



## Perhidrobenzimidazolyum Tuzlarının Suzuki-Miyaura Eşleşme Tepkimelerindeki Katalitik Aktivitesi

Murat Yiğit

*Adiyaman Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 02040, Adiyaman  
myigit@adiyaman.edu.tr*

### Özet

N-Heterosiklik karben öncülleri olan 1,3-dialkilperhidrobenzimidazolyum klorür tuzları, sekonder aminlerin amonyum klorür ile trietil ortoformat içerisinde 130 °C’de ısıtılmaları sonucu sentezlendi. Hazırlanan tuzlar fenilboronik asit ile aril halojenlerin eşleşme reaksiyonlarında katalizör olarak kullanıldı ve yüksek verimlerle süstitüye biaril bileşikleri elde edildi.

*Anahtar kelimeler:* N-heterosiklik karben, karben öncülleri, Suzuki tepkimesi.

### Catalytic Activity of Perhydrobenzimidazolium Salts in Suzuki-Miyaura Coupling Reactions

#### Abstract

1,3-Dialkylperhydrobenzimidazolium chloride salts as N-heterocyclic carbene precursors were synthesised by reaction of secondary amines with ammonium chloride in triethyl orthoformate at 130 °C. Prepared salts were used as catalyst for coupling reactions of phenylboronic acid with aryl halides and substituted biaryl compounds were obtained in high yields.

*Keywords:* N-Heterocyclic carbene, carbene precursors, Suzuki reaction

#### Giriş

Biariller ligantların, polimerlerin, biyolojik aktif bileşiklerin ve ileri malzemelerin sentezinde kullanılan önemli bileşiklerdir [1-4]. Bu bileşikler önceleri Ullmann ve Gomberg

Bachmann-Hey reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Ancak, bu yöntemlerde reaksiyon seçiciliği ve beklenen ürün verimi çok düşüktür. 1981 yılında Miyaura, Yanagi ve Suzuki tetrakis(trifenilfosfin)palladyum(0) katalizörlüğünde ve bir baz varlığında fenilboronik asit ve aril bromürü benzen içerisinde etkileştirerek biarillerin sentezi için yeni bir yöntem geliştirdiler ve bu yöntemi kullanarak iyi seçicilik ve yüksek verimlerle biaril bileşiklerini sentezlediler [5]. Bu önemli reaksiyon bu bilim insanlarına atfen Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Daha sonraki yıllarda değişik metallere, çözümler, ligantlar ve mikrodalga- veya ultrasonik-destekli reaksiyon teknolojileri kullanılarak Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonlarında çok önemli iyileştirmeler yapılmıştır [6-10]. İlimli reaksiyon şartları, başlangıç maddelerinin ucuz ve ticari olarak kolay bulunabilirliği, bir çok fonksiyonel gruba karşı uygunluğu, sterik etkinin önemli olmaması, bor içeren yan ürünlerin kolay uzaklaştırılmasının yanında yeşil kimya için önemli olan suyun çözücü veya çözücü bileşeni olarak kullanılması Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonunun önemli avantajlarıdır. Bu tür reaksiyonlarda ligant olarak genellikle fosfinler kullanılmıştır. Fosfin ligantları pahalı, toksik, yüksek sıcaklık ve baz gerektirmektedir. *N*-heterosiklik karbenler fosfinlere göre ısı, hava ve neme karşı daha kararlı ve daha yüksek reaktivite göstermektedir. *N*-heterosiklik karbenler bu avantajlarından dolayı, son yıllarda fosfinlere alternatif olarak kullanılmaktadır [11, 12]. Fosfinler ve *N*-heterosiklik karbenler dışında ligant olarak Schiff bazları, aminler, piridinler, oksazolinler, hidrosikininler, hidrazonlar, tetrazoller ve *N*-fenilüre kullanılmıştır [13-20]. İmidazolinyum tuzları, dihidroimidazolün alkilasyonu veya amonyum tuzu varlığında trietil ortoformat ile sekonder bisaminin halkalaşması yöntemleriyle kolaylıkla ve iyi verimlerle elde edilir [21-23]. İmidazolinyum ve benzimidazolium tuzları aktif ve aktif olmayan aril klorürlerin eşleşme reaksiyonlarında etkili ligant öncülleridir. Bu tuzlar ve palladyum asetatdan *in situ* olarak hazırlanan karben-kompleksleri Suzuki ve Heck eşleşme reaksiyonlarında aktif katalizörlerdir ve her iki sınıf *N*-heterosiklik karben öncülleride benzer aktivite göstermektedir [24-29].

