

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI BİS-BENZİMİDAZOLLERİN KATALİTİK
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

HATİCE HAMAMCI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

MALATYA

2011

Tezin Başlığı: Bazı Bis-benzimidazollerin Katalitik Özelliklerinin Araştırılması

Tezi Hazırlayan: Hatice HAMAMCI

Sınav Tarihi: 28.11.2011

Yukarıda adı geçen tez Jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi Üyeleri:

Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY (Jüri Başkanı)

Doç. Dr. Hüseyin KARACA (Üye)

Yrd. Doç. Dr. Mustafa KARAKAPLAN (Üye)

İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Asım KÜNKÜL

Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bazı Bis-benzimidazollerin Katalitik Özelliklerinin Araştırılması” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Hatice HAMAMCI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI BİS-BENZİMİDAZOLLERİN KATALİTİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hatice HAMAMCI

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

73 + xv sayfa

2011

Danışman: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

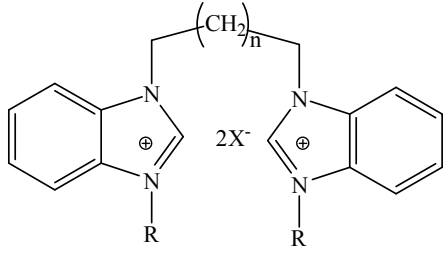
Benzimidazol tuzları değişik fizyolojik özelliklerine ilaveten metal komplekslerinde NHC (*N*-heterosiklik karbon) öncülü olarak kullanılmaktadırlar. NHC'ler kuvvetli σ -verici ve düşük toksisitelerinden dolayı metal komplekslerinde fosfin ligantlarına alternatif olmuşlardır.

Son yıllarda C-C bağı oluşumunda Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki tepkimeleri çok önemli yer almakta ve bu alandaki araştırmalar katlanarak artmaktadır. Ayrıca mikrodalga ısıtma bu tip katalitik tepkimelerin süresini azaltmakta ve ürün verimlerinde artışlar sağlamaktadır.

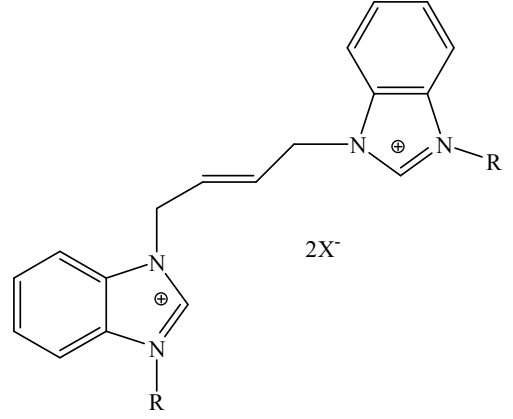
Bu tezde, bazı bis-benzimidazol bileşikleri karbon-öncülü olarak hazırlanmış ve “*in situ*” hazırlanmış paladyum komplekslerinin katalitik etkinlikleri mikrodalga destekli, Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki C-C çapraz eşleşme tepkimelerinde incelenmiştir.

Bu amaçla piperidin-, morfolin- ve piperidin- alkil grupları taşıyan bazı bis-benzimidazol türevleri NHC öncülü olarak kullanılmış ve mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki C-C çapraz eşleşme tepkimelerindeki katalitik verimleri GC-MS tekniği veya izole verimler olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada kullanılan ve katalitik özellikleri incelenen bileşiklerin yapıları aşağıda verilmiştir.



- 1** R= 2-Piperidinyumetil klorür, n=2
2 R= 2-Morfolinyumetil klorür, n=2
3 R= 2-Pirolidinyumetil klorür, n=2
4 R= 2-Piperidinyumetil klorür, n=1



- 5** R= 2-Piperidinyumetil klorür
6 R= 2-Morfolinyumetil klorür
7 R= 2-Pirolidinyumetil klorür

ANAHTAR KELİMELER: Benzimidazol, Bis-benzimidazol, Karben öncülü, C-C çapraz-eşleşme tepkimeleri, Suzuki-Miyaura çapraz eşleşme tepkimesi, Heck-Mizoroki çapraz eşleşme tepkimesi, Mikrodalga.

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF CATALYTIC PROPERTIES OF SOME BIS-BENZIMIDAZOLES

Hatice HAMAMCI

İnönü University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

73 + xv Page

2011

Supervisor: Prof. Dr. Hasan KUCUKBAY

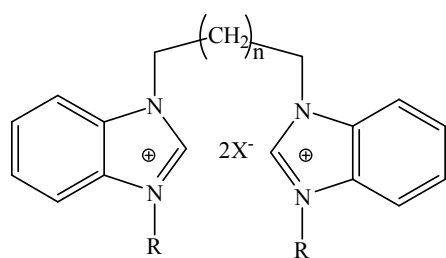
Benzimidazole salts have different physiological properties and as precursor NHC (*N*-heterocyclic carbene) they are also used as metal complexes. NHCs have become an alternative to phosphine ligands due to their strong σ -donor and low toxicity.

In recent years, Suzuki-Miyaura and Heck-Mizoroki reactions in the formation of C-C bonds are located in a very important place and research in this area is increasing exponentially. Also, microwave heating reduces of the duration of the this type catalytic reactions and provides increases in product yields.

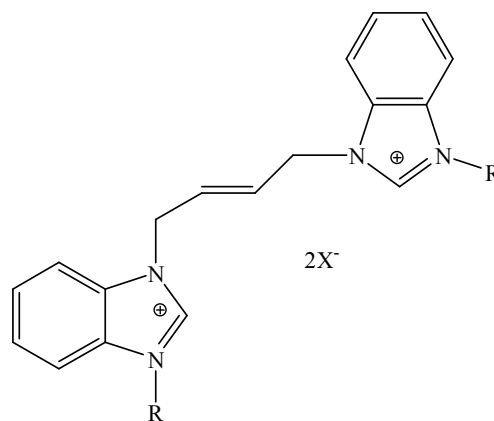
In this thesis, some of the bis-benzimidazole compounds have been prepared as a carbene-precursor and microwave assisted catalytic activities of their “*in situ*” prepared palladium complexes were investigated in Suzuki-Miyaura and Heck-Mizoroki C-C cross-coupling reactions.

For this purpose, some bis-benzimidazole derivatives which bearing pyrrolidine, morpholine and piperidine have been prepared and used as *N*-heterocyclic carbene precursor and the catalytic yield of microwave-assisted Suzuki-Miyaura and Heck-Mizoroki C-C cross-coupling reactions were determined using a GC-MS technique or an isolated yield.

Structures of compounds used and examined for their catalytic properties are given below.



- 1** R= 2-Piperidiniumethyl chloride, n=2
2 R= 2-Morpholiniumethyl chloride, n=2
3 R= 2-Pyrrolidiniumethyl chloride, n=2
4 R= 2-Piperidiniumethyl chloride, n=1



- 5** R= 2-Piperidiniumethyl chloride
6 R= 2-Morpholiniumethyl chloride
7 R= 2-Pyrrolidiniumethyl chloride

KEY WORDS: Benzimidazole, Bis-benzimidazole, Carbene precursor, C-C cross-coupling reactions, Suzuki-Miyaura reaction, Heck-Mizoroki reaction, Microwave.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında yardım, öneri ve desteğini esirgmeden beni yönlendiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen hocam Arş. Grv. Dr. Ülkü YILMAZ'a teşekkür ederim.

Ayrıca tüm hayatım boyunca olduğu gibi yüksek lisans çalışmalarım süresince de benden desteklerini esirgemeyen değerli AİLEM'e çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi 2010/20 nolu projesi kapsamında yapılmış olup, bu projenin maddi olanakları kullanılmıştır. Proje ile finansal destek sunan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine teşekkürlerimi arz ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ONUR SÖZÜ | i |
| ÖZET | ii |
| ABSTRACT | iv |
| TEŞEKKÜR | vi |
| İÇİNDEKİLER DİZİNİ | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| ŞEMALAR DİZİNİ | xii |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | xiii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. KURAMSAL TEMELLER VE UYGULAMALAR | 1 |
| 2.1. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri | 1 |
| 2.1.1. <i>o</i> -Fenilendiaminlerin açıl türevlerinden veya <i>o</i> -nitroanilinlerin açıl türevlerinden | 1 |
| 2.1.2. <i>o</i> -Fenilendiaminler ve Mono Asitlerden | 3 |
| 2.1.3. <i>o</i> -Fenilendiaminler ve Asit Türevlerinden | 4 |
| 2.1.4. <i>o</i> -Fenilendiaminler ve Aldehitlerden | 6 |
| 2.2. Bis-Benzimidazol ve Türevlerinin Sentezi | 7 |
| 2.2.1. Benzimidazolden çıkarak | 7 |
| 2.2.2. <i>o</i> -Fenilendiaminler ve dibazik asitlerden (Philips Metodu) | 8 |
| 2.2.3. 2,2'-Bis-benzimidazol sistemlerinin sentezi | 8 |
| 2.2.4. Bis-benzimidazol Tuzlarının Sentezi | 10 |
| 2.3. Katalizörler | 10 |
| 2.3.1. Bir Katalizörde Bulunan Özellikler | 11 |
| 2.3.2. Katalizör Seçiciliği | 12 |
| 2.3.3. Katalizörlerin Sınıflandırılması | 12 |
| 2.4. Karbon-Karbon Bağ Oluşum Tepkimeleri | 14 |
| 2.5. Paladyum Katalizli Eşleşme Tepkimeleri | 15 |
| 2.6. Karben ve Türevleri | 18 |
| 2.6.1. <i>N</i> -Heterosiklik Karbenler (NHC) | 20 |
| 2.6.2. <i>N</i> -Heterosiklik Karben Komplekslerinin Uygulama Alanları | 21 |
| 2.6.2.1. Heck-Mizoroki ve Suzuki-Miyaura Eşleşmesi | 21 |
| 2.6.2.2. Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesi | 22 |

| | | |
|----------|---|----|
| 2.6.2.3. | Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi | 26 |
| 2.7. | Mikrodalga Teorisi | 27 |
| 2.7.1. | Dipolar Polarizasyon Mekanizması | 27 |
| 2.7.2. | İletme Mekanizması | 28 |
| 2.7.3. | Açı Kaybı | 29 |
| 2.7.4. | Süper Isıtma Etkisi | 30 |
| 2.7.5. | Mikrodalga Işınlarının Kimyasal Tepkimeleri Hızlandırması | 31 |
| 2.8. | Mikrodalga Destekli Geçiş Metal Katalizli C-C Bağ Oluşumları | 31 |
| 2.8.1. | Mikrodalga Destekli Suzuki-Miyaura ve Stille Tepkimeleri | 32 |
| 2.9. | Çalışmanın Amacı | 36 |
| 3. | MATERYAL VE YÖNTEM | 37 |
| 3.1. | Materyal | 37 |
| 3.2. | Yöntem | 38 |
| 4. | ARAŞTIRMA BULGULARI | 39 |
| 4.1. | Literatür Yöntemlerine Göre Sentezlenen Bis-Benzimidazol Türevleri | 39 |
| 4.1.1. | Benzimidazol Sentezi | 40 |
| 4.1.2. | 1,1'-Bütildibenzimidazol Sentezi | 40 |
| 4.1.3. | 1,1'-Propilendibenzimidazol Sentezi | 41 |
| 4.1.4. | <i>trans</i> -1,1'-(2-bütillen)dibenzimidazol Sentezi | 41 |
| 4.1.5. | 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-bütildi(benzimidazolyum) diklorür Sentezi | 42 |
| 4.2. | Mikrodalga Destekli Katalitik Tepkimeler | 43 |
| 4.2.1. | Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimeleri | 43 |
| 4.2.2. | Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimeleri | 44 |
| 5. | TARTIŞMA VE SONUÇ | 46 |
| 5.1. | Sentezlenen Karben Öncülü Bis-benzimidazol Tuzlarının Mikrodalga Destekli Katalitik Tepkimelerdeki Aktivitelerinin İncelenmesi | 46 |
| 5.1.1. | Sentezlenen Karben Öncülü Bis-benzimidazol Tuzlarının Mikrodalga Destekli Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitelerinin İncelenmesi | 46 |

| | | |
|----------|--|----|
| 5.1.1.1. | Fenilboronik Asit ile 4-Halotoluenin Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi | 47 |
| 5.1.1.2. | Fenilboronik Asit ile 4-Haloanisölün Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi | 50 |
| 5.1.1.3. | Fenilboronik Asit ile 4-Bromasetofenonun Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi | 53 |
| 5.1.1.4. | Fenilboronik Asit ile Metil-4-Brombenzoatın Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi | 54 |
| 5.1.2. | Sentezlenen Karben Öncülü Bis-benzimidazol Tuzlarının Mikrodalga Destekli Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitelerinin İncelenmesi | 56 |
| 5.1.2.1. | Stiren ve 4-Halotoluenin Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitesi | 56 |
| 5.1.2.2. | Stiren ve 4-Haloanisölün Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitesi | 58 |
| 5.1.2.3. | Stiren ve 4-Bromasetofenonun Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitesi | 61 |
| 5.1.2.4. | Stiren ve 4-Metil-brombenzoatın Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitesi | 62 |
| 5.2. | Genel Sonuç | 64 |
| 6. | KAYNAKLAR | 68 |
| | ÖZGEÇMİŞ | 73 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|-------------|--|----|
| Şekil 2.1 | Katalizörsüz ve katalizörlü durumda bir tepkimenin ilerleyişi | 13 |
| Şekil 2.2. | Paladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri için genel Mekanizma | 16 |
| Şekil 2.3 | Öfele ve Wanzlick tarafından hazırlanan ilk geçiş metal NHC kompleksleri | 20 |
| Şekil 2.4. | Aril halojenürlerin eşleşme tepkimeleri a) Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi b) Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesi | 22 |
| Şekil 2.5. | Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesine ait genel katalitik döngü | 24 |
| Şekil 2.6. | Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesine ait genel katalitik döngü | 26 |
| Şekil 2.7. | Damıtık su ve musluk suyunun 150 W mikrodalga ışıma altındaki sıcaklık artışları | 28 |
| Şekil 2.8. | 150 W mikrodalga ışıma altında etanol ve asetonun sıcaklık artışları | 29 |
| Şekil 2.9. | MW-destekli, Ni aracılıklı Suzuki-Miyaura tepkimesi | 32 |
| Şekil 2.10. | Bir Pd-Tiyosemikarbazon kompleksi kullanımı ile Suzuki-Miyaura tepkimesi | 33 |
| Şekil 2.11. | Ariltriflatlar ile organotrifloroboratların Suzuki-Miyaura tepkimesi | 33 |
| Şekil 2.12. | Aril halojenürler ile organotrifloroboratların Suzuki-Miyaura tepkimesi | 33 |
| Şekil 2.13. | Ultra-düşük katalizör kullanarak Suzuki-Miyaura tepkimesi | 34 |
| Şekil 2.14 | Ultra-düşük katalizör kullanımı ile açık kapta Suzuki-Miyaura Tepkimesi | 34 |
| Şekil 2.15 | Eşzamanlı soğutma altında Suzuki-Miyaura tepkimesi | 35 |
| Şekil 5.1 | (a) 4-İyottoluen, (b) 4-Metilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları | 47 |
| Şekil 5.2 | (a) 4-Bromtoluen, (b) 4-Metilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları | 48 |
| Şekil 5.3 | (a) 4-Klortoluen, (b) 4-Metilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları | 49 |
| Şekil 5.4 | (a) 4-İyotanol, (b) 4-Metoksibifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları | 51 |
| Şekil 5.5 | (a) 4-Bromanol, (b) 4-Metosibifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları | 52 |

| | | |
|------------|--|----|
| Şekil 5.6 | (a) 4-Bromasetofenon, (b) 4-Asetilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları | 53 |
| Şekil 5.7 | (a) 4-Brombenzoat, (b) 4-Asetilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları | 55 |
| Şekil 5.8 | (a) 4-İyottoluen, (b) 4-Metil- <i>trans</i> -stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları | 57 |
| Şekil 5.9 | (a) 4-Bromtoluen, (b) 4-Metil- <i>trans</i> -stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları | 58 |
| Şekil 5.10 | (a) 4-İyotanol, (b) 4-Metoksi- <i>trans</i> -stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları | 59 |
| Şekil 5.11 | (a) 4-Bromanisol, (b) 4-Metoksi- <i>trans</i> -stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları | 60 |
| Şekil 5.12 | (a) 4-Bromasetofenon, (b) 4-Asetil- <i>trans</i> -stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları | 61 |
| Şekil 5.13 | (a) Metil-4-Brombenzoat, (b) 4-Metoksikarbonil- <i>trans</i> -stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları | 63 |

ŞEMALAR DİZİNİ

| | | |
|-----------|--|----|
| Şema 4.1. | Literatür yöntemlerine göre hazırlanan bis-benzimidazol türevlerinin şematik gösterimi | 39 |
| Şema 5.1. | Sentezlenen bileşiklerin katalitik aktivitelerinin incelendiği tepkimeler | 46 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| | | |
|-------------|---|----|
| Çizelge 2.1 | Pd-katalizörlü diğer eşleşme tepkimeleri | 17 |
| Çizelge 2.2 | Bazı çözücüler için dielektrik sabitleri ve kayıp faktörleri | 30 |
| Çizelge 4.1 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının verimleri ve erime noktaları | 43 |
| Çizelge 4.2 | Suzuki-Miyaura tepkimesi için optimizasyon denemeleri | 44 |
| Çizelge 4.3 | Heck-Mizoroki tepkimesi için optimizasyon denemeleri | 45 |
| Çizelge 5.1 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-iyottoluen ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 47 |
| Çizelge 5.2 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-bromtoluen ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 48 |
| Çizelge 5.3 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-klortoluen ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 49 |
| Çizelge 5.4 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-iyotanisol ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 51 |
| Çizelge 5.5 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-bromanisol ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 52 |
| Çizelge 5.6 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-bromasetofenon ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 53 |
| Çizelge 5.7 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-metilbrombenzoat ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 54 |
| Çizelge 5.8 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-iyottoluen ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 56 |
| Çizelge 5.9 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-bromtoluen ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 57 |

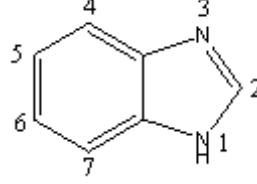
| | | |
|--------------|---|----|
| Çizelge 5.10 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-iyotanisol ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 59 |
| Çizelge 5.11 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-bromanisol ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 60 |
| Çizelge 5.12 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-bromasetofenon ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 61 |
| Çizelge 5.13 | Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-metil-brom-benzoat ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri | 62 |
| Çizelge 5.14 | Mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura tepkimelerine ait sonuçlar | 64 |
| Çizelge 5.15 | Mikrodalga destekli Heck-Mizoroki tepkimelerine ait sonuçlar | 66 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------|---|
| e.n. | : Erime noktası |
| Et ₂ O | : Dietil eter |
| EtOH | : Etil alkol |
| DBU | : 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en |
| DMF | : <i>N,N</i> -Dimetilformamit |
| DMSO | : Dimetil sülfoksit |
| GC-MS | : Gaz kromatografi-Kütle spektrometresi |
| NHC | : <i>N</i> -Heterosiklik karben |
| NMR | : Nükleer Manyetik Rezonans |
| THF | : Tetrahidrofur |
| ϵ' | : Dielektrik sabiti |
| ϵ'' | : Kayıp faktörü |
| δ | : Açık kaybı |
| $\tan \delta$ | : Kayıp tanjantı |
| τ | : Durulma zamanı |

1. GİRİŞ

Benzimidazol benzen ve imidazol halkasından oluşan bir heterosiklik organik bileşiktir [1].



İlk benzimidazol yapısının 1872’de Hobrecker tarafından elde edilmesinden bu yana benzimidazoller, büyük bir çalışma alanı olmuşlardır [1]. Benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olması benzimidazol ve türevlerinin en fazla incelenen heterosiklik bileşikler arasında olmasının nedenidir. Benzimidazol ve türevleri antibakteriyel, antifungal, antihelmintik, antialerjik, antihistaminik, antimikrobiyal, antitüberklosit, antioksidan ve antiviral aktivite gösterirler [2-5]. Biyolojik etki zenginliği yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Benzimidazol çekirdeği vitamin B₁₂ ve türevlerinin yapısında bulunmakta ve yapısal olarak pürin bazlarına benzemektedir. Benzimidazoller günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılan moleküllerin bir grubunu oluşturmaktadır [6].

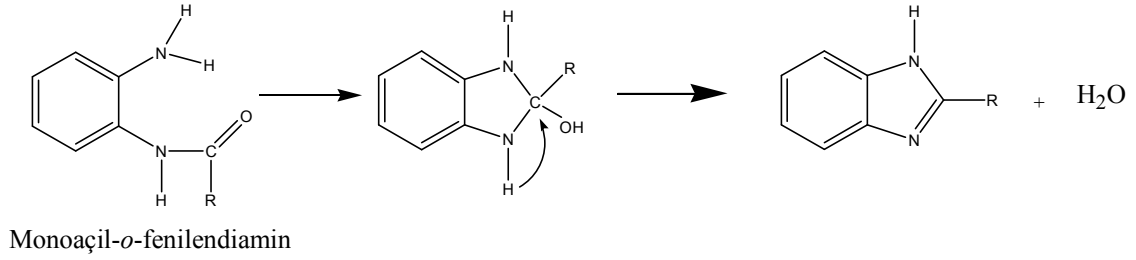
2. KURAMSAL TEMELLER VE UYGULAMALAR

2.1. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri

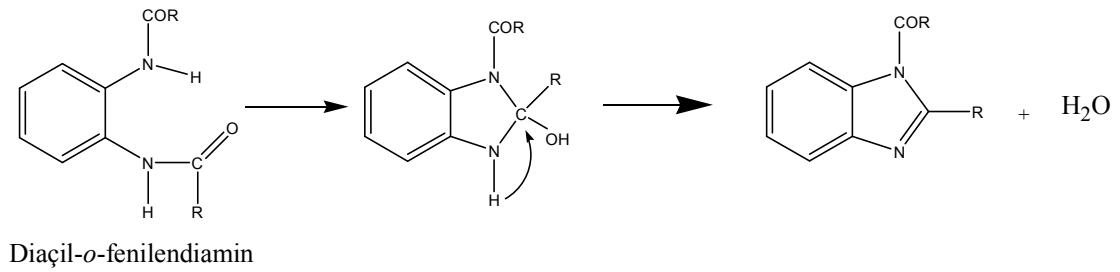
2.1.1. *o*-Fenilendiaminlerin açıl türevlerinden veya *o*-nitroanilinlerin açıl türevlerinden

o-Fenilendiaminin monoaçıl türevlerinin tek başına ısıtılmasıyla karşılık gelen benzimidazoller elde edilir [7]. Monoaçıl türevleri kolayca elde edildiğinden bu yöntem benzimidazollerin hazırlanması için uygun bir yöntemdir. Bu yöntemde yükseltgenmeyi önlemek için azot atmosferinde diaminin monoaçıl türevi ısıtılır ve iyi verimle ürün elde edilir (Tepkime 1) [8]. *o*-Fenilendiaminlerin diaçıl türevleri de benzimidazollere

çevrilir. Ancak yüksek sıcaklık gerekir. Yüksek sıcaklık ise yan ürünlerin oluşmasına ve verimin düşmesine sebep olur (Tepkime 2) [7].



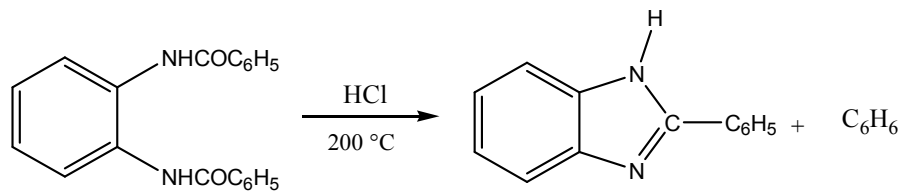
Tepkime 1



Tepkime 2

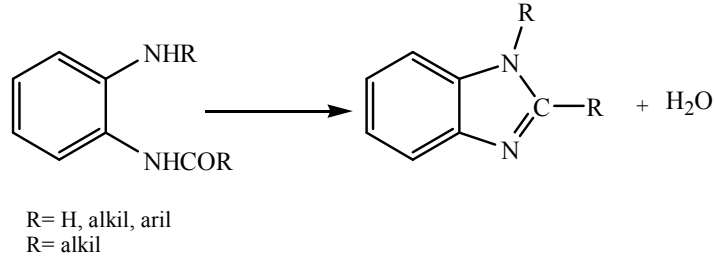
Tepkimenin ilk basamağında bir karbonil grubuna bir N-H grubu nükleofil olarak katılır ve halkalı bir bileşik oluşur. Bu bileşikten bir su molekülünün ayrılmasıyla benzimidazol meydana gelir.

o-Fenilendiaminin dibenzoil türevi kapalı bir tüpte hidroklorik asit ile ısıtılırsa 2-fenilbenzimidazole çevrilir (Tepkime 3) [7].



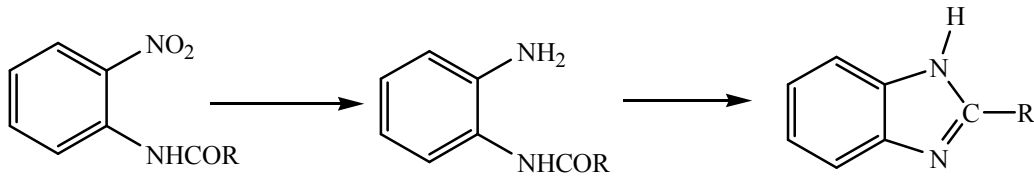
Tepkime 3

o-Fenilendiaminlerin monoalifatik açıl türevleri genellikle seyreltik hidroklorik asit içinde geri soğutucu altında kaynatıldığında karşılık gelen benzimidazollere çevrilir (Tepkime 4) [7].



Tepkime 4

o-Diaminoaren bileşiklerinin kolayca elde edilemediği durumlarda, karşılık gelen 1-amino-2-nitroaren bileşiklerinin açıl türevleri kullanılabilir. Bu türevler kalay ve çinko gibi metaller ve hidroklorik asit gibi asitlerle indirgenerek karşılık gelen benzimidazoller elde edilir[7]. Nitro bileşiği Pt ve Pd varlığında hidrojenlendiği zaman amin ara ürünü izole edilebilir.



Tepkime 5

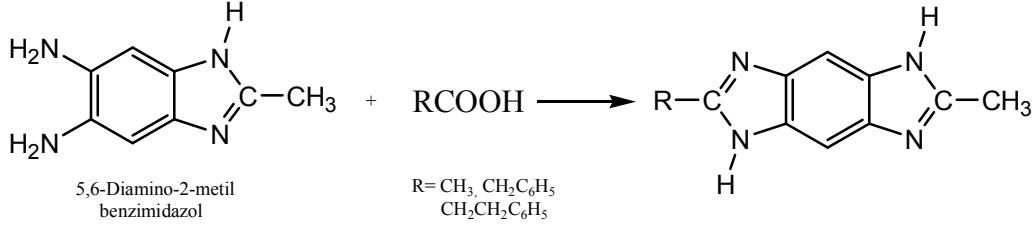
Amino türevi seyreltik HCl ile ya da tek başına geri soğutucu altında kaynatıldığında karşılık gelen benzimidazollere çevrilir (Tepkime 5) [9].

