

**BAZI AZOL TÜREVLERİNİN
MİKRODALGA YARDIMIYLA
N-ARILASYONU**

ÖZGÜR ÖZDAMAR

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**Bu Doktora Tez Çalışması Ondokuz Mayıs Üniversitesi PyoFen.1901/09-008'nolu
Proje İle Desteklenmiştir**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI AZOL TÜREVLERİNİN MİKRODALGA YARDIMIYLA
N-ARİLASYONU

ÖZGÜR ÖZDAMAR

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. YUNUS BEKDEMİR

SAMSUN – 2011

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından 18/11/2011 tarihinde yapılan sınav ile Kimya Anabilim Dalı'nda DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ

Üye : Prof. Dr. Halil KÜTÜK

Üye : Prof. Dr. Yunus BEKDEMİR

Üye : Prof. Dr. Hasan KOCAOKUTGEN

Üye : Doç. Dr. Kamil IŞIK

ONAY :

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..../...../2011

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BAZI AZOL TÜREVLERİNİN MİKRODALGA YARDIMIYLA N-ARİLASYONU

ÖZ

Bu çalışmada temel olarak, N-aril azollerin sentezinin gerçekleştirilebileceği, basit, etkili, ekonomik ve çevre dostu iki ayrı katalitik yöntem geliştirildi. Fe- ve Cu-katalizli bu katalitik sistemlerin, belirlenen oldukça ılıman reaksiyon şartlarında, sulu ortamda, mikrodalgalar varlığında, yüksek düzeyde aktivite gösterdiği gözlemlendi.

Çözücü olarak çevre dostu ve olası en ekonomik çözücü olan suyun kullanımı ile organik çözücülerin yol açabileceği kirlilik problemleri bertaraf edildi ve daha güvenli reaksiyon ortamı sağlandı. Klasik koşullarda uzun reaksiyon süreleri (12-72 saat) ve yüksek sıcaklıklar (~200 °C) gerektiren bu Ullmann tipi eşleşme reaksiyonları mikrodalga ışıma ile düşük sıcaklıklarda, çok daha kısa sürelerde ve çok daha yüksek verimlerle gerçekleştirildi.

Geliştirilen her iki katalitik yöntem, uçucu organik çözücüler yerine suyun kullanılması, katalitik miktarlarda katalizör kullanımı, katalizörün geri kazanılıp tekrar kullanılabilir olması, inert gaz atmosferinin gerekli olmayışı, ayrıştırma ve saflaştırma işlemleri kolaylığı ve mikrodalgaların kullanımı ile oldukça yüksek ürün verimlerinin elde edilmesi ile literatürde bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmanın başlangıcında pirazol ile aril halojenürler (iyot benzen veya brom benzen) arasındaki N-arilasyon reaksiyonu, model reaksiyon olarak seçildi ve N-aril azollerin sentezinin gerçekleştirilebileceği en uygun şartlar, bu model reaksiyon üzerinden yapılan denemeler sonucunda belirlendi.

Pirazol'un, farklı süstitüe aril veya hetero aril iyodürler ile olan N-arilasyonu, zehirli olmayan Fe-katalizli katalitik sistem beraberinde, % 98'e varan oldukça yüksek verimlerle gerçekleştirilerek, karşılık gelen N-aril pirazoller sentezlendi. Pirazol haricindeki azol nükleofillerin (imidazol, benzimidazol, 1,2,4-triazol, benzotriazol, indol, karbazol ve tiyabendazol), iyotbenzenle olan C-N eşleşme reaksiyonları da bu katalitik sistemde yapıldı. Nükleofilik kapasitesi pirazole göre nispeten düşük olan imidazoller, triazoller ve bunların benzo-türevleri varlığında karşılık gelen N-aril azollerin oluşumu kısmen düşük verimlerle gerçekleşti.

Arilasyon reaktifi olarak farklı süstitüe aril veya hetero aril bromürlerin tercih edildiği durumda, Fe-katalizli katalitik sistem de ürün oluşumu iz miktarlarda gözlenirken, Cu-katalizli katalitik sistem eşliğinde, pirazol'ün N-arilasyonu oldukça yüksek verimlerle (% 23-98) gerçekleştirilmiş ve N-aril pirazol ürün çeşitliği sağlanmıştır.

Geliştirilen Cu-katalizli bu katalitik şartlarda arilasyon kaynağı olarak farklı süstitüe aril iyodürler de kullanılmış ve bu durumda reaksiyonların daha da yüksek verimlerle sonuçlandığı görülmüştür. Yine seçilen azol serilerinin (imidazol, benzimidazol, 1,2,4-triazol, benzotriazol, indol, karbazol ve tiyabendazol) gerek iyot benzenle gerekse brom benzenle Ullmann tipi C-N eşleşme reaksiyonları neticesinde karşılık gelen N-aril azoller sentezlenmiştir (Verim % 21-98).

Elde edilen tüm ürünler kromatografik olarak saflaştırılarak IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve LC-MSMS spektroskopik yöntemlerle tanımlanmış, sonuçların literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Azol, mikrodalga, N-arilasyonu, N-aril azoller, C-N eşleşme, Ullmann kimyası, aril halojenürler.

MICROWAVE ASSISTED N-ARYLATION OF SOME AZOL DERIVATIVES

ABSTRACT

In this study mainly, two different catalytic methods which are simple, efficient, economic and environmental friendly were developed. These Fe- and Cu-catalyzed catalytic systems have shown quite high level catalytic activity in water, under microwave assisted established mild reaction conditions.

Use of water, the most environmentally friendly and economic solvent possible, avoids problems of pollution that are inherent with organic solvents and provides more safety reaction medium. Ullmann-type cross coupling reactions which require long reaction times (12-72 h) and high reaction temperatures ($\sim 200\text{ }^{\circ}\text{C}$) under conventional conditions were carried out with microwave irradiation in low temperatures, at shorter times and with rather high yields.

Developed both catalytic system, which were used water in place of volatile organic solvents and catalytic amount of catalyst that will be easy recoverable and reusable, without necessity of inert gas atmosphere, simplicity of work-up procedure and obtained very good product yields with use of microwave irradiation, have shown the first example property in literature.

The N-arylation reaction between pyrazole and aryl halogens (iodobenzene or bromobenzene) was selected as a model reaction at the beginning of the study and the optimum reaction conditions for the synthesis of N-aryl azoles determined at the end of experiments over this model reaction.

N-arylation of pyrazole with different substituted aryl or hetero aryl iodides have been carried out up to % 98 percent yield along with non-toxic Fe-catalyzed catalytic system and corresponding N-aryl pyrazoles was synthesized. C-N coupling reactions of some azole nucleophiles (imidazole, benzimidazole, 1,2,4-triazole, benzotriazole, indole, carbazole ve thiabendazole) with iodobenzene have been also carried out in this catalytic system. Imidazoles, triazoles and their benzo-derivatives have given concerned N-aryl azoles with low yields because of their low nucleophilic capacity according to pyrazole.

When aryl or hetero aryl bromides have chosen as an arylation reactive, the Fe-catalyzed catalytic system have given trace amount of product. On the other hand N-arylation of pyrazole along with Cu-catalyzed catalytic system occurred with rather high yields (% 23-98) and N-aryl pyrazole product variety obtained.

At the same time different substituted aryl iodides was also used as an arylation supply in this Cu-catalyzed catalytic conditions and it was shown that the reactions occurred with highest yields than when aryl bromides used. Nevertheless at the end of Ullmann type C-N coupling reactions between selected azoles series with whether iodobenzene or brombenzene, the corresponding N-aryl azoles were synthesized (Yields % 21-98).

All the products purified by chromatographic methods and determined by IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS and LC-MSMS spectroscopic techniques and it was shown that obtained results have good agreement with literature.

Key Words: Azoles, microwave, N-arylation, N-aryl azoles, C-N coupling, Ullmann chemistry, aryl halogens.

TEŞEKKÜR

Lisansüstü tez çalışmalarım süresince her konuda her zaman yakın ilgi, özveri ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, çalışmaların etkin ve planlı seyri için her türlü fedakârlıkta bulunan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yunus Bekdemir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yapıcı yaklaşımları, tecrübesi ve bilgisiyle yanımda olduğunu hissettiren, çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Halil Kütük Bey'e, en içten dileklerimle teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım süresince gösterdiği hoşgörü ve yardımlarından dolayı, değerli dostum ve yol arkadaşım Arş. Gör. Hasan Saral'a,

Doktora çalışmalarım süresince, aynı laboratuvarı paylaştığım grup arkadaşlarıma,

LC-MSMS çalışmalarında ki katkılarından dolayı sevgili arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Musa Özil'e,

Lisans ve lisansüstü eğitimlerim süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde pay sahibi olan bütün hocalarıma,

Bölüm arkadaşlarıma ve personelimize,

Yaşamım boyunca gösterdikleri anlayış, verdikleri maddi ve manevi destekleriyle yetişmemde en büyük katkıyı sağlayan anne ve babama,

Akademik çalışmalarım süresince bana güç veren, beni her konuda daima sabırla ve şefkatle destekleyen eşim Aynur'a ve varlığıyla ailemizi şenlendiren biricik kızım Suğra Naz'a, teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. AZOLLER	2
2.1 Azol Sınıfı Bileşiklerin Yapısal Özellikleri	2
2.2 Azol Sınıfı Bileşiklerin ve N-Aril Azollerin Önemi	3
2.2.1 Azol Sınıfı Antifungallar ve Etki Mekanizmaları	6
3. N-ARİLASYONU İLE C-N BAĞININ OLUŞUMU	9
3.1 N-Aril Azol Türevlerinin Ullmann-Tipi Sentezi	10
3.1.1 Bakır Katalizli Arilasyon Reaksiyonlarının Gelişim Süreci	11
3.2 N-Arilasyonda Reaksiyon Şartlarının Belirlenmesi	14
3.2.1 Katalizör Seçimi	15
3.2.2 Ligant Seçimi	19
3.2.3 Baz Seçimi	24
3.2.4 Çözücü Seçimi	27
3.2.5 Katkı Maddeleri	29
3.3 Ullmann Eşleşme Reaksiyonunun Mekanizması	31
3.3.1 Bakır Katalizli Eşleşme Reaksiyonu (Ullmann) Mekanizmalarının Gelişim Süreci	34
3.3.2 Ullmann Eşleşme Reaksiyonunda Mekanistik Yaklaşımlar	38
3.3.2.1 Bakır Katalizör Üzerinde Yükseltgenme Basamağı Değişimini İçeren Katalitik Çevrimler	39
3.3.2.2 Bakır Katalizör Üzerinde Yükseltgenme Basamağı Değişimini İçermeyen Katalitik Çevrimler	41
3.3.3 Sübstitüentlerin Mekanizma Üzerine Etkisi	42
3.3.4 Azol Nükleofillerin Reaktivitesi	45
3.4. Ullmann Eşleşme Reaksiyonunda Modern Yaklaşımlar	47
3.4.1 Cu-Nano Partiküllerin N-Arilasyon Reaksiyonlarında Kullanımı	47
3.4.2 Demir Katalizli N-Arilasyon Reaksiyonları	49
3.4.3 Alternatif Geçiş Metali Katalizli N-Arilasyon Reaksiyonları	52
3.4.4 Ligant Olmaksızın Gerçekleştirilen N-Arilasyon Reaksiyonları	54
3.4.5 Sulu Ortamda Gerçekleştirilen N-Arilasyon Reaksiyonları	58
3.4.6 N-Arilasyon Reaksiyonlarında Mikrodalgaların Kullanımı	61

4. MATERYAL METOT	68
4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler, Aletler ve Cihazlar	68
4.1.1 Kullanılan Kimyasallar	68
4.1.2 Aletler ve Cihazlar	70
4.2. Metot	71
4.2.1 Fe-Katalizli Sentez Çalışmaları	72
4.2.1.1 1-Fenil-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3a)	72
4.2.1.2 1-(2-Metoksifenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3b)	80
4.2.1.3 1-(3-Metoksifenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3c)	82
4.2.1.4 1-(4-Metoksifenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3d)	83
4.2.1.5 1-(2-Metilfenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3e)	83
4.2.1.6 1-(3-Metilfenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3f)	84
4.2.1.7 1-(4-Metilfenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3g)	86
4.2.1.8 1-(2-(Triflorometil)fenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3h)	87
4.2.1.9 1-(Tiyofen-2-il)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3i)	87
4.2.1.10 1-(4-Nitrofenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3j)	90
4.2.1.11 1-(3-Nitrofenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3k)	90
4.2.1.12 1-(4-Bromofenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3l)	93
4.2.2 Cu-Katalizli Sentez Çalışmaları	94
4.2.2.1 1-(Tiyofen-3-il)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3m)	94
4.2.2.2 1-(3-(Triflorometil)fenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3n)	98
4.2.2.3 2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)benzaldehit Sentezi (3o)	98
4.2.2.4 3-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)benzaldehit Sentezi (3p)	101
4.2.2.5 4-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)benzaldehit Sentezi (3q)	101
4.2.2.6 2-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)piridin Sentezi (3r)	102
4.2.2.7 3-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)piridin Sentezi (3s)	102
4.2.2.8 4-(1<i>H</i>-pirazol-1-il)benzonitril Sentezi (3t)	105
4.2.2.9 1-(4-Klorfenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3u)	105
4.2.2.10 1-(4-Florfenil)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3v)	106
4.2.2.11 1-(Naftalin-2-il)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3y)	106
4.2.2.12 1-(Naftalin-1-il)-1<i>H</i>-pirazol Sentezi (3z)	109
4.2.3 Bazı N-Aril Azollerin Sentezi	109
4.2.3.1 1-Fenil-1<i>H</i>-imidazol Sentezi (4a)	109

4.2.3.2 1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol Sentezi (5a)	113
4.2.3.3 1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol Sentezi (6a)	116
4.2.3.4 1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol Sentezi (7a)	118
4.2.3.5 1-Fenil-1 <i>H</i> -indol Sentezi (8a)	121
4.2.3.6 9-Fenil-9 <i>H</i> -karbazol Sentezi (9a)	123
4.2.3.7 4-(1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)thiazol Sentezi (10a)	126
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	129
5.1 Pirazolün Aril İyodürler İle Fe-Katalizli N-Arilasyonu	129
5.2 Azollerin İyotbenzen İle Fe-Katalizli N-Arilasyonu	137
5.3 Pirazolün Aril Halojenürler İle Cu-Katalizli N-Arilasyonu	140
5.3.1 Model Reaksiyonda En Uygun Şartların Belirlenmesi	140
5.3.1.1 En Uygun Sıcaklık ve En Kısa Sürenin Belirlenmesi	144
5.3.2 N-Aril Pirazollerin Sentezinde Farklı Aril Bromürlerin ve Aril İyodürlerin Karşılaştırmalı Kullanımı	145
5.3.3 Farklı Aril veya Hetero Aril Bromürlerin Pirazolün Cu-Katalizli N-Arilasyonunda Kullanımı	147
5.4 Azollerin Aril Halojenürler İle Cu-Katalizli N-Arilasyonu	150
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	155
7. KAYNAKLAR	158
8. EKLER	168
8.1 Sentezlenen N-Aril Azollerin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, LC-MS ve LC-MSMS Spektrumları	168
8.2 Sentezlenen N-Aril Azollerin IR Spektrumları	195
9. ÖZGEÇMİŞ	199

SİMGE VE KISALTMALAR

Simge	Açıklaması
δ	Kimyasal kayma
J	Etkileşim sabiti
ρ	Tepkime sabiti
Kısaltmalar	Açıklaması
^{13}C NMR	Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
^1H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Bkz.	Bakınız
CDI	N,N'-Karbonildiimidazol
COX-2	Siklooksijenaz
CV	Dönüşümlü Voltametri
CyDA	Sikloheksandiamin
d	Çift dişli
DABCO	1,4-Diazabisiklo [2.2.2] oktan
DBA	Dibenzilidenaseton
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en
DFT	Fonksiyonel Yoğunluk Teorisi
DMEDA	N,N'-Dimetiletildiamin
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
ESI-MS	Elektron Çarpması Tekniği - Kütle Spektroskopisi
ESR	Elektron Spin Rezonans
FTIR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
HBV	Hepatit B Virüsü
HCMV	Uçuk Virüsü
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HMPA	Hekzametilenfosforamit
Hz	Hertz
IAT	Halojen Atomu Transfer Mekanizması

ICP-MS	İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma -Kütle Spektrometresi
LC-MSMS	Sıvı Kromatografi - Kütle Spektrometresi
m	Çoklu
Md	Mikrodalga
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
NMP	N-Metil-2-pirolidon
OADO	Oksaldehit dioksim
OLED	Organik Işık Yayan Diyot
PEG	Polietilenglikol
ppm	Milyonda bir
psi	Basınç birimi
PTC	Faz Transfer Reaktifi
R _f	Alıkonma Faktörü
RNA	Ribonükleik asit
s	Tekli
SET	Tek Elektron Transfer Mekanizması
S _N Ar	Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon
S _{RN} 1	Radikal Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon
TBAB	Teterabütilamonyumbromür
TBAF	Teterabütilamonyumflorür
TBAI	Teterabütilamonyumiyodür
TEM	Taramalı Eklektron Mikroskobu
TEMDA	Tetrametiletilediamin
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
<i>trans</i> -CyDA	<i>trans</i> -Siklohekzandiamin
vs.	Vesaire
W	Watt
XPS	X-Işınları Fotoelektron Spektroskopisi
XRD	X-Işınları Difraksiyonu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1	Mantar hücre yapısının gösterimi	7
Şekil 2.2	Azol antifungalların hücre zarına etkisi	8
Şekil 3.1	N-arilasyonu için bakır katalizli eşleşme reaksiyonlarının kronolojisi	13
Şekil 3.2	Modifiye Ullman reaksiyonunun reaktifler haricindeki temel bileşenleri	14
Şekil 3.3	Bazı fenantrolin türevi ligantlar	20
Şekil 3.4	Bazı diamin türevi ligantlar	21
Şekil 3.5	Bazı oksim tipi Schiff bazı ligantlar	22
Şekil 3.6	Bazı aminoasit ve karbonhidrat türevi ligantlar	23
Şekil 3.7	Fonksiyonelleştirilmiş 1,3-diketon ve enaminon ligantlar	23
Şekil 3.8	N-arilasyonunda ligant olarak kullanılan farklı sınıf bileşikler	24
Şekil 3.9	K_3PO_4 'ın kolaylaştırdığı eşleşme reaksiyonunun mekanizması	26
Şekil 3.10	Aril halojenürün aktivasyonunu içeren olası reaksiyon mekanizmaları	32
Şekil 3.11	Wiengertan'ın Ullmann kondensasyonunda önerdiği ara ürün	35
Şekil 3.12	Cohen'in yarışmalı protonlama ve klorlama deneyleri	35
Şekil 3.13	Cohen'in önerdiği bir Cu(III) ara ürününü içeren katalitik çevrim	36
Şekil 3.14	S_{RN}^1 reaksiyon mekanizması için dihalobenzenlerin test reaksiyonu	37
Şekil 3.15	S_{RN}^1 reaksiyon şartlarında gerçekleşen halkalaşma reaksiyonu	37
Şekil 3.16	Bowman'ın karşılaştırmalı S_{RN}^1 ve bakır-katalizli eşleşme reaksiyonları	37
Şekil 3.17	Katalitik çevrim boyunca bakırın yükseltgenme basamağının değiştiğini gösteren reaksiyon mekanizmaları	40
Şekil 3.18	Bakır katalizörlerin yükseltgenme basamağının reaksiyon boyunca değişmediği mekanistik çevrimler	41
Şekil 3.19	Çeşitli para-süstitüe aril bromürlerin yarışmalı bakır katalizli N-arilasyonundaki bağıl hız oranları	43
Şekil 3.20	Aromatik süstitüentlerin elektronik etkilerini gösteren Hammett grafiği	43
Şekil 3.21	Kübik Cu_2O nano partiküllerin katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyon için önerilen mekanizma	48
Şekil 3.22	Demir tuzları katalizli N-arilasyonları için genel mekanizma	51

Şekil 3.23	Benzin mekanizması ile C-N eşleşme reaksiyonu	53
Şekil 3.24	İmidazol ve CDI için önerilen muhtemel arilasyon mekanizmaları	57
Şekil 3.25	Cu(OAc) ₂ destekli N-arilasyon reaksiyonunun mekanizması	65
Şekil 4.1	Sentez çalışmalarının yapıldığı mikrodalga reaktör	71
Şekil 4.2	1-Fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3a) sentez reaksiyonun, TLC ile takibi	73
Şekil 4.3	1-Fenil-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3a) IR spektrumu	74
Şekil 4.4	1-Fenil-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3a) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	76
Şekil 4.5	1-Fenil-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3a) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	76
Şekil 4.6	1-Fenil-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3a) LC-MS ve LC-MSMS spektrumları	78
Şekil 4.7	1-(2-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3b) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	80
Şekil 4.8	1-(2-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3b) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	81
Şekil 4.9	1-(2-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3b) LC-MS spektrumu	81
Şekil 4.10	1-(2-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3b) LC-MSMS spektrumu	82
Şekil 4.11	1-(3-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3f) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	84
Şekil 4.12	1-(3-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3f) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	85
Şekil 4.13	1-(3-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3f) LC-MS spektrumu	85
Şekil 4.14	1-(3-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3f) LC-MSMS spektrumu	86
Şekil 4.15	1-(Tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3i) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	88
Şekil 4.16	1-(Tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3i) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	88
Şekil 4.17	1-(Tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3i) LC-MS spektrumu	89
Şekil 4.18	1-(Tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3i) LC-MSMS spektrumu	89
Şekil 4.19	1-(3-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3k) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	91
Şekil 4.20	1-(3-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3k) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	92
Şekil 4.21	1-(3-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3k) LC-MS spektrumu	92
Şekil 4.22	1-(3-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3k) LC-MSMS spektrumu	93
Şekil 4.23	1-(Tiyofen-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3m) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	96
Şekil 4.24	1-(Tiyofen-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3m) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	96
Şekil 4.25	1-(Tiyofen-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3m) LC-MS spektrumu	97
Şekil 4.26	1-(Tiyofen-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3m) LC-MSMS spektrumu	97

Şekil 4.27	2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3o) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	99
Şekil 4.28	2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3o) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	99
Şekil 4.29	2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3o) LC-MS spektrumu	100
Şekil 4.30	2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3o) LC-MSMS spektrumu	100
Şekil 4.31	3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piridin'in (3s) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	103
Şekil 4.32	3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piridin'in (3s) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	103
Şekil 4.33	3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piridin'in (3s) LC-MS spektrumu	104
Şekil 4.34	3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piridin'in (3s) LC-MSMS spektrumu	104
Şekil 4.35	1-(Naftalin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3y) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	107
Şekil 4.36	1-(Naftalin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3y) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	107
Şekil 4.37	1-(Naftalin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3y) LC-MS spektrumu	108
Şekil 4.38	1-(Naftalin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3y) LC-MSMS spektrumu	108
Şekil 4.39	1-Fenil-1 <i>H</i> -imidazol (4a) sentez reaksiyonun, basınç sıcaklık ve güç değişimini gösteren profil	110
Şekil 4.40	1-Fenil-1 <i>H</i> -imidazol'ün (4a) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	111
Şekil 4.41	1-Fenil-1 <i>H</i> -imidazol'ün (4a) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	112
Şekil 4.42	1-Fenil-1 <i>H</i> -imidazol'ün (4a) LC-MS spektrumu	112
Şekil 4.43	1-Fenil-1 <i>H</i> -imidazol'ün (4a) LC-MSMS spektrumu	113
Şekil 4.44	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol'ün (5a) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	114
Şekil 4.45	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol'ün (5a) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	114
Şekil 4.46	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol'ün (5a) LC-MS spektrumu	115
Şekil 4.47	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol'ün (5a) LC-MSMS spektrumu	115
Şekil 4.48	1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol'ün (6a) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	116
Şekil 4.49	1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol'ün (6a) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	117
Şekil 4.50	1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol'ün (6a) LC-MS spektrumu	117
Şekil 4.51	1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol'ün (6a) LC-MSMS spektrumu	118
Şekil 4.52	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol'ün (7a) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	119

Şekil 4.53	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol'ün (7a) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	119
Şekil 4.54	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol'ün (7a) LC-MS spektrumu	120
Şekil 4.55	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol'ün (7a) LC-MSMS spektrumu	120
Şekil 4.56	1-Fenil-1 <i>H</i> -indol'ün (8a) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	121
Şekil 4.57	1-Fenil-1 <i>H</i> -indol'ün (8a) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	122
Şekil 4.58	1-Fenil-1 <i>H</i> -indol'ün (8a) LC-MS spektrumu	122
Şekil 4.59	1-Fenil-1 <i>H</i> -indol'ün (8a) LC-MSMS spektrumu	123
Şekil 4.60	9-Fenil-9 <i>H</i> -karbazol'ün (9a) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	124
Şekil 4.61	9-Fenil-9 <i>H</i> -karbazol'ün (9a) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	124
Şekil 4.62	9-Fenil-9 <i>H</i> -karbazol'ün (9a) LC-MS spektrumu	125
Şekil 4.63	9-Fenil-9 <i>H</i> -karbazol'ün (9a) LC-MSMS spektrumu	125
Şekil 4.64	4-(1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (10a) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	127
Şekil 4.65	4-(1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (10a) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	127
Şekil 4.66	4-(1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (10a) LC-MS spektrumu	128
Şekil 4.67	4-(1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (10a) LC-MSMS spektrumu	128
Şekil 5.1	Katalitik çiftleri oluşturmakta kullanılan ligantlar	131
Şekil 5.2	Azol nükleofillerin Fe-katalizli N-arilasyonu için genel mekanizma	140
Şekil 5.3	En uygun süre ve sıcaklık verilerini gösteren 3B alan grafiği	145
Şekil 5.4	Cu-katalizli N-arilasyon reaksiyonu süresince görülen renk değişimi	151
Şekil 5.5	Azol nükleofillerin Cu-katalizli N-arilasyonu için genel mekanizma	153
Şekil 5.6	Azol nükleofillerin Cu-katalizli N-arilasyonu için muhtemel SET mekanizması	154

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 3.1	Modifiye Ullman reaksiyonunun bileşenlerine bazı örnekler	15
Çizelge 3.2	Süstitüe 1,10-fenantrolin ligantların N-arilasyon'undaki etkinliği	20
Çizelge 3.3	Benzimidazolün N-arilasyonunda farklı bazların etkinliği	25
Çizelge 5.1	Farklı Fe-tuzları varlığında elde edilen veriler	129
Çizelge 5.2	Farklı ligantlar varlığında elde edilen veriler	131
Çizelge 5.3	Farklı bazlar varlığında elde edilen veriler	132
Çizelge 5.4	Değişken reaksiyon şartlarında elde edilen veriler	133
Çizelge 5.5	Fe-Katalizli olarak sentezlenen N-aril pirazoller ve izole reaksiyon verimleri	136
Çizelge 5.6	Fe-Katalizli olarak sentezlenen N-aril azoller ve izole reaksiyon verimleri	138
Çizelge 5.7	Farklı Cu-tuzları varlığında elde edilen veriler	142
Çizelge 5.8	Katalizörün tekrar kullanılması sonucu elde edilen veriler	143
Çizelge 5.9	Farklı ligantlar varlığında elde edilen veriler	143
Çizelge 5.10	Farklı bazlar varlığında elde edilen veriler	144
Çizelge 5.11	Farklı süre ve sıcaklıklarda reaksiyon verimleri	145
Çizelge 5.12	N-Aril pirazollerin Cu-katalizli sentezinde farklı aril bromürlerin ve iyodürlerin karşılaştırmalı kullanımı ile elde edilen izole reaksiyon verimleri	146
Çizelge 5.13	N-Aril pirazollerin Cu-katalizli sentezinde farklı hetero aril veya aril bromürlerin kullanımı ile elde edilen izole reaksiyon verimleri	148
Çizelge 5.14	Cu-Katalizli olarak sentezlenen N-aril azoller ve izole reaksiyon verimleri	150

EKLER LİSTESİ

Ek 8.1	1-(3-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3c) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	168
Ek 8.2	1-(3-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3c) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	169
Ek 8.3	1-(3-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3c) LC-MS spektrumu	169
Ek 8.4	1-(3-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3c) LC-MSMS spektrumu	170
Ek 8.5	1-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3d) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	170
Ek 8.6	1-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3d) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	171
Ek 8.7	1-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3d) LC-MS spektrumu	171
Ek 8.8	1-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3d) LC-MSMS spektrumu	172
Ek 8.9	1-(2-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3e) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	172
Ek 8.10	1-(2-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3e) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	173
Ek 8.11	1-(2-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3e) LC-MS spektrumu	173
Ek 8.12	1-(2-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3e) LC-MSMS spektrumu	174
Ek 8.13	1-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3g) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrum	174
Ek 8.14	1-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3g) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	175
Ek 8.15	1-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3g) LC-MS spektrumu	175
Ek 8.16	1-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3g) LC-MSMS spektrumu	176
Ek 8.17	1-(2-(Triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3h) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	176
Ek 8.18	1-(2-(Triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün(3h) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	177
Ek 8.19	1-(2-(Triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3h) LC-MS spektrumu	177
Ek 8.20	1-(2-(Triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3h) LC-MSMS spektrumu	178
Ek 8.21	1-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3j) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	178
Ek 8.22	1-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3j) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	179
Ek 8.23	1-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3l) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	179
Ek 8.24	1-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3l) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	180
Ek 8.25	1-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3l) LC-MS spektrumu	180
Ek 8.26	1-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3l) LC-MSMS spektrumu	181
Ek 8.27	1-(3-(Triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3n) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	181
Ek 8.28	1-(3-(Triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3n) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	182

Ek 8.29	1-(3-(Triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3n) LC-MS spektrumu	182
Ek 8.30	1-(3-(Triflorometil)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3n) LC-MSMS spektrumu	183
Ek 8.31	3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3p) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	183
Ek 8.32	3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3p) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	184
Ek 8.33	3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3p) LC-MS spektrumu	184
Ek 8.34	3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3p) LC-MSMS spektrumu	185
Ek 8.35	4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3q) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	185
Ek 8.36	4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3q) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	186
Ek 8.37	4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3q) LC-MS spektrumu	186
Ek 8.38	4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3q) LC-MSMS spektrumu	187
Ek 8.39	4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3q) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	187
Ek 8.40	4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzaldehit'in (3q) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	188
Ek 8.41	1-(4-Klorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3u) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	188
Ek 8.42	1-(4-Klorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3u) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	189
Ek 8.43	1-(4-Klorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3u) LC-MS spektrumu	189
Ek 8.44	1-(4-Klorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3u) LC-MSMS spektrumu	190
Ek 8.45	1-(4-Florfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3v) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	190
Ek 8.46	1-(4-Florfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3v) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	191
Ek 8.47	1-(4-Florfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3v) LC-MS spektrumu	191
Ek 8.48	1-(4-Florfenil)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3v) LC-MSMS spektrumu	192
Ek 8.49	1-(Naftalin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3z) CDCl ₃ 'daki ¹ H-NMR spektrumu	192
Ek 8.50	1-(Naftalin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3z) CDCl ₃ 'daki ¹³ C-NMR spektrumu	193
Ek 8.51	1-(Naftalin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3z) LC-MS spektrumu	193
Ek 8.52	1-(Naftalin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol'ün (3z) LC-MSMS spektrumu	194
Ek 8.53	1-Fenil-1 <i>H</i> -imidazol'ün (4a) IR spektrumu	195
Ek 8.54	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol'ün (5a) IR spektrumu	195
Ek 8.55	1-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol'ün (6a) IR spektrumu	196
Ek 8.56	1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d][1,2,3]triazol'ün (7a) IR spektrumu	196
Ek 8.57	1-Fenil-1 <i>H</i> -indol'ün (8a) IR spektrumu	197
Ek 8.58	9-Fenil-9 <i>H</i> -karbazol'ün (9a) IR spektrumu	197
Ek 8.59	4-(1-Fenil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (10a) IR spektrumu	198

1. GİRİŞ

N-Aril azoller, organik sentezde önemli yapı reaktifleri olarak kullanılmalarının yanı sıra, doğal ürünlerin, biyolojik aktif moleküllerin, tıbbi ve zirai birçok kimyasalın yapısında bulunan temel hetero halkalı bileşenlerdir. Aril halojenürlerle azol nükleofiller arasında gerçekleştirilen Cu-katalizli Ullmann tipi eşleşme reaksiyonları bu bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan geleneksel metottur (Swapna ve ark., 2010; Thomas ve Ley, 2003).

Uzun reaksiyon süreleri, stokiyometrik oranda bakır kullanımı, yüksek reaksiyon sıcaklıkları, hazırlanmaları zahmetli ligantların gerekliliği ve düşük substrat potansiyeli Ullmann reaksiyonunun sınırlayıcı nitelikleri ve şartları olarak görülmektedir. Bu sebeptendir ki, birçok araştırma grubu N-aril azol birimlerinin sentezinde, etkili ve ılıman reaksiyon şartları içeren sentetik yöntemler geliştirmeye çalışmaktadır. Bu amaç doğrultusunda da değişik geçiş metali merkezli (Pd, Fe, Fe/Cu, Ni, Cd, Co) katalitik sistemler hazırlanmış, farklı ligantlar kullanılmış, çeşitli katkı maddeleri ilave edilmiş, farklı çözücü ve baz çiftleri denenmiştir (You ve ark., 2007a,b).

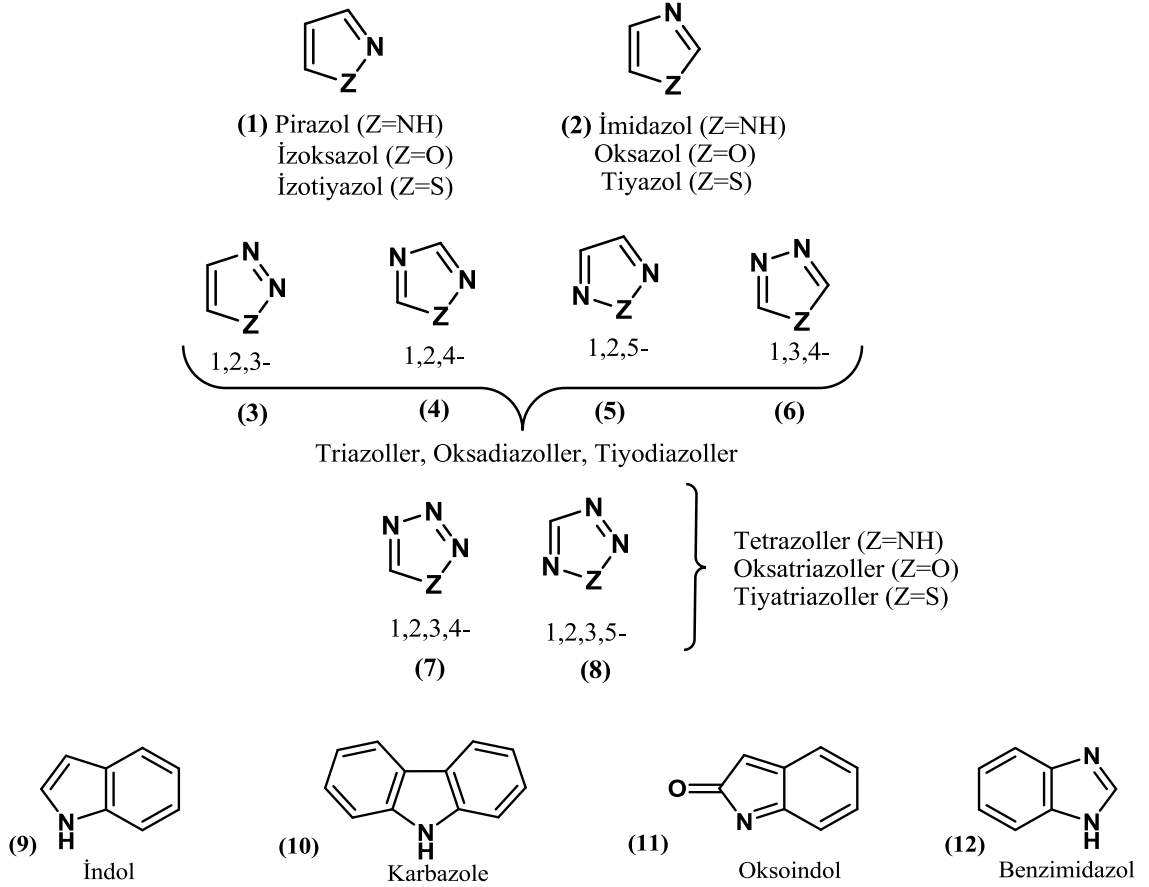
Su, bilinen en ekonomik, çevre dostu ve güvenli reaksiyon ortamı sağlayan çözücüdür. Bu nedenle araştırmacılar, suda N-arilasyonunu konu alan yeni stratejiler geliştirmeye yönelmiştir (Fu ve ark., 2010). Bununla birlikte Ullmann reaksiyonunun gerektirdiği uzun reaksiyon süreleri, yüksek reaksiyon sıcaklıkları ve sınırlı substrat kullanılabilirliği, mikrodalgalar varlığında aşılabilmektedir.

2. AZOLLER

2.1 Azol Sınıfı Bileşiklerin Yapısal Özellikleri

Azoller yapılarında en az bir azot atomu içeren beş üyeli hetero halkalı bir bileşik sınıfıdır. Halkanın karbon olmayan diğer üyelerinin en az bir tanesi farklı bir azot, kükürt veya oksijen olabilir. Azol sınıfı bileşikler aromatikler ve iki çift bağa sahiptirler. Çift bağların doyurulmasıyla bu bileşikler sırasıyla analoglarına (azolinler ve azolidinler) indirgenebilirler. Azol son eki olmayan ve pirolin ve pirolidine indirgenen pirol hariç diğerleri indirgenme ile azol isimlerinin ön eklerini (pyrazoline ve pyrazolidin örneklerinde olduğu gibi) korurlar.

Piroller, imidazoller, pirazoller, triazoller, tetrazoller, pentazoller, izooksazoller, izotiyozoller, oksazoller, tiyozoller, oksadiazoller, tiyodiazoller ve bunların benzo-türevleri, indoller, karbazoller, indolizinler, oksoindoller, 7-azaindoller, önemli belli başlı azol bileşiklerine ait sınıflardır (Katritzky, 2005).



2.2 Azol Sınıfı Bileşiklerin ve N-Aril Azollerin Önemi

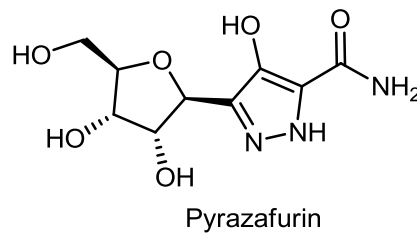
Azoller, birçok doğal ürünün, ilaçların ve biyolojik aktif moleküllerin önemli heterosiklik bileşenleridir. Bu nedenle yeni azol türevlerinin hazırlanması ve bu alanda etkili sentez metotlarının geliştirilmesi organik kimyacılar için önemli bir çalışma sahası olmuştur (Zificsak ve Hlasta, 2004).

Heterosiklik halka sistemlerine katılımlarla oluşturulan bileşikler içerdikleri geniş biyolojik aktivitelerinden dolayı dikkate değer bir ilgi çekmektedir. Bunlar arasında beş üyeli heterosiklik bileşikler özellikle azoller, doğada ve sentetik organik kimyada önemli bir yer tutmaktadır (Padvamathi ve ark., 2008).

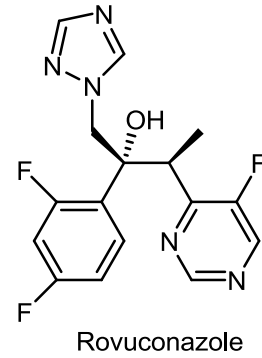
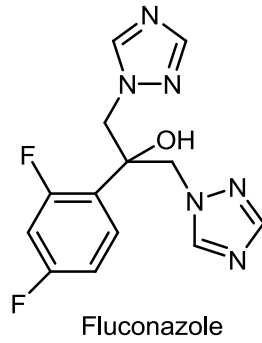
Mesela yapısında heterosiklik azol halkaları içeren sentetik karboksilik nükleositlerden abacavir ve entecavirin, HIV virüsü, hepatit-B virüsü (HBV) ve uçuk virüslerine (HSV, HCMV) karşı antitümör ve antiviral etki gösterdiği bilinmektedir (Zhan ve Lou, 2007).



Yine, ribavirin ve pyrazorfurin antikanser ve antiviral etki gösteren geniş biyoaktif spektrumlu azol nükleositler olarak dikkat çekmektedir. Bununla birlikte adı geçenlere ilaveten benzimidazol, imidazol ve diğer azol türevlerini içeren güçlü antiviral etkiye sahip birçok azol nükleosit sentezlenmiştir (Zhan ve Lou, 2007).

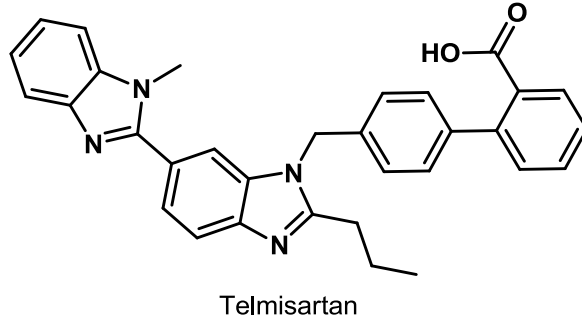


Geçen yirmi yıl boyunca bütün vücuda yayılarak saldıran ve tesir eden mantar enfeksiyonları değişken bağışıklıklarıyla toplumda çarpıcı bir biçimde artış göstermiştir. Bu yüzden bilhassa vücuda tesir eden bu enfeksiyonları tedavi etmek için yeni ve daha etkili olmasının yanı sıra daha az toksik olan antifungal reaktiflerin hızlı bir şekilde geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu amaçla Antimikotik farmakoterapide çoğunlukla N-süstitüe azol türevleri kullanılmıştır. Ketoconazole, clotrimazole, bifonazole, miconazole gibi imidazol türevli olan ilaçlar zamanla yerlerini fluconazole, itraconazole, saperconazole gibi triazole türevli olanlara bırakmıştır (Matysiak ve ark., 2003).

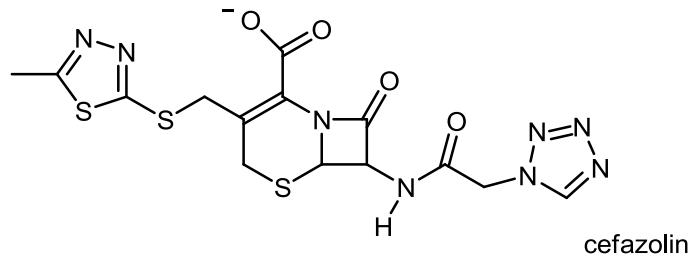


Antifungal azol ilaçları antisıtma reaktifleri olarak da 1980'ler den bu yana kullanılmaktadır. Triazol ve imidazol halka sistemlerine karşı olan farmakolojik ilgi, protozoal parazitlerin neden olduğu sıtma hastalığının tedavisinde de bu azol bileşenlerini içeren ilaçların geliştirilmesini sağlamıştır (Ferreiar ve ark., 2007, Walczak ve ark., 2004).

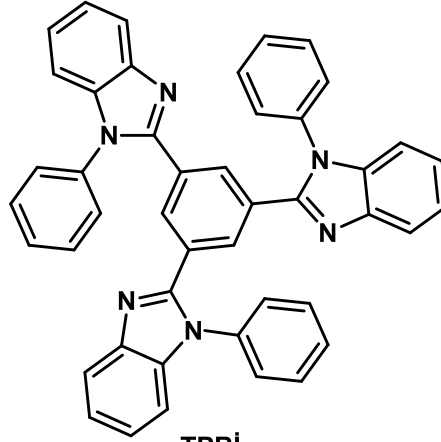
Benzimidazol türevli bileşikler birçok alandaki uygulamalarından dolayı dikkate değer bir kabul görmüştür. Anti bakteriyel, anti kanser ve anti ülser reaktifi olarak kullanılmalarının yanı sıra herbisidal ve insektisidal kompleks oluşturucu özelliklerde göstermektedirler (El Azzau, 2006). Mesela Telmisartan, benzimidazol halka sistemleri içeren ve hipertansiyonun düzenlenmesinde kullanılan ilaç etken maddesidir.



1,3,4-Oksadiazoller boya maddeleri, ışığa duyarlı materyaller ve elektriksel malzemeler olarak yaygın kullanıma sahiptir. Tiyodiazoller cefazolin gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin yapımında ara ürünler olarak kullanılırlar. Prazolinler çeşitli kemoterapik özelliklerinden dolayı giderek önem kazanmaktadır (Padvamathi ve ark., 2007).



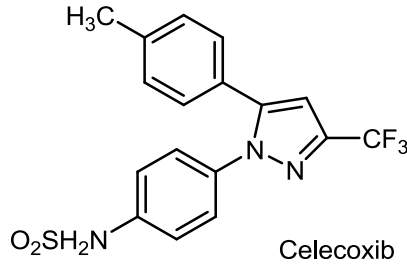
N-Aril heterosiklikler eczacılık alanındaki araştırmalarda yaygın olarak kullanılan reaktiflerdir. Aril C-N bağı oluşumu ile meydana gelen N-arilasyon ürünlerinin eczacılık ve zirai kimyasal endüstrisinde yaygın kullanım alanı bulması bu bağ oluşumuna organik sentezde önem kazandırmaktadır. N-Aril aminler, N-aril piroller, N-aril indoller, N-aril imidazoller ve N-aril pirazoller birçok bileşiğin yapısında bulunan biyolojik, tıbbi, zirai ve farmakolojik öneme sahip türlerdir. Ayrıca bu N-aril azoller ilginç elektronik ve mekanik özellikleriyle de malzeme bilimi alanında yer alırlar. Mesela N-aril azoller organik ışık-yayan diyotlar (OLED = Organic Light Emitting Diode) için hücre taşıyıcı moleküller olarak kullanılırlar (Watanabe ve ark., 2000; Kuil ve ark., 2005; Hosseinzadeh ve ark., 2006; Bau ve Karvembu, 2011).



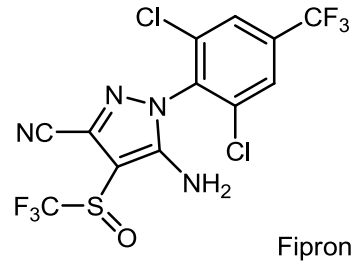
TPBI

1,3,5-Tris(1-fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)benzen

Bir başka örnek; kuvvetli, seçici COX-2 (Cyclooxygenase) inhibitörü olan Celecoxib etkili bir ateş düşürücüdür ve N-aril pirazol yapısı içerir. N-Aril pirazoller aynı zamanda, Pyraclofos ve Fipronil insektisitleri gibi birkaç önde gelen zirai kimyasalın da yapısal bileşenidir (Taillefer, 2004a).



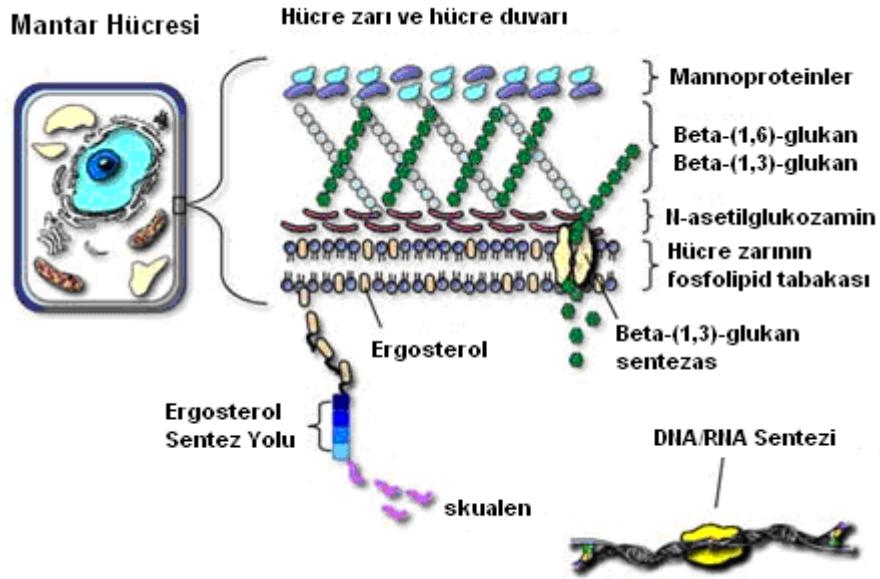
Celecoxib



Fipronil

2.2.1 Azol Sınıfı Antifungallar ve Etki Mekanizmaları

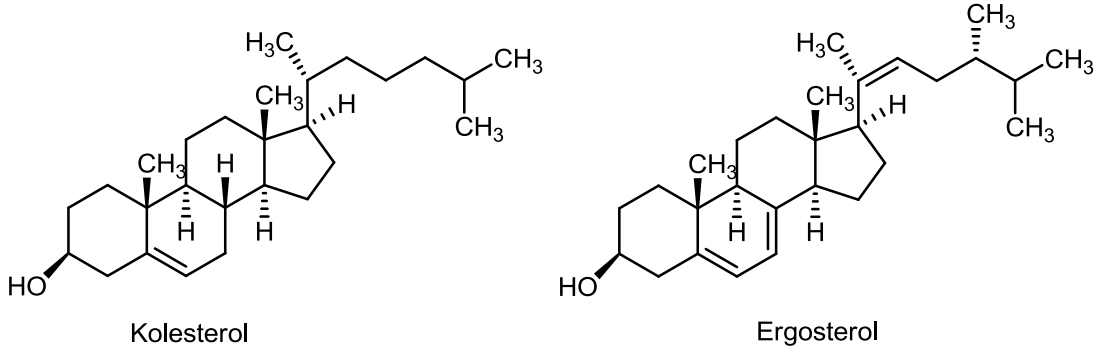
Antifungal etken maddelerin farmakolojisini anlayabilmek için mantar hücre yapısı ve fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. Memeli hücrelerinde olduğu gibi mantarlar hücre çekirdeği içinde DNA düzenli kromozomları ile ökaryotlar ve endoplazmik retikulum, golgi cisimciği, mitokondri ve depo vakuollerini içeren belirgin stoplazmik organellere sahiptir (Şekil 2.1). Memeli hücreleriyle olan bu homoloji (biyolojik benzerlik), protein sentezi ve DNA replikasyonu için benzer mekanizmalarla mantarların katıldığı biyosentetik yollara kadar da uzamaktadır.



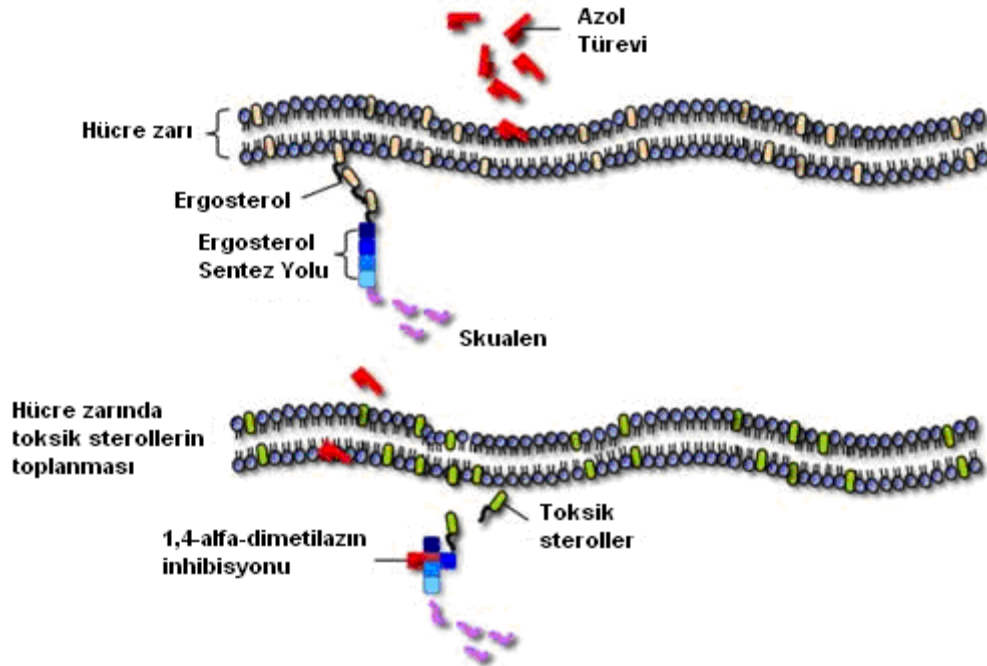
Şekil 2.1 Mantar hücre yapısının gösterimi

Mantar ve memeli hücrelerinin benzerliği, mantar hücrelerine karşı seçici toksik etkili, fakat konakçı insan hücrelerine karşı toksik olmayan ilaçların tasarlanmasında bir seri problemler oluşturmaktadır. Mantar hastalıklarına karşı halen kullanılan antifungal etkenler hastalık mikroplarına mantar hücre zarı, mantar hücre duvarı ve DNA/RNA sentezi noktalarında saldırıda bulunmaktadır.

Mantar Hücre Zarı (Membranı): Mantar ve memeli hücrelerinin her ikisi de hücre yapısı, bölünmesi ve metabolizmasında önemli rolü olan ve servis görevi yapan bir hücre zarı içerirler. Steroller olarak adlandırılan kompleks lipit tanecikleri hücre zarının ağırlığının yaklaşık % 25'ini oluştururlar. Ancak mantar hücreleri ve memeli hücreleri arasındaki sterol içerikleri farklıdır. Memeli hücre zarlarında kolesterol esas sterol iken, ergosterol birçok hastalık yapıcı mantarda çoğunlukta olan steroldür. Sterol içeriğindeki bu farklılıktan antifungal ilaç etkili hedef maddelerin yapılmasında faydalanılmıştır. Polienleri, azolleri ve allil aminleri içeren birçok sınıf etken maddeli ilaç yüzeysel ve istilacı mantar enfeksiyonlarının tedavisinde bu amaçla halen kullanılmaktadır (Sheehan ve ark., 1999).



Azol sınıfı antifungallar sitokrom P-450 3-A'ya bağımlı 14-alfa dimetilaz enzimini inhibe etmektedir, dolayısıyla ergosterol sentezini sekteye uğratmaktadır. Ergosterol sentez yolunda kritik öneme sahip olan bu enzimin inhibisyonu hücre zarında ergosterol oranının azalmasına ve toksik ara sterollerin toplanmasına yol açmaktadır. Sonuç olarak artan membran geçirgenliğine neden olan bu durum mantarın büyümesini engellemektedir (Şekil 2.2), ([Guengerich](#) 2008., Vanden ve ark., 1990).



Şekil 2.2 Azol antifungalların hücre zarına etkisi

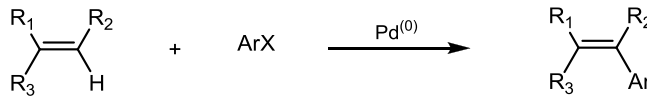
Azol antifungallar hormon sentezi ve ilaç metabolizması ile ilgili birçok memeli sitokrom P450-bağımlı enzimi de inhibe edebilir. Bu nedenle azol antifungallar özellikle P450 yolu boyunca metabolize edilen diğer ilaç tedavileri ile klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerine duyarlıdır ([Guengerich](#) 2008., Vanden ve ark., 1990).

3. N-ARİLASYONU İLE C-N BAĞININ OLUŞUMU

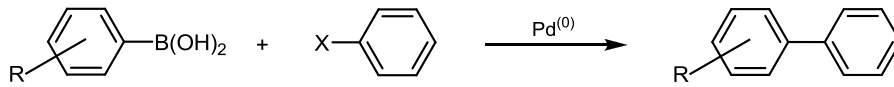
Organometalik katalizörlerin geliştirilmesi organik kimyada son yıllarda çarpıcı bir etki göstermiştir. Bu zaman sürecinde biyolojik, farmakolojik ve materyal öneme sahip birçok bileşik için daha etkili sentez yöntemleri geliştirilmiş, aril-karbon ve aril-heteroatom bağları oluşumu için gerçekleştirilen metal katalizli kenetlenme reaksiyonlarında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Geleneksel olarak bu bağların oluşumu, nükleofilik aromatik süstitüsyon (S_NAr) reaksiyonları ve diazonyum reaksiyonları ile gerçekleştirilir (Allen, 2004).

Bu alandaki en önemli ilerlemelerden biride aril-karbon ve aril-heteroatom bağları oluşumunda sentez yöntemleri içerisinde öne çıkan Pd-katalizli kenetlenme reaksiyonlarının geliştirilmesidir. Heck, Sonogashira, Suzuki-Miyaru ve daha yeni Hartwig-Buchwald kenetlenmeleri gibi tanınmış reaksiyonlarla sınırlı olmayan birçok Pd-katalizli yöntem literatürde yer almaktadır. Richard Heck, Ei-ichi Negishi ve Akira Suzuki adlı bu bilim adamları, “Organik sistemlerdeki paladyum-katalizli çapraz bağlaşım” yöntemini geliştirdikleri çalışmaları nedeniyle, 2010 Nobel Kimya Ödülüne, layık görülmüşlerdir.

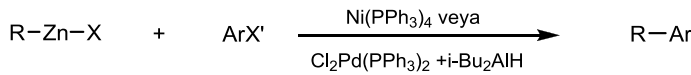
Heck:



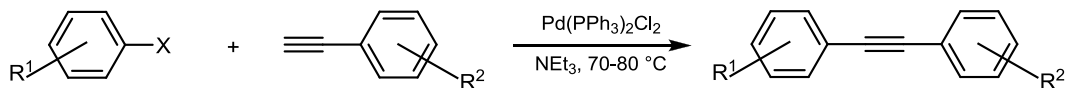
Suzuki:



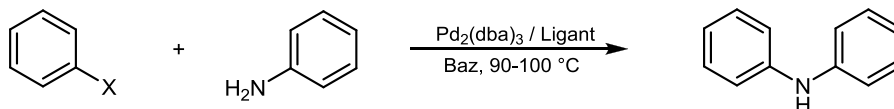
Negishi:



Sonagashira:



Hartwing-Buchwald:



Paladyum katalizörler geliştirilmeden önce, bakır varlığında gerçekleştirilen kenetlenme reaksiyonları, *Ullmann Kondensasyonları*, aril-karbon ve aril-heteroatom bağlarının oluşumunda geniş ölçüde kullanılmaktaydı. Bu reaksiyonlar reaksiyon şartlarının zorluğu, yüksek sıcaklıklar, güçlü bazlar ve hekzametilfosforamit (HMPA) benzeri zehirli polar çözücülerin sıklıkla kullanımı gibi bir takım sınırlamalar içermektedir. Bu engeller çoğunlukla düşük fonksiyonel grup toleransı (değişik fonksiyonel gruplu bileşiklerin kullanılamaması) ve tekrarlanamayan reaksiyon verimleri ile sonuçlanmaktadır. Bu sınırlamalara ve paladyum katalizli reaksiyonların başarısına rağmen, bakıra dayalı yöntemler reaksiyon seçimlerinde ve endüstriyel ölçekteki reaksiyonlarda büyük ölçüde kullanılmaktadır. Üstelik Ullmann-tipi reaksiyon şartları, paladyuma dayalı yöntemlerin başarısız olduğu birçok durumda çoğu kez başarılıdır (Allen, 2004).

3.1 N-Aril Azol Türevlerinin Ullmann-Tipi Sentezi

Ullmann reaksiyonları tipik olarak aril aminler ve aril eterlerin sentezi için aromatik halojenlerin aminler ve fenollerle olan eşleşme reaksiyonlarını içerir. Son yıllarda geleneksel Ullmann tipi reaksiyon şartlarının yerini alacak, aril halojenürlerin çeşitli nükleofillerle olan bakır katalizli eşleşme reaksiyonlarının geliştirilmesine yönelik önemli araştırma faaliyetleri olmaktadır. Birçok çalışma grubu C-N bağının yanı sıra C-C, C-O, C-S, C-P, ve C-Se bağlarının oluşumu için tipik Ullmann-tipi reaksiyon şartları üzerine kurulu, bakır katalizörlere dayalı daha genel ve tolare edilebilir bir yöntem geliştirmeye çalışmaktadır. Yine bu reaksiyonların ilerleyiş mekanizmalarının aydınlatılması birçok çalışmanın temel konusunu oluşturmaktadır (Allen, 2004.; Thomas ve Ley, 2003; Bletska ve Cheprakov, 2004; Taillefer ve ark., 2004a, 2007).

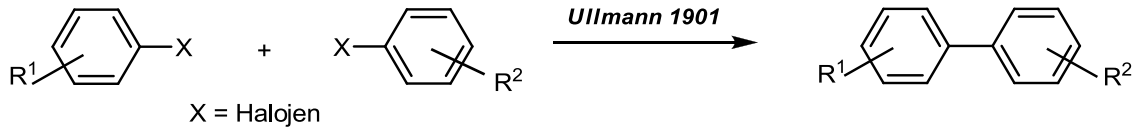
N-Aril azoller geleneksel olarak, ya elektronca fakir aril halojenürler ile azota bağlı hidrojen (N-H) içeren π -elektrolarınca zengin hetero halkalı bileşiklerin, S_NAr reaksiyonları neticesinde veya aril halojenürlerle, azol nükleofiller arasında gerçekleşen Ullmann-tipi eşleşme reaksiyonları ile elde edilirler (You ve ark., 2006, 2007).

Ullmann reaksiyonu, stokiyometrik oranda bakır kullanımı, yüksek reaksiyon sıcaklıkları, hazırlanmaları zahmetli ligantların gerekliliği ve düşük substrat potansiyeli

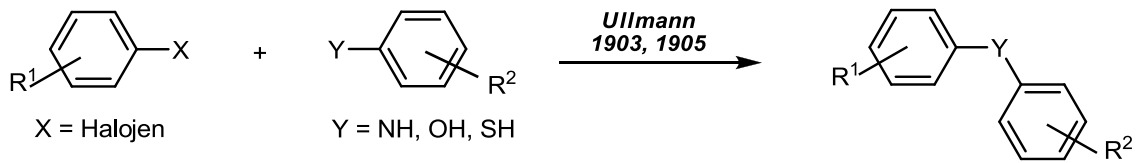
gibi sınırlayıcı nitelikleri ve şartları vardır. Bu sebeptendir ki birçok araştırma grubu N-aril azol birimlerinin sentezinde, etkili, ılımanlaşmış reaksiyon şartları içeren sentetik yöntemler geliştirmeye çalışmaktadır. Mesela aril halojenürler yerine eşleşme reaktifi olarak, arillenmiş triasetatlar, aril siloksanlar, aril tribizmutlar, aril kalay türevleri, diaril iyodonyum tuzları ve son zamanlarda aril boronik asit substratların kullanıldığı ılıman reaksiyon şartları geliştirilmiştir (Şekil 3.1). Ancak bu yöntemler de aril halojenürlerin ilgili organometal reaktiflere dönüşümü için oldukça maliyetli kolay uygulanmayan ilave basamaklar içermektedir. Bununla birlikte bazılarının hazırlanması, oldukça zehirleyici materyallerin ve/veya kararsız reaktiflerin kullanımını gerektirmektedir (Thomas ve Ley, 2003; You ve ark., 2006,2007; Evona ve ark., 2008).

3.1.1 Bakır Katalizli N-Arılasyon Reaksiyonlarının Gelişim Süreci

Fritz Ullmann, 1901 yılında simetrik süstitüe biaril arenlerin sentezinin, stokiyometrik oranda bakır varlığında, haloarenlerin indirgen eşleşmesiyle sağlanabileceğini göstermiştir.

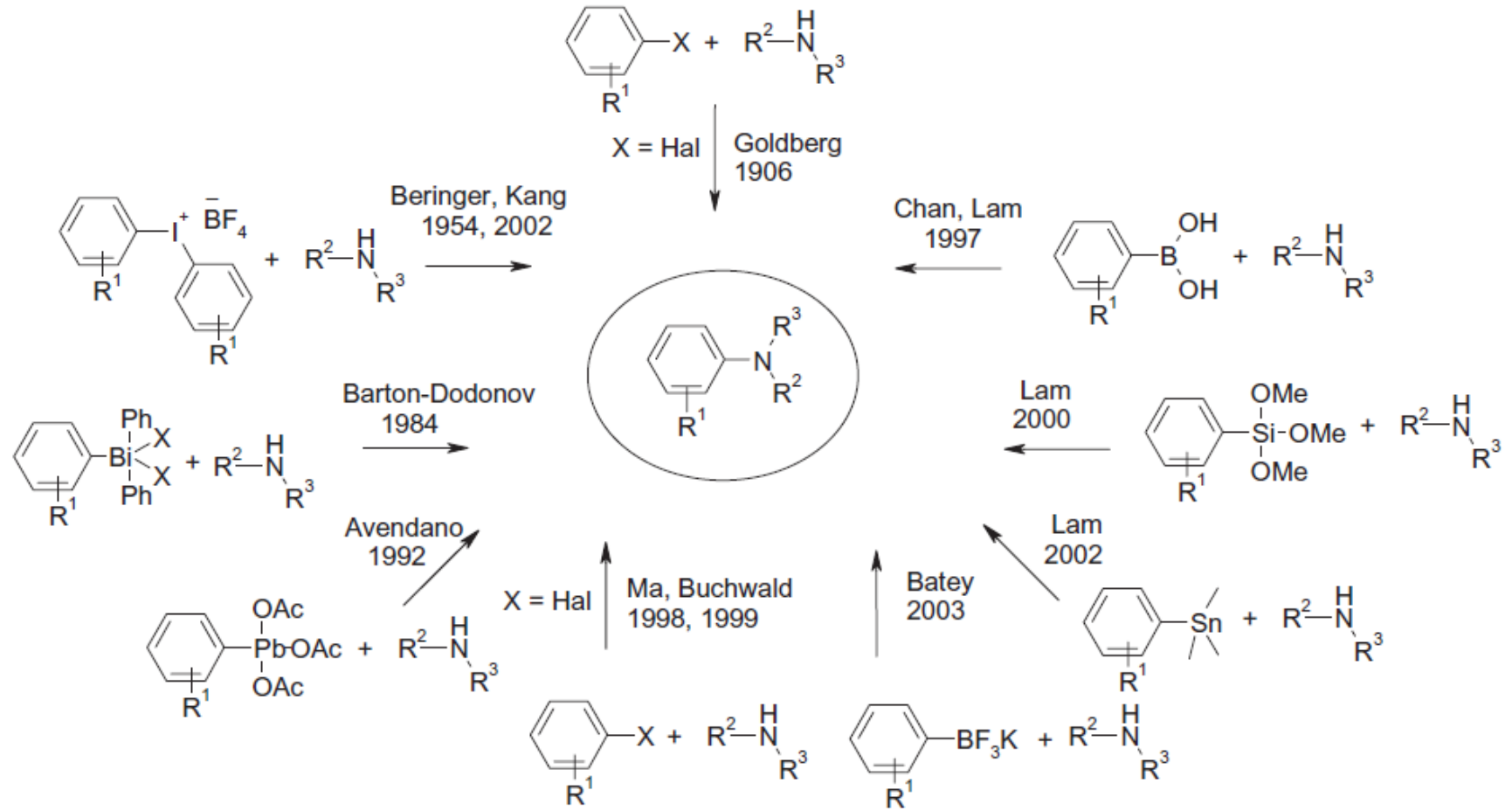


Biaril bileşiklerin sentezinde, kısaca iki aril birimi arasında bir C-C bağının oluşumu olarak tanımlanan Ullmann kondensasyon reaksiyonu, diaril eterler, diaril aminler veya diariltiyoeterlerin sentezinde, bir bakır türü varlığında, bir aril halojenürün bir fenol, bir anilin veya bir tiyofenolle, sırasıyla C(aril)-O, C(aril)-N veya C(aril)-S bağı oluşturması reaksiyonu olarak da ifade edilmektedir.



1906 yılında Irma Goldberg (Ullmann'ın eşi) tarafından değiştirilen Ullmann reaksiyonu bakır katalizör varlığında, amitlerin aril halojenürler ile olan kondensasyonunu içeriyordu.

20. yüzyılın son yarısında ve 21. yüzyılın bu ilk çeyreğinde birçok bilim adamı tarafından, aktif bakır veya bakır tuzlarının miktarlarının azaltılması, alternatif ve daha reaktif arilasyon kaynaklarının kullanılması, reaksiyon sürelerinin ve sıcaklıklarının düşürülmesi, farklı metal ve ligantlardan oluşan katalitik çiftlerin geliştirilmesi gibi alternatif yöntemler uygulanarak, Ullmann reaksiyonu modifiye edilmiştir (Şekil 3.1). Bu alanda yapılan birçok çalışma, modern gelişmeler sağlanmasına rağmen Ullmann ve Goldberg'in bu öncü çalışmalarının hala önemini koruduğu ifade edilmektedir. Bu yüzden hali hazırda birçok araştırma gurubu çevreci, etkili, ılımanlaştırılmış reaksiyon şartları içeren alternatif yöntemler geliştirmeye çalışmaktadır.



Şekil 3.1: N-arilasyonu için bakır katalizli eşleşme reaksiyonlarının kronolojisi (Thomas ve Ley, 2009)

3.2 N-Arilasyonunda Reaksiyon Şartlarının Belirlenmesi

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, N-arilasyon reaksiyonlarının genel bileşenlerinden olan, katalizör ve baz seçiminin reaksiyonların vazgeçilemez şartı olduğu görülüyor. Bununla birlikte yapılan kontrol deneylerinde, reaksiyon koşullarının iyileştirilmesi ve geliştirilmesi adına kullanılan, farklı ligantlar, katkı maddeleri ve çözücü sistemlerinin, tercihen vazgeçilebilir bileşenler olduğu göze çarpıyor (Şekil 3.2). Öte yandan bu bileşenlerden herhangi birinin, diğer bir başka bileşenin veya bileşenlerin vazifesini yaptığı çalışmalara sıklıkla rastlanıyor. Mesela Liu ve arkadaşlarının aril halojenürlerin aminlerle olan mikrodalga destekli, Cu-katalizli N-arilasyonu çalışmalarında önerdikleri mekanizma incelendiğinde, baz olarak kullandıkları DBU ‘nun (1,8-Diazabisikloundeka-7-en) aynı zamanda ligant olarak da görev yaptığı görülüyor (Liu ve ark., 2008).



Şekil 3.2: Modifiye Ullman reaksiyonunun reaktifler haricindeki temel bileşenleri

Yapılan çalışmalarda çoğunlukla kullanılan, geçiş metali katalizörleri, organik ligantlar, bazlar, çözücü sistemleri ve katkı maddelerine aşağıdaki çizelgede kısaca yer verilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1 Modifiye Ullman reaksiyonunun bileşenlerine bazı örnekler

Katalizör	Ligant	Baz	Çözücü	Katkı Maddesi
• Cu ve Cu tuzları	• 1,10 fenantrolinler	• K ₃ PO ₄	• DMSO	• TBAF
• Fe ve Fe tuzları	• Diamin ligantlar	• K ₂ CO ₃	• DMF	• ⁿ Bu ₄ NBr
• Pd ve Pd tuzları	• Aminoasitler	• ^t BuOK	• NMP	• Diketonlar
• Ni, Co, Mn ve Cd	• B-keto esterler	• Cs ₂ CO ₃	• CH ₂ Cl ₂	• PEG'ler
gibi geçiş metalleri	• Oksim tipi Schiff	• NaOH	• CH ₃ CN	
ve tuzları	bazları	• DBU	• Toluen	

3.2.1 Katalizör Seçimi

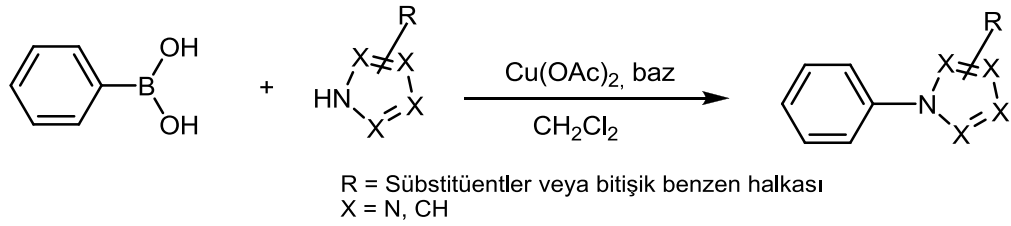
N-Aril azollerin sentezi için en uygun metotlar, azollerin aril halojenürler ile geçiş metali katalizli eşleşme reaksiyonları üzerine kuruludur. Buchwald ve Hartwig tarafından paladyum varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlar, ilgili N-aril azollerin sentezinde yoğun bir şekilde kullanılmıştır. Oldukça başarılı ve popüler olmakla birlikte, paladyumun pahalı olması bu yöntemlerin endüstriyel uygulamalardaki seçilebilirliğini ve kullanılabilirliğini sınırlamaktadır. Öte yandan, N-arillenmiş bileşiklerin aril halojenürlerle bakır katalizli N-arilasyonunu içeren genel ve daha etkili metotlar, ılıman şartlarda geniş bir yelpazedeki hedef ürünleri oluşturabilmektedir.

Paladyum katalizli aminasyon metodunun ciddi sınırlamalarından biri, baza duyarlı fonksiyonel gruplar içeren substratların kullanılabilirliğini, yöntemin ^tBuONa gibi güçlü bazların kullanımını gerektirmesi nedeniyle önemli ölçüde engellemesidir. Bu açıdan bakıldığında daha ılıman bazlar gerektiren bakır katalizli yöntemler, özellikle baza duyarlı reaktifler için önemli bir gelişme sağlamıştır. Bakır katalizli aminasyon kimyasının metal ve ligant maliyetlerinin yanında, en önemli avantajları bütün sentetik işlemlerin maliyetinin farklı bir reaktivite profili ile birleşmesidir. Zira yüksek maliyetli ve hazırlanmaları zahmetli ligantları gerektiren paladyum katalizli aminasyon reaksiyonları, üst düzey deneysel çalışmalar, çözücü ve reaktifler için ekstra saflaştırma işlemleri, inert gaz atmosferi benzeri pahalı tekniklerin kullanımı gibi zorunlulukları gerektirir. Cu ve Pd katalizli reaksiyonlar önemli ölçüde kimyasal seçicilik gösterebilir. Pd katalizörler, aromatik amino grupları üzerinden saldırıyı tercih ederken, bakır katalizli sentez reaksiyonlarının, korunmamış grupları ve farklı merkezleri ile amit,

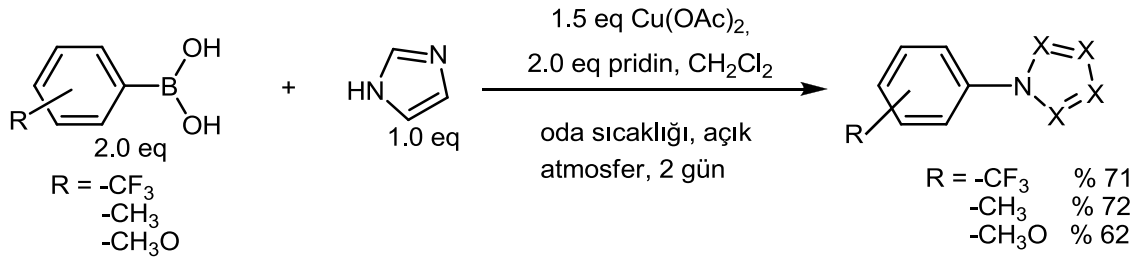
azol, veya alifatik amin azotları içeren daha fazla hedef molekül üzerinden bağlanması, bakır katalizin seçici reaksiyonlar gerçekleştirmesini olası kılmaktadır (Beletskaya ve Cheprakov, 2004). Bütün bu açılardan bakıldığında bakır, hala çok ilginç bir alternatif olma özelliğini korumakta ve bu metalin ekonomik değeri Ullmann tipi reaksiyonlara ilgiyi arttırmaktadır.

Ullmann ve Goldberg'in öncü çalışmalarından bu yana metalik bakırdan, Cu(I) ve Cu(II) tuzlarına varana kadar birçok çeşit bakır kaynağının, C-C ve C-X (X = hetero atom) eşleşme reaksiyonlarında etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle C-N ve C-O bağ oluşumunun çalışıldığı birçok araştırmada, yazarların ortak görüşü, katalizör kaynağı olarak herhangi bir bakır tuzunun veya bileşiğinin kullanılabileceği yönünde olmakla birlikte, Cu(I) tuzlarının kullanımının en yüksek reaktiviteye yol açtığı şeklindedir. (Sperotto ve ark., 2010)

Chan ve Lam çalışmalarında, biyolojik olarak aktif N-aril hetero halkalılarının sentezine yönelik, aril/heteroaril C-N bağı oluşumu reaksiyonları için genel ve ılıman şartlar içeren bir yöntem geliştirdiler. Fenollerin, amitlerin, anilinlerin, imitlerin, halkalı karbamatların, sülfanamitlerin, ve üre türevlerinin arilasyonunda da uygulanabilecek arilboronik asit /Cu(OAc)₂ arilasyon reaksiyonunu keşfettiler (Chan ve ark., 1998; Lam ve ark., 1998).

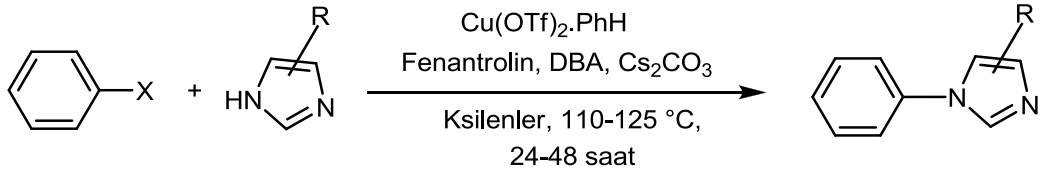


Reaksiyon şartları 2.0 eşdeğer arilboronikasit ve 2.0 eşdeğer baz, 1.0 eşdeğer heteroaren ve devamında 1.5 eşdeğer miktar susuz bakırasetatın diklormetan içerisine ilavesini ve oluşan karışımın oda sıcaklığında, açık atmosferde, 2-3 gün boyunca karıştırılmasını içerir. Son olarak istenilen arilasyon ürünü kromatografik olarak saflaştırılarak elde edilir (Verimler % 62-72).



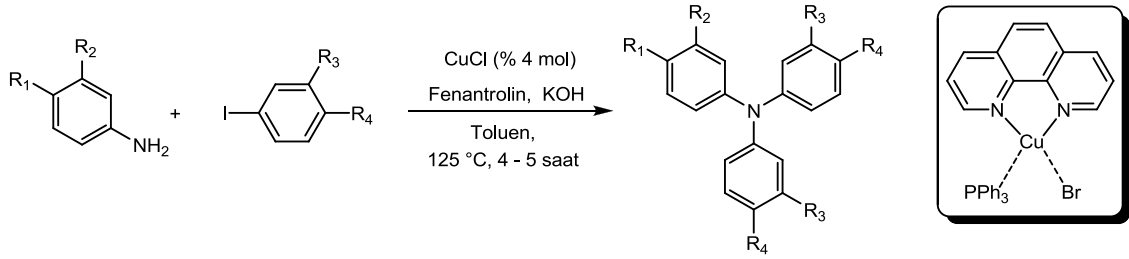
Her ne kadar stokiyometrik oranda bakır kullanılmış olsa da Chan ve Lam'ın bu öncü çalışmalarından sonra N-hetero halkalılar ve arilboronik asitler arasındaki bakır-katalizli kenetlenme reaksiyonları modern organik sentezde önemli bir sentetik yöntem haline geldi.

Daha sonraları, Buchwald tarafından bazik ligantlar varlığında, katalitik miktarlarda bakır kullanılarak, iyodo- ve bromo- arenler ile hetero halkalı bileşiklerin N-arilasyonu için katalitik yolun keşfi ve geliştirilmesi endüstride büyük ilgi oluşturmuştur. Buchwald başlangıçta ligant olarak 1,10-fenantrolin kullanmıştır ve sonradan N-arilasyonunu düzenlemek için 1,2-diamin'lerin daha iyi ligantlar olduğunu görmüştür (Kantam ve ark., 2008).

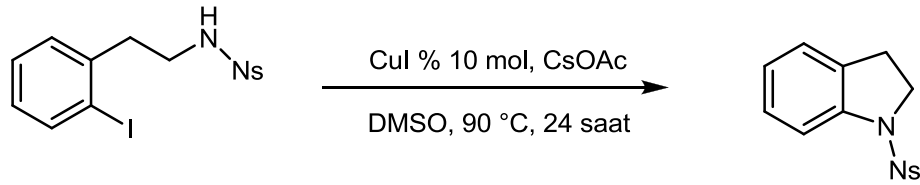


Katalitik miktarlarda $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ kullanımı ve stokiyometrik oranlarda 1,10-fenantrolin, *trans,trans*-dibenzilidenaseton ve baz olarak Cs_2CO_3 kullanımı, imidazol N-arilasyonunun etkinliği ve tekrarlanabilirliği için kritik öneme sahiptir (Verimler % 62-97). Hem elektronca zengin hem de elektronca fakir aril iyodürler ve bromürler iyi bir şekilde reaksiyon vermekte, arzu edilen ürünler kantitatif miktarlarda elde edilmektedir. Ancak aril bromürler varlığında yüksek sıcaklık, substratın yüksek konsantrasyonu ve uzun reaksiyon süresi gerekmektedir (Altman ve ark., 2007).

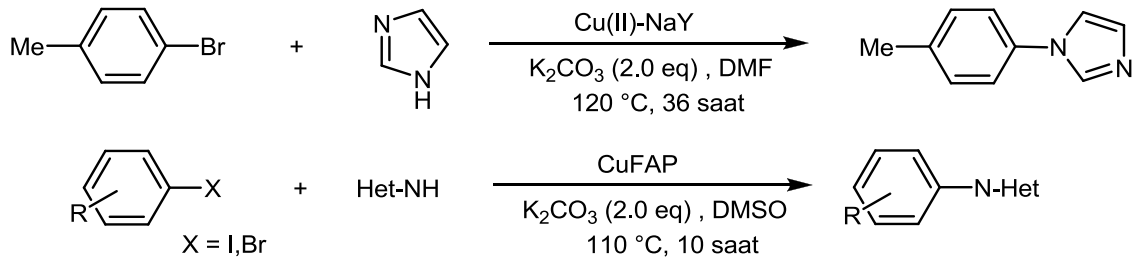
Goldbrand ve Hu da aynı katalitik sistemi $[\text{Cu}(\text{phen})\text{PPh}_3]\text{Br}$ ligant varlığında triaril aminlerin sentezinde kullanmışlardır. Venkataraman ve çalışma arkadaşları Hu'dan iki yıl sonra yayınladıkları çalışmalarında, çözünebilir Cu(I) türlerinin C(aril)-N bağının oluşumunda kullanılabileceğini göstermişlerdir (Venkataraman ve ark., 2001).



Fukuyama ve arkadaşları ise dihidroindollerin ve tetrahidrokinolinlerin molekül içi halkalaşma reaksiyonların da, CuI ve CsOAc ‘tan oluşan farklı bir katalitik bileşimi, 1 ile 24 saat arasında değişen sürelerde ve oda sıcaklığından 90 °C’ ye varan sıcaklıklarda kullanarak, dikkate değer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada oda sıcaklığına kadar inebilmenin, stokiometrik oranın üzerinde bakır tuzunun kullanımını gerekli kıldığı görülmektedir (Fukuyama ve ark., 2003).

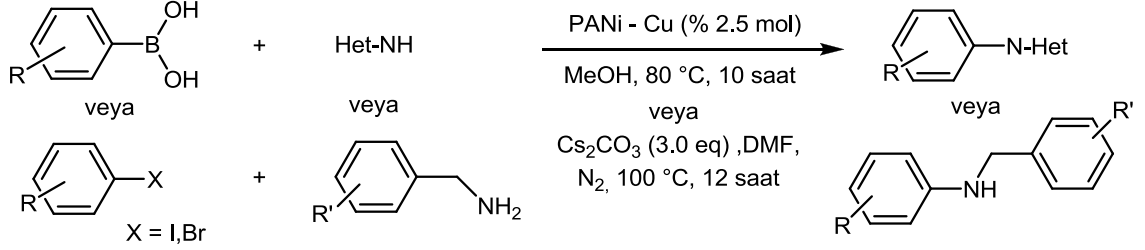


Literatürde homojen olamayan, Cu yer değiştirmiş NaY zeolit, apatitler (CuFAP, CuHAP) [M₁₀(PO₄)₆(F)₂, M₁₀(PO₄)₆(OH)₂ “M = Cu”] ve Cu/Fe yer değiştirmiş hydrotalcite [LDH=(Mg₆Al₂(CO₃)(OH)₁₆·4(H₂O))] gibi, katalitik sistemlerin kullanıldığı, farklı Cu katalizli, N-arilasyon çalışmalarına da rastlanmaktadır (Kantam ve ark. 2006a, 2006b, 2008; Jadhav ve ark., 2007).



Maheswaran ve çalışma arkadaşları, aril halojenürlerin azol nükleofillerle olan N-arilasyonunda, sülfonilik asit içeren katyon değiştirici INDION-770 ve bakır(I) tuzlarından oluşan, tekrar kullanılabilir ve homojen olmayan katalitik bir sistem

geliştirmişlerdir (Joseph ve ark., 2011). Yine Kantam tarafından yapılan bir başka çalışmada, N(H)-heterosikliklerin ve benzilaminlerin, aril halojenürlerle ve aril boronik asitlerle N-arilasyonunda, polianilin destekli CuI heterojen katalitik sisteminin oldukça etkili olduğu görülmüştür.



Beri yandan, özellikle son zamanlarda geri kazanılabilir Cu nanopartiküllerin katalizör kaynağı olarak kullanıldığı heterojen katalizli çalışmalar da yayınlanmıştır (Bkz. Bölüm 3.4.1).

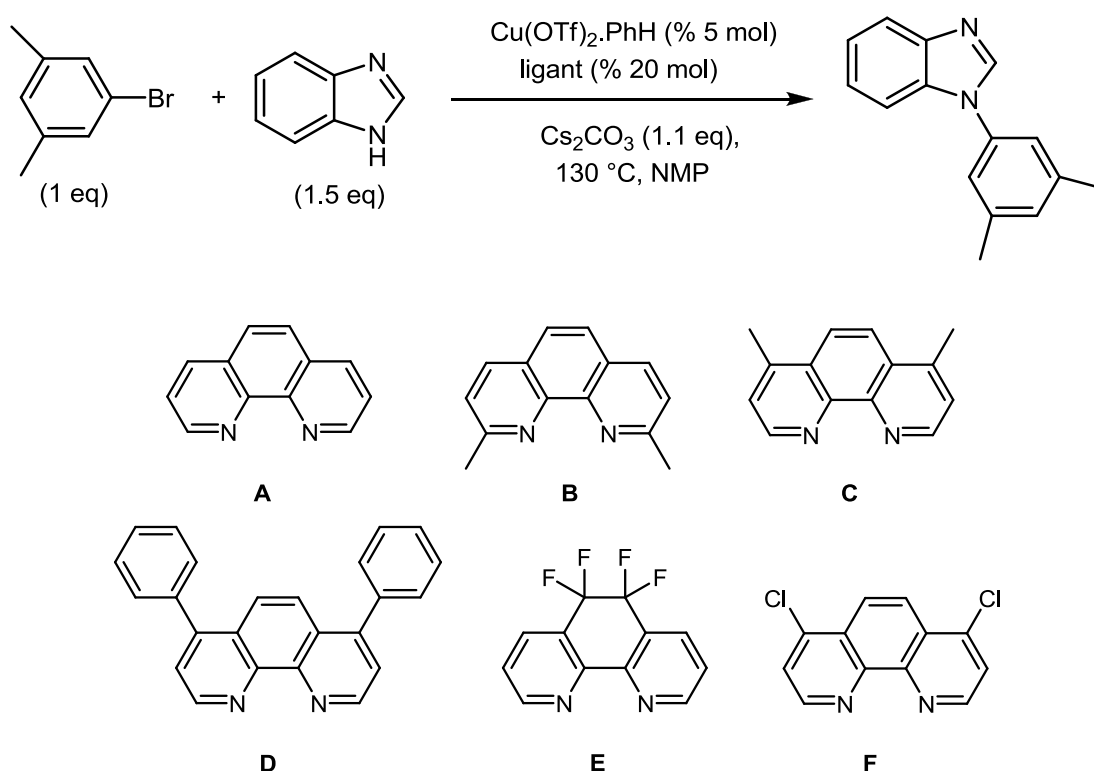
Son yıllarda ise daha toksik olmayan, çevre dostu ve daha ekonomik kabul edilen, Fe, Fe/Cu, Ni, Cd, Co ve Mn gibi birçok geçiş metalinin, farklı ligantlar ile oluşturdukları katalitik sistemler varlığında C-N eşleşme reaksiyonlarının gerçekleştirildiği çalışmalara da literatürde rastlanmaktadır (Bkz. Bölüm 3.4.4).

3.2.2 Ligant Seçimi

Ullmann-tipi kenetlenme reaksiyonu üzerinde çoğunlukla reaksiyon şartları geliştirici ve kullanılan substratın özelliklerini iyileştirici, önemli gelişmeler sağlanmıştır. Burada anahtar olay bakır kaynağının çözünürlüğünü sağlamak amacıyla, geniş aralıkta katkı maddesinin katılması ile katalitik sistemin değiştirilmesi gibi görülmektedir. Böylece katalitik miktarda bakır kullanımı ve ılıman reaksiyon şartları oluşumu sağlanır. Genellikle bu sonuca, diiminler, aminoasitler, 1,10-fenantrolinler, dioller ve diğer azot ve oksijen içeren şelat oluşturu, çoğunlukla çift dişli ligantların, uygun bir şekilde katılarak bakır kompleksi oluşturmasıyla ulaşılır (Sperotto ve ark., 2007). Bu ilave ligant bileşiklerinin katalizörlerin çözünürlüğünü, kararlılığını artırdığı ve metalin kümelenmesini önlediği düşünülmektedir (Taillefer ve ark., 2004a).

Bunlarla birlikte uygun çözücü ve baz seçimi, farklı katalizör sağlayıcı reaktiflerin, destek ve dolgu maddelerinin kullanımı, inert reaksiyon ortamı reaksiyon şartlarının iyileştirilmesinde çalışmalara konu olan diğer değişkenlerdir.

Buchwald imidazollerin N-arilasyonunda 1,10-fenantrolin/(Cu(I)OTf)₂.PhH sistemini kullanımı yayınladıktan sonra Kuil ve diğerleri 5-bromo-meta-ksilenin, benzimidazole N-arilasyonunda değişik fenantrolin türevi ligantların reaksiyon üzerine etkisini incelemişlerdir (Şekil 3.3, Çizelge 3.2), (Kuil ve ark., 2005; Altman ve ark., 2007).

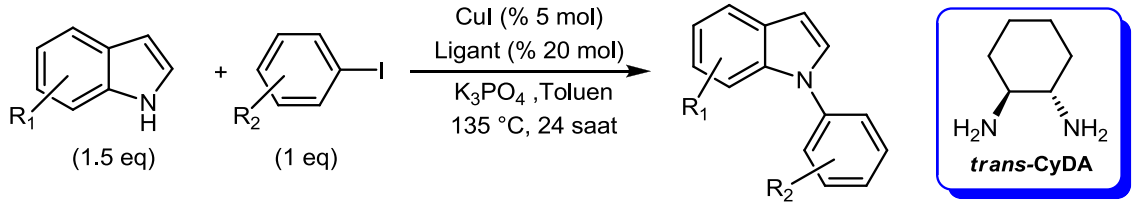


Şekil 3.3 Bazı fenantrolin türevi ligantlar

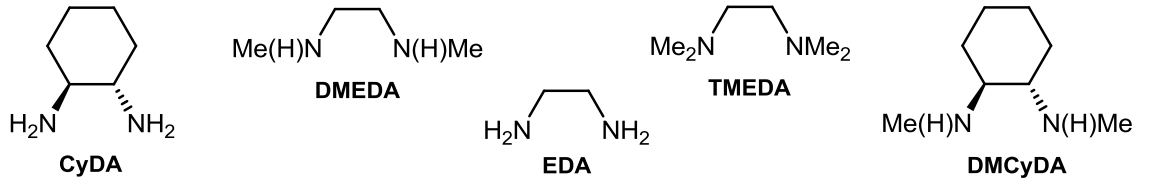
Çizelge 3.2 Sübstitüe 1,10-fenantrolin ligantların N-arilasyon’undaki etkinliği

Ligant	% Verim (22 saat)	% Verim (44 saat)
A	12	43
B	17	50
C	14	54
D	26	60
E	24	64
F	79	98

Sonraki yıllarda Buchwald ve çalışma arkadaşları, bir dizi sübstitüe indolün N-arilasyonunda bakırla şelat oluşturan diamin ligantların, 1,10-fenatralin türevi ligantlardan daha etkili ligantlar olduklarını buldular. *Trans*-sikloheksan-1,2-diaminin ligant olarak kullanıldığı bu çalışmada CuI ve Cu⁰’ın en etkili bakır kaynakları olduğu görülmüştür. Cu(OAc)₂, CuCl₂ ve Cu(MeO)₂ gibi (II) değerlikli bakır kaynaklarının daha az etkili fakat yine de uygun kaynaklar olduğu belirlenmiştir (Buchwald, 2002; Thomas ve Ley, 2003).



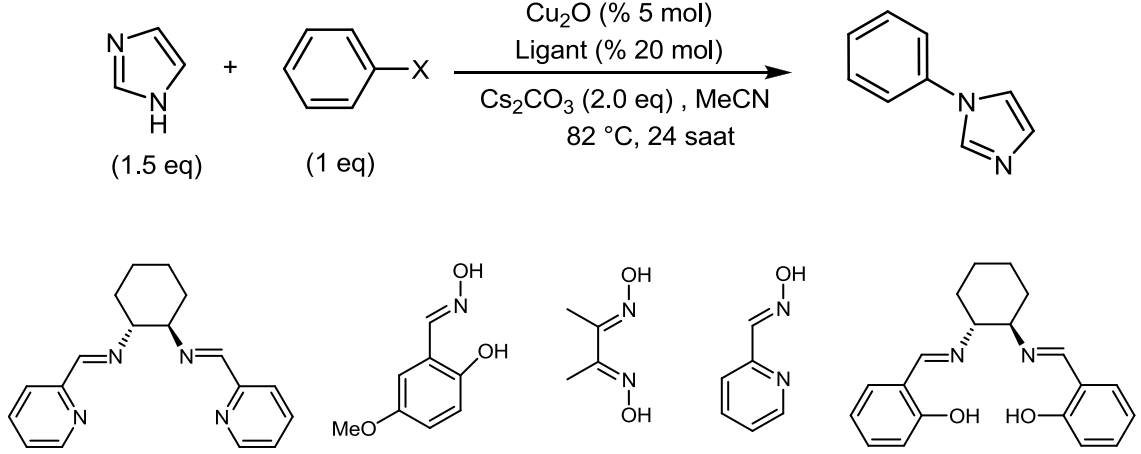
Buchwald iki yıl sonraki çalışmasında, pirollerin, pirazollerin, imidazollerin, indazollerin ve triazollerin diamin ligantlar varlığında, bakır katalizli N-arilasyonlarını da oldukça iyi verimlerle (% 66-98) gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada azot merkezi etrafında sterik engelde meydana gelen artışın, diamin ligantların yarışmalı N-arilasyonunu bastırdığını, bu durumun diamin ligantları diğer ligantlara göre daha üstün kıldığı belirtmiştir. Bakır için diamin bazlı ligant sistemlerinin diğerlerine göre önemli avantajlarından biri de, etilendiaminden sikloheksandiamin’e varana kadar geniş bir skalada geri bağlanma yapabilen ve kolay erişilebilir ligantlar olmalarıdır (Şekil 3.4), (Antilla ve ark., 2004, Surry ve Buchwald, 2010).



