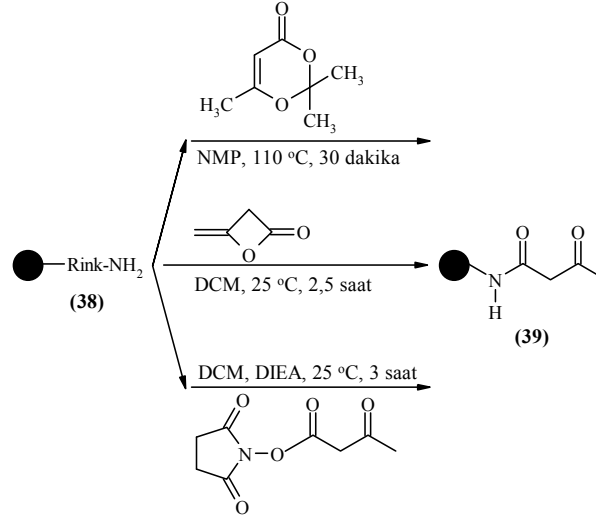
1964 yılında Huisgen pirol ve türevlerinin sentezi için α -amino asitlerle (36) başlayan yeni bir yol önermiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Pirol için Huisgen'in yaptığı sentez.

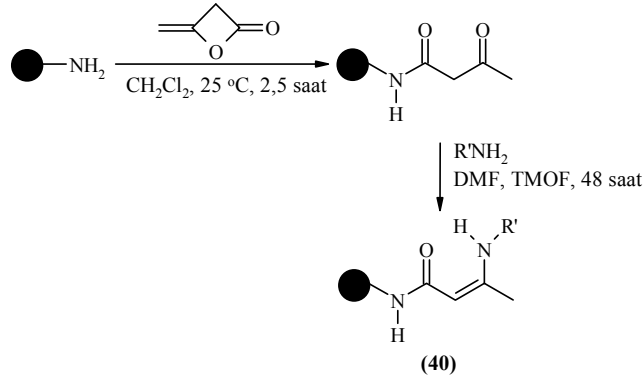
Pirolerin katı-faz sentezi için en etkin metod Trautwein arkadaşları tarafından yapılmıştır. Polistiren Rink amit reçinesi asetoasetilenmiş ve primer amin yapısındaki polimer bağlı enaminonlara dönüştürülmüştür. Bunlar daha sonra, α -bromoketonlarla birlikte piroleri vermek üzere Hantzsch reaksiyonuna girerler (Şekil 10). Diklormetan içerisindeki %20'lik triflorasetikasit ile ayrıştıktan sonra pirol-3-karboksamit, mükemmel bir saflıkta elde edilir [2].

Bu çalışmada katı destek olarak kullanılan Polistiren Rink Amit AM **(38)** Reçinesi [3] istenen, polimer bağlı asetoamiti oluşturmak için istemli bir şekilde asetoasetilasyona uğrar. Asetoasetilasyon, aşağıda da gösterildiği gibi üç değişik deney koşulunda gerçekleştirilebilir. Bu metotların hepsi ninhidrin testi ile saptanan amino gruplarında meydana gelen dönüşümleri sağlar ve **(39)** nolu amiti oluşturur [4].

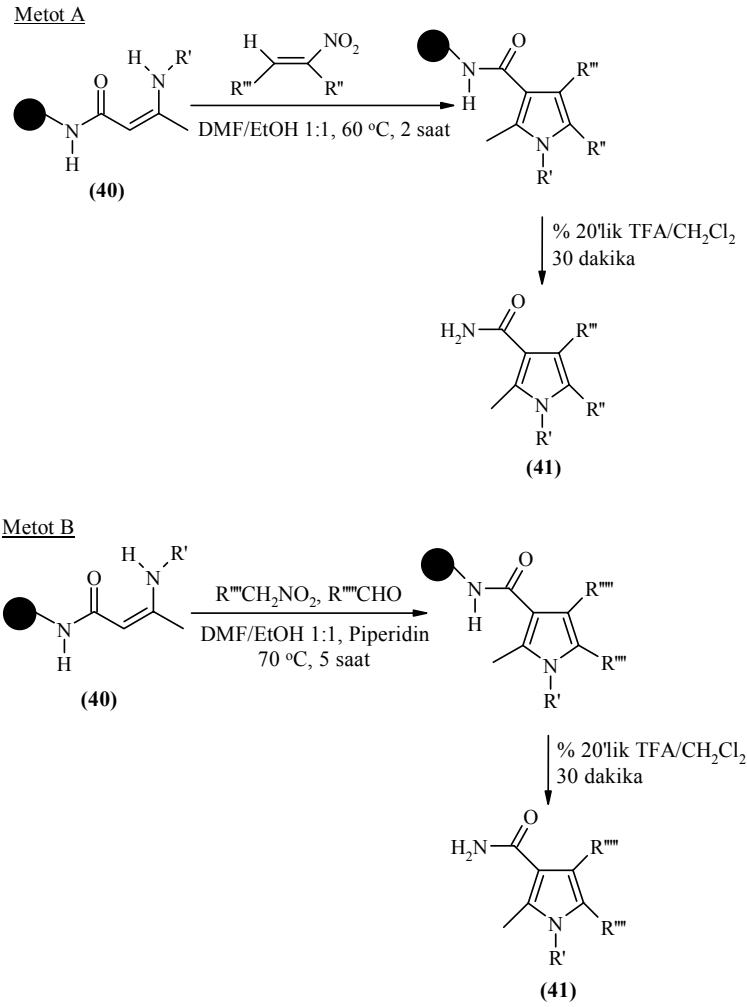


Şekil 10. Rink Amit reçinesinin asetoasetilasyonu.

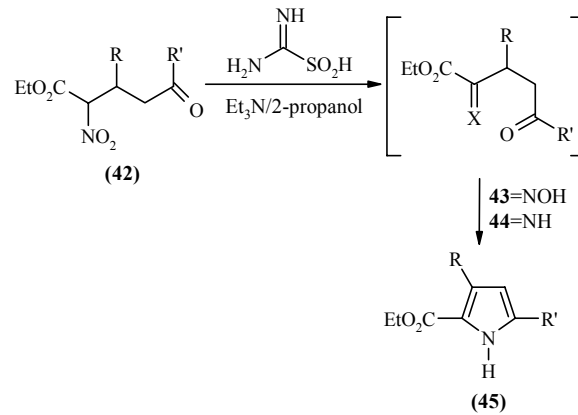
Enaminonlar ve α -alkil- α -nitroalkenlerden pirol-3-karboxamitlerin katı faz sentezi [5] için çok yönlü bir çalışma yapılmıştır. Reaksiyon sadece iki bileşimin kondensasyonu değil üç veya dört bileşenli kısa yol üzerinden de gerçekleşebilir. İkinci durum daha pirol literatürü açısından daha uygundur [6]. Üç bileşenli reaksiyon bir aldehit, nitroalkan ve polimer bağlı enaminonla **(40)** gerçekleşebilirken dört bileşenli durumda ise bir aldehit, nitroalkan, amin ve β -ketoester veya β -ketoamit kullanılabilir (Şekil 11).



