

## 2,3,7,8,12,13,17,18-OKTAETİLPORFİRİNİN ETKİN TOTAL SENTEZİ İÇİN FARKLI BİR YAKLAŞIM

**Bülent DEDE\***

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

**Özet:** Porfirinler biyolojik sistemlerdeki en önemli prostetik gruplar olarak bilinmektedirler. Bu çalışmada, 2,3,7,8,12,13,17,18-oktaetilporfirinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaç için ilk önce bir  $\alpha$ -halojenasyon 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. Total sentezin son basamağında ise 2,3,7,8,12,13,17,18-oktaetilporfirin, 3,4-dietilpirol ile sulu formaldehidin asit katalizli kondensasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Enamin, 3,4-dietilpirol, porfirin.*

## A DIFFERENT APPROACH FOR EFFICIENT TOTAL SYNTHESIS OF 2,3,7,8,12,13,17,18-OCTAETHYLPORPHYRIN

**Abstract:** The porphyrins are known as one of the most important prosthetic groups in biological systems. In this study, it is aimed to synthesize 2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphyrin. For this purpose at first 2-bromobutanal was achieved from butanal via  $\alpha$ -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. 2,3,7,8,12,13,17,18-Octaethylporphyrin was obtained from an interaction between 3,4-diethylpyrrole and aqueous formaldehyde under acid catalyzed condensation reaction in the last step of total synthesis.

**Keywords:** *Enamine, 3,4-diethylpyrrole, porphyrin.*

---

\* Sorumlu yazar

dbulent@fef.sdu.edu.tr

## GİRİŞ

Porfirin yapısı doğada bulunan bitki ve hayvanlardaki önemli biyokimyasal fonksiyonlarda yer almaktadır ve bundan dolayı biyolojik sistemlerdeki en önemli gruplar olarak bilinmektedir [1,2]. Porfirinler vücuttaki hücrelerin oksijen kullanmalarını sağlamak gibi yaşamsal bir işleve sahip, kırmızı bir pigment olan *hem* molekülünü oluşturmak üzere demire bağlandıklarından vücut için önemlidirler. Genellikle demir yada magnezyum metal kompleks yapısında olan porfirinler, doğada yaygın olarak bulunmaktadır ve hemoglobin, miyoglobin, sitokrom, katalaz, peroksidaz, klorofil ve bakteriyoklorofil gibi önemli metabolitlerde prostetik grup olarak yer almaktadırlar [3]. Normal dokuya nispeten neoplazma dokusunda birikme eğiliminde oldukları için porfirinler, fotodinamik terapide (PDT) oldukça yaygın olarak kullanılırlar ve dioksijeni, ışınla etkileştiğinde kanser hücrelerini yok eden singlet haldeki oksijene çevirebilirler [4-6]. Porfirinler günümüzde cilt hastalıklarının tedavisinde, vücuttaki tümörlerin yok edilmesinde, kalpteki daralan koroner damarların açılmasında, enfeksiyon hastalıklarına yol açan bakterilerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [7].

Birçok araştırmacı, porfirinlerin ve porfirinlerin yapıtaşı olan pirollerin sentezi amacıyla kullanışlı metotlar bulmak için çalışmışlardır. Bulunan metotların birçoğu çok fazla sentetik basamak içermektedir ve sonuçta oluşan pirol ve porfirin türevlerinin verimleri yeteri kadar yüksek olmamaktadır. Fakat son zamanlarda bu tür bileşiklerin ve türevlerinin sentezi için oldukça etkin çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır.

Oktaetilporfirin (OEP) ve Tetrafenilporfirin (TPP), kullanışlı sentetik porfirinler arasında

kendine giderek artan bir kullanım alanı bulmaktadır. Bu sistemler, yüksek simetri ve bağlı iyi çözünebilirlik özelliklerinden dolayı biyolojik modelleme ve inorganik kimya uygulamalarında iyi bir model çeşidi olarak kabul edilirler [8].