2.1.2. *o*-Fenilendiaminler ve Mono Asitlerden

Bu yöntem sadece alifatik asitler için geçerlidir. Molekül ağırlığı arttıkça verim düşer. Bu sentez yönteminde aşırı ile asit basit olarak ısıtılır [9].

Fenilasetik asit ve difenilasetik asit gibi α -hidroksi asitler *o*-fenilendiamin ile ısıtıldığı zaman karşılık gelen benzimidazollere dönüşür [10]. Bu yönteme Philips modifikasyonu denir.

Philips modifikasyonu 5,6-diamino-2-metil benzimidazole uygulanmıştır. Bileşik 180 °C'de ve bir saat süre ile kapalı bir tüp içinde % 15'lik HCl içinde eşdeğer gram monokarboksilik asit ile ısıtıldığında karşılık gelen 1,2,4,5,-diimidazobenzenler oluşmaktadır (Tepkime 6) [9].



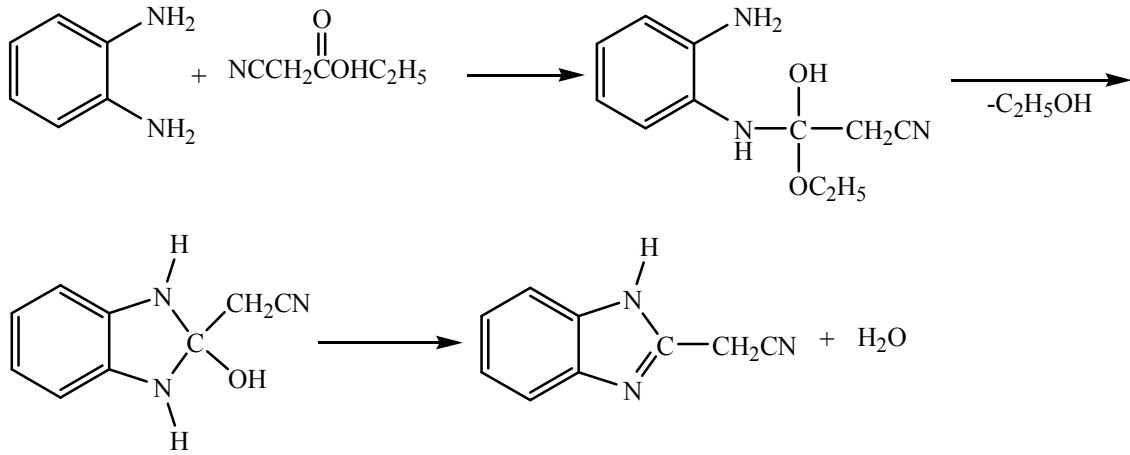
Tepkime 6

2.1.3. *o*-Fenilendiaminler ve asit türevlerinden

Asit türevi bir anhidrit, açıl klorür, amit, amidin veya nitril olabilir. Tepkimeler aminoliz tepkimesi gibi düşünülebilir. Tepkimede diamin grubu aminolizleyici ve asit türevi de karbonil bileşiği gibi davranır.

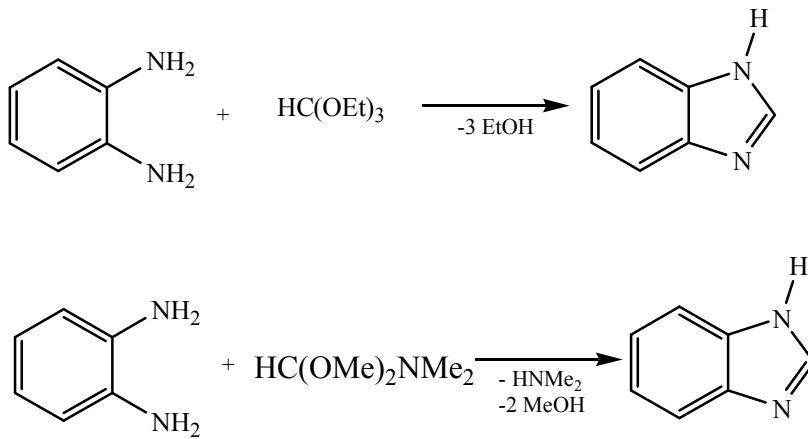
İlk adımda karbonil grubuna bir N-H grubunun katılımı gerçekleşir ve halka kapanması olur. *o*-Fenilendiaminler asetik anhidrit ile geri soğutucu altında kaynatıldığında 2-metilbenzimidazole dönüşürler. Benzer tepkimeler açıl halojenürler içinde geçerlidir [9].

Esterler ve aminler bu tepkimeler içinde çok kapsamlı kullanılmamışlardır. Bununla beraber bazı tepkimeler diğer asit türevleri veya serbest asitler ile başaramadığı zaman bir ester veya bir amit kullanılarak benzimidazol sentezlenebilir. Örneğin *o*-fenilendiamin etil siyanoasetat veya siyanoasetamit ile ısıtıldığı zaman 2-siyanometilbenzimidazol oluşmaktadır (Tepkime 7) [7].



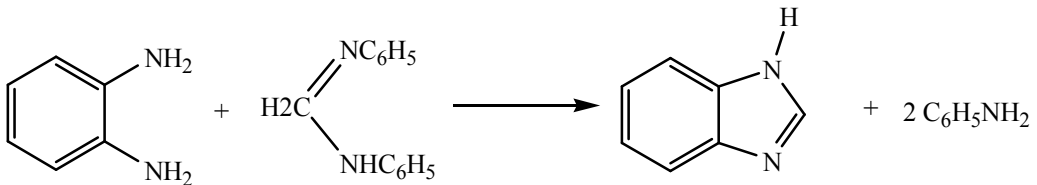
Tepkime 7

Benzimidazoller, ortoformik asit esterleri veya *N,N*-dimetilformamit dimetilasetalin, *o*-fenilendiamin ile etkileştirilmesi ile de sentezlenebilir(Tepkime 8) [11].



Tepkime 8

o-Fenilendiaminler amidinler veya nitriller ile de etkileşerek benzimidazolleri oluşturur [7]. Bu tepkime, -C=N- bağı karbonil grubunun yerini alır (Tepkime 9).

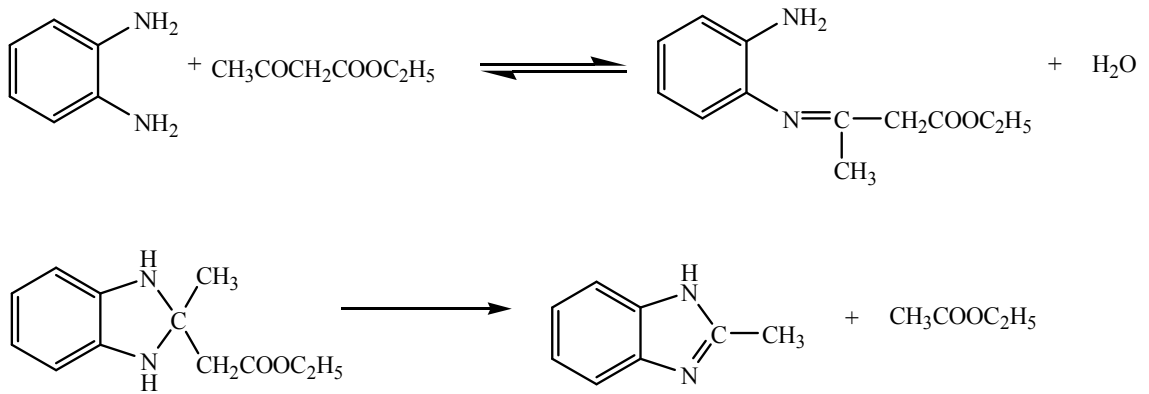


Tepkime 9

2.1.4. *o*-Fenilendiaminler ve aldehitlerden

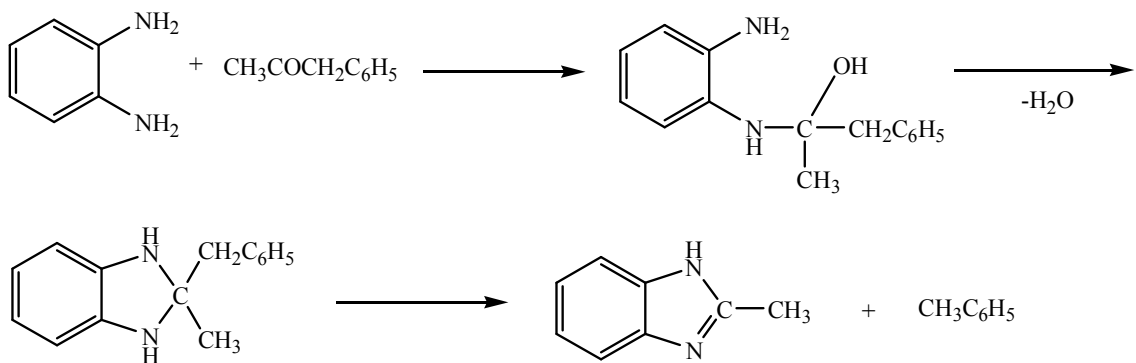
Benzaldehit ve *o*-fenilendiaminin tepkimesi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Tepkime, kullanılan aldehit miktarına bağlı olarak 1-benzil-2-fenilbenzimidazol veya 2-fenilbenzimidazolün oluşunu şeklinde sonuçlanır. Schiff bazları bu tepkimelerin ara ürünleridir ve benzal-*o*-fenilendiamin ve dibenzal türevlerinin ısıtılarak karşılık gelen benzimidazollere dönüştüğü ispat edilmiştir.

Bazı ketonlar, aldehitlere benzer şekilde *o*-fenilendiaminle etkileştirildiğinde sübstitüe benzimidazoller verseler de aldehitler kadar alışılmamışlardır. Örneğin; *o*-fenilendiamin etil asetoasetat ile ısıtıldığı zaman 2-metilbenzimidazol meydana gelmektedir (Tepkime 10) [7].



Tepkime 10

2-Metilbenzimidazol *o*-fenilendiaminin metil benzil ketonla azot atmosferinde 200-250 C'de ısıtılmasıyla hazırlanmaktadır (Tepkime 11) [12].

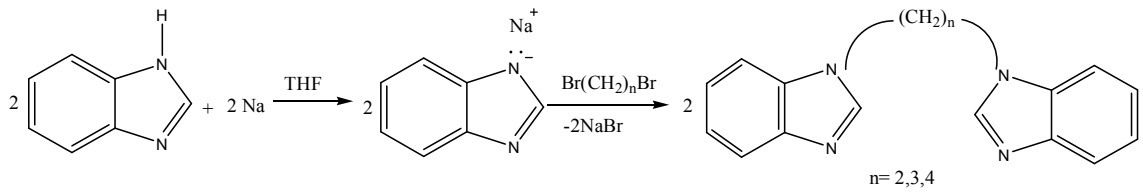


Tepkime 11

2.2. Bis-Benzimidazol ve Türevlerinin Sentezi

2.2.1. Benzimidazolden çıkarak

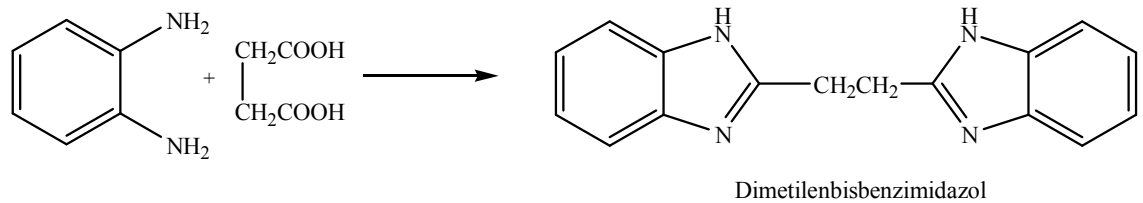
Benzimidazol veya süstitüe benzimidazolün kuru THF varlığında metalik Na ile etkileştirilmesinden bileşiğin Na tuzu oluşur. Oluşan benzimidazol veya süstitüe benzimidazolün Na tuzunun dihaloalkanlar ile tepkimesinden bis-benzimidazoller oluşur (Tepkime 12) [13].



Tepkime 12

2.2.2. *o*-Fenilendiaminler ve dibazik asitlerden (Philips Metodu)

Philips metodu olarak tanımlanan bu yöntemle; 4N hidroklorik asit içinde dibazik asit ve *o*-fenilendiaminin geri soğutucu altında kaynatılması ile karşılık gelen bis-benzimidazoller sentezlenmektedir [10]. Yöntem bis-benzimidazollerin sentezinde en yaygın kullanılan metottur (Tepkime 13).

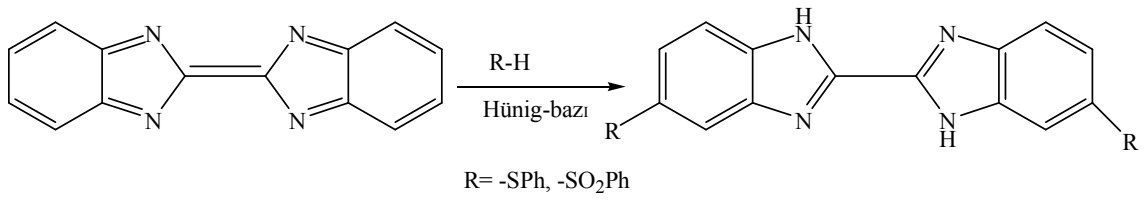


Tepkime 13

2.2.3. 2,2'-Bis-benzimidazol sistemlerinin sentezi

a) Bis(2H-benzimidazol-2-iliden)'den çıkarak

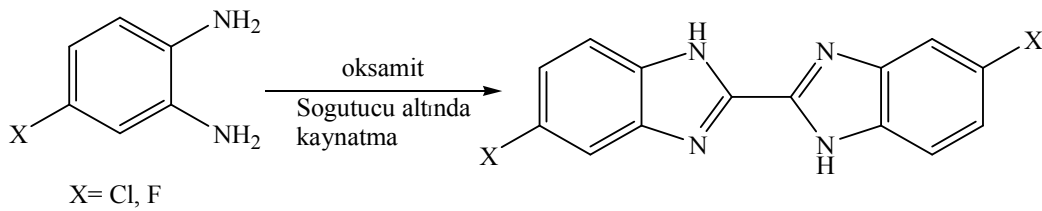
Bis(2H-benzimidazol-2-iliden)'in tiyofenol ve sodyum benzen sülfinat ile geri soğutucu altında ısıtılmasından 2,2'-bis-benzimidazoller sentezlenmektedir (Tepkime 14) [14].



Tepkime 14

b) 4-Halo-*o*-fenilendiaminden çıkarak

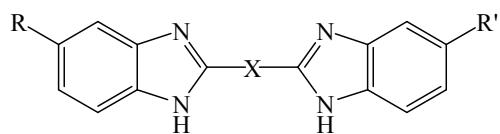
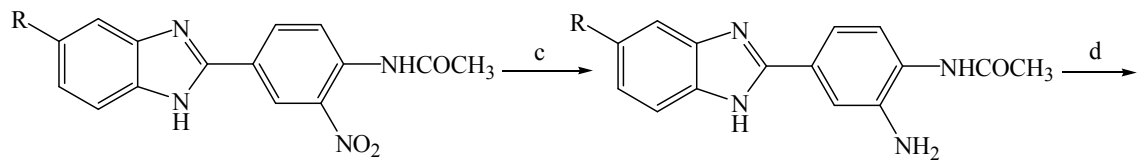
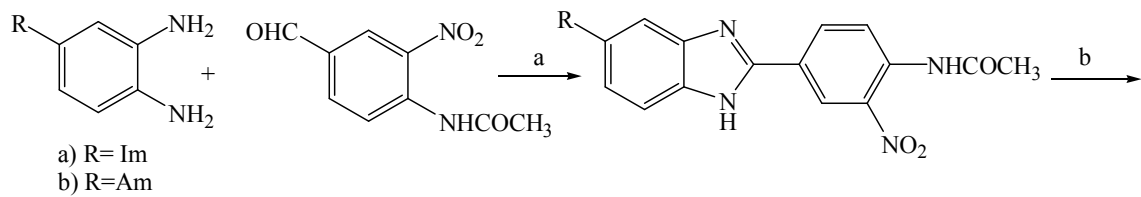
4-Halo-*o*-fenilendiaminin oksamit ile geri soğutucu altında ısıtılmasıyla bir çeşit aminoliz tepkimesiyle halka kapanarak 2,2'-bis-benzimidazoller oluşur (Tepkime 15) [14].



Tepkime 15

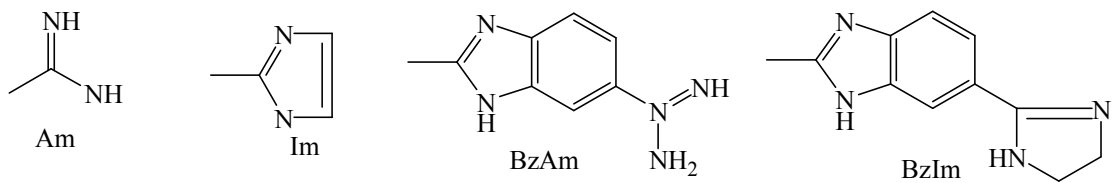
c) 4-İmidazolin-*o*-fenilendiamin veya 4-amidin-*o*-fenilendiaminden çıkarak

Uygun diaminin (a veya b) 4 N HCl içinde iyi karıştırılmış çözeltisine diasit ilave edilerek geri soğutucu altında ısıtılmasıyla da bis-benzimidazoller sentezlenmektedir (Tepkime 16) [15].



R' =BzIm, X=(CH₂)₂
 R' =BzAm, X=(CH₂)₄
 R' =BzIm, X=(CH₂)₄

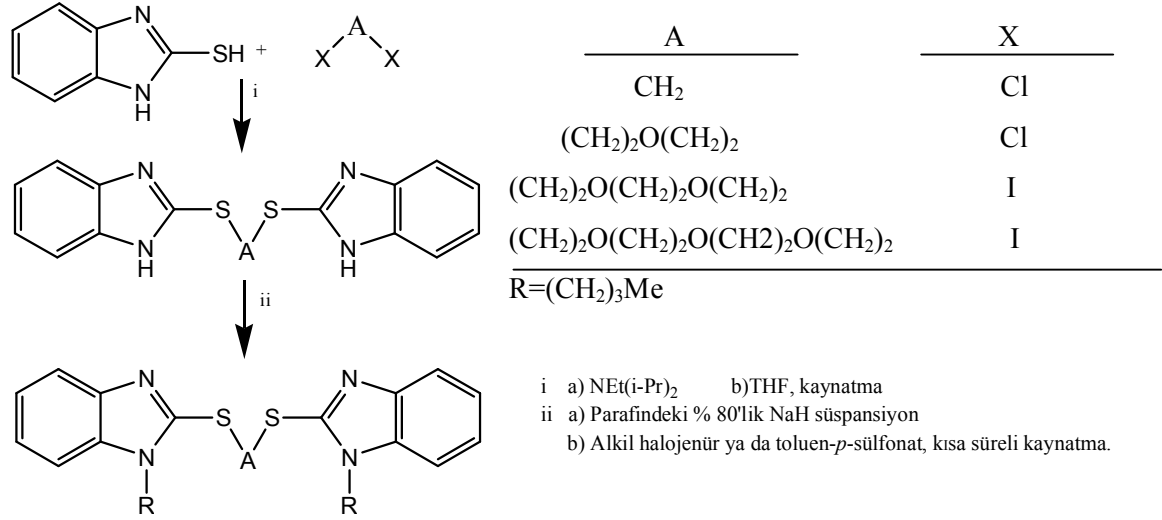
Tepkime 16



(a) 1,4-Benzokinon, EtOH, 1s, 4.5 s; (b) 2 N HCl, 1s, 2 s; (c) H₂, 10% Pd/C, MeOH, su, 1 s; (d) HOOC(X)COOH, 4 N HCl, 1s, 1 hafta [15]

2.2.4. Bis-benzimidazol Tuzlarının Sentezi

Isıtılmış 2-tiyohidrobenzimidazol-THF-etildiizopropilamin karışımına diklormetan ilave edilerek geri soğutucu altında ısıtılmasıyla bis-benzimidazol bileşikleri elde edilmektedir (Tepkime 17) [16].



Tepkime 17

2.3. KATALİZÖRLER

Birçok tepkime, sadece tepkimeye giren maddelerin bir araya getirilmeleri ile çok yavaş olarak meydana gelir. Ama karışıma başka maddeler katılırsa tepkime daha hızlı olarak gerçekleşir. Tepkime hızını artıran ya da yavaşlatan maddelere **katalizör** denir [17]. Katalizör varlığı ile kimyasal bir tepkimenin hızını değiştiren maddedir. Katalizör tepkimeden sonra kütle ve kimyasal bileşim bakımından değişmemiş olarak geri alınabilir [18].

Bir katalizör kullanarak tepkime hızının değiştirilmesi olayına kataliz, tepkime hızını artıran katalizörlere pozitif katalizör, azaltanlara da inhibitör ya da negatif katalizör denir.

Katalizörler polimerlerden yakıtlara kadar, geniş bir ürün yelpazesinde üretim yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli rol oynarlar. Katalizörler herhangi bir kimyasal değişime uğramadan kimyasal tepkimeleri desteklerler. Böylece, teorik olarak, tepkime

sonunda katalizörün geri dönüşümü mümkündür. Uygun katalizör olmadan birçok tepkime çok yavaş ilerler [19].

2.3.1. Bir Katalizörde Bulunan Özellikler

Katalizörler her ne amaçla olursa olsun belli özellikleri taşımalıdır. Öncelikle bir katalizör son derece aktif olmalıdır. Birçok katalizör “aktif merkez” olarak adlandırılan yapılar içerir. Bir katalizörde aranması gereken ikinci ve en önemli özellik katalizörün seçiciliğidir [19].

Katalizörler; katı, sıvı ya da gaz halinde bulunabilirler. Katalitik işlemlerde şu ortak özelliklere sahiptirler [17]:

- 1) Katalizör kimyasal tepkimede değişmeden kalır. Bir katalizör tepkimenin herhangi bir basamağında yer alabilir, ancak tepkimenin sonunda yine değişmeden kalır.
Katalizörün tepkime sonunda fiziksel hali ve görünüşü değişebilir. Örneğin katı haldeyken toz haline gelebilir.
- 2) Katalizörün az miktarı fazla miktarda maddenin değişmesine sebep olur. Tepkime hızındaki değişiklik katalizörün kütlesi ile orantılıdır.
- 3) İki yönlü bir tepkime de, katalizör tepkimenin dengesini değiştirmez, fakat dengeye gelmeyi hızlandırır ya da yavaşlatır. Katalizör iki yönlü bir tepkimenin her iki yönünü de aynı miktarda hızlandırır.
- 4) Katalizör ilavesi ile kimyasal tepkimenin serbest enerji değişimi olmaz. Çünkü tepkimede katalizörün kimyasal yapısı değişmediğinden, katalizör sisteme termodinamik bakımdan hiçbir kimyasal enerji sağlamaz. Yani katalizör, hızlandırdığı tepkimenin ΔH , ΔG ve denge sabiti (K) değerlerini değiştiremez.
- 5) Katalizör tepkimeyi başlatmaz fakat başlamış olan bir tepkimeyi hızlandırır. Örneğin hidrojen, oksijen gazları karışımına kızdırılmış bir platin tel sokulacak olursa aniden bir patlama olur ve su meydana gelir. Burada platin tepkimeyi başlatmamış, fakat çok yavaş olan tepkimeyi hızlandırmıştır [17].

2.3.2. Katalizör Seçiciliği

Katalizörler, kimyasal tepkimelerin, aktivasyon enerjisi daha düşük olan bir başka mekanizma üzerinden yürümesine yol açarak tepkime hızlanmasına sağlarlar. Her katalizör, her tepkimeyi katalizleyemez. Bir tepkime için en uygun katalizör ancak deneysel yoldan bulunur. Çoğu katalizörler aynı maddeden yola çıktığında termodinamik olarak yürümesi olası olan iki tepkimeden yalnızca birini katalizlemektedir. Katalizörlerin olası tepkimelerden yalnızca birini katalizlemesi olgusuna katalizör seçiciliği, bir tepkimeyi hızlandırma ölçüsüne ise katalizör aktifliği denir. Bir katalizörün aktifliği ve seçiciliği deneysel yoldan belirlenmektedir [17].

2.3.3. KATALİZÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI

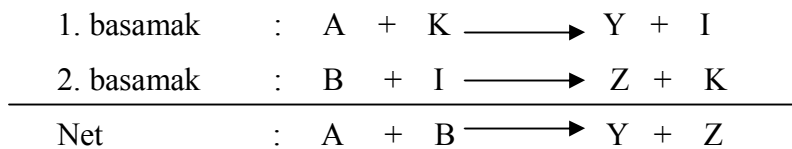
Katalizörler heterojen katalizörler ve homojen katalizörler olmak üzere başlıca iki ana kategoriye ayrılabilirler. Genel olarak ise katalizörler şu türlere ayrılırlar:

- A) Homojen katalizörler
- B) Heterojen katalizörler
- C) Karışık katalizör
- D) Otokatalizörler
- E) Biyolojik katalizörler

A) Homojen Katalizörler

Katalizör tepkimeye giren maddelerle aynı fazda ise ya da ilave edildiği sistemlerde homojen bir faz oluşturuyorsa yani tepkime ortamında çözünürse bu katalizöre homojen katalizör, uygulanan işleme de homojen kataliz denir.

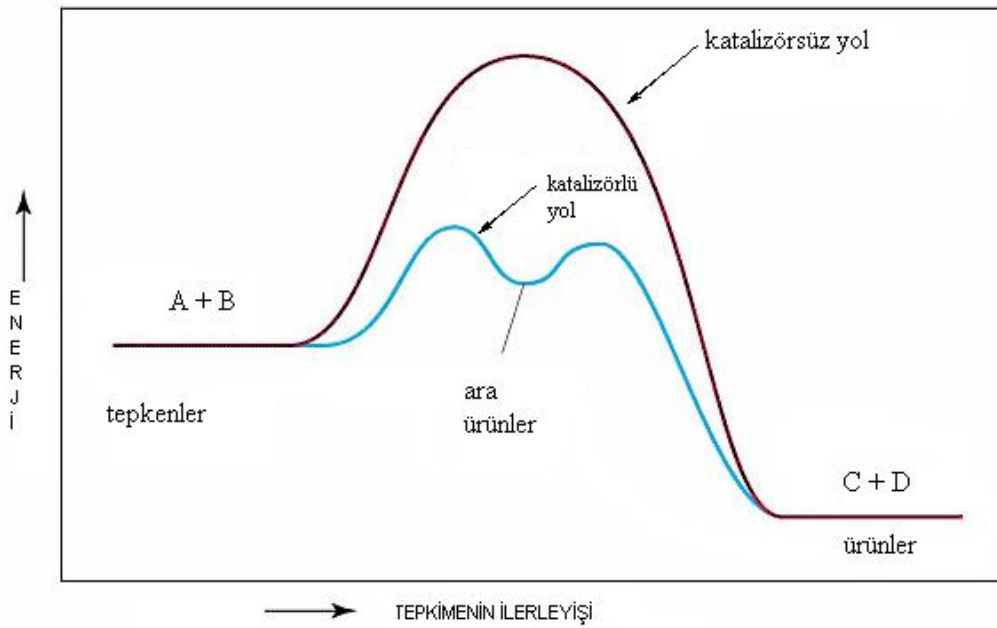
Gaz fazında ve çözültide yürüyen çoğu tepkimelerde homojen katalizör kullanılmaktadır. Homojen katalizör ara basamaklarda yer alırken toplam tepkimede yer almaz. Miktarı tepkimeye giren maddelere göre çok az olan bir homojen katalizör K, bir ara ürün I ile gösterildiğinde iki basamaklı bir tepkime için basamak tepkimeleri ve toplam tepkime sırasıyla;



şeklinde yazılabilir. Birinci basamakta harcanan homojen katalizör ikinci basamakta yeniden ortaya çıkmaktadır.