Daha önceleri nitroolefinlerin kondensasyonu veya bunların sentetik eş miktarlarıyla (komşu nitroalkollerin esterleri) kararlı α -izosiyano anyonların reaksiyonu yardımıyla süstitüe pirollerin sentezi hakkında bazı çalışmalar yapılmıştır [7]. Quietlet-Sire ve çalışma grubu süstitüe olmayan iminlerin eldesine yönelik ketoksimlerin ve sekonder nitro gruplarının indirgenmesi için orjinal bir yöntem bulmuşlardır. İndirgeyici sistem, difenil disülfid ve tribütül fosfinin birleşimidir ve bu bileşim kurutucu özelliğe de sahiptir. Difenil disülfid ve trifenil fosfin bileşimi, oluşan imini hidrolizden iyi bir şekilde korur ve böylece iminin çeşitli reaktiflerle reaksiyona girmesine olanak tanır. Geminal ester gibi elektron-çeken grup taşıyan γ -nitroketonların **(42)** formamidinsülfirik asit(tiyüüre-S,S-dioksit) ve isopropanol içerisinde çözünmüş trietilaminle birlikte ısıtılması, iyi bir verimle pirolleri **(45)** vermektedir [8]. Reaksiyon oksim **(43)** veya imin **(44)** ara ürünü üzerinden ilerleyebilir (Şekil 12).

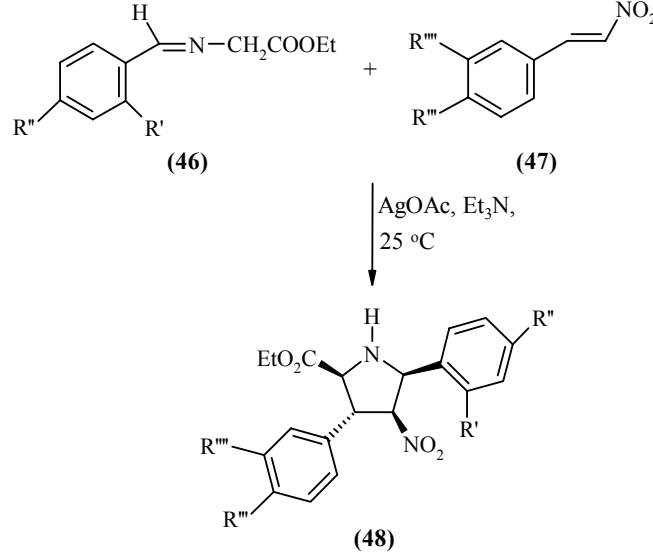


Şekil 11. Piyrolün katı-faz sentezi için Axel'in önerdiği sentez planı.



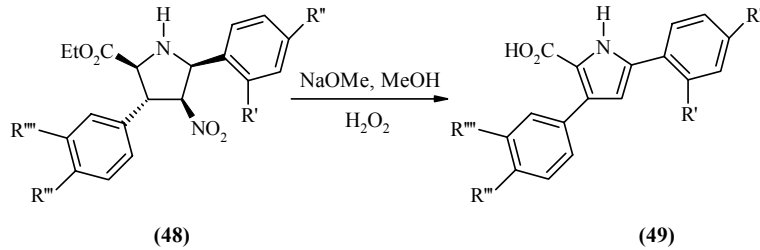
Şekil 12. Substitüe piyrol için Béatrice'in önerdiği sentez planı.

Pirol-2-karboksilik asitler için iki basamaklı yeni bir sentez yöntemi Fejes ve çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir. İlk basamakta azometin ürünlerinin nitrostirenler 1,3-dipolar siklokatılması gerçekleşmekte, daha sonraki basamakta ise oluşan pirolidinlerin alkali hidrojen peroksit ile oksidasyonu meydana gelmektedir [9]. Polisubstitüe pirolidinler (48) Şekil 13'ten de görüldüğü gibi azometin ürünlerinin (46 nolu iminden oluşturulan) aril-nitrostirenlerle (47) birlikte gümüş asetat varlığında stereoselektif 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucu oluşur.



Şekil 13. Polisubstitüe pirolidin oluşumu.

Polisubstitüe olmuş nitro pirolidinleri (48) hidrojen peroksit ilavesinden sonra oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile birkaç saat karıştırılması, pirol türevi olarak düşünülen kahverengi bir çökelek meydana getirmiştir. Ardında karışıma iki eşdeğer baz katıldığında ve karışım 24 saat karıştırıldığında hemen hemen nicel bir miktarda diaril-pirol-2-karboksilik asit (49) elde edilmiştir (Şekil 14).

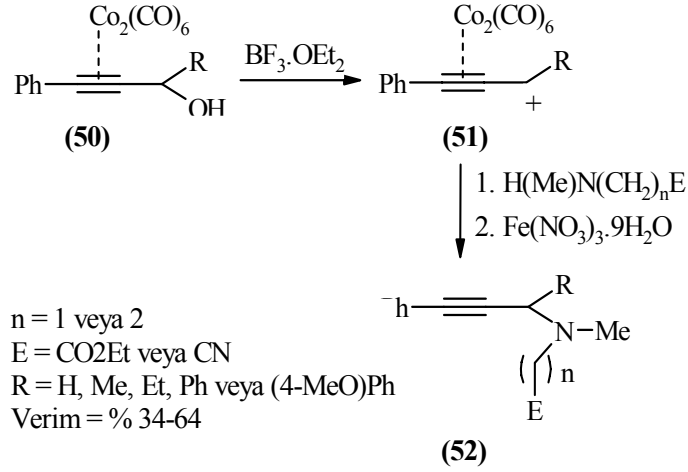


Şekil 14. Polisubstitüe pirolidinden polisubstitüe pirol oluşumu.

Alternatif olarak baz yerine potasyum karbonat kullanılabilir, fakat bu durumdaki ürün oranı az olmaktadır. Bazın kullanılmadığı durumda ise reaksiyon meydana gelmemektedir.

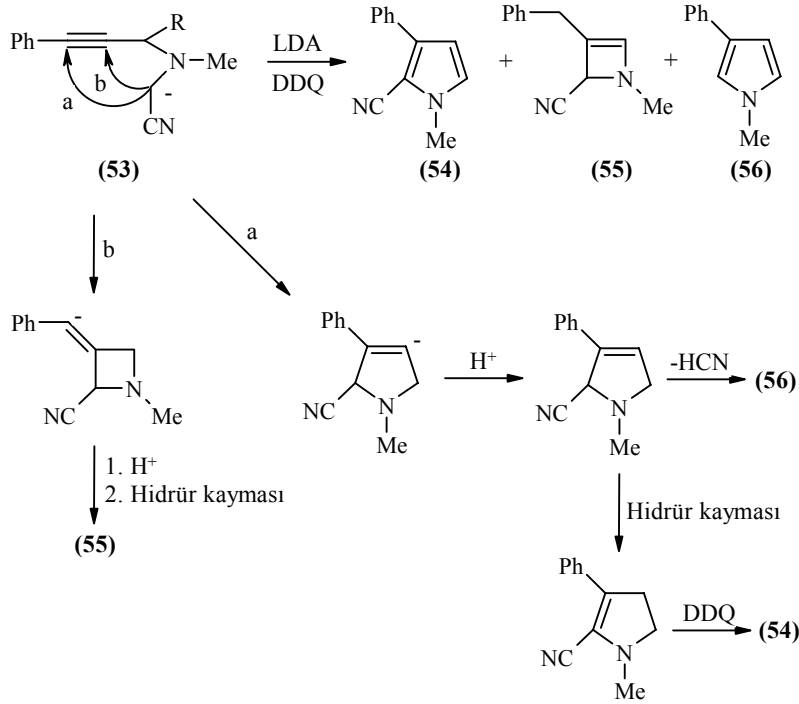
α - ve β -aminoasit türevlerinin kobalt tarafından kararlı kılınmış propargilik katyona katılması, aminoasit türevleri ile birlikte propargil pozisyonunda bulunan dikobaltheksakarbonil komplekslerini vermektir. Oluşan komplekslerin Fe(III) ile oksidasyonu propargil aminleri (52) oluşturmaktadır (Şekil 15). (52) nolu bileşiğin LDA ile birlikte moleküllerarası halkalaşması ve sonrasında oluşan ham ürünün DDQ ile oksidasyonu sonucu ana ürün olan pirol türevlerini (54) ve (56) meydana gelmektedir [10]. Ticari olarak kullanılmaya hazır α - ve β -aminoasit türevlerinin $[H(Me)N(CH_2)_nE]$ propargil alkol-kobalt kompleksiyle (50) reaksiyonu, propargil