Önceki çalışmamızda, 1,3-dialkilperhidrobenzimidazolium klorür tuzlarını sentezleyip Heck eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik aktivitelerini inceledik [30]. Bu çalışmada, sentezlenen tuzların fenilboronik asit ve aril klorürlerin Suzuki-Miyaura eşleşme reaksiyonlarındaki katalitik özellikleri incelendi ve aktif katalizör oldukları belirlendi.

## **Materyal ve Metot**

Bütün deneyler inert atmosfer altında kurutulmuş ve damıtılmış çözümler kullanılarak yapılmıştır. Bu amaçla özel kaplar kullanılmış ve kullanılmadan önce vakum altında ısıtılarak

içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırıldıktan sonra kuru argon gazı ile doldurulmuştur. Bütün bileşiklerin  $^1\text{H}$  (300 MHz) ve  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz) spektrumları Bruker marka spektrometre kullanılarak alındı. Çözücü olarak  $\text{CDCl}_3$  ve iç standart olarak TMS kullanıldı. IR spektrumları MATSON 1000 FTIR spektrofotometresinde ölçüldü. Gaz kromatografisi analizleri Agilent 6890N Network GC system ile yapıldı. Element analizleri TÜBİTAK Enstrümental Analiz Laboratuvarları'nda yapıldı. Erime noktaları elektrotermal-9200 erime noktası tayin cihazı ile belirlendi.

### **1,3-Dialkilperhidrobenzimidazolyum klorür tuzlarının genel sentezi**

*N,N'*-dialkil-1,2-sikloheksandiamin (1.82 g, 6.2 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.33 g, 6.2 mmol) ve 30 mL trietil ortoformat karışımı  $130^\circ\text{C}$ 'de etanol distilasyonu bitinceye kadar bir gece distilasyon düzeneğinde ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken renksiz katı süzüldü. Vakumda kurutuldu. Etanol:dietileter çözücü karışımında kristallendirildi.

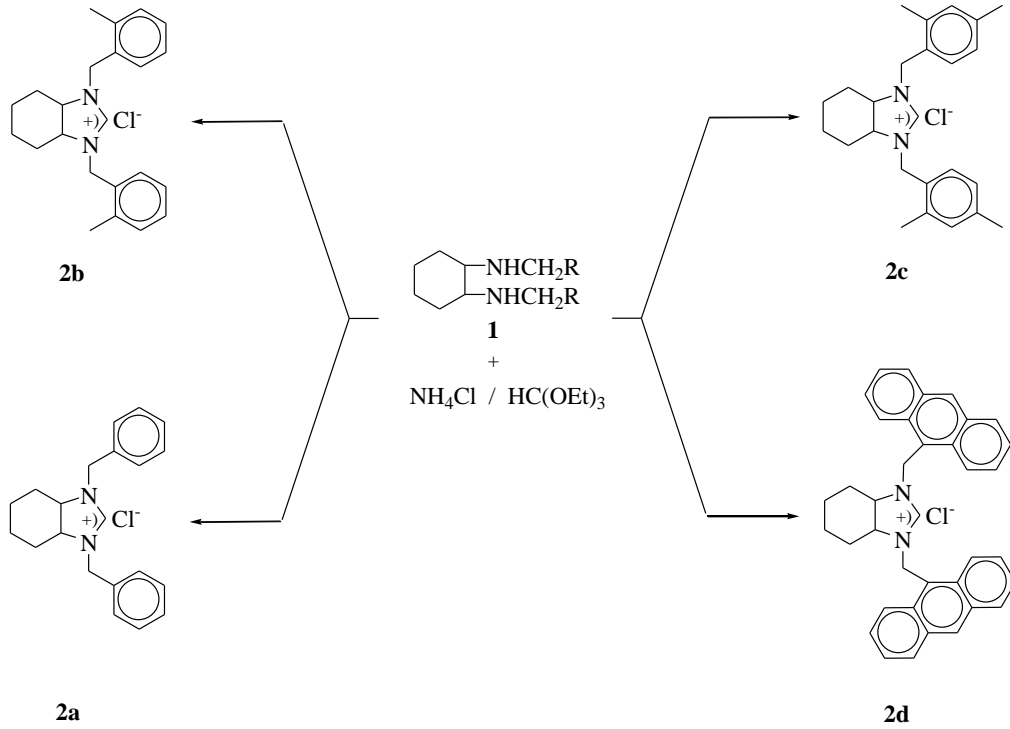
### **Suzuki eşleşme reaksiyonlarının genel yöntemi**

