İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİS FENOL TİYOFENLERİN STİLLE COUPLİNG REAKSİYONU İLE SENTEZLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Nihat ÖZCAN

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Kimyagerlik

MAYIS 2003

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİS FENOL TİYOFENLERİN STİLLE COUPLİNG REAKSİYONU İLE SENTEZLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Nihat ÖZCAN

(509011122)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 5 Mayıs 2003
Tezin Savunulduğu Tarih: 27 Mayıs 2003

Tez Danışmanı : **Doç.Dr. Okan SİRKECİOĞLU (İ.T.Ü.)**
Diğer Jüri Üyeleri **Prof.Dr. Ahmet AKAR (İ.T.Ü.)**
Prof.Dr. Ümit TUNCA (İ.T.Ü.)

MAYIS 2003

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans çalışmam boyunca danışmanım olarak her konuda desteğini ve ilgisini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr Okan Sirkecioğlu' na, deneysel çalışmalarım sırasında tavsiyelerinden ve bilgisinden yaralandığım Araş Gör. Bekir Karlığa'ya, her zaman tavsiyelerinden yararlandığım Prof. Dr. Süleyman Akman, Prof. Dr. Ahmet Akar, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Özcan ve Araş Gör. Nihat Coşkun' a, tezin yazım aşamasında emeği geçen Araş Gör. Yasin Arslanoğlu, Araş Gör. Volkan Kumbaracı ve değerli dostum Fatih Tuncay'a, ^{1}H-NMR analizlerinin yapılmasında gösterdiği anlayıştan dolayı Araş. Gör. Barış Kışkan' a ve bugüne kadar bana emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

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

MAYIS 2003 Nihat ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR **V**
ŞEKİL LİSTESİ **Vi**
ÖZET **Vii**
SUMMARY **X**

1. GİRİŞ **1**

2. TEORİK KISIM **3**

2.1 Karbon – karbon coupling reaksiyonları **3**
2.2. Kenetlemede kullanılan metaller **7**
2.2.1. Lityum ve Magnezyum 7
2.2.2. Çinko: Negishi reaksiyonu 8
2.2.3. Aluminyum ve zirkonyum 9
2.2.4. Bor: Suzuki reaksiyonu 9
2.2.5. Bakır 16
2.2.5.1. Sonagashira reaksiyonu 16
2.3. Metalsiz kenetlenme reaksiyonları **20**
2.3.1. Enolatların kenetlenmesi 20
2.3.2. Aromatik hidro karbonlarla kenetlenme 21
2.3.3 Eş kenetlenme 23
2.3.4 Hetero atom kenetlenme reaksiyonları 25
2.4. Kalay: Stille reaksiyonu **28**
2.4.1. Stille reaksiyonu kullanarak makrohalkalaşma 32
2.4.2. Stille reaksiyonunun dezavantajları 33
2.5. Doğru kenetlenme reaksiyonu seçimi **35**
2.6. Tiyofen ve türevlerinde stille reaksiyonu **37**
2.6.1 Kalay tiyofenlerin hazırlanması 37
2.6.2 Alkil, vinil ve alkinil tiyofenler 40
2.6.3 Aril tiyofenler 44
2.6.4 Heteroaril tiyofenler 46
2.6.5 Tiyofen içeren yapışık heteroaromatikler 48

3. DENEYSEL KISIM **50**

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler **50**
3.2. Kullanılan Cihazlar Ve Yöntemler **51**
3.2.1. FT-IR spektrofotometresi 51
3.2.2. ^{1}H-NMR spektrometresi 51
3.3 Çıkış Bileşiklerinin Sentezi **51**
3.3.1. Tributil kalay tiyofen sentezi 51

3.3.2. 2 – (4 – metoksifenil) tiyofen sentezi 52
3.3.3. 2 – (4-metoksifenill) 5 -tribütilkalay tiyofen sentezi 52
3.3.4. 2,5 bis (4 – metoksifenil) tiyofen sentezi 53
3.3.5. 2 – (4 –metoksifenil) – 5 – bromo tiyofen sentezi 53
3.3.6. 2,5 - bis(4 –metoksifenil) bitiyofen sentezi 54
3.3.7 2,5 – bis(tribütilkalay)-tiyofen Sentezi 54
3.3.8. 2,5 bis(4-hidroksifenil)-tiyofen sentezi 55
3.4 TLC Analizleri 55
3.4.1. P-TLC (I) Şartları 55
3.4.2. P-TLC (II) Şartları 56
3.5. Kolon Kromatografisi Şartları 56
3.5.1. Kolon Kromatografisi Şartları (I) 56
3.5.2. Kolon Kromatografisi Şartları (II) 56
3.5.3. Kolon Kromatografisi Şartları (III) 56

4. TARTIŞMA 57
5. SONUÇLAR 67
KAYNAKLAR 68
ÖZGEÇMİŞ 70

KISALTMALAR

TMEDA : Tetrametiletilendiamin
KHMDS : Potasyumhegzametildisilamid
DPPE : Bis(difenilfosfino)etan
DABCO : Diazabisiklooktan
DBA : Dibenziliden aseton
MOM : Metoksimetil
DIBAL : Diisobütil alüminyum hidrür
DMF : Dimetilformamid
TIPS : Tri-i-propilsillil
THF : Tetrahidrofuran
Dppb : 1,4-bis(difenilfosfino)bütan
Et_3N : Trietil amin
CuI : Bakır iydür
$Pd(PPh_3)_4$: Tetrakis trifenil fosfin palladyum
DMSO : Dimetil sülfoksit
$Cu(acac)_2$: Bakır(II)asetil asetonat
Me : Metil
Ph : Fenil
IR : Infrared spektroskopisi
MS : Kütle spektroskopisi
NMR : Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
TLC : İnce tabaka kromatografisi
P-TLC : Preparatif ince tabaka kromatografisi
En : Erime noktası
Kn : Kaynama noktası

ŞEKİL LİSTESİ

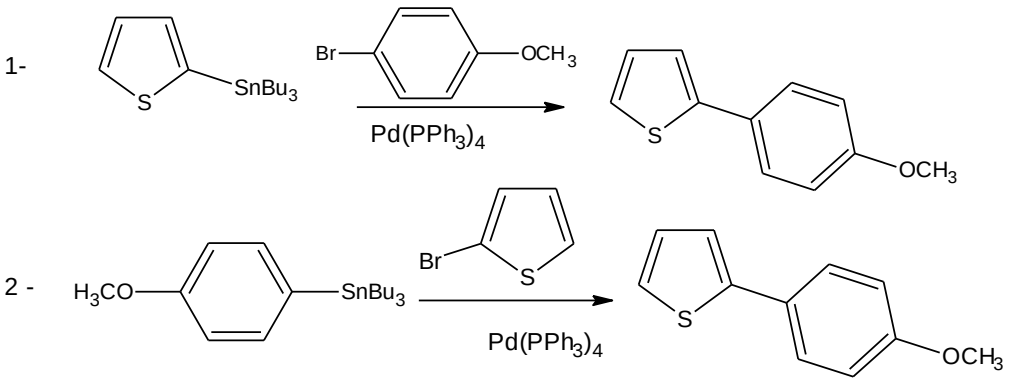
Sayfa No

Şekil 2.1	Elektron çekici ve elektron verici atom varlığında bağlanma şekli.....	6
Şekil 4.1	2-(tribütil kalay) tiyofen'e ait FT – IR spektrumu	58
Şekil 4.2	2-(tribütil kalay) tiyofen'e ait ^{1}H – NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.3	2 - (4-metoksifenil) tiyofen' e ait FT-IR spektrumu.....	59
Şekil 4.4	2 - (4-metoksifenil) tiyofen' e ait ^{1}H – NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.5	2 - (4-metoksifenil) 5- tribütilkalay tiyofen' e ait ^{1}H – NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.6	2-5 Bis(4-metoksifenil)-tiyofen'e ait FT-IR spektrumu.....	62
Şekil 4.7	2 - (4-metoksifenil)-tiyofen' e ait ^{1}H – NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.8	2- bromo 5 -(4 – metoksifenil)-tiyofen' e ait ^{1}H – NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.9	2,5` Bis(4-metoksifenil)-ditiyofen' in FT-IR spektrumu.....	64
Şekil 4.10	2,5` Bis(4-metoksifenil) ditiyofen' in ^{1}H – NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.11	2,5 bis(4-hidroksifenil) tiyofen' e ait ^{1}H – NMR spektrumu.....	65
Şekil 4.12	2,5 bis(4-hidroksifenil) tiyofen' e ait D_2O değişimli ^{1}H – NMR spektrumu.....	66

BİS FENOL TİYOFENLERİN STİLLE COUPLİNG REAKSİYONU İLE SENTEZLENMESİ

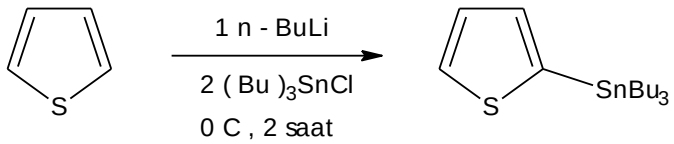
ÖZET

Bu çalışmada mono ve di bisfenol tiyofenlerin sentezi palladyum(0) katalizatörlüğünde Stille Coupling reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Stille reaksiyonunun gerçekleştirilebilmesi için reaktanlardan bir tanesi kalay türevine dönüştürülürken diğer reaktant ise halojenür yada kolay ayrılan gruplardan bir tanesini bağlanmanın gerçekleştirileceği konumda içermelidir.

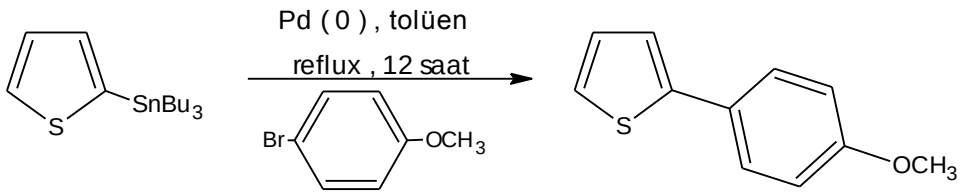


Biz çalışmamızda tiyofenin daha kolay kalay türevine dönüştürülmesini hemde laburatuarımızda p-bromo anisolün mevcut olmasını göz önünde bulundurarak ilk metodu tercih ettik.

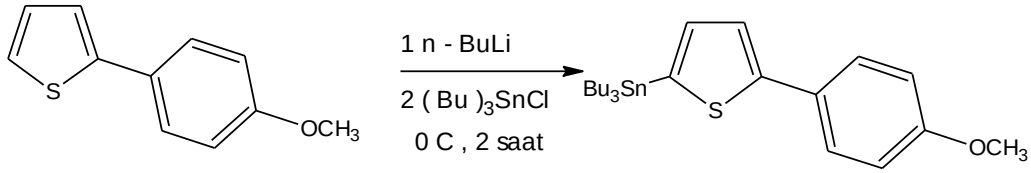
Mono bisfenol tiyofen sentezi için tiyofen, ilk önce tribütil kalay klorür ile reaksiyona sokularak 2-tribütilkalay tiyofen sentezi gerçekleştirildi



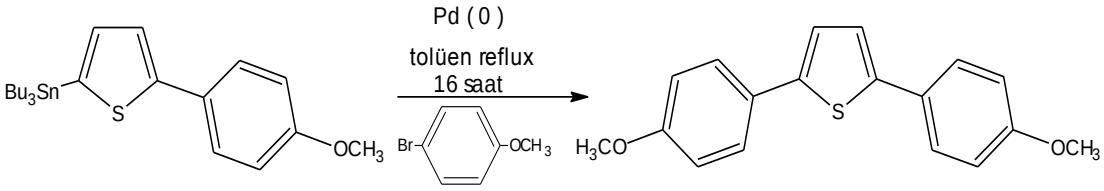
İki pozisyonundan kalay türevine dönüştürülen tiyofen p – bromo anisol ile tetrakistrifenil fosfin palladyum(0) katalizatörlüğünde stille coupling reaksiyonuna tabi tutuldu.



Stille coupling reaksiyonu sonucunda sentezini gerçekleştirdiğimiz 2-(4-metoksifenil) tiyofen hem mono hemde di bisfenol tiyofen sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanılacağı için bizim için oldukça değerlidir. Mono bisfenol tiyofenin sentezinin gerçekleştirilmesindeki diğer adım, 2-(4-metoksifenil) tiyofen'in tiyofenin C(5) pozisyonundan kalay türevine dönüştürülmesiydi. Bunun için 2-(4-metoksifenil) tiyofen uygun koşullarda tribütil kalay klorür ile reaksiyona sokuldu.

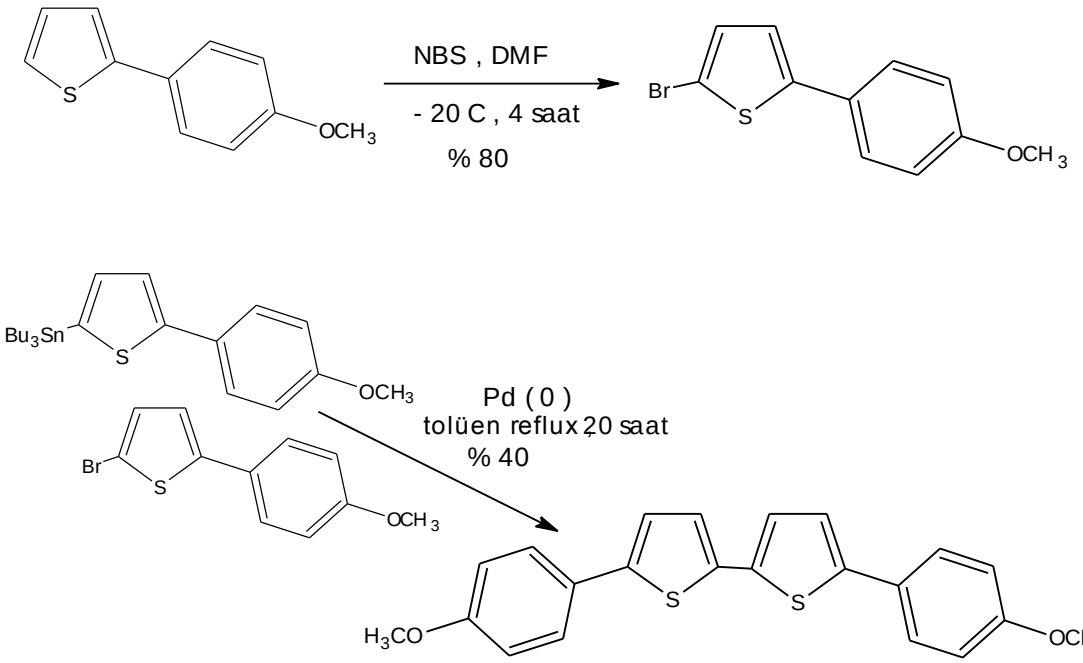


Bu aşamadan sonra ise, bir önceki aşamada sentezini gerçekleştirdiğimiz 2-(4-metoksifenil)-5-tribütilkalay tiyofen p – bromo anisol ile tetrakistrifenil fosfin palladyum(0) katalizatörlüğünde stille coupling reaksiyonuna tabi tutuldu. Böylece mono bisfenol tiyofenin metoksi türevi olan 2,5-bis(4-metoksifenil)tiyofenin sentezi gerçekleştirildi.

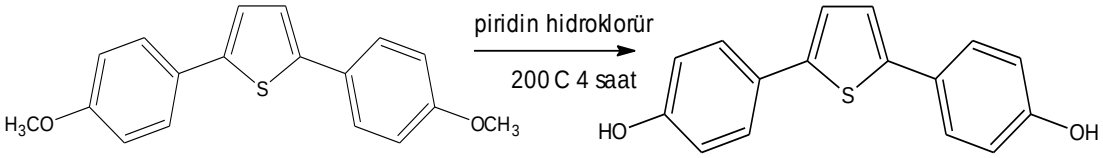


Bisfenol ditiyofen sentezi için, ara kademede sentezini gerçekleştirdiğimiz 2-(4-metoksifenil) tiyofen, tiyofenin 5 pozisyonundan NBS ile reaksiyona sokularak 2-(4-metoksifenil)-5-bromo tiyofen sentezi gerçekleştirildikten sonra, yine daha önce sentezi gerçekleştirilen 2-(4-metoksifenil)-5-tribütilkalay tiyofen ile tetrakistrifenil

fosfin palladyum(0) katalizatörlüğünde stille coupling reaksiyonu gerçekleştirildi ve bisfenol ditiyofenin metoksi türevi olan 2,5'-bis(4-metoksifenil) ditiyofen elde edildi.



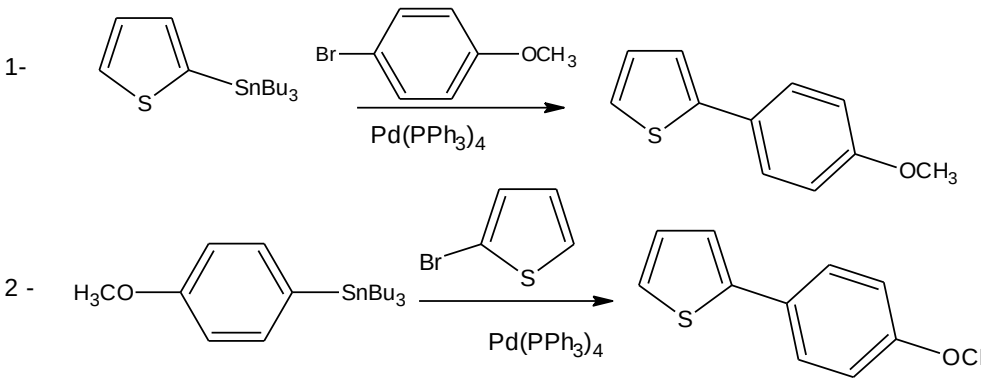
Sentezleri gerçekleştirilen metoksi türevleri piridin hidroklorür ile reaksiyona sokularak -OCH_3 yapıları -OH yapısına dönüştürülerek mono ve di bisfenol ditiyofen sentezleri tamamlanmış oldu.



SYNTHESIS OF BIS PHENOL THIOPHEN WITH STILLE COUPLING REACTION

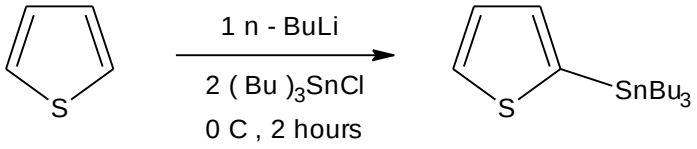
SUMMARY

In this study mono and di bisphenol thiophen compounds were synthesized by Stille Coupling reaction with palladium(0) catalyst. In stille reactions one of the reactant must be converted to its tin derivative while other reactant include halogen or other easy leaving group that copling occurs.

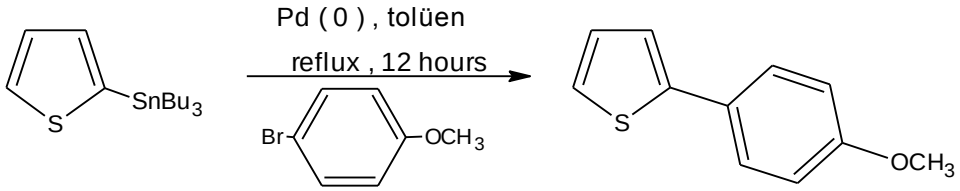


In our study we use first metot because of, having p-bromoanisole in our laboratory and it is easier to convert thiophen to its tin derivative than that of the benzene.

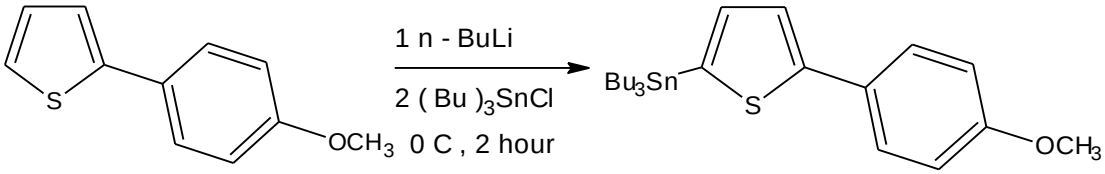
To synthesize mono bisphenol thiophen, thiophen converted its tin derivative at C(2) position treated with tributiltin chloride.



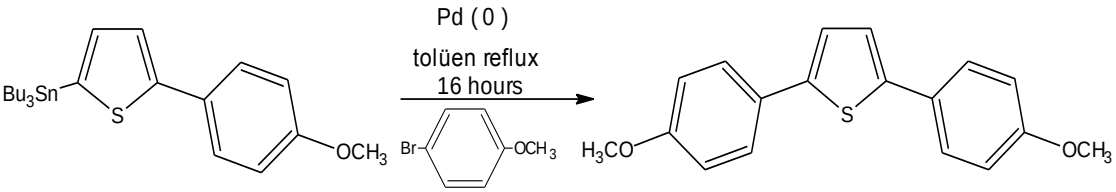
After converting thiophen to its tin derivative, its treated stille coupling reaction, with p – bromo anisole, under catalyst of tetrakistriphenilphosphine palladium(0).



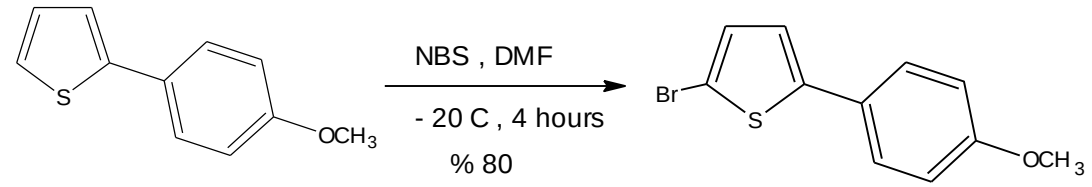
In the result of this stille reaction 2 – (4 – methoxyphenyl) thiophen was obtained. This compound is very important for synthesize of both mono and di bisphenol thiophen. Second step of synthesizing of mono bisphenol thiophen is converting 2 – (4 – methoxyphenil) thiophen to its tin derivative at C(5) position treated by with tributiltinchoride to obtain 2 – (4 – methoxyphenyl) 5- tributyltin thiophen.

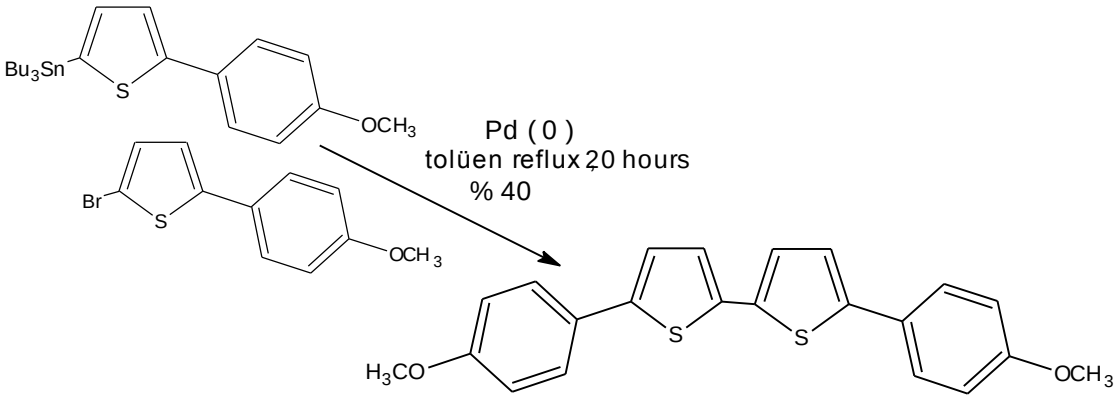


After this reaction 2 – (4 – methoxyphenil) 5- tributiltin thiophen treated stille-coupling reaction with p – bromo anisole under catalyst of tetrakistriphenilphosphine palladium(0). In the result of this reaction we obtained methoxy derivative of mono bisphenol thiophen which is called 2,5 bis(4-methoxyphenil) thiophen.

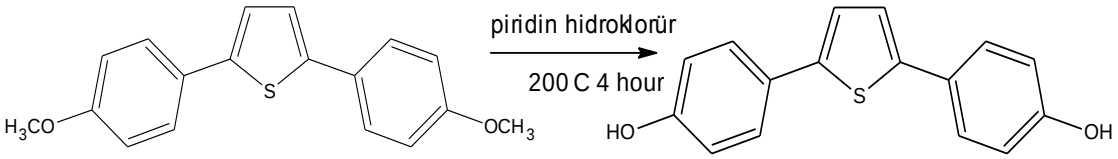


For synthesize of bisphenol dithiophen, 2 – (4 – methoxyphenil) thiophen that is synthesize before, treated with NBS to bromined C(5) position of thiophen. After converting 2 – (4 – methoxyphenil) thiophen to its halogen derivative its treated with 2 – (4 – methoxyphenil) 5 – tributiltin thiophen which is synthesized in synthesis of mono bisphenol thiophen, under catalyst of tetrakistriphenilphosphine palladium(0) for stille coupling reaction. After purification methoxy derivative of bisphenol dithiophen were obtained.





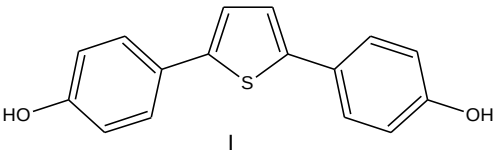
This study was concluded with, converting existing methoxy derivatives to bis phenol form by treated with pyridine hydrochloride.



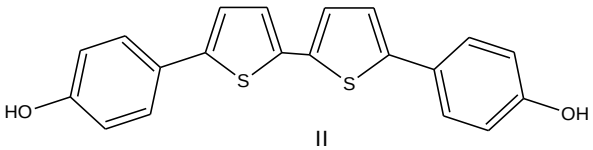
1.GİRİŞ

Tiyofen temelli bileşiklerin kendiliğinden gösterdikleri lüminesanse, redoks aktivitesi, ve elektron transferi gibi elektronik özelliklerinin yanı sıra, doğal olarak oluşan tiyofen türevlerinin izole edilmesinin ve gösterdikleri geniş orandaki foto biyolojik aktivitenin sonucu olarak bu tür bileşiklere olan ilgi oldukça artmış olup[1], 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 cross – coupling 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 mono ve di bisfenol tiyofenlerin sentezi stille coupling metodu ile gerçekleştirildi. Çalışma süresince organo kalay bileşikleri sentezlenip, uygun halojen içeren fenol bileşikleri ile paladyum katalizatörü eşliğinde reaksiyonları gerçekleştirildi.

Bu çalışmada, daha sonraki çalışmalarda polimerleştirilmesi tasarlanan mono ve di bisfenol tiyofenlerin sentezi gerçekleştirildi.



I



II

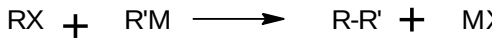
I ve II nolu bileşiklerin sentezi için tiyofen yapıları önce organo kalay ve halojenür türevlerine çevrildikten sonra p – bromo anisol ile tetrakis trifenil fosfin paladyum(0) katalizatörlüğünde inert atmosfer altında reaksiyonları gerçekleştirildi.

Sentezi gerçekleştirilen yapılar monomer özelliği kazanabilmesi için $–OCH_3$ yapıları –OH yapısına çevrilerek hedef bileşikler bisfenol tiyofenlerin sentezi gerçekleştiridi.

2. TEORİK KISIM

2.1 C – C Coupling Reaksiyonları

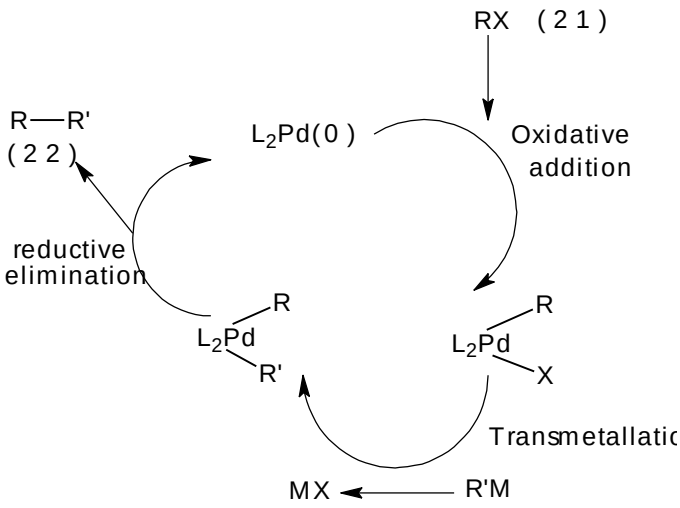
Basit olarak, ana grup organometalik halojenür ve bir organik halojenür arasındaki reaksiyon C – C bağı oluşturmak için iyi bir metot olarak gözükmektedir. (şema 2.1) Fakat, pratikte bu organobakır maddeleri ve bazı özel durumlar ile sınırlandırılmıştır[2].



