



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**Csp³-Csp³ KENETLENME
REAKSİYONLARI İÇİN YENİ KATALİTİK
YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

Gülten TIRNAKSIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

**TEMMUZ-2025
KONYA
Her Hakkı Saklıdır.**

TEZ KABUL VE ONAYI

Gülten TIRNAKSIZ tarafından hazırlanan “Csp³-Csp³ KENETLENME REAKSİYONLARI İÇİN YENİ KATALİTİK YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ” adlı tez çalışması 03/07/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri yeleri

İmza

Başkan

Doç. Dr. Çaçatay DENGİZ

.....

Danışman

Prof. Dr. Nurettin MENGES

.....

ye

Prof. Dr. Erdal KOCABAŞ

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun/....../20.. gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Havvanur UÇBEYİAY
FBE Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Gülten TIRNAKSIZ

Tarih: Temmuz/2025

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Csp³-Csp³ KENETLENME REAKSİYONLARI İÇİN YENİ KATALİTİK YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Gülten TIRNAKSIZ

**Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Nurettin MENGEŞ

2025, 70 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Nurettin MENGEŞ

Prof. Dr. Erdal KOCABAŞ

Doç. Dr. Çağatay DENGİZ

Aldehitler ve ketonlar biyokütle kaynaklarında bol miktarda bulunur ve organik madde kimyasında önemli bir rol oynar. Her yerde bulunmalarına rağmen, C(sp³)-C(sp³) bağları oluşturmak için aldehitlerin veya ketonların α -CH₂ biriminin doğrudan homo-bağlanması önemli bir bilimsel zorluk olmaya devam etmektedir (Cao D ve ark., 2021; Zhao WT ve ark., 2023). Bu zorluk, bu türevlerde C(sp³)-C(sp³) bağı oluşumunu sağlamadaki doğal zorlukların yanı sıra, genellikle uzun ve karmaşık süreçlerle birleşmekte ve yenilikçi metodolojiler geliştirmek için kapsamlı Ar-Ge çalışmalarına duyulan ihtiyacın altını çizmektedir.

Araştırmamızda, bu zorluğun üstesinden gelmek için yeni bir yaklaşıma öncülük ettik. Heterojen katalizörler kullanarak, C(sp³)-C(sp³) eşleşmesi için verimli, uygun maliyetli ve basit bir yöntemi başarıyla geliştirdik. Bu buluş sadece uzun süredir devam eden bilimsel bir soruna pratik bir çözüm sağlamakla kalmıyor, aynı zamanda organik sentez alanında dönüştürücü bir bakış açısı sunarak C(sp³)-C(sp³) hibrit karbon bağı oluşumunu ilerletmenin yolunu açıyor.

C(sp³)-C(sp³) türünde elde ettiğimiz kenetlenme türevlerinin elde edilmesinde öncelikle anilin ve propargil bromür, baz olarak K₂CO₃ ve çözücü olarak CH₃CN kullanılarak oda sıcaklığında reaksiyona tabi tutularak *N*-fenil-propargilamin elde edildi. İkinci aşamada ise asetofenon türevleri ticari saflıkta Br₂ ile 0 °C'de reaksiyona tabi tutularak bromoasetofenon türevleri elde edildi. Üçüncü aşamada ise *N*-fenil-propargilamin; bromoasetofenon, baz olarak K₂CO₃ ve çözücü olarak CH₃CN kullanılarak, N₂ altında, 60 °C'de reaksiyona tabi tutularak çıkış bileşikleri elde edildi.

Elde edilen çıkış bileşikleri; %2 Ag/NiFe₂O₄ heterojen nano katalizör ve TEMPO kullanılarak, kapalı sistemde, EtOH içerisinde, N₂ gazı altında, 79 ila 80 °C sıcaklıkta çok fonksiyonlu mikrodalga cihazı içerisinde, UV (365 nm), 400 rpm, (250-300) W'da reflux yapılarak C(sp³)-C(sp³) türünde kenetlenme türevleri elde edilmiştir.