Şekil 3.4 Bazı diamin türevi ligantlar

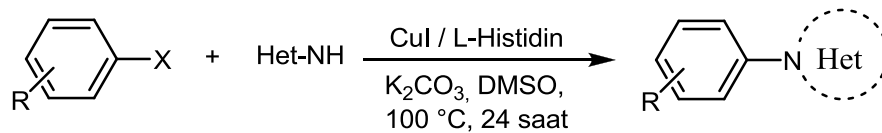
Aynı yıllarda, Taillefer ve arkadaşları oksim tipi Schiff bazı ligantların, N-hetero halkalıların aril halojenürler ile N-arilasyonunda etkili ligantlar olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Şekil 3.5). İmidazol ve pirazol’ün aril bromürle N-arilasyonunu model olarak aldıkları çalışmada Cu₂O’ın çok azda olsa daha etkili

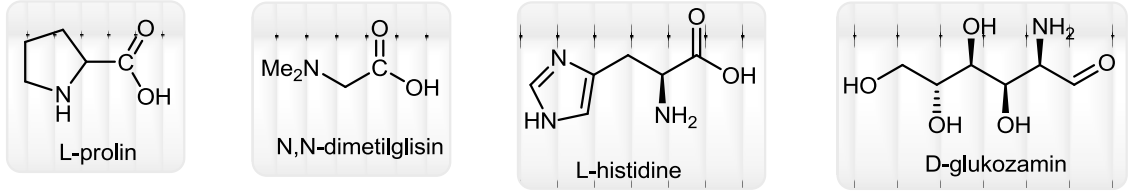
katalizör kaynağı, asetonitrilin DMF’ e göre daha iyi çözücü olduğu ve Cs_2CO_3 bilinen diğer inorganik bazlardan çok daha etkili olduğunu keşfettiler. Bu çalışmada reaksiyon süresi 24 saatle, sıcaklığı ise 82 °C ile sınırlandırmışlar ve Schiff bazı ligantların etkinliğini gözlenmişlerdir (Taillefer ve ark., 2004a, 2004b).



Şekil 3.5 Bazı oksim tipi Schiff bazı ligantlar

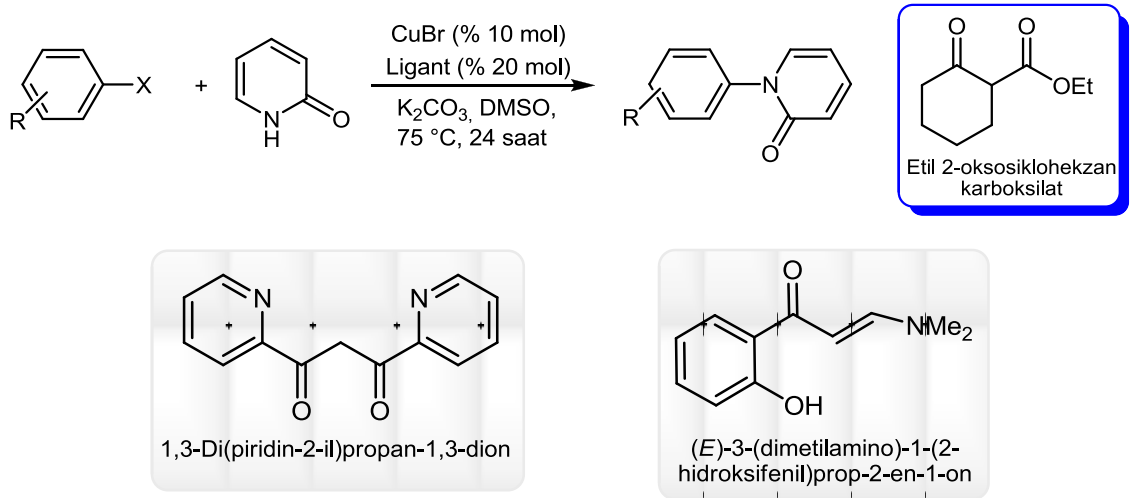
Daha sonraları, Ma ve arkadaşları ise α - ve β - aminoasitlerin, N-hetero halkalıların aril halojenürlerle Ullmann tipi N-arilasyonunda kullanılabilecek, mükemmel çift dişli ligantlar olduklarını bildirmişlerdir (Ma ve ark, 2005; Taillefer ve Monnier, 2009). L-prolin ve N,N-dimetilglisin, ılıman reaksiyon şartlarında çeşitli azoller ve farklı aril bromürler arasında oldukça etkin eşleşme reaksiyonlarına yol açmıştır. Doğal olarak meydana gelen bu aminoasitlerin düşük maliyetleri ve kolay elde edilebilir olmaları, bu katalitik yöntemlere gerçek anlamda ekonomik avantajlar sağlamaktadır. Benzer durum D-glukozamine ve L-histidinin gibi doğal ligantların kullanıldığı Cheng ve Sreedhar’ın yaptığı çalışmalarda da görülmektedir (Şekil 3.6), (Cheng ve ark. 2007; Sreedhar ve ark., 2006; Deng ve ark. 2006).





Şekil 3.6 Bazı aminoasit ve karbonhidrat türevi ligantlar

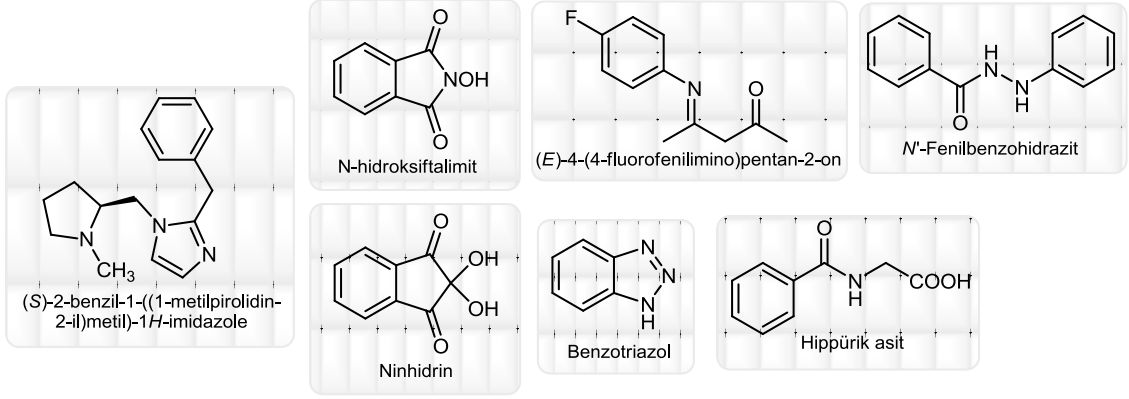
Lv ve Bao (2007) tarafından geliştirilen bir başka etkili katalitik sistem, aromatik N-heterosiklik bileşiklerin eşleşmesinde ve aril iyodürlerin pirolidinonlar ile reaksiyonlarında, β -ketoesterleri ligant olarak kullanmıştır. Chen ve çalışma arkadaşları ise aril bromürlerin azot içeren heterosiklik bileşiklerle olan eşleşme reaksiyonları için, piridin halkasıyla fonksiyonelleştirilmiş 1,3-diketonların, CuI ile bir araya geldikleri etkili katalitik bir yöntem rapor etmişlerdir (Şekil 3.7), (Xi ve ark., 2008). Karbonil grubu bileşiklerden enaminonların ligant olarak kullanıldığı bir başka araştırmada, azollerin ve amitlerin farklı aril halojenürlerle N-arilasyonu, kabul edilebilir izole verimlerle gerçekleştirilmiştir (Sun ve ark., 2009).



Şekil 3.7 Fonksiyonelleştirilmiş 1,3-diketon ve enaminon ligantlar

Azot içeren heterosiklik bileşiklerin aril halojenürlerle Cu-katizli N-arilasyonunda, (S)-pirolidinilmetilimidazoller (You ve ark., 2006) hidroksiimitler (Jiang ve Ma, 2007), β -ketoaminler (Xue ve ark., 2008), ve hidrazon türevleri (Mino ve ark., 2007 ; Li ve ark., 2011) gibi daha birçok bileşik sınıfına ait reaktifler ligant olarak kullanılmıştır. Yine ninhidrin (Huang ve ark., 2007), hippurikasit (Mao ve ark.), ve bir

azol nükleofil olma özelliği de gösteren benzotriazol (Verma ve ark., 2007) gibi birçok bileşik bu alandaki çalışmalara konu olmuş ligantlardır (Şekil 3.8).



Şekil 3.8 N-arilasyonunda ligant olarak kullanılan farklı sınıf bileşikler

Çeşitli tipte ve özellikte geliştirilen birçok çeşit ligantlar ve bunların yer aldığı katalitik sistemler, amino asitler, dioller ve trioller, diketonlar, keton-esterler, amino-alkoller, imin-aminler, aminoarentiyolatlar gibi bazı çift dişli N,N-, N,O-, O,O- veya N,S- ligantların, bakır katalizli Ullmann reaksiyonu için etkili ligantlar olduğunu göstermiştir (Xi ve ark., 2008; Jouclaa ve Djakovitch, 2009). Ancak bu alanda hala değişik bileşik sınıflarının ligant olarak kullanılabileceği endüstriyel ölçekte uygulanabilir, ekonomik, çevre dostu ve daha ılıman reaksiyon şartları sağlayan katalitik sistemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

3.2.3 Baz Seçimi

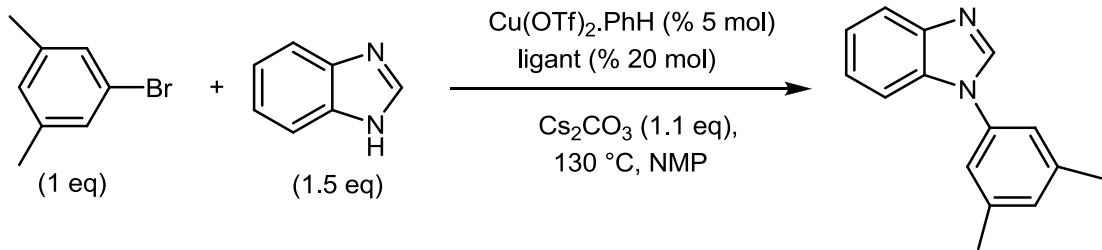
Literatürde yapılan çalışmaların hemen hepsinde, temel bileşenlerden olan bazın seçimi, uygun reaksiyon şartları belirlenirken, farklı bazlar varlığında denemeler yapılarak tespit edilmektedir. Arilasyon reaksiyonlarında kullanılan ilgili başlangıç maddelerinin nitelik ve özelliklerine göre farklı baz seçimleri söz konusudur.

Mesala p-tolulboranik asitin arilasyon reaktifi olarak kullanıldığı bir seri reaksiyonda N-nükleofillerin, trietilamin (Et_3N) bazı varlığında, piridin bazı varlığındaki şartlara oranla daha yüksek verimle N-arilasyon ürünü oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak heteroarenlerin (pirazol, imidazol gibi) N-nükleofil olarak

denenmesi durumunda etkinlikte olduğu varsayılan Et₃N ile ürün elde edilememesi, buna karşın piridin ile iyi verimlerin elde edilmesi, piridin'in daha iyi bir seçim olacağını göstermiştir (Thomas ve Ley, 2003). Azol nükleofillerin (pirazol, imidazol, triazol indazol vs.) aril halojenürlerle N-arilasyonunu konu alan bir başka başarılı çalışmada Buchwald, pirazol hidrojeninin daha asidik olmasından dolayı, pirazollerin arilasyonunda, K₂CO₃'ün, K₃PO₄'a nazaran daha ideal bir baz olduğunu tespit etmiştir.

Buchwald ve diğer çalışma grupları C(aril)-N bağ oluşumunda, önerdikleri bakıra dayalı sentez yöntemlerinde, Cs₂CO₃, K₃PO₄, K₂CO₃, *t*-BuOK, Et₃N, piridin vs. gibi birçok baz kullanmışlardır.

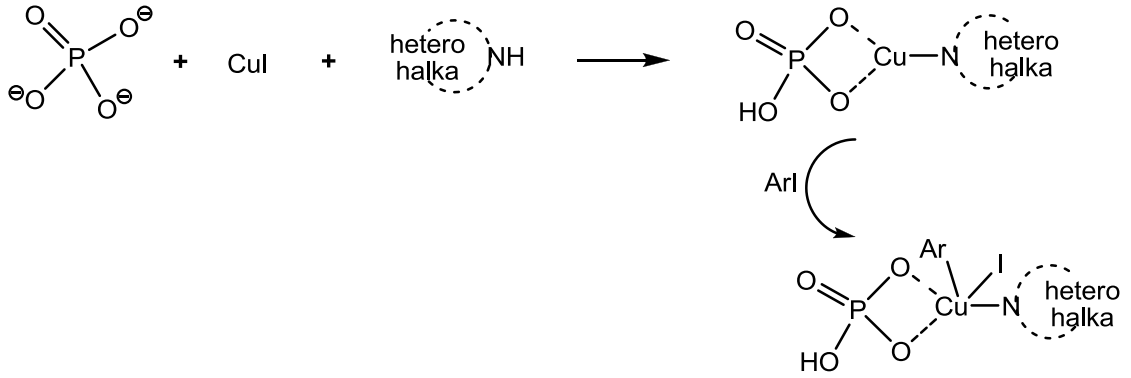
Benzimidazollerin N-arilasyonun gerçekleştirildiği çalışmalarında Kuil ve arkadaşları, diğer parametrelerin sabit tutulması kaydıyla, kullanılan bazın niteliği değiştirmiş ve sonuçları kaydedilmişlerdir (Çizelge 3.3). Buna göre; daha etkili olmasına rağmen pahalı ve neme karşı duyarlı bir baz olan Cs₂CO₃ yerine daha ucuz ve kararlı olan K₃PO₄, K₂CO₃ ve *t*-BuOK kuvvetli inorganik bazların kullanabileceği görülmüştür. DABCO (1,4-diazabisiklolo [2.2.2]octan), ve Et₃N gibi organik bazların ise düşük miktarlarda ürün oluşumuna yol açtıkları gözlenmiştir (Kuil ve ark., 2005).



Çizelge 3.3 Benzimidazolün N-arilasyonunda farklı bazların etkinliği

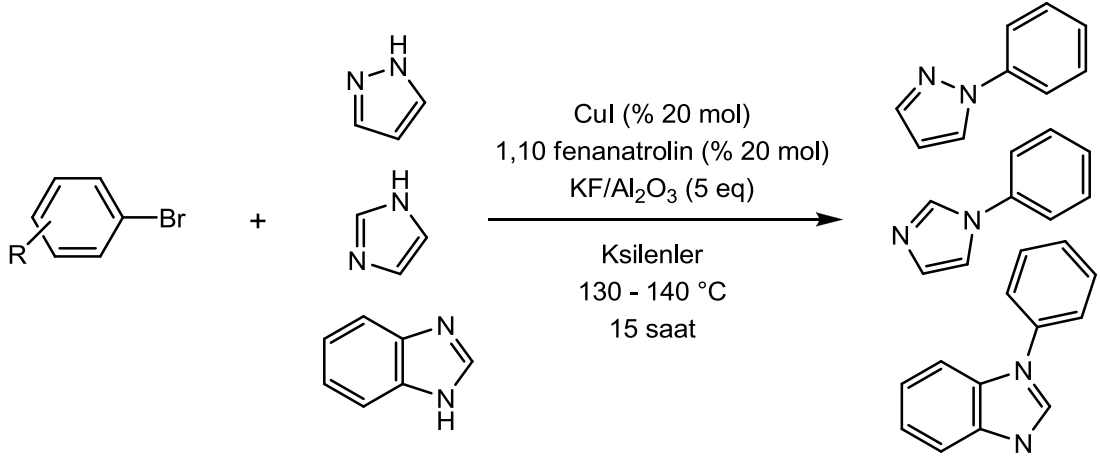
Sıra	Baz	% Verim
1	Cs ₂ CO ₃	98
2	K ₃ PO ₄	85
3	K ₂ CO ₃	94
4	<i>t</i> -BuOK	99
5	NaOAc	5
6	DABCO	10
7	Et ₃ N	0

Guo ve arkadaşlarının, aril iyodürler ile birçok N-nükleofil (pirazol hariç) arasında ligant olmaksızın başarıyla gerçekleştirdikleri bakır katalizli N-arilasyon reaksiyonları, aril bromürler varlığında aynı başarılı sonuçları vermemiştir. Gou çalışmasında baz kaynağı olarak kullandığı K_3PO_4 'ın özel etkisine işaret etmiş ve onu K_2CO_3 ve Cs_2CO_3 gibi bazlarla karşılaştırmıştır. Termodinamik olarak meydana gelebilecek hidrojen halojenürlerin (HX), gerek K_2CO_3 gerekse K_3PO_4 tarafından nötralize edilebileceğini belirtmiştir. Reaksiyonların verimlerini incelediğinde K_2CO_3 ile K_3PO_4 arasında belirgin bir farklılık olduğunu görmüştür. Bu durumu K_3PO_4 'ın sadece baz olarak değil aynı zamanda CuI'ü şelatlaştırarak onun oksidatif katılmasını kolaylaştıran bir grup olarak etki ettiği hipotezini öne sürerek açıklamıştır (Şekil 3.9), (Guo ve ark.,2007).



Şekil 3.9 K_3PO_4 'ın kolaylaştırdığı eşleşme reaksiyonunun mekanizması

Hosseinzadeh ve arkadaşları azollerin aril bromürlerle CuI katalizli N-arilasyonunu, 1,10-fenantrolin ligantlar yanında KF/Al_2O_3 'i baz olarak kullanarak gerçekleştirmişlerdir (Hosseinzadeh ve ark., 2006). Green ve Frayle'in (2008), farklı sübstitüe indollerin aktive edilmiş aril florürler ile N-arilasyonlarını mikrodalga destekli olarak gerçekleştirdikleri çalışmada da baz kaynağı olarak %37'lik KF/Al_2O_3 yer almıştır.



Aril halojenürlerin aminlerle olan mikrodalga destekli, Cu-katalizli bir başka N-arilasyonu çalışmasında ise baz seçimi organik bir baz olan DBU'dan yana yapılmış ve bazın yapısının reaksiyonun ilerleyişi üzerine önemli bir etkisi olduğu bulunmuştur. Tanımlanan reaksiyon koşullarında inorganik baz olan NaOH'in etkisiz, DBU'nun ise NEt₃'e nazaran çok daha etkili bir baz olduğu gözlenmiştir (Liu ve ark., 2008).

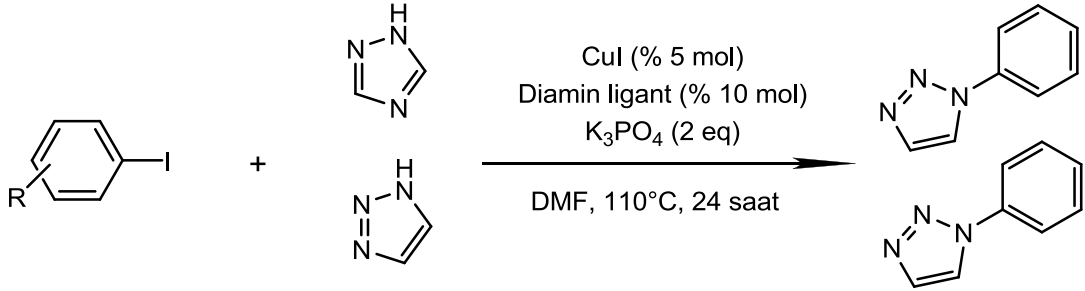
3.2.4 Çözücü Seçimi

Ullmann tipi N-arilasyon reaksiyonlarının gerektirdiği yüksek sıcaklıklara çıkabilmek, seçilen metal-ligant katalitik çiftlerin ve geniş aralıktaki reaktif substratların çözünürlüğünü sağlayabilmek için, genellikle DMSO, DMF ve NMP gibi polar ve yüksek kaynama noktalı çözücüler tercih edilmektedir. Bunların yanı sıra ksilenler, 1,4-dioksan, CH₂Cl₂, EtOAc, MeOH ve nitril çözücüler bu reaksiyonlarda yer alan diğer farklı çözücülerdir. Son yıllarda ise literatürde, güvenli reaksiyon ortamları sağlayan, çok daha ekonomik ve çevre dostu bir çözücü olan H₂O'nun kullanıldığı çalışmalara rastlanmaktadır. Özellikle alternatif geçiş metali katalizli N-arilasyon çalışmalarında suyun çözücü olarak tercih edildiği görülmektedir.

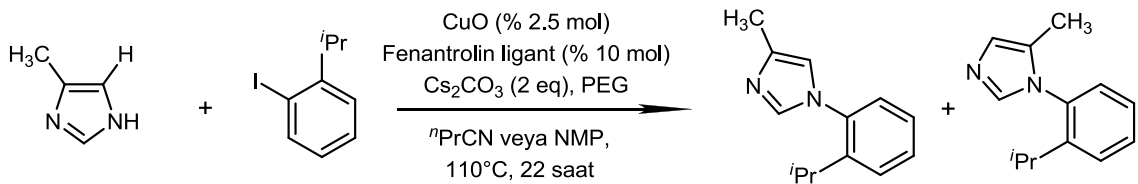
Thomas ve Ley (2004) çok genel olmamakla birlikte N-arilasyon reaksiyonlarının verimliliği açısından çözücüler için aşağıdaki gibi bir deneysel sıralama önermişlerdir;

CH₂Cl₂ >> 1,4-dioksan = NMP = THF =DMF >> EtOAc = Toluen=DMSO >> MeOH

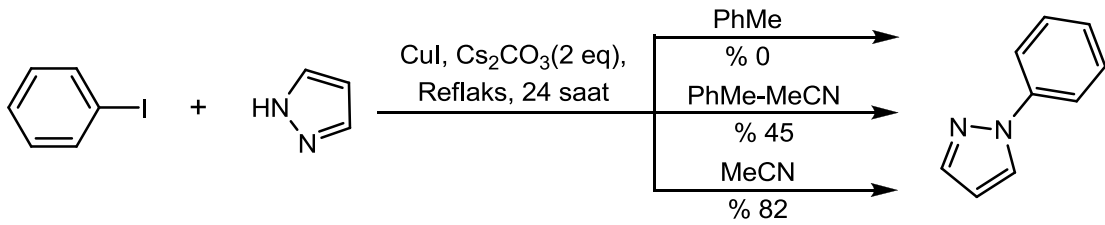
Seçilen katalitik sistemin türüne ve substratların niteliğine göre tercih edilecek çözücünün farklı olması tabiidir. Mesela, Buchwald bir seri azol sınıfı bileşiğın bakır-diamin katalizli N-arilasyonu gerçekleştirirken, toluen benzeri daha az polar çözücüye doğru geçişin, reaksiyon hızlarını arttırdığını fark etmiş ve bu şartların pirazoller, piroller ve indazollerin N-arilasyonunda genel olarak uygulanabilir olduğunu bulmuştur. Ancak triazollerin toluen içerisindeki çözünürlüğünün az olmasından dolayı, triazoller N-arilasyonu için daha polar bir çözücü olan DMF’yi kullanmıştır (Antilla ve ark., 2004).



Butironitrili (ⁿPrCN) zc olarak kullandığı bir başka çalışmasında Buchwald, DMSO, DMF ve NMP gibi yüksek kaynama noktalı çözücülerle karşılaştırıldığında, ⁿPrCN’in çabuk buharlaşabilen, polar olmayan ve ürünlerden kolay ayrıştırılabilir bir çözücü olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte bazı nedenlerden dolayı (sterik engelli imidazollerin varlığı gibi) NMP kullanımının, reaksiyonları hızlandırdığını belirtmiştir. Mesela imidazolün iyotbenzenle arilasyonu, NMP içerisinde %5’lik bakır ile 3 saatte oldukça iyi verimlerle gerçekleştirilirken, aynı reaksiyon ⁿPrCN içerisinde daha uzun sürede gerçekleşmektedir (Antilla ve ark., 2007).



Hu ve arkadaşları azollerin N-arilasyonunu düşük kaynama noktalı nitril çözücüler içerisinde gerçekleştirmişler ve yöntemlerini, ligant olmaksızın gerçekleşen arilasyon reaksiyonlarına benzer ve oldukça pratik olarak tanımlamışlardır (Hu ve ark., 2008). Çalışmada nitril çözücülerin tek dişli ligant vazifesi gördüklerini ve Cu(I) türlerini CuX.MeCN (X = I, Br, Cl) tetrahedral konfigürasyonda koordine ettiklerini bildirmişlerdir. Metalik bakır tozlarının (reaksiyon ortamında KI ilavesiyle) yavaş bir şekilde, yükseltgen katılmasıyla meydana gelen CuI'ün, asetonitril tarafından hızlı bir şekilde koordine edildiğini belirtmişlerdir. Atom ekonomisi açısından da önemli olan bu durumun, taze hazırlanan CuI'ün, reaktivitesini arttırdığı ve N-arilasyon reaksiyonlarını hızlandırdığını ifade etmişlerdir. Asetonitrilin çözücü olarak kullanıldığı benzer bir çalışma Rao ve arkadaşları (2009) tarafından da yapılmıştır (Hu ve ark., 2008).

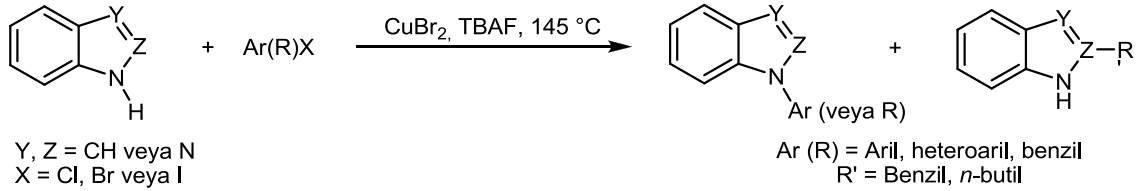


3.2.5 Katkı Maddeleri

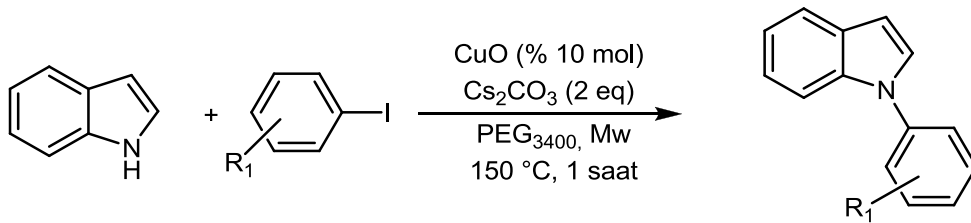
Ligantları hariç tutarak bir değerlendirme yaptığımızda, N-arilasyon reaksiyonlarında kullanılan katkı maddelerinin çoğunlukla TBAX (tetrabütil amonyumhalojenürler; TBAF, TBAB, TBAI) gibi faz transfer reaktifleri olduğu görülür. Bunların yanında PEG'lerin (poli(etilenglikol)) yanı sıra LiCl, NaCl ve KI gibi tuzların, katıldıkları arilasyon reaksiyonlarını hızlandıran katkı maddeleri oldukları literatürde yer almaktadır (Joseph ve ark., 2011; Hong ve ark. 2007; Kwon ve ark., 2011).

Mesela, Yoon ve arkadaşları 1H-benzimidazol, 1H-indol ve 1H-benzotriazole gibi benzazolerin, aril ve benzil halojenürlerle olan, tetrabütil amonyumflorür (TBAF) destekli N-arilasyonu ve benzilasyonunu, ligant, baz ve çözücü kullanmaksızın oldukça yüksek verimlerle gerçekleştirmişlerdir. Her ne kadar yöntemlerini ligantsız, bazsız, ve çözücüsüz olarak niteleseler de, literatüre göre 77 °C 'de tetrabütilamonyumbiflorür,

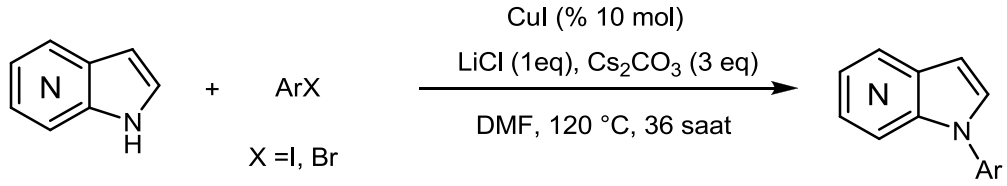
tribütülamın ve 1-bütene ayrışan tetrabütıl amonyumflorürün (TBAF), Ullmann reaksiyon şartlarında aynı anda baz ve ligant olarak etki ettiği görölmektedir (Yoon ve ark., 2009).



Buchwald ise çalışmasında, PEG'lerin katı-sıvı faz transfer reaktifı olarak kullanılması ile karbonatların organik fazdaki çözünürlüklerinin arttığını, bu durumun reaksiyon hızlarını %10-30 arasında değişen oranlarda arttırdığını belirtmiştir. Öte yandan PEG'lerin çözücü olarak kullanılması durumunda, oldukça yüksek viskozitelerinin, çözücü içerisindeki zayıf kütle transferine yol açtığı, bundan dolayı reaktivitenin azaldığını belirtmiştir. (Altman ve ark., 2007). Lamaty ve arkadaşları, Buchwald söylediğinin aksine PEG₃₄₀₀ çözücü olarak kullandıkları çalışmalarında, indol ve bezimidazolün aril halojenürler ile bakır katalizli N-arilasyonunu, mikrodalga destekli olarak oldukça kısa sürede ancak nisbeten düşük verimlerle (% 35-77) gerçekleştirmişlerdir (Colacino ve ark. 2010).



Azaindollerin aril ve heteroaril halojenürlerle CuI katalizli N-arilasyonun da LiCl'ü katkı maddesi olarak kullanan Yum ve arkadaşları reaksiyon verimlerinde önemli artışlar sağlamıştır. Ancak *n*-BuN₄Cl, KCl ve CsCl gibi tuzları da klorür kaynağı olarak denemekle beraber bu tuzların mekanistik olarak ne gibi bir katkı yaptığını tam olarak açıklayamamıştır (Hong ve ark. 2007).

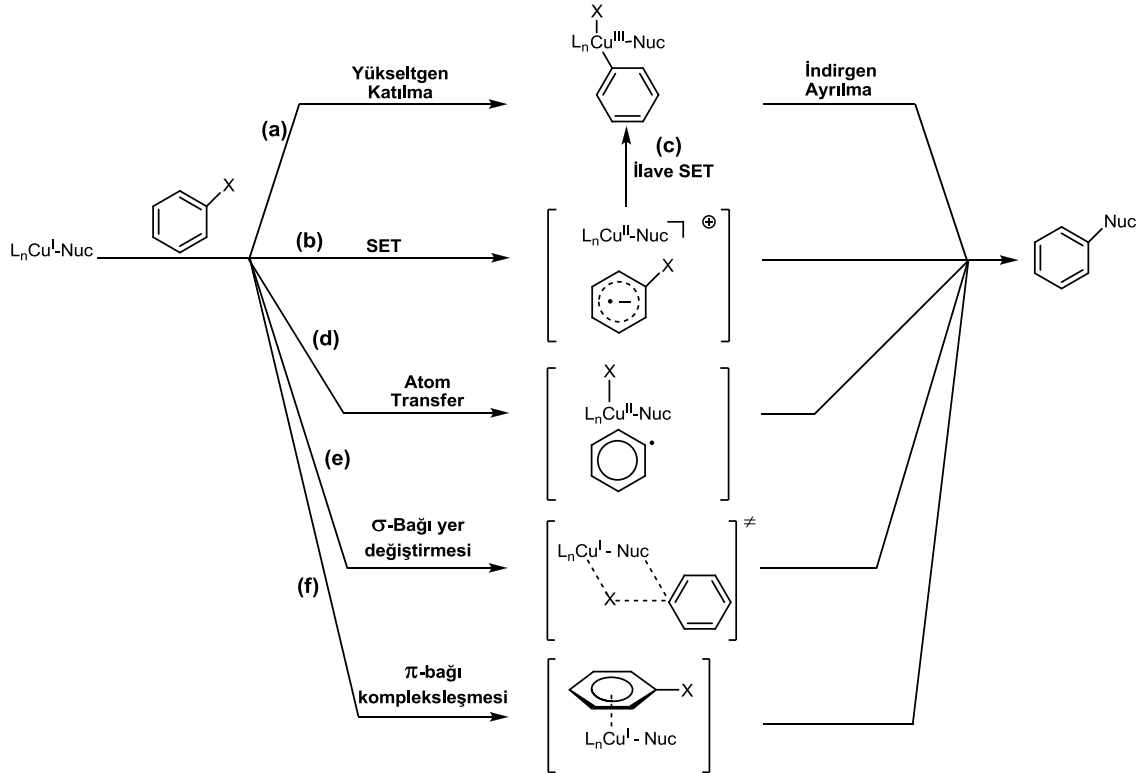


Sonuç olarak yapılan çalışmalar ve elde edilen bu bilgiler ışığında, N-arilasyon reaksiyonunda kullanılan her bir substrat tipi için genel reaksiyon şartlarının uyarlanabileceği sonucuna ulaşılabilmektedir. Tabiidir ki bu yapılırken belli bir deney tasarım yöntemi kullanılarak olası en uygun şartlar belirlenmeli, daha sonra sentez aşamasına geçilmelidir.

3.3 Ullmann Eşleşme Reaksiyonunun Mekanizması

Ullmann ve Goldberg tarafından keşfedilen bakır destekli aromatik nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları stokiometrik oranda bakır kullanımı ve uzun reaksiyon süreleri gerektirmekteydi. Son yıllarda kısmen ucuz ligantların katılması, bu reaksiyonları % 1 veya daha az miktarları ile katalizör kullanılabilen, tamamıyla katalitik reaksiyonlara dönüştürmüştür. Bu katalizörlerin homojen olması, modifiye Ullmann reaksiyonlarının mekanizmalarının araştırılabilmesinin yolunu açmıştır. Birçok araştırmacı $\text{Cu}(0)$ ve $\text{Cu}(\text{II})$ türleri de katalitik aktivite göstermesine rağmen $\text{Cu}(\text{I})$ 'in daha aktif ve doğru seçim olduğu görüşündedir. Burada $\text{Cu}(\text{I})$ 'in geri dönüşümlü disproporsiyonlanma ile $\text{Cu}(0)$ ve $\text{Cu}(\text{II})$ 'yi oluşturabileceği belirtilmelidir (Sperotto, 2010).

Bu alanda yapılan birçok çalışma, $\text{Cu}(\text{I})$ katalizli reaksiyonların, Cu^{I} (nükleofil) türlerin öncelikli oluşumu üzerinden ilerlediğini göstermektedir. Diğer bir ifade ile mekanizmanın ilk basamağında nükleofil, $\text{LnCu}(\text{I})\text{YR}$ ($\text{Y} = \text{O}, \text{NR}', \text{S}$) türleri oluşturmak üzere, $\text{LnCu}(\text{I})\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) kompleksindeki halojen ile yer değiştirir. Bununla birlikte hali hazırda araştırmacılar arasında, aril halojenürün aktivasyonu içeren sonraki basamakların mekanizmaları üzerine ortak bir görüş sağlanamamıştır. Kochi, Whitesides, Johnson ve Cohen tarafından yapılan öncü çalışmalara dayanan olası mekanizmalar Şekil 3.10'da özetlenmiştir.



Şekil 3.10 Aril halojenürün aktivasyonunu içeren olası reaksiyon mekanizmaları

a) Çok yaygın bir şekilde kabul gören bu mekanizma, Cu^I (nükleofil) kompleksin aril halojenüre, Cu^{III} ara ürününü oluşturmak üzere yükseltgen katılmasını içerir.

b) Alternatif bir öneri bir $Cu(II)$ türü ile aril halojenürün radikal anyonunu ihtiva eden, radikal bir çiftin oluşumu ile sonuçlanan, Cu^I [nükelofil] kompleksinden aril halojenüre tek-elektron transferini (SET) içerir (bir radikal nükleofilik süstitüsyon $S_{RN}1$ gibi).

c) SET mekanizmasında meydana gelen radikal çift doğrudan ürüne dönüşebileceği gibi ilave bir seri SET basamağı ile Cu^{III} ara ürününü oluşturabilir.

d) Aril halojenürden halojen atomunun transferini içeren alternatif bir transfer mekanizması da kabul görmüştür (IAT).

e) Yeni bir çalışma σ -bağı yer değiştirme mekanizmasının gerçekleşebileceğini önermektedir (van Allen, 2004) .

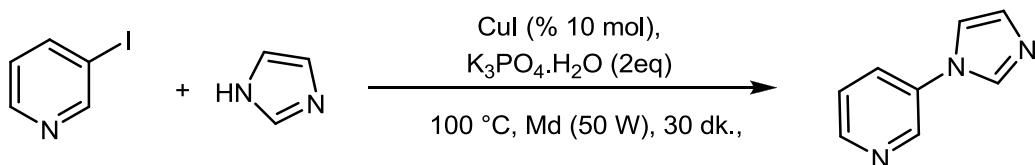
f) Bir π -kompleksleşmiş organobakır ara ürünün nükleofilik aromatik süstitüsyonunu içeren bir başka mekanizma da önerilmiştir, fakat bu hipotezi destekleyecek yeterli deneysel delil mevcut değildir.

Başlangıçta radikal tip mekanizmalar **(b)** ve **(d)**, orto-allil aril halojenürler ile gerçekleştirilen radikal halkalaşma reaksiyonlarının karşılık gelen halkalı ürünleri vermekte başarısız olmalarından dolayı önemsenmemiştir. Ancak Houk, Buchwald ve çalışma arkadaşları tarafından son zamanlarda yapılan DFT (Density Functional Theory) çalışmaları, aril iyodürler ile aminler veya primer alkoller arasındaki modifiye Ullmann reaksiyonlarının ya bir SET veya bir IAT mekanizması üzerinden ürüne gittiğini göstermiştir (Jones, ve ark., 2010) .

Van Koten durma noktasına gelen aminasyon reaksiyonlarının, yükseltgenmiş Cu(I) ve Cu(II)'yi veren Cu(0) türlerinin ilavesi ile yenilendiğini, bu durumunda Cu(I)/Cu(II) dönüşümünü içeren **(b)** ve **(d)** mekanizmalarını doğruladığını belirtmiştir. Bu yüzden böylesi metal katalizli reaksiyonlarda, halkalaşma deneylerini güvenilir olmadığını savunmuştur (Sperotto, ve ark., 2010).

Öte yandan Hartwig'in yaptığı DFT hesaplamaları Goldberg reaksiyonlarında (amitlerin bakır katalizli arilasyonu), bütün olası mekanizmalar hesaplanmamakla birlikte, Cu(I)/Cu(III) dönüşümüne benzer bir mekanizmanın daha mümkün olduğunu göstermiştir. Yine Yu ve arkadaşlarının $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{OH}$ 'ün ligant olarak kullanıldığı, Cu-katalizli, karşılaştırmalı O- ve N- arilasyon çalışmalarında elde ettikleri hesaplamalı sonuçlar, SET veya IAT mekanizmaları yerine bir yükseltgen katılma/indirgen ayrılma mekanizmasını desteklemektedir (Hartwing ve Giri, 2010; Yu ve ark., 2010).

Bolm ve arkadaşları ise halopiridinler ile azol nükleofiller arasında, mikrodalga destekli, çözücüsüz ve ligantsız olarak gerçekleştirdikleri arilasyon çalışmalarında bir seri kontrol deneyi yapmışlar ve ne baz, ne de bakır katalizör yokluğunda heteroarillenmiş ürün elde edememişler. Bu durumun eşleşme reaksiyonlarının bir $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (Aromatik Nükleofilik Süstitüsyon) mekanizması üzerinden ilerlemediğinin kanıtı olduğunu belirtmişlerdir (Liu ve ark., 2011).



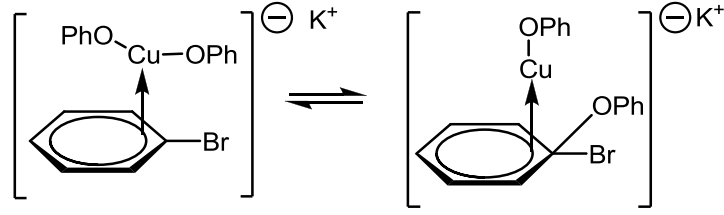
Sonuç olarak, bütün bakır katalizli N-arilasyon reaksiyonları gerçekten tek bir mekanizma mı geçerlidir sorusu hala cevaplanmış değildir. Bununla birlikte özellikle son birkaç yılda modifiye Ullmann reaksiyonunun mekanizmasının aydınlatılması adına

önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Şimdiye kadar bir çok araştırmacı bakır kaynağı kompleks ve nükleofil arasındaki reaksiyonun, aril halojenürün aktivasyonunu sağladığı konusunda hemfikirdir. Buraya kadar yapılan çalışmalar aril halojenürün aktivasyon mekanizmasının, aril halojenüre, liganta ve nükleofile bağlı olarak farklılaşabileceğini göstermektedir.

3.3.1 Bakır Katalizli Eşleşme Reaksiyonu (Ullmann) Mekanizmalarının Gelişim Süreci

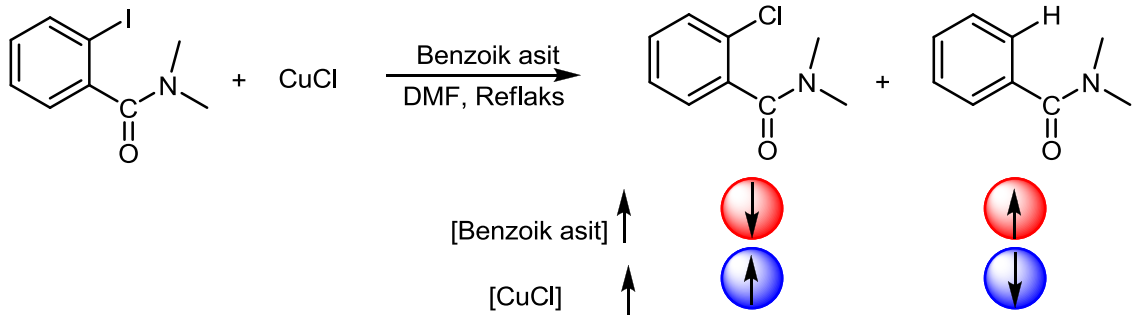
Yaygın kullanılmasına ve asırlık yöntemler olmasına rağmen bakır katalizli eşleşme reaksiyonlarının mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar sınırlıdır. Harold Wiengarten, 1964 yılında yaptığı öncü bir çalışmada yalnızca saf olmayan diglim çözeltisi kullandığında, Cu(I) varlığında brombenzenin potasyum fenoksit tuzları ile hızlı bir şekilde reaksiyon verdiği gözleminde bulundu. Dikkatli analizleri sonucu çözücü olarak kullandığı diglim'in bir ester ile kirlenmiş olduğuna karar verdi. Wiengarten esterin fonksiyonunu açık bir şekilde anlayamamakla birlikte, bunun katalizörün çözünürlüğü ile ilgili olduğu sonucuna vardı.

Daha sonra 2,6-di-*t*-but-4-metoksifenol, 2,5-di-*t*-but-hidrokinon, ve fenotiazin gibi radikal tuzaklayıcıları kullandığı ESR (Elektron Spin Rezonans) çalışmalarına da yöneldi ve ESR sinyallerinin bir reaksiyondan bir başka reaksiyona çarpıcı biçimde değişmesine rağmen reaksiyon hızında gözle görülür farklılıkların olmadığını gözlemledi. Bu durum serbest radikal mekanizmasına karşı ilk kesin kanıttı. ESR çalışmalarına ilaveten Ullmann kondensasyonunun kinetiğini de araştırdı ve brombenzen ve bakır katalizöre göre reaksiyonun birinci dereceden olduğunu buldu. Wiengarten bu sonuçlara dayanarak bir π -kompleksi ara ürünü içeren katalitik bir çevrim önerdi (Şekil 3.11). Wiengarten'in öncü araştırması, Cu(I)'in Ullmann kondensasyonunda aktif katalitik tür olduğuna işaret eden ilk kesin delildir (van Allen, 2004; Sperotto ve ark., 2010).



Şekil 3.11 Wiengertan'ın Ullmann kondensasyonunda önerdiği ara ürün

Cohen 1974'te Cu(I) katalizörlerin bir serbest radikal mekanizma boyunca işlem görmediğine daha fazla delil sağladı. Araştırmasında o-iyodo-N,N-dimetilbenzamid ile CuCl'ün DMF içerisindeki reaksiyonuna benzoik asit ilavesinin N,N-dimetilbenzamidin oluşumu ile sonuçlandığını göstermiştir (Şekil 3.12), (van Allen, 2004; Sperotto ve ark., 2010).

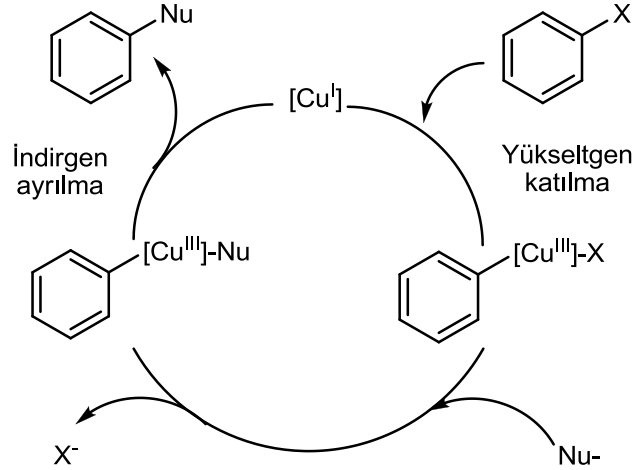


Şekil 3.12 Cohen'in yarışmalı protonlama ve klorlama deneyleri

Cohen benzoik asit konsantrasyonunun artırılmasının, N,N-dimetilbenzamidin oluşumunda artışla, klorosüstitüe ürün olan o-kloro-N,N-dimetilbenzamid oluşumunda ise bir azalışla sonuçlandığını gözlemiştir. Öte yandan artan konsantrasyonda CuCl ilavesinin, o-kloro-N,N-dimetilbenzamid oluşumunda artışa ve N,N-dimetilbenzamid oluşumunda ise bir azalışa yol açtığını görmüştür (Şekil 3.12). Bu yarışmalı protonlama ve klorlama deneylerinin sonuçlarına dayanarak Cohen, sonuçları açıklayabilmek için reaksiyon ortamında bir organobakır ara ürünün bulunmak zorunda olduğu neticesine ulaşmıştır.

Bu organo bakır ara ürünün varlığı, aril-bakır- π -komplekslerinin, aril radikallerinin ve aril-halojen-nükleofil-Cu'dan oluşan dört merkezli ara ürünlerin varlığını reddetmeyi gerektirir. Cohen bu yüzden Cu(I)'in, Cu(III) ara ürünü oluşturmak üzere aril-halojen bağına yükseltgenerek katılımını içeren bir katalitik çevrim önermiştir

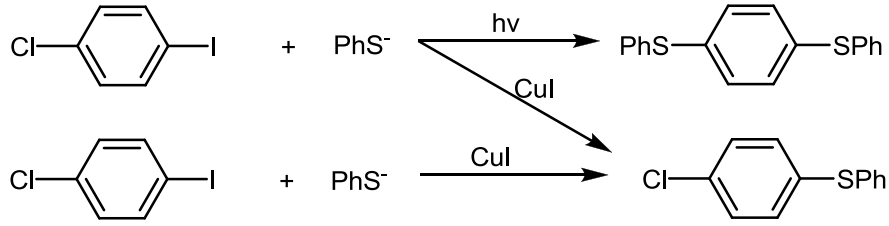
(Şekil 3.13). Nükleofil ile halojenin karşılıklı yer değişimine uğrayan bu ara ürün daha sonra indirgen ayrılmaya uğrayarak eşleşmiş ürünü oluşturuyor ve aktif Cu(I) türünü tekrar açığa çıkarıyor (van Allen, 2004; Taillefer ve ark., 2007; Periasamy ve ark., 2008; Sperotto ve ark., 2010).



Şekil 3.13: Cohen'in önerdiği bir Cu(III) ara ürününü içeren katalitik çevrim

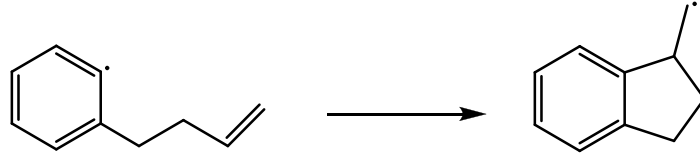
Bununla birlikte 1976'da van Koten, büyük ölçüde Cohen'in sonucuna karşı çıkmıştır. Çünkü, Cohen aril-bakır ara ürünlerin iyi tanımlanmış kimyalarını açıklamakta başarısızdı. Mesela, aril-bakır ara ürünleri Cohen'in öngörmediği eşleşmiş aril-aril ürünlerin oluşumuna yol açmaktaydı. Üstelik van Koten Cohen'in reaksiyon şartları altında aril-bakır ara ürünlerinin kararsızlıklarına atıfta bulundu ve aril-bakır- π -kompleksi yapan tipte ara ürünlerin bu yüzden bakır katalizli reaksiyonlarda olası olmadığını termoliz çalışmaları kullanarak gösterdi (Sperotto ve ark., 2010).

1982'de Russell Bowman, S_{RN}^1 (Radikal Nükleofilik Aromatik Süstitüsyon) reaksiyonu ile bir mekanistik karşılaştırmaya yönelmek suretiyle bakır katalizli mekanizmalar üzerine daha fazla durmuştur. Aril radikal anyonların ara halleri ve S_{RN}^1 reaksiyonu mekanizması için bir test gibi kullanılabilecek dihalobenzenlerin reaksiyonları bu yüzden önemli bir deneydir. 1-Klor-4-iyotbenzenin feniltiyolatla reaksiyondan, S_{RN}^1 reaksiyon şartları altında polimerik materyaller elde edilirken, katalitik CuI kullanıldığında özellikle tek tarafı eşleşmiş ürünler oluşmaktadır (Şekil 3.14), (van Allen, 2004; Sperotto ve ark., 2010).



Şekil 3.14 S_{RN}^1 reaksiyon mekanizması için dihalobenzenlerin test reaksiyonu

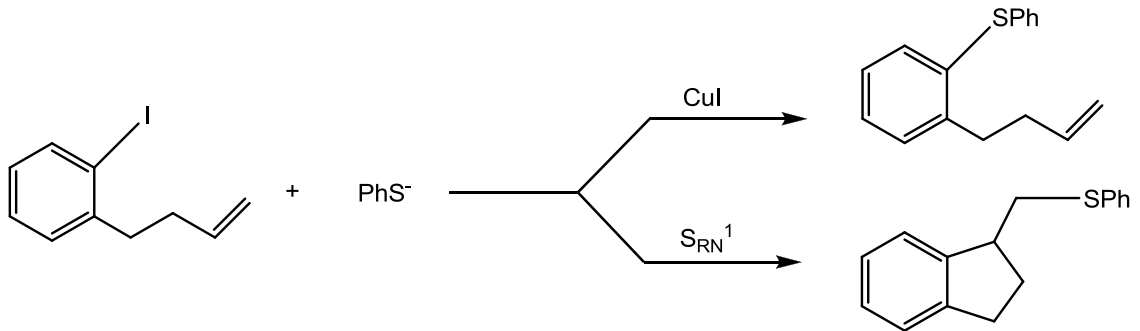
Aril radikallerinin olası ara hallerinin testi için ikinci bir teknik, halkalaşmış ürün veren bir olefin ve bir aril radikal arasındaki halka kapanması tepkimesidir (Şekil 3.15).



Şekil 3.15 S_{RN}^1 reaksiyon şartlarında gerçekleşen halkalaşma reaksiyonu

Bowman bakır katalizli eşleşme reaksiyonlarında aril radikallerin ara ürünler olarak bulunma olasılıklarını çalışmak için bu halkalaşmayı kullanmıştır. Bunu bakır katalizli reaksiyonu normal şartlarda ve S_{RN}^1 reaksiyon şartlarında yaparak karşılaştırmak suretiyle gerçekleştirmiştir (Şekil 3.16).

Bakır katalizli reaksiyon sadece eşleşmiş ürün vermektedir ve aynı reaksiyon S_{RN}^1 reaksiyon şartlarında gerçekleştirildiğinde halkalaşmış ürün elde edilirken normal reaksiyon şartlarında halkalaşma ürünü gözlenmemektedir. CuI kullanıldığında halka kapanmasının olmaması bakır katalizli eşleşme reaksiyonlarında aril radikallerin ara ürünler olmadığının kesin delili niteliğindedir (van Allen, 2004; Sperotto ve ark., 2010).



Şekil 3.16 Bowman'ın karşılaştırmalı S_{RN}^1 ve bakır-katalizli eşleşme reaksiyonları

Literatürdeki en son mekanistik yaklaşım 1987 'de Paine'nin birçok bakır kaynağı üzerinde yürüttüğü mükemmel bir araştırma ile ortaya çıkıyor. Paine çalışmasının sonucunda Ullmann eşleşme reaksiyonunda tek bir katalitik türün olduğu sonucuna varıyor. Bu aktif katalitik türün gerçekte Cu(I) olarak adlandırılan *çözünebilir bakır iyonu* olduğunu açıklıyor.

Özetlenecek olursa, Bowman çalışmasıyla aril radikal ara ürünlerin reaksiyon mekanizmasında yer alamayacağını ve Cohen aril-bakır ara ürünlerin mekanizmada yer alan ara ürünler olabileceğini öngörmüşlerdir. Daha da önemlisi Wiengarten, Cohen, ve Paine kullandıkları farklı deneysel tekniklerle Ullmann eşleşme reaksiyonlarında aktif katalitik türün gerçekten Cu(I) olduğunu göstermişlerdir.

Bu sonuçlar ve Ullmann reaksiyonunda Le Liebeskind, Buchwald, ve Goodbrand'ın gerçekleştirdiği son düzenlemeler, kimyasal olarak iyi tanımlanmış ve sistematik olarak modifiye edilebilir çözünür bakır komplekslerinin, aril-karbon ve aril-hetero atom bağlarının oluşumunda ve başarılı mekanistik çalışmalarda kullanılabileceğini göstermiştir (van Allen, 2004; Thomas ve Ley, 2003; Bletskeya ve Cheprakov, 2004; Taillefer ve ark., 2004b, 2007; Periasamy ve ark., 2008; Sperotto ve ark., 2010).

3.3.2 Ullmann Eşleşme Reaksiyonunda Mekanistik Yaklaşımlar

Van Koten'in ihtilafına rağmen, bakır katalizli eşleşme reaksiyonlarını konu alan son yayınlar Cohen'in araştırmasına atıfta bulunmakta ve bu reaksiyonlar için Cu(III) ara ürünlerinin oluşumunu içeren yolları en muhtemel mekanizma olarak tanımlamaktadırlar.

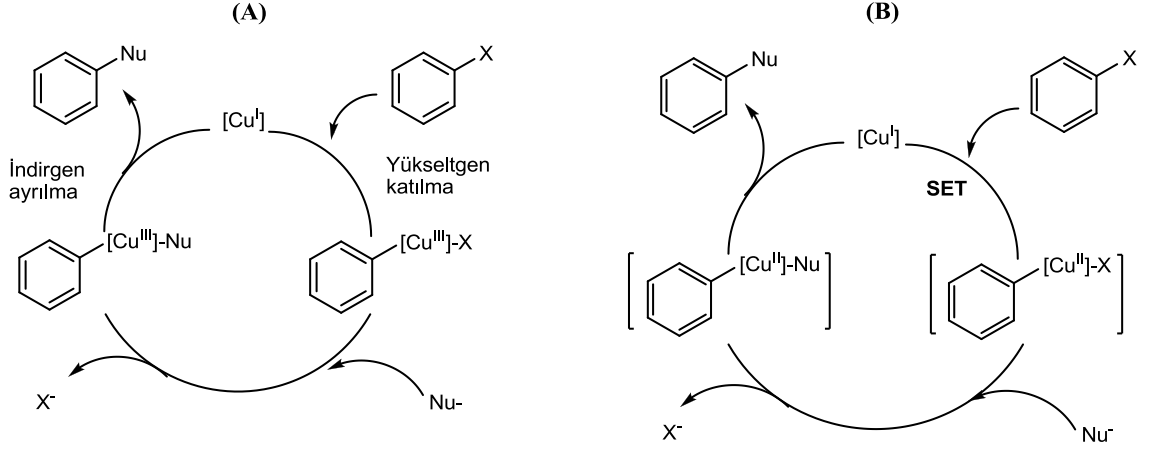
Cohen' in Cu(I)'in katalizlediği reaksiyonlar için önerdiği mekanizma Pd(0) ve Au(I)'in katalizlediği reaksiyon mekanizmalarıyla oldukça benzerdir ve bu benzerlik oldukça ilgi çekicidir. Cu(III) türlerinin varlığı sorgulanıyor olmasına rağmen Cambridge Kristalografik Veri Bankasında bakırın, Cu(III) formunda olduğu belirlenmiş 60'tan fazla yapı vardır. Cu(III) ara ürünlerine aziridasyon reaksiyonunda olduğu gibi bakır katalizli diğer mekanizmalarda da rastlanmaktadır. Ve son zamanlarda Stack Cu(II) türleri ile C-H bağının aktive edilmesi yoluyla Cu(III) türünün oluştuğunu bildirmiştir.

Bunlarla birlikte modifiye Ullmann reaksiyonlarında Cu(III) türleri varlığı ile birlikte daha iyi bir şekilde aydınlatılamamış birçok deneysel detay vardır. Aril iyodürlerin eşleşmesini içeren birçok reaksiyonda ya Cu(I) veya Cu(II)'in brom kompleksleri kullanılmaktadır. Bir transit Cu(III) ara ürününün teorik olarak olası olmasına rağmen, I⁻ varlığında, iyot iyonları içinde Cu (III) yapısının var olabiliyor olması eşi görülmemiş bir durum niteliğindedir.

İlaveten bakır katalizli eşleşme yöntemi, hem aril halojenürün hem de nükleofilin orto-süstitüentlerini tolere edebilmektedir. Bu durum yükseltgen katılma ve indirgen ayrılma mekanizmaları iyi bir şekilde tanımlanmış Pd(0) katalizli eşleşme reaksiyonları ile karşılaştırıldığında, tamamı ile bir zıtlıktır. Üstelik Pd(0) yönteminde yaygın substratlar olan ariltrişalatlar Ullmann reaksiyon şartlarına maruz bırakıldıklarında aktif değildirler. Bu güne kadar bakır katalizli reaksiyonların herhangi birinde Cu(III) ara ürünlerinin oluşumu için kesin kanıtlarla birlikte yayınlanmış bir bildiri yoktur (van Allen, 2004; Thomas ve Ley, 2003; Bletskeya ve Cheprakov, 2004; Taillefer ve ark., 2004b, 2007, 2009; Periasamy ve ark., 2008).

3.3.2.1 Bakır Katalizör Üzerinde Yükseltgenme Basamağı Değişimini İçeren Katalitik Çevrimler

Şimdiye kadar bahsedilen mekanistik bilgiler ışığında mekanizmaları iki kategoride sınıflandırabiliriz. Bunların birincisinde mekanistik çevrim boyunca bakırın yükseltgenme basamağı değişirken, ikincisinde reaksiyon boyunca bakırın yükseltgenme basamağı korunur. Şekil 3.17 bakırın yükseltgenme basamağının değiştiği olası iki mekanizmayı göstermektedir.



Şekil 3.17 Katalitik çevrim boyunca bakırın yükseltgenme basamağının değiştiğini gösteren reaksiyon mekanizmaları

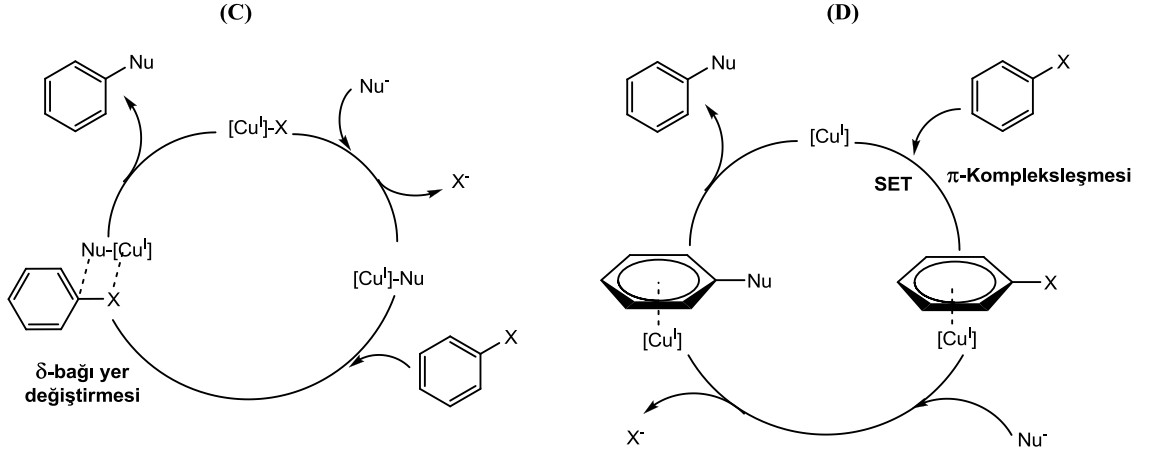
Birinci katalitik çevrim, **(A)** yolu aril halojenürün Cu(III) ara ürünü oluşturmak üzere bakırı yükseltgeyerek yapısına dâhil ettiği bir yükseltgen katılma yoludur. Bu tip çevrim paladyum katalizli eşleşme reaksiyonlarına da uygulanabilir görülmektedir. Bir nükleofil ve halojenin bakır üzerinde karşılıklı yer değiştirmesinden sonra oluşan ara ürün, indirgenerek ayrılmak kaydıyla eşleşmiş ürünü oluşturur ve aktif Cu(I) katalizörünü açığa çıkarır.

(B) yolu da yükseltgenme basamağını değiştirir fakat bunu koordinasyon küresi içinde ki *tek elektron transferi* yoluyla yapar ve bu yüzden bir serbest radikal mekanizması değildir. Bu nedenle ara ürün, ürün ve katalizörün yeniden oluşumu için radikal kombinasyonun takip edildiği, nükleofilin halojenle benzer yer değiştirmeye uğradığı Cu(II) radikalidir.

Bu iki yol oldukça benzerdir ve bu yüzden birini diğerinden deneysel olarak ayırmak güçtür. Bununla birlikte her ikisi de aktif 16-elektronlu kompleksi yeniden oluşturmak için bakır ve ayrılmış ligant arasında dengeyi gerektirir (van Allen, 2004; Thomas ve Ley, 2003; Bletskeya ve Cheprakov, 2004; Taillefer ve ark., 2004b, 2007, 2009; Periasamy ve ark., 2008; Sperotto ve ark., 2010).

3.3.2.2 Bakır Katalizör Üzerinde Yükseltgenme Basamağı Değişimini İçermeyen Katalitik Çevrimler

Şekil 3.18 önceki iki katalitik çevrime benzer, bakırın yükseltgenme basamağının değişmediği iki ilave olası mekanistik çevrimi göstermektedir.



Şekil 3.18 Bakır katalizörlerinin yükseltgenme basamağının reaksiyon boyunca değişmediği mekanistik çevrimler

Bu iki katalitik çevrim σ -bağı yer değiştirmesi (C) ve π -bağı kompleksleşmesi (D) olarak tanımlanır. Her iki durumda da bakır katalizör reaksiyon boyunca +1 yükseltgenme basamağını korur. Öte yandan bu iki mekanizmada bakır farklı şekilde koordine edilir. σ -Bağı yer değiştirmesi, yükseltgenme basamağında bir değişmeye gidemeyen d^0 metal komplekslerini içeren yaygın bir mekanizmadır. Bucwald'ın çalışma grubu σ -bağı yer değiştirmesi mekanizmasına benzer olarak (C) mekanizmasını önermişlerdir. Kullandıkları bakır katalizörler d^{10} yapısında olmasına rağmen önerdikleri (C) mekanizması, yükseltgenme basamağında herhangi bir değişim olmaksızın dört merkezli bir ara ürün içerdiğinden geleneksel σ -bağı yer değiştirmesi mekanizmasına benzerdir.

Bu reaksiyonda ilk basamak sonradan eşleşmeyi katalizleyecek Cu-[Nükleofil] türlerini oluşturmak üzere, bakıra bağlı halojenin nükleofille yer değiştirmesidir. Bakır katalizör daha sonra 4-merkezli ara ürün yoluyla aril halojenürü koordine etmelidir. Koordinasyonun oluşumu bakır katalizör ve aril halojenürün kısmi yüklerinin dağılımı yoluyla kolaylıkla belirlenebilir. Gerçekten halojen elektronegatifdir ve aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarında yüklerin yönlenmesine benzer şekilde,

aromatik halka üzerinden halojene doğru bir kısmi pozitif oluşturur. Şüphesiz ki bakır katalizör +1 yükseltgenme basamağındadır ve bu yüzden nükleofil kısmi negatif bir yükü yüklenir. Bu tip bir yönelme/koordinasyon, bu nedenle süstitüsyonun bir fonksiyonu olarak hız ve reaktivitede önemli farklılıklar göstermeyecektir. Yani hem elektron çekici hem de elektron verici aril iyodürler için benzer reaktivite modelleri gözlenecektir.

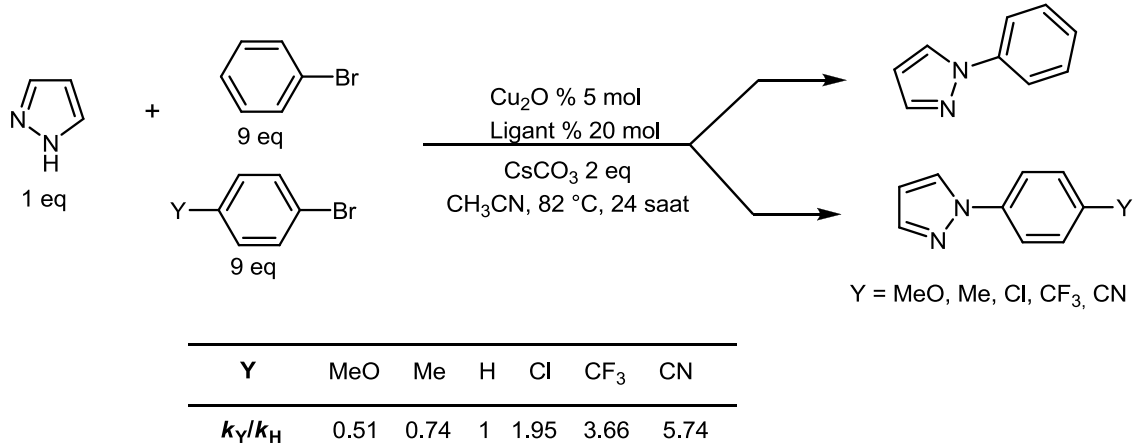
Bununla birlikte π -bağı kompleksleşmesi durumunda, bakır katalizör yoluyla aril halojenürün yer değiştirmesi yoktur. Burada bakır katalizör, aril halojenürün doğrudan süstitüsyonunun bir sonucu olarak polarizlenmiş aril halojenürün aromatik halkasını koordine etmektedir. Bu polarizasyon, koordinasyonu ve bakıra koordine olmuş eşleşme ürününü elde etmek üzere, nükleofille olan müteakip değişimi kolaylaştırmaktadır. Sonuç olarak ürünün aromatik halkasının bakır ile olan etkileşimi aril halojenür ile olandan çok daha zayıftır ve katalizör bu nedenle eşleşmiş ürünü serbest bırakarak yeniden oluşur. Bundan dolayı bu mekanizma bir belirgin süstitüent etki sergileyebilmekte ve elektron verici ve elektron çekici aril iyodürlerin hem hız hem de reaktivitesinde süstitüentsel farklılıklar gösterebilmektedir. Meisenheimer kompleksleri üzerinden basit nükleofilik aromatik süstitüsyonun gerçekleşiyor olma ihtimali yoktur, çünkü bakır katalizör yokluğunda hiçbir reaksiyon gerçekleşmemektedir (van Allen, 2004; Thomas ve Ley, 2003; Bletskeya ve Cheprakov, 2004; Taillefer ve ark., 2004b, 2007, 2009; Periasamy ve ark., 2008; Sperotto ve ark., 2010).

3.3.3 Süstitüentlerin Mekanizma Üzerine Etkisi

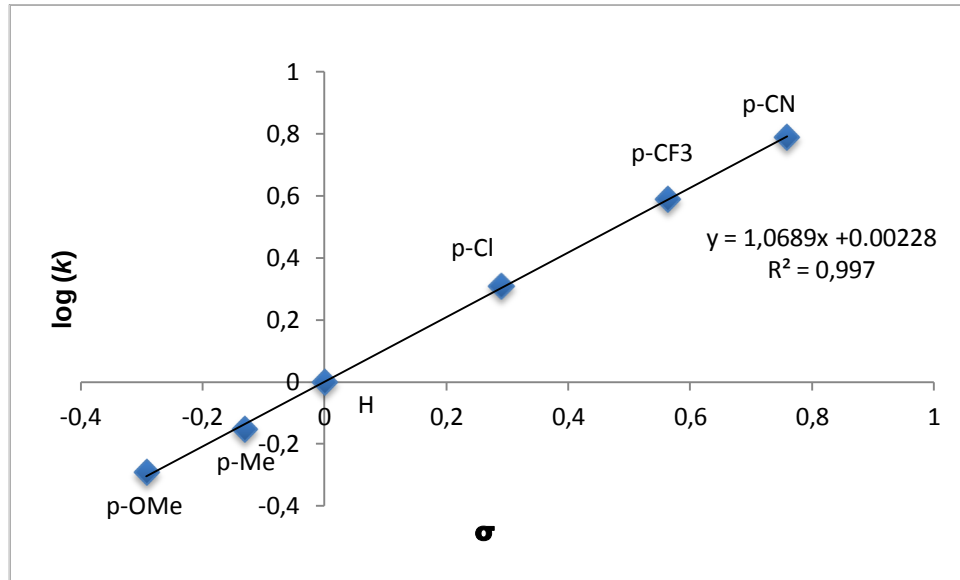
Aril halojenürlerin bağlı bulundukları süstitüe grupların, reaksiyon mekanizması üzerine etkisini araştıran birçok araştırmacının vardığı ortak sonuç, aril süstitüentlerin N-arilasyon reaksiyonlarının hızı üzerine etkisinin çok zayıf veya hiç olmadığı yönündedir.

Mesela Taillefer ve arkadaşları, çeşitli para-süstitüe aril halojenürün pirazol ile olan bakır katalizli N-arilasyonlarının hızlarını ölçmek kaydıyla bir Hammett grafiği oluşturmuştur. Birinci derece kinetik şartlarda gerçekleştirdikleri yarışmalı reaksiyonlar onlara $R_0(\rho)$ tepkime sabitinin değerini 1,07 olarak hesaplama imkânı vermiştir.

Bu değer süstituentlerin doğasının, N-arilasyonunun hızı üzerine nisbeten zayıf etkisinin olduğunu göstermiştir. Bu sonuç gerek elektron verici, gerekse elektron çekici süstituentler içeren aril halojenürlerin N-arilasyonlarında elde edilen mükemmel verimlerle de desteklenmiştir (Şekil 3.19, 3.20) (Taillefer ve ark. 2004a).



Şekil 3.19 Çeşitli para-süstitüe aril bromürlerin yarışmalı bakır katalizli N-arilasyonundaki bağıl hız oranları



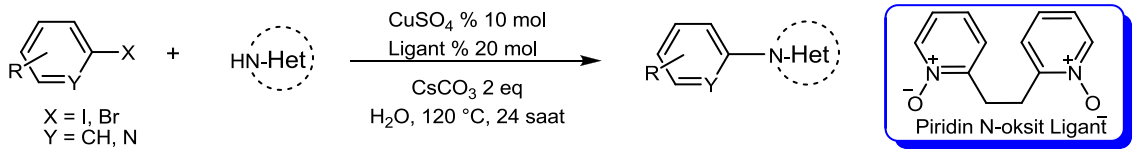
Şekil 3.20 Aromatik süstituentlerin elektronik etkilerini gösteren Hammett grafiği

Van Allen σ -bağı yer değiştirmesi mekanizması üzerine yaptığı kinetik çalışmalarında benzer şekilde bir seri süstitüe aril iyodür kullanmış ve hız sabitinin k , tüm substratlar için birbirine çok yakın olduğunu gözlemiştir. Bu sonucun aril

iyodürlerin difenil aminlerle eşleşme reaksiyonlarında, elektronik etkilerin çok az veya hiç olmadığına işaret ettiğini, bu yüzden doğrusal bir Hammett ilişkisi gözlemleyemediğini belirtmiştir (van Allen, 2004).

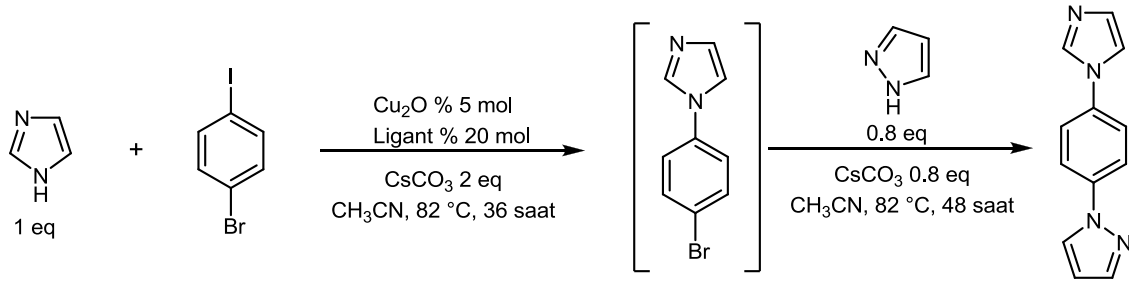
Beri taraftan aril halojenürlerin bakır katalizli eşleşme reaksiyonlarındaki reaktiviteleri dikkate alındığında, yapılan birçok araştırmadan çıkan ortak görüş, aril halojenürler arasındaki reaktivite sıralamasının, $ArI > ArBr \gg ArCl > ArF$ şeklinde olduğudur (Bolm ve Correa, 2007; Xu ve ark., 2008; Zhou ve ark., 2009a; 2009b). Nisbeten daha düşük reaktivite gösteren aril klorürler ve aril florürler varlığında reaksiyonun daha çok S_NAr mekanizması üzerinden ilerleyebileceği düşünülmektedir (Bolm ve ark., 2010; Jitchati ve ark., 2008).

Zhou ve arkadaşları imidazollerin, gerek piridin N-oksit ligantlar gerekse bakır-salen katalitik kompleksler varlığında gerçekleştirdikleri N-arilasyon çalışmalarında, reaksiyonun oldukça yüksek oranda kimyasal seçicilikle gerçekleştiğini gözlemişlerdir. Mesela p-bromiyotbenzen ile gerçekleştirdikleri reaksiyonda ana ürün olarak 1-(4-bromofenil)-1H-imidazolü elde etmişlerdir. Yine bu çalışmalarda geliştirdikleri katalitik sistemlerin, nitril, nitro, asetil, eter, hidroksil ve amino fonksiyonel grupları içeren aril halojenürleri, diaril eter, diarilamin veya diğer yan ürün eşleşme reaksiyonlarını vermeksizin tolere ettiklerini belirtmişlerdir. İlâveten elektronca zengin aril halojenürler varlığında 48 saate varan reaksiyon sürelerinde dahi daha düşük yüzdeli verimler elde etmişlerdir (Zhou ve ark., 2009a; 2009b).



Taillefer, özellikle aril halojenürlerin oksidatif katılma yolunda dikkate değer farklılıklar gözlemiştir. İmidazolün iyot benzenle reaksiyonunun, eşleşme reaktiflerinin stokiyometrik oranda bir karışımından yola çıkıldığında, iyot merkezi üzerinden tamamen bölgesel seçici olarak gerçekleştiğini belirtmiştir (GC verimi %96). Monosüstitüe ürün lehine olan bu seçicilik, daha fazla fonksiyonelleşme için aktif halojen merkezlerinden birinin halen barındırılmasına imkân tanır. Tiallefer bu noktada

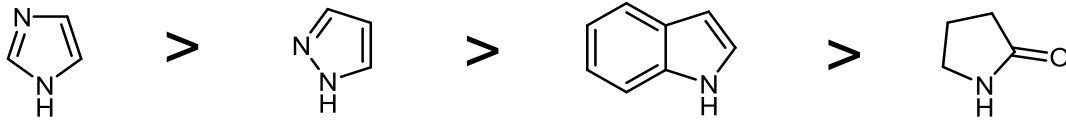
4-bromoiyotbenzenden hareketle iki basamakta gerçekleşen 1-[(4-imidazol-1-il)fenil]pirazol'ün sentezini tek adımda gerçekleştirmiştir (GC verimi %98).



3.3.4 Azol Nükleofillerin Reaktivitesi

N-arilasyon reaksiyonlarında kullanılan azol nükleofillerin bağıl reaktiviteleri, nükleofiliklik, katalizörle kompleks oluşturma kabiliyetleri ve asitlik gibi birkaç parametre arasındaki karmaşık etkileşimin sonucunda ortaya çıkar.

Van Koten aminoarentiyolat-bakır(I) katalitik komplekslerini kullandığı aril ve heteroaril bromürlerin N-arilasyon çalışmasında, seçtiği azol serilerinin bağıl reaktiviteleri arasında aşağıdaki gibi bir ilişki gözlemlemiştir:



Böylesi bir reaktivite gözlenmesinin nükleofillerin asitlikleri ile, dolayısıyla baz yardımıyla protonlarını kaybetme kolaylığı ile açıklamış, bu durumun seçtiği azollerin DMSO içerisindeki pK_{HA} değerleri ile (imidazol=18.6; pirazol=19.8; indol=20.85; 2-pirolidon=24.2) bağıl olarak paralellik gösterdiğini belirtmiştir. Bu azol bileşiklerinin reaktiviteleri (16 saatin sonunda tanımlanan % verimler) ve asitlikleri arasında (tanımlanan pK_{HA} değerleri) lineer bir ilişki ($R^2 = 0.9835$) bulunmuştur. Daha sonra artırılan asitliğin reaktivitede ilave bir artışa yol açmadığı fakat reaktivitenin aynı seviyede kaldığı gözlenmiştir (Sperotto ve ark., 2010).

Taillefer ve arkadaşları ise daha geniş bir skalada azol serisi seçerek yaptığı Ulmann tipi N-arilasyon çalışmalarında, azol serileri arasında şöyle bir reaktivite sıralaması yapmıştır:



Öncelikli olarak pirazol'ün imidazolden daha reaktif olduğunu gözlemişlerdir. Zira pirazol'ün brombenzenle olan N-arilasyonu 24 saatte tamamlanırken, belirlenen aynı reaksiyon şartlarında, imidazol ile aynı seviyede bir verime 72 saatin sonunda erişilmiştir. İmdazol'ün zayıf reaktivitesinin, her iki substratta benzer pK_{HA} değerlerine sahip olduğundan, baz yardımıyla proton kaybetme kolaylığındaki farklılık sonucu ortaya çıkmadığına, aksine pirazolat anyonunun α -etkisinin, nükleofilik kabiliyetin artışından ve dolayısıyla reaksiyonun hız artışından sorumlu olduğuna inanmışlardır. İndol ve pirol nükleofilik kapasiteleri ve C-N bağı oluşumunda indirgen ayrılmaya uğrama kabiliyetlerinin mükemmelliği dikkate alındığında, imidazolden çok daha reaktif olmaları beklenirdi. Elde ettikleri aksi sonucu imidazolün yüksek asitliği ve sonrasındaki oldukça kolay iyonlaşması ile açıklayabilmişlerdir. Bu durum aynı zamanda, indol ve pirol'ün azot atomlarının elektron eksikliği içeren yapılarıyla bakır tuzları ile etkili şelatlar oluşturamazken, diazollerin azot atomlarının ortaklaşmamış elektronları ile bakır-bağlı kompleks oluşturma kabiliyetlerini yüksek olmasıyla da açıklanabilir. 1,2,4-Triazol'ün pirazol ve imidazolden daha az reaktif olması diazollerden triazollere giderken nükleofilik kabiliyetin bütünüyle azalmasına atfedilebilir (Taillefer ve ark., 2004b).

Sonuç olarak Ullmann kondensasyon reaksiyonları için olası açıklamalar aşağıda sıralanan deneysel unsurların bir birleşimidir diyebiliriz:

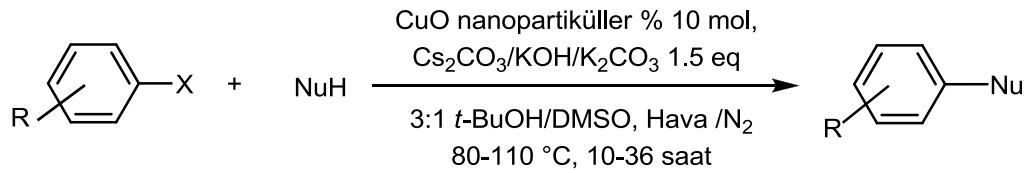
- 1) Bu reaksiyonlarda aril halojenürler açısından reaktivite sıralaması ($ArI > ArBr >> ArCl$) halojen atomunun ayrılma kolaylığı ile alakalıdır. Ayrılan gurubun bazlığı ne kadar düşükse reaksiyon o kadar hızlı gerçekleşmektedir.
- 2) Eşleşme reaksiyonları, aril halojenüre bağlı elekton verici süstitüenlerle dezantajlı iken, elektron çekici süstitüentlerle azda olsa avantajlıdır.
- 3) Eşleşme reaktiflerinin herhangi birisindeki sterik engel reaksiyon hızında önemli azalmaya yol açar.
- 4) Aktive edilmemiş aril halojenürler bakır katalizör yokluğunda reaksiyon vermezler.

3.4 Ullmann Eşleşme Reaksiyonunda Modern Yaklaşımlar

3.4.1 Cu-Nano Partiküllerin N-Arilasyon Reaksiyonlarında Kullanımı

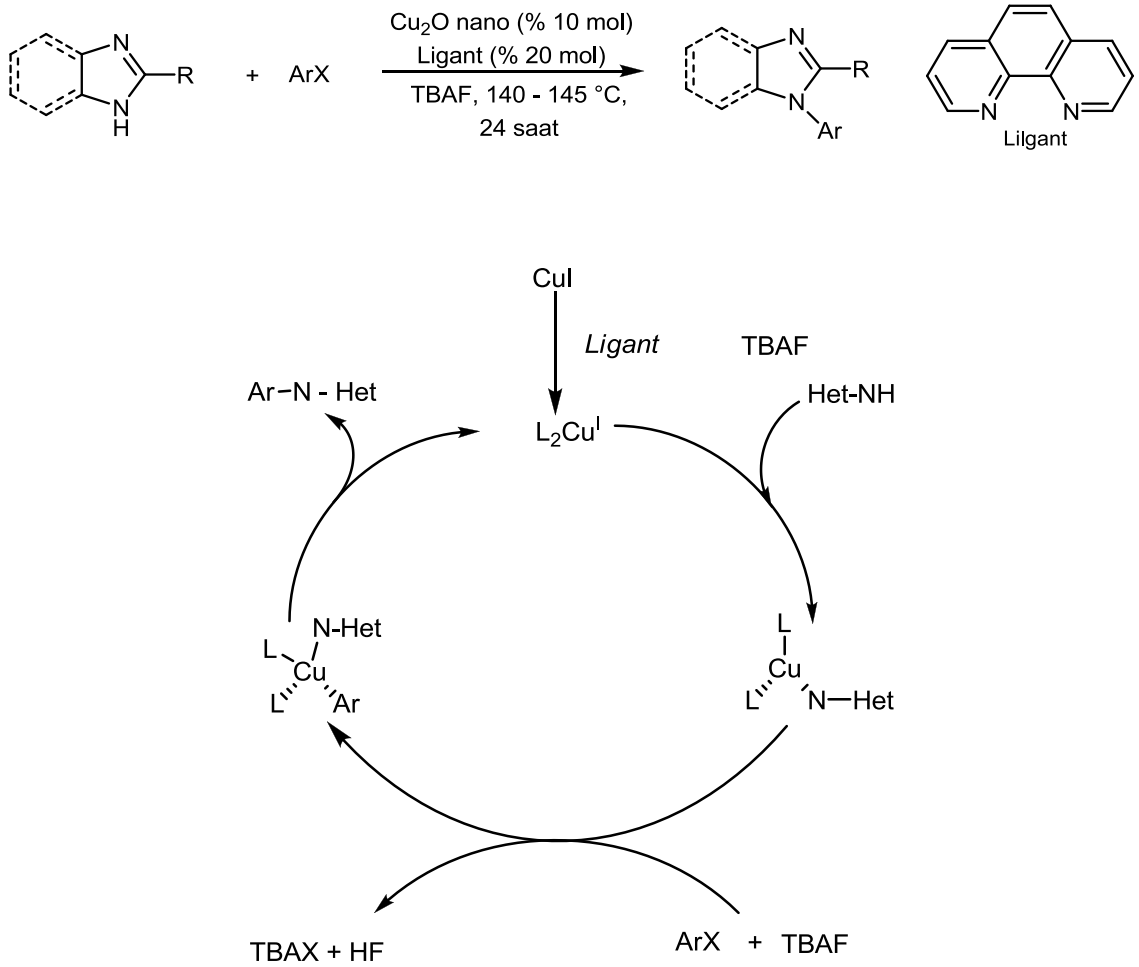
Yüksek oranda temas yüzeyi ve reaktif morfolojisi (yapısı) içeren nano materyaller, organik sentezde etkili katalizörler olarak kullanılmaktadırlar. Nano materyallerin katalizlediği reaksiyonlar yüksek oranda atom etkinliği, atom ekonomisi, ürünün basit ayrımı ve katalizörün kolay geri kazanılabilirliği ve tekrar kullanılabilirliği adına avantajlar sağlamaktadır.

Özellikle son zamanlarda Kantam, Panniyamurty, Li, Babu ve Karvembu gibi araştırmacılar tarafından, geri kazanılabilir Cu nanopartiküllerin katalizör kaynağı olarak kullanıldığı çalışmalar yayınlanmıştır (Kantam ve ark., 2007; Panniyamurty ve ark., 2009; Tang ve ark., 2008; Panda ve ark., 2011; Babu ve Karvembu, 2011). Mesela Panniyamurty ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, C-N, C-O ve C-S eşleşme reaksiyonlarını, CuO nano partiküllerin katalizörlüğünde kabul edilebilir verimlerle (% 13-98) gerçekleştirmişlerdir. Geliştirilen bu basit, ligantsız ve etkili yöntem de, reaksiyonun homojen bir prosesi kapsadığı ve kataliz olayının CuO nano partiküller yüzeyinde gerçekleştiği TEM analiz çalışmaları ile ispatlanmıştır. Bu durum reaksiyon mekanizmasının, yükseltgen katılmayı takip eden indirgen eliminasyon üzerinden yürüdüğüne deneysel delili niteliğindedir (Punniyamurthy ve ark., 2009).



Tang ve arkadaşları, imizadol, pirazol ve indol gibi azot içeren heterosiklik bileşiklerin, aril ve heteroaril halojenürlerle N-arilasyonunda, dört farklı formda Cu₂O nano kristal partiküller kullanılmış ve özellikle kübik yapıdaki Cu₂O nano partiküllerin N-arilasyon reaksiyonlarında oldukça etkili olduklarını gözlemişlerdir. 1,10-fenantrolin ve TBAF beraberinde gerçekleştirdikleri bu reaksiyonlar için oksidatif katılmayı ve

devamında indirgen eliminasyonu içeren bir mekanizma önerdiler (Şekil 3.21). Katalitik yöntemlerindeki anahtar noktanın Cu(I) türlerinin aktivasyonu ve kararlı tutulması olduğunu belirtmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar ve önerdikleri mekanizma ışığında TBAF'ün; 1) Cu(I) türlerinin aktivasyonu, 2) zayıf koordinasyonlu Cu(I) türlerinin kararlı kılınması, 3) substrat/katalizör/ligant/ürün fazları arasında faz transfer reaktifi 4) bir baz ve 5) reaksiyonun gelişmesi için bir ortam, işlevlerini gördüğünü ifade etmişlerdir (Tang ve ark., 2008).

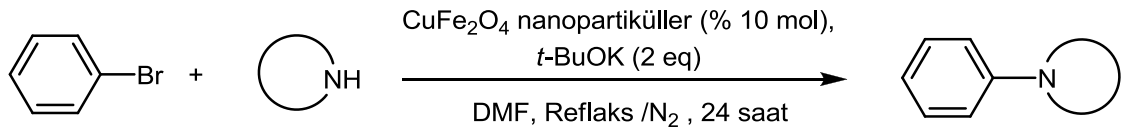


Şekil 3.21 Kübik Cu₂O nano partiküllerin katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyon için önerilen mekanizma

Melamin ve siyürüklorür'ün (NCCl)₃ tamamlanmamış kondenzasyonu yoluyla sentezlenen, azotça-zengin kopolimerik mikro yüzeylere tutturulmuş Cu-nano partiküllerin katalizlediği, heterojen katalitik bir sistem Yuan ve ark tarafından rapor edilmiştir. Toz X-ray difraksiyon (XRD), taramalı elektron mikroskop (TEM) ve X-ray

fotoelektron spektroskopisi (XPS) yöntemleri ile karakterize edilen bu katalitik sistemle, C-N eşleşme reaksiyonlarında oldukça iyi verimler elde edilmiş, yapılan testlerde 5. tekrarın sonunda dahi katalitik sistemin aktivitesini koruduğu gözlenmiştir (Huang ve ark., 2011).

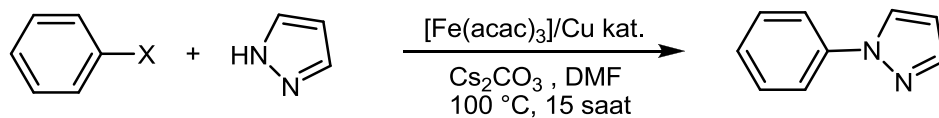
Panda ve arkadaşları ise çeşitli azollerin farklı sübstitüe aril halojenürlerle N-arilasyonunda, bakır ferrit (CuFe_2O_4) nano partiküllerin kullanımını bir ilk olarak rapor etmişlerdir. CuFe_2O_4 nano partiküllerin manyetik yapısının, tekrar kullanım için katalizörün kolay, hızlı ve kantitatif ayrımının özellikle avantaj olduğunu belirtmişlerdir. Bu yönüyle geliştirdikleri katalitik sistemin basit, etkili, ekonomik ve çevreye duyarlı olduğu görülmektedir (Panda ve ark., 2011).



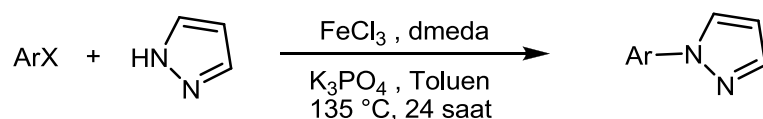
3.4.2 Demir Katalizli N-Arilasyon Reaksiyonları

Demir tuzlarının birçok organik dönüşümde özellikle C-C bağ oluşum reaksiyonlarında, alternatif umut verici katalizörler olarak ortaya çıkması, araştırmacılarda demir katalizörlerin, N-arilasyon reaksiyonlarında kullanılabileceği fikrini uyandırmıştır. Ucuz, toksik olmayan, çevreye duyarlı ve kolay temin edilebilir demir katalizörlerin kullanıldığı çalışmalar yayınlanmıştır.

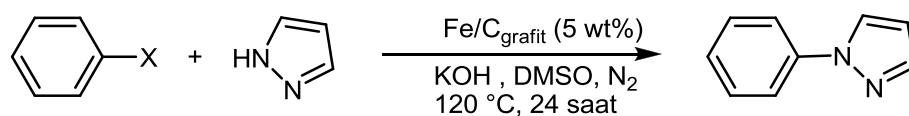
Taillefer farklı sübstitüe aril halojenürlerle çeşitli azol reaktiflerin, katalitik miktardaki $[\text{Fe}(\text{acac})_2]$ ve Cu tuzları varlığında ılıman şartlarda karşılık gelen eşleşme reaksiyonu ürünlerini verdiğini belirtmiştir. Çalışmada asetil aseton liganın varlığı ve onun demirle ön kompleksleşmesinin, etkin bir ortak-kataliz için kritik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır. Yan ürün oluşmaması ayırıştırma işlemlerini kolaylaştırmakla birlikte, elektron verici sübstitüentler bağlı arilbromürler ve iyodürler varlığında reaksiyon verimi düşmektedir (Taillefer ve ark., 2007).



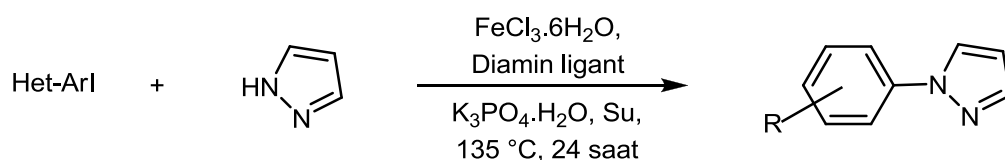
Bolm, Tailleferin çalışmasına atıfta bulunarak, katalizör oranının % 40'lara ulaşmasını, bakır katalizörlerin hala demir katalizörlerle birlikte kullanılıyor olmasını, bir dezavantaj olarak değerlendirmiş ve sadece Fe katalizörlerin kullanıldığı öncü N-arilasyon çalışmasını yayınlamıştır. Farklı yükseltgenme basamağındaki demir tuzları ve değişik ligantların denendiği bu çalışmada reaksiyon toluen-su (1:1) çözücü sisteminde de denenmiş ve reaksiyon şartlarının suyu tolere ettiği gözlenmiştir (Correa ve Bolm 2007).



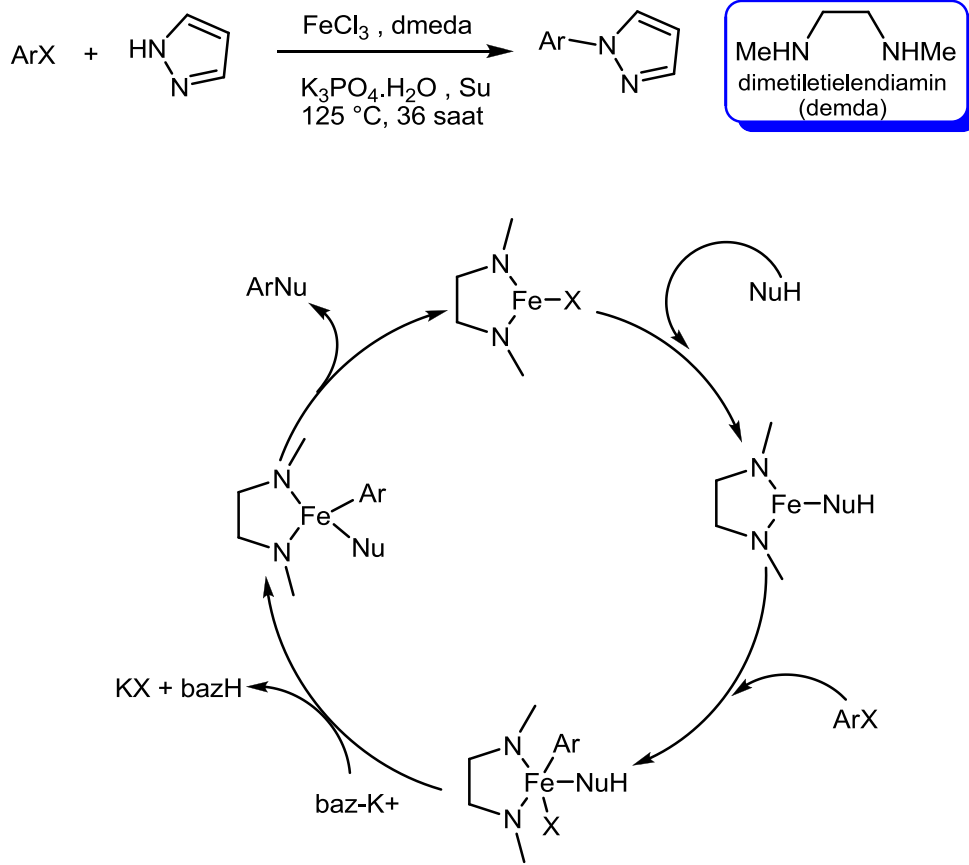
Swapna ve çalışma arkadaşları ise oldukça etkili, defalarca kullanılabilen aktif karbon destekli $\text{Fe}(\text{acac})_3$ katalitik sistemini, ilave ligant kullanmaksızın aril halojenürlerle aminlerin C-N eşleşme reaksiyonlarına tatbik etmişler ve katalitik sistemlerinin tekrar tekrar kullanılabilir olduğunun spektral olarak ortaya koymuşlardır (Swapna ve ark. 2009).



Kwong ve arkadaşları ise pirazollerin demir katalizli N-arilasyon reaksiyonlarını diamin liganlar beraberinde sulu ortamda gerçekleştirmişlerdir. Yeşil kimya açısından önemli olan bu çalışmada sulu ortamın baz konsantrasyonunun (2M – 4M) önemli olduğu vurgulanmıştır. Zira alkali ortam, organik bileşiklerin süspanse edilerek sarılmasına ve reaktantlar için etkili temas yüzeylerinin oluşmasına yol açmaktadır, buda reaksiyonun hızlanması ve reaksiyon verimini artması anlamını taşımaktadır. Ayrıca reaksiyon şartlarının serbest amin ve hidroksil gruplarının tolere edebildiği vurgulanmıştır (Kwong ve ark., 2009).