R,R` = organik gruplar, X = ayrılan grup, M = ana grup metali

şema 2.1

Bu coupling reaksiyonları paladyum ve nikel gibi geçiş metalleri katalizatör olarak kullanıldığında daha da gelişir. Bu konuda bazı araştırmalar yayınlanmıştır. 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. Kenetlenme reaksiyonlarının temel mekanizması üç anahtar adımın düz kombinasyonundan oluşur (Şema 2.2). Organik halojenürlerin paladyum kompleksine oksidatif katılması (2.1), R gurubunun ana grup organo metalikten 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 adımıdır.



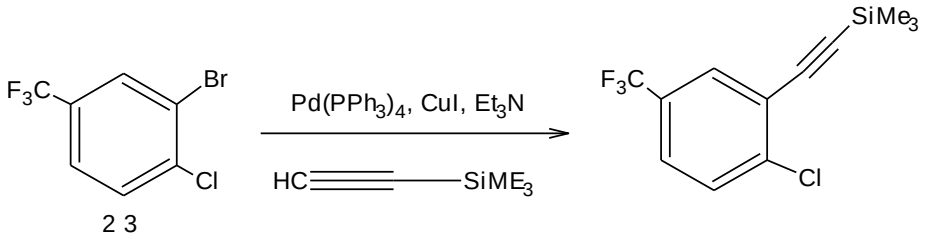
Şema2 2

Paladyum için ligand, L, trifenilfosfindir (ucuzdur). Diğer ligandların kullanıldığı bazı durumlarda, örneğin trifenilarsin ve avantajlı olduğu ispatlanmış 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. $Pd(PPh_3)_4$ ve Pd_2dba_3 (dba = dibenziliden asetat) gibi paladyum(0) kompleksleri ve $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 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 grup β - hidrür eliminasyonu yapabilen bir alkil grup bulunmamalıdır. Bu tür grupları bağlamaya çalışmak genellikle alken oluşumuna yol açar. Bağlama 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 ve bromürdür. Halojenürlerin reaktiflik sırası tahmin edilebileceği gibi iyodür > bromür > klorür şeklindedir. Arenin bromürü (2.3) triflorometil grubuyla, klorür varlığında seçici olarak kenetlenebilir bu sürpriz olmayan bir şekilde yarasızdır (Şema 2.3).

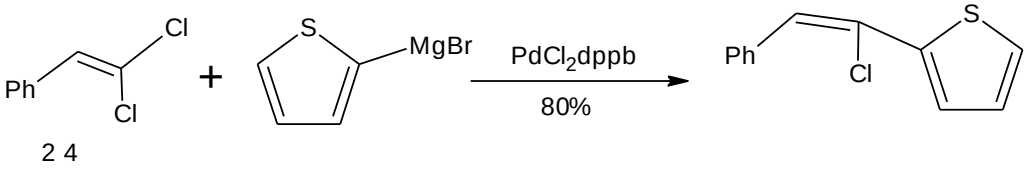


2 3

Şema 2.3

Halojenüre alternatif olarak ayrılan diğer bir grup triflattır[4]. Triflatlar en sıkça stille' e kenetlenmesinde kullanılırlar ve neredeyse daima lityum klorür ilavesini gerektirir. İyodonyum iyonları ve diazonyum tuzları da kullanılmaktadır. Klorürler ise düşük reaktivitteleri nedeniyle pek sık kullanılmazken asit klorürler ise reaktif maddelerdir.

Ayrılan grubun sterik ve elektronik çevresi reaktivitesinde çok etkilidir. Daha az engellenen halojen 1,1 dihaloalken (2.4)'nin kenetlenmesindeki gibi tercih olarak reaksiyona girecektir (şema 2.4).



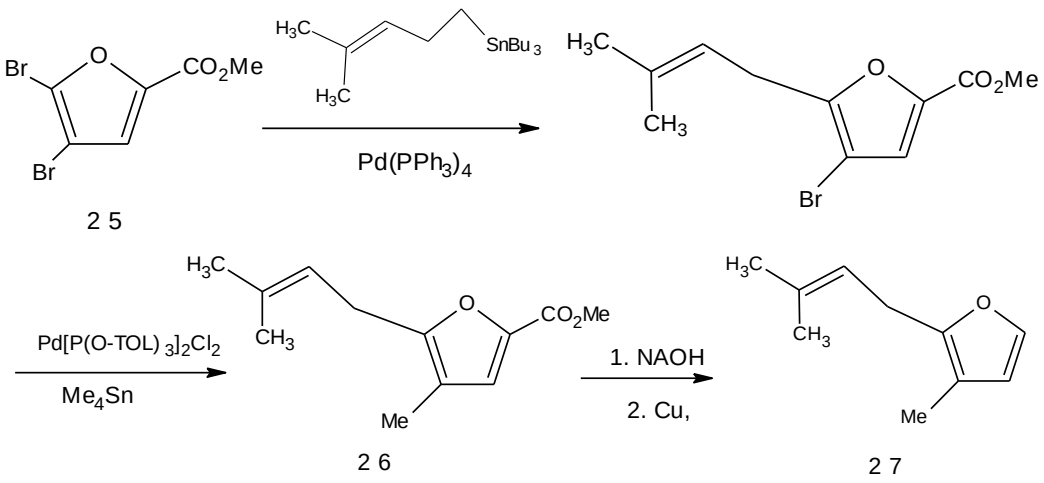
2 4

dppb = 1,4 – bis(difenilfosfino)bütan

Şema 2.4

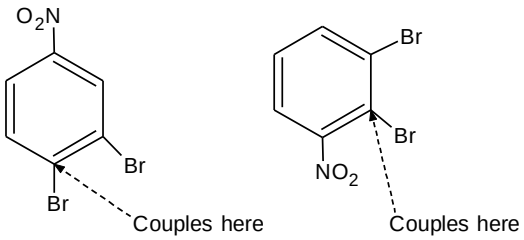
Ayrılan grubun elektronik çevresi daha az dikkate alınsa da o da eşit derecede önemlidir bazen de daha fazla önemlidir. Genelde, nükleofiller tarafından kolaylıkla yerleri değiştirilebilen pozisyondaki halojenler (katılma eliminasyon reaksiyonlarında), diğerlerinden daha fazla aktiftirler. Bu en açık birden çok halojenürlü moleküllerde görülür. Regioselektivite kenetlenme reaksiyonlarının bir

çok örneği vardır. Örneğin dibromopirol (2.5) α bromin' e başlangıçta bağlanır (1,6 nükleofilik katılmaya benzer) ve sonra da β bromin' e bağlanır (Şema 2.5). Ürün standart metotlarda rosefuran' a dönüştürülebilir.



Şema 2.5

Elektron çeken ve elektron veren grupların pozisyonlarının önemi sayısal olarak gösterilmiştir (Şekil 2.1). Nitro grubuna göre para pozisyonuna bağlanma kuvvetli bir şekilde meta ya tercih edilir. Çünkü Para 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 2.1

Bu seçiciliğin sebepleri tamamıyla açık değildir, ve durumdan duruma farklılık gösterebilir. Aril halkalarındaki elektron çeken grupların oksidatif katılmayı hızlandırdığı ve iyi bir hammet korelasyonunun gözlendiği kesinlikle doğrudur. Bu,

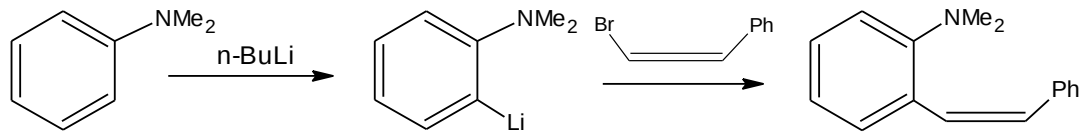
elektron yoğunluğunun geçiş metalinden substrata sunulduğu oksidatif katılma ile tutarlıdır. Bu yüzden, örneğin piridin α pozisyonunun β pozisyonundan çok daha reaktif olması şaşırtıcı değildir. Elektron çeken gruplar bir şekilde mekanizmadaki diğer adımları etkileyebilir.

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

2.2 Kenetlenmede Kullanılan Metaller

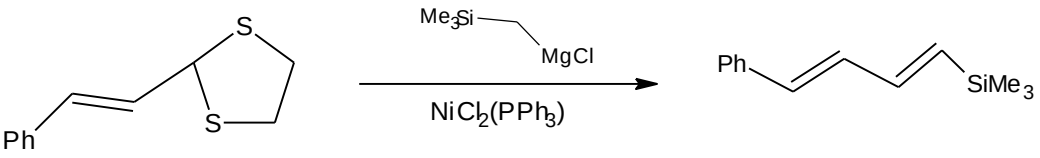
2.2.1 Lityum ve Magnezyum

Bu iki metalin organometalleri genellikle çok aktiftirler. Her ikisi içinde etkin bağlanma 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 gözlenmektedir (Şema 2.6).



Şema 2.6

Vinil halojenürlerin $Fe(acac)_3$ katalizatörlüğünde grignard reaktifleriyle bağlanma reaksiyonları yapılmıştır. Bu reaksiyon ester ve bazı keton gruplarına bile tolerans gösterecektir. Grignard reaktifleri nikel katalizatör kullanılarak sülfitlerle de bağlanmıştır[2] (Şema 2.7).

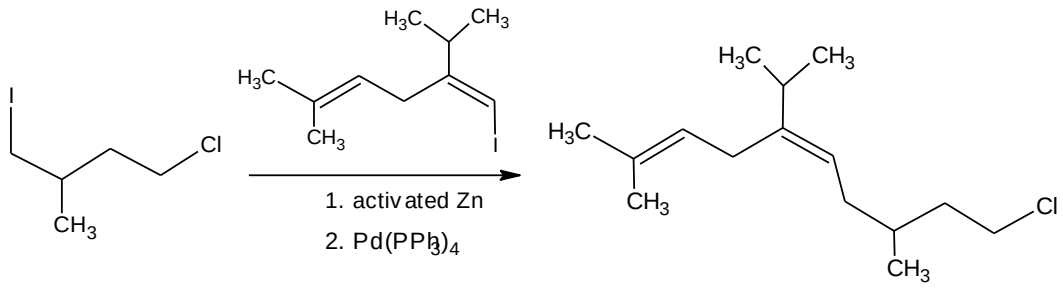


Şema 2 7

2.2.2 Çinko; Negishi Reaksiyonu

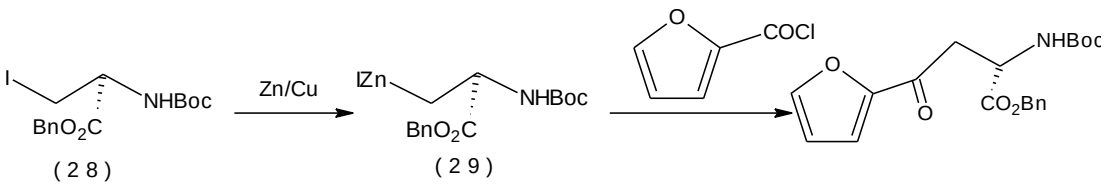
Çinko organometalleri daha az reaktiftir ve bu yüzden daha çok kullanılırlar. Örneğin ketonlar lityum veya magnezyum türleri ile reaksiyona girebilecekleri halde, çinko reaktifler kullanılarak asit klorürlerle kenetlenecek şekle getirilirler.

Çinko reaktifleri genellikle fonksiyonellik miktarını üründekinin 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 kısılmaz ayrıca bir çok fonksiyonel gruba reaksiyona girme izni sağlanmış olur. Hatta diğer bir halojene müsaade edilmiş olunur, pheromone sentezinde olduğu gibi (Şema 2.8).



Şema 2.8

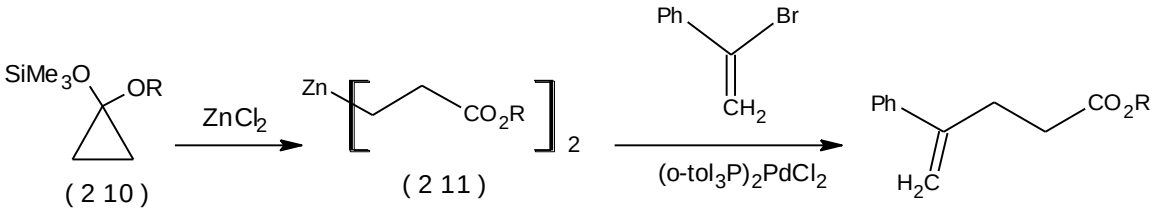
Özel önem taşıyan bir grup çinko reaktifleri homoenolatlardır (Şema 2.9). Bunlar β iyodoesterlerin çinkoyla direk muamelesinden hazırlanırlar. Özellikle, serinden hazırlanabilen amino asit (2.8) iyodür bir homoenolat (2.9) üzerinden bir çok aril ve açil halojenürle bağlanabilir. Bu, bir çok soy amino asidin sentezlenmesinde düz, açık metottur.



(2 8) (2 9)

Şema 2.9

Çinko homoenolatlar siklopropan türevlerinden de üretilebilir (2.10) (Şema 2.10), bunlar kolayca kendi kendilerini hazırlayabilir. Bu yolla sentezlenen homoenolatlar (2.11), aril ve vinil halojenürle etkili bir şekilde bağlanırlar .

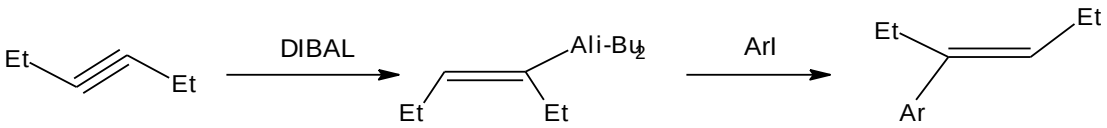


(2 10) (2 11)

Şema2 10

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 2.11). Böylece paladyumdan daha küçük ve daha az siterik engellenecek çinko üzerine vinil grubu transmetalleşir ve sonra çinkodan paladyum ya da nikele geçiş olur. Bu bimetalik katalize bir örnektir.

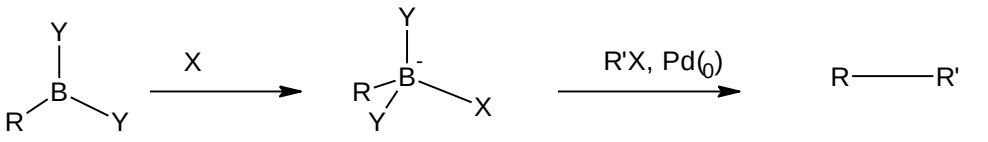


Ar = m - tolyl; $Pd(PPh_3)_4$ 0%; $Pd(PPh_3)_4^+ ZnCl_2$ 76%

Şema 2 11

2.2.4 Bor; Suziki Reaksiyonu

Boranlar kendi başlarına kenetlenme reaksiyonu vermezler. Onları aktive etmek için, bir ligand ekleyerek '-at' komplekslerine (2.12) (Şema 2.12) çevirmek gereklidir.



ate kompleksi 2 12

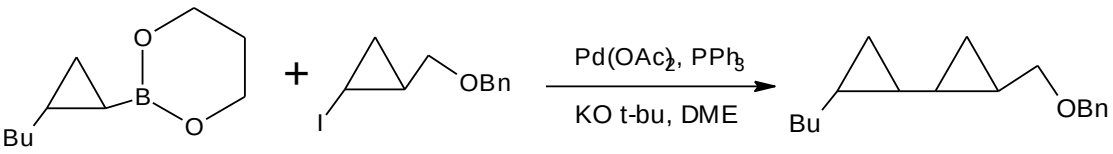
R' = aryl, viny

Şema 2 12

Uygun ligandlar hidroksit, alkoksit, karbonat, florür ve fosfat gibi sert anyonlardır. Esterler gibi Baza duyarlı bileşikler için sadece fosfat uygundur. $NaBH_4$ gibi ticari olarak ulaşılabilir dört organik ligandlı bor bileşikleri ek ligand olmadan kullanılabilirler.

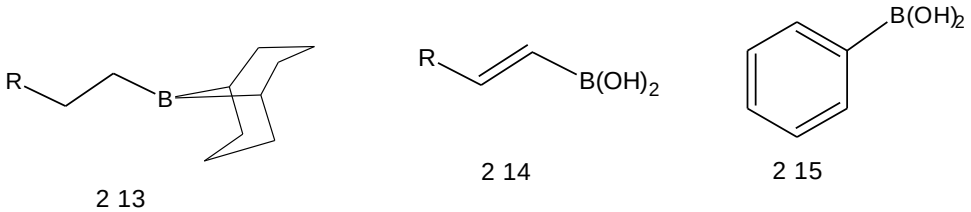
Kishi ve ekibi talyum(I) hidroksitin sodyum hidroksitten daha etkili bir ilave maddesi olduğunu bildirmiştir. Suzuki, baryum hidroksitle talyum kadar veya daha iyi sonuçlar bildirmiştir. Talyumum toksitesi bellidir bu yüzden baryum metodu tercih edilmelidir. Diğer bir örnekte, sezyum florür ve sodyum karbonat, baryum hidroksit ara ürün oluşumunu arttırırken en iyi sonuçları vermiştir. Yüksek engelli bir kenetlenme reaksiyonunda bir katyon etkisi gözlenmiştir. Potasyum t – bütoksit baz tercihi olarak bulunmuştur. Sodyum katyonlar veya taç eterlerin eklenmesi verimi düşürmüş veya hiç ürün vermemiştir.

Bordaki etkisiz ligandlar da önemli olabilir (Şema 2.13). Charette ve De Freita – Gil 1, 3-propandiol' ün siklopiran kenetlenmelerinde en iyi ligand olarak görev yaptığını gözlemlemiştir.



Şema 2 13

Temelde üç boran grubu bu reaksiyonlarda görev alır (Şekil 2.14). 9 – Bora bisiklononan ile alkenlerin hidroborasyonundan hazırlanan alkil boranlar (2.13), katekol boranla alkinlerin hidroborasyonundan hazırlanan vinil boranik asitler (2.14) ve lithio arenlerden hazırlanan aril boranik asitler (2.15).

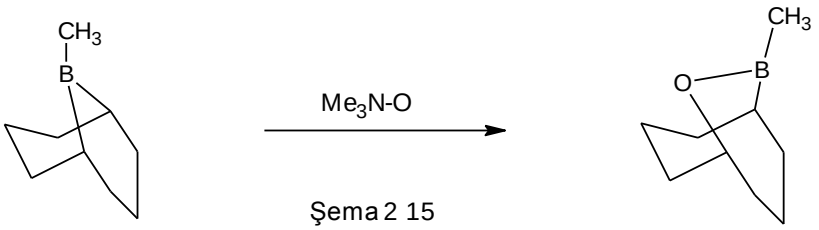


2 13 2 14 2 15

Şema 2 14

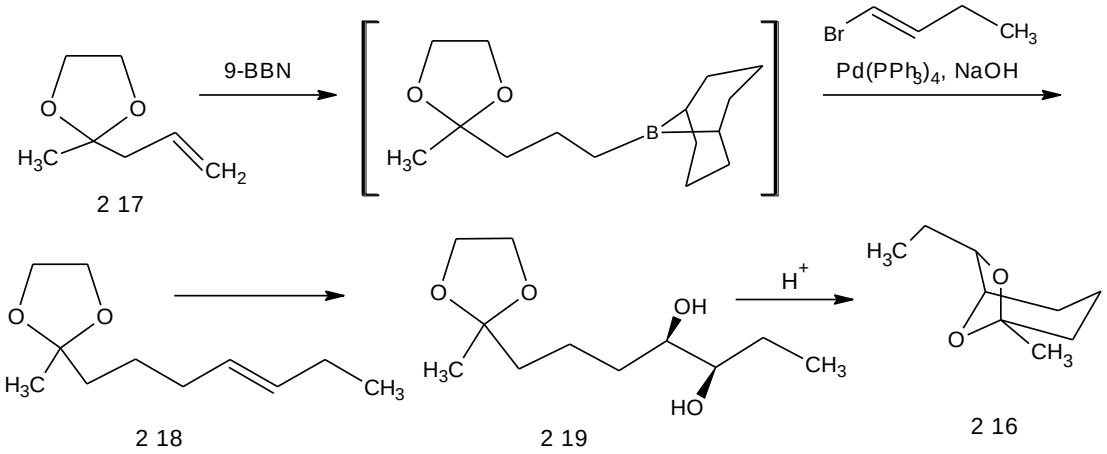
Alkil boranlar, alkil lityumun metoksi dialkil boranla reaksiyonundan da elde edilemeyecek boranların sentezi için kullanılır. Siklopropil boranlar, lityo siklopropanlardan veya vinil boratların diazometan ya da SimmonsSmith şartları kullanılarak siklopropanasyonundan hazırlanabilirler.

9 – BBN daha az engelli ucu seçtiği için normal borandan daha fazla olarak ve bisiklononan grubundan ziyade istenen grubu transfer ettiği için alkenlerin hidroborasyonunda kullanılır. Eğer alkil 9 – BBN bileşiği önceden trimetilamin N – oksit (Şema 2.15) ile yükseltgenirse reaksiyonun daha da iyi olacağı bildirilmiştir. Bu en azından; kısmen, yükseltgenmiş bileşiklerin daha kolay kullanılabildiği içindir: bazı düşük molekül ağırlıklı boranlar piroforiktir.



Şema 2 15

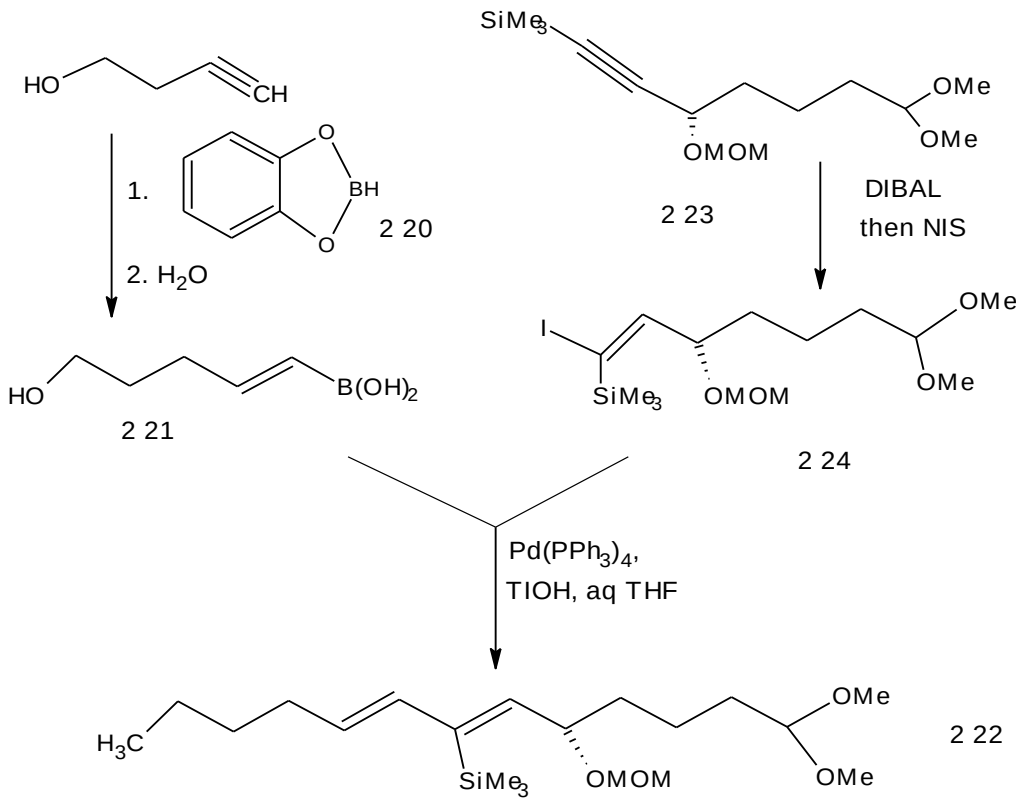
Soderquist bu metodolojiyi pheremone brevicominin (2.16) (Şema 2.16) enantiomer çiftinin sentezinde kullanılmıştır. Kuprat metodolojisi ile hazırlanmış alken (2.17) hidroborasyona uğramıştır. Trialkilboran izole edilmemiş, fakat 4 – bromabütenle direkt bağlanmıştır. Tek geometrik izomerde %85 verimle elde edilmiş ürün (2.18) $(DGQD)_2$ – PHAL ligandı istenen doğal ürünün steryokimyasına erişen Sharpless' in asimetrik dihidroksilasyon prosedürüne maruz bırakılmıştır. Diol' ün (2.19) basit asit muamelesi bir trans ketalizasyon reaksiyonunda brevicomin' e (2.16) dönüşümüne sebep olmuştur.



Şema 2 16

Ürünün enantiomerik aşırısı sharpless prosedürünün etkinliği ile elde edilmiştir. Bununla birlikte, diasteryomerik saflık suziki reaksiyonundaki bromobütenin geometrik saflığına bağlıdır. Reaksiyondaki bromanbüten, brominasyon tarafından takip eden bütinin hidroalüminasyonu ile hazırlanmıştır. Brominasyon tamamen steryospesifiktir; sadece E izomeri elde edilir.

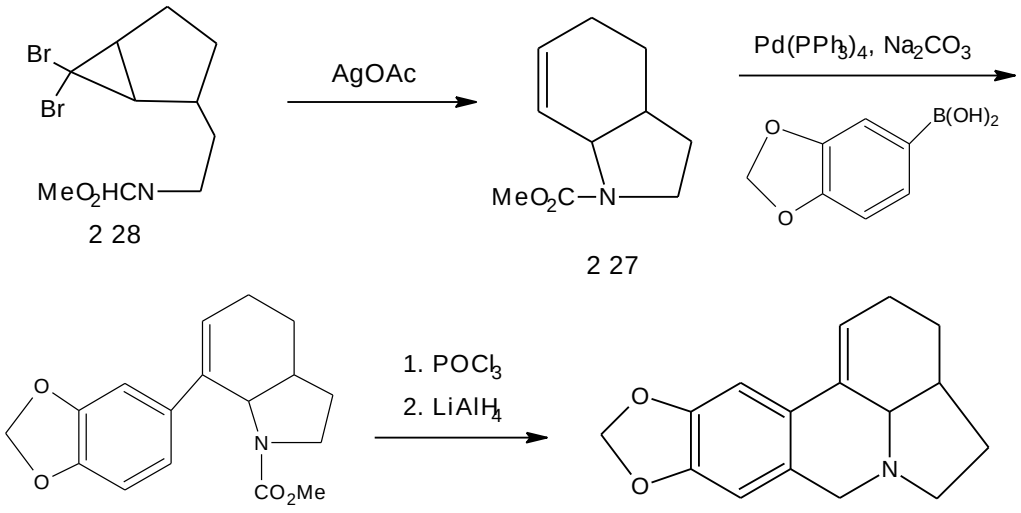
Katekol boran (2.20), sadece monohidroborasyon meydana getirdiği için alkenlerin hidroborasyonunda tercih edilen maddedir. Her zaman olduğu gibi, hidroborasyon H ve B' nin cis eklenmesidir, böylece nihai ürün trans alken olur. Rousch ve Sciotti, bu yolla hazırlanan ve akabinde bir çifte Diels Alder reaksiyonu için substrat olan anahtar dien (2.22)oluşturmak için vinil boranik asidin (2.21) suziki reaksiyonu kullanılmıştır (Şema 2.17).