Tepkime hızı, aktivasyon enerjisi engelini yüksekliğine ve moleküllerin yönelim biçimine bağlıdır. O halde iyi bir katalizörün bu iki faktörden hiç olmazsa birini etkilemesi gereklidir, bazen her ikisini de etkiler. Birçok hallerde katalizör, aktivasyon engeli daha düşük yeni bir tepkime mekanizması sağlar ve böylece verilen bir sıcaklıkta tepkimenin daha hızlı olarak meydana gelmesine yardım eder.

Homojen sistemlerde pozitif katalizörlerin kimyasal rolü, daha düşük aktivasyon enerjili bir ara bileşik oluşturmaktır. Bu ara bileşik tepkimeye devam eder ve katalizörle birlikte tepkime ürünlerini verir. Örneğin yüksek bir aktivasyon enerjisine sahip ve dolayısıyla yavaş olan $A+B \longrightarrow C + D$ tepkimesini düşünelim. Bu sisteme bir katalizör katıldığı zaman, tepkime hızlandırılmış ve katalizör de aynen elde edilmiş olur. Böylece, katalizör bir kimyasal tepkimenin aktivasyon enerjisini azaltır, mertebesini düşürür ve tepkime hızını artırır.



Şekil 2.1: Katalizörsüz ve katalizörlü durumda bir tepkimenin ilerleyişi

Şekil 2.1' de görüldüğü gibi tepkime yolu boyunca katalizörlü tepkimenin ilerleyişi katalizörsüz halden daha hızlıdır [17].

B) Heterojen Katalizörler

Katalizör tepkimeye giren maddelerle aynı fazda değilse ya da ilave edildiği sistemle heterojen bir faz oluşturursa bu katalizöre heterojen katalizör, yapılan işleme de heterojen kataliz denir. Katalizör tepkimeye giren maddelerle ayrı fazda olduğunda tepkime iki fazın sınır yüzeyinde gerçekleştiğinden, böyle bir tepkimeye yüzey tepkimesi de denilmektedir.

Heterojen tepkimede, yüzey önemli rol oynadığı için, belli sıcaklıktaki tepkime hızı, tepkenlerin basıncına, derişimine, yüzeyin büyüklüğüne ve yüzeyin durumuna bağlıdır. Bu tür tepkimelerdeki katı haldeki katalizör maddesi çok ince toz halinde kullanılır ve yüzeyin büyük olması sağlanır.

Heterojen bir işlem, bir faz sınırında, örneğin bir katı yüzeyinde ortaya çıkar. Eğer aynı tepkime, homojen olarak da gerçekleşebiliyorsa, bu heterojen işlemde heterojen kataliz söz konusudur. İnce bölünmüş nikel katalizör yüzeyleri üzerinde, doymamış organik sıvıların hidrojenasyonu; yüksek molekül ağırlıklı ham petrolü, içten yanmalı motorlarda yakıt olarak kullanılmak üzere düşük molekül ağırlıklı, uçucu hidrokarbonlara dönüştüren katalitik kraking; fermantasyon ve fizyolojik işlemlerin enzimlerle katalizi, hep heterojen katalizle gerçekleşmektedir.

Heterojen katalizörlerin çoğu metaller, metal oksitleri ve asitlerdir. Metal katalizör olarak genellikle Fe, Co, Ni, Pd, Pt, Cr, Mn, W, Ag ve Cu kullanılmaktadır. En çok kullanılan metal oksidi katalizörlerinden bazılarını Al_2O_3 , Cr_2O_3 , V_2O_5 , ZnO, NiO ve Fe_2O_3 şeklinde, asit katalizörleri ise H_3PO_4 ve H_2SO_4 şeklinde sıralayabiliriz [17].

2.4. KARBON-KARBON BAĞ OLUŞUM TEPKİMELERİ

Karbon-karbon bağ oluşum tepkimeleri kimyada önemli proseslerdendir. Çünkü basit öncül maddelerden daha kompleks moleküllerin yapımında anahtar basamak olarak kullanılır. Son yıllarda karbon-karbon bağ oluşumu tepkimeleri yoğun çalışılan konuların başında gelmektedir [20].

1970'lerde metale bağlanmış çapraz eşleşme tepkimeleri keşfedilip geliştirilinceye kadar doymamış bileşikler (vinil, aril ve alkinil türleri gibi) ile tepkimeler için genel ve kolay bir yöntem yoktu. 1972'de Kumada ve Corriu Ni(II) kompleksleri ile katalizlenmiş Grignard reaktifleri ile alkenil ve aril halojenürlerin tepkimesini rapor etmişlerdir [20]. Bundan sonra Grignard reaktifleri ve diğer

organometalik bileşiklerin birçok eşleşme tepkimesinin paladyum katalizörü ile katalizlendiği açıklanmıştır.

Diğer taraftan organoboron bileşikleri diğer organometalik türevler ile kıyaslandığında birçok avantaja sahiptir. Organoboron bileşikleri daha kolay elde edilebilir ve kararlıdır [20]. Organoboron bileşikleri oldukça elektrofildir, ancak bor üzerindeki organik gruplar zayıf nükleofilik özelliktedir ve bu durum organoboron reaktiflerinin iyonik tepkimelerde kullanımını sınırlamaktadır [21]. Sonuç olarak birçok kimyacı organoboron bileşiklerini kullanarak çapraz eşleşme tepkimelerini gerçekleştirmeyi denemişlerdir, fakat başarılı sonuçlar elde edilememiştir.

1970'lerin ortalarında, Suzuki-Miyaura ilginç biyolojik aktiviteye sahip ve organik kimya açısından oldukça önemli bileşikler olan konjuge alkadienler için stereo ve regio selektif sentezleri bulmayı denemiştir. Organometalik bileşiklerden faydalanarak konjuge dien ve polienlerin hazırlanmaları için birçok metod geliştirmiştir. Daha sonra organoboron eşleşme tepkimelerinde ilerlemeler keşfetmiş, paladyum kompleksi ve ortamda bulunan bazı katalitik miktarlarda bulunması ile yüksek verimlerde regio ve stereo seçici (selektif) beklenen eşleşme ürünlerinin eldesini gerçekleştirmiştir [20].

2.5. Paladyum Katalizli Eşleşme Tepkimeleri

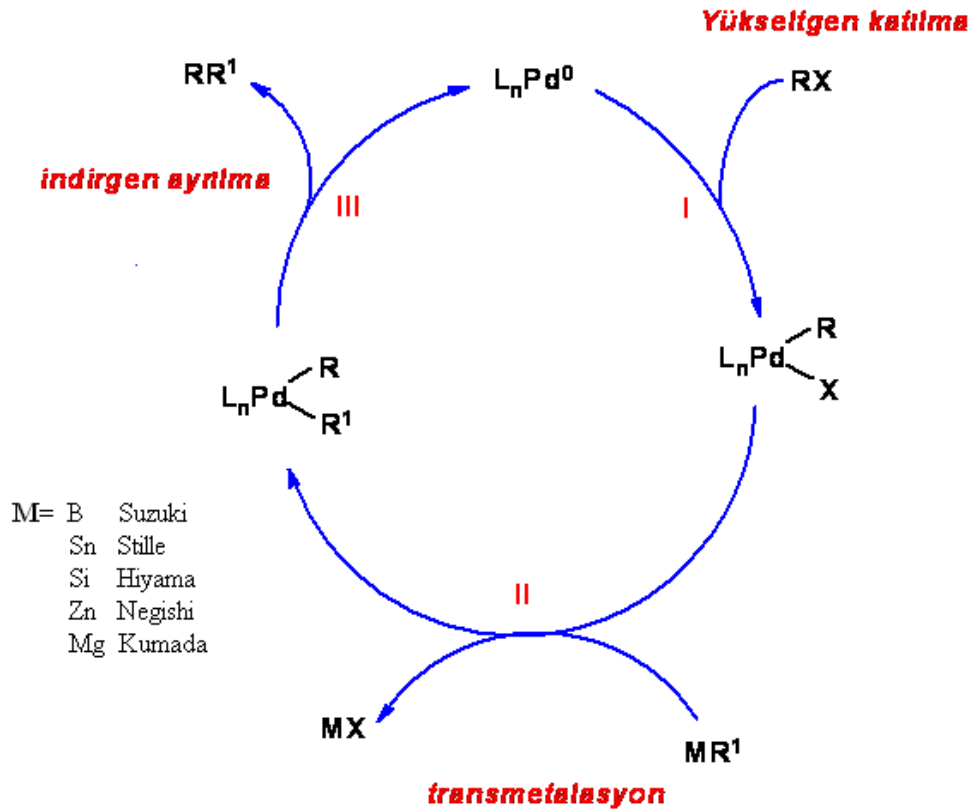
Paladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimesi, çeşitli organik elektrofiller ve sp^2 -, sp^3 -, sp , hibritize olmuş karbon-boron bileşikleri olan farklı türlerde organoboron bileşikleri arasında ortamda kuvvetli bir baz varlığında gerçekleşen sentetik metodla karbon-karbon bağ oluşum tepkimesidir [20].

Paladyum katalizli eşleşme tepkimeleri birçok avantaj sağlar, bunlar;

- 1) Elverişli reaktantlar,
- 2) İlimli tepkime koşulları,
- 3) Suya karşı kararlılık,
- 4) Hem sulu hem heterojen koşullarda tepkimenin kolay kullanımı,
- 5) Fonksiyonel grupların geniş kullanımı,
- 6) Yüksek regio ve stereo seçicilik,
- 7) Sterik engele karşı önemsiz etki,
- 8) Katalizörün çok az miktarda kullanımı,
- 9) Sentez için tek kap kullanımı,

10) Toksik olmayan tepkimeler şeklinde sıralanabilir [20].

Organik halojenürler ya da ilgili elektrofiller ile organoboran bileşiklerinin çapraz eşleşme reaksiyonları C-C bağ oluşumları için en kullanışlı yöntemlerden birini temsil eder. Organometalik bileşiklerin Pd katalizli çapraz C-C eşleşme reaksiyonları için genel katalitik döngü Şekil 2.2'deki gibidir. Döngü yükseltgen katılma, transmetalasyon ve indirgen ayrılma basamaklarını içerir [21].



Şekil 2.2: Paladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri için genel mekanizma [22]

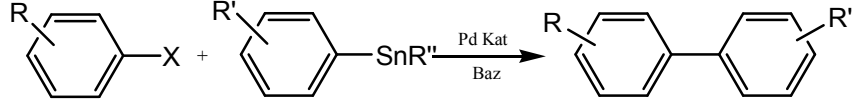
C-C bağ oluşum tepkimeleri için çok yönlü ve kullanışlı diğer Pd-katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri Stille, Sonogashira, Kumada, Negishi ve Hiyama tepkimeleridir. Bu tepkimelerin genel oluşum mekanizmaları Çizelge 2.1'de gösterilmiştir [23,24].

Çizelge 2.1. Pd-katalizli diğer eşleşme tepkimeleri

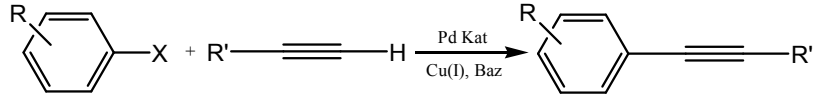
Tepkime Adı

Genel Oluşum Mekanizması

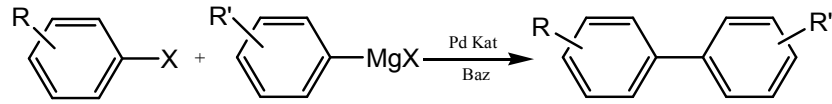
Stille



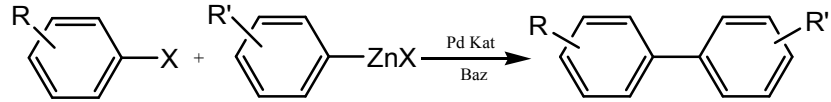
Sonogashira



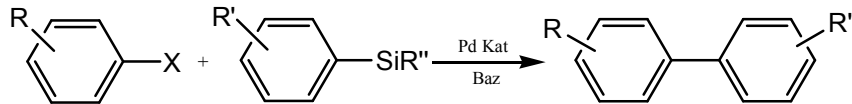
Kumada



Negishi



Hiyama

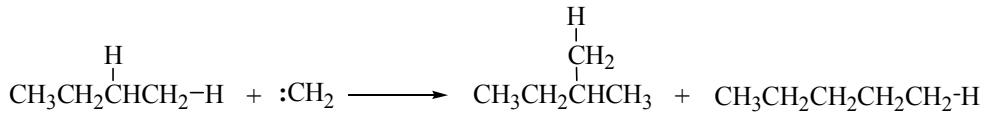


2.6. Karben ve Türevleri

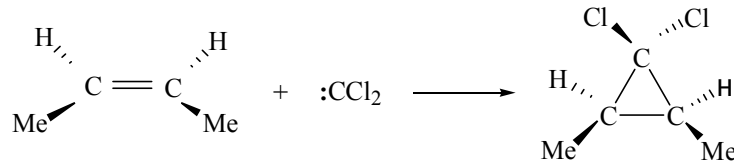
Karbenler üzerinde bir elektron çifti içeren iki değerlikli nötral karbon türleridir. Bu nedenle karbon merkezi oldukça reaktiftir [25].



Serbest karbenler elektron eksikliği olan türlerdir ve son derece reaktiftirler. Bundan dolayı bazı karbenler inert alkan C-H bağları arasına girer (Tepkime 18) veya siklopropanları oluşturmak için alkenlerle tepkimeye girer (Tepkime 19). Bunlar sentetik olarak faydalı dönüşümlerdir [26].

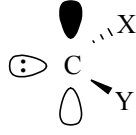
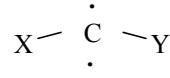
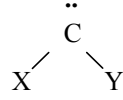


Tepkime 18

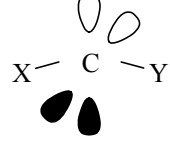


Tepkime 19

Serbest karbenler singlet ve triplet olmak üzere iki farklı elektronik halde bulunur. Singlet hal bir tek elektron çiftine ve sp^2 hibriti yapmış karben karbonuna sahipken, triplet hal iki eşleşmemiş elektrona ve sp hibriti yapmış doğrusal karben karbonuna sahiptir [27].



singlet

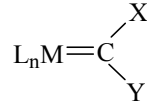


triplet

X, Y = H, alkil (tipik bir triplet)

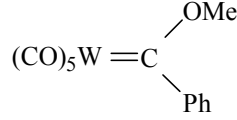
X, Y = Cl, O, N, S (tipik bir singlet)

Disübstitüe karbon atomları (karben) geçiş metallerine bir çift bağ ile bağlanarak metal-karben komplekslerini (alkiliden kompleksleri) oluştururlar.

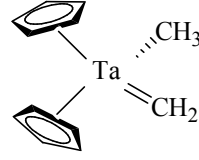


L_n karben dışındaki ligantları, M geçiş metalini, X ve / veya Y aril, alkil, H veya O, N, S, halojenür gibi heteroatomları gösterir.

Serbest karbenlerin ve metal-karben komplekslerinin iki türü vardır. Serbest karbenlerdeki gibi metal-karben komplekslerinin de hangi türde olması gerekliliği X ve Y süstitüentlerinin yapısına bağlıdır. C_{karben} 'e bağlı süstitüentlerin her ikisi veya ikisinden biri heteroatom olduğu zaman kompleks Fischer türü karben kompleksi olarak adlandırılır. İlk Fischer türü karben kompleksleri hazırlandıktan on yıl sonra Schrock ve arkadaşları, C_{karben} 'e bağlı X ve Y süstitüentlerinin H veya alkil olabileceğini buldular [28]. O tarihten beri böylesi kompleksler Schrock türü karben kompleksleri veya alkilidinler olarak bilinmektedir.



Fischer türü

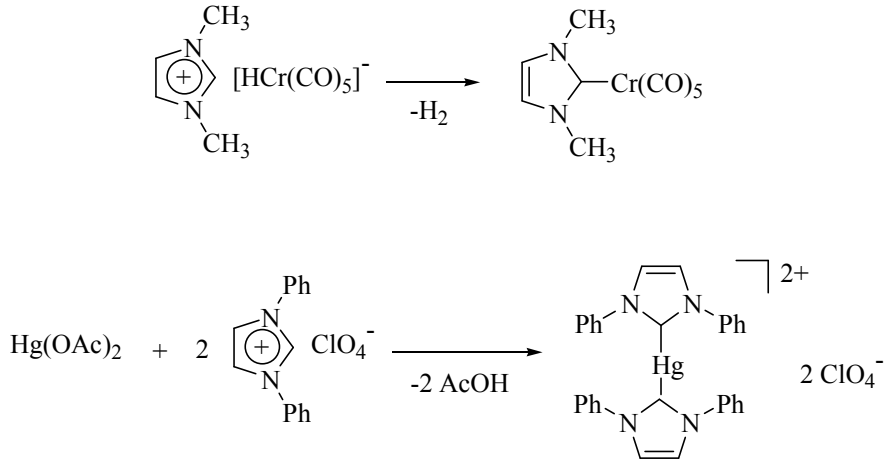


Schrock türü

Son yıllarda *N*-heterosiklik karbenleri (NHC) içeren geçiş metal kompleksleri, homojen katalizdeki geniş uygulama alanına sahip olmasından dolayı yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.

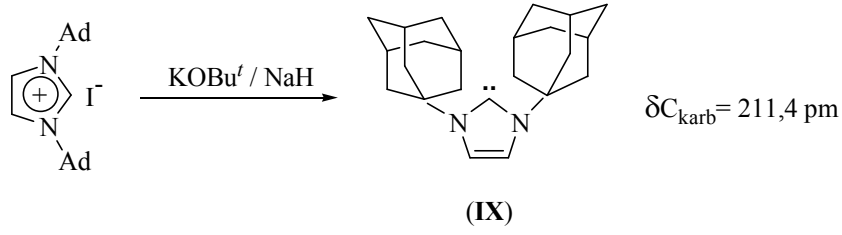
2.6.1. *N*-Heterosiklik Karbenler (NHC)

1968 yılında Öfele ve Wanzlick birbirlerinden bağımsız olarak *N*-heterosiklik karbenleri içeren ilk karben komplekslerini sentezlediler [29,30]. Her ikisi de imidazol-2-iliden komplekslerini hazırlamak için metal öncülleriyle imidazolyum tuzlarının deprotonasyonu kullandılar (Şekil 2.3).



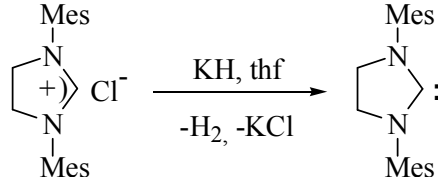
Şekil 2.3: Öfele ve Wanzlick tarafından hazırlanan ilk geçiş metal NHC kompleksleri

Daha sonraları Lappert imidazolidin-2-iliden ligantları içeren kompleksleri hazırlamak için yöntemi genişletti [31]. 1991 yılında Dupont'ta Arduengo ve arkadaşları 1,3-diadamantilimidazolyum iyodürün deprotonasyonu ile kristal yapılu ilk serbest karben olan 1,3-diadamantilimidazol-2-ilideni sentezlediler [32] (Tepkime 20).



Tepkime 20

Arduengo 1991 yılından sonra serbest karbenlerle ilgili bulgularını azotlu diğer halka türlerine uygulamış ve elde ettiği karbenlere *N*-heterosiklik karben adını vermiştir. Azotlara bağlı süstitüent çok hacimli ise doymuş halkalı karbenlerin dimerleşmediği gözlenmiştir [33] (Tepkime 21).



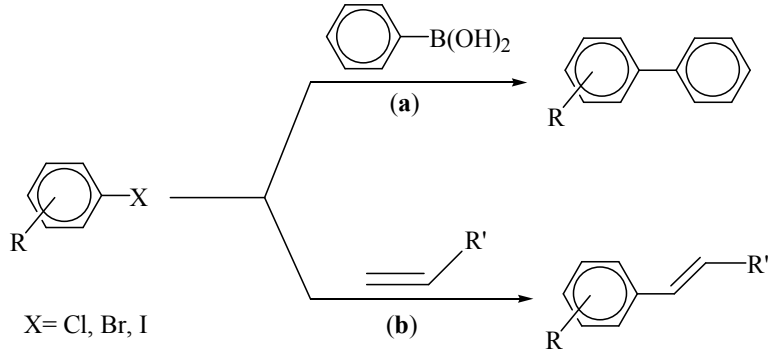
Tepkime 21

2.6.2. *N*-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Uygulama Alanları

N-Heterosiklik karben kompleksleri kararlı olduklarından çeşitli organik tepkimelerde katalizör olarak kullanılmaktadır. Son yirmi yılda imidazolin-2-iliden komplekslerinin aktiviteleri incelenmiş bunların fosfin kompleksleriyle katalitik aktivitelerinin benzer olduğu görülmüştür.

2.6.2.1. Heck-Mizoroki ve Suzuki-Miyaura Eşleşmesi

Aril ya da vinil halojenürler ile boronik asit, boronik esterler ya da boranlar gibi bileşiklerin eşleşme tepkimeleri Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi olarak bilinir. Alkenlerin aril yada vinil halojenürlerle arilasyon ya da vinilasyonuna Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesi denir (Şekil 2.4).



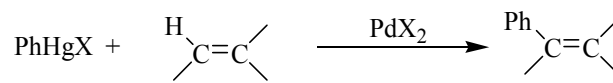
Şekil 2.4: Aril halojenürlerin eşleşme tepkimeleri a) Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesi
b) Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesi

Bu tür tepkimelerde siklik palladyum ve özellikle hacimli elektronca zengin fosfinler kullanılmaktadır. Fakat palladyum–fosfin kompleksleri yüksek sıcaklıkta kararsızdır ve hazırlanmaları güçtür.

Birçok durumda tepkime ortamında (*in situ*) oluşturulan katalizör daha önceden sentezlenmiş palladyum katalizöründen daha etkindir. Bu sayede, aril halojenürler ile benzimidazolyum ve imidazolidinyum tuzlarından *in situ* olarak hazırlanan Pd-NHC kompleksleri ile Suzuki-Miyaura tepkimelerinde yüksek verimler elde edilmiştir [34-41].

2.6.2.2. Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesi

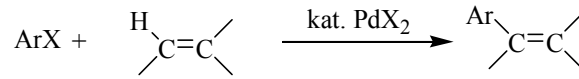
Richard F. Heck, organometalik kimya ve kataliz üzerine birçok çalışma yapmıştır. Ancak, en ilginç ve potansiyel olarak en faydalı olabilecek tepkime palladyum ile gerçekleşendir. Yaptığı ilk denemede, asetonitrilde çözülmüş palladyum klorür ile fenilciva(II) klorür bileşimini 25 °C’de bir atmosfer basınç altında etilen ile etkileştirmiştir. Beklenen fenilpalladyum klorür oluşmuş, ancak çok hızla ortamdaki bir molekül etileni absorplayarak yüksek verimde stiren meydana getirmiştir (Tepkime 22). Bu çalışma ile Heck-Mizoroki tepkimesi stokiyometrik biçimde yapılmıştır [42].



Tepkime 22

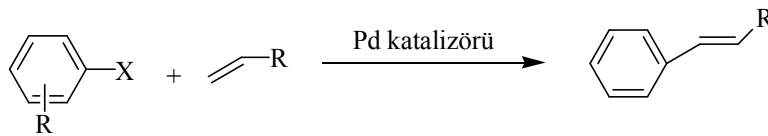
Fazla geçmeden, bu kimyasal tepkimenin karbon-karbon bağı oluşturmak için yeni bir yöntem olduğu açıkça anlaşılmıştır. Tepkimenin uyandırdığı ilgi, kısa bir süre sonra bazı dezavantajların varlığını göstermiştir: Bunlardan birincisi zehirli ve pahalı civa bileşiklerinin kullanılması, ikincisi de stokiyometrik miktarda pahalı palladyuma duyulan ihtiyaçtır.

Bu düşüncenin olduğu zamanda yani 1971 yılında, literatürde palladyum(0)-fosfin kompleksleri ve aril halojenürlerden başarıyla halo(aril)palladyum-fosfin komplekslerinin oluştuğunun bildirilmesi, bu prosedürün arilciva-palladyum klorür kombinasyonunun yerine daha faydalı bir alternatif olarak düşünülmesini sağlamıştır. Tepkime sırasında açığa çıkan halojen asidini gidermek amacıyla ortama ilave edilen bazların varlığıyla palladyumun katalitik etki göstermesi şeklinde bir avantaj da ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalar Heck-Mizoroki tepkimesinin katalitik şeklinin ortaya çıkmasına neden olmuştur [43] (Tepkime 23).



Tepkime 23

Heck tepkimesi (ayrıca Heck-Mizoroki tepkimesi olarak da adlandırılır) alken ve vinil halojenür, aril halojenür veya triflatlar arasındaki eşleşme tepkimesidir. Tepkime palladyum katalizörlüğünde ve baz yardımıyla gerçekleşir ve süstitüe alkenler elde edilir (Tepkime 24).