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.0 mmol%), 1,3-dialkilperhidrobenzimidazolyum klorür tuzu **2a-d** (2 mmol%), aril klorür (1.0 mmol), fenilboronik asit (1.5 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 mmol), su (3 mL) ve DMF (3 mL) küçük bir Schlenk içerisinde karıştırıldı. Karışım  $80^\circ\text{C}$  1 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda karışım soğutuldu ve etil asetat-hekzan (1:5) ile ekstrakte edildi, ekstrakt susuz  $\text{MgSO}_4$  üzerinde kurutuldu, deriştirildi ve silikajel üzerinden flash kromatografisi ile saflaştırıldı. Bileşiklerin saflığı NMR ve gaz kromatografisi ile kontrol edildi. Verimler aril klorüre göre hesaplandı.

### **Sonuçlar ve Tartışma**

1,3-Dialkilimidazolyum tuzları; (i) N-alkilimidazolin'in alkillenmesi, (ii) sekonder aminlerin halkalaşması yöntemleriyle kolaylıkla elde edilir. Birinci yöntem ile hem simetrik hem de simetrik olmayan imidazolyum tuzları sentezlenebilirken ikinci yöntem ile sadece simetrik olanlar sentezlenebilir. 1,3-Dialkilperhidrobenzimidazolyum klorür tuzları **2a-d**, aminlerin amonyum klorür ile trietil ortoformat içersinde  $130^\circ\text{C}$ 'de ısıtılmaları sonucu iyi verimler ile sentezlendi (Şekil 1). Sentezlenen tuzların su, etil alkol, diklorometan gibi çözücülerde çözüldüğü, hem katı halde hem de çözelti halinde oksijen ve neme karşı kararlı olduğu görüldü.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları alınarak tuz yapıları doğrulandı [30]. Bileşiklerin **2a-d**  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında, karakteristik C-2 karbon pikleri 161.55-162.57 ppm aralığında; benzilik konumundaki karbonlar 67.40-68.93 ppm aralığında gelmektedir.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında ise C-2 karbonuna bağlı hidrojenin pikleri 9.36-10.56 ppm aralığında singlet; **3c** bileşiğinin benzilik hidrojenleri 4.90 ppm’de singlet olarak gelirken, diğer bileşiklerin benzilik hidrojenleri 4.77-5.84 ppm aralığında dublet olarak gelmektedir. IR spektrumlarında C=N gerilme titreşimleri  $1600\text{-}1612\text{ cm}^{-1}$ ’de gelmektedir.