Teo, sulu ortamda FeCl_3 ve dmeda'dan oluşan katalitik sistemi kullanmak kaydı ile azol nükleofillerin aril halojenürlerle olan eşleşme reaksiyonu için etkili ve pratik bir strateji geliştirmiştir. Pirazoller, indoller ve azaindoller ve benzamiten oluşan bir seri azot nükleofilin karşılık gelen N-aril azollere dönüşümünü % 88'lere varan verimlerle gerçekleştirmiştir. Ancak ilginçtir ki imidazollerin nükleofil kaynağı olarak kullanıldığı durumlar da istenilen reaksiyon verimlerine ulaşamamıştır. Teo çalışmasında ayrıca literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmaları da dikkate alarak demir katalizli eşleşme reaksiyonları için üç ana basamağı; (1) azol nükleofilin Fe-ligant kompleksine koordinasyonu, (2) aril halojenürün yükseltgen katılması ve (3) kenetlenme ürününün indirgen ayrılmasını içeren bir mekanizma önermiştir (Şekil 3.22), (Teo, 2009).

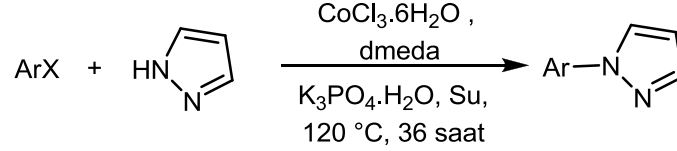


Şekil 3.22 Demir tuzları katalizli N-arilasyonları için genel mekanizma

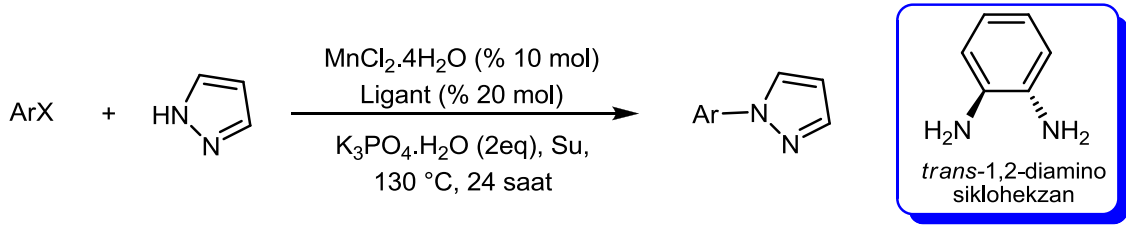
3.4.3 Alternatif Geçiş Metali Katalizli N-Arilasyon Reaksiyonları

Geçiş metali katalizli eşleşme reaksiyonları biyolojik, farmakolojik ve malzeme bilimleri açısından öneme sahip C-C ve C-N bağlı bileşiklerin oluşmasında kullanılan, önemli ve etkili stratejilerdir (Correa ve Bolm, 2007). Pd, Cu, Ni, Cd ve Co gibi birçok geçiş metali tuzları N-arilasyon reaksiyonlarında kullanılmıştır (Rao ve ark. 2009; Teo ve Chua, 2009; Rout ve ark. 2008).

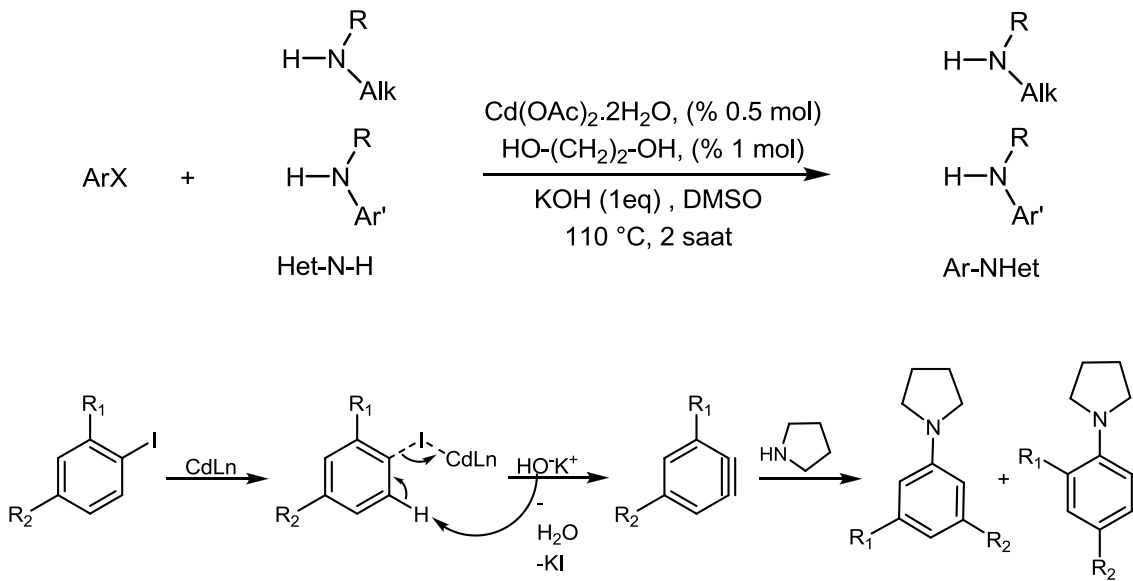
Teo ve Chua yaygınlaşmış geçiş metali katalizli eşleşme reaksiyonlarında kullanılmak üzere, alternatif metal katalizör olarak kobalt tuzlarından yararlanmışlardır. Oldukça düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir, çevreye duyarlı doğal kobalt tuzlarının kullanıldığı, ılıman reaksiyon şartlarının oluşturulduğu bu katalitik yöntemleri ile azol türevlerinin sulu ortamda ki N-arilasyonu gerçekleştirmişlerdir. Optimize ettikleri reaksiyon şartlarında aril iyodürlerin, aril bromürlere nazaran daha reaktif oldukları ortaya konmakla birlikte, orto-süstitüe aril iyodürlerin düşük reaksiyon verimlerine yol açtıkları belirtilmiştir (Teo ve Chua, 2009).



Teo ve arkadaşları aynı yıl içerisinde yayınladıkları bir diğer çalışmalarında alternatif geçiş metali katalizörü olarak mangan tuzlarını seçmişlerdir. N-arillenmiş hetero halkalı bileşiklerin oluşumunu, sulu ortamda ve K_3PO_4 bazı varlığında, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{trans-1,2-diaminosikloheksan}$ katalitik sistemini kullanarak gerçekleştiren, basit ve pratik bir yöntem tanımlamışlardır. Düşük maliyetli ve kolay erişilebilir Mn tuzları, ılıman reaksiyon şartları ve uygulanabilir basitliği ve pratikliği ile bu dönüşüm, yöntemi, farklı arilenmiş N-hetero halkalıların sentezinde uygulanabilecek ilgi çekici bir alternatif haline gelmiştir (Teo ve ark., 2009).



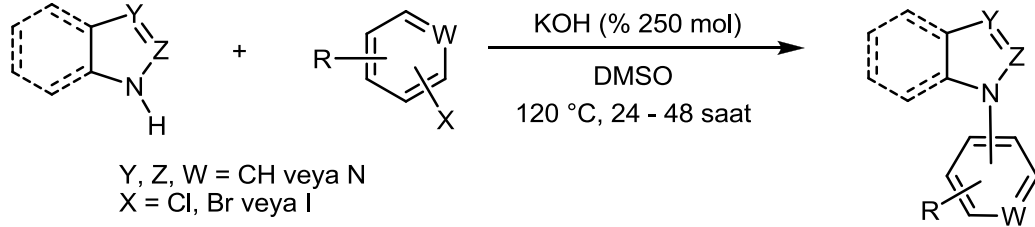
Rout ve arkadaşları ise kadmiyum diasetat dihidrat ($\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ile etilen glikol kombinasyonunun, aminlerin aril iyodürlerle olan C-N eşleşme reaksiyonlarını benzin mekanizması üzerinden katalizleyen etkili bir bileşim olduğunu göstermişlerdir (Şekil 3.23). Bu katalitik sistemle uyumlu, alkil, aril ve hetero halkalı aminlerle, karşılık gelen N-arillenmiş aminlerin sentezi, oldukça yüksek ve mükemmel verimlerle gerçekleştirilmiştir (Rout ve ark., 2008).



Şekil 3.23 Benzin mekanizması ile C-N eşleşme reaksiyonu

Son zamanlarda literatürde geçiş metali katalizörlerin yer almadığı, benzer, fakat üst düzey reaksiyon şartları gerektiren arilasyonlara rastlanmaktadır. Mesela Cano ve arkadaşları oksijen kükürt ve azot içeren farklı nükleofil türevlerinin (alkollerin, tiyollerin, amitlerin, aminlerin ve ilişkili hetero halkaların), O-, S- ve N-arilasyonlarını, bazık şartlar altında, DMSO içerisinde, geçiş metali olmaksızın gerçekleştirmişlerdir. Aşırı miktarda (% 250 mol) kullanılan KOH'in içerdiği, safsızlık miktarlarında ki bakırın (% 0.001) ve nikelin (% 0.001) reaksiyonun ilerleyişinden sorumlu olmadığı, metalik safsızlık içermeyen KOBu^t kullanılarak yapılan ICP-MS

çalışmaları ile ortaya konmuştur. Reaksiyonların bir benzin ara ürün içeren mekanizma üzerinden ürüne gidebileceğine işaret etmişlerdir (Cano ve ark., 2011).



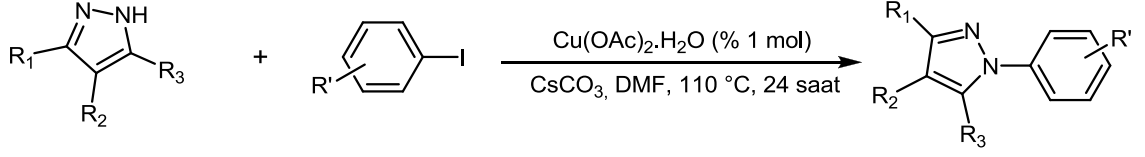
3.4.4 Ligant Olmaksızın Gerçekleştirilen N-Arilasyon Reaksiyonları

Değişik tipte ligantlar içeren birçok katalitik sistem geliştirilmiştir. Bakır katalizli Ullmann reaksiyonlarında kullanılan aminoasitler, diaoller ve trioller, diketonlar, keto-esterler, amino-alkoller, diaminler, diminler, imin-aminler, 1,10-fenantrolinler ve türevleri, etilen glikol ve son yıllarda dietilsalisilaldimin, aminoarentiyolat, pirolidin-2-fosfonat, pirolidinmetilimidazol, hippurikasit, ninhidrin vs. gibi bazı N,N-, N,O-, O,O-, veya N,S-çift dişli ligantların etkin ligantlar oldukları belirlenmiştir. Bu Cu/çift dişli ligant sistemlerinin katalitik aktivitesi, şelatlaşmış Cu(I) türlerini oluşturmalarına atfedilebilmektedir (Xi ve ark., 2008).

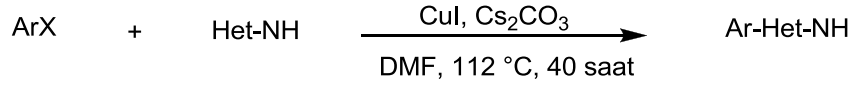
Bununla birlikte aminoasitler haricindeki hemen hemen bütün ligantlar doğal ve çevre dostu değildirler. Örneğin bazı ligantlar, alifatik diaminler ve 1,10-fenantrolin gibi toksik ve korozif; diğer ligantlar oksim-tipi, dietilsalisilamid ve Schiff bazları gibi genellikle hazırlanmaları uzun ve zahmetli süreçleri gerektirir (Cheng ve ark., 2008).

Yeşil kimya açısından bakıldığında, zehirli materyaller, kimyasal bileşiklerin üretilmelerinde ve uygulamalarında tercih edilmemelidir. Çevreye duyarlı, kolay elde edilebilir ligantlara hala ihtiyaç duyulmakla birlikte, son zamanlarda az da olsa ligantların kullanılmadığı katalitik sistemler geliştirilmiştir.

Xu ve arkadaşları bir seri azol nükleofilin (özellikle sübstitüe pirazoller) ve anilin türevi bileşiğin, farklı elektronik özellikler içeren arilyodürler ile N-arilasyonunu, ligant olmaksızın ve Cu(OAc)₂.H₂O'nun oldukça düşük katalitik miktarları (% 1mol) ile gerçekleştirmişlerdir (Xu ve ark., 2011).

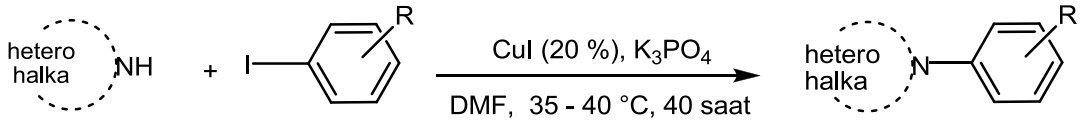


Azot atomu içeren farklı hetero halkalı bileşiklerin (imidazoller, benzimidazoller, piroller, pirazoller, indoller, triazoller vs.), CuI katalizli N-arilasyon reaksiyonlarını, ligant kullanmaksızın gerçekleştiren You ve arkadaşları ise azol reaktifi miktarının, katalitik sistemin performansını, dolayısıyla reaksiyon sonucunu etkileyen kritik öneme sahip bir parametre olduğunu belirlemişlerdir. Zira çözücü kullanmadıklarında, reaksiyon ürünü % 72 gibi iyi bir verimle elde edilmiştir, bu durum azol reaktifi olarak seçtikleri imidazol'ün aynı zamanda ligant olarak etki ettiğinin deneysel ispatı niteliğindedir (You ve ark., 2007).

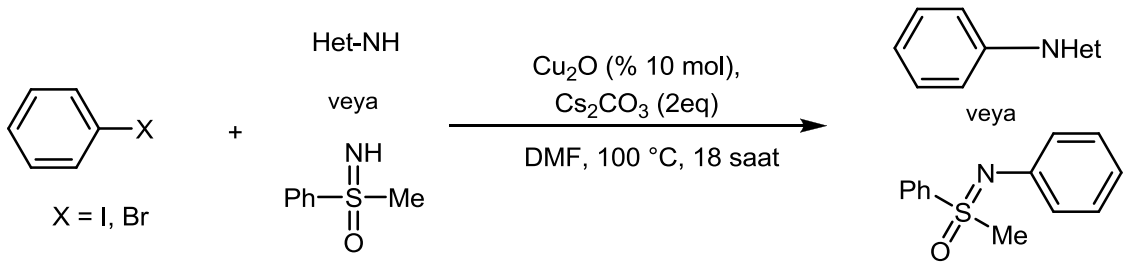


X = Cl, Br, I; Ar = aril, heteroaril; Het-NH = N-hetero halkalı

You bir yıl sonra yine ligant kullanmadığı bir başka çalışmada, bakır katalizli N-arilasyon reaksiyonu için oldukça ılıman reaksiyon şartları geliştirmiştir. Bu etkili yöntem, düşük sıcaklıklarda çalışma imkânı sağladığından, termal duyarlılığa sahip birçok fonksiyonel grubun tolare edilmesini ve aynı zamanda yüksek oranda kimyasal seçiciliği beraberinde getirmiştir (You ve ark., 2009).



Correa ve Bolm sülfoksi iminlerin ve azot içeren hetero halkalı bileşiklerin bakır katalizli N-arilasyonunu, ligant kullanmaksızın çok yönlü, basit ve ucuz bir şekilde gerçekleştirmişlerdir (Correa ve Bolm, 2007).

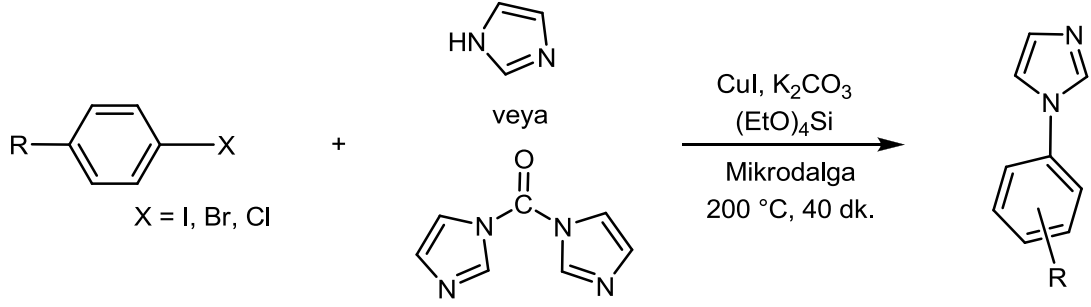


Van Koten diaril eterlerin, N-arillenmiş benzil aminlerin ve imidazollerin sentezini gerçekleştirdiği çalışmada, katalitik miktarda CuI (% 2,5) kullanmış ve reaksiyonlarını harici ligantlar ve katkı maddeleri olmadan gerçekleştirmiştir. Bu yönüyle katalitik sistemini, oldukça basit ve endüstriyel olarak uygulanabilir olarak tanımlamıştır (Sperotto ve ark., 2007).

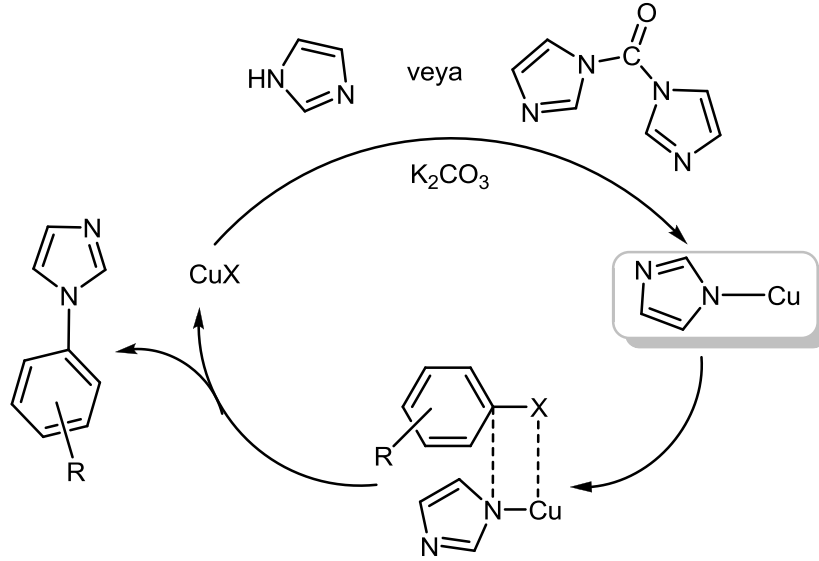
Ligant ve katkı maddesi kullanılmadan gerçekleştirilen benzer bir çalışmada Chang, faz transfer reaktifi olarak $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ kullanmıştır. $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ yokluğunda ve az da olsa su ihtiva eden inorganik baz varlığında reaksiyon veriminin oldukça düşük olduğunu gözlemlemiştir. Ancak ne faz transfer reaktifinin, faz transferi dışındaki işlevlerini öngörebilmiş, ne de eser miktarda da olsa suyun ne gibi bir etkisi olduğunu tanımlayabilmiştir (Chang ve ark., 2007).

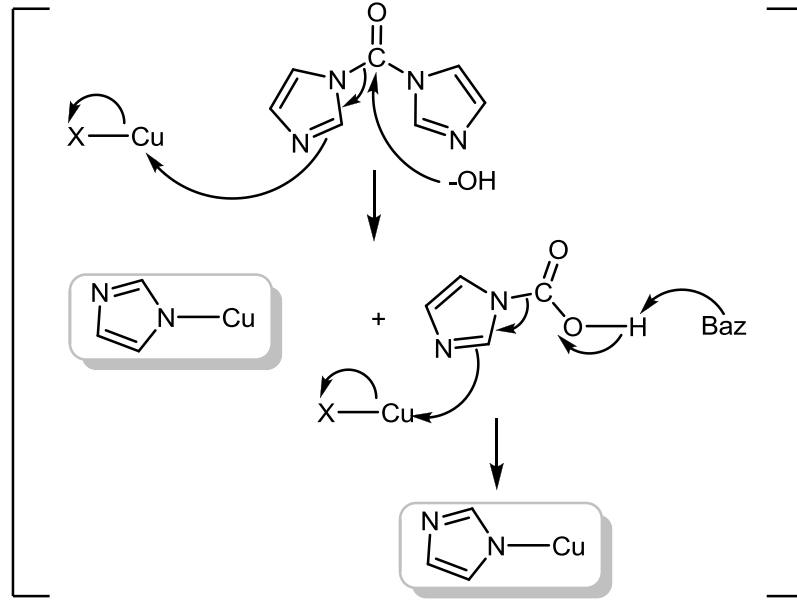
Huang, indol, benzimidazol ve pirazol gibi bir seri azol nükleofillerin iyot benzenle olan başarılı eşleşme reaksiyonlarında karşılık gelen N-arillenmiş ürünleri oldukça iyi verimlerle elde etmiştir. Chan'ın aksine reaksiyon sistemindeki iz miktarda su varlığının substratların reaktivitesini etkilemediğini, bu nedenle reaksiyonları kuru çözücü içerisinde gerçekleştirmenin şart olmadığını ifade etmiştir (Huang ve ark., 2008).

Zhang ve arkadaşları imidazol ve karbonildiimidazollerin mikrodalga destekli N-arilasyonlarını, tetraetilortosilikat içerisinde ve bakır katalizörler varlığında ligant olmaksızın gerçekleştirmişlerdir. Mikrodalga ortamında aril klorürlerin aril kaynağı olarak ilk defa kullanıldığı bu öncü çalışma, bakır katalizli Ullmann reaksiyonunun mekanizmasının anlaşılması adına önemli deliller sunmuştur (Şekil 3.24).



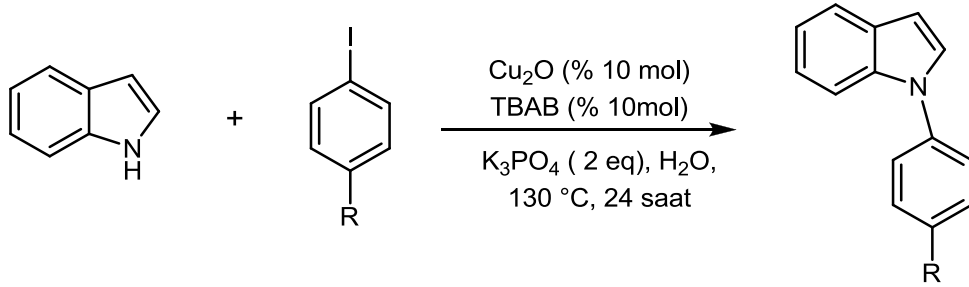
Mekanizma tayin edilirken nükleofil olarak davranmayan, ancak imidazol kaynağı olarak görev yapan N,N'-karbonildiimidazol (CDI) kullanılmış ve bu reaksiyonunu literatürde ilk olduğu belirtilmiştir. Gerek CDI, gerekse imidazol kullanıldığında meydana gelen gri-mavi karışım, aril halojenürle reaksiyona girerek karşılık gelen N-arilazol türevini oluşturmaktadır. Bu deneysel delil, aril halojenürün bakır kaynağı üzerinden π -kompleksleşmesi mekanizması esasına göre ürüne gittiğine işaret etmektedir (Zhang ve ark. 2008).





Şekil 3.24 İmidazol ve CDI için önerilen muhtemel arilasyon mekanizmaları

Yong ve arkadaşları ise azollerin aril iyodürlerle eşleşme reaksiyonları için ligant kullanılmayan, Cu_2O katalizli ve sulu ortamda iş görebilen katalitik bir yöntem geliştirmişlerdir. TBAB'ün faz transfer reaktifi yer aldığı ve suyun çözücü olarak tercih edildiği bu şartlar yöntemi, birçok fonksiyonel gruba karşı oldukça toleranslı, uygulanabilir, ekonomik ve çevreci kılmaktadır (Yong ve ark., 2011).

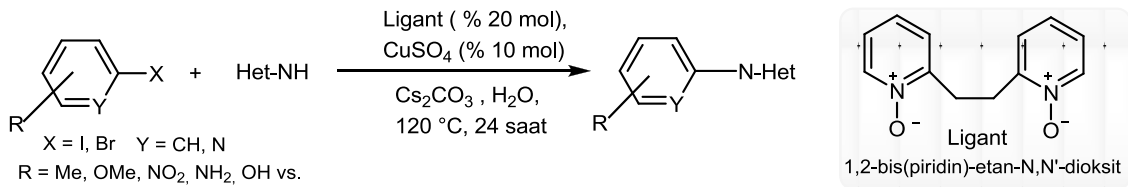


3.4.5 Sulu Ortamda Gerçekleştirilen N-Arilasyon Reaksiyonları

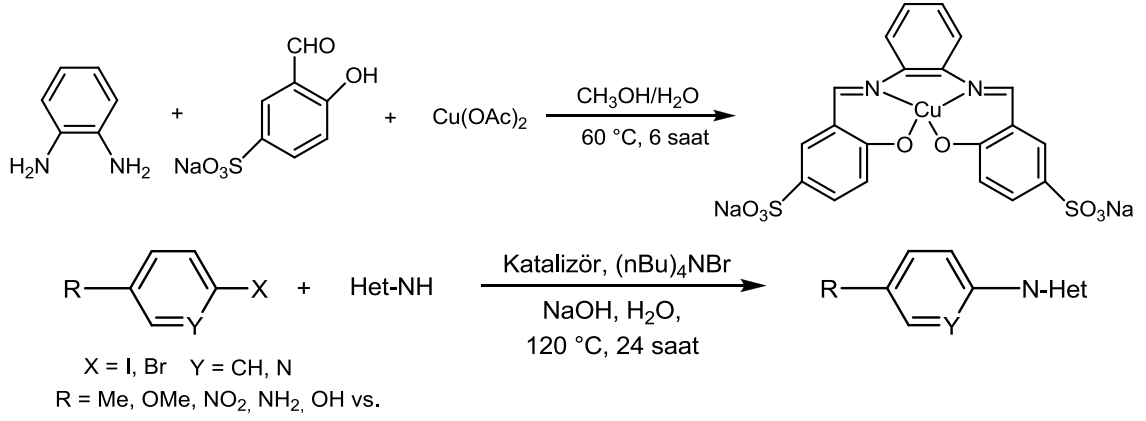
Genel olarak organik çözücülerde gerçekleştirilen birçok başarılı sentez çalışması çözücülerin doğası gereği kirlilik problemlerine yol açmaktadır. Yeşil kimya açısından bakıldığında organik çözücüler yerine su gibi çevreye daha duyarlı reaksiyon ortamlarının geliştirilmesi arzu edilir. Bu yüzden sulu ortamda organik moleküllerin

sentezi yoğun bir şekilde araştırılmaları konu olmuştur. Bu bakış açısı ile değerlendirildiğinde, sulu ortamda aktivite gösterebilecek çok daha ucuz ve kararlı katalitik sistemlerin geliştirilmesi sentetik kimya açısından ulaşılması zor olan hedefler arasındadır. Yine de birçok araştırmacı özellikle son bir yıl içerisinde, N-arilasyon reaksiyonunu sulu ortamda çalışabilecekleri çevreye duyarlı deneysel şartlar geliştirmişlerdir.

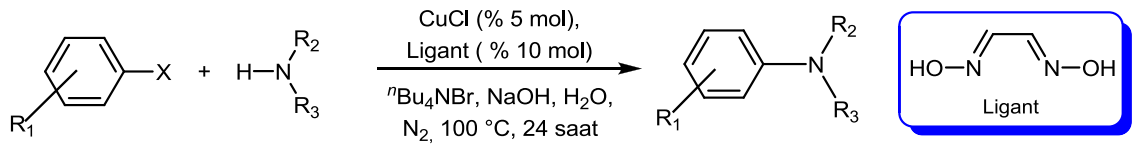
Zhou ve arkadaşları piridin N-oksitlerin ligant olarak kullanıldığı, imidazollerin bakır katalizli N-arilasyon reaksiyonlarını sulu ortamda gerçekleştirmişlerdir. Geliştirdikleri katalitik sistem, nitril, nitro, asetil, eter, hidroksil veya amin gibi sübstitüe gruplar içeren aril halojenürler varlığında diaril eter, diaril amin ve diğer eşleşme reaksiyonu ürünleri oluşturmaksızın, yüksek verimlerle karşılık gelen aril azollere dönüşümünü sağlamaktadır. Oldukça etkili, basit, ekonomik, çevreye duyarlı, fonksiyonel grupları tolere edebilen bu yöntem toksik organik çözücülerin kullanılmasını bertaraf ettiği gibi inert gaz atmosferini de gereksiz kılmaktadır (Zhou ve ark., 2009a).



Zhou aynı yıl içerisinde yayınladığı bir diğer N-arilasyon çalışmasında, sulfonato-Cu (salen) komplekslerini, faz transfer reaktifleri (PTC) beraberinde, sulu ortamda ılıman reaksiyon şartlarında kullanmıştır. Uçucu organik çözücüler yerine suyun kullanılmasını, inert gaz atmosferinin gerekli olmamasını, düşük miktarda katalizör kullanımını, katalizörün geri kazanılıp tekrar kullanılabilir olmasını ve kolay ayrıştırma işlemleri ile mükemmel ürün verimlerinin elde edilmesini, katalitik sisteminin içerdiği avantajlar arasında sıralamıştır. Öte yandan NH₂ ve OH gibi gruplara sahip arilasyon reaktifleri varlığında seçici N-arilasyonunun gerçekleşiyor olması, diğer bir ifade ile bu fonksiyonel grupların tolere edilmesi ve sterik engelli imidazollerin yüksek verimle karşılık gelen N-aril azollere dönüşmesi çalışmada öne çıkan noktalar olmuştur (Zhou ve ark., 2009b).

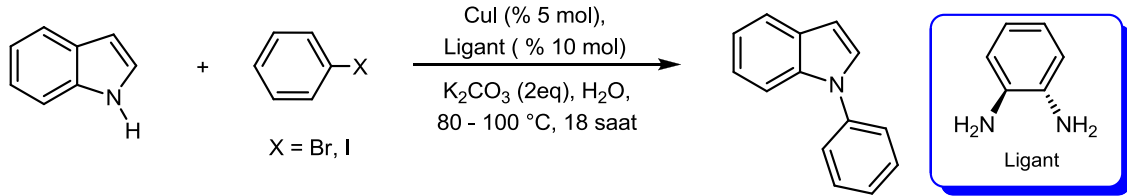


Sulu ortamda, azot içeren hetero halkalı bileşiklerin ve alifatik aminlerin N-arilasyonu için geliştirilen bakır katalizli basit ve etkili bir başka çalışma, Fu ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır. Katalitik sistemin, ligant olarak tercih edilen (1E,2E)-oksaldehit dioksim (OADO) ile kararlı kılındığı bu araştırmada reaksiyonlar 110 °C’de faz transfer reaktifi varlığında ve azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Her ne kadar ekonomik ve çevre dostu güvenli reaksiyon ortamları sağlayan su, çözücü olarak tercih edilmiş olsa da katkı maddesi olarak faz transfer reaktifinin kullanılması, inert gaz atmosferinin gerekliliği ve uzun reaksiyon süreleri ile yöntem, endüstriyel ölçekte cazip olmasa da akademik araştırmalar açısından ilgi çekecek gibi görünmektedir (Fu ve ark., 2010).

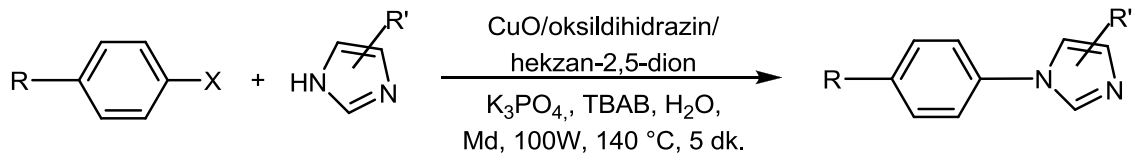


İndol, süstitüe indoller ve çeşitli azol nükleofillerin arıl halojenürlerle N-arilasyonunu konu alan çalışmalarında Nageswar ve arkadaşları, CuI, *trans*-1,2-diaminosikloheksan ve K₂CO₃’tan oluşan katalitik sistemini deneysel olarak basit, etkili ve ucuz olarak tanımlamıştır. Zira suda, 80 °C’de oldukça yüksek verimlerle ürün dönüşümleri sağlamakla birlikte, katalitik sistemin aktivitesini kaybetmeksizin dördüncü defa tekrar kullanılabilir olması ve endüstriyel ölçekte uygulanabilirliği, bu tanımlamayı haklı çıkarmaktadır. FTIR analizleri sonuçları ile aktif katalitik tür olan CuI’ün okside olarak CuO formuna dönüşmediğini kanıtladıkları çalışmalarında elde

ettikleri sonuçlar, reaksiyonların Cohen'in önerdiği yükseltgen katılma ve devamında gelen indirgen eliminasyon mekanizması üzerinden ilerlediğini göstermektedir (Swapna ve ark., 2010).



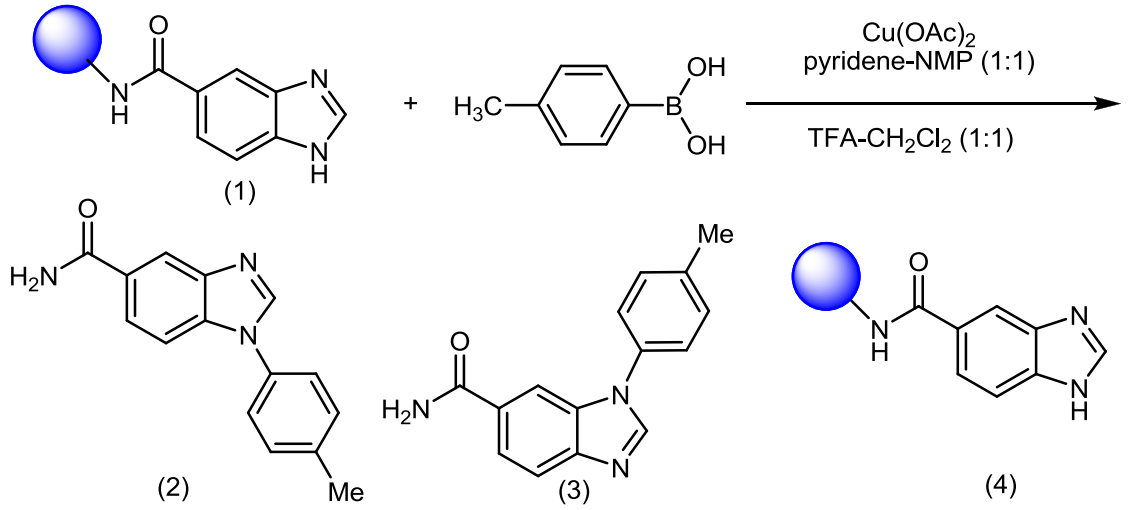
Wan ve arkadaşları ise sulu ortamda Ullmann tipi C-N eşleşme reaksiyonunu kolaylaştıran, pratik, ekonomik ve etkili, CuO/oksildihidrazid/hekzan-2,5-dion'dan oluşan üçlü bir katalitik sistem geliştirmişlerdir. TBAB'ün faz transfer reaktifi ve K₃PO₄'ın baz olarak kullanıldığı bu çalışmada, reaksiyonlar mikrodalga ortamında 140 °C de, 5 dk. gibi kısa sürede gerçekleşmiştir. Tanımlanan reaksiyon şartlarının azol reaktifi olarak kullanılan imidazoller için iyi olduğu ancak benzimidazoller varlığında reaksiyon verimlerinin düştüğü gözlenmiştir (Wan ve ark., 2009).



3.4.6 N-Arilasyon Reaksiyonlarında Mikrodalgaların Kullanımı

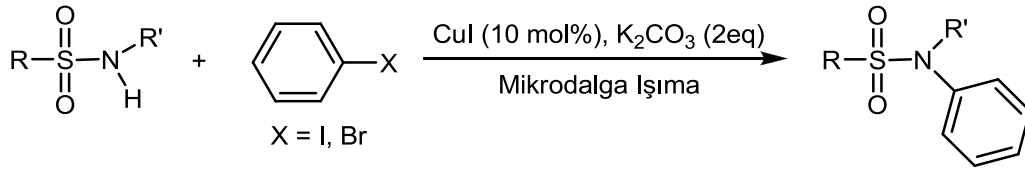
Mikrodalgaların aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarını içeren organik prosesleri önemli ölçüde hızlandıracak kuvvetli bir etki gösterdikleri bilinmektedir. Klasik Ullmann reaksiyonunun gerektirdiği uzun reaksiyon sürelerinin, yüksek reaksiyon sıcaklıklarının ve sınırlı substrat kullanılabilirliğinin, mikrodalgalar varlığında aşılabileceğini düşünen az sayıda araştırmacı mikrodalga destekli N-arilasyon çalışmalarında bulunmuştur. Bununla birlikte bu alanda ılıman reaksiyon şartlarının geliştirildiği, reaksiyon sürelerinin azaltıldığı, verimlerinin arttırıldığı, mikrodalga uygulamaları içeren yöntemlerin geliştirilmesi oldukça yoğun çalışılması gereken bir konudur.

Katı faz destekli metal katalizli kenetlenme reaksiyonlarında mikrodalga ısıtmanın reaksiyon süresini azalttığı ve reaksiyon verimini artırdığı bildirilmiştir (Chang ve ark., 2007; Appukkuttan ve Van der Eycken, 2008). Combs ve arkadaşları bir dizi katı faz destekli benzimidazol, imidazol, pirazol ve benzotriazolün, p-tolilboranik asitle olan N-arilasyonunu mikrodalga varlığında incelemişlerdir. Onların bu çalışmaları mikrodalga yardımıyla gerçekleştirilen katı faz destekli aril-heteroaril C-N kenetlenme reaksiyonlarının etkileyici ve öncü örneklerini oluşturmuştur (Combs ve ark., 1999).



Reaksiyon, klasik şartlarda (48 saat, 80 °C) gerçekleştirildiğinde ortamda yer alan süstitüe (4) ürününün, mikrodalgalar varlığında gerçekleştirildiğinde (5 dk, 1000W) tamamen kaybolduğu ve bölge (yerel) seçici izomerler olan (2) ve (3) ürünlerinin, 1:1 karışımının % 56 oranında ve % 96 saflıkta ele geçtiği belirtilmiştir.

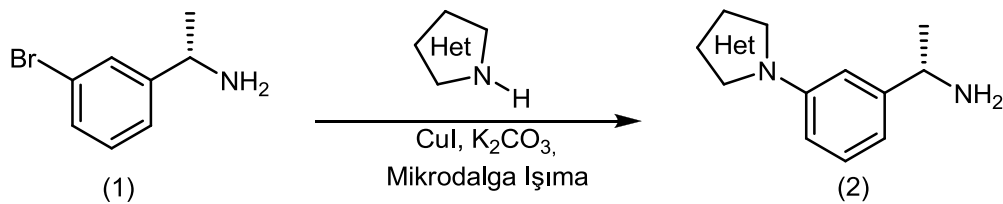
Combs ve Rafalski katı faz destekli sülfonamitlerin de N-arilasyon reaksiyonlarında N nükleofiller olarak kullanılabileceklerini göstermişlerdir (Thomas ve Ley, 2004). He ve Wu'nun mikrodalga ısıtmayı kullanarak gerçekleştirdikleri sülfanamitlerin aril halojenürle olan bakır katalizli N-arilasyon reaksiyonu bu alanda yapılan bir başka çalışmadır.



İyot benzenin iki eşdeğer miktar benzen sülfonamitle, CuI ve K₂CO₃ varlığında NMP içinde mikrodalga ısıma kullanılarak 195 °C'de 3 saat süreyle muamelesinden N-benzensülfonamit % 90 verimle elde edilirken, aynı reaktif karışımı yağ banyosunda 195 °C 'ta 3 saat boyunca ısıtıldığında ürün % 50 verimle elde edilmektedir (He ve Wu, 2003).

Wu ve arkadaşları (S)-1-(3-bromofenil)-etilamin ile N-H içeren heteroarenlerin bakır katalizli kenetlenme reaksiyonunda mikrodalga ışımayı kullanarak uygulanabilir, etkili ve basit bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemin diğer aril bromürler ve aril iyodürler ile gerçekleştirilen genel Ullmann-tipi N-arilasyon reaksiyonları içinde uygulanabileceğini savunmuşlardır (Wu ve ark., 2003).

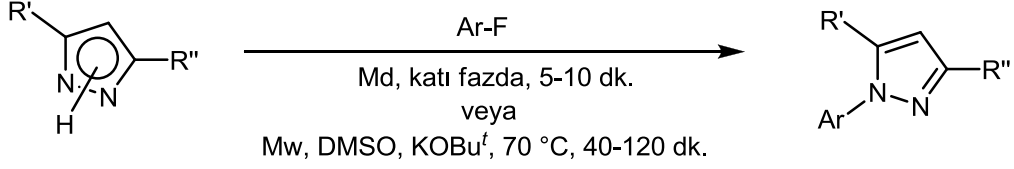
(S)-1-(3-bromofenil)-etilamin ile 2 eşdeğer miktar imidazol'ün CuI ve K₂CO₃ varlığında NMP içinde mikrodalga ısıma altında 195 °C'de 2 saat süreyle muamelesinden, ham ürünün flash kromatografisiyle silikajel kullanılarak saflaştırılmasından sonra % 75 verimle N-arilimidazol elde edilmiştir. Aynı şartlarda yağ banyosunda klasik ısıtma ile reaksiyon gerçekleştirildiğinde % 61 verim sağlanmıştır. Yine aynı şartlarda mikrodalga ısıma varlığında gerçekleştirilen bir başka kontrol deneyinde CuI kullanılmadığında reaksiyon ürününün oluşmadığı gözlenmiştir.



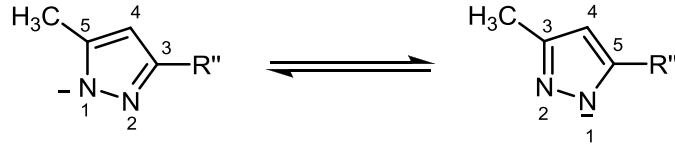
Mikrodalga ısıma birçok çeşit reaksiyonda reaksiyon sürelerini kısaltması ve reaksiyon verimlerini artırması sebebiyle son yıllarda gittikçe artan popüleriteye sahiptir. Bununla birlikte N-H içeren heteroarenlerin aril halojenürlerle Ullmann-tipi N-arilasyonu üzerine mikrodalga-etkisini konu alan çalışmalar ve yöntemler çok nadirdir.

Bouabdallah ve çalışma arkadaşları 3,5-disübstitüe pirazollerin, 4-floronitrobenzen ve 2-floronitrobenzen ile N-arilasyon reaksiyonlarını DMSO içinde,

mikrodalga ışıma altında veya klasik ısıtma koşullarda incelemişler ve α -yerel izomerin çok iyi verimle elde edildiğini bildirmişlerdir. Fakat çözücüsüz ortamda mikrodalga ışıma şartları altında reaksiyon sonunda izomerlerin bir karışımının elde edildiğini açıklamışlardır (Baudallah ve ark., 2002a).

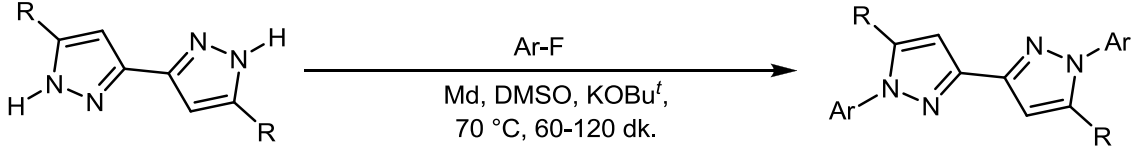


Klasik ısıtma şartlarında 70 °C'de DMSO içinde, KOBu^t varlığında 45–120 dakikada gerçekleştirilen reaksiyonlar, mikrodalga ışınlar varlığında değişik Watt'larda (30W; 60W; 90W; 120W) 5–10 dakika içinde kolayca tamamlanmıştır.

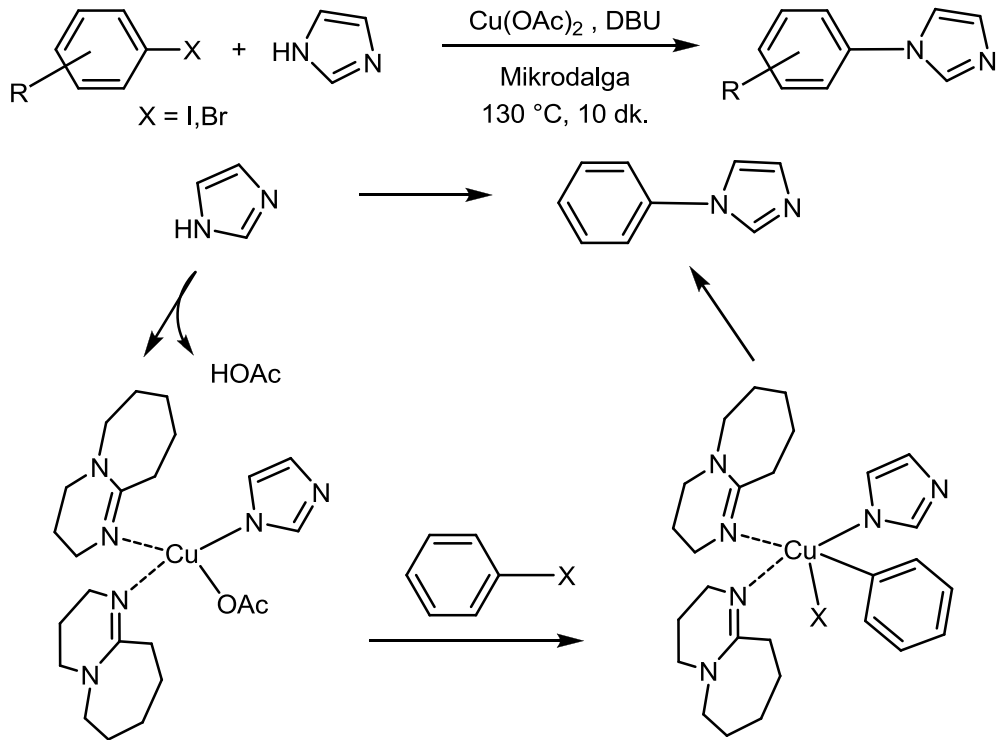


Bu işlemin klasik ısıtma şartları altında gözlenen yerel seçiciliği, β -ürünün aleyhine olan R'' grubunun sterik etkisine atfedilebilir. Fakat çözücü olmaksızın mikrodalga ışıma altında N-arilasyon reaksiyonu çarpıcı bir şekilde, β -pirazol anyonu tarafından kontrol edilir. Bu yüzden mikrodalga ışımanın etkisi sadece reaksiyonu hızlandırmak değil, aynı zamanda α - ve β -tautomer yapılar yoluyla anyon reaktivitesinin yönlendirilmesinde müdahil olmasıdır. Hem mikrodalga ışıma hem de sterik etki N-arilasyon reaksiyonuna katkı sağlamaktadır. Bu sonuçlar özellikle β -tautomer formlara ihtiyacınız olduğunda, mikrodalga ışımanın organik sentezdeki faydalarını ve klasik ısıtmayla karşılaştırdığımızda avantajlarını göstermektedir.

Bouabdallah benzer özellikteki bir başka çalışmasında bipirazollerin 4-floronitrobenzen ve 2-floronitrobenzen ile N,N-arilasyonunu, klasik ısıtma şartlarında DMSO içinde *t*-BtOK varlığında 70 °C 'da 1-2 saat içinde % 62-95 verimlerde gerçekleştirmiştir. Reaksiyonları mikrodalga ışıma varlığında aynı şartlarda 5 dakika gibi kısa bir sürede ve % 83–98 gibi yüksek verimlerde gerçekleştirmiştir (Baudallah ve ark., 2002b).

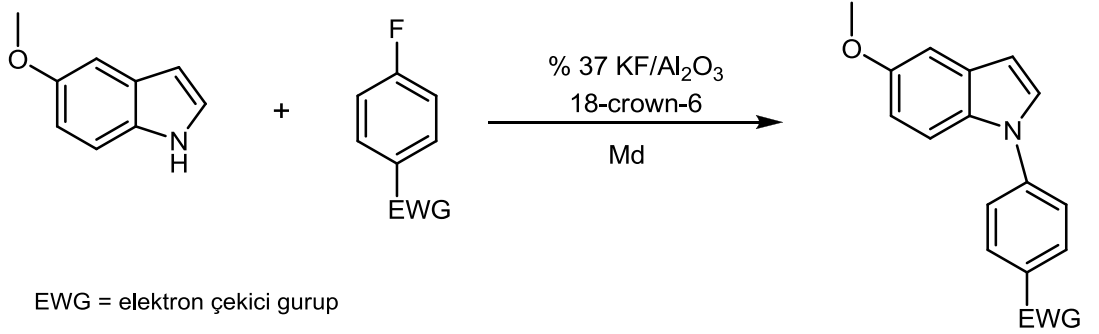


Liu ve arkadaşları aril halojenürlerin aminlerle olan bakır destekli N-arilasyon çalışmalarında gerek aril aminlerin gerekse azot içeren hetero halkalı bileşiklerin etkili bir şekilde C-N bağ oluşumuna katıldıklarını rapor etmişlerdir. Mikrodalgalar varlığında gerçekleştirdikleri deneylerinde DBU baz olarak kullanmışlardır. Ancak önerdikleri mekanizma dikkatle incelendiğinde DBU'nun bakırın koordinasyonunda da yer aldığı ve aynı zamanda ligant vazifesi gördüğü anlaşılmaktadır (Şekil 3.25). Yine reaksiyonlar üzerinde elektronik etkiler incelendiğinde de gerek elektron verici gerekse elektron çekici sübstituentler varlığında reaksiyonların yüksek verimlerle gerçekleştiği görülmüştür. Ancak orta sübstitüe aril halojenürler varlığında sterik etkiden dolayı reaksiyon verimlerinin daha az olduğu tespit edilmiştir (Liu ve ark. 2008).

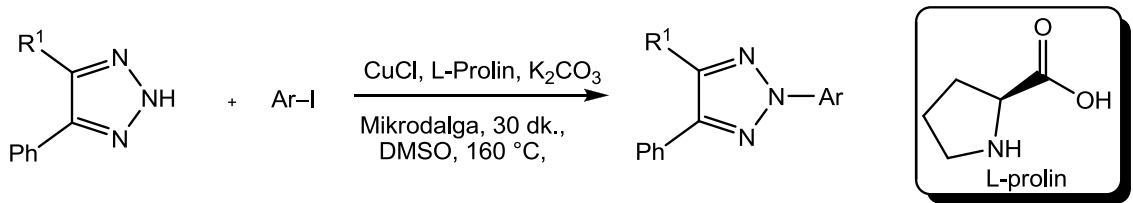


Şekil 3.25 Cu(OAc)₂ destekli N-arilasyon reaksiyonunun mekanizması

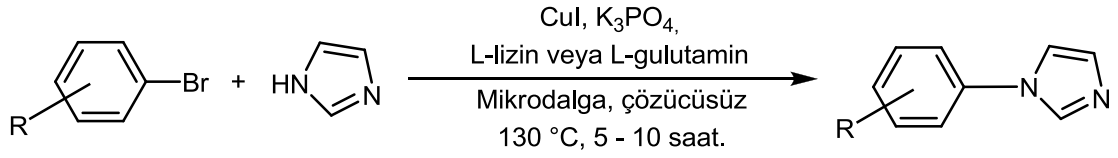
Green ve Frayne farklı sübstitüe indollerin reaktivitelerini, mikrodalga ortamında, bazik alümina (Al_2O_3) üzerine doldurulmuş KF'ün varlığında, N-arilasyon metodolojisini kullanarak çalışmışlardır. Aktive edilmiş aril florürler ile farklı sübstitüe indol bileşikleri mikrodalga ortamında reaksiyona tabi tutarak karşılık gelen C-N bağlı bileşikleri sentezlemişlerdir. Yaygın olarak bulunabilen % 40'lık KF/ Al_2O_3 yerine, 37'lik KF/ Al_2O_3 destek maddesinin kullanılmasının reaksiyon verimi açısından önemli olduğu bu çalışmada, elektron çekici sübstitüentler bağlı indollerin elektron verici sübstitüentler bağlı olanlara göre daha reaktif oldukları gözlenmiştir. Yine elektron çekici sübstitüentler bağlı aril florürlerin iyi birer arilasyon reaktifi oldukları ortaya konmuştur (Green ve Frayne, 2008).



C-4, C-5 disübstitüe-1,2,3-NH-triazollerin, bölgesel seçici N-arilasyonlarını, $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, Cu(I)katalizli N-arilasyonu ve Cu(II) destekli arilboranik asit eşleşme yaklaşımlarını kullanarak, yüksek verimlerle gerçekleştiren Shi ve arkadaşları, 4 ve 5 nolu karbonları üzerinde farklı sübstitüentler bulunduran bu N-aril azollerin kuvvetli floresans özellik gösterdiklerini belirtmişleridir. L-prolini ligant olarak kullandıkları bakır katalizli N-arilasyon reaksiyonlarını, mikrodalga ortamında gerçekleştirerek, oldukça kısa sürelerde bölgesel seçici N-2 arillenmiş triazol türevlerini elde etmişlerdir. Onların bu çalışmasında sıcaklık artışına bağlı olarak, N-2 arillenmiş triazollerin seçici bir şekilde oluşması, termodinamik kontrole işaret etmektedir (Shi ve ark., 2008).



Chan ve Chow imidazol ve pirazollerin çözücüsüz ortamda aril bromürlerle olan eşleme reaksiyonlarını, mikrodalga ışımlar beraberinde bakır tuzları ve aminoasitlerin katalitik sistemi oluşturduğu şartlarda denemişlerdir. Değişen 15 temel aminoasit varlığında reaksiyon verimleri ve aminoasitlerin ligant etkileri araştırılmış ve L-lizin ve L-glutaminin çözücüsüz şartlarda en etkin ligantlar olduğu belirlenmiştir. (Chan ve Chow, 2009)



4. MATERYAL VE METOT

4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Aletler ve Cihazlar

4.1.1. Kullanılan Kimyasallar

N-Aril azollerin mikrodalga yardımıyla sentezinde:

➤ Arilasyon reaktifi olarak; iyotbenzen (Abcr, % 98), 2-iyotanisol (Abcr, % 99), 3-iyotanisol, (Abcr, % 98) 4-iyotanisol (Merck, % 98), 2-iyottoluen (Abcr, % 98), 3-iyottoluen (Abcr, % 99), 4-iyottoluen (Aldrich, % 99), 2-iyotbenzotriflorür (Alfa Aesar, % 99), 1-iyot-4-nitrobenzen (Aldrich, % 98), 1-iyot-3-nitrobenzen (Abcr, % 98), 2-iyottiyofen (Aldrich, % 98), brombenzen (Abcr, % 99), 2-bromanisol (Abcr, % 98), 3-bromanisol (% 98), 4-bromanisol (Abcr, % 99), 2-brombenzaldehit (Abcr, % 98), 3-brombenzaldehit (Abcr, % 97), 4-brombenzaldehit (Abcr, % 98), 2-brombenzotriflorür (Abcr, % 99), 3-brombenzotriflorür (Abcr, % 98), 1-bromnaftalin (Abcr, % 97), 2-bromnaftalin (Abcr, % 98), 2-brompiridin (Abcr, %99), 4-brombenzonitril (Merck, % 98), 1-brom-4-klorbenzen (Abcr, % 99), 1-brom-4-iyotbenzen (Abcr, % 98), 1-brom-4-florbenzen (Abcr, % 99), 3-bromkinolin (Abcr, % 98), 3-brompiridin (Abcr, % 98), 2-bromtiyofen (Aldrich, % 98), 3-bromtiyofen (Aldrich, % 97), 2-bromtoluen (Aldrich, % 99), 3-bromtoluen (Abcr, % 99), 4-bromtoluen (Merck, % 98) kullanıldı.

➤ Azol reaktifi olarak; imidazol (Abcr, % 99) benzimidazol (Abcr, % 99), pirazol (Merck, % 98), indol (Merck, % 99), benzotriazol (Abcr, % 99), 1,2,4-triazol (Merck, % 99), karbazol (Abcr, % 95), tiyabendazol (Sigma, $\geq$ % 99, toz) kullanıldı.

➤ Katalizör kaynağı olarak; Fe(acac)₃ (Abcr, $\geq$ % 98), Fe(OAc)₂ (Abcr, Fe % 29.5 min., susuz), Fe₂O₃ (Aldrich, $\geq$ % 99.5, < 5 mikron toz), FeCl₃ (Merck, % 98, susuz), FeCl₃.6H₂O (Merck, % 98), FeCl₂ (Abcr, %99.5, susuz), Fe(NO₃)₂.9H₂O (Sigma, $\geq$ % 98), FeSO₄.7H₂O (Merck, % 98), Fe₂(SO₄)₃ (Merck, % 98), CuI (Sigma, % 98),

CuCl (Abcr, % 97), CuBr (Sigma, % 98), Cu(acac)₂ (% 98), Cu(OAc)₂, (Abcr, % 98, susuz), Cu₂O (Sigma, % 99), metalik Cu (Merck, % 99, toz) tuzları kullanıldı.

➤ Ligant olarak: N,N'-dimetiletilediamin (DMEDA), (Aldrich, % 99), N,N,N',N'-tetrametiletilediamin (TMEDA) (Abcr, ≥ % 99), trans-1,2-diaminosikloheksan (*trans*-CyDA) (Abcr, % 99), 1,2-Diaminosikloheksan (CyDA) (Abcr, % 99, izomer karışımı), L-Prolin (Merck, % 99) Ninhidrin (Abcr, % 99), (1E,2E)-oksaldehit dioksim, kullanıldı.

➤ Baz kaynağı olarak: K₃PO₄ (Abcr, %97, susuz), K₂CO₃ (Sigma, ≥ % 99), KOBu^t (Aldrich, % 97), Cs₂CO₃ (Abcr, ≥ % 99), NaOH (Merck, ≥ % 98), KOH (Sigma, ≥ % 85) tuzları ve 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en (DBU), (Abcr, % 98) kullanıldı.

➤ Reaksiyon çözücüsü olarak: Destile su, dimetilsülfoksit (Merck, ≥ % 99.5), dimetil formamit (Carlo Erba, ≥ % 99), etanol (Merck, ≥ % 99.8), ve asetonitril (Merck, ≥ % 99.5), kullanıldı.

➤ Sentezi gerçekleştirilen N-aril azollerin ayrıştırılma ve saflaştırılma işlemlerinde; Selit (Abcr, ≥ % 99, filter aid), NaCl (Merck, ≥ % 99), Na₂SO₄ (Merck, > % 99), Silikajel 60 (Merck, ≥ % 99, 70-150 mesh), katı iyot (Merck), H₂SO₄ (Merck, % 96), diklormetan (Merck, ≥ % 99.9), kloroform (Merck, ≥ % 99.8), etil asetat (Merck, ≥ % 99.5), n-hekzan (Merck, ≥ % 98), metanol (Merck, ≥ % 99.9) ve dietil eter (Merck, ≥ % 99.7) kullanıldı.

➤ IR spektrumlarının alınmasında spektroskopik saflıkta KBr (Merck, > % 99.9) kullanılmıştır.

➤ Sentezi gerçekleştirilen N-aril azol türevlerinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarının alınmasında; dötero kloroform (Merck > % 99.98) ve dâhili standart olarak tetrametilsilan TMS, (Sigma > % 99.9) kullanıldı.

➤ Yine sentezlenen N-aril azollerin LC-MS ve LC-MSMS spektrumlarının alınmasında yürütücü faz çözücüsü olarak metanol (Merck, ≥ % 99.9) kullanıldı.

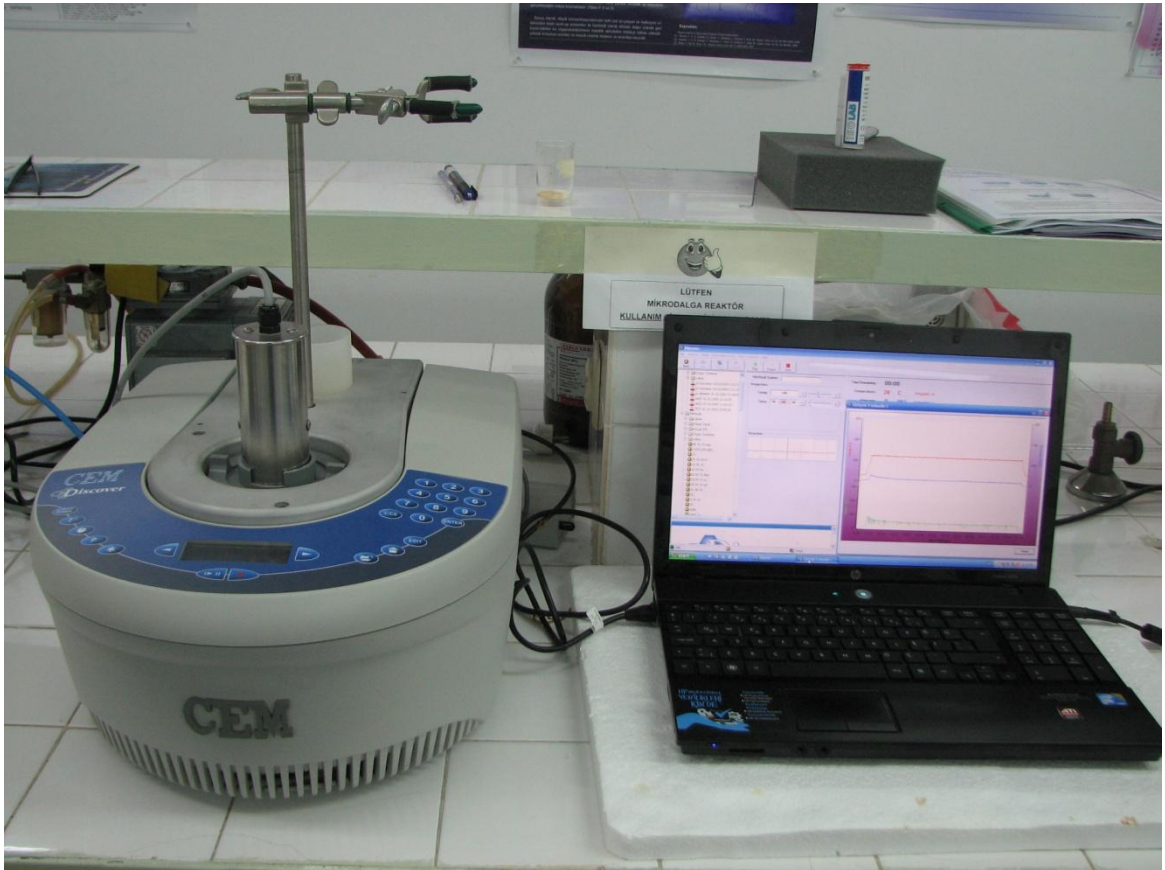
4.1.2. Aletler ve Cihazlar

- Sentez çalışmaları CEM Discover Lab-mate marka tekli mod mikrodalga reaktörde gerçekleştirildi.
- Reaksiyon şartlarının kontrolü (sıcaklık, basınç, güç, soğutma ve karıştırma) ve reaksiyon takibi cihaza bağlı bilgisayar vasıtasıyla dinamik olarak yapıldı.
- Reaksiyonların ve saflaştırma işlemlerinin izlenmesi için DC-Alufolien kiesegel 60 F₂₅₄ (Fluka) ince tabaka kartları kullanıldı.
- İnce tabaka kartları üzerindeki noktalar UV lamba kullanılarak görünür hale getirildi.
- Saflaştırılan maddelerin erime noktalarını tespit etmek için Stuart SMP 30 marka elektrotermal dijital göstergeli erime noktası tayini cihazı kullanıldı.
- IR spektrumları Bruker Vertex 80v marka infrared spektrometresinde kaydedildi.
- ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, 200 MHz' lik Bruker AC 200 NMR marka spektrometresiyle kaydedildi.
- LC-MS ve LC-MSMS spektrumları Termoscientific Quantum (TSQ) Access Max Kütle Spektrometresi ile alındı.

4.2. Metot

Bu çalışmada temel olarak, bir seri N-aril azol'ün mikrodalga yardımıyla sulu ortamda daha kısa sürede ve daha yüksek verimde sentezini içeren, etkili, ekonomik ve çevre dostu, katalitik bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yöntem ışığında, farklı sübstitüe aril halojenürlerin, bazı azol nükleofillerle olan Fe ve Cu-katalizli N-arilasyonları, değişik ligantlar ve bazlar varlığında, sulu ortamda, mikrodalga destekli olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar CEM Discover Lab-mate marka tekli mod mikrodalga reaktörde yapılmıştır (Şekil 4.1).

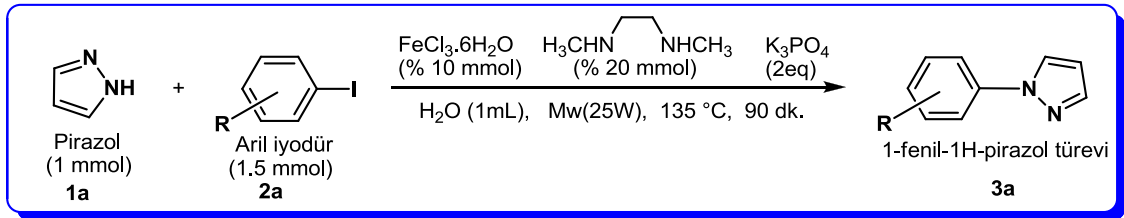
Sentezlenen N-aril azoller kromatografik olarak saflaştırıldıktan sonra IR, ^1H -NMR ^{13}C -NMR, LC-MS ve LC-MSMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır.



Şekil 4.1 Sentez çalışmalarının yapıldığı mikrodalga reaktör

4.2.1. Fe-Katalizli Sentez Çalışmaları

Çalışmanın başlangıcında farklı demir tuzları seçilerek, katalizör kaynağı olarak kullanılabilecek en uygun demir tuzunun belirlenmesi sağlandı. Yine çeşitli ligantlar ve bazlar varlığında, değişen süre ve sıcaklıklarda denemeler yapılarak reaksiyonun gerçekleşebileceği en uygun şartlar tespit edildi. Seçilen farklı sübstitüe aril iyodürlerin, bir azol nükleofil olan pirazol ile N-arilasyonu belirlenen bu şartlarda gerçekleştirildi. Son olarak çeşitli azol nükleofillerin, iyotbenzenle eşleşme reaksiyoları neticesinde karşılık gelen N-aril azoller sentezlendi (Bkz. 4.2.3).



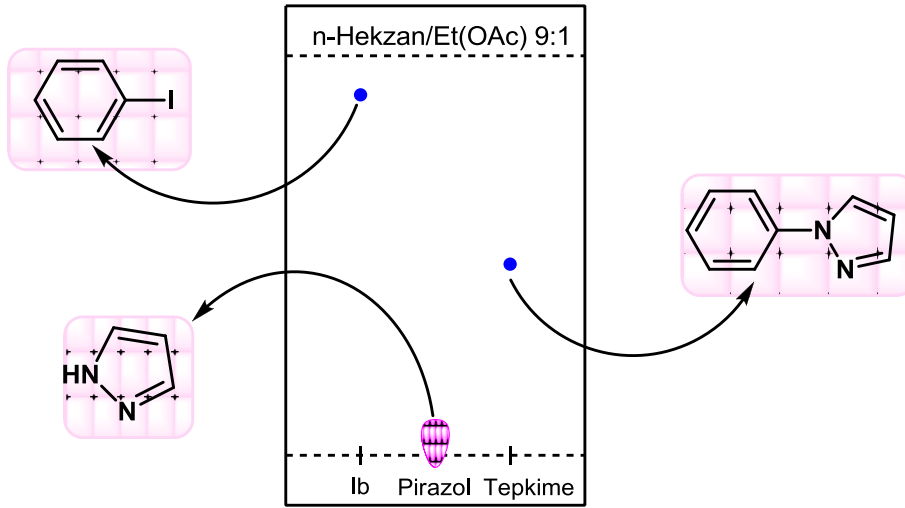
4.2.1.1. 1-Fenil-1H-pirazol Sentezi (3a)

Bir azol nükleofil olan pirazol (68.1 mg; 1 mmol), baz olarak tercih edilen K₃PO₄ (424 mg; 2 mmol) ve Fe-katalizör kaynağı FeCl₃.6H₂O (27 mg; % 10 mmol) 10 ml'lik reaksiyon kabına sırasıyla konuldu. Arilasyon kaynağı olan iyotbenzen (0.167 mL; 1.5 mmol) ve ligant olarak seçilen DMEDA (0.022 mL; % 20 mmol) ilavesinden sonra reaksiyon çözücüsü olarak kullanılan deiyonize su (1 mL) ilave edilerek reaksiyon kabı mikrodalga reaktöre yerleştirildi. Reaktör ilk 15 dk. 25°C'de 0 W'ta karıştırma, daha sonra 90 dk. 135°C'de 100 W çıkış gücüyle karıştırma ve sürekli soğutma olacak şekilde programlandı. Reaksiyon basınç ve sıcaklık kontrollü (~19 psi / ~25 W) olarak gerçekleştirildi.

Reaksiyon sonunda oluşan karışım oda sıcaklığına soğutularak 5 mL CH₂Cl₂ ile seyreltildi ve selit üzerinden süzüldü. Selit, CH₂Cl₂ ile (3x15 mL) ile yıkanarak organik maddelerin tamamı alındı. Süzüntü ayırma hunisine alındıktan sonra doymuş NaCl çözeltisi ile (2 x 30 mL) yıkanarak iyonik türlerin tamamen uzaklaştırılması sağlandı. Organik faz Na₂SO₄ yanında kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra

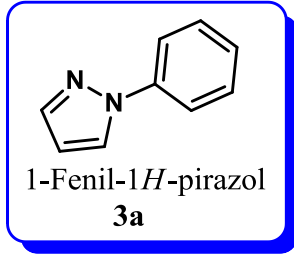
elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak saf ürün elde edildi. Verim : % 96 (138 mg), R_f : 0.27 (n-hekzan/etil asetat 9:1). Elde edilen ürünler spektroskopik yöntemlerle (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve LC-MSMS) tanımlandı. Şekil 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6’da verilen sıralı şekilde verilen IR, NMR ve MS spektrumları bileşik (**3a**)’nın yapısını desteklemektedir.

Reaksiyonların TLC ile takibinde CHCl_3 / MeOH (95:5) ve etil asetat / n-hekzan (1:1 ve 9:1) çözelti karışımları kullanıldı (Şekil 4.2). Kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri sırasında ise n-hekzan/etilasetat karışımı silikajelin hapsedtiği çözelti hacmi dikkatte alınarak 10:0, 9:1 ve 9:2 oranlarında sırasıyla kullanıldı.



Şekil 4.2 1-Fenil-1H-pirazol (**3a**) sentez reaksiyonunun, TLC ile takibi

(**3b**), (**3c**), (**3d**), (**3e**), (**3f**), (**3g**), (**3h**), (**3i**), (**3j**), (**3k**) ve (**3l**) bileşiklerinin eldesinde arilasyon kaynağı olarak seçilen aril iyodürlerin haricindeki diğer bileşenler (**3a**) bileşiğinin eldesindeki miktarlarda kullanıldı. Yine sentez ve sonrasında uygulanan ayırıştırma ve saflaştırma işlemleri model reaksiyon olarak kurgulanan ve optimize edilen (**3a**) bileşiğinin eldesindeki yöntemle göre yapıldı.



1-Fenil-1*H*-pirazol: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 96 (138 mg); [lit. % 60 - 98 (Elano 2008)]

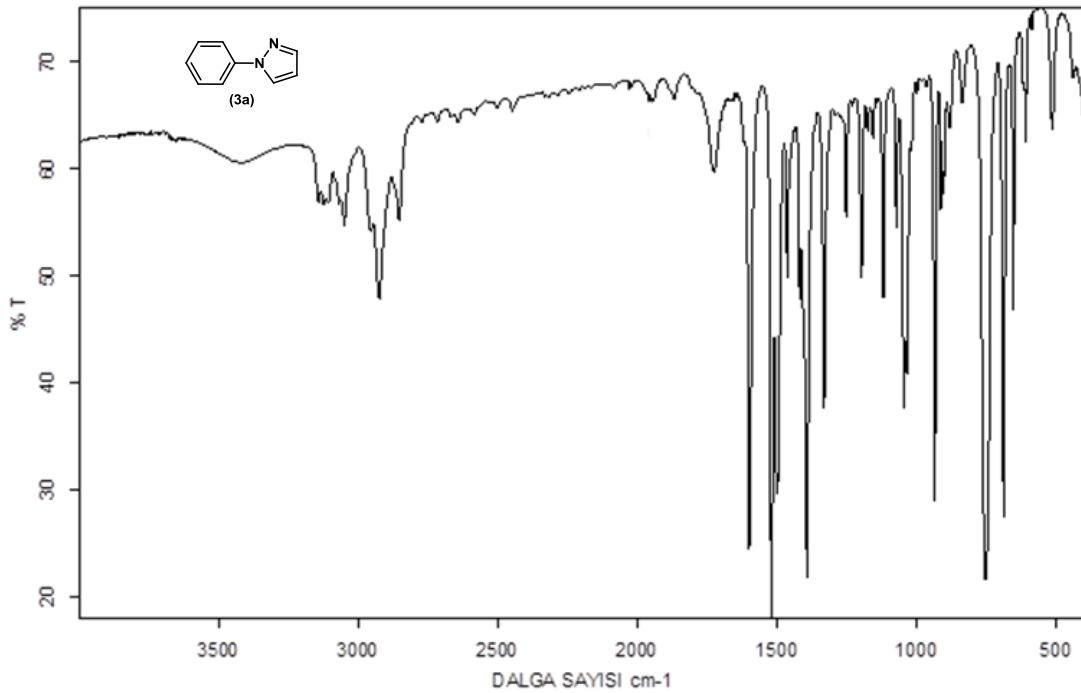
R_f: 0.27 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3124, 3069, 3050, 2955, 2925, 2854, 1716, 1597, 1501, 1464, 1419, 1332, 1253, 1198, 1120, 1073, 1045, 936, 915, 748, 688, 654 cm⁻¹;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 - 7.90 (d, 1H; H7, J = 2.3 Hz), 7.70 - 7.65 (m, 3H; H3, H5, H9), 7.47 - 7.39 (m, 2H; H2, H6), 7.30 - 7.24 (m, 1H; H4), 6.46-6.45 ppm (t, 1H; H8, J = 1.85 Hz);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.0 (C9), 140.2 (C1), 129.4 (C3, C5), 127.4 (C7), 126.7 (C4), 119.2 (C2, C6), 107.5 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 145.19 [M+H], 127.96, 117.95, 104.16, 91.00, 77.21 (100), 65.03, 51.16.



Şekil 4.3 1-Fenil-1*H*-pirazol'ün (**3a**) IR spektrumu

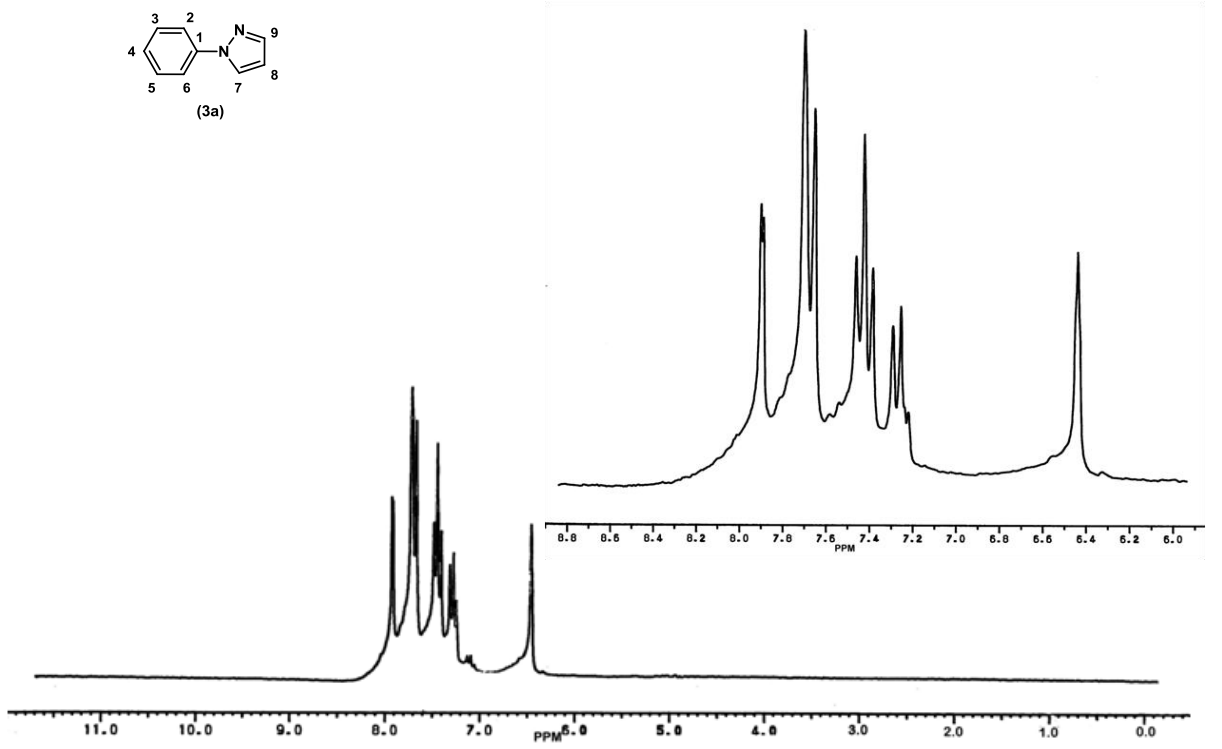
Sentezlenen 1-fenil-1*H*-pirazol'ün (**3a**) IR spektrumu incelendiğinde, başlangıç reaktifi pirazolün N-H bağı gerilme titreşimine ait yayvan pikin kaybolduğu, gerek pirazol gerekse aril halka sistemlerinin aromatik C-H gerilmelerine ait piklerin belirginleştiği, 1618-1501 cm⁻¹ aralığında C=N ve C=C çift bağlarının gerilme

titreşimlerine ait yeni piklerin oluştuğu, 1045 cm^{-1} 'de C-N bağının gerilme titreşimine ait orta şiddetli keskin pikin ortaya çıktığı görüldü (Şekil 43).

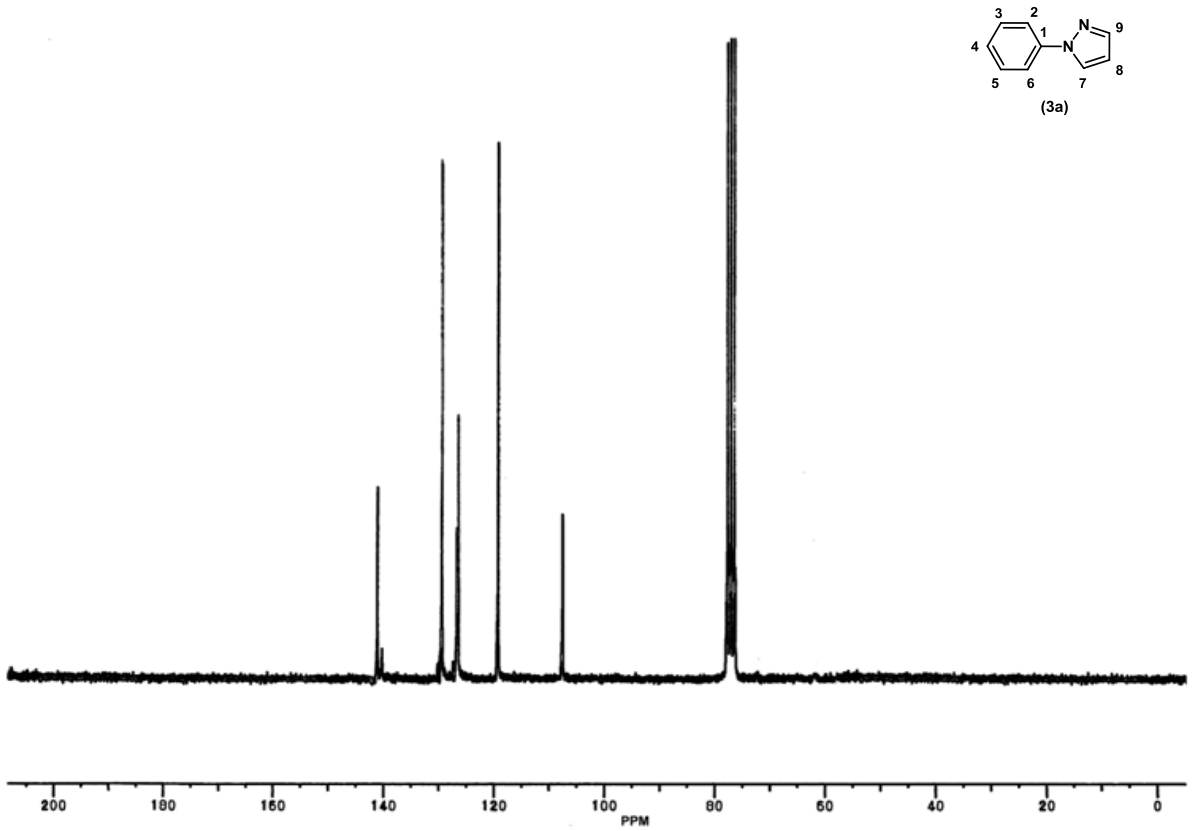
N-Aril pirazollerin sentezinde azol nükleofil olarak kullanılan pirazolün IR spektrumunda, moleküller arası hidrojen bağı oluşumu ile aromatik C-H gerilmelerini de içine alarak $3400\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ aralığında oldukça yayvan bir pik veren pirazolün N-H bağına ait gerilme titreşimi, en belirgin pik olarak görülmektedir. Gerçekleştirilen arilasyon işlemi sonucu N-aril azol ürününün oluşumu ile 3155 cm^{-1} 'de zirve yapan bu yayvan pikin ortadan kaybolduğu, alifatik ve aromatik C-H gerilmelerine ait titreşimlerin daha belirgin bir hale geldiği görülmektedir. Bu durum IR spektroskopik yöntem açısından C-N eşleşme reaksiyonunun başarıyla gerçekleştiğinin en önemli delili niteliğindedir.

Yine N-aril pirazol spektrumlarının fonksiyonel grup bölgelerinde C=N ve C=C çift bağlarının gerilme titreşimlerine ait yeni piklerin gözlenmesi, $1200\text{-}1015\text{ cm}^{-1}$ aralığında C-N bağının gerilme titreşimine ait orta şiddetli keskin pikin ortaya çıkması kenetlenme ürününün oluştuğuna işaret eden diğer önemli bulgulardır. Farklı süstitüe aril halojenürlerin kullanımı ile sentezlenen N-aril azollerin IR spekturumları süstitüe grupların etkisi ile kısmen farklılaşsa da elde edilen spektrumlar benzer yaklaşımla yorumlanmıştır.

N-Aril azollerin sentezinde nükleofil kaynağı olarak tercih edilen diğer azollerin (imidazol, benzimidazol, 1,2,4-triazol, benzotriazol, indol, karbazol ve tiyabendazol) N-H gerilme titreşimlerine ait pikler de bu bileşiklerin IR spektrumlarındaki en belirgin piklerdir. İmidazol, triazol ve bunların benzo-türevlerinde pirazolde olduğu gibi yayvan ve orta şiddette, indol, karbazol ve tiyabendazolde ise şiddetli ve keskin olan bu N-H gerilmeleri eşleşme reaksiyonu sonucu, N-aril azol ürününün oluşumu ile tamamen kaybolmaktadır. N-Aril pirazollerin IR spektrumlarındaki olduğu gibi yeni C=N ve C=C çift bağ titreşilerinin yanı sıra C-N bağına ait titreşim pikinin de gözlenmesi, bu N-aril azollerin sentezlendiğinin IR spektroskopisindeki kanıtlarını oluşturmaktadır (Bkz. Ek 8.53, 8.54, 8.55, 8.56, 8.57, 8.58, 8.59).



Şekil 4.4 1-Fenil-1*H*-pirazol'ün (3a) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.5 1-Fenil-1*H*-pirazol'ün (3a) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

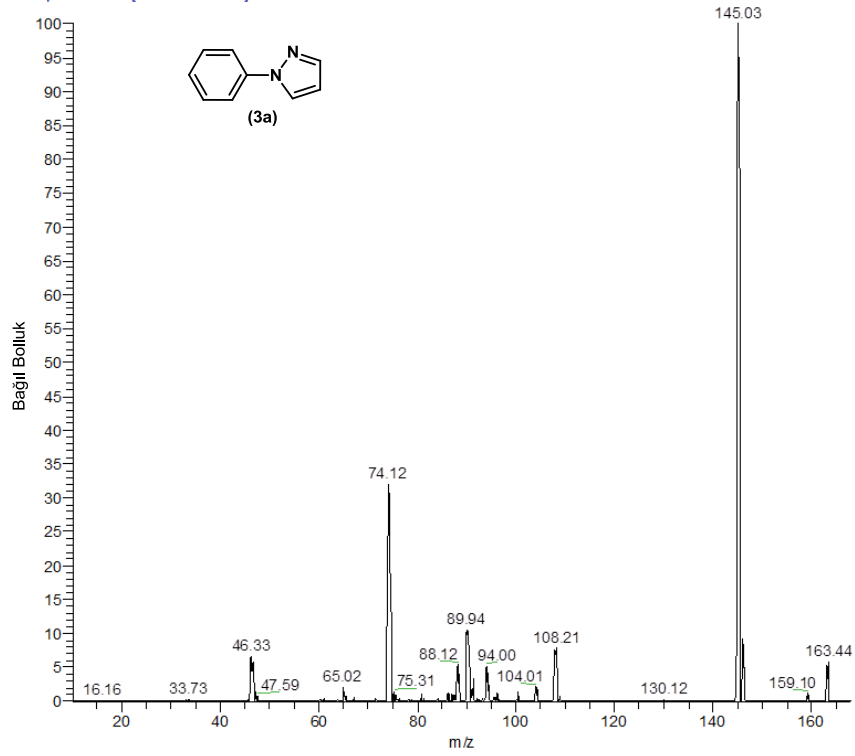
Model reaksiyonun eşleşme ürünü 1-fenil-1*H*-pirazol'ün (**3a**) ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, eşleşme ürününün pirazol halkasındaki 7 nolu karbona bağlı protonun 7.91-7.90 ppm kimyasal kayma değeri ile bir ikili pik olarak en aşağı alanda, 8 nolu karbona bağlı protonun ise 6.46-6.45 ppm kimyasal kayma değeri ile bir üçlü pik olarak en yukarı alanda rezonansa geldiği gözlemlendi. Eşleşme ürününün pirazol halkasının 9 nolu protonu ise tekli bağ etrafında dönebilen ve aynı çevreyi tarayan fenil halkasının 3 ve 5 nolu karbonlarına bağlı protonları ile birlikte aynı bölgede (7.70-7.65 ppm) çoklu bir pik vermiştir. Yine sırasıyla fenil halkasının 2 ve 6 nolu karbonlarına bağlı özdeş protonların 7.47-7.39 ppm aralığında, 4 nolu karbona bağlı protonun ise 7.30-7.24 aralığında birer çoklu pik verdikleri belirlendi (Şekil 4.4).

Bu tanımlamalara ilaveten 13 ppm civarında azol nükleofil olarak kullanılan pirazolün N-H protonuna işaret eden bir pik gözlenmemiştir (Williams, 1964). 1-Fenil-1*H*-pirazol'ün (**3a**) ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde ise 7 farklı karbon piki olduğu görülmektedir (Şekil 4.5). Elde edilen NMR verileri literatür ile uyumludur ve birlikte değerlendirildiğinde arilasyon ürününün oluştuğunu göstermektedir.

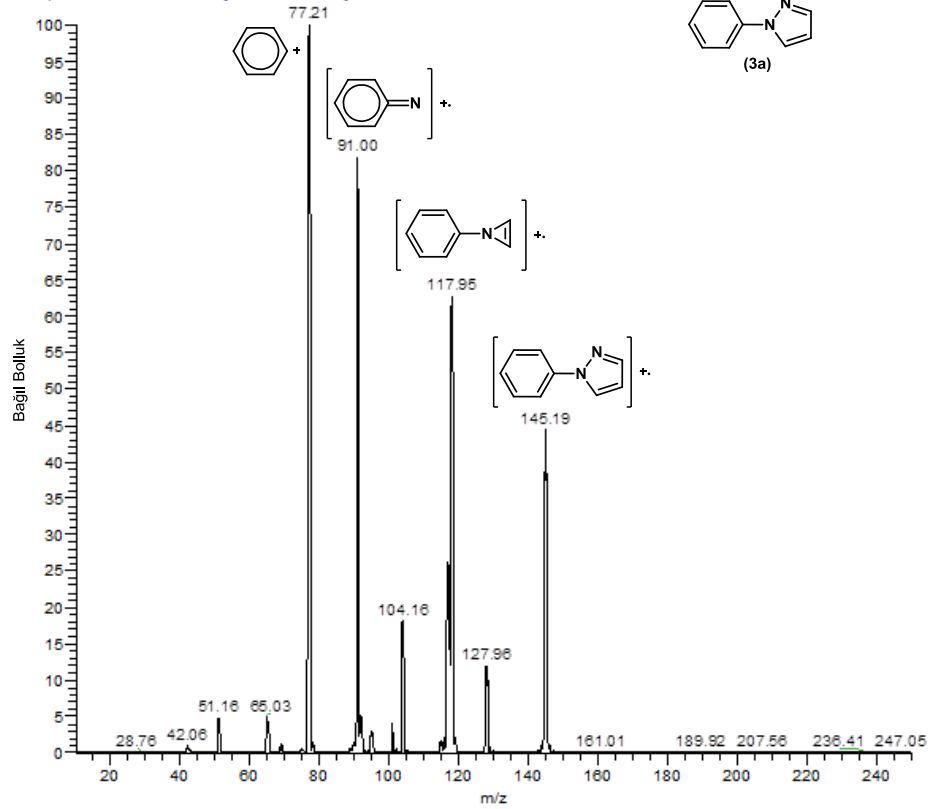
Sentezi gerçekleştirilen N-aril pirazollerin ¹H-NMR spektrumları genel olarak, 1-fenil-1*H*-pirazol'ün spektrumu ile benzer özellikler göstermektedir ve bu spektrumlarda da pirazolün N-H protonuna işaret eden bir pike rastlanmamıştır. Spektrumlarda eşleşme ürünlerinin pirazol halkası protonlarına ait pikler belirleyicidir. Özellikle 7 nolu karbona bağlı protonun bir ikili pik, 8 nolu karbona bağlı protonun ise bazen bir tekli pik, bazende bir üçlü pik verecek şekilde rezonansa geldiği gözlenmektedir (Taillefer ve ark., 2004a). Eşleşme ürününün aril halkası protonları ise süstituentlerin konumuna ve niteliğine göre 6.5-8 ppm aralığında farklı bölgelerde rezonansa gelmektedir. Arilasyon reaktifi olarak seçilen aril halojenürün bağlı süstitüe gurubuna (-CH₃, -OCH₃, -CHO vs.) ait pikler de ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen diğer ayırt edici piklerdir. Bu N-aril pirazollerin ¹³C-NMR spektrumlarında ise kenetlenme reaksiyonunda kullanılan aril veya heteroaril halojenürün niteliğine göre farklı sayılarda karbon pikleri kaydedilmiştir. Azol nükleofil kaynağının seçimiyle farklılaşan N-aril azollerin NMR spektrumlarında benzer yaklaşımla yorumlanmıştır.

Sonuç olarak kaydedilen NMR spektroskopik verilerin literatür değerleri ile uyumlu olduğu, görüldü (Antilla ve ark., 2004; Taillefer ve ark., 2004a, Altman ve ark., 2007). Gözlenen ve tanımlanan deliller ışığında hedeflenen N-aril azol ürünlerin başarılı bir şekilde sentezlendi.

OzPyz1_110823224129 #246-272 RT: 2.94-3.25 AV: 27 SB: 70 1.02-1.85 NL: 8.31E5
T: + p ESI Q1MS [10.070-500.000]



OzPyz1_110823224129 #347-387 RT: 4.00-4.19 AV: 21 NL: 1.68E6
T: + p ESI Full ms 2 145.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.6 1-Fenil-1H-pirazol'ün (3a) LC-MS ve LC-MSMS spektrumları

1-Fenil-1*H*-pirazol'ün (**3a**) LC-MS spektrumu incelendiğinde spektrumda bağlı bolluğu en fazla olan pikin (temel pik), moleküler iyon ($M^+ = 145.03$) piki olduğu ve sentezlenen N-aril pirazolün molekül kütlesinin bir fazlasına ($M+H$) karşılık gelen bu değeri ile ürünün yapısını doğruladığı görülüyor. Aynı bileşiğin LC-MSMS spektrumunun en sağında da tanımlanan bu moleküler iyonun parçalanması ile oluştuğu gözlenen, yeni katyonik radikallere ve/veya katyonlara ait pikler de (**3a**) bileşiğinin yapısını desteklemektedir (Şekil 4.6).

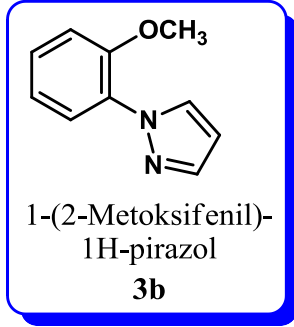
Sentezi gerçekleştirilen N-aril pirazoller heteroaromatik bileşikler oldukları için moleküler iyonlarının kararlılıkları sebebi ile molekül piklerinin şiddetleri oldukça fazladır. Bu bileşiklerin LC-MS spektrumlarının tamamında bağlı şiddetleri en fazla olarak kaydedilen moleküler iyon pikleri (aynı zamanda temel piklerdir), söz konusu N-aril pirazol yapılarını destekleyen en önemli delil olarak yorumlanmıştır. Aynı bileşiklerin LC-MSMS spektrumlarında, arilasyonda kullanılan aril reaktiflerinin süstitüe gruplarının (CH_3 , OCH_3 , CF_3 , CHO , NO_2 vs.) ayrılması ile meydana gelen moleküler iyon pikleri veya pirazol halka sisteminin ($C_3H_3N_2$) ayrılması ile oluşan arenyum iyonlarına ($RC_6H_6^+$) ait pikler, bağlı şiddetleri en fazla olan temel pikler olarak görülmektedir. N-Aril pirazollerin moleküler iyonlarının parçalanma süreçlerinde baskın olay N-N bağının kırılması ile HCN çıkışının gözlenmesidir (Thuijil, 1970). LC-MSMS spektrumlarında, ayrıca N_2 çıkışı ile meydana gelen aromatlere ($RC_9H_7^+$) ve alkil aromatik katyonlara ($RC_9H_{11}^+$) ait piklere de rastlanmaktadır. Bunlara ilaveten A1, A5 (α -kopması), B (β -kopması) ve C türü molekül bölünmelerinin oluşturduğu daha birçok moleküler iyon ve/veya katyona ait pikler gözlenmiştir.

N-Aril azollerin LC-MS ve LC-MSMS spektrumlarında da kaydedilen veriler, N-aril pirazollerin spektrumlarında elde edilenlerle benzerlik göstermektedir ve aynı yaklaşımlarla yorumlanmıştır. Yine bu bileşiklerin spektrumlarında da arilasyonda kullanılan azol reaktifin halka sisteminin ayrılması ile oluşan fenil katyonuna ait pik ($C_6H_6^+$), N-N bağının kırılması ile HCN çıkışı sonucu oluşan katyonik radikallere ait pikler ve azol halka sistemlerinin farklı homolitik ve heterolitik parçalanmaları ile oluşan muhtemel moleküler iyonlara ve/veya katyonlara ait pikler gözlenmiştir.

Bütün bu spektroskopik veriler (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve LC-MSMS) birlikte değerlendirildiğinde elde edilen sonuçların bir bütünlük içerisinde olduğu ve sentezi arzu edilen N-aril pirazol ve azollerin yapılarını desteklediği ve bazı azol türevlerinin N-arilasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştirildiği görülmektedir.

4.2.1.2. 1-(2-Metoksifenil)-1H-pirazol Sentezi (3b)

Aril reaktifi olarak *o*-metoksiyotbenzen (0.195 mL; 1.5 mmol) kullanıldı.