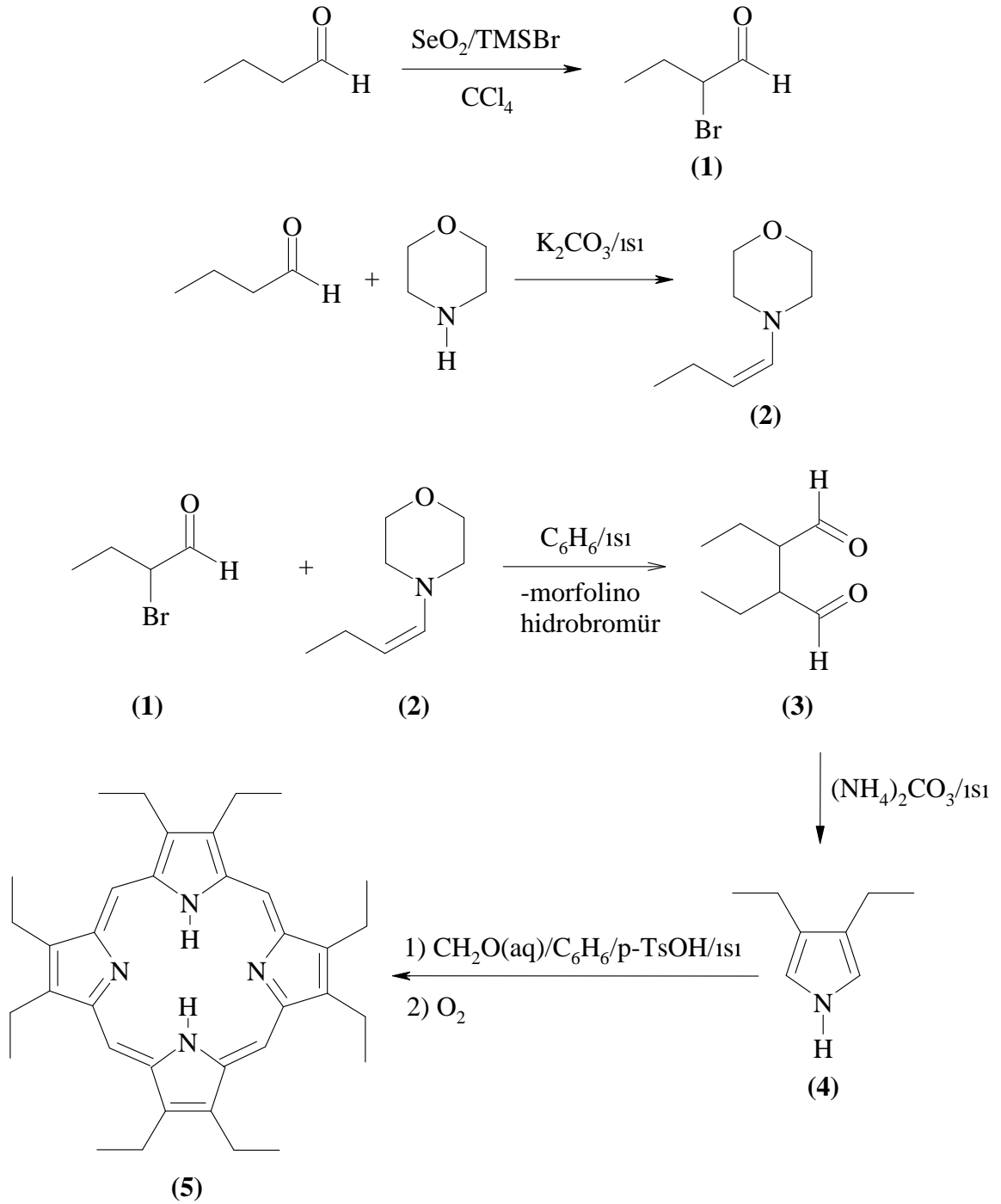
Bu çalışmada ise bir oktaetilporfirin olan 2,3,7,8,12,13,17,18-oktaetilporfirin (OEP) (5), genel organik sentez yöntemleri kullanılarak ilk defa bu yolla ve yüksek bir verimle gerçekleşen reaksiyonlar sonucu sentezlenmiştir (Şekil 1).