Keton ve aldehit fonksiyonel grup içeren çıkış bileşikleri ve bu bileşiklerin C(sp³)-C(sp³) türünde elde ettiğimiz kenetlenme türevleri ince tabaka kromatografisi ile izlenerek tepkimeler saflaştırıldı ve

ürünlerin verimleri belirlendi. Yapı karakterizasyonu ise ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile X-ışını kristalografisi ile belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Aldehit, bromoasetofenon, $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ kenetlenme, heterojen katalizör, homo-kenetlenme, keton, *N*-fenil-propargilamin.

ABSTRACT

MS THESIS

DEVELOPMENT OF NEW CATALYTIC METHODS FOR C_{sp}³-C_{sp}³ COUPLING REACTIONS

Gülten TIRNAKSIZ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE OF CHEMISTRY DEPARTMENT

Advisor: Prof. Dr. Nurettin MENGES

2025, 70 Pages

Jury

Prof. Dr. Nurettin MENGES

Prof. Dr. Erdal KOCABAŞ

Assoc. Prof. Dr. Çağatay DENGİZ

Aldehydes and ketones are abundant in biomass sources and play an important role in organic matter chemistry. Despite their ubiquity, direct homo-coupling of the α -CH₂ unit of aldehydes or ketones to form C(sp³)-C(sp³) bonds remains a major scientific challenge (Cao D et al., 2021; Zhao WT et al., 2023). This challenge is based on the inherent difficulties in achieving C(sp³)-C(sp³) bond formation in these derivatives, as well as the often lengthy and complex processes, underlining the need for extensive R&D efforts to develop innovative methodologies.

In our research, we have pioneered a novel approach to overcome this challenge. Using heterogeneous catalysts, we have successfully developed an efficient, cost-effective and simple method for C(sp³)-C(sp³) coupling. This breakthrough not only provides a practical solution to a long-standing scientific problem, but also offers a transformative perspective in the field of organic synthesis, paving the way to advance C(sp³)-C(sp³) hybrid carbon bond formation.

In order to obtain C(sp³)-C(sp³) coupling derivatives, firstly aniline and propargylbromide were reacted with K₂CO₃ as base and CH₃CN as solvent at room temperature to obtain *N*-phenyl-propargylamine. In the second step, acetophenone derivatives were reacted with commercially available Br₂ at 0 °C to obtain bromoacetophenone derivatives. In the third step, *N*-phenyl-propargylamine was reacted with bromoacetophenone, K₂CO₃ as base and CH₃CN as solvent under N₂ at 60 °C to obtain the target compounds.

C(sp³)-C(sp³) coupling derivatives of the C(sp³)-C(sp³) type were obtained by refluxing the obtained target compounds in a closed system using 2% Ag/NiFe₂O₄ heterogeneous nanocatalyst and TEMPO, in EtOH, under N₂ gas, at 79 to 80 °C in a multifunctional microwave device, UV (365 nm), 400 rpm, (250-300) W.

The starting compounds containing ketone and aldehyde functional groups and their C(sp³)-C(sp³) coupling derivatives were purified by thin layer chromatography and the yields of the products were determined. The structure characterisation was determined by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy with X-ray crystallography.

Keywords: Aldehyde, bromoacetophenone, C(sp³)-C(sp³) coupling, heterogeneous catalyst, homo-coupling, ketone, *N*-phenyl-proparylamine.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Nurettin MENGEŞ yönetiminde hazırlanarak ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'na yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur.

Tez konusu seçiminde, hazırlanmasında, laboratuvar olanaklarının sağlanmasında ve çalışmanın her aşamasında yardımını esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurettin MENGEŞ'e, çalışma ortağımız ve bizlere nanokatalitik sentez ve katalizör temininde bulunan Sayın Prof. Dr. Serdar AKBAYRAK hocama sonsuz saygı ve şükranlarımı sunar, çalışmamızın bilime yeni bir ışık tutup, katkı sağlamasını temenni ederim.