Şema 2 17

Talyum hidroksit kullanılarak yapılan suziki reaksiyonu sillil grubunun siterik engellemesine rağmen mükemmel verimle ilerlemiştir. Trimetilsillil grubu aslında müteakip Diels – Alder reaksiyonundaki steryoselektif arttırmak için bulunmaktadır; ayrıca Suziki reaksiyonu için gerekli iodinin sunulmasını da kolaylaştırır. Bu (2.24)' ü, suzuki reaksiyonunun diğer partnerini ortaya çıkarmak için, (2.23) in DİBAL tarafından hidroalüminasyonla yapılmıştır. Hidroalüminasyon adımının, özellikle koordinasyon yapan sübstitüentlerin varlığında sillil alkinler için terminal alkinlerden daha kolay olduğu bilinir.

Aril boranik asitler, trimetil boratın lithio arenlere eklenmesinin ardından hidrolizle hazırlanabilir. Heteroarenlerin borik asitleri benzer şekilde hazırlanıp, kullanılabilir veya heteroaren 'elektrofilik' partner olabilir. Banwell γ - lycorane (2.26) sentezinde bağlanan bir aril boranik asit – vinil bromür kullanılmıştır (Şema 2.18).

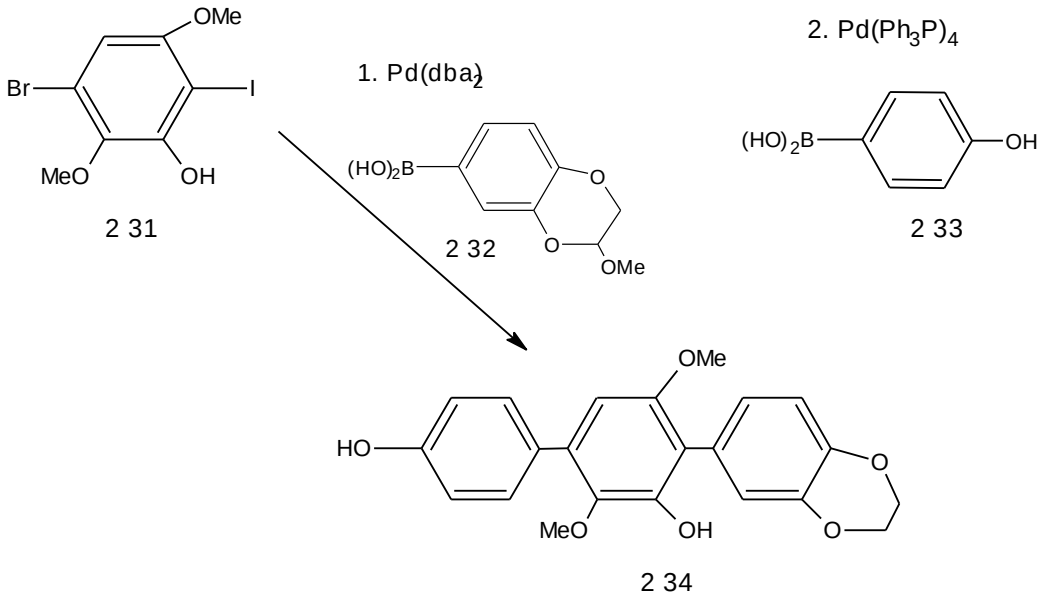


2 28 2 27 2 26

Şema 2 18

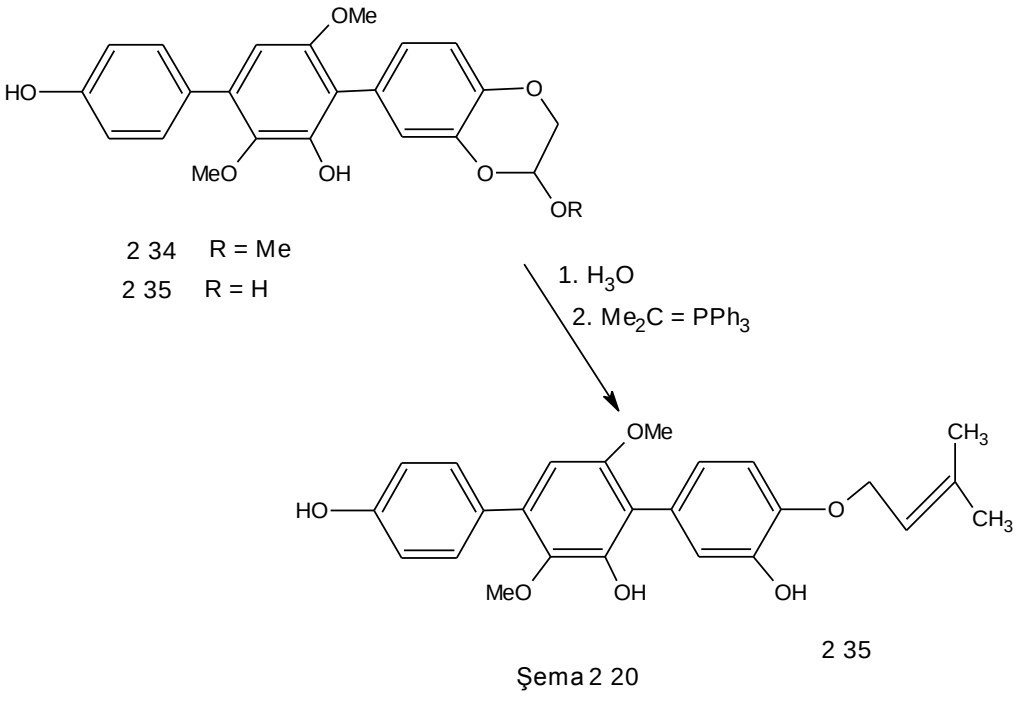
Vinil bromür (2.27), gem – dibromosiklopropandan (2.28) türetilen bromosiklopropil katyonunun elektrosiklik halka açılımı ile hazırlanmıştır. Boranik asitle (2.29) Suzuki kenetlenmesinden sonra, nihai halkayı eklemek için sentez Bischler – Napieralski siklizizasyonu ile tamamlanır ve amid karbonil grubun indirgenmesiyle reaksiyon tamamlanmış olur.

Aril grupların bağlanması için yapılan Suziki reaksiyonunun kullanımına kusursuz bir örnek Shionogi şirketi' nin bir çalışmasında bulunmuştur. Bir immunosupresan doğal ürün olan terprenin (2.30), bir triarildir. Bunun iodobromo arenin (2.31) birbirini müteakip olarak iki aril boranik asitle (2.32 ve 2.33) bağlanması ile oluşabileceği düşünülmüştür (Şema 2.19). 2.31' in ilk boranik asitle bağlanması $Pd(dba)_2$' yi kullanarak yüksek derecede seçici olduğu ispatlanmıştır. Ürünün izolasyonu gereksizdir: ilave katalist [$Pd(PPh_3)_4$] eklenmesi ve ikinci boranik asit ilavesi triarili (2.34) iki basamaklı, tek kaplı %70 verimli olarak vermiştir.



Şema 2 19

(2.34) in sık rastlanmayan benzidioksan koruyucu grubunun avantajı şimdi kullanılmaktadır. Asetalin yarı asetale hidrolizini, istenen prenil eteri nazikçe oluşturmak ve (2.30) un kalan fenolik hidroksilini aynı anda serbest bırakmak için bir witting reaksiyonu takip eder. Suziki reaksiyonu yüksek derecede engelli biarillerin sentezinde de uygulanmaktadır.



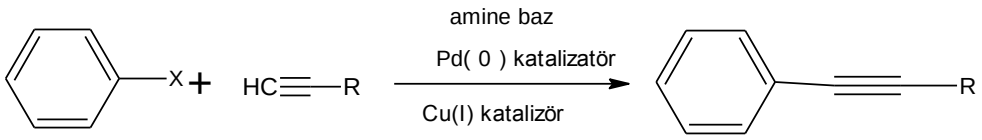
Şema 2 20

2.2.5 Bakır

İlk olarak bakır reaktiflerinin sentezlenmesine karşın kenetlenmelerde çok az kullanılmaları şaşırtıcıdır. Belkide muhafaza edilmelirindeki zorlukları ve üretilen bakır reagentlar alternatif organometaliklerle karşılaştırıldığında sıkıntılara sebep olmasındandır. Vinil cupratların asit klorürlerle beraber Paladyum katalizli kenetlenmeleri etkilidir ve enonların sentezlenmesi için kullanışlı olabilir. Doğal olarak paladyumsuz ama diğer katalizlerin kullanıldığı reaksiyon çalışmalarında; enon ürünlerine fazla cupratın eklenmesi ürünleri tarafından belirli olanın şeklinin baskın olmasına yardım eder.

2.2.5.1 Sonogashira Reaksiyonu

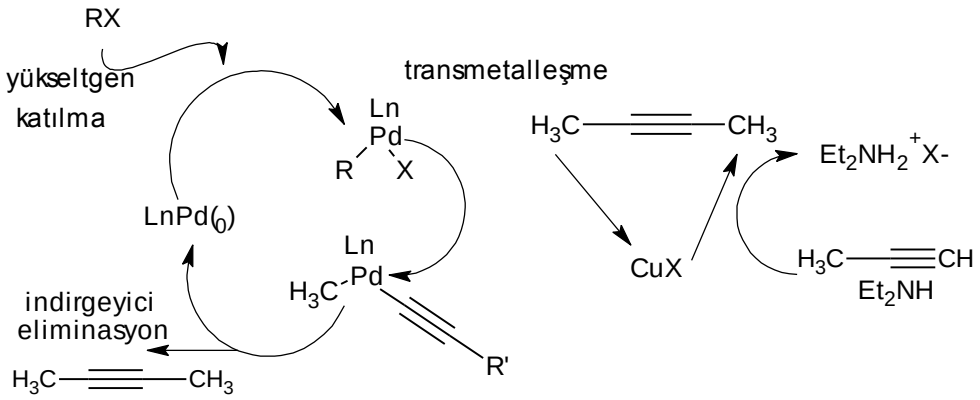
İstisnaların bir grubuda alkinil cupratlardır. Castro ve Stephens izole edilebilir alkinil kupratları göstermişlerdir, albeit patlayıcısı, uygun yüksek sıcaklıklarda aril halojenürlerle kenetlenebilir. Sonogashira oda sıcaklığında eğer paladyum katalizörü kullanıldıysa sadece bakırın katalitik miktarları ile reaksiyonun yürüyebileceğini göstermiştir. (şema 2.21) Bu bimetalik katalize bir diğer örnektir.



Şema 2 21

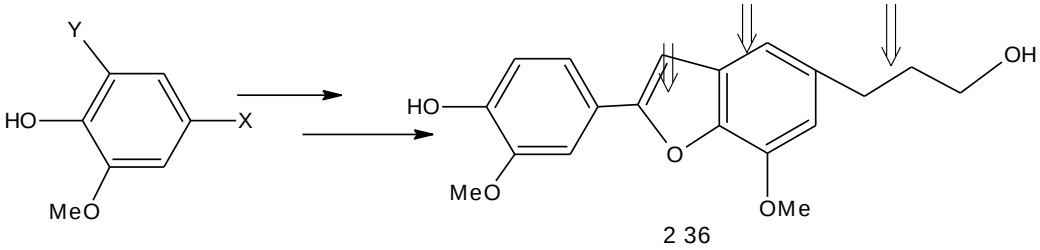
Reaksiyon, Cassar, Dieck ve Heck tarafından bakırın eklenmemesi durumunda çalışacağını rapor etmişlerdir. Cassar çok kuvvetli baz ,sodyum metoksit ve 50 – 100 °C sıcaklıklarını kullanmıştır. Dieck ve Heck buhar banyosu sıcaklığında amin bazlarını kullanmıştır. Birçok durumda bakır zorunlu değildir fakat eğer eklenirse daha yüksek ürünlerde ve daha kısa reaksiyon zamanları daha düşük sıcaklıklarda sonuçlanır. Son zamanlarda Linstrumelle ve meslektaşları bakırsız reaksiyonların eğer pirolidinin baz olarak kullanılırsa daha etkili olacaklarını göstermişlerdir.

Sonogashira reaksiyonunda aslında 2 katalitik çevrim kullanılmaktadır. Birincisi paladyum için ve diğeri bakır içindir (şema2.22). Bakır devri, situ içerisinde alkinil kupratları üretir ve paladyum kenetlenme devrinde katılmaktadır. Reaksiyonun tekil özelliği Tolüenden, DMF ve suya kadar ve geniş aralıkta çözücülerin kullanılabilmesidir.



Şema 2 22

Reaksiyon alkin sentezinden çok daha fazlası için uygundur. Hatta alkin üretiminin hidrojenasyonu alken ve alkan yapısı için daha ılımlı bir tekniktir. Heterosikliklerin sentezi için bu yolla alkin üretimi kullanışlıdır. Ailantoidol'ün sentezinde (2.36) (şema 2.31) 4 – bromoguaicol (2.37) ve 2,4 – diiyodoguaiacol (2.38)'den başlanılır. Sonogashira reaksiyonları Ailantoidol'ün bir alkin içermemesine rağmen üç C – C bağı şekillendirilme reaksiyonlarında kullanılabilir.



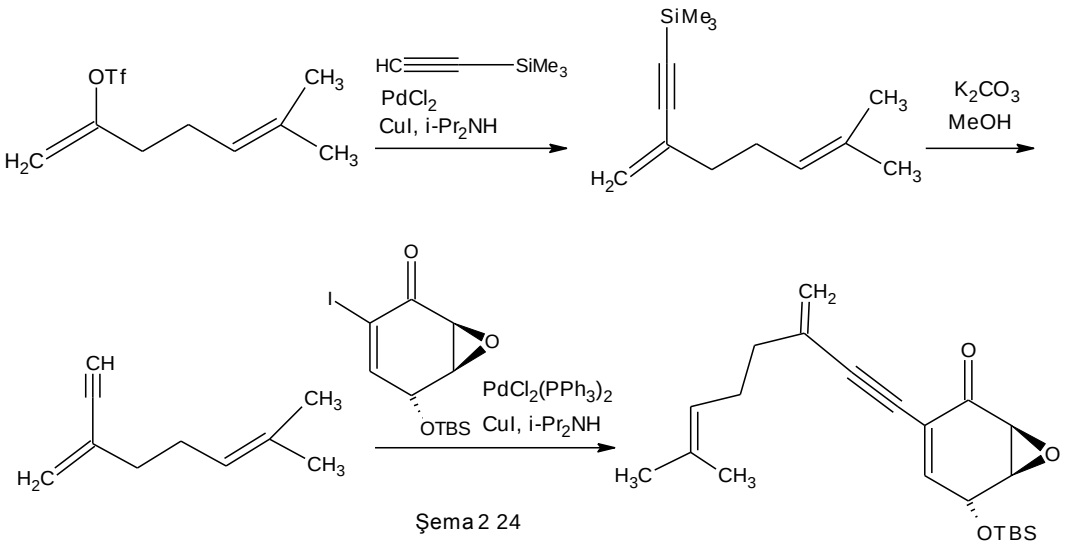
2 36

(2 37) X = Br, Y = H

(2 38) X = Y = I

Şema 2 23

Asetilenin kendisi iyi bir kenetleme partneridir. Genel olarak çift kenetlenme ile simetrik aklinler verir. Terminal alkinleri elde etmek için asetilenin bir ucunu bloke etmek gerekir. 3 – Metilbutin – 3 – ol kullanılabilir fakat kuvvetli, baz serbest alkini serbest bırakmak için gereklidir. Daha kolay ayrılabilen grup Trimetilsilil grubudur. Trimetilsililasetilen simetrik olmayan iç alkinlerin sentezinde tercih edilen reaktif olarak seçilmesinin nedenidir.(şema 2.24)



Şema 2 24

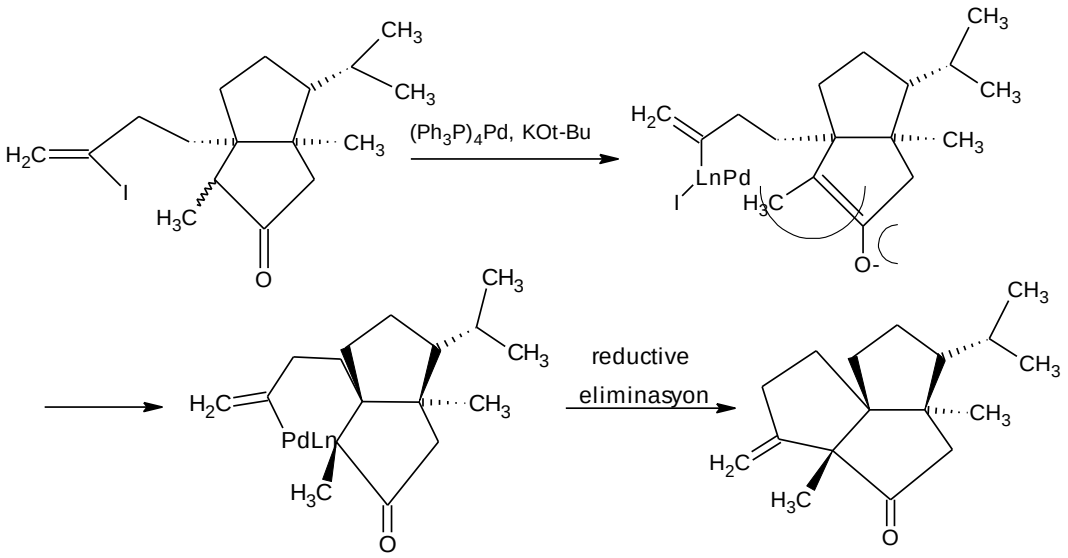
Reaksiyon, Diynes oluşturulmasında da kullanılabilir. Haloalkanlar ile alkinlerin kenetlenmesi bununla birlikte bilinen bir reaksiyondur: Cadiot – Chodkiewitz reaksiyonu. Bu reakisyon sadece Bakır (I) kullanır. Cidden alkinil iyodidler ile paladyumun kullanılması, alkinil bromidler ile dahi iyi ürünlere sonuçlanmasına rağmen gerekmeyebilir.

Bazı alkinler reaksiyon vermezler. Yüksek derecede hassasiyetli etoksiasetilen etkisizliği; bu durumda ilgili kalay veya çinko türevleri kullanılmalıdır. Elektron çekici gruplara konjuge alkinler de etkisizdir. Bu problemin üstesinden gelmek, elektron çekici grubu ketonun yerine alkol gibi düşük oksidasyon derecelerindeki grublara taşınması gereklidir. Ketaller gibi karbonil grupları da korunabilirler: kolayca hazırlanan propiyolaldehit dietil asetal, bu reaksiyonlar için iyi bir kenetleme partneridir, Bunun yanında trietil orto propiyolat, propiyolik esterler için kullanışlı bir substitute' dir .

2.3 Metalsiz Kenetlenme Reaksiyonları

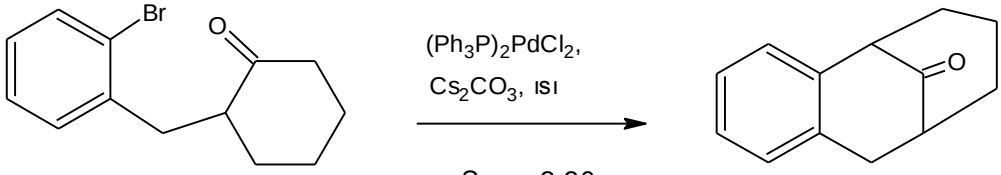
2.3.1 Enolatların kenetlenmesi

Enolatların molekül içi kenetlenmesi bilinmekte ve birçok yıldır da kullanılmaktadır. Uygun bir kuvvetli baz, enolatın üretim sırasına göre reaksiyon karışımında bulunmalıdır. Potasyum t- butoksit sıklıkla kullanılır (şema 2.25).



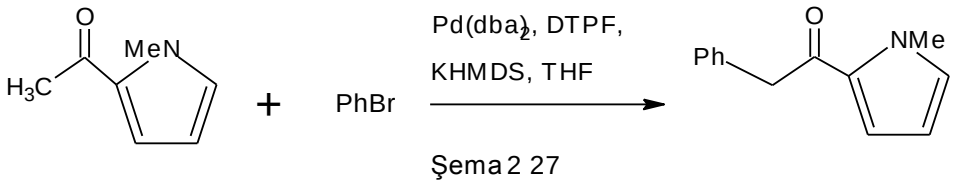
Şema 2 25

Enolatın C – paladyumlanmasını takip eden indirgen eliminasyonu kapsayan bir mekanizma çizilebilir. Enolatın O – paladyumlanmasını dahi önerilebilir, fakat oksijen atomları genellikle paladyum için zayıf ligandlardır. Sezyum karbonat kullanılabilecek daha uygun bir bazdır (şema 2.26) .



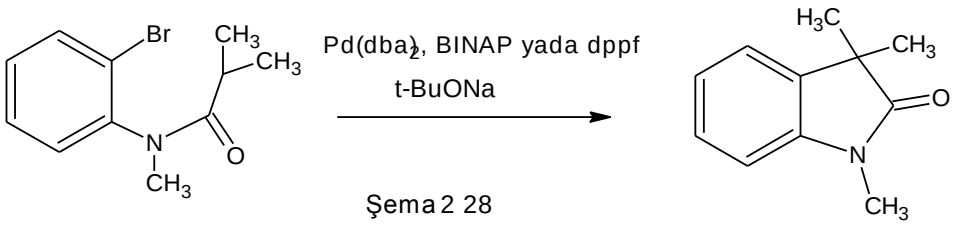
Şema 2 26

Molekül içi kenetleme reaksiyonları , özellikle enolat arilasyonu gelişmesi daha uzun sürer. Buchwald; 2,2 – bis(difenilfosfino) – 1,1 – binaftil (BINAP) veya Tol-BINAP ligand olarak ve sodyum t – butoksitin baz olarak gerekli olduğunu rapor etmiştir(şema2.27). Diğer ligandların kullanımı ve t-butilaren gibi yan ürünlerin oluşturulması dahi daha düşük verimle sonuçlanmaktadır. Benzer sonuçlar potasyum hekza metildisilamidin (KHMDS) baz olarak ve DPTF veya dppf nin ligand olarak kullanımında da elde edilebilir.



Şema 2 27

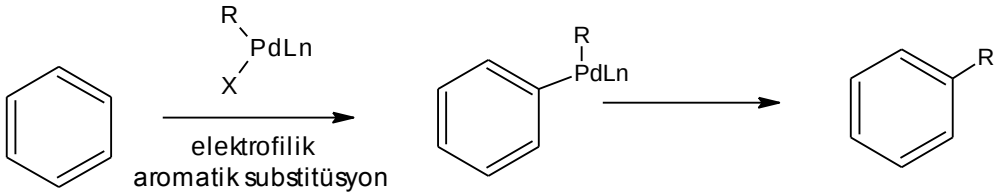
Reaksiyon, kalabalık paladyum atomunda reaksiyon için sterik etkilere duyarlı olduğu tahmin edilmektedir. Metil gruplarının arilasyonu metilen gruplarının üzerinden tercih edilmiştir. Metin grupları moleküller arası reaksiyonlarda arillendirilmiştir. Amide enolatlar, benzer şekilde arillendirilmişlerdir. Molekül içi amid enolat kenetlenmesi oksinoller için kullanışlı bir yoldur (şema 2.28).



Şema 2 28

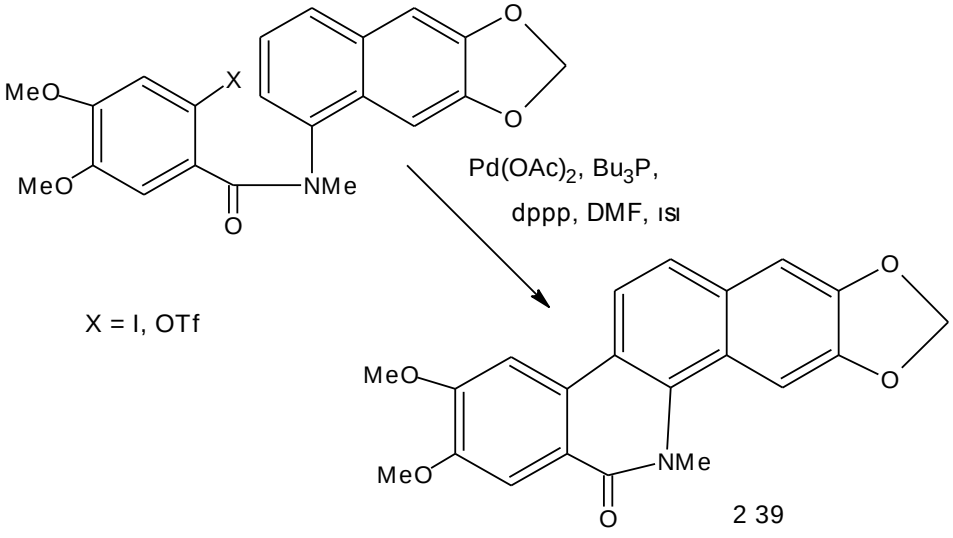
2.3.2 Aromatik Hidrokarbonlarla Kenetlenme

Paladyum(II) türleri elektrofiliktirler ve aromatik halkaya elektrofil olarak davranabilirler. (Şema 2.29) Eğer paladyum(II) kompleksi halihazırda organik ligand ise, kenetlenme reaksiyonuna neden olan indirgeyici eliminasyonla takip edilir.



Şema 2 29

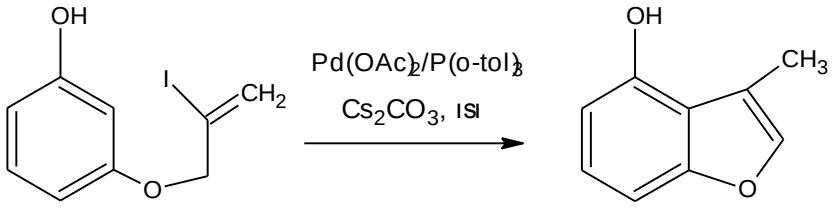
Kimya, sık sık ihtiyaç duyulan oldukça güçlü durumlarda çok fazla kullanılmamıştır. Yeni oksinitidinin sentezinde olduğu gibi, eğer reaksiyon moleküliçi ise doğal olarak böyle bir reaksiyon en iyisi olabilir.(2.39)(şema 2.30) .



Şema 2 30

Eğer anahtar adım elektrofilik aromatik substitüsyonsa, elekronca daha zengin arenlerin daha reaktif oldukları açıktır. Bunun doğru olduğu kanıtlanmıştır. Hermann katalizörünün kullanımı, resorsinol türevleri (2.40) situ ‘da fenoksit

oluşumuna sezyum karbonatın varlığında benzofurana (2.41) dönüşebilirler (şema2.31). Moleküllerarası reaksiyonlar da muhtemeldir.

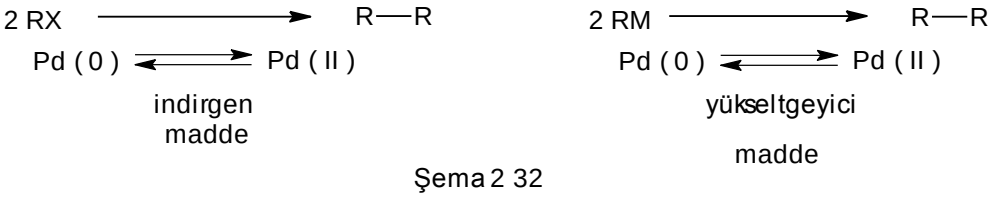


2 40 Şema 2 31 2 41

Bu kenetlenme reaksiyonu kimyasının avantajı, Stille ve Suzuki reaksiyonlarının organometaliğin ön şekillendirilmesi işinde gereksiz olduğudur.