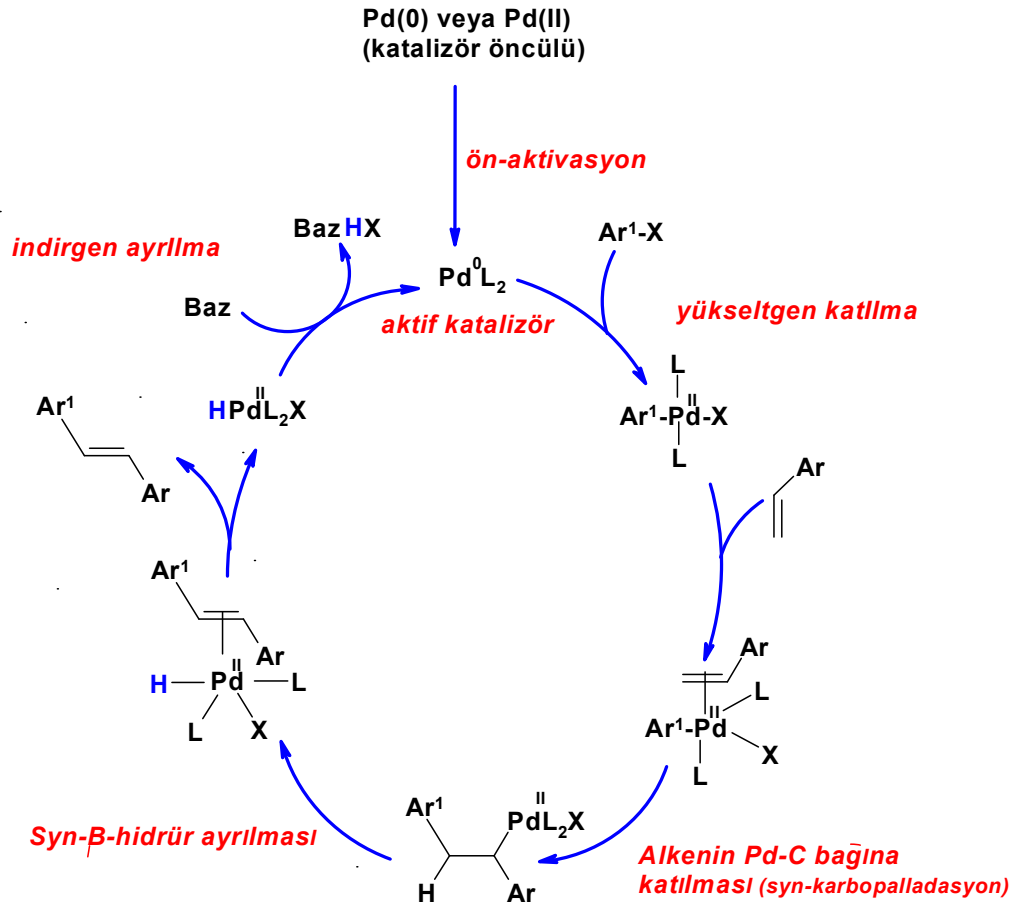
Tepkime 24

Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesi organopalladyum katalizörü varlığında yapılır. Katalizör ya doğrudan eklenir, örneğin Pd(PPh₃)₄ olarak, ya da PdCl₂, Pd (AcO)₂ ve ligantlarla tepkime ortamında (*in situ*) üretilir. Tepkimenin diğer bir özelliği *trans* seçicilikle ürün eldesidir.

Bu tür eşleşme tepkimelerinde kullanılan palladyum-fosfin bileşiklerinin sentezi zor ve maliyeti yüksektir. Fosfin komplekslerinin aksine karben kompleksleri ısı, oksijen

ve neme karşı daha fazla kararlılık göstermektedir. Karben komplekslerindeki M-C bağları fosfin komplekslerindeki M-P bağından daha kuvvetlidir. Bu özellik, katalitik şartlarda serbest metalin bırakılmasını içeren zayıf metal ligant etkileşmeleri ile ilgili problemleri ortadan kaldırır.

Heck-Mizoroki tepkimesine ait katalitik çevrim incelendiğinde palladyum katalizörü etrafında bir seri dönüşümün meydana geldiği görülmektedir (Şekil 2.5).



L= NHC, Posfin ve /veya zayıf koordine olabilen ligantlar.

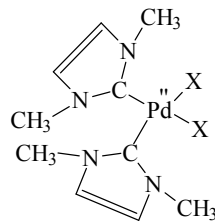
Şekil 2.5: Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesine ait genel katalitik döngü [44].

Çevrimde palladyum öncülünden palladyum (0) katalizörünün ortamda hazırlanması gerekir. Örneğin, paladyum (II) asetat, trifenilfosfin tarafından di(trifenilfosfin) paladyum(0) da indirgenir. İkinci basamakta yükseltgen (oksidatif)

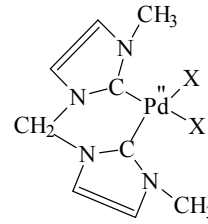
katılma olur, alken paladyum-karbon bağına katılır. III. Basamakta palladyum olefinle π kompleksi oluşturur ve sonraki basamakta alken palladyum-karbon bağına katılır. V. Basamakta molekülde bükülme meydana gelir ve VI. basamakta β -hidrür eliminasyonu ile yeni bir palladyum-alken kompleksi oluşur. VIII. Basamakta bu kompleks bozunur, olefin elde edilir. Son basamakta baz ilavesiyle paladyum (II) nin indirgen (redüktif) eliminasyonu meydana gelir ve paladyum(0) bileşiği tekrar elde edilir.

Günümüzde Pd-N-heterosiklik karben kompleksleri Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki tepkimelerinde aktif katalizörler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. NHC kompleksleri kolaylıkla hazırlanmalarının yanı sıra, havanın nemi ve oksijenine karşı kararlıdır. Ayrıca tepkime ortamında yüksek sıcaklıklarda bile ayrışmazlar. NHC ligantının yapısına bağlı olarak katalitik özellikler değişmektedir.

İlk olarak Herrmann tarafından hazırlanan **I** ve **II** nolu bileşikler aril iyodür ve bromürlerin Heck-Mizoroki eşleşmesinde katalizör olarak kullanılmıştır [45].

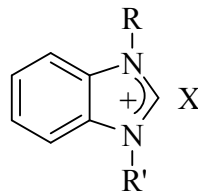


I

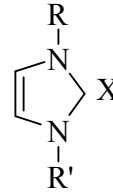


II

Son yıllarda, imidazolidinyum ve benzimidazolyum tuzları ile *in situ* olarak hazırlanan Pd-NHC karben kompleksleri ile aril halojenürlerin Heck-Mizoroki tepkimelerinde yüksek verimler ile C-C eşleşmeleri gerçekleştirilmiştir [37, 38, 39, 46, 47].



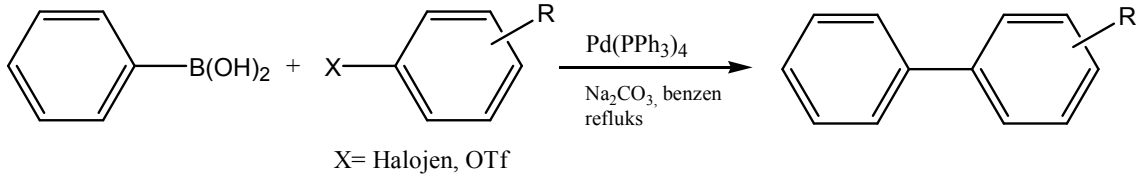
R, R' = Alkil, Aril



X= Cl, Br, I

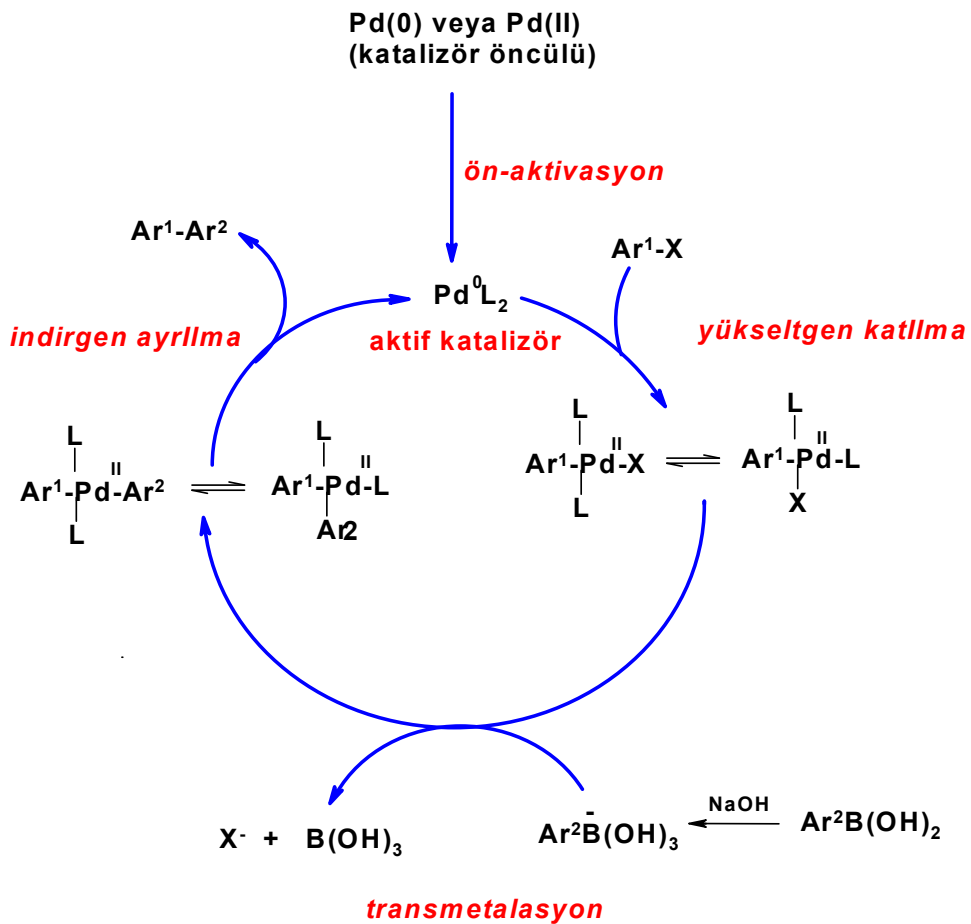
2.6.2.3. Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi

Suzuki tepkimesinin ilk örneği Akira Suzuki ve arkadaşları tarafından biarillerin sentezlendiği tepkimedir [48] (Tepkime 25).



Tepkime 25

Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesine ait genel katalitik döngü Şekil 2.6'daki gibidir [49].



L= NHC, Fosfin ve /veya zayıf koordine olabilen ligantlar

Şekil 2.6: Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesine ait genel katalitik döngü

Aril ve vinil halojenürler/triflatların boronik asitle Suzuki tepkimesi, bir Merck hipertansif ilacı olan losartan gibi bileşiklerin endüstriyel olarak üretilmesinde kullanıldığından oldukça popüler sentez yöntemleri arasına girmiştir [49].

2.7. MİKRODALGA TEORİSİ

Elektromagnetik spektrumda, mikrodalga ışınım infrared ışınım ve radyo dalgaları arasında yer alır. Mikrodalgaların dalga boyu 1mm-1m arasındadır ve bu da 0.3 ve 300 GHz frekansa karşılık gelir [41].

Mutfaklarda, uzun zamandır mikrodalga maddeleri ısıtmak için kullanılmaktadır. Aslında gıdaların ısıtılması için mikrodalgaların kullanılması 50 yıldan fazlaya dayanır. Mikrodalga üretimi, 1970'lerde magnetron adı verilen mikrodalga jeneratörünün yapımı ile hem geliştirilmiş hem de basitleştirilmiştir.

Kısa tepkime süresi ve tepkime aralığının genişlemesi mikrodalga destekli organik sentezlerin kullanımını artırmıştır.

Genelde, birçok organik tepkime yağ banyosu, kum banyosu ve ısıtma jeketleri gibi ısı transfer düzenekleri kullanılarak ısıtılmaktadır. Bu ısıtma teknikleri, oldukça yavaştır ve sıcaklık artışı tepkime karışımının içinde gerçekleşmektedir. Ayrıca, tepkime karışımında bölgesel aşırı ısınma, ürün, substrat ve reaktiflerin bozunmasına yol açmaktadır. Aksine, mikrodalga dielektrik ısıtmada mikrodalga enerjisi kimyasal reaktörün içine girer, böylece enerji kaynağının doğrudan tepkime kabına erişimi sağlanır. Mikrodalga ışınım kabın duvarlarından geçer ve tepkime kabının kendisi değil, reaktifler ve çözümler ısınır. Sıcaklık artışı düzenli bir şekilde olur. Bu da ürünlerin bozunmasını ya da yan ürünlerin oluşmasını azaltır.

Elektromagnetik ışınlar, mikrodalga ışınlarını elektrik ve magnetik alan bileşenleri olmak üzere ikiye ayırır. Dielektrik ısıtma olayından iki bileşen sorumludur ve bu iki önemli mekanizma üzerinden gerçekleştirilir [50].

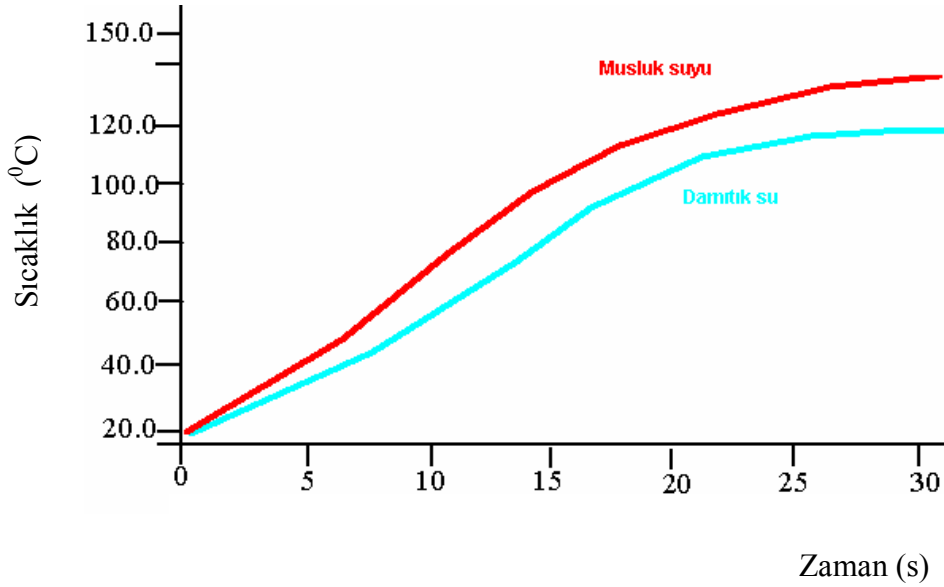
2.7.1. Dipolar Polarizasyon Mekanizması

Matriksle, elektrik alan elemanlarının etkileşmelerinden biri, dipolar polarizasyon olarak adlandırılır. Mikrodalga ışınları verilen bir maddenin ısınması için su molekülünün sahip olduğu bir dipol momente sahip olması gerekir. Bir dipol, dış

elektrik alanlara duyarlıdır ve dönme hareketi yaparak alanla kendi kendini düzenlemeye çalışır [41].

2.7.2. İletme Mekanizması

Damıtık su ve musluk suyu içeren iki örnek sabit bir güç ve sabit bir zamanda mikrodalga ısıtılmasına maruz bırakılırsa, musluk suyu bulunan örnekte son sıcaklığın daha yüksek olduğu görülür (Şekil 2.7). İyon veya bir hidrojen bağlı gruba sahip izole bir iyon içeren bir çözeltideki iyonlar bir elektrik alanın etkisi altında çözelti içerisine hareket edecekler ve çarpışmanın artmasıyla harcanan enerji, kinetik enerjinin ısıya dönüşmesini sağlayacaktır. [41, 50]



Şekil 2.7: Damıtık su ve musluk suyunun 150 W mikrodalga ısıma altındaki sıcaklık artışları [50].

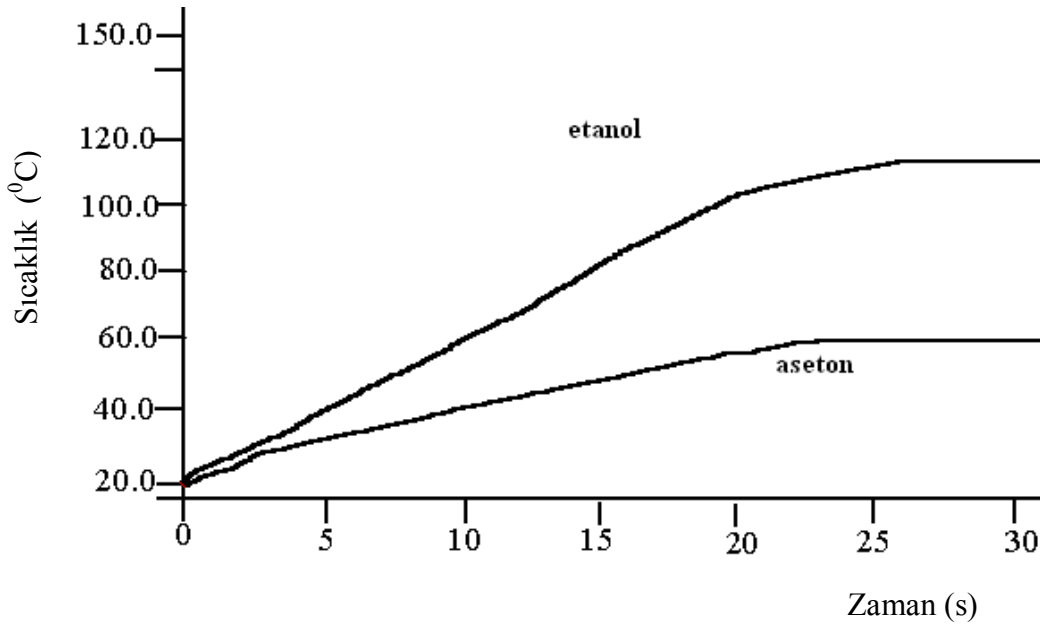
Bu olay, elektrik alanla örneğin birbirini etkilemesinde ikinci önemli mekanizma olan iletme mekanizmasıdır.

İletme mekanizması ısı iletim kapasitesi bakımından dipolar mekanizmadan çok daha güçlü bir etkileşimdir. Yukarıdaki örnekte iletme mekanizması ile üretilen ısı, musluk suyunda iyonların olması nedeniyle musluk suyunda daha yüksek sıcaklığa ulaşılmasına neden olmuştur.

2.7.3. Açı Kaybı

Mikrodalga ısıtmanın etkili olabilmesi için polar çözücüler ya da iyonlara ihtiyaç duyulur. Farklı özellikte çözücüler için mikrodalga ısıtması farklı olmaktadır. Dielektrik polarasyonu başlıca dipollerin uygulanan bir elektrik alanda yeniden yönlendirilmesine bağlıdır. Daha polar bir çözücü mikrodalga ışımını daha kolaylıkla absorbe eder ve daha yüksek sıcaklık meydana gelir.

Eğer aseton ($\epsilon' = 21$) ve etanol ($\epsilon' = 24$) gibi dielektrik sabitleri karşılaştırılabilir iki çözücü, ϵ' , (Çizelge 2.2) aynı ışınlama gücü ve aynı sürede ısıtılırsa, dielektrik sabiti büyük olan etanolün son sıcaklığının asetonunkinden çok daha yüksek olması beklenir [41, 50].



Şekil 2.8: 150 W mikrodalga ışım altında etanol ve asetonun sıcaklık artışları [50].

Farklı çözücülerin mikrodalga ışınlarını ısıya dönüştürme kabiliyetlerinin karşılaştırılmalarında, onların mikrodalga enerjisini absorbe edebilme ve absorbe ettikleri enerjiyi ısıya dönüştürebilme yetenekleri dikkate alınmalıdır. Bu faktörler kayıp açının tanjantıyla (δ) ifade edilir.

$$\text{Kayıp tanjantı (tan } \delta) = \text{kayıp faktör (}\epsilon''\text{)} / \text{dielektrik sabiti (}\epsilon'\text{)}$$

Burada, ϵ'' elektromagnetik ışının ısıya dönüştürülme etkinliğini gösteren dielektrik kayıpları, ϵ' ise elektrik alanda moleküllerin polarizlenebilme yeteneğini belirten dielektrik sabitidir. Yüksek kayıp tanjantlı malzemeler mikrodalga enerjisiyle kolaylıkla ısıtılabilir. Hekzan, toluen gibi çözücülerin kayıp tanjantlarının düşük olmasından dolayı mikrodalga ısıtma için iyi çözücü değillerdir. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp faktörleri Çizelge 2.2'de görülmektedir.

Çizelge 2.2: Bazı çözücüler için dielektrik sabitleri ve kayıp faktörleri [51]

| Çözücü | K.N (°C) | ϵ'' | ϵ' | Tan δ |
|--------------------|----------|--------------|-------------|--------------|
| DMSO | 189 | 37,125 | 45,0 | 0,825 |
| Etanol | 78 | 22,866 | 24,3 | 0,941 |
| Metanol | 65 | 21,483 | 32,6 | 0,659 |
| Su | 100 | 9,889 | 80,4 | 0,123 |
| DMF | 153 | 6,070 | 37,7 | 0,161 |
| Aseton | 56 | 1,118 | 20,7 | 0,054 |
| Kloroform | 61 | 0,437 | 4,8 | 0,091 |
| Diklormetan | 40 | 0,382 | 9,1 | 0,042 |
| Toluen | 111 | 0,096 | 2,4 | 0,040 |
| Hekzan | 69 | 0,038 | 1,9 | 0,020 |

Bu çizelgeden de görüldüğü gibi etanol mikrodalga ışınını asetondan daha iyi absorbe eder ve sonuç olarak hızlı bir sıcaklık artışı meydana gelir.

2.7.4. Süper Isıtma Etkisi

Mikrodalga ışın ile çözücü etkileşimi kıyaslandığında temel olarak iki önemli faktör ortaya çıkar. [i] Çözücünün mikrodalga enerjisini soğurma yeteneği, [ii] Çözücünün soğurduğu enerjiyi ısıya dönüştürme yeteneği.

Durulma zamanı (τ), elektrik alan kapatıldığında bir molekülün % 36.8'nin orijinal konuma gelmesi için geçen süre olarak tanımlanır. Durulma zamanı sıcaklığa bağlıdır ve sıcaklık arttıkça azalır. Hem ϵ' ve hem de ϵ'' τ 'ya bağlı olduğu için bir

çözücünün mikrodalga enerjisini ısıya dönüştürebilmesi yalnızca frekansa değil aynı zamanda sıcaklığa bağlıdır.

Bir organik çözücünün durulma zamanı >65 ps ve 2.45 GHz frekansında ışınla etkileşmişse sıcaklıkla artan bir kayıp tanjanta sahip olacaktır. Bu çözücülerin ısınma oranı mikrodalga dielektrik ısıtması esnasında artacaktır. Bu olay süper ısıtma olarak tanımlanır ve çözücülerin kaynama noktaları alışılmış değerlerden 26 °C daha yükseğe çıkar. Bu şartlarda gözlenen kaynama noktasına gecikmiş kaynama noktası (GKN) denir. Saf bir çözücüde mikrodalga ışını uygulandığı sürece yüksek kaynama noktası sürdürülür [41].

2.7.5. Mikrodalga Işınlarnın Kimyasal Tepkimeleri Hızlandırması

Mikrodalga destekli organik sentezlerin kullanılmasının temel avantajı daha kısa tepkime süresidir. Tepkime hızı Arrhenius eşitliği ile tarif edilebilir.

$$K = A \cdot e^{-\Delta G/RT}$$

Eşitlik gözönüne alındığında kimyasal bir tepkimenin hızının artması için temelde iki yol vardır. İlki, tepkime yüzeyinde moleküllerin titreşim frekansları ve moleküler hareketliliğine bağlı olan A (Arrhenius frekans faktörü) faktörü, değeri Gibbs serbest enerjisi olan ΔG 'dir. Mikrodalga ışınlama serbest aktivasyon enerjisinin eksponansiyel olarak değişimine neden olur. Mikrodalga ısıtma, diğer ısıtma teknikleri ile kolayca ulaşılamayacak ısı profiline çok hızlı bir şekilde ulaşır [50].

2.8. Mikrodalga Destekli Geçiş Metal Katalizli C-C Bağ Oluşumları

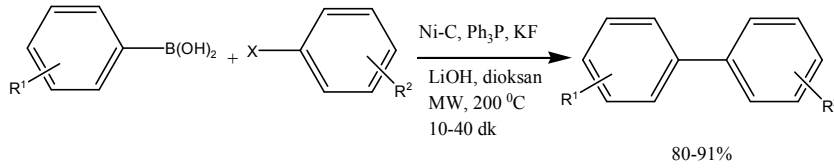
Mikrodalga destekli kimya, sentetik dünyasında son zamanlarda yeni bir tekniktir ve endüstrideki geniş uygulama tekniklerinden akademik alandaki çalışmalara kadar birçok uygulama alanında hızla gelişmektedir. Homojen geçiş metal katalizli tepkimeler mikrodalga destekli organik sentezlerde en önemli ve en iyi çalışılan tepkime tiplerinden biri olmuştur. Sentezlerdeki yaygın uygulama alanları sebebiyle, örneğin ilaç yapımı, doğal ürünlerin sentezi gibi, son zamanlarda sentez kimyacılarının başlıca ilgi alanlarından olmuştur.

Geçiş metal katalizli karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağ oluşum tepkimeleri genellikle geri soğutucu altında kaynatma ve inert atmosfer gerektiren koşullarda alışılmış ısıtma ile saatler ve günlere ihtiyaç vardır. Larhed ve arkadaşları inert atmosfersiz ortamda mikrodalga ısıtma ile gerçekleşen birçok tepkime gerçekleştirmişlerdir [52].

2.8.1. Mikrodalga Destekli Suzuki-Miyaura ve Stille Tepkimeleri

Suzuki-Miyaura ve Stille tepkimeleri modern organik sentezler içinde iki önemli işleyişe sahip ve iyi araştırılmış mikrodalga destekli çapraz eşleşme tepkimeleridir [53].

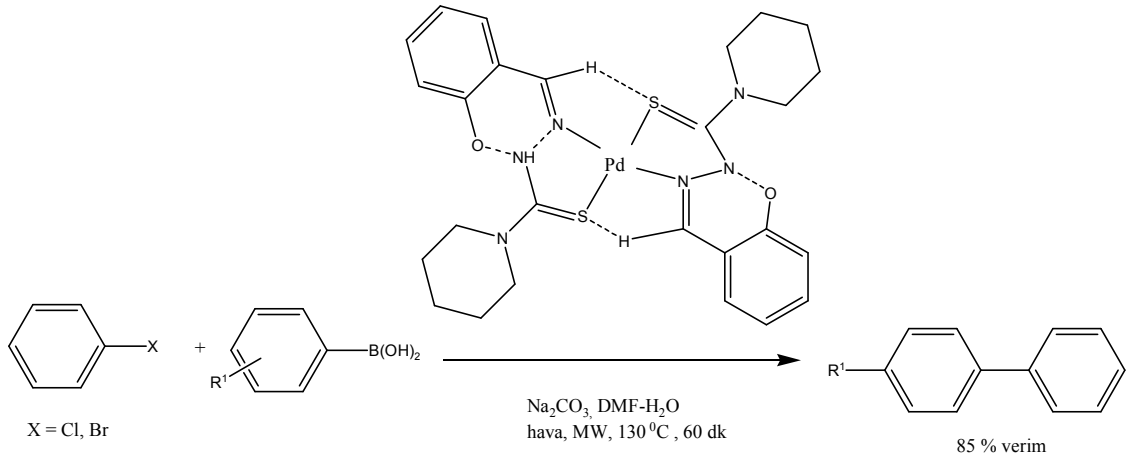
Lipshutz hem klasik hem mikrodalga destekli koşullar altında heterojen çapraz eşleşme tepkimelerini gerçekleştirecek yeni ve daha ucuz katalitik sistemler bulmak için kapsamlı araştırmalar yapmıştır. Çapraz eşleşme tepkimelerinde paladyum temelli katalizörleri kullanarak yeni benzerlikler kurmak için alternatif olarak ucuz olan mangal kömürü üzerinde Nikeli araştırmıştır (Şekil 2.9)



Şekil 2.9: MW-destekli, Ni Suzuki-Miyaura tepkimesi.

