

**YENİ SEKONDERAMİN-BENZOİLTİYOÖRE
LİGAND TÜREVLERİNİN SENTEZİ: Pd
KATALİZLİ SUZUKİ EŞLEŞME
REAKSİYONLARINDA KATALİTİK
ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

SİMAY İNCE

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MERSİN
MAYIS-2016**

**YENİ SEKONDERAMİN-BENZOİLTİYOÖRE
LİGAND TÜREVLERİNİN SENTEZİ: Pd
KATALİZLİ SUZUKİ EŞLEŞME
REAKSİYONLARINDA KATALİTİK
ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

SİMAY İNCE

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Göktürk AVŞAR

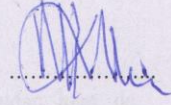
MERSİN

MAYIS-2016

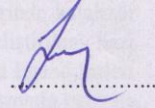
Sınay İNCE tarafından Yrd. Doç. Dr. Göktürk AVŞAR danışmanlığında hazırlanan "Yeni Sekonderamin-Benzoyltiyöüre Ligand Türevlerinin Sentezi: Pd Katalizli Suzuki Eşleşme Reaksiyonlarında Katalitik Etkinliklerinin İncelenmesi" başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Nevzat KÜLCÜ



Doç.Dr. Fatih Mehmet EMEN



Yrd.Doç.Dr. Göktürk AVŞAR



Yukarıdaki Jüri kararı Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 23/06/2016 tarih ve 2016.651/...24..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



YENİ SEKONDERAMİN-BENZOİLTİYÖÜRE LİGAND TÜREVLERİNİN SENTEZİ: Pd KATALİZLİ SUZUKİ EŞLEŞME REAKSİYONLARINDA KATALİTİK ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Simay İNCE

ÖZ

Geçiş metali kompleksleri, hem organik sentezlerde doğrudan hem de olefinlerin hidrojenlenme, izomerleşme, polimerleşme gibi tepkimelerinde katalizör olarak kullanılması yönündeki çalışmaların sayısı artmış ve geliştirilen bazı katalizörler endüstriyel ölçekte kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda ligand türleri olarak; fosfin, salen, oksim ve tiyöüre ligand türevleri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle benzoiltiyöüre türevi ligandlar koordinasyon kimyasında önemli bir yere sahiptir. Bu ligandların biyolojik aktifliklerinin olması, termal olarak yüksek kararlılık göstermeleri, sentez koşullarının uygunluğu ve kolay elde edilebilir olmaları bu bileşiklere olan ilgiyi arttırmaktadır. Bu çalışmada, sekonderamin benzoiltiyöüre yapısında 4-kloro-N-(metil(1-feniletıl)karbamotiyol)benzamid (L1), 2-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L2) ve 4-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L3) ligandları sentezlendi. Bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR gibi spektroskopik ve LC-MS/MS gibi kromatografik yöntemlerle aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin katalitik etkinlikleri C-C eşleşme reaksiyonları olarak bilinen Suzuki eşleşme reaksiyonlarında in-situ olarak incelendi. Bu amaçla; ilk olarak bromobenzen ve fenilboronik asit arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonunda, farklı bazlar (KOH, K₂CO₃, Et₃N, Na₂CO₃) ve farklı çözücüler (toluen, DMF, 1,4-dioksan) kullanılarak değişik sıcaklıklarda test edildi. Optimum koşullar belirlendikten sonra aril bromür türevleri ile arilboronik asit arasındaki reaksiyonlarda ligandların katalitik etkinlikleri incelendi. Katalitik etkinlikler GC-MS ile arilhalojenürlerin bifenil türevlerine dönüşüm yüzdeleri cinsinden belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Suzuki C-C eşleşme reaksiyonları, katalitik aktivite, sekonder amin, benzoiltiyöüre türevleri, katalizörler, organometal kompleksleri

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Göktürk AVŞAR, Mersin Üniversitesi, Kimya Bölümü

SYNTHESIS OF NEW SECONDARY AMINE BENZOYLTHIOUREA LIGAND DERIVATIVES: INVESTIGATION OF CATALYTIC ACTIVITY IN Pd CATALYZED SUZUKI CROSS COUPLING REACTIONS

Simay INCE

ABSTRACT

The number of researches on transition metal compounds that are used in both organic reactions directly and as catalysts on hydrogenation, isomerization and polymerization reactions have been rised and the catalysts that have been developed were started to use in industrial scale. In recent years, there have been lots of studies about phosphine, salen, oxime, thiourea ligand derivatives and their metal complexes. In these type of ligands; benzoylthiourea ligand derivatives play an important role in coordination chemistry. Especially in medical and agricultural medicine, there have been lots of research projects about these type of ligands and their metal complexes. These ligands have been getting more interesting, because of their biological activity, high thermal stability and easy methods of synthesis. In this study, new type of secondary amine benzoylthiourea ligands 4-chloro-N-(methyl(1-phenylethyl)carbamothioyl)benzamide (L1), 2-chloro-N-((3-fluorobenzyl)(methyl)carbamothioyl)benzamide (L2) and 4-chloro-N-((3-fluorobenzyl)(methyl)carbamothioyl)benzamide (L3) were synthesized. The structure of the synthesized compounds were characterized by spectroscopic methods such as FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and chromatographic method such as LC-MS/MS. The catalytic activities of the synthesized catalysts were in situ performed in C-C coupling reactions which are known as Suzuki cross C-C coupling reactions. For this purpose; firstly, different bases (KOH, K₂CO₃, Et₃N, Na₂CO₃) and different solvents (toluene, dimethylformamide, 1,4-dioxane) were tested in different temperatures. After the determination of optimum reaction conditions, the catalytic activities of the catalysts were investigated in the reaction of aryl bromide derivatives with phenyl boronic acid. The catalytic efficiency of the catalysts were performed by GC-MS technique and given in terms of the percent conversion values of aryl bromide derivatives to biphenyl derivatives.

Key Words: Suzuki C-C coupling reactions, catalytic activity, secondary amine, benzoylthiourea derivatives, catalysts, organometallic complexes

Advisor: Assist. Prof. Dr. Göktürk AVSAR, Mersin University, Department of Chemistry

TEŞEKKÜR

Öğrenim ve tez çalışmam boyunca her konuda benden desteğini esirgemeyen, tez çalışmalarında bilgisi ve tecrübesiyle beni yönlendiren tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Göktürk AVŞAR' a,

Akademik hayatıma katkılarından dolayı başta Sayın Prof. Dr. Nevzat KÜLCÜ olmak üzere, tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine ve Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu'nda görev yapan Öğretim Görevlisi Dr. Orhan ALTAN'a, teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca değerli fikir ve bilgilerini benden esirgemeyen, çalışmalarına bizzat yardımcı olan Öğretim Görevlisi Dr. Mustafa Kemal YILMAZ'a

Her zaman yanımda olan ve her türlü desteğini benden eksik etmeyen sevgili eşim Tuncay İNCE'ye,

Tüm yaşamımda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, maddi ve manevi desteklerini, yönlendirmelerini ve ilgilerini eksik etmeyen, bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahipleri başta ablam Bahar ÖZDEMİR olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	i
ii	
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	3
2.1. KATALİZÖR	3
2.1.1. Katalizörlerin Sınıflandırılması.....	3
2.1.1.1. Homojen katalizörler	4
2.1.1.2. Heterojen katalizörler	4
2.2. PALADYUM METALİNİN ÖNEMİ	5
2.2.1. Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar	6
2.2.2. Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları	6
2.2.2.1. Stille reaksiyonu	7
2.2.2.2. Heck reaksiyonu	10
2.2.2.3. Negishi reaksiyonu	12
2.2.2.4. Kumada reaksiyonu	13
2.2.2.5. Sonogashira reaksiyonu	15
2.2.2.6. Suzuki reaksiyonu	16
Suzuki reaksiyonunun mekanizması	17
Suzuki reaksiyonunu etkileyen koşullar	19

- Substrat Etkisi.....	19
- Halojen Etkisi	20
- Ligand Etkisi	20
- Baz Etkisi	20
- Çözücü Türü ve Sıcaklığın Etkisi.....	21
2.3. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	22
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1. MATERYAL	27
3.1.1. Kullanılan Çözücüler	27
3.1.2. Sentezler ve Saflaştırma Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar	28
3.1.3. Kullanılan Genel Laboratuvar Ekipmanları.....	30
3.1.4.Kullanılan Spektroskopik ve Kromatografik Cihazlar.....	31
3.2. YÖNTEM.....	31
3.2.1. Ligandların Sentezi ve Karakterizasyonu	32
3.2.1.1. 4-kloro-N-(metil(1-feniletıl)karbamotiyol)benzamid, L1 sentezi.....	32
3.2.1.2. 2-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid, L2 sentezi	34
3.2.1.3. 4-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid, L3 sentezi	35
3.2.2.Sentezlenen Bileşiklerin Pd Katalizli Suzuki Eşleşme Reaksiyonlarında Katalitik Olarak İncelenmesi Amacıyla Optimum Koşullarının Belirlenmesi ..	36
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	40
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	50
EKLER.....	59
ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ.....	94

ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 2.1. Keesara ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri 4-bromoanisol ve stiren arasındaki Heck reaksiyonu	25
Çizelge 2.2. Aril bromür türevleri ile stiren türevleri arasındaki Heck reaksiyonları	26
Çizelge 3.1. Bromobenzen ve fenilboronik asit arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonu test sonuçları	37
Çizelge 3.2. Fenilboronik asit ile aril bromür türevleri arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonlarında oluşması beklenen ana ürünler.....	39
Çizelge 4.1. Aril bromür türevleri ile fenilboronik asit arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonu sonuçları	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 2.1. Katalizörlerin Sınıflandırılması	4
Şekil 2.2. Paladyum katalizli genel çevrim	6
Şekil 2.3. En sık kullanılan paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları	7
Şekil 2.4. Villar ve arkadaşlarının yapmış olduğu Stille reaksiyonu	8
Şekil 2.5. Stille reaksiyonunda fonksiyonel grupların korunumu	9
Şekil 2.6. Stille reaksiyonunda baz seçiminin oluşan ürün üzerindeki etkisi	10
Şekil 2.7. Heck reaksiyonunun genel gösterimi	10
Şekil 2.8. Mizoroki' nin otoklavda gerçekleştirmiş olduğu ilk Heck reaksiyonu	11
Şekil 2.9. Moleküller arası gerçekleştirilen ilk Heck reaksiyonu	11
Şekil 2.10. Dieck ve Heck tarafından trifenilfosfin ligandı ile gerçekleştirilen Heck reaksiyonu	11
Şekil 2.11. Singh ve arkadaşı tarafından gerçekleştirilen Heck reaksiyonu	12
Şekil 2.12. Paladyum halkalı katalizör sentezi	12
Şekil 2.13. Negishi reaksiyonunun genel gösterimi	12
Şekil 2.14. Haas ve arkadaşlarının farklı metaller kullanarak yapmış olduğu Negishi reaksiyonu ürünleri	13
Şekil 2.15. Dai ve arkadaşlarının farklı grignard reaktifleriyle gerçekleştirmiş olduğu Kumada reaksiyonu	15
Şekil 2.16. Nasrollahzadeh ve arkadaşlarının suda gerçekleştirmiş oldukları Sonogashira reaksiyonu	16
Şekil 2.17. Suzuki reaksiyonunun genel gösterimi	16
Şekil 2.18. Suzuki eşleşme reaksiyonunun mekanizması	18

Şekil 2.19. Yükseltgen katılma sırasındaki trans izomerin oluşumu	18
Şekil 2.20. Aydın ve arkadaşlarının sentezledikleri tiyöüre türevi ligandlar	23
Şekil 2.21. Keesara ve arkadaşlarının sentezlemiş oldukları tiyöüre ligandları	24
Şekil 3.1. 4-kloro-benzoilzotiyosiyanatın sentezi	32
Şekil 3.2. 4-kloro-N-(metil(1-feniletıl)karbamotiyol)benzamid (L1) bileşiğinin sentezi.....	33
Şekil 3.3. 2-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L2) bileşiğinin sentezi.....	34
Şekil 3.4. 4-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L3) bileşiğinin sentezi.....	35
Şekil 4.1. L1 bileşiğinde N-CH ₃ protonlarına ait rotamer pikleri	40
Şekil 4.2. L2 bileşiğinde –NH protonuna ait rotamer pikleri.....	41
Şekil 4.3. L2 bileşiğinde N-CH ₂ protonlarına ait rotamer pikleri	42
Şekil 4.4. L3 bileşiğinde –NH protonuna ait rotamer pikleri.....	43
Şekil 4.5. L3 bileşiğinde N-CH ₂ protonlarına ait rotamer pikleri	43
Şekil 4.6. L3 bileşiğinde N-CH ₃ protonlarına ait rotamer pikleri	44
Şekil 4.7. Bromobenzen ve fenilboronik asit arasındaki model reaksiyon	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

s : Singlet

d : Dublet

m : Multiplet

DMSO-d₆ : Dötero-dimetilsülfoksit

δ : Kimyasal kayma

NMR : Nükleer magnetik rezonans spektroskopisi

¹³C-NMR: Karbon-13 nükleer magnetik rezonans spektroskopisi

¹H-NMR: Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi

FT-IR : Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi

GC: Gaz kromatografisi

DMF : Dimetil formamit

ArBr : Aril bromür

S/C : Substrat/katalizör

Et₃N : Trietilamin

J (Hz) : yarıлма sabiti

R: Alkil Grubu

TLC: İnce tabaka kromatografisi

cm⁻¹: Dalga sayısı

1. GİRİŞ

Kimyasal bir reaksiyonun hızını arttıran veya yavaşlatan maddelere katalizör denilmektedir. Katalizör terimi ilk defa, 1835'te İsveçli kimyacı Jöns Jakob Berzelius tarafından kullanılmıştır. Berzelius, katalizörün reaksiyona giren maddelerin bağlarını kırarak şekilde tesir ettiğini ve böylece reaksiyonun daha hızlı bir şekilde meydana gelmesine yardım ettiğini söylemektedir. Bazı katalizörler reaksiyonun hızını yavaşlatır. Bunlara *negatif katalizör* denir. Buna rağmen katalizörlerin çoğu reaksiyon hızını artırır ve reaksiyon hızını arttıran katalizörlere de *pozitif katalizör* denir (Avşar, 2008; Gürel, 2001).

Endüstriyel üretimlerde kullanılan proseslerin %80'lik kısmında en az bir basamakta katalizöre ihtiyaç duyulmaktadır (Chiusoli ve Maitlis, 2006). Bu nedenle katalizör üretimi ve kullanımı oldukça geniş bir çalışma alanıdır. Endüstriyel olarak kullanılan katalizörlerin çoğu; metaller, metal oksitleri, metal sülfürleri ve metal kompleksleri gibi, aslında inorganik maddelerdir (Gates, 1992).

Koordinasyon kimyası, bir metal atomu veya katyonunun organik veya inorganik iyonlarla verdiği katılma ürünlerinin incelendiği genel bilim dalıdır. Temellerini Alfred Werner'in attığı koordinasyon kimyası yüzyıla yakın bir geçmişe sahiptir (Serin 1983). Koordinasyon bileşikleri günümüzde birçok alanda özellikle katalizörler açısından araştırılmaya devam edilmektedir (Canpolat, 2005). Son zamanlarda katalizörler ve katalitik reaksiyonlar, her geçen yıl bilimsel makale sayısının hızla arttığı bir alan haline gelmiştir. Özellikle tiyöre türevi ligandlar ve bunların metal kompleksleri de hem metallerin zenginleştirilmesinde hem de biyolojik aktivitelerinden dolayı fazlaca kullanım alanı bulmaktadır. Birçok araştırmacı tarafından tiyöre türevi ligand ve bunların geçiş metal kompleksleri sentezlenmiş, karakterizasyonları yapılmış; ziraat, tıp ve kimya alanlarında kullanılabilirlikleri incelenmiştir (Avşar, 1999; Avşar, 2002; Arslan, 2003; Arslan, 2004; Binzet, 2006; Aydın, 2012) .

Kimyada karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonları oldukça önemlidir. Bu bağ oluşumu; basit yapılardan çok daha kompleks yapılara geçişte kilit rol oynamaktadır. Karbon-karbon bağ oluşumunu içeren reaksiyonlarda kullanılan önemli katalizörlerden biri de paladyum metali içeren katalizörlerdir.

Paladyum katalizli Suzuki reaksiyonu bifenil bileşiklerinin sentezi için kullanılan en güçlü metotlardan biridir ki, bu bileşikler çok sayıda tarım kimyasalları, tıbbi ilaçlar, doğal ürünler, polimerler, sıvı kristaller ve ligandların temelini oluşturur (Stanford, 1998). Bifenil sistemlerin hazırlanması ve kullanılması, sadece doğal ürünlerin ve ilaçların sentezinde değil, aynı zamanda yeni reaktiflerin keşfinde de önemlidir (Karaaslan, 2001).

Bu çalışmada, yeni sekonderamin benzoiltiyöre (4-kloro-N-((3-florbenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L1), 2-kloro-N-((3-florbenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L2) ve 4-kloro-N-(metil(1-feniletıl)karbamotiyol)benzamid) ligandları (L3) sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen ligandların yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR gibi spektroskopik ve LC-MS/MS gibi kromatografik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen ligandların Pd(II) katalizli Suzuki C-C eşleşme reaksiyonundaki aktiflikleri incelenmiştir. Bu amaçla; ilk olarak bromobenzen ve fenilboronik asit arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonunda, substrat/katalizör oranı 500 olacak şekilde, farklı bazlar (KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Et₃N) farklı çözücüler (DMF, 1,4-dioksan, THF) kullanılarak değişik sıcaklıklarda test edilmiştir. Optimum koşullar belirlendikten sonra aril bromür türevleri ile fenilboronik asit arasındaki reaksiyonlarda ligandların katalitik etkinlikleri incelenmiştir. Katalitik etkinlikler GC-MS ile arilhalojenürlerin bifenil türevlerine dönüşüm yüzdeleri cinsinden belirlenmiştir.

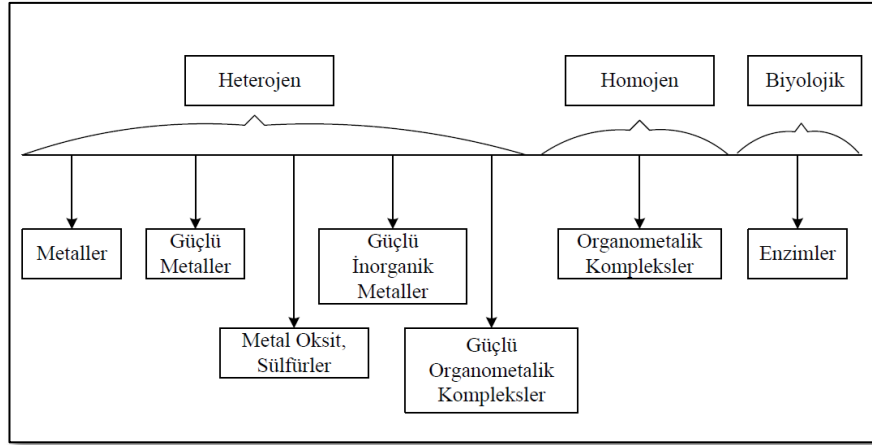
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. KATALİZÖR

Kataliz terimi ilk defa 1835 yılında Berzelius tarafından bazı bozunma reaksiyonlarını tanımlamak amacı ile kullanılmıştır. Ancak günümüzde kullanılan katalizör terimi 1895 yılında Ostwald tarafından tarif edilmiştir. Her ne kadar katalizörün reaksiyona girdiği gibi çıktığı söylene de, katalitik reaksiyon esnasında katalizörün substratlara kimyasal bir bağ ile bağlandığından reaksiyonun bir katalitik çevrim üzerinden yürüdüğü öngörülmektedir. Sonuç olarak bu katalitik döngüde reaktantlar, katalizörün bir ucundan bağlanır ve ürünler de katalizörün diğer ucundan salınır. Teoride ideal bir katalizör, döngü süresince tükenmeyen bir reaktiftir. Ancak katalitik döngü süresince, katalizör çeşitli kimyasal değişikliklere uğradığı için zamanla etkinliğini kaybeder. Katalizörlerin, reaksiyonu hızlandırmaktan başka görevleri de vardır. Katalizörler kimyasal reaksiyonların seçiciliğini arttırabilirler (Kimyasal seçicilik, bölgesel seçicilik, diastereo seçicilik, enantiyo seçicilik). Bu durum, farklı katalizörler kullanılarak aynı başlangıç maddesinden tamamen farklı ürünlerin elde edilebileceği anlamına da gelmektedir (Hagen 2000).

2.1.1. Katalizörlerin Sınıflandırılması

Katalizörler gaz, sıvı veya katı halde olabilirler. Endüstriyel katalizörlerin çoğu sıvı veya katı haldedir. Genel hatları ile katalizörler üç sınıfa ayrılırlar. Bunlar homojen katalizörler, heterojen katalizörler ve biyolojik katalizörlerdir. Ancak kimyada katalitik çalışmalar genellikle homojen ve heterojen katalizörler üzerinden gerçekleştirilmektedir.



Şekil 2.1. Katalizörlerin Sınıflandırılması (Smith ve Notheisz, 1995)

2.1.1.1. Homojen katalizörler

Tepkimeye giren maddeler ile katalizör aynı fazda bulunabiliyor ise, bu tür katalizörlere *homojen katalizörler* denir. Bu tanıma göre, homojen bir katalizör, tepkime maddeleri ile karışabilen bir sıvı, gaz tepkimelerinde ise bir gaz olmalıdır. Homojen katalizörler reaksiyon ortamında çözündüklerinden bütün katalitik yüzeyler reaksiyonda kullanılır.

Homojen katalizörler genellikle kompleks yapılarıdır ve metal atomu ligandlar ile çevrelenmiştir. Metal kompleksine bağlı olan ligandlar, kompleksin çözünürlüğüne ve kararlılığına etki ettiğinden katalitik reaksiyonunun seçiciliğini arttırlar. Ligandın hacmi, şekli ve elektronik yapısı değiştikçe, substratın bağlanacağı aktif bölge de değişir ve sonuç olarak birçok farklı ürün elde edilebilir.

2.1.1.2.Heterojen katalizörler

Heterojen katalizörler genellikle metal veya metal oksitlerinden oluşurlar ve reaksiyonları genellikle seçimli değildir. Isıya ve basınca karşı oldukça dayanıklıdırlar ve bu yüzden yüksek sıcaklıklarda kullanılabilirler. Tepkimeye giren moleküller katalizör yüzeyinde adsorplanır ve tepkime yüzeyde gerçekleşir. Adsorpsiyon, bir katı yüzeyinde moleküllerin tutulması işlemidir. İki fazlı

sistemlerde metal kompleksleri organik grup içeren polar yapılar olduğundan aynı zamanda reaktiflerle de etkileşime girmektedir. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün organik faza geçerek kompleksle aynı fazda bulunmamaktadır ve ürün ile katalizör faz farkı oluşturarak basit yöntemlerle ayrılabilir (Cornils ve Hermann 2003).

2.2.PALADYUM METALİNİN ÖNEMİ

Karbon-karbon eşleşme reaksiyonlarında kullanılan metaller arasından en geniş kullanım alanına sahip olan metal; paladyum metalidir (Bryan, 2010). 1803 yılında Wollaston tarafından keşfedilen paladyum metal, önceleri metal kaplama ve değerli zıynet eşyalarında kullanılıyordu. 1960'lı yıllardan sonra paladyum metalinin endüstriyel alanda kullanımını artıran proseslerin keşfiyle, paladyum metaline olan ilgi daha da artmıştır. Basit organik yapılardan daha karmaşık yapılara geçişi sağlayan, karbon-karbon bağ oluşumunu gerektiren reaksiyonlar oldukça mühimdir. Periyodik tablodaki 85 metal arasından, bu tip reaksiyonlarda en çok kullanılan paladyum metalidir.

Paladyum metalini eşsiz kılan özelliklerden birisi yükseltgenme basamağıdır. Paladyum metalinin yükseltgenme basamağı (0) ve (+2) değerliklidir. Bu yükseltgenme basamakları arasındaki enerji farkı oldukça az olduğu için tek elektron transferine izin vermez ve bu nedenle yan ürün oluşumu sınırlanır. Ayrıca iki elektron transferinin kolayca ve geri dönüşümlü olarak gerçekleşmesini sağlar.

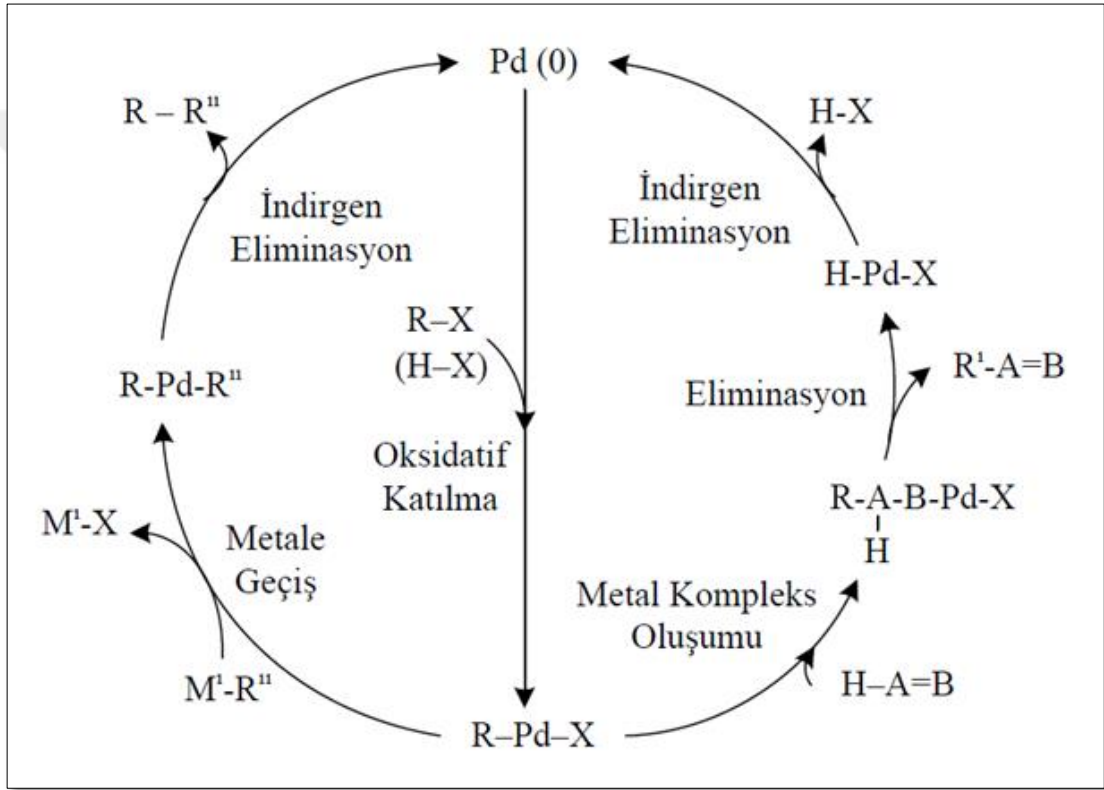
Paladyum metal, oldukça yüksek bir elektronegatifliğe sahip olduğu için; karbonla, çok zayıf polarize olabilen bağlar oluşturur. Bu nedenle organopaladyum türleri, karbonil ve hidroksil grupları gibi birçok fonksiyonel grubu tolere ederek, yüksek kompleks moleküllerin sentezine izin verir. Bu nedenle, Pd ile katalizlenmiş reaksiyonlar bu fonksiyonel grupların korumasına ihtiyaç duymaz. Ayrıca; suya, alkollere ve karboksilli asitlere de duyarlı değildir.

Pd; Rh, Pt ve Ir metallerine göre daha ucuzdur ve toksisitesi bugüne kadar hiçbir sorun teşkil etmemiştir. Pd; P, N ve O atomu içeren organik ligandlarla çok geniş çeşitlilikte kompleksler oluşturur. Bu komplekslerin çoğunu hazırlamak ve kullanmak nispeten kolaydır. Bu avantajlar paladyumu geçiş metalleri arasında

muhtemelen en çok yönlü ve yaygın olarak kullanılan katalitik metal yapar (Uozumi ve Hayashi, 1999).

2.2.1. Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar

Paladyum katalizli reaksiyonlar üç temel aşama ile sistematize edilebilir. Bunlar; ilk olarak organik molekülün paladyum tarafından aktive edilmesi, ardından yeni organometalik bağın oluşması ve paladyum metalinin uygun dönüşümle maddeden uzaklaştırılmasıdır (Şekil 2.2.).



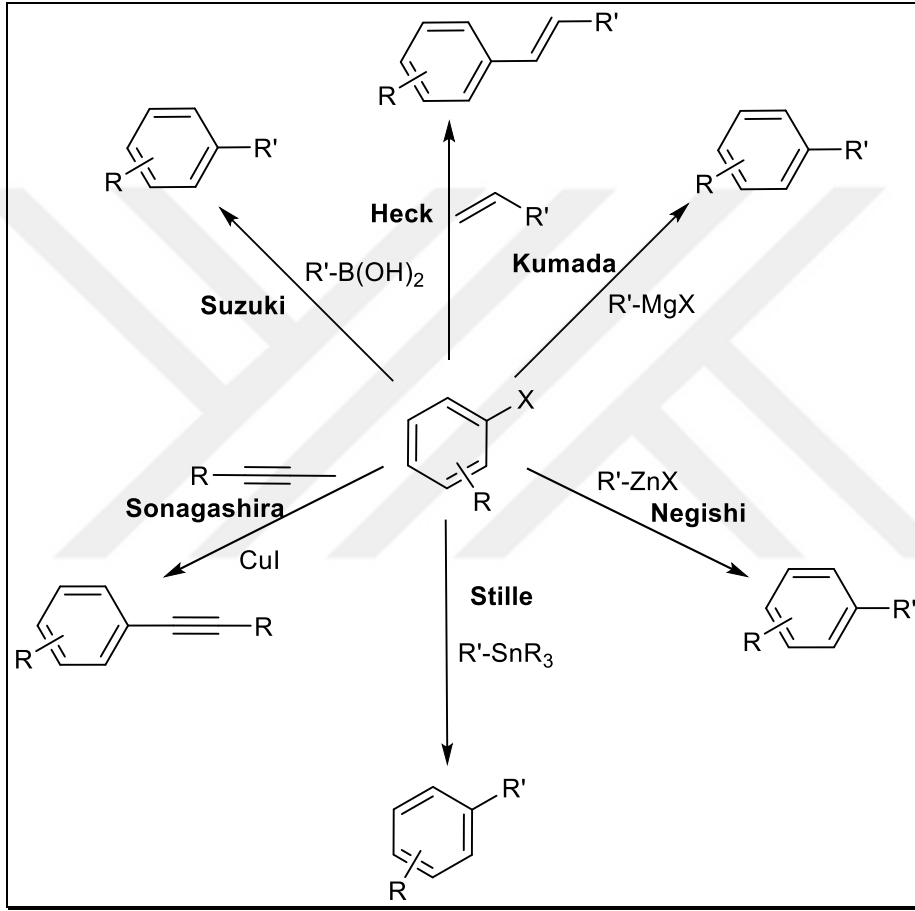
Şekil 2.2. Paladyum katalizli genel çevrim

2.2.2. Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları

Paladyumun katalizör olarak kullanıldığı ana katalitik metotlar; Heck, Kumada, Sonagashira, Negishi, Stille ve Suzuki reaksiyonlarıdır. Diğer metotlara kıyasla Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu endüstriyel ve akademik alandaki en önemli metottur. Bu reaksiyonlar bir çapraz kenetlenme reaksiyonu ile hem simetrik

hem de asimetric biarillerin hazırlanmasına imkan vermekte ve çoğunlukla palladyum katalizörleri ile yürümektedir (Lourdes ve ark., 1996). Palladyum katalizli bir reaksiyonda kenetlenen moleküler eşten biri olarak bir aril halojenür (ArX , X =halojen) kullanılmaktadır (Stanford, 1998; Ramarao ve ark., 2003).

En yaygın olarak kullanılan paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları aşağıda özetlenmiştir.