2.3.3 Eş Kenetlenme

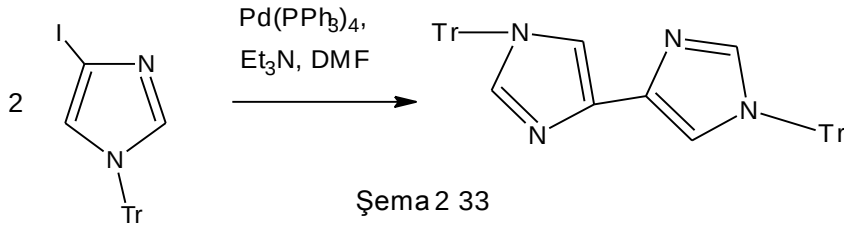
Eşkenetlenme, hem 2 organik halojen hem de 2 organometalik bileşikler içerebilir (şema 2.32).



Şema 2 32

Hiçbir reaksiyon kendiliğinden katalitik değildir. Halojenlerin katalitik eşkenetlenmesi için, geçiş metallerinin net oksidasyonu vardır. Hem düşük değerlikli metalin stokiyometrik miktarı eklenmeli hem de indirgenme ajanı ilave edilmelidir. Çinko sıklıkla kullanılır ve ultrasound'la yükseltilebilir. İndirgenme,

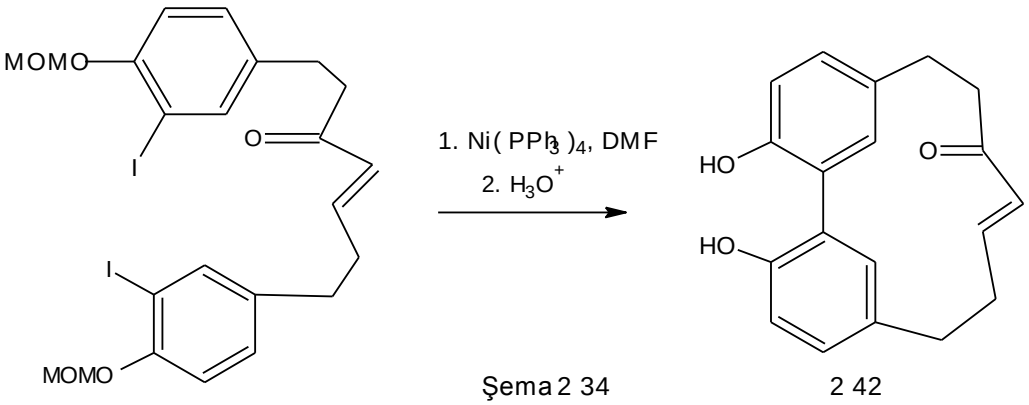
elektrokimyasal olarak da başarılabilinir. Bazı durumlarda indirgenmeden neyin sorumlu olduğu tamamıyla açık olmayabilir. (şema 2.33).



Şema 2.33

Hekza – n – butilditin gibi ditin bileşikleri dahi kullanılmaktadır. Bu durumda gerçekten 2 kenetlenme reaksiyonu oluşmuş gibidir. Birincisi halojen çiftleri ile dikalay, kalan halojenin molekülü ile kenetlenerek tetraorganokalay verirler. Esasen, kalay bileşiğinin situ' dan üretimi bir Stille reakiyonudur. Buna rağmen, sadece simetrik ürünler vermesi gereken bir reaksiyon olarak görülmektedir. Simetrik olmayan ürünlerin kullanılabilir ürünleri elde edilebilir.

Semmelhack '0' değerlikli nikelin stokiyometrik miktarlarını, Aril iyodürlerin eşkenetlenmesini yapabilmek üzere kullanılmıştır.(şema 2.34). Reaksiyon intra moleküler olduğu zaman alnuson'un (2.42) sentezinde olduğu gibi simetrik olmayan kenetlenme ürünleri iyi verimle elde edilebilir



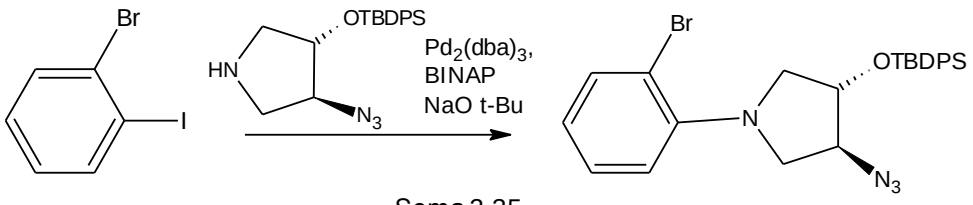
Şema 2.34 2.42

Organokalaylar'ın eşkenetlenmesi bilinmekte ve paladyum katalizörü için uygun oksidant atmosferik oksijendir. Proses genellikle sentetik bir ihtimalden ziyade sentetik problem olarak görülmektedir. Boronik asitlerin eşkenetlenmesi de

bilinmektedir. Alkinlerin eşkenetlenmesi Glaser reaksiyonu olarak bilinir. Bakır, baz ve oksijene ihtiyaç duyulmaktadır ve Sonogashira reaksiyonlarında yaygın yan işlemdir. Paladyum, çoğu reaksiyonlarda co – katalizör olarak kullanılabilir.

2.3.4 HeteroAtom Kenetlenme Reaksiyonları

Bu alanda, halojenin azot ve oksijenle substitusyonu (Genellikle aromatik halka içerisinde daha kolay sunulur), kullanışlı bir proses olmasına rağmen C – C bağı oluşturmak üzere yapılan kenetlenme reaksiyonlarından daha az çalışılmıştır. Son zamanlardaki etkili sistemler Buchwald ve Hartwig tarafından geliştirilmişlerdir.(şema 2.35). Bisfosfin ligandları BINAP, Tol – BINAP veya dppf, ve kuvvetli bir baz, t – butoksit'in kullanışları her iki sistemin ortaya çıkması için çok önemlidir.



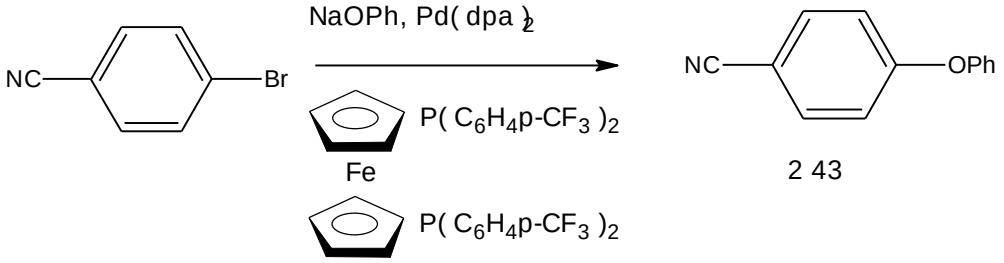
Şema 2 35

Bazı durumlarda daha zayıf baz olan sezyum karbonat kullanılabilir. Nikel ve paladyum katalizörlerinin her ikisi de işe yarar ve reaksiyon aril kloritler için bile kullanılabilir. Bu reaksiyon polihalojenürlere uygulanabilir, ve siterik engeller arttıkça verim düşme eğilimindedir.

Benzofenon'un imini, $Ph_2C{=}NH$, pratik olmayan amonyak durumunda kullanılabilir. Serbest amino grubu, asidik hidroliz, katalik hidrojenasyon veya hidroksil amin ile

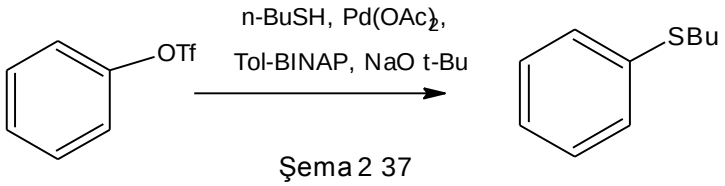
değişmesi gibi çeşitli yollarla sonradan serbest kalabilir. Fenollerden hazırlanan Triflatlar çalışılmaktadır. Bunlar aminlere dönüşümlerde çok etkilidirler.

Alakalı sistemler, aril halojenler ile alkollerin ve fenollerin kenetlenmeleri için bile etkili olduğu bulunmuştur. (şema 2.36). Bir kez daha, verim liganta oldukça bağlıdır, elektronca fakir fosfinler(2.43) daha iyi verim verirler.



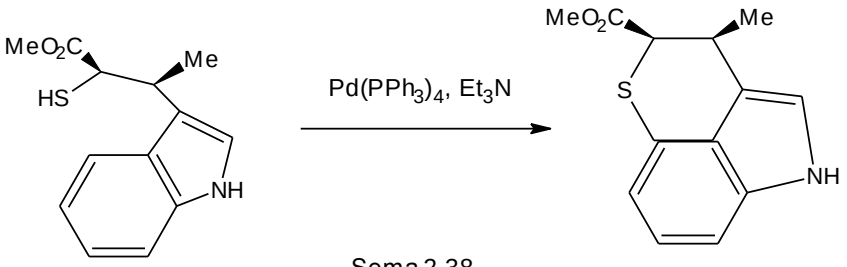
Şema 2 36

Sülfür bileşikleri nükleofiller olarakda kullanılmaktadırlar. Çeşitli tiyol türevleri kullanılmıştır. Alkil sülfit nükleofilleriyle kuvvetli bir baz t-bütoksit çift dişli bir ligadla birlikte gereklidir .(şema 2.37) .



Şema 2 37

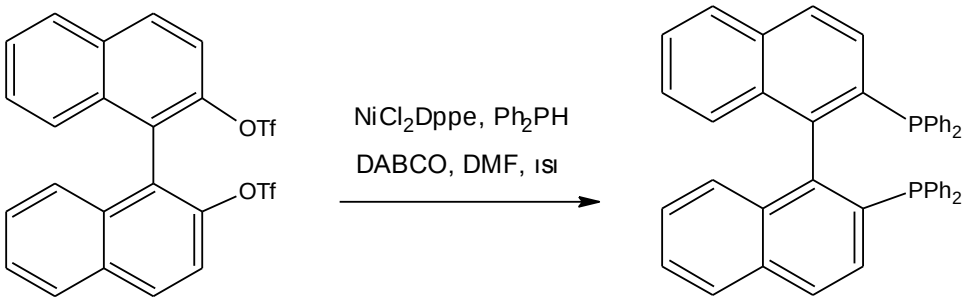
Tolüen seçilmiş çözücü olarak bulunmuştur, daha polar çözücü durumunda reaksiyon şartlarında rekabetçi triflat bozunmasına neden olur. Aril iyodürün serbest tiyol ile intramoleküler kenetlenmesi chuangxinymycin'in sentezinde anahtar adım olarak kullanılmaktadır (Şema 2.38).



Şema 2 38

2 44

Karbon – Fosfor bağları da oluşturulabilir. Merck'teki kimyagerler son zamanlarda benzer reaksiyonlarda kullanılan BINAP (2 45) değerli ligandının enantiyomerinin her ikisinin de sentezini geliştirmişlerdir(şema.2.36). Nikel katalizin daha etkili olacağını düşünmüşlerdir, çünkü bu metal paladyumdan daha serttir ve yan ürünlerden daha az etkilenir. Bunun doğruluğu kanıtlanmış ve BINOL ün 95% enantiomerik aşırısını bistriflatı (2.46) yardımıyla BINAP a çiralliği kaybetmeden dönüştürmeyi başarmışlardır. Doğal olarak BINOL için kararlılık prosedürü geliştirildiği rapor edilmiştir.

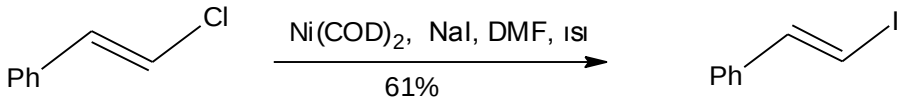


2 46

Şema 2 39

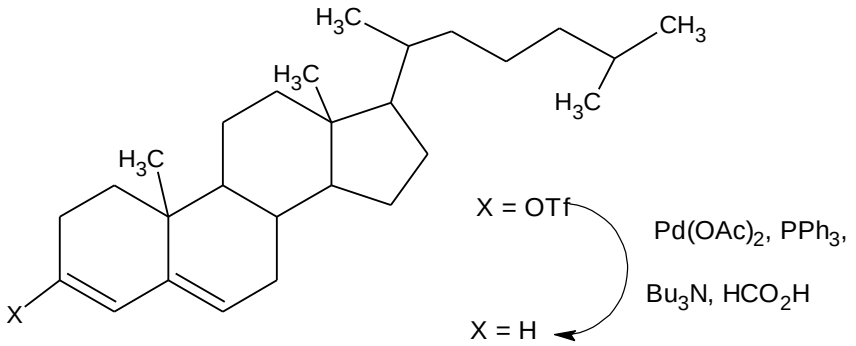
2 45

Halojenlerin değiştirilmesi heteroatom kenetleme reaksiyonu olarak görülelebilir. Daha ucuz ve daha kolay elde edilebilir daha uygun iyodürlere kloro bileşiklerinin dönüşümü için özellikle çok kullanışlıdır. (şema 2.40). Nikel katalizörleride kullanılabilir. Örneğin siyanür, bir yalancı halojenle bile kenetlendirilebilir.



Şema 2 40

Format iyonları veya tri-n-butiltinhidrit gibi hidrit kaynakları ile kenetlenme fonksiyonel grubun değiştirilmesinin kullanışlı bir yoludur[2] (Şema2.41).

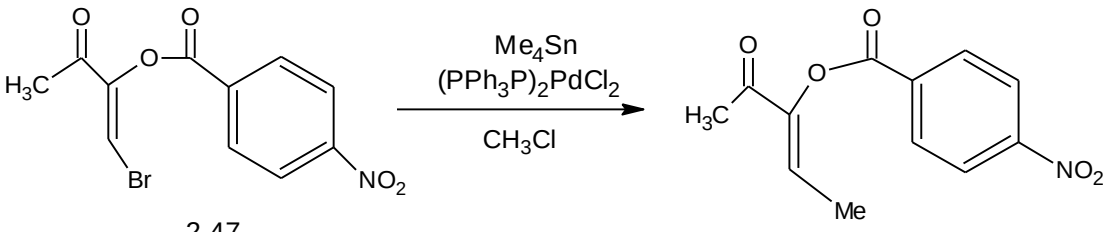


Şema 2 41

2.4 Kalay : Stille Reaksiyonu

Organokalay bileşikleri ile, paladyum katalizli yapılan kenetlenme stille reaksiyonu olarak bilinir ve muhtemelen bütün bu reaksiyonların en çok çalışılmış olanıdır. Bu popülaritenin bir nedeni kalay reaktiflerinin hazırlanabilme yolunun sayısıdır. Bir trialkil kalay grubu elektrofil veya nükleofil olarak sunulabilir. Bu gruplar serbest radikal metotları veya paladyum katalizli bağlanma reaksiyonları ile ortaya çıkarılabilir. Organokalay bileşikleri, karbon – kalay bağı bir çok reaktife dayanıklı olduğu için, bağlanmadan önce daha ileri işlemlere tabi tutulabilirler . Genelde butil lityuma, asitlere ve halojenler gibi güçlü elektrofillere dayanıklı değildir. Hatta silika jel bile dekalayasyona neden olacak yeterlilikte asidiktir, bu yüzden kolon kromotografisi hızlıca yapılmalıdır.

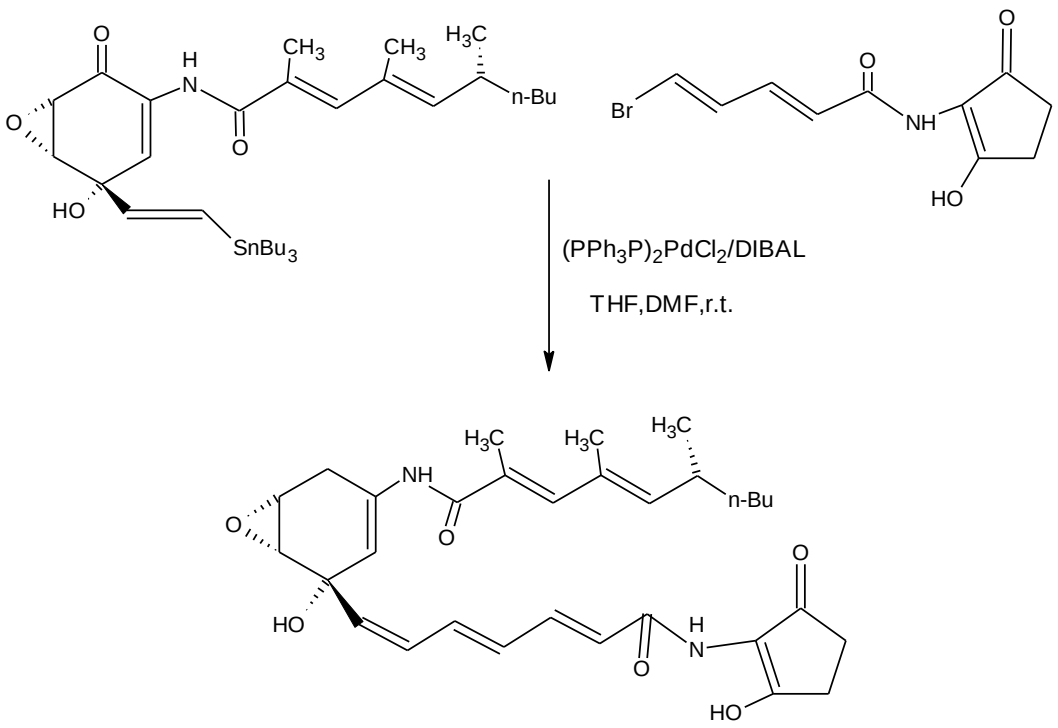
Bu düşük reaktivite stille reaksiyonunu, yüksek derecede fonksiyonelli grupların hazırlanması için ideal bir hale getirir (Şema 2.42). Bir çok fonksiyonel grup stille reaksiyonundan etkilenmeden kurtulacaktır. Örneğin, Tamariz ve arkadaşları , bir enol ester, bir keton ve bir nitro grubu içeren bromürün (2.47), bir paladyum katalizatörü varlığında tetra metilkalayla efektif bir şekilde bağlandığını göstermiştir.



2 47

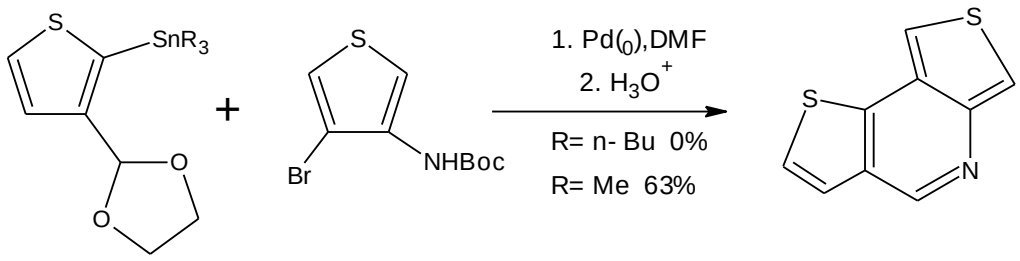
Şema 2 42

Bu fonksiyonel grup toleransı doğal ürün sentezleri için çok önemlidir. Bazı durumlarda, örneğin Nicolau ve arkadaşları tarafından rapamisin sentezinde stille reaksiyonu bütün koruma gruplarının çıkarılmasından sonra son adım olarak kullanılabilir[3]. Bu muhteşem örnek E – 1,2 – bis(tri – n butilstannil) eten' i makrohalkayı birbirine tutturmak için kullanılır. Koruma grupsuz stille bağlanmasının diğer örnekleri, Taylor ve arkadaşlarının manumysin A (Şema 2.43) sentezinin ve Burke ve arkadaşlarının indonomisin sentezinin son adımlarıdır.



Şema 2 43

Stille reaksiyonlarının önemli sınırlaması kalay(IV) ün değerliğinden kaynaklanır. Kalaya bağlı grupların yalnızca biri bağlanma sırasında transfer olur. Diğer üçü kaybedilir. Bu, eğer grup kolayca elde edilebilir ve reaktifse önemli değildir. Bunun nadir örneklerinden biri tetrametilkalay dır. Genellikle transfer edilecek grup değerlidir ve boşa harcanamaz. Kalaydaki diğer üç grup üzerinden seçici olarak transfer edilmelidir. Reaktivite sırası alkinil > vinil > aril > allil, benzil > alkil şeklinde bulunmuştur[4]. Siklopropil grubu ve bazı sübstitüye alkil grupları basit alkil grupları gibi transfer edilirler. Bekleneceği gibi, böylece tribütilkalay veya trimetilkalay kullanılır, bütil veya metil grupları 'etkisizler' olarak rol alırlar. Bütil ve metil grupları tamamen etkisiz değildirler ve bütil veya metil gruplarından sonuçlanan yan ürünler bazen elde edilebilir. Tribütilkalay türevleri karşılığı olan trimetilkalay bileşiklerinden çok daha ucuz oldukları için en çok onlar kullanılırlar. Çeşitli tri – n – bütil kalay bileşikleri, geniş bir skalada, marine boyalarına kirlenmeyi önleyici madde olarak katılmaları için üretilirler. Trimetil türevlerinin bazı avantajları vardır. Bazı durumlarda trimetil kalay bileşikleri, özellikle sterik engellemenin sorun olduğu yerlerde daha reaktiftirler (Şema 2.44). Daha yüksek reaktiflik, bununla beraber, her zaman gözlenmez[5].



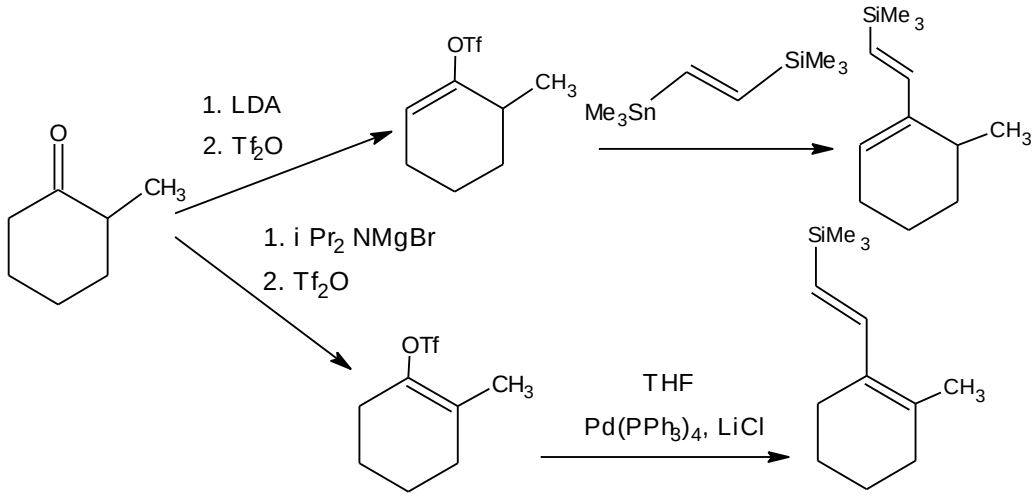
Şema 2 44

Trimetilkalay halojenür ara ürünleri suda çözünürler ve reaksiyon karışımından ekstraksiyonla kolayca uzaklaştırılabilirler. Tribütil kalay halojenürler sulu ekstraksiyonla uzaklaştırılamazlar ve sıkça kromotografi ile uzaklaştırılmak zorundadırlar. Alternatif bir metot, kalay halojenürleri çözünmez polimerik kalay florüre çevirebilen potasyum florürü reaksiyon karışımına eklemektir.

Stille reaksiyonu geniş bir halojenür ve kalay grupları aralığı için kullanılmaktadır. Heteroaril bileşiklerinin bağlanmasını da içeren aril – aril bağlanmaları çokça kullanılmıştır.

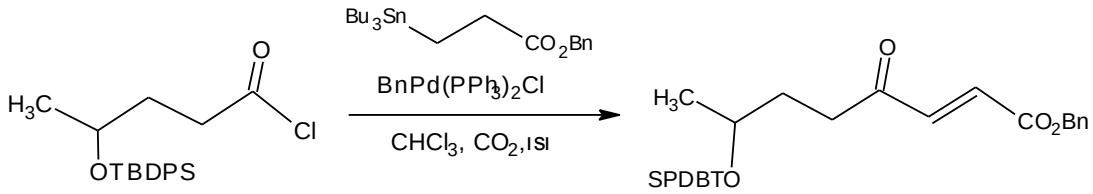
Stille reaksiyonunun önemli bir uzantısı vinil ve aril triflatların kullanımı olmaktadır. Bu bir çok imkanı doğurmuştur, sadece triflatlar çok aktif olmayıp, ayrıca enolatlar üzerinden, fenoller ve ketonlardan kolaylıkla hazırlanabilirler. Bir çok durumda karşılık gelen bromür ve iyodürleri hazırlamak zordur. Fenollerin triflatları, triflik anhidrit ve bir amin bazının muamelesinden kolaylıkla hazırlanabilirler. Reaksiyon heterosiklik durumlarında da işe yaramaktadır. Organokalay bileşikleri ile bağlanma reaksiyonu bir istisna hariç beklendiği gibi ilerler neredeyse daima lityum klorür bir eşdeğerini reaksiyonda içermek gereklidir[6].

Vinil triflatlar, triflik anhidrit veya değişik triflamid reaktifler ($ArNTf_2$) kullanılarak enolatlardan hazırlanabilir. Simetrik olmayan ketonlarla, sonuç ürün enolizasyon için kullanılan baz tercihi ile kontrol edilebilir (Şema 2.45). LDA ile kinetik enolat üretilir. Müteakip triflasyon ve bağlanma çift bağın pozisyonunu etkilemez. Alternatif olarak, magnezyum bazı, izomerik diene yol açan termodinamik enolatı verir[7].



Şema 2 45

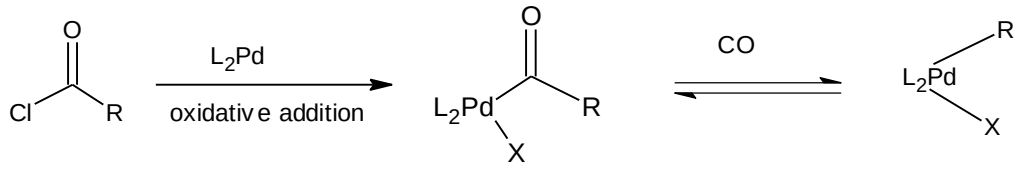
Asit klorürler , keton sentezlemek için kenetlenebilirler, örneğin bir öncü pirenoforin (2.48) (Şema 2.46) ve alkinil ketonlar.



Şema 2 46

2 48

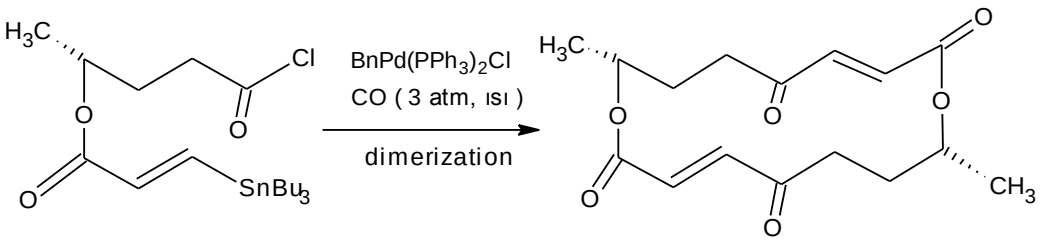
Reaksiyonun orijinal prosedüründe kuru hava atmosferi denmesine rağmen, karbon monoksit kullanılırsa genellikle daha temiz ve daha verimli bir reaksiyon olur. Bu, oksidasyon katılmasından sonra oluşan geçiş ürününün, dekarbonilasyona uğrayıp ara ürünlere sebebiyet verebilecek açil paladyum(II) kompleksi olmasındandır(Şema 2.47). Dekarboksilasyon, Le chatelier prensibi ile uyum içinde aşırı CO' nun varlığı ile bastırılır. Bunun bir gerekçesi, CO altında aril ve vinil halojenürlerin bağlanma reaksiyonlarının geçiş ürün karbonilasyona uğrarken, keton ortaya çıkarmalarıdır.



