

**C-C COUPLİNG METODU İLE 3,4-DİSÜBSTİTÜYE
TİYOFENLERİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Suzan MUTLU

509011127

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Kimyagerlik

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Okan SİRKECİOĞLU

MAYIS 2004

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans çalışmam boyunca danışmanım olarak her konuda desteğini gördüğüm değerli hocam Doç.Dr. Okan Sirkecioğlu'na, desteğini, fikirlerini ve ilgisini esirgemeyen sayın Prof.Dr. Yusuf Yağcı'ya, deneysel çalışmalarım sırasında tavsiyelerinden, bilgisinden yararlandığım ve analizlerin yapılmasında çok desteğini gördüğüm Ioan Cianga'ya, yine deneysel çalışmalarımda emeği olan Araş. Gör. Murat Gülçür ve Araş Gör. Bekir Karlığa'ya, arkadaşlarım Mesut Ünal, Günay Onuş ve Erhan Özer'e ve bugüne kadar bana emeği geçen tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Son olarak tüm yaşamım boyunca bana her konuda destek olan aileme gösterdikleri her türlü anlayış ve yardım için teşekkür ederim.

MAYIS 2004

Suzan MUTLU

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK KISIM	3
2.1 C-C Coupling Reaksiyonlarına Genel Bir Bakış	3
2.2. Kenetleme Reaksiyonlarında Kullanılan Metaller	6
2.2.1. Lityum ve Magnezyum	6
2.2.2. Çinko: Negishi reaksiyonu	7
2.2.3. Alüminyum ve zirkonyum	9
2.2.4. Bakır: Sonogashira Reaksiyonu	10
2.3. Stille Reaksiyonu	10
2.3.1. Giriş	10
2.3.2. Mekanistik Önemi, Regiyokimya ve Steryokimya	12
2.3.3. Elektrofillerin Kullanım Alanları ve Kullanımlarındaki Sınırlandırmalar	15
2.3.3.1. Alkenil Halojenürler	15
2.3.3.2. Aril ve Heterosiklik Halojenürler	15
2.3.3.3. Allilik, Benzilik ve Propargilik Elektrofiller	20
2.3.3.4. Alkenil Sülfonatlar ve Diğer Elektrofiller	22
2.3.3.5. Aril ve Heterosiklik Sülfonatlar ve Diğer Türevleri	22
2.3.4. Kalay Türevlerinin Kullanım Alanları ve Kullanımındaki Sınırlandırmalar	24
2.3.4.1. Alkil Kalay Bileşikleri	24
2.3.4.2. Alkenil Kalay Bileşikleri	25
2.3.4.3. Aril ve Heterosiklik Kalay Bileşikleri	26
2.3.4.4. Alkinil Kalay Bileşikleri	27
2.3.4.5. Allil Kalay Bileşikleri	28
2.3.4.6. Diğer Kalay Türevleri	29
2.3.5. Karbonil Kenetlenmesi Reaksiyonları	30
2.3.5.1. Alkenil Halojenürler	30
2.3.5.2. Aril ve Heterosiklik Halojenürler	30
2.3.5.3. Allilik ve Benzilik Halojenürler	31
2.3.5.4. Alkenil Sülfonatlar	32
2.3.5.5. Aril ve Heterosiklik Sülfonatlar	32

2.4. Suzuki Reaksiyonu	33
2.4.1. Giriş	33
2.4.2. Organoboron Bileşiklerinin Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları ve Mekanizmaları	34
2.4.3. Arilboron Bileşiklerinin Kenetlenme Reaksiyonları	41
3. DENEYSEL KISIM	44
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	44
3.2. Kullanılan Cihazlar Ve Yöntemler	45
3.2.1. FT-IR spektrofotometresi	45
3.2.2. ¹ H-NMR spektrometresi	45
3.2.3. Kütle Spektrometresi	45
3.3 Bileşiklerin Sentezi	45
3.3.1. Tetrabromotiyofen sentezi	45
3.3.2. 3,4-Dibrom tiyofen sentezi	46
3.3.3. 3,4-Di(<i>m</i> -aminofenil) tiyofen sentezi	46
3.3.4. 3,4-Bis(<i>m</i> -fenil-tiyofen-3-iletillen-amin) tiyofen sentezi	47
3.3.5. 3-Bromo-4-tributikalay tiyofen sentezi	48
3.3.6. 3-Bromo-4-anisol tiyofen sentezi	48
3.3.7. 3-tributikalay-4-anisol tiyofen sentezi	49
3.4. Kolon Kromatografisi Şartları	49
3.5.1. Kolon Kromatografisi Şartları (I)	49
3.5.2. Kolon Kromatografisi Şartları (II)	50
4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	51
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	69

KISALTMALAR

BNAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Bn	benzen
Boc	<i>tert</i> -butoksikarbonil
BOM	benziloksikarbonil
Bz	benzoil
Cbz	benzoiloksikarbonil
dba	dibenzilidenasetonil
DIOP	2,3- <i>o</i> -izopropiliden-2,3-dihidroksi-1,4-bis(difenilfosfino)butan
DMA	dimetil asetamid
DME	dimetoksi eten
DMF	dimetilformamid
DMSO	dimetilsülfoksit
dppb	1,3-bis(difenilfosfin)butan
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propan
DSC	
HMPA	hegzametilfosforik triamid
NMP	
TBDMS	<i>tert</i> -butil dimetilsillil
TBDPS	<i>tert</i> -butil difenilsillil
Tf	triflorometansülfonil
Thexyl	1-(1,1,2-trimetil) propil
TIPS	tri(isopropil)sillil
THF	tetrahidrofuran
TMS	trimetilsillil
p-Tol	<i>p</i> -toluil
Ts	<i>p</i> -toluensülfonil

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1	Kenetlenme reaksiyonlarının katalitik döngüsü.....4
Şekil 2.2	Elektron çekici ve elektron verici grup varlığında bağlanma Şekli.....6
Şekil 2.3	Organik triflatlarla yapılan Stille Coupling reaksiyonunun iki yöntemi.....12
Şekil 4.1	3,4-Di(<i>m</i> -aminofenil)tiyofen'e ait FT-IR spektrumu.....52
Şekil 4.2	3,4-Di(<i>m</i> -aminofenil)tiyofen'e ait DSC spektrumu.....53
Şekil 4.3	3,4-Di(<i>m</i> -aminofenil)tiyofen'e ait ¹ H – NMR spektrumu.....54
Şekil 4.4	3,4-Di(<i>m</i> -aminofenil)tiyofen'e ait MASS spektrumu.....55
Şekil 4.5	3,4-Bis(<i>m</i> -fenil-tiyofen-3-ylmetilen-amin)tiyofen'e ait FT-IR spektrumu.....56
Şekil 4.6	3,4-Bis(<i>m</i> -fenil-tiyofen-3-ylmethylene-amin)tiyofen'e ait DSC spektrumu.....56
Şekil 4.7	3,4-Bis(<i>m</i> -fenil-tiyofen-3-ylmethylene-amin)tiyofen'e ait ¹ H – NMR spektrumu.....57
Şekil 4.8	3,4-Bis(<i>m</i> -fenil-tiyofen-3-ylmethylene-amin)tiyofen'e ait UV spektrumu.....58
Şekil 4.9	3,4-Bis(<i>m</i> -fenil-tiyofen-3-ilmethylene-amin)tiyofen'e (asetonitril/ tetrabutyl amonyum floroboratta) ait cyclic voltaqram.....59
Şekil 4.10	3-Bromo-4-tributil kaly tiyofen'e ait ¹ H-NMR spektrumu.....60
Şekil 4.11	3-bromo-4-(<i>p</i> -anisol)tiyofen'e ait ¹ H – NMR spektrumu.....61
Şekil 4.12	3-tributikalay-4-(<i>p</i> -anisol) tiyofen'e ait ¹ H – NMR spektrumu.....62

C-C COUPLİNG METODU İLE 3,4-DİSÜBSTİTÜYE TİYOFENLERİN SENTEZİ

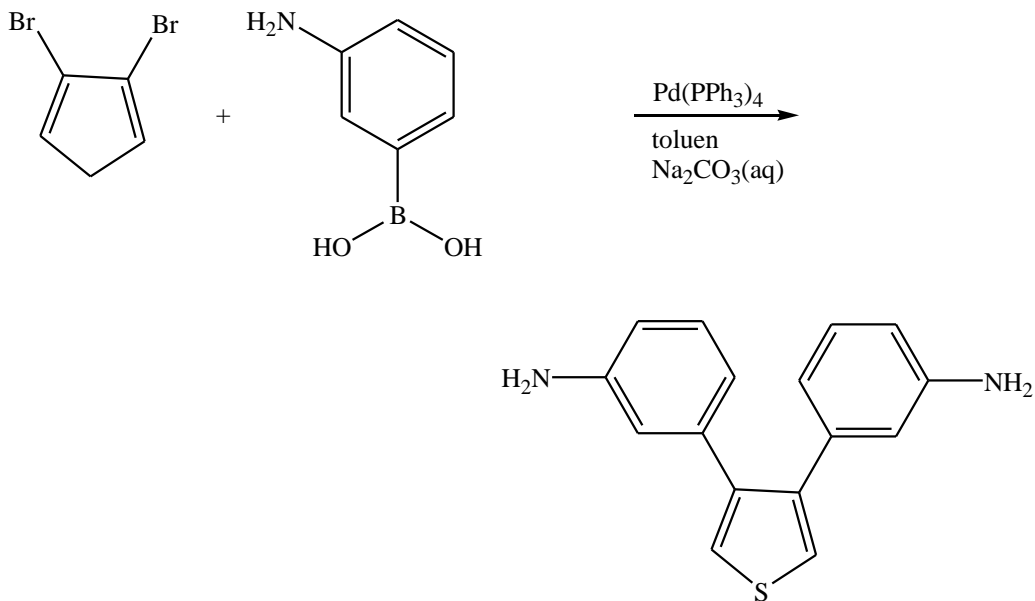
ÖZET

Polifonksiyonel heterosiklik bileşiklerin sentezi, doğal bileşiklerin sentezinde, ilaç dizaynı, moleküler tanıma ve malzeme biliminde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Bu doğrultuda, tiyofen bazlı bileşikler lüminesans, redoks aktivitesi ve elektron transferi gibi oldukça önemli elektronik özellikler göstermektedirler. Geçen son bir kaç sene içerisinde, doğal olarak oluşan tiyofen bileşiklerinin izole edilmesi gösterdikleri geniş fotobiyolojik aktivite nedeniyle oldukça ilgi gören bir konudur. Genelde doğadaki fotobiyolojik aktiviteye sahip tiyofenler biyolojik metotlarla sentezlenmektedirler.

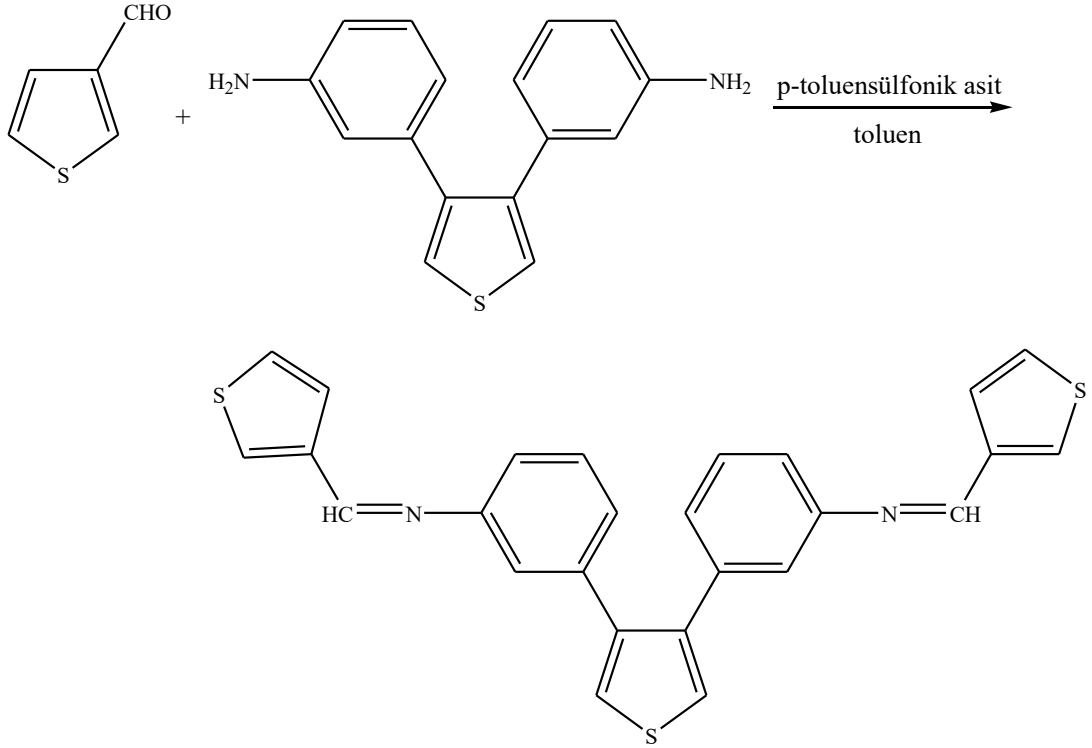
Yukarıda belirtilen nedenlerle fonksiyonlu tiyofenlerin sentezi için de, sentetik organik kimyada Tamao-Kumada-Corriu, Negishi, Sonogashira, Suzuki and Heck Coupling reaksiyonları uyarlanmıştır. Bütün bu çalışmalara rağmen 3,4-disübsitüye tiyofenlerin kenetlenme reaksiyonları fazla çalışılmamıştır. Bu çalışma bu konudaki eksikliği gidermek ve amaçlanan bileşiklere ulaşmak için gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada 3,4-disübsitüye tiyofenlerin sentezi paladyum(0) katalizörlüğünde Stille Coupling ve Suzuki Coupling reaksiyonları ile gerçekleştirilecektir.

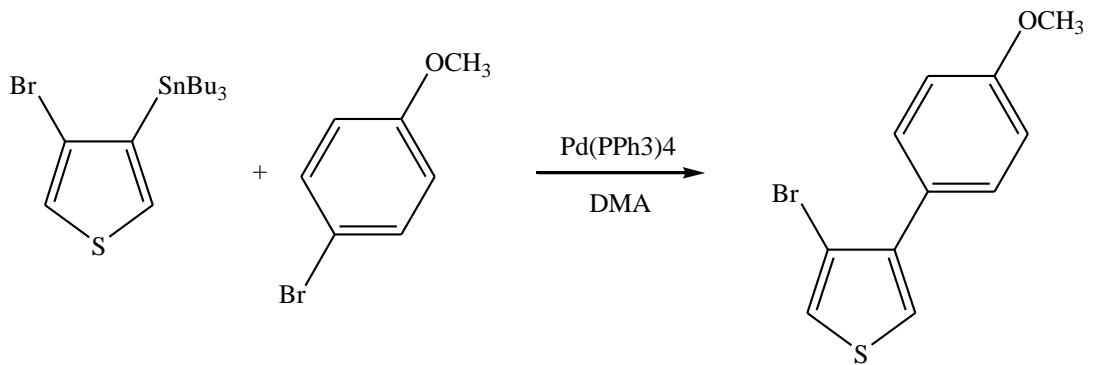
Suzuki reaksiyonunun gerçekleşmesi için reaktantlardan birisi bor türevi olmalı diğeri ise halojenür veya kolay ayrılan bir grubu kenetlenmenin gerçekleşeceği pozisyonda içermelidir. 3,4-di(m-fenil amin)tiyofen sentezini gerçekleştirmek için 3,4-dibromo tiyofen, tetrakis(trifenil fosfin) palladium(0) katalizörlüğünde 3-aminofenilboronik asit hemisülfat ile kenetlenme reaksiyonuna tabi tutuldu.



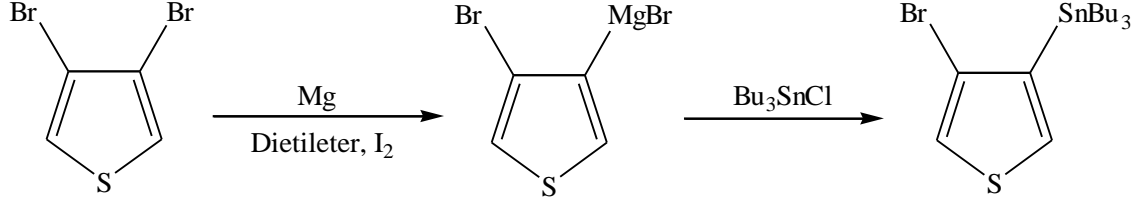
Daha sonra konjugasyonu arttırmak dolayısıyla da iletkenliği arttırmak için 3,4-di(*m*-fenil amin)tiyofen –NH₂ gruplarından tiyofen-3-karbaldehitile *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde shiff bazı reaksiyonuna tabi tutuldu ve sonuç ürün olarak 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ilmetlen-amin)tiyofen elde edildi.



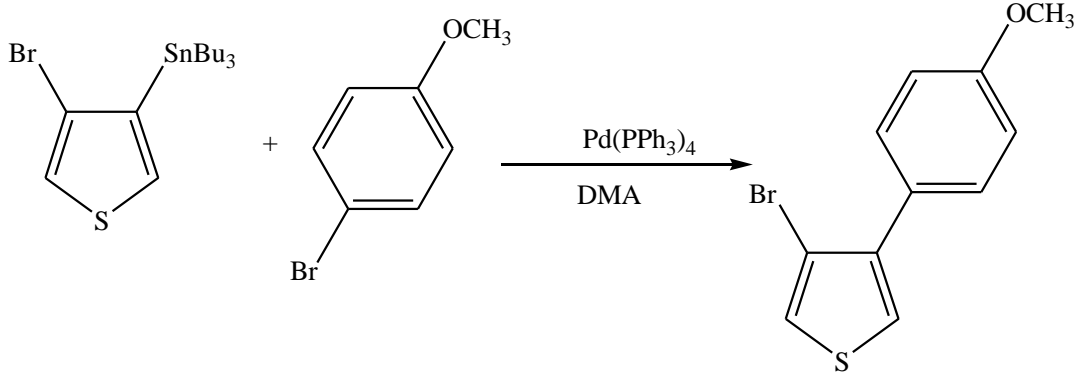
Stille reaksiyonunun gerçekleşebilmesi için ise reaktantlardan birisi kalay türevine dönüştürülürken diğer reaktant ise halojenür ya da kolay ayrılan gruplardan bir tanesini kenetlenmenin gerçekleştirileceği konumda içermelidir.



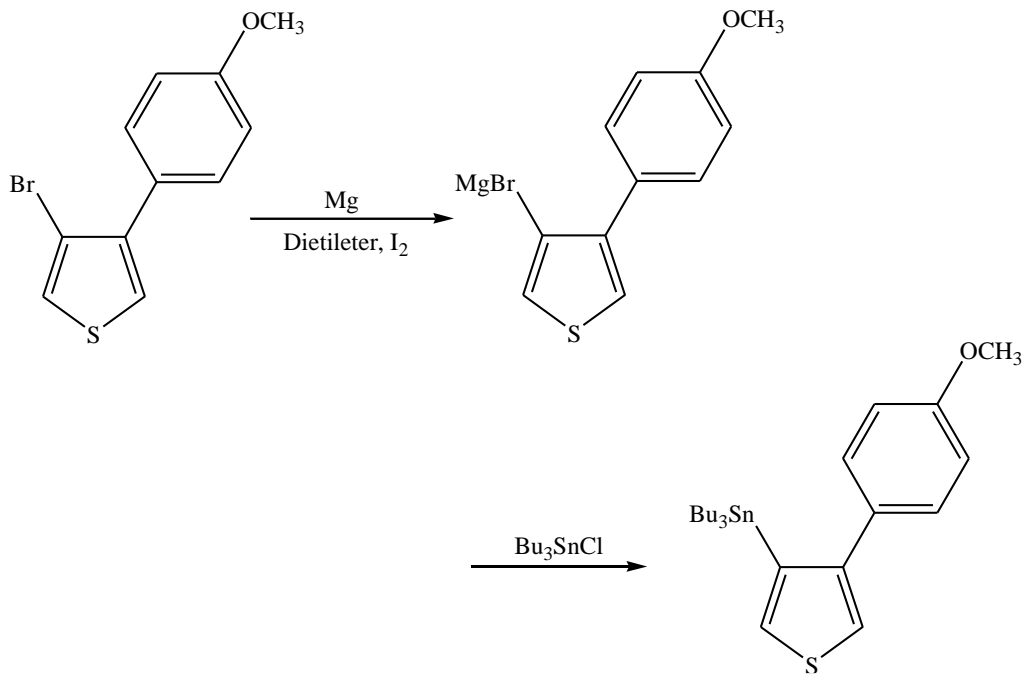
3-bromo-4-(*p*-anisol) tiyofen sentezi için 3,4-dibromotiyofen ilk önce 3-bromo-4-tributil kalay tiyofen türevine çevrildi.



Dört pozisyonunda kalay türevine dönüştürülen tiyofen, *p*-bromo anisol ile tetrakis(trifenil fosfin) paladyum(0) katalizörlüğünde Stille Coupling reaksiyonuna tabi tutuldu.[1,2] Bu reaksiyon sonucunda 3-bromo-4-(*p*-anisol)tiyofen elde edildi.



Daha sonra elde edilen 3-bromo-4-(*p*-anisol) tiyofen, kenetlenme reaksiyonuna hazırlanması amacı ile 3 pozisyonunda kalay türevine dönüştürüldü. Bu aşama sonucunda 4-tributylkalay-4-(*p*-anisol) tiyofen elde edildi.



THE SYNTHESIS OF 3,4-DISUBSTITUTED THIOPHENES WITH C-C COUPLING METHODS

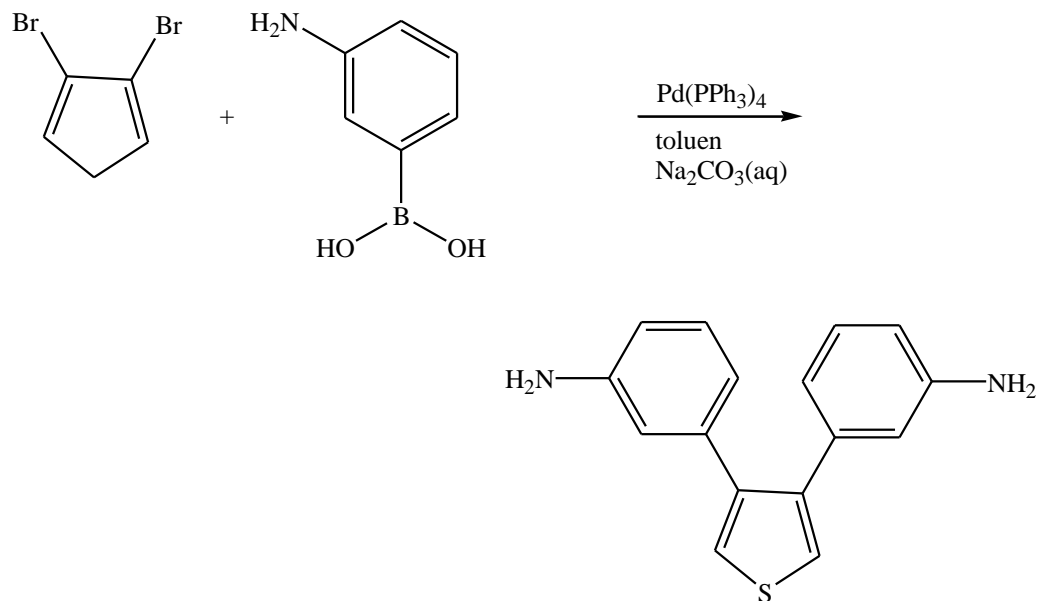
SUMMARY

The preparation of polyfunctionalized heterocyclic compounds is one of interest in research fields as diverse as natural product synthesis, drug design, molecular recognition and materials science, In this regard, thiophene-based compounds are considered as an important class of materials which show intrinsic electronic properties such as luminescence, redox activity and electron-transport. Over the past few years, the isolation of naturally occurring thiophene derivatives has stimulated much interest as a consequence of their wide range of photobiological activities. This has led in turn to the biologically-guided synthesis of novel thiophene-containing compounds.

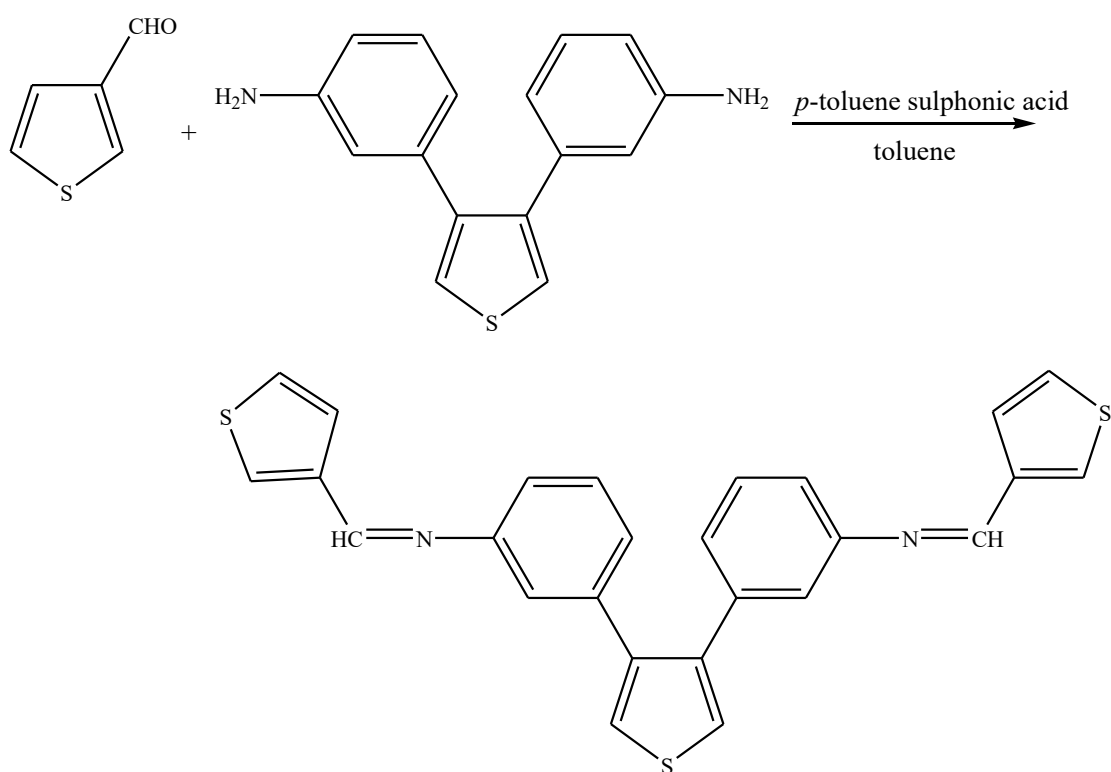
Given the ready availability of halogenated thiophenes and the current development of metal-catalyzed cross-coupling chemistry, it is not unexpected that most of these synthetic thiophene derivatives have been prepared by applying transition metal-catalyzed carbon-carbon bond-forming reactions. Representative examples of the use of the Tamao-Kumada-Corriu, Negishi, Sonogashira, Suzuki and Heck couplings have been reported in the literature. By contrast, there are only a few reports on the synthesis of 3,4-disubstituted thiophene and derivatives in metal-catalysed cross-coupling reactions.

In this study 3,4-disubstituted thiophenes were synthesized by Stille Coupling and Suzuki Coupling.

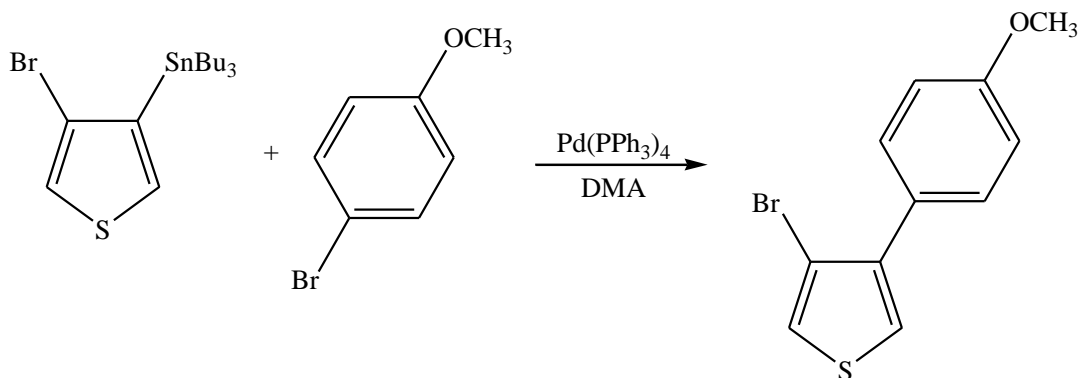
In the Suzuki reaction one of the reactant must be converted into its boron derivative while the other reaktant should include halogen or other easy leaving group in the position that coupling occurs. To synthesize 3,4-di(*m*-phenylamine)thiophene, 3,4-dibromothiophene was coupled at 3- and 4- positions with 3-aminophenyl boronic acid hemishulphate under tetrakis(triphenyl phosphine palladium(0) catalysis.