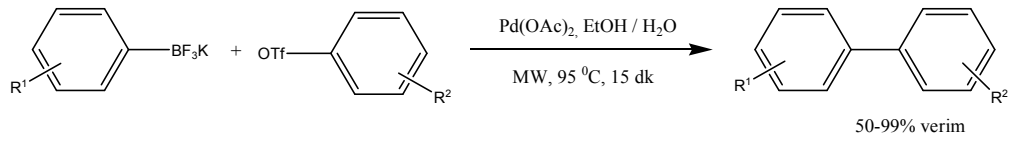
Ni-C heterojen katalizörü ile çok sayıda Suzuki-Miyaura tepkimesi mikrodalga ışıma altında başarıyla gerçekleştirilmiş ve ürünler yüksek verimlerle (80-91%) izole edilmiştir.

Loupy ve çalışma arkadaşları mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura tepkimelerine katalizör olarak tiyosemikarbazon ligandı üzerinde yeni paladyum kompleksi dizayn etmişlerdir (Şekil 2.10) [53].



Şekil 2.10: Bir Pd-Tiyosemikarbazon kompleksi kullanımı ile Suzuki-Miyaura tepkimesi.

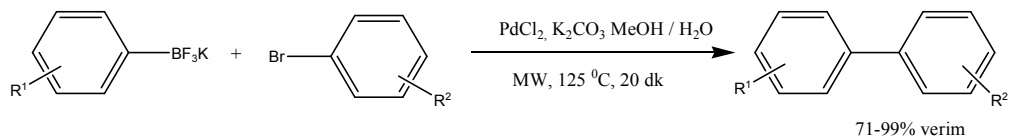
Kabalka son yıllarda potasyum organotrifloroborat tuzları ile çeşitli aril triflatların mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura tepkimeleri üzerine ilginç bir çalışmasının sonuçlarını yayınlamıştır (Şekil 2.11) [53].



Şekil 2.11: Ariltriflatlar ile organotrifloroboratların Suzuki-Miyaura tepkimesi.

Buna benzer çapraz eşleşme tepkimeleri literatürde Molander ve çalışma arkadaşları tarafından belgelendirilmiş, reaktivitedeki artış ve hava ve neme karşı dayanıklılıklarından dolayı özellikle ilgi çekmiştir [53].

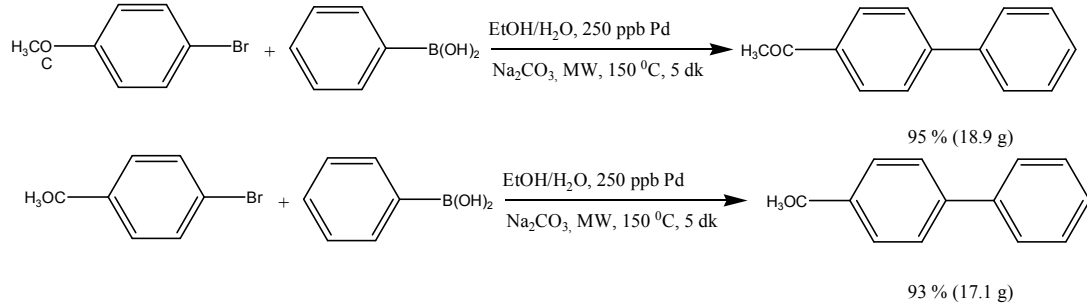
Harker ve Crouch, Kabalka protokolüne benzer ilgi çekici bir protokol tanımlamışlardır. Onlar çeşitli aril halojenürler ile potasyum organotrifloroboratların mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura tepkimelerini incelemişlerdir (Şekil 2.12) [53].



Şekil 2.12: Aril halojenürler ile organotrifloroboratların Suzuki-Miyaura tepkimesi.

Leadbeater ve çalışmaları arkadaşları son zamanlarda mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura tepkimeleri alanında ilgi çekici birçok gelişmeyi tanımladılar.

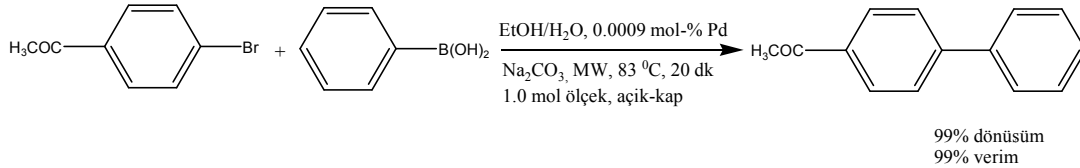
Mikrodalga destekli çapraz eşleşme tepkimeleri üzerine araştırmalarının bir bölümü olarak, saf suda genellikle 50 ppb ve 5 ppm aralığındaki ultra-düşük derişimlerde paladyum katalizörü kullanmışlardır (Şekil 2.13).



Şekil 2.13: Ultra-düşük katalizör kullanarak gerçekleşen Suzuki-Miyaura tepkimesi.

Bu tepkimeler suda, Na_2CO_3 bazı varlığında, $150\text{ }^\circ\text{C}$ de, 300 W da 5 dakika mikrodalga ışınlama altında gerçekleştirilmiştir. Tepkimeler için faz transfer katalizörü ve *n*-tetrabutilamoniyum bromüre ihtiyaç duyulmuştur. Sonuçta yüksek verim ve saflıklarda ürünler elde edilmiştir.

Leadbeater grubu, ayrıca Suzuki-Miyaura biaril eşleşmelerini açık kap mikrodalga sentezleri ile de tanımlamışlardır. Yine saf suda, ultra-düşük konsantrasyonda paladyum katalizörü kullanmışlardır (Şekil 2.14).



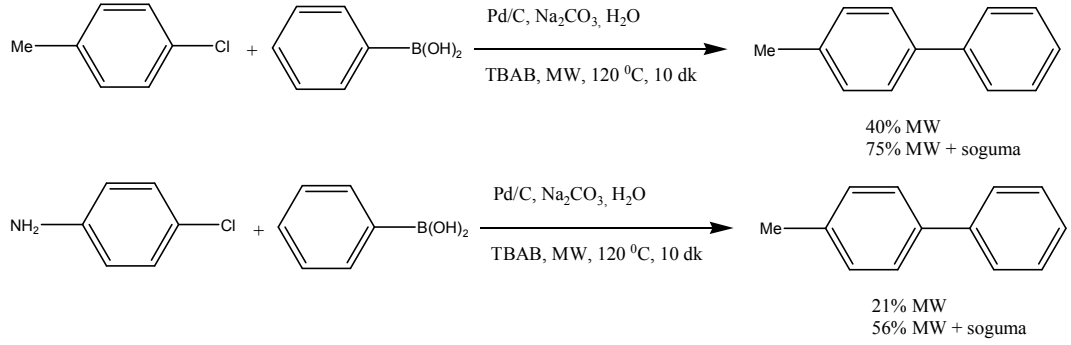
Şekil 2.14: Ultra-düşük katalizör kullanımı ile açık kapta Suzuki-Miyaura tepkimesi.

Bu türde gerçekleşen tepkimeler özellikle dikkate değer tepkimelerdir. Çünkü açık kap tepkimeleri endüstriyel ölçekte sentezler için çok daha uygun olabilmektedir.

Mikrodalga destekli tepkimelerin bir önemli problemi tepkimelerin görüntülenmeleridir. Leadbeater ve Smith, Suzuki-Miyaura tepkimelerini tepkime ortamında (*in-situ*) görüntülemek için tek modda tasarlanmış mikrodalga cihazlarını

ekonomik olarak elde edilebilir Raman modülü ile birleştirdiler. Raman spektroskopisi için bu tepkime önemli olduğu kadar; su/etanol çözücü sistemi, DBU bazı kullanımı ve homojen karışım eldesinden dolayı da önemlidir.

Arvela ve Leadbeater yüksek verimlerde başarılı olan etkili bir metod olarak eş zamanlı soğutma ile mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura tepkimelerini tanımladılar (Şekil 2.15) [53].



Şekil 2.15: Eş zamanlı soğutma altında Suzuki-Miyaura tepkimesi.

2.9. ÇALIŞMANIN AMACI

Paladyum katalizli Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki eşleşme tepkimeleri C-C bağ oluşumunda bilinen en kullanışlı yöntemlerin başında gelirler. Bu tepkimelerden elde edilen biaril ve stilben türevleri birçok farmasotik ve biyolojik aktiviteye sahip çok yönlü ara ürünlerdir. NHC ligandı taşıyan paladyum katalizörleri, Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki eşleşme tepkimelerinde fosfin ligandları içerenlere göre çok daha etkili katalizörlerdir.

Son zamanlarda mikrodalga ısıtma kullanılarak birçok organik tepkime gerçekleştirilmektedir. Klasik ısıtma metodlarına kıyasla tepkimelerin daha hızlı gerçekleşmesi mikrodalga tekniğini kullanışlı hale getirmiştir. Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki C-C eşleşme tepkimeleri mikrodalga ısıtma altında yüksek verimlerde kısa zamanlarda başarılmıştır [37, 54, 55].

Bu çalışmanın amacı, bazı NHC öncülü bis-benzimidazol tuzlarını hazırlayarak, mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki C-C eşleşme tepkimelerinde, bis-benzimidazol tuzu/Pd(OAc)₂/baz katalizör sistemi kullanarak biaril ve stilben türevleri hazırlamak ve sistemin etkinliğine etki eden faktörleri incelemektir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Çalışmada kullanılan kimyasallar Merck, Aldrich ve Fluka firmalarından temin edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) spektrumları Bruker FT-NMR spektrometresinde alınmıştır. Çözücü olarak, dötrokloroform (CDCl_3), döteryum oksit (D_2O) ve DMSO-d_6 kullanılmıştır. Bileşiklerin erime noktaları, Gallenkamp Erime Noktası Tayin cihazında alınmış ve düzeltilmemiştir. Katalitik eşleşme tepkimeleri Milestone START S 50 Hz'lik mikrodalga cihazında yapılmıştır.

Hazırlanan bileşiklerin saflıkları NMR tekniğiyle kontrol edildikten sonra kullanılmıştır. Katalitik aktivite belirlemeleri izole verimler cinsinden yapılmış, karşılaştırma amacı ile bazıları Agilent 6890 N serisi GC/MS cihazı ile de tespit edilmiştir. Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki tepkimeleri için GC/MS parametreleri şu şekildedir: Başlangıç sıcaklığı 60 °C; son sıcaklık 250 °C; çalışma süresi 70,0 dk; enjeksiyon ünitesi sıcaklığı 250 °C; dedektör sıcaklığı 250 °C; enjeksiyon hacmi 1.0 µl; taşıyıcı gaz Helyum; kütle spektrometresi aralığı 50-550 m/z. Tüm spektroskopik ve kromatografik belirlemeler İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi Laboratuvarlarında yaptırılmıştır.

3.2. Yöntem

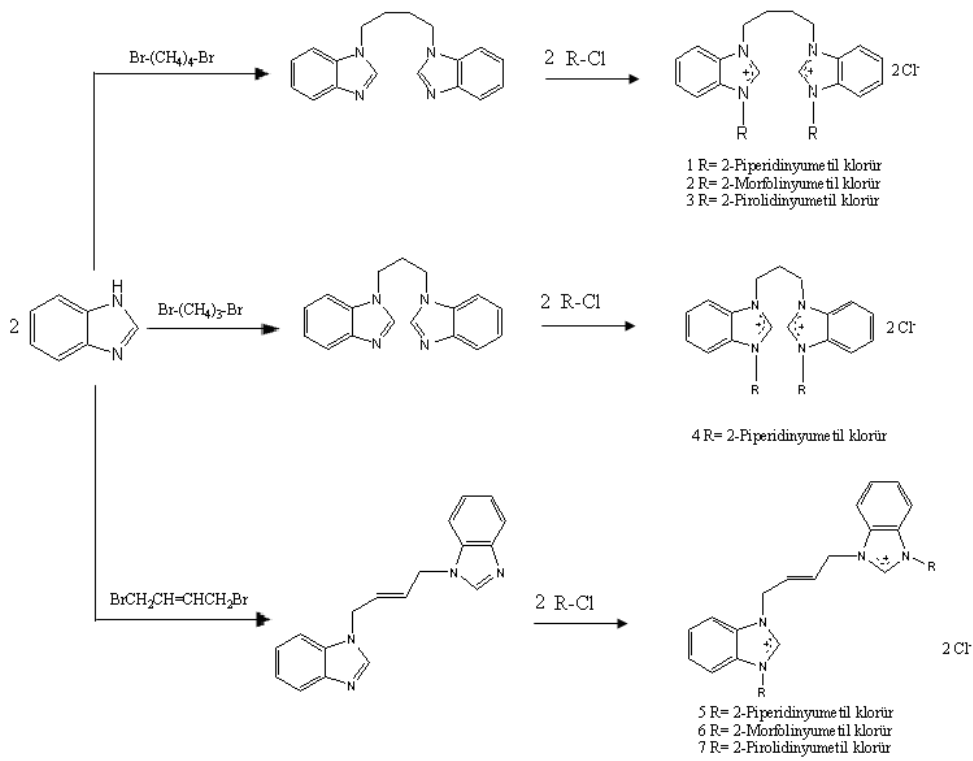
Bis-benzimidazol bileşikleri literatürde verilen yöntemlere göre hazırlanmıştır [56]. Bis-benzimidazollerin hazırlanmasında benzimidazolün 1-konumundaki hidrojen metalik sodyum ile alınarak uygun alkil halojenür ile etkileştirilmiştir. Bu işlemler inert atmosferde ve Schlenk tekniği kullanılarak yapılmıştır. Çözücü ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre kurutulmuş ve saflaştırılmıştır [57].

Bis-benzimidazol bileşikleri uygun alkil halojenürlerle etkileştirilerek bis-benzimidazolyum tuzları hazırlanmış ve saflıkları NMR tekniğiyle kontrol edildikten sonra kullanılmışlardır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

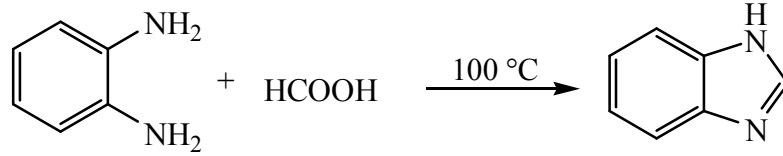
Bu bölümde bileşiklerin sentezlendiği tepkimeler ve katalitik tepkime şartları yer almaktadır. Çalışmada kullanılan bis-benzimidazol tuzları, araştırma laboratuvarımızda daha önceki çalışmalarda sentezlendiğinden, aynı yöntem kullanılarak hazırlanmışlardır [56].

4.1. Literatür Yöntemlerine Göre Sentezlenen Bis-Benzimidazol Türevleri



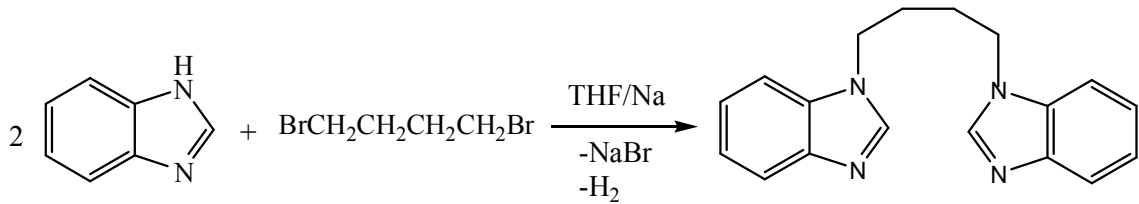
Şema 4.1. Literatür yöntemlerine göre sentezlenen bis-benzimidazol türevlerinin şematik gösterimi.

4.1.1. Benzimidazol Sentezi,



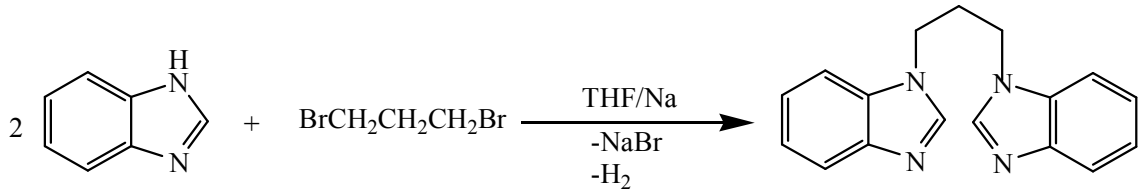
o-Fenilendiamin (27 g; 25 mmol) 250 mL'lik balona konuldu. Üzerine % 90'lık formik asit (16 mL, 34 mmol) eklendi. 100 °C de su banyosunda 2 saat karıştırıldı. Karışım soğutulduktan sonra % 10'luk NaOH çözeltisi ile nötrleştirildi. Ham benzimidazol 25 mL soğuk su ile yıkanarak 400 mL kaynar su içinde çözüldü ve üzerine 2 g aktif kömür eklenerek 15 dakika ısıtılarak karıştırıldı. Aktif kömür tromptan süzüldü ve süzütüden benzimidazol kristallendirildi. Ayrılan kristaller süzülerek alındı ve kurutuldu [56]. Verim: 24.15 g % 82 e.n: 171-172 °C

4.1.2. 1,1'-Bütildibenzimidazol Sentezi



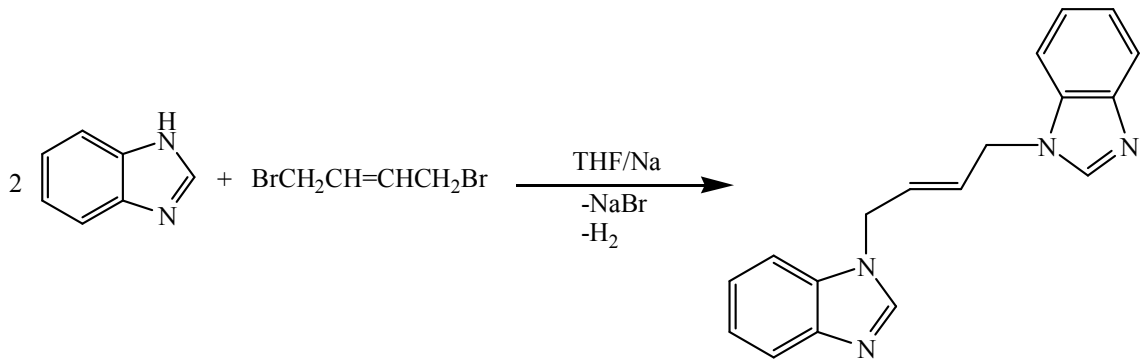
100 mL'lik tepkime kabına inert atmosferde benzimidazol (6 g; 50,8 mmol) ve 25 mL kuru THF konarak çözünmesi sağlandı. Ardından 2 g metalik Na eklendi ve inert atmosferde 5-6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sırada gaz (H₂) çıkışı gözlemlendi. H₂ gazı çıkışı bittikten sonra, Na metalinin aşırısı tepkime ortamından uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına 1,4-dibrombütan (3.10 mL; 25,4 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1,5-2 saat karıştırıldı. Tepkime karışımında NaBr'ün ayrıldığı görüldü. Ortamdan bütün uçucular vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Karışım üzerine su ilave edilerek NaBr'ün çözünmesi sağlandı. Karışım CHCl₃ ile ekstrakte edildi. CHCl₃ ekstraktı vakumda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı ham ürün toluen/hekzan karışımında kristallendirildi [56]. Verim:5.9 g % 80 e.n: 173-175 °C

4.1.3. 1,1'-Propilendibenzimidazol Sentezi



100 mL'lik tepkime kabına inert atmosferde benzimidazol (6 g; 50,8 mmol) ve 25 mL kuru THF konarak çözünmesi sağlandı. Ardından 2 g metalik Na eklendi ve inert atmosferde 5-6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sırada gaz (H_2) çıkışı gözlemlendi. H_2 gazı çıkışı bittikten sonra, Na metalinin aşırısı tepkime ortamından uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına 1,3-dibrompropan (2.60 mL; 25,4 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1,5-2 saat karıştırıldı. Tepkime karışımında NaBr'ün ayrıldığı görüldü. Ortamdan bütün uçucular vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Karışım üzerine su ilave edilerek NaBr'ün çözünmesi sağlandı. Karışım $CHCl_3$ ile ekstrakte edildi. $CHCl_3$ ekstraktı vakumda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı ham ürün toluen/hekzan karışımında kristallendirildi [56]. Verim: 7.0 g % 96 e.n: 131-133 °C

4.1.4. *trans*-1,1'-(2-Bütülen)dibenzimidazol Sentezi

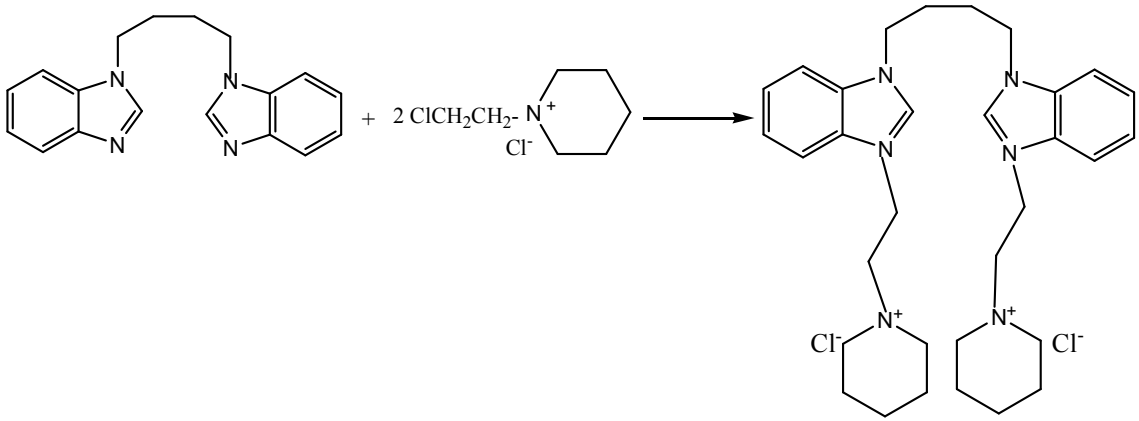


100 mL'lik tepkime kabına inert atmosferde benzimidazol (6 g; 50,8 mmol) ve 25 mL kuru THF konarak çözünmesi sağlandı. Ardından 2 g metalik Na eklendi ve inert atmosferde 5-6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sırada gaz (H_2) çıkışı gözlemlendi. H_2 gazı çıkışı bittikten sonra, Na metalinin aşırısı tepkime ortamından uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına 1,4-dibrom-*trans*-2-büten (2.60 mL; 25,4 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1,5-2 saat karıştırıldı. Tepkime karışımında NaBr'ün

ayrıldığı görüldü. Ortamdan bütün uçucular vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Karışım üzerine su ilave edilerek NaBr'ün çözünmesi sağlandı. Karışım CHCl_3 ile ekstrakte edildi. CHCl_3 ekstraktı vakumda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı ham ürün toluen/hekzan karışımında kristallendirildi [56]. Verim:5.7 g % 76 e.n: 170-172 °C

4.1.5. 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-bütilendi(benzimidazolyum) diklorür ,1 , Sentezi

1,1'-Bütilendibenzimidazol (0.9 g; 3.10 mmol) ile 1-(2-kloretil)piperidinyum klorür (1.14 g; 6.21 mmol) DMF (3 mL) içinde çözüldü. Geri soğutucu altında 3.5-4 saat kaynatıldı. Uçucu bileşenler vakumda uzaklaştırıldı. Oluşan katı madde EtOH/Et₂O'de kristallendirildi [56]. 2-7 nolu bis-benzimidazol tuzları da benzer şekilde sentezlendi. Sentezlenen bileşiklere ait ürün verimleri ve bileşiklerin erime noktaları Çizelge 4.1'deki gibidir.



Çizelge 4.1: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının verimleri ve erime noktaları

| Bileşik No | Bileşik Adı | Verim (%) | Erime Noktası (°C) |
|------------|---|-----------|--------------------|
| 1 | 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-bütildi(benzimidazolyum) diklorür | 87 | 192-193 |
| 2 | 3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-bütildi(benzimidazolyum) diklorür | 79 | 169-170 |
| 3 | 3,3'-Di[(2-pirolidinyumetil) klorür]-1,1'-bütildi(benzimidazolyum) diklorür | 63 | 192-193 |
| 4 | 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-propilendi(benzimidazolyum) diklorür | 82 | 161-162 |
| 5 | <i>trans</i> -3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür | 77 | 182-183 |
| 6 | <i>trans</i> -3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür | 53 | 246-247 |
| 7 | <i>trans</i> -3,3'-Di[(2-pirolidinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür | 52 | 126-127 |

4.2. Mikrodalga Destekli Katalitik Tepkimeler

4.2.1. Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimeleri

Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik özelliklerinin incelenmesi amacıyla öncelikle en iyi tepkime koşullarını bulmak için optimizasyon çalışmaları yapıldı. Bu amaçla **1** nolu bis-benzimidazol tuzu, *p*-bromasetofenon, Pd(OAc)₂, fenilboronik asit ve K₂CO₃ kullanılarak, DMF/su karışımı içerisinde mikrodalga cihazında etkileştirildi. Denemeler mikrodalga sıcaklığı ve zaman bileşenleri değiştirilerek yapıldı. Bazı optimizasyonlar

daha önceki çalışmalarda yapıldığından burada da baz olarak K_2CO_3 kullanılmıştır [41]. Suzuki-Miyaura tepkimeleri için optimizasyon denemelerinin sonuçları Çizelge 4.2’deki gibidir.

Çizelge 4.2: Suzuki-Miyaura tepkimesi için optimizasyon denemeleri

| Zaman (dk) | Mikrodalga Sıcaklığı (°C, 300 W) | Verim (%) |
|------------|-------------------------------------|-----------|
| 5 | 80 | 43 |
| 10 | 80 | 52 |
| 20 | 80 | 57 |
| 5 | 120 | 78 |
| 10 | 120 | 97 |
| 20 | 120 | 90 |
| 5 | 150 | 69 |
| 10 | 150 | 69 |
| 20 | 150 | 72 |

Optimizasyon denemeleri sonucu 300 W, 120 °C, 10 dakika Suzuki-Miyaura tepkimesi için uygun tepkime koşulu olarak seçildi.

Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik özellikleri incelendi. Tepkimeler % 1 mmol $Pd(OAc)_2$, % 1 mmol benzimidazol tuzu, 1 mmol aril klorür, 1,5 mmol fenilboronik asit, 2 mmol K_2CO_3 kullanılarak DMF/su (3 mL/3 mL) içerisinde, mikrodalga cihazında (120 °C, 300 W, 10 dk) gerçekleştirildi. Tepkime sonunda oluşan ürün etil asetat/hekzan karışımında silikajel kolondan süzülerek saflaştırıldı. Oluşan katı ürün izole edildikten sonra NMR spektroskopisi ile karakterize edildi.

4.2.2. Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimeleri

Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik özelliklerinin incelenmesi amacıyla en iyi tepkime koşullarını bulmak için optimizasyon çalışmaları yapıldı. Bu amaçla 1 nolu bis-benzimidazol tuzu, *p*-bromasetofenon, $Pd(OAc)_2$, stiren ve K_2CO_3 kullanılarak, DMF/su karışımı içerisinde mikrodalga cihazında etkileştirildi. Denemeler mikrodalga sıcaklığı ve zaman bileşenleri değiştirilerek yapıldı. Bazı optimizasyonlar daha önceki çalışmalarda yapıldığından burada da baz olarak K_2CO_3 kullanılmıştır [41]. Heck-Mizoroki tepkimeleri için optimizasyon denemelerinin sonuçları Çizelge 4.3’deki gibidir.