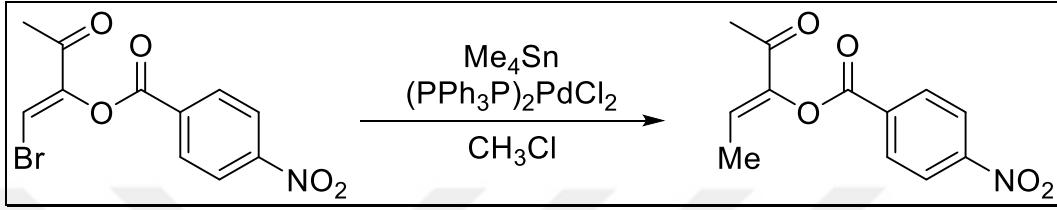
Şekil 2.3. En sık kullanılan paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları

2.2.2.1. Stille reaksiyonu

Organokalay bileşikleri ile paladyum katalizli yapılan kenetlenme reaksiyonudur. Organokalay bileşiklerinde, karbon-kalay bağı birçok reaktifte karşı dayanıklıdır ancak genelde butil lityuma, asitlere ve halojenler gibi güçlü elektrofollere karşı dayanıklılık gösteremezler. Hatta kolon kromatografisinde kullanılan silika bile kalaysızlaşmaya neden olacak kadar asidiktir. Stille

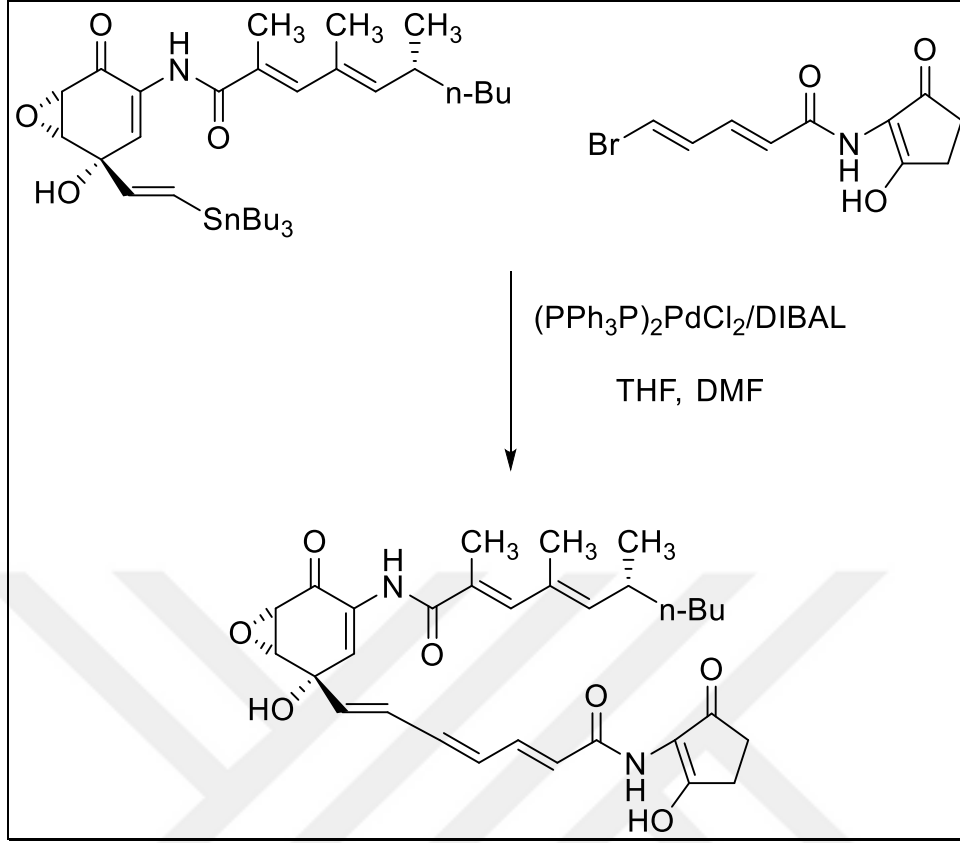
reaksiyonunda verimi artırmak için çoğunlukla bakır veya gümüş yardımcı katalizörü eklenmektedir (Ye, 1994).

Stille reaksiyonunda birçok fonksiyonel grup etkilenmeden, reaksiyon gerçekleşir. Örneğin; Villar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, bir enol ester, bir keton ve bir nitro grubu içeren aril bromür, bir paladyum katalizörü varlığında tetra metilkalayla bağlanmıştır (Şekil 2.4.) (Villar, 1996).



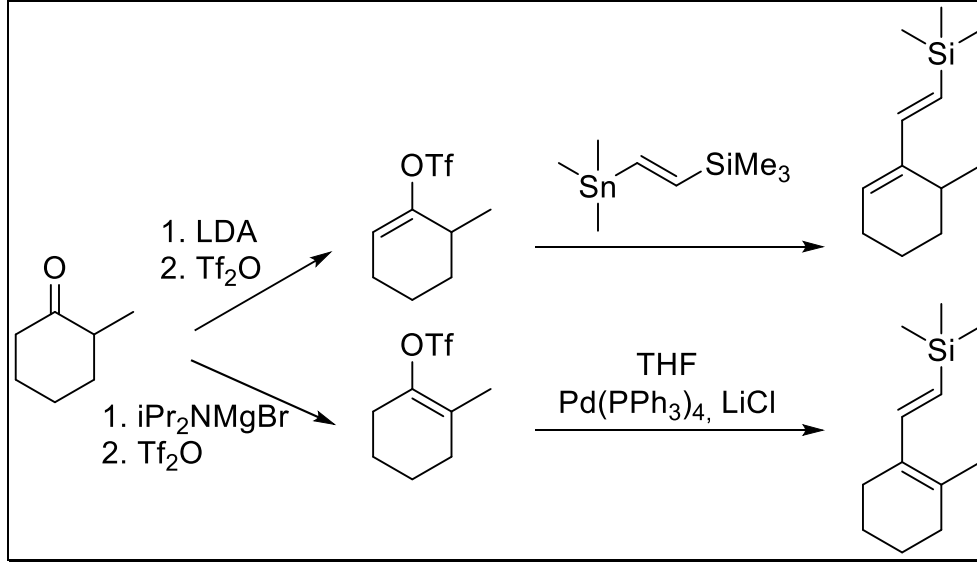
Şekil 2.4. Villar ve arkadaşlarının yapmış olduğu Stille reaksiyonu

Stille reaksiyonunun, fonksiyonel gruplar etkilenmeden gerçekleşmesi doğal ürün sentezleri için çok önemlidir. Örneğin; Alcaraz ve arkadaşlarının manumysin A sentezini yaptıkları çalışmada koruma gruplarına gerek kalmadan reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Alcaraz, 1998) (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Stille reaksiyonunda fonksiyonel grupların korunumu

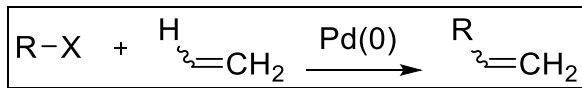
Simetrik olmayan ketonlarla yapılan Stille reaksiyonunda, sonuç ürün enolizasyon için kullanılan baz tercihi ile kontrol edilebilir. Şekil 2.6.'da gösterildiği gibi, aynı ketondan yola çıkıldığında, LDA ile farklı bir enolat elde edilirken, alternatif olarak magnezyum bazı kullanıldığında, izomerik diene yol açan farklı bir enolat elde edilir. Takip eden triflasyon ve bağlanma çift bağın pozisyonunu etkilemez (Labadie, 1983).



Şekil 2.6. Stille reaksiyonunda baz seçiminin oluşan ürün üzerindeki etkisi

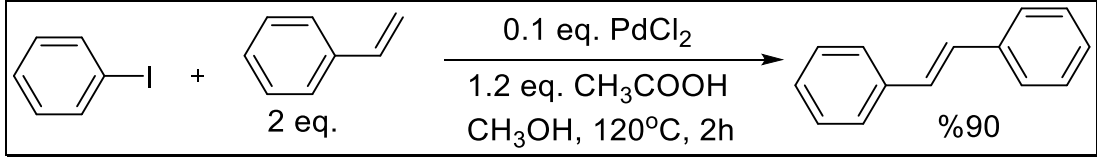
2.2.2.2. Heck reaksiyonu

Alkenlerin aril ya da alkenil halojenür kullanılarak yapılan paladyum katalizörlü arillendirilme veya vinillendirilmesi reaksiyonudur. Heck reaksiyonları organometalik (R'-M) ve elektrofilik nitelikli organik halojenürün (R-X) reaksiyonu sonucu yeni karbon-karbon bağ oluşumunun gerçekleştiği reaksiyonlardır (Şekil 2.7). Bu reaksiyon hidrokarbonların hazırlanmasında, polimer kimyasında, ilaç sanayinde, boya ve yeni enantiyomerlerin sentezinde kendine kullanım alanı bularak ilgi çekmiştir (Heck, 1982). Özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde sıkça kullanılan önemli bir metottur (Beletskaya ve Cheprakov, 2000).



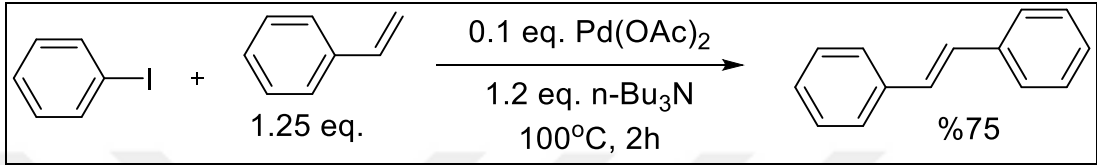
Şekil 2.7. Heck reaksiyonunun genel gösterimi

İlk olarak 1971 yılında Mizoroki tarafından iyodobenzen ve stirenin PdCl₂ katalizli Heck reaksiyonu otoklavda gerçekleştirilmiştir (Mizoroki, 1971).



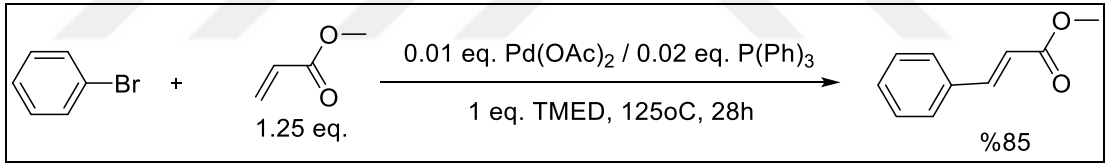
Şekil 2.8. Mizoroki' nin otoklavda gerçekleştirmiş olduğu ilk Heck reaksiyonu

İlk moleküller arası Heck reaksiyonu 1972 yılında Heck tarafından rapor edilmiştir (Heck ve Nolley, 1972).



Şekil 2.9. Moleküller arası gerçekleştirilen ilk Heck reaksiyonu

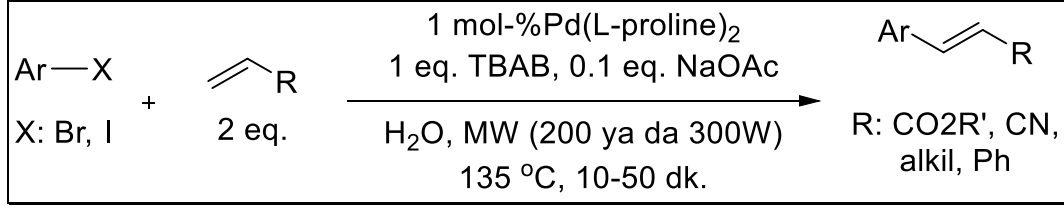
Daha sonra 1974 yılında Heck ve Dieck tarafından Heck reaksiyonu trifenilfosfin ligandı ile gerçekleştirilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 2.10) (Dieck ve Heck, 1974).



Şekil 2.10. Dieck ve Heck tarafından trifenilfosfin ligandı ile gerçekleştirilen Heck reaksiyonu

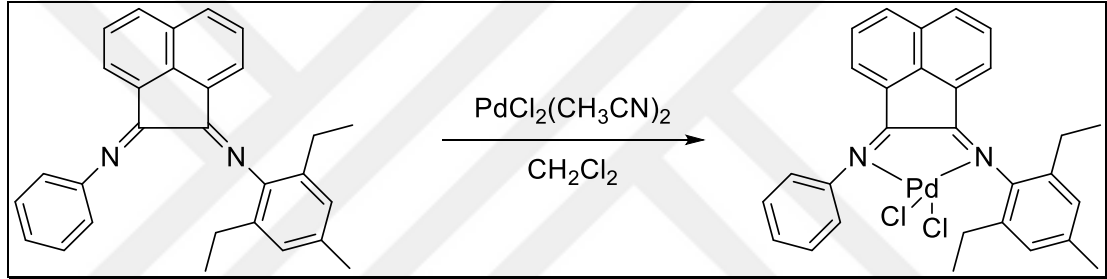
Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Heck reaksiyonunda mevcut bir takım parametreler (farklı paladyum ligand kompleksleri, farklı solvent ve baz kullanımları, sıcaklık) değiştirildiği takdirde de iyi sonuçlar alındığı görülmektedir.

2011 yılında Singh tarafından yapılan Pd(L-Pirolin)₂ katalizli mikrodalga ışınlanması ile sulu ortamda gerçekleşen Heck reaksiyonu, çevre dostu bir reaksiyon olarak yeşil kimyada yer almaktadır (Şekil 2.11) (Singh ve Allam, 2011).



Şekil 2.11. Singh ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen Heck reaksiyonu

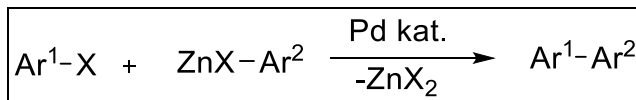
İki ve daha fazla donör atom içeren bileşiklerin sentezleri sonucu paladyum halkalı katalitik sistemler kullanılmaya başlanmıştır. Ban ve ark. sentezledikleri halkalı paladyum kompleksinin katalitik aktivitesini araştırmışlar ve kenetlenme ürünlerinin yüksek seçicilikte ve verimde olduğunu rapor etmişlerdir (Ban ve ark. 2012).



Şekil 2.12. Paladyum halkalı katalizör sentezi

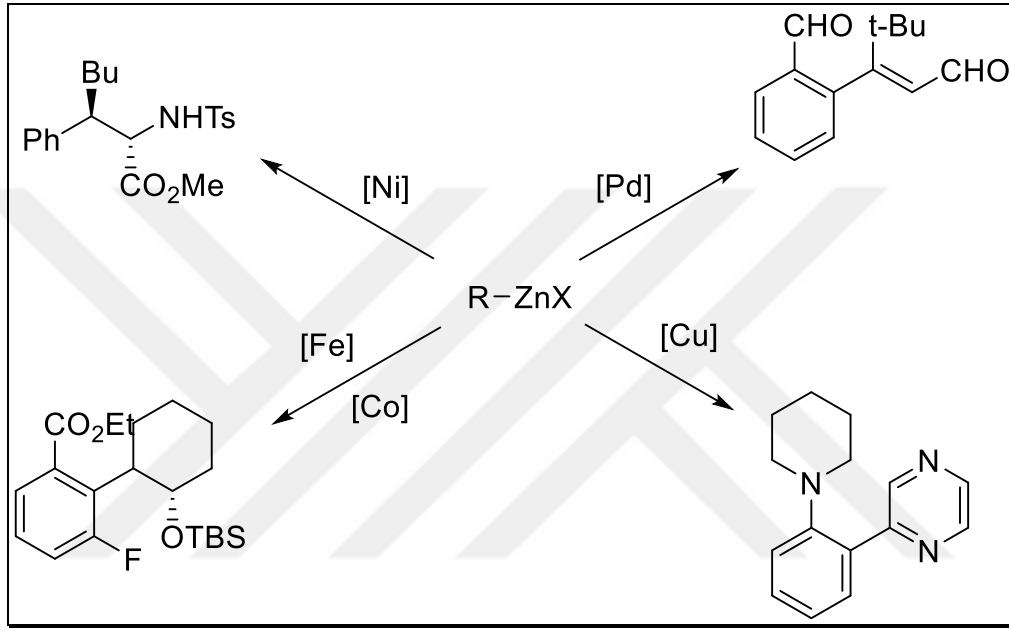
2.2.2.3. Negishi reaksiyonu

Negishi reaksiyonu 1970'lerin ortalarında önemli reaksiyonlar arasında yer almaya başlamıştır. İlerleyen yıllarda arilçinko reaktifler (Ar¹ZnX, X= Halojen) ve aril halojenürler ya da triflatlar (Ar²X, X= Halojen ya da triflat) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Negishi reaksiyonunda aldehitler, ketonlar, esterler, aminler ve nitro grupları gibi fonksiyonel gruplar, aril çinko reaktifinin kenetlenmesinde tolere edilebilmektedir. Ayrıca, arilçinko reaktifinin genel kenetlenme reaksiyonlarında kullanılan aril halojenürlere ek olarak aril triflatlar ve florosülfonatlar gibi diğer bileşikler de kullanılmaktadır (Jeffrey ve ark., 2015).



Şekil 2.13. Negishi reaksiyonunun genel gösterimi

Ayrıca Negishi reaksiyonları için yalnızca Pd(II) metali kullanılmamaktadır (Hammann ve ark., 2015; Tarui ve ark., 2016). Özellikle son yıllarda, literatüre bakıldığında çeşitli metallerle Negishi karbon-karbon eşleşme reaksiyonları gerçekleştirilmektedir. Haas ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada palladyum metaline ek olarak nikel, demir, bakır ve kobalt metalleri kullanılarak Negishi reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve heteroatomlu dahil olmak üzere çok çeşitli biariller elde edilmiştir (Haas ve ark., 2016).



Şekil 2.14. Haas ve arkadaşlarının farklı metaller kullanarak yapmış olduğu Negishi reaksiyonu ürünleri

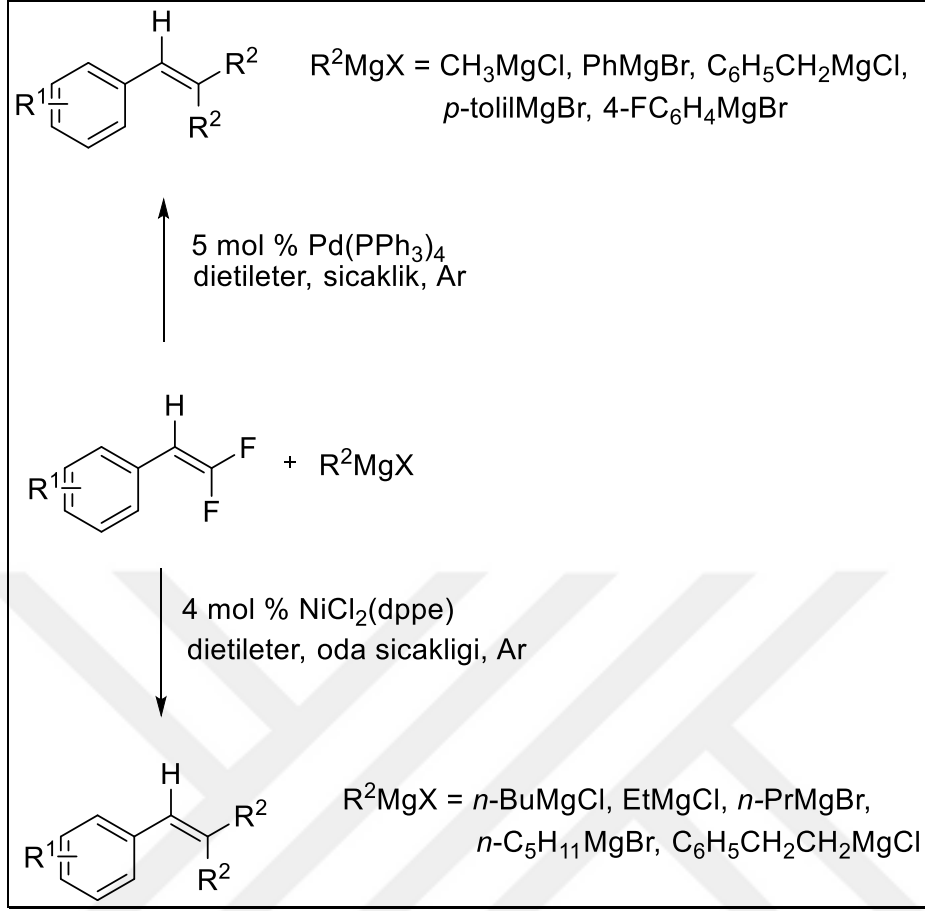
2.2.2.4. Kumada reaksiyonu

1972 yılında, M. Kumada ve R. J. P. Corriu, aril veya alkenil halojenürler ile grignard reaktifleri arasında, katalitik miktarda paladyum-fosfin kompleksi varlığında gerçekleşen stereo seçici çapraz kenetlenme reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bu dönüşüm günümüzde Kumada çapraz kenetlenmesi olarak bilinmektedir. Eşleşme reaktiflerinin aril bromür, aril iyodür veya aktive edilmemiş aril klorür olması durumlarında reaksiyon şartlarını (sıcaklık ve çözücü gibi) değiştirerek Kumada reaksiyonuna sorunsuz devam edilebilir (Dai ve ark., 2014). Diğer eşleşme reaksiyonlarının aksine aril ve vinil klorürler, bromür ve iyodürlü

türevlerine göre Kumada reaksiyonlarında genelde daha yüksek aktivite gösterirler (Fujioka, 1976).

Kumada reaksiyonlarının en önemli avantajı organo halojenürler ile Grignard bileşiklerin doğrudan eşleşmesidir. Grignard reaktifleri ile alkil, vinil veya aril halojenürlerin doğrudan eşleşmesi çok ekonomik olmasına karşın en önemli dezavantajı ise, bu reaksiyonlarda oldukça az sayıda fonksiyonel grubun kullanılabiliyor olmasıdır (Yılmaz, 2014).

Ayrıca literatüre bakıldığında, son yıllarda paladyum metaline ek olarak özellikle nikel ile yapılan Kumada reaksiyonları ile de çokça karşılaşılmaktadır (Wu, 2012; Guisan-Ceinos ve ark., 2013; Breitenfeld ve ark., 2014). Dai ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada çözücü olarak dietileter kullanılmış, paladyum metalinin kullanıldığı reaksiyonlar sıcakta, nikel metalinin kullanıldığı reaksiyonlar ise oda sıcaklığında 1-2 saat karıştırılarak Kumada reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Dai ve ark., 2014).



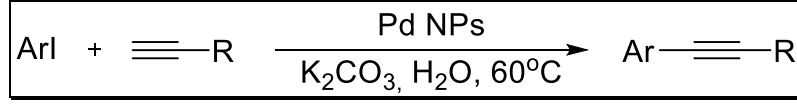
Şekil 2.15. Dai ve arkadaşlarının farklı grignard reaktifleriyle gerçekleştirmiş olduğu Kumada reaksiyonu

2.2.2.5. Sonogashira reaksiyonu

Sonogashira çapraz kenetlenme reaksiyonu aril veya vinil halojenürlerin, uç alkinler ile bir paladyum katalizörü, bakır (I) yardımcı katalizörü ve amin sınıfı bir baz eşliğinde verdiği reaksiyonlardır (Kamali ve ark., 2009). Tipik olarak bu reaksiyonlar susuz ve oksijensiz ortam gerektirir, ancak bu kısıtlamaların önemli olmadığı yeni yöntemler geliştirilmiştir (Shylesh ve ark., 2010; Filatova ve ark., 2016).

Nasrollahzadeh ve arkadaşları 2014 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, basit ve aerobik koşullar altında aril iyodür ve alkinler arasındaki Sonogashira eşleşme reaksiyonunda, bakır (I) yardımcı katalizörünü kullanmamış ve yalnızca

paladyum nanopartiküllerinin yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (Nasrollahzadeh ve ark., 2014).

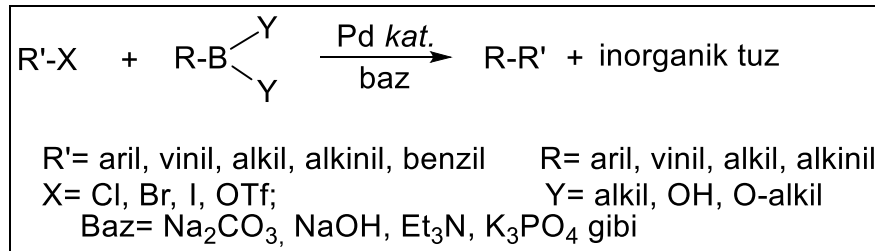


Şekil 2.16. Nasrollahzadeh ve arkadaşlarının suda gerçekleştirmiş oldukları Sonogashira reaksiyonu

Sonogashira C-C eşleşme reaksiyonu eczacılıkta oldukça fazla kullanılır. Örneğin; akne ve sedef hastalığının tedavisinde kullanılan Tazarotene isimli ilacın veya Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan Altinicine veya SIB- 1508Y ilaçlarının sentezinde yine bu sentez yoluna başvurulmaktadır (Novak, 2004).

2.2.2.6. Suzuki reaksiyonu

Pd katalizörü ile organoboronları kullanarak çapraz kenetlenme reaksiyonunu gerçekleştiren ilk kişi Akira Suzuki olduğu için bu reaksiyon Suzuki reaksiyonu olarak bilinmektedir (Suzuki ve Miyaura, 1979). Suzuki reaksiyonu aril/heteroaril boronik asit ile aril/heteroaril halojenürün bir paladyum katalizörü varlığında kenetlenmesidir. Suzuki reaksiyonu doğal ürünlerin sentezinde de yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla (Kotha ve ark., 2015), uygulama alanı zamanla oldukça genişlemiştir. Bu nedenle Suzuki kenetlenme reaksiyonu denilince; alkil, alkenil, allil, alkinil, aril ve heteroaril gruplarını da içermektedir (Saygılı, 2011).

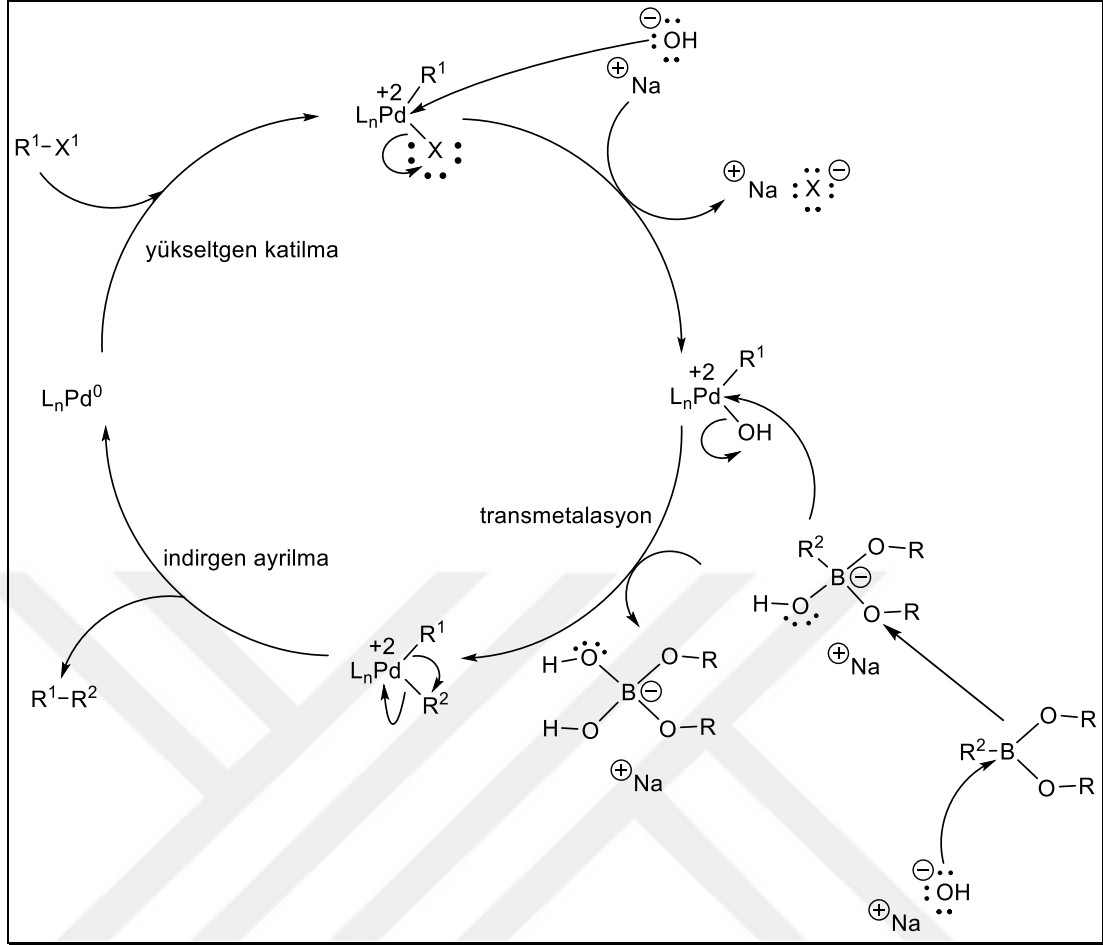


Şekil 2.17. Suzuki reaksiyonunun genel gösterimi (Suzuki, 2005)

Suzuki reaksiyonunun geniş uygulama alanı bulmasının en önemli sebeplerinden biri reaksiyonun ılımlı şartlar altında gerçekleştirilebilmesidir. Sulu çözücüler dahil olmak üzere çeşitli reaksiyon şartları için uygun olduğu saptanmıştır (Massaro ve ark., 2015; Hao ve ark., 2015). Diğer organometalik reaktiflerin yan ürünleri ile karşılaştırıldığında, bor içeren yan ürünler çevresel olarak daha güvenli ve reaksiyon ortamından da kolaylıkla uzaklaştırılabilir özelliklere sahiptir. Suzuki reaksiyonunun bir diğer önemi ise sterik engellerden az etkilenmesidir. Ayrıca moleküldeki diğer fonksiyonel gruplar da bu tepkimeden etkilenmezler (Suzuki, 2005; Thompson, 2005).

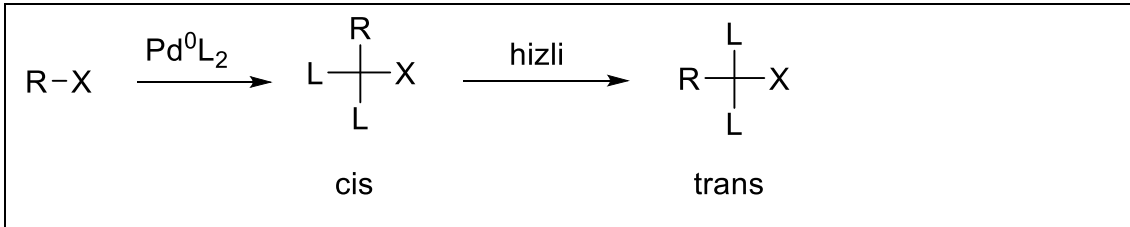
Suzuki reaksiyonunun mekanizması

Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyon mekanizması Şekil 2.18’de verilmiştir. Mekanizma; yükseltgen katılma, transmetalasyon ve indirgen ayrılma olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır (Şekil 2.18) (Miyaura ve Suzuki, 1995; Suzuki, 2005).



Şekil 2.18. Suzuki eşleşme reaksiyonunun mekanizması

Yükseltgen katılma; aktif Pd(0) bileşiğinin; alkenil, alkinil, allil veya aril halojenürlerin C-X bağına yükseltgenerek katılmasıdır. Bu esnada Pd(0) bileşiği Pd(+2)' ye yükseltgenerek 4 koordinasyonlu cis-organopaladyum kompleksi oluşturur ve ardından hızlı bir şekilde kararlı trans- formuna dönüşür (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Yükseltgen katılma sırasındaki trans izomerin oluşumu

Transmetalasyon ise allil, vinil ve aril gibi bir organik grubun bir metalden diğerine aktarımı aşamasıdır. Transmetalasyonun gerçekleşmesi için kullanılan metalin (bor) koordinasyon bileşiğindeki metalden daha elektropozitif olması gerekir. Ayrıca daha da önemlisi, ortamda bir baz olmadan organobor bileşiği aktif hale gelemmez ve böyle bir durumda da transmetalasyona uğrayamaz (Tsuji, 1995; Miyauro ve Suzuki, 1995).

İndirgeyici eliminasyon ise yükseltgen katılmanın ters reaksiyonudur. Bu adım, iki karbon metal bağının kırılmasını içerir. Katalitik döngü Pd(II) türünün Pd(0) türüne dönüşmesi ve C-C bağının oluşması ile tamamlanmış olur. Yeniden aktifleştirilen Pd(0) oksidatif katılmaya uğrar ve başka bir katalitik döngüyü başlatır. Genellikle katalitik döngüdeki reaksiyonlar oldukça hızlıdır (Tsuji, 1995).

Suzuki reaksiyonunu etkileyen koşullar

Suzuki reaksiyonunun verimini artırmak için değiştirilebilir birçok parametre vardır. Bu parametreler; substrat türü, ligand, çözücü ve diğer reaksiyon koşulları olan baz, sıcaklık, reaksiyon süresi gibi parametrelerdir.

- Substrat Etkisi

Reaksiyonun aktivitesi için en önemli parametrelerinden biri substrat üzerindeki gruplardır. Elektron bakımından zengin aril halojenürler ile -OCH₃, -CH₃, -OH gibi elektron verici grupların oksidatif katılma için isteksizliği Ar-X bağına, paladyum metali sokulmasıyla bozulur, çünkü artan elektron yoğunluğu C-X bağının gücünü artırır (Miyauro, 2004). Farklı elektron verici gruplar, aril halojenür üzerinde elektron çekici gruplar varken (-COCH₃, -CN, -NO₂, -CHO, vb.) C-X bağını daha kolay parçalayabilirler, çünkü bu gruplar C-X bağını zayıflatırlar. Sonuç olarak, oksidatif katılma tepkimelerinde elektron çekici gruplar, elektron verici gruplara göre daha reaktiftir.

Suzuki reaksiyonunun aktivasyonu için bir diğer önemli nokta, aril bileşikleri üzerindeki grupların konumudur. *-para* pozisyonundaki elektronegatif gruplar C-X bağı üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltırlar. *-meta* pozisyonunda bir

elektron çekici grup taşıyan aril halojenürler, *-orto* veya *-para* pozisyonunda elektron çekici grup taşıyanlara göre daha az reaktiftirler (Shen, 1997).