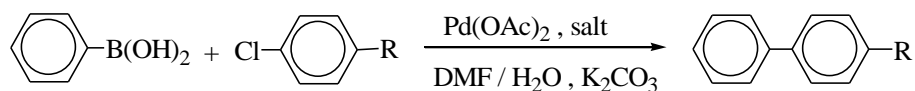


**Şekil 1.** 1,3-dialkilperhidrobenzimidazolyum klorür tuzlarının sentezi.

Fenilboronik asit ve aril halojenürler arasındaki Suzuki eşleşme reaksiyonları bir çok uygulamada önemli bileşikler olan biaril türevlerinin hazırlanmasında kullanılan önemli bir yöntemdir. Baz, çözücü, zaman, sıcaklık, ligantlar ve katalizörün yapısı gibi parametreler bu tür eşleşme reaksiyonlarının reaktivitesini etkileyebilir. Daha önceki çalışmalar N-heterosiklik karbenlerin palladyum-katalizli Suzuki eşleşme reaksiyonlarında etkili ligantlar olduğunu göstermiştir. Optimum reaksiyon şartlarını belirlemek için, 80 °C’de **2a** ligantı kullanılarak fenilboronik asit ve klorbenzenin Pd(OAc)<sub>2</sub>-katalizli eşleşmesi model reaksiyon olarak uygulandı. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ve *t*-BuOK bazları test edildi ve en iyi baz olarak K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, çözücü olarak Suzuki reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılan DMF-su karışımı seçildi. Bu şartlar altında, Suzuki eşleşme reaksiyonları 1.0 mmol R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-*p*, 1.5 mmol fenilboronik asit, 2.0 mmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1.0 mmol Pd(OAc)<sub>2</sub> ve 2.0 mol % **2a-d**’nin DMF/H<sub>2</sub>O (3:3 ml) içerisinde 80 °C’de 1 saat ısıtılmasıyla yapıldı. 1,3-dialkilperhidrobenzimidazolyum klorür tuzu ilave etmeksizin yapılan kontrol deneylerinde, Pd(OAc)<sub>2</sub>’ın Suzuki eşleşme

reaksiyonlarında aktif olmadığı gözlemlendi. Bu katalitik sistem kullanılarak, fenilboronik asit *p*-kloroasetofenon, *p*-klorobenzaldehit, klorobenzen, *p*-kloroanisol ve *p*-klorotoluen ile etkileştirilerek bifenil ve bifenil türevleri iyi verimlerle (%81-98) elde edildi. Elde edilen sonuçlar Tablo 1’de gösterildi.

**Tablo 1.** Fenilboronik asit ile aril klorürlerin Suzuki eşleşme reaksiyonu.



Deney No	R	Katalizör	Verim <sup>a,b,c,d</sup> (%)
1	COCH <sub>3</sub>	<b>2a</b>	96
2	COCH <sub>3</sub>	<b>2b</b>	97
3	COCH <sub>3</sub>	<b>2c</b>	98
4	COCH <sub>3</sub>	<b>2d</b>	98
5	CHO	<b>2a</b>	94
6	CHO	<b>2b</b>	92
7	CHO	<b>2c</b>	97
8	CHO	<b>2d</b>	97
9	H	<b>2a</b>	93
10	H	<b>2b</b>	93
11	H	<b>2c</b>	96
12	H	<b>2d</b>	96
13	OCH <sub>3</sub>	<b>2a</b>	81
14	OCH <sub>3</sub>	<b>2b</b>	82
15	OCH <sub>3</sub>	<b>2c</b>	87
16	OCH <sub>3</sub>	<b>2d</b>	86
17	CH <sub>3</sub>	<b>2a</b>	76
18	CH <sub>3</sub>	<b>2b</b>	78
19	CH <sub>3</sub>	<b>2c</b>	83
20	CH <sub>3</sub>	<b>2d</b>	81

<sup>a</sup> *Tepkime şartları:* 1.0 mmol R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-*p*, 1.5 mmol fenilboronik asit, 2.0 mmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, % 2.0 mmol **2a-d**, % 1.0 mmol Pd(OAc)<sub>2</sub>, DMF/H<sub>2</sub>O (3/3mL).

<sup>b</sup> Bileşiklerin saflıkları gaz kromatografisi ile kontrol edildi. Verimler aril bromürlere göre hesaplandı. <sup>c</sup>Bütün tepkimeler TLC ile izlendi, <sup>d</sup>80 °C, 1 saat.

