

Sulu Ortamda *N*-Heterosiklik Karben/Palladyum Katalizli Suzuki-Miyaura Çapraz-Eşleşme Tepkimeleri

Murat KALOĞLU

İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 44280, Malatya
(ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2770-5532>)

(Alınış / Received: 03.07.2018, Kabul / Accepted: 28.01.2019, Online Yayınlanma / Published Online: 03.03.2019)

Anahtar Kelimeler

N-Heterosiklik karben,
Palladyum,
Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşmesi,
in situ oluşturulmuş katalizör

Özet: Bu çalışmada, *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandı olarak bir seri eter-fonksiyonize benzimidazolium tuzu sentezlendi ve yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve element analizi yöntemleri ile karakterize edildi. NHC ligandları ile Pd(OAc)₂'in etkileşiminden *in situ* oluşturulan [PdX₂(NHC)₂] kompleksleri, sulu ortamda ve ılımlı koşullar altında fenilboronik asit ve aril klorürlerin Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimelerinde katalizör olarak kullanıldı. *In situ* oluşturulan [PdX₂(NHC)₂] katalizörleri, elektron verici, elektron çekici veya sterik engelli aril klorürler için yüksek katalitik aktivite gösterdi.

N-Heterocyclic Carbene/Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions in Aqueous Medium

Keywords

N-Heterocyclic carbene,
Palladium,
Suzuki-Miyaura cross-coupling,
in situ formed catalyst

Abstract: In this study, a series of ether-functionalized benzimidazolium salts as *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands were synthesized and their structures characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, and elemental analysis techniques. The *in situ* formed [PdX₂(NHC)₂] complexes from the interaction of Pd(OAc)₂ with NHC ligands were used as catalyst in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions between phenylboronic acid and aryl chlorides under mild reaction conditions in aqueous media. *In situ* formed [PdX₂(NHC)₂] catalysts showed high catalytic activity for electron-donating, electron-drawing or sterically hindered aryl chlorides.

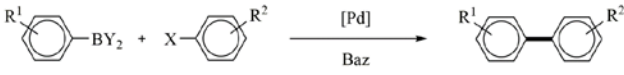
1. Giriş

Biariller doğal ürünlerin ve biyolojik olarak aktif çoğu organik bileşiğin yapı taşıdır. Biyolojik ve fiziksel özelliklerinden dolayı, biarillerin hazırlanması organik sentezde önemli bir araştırma alanıdır [1,2]. Geçiş metal-katalizli çapraz-eşleşme tepkimeleri biaril bileşiklerinin hazırlanması için hem akademik hem de endüstriyel alanda geleneksel organik sentez yöntemlerine bir alternatif sunmaktadır [3-7]. Organik sentezdeki öneminden dolayı geçiş metal-katalizli çapraz-eşleşme tepkimeleri son yıllarda yoğun bir ilgi görmektedir ve bunun bir sonucu olarak 2010 yılı Nobel Kimya Ödülü, geçiş-metal katalizli çapraz-eşleşme tepkimeleri alanında yapmış oldukları başarılı çalışmalarından dolayı Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi ve Akira Suzuki'ye verilmiştir [8].

Arilboron türevlerinin aril halojenürler veya aril triflatlar ile palladyum katalizörlüğündeki Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşmesi, kuşkusuz geçiş metal-katalizli çapraz-eşleşme tepkimeleri arasında biaril türevinin hazırlanması için en etkili ve en önemli yöntemlerden biridir (Şekil 1) [9,10]. Bu yöntemin diğer metal katalizli çapraz-eşleşme tepkimelerine kıyasla avantajlarından biri aril boron türevlerinin toksik olmayan, termal olarak havaya ve neme karşı kararlı bileşikler olmasıdır. Bir diğer avantajı ise, tepkimelerin ılımlı koşullar altında gerçekleştirilebilmesi ve eşleşme ortağı olarak yapı çeşitliliğine sahip ve kolay temin edilebilen aril halojenürlerin veya aril triflatların kullanılmasıdır [11].

Son zamanlarda, Suzuki-Miyaura tepkimeleri üzerinde yapılan çalışmaların çoğu çevreye karşı daha duyarlı ve atom ekonomisi sunan süreçlerin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır [12-14]. Bu

çalışmalar arasında katalizör yüklemesinin azaltılması, katalitik aktiviteye yardımcı katkı maddelerinin kullanımı, katalizörün modifikasyonu ve çözücü sisteminin değiştirilmesi gibi uygulamalar en çok ilgi gören çalışmalardandır. Suyun doğada bol miktarda bulunması, ucuz olması, toksik olmaması ve organik bileşiklerden kolayca ayrılabilmesi gibi özelliklerinden dolayı kimyasal tepkimeler için çözücü olarak suyun kullanımı, sadece yeşil kimya ilkeleri açısından değil, aynı zamanda kimya endüstrisi için de oldukça önemlidir [15,16]. Bununla birlikte, çözücü olarak suyun kullanıldığı Suzuki-Miyaura tepkimeleri de günümüzde yoğun bir ilgi görmektedir [17-21].



Y = OH, alkil X = Cl, Br, I, OTf

Şekil 1. Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimesi.