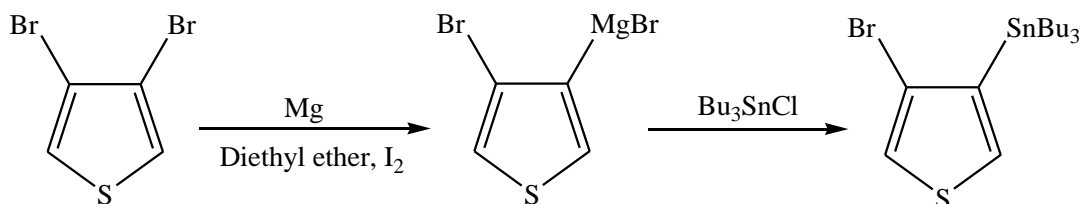
In order to extend the conjugation and consequently the conductivity when polymerized, the $-\text{NH}_2$ groups of 3,4-di(*m*-phenyl amine)thiophene were subjected to Schiff base reaction with thiophene-3-carbaldehyde. As the final product 3,4-bis(*m*-phenyl-thiophene-3-ylmethylene-amine)thiophene was obtained.



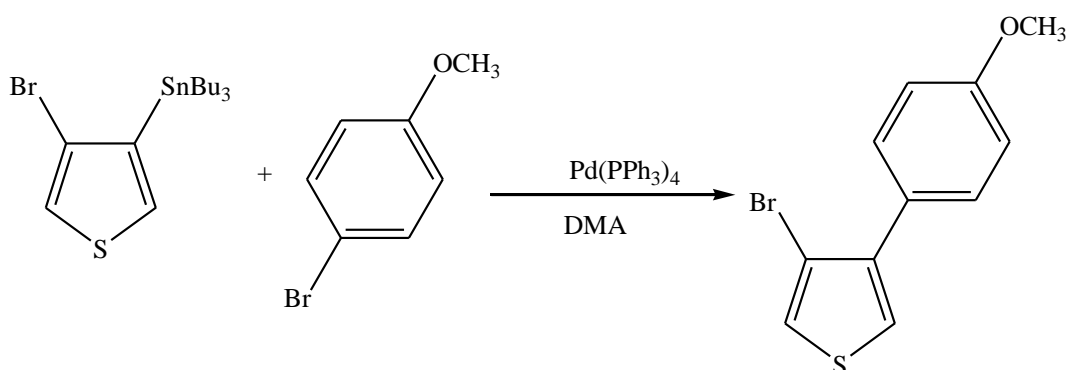
In the Stille reaction one of the reactant must be converted into its tin derivative while the other reactant should include halogen or other easy leaving group in position that coupling occurs.



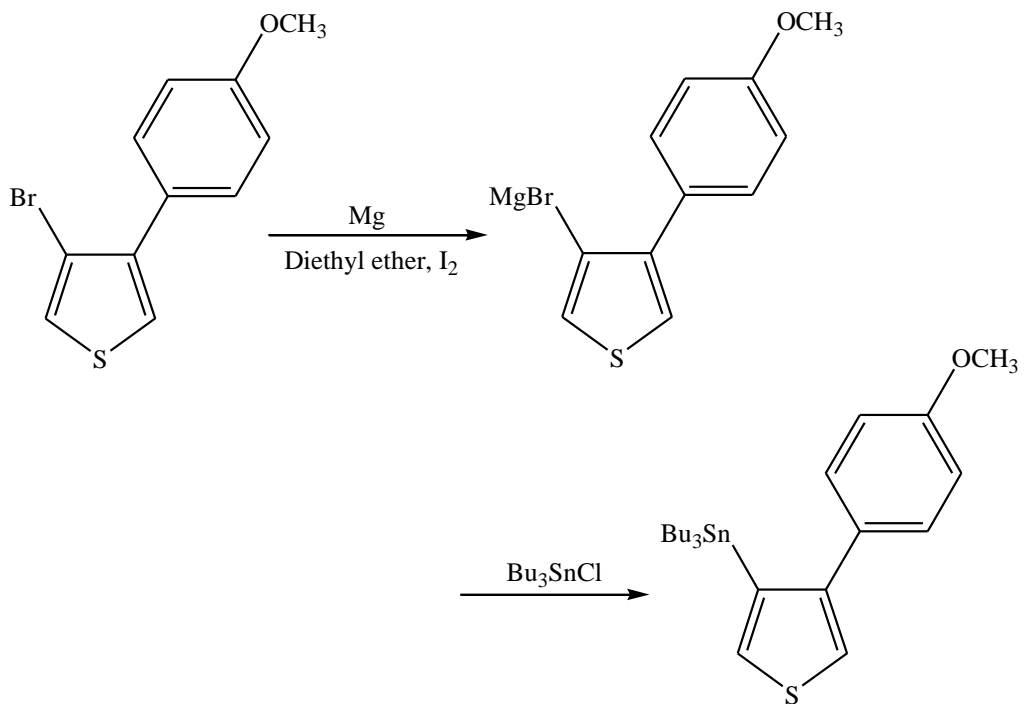
To synthesise 3-bromo-4-(4'-anisole)thiophene, 3,4-dibromothiophene was converted into 3-bromo-4-tributyltinthiophene.



After converting thiophene compound into to tin derivative at 4 position, it is treated with *p*-bromo anisole under catalysis of tetrakis(triphenyl phosphine) palladium(0) to yield 3-bromo-4-(*p*-anisole)thiophene.



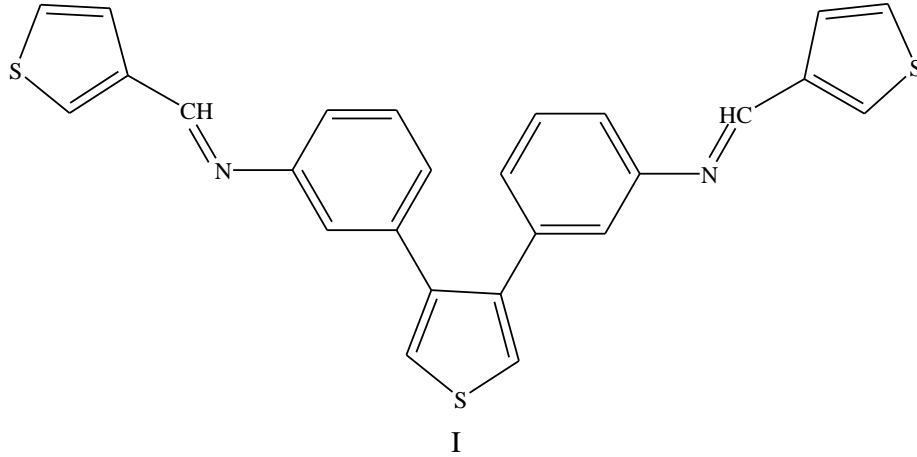
Obtained 3-bromo-4-(*p*-anisole)thiophene then was again converted to its tin derivative at 3 position. As a result 4-tributyltin-4-(*p*-anisole) thiophene was obtained.



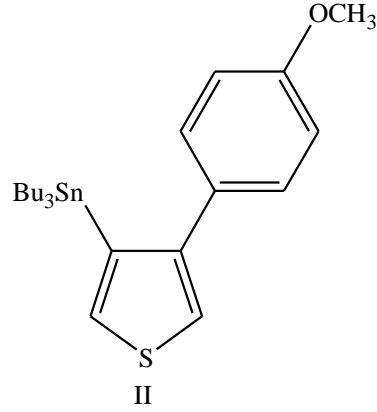
1.GİRİŞ

Tiyofen temelli bileşiklerin kendiliğinden gösterdikleri lüminesans, redoks aktivitesi ve elektron transferi gibi elektronik özelliklerinin yanı sıra, doğal olarak oluşan tiyofen türevlerinin izole edilmesinin ve gösterdikleri geniş orandaki fotobiyolojik aktivitenin sonucu olarak bu tür bileşiklere olan ilgi oldukça artmış olup[3], bu bileşiklerin sentezi polimer ve kimya literatürün de önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Dolayısıyla bu bileşiklerin kolay ve yüksek verimle sentezlenmesi gerekmektedir. Tiyofenlerin kolayca halojenlenmesinin bilinmesi ve metal katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonlarının gelişmesi sonucunda bir çok tiyofen türevinin metal katalizli karbon-karbon bağ oluşumu reaksiyonu ile sentezlenmesi kaçınılmaz olmuştur. Bu çalışmada iletken polimer elde edilmesi için önemli monomerler olan 3,4-disübstitüye tiyofenlerin sentezi Stille Coupling ve Suzuki Coupling metotları ile gerçekleştirildi. Çalışma süresince organokalay ve organoboron bileşikleri ile uygun halojen içeren fenol bileşikleri kullanılarak paladyum katalizörü eşliğinde reaksiyonları gerçekleştirildi.

Bu çalışmada, daha sonraki çalışmalarda polimerleştirilmesi tasarlanan 3,4-disübstitüye tiyofenlerin sentezi gerçekleştirildi.



I no'lu bileşğin sentezi için 3-aminofenilboronik asit hemisülfat ve 3,4-dibromotiyofenin, tetrakis trifenil fosfin paladyum(0) katalizörlüğünde inert atmosfer altında kenetlenme reaksiyonu gerçekleştirildi. Sentezi gerçekleştirilen 3,4-di-(m-fenilamin)tiyofen ve tiyofen-3-karbaldehit arasında shiff bazı reaksiyonu gerçekleştirildi.

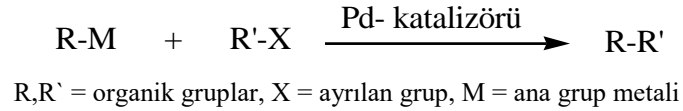


II nolu bileşğin sentezi için *p*-bromoanisol yapısı önce organo kalay türevine çevrildikten sonra 3,4-dibromotiyofen ile tetrakis trifenil fosfin paladyum(0) katalizörlüğünde inert atmosfer altında kenetlenme reaksiyonu gerçekleştirildi.

2. TEORİK KISIM

2.1 C – C Coupling Reaksiyonlarına Genel Bir Bakış

Günümüzde çeşitli organometalik katalizörlerle başarılı sonuçlar veren çapraz-kenetlenme reaksiyonları basitçe çok temel bir sentez mekanizmasına sahiptir (Şema 2.1).



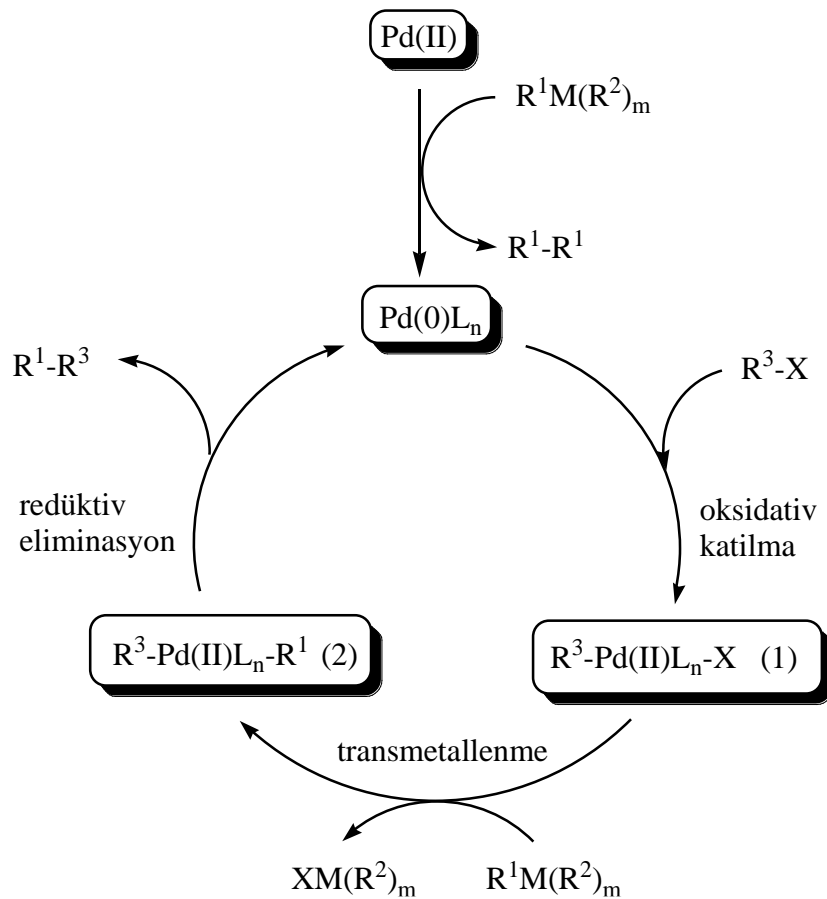
Şema 2.1

Burada temel olarak bir organometalik bileşik ile bir organik halojenür arasında metal katalizi yardımı ile reaksiyon gerçekleşerek yeni bir C-C bağı oluşur. Bu kenetlenme reaksiyonları paladyum ve nikel gibi geçiş metalleri katalizatör olarak kullanıldığında daha da gelişir. En çok kullanılan ayrılan gruplar bromür, iyodür, triflat ve bazı durumlarda klorürdür. Ana grup metallerinin, M, en sık kullanılanları kalay, çinko, bor ve alkinler için bakırdır. Lityum, magnezyum, alüminyum, zirkonyum ve silikon ise daha seyrek olarak kullanılan elementlerdir.

1972 yılında Kumada[4], Tamao[4] ve Corriu[4] birbirlerinden bağımsız olarak organomagnezyum bileşiklerinin aril halojenürlerle reaksiyonlarının Ni(I) kompleksleriyle kataliz edilebileceğini bulmuşlardır. Kochi[4], Grignard reaktifleri ile 1-halo-1-alkenlerin çapraz-kenetlenmelerinde Fe(III), haloalkanların Grignard reaktifleri ile reaksiyonunda ise Li₂-CuCl₄ katalizörlerinin etkili sonuçlar verdiğini belirtmiştir. Grignard reaktiflerinin paladyum katalizli reaksiyonları ilk olarak Murahashi[4] tarafından, organoalüminyum, çinko ve zirkonyum bileşikleri ve kimyasal sentezlerdeki yararları ise Negishi[4] tarafından çok araştırılmıştır. Bu buluşlardan sonra daha birçok organometalik bileşiğin nükleofil olarak çapraz-

kenetlenme reaksiyonlarında yüksek verimlerle sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır, örneğin Murahashi[4] tarafından organolityum bileşikleri, Migita[4] ve Stille[4] tarafından organokalaylar, Normant[4] tarafından 1-alkenil bakırlar, Hiyama[4] tarafından organosilikon bileşikleri araştırılmıştır.

Kenetlenme reaksiyonlarının temel mekanizması şu üç temel adımın kombinasyonundan oluşur (Şekil 2.1): Organik halojenürlerin paladyum kompleksine oksidatif katılması, R gurubunun ana grup organometalikten paladyuma transmetallenmesi ve kenetlenme ürünü açığa çıkarmak ve orijinal paladyum türünü tekrar üretmek için indirgeyici eliminasyon. Genellikle hız belirleyici adım, her durumda geçerli olmamak şartı ile transmetallenme adımındır.



Şekil 2.1 Kenetlenme reaksiyonlarının katalitik döngüsü

Paladyum için ligand, L, genellikle trifenilfosfindir. Diğer ligandların kullanıldığı bazı durumlarda, örneğin trifenilarsin ve avantajlı olduğu ispatlanan tri (2- furyl) fosfindir. Ligand özellikle asetonitril ve DMF gibi iyi donörler de olduğu gibi çözücü molekülü olabilir. Reaksiyonlar suda, çözülebilen sülfone edilmiş fosfinler kullanılarak yapılabilir.

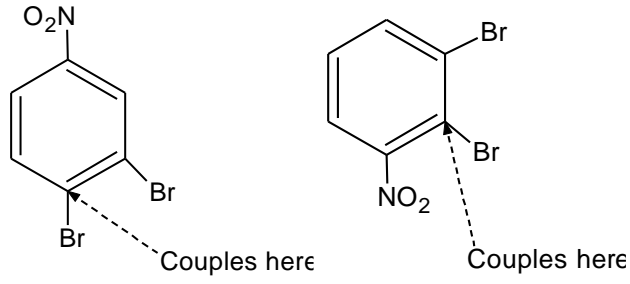
Bu durumda, bir çok değişken vardır. Şaşırtıcı bir katalizör dizisi kullanılmıştır. Pd(PPh₃)₄ ve Pd₂dba₃ (dba = dibenziliden asetat) gibi paladyum(0) kompleksleri ve (Ph₃P)₂PdCl₂ gibi paladyum(II) tuzları. Her iki durumda da, paladyum(II) hızlıca paladyum(0) indirgeneceği için aktif madde paladyum(0) olacaktır. Bazı durumlarda paladyum(II) katalizörü kullanılır fakat ana reaksiyon başlamadan bu paladyum(0) a indirgenir.

Halojenürü taşıyan organik grup en büyük sınırlamadır. Bu grupta β-hidrür eliminasyonu yapabilen bir alkil grubu bulunmamalıdır. Bu tür grupları bağlamaya çalışmak genellikle alken oluşumuna yol açar. Kenetleme reaksiyonları bu yüzden en iyi aril, alkenil, alkinil ve açil grupları ile yapılır. Aksine, organometaliklerin organik grubu için, redüktif eliminasyon β - hidrür eliminasyonundan hızlı olduğu için böyle bir sınırlama bulunmamaktadır.

Halojenür çoğunlukla iyodür veya bromürdür. Halojenürlerin reaktivite sırası tahmin edilebileceği gibi iyodür > bromür > klorür şeklindedir.

Ayrılan grubun elektronik çevresi daha az dikkate alınsa da o da eşit derecede önemlidir bazen de daha fazla önemlidir. Genelde, nükleofiller tarafından kolaylıkla yerleri değiştirilebilen pozisyondaki halojenler (katılma eliminasyon reaksiyonlarında) diğerlerinden daha fazla aktiftirler.

Elektron çeken ve elektron veren grupların pozisyonlarının önemi sayısal olarak Şekil 2.2'de gösterilmiştir. Nitro grubuna göre para pozisyonuna bağlanma kuvvetli bir şekilde meta ya tercih edilir. Çünkü *p*- pozisyonu daha az elektrona sahiptir. Benzer şekilde orto, meta ya tercih edilir, fakat para pozisyonundaki reaksiyondan sterik engelleme yüzünden daha yavaştır. Elektronik olarak zıt yönelmeler ve esas itibariyle düşük hızlar elektron sunan asetamid ve amino gruplarında görülmüştür.



Şekil 2.2 Elektron çekici ve elektron verici grup varlığında bağlanma şekli

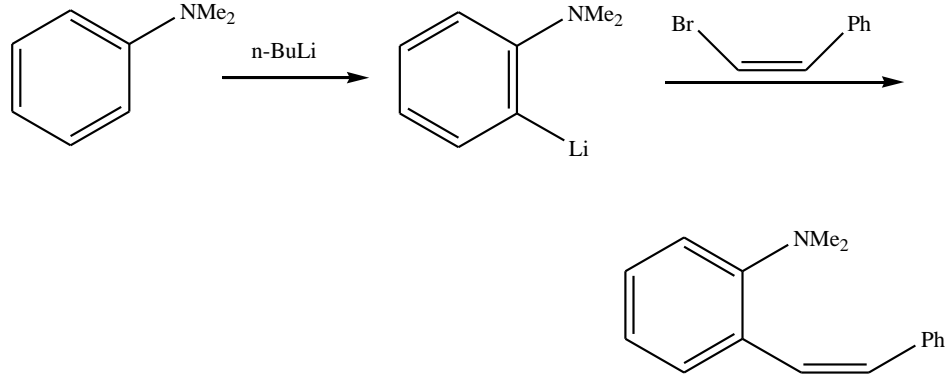
Bu seçiciliğin sebepleri tamamıyla açık değildir ve durumdan duruma farklılık gösterebilir. Aril halkarındaki elektron çeken grupların oksidatif katılmayı hızlandırdığı ve iyi bir hammet korelasyonunun gözlemlendiği kesinlikle doğrudur. Bu, elektron yoğunluğunun geçiş metalinden substrata sunulduğu oksidatif katılma ile tutarlıdır.

Çok önem içeren diğer bir faktör ana grup metalidir. Bu sistemin reaktivitesini ve yapay planlamayı derinden etkiler. Hatta bazı metaller diğerleriyle uyumsuz fonksiyonel grupları tolere eder.

2.2 KENETLENME REAKSİYONLARINDA KULLANILAN METALLER

2.2.1 Lityum ve Magnezyum

Bu iki metalin organometalik bileşikleri genellikle çok aktiftirler. Her ikisi içinde etkin kenetleme reaksiyonları bildirilmiştir fakat varlıklarında reaktif olmayan birkaç tane fonksiyonel grup olduğu için çok nadir olarak kullanılırlar. Yine de, düşük fonksiyonellik seviyesindeki moleküller için yararlı bir sentez olarak bu reaksiyon kullanılmaktadır (Şema 2.2).

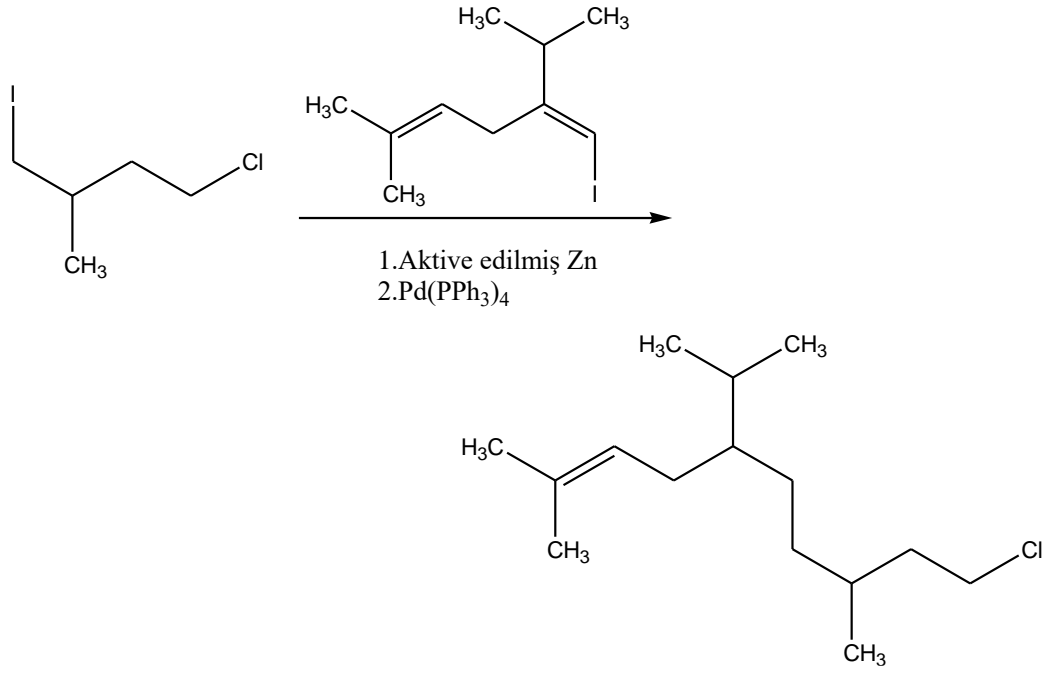


Şema 2.2

2.2.2 Çinko: Negishi Reaksiyonu

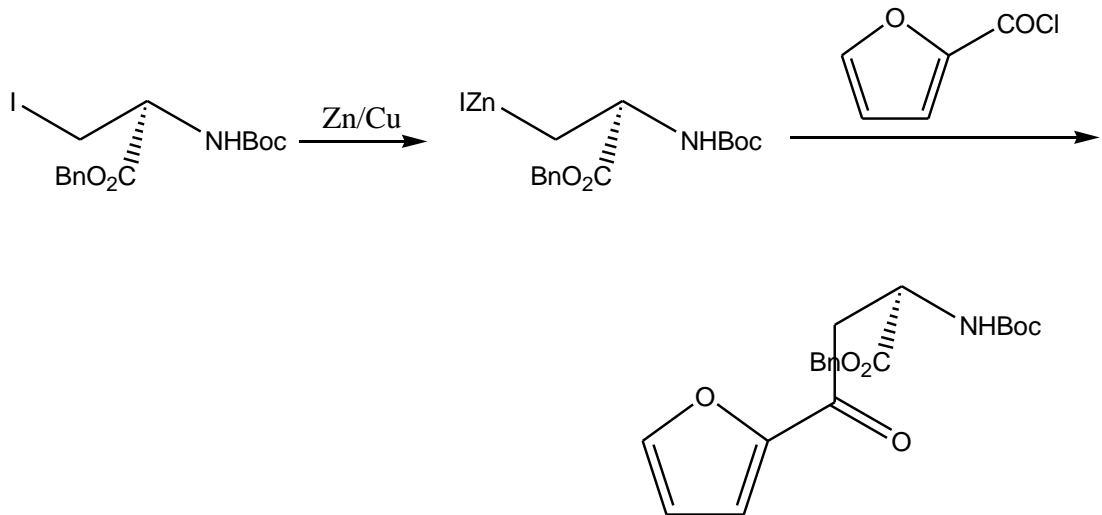
Organoçinko bileşikleri daha çok reaktiftir ve bu yüzden daha çok kullanılırlar. Örneğin ketonlar lityum veya magnezyum türleri ile reaksiyona girebilecekleri halde, çinko reaktifler kullanılarak asit klorürlerle kenetlenerek şekle getirilirler.

Çinko reaktifleri genellikle fonksiyonellik miktarını üründeki yarısı ile sınırlandıran ayrı bir adımda lityum reaktiflerinden hazırlanır. Son zamanlarda, çinko reaktiflerinin organik halojenürlerden direkt olarak üretilmesine daha çok dikkat gösterilmiştir. Böylece, yalnızca operasyonun süresi kısalmaz ayrıca bir çok fonksiyonel gruba reaksiyona girme izni sağlanmış olur. Hatta diğer bir halojene müsaade edilmiş olunur, pheromone sentezinde olduğu gibi (Şema 2.3).



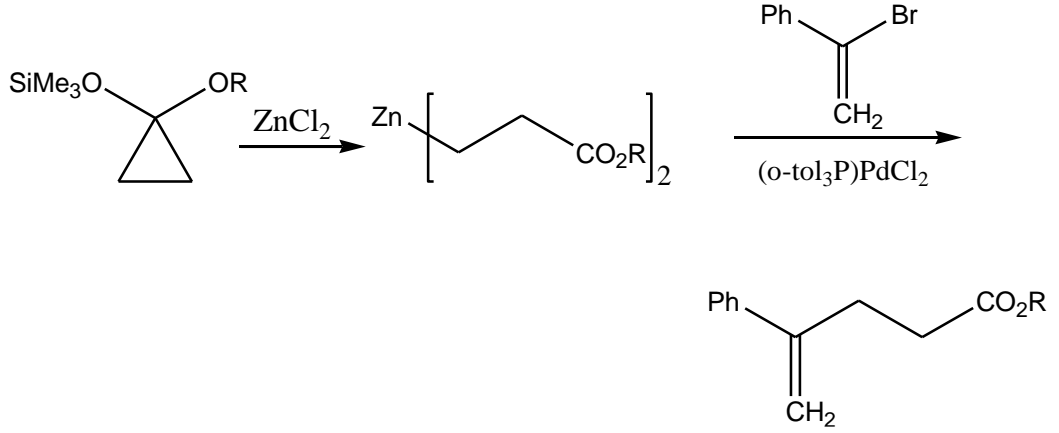
Şema 2.3

Özel önem taşıyan bir grup çinko reaktifleri homoenolatlardır (Şema 2.4). Bunlar β iyodoesterlerin çinkoyle direk muamelesinden hazırlanırlar. Özellikle, serinden hazırlanabilen amino asit iyodür bir homoenolat üzerinden bir çok aril ve açıl halojenürle bağlanabilir. Bu, bir çok çeşitte amino asidin sentezlenmesinde kullanılan metottur.



