

Yeni Palladyum-*N*-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi ve Mono-Florobenzenlerin Direkt Arilasyonundaki Katalitik Uygulamaları

Murat KALOĞLU^{1*}

ÖZET: Bu çalışmada, *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandı içeren yeni palladyum kompleksleri sentezlendi ve yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve element analizi yöntemleri ile karakterize edildi. Palladyum-NHC komplekslerinin katalitik aktivitesi, mono-florobenzenlerin çeşitli aril bromürler ile direkt arilasyonu tepkimelerinde test edildi. Palladyum-NHC kompleksleri, elektron verici ve elektron çekici aril bromürler için yüksek katalitik aktivite gösterdi.

Anahtar kelimeler: *N*-Heterosiklik karben, palladyum, direkt arilasyon, florobenzen

Synthesis of Novel Palladium-*N*-Heterocyclic Carbene Complexes and Their Catalytic Application in the Direct Arylation of Mono-Fluorobenzenes

ABSTRACT: In this study, novel palladium complexes containing *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands were synthesized and their structures characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis techniques. The catalytic activities of palladium-NHC complexes were tested in the direct arylation reactions of mono-fluorobenzenes with various aryl bromides. Palladium-NHC complexes showed the high catalytic activity for electron-donating and electron-drawing aryl bromides.

Keywords: *N*-Heterocyclic carbene, palladium, direct arylation, fluorobenzene

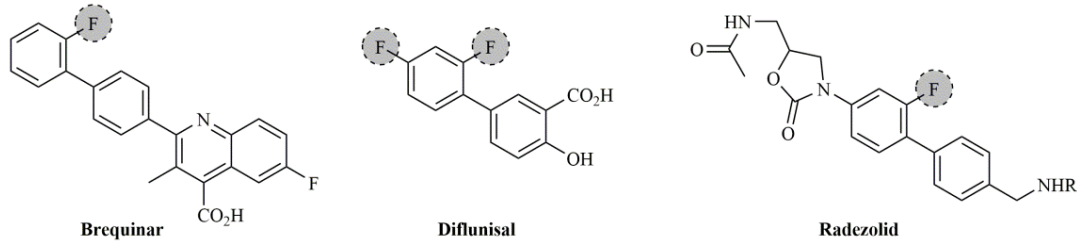
¹ Murat KALOĞLU (Orcid ID: 0000-0002-2770-5532), 1Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, İnönü Üniversitesi, 44280, Malatya, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Murat KALOĞLU, e-mail: murat.kaloglu@inonu.edu.tr

GİRİŞ

Florobenzen bileşikleri biyolojik olarak aktif çoğu kimyasalın yapı taşıdır. Bu tür bileşikler özellikle tıp ve eczacılık alanındaki uygulamaları nedeniyle yoğun bir ilgiye sahiptir (Groult ve ark., 2017).

Örneğin, bir florobenzen türevi olan Brequinar bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Diflunisal steroidal olmayan anti-inflamatuar bir ajan olarak, Radezolid ise antibiyotik olarak kullanılmaktadır (Şekil 1).

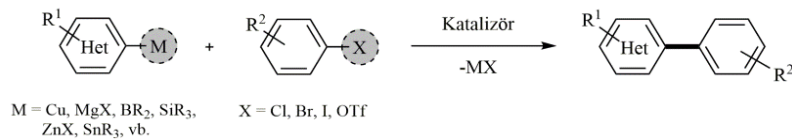


Şekil 1. Biyolojik olarak aktif bazı florobenzen türevleri

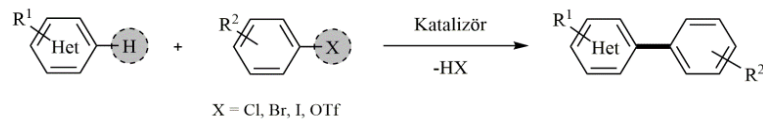
Biyolojik uygulamadaki önemi nedeniyle bu tür bileşiklerin hazırlanması organik sentez açısından önemli bir araştırma konusu olmuştur. Suzuki, Stille, Negishi ve Kumada tepkimeleri gibi geleneksel geçiş metal-katalizli çapraz-eşleşme tepkimeleri uzun bir süredir biyolojik sentezinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Li ve Gribble, 2000; Negishi, 2002; Johansson ve ark., 2012). Fakat bu tür tepkimelerde kullanılan organometalik bileşikler, genellikle ticari olarak temin edilemeyen, ya da nispeten pahalı kimyasallardır. Bu tür

bileşiklerin geleneksel çapraz-eşleşme tepkimeleri ile arenlerden hazırlanması da genellikle istenmeyen yan ürünlerin oluştuğu, çok basamaklı zorlu bir sentez süreci gerektirir (Şekil 2, A). Direkt arilasyon yöntemi, geleneksel çapraz-eşleşme tepkimelerine kıyasla daha çevreci ve ekonomik olarak daha çekici bir yöntemdir (Ackermann ve ark., 2009). Daha da önemlisi, bu yöntem sadece yan ürün oluşumunu en aza indirmekle kalmayıp, organik sentezi daha kolay hale getirdiği için büyük bir avantaja sahiptir (Şekil 2, B).