## MATERYAL ve METOT

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.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumları Bruker Avance-400 Digital NMR spektrometresinde iç standart olarak (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si (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.



Şekil 1. 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktaetilporfirinin (OEP) Total Sentezi

## DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### 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 CCl<sub>4</sub> konur. Bu karışım oda sıcaklığında birkaç dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırdıktan sonra bu çözeltiliye 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, karbontetraklorürde çözülür ve kolon kromatografisi (CCl<sub>4</sub>) ile fraksiyonlanarak 2-bromobütanal (1) elde edilir [verim: %94, kütle:  $m/z$ : 151 (M<sup>+</sup>), elementel analiz: hesaplanan: C: %31.81, H: %2.67, bulunan: C: %31.75, H: %2.71, IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2959, 1722, 1455, 1383, 752].

### 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 banyosunda 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. Meydana gelen çözeltili, 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 (M<sup>+</sup>), elementel analiz: hesaplanan: C: %68.04, H: %10.70, N: %9.91 bulunan: C: %67.98, H: %10.75, N: %9.88, IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2953, 2848, 1655, 1451, 1118].

### 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 çözeltili, eter ile (3x50 mL) ekstrakte edilir. Artık, MgSO<sub>4</sub> 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 (M<sup>+</sup>), elementel analiz: hesaplanan: C: %67.57, H: %9.92, bulunan: C: %67.58, H: %9.90, IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2966, 1715, 1463, 1365].

### 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'de 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 çözeltili 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 MgSO<sub>4</sub> 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), kütle:  $m/z$ : 123.19 (M<sup>+</sup>), elementel analiz: hesaplanan: C: %77.99, H: %10.64, N: %11.37 bulunan: C: %77.95, H: %10.66, N: %11.38, IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3457, 3171, 2985, 1489, 1403, 993, <sup>1</sup>H-NMR (TMS), δ: 1.15 (t, 6H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.60 (q, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.36 (d, 2H, pirol CH), 8.24 (s, 1H, pirol NH)].

### 2,3,7,8,12,13,17,18-Oktaetilporfirin (5)

500 mL'lik bir balon alüminyum folyo ile sarılır ve balona Dean-Stark başlıklı bir geri

soğutucu takılır. Balona 3,4-dietilpirol (**4**) (1 g, 8.1 mmol), benzen (300 mL), %37'lik formaldehit çözeltisi (0.73 mL, 8.9 mmol) ve p-toluensülfonik asit (0.03 g, 1.7 mmol) konur. Bu karışımdan azot gazı geçirilirken karışım bir yağ banyosu içerisinde ısıtılır ve bir mekanik karıştırıcı ile karıştırılır. Oluşan su Dean-Stark başlığı yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra karışımdan O<sub>2</sub> geçirilmeye başlanır ve karışım bu şekilde 24 saat ısıtılır. Balondaki benzen düşük basınçta uzaklaştırılır ve kalıntı kloroformda (20 mL) çözülür. Meydana gelen bu çözelti ilk önce 1 N sodyum hidroksit çözeltisiyle (40 mL) daha sonra suyla (2x20 mL) yıkanır. Kloroform çözeltisi 100 mL'lik bir balon içerisinde 5 mL'ye deriştirildikten sonra metanol (~70 mL) üzerine dikkatlice dökülür ve 48 saat bekletilir. Meydana gelen katı madde süzülür ve 24 saat süreyle düşük basınçta kurutulur. Ham ürün iki defa 2x40 mL kloroform:hekzan / 1:7 karışımından kristallendirilir. Analitik saflıkta elde edilen 2,3,7,8,12,13,17,18-oktaetilporfirin (**5**) süzülür ve 48 saat süreyle düşük basınçta kurutulur. [verim: %66, kütle: *m/z*: 534.37 (M<sup>+</sup>), elementel analiz: hesaplanan: C: %80.85, H: %8.67, N: %10.48 bulunan: C: %80.92, H: %8.62, N: %10.46, IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3407, 2952, 1446, 1216, 1052, 951, <sup>1</sup>H NMR (TMS) δ: 3.73 (s, 2 H, -NH), 1.92 (t, 24 H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.15 (q, 16 H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 10.11 (s, 4 H, mezo-CH).