Son olarak, mantıklı nedenler yalnızca ama yalnızca gerçek sevginin gizemli denkleminde bulunur. Hayatım boyunca sevgisini esirgemeyen, bana her konuda yardımcı olan ve beni destekleyen aileme sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Gülten TIRNAKSIZ
KONYA-2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
ÖNSÖZ	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xviii
TABLolar LİSTESİ.....	xxi
1. GİRİŞ	1
1.1. Karbon–Karbon Bağ Oluşumu Ve Önemi.....	1
1.2. Csp ³ –Csp ³ kenetlenme reaksiyonlarının yeri.....	1
1.3. Katalizör geliştirmenin önemi ve güncel yaklaşımlar.....	2
1.4. Tezin amacı ve kapsamı.....	3
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	4
2.1. Homo-Kenetlenme Reaksiyonları: Tanım Ve Tarihsel Gelişimi.....	4
2.2. Geçmişten günümüze homo-kenetlenme reaksiyonları.....	5
2.2.1. Klasik homo-kenetlenme reaksiyonları: Wurtz ve Ullmann reaksiyonları.....	5
2.2.2. Geçiş metali katalizli homo-kenetlenme reaksiyonları.....	6
2.2.3. Elektrokimyasal ve fotoredoks temelli homo-kenetlenme.....	6
2.2.4. Güncel uygulamalar ve öne çıkan sistemler.....	8
2.3. C–C kenetlenme reaksiyonlarında Csp ³ –Csp ³ tipi bağların oluşturulmasındaki zorluklar.....	9
2.3.1. Elektronik ve sterik faktörlerin etkisi	9
2.3.2. β-Hidrojen eliminasyonu riski.....	10
2.3.3. Radikal ara türlerin kararsızlığı.....	10

2.3.4. Seçicilik ve bölgeseçim problemleri.....	12
2.3.5. Katalizör stabilitesi ve aktivitesi.....	12
2.4. Katalitik yöntemler: geçiş metali katalizörleri, organokatalizörler ve elektrokimyasal yöntemler.....	12
2.4.1. Geçiş metali katalizörleri.....	13
2.4.1.1. Nikel katalizörleri.....	13
2.4.1.2. Paladyum katalizörleri.....	13
2.4.1.3. Demir, kobalt ve bakır sistemleri.....	13
2.4.2. Organokatalitik yöntemler.....	14
2.4.2.1. Elektron transfer tabanlı sistemler.....	14
2.4.2.2. Fotoredoks destekli organokataliz.....	15
2.4.3. Elektrokimyasal yöntemler.....	16
2.4.3.1. Anodik ve katodik reaksiyonlar.....	16
2.4.3.2. Elektro-fotokimyasal kombinasyon sistemleri.....	16
2.5. Literatürde Csp^3-Csp^3 kenetlenme üzerine güncel çalışmalar.....	18
2.5.1. Nikel katalizli çapraz elektrofilik kenetlenme reaksiyonları.....	18
2.5.2. Elektrokimyasal yöntemlerle homodimerizasyon.....	19
2.5.3. Foto-redoks organokataliz ile alkil radikal üretimi.....	20
2.5.4. Asimetrik Csp^3-Csp^3 kenetlenme girişimleri.....	20
2.5.5. Güncel uygulamalardan bir reaksiyon örneği.....	21
2.6. Genel değerlendirme ve gelecek perspektifi.....	22
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	23
3.1. Kullanılan Kimyasallar Ve Reaktifler	23
3.2. Sentez yöntemleri.....	23
3.2.1. Aril/alkil asetofenonların brominasyonu.....	23
3.2.2. <i>N</i> -fenil-propargilamin sentezi.....	24
3.2.3. Çıkış bileşiklerinin sentezi.....	24