A) Geleneksel çapraz eşleşme tepkimeleri



B) Direkt arilasyon yöntemi



Şekil 2. Geleneksel çapraz-eşleşme tepkimeleri (A) ve direkt arilasyon yöntemi (B)

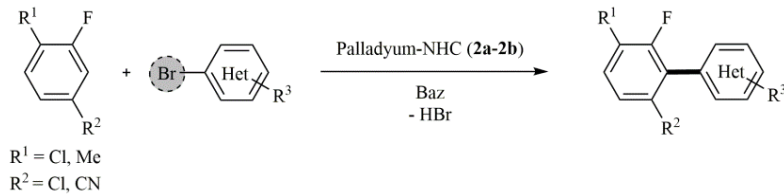
Florobenzenlerin palladyum-katalizli direkt arilasyonu ilk olarak 2006 yılında poliflorobenzenler üzerinde yaptığı çalışmalar ile

Lafrance tarafından bildirilmiştir (Lafrance ve ark., 2006). Literatür incelendiğinde, florobenzenlerin direkt arilasyonunun daha çok

penta-, tetra- ve tri-florobenzenler üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir (Lafrance ve ark., 2006; Rene ve Fagnou, 2010; Lapointe ve ark., 2011; Chen ve ark., 2012; Lentijo ve ark., 2013). Bu alanda mono-florobenzen bileşiklerinin direkt arilasyonu üzerine yapılan çalışmaların sayısının sınırlı olduğu görülmektedir (Chiong ve ark., 2007; Cornella ve ark., 2011; Li ve ark., 2011; Wang ve ark., 2012; Arroniz ve ark., 2013; Ricci ve ark., 2013; Yan ve ark., 2014).

N-Heterosiklik karbenler (NHC), azot atomu üzerindeki süstitüentlerin değiştirilmesi ile sterik, elektronik ve kimyasal açıdan en uygun katalizörün hazırlanmasına imkân veren etkili ligandlardır (Glorius, 2007; Nolan, 2014). 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 özelliklerinden dolayı, NHC kompleksleri son

zamanlarda direkt arilasyon tepkimelerinde etkili katalizörler olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (Bourissou ve ark., 2000; Hahn, 2006). NHC komplekslerinin son zamanlarda direkt arilasyon tepkimelerinde yoğun bir ilgi görmesinden ve florobenzenlerin direkt arilasyonunda palladyum-NHC komplekslerinin katalizör olarak kullanıldığı çalışmaların sayısının sınırlı olmasından dolayı bu çalışmada yeni palladyum-NHC kompleksleri (**2a** ve **2b**) sentezlendi ve yapıları NMR spektroskopisi ve element analizi yöntemleriyle karakterize edildi. Sentezlenen yeni palladyum-NHC komplekslerinin, mono-florobenzen bileşiklerinin direkt arilasyonundaki katalitik özellikleri incelendi (Şekil 3). Palladyum-NHC kompleksleri, elektron verici ve elektron çekici aril bromürler için yüksek katalitik aktivite gösterdi.



Şekil 3. Mono-florobenzen bileşiklerinin palladyum-NHC katalizli direkt arilasyonu

MATERYAL VE YÖNTEM

Gerçekleştirilen tüm sentez çalışmaları argon gazı altında standart Schlenk tekniği kullanılarak yapıldı. 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,

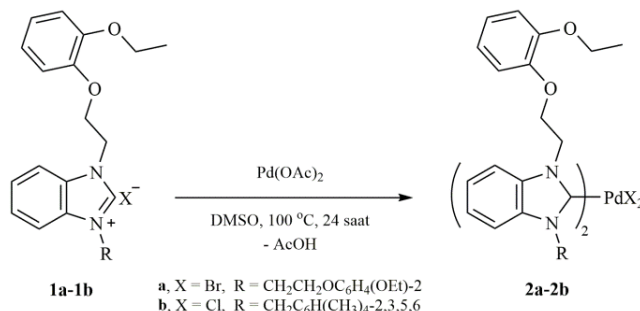
Agilent 6890N Network GC System gaz kromatografisi cihazında, kolon uzunluğu 30 m, kolon çapı 0.32 mm, kolon dolgu büyüklüğü $0.25 \mu\text{m}$ ve sıcaklık aralığı 50°C 'den 300°C 'ye kadar olan HP-5 kolonu yapıldı. GC-MS analizleri ise, Shimadzu GC-MS QP-2010 Plus kütle spektrometresi-gaz kromatografisi cihazında HP-5 kolonu kullanılarak GC-FID dedektörü yardımıyla gerçekleştirildi.

Palladyum-N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Palladyum-NHC komplekslerinin sentezi için kullanılan **1a** ve **1b** NHC ligandları literatüre uygun olarak hazırlandı (Kaloğlu ve ark., 2016). Vakum altında ısıtılıp havası

boşaltılan 50 mL'lik bir Schlenk içerisine argon gazı altında NHC ligandı (1.0 mmol), Pd(OAc)₂ (0.5 mmol) ve dimetilsülfoksit (DMSO), (3 mL) eklendi ve çözelti 100 °C'de 24 saat karıştırıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra çözücünün tamamı vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan sarı renkli yağimsı ham ürün önce *n*-pentan ile (2×5 mL) yıkandı daha sonra CH₂Cl₂ üzerinden mikro

silika jel kolonundan geçirilerek tepkimeye girmemiş başlangıç bileşiklerinden arındırıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/Et₂O karışımında (1:2, *h/h*) kristallendirilerek saflaştırıldı. Sentezlenen **2a** ve **2b** kompleksleri havaya ve neme karşı kararlı bileşikler olarak yüksek verimler ile elde edildi. Palladyum-NHC komplekslerine ait genel sentez yöntemi Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Palladyum-N-heterosiklik karben komplekslerinin (**2a-2b**) sentezi