aminleri (**53**) vermek için $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ile dekompleks olan propargil amin-kobalt komplekslerini meydana getirmektedir [11].



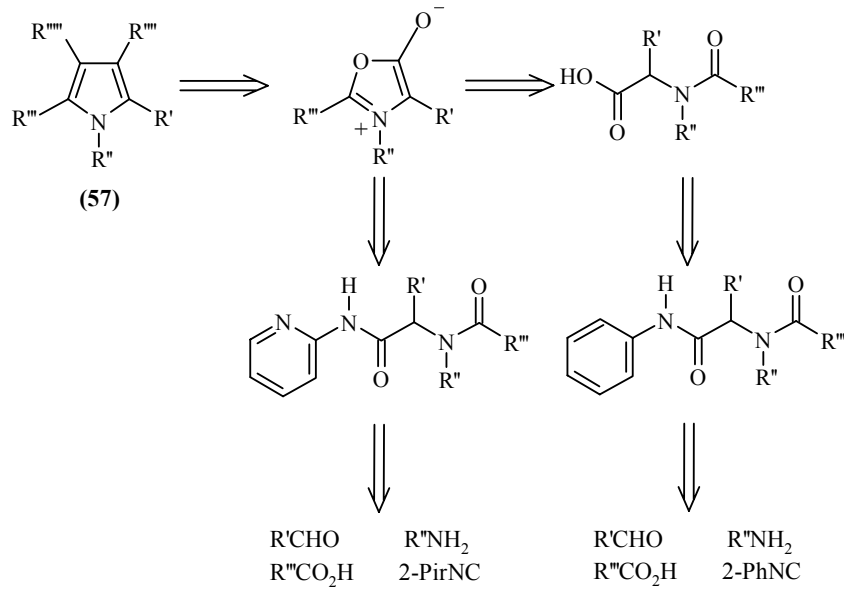
Şekil 15. Propargil aminin oluşumu.

Propargil aminin (**53**) 25°C 'de LDA ile reaksiyonu piyrol (**54**) (%22), (**56**) (%19), ve dihidroazetin (**55**) (%15) oluşumuna neden olmaktadır (Şekil 16).



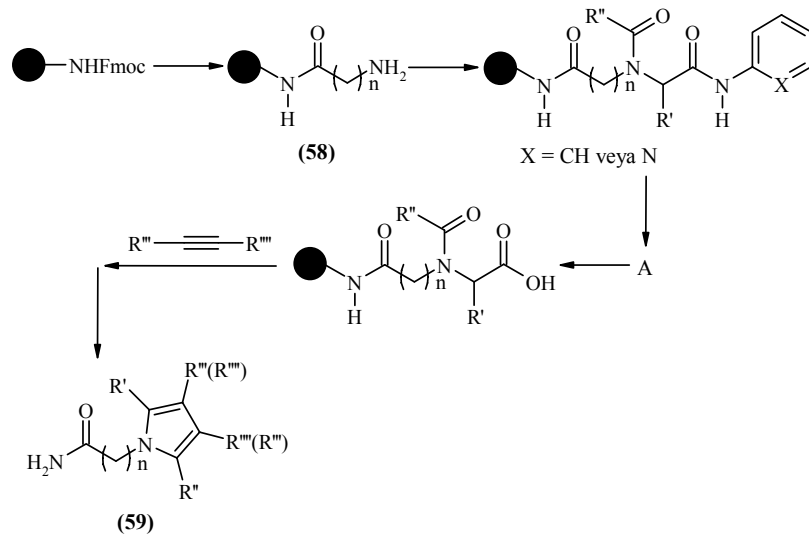
Şekil 16. Propargil amininden piyrol türevinin oluşumu.

Polimer bağlı ara ürünlere alkinlerin 1,3-dipolar siklokatalmasıyla tetra- ve pentasüstitüe piyrolerin (**57**) sentezleri Mjalli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Şekil 17). Bu araürünler dört bileşikli aldehit, amin, karboksilik asit ve izosiyaniürün kondensasyon ürününden tek bir basamakta meydana gelmiştir. Bu yöntem ile iyi bir verimle ve yüksek saflıkta piyrol elde edilmiştir [5].



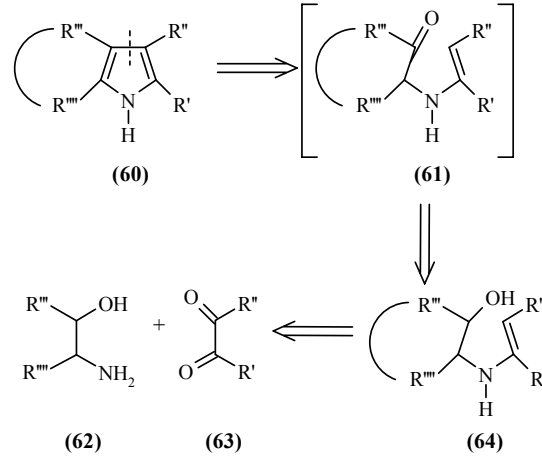
Şekil 17. Mjalli'nin pirol türevlerinin sentezi için önerdiği retrosentetik analiz.

Polisubstitüe pirolerin katı destekli sentezi için sentetik plan Şekil 18'de gösterilmiştir.



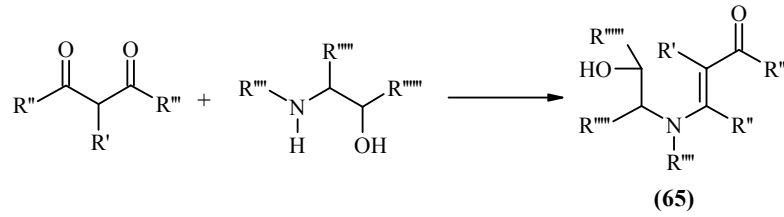
Şekil 18. Katı destekli pirol sentezi için Mjalli'nin önerdiği sentez planı.

Bu çalışmada ticari olarak kullanıma hazır olarak bulunan amino asit veya amino alkol gibi iki fonksiyonel gruba sahip aminler kullanılmıştır. Fmoc-Rink Reçinesi [3] N-Fmoc-amino asit ile ($n=1,2$) birlikte %90 veya daha yüksek bir verimle amini (58) meydana getirir ve ardarda gerçekleşen reaksiyonlar sonucu pirol (59) meydana gelir. β -aminoalkol ve karbonil bileşiklerin kondensasyonu ile oluşan hidroksienaminlerin palladyum katalizörlüğünde oksidasyonu yüksek verimle polisubstitüe piroleri ve 4,5,6,7-tetrahidroindollerini vermektedir [12].