Çizelge 4.3: Heck-Mizoroki tepkimesi için optimizasyon denemeleri

| Zaman (dk) | Mikrodalga Sıcaklığı (°C, 300 W) | Verim (%) |
|------------|--------------------------------------|-----------|
| 5 | 80 | 41 |
| 10 | 80 | 64 |
| 20 | 80 | 73 |
| 5 | 120 | 78 |
| 10 | 120 | 99 |
| 20 | 120 | 93 |
| 5 | 150 | 89 |
| 10 | 150 | 88 |
| 20 | 150 | 89 |

Optimizasyon denemeleri sonucu 300 W, 120 °C, 10 dakika Heck-Mizoroki tepkimesi için uygun tepkime koşulu olarak seçildi.

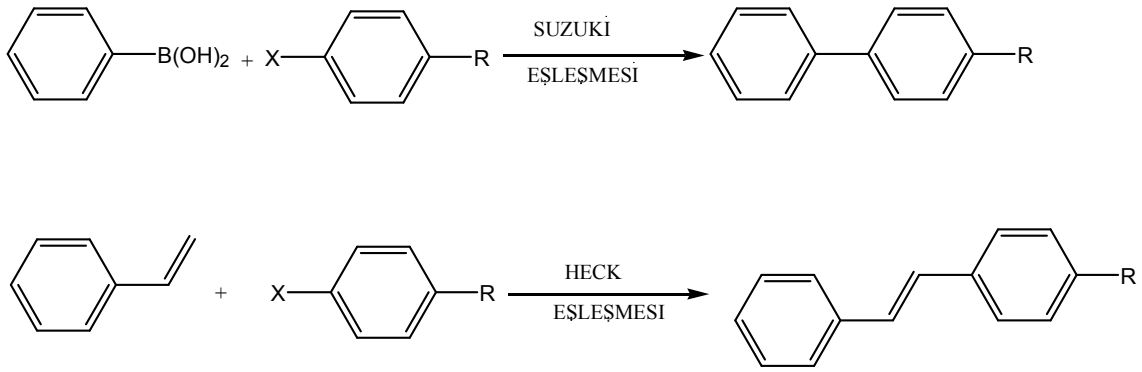
Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik özellikleri incelendi. Tepkimeler % 1 mmol Pd(OAc)₂, % 1 mmol benzimidazol tuzu, 1 mmol aril klorür, 1,5 mmol stiren, 2 mmol K₂CO₃ kullanılarak DMF/su (3 mL/3 mL) içerisinde, mikrodalga cihazında (120 °C, 300 W, 10 dk) gerçekleştirildi. Tepkime sonunda oluşan ürün etil asetat/hekzan karışımında silikajel kolondan süzülerek saflaştırıldı. Oluşan katı ürün izole edildikten sonra NMR spektroskopisi ile karakterize edildi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu bölümde katalitik özellikleri araştırılan bileşiklere ait sonuçlar yorumlanarak tartışılmıştır.

5.1. Sentezlenen Karben Öncülü Bis-benzimidazol Tuzlarının Mikrodalga Destekli Katalitik Tepkimelerdeki Aktivitelerinin İncelenmesi

Sentezlenen karben öncüllerinin katalitik etkinlikleri C-C bağ oluşum tepkimelerinde Pd(OAc)₂ ve bazdan oluşan katalitik sistemde incelenmiştir.(Şema 5.1)



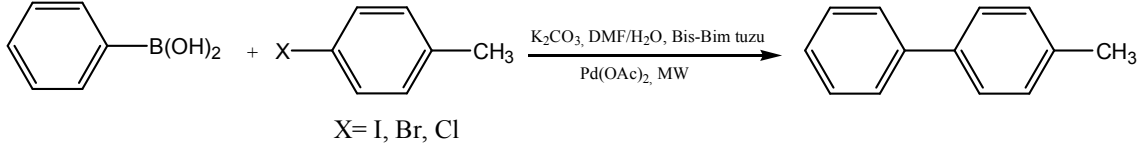
Şema 5.1: Sentezlenen bileşiklerin katalitik aktivitelerinin incelendiği tepkimeler

5.1.1. Sentezlenen Karben Öncülü Bis-benzimidazol Tuzlarının Mikrodalga Destekli Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitelerinin İncelenmesi

Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik özelliklerinin incelenmesi amacıyla, Pd(OAc)₂, bis-benzimidazol tuzu ve K₂CO₃ tan oluşan katalitik sistemde aril halojenür ve fenilboronik asit çözücü olarak DMF/su karışımı kullanılarak mikrodalga cihazında etkileştirildi. Ele geçen ürün etil asetat/hekzan karışımında çözülerek izole edildi. NMR spektrumları ile saflıkları kontrol edildi.

Elde edilen sonuçlar Çizelge 5.1-5.7'de verilmiş ve Şekil 5.1-5.7'de gösterilmiştir.

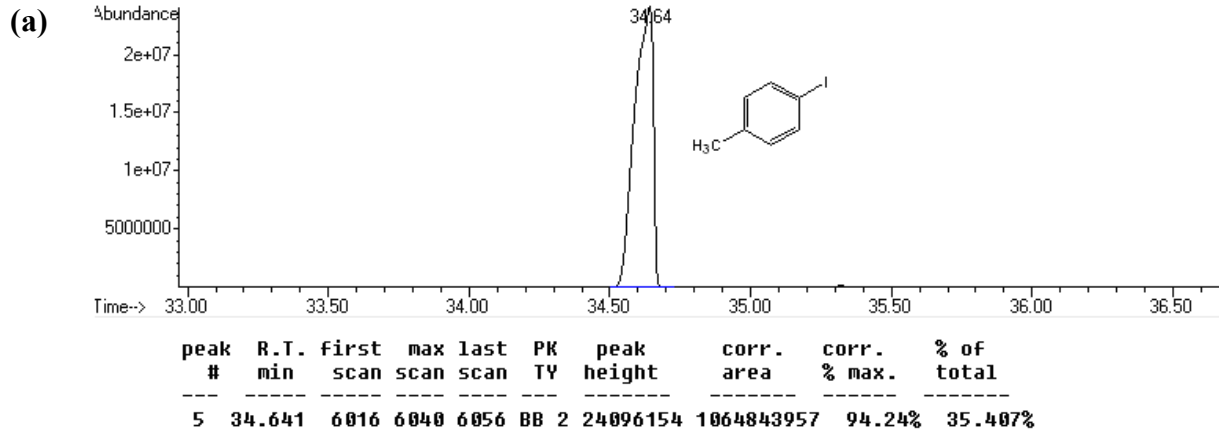
5.1.1.1. Fenilboronik Asit ile 4-Halotoluenin Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi

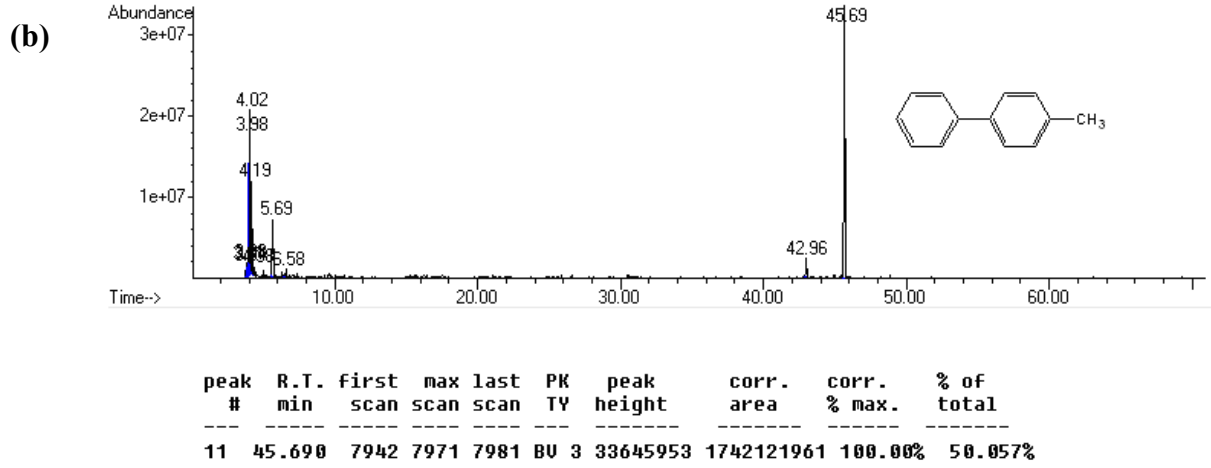


Çizelge 5.1: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-iyottoluen ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 89 99* |
| 2 | 77 |
| 3 | 72 |
| 4 | 88 |
| 5 | 89 |
| 6 | 89 |
| 7 | 93 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.



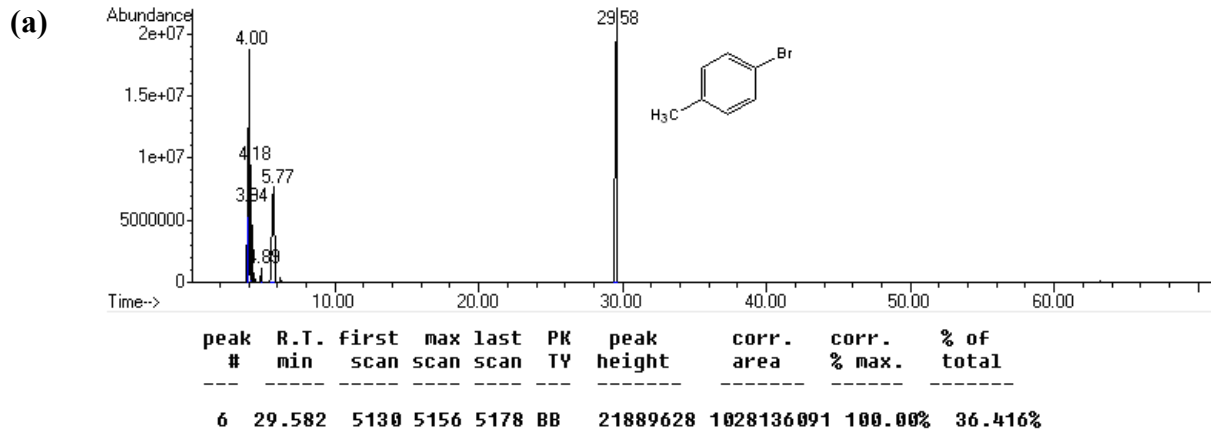


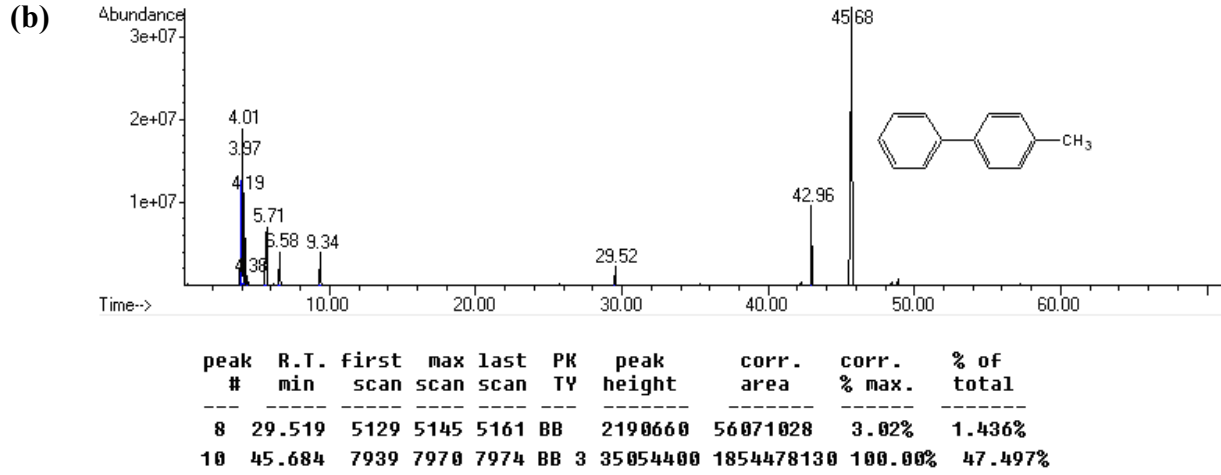
Şekil 5.1: (a) 4-İyottoluen, (b) 4-Metilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları

Çizelge 5.2: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-bromtoluen ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 52 96* |
| 2 | 59 |
| 3 | 66 |
| 4 | 65 |
| 5 | 60 |
| 6 | 60 |
| 7 | 71 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.



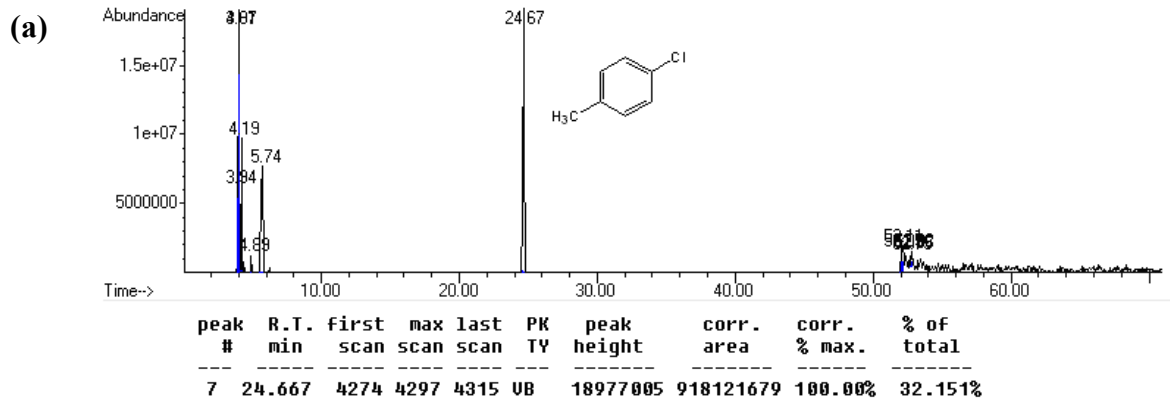


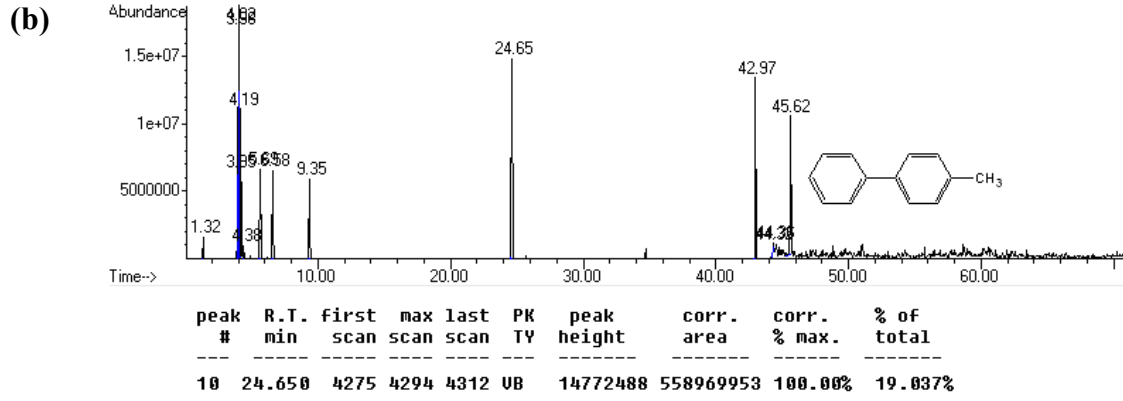
Şekil 5.2: (a) 4-Bromtoluen, (b) 4-Metilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları

Çizelge 5.3: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-klortoluen ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 12 40* |
| 2 | 18 60* |
| 3 | 4 13* |
| 4 | 0 |
| 5 | 0 |
| 6 | 0 |
| 7 | 0 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.

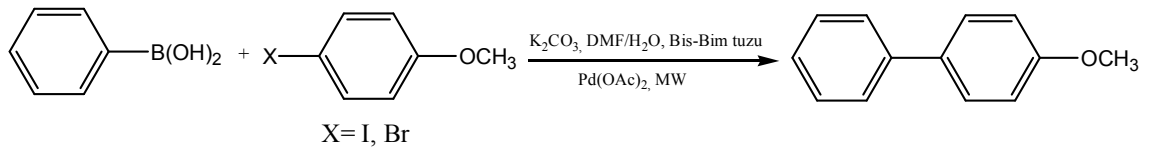




Şekil 5.3: (a) 4-Klortoluen, (b) 4-Metilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları

Aril klorürler, bromür ve iyodürlere göre daha kolay elde edilebilir ve daha ucuz olmalarına rağmen daha az reaktivite göstermektedirler. Ancak, aril klorürler elektron eksikliği olan sübtitüentler ile etkileşebilmektedir. Bu çalışmada aril klorürler ile yapılan denemelerde ürünler ya katı halde izole edilememiş ya da çok az miktarlar elde edilmiştir. Dolayısıyla izole verimler düşük bulunmuştur. GC-MS ile katalitik etkinlik belirlemede de yine düşük verimler gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmada aril bromürler ve iyodürler tercih edilmiştir.

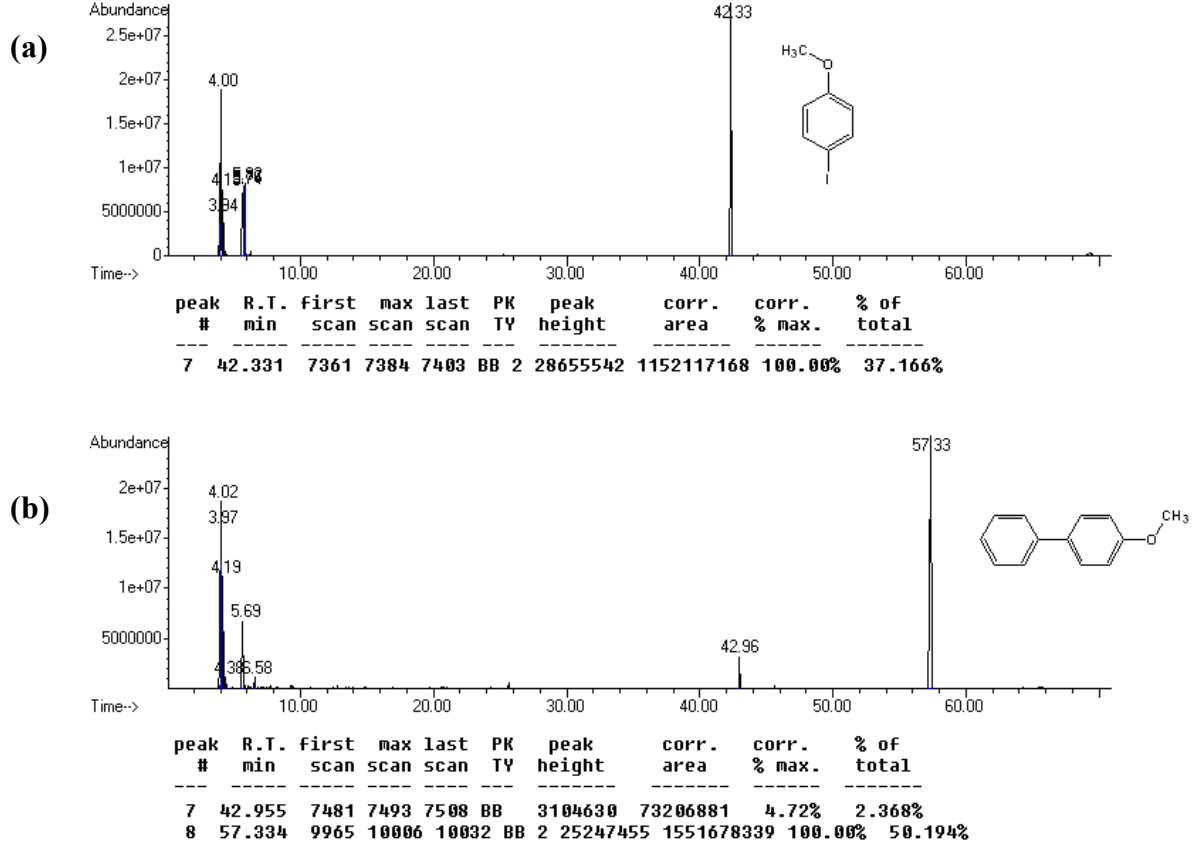
5.1.1.2. Fenilboronik Asit ile 4-Haloanisölün Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi



Çizelge 5.4: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-iyotanisol ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 92 94* |
| 2 | 87 |
| 3 | 82 |
| 4 | 95 |
| 5 | 98 |
| 6 | 76 |
| 7 | 75 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.

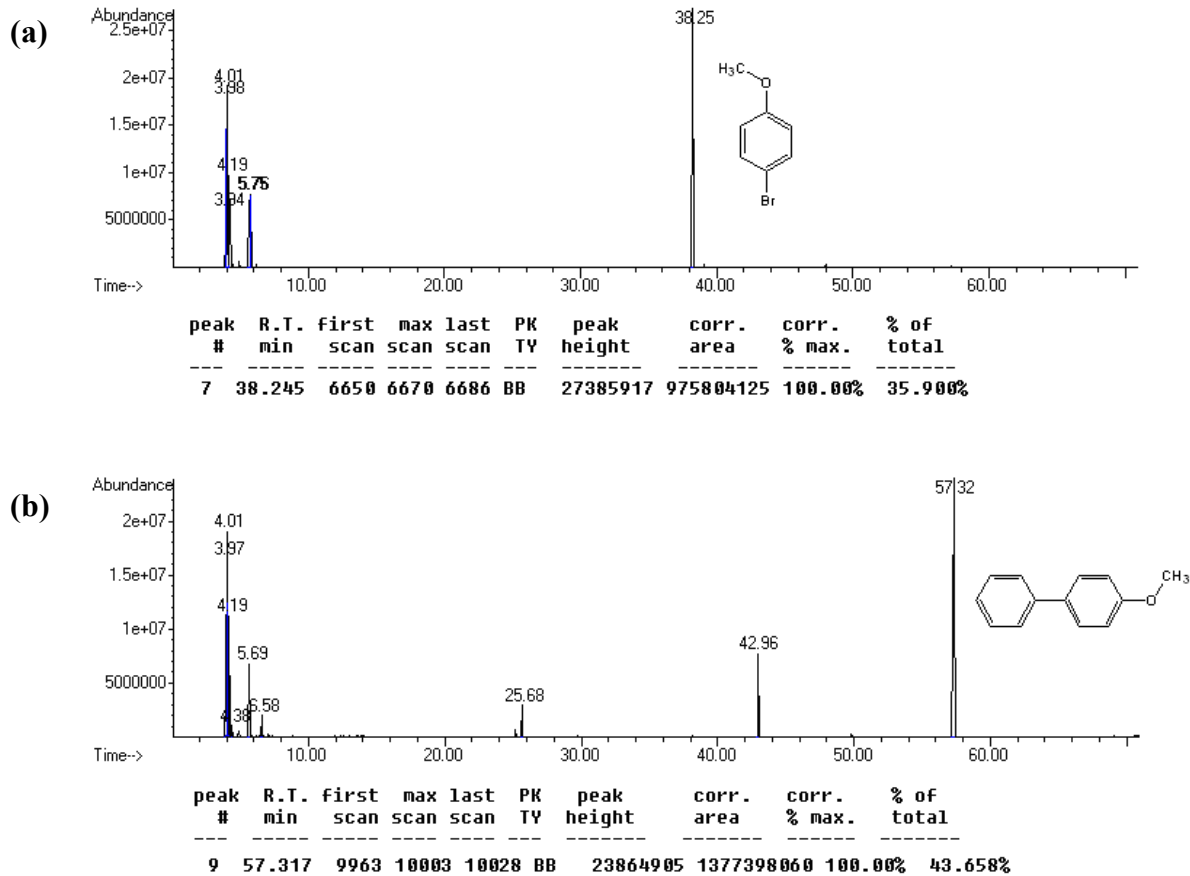


Şekil 5.4: (a) 4-İyotanisol, (b) 4-Metoksibifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları

Çizelge 5.5: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-bromanisol ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

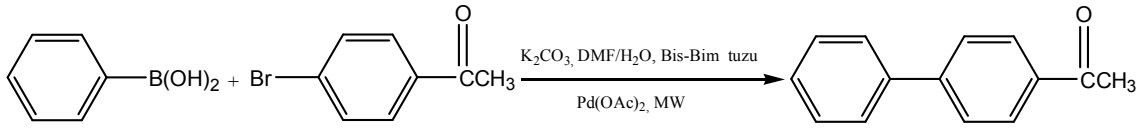
| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 79 99* |
| 2 | 63 |
| 3 | 76 |
| 4 | 87 |
| 5 | 49 |
| 6 | 71 |
| 7 | 71 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.



Şekil 5.5: (a) 4-Bromanisol, (b) 4-Metoksibifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları

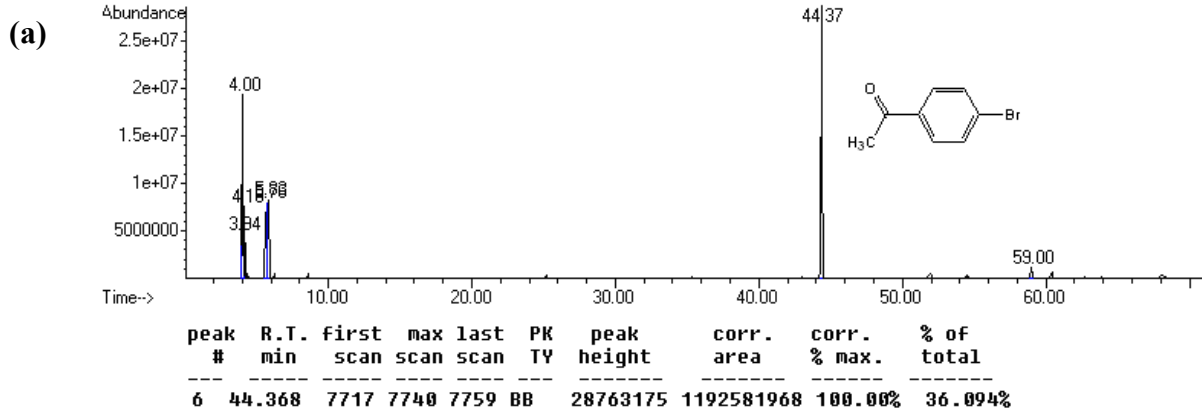
5.1.1.3. Fenilboronik Asit ile 4-Bromasetofenonun Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi

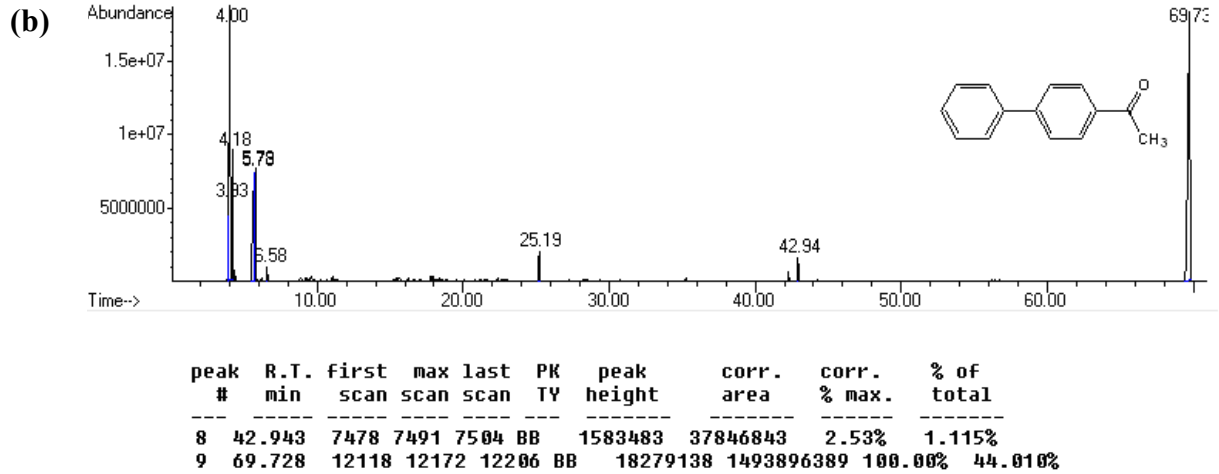


Çizelge 5.6: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-bromasetofenon ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 89 97* |
| 2 | 72 |
| 3 | 92 |
| 4 | 77 |
| 5 | 92 |
| 6 | 92 |
| 7 | 97 |

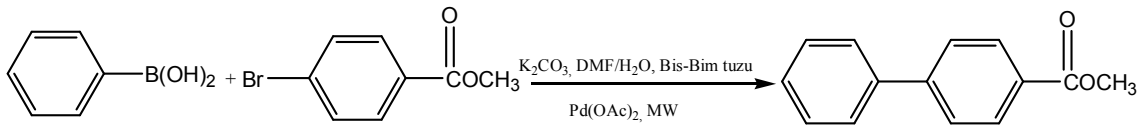
*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.