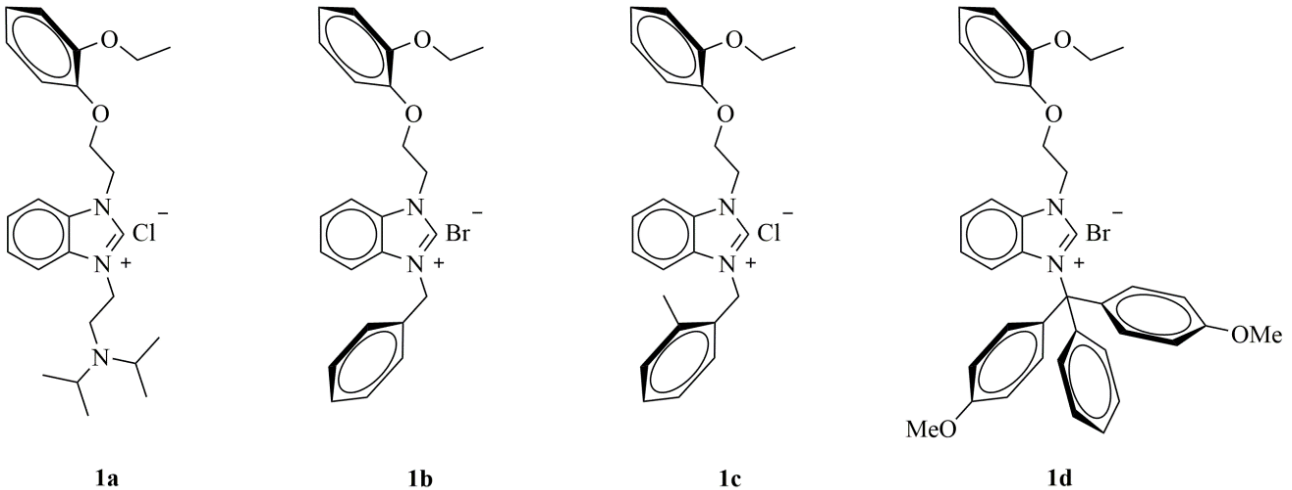
Katalizörün modifikasyonu hem katalitik aktivite hem de verimlilik açısından en önemli işlemlerden biridir. Katalizör modifikasyonu genellikle ligandın sterik, elektronik ve kimyasal özelliğinin değiştirilmesi ile kolaylıkla yapılabilir [22]. Bu açıdan bakıldığında, N-heterosiklik karben (NHC) ligandları azot atomu üzerindeki süstitüentlerin değiştirilmesi ile sterik, elektronik ve kimyasal açıdan en uygun katalizörün hazırlanmasına imkan veren etkili ligandlardır. NHC'ler güçlü σ -donör ve zayıf π -akseptör özelliği sayesinde, koordine olduğu metal ile güçlü bir etkileşime girerek metal merkezinden kolaylıkla dissosiyasyon olmazlar. Bu özellikleri nedeniyle, NHC ligandları ve bu ligandların geçiş-metal kompleksleri uzun süredir Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimelerinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır [23-25].

NHC ligandlarının bahsedilen bu özelliklerinden ve son zamanlarda Suzuki-Miyaura tepkimelerinde yoğun bir ilgi görmelerinden dolayı bu çalışmada, NHC ligandı olarak eter-fonksiyonalize bir seri yeni

benzimidazolyum tuzu (**1a-d**) sentezlendi (Şekil 2). Sentezlenen tüm NHC ligandlarının yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR spektroskopisi ve element analizi yöntemleriyle karakterize edildi. NHC ligandlarının palladyum komplekslerini sentezlemek amacıyla, NHC ligandları $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ile etkileştirilmesine rağmen izole palladyum-NHC kompleksleri elde edilemedi. Bu nedenle palladyum-NHC kompleksleri, literatürde de yaygın olarak kullanılan *in situ* koşullarda hazırlandı [23-25]. Sulu ortamda, NHC ligandlarının $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ile *in situ* koşullarda etkileştirilmesi ile oluşturulan katalizörlerin fenilboronik asit ile elektronik ve sterik olarak farklı özelliklere sahip aril klorürler arasındaki Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimelerindeki katalitik özellikleri incelendi.

2. Materyal ve Metot

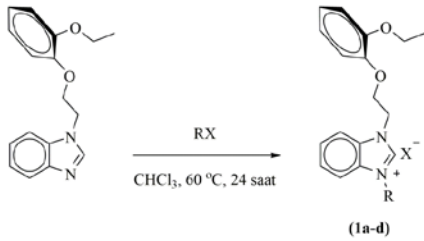
Gerçekleştirilen tüm sentez çalışmaları argon gazı altında standart Schlenk tekniği kullanılarak yapıldı. FT-IR ölçümleri, Perkin Elmer Spektrum 100 spektrofotometresinde ATR ünitesi üzerinde $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında alındı. NMR ölçümleri, Bruker UltraShield 300 MHz NMR spektrometresinde gerçekleştirildi. NMR ölçümlerinde çözücü olarak CDCl_3 , iç standart olarak TMS kullanıldı. Bileşiklerin kimyasal kayma değerleri (δ), ppm olarak, eşleşme sabitleri (J) Hertz olarak verildi. ^1H NMR sinyal yarımları, s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multipl olarak kısaltıldı. NMR ölçümleri ve element analizleri İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde (İBTAM) gerçekleştirildi. Gaz kromatografisi analizleri, Agilent 6890N Network GC System gaz kromatografisi cihazında, kolon uzunluğu 30 m, kolon çapı 0,32 mm, kolon dolgu büyüklüğü $0,25\ \mu\text{m}$ ve sıcaklık aralığı $50\text{ }^\circ\text{C}$ 'den $300\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar olan HP-5 kolonu yapıldı. GC-MS analizleri ise, Shimadzu GC-MS QP-2010 Plus kütle spektrometresi-gaz kromatografisi cihazında HP-5 kolonu kullanılarak GC-FID dedektörü yardımıyla gerçekleştirildi.