Dibromo-bis[1,3-di(2-(2-etoksifenoksi)etil)-

benzimidazol-2-iliden]palladyum(II), (**2a**):

Verim: 0.43 g, %74; e.n.: 228-230 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS), δ (ppm): 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 12H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 8H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 4.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 8H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 5.30 (t, *J* = 5.4 Hz, 8H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 6.80-6.90, 7.31-7.35 ve 7.79-7.82 (m, 24H, NC₆H₄N ve NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS), δ (ppm): 15.0 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 48.4 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 64.0 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 67.6 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 111.5, 112.8, 113.4, 120.9, 121.5, 123.3, 135.2, 148.0 ve 148.5 (NC₆H₄N ve NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 182.2 (Pd-C_{karben}). Kapalı formülü: C₅₄H₆₀Br₂N₄O₈Pd, Molekül ağırlığı: 1159,32 g.mol⁻¹; Element analizi (C₅₄H₆₀Br₂N₄O₈Pd için): Hesaplanan (%): C 55.95, H 5.22, N 4.83; Bulunan (%): C 55.98, H 5.30, N 4.87.

Dikloro-bis[1-(2-(2-etoksifenoksi)etil)-3-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)benzimidazol-2-

iliden]palladyum(II), (**2b**): Verim: 0.47 g, %91;

e.n.: 273-275 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS), δ (ppm): 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 4.84 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 5.46 (t, *J* = 5.6, 4H, NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 2.26, 2.28 (s, 24H, NCH₂C₆H(CH₃)-2,3,5,6); 6.32 (s, 4H, NCH₂C₆H(CH₃)-2,3,5,6); 6.80-6.85, 6.89-7.15 ve 7.71-7.78 (m, 16H, NC₆H₄N ve NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 6.87 (s, 2H, NCH₂C₆H(CH₃)-2,3,5,6). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS), δ (ppm): 15.0 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 47.9 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 64.0 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 67.1 (NCH₂CH₂OC₆H₄(OCH₂CH₃)-2); 16.7 ve 20.6 (NCH₂C₆H(CH₃)-2,3,5,6); 50.8 (NCH₂C₆H(CH₃)-4); 111.5, 112.9, 113.5, 120.9, 121.4, 122.6, 123.0, 130.9, 132.4, 134.3, 135.0, 135.6, 148.1, 148.6 (NC₆H₄N,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ve $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_{2,3,5,6}$; 182.4 (Pd-C_{karben}). Kapalı formülü: $\text{C}_{56}\text{H}_{64}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Pd}$, Molekül ağırlığı: $1034,47 \text{ g.mol}^{-1}$; Element analizi ($\text{C}_{56}\text{H}_{64}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Pd}$ için): Hesaplanan (%): C 65.02, H 6.24, N 5.42; Bulunan (%): C 65.10, H 6.27, N 5.43.

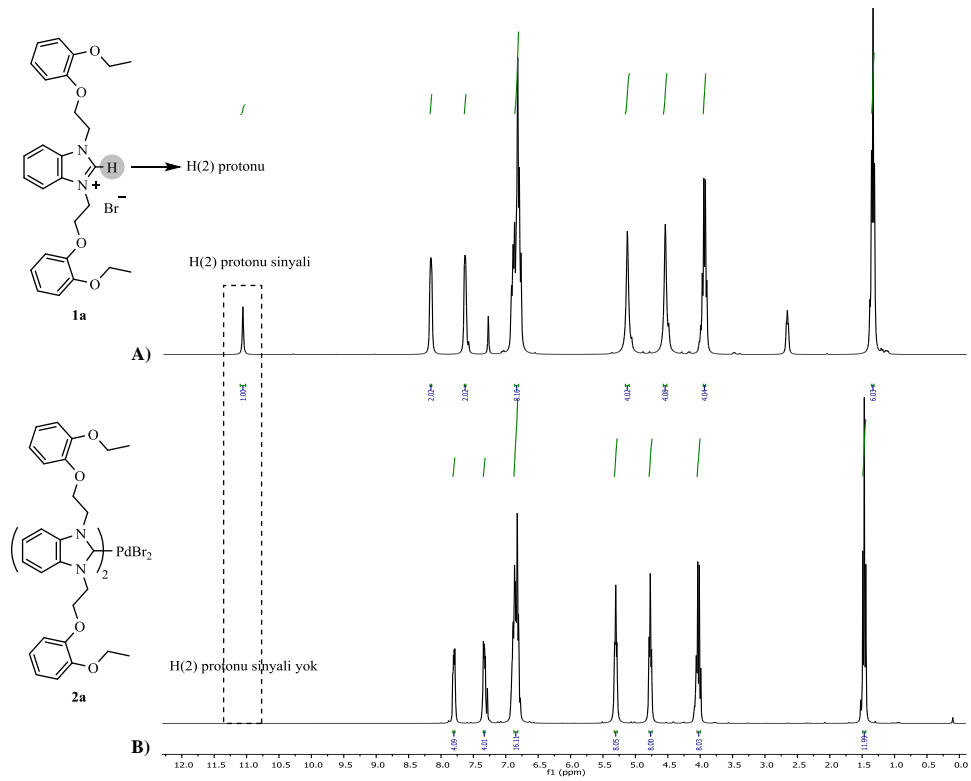
Florobenzen Türevlerinin Direkt Arilasyon Yöntemiyle Sentezi