Şekil 5.6: (a) 4-Bromasetofenon, (b) 4-Asetilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları

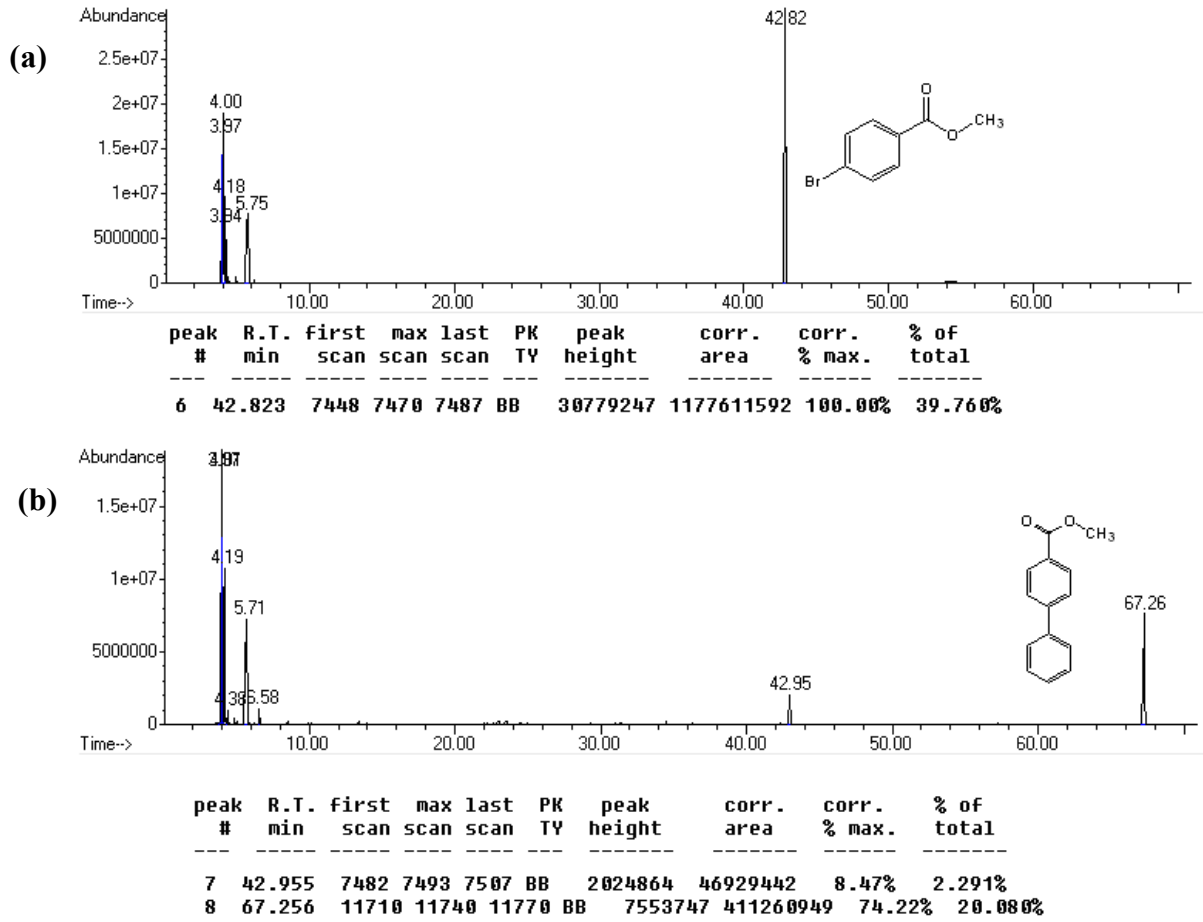
5.1.1.4. Fenilboronik Asit ile Metil-4-brombenzoatın Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimesi



Çizelge 5.7: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, fenilboronik asit ve 4-metil-brombenzoat ile Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 71 94* |
| 2 | 57 |
| 3 | 78 |
| 4 | 52 |
| 5 | 47 |
| 6 | 55 |
| 7 | 68 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.



Şekil 5.7: (a) 4-Brombenzoat, (b) 4-Metoksikarbonilbifenil bileşiklerine ait GC kromatogramları

Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimelerinde kullanılan bis-benzimidazol tuzları ile katalitik verimler karşılaştırıldığında (Çizelge 5.1-5.7) bis-benzimidazol tuzlarında azot üzerindeki sübstitüentlerdeki alkil grubu elektron çekici gruplar ise katalitik verimin azaldığı, alkil grubu elektron salıcı gruplar olduğunda katalitik verimin arttığı görülmektedir. Ayrıca, azot üzerindeki sübstitüentlerde alkil zinciri uzamasıyla katalitik verimlerde artış olduğu da tespit edilmiştir. Dolayısıyla ligand üzerindeki elektron zenginliği arttıkça katalitik verimde artış meydana gelmektedir.

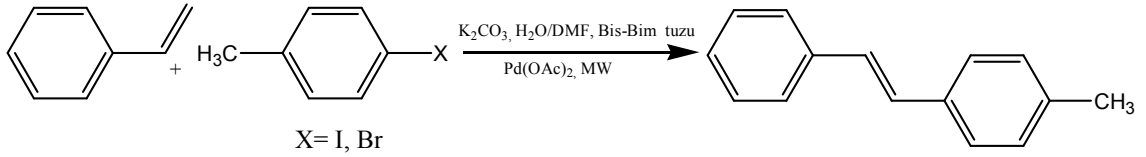
Kullanılan aril halojenürlere göre Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimelerinin katalitik aktiviteleri karşılaştırıldığında halojenürlerdeki tepkinliklerin beklenildiği gibi $I > Br > Cl$ şeklinde olduğu görülmüştür. Bu da aril-halojen bağının kuvvetine bağlıdır. Halojen, aril grubuna zayıf bağla bağlandığında yer değiştirme daha kolay gerçekleşmekte ve halojen ayrılarak biaril türevi meydana gelmektedir.

5.1.2. Sentezlenen Karben Öncülü Bis-benzimidazol Tuzlarının Mikrodalga Destekli Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitelerinin İncelenmesi

Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik özelliklerinin incelenmesi amacıyla, Pd(OAc)₂, bis-benzimidazol tuzu ve K₂CO₃ ten oluşan katalitik sistem kullanılarak, aril halojenür ve stiren DMF/su karışımı içerisinde mikrodalga cihazında etkileştirildi. Ele geçen ürün etil asetat/hekzan karışımında çözülerek izole edildi ve saflıkları NMR spektrumları alınarak kontrol edildi.

Elde edilen sonuçlar Çizelge 5.8-5.13'te verilmiş ve Şekil 5.8-5.13'te gösterilmiştir.

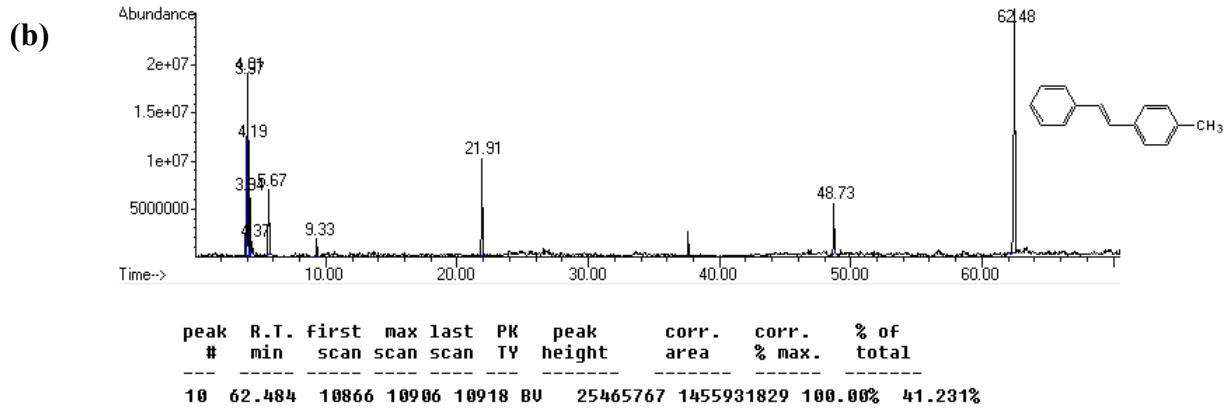
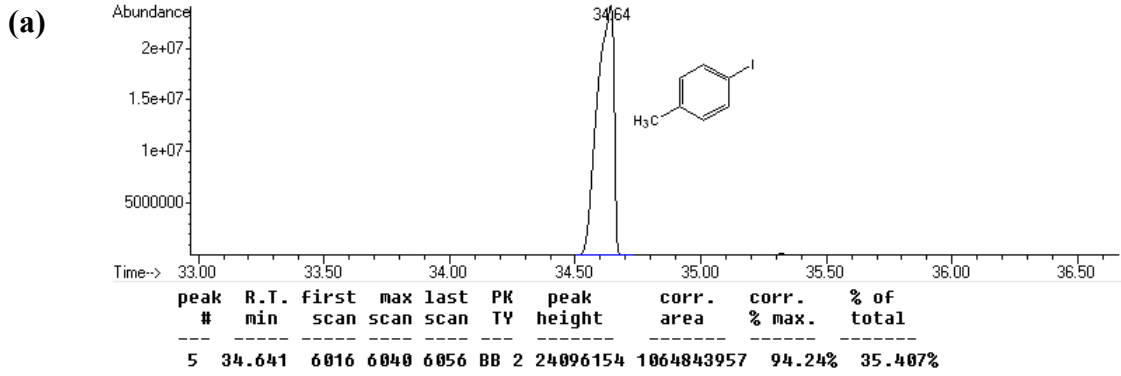
5.1.2.1. Stiren ve 4-Halotoluenin Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitesi



Çizelge 5.8: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-iyottoluen ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 70 99* |
| 2 | 62 |
| 3 | 77 |
| 4 | 88 |
| 5 | 67 |
| 6 | 71 |
| 7 | 89 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.

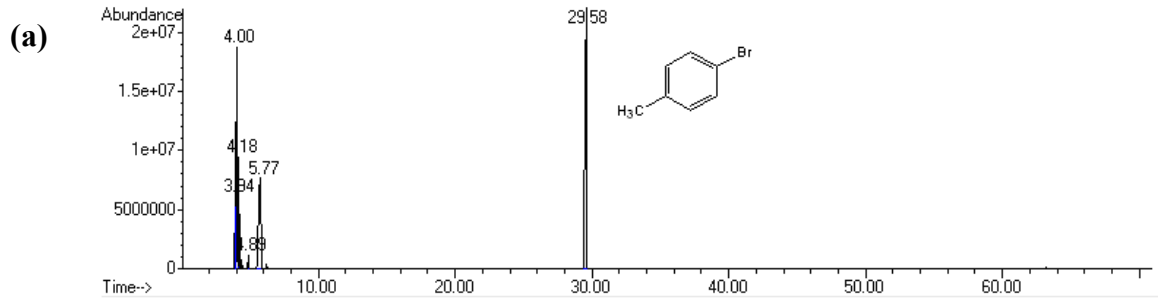


Şekil 5.8: (a) 4-İyotoluen, (b) 4-Metil-*trans*-stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları

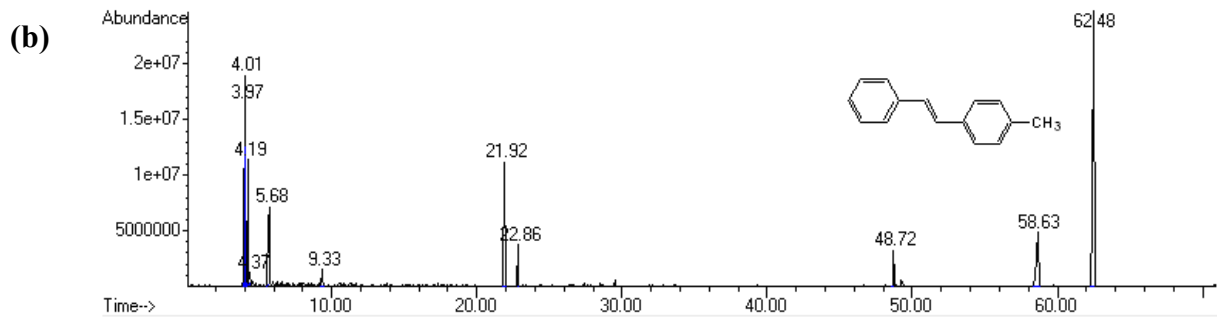
Çizelge 5.9: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-bromtoluen ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 65 96* |
| 2 | 69 |
| 3 | 72 |
| 4 | 57 |
| 5 | 67 |
| 6 | 65 |
| 7 | 68 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.



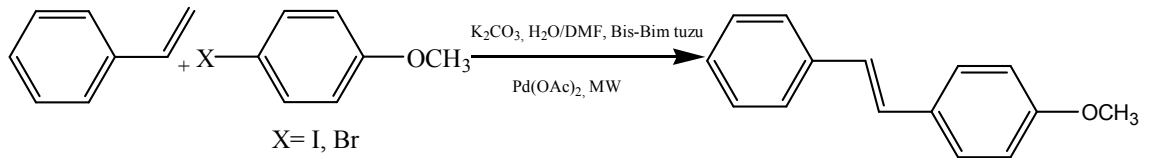
| peak # | R.T. min | first scan | max scan | last scan | PK TY | peak height | corr. area | corr. % max. | % of total |
|--------|----------|------------|----------|-----------|-------|-------------|------------|--------------|------------|
| 6 | 29.582 | 5130 | 5156 | 5178 | BB | 21889628 | 1028136091 | 100.00% | 36.416% |



| peak # | R.T. min | first scan | max scan | last scan | PK TY | peak height | corr. area | corr. % max. | % of total |
|--------|----------|------------|----------|-----------|-------|-------------|------------|--------------|------------|
| 8 | 29.519 | 5129 | 5145 | 5161 | BB | 2190660 | 56071028 | 3.02% | 1.436% |

Şekil 5.9: (a) 4-Bromtoluen, (b) 4-Metil-*trans*-stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları

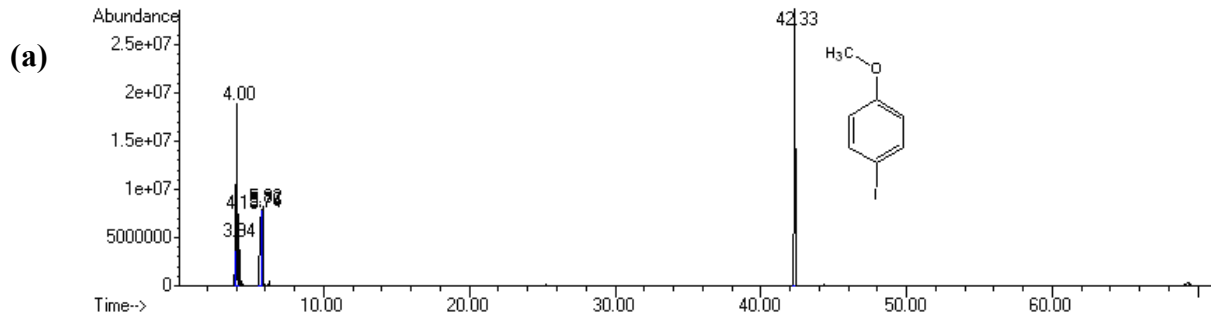
5.1.2.2. Stiren ve 4-Haloanisolin Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitesi



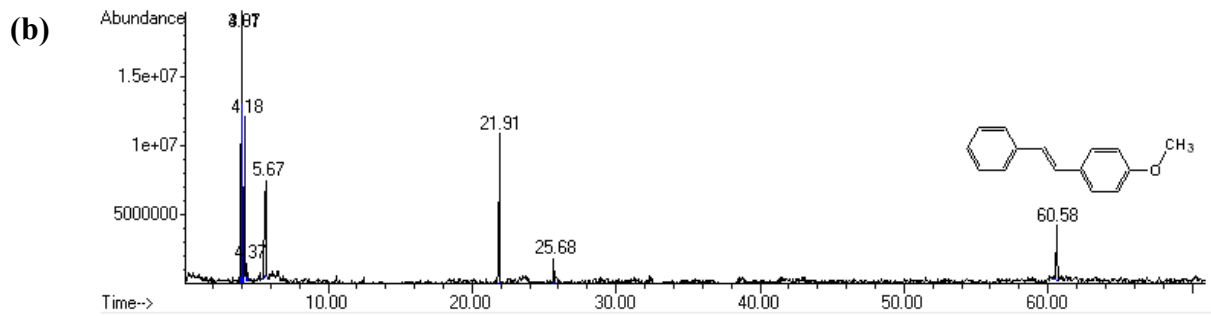
Çizelge 5.10: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-iyotanisol ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 59.99* |
| 2 | 51 |
| 3 | 72 |
| 4 | 95 |
| 5 | 76 |
| 6 | 90 |
| 7 | 91 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.



| peak # | R.T. min | first scan | max scan | last scan | PK TY | peak height | corr. area | corr. % max. | % of total |
|--------|----------|------------|----------|-----------|-------|-------------|------------|--------------|------------|
| 7 | 42.331 | 7361 | 7384 | 7403 | BB 2 | 28655542 | 1152117168 | 100.00% | 37.166% |



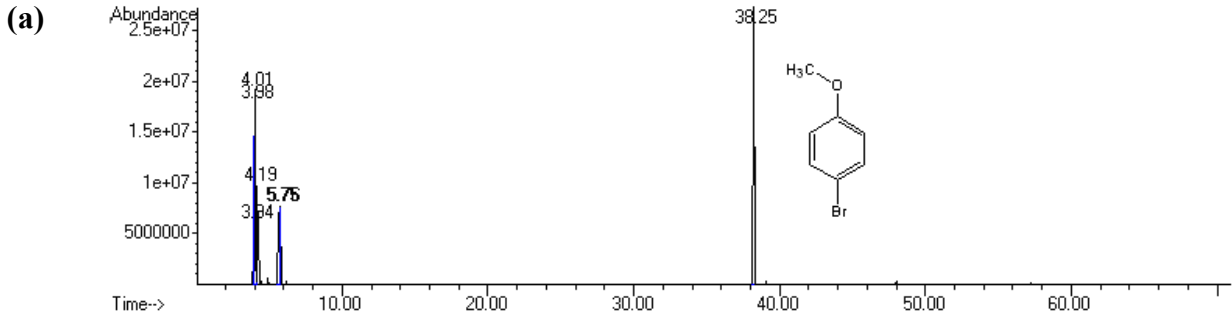
| peak # | R.T. min | first scan | max scan | last scan | PK TY | peak height | corr. area | corr. % max. | % of total |
|--------|----------|------------|----------|-----------|-------|-------------|------------|--------------|------------|
| 8 | 60.578 | 10550 | 10573 | 10592 | BU | 3869836 | 142734760 | 28.88% | 6.950% |

Şekil 5.10: (a) 4-İyotanisol, (b) 4-Metoksi-*trans*-stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları

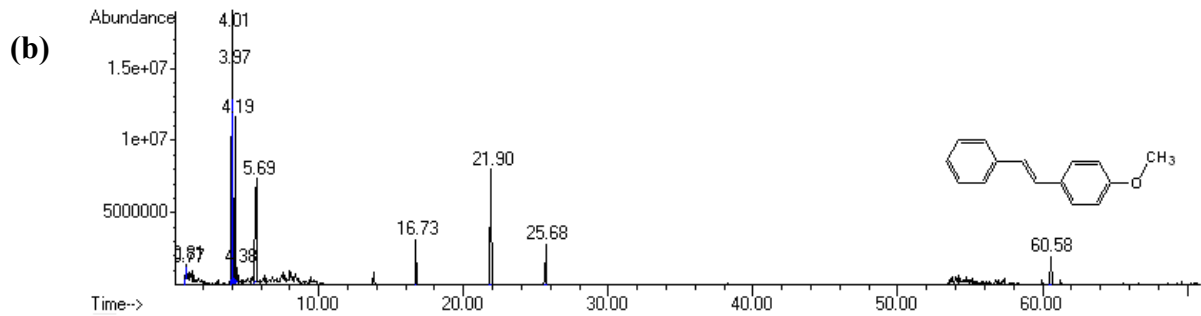
Çizelge 5.11: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-bromanisol ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 83.99* |
| 2 | 77 |
| 3 | 76 |
| 4 | 82 |
| 5 | 62 |
| 6 | 78 |
| 7 | 84 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.



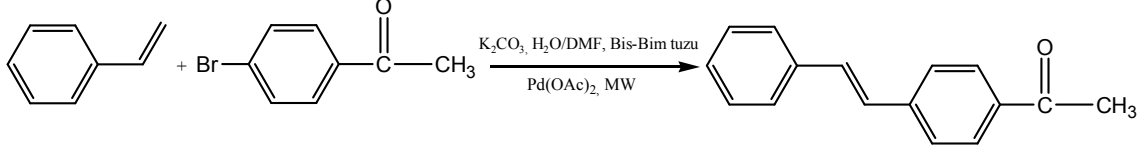
| peak # | R.T. min | first scan | max scan | last scan | PK TY | peak height | corr. area | corr. % max. | % of total |
|--------|----------|------------|----------|-----------|-------|-------------|------------|--------------|------------|
| 7 | 38.245 | 6650 | 6670 | 6686 | BB | 27385917 | 975804125 | 100.00% | 35.900% |



| peak # | R.T. min | first scan | max scan | last scan | PK TY | peak height | corr. area | corr. % max. | % of total |
|--------|----------|------------|----------|-----------|-------|-------------|------------|--------------|------------|
| 11 | 60.578 | 10553 | 10573 | 10594 | BB | 1944855 | 73155817 | 14.57% | 3.661% |

Şekil 5.11: (a) 4-Bromanisol, (b) 4-Metoksi-*trans*-stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları

5.1.2.3. Stiren ve 4-Bromasetofenonun Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitesi

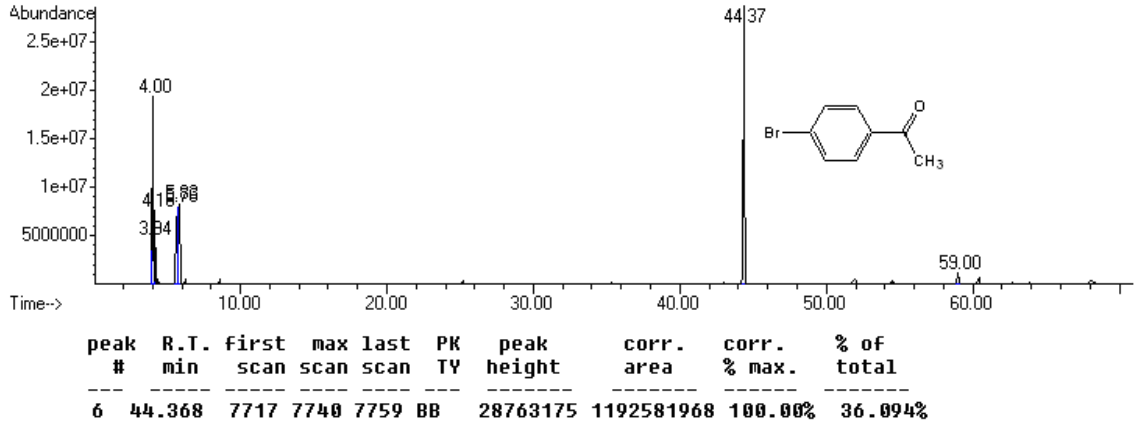


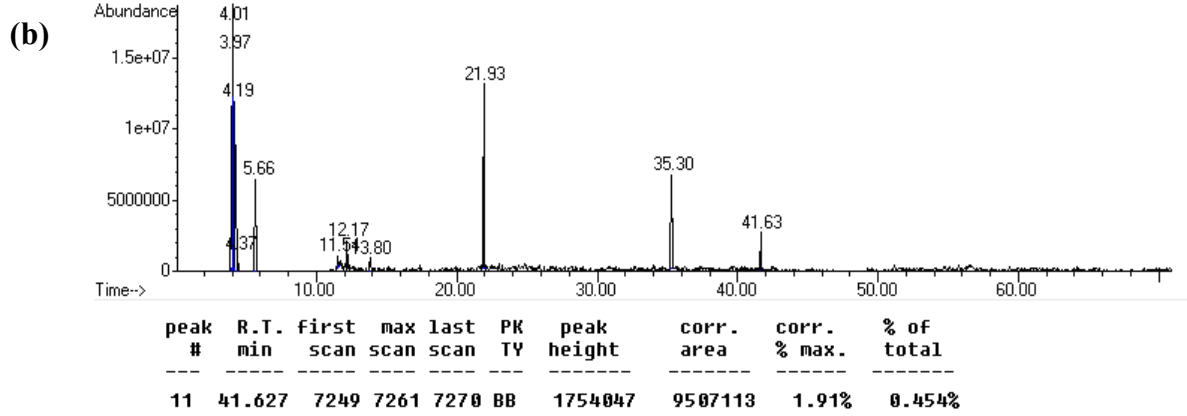
Çizelge 5.12: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-bromasetofenon ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 69 99* |
| 2 | 50 |
| 3 | 77 |
| 4 | 59 |
| 5 | 50 |
| 6 | 65 |
| 7 | 72 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.