1-(2-Metoksifenil)1H-pirazol: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 76 (132 mg);

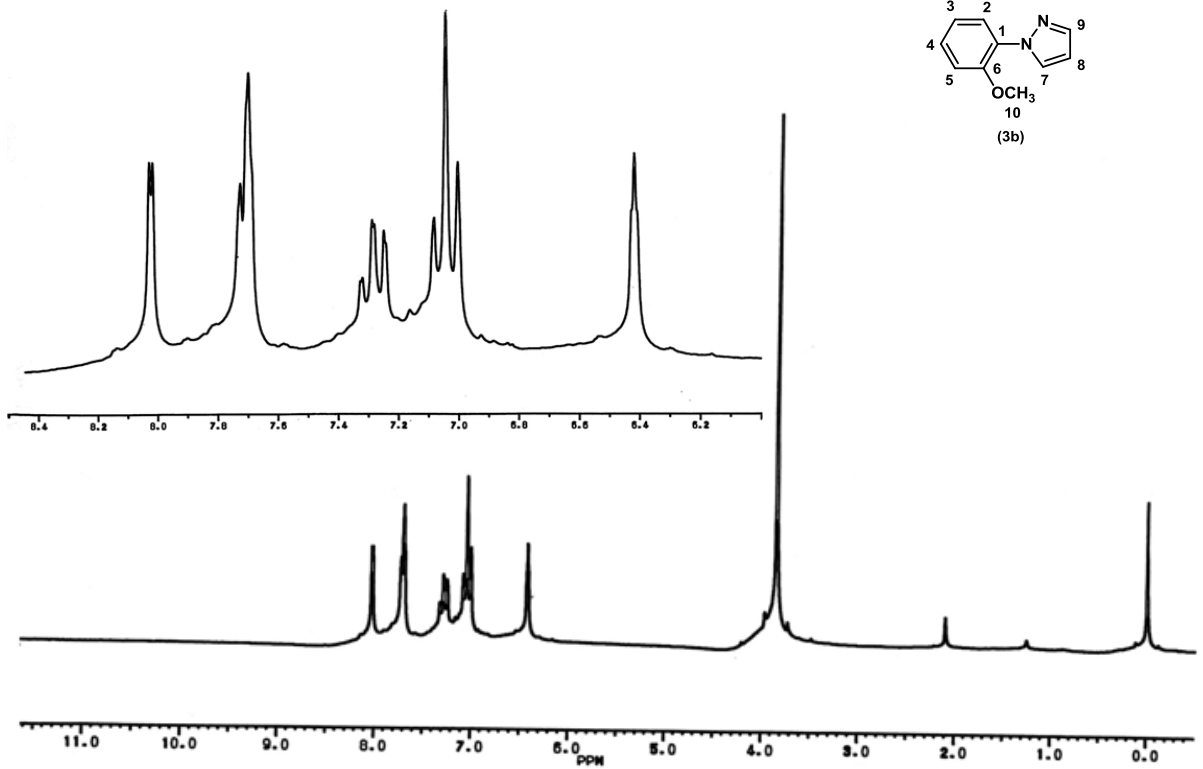
R_f: 0.41 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3128, 3077, 3007, 2965, 2942, 2838, 1600, 1521, 1498, 1395, 1330, 1283, 1245, 1182, 1106, 1049, 1023, 934, 749 cm⁻¹;

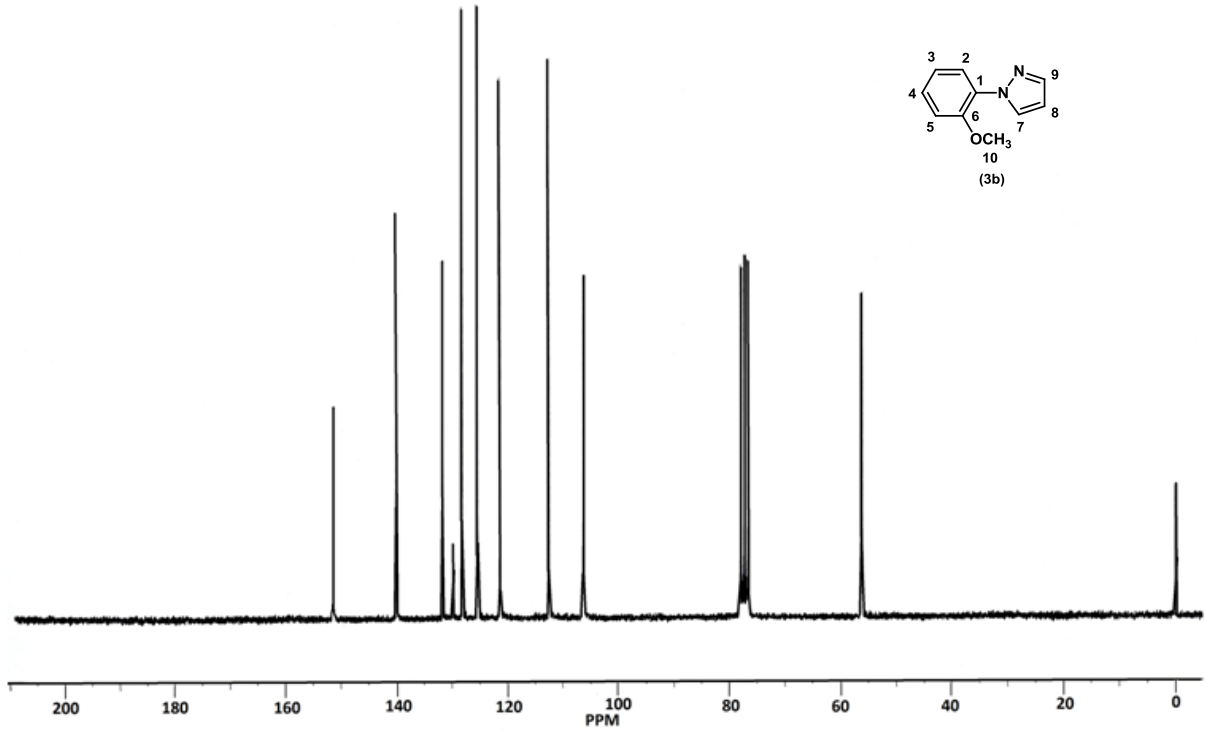
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 - 8.01 (m, 1H; H7, J = 2.2 Hz), 7.72 - 7.69 (m, 2H; H2, H9), 7.32 - 7.24 (m, 1H; H4), 7.08 - 7.00 (m, 2H; H3, H5), 6.41 (s, 1H; H8), 3.84 ppm (s, 3H; H10);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 151.2 (C6), 140.0 (C9), 131.5 (C7), 129.7 (C1), 127.9 (C4), 125.2 (C3), 121.1 (C2), 112.2 (C5), 106.1 (C8), 55.9 ppm (C10);

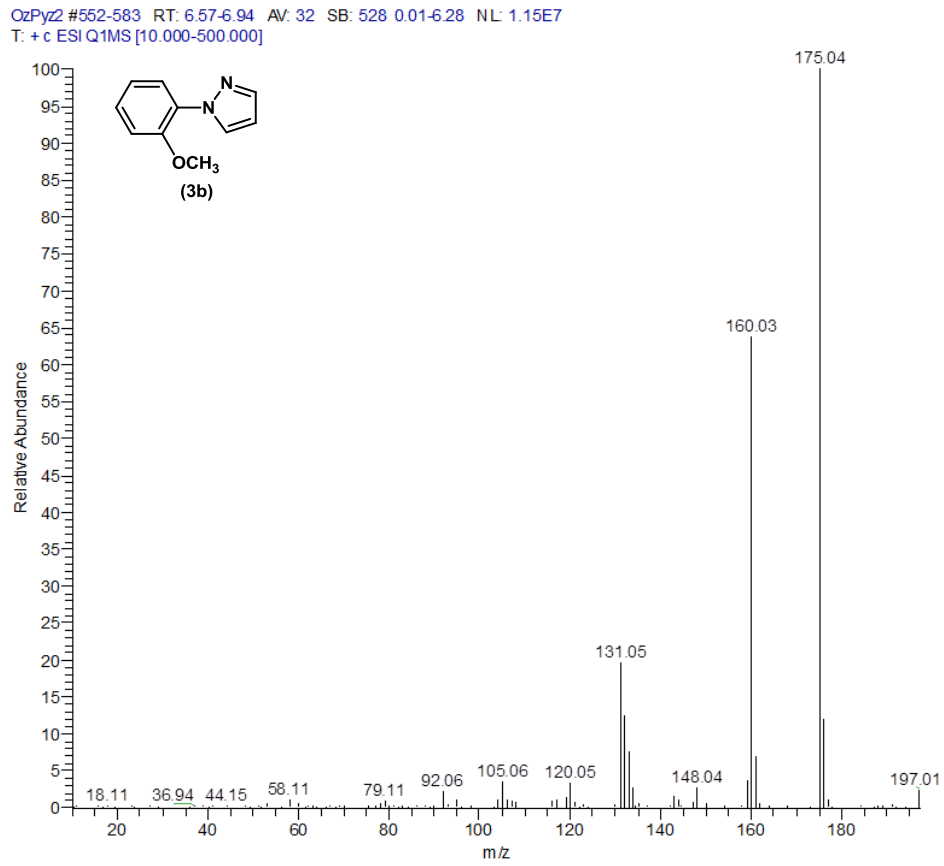
ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 174.8 [M+H], 160.03 (100), 142.88, 131.04, 120.05, 103.88, 77.07.



Şekil 4.7 1-(2-Metoksifenil)-1H-pirazol'ün (3b) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

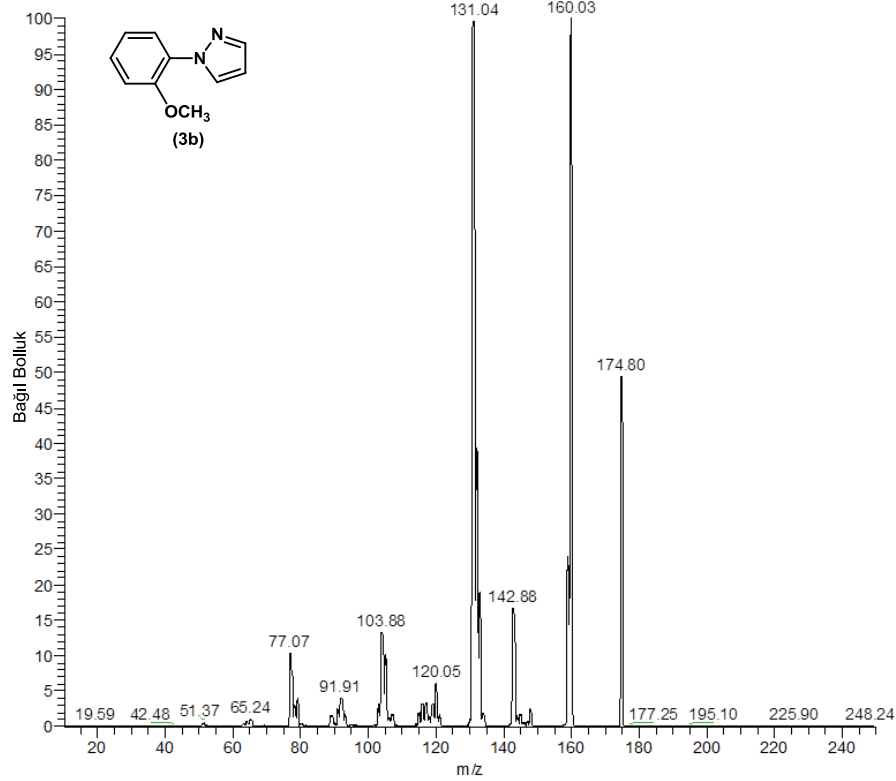


Şekil 4.8 1-(2-Metoksifenil)-1H-pirazol'ün (3b) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.9 1-(2-Metoksifenil)-1H-pirazol'ün (3b) LC-MS spektrumu

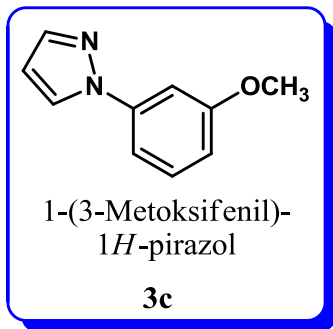
OzPy2 #611-636 RT: 7.21-7.44 AV: 26 NL: 6.93E6
T: + p ESI Full ms2 175.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.10 1-(2-Metoksifenil)-1H-pirazol'ün (3b) LC-MSMS spektrumu

4.2.1.3. 1-(3-Metoksifenil)-1H-pirazol Sentezi (3c)

Aril halojenür olarak *m*-metoksiyotbenzen (0.197 mL; 1.5 mmol) kullanıldı.



1-(3-Metoksifenil)-1H-pirazol: Sarı yağışmsı sıvı;

Verim: % 82 (142 mg);

Rf: 0.33 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3125, 3003, 2959, 2936, 2836, 1608, 1596, 1520, 1502, 1494, 1481, 1392, 1337, 1271, 1226, 1180, 1115, 1045, 946, 844, 750 cm^{-1} ;

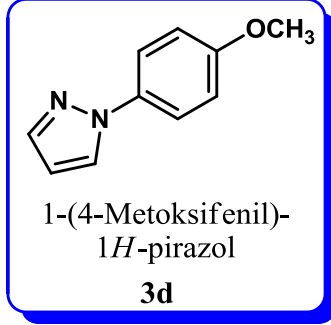
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 - 7.90 (d, 1H; H7 J = 2.4 Hz), 7.71 (s, 1H; H9), 7.37 - 7.19 (m, 3H; H2, H4, H6), 6.84 - 6.80 (d, 1H; H3, J = 8.0 Hz), 6.45 (s, 1H; H8), 3.85 ppm (s, 3H; H10);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 160.5 (C5), 141.3 (C1), 140.9 (C9), 130.5 (C3), 126.8 (C7), 113.0 (C4), 111.0 (C6), 107.5 (C2), 104.7 (C8), 55.1 ppm (C10);

ESI-MSMS m/z (bağıl bolluk): 175.01 [$\text{M}+\text{H}$], 159.96 (100), 148.06, 131.95, 104.93, 77.14.

4.2.1.4. 1-(4-Metoksifenil)-1H-pirazol Sentezi (3d)

Arilasyon reaktifi olarak *p*-metoksiiyotbenzen (351 mg; 1.5 mmol) kullanıldı.



1-(4-Metoksifenil)-1H-pirazol: Hafif sarı katı;

e.n: 44-45 °C;

Verim: % 87 (151 mg);

R_f: 0.36 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3123, 3002, 2958, 2934, 2835, 1612, 1594, 1522, 1508, 1464, 1441, 1395, 1301, 1245, 1170, 1120, 1037, 937, 828, 747 cm⁻¹;

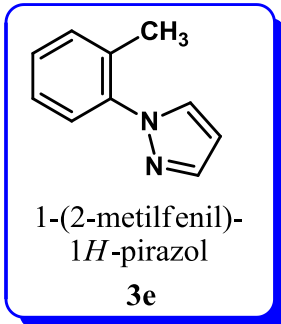
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 - 7.80 (d, 1H; H7, J = 2.2 Hz), 7.68 (s, 1H; H9), 7.60 - 7.55 (d, 2H; H3, H5, J = 9.0 Hz), 6.97 - 6.92 (d, 2H; H2, H6, J = 9.0 Hz), 6.42 (s, 1H; H8), 3.81 ppm (s, 3H; H10);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 158.4 (C4), 140.5 (C7), 134.0 (C1), 126.7 (C9), 121.1 (C3, C5), 114.5 (C2, C6), 107.1 (C8), 55.5 ppm (C10);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 175.01 [M+H], 160.03 (100), 147.85, 132.02, 105.00, 77.21.

4.2.1.5. 1-(2-Metilfenil)-1H-pirazol Sentezi (3e)

Aril halojenür kaynağı olarak 2-iyottoluen (0.192 mL; 1.5 mmol) kullanıldı.



1-(2-Metilfenil)-1H-pirazol: Açık sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 81 (132 mg);

R_f: 0.43 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3106, 2956, 2924, 2850, 1595, 1584, 1518, 1501, 1463, 1394, 1381, 1328, 1246, 1191, 1104, 1044, 938, 758 cm⁻¹;

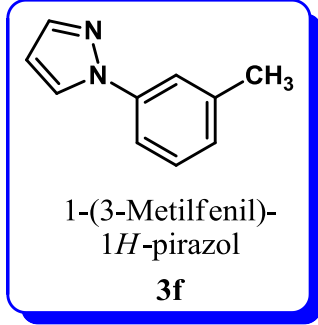
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 - 7.85 (d, 1H; H7, J = 2.27 Hz), 7.68 (s, 1H; H9), 7.57 - 7.52 (m, 1H; H4), 7.24 - 7.20 (m, 2H; H2, H3), 6.92 - 6.88 (d, 1H; H5, J=4.0 Hz), 6.43 - 6.41 (t, 1H; H8, J = 2.0 Hz), 2.36 ppm (s, 3H; H10);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 140.7 (C9), 137.4 (C1), 137.1 (C6), 136.2 (C5), 131.1 (C7), 129.9 (C4), 126.6 (C2), 119.1 (C3), 107.2 (C8), 20.89 ppm (C10);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 158.98 [M+H], 144.07, 131.88, 117.04 (100), 105.14, 91.07, 79.03, 65.24.

4.2.1.6. 1-(3-Metilfenil)-1*H*-pirazol Sentezi (3f)

Aril reaktifi olarak 3-iyottoluen (0.197 mL; 1.5 mmol) kullanıldı.



1-(3-Metilfenil)-1*H*-pirazol: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 87 (132 mg);

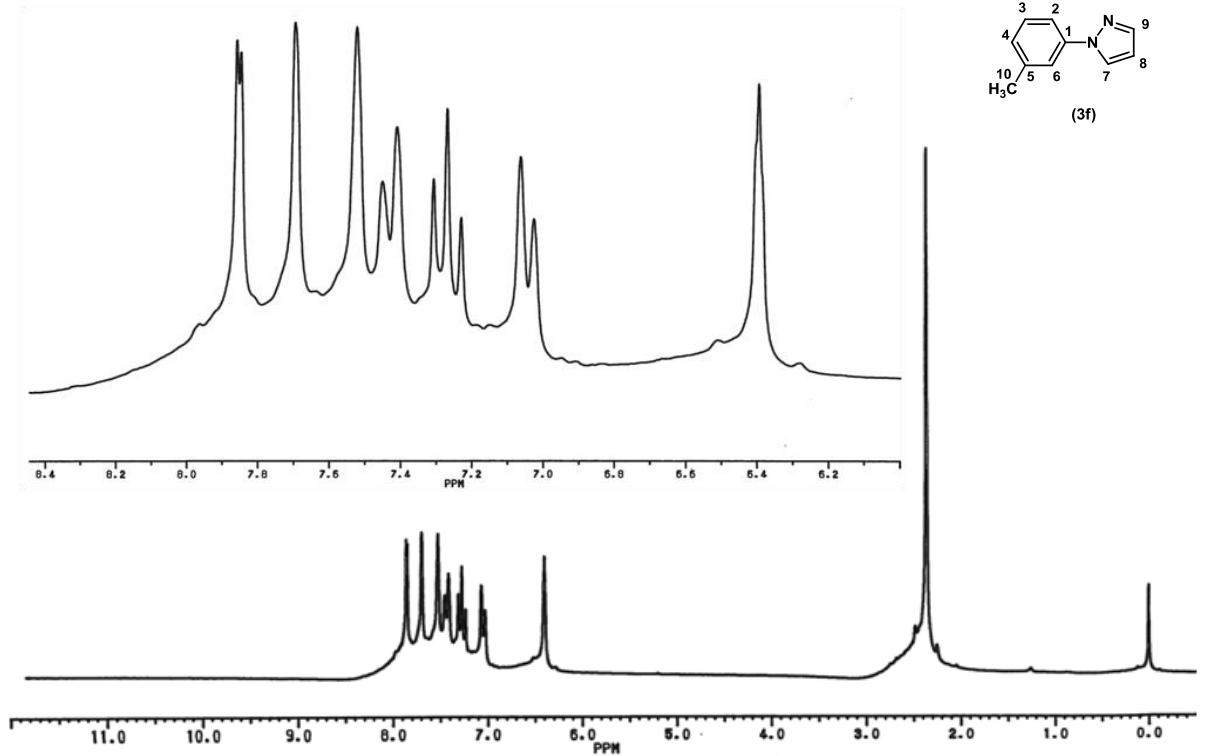
R_f: 0.44 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3122, 3047, 2952, 2920, 2865, 1607, 1593, 1519, 1500, 1490, 1477, 1391, 1334, 1258, 1194, 1180, 1086, 1045, 947, 837, 747 cm⁻¹;

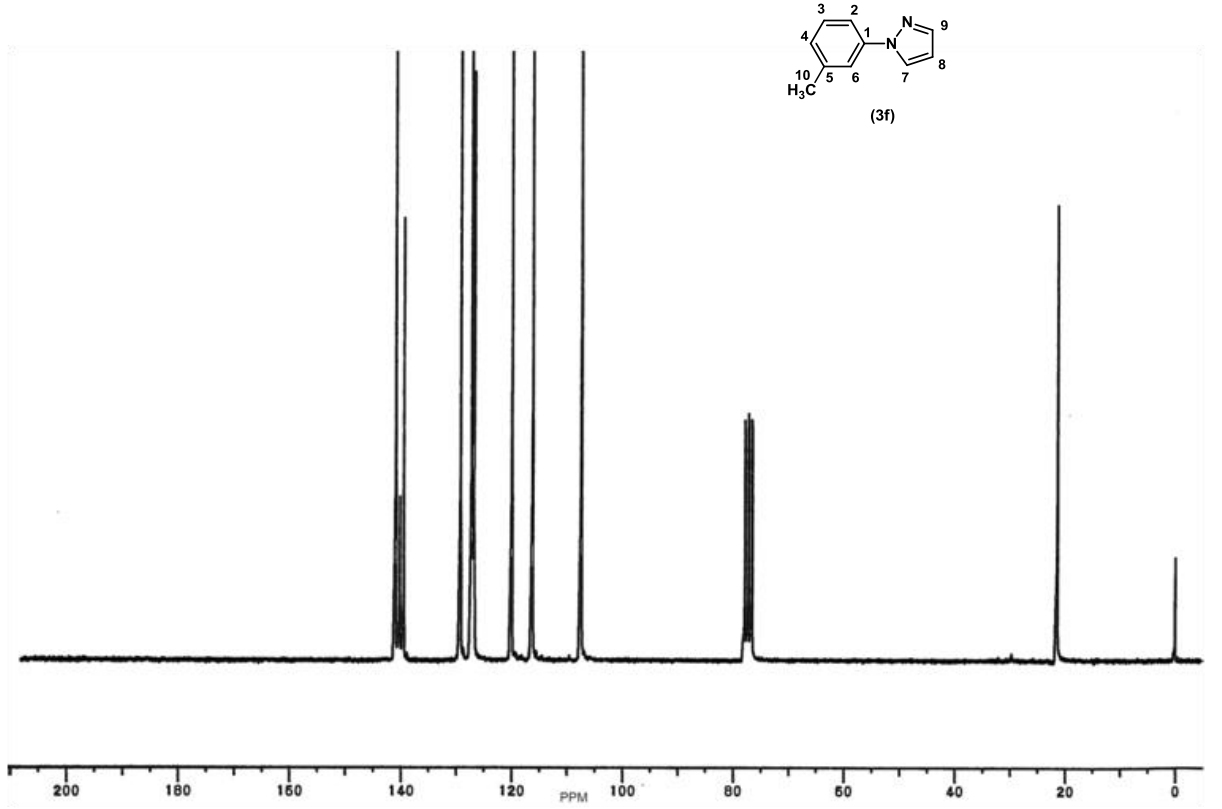
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 - 7.84 (d, 1H; H7, J = 2.2 Hz), 7.69 (s, 1H; H9), 7.52 (s, 1H; H6), 7.44-7.40 (d, 1H; H2, J = 8.0 Hz), 7.30 - 7.22 (t, 1H; H3, J = 7.7 Hz), 7.06 - 7.02 (d, 1H; H4, J = 7.4 Hz), 6.39 (t, 1H; H8, J = 2.1 Hz), 2.36 ppm (s, 3H; H10);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 140.7 (C9), 140.1 (C1), 139.4 (C5), 129.1 (C3), 127.1 (C4), 126.7 (C7), 119.9 (C6), 116.1 (C2), 107.3 (C8), 21.7 ppm (C10);

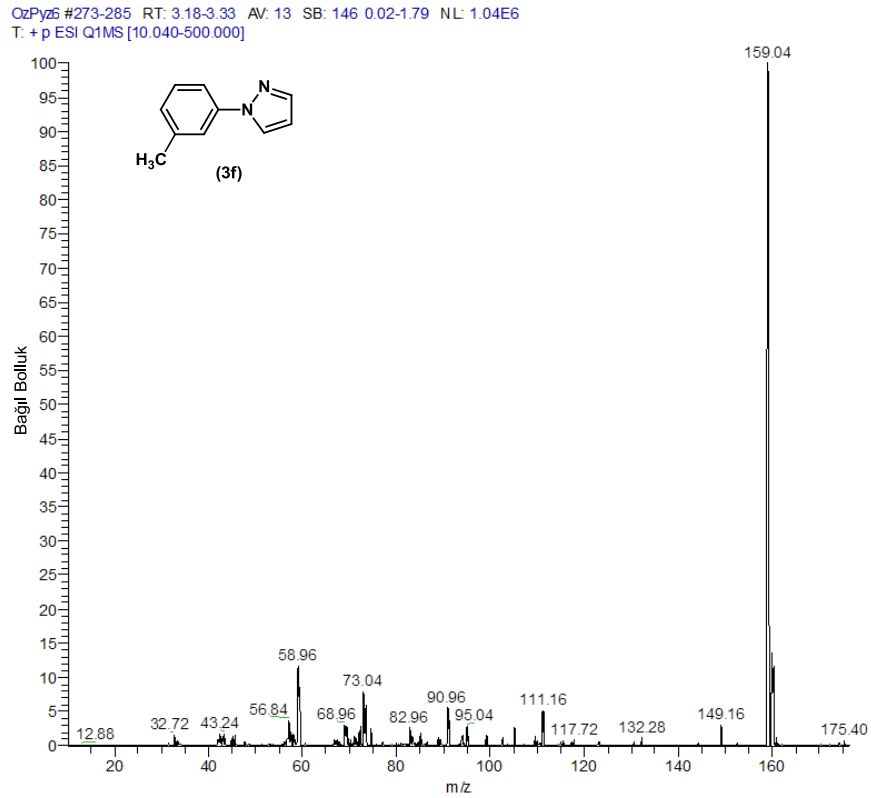
ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 158.77 [M+H], 144.07, 131.81, 117.11 (100), 104.79, 91.14, 79.52, 65.31.



Şekil 4.11 1-(3-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3f) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

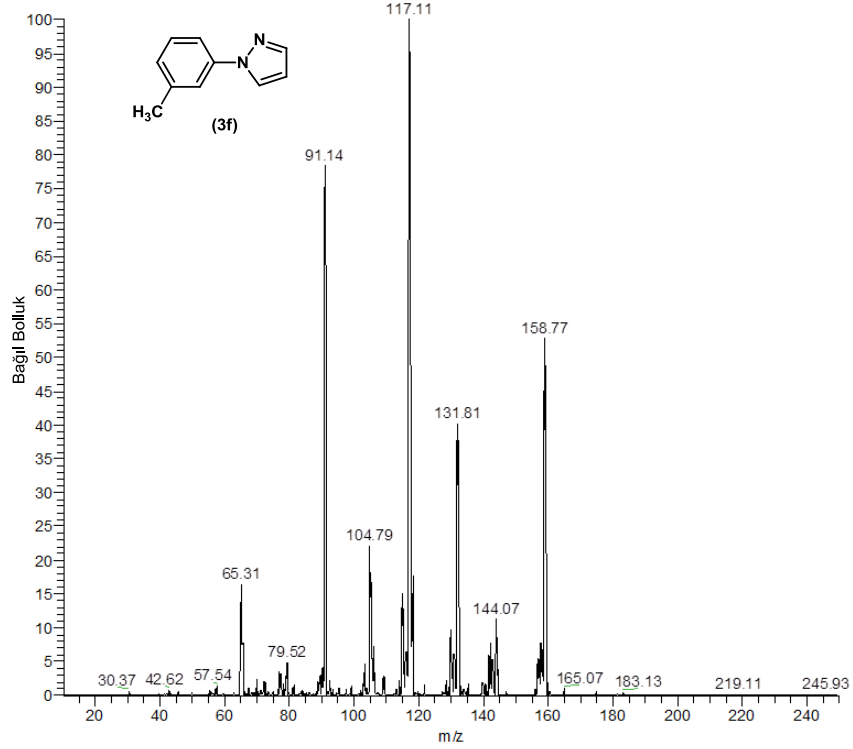


Şekil 4.12 1-(3-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3f) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 4.13 1-(3-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3f) LC-MS spektrumu

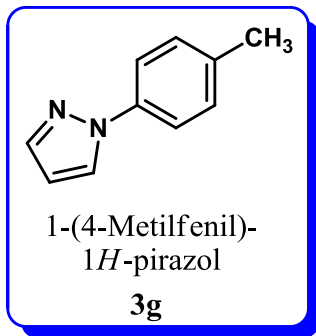
OzPy26 #234-242 RT: 2.81-2.88 AV: 9 NL: 6.31E5
T: + p ESI Full ms2 159.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.14 1-(3-Metilfenil)-1H-pirazol'ün (3f) LC-MSMS spektrumu

4.2.1.7. 1-(4-Metilfenil)-1H-pirazol Sentezi (3g)

Arilasyon reaktifi olarak 4-iyottoluen (327 mg; 1.5 mmol) kullanıldı.



1-(4-Metilfenil)-1H-pirazol: Açık sarı katı;

e.n.: 30-31 °C;

Verim: % 89 (141 mg);

R_f: 0.47 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3146, 3132, 3105, 3049, 2943, 2920, 2856, 1649, 1606, 1597, 1526, 1459, 1404, 1477, 1330, 1250, 1193, 1123, 1106, 1041, 1026, 936, 817, 751 cm⁻¹;

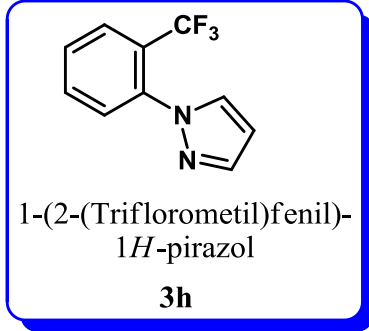
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 - 7.80 (d, 1H; H7, J = 2.26 Hz), 7.67 (m, 1H; H9), 7.55 - 7.50 (d, 2H; H2, H6, J = 8.37 Hz), 7.19 - 7.15 (d, 2H; H3, H5, J = 8.25 Hz), 6.37 (t, 1H; H8, J = 2.0 Hz), 2.31 ppm (s, 3H; H10);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 140.7 (C9), 137.9 (C1), 136.1 (C7), 129.8 (C2, C6), 126.6 (C4), 119.1 (C3, C5), 107.3 (C8), 20.8 ppm (C10);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 159.05 [M+H], 144.0, 132.02, 117.04 (100), 104.86, 91.07, 79.10, 65.10.

4.2.1.8. 1-(2-(Triflorometil)fenil)-1H-pirazol Sentezi (3h)

Aril reaktifi olarak 2-iyotbenzotriflorür (0.204 mL; 1.5 mmol) kullanıldı.



1-(2-(Triflorometil)fenil)-1H-pirazol: Hafif sarı

yağimsı sıvı;

Verim: % 17 (36 mg);

R_f: 0.25 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3124, 2957, 2924, 2850, 1610, 1588, 1522, 1500, 1464, 1395, 1315, 1274, 1178, 1136, 1067, 1045, 937, 753 cm⁻¹;

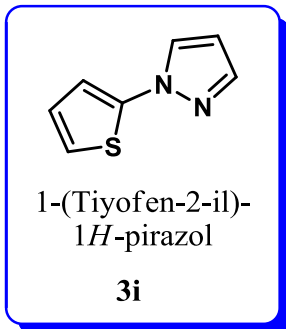
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 - 7.52 (m, 4H; H2, H5, H7, H9), 7.26 - 7.14 (m, 1H; H3), 6.90 - 6.69 (m, 1H; H4), 6.47 ppm (s, 1H; H8);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.1 (C9), 132.7 (C1), 131.8 (C7), 129.5 (C6), 129.1 (C4), 128.8 (C3), 127.2 (C5), 125.7 (C10), 115.3 (C2), 107.5 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 212.81 [M+H], 192.93 (100), 172.98, 152.96, 126.00, 99.19, 75.11.

4.2.1.9. 1-(Tiyofen-2-il)-1H-pirazol Sentezi (3i)

Heteroaril reaktifi olarak 2-iyottiyofen (0.187 mL; 1.5 mmol) kullanıldı.



1-(Tiyofen-2-il)-1H-pirazol: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 15 (23 mg);

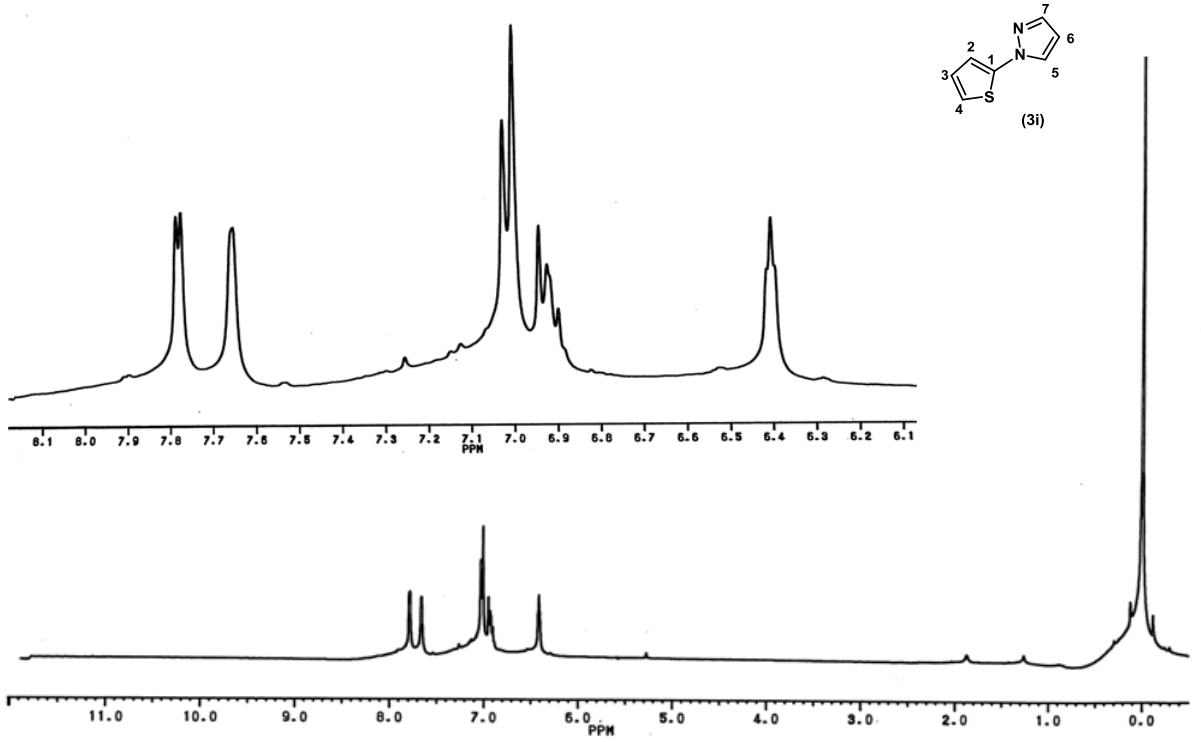
R_f: 0.35 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3108, 2923, 2852, 1557, 1517, 1509, 1466, 1413, 1387, 1325, 1227, 1185, 1083, 1045, 1000, 918, 843, 748, 688 cm⁻¹;

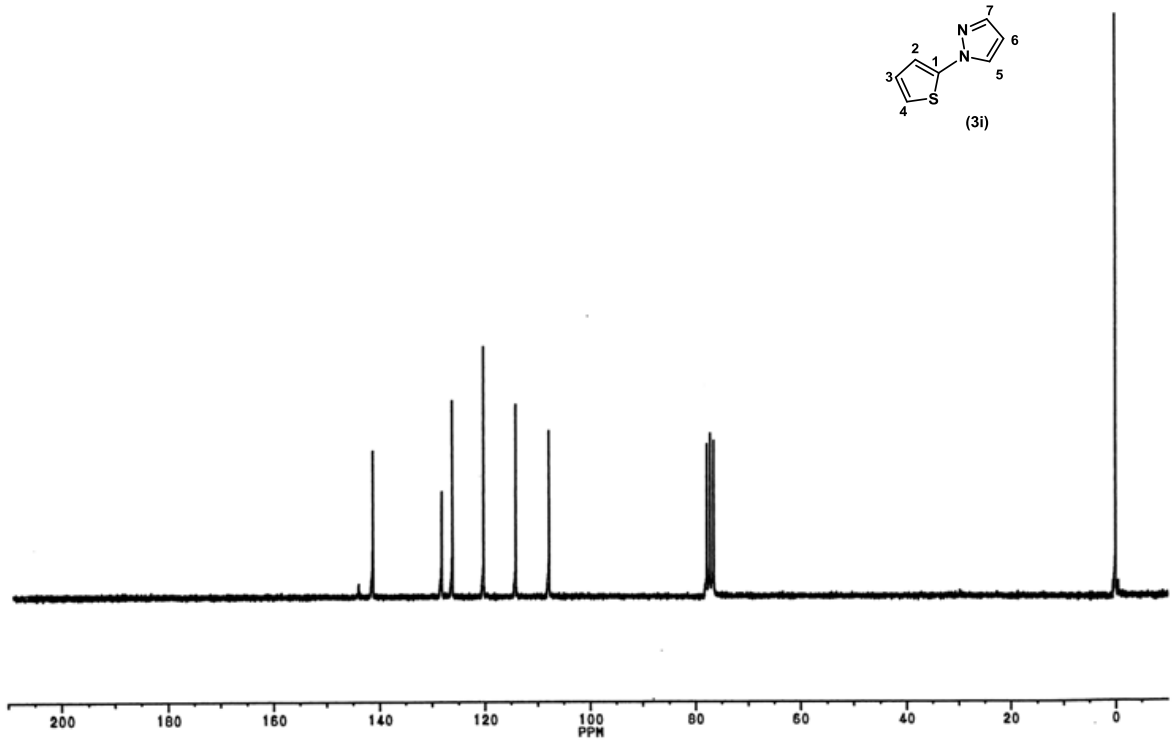
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 - 7.77 (d, 1H; H5, J = 2.3 Hz), 7.65 (s, 1H; H7), 7.02 - 7.00 (m, 2H; H2, H4), 6.94 - 6.89 (m, 1H; H3), 6.40 ppm (t, 1H; H6, J = 1.87 Hz);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 143.7 (C1), 141.1 (C5), 128.0 (C7), 126.0 (C4), 120.1 (C3), 113.9 (C2), 107.5 ppm (C6);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 150.93 [M+H], 118.02 (100), 123.83, 107.03, 91.28, 87.01, 64.12.

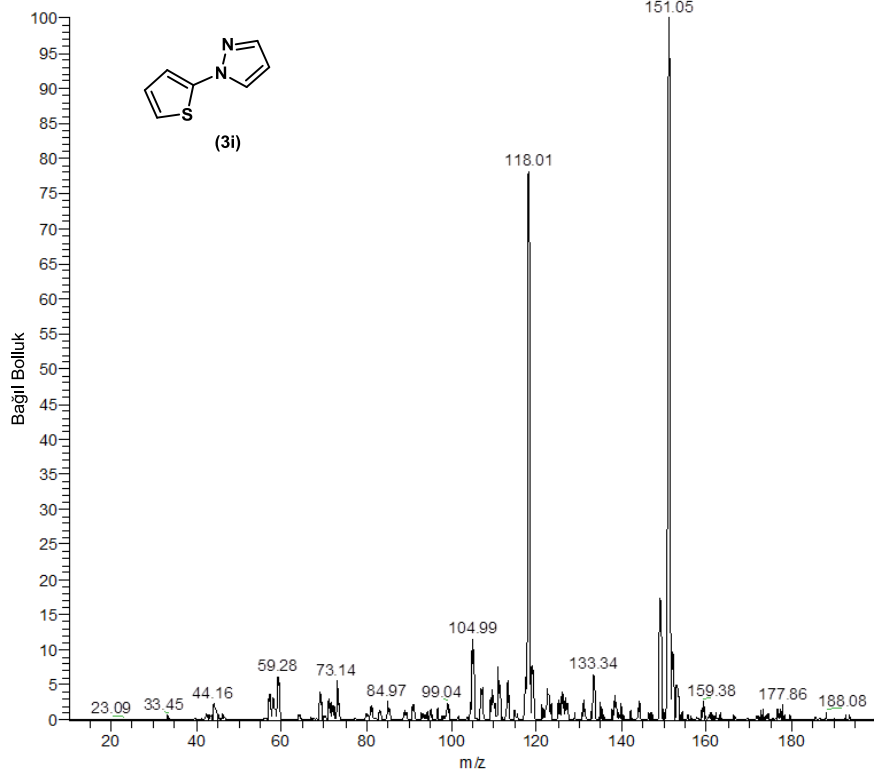


Şekil 4.15 1-(Tiyofen-2-il)-1*H*-pirazol'ün (**3i**) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu



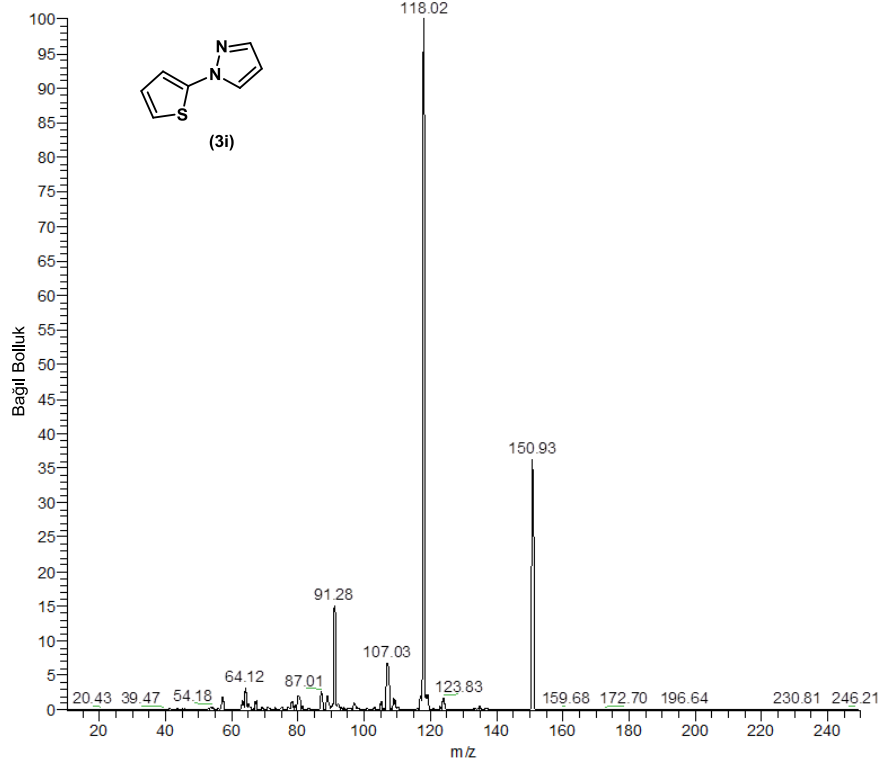
Şekil 4.16 1-(Tiyofen-2-il)-1*H*-pirazol'ün (**3i**) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

OzPy29 #173-191 RT: 2.07-2.29 AV: 19 SB: 122 0.02-1.47 NL: 1.24E6
T: + p ESI Q1MS [10.070-500.000]



Şekil 4.17 1-(Tiyofen-2-il)-1H-pirazol'ün (3i) LC-MS spektrumu

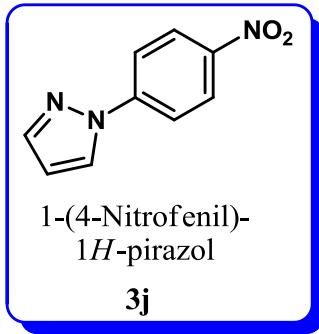
OzPy29 #195-227 RT: 2.33-2.63 AV: 33 NL: 2.44E6
T: + p ESI Full ms2 151.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.18 1-(Tiyofen-2-il)-1H-pirazol'ün (3i) LC-MSMS spektrumu

4.2.1.10. 1-(4-Nitrofenil)-1H-pirazol Sentezi (3j)

Aril reaktifi olarak 4-nitroiyotbenzen (374 mg; 1.5 mmol) kullanıldı. 4-nitroiyotbenzen yüksek sıcaklıkta süblime olduğundan, reaktör ilk 30 dk. 25 °C de 0 W'ta karıştırma, daha sonra 90 dk. 90°C'de 100 W çıkış gücüyle karıştırma ve sürekli soğutma olacak şekilde programlanmıştır. Ayırıştırma ve kromatografik saflaştırma işlemlerinden sonra elde edilen ürün kloroformda kristallendirildi.



1-(4-Nitrofenil)-1H-pirazol: Sarı renkli kristal katı;

Verim: % 93 (177 mg);

e.n: 171-172 °C;

R_f: 0.21 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3151, 3119, 3084, 2924, 2850, 16709, 1596, 1532, 1518, 1500, 1436, 1392, 1333, 1206, 1127, 1112, 1050, 1030, 929, 858, 763, 651 cm⁻¹;

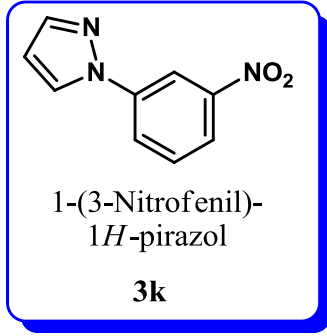
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.43 - 8.39 (d, 2H; H3, H5, J = 9.12 Hz), 8.12 - 8.11 (d, 1H; H7, J = 2.46 Hz), 7.98 - 7.94 (d, 2H; H2, H6, J = 9.12 Hz), 7.87 (s, 1H; H9), 6.63 ppm (t, 1H; H8, J = 2.15 Hz);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 145.4 (C4), 144.4 (C1), 142.8 (C7), 127.1 (C9), 125.4 (C3, C5), 118.6 (C2, C6), 109.4 ppm (C8);

ESI-MSMS m/z (bağıl bolluk): LC-MS'de iyonlaşmıyor.

4.2.1.11. 1-(3-Nitrofenil)-1H-pirazol Sentezi (3k)

Aril halojenür kaynağı olarak 3-nitroiyotbenzen (374 mg; 1.5 mmol) kullanıldı. Ancak 3-nitroiyotbenzen yüksek sıcaklıkta süblime olduğundan, reaktör ilk 30 dk. 25°C de 0 W'ta karıştırma, daha sonra 90 dk. 90°C'de 100 W çıkış gücüyle karıştırma ve sürekli soğutma olacak şekilde programlandı. Ayırıştırma ve kromatografik saflaştırma işlemlerinden sonra elde edilen ürün kloroformda kristallendirildi.



1-(3-Nitrofenil)-1*H*-pirazol: Açık sarı katı kristal;

Verim: % 85 (162 mg);

e.n: 92-93 °C;

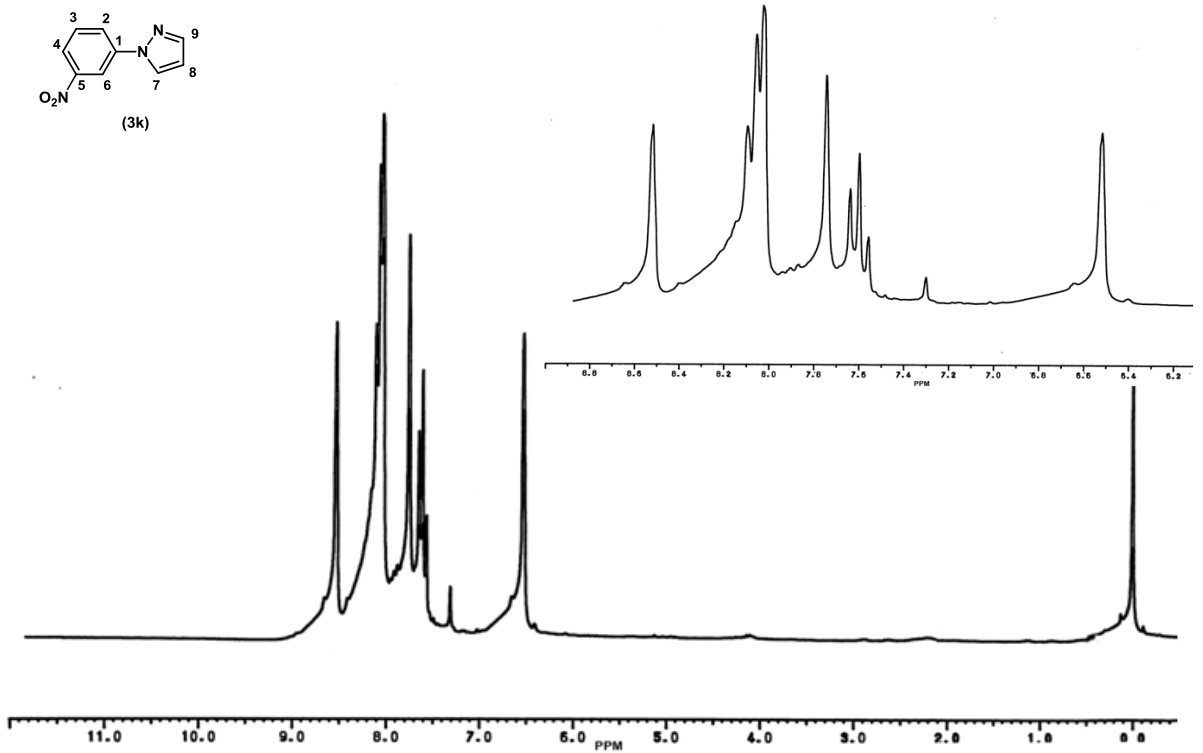
R_f: 0.16 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3146, 3117, 3077, 1617, 1591, 1525, 1492, 1422, 1397, 1341, 1290, 1255, 1209, 1130, 1104, 1072, 1046, 942, 868, 800, 763, 736 cm⁻¹;

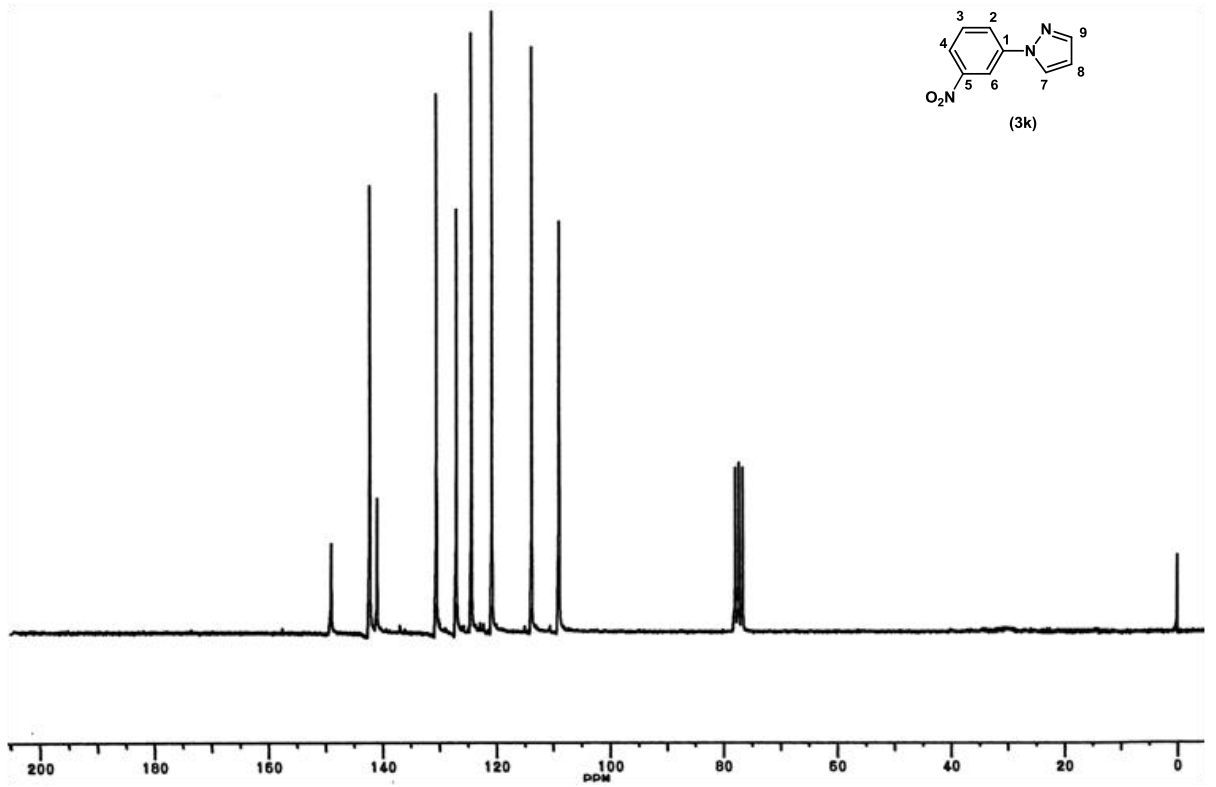
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.52 (s, 1H; H4), 8.09-8.03 (m, 3H; H2, H6, H7), 7.74 (s, 1H; H9), 7.60 (t, 1H; H3, J₃ = 8.13 Hz), 6.54 ppm (s, 1H; H8);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 148.9 (C5), 142.1 (C9), 140.8 (C1), 130.4 (C4), 126.9 (C7), 124.3 (C2), 120.6 (C3), 113.6 (C6), 108.8 ppm (C8);

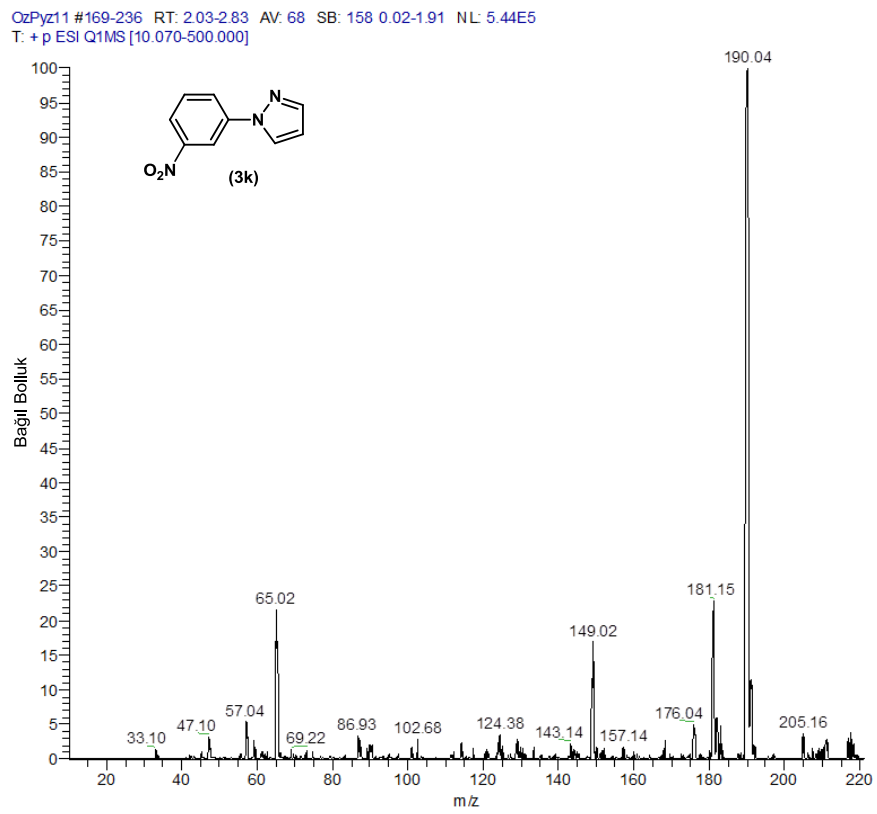
ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 189.92 [M+H], 176.20, 159.96, 143.86 (100), 116.69, 99.26, 84.70, 77.28, 65.31.



Şekil 4.19 1-(3-Nitrofenil)-1*H*-pirazol'ün (**3k**) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

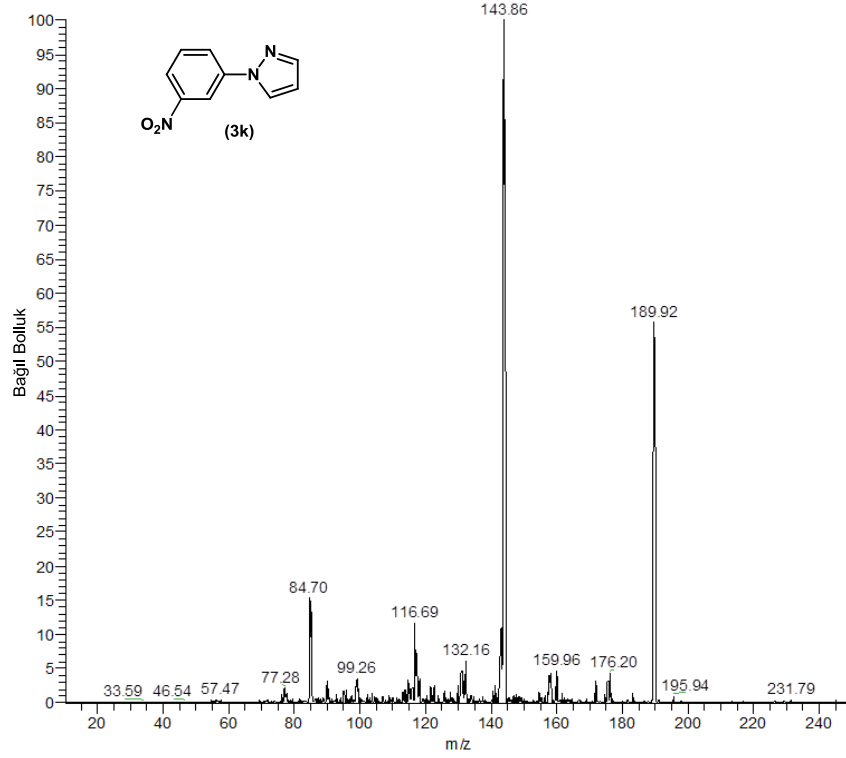


Şekil 4.20 1-(3-Nitrofenil)-1*H*-pirazol'ün (3k) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.21 1-(3-Nitrofenil)-1*H*-pirazol'ün (3k) LC-MS spektrumu

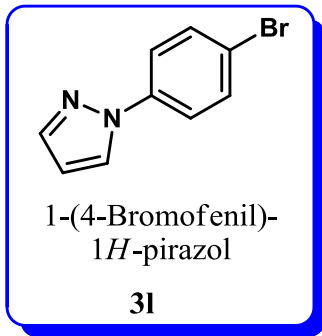
OzPyz11 #274-296 RT: 3.23-3.43 AV: 23 NL: 3.14E5
T: + p ESI Full ms2 190.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.22 1-(3-Nitrofenil)-1*H*-pirazol'ün (3k) LC-MSMS spektrumu

4.2.1.12. 1-(4-Bromofenil)-1*H*-pirazol Sentezi (3l)

Aril reaktifi olarak *p*-bromiyotbenzen (423 mg; 1.5 mmol) kullanıldı.



1-(4-Bromofenil)-1*H*-pirazol: Sarı katı;

Verim: % 86 (192 mg);

R_f: 0.47 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3140, 3122, 2955, 2923, 2852, 1596, 1539, 1521, 1490, 1392, 1337, 1249, 1201, 1122, 1072, 1045, 932, 823, 748, 609 cm⁻¹;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.87-7.86 (d, 1H; H7, J = 2.23 Hz), 7.72 (s, 1H; H9), 7.56- 7.51 (m, 4H; H2, H3, H5, H6), 6.45 ppm (s, 1H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.8 (C9) 138.2 (C1), 132.4 (C3, C5), 126.5 (C7), 120.5 (C2, C6), 120.0 (C4), 108.0 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 222.61 [M+H], 195.94, 148.76, 143.93 (100), 116.90, 90.02, 77.14.

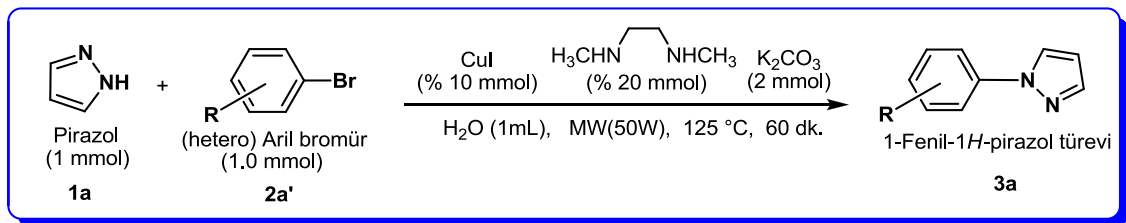
4.2.2. Cu-Katalizli Sentez Çalışmaları

Geliştirilen Fe-katalizli katalitik yöntem varlığında, arilasyon reaktifi olarak aril bromürlerin kullanılması durumunda, düşük verimlerde veya iz miktarlarda ürün oluşumu gözlenmiştir. Bu sebeple katalizör kaynağı olarak demir yerine bakırın kullanıldığı, daha ılıman reaksiyon şartları içeren, benzer bir yöntem geliştirilmesi yoluna gidildi.

Farklı bakır tuzları, çeşitli ligantlar ve bazlar varlığında, değişen süre ve sıcaklıklarda denemeler yapılarak reaksiyon şartları optimize edildi. En uygun şartlar belirlendikten sonra seçilen farklı süstitüe aril bromürlerin, bir azol nükleofil olan pirazol ile N-arilasyonu gerçekleştirildi.

Çalışmanın devamında, (3b), (3c), (3d), (3e), (3f), (3g), (3h), (3i), (3j), (3k) ve (3l) bileşiklerinin sentezinde aril kaynağı olarak kullanılan aril iyodürler ve bunların bromo türevleri geliştirilen bu Cu-katalizli katalitik yöntemde karşılaştırmalı olarak kullanıldı. Elde edilen sonuçlar aynı reaksiyon şartlarında aril iyodürlerin daha yüksek verimlerle ürüne gittiğini göstermiştir.

Son kısımda ise iyotbenzen ve brombenzen'in bir seri azol sınıfı bileşiklerle (imidazol, triazol, indol vs.) olan kenetlenme reaksiyonları neticesinde karşılık gelen N-aril azoller sentezlendi. Burada da aril iyodürlerin, aril bromürlere oranla daha reaktif arilasyon kaynağı olduğu gözlemlendi.



4.2.2.1. 1-(Tiyofen-3-il)-1H-pirazol Sentezi (3m)

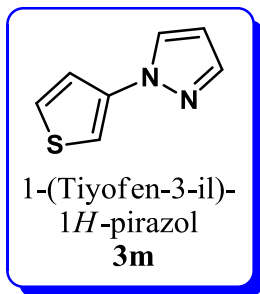
Bir azol nükleofil olan pirazol (68.1 mg, 1 mmol), baz olarak tercih edilen K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol) ve Cu-katalizör olarak kullanılan CuI (19 mg, %10 mmol), sırasıyla 10 ml'lik reaksiyon kabına konuldu. Arilasyon kaynağı olarak seçilen 3-bromtiyofen (0.094 mL, 1.0 mmol) ve ligant olarak seçilen DMEDA (0.022 mL, %20 mmol) ilavesinden sonra reaksiyon çözücüsü olarak kullanılan deiyonize su (1 mL) ilave

edilerek reaksiyon kabı mikrodalga reaktöre yerleştirildi. Reaktör ilk 15 dk. 25°C de 0 W'ta karıştırma, daha sonra 90 dk. 125°C de 100 W çıkış gücüyle karıştırma ve sürekli soğutma olacak şekilde programlandı. Reaksiyon, basınç ve sıcaklık kontrollü (~19 psi / ~50 W) olarak gerçekleştirildi.

Reaksiyon sonunda oluşan karışım oda sıcaklığına soğutularak 5 mL CH₂Cl₂ ile seyreltildi ve selit üzerinden süzöldü. Selit, CH₂Cl₂ ile (3x15 mL) ile yıkanarak organik maddelerin tamamı alındı. Süzöntü ayırma hunisine alınıp, doygun NaCl çözeltisi ile (2x20 mL) yıkanarak iyonik türlerin tamamen uzaklaştırılması sağlandı. Organik faz Na₂SO₄ yanında kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Verim: % 90 (135 mg), R_f: 0.44 (n-hekzan / etil asetat 9:1). Elde edilen ürünler spektroskopik yöntemlerle (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve LC-MSMS) tanımlandı. Şekil 4.23, 4.24, 4.25 ve 4.26'da verilen NMR ve MS spektrumları bileşik **(3m)**'nin yapısını desteklemektedir.

Reaksiyonların TLC ile takibinde etil asetat / n-hekzan (1:1) çözelti karışımı kullanılmıştır. Kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri sırasında ise etilasetat/n-hekzan karışımı silikajelin hapsedtiği çözelti hacmi dikkate alınarak 98:2 ve 95:5 oranlarında sırasıyla kullanılmıştır.

(3n), (3o), (3p), (3q), (3r), (3s), (3t), (3u), (3v), (3y) ve (3z) bileşiklerinin eldesinde, arilasyon kaynağı olarak seçilen aril bromürlerin haricindeki diğer bileşenler, **(3m)** bileşiğinin eldesindeki miktarlarda kullanıldı. Yine sentez ve sonrasında uygulanan ayrıştırma ve saflaştırma işlemleri **(3m)** bileşiğinin eldesindeki yöntemle göre yapıldı.



1-(Tiyofen-3-il)-1H-pirazol: Şeffaf yağimsı sıvı;

Verim: % 90 (135 mg);

R_f: 0.44 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

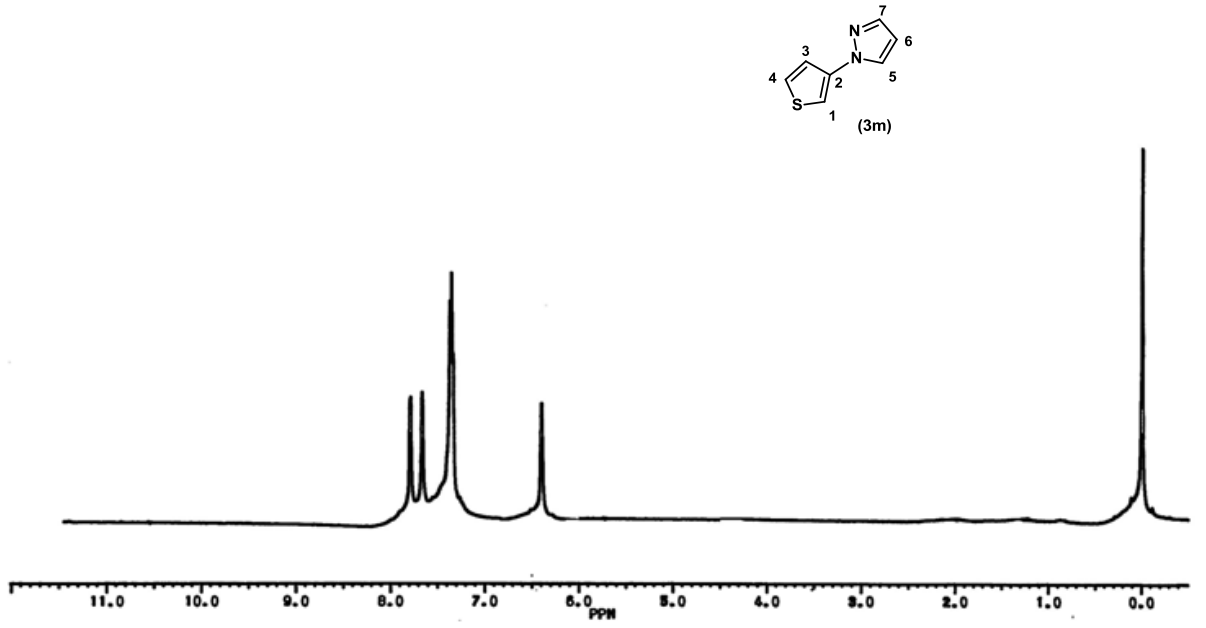
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3112, 2956, 2924, 2852, 1557, 1518, 1465, 1397, 1309, 1203, 1182, 1116, 1089, 1036, 955, 855, 748, cm⁻¹;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 - 7.77 (d, 1H; H5, J = 2.00 Hz), 7.65 (s, 1H; H7), 7.35 - 7.32 (m, 3H; H1, H3, H4),

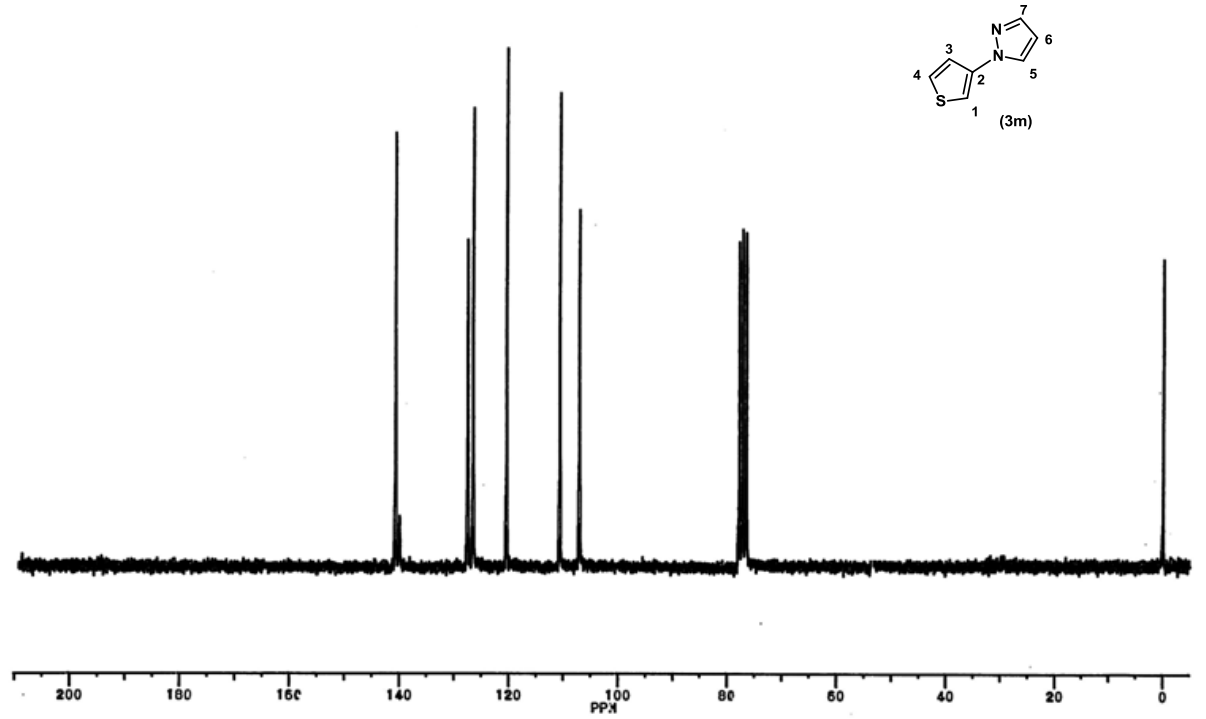
6.39 ppm (s, 1H; H6);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.6 (C7), 139.9 (C2), 127.4 (C5), 126.4 (C3), 120.3 (C4), 110.6 (C1), 107 ppm (C6);

ESI-MSMS m/z (bağıl bolluk): 151.00 [M+H], 123.90, 117.95 (100), 96.88, 80.22.

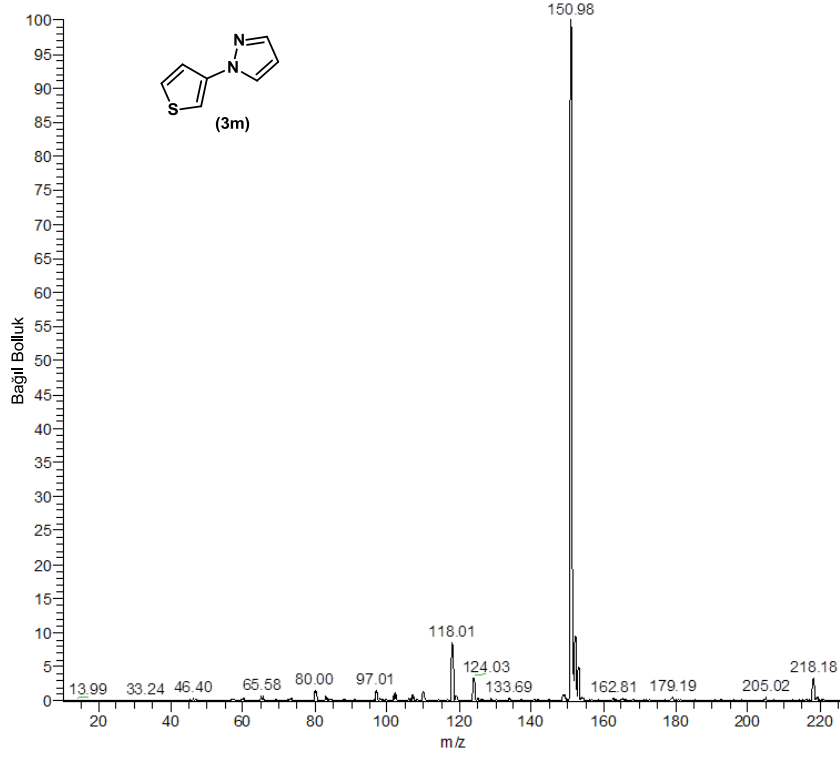


Şekil 4.23 1-(Tiyofen-3-il)-1*H*-pirazol'ün (**3m**) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu



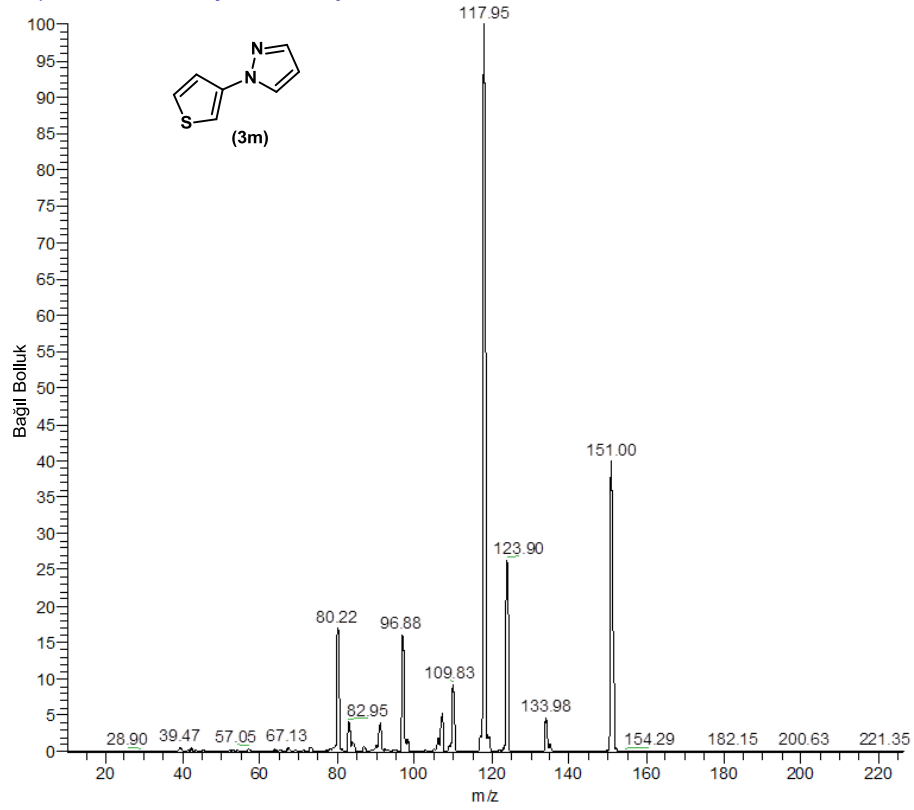
Şekil 4.24 1-(Tiyofen-3-il)-1*H*-pirazol'ün (**3m**) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

OzPyz13 #175-205 RT: 2.10-2.46 AV: 31 SB: 125 0.01-1.50 NL: 5.67E6
T: + p ESI Q1MS [10.070-500.000]



Şekil 4.25 1-(Tiyofen-3-il)-1H-pirazol'ün (3m) LC-MS spektrumu

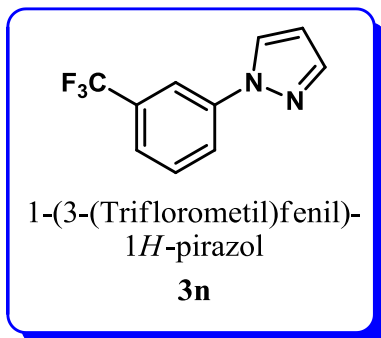
OzPyz13 #222-253 RT: 2.62-2.91 AV: 32 NL: 6.17E6
T: + p ESI Full ms2 151.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.26 1-(Tiyofen-3-il)-1H-pirazol'ün (3m) LC-MSMS spektrumu

4.2.2.2. 1-(3-(Triflorometil)fenil)-1H-pirazol Sentezi (3n)

Aril reaktifi olarak 3-iyottiyofen (0.140 mL; 1.0 mmol) kullanıldı.



1-(3-(Triflorometil)fenil)-1H-pirazol: Sarı

yağimsı sıvı;

Verim: % 37 (78.4 mg);

R_f: 0.49 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3124, 3090, 2959, 2853, 1620, 1600, 1523, 1504, 1492, 1480, 1457, 1393, 1347, 1320, 1285, 1242, 1168, 1126, 1039, 943, 804, 748 cm⁻¹;

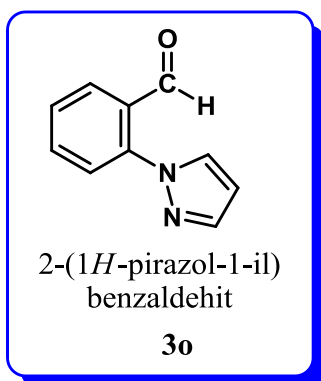
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (s, 1H; H6), 7.96 (d, 1H; H7, J = 2.4 Hz), 7.89 - 7.86 (m, 1H; H4), 7.75 (s, 1H; H9), 7.61 - 7.53 (m, 2H; H2, H3), 6.50 ppm (s, 1H; H8);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.7 (C9), 140.6 (C1), 131.4 (C5), 130.1 (C7), 126.8 (C4), 122.9 (C3), 122.0 (C2), 121.0 (C10), 116.1 (C6), 108.3 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 212.74 [M+H], 192.86, 185.79, 173.05 (100), 165.91, 152.96, 145.26, 139.23, 116.83, 109.06, 85.26, 77.56.

4.2.2.3. 2-(1H-Pirazol-1-il)benzaldehit Sentezi (3o)

Arilasyon reaktifi olarak 2-brombenzaldehit (0.115 mL; 1.0 mmol) kullanıldı.



2-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit sentezi: Sarı katı;

Verim: % 88 (151 mg);

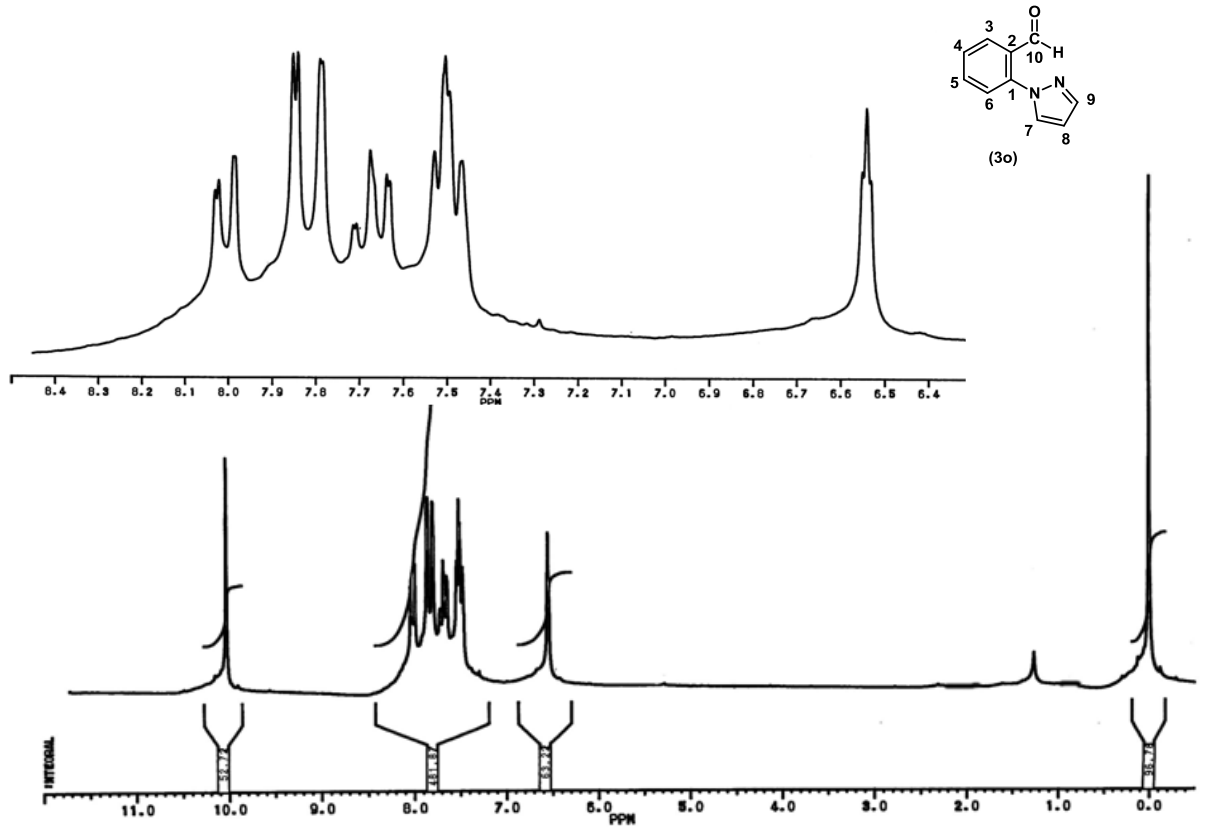
R_f: 0.26 (n-hekzan / etil asetat 1:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3137, 3121, 3102, 3074, 2924, 2881, 2766, 1687, 1603, 1585, 1524, 1494, 1459, 1399, 1339, 1306, 1245, 1198, 1123, 1095, 1047, 937, 827, 753 cm⁻¹;

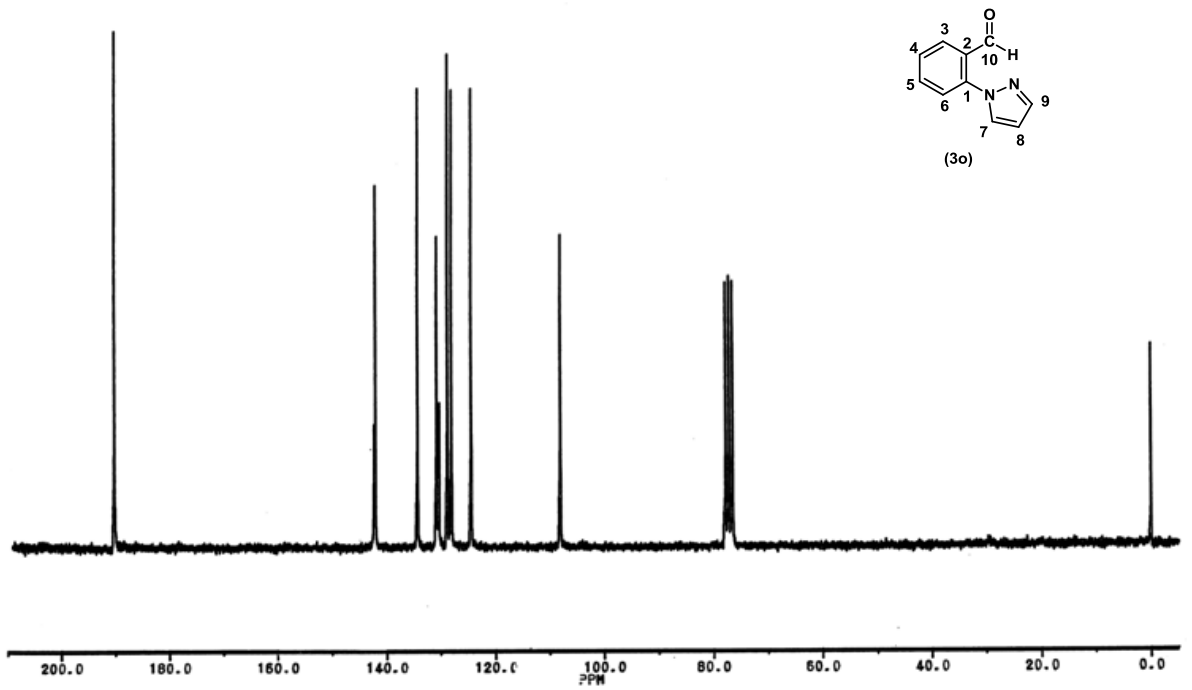
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 10.02 (s, 1H; H10), 8.03 - 8.02 (d, 1H; H7, J = 1.7 Hz), 7.99 (s, 1H; H3), 7.85 - 7.84 (d, 1H; H9, J = 2.26 Hz), 7.79 (s, 1H; H6), 7.71 - 7.63 (m, 1H; H4), 7.53 - 7.46 (m, 1H; H5), 6.55 - 6.53 ppm (t, 1H; H8, J = 1.92 Hz);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 190.1 (C10), 142.5 (C1), 142.0 (C9), 134.2 (C3), 130.7 (C7), 130.3 (C2), 128.8 (C6), 128.0 (C4), 124.4 (C5) 108.0 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 172.91 [M+H], 154.99, 144.98, 127.96, 118.02 (100), 104.02, 91.00, 77.14.

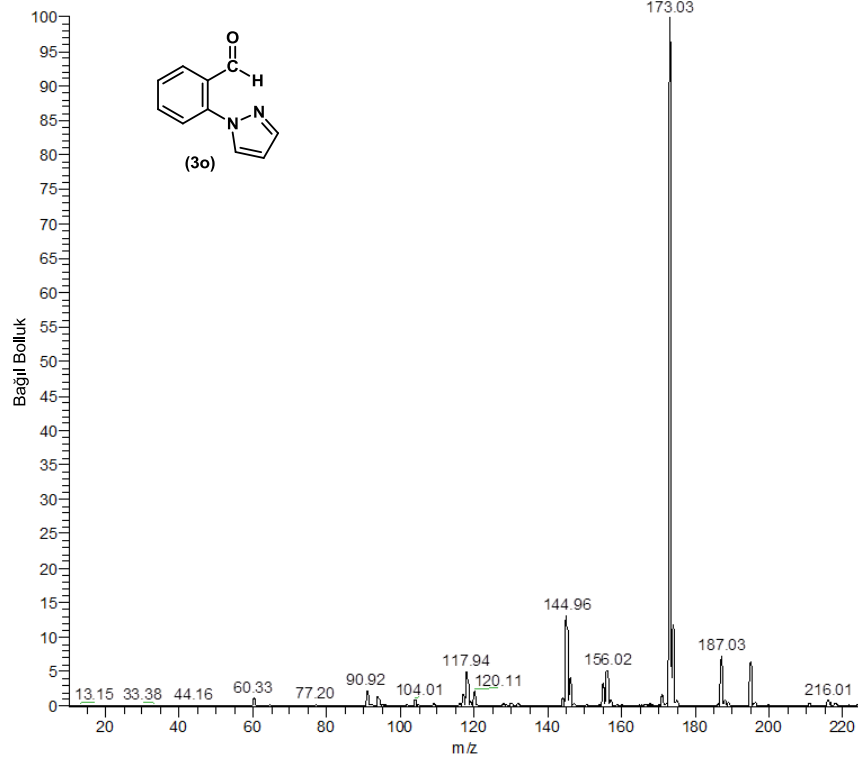


Şekil 4.27 2-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit'in (**3o**) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu



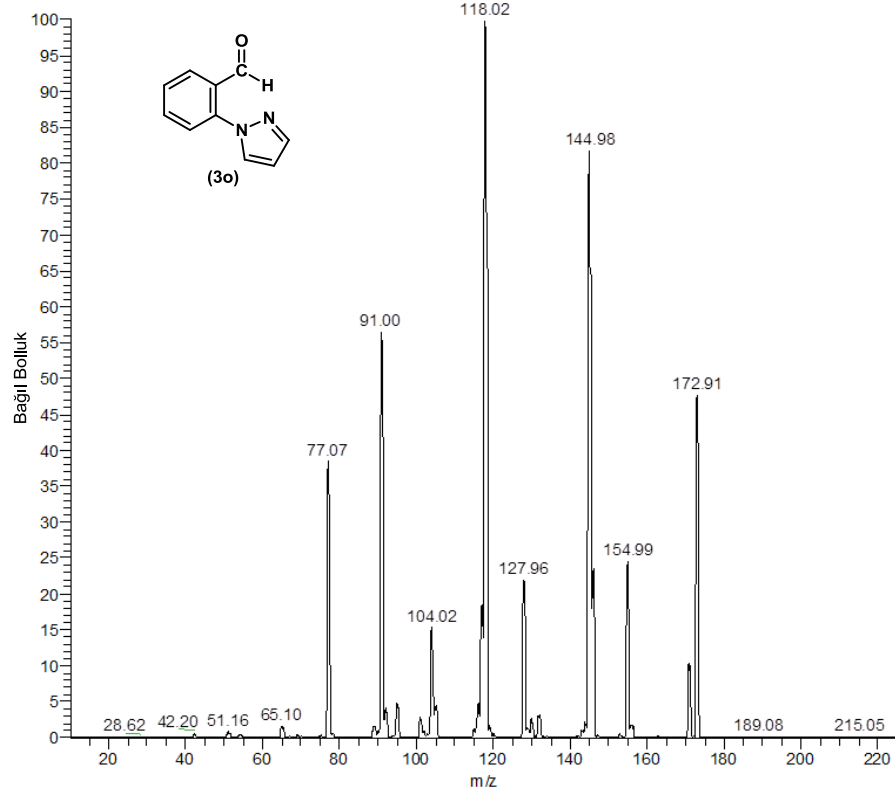
Şekil 4.28 2-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit'in (**3o**) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

OzPyz15 #170-191 RT: 2.04-2.29 AV: 22 SB: 162 0.01-1.94 NL: 1.39E7
T: + p ESI Q1MS [10.070-500.000]



Şekil 4.29 2-(1H-pirazol-1-il)benzaldehyt'in (3o) LC-MS spektrumu

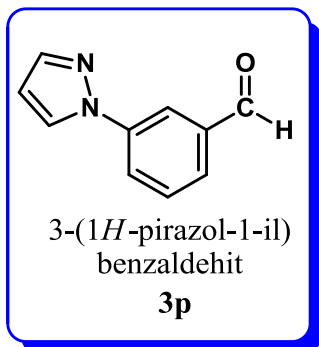
OzPyz15 #199-216 RT: 2.37-2.53 AV: 18 NL: 9.48E6
T: + p ESI Full ms2 173.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.30 2-(1H-pirazol-1-il)benzaldehyt'in (3o) LC-MSMS spektrumu

4.2.2.4. 3-(1H-Pirazol-1-il)benzaldehit Sentezi (3p)

Aril reaktifi olarak 3-brombenzaldehit (0.115 mL; 1.0 mmol) kullanıldı.



3-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 33 (56.7 mg);

R_f: 0.40 (n-hekzan / etil asetat 1:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3364, 3062, 3047, 2923, 2851, 1698, 1594, 1570, 1521, 1472, 1428, 1396, 1336, 1189, 1091, 1043, 997, 775 cm⁻¹;

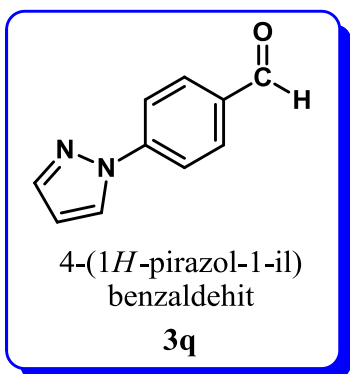
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 10.13 (s, 1H; H10), 8.01 (s, 1H; H7), 7.53 (s, 1H; H9), 7.43 - 7.40 (m, 1H; H4), 7.34 - 7.18 (m, 3H; H2, H3, H6), 6.54 ppm (s, 1H; H8);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 191.1 (C10), 141.1 (C9), 140.2 (C1), 129.8 (C5), 128.7 (C7), 126.8 (C4), 122.9 (C3), 122.0 (C2), 116.1 (C6), 108.3 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 172.91 [M+H], 144.84, 127.82, 118.02 (100), 103.95, 91.00, 77.14.

4.2.2.5. 4-(1H-Pirazol-1-il)benzaldehit Sentezi (3q)

Aril reaktifi olarak 3-brombenzaldehit (185 mg; 1.0 mmol) kullanıldı.



4-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 23 (39.5 mg);

R_f: 0.38 (n-hekzan / etil asetat 1:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3392, 3125, 2955, 2924, 2853, 2809, 2725, 1695, 1604, 1526, 1510, 1441, 1410, 1390, 1343, 1218, 1199, 1174, 1127, 1045, 932, 833, 746 cm⁻¹;

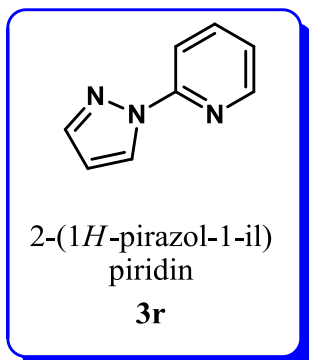
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 10.01 (s, 1H; H10), 8.04 - 8.03 (d, 1H; H7, J = 2.5 Hz), 7.78 (s, 1H; H9), 8.01 - 7.978 (d, 2H; H3, H5, J = 8.7 Hz), 7.91 - 7.87 (d, 2H; H2, H6, J = 8.7 Hz), 6.54 ppm (s, 1H; H8);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 191.0 (C10), 145.5 (C1), 141.0 (C9), 134.4 (C4), 126.8 (C7), 126.0 (C3, C5), 113.4 (C2, C6), 109.4 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 172.84 [M+H], 144.98, 127.96, 118.02 (100), 104.02, 91.00, 77.14.

4.2.2.6. 2-(1H-Pirazol-1-il)piridin Sentezi (3r)

Heteroaril reaktifi olarak 2-brompiridin (0.095 mL; 1.0 mmol) kullanıldı.



2-(1H-Pirazol-1-il)piridin: Şeffaf katı kristal;

e.n: 36-38 °C;

Verim: % 77 (113 mg);

R_f: 0.47 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3145, 3126, 3092, 3061, 2925, 2851, 2702, 1615, 1592, 1523, 1455, 1406, 1334, 1248, 1197, 1126, 1050, 936, 779, 713 cm⁻¹;

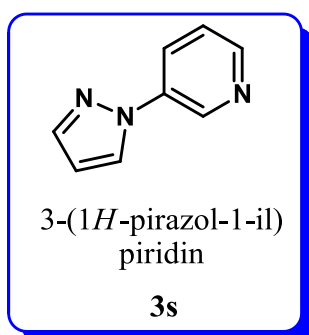
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.57 - 8.55 (d, 1H; H6, J = 2.16 Hz), 8.39 - 8.37 (d, 1H; H5, J = 4.44 Hz) 7.99 - 7.95 (d, 1H; H4, J = 8.22 Hz), 7.80 - 7.72 (m, 2H; H2, H8), 7.16 - 7.10 (m, 1H; H3), 6.44 ppm (s, 1H; H7);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 151.7 (C1), 148.0 (C5), 142.0 (C8), 136.6 (C3), 127.0 (C6), 121.3 (C4), 112.4 (C2), 107.6 ppm (C7);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): LC-MS'de iyonlaşmıyor.

4.2.2.7. 3-(1H-Pirazol-1-il)piridin Sentezi (3s)

Heteroaril reaktifi olarak 3-brompiridin (0.097 mL; 1.0 mmol) kullanıldı.