3.2.4. Katalizörün hazırlanışı.....	24
3.2.5. Kenetlenme reaksiyonlarının optimizasyonu.....	24
3.2.6. Kenetlenme metodunun türevlendirilmesi.....	25
3.3. Analiz yöntemleri.....	25
3.3.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK).....	25
3.3.2. NMR analizleri (¹ H ve ¹³ C).....	25
3.3.3. X-Işını kristalografisi.....	25
3.3.4. UWAVE-2000 model çok fonksiyonlu mikrodalga cihazı.....	25
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	27
4.1. Çıkış Bileşiklerinin Elde Edilmesi Ve Karakterizasyonu.....	27
4.1.1. Birinci adım: aril/alkil asetofenonların brominasyonu – genel yöntem.....	27
4.1.2. Alternatif koşullarda gerçekleştirilen brominasyon sentezleri.....	28
4.1.3. Brominasyon sentezlerinde karşılaşılan zorluklar ve iyileştirme önerileri....	29
4.1.4. İkinci adım: <i>N</i> -fenil-propargilamin sentezi.....	30
4.1.5. Üçüncü adım: sübstitüsyon reaksiyonu ile çıkış bileşiklerinin sentezi.....	30
4.1.5.1. 1-fenil-2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)etan-1-on.....	31
4.1.5.2. 1-(4-metoksifenil)-2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)etan-1-on.....	32
4.1.5.3. 1-(4-bromofenil)-2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)etan-1-on.....	32
4.1.5.4. 2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1-(tiyofen-2-il)etan-1-on.....	32
4.1.5.5. 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(phenyl(prop-2-yn-1-yl)amino)ethan-1-one.....	32
4.1.5.6. 1-(3,4-dimetoksifenil)-2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)etan-1-on.....	33
4.1.5.7. 2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on.....	33
4.1.5.8. 1-(naphthalen-1-yl)-2-(phenyl(prop-2-yn-1-yl)amino)ethan-1-one.....	33
4.1.6. Alternatif koşullarda elde edilen çıkış bileşikleri.....	33
4.1.7. Çıkış bileşiklerinin sentezinde karşılaşılan zorluklar ve iyileştirme yaklaşımları.....	34
4.2. Katalizörün hazırlanışı.....	35

4.2.1. Katalizörün karakterize edilmesi.....	35
4.3. Csp ³ -Csp ³ kenetlenme reaksiyonları için uygun reaksiyon koşullarının optimizasyonu.....	37
4.3.1. Çözücü etkisinin değerlendirilmesi.....	40
4.3.2. Baz türü ve ürün profili üzerindeki etkisi.....	40
4.3.3. Atmosfer ve oksidatif koşulların rolü.....	40
4.3.4. Fotokatalitik aktivite ve ışık kaynağı türünün reaksiyon üzerindeki etkisi: UV ışığı ve beyaz ışık karşılaştırması.....	40
4.3.5. Katalizör tipi ve yükleme miktarının önemi.....	41
4.3.6. Katkı maddelerinin spesifik etkileri.....	41
4.3.7. Optimum reaksiyon koşullarının tanımlanması.....	43
4.4. Csp ³ -Csp ³ bağ oluşumunda substrat yapısının reaksiyon verimine etkisi: başarı ve başarısızlıkların mekanistik açıdan değerlendirilmesi.....	43
4.5. Hedef molekülün türevlendirilmesi: yapısal çeşitlilik temelli reaktivite ve seçicilik incelemesi.....	45
4.5.1. 1,4-di(naftalin-1-il)-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion.....	47
4.5.2. 2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1,4-di(tiyofen-2-il)bütan-1,4-dion.....	47
4.5.3. 1,4-bis(3,4-dimetoksifenil)-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion.....	47
4.5.4. 1,4-bis(4-bromofenil)-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion....	48
4.5.5. 1,4-difenil-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion.....	48
4.5.6. 1,4-bis(4-metoksifenil)-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion....	48
4.5.7. 2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1,4-di- <i>p</i> -tolilütan-1,4-dion.....	49
4.5.8. 2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1,4-bis(4-(triflorometil)fenil)bütan-1,4-dion.....	49
4.6. X-Işını kristalografisi ile yapısal aydınlatma.....	49
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	51
5.1. Sonuçlar	51
5.2. Öneriler	51

6. KAYNAKLAR	53
7. EKLER	56
EK-1 Spektral Veriler.....	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

Ag:	Gümüş
Au:	Altın
Co:	Kobalt
Cr:	Krom
Cu:	Bakır
Csp ² :	sp ² hibritleşmiş karbon
Csp ³ :	sp ³ hibritleşmiş karbon
e ⁻ :	Elektron
Et:	Etil
Fe:	Demir
g:	Gram
H ⁺ :	Proton
H ₂ O:	Su
Ir:	İridyum
K ₃ PO ₄ :	Potasyum fosfat
L:	Litre
Me:	Metil
MeCN:	Asetonitril
Mg:	Miligram
ml / mL:	Mililitre
mm:	Milimetre
mmol:	Milimol
Mg:	Magnezyum
Mn:	Manganez
%mol:	Mol yüzdesi