Şema 2 47

2.4.1 Stille Reaksiyonu Kullanılarak Makrohalkalaşma

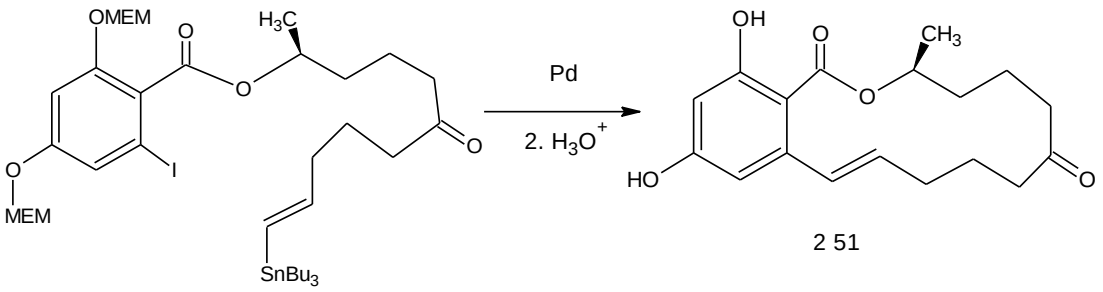
Stille reaksiyonu büyük halkaların kapatılması için artan sıklıkla kullanılmaktadır. Şaşırtıcı olarak, basit şartlar altında bile iyi verimler elde edilmektedir. Pirenoforin (2.49), gibi diolitler asit klorürlerin (2.50) dimerleşmesi ile, stille reaksiyonu vasıtasıyla hazırlanmaktadırlar.



2 50 2 49

Şema 2 48

Katalizör optimizasyonu burada da büyük bir etkiye sahiptir. Polimer destekli trifenilfosfine paladyum konulmasının zearalenone (2.51) (Şema 2.49) sentezinde en iyi sonuçları verdiği görülmüştür.



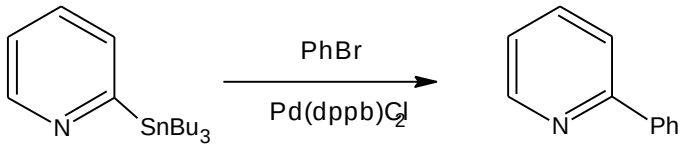
2 51

Şema 2 49

Diğer bir yaklaşım bir polimer desteği üzerine kalay parçası yerleştirmektir. Bunun, kalay ara ürünlerinin polimere bağlı kalması ile saflaştırmanın kolaylaştırılması gibi bir artı avantajı vardır.

2.4.2 Stille Reaksiyonunun Dezavantajları

Stille reaksiyonunun düşük verim, yada hiçbir ürün vermediği, kabul edilemez zor koşullar gerektirdiği muhtelif durumlar vardır. Reaksiyon çokça çalışıldıkça, hızları ve verimi arttırmak için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bir teknik, bakır veya gümüş yardımcı katalizatörü eklemektir (Şema 2.50). Bakır(I) sık olarak kullanılmaktadır.

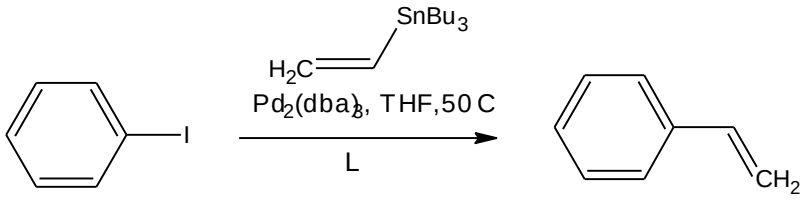


additive	verim	zaman
Yok	47%	4 h
Ag_2O	48%	80 min
CuO	82%	80 min

Şema 2.50

Bu yardımcı katalizatörlerin ana rolü fosfin konsantrasyonunu ayarlamaktır. Ligand trifenilfosfin olunca, yüzlerce hız artırımı başarılabilir. Yüksek derecede çözünen ligand trifenilarsin olduğu zaman bakırın az bir etkisi vardır. NMR deneyleri (^{31}P ve ^{119}Sn) bakırın, fosfinleri tersinir olarak koordine ettiğini göstermiştir. Aşrı fosfinin varlığı ile bir çok önemli adım inhibe olacağı için, bu şüphesiz aşırılığı uzaklaştırarak hızı arttıracaktır. Bakır tarafından koordinasyon tersinir olduğu için, konsantrasyon katalizatörün dekompoze olacağı kadar düşmez. İkinci bakır etkisi de mümkündür. Kalaydan bakıra transmetalleşme olduğu ve transmetalleşmeye uğrayan maddenin organobakır maddesi olduğu söylemiştir. Bununla birlikte, bu sadece yüksek polar çözücülerde ve bakırla kompleks yapan ve böylece reaktivitesini düşüren trifenilfosfin varlığında mümkündür.

Bir diğer seçenek ligandların değişimidir (Şema 2.51). Örneğin, trifenilfosfinden trifurilfosfine yapılan değişiklik yüz kat hız artışına sebep olabilir. Trifenil arsinin daha da iyi bir ligand olduğu bildirilmiştir[8].



L	Relative Hız	Verim
PPh_3	1	15%
$P(_2\text{-furyl})_3$	105	95%
$AsPh_3$	1100	95%

Şema 2 51

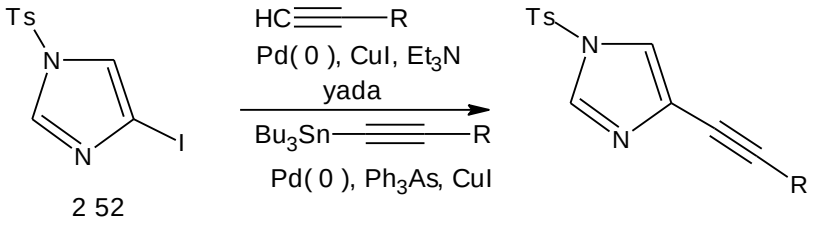
Bu ligandlar paladyum(II) için daha kötü donörler olarak gözükürler, böylece transmetalleşme için oksidatif katılma ürününü daha ulaşılabilir yaparlar, fakat Pd(0) için daha iyi donörlerdir, bu sebepten katalitik maddeleri stabilize ederler.

Daha pratik olarak, kalay reaktifinin eş kenetlenme ile kaybından düşük verimler kaynaklanabilir. Kalay maddeleri paladyum(II) ile stokiyometrik olarak homo couple yapabilir. Bu reaksiyon, paladyum için iyi bir re-oksidan olan oksijen varlığında katalitiktir. Bazı durumlarda, reaksiyon karışımının tamamen dondurup – çözme ile gazının giderilmesi gereklidir.

2.5 Doğru kenetleme reaksiyonu seçimi

Dört büyük kenetleme reaksiyonları; Stille, Negishi, Suzuki ve Sonogashira reaksiyonlarıdır ve hangisinin kullanılacağı birçok değişkene bağlıdır. Eğer aklin

kenetlenecekse ilk seçim Sonogashira reaksiyonudur. Eğer başarısızlıklar veya başka gruplar kenetlenecekse; seçim geriye kalan 3 reaksiyondur. Sonogashira reaksiyonu ana grubun ön şekillenmesi gibi opsiyonlarda genellikle en uygunudur. Organometalik bileşik gerekli olmayabilir fakat bu reaksiyon her zaman en yüksek verimi vermeyebilir; bu deneysel olarak belirlenmelidir. İyodo imidazol için (2.52), kalay ile Stille kenetlemesi, fenil asetilen (R=Ph) için Sonogashira reaksiyonundan daha etkiliyken silil eter (R=CH_2OTBS) için bunun tam tersi bulunmuştur (şema 2.52).



2 52

Şema 2 52

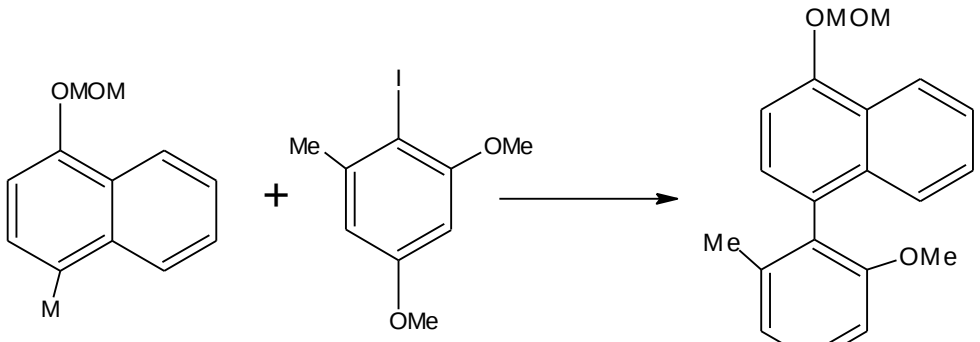
Eğer kompleks alkil grubu transfer edilirse, Stille kenetlemesi muhtemelen uygun olmaz çünkü grup transfer seçiciliği yanlıştır.

Organometaliğin sentezinin metodunda seçime rehberlik edecek bir faktör vardır. Çinko reagentler sık sık değil ama genellikle susuz (anhydrous) kalay halojen tuzu ile transmetalleme vasıtasıyla uygun lityum reaktifinden yapılmaktadır. Kalay ve bor reaktifleri çinko reaktiflerinden daha basit yapılıdırlar ve daha geniş bir fonksiyonel grup aralığına tolerans sağlar. Bor reaktiflerinin sentezi için metotlar iyi tanımlanmıştır. Kalay reaktifler için daha fazla esneklik vardır.

Reaksiyon karışımının saflaştırılması özellikle geniş çaplı işler için önemli olabilir. Çinko ve bor ikincil ürünleri genellikle basit ekstraksiyonla ortamdan ayrılabilirler. Kalay artıkları her zaman çok kolay kontrol edilemez. Organokalay atığının kontrolü çinko veya borunkinden çok daha ciddi bir problem oluşturmaktadır.

Stille kenetlenmesinin diğer dönüşümlere karşı bir avantajı da kalay grubunun daha kararlı olmasıdır. Böylece kenetlenmeye hemen öncelik tanımaya ihtiyaçları yoktur. Bu bazı adımları daha önceye getirebilir ve Sentetik planlama daha kolay yapılabilir.

Sonuç olarak reaksiyonun çalışıp çalışmayacağı sorusu mevcuttur. Birçok karşılaştırılabilir çalışmalar mevcuttur. Engellenmiş sistemlerde, Suzuki kenetlemesi ve Negishi reaksiyonları genellikle en iyi ürünleri verirken Stille reaksiyonu daha az etkili veya başarısızdır (şema 2.53). Trialkilkalay grubunun boyutu göz önüne alındığında sonuç şaşırtıcı değildir.



M = $SnBu_3$, 0%

M = $B(OH)_2$, 79%

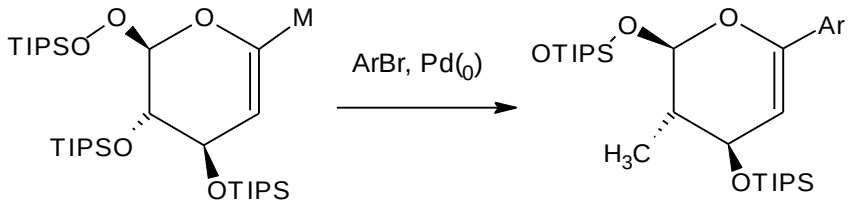
M = ZnCl, 50%

Şema 2 53

4 – metallendirilmiş imidazollerin aril, heteroaril ve vinil halojenlerle kenetlenmelerinin karşılaştırılması göstermiştir ki sadece küçük farklılıklarla çinko genellikle sadece verimde küçük artışlarla ürünler verir. Metallendirilmiş triazoller için Stille reaksiyonu asit klorürlerle kenetleme için daha üstün nitelikteyken Negishi reaksiyonu aril halojenlerin kenetlenmesi için daha iyidir.

C – aril glisal'in (2.53) sentezi için Suzuki ve Negishi reaksiyonlarının en etkilileri olduğu bulunmuştur(Şema 2.54). Negishi reaksiyonundaki ürünlerin, koşullar ve reaktiflerin oranlarına çok hassas olduğu bulunmuştur. Kalay ve magnezyum

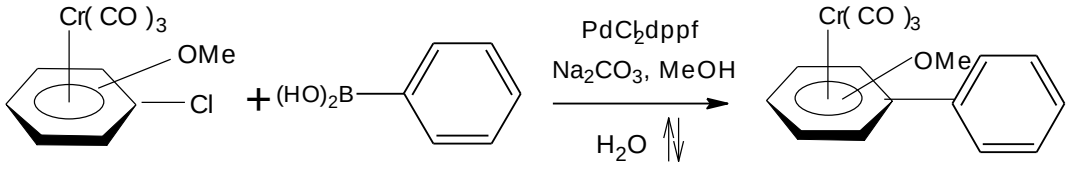
reaktiflerinin kenetlenmesi daha az verimle sonuçlanır. İlgili lityum reaktifi ise ürün vermez.



2 53

Şema 2 54

2 – kloroanisol'ün (2.54) Krom trikarbonil kompleksi fenil magnezyum bromür,fenil çinko klorür veya fenil boronikasitle aynı ürünlerde kenetlenebilir (şema 2.55). Önemli fark, Suzuki reaksiyonunun önemli derecede daha kısa süre gerektirmesidir (30 dakika). Krom'a kompleksleşme olmadan kenetlenme gerçekleşmez[2].



2 54

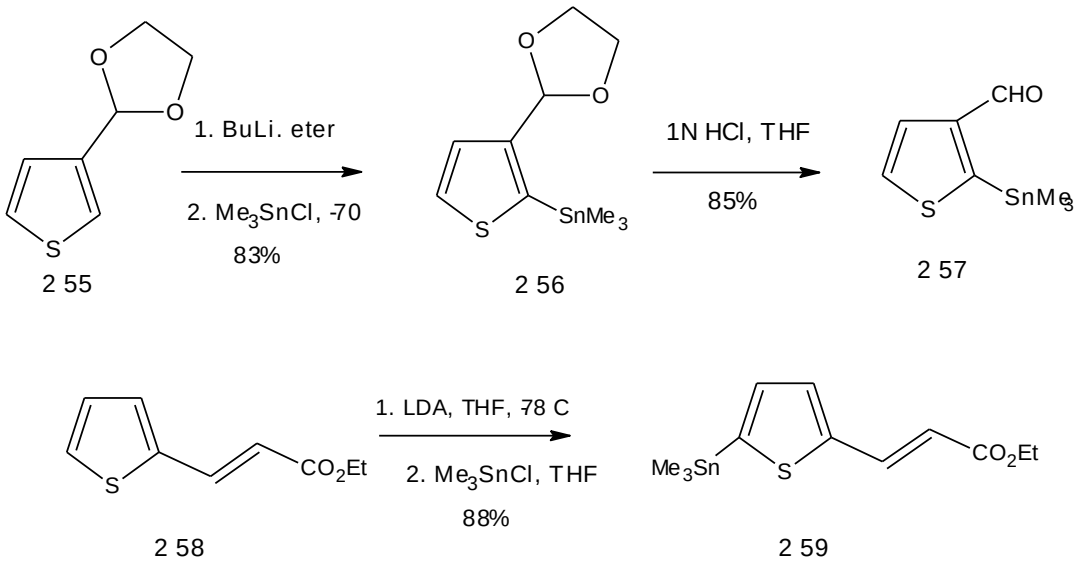
Şema 2 55

2.6 Tiyofen ve Türevlerinde Stille Reaksiyonu

2.6.1 Kalay Tiofenlerin Hazırlanması

Kalay tiyofenlerin hazırlanması için bir çok yol olmasına rağmen bunlardan üç tanesi tercih edilmektedir. A – tiyofenin direkt metallenmesini takip eden kalay elektrofili ile sonlandırılması, b – halotiyofenlerin halojen metal değişimini takip eden kalay elektrofili ile reaksiyonu ve C–pd katalizatörlüğünde halotiyofen ve hekzaalkildikalay arasındaki reaksiyondur. Tiyofenlerin direkt metallenmesini takip eden kalay elektrofili ile reaksiyonu kalay tiyofenlerin hazırlanmasında en sık kullanılan metottur. Orto yönlendirici grup yokluğunda metalleme, C_{sp2} – S bağının

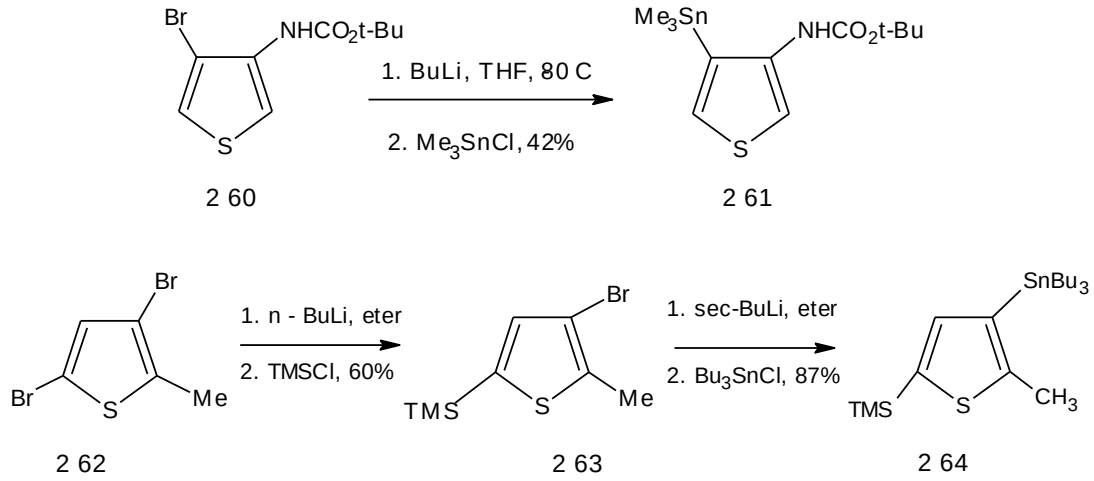
indüktif etkisinden dolayı α – pozisyonunda gerçekleşir. Tienilkalay (2.56) 2 – (-tienil) – 1 – 3 – dioxalone (2.55) ile n – Buli ile muamelesini takip eden Me_3SnCl ile söndürülmesiyle hazırlanmıştır. Dioxalone (2.56) in asidik hidrolizi 2 – kalaytiyofen – 3 – karboksialdehidi (2.57)' ı oluşturur. Bazı durumlarda, TMEDA ilavesi metalleme işlemini kolaylaştırmaktadır[9]. Bazı durumlarda ise, hacimli baz kullanımı nükleofilik ataklara hassas fonksiyonel gruplara sahip yapılarda avantaj sağlamaktadır. Böylece (E) – 3 – (2 – tienil) propenoate (2.58)' in direkt metallenmesi LDA ve oluşan lithiotiyofenin trimetilkalayklorür ile söndürülmesiyle steryoisomeric olarak saf (E) – 3 – (5 – trimetil kalay – 2 – tirnil) propenoate (2.59) i vermek üzere yapılabilir (şema 2.56).



şema 2 56

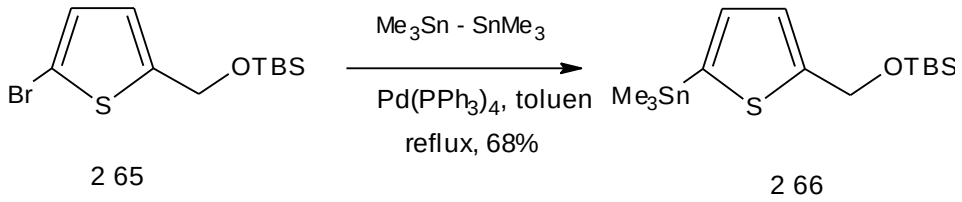
Halotiyofenlerin halojen – metal değişimini müteakip kalay elektrofili ile söndürülmesi kalaytiyofenlerin hazırlanmasındaki diğer bir yaklaşımdır. Bu metot özellikle regiokimyanın önemli olduğu zamanlarda kullanışlıdır, çünkü regiokimya direkt metalleme için genellikle ters bir işlemdir. 4 – kalaytiyofenin (2.61) hazırlanmasında, t – butil N – 4 – bromo – 3 – tienil) karbomate n – BuLi un soğutulan çözeltisine ilavesi sonucunda katılmanın ters çevrildiği durumdakinden daha temiz bir reaksiyon verir. Kalay (2.61) kararlıdır ve flash kromotografi ile saflaştırılabilirken, diğer regioizomerler silikajelde bozunur ve C – Sn bağı kopmuş ürün verir. 2,4 dibromo – 5 – metiltiyofen (2.62) e bir eşdeğer n – BuLi ile muamele edilince, regioselektive halojen – metal değişimi C(2) pozisyonunda gerçekleşir, ve 2

– sililtiyofen (2.63) yi verir sonra da (2.63)' nın ikinci bir halojen metal değişimini C(4) pozisyonunda müteakip kalaylama 4 – kalaytiyofeni verir (2.64) (şema 2.57).



Şema 2 57

Kalaytiyofenlerin hazırlanması için, bir çok fonksiyonel grup halotiyofen ve hekzaalkildikalay arasındaki Pd katalizli reaksiyona tolerans tanır. Buna rağmen, pratikte bu metot hekzaalkil dikalay'ın disproportionation reaksiyonundan dolayı çok fazla tüketiminden muzdariptir. Brootiofen84 $Pd(Ph_3P)_4$ etkisinde hekzametildikalay ile reflux edilince kalay (2.66) iyi verimle elde edilir (şema 2.58).

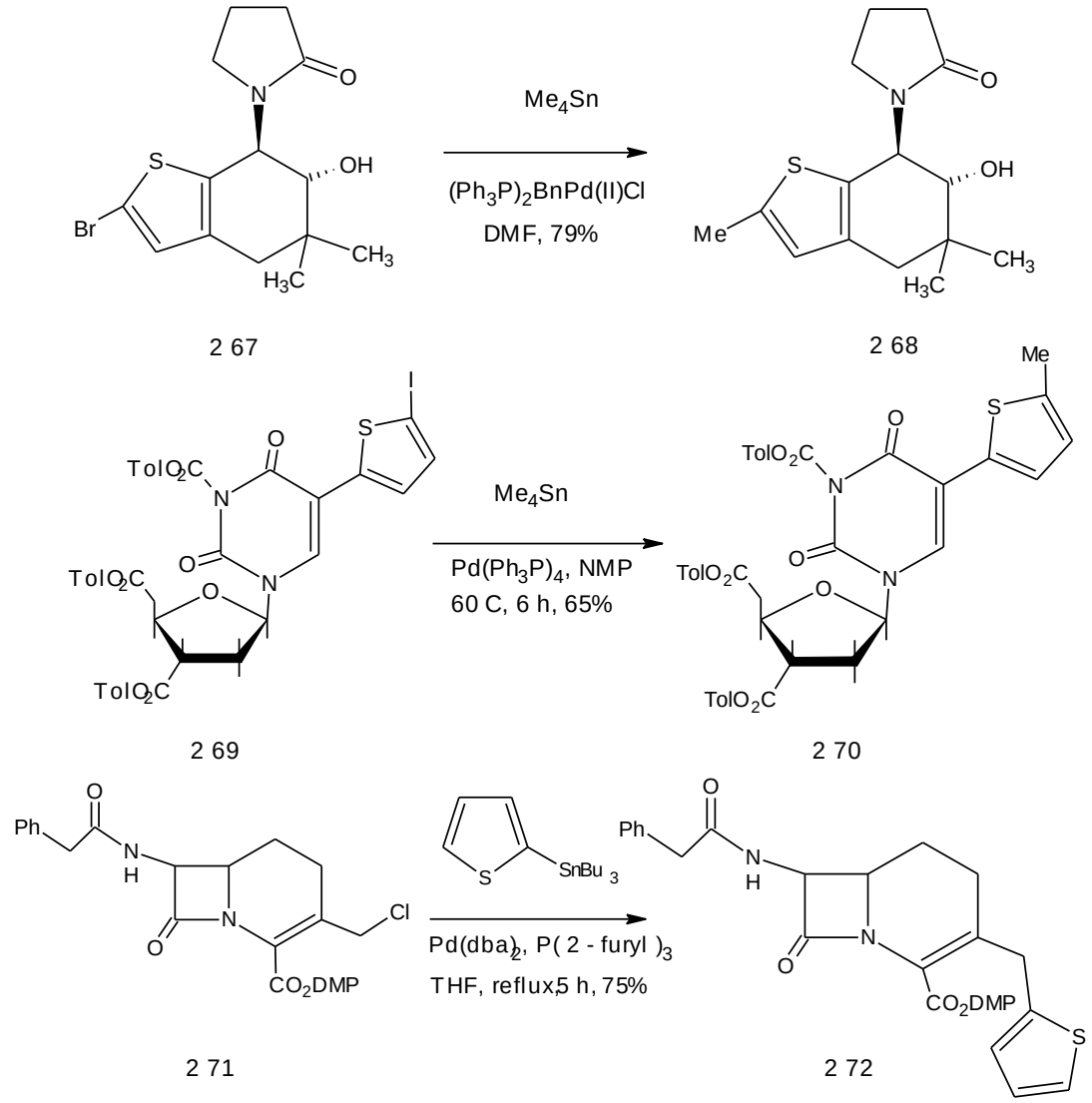


Şema 2 58

2.6.2 Alkil, Vinil ve Alkintiofenler:

Halotiyofenler (2.67) ve (2.69) in metallenmesi stille reaksiyonu ile tetrametilkalay ile metillenmiş tieno[3,2 – b] piran (2.68) ve tienildeoksiuridine (2.70) vermek üzere gerçekleştirilir. Temel olarak bir allil klorürün kenetlenmesi, klorometilcephem

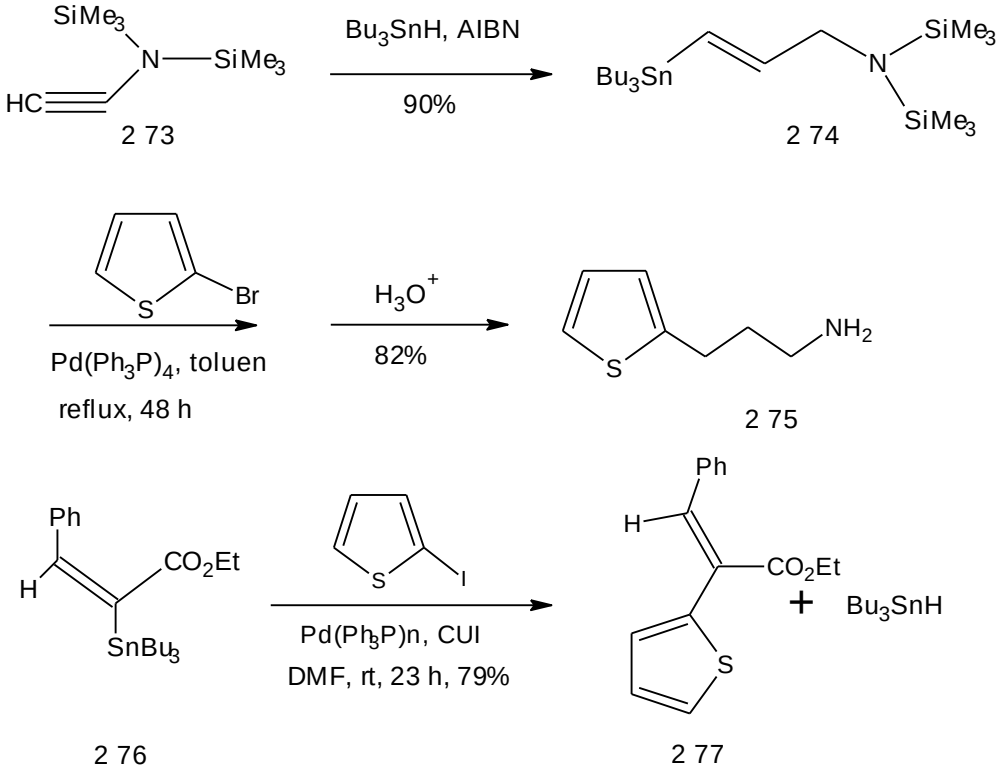
(2.71) ve cephalosporinin C_3 tiyofen anoloğu için bir ara yapı olan 2 – tri – n butilkalay tiyofen (2.72) bileşiklerini verir (şema 2.59).