Şema 2.4

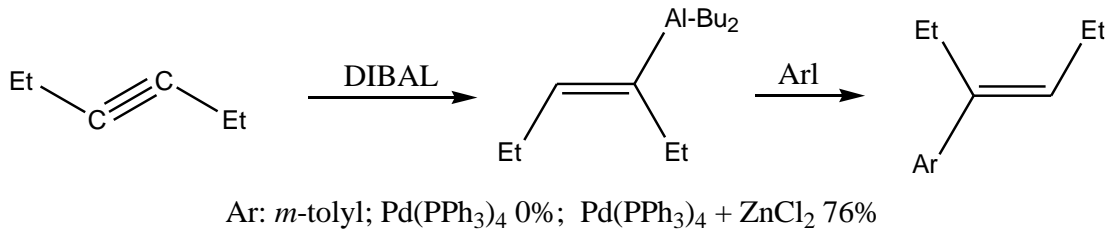
Çinko homoenolatlar siklopropan türevlerinden de üretilebilir (Şema 2.5), bunlar kolayca kendi kendilerini hazırlayabilir. Bu yolla sentezlenen homoenolatlar, aril ve vinil halojenürle etkili bir şekilde bağlanırlar .



Şema 2.5

2.2.3 Alüminyum ve Zirkonyum

Bu maddeler, türevleri alkin katılmaları ile hazırlanabildiği için ilgi çekicidirler. Ürünler, vinil alenler ve zirkonyumlar, nikel veya paladyum katalizatörler kullanılarak organik halojenürlerle kenetlenebilirler. Reaksiyonlar çok fazla sterik engel varsa başarısız olur, örneğin dış yerine iç alkinlerden elde edilmişlerse. Problem küçük bir miktar çinko klorür eklenmesiyle çözülebilir (Şema 2.6). Böylece paladyumdan daha küçük ve daha az sterik engellenen çinko üzerine vinil grubu transmetallenir ve sonra çinkodan paladyum ya da nikelge geçiş olur. Bu bimetallik katalize bir örnektir.

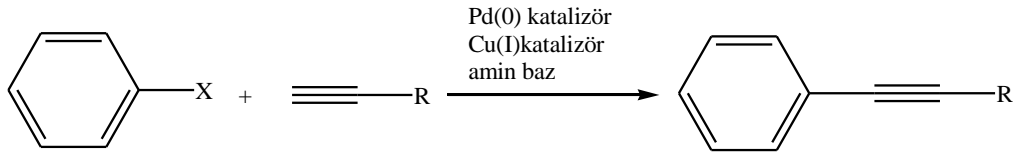


Şema 2.6

2.2.4 Bakır: Sonogashira Reaksiyonu

İlk olarak bakır reaktifleri sentezlenmiş olmalarına rağmen kenetlenme reaksiyonlarında çok az kullanılmışlardır. Bunun sebebi muhafaza edilmelerinin zor olması ve üretilen organobakırların alternatif organometallerle karşılaştırıldığında çeşitli sıkıntılara sebep olması olabilir. Vinil kupratların, asit klorürlerle paladyum katalizli kenetlenmeleri etkilidir ve enonların sentezlenmesi için kullanılırdılar.

Alkinil kupratların halojenli bileşiklerle kenetlenme reaksiyonları Sonogashira reaksiyonları olarak bilinmektedir. Alkinil kupratların, aril halojenürlerle reaksiyonlarında katalizör olarak paladyum kullanıldığında sadece katalitik miktarda bakırın kullanılması yeterlidir (Şema 2.7). Bu reaksiyon bimetalik katalize bir örnektir.



Şema 2.7

2.3 STİLLE REAKSİYONU

2.3.1 Giriş

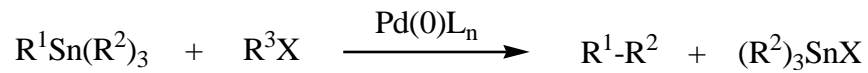
Sille reaksiyonu, metal katalizli kenetlenme reaksiyonlarından biridir. Yüksek verimle oluşması ve çeşitliliği nedeniyle en çok kullanılan kenetlenme reaksiyonlarından biridir.

Çoğu kenetlenme reaksiyonunun kuvvetli veya zayıf bazik ortamda gerçekleşmesinin tersine Stille reaksiyonu nötral ortamda ve aşağı yukarı bütün fonksiyonel gruplarla gerçekleşir. Bu reaksiyon, bu kadar ılımlı koşullarda genellikle tamamen stereospesifik karbon-karbon bağı oluşturan çok az reaksiyondan biridir. Stille

reaksiyonu, sıklıkla kompleks moleküllerin sentezinde kullanıldığından ilaç kimyacıları için çok önemlidir.

Stille reaksiyonunun temel dezavantajı, toksik ve uzaklaştırılması zor olan kalay içeren yan ürünlerin oluşmasıdır. Bu durum, bu reaksiyonun endüstriyel uygulamalarını sınırlandırmaktadır çünkü sanayide kalay kaynaklı safsızlıklara tolerans çok düşüktür (ppm mertebesinde). Oysaki araştırmacılar için bu çok büyük bir problem değildir çünkü kalayın uzaklaştırılması için araştırmacıların kullandığı birkaç yöntem bilinmektedir.

Organokalay bileşiklerinin karbon elektrofilleriyle palladium katalizli kenetlenme reaksiyonlarının ilk örnekleri 1977'de Kogushi, Shimizu ve Migita[5] tarafından yayımlandı. Daha sonra Stille'in bu konudaki çalışmaları sonucu bu reaksiyona Stille Reaksiyonu adı verildi. Stille reaksiyonu şematik olarak Şema 2.8'deki gibi tanımlanmıştır:



Şema 2.8

Şema 2.8'deki R¹, vinil, aril, heteroaril, alkilinil, allil gibi bir doymamış grup veya nadiren alkil grubudur. R² transfer edilemeyen ligandın butil veya metil türevidir. Kenetlenmeye katılan elektrofiller bromür veya iyodür gibi bir halojen grubu veya sülfonat grubu (çoğunlukla triflat) içermelidir. Diğer ayrılan gruplar özel durumlarda kullanılmaktadır.

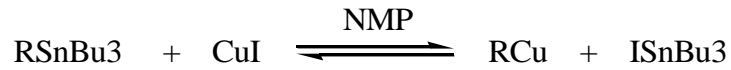
Katalizör olarak paladyum veya nikel bileşikleri kullanılmaktadır.

Organokalay bileşikleri neme ve havaya dayanıklı bileşiklerdir ve kolaylıkla saflandırılıp saklanabilirler. Birçok genel fonksiyonel grupla reaksiyona girmediklerinden dolayı, Stille reaksiyonunda kullandıklarında koruma gruplarının kullanılmasına gerek yoktur. Aynı zamanda reaksiyon da hava veya neme hassas değildir. Hatta bazı durumlarda su ve oksijen kenetlemeyi iletirmek için kullanılmıştır.

Daha sonra NMP gibi çok polar solventler kullanıldığında LiCl kullanmaya gerek olmadığı anlaşılmıştır. Şekil 2.3’de görünen yöntemlerden, 3 karbokatyonu üzerinden ilerleyen daha hızlı, ligan disosyasyonu üzerinden (4 üzerinden) ilerleyen ise daha yavaştır. Klorür yokluğunda aril kalay elektron verici gruplar içeriyorsa reaksiyon daha hızlıdır, oysa ki LiCl varlığında elektron çekici gruplar reaksiyonu hızlandırır.

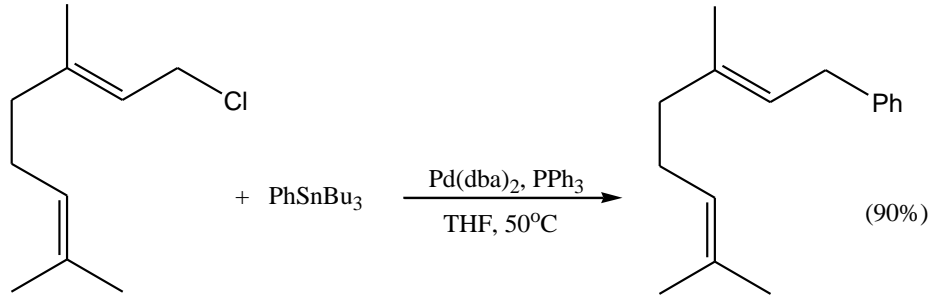
Triflatların molekül içi kenetlenmeleri THF içerisinde de olsa LiCl gerektirmez. Daha sonraları Ag(I) tuzlarının bazı Stille Coupling reaksiyonlarını hızlandığı ortaya atılmıştır.

Cu(I) ikili bir rol oynar. Eterik çözücülerde (THF, dioksan) ve yüksek koordinasyon sayılı ligandlarla (PPh₃) kenetlenmede, Cu(I) ligandları tutan bir bileşik olarak davranır bu da koordinatif olarak doymamış Pd(II) bileşiğinin oluşmasını kolaylaştırır (Şekil 2.3’deki 4). Yüksek polarlıktaki çözücülerde (NMP), AsPh₃ gibi ligandlar varlığında organobakır bileşiklerinin oluşması muhtemeldir.[9] İnorganik Cu(I) tuzlarının varlığında bunların oluşturduğu organobakır bileşikleri organokalay bileşikleriyle denge halinde bulunur (Şema 2.9).

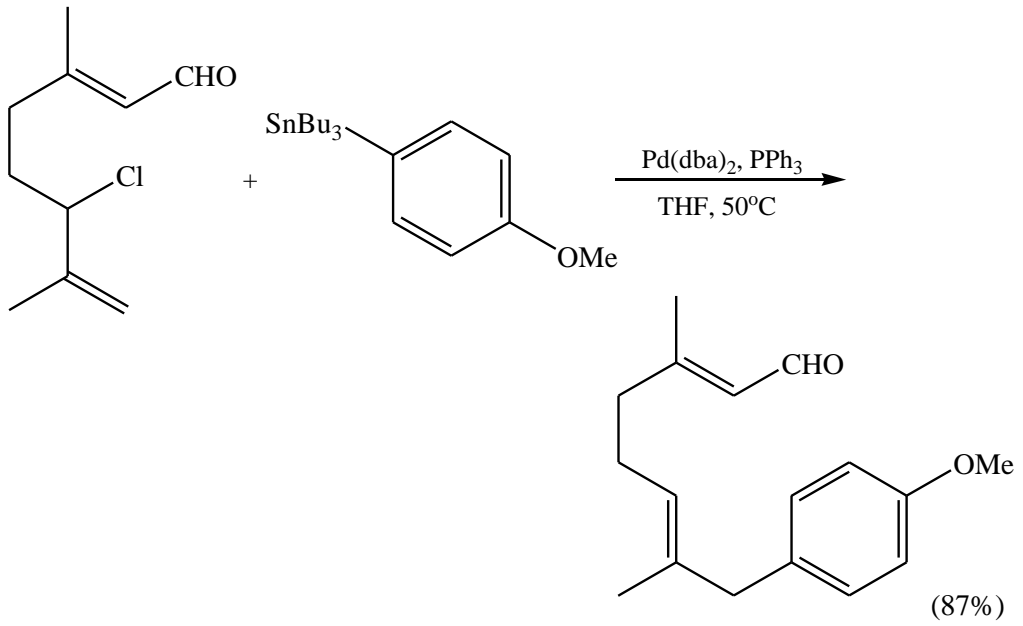


Şema 2.9

Pd(II)’nin steryokimyasından yola çıkarsak, transmetallenme genellikle konfigürasyonda retensiyonla ilerler ve cis-trans izomerizasyonu sonlanır. Allilik halojenürler özellikle klorürler normal koşullarda organokalay bileşikleriyle kolayca kenetlenirler, organokalay genellikle allilin daha az engelli tarafından kenetlenir (Şema 2.10 ve 2.11).[10]



Şema 2.10



Şema 2.11

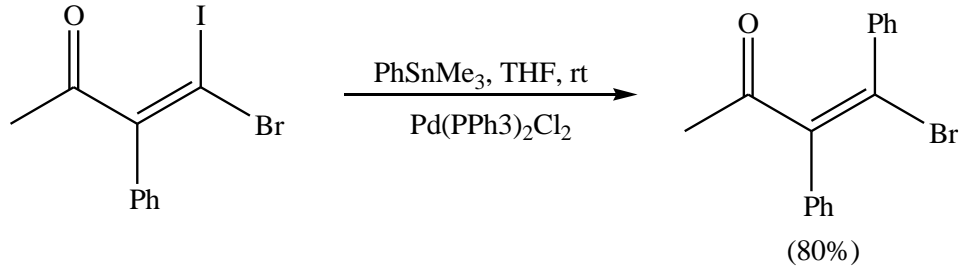
Organokalay bileşiği de allilik ise durum biraz daha karmaşıktır. Kenetlenme regiospesifiktir ve kenetlenme allilik kalayın daha fazla süstitüent içeren tarafı ve allil halojenürün daha az süstitüe karbonu arasında olur.[11,12] Son yıllarda birçok deneme yapılmış olmasına rağmen henüz bir mekanizma ortaya çıkarılamamıştır.

2.3.3 Elektrofillerin Kullanım Alanları ve Kullanımlarındaki Sınırlandırmalar

2.3.3.1 Alkenil Halojenürler

Alkenil klorürler, Stille reaksiyonlarında Pd(0) ile oksidatif katılmada yeterince reaktif olmamaları nedeniyle az kullanılırlar.

Alkenil bromürler ve iyodürler çok kullanılırlar ve bunların kenetlenme reaksiyonları genellikle stereospesifiktir. Bromürlerin oksidatif katılmaları çok yüksek sıcaklıklarda olduğundan E/Z izomerizasyonları zaman zaman görülmektedir. Stereospesifik reaksiyonlar içerisinde bilinen en çok kullanılan, oda koşullarında gerçekleşen vinil iyodürlerle olan reaksiyonlardır. Şema 2.12’de bu durum bir reaksiyonla gösterilmiştir.[13]

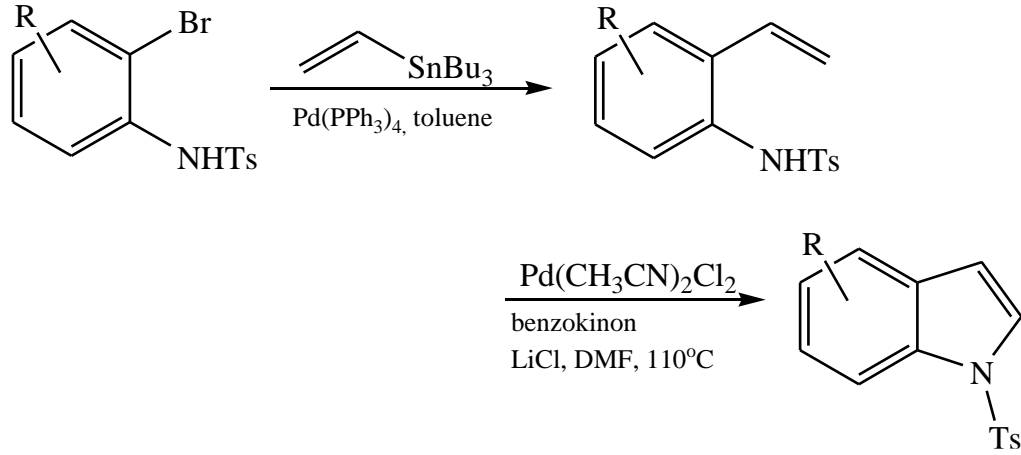


Bu kenetlenme reaksiyonlarında çok az kısıtlama bulunmuştur. Tetrasübstitüe vinil iyodürler bile yüksek verimle kenetlenme reaksiyonları verirler.[14,15]

2.3.3.2 Aril ve Heterosiklik Halojenürler

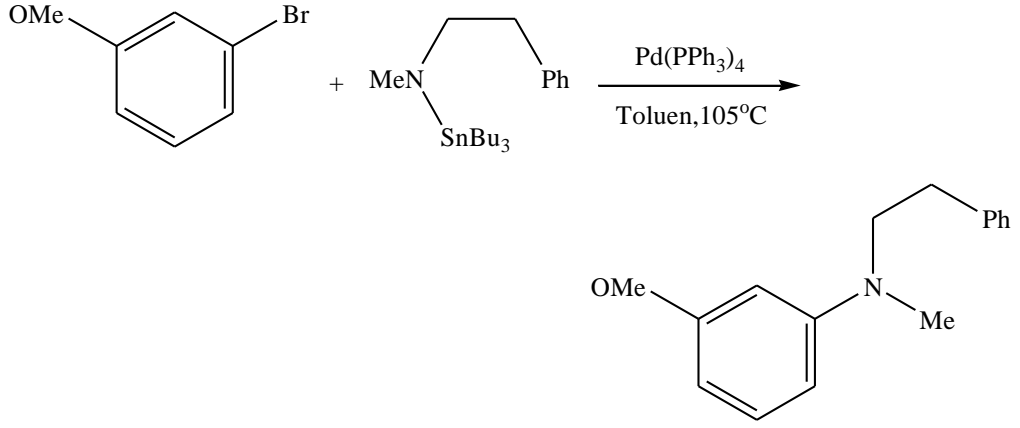
İlk başlarda yapılan, organokalay bileşikleriyle aril halojenürlerin kenetlenme reaksiyonları ile ilgili çalışmalarda aril bromürlerin, aliltributylkalaylı bileşiklerle yapılan kenetlenme reaksiyonlarında en iyi elektrofiller oldukları belirlenmiştir. Fakat aril klorürler, klorürün bağlı olduğu aromatik halkada güçlü elektron çekici oksidatif aktive edici grupların bağlı olduğu durumlarda kenetlenme reaksiyonu vermelerine rağmen, aril iyodürler bu koşullarda çok düşük verimle kenetlenme reaksiyonu verirler.

Bağımsız yapılan çalışmalarda, aril bromürler ve aril iyodürlerin bazı kalaylı bileşiklerle yüksek verimlerde reaksiyon verdikleri tespit edilmiştir.[16] Aril bromürlerin kenetlenme reaksiyonları için oldukça yüksek sıcaklıklar, aynı zamanda para pozisyonunda elektron çekici sübstitüentlerin olması gerekmektedir. Bu durum oksidatif katılmanın hız belirleyici basamak olduğunu kanıtlar. Stiren türevlerinin hazırlanması bu konudaki özel çalışmalardandır (Şema 2.13).[17]



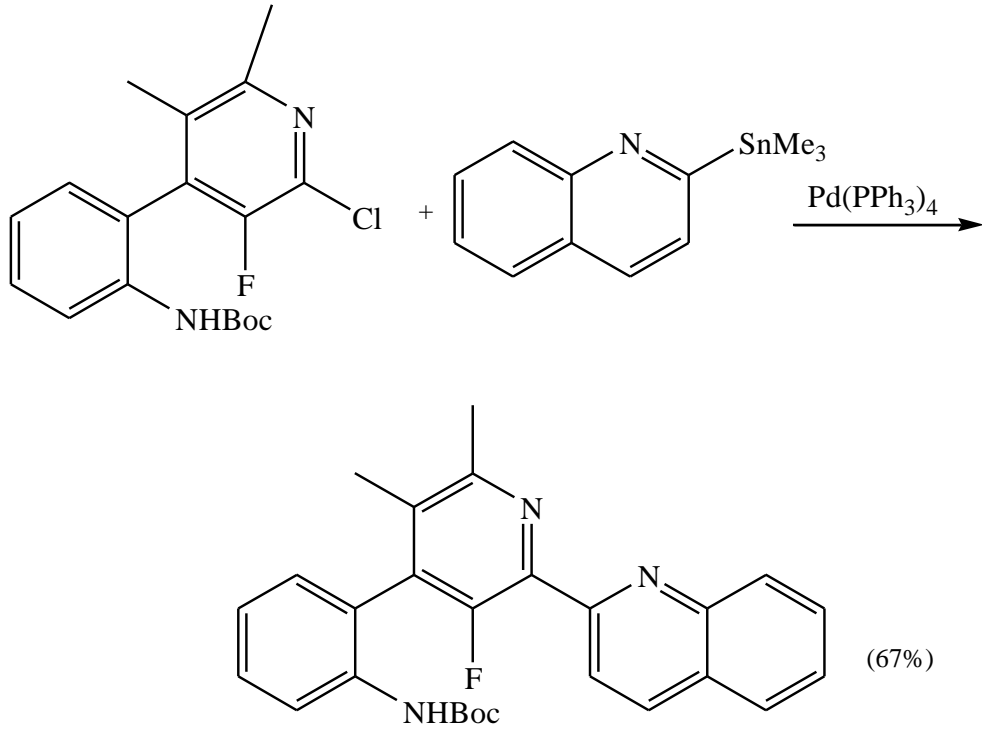
Şema 2.13

Stille reaksiyonunun çok kullanılan bir şekli aril halojenürlerin aminokalaylı bileşiklerle kenetlenmeleridir.[18,19] Şu ana kadar bu reaksiyon aril bromürlerle sınırlı kalmıştır. Sekonder aminler genellikle kenetlenirken, primer aminlerden sadece anilinin kenetlenme reaksiyonu verdiği bulunmuştur. Aminokalaylı bileşikler, ilgili aminlerden ve (dietilamino)tributil kalaylı bileşiklerden kolaylıkla elde edilebilirler. Bu reaksiyonun bir örneği Şema 2.14'da gösterilmiştir.[18]



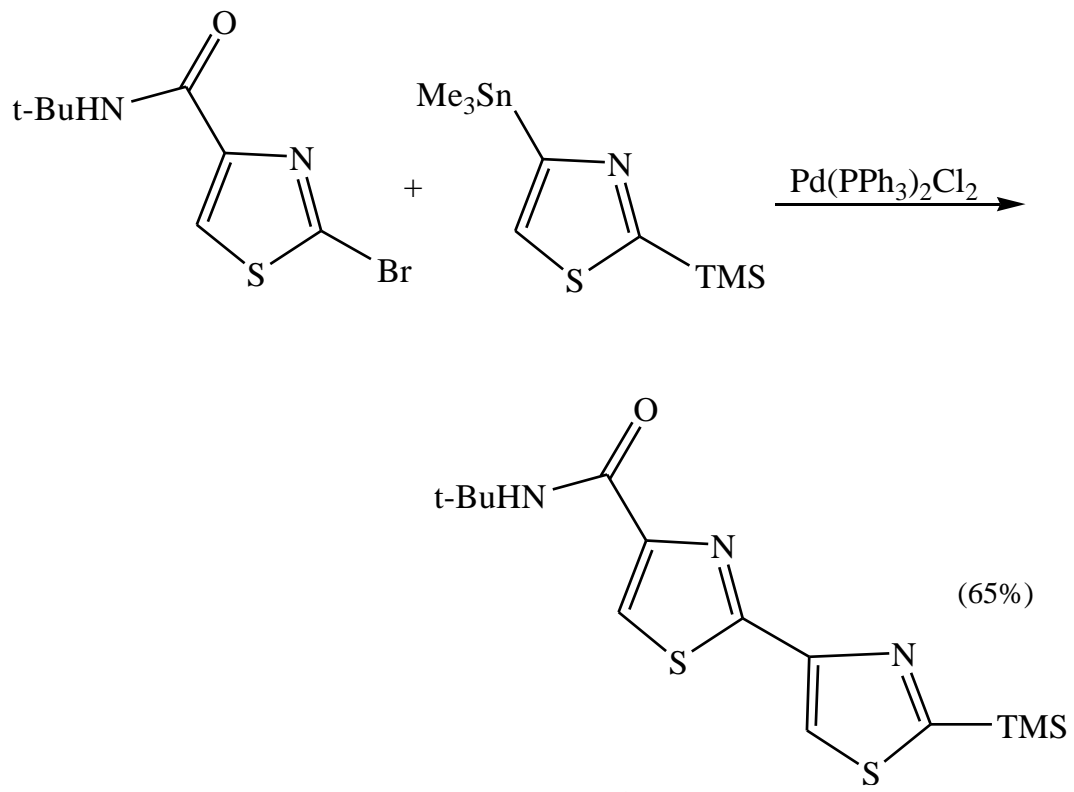
Şema 2.14

Heteroaril halojenürler de organokalay bileşikleri ile kenetlenme reaksiyonu verirler. Bu reaksiyonlar çok fazla incelenmemiştir bunun yanında literatürde bir takım genellemeler yapacak sayıda yayın bulunmaktadır. Örnek olarak, 2-, 3- veya 4-bromopiridinler heteroaril kalay bileşikleri ile iyi bir verimle kenetlenme reaksiyonu verirler.[20-22] Fakat 3-iyodopiridinler çok düşük verimle kenetlenirler.[23] 2-kloro-3-floropiridin türevleri özellikle 2- konumundan selektif olarak alkenil kalay türevi vermek üzere kenetlenirler. Hatta 4-kloropiridin bile kenetlenme reaksiyonu verebilir. 3-Bromokinolinler de kalay türevleri ile kenetlenebilirler, bunun bir örneği lavendamycin türevleri sentezlerinin önemli bir aşamasıdır (Şema 2.15).

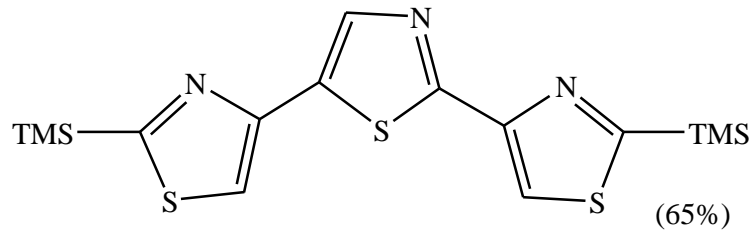
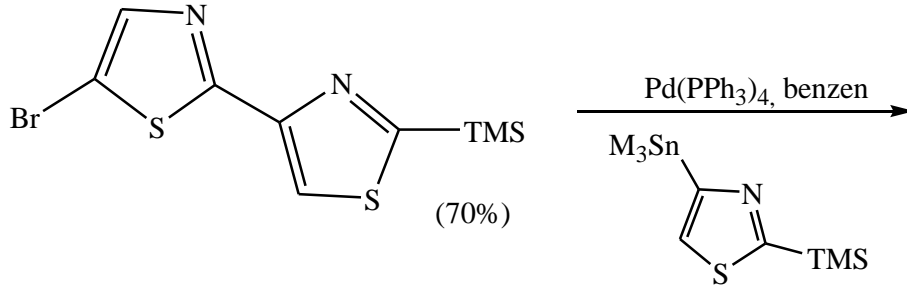
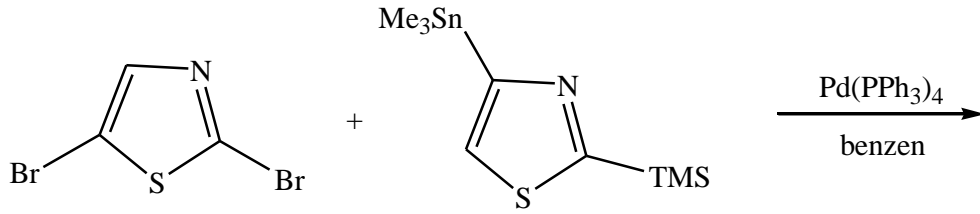


Şema 2.15

2- ve 3-Furil ve tienil halojenürler kalaylı bileşiklerle kolayca kenetlenirler. Şema 2.16 ve 2.17'da ise 2-halotiazoller ve 2,5-dibromotiazollerin kenetlenme reaksiyonlarına örnek verilmiştir.