N ₂ H ₄ :	Hidrazin
Na:	Sodyum
Ni:	Nikel
nm:	Nanometre
PMe ₃ :	Trimetilfosfin
Ph:	Fenil
Pt:	Platin
R:	Alkil ve ya genel organik grup
R–X:	Halojenli organik bileşik
Rh:	Rodyum
Ru:	Rutenyum
sn:	Saniye
<i>t</i> -Bu:	<i>tert</i> -Bütil grubu
THF:	Tetrahidrofuran
W:	Watt
Zn:	Çinko

Kısaltmalar

Anot:	Pozitif elektrot
Ar:	Aromatik grup
ArX:	Halojenli aromatik bileşik
Bn:	Benzil
bpy:	Bipiridin
C–C:	Karbon–karbon Bağı
CDC:	Çapraz-dehidrojenatif kenetlenme
cod:	1,5-Siklooktadien
DCM:	Diklormetan

DFT:	Yoğunluk fonksiyonel teorisi
DMA:	Dimetilasetamid
DMF:	Dimetilformamid
dk:	Dakika
E/Z:	Geometrik izomerlik tanımları
EDG:	Elektron veren grup
ee:	Enantiomerik fazlalık
eq:	Eşdeğer miktar
ESIPT:	Uyarılmış hal içi proton transferi
ET:	Elektron transferi
EWG:	Elektron çeken grup
GC:	Gaz kromatografisi
HAT:	Hidrojen atom transferi
HV:	Yüksek voltaj
İTK:	İnce tabaka kromatografisi
Katot:	Negatif elektrot
LED:	Işık yayan diyot
MW:	Moleküler ağırlık
NHC:	<i>N</i> -Heterosiklik karben
NHPI:	<i>N</i> -Hidroksiftalimid
NHP:	<i>N</i> -Hidroksiftalimid (eşdeğer)
NMP:	<i>N</i> -Metil-2-pirolidon
NMR:	Nükleer manyetik rezonans
PC:	Fotokatalizör
PCET:	Proton eşli elektron transferi
Pd:	Paladyum
refluks:	Geri soğutuculu kaynatma

rpm:	Dakikadaki dönüş sayısı
rt:	Oda sıcaklığı
SET:	Tek elektron transferi
<i>SN1</i> :	Substitüsyon nükleofilik monomoleküler
<i>SN2</i> :	Substitüsyon nükleofilik bimoleküler
TBAB:	Tetrabutilamonyum bromür
TEMPO:	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oksil
TOF:	Dönüşüm frekansı
TON:	Dönüşüm sayısı
UV:	Ultraviyole spektroskopisi
vs.:	Karşı (potansiyel farkı bağlamında)

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Wurtz reaksiyonunun mekanizması ve ürün oluşumu.....	5
Şekil 2.2. Ullmann reaksiyonu ile bifenil sentezi.....	5
Şekil 2.3. Paladyum katalizli arilboronik asitlerin homo-kenetlenme mekanizması.....	6
Şekil 2.4. Nikel katalizli alkil halojenürlerin homo-kenetlenme süreci.....	6
Şekil 2.5. Görünür ışık temelli fotoredoks homo-kenetlenme mekanizması.....	7
Şekil 2.6. Konjuge polimerlerin homo-kenetlenme yoluyla polimerizasyonu.....	8
Şekil 2.7. Csp ³ merkezli karbonlar üzerindeki sterik etki ve elektronik etki.....	9
Şekil 2.8. Alkil-alkil çapraz kenetlenme (cross coupling) mekanizması ve yan reaksiyon olarak β-H eliminasyonu.....	10
Şekil 2.9. Yer değiştirme reaksiyonlarında ara ürün olarak radikallerin özellikleri	11
Şekil 2.10. Primer, sekonder ve tersiyer alkil gruplarının farklı reaktiviteleri	12
Şekil 2.11. C(sp ³) –C(sp ³) bağlarının geçiş metali (Cu ve Fe) katalizli oksidatif kenetlenme reaksiyonlarıyla sentezlenmesi.....	14
Şekil 2.12. Ir/Ni çift katalizli, mavi LED ışık altında gerçekleşen C(sp ³) –C(sp ³) kenetlenme mekanizması.....	15
Şekil 2.13. Dual katalitik kombinasyonla C–C bağ oluşumu ve alkilleme ürünleri.....	17
Şekil 2.14. Aril radikal-kasyon havuzlarının oluşturulması ile ari-aril çapraz kenetlenme reaksiyonunun geliştirilmesi.....	19
Şekil 2.15. Kolay erişilebilir aktive edilmemiş 1,3-elektrofillerin ED–PC–Ni katalizli sistem ile siklopropan ürünlerine dönüşümü. (37 örnek, %96'ya kadar, 3:1 diastereoselektivite oranı).....	21
Şekil 3.1. UWAVE-2000 model çok fonksiyonlu mikrodalga cihazı.....	26
Şekil 4.1. Çıkış bileşiklerinin sentezi ile ilgili genel reaksiyon şeması.....	27
Şekil 4.2. Ar/alkil asetofenonların brominasyonu ile ilgili genel reaksiyon şeması ve elde edilen brominasyon türevleri.....	28
Şekil 4.3. 4-iodoasetofenonun brominasyonu.....	28
Şekil 4.4. Asetofenonun brominasyonu.....	29
Şekil 4.5. 5-Bromo-2-asetil tiyofenin brominasyonu.....	29