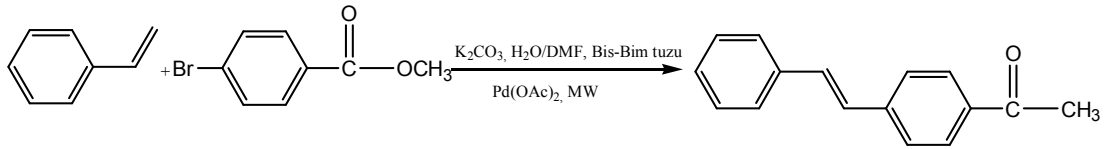
(a)





Şekil 5.12: (a) 4-Bromasetofenon, (b) 4-Asetil-*trans*-stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları

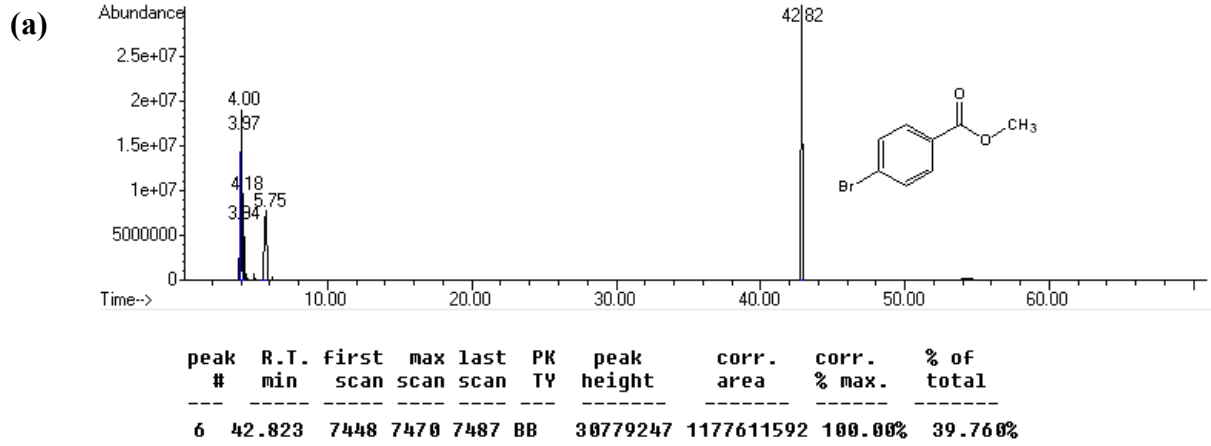
5.1.2.4. Stiren ve 4-Metil-brombenzoatın Heck-Mizoroki Eşleşme Tepkimesindeki Katalitik Aktivitesi



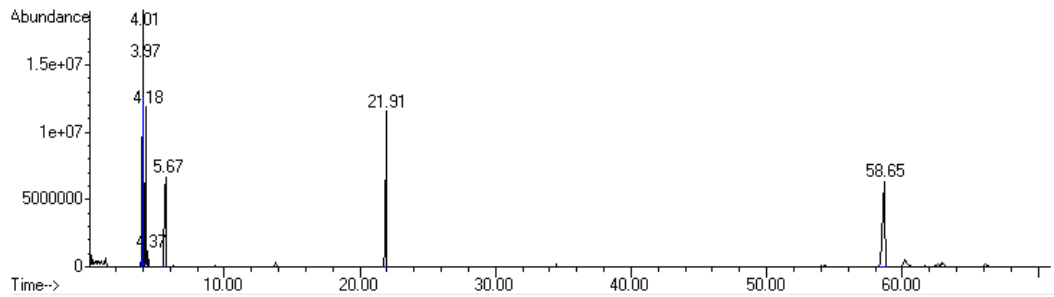
Çizelge 5.13: Sentezlenen bis-benzimidazol tuzlarının, stiren ve 4-metil-brombenzoat ile Heck-Mizoroki eşleşme tepkimesindeki katalitik aktiviteleri (300W, 10 dk, 120 °C)

| Ligand | İzole Verim (%) |
|--------|-----------------|
| 1 | 72 99* |
| 2 | 42 |
| 3 | 80 |
| 4 | 52 |
| 5 | 58 |
| 6 | 63 |
| 7 | 68 |

*Verim aril halojenür temel alınarak GC-MS ile belirlenmiştir.



(b)



Şekil 5.13: (a) Metil-4-brombenzoat, (b) 4-Metoksikarbonil-*trans*-stilben bileşiklerine ait GC kromatogramları

Heck-Mizoroki eşleşme tepkimelerinde kullanılan bis-benzimidazol tuzları ile katalitik verimler karşılaştırıldığında (Çizelge 5.8-5.13), bis-benzimidazol tuzlarında azot üzerindeki süstitüentlerdeki alkil grubu elektron çekici gruplar ise katalitik verimin azaldığı, alkil grubu elektron salıcı gruplar olduğunda katalitik verimin arttığı görülmektedir. Ayrıca azot üzerindeki süstitüentlerde alkil zinciri uzamasıyla katalitik verimlerde artış olduğu görülmektedir. Dolayısıyla ligand üzerindeki elektron zenginliği arttıkça, Suzuki-Miyaura tepkimesinde olduğu gibi burada da katalitik verimlerde artma olduğu görülmüştür.

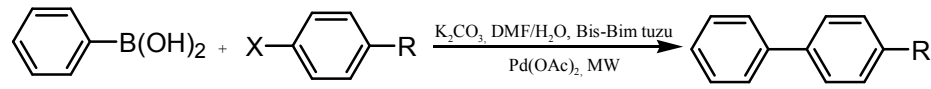
Kullanılan aril halojenürlere göre Heck-Mizoroki eşleşme tepkimelerinin katalitik aktiviteleri kıyaslandığında, halojenürlerdeki tepkinlik Suzuki-Miyaura tepkimesinde olduğu gibi ve beklenen şekilde I>Br>Cl sırasındadır. Bu da aril-halojen bağının kuvvetine bağlıdır. Halojen, aril grubuna zayıf bağla bağlandığında yer değiştirme daha kolay gerçekleşmekte ve halojen ayrılarak *trans*-stilben türevi meydana gelmektedir.

5.2. Genel Sonuç

Bu tez çalışması kapsamında laboratuvarımızda daha önceden sentezlenmiş [56] karben öncülü bazı bis-benzimidazol tuzları hazırlanarak fenilboronik asit ve stiren ile aril iyodür ve bromürler kullanılarak katalitik özellikleri mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura ve Heck-Mizoroki tepkimelerinde incelenmiştir.

Bu çalışmalar sonucunda bis-benzimidazol tuzlarının mikrodalga ısıtma ile C-C eşleşme tepkimelerindeki katalitik etkinlikleri yüksek verimlerle başarılmıştır.

Çizelge 5.14: Mikrodalga destekli Suzuki-Miyaura tepkimelerine ait sonuçlar



| Deney no | R | X | Bis-benzimidazol tuzu | Verim % (İzole) |
|----------|------------------|----|-----------------------|-----------------|
| 1 | CH ₃ | I | 1 | 89 |
| 2 | CH ₃ | I | 2 | 77 |
| 3 | CH ₃ | I | 3 | 72 |
| 4 | CH ₃ | I | 4 | 88 |
| 5 | CH ₃ | I | 5 | 89 |
| 6 | CH ₃ | I | 6 | 89 |
| 7 | CH ₃ | I | 7 | 93 |
| 8 | CH ₃ | Br | 1 | 52 |
| 9 | CH ₃ | Br | 2 | 59 |
| 10 | CH ₃ | Br | 3 | 66 |
| 11 | CH ₃ | Br | 4 | 65 |
| 12 | CH ₃ | Br | 5 | 60 |
| 13 | CH ₃ | Br | 6 | 60 |
| 14 | CH ₃ | Br | 7 | 71 |
| 15 | CH ₃ | Cl | 1 | 12 |
| 16 | CH ₃ | Cl | 2 | 18 |
| 17 | CH ₃ | Cl | 3 | 4 |
| 18 | CH ₃ | Cl | 4 | 0 |
| 19 | CH ₃ | Cl | 5 | 0 |
| 20 | CH ₃ | Cl | 6 | 0 |
| 21 | CH ₃ | Cl | 7 | 0 |
| 22 | OCH ₃ | I | 1 | 92 |
| 23 | OCH ₃ | I | 2 | 87 |
| 24 | OCH ₃ | I | 3 | 82 |
| 25 | OCH ₃ | I | 4 | 95 |
| 26 | OCH ₃ | I | 5 | 98 |
| 27 | OCH ₃ | I | 6 | 76 |
| 28 | OCH ₃ | I | 7 | 75 |

Devam (Çizelge 5.14)

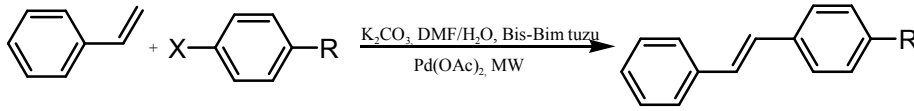
| | | | | |
|----|--------------------|----|----------|----|
| 29 | OCH ₃ | Br | 1 | 79 |
| 30 | OCH ₃ | Br | 2 | 63 |
| 31 | OCH ₃ | Br | 3 | 76 |
| 32 | OCH ₃ | Br | 4 | 87 |
| 33 | OCH ₃ | Br | 5 | 49 |
| 34 | OCH ₃ | Br | 6 | 71 |
| 35 | OCH ₃ | Br | 7 | 71 |
| 36 | COCH ₃ | Br | 1 | 89 |
| 37 | COCH ₃ | Br | 2 | 72 |
| 38 | COCH ₃ | Br | 3 | 92 |
| 39 | COCH ₃ | Br | 4 | 77 |
| 40 | COCH ₃ | Br | 5 | 92 |
| 41 | COCH ₃ | Br | 6 | 92 |
| 42 | COCH ₃ | Br | 7 | 97 |
| 43 | COOCH ₃ | Br | 1 | 71 |
| 44 | COOCH ₃ | Br | 2 | 57 |
| 45 | COOCH ₃ | Br | 3 | 78 |
| 46 | COOCH ₃ | Br | 4 | 52 |
| 47 | COOCH ₃ | Br | 5 | 47 |
| 48 | COOCH ₃ | Br | 6 | 55 |
| 49 | COOCH ₃ | Br | 7 | 68 |

Çizelge 5.14' de Suzuki-Miyaura C-C eşleşme tepkimelerinde aril halojenür ve ligandın katalitik aktivite üzerindeki etkileri görülmektedir. Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimelerinde kullanılan bis-benzimidazol tuzları ile katalitik verimler karşılaştırıldığında (Çizelge 5.14) 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-bütilendi(benzimidazolyum) diklorür (**1**), 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-propilendi(benzimidazolyum) diklorür (**4**) ve *trans*-3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür (**7**) tuzları ile yapılan eşleşme tepkimelerinde verimlerin genel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. **1**, **4** ve **5** Nolu bileşiklerde bis-benzimidazol tuzu azot atomu üzerinde piperidinyumetil sübstitüenti taşımaktadır. **2** ve **6** Nolu bileşiklerde ise bis-benzimidazol tuzu azot atomu üzerinde elektronegatif oksijen de içeren morfolinyum sübstitüenti bulunmaktadır. **2** Nolu bileşikteki verim düşüklüğü bu duruma bağlanabilir. **6** Nolu bileşikte ise benzimidazolleri bağlayan köprüdeki çift bağ bu olumsuz etkiyi biraz gidermiştir.

trans-2-Bütilen köprülü bis-benzimidazolyum tuzları (**5**, **6**, **7**) genellikle Suzuki-Miyaura tepkimelerinde daha etkili ligandlar olmuşlardır. Bu da yukarıda da belirtildiği gibi benzimidazolleri bağlayan köprüdeki çift bağın da katalitik dönüşüme pozitif katkı sağlamasına bağlanabilir.

Kullanılan aril halojenürlere göre Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimelerinin katalitik etkinlikleri kıyaslandığında ise aril iyodürler ile gerçekleştirilen tepkimelerde katalitik etkinliğin yüksek olduğu görülmüştür. Beklenildiği gibi aril iyodürler aril bromürlerden daha tepkindir. Halojenür atomunun çapı büyüdükçe aril halojenürden koparak ayrılması kolaylaşmaktadır. Bu da aril-halojen bağının kuvvetine bağlıdır. Halojen, aril grubuna zayıf bağla bağlandığında yer değiştirme daha kolay gerçekleşmekte ve halojen ayrılarak biaril türevi meydana gelmektedir.

Çizelge 5.15: Mikrodalga destekli Heck-Mizoroki tepkimelerine ait sonuçlar



| Deney no | R | X | Bis-benzimidazol tuzu | Verim % (İzole) |
|----------|-------------------|----|-----------------------|-----------------|
| 1 | CH ₃ | I | 1 | 70 |
| 2 | CH ₃ | I | 2 | 62 |
| 3 | CH ₃ | I | 3 | 77 |
| 4 | CH ₃ | I | 4 | 88 |
| 5 | CH ₃ | I | 5 | 67 |
| 6 | CH ₃ | I | 6 | 71 |
| 7 | CH ₃ | I | 7 | 89 |
| 8 | CH ₃ | Br | 1 | 65 |
| 9 | CH ₃ | Br | 2 | 69 |
| 10 | CH ₃ | Br | 3 | 72 |
| 11 | CH ₃ | Br | 4 | 57 |
| 12 | CH ₃ | Br | 5 | 67 |
| 13 | CH ₃ | Br | 6 | 65 |
| 14 | CH ₃ | Br | 7 | 68 |
| 15 | OCH ₃ | I | 1 | 59 |
| 16 | OCH ₃ | I | 2 | 51 |
| 17 | OCH ₃ | I | 3 | 72 |
| 18 | OCH ₃ | I | 4 | 95 |
| 19 | OCH ₃ | I | 5 | 76 |
| 20 | OCH ₃ | I | 6 | 90 |
| 21 | OCH ₃ | I | 7 | 91 |
| 22 | OCH ₃ | Br | 1 | 83 |
| 23 | OCH ₃ | Br | 2 | 77 |
| 24 | OCH ₃ | Br | 3 | 76 |
| 25 | OCH ₃ | Br | 4 | 82 |
| 26 | OCH ₃ | Br | 5 | 62 |
| 27 | OCH ₃ | Br | 6 | 78 |
| 28 | OCH ₃ | Br | 7 | 84 |
| 29 | COCH ₃ | Br | 1 | 69 |

Devam (Çizelge 5.15)

| | | | | |
|----|--------------------|----|---|----|
| 30 | COCH ₃ | Br | 2 | 50 |
| 31 | COCH ₃ | Br | 3 | 77 |
| 32 | COCH ₃ | Br | 4 | 59 |
| 33 | COCH ₃ | Br | 5 | 50 |
| 34 | COCH ₃ | Br | 6 | 65 |
| 35 | COCH ₃ | Br | 7 | 72 |
| 36 | COOCH ₃ | Br | 1 | 72 |
| 37 | COOCH ₃ | Br | 2 | 42 |
| 38 | COOCH ₃ | Br | 3 | 80 |
| 39 | COOCH ₃ | Br | 4 | 52 |
| 40 | COOCH ₃ | Br | 5 | 58 |
| 41 | COOCH ₃ | Br | 6 | 63 |
| 42 | COOCH ₃ | Br | 7 | 68 |

Bis-benzimidazol tuzlarının azot atomu üzerindeki süstitüentler genel olarak çok farklı olmamakla beraber, elektron çekici oksijen atomu içeren morfolin halkası taşıyan **2** nolu bileşiğe ait Heck-Mizoroki verimleri daha düşük bulunmuştur. Ancak benzimidazoleri birbirine bağlayan köprüde çift bağ bulunan bileşiklerden morfolin halkası içeren **6** nolu bileşikte benzer sonuç gözlemlenemezken, altı üyeli halkalara nazaran kısmen halka gerginliği bulunan pirolidinyum halkası içeren **3** ve **7** nolu bileşiklere ait katalitik verimlerde genel olarak yüksek bulunmuştur.

Kullanılan aril halojenürlere göre Heck-Mizoroki eşleşme tepkimelerinin katalitik etkinlikleri kıyaslandığında ise aril iyodürler ile gerçekleştirilen tepkimelerde katalitik etkinliğin yüksek olduğu görülmüştür. Beklenildiği gibi aril iyodürler aril bromürlerden daha tepkindir. Bu da aril-halojen bağının kuvvetine bağlıdır. Halojen aril grubuna zayıf bağla bağlandığında yer değiştirme daha kolay gerçekleşmekte ve halojen ayrılarak stiren ile etkileşerek *trans*-stilben türevi meydana gelmektedir.

Mikrodalga ısıtma klasik ısıtma sistemlerine alternatif bir yöntemdir. Bu tez çalışmasında da mikrodalga ısıtma sisteminden yararlanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Tepkimeler mikrodalga ısıtma sayesinde kısa sürede başarılmış, iyi verimler ile saf ürünler elde edilmiştir.

6. KAYNAKLAR

- [1] John B. Wright, *The Chemistry of Benzimidazoles*, Research Laboratories, The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, 1951.
- [2] P.N. Preston, *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*, Part I, An Interscience Publication, Canada, 1981, 5-10, 60-82, 83-87, 353-363.
- [3] H. Küçükbay, R. Durmaz, M. Güven and S. Günel, *Synthesis of some benzimidazole derivatives and their antibacterial and antifungal activities*, **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 51(1), 420-424, 2001.
- [4] H. Küçükbay, R. Durmaz, N. Şireci, S. Günel, *Synthesis of some benzimidazole derivatives and their antibacterial and antifungal activities*. **Asian J. Chem.**, 21, 6181-6189, 2009.
- [5] H. Küçükbay, R. Durmaz, N. Okuyucu, S. Günel, C. Kazaz, *Synthesis and antibacterial activities of new bis-benzimidazoles*, **Arzneim.-Forsch./Drug Res.** 54: (1) 64-68, 2004.
- [6] Ecz. P. Alçıl, “*Bazı 2-Substitüe Benzimidazol Türevlerinin Sentezi*”, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- [7] RC. Elderfield, J. Wiley and Sons, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, (1957).
- [8] CF. Kelly and AR. Day, *Preparation of 2-phenyl-naphth(1,2)imidazole and 2-methylnaphth(1,2)imidazole*, **J. Am. Chem. Soc.** , 67 (7) (1945) 1074-1075.
- [9] N. Okuyucu, “*Bazı Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi*”, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.
- [10] MA. Philips, *The formation of 2-substituted benzimidazoles*, **J. Chem. Soc.**, (1928) 2393.
- [11] GL. Jenkins, AM. Knevel and CS. Davis, *A new synthesis of the benzothiazole and benzoxazole rings*, **J. Org. Chem.**, 26 (1961) 274.
- [12] RC. Elderfield, FJ. Kreysa, *The reaction of o-phenylenediamine and of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives with carbonyl compounds*, **J. Am. Chem. Soc.**, 70 (1948) 44-48.
- [13] H. Küçükbay, E. Çetinkaya, R. Durmaz, *Synthesis and antimicrobial activity of substituted benzimidazole, benzothiazole and imidazole derivatives*, **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 45 (1995) 1331-1334.
- [14] BV. Glahn, W. Kramer and R. Neidlein, *Synthesis and reactions of 2,2'-bisbenzimidazole systems*, **J. Heterocyclic Chem.** 36 (1196) 1001.

- [15] RL. Lombardy, FA. Tanious, et al, "Synthesis and DNA interections of benzimidazole dications which have activity against opportunistic infections", **J. Med. Chem.** 39 (1996) 1452.
- [16] JM. Craig, et al, *Synthesis and crystal structures of some bis-benzimidazoles, benzoxazoles by an alternative route: their complexation with copper(II)salts*, **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** , (1996) 1531-1538.
- [17] A. R. Berkem, Fizikokimya, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul (1972).
- [18] F. H. Constable, *Kataliz Notları*, İstanbul, (1975).
- [19] E. G. Derouanne, *Catalysis in the 21st Century, Lessons from the Past, Challenges for the Future*, **Cattech**, 5, (2001), 214-215.
- [20] A. Suzuki, *Organoborane coupling reactions (Suzuki coupling)*, **Proc. Jpn. Acad.**, Ser. B 80 (2004).
- [21] N. Miyaura and A. Suzuki, *Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compound*, **Chem. Rev.**, 1995, 95, 2457-2483.
- [22] Littke, A.F., Fu, G.C., *Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 41, 4176-4211, (2002).
- [23] P. J. Stang, F. Diederich, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, WILEY-VHC Yayınları, Germany, 1998.
- [24] B. E. A. Kantchev, C. J. O'Brien, and M. G. Organ, *Palladium Complexes of N Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Cross-Coupling Reactions—A Synthetic Chemist's Perspective*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 2007, 46, 2768 – 2813.
- [25] Y. Yıldırım, *Organik Kimya "yaşamın kalbi"*, Bilim Yayıncılık, 2011, Ankara.
- [26] T.L. Gilchrist and C. W. Rees, *Carbenes, nitrens and arynes*, Thomas Nelson and Sons Ltd., 1969.
- [27] W. Kirmse, *Carbene chemistry*, **Academic press, Newyork** (1971).
- [28] R.R. Schrock, *Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular. Alpha-hydrogen abstraction*, **J. Am. Chem. Soc.**, 96 (1974) 6796-6797.
- [29] R.W. Wanzlick, R.J. Schoenberr, *Direct synthesis of a mercury salt carbene complex*, **Angew. Chem. Int. Ed. Engl**, 7 (1968) 141-142.
- [30] K. Öfele, *1,3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer übergangsmetall-carben-komplex*, **J. Organomet. Chem.**, 12 (1968) 42-43.
- [31] M.F. Lappert, *The coordination chemistry of electron rich alkenes (enetetramines)*, **J. Organomet. Chem.**, 358 (1988) 185-213.
- [32] A.J. ArduengoIII, R.L. Harlow, M. Kline, *1,3-diadamantylimidazol-2-ylidene*, **J.**

- Am. Chem. Soc.**, 113 (1991) 361-362.
- [33] A. J. Arduengo III, J.R. Goerlich, W.J. Marshall, *A stable diaminocarbene*, **J. Am. Chem. Soc.**, 117 (1995) 11027-11028.
- [34] İ.Özdemir, B. Çetinkaya, S. Demir, N. Gürbüz, *Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura reaction using saturated N-heterocarbene ligands*, **Catal. Lett.**, 97 (2004) 37-40.
- [35] İ.Özdemir, Y. Gök, N. Gürbüz, E.Çetinkaya, B. Çetinkaya, *Suzuki-Miyaura reaction of unactivated aryl chlorides using benzimidazol-2-ylidene ligands*, **Synthetic Commun.**, 34 (22) (2004) 4135-4144.
- [36] S. Demir, İ. Özdemir, B. Çetinkaya, *Use of bis(benzimidazolium)-palladium system as a convenient catalyst for Heck-Mizoroki and Suzuki-Miyaura coupling reactions of aryl bromides and chlorides*, **Appl. Organometal. Chem.**, 20 (2006) 254-259.
- [37] Ü. Yılmaz, N. Şireci, S. Deniz, H. Küçükbay, *Synthesis and microwave-assisted catalytic activity of novel bis-benzimidazole salts bearing furfuryl and thenyl moieties in Heck and Suzuki cross-coupling reactions*, **Appl. Organometal. Chem.**, 2010, 24, 414-420.
- [38] N. Şireci, Ü. Yılmaz, H. Küçükbay, *Microwave assisted catalytic activity of some bis-5(6)-nitrobenzimidazole salts for Heck and Suzuki cross-coupling reactions*, **Asian J. Chem.**, 22 (2010) 7153-7158.
- [39] H. Küçükbay, N. Şireci, Ü. Yılmaz, M. Akkurt, Ş.P. Yalçın, M.N. Tahir, H. Ott, *Synthesis, characterization and microwave-assisted catalytic activity of novel benzimidazole salts bearing piperidine and morpholine moieties in Heck cross-coupling reactions.*, **Appl. Organometal. Chem.**, 25, 255-261, 2011.
- [40] Ü. Yılmaz, H. Küçükbay, N. Şireci, M. Akkurt, S. Günal, R. Durmaz, M.N. Tahir, *Synthesis, microwave-promoted catalytic activity in Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions and antimicrobial properties of novel benzimidazole salts bearing trimethylsilyl group*, **Appl. Organomet. Chem.**, 25, 366-373, 2011.
- [41] S. Deniz, "Bazı benzimidazollerin katalitik özelliklerinin incelenmesi", Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, 2009.
- [42] R. F. Heck, *Allylation of aromatic compounds with organopalladium salts*, **J. Am. Chem. Soc.**, 90 (1968) 5518, 5526-5531).

- [43] R. F. Heck, J. P. Jr. Nolley, *Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides*, **J. Org. Chem.**, 37, (1972) 2320-2322.
- [44] Beletskaya, I.P., Cheprokov, A., *The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis*, **Chem. Rev.**, 100, 3009-66, (2000).
- [45] W.A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, *Metal-complexes of N-heterocyclic carbenes-a new structural principle for catalysts in homogenous catalysis*, **Angew. Chem. Int. Edt.**, 34, (21), 2371-2374.
- [46] N. Gürbüz, İ.Özdemir, S. Demir, B. Çetinkaya, *Improved palladium-catalyzed coupling reactions of aryl halides using saturated N-heterocarbene ligands*, **J. Mol. Catal. A. Chem.**, 209 (2004) 23-28.
- [47] Y. Gök, N. Gürbüz, İ. Özdemir, B. Çetinkaya, E. Çetinkaya, *Benzimidazolin-2-ylidene-palladium-catalysed coupling reactions of aryl halides*, **Appl. Organometal. Chem.**, 19,(2005) 870-874.
- [48] Miyaura N., Yanagi T., Suzuki, A., *The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases*, **Synth. Commun**, 11, 513-19, (1981).
- [49] Smith, G.B., Dezeny, G.C., Huges, D.L., King, A.O., Verhoeven, T.R., *Mecanistic studies of the Suzuki cross-coupling reaction.*, **J. Org. Chem.**, 59, 8151-8156 (1994).
- [50] P.Lidström, J.Tierney, Bernard Wathey and J.Westman, *Microwave assisted organic synthesis-a review*, **Tetrahedron**, 57(2001) 9225-9283.
- [51] S. Paggio, "Introducing the Multisynth; Single-mode and Multi-mode System in One Unit" , Workshop on Application of Microwave in Organic Chemistry, Anadolu Üniversitesi, 2007, Eskişehir.
- [52] Kappe C. O., *Controlled microwave heating in modern organic synthesis*, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 43 (2004) 6250-6284.
- [53] Appukkuttan P., Van der Eycken E., *Recent Developments in Microwave Assisted Transition-Metal-Catalysed C-C and C-N Bond-Forming Reactions*, **Eur. J. Org. Chem.**, 2008, 1133-1155.
- [54] M. Larhed and A. Hallberg, *Microwave-Promoted Palladium-Catalyzed Coupling Reactions*, **J. Org. Chem.**, 1996, 61, 9582-9584.

- [55] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Rapid and Amenable Suzuki Coupling Reaction in Water Using Microwave and Conventional Heating*, **J. Org. Chem.**, 2003, 68, 888-892.
- [56] S. Çelik, “Heterosiklik Süstitüe Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerini İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, 2006.
- [57] DD. Perin, WF. Armarego, DR. Perin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Second Ed., **Pergamon Pres**, (1986).

ÖZGEÇMİŞ

Hatice HAMAMCI, 1984 yılında Malatya’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Malatya’da tamamladı. 2003 yılında İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne girdi. 2007 yılında bu bölümden ikincilikle mezun oldu. Eylül 2009’da İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisansa başladı. 2008 yılından beri İnönü Üniversitesi Akaryakıt/Petrol Analiz Laboratuvarı’nda Uzman olarak çalışmaktadır.