## BULGULAR VE TARTIŞMA

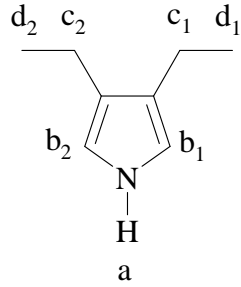
Bu çalışmada gerçekleştirilen ve bir oktaalkilporfirin olan 2,3,7,8,12,13,17,18-oktaetilporfirinin (OEP) (**5**) sentezi, bu bileşiğin biyolojik sistemlerdeki öneminin büyük olması nedeniyle yapıldı ve bu bileşik ilk defa bu yolla sentezlendi.

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 [9].

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-klorobütanalın 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 enamin benzen 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 [10]. 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<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> veya primer aminlerle reaksiyona sokulursa yüksek bir verimle pirole dönüşmektedir. Bu yöntem Paal-Knorr sentezi olarak bilinir ve pirol sentezinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır [11-18].

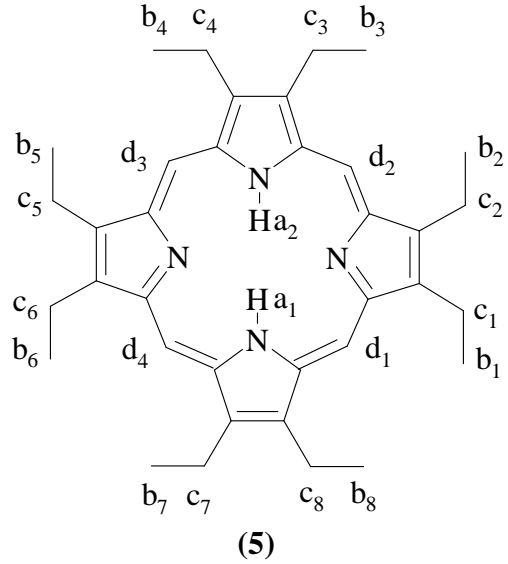
Bu çalışmada ise elde edilen ve 1-4-dikarbonil bileşiği olan 2,3-dietilsüksinaldehit (**3**), Paal-Knorr sentezi uyarınca ısısal ortamda (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile etkileştirildi ve bu reaksiyon sonucunda 3,4-dietilpirol (**4**) sentezlendi.



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

3,4-Dietilpirolün (4)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 8.24 ppm'de görülen singlet, pirol azotuna bağlı olan ve a olarak ifade edilen hidrojeni, 7.36 ppm'de görülen dublet, pirol azotuna bağlı karbonlarda bulunan ve b<sub>1</sub>,b<sub>2</sub> olarak gösterilen hidrojenleri, 2.60 ppm'de görülen kuartet, pirole bağlı olan etil yapısındaki –CH<sub>2</sub>- grubuna bağlı olan ve c<sub>1</sub>,c<sub>2</sub> ile gösterilen hidrojenleri, son olarak da 1.15 ppm'de görülen triplet, yine pirole bağlı olan etil yapısındaki –CH<sub>3</sub> grubuna ait olan ve d<sub>1</sub>,d<sub>2</sub> ile gösterilen hidrojenleri göstermektedir. Sentezlenen bu bileşiğin spektral verileri beklenen spektral verilerle uyum içindedir.