Şekil 4.6. 3-Asetiltiyofenin brominasyonu.....	29
Şekil 4.7. <i>N</i> -Fenilpropargilamin sentezi ile ilgili genel reaksiyon şeması.....	30
Şekil 4.8. Sübstitüsyon reaksiyonu ile çıkış bileşiklerinin sentezi ile ilgili genel reaksiyon şeması ve elde edilen türevler.....	31
Şekil 4.9. Alternatif koşullarda elde edilen bir çıkış bileşiğinin sentezi.....	34
Şekil 4.10. 1,1,1-Trifloro-3-(fenil(prop-2-in-1-il) amino) propan-2-on sentezi.....	34
Şekil 4.11. Ag/NiFe ₂ O ₄ ve NiFe ₂ O ₄ numunelerine ait XRD kırınım desenleri.....	35
Şekil 4.12. Ag/NiFe ₂ O ₄ katalizörüne ait FE-SEM görüntüsü, EDX analizi ve element taraması.....	36
Şekil 4.13. Ag/NiFe ₂ O ₄ katalizörüne ait genel XPS spektrumu.....	37
Şekil 4.14. 46 nolu çıkış bileşiğinin reaksiyon şeması.....	37
Şekil 4.15. TEMPO katkı maddesi.....	41
Şekil 4.16. 2,6-di-tert-bütilfenol katkı maddesi.....	42
Şekil 4.17. Rhodamin B katkı maddesi.....	42
Şekil 4.18. Fenilasetil bromür.....	44
Şekil 4.19. Etil 3-oksobütanoat.....	44
Şekil 4.20. 49 ve 52 numaralı bileşiklerin yapıları.....	45
Şekil 4.21. C(sp ³)–C(sp ³) bağlarını içeren kenetlenme türevleri.....	46
Şekil 4.22. 63 ve 68 nolu bileşikler için kristal fotoğrafları ve tekli kristal XRD modelleri. 63 ve 68 nolu moleküller için sırasıyla kristal kayıt numaraları: 2455818, 2455819.....	50
Şekil 7.1. 46 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	56
Şekil 7.2. 46 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	56
Şekil 7.3. 47 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	57
Şekil 7.4. 47 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	57
Şekil 7.5. 45 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	58
Şekil 7.6. 45 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	58
Şekil 7.7. 48 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	59
Şekil 7.8. 48 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	59

Şekil 7.9. 53 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	60
Şekil 7.10. 53 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	60
Şekil 7.11. 50 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	61
Şekil 7.12. 50 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	61
Şekil 7.13. 51 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	62
Şekil 7.14. 51 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	62
Şekil 7.15. 44 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	63
Şekil 7.16. 44 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	63
Şekil 7.17. 68 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	64
Şekil 7.18. 68 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	64
Şekil 7.19. 67 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	65
Şekil 7.20. 67 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	65
Şekil 7.21. 65 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	66
Şekil 7.22. 65 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	66
Şekil 7.23. 66 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	67
Şekil 7.24. 66 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	67
Şekil 7.25. 63 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	68
Şekil 7.26. 63 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	68
Şekil 7.27. 64 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	69
Şekil 7.28. 64 nolu bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu.....	69
Şekil 7.29. 62 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	70
Şekil 7.30. 69 nolu bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	70