Şekil 2. Sentezlenen eter-fonksiyonalize benzimidazolyum tuzları (**1a-d**).

2.1. Eter-fonksiyonize benzimidazolyum tuzlarının (1a-d) genel sentezi

N-(2-(2-Etoksifenoksi)etil)benzimidazol (1,41 g, 5,0 mmol) kloroformda (10 mL) çözüldü ve üzerine alkil halojenür (5,0 mmol) ilave edildi. Çözelti 60 °C'de 24 saat karıştırıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra çözücünün yarısı vakumda uzaklaştırıldı. Çözelti üzerine Et₂O (15 mL) eklenerek oluşan tüm katı çöktürüldü. Çöken katı filtreden süzülde, Et₂O (3×10 mL) ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu. Ham ürün EtOH/Et₂O karışımında (1:2, *h/h*) kristallendirilerek saflaştırıldı. Sentezlenen tüm benzimidazolyum tuzları beyaz kristal katı olarak yüksek verimler ile elde edildi. Eter-fonksiyonize benzimidazolyum tuzlarına (1a-d) ait genel sentez yöntemi Şekil 3'de gösterilmiştir.

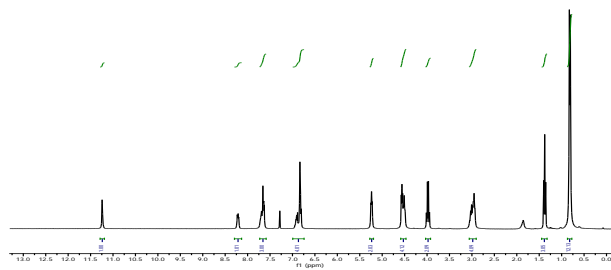


Şekil 3. Eter-fonksiyonize benzimidazolyum tuzlarının (1a-d) genel sentezi.

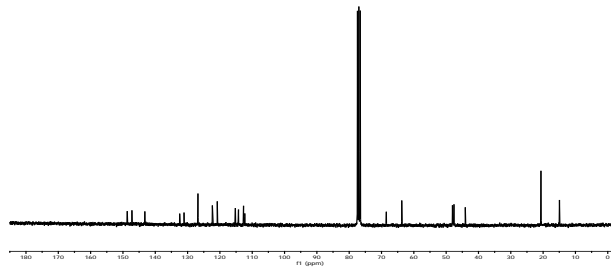
Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının (1a-d) yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve element analizi yöntemleri ile karakterize edilmiştir.

2.1.1. 1-(2-(2-Etoksifenoksi)etil)-3-(2-(*N,N*-diizopropilamino)etil)benzimidazolyum klorür, (1a)

1a Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu Şekil 4'de, ¹³C NMR spektrumu Şekil 5'de verilmiştir.



Şekil 4. 1a Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



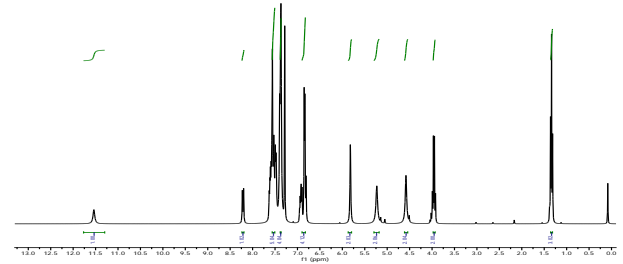
Şekil 5. 1a Bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.

1a Bileşiğine ait bazı fiziksel ve spektroskopik veriler aşağıdaki gibidir.

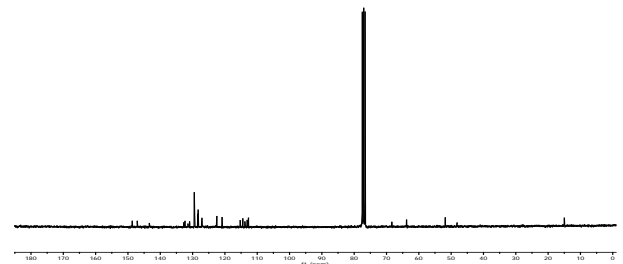
Verim: 2,051 g, %92, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 0,82 (d, ³J = 6,4 Hz, 12H, NCH₂CH₂N(CH(CH₃)₂)₂), 1,38 (t, ³J = 7,0 Hz, 3H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 2,95 (t, ³J = 5,2 Hz, 2H, NCH₂CH₂N(CH(CH₃)₂)₂), 3,01 (hept, ³J = 6,5 Hz, 2H, NCH₂CH₂N(CH(CH₃)₂)₂), 3,98 (q, ³J = 7,0 Hz, 2H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 4,51 (t, ³J = 5,7 Hz, 2H, NCH₂CH₂N(CH(CH₃)₂)₂), 4,56 (t, ³J = 4,6 Hz, 2H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 5,24 (t, ³J = 4,3 Hz, 2H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 6,81-6,93 ve 7,63-7,69 (m, 7H, NC₆H₄N ve NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 8,22 (d, ³J = 6,3 Hz, 1H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 11,24 (s, 1H, NCHN). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 15,0 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 20,7 (NCH₂CH₂N(CH(CH₃)₂)₂), 44,1 (NCH₂CH₂N(CH(CH₃)₂)₂), 44,2 (NCH₂CH₂N(CH(CH₃)₂)₂), 47,6 (NCH₂CH₂N(CH(CH₃)₂)₂), 48,1 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 63,8 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 68,5 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 112,3, 112,7, 114,3, 115,2, 120,8, 122,4, 126,8, 131,1, 132,5, 147,2, 148,7 (NC₆H₄N ve NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2), 143,2 (NCHN). Element analizi C₂₅H₃₆ClN₃O₂ (M.A. = 446,03 g.mol⁻¹), Hesaplanan (%): C 67,32; H 8,14; N 9,42; Bulunan (%): C 67,41; H 8,18; N 9,48.