şema 2 59

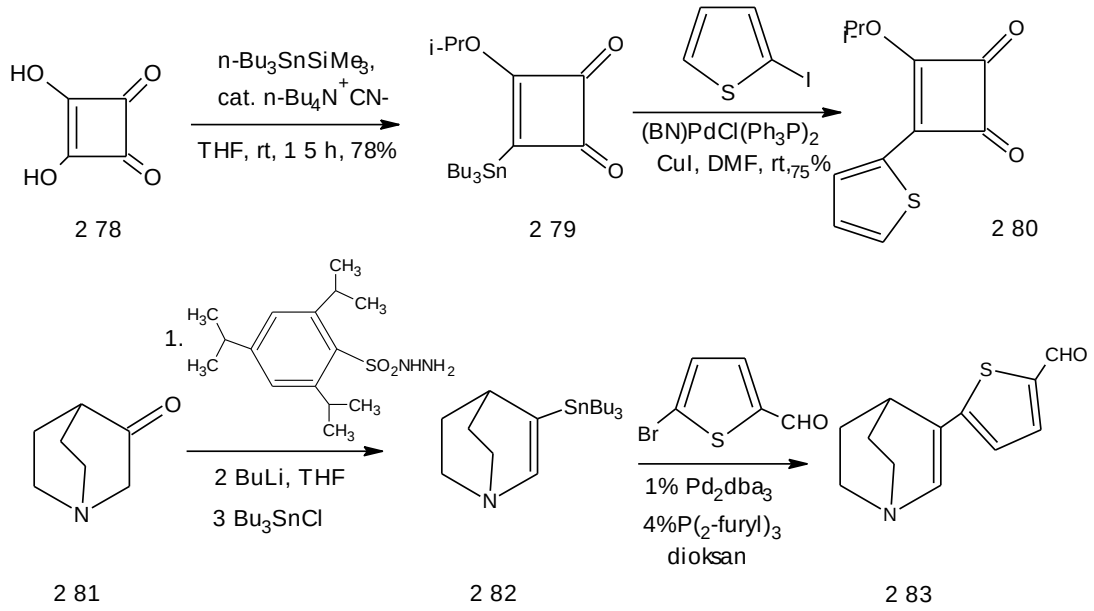
2 bromo tiyofen ve 1 ethoksi – 2 tribütal – n – kalayeten yada 1 etoksi – 1 – tri n bütil kalayetenin stille adduct tı sırasıyla korunmuş dienil aldehit yada ketondur. Vinil kalay (2.74), bis(trimetilsilil) proporgyl amin (2.73) nin hidrokalaylanmasından kapalı olarak E izomeri olarak türetilir. Bu 2 bromo tiyofenle kenetlenerek hidrolizden sonra (E) – cinnamiyl amin (2.75)'i verir. Bir başka durumda, fenil (E) –

2 alkinoate ın Pd aracılığı ile hidrokalaylanmasından elde edilen steryoizomerik olarak saf fenil (E) – 2 tribütilkalay – 2 alkenoate (2.76), 2 – iodo tiyofenle steryo olarak tarif edilen tri substutiye α,β – doymamış esteri (2.77)'ü vermek üzere reaksiyona girer (şema 2.60).



şema 2 60

Liebeskind ve arkadaşları 3 – 4 diisopropil squarate (2.78)'ü kalaysiklobütendion' a (2.79)' ye 1,4 katılma eliminasyon serisiyle dönüştürdüler. (2.79) sonra 2 – iodotiofenle substitüye siklobütendione (2.80)' ü vermek üzere kenetlendi. Başka bir durumda, 3 – lithioquinuclidin – 2 ene 3 – quinuclidinone (2.81)' ün shopiro reaksiyonundan elde edildi, Bu_3SnCl ile söndürüldü ve yegane 'enamin kalay' (2.82)' i verir. Kalay (2.82) ve 5 bromo – 2 formil tiyofenin stille reaksiyonu 3 – tienilquinuclidine (2.83)'u verir (şema 2.61).

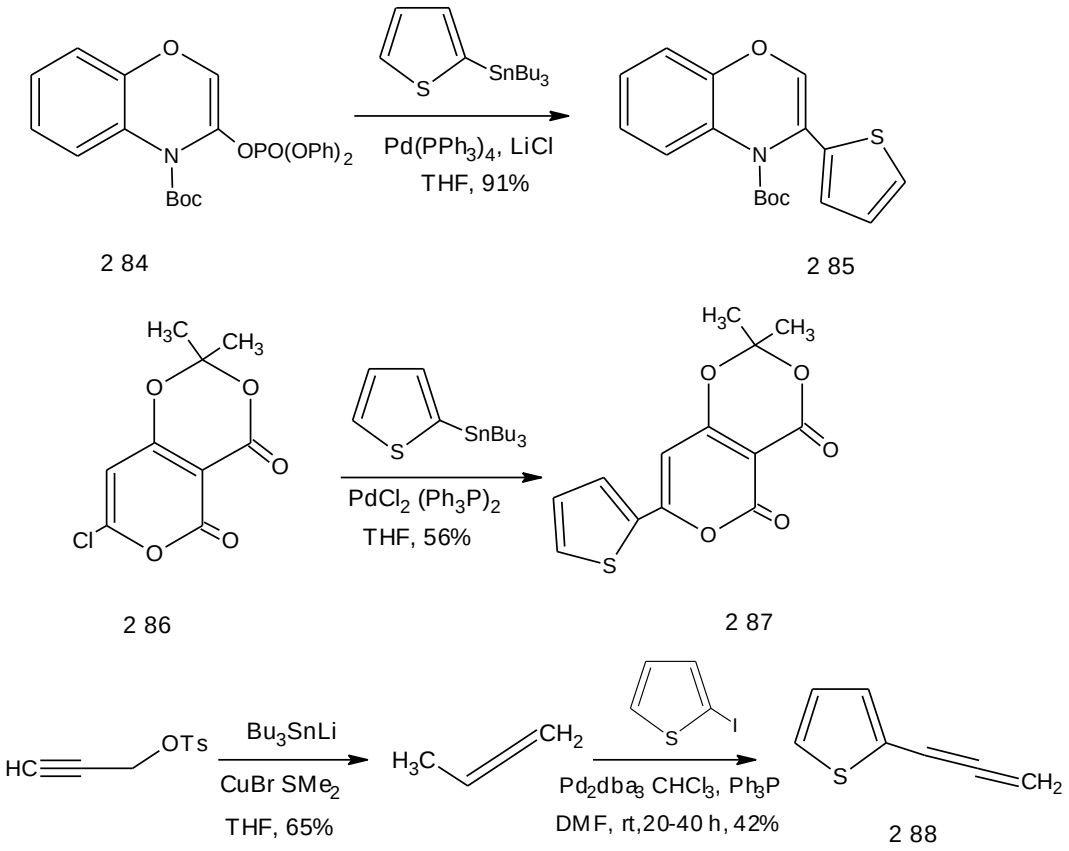


2 78 2 79 2 80

2 81 2 82 2 83

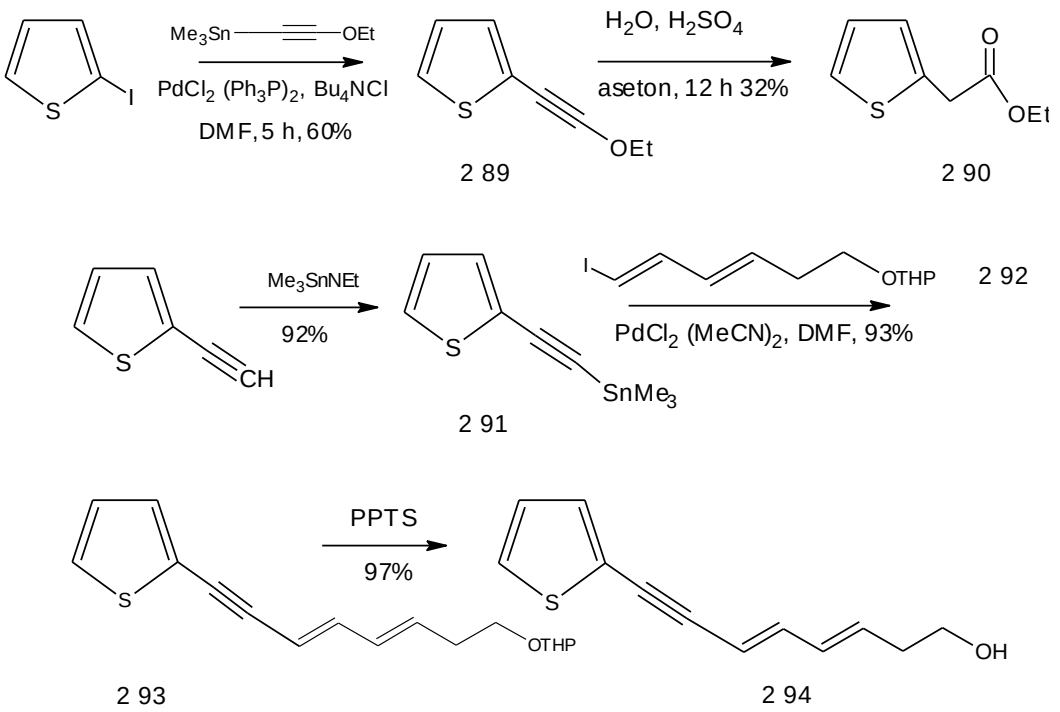
şema 2 61

Vinilfosfat ve bazı vinil klorürler kalaytiyofenlerle kenetlenme de elektrofil olarak kullanılmaktadır. Vinilfosfat (2.84) ve 2 – tribütilkalaytiyofen arasındaki kenetlenme 3 – tirnil – 4H – 1,4 benzoksiazine (2.85)' i oluşturur, bunun yanında 6 – kloropiran (2.86) ve 2 – tribütilkalay tiyofenin kenetlenmesi 6 tienil – 4 hidroksi – 2H – piran- 2 one (2.87)' i, piran çekirdeğinin C(6) pozisyonunda fonksiyonellemeye imkan tanıyan bileşiği verir. İlginç olarak, allenilkalay, proporgyl tosilattan bakır yardımlı lityum tribütilkalayın katılmasıyla elde edilir ve 2 iodo tiyofenle kenetlenince de hızlı bir şekilde 2 – tienilallene (2.88)' i oluşturur (şema 2.62).



şema 2 62

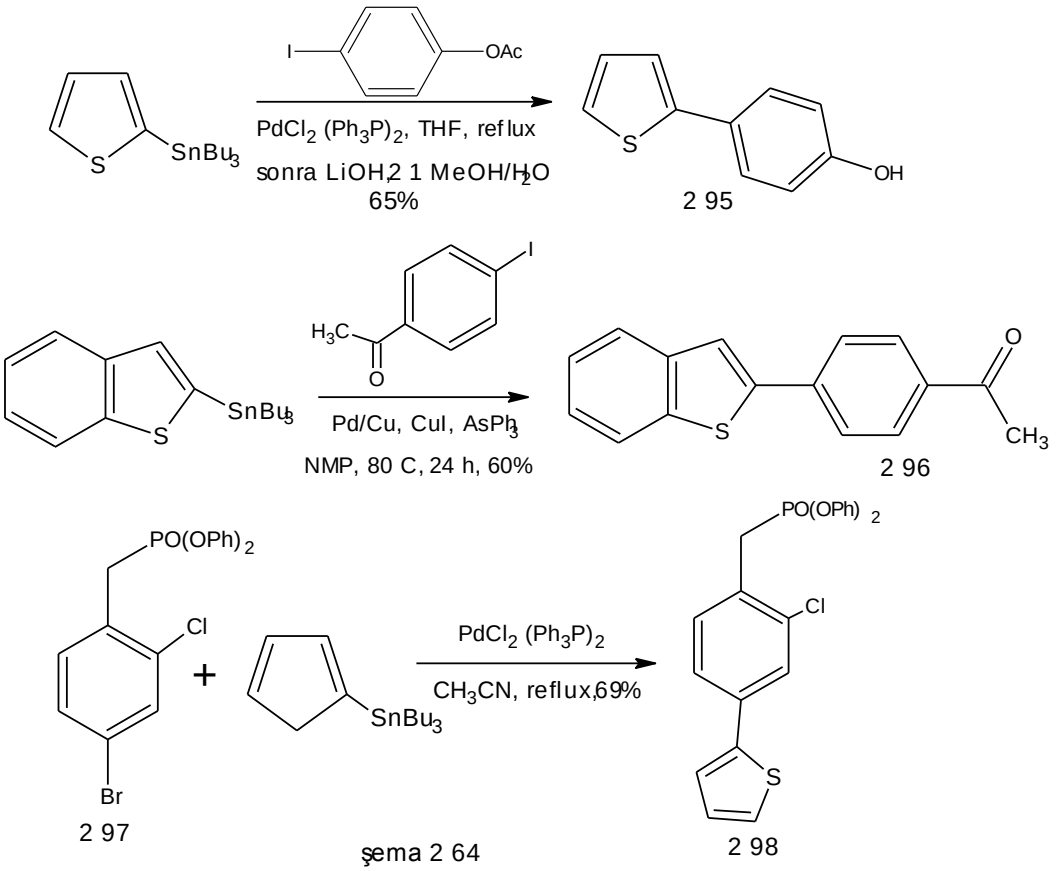
Sonogoshiro reaksiyonu alkin fonksiyonelliği için en yumuşak ve en yaygın metot olmasına rağmen, elektron çekici yada elektron sunan gruplara sahip olan asetilen için sınırlı kullanımları vardır. Buna rağmen 2 – iyodotiyofen ve etoksi(trimetilkalay) asetilenin stille reaksiyonu, estere hidroliz edilebilen etoksietiniltiyofen (2.89) sentezine izin vermektedir. Kalayların arilasetilen hazırlamak için kullanımlarının diğer faydaları da, daha fazla fonksiyonel gruba tolerans sağlaması ve steryokimyasal bütünlüğü daha iyi muhafaza etmesidir. Stille in doğal olarak bulunan tienildieninol (2.94)' nin total sentezinde alkinil kalay (2.91), etiniltiyofen ve (dietilamino) trimetil kalaydan türetilir ve vinil iyodür (2.92) ile kenetlenir ve izomerik olarak saf dienin (2.93) yi verir, bunu takip eden hidrolizi steryokimyasal olarak saf (3E, 5E) – 8 – (2 – tienil) – 3,5 oktadien – 7 in – 1 ol (2.94), doğal bir insecticide olan crysonthemum macrotumdan izole edilen bileşiği verir[10] (şema 2.63).



şema 2 63

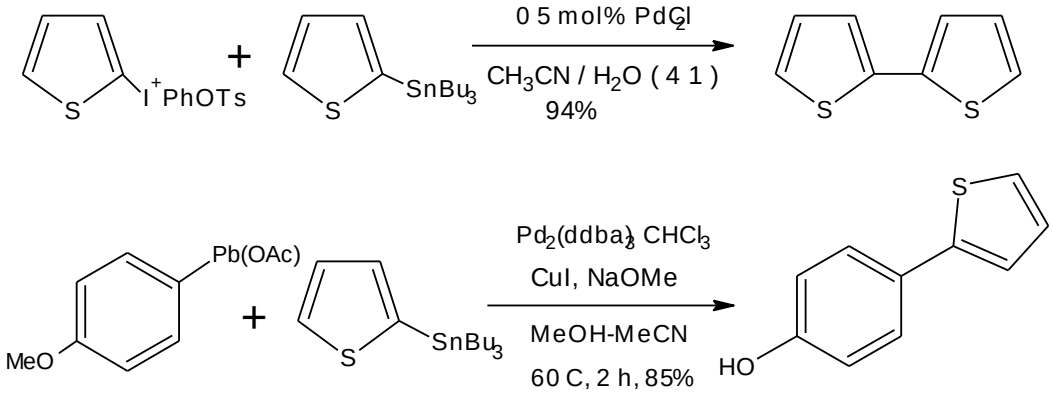
2.6. 3 Aril Tiyofenler

Ariltiyofenlerin ve heteroariltiyofenlerin sentezinde stille reaksiyonunu faydalı kılan bir çok çalışma rapor edilmiştir. Bir durumda, 2 – tribütil kalytiyofen, p-asetoksifenil iod ile kenetlenerek hidrolizden sonra tienilfenolü (2.95)' i vermiştir. Başka birinde, 2 – tribütilkalaybenzo[b] tiyofen ve p – asetiliodobenzenin reaksiyonu aril benzotiyofen (2.96)' u pahalı olmayan Pd / C' yi heterojen katalizatör, CuI' yı yardımcı katalizatör ve $AsPh_3$' ü yumuşak ligand olarak kullanarak vermiştir. Daha da fazlası, Kennedy 2 – tribütilkalaytiyofeni ve 2 – kloro – 44 – bromobenzilfosfanatı (2.97) kenetleyerek heterobiaril fosfonat (2.98)' i sentezlemiştir. Bu reaksiyon esnasında katalizatörün 2 saatte bir kısım kısım ilavesi yavaş bozunma için gerekli bulunmuştur (şema 2.64).



şema 2 64

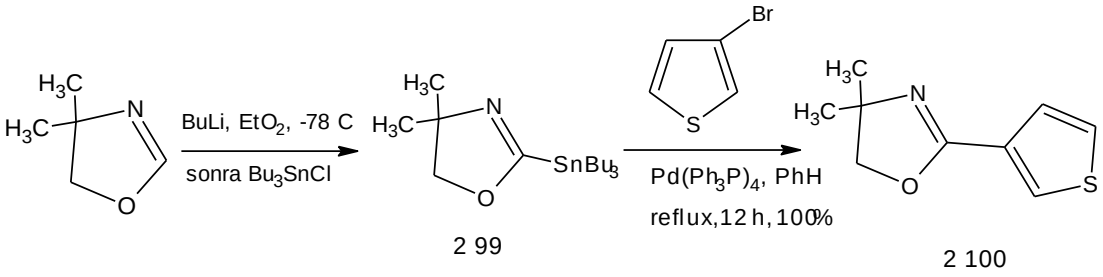
Üstelik, ariltiofenler hipervalent iod tuzları veya organokurşun bileşikleri elektrofil olarak aril veya vinil halojenür yada triflatların yerine kullanılarak stille reaksiyonu ile hazırlanabilirler. Hipervalent iod tuzları oda sıcaklığında kenetlenecek kadar reaktiftirler (şema 2.65).



şema 2 65

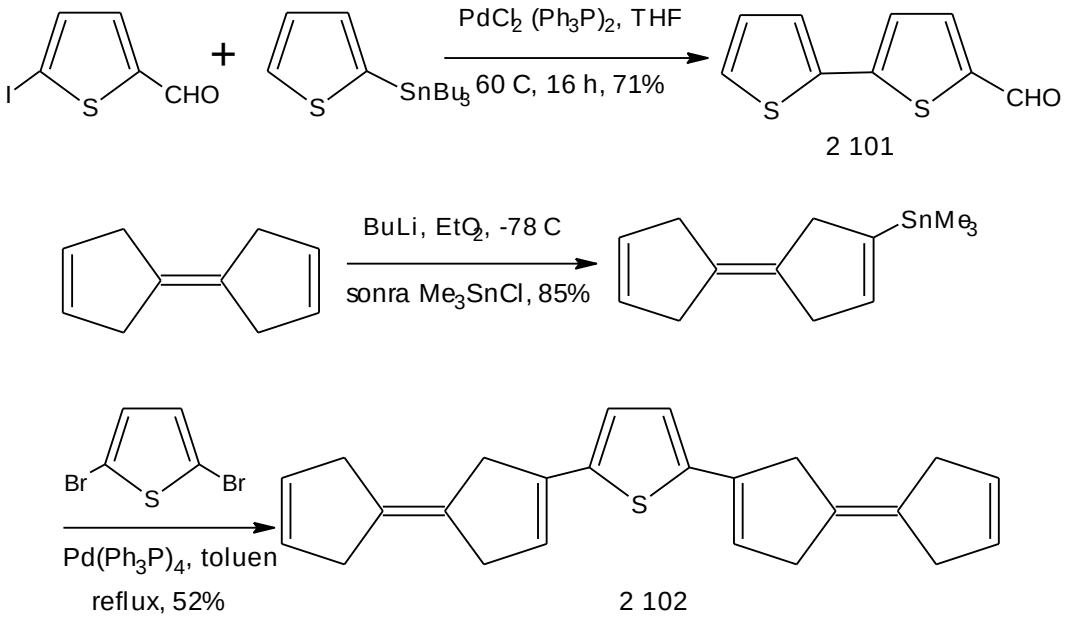
2.6.4 Heteroariltiyofenler

2 – oksazolinil grubu maskelenmiş aldehid yada karbolsilli asid gibi davranabilir ve nükleofilik ve elektrofilik aromatik sübtitüsyonlarda metalleme de yönetici olarak davranır. Aril grignard reaktiflerinin ve metil lithiooksazoline nin sınırlı kenetlenme reaksiyonları rapor edilmiştir. Buna rağmen 3 – bromotiyofen ve 4,4 dimetil 2, oksazolinden türetilen 2 – kalay okszolin (2.99) stille reaksiyonu 2 – tieniloksazoline (2.100)' ü verir. Çiral 2 bromo oksazolinlerin ve tiofeenkalayların asimetrik stille versiyonları oksazol – 2 il ve 2 – oksazolin – 2 – il trimetilkalayların aril halojenürlerle kenetlenmesinde tespit edilmiştir (şema 2.66).



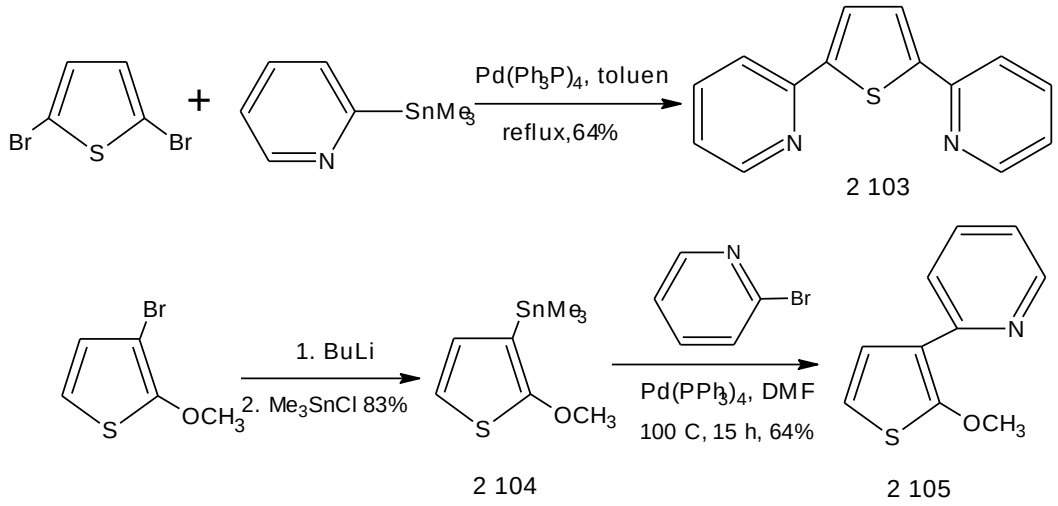
şema 2 66

Bazı bitienil ve tertienil türevleri mantar önleyici, nematicidal ve tohumların filiz vermesini önleyiciliğini kapsayan biyolojik aktivite gösterirler. Stille reaksiyonu bu tiyofenlerin hazırlanması için uygun yöntemdir. Örneğin, 5 – iyodo 2 – tiyofen karboksialdehid ve 2 – tribütilkalaytiyofenin reaksiyonu 5 – (2' – tienil) – 2 – tiyofen karboksialdehid (2.101)' ü verir. Buna ilaveten, tertienil ve bitieniltürevleri 3,4 – dinitro – 2,5 – dibromotiyofen ve 3 metilsülfonil – 2 – bromotiyofen elektrofil olarak kullanılarak hazırlanmıştır. Üstelik tetratiafulvalene (TTF), organik iletkenlerde Π – elektron vericisi olan, ilgili trimetilkalay tetratiofulvalen' e dönüştürülür ve daha sonra 2,5 dibromatiyofenle kenetlenerek 2,5 – tienilbistetratiafulvalen (2.102)' i oluşturulur (şema 2.67).



şema 2 67

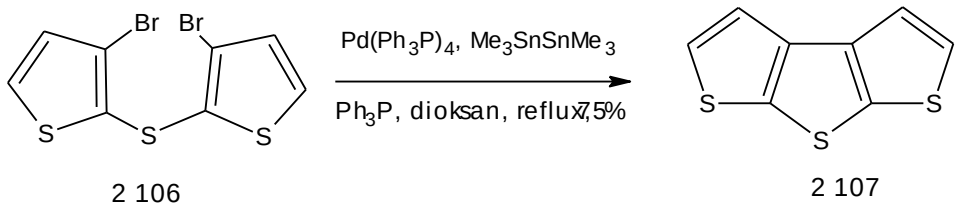
Tienilpiridinler de biyolojik açıdan oldukça ilgi çekmektedir. Stille reaksiyonu ile sentezleri iyi örnekler vermiştir. Bir durumda , 2 – (trimetilkalay) piridinin 2 eşdeğeri ve 2,5 dibromo tiyofen Pd katalizli kenetlenme reaksiyonu ile 2,5 – bis(2 – pridil) tiyofen (2.103)' yı vermiştir. Gronowitz' in grubu stille reaksiyonu ile hazırlanmış piridin sübtitüye hidroksi bitiyofenler ile ilgili bir seri yayın yapmışlardır. 3 – bromo – 2 – metoksitiyofen C(5) pozisyonunda regiokimyasal halojen – metal değişimi ile 3 – tri – n metil kalay – 2 – methoksitiyofene (2.104)' ye dönüştürülmüş takip eden stille reaksiyonu 2 bromopiridin ile istenilen tienilpiridin (2.105)' i vermiştir(şema 2.68).



şema 2 68

2.6.5 Tiyofen İçeren Yapışık Heteroaromatikler

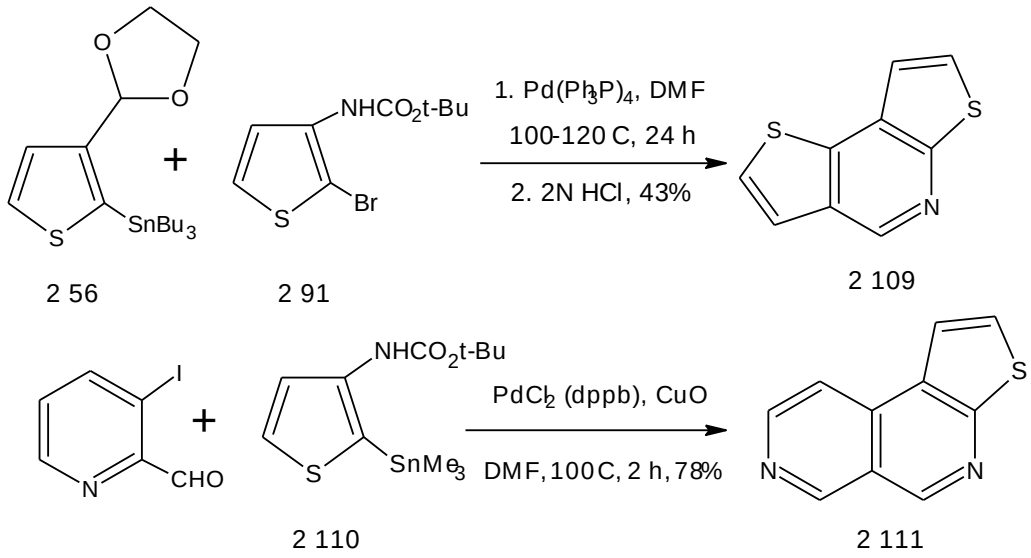
Tiyofen içeren condensed heteroaromatiklerin sentezinde stille reaksiyonu anahtar basamaktır. Stille - Kelly reaksiyonunda dibromide (2.106) hekzametildikalay ile muamele edilir $Pd(Ph_3P)_4$ varlığında ve dithientiyofen (2.107)' ı oluşturur(şema 2.69).