Vakum altında ısıtılıp havası boşaltılan ve argon gazı ile doldurulan 10 mL'lik bir Schlenk içerisine florobenzen bileşiği (1.5 mmol), aril bromür (1.0 mmol), palladyum-NHC katalizörü (**2a-2b**), (0.025 mmol), potasyum pivalat (PivOK), (0.280 g, 2.0 mmol) ilave edildi ve çözücü olarak dimetilasetamit (DMAc), (3 mL) eklenerek 150 °C'de 16 saat karıştırıldı. Tepkime sonunda çözücünün tamamı vakum altında uzaklaştırıldı ve CH_2Cl_2 (5 mL) ilave edilerek çözünen kısım mikro silika jel kolonundan geçirildi. Ürün karakterizasyonları GC-MS ile yapıldı. Dönüşüm oranları aril bromür baz alınarak GC ile belirlendi. Katalitik çalışmalar sonucu elde edilen **3a-3e** ve **4a-4e** florobenzen türevleri literatürde var olup elde edilen bu bileşiklerin karakterizasyonu literatür ile uyum içerisinde (Yan ve ark., 2014).

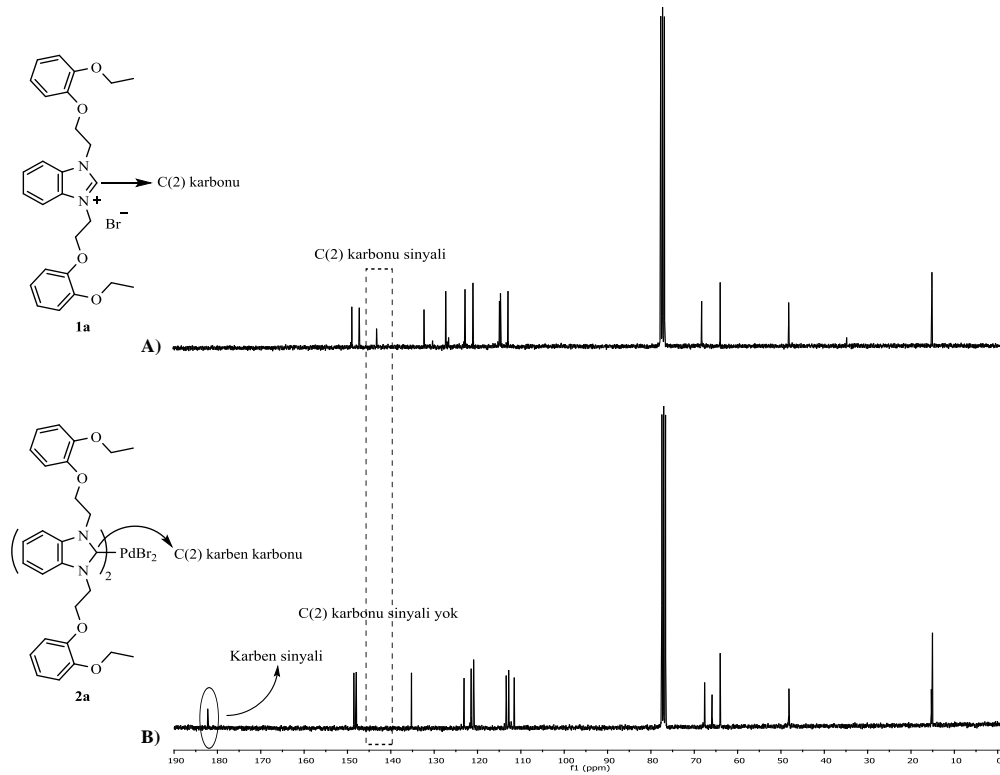
BULGULAR VE TARTIŞMA

Palladyum-NHC kompleksleri (**2a-2b**), yüksek verimler ile elde edilerek literatüre kazandırıldı. Sentezlenen yeni palladyum-NHC komplekslerinin karakterizasyonu NMR spektroskopisi ve element analizi yöntemleriyle

gerçekleştirildi. Literatüre uygun olarak hazırlanan **1a** ve **1b** NHC ligandlarının ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, karakteristik bir sinyal olan asidik H(2)- protonuna (NCHN) ait singlet sinyalinin **2a** ve **2b** komplekslerinin ^1H NMR spektrumunda gözlenmemesi, NHC ligandının C(2) konumundan palladyuma bağlandığının bir kanıtıdır. Şekil 5'de **1a** NHC ligandı ve **2a** palladyum-NHC kompleksinin ^1H NMR spektrumları karşılaştırılmıştır. Benzer şekilde literatüre uygun olarak hazırlanan **1a** ve **1b** NHC ligandlarının ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, C(2) karbonuna (NCHN) ait sinyalin NHC ligandının palladyuma koordine olmasıyla birlikte daha aşağı alanda bir karben sinyali verdiği görülmektedir. Şekil 6'da **1a** NHC ligandı ve **2a** palladyum-NHC kompleksinin ^{13}C NMR spektrumları karşılaştırılmıştır. Benzimidazol halkası içeren NHC ligandlarının ^{13}C NMR spektrumunda C(2) karbonuna ait sinyaller genel olarak $\delta = 140-145$ ppm aralığında gözlenirken, **2a** ve **2b** bileşiklerinde bu sinyaller 182.2 ppm ve 182.4 ppm'de gözlenmiştir. Bu durum NHC ligandının C(2) konumundan palladyuma bağlanarak Pd-C_{karben} bağı oluşturduğunu kanıtlamaktadır. Literatür incelendiğinde, ilk kez bu çalışmada sentezlenen yeni palladyum-NHC komplekslerine ait spektroskopik değerlerin, literatürdeki diğer palladyum-NHC komplekslerine ait spektroskopik değerler ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir (Özdemir ve ark., 2010; Kaloğlu ve Özdemir, 2018; Kaloğlu ve ark., 2018; Kaloğlu ve Özdemir, 2018; Kaloğlu ve ark., 2018).