3-(1H-Pirazol-1-il)piridin: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 81 (132 mg);

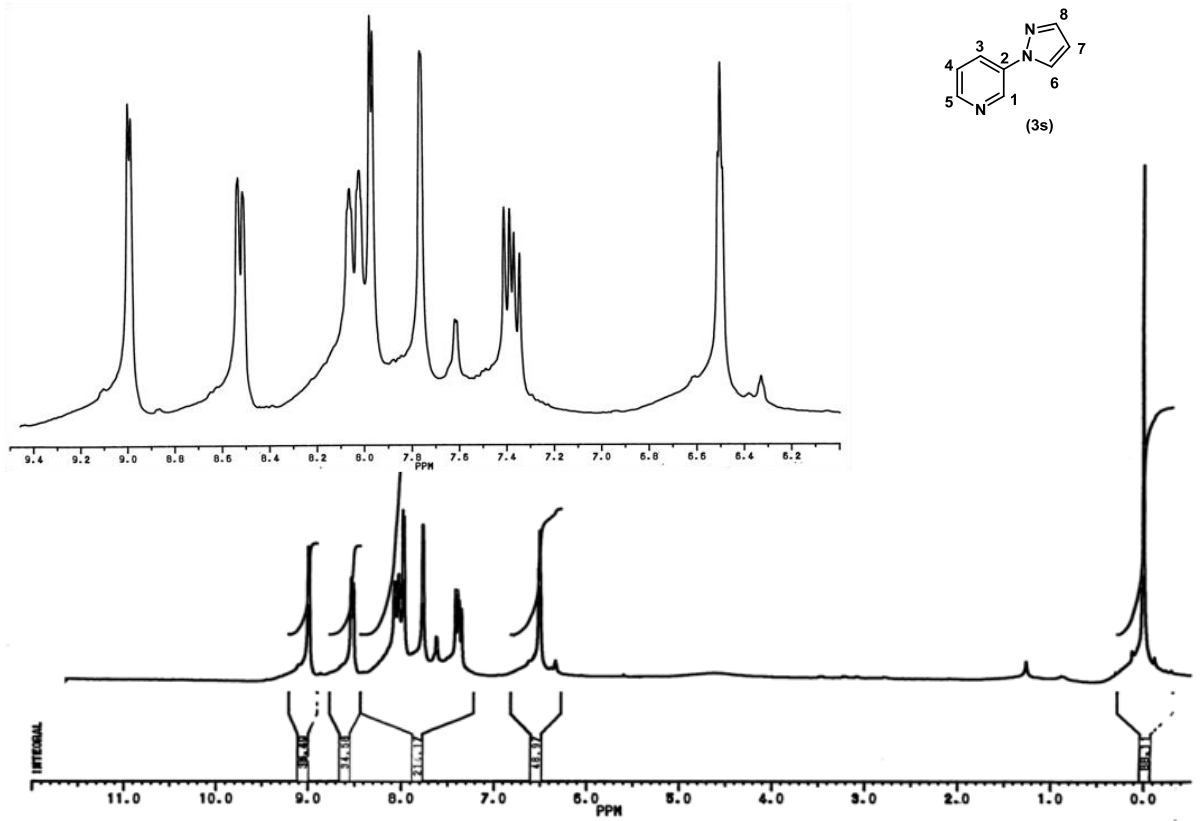
R_f: 0.34 (n-hekzan / etil asetat 1:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3415, 3116, 3051, 2923, 2856, 1626, 1585, 1521, 1493, 1482, 1459, 1433, 1393, 1340, 1256, 1202, 1180, 1128, 1046, 937, 804, 752 cm⁻¹;

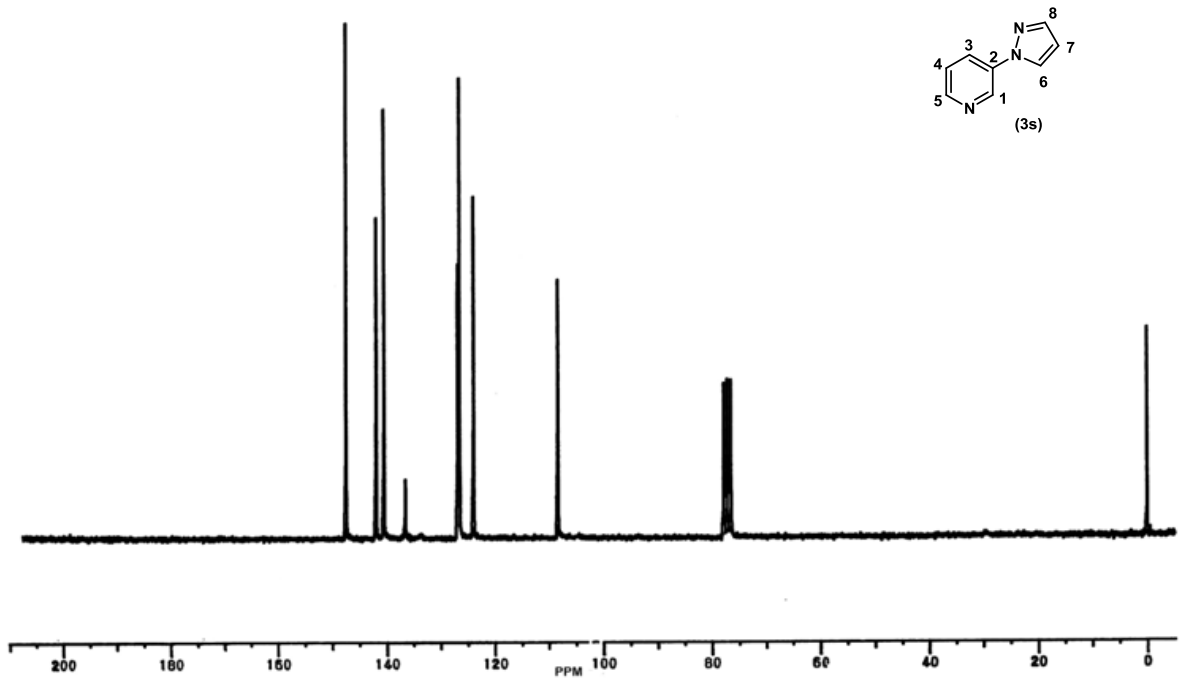
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.99 - 8.98 (d, 1H; H6, J = 2.37 Hz), 8.52 - 8.51 (d, 1H; H5, J = 3.87 Hz), 8.06 - 8.01 (d, 1H; H4, J = 8.2 Hz), 7.97 - 7.96 (d, 1H; H8, J = 2.38 Hz), 7.76 (s, 1H; H1), 7.40 - 7.34 (dd, 1H; H3, J = 4.76 Hz), 6.49 ppm (t, 1H; H7, J = 1.92 Hz);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 147.4 (C5), 141.9 (C6), 140.5 (C1), 136.6 (C2), 126.8 (C8), 126.5 (C4), 123.9 (C3), 108.4 ppm (C7);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 145.96 [M+H], 128.87, 118.86, 105.00, 91.91, 79.01 (100), 65.03, 52.07.

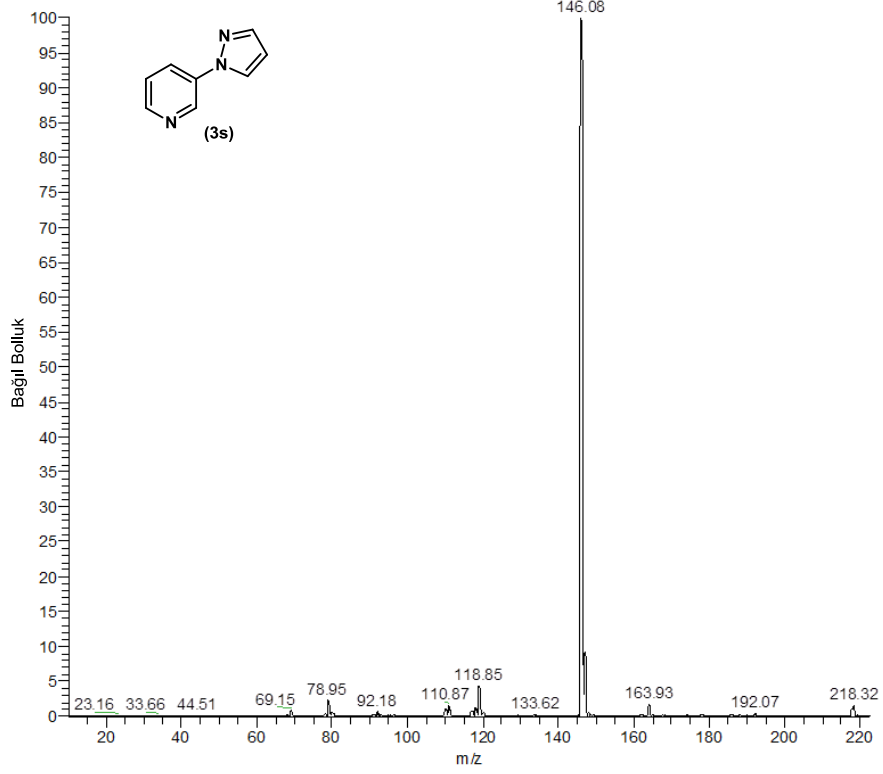


Şekil 4.31 3-(1H-pirazol-1-il)piridin'in (3s) CDCl₃'daki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



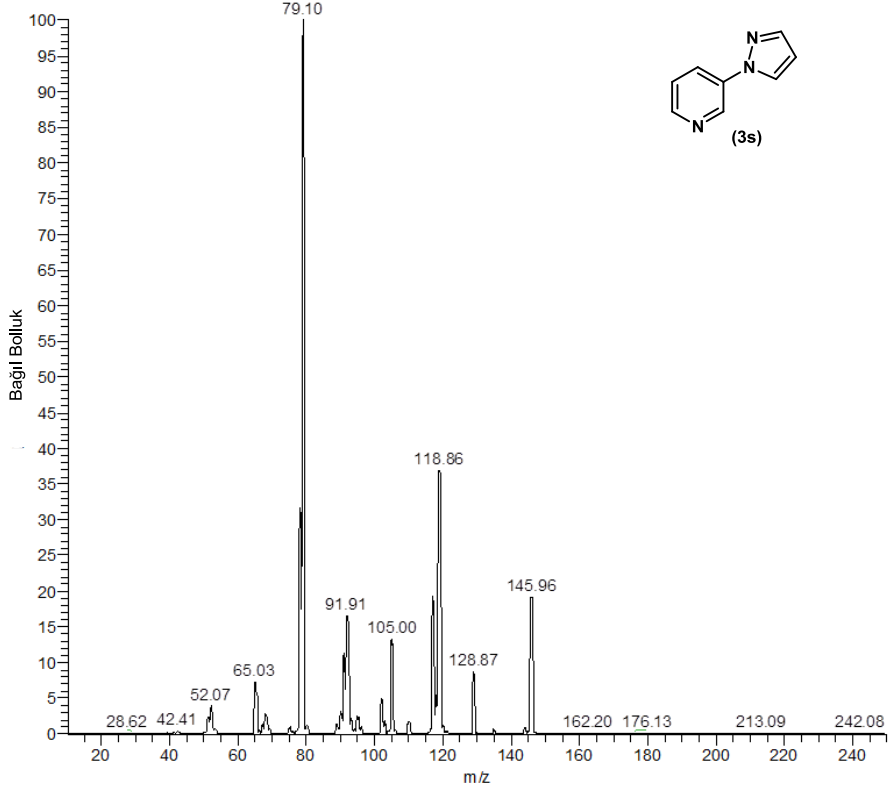
Şekil 4.32 3-(1H-pirazol-1-il)piridin'in (3s) CDCl₃'daki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

OzPyz19 #170-185 RT: 2.03-2.21 AV: 16 SB: 162 0.01-1.94 NL: 1.33E7
T: + p ESI Q1MS [10.070-500.000]



Şekil 4.33 3-(1H-pirazol-1-il)piridin'in (3s) LC-MS spektrumu

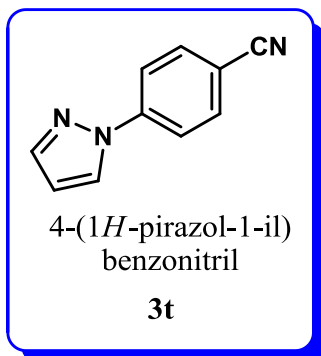
OzPyz19 #196-244 RT: 2.32-2.77 AV: 48 NL: 6.86E6
T: + p ESI Full ms2 146.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.34 3-(1H-pirazol-1-il)piridin'in (3s) LC-MSMS spektrumu

4.2.2.8. 4-(1*H*-Pirazol-1-il)benzonitril Sentezi (3t)

Aril reaktifi olarak *p*-siyanobrombenzen (182 mg; 1.0 mmol) kullanıldı.



4-(1*H*-Pirazol-1-il)benzonitril: Renksiz, şeffaf katı;

Verim: % 87 (151 mg);

e.n.: 89-91 °C;

R_f: 0.23 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3162, 3120, 3082, 2926, 2856, 2152, 1688, 1585, 1544, 1488, 1462, 1353, 1315, 1269, 1201, 1131, 1084, 891, 765, 669 cm⁻¹;

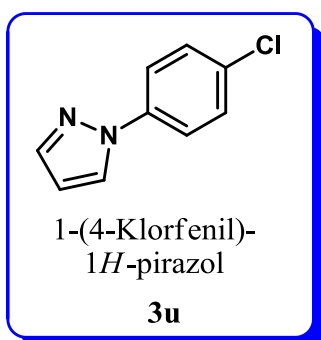
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (d, 1H; H7, J = 2.5 Hz), 7.83-7.85 (m, 2H; H3, H5), 7.73-7.77 (m, 3H; H2, H6, H9), 6.53 ppm (s, 1H; H8);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 142.9 (C1), 142.4 (C9), 133.6 (C3, C5), 126.8 (C7), 118.9 (C2, C6), 118.4 (C10), 109.5 (C4), 109.0 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 170.18 [M+H], 143.01 (100), 142.96, 138.84, 112.08, 77.41.

4.2.2.9. 1-(4-Klorfenil)-1*H*-pirazol Sentezi (3u)

Arilasyon reaktifi olarak 4-klorbrombenzen (0.095 mL; 1.0 mmol) kullanıldı.



1-(4-Klorfenil)-1*H*-pirazol: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 79 (141 mg);

R_f: 0.55 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3148, 3131, 2924, 2856, 1602, 1523, 1501, 1468, 1453, 1396, 1338, 1251, 1201, 1128, 1094, 1051, 934, 826, 749 cm⁻¹;

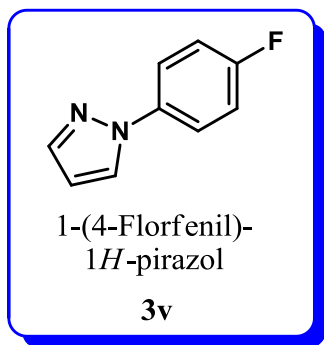
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 - 7.86 (d, 1H; H7, J = 2.31 Hz), 7.71 (s, 1H; H9), 7.64 - 7.92 (d, 2H; H3, H5, J = 8.79 Hz), 7.42 - 7.37 (d, 2H; H2, H6, J = 8.79 Hz), 6.45 ppm (s, 1H; H8);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.3 (C9), 138.7 (C1), 131.9 (C4), 129.5 (C3, C5), 126.6 (C2, C6), 107.9 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 178.83 [M+H], 161.71, 151.98, 144.00, 124.95, 117.04 (100), 111.02, 98.77, 88.90, 75.11.

4.2.2.10. 1-(4-Florfenil)-1H-pirazol Sentezi (3v)

Arilasyon reaktifi olarak 4-florbrombenzen (0.095 mL; 1.0 mmol) kullanıldı.



1-(4-Florfenil)-1H-pirazol: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 47 (76.2 mg);

R_f: 0.52 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3144, 3123, 3088, 2926, 2854, 1524, 1512, 1459, 1409, 1394, 1334, 1228, 1155, 1119, 1046, 1029, 937, 836, 749, 617 cm⁻¹;

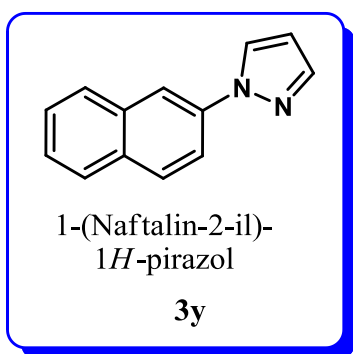
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 - 7.85 (d, 1H; H7, J = 2.69 Hz), 7.71 (s, 1H; H9), 7.68 - 7.61 (m, 2H; H3, H5), 7.18 - 7.09 (m, 2H; H2, H6), 6.47 - 6.46 ppm (t, 1H; H8, J = 1.85 Hz);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 163.5 (C4), 158.7 (C1), 141.1 (C9), 126.8 (C7), 121.0 (C3, C5), 116.2 (C2, C6), 107.7 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 163.11 [M+H], 145.96, 135.87, 121.80, 116.13, 108.99 (100), 94.99, 88.69, 77.14.

4.2.2.11. 1-(Naftalin-2-il)-1H-pirazol Sentezi (3y)

Arilasyon reaktifi olarak 2-bromnaftalin (208 mg; 1.0 mmol) kullanıldı.



1-(Naftalin-2-il)-1H-pirazol: Krem renkli katı;

Verim: % 89 (172 mg);

e.n.: 51-53 °C;

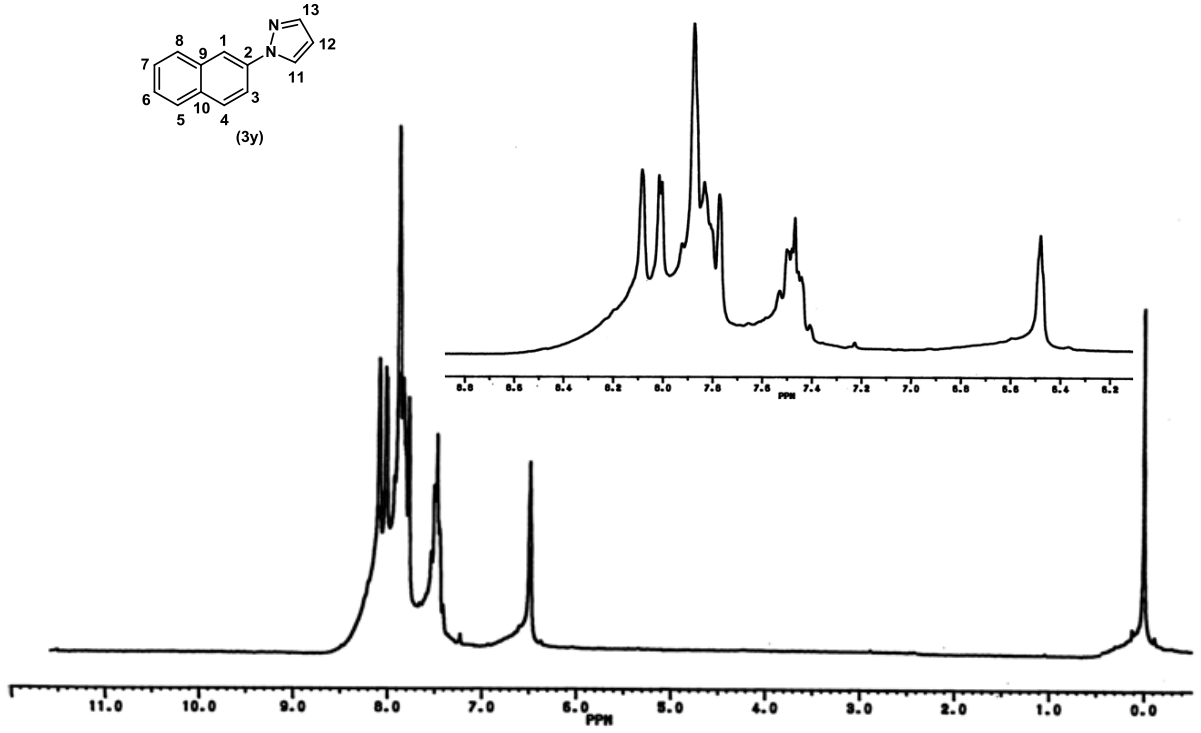
R_f: 0.55 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3137, 3119, 3053, 2924, 2853, 1612, 1599, 1577, 1516, 1466, 1426, 1399, 1321, 1191, 1087, 1043, 928, 800, 753 cm⁻¹;

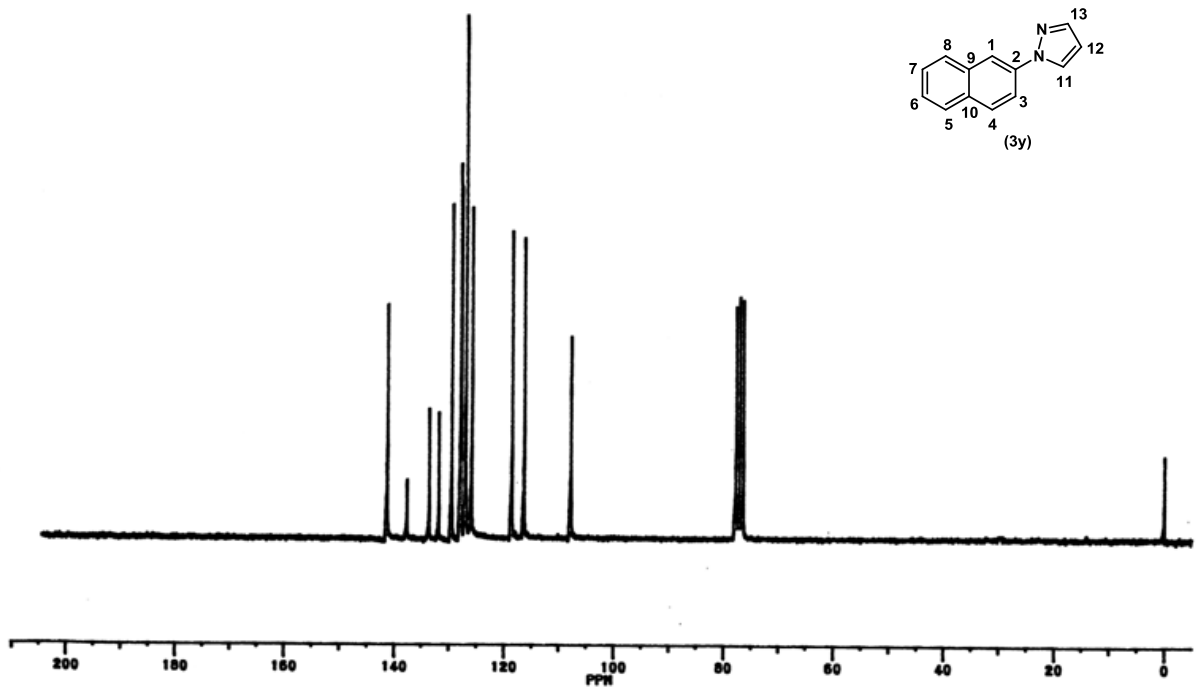
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (s, 1H; H1), 8.01 - 8.00 (d, 1H; H11, J = 2.25 Hz), 7.92 - 7.83 (m, 3H; H4, H5, H8), 7.77 (s, 1H; H13), 7.52 - 7.40 (m, 3H; H3, H6, H7), 6.48 ppm (s, 1H; H12);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 141.3 (C13), 137.6 (C2), 133.6 (C9), 131.1 (C10), 129.5 (C4), 127.9 (C8), 127.8 (C5), 127.0 (C6, C7), 125.9 (C11), 118.6 (C1), 116.3 (C3), 107.8 ppm (C12);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 194.96 [M+H], 178.02, 166.82 (100), 154.01, 145.05, 141.05, 126.98, 115.01, 98.98, 77.28.

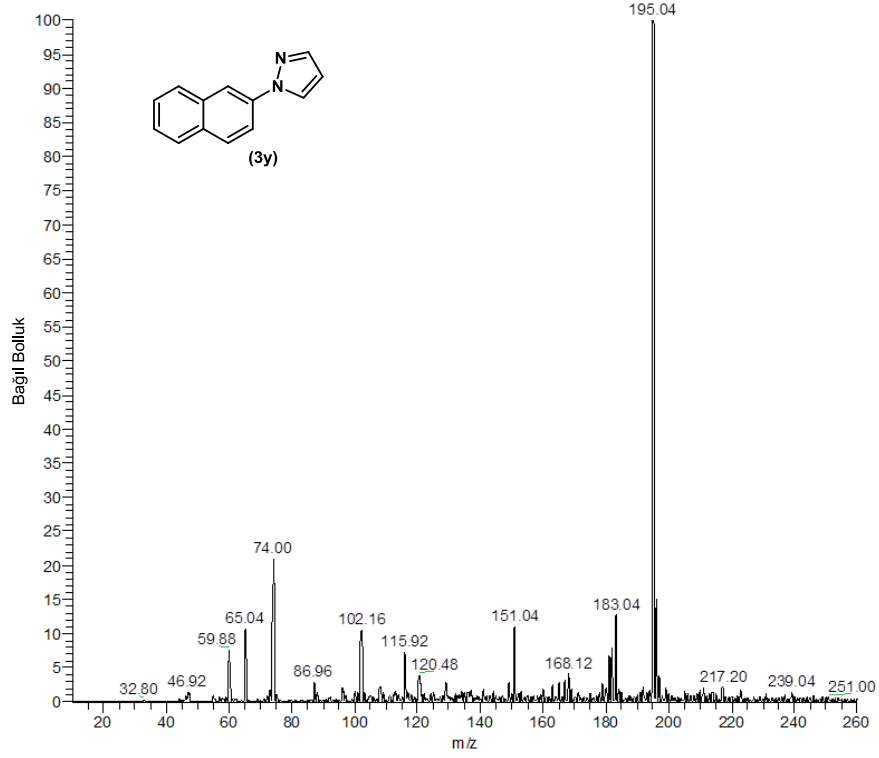


Şekil 4.35 1-(Naftalin-2-il)-1*H*-pirazol'ün (**3y**) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu



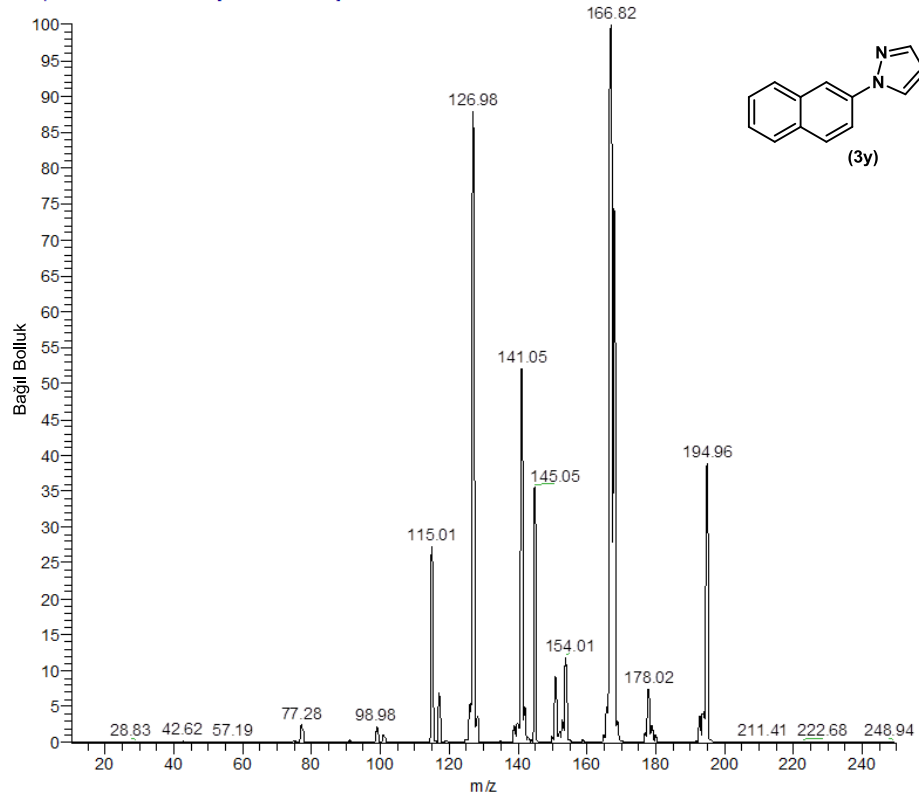
Şekil 4.36 1-(Naftalin-2-il)-1*H*-pirazol'ün (**3y**) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

OzPyz23 #86-90 RT: 1.01-1.06 AV: 5 SB: 48 0.00-0.57 NL: 1.31E7
T: + p ESI Q1MS [10.040-500.000]



Şekil 4.37 1-(Naftalin-2-il)-1H-pirazol'ün (3y) LC-MS spektrumu

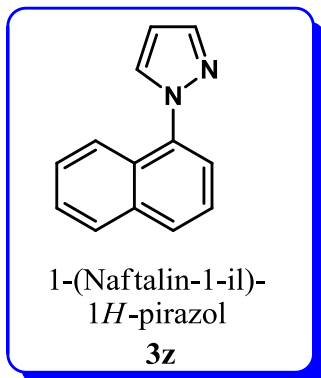
OzPyz23 #103-123 RT: 1.19-1.38 AV: 21 NL: 1.03E7
T: + p ESI Full ms2 195.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.38 1-(Naftalin-2-il)-1H-pirazol'ün (3y) LC-MSMS spektrumu

4.2.2.12. 1-(Naftalin-1-il)-1*H*-pirazol Sentezi (3z)

Arilasyon reaktifi olarak 1-bromnaftalin (0.140 mL; 1.0 mmol) kullanıldı.



1-(Naftalin-1-il)-1*H*-pirazol: Açık turuncu yağmsı

SIVI;

Verim: % 65 (126 mg);

R_f: 0.42 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3139, 3052, 3025, 1630, 1601, 1521, 1479, 1420, 1395, 1321, 1266, 1201, 1109, 1050, 1033, 954, 859, 755 cm⁻¹;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 - 7.89 (m, 3H; H4, H5, H8) 7.84 (s, 1H; H11), 7.79 - 7.78 (d, 1H; H13, J = 1.7 Hz), 7.54 - 7.42 (m, 4H; H2, H3, H6, H7), 6.53 ppm (s, 1H; H12);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 140.8 (C13), 137.4 (C1), 134.3 (C10), 131.6 (C11), 129.2 (C9), 128.8 (C5), 128.0 (C8), 127.1 (C3), 126.6 (C4), 125.0 (C2), 123.2 (C6), 123.1 (C7), 106.5 ppm (C12);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 195.03 [M+H], 178.02, 166.96 (100), 153.87, 144.84, 140.84, 126.98, 115.01, 99.12, 77.14.

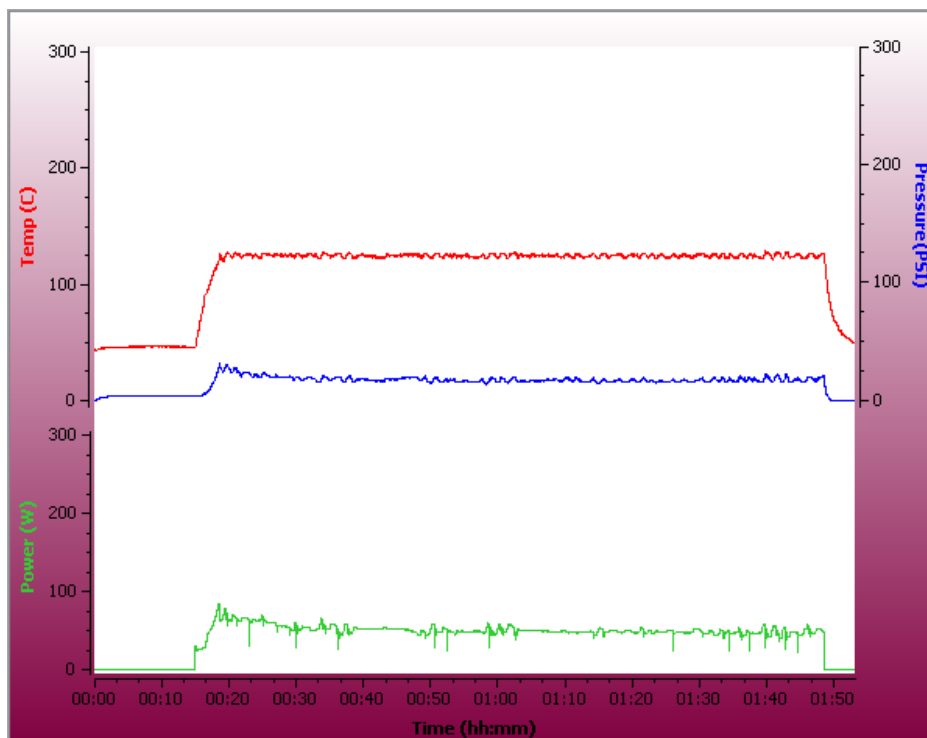
4.2.3. Bazı N-Aril Azollerin Sentezi

Azol sınıfı bir seri bileşiğin (imidazol, benzimidazol, karbazol, indol vs.), geliştirilen Fe ve Cu-katalizli yöntemlere göre, iyotbenzen ve brombenzen ile olan kenetlenme reaksiyonları neticesinde, karşılık gelen N-aril azoller sentezlendi.

4.2.3.1. 1-Fenil-1*H*-imidazol Sentezi (4a)

Bir azol nükleofil olan imidazol (68.1 mg, 1 mmol), baz olarak tercih edilen K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol) ve Cu-katalizör olarak kullanılan CuI (19 mg, %10 mmol), sırasıyla 10 ml'lik reaksiyon kabına sırasıyla konuldu. Arilasyon kaynağı olarak seçilen iyotbenzen (0.111 mL, 1.0 mmol) ve ligant olarak seçilen DMEDA (0.022 mL, %20 mmol) ilavesinden sonra reaksiyon çözücüsü olarak kullanılan deiyonize su (1mL) ilave edilerek reaksiyon kabı mikrodalga reaktöre yerleştirildi. Reaktör ilk 15 dk. 25°C de 0 W'ta karıştırma, daha sonra 90 dk. 125°C de 100 W çıkış gücüyle karıştırma ve sürekli

soğutma olacak şekilde programlandı. Reaksiyon, basınç ve sıcaklık kontrollü (~19 psi / ~50 W) olarak gerçekleştirildi (Şekil 4.39).



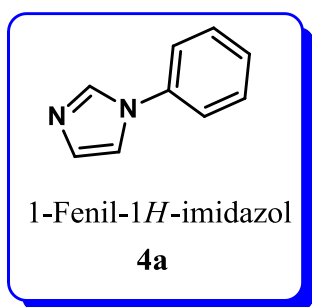
Şekil 4.39 1-Fenil-1H-imidazol (**4a**) sentez reaksiyonunun, basınç, sıcaklık ve güç değişimini gösteren profil

Reaksiyon sonunda oluşan karışım oda sıcaklığına soğutularak 5 mL CH_2Cl_2 ile seyreltildi ve selit üzerinden süzüldü. Selit CH_2Cl_2 ile (3x15 mL) ile yıkanarak organik maddelerin tamamı alındı. Süzüntü ayırma hunisine alınıp, doygun NaCl çözeltisi ile (2x20 mL) yıkanarak iyonik türlerin tamamen uzaklaştırılması sağlandı. Organik faz Na_2SO_4 yanında kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak saf ürün elde edildi. Verim: % 52 (75 mg), R_f : 0.23 (n-hekzan / etil asetat 1:1). Elde edilen ürünler spektroskopik yöntemlerle (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve LC-MSMS) tanımlandı. Şekil 4.40, 4.41, 4.42 ve 4.43'de verilen NMR ve MS spektrumları bileşik (**4a**)'nın yapısını desteklemektedir.

Reaksiyonun TLC ile takibinde etilasetat/n-hekzan (1:1) çözelti karışımı kullanılmıştır. Kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri sırasında ise etil asetat / n-hekzan karışımı silikajelin hapsediği çözelti hacmi dikkatte alınarak 98:2 ve 95:5 oranlarında sırasıyla kullanılmıştır.

Cu-katalizli yöntemle göre sentezlenen (5a), (6a), (7a), (8a), (9a) ve (10a) bileşiklerinin eldesinde, başlangıç maddeleri olan azol nükleofiller hariç diğer bileşenler, 4(a) bileşiğinin sentezinde kullanılan miktarlarada alındı. Ancak gerek reaksiyonların TLC ile takibinde, gerekse sonrasındaki ayırıştırma ve saflaştırma işlemlerinde bazen farklı yürütücü sistemler kullanıldı.

4(a), (5a), (6a), (7a), (8a), (9a) ve (10a) bileşikleri Bölüm 4.2.1.1’de (3a) bileşiğinin eldesi için tanımlanan Fe-katalizli yöntemle göre de sentezlenmiştir.



1-Fenil-1H-imidazol: Hafif sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 65 (93.6 mg);

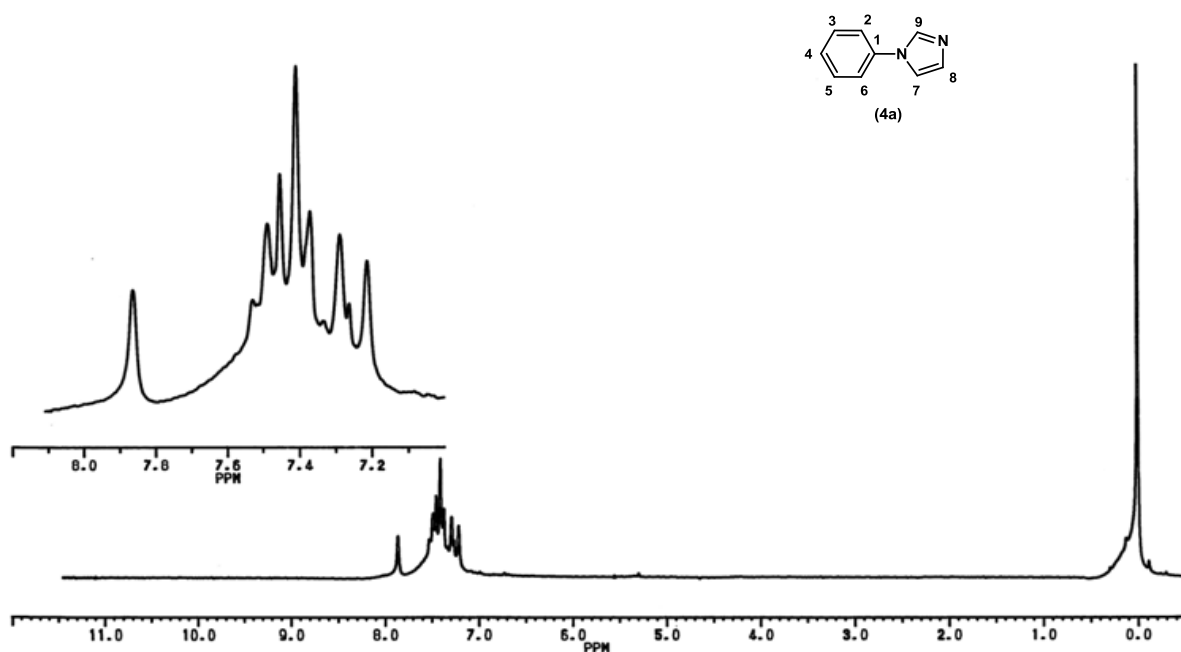
R_f: 0.23 (n-hekzan / etil asetat 1:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3116, 3069, 2955, 2924, 2853, 1601, 1510, 1460, 1304, 1248, 1113, 1058, 963, 759, 691 cm⁻¹;

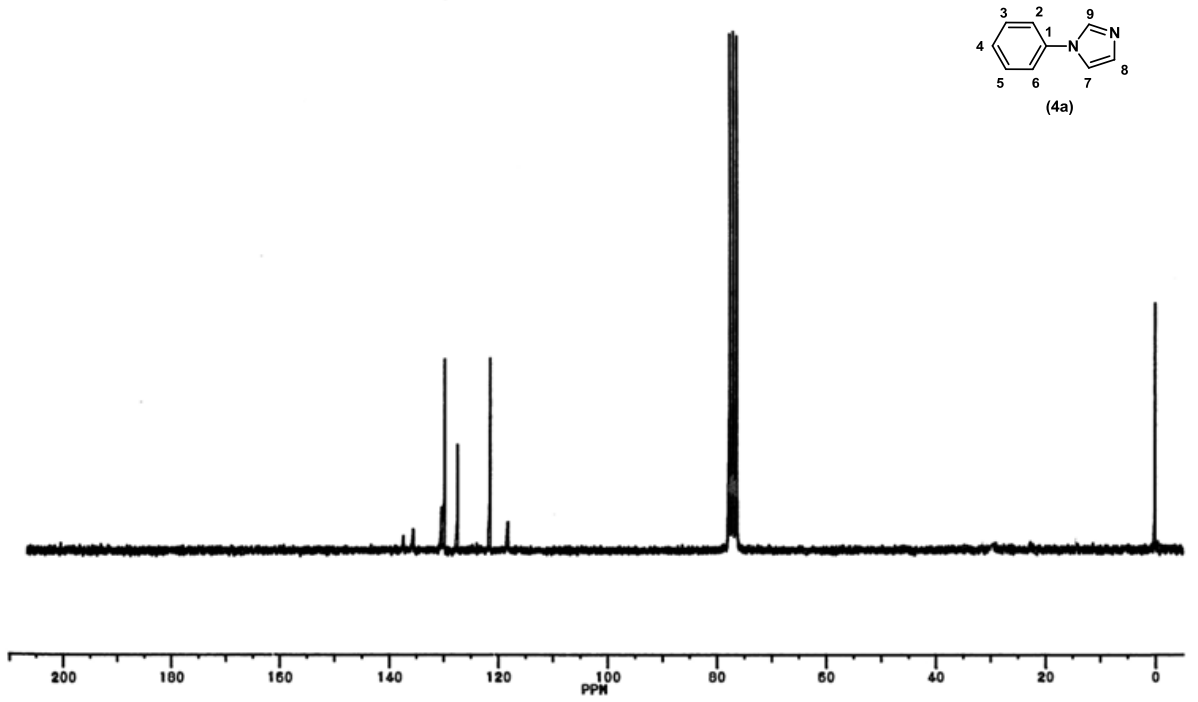
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (s, 1H; H7), 7.49 - 7.45 (m, 2H; H3, H5), 7.40 - 7.34 (m, 3H; H2, H4, H6), 7.25 - 7.19 ppm (m, 2H; H8, H9);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 137.4 (C1), 135.6 (C9), 130.4 (C7), 129.9 (C3, C5), 127.5 (C4), 121.5 (C2, C6), 118.2 ppm (C8);

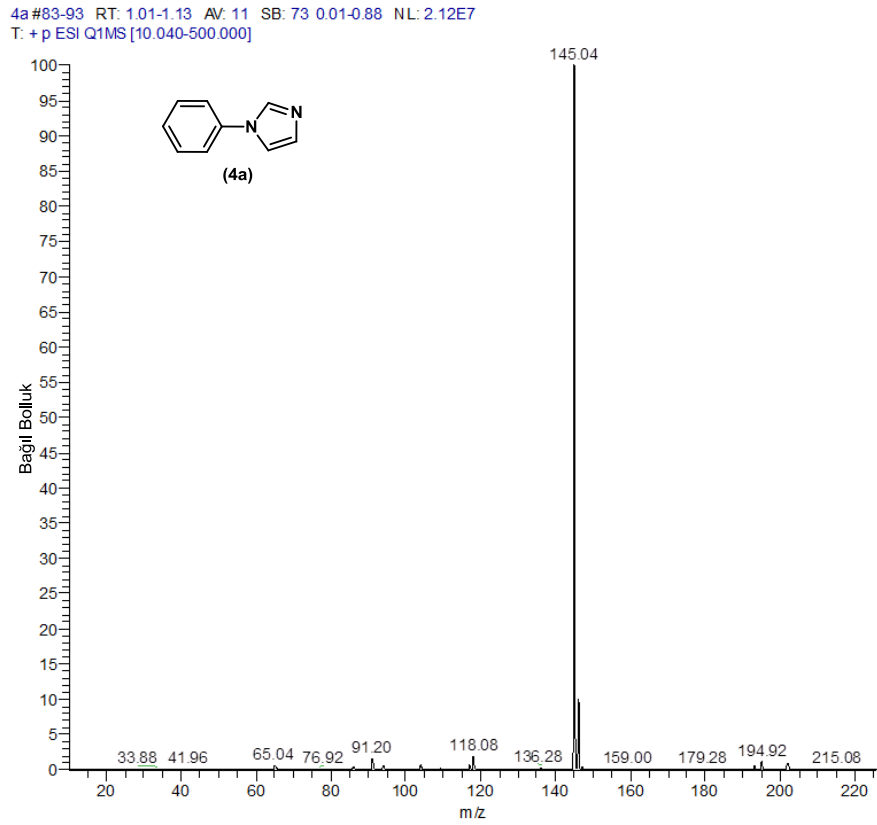
ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 145.05 [M+H], 127.75, 117.04, 104.02, 91.07 (100), 77.07, 65.17, 51.16.



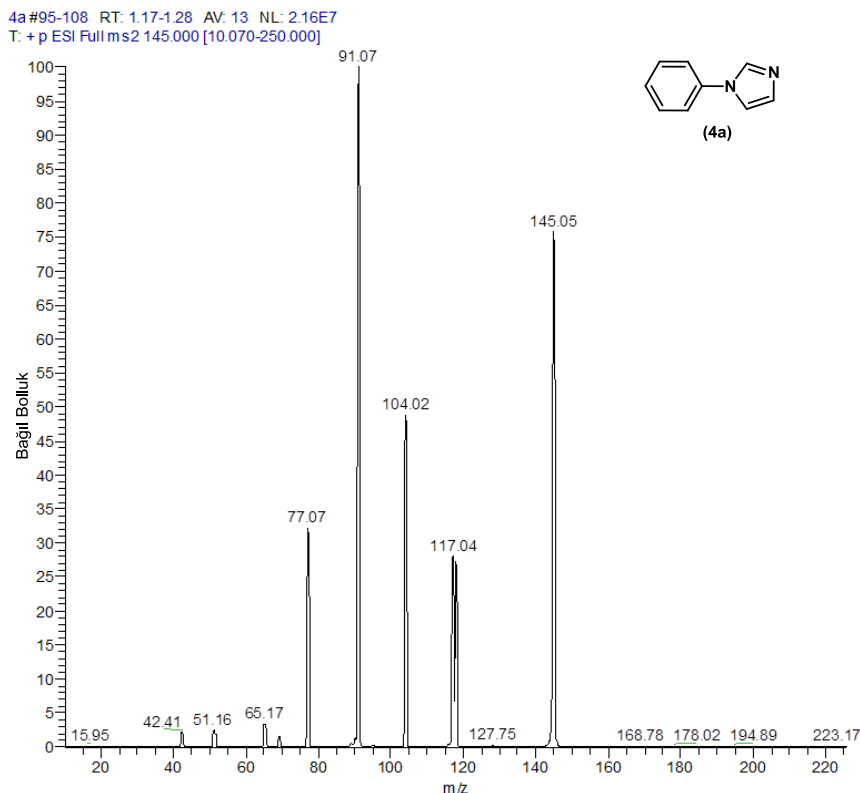
Şekil 4.40 1-Fenil-1H-imidazol’ün (4a) CDCl₃’daki ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.41 1-Fenil-1H-imidazol'ün (4a) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu



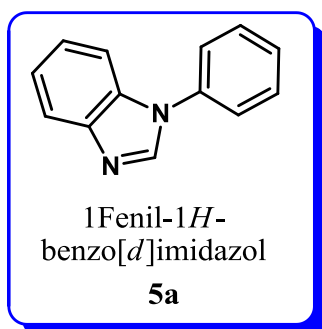
Şekil 4.42 1-Fenil-1H-imidazol'ün (4a) LC-MS spektrumu



Şekil 4.43 1-Fenil-1H-imidazol'ün (4a) LC-MSMS spektrumu

4.2.3.2. 1-Fenil-1H-benzo[d]imidazol sentezi (5a)

Azol nükleofil olarak benzimidazol (118.1 mg, 1.0 mmol) kullanıldı.



1Fenil-1H-benzo[d]imidazol: Sarı yağimsı sıvı;

Verim : % 84 (162.6 mg);

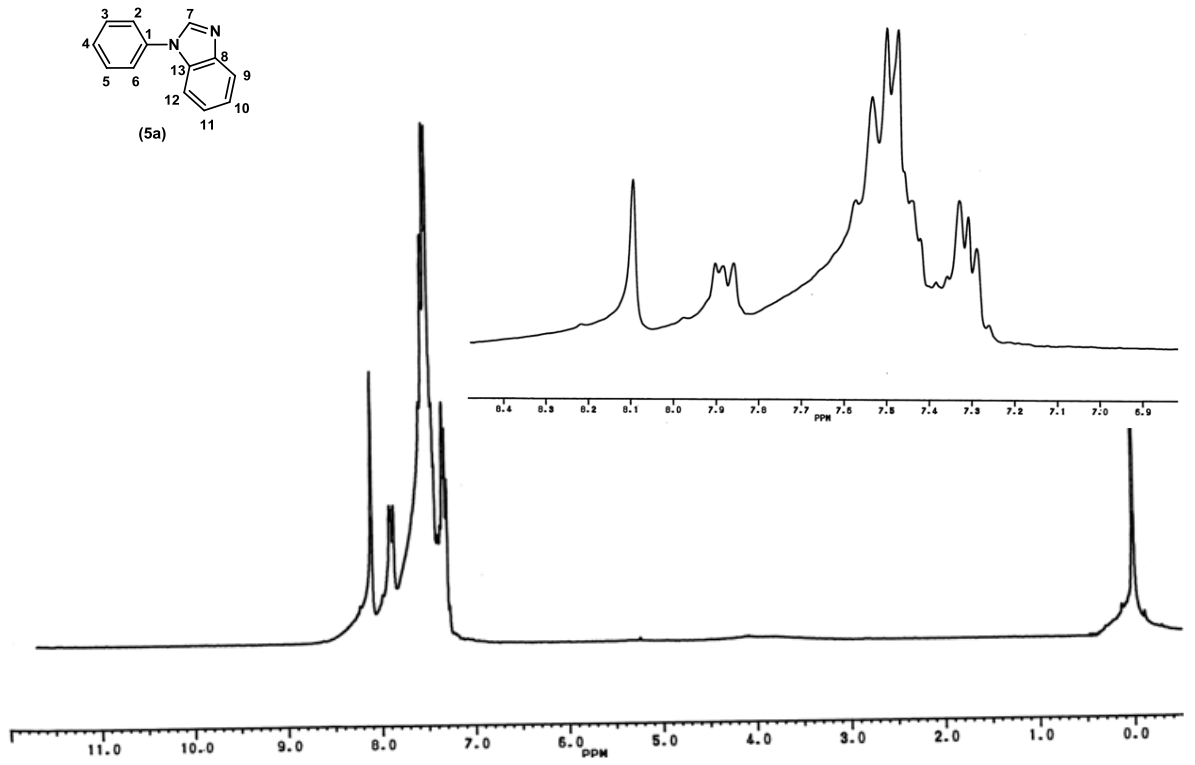
R_f: 0.54 (n-hekzan / etil asetat 1:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3056, 2956, 2925, 2853, 1613, 1599, 1504, 1488, 1457, 1490, 1374, 1322, 1290, 1232, 1205, 1141, 1075, 1010, 974, 887, 757, 694 cm⁻¹;

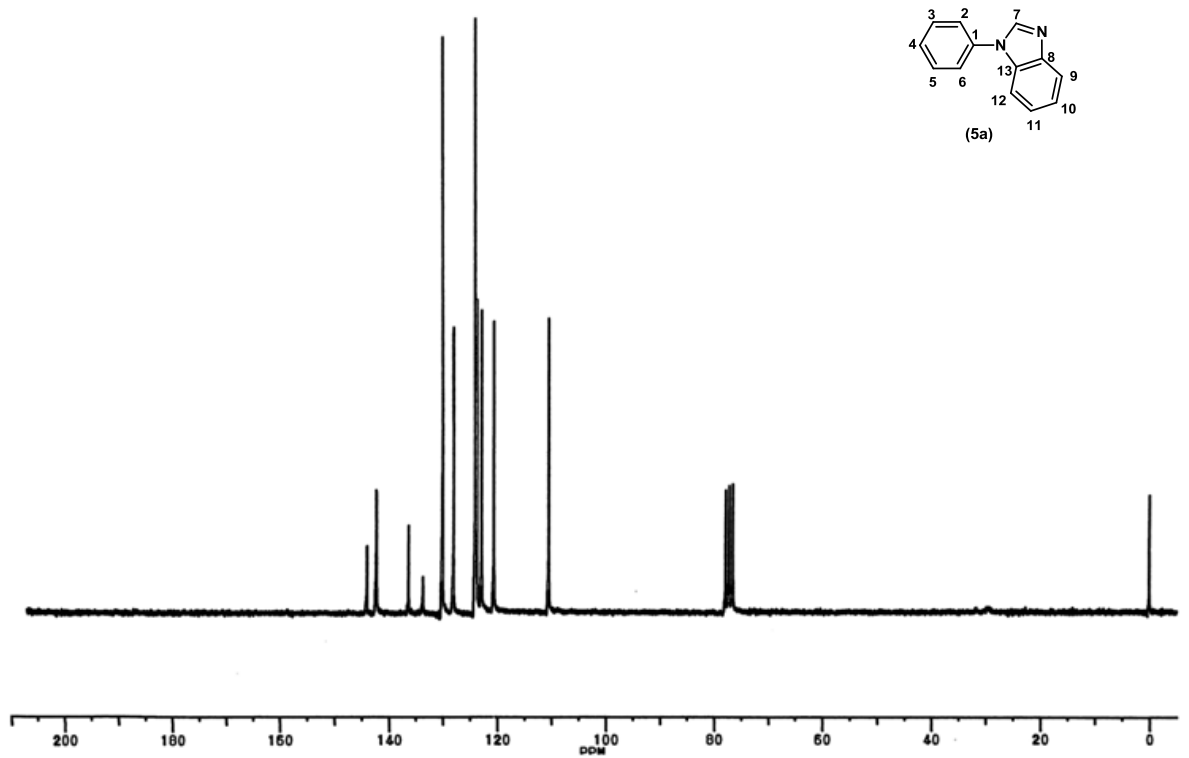
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (s, 1H; H7), 7.90 - 7.86 (m, 1H; H12), 7.57 - 7.42 (m, 6H; H2, H3, H4, H5, H6, H9), 7.38 - 7.26 ppm (m, 2H; H10, H11);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 143.9 (C7), 142.2 (C8), 136.3 (C13), 133.6 (C1), 130.0 (C3, C5), 127.9 (C4), 123.9 (C2, C6), 123.6 (C10), 122.7 (C11), 120.5 (C9), 110.4 ppm (C12);

ESI-MSMS m/z (bağıl bolluk): 194.96 [M+H], 167.03, 119.00, 92.05 (100), 77.14, 65.17.

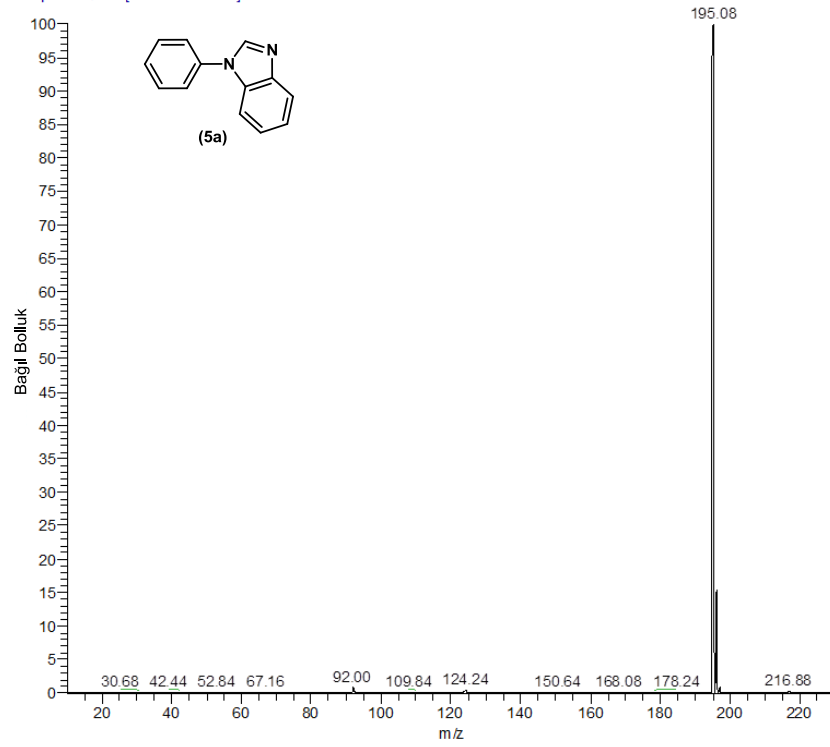


Şekil 4.44 1-Fenil-1H-benzo[d]imidazol'ün (5a) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu



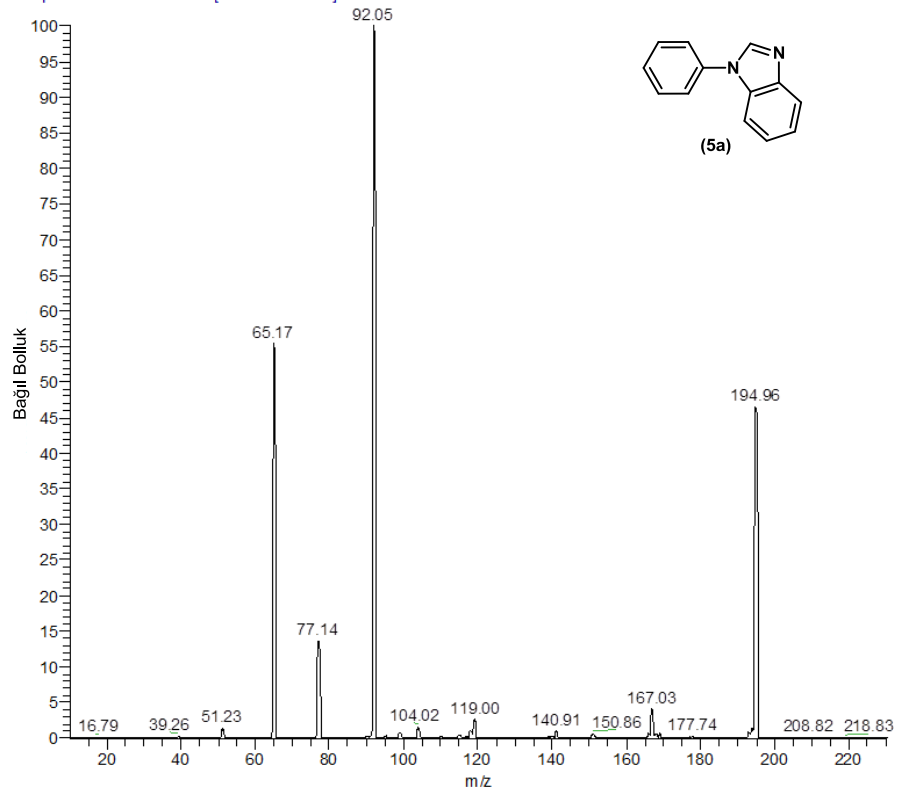
Şekil 4.45 1-Fenil-1H-benzo[d]imidazol'ün (5a) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

5a #83-95 RT: 1.01-1.15 AV: 13 SB: 71 0.01-0.86 NL: 2.59E7
T: + p ESI Q1MS [10.040-500.000]



Şekil 4.46 1-Fenil-1H-benzo[d]imidazol'ün (5a) LC-MS spektrumu

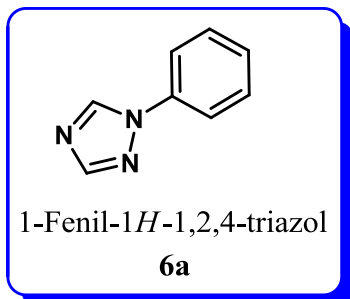
5a #122-143 RT: 1.41-1.61 AV: 22 NL: 2.09E7
T: + p ESI Full ms2 195.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.47 1-Fenil-1H-benzo[d]imidazol'ün (5a) LC-MSMS spektrumu

4.2.3.3. 1-Fenil-1*H*-1,2,4-triazol Sentezi (6a)

Azol reaktifi olarak 1,2,4-triazol (69.1 mg, 1.0 mmol) kullanıldı.



1-Fenil-1*H*-1,2,4-triazol: Açık sarı katı;

e.n: 47-48 °C;

Verim: % 59 (87 mg);

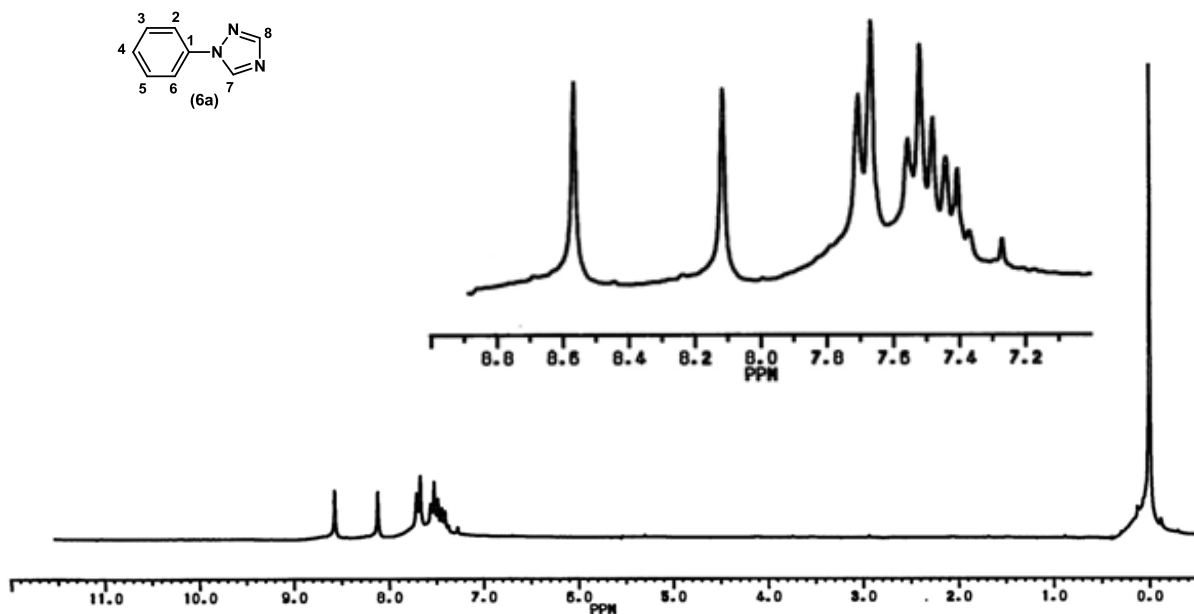
R_f: 0.51 (n-hekzan / etil asetat 1:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3123, 3107, 3052, 2956, 2925, 2853, 1600, 1512, 1466, 1415, 1359, 1279, 1222, 1146, 1055, 982, 876, 757, 673 cm⁻¹;

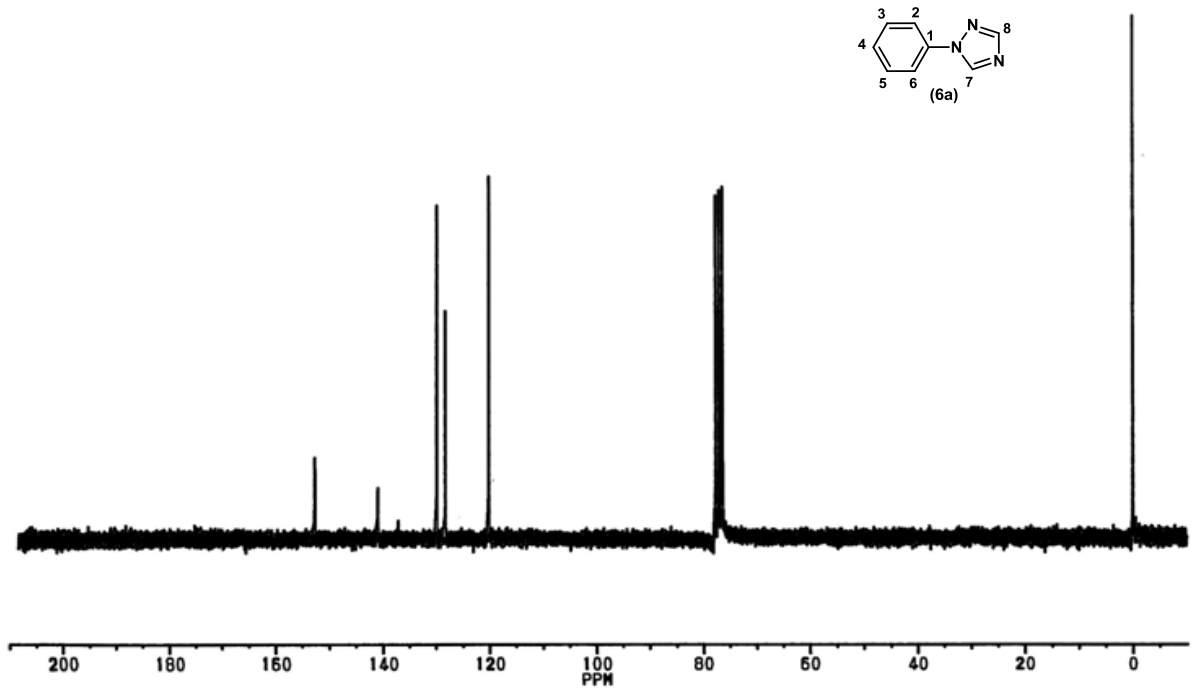
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (s, 1H; H7), 8.11(s, 1H; H8), 7.70 - 7.66 (m, 2H; H2, H6), 7.55 - 7.37 ppm (m, 3H; H3, H4, H5);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 152.6 (C7), 140.8 (C8), 137.0 (C1), 129.8 (C3, C5), 128.2 (C4), 120.1 ppm (C2, C6);

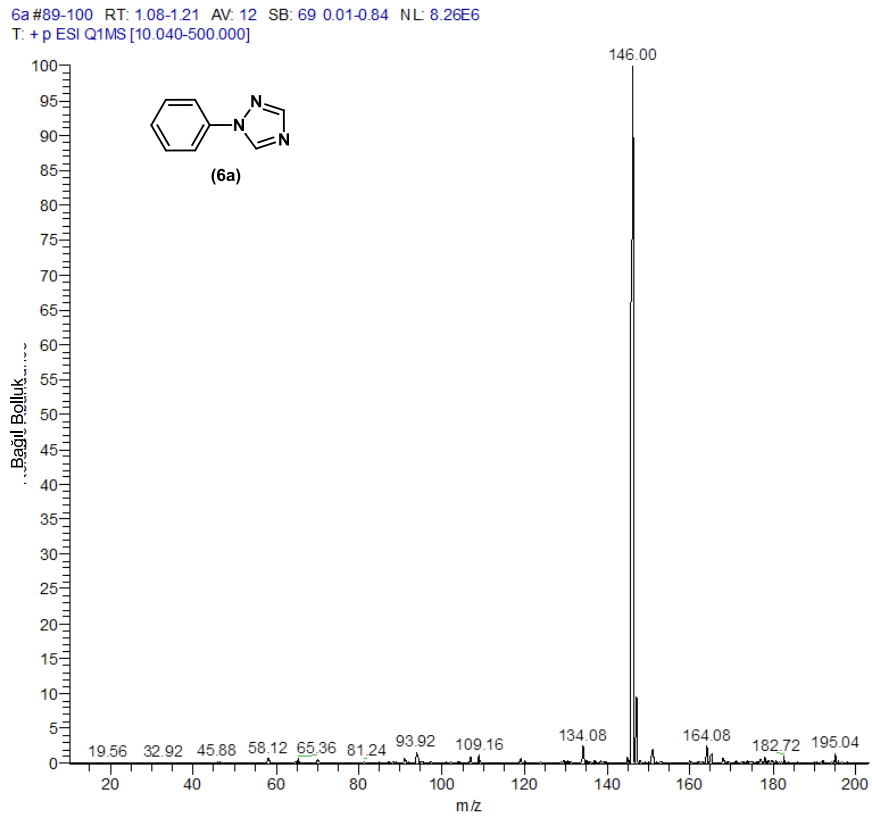
ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 146.03 [M+H], 129.08, 119.00, 104.02, 90.93, 77.14 (100), 70.28, 51.37.



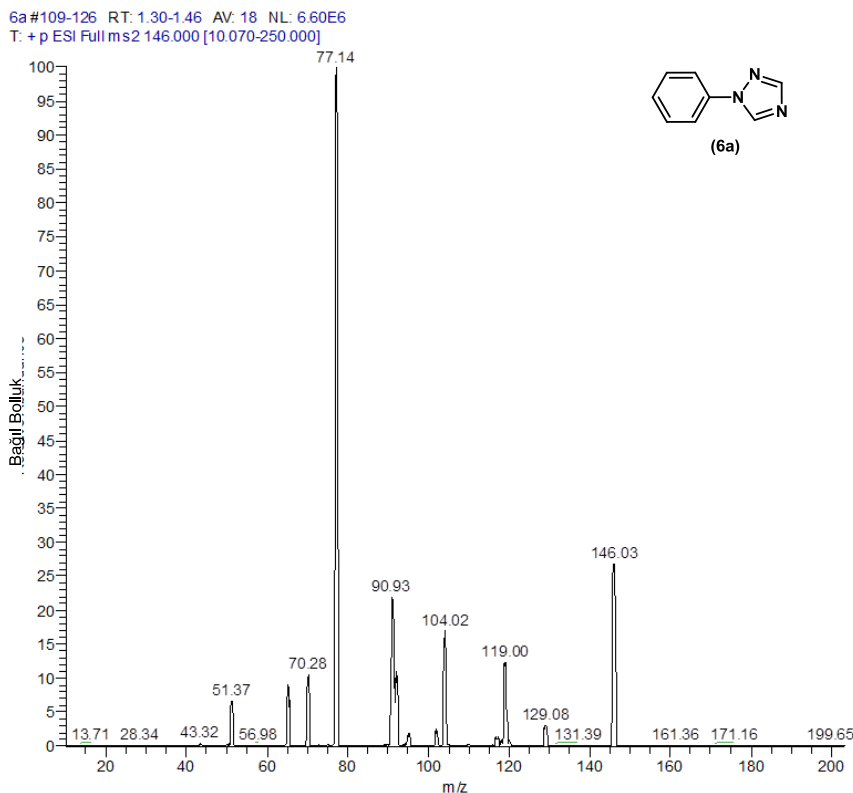
Şekil 4.48 1-Fenil-1*H*-1,2,4-triazol'ün (**6a**) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.49 1-Fenil-1H-1,2,4-triazol'ün (6a) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu



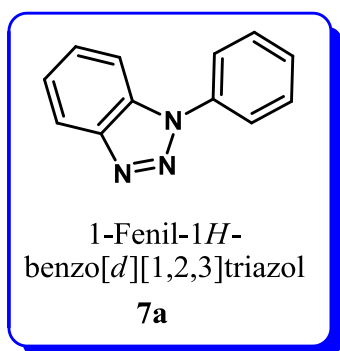
Şekil 4.50 1-Fenil-1H-1,2,4-triazol'ün (6a) LC-MS spektrumu



Şekil 4.51 1-Fenil-1H-1,2,4-triazol'ün (6a) LC-MSMS spektrumu

4.2.3.4. 1-Fenil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol Sentezi (7a)

Azol nükleofil olarak benzotriazol (119.1 mg, 1.0 mmol) kullanıldı.



1-Fenil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol: Turuncu sıvı;

Verim: % 34 (66.3 mg);

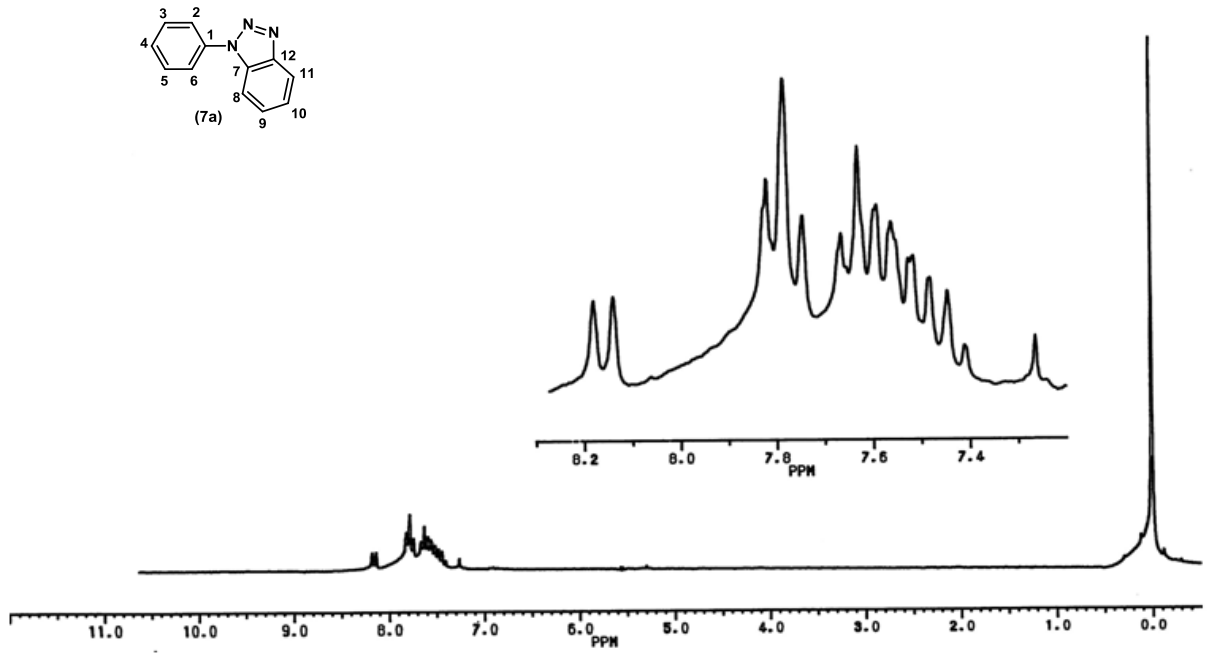
R_f: 0.38 (n-hekzan / etil asetat 9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3053, 2923, 2853, 1596, 1501, 1459, 1447, 1383, 1290, 1276, 1243, 1187, 1144, 1089, 1059, 923, 785, 748, 695 cm⁻¹;

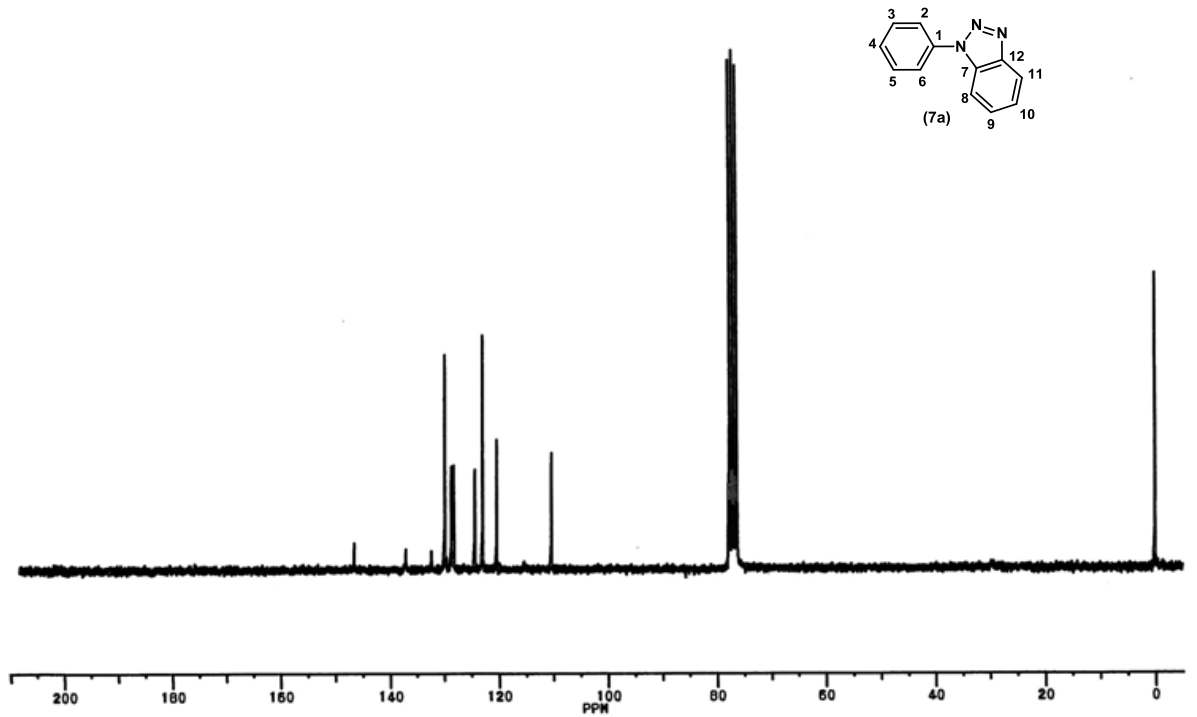
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 - 8.06 (d, 1H; H8, J = 8.2 Hz), 7.75 - 7.66 (m, 3H; H1, H2, H6), 7.58 - 7.35 ppm (m, 5H; H3, H4, H5, H9, H10);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 146.5 (C12), 137.1 (C7), 132.3 (C1), 129.8 (C2, C6), 128.6 (C3), 128.2 (C5), 124.3 (C4), 129.2 (C9, C10), 120.3 (C11), 110.3 ppm (C8);

ESI-MS m/z (bağıl bolluk): 195.80 [M+H], 167.03 (100), 140.84, 114.87, 90.02 78.12.

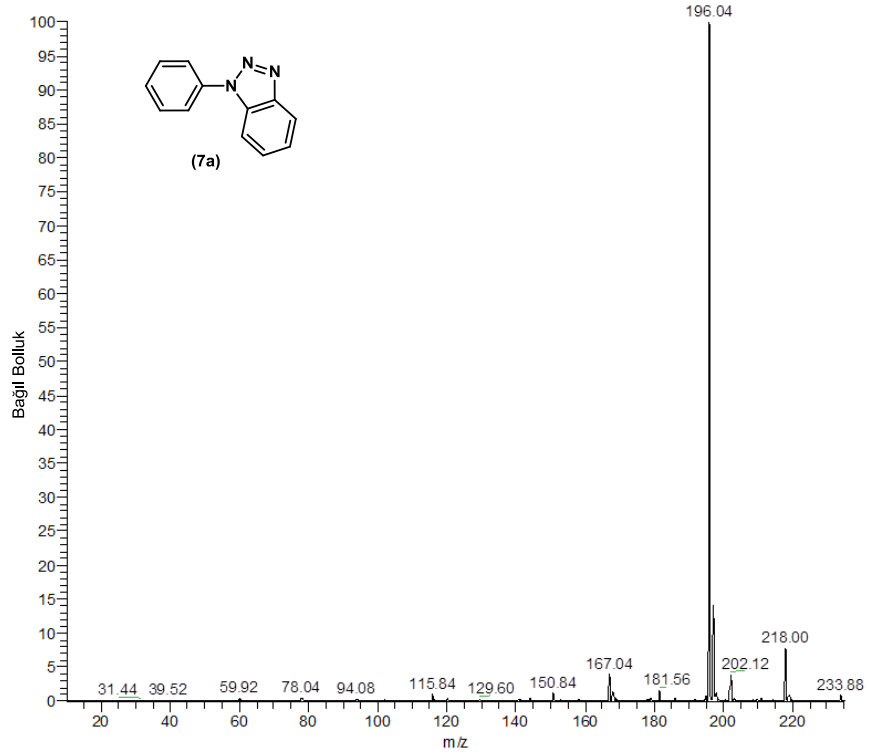


Şekil 4.52 1-Fenil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol'ün (**7a**) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu



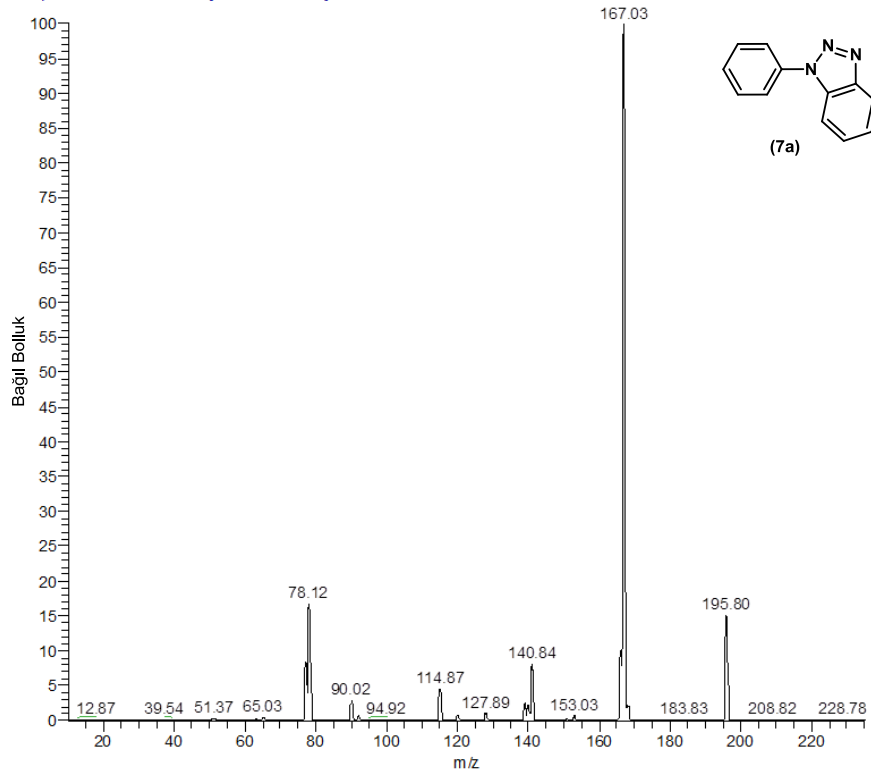
Şekil 4.53 1-Fenil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol'ün (**7a**) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

7a #85-95 RT: 1.02-1.15 AV: 11 SB: 75 0.00-0.90 NL: 1.75E7
T: + p ESI Q1MS [10.040-500.000]



Şekil 4.54 1-Fenil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol'ün (7a) LC-MS spektrumu

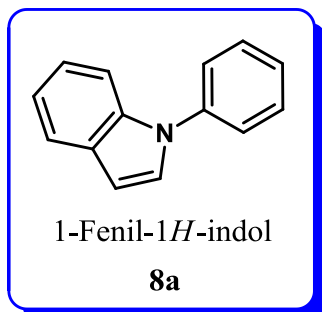
7a #100-123 RT: 1.20-1.41 AV: 24 NL: 2.73E7
T: + p ESI Full ms2 196.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.55 1-Fenil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol'ün (7a) LC-MSMS spektrumu

4.2.3.5. 1-Fenil-1*H*-indol Sentezi (8a)

Azol nükleofil olarak indol (117.2 mg, 1.0 mmol) kullanıldı.



1-Fenil-1*H*-indol: Sarı yağimsı sıvı;

Verim: % 93 (180.6 mg);

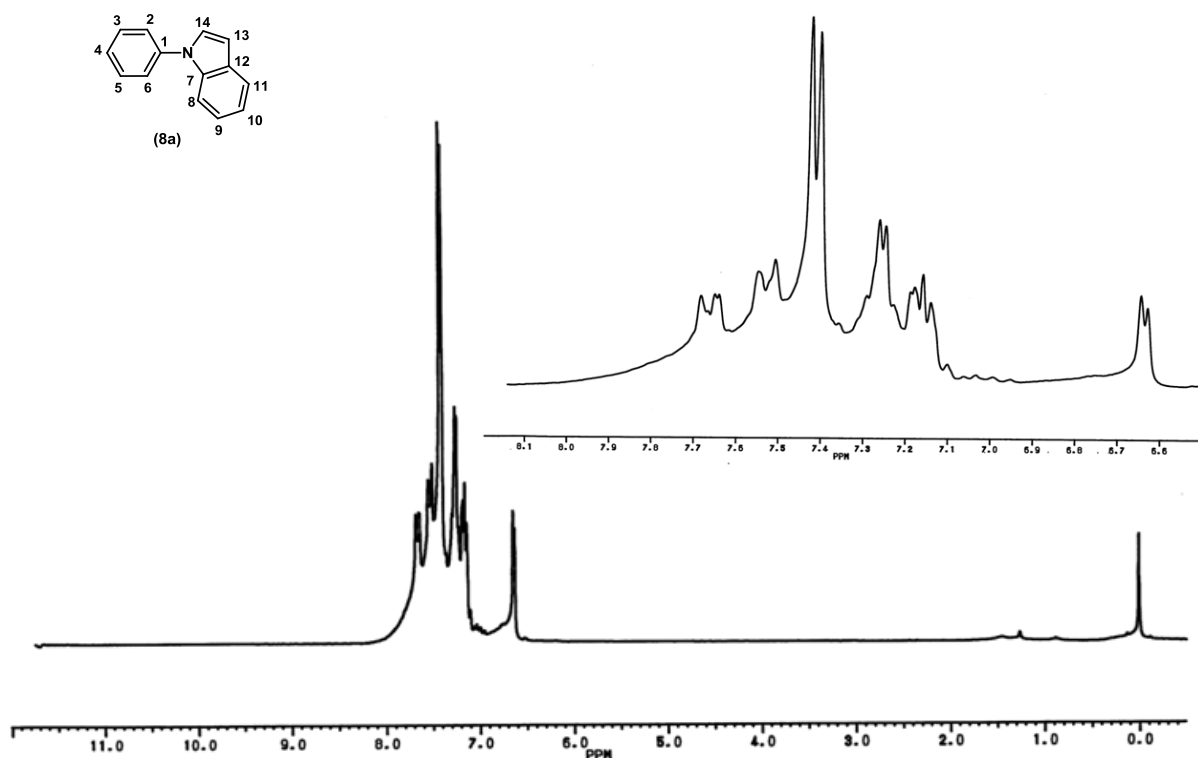
R_f: 0.36 (n-hekzan);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3055, 3032, 1611, 1597, 1514, 1495, 1456, 1447, 1349, 1331, 1233, 1212, 1135, 1074, 1014, 953, 882, 773, 695 cm⁻¹;

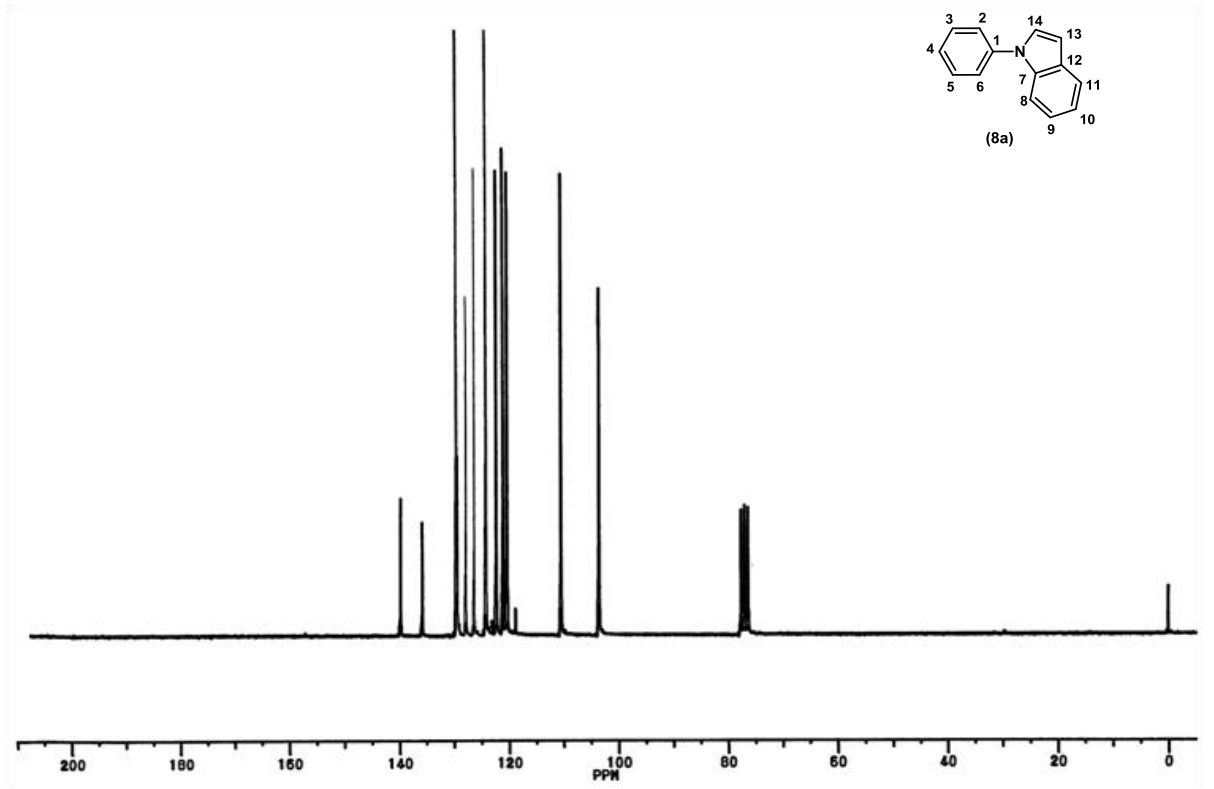
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 - 7.61(m, 1H; H11), 7.54 - 7.50 (m, 1H; H8), 7.42 - 7.35 (m, 4H; H2, H3, H5, H6), 7.29 - 7.22 (m, 2H; H4, H14), 7.18 - 7.10 (m, 2H; H9, H10), 6.76 ppm (d, 1H; H13, J = 3.12 Hz);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 139.7 (C1), 135.8 (C7), 129.6 (C3, C5), 129.4 (C12), 127.8 (C14), 126.3 (C9), 124.2 (C2, C6), 122.3 (C4), 121.0 (C11), 120.4(C10), 110.4 (C8), 103.5 ppm (C3);

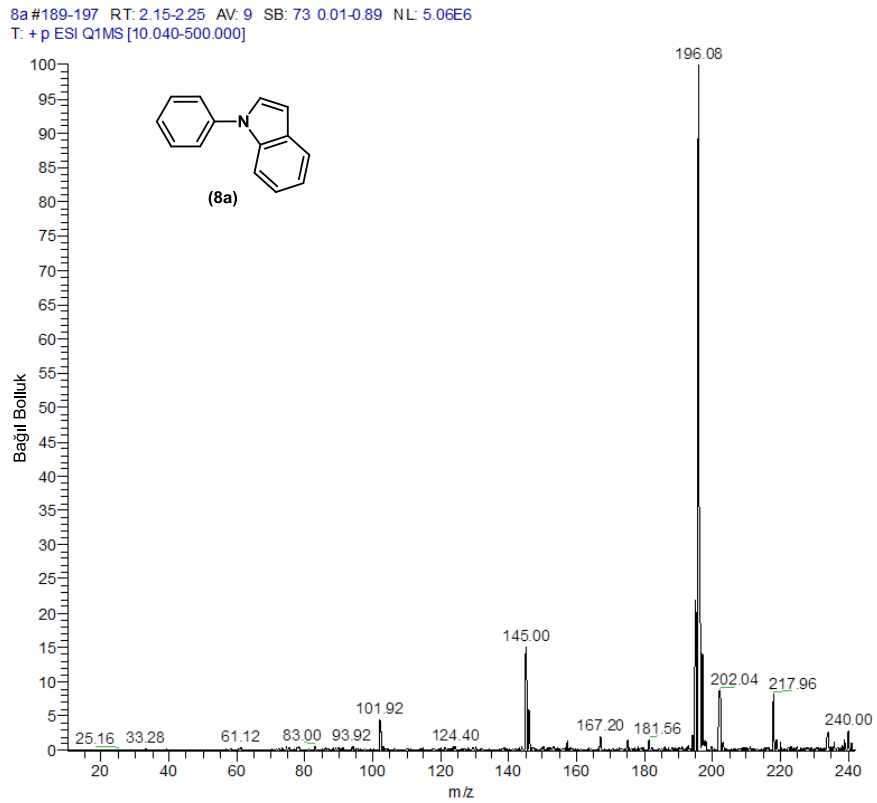
ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 195.73 [M+H], 166.82 (100), 138.95, 115.15, 89.88, 78.12.



Şekil 4.56 1-Fenil-1*H*-indol'ün (**8a**) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

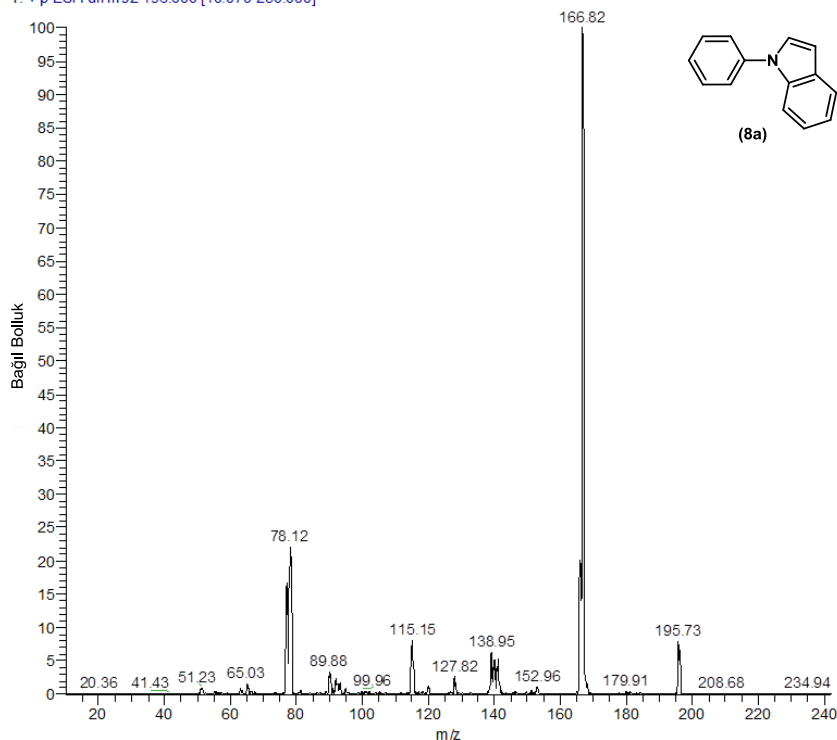


Şekil 4.57 1-Fenil-1H-indol'ün (8a) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 4.58 1-Fenil-1H-indol'ün (8a) LC-MS spektrumu

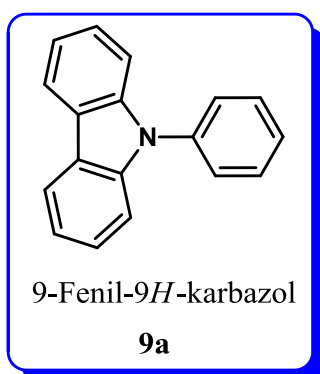
8a #202-220 RT: 2.30-2.47 AV: 19 NL: 2.26E6
T: + p ESI Full ms2 196.000 [10.070-250.000]



Şekil 4.59 1-Fenil-1H-indol'ün (8a) LC-MSMS spektrumu

4.2.3.6. 9-Fenil-9H-karbazol Sentezi (9a)

Azol nükleofil olarak karbazol (167.2 mg, 1.0 mmol) kullanıldı.