şema 2 69

Gronowitz ve çalışanları 2 – (2 – trimetilkalay – 3 tienil) – 1,3 dioksalon (2.39) ile ter – bütil N – (ortho – bromotienil) carbomate (2.108) ile kenetlenerek stille ürününü verir, asit katalizli dekoruma ve halkalaşma ditienopiridin (2.109)' u verir[11]. Karakteristik olmayarak stille reaksiyonunun düşük verimi tahminen (2.39)' un siterik açıdan çok hacimli oluşundandır, çünkü çok kalabalık bir ara ürüne neden olur. Zıt olarak t – butil N – (2 – trimetilkalay – 3 – tienil) – carbomate

(2.110), 3 – iodo 2 – formilpiridin ile thieno [3,2 – b] naftopiridin (2.111)' ü vermek üzere iyi verimle kenetlenir(şema 2.70)[12].



2 56 2 91 2 109

2 110 2 111

şema 2 70

3. DENEYSEL KISIM

Bu çalışmada ileriki çalışmalarda polimerleştirilmesi düşünülen mono ve di bisfenol tiyofenlerin sentezi, tiyofenin çeşitli kalay türevlerinin sentezleri gerçekleştirildikten sonra uygun halojenür içeren anisol bileşikleriyle stille karbon – karbon bağ oluşumu reaksiyonu ile sentezlendi.

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tiyofen	Across
p- Bromo anisol	Across
Tribütil kalay klorür	Aldrich
n- BuLi	Aldrich
Piridine hidroklorür	Across
$(PPh_3)_4Pd(0)$	Aldrich
Alumina	Merck
Silika	Merck
Hegzan	Teknik (saflandırıldı)
Eter	Merck
HCl	Merck
Aseton	Merck

3.2. Kullanılan Cihazlar Ve Yöntemler

3.2.1. FT-IR spektrofotometresi

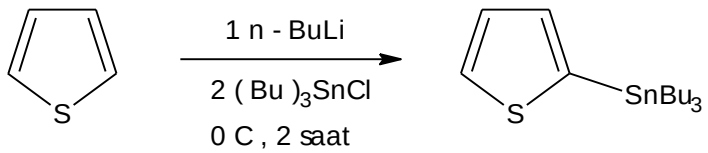
FT-IR spektrumları Jasco FT-IR 5300 model spektrofotometre ile ölçülmüştür. Sıvıların FT-IR spektrumları NaCl disk üzerine damlatılarak, katıların FT-IR spektrumları ise KBr pelet hazırlanarak alındı.

3.2.2. ^{1}H-NMR spektrometresi

^{1}H ve ^{13}C-NMR spektrumları 250 MHz Bruker AC-3000 cihazında alınmıştır.

3.3. Çıkış Bileşiklerinin Sentezi

3.3.1 Tribütilkalay Tiyofen Sentezi:

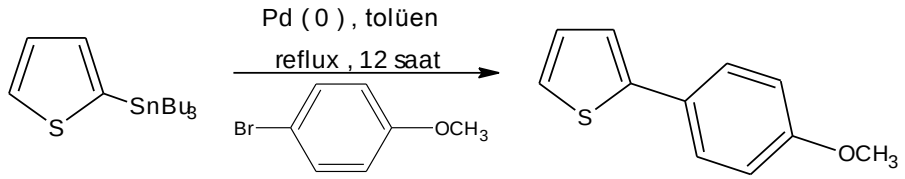


şema 3 1

Yirmi beş mmol tiyofen 30 ml eter içinde çözülerek buz banyosunda 0 ^{o}C dereceye soğutuldu. Üzerine 1,6 m lik n – BuLi' un hegzandaki çözeltisi azot atmosferi altında damla damla ilave edilerek 1 saat sabit sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra çözeltiye tribütilkalayklorürden 7 ml (25 mmol) ilave edildi ve bir saat daha karıştırıldıktan

sonra reaksiyon karışımı suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Eter ile ekstrakte edildikten sonra sodyum sülfat ile kurutuldu ve eter rotary de uçurularak 2 -tribütilkalay tiyofen sıvı olarak elde edildi. vakumda damıtılarak saflaştırıldı.(8.1 gr, %85).

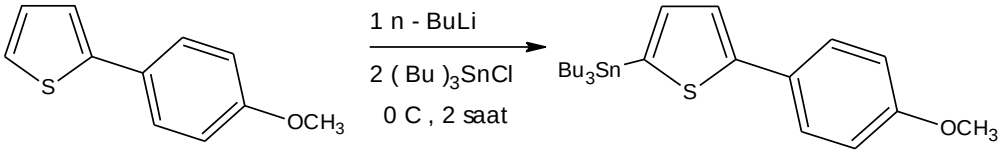
3.3.2 2 – (4 –metoksifenil)Tiyofen sentezi:



şema 3 2

Yirmi bir mmol 2 – tieniltribütilkalay klorür 30 ml tolüende çözüldü üzerine 1 gr (1 mmol) tetrakis trifenilfosfin paladyum(0) katalizatörü 20 ml THF te çözülerek ilave edildikten sonra, 4 gr (21 mmol) p – bromo anisol ilave edildi ve 12 saat boyunca reflux edildi. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Eter ile ekstrakte edildikten sonra sodyum sülfat ile kurutulup eter rotary de uçuruldu. Kolon(I) şartlarında kolon kromotografisi uygulandı. Metanol de kristallendirilerek saflaştırıldı (3,1 gr %80 mp: 106-107 ^{o}C).

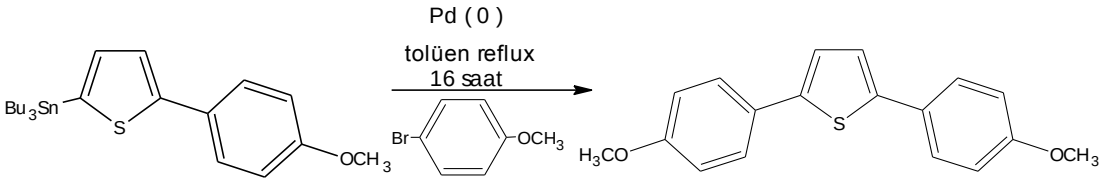
3.3.3 2 – (4-metoksifenill) 5 -Tribütilkalay Tiyofen Sentezi:



şema 3 3

2 gr (10 mmol) 2 – (4 – metoksifenil) tiyofen 20 ml eter de çözüldü buz banyosunda 0 ^{o}C ye soğutulduktan sonra üzerine n– BuLi' un 1,6 M lık hegzandaki çözeltisinden 7 ml azot atmosferi altında damla damla ilave edildi ve bir saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra çözeltiye 2,8 ml (10 mmol) tribütilkalay klorür ilave edildi ve iki saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Eter ile ekstrakte edildi ve sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra eter uçuruldu PTLC(I) şartlarında saflaştırıldı (3.7 gr %75).

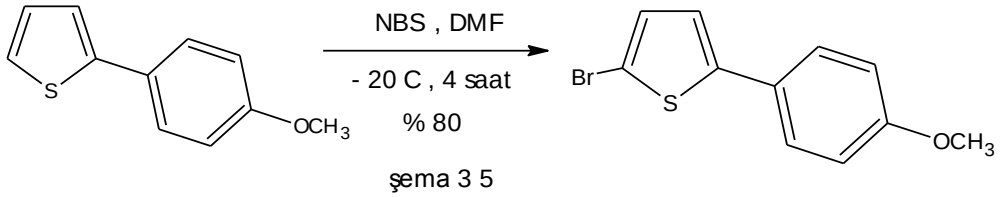
3.3.4 2,5 bis (4 – metoksifenill) Tiyofen Sentezi:



şema 3 4

3,2 gr (6.7 mmol) 2 – (4-metoksifenil) 5- tribütilkalay tiyofen 30 ml tolüende çözüldü ve üzerine 0,35 gr tetrakis trifenilfosfin paladyum(0) katalizatörü 10ml THF te çözülerek ilave edildikten sonra 0.9 ml (6.7 ml) p – bromo anisol ilave edildi ve 16 saat boyunca reflux edildi. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Eter ile ekstrakte edildikten sonra sodyum sülfat ile kurutulup eter rotary de uçuruldu. Elde edilen katı ürün kolon(II) şartlarında kolon kromotografisi ile saflaştırıldı (1.5 gr mp:216- 217 ^{o}C %60).

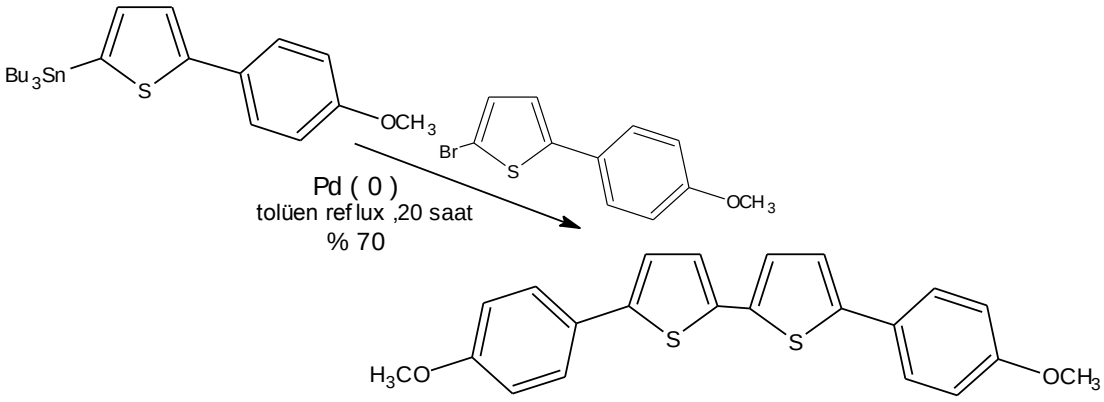
3.3.5 2 – (4 –metoksifenil) – 5 – Bromo Tiyofen Sentezi:



şema 3 5

1.25 gr (6.6 mmol) 2 – (4 – metoksifenil) tiyofen 20 ml THF' te çözülerek – 20 ^{o}C ye soğutuldu ve üzerine ışıksız ortamda 1.2 gr (6.6 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildi ve 4 saat aynı şartlarda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buza dökülerek reaksiyon sonlandırıldıktan sonra diklormetan ile ekstrakte edilip sodyum sülfat ile kurutuldu ve solvent rotary de uçurulduktan sonra 2 – (4 – metoksifenil) – 5 – brom tiyofen kolon(III) şartlarında kolon kromotografisi ile saflaştırıldı.

3.3.6 2,5 - bis(4 –metoksifenil) Bitiyofen Sentezi:

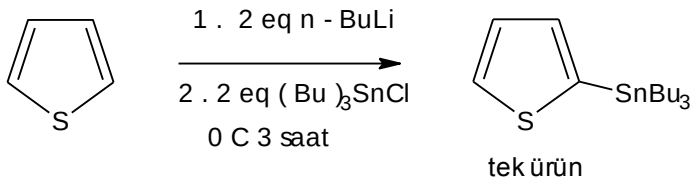


şema 3 6

2,5 gr (5.2 mmol) 2 – (4 – metoksifenil) – 5 – tribütil kalay 40 ml tolüende çözüldükten sonra üzerine 0.27 gr (0.25 mmol) tetrakis trifenilfosfin paladyum(0) katalizatörü 10 ml THF te çözülerek ilave edildi. çözeltiye son olarak hazırlanan 2 – (4 – metoksifenil) – 5 – brom tiyofen ilave edildi ve 16 saat boyunca reflux edildi. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Eter ile

ekstrakte edildikten sonra sodyum sülfat ile kurutulup eter rotary de uçuruldu. Elde edilen katı ürün PTLC(II) yapılarak saflaştırıldı(mp: 227-230 ^{o}C %70).

3.3.7 2,5 – bis(tribütilkalay) Tiyofen Sentezi:

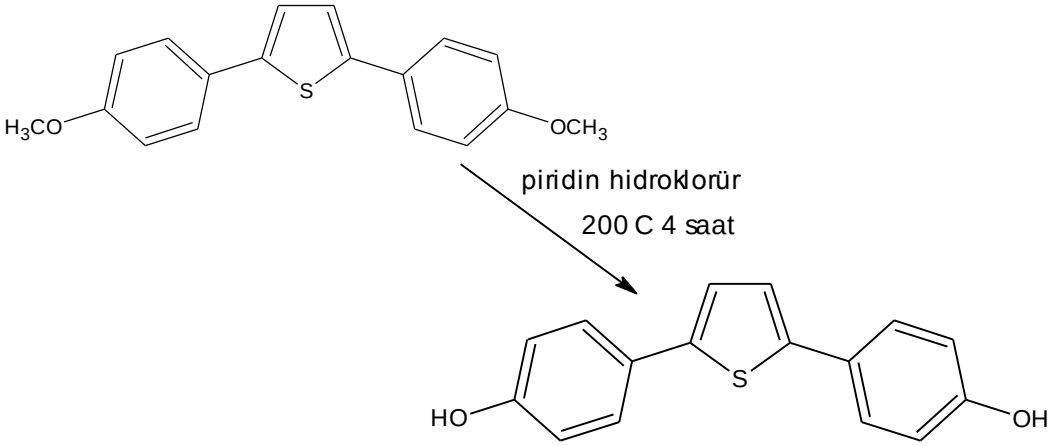


tek ürün

şema 3 7

0.72 gr (8.55 mmol) tiyofen 11 ml eter içinde çözüldükten sonra 0 ^{o}C de azot atmosferi altında n – BuLi nin 1.6 M lık hegzandaki çözeltisinden 11 ml (17 mmol) damla damla ilave edildikten sonra aynı şartlarda 3 saat boyunca karıştırıldı. Üzerine 9.2 ml (17 mmol) tribütil kalay klorür ilave edilerek 3 saat botunca karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Eter ile ekstrakte edildi ve sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra eter uçuruldu ve vakum damıtması yapılarak saflaştırıldı. Oluşan üründe sadece 2 - tribütilkalay tiyofen olduğu 2,5 – bis(tribütilkalay) tiyofen olmadığı gözlendi.

3.3.8 2,5 bis(4-hidroksifenil) Tiyofen Sentezi:



şema 3 8

1 mol 2,5 bis(4 – metoksifenil) tiyofen' e 0,2 mol piridin hidroklorür ilave edildi, karışım 4 saat boyunca 200 ^{o}C de karıştırıldı. 4 saat sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışıma 100 ml su ilave edildi ve 10% HCl çözeltisi ile pH 1 e asitlendirildikten sonra 300 ml eter ile ekstrakte edildi. Sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra eter uçuruldu. Ele geçen katı ürün kolon(II) şartlarında saflaştırıldı[14].

3.4 TLC Analizleri

3.4.1. P-TLC (I) Şartları

Tabaka	Alumina nötral HF_{254}
Tabaka boyutları	20 cm x 20 cm
Tabaka kalınlığı	1000 μ
Tabakanın hazırlanması	30 gr. adsorban, 23 ml. su ile çalkandı. Çekilen tabakalar 60 dk. Havada, daha sonra bir gece 100°C'de etüvde kurutuldu.
Yürütücü	Hegzan %80, Etil asetat %20
Tank doygunluk süresi	1 saat

3.4.2. P-TLC (II) Şartları

Tabaka	Silica Gel HF_{254}

Tabaka boyutları	20 cm x 20 cm
Tabaka kalınlığı	1000 μ
Tabakanın hazırlanması	30 gr. adsorban, 60 ml. su ile çalkandı. Çekilen tabakalar 60 dk. Havada, daha sonra bir gece 100°C'de etüvde kurutuldu.
Yürütücü	Hegzan %80, Aseton %20

3.5. Kolon Kromatografisi Şartları

3.5.1. Kolon Kromatografisi Şartları (I)

Adsorban	Silicagel
Kolon çapı	1,5 cm
Kolon yüksekliği	20 cm
Yürütücü	Hegzan %80, Etil asetat %20

3.5.2. Kolon Kromatografisi Şartları (II)

Adsorban	Silicagel
Kolon çapı	1,5 cm
Kolon yüksekliği	40 cm
Yürütücü	Hegzan %70, Etil asetat %30

3.5.3. Kolon Kromatografisi Şartları (III)

Adsorban	Silicagel
Kolon çapı	1,5 cm
Kolon yüksekliği	40 cm
Yürütücü	Hegzan %90, Etil asetat %10

4. TARTIŞMA

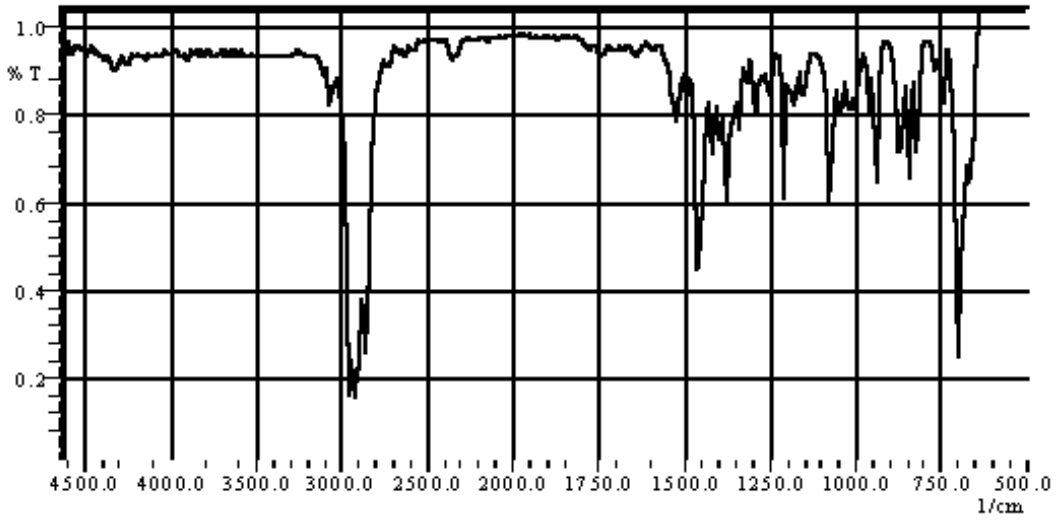
Polyfonksiyonel heterosiklik bileşiklerin hazırlanması, doğal ürün sentezleri, ilaç dizaynı, moleküler tanımlama ve malzeme biliminin çektiği ilgi kadar ilgi çekmektedir. Tiyofen temelli bileşiklerin kendiliğinden gösterdikleri lüminesans, redoks aktivitesi ve elektron transferi gibi elektronik özellikleri 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. Dolayısıyla bu tür yapıların kolay ve yüksek verimle sentezlenmesi gerekmektedir. 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.

Literatürde yer alan bir çalışmada, tiyofen uygun koşullarda çinko klorür ile organo çinko türevine dönüştürülerek p – iyodo anisol ile, $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ ile i-Bu_2AlH nin reaksiyonu sonucu ortamda in situ oluşturulan $Pd(PPh_3)_4$ katalizatörlüğünde reaksiyona sokularak tiyofenin fenol türevleri elde edilmişti[14].

Bizim çalışmamız da sahip oldukları özelliklerden dolayı oldukça değerli olan mono ve di bisfenol tiyofenlerin sentezini, tiyofenin uygun koşullarda organo kalay türevine dönüştürerek ve daha sonra p – bromo anisol ile paladyum(0) katalizatörlüğün de Stille coupling reaksiyonu ile gerçekleştirildi.

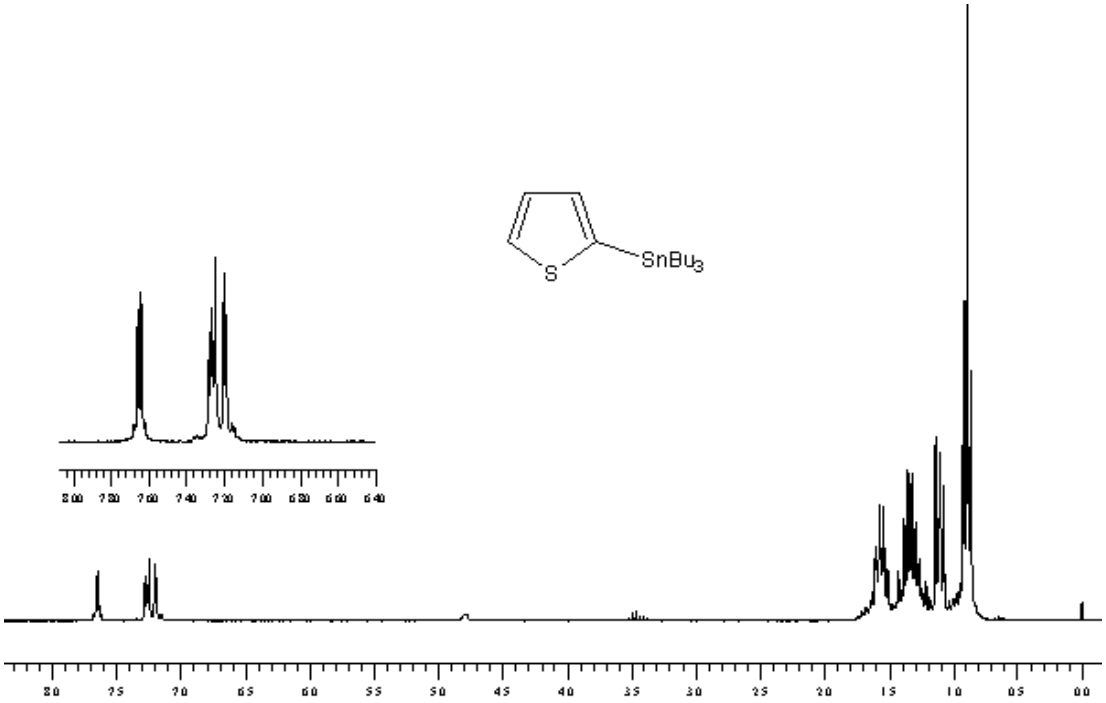
Tez çalışmamızın ilk aşamasında da hem mono hem de di bisfenol tiyofen sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanacağımız yapıların sentezi gerçekleştirildi. Bunlardan ilki olan 2 – tribüyil kalay tiyofen (a) sentezi, tiyofenin önce n – BuLi ile reaksiyonu sonucunda C_2 karbonundaki protonunun koparılıp nükleofilik konumuna

getirilmesini takip eden tribütil kalay klorür (I) ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirildi. Elde edilen yapının FT - IR ve ^{1}H - NMR spektrumları sırasıyla şekil 4.1 ve 4.2 de verilmiştir. FT - IR spektrumunda gözlenen 3100 cm^{-1} deki pik tiyofenin aromatik yapısından kaynaklanırken, 2950 cm^{-1} civarındaki pikler bütil grubuna ait alifatik yapıdan ileri gelmektedir.



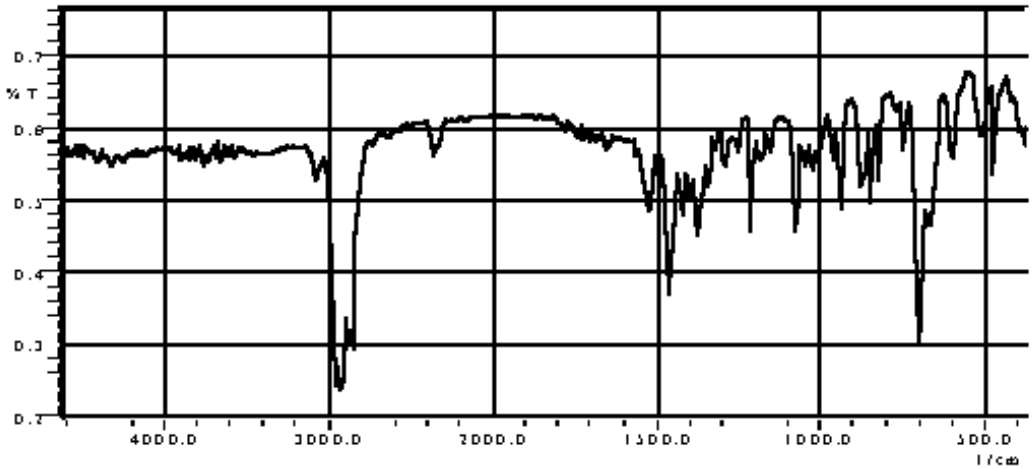
Şekil 4.1: 2-(tribütil kalay) tiyofen'e ait FT - IR spektrumu

^{1}H - NMR spektrumun da ise 0.9 ile 1.7 ppm arasındaki pikler bütil protonlarını simgelerken, 7.2 ile 7.65 ppm deki pikler tiyofenin aromatik protonlarından kaynaklanmaktadır. Bütil protonlarından kaynaklanan pikler bütil grubundaki protonların birbirlerine yakın kimyasal kaymalara sahip olmalarından dolayı çoklu yarılmalar şeklinde gözlemlenmiştir. Bu piklerden sadece kalay atomuna bağlı karbondaki protonlar diğerlerine göre farklı kimyasal kaymaya sahip olduğu için açık bir triplete yarılmıştır. Son olarak spektrumda aromatik hidrojenlere ait integral alanının, alifatik hidrojenlerin integral alanına oranının 1:9 olarak bulunması yapıyı doğrulamaktadır.



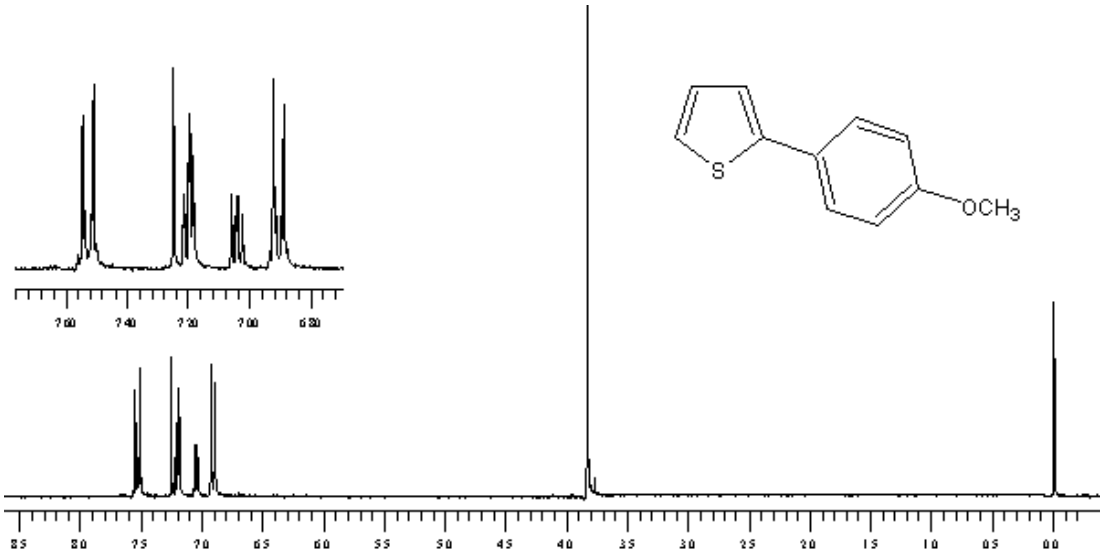
Şekil 4.2: 2-(tribütil kalay) tiyofen'e ait ^{1}H – NMR spektrumu

Tiyofenin kalay türevine dönüştürülmesinden sonra 2- (4-metoksi fenil) tiyofen (b) sentezine geçildi. Bunun için daha önce sentezlediğimiz 'a' bileşiği ile laboratuarımızda mevcut olan p – bromo anisol (II) ile yine laboratuarımızda mevcut olan tetrakis trifenilfosfin paladyum(0) (III) katalizatörlüğünde stille coupling reaksiyonu gerçekleştirildi. saflaştırma işlemi sonucunda elde ettiğimiz 'b' bileşiğine ait FT - IR ve ^{1}H - NMR spektrumları sırasıyla şekil 4.3 ve 4.4 te verilmiştir. FT - IR spektrumunda 3105 – 2845 (w), 1576 (w), 1536 (w) 1500 (s),1294 (m), 1262 (s), 1248 (s) pikleri gözlenmiştir.