2.1.2. 1-(2-(2-Etoksifenoksi)etil)-3-(benzil)benzimidazolyum bromür, (1b)

1b Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu Şekil 6'de, ¹³C NMR spektrumu Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 6. 1b Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



Şekil 7. 1b Bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.

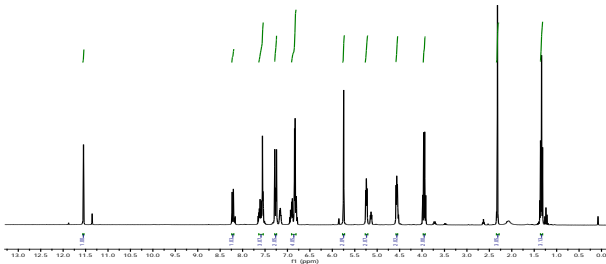
1b Bileşiğine ait bazı fiziksel ve spektroskopik veriler aşağıdaki gibidir.

Verim: 1,949 g, %86, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ (ppm) = 1,34 (t, ³J = 6,8 Hz, 3H,

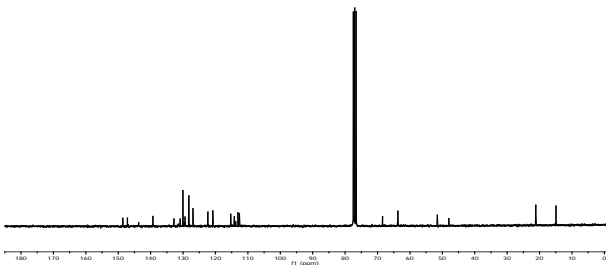
$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$, 3,96 (q, $^3J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 4,58 (t, $^3J = 4,4$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 5,23 (t, $^3J = 4,5$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 5,82 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,81-6,95, 7,37-7,40 ve 7,48-7,63 (m, 12H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$ ve $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 8,21 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 11,54 (s, 1H, NCHN). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 15,0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 48,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 51,8 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 63,8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 68,3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 112,7, 113,1, 113,8, 115,0, 115,3, 120,9, 122,5, 127,1, 127,2, 128,3, 128,4, 129,4, 129,5, 131,0, 131,4, 132,4, 147,1, 148,7 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$ ve $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 143,4 (NCHN). Element analizi $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M.A. = 453,38 g.mol $^{-1}$), Hesaplanan (%): C 63,58; H 5,56; N 6,18; Bulunan (%): C 63,66; H 5,62; N 6,26.

2.1.3. 1-(2-(2-Etoksifenoksi)etil)-3-(2-metilbenzil)benzimidazolyum klorür, (1c)

1c Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu Şekil 8'de, ^{13}C NMR spektrumu Şekil 9'de verilmiştir.



Şekil 8. **1c** Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



Şekil 9. **1c** Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

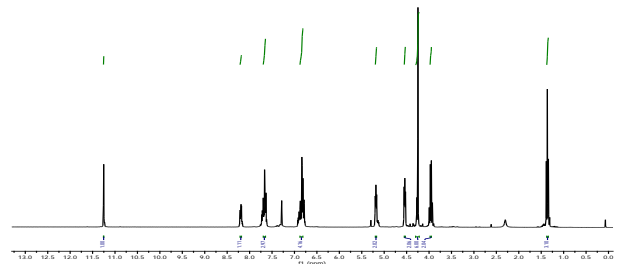
1c Bileşiğine ait bazı fiziksel ve spektroskopik veriler aşağıdaki gibidir.

Verim: 1,903 g, %90, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 1,34 (t, $^3J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 2,32 (s, 3H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$), 3,95 (q, $^3J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 4,56 (t, $^3J = 4,4$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 5,24 (t, $^3J = 4,7$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 5,75 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$), 6,78-6,95, 7,24-7,28 ve 7,54-7,64 (m, 11H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$ ve $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$), 8,22 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 11,55 (s, 1H, NCHN).

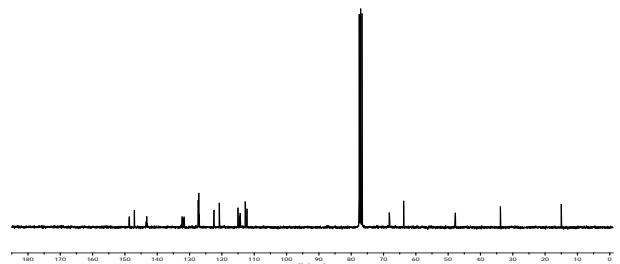
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 15,0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 21,2 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$), 48,0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 51,6 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-2$), 63,8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 68,5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 112,6, 113,1, 114,2, 115,3, 120,8, 122,4, 127,0, 128,2, 128,3, 129,4, 130,1, 130,9, 132,8, 147,2, 148,6 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$ ve $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)-2$), 143,7 (NCHN). Element analizi $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (M.A. = 422,95 g.mol $^{-1}$), Hesaplanan (%): C 70,99; H 6,43; N 6,62; Bulunan (%): C 71,07; H 6,46; N 6,67.