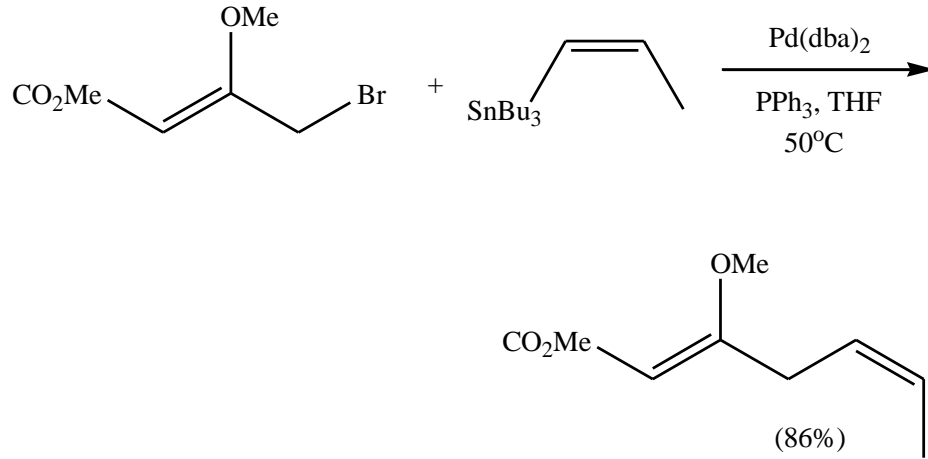
Şema 2.16



Şema 2.17

2.3.3.3 Allilik, Benzilik ve Propargilik Elektrofiller

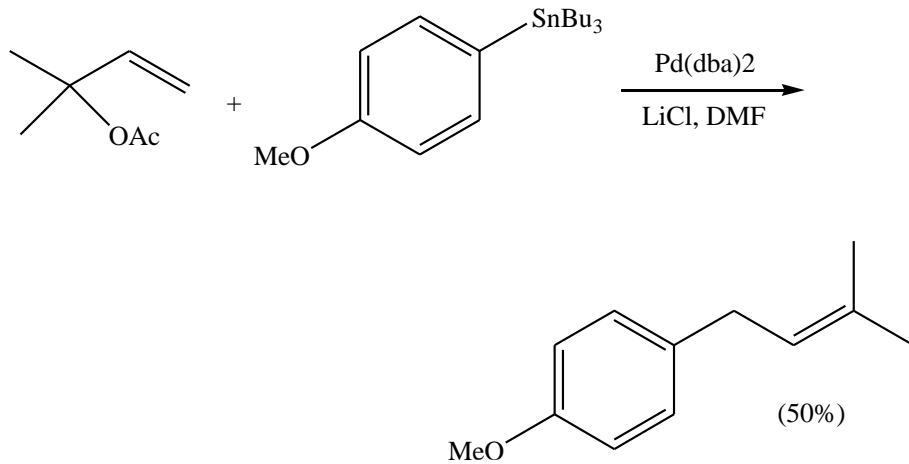
Allilik elektrofillerle regiokimyasal reaksiyonlar elde edilir çünkü bu reaksiyonlar büyük olasılıkla η^3 -allilpaladyum ara ürünü üzerinden gerçekleşir ve α veya γ pozisyonundan kenetlenme mümkündür. Fakat reaksiyon daha az süstitüye konumdan gerçekleşir (Şema 2.18).[10]



Şema 2.18

Allilik kalaylı bileşikler ürün karışımı verirler. Klorometilsefemlerin, kalay türevleri ile reaksiyonu, yarı sentetik sefalosporinlerin eldesinde yeni bir yöntem olduğundan biyolojik önemi vardır.[24]

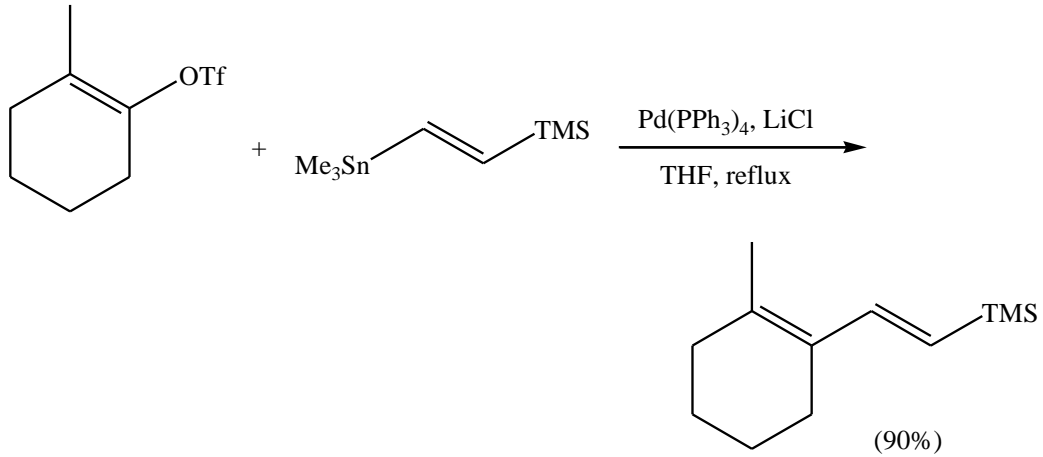
Allilik asetatlar ve fosfatlar özel koşullarda kalay türevleri ile kenetlenme reaksiyonu verirler. Bu reaksiyonlarda fosfin yerine LiCl kullanılır, kenetlenme allilin en az engelli konumundan gerçekleşir (Şema 2.19).[25]



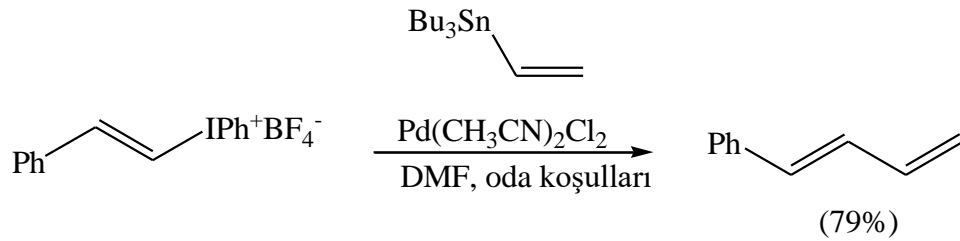
Şema 2.19

2.3.3.4 Alkenil Sülfonatlar ve Diğer Elektrofiller

Vinil triflatların organokalay bileşikleri ile kenetlenmesi izomerik olarak saf ürünler verebilen bir reaksiyondur. Alkenil-, alkinil- ve allilikalay bileşikleri THF’de LiCl eşliğinde yüksek verimle kenetlenme ürünü verirler fakat arilikalay bileşikleri reaksiyona girmezler (Şema 2.20).

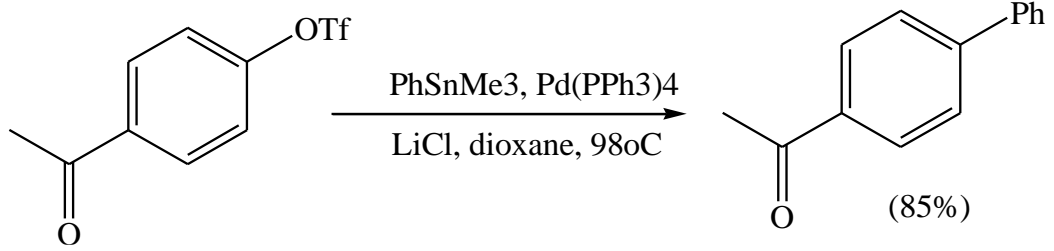


Alkenil fenilyodür tuzları da alkenikalay bileşikleri ile ılımlı koşullarda kenetlenme reaksiyonu verirler (Şema 2.21). [26,27]



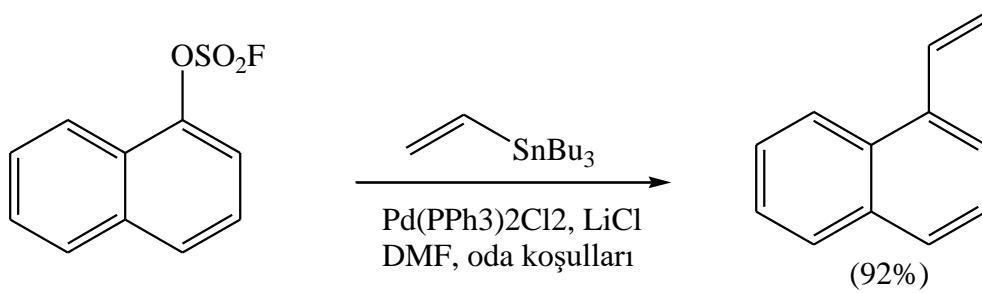
2.3.3.5 Aril ve Heterosiklik Sülfonatlar ve Diğer Türevleri

Bu substratlar LiCl eşliğinde alkil-, alkenil-, allil-, alkinil- ve arilikalay türevleri ile yüksek sıcaklıklarda (100°C) yüksek verimde kenetlenme reaksiyonları verirler (Şema 2.22). [28]



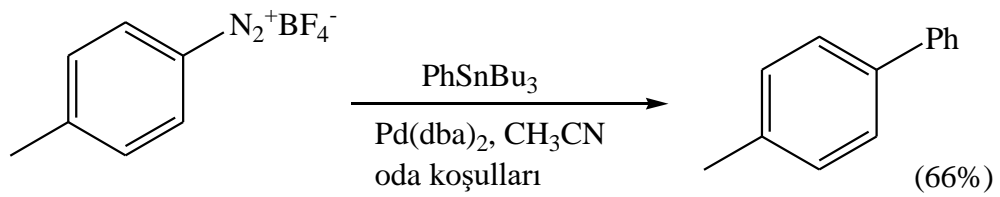
Şema 2.22

Triflatların yanı sıra uzun zincirli poliflorsülfonatlar, p-florofenil sülfonatlar[29] ve florosülfonatlar[30] gibi başka sülfonatlar da kullanılabilir (Şema 2.23).



Şema 2.23

Diazonyum tuzları nispeten daha düşük verimlerle alkenil-, alkil- ve arilkalay türevleri ile kenetlenme ürünleri verirler (Şema 2.24).[31]



Şema 2.24

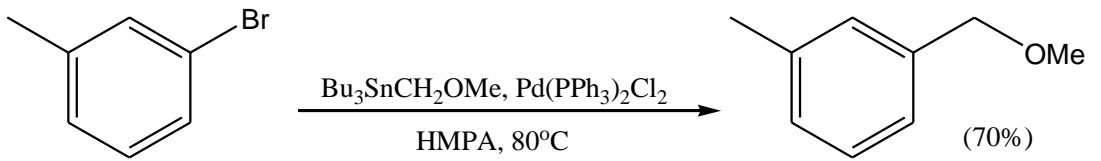
2.3.4 Kalay Türevlerinin Kullanım Alanları ve Kullanımlarındaki Sınırlandırmalar

2.3.4.1 Alkil Kalay Bileşikleri

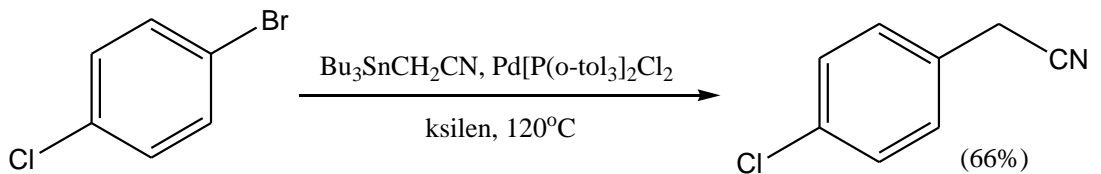
Alkil gruplarının kalaydan transfer olması doymamış sübstitüentlere göre çok daha yavaş olur. Bu durumda metil ve özellikle de butil transfer edilemeyen ligandlardır. Bununla beraber tetraalkil kalay bileşikleri yüksek sıcaklıklarda oldukça yüksek verimle kenetlenme ürünü verirler. Tetraalkil kalay türevleri arasında en reaktif olanları tetrametilkalay ve tetrabutil kalaydır.

Simetrik tetraalkil kalaylarda sadece tek bir alkil grubu transfer olabilmektedir. Bu durumda ligandlardan üçü metil veya butil gibi transfer edilemeyen dördüncüsü ise istenilen ve transfer edilebilen bir ligand seçilmelidir. Örneğin benzil trialkil kalayda selektif olarak benzil grubu transfer edilmektedir ve inversiyon ürünü oluşmaktadır.[32] Aril sübstitüenti üzerinde elektron çekici grupların olması reaksiyonu kolaylaştırır.

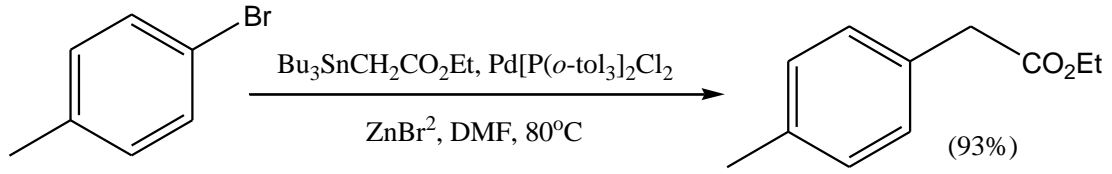
Hidroksimetil, metoksimetil ve siyanometil grubu içeren çeşitli aktif alkil kalaylar yüksek verimlerle çeşitli aril bromürler üzerine kenetlenebilmektedir (Şema 2.25, 2.26, 2.27).



Şema 2.25



Şema 2.26

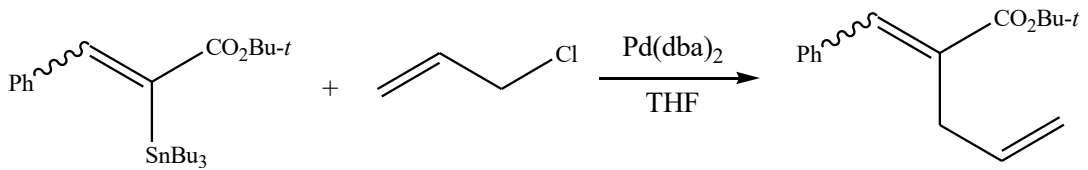


Şema 2.27

2.3.4.2 Alkenil Kalay Bileşikleri

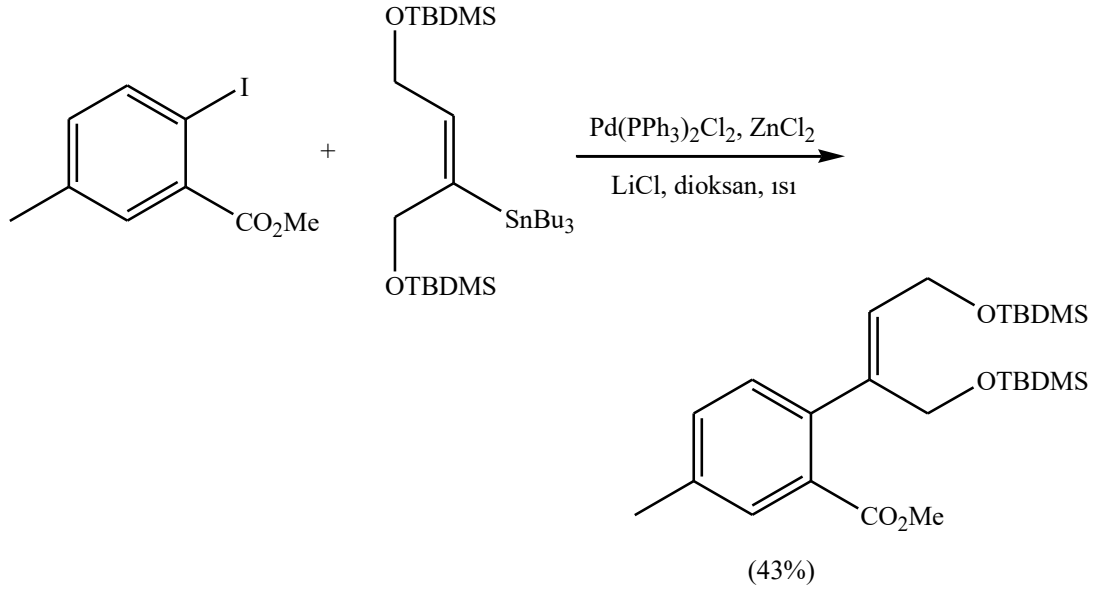
Alkenil kalayların çeşitli elektrofillele kenetlenmesi çok genel bir reaksiyondur. Fakat yine de birtakım sınırlandırmalar vardır. Alkenil kalayların çoğu reaksiyonu 1,2-disübstitüye alkenillerle olan kenetleme reaksiyonları ile sınırlıdır. Daha çok sübstitüye veya daha kompleks kalay türevleri çok zor kenetlenme reaksiyonu verirler.

Metil α -(tributilkalay)akrilatlar, iyodobenzenle normal kenetlenme ürünleri yerine sine-sübstitüsyon ürünleri verirler.[33] β -sübstitüye- α -(tributilkalay) akrilatlar ise hem açıl klorürlerle hem de alilik halojenürlerle kenetlenme reaksiyonu verirler (Şema 2.28). Bu durum β sübstitüyonunun, sine-sübstitüsyonu çok yavaşlattığını göstermektedir.



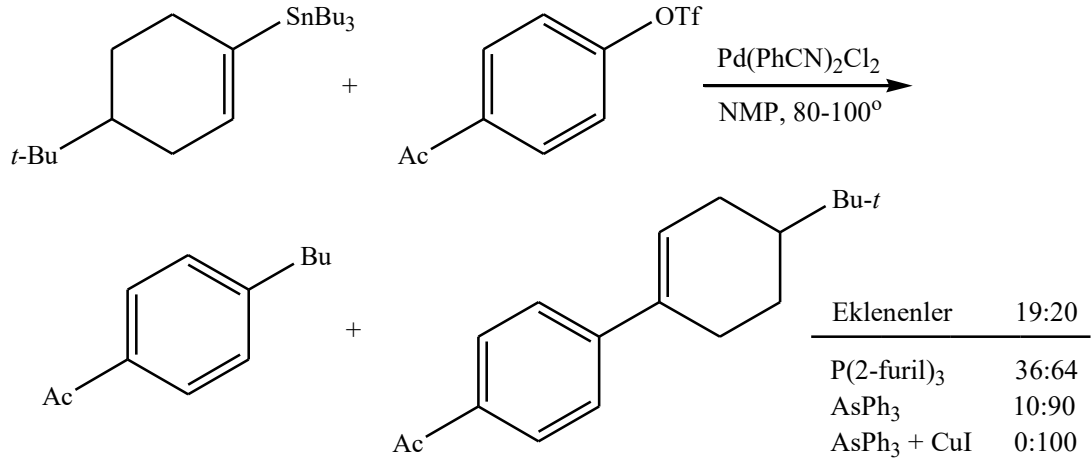
Şema 2.28

α -Stirilkalaylar, arildiazonyum tuzları ile kenetlenmelerinde sine sübstitüsyon ürünü verirler,[34] fakat açıl klorürlerle yan reaksiyon vermeden kenetlenme reaksiyonuna girerler. Genel olarak çok sübstitüye kalaylar az reaktiftir bunun bir örneği Şema 2.29'de gösterilmiştir.



Şema 2.29

Siklohegzenil kalayların aril triflatlarla olan kenetlenme reaksiyonları zor reaksiyonlardır. Burada butil transferi önemli bir yan reaksiyondur fakat kokatalitik bakır kullanılarak bu durum engellenebilir (Şema 2.30).[9]

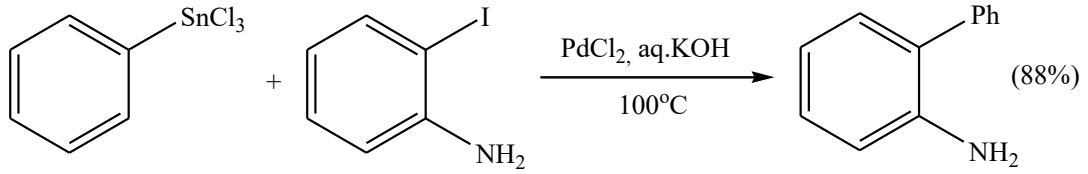


Şema 2.30

2.3.4.3 Aril ve Heterosiklik Kalay Bileşikleri

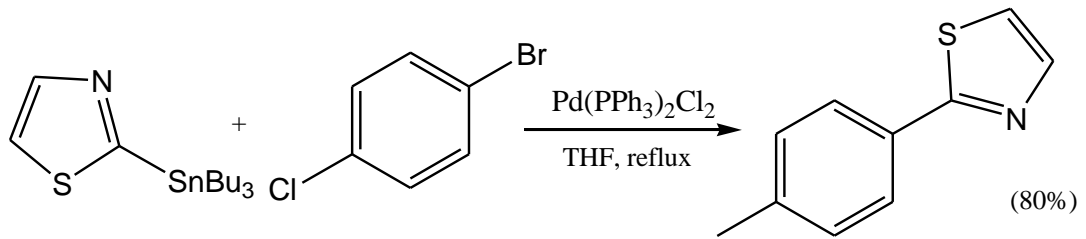
Aril kalaylar çok çeşitli elektrofillerle kenetlenebilirler. Halka üzerindeki hem elektron çekici hem de elektron verici gruplar kenetlenmeyi hızlandırır.

Aril trikloro kalaylar sulu ortamlarda kullanılırlar ve muhtemelen burada kalay klor bağı, kalay hidroksi bağına dönüşmektedir (Şema 2.31). Bu kullanım sadece suda çözünen elektrofillerle sınırlıdır.



Şema 2.31

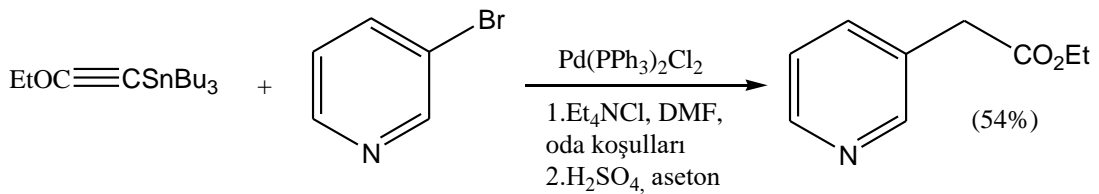
Piridil-, kinolil-, 2-furil, 2-tienil, 2-pirolil- ve 2-tiazolil, isokinolil kalaylar ılımlı koşullarda açıl klorürlerle kenetlenme reaksiyonu verirler (Şema 2.32).[35]



Şema 2.32

2.3.4.4 Alkinil Kalay Bileşikleri

Alkinil kalaylar, en reaktif organokalay türevleridir ve alkenil halojenürler de dahil olmak üzere birçok elektrofille kenetlenme reaksiyonuna girerler. α -Aril ve heteroaril asetatların sentezi için alkoksi sübtitüye alkinil kalaylar kullanılmaktadır (Şema 2.33).

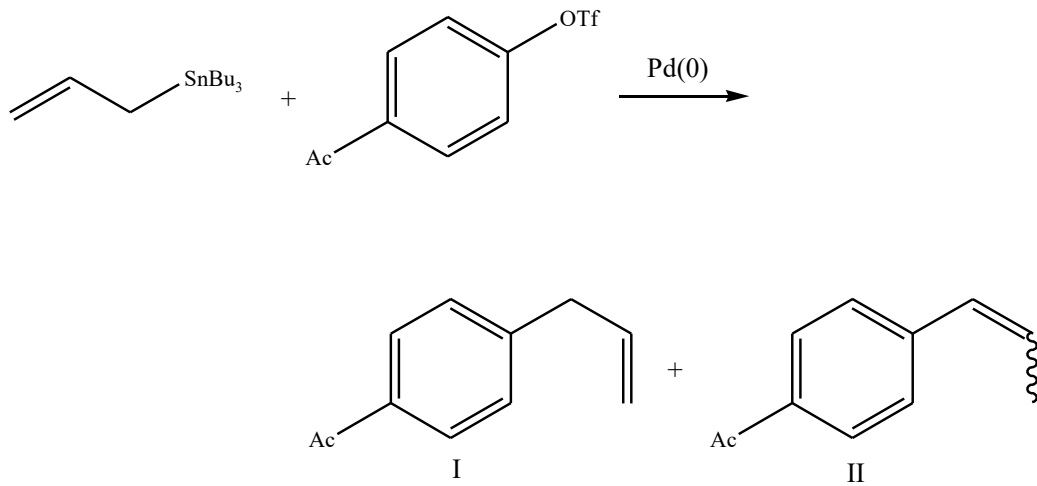


Şema 2.33

Alkinil kalaylar çok reaktif olmalarına rağmen bunların kenetlenme reaksiyonları çok kullanılmamaktadır çünkü Sonogashira Coupling reaksiyonu ile terminal alkinler direkt olarak elektrofillere bağlanmaktadır.

2.3.4.5 Allil Kalay Bileşikleri

Allil kalaylar Stille reaksiyonunda çok kullanılmamaktadır çünkü allilik izomerizasyon nedeniyle reaksiyonun regiokimyası tespit edilememektedir. Basit allilik kalaylar, alkenil kalaylardan çok daha yavaş kenetlenme reaksiyonuna girerler. Allil kalaylardaki çift bağ kenetlenmeden sonra konjugasyon yapacak şekilde yer değiştirmektedir, bu durum özellikle açıl halojenürler[35] ve aril triflatlarla olan reaksiyonlarda görülmektedir (Şema 2.34).[28]



Koşullar

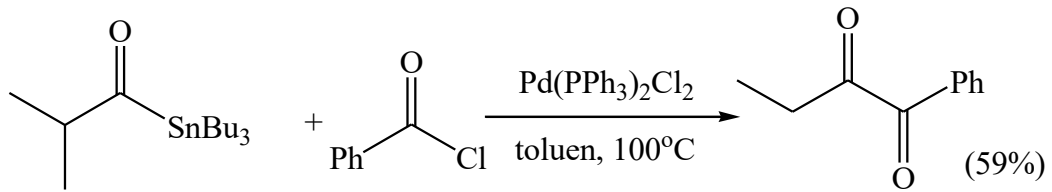
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, LiCl, dioksan, 98°C I (18%) + II (54%)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, LiCl, P(2-furil)₃, NMP, oda koşulları I (78%)

Şema 2.34

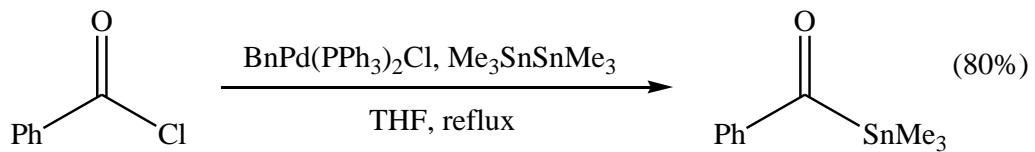
2.3.4.6 Diğer Kalay Türevleri

Açıl kalaylar, açıl klorürlerle simetrik olmayan α -diketonlar vermek üzere kenetlenirler (Şema 2.34).[36]



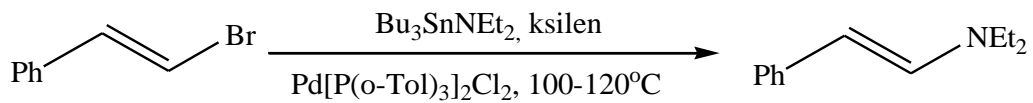
Şema 2.34

Dikalay bileşikleri, açıl halojenürlerle kenetlenmeleri sonucu simetrik ketonlar ve α -diketonlardan oluşan bir karışım meydana getirirler (Şema 2.35). Ayrıca CO ortamında diketonlar ana ürün olarak ele geçer.[37]



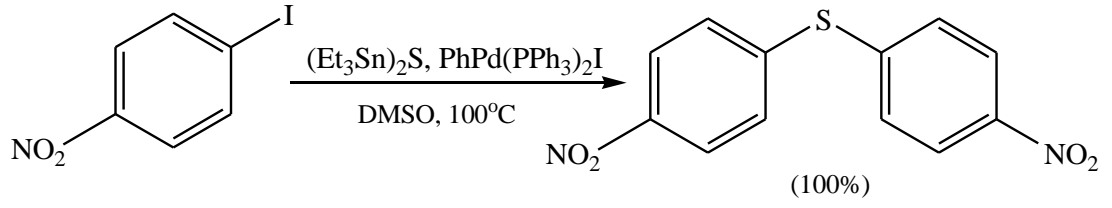
Şema 2.35

Amino kalaylarla, aril- ve alkenil klorürler de Şema 2.36'de[17,18] olduğu gibi kenetlenme reaksiyonu verirler.[38]



Şema 2.36

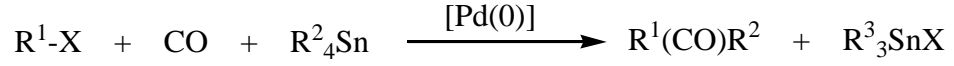
Organokalay sülfidler, alkenil,[39] aril ve heteroaril halojenürler ile C-S bağları oluşurlar (Şema 2.37).