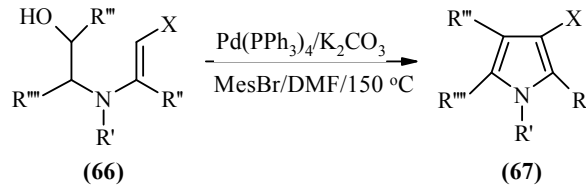
Şekil 19. Polisubstie pirol için Aoyagi'nin önerdiği retrosentetik sentez planı.

Şekil 19'dan da görüldüğü gibi pirol (60), β -hidroksi enaminin palladyum-katalizli oksidasyonu ile oluşan β -keto enaminin (61) halkalaşmasıyla meydana gelmektedir. Sonuçta (64) nolu ara ürününün retrosentetik analizi, β -aminoalkol (62) ve β -dikarbonil (63) bileşiklerini vermektedir. β -hidroksi enamin (65), genel bir prosedürle sentezlenir (Şekil 20).



Şekil 20. β -Hidroksi enaminin sentezi.

Palladyum katalizörü varlığında β -hidroksi enaminin oksidasyonu, çeşitli reaksiyon şartları altında incelenmiştir. β -hidroksi enaminin (66), tetrakis(trifenilfosfin)-palladyum, mesitilbromür, potasyum karbonat ve N,N-dimetilformamitin (DMF) karışımının 150°C'de ısıtılması %82 verimle pirolü (67) vermektedir (Şekil 21).

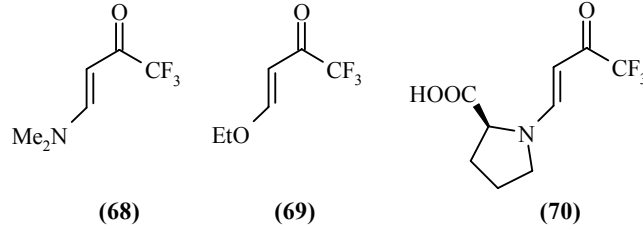


Şekil 21. Aoyagi tarafından önerilen β -hidroksi enaminden pirol sentezi.

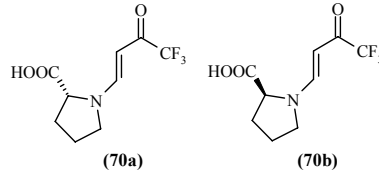
Baz, aril bromür veya palladyum katalizörü yokluğunda reaksiyon gerçekleşmemektedir. Dolayısıyla şunlar bulunmuştur ki; tetrakis(trifenilfosfin)-palladyum birleşimi katalizör, mesitil bromür oksidan ve potasyum karbonat ise baz olarak davranmıştır ve bu şekilde en iyi sonuç elde edilmiştir. PCC, PDC gibi oksidanlar varlığında ise β -hidroksi enamin, dekompozisyona uğramaktadır. Triflorometil grubu bağlı heterohalkalı bileşiklerin sentezi giderek önem kazanmaktadır. Triflorometil grubu bağlı heterohalkalı bileşikler, farmakoloji alanında ihtiyaç duyulan bileşiklerin başında gelmektedir. Bu bileşikler yardımıyla piroler kolaylıkla sentezlenebilmektedir.

Andrew ve çalışma grubu, 4-dimetilamino-1,1,1-triflorobüt-3-en-2-on (**68**) ve 4-etiloksi-1,1,1-trifloro-3-büten-2-onun (**69**), triflorometil grubu içeren alisiklik bileşiklerin ve doymamış triflorometil ketonların sentezinde kullanılabileceğini ayrıca yine 4-etiloksi-1,1,1-trifloro-3-büten-2-onun (**69**) triflorometil pirolerin sentezinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir [13].

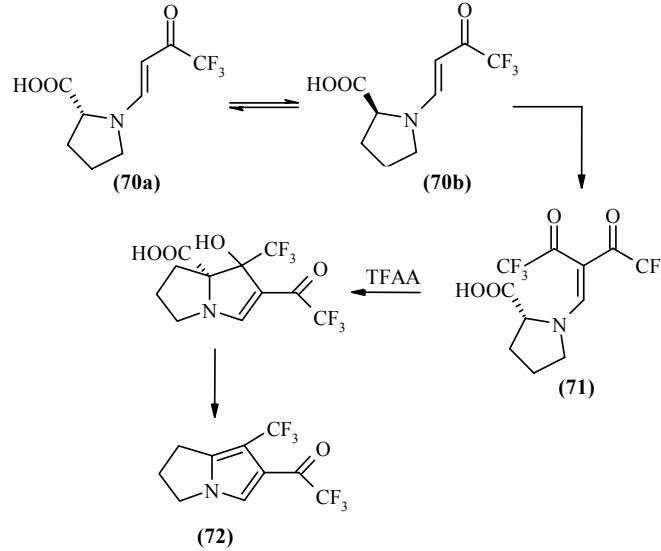
Hojo'nun prosedüründen [14] yararlanılarak 4-etiloksi-1,1,1-trifloro-3-büten-2-on (**69**), triflorasetik anhidrit ve etilvinil eter kullanarak kolayca hazırlanmıştır. Hazırlanan bu keton daha sonra 4-dimetilamino-1,1,1-triflorobüt-3-en-2-onun (**68**) sentezinde kullanılmıştır ve bu şekilde α -aminoasitler kullanarak çeşitli 4-dialkilamino-1,1,1-trifloro-3-büten-2-on bileşiklerinin sentezi için yeni bir yol bulunmuştur.



Yeni hazırlanmış 4-etiloksi-1,1,1-trifloro-3-büten-2-onun (**69**) pirolinle reaksiyonu, %73 verimle aminoasiti (**70**) vermiştir. Oda sıcaklığında ve CDCl_3 içerisinde 85:15 oranında olan (**70a**) ve (**70b**) olmak üzere iki komformer gözlenmiştir.



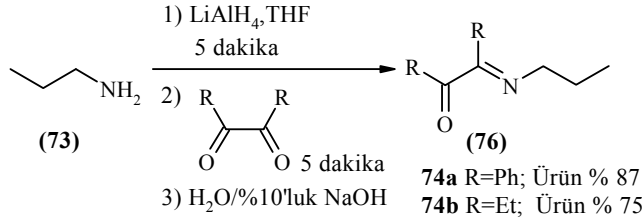
Aminoasitin (**70**) triflorasetik anhidritle reaksiyonu, florlu pirolü (**72**), %70 verimle meydana getirmiştir (Şekil 22).



Şekil 22. Andrew tarafından önerilen florlu pirole ait sentez planı.