2.1.4. 1-(2-(2-Etoksifenoksi)etil)-3-(4,4'-dimetoksitritil)benzimidazolyum klorür, (1d)

1d Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu Şekil 10'de, ^{13}C NMR spektrumu Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 10. **1d** Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



Şekil 11. **1d** Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

1d Bileşiğine ait bazı fiziksel ve spektroskopik veriler aşağıdaki gibidir.

Verim: 2,795 g, %84, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 1,36 (t, $^3J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 3,96 (q, $^3J = 7,0$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 4,25 (s, 6H, $\text{NC}((\text{C}_6\text{H}_5)((\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)-4)_2))$), 4,55 (t, $^3J = 4,5$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 5,19 (t, $^3J = 4,3$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 6,76-6,92 ve 7,62-7,73 (m, 20H, $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$ ve $\text{NC}((\text{C}_6\text{H}_5)((\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)-4)_2))$), 8,19 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 11,25 (s, 1H, NCHN). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 15,0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 33,8 $\text{NC}((\text{C}_6\text{H}_5)((\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)-4)_2))$, 47,9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 63,8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 68,1 $\text{NC}((\text{C}_6\text{H}_5)((\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)-4)_2))$, 68,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-2$), 112,2, 112,6, 112,7, 112,8, 114,4, 114,5, 114,6, 115,0, 120,8, 122,4, 122,5, 127,0, 127,2, 127,3, 131,7, 131,8, 132,1, 132,3, 147,1, 148,6, 148,7 ($\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ve $\text{NC}((\text{C}_6\text{H}_5))((\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)_2)_2)$, 143,3 (NCHN). Element analizi $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (M.A. = 665,63 g.mol⁻¹), Hesaplanan (%): C 68,57; H 5,60; N 4,21; Bulunan (%): C 68,70; H 5,65; N 4,28.

2.2. Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimesine ait genel yöntem

Vakum altında ısıtılıp havası boşaltılan ve ardından argon gazı ile doldurulan 10 mL'lik bir Schlenk tüpüne fenilboronik asit (0,091 g, 0,75 mmol), aril klorür türevi (0,5 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ($5,10^{-3}$ mmol, 1 mol%), benzimidazolyum tuzu (**1a-d**) ($1,10^{-2}$ mmol, 2 mol%), K_2CO_3 (0,138 g, 1,0 mmol), dekan (iç standart olarak) (0,025 mL) ve su (3 mL)/*i*-PrOH (1 mL) karışımı eklenerek 50 °C'de, Tablo 3'de verilen sürelerde karıştırıldı. Tepkime sonunda oda sıcaklığına kadar soğutulan çözelti EtOAc/heksan (1:5, *h/h*) karışımı ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldı ve susuz MgSO_4 üzerinde kurutuldu, mikro silikajel kolonundan geçirilen çözelti konsantre edildi. Ürün karakterizasyonları GC-MS ile yapıldı. Tepkime verimleri aril klorür esas alınarak GC ile belirlendi.

3. Bulgular

Eter-fonksiyonize benzimidazolyum tuzları (**1a-d**), *N*-(2-(2-etoksifenoksi)etil)benzimidazolün farklı alkil halojenürler ile kloroform içerisinde 60 °C'de, 24 saat etkileştirilmesi ile yüksek verimlerde (%84-92) elde edildi. Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının karakterizasyonu ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR spektroskopisi ve element analizi yöntemleriyle gerçekleştirildi. Benzimidazolyum tuzlarının ait ¹H NMR spektrumunda asidik H(2)-protonuna (NCHN) ait karakteristik singlet pikleri $\delta = 11,24$ - $11,55$ ppm aralığında gözlenmiştir. Benzimidazolyum tuzlarının ¹³C NMR spektrumunda ise C(2)-karben karbonuna (NCHN) ait sinyaller $\delta = 143,2$ - $143,7$ ppm aralığında gözlenmiştir. Benzimidazolyum tuzlarının FT-IR spektrumlarında imino grubuna ait C=N titreşimleri 1552-1570 cm⁻¹ aralığında sinyal vermektedir. Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarına ait spektroskopik değerler literatürdeki diğer benzimidazolyum tuzları ile karşılaştırıldığında, elde edilen spektroskopik değerlerin literatür ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir [21]. Sentezlenen yeni benzimidazolyum tuzlarına ait bazı fiziksel ve spektroskopik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

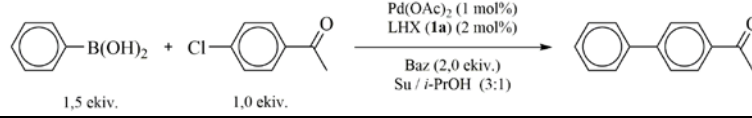
3.1. Aril klorürler ile Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimeleri

Eter-fonksiyonize benzimidazolyum tuzlarının (**1a-d**), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ile *in situ* koşullarda etkileştirilmesi ile oluşturulan katalizörlerin fenilboronik asit ve aril klorürler arasındaki Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimesindeki katalitik özellikleri incelendi. İlk olarak tepkimeye ait optimum koşulların belirlenmesi amacıyla, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ile birlikte NHC ligandı olarak **1a** benzimidazolyum tuzu model ligand olarak seçildi. Fenilboronik asit ile birlikte katalitik eşleşme ortağı olarak elektronca fakir 4-kloroasetofenon kullanıldı. Çevreci çözücüler olarak su/*i*-PrOH karışımı (3:1, *h/h*) tercih edildi. Benzimidazolyum tuzu/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2:1) katalitik sistemi varlığında baz, sıcaklık ve zaman gibi farklı parametrelerin tepkime üzerindeki katalitik etkisi incelendi. Gerçekleştirilen ön denemeler sonucunda elde edilen veriler Tablo 2'de verilmiştir.