Şekil 5. **1a** ligandına (A) ve **2a** kompleksine (B) ait ^1H NMR spektrumları



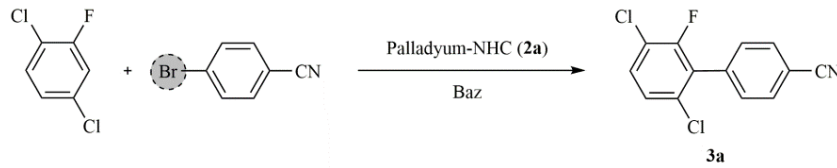
Şekil 6. **1a** ligandına (A) ve **2a** kompleksine (B) ait ^{13}C NMR spektrumları

Florobenzen Türevlerinin Direkt Arilasyonu

Mono-florobenzen bileşiklerinin palladyum-NHC katalizli direkt arilasyonunu incelemek için ilk olarak tepkimeye ait optimum koşulların belirlenmesi amacıyla model substrat olarak 1,4-dikloro-2-florobenzen ve 4-bromobenzonitril seçildi. Palladyum-NHC, **2a**

katalizörü varlığında katalizör miktarı, baz, çözücü, zaman ve sıcaklık gibi farklı parametrelerin **3a** eşleşme ürününün oluşumu üzerindeki katalitik etkisi incelendi. Gerçekleştirilen ön denemeler sonucunda elde edilen veriler Çizelge 1’de verilmiştir.

Çizelge 1. 1,4-Dikloro-2-florobenzenin 4-bromobenzonitril ile palladyum-NHC katalizli C3-arilasyonuna ait optimum koşulların belirlenmesi^a



Deney No	[Pd] 2a miktarı (% mol)	Baz	Çözücü	Zaman (Saat)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm (%) ^b	Verim (%) ^c
1	-	KOAc	NMP	24	150	-	-
2	5	KOAc	NMP	24	150	56	18
3	5	KOAc	DMF	24	150	68	43
4	5	KOAc	DMAc	24	150	87	61
5	5	NaOAc	DMAc	24	150	75	57
6	5	PivOK	DMAc	24	150	96	82
7	5	PivOK	DMAc	20	150	91	79
8	5	PivOK	DMAc	16	150	88	77
9	5	PivOK	DMAc	12	150	65	51
10	5	PivOK	DMAc	16	130	70	45
11	5	PivOK	DMAc	16	110	56	26
12	2.5	PivOK	DMAc	16	150	85	75
13	1	PivOK	DMAc	16	150	61	40

^a Tepkime şartları: Palladyum-NHC (**2a**), 1,4-dikloro-2-florobenzen (1.5 ekiv.), 4-bromobenzonitril (1.0 ekiv.), baz (2.0 ekiv.).

^b **3a** Bileşiğine ait dönüşüm oranları 4-bromobenzonitril esas alınarak GC ile belirlenmiştir.

^c **3a** Bileşiğine ait izole verimler.

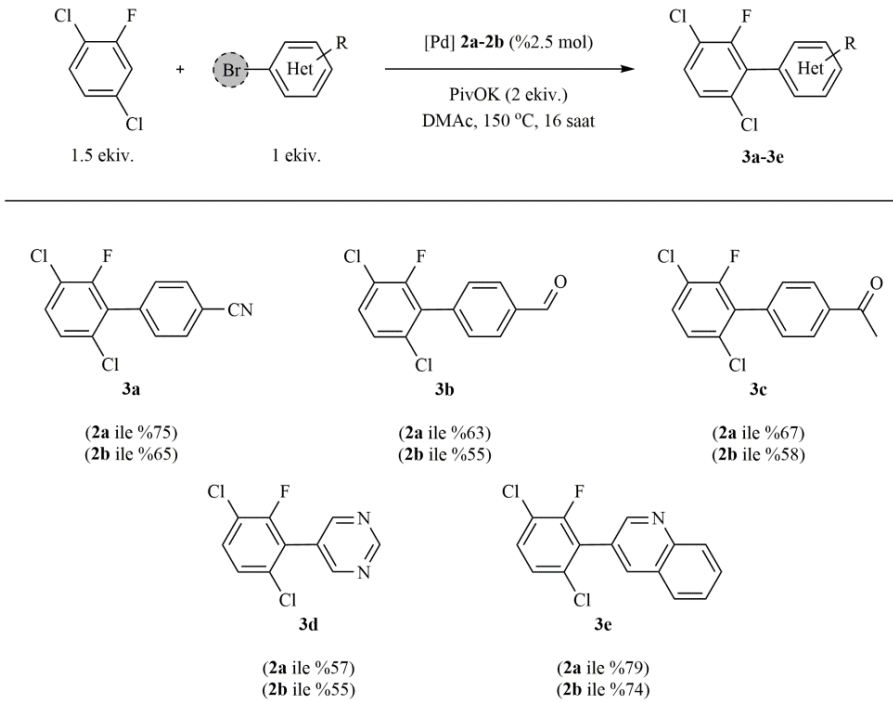
Çizelge 1 incelendiğinde, **2a** katalizörü kullanılmadığında **3a** ürününün elde edilemediği gözlenmiştir (Çizelge 1, deney no: 1). Yapılan denemelerde ilk olarak **2a** katalizörü ve KOAc bazı varlığında farklı çözücülerin tepkime üzerindeki etkisi incelenmiştir (Çizelge 1, deney no: 2-4). 150 °C ve 24 saatte gerçekleştirilen denemelerde en iyi dönüşüm oranına sahip çözücünün DMAc olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1, deney no: 4). Farklı bazların tepkime üzerindeki etkisi incelendiğinde (Çizelge 1, deney no: 5,6), PivOK bazının aynı koşullar