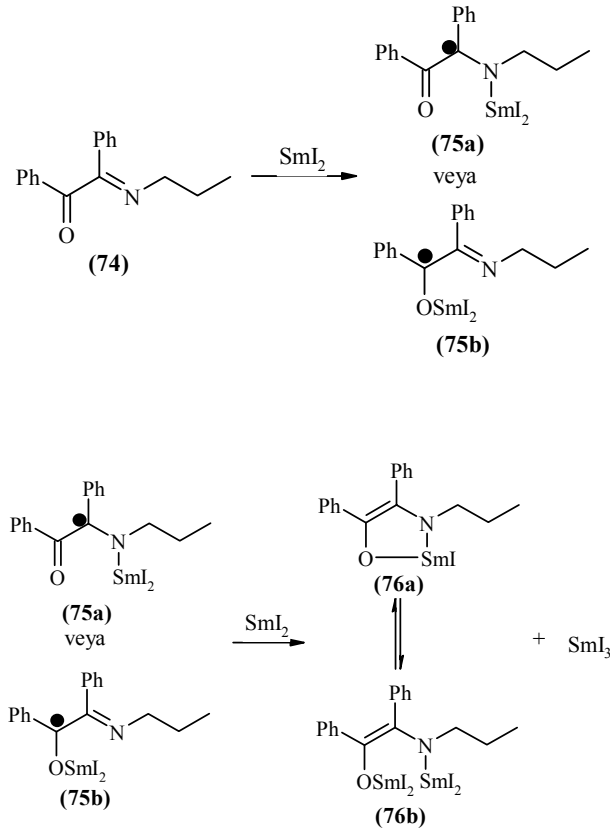
Burada gerçekleşen reaksiyonda dionun (**71**), pirolin serisindeki halkalaşmasını, su ve karbondioksit çıkışı izler ve sonuçta aromatik bir ürün olan (**72**) meydana gelmiştir.

Geride bıraktığımız şu son 10 yılda samaryum (II) bileşiklerinin α -diketonlarla olan reaksiyonları üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Farcas ve çalışma grubu, difenil α -iminoketonun samaryum diiyodür ile indirgenmesi üzerinde çalışma yapmışlardır. Hızlı iki-elektron transferi, protonlandığında α -aminoketonu, çeşitli ketonlarla reaksiyona girdiğinde ise pirol türevlerini veren samaryum (Z)-enaminolatı oluşturmaktadır [15]. İlk önce propil amin (**73**) LiAlH_4 ile birlikte THF içerisinde benzil veya 3,4-heksandionla katılma reaksiyonuna tabi tutulmuş ve sonuçta 1,2-difenil-2-propilimino-etanon (**74a**) ve 4-propilimino-heksan-3-on (**74b**) sentezlenmiştir (Şekil 23). Ürünler kısa reaksiyon süresi içerisinde ve çok iyi denebilecek bir saflıkta gözlenmiştir.



Şekil 23. α -İminoketonun oluşumu.

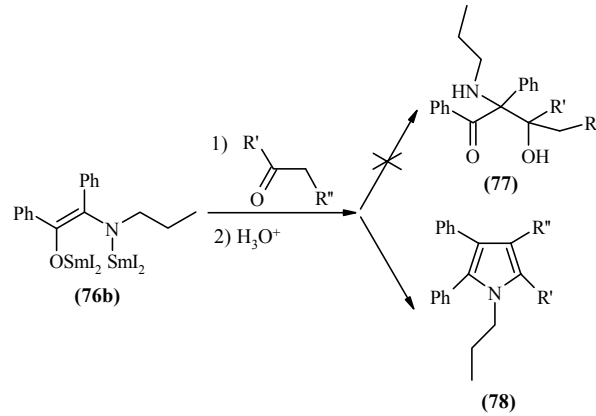
Bu α -iminoketon, 2 eşdeğer SmI_2 ile indirgendiğinde Şekil 24'den de görüldüğü gibi (**76a**) veya (**76b**) dianyonik türleri verir.



Şekil 24. Dianyonik türlerin oluşumu.

Hidroksiaminoketonları sentezleme maksadıyla (**76a**) (veya **76b**), keton veya aldehit gibi karbonil bileşiğiyle reaksiyona sokulmuş fakat çok şaşırtıcı şekilde hidroksiaminoketon (**77**) yerine iyi bir verimle pirol türevleri (**78**)

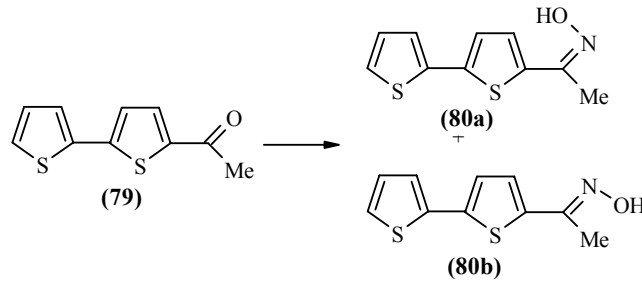
elde edilmiştir (Şekil 25).



Şekil 25. Farcas tarafından önerilen polisubstitüe pirole ait sentez planı.

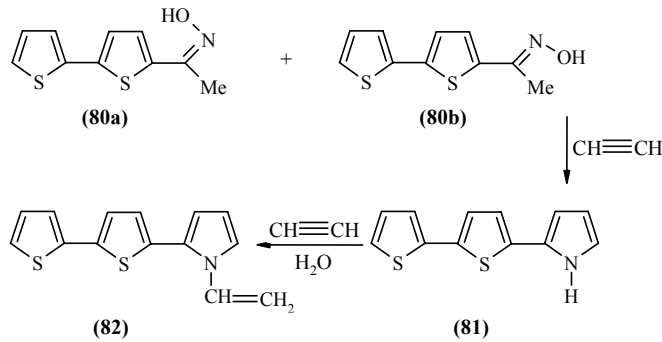
Reaksiyon 20°C 'de ve 4-10 eşdeğer keton kullanıldığında yavaş gerçekleşmiştir. Artan keton ise kolayca sentezlenen pirol türevinden ayrılabilir. En iyi pirol verimi ise 60°C 'de ve bir eşdeğer keton kullanıldığında elde edilmiştir.

Pirol türevinin sentezi için yapılmış başka bir çalışmada 1-[5-(2,2'-ditiyenil)-1-etanon (79) ile hidroksilamin, piridin ve susuz etanol içerisinde 3 saat ısıtılmış ve 1-[5-(2,2'-ditiyenil)-1-etanon oksim (80a veya 80b) meydana gelmiştir (Şekil 26). Elde edilen oksim sadece benzen içinde kristallenmektedir ve erime noktası $212-213^{\circ}\text{C}$ olarak bulunmuştur. 1-[5-(2,2'-ditiyenil)-1-etanon oksimin spektroskopik analizi, izomerik oksim karışımının meydana geldiğini göstermiştir [16].



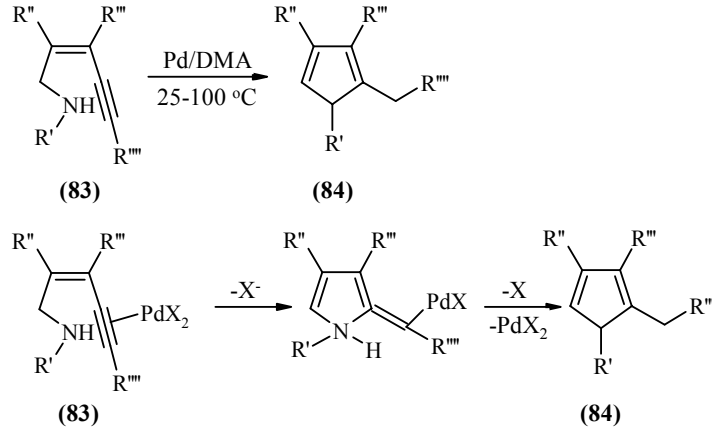
Şekil 26. Oksim karışımının oluşumu.