Tablo 1’de görüldüğü gibi beş farklı aril klorür içerisinde, en yüksek verimler elektron çekici gruplar (-COCH<sub>3</sub>, -CHO) içeren aril klorürler ile fenilboronik asidin reaksiyonuyla elde edildi. Suzuki eşleşme reaksiyonlarında, benzen halkası üzerinde metil grupları bulunan perhidrobenzimidazolyum tuzları (**2b**, **2c**) süstitüye olmayan benzerinden (**2a**) daha aktiftir. Kullanılan tuzların aktivitesi **2c=2d>2b>2a** sırasında azalmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada dört adet 1,3-dialkilperhidrobenzimidazolyum tuzunun Suzuki eşleşme reaksiyonundaki katalitik aktivitesi incelendi. Palladyum asetat ve 1,3-dialkilperhidrobenzimidazolyum klorürden *in situ* olarak hazırlanan palladyum-kompleksleri fenilboronik asit ile hem aktif hem de aktif olmayan aril klorürlerin eşleşme reaksiyonlarında iyi katalitik aktivite göstermektedir. Bunlar arasında özellikle **2c** ve **2d** daha aktiftir. Ayrıca tuzların benzen halkası üzerinde bulunan elektron-sağlayıcı grupların katalitik aktiviteyi artırdığı gözlemlendi.

### Teşekkür

Bu çalışmayı FEFBAP 2009-8 nolu proje ile destekleyen Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ne teşekkür ederim.

### Kaynaklar

- [1] S. Kaye, J. M. Fox, F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 789.
- [2] M. Kertesz, C. H. Choi, S. Yang, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3448.
- [3] S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 9633.
- [4] S. Lightowler, M. Hird, *Chem. Mater.*, 2005, **17**, 5538.
- [5] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.*, 1981, **11**, 513.
- [6] M. Gruber, S. Chouzier, K. Koehler, L. Djakovitch, *Appl. Catal. A: Gen.* 2004, **265**, 161.
- [7] L. Bai, J. Xian, Y. Zhang, *Green Chem.*, 2003, **5**, 615.
- [8] C. G. Blettner, W. A. König, W. Stenzel, T. Schotten, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 3885.
- [9] F. Chanthavong, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1909.
- [10] R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, T. L. Mack, C. M. Kormos, *Tetrahedron Lett.*, 2666, **47**, 217.
- [11] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 6989.
- [12] W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **576**, 23.
- [13] K. M. Wu, C. A. Huang, K. F. Peng, and C. T. Chen, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 9679.
- [14] Y. C. Lai, H. Y. Chen, W. C. Hung, C. C. Lin, F. E. Hong, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 9484.
- [15] B. Tao, D. W. Boykin, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 7993.

- [16] P. A. Gossage, H. A. Jenkins, P. N. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 7689.
- [17] M. R. Bunce, K. Wurst, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 11101.
- [18] S. Iyer, G. M. Kulkarni, C. Ramesh, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 2163.
- [19] T. Mino, Y. Shirae, M. Sakamoto, T. Fujita, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 2191.
- [20] X. Cui, Y. Zhou, N. Wang, L. Liu, Q. X. Guo, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 163.
- [21] E. Çetinkaya, P.B. Hitchcock, H. A. Jasim, M. F. Lappert, K. J. Spyropoulos, *Perkin Trans.*, 1992, **1**, 561.
- [22] S. Saba, A. Brescia, M. K. Kaloustian, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5031.
- [23] A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 14523.
- [24] İ. Özdemir, S. Demir, S. Yaşar, B. Çetinkaya, *Appl. Organometal. Chem.*, 2005, **19**, 55.
- [25] İ. Özdemir, Y. Gök, N. Gürbüz, E. Çetinkaya, B. Çetinkaya, *Heteroatom Chem.*, 2004, **15**, 419.
- [26] İ. Özdemir, Y. Gök, N. Gürbüz, B. Çetinkaya, *Turk. J. Chem.*, 2007, **31**, 397.
- [27] M. Yiğit, *Molecules*, 2009, **14**, 2032.
- [28] B. Yiğit, M. Yiğit, İ. Özdemir, E. Çetinkaya, *Turk. J. Chem.*, 2010, **34**, 327.
- [29] B. Yiğit, M. Yiğit, İ. Özdemir, E. Çetinkaya, *Heterocycles*, 2010, **81**, 943.
- [30] M. Yiğit, G. Bayam, B. Yiğit, İ. Özdemir, *Heterocycles*, 2013, **87**, 897.