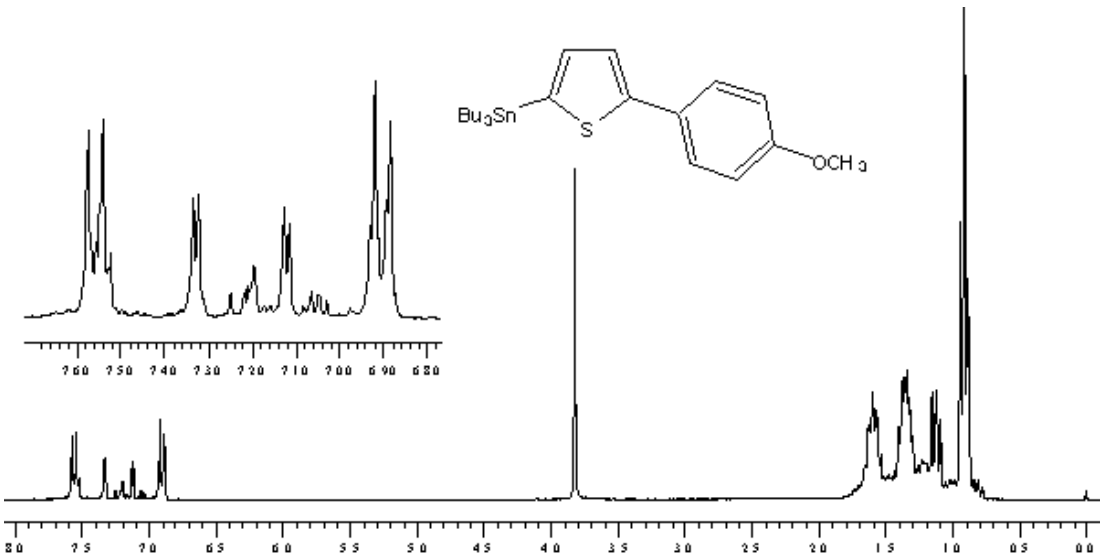
Şekil 4.3: 2 - (4-metoksifenil)-tiyofen' e ait FT-IR spektrumu

^{1}H - NMR spektrumun da ise 3,83 ppm de görülen singlet pik anilsol ait metoksi protonlarından kaynaklanmaktadır ve bu pikin integral alanı 3 birim olarak ölçülmüştür. 6,91 ppm de j: 9 hz değindeki coupling sabiti ve 2 birimlik integral alanı ile doublet olarak gözlenen pik, benzen halkasında ki 3,5 pozisyonlarındaki protonlara aittir. 7.05, 7.19, 7.21 ppm de kompleks yarılma şeklinde gözlemlenen pikler sırasıyla tiyofenin 4,3,5 pozisyonlarındaki protonlarından kaynaklanmaktadır ve bu protonlara ait integral alanı 3 birimdir. Son olarak spektrumda 7.56 ppm de j: 9 Hz coupling sabiti ile doublet olarak gözlenen pik ise benzen halkasındaki 2 ve 6 pozisyonlarındaki protonları simgelemektedir.



Şekil 4.4: 2 - (4-metoksifenil) tiyofen' e ait ^{1}H – NMR spektrumu

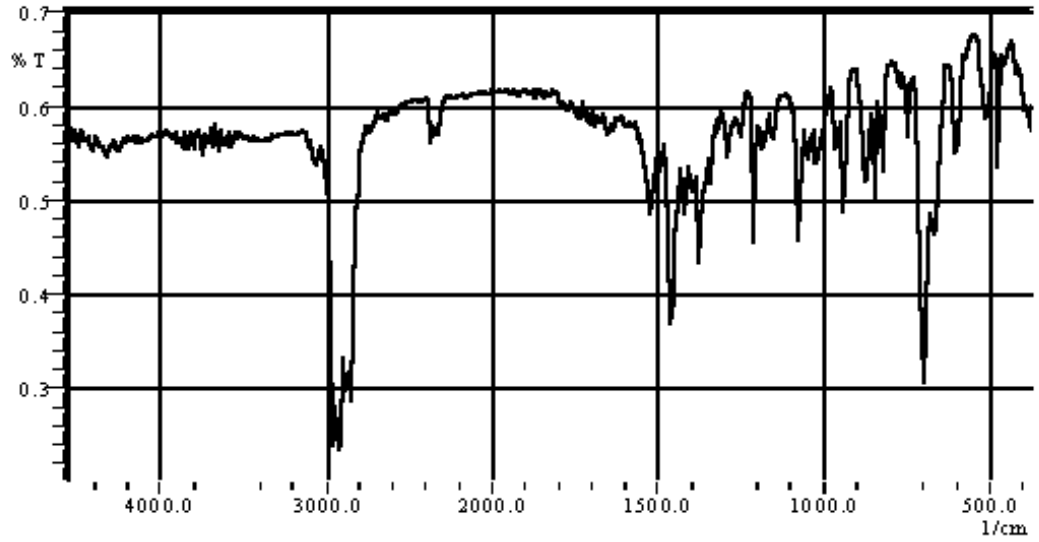
Sentezi gerçekleştirdiğimiz 2- (4-metoksi fenil) tiyofen 'b' bileşiğinin bizim için stratejik öneme sahip olduğunu belirtmiştik. Mono bisfenol tiyofen sentezi için 'b' bileşiği uygun koşullarda II nolu reaktif ile deneysel kısımda bahsedilen koşullarda kalay türevine dönüştürülerek 2 – (4-metoksi fenil) – 5 – tribütil kalay tiyofen (c) bileşiği elde edildi. Bu bileşiğe ait ^{1}H - NMR spektrumu şekil 4.5 te görülmektedir.



Şekil 4.5: 2 - (4-metoksifenil) 5- tribütilkalay tiyofen' e ait ^{1}H – NMR spektrumu

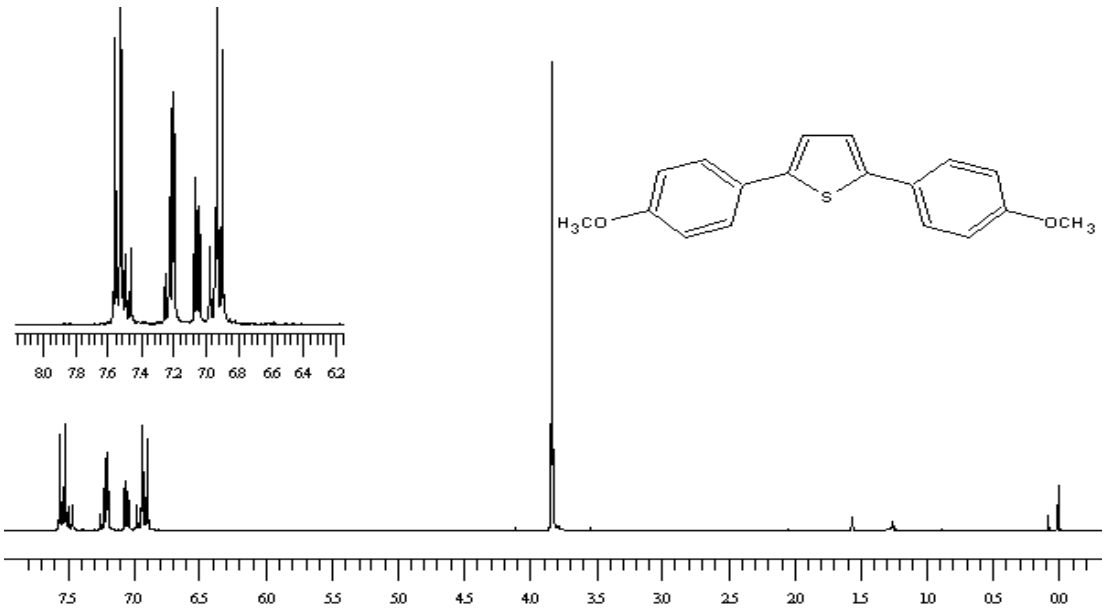
Spektrumdaki 0.9 ile 1.6 ppm arasındaki çoklu yarılmalar şeklinde gözlemlenen pikler kalay atomuna ait bütil grubundaki protonlardan ileri gelmektedir. 3.82 ppm de singlet olarak gözlemlenen pik ise anisol grubundaki metoksi protonlarını simgelemektedir. Son olarak ta spektrumun aromatik bölgesinde gözlemlenen pikler daha önce açıklandığı gibi tiyofen ve benzen halkasındaki protonlardan ileri gelmektedir. Spektrumda gözlemlenen piklere ait integral alanlarının analizi yapıldığında 2:1:12 (aromatik bölge / metoksi / bütil) sonucu bulunmuş ve bütil piklerine ait alanın yüksek çıkması yapının safsızlık olarak kalay klorür içerdiği sonucuna bağlanmıştır.

2- (4-metoksifenil) 5- tribütilkalay tiyofen 'c' sentezi gerçekleştirildikten sonra 2-5 Bis(4-metoksifenil) tiyofen (d) bileşiğinin sentezine geçildi. Bunun için 'c' bileşiği II nolu reaktif ile tetrakis trifenilfosfin paladyum(0) katalizatörlüğünde Stille coupling reaksiyonu gerçekleştirildi. Elde edilen 'd' bileşiğine ait FT - IR ve ^{1}H - NMR spektrumları sırasıyla şekil 4.6 ve 4.7 de verilmiştir. IR spektrumunda 3080-2850 (w), 1580 (m), 1450 (s) 1282, 1250 (m) bandları gözlendi.



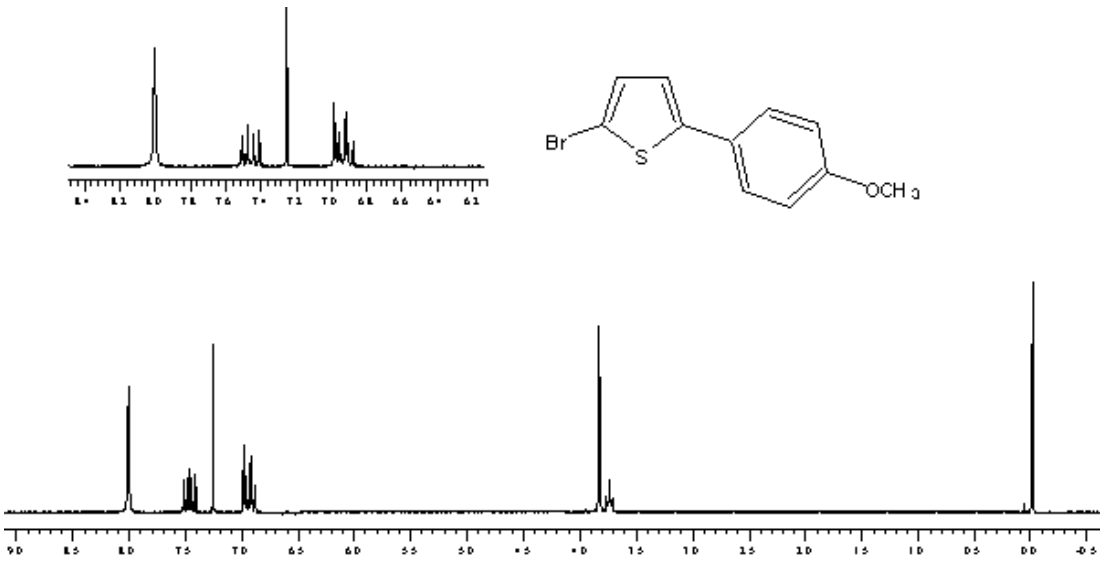
Şekil 4.6: 2-5 Bis(4-metoksifenil) tiyofen'e ait FT-IR spektrumu

^{1}H - NMR spektrumunda ise 3.85 ppm de anisolün metoksi grubuna ait (6H) singlet pik, 6.93 ppm de j:9 Hz copling sabiti ile doublet olarak gözlemlenen pik ise benzenin 3,3` ve 5,5` (4H) protonlarına aittir. 7.15 ppm de ise tiyofenin 3 ve 4 pozisyonlarındaki protonlara ait (2H) pik görülmektedir. Spektrumda son olarak 7.55 ppm de j:9 Hz ile benzen halkasındaki 2,2` ve 6,6` pozisyonlarındaki protonların (4H) sebep olduğu pik görülmektedir.



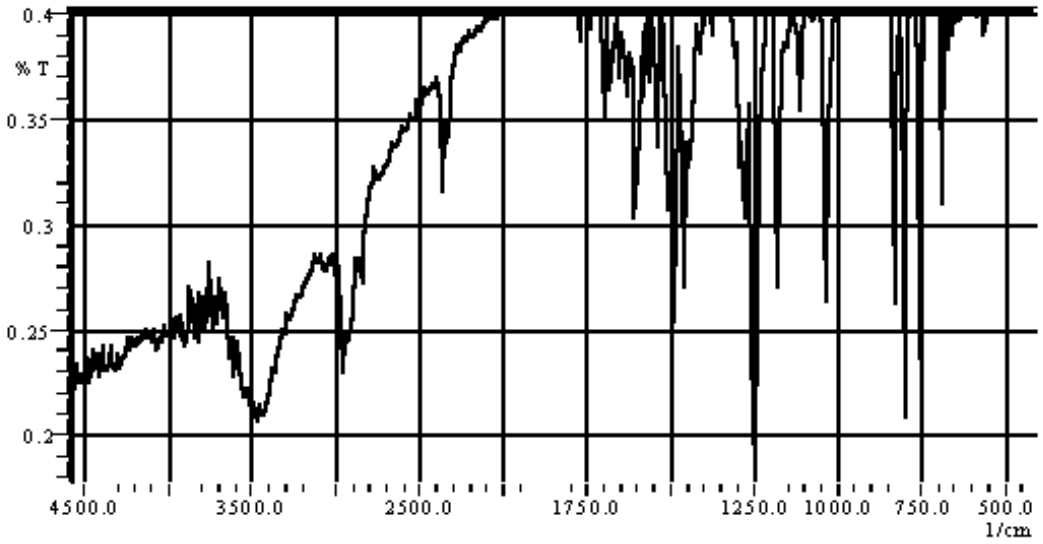
Şekil 4.7: 2 - (4-metoksifenil) tiyofen' e ait ^{1}H – NMR spektrumu

2-5 Bis(4-metoksifenil) tiyofen ‘d’ sentezinden sonra di bisfenol tiyofen sentezine geçildi. Bunun için ara kademede sentezlenen ‘b’ bileşiği tiyofenin 5 pozisyonundan bromlanarak 2 - (4-metoksifenil) – 5 – bromo tiyofen (e) elde edildi. Yapıya ait ^{1}H - NMR spektrumu şekil 4.8 de verilmiştir. Spektrumunda 2- (4-metoksifenil) tiyofenin spektrumunda 7.21 ppm de gözlemlenen tiyofenin C_5 pozisyonundaki protona ait pikin kaybolduğu görülmüştür.



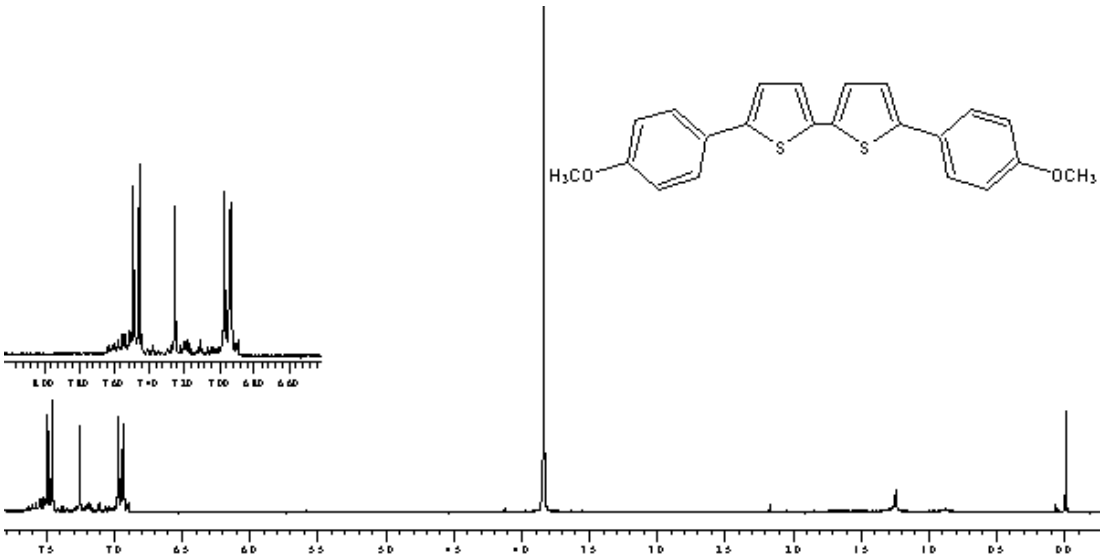
Şekil 4.8: 2- bromo 5 - (4 – metoksifenil) tiyofen’ e ait ^{1}H – NMR spektrumu

2- (4-metoksifenil) tiyofen halojen türevine dönüştürüldükten sonra ara kademede sentezlenen ‘c’ bileşiği ile tetrakis trifenilfosfin paladyum(0) katalizatörlüğünde Stille coupling reaksiyonu gerçekleştirilerek 2,5`(4 – metoksifenil) ditiyofen (f) sentezi tamamlandı. Yapıya ait FT - IR ve ^{1}H - NMR spektrumları şekil 4.9 ve 4.10 de verilmiştir. FT - IR spektrumunda 3490 cm^{-1}, 3080 – 2890 cm^{-1}, 1610 cm^{-1}, 1502 cm^{-1}, 1250 cm^{-1}, bandları gözlemlendi.



Şekil 4.9: 2,5' Bis(4-metoksifenil) ditiyofen' in FT-IR spektrumu

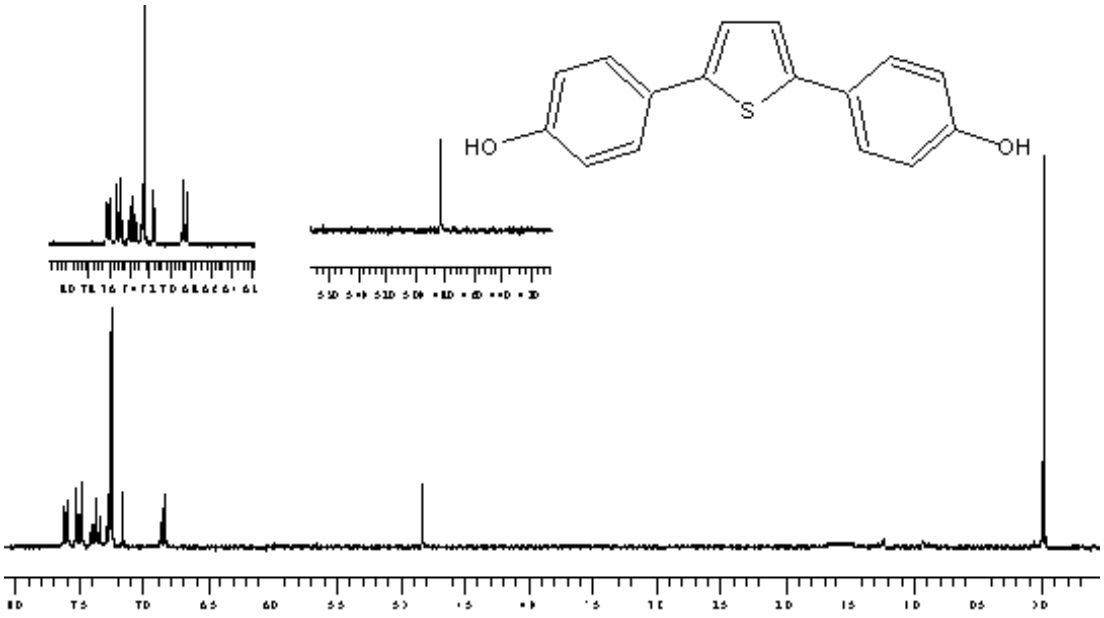
^{1}H – NMR spektrumun da ise 3.83 ppm de metoksi grubundaki protonlara ait (6H) singlet pik, 6.91 ppm de j: 8.8 Hz coupling sabiti ile benzen halkasının 3,3` ve 5,5` protonlarına ait (4H) doublet of doublet şeklinde gözlemlendi. Benzen halkasının 2,2` ve 6,6` protonlarına ait (4H) pik ise 7.54 ppm de j: 8.8 Hz coupling sabiti ile doublet şeklinde gözükmektedir. Spektrumda tiyofenlere ait pikler ise; 3,3` pozisyonlarındaki protonlar (2H) j: 4.2 Hz ile 7.48 ppm de, 4,4` pozisyonlarındaki protonlar ise j: 4.2 Hz ile 7.45 ppm de gözlemlenmiştir.



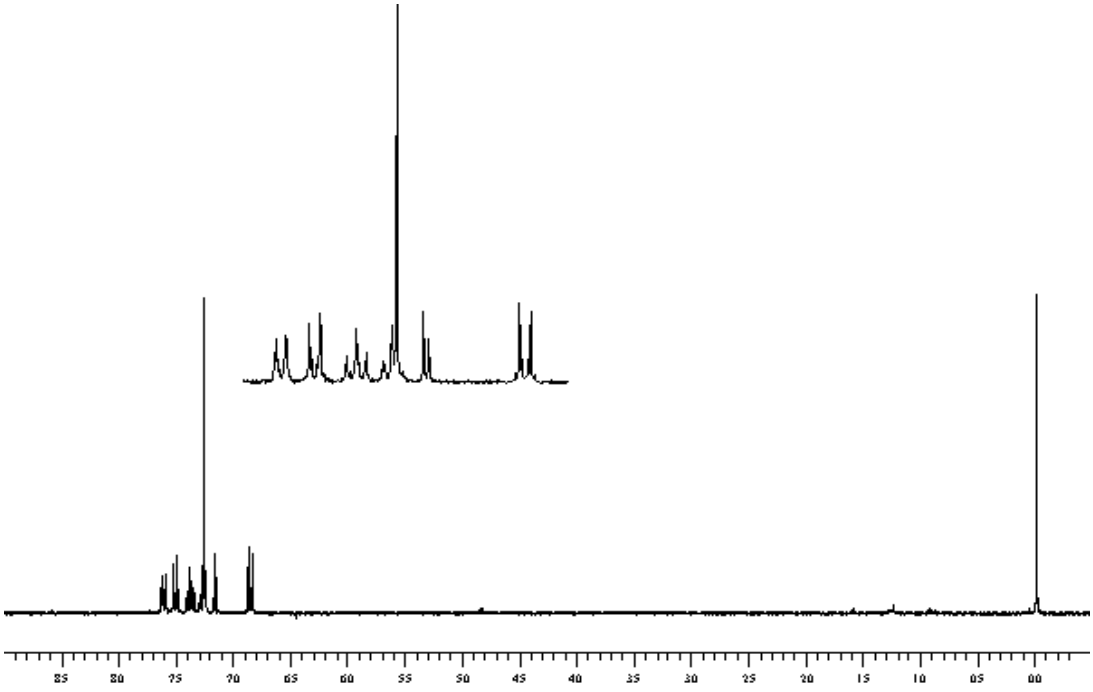
Şekil 4.10: 2,5' Bis(4-metoksifenil) ditiyofen' in ^{1}H – NMR spektrumu

Bu tez çalışması kapsamında yaptığımız bir diğer çalışma ise,mono bisfenol tiyofen sentezinin kısaltılmasını sağlayacak, belki de di halojenür içeren bir yapıyla direkt olarak polimerleşmesine imkan tanıyacak olan 2 ve 5 pozisyonundan dikalay türevine dönüştürülmüş tiyofen sentezinin gerçekleştirilmesiydi. Bu bağlamda yapılan çalışma sonucunda tiyofenin bir seferde sadece tek bir tarafının kalay türevine dönüştürüldüğü gözlemlendi.

Tez çalışmamızın son aşamasında sentezlerini gerçekleştirdiğimiz metoksi türevleri bisfenol yapısına dönüştürüldü. Elde edilen 2,5 bisfenol tiyofen' e ait yapının ^{1}H - NMR spektrumu şekil 4.11 de verilmiştir. Döteryum değişimi ile yapılan analizde 4.85 ppm de gözlemlenen iki hidrojene karşılık gelen integral alanı oranı ile OH yapısına ait singlet pikin kaybolduğu gözlemlendi.



Şekil 4.11: 2,5 bisfenol tiyofen' e ait ^{1}H – NMR spektrumu



Şekil 4.12: 2,5 bisfenol tiyofen' e ait D_2O değişimli ^1H – NMR spektrumu

5. SONUÇLAR

Bu çalışmanın sonucunda daha önce farklı bir metotla sentezlenen mono bisfenol tiyofenin yüksek verimle sentezinin yanısıra di bisfenol tiyofenin sentezi Stille coupling reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Böylece bu tür reaksiyonlarda daha fazla fonksiyonel gruba tolerans gösteren bir metodun uygulanmasının yanı sıra daha iyi verim elde edilmesi de sağlandı

KAYNAKLAR

[1] **Peter Bauerle, Frank Würthner, Günther Götz, Franz Effenberger**., 1993. Selective Synthesis Of α-Substituted Oligothiophenes November Synthesis 1099-1103

[2] **Roderick Bates**, Organic Synthesis Using Transition Metals., 2000. Sheffield Academic Press.

[3] **Jack Li, Gordan Gribble**, 2000. Hetorocyclic Chemistry., Elsivier Science.

[4] **Shin-Ichi Morishita, Takashi Saito, Yasuharu Hirai**., 1988. Journal Of Medicinal Chemistry,.**31-6** 1205-1209

[5] **Kazuko Takahashi, Tsuyoshi Suzuki, Kimio Akiyama, Yusaku Ikegami, Yoshimasa Fukazawa**.,1991. Synthesis and Characterization Of Novel p-Terphenoquinone Anologues Involvıng a Central Dihydrothiophenediylidene Structure., J.Am. Chem. Soc, **113**, 4576-4583

[6] **K.C Nicolaou, T.K Chakraborty, A.D Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato**.,1993. Toatal synthesis of rapamycin., J.Am. Chem. Soc. **115** 4419

[7] **J. W. Labadie, J.K Stille** .,1983. Mechanism Of The Palladium Catalyzed Couplings Of Acid Chlorides With Organotin Reagents. J.Am. Chem. Soc **105** 6129

[8] **J. Ye, R. K. Bhatt, J.R Falck**., 1994. Stereo Specific palladium / copper Cocatalyzed Cross Coupling Of α Akoxy On α Amino Stannanes With Acyl Chlorides., J.Am. Chem. Soc **116** 1

[9] **A. M. Echavarren, J.K. Stille**., 1987. Palladium Catalyzed Coupling Of Aryl Triflates With Organo Stannanes J.Am. Chem. Soc **109** 5478

[10] **W. J. Scott, J. K. Stille**., 1986. Palladium Catalyzed coupling Of Vinyl Triflates With Organo Stannanes; Synthetic And Mechanistic Studies., J.Am. Chem. Soc **108** 3033

[11] **V. Farina, B. Krishnan**., 1991. Large rate Accelerations In The Stille Reaction with Tri-2 FurylPosphine And TriPhenylarsine As Palladium Ligands; Mechanistic And Synthetic Implications., J.Am. Chem. Soc **113** 9585

[12] **K. Tamao, S. Yamoguchi, M. Shiozaki, Y. Nakogawa, Y. Ito**., 1992. Thiophe-silole Cooligomers And Copolymer., J.Am. Chem. Soc **114** 5867

[13] **J.K. Stille, J.h. Simpson**, 1987. Stereo Specific Palladium Catalyzed Coupling Reaction Of Vinyl Iodide With Acetylenic Tin Reagents., J.Am. Chem. Soc **109** 2138

[14] **Y. Zhang, A. Hörnfekdt, S. Gronowitz**., 1989. A Shorter Synthesis Of DithienoPyridines Through Pd(0) Catalyzed Coupling Of 2-(2-trimetylstannyl 3- Thienyl)-1-3-Dioxalane With Tert-Butyl N-(Orto-Halothienyl) Carbamates Synthesis **2** 130

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında İstanbul' da doğdu. 1996 yılında Tekirdağ Tuğlacılar Lisesi' nden 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 üçüncülükle bitirdi ve İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimyagerlik programında yüksek lisansa başladı.