Elde edilen 1-[5-(2,2'-ditiyenil)-1-etanon oksim (80a veya 80b), atmosferik basınç ve ısısal ortamda asetilenle reaksiyona sokulmuştur. 100°C 'de DMSO-KOH sisteminde, 57°C erime noktasına sahip 2-[5-1-(2,2'-ditiyenil)-1-H-pirol (83) kristalleri oluşmuş, $140-145^{\circ}\text{C}$ 'de ve DMSO-LiOH sisteminde ise pirolün (81) N-vinil türevi (82) meydana gelmiştir (Şekil 27) [16].

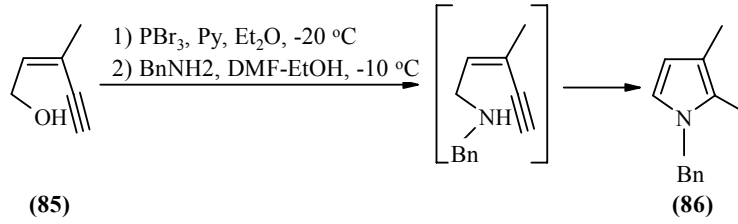


Şekil 27. Deryagina tarafından önerilen oksimden pirol türevi oluşumuna ait sentez planı.

Gabriele ve çalışma grubunun yaptığı başka bir çalışmaya göre, yapısında iç üçlü bağ bulunan (Z)-(2-en-4-inil) aminler (**83**) 25-100 °C'de katalitik miktarlardaki PdCl₂ ve KCl varlığında, susuz N,N-dimetilasetamid içerisinde sikloizomerizasyona uğrayarak piroleri (**84**) vermektedirler (Şekil 28) [17].

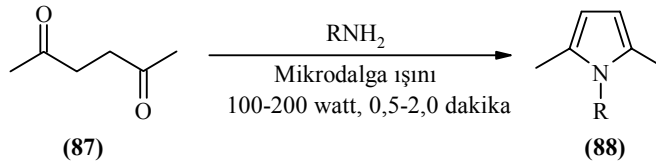
**Şekil 28.** Gabriele'e göre üçlü bağı içte olduğu durumda pirole ait sentez planı.

Üçlü bağı uçta olduğu durumda ise pirol (**86**) oluşumu katalizlenmemiş halkalaşmayla meydana gelmektedir (Şekil 29).

**Şekil 29.** Gabriele'e göre üçlü bağı uçta olduğu durumda pirol türevine ait sentez planı.

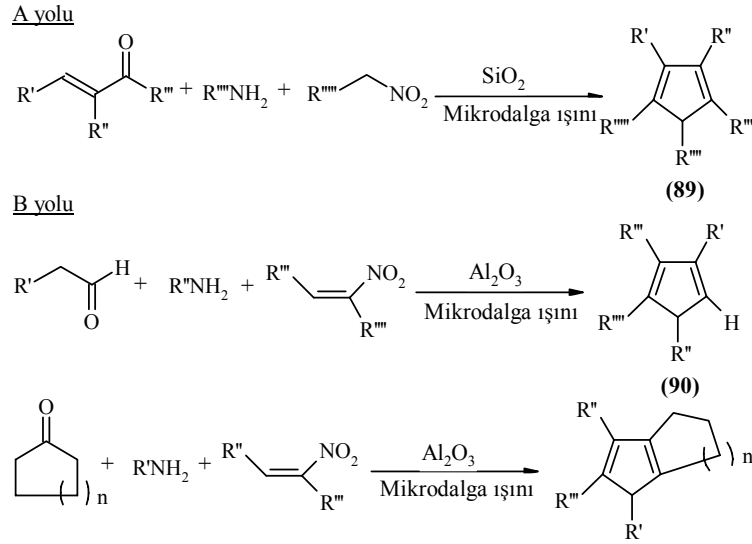
Sikloizomerizasyon prosesi katalizör yokluğunda gerçekleşmez. Katalizör olarak PdI₂+2KI kullanıldığı durumda ise PdCl₂+2KCl kullanıldığı durumdaki ürün verimine yakın bir verim elde edilmiştir.

Mikrodalga ışınının bazı heterosiklik bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılması son zamanlarda artarak devam etmektedir. Danks'ın yaptığı bir çalışmada, primer aminlerle heksan-2,5-dionun reaksiyonu sonucu pirolerin sentezi, mikrodalga ışını altında 2 dakikadan daha az bir sürede meydana geldiği görülmüştür [18]. İlk önce heksan-2,5-dion (**87**) ve anilin arasında gerçekleşen reaksiyon incelenmiştir. Saf reaktifler 30 saniye süresince 200 watt ışın altında tutulmuş ve bunun üzerinde su damlaları görülmüştür. Dietileter ve magnezyum sülfat eklenmesinden sonra, sarı bir katı halinde 1-fenil-2,5-dimetil pirol (**88**) elde edilmiştir (Şekil 30).

**Şekil 30.** Danks'ın mikrodalga ışın kullanarak yapmış olduğu pirol türevi sentezi.

Bu sentez klasik (termal) şartlar altında gerçekleştirilmek istenseydi, mikro dalga ışınıyla elde edilen pirol oranında ürün elde etmek için en az 12 saat ısıtmak gerekirdi [19].

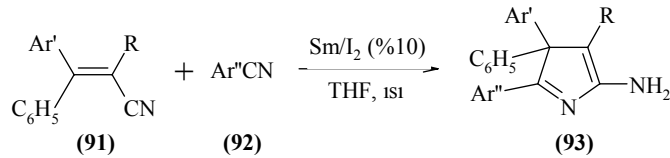
Ranu ve çalışma arkadaşları, polisubstitüe alkilpiroller için üç bileşenli olmak üzere iki şekilde, etkin bir pirol sentezi gerçekleştirmiştir (Şekil 31). Birincisi mikrodalga ışını altında çözücüsüz ortamda silikajel yüzeyinde α,β -doymamış aldehit/keton, amin ve nitroalkan ile (A yolu) diğeri ise yine aynı şartlar altında fakat bu sefer alümina üzerinde α,β -doymamış nitroalken, aldehit/keton ve amin ile (B yolu) yapılmıştır [20].



Şekil 31. Ranu'nun silikajel ve alümina kullanarak yapmış olduğu pirol sentezi.

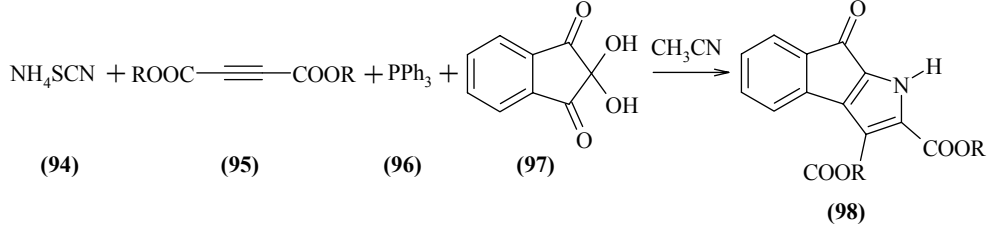
A yolu için tipik genel bir prosedürde silikajel yüzeyinde adsorblanmış bir α,β -doymamış aldehit veya keton, bir amin ve nitroalkan karışımı mikrodalga fırını içerisinde reaksiyonun tamamlanması için gerekli belli bir zaman diliminde mikrodalga ışını ile ışınlanır. Gerçekleşen reaksiyon sonucu elde edilen karışım eter fazına alınır, sonra çözücüsü evaporatör ile çekildikten sonra kolon kromatografisiyle saflaştırılan ham ürün (89) elde edilir. B yolunda belirtilen durumda ise reaksiyon yine aynı şartlar altında fakat bu sefer alümina yüzeyinde gerçekleştirilir ve ham ürün (90) elde edilir. Bu dönüşümler için yüzey olarak silikajel veya alümina kullanılmasının nedeni, A yolu için silikajelin B yolu için ise alüminanın kullanılması durumunda en iyi verimin gözlenmesidir. Genel olarak reaksiyonlar çok hızlı ve temizdir. Ürün verimleri ise üç-bileşenli iki reaksiyon yolu için de oldukça iyidir. Bu işlemlerin hiçbiri çözücü, kuvvetli asit veya baz içermemektedir. Ayrıca kullanılan silikajel ve alümina, metanolla yıkandıktan sonra kurutulmak suretiyle geri kazanılabilmektedir.