9-Fenil-9H-karbazol: Şeffaf yağimsı sıvı;

Verim: % 86 (208.7 mg);

R_f: 0.33 (n-hekzan);

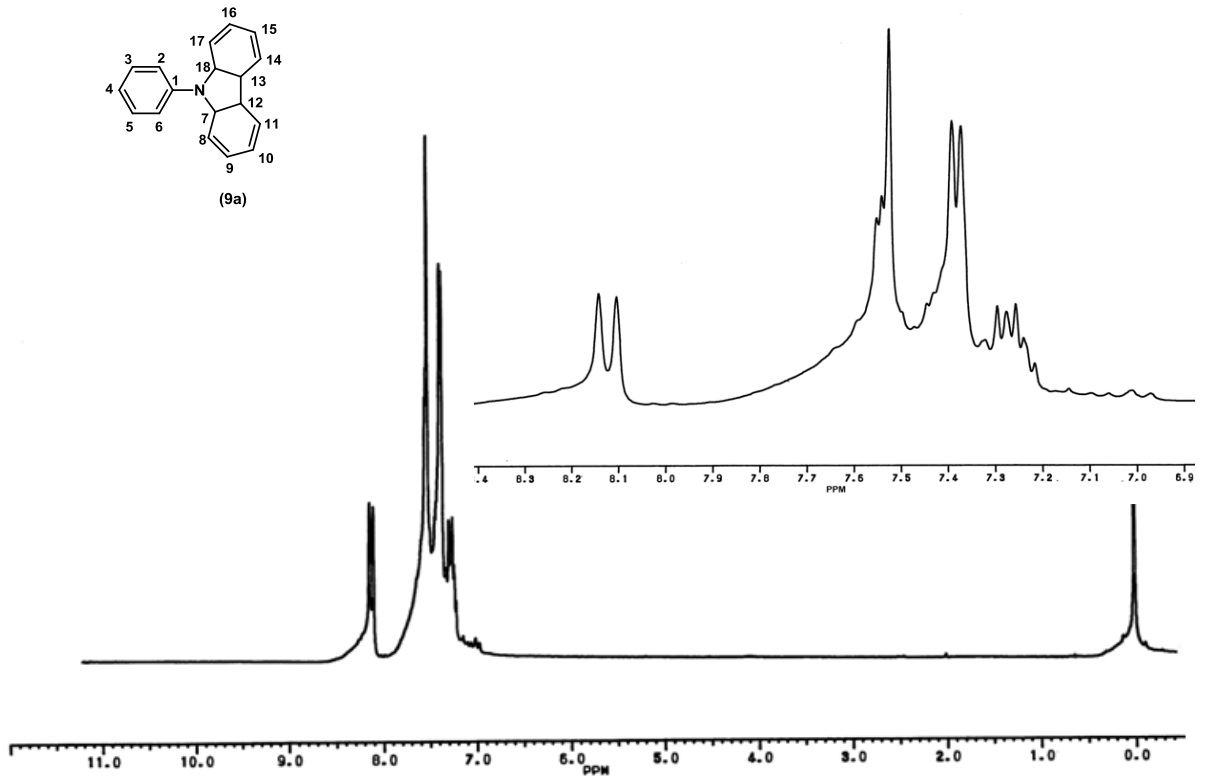
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3053, 2926, 1624, 1597, 1576, 1504, 1450, 1361, 1335, 1231, 1179, 1119, 1074, 1027, 1003, 926, 747, 697 cm^{-1} ;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 - 8.10 (d, 2H; H11, H14, J = 7.55 Hz), 7.55-7.52 (m, 4H; H3, H5, H8, H17), 7.47 - 7.37 (m, 5H; H2, H4, H6, H9, H16), 7.25 - 7.31

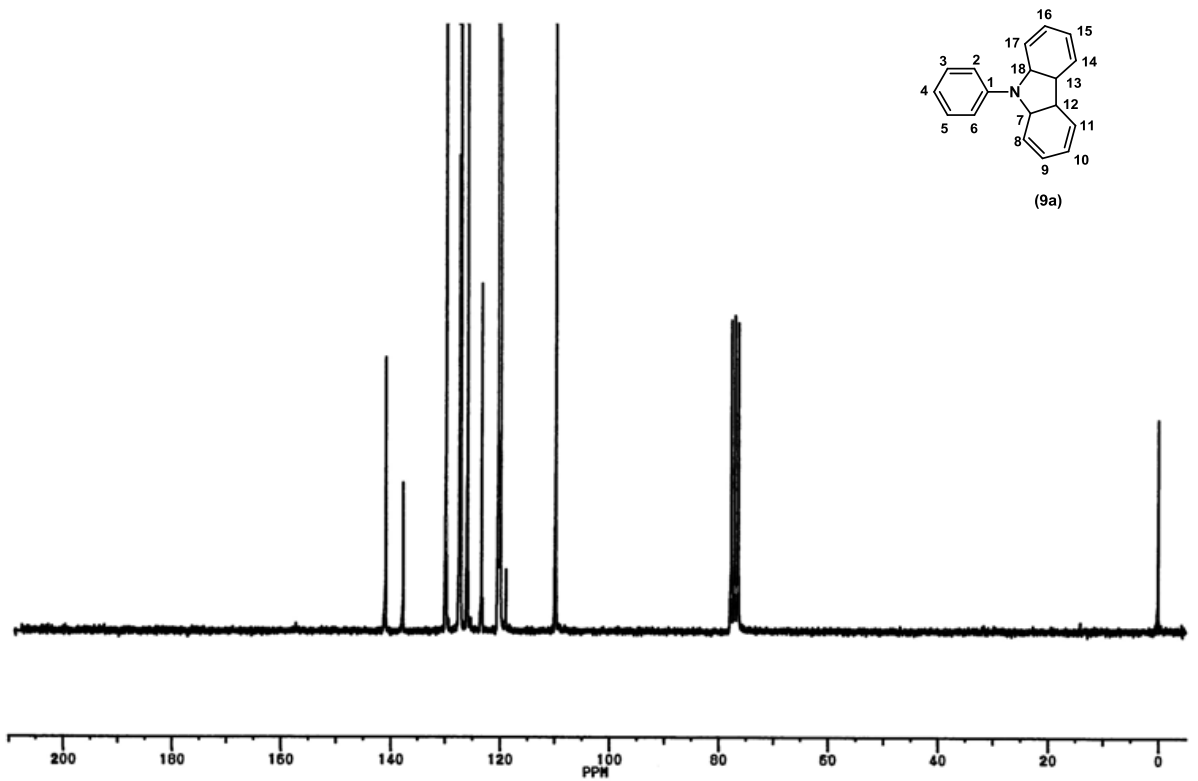
ppm (m, 2H; H10, H15);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 140.89 (C7, C18), 137.7 (C1), 129.7 (C3, C5), 127.3 (C12, C13), 127.1 (C9, C16), 125.9 (C2, C6), 123.3 (C4), 120.2 (C10, C15), 119.8 (C11, C14), 109.7 ppm (C8, C17);

ESI-MSMS m/z (bağıl bolluk): 243.00 [M+H], 213.39, 193.08, 128.32, 123.31, 102.07 (100), 83.93, 81.13, 62.44.

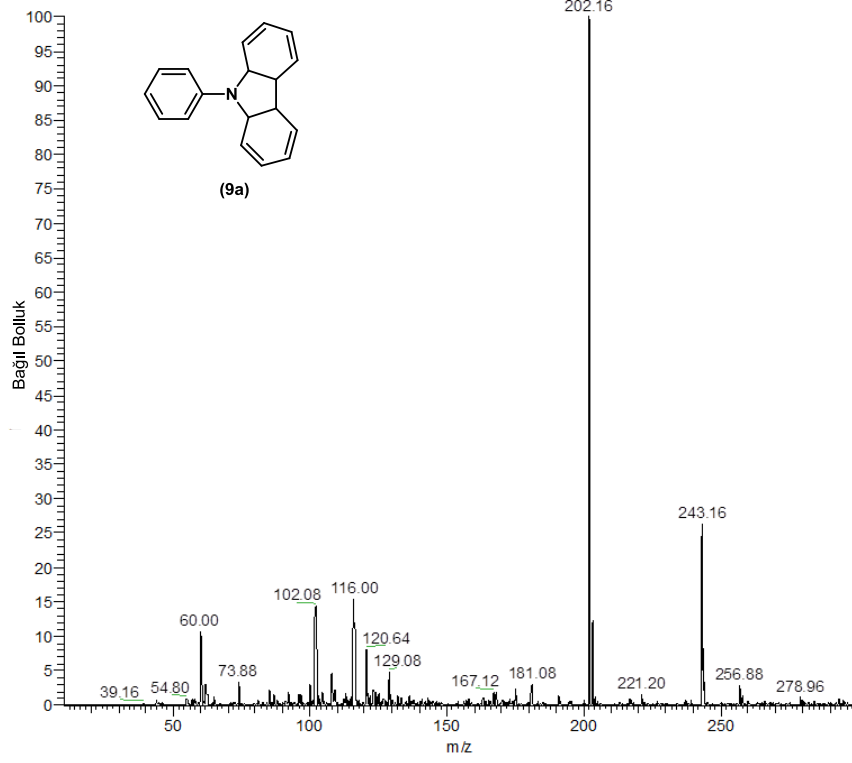


Şekil 4.60 9-Fenil-9H-karbazol'ün (9a) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu



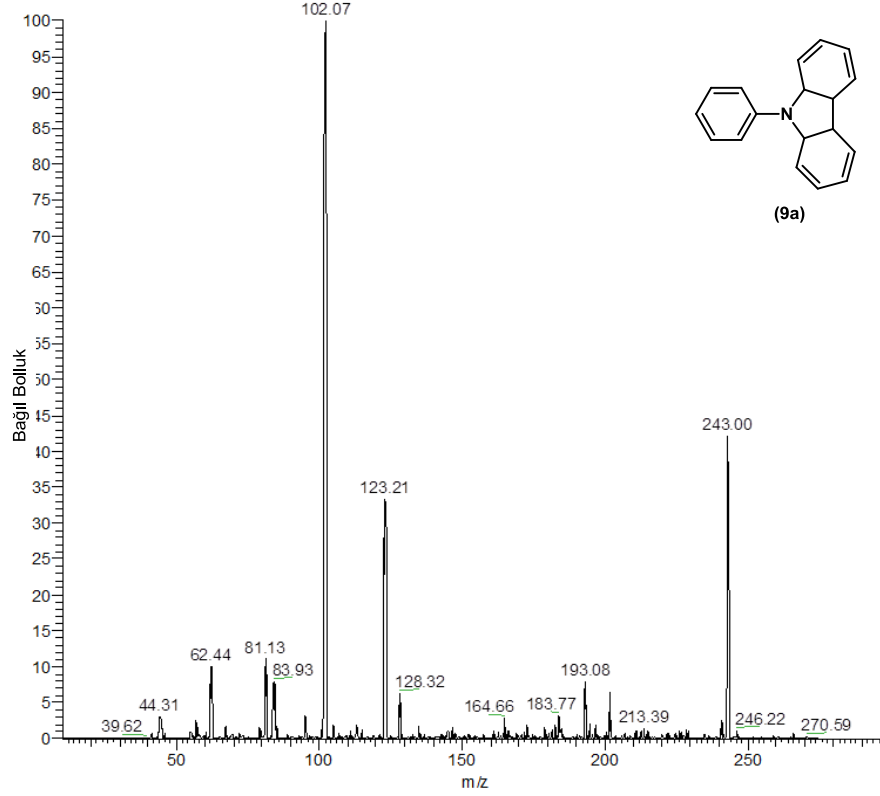
Şekil 4.61 9-Fenil-9H-karbazol'ün (9a) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

9a#96-118 RT: 1.17-1.43 AV: 23 SB: 71 0.01-0.86 NL: 3.54E6
T: + p ESI Q1MS [10.040-500.000]



Şekil 4.62 9-Fenil-9H-karbazol'ün (9a) LC-MS spektrumu

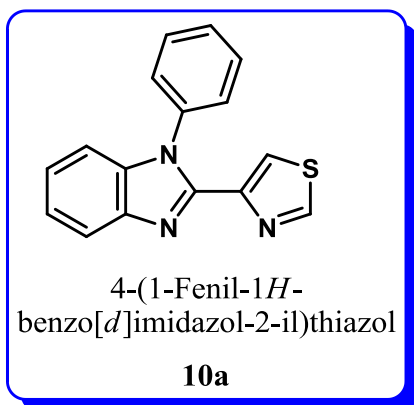
9a#151-170 RT: 1.75-1.93 AV: 20 NL: 6.04E5
T: + p ESI Full ms2 243.000 [10.070-275.000]



Şekil 4.63 9-Fenil-9H-karbazol'ün (9a) LC-MSMS spektrumu

4.2.3.7. 4-(1-Fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)thiazol Sentezi (10a)

Azol nükleofil olarak tiyabendazol (210.3 mg, 1.0 mmol) kullanıldı. Reaksiyon DMSO:Su karışımında (1:1) gerçekleştirildi. Reaksiyonun TLC ile takibinde kloroform/metanol (95:5) çözelti karışımı kullanılmıştır. Kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri sırasında ise kloroform/metanol karışımı silikajelin hapsettiği çözelti hacmi dikkatte alınarak 100:0, 99:1 ve 98:2 oranlarında sırasıyla kullanılmıştır.



4-(1-Fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)thiazol:

Sarı katı kristal;

Verim: % 73 (201.6 mg);

e.n.: 212-214 °C;

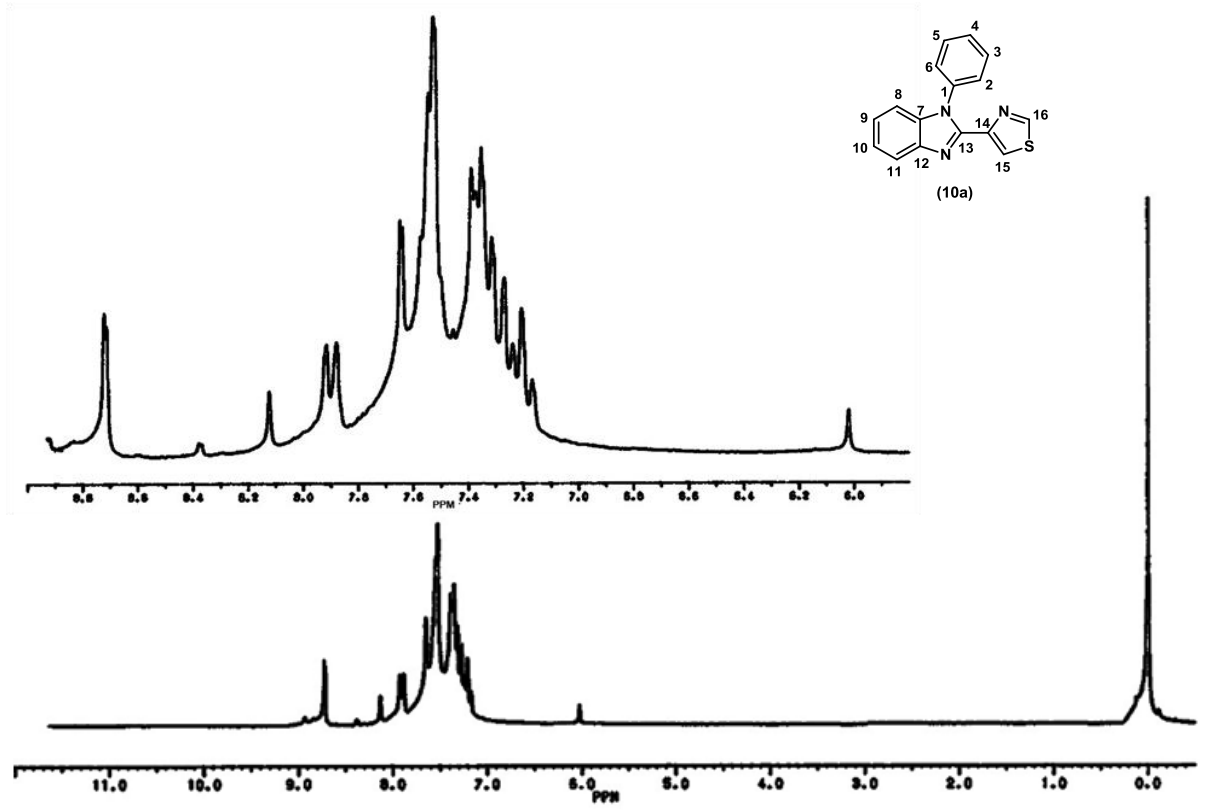
R_f: 0.60 (kloroform / metanol 95:5);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3107, 3077, 1592, 1584, 1501, 1491, 1473, 1452, 1401, 1363, 1322, 1279, 1218, 1189, 1152, 1070, 1010, 935, 880, 836, 745 cm⁻¹;

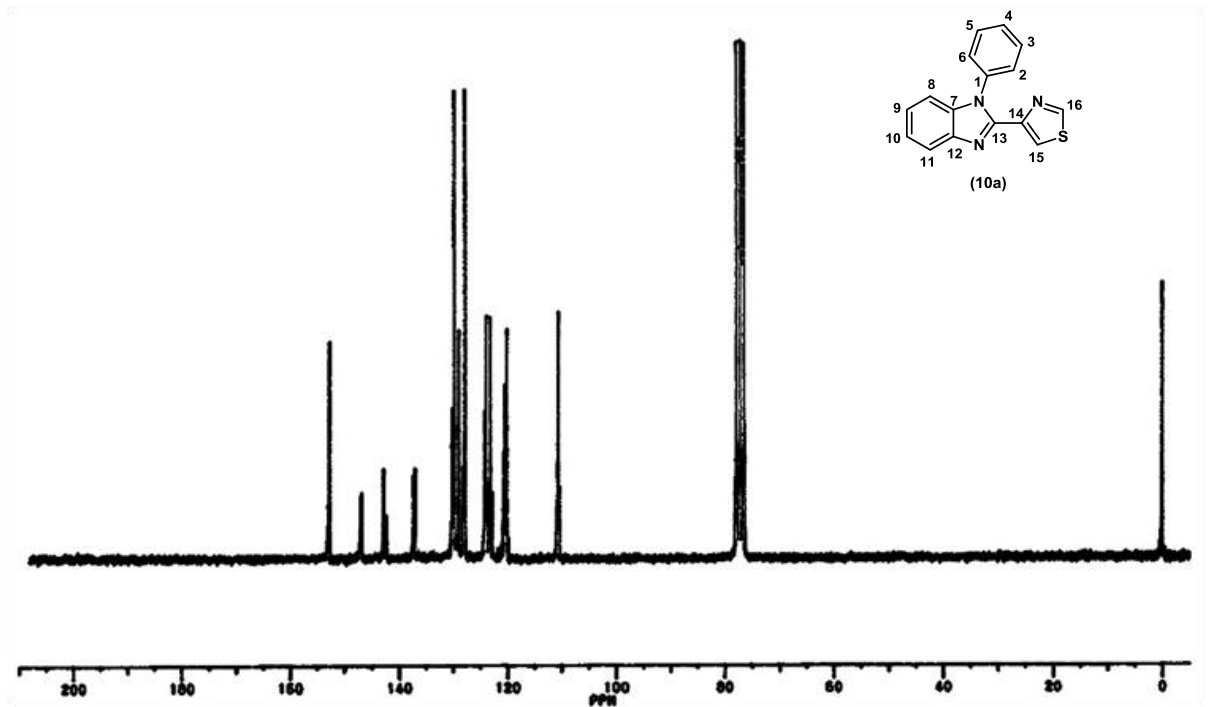
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 - 8.71 (d, 1H; H16, J = 3.4 Hz), 8.12 (s, 1H; H15), 7.91 - 7.87 (d, 1H; H8, J = 7.3 Hz), 7.64 - 7.63 (d, 1H; H11), 7.57 - 7.52 (m, 2H; H3, H5), 7.45 - 7.16 ppm (m, 5H; H2, H4, H6, H9, H10);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 152.8 (C16), 146.9 (C12), 142.7 (C14), 142.2 (C13), 137.2 (C1), 136.9 (C7), 129.6 (C3, C5), 128.02 (C4), 127.6 (C2, C6), 123.7 (C10), 123.1 (C9), 120.4 (C15), 119.8 (C11) 110.4 ppm (C8);

ESI-MSMS *m/z* (bağıl bolluk): 277.91 [M+H], 260.90, 250.82, 243.89, 219.04 (100), 205.88, 193.98, 174.19, 167.02, 147.84, 131.04, 104.09, 77.28.

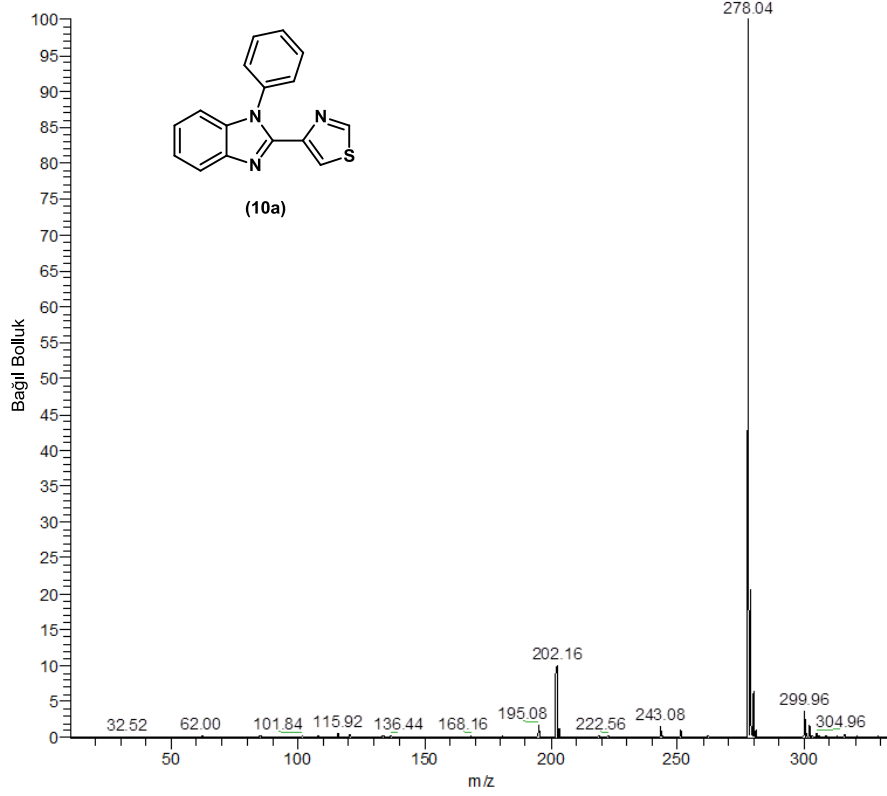


Şekil 4.64 4-(1-Fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (**10a**) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu



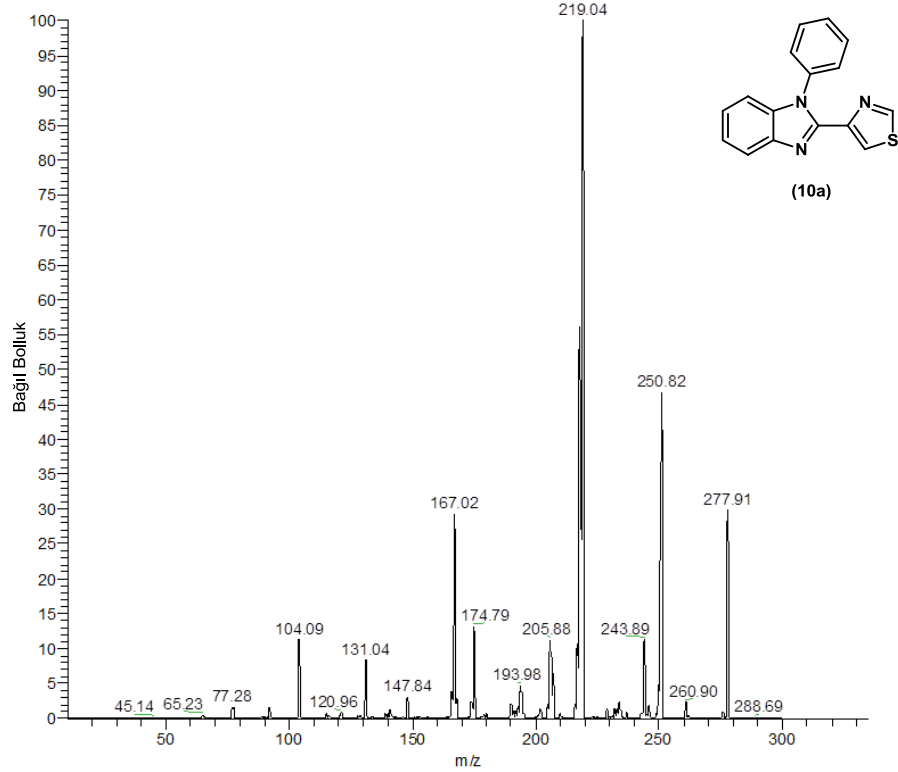
Şekil 4.65 4-(1-Fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (**10a**) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

10a #97-105 RT: 1.17-1.27 AV: 9 SB: 72 0.01-0.87 NL: 2.71E7
T: + p ESI Q1MS [10.040-500.000]



Şekil 4.66 4-(1-Fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (10a) LC-MS spektrumu

10a #119-139 RT: 1.42-1.60 AV: 20 NL: 3.82E7
T: + p ESI Full ms2 278.000 [10.070-300.000]



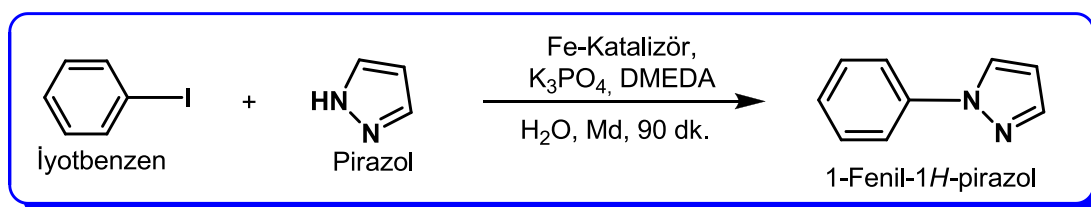
Şekil 4.67 4-(1-Fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (10a) LC-MSMS spektrumu

5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1 Pirazolün Aril İyodürler İle Fe-Katalizli N-Arilasyonu

Çalışmanın başlangıcında, bir arilasyon reaktifi olarak seçilen iyotbenzen ve nükleofilik kapasitesi nispeten yüksek bir azol türevi olan pirazol'den hareketle, karşılık gelen N-arilasyon ürünü olan 1-fenil-1H-pirazol'ün eldesi, model reaksiyon olarak seçildi. Bu reaksiyon üzerinden ılıman reaksiyon şartlarının geliştirilmesi sağlandı. Sulu ortamda, Fe-katalizörler beraberinde ve mikrodalga ışıma kullanılarak, hedef ürünün sentezine yönelik denemeler yapıldı ve bir yöntem oluşturuldu. Yine çeşitli ligantlar ve bazlar varlığında, değişen süre ve sıcaklıklarda denemeler yapılarak en uygun reaksiyon şartları belirlendi.

Öncelikle, farklı demir tuzları (Fe_2O_3 , FeCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ vs.) seçilerek, bir diammin ligant olan, N,N'-dimetiletilendiamin ve baz olarak tercih edilen K_3PO_4 varlığında katalizör kaynağı olarak kullanılabilecek en uygun demir tuzunun belirlenmesi sağlandı.

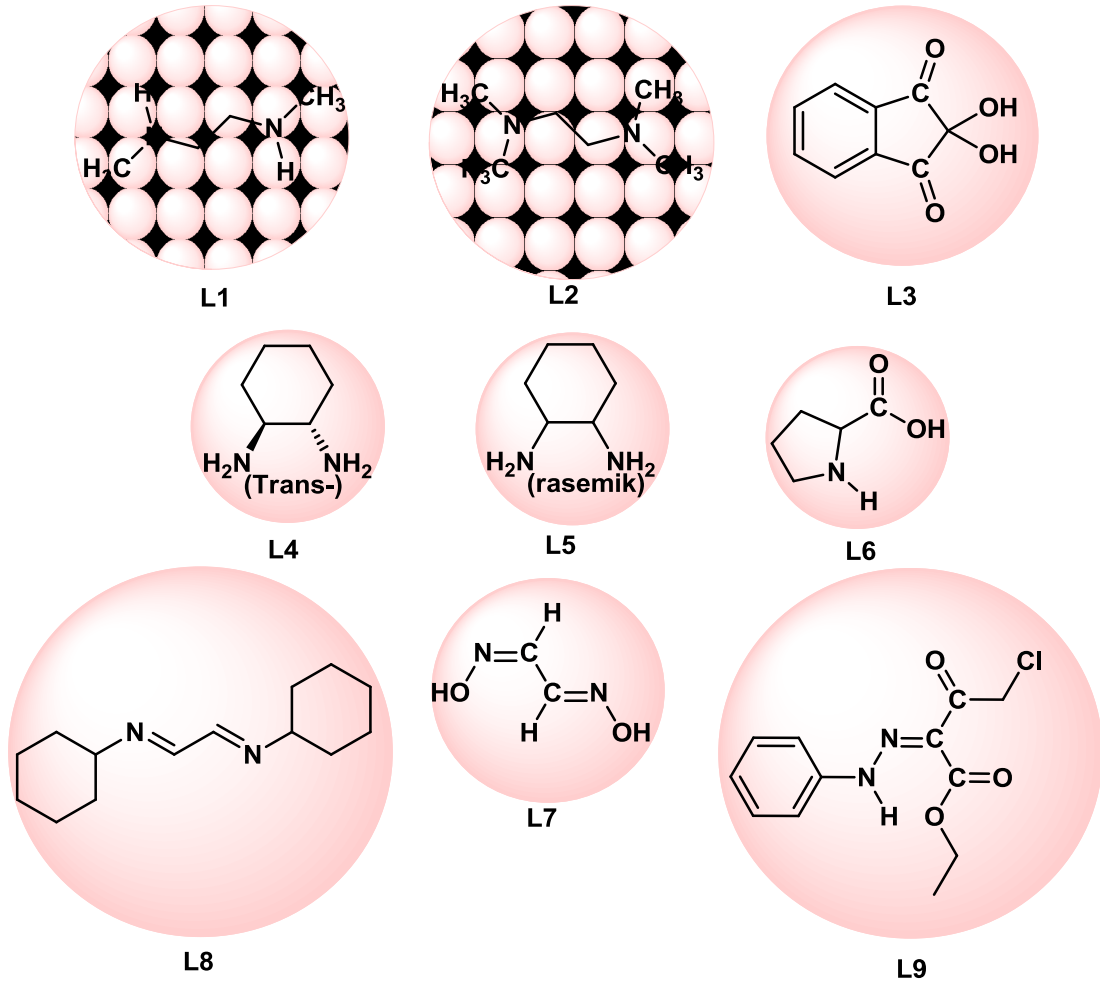


Çizelge 5.1 Farklı Fe-tuzları varlığında elde edilen veriler

No	Katalizör [% 10 mol]	Baz [2 eşdeğer]	T [°C]	Verim [%]
1	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	K_3PO_4	135	96
2	FeCl_3	K_3PO_4	135	95
3	Fe_2O_3	K_3PO_4	135	96
4	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$	K_3PO_4	135	65
5	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	K_3PO_4	135	57
6	$\text{Fe}(\text{OAc})_3$	K_3PO_4	135	53
7	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	K_3PO_4	135	47
8	FeCl_2	K_3PO_4	135	42
9	$\text{Fe}(\text{SO}_4) \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	K_3PO_4	135	41

Değiştirilen Fe-tuzları varlığında elde edilen sonuçlar, diamin ligant olarak seçilen DMEDA ve baz olarak kullanılan K_3PO_4 varlığında üç değerlikli demir tuzlarının, iki değerlikli olanlara oranla daha etkili katalizörler olduğunu göstermektedir. Fe_2O_3 , $FeCl_3$ ve $FeCl_3.6H_2O$ tuzları beraberinde elde edilen verimler birbirine yakın olmakla birlikte maliyeti ve temin edilebilirliğinin kolaylığı dikkate alındığında, $FeCl_3.6H_2O$ 'nun tercih edilebilecek en uygun katalizör olduğu görüldü (Çizelge 5.1).

Katalizör kaynağı olarak kullanılacak demir tuzunun seçimi yapıldıktan sonra, değişik ligantlar seçilerek bu demir tuzu ile uygun, etkili, ucuz ve kolay ayrıştırılabilir katalitik çiftler oluşturuldu. Ligant seçimi yapılırken literatürdeki çalışmalarda sıklıkla kullanılan dimetiletilendiamin (L1; DMEDA), tetrametiletilendiamin (L2; TMEDA), *trans*-sikloheksandiamin (L4; *trans*-CyDA) ve sikloheksandiamin (L5; CyDA) gibi N,N- çift dişli ligantların yanı sıra, ninhidrin (L3), L-prolin (L6) ve oksaldehit dioksim (L7) gibi N,O- ve O,O- tipi çift dişli ligantlara da yer verildi. Yine bir diimin ligant olan L8 ve hidrazon türevi ligant olarak L9 kullanımı ile literatürde yer almayan, alternatif katalitik sistemler geliştirildi (Şekil 5.1). Pirazol'ün, iyotbenzenle olan N-arilasyon reaksiyonu bu alternatif katalitik çiftler beraberinde, sulu ortamda, mikrodalgalar varlığında gerçekleştirildi.



Şekil 5.1 Katalitik çiftleri oluşturmakta kullanılan ligantlar

Çizelge 5.2 Farklı ligantlar varlığında elde edilen veriler

No	Katalizör [% 10 mol]	Ligant [% 20 mol]	Baz [2 eşdeğer]	Verim [%]
1	FeCl ₃ .6H ₂ O	L1	K ₃ PO ₄	96
2	FeCl ₃ .6H ₂ O	L2	K ₃ PO ₄	85
3	FeCl ₃ .6H ₂ O	L3	K ₃ PO ₄	5<
4	FeCl ₃ .6H ₂ O	L4	K ₃ PO ₄	96
5	FeCl ₃ .6H ₂ O	L5	K ₃ PO ₄	89
6	FeCl ₃ .6H ₂ O	L6	K ₃ PO ₄	31
7	FeCl ₃ .6H ₂ O	L7	K ₃ PO ₄	27
8	FeCl ₃ .6H ₂ O	L8	K ₃ PO ₄	16
9	FeCl ₃ .6H ₂ O	L9	K ₃ PO ₄	7

Elde edilen sonuçlar, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve diamin ligantlardan oluşan katalitik çiftlerin N-arilasyon reaksiyonları için kullanılabilecek etkili ve uygun katalitik sistemler olduğunu göstermiştir. Katalizörlerin çözünürlüğünü, kararlılığını arttırdığı ve metalin kümelenmesini önlediği düşünülen, bu ilave çift dişli diamin ligantların en iyisinin DMEDA olduğu görülmektedir. *Trans*-CyDA varlığında da aynı reaksiyon verimleri ile ürün oluşumu gerçekleşse de bu ligantın yüksek maliyeti, temin edilebilirliği ve kullanılabilirliğinin getirdiği sınırlamalar, DMEDA'ı daha avantajlı kılmaktadır.

Öte taraftan N,O- ve O,O- tipi çift dişli ligantlar, oksaldehitdioksim, ninhidrin ve L-prolin varlığında ürün oluşumu düşük verimlerle gerçekleşmiştir. Bu durum söz konusu ligantların reaksiyon çözücüsü olarak seçilen sudaki çözünürlüklerinin düşük olmasına ve oluşturdukları katalitik kompleksin azol nükleofilin saldırısını sterik olarak engelleyebilecek olmasına atfedilebilir.

Literatürde yer almayan, alternatif bir diimin türevi ligant L8 ve hidrazon türevi ligant olarak L9 kullanıldığında elde edilen verimler ise oldukça düşüktür. Yine bu ligantlar varlığında ayrıştırma ve saflaştırma aşamalarında ilave işlemlere gerek duyulmaktadır. Yüksek erime noktalı bu ligantların suda ki çözünürlüklerinin düşük olması ve Fe-katalizörlerin koordinasyonunu, uygun düzlemsel açılara sahip olmadıklarından etkili bir şekilde gerçekleştirememeleri, bu durumun sebepleri olarak görülebilir.

En etkin katalitik sistemin belirlenmesinden sonraki aşamada, uygun reaksiyon koşulları belirlenirken, reaksiyonun temel bileşenlerinden olan baz seçimi, farklı inorganik bazlar varlığında reaksiyon denemeleri yapılarak tespit edildi (Çizelge 5.3).

Çizelge 5.3 Farklı bazlar varlığında elde edilen veriler

No	Katalizör [%10 mol]	Ligant [%20 mol]	Baz [2 eşdeğer]	Verim [%]
1	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	L1	K_3PO_4	96
2	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	L1	K_2CO_3	89
3	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	L1	Cs_2CO_3	86
4	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	L1	KOBu^t	58
5	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	L1	NaOH	44
6	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	L1	KOH	35

Arilasyon reaksiyonlarında baz seçimi kullanılan başlangıç reaktiflerinin nitelik ve özelliklerine göre farklılık arz edebilmektedir. Mesela Buchwald organik çözücü (DMSO) varlığında yaptıkları çalışmada, pirazol hidrojeninin daha asidik olmasından dolayı K_2CO_3 'ın pirazollerin N-arilasyonunda K_3PO_4 'a oranla daha ideal bir baz olduğunu savunmuştur. Çalışmamızda ise reaksiyon çözücüsü olarak su kullanılmıştır ve elde edilen sonuçlar Buchwald'ın önerisinin aksine K_3PO_4 'ın, Fe-katalizli sistemde, sulu ortamda daha ideal bir baz olduğunu ortaya koymuştur.

Bunun yanında geliştirilen katalitik sistemde, organik çözücüler varlığında gerçekleştirilen literatür çalışmalarına göre daha etkili olmasına rağmen pahalı ve neme karşı duyarlı olan Cs_2CO_3 yerine, daha ucuz ve kararlı olan K_3PO_4 ve K_2CO_3 gibi bazların kullanılabilmesi ve sulu ortamda daha iyi sonuçlar elde edilmesi, geliştirilen bu katalitik sistemi ekonomik açıdan da avantajlı kılmaktadır (Kuyl ve ark., 2005).

Çizelge 5.4 Değişken reaksiyon şartlarında elde edilen veriler

No	Katalizör [% mol]	Baz [eşdeğeri]	Ligant [% mol]	T [°C]	Süre [dk]	Verim [%]
1	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	K_3PO_4 (2)	L1 (20)	135	90	96
2	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (20)	K_3PO_4 (2)	L1 (40)	135	90	85
3	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (5)	K_3PO_4 (2)	L1 (10)	135	90	74
4	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	K_3PO_4 (2)	L1 (20)	120	90	72
5	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	K_3PO_4 (2)	L1 (20)	110	90	58
6	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	K_3PO_4 (2)	L1 (20)	135	60	88
7	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	K_3PO_4 (2)	L1 (20)	135	120	95
8	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	K_3PO_4 (1,5)	L1 (20)	135	90	54
9	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	K_3PO_4 (1)	L1 (20)	135	90	47
10	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	K_3PO_4 (4)	L1 (20)	135	90	83
11	-	K_3PO_4 (2)	L1 (20)	135	90	0
12	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	-	L1 (20)	135	90	11
13	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (10)	K_3PO_4 (2)	-	135	90	29
14	Cu_2O (5 ppm)	K_3PO_4 (2)	L1 (20)	135	90	13

Katalizör, ligant ve baz seçimi yapıldıktan sonra, en uygun reaksiyon şartlarının belirlenmesi adına, bu bileşenlerin stokiometrik oranlarında ve reaksiyonun süre ve sıcaklık parametrelerinde de değişiklikler yapıldı. Kaydedilen sonuçlar ayrı ayrı ele alındığında; katalitik sistemi oluşturan katalizör ve ligant çiftinin arttırılan mol

miktarlarının, reaksiyon veriminde artışın aksine düşüşe sebep olduğu (Çizelge 5.4; veri 2), azaltılan mol miktarlarında ise katalitik sistemin etkinliğinin azaldığı ve verimin düştüğü gözlemlendi (Çizelge 5.4; veri 3). Katalizör kullanılmadığı durumda ürün oluşumunun gerçekleşmediği buna karşın sadece ligant kullanılmadığında reaksiyonun % 29 verimle de olsa dönüşüm gösterdiği belirlendi (Çizelge 5.4; veri 11,13).

Buchwald ve Bolm, arilasyon reaksiyonlarında katalizör kaynağı olarak kullanılan demir tuzlarının, ppm düzeyinde (safsızlık oranlarında) içerdikleri bakırın, bu reaksiyonlar üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Farklı kaynaklardan temin ettikleri FeCl_3 tuzlarını ($> 98 - 99.99$ metal saflığında), aril iyodürlerin arilasyon reaksiyonlarında kullanmışlar ve elde ettikleri sonuçlar ışığında, FeCl_3 saflığı ve kaynağının bu eşleşme reaksiyonlarında kritik öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir (Buchwald ve Bolm 2009).

Onların bu çalışması deneylerde kullandığımız Fe-tuzlarının içermeleri muhtemel safsızlık oranlarındaki bakır miktarlarını kontrol etmemizi ve deneylerimizi tekrar gözden geçirmemizi gerekli kıldı. Bu bağlamda katalizör kaynağı olan Fe-tuzlarının yanında, ppm düzeyinde Cu_2O ilavesi ile kontrol deneyleri yapıldı. Fe-katalizör yanında, ppm düzeyinde Cu_2O kullanılmasıyla elde edilen reaksiyon verimleri, kullanılmadığı durumdaki verimlerle karşılaştırıldığında de önemli değişimler gözlenmezken, Fe-katalizör olmaksızın, sadece 5 ppm Cu_2O kullanıldığında model reaksiyonun % 13 verimle ürüne gittiği gözlemlendi (Çizelge 5.4; veri 14). Bu sonuç katalizör kaynağı olarak kullanılan demir tuzunun, ppm düzeyinde (safsızlık oranında) içerdiği bakırın, bu reaksiyon üzerinde etkisinin olmadığını göstermektedir.

Bazın eşdeğer miktarı açısından bakıldığında, arttırılan baz eşdeğer miktarlarında reaksiyon veriminin artmadığı, azaltılan eşdeğer baz miktarlarında ise reaksiyon veriminin önemli oranda düştüğü görüldü (Çizelge 5.4; veri 8,9,10). Öte yandan baz kullanılmadığı durumda reaksiyon oldukça düşük verimle gerçekleşmiştir (Çizelge 5.4; veri 12). Bu sonuçlar bazın reaksiyon ortamındaki konsantrasyon'unun kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir. Zira alkali ortam, organik bileşiklerin süspanse edilerek sarılmasına ve reaktifler için etkili temas yüzeylerinin oluşmasına yol açmaktadır, bu da reaksiyonun hızlanması ve reaksiyon veriminin artması anlamını taşımaktadır. Benzer bir çalışmada Kwong ve arkadaşları 2M ile 4M arasında tuttıkları baz konsantrasyonunun önemini vurgulamışlar ve sonuçlarını hemen hemen aynı gerekçelerle açıklamışlardır (Kwong ve ark., 2009).

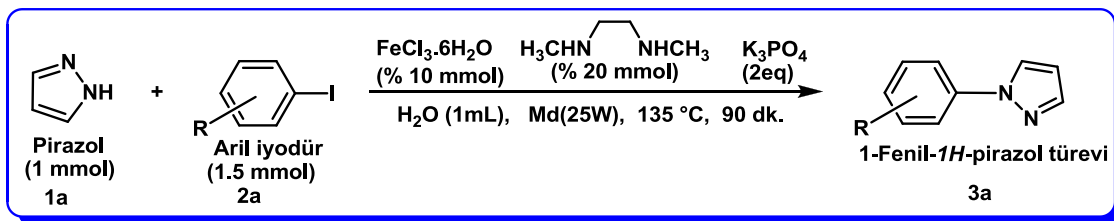
Geliştirilen katalitik sistemin mikrodalga ortamında kullanılması ile yüksek reaksiyon sıcaklıkları gerektiren (~ 200 °C) bu eşleşme reaksiyonu, daha düşük sıcaklıklarda ve daha yüksek verimle gerçekleştirildi (Çizelge 5.4; veri 3,4,5). Klasik koşullarda oldukça uzun reaksiyon süreleri (12-72 saat) gerektiren bu arilasyon reaksiyonunda mikrodalga ışıma yardımıyla oldukça kısa sürede çok iyi kabul edilebilecek verimlere ulaşıldı (Çizelge 5.4; veri 1,6,7). Sonuç olarak N-arilasyon reaksiyonlarına uygulamak üzere geliştirdiğimiz Fe-katalizli sistem için en uygun sıcaklık 135 C°, en uygun süre ise 1.5 saat olarak belirlendi.

N-Arilasyonunda kullanılan çıkış reaktiflerinin miktarları değiştirilerek de reaksiyon denemeleri yapıldı. Buna göre, iyotbenzenin stokiyometrik oranının fazla tutulduğu durumda (1.5 mol) daha iyi sonuçlar elde edildi. Burada iyotbenzenin aşırısının aynı zamanda organik faz için çözücü gibi davrandığı düşünülebilir. Beri taraftan azol nükleofil olarak kullanılan pirazol'un arttırılan stokiyometrik oranlarında (1.2 ve 1.4 mol) reaksiyon verimlerinde kayda değer gelişme gözlenmedi. Ancak ligant kullanılmadığı durumda arttırılan pirazol miktarının reaksiyon verimlerinde nispeten de olsa bir artışa yol açtığı gözlemlendi. Bu durum pirazol'un aşırısının aynı zamanda ligant vazifesi görmüş olması ile açıklanabilir.

Netice itibari ile nükleofilik kapasitesi yüksek bir azol türevi olan pirazol'un, bir arilasyon reaktifi olan iyotbenzen ile N-arilasyonu çeşitli Fe-tuzları ve farklı ligantlardan oluşan katalitik çiftler beraberinde, değişik bazlarla birlikte, sulu ortamda, mikrodalgalar varlığında, değişken süre ve sıcaklıklarda gerçekleştirilerek, en uygun reaksiyon şartlarının belirlenmesi sağlanmıştır.

Optimize edilen reaksiyon şartlarında farklı sübstitüe aril iyodürlerin pirazol ile N-arilasyonu kısa sürelerde, yüksek verimlerle gerçekleştirildi. Literatüre bu zamana kadar hetero halkalı azollerin sentezinin gerçekleştirilmesinde yararlanılan Ullmann reaksiyon şartlarının, geliştirilen alternatif katalitik sistemler varlığında iyileştirilmesi ile elde edilen reaksiyon verimleri (% 33-98) dikkatte alındığında, kaydedilen reaksiyon verimleri oldukça iyi olduğu görülmektedir (Thomas ve Ley, 2003; Antilla ve ark., 2004; Bletskeya ve Cheprakov, 2004; Evano ve ark., 2008; Taillefer ve ark., 2004, 2007, 2009).

Elde edilen ürünler kromatografik olarak saflaştırılarak IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, LC-MS ve LC-MSMS spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır.



Çizelge 5.5 Fe-Katalizli olarak sentezlenen N-aril pirazoller ve izole reaksiyon verimleri

No	(Hetero) Aril İyodür	Aril Pirazol Ürünü	Verim (%)	No	(Hetero) Aril İyodür	Aril Pirazol Ürünü	Verim (%)
1			96	7			89
2			76	8			17
3			82	9			15
4			87	10			93*
5			81	11			85*
6			87	12			86

* Reaksiyon 90 °C'de gerçekleştirildi.

Aril iyodürlerin bağlı bulundukları süstitüe grupların, geliştirilen Fe-katalizli N-arilasyon reaksiyonu üzerine etkisi incelendiğinde, *meta* ve *para*-süstitüe aril iyodürler varlığında ürün oluşumları oldukça yüksek verimlerle gerçekleşirken, *orto*-süstitüe aril iyodürler varlığında nisbeten daha düşük verimlerde dönüşüm gözlemlendi (Çizelge 5.5). Bu durum reaksiyon merkezine yakın *orto*-süstitüenlerin oluşturdukları sterik engellemenin bir sonucu olarak yorumlanabilir. Azol nükleofilin, Fe-ligant kompleksine koordine olmasıyla oluşan ürüne, aril halojenürün yükseltgen katılması, içerdiği *orto*-süstitüentin sterik engellemesi nedeniyle kısmen de olsa zayıftır. Bu durumda indirgen eliminasyona uğrayacak olan kenetlenme ürününün

oluşum şansını azaltmakta ve netice itibari ile reaksiyon veriminin düşmesine yol açmaktadır.

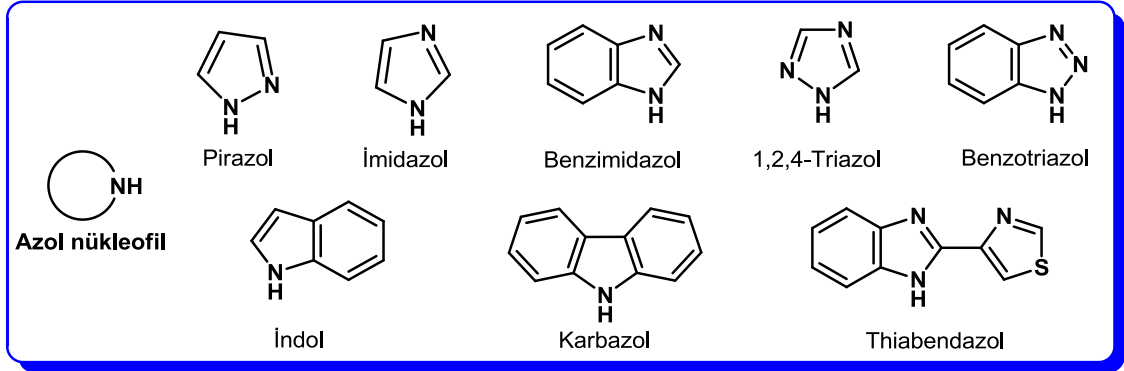
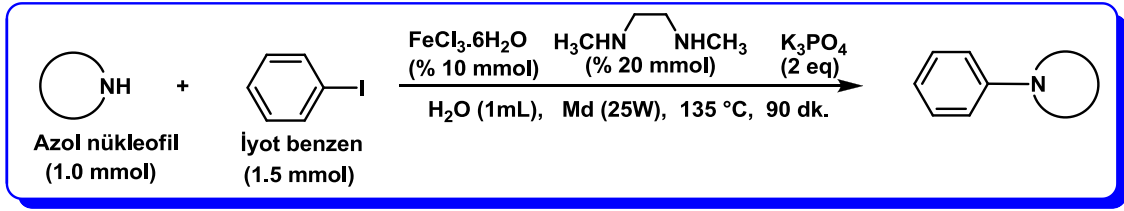
Sonuçlar sübstitüe grupların niteliği açısından ele alındığında eşleşme reaksiyonunun, elektron çekici sübstitüentler varlığında daha etkin bir şekilde gerçekleştiği gözlenirken, elektron verici sübstitüentler bağlı olduğu durumda daha dezavantajlı olduğu görüldü. Mesela *para*-nitroiyotbenzenin arilasyon kaynağı olarak kullanıldığı eşleşme reaksiyonu daha düşük sıcaklıkta gerçekleştirilmesine rağmen, karşılık gelen ürüne dönüşüm oldukça yüksek verimle sağlanmıştır (Çizelge 5.5, veri 10). Beri taraftan orto-triflorometiliyotbenzen'deki $-CF_3$ grubu elektron çekici olmasına rağmen orto pozisyonunda oluşu nedeniyle meydana gelen sterik engellemeden dolayı oldukça düşük verimle eşleşme reaksiyonu vermiştir (Çizelge 5.5, veri 8).

4-Bromiyotbenzenin arilasyon reaktifi olarak tercih edildiği durumda, TLC sonuçlarına göre tek bir ürün oluşmuş ve spektral analiz (LC-MSMS) sonucunda bu ürünün 1-(4-Bromofenil)-1*H*-pirazol (**3f**) olduğu belirlenmiştir. Aril halojenürlerin reaktivitesi açısından değerlendirme imkanı sunan bu sonuca göre, aril iyodürler, aril bromürlere oranla daha reaktif arilasyon kaynaklarıdır (Çizelge 5.5, veri 12).

Sübstitüe grupların reaksiyon mekanizması üzerine etkisini araştıran birçok araştırma grubunun vardığı ortak sonuç, aril sübstitüentlerin N-arilasyon reaksiyonlarının hızı üzerine etkisinin, çok zayıf veya hiç olmadığı yönündedir (Allen, 2004; Tallefer, 2004a). Çalışmamızda gerek elektron verici, gerekse elektron çekici sübstitüentler içeren aril iyodürlerin N-arilasyonunda elde edilen oldukça iyi verimler, sübstitüentlerin doğasının N-arilasyon'unun hızı üzerine nispeten zayıf bir etkisinin olduğunu göstermektedir.

5.2 Azollerin İyotbenzen İle Fe-Katalizli N-Arilasyonu

N-Aril pirazollerin sulu ortamda mikrodalgalar varlığında sentezinde oldukça iyi sonuçlar veren Fe-katalizli katalitik sistemin farklı N-aril azollerin sentezinde de kullanılabilir olup olmadığı çalışmanın devamında test edilmiştir. Bu amaç doğrultusunda pirazol dışında seçilen diğer azol nükleofiller (imidazol, benzimidazol, indol vs.), optimize edilen reaksiyon şartlarında iyotbenzenle tepkimeye sokularak karşılık gelen N-aril azoller sentezlenmiştir (Çizelge 5.6).

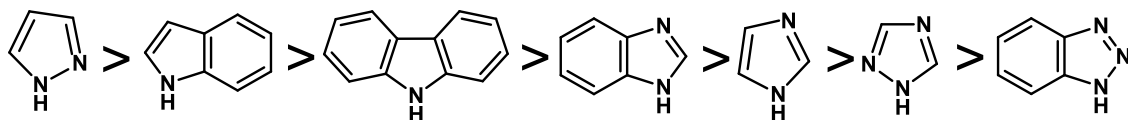


Çizelge 5.6 Fe-Katalizli olarak sentezlenen N-aril azoller ve izole reaksiyon verimleri

No	Azol Nükleofil	N-Arilazol Ürünü	Verim (%)	No	Azol Nükleofil	N-Arilazol Ürünü	Verim (%)
1			96	6			95
2			18	7			82
3			29	8			<5
4			15				
5			14				

Elde edilen sonuçlar nükleofilik kapasitesi pirazole göre nispeten daha düşük olan imidazol, 1,2,4-triazol, benzotriazol, benzimidazol gibi azollerin geliştirilen bu reaksiyon şartlarında düşük verimlerle ürüne gittiğini göstermiştir. Diğer taraftan indol ve karbazol reaktifleri ise sırasıyla % 95 ve % 82 gibi yüksek verimlerle arillenmişlerdir

(Çizelge 5.6). Sonuç olarak geliştirilen Fe-katalizli katalitik sistem varlığında ve belirlenen reaksiyon koşullarında, tercih edilen azol serisinin bağıl reaktiviteleri arasında aşağıdaki gibi bir ilişki gözlenmiştir;

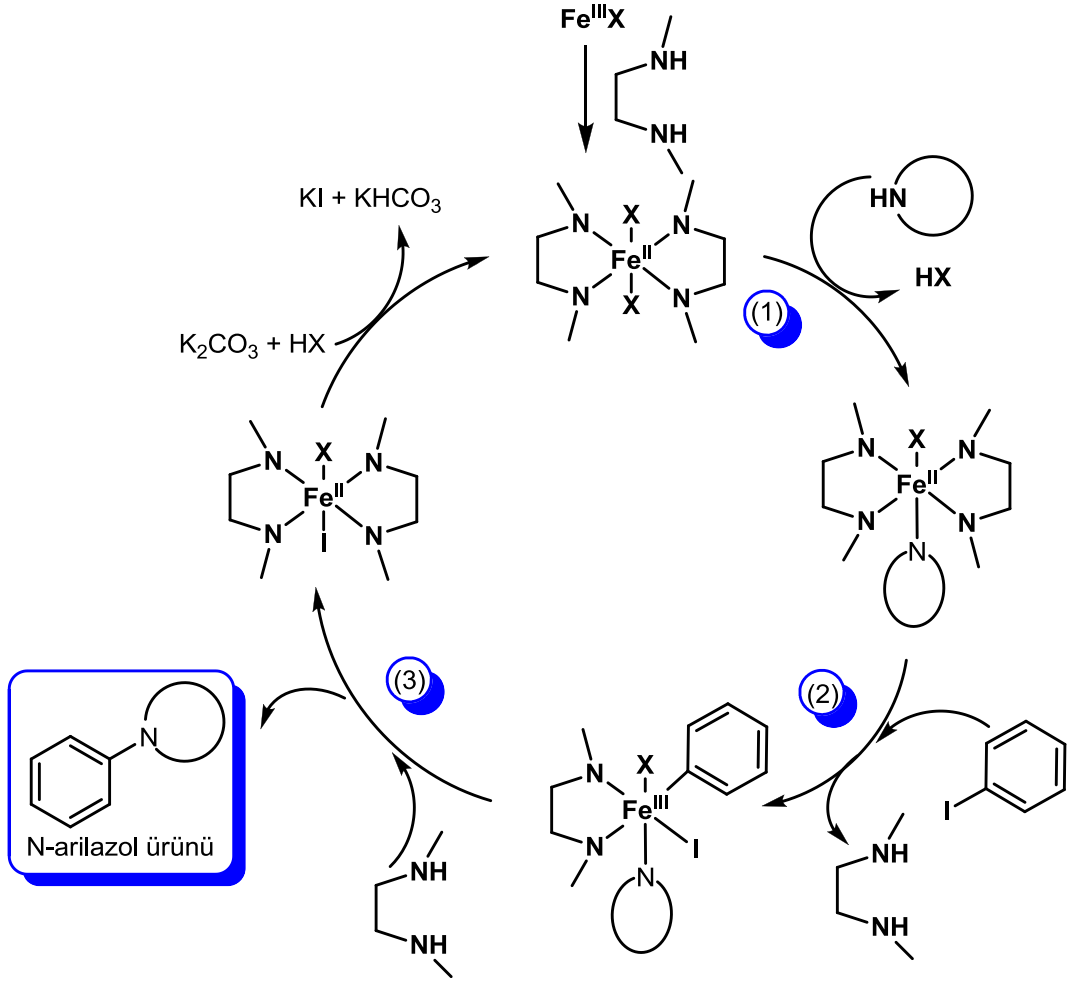


Belirlenen reaksiyon şartlarına, N-arilasyonunda kullanılan reaktiflerin niteliğine ve tercih edilen azol serilerinin türüne göre doğal olarak farklılaşabilecek bu reaktivite sıralamasının, literatürde tanımlanan sıralamalar ile uyumlu olduğu görülmektedir (Taillefer 2004b, Evano, 2004).

Seçilen azol nükleofillerin N-arilasyon reaksiyonlarındaki bu bağıl reaktiviteleri, nükleofiliklik, katalizörle kompleks oluşturma kabiliyetleri ve baz yardımıyla protonlarını kaybetme kolaylığı (asitlik) gibi birkaç parametre arasındaki karmaşık etkileşimler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Genel bir değerlendirme yaptığımızda pirazol'un imidazolden çok daha reaktif olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumun sebebini, pirazolat anyonunun α -etkisinin, nükleofilik kabiliyetin artışından ve dolayısıyla reaksiyonun hız artışından sorumlu olmasıyla açıklanabilir. Her iki substratında benzer pK_{HA} değerlerine sahip olması, bu durumun baz yardımıyla proton kaybetme kolaylığındaki farklılık sonucu ortaya çıkmadığının delili niteliğindedir.

İndol ve karbazol, nükleofilik kapasiteleri ve C-N bağı oluşumunda indirgen ayrılmaya uğrama kabiliyetlerinin çok yüksek olması sebebiyle, imidazolden çok daha reaktiftirler. 1,2,4-Triazol'un pirazol ve imidazolden daha az reaktif olması ise diazollerden triazollere giderken nükleofilik kabiliyetin azalmasına atfedilebilir (Taillefer, 2004b).

Literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmaları da dikkate alarak, geliştirilen reaksiyon şartlarında, aril iyodürlerin azol nükleofillerle demir katalizli eşleşme reaksiyonları için üç ana basamağı; (1) azol nükleofilin Fe-ligant kompleksine koordinasyonu, (2) aril halojenürün yükseltgen katılması, ve (3) kenetlenme ürününün indirgen ayrılması, içeren bir mekanizma önerilebilir (Şekil 5.2), (van Allen, 2004; Thomas ve Ley, 2003; Bletskaya ve Cheprakov, 2004; Taillefer ve ark., 2004, 2007; Periasamy ve ark., 2008; Sperotto ve ark., 2010, Teo, 2009).



Şekil 5.2 Azol nükleofillerin Fe-katalizli N-arilasyonu için genel mekanizma

5.3 Pirazolün Aril Halojenürler İle Cu-Katalizli N-Arilasyonu

5.3.1 Model Reaksiyonda En Uygun Şartların Belirlenmesi

Aril iyodürlerin azollerle N-arilasyonu Fe-katalizörler varlığında yüksek verimlerle gerçekleşmekle birlikte, aynı reaksiyon şartlarında çıkış reaktifi olarak aril bromürler kullanıldığında ürün oluşumu çok düşük verimlerle veya iz miktarlarda gerçekleşmektedir.

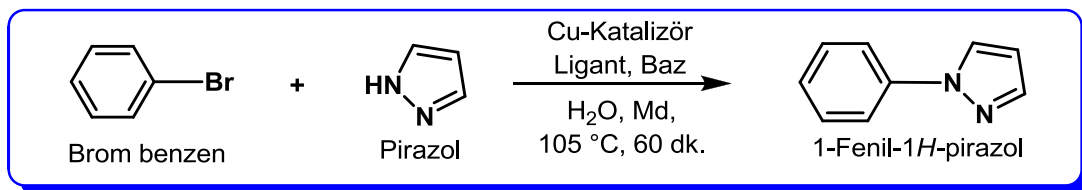
Lefevre ve arkadaşları dönüşümlü voltametri (CV) çalışmaları ile, $FeCl_3$ 'ün DMEDA varlığında, DMF içerisinde elektrokimyasal indirgenmesinin, $[Fe^0(DMEDA)_2]$ kompleksi oluşumuna yol açtığını göstermişler ve bu kompleksin arilbromürler ile $[Ar-Fe^{II}Br(DMEDA)_2]$ ara ürününü oluşturmak üzere bir oksidatif katılmaya uğradığını

CV, ESI-MS ve DFT çalışmaları ile tespit etmişlerdir. $[\text{ArFe}^{\text{II}}\text{Br}(\text{DMEDA})_2]$ kenetlenme ürününün nükleofilik bir reaktif olduğunu (H^+ ve CO_2 ile reaksiyon verdiğini) ve bir baz varlığında dahi katalitik C-N eşleşme reaksiyonlarında sıklıkla kullanılan N-nükleofiller (pirazol veya imidazol) ile reaksiyon vermeyeceğini, bu sebeple FeCl_3 ve DMEDA'dan oluşan katalitik çiftinin aril bromürlerin N-arilasyonunda aktif bir katalitik tür olmadığını belirtmişlerdir (Leverfe ve ark., 2011).

Öte yandan aril iyodürler özellikle süstitüe türevleri olmak üzere pahalı ve elde edilmeleri, daha zor şartları ve basamaklı reaksiyonları (diazolama gibi) gerektiren reaktiflerdir. Aril bromür türevleri ise daha ucuz ve daha kolay elde edilebilir reaktiflerdir. Zira endüstriyel uygulamalarda daha ilgi çekici ve daha çok tercih edilen türevlerdir. Mesela Sashun Kimya Şirketi 2007 yılında, Tallefer ve grubunun geliştirildiği Cu-katalizli katalitik sistem varlığında, C-N eşleşme reaksiyonunda arilasyon kaynağı olarak aril bromürleri kullanarak, birkaç ton eşleşme ürününü ilk defa endüstriyel boyutta üretmiştir (Monnier ve Tallefer, 2009).

Bu sebeplerle, aril bromürlerin N-arilasyonunu gerçekleştirmek adına, Fe-katalizörleri içeren katalitik sistem bakır tuzlarının kullanımıyla kısmen de olsa modifiye edilerek bakıra dayalı katalitik sistem geliştirilmiştir. 1-Fenil-1*H*-pirazol'un eldesindeki N-arilasyon reaksiyonu, N-aril azollerin Cu-katalizli sentezinde de model reaksiyon olarak seçildi. Ancak arilasyon kaynağı olarak iyot benzen yerine brom benzen kullanıldı ve bu reaksiyon üzerinden ılıman reaksiyon şartlarının geliştirilmesi sağlandı. Model reaksiyon, çeşitli Cu-tuzları ve farklı ligantlardan oluşan katalitik çiftler beraberinde, değişik bazlar ile sulu ortamda, mikrodalgalar varlığında, değişen süre ve sıcaklıklarda gerçekleştirilerek, en uygun reaksiyon şartları belirlendi.

Öncelikli olarak, farklı bakır tuzları (CuI , CuBr , CuO , $\text{Cu}(\text{acac})_2$ vs.) seçilerek, bir diamin ligant olan, DMEDA ve baz olarak tercih edilen K_2CO_3 varlığında katalizör kaynağı olarak kullanılabilecek en uygun bakır tuzunun belirlenmesi sağlandı.



Çizelge 5.7 Farklı Cu-tuzları varlığında elde edilen veriler

No	Katalizör [% 10 mol]	Baz [2 eşdeğer]	T [°C]	Verim [%]
1	CuI	K ₂ CO ₃	105	94
2	CuBr	K ₂ CO ₃	105	85
3	CuCl	K ₂ CO ₃	105	57
4	Cu ₂ O	K ₂ CO ₃	105	66
5	Cu ⁰ (< 63µm)	K ₂ CO ₃	105	73
6	Cu(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	105	25
7	Cu(acac) ₂	K ₂ CO ₃	105	59

Katalizör kaynağı olarak seçilen farklı bakır tuzları varlığında elde edilen sonuçlar, bir değerlikli bakır tuzlarının (CuI, CuBr, Cu₂O), iki değerlikli olanlara (Cu(OAc)₂, Cu(acac)₂) oranla daha etkili katalizörler olduğunu göstermektedir. CuI kullanımı ile en yüksek verime ulaşılması ve bu katalizörün ucuzluğu, çözünürlüğünün ve temin edilebilirliğinin kolaylığı CuI'ü tercih edilebilecek en uygun katalizör kılmalıdır (Çizelge 5.7).

Bununla birlikte literatürde C-N eşleşme reaksiyonlarında bir ve iki değerlikli bakır tuzlarının (özellikle CuCl₂) ppm düzeylerinde kullanımı ile gerçekleştirilmiş N-arilasyon örneklerine rastlanmaktadır. Nadir olan bu örneklerde katalizör kaynağı olan bakır (II) tuzlarının % 0.001 mol oranlarına kadar azaltılan katalitik miktarları ile % 90'ın üzerinde verimler elde edilebilmiştir (Larsson ve ark., 2009; 2010, Xie ve ark., 2011; Yang ve ark., 2011). Literatürde meydana gelen bu gelişmeler noktasında, çalışmamızda kullandığımız katalizör miktarının bu düzeye indirilip indirilemeyeceği araştırılmıştır. Ancak elde edilen veriler % 5 mol'ün altındaki bakır katalizör miktarlarında, katalitik sistemin etkinliğinin azaldığını ve reaksiyon verimlerinin düştüğünü göstermiştir. Beri taraftan katalizör kaynağının tekrar kullanılabilirliği, ekstraksiyon işlemi sonucu ayrılan sulu fazın bir sonraki reaksiyonda çözücü, baz ve katalizör kaynağı olarak tekrar kullanılması yoluyla test edilmiştir. Aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar neticesinde, 4. tekrar da % 92 gibi yüksek bir verimle ürün dönüşümün gerçekleşmesi katalizörün etkinliğini koruyabildiğini ve tekrar kullanılabilir olduğunu göstermektedir (Çizelge 5.8).

Çizelge 5.8 Katalizörün tekrar kullanılması sonucu elde edilen veriler

Tekrar	1.	2.	3	4.
Verim (%)	94	93*	93*	92*

* Bir önceki denemeye ait katalizörün tekrar kullanılması ile elde edilmiştir.

Katalitik sistemi oluşturacak bakır tuzunun seçimi yapıldıktan sonra, değişik ligantlar denenerek bu bakır tuzu ile en uygun ve etkili katalitik çifti oluşturabilen ligant tespit edilmeye çalışılmıştır. Ligant olarak DMEDA (L1), TMEDA (L2), *trans*-CyDA (L4) ve CyDA (L5) gibi N,N- çift dişli ligantların yanı sıra, ninhidrin (L3), L-prolin (L6) ve oksaldehit dioksim (L7) gibi N,O- ve O,O- tipi çift dişli ligantlar kullanıldı. (Şekil 5.7). Model reaksiyon bu alternatif katalitik çiftler beraberinde, sulu ortamda, mikrodalgalar varlığında, 105 C°’de ve 1 saatte gerçekleştirildi.

Çizelge 5.9 Farklı ligantlar varlığında elde edilen veriler

No	Katalizör [% 10 mol]	Ligant [% 20 mol]	Baz [2 eşdeğer]	Verim [%]
1	CuI	L1	K ₂ CO ₃	94
2	CuI	L2	K ₂ CO ₃	61
3	CuI	L3	K ₂ CO ₃	25
4	CuI	L4	K ₂ CO ₃	72
5	CuI	L5	K ₂ CO ₃	46
6	CuI	L6	K ₂ CO ₃	59
7	CuI	L7	K ₂ CO ₃	4

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde, N,N- çift dişli bir ligant olan DMEDA’nın katalizör kaynağı olarak seçilen CuI’ün çözünürlüğünü, kararlılığını arttırdığı ve metalin kümelenmesini önleyerek etkili bir katalitik çift oluşturduğu gözlemlendi. N-Arilyasyon reaksiyonları için kullanılabilecek etkili ve uygun bir katalitik sistem oluşturan CuI ve DMEDA katalitik çiftinin, bu ilave çift dişli ligantların en iyisi olan DMEDA’nın % 20 mol oranında kullanılması ile en iyi sonucu verdiği belirlendi.

Diğer taraftan DMEDA haricindeki N,N- çift dişli diamin ligantlar beraberinde de iyi sonuçlar elde edilmekle birlikte, N,O- ve O,O- tipi çift dişli ligantlar oksaldehit dioksim, ninhidrin ve L-prolin varlığında ürün oluşumunun düşük verimlerle gerçekleşmiştir. Bu durum söz konusu ligantların reaksiyon çözücüsü olarak seçilen sudaki çözünürlüklerinin düşük olmasına ve oluşturdıkları katalitik kompleksin azol nükleofilin saldırısını sterik olarak engelleyebilecek olmasına atfedilebilir (Çizelge 5.9).

Reaksiyonun temel bileşenlerinden olan baz seçimi, uygun reaksiyon koşulları belirlenirken, en etkin katalitik sistemin belirlenmesinden sonraki aşamada, farklı organik ve inorganik bazlar varlığında reaksiyon denemeleri yapılarak tespit edildi (Çizelge 5.10).

Çizelge 5.10 Farklı bazlar varlığında elde edilen veriler

No	Katalizör [% 10 mol]	Ligant [% 20 mol]	Baz[2 eşdeğer]	Verim [%]
1	CuI	L1	K ₂ CO ₃	94
2	CuI	L1	K ₃ PO ₄	89
3	CuI	L1	KOBu ^t	74
4	CuI	L1	Cs ₂ CO ₃	78
5	CuI	L1	NaOH	71
6	CuI	L1	KOH	67
7	CuI	L1	DBU	14

Daha öncede belirtildiği gibi arilasyon reaksiyonlarında baz seçimi kullanılan başlangıç reaktiflerinin nitelik ve özelliklerine göre farklılık arz edebilmektedir. Aril bromürlerin arilasyon kaynağı olarak tercih edildiği durumda K₂CO₃'ün, K₃PO₄'a oranla daha ideal bir baz olduğu görülmüştür. Organik bir baz olan DBU (1,8-diazabisikloundeka-7-en)'nin kullanıldığı durumda reaksiyon veriminin düşük olması reaksiyon ortamının da baz seçiminde belirleyici olabileceğini göstermiştir. Zira mikrodalga varlığında organik çözücü ortamında, aynı zamanda ligant vazifesi de görerek ligant kullanımını dahi gereksiz kılan DBU'nun, sulu ortamda etkinliğini yitirdiği elde edilen verim sonuçları ile teyit edilmektedir. Öte yandan seçilen inorganik bazlar varlığında ürün oluşumu genel itibari ile yüksek verimlerle gerçekleşmiş ve en iyi sonuç K₂CO₃ varlığında alınmıştır (Çizelge 5.10)

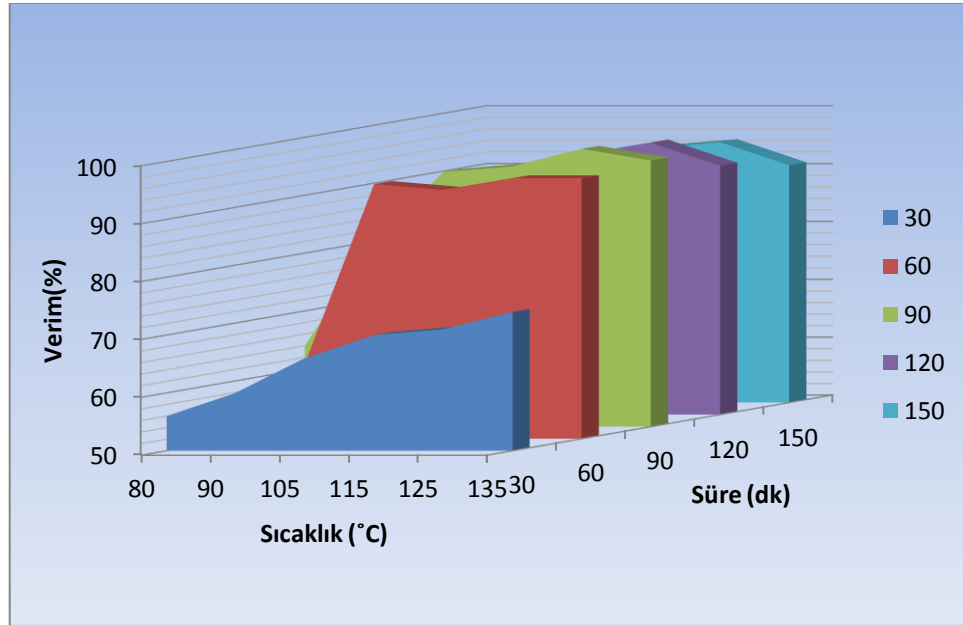
5.3.1.1 En Uygun Sıcaklık ve En Kısa Sürenin Belirlenmesi

CuI ve DMEDA'dan oluşan katalitik çift varlığında, K₂CO₃'ün baz olarak kullanıldığı şartlarda N-arilasyon reaksiyonunun gerçekleşebildiği en uygun sıcaklığı ve en kısa süreyi tespit etmek için belli sıcaklık ve sürelerde deneyler yapılmıştır. Bütün parametrelerin sabit tutularak sadece sıcaklık veya sürenin değiştirilmesi ile elde edilen

sonuçlar reaksiyonun 125 °C'de 90 dakikada en yüksek verimle (% 98) karşılık gelen N-arilasyon ürününü verdiğini göstermiştir (Çizelge 5.11, Şekil 5.3).

Çizelge 5.11 Farklı süre ve sıcaklıklarda reaksiyon verimleri

Sıcaklık(°C) Süre (dk)	80	90	105	115	125	135
30	56	60	66	70	71	74
60	58	63	94	93	95	95
90	64	82	94	95	98	96
120	69	83	93	95	97	93
150	72	84	93	94	95	91

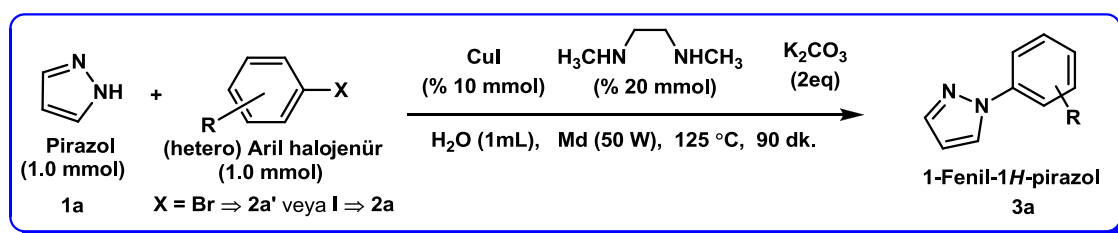


Şekil 5.3 En uygun süre ve sıcaklık verilerini gösteren 3B alan grafiği

5.3.2 N-Aril Pirazollerin Sentezinde Farklı Aril Bromürlerin ve Aril İyodürlerin Karşılaştırmalı Kullanımı

Özellikle uzun süreler ve etkin şartlar gerektiren reaksiyonlarda, mikrodalgaların kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir. Reaksiyonlar 100 ila 1000 kat kadar hızlanırken yüksek verim ve daha az yan ürün oluşumu gözlemlenmektedir. Organik çözücülerin yol açtığı kirlilik problemleri ve reaksiyon şartı olarak inert reaksiyon ortamları gerektiriyor olmaları, çözücü olarak suyun tercih edilmesi ile

bertaraf edilebilmektedir. Buradan hareketle yaptığımız çalışmada uzun reaksiyon süresine, yüksek sıcaklığa ve çoğu zamanda düşük reaksiyon verimlerine sebep olan aril bromürlerin N-arilasyonu Cu-katalizörler varlığında, suyun reaksiyon çözücüsü olarak tercih edildiği koşullarda, mikrodalga ortamında, kısa sürelerde, yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Aynı şartlarda aril iyodürlerin N-arilasyonu da gerçekleştirilerek, reaksiyon verimleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Elde edilen ürünler kromatografik olarak saflaştırılarak IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve LC-MSMS spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır.



Çizelge 5.12 N-Aril pirazollerin Cu-katalizli sentezinde farklı aril bromürlerin ve iyodürlerin karşılaştırmalı kullanımı ile elde edilen izole reaksiyon verimleri

No	(Hetero) Aril Halojenür	Aril Pirazol Ürünü	Verim (%)	No	(Hetero) Aril Halojenür	Aril Pirazol Ürünü	Verim (%)
1			2a' 98 2a 98	7			2g' 77 2g 98
	X = Br $\Rightarrow$ 2a' veya I $\Rightarrow$ 2a	3a				3g	
2			2b' 54 2b 62	8			2h' 32 2h 46
	2b' veya 2b	3b			2h' veya 2h	3h	
3			2c' 78 2c 84	9			2i' 53 2i 65
	2c' veya 2c	3c			2i' veya 2i	3i	
4			2d' 94 2d 96	10			98*
	2d' veya 2d	3d			2j	3j	
5			2e' 12 2e 17	11			97*
	2e' veya 2e	3e			2k	3k	
6			2f' 67 2f 92	12			89
	2f' veya 2f	3f			2l	3l	

* Reaksiyon 90 °C'de gerçekleştirildi.

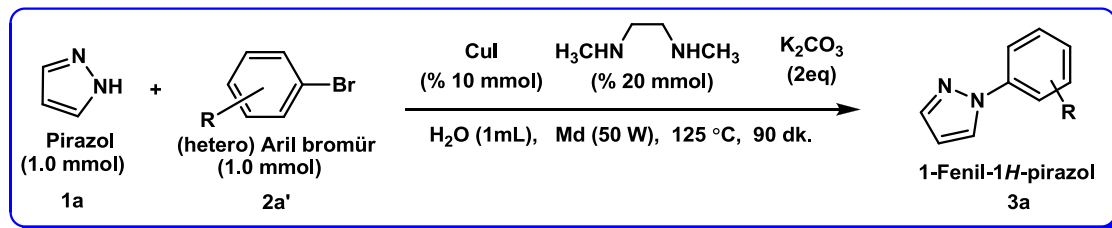
Aril pirazollerin Cu-katalizli sentezinde elde edilen reaksiyon verimleri karşılaştırıldığında, aynı sübstitüe gruplara sahip aril iyodürlerin reaktivitelerinin, aril bromürlere oranla daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Gerek aril iyodürlerin gerekse aril bromürlerin bağlı bulundurdıkları sübstitüe grupların, geliştirilen Cu-katalizli N-arilasyon reaksiyonu üzerine etkisi incelendiğinde, *meta* ve *para*-sübstitüe aril iyodürler ve bromürler varlığında ürün oluşumları oldukça yüksek verimlerle gerçekleşirken, *orto*-sübstitüe aril iyodürler ve bromürler varlığında nispeten daha düşük verimlerde gerçekleşmiştir (Çizelge 5.12). Bu durum reaksiyon merkezine yakın *orto*-sübstitüentlerin oluşturdukları sterik engellemenin bir sonucu olarak yorumlanabilir. Azol nükleofilin, Cu-ligant kompleksine koordine olmasıyla oluşan ürüne, aril halojenürün yükseltgen katılması, içerdiği *orto*-sübstitüentin sterik engellemesi nedeniyle kısmen de olsa zayıftır. Bu durumda indirgen ayrılmaya uğrayacak olan kenetlenme ürününün oluşum şansını azaltmakta ve netice itibari ile reaksiyon veriminin düşmesine yol açmaktadır.

Sonuçlar sübstitüe grupların niteliği açısından ele alındığında eşleşme reaksiyonunun, genel olarak elektron çekici sübstitüentler varlığında daha etkin bir şekilde gerçekleştiği gözlenirken, elektron verici sübstitüentler bağlı olduğu durumda daha dezavatajlı olduğu görüldü. Mesela *para*-nitroiyotbenzenin arilasyon kaynağı olarak kullanıldığı eşleşme reaksiyonu daha düşük sıcaklıkta gerçekleştirilmesine rağmen, karşılık gelen ürüne dönüşüm oldukça yüksek verimle sağlanmıştır (Çizelge 5.12, veri 10). Beri taraftan *orto* pozisyonunda $-CF_3$ grubu bulunduran aril halojenürler CF_3 grubu elektron çekici olmasına rağmen, *orto* pozisyonunda oluşu nedeniyle meydana gelen sterik engellemeden dolayı oldukça düşük verimlerle eşleşme reaksiyonu vermiştir (Çizelge 5.12, veri 8).

5.3.3 Farklı Aril veya Hetero Aril Bromürlerin Pirazolün Cu-Katalizli N-Arilasyonun da Kullanımı

Aril kaynağı olarak farklı sübstitüe heteroaril veya aril bromürler kullanılarak, pirazolün Cu-katalizli N-arilasyonu geliştirilen reaksiyon şartlarında gerçekleştirilmiş, karşılık gelen N-aril pirazol ürünlerinin oluşumu ile ürün çeşitlenmesi sağlanmıştır.

Elde edilen farklı aril pirazoller, kromatografik olarak saflaştırıldıktan sonra IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, LC-MS ve LC-MSMS spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır (Çizelge 5.13).



Çizelge 5.13 N-Aril pirazollerin Cu-katalizli sentezinde farklı hetero aril veya aril bromürlerin kullanımı ile elde edilen izole reaksiyon verimleri

No	(Hetero) Aril Bromür	Aril Pirazol Ürünü	Verim (%)	No	(Hetero) Aril Bromür	Aril Pirazol Ürünü	Verim (%)
1			90	7			81
2			37	8			87
3			88	9			79
4			33	10			47
5			23	11			89
6			77	12			65

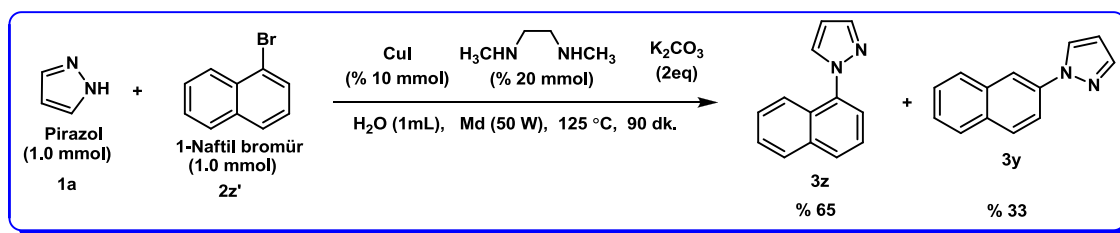
Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, geliştirilen Cu-katalizli sistem şartlarında arilasyon reaktifi olarak kullanılan heteroaril bromürlerin, pirazol ile N-arilasyonu sonucunda, karşılık gelen N-hetero aril azollerin oldukça yüksek verimlerle oluştuğu gözlenmiştir. (Çizelge 5.12, veri 1, 6, 7). *Orto*-brombenzaldehit varlığında oldukça

yüksek verim elde edilirken, meta ve para sübstitüe benzaldehit türevleri varlığında beklenin aksine düşük verimler elde edilmiştir. Bu ilginç durumun sebebi meta ve para sübstitüe benzaldehit türevlerinin neme karşı oldukça duyarlı olması olarak görülebilir. (Çizelge 5.13, veri 3, 4, 5).

4-Bromklorbenzenin ve 4-bromflorbenzenin arilasyon reaktifi olarak tercih edildiği durumlarda, TLC sonuçlarına göre tek birer ürün oluşmuştur. Spektral analiz (LC-MSMS) sonuçlarına göre bu ürünlerin sırasıyla 1-(4-klorofenil)-1*H*-pirazol (**3u**) ve 1-(4-florofenil)-1*H*-pirazol (**3v**) olduğu belirlenmiştir (Çizelge 5.13, veri 9,10). Benzer şekilde 4-bromiyotbenzenin arilasyon reaktifi olarak tercih edildiği durumda da TLC sonuçlarına göre tek bir ürün oluşmuş ve spektral analiz (LC-MSMS) sonucunda bu ürünün 1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol (**3f**) olduğu belirlenmiştir (Çizelge 5.12, veri 12). Aril halojenürlerin reaktivitesi açısından değerlendirme imkânı sunan bu sonuçlara bakılarak, N-arilasyon reaksiyonlarında kullanılan aril halojenürlerin reaktivitesi arasında; $ArI > ArBr > ArCl > ArF$ şeklinde bir sıralama yapılması mümkündür.

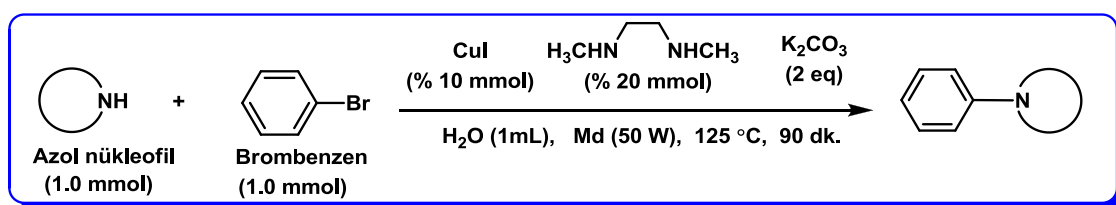
C-X (X = Cl, Br, I) bağ enerjileri de (C-Cl = 96 kcal/mol, C-Br = 81 kcal/mol ve C-I = 65 kcal/mol) arilasyon reaksiyonlarında kullanılan aril halojenürlerin reaktiviteleri arasında böylesi bir sıralamayı desteklemektedir.

1 ve 2-Naftil bromürlerin arilasyon reaktifi olarak kullanıldığı denemelerde de oldukça iyi verimler elde edilmiştir (Çizelge 5.13, veri 11, 12). 2-Naftil bromür, arillenmiş reaksiyon ürününü kantitatif miktarda tek ürün olarak oluşturmaktadır. Buna karşın 1-naftil bromür'ün N-arilasyonu sonucu oluşan karışımın TLC sonuçlarına göre, reaksiyon sonunda iki farklı ürün oluşmuştur (dönüşüm % 98). Oluşan ürünlerin kromatografik ayrımı sağlandıktan sonra yapılan NMR çalışmaları 1-naftil bromürün, 1-pozisyonundan (% 65 verimle) ve 2-pozisyonundan (% 33 verimle) olmak üzere iki farklı C-N eşleşme reaksiyonu verdiğini göstermiştir. 1-Naftil bromür'deki bu durum vicinal α -hidrojen atomunun siterik etkisinden ve/veya naftalinlerin 1-pozisyonunun, 2-pozisyonundan daha nükleofilik olmasından kaynaklanmaktadır (Jiao ve ark., 2010).



5.4 Azollerin Aril Halojenürler İle Cu-Katalizli N-Arilasyonu

Geliştirilen Cu-katalizli katalitik sistem, mikrodalgalar varlığında, sulu ortamda N-aril pirazollerin sentezinde oldukça iyi sonuçlar vermiştir. Çalışmanın son aşamasında bu sistemin farklı N-aril azollerin sentezinde de kullanılabilir olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaç doğrultusunda pirazol dışında seçilen diğer azol nükleofiller (imidazol, benzimidazol, indol vs.), optimize edilen reaksiyon şartlarında gerek brombenzen ile, gerekse iyotbenzen ile tepkimeye sokularak karşılık gelen N-aril azoller sentezlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 5.14’de karşılaştırılabilecek şekilde verilmiştir.



Çizelge 5.14 Cu-Katalizli olarak sentezlenen N-aril azoller ve izole reaksiyon verimleri

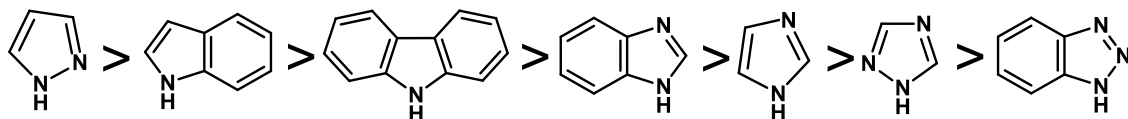
No	Azol Nükleofil	N-Arilazol Ürünü	Verim (%)	No	Azol Nükleofil	N-Arilazol Ürünü	Verim (%)
1			98 96*	6			93 70*
2			65 52*	7			86 74*
3			84 58*	8			73 52*
4			59 40*				
5			34 21*				

* Brom benzen varlığında elde edilen verimler

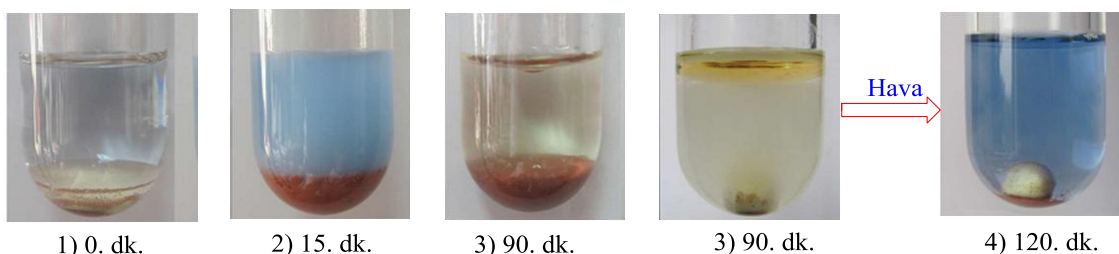
N-Aril azollerin sentezinde arilasyon kaynağı olarak kullanılan iyotbenzen varlığında brombenzene oranla daha yüksek verimler elde edilmesi, genel olarak aril iyodürlerin N-arilasyon reaksiyonlarında aril bromürlere nazaran daha reaktif arilasyon kaynakları olduklarını göstermektedir. Mikrodalgalar varlığında geliştirilen Fe ve Cu-katalizli yöntemlerin azol nükleofillerin arilasyon'undaki etkinliği dikkate alındığında Cu-katalizli sistem varlığında elde edilen verimlerin yüksekliği bu yöntemin daha avantajlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Çizelge verileri değerlendirildiğinde 1,2,4-benzotriazol haricindeki azol nükleofillerin genel itibari ile yüksek verimlerle ürüne gittiğini gözlenmiştir. Fe-katalizli katalitik sistemde iz miktarda oluşan arillenmiş tiyabendazol, Cu-katalizli sistem varlığında oldukça iyi bir verimle elde edilmiştir (% 73) (Çizelge 5.14, veri 8).

Netice itibari ile geliştirilen Cu-katalizli katalitik sistem varlığında ve belirlenen reaksiyon koşullarında, tercih edilen azol serisinin bağıl reaktiviteleri arasındaki ilişki Fe-katalizli katalitik sistem varlığında gözlenenle aynıdır ve aşağıdaki gibidir. Yine azol serilerinin bu bağıl reaktivite farklılıklarının kaynağı olarak öne sürülebilecek gerekçeler de Bölüm 5.2'de açıklananlar ile aynıdır.



Gerçekleştirilen Ullmann tipi N-arilasyon reaksiyonlarının mekanizmalarının aydınlatılması adına, brom benzen ile pirazolün CuI katalizli N-arilasyonunda reaksiyon boyunca gözlenen renk değişimleri farklı sürelerde kaydedildi (Şekil 5.4).



Şekil 5.4 Cu-katalizli N-arilasyon reaksiyonu süresince görülen renk değişimi

- 1) Başlangıçta reaksiyon karışımı, berrak, renksiz ve organik fazın brom benzenin yoğunluğunun yüksek olmasından dolayı altta ve sulu fazın üstte olduğu iki fazlı sistem halindedir.
- 2) 15 Dakikalık ön karıştırma işlemi boyunca bulanık reaksiyon karışımının rengi açık maviden koyu maviye gitmiştir.
- 3) Reaksiyon 1.5 saatin sonunda tamamlandığında reaksiyon kabının üst kısmında sarı yağimsı berrak faz ve alt kısmında ise bazen okside olmuş kırmızı- kahve renkli bakır tuzlarının, bazen de renksiz beyaz toz zerreciklerinin yer aldığı bulanık yarı saydam sulu faz gözlemlendi.
- 4) Yine reaksiyon sonunda oluşan karışım ayırma işlemine tabi tutulmayıp reaksiyon kabında bekletildiğinde, karışımın renginin havanın oksijeni ile de etkileşmeye bağlı olarak zamanla yeşilden maviye gittiği görüldü.

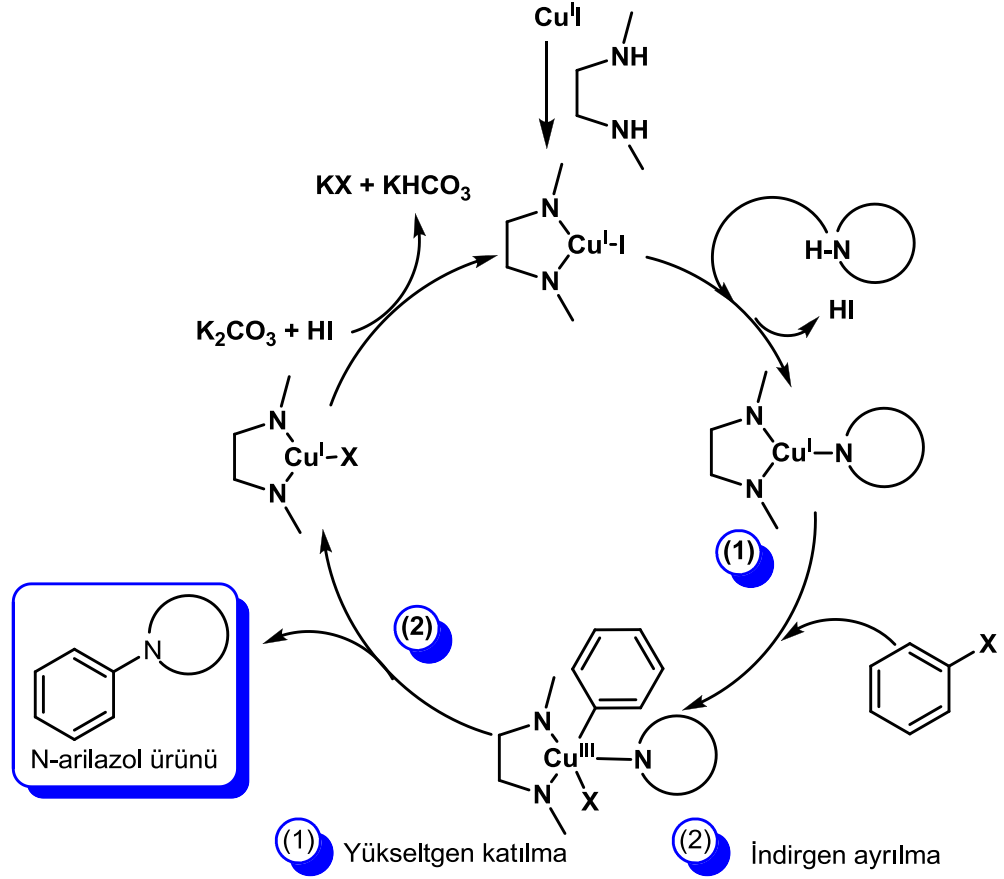
Reaksiyon karışımlarının gözlenen bu renk değişimleri aktif Cu(I) türlerinin, başlangıçta yükseltgenerek karışıma mavi rengi veren Cu(II) ve Cu(III) türlerini oluşturduğunun, sonrasında ise ya okside olmuş (kırmızı-kahve renkli) veya renksiz aktif Cu(I) türevlerini verdiğinin delili niteliğindedir.

Sonuç olarak gerek reaksiyon kaplarında gözlenen renk değişimlerinden ve gerekse literatürde şimdiye kadar olayın mekanizmasını anlamaya yönelik yapılan çalışmalardan hareketle, katalitik süreç boyunca kullanılan bakır katalizörün yükseltgenme basamağının değiştiğini söyleyebiliriz (van Allen, 2004; Thomas ve Ley, 2003; Bletskaya ve Cheprakov, 2004; Taillefer ve ark., 2004b, 2007; Periasamy ve ark., 2008; Sperotto ve ark., 2010; Jones, 2011).