Şema 2.37

2.3.5 Karbonil Kenetlenmesi Reaksiyonları

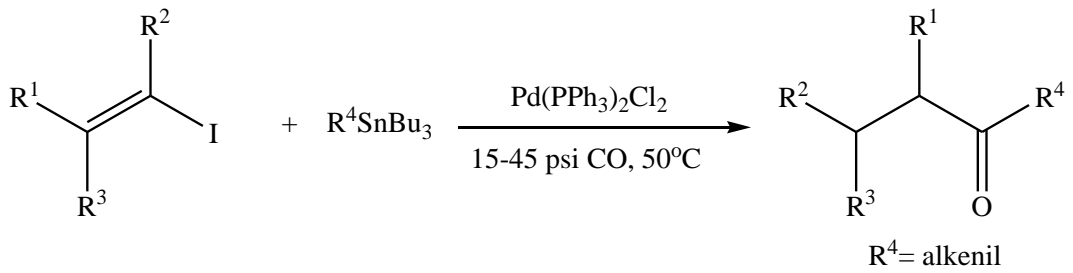
Stille reaksiyonu CO atmosferi altında ve katalizör eşliğinde gerçekleştirildiğinde karbonil kenetlenmesi oluşur. Bu reaksiyonda alkenil, aril, heteroaril ve alliller elektrofil olarak kullanılır (Şema 2.38).



Şema 2.38

2.3.5.1 Alkenil Halojenürler

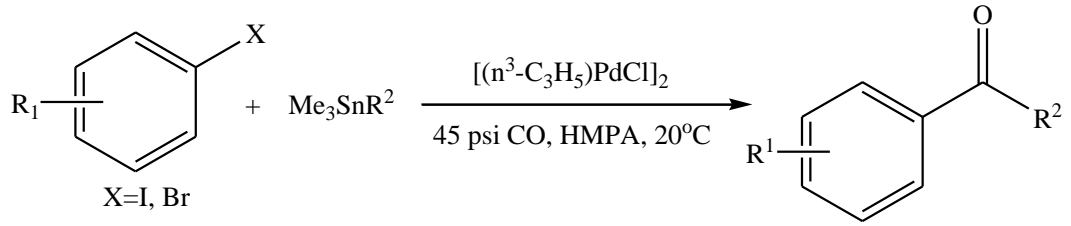
Alkenil iyodürlerin, alkenil kalaylarla paladyum katalizli karbonil kenetlenme reaksiyonları sonucu dialkenil ketonlar oluşur (Şema 2.39).



Şema 2.39

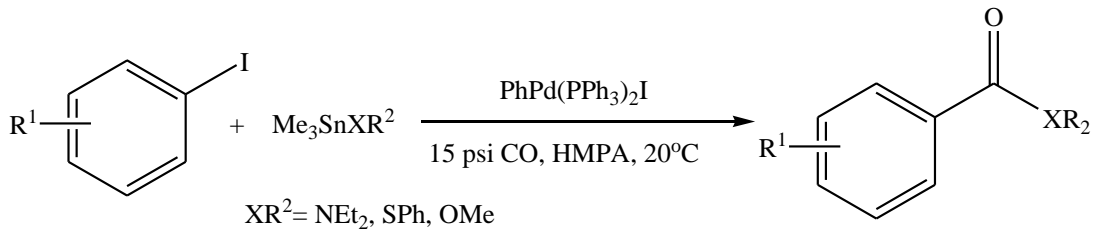
2.3.5.2 Aril ve Heterosiklik Halojenürler

Aril iyodürler ve bromürlerin karbonil kenetlenmesi ile ketonlar oluşur. Aril klorürler bu reaksiyonu vermez (Şema 2.40). [40]



Şema 2.40

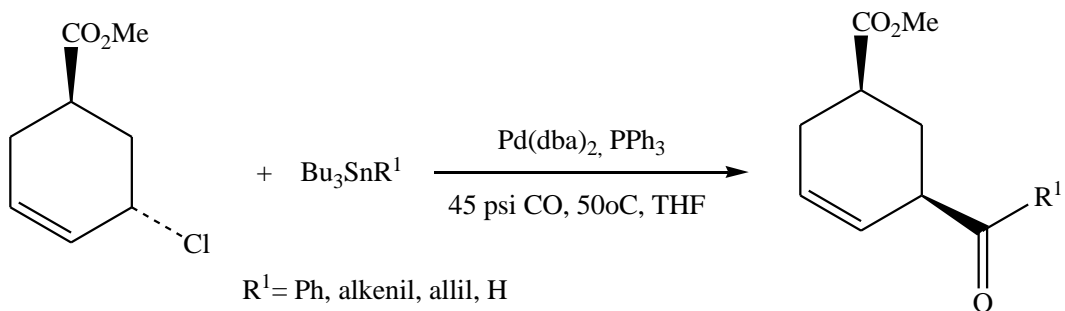
Çeşitli heterokalaylar (R_3Sn-OR' , $-SR'$, $-NR'_2$) da karbonilatif kenetlenmede nükleofilik partnerler olarak kullanılabilirler (Şema 2.41).[41] Aromatik halkada elektron çekici gruplar olduğunda CO katılması yavaşlar ve yan reaksiyon olarak aril kısmı ve heterokalay arasında direkt kenetlenme oluşur.



Şema 2.41

2.3.5.3 Allilik ve Benzilik Halojenürler

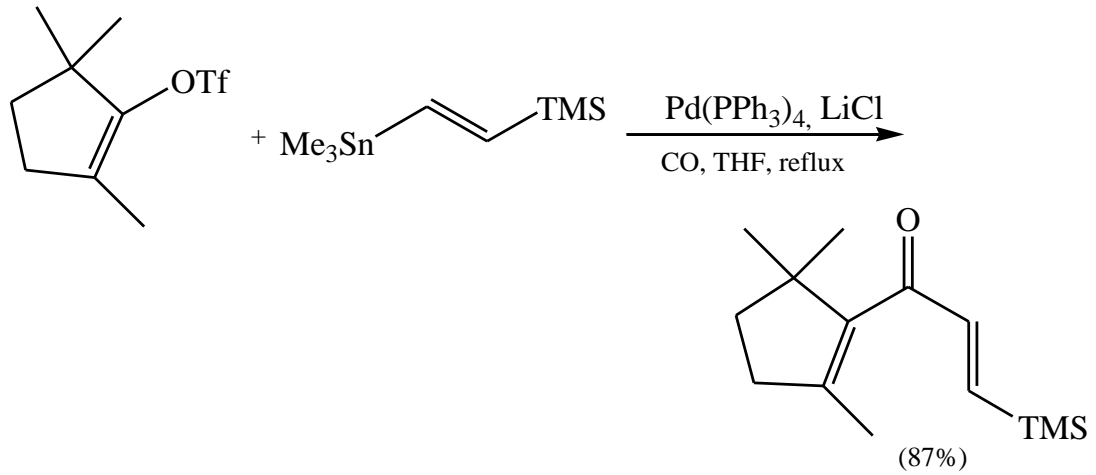
Allil ve benzil klorürlerin karbonil kenetlenmeleri sonucunda allilik ve benzilik ketonlar oluşur.[10] Yüksek basınç bu reaksiyonun verimini artırır. En önemli yan reaksiyon kalay bileşiklerinin karbonil homokenetlenmesidir. Karbonil kenetlenmesi sonucunda halojenin bağlı olduğu karbonun steryokimyasında inversiyon olur (Şema 2.42).[10]



Şema 2.42

2.3.5.4 Alkenil Sülfonatlar

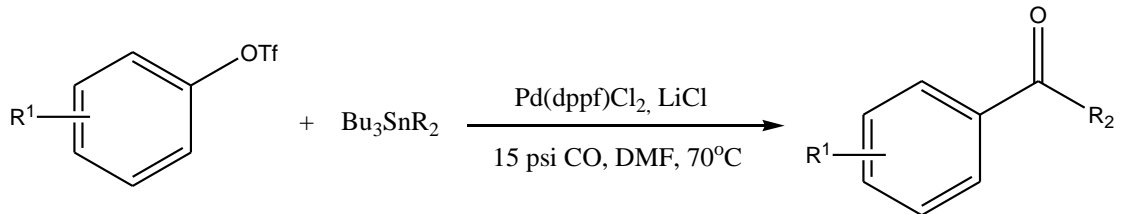
Alkenil triflatların karbonil kenetlenmesi sonucunda α,β -doymamış ketonlar ve aldehidler oluşur. Bu reaksiyon $\Delta^{9(12)}$ -capnellene (Şema 2.43)[42] ve jatrophone gibi doğal bileşiklerin total sentezinde kullanılır.



Şema 2.43

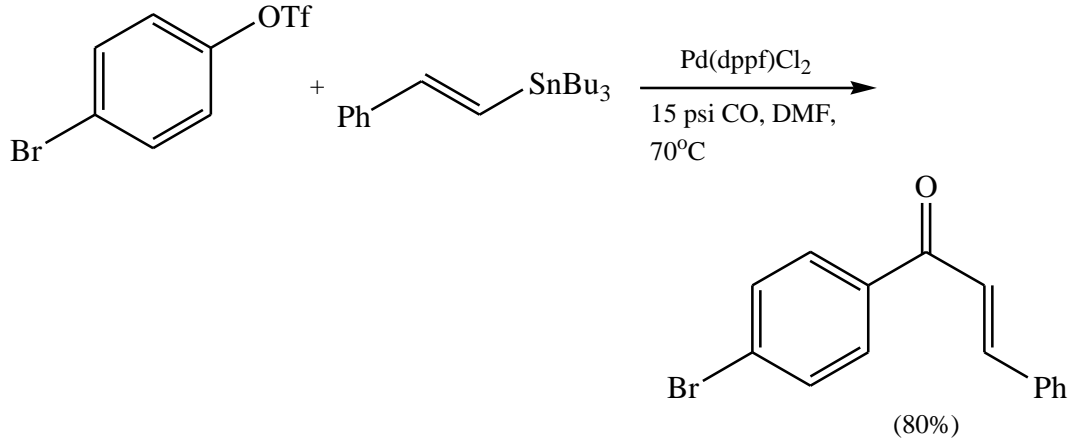
2.3.5.5 Aril ve Heterosiklik Sülfonatlar

Aril triflatların paladyum katalizli karbonil kenetlenmesi ile aril ketonlar oluşur (Şema 2.44). Kalaylı bileşik olarak alkenil-, alkinil- ve aril kalaylar kullanılır, ancak kalaylı bileşiğe bağlı elektron çekici gruplar reaksiyonu etkiler çünkü aril triflatlar oksijen kükürt bağına bağlanırlar.



Şema 2.44

Eğer ariltriflat üzerinde brom gibi kenetlenme reaksiyonuna katılabilecek başka bir grup varsa selektif olarak triflat kısmı reaksiyona girer (Şema 2.45).



2.4 SUZUKİ REAKSİYONU

2.4.1 Giriş

Organoboron bileşikleri çok elektrofildir, fakat bor atomuna bağlı organik gruplar zayıf elektrofildir bu yüzden bu bileşiklerin iyonik reaksiyonlarda kullanımı sınırlıdır. Negatif yüklü bir bazın bor atomuna koordinasyonu bor atomunun nükleofilliğini artırır ve bu nedenle organik bir grubun bor atomundan komşu pozitif merkeze transferi gerçekleşmektedir (1,2-göç reaksiyonu). Bununla beraber Grignard benzeri moleküller arası transfer reaksiyonları çok nadirdir. Bunun yanı sıra, organoboron bileşikleri ve hatta organoboronik asitler ve esterler diğer metallerle transmetalasyon yapacak reaktiviteye sahiptirler. Gümüş(I), magnezyum(II), çinko(II)[44], alüminyum(II), kalay(IV), bakır(I)[45] ve cıva(II) halojenürlerle organoboronların transmetalasyonu geniş ölçüde çalışılmıştır. 1978’de Negishi, iyodobenzenin birbirini izleyen paladyum katalizli katılma ve eliminasyon reaksiyonları ile lityum 1-hekzinil (tributil) borattaki 1-alkinil grubu ile selektif olarak kenetlenme reaksiyonuna girdiğini yayınlamıştır (Heck tipi proses); bunun yanı sıra temel adım olarak paladyum(II)halojenürleri ile transmetalasyon yapan organoboron bileşiklerinin çapraz-kenetlenme reaksiyonlarının uygun bazlarla aktive edildiklerinde problemsiz olarak ilerlediği belirlenmiştir. Birçok organometalik reaktif benzeri çapraz-kenetlenme reaksiyonunu vermektedir, fakat son zamanlarda

laboratuvarlarda ve endüstride organoboronik asitler üzerinde çok durulmaktadır çünkü bunlar genellikle ısıya dayanıklı ve nem ve oksijenden etkilenmemektedirler.

2.4.2 Organoboron Bileşiklerinin Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları ve Mekanizmaları

Organometalik bileşiklerin sırasıyla oksidatif katılma-transmetalasyon-redüktif eliminasyon aşamalarını içeren çapraz-kenetlenme reaksiyonlarının genel mekanizması Şekil 2.1'deki gibidir ($M = B$, $m = 2$).

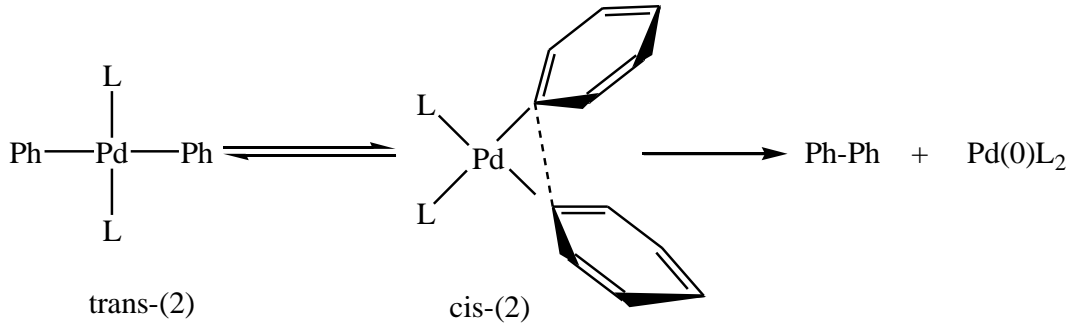
Her aşama ilave karmaşık prosesler içermesine rağmen (1) ve (2) ara ürünlerinin oluştuğuna dair şüphe yoktur çünkü bunlar izole edilmiş ve spektroskopik analizleri yapılmıştır.[46,47] Ni(0), Pd(0)ve Fe(I) tarafından katalizlenen çapraz-kenetlenme reaksiyonlarının çoğu bu katalitik mekanizmada görüldüğü gibi işler.

1-Alkenil, 1-alkinil, allil, benzil ve aril halojenürlerin Pd(0) kompleksine katılmaları kararlı trans- σ -paladyum (II) kompleksi oluşturmaktadır (1). Reaksiyon alkenil halojenürlerde konfigürasyonda retensiyonla, allilik ve benzilik halojenürlerde inversiyonla devam etmektedir. Oksidatif katılma aşaması çok yavaş olduğundan ve yan reaksiyon olarak σ -organopaladyum (II) bileşiklerinden β -hidrid eliminasyonu oluşacağından β -Hidrojeni içeren alkil halojenürler çok nadir kullanılırlar. Son zamanlarda iyodoalkanların organoboron bileşikleriyle çapraz-kenetlenme reaksiyonu verdiği bulunmuştur.

Oksidatif katılma genellikle hız belirleyen aşamadır. Rölatif reaktivite $I > OTf > Br \gg Cl$ şeklinde azalmaktadır. Elektron çekici gruplarla aktive edilen aril ve 1-alkenil halojenürler, oksidatif katılma aşamasında elektron verici gruplar içerenlerden daha reaktiftirler. Çapraz-kenetlenme reaksiyonlarında kullanılacak çok çeşitli paladyum(0) katalizörleri vardır. Bunlardan Pd(PPh₃)₄ en çok kullanılanıdır fakat PdCl₂(PPh₃), Pd(OAc)₂ ve PPh₃ veya diğer fosfin ligandları da etkilidir çünkü bunlar havadan etkilenmezler ve çapraz kenetlenmede kullanılan organometaller veya fosfinler ile kolaylıkla aktif Pd(0) komplekslerine dönüşebilirler.[48] Dört fösfinden daha az ligand veya tris(2,4,6-tri-metoksifenil)fosfin gibi hacimli fosfinler içeren

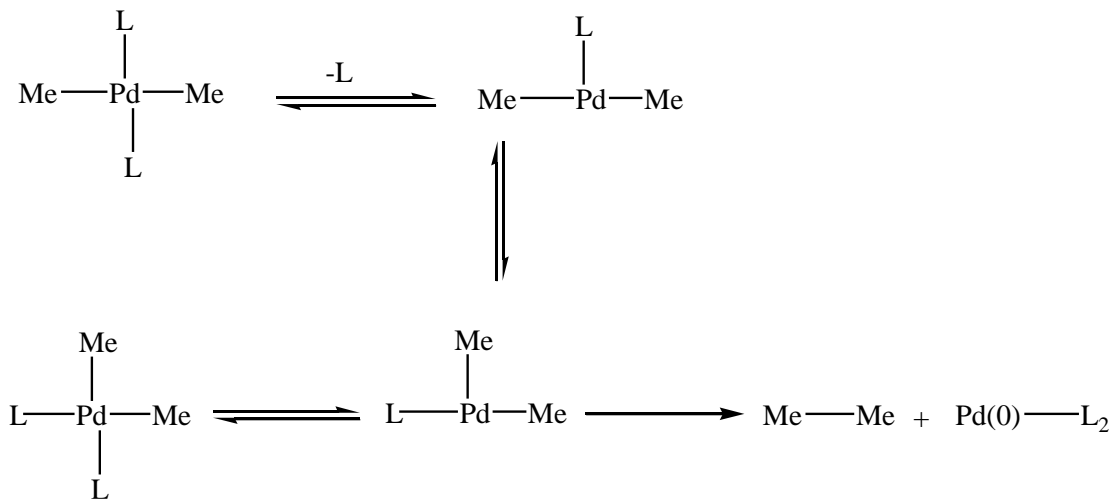
paladyum kompleksleri genelde paladyum doymamış olduğundan oksidatif katılmada çok reaktiftirler.[49]

(2)'den indirgenen organik partnerler tekrardan paladyum(0) kompleksini oluştururlar.[50,51] Cis-(2) direkt olarak reaksiyona girer fakat trans-(2) öncelikle cis formuna döner ve daha sonra reaksiyona girer (Şema 2.46-2.47). Aril grubunun bağ oluşturma sırasında π -orbitaline katılmak için reaktivite sırası şöyledir: diaril- > (alkil)aril- > dipropil- > dietil- > dimetilpaladyum(II) (Şema 2.46) Her ne kadar 1-alkenil veya 1-alkinilpaladyum(II) kompleksleri araştırılmamış olsa da, aynı etkiler platin(II) komplekslerinin redüktif eliminasyonlarında görülmektedir.[52]



Şema 2.46

Alkil-alkil kenetlenmesinde bir ara ürün olan cis-(dialkil)paladyum(II)-L₂'nin termolizi sırasında fosfin (L) fazlası reaksiyonu engellemektedir (Şema 2.47). Bu mekanizmaya göre fosfin ligandlarının ayrılma kolaylığı aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.: dppe << PEt₃ PEt₂Ph < PMePh₂ < PEtPh₂ < PPh₃.

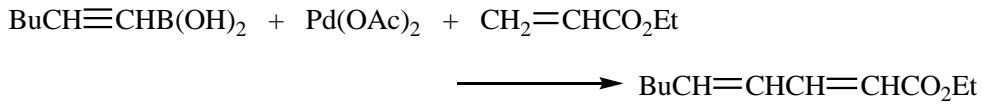


Şema 2.47

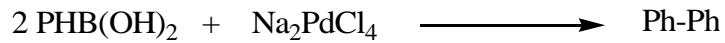
Diğer taraftan cis-alkenil- ve cis-arilpaladyum(II) kompleksleri direkt olarak dört koordinasyonlu kompleksteki organik kısımları elimine etmektedir. Bu eliminasyon olayına kimyasal kinetikte nondissociative-nonassociative mekanizma adı verilir (Şema 2.46).

Her ne kadar oksidatif katılma ve redüktif eliminasyon kısımlarının mekanizmaları bütün çapraz kenetlenme reaksiyonları için çok temel ve genel olduklarından iyi biliniyor olsalar dahi transmetalasyon aşaması çok az bilinmektedir çünkü mekanizma reaksiyon koşullarına ve kullanılan organometalik bileşiğe göre çok değişiklik göstermektedir.

1-hekzenilboronik asit ve paladyum(II)asetat arasındaki transmetalasyon ilk olarak Heck tarafından yayınlanmıştır. Çeşitli (E)- veya (Z)-1-alkenilpaladyum(II) bileşiklerinin sentezi ve bunların etil akrilata katılmaları genellikle oda koşullarında konfigürasyonlarını koruyarak gerçekleşir (Şema 2.49). Bu durumun incelenmesinden önce, Davidson ve Triggs her ne kadar bugün hala reaksiyonun transmetalasyon veya başka bir prosesle oluştuğu konusunda şüpheleri olsa da fenilboronik asidin Na_2PdCl_4 katalizörlüğünde dimerize olduğunu yayınlamışlardır. (Şema 2.49).



Şema 2.48

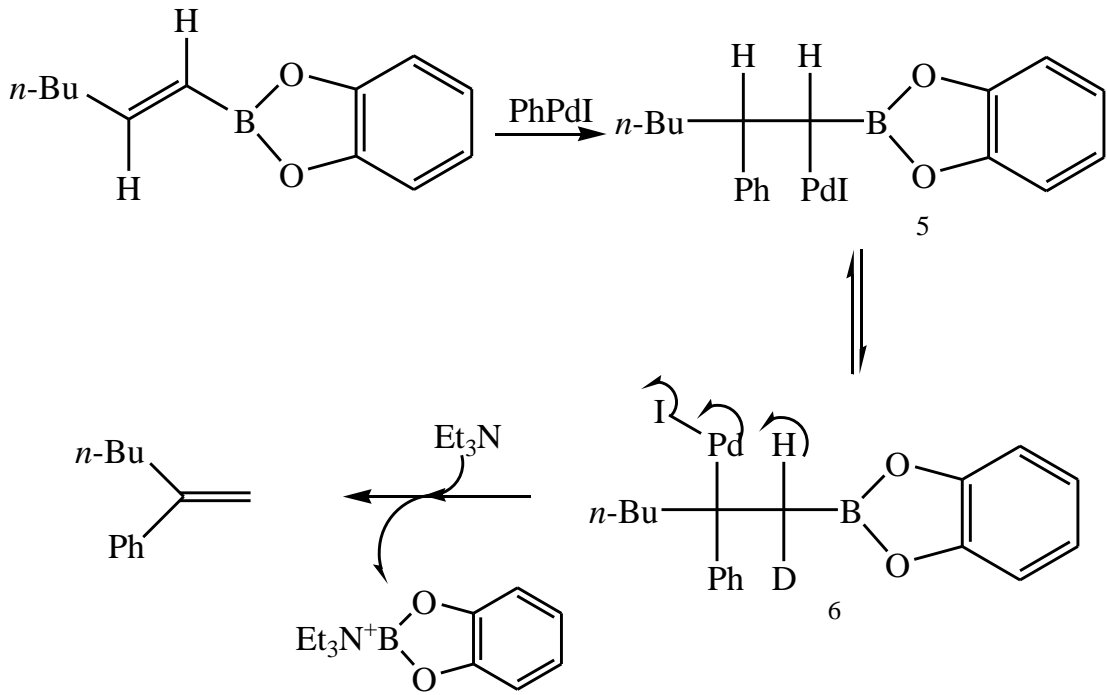


Şema 2.49

Bu ilk literatür verilerine rağmen, organoboron bileşikleri genellikle katalitik döngüye katılmaya çok isteksizdirler çünkü bu bileşikler PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ve $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ gibi organopaladyum(II) halojenürlere(1) karşı inerttir. Organoboronların, Hg(OAc)_2 , Hg(OR)_2 veya HgO gibi organociva bileşikleri ile reaksiyonu nötral koşullar altında gerçekleşir. Aynı zamanda sodyum hidroksit veya

başka bazların katılması organoboron bileşiklerinin civa, gümüş, altın ve platin halojenürler gibi metal halojenürler ile transmetalasyonu aşamasında fark edilir etkiler göstermesine sebebiyet vermektedir.

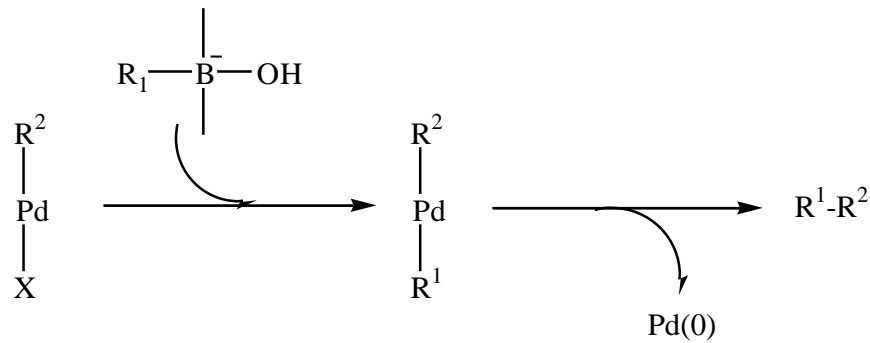
Çapraz-kenetlenme organopaladyum(II) halojenürleri genellikle simetrik olmayan alkenin elektron eksik olan karbonuna katılarak 5'i verir. 5 daha sonra sırasıyla eliminasyona ve hidrido paladyum(II) iyodid ile reaksiyona uğrayarak 6'ya dönüşür. Son olarak iyodoboranın trietilamin yardımı ile eliminasyonu baş-kuyruk çapraz kenetlenme ürününü vermektedir. Döteryum değişimi yapıldığında β -hidrojenin terminal karbona transfer olduğu adisyon-eliminasyon mekanizması kanıtlanır (Şema 2.50).



Şema 2.50: Baş-kuyruk kenetlenmesi için katılma-eliminasyon mekanizması.

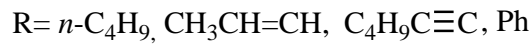
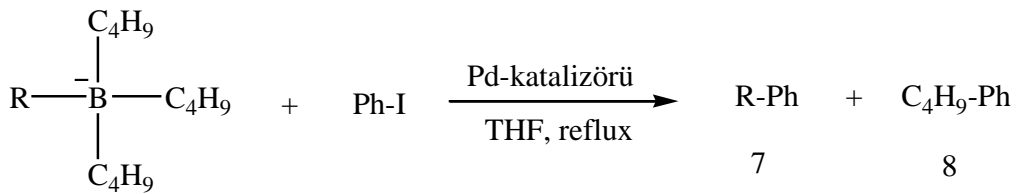
Organoboron bileşiklerinin organik halojenürler veya triflatlar ile çapraz kenetlenme reaksiyonları seçici olarak sodyum veya potasyum karbonat, fosfat, hidroksit ve alkoksitler gibi negatif yüklü bir baz varlığında gerçekleşir. Bazlar sulu çözelti olarak kullanılabilirler gibi dioksan veya DMF'te süspansiyon olarak kullanılabilirler. Bunun tersine allilik asetatlar, 1,3-butadien monoksit ve propargil karbonatlar gibi çok bilinen elektrofillerle gerçekleşen kenetlenme reaksiyonları ayrıca nötral ortamda baz yardımı olmadan da gerçekleştirilebilirler. Organoboron bileşiklerinin

paladyum halojenürleri ile bazik veya nötral ortamda transmetalasyonu Şema 2.51 ve 2.54'da görülen proseslerde olduğu gibidir.



Şema 2.51

Organopaladyum(II) halojenürleri ve organoboron bileşikleri arasındaki transmetalasyonun bor atomu üzerindeki organik grubun düşük nükleofililiği nedeniyle çok kolaylıkla oluşmadığı açıktır. Bununla beraber bor atomu üzerindeki organik grubun nükleofililiği, bor atomuna negatif yüklü bir baz bağlayıp kuarternize ederek artırılabilir. Bu kuarternize komplekslerin daha kolay kenetlenme reaksiyonuna girdiği kanıtlanmıştır. Şema 2.52 ve Tablo 1'de iyodobenzenin, tributilboran ve butil-, 1-propenil-, 1-hekzinil veya fenllityumdan oluşturulan kuarternize komplekslerin reaksiyonları gösterilmektedir.