Piroller formaldehitte ısıtıldığında en basit porfirin olan porfin meydana gelmektedir. Bundan dolayı 4 pirole karşılık 8 eşdeğer formaldehit kullanılması gerekmektedir. Çünkü 4 eşdeğer formaldehitte sadece 4 metilen köprüsü içeren porfinojen oluşur; diğer 4 eşdeğer formaldehit, metilen hidrojenlerini alarak metin köprülerini oluşturur; yani yükseltgen olarak etkir ve metanole indirgenir. Bu çalışmada ise Sessler ve çalışma grubunun kullandığı yöntemle göre [19] 3,4-dietilpirol ile formaldehidin asit katalizli kondensasyon reaksiyonu sonucu yüksek bir verimle 2,3,7,8,12,13,17,18-oktaetilporfirin (5) sentezlenmiştir.



Bileşiğin kütle spektrumunda  $m/z$ : 534.37'de gözlemlenen pik bileşiğe ait moleküler iyon pikidir.

2,3,7,8,12,13,17,18-Oktaetilporfirinin (5)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 10.11'de görülen singlet pik d<sub>1</sub>,d<sub>2</sub>,d<sub>3</sub>,d<sub>4</sub> ile gösterilen mezo-CH hidrojenleri, 4.15'de görülen kuartet pik pirol gruplarına bağlı etil yapısında bulunan ve c<sub>1</sub>,c<sub>2</sub>,c<sub>3</sub>,c<sub>4</sub>,c<sub>5</sub>,c<sub>6</sub>,c<sub>7</sub>,c<sub>8</sub> ile gösterilen –CH<sub>2</sub>-hidrojenleri, 1.92'te görülen triplet pik yine pirol gruplarına bağlı etil yapısındaki b<sub>1</sub>,b<sub>2</sub>,b<sub>3</sub>,b<sub>4</sub>,b<sub>5</sub>,b<sub>6</sub>,b<sub>7</sub>,b<sub>8</sub> ile gösterilen –CH<sub>3</sub> grubuna ait hidrojenleri ve son olarak da 3.73'de görülen singlet pik ise pirol azotuna bağlı olan ve a<sub>1</sub>,a<sub>2</sub> ile gösterilen hidrojenleri ifade etmektedir. Sentezlenen bu bileşiğin de spektral verilerinin beklenen spektral verilerle uyum içinde olduğu görülmektedir.

Bu çalışmanın sonucunda tıp dünyasında çok önemli bir bileşik sayılan ve gittikçe de önem kazanan bir porfirin türevi olan 2,3,7,8,12,13,17,18-oktaetilporfirin (5), yüksek verimle gerçekleşen reaksiyonlar sonucu sentezlenmiştir. Çalışmada izlenen yol, çıkış maddeleri ve total sentezindeki basamak sayısının az olmasından dolayı bu porfirin türevinin, literatürdeki yöntemlerden

farklı bir yoldan sentezinde kullanılabilecek özelliğindedir.