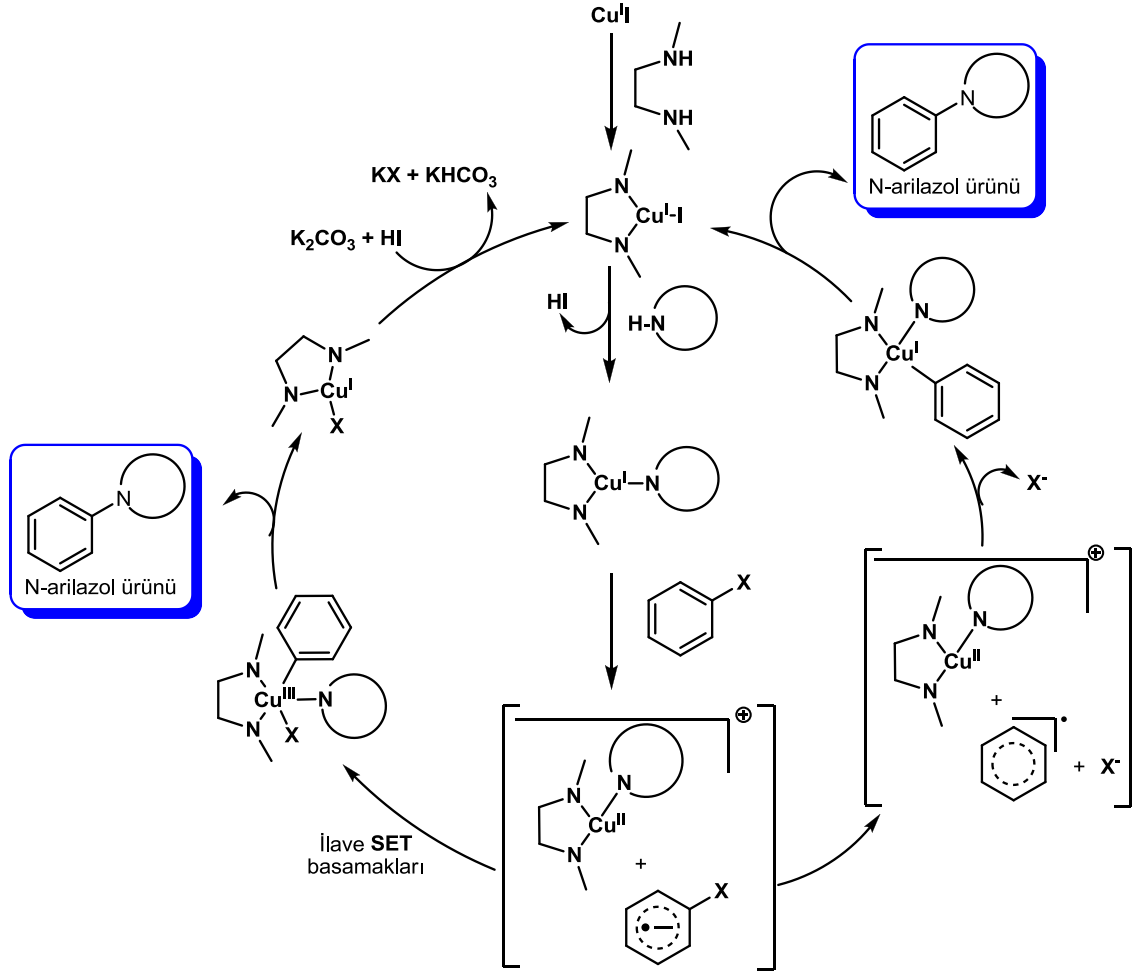
Bu sebeplerle gerçekleştirilen bakır katalizli reaksiyonların, literatürde de büyük oranda kabul gören Cohen'in önerdiği Cu(I)[nükleofil] kompleksinin, Cu(III) ara ürünü oluşturmak üzere aril-halojen bağına yükseltgenerek katılımını içeren bir mekanizma üzerinden ilerlediği düşünülmektedir. Nükleofil ile halojenin karşılıklı yer değişimine uğrayan bu ara ürün daha sonra indirgen ayrılmaya uğrayarak eşleşmiş N-aril azol ürünü oluşturmakta ve aktif Cu(I) türünü tekrar açığa çıkarmaktadır (Şekil 5.5).

Diğer taraftan Cu(I) türlerinin geri dönüşümlü disproporsiyonlanmaya uğrayarak Cu(0) ve Cu(II) türlerini oluşturabileceği göz önüne alınırsa, Cu (II) türü ile aril halojenürün radikal anyonu içeren radikal bir çiftin oluşumu ile sonuçlanan, Cu^I[nükleofil] kompleksinden aril halojenüre tek-elektron transferi (SET) mekanizması

da olası görülmelidir (Şekil 5.6). Zira SET mekanizmasında meydana gelen radikal çift doğrudan ürüne dönüşebileceği gibi ilave bir seri SET basamağı ile Cu(III) ara ürününü de oluşturabilir (Sperotto ve ark., 2010; Jones, 2011).



Şekil 5.5 Azol nükleofillerin Cu-katalizli N-arilasyonu için genel mekanizma



Şekil 5.6 Azol nükleofillerin Cu-katalizli N-arilasyonu için muhtemel SET mekanizması

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tıbbi, biyolojik ve zirai öneme sahip birçok kimyasalın ve doğal ürünlerin temel bileşenleri olan N-aril azollerin sentezi, geliştirilen basit, etkili, ekonomik ve çevre dostu katalitik sistemler varlığında gerçekleştirildi. Fe ve Cu-katalizli olmak üzere geliştirilen bu iki ayrı katalitik sistem, mikrodalgalar varlığında, sulu ortamda ve ılımanlaştırılmış reaksiyon şartlarında denendi.

Çözücü olarak suyun kullanımı ile organik çözücülerin yol açabileceği kirlilik problemleri bertaraf edildi ve daha güvenli reaksiyon ortamı sağlandı.

Klasik koşullarda uzun reaksiyon süreleri (12 – 72 saat) ve yüksek sıcaklıklar (~ 200 °C) gerektiren bu Ullmann tipi eşleşme reaksiyonları mikrodalga ışıma ile düşük sıcaklıklarda, çok daha kısa sürelerde ve çok daha yüksek verimlerle gerçekleştirildi.

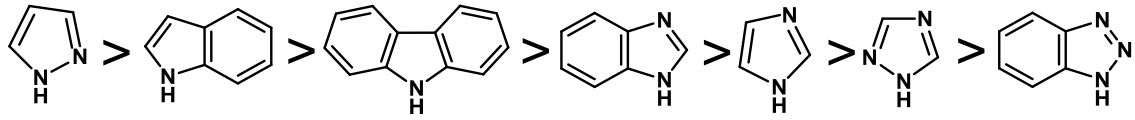
Elde edilen ürünler kromatografik olarak saflaştırılarak ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve LC-MSMS spektroskopik yöntemlerle tanımlandı.

N-Aril azollerin sentezine geçilmeden önce reaksiyonların gerçekleştirilebileceği en uygun şartların belirlenmesi sağlandı. Bu amaçla öncelikli olarak model reaksiyonlar seçilmiş ve katalizör kaynağı olarak kullanılabilecek en uygun metal tuzu belirlenmiştir. Daha sonra sırası ile katalizör kaynağı metalin, reaksiyon ortamındaki çözünürlüğünü ve kararlılığını arttıracak en uygun ligantın ve en etkin bazın seçimi yapıldı. Ayrıca reaksiyonun yüksek verimle gerçekleştirilebileceği, en uygun sıcaklık ve en kısa süre yapılan denemelerle tespit edildi. Son olarak reaktiflerin stokiometrik miktarları artırılıp azaltılarak veya reaksiyonun temel bileşenlerinin bir ve/veya bir kaçının yokluğunda kontrol denemeleri yapılarak şartlar optimize edildi.

N-Aril pirazollerin ve N-aril azollerin toksik olmayan Fe-katalizli katalitik sistem beraberinde ki sentez reaksiyonlarında, arilasyon kaynağı olarak sadece aril veya hetero aril iyodürler kullanıldı. N-Aril pirazoller % 98'e varan oldukça yüksek verimlerle sentez edilirken, nükleofilik kapasitesi pirazole göre nispeten düşük olan imidazoller, triazoller ve bunların benzo-türevleri varlığında karşılık gelen N-aril azollerin sentezi kısmen düşük verimlerle gerçekleşti. Aril bromürlerin arilasyon reaktifi olarak tercih edildikleri durumda ise ürün oluşumları çok düşük verimlerle, iz miktarlarda veya hiç gerçekleşmemiştir. Bu sebeple farklı aril veya hetero aril bromürlerin azoller ile olan N-arilasyonu geliştirilen Cu-katalizli katalitik sistem eşliğinde denendi. Aynı katalitik şartlarda arilasyon kaynağı olarak farklı süstitüe aril

iyodürler de kullanıldı ve bu durumda reaksiyonların daha da yüksek verimlerle sonuçlandığı görüldü.

Bu sonuçlardan yola çıkarak azollerin her iki katalitik sistem beraberinde, gerek aril bromürlerle, gerekse aril iyodürlerle gerçekleştirilen, N-arilasyon reaksiyonlarında kullanılan aril halojenürlerin bağıl reaktiviteleri arasında; $ArI > ArBr > ArCl > ArF$ şeklinde bir sıralama yapılması mümkündür. Yine gerek Cu-katalizli katalitik sistem, gerekse Fe-katalizli katalitik sistem varlığında belirlenen reaksiyon koşullarında, tercih edilen azol serilerinin bağıl reaktiviteleri arasındaki ilişkinin aşağıdaki gibi olduğu savunulabilir.



Sonuç olarak, güvenli reaksiyon ortamı sağlayan çevre dostu ve olası en ekonomik çözücü olan suyun tercihi, Ullmann tipi N-arilasyon reaksiyonunun gerektirdiği sınırlamaların mikrodalgaların kullanımıyla aşılabilmesi, etkinliği ve ekonomik oluşu ile geliştirilen bu yöntemler literatürde bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Her iki katalitik sistemde, uçucu organik çözücüler yerine suyun kullanılması, inert gaz atmosferinin gerekli olmayışı, düşük miktarda katalizör kullanımı, katalizörün geri kazanılıp tekrar kullanılabilir olması, ayrıştırma ve saflaştırma işlemleri kolaylığı ve reaksiyonlarda mikrodalgaların kullanımı ile oldukça yüksek ürün verimlerinin elde edilmesi, bu katalitik sistemlerin içerdiği avantajlar olarak görülmektedir.

Özellikle bu yüzyılın başlarında bakır katalizli Ullmann reaksiyonlarının keşfinden bu yana bu reaksiyonlar üzerinde büyük oranda gelişmeler ve değişimler kaydedilmiştir. Bununla birlikte bu yöntemin geliştirilmesi ve şartlarının iyileştirilmesi adına üstesinden gelinmesi ve emin olunması gereken birçok önemli noktada çalışmalar yapılabilir. Mesela;

- Yeni ligantların keşfi ve farklı geçiş metallerinin kullanımıyla alternatif katalitik sistemler oluşturulabilir.
- Düşük miktarda katalizör oranlarıyla (< % 1 Cu mol gibi), hem ılıman reaksiyon şartlarında, hem de azaltılmış TON (Turnover Number)

değerlerinde çalışabilecek yeni katalitik sistemler geliştirilebilir. Burada gaye ziyan edilen bakır miktarının azaltılması ile ekonomik olarak yarışabilir sistemlerin geliştirilmesidir. Bu amaca geri kazanılabilir ve tekrar kullanılabilir bakır/ligant katı destekli, etkili katalitik sistemlerin oluşturulması ile de erişilebilir. Bu anlamda özellikle Cu-nano partiküllerin kullanıldığı heterojen katalitik koşullar kullanılabilir.

- Çevre dostu şartlarda çalışabilecek etkili ve basit katalitik sistemler bulunabilir. Mesela çevreci çözücülerin yanı sıra ligantsız, çözücüsüz, baz ve katkı maddesi kullanılmayan reaksiyonlar gerçekleştirilebilir.
- Farklı süstitüe aril halojenürlerin ve azol nükleofillerin N-arilasyonu gerçekleştirilerek literatürdeki N-aril azol ürün çeşitliliği arttırılabilir, tıbbi ve zirai ilaç etken maddeleri oluşturacak iskelet yapılar tasarlanabilir.
- Sınırlamalarına rağmen, Ullmann tipi N-arilasyon reaksiyonlarında başarılı sonuçlar veren Pd katalizörlerin yer aldığı tepkimelerin mekanizmaları iyi bir şekilde aydınlatılmıştır. Buna karşın Cu-katalizli katalitik sistemlerin reaksiyon mekanizmalarının halen açıklanamamış yönleri mevcuttur. Dolayısıyla Cu-katalizli N-arilasyon reaksiyonlarının, mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik çalışmalar yapılabilir. Zira bu boşluğu dolduracak mekanistik çalışmalar katalitik Ullmann reaksiyonlarının gelişimindeki heyecan verici, en önemli ilerleme olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- Altman, R.A.,** Koval, E.D., Buchwald, S.L., **2007.** Copper-Catalyzed N-Arylation of Imidazoles and Benzimidazoles, *J. Org. Chem.*, 72, 6190-6199.
- Antilla, J.C.,** Baskin, J.M., Barder, T.E., Buchwald, S.L., **2004.** Copper-Diamine-Catalyzed N-Arylation of Pyrroles, Pyrazoles, Indazoles, Imidazoles and Triazoles, *J. Org. Chem.*, 69, 5578-5587.
- Appukkuttan P.,** ve Van der Eycken E., **2008.** Recent Developments in Microwave-Assisted, Transition-Metal-Catalysed C–C and C–N Bond-Forming Reactions, *Eur. J. Org. Chem.* 1133-1155.
- Babu S.G.,** ve Karvembu R., **2011.** CuO Nanoparticles: A Simple, Effective, Ligand Free, and Reusable Heterogeneous Catalyst for N-Arylation of Benzimidazole, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 50 (16), 9594-9600.
- Beletskaya, I.P.,** ve Cheprakov A.V., **2004.** Copper in cross-coupling reactions The post-Ullmann chemistry, *Coordination Chemistry Reviews*, 248, 2337–2364.
- Bolm, C.,** ve Correa, A., **2007.** Iron Catalyzed N-Arylation of Nitrogen Nucleophiles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 8862-8865.
- Bolm, C.,** ve Correa, A., **2008.** Ligand Free Copper-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen Nucleophiles, *Adv. Synt. Catal.*, 349, 2673-2676.
- Bouabdallah, I.,** Touzani, R., Zidane, I., Ramdani, A., Radi, S., **2006a.** Synthesis of some 1-aryl-3,5-disubstituted-pyrazoles by N-arylation of 3,5-disubstituted-pyrazoles with 4-fluoro and 2-fluoronitrobenzene under microwave irradiation and classical heating, *Arkivoc*, (xii), 138-144.
- Bouabdallah, I.,** Touzani, R., Zidane, I., Ramdani, A., Radi, S., **2006b.** Synthesis of new 1,1'-di(4-nitro or 2-nitrophenyl)-5,5'-disubstituted-3,3'-bipyrazoles under microwave irradiation and classical heating conditions, *Arkivoc*, (xiv), 46-52.
- Buchwald, S.L.,** ve Bolm, C., **2009.** On the role of metal contaminants in catalyses with FeCl₃, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 5586-5587.
- Cano, R.,** Ramon, D.J., Yus, M., **2011.** Transition-Metal-Free O-, S-, and N-Arylation of Alcohols, Thiols, Amides, Amines, and Related Heterocycles, *J. Org. Chem.*, 76, 654–660
- Chan, D.M.T.,** Monaco, K.L., Wang, Ru-P., Winters, M.P., **1998.** New N- and O-arylations with phenylboronic acids and cupric acetate, *Tetrahedron Letters*, 39, 2933-2936.

- Chan, T.H.**, ve Chow, S.W., **2009**. Microwave-assisted solvent-free N-arylation of imidazole and pyrazole, *Tetrahedron Letters*, 50, 1286-1289.
- Chang, J.W.W.**, Xu, X., Chan, P. W.H., **2007**. Practical Copper-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen Heterocycles with Aryl Halides under Ligand and Additive Free Conditions, *Tetrahedron Letters*, , 48, 245–248.
- Cheng, D.**, Gan, F., Qian, W., Bao, W., **2008**. D-Glucoseamine-a natural ligand fort he N-arylation of imidazoles with aryl and heteroaryl bromides catalyzed by CuI, *Green Chemistry*, 10, 171-173.
- Colacino, E.**, Villebrun, L., Martinez, J., Lamaty F., **2010**. PEG₃₄₀₀–Cu₂O–Cs₂CO₃: an efficient and recyclable microwave-enhanced catalytic system for ligand-free Ullmann arylation of indole and benzimidazole, *Tetrahedron*, 66, 3730–3735,
- Combs, A.P.**, Saubern, S., Rafalski, M., Lam, P.Y.S., **1999**. Solid Supported Aryl/heteroaryl C-N Cross-coupling Reactions, *Tetrahedron Letters*, , 40, 1623-1626.
- Deng, W.**, Wang, Y.F., Zhang, C., Liu, L., Guo, Q. X., **2006**. CuI/Proline-catalyzed N-Arylation of Nitrogen Heterocycles, *Chinese Chem. Let.*, 17/3, 313-316.
- Derek Van Allen, B.S.**, February **2004**. Methodology And Mechanism: Reinvestigating The Ullmann Reaction, University of Massachusetts, USA.
- El Azzaoui, B.**, Rachid, B., Doumbia, M.L., El Mokhtar E., Gornitzka, H., Belan, J., **2006**. Unexpected opening of benzimidazole derivatives during 1,3-dipolar cycloaddition, *Tetrahedron Letters*, 47, 8807-8810.
- Evano, G.**, Blanchard, N., Taoumi M., **2008**. Copper Mediated Reactions and Their Applications in Natural Product and Designed Biomolecules Synthesis, *Chem. Rev.*, 108, 3045-3131.
- Ferreira, S.B.**; Costa, M.S.; Boechat, N.; Bezerra, R. J. S.; Genestra, M. S.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Kover, W. B.; Ferreira, V. F., **2007**. Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 1388-1395.
- Fu, H.**, Yuyang, J., Yang, D., Li, X., **2010**. Efficcient copper-catalyzed ,n-arylations of nitrogen- containing heterocycles and aliphatic amines in water, *Green Chem.*, 12, 1097-1105.
- Fukuyama, T.**, Yamada, K., Kubo, T., Tokuyama, H., **2002**. A Mild Copper-mediated Intramolecular Amination of Aryl Halides, *Synlett*, 2, 0231-0234.

- Fukuyama, T.,** Okano, K., Tokuyama, H., **2003.** Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl Amination, *Org. Lett.*, 5 (26), 4987–4990.
- Green, G.M.,** ve Frayne, G.L., **2008.** Investigation of the N-arylation of various substituted indoles using microwave-assited technology, *Tetrahedron Letters*, 49, 7328-7329.
- Guengerich F.P.,** **2008.** Cytochrome p450 and chemical toxicology, *Chem Res Toxicol.*, 21(1), 70-83.
- Guo, Q.X.,** Fu, Yao., Cui, X., Li, J., Tao, C.Z., **2007.** Cu-catalyzed cross-couplings under ligandless conditions, *Chinese Chemical Letters*, 18, 1199-1202.
- Hartwig J.F.,** ve Giri R., **2010.** Cu(I) Amido Complexes in the Ullmann Reaction: Reactions of Cu(I) Amido Complexes with Iodoarenes with and without Autocatalysis by CuI, *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 15860–15863.
- He, H.,** ve Wu, Y.J., **2003.** Copper-catalyzed N-arylation of sulfonamides with aryl bromides and iodides using microwave heating, *Tetrahedron Letters*, 44, 3385–3386.
- Hong, C.S.,** Seo, J.Y., Yum, E.K., **2007.** N-Arylation of azaindoles in LiCl-mediated catalytic CuI reactions, *Tetrahedron Letters* 48, 4831-4833.
- Hosseinzadeh, R.,** Tajbakhsha, M., Alikaramia, M., **2006.** Copper-catalyzed N-arylation of diazoles with aryl bromides using KF/Al₂O₃: an improved protocol, *Tetrahedron Letters*, 47, 5203-5205.
- Hu, Y.,** Su, D., Cheng, C., Wang, X., Xing, L., Zhu, R., **2008.** Highly Pratical “Ligand-Free-Like”Copper-Catalized N-Arylation of Azoles in Lower Nitrile Solvents, *Adv. Synth. Catal.*, 350, 1253-1257.
- Huang, Y.Z.,** Mio, H., Zhang, Q. H., Chen, C., Xu, J., **2008a.** Cu₂O: a Simple and Efficient Reusable Catalyst for N-arylation of Nitrogen-containing Heterocycles with Aryl Halides, *Catal. Lett.*, 122, 344-348.
- Huang, Y. Z.,** Gao, J., Ma, H., Miao, H., Xu, J., **2008b.** Ninhydrin: an efficient ligand for the Cu-catalayzed N-arylation of nitrogen- containing heterocycles with aryl halides, *Tetrahedron Letters*, 49, 948- 951.
- Huang, Z.,** Li, F., Chen, B., Xue, F., Chen, G., Yuan, G., **2011.** Nitrogen-rich copolymeric microsheets supporting copper nanoparticles for catalyzing arylation of N-heterocycles, *Applied Catalysis A: General*, 403, 104-111.

- Jadhav V.H.**, Dumbre, D.K., Phapale,V.B., Borate, H.B., Wakharkar R.D., **2007**. Efficient N-arylation of amines catalyzed by Cu–Fe–hydrotalcite, *Catalysis Communications*, 8, 65–68.
- Jiao J.**, Zhang, X.R., Chang, N.H., Wang, J., Wei, J.F., Shi, X.Y., Chen, Z.G., **2011**. A Facile and Practical Copper Powder-Catalyzed, Organic Solvent- and Ligand-Free Ullmann Amination of Aryl Halides, *The Journal of Organic Chemistry* 76 (4), 1180-1183.
- Jitchati, R.**, Batsanov, A.S., Bryce, M.R., **2009**. N-arylation of nitrogen heterocycles with 2,4-difluoroiodobenzene, *Tetrahedron*, 65, 855-861.
- Jones, G.O.**, Liu, P., Houk, K.N., Buchwald, S.L., **2010**. Computational Explorations of Mechanisms and Ligand-Directed Selectivities of Copper-Catalyzed Ullmann-Type Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* 132, 6205–6213.
- Joseph, P.J.A.**, Priyadarshini, Kantam S.M.L., Maheswaran, H., **2011**. Sulfonic acid containing cation-exchanger resin “INDION-770” and copper(I) salts: a novel reusable catalyst for N-arylation of NH-heterocycles with haloarenes, *Catal. Sci. Technol.*,1, 234-238.
- Jouclaa, L.**, ve Djakovitch, L., **2009**. Transition Metal-Catalysed, Direct and Site-Selective N1-, C2- or C3-Arylation of the Indole Nucleus: 20 Years of Improvements, *Adv. Synth. Catal.*, 351, 673 – 714.
- Kantam, M.L.**, Venkanna, G.T., Sridhar, C., Kumar K.B.S., **2006a**. Copper fluorapatite catalyzed N-arylation of heterocycles with bromo and iodoarenes, *Tetrahedron Letters*, 47, 3897-3899.
- Kantam, M.L.**, Rao, B.P.C., Choudary, B.M., Reddy, S., **2006b**. A Mild and Efficient Method for N-arylation of Nitrogen Heterocycles with Aryl Halides Catalyzed by Cu(II)-NaY Zeolite, *Synlett*, 14, 2195-2198.
- Kantam, M.L.**, Roy, M., Roy, S., Shredhar, B., De, R.L., **2008**. Polyaniline supported CuI: An efficient catalyst for C-N bond formation by N-arylation of N(H)-heterocycles and benzyl amines with aryl halides and arylboronic acids, and aza-Michael reactions of amines with activated alkenes, *Catalysis Communications*, 9, 2226- 2230.
- Katritzky, A.R.** ve Lagowski, J.M., **2005**. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry-I*, Vol. 5, Part 4A, 1-38.
- Kiyomori, A.**, Marcoux, J.F., Buchwald, S.L., **1999**. An Efficient Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Imidazoles, *Tetrahedron Letters*, 40, 2657-2660.
- Kuil, M.**, Bekedam, E.K., Visser, G.M., van den Hoogenband, A., Terpstra, J.W., Kamer, P.C.J., van Leeuwen, P.W.N.M., van Strijdonck, G.P.F., **2005**. Mild

- copper-catalyzed N-arylation of azaheterocycles with aryl halides, *Tetrahedron Letters*, 46, 2405-2409.
- Kwon, J.K.**, Cho, J.H., Ryu, Y.S., Oh, S.H., Yum, E.K., **2011**. N-Arylation of carbazole by microwave-assisted ligand-free catalytic CuI reaction, *Tetrahedron*, 67, 4820-4825
- Kwong, F.Y.**, Chan, A.S.C., Lee, H.W., **2009**. Iron complex-catalyzed N-arylation of pyrazoles under aqueous medium, *Tetrahedron Letters*, 50, 5868-5871.
- Lam, P.Y.S.**, Clark, C.G., Saubernt, S., Adamst, J., Winters, M.P., Chan, D.M.T., Combst, A., **1998**. New aryl/heteroaryl C-N bond cross-coupling reactions via arylboronic acid/cupric acetate arylation, *Tetrahedron Letters*, 39, 2941-2944.
- Larsson, P.F.**, Correa, A., Carril, M., Norrby, P.O., Bolm C., **2009**. Copper-Catalyzed Cross-Coupling with Part-per-Million Catalyst Loadings, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 5691-5693.
- Larsson, P.F.**, Bolm C., Norrby, P.O., **2010**. Kinetic Investigation of a Ligand-Accelerated Sub-mol % Copper-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reaction, *Chem. Eur. J.*, 16, 13613-13616.
- Lefèvre, G.**, Taillefer, M., Adamo, C., Ciofini, I., Jutand, A., **2011**. First Evidence of the Oxidative Addition of $\text{Fe}^0(\text{N,N})_2$ to Aryl Halides: This Precondition Is Not a Guarantee of Efficient Iron-Catalysed C-N Cross-Coupling Reactions *Eur. J. Org. Chem.* 3768-3780.
- Li, L.**, Zhu, L., Chen, D., Hu, X., Wang, R., **2011**. Use of Acylhydrazine- and Acylhydrazone-Type Ligands to Promote CuI-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions of Aryl Bromides with N-Heterocycles, *Eur. J. Org. Chem.*, 2692-2696
- Likhar, P.R.**, Roy, S., Roy, M., Kantam, M.L., Lal De. R., **2007**. Silica immobilized copper complexes: Efficient and reusable catalysts for N-arylation of N(H)-heterocycles and benzyl amines with aryl halides and arylboronic acids, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 271, 57-62.
- Liu, H.**, Zhu, W., Yan, X., Huang, H., Jiang, H., Chen, K., **2008**. Efficient Copper-Promoted N-Arylation of Aryl Halides with Amines, *J. Comb. Chem.*, 10, 617-619.
- Liu, Z.J.**, Vors, J.P., Gesing, E.R.F., Bolm, C., **2011**, Microwave-assisted solvent- and ligand-free copper-catalysed cross-coupling between halopyridines and nitrogen nucleophiles, *Green Chem.*, 13, 42-45.
- Lv, X.**, ve Bao, W., **2007**. A β -Keto Ester as a Novel, Efficient, and Versatile Ligand for Copper(I)-Catalyzed C-N, C-O, and C-S Coupling Reactions, *J. Org. Chem.*, 72, 3863-3867.

- Ma, D.,** Zhang, H., Cai, Q., **2005.** Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C-N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles, *J. Org. Chem.*, 70, 5164-5173.
- Ma, H.C.,** ve Jiang, X.Z., **2007.** N-hydroxyimines as Efficient Ligands for the Copper-catalyzed N-arylation of Pyrrole, Imidazole, and Indole, *J. Org. Chem.*, 72, 8943-8946.
- Mao, J.,** Guo, J., Song, H., Ji, S.J., **2008.** Copper-catalyzed amination of aryl halides with nitrogen-containing heterocycle using hippuric acid as the ligand, *Tetrahedron*, 64, 1383-1387.
- Matysiak, J.,** Niewiadomy, A., Kulak, E.K., Niewiadomy, G.M., **2003.** Synthesis of some 1-(2,4-dihydroxythiobenzoyl)imidazoles, -imidazolines and -tetrazoles and their potent activity against *Candida* species, *Farmaco*, 58, 455-461.
- Mino, T.,** Harada, Y., Shindro, H., Sakamoto, M., Fujita, T., **2008.** Copper-Catalyzed N-Arylation of using Phosphine-Free Hydrazone Ligands, *Synlett*, 4, 614-620.
- Padmavathi, V.,** Thriveni, P., Sudhakar Reddy, G., Deepti, D., **2008.** Synthesis and antimicrobial activity of novel sulfone-linked bisheterocycles, *European Journal of Medicinal Chemistry* 43, 917-924.
- Panda, N.,** Jena, A.K., Mohapatra, S., Rout, S.R., **2011.** Copper ferrite nanoparticle-mediated N-arylation of heterocycles: a ligand-free reaction, *Tetrahedron Letters*, 52, 1924-1927.
- Periasamy, M.,** Vairaprakash, P., Dalai, M., **2008.** New Diimine-Copper Complexes: An Efficient and Simple Catalyst System for Buchwald N-Arylation of Indole, *Organometallics*, 27, 1963-1966.
- Punniyamurthy, T.,** Saha, P., Mitra, R., Mandal, S., Mukherjee, T., Rout, L., Sakthivel, S., Jammi, S., **2009.** CuO Nanoparticles Catalyzed C-N, C-O, ve C-S Cross-Coupling Reactions: Scope and Mechanism, *J. Org. Chem.*, 74, 1971-1976.
- Rao, R.K.,** Naidu, A.B., Jaseer, E.A., Sekar, G., **2009.** An efficient, mild, and selective Ullmann-type N-arylation of indoles catalyzed by copper (I) complex, *Tetrahedron*, 65, 4619-4624.
- Rout, L.,** Jammi, S., Saha, P., Panniyamurthy, T., **2008.** Cadmium (II)-Catalyzed C-N Cross-Coupling of Amines with Aryl Iodides, *Adv. Synth. Catal.*, 350, 395-398.
- Schiets, F.,** Chauveau, E., Marestin, C., Regis, M., **2010.** Synthesis of 2,4,5-Triarylimidazoles in Aqueous Solution under Microwave Irradiation, *Green Chem.*, 12, 1018-1022.

- Sheehan, D. J.,** Hitchcock, C.A., Sibley C.M., **1999.** Current and Emerging Azole Antifungal Agents, *Clin Microbiol Rev.*, 12(1), 40-79.
- Shi, X.,** Petersen, J.L., Chen, Y., Yan, W., Liu, Y., **2008.** Efficient synthesis of N-2-Aryl-1,2,3-Triazole Fluorophore via Post Triazole Arylation, *Organic Letters*, 10, (23), 5389–5392.
- Song, R.J.,** Deng, C.L., Xie, Y.X., Li, J.H., **2007.** Solvent-free copper/iron co-catalyzed N-arylation reactions of nitrogen-containing heterocycles with trimethoxysilanes in air, *Tetrahedron Letters*, 48, 7845-7848.
- Sperotto, E.,** de Vries, J.G., van Klink, G.P.M., van Koten, G., **2007.** Ligand-free copper(I) catalyzed N- and O-arylation of aryl halides, *Tetrahedron Letters*, 48, 7366-7370.
- Sperotto, E.,** de Vries, J.G., van Klink, G.P.M., van Koten, G., **2010a.** The mechanism of the modified Ullmann reaction, *Dalton Trans.*, 39, 10338-10351.
- Sperotto, E.,** de Vries, J. G., van Klink, G.P.M., van Koten, G., **2010b.** C–N Coupling of nitrogen nucleophiles with aryl and heteroaryl bromides using aminoarenethiolato–copper(I) (pre-)catalyst, *Tetrahedron*, 66, 3478-3484.
- Sreedhar, B.,** Kumar K.B.S., Srinivas, P., Balasubrahmanyam, V., Venkanna, G.T., **2007.** CuI/I-histidine catalyzed N-arylation of heterocycles, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 265, 183-185.
- Sun, C.,** Cheng, C., Sun, G., Wan, J., **2009.** Facile CuI-Catalyzed Arylation of Azoles and Amides Using Simple Enaminones as Efficient Ligands, *Synlett*, 16, 2663-2668
- Surry, D.S.,** ve Buchwald, S.L., **2010.** Diamine ligands in copper-catalyzed reactions, *Chem. Sci.*, 1, 13-31.
- Swapna, K.,** Kumar, A.V., Reddy, V.P., Rao, R.K., **2009.** Recyclable Heterogeneous Iron Catalyst for C-N Cross-Coupling under Ligand-Free Conditions, *J. Org. Chem.*, 74 (19), 514–7517.
- Swapna, K.,** Murty, S.N., Nageswar, Y.V.D., **2010.** Copper Iodide as a Recyclable Catalyst for Buchwald N-Arylation, *Eur. J. Org. Chem.* 6678-6684.
- Taillefer, M.,** Cellier P.P., Spindler J-F., Cristau, H.J., **2004a.** Mild Conditions for Copper-Catalysed N-Arylation of Pyrazoles, *Eur. J. Org. Chem.*, 695-709.
- Taillefer, M.,** Cellier, P.P., Spindler, J.F., Cristau, H.J., **2004b.** Highly Efficient and Mild Copper-Catalyzed N- and C-Arylations with Aryl Bromides and Iodides *Chem. Eur. J.*, 10, 5607-5622.

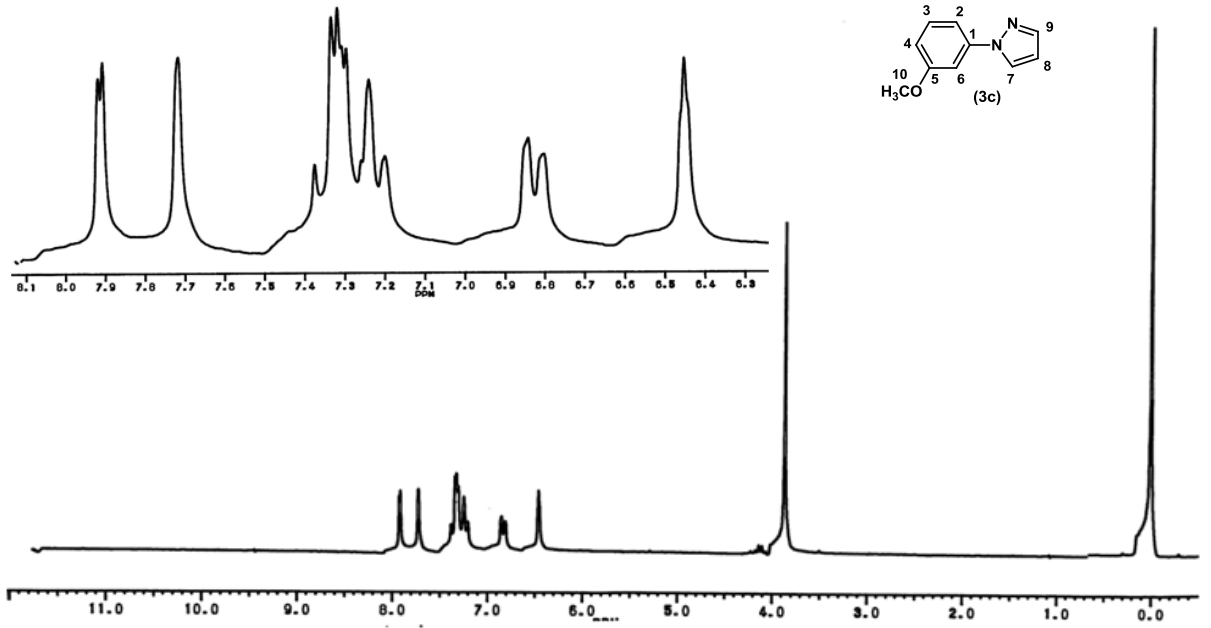
- Taillefer, M.,** Xia, N., Ouali, A., **2007.** Efficient Iron/Copper Co-Catalyzed Arylation of Nitrojen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 119, 952-954.
- Taillefer, M.,** ve Monnier F., **2009.** Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 6954-6971.
- Tang, B.X.,** Guo, S.M., Zhang, M.B., Li, J.H., **2008.** N-arylations of Nitrogen Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides Using a copper(I) Oxide Nanoparticle/1,10-phenantroline Catalytic System, *Synthesis*, 11, 1707-1716.
- Teo, C.Y.,** **2009.** Efficient Cross-Coupling Reactions of Nitrojen Nucleophiles with Aryl Halides in Water, *Adv. Synth. Catal.*, 351, 720-724.
- Teo, C.Y.,** ve Chua G.L., **2009a.** Cobalt-Catalyzed N-Arylation of Nitrojen Nucleophiles in Water, *Chem. Eur. J.*, 15, 3072-3075.
- Teo, C.Y.,** Yong, F.F., Poh, C.Y., Yan, Y.K., Chua, G.L., **2009b.** Manganese-catalyzed cross-coupling reactions of nitrogen nucleophiles with aryl halides in water, *Chem. Commun.*, 6258-6260.
- Thomas, A.W.,** ve Ley, S.V., **2003.** Modern Synthetic Methods for Copper-Mediated C(aryl)-O, C(aryl)-N, C(aryl)-S, Bond Formation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 5400-5449.
- Thomas A.W.,** ve Ley S.V., **2009.** Copper - Catalyzed Arylations of Amines and Alcohols with Boron - Based Arylating Reagents, *Modern Arylation Methods* (Editör: Lutz Ackermann), 122s, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Thuijl, J.,** Klebe K.J., van Houte, J.J., **1970.** The mass spectra of some pyrazole compounds, *Organic Mass Spectrometry*, 3, 12, 1549-1559.
- Vanden, B.H.,** Marichal P, Gorrens J, Coene M.C., **1990.** Biochemical basis for the activity and selectivity of oral antifungal drugs, *Br J Clin Pract Suppl.*, 71, 41-6.
- Venkataraman, D.** Gujadhur, R.K., Bates, C.G., **2001.** Formation of Aryl-Nitrogen, Aryl-Oxygen, and Aryl-Carbon Bonds Using Well-Defined Copper(I)-Based Catalysts, *Org. Lett.* 3, 4315.
- Verma, A.K.,** Singh, J., Sankar, V.K., Chaudhary, R., Chandra, R., **2007.** Benzotriazole: an excellent ligand for Cu-catalyzed N-arylation of imidazoles with aryl and heteroaryl halides, *Tetrahedron Letters*, 48, 4207-4210.
- Walczak, K.,** Gondela A., Suwin'ski, J, **2004.** Synthesis and anti-tuberculosis activity of N-aryl-C-nitroazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 849-853.

- Wan, Y.,** Song, H., Wang, J., Chen, G., Huang, L., Su, L., Zhu, X., **2009.** A Facile and Efficient Oxayldihydrazide/Ketone-Promoted Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides in Water, *Eur. J. Org. Chem.*, 635-642.
- Watanabe, M.,** Nishiyama, M., Yamamoto, T., Koie, Y., **2000.** Palladium/P(*t*-Bu)₃-catalyzed synthesis of *N*-aryl azoles and application to the synthesis of 4,4',4''-tris(*N*-azolyl)triphenylamines, *Tetrahedron Letters*, 41, 481-483.
- Williams, J.K.,** **1964.** Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectra of 1-Acyl Pyrazoles, *J.Org.Chem.*, 29, 1377.
- Wu, Y.J.,** He, H., L'Heureux, A., **2003.** Copper-catalyzed coupling of (*S*)-1-(3-bromophenyl)-ethylamine and *N*-H containing heteroarenes using microwave heating, *Tetrahedron Letters*, 44, 4217-4218.
- Xi, Z.,** Liu, F., Zhou, Y., Chen, W., **2008.** CuI/L (L= pyridine-functionalized 1,3-diketones) catalyzed C-N coupling reactions of aryl halides with NH-containing heterocycles, *Tetrahedron*, 64,4254-4259.
- Xie, R.,** Fu, H., Ling, Y., **2011.** Copper-Catalyzed *N*-arylation of amines with part-per-million catalyst loadings under air at room temperature, *Chem. Commun.*, 47, 8976-8978.
- Xu, Z.L.,** Li, H. X., Ren, Z.G., Du, W.Y., Xu, W.C., Lang, J. P., **2011.** Cu(OAc)₂.H₂O-catalyzed *N*-arylation of nitrogen-containing heterocycles, *Tetrahedron*, 67, 5282-5288.
- Xue, F.,** Cai, C., Sun, H., Shen, Q., Rui, J., **2008.** Ketoimine as an efficient ligand for copper-catayzed *N*-arylation of nitrogen cantaning heterocycles with aryl halides, *Tetrahedron Letters*, 49,4386-4389.
- Yang, K.,** Qiu, Y., Li, Z. Wang, Z., Jiang S., **2011.** Ligands for Copper-Catalyzed C-N Bond Forming Reactions with 1 Mol% CuBr as Catalyst, *J. Org. Chem.*, 76, 3151-3159.
- Yong, F.F.,** Teo, Y.C., S.H., Tay, Tan, B.Y.H., Lim, K.H., **2011.** A ligand-free copper(I) oxide catalyzed strategy for the *N*-arylation of azoles in water, *Tetrahedron Letters*, 52, 1161-1164.
- Yoon, Y.J.,** Lee, S.G., Kim, B.R., Jung, K.J., Park, S.E., Kim, M.J., Won, J.E., Lee, H.G., **2009.** TBAF-Assisted Copper-Catalyzed *N*-Arylation and benzylation of Benzazoles with Aryl and Benzyl Halides under the Ligand/Base/Solvent-Free Conditions, *J. Org. Chem.*, 74 (15), 5675-5678.
- You, J.,** Xie, R., Zhang, Y., Cheng, L., Zhu, L., **2007a.** Highly Efficient Copper-Catalyzed *N*-Arylation of Nitrojen Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides, *J. Org. Chem.*, 72, 2737-2743.

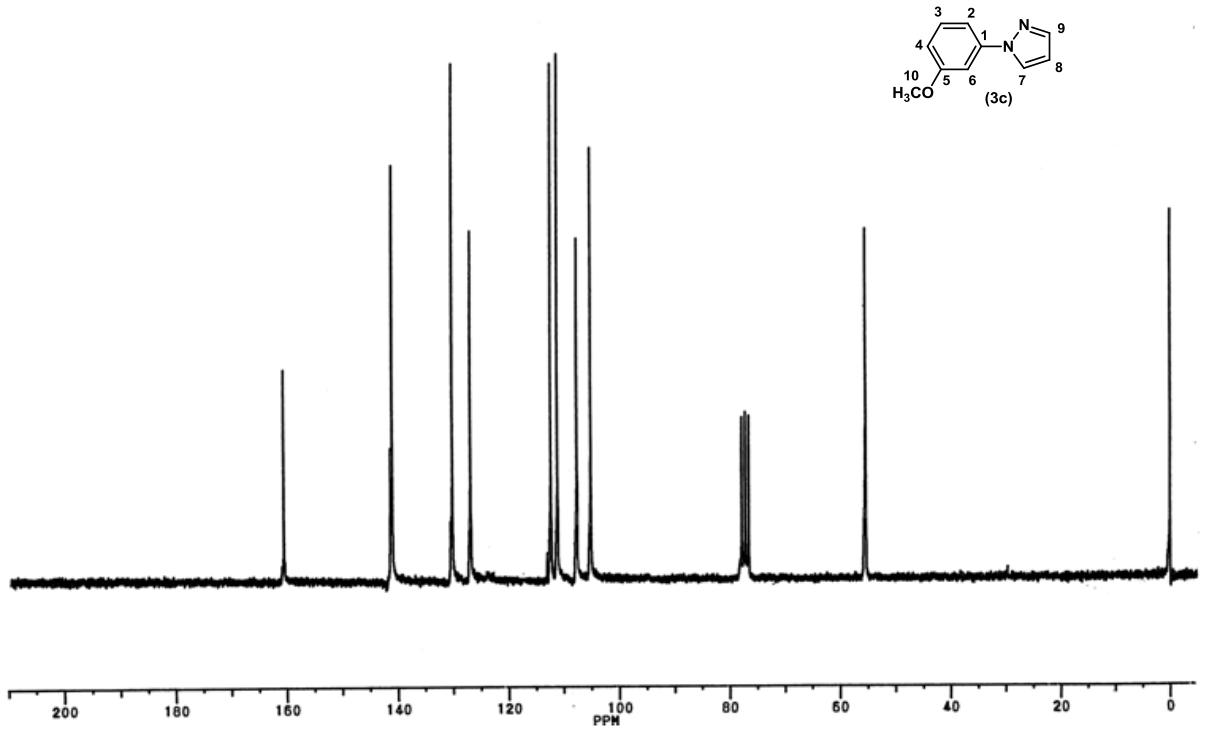
- You, J.,** Xie, R., Lan, J., Li, G., Guo, P., Zhu, R., **2007b**. Simple Copper Salt-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides, *J. Org. Chem.*, 72, 8535-8538.
- You, J.,** Lan, J., Guo, P., Luo, L., Li, G., Zhu, L., **2009**. Highly Functional Group Tolerance in Copper-Catalyzed N-arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles under Mild Conditions, *J. Org. Chem.*, 74, 2200-2202.
- Yu, H.Z.,** Jiang, Y.Y., Fu, Y., Liu, L., **2010**. Alternative Mechanistic Explanation for Ligand-Dependent Selectivities in Copper-Catalyzed N- and O-Arylation Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 18078-18091.
- Zhan, T.,** ve Lou, H., **2007**. Synthesis of Azole Nucleoside Analogues of D-pinitol as Potential Antitumor Agents, *Carbohydrate Research*, 342, 865-869.
- Zhang, H.B.,** Li, L., Yang, X.D., **2008**. Ligand-Free Copper-Catalyzed Arylation of Imidazole and *N,N'*-Carbonyldiimidazole, and Microwave Asisted Synthesis of *N*-Aryl-1*H*- Imidazole, *Helvetica Chimica Acta*, 91, 1435-1442.
- Zhou, X.,** Li, Z., Liang, L., **2009a**. Pyridine N-Oxides as Ligands in Cu-Catalyzed N-Arylation of Imidazoles in Water, *Organic Letters*, 11, 3294-3297.
- Zhou, X.,** Li, Z., Wang, L., Wu, Z., Wang Y., **2009b**. A Simple and Efficient Catalytic System for N-Arylation of Imidazoles in Water, *Chem. Eur. J.*, 15, 8971-8974.
- Zifcsak, C.A.,** ve Hlasta, D.J., **2004**. Current Methods for the Synthesis of 2-Substituted Azoles, *Tetrahedron*, 60, 8991-9016.

8. EKLER

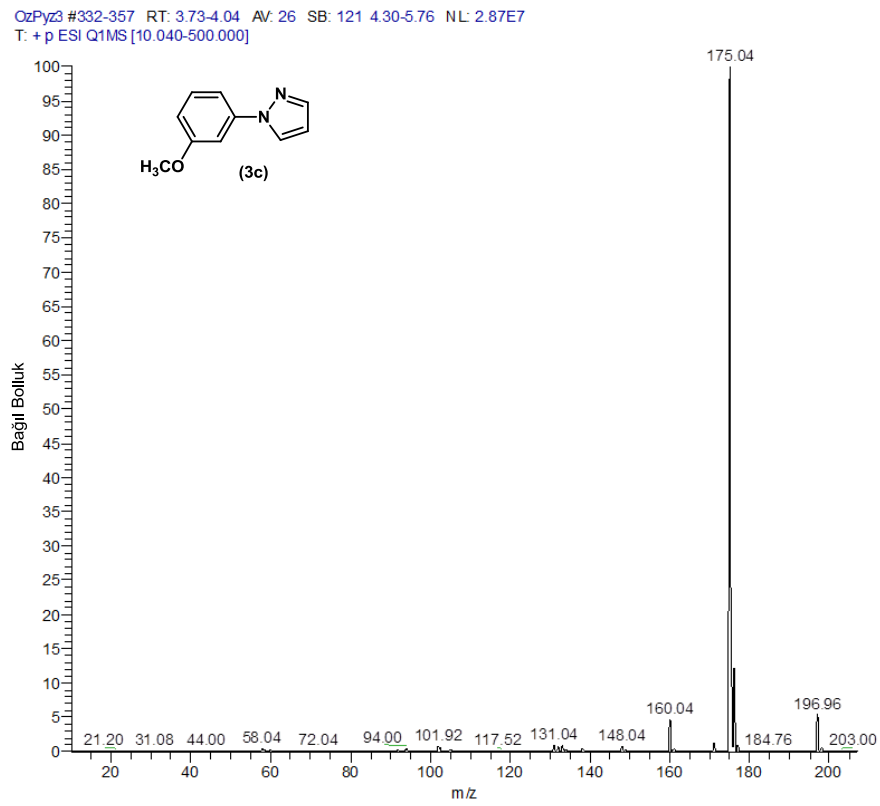
8.1. Sentezlenen N-Aril Pirazollerin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve LC-MS/MS Spektrumları



Ek 8.1 1-(3-Metoksifenil)-1H-pirazol'ün (3c) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu

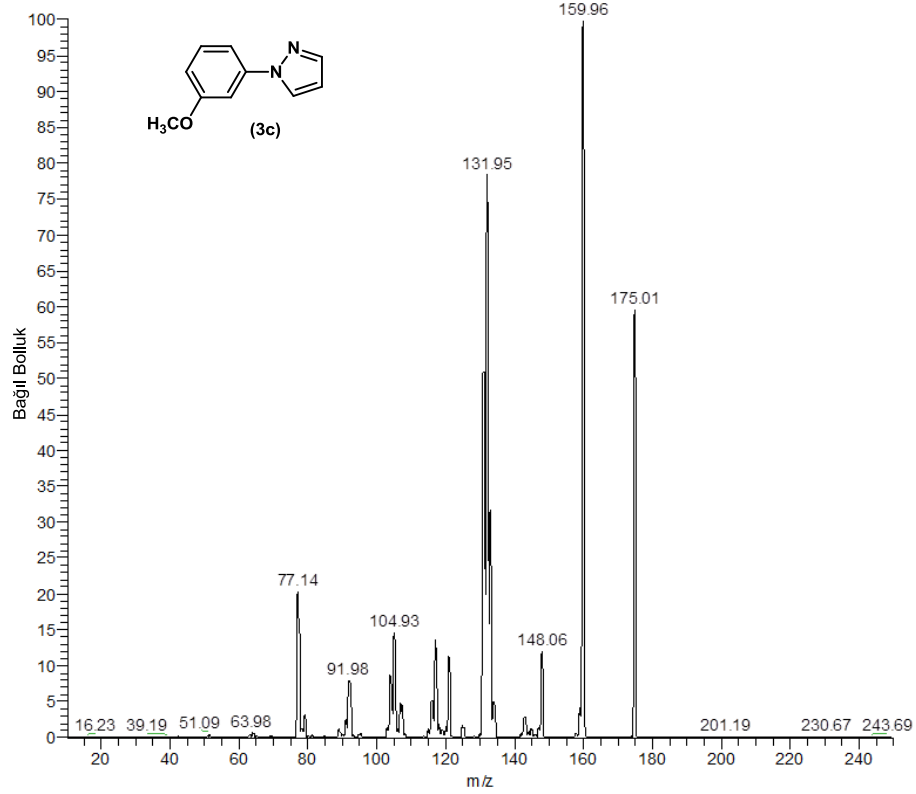


Ek 8.2 1-(3-Metoksifenil)-1*H*-pirazol'ün (3c) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

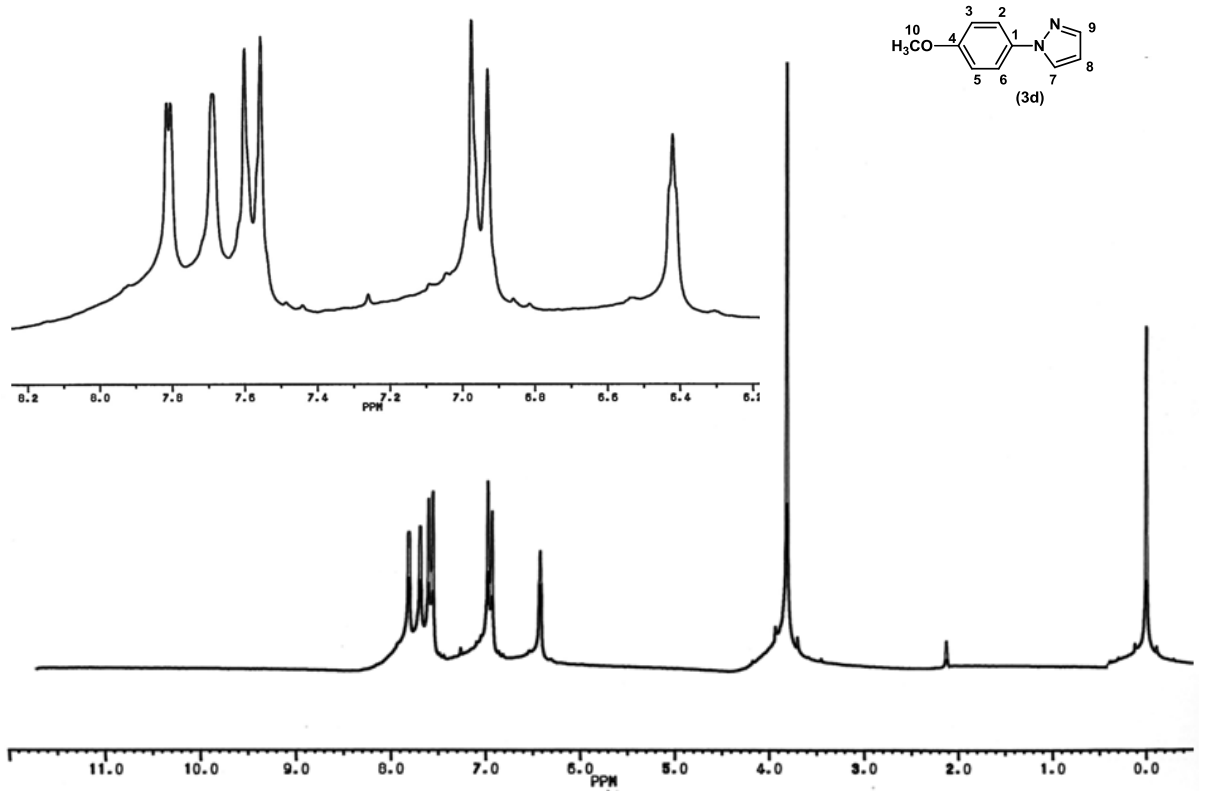


Ek 8.3 1-(3-Metoksifenil)-1*H*-pirazol'ün (3c) LC-MS spektrumu

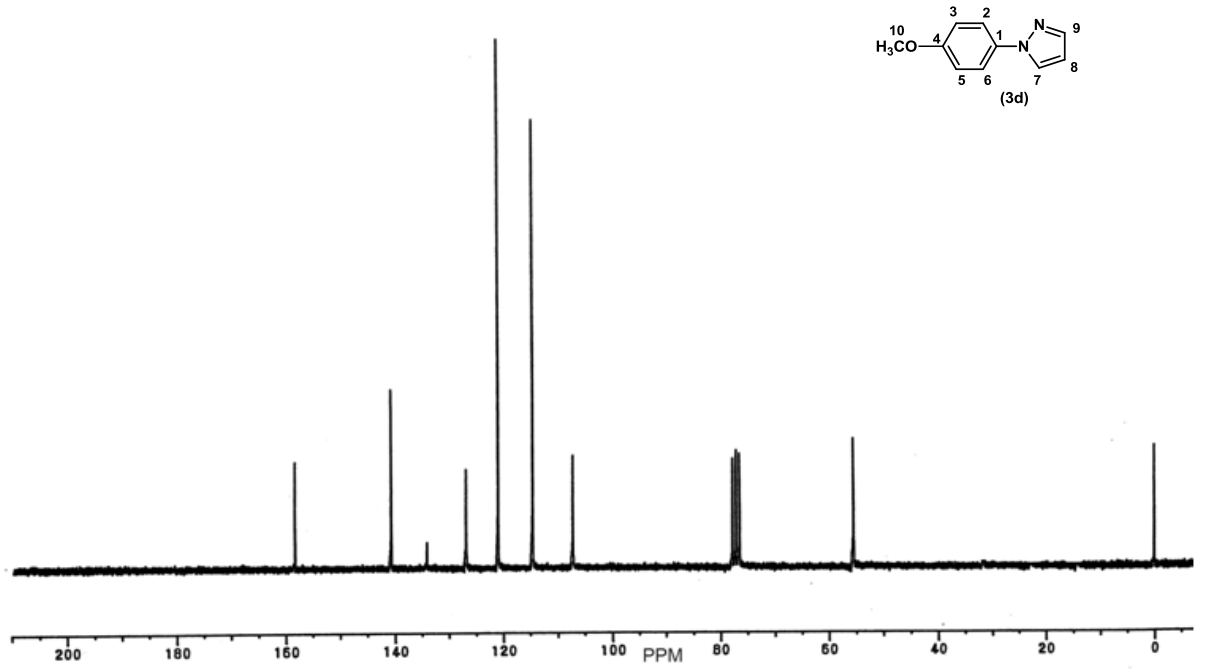
OzPy3 #230-249 RT: 2.74-2.92 AV: 20 NL: 7.93E6
T: + p ESI Full ms2 175.000 [10.070-250.000]



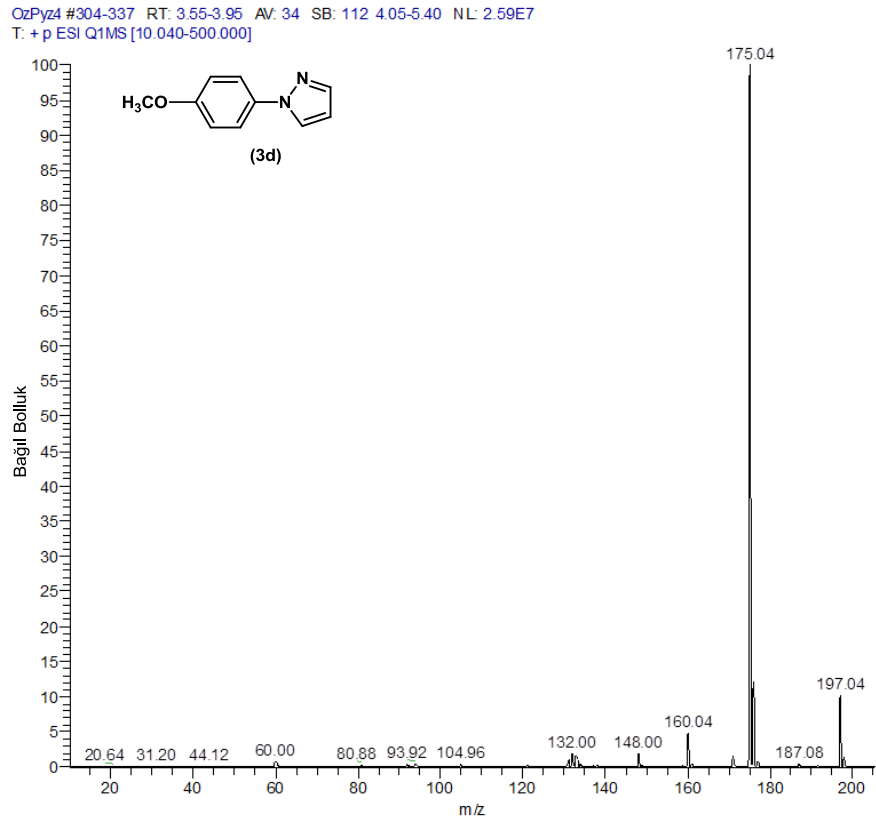
Ek 8.4 1-(3-Metoksifenil)-1H-pirazol'ün (3c) LC-MSMS spektrumu



Ek 8.5 1-(4-Metoksifenil)-1H-pirazol'ün (3d) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

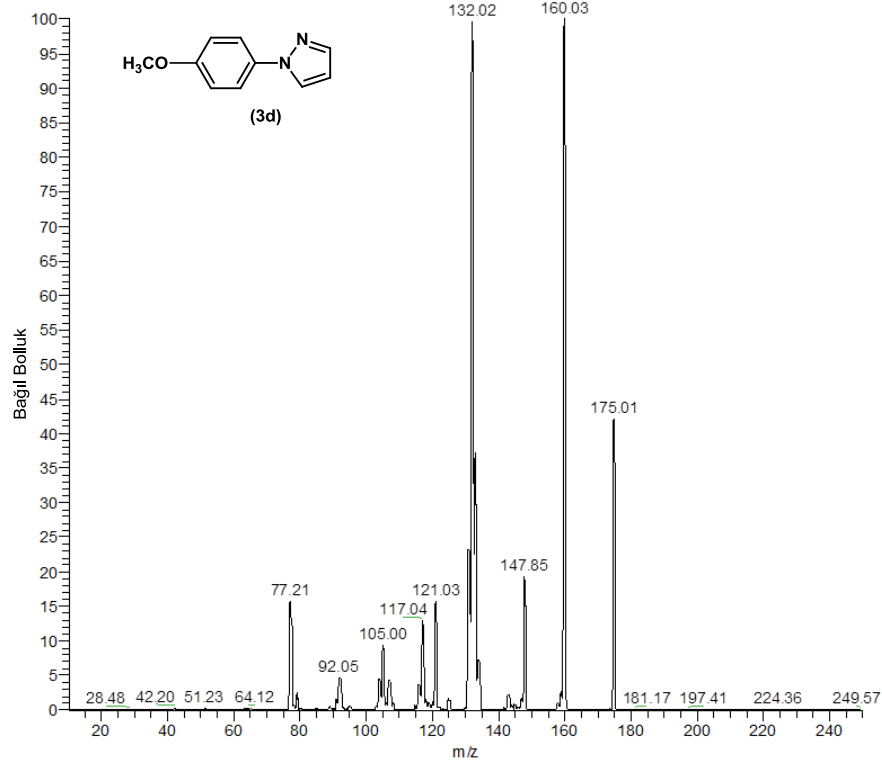


Ek 8.6 1-(4-Metoksifenil)-1*H*-pirazol'ün (3d) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

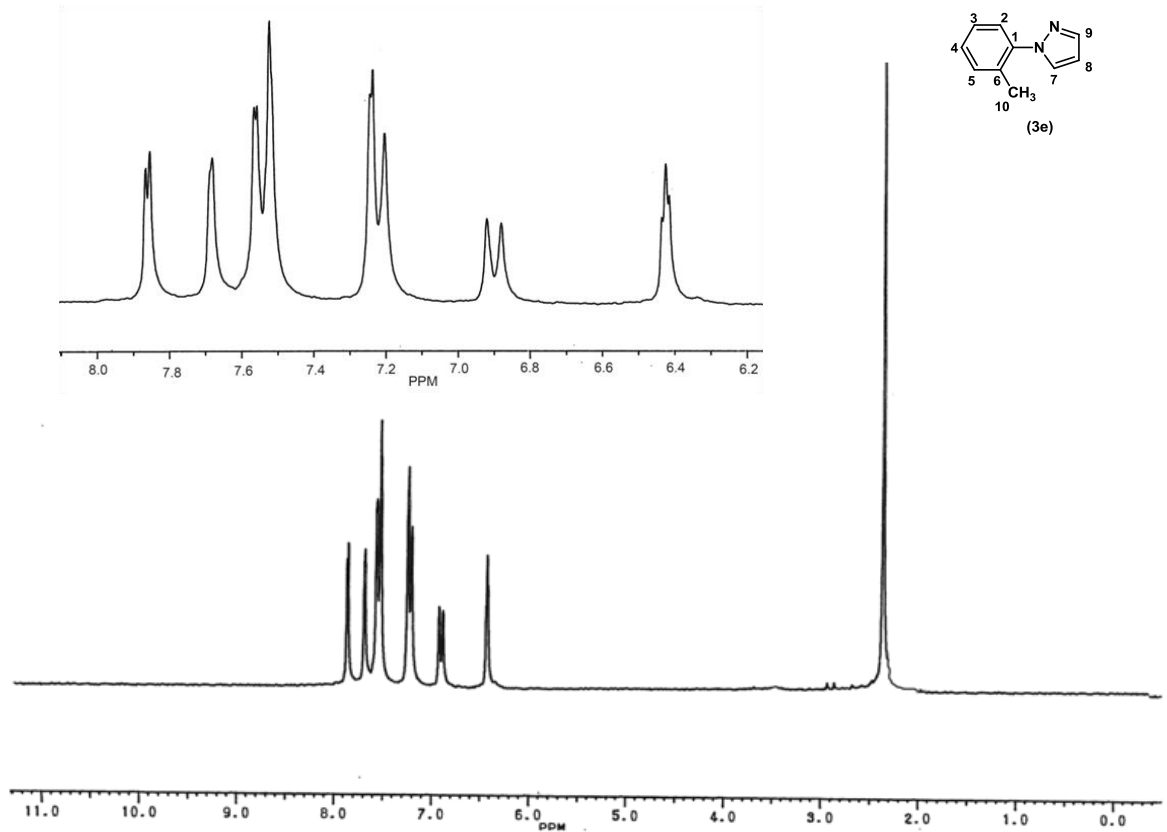


Ek 8.7 1-(4-Metoksifenil)-1*H*-pirazol'ün (3d) LC-MS spektrumu

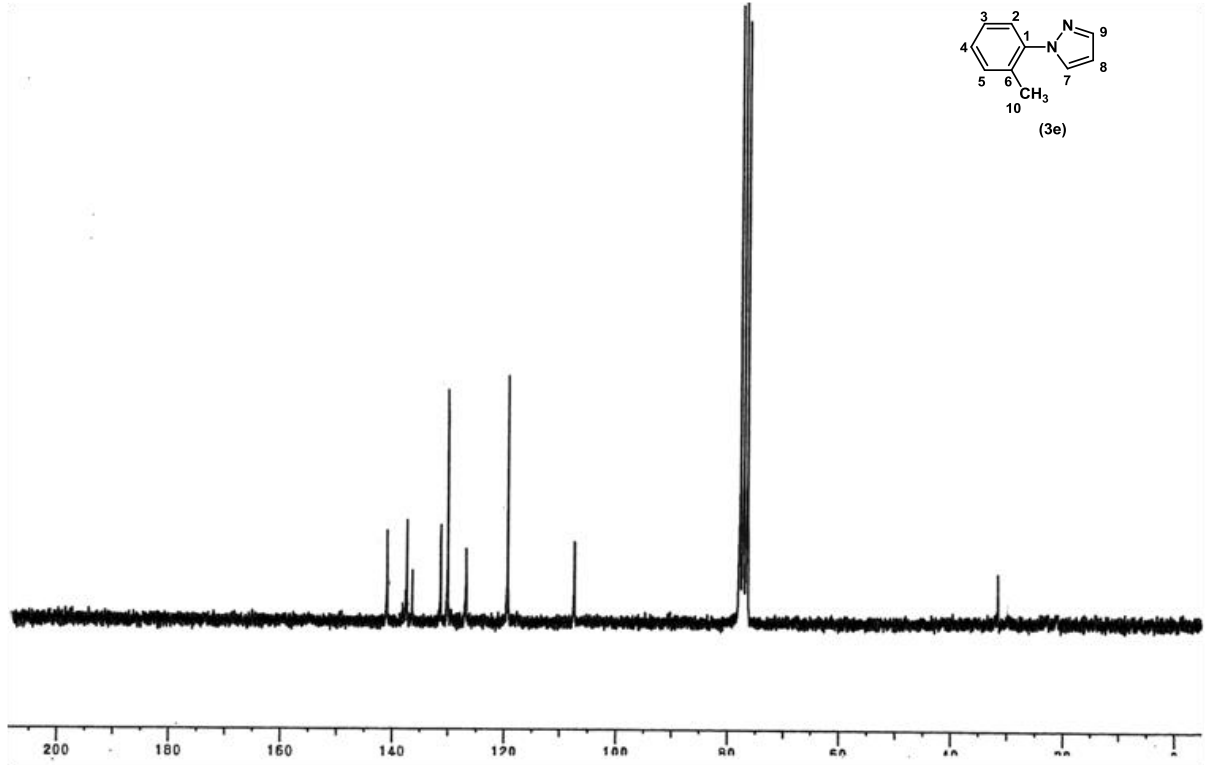
OzPyz4 #248-272 RT: 2.93-3.16 AV: 25 NL: 7.19E6
T: + p ESI Full ms2 175.000 [10.070-250.000]



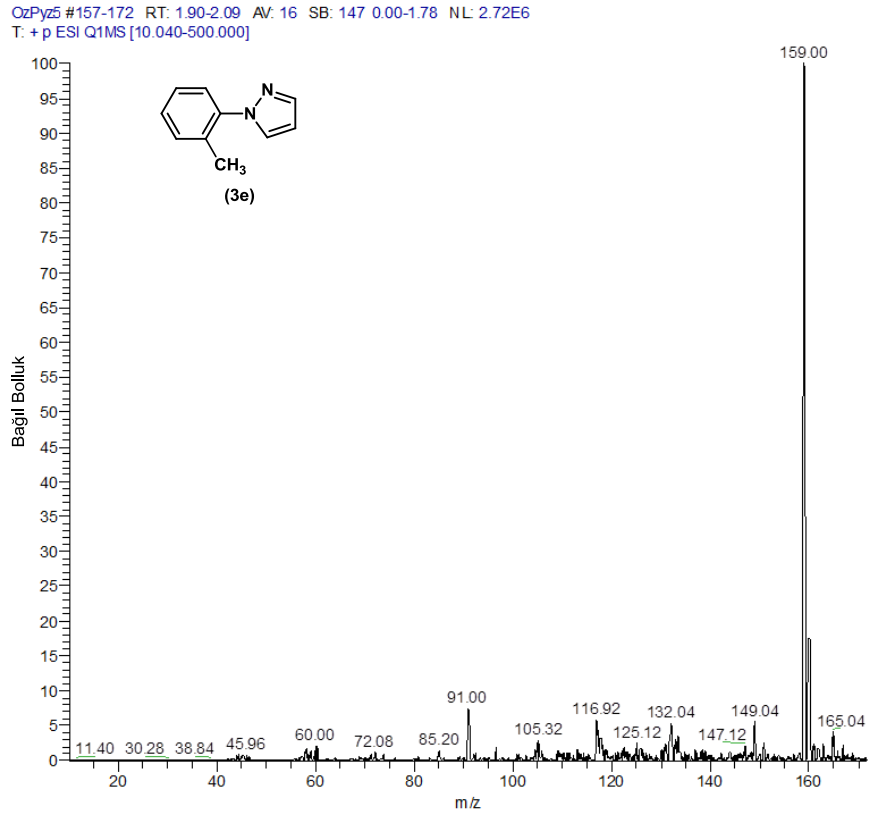
Ek 8.8 1-(4-Metoksifenil)-1H-pirazol'ün (3d) LC-MSMS spektrumu



Ek 8.9 1-(2-Metilfenil)-1H-pirazol'ün (3e) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

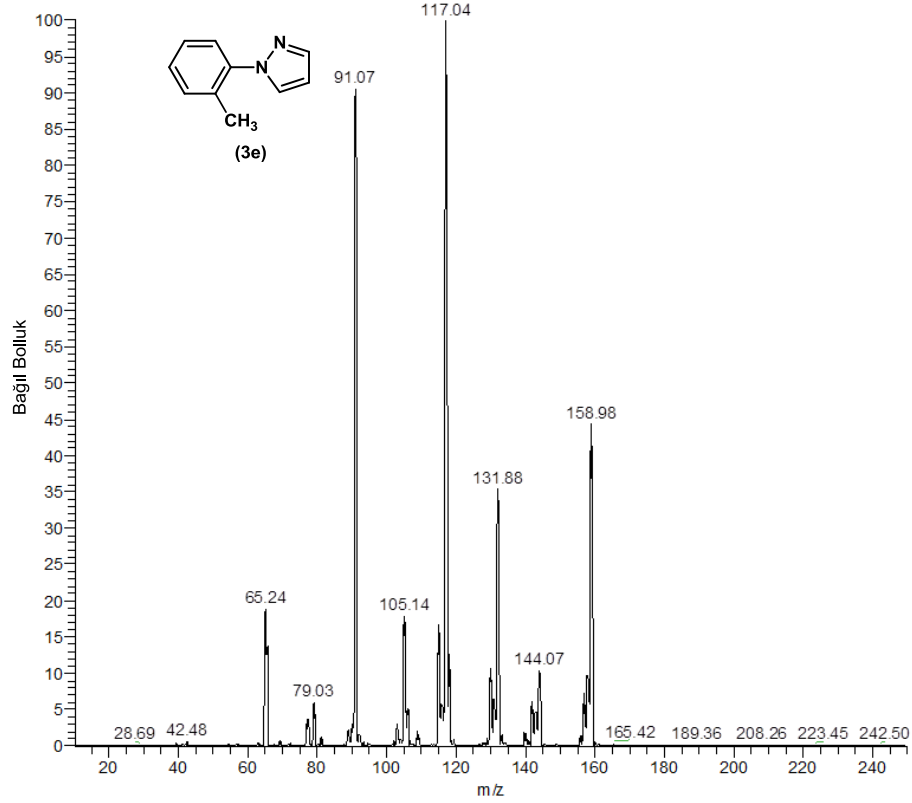


Ek 8.10 1-(2-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3e) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

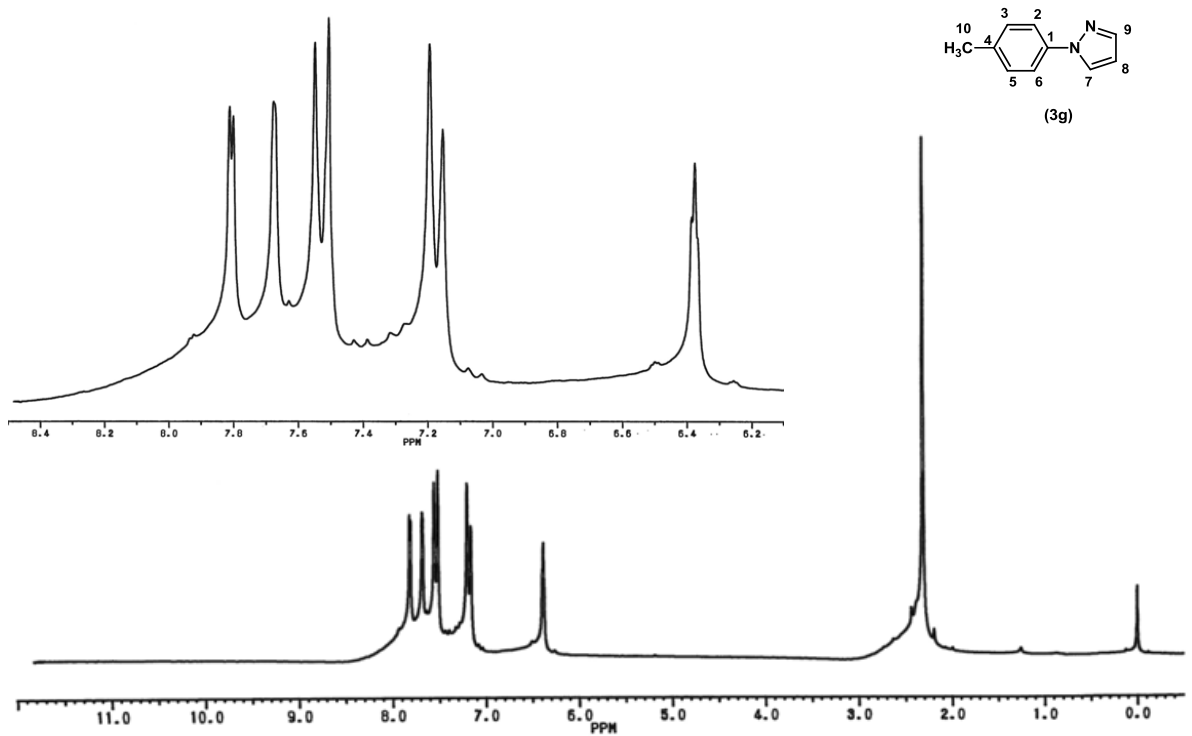


Ek 8.11 1-(2-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3e) LC-MS spektrumu

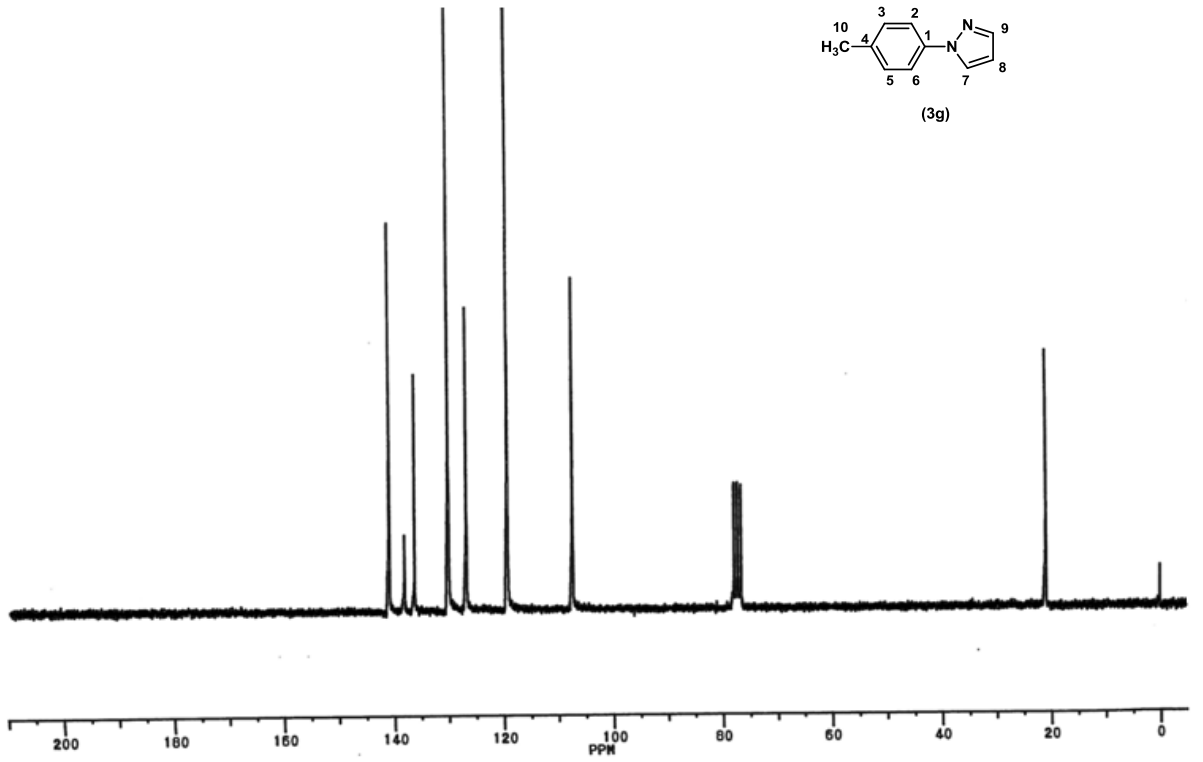
OzPy5 #196-206 RT: 2.31-2.41 AV: 11 NL: 3.30E6
T: +p ESI Full ms2 159.000 [10.070-250.000]



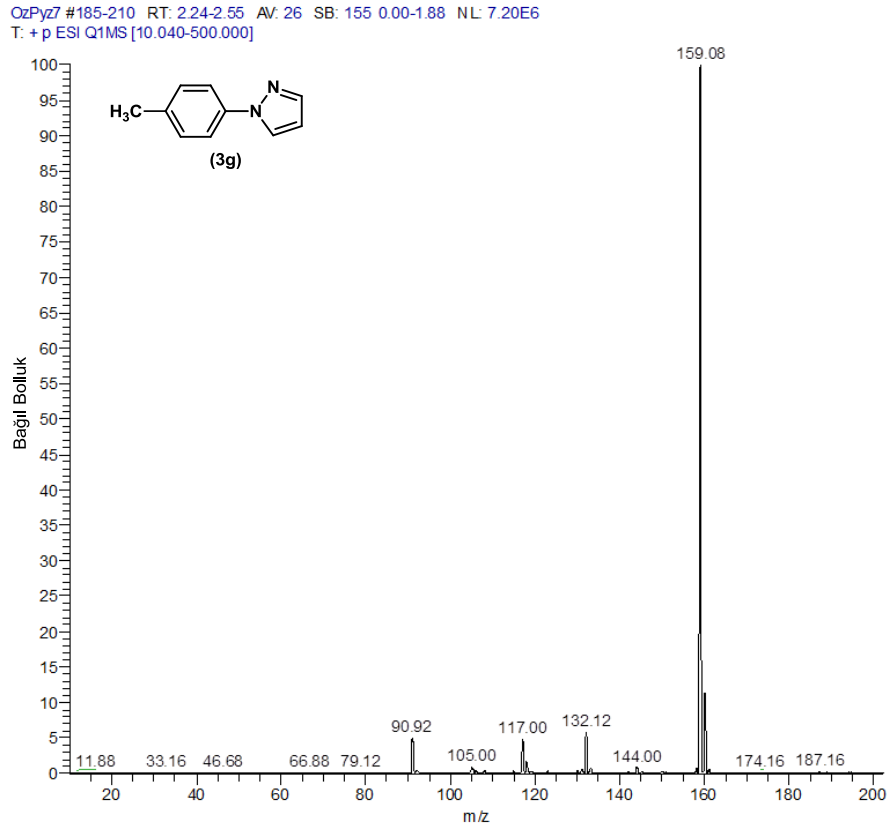
Ek 8.12 1-(2-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3e) LC-MSMS spektrumu



Ek 8.13 1-(4-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3g) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

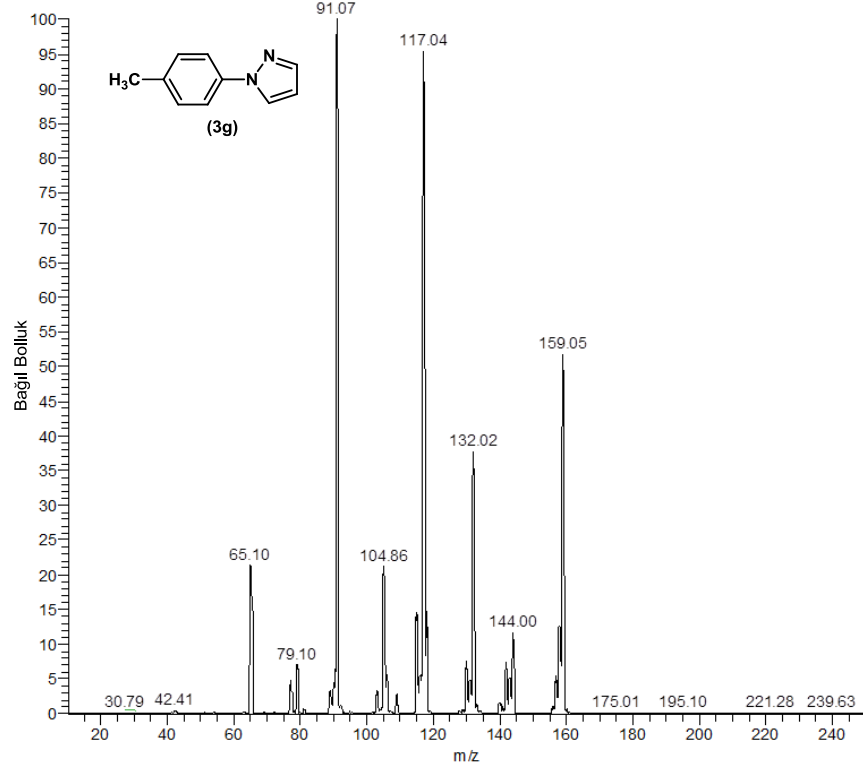


Ek 8.14 1-(4-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3g) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

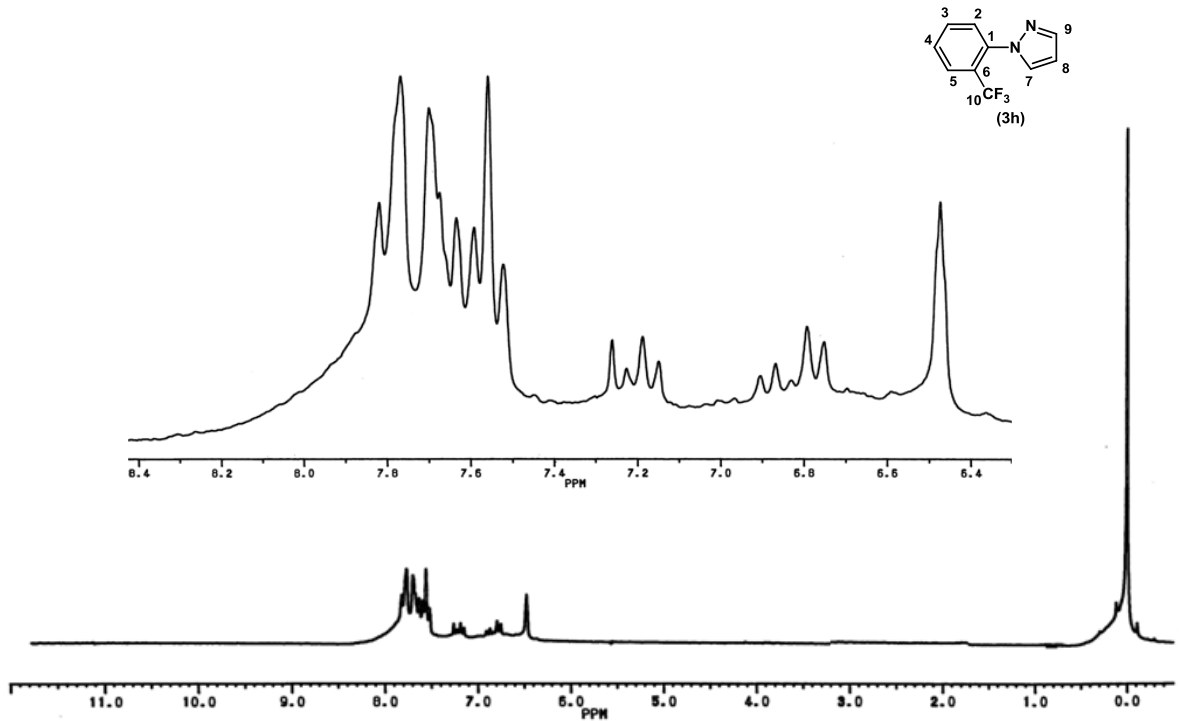


Ek 8.15 1-(4-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3g) LC-MS spektrumu

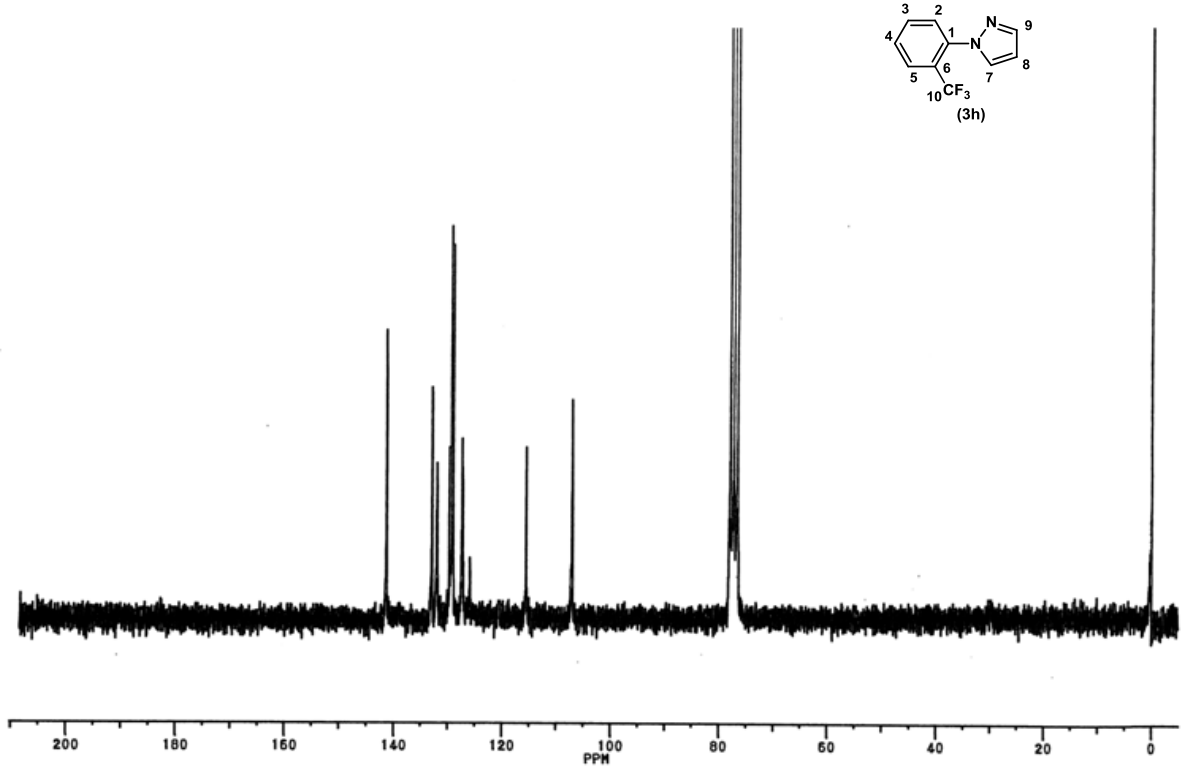
OzPyz7 #216-241 RT: 2.61-2.85 AV: 26 NL: 5.20E6
T: +p ESI Full ms2 159.000 [10.070-250.000]



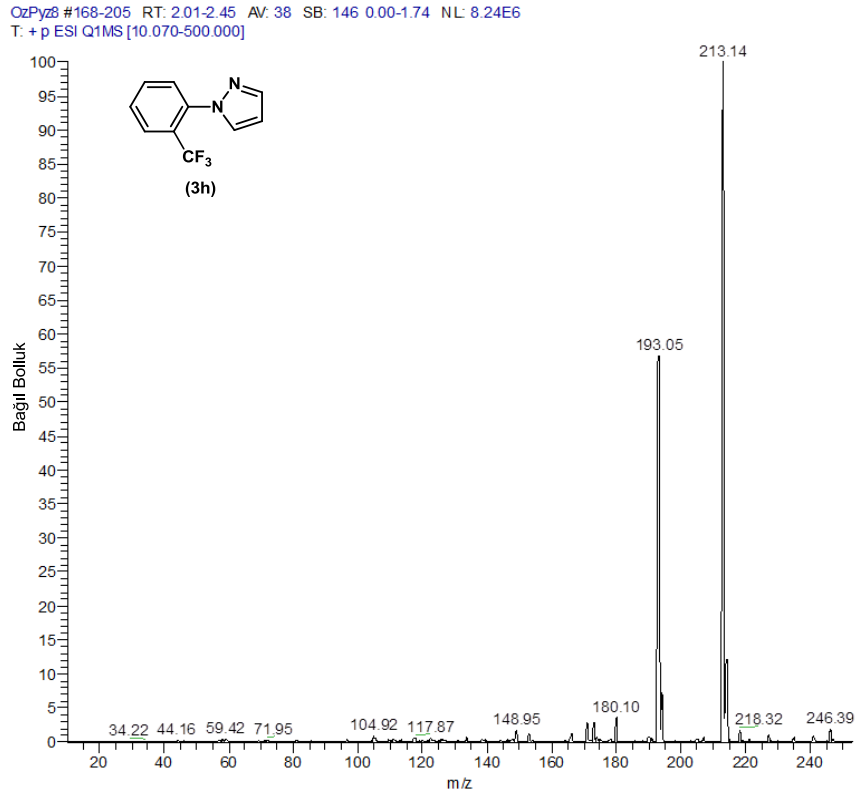
Ek 8.16 1-(4-Metilfenil)-1*H*-pirazol'ün (3g) LC-MSMS spektrumu



Ek 8.17 1-(2-(Triflorometil)fenil)-1*H*-pirazol'ün (3h) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

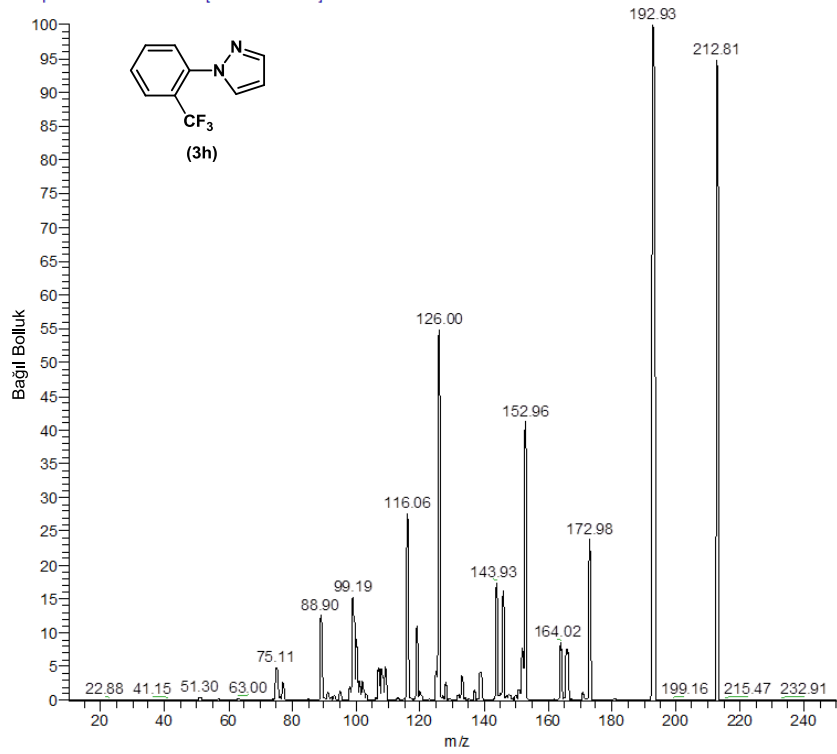


Ek 8.18 1-(2-(Triflorometil)fenil)-1H-pirazol'ün(3h) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

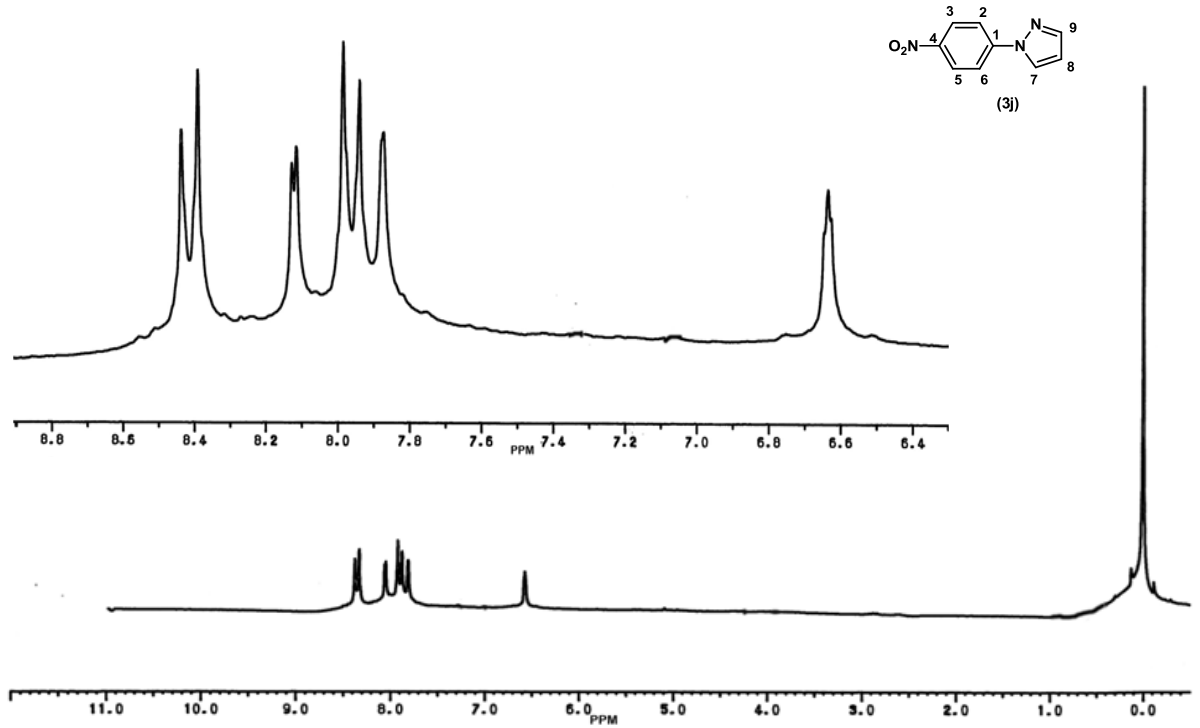


Ek 8.19 1-(2-(Triflorometil)fenil)-1H-pirazol'ün (3h) LC-MS spektrumu

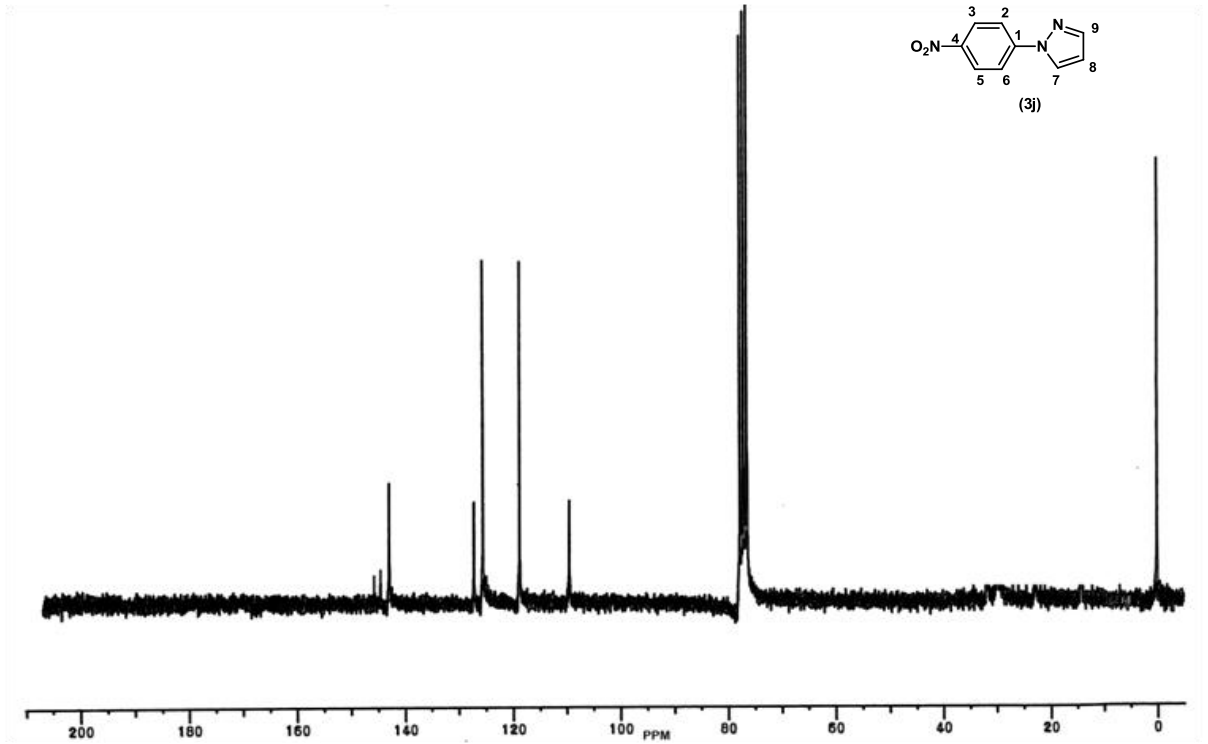
OzPy28 #219-281 RT: 2.59-3.18 AV: 63 NL: 4.92E6
T: + p ESI Full ms2 213.000 [10.070-250.000]