İlk olarak en iyi bazın bulunması için NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 ve Cs_2CO_3 gibi farklı bazlar kullanılarak fenilboronik asit, 4-kloroasetofenon ile etkileştirildi (Tablo 2, deney no: 1-5). Yapılan denemelerde 80 °C sıcaklıkta ve 2 saat sonunda en yüksek verimin K_2CO_3 bazı varlığında gerçekleştiği gözlemlendi (Tablo 2, deney no: 4). Bu nedenle gerçekleştirilen koşullar altında en iyi bazın K_2CO_3 olduğu belirlendi. Tepkime sıcaklığının verim üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla farklı sıcaklıklarda bir dizi deneme yapıldı (Tablo 2, deney no: 6-9). Sıcaklığın kademeli olarak düşürülmesi ile tepkime veriminin de azaldığı gözlemlendi. Örneğin; tepkime 60 °C sıcaklıkta gerçekleştirildiğinde %100 verim gözlenirken (Tablo 2, deney no: 6), sıcaklık 50 °C'ye düşürüldüğünde tepkime veriminin değişmediği gözlemlendi (Tablo 2, deney no: 7). Sıcaklık 40 °C'ye düşürüldüğünde ise tepkime veriminde belirgin bir düşüş gözlenirken (Tablo 2, deney no: 8), tepkime oda sıcaklığında gerçekleştirildiğinde verimin %32'ye düştüğü görüldü (Tablo 2, deney no: 9). Bu nedenle tepkime için en ideal sıcaklığın 50 °C olduğuna karar verildi. Son olarak tepkime süresinin verim üzerindeki etkisi incelendi (Tablo 2, deney no: 10-11). Tepkime süresi 50 °C'de 2 saatten 1 saate düşürüldüğünde %95 verim gözlenirken (Tablo 2, deney no: 10), tepkime süresinin 30 dakikaya düşürülmesi sonucunda %52 verim elde edildi (Tablo 2, deney no: 11).

Tablo 1. Sentezlenen benzimidazolyum tuzlarının (**1a-d**) bazı fiziksel ve spektroskopik özellikleri.

LHX	Molekül formülü	Verim (%)	E.n. (°C)	FT-IR ν_{CN} (cm ⁻¹)	H(2) ¹ H NMR (ppm)	C(2) ¹³ C NMR (ppm)
1a	$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_2$	92	186-187	1563	11,24	143,2
1b	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$	86	120-121	1558	11,54	143,4
1c	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$	90	119-120	1552	11,55	143,7
1d	$\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{BrN}_2\text{O}_4$	84	165-166	1570	11,25	143,3

Tablo 2. Fenilboronik asitin 4-kloroasetofenon ile Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşmesine ait optimum koşulların belirlenmesi^a

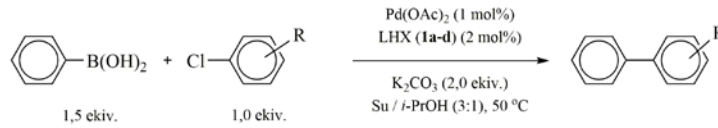
Deney No	Baz	Zaman (Saat)	Sıcaklık (°C)	Verim (%) ^b
1	NaOH	2	80	88
2	KOH	2	80	92
3	Na ₂ CO ₃	2	80	87
4	K ₂ CO ₃	2	80	100
5	Cs ₂ CO ₃	2	80	96
6	K ₂ CO ₃	2	60	100
7	K ₂ CO ₃	2	50	100
8	K ₂ CO ₃	2	40	65
9	K ₂ CO ₃	2	25	32
10	K₂CO₃	1	50	95
11	K ₂ CO ₃	0.5	50	52
12	K ₂ CO ₃	1	50	85 ^c
13	K ₂ CO ₃	1	50	30 ^d

^aTepkime şartları: Pd(OAc)₂ (5,10⁻³ mmol, 1 mol%), LHX (**1a**) (1,10⁻² mmol, 2 mol%), fenilboronik asit (0,091 g, 0,75 mmol), 4-kloroasetofenon (0,077 g, 0,5 mmol), baz (1,0 mmol), dekan (iç standart olarak) (0,025 mL), su (3 mL), *i*-PrOH (1 mL).

^bÜrün verimleri 4-kloroasetofenon esas alınarak GC ile belirlenmiştir.

^cÇözücü olarak su (2 mL)/DMF (2 mL) karışımı kullanılmıştır.

^dÇözücü olarak su (4 mL) kullanılmıştır.