Piroller sentezi için yapılan başka bir çalışmada 1,1-diaril-2,2-disiyanoetilenler veya 1,1-diaril-2-siyano-2-etoksikarboniletilenlerin (91) aromatik nitrillerle (92), samaryum ve katalitik iyot yardımıyla moleküller arası indirgenme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 32). 3H-Piroller (93), nötr ve ılımlı koşullarda yüksek bir verimle sentezlenmiştir [21].



Şekil 32. 3H-Pirol türevlerinin sentezi için Xu tarafından önerilen sentez planı.

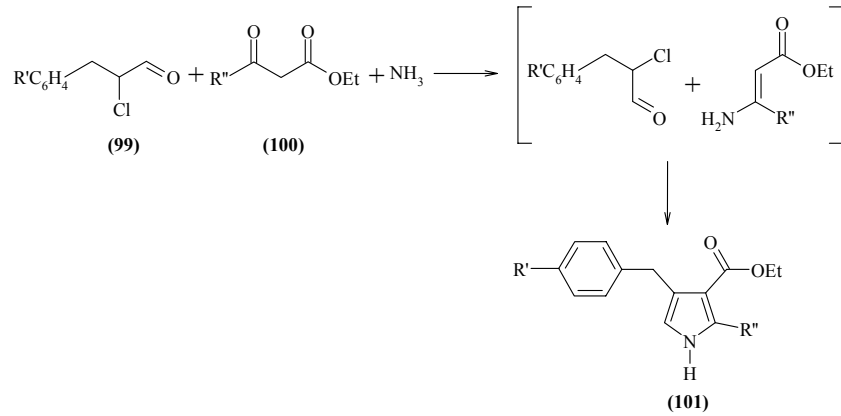
Son yıllarda piyrol sentezi için yapılan çalışmalar genellikle basamak sayısı az olan sentezler içermektedir. Dört bileşik kullanarak tek basamakta gerçekleşen bir reaksiyon sonucu piyrol türevlerinin sentezi Azizian ve arkadaşları tarafından önerilmiştir [22].



Şekil 33. Azizian'ın önerdiği tek basamakta gerçekleşen bir sentez planı.

Grubun gerçekleştirdiği yöntemle göre ticari kullanıma uygun ninhidrinin (97) trifenilfosfin (96), amonyum tiyosiyanat (veya amonyum asetat) (94) ve çeşitli dialkil asetilendikarboksilatlardan (95) meydana gelen fosforan araürünlerle vermiş olduğu reaksiyon sonucu piyrol türevleri (98) meydana gelmektedir (Şekil 33).

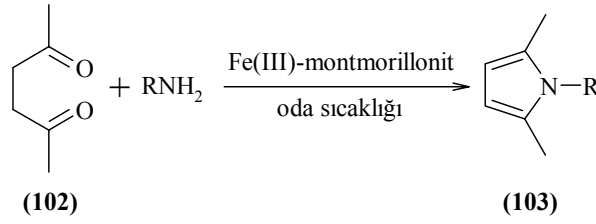
Matiychuk ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 3-aril-2-kloropropanallere, akroleinin kloroarillenmesi için Meerwein tarafından bulunan yöntemi uygulamışlardır [23]. Aldehitlerin (99) ılımlı koşullarda asetoasetik asit ve benzoilasetik ester (100) ile amonyak varlığında reaksiyona girmesi sonucu 4-(R'-benzil)-2-metil(fenil)piyrol-3-karboksilik asitlerin etil esterlerinin (101) oluştuğu saptanmıştır (Şekil 34).



Şekil 34. Piyrol türevlerinin aldehitlerden çıkarak enamın araürünü üzerinden sentezlenmesi.

Bu durumda α -kloroaldehitlerde dehidrohalojenasyon meydana gelmemektedir. Enamin araürününün C-alkillenmesi sonucu bir halkalaşma meydana gelerek piyrol türevleri oluşmaktadır. Önerilen bu yöntem 4 pozisyonunda benzil yapısı bulunan trisüstitüe piyrolerin sentezine imkan tanımaktadır.

Ucuz olması, korozyona uğramaması ve geri dönüşümü olması gibi avantajlarından dolayı araştırmacılar kimyasal sentezlerde kil katalizörleri son yıllarda yaygın bir şekilde kullanmaya başlamışlardır. Fe³⁺-montmorillonit kil katalizörünün piyrolerin Paal-Knorr kondensasyonu ile sentezlenmesinde kullanılması ilk defa Song ve arkadaşı tarafından gerçekleştirilmiştir [24]. Song'un önerdiği bu katalitik sistem basit bir yöntem olmasına rağmen yüksek katalitik verimliliğe sahiptir.



Şekil 35. Paal-Knorr kondensasyonunun bir katalizör yardımıyla gerçekleşmesi.

Oda sıcaklığında gerçekleşen bu reaksiyonda anilin ve 2,5-heksandion (**102**) çeşitli metal montmorillonit K10 katalizörleriyle etkileşmiş ve yüksek bir verimle pirol türevi (**103**) oluşmuştur (Şekil 35). Fe³⁺, Zn²⁺, Co²⁺, Cu²⁺ gibi farklı metaller kullanılarak hazırlanan montmorillonit kil katalizörleri ayrı ayrı Paal-Knorr kondensasyonunda kullanıldığında Fe³⁺ ile hazırlanan kil katalizörün aktivitesinin daha yüksek olduğu dolayısıyla bu katalizörün kullanıldığı durumda reaksiyonun en yüksek verimle sonuçlandığı gözlemlenmiştir.