## KAYNAKLAR

- [1] (a) "Medicinal Aspects of Porphyrins; The Porphyrin Handbook", Academic: San Diego, CA, Vol. 14, (2003); (b) "Bioinorganic and Bioorganic Chemistry; The Porphyrin Handbook"; Academic: San Diego, CA, Vol. 11, (2003); (c) "Applications: Past, Present, and Future; The Porphyrin Handbook", Academic: San Diego, CA, Vol. 6, (2000); (d) "Electron Transfer; The Porphyrin Handbook", Academic: San Diego, CA, Vol. 8, (2000).
- [2] Balaz, M., Holmes, A.E., Benedetti, M., Proni, G. and Berova, N., "Porphyrin Substituted Phosphoramidites: New Building Blocks for Porphyrin-oligonucleotide Syntheses", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13 (7), 2413-2421, (2005).
- [3] Vicente, M.G.H. and Smith, K.M., "Porphyrins and Derivatives: Synthetic Strategies and Reactivity Profiles", *Current Organic Chemistry*, 4 (2), 139-174, (2000).
- [4] Ali, H. and van Lier, J.E., "Metal Complexes as Photo- and Radiosensitizers", *Chemical Reviews*, 99 (9), 2379-2450, (1999).
- [5] Sternberg, E.D. and Dolphin Christian Brückner, D., "Porphyrin-based Photosensitizers for use in Photodynamic Therapy", *Tetrahedron*, 54 (17), 4151-4412, (1998).
- [6] Kadish, K. M., Smith, K. M. and Guillard, R., "The Porphyrin Handbook", Academic, Vol. 6, (2000).
- [7] Lane, N., "New Light on Medicine", *Scientific American*, <http://www.sciam.com>, (15.01.2003).
- [8] Dolphin, D., "The Porphyrins", Academic Press: New York, Vols. I-VII, 1978-1979.
- [9] Lee, J.G., Park, I.S. and Seo, J.W., "Halogenation of Aldehydes and Ketones by Selenium (IV) Oxyhalides Generated *in-situ* from Selenium Dioxide and Halotrimethylsilanes", *Bull. Korean Chem. Soc.*, 16 (4), 349-355, (1995).
- [10] Stork, G., Terrell, R. and Szmuszkovicz, J., "A New Synthesis of 2-Alkyl and 2-Acyl Ketones", *J. Am. Chem. Soc.*, 76 (7), 2029-2030, (1954).
- [11] Yu, J., "Synthesis and Mechanistic Studies on the Monoamine Oxidase (MAO) Catalyzed Oxidation of 1,4-Disubstituted-1,2,3,6-Tetrahydropyridines", Doctorate Thesis, Virginia Polytechnic Institute, Virginia, 49-52, (1998).
- [12] Paal, C., *Ber.*, 18, 367, (1885).
- [13] Knorr, L., *Ber.*, 18, 299, (1885).
- [14] Rao, H.S.P and Jothilingam, S., "One-pot Synthesis of Pyrrole Derivatives from (*E*)-1,4-Diaryl-2-butene-1,4-diones", *Tetrahedron Letters*, 42 (37), 6595-6597, (2001).
- [15] Ong, C.W., Chen, C.M., Wang, L.H. and Jan, J.J., "Efficient Synthesis of Pyrroles from Chemoselective Addition of Primary Amines to 1,6-Dioxo-2,4-dienes", *J. Org. Chem.*, 63 (24), 9131-9134, (1998).
- [16] Just, P.E., Chane-Ching, K.I. and Lacaze, P.C., "Synthesis of 2,5-Di(2-thienyl)-1H-pyrrole N-linked with Conjugated Bridges", *Tetrahedron*, 58 (18), 3467-3472, (2002).
- [17] Chandrasekhar, B., Ramadas, S.R. and Ramana, D.V., "A Convenient and Simple Method for the Synthesis of Condensed  $\gamma$ -Lactams and Substituted Xanthenes from Cyclic-1,3-diketones", *Tetrahedron*, 56 (32), 5947-5952, (2000).
- [18] Gadzhili, R.A., Nadzhafova, R.A. and Şeşenoğlu, Ö., "Efficient Synthesis of 1-Alkoxy-carbonyl-Methyl-2-Alkylpyrroles from Dichloro- and

Methoxychloropropylalkyl Ketones”, *Turk. J. Chem.*, 26 (3), 379-383, (2002).

- [19] Sessler, J.L., Mozaffari, A. and Johnson, M.R. “3,4-Diethylpyrrole and 2,3,7,8,12,13,17,18-Octaethylporphyrin” *Organic Syntheses*, 70, 68-77, (1991).