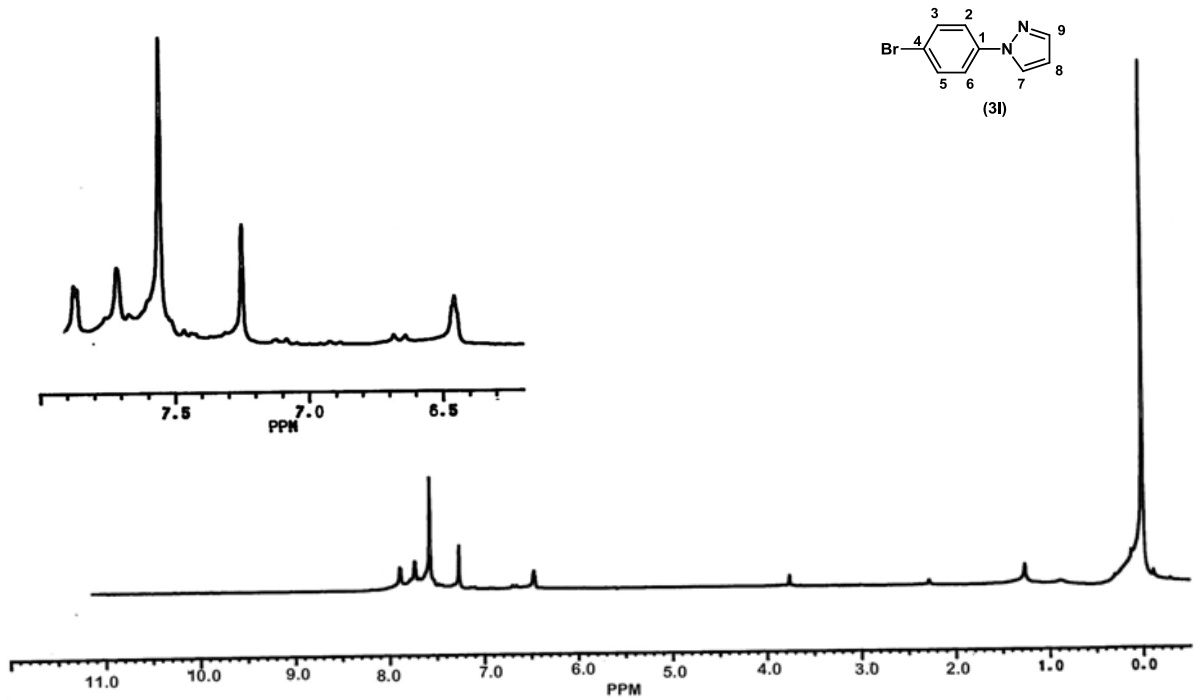
Ek 8.20 1-(2-(Triflorometil)fenil)-1H-pirazol'ün (3h) LC-MSMS spektrumu



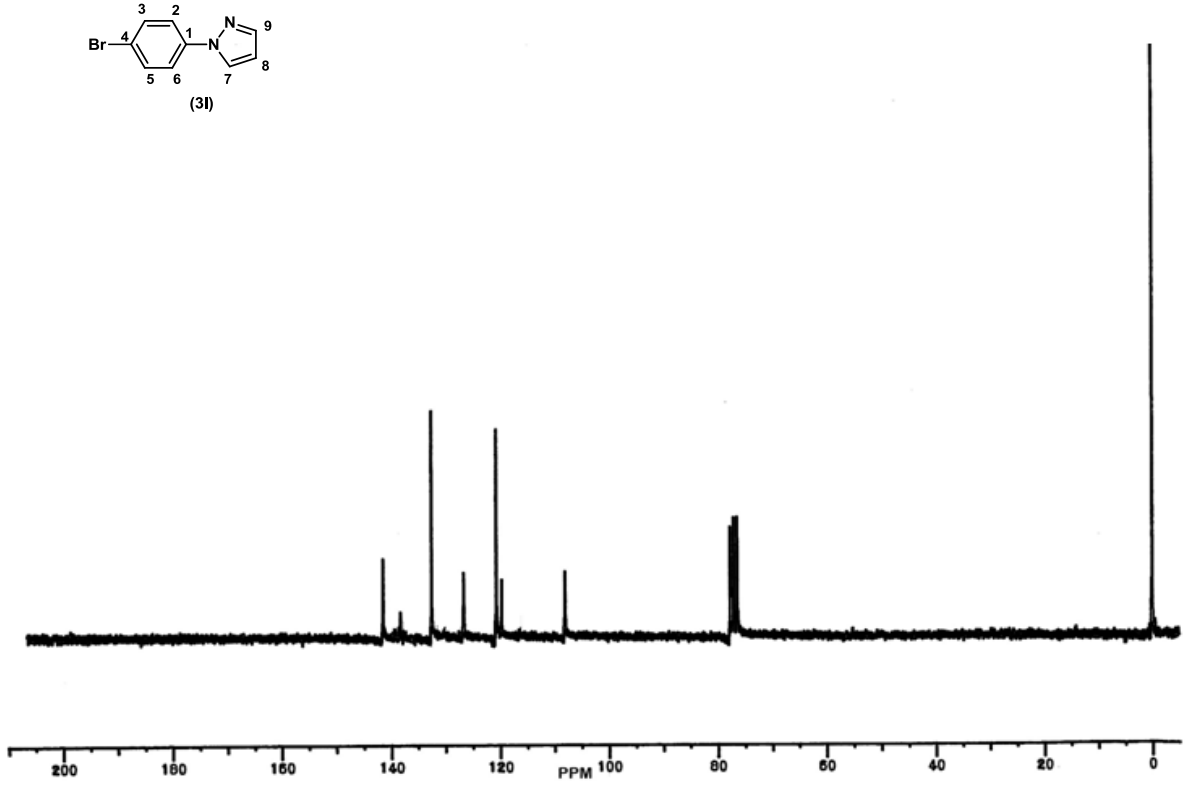
Ek 8.21 1-(4-Nitrofenil)-1H-pirazol'ün (3j) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu



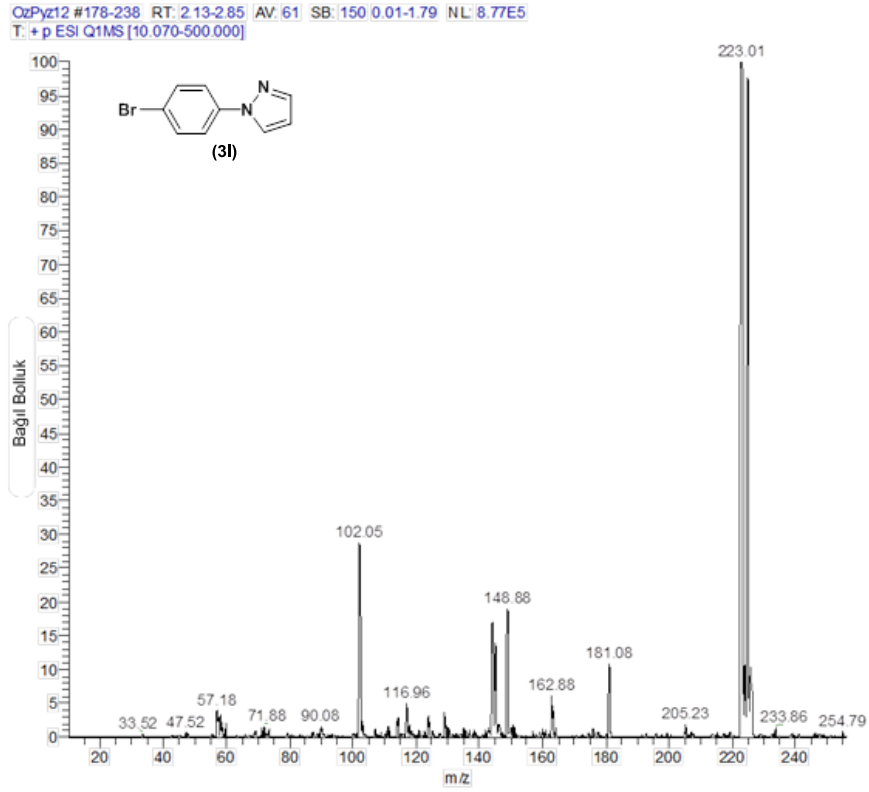
Ek 8.22 1-(4-Nitrofenil)-1*H*-pirazol'ün (**3j**) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 8.23 1-(4-Bromofenil)-1*H*-pirazol'ün (**3l**) CDCl_3 'daki ^1H -NMR spektrumu

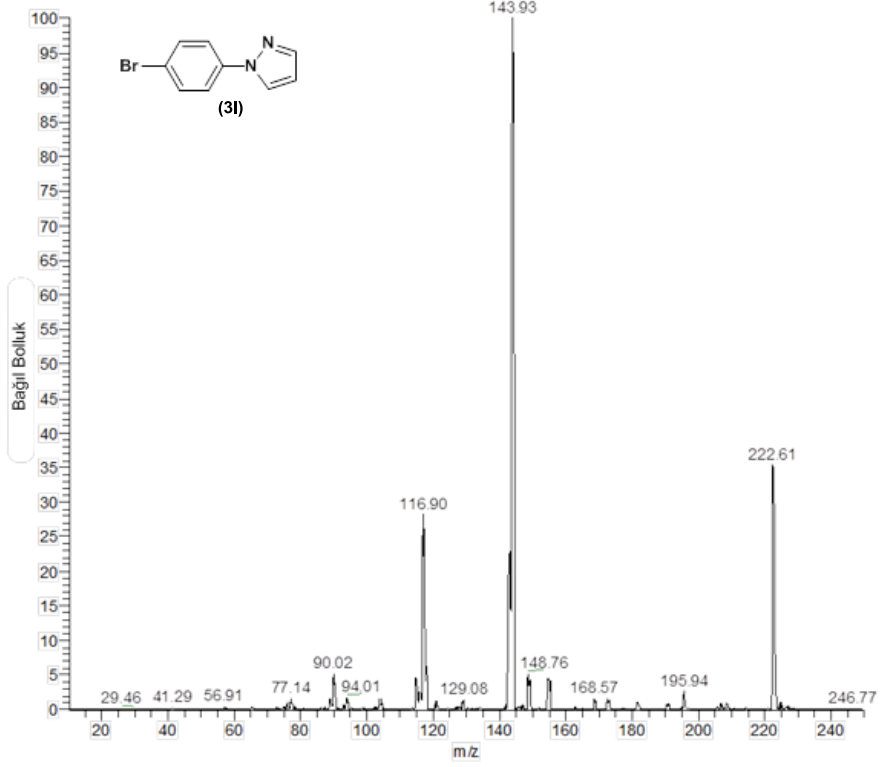


Ek 8.24 1-(4-Bromofenil)-1H-pirazol'ün (3I) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

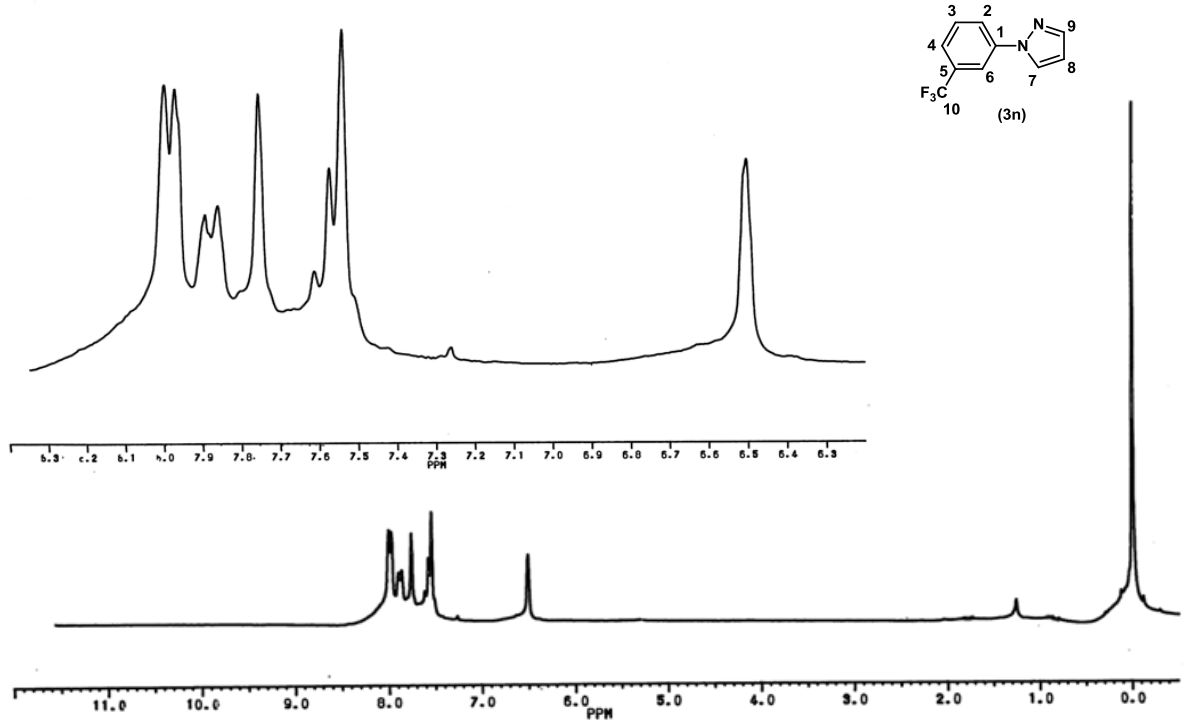


Ek 8.251-(4-Bromofenil)-1H-pirazol'ün (3I) LC-MS spektrumu

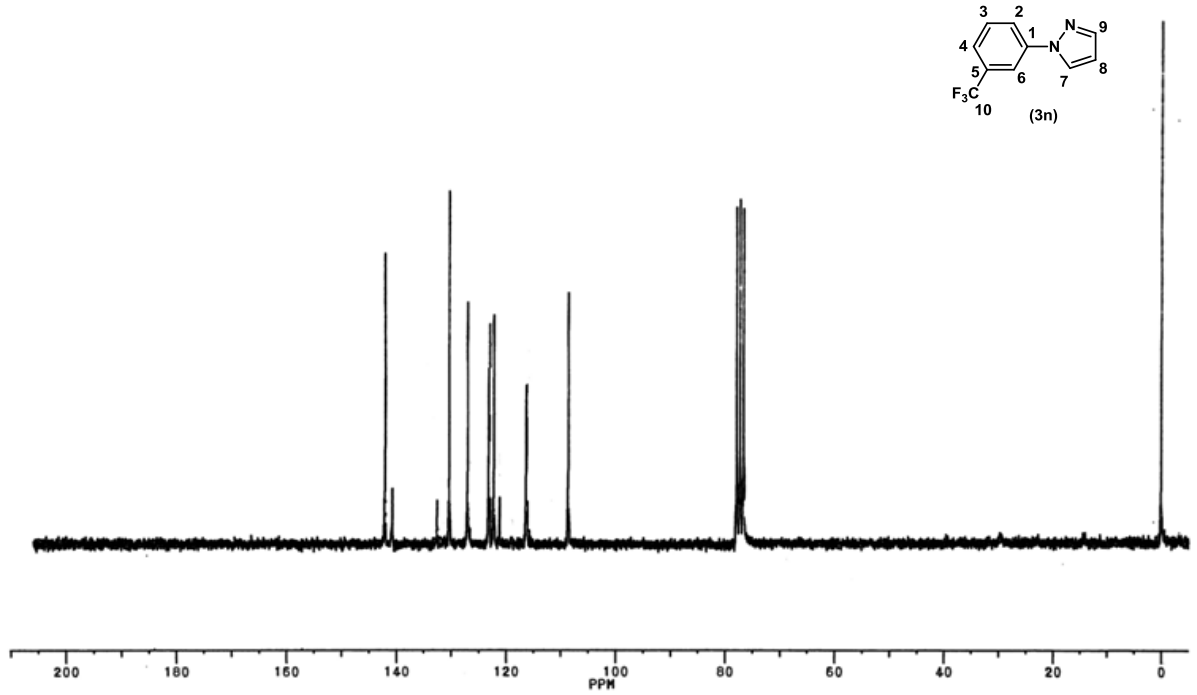
OzPyz12 #267-294 RT: 3.13-3.39 AV: 28 NL: 1.37E6
T: + p ESI Full ms2 223.000 [10.070-250.000]



Ek 8.261-(4-Bromofenil)-1H-pirazol'ün (3l) LC-MSMS spektrumu

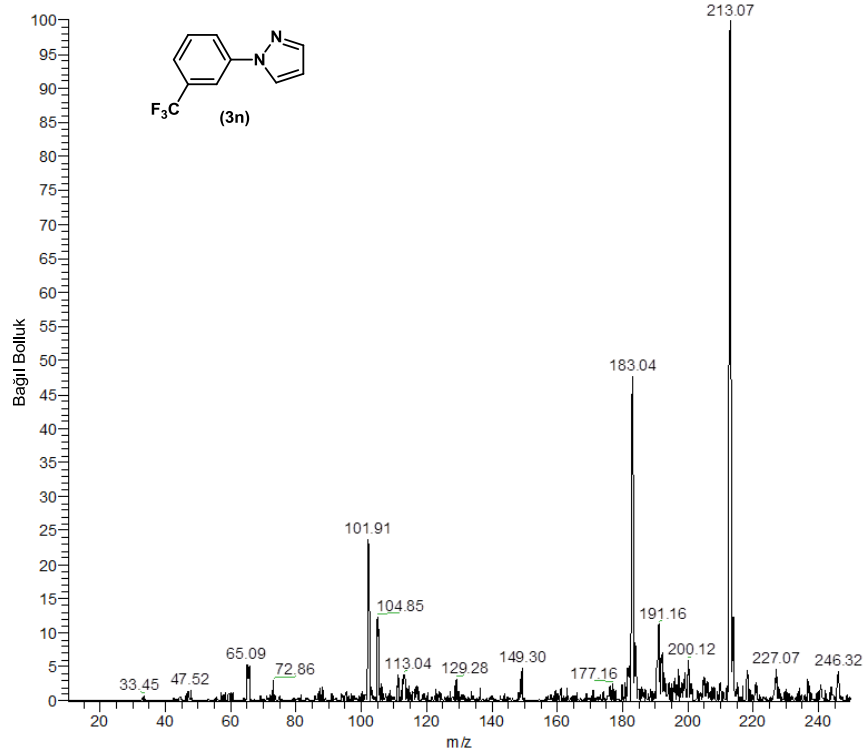


Ek 8.27 1-(3-(Triflorometil)fenil)-1H-pirazol'ün (3n) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu



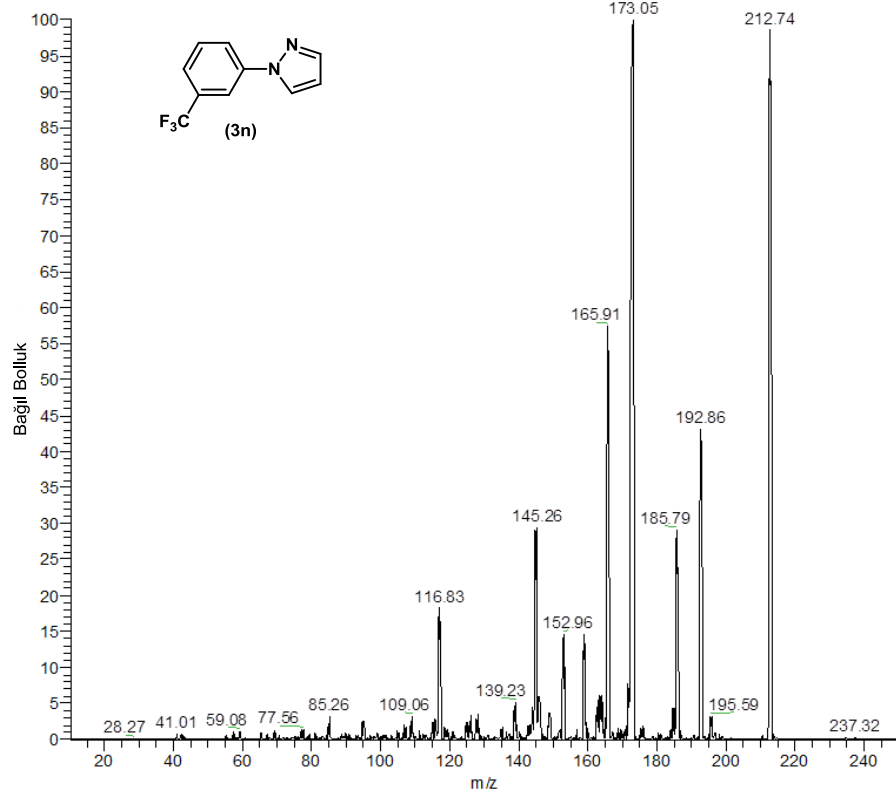
Ek 8.28 1-(3-(Triflorometil)fenil)-1*H*-pirazol'ün (**3n**) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

OzPyz14 #182-218 RT: 2.17-2.61 AV: 37 SB: 162 0.00-1.93 NL: 9.69E5
T: + p ESI Q1MS [10.070-500.000]

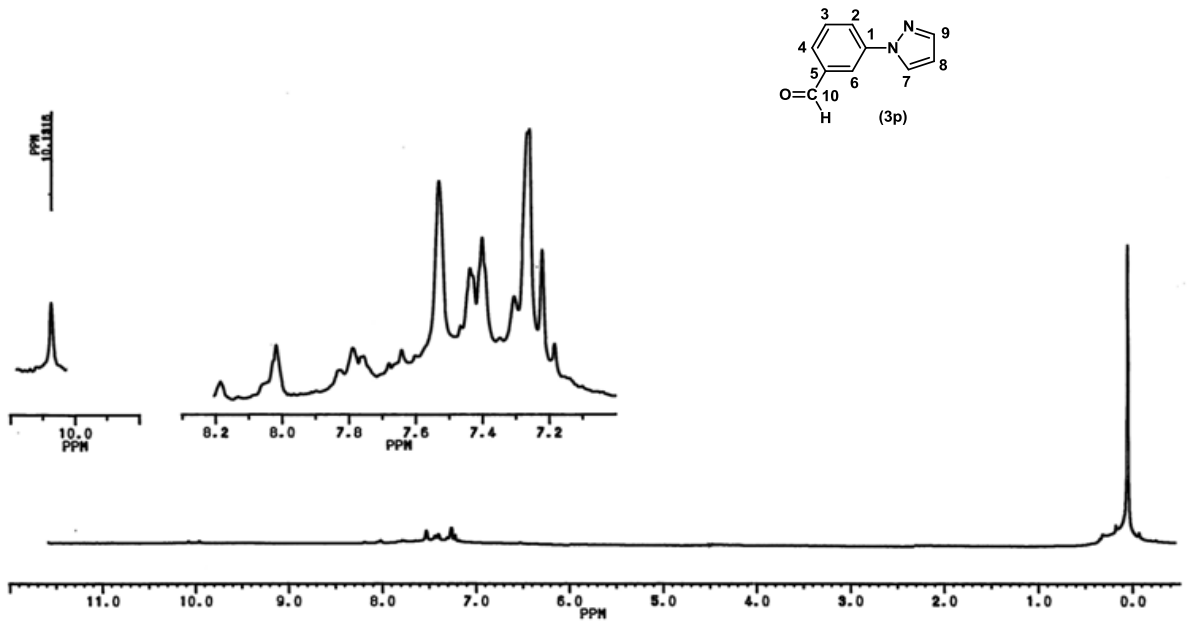


Ek 8.29 1-(3-(Triflorometil)fenil)-1*H*-pirazol'ün (**3n**) LC-MS spektrumu

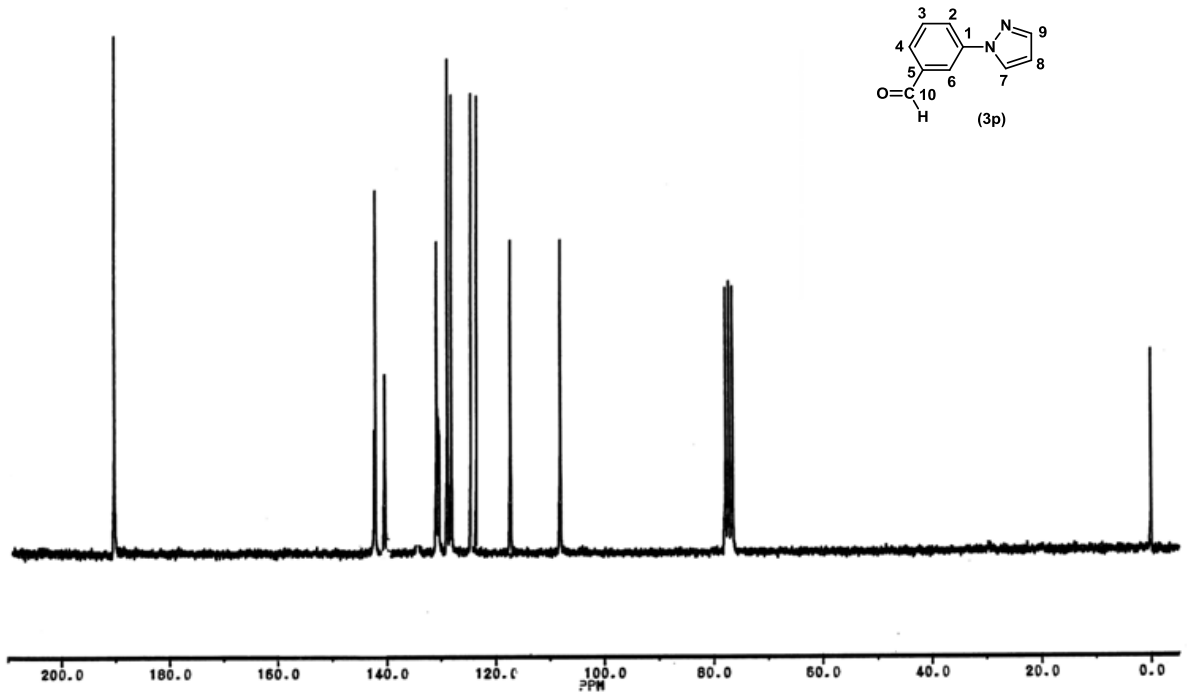
OzPyz14 #238-253 RT: 2.80-2.94 AV: 16 NL: 7.30E5
T: +p ESI Full ms2 213.000 [10.070-250.000]



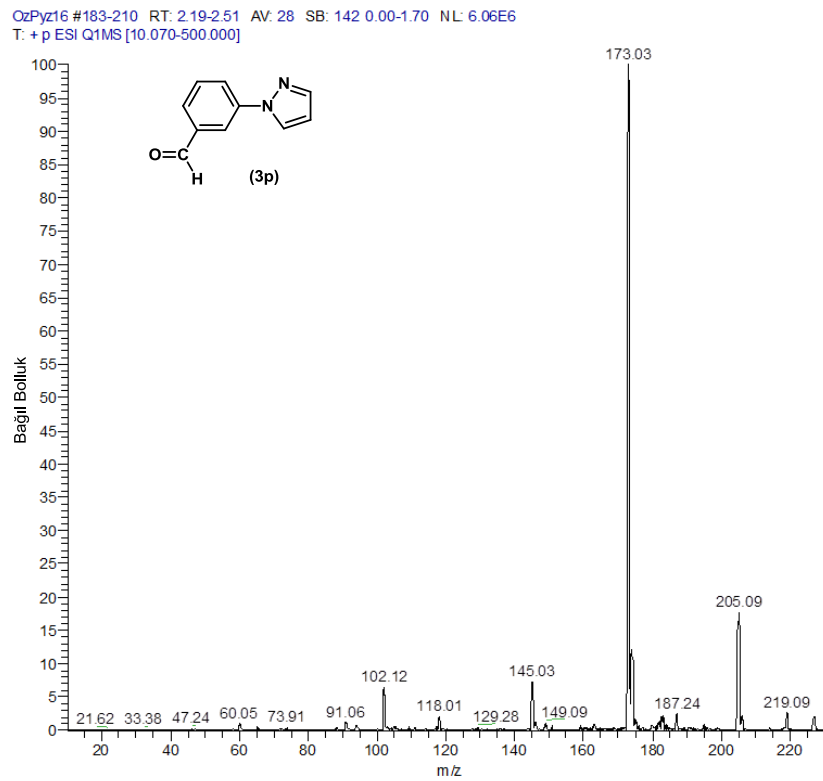
Ek 8.30 1-(3-(Triflorometil)fenil)-1H-pirazol'ün (3n) LC-MSMS spektrumu



Ek 8.31 3-(1H-pirazol-1-il)benzalhit'in (3p) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

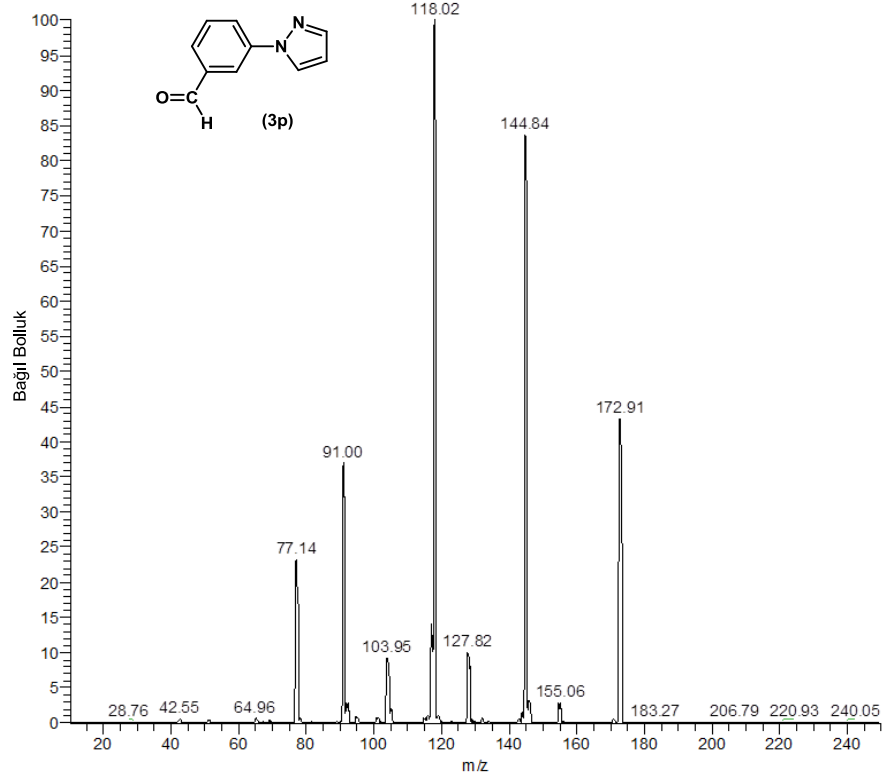


Ek 8.32 3-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit'in (3p) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

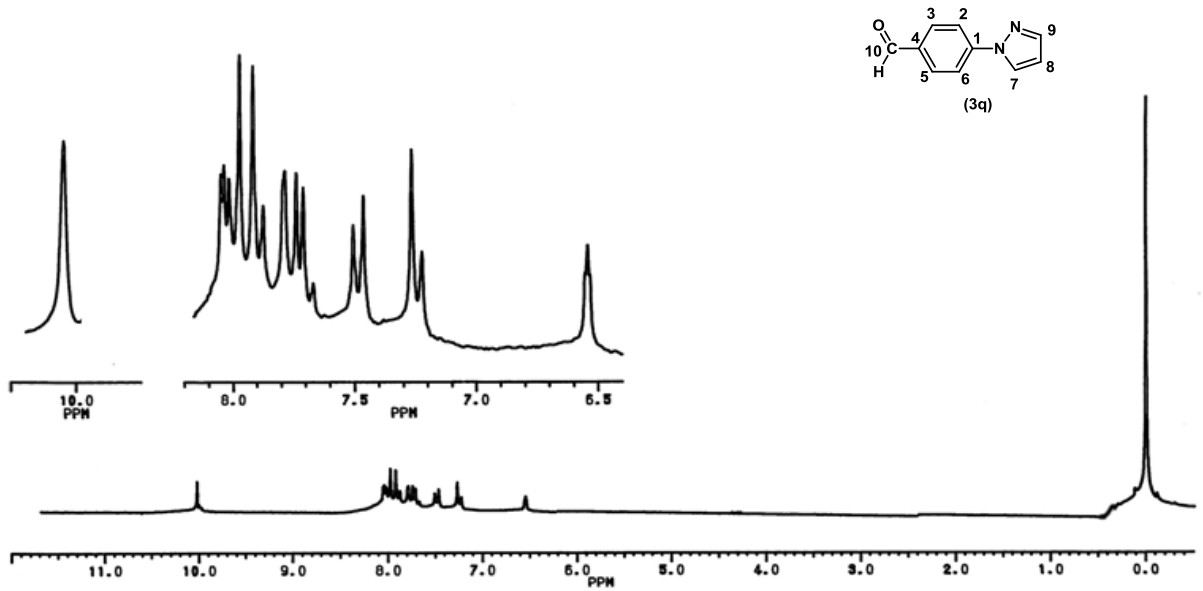


Ek 8.33 3-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit'in (3p) LC-MS spektrumu

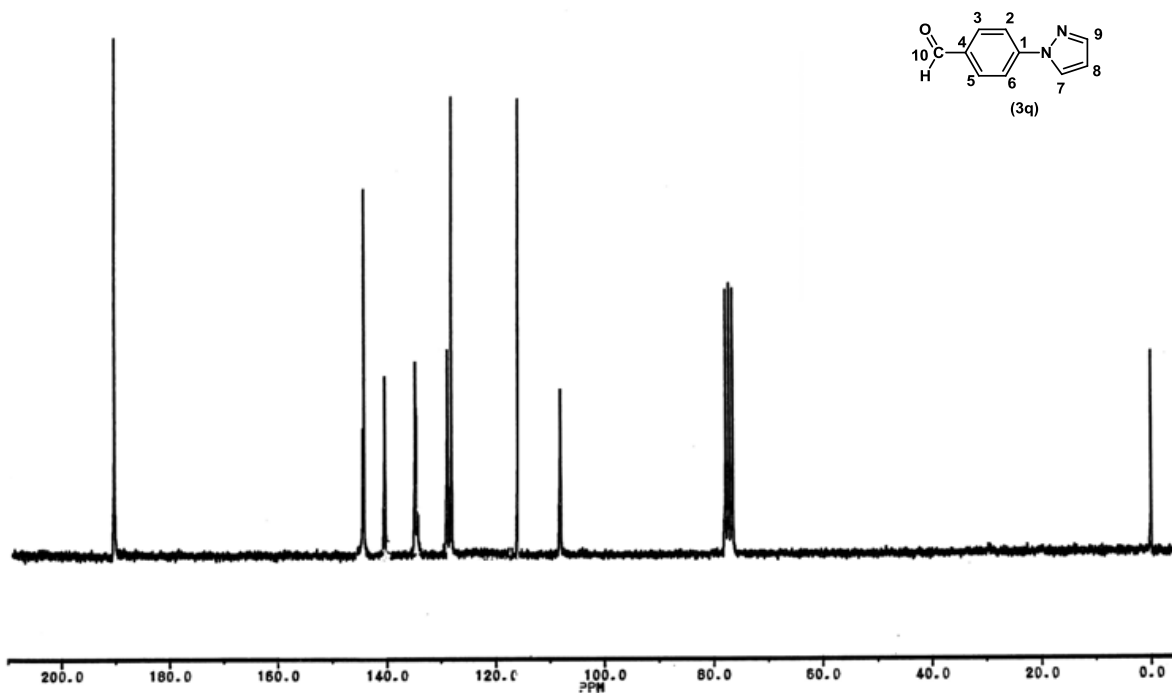
OzPyz16 #214-250 RT: 2.56-2.89 AV: 37 NL: 3.23E6
T: + p ESI Full ms2 173.000 [10.070-250.000]



Ek 8.34 3-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit'in (3p) LC-MSMS spektrumu

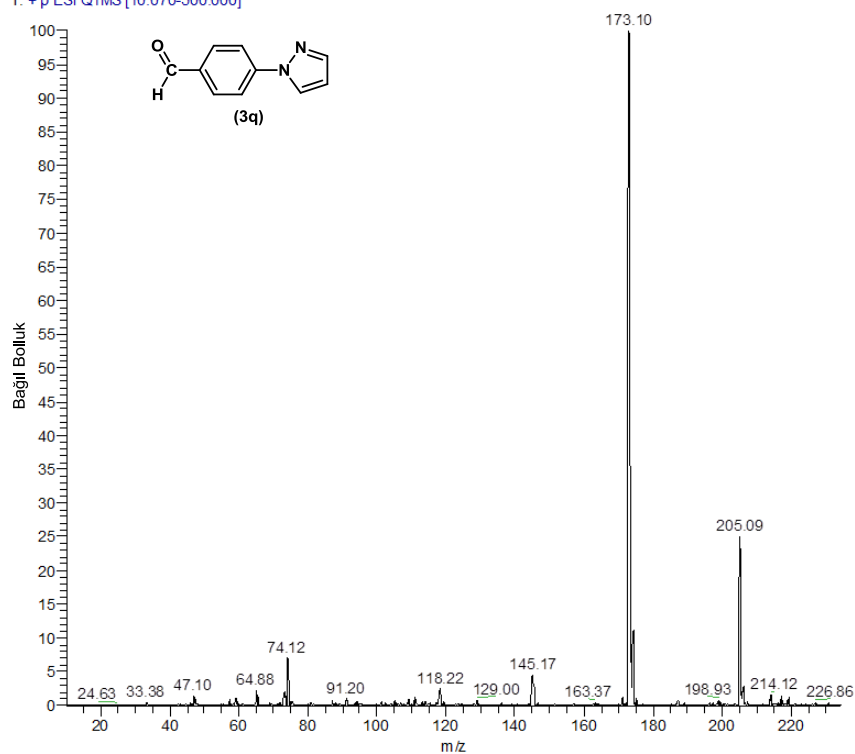


Ek 8.35 4-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit'in (3q) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu



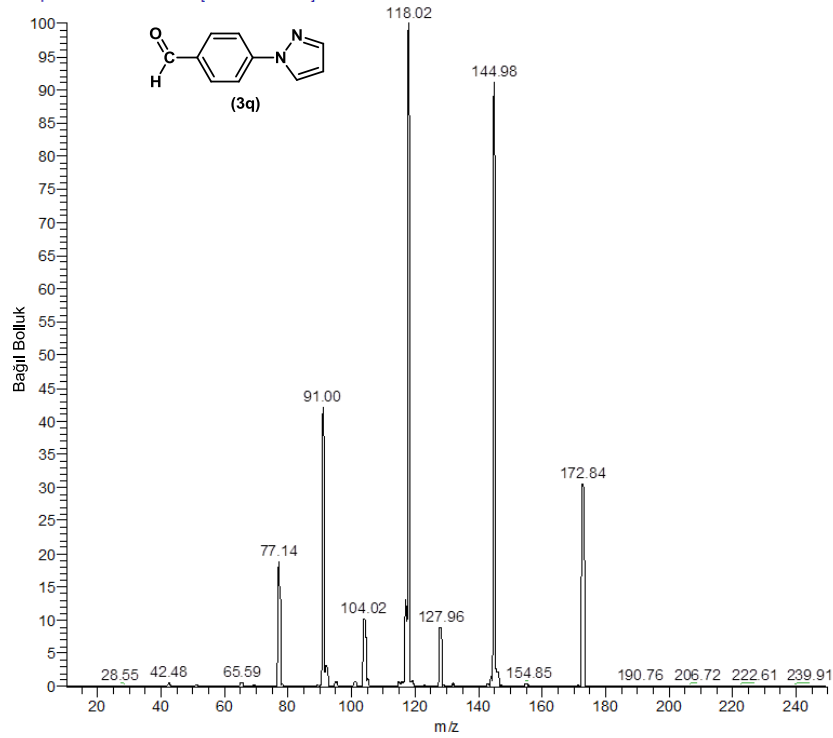
Ek 8.36 4-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit'in (**3q**) CDCl_3 'daki ^{13}C -NMR spektrumu

OzPyz17 #154-179 RT: 1.84-2.14 AV: 26 SB: 144 0.00-1.72 NL: 2.59E6
T: +p ESI Q1MS [10.070-500.000]

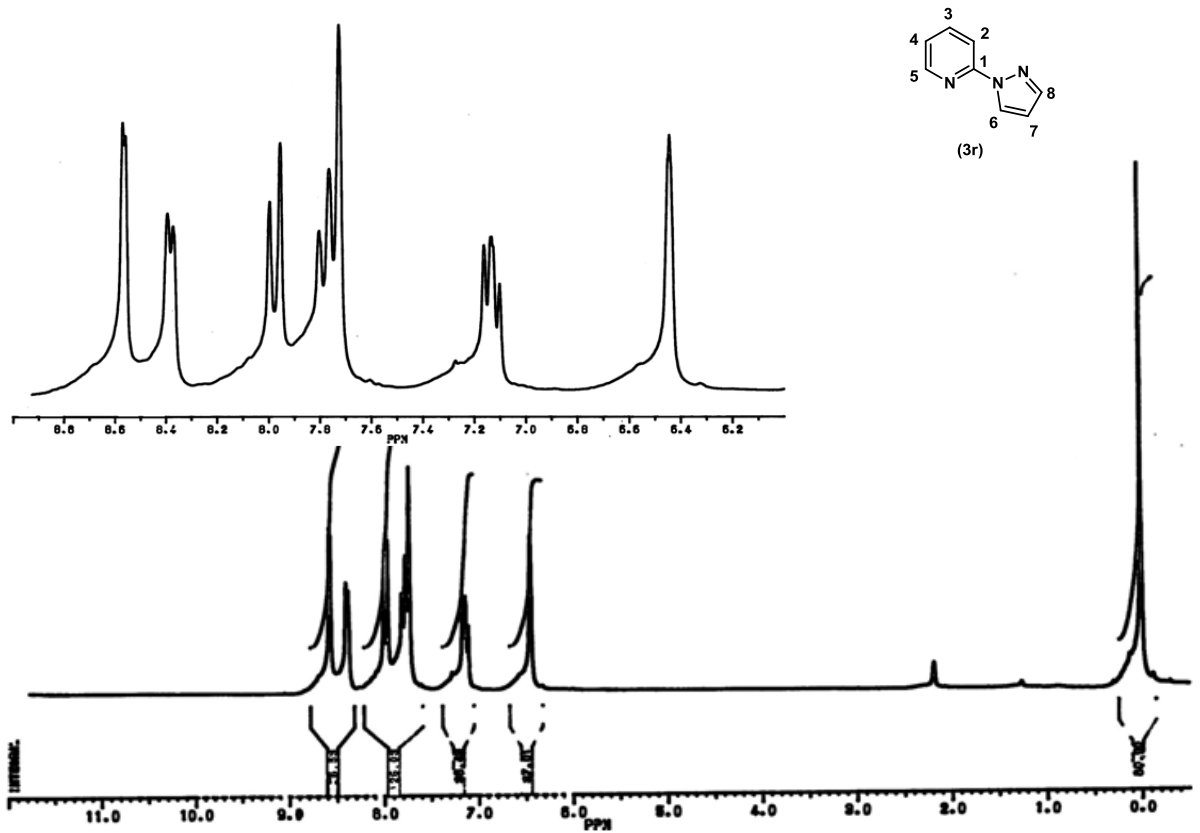


Ek 8.37 4-(1H-pirazol-1-il)benzaldehit'in (**3q**) LC-MS spektrumu

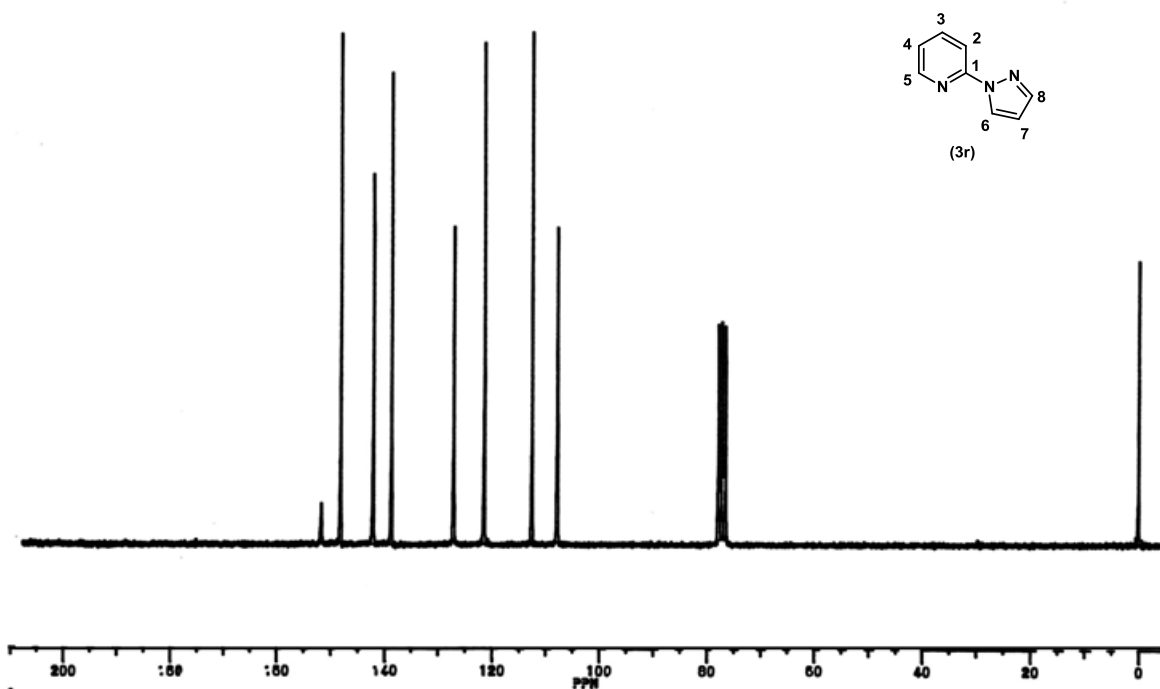
OzPyz17 #183-226 RT: 2.18-2.58 AV: 44 NL: 4.49E6
T: + p ESI Full ms2 173.000 [10.070-250.000]



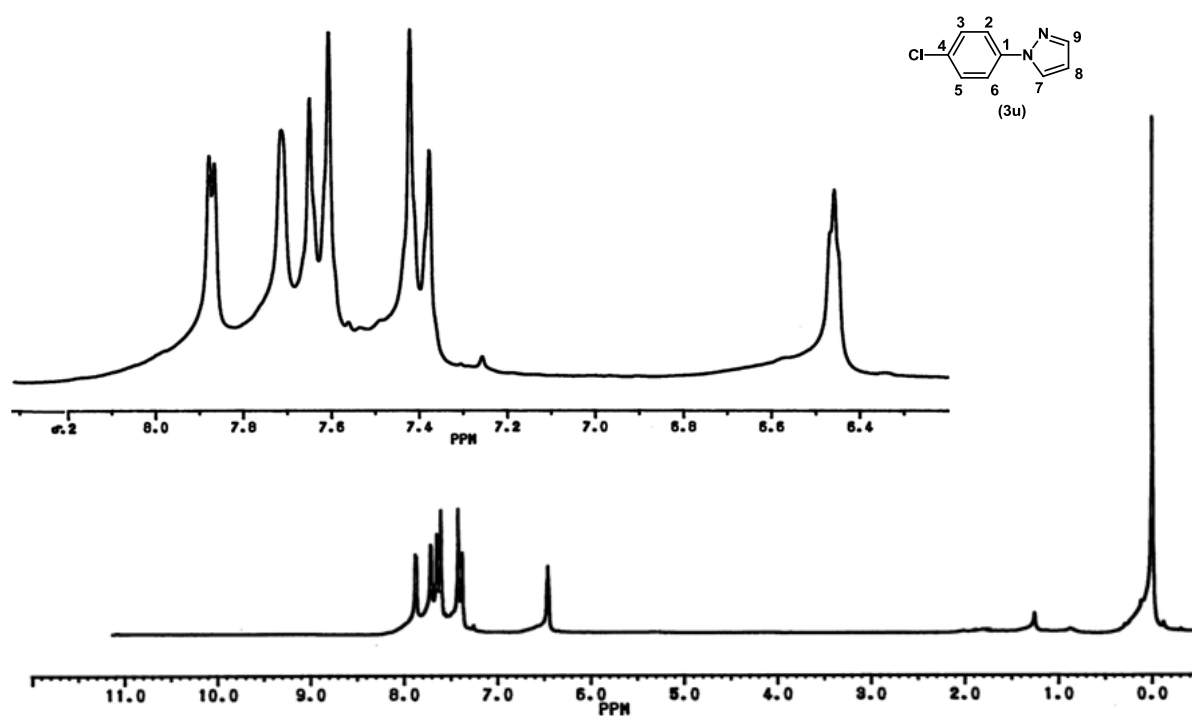
Ek 8.38 4-(1H-pirazol-1-il)benzalhit'in (3q) LC-MSMS spektrumu



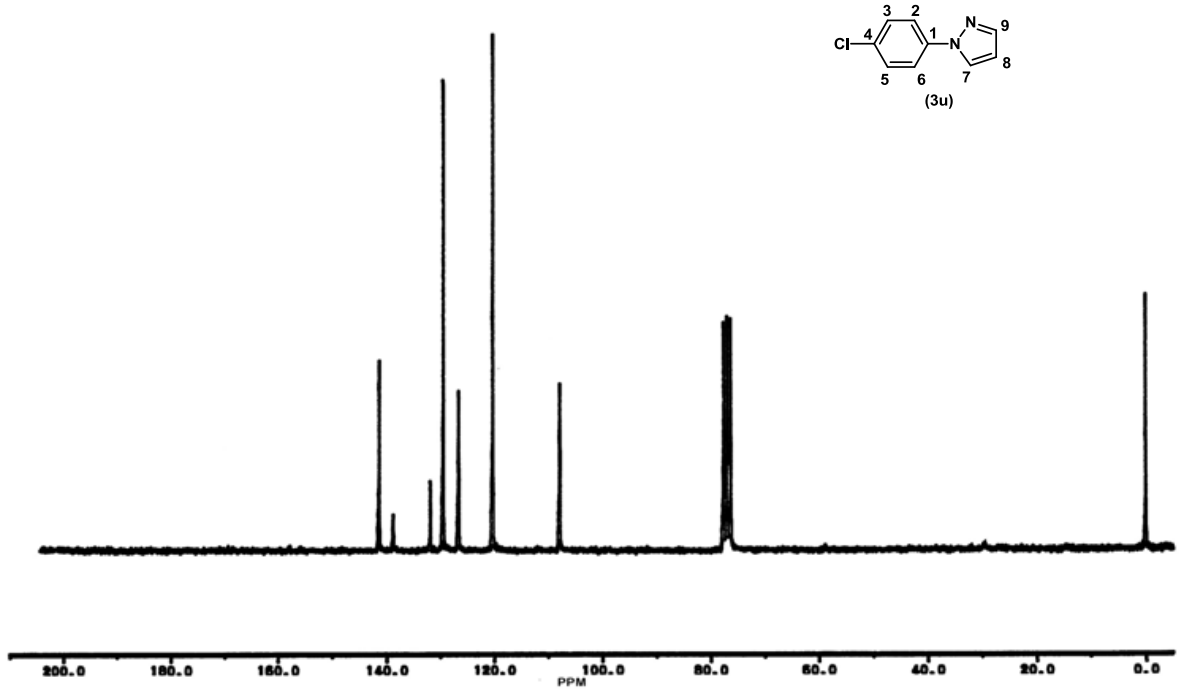
Ek 8.39 4-(1H-pirazol-1-il)benzalhit'in (3q) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu



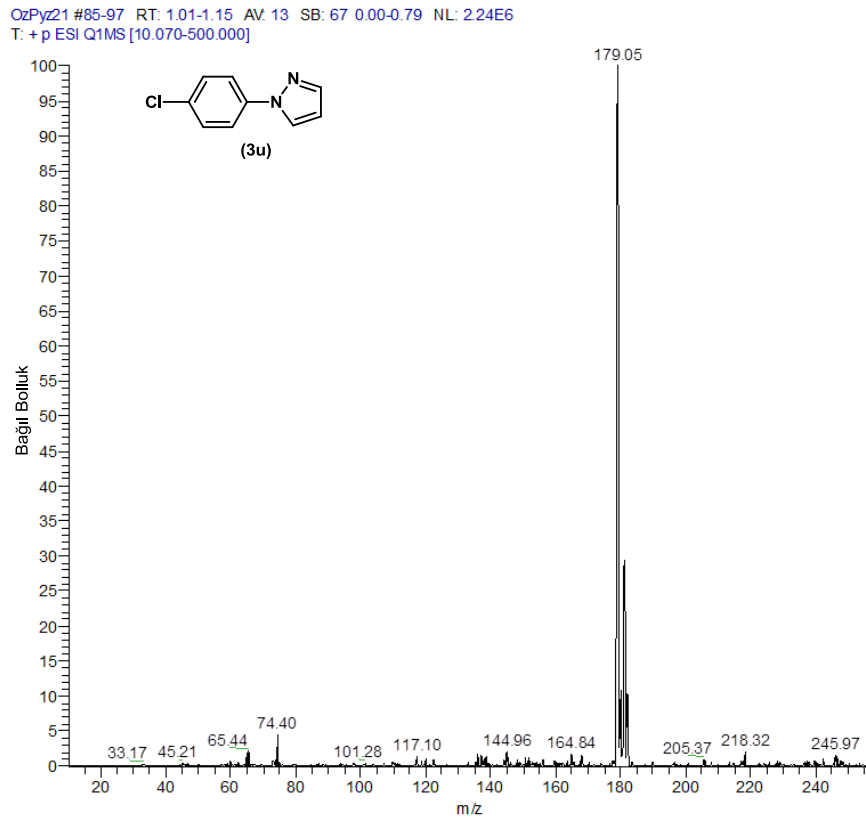
Ek 8.40 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzaldehit'in (**3q**) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu



Ek 8.41 1-(4-Klorfenil)-1*H*-pirazol'ün (**3u**) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

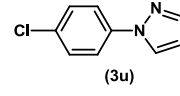
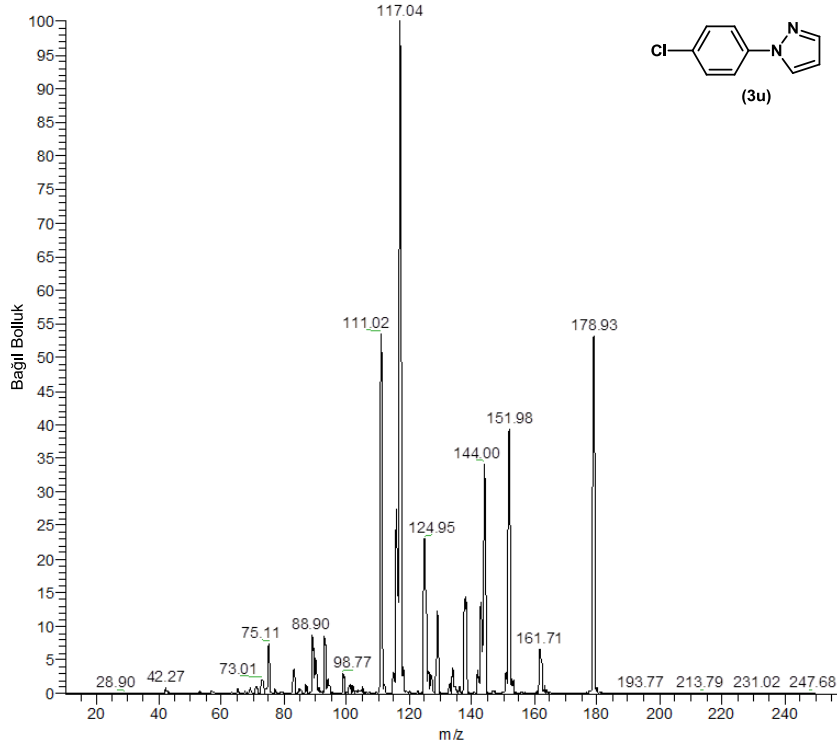


Ek 8.42 1-(4-Klorfenil)-1*H*-pirazol'ün (3u) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

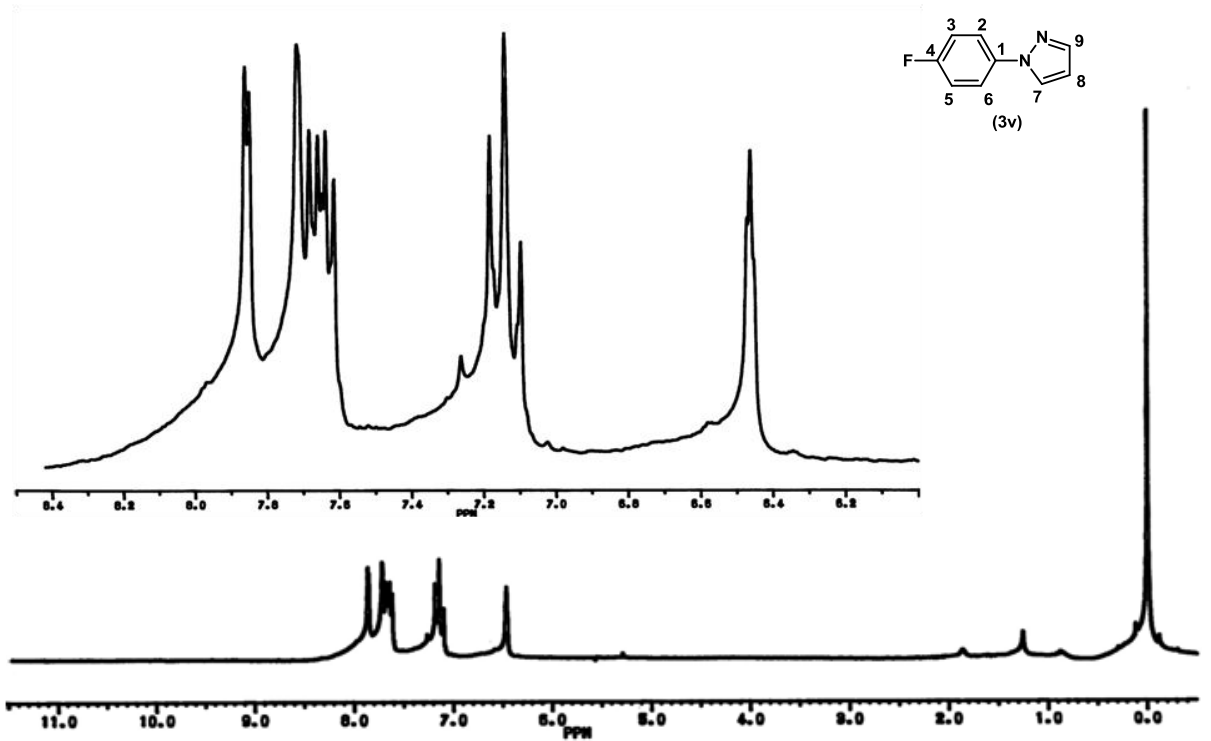


Ek 8.431-1-(4-Klorfenil)-1*H*-pirazol'ün (3u) LC-MS spektrumu

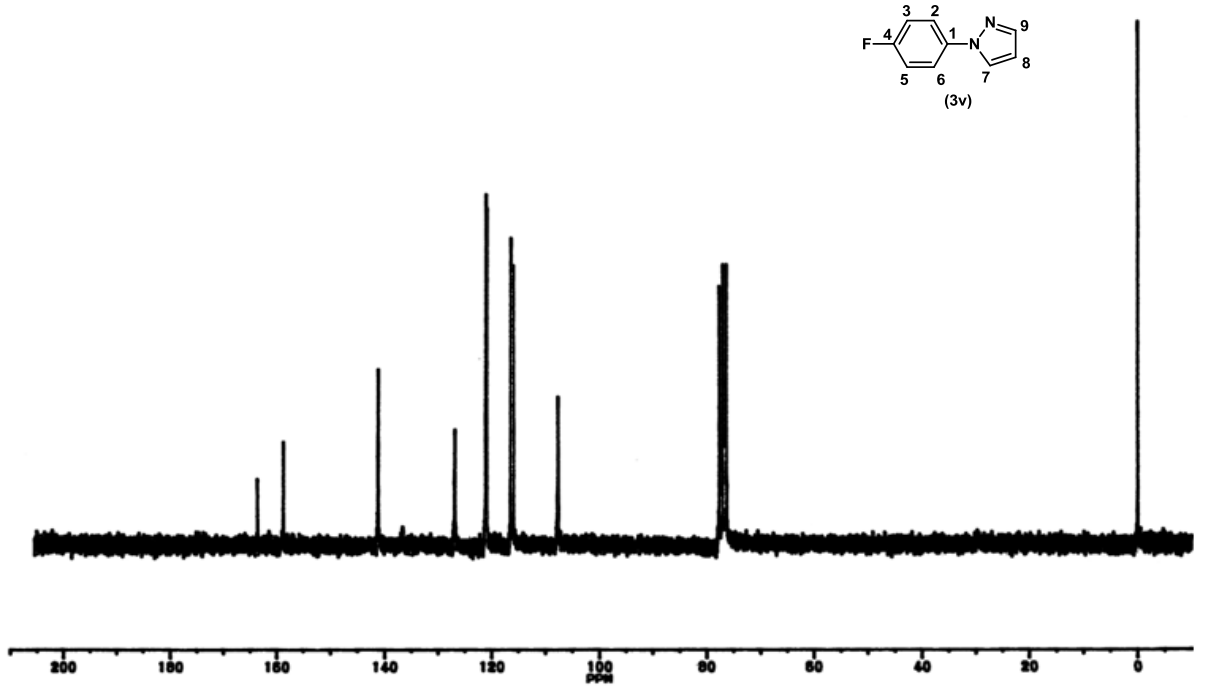
OzPy21 #108-134 RT: 1.26-1.51 AV: 27 NL: 2.12E6
T: + p ESI Full ms2 179.000 [10.070-250.000]



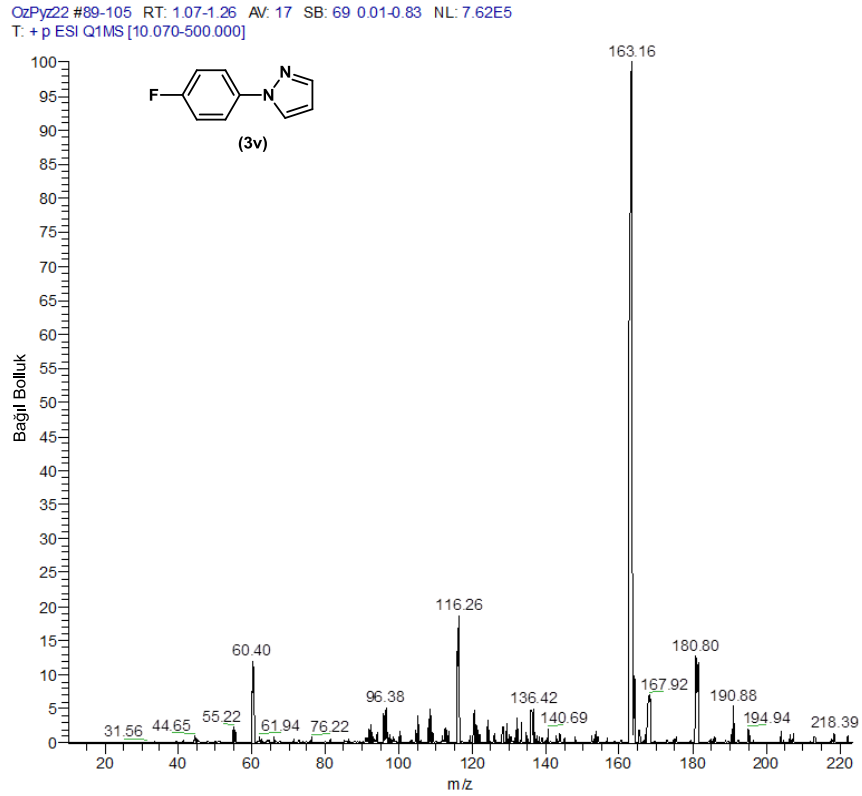
Ek 8.44 1-(4-Klorfenil)-1H-pirazol'ün (3u)LC-MSMS spektrumu



Ek 8.45 1-(4-Florfenil)-1H-pirazol'ün (3v) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

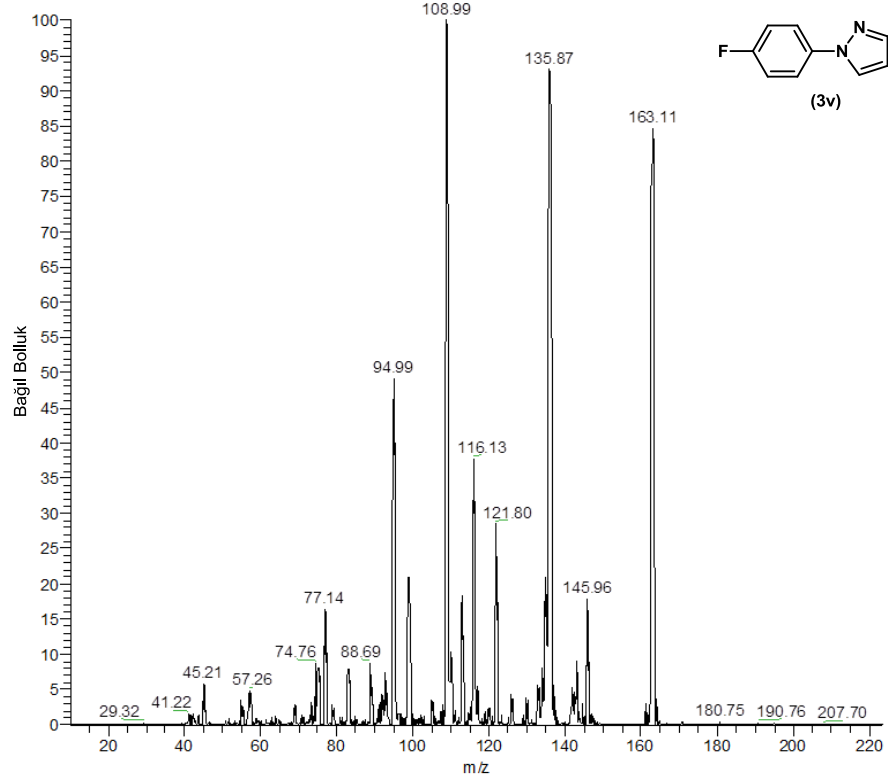


Ek 8.46 1-(4-Florfenil)-1*H*-pirazol'ün (3v) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu

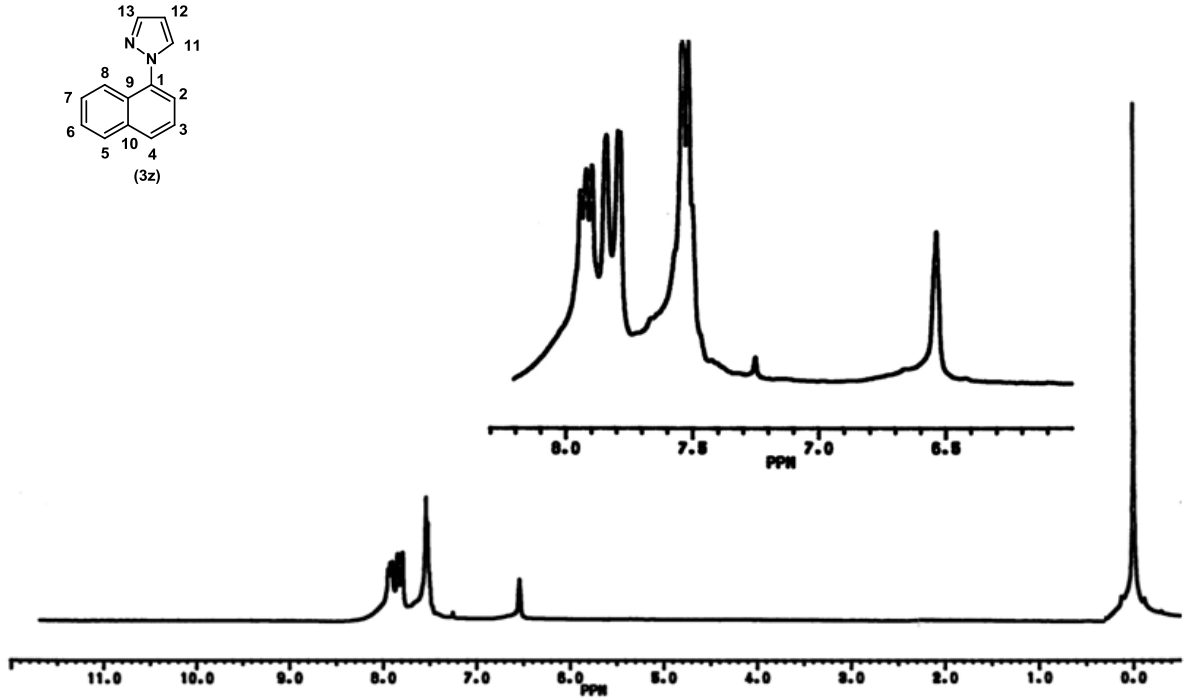


Ek 8.47 1-(4-Florfenil)-1*H*-pirazol'ün (3v) LC-MS spektrumu

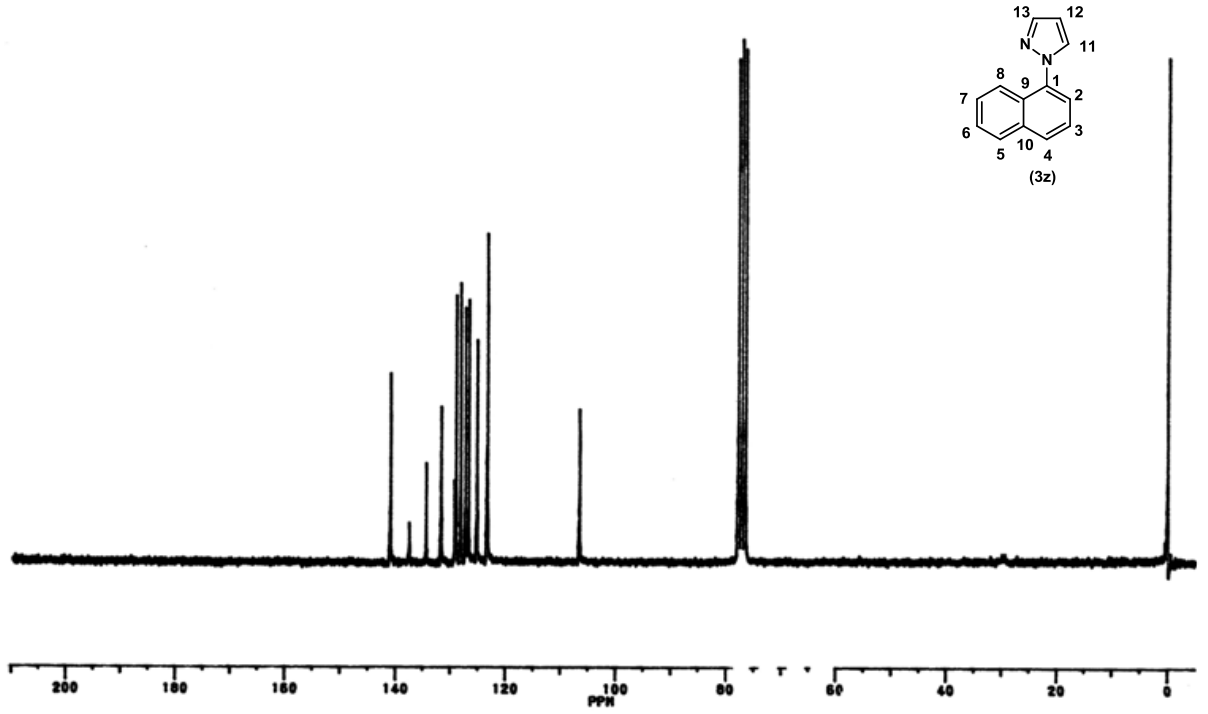
OzPyz22 #120-138 RT: 1.41-1.58 AV: 19 NL: 4.37E5
T: + p ESI Full ms2 163.000 [10.070-250.000]



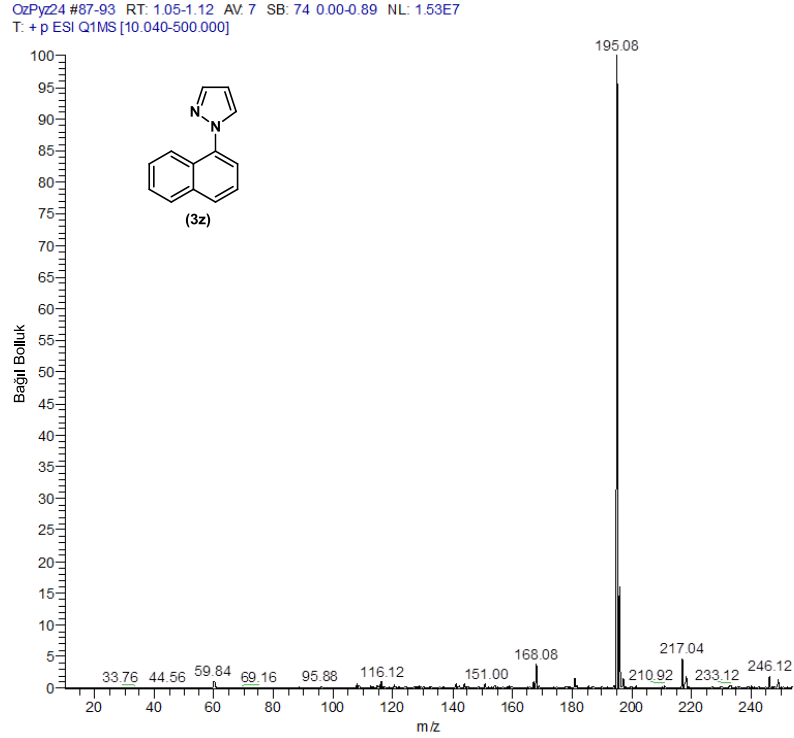
Ek 8.48 1-(4-Florfenil)-1H-pirazol'ün (3v)LC-MSMS spektrumu



Ek 8.49 1-(Naftalin-1-il)-1H-pirazol'ün (3z) CDCl₃'daki ¹H-NMR spektrumu

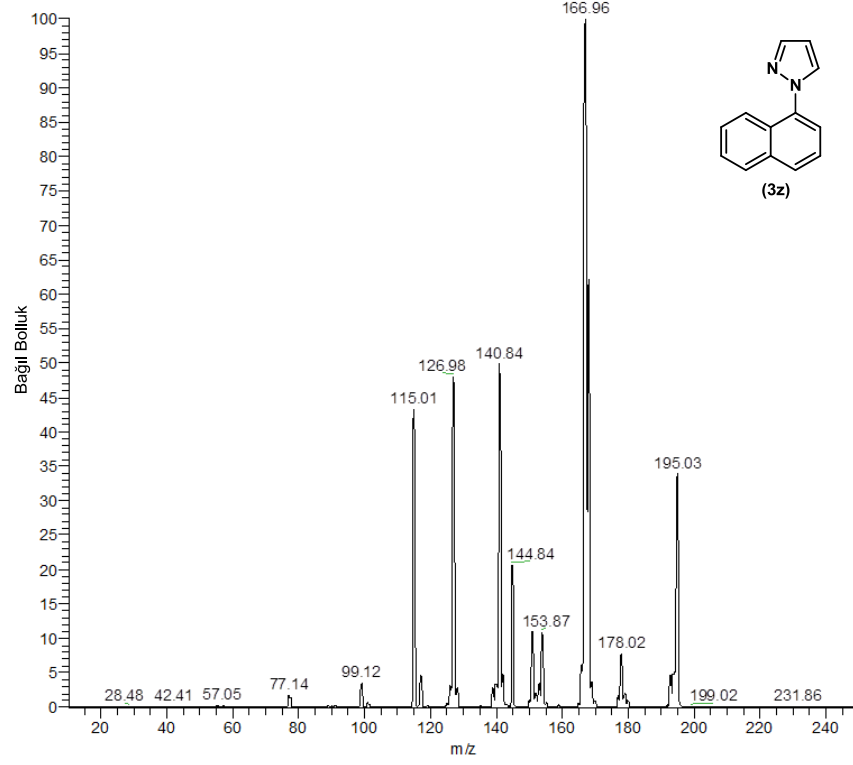


Ek 8.50 1-(Naftalin-1-il)-1*H*-pirazol'ün (3z) CDCl₃'daki ¹³C-NMR spektrumu



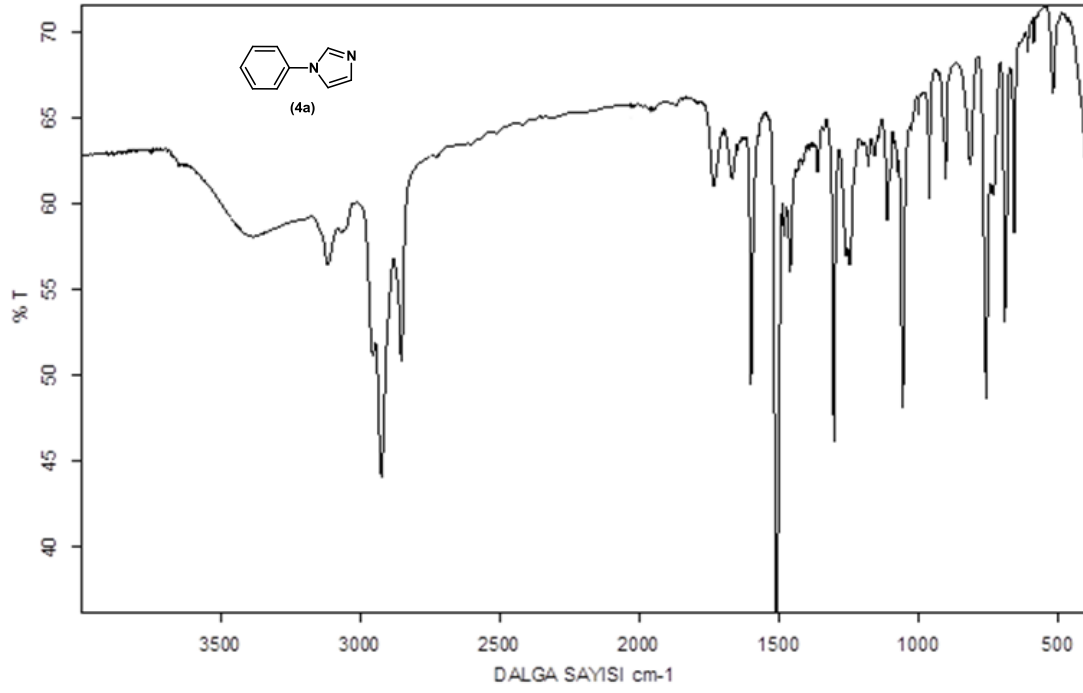
Ek 8.51 1-(Naftalin-1-il)-1*H*-pirazol'ün (3z) LC-MS spektrumu

OzPyz24 #94-127 RT: 1.14-1.45 AV: 34 NL: 8.55E6
T: + p ESI Full ms2 195.000 [10.070-250.000]

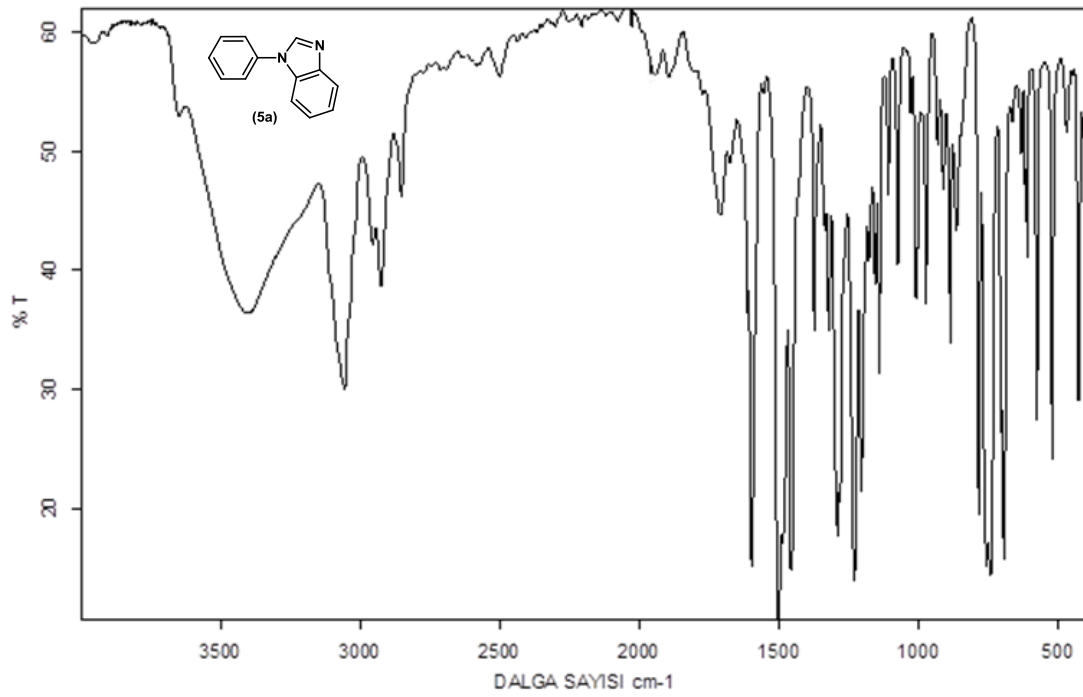


Ek 8.52 1-(Naftalin-1-il)-1*H*-pirazol'ün (3z) LC-MSMS spektrumu

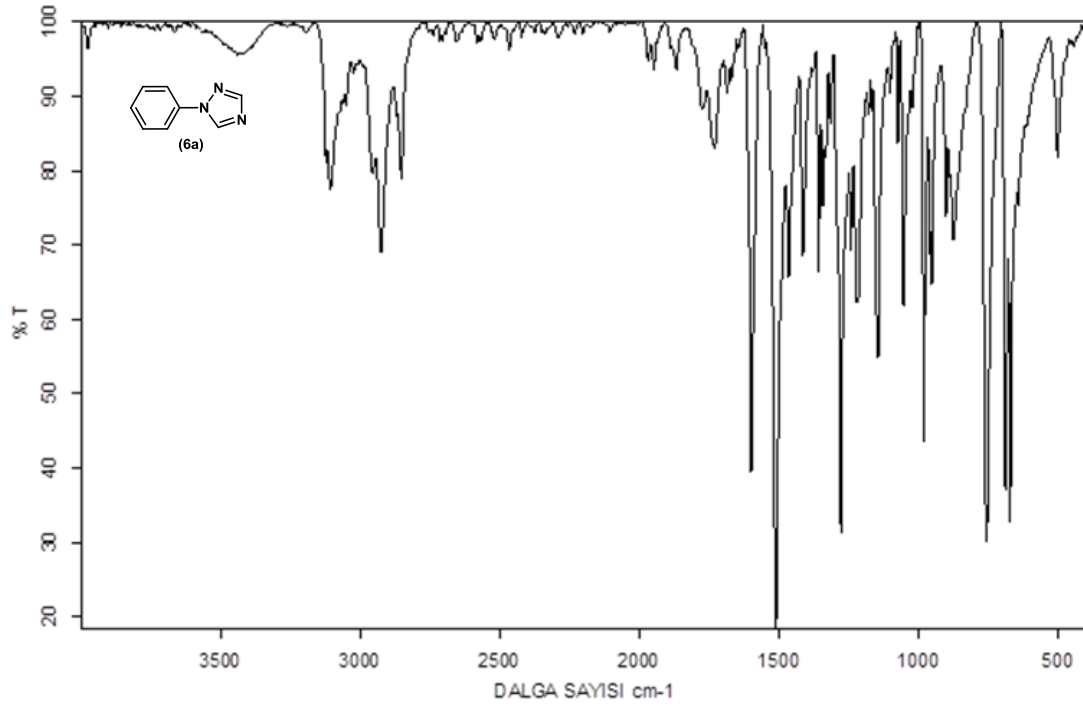
8.2 Sentezlenen N-Aril Azollerin IR Spektrumları



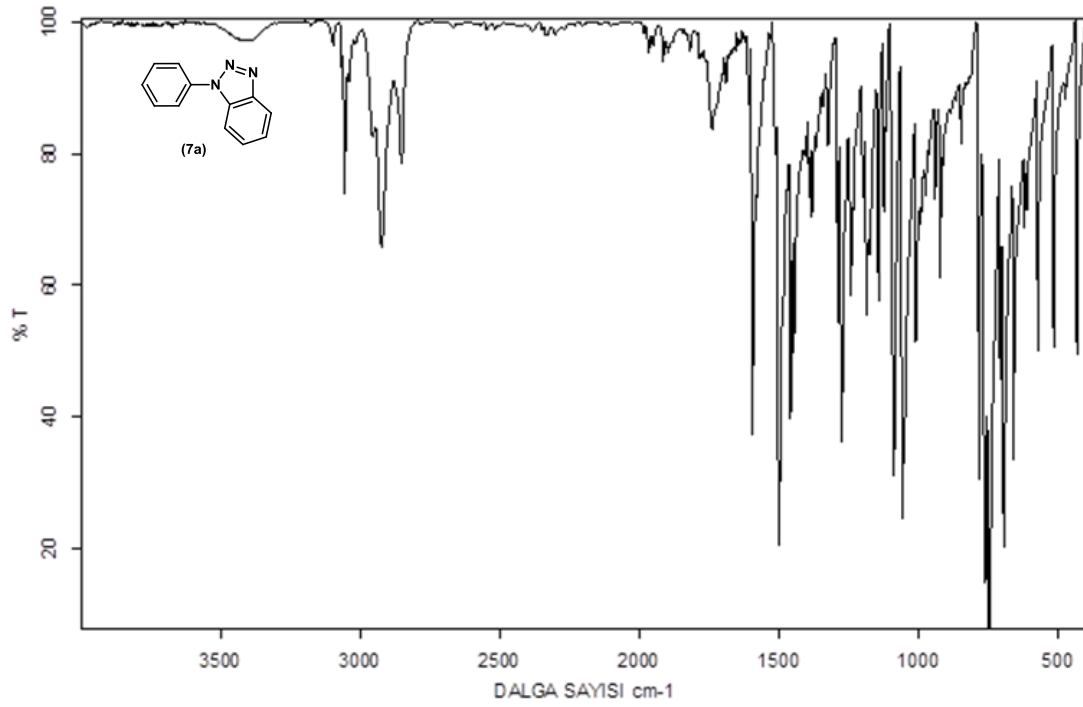
Ek 8.53 1-Fenil-1*H*-imidazol'ün (4a) IR spektrumu



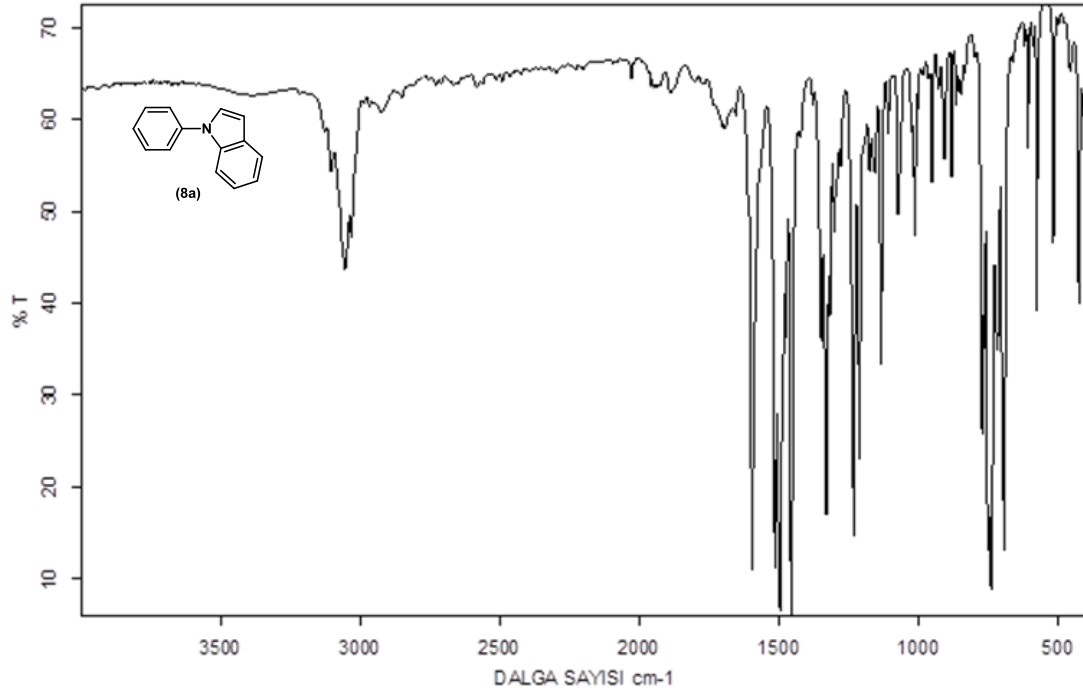
Ek 8.54 1-Fenil-1*H*-benzo[d]imidazol'ün (5a) IR spektrumu



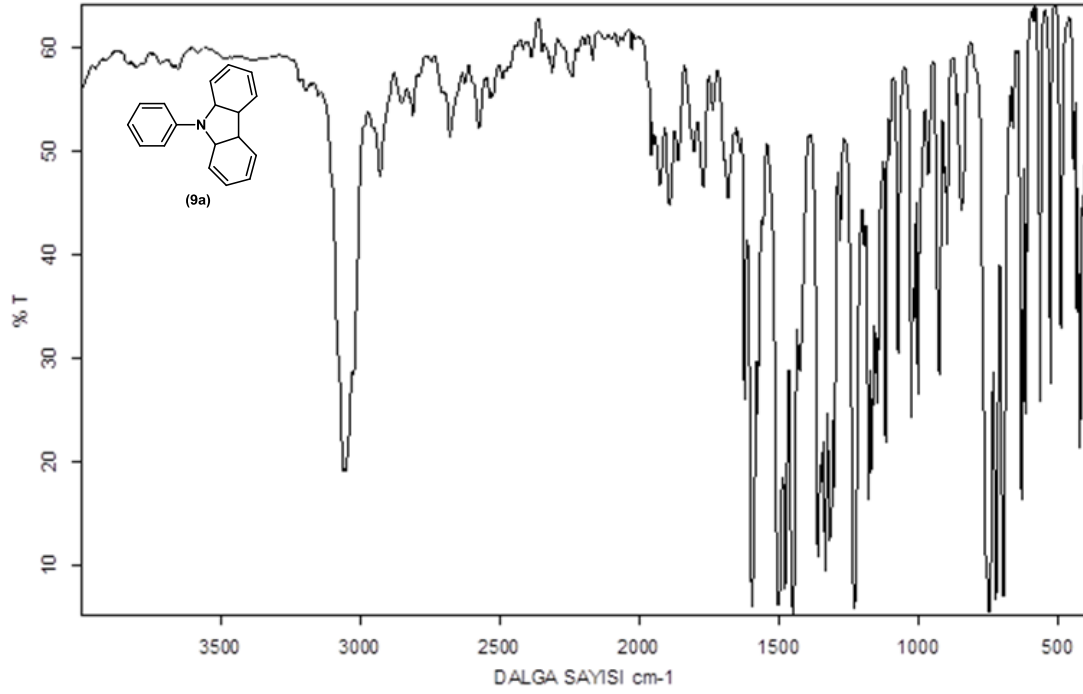
Ek 8.55 1-Fenil-1*H*-1,2,4-triazol'ün (6a) IR spektrumu



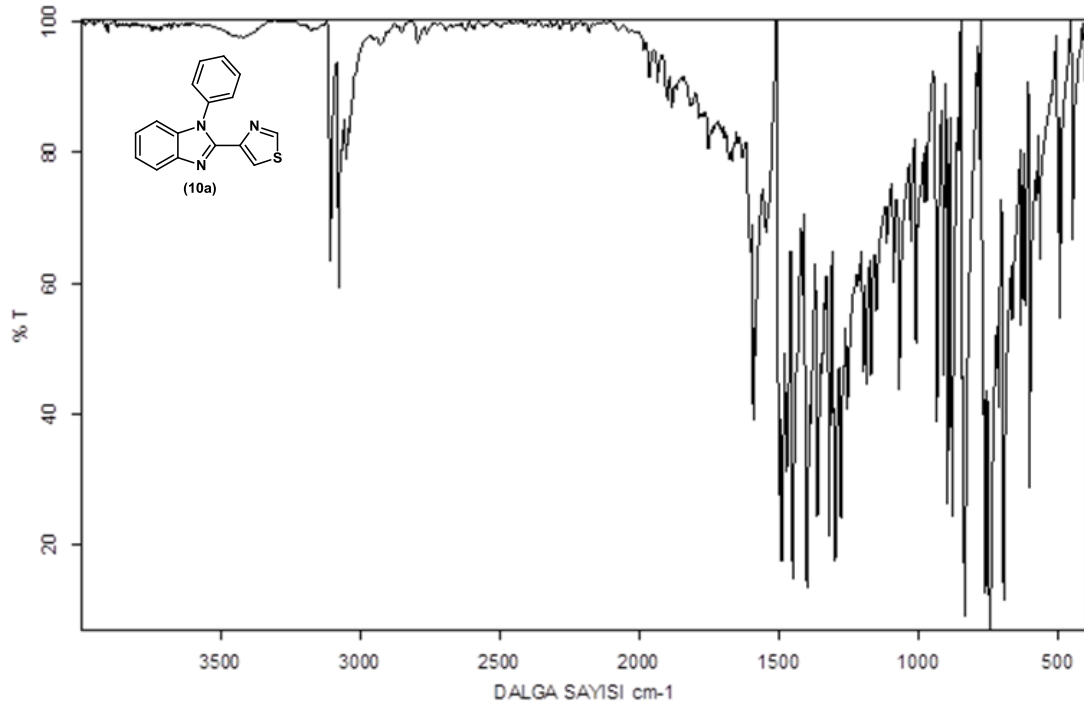
Ek 8.56 1-Fenil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol'ün (7a) IR spektrumu



Ek 8.57 1-Fenil-1*H*-indol'ün (8a) IR spektrumu



Ek 8.58 9-Fenil-9*H*-karbazol'ün (9a) IR spektrumu



Ek 8.59 4-(1-Fenil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)thiazol'ün (**10a**) IR spektrumu

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özgür ÖZDAMAR
Doğum Yeri : Gümüşhane
Doğum Tarihi : 01/09/1979
Medeni Hali : Evli
Bildiği Yabancı Diller : İngilizce, İtalyanca

Eğitim Durumu

Lise : Bayburt Anadolu Lisesi (1990-1997)
 Lisans : Ondokuz Mayıs Üniversitesi (1999 – 2003)
 Yüksek Lisans : Ondokuz Mayıs Üniversitesi (2003 – 2005)
 Tezsiz Yüksek Lisans : Ondokuz Mayıs Üniversitesi (2003 – 2005)
 Doktora : Ondokuz Mayıs Üniversitesi (2005 –)

Çalıştığı Kurumlar : Ondokuz Mayıs Üniversitesi (2005 –)
 (Araştırma Görevlisi)

Telefon : 03623121919-(5029)
e-Mail : ozguroz@omu.edu.tr