- *Halojen Etkisi*

Neredeyse tüm araştırmalarda paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonlarında aril bromürler, iyodürler ve triflatların (-OTf) substrat olarak başarılı bir şekilde kullanıldığı görülmüştür. Yükseltgen katılma basamağında karbon-halojen bağına paladyum katılması C-X bağının gücüne bağlıdır. Ph-X bağ enerjileri, Cl: 96 kcal.mol⁻¹, Br: 81 kcal.mol⁻¹, I: 65 kcal.mol⁻¹ şeklindedir (Grushin ve Alper, 1994). Klorür ve florürlerden farklı olarak aril iyodürler, düşük aktivasyon enerjisi gerektirirler ve oksidatif katılmanın gerçekleşmesi için liganda ihtiyaç yoktur (Littke ve Fu, 2002).

- *Ligand Etkisi*

Aril iyodür ve bromürler gibi elektron çekici grupların varlığında, ligandsız paladyum katalizörleri bile çapraz kenetlenme reaksiyonlarını yüksek oranlarda gerçekleştirir. Bununla birlikte, daha düşük aktifliklerdeki aril klorürler ve elektronca zengin aril bromürlerin varlığında çapraz kenetlenme reaksiyonlarını etkili bir şekilde gerçekleştirebilmek için ligandların varlığı gereklidir (Zim ve Ark., 2000; Littke ve Fu, 1998).

- *Baz Etkisi*

Suzuki reaksiyonunda metale geçiş, diğer çapraz kenetlenme tepkimelerinden farklı olarak bir baz kullanımını gerektirir (Leadbeater, 2005; Miyaura, 2002). Çapraz kenetlenme reaksiyonlarında yükseltgen katılma ve indirgen ayrılma basamaklarının mekanizmaları oldukça iyi bir şekilde anlaşılmasına rağmen metale transfer basamağı hakkındaki bilgiler azdır, çünkü metale transfer basamağının mekanizması yüksek oranda reaksiyon şartlarına ve özellikle de kullanılan baza bağlıdır (Miyaura ve Suzuki, 1995).

Literatürler incelendiğinde, baz etkisi kesin olarak bilinmemekle birlikte iki farklı amaca hizmet ettiği düşünülmektedir; bunlardan ilki; baz varlığında (pH>9)

hidroksit iyonu organobor bileşimini $[R_2-B(OH)_3]^-$ oluşturmak üzere boronik asite ($pK_a \sim 9.7$) bağlanır ve bu durum aril grubun nükleofilitesinin artmasına neden olur ve bu da transmetalasyon basamağını kolaylaştırır. İkinci olarak; organopaladyum bileşiminin koordinasyon küresinden halojenin ayrılması ve yerine hidroksit iyonunun bağlanması sonucu daha aktif $R_1-Pd-OH$ türünün oluşması durumudur (Genet ve Saignac, 1999). Özetle, baz varlığında organobor bileşiği transmetalasyon basamağı için gerekli olan nükleofilitesi yüksek türlere dönüşmektedir.

Çapraz kenetlenme reaksiyonlarında en yaygın olarak kullanılan baz Na_2CO_3 olmasına rağmen bu baz sterik zorlu yüzeylerde genellikle etkisizdir. Bu gibi durumlarda, çapraz kenetlenme reaksiyonlarında daha iyi verim elde etmek için $Ba(OH)_2$ ya da K_3PO_4 kullanılmaktadır. Suzuki–Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonunda kullanılan diğer bazlar arasında Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , KF ve $NaOH$ sayılabilir. Bununla birlikte, en iyi seçim çözücü ve seçilen baz miktarının bireysel olarak belirlenmesidir.

- *Çözücü Türü ve Sıcaklığın Etkisi*

Reaksiyon bileşenleri; aril, allil veya benzil halojenürler ve bunların tepkime ürünleri gibi birçoğu su içinde çok az çözünürler. Bu yüzden, bu bileşenlerin çoğu organik çözücüler içinde çözünürler. Suzuki–Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonunda genellikle, Pd katalizörlerinin içinde çözünebileceği THF ve dietiler gibi organik çözücüler kullanılır (Kotha ve Ark., 2002; Paetzold ve Ark., 2001). Literatürde, su ile gerçekleştirilen Suzuki reaksiyonu ile ilgili örnekler rapor edilmiştir (Baleizao ve Ark., 2004; Jang ve Ragauskas, 2006; Shimizu, 2004). Suzuki reaksiyonu için reaksiyon sıcaklığı, oda sıcaklığı ile $140\text{ }^\circ\text{C}$ aralığındadır.

2.3. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Literatürde, süstitüe üre ve tiyoüre yapısında ligandlarla oluşturulmuş metal komplekslerine ve bunların eşleşme reaksiyonlarındaki uygulamalarına ait seçilmiş çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Karipçin, N,N-dipropil-N'-benzoitliyoüre ve N,N-dihekzil-N'-benzoitliyoüre ligandları ve bunların Pt^{2+} , Pd^{2+} , Ru^{2+} ve Re^{2+} komplekslerini sentezlemiş, yapısını aydınlatmış ve bozunma kinetiklerini incelemiştir. X-ışınları toz kırınım yöntemi ile yapılan incelemeler sonucunda metal şelatlarının benzer kristal sistemlerine sahip olduğunu, diferansiyel termal analiz ve termal gravimetri çalışmaları sonucunda da bunların 50-200°C arasında eridiklerini, 150-800°C arasında bozduklarını tespit etmiştir (Karipçin, 1995).

Avşar ve ark., N,N-dimetil-N'-benzoitliyoüre ligandının Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} ve Pd^{2+} komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu metal komplekslerinin termal bozunmalarını TG ve DTA ile incelemişlerdir. Ayrıca Pd^{2+} kompleksinin P2(1)/c monoklinik uzay grubuna sahip olduğunu ve hücre parametrelerini ise, $a=11,943 \text{ \AA}$, $b=11,713 \text{ \AA}$, $c= 15,345 \text{ \AA}$ ve $Z=4$ olduğunu, ayrıca iki ligand molekülünün bir merkezi metal katyonuna S ve O atomları üzerinden bağlandığını tespit etmişlerdir (Avşar, 2002).

Arslan ve ark., 1-(4-kloro-benzoil)-3-naftalin-1-yl-tiyoüre ligandını sentezleyerek, kütle spektrometrisi, IR spektroskopisi ve elementel analizleri ile yapıyı karakterize etmişlerdir. Bileşiğin kristal ve moleküler yapısını X-ışınları tek kristal kırınım yöntemi ile belirlemişlerdir. Yapının uzay grubu $P=1$, $Z=2$ ve hücre sabitleri; $a=6,962 \text{ \AA}$, $b=10,770 \text{ \AA}$, $c=11,738 \text{ \AA}$ olarak rapor etmişlerdir. Bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri üç gram (+) ve iki gram (-) bakterisi için incelenmiş ve bazı mantar ve mayalara karşı engelleyici aktiflikleri olduğunu belirlemişlerdir (Arslan, 2003).

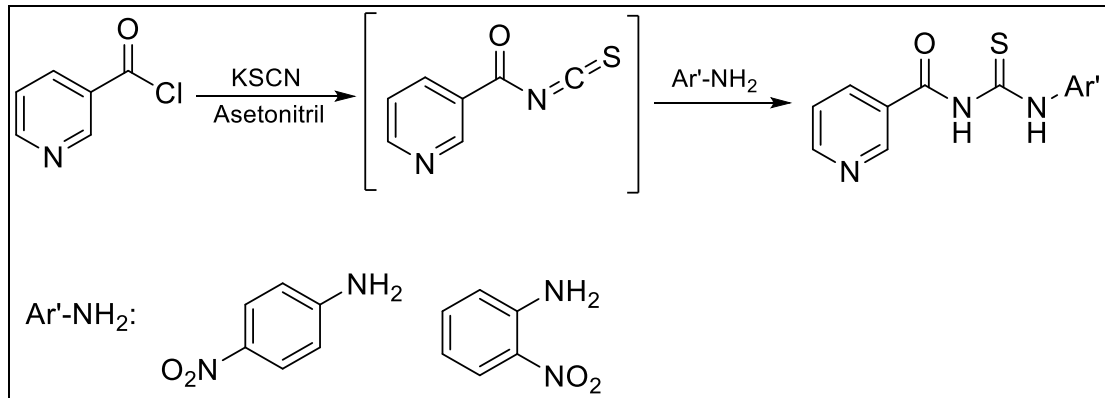
Emen ve arkadaşları, cis-Bis(N,N-dimetil-N'-2-klorobenzoitliyoüreato) nikel(II) kompleksini sentezlemişler ve bu kompleksin yapısını X-ışınları tek kristal kırınım yöntemi ile aydınlatmışlardır. Kompleksin ortorombik yapıda ve uzay

grubunun $Z=8$ ve hücre sabitlerinin $a=7,3679 \text{ \AA}$, $b=22,280 \text{ \AA}$, $c=27,448 \text{ \AA}$ olduğunu rapor etmişlerdir (Emen, 2003).

Arslan ve ark., N-difenil-N'-(4-fenilbenzoil)tiyöüre, N,N-difenil-N'-(4-klorobenzoil)tiyöüre ve N,N-di-n-propil-N'-(4-klorobenzoil)tiyöüre ligandları ve bunların metal komplekslerini sentezlemişler ve IR, $^1\text{H-NMR}$, kütle spektroskopisi, elementel analiz ve X-ışınları tek kristal kırınım metotlarıyla yapılarını aydınlatmışlardır. Nötral komplekslerin cis-[ML_2] tipinde ve bozulmuş tetrahedral geometride olduğunu bildirmişlerdir (Arslan, 2004).

Binzet ve ark., N,N-di-n-propil-N'-(2-klorobenzoil)tiyöüre, N,N-difenil-N'-(2-klorobenzoil)tiyöüre ve bunların Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pt^{2+} , Cd^{2+} ve Pd^{2+} komplekslerini sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir. ML_2 tipinde nötral kompleks oluşturan bu ligandların in-vitro antibakteriyel ve antifungal aktifliklerini incelemişler ve tüm bileşiklerin antibakteriyel aktivite gösterdiklerini ancak antibakteriyel etkilerinin antifungal aktivitelerinden daha büyük olduğunu belirlemişlerdir (Binzet, 2006).

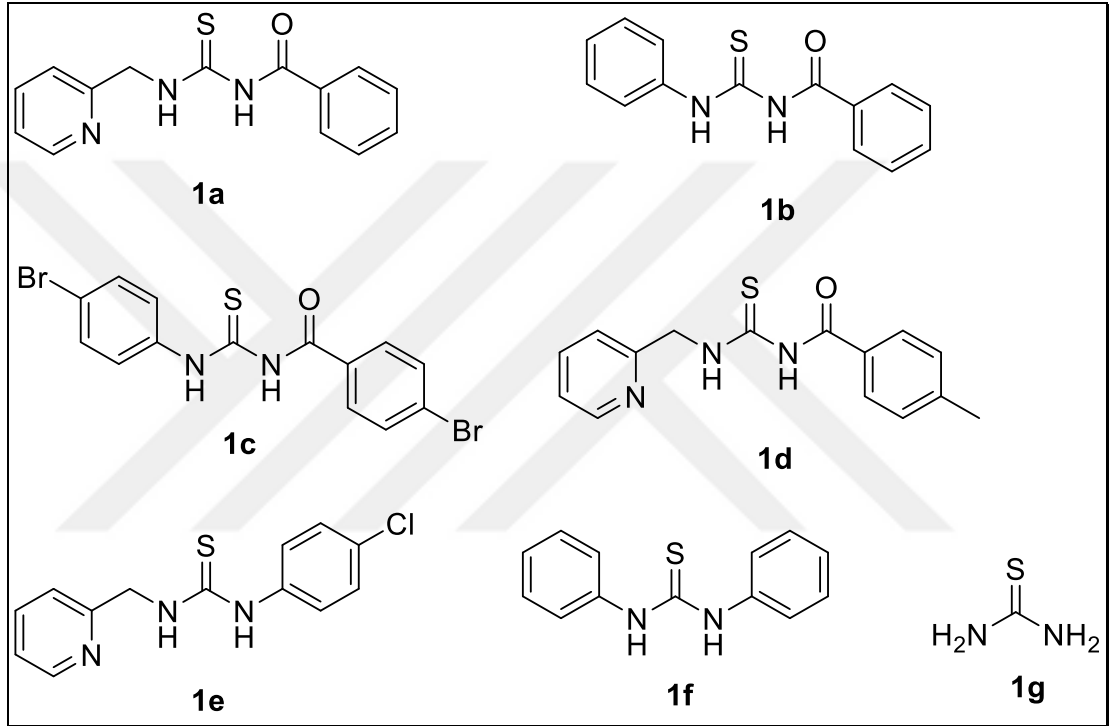
Aydın ve arkadaşları 2012 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada bazı aroil tiyöüre türevi bileşikler sentezlemişler ve anyon sensörü olarak kullanmışlardır (Aydın, 2012) (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Aydın ve arkadaşlarının sentezledikleri tiyöüre türevi ligandlar

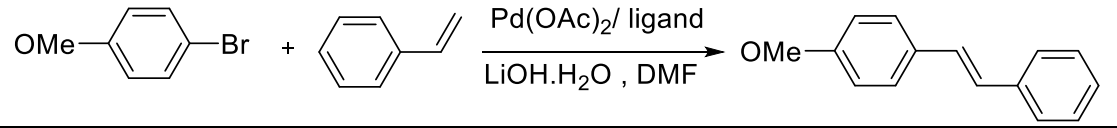
Keesara ve arkadaşları 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada çeşitli tiyöüre ligandları (Şekil 2.21) sentezleyerek yapılarını aydınlatmışlardır. Ardından

Heck reaksiyonunda in situ olarak Pd(OAc)₂ ve sentezlemiş oldukları ligandları (Pd(OAc)₂/ ligand = 1:2) kullanmışlardır. Öncelikle uygun bazı belirlemek amacıyla, 4-bromoanisol ve stiren arasındaki model reaksiyonda NaOAc, K₂CO₃, K₃PO₄ ve LiOH.H₂O bazlarını DMF içerisinde ve 130°C sıcaklıkta denemişler ve en uygun bazın LiOH.H₂O olduğunu belirlemişlerdir. Daha sonra aynı koşullarda, stiren türevleri ile farklı aril bromürler arasındaki Heck reaksiyonunu gerçekleştirerek yüksek dönüşümler kaydetmişlerdir (Keesara ve ark., 2014).



Şekil 2.21. Keesara ve arkadaşlarının sentezlemiş oldukları tiyöre ligandları

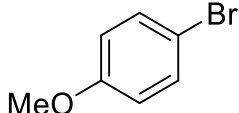
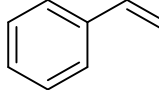
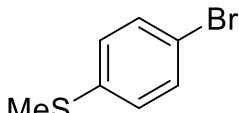
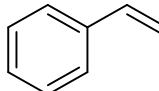
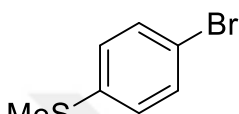
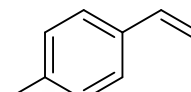
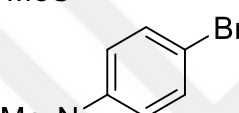
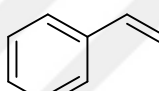
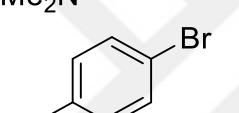
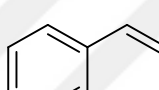
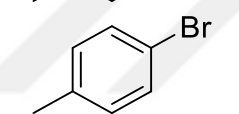
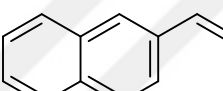
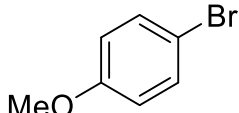
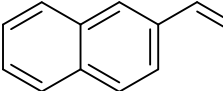
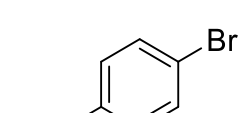
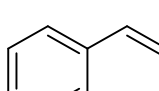
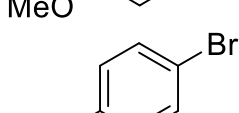
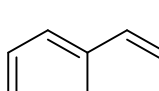
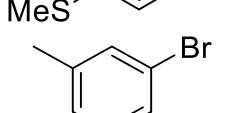
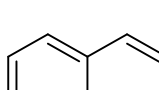
Çizelge 2.1. Keesara ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri 4-bromoanisol ve stiren arasındaki Heck reaksiyonu*



No	Ligand	Baz	Süre (saat)	Dönüşüm(%)
1	1a	NaOAc	10	62
2	1a	K ₂ CO ₃	10	90
3	1a	K ₃ PO ₄	10	32
4	1a	LiOH.H ₂ O	10	98
5	1b	LiOH.H ₂ O	10	82
6	1c	LiOH.H ₂ O	10	86
7	1d	LiOH.H ₂ O	10	-
8	1e	LiOH.H ₂ O	15	94
9	1f	LiOH.H ₂ O	24	34
10	1g	LiOH.H ₂ O	24	-

*Reaksiyon koşulları: 4-bromoanisol: 1 mmol; stiren: 2 mmol; baz: 2 mmol; Pd(OAc)₂/ ligand = 1:2 ; çözücü: DMF; reaksiyon sıcaklığı: 130 °C

Çizelge 2.2. Aril bromür türevleri ile stiren türevleri arasındaki Heck reaksiyonları*

$\text{ArX} + \text{R} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{---} \xrightarrow[\text{LiOH.H}_2\text{O, DMF, 130}^\circ\text{C}]{\text{Pd(OAc)}_2/\text{ligand} = (1:2)} \text{R} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{Ar}$					
No	ArX	R	Pd/mol (%)	Süre (saat)	Dönüşüm(%)
1			0.001	10	97
2			0.001	10	90
3			0.001	10	94
4			0.001	48	60
5			0.001	10	97
6			0.001	10	95
7			0.001	10	94
8			0.0001	15	66
9			0.0001	20	47
10			0.001	10	95

*Reaksiyon koşulları: aril bromür: 1 mmol; olefin: 2 mmol; LiOH.H₂O: 2 mmol; %Pd: 0.001 mol; DMF: 2mL

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. MATERYAL

Sentezler, saflaştırma çalışmaları ve katalizörlerin C-C eşleşme reaksiyonlarındaki etkinliklerini belirlemek amacıyla kullanılan kimyasallar ve cihazlar; isimleri, kullanım amaçları ve temin edildikleri firmaları belirtir şekilde aşağıda listelenmiştir.

3.1.1. Kullanılan Çözücüler

Aseton: Merck'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan ligandların sentezi sırasında kullanılmıştır.

Diklorometan: Merck'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan ligandların sentezi sırasında kullanılmıştır.

Etanol: Merck'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan ligandların kristallendirilmesi aşamasında kullanılmıştır.

Toluen: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında çözücü olarak kullanılmıştır.

Dimetilformamit: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında çözücü olarak kullanılmıştır.

1,4-dioksan: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında çözücü olarak kullanılmıştır.

Dötero-dimetilsülfoksit: Merck'ten temin edilen bu kimyasal herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan ligandların NMR ölçümleri sırasında çözücü olarak kullanılmıştır.

3.1.2. Sentezler ve Saflaştırma Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Sodyum sülfat (susuz): Merck'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan organik fazların kurutulması amacıyla kullanılmıştır.

Potasyum tiosiyanat: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, ligandların sentezi sırasında kullanılmıştır.

N-metil-1-feniletan-1-amin: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, **L1** kodlu ligandın sentezi sırasında kullanılmıştır.

1-(3-florofenil)-N-metilmetanamin: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, **L2 ve L3** kodlu ligandların sentezi sırasında kullanılmıştır.

2-klorobenzoiklorür: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, **L2** kodlu ligandın sentezi sırasında kullanılmıştır.

4-klorobenzoiklorür: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, **L1 ve L3** kodlu ligandların sentezi sırasında kullanılmıştır.

Trietilamin: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

Bromobenzen: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

Potasyum karbonat: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında bazik ortam sağlamak amacı ile kullanılmıştır.

2-bromobenzaldehit: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

4-bromobenzaldehit: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

2-bromoasetofenon: Alfa Aesar'dan temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

4-bromoasetofenon: Alfa Aesar'dan temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

2-bromotoluen: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

4-bromotoluen: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

1-bromonaftalin: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

2-bromoanisol: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

4-bromoanisol: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

1-bromo-2-nitrobenzen: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

1-bromo-4-nitrobenzen: Aldrich'ten temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

Fenilboronik asit: Alfa Aesar'dan temin edilen bu kimyasal analitik saflıkta olup herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, Suzuki eşleşme reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan Genel Laboratuvar Ekipmanları

Kontak termometreli ısıtıcı manyetik karıştırıcı, IKA marka temin edilmiş olup, sentezler ve uygulama reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

Döner buharlaştırıcı, düşük basınçta çözücülerin uzaklaştırılması amacı ile kullanılmıştır.

Cam malzemeler, genel kullanım amaçlı olup sentezler ve uygulama reaksiyonları sırasında kullanılmıştır.

Ultrasonik banyo, çözücüler içerisinde çözülmüş halde bulunabilecek gazların uzaklaştırılmasında kullanılmıştır.

3.1.4.Kullanılan Spektroskopik ve Kromatografik Cihazlar

Perkin Elmer Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrometre FT-IR Spectrometer Frontier ATR, sentezlenen bileşiklerin infrared spektrumlarının alınmasında kullanılmıştır.

GC/MS Agilent 7890A GC Sistem 5975C MSD, Suzuki eşleşme reaksiyonlarında ürün dönüşümlerini belirlemek amacı ile kullanılmıştır.

Bruker Ultrashield Plus Biospin Avance III 400 MHz NaNoBay FT-NMR, sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumlarını almak için kullanılmıştır.

Mettler Toledo MP90, sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır.

Agilent LC-MS/MS 6460 Triple Quadrupole, sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumlarını almak için kullanılmıştır.

3.2. YÖNTEM

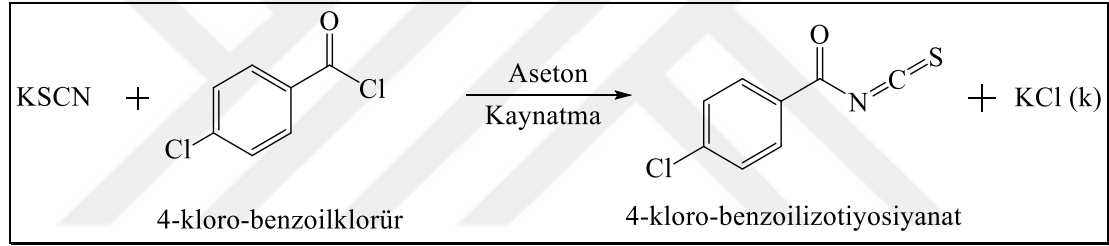
Çalışma, 3 ana başlık altında toplanabilir.

1. Ligandların sentezi ve karakterizasyonu
2. Sentezlenen bileşiklerin Pd katalizli Suzuki eşleşme reaksiyonlarında katalitik olarak incelenmesi amacıyla optimum koşullarının belirlenmesi
3. Sentezlenen bileşiklerin Pd katalizli Suzuki eşleşme reaksiyonları uygulamaları

3.2.1. Ligandların Sentezi ve Karakterizasyonu

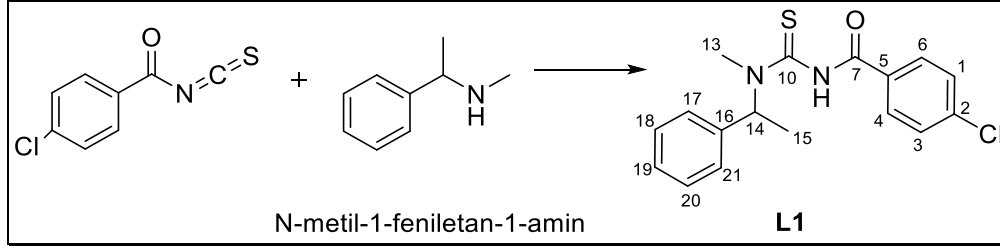
3.2.1.1. 4-kloro-N-(metil(1-feniletıl)karbamotiyol)benzamid, L1 sentezi

Ligand türevlerinin sentezi literatürde verilen yönteme göre gerçekleştirildi (Schuster, 1986; Avşar, 1999). KSCN bileşiği 1 gece boyunca 50°C' de vakum etüvünde bekletilerek kurutuldu. KSCN (0.59 g, 6 mmol) yaklaşık 25 mL susuz aseton içerisinde, geri soğutucu altında refluks edilerek çözüldü. Isıtma durdurulduktan sonra oda sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Oda sıcaklığında KSCN çözeltisi üzerine, 4-kloro-benzoilklörür (0.78 mL, 6 mmol) damla damla ilave edildi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında yarım saat daha karıştırılmaya devam edildi. Şekil 3.1' de gösterildiği gibi, tepkime sonunda ortamda çöken KCl bileşiği, süzülerek reaksiyon ortamından ayrıldı.



Şekil 3.1. 4-kloro-benzoilizotiyosiyanatın sentezi

Elde edilen 4-kloro-benzoilizotiyosiyanat süzütüsü üzerine N-metil-1-feniletan-1-amin (0.9 mL, 6 mmol) oda sıcaklığında damla damla ilave edildi. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile kontrol edildi. Çözelti 4 saat boyunca karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda karışım hızlıca buzda soğutulmuş 1 molar HCl içerisine hızlıca döküldü. Sonuç olarak tepkime ürünü olan 4-kloro-N-(metil(1-feniletıl)karbamotiyol)benzamid ligandı Şekil 3.2' de gösterilen tepkimeye uygun olarak kabın dibinde çöktü.



Şekil 3.2. 4-kloro-N-(metil(1-feniletıl)karbamotiyol)benzamid (L1) bileşiğinin sentezi

Süzme işlemi yapılarak ligand sulu fazdan ayrıldı. Katı olarak elde edilen ligand, saflaştırmak amacıyla; öncelikle diklorometan ile çözüldü ve elde edilen organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Beyaz renkte ortamdaki ayrılan ligand diklorometan/etanol karışımında 2-3 kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Sonuçta beyaz 4-kloro-N-(metil(1-feniletıl)karbamotiyol)benzamid kristalleri saf olarak elde edildi (1.7 g, % 85).

Erime noktası: 148-149 °C.

^1H NMR (400.2 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.00 (s, 1H, NH), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.76 – 7.51 (m, 2H, ArH), 7.53 – 7.38 (m, 4H, ArH), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, ArH, majör rotamer), 7.35 (dd, $J = 9.0, 4.4$ Hz, 1H, minör rotamer), 6.65 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, ArH, minör rotamer), 3.02 (s, 3H, N-CH₃, minör rotamer), 2.80 (s, 3H, N-CH₃, majör rotamer), 1.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C-CH₃).

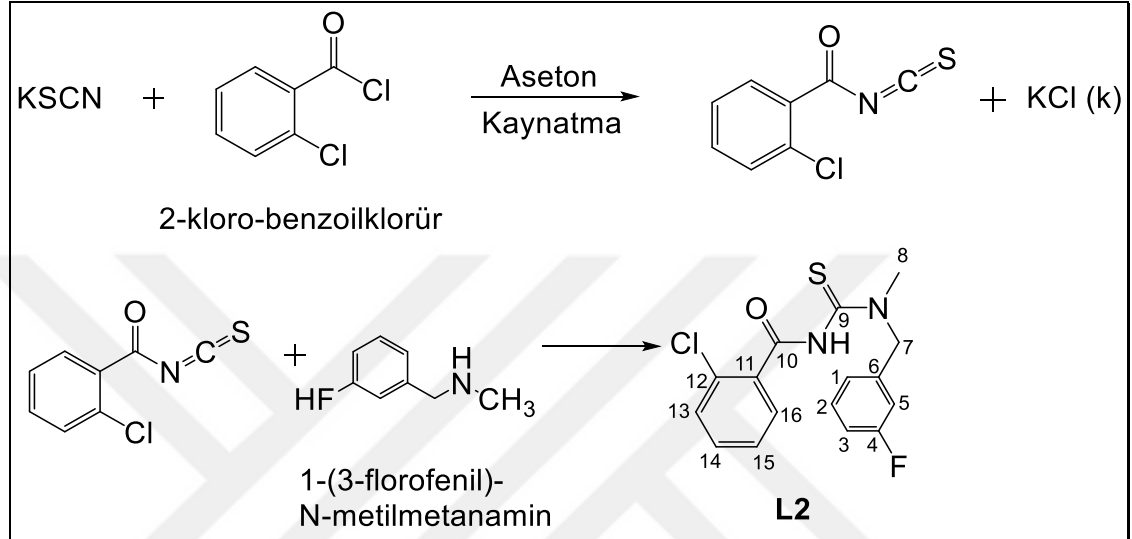
^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 181.34 (C¹⁰), 162.62 (C⁷), 138.62 (C¹⁶), 137.23 (C²), 131.47 (C⁵), 130.35 (C^{1,3}), 128.55 (C^{18,20}), 128.49 (C^{4,6}), 127.63 (C¹⁹), 126.93 (C^{17,21}), 59.51 (C¹⁴), 33.78 (C¹³), 14.75 (C¹⁵).

FT-IR (cm⁻¹): 3153 (NH), 3046 (ArH), 2976 (C-H), 1697 (C=O), 1475 (C=S), 765 (C-Cl).

MS: m/z 331.1 [M], C₁₇H₁₇ClN₂OS.

3.2.1.2. 2-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid, L2 sentezi

2-klorobenzoilklorür (0.77 mL, 6 mmol) ve 1-(3-florofenil)-N-metilmetanamin (0.84 mL, 6 mmol) ile L1 için anlatılan prosedüre göre sentezlenerek (Şekil 3.3) L2 saf kristal şeklinde elde edildi (1.84 g, % 92).



Şekil 3.3. 2-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L2) bileşiğinin sentezi

Erime noktası: 136-137 °C.

¹H NMR (400.2 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.28 (s, 1H, NH, majör rotamer), 11.22 (s, 1H, NH, minör rotamer), 7.66 – 7.61 (m, 1H, ArH), 7.59-7.53 (m, 2H, ArH), 7.50 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.23 – 7.13 (m, 1H, ArH), 5.34 (s, 2H, N-CH₂, majör rotamer), 4.97 (s, 2H, N-CH₂, minör rotamer), 3.30 (s, 3H, N-CH₃).

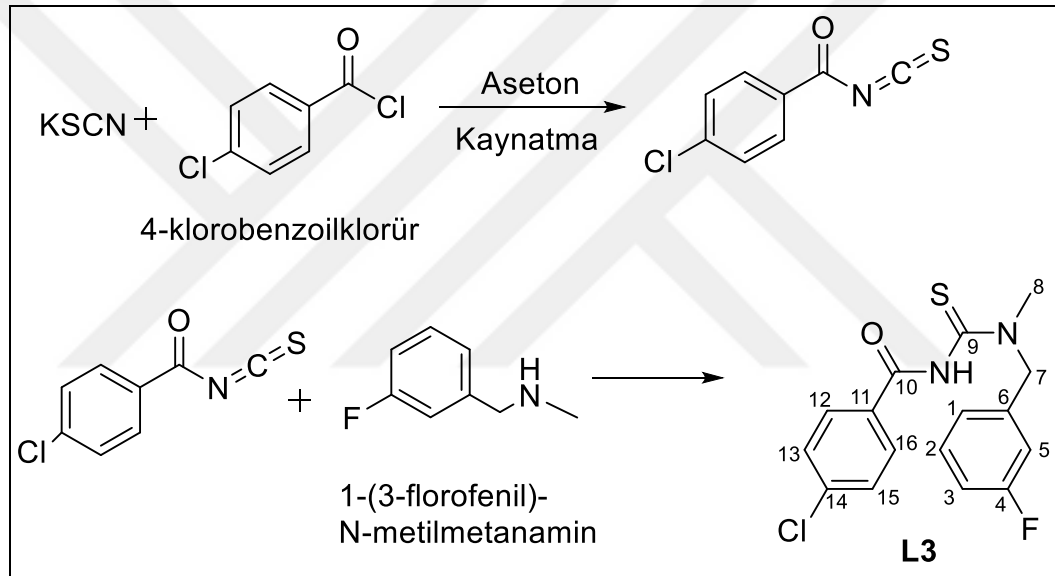
¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 180.68 (C⁹), 163.10 (d, *J* = 247.78 Hz, C⁴), 162.39 (C¹⁰), 137.26 (d, *J* = 6.72 Hz, C⁶), 133.31 (C¹²), 132.65 (C¹⁴), 131.22 (C¹¹), 130.68 (C¹³), 130.36 (C²), 130.48 (C¹), 127.39 (C¹⁵), 123.43 (C¹⁶), 114.92 (C⁵), 114.81 (C³), 59.01 (C⁷), 40.75 (C⁸).

FT-IR (cm⁻¹): 3139 (NH), 3072 (ArH), 2996-2922 (C-H), 1703 (C=O), 1469 (C=S), 744-677 (C-Cl).

MS: m/z 335.02 [M], C₁₆H₁₄ClFN₂OS.

3.2.1.3. 4-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid, L3 sentezi

4-klorobenzoilklorür (0.78 mL, 6 mmol) ve 1-(3-florofenil)-N-metil metanamin (0.84 mL, 6 mmol) ile L1 için anlatılan prosedüre göre sentezlenerek (Şekil 3.4) L3 saf kristal şeklinde elde edildi (1.78 g, % 89).