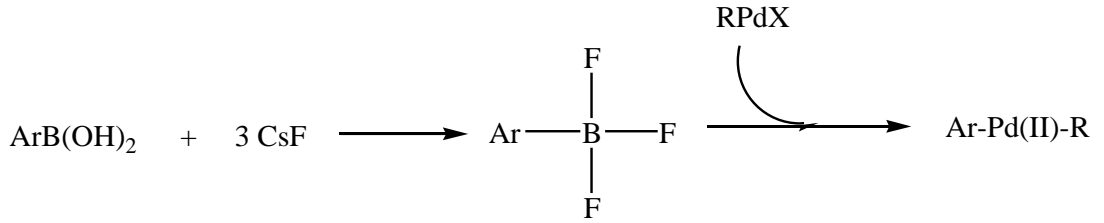
Şema 2.52

R	verim, % (7/8)	
	Pd(PPh ₃) ₄	PdCl ₂ (dppf)
C ₄ H ₉	81	82
CH ₃ CH=CH	85 (45/55)	95 (53/47)
C ₄ H ₉ C≡C	98 (71/29)	81 (95/5)
Ph	79 (38/62)	92 (53/47)

Tablo 1: “Ate” komplekslerinin çapraz kenetlenme reaksiyonları

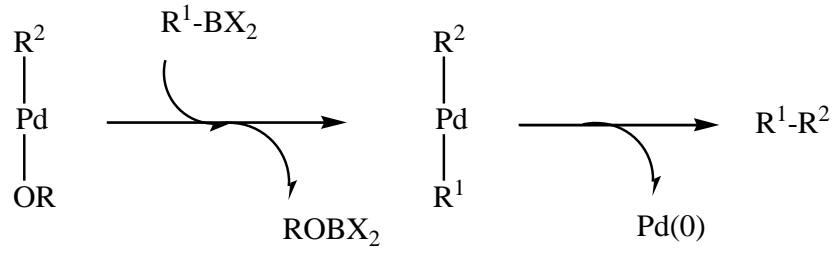
Trialkilboranların kuarternizasyonu, paladyum(II)halojenürlere transmetalasyonu hızlandırır. Her ne kadar direkt bir kanıt olmasa da RB(OH)₃⁻ gibi boronat anyonları bazla aynı etkiyi göstererek transmetalasyonu etkileyebilmektedir. Arilboronik asitlerin aril halojenürlerle pH = 7-8,5’da yapılan çapraz-kenetlenme reaksiyonu pH = 9,5-11’de yapılan kıyasla daha yavaştır.

Son dönemde, florid tuzlarının 1-alkenil ve arilboronik asidin çapraz-kenetlenme reaksiyonlarını olumlu yönde etkilediği ortaya çıkmıştır (Şema 2.53). Transmetalasyona katılan türlerden organo(trifloro)borat iyonlarıdır oluşmaktadır.



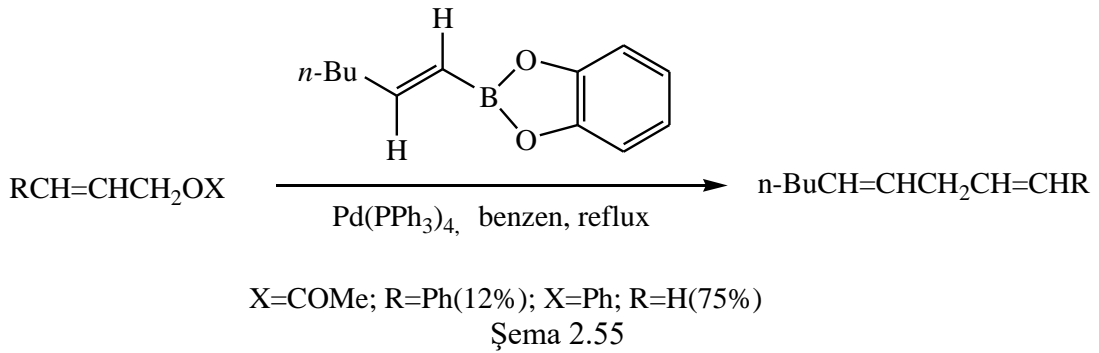
Şema 2.53

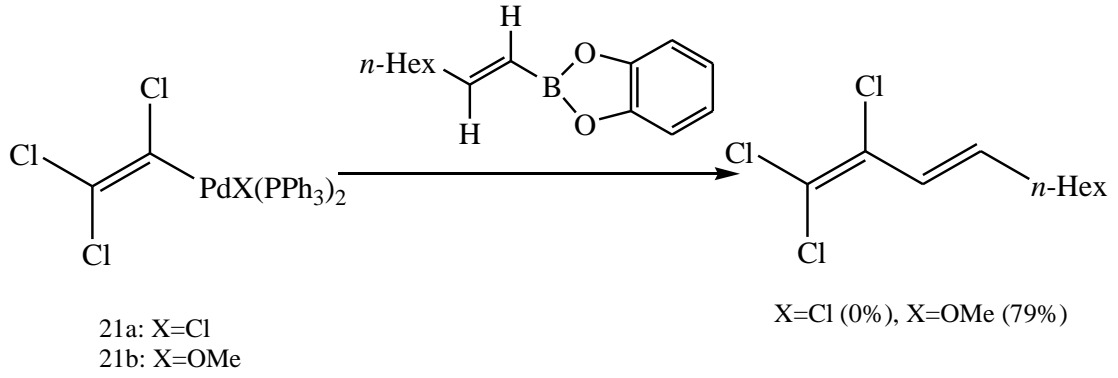
Altenatif bir transmetalasyon prosesi de organometalik bileşiklerin organik gruplarını (alkokso)-paladyum(II) kompleksine nötral koşullar altında transfer etmeleridir.(Şema 2.54).



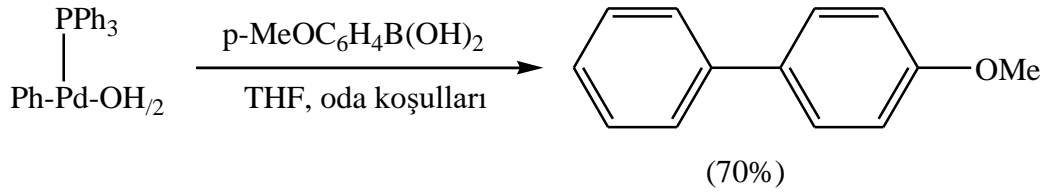
Şema 2.54

Her ne kadar organik halojenürlerin çapraz kenetlenme reaksiyonlarında baz yardımına ihtiyaç duyulsa da, allilik fenoksitler ve sinnamil asetatların 1-alkenilboratlarla nötral koşullardaki reaksiyonlarında 1,4-dienler sırasıyla 75% ve 12% oranlarında oluşurlar (Şema 2.55). Bu doğrultuda oksidatif katılma ile elde edilen(π -allilfenokso)- ve (π -allilasetokso)paladyum(II) ara ürünleri baz yardımı olmadan transmetalasyonu gerçekleştirebilmektedir. İzole edilen ($\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5$)PdX kompleksi 1-alkenilboratla, X Oac veya asetil asetonato(acac) olduğunda kenetlenme ürünü vermektedir. Pd-O bağının nadir ligand etkisinin diğer bir kanıtı alkenil-alkenil kenetlenme reaksiyonunda da görünmektedir (Eşitlik 2.56). (alkokso)paladyum(II) komplekslerinde süstitüent olarak elektron çekici gruplar (21b) kullanıldığında izole edilebilecek kadar kararlıdır. Eğer bu süstitüentler kullanılmamışsa çok hızlı bir şekilde β -eliminasyonu gerçekleşir ve hidridopaladyum(II) türevleri ve karboniller oluşur. İzole edilen 21b bileşiği 1-alkenilboratlarla kolaylıkla reaksiyona girer ve paladyum siyahı olarak çöker. Oysa ki bu maddenin klor kompleksi THF'in kaynama sıcaklığında bile oldukça inerttir. Alperso tarafından yakın zamanda yayınlanan (hidrokso)paladyum kompleksi de bifenil(15%) ile birlikte 70% oranında çapraz kenetlenme ürünü vermektedir (Şema 2.57).





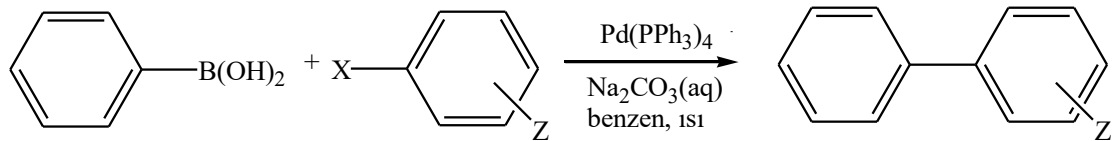
Şema 2.56



Şema 2.57

2.4.3 Arilboron Bileşiklerinin Kenetlenme Reaksiyonları: Biaril Sentezi

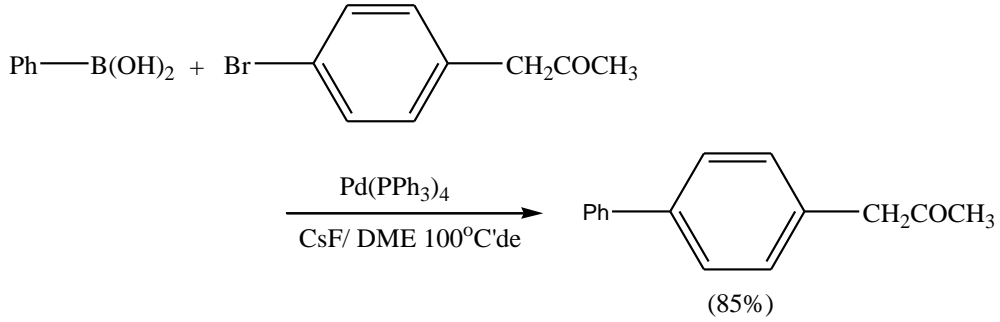
Biaril hazırlamak için kullanılan ilk reaksiyon Şekil 2.58'de gösterilmiş ve daha sonraları bu reaksiyon geliştirilmiştir. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ veya $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ve Na_2CO_3 çözeltisi dimetoksietan (DME) içerisinde genellikle iyi sonuçlar vermektedir.



Şema 2.58

Et_3N , NaHCO_3 , Cs_2CO_3 , Ti_2CO_3 , K_3PO_4 gibi bazlarla Bu_4NCl ve 18-crown-6'de biaril sentezinde kullanılmıştır. Reaksiyon aril triflatlar, iyodo- ve bromoarenlerle de başarılıdır. Klorbenzen türevleri genellikle oksidatif katılma reaksiyonlarına girmemektedir, sadece bazı π -difficient heteroaril klorürler kenetlenme ürünü vermektedir.[53] Reaksiyon genellikle homojen ortamda gerçekleşir fakat bazı durumlarda heterojen ortamda yüksek verimler de elde edildiği görülmüştür. Örneğin

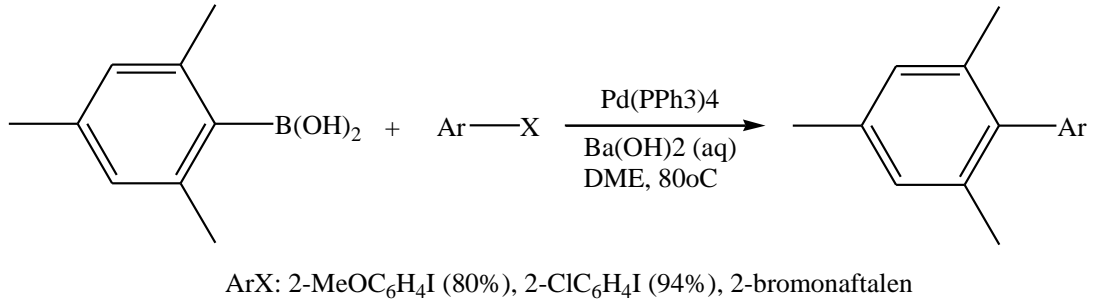
toluen ile süspansiyon halindeki K_2CO_3 , bazik reaksiyonlarda etkilidir.¹⁴⁹ Kenetlenme reaksiyonu, (m- $NaO_3SC_6H_4PPh_2$) gibi suda çözünen fosfin ligandları kullanıldığında sulu ortamda da gerçekleşebilir. Her ne kadar bu bazların kullanıldığı ortamlar reaktanların fonksiyonel grupları yüzünden pek tercih edilmese de CsF veya Bu_4NF kullanılarak çeşitli fonksiyonel grupları olan biarillerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 2.59).



Şema 2.59

Fosfin bazlı paladyum katalizörleri uzun süre ısıtmaya karşı kararlı kaldıkları için tercih edilmektedirler; bununla beraber, bazı durumlarda $Pd(OAc)_2$, $[(\eta^3-C_3H_5)PdCl]_2$ ve $Pd_2(dba)_3 \cdot C_6H_6$ gibi fosfin ligandları olmayan paladyum katalizörleri ile de oldukça yüksek ürün verimleri elde edilebilir.[54]

Her ne kadar aril halojenürlerin sterik engelleri süstitüye biarillerin sentezini engellemese de, *o*-disüstitüye arilboronlar kullanıldığında verim düşük olabilir. Örneğin, mesitilboronik asit sentezinde paladyum(II)halojenür oluşumu sterik engeller nedeniyle çok yavaş oluşmaktadır. Benzen ve DME içerisinde, $NaOH(aq)$ veya $Ba(OH)_2$ gibi kuvvetli bazların eklenmesi kenetlenme reaksiyonlarının hızlarını arttırmaktadır (Şema 2.60).[55,56] Zayıf bazların kullanımı az engelli arilboronik asitlerde daha yüksek verimler verir, mesitilboronik asitler için de bazların reaktiviteye etkisi şu şekildedir: $Ba(OH)_2 > NaOH > K_3PO_4 > Na_2CO_3 > NaHCO_3$. [55]



Şema 2.60

Çok büyük bir sterik engel olmaması durumunda bile sulu ortamdaki reaksiyonlarda hidrolitik deboronasyon yüzünden istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabilir.[56] Bu durumlarda arilçinko bileşikleri ile Negishi reaksiyonu veya arilkalay bileşikleri ile de Stille'coupling reaksiyonları tercih edilebilir.

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tiyofen	Acros
Br ₂	Merck
3,4-Dibromo tiyofen	Acros
3-aminofenilboronik asit hemisülfat	Aldrich
p-Bromo anisol	Acros
Tributil kalay klorür	Aldrich
Hegzabutildikalay	Acros
n-BuLi	Aldrich
Pd(PPh ₃) ₄	Aldrich
Alümina	Merck
Silika	Merck
Hegzan	Merck
Kloroform	Merck
Dietil eter	Merck
Diklormetan	Merck
HCl	Merck
Aseton	Merck

3.2 Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler

3.2.1 FT-IR Spektrofotometresi

FT-IR Spektrumları Jasko FT-IR 5300 model spektrofotometre ile ölçülmüştür. Sıvıların FT-IR spektrumları NaCl disk üzerine damlatılarak, katıların FT-IR spektrumları ise KBr pelet hazırlanarak alınmıştır.

3.2.2 NMR Spektrometresi

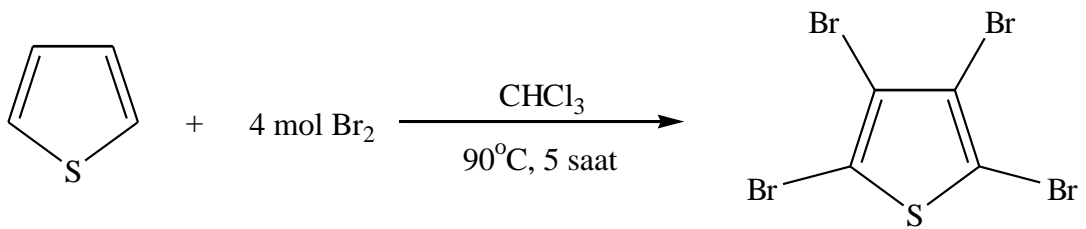
¹H-NMR Spektrumları 250MHz Bruker AC-3000 cihazında alınmıştır.

3.2.3. Kütle Spektrometresi

Kütle spektrumları GC-MS Finnigen 70eV (hassasiyet: 1074m/e) cihazında alınmıştır.

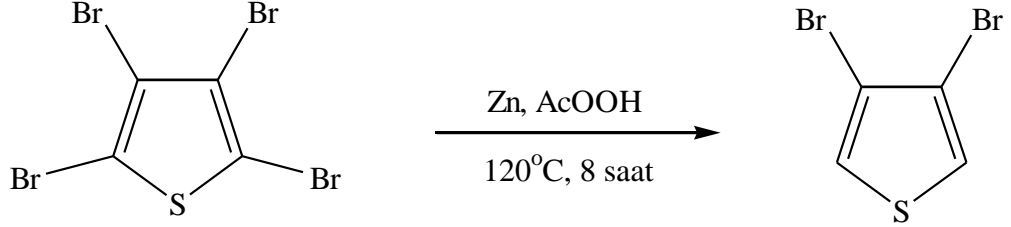
3.3 Bileşiklerin Sentezi

3.3.1 Tetrabromotiyofen sentezi



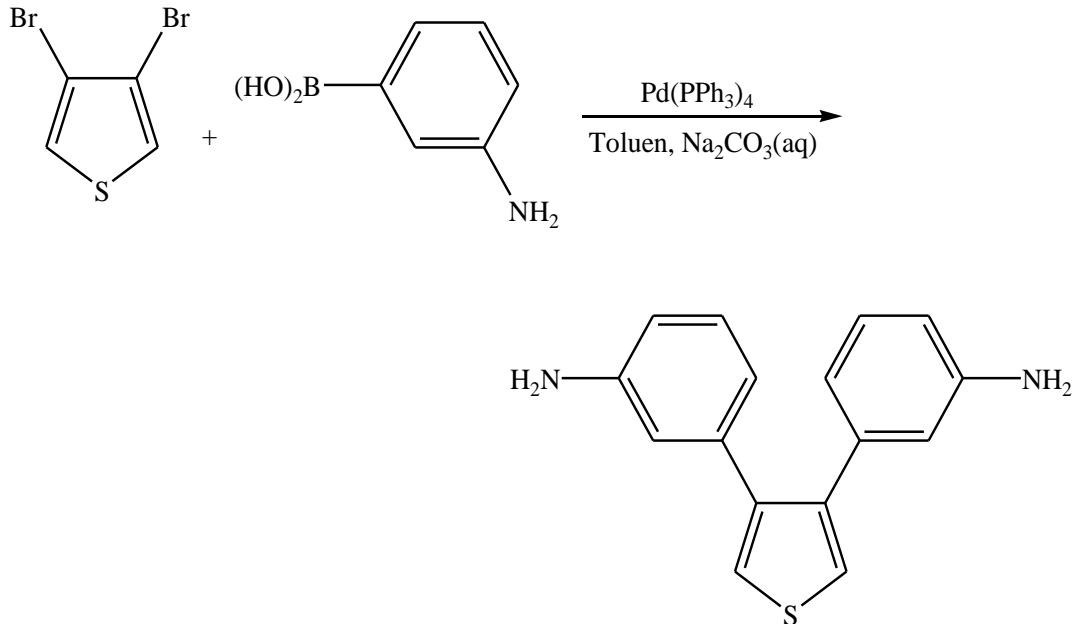
10 g (0.12mol) tiyofen 150ml'lik iki boyunlu reaksiyon balonuna konuldu ve 0°C'ye soğutuldu. Reaksiyon balonuna damla damla 15ml CHCl₃-13ml (0.48mol) Brom çözeltisi eklendi. Damlatma bitince buz banyosu alınarak reaksiyon kabı altına yağ banyosu yerleştirildi ve reaksiyon 5 saat 95°C'de geri soğutucu altında ısıtıldı. 5 saat karıştıktan sonra reaksiyon kabına MeOH ilave edilerek beyaz kristaller çöktürüldü. Oluşan çökelti süzüldü ve MeOH ile yıkanarak madde desikatörde kurutuldu. % 95 verimle tetrabromotiyofen ele geçirildi.

3.3.2 3,4-Dibromotiyofen sentezi



20 g (0,05 mol) tetrabromotiyofen ve 11.2 g (0,17 mol) Zn, 30 ml asetik asit içerisinde 120°C 'de 8 saat ısıtıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı süzüldü ve süzüntü rotary'de uçuruldu. Kalan, CH_2Cl_2 ve su ile ekstrakte edildi. Organik faz, sodyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Ele geçen sıvı maddeye kolon(I) şartlarında kolon kromatografisi uygulandı. Kolondan ikinci gelen madde %85 oranında elde edildi.

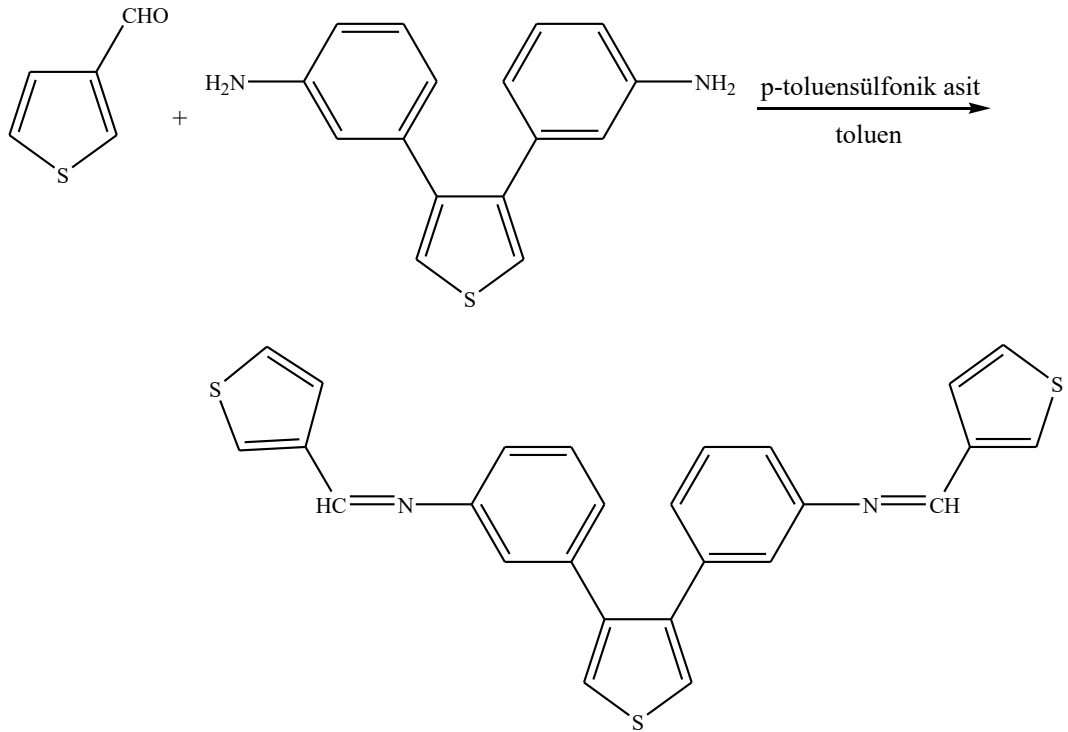
3.3.3 3,4-di(*m*-aminofenil)tiyofen sentezi



0,5204g (0,00215 mol) 3,4-dibromotiyofen ve 2g (0,0107 mol) 3-aminofenilboronik asit hemisülfat, 0,1g (0,000086mol) tetrakis trifenilfosfin paladyum(0) katalizörü eşliğinde 20 ml 1M Na_2CO_3 ve 20ml toluen ortamında 3 gün karıştırıldı. Reaksiyona

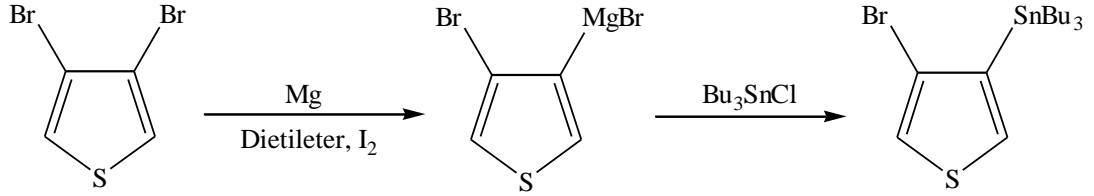
konulmadan önce bütün çözücüler 1 saat azottan geçirildi ve reaksiyon azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Reaksiyonu sonlandırmak için su ve diklorometanla ekstraksiyon yapıldı, diklorometan fazı MgSO₄ ile kurutularak çözücü uçuruldu. Elde kalan katı sıvı karışımı THF’de çözüldü ve içine bir miktar su katılarak katının çökmesi sağlandı, süzme işleminden sonra elde edilen katılar toluende kristallendirilerek 0,4 g (0,0015mol) 3,4-di(*m*-aminofenil)tiyofen elde edildi (verim70%).

3.3.4 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ilmetlen-amin)tiyofen sentezi



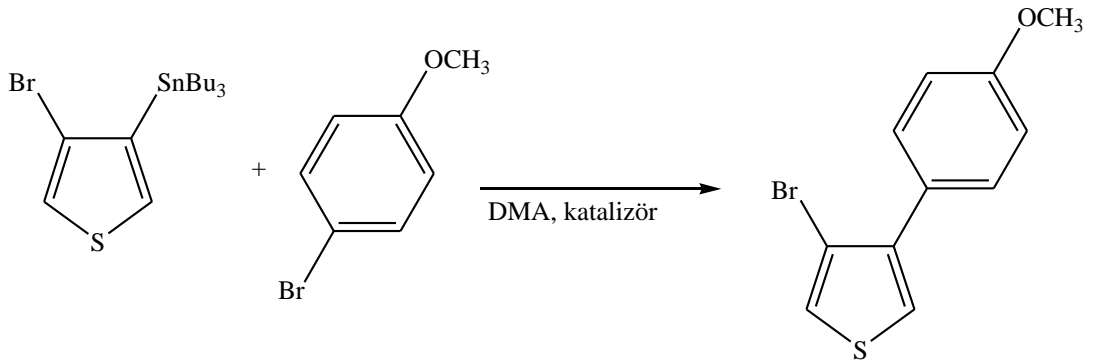
0,0012 mol (0,32g) 3,4-di(*m*-aminofenil)tiyofen ve 0.27 g tiyofen-3-karbaldehit, p-toluen sülfonik asit katalizörlüğünde 10ml toluen içerisinde reaksiyona konuldu. Reaksiyonda su çıkışı olacağından dolayı dean-stark düzeneği kuruldu ve 1 gün ısıtıldı. Daha sonra karışım CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi, organik faz MgSO₄ ile kurutularak çözücü uçuruldu. Karışım az miktarda eterde çözüldü ve damla damla hexan içerisine damlatılarak ürünün çökmesi sağlandı. Çöken kristaller süzülerek vakum etüvünde kurutuldu. 0,32g (0,0007048 mol) 3,4-Bis(*m*-phenyl-thiophen-3-ylmethylene-amine)tiophene elde edildi (verim 60%).

3.3.5 3-Bromo-4-tributylkalay tiyofen sentezi



2 g (0,00827mol) 3,4-dibromotiyofen, 0,5g Mg metali ve katalitik miktarda I₂, 50 ml kuru dietil eter içerisinde soğukta 1 saat karıştırıldı. Daha sonra damla damla 2,4ml (0,0086mol) Bu₃SnCl ilave edildi ve 5 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımının rengi kırmızıdan beyaza döndü. Reaksiyonu sonlandırmak için karışım NH₃Cl çözeltisi ve dietileter ile ekstrakte edildi. Organik fazın çözücüsü uçurulduktan sonra ele geçen madde karışımına kolon(I) şartlarında kolon kromatografisi uygulandı ve ilk gelen madde olan 3-Bromo-4-tributyl kalay %80 verimle elde edildi.