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1. Csp ³ –Csp ³ kenetlenme reaksiyonları için uygun reaksiyon koşullarının optimizasyonu.....	38

1. GİRİŞ

1.1. Karbon–Karbon Bağ Oluşumu Ve Önemi

Organik kimyanın temel yapı taşı olan karbon atomu, dört değerlik elektronuna sahip olması sayesinde farklı atomlarla kovalent bağlar kurabilme yeteneğine sahiptir. Bu özelliği, özellikle karbon–karbon (C–C) bağları aracılığıyla karmaşık moleküler yapıların inşasına olanak tanımaktadır. C–C bağları, karbon iskeletlerinin uzatılması yoluyla yeni moleküllerin sentezlenmesini mümkün kılmakta ve bu durum; ilaç tasarımı, doğal ürün sentezi, tarım kimyasalları ve fonksiyonel malzemelerin geliştirilmesi gibi pek çok uygulama alanında büyük önem arz etmektedir (Carey ve ark., 2007).

Karbon–karbon bağlarının oluşturulması, çok adımlı organik sentezlerde genellikle merkezi bir basamak olarak yer almakta olup, bu bağların yüksek verim ve seçicilikle gerçekleştirilmesi, hedef moleküllere daha etkin ve ekonomik bir şekilde ulaşılmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla, C–C bağ oluşumuna yönelik reaksiyon türleri, modern organik kimyanın öncelikli araştırma konularından biri haline gelmiştir (Nicolaou ve ark., 1996).

Tarihsel olarak Grignard reaksiyonları, aldol kondensasyonları ve Diels-Alder reaksiyonları gibi klasik yöntemler C–C bağı oluşturmak amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, 20. yüzyılın sonlarından itibaren gelişen metal katalizli çapraz kenetlenme (cross-coupling) reaksiyonları, bu alanda devrim niteliğinde ilerlemeler sağlamıştır. 2010 yılında Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülen Heck, Suzuki ve Negishi çapraz kenetlenme reaksiyonları, karbon atomları arasında yüksek derecede kontrol ve seçicilikle bağ oluşumunu mümkün kılmış; bu sayede özellikle moleküler karmaşıklığı yüksek yapıların sentezi açısından yeni sentez stratejilerinin geliştirilmesinin önünü açmıştır (Miyaura ve ark., 1995).

Öte yandan, doymuş karbon merkezleri arasındaki Csp^3-Csp^3 bağlarının oluşturulması, diğer C–C bağlarına kıyasla daha az çalışılmış ve sentez açısından daha büyük zorluklar içeren bir konudur. Bu bağların etkin şekilde sentezlenebilmesine yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesi, biyolojik olarak aktif bileşiklerin tasarımı ve sentezi açısından önemli potansiyeller taşımaktadır.

1.2. Csp^3-Csp^3 kenetlenme reaksiyonlarının yeri

Organik sentezdeki en zorlu karbon–karbon bağ türlerinden biri olan Csp^3-Csp^3 bağları, sp^3 hibritleşmiş iki karbon atomu arasında kurulan bağlardır ve özellikle alifatik yapıdaki bileşiklerin inşasında temel bir rol oynamaktadır. Bu tür merkezler, genellikle yüksek sterik engellere ve düşük nükleofilik reaktiviteye sahip olmaları nedeniyle, söz konusu bağların seçici ve verimli bir şekilde oluşturulmasını önemli ölçüde güçleştirmektedir (Evano ve ark., 2008).

Uzun yıllar boyunca organik sentez araştırmaları, büyük ölçüde Csp^2-Csp^2 ve Csp^2-Csp^3 bağlarının oluşturulmasına odaklanmıştır. Bunun başlıca nedeni, sp^2 hibritleşmiş karbon atomlarının daha kararlı ara türler oluşturabilmeleri ve daha

öngörülebilir reaksiyon mekanizmalarına sahip olmalarıdır. Ancak yakın dönemde, biyolojik olarak aktif pek çok molekülün yapısında doymuş karbon iskeletlerinin baskın olduğunun anlaşılmasıyla birlikte, Csp^3-Csp^3 bağlarının sentezi organik kimya literatüründe öncelikli bir araştırma alanı haline gelmiştir (Lovering ve ark., 2009).