Şekil 3.4. 4-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L3) bileşiğinin sentezi

Erime noktası: 165-166 °C.

¹H NMR (400.2 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.13 (s, 1H, NH, majör rotamer), 11.02 (s, 1H, NH, minör rotamer), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH, majör rotamer), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH, minör rotamer), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH, majör ve minör rotamerler), 7.49 (m, 1H, ArH, majör ve minör rotamerler), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H, ArH, majör ve minör rotamerler), 5.38 (s, 2H, N-

CH₂, majör rotamer), 4.83 (s, 2H, N-CH₂, minör rotamer), 3.33 (s, 3H, N-CH₃, minör rotamer), 3.18 (s, 3H, N-CH₃, majör rotamer).

¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 182.46 (C⁹), 163.30 (C¹⁰), 162.33 (d, *J*= 237.83 Hz, C⁴), 138.24 (C⁶), 137.41 (C¹⁴), 131.44 (C¹¹), 130.50 (C²), 130.38 (C^{13,15}), 128.50 (C^{12,16}), 123.35 (C¹), 114.02 (C^{3,5}), 57.36 (C⁷), 41.59 (C⁸).

FT-IR (cm⁻¹): 3181 (NH), 3069 (ArH), 2999-2920 (C-H), 1684 (C=O), 1474 (C=S), 750 (C-Cl).

MS: *m/z* 335.2 [M⁺], C₁₆H₁₄ClFN₂OS

3.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Pd Katalizli Suzuki Eşleşme Reaksiyonlarında Katalitik Olarak İncelenmesi Amacıyla Optimum Koşullarının Belirlenmesi

GC/MS Çalışma Yöntemi

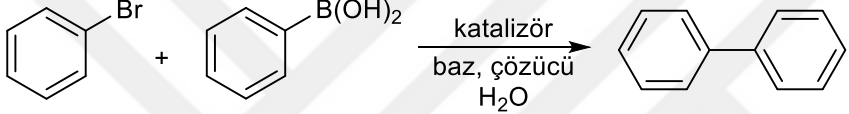
Katalitik çalışmalarda kullanılan gaz kromatografisi cihazı “Agilent 7890A” modelidir. Analizlerde MS dedektör ve kapiler kolon (HP-5 MS: 30 m uzunluğunda, 0.25 mm iç çapında, 0.25 µm film kalınlığında) ve taşıyıcı gaz olarak helyum kullanılmıştır.

Suzuki Reaksiyonu İçin Sıcaklık Programı

Suzuki eşleşme reaksiyonları için kolon başlangıç sıcaklığı 80 °C’ye ayarlanmış ve bu sıcaklıkta 2 dk. sabit kaldıktan sonra, 5°C/dk artışla 90 °C’ ye çıkmıştır. 2 dk. sonra da 20°C/dk artışla 300°C’ ye çıkmıştır. Analiz sonlanmadan önce kolon bu maximum sıcaklıkta (300°C) 5dk. beklemiştir. Analizlerde otomatik enjeksiyon ile 1/100 split oranı kullanılmıştır.

Optimum reaksiyon şartlarını belirlemek için, ilk olarak; L1 ligandı kullanılarak bromobenzen ve fenil boronik asitin Pd(OAc)₂-katalizli eşleşmesi model reaksiyon olarak uygulandı. Bu reaksiyonda, substrat/katalizör oranı 500 olacak şekilde, farklı bazlar (KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Et₃N) ve farklı çözücüler (DMF, 1,4-dioksan, THF) kullanılarak değişik sıcaklıklarda (25, 50, 80, 100 °C), 12 saat süreyle test edilmiştir. Suzuki eşleşme reaksiyonunda sıcaklık C-Br bağının aktive edilmesi için gereken en önemli parametredir ve yapılan test reaksiyonları sırasında düşük sıcaklıklarda ürün dönüşümü gözlenmemiştir. Bu nedenle aşağıda sadece 100°C’ de gerçekleştirilen test reaksiyonlarına ait sonuçlar verilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Bromobenzen ve fenilboronik asit arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonu test sonuçları*



No	Baz	Çözücü	Dönüşüm (% Bifenil) ^a
1	KOH	DMF	54.8
2	KOH	1,4-dioksan	79.2
3	KOH	THF	-
4	K ₂ CO ₃	DMF	6
5	K ₂ CO ₃	1,4-dioksan	81.8
6	K ₂ CO ₃	THF	2.5
7	Et ₃ N	DMF	9.7
8	Et ₃ N	1,4-dioksan	-
9	Et ₃ N	THF	-
10	Na ₂ CO ₃	DMF	-
11	Na ₂ CO ₃	1,4-dioksan	85.6
12	Na ₂ CO ₃	THF	0.5

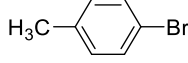
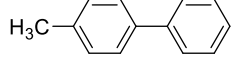
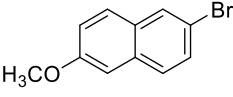
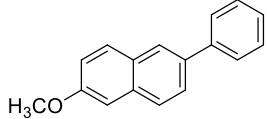
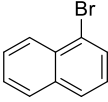
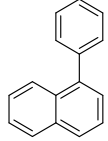
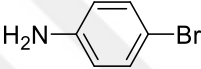
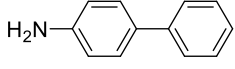
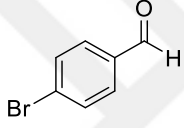
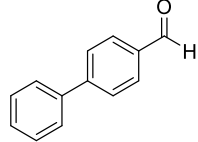
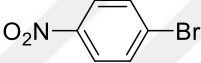
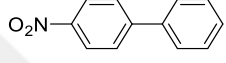
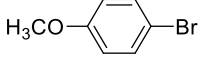
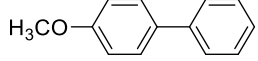
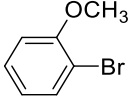
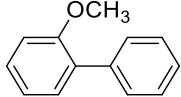
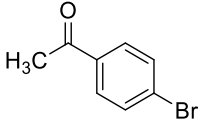
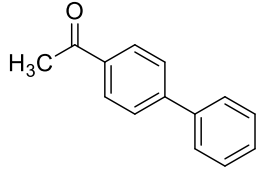
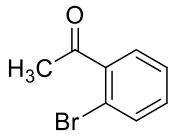
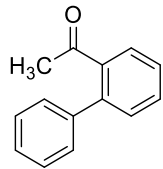
*Reaksiyon koşulları: Bromobenzen (1.0 mmol), fenilboronik asit (1.2 mmol), baz (1.2 mmol), ligand (L1) (0.002 mmol), Pd(OAc)₂ (0.001 mmol), çözücü (2 mL), H₂O (2 mL), T: 100 °C, süre: 12 saat.

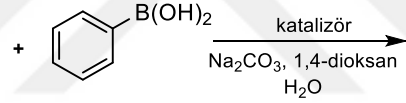
^aDönüşümler bromobenzene göre GC/MS ile belirlenmiştir.

Tipik bir Suzuki eşleşme reaksiyonu için prosedür; bir tüp içerisine 1.0 mmol arilhalojenür, 1.2 mmol arilboronik asit, 1.2 mmol baz, 0.002 mmol katalizör, 2 mL çözücü ve 2 mL su eklenerek karışım bir manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılır. Reaksiyon bitiminde karışım, organik bir çözücü (CH₂Cl₂) ile seyreltilir ve aynı oranda su ilavesi yapılır. Organik faz ayrılarak kurutulur, ardından çözücü uzaklaştırılır. Geride kalan madde silika üzerinden geçirilip kurutularak, analize hazır hale getirilir. Ürün dönüşümleri gaz kromatografisi cihazı ile analiz edilerek aril bromüre göre yüzde ürün (bifenil) dönüşümü şeklinde verilir.

Sentezlenen bileşiklerin (L1, L2 ve L3) katalitik etkinlikleri ayrı ayrı, C-Br bağımlı aktive ve deaktive edici yönde farklı etki eden grupların bağlı olduğu (4-bromotoluen, 2-bromo-6-metoksinaftalen, 1-bromonaftalen, 4-bromoanilin, 4-bromobenzaldehit, 1-bromo-4-nitrobenzen, 4-bromoanisol, 2-bromoanisol, 4-bromoasetofenon ve 2-bromoasetofenon) değişik aril bromürler ile fenilboronik asit arasında gerçekleştirilen reaksiyonlarda incelenmiştir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Fenilboronik asit ile aril bromür türevleri arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonlarında oluşması beklenen ana ürünler*

No	Aril bromür	Oluşması Hedeflenen Ana Ürün
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

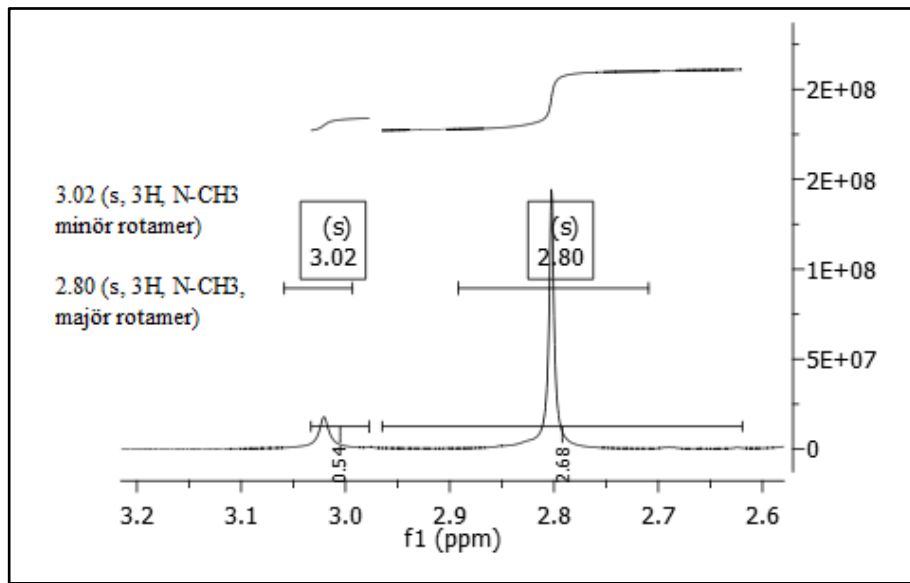


*Reaksiyon koşulları: Aril bromür (1.0 mmol), fenilboronik asit (1.2 mmol), Na₂CO₃ (1.2 mmol), L1, L2 ve L3 (0.002 mmol), Pd(OAc)₂ (0.001 mmol), 1,4-dioksan (2 mL), H₂O (2 mL), T: 100 °C, süre: 12 saat.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları; FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR gibi spektroskopik ve LC-MS/MS gibi kromatografik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Sentezlenen ligandlar 4:1, rotamer karışımı olarak elde edilmiştir. Eğer yapıya bağlanan azot atomu üzerindeki gruplar, bu yapılarda olduğu gibi büyük gruplarsa trans izomeri daha baskındır. Bu nedenle ligandlarda yaklaşık %80 trans izomeri görülmektedir.

4-kloro-N-(metil(1-feniletil)karbamotiyol)benzamid (**L1**) bileşiğinin FT-IR spektrumunda (sayfa 68) 3153 cm^{-1} 'deki pik N-H grubunun varlığını belirtmektedir. 3046 cm^{-1} 'deki pik aromatik C-H gerilmelerine ait titreşim pikidir. 2976 cm^{-1} 'deki pik ise alifatik C-H gerilmelerini göstermektedir. 1697 cm^{-1} 'deki pik karbonil grubunu (C=O) tanımlamaktadır. 1088 cm^{-1} 'deki pik ise tiyokarbonil grubunu (C=S) göstermektedir. 765 cm^{-1} 'deki pik C-Cl bağının titreşimine ait piktir. 4:1 rotamer karışımı olarak elde edilen L1 ligandının ^1H -NMR spektrumunda (sayfa 59) integrali bir protona karşılık gelen 11.00 ppm 'de görülen yayvan pik N-H protonuna aittir. Ayrıca integralleri dokuz protona karşılık gelen $7.98\text{-}6.65\text{ ppm}$ aralığındaki pikler yapıda bulunan aromatik protonlara ait piklerdir. İntegrali üç protona karşılık gelen rotamerden kaynaklı 3.02 ppm 'de minör ve 2.80 ppm 'de majör olarak görülen singlet pikler ise azot atomu üzerindeki metil grubundaki protonlara ait piktir.

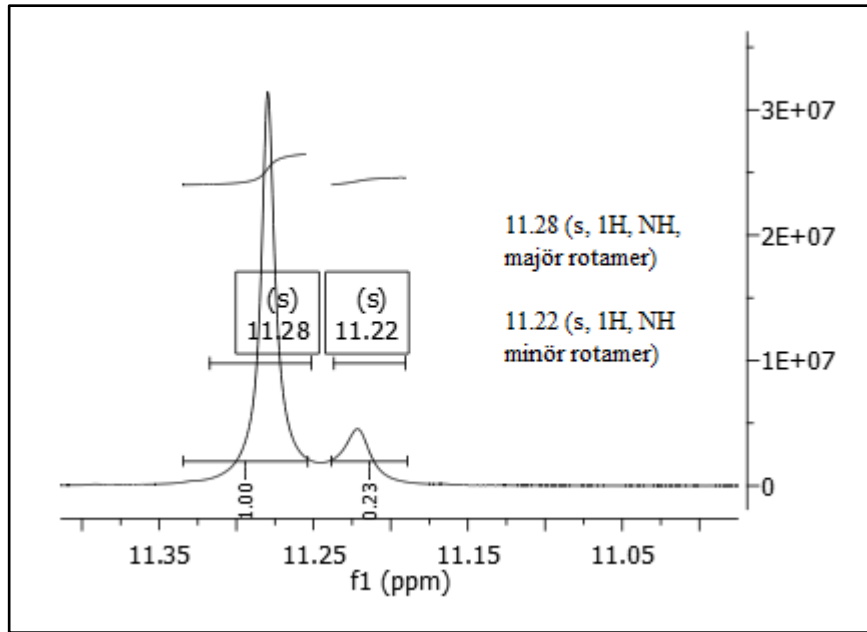


Şekil 4.1. L1 bileşiğinde N-CH₃ protonlarına ait rotamer pikleri

L1 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda (sayfa 61) 181.34 ve 162.62 ppm'de görülen pikler sırasıyla tiyokarbonil ve karbonil gruplarına ait karbon pikleridir. Bu bileşiğin MS spektrumunda (sayfa 71) görülen 331.1 m/z ' deki moleküler iyon piki **L1** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

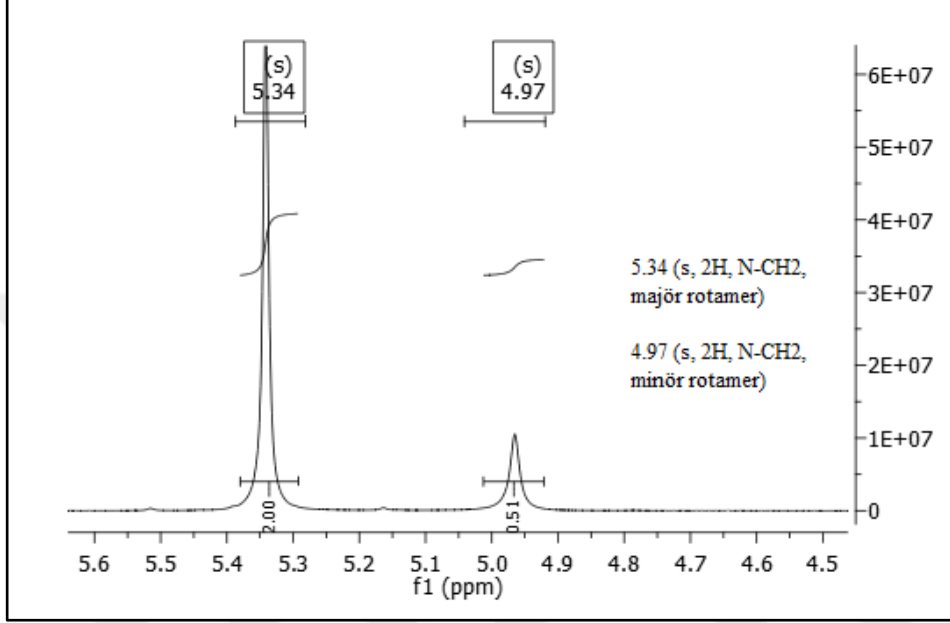
2-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (**L2**) bileşiğinin FT-IR spektrumunda (sayfa 69) 3139 cm^{-1} 'deki yayvan pik N-H grubunun varlığını göstermektedir. 3072 cm^{-1} ' deki pik aromatik C-H gerilmelerine ait titreşim pikidir. 2996-2922 cm^{-1} aralığındaki pikler alifatik C-H gerilmelerini belirtmektedir. 1703 ve 1073 cm^{-1} 'deki pikler sırasıyla karbonil (C=O) ve tiyokarbonil (C=S) grubuna aittir. 744 ve 677 cm^{-1} 'deki pikler C-Cl bağına ait piklerdir. **L1** bileşiğinde *-para* pozisyonunda bulunan -Cl' a ait pik FT-IR spektrumunda 760 civarında tek pik gözlenirken; **L2** bileşiğinde -Cl' un *-meta* pozisyonda bulunmasından kaynaklı 750 ve 670 civarında iki pik görülür.

4:1 rotamer karışımı olarak elde edilen **L2** ligandının ^1H -NMR spektrumunda (sayfa 62) integrali bir protona karşılık gelen 11.28 ppm'de majör yayvan pik ana rotamerin, 11.22 ppm'de minör yayvan pik yan rotamerin N-H protonuna ait piklerdir.



Şekil 4.2. L2 bileşiğinde -NH protonuna ait rotamer pikleri

7.63-7.19 ppm aralığındaki pikler yapıda bulunan aromatik piklerdir. 4:1 rotamerden kaynaklı 5.34 ppm'de majör ve 4.97 ppm'de minör olarak görülen singlet pikler azot atomuna bağlı olan 7 numaralı karbon atomunun üzerindeki iki protona aittir. İntegrali üç protona karşılık gelen 3.30 ppm'de ise azot atomuna bağlı metil grubuna ait protonlardır.

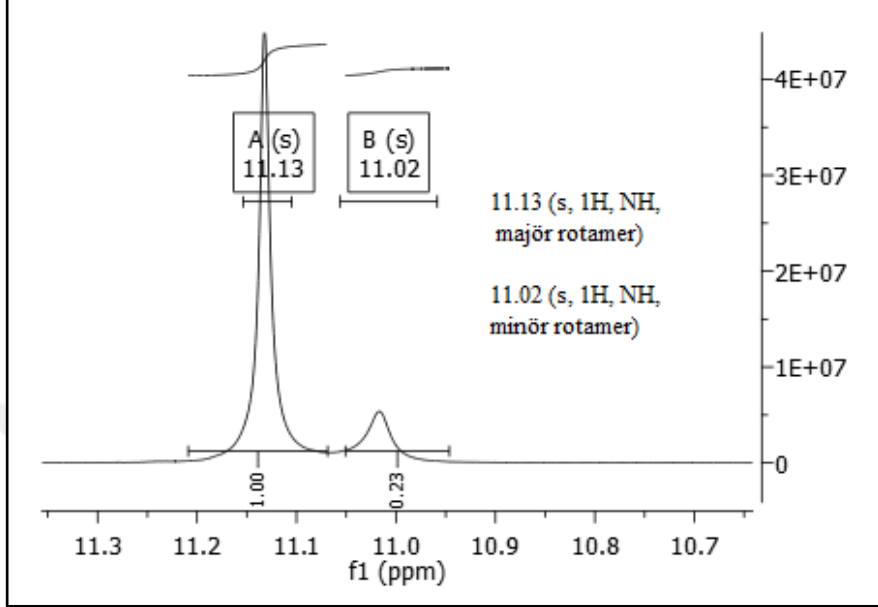


Şekil 4.3. L2 bileşiğinde N-CH₂ protonlarına ait rotamer pikleri

L2 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda (sayfa 64) 180.68 ve 162.39 ppm'de görülen pikler sırasıyla tiyokarbonil ve karbonil gruplarına ait karbon pikleridir. -F atomunun bağlı olduğu 4 numaralı karbon atomuna ait pik ise 163.10 ($J = 247.78$ Hz) ppm'de dublet olarak görülmektedir. Bu bileşiğin MS spektrumunda (sayfa 71) görülen 335.2 m/z 'deki moleküler iyon piki L2 bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

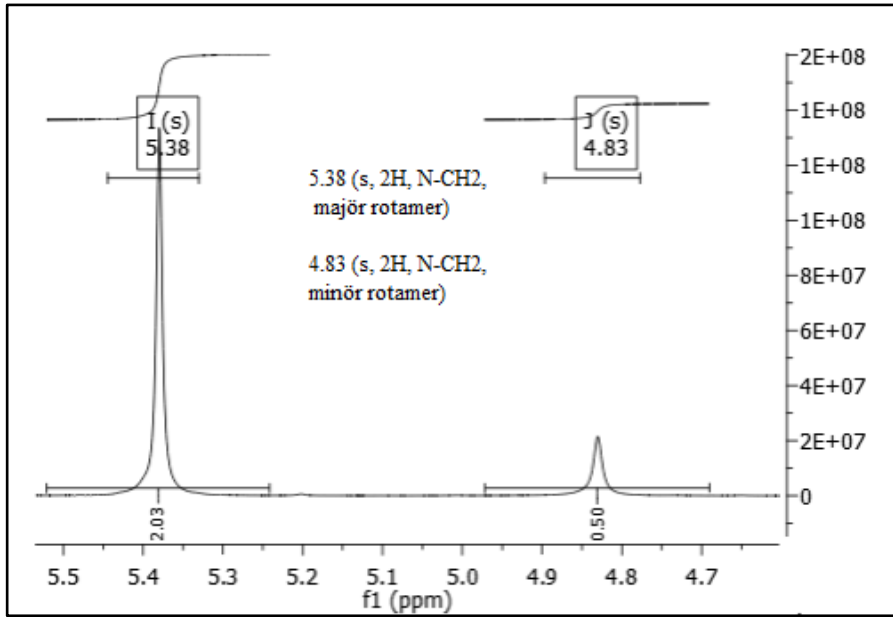
4-kloro-N-((3-florobenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L3) bileşiğinin FT-IR spektrumunda (sayfa 70) 3181 cm^{-1} 'deki pik N-H grubunun varlığını göstermektedir. 3069 cm^{-1} 'deki pik aromatik C-H gerilmelerine ait titreşim pikidir. 2999-2920 cm^{-1} 'deki pik ise alifatik C-H gerilmelerini belirtmektedir. 1684 cm^{-1} 'deki pik karbonil grubunu (C=O) tanımlamaktadır. 1088 cm^{-1} 'deki pik ise tiyokarbonil grubuna (C=S) aittir. -para pozisyonunda bulunan -Cl grubundan kaynaklanan C-Cl bağının titreşimini ise 750 cm^{-1} 'deki pik göstermektedir. 4:1 rotamer karışımı olarak

elde edilen L3 ligandının $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (sayfa 65) integrali bir protona karşılık gelen 11.13 ppm'de majör yayvan pik ana rotamere ve 11.02 ppm'de minör yayvan pik yan rotamere ait NH protonunun pikleridir.



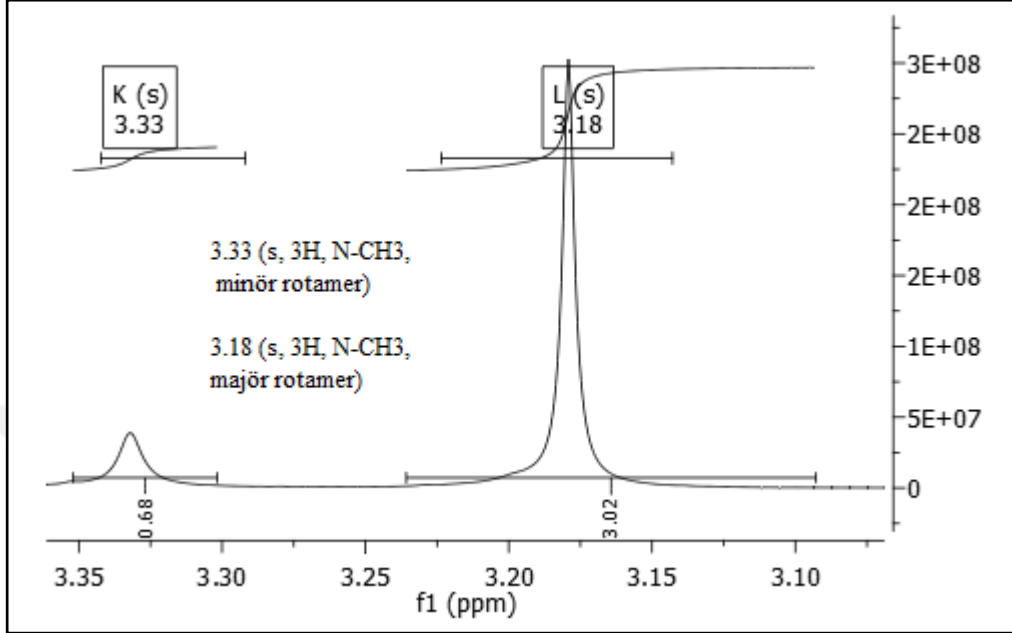
Şekil 4.4. L3 bileşiğinde -NH protonuna ait rotamer pikleri

8.04- 7.20 ppm aralığında bulunan pikler aromatik protonlara ait piklerdir. 5.38 ppm'deki singlet majör pik ana rotamere ve 4.83 ppm'deki singlet minör pik yan rotamere ait N-CH₂'deki protonlara ait piklerdir.



Şekil 4.5. L3 bileşiğinde N-CH₂ protonlarına ait rotamer pikleri

3.33 ppm'deki singlet minör pik yan rotamere ve 3.18 ppm'deki singlet majör pik ana rotamere ait azota bağlı metil grubuna (N-CH₃) ait piklerdir.

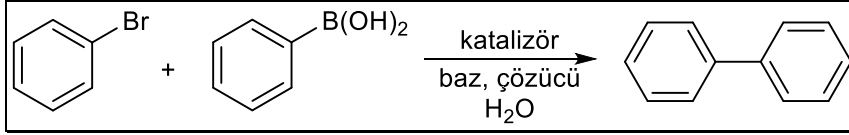


Şekil 4.6. L3 bileşiğinde N-CH₃ protonlarına ait rotamer pikleri

L3 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda (sayfa 67) 182.46 ve 163.30 ppm'de görülen pikler sırasıyla tiyokarbonyl ve karbonil gruplarına ait karbon pikleridir. -F atomunun bağlı olduğu 4 numaralı karbon atomuna ait pik ise 162.33 ($J= 237.83$ Hz) ppm'de dublet olarak görülmektedir. Bu bileşiğin MS spektrumunda (sayfa 72) görülen 335.2 m/z 'deki moleküler iyon piki L3 bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

Bileşiklere ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK1, EK2 ve EK3'de verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin Pd katalizli Suzuki eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktivitelerinin belirlenmesi amacı ile ilk olarak optimum reaksiyon koşulları belirlenmiştir. Bu amaçla; bromobenzen ve fenilboronik asitin Pd(OAc)₂ -katalizli eşleşmesi model olarak seçilmiştir (Şekil 4.11).



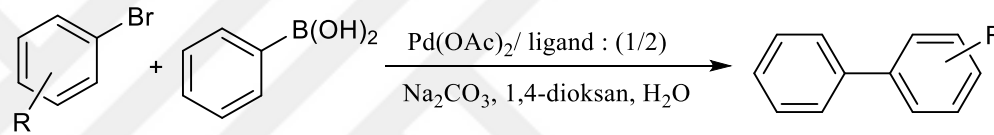
Şekil 4.7. Bromobenzen ve fenilboronik asit arasındaki model reaksiyon

Suzuki reaksiyonunda doğru bazın seçimi oldukça önemlidir. Çünkü; baz, kenetlenme reaksiyonunun transmetalasyon basamağında kilit rol oynamaktadır. Bu nedenle, Suzuki reaksiyonu farklı bazlar (Et₃N, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃) kullanılarak denenmiş ve sonuçlar Çizelge 3.1’de özetlenmiştir. Test reaksiyonları sırasında kullanılan, organik bir baz olan Et₃N ile yapılan reaksiyonlarda, reaksiyon sırasında katalizörlerin bozularak paladyum siyahı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle de bu baz kullanıldığında dönüşüm elde edilememiştir.

En yüksek verim 12 saat sonunda 100°C de Na₂CO₃ bazı ile elde edilmiştir. Na₂CO₃ saklama koşullarının kolaylığı ve ucuz olmasından dolayı eşleşme reaksiyonlarında oldukça fazla tercih edilmektedir. Ayrıca kullanılan çözücüye göre baz etkisinin de değiştiği görülmektedir. Test reaksiyonlarındaki en yüksek üç dönüşüm sırası ile 85.6 (Na₂CO₃ ve 1,4-dioksan ile), 81.8 (K₂CO₃ ve 1,4-dioksan ile), 79.2’ dir (KOH ve 1,4-dioksan ile). Polar aprotik bir çözücü olan 1,4-dioksan da gerçekleştirilen reaksiyonlar en yüksek dönüşümü vermiştir.

Pd(OAc)₂’ın Suzuki eşleşme reaksiyonunda ligandsız kullanıldığı kontrol deneylerinde aktif olmadığı görülmüştür. Bu katalitik sistem kullanılarak, fenilboronik asit ile farklı aril bromür türevleri (4-bromotoluen, 2-bromo-6-metoksi naftalen,1-bromonaftalen, 4-bromoanilin, 4-bromobenzaldehit, 1-bromo-4-nitrobenzen, 4-bromoanisol, 2-bromoanisol, 4-bromoasetofenon ve 2-bromoasetofenon) etkileştirilerek bifenil ve bifenil türevleri elde edilmiştir.

Çizelge 4.1. Aril bromür türevleri ile fenilboronik asit arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonu sonuçları*



No	Aril bromür	Dönüşüm					
		L1		L2		L3	
		Toplam (%) ^a	Hedef Ürün (%) ^a	Toplam (%) ^a	Hedef Ürün (%) ^a	Toplam (%) ^a	Hedef Ürün (%) ^a
1	4-bromotoluen	52.79	9.95	39.20	-	39.52	-
2	2-bromo-6-metoksinaftalen	29.55	-	22.12	-	27.92	-
3	1-bromonaftalen	29.53	5.37	22.11	-	45.35	21.97
4	4-bromoanilin	53.72	-	56.81	-	51.50	-
5	4-bromobenzaldehit	79.61	44.73	24.78	15.01	67.15	18.44
6	1-bromo-4-nitrobenzen	85.3	32.44	49.78	-	91.96	39.27
7	4-bromoanisol	37	2.19	37.96	-	39.72	2.37
8	2-bromoanisol	32.15	-	33.05	-	28.32	-
9	4-bromoasetofenon	100	54.79	65.69	12.78	44	44
10	2-bromoasetofenon	35.43	4.87	30.6	2.37	36.83	6.04

* Reaksiyon koşulları: Aril bromür (1.0 mmol), fenilboronik asit (1.2 mmol), Na₂CO₃ (1.2 mmol), L1, L2 ve L3 (0.002 mmol), Pd(OAc)₂ (0.001 mmol), 1,4-dioksan (2 mL), H₂O (2 mL), T: 100 °C, süre: 12 saat.

^aDönüşümler arilbromüre göre GC/MS ile belirlenmiştir.

Çizelge 4.1.' de verilen sonuçlar incelendiğinde; genel olarak yüksek dönüşümler elde edilememiştir. Sentezlenen bileşiklerin, reaksiyonları Çizelge 3.2.'de gösterilen hedef ürünlere dönüşüm yönünde katalizlemediği tespit edilmiştir. GC-MS sonuçlarına bakıldığında, kullanılan başlangıç maddelerinin, yan ürünlere parçalandığı ve hedef ürüne dönüşüm yüzdelerinin düşük olduğu görülmüştür.

Suzuki eşleşme reaksiyonları için, hız belirleyen basamak; ArX bileşiğinin Pd(0) bileşiğine yükseltgen katılması basamağıdır ve doğrudan Ar-X bağ kuvveti ile alakalıdır. Aril grubu üzerinde elektron çekici bir grubun bağlı bulunması, Ar-X bağ kuvvetini zayıflatarak bu bileşiği yükseltgen katılma basamağı için daha aktif hale getirir. Tam aksine, halka üzerinde elektron sağlayan bir grubun bağlı olması durumunda da Ar-X bağındaki elektron yoğunluğu artar ve C-Br bağının kopması güçleşerek aril halojenür bileşiği yükseltgen katılma basamağı için deaktive edilir.