Tablo 3. Fenilboronik asit ile farklı aril klorürlerin Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimesi^a

Deney No	Aril klorür	LHX	Biaril ürünü	Zaman (saat)	Verim (%) ^b
1		1a		1	92
2		1b		1	80
3		1c		1	85
4		1d		1	89
5		1a		1	87
6		1b		1	80
7		1c		1	76
8		1d		1	84
9		1a		1	95
10		1b		1	85
11		1c		1	82
12		1d		1	88
13		1a		2	84
14		1b		2	64
15		1c		2	77
16		1d		2	70
17		1a		2	80
18		1b		2	63
19		1c		2	60
20		1d		2	75
21		1a		4	84
22		1b		4	75
23		1c		4	70
24		1d		4	82

^aTepkime şartları: Pd(OAc)₂ (5,10⁻³ mmol, 1 mol%), LHX (**1a-d**) (1,10⁻² mmol, 2 mol%), fenilboronik asit (0,091 g, 0,75 mmol), aril klorür (0,5 mmol), K₂CO₃ (0,138 g, 1,0 mmol), dekan (iç standart olarak) (0,025 mL), su (3 mL), *i*-PrOH (1 mL), 50 °C.

^bÜrün verimleri aril klorür esas alınarak GC ile belirlenmiştir.

Tepkime süresinin 1 saatten daha kısa tutulması, tepkimenin tam olarak gerçekleşmediğini göstermektedir. Bu nedenle gerçekleştirilen koşullar altında fenilboronik asitin 4-kloroasetofenon ile etkileşmesi için en ideal tepkime süresinin 1 saat olduğu belirlendi. Ayrıca tepkimede farklı çözücü sistemlerinin de verim üzerindeki etkisi incelendi (Tablo 2, deney no: 12-13). Tepkime, Suzuki-Miyaura tepkimeleri için literatürde yaygın olarak kullanılan su/DMF karışımı ile gerçekleştirildiğinde, %85 verim gözlenirken, çözücü olarak sadece su tercih edildiğinde tepkimede gözlenen çözünme problemleri ile birlikte verimin %30'a kadar düştüğü görülmektedir.

Tablo 2'de gerçekleştirilen ön denemeler sonucunda belirlenen tepkime koşulları altında, fenilboronik asitin farklı aril klorürler ile Suzuki-Miyaura eşleşmesinde sentezlenen tüm NHC ligandlarının (**1a-d**) katalitik aktivitesi incelendi. Aril klorür türevi olarak *para*-substitüye 4-kloroasetofenonun yanı sıra 4-klorotoluen ve 4-kloroanisol, ve ayrıca sterik engelli *orto*-substitüye 2-klorotoluen, 2-kloroanisol ve 2,6-dimetilklorbenzen kullanıldı. NHC ligandı olarak **1a-d** benzimidazolyum tuzları varlığında farklı aril klorürlerin fenilboronik asit ile Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimesine ait veriler Tablo 3'de verilmiştir.

Yapılan katalitik çalışmalarda NHC ligandlarının (**1a-d**) Pd(OAc)₂ ile *in situ* koşullarda etkileştirilmesi ile oluşturulan katalizörlerin Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimesindeki katalitik özellikleri sulu ortamda ve ılımlı koşullar altında incelenmiş ve oluşturulan katalitik sistem ile yüksek verimde eşleşme ürünleri elde edilmiştir (Tablo 3, deney no: 1-24). Örneğin, aril klorür türevi olarak 4-klorotoluen kullanıldığında %80-92 aralığında değişen verimlerde eşleşme ürünleri elde edilirken (Tablo 3, deney no: 1-4), 4-kloroanisol kullanıldığında %76-87 aralığında değişen verimler gözlenmiştir (Tablo 3, deney no: 5-8). *Para*-substitüye aril klorürler arasında en aktif tür olan 4-kloroasetofenon varlığında en yüksek verimler elde edilmiştir (Tablo 3, deney no: 9-12). *Orto*-substitüye aril klorürler kullanıldığında tepkime verimin artırılması için daha yüksek tepkime sürelerine ihtiyaç duyulmuştur. Örneğin, 2-klorotoluen ve 2-kloroanisol kullanıldığında tepkimeler 2 saatte gerçekleştirilmiştir. 2-Klorotoluen ile %64-84 aralığında değişen verimlerde eşleşme ürünleri elde edilirken (Tablo 3, deney no: 13-16), 2-kloroanisol ile %60-80 aralığında değişen verimler elde edilmiştir (Tablo 3, deney no: 17-20). 2,6-Dimetilklorbenzen kullanıldığında tepkime süresi 4 saate çıkarılmıştır. 2,6-Dimetilklorbenzen ile %70-84 aralığında değişen verimler elde edilmiştir (Tablo 3, deney no: 21-24).

Sonuç olarak bu çalışmada, *para*-substitüye aril klorürlerin *orto*-substitüye aril klorürlere oranla daha kısa sürede ve daha yüksek verimlerde eşleşme ürünleri verdiği görüldü. Bu durum *para*-substitüye

aril klorürlerin katalitik döngü boyunca metal merkezine oksidatif katılımının sterik sebeplerden dolayı *orto*-substitüye aril klorürlere oranla daha hızlı gerçekleşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, gerçekleştirilen katalitik çalışmalarda NHC ligandlarının katalitik aktiviteleri karşılaştırıldığında, **1a** ve **1d** ligandlarının katalitik aktivitelerinin **1b** ve **1c** ligandlarının katalitik aktivitelerine oranla daha fazla olduğu görüldü. Bu durum **1b** ligandında eter grubuna ek olarak amin grubunun da bulunması ve her iki fonksiyonel grubun katalitik döngü boyunca metal merkezi ile etkileşim içinde olması ihtimali ile açıklanabilir. Benzer şekilde, **1d** ligandında eter grubuna ek olarak hacimli 4,4'-dimetoksitritil grubunun sterik özelliği sayesinde redüktif eliminasyon basamağını kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada NHC ligandı olarak eter-fonksiyonize dört yeni benzimidazolyum tuzu (**1a-d**) sentezlendi. Sentezlenen NHC ligandlarının yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR spektroskopisi ve element analizi yöntemleriyle karakterize edildi. Sulu ortamda, NHC ligandlarının Pd(OAc)₂ ile *in situ* koşullarda etkileştirilmesi ile oluşturulan katalizörlerin fenilboronik asit ile farklı aril klorür türevleri arasındaki Suzuki-Miyaura çapraz-eşleşme tepkimelerindeki katalitik özellikleri incelendi. Çevreci bir çözücü sistemi ile gerçekleştirilen katalitik tepkimeler sonucunda yüksek verimlerde eşleşme ürünleri elde edildi. Bundan sonraki çalışmalarda ise NHC ligandlarının geçiş-metal komplekslerinin sentezlenmesi ve hazırlanan bu bileşiklerin farklı C-C bağ oluşum tepkimelerindeki katalitik aktivitesinin incelenmesi planlanmaktadır.