3. SONUÇ

Piroller, porfirin, hemin, bilirubin, klorofil, vitamin B₁₂ gibi çoğu doğal ürünlerin özünü oluşturduğundan dolayı heterosiklik kimyada pirollerin sentezinin önemli bir yeri vardır. Ayrıca pirol ve türevlerinin polimerleştirilmesiyle elde edilen polipirol de iyi bir iletken özellik gösterdiğinden dolayı endüstriyel alandan modern tıp uygulamalarına kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Polipirol, pirolün sülfürik asit, asetonitril gibi ortamlarda elektroyükseltgenmesi sonucu oluşan bir polimerdir. Pirolün polimerleştirilmesiyle elde edilen polipirol 10-100S/cm gibi çok iyi denebilecek bir elektriksel iletkenliğe sahiptir. Bunun yanında polipirolün diğer katkılanmış polimerlere olan üstünlüğü, normal atmosferik koşullarda olduğu kadar yüksek sıcaklıklarda da (673 K'e kadar) kararlı olması ve çok iyi bir elektrot malzemesi olarak kullanılabilmesidir. Bazı ilaçların elektriksel sinyaller uygulanarak mikrodozajlar düzeyinde belli zaman aralıklarında ve istenilen bir hızda bir yüzeyden belli bir ortama salınması, modern tıp uygulamalarında önemlidir. Bu amaçla elektrot yüzeyindeki polipirol filminin yapısında anyon olarak bulunan glutamat anyonunun elektrodta negatif bir gerilim uygulanarak kontrolü bir biçimde salınması gerçekleştirilmiştir. Bundan başka polipirolle kaplı altın mikroelektrotlarla kimyasal transistörün yapımı gerçekleştirilmiştir. İletken polimerlerle modifiye edilmiş elektrotlar, katalizör özelliği gösterdikleri için elektrokatalizör olarak da kullanılmaktadır. Polipirol içinde tutuklanmış ftalosiyanın anyonunun oksijenin elektroindirgenmesini katalizlediği kanıtlanmıştır.

Tıpta yeni bir umut ışığı olarak görülen ve temel yapıtaşı pirol 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 kullanılmaya başlanmıştır.

Sonuç olarak pirol, alkilpirol türevleri ve polipirolün günümüzde çok önemli yapılar olması ve kullanım alanlarının giderek artmasından dolayı bu bileşiklerin sentezlenmesi birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Bundan dolayı araştırmacılar bu bileşiklerin yüksek verimle gerçekleşen ve az sentetik basamak içeren reaksiyonlar sonucu sentezlenebilmesi için çalışmalar yapmışlardır ve halen yapmaktadırlar.

KAYNAKLAR

1. Ün, R., Halkalı Organik Bileşikler, s 287, İstanbul Üniversitesi Yayınları İstanbul, 1977.
2. Trautwein, A.W., Jung, G., Solid-Phase Synthesis of Pyrrole From Enaminones and Nitroalkenes, Tetrahedron Letters, 39(45), 8263-8266, 1988.

3. Rink, H., Solid-Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments Using a Trialkoxy-Diphenyl-Methylester Resin, *Tetrahedron Letters*, 28(33), 3787-3790, 1987.
4. Clemens, R.J., Hyatt, J.A., Acetoacetylation with 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one: A Convenient Alternative to Diketene, *Journal of Organic Chemistry*, 50, 2431, 1985.
5. Mjalli, A.M.M., Sarshar, S., Baiga, T.J., Solid Phase Synthesis of Pyrroles Derived from a Four Component Condensation, *Tetrahedron Letters*, 37(17), 2943-2946, 1996.
6. Trautwein, A.W., Süßmuth, R.D., Jung, G., Hantzsch Pyrrole Synthesis On Solid Support, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8(17), 2381-2384, 1998.
7. Barton, D.H.R., Kervagoret, J., Zard, S.Z., A Useful Synthesis of Pyrroles From Nitroolefins, *Tetrahedron*, 46(21), 7587-7598, 1990.
8. Quiclet-Sire, B., Thévenot, I., Zard, S.Z., A New and Practical Synthesis of Pyrroles, *Tetrahedron Letters*, 36(52), 9469-9470, 1995.
9. Fejes, I., Toke, L., Blasko, G., Nyerges, M., Pak, C.S., A New Synthesis of 3,5-Diaryl-pyrrole-2-carboxylic Acids and Esters, *Tetrahedron*, 56(43), 8545-8553, 2000.
10. Wang, J.L., Ueng, C.H., Yeh, M.C.P., Synthesis of Pyrrole Derivatives Mediated by Dicobalthexacarbonyl, *Tetrahedron Letters*, 36(16), 2823-2826, 1995.
11. Lockwood, R.F., Nicholas, K.M., Transition Metal-Stabilized Carbenium Ions as Synthetic Intermediates. I. α -[(alkynyl)dicobalthexacarbonyl] Carbenium Ions as Propargylating Agents, *Tetrahedron Letters*, 18(48), 4163-4165, 1977.
12. Aoyogi, Y., Mizusaki, T., Ohta, A., Facile and Efficient Synthesis of Pyrroles and Indoles *via* Palladium-Catalyzed Oxidation of Hydroxy-Enamines and -Amines, *Tetrahedron Letters*, 37(51), 9203-9206, 1996.
13. Andrew, R.J., Synthesis of Trifluoromethylpyrroles and Related Heterocycles from 4-Ethoxy-1,1,1-trifluorobut-3-ene-2-one, *Tetrahedron*, 56(37), 7267-7272, 2000.
14. Hojo, M., Masuda, R., Okada, E., Sakaguchi, S., Narumiya, H., Morimoto, K., O-N, S-N and N-N exchange reactions at olefinic carbon atoms: Facile synthetic method for β -trifluoroacetylvinylamines, *Tetrahedron Letters*, 30(45), 6173-6176, 1989.
15. Farcas, S., Namy, J.L., Samarium Diodide Promoted Reactions of a Diphenyl α -Iminoketone, A New Synthesis of Some Pyrrole Derivatives, *Tetrahedron*, 57(23), 4881-4888, 2001.
16. Deryagina, E.N., Russavakaya, N.V., Vvedenskii, V.Y., Synthesis of 1-[5-(2,2'-Dithienyl)-1-Ethanone Oxime and Its Reaction with Acetylene, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 35(8), 1225-1227, 1999.
17. Gabriele, B., Salerno, G., Fazio, A., Bossio, M.R., Palladium-Catalyzed Cycloisomerization of (Z)-(2-en-4-ynyl)amines: A New Synthesis of Substituted Pyrroles, *Tetrahedron Letters*, 42(7), 1339-1341, 2001.
18. Danks, T.N., Microwave Assisted Synthesis of Pyrroles, *Tetrahedron Letters*, 40(20), 3957-3960, 1999.
19. Chen, B.C., Guang-Zhi, Z., Katritzky, A.R., Yousaf, T.I., An H-1, C-13 and N-15 NMR Study of the Paal-Knorr Condensation of Acetylacetone with Primary Amines, *Tetrahedron*, 42(2), 623-628, 1986.
20. Ranu, B.C., Hajra, A., 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(22), 4767-4773, 2001.

21. Xu, X., Zhang, Y., Synthesis of 3H-Pyrroles Promoted by Samarium/Cat. Iodine System, *Synthetic Commun.*, 32(17), 2643-2650, 2002.
22. Azizian, J., Karimi, A.R., Arefrad, H., Mohammadi, A.A., Mohammadizadeh, M.R., A Novel One-Pot, Four Component Synthesis of Some Densely Functionalized Pyrroles, *Molecular Diversity*, 6, 223-226, 2003.
23. Matiychuk, V.S., Martyak, R.L., Obushak, N.D., Ostapiuk, Y.V., Pidlypnyi, N.I., 3-Aryl-2-Chloropropanals in Hantzsch Synthesis of Pyrroles, *Chemistry of Heterocyclic Compound*, 40(9), 1218-1219, 2004.
24. Song, G., Wang, B., Fe³⁺-Montmorillonite as Effective, Recyclable Catalyst for Paal-Knorr Pyrrole Synthesis Under Mild Conditions, *Synthetic Commun.*, 35, 1051-1057, 2005.