Kullanılan aril bromürler arasından $-CH_3$ grubu ile deaktive edilmiş 4-bromotoluen ile fenil boronik asit arasındaki reaksiyonda; L1 ligandı kullanıldığında %9.95, L2 ve L3 ligandları kullanıldığında ise hiç hedef ürün dönüşümü alınmamıştır. Aldehit ve *-aseto* grupları ile aktive edilmiş aril bromürler kullanıldığında katalizörlerin etkinlikleri, bağlı bulunan bu grupların C-Br bağı üzerinde yarattıkları sterik engelle orantılı olarak azalmaktadır. Bu durum Pd(0) bileşiğinin Ar-Br bağına yükseltgen katılması basamağını güçleştirmektedir. Bunun sonucu olarak da tüm katalizörlerin etkinliğinde hızlı bir düşüş olduğu görülmektedir. Örneğin 2-bromoasetofenon ve 4-bromoasetofenon ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda, *-aseto* grubunun *orto* pozisyonda bağlı bulunduğu durumlardaki dönüşüm yüzdeleri, *para* pozisyona kıyasla oldukça düşüktür. 2-bromoasetofenon ile fenil boronik asit arasındaki reaksiyonlarda L1, L2 ve L3 bileşikleri kullanıldığında hedef ürün dönüşümleri sırasıyla; %4.87, %2.37 ve %6.04' tür. Aynı şekilde, halkayı aktive eden aldehit ve *-aseto* gruplarının C-Br bağı üzerinde sterik engel yaratmayan pozisyonda bulunduğu aril bromürler (4-bromobenzaldehit ve 4-bromoasetofenon) substrat olarak kullanıldığında hedef ürün dönüşümleri sırasıyla 4-bromoasetofenon için; %54.79, %12.78 ve %44 olarak artış göstermiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, yeni sekonderamin benzoiltiyöre türevi olan (4-kloro-N-((3-florbenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L1), 2-kloro-N-((3-florbenzil)(metil)karbamotiyol)benzamid (L2) ve 4-kloro-N-(metil(1-feniletil)karbamotiyol)benzamid) (L3) ligandlar sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları; FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR gibi spektroskopik ve LC-MS/MS gibi kromatografik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Elde edilen sonuçlar hedeflenen yapılarla ulaşıldığını kanıtlamıştır. Sentezlenen bileşikler, endüstride kullanım alanına sahip birçok maddenin sentezinde katalizör olarak kullanılabilir maddelerdir. Suzuki C-C eşleşme reaksiyonlarında kayda değer dönüşümler elde edilemeyip, tiyöre türevi katalizörlerin bu reaksiyon için uygun katalizörler olmadığı sonucuna varılmıştır.

Daha sonraki süreçlerde sentezlenen bileşiklerin katalitik etkinlikleri Stille, Sonagashira, Hiyama, Negishi ve Kumada gibi C-C eşleşme reaksiyonlarında da incelenebilir. Ayrıca oldukça saf bir şekilde sentezi gerçekleştirilen ligandların platin kompleksleri de sentezlenerek farklı eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik etkinlikleri araştırılabilir. Bunlara ek olarak, aynı ligandların farklı metallerle (Rh veya Ru gibi) oluşturulacak komplekslerinin etkinlikleri, endüstriyel anlamda oldukça fazla kullanım alanına sahip hidrojenasyon, hidroformilasyon, transfer hidrojenasyon veya oksidasyon gibi metal katalizli reaksiyonlarda da araştırılmaya değer görülmektedir.

KAYNAKLAR

Arslan, H., Flörke, U., Külçü, N., “Synthesis, characterization and crystal structure of 1-(4-chlorobenzoyl)- 3-naphthalen-1-yl-thiourea”, Journal of Chemical Crystallography, 33:919-924, (2003).

Arslan, H., Külçü, N., Flörke, U., “Synthesis and characterization of copper(II), nickel(II) and cobalt(II) complexes with novel thiourea derivatives”, Transition Metal Chemistry, 28(7):816-819, (2004).

Avşar, G., “Bazı 3d-geçiş Metallerinin N,N-dimetil-N'-benzoyl tiyüre Ligandı ile Yaptığı Komplekslerin Termal Bozunma Kinetiğinin İncelenmesi“, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, (1999).

Avşar, G., Külçü, N., Arslan, H., “Thermal behaviour of copper(II), nickel(II), cobalt(II) and palladium(II) complexes of N,N-dimethyl-N'-benzoylthiourea”, Turkish Journal of Chemistry, 26:607-615, (2002).

Avşar, G., “Orijinal Nitelikte Florlanmış Fosfin Ve Rodyum(I) Komplekslerinin Sentezi Ve Süperkritik Karbon Dioksit Ortamında Hidrojenasyon Reaksiyonlarında Kullanımı”, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, (2008).

Aydın, F., Tunoğlu, N., Aykaç, D., “Synthesis of Two Novel Aryl Thioureas and Their Use as Anion-Binding Receptors”, Asian Journal of Chemistry, (2012).

Ban, Q., Zhang, J., Liang, T., Redshaw, C., Sun, W. H., “2,6-Dibenzhydryl-N-(2-aryliminoacenaphthylenylidene)-4-chlorobenzenaminopalladium dichlorides: Synthesis, characterization, and use as catalysts in the Heck-reaction”, Journal of Organometallic Chem., 713: 151-156, 2012.

Baleizao, C., Corma, A., Garcia, H., Leyva, A., “Oxime Carbapalladacycle Covalently Anchored to High Surface Area Inorganic Supports or Polymers as Heterogeneous Green Catalysts for the Suzuki Reaction in Water”, J. Organomet. Chem., Vol. 69, s. 439, (2004).

Beletskaya, I. P. ve Cheprakov, A. V., “The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis” , Chem. Rev., 100(8): 3009-3066, (2000).

Binzet, G., Arslan, H., Flörke, U., Külcü, N., Duran, N., “Synthesis, characterization and antimicrobial activities of transition metal complexes of N,N-dialkyl-N’-(2-chloro-benzoyl)thiourea derivatives”, Journal of Coordination Chemistry, 59(12):1395–1406, (2006).

Breitenfeld, J., Wodrich, M. D. ve Hu, X., “Bimetallic Oxidative Addition in Nickel-Catalyzed Alkyl–Aryl Kumada Coupling Reactions”, Organometallics, dx.doi.org/10.1021/om500506y, (2014).

Bryan, C. S., “Synthesis of aromatic heterocycles and carbocycles through tandem palladium-catalyzed cross-coupling reactions of gem-dihaloolefins”, Graduate Department of Chemistry University of Toronto, PhD Thesis, 6 s., (2010).

Canpolat, E., Kaya, M., “The synthesis, characterization and spectral studies of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) complexes with N,N-bis (2- [(2-methyl-2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]amino}butyl)N,N-dihydroxyethane diimidamide”, Journal of Coordination Chemistry, 10: 875– 882, (2005).

Chiusoli, G. P., ve **Maitlis, P. M.**, “Metal-catalysis in industrial organic processes”, Eds., RSC publishing: Cambridge, (2006).

Cornils, B. ve Hermann, W., ”Concept in homogenous catalysis: The Industrial View”, Journal of Catalysis, 216, 23-31, (2003).

Dai, W., Xiao, J., Jin, G., Wu, J. ve Cao, S., “Palladium- and Nickel-Catalyzed Kumada Cross-Coupling Reactions of gem-Difluoroalkenes and Monofluoroalkenes with Grignard Reagents”, J. Org. Chem., dx.doi.org/10.1021/jo5022234, (2014).

Dieck, H. A. ve Heck, R. F., "Organophosphine palladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions", *J. Am. Chem. Soc.*, 96 (4): 1133-1136, (1974).

Emen, F.M., Flörke, U., Külcü, N., Arslan, H., "cis-Bis(N,N-dimethyl-N'-2-chloro benzoylthioureato)nickel(II)", *Acta Crystallographica*, E59:m582-m583, (2003).

Emen, F. M., Arslan, H., Külcü, N., Flörke, U., Duran, N., "Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some metal complexes with N'-(2-chloro-benzoyl)thiourea ligands: The crystal structure of fac-[CoL₃] and cis-[PdL₂]", *Polish Journal of Chemistry*, 79:1615-1626, (2005).

Filatova, E. A., Gulevskaya A. V., Pozharskii, A. F., Ozeryanskii, V. A., "Synthesis and some properties of alkynyl derivatives of 1,3-dialkylperimidones. An example of the 1,2-palladium migration in the Sonogashira reaction", *Tetrahedron*, 72, 1547-1557, (2016).

Fujioka, A., Kodama, S., Nakajima, I., Minato, A. ve Kumada, M., "Nickel-phosphine complex-catalyzed Grignard coupling. I. Crosscoupling of alkyl, aryl, and alkenyl Grignard reagents with aryl and alkenyl halides: General Scope and Limitations", *Bull. Chem. Soc. Japan*, Vol. 49-7, (1976).

Gates, B. C., "Catalytic Chemistry", Wiley: Singapore, (1992).

Genet, J.P., Saignac, M., "Recent Developments of Palladium(0) Catalyzed Reactions in Aqueous Medium", *J. Organomet. Chem.*, Vol. 576, s. 305, (1999).

Guisan-Ceinos, M., Soler-Yanes, R., Collado-Sanz, D., Phapale, V. B., Bunuel, E., ve Cardenas, D. J., "Ni-Catalyzed Cascade Cyclization–Kumada Alkyl–Alkyl Cross-Coupling", *Chem. Eur. J.*, 19, 8405–8410, (2013).

Gürel, Z., "Katalizörlerin Hazırlanması Ve Endüstrideki Kullanılışları", Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, (2001).

Grushin, V.V., Alper, H., “Transformations of Chloroarenes, Catalyzed by Transition-Metal Complexes”, Chem. Rev., Vol. 94, s. 1047, (1994).

Haas, D., Jeffrey, M. H., Greiner, R. ve Knochel, P., “Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions”, ACS Catal., 6, 1540–1552, (2016).

Hagen, J., “Industrial Catalysis: A Practical Approach”, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, ISBN: 3-527-31144-0, Weinheim, 507 s., (2006).

Hao, Y., Jiang, J., Wang, Y., Jin Z., “An efficient and recyclable thermoregulated phosphine–palladium catalyst for the carbonylative Suzuki coupling of aryl halides with arylboronic acids in water”, Catalysis Communications, 71, 106–110, (2015).

Heck, R. F. ve Nolley, J. P., "Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides", J. Org. Chem., 37 (14): 2320–2322, (1972).

Heck, R. F., “Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides”, In Org. React. (N.Y.), 27: 345-390, (1982).

Jang, N., Ragauskas, A.J., “Environmentally Friendly Synthesis of Biaryls: Suzuki Reaction of Aryl Bromides in Water at Low Catalyst Loadings”, Tetrahedron Lett., Vol. 47, s. 197, (2006).

Jeffrey, M. H., Haas, D. ve Angew, K. P., “Cobalt-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reactions of (Hetero)Arylzinc Reagents with Primary and Secondary Alkyl Bromides and Iodides”, Chem. Int. Ed., 54, 1–5, (2015).

Kamali, T. A., Bakherad, M., Nasrollahzadeh, M., Farhangi, S., Habibi, D., “Synthesis of 6-substituted imidazo[2,1-b]thiazoles via Pd/Cu-mediated Sonogashira coupling in water”, Tetrahedron Letters, 50, 5459–5462, (2009).

Karaaslan, E.Ö., “Taksol birimlerin izolasyonu, karakterizasyonu, sentezi ve biarillerin yeni bir yöntemle manganez (III) asetat ortamında sentezlenmesi”, Doktora Tezi, ODTÜ, Ankara, (2001).

Karipçin, F., “Bazı soy metallerinin N,N-dialkil-N'-benzoiltiyöre türevleri ile şelatlarının sentezlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, (1995).

Keesara, S., Parvathaneni, S., Mandapati, M. R., “N,N'-Mono substituted acyclic thioureas: efficient ligands for the palladium catalyzed Heck reaction of deactivated aryl bromides”, Tetrahedron Letters, 55, 6769–6772, (2014).

Khalitova, A. I. ve ark., Industrial Laboratory, 637, 42 s., (1987).

Kotha, S., ve Lahiri, K., “Recent Applications of the Suzuki– Miyaura Cross-Coupling Reaction in Organic Synthesis”, Tetrahedron Lett., Vol. 58, s. 9633, (2002).

Kotha, S., Ali, R., Saifuddin, M., “Diversity-oriented approach to natural product inspired pyrano-carbazole derivatives: strategic utilization of hetero-Diels-Alder reaction, Fischer indolization and the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction”, Tetrahedron, 71, 9003-9011, (2015).

Leadbeater, N.E., “Fast, Easy, Clean Chemistry by Using Water as a Solvent and Microwave Heating: The Suzuki Coupling as an Illustration”, Chem. Commun, Vol. 23, s. 2881, (2005).

Littke, F., Fu, G.C., “A Convenient and General Method for Pd-Catalyzed Suzuki Cross-Couplings of Aryl Chlorides and Arylboronic Acids”, Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 37, s. 3387, (1998).

Littke, F.A., Fu, G.C., “Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides”, Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 41, s. 4176, (2002).

Lourdes, V., Joseph, P. B., Matheen M. K., Arumugam, N., Roderick, W. B., Simon, G. B., Gerardo, Z., Francisco, D., Joaquin, T., “Highly stereoselective palladium-catalyzed coupling reactions of captodative olefins acetylvinylyl arenecarboxylates”, *Journal of Organometallic Chemistry*, 517, 9-17, (1996).

Massaro, M., RIELA, S., Cavallaro, G., Colletti, C.G., Milioto, S., Noto, R., Parisi, F., Lazzara, G., “Palladium supported on Halloysite-triazolium salts as catalyst for ligand free Suzuki cross-coupling in water under microwave irradiation”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 408, 12–19, (2015).

Miyaoura, N., Suzuki, A., Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 19, 866-7, (1979).

Miyaoura, N., Suzuki, A., “Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds”, *Chem. Rev.*, Vol. 95, s. 2457, (1995).

Miyaoura, N., “Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds via Base-Assisted Transmetalation to Palladium(II) Complexes”, *J. Organomet. Chem.*, Vol. 653, s. 54, (2002).

Miyaoura, N., “Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides” in “Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”, Eds A. de Meijere and F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim, 41- 123, (2004).

Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A., "Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium", *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 44 (2): 581, (1971).

Nasrollahzadeh, M., Mahamb M. ve Tohidia, M. M., “Green synthesis of water-dispersible palladium nanoparticles and their catalytic application in the ligand- and copper-free Sonogashira coupling reaction under aerobic conditions”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 391, 83–87, (2014).

Novak, Z., Nemes, P. ve Kotschy, A., “Tandem Sonogashira coupling: an efficient tool for the synthesis of diarylalkynes”, *Organic Letter*, 6: 4917–4920, (2004).

Paetzold, E., Oehme, G., Fuhrmann, H., Richter, M., Eckelt, R., Pohl, M.M. and Kosslick H., “Comparison of Mesoporous Silica and Alumina Supports for Palladium-Catalyzed Carbon–Carbon Coupling Reactions: Unexpected High Acceleration by Supported Cetyltrimethylammonium Bromide”, *Microporous and Mesoporous Mater.*, Vol. 44-45, s. 517, (2001).

Ramarao, C., Brennan, P.E., Ley, S.V., “Palladium-Containing Perovskites: Recoverable and Reusable Catalysts for Suzuki Couplings”, *Chem. Commun.* s. 2652, (2003).

Saygılı, N., New pyridinylboronic acid and new heterobiaryls via cross-coupling reactions of pyridinylboronic acids with heteroaryl halides, *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 31, 85-96, (2011).

Schuster, M., “N,N-dialkil-N'-benzoylthio harnstoffe und Strukturanaloge (Se, O), (O, O), (S,S)- 1,3 dichalkogen-liganden für die extraktion und chromatographie von metallen”, Ph. D. Thesis, Johann Wolfrang Goethe Universität, Germany, (1986).

Schuster, M.,Kugler, B. ve König K. H., “The Chromatography Properties of Metal Chelates Influence of the Acyl Substituents on the Chromatographic Properties of Acylthioure Chelates, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 338 (6), 717-720, (1990).

Serin, S., “1,3-difenil-2-thioksa-4,5-bis(hidroksimino 1,2,4,5-tetrahidro imidazol eldesi, Geometrik izomerleri ve bazı Transzisyon metalleri ile Kompleks Formasyonları”, Doktora tezi, KTÜ, Trabzon, (1983).

Shimizu, K., Maruyama, R., Komai, S., Kodama, T., Kitayama, Y. “Pd– Sepiolite Catalyst for Suzuki Coupling Reaction in Water: Structural and Catalytic Investigations”, *J. Catal.* Vol. 227, s. 202, (2004).

Singh, K. N. ve Allam B. K., “An Efficient Phosphine-Free Heck Reaction in Water Using Pd(L-Proline)₂ as the Catalyst Under Microwave Irradiation”, *Synthesis*, 4: 1125-1131, (2011).

Shen, W., “Palladium Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides with Arylboronic Acids”, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 38, s. 5575, (1997).

Shylesh, S., Schunemann, V., Thiel, W. R., “Magnetically Separable Nanocatalysts: Bridges between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 3428 – 3459, (2010).

Smith, G.V. ve Notheisz, F., “Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry: Academic Press”, USA- California, (1995).

Stanford, S.P., “Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis”, *Tetrahedron*, 54, 263–303, (1998).

Suzuki, A., “Carbon–Carbon Bonding Made Easy”, *Chem. Commun.* s. 4759, (2005).

Tarui, A., Shinohara, S., Sato, K., Omote, M. ve Ando, A., “Nickel-Catalyzed Negishi Cross-Coupling of Bromodifluoroacetamides”, *Org. Lett.*, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00232, (2016).

Thompson, A.E., Batsanov, A.S., Bryce, M.R., Saygili, N., Parry, P.R, Tarbit, B., 2-Ethoxy-3-pyridylboronic acid: a versatile reagent for the synthesis of highly-functionalized 3-aryl/heteroaryl-pyridines via Suzuki cross-coupling reactions, *Tetrahedron*, 61(21), 5131-5135, (2005).

Tsuji, J., “Cross-Coupling of Aryl Halides and Allyl Acetates with Arylboron Reagents in Water Using an Amphiphilic Resin-Supported Palladium Catalyst”, *J. Org. Chem.*, Vol. 64, s. 3384, (1995).

Uozumi, Y. ve Hayashi, T., “Cross-Coupling of Aryl Halides and Allyl Acetates with Arylboron Reagents in Water Using an Amphiphilic Resin-Supported Palladium Catalyst”, *J. Org. Chem.* Vol. 64, s. 3384, (1999).

Wu, J., Gong, L., Xia, Y., Song, R., Xie, Y. ve Li, J., “Nickel-Catalyzed Kumada Reaction of Tosylalkanes with Grignard Reagents to Produce Alkenes and Modified Arylketones”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 1–6, (2012).

Ye, J., Bhatt, R. K., Falck, J.R., “Stereo Specific Palladium/ Copper Cocatalyzed Cross Coupling of α Alkoxy on α Amino Stannanes with Acyl Chlorides”, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 116, No. 1, (1994).

Yılmaz, M.K., “İminofosfin Paladyum(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Heck Ve Suzuki Eşleşme Reaksiyonlarındaki Katalitik Etkinliklerinin İncelenmesi”, *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, 8. s., (2014).

Zim, D., Gruber, A.S., Ebeling, G., Dupont, J., Monteiro, A.L., “Sulfur- Containing Palladacycles: Efficient Phosphine-Free Catalyst Precursors for the Suzuki Cross-Coupling Reaction at Room Temperature” *Org. Lett.* Vol. 2, s. 2881, (2000).

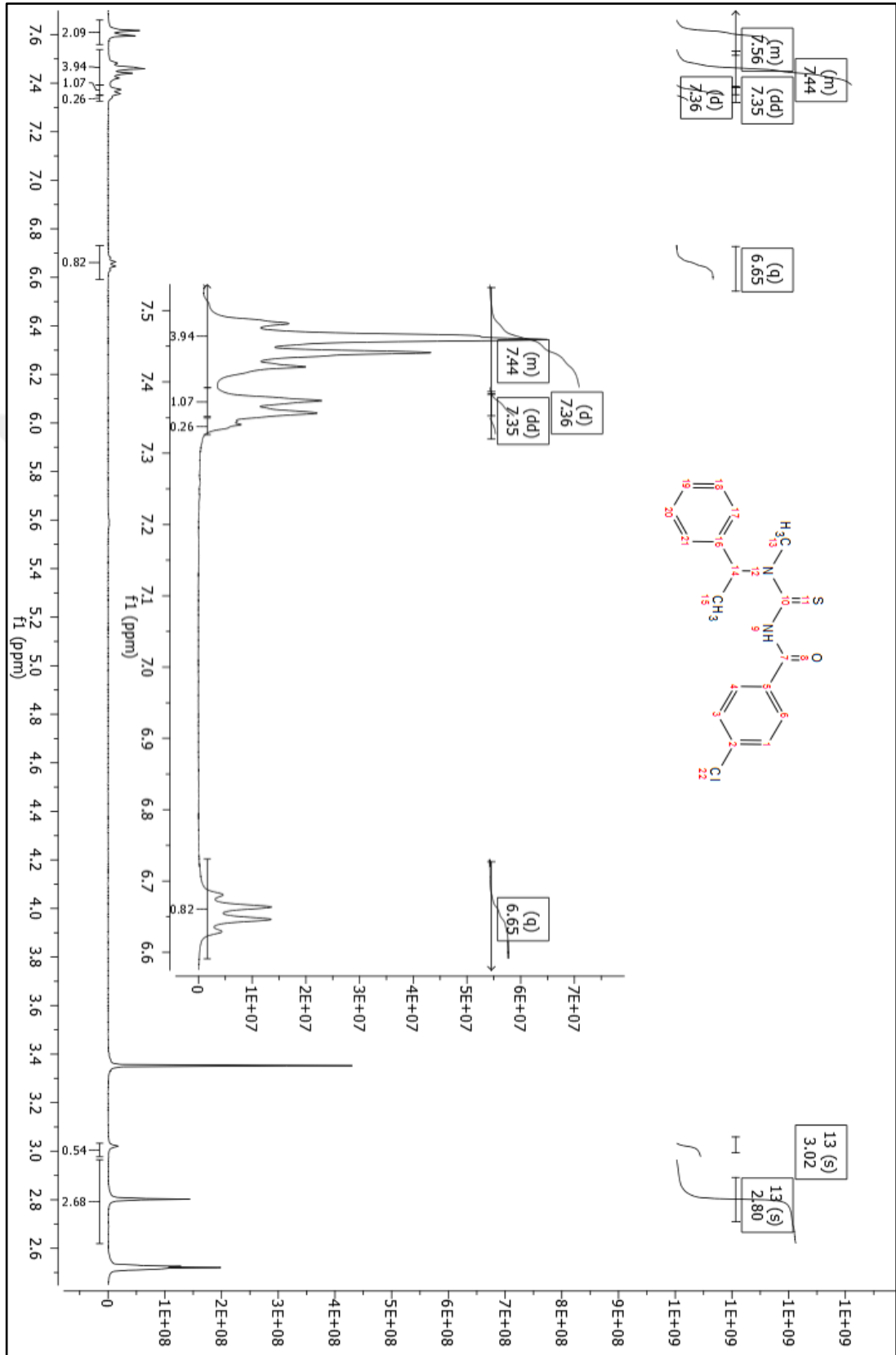
EKLER

EK 1. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN NMR SPEKTRUMLARI

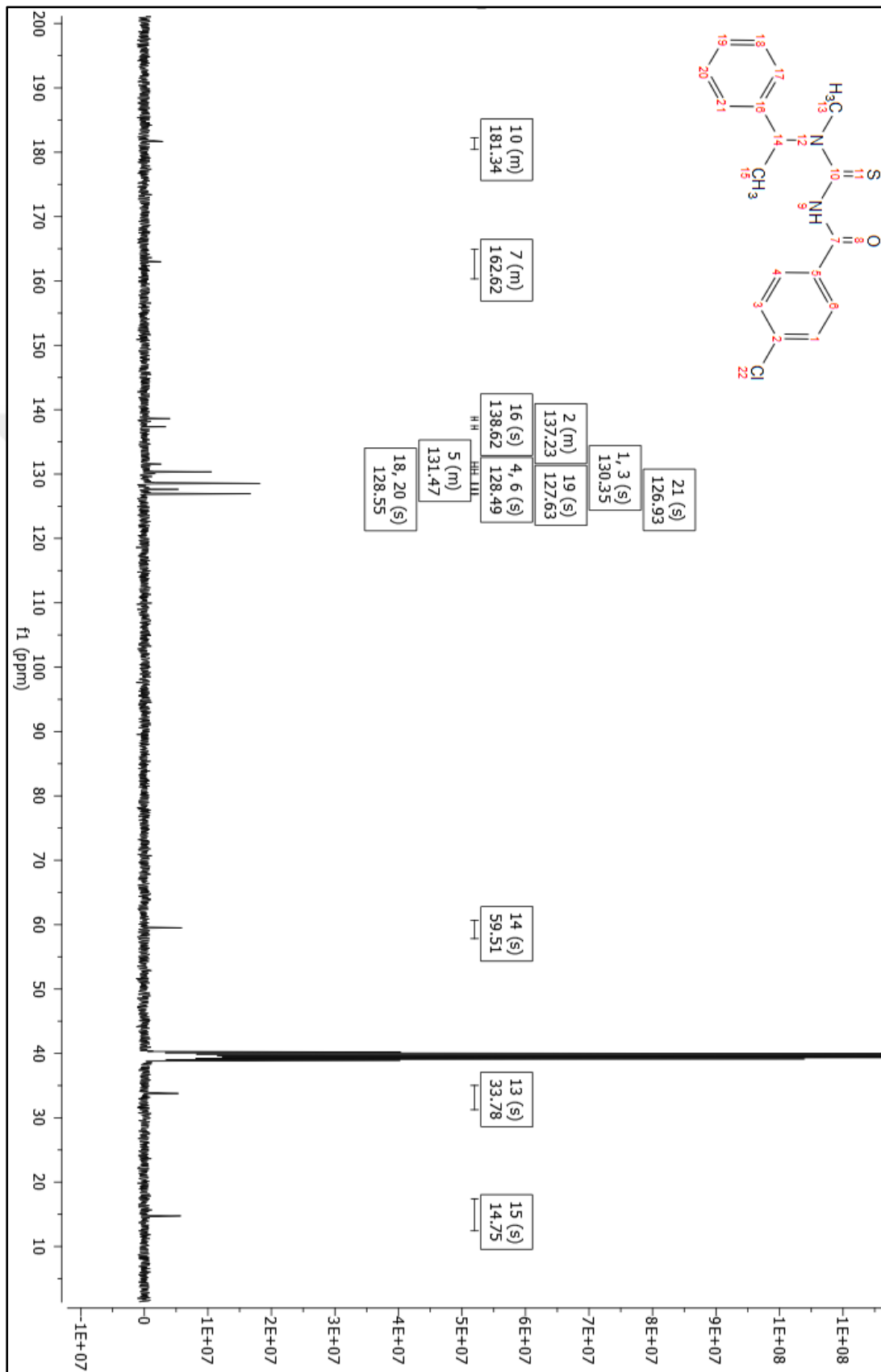
L1 Kodlu Ligand / ¹H-NMR



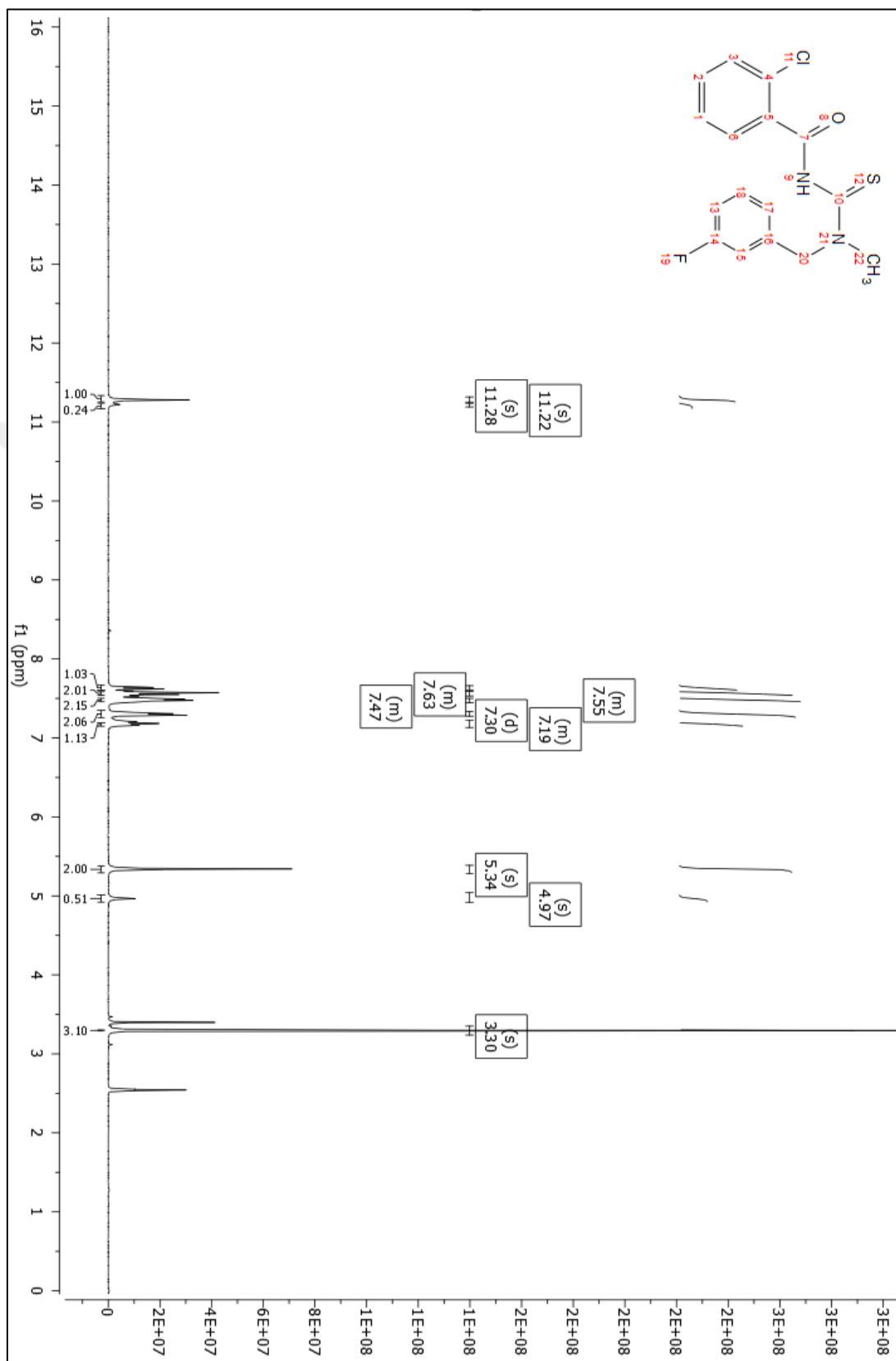
L1 Kodlu Ligand / $^1\text{H-NMR}$ Detayı