Teşekkür

Bu çalışmaya katkılarından dolayı Dr. Nazan KALOĞLU'na teşekkür ederim.

Kaynakça

- [1] Hassan, J., Sévignon, M., Gozzi, C., Schulz, E., Lemaire, M. 2002. Aryl-Aryl Bond Formation One Century After the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chemical Reviews*, 102(2002), 1359-1470.
- [2] Eicher, T., Hauptmann, S., Speicher, A. 2012. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*. 3rd, completely revised and enlarged edition. WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 646s.
- [3] Li, J. J., Gribble, G. W. 2007. *Palladium in Heterocyclic Chemistry-A guide to the Synthetic Chemist*. 2nd edition. Elsevier Ltd., Oxford, 658s.
- [4] Beller, M., Bolm, C. 2004. *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine*

- Chemicals. 2nd revised and enlarged edition. WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 1344s.
- [5] de Meijere, A., Diederich, F. 2014. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. 2nd, completely revised and enlarged edition. WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 938s.
- [6] Alberico, D., Scott, M. E., Lautens, M. 2007. Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chemical Reviews*, 107(2007), 174-238.
- [7] Nicolaou, K. C., Bulger, P. G., Sarlah, D. 2005. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(2005), 4442-4489.
- [8] Heck, R. F., Negishi, E., Suzuki, A. 2010. The Nobel Prize in Chemistry 2010. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ (Erişim Tarihi: 02.07.2018).
- [9] Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A. 1979. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Letters*, 20(1979), 3437-3440.
- [10] Miyaura, N., Suzuki, A. 1995. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews*, 95(1995), 2457-2483.
- [11] Suzuki, A. 1999. Recent Advances in the Cross-Coupling Reactions of Organoboron Derivatives with Organic Electrophiles. *Journal of Organometallic Chemistry*, 576(1999), 147-168.
- [12] Littke, A. F., Fu, G. C. 2002. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(2002), 4176-4211.
- [13] Suzuki, A. 2002. Cross-Coupling Reactions via Organoboranes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 653(2002), 83-90.
- [14] Deng, Y., Gong, L., Mi, A., Liu, H., Jiang, Y. 2003. Suzuki Coupling Catalyzed by Ligand-Free Palladium(II) Species at Room Temperature and by Exposure to Air. *Synthesis*, 3(2003), 337-339.
- [15] Anastas, P., Eghbali, N. 2010. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, 39(2010), 301-312.
- [16] Li, C. -J., Chan, T. -H. 2007. *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*. 2nd edition. John Wiley&Sons, Inc., New York, 440s.
- [17] Sakurai, H., Sukuda, T., Hirao, T. 2002. Pd/C as a Reusable Catalyst for the Coupling Reaction of Halophenols and Arylboronic Acids in Aqueous Media. *Journal of Organic Chemistry*, 67(2002), 2721-2722.
- [18] Genet, J. -P., Savignac, M. 1999. Recent Developments of Palladium(0) Catalyzed Reactions in Aqueous Medium. *Journal of Organometallic Chemistry*, 576(1999), 305-317.
- [19] Parisot, S., Kolodziuk, R., Henry, C. G., Iourtchenko, A., Sinou, D. 2002. Glucosamine-Based Phosphines. Efficient Ligands in the Suzuki Cross-Coupling Reaction in Water. *Tetrahedron Letters*, 43(2002), 7397-7400.
- [20] Gürbüz, N., Özdemir, İ., Demir, S., Çetinkaya, B. 2004. Improved Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Halides Using Saturated *N*-Heterocarbene Ligands. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 209(2004), 23-28.
- [21] Kaloğlu, M., Sémeril, D., Brenner, E., Matt, D., Özdemir, İ., Toupet, L. 2016. The Influence of Imidazolylidene Ligands with Bulky Resorcinarenyl Substituents on Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 7(2016), 1115-1120.
- [22] Yin, J., Rainka, M. P., Zhang, X. X., Buchwald, S. L. 2002. A Highly Active Suzuki Catalyst for the Synthesis of Sterically Hindered Biaryls: Novel Ligand Coordination. *Journal of American Chemical Society*, 124(2002), 1162-1163.
- [23] McGuinness, D. S., Cavell, K. J. 2000. Donor-Functionalized Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium(II): Efficient Catalysts for C-C Coupling Reactions. *Organometallics*, 19(2000), 741-748.
- [24] Herrmann, W. A. 2002. *N*-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(2002), 1290-1309.
- [25] Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M., Glorius, F. 2014. An Overview of *N*-Heterocyclic Carbenes. *Nature*, 510(2014), 485-496.