altında KOAc ve NaOAc bazlarından daha etkili olduğu gözlenmiştir (Çizelge 1, deney no: 5). Tepkime süresinin ürün verimi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla farklı tepkime sürelerinde denemeler yapılmıştır (Çizelge 1, deney no: 7-9). Tepkime süresi 16 saate kadar düşürüldüğünde dönüşüm oranları arasında büyük bir fark gözlenmezken, tepkime süresi 16 saatin altına indirildiğinde dönüşüm oranlarında belirgin bir düşüş gözlenmektedir. Bu nedenle optimum tepkime süresi 16 saat olarak belirlenmiştir. Tepkime sıcaklığının dönüşüm

oranları üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla farklı sıcaklıklarda denemeler yapılmıştır (Çizelge 1, deney no: 10,11). Sıcaklığın düşürülmesi ile dönüşüm oranının da azaldığı gözlenmiştir. Örneğin; tepkime 16 saatte ve 150 °C sıcaklıkta gerçekleştirildiğinde %88 dönüşüm gözlenirken (Çizelge 1, deney no: 8), sıcaklık 130 °C'ye düşürüldüğünde tepkimede %70 dönüşüm gözlenmiştir (Çizelge 1, deney no: 10). Tepkime 110 °C'de gerçekleştirildiğinde ise dönüşüm oranının %56'ya düştüğü tespit edilmiştir (Çizelge 1, deney no: 11). Bu nedenle tepkime için en ideal sıcaklığın 150 °C olduğuna karar verilmiştir. Son olarak katalizör miktarının tepkime üzerindeki etkisi incelenmiştir (Çizelge 1, deney no: 12,13). Katalizör miktarı %5 molden %2,5 mole düşürülmesi dönüşüm oranı üzerinde belirgin bir fark oluşturmamıştır

(Çizelge 1, deney no: 12), fakat katalizör miktarının %1 mole düşürülmesi sonucunda %61 dönüşüm gözlenmiştir (Çizelge 1, deney no: 13). Katalizör miktarının %2,5 molden daha aşağı kullanılması tepkime dönüşümü üzerinde olumsuz bir etki göstermiştir. Bu nedenle tepkime için optimum koşulların Çizelge 1, deney no: 12'de verilen koşullar olduğu sonucuna varılmıştır.

Belirlenen optimum koşullar altında, farklı mono-florobenzenlerin değişik aril bromürler ile direkt arilasyonu **2a** ve **2b** katalizörleri varlığında incelenmiştir. Şekil 7'de 1,4-dikloro-2-florobenzenin farklı aril bromürler ile palladyum-NHC katalizli C3-arilasyonu verilmiştir. **3a-3e** Ürünlerinin izole verimleri parantez içinde gösterilmiştir.



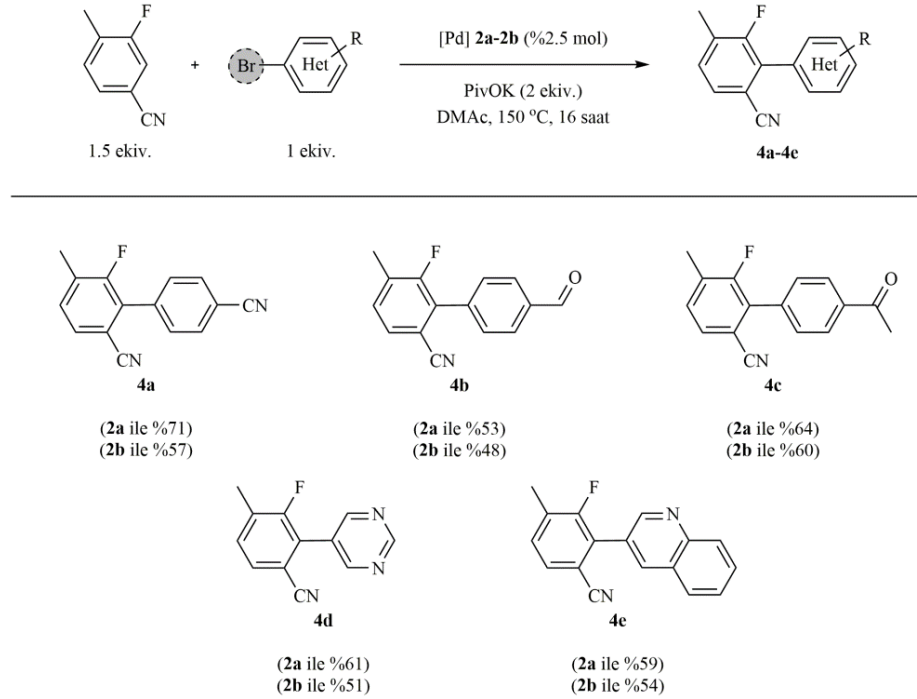
Şekil 7. 1,4-Dikloro-2-florobenzenin aril bromürler ile C3-arilasyonu