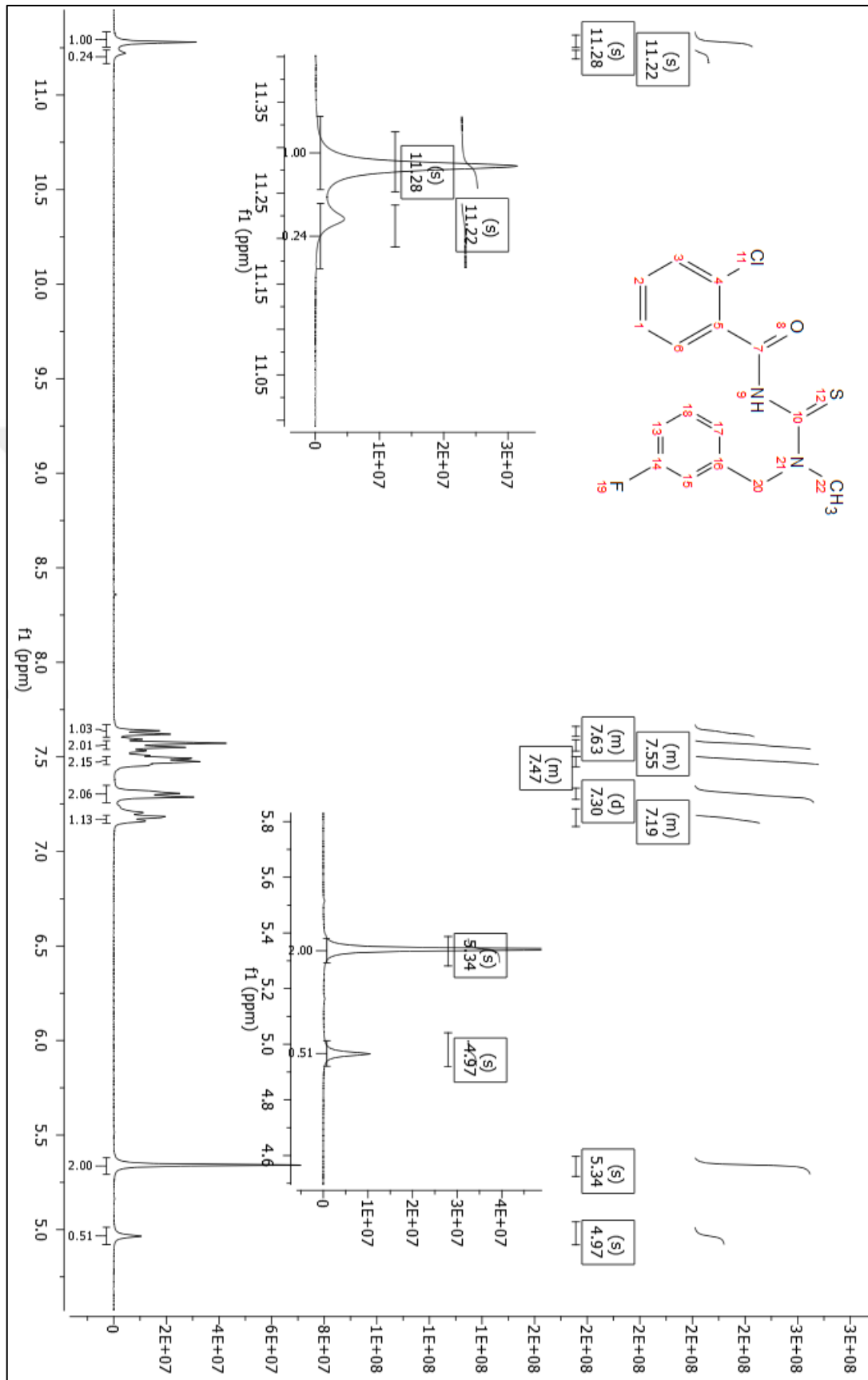
L1 Kodlu Ligand / ^{13}C -NMR



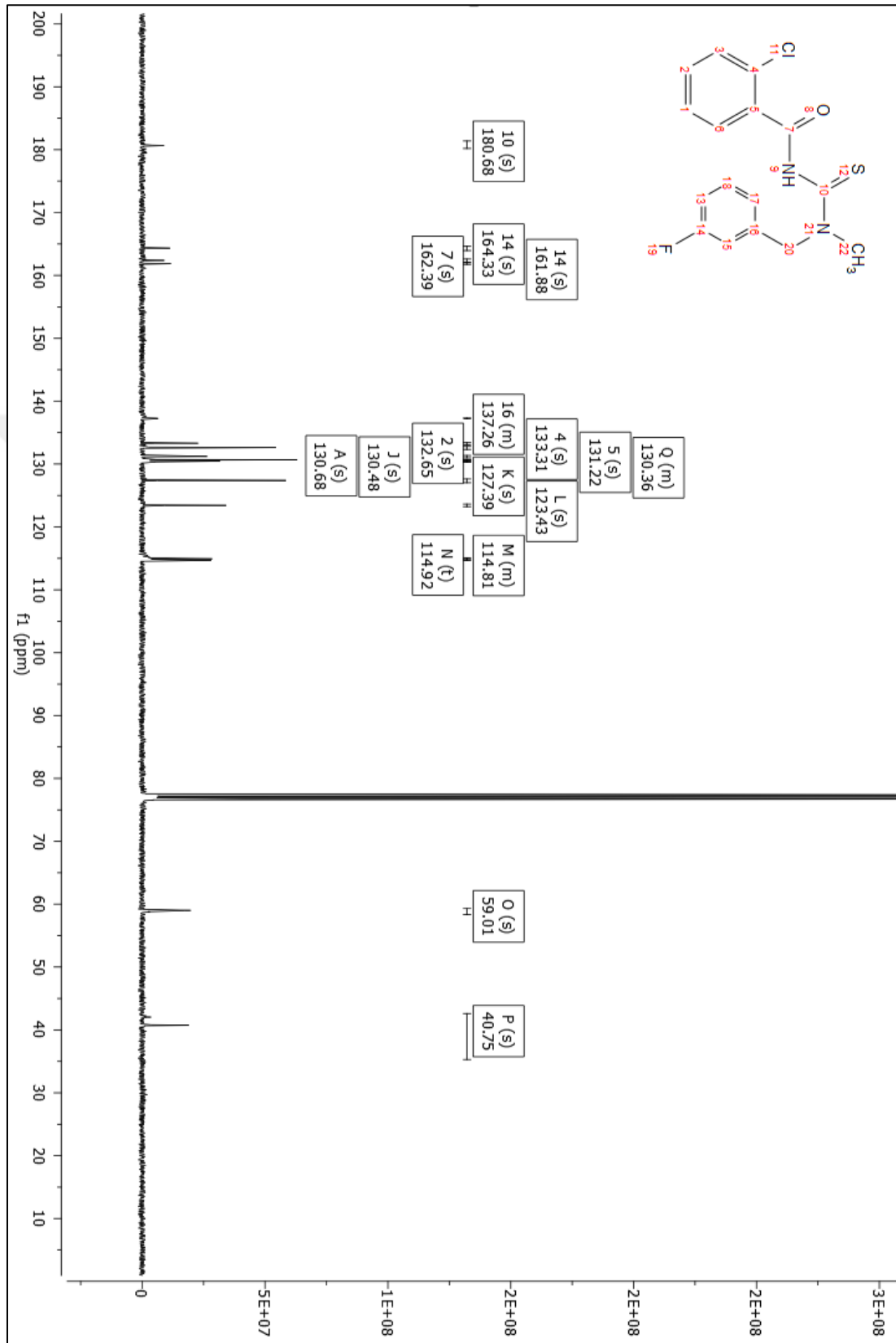
L2 Kodlu Ligand / $^1\text{H-NMR}$



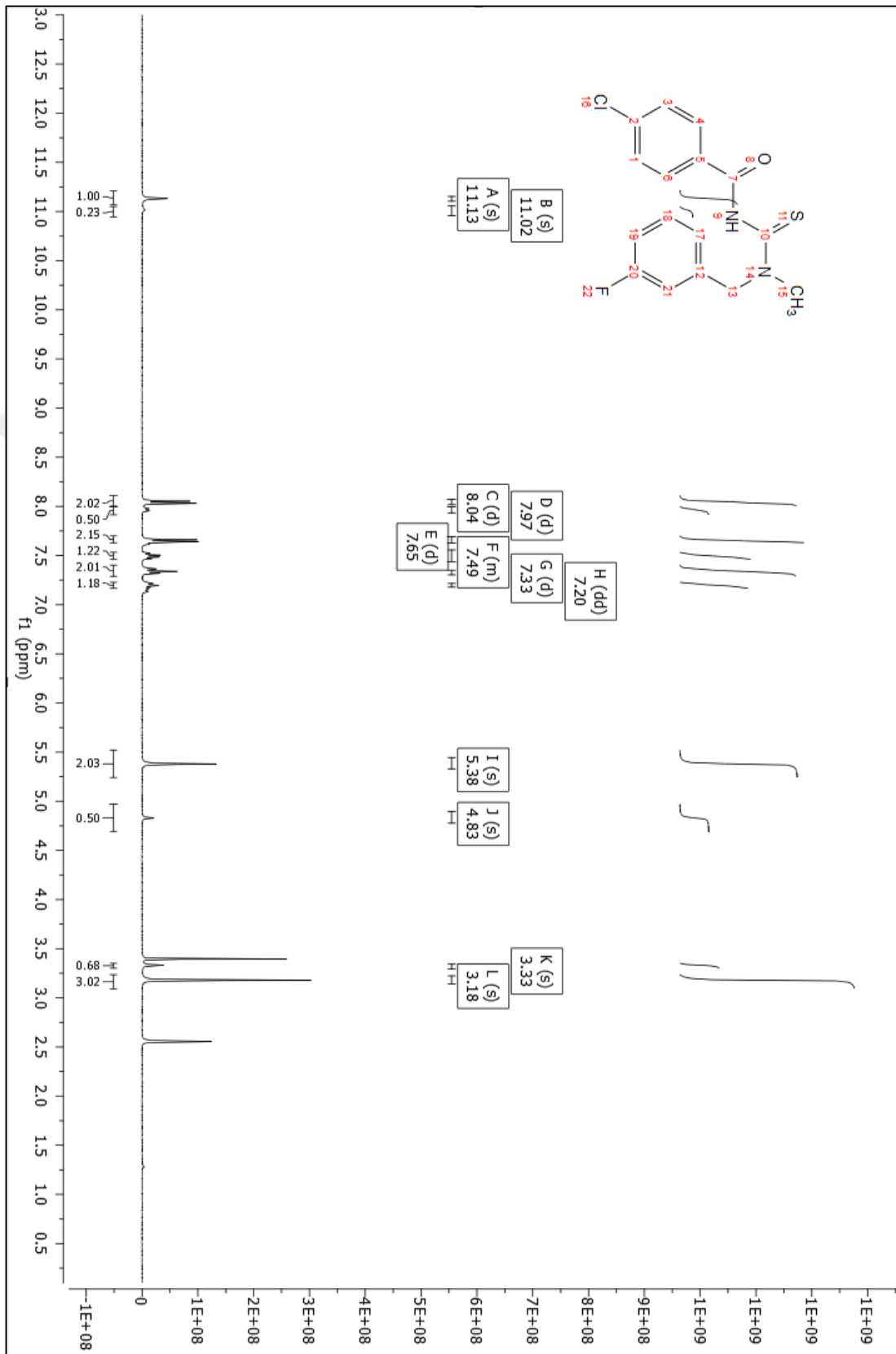
L2 Kodlu Ligand / $^1\text{H-NMR}$ Detayı



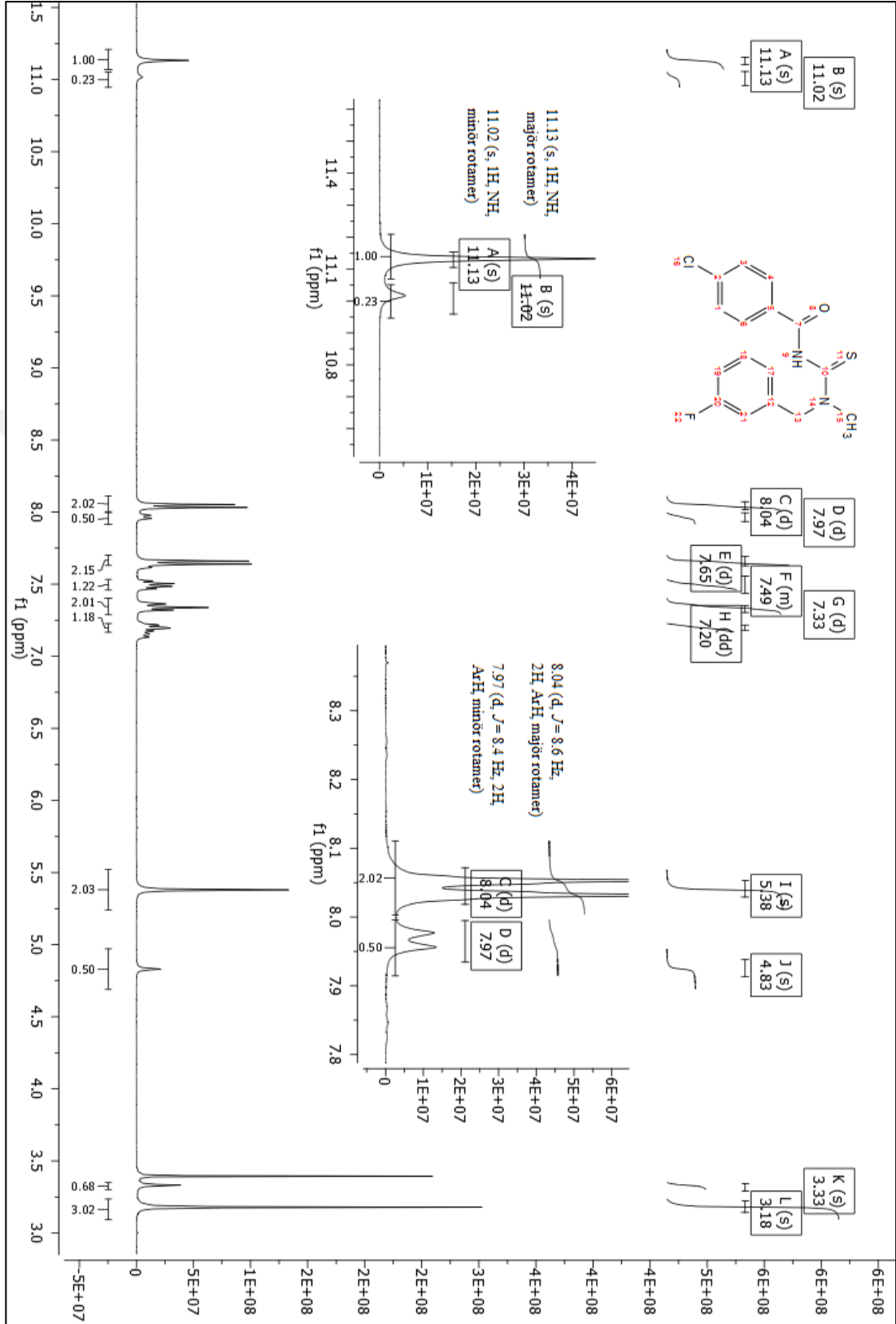
L2 Kodlu Ligand / ^{13}C -NMR



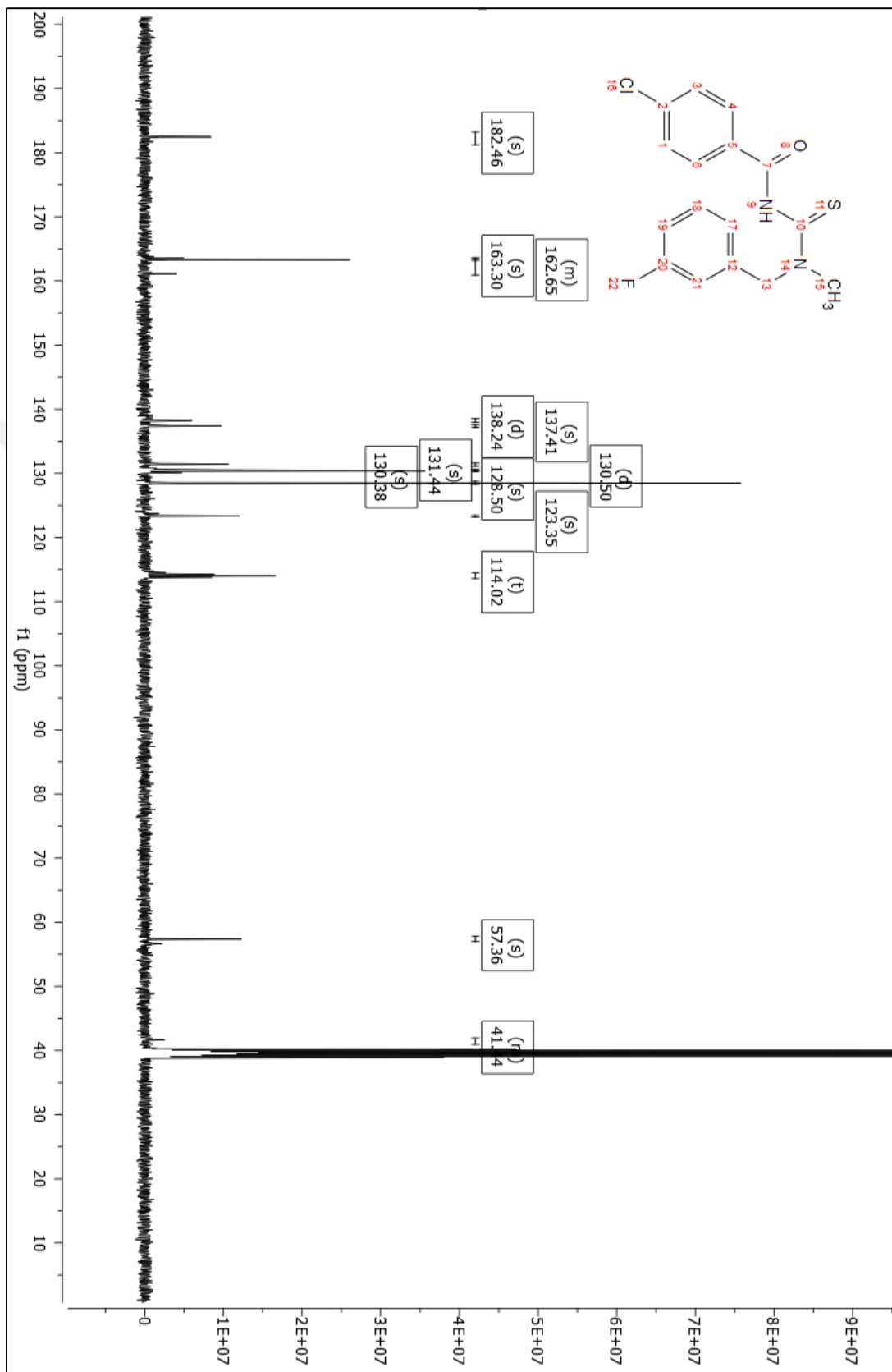
L3 Kodlu Ligand / $^1\text{H-NMR}$



L3 Kodlu Ligand / ¹H-NMR Detayı

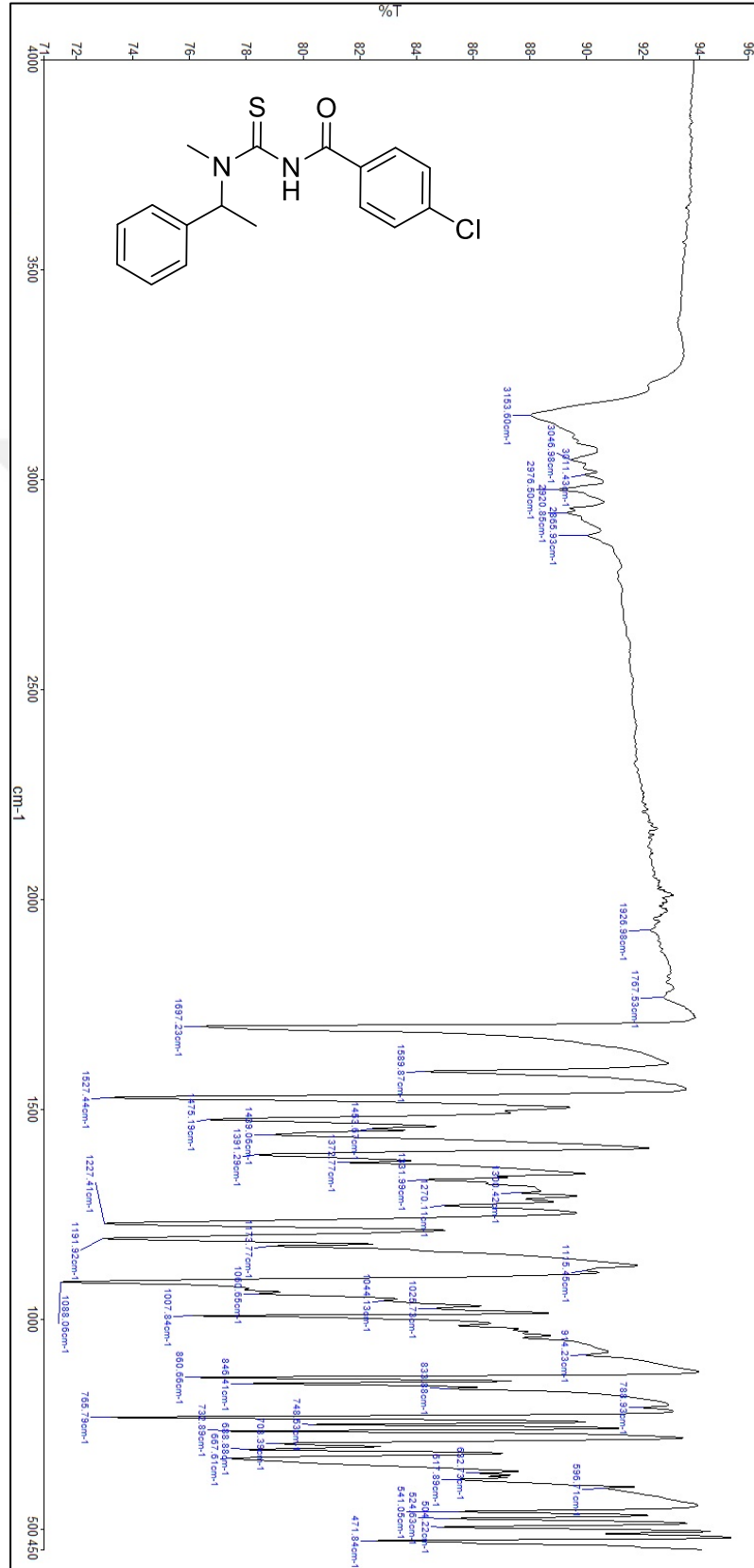


L3 Kodlu Ligand / ^{13}C -NMR

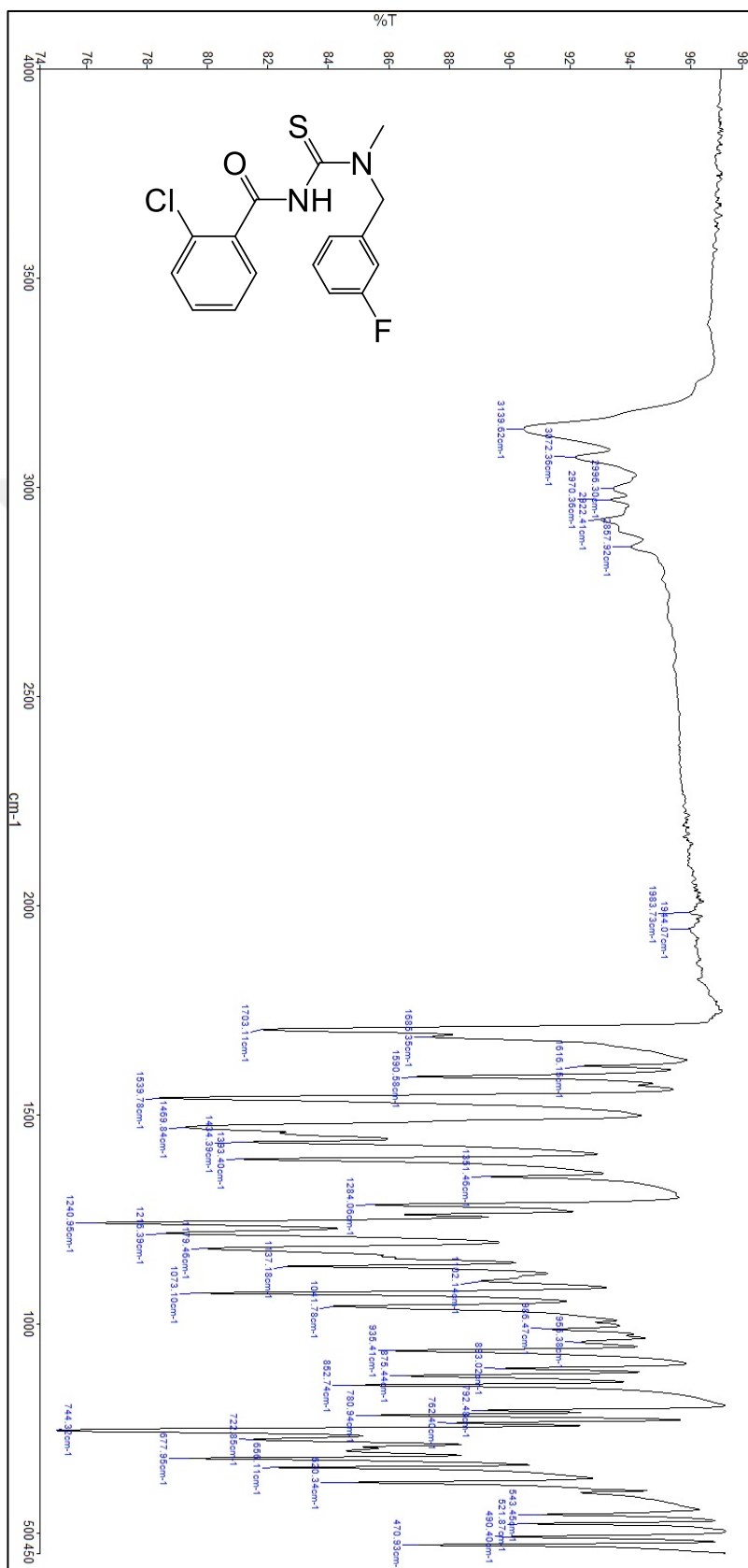


EK 2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI

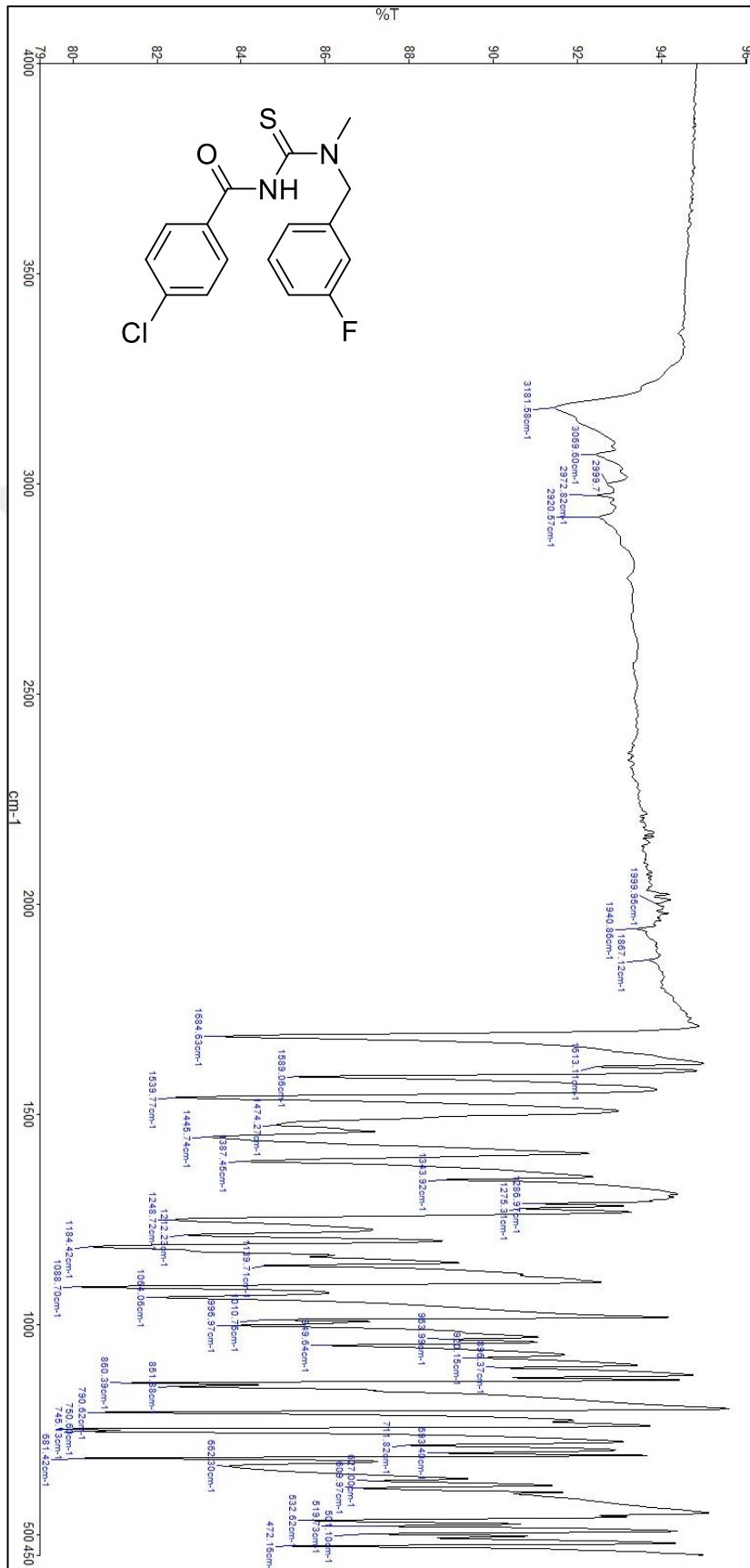
L1 Kodlu Ligand / FT-IR



L2 Kodlu Ligand / FT-IR

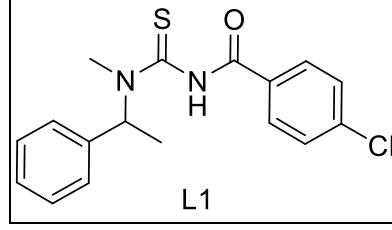


L3 Kodlu Ligand / FT-IR

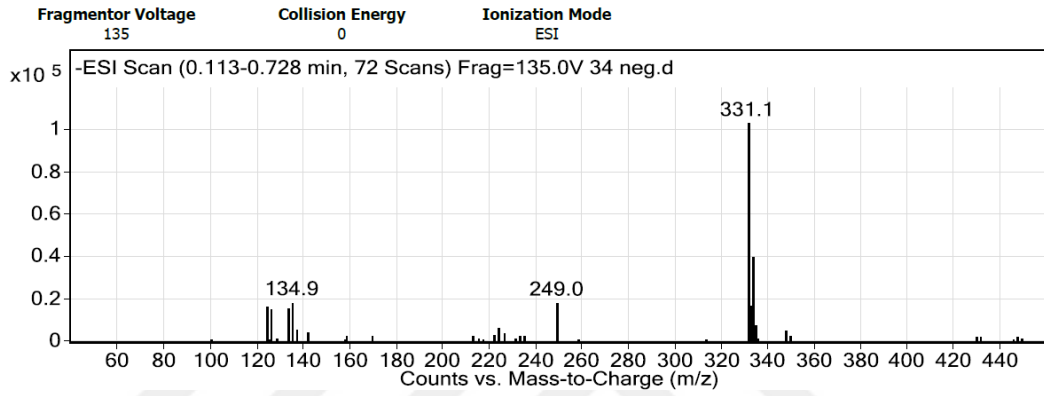


EK 3. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN MS SPEKTRUMLARI

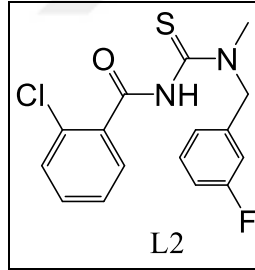
L1 Kodlu Ligand / [MS⁻]



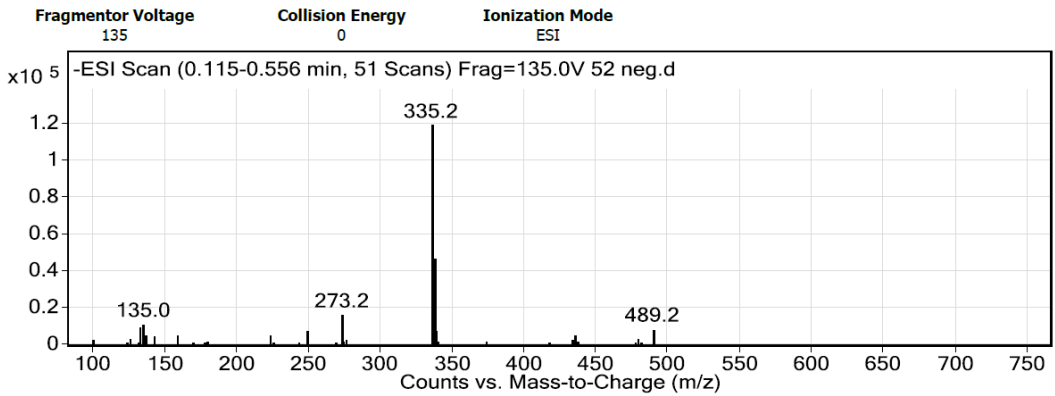
User Spectra



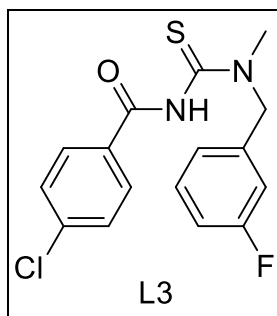
L2 Kodlu Ligand / [MS⁻]



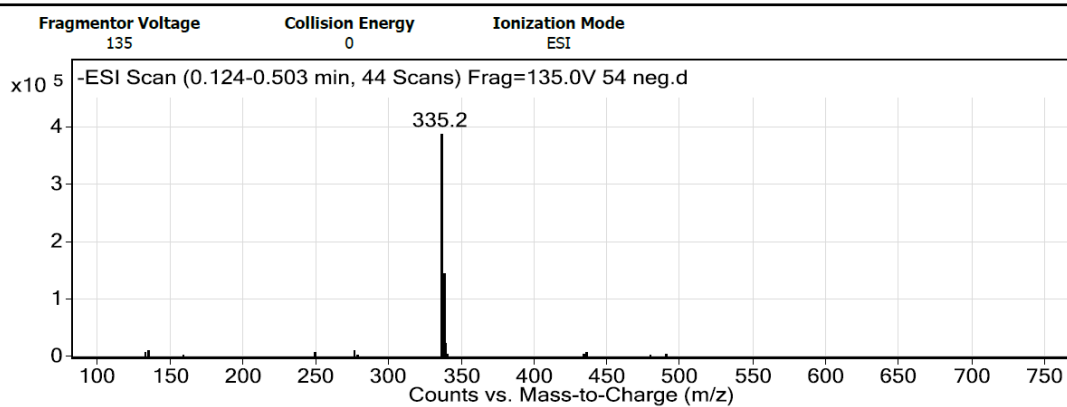
User Spectra



L3 Kodlu Ligand / [MS⁻]