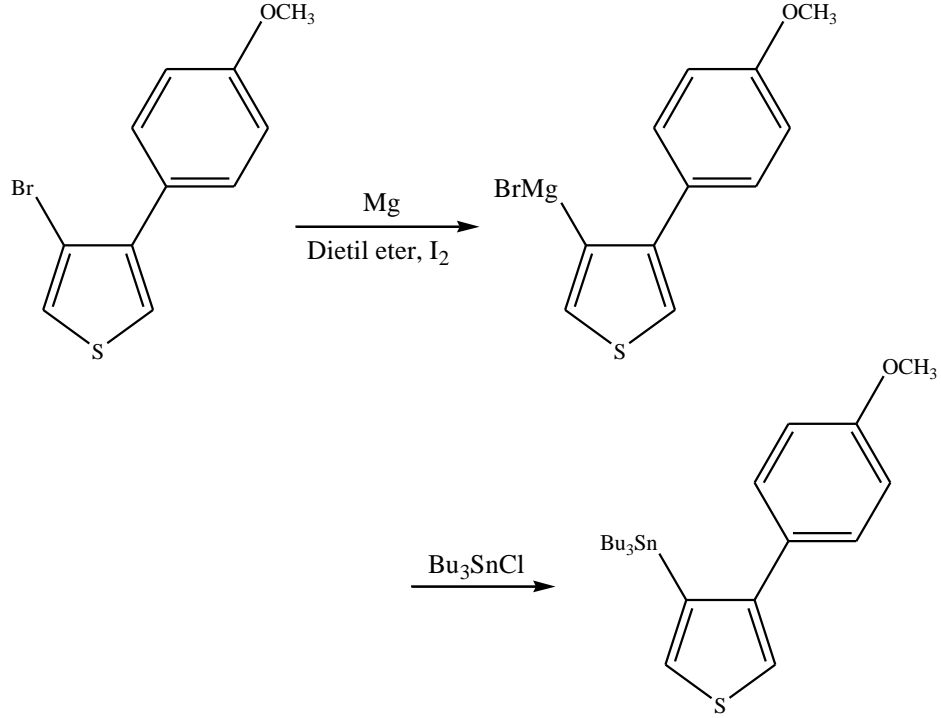
3.3.6 3-Bromo-4-(p-anisol) tiyofen sentezi



2g (0,00443) 3-Bromo-4-tributyl kalay ve 0,1g tetrakis trifenilfosfin paladyum(0) katalizörü DMA'da çözülerek üzerine 1g (0,0053mol) *p*-bromo anisol ilave edildi ve 12 saat boyunca ısıtıldı. Reaksiyon karışımı su ve eter ile ekstrakte edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Sodyum sülfat ile kurutularak eter rotaride uçuruldu. Elde

edilen karışıma kolon(I) şartlarında kolon kromatografisi uygulanarak 3-Bromo-4-(*p*-anisol) tiyofen ayrıldı.

3.3.7 3-tributilkalay-4-(*p*-anisol) tiyofen sentezi



0,5 g (0,002mol) 3-Bromo-4-(*p*-anisol) tiyofen, 0,5g Mg metali ve katalitik miktarda I₂, 30 ml kuru dietil eter içerisinde soğukta 1 saat karıştırıldı. Daha sonra damla damla 0,8 ml (0,0025mol) Bu₃SnCl ilave edildi ve 5 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımının rengi kırmızıdan beyaza döndü. Reaksiyonu sonlandırmak için karışım NH₃Cl çözeltisi ve dietileter ile ekstrakte edildi. Organik fazın çözücüsü uçurulduktan sonra ele geçen madde karışımına kolon(II) şartlarında kolon kromatografisi uygulandı ve ilk gelen madde olan 3-tributilkalay-4-(*p*-anisol)tiyofen %80 verimle elde edildi.

3.5. Kolon Kromatografisi Şartları

3.5.1. Kolon Kromatografisi Şartları (I)

Adsorban	Silicagel
Kolon çapı	1,5 cm

Kolon yüksekliđi	40 cm
Yürütücü	Hegzan %90, Etil asetat %10

3.5.2 Kolon Kromatografisi Şartları (II)

Adsorban	Alümina
Kolon çapı	1,5 cm
Kolon yüksekliđi	40 cm
Yürütücü	Siklohegzan

4. SONUÇ ve TARTIŞMA

Polifonksiyonel heterosiklik bileşiklerin hazırlanması, doğal ürün sentezleri, ilaç dizaynı, moleküler tanımlama ve malzeme biliminin çektiği ilgi kadar ilgi çekmektedir. Örneğin polifonksiyonlu tiyofen bileşikleri son yıllarda genellikle astım, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının tedavilerinde aktif ilaç maddesi olarak kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Dolayısıyla, bu alanlarda kullanılmak üzere ilaç aktivitesini güçlendireceğini düşündüğümüz polifonksiyonlu tiyofenlerin sentezini yüksek verim, pratik sentez ve kolay saflaştırılabilir hale getirilmesi düşünülerek bu çalışma gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, tiyofen temelli bileşiklerin kendiliğinden gösterdikleri lüminesans, redoks aktivitesi ve elektron transferi gibi elektronik özellikleri ile malzeme biliminin önemli bir sınıfı olarak düşünülür. Bu sınıfta yer alan oligotiyofenler elektrik iletken polimerler için bulunan en iyi modellerdir. Konjüge tiyofen oligomerler sadece model bileşikler olarak kalmamakla birlikte, moleküler elektronik araçlarda yada optik aletlerde yarı iletken olarak sık kullanılmaktadırlar. Tiyofenlerin kolayca halojenlenmesinin bilinmesi ve metal katalizli C – C bağ oluşumu reaksiyonlarının gösterdiği gelişme sonucunda bu tür yapıların metal katalizli karbon – karbon bağ oluşumu reaksiyonu ile gerçekleştirilmesi kaçınılmaz olmuştur.

Bizim çalışmamız da sahip oldukları özelliklerden dolayı oldukça değerli olan 3,4-disübstitüye tiyofenlerin sentezini, tiyofenin uygun koşullarda organo kalay türevine dönüştürerek ve daha sonra p – bromo anisol ile paladyum(0) katalizörlüğünde de Stille kenetlenme reaksiyonu ile gerçekleştirildi. 3,4-Disübstitüye tiyofenin bir türevi de, 3,4-dibromo tiyofen ve boronik asit paladyum(0) katalizörlüğünde Suzuki kenetlenme reaksiyonu ile gerçekleştirildi.

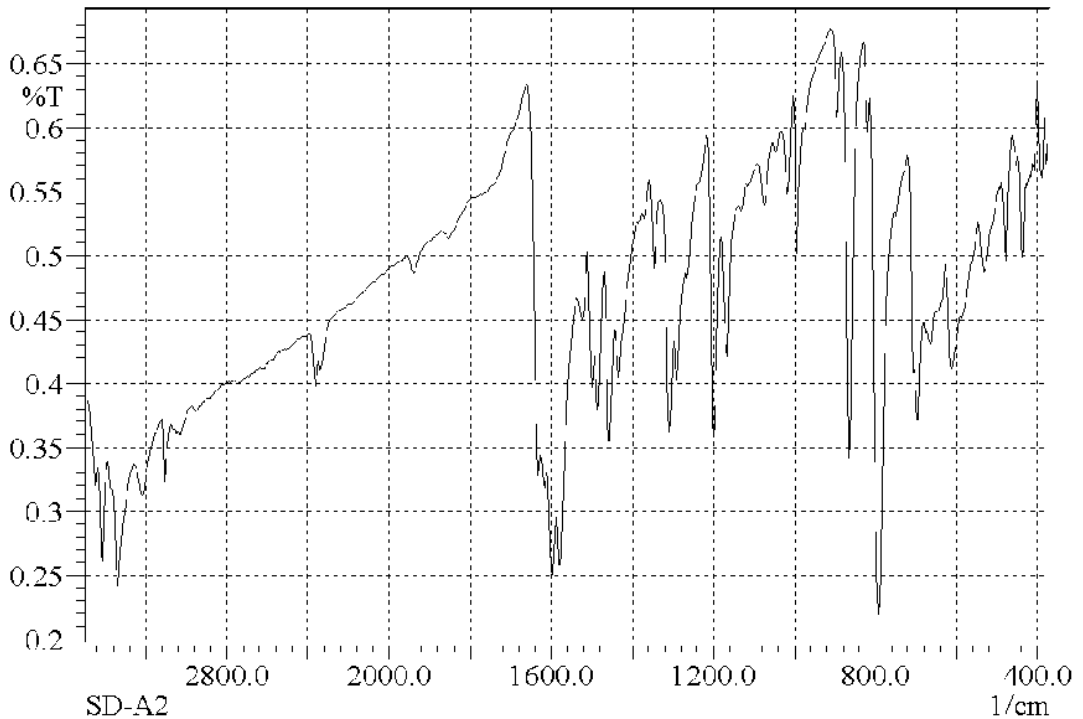
Tez çalışmamızın ilk aşamasında da 3,4-disübstitüye tiyofen sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanacağımız yapıların sentezi gerçekleştirildi. Bunlardan ilki olan tetrabromotiyofen(a) sentezi, tiyofenin önce Br₂ ile reaksiyonu sonucundan 2,3,4, ve 5 pozisyonlarına brom katılması reaksiyonu gerçekleştirildi. Elde edilen

tetrabromotiyofen bileşiği daha önceden literatürde bilinen ve yapı incelemeleri yapılmış bir bileşiktir.

Tiyofenin tetrabromo türevine dönüştürülmesinden sonra 2 ve 5 pozisyonlarındaki bromlar koparılıp 3,4-dibromo tiyofen sentezi gerçekteşirildi. Bu reaksiyonda çinko metali eşliğinde asetik asit ve tetrabromotiyofen reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucu ortaya çıkan 3,4-dibromo tiyofen bizim çıkış bileşiğimiz olarak kullanılacaktır. 3,4-Dibromo tiyofen ayrıca ticari olarak da satılan bir bileşiktir.

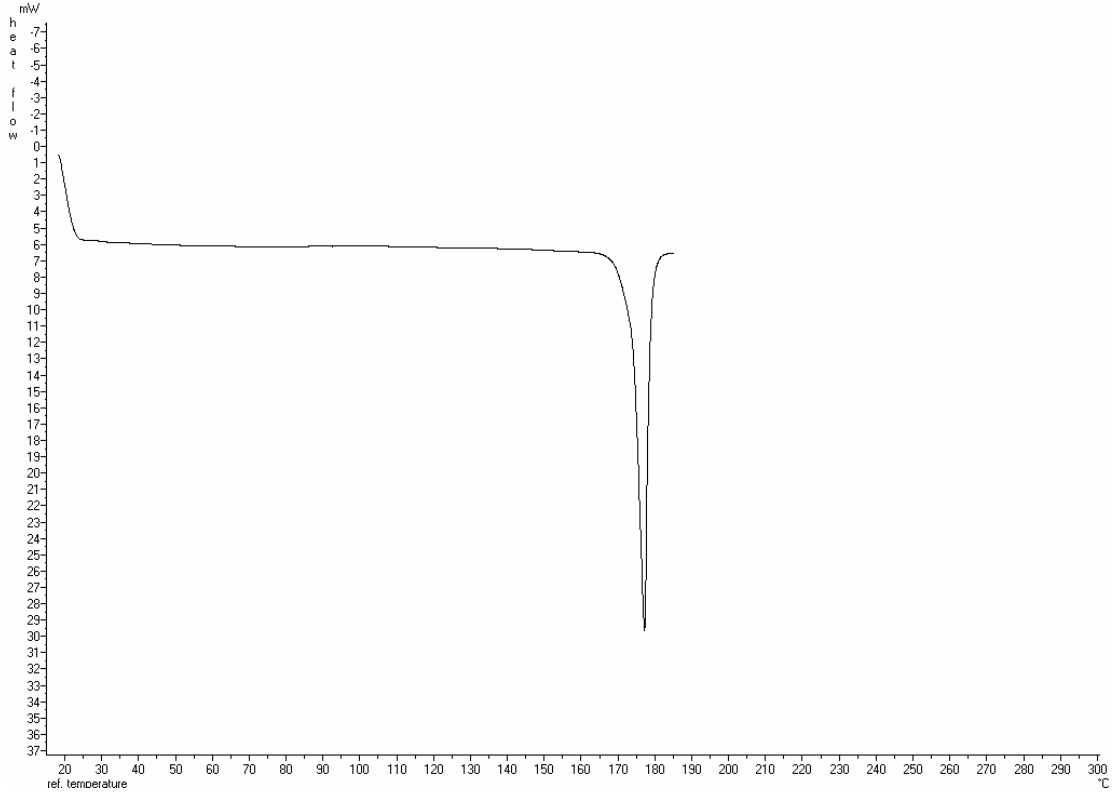
3,4-Dibromo tiyofen daha sonra deneysel kısımda belirtilen şekilde, 3-aminofenilboronik asit hemisülfat ile kenetlenme reaksiyonuna katılarak tiyofenin hem 3 hem de 4 pozisyonlarına sübtütientler takılmış oldu. Bu molekülün sentezinde Suzuki kenetlenme reaksiyonu kullanıldı. Bu reaksiyon sonunda 3,4-di(*m*-aminofenil)tiyofen sentezi gerçekteşirilmiş oldu, bu maddeye ait FT-IR, DSC, ¹H – NMR ve MASS spektrumları sırasıyla şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.5’de gösterilmiştir.

3,4-di(*m*-aminofenil)tiyofen’e ait FT-IR spektrumunda 3400-3500cm⁻¹ de görülen bantlar –NH₂ grubuna, 3050-3000 cm⁻¹ de görülen bantlar C=C fonksiyonuna aittir.



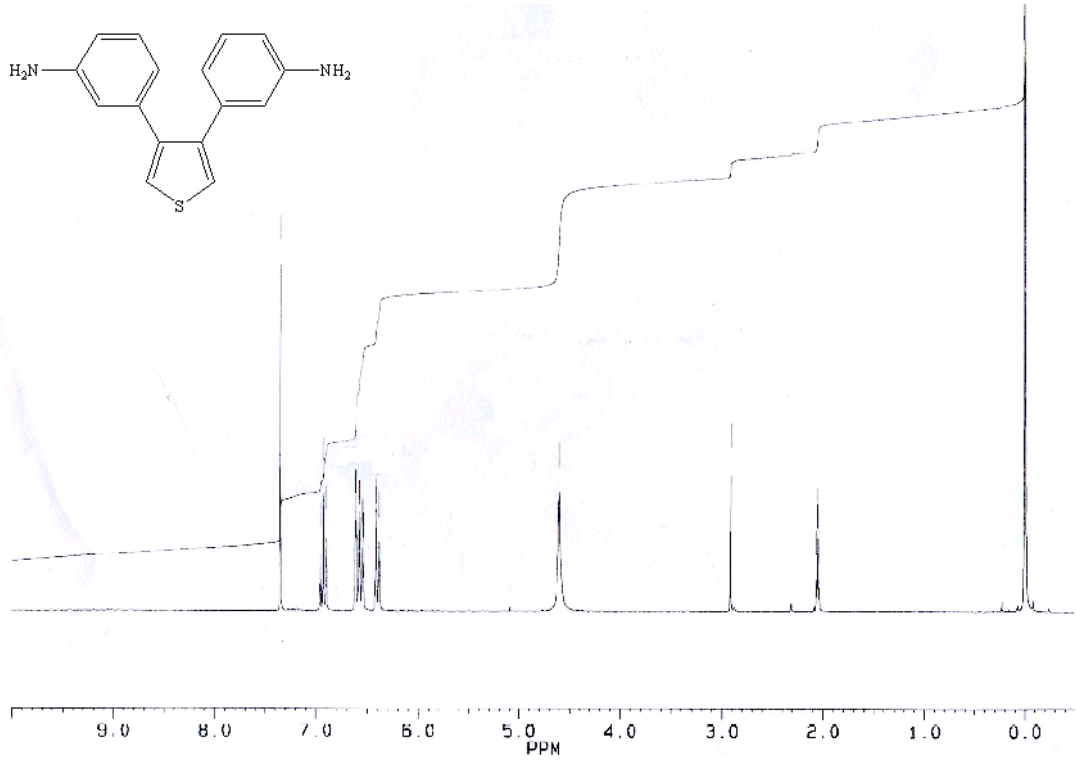
şekil 4.1 3,4-Di(*m*-aminofenil)tiyofen’e ait FT-IR spektrumu

DSC spektrumundan 3,4-di(*m*-aminofenil)tiyofen’in erime noktasının 176-178°C aralığında olduğu gözlenmektedir.



Şekil 4.2 3,4-Di(m-aminofenil)tiyofen'e ait DSC spektrumu

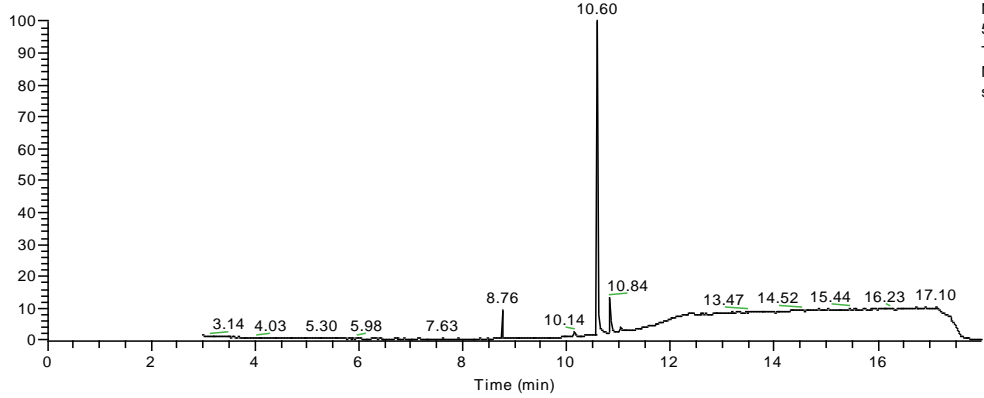
^1H – NMR spektrumunda 7.3 ppm'deki pik tiyofenin 2 ve 5 protonlarına, 6.9, 6.5 ve 6.4 ppm civarında benzen halkasındaki protonlara, 4.6 ppm'de amino grubunun protonlarına ait pikler görülmektedir.



Şekil 4.3 3,4-Di(*m*-aminofenil)tiyofen'e ait ¹H – NMR spektrumu.

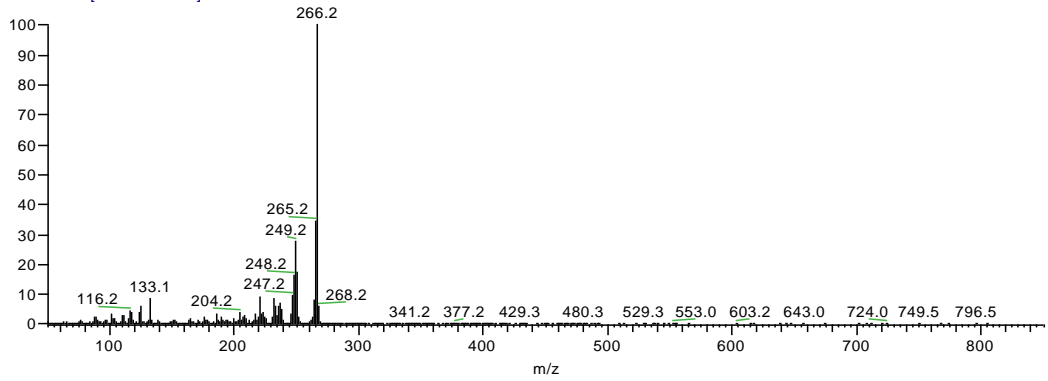
3,4-Di(*m*-aminofenil)tiyofen'e ait MASS spektrumunda görülen M⁺ piki 266.2'de görülmekte ve yapımızı desteklemektedir.

RT: 0.00 - 17.99



NL:
5.18E7
TIC F:
MS
s2203041

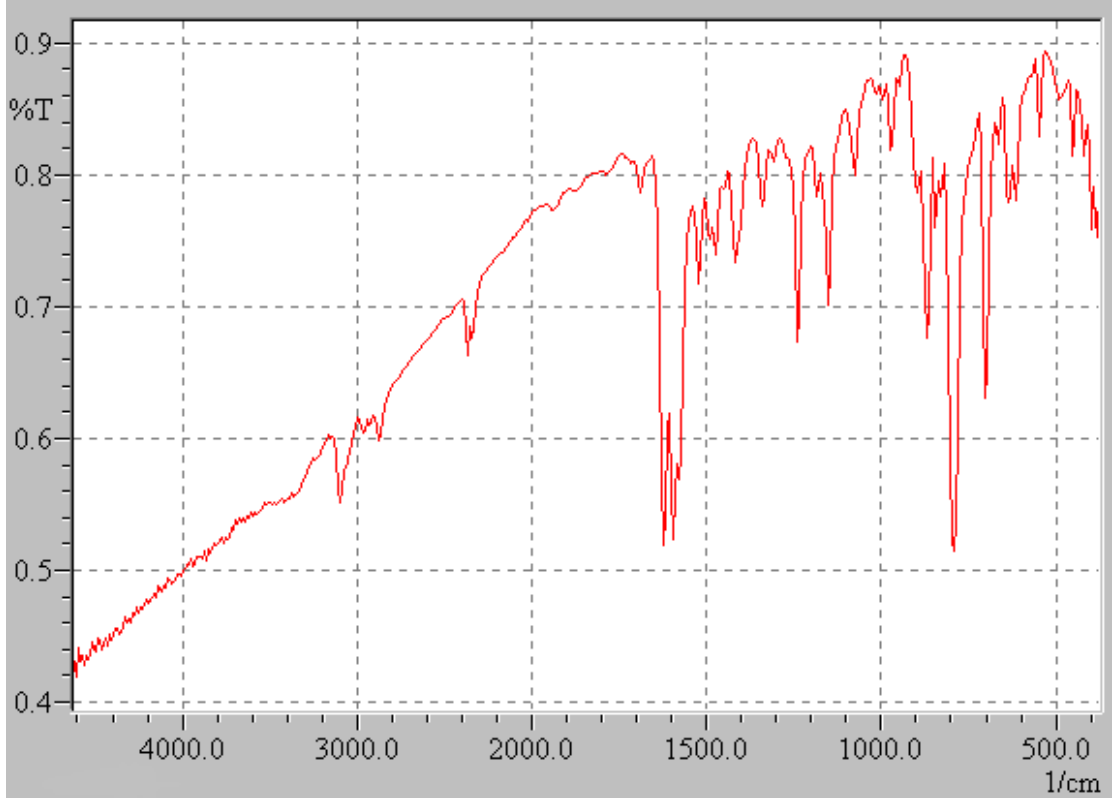
s2203041 #282 RT: 10.60 AV: 1 NL: 1.02E7
T: + c Full ms [50.00-850.00]



Şekil 4.4 3,4-Di(m-aminofenil)tiyofen'e ait MASS spektrumu

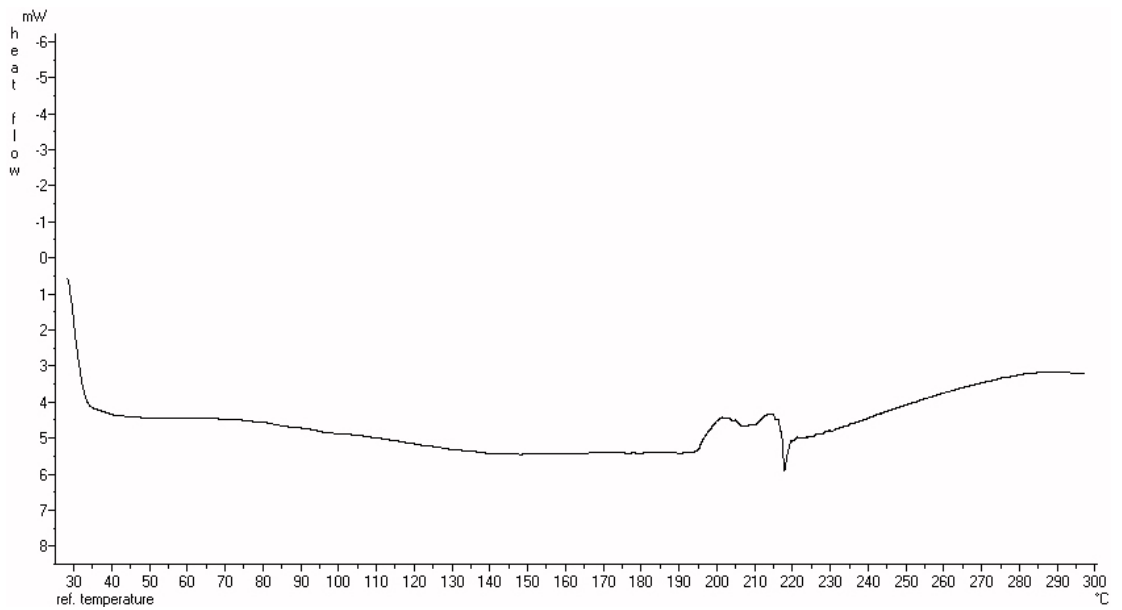
Daha sonra 3,4-di(m-aminofenil)tiyofen ile tiyofen-3-karbaldehit arasında shiff bazı reaksiyonu gerçekleştirilerek 3,4-Bis(m-fenil-tiyofen-3-iletülen-amin)tiyofen elde edildi. Bu maddenin FT-IR, DSC, ^1H – NMR, UV, ve CV spektrumları sırasıyla Şekil 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 ve 4.9'de gösterilmiştir.

FT-IR spektrumunda 3100 cm^{-1} 'de C=C piki, 1600 cm^{-1} 'den hemen önce $-\text{N}=\text{CH}$ 'a, 1600dan hemen sonra $-\text{C}-\text{H}$ (tiyofen) + $-\text{C}-\text{H}$ (benzen halkası)'na ait pikler görülmektedir.



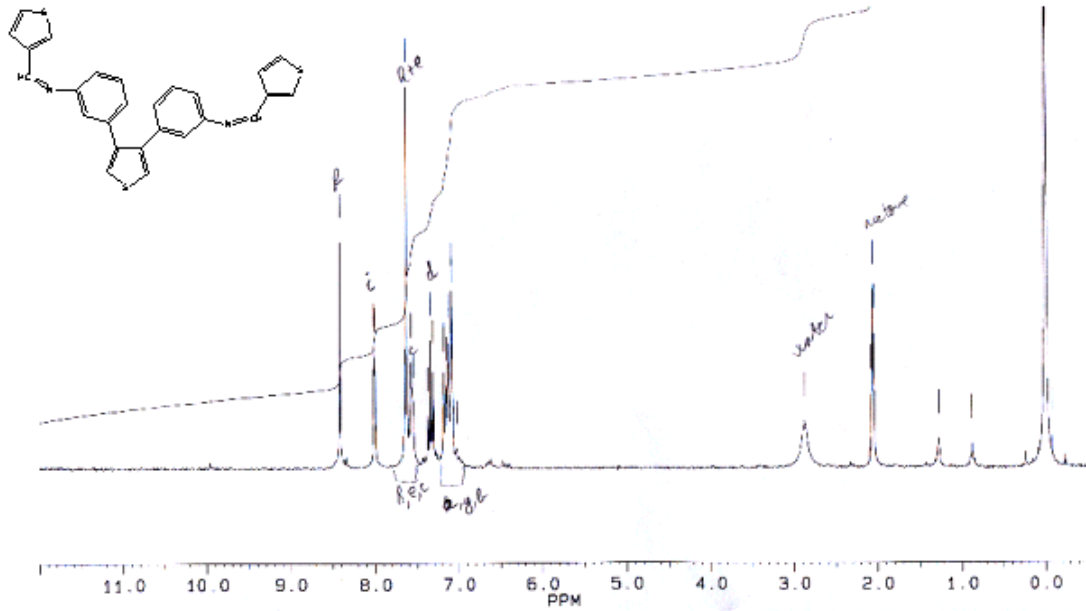
Şekil 4.5 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ilmetylen-amin)tiyofen'e ait FT-IR spektrumu

DSC spektrumundan 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ylmetylen-amin)tiyofen'in erime noktasından önce 195°C'de bozunmaya başladığı ve erime noktasının 216-217°C aralığında olduğu gözlenmektedir.



Şekil 4.6 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ylmethylene-amin)tiyofen'e ait DSC spektrumu

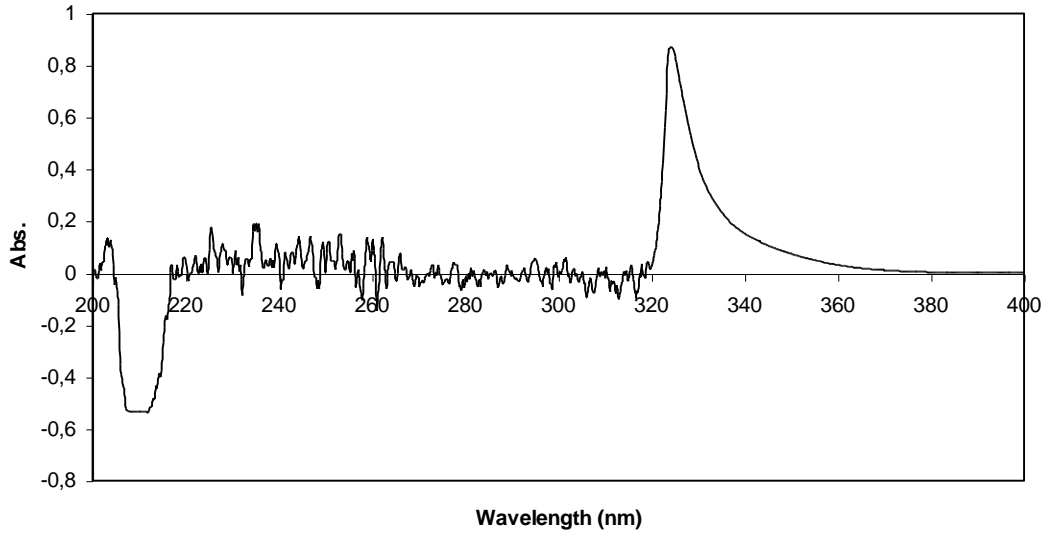
¹H – NMR spektrumunda 8.4 ppm'deki pik –N=CH grubundaki protona, 8.0 ppm'deki pik yukarıdaki tiyofenlerin 2 pozisyonlarına, 7.5 ve 7.0ppm civarında görülen iç içe geçmiş pikler de tiyofenlerin geri kalan protonlarına ve benzen halkasındaki protonlara ait piklerdir.