Bu bağların oluşturulmasına yönelik reaksiyonlar, özellikle ilaç kimyası, doğal ürün sentezi ve polimer kimyası gibi alanlarda moleküler çeşitliliğin artırılmasında önemli bir araç olarak değerlendirilmektedir. Nitekim, ilaç moleküllerinde Csp^3 karbon oranının artması ile biyoyararlanım, çözünürlük ve metabolik stabilite gibi farmasötik özellikler arasında doğrudan bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (Clemons ve ark., 2010).

Bu nedenle, günümüzde ilaç tasarımında “ sp^3 zenginliği”, farmakokinetik profili iyileştirmek adına dikkate alınan başlıca yapısal parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir.

Buna karşın, mevcut Csp^3-Csp^3 çapraz kenetlenme yöntemleri genellikle sınırlı substrat kapsamına sahiptir ve yüksek sıcaklık, güçlü bazlar ya da indirgen ortamlar gibi zorlu reaksiyon koşulları gerektirmektedir. Bu durum, daha geniş substrat yelpazesine uyumlu, seçici ve çevre dostu koşullarda çalışabilen yeni katalitik sistemlerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Son yıllarda, geçiş metali katalizli yöntemlerin yanı sıra radikal temelli yaklaşımlar ve elektrokimyasal stratejiler bu alana entegre edilmiş; böylece Csp^3-Csp^3 bağlarının sentezinde kayda değer ilerlemeler sağlanmıştır (Zhou ve ark., 2016).

1.3. Katalizör geliştirmenin önemi ve güncel yaklaşımlar

Katalizörler, kimyasal reaksiyonların hızını ve seçiciliğini artırmak amacıyla kullanılan ve modern organik sentezin temel bileşenlerinden biri haline gelen önemli araçlardır. Özellikle Csp^3-Csp^3 bağlarının oluşturulmasına yönelik zorlu dönüşümlerde, uygun bir katalizörün varlığı çoğu zaman reaksiyonun gerçekleşmesi için elzemdir. Bu tür reaksiyonların daha düşük sıcaklıklarda, daha kısa sürede ve yüksek verimle gerçekleşmesi, büyük ölçüde geliştirilen kataliz sistemlerinin etkinliğine bağlıdır (Beller ve ark., 2004).

Csp^3 hibritleşmiş karbon merkezleri, genellikle yüksek bağ enerjilerine sahip olmaları nedeniyle düşük reaktivite göstermektedir. Ayrıca, bu tür merkezlerde sıkça gözlenen β -hidrit eliminasyonu gibi yan reaksiyonlar hem reaksiyon verimini düşürmekte hem de seçiciliği olumsuz yönde etkilemektedir. Bu bağlamda, Csp^3-Csp^3 kenetlenme reaksiyonlarının başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi için yüksek seçiciliğe sahip, güçlü ve çevresel açıdan sürdürülebilir katalizörlerin geliştirilmesine duyulan ihtiyaç artmaktadır (Johansson Seechurn ve ark., 2012).

Son yıllarda, geçiş metalleri kullanılarak geliştirilen katalitik sistemler bu alanda kayda değer ilerlemeler sağlamıştır. Özellikle nikel, demir, bakır ve paladyum gibi metallerin katalitik özellikleri ayrıntılı biçimde incelenmiş; bazı metaller, düşük maliyetleri ve çevre dostu özellikleri nedeniyle alternatif çözümler olarak ön plana çıkmıştır. Nikel katalizli Csp^3-Csp^3 çapraz kenetlenme reaksiyonları, yüksek reaktivite ve geniş substrat kapsamı nedeniyle literatürde yoğun ilgi görmektedir. Nikel metalinin düşük redoks potansiyeli, özellikle sp^3 merkezlerin aktivasyonunu kolaylaştırmakta ve seçici dönüşümler için elverişli bir ortam sunmaktadır (Tasker ve ark., 2014).

Geçiş metalleri dışında