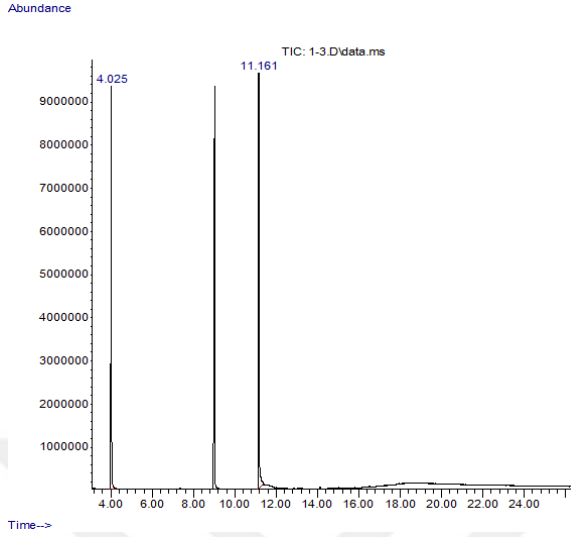


User Spectra



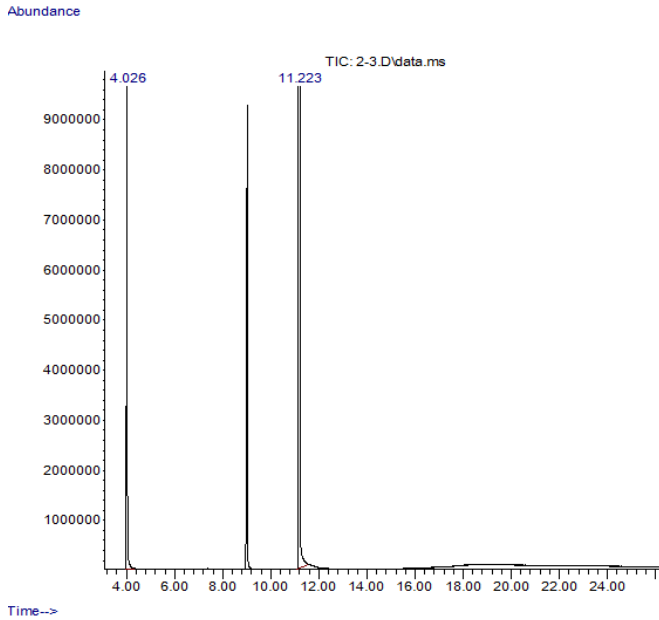
EK 4. SUZUKİ EŞLEŞME TEST REAKSİYONU GC SONUÇLARI

Çizelge 3.1. / 1



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.025	143	158	204	BB	9119009	228345228	84.46%	45.788%
2	11.161	1346	1360	1402	BV	12157976	270352534	100.00%	54.212%

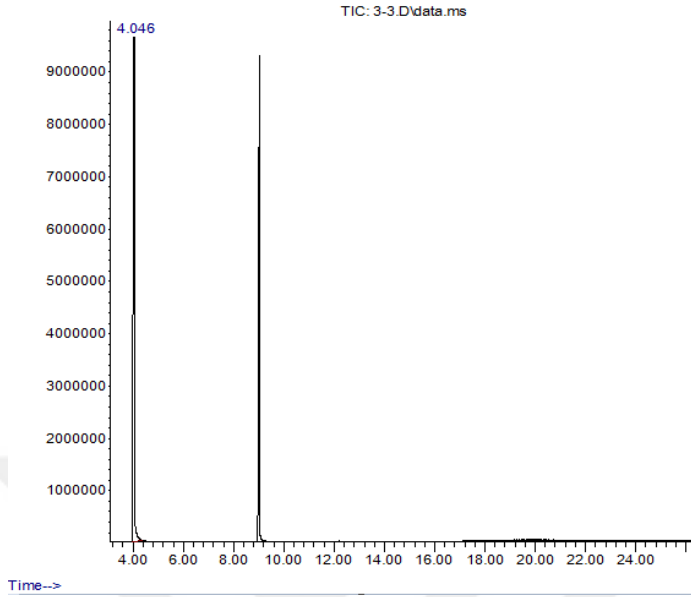
Çizelge 3.1. / 2



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.026	145	158	212	BB	9741626	253107468	26.48%	20.935%
2	11.223	1347	1371	1425	BV 2	19046422	955884041	100.00%	79.065%

Çizelge 3.1. / 3

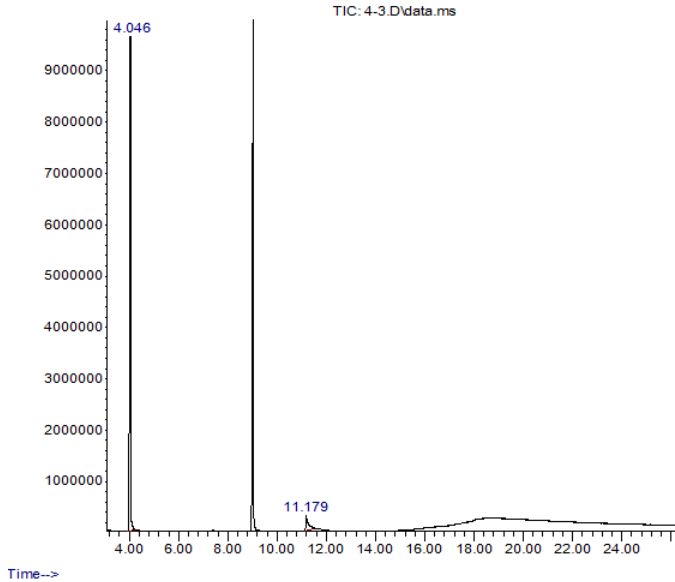
Abundance



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.046	144	162	224	BB	11968571	419743777	100.00%	100.000%

Çizelge 3.1. / 4

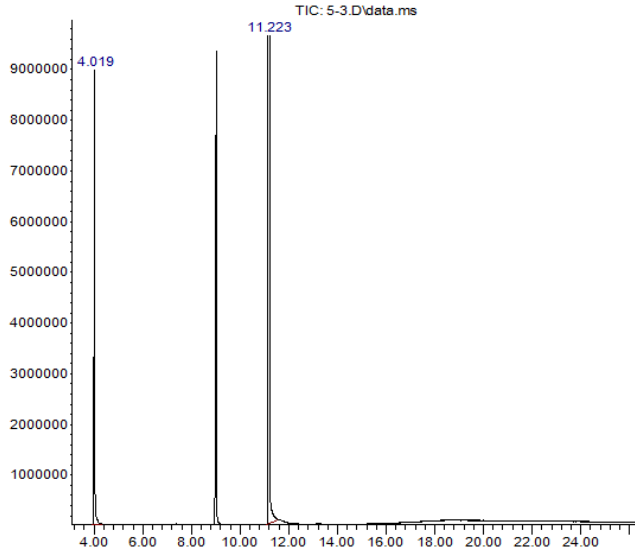
Abundance



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.046	144	162	209	BB	11148556	336360828	100.00%	94.113%
2	11.179	1351	1363	1417	BB	288907	21041020	6.26%	5.887%

Çizelge 3.1. / 5

Abundance

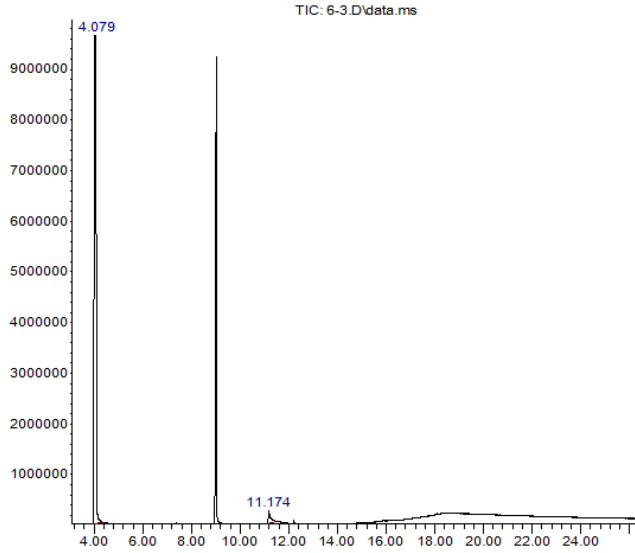


Time-->

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.019	143	157	210	BB	8768278	214846369	22.08%	18.086%
2	11.223	1350	1371	1429	BV 2	19159134	973040610	100.00%	81.914%

Çizelge 3.1. / 6

Abundance

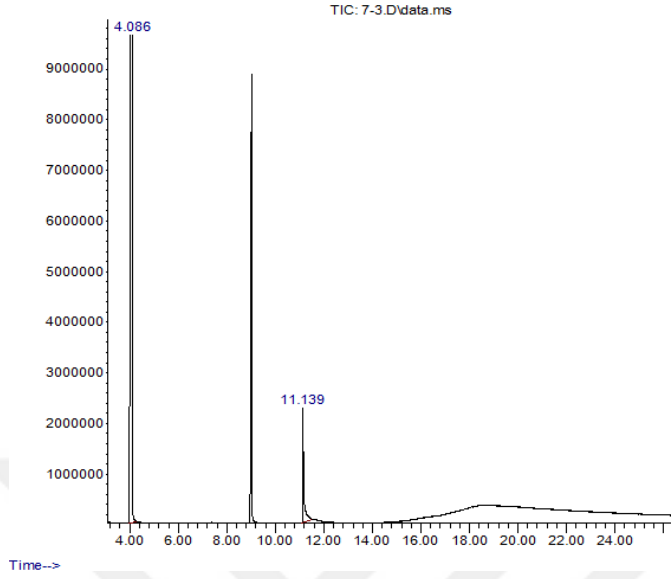


Time-->

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.079	143	167	224	BB	12826537	683659045	100.00%	97.541%
2	11.174	1353	1363	1413	BB	256046	17238296	2.52%	2.459%

Çizelge 3.1. / 7

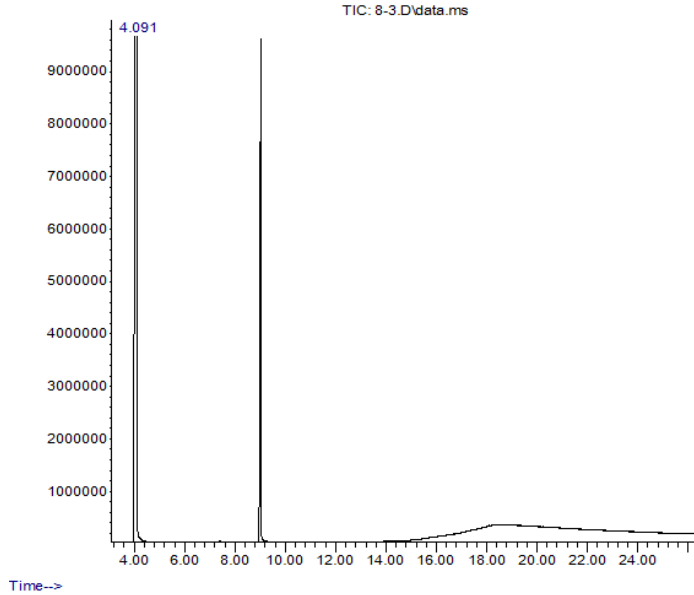
Abundance



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.086	145	168	209	BB	12917756	676944066	100.00%	90.380%
2	11.139	1350	1357	1418	BB	2211634	72051583	10.64%	9.620%

Çizelge 3.1. / 8

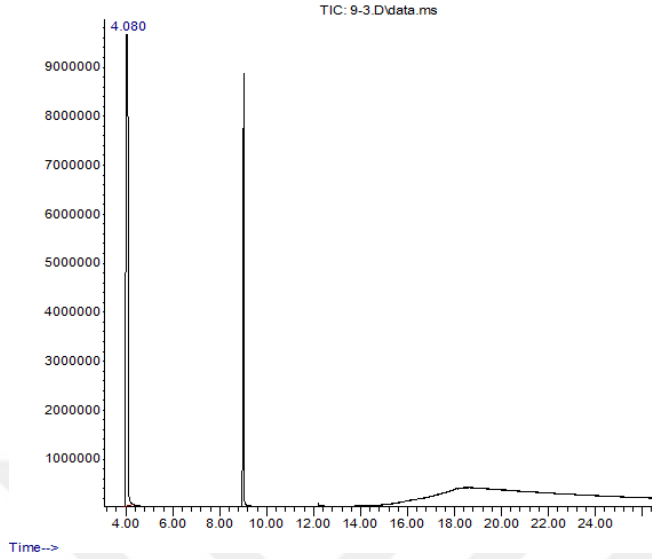
Abundance



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.091	144	169	171	BB	14292448	790523568	100.00%	100.000%

Çizelge 3.1. / 9

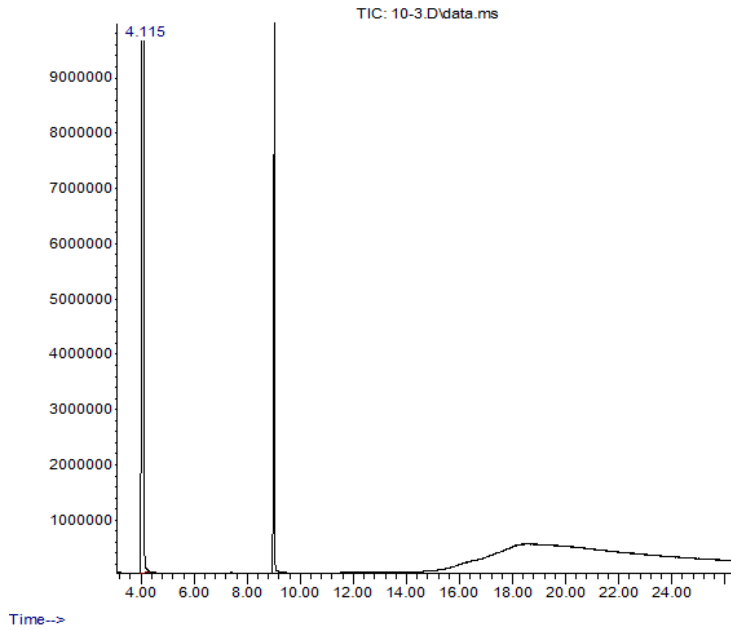
Abundance



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.080	142	167	211	BB	13263017	714397726	100.00%	100.000%

Çizelge 3.1. / 10

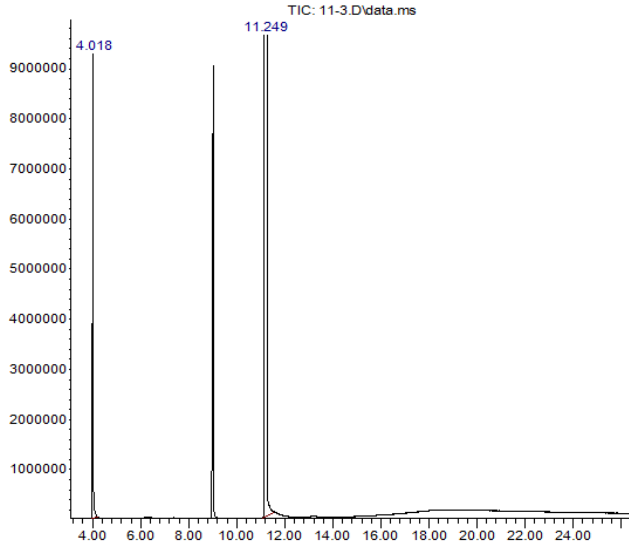
Abundance



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.115	147	173	215	BB 2	13503752	881994788	100.00%	100.000%

Çizelge 3.1. / 11

Abundance

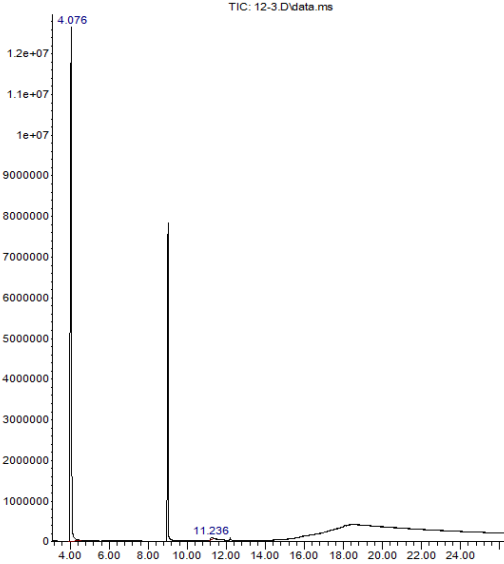


Time-->

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.018	145	157	198	BB	9147622	223166307	16.78%	14.366%
2	11.249	1348	1375	1428	BB 2	19596117	1330226514	100.00%	85.634%

Çizelge 3.1. / 12

Abundance

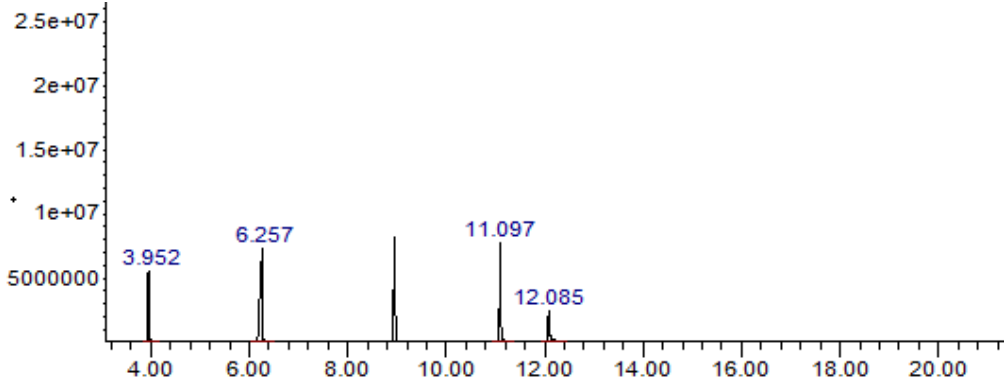


Time-->

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.076	141	167	251	BB	13593901	672512371	100.00%	99.423%
2	11.236	1359	1373	1396	BB 4	64463	3905500	0.58%	0.577%

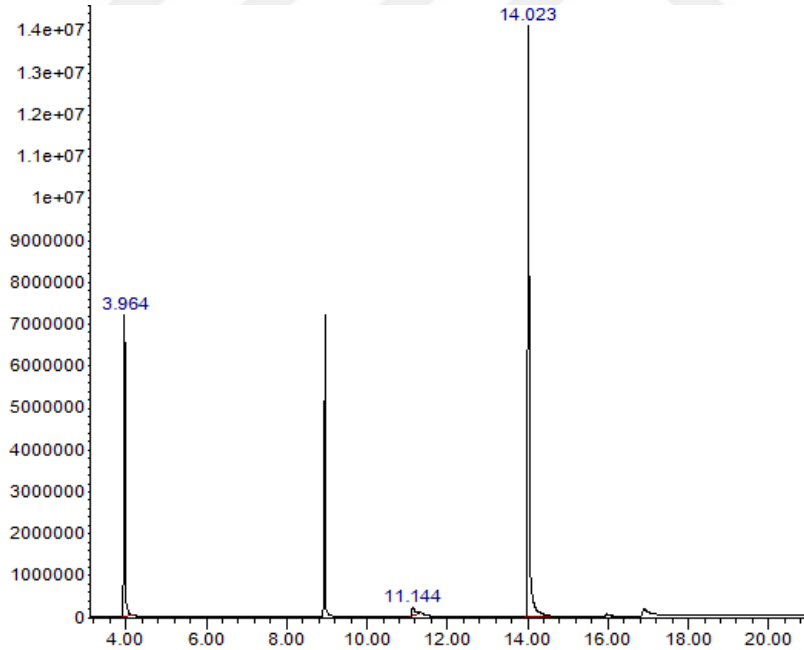
EK 4. SUZUKİ EŞLEŞME TEST REAKSİYONU GC SONUÇLARI

Çizelge 4.1. / 1 / L1



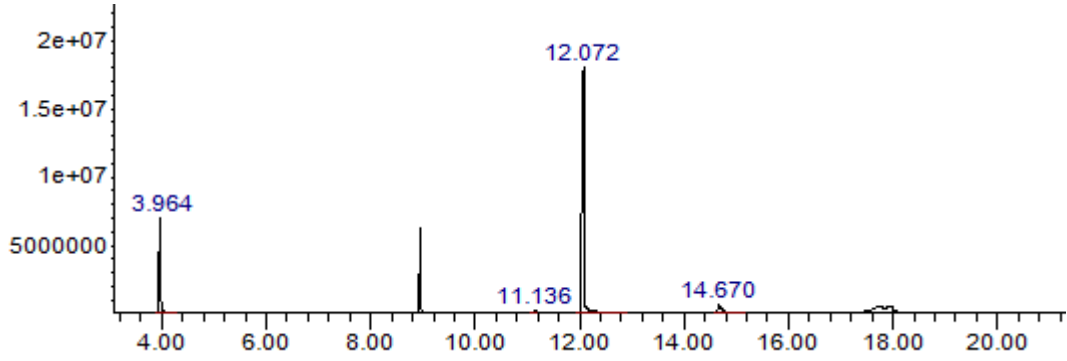
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.952	131	146	189	BB	5548303	103444969	39.76%	18.768%
2	6.257	496	534	581	BB	6839017	260206120	100.00%	47.208%
3	11.097	1325	1350	1400	BB	7566794	132669505	50.99%	24.070%
4	12.085	1490	1516	1581	BB	2358731	54870286	21.09%	9.955%

Çizelge 4.1. / 2 / L1



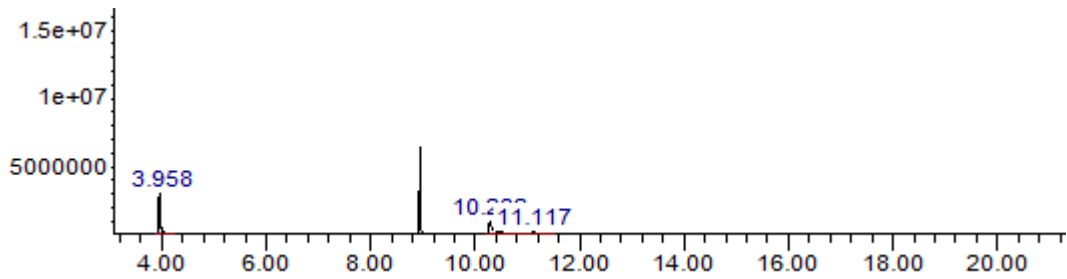
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.964	136	148	193	BB	6948128	146635662	39.29%	27.679%
2	11.144	1347	1357	1381	BV	210146	9901155	2.65%	1.869%
3	14.023	1828	1843	1938	BB	14408274	373227514	100.00%	70.452%

Çizelge 4.1. / 3 / L1



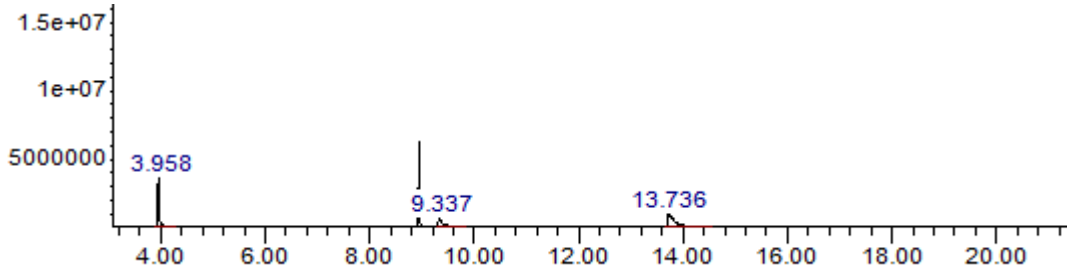
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.964	137	148	204	BB	6796845	141848149	24.62%	18.582%
2	11.136	1346	1356	1366	BV	177492	4421183	0.77%	0.579%
3	12.072	1493	1514	1658	BB	17487266	576124509	100.00%	75.471%
4	14.670	1940	1952	2040	BB	616344	40978138	7.11%	5.368%

Çizelge 4.1. / 4 / L1



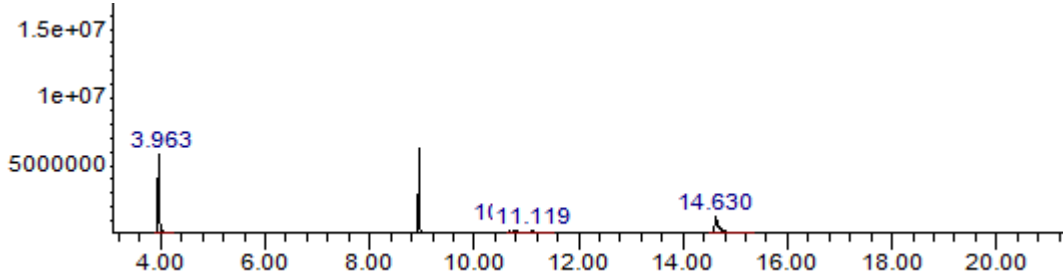
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.958	137	147	198	BB	2913266	66248273	100.00%	47.002%
2	10.282	1202	1212	1324	BB	823459	65232646	98.47%	46.282%
3	11.117	1326	1353	1428	BB	180045	9465716	14.29%	6.716%

Çizelge 4.1. / 5 / L1



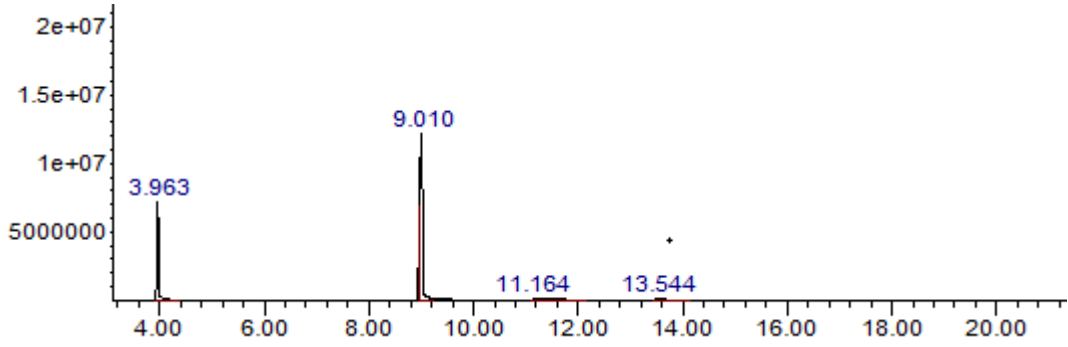
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.958	137	147	204	BB	3525259	75231629	77.96%	34.875%
2	9.337	1044	1053	1144	BB 2	650022	43986924	45.58%	20.391%
3	13.736	1781	1794	1935	BB	893776	96500177	100.00%	44.734%

Çizelge 4.1. / 6 / L1



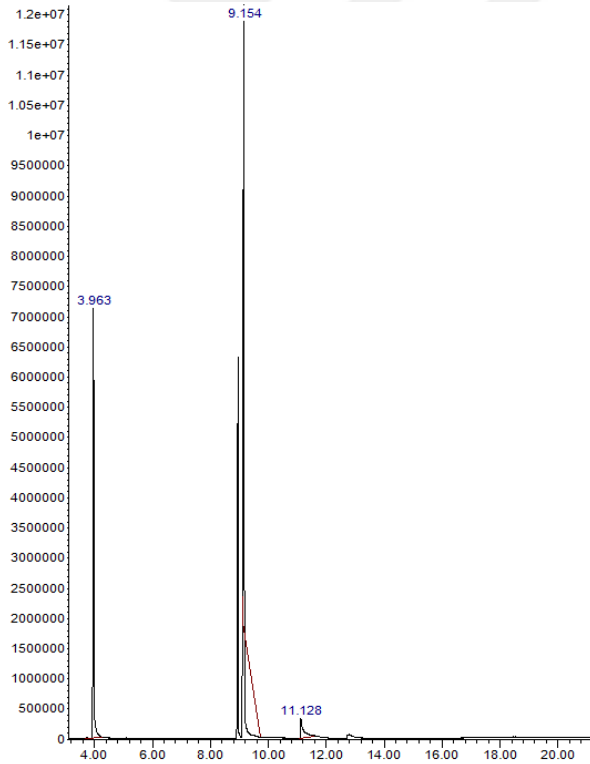
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.963	137	148	203	BB	5897109	118265005	100.00%	47.271%
2	10.702	1272	1283	1346	BV	485817	36777106	31.10%	14.700%
3	11.119	1346	1353	1424	VB 2	181377	13973421	11.82%	5.585%
4	14.630	1925	1945	2075	BB	1187199	81167031	68.63%	32.443%

Çizelge 4.1. / 7 / L1



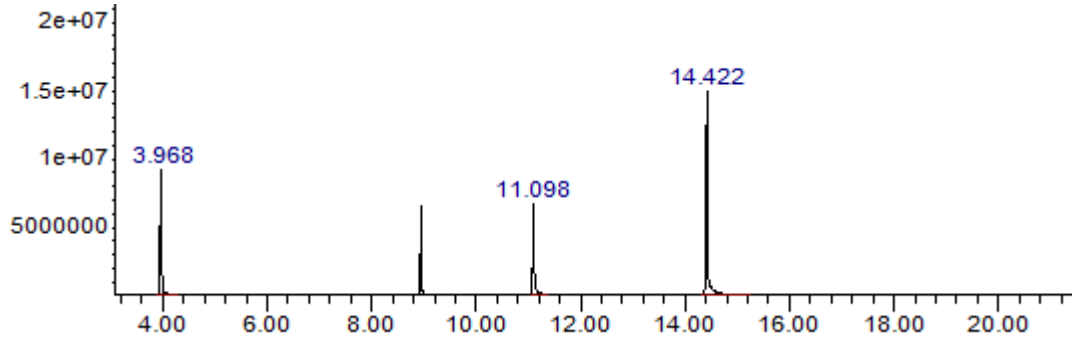
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.963	137	148	221	BB	6994761	143673696	46.13%	29.058%
2	9.010	992	998	1036	M	12133009	311472224	100.00%	62.995%
3	11.164	1349	1361	1533	BB 2	152203	28462593	9.14%	5.757%
4	13.544	1746	1762	1866	BB 5	70050	10832296	3.48%	2.191%

Çizelge 4.1. / 8 / L1



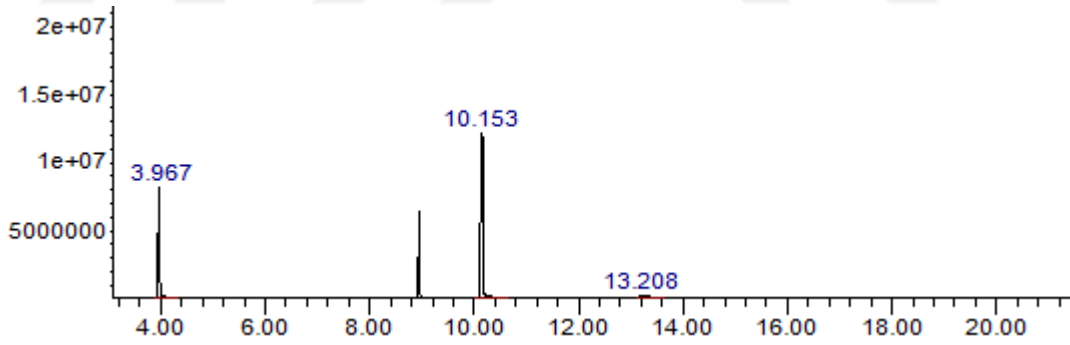
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.963	102	148	204	BB	7130526	144483007	40.71%	27.618%
2	9.159	1012	1023	1093	M	12131517	354932205	100.00%	67.844%
3	11.128	1344	1355	1434	BB	323562	23741099	6.69%	4.538%

Çizelge 4.1. / 9 / L1



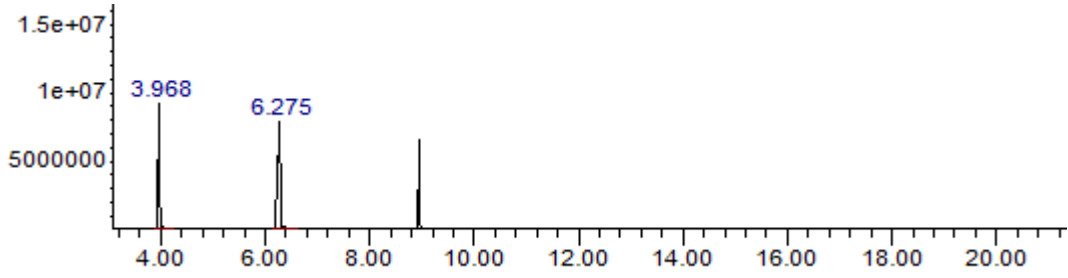
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.968	134	148	204	BB	8821039	193374662	48.77%	26.722%
2	11.098	1341	1350	1404	BV	6297919	133751088	33.73%	18.483%
3	14.422	1891	1910	2053	BB	14163128	396527157	100.00%	54.795%