1,4-Dikloro-2-florobenzenin direkt C3-arilasyonu incelendiğinde (Şekil 7), farklı aril bromürler ile %55-79 arasında değişen verimlerde eşleşme ürünleri (**3a-3e**) elde edildiği görülmektedir. Aril bromürler arasında 4-bromobenzonitril **2a** katalizörü varlığında %75,

2b katalizörü varlığında ise %65 verimle **3a** ürünü oluşmaktadır. 4-Bromobenzaldehyt ve 4-bromoasetofenon bileşikler kullanıldığında, **3b** ve **3c** ürünleri birbirine yakın verimlerde elde edilmiştir. En düşük verimler aril bromür türevi olarak 5-bromoprimidin kullanıldığında

gözlenmiştir. 5-Bromoprimidin varlığında **3d** ürününün verimi %57'nin altında kalmaktadır. Aril bromür türevleri arasında en yüksek verim 3-bromokinolin kullanıldığında gözlenmiştir. 3-Bromokinolin ile **2a** katalizörü varlığında %79, **2b** katalizörü varlığında ise %74 verimle **3e** ürünü oluşmaktadır.

Şekil 8'de bir diğer mono-florobenzen türevi olan 3-floro-4-metilbenzonitrilin farklı aril bromürler ile palladyum-NHC katalizli C2-arilasyonu verilmiştir **4a-4e** Ürünlerinin izole verimleri parantez içinde gösterilmiştir.



Şekil 8. 3-Floro-4-metilbenzonitrilin aril bromürler ile C2-arilasyonu

3-Floro-4-metilbenzonitrilin direkt C2-arilasyonu incelendiğinde (Şekil 8), farklı aril bromürler ile %48-71 arasında değişen verimlerde eşleşme ürünleri (**4a-4e**) elde edildiği görülmektedir. Bu sonuç bize 3-floro-4-metilbenzonitrilin, 1,4-dikloro-2-florobenzenden daha az reaktif olduğunu göstermektedir. Bu tepkime için aril bromürler arasında en reaktif olanı 4-bromobenzonitril olarak görülmektedir. 4-Bromobenzonitril ile **2a** katalizörü varlığında %71, **2b** katalizörü varlığında ise %57 verimle **4a** ürünü oluşmaktadır. 4-Bromobenzaldehyt, 4-bromoasetofenon, 5-bromoprimidin ve 3-bromokinolin bileşikleri kullanıldığında, **4b**, **4c**, **4d** ve **4e** ürünleri birbirine yakın verimlerde elde edilmiştir.

Sonuç olarak, ilk kez bu çalışmada sentezlenen yeni palladyum-NHC komplekslerinin mono-florobenzen türevlerinin aril bromürler ile direkt arilasyonu için etkili katalizörler olduğu görülmüştür.

SONUÇ

Bu çalışmada, N-heterosiklik karben ligandı içeren iki yeni palladyum kompleksi sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır. Sentezlenen palladyum-NHC komplekslerinin mono-florobenzenlerin çeşitli aril bromürler ile direkt arilasyonundaki katalitik özellikleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen katalitik çalışmalar sonucunda yüksek verimlerde eşleşme ürünleri elde edilmiştir. Bu çalışmada direkt arilasyon yönteminin kullanılması ile yan ürün

olarak sadece HBr oluşmuş ve böylece çok basamaklı geleneksel geçiş metal-katalizli çapraz-eşleşme tepkimelerine oranla yan ürün oluşumu en aza indirilmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışma organometalik senteze katkı sağladığı gibi, mono-florobenzen türevlerinin hazırlanmasında literatüre de katkı sağlamaktadır. Ayrıca bu çalışma, çevresel ve ekonomik açıdan daha cazip olan direkt arilasyon yönteminin gelişmesi bakımından da önemlidir.