Şekil 4.7 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ilmethylene-amin)tiyofen'e ait ¹H – NMR spektrumu.

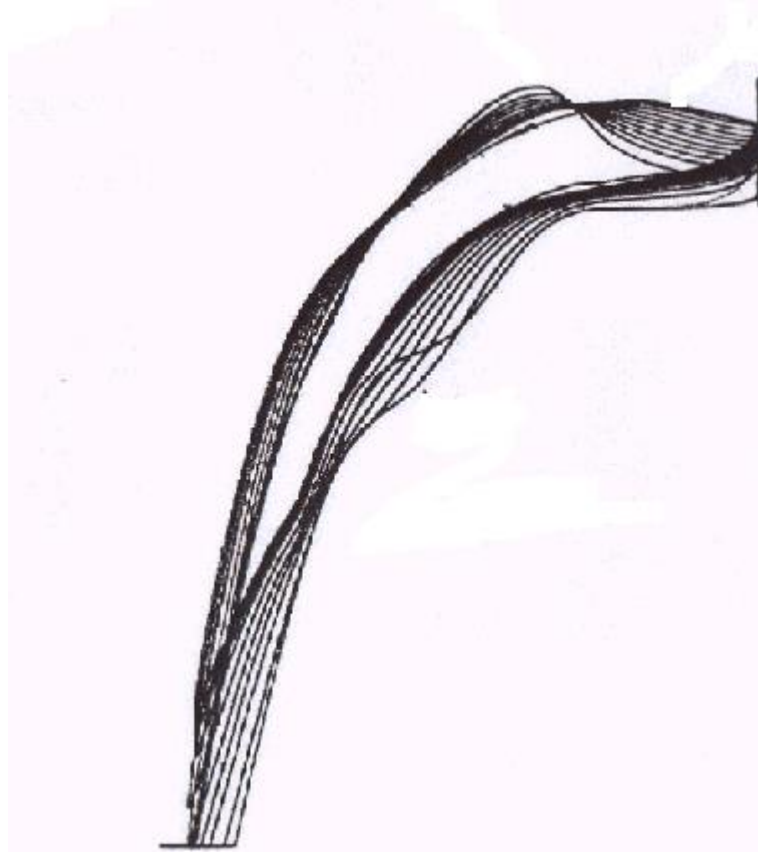
UV spektrumundan 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ilmethylene-amin)tiyofen'in 325nm civarında absorbanans verdiği gözlenmektedir.

s4



Şekil 4.8 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ylmethylene-amin)tiyofen'e ait UV spektrumu.

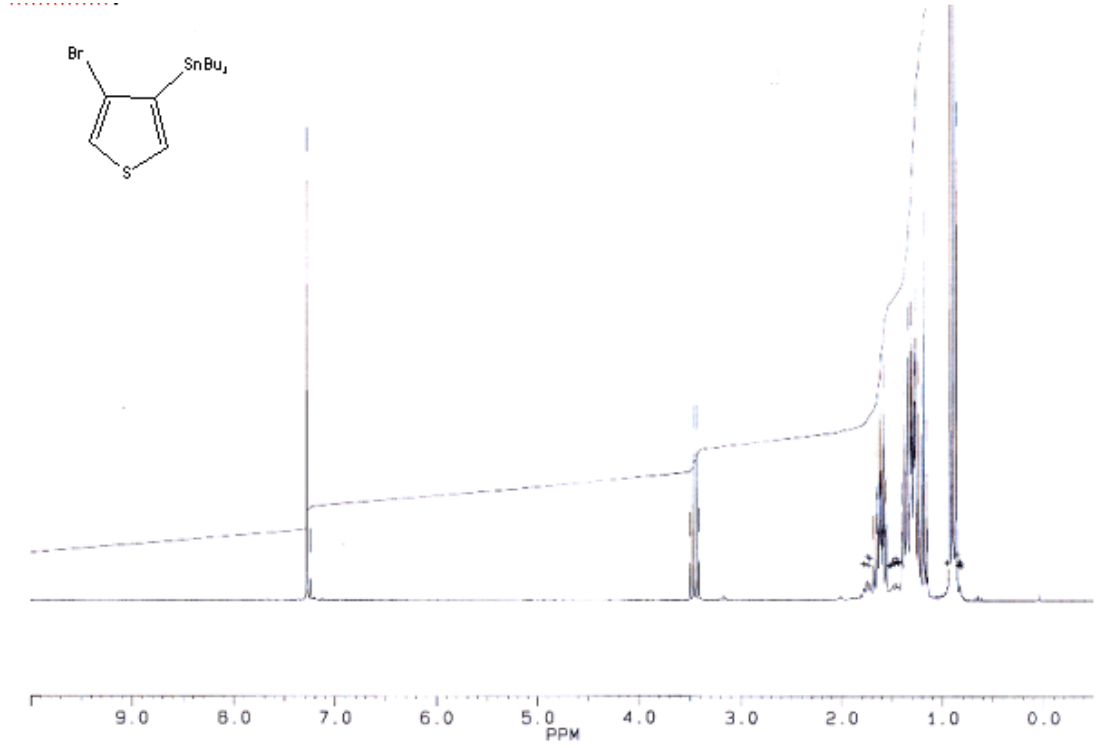
Sentezlenen 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ylmethylene-amin)tiyofen bileşiğinin elektroaktif özelliği araştırıldı. Bu amaçla bileşiğin cyclic voltagramları alındı. Elektrod yüzeyine kaplanan bileşik küçük moleküllü olmasından dolayı elektrot yüzeyine tutunamamakta ve akmaktadır. Ancak asetonitril ve tetrabutylamonyumfloroborat çözeltisi içinde 2 ve 2.25 voltta iki pik gözlenmektedir. Bu da bileşiğin bir elektroaktivite gösterdiğini belirtmektedir.



Şekil 4.9 3,4-Bis(*m*-fenil-tiyofen-3-ilmethylene-amin)tiyofen'e (asetonitril/tetrabutil amonyum floroboratta) ait cyclic voltagram.

3,4-Dibromo tiyofenden yola çıkarak elde edilmesi amaçlanan ikinci bileşik 3,4-Bis(4-metoksi-fenil)tiyofen Stille kenetlenme reaksiyonuyla elde edildi. Suzuki kenetlenmesinde bor atomunun atom çapının küçük olmasından dolayı tiyofenin 3, ve 4 pozisyonlarına aynı anda kenetlenme yapıldı fakat Suzuki kenetlenme reaksiyonunda kullanılan bileşikler organokalay türevleridir. Bu durumda kalayın atom çapının çok büyük olmasından dolayı tiyofenin 3 ve 4 pozisyonlarına aynı anda kenetlenmenin mümkün olamayacağı düşünüldü ve 3,4-Bis(4-metoksi-fenil) tiyofen'in sentezi birkaç aşamada gerçekleştirildi. Bu aşamalardan ilki olan 3-bromo-4-tributil kalay tiyofen sentezinde 3,4-dibrom tiyofen ve tributilkalay klorür ile tiyofenin 4- pozisyonunun kalay türevine çevrilip kenetlenme reaksiyonuna katılacak organokalay bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi. 3-bromo-4-tributil kalay tiyofen bileşiğine ait ^1H – NMR spektrumu Şekil 4.10'de görülmektedir.

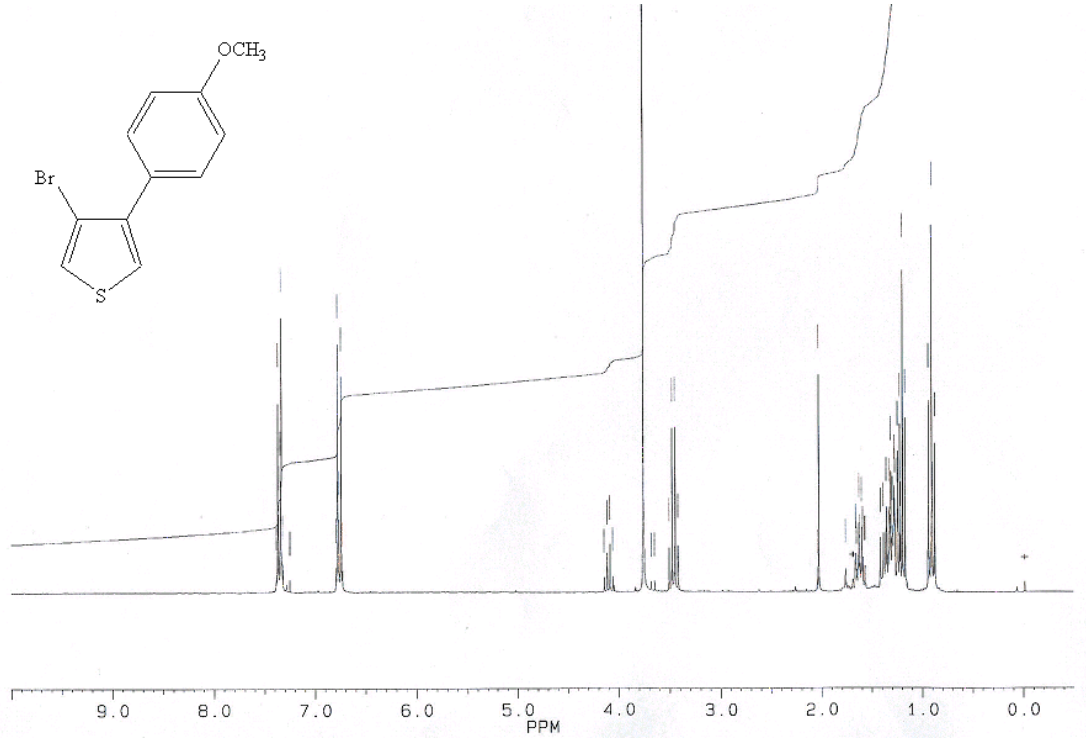
^1H – NMR spektrumunda 7.3 ppm’de görülen pik tiyofenin 2 ve 5 pozisyonlarındaki protonlara, 1.1. ve 1.3 ppm civarında görülen pikler kalaya bağlı butil gruplarının protonlarına ait piklerdir.



Şekil 4.10 3-Bromo-4-tributil kalay tiyofen’e ait ^1H -NMR spektrumu.

Bir sonraki aşamada 3-bromo-4-tributil kalay tiyofen bileşiği ve *p*-bromo anisol bileşiği arasında paladyum(0) katalizli kenetlenme reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyondan elde edilen 3-bromo-4(*p*-anisol)tiyofen bileşiğine ait ^1H – NMR spektrumun Şekil 4.11’de görülmektedir.

^1H – NMR spektrumunda 7.3ppm ve 6.7ppm’deki pikler benzen halkasındaki protonlara aittir. Fakat 7.2 ppm civarında tiyofen’e ait protonların da pikleri görülmektedir. 3.7 ppm’de görülen pikler $-\text{CH}_3$ grubuna ait protonlara aittir. 2.0-1.0 ppm arasında görülen pikler de alkilkalay gruplarından gelen safsızlıklardan kaynaklanmaktadır.

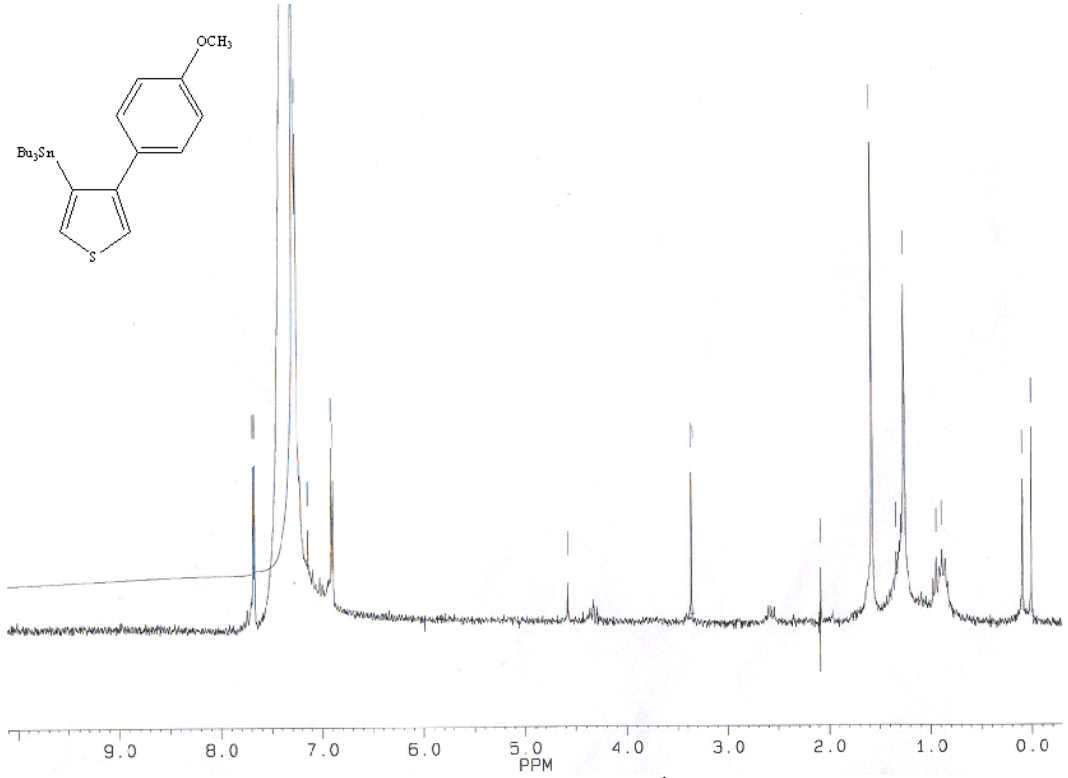


Şekil 4.11 3-bromo-4-(*p*-anisol)tiyofen'e ait ^1H – NMR spektrumu.

Daha sonraki aşamada tiyofenin 3-pozisyonuna da *p*-anisol grubu kenetlemek için tekrardan kalaylama ve kenetlenme reaksiyonları yapıldı.

3-bromo-4(*p*-anisol)tiyofen ve tributil kalay klörür arasındaki reaksiyondan ortaya çıkan kalaylama ürünü 3-tributilkalay-4-(*p*-anisol) tiyofen'e ait ^1H – NMR spektrumu Şekil 4.12'de görülmektedir.

^1H – NMR spektrumunda 7.3 ve 6.8ppm civarındaki pikler benzen halkasının protonlarına, 7.1ppm civarındaki pikler tiyofenin 2 ve 5 protonlarına, 3.3ppm deki pik $-\text{CH}_3$ ' grubuna, 1,3 ve 0.9ppm'deki pikler butil protonlarına ait piklerdir.



Şekil 4.12 3-tributilkalay-4-(*p*-anisol) tiyofen'e ait ¹H – NMR spektrumu.

KAYNAKLAR

- [1] **Pereira, R., Iglesias, B., deLera, A.R.**, 2001. Regioselective Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in the synthesis of novel 2,3-disubstituted thiophene derivatives, *Tetrahedron*, **57**, 7871.
- [2] **Bach, T., Krüger, L.**, 1999. The preparation of 2,3,5-Tri- and 2,3-Disubstituted Furans By Regioselective Palladium(0)-Catalyzed Coupling reactions: Application to the Synthesis of Rosefuran and the F₅ Furan Fatty Acid, *Eur. J. Org. Chem.*, 2045.
- [3] **Bauerle, P., Würthner, F., Götz, G., Effenberger, F.**, 1993. Selective Synthesis Of α -Substituted Oligothiophenes, *Synthesis*, 1099.
- [4] **Farina, V., Krishnamurthy, V., Scott, W.J.**, 1998. The Stille Reaction, New York, J. Wiley.
- [5] **Kosugi, M., Shimizu, Y., Migita, T.**, 1977. Reaction of allyltin compounds : II. Facile preparation of allyl ketones via allyltins, *Organomet. Chem.*, **129**, C36.
- [6] **Amatore, C., Azzabi, M., Jutand, A.**, 1989. Stabilization of bis(triphenyl phosphine)palladium(0) by chloride ions. Electrochemical generation of highly reactive zerovalent palladium complexes, *J. Organomet. Chem.*, **363**, C41.
- [7] **Ugo, R., Pasini, A., Fusi, A., Cenni, S.**, 1972. Kinetic investigation of some electronic and steric factors in oxidative addition reactions to Vaska's compound, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7364.
- [8] **Scott, W.J., Stille, J.K.**, 1986. Palladium-catalyzed coupling of vinyl triflates with organostannanes. Synthetic and mechanistic studies, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3033.
- [9] **Farina, V., Kapadia, S., Krishanan, B., Wang, C., Liebeskind, L.S.**, 1994. On the Nature of the "Copper Effect" in the Stille Cross-Coupling, *J. Org. Chem.*, **59**, 5905.

- [10] Sheffy, F.K., Godschalx, J.P., Stille, J.K., 1984. Palladium-catalyzed cross coupling of allyl halides with organotin reagents: a method of joining highly functionalized partners regioselectively and stereospecifically, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4833.
- [11] Godschalx, J.P., Stille, J.K., 1980. Catalyzed cross-coupling of allyl bromides with allyl tin reagents, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2599.
- [12] Trost, B.M., Keinan, E., 1983, Allylstannanes as electrofugal partners in allylic alkylation, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2595.
- [13] Angara, G.J., Bovonsombat, P., McNelis, E., 1992. Formation of β,β -dihaloenones from halogenated tertiary alkynols, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2285.
- [14] Murakami, M., Amii, H., Takizawa, N., Ito, Y., 1993. Synthesis of acylsilanes via silastannation of alkynes by a palladium-isocyanide catalyst *Organometallics*, **12**, 4223.
- [15] Potter, G.A., McCague, R., 1990. Highly stereoselective access to an (E)-vinyl bromide from an aryl ketone leads to short syntheses of (Z)-tamoxifen and important substituted derivatives, *J. Org. Chem.*, **55**, 6184.
- [16] Milstein, D., Stille, J.K., 1979. Palladium-catalyzed coupling of tetraorganotin compounds with aryl and benzyl halides. Synthetic utility and mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4992.
- [17] Krolski, M.E., Renaldo, A.F., Rudisill, D.E., Stille, J.K., 1988. Palladium-catalyzed coupling of 2-bromoanilines with vinylstannanes. A regiocontrolled synthesis of substituted indoles, *J. Org. Chem.*, **53**, 1170.
- [18] Guram, A.S., Buchwald, S.L. 1994. Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7901.
- [19] Paul, F., Patt, J., Hartwig, J.F., 1994. Palladium-catalyzed formation of carbon-nitrogen bonds. Reaction intermediates and catalyst improvements in the hetero cross-coupling of aryl halides and tin amides, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5969.
- [20] Yamamoto, Y., Azuma, Y., Mitoh, H., 1986. General Method for Synthesis of Bipyridines: Palladium Catalyzed Cross-coupling Reaction of Trimethylstannylpyridines with Bromopyridines, *Synthesis*, 564.

- [21] **Alves, T., Snieckus, V.**, 1988. Short synthesis of azafluorenone alkaloids using transition metal-catalyzed cross coupling tactics, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2135.
- [22] **Sakamoto, T., Satoh, C., Kondo, Y., Yamanaka, H.**, 1992. Condensed Heteroaromatic Ring Systems. XXII. Simple and General Synthesis of 1*H*-Pyrrolopyridines, *Heterocycles*, **34**, 2379
- [23] **Goronowitz, S., Bjork, P., Malm, J., Hörnfeldt, A.B.**, 1993. The effect of some additives on the Stille Pd⁰-catalyzed cross-coupling reaction, *J. Organomet. Chem.*, **460**, 127.
- [24] **Vedejs, E., Haight, A.R., Moss, W.O.**, 1992. Internal coordination at tin promotes selective alkyl transfer in the Stille coupling reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6556
- [25] **Del Valle, L., Stille, J.K., Hegedus, L.S.**, 1990. Palladium-catalyzed coupling of allylic acetates with aryl- and vinylstannanes, *J. Org. Chem.*, **55**, 3019.
- [26] **Moriarty, R.M., Epa, W.R.**, 1992. Palladium catalyzed cross-coupling reactions of alkenyl (phenyl) iodonium salts with organotin compounds, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4095.
- [27] **Hinkle, R.J., Poulter, G.T., Stang, P.J.**, 1993. Palladium(II) and copper(I) cocatalyzed coupling of stereodefined alkenyl(phenyl)iodonium triflates and unsaturated tri-*n*-butylstannanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11626.
- [28] **Echavarren, A.M., Stille, J.K.**, 1987. Palladium-catalyzed coupling of aryl triflates with organostannanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5478.
- [29] **Badone, D., Cecchi, R., Guzzi, U.**, 1992. Palladium-catalyzed coupling of aryl arenesulfonates with organostannanes, *J. Org. Chem.*, **57**, 6321.
- [30] **Roth, G.P., Fuller, C.E.**, 1991. Palladium cross-coupling reactions of aryl fluorosulfonates: an alternative to triflate chemistry, *J. Org. Chem.*, **56**, 3493.
- [31] **Kikukawa, K., Kono, K., Wada, F., Matsuda, T.**, 1983. Reaction of diazonium salts with transition metals. 8. Palladium-catalyzed carbon-carbon coupling of arenediazonium salts with organotin compounds, *J. Org. Chem.*, **48**, 1333.

- [32] **Labadie, J. W., Stille, J.K.**, 1983. Mechanisms of the palladium-catalyzed couplings of acid chlorides with organotin reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6129
- [33] **Busacca, C. A., Swestock, J., Jhonson, W. E., Bailey, T.r.**, 1994. The Anomalous Stille Reactions of Methyl α -(Tributylstannyl)acrylate: Evidence for a Palladium Carbene Intermediate, *J. Org. Chem.*, **59**, 7553.
- [34] **Kikukawa, K., Umekawa, H., Matsuda, T.**, 1986. Reaction of diazonium salts with transition metals ^{*1}: XII. Palladium-catalyzed aryldestannylation of α -styrylstannanes by arenediazonium salts, *J. Organomet. Chem.*, **311**, C44.
- [35] **Labadi, J. W., Tueting, D., Stille, J.K.**, 1983. Synthetic utility of the palladium-catalyzed coupling reaction of acid chlorides with organotins, *J. Org. Chem.*, **48**, 4634.
- [36] **Verlhac, J.-B., Chanson, E., Jousseume, B.**, 1985. A versatile access to unsymmetrical and symmetrical α -diketones via organotin reagents, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6075.
- [37] **Bumagin, N.A., Gulevich, V., Beletskaya, I.P.**, 1985. Reactions of organometallic compounds catalyzed by transition-metal complexes ^{*1}: XI. The palladium-catalyzed reaction of acyl chlorides with Et₆Sn₂ as a route to symmetrical ketones and α -diketones, *J. Organomet. Chem.*, **282**, 421.
- [38] Kosugi, M., Kameyama, M., Saono, H., Migita, T., 1985, *Nippon Kagaku Kaishi*, **3**, 547.
- [39] **Carpita, A., Rossi, R.**, 1989. Palladium - catalyzed reactions of trialkylstannyl phenyl sulfides with alkenyl bromides. A new diastereoselective synthesis of (E)-1-alkenyl phenyl sulfides, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2699.
- [40] **Davies, S.G., Pyatt, D., Thomson, C.J.**, 1990. Synthesis of 6-substituted-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-ones(dihydrocoumarins) via palladium catalysed coupling reactions, *J. Organomet. Chem.*, **387**, 381.
- [41] **Bumagin, N.A., Gulevich, Y.V., Beletskaya, I.P.**, 1985. Palladium-catalyzed synthesis of aromatic acid derivatives by carbonylation of aryl iodides and Alk₃SnNu (Nu = MeO, Et₂N, PhS, EtS), *J. Organomet. Chem.*, **285**, 415.

- [42] **Crisp, G.T., Scott, W.L., Stille, J.K.**, 1984. Palladium-catalyzed carbonylative coupling of vinyl triflates with organostannanes. A total synthesis of (+)- $\Delta^{9(12)}$ -capnellene, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7500.
- [43] **Echavarren, A.M., Stille, J.K.**, 1988. Palladium-catalyzed carbonylative coupling of aryl triflates with organostannanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1557.
- [44] (a) **Srebniak, M.**, 1991, Stereospecific preparation of trisubstituted allylic alcohols by alkene transfer from boron to zinc, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2449. (b) **Oppolzer, W., Radinov, R. N.**, 1993. Synthesis of (R)-(-)-muscone by an asymmetrically catalyzed macrocyclization of an ω -alkynyl, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1593.
- [45] **Yamamoto, Y., Yatagai, H., Moritani, I.**, 1975, Methylcopper induced coupling of dialkenylchloroboranes. New procedure for the stereoselective synthesis of (E,E)-1,3-dienes, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5606.
- [46] Brown, H. C. Bhat, N. G.; Somayaji, V. **Organoboranes. 30. Convenient procedures for the synthesis of alkyl- and alkenylboronic acids and esters** *Organometallics* 1983,2, 1311.
- [47] **Aliprantis, A. O., Canary, J. W.**, 1994. Observation of Catalytic Intermediates in the Suzuki Reaction by Electrospray Mass Spectrometry, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 6985.
- [48] (a) **Amatore, C., Jutand, A., M'Barki, M. A.** Evidence of the formation of zerovalent palladium from Pd(OAc)₂ and triphenylphosphine, *Organometallics* 1992, 11, 3009.
- (c) **Amatore, C., Carre, E., Jutand, A., M'Barki, M.A.**, 1995. Rates and Mechanism of the Formation of Zerovalent Palladium Complexes from Mixtures of Pd(OAc)₂ and Tertiary Phosphines and Their Reactivity in Oxidative Additions, *Organometallics* , 14, 1818.
- [49] **Farina, V., Krishnan, B.**, 1991, Large rate accelerations in the stille reaction with tri-2-furylphosphine and triphenylarsine as palladium ligands: mechanistic and synthetic implications, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9585.
- [50] **Gillie, A., Stille, J. K.**, 1980, Mechanisms of 1,1-reductive elimination from palladium, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4933.

- [51] **Ozawa, F.; Ito, T.; Yamamoto, A.**, 1980. Mechanism of thermal decomposition of trans-diethylbis(tertiary phosphine)palladium(II). Steric effects of tertiary phosphine ligands on the stability of diethylpalladium complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6457.
- [52] **Stang, P. J., Kowalski, M. H. J.**, 1989. On the mechanism of the metal-mediated vinylic cross-coupling reactions. II. Reductive elimination: preparation, molecular structure, and thermal chemistry of (σ -alkynyl- σ -vinyl)platinum(II) complexes, *Am. Chem. Soc.*, **111**, 3356.
- [53] **Achab, S., Guyot, M.; Potier, P.**, 1993. A short entry into the pyrido[2,3-*b*]indole ring system. Synthesis of the tetracyclic segment of the marine antitumor agents: Grossularines-1 and -2, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2127.
- [54] **Alois, G. M., Villiger, A., Buchecker, R.**, 1994. Aryl couplings with heterogeneous palladium catalysts, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3277.
- [55] **Watanabe, T., Miyaura, N., Suzuki, A.**, 1992. Synthesis of Sterically Hindered Biarils via the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylboronic Acids or their Esters with Haloarenes, *Synlett*, 207.
- [56] **Kelly, T. R., Garcia, A., Lang, F., Walsh, J. J., Bhaskar, K.**, 1994. Convergent total synthesis of the michellamines, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7621.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Bulgaristan'da doğdu 1995 yılında Beşiktaş Lisesinden mezun oldu ve aynı yıl İ.T.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümü'nü kazandı ve bir yıl İngilizce hazırlık okudu. 2001 yılında İ.T.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümü'nü bitirdi ve aynı yıl İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimyagerlik programında yüksek lisansa başladı.