Çizelge 4.1. / 10 / L1



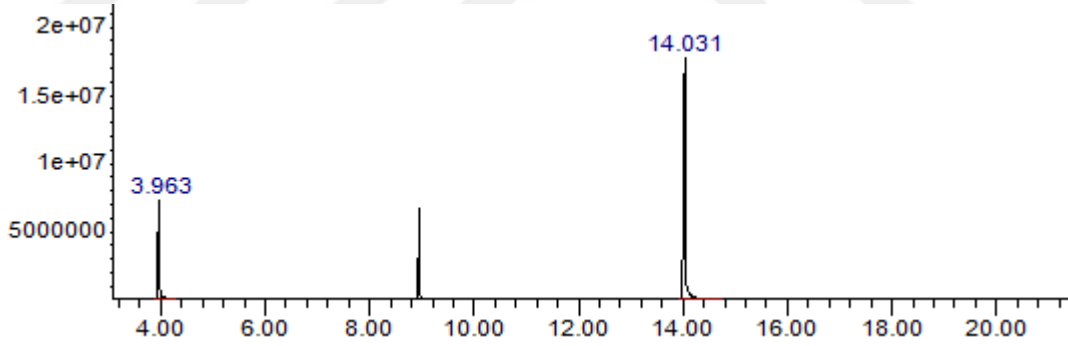
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.967	136	148	214	BB	8262433	175959843	47.31%	30.551%
2	10.153	1169	1190	1275	BB	11535220	371906245	100.00%	64.572%
3	13.208	1694	1705	1784	BB 2	225913	28086824	7.55%	4.877%

Çizelge 4.1. / 1 / L2



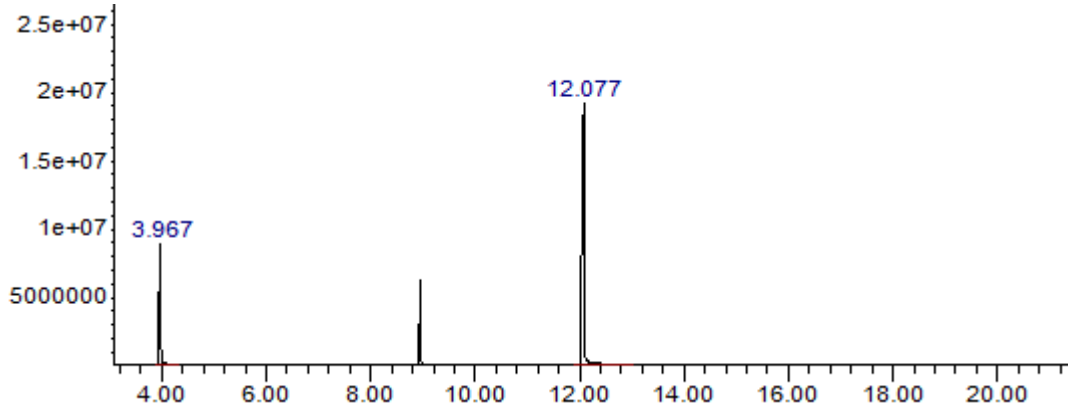
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.968	136	149	202	BB	8805710	191482026	64.49%	39.207%
2	6.275	514	537	598	BB	7476566	296899163	100.00%	60.793%

Çizelge 4.1. / 2 / L2



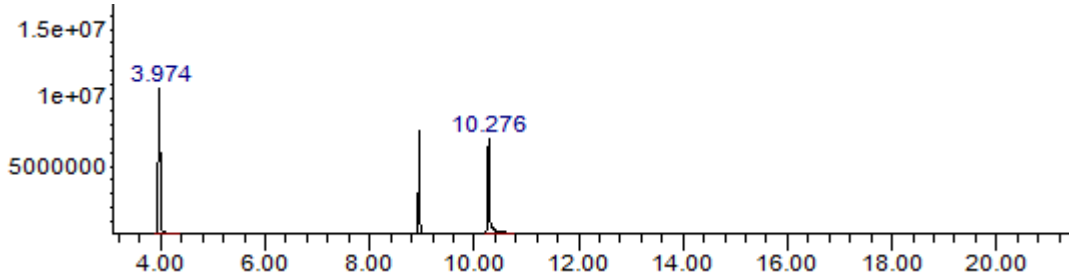
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.963	136	148	204	BB	7132773	147775332	28.41%	22.123%
2	14.031	1830	1844	1970	BB	17754069	520192429	100.00%	77.877%

Çizelge 4.1. / 3 / L2



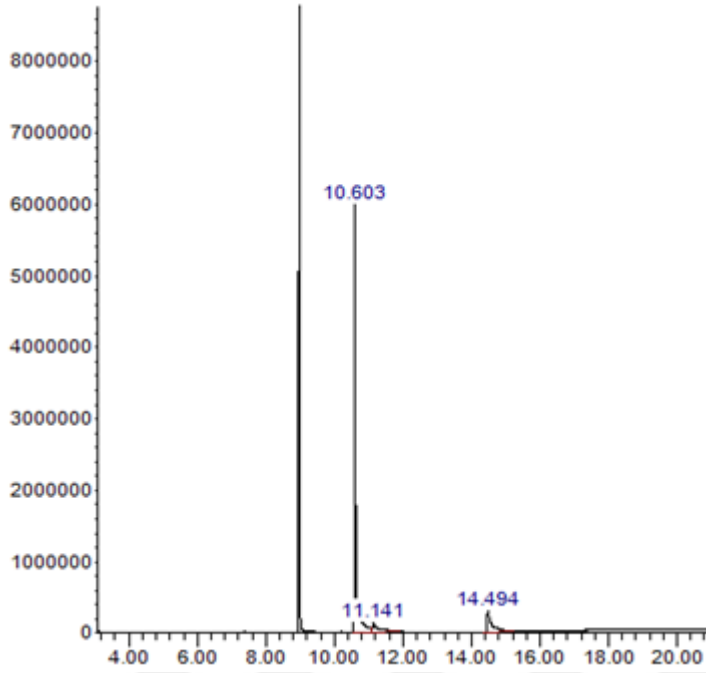
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.967	135	148	210	BB	8861517	193859506	28.40%	22.118%
2	12.077	1486	1515	1679	BB	18348231	682626977	100.00%	77.882%

Çizelge 4.1. / 4 / L2



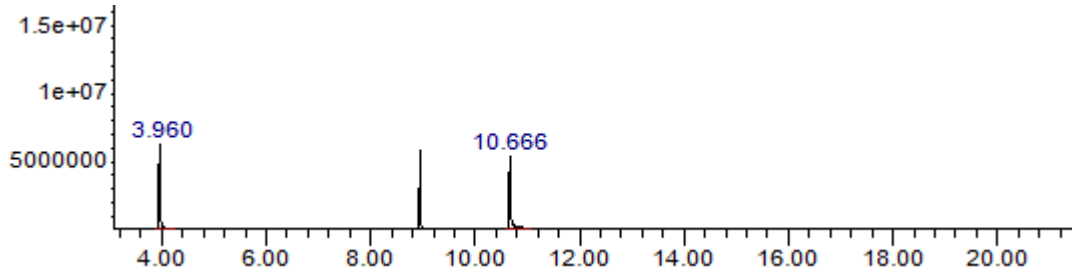
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.974	134	149	220	BB	10046481	250552432	100.00%	56.808%
2	10.276	1199	1211	1298	BB	6795434	190498786	76.03%	43.192%

Çizelge 4.1. / 5 / L2



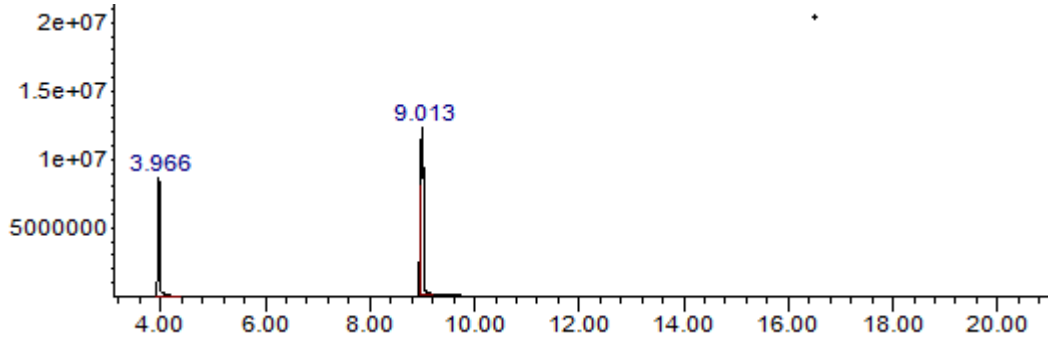
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	10.603	1253	1266	1346	BV	5258469	143469163	100.00%	75.217%
2	11.141	1346	1357	1497	VB 2	122472	18632709	12.99%	9.769%
3	14.494	1894	1922	2051	BB 2	289066	28638186	19.96%	15.014%

Çizelge 4.1. / 6 / L2



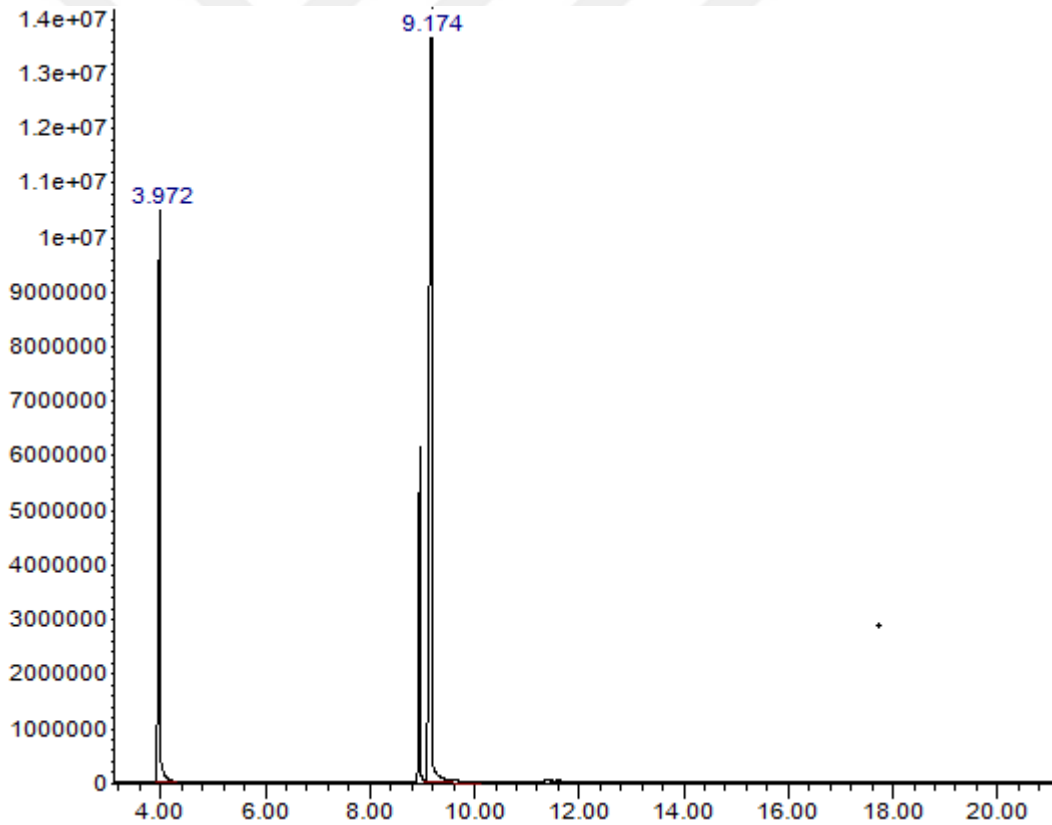
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.960	136	147	199	BB	6058320	124403948	99.12%	49.779%
2	10.666	1265	1277	1350	BV	5239943	125506242	100.00%	50.221%

Çizelge 4.1. / 7 / L2



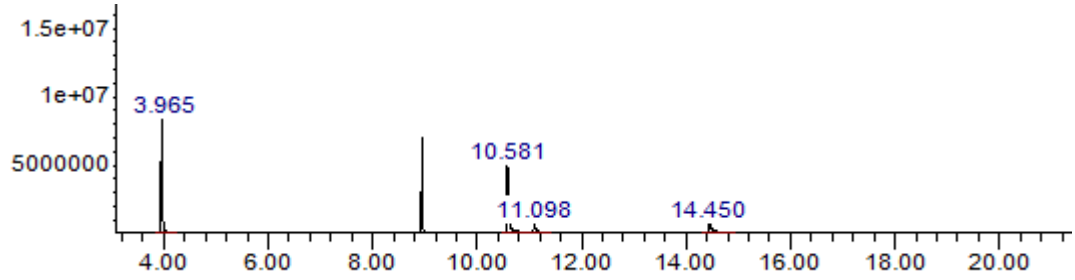
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.966	137	148	225	BB	8304348	185104002	61.20%	37.965%
2	9.013	993	998	1038	M	12328944	302463332	100.00%	62.035%

Çizelge 4.1. / 8 / L2



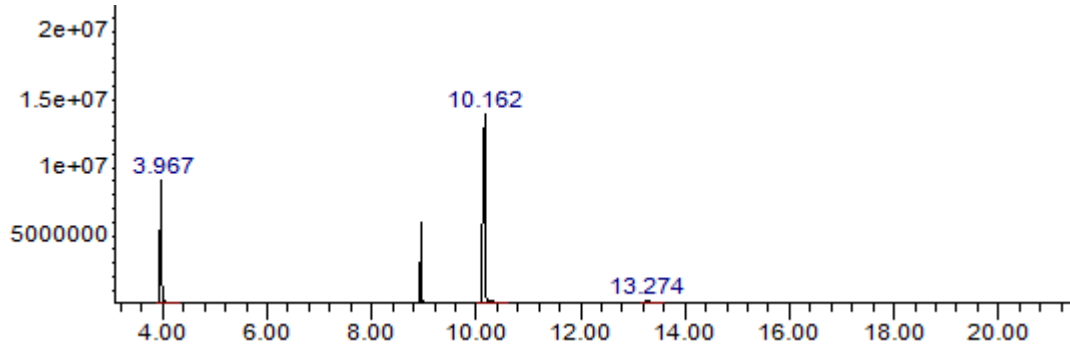
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.972	136	149	210	BB	10098368	243887088	49.38%	33.055%
2	9.174	1005	1026	1183	M	14986067	493941803	100.00%	66.945%

Çizelge 4.1. / 9 / L2



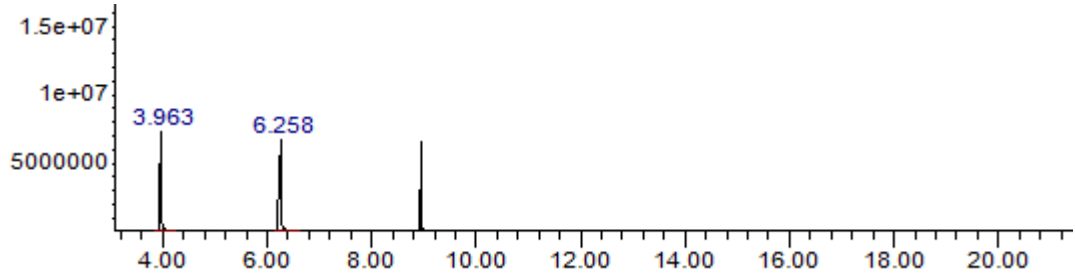
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.965	132	148	200	BB	8007226	170758550	100.00%	47.868%
2	10.581	1248	1263	1336	BB	4911964	122402890	71.68%	34.312%
3	11.098	1336	1350	1410	BB	616252	17949633	10.51%	5.032%
4	14.450	1894	1914	2001	BB 2	598904	45619882	26.72%	12.788%

Çizelge 4.1. / 10 / L2



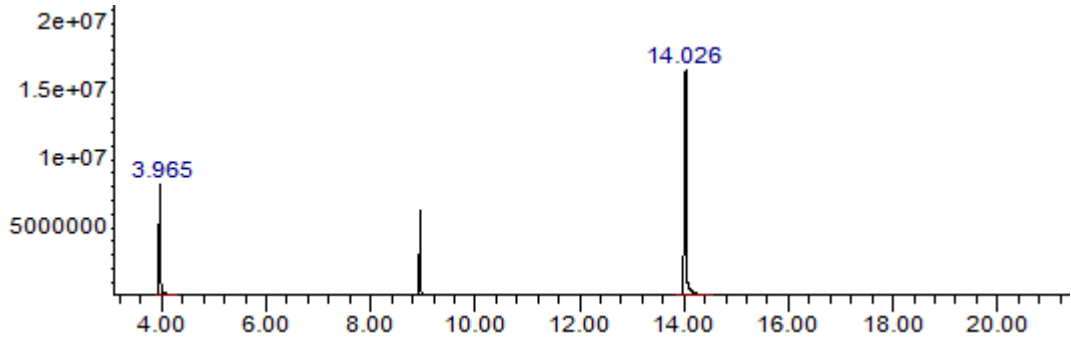
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.967	137	148	210	BB	8945056	193276377	40.66%	28.223%
2	10.162	1171	1192	1275	BB	13054469	475304453	100.00%	69.407%
3	13.274	1700	1716	1777	BB 6	137070	16230062	3.41%	2.370%

Çizelge 4.1. / 1 / L3



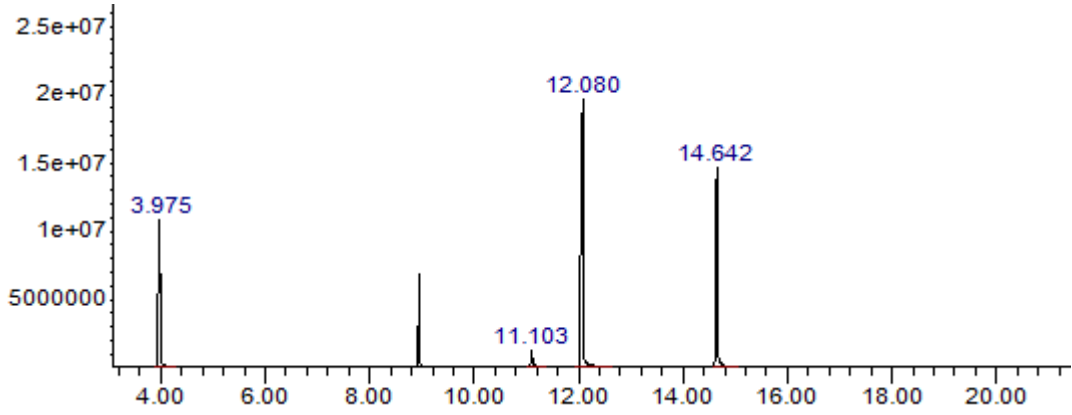
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.963	131	148	202	BB	7175008	142795613	65.33%	39.516%
2	6.258	515	534	597	BB	6199801	218565136	100.00%	60.484%

Çizelge 4.1. / 2 / L3



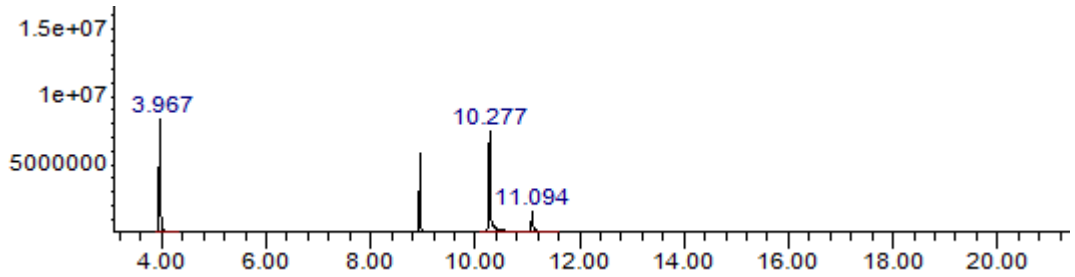
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.965	136	148	207	BB	7872667	169786176	38.74%	27.921%
2	14.026	1816	1843	1940	BB	16128068	438316596	100.00%	72.079%

Çizelge 4.1. / 3 / L3



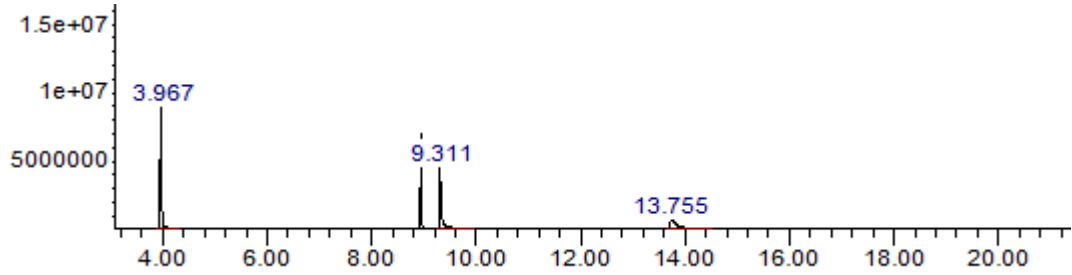
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.975	136	150	208	BB	10265444	259377149	37.32%	20.397%
2	11.103	1338	1351	1399	BB	1169183	37833856	5.44%	2.975%
3	12.080	1494	1515	1612	BB	19157009	694980959	100.00%	54.653%
4	14.642	1935	1947	2023	BB	13951136	279438884	40.21%	21.975%

Çizelge 4.1. / 4 / L3



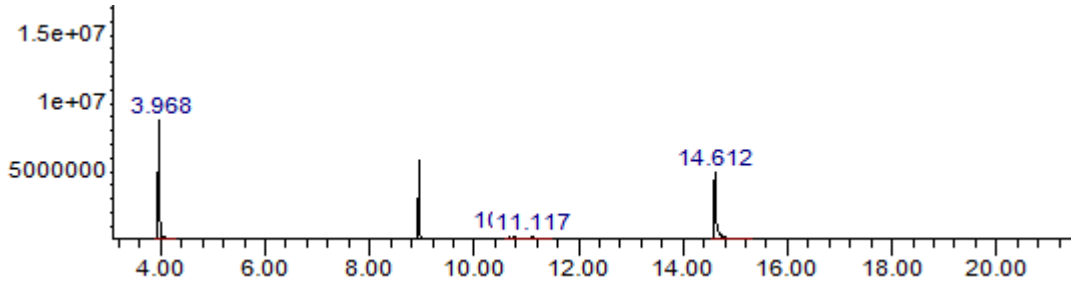
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.967	135	148	215	BB	8308325	176486935	88.19%	42.770%
2	10.277	1184	1211	1326	BB	6763187	200116810	100.00%	48.497%
3	11.094	1326	1349	1443	BB	1446711	36036411	18.01%	8.733%

Çizelge 4.1. / 5 / L3



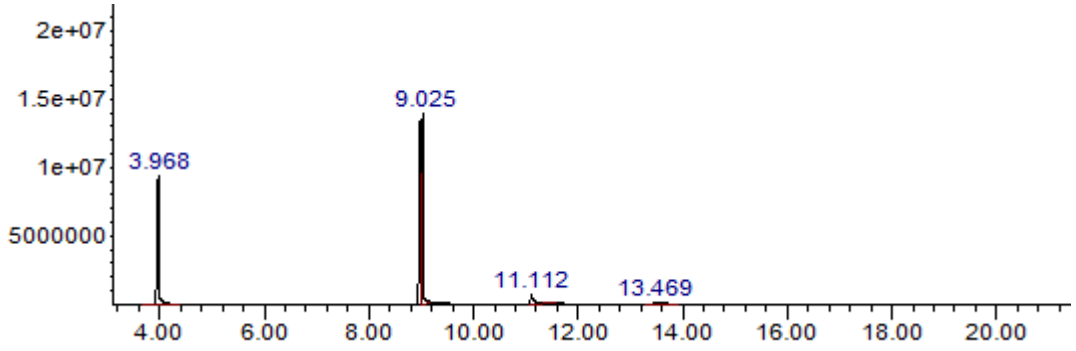
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.967	136	148	211	BB	8698487	189390348	100.00%	48.718%
2	9.311	1039	1049	1161	BB	4451032	127683373	67.42%	32.845%
3	13.755	1783	1797	1928	BB 2	654331	71676630	37.85%	18.438%

Çizelge 4.1. / 6 / L3



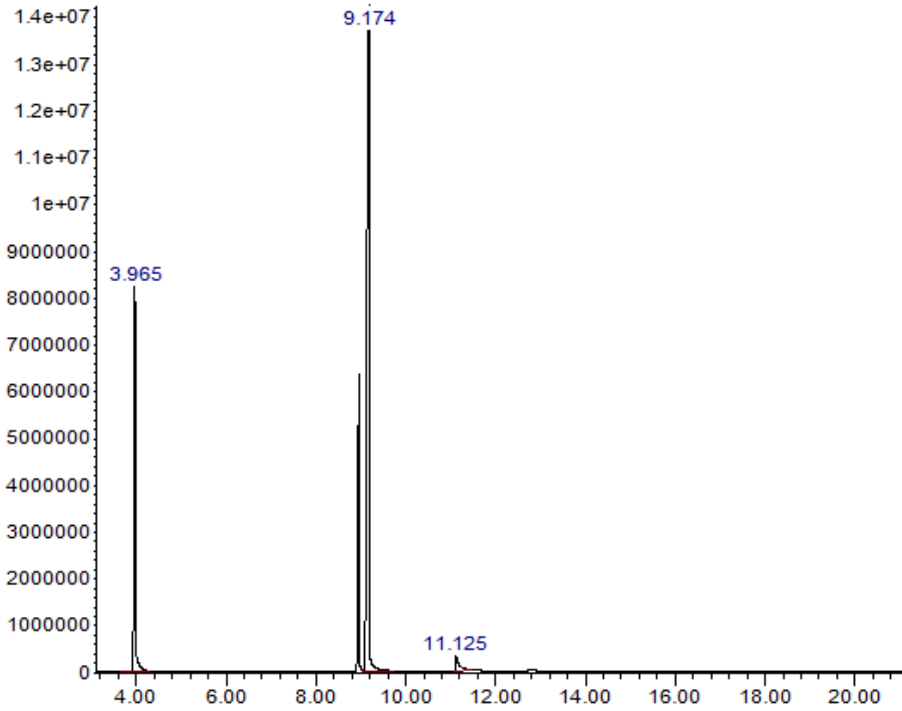
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.968	136	148	204	BB	8585613	186779075	100.00%	49.013%
2	10.703	1267	1283	1346	BV	401848	30619441	16.39%	8.035%
3	11.117	1346	1353	1419	VB	204911	14032687	7.51%	3.682%
4	14.612	1930	1942	2065	BB	4810882	149646844	80.12%	39.269%

Çizelge 4.1. / 7 / L3



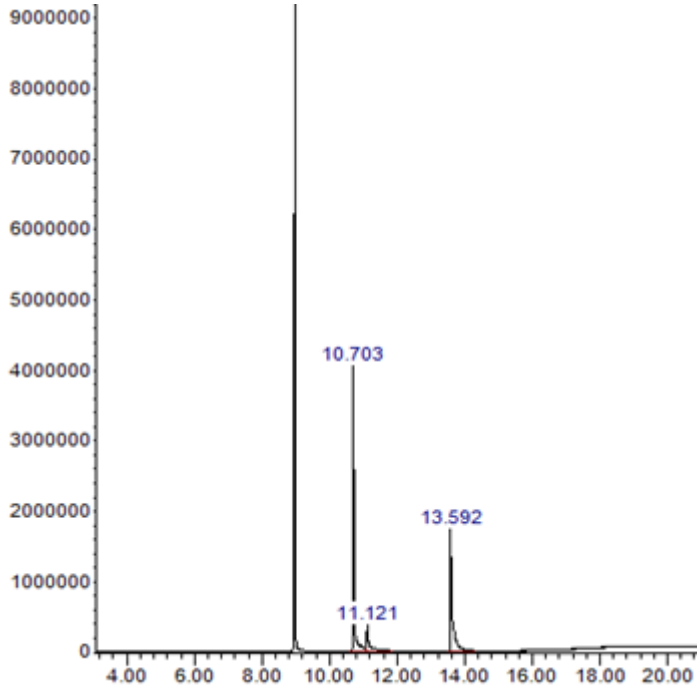
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.968	103	148	223	BB	9046973	204006510	52.83%	31.841%
2	9.025	994	1001	1028	M	14332784	386185208	100.00%	60.275%
3	11.112	1344	1352	1435	BB	604517	35345928	9.15%	5.517%
4	13.469	1720	1749	1828	BB 2	129977	15164826	3.93%	2.367%

Çizelge 4.1. / 8 / L3



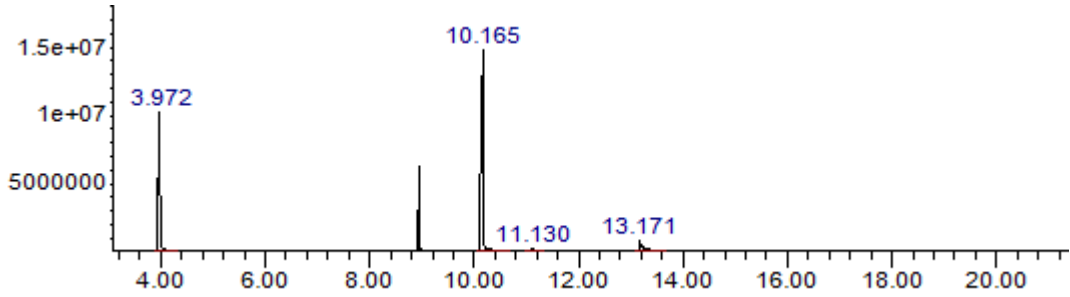
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.965	95	148	208	BB	7851639	170538600	35.29%	25.293%
2	9.174	1002	1026	1127	M	14925999	483288890	100.00%	71.677%
3	11.125	1342	1354	1415	BB	313466	20431828	4.23%	3.030%

Çizelge 4.1. / 9 / L3



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	10.702	1271	1283	1337	M	4043436	87225415	100.00%	55.992%
2	13.582	1761	1768	1892	M	1746853	68557314	78.60%	44.008%

Çizelge 4.1. / 10 / L3



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.972	136	149	215	BB	9887393	235406920	47.33%	29.894%
2	10.165	1174	1193	1282	BB	13714827	497422343	100.00%	63.166%
3	11.130	1332	1355	1395	BB 2	141194	7112959	1.43%	0.903%
4	13.171	1687	1699	1788	BB	808075	47539305	9.56%	6.037%

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

Adı Soyadı: Simay İNCE

Doğum Tarihi: 12/07/1991

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program Üniversite	Yıl
Lise	Fen / Adana Ticaret Borsası Lisesi	2005-2009
Lisans	Kimya / Mersin Üniversitesi	2009-2013
Yüksek Lisans	Kimya / Mersin Üniversitesi /Fen Bilimleri Enstitüsü	2013-2016
Yüksek Lisans	Kimya / Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü	2015-

ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

1. Özdemir, S., Avşar, G., Yılmaz, M. K., “Synthesis, Characterization Of New Type Salen Pd(II) Compounds and Investigation Of Catalytic Activity In Heck Cross Coupling Reactions”, 5. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 2015-04-22, 2015-04-25, Mersin, Türkiye, 2015.
2. Turgut, A.; Emen, F.; Avşar, G.; Uğur, A.; Kahrıman, L.; Özdemir, S., “Gençlik İksiri:Fitoöstrojenler”, 5. Ulusal Kozmetik Kongresi, 2015-02-06, 2015-02-08, Antalya, Türkiye, 2015.
3. Kahrıman, L.; Avşar, G.; Emen, F.; Turgut, A.; Uğur, A.; Özdemir, S., “Akdeniz Bölgesinde Yetişen Defne (Lauris Nobilis L.) Yağının Özütlenmesi Ve Kremlerde Kullanımı; Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi”, 5. Ulusal Kozmetik Kongresi, 2015-02-06, 2015-02-08, Antalya, Türkiye, 2015.
4. Uğur, A.; Avşar, G.; Turgut, A.; Emen, F.; Kahrıman, L.; Özdemir, S., “Çörekotu (Nigella Sativa L.) Yağının Ekstraksiyon Yöntemi İle Özütlenmesi Ve Kremlerde Kullanımı; Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi”, 5. Ulusal Kozmetik Kongresi, 2015-02-06, 2015-02-08, Antalya, Türkiye, 2015.
5. Avşar, G.; Turgut, A.; Emen, F.; Turgut, A.; Uğur, A.; Özdemir, S., “Kantaron (Hypericum perforatum L.) Özütünün Kremlerde Kullanımı Ve Antibakteriyel

Özelliklerinin İncelenmesi”, 5. Ulusal Kozmetik Kongresi, 2015-02-06, 2015-02-08, Antalya, Türkiye, 2015.

6. Emen, F.; Turgut, A.; Avşar, G.; Kahrıman, L.; Uğur, A.; Özdemir, S., “Tefenni Bölgesinde Yetişen Anason (Pimpinella Anisum L.) Özütlerinin Kremlerde Kullanımı Ve Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi”, 5. Ulusal Kozmetik Kongresi, 2015-02-06, 2015-02-08, Antalya, Türkiye, 2015.

7. Özdemir, S., Avşar, G., “Synthesis Of New Type Salen Catalysts And Investigation Of Usage In Hydrogenation Reactions”, 5. Ulusal Kataliz Kongresi, 2014-04-23, 2014-04-26, Adana, Türkiye, 2014.

8. Avşar, G.; Altan, O.; Tekin, M.; Topallar, S.; Özdemir, S., “Homojen Katalizör Olarak Fosforamidit Türevi Ligandların Sentezi Ve Süperkritik Karbondioksit Ortamında Bazı Organik Tepkimelerde Katalitik Aktifliklerinin İncelenmesi”, 26. Ulusal Kimya Kongresi , 2012-10-01, 2012- 10-06, Muğla, Türkiye, 2012.