KAYNAKLAR

- Ackermann L, Vicente R, Kapdi AR, 2009. Transition- Metal- Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes by C-H Bond Cleavage. *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (52): 9792-9826.
- Arroniz C, Ironmonger A, Rassias G, Larrosa I, 2013. Direct *ortho*-Arylation of *ortho*-Substituted Benzoic Acids: Overriding Pd-Catalyzed Protodecarboxylation. *Organic Letters*, 15 (4): 910-913.
- Bourissou D, Guerret O, Gabbai FP, Bertrand G, 2000. Stable Carbenes. *Chemical Reviews*, 100 (1): 39-92.
- Chen F, Min Q-Q, Zhang X, 2012. Pd-Catalyzed Direct Arylation of Polyfluoroarenes on Water under Mild Conditions Using PPh₃ Ligand. *The Journal of Organic Chemistry*, 77 (6): 2992-2998.
- Chiong HA, Pham Q-N, Daugulis O, 2007. Two Methods for Direct *ortho*-Arylation of Benzoic Acids. *Journal of American Chemical Society*, 129 (32): 9879-9884.
- Cornella J, Righi M, Larrosa I, 2011. Carboxylic Acids as Traceless Directing Groups for Formal *meta*- Selective Direct Arylation. *Angewandte Chemie International Edition*, 50 (40): 9429-9432.
- Glorius F, 2007. *Topics in Organometallic Chemistry Vol. 21: N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*. Springer, Heidelberg-Germany.
- Groult H, Leroux FR, Tressaud A, 2017. *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*. Elsevier Inc., London-England.
- Hahn FE, 2006. *Heterocyclic Carbenes*. *Angewandte Chemie International Edition*, 45 (9): 1348-1352.
- Johansson Seechurn CCC, Kitching MO, Colacot TJ, Snieckus V, 2012. *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize*. *Angewandte Chemie International Edition*, 51 (21): 5062-5085.
- Kaloğlu M, Kaloğlu N, Özdemir İ, 2018. Direct C-H Bond Activation of Benzoxazole and Benzothiazole with Aryl Bromides Catalyzed by Palladium(II)-*N*-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chinese Journal of Chemistry*, 36: 837-844.
- Kaloğlu M, Kaloğlu N, Özdemir İ, 2018. Direct C-H Bond Arylation of C2-Blocked Pyrrole with Aryl Halides Using Palladium(II)-*N*-Heterocyclic Carbene Catalysts. *ChemistrySelect*, 3, 5600-5607.
- Kaloğlu M, Kaloğlu N, Özdemir İ, Günal S, Özdemir İ, 2016. Novel Benzimidazol-2-ylidene Carbene Precursors and Their Silver(I) Complexes: Potential Antimicrobial Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24: 3649-3656.
- Kaloğlu M, Özdemir İ, 2018. Palladium(II)-*N*-Heterocyclic Carbene Complexes: Efficient Catalysts for the Direct C-H Bond Arylation of Furans with Aryl Halides. *Applied Organometallic Chemistry*, 32: e4399.

- Kaloğlu M, Özdemir İ, 2018. Palladium(II)-*N*-heterocyclic carbene-catalyzed direct C2- or C5-arylation of thiazoles with aryl bromides. *Tetrahedron*, 74: 2837-2845.
- Lafrance M, Rowley CN, Woo TK, Fagnou K, 2006. Catalytic Intermolecular Direct Arylation of Perfluorobenzenes. *Journal of American Chemical Society*, 128 (27): 8754-8756.
- Lafrance M, Shore D, Fagnou K, 2006. Mild and General Conditions for the Cross-Coupling of Aryl Halides with Pentafluorobenzene and Other Perfluoroaromatics. *Organic Letters*, 8 (22): 5097-5100.
- Lapointe D, Markiewicz T, Whipp CJ, Toderian A, Fagnou A, J. 2011. Predictable and Site-Selective Functionalization of Poly(hetero)arene Compounds by Palladium Catalysis. *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (3): 749-759.
- Lentijo S, Aullon G, Miguel JA, Espinet P, 2013. Highly Fluorescent Complexes with Gold, Palladium or Platinum Linked to Perylene Through a Tetrafluorophenyl Group. *Dalton Transactions*, 42: 6353-6365.
- Li H, Sun C-L, Yu M, Yu D-G, Li B-J, Shi Z-J, 2011. The Catalytic Ability of Various Transition Metals in the Direct Functionalization of Aromatic C-H Bonds. *Chemistry A European Journal*, 17 (13): 3593-3597.
- Li JJ, Gribble GW, 2000. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*. Pergamon, Amsterdam-Holland.
- Negishi E, 2002. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Wiley-Interscience, New York-USA.
- Nolan SP, 2014. *N-Heterocyclic Carbenes: Effective Tools for Organometallic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- Özdemir İ, Gök Y, Özeroğlu Ö, Kaloğlu M, Doucet H, Bruneau C, 2010. *N-Heterocyclic Carbenes: Useful Ligands for the Palladium-Catalysed Direct C5 Arylation of Heteroaromatics with Aryl Bromides or Electron-Deficient Aryl Chlorides*. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 12: 1798-1805.
- Rene O, Fagnou K, 2010. Room-Temperature Direct Arylation of Polyfluorinated Arenes under Biphasic Conditions. *Organic Letters*, 12 (9): 2116-2119.
- Ricci P, Krämer K, Cambeiro XC, Larrosa I, 2013. Arene-Metal π -Complexation as a Traceless Reactivity Enhancer for C-H Arylation. *Journal of American Chemical Society*, 135 (36): 13258-13261.
- Wang Y-N, Guo X-Q, Zhu X-H, Zhong R, Cai L-H, Hou X-F, 2012. Pd(OAc)₂ Catalyzed Direct Arylation of Electron-Deficient Arenes Without Ligands or with Monoprotected Amino Acid Assistance. *Chemical Communication*, 48: 10437-10439.
- Yan T, Zhao L, He M, Soule J-F, Bruneau C, Doucet H, 2014. Reactivity of 3-Substituted Fluorobenzenes in Palladium-Catalysed Direct Arylations with Aryl Bromides. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 356 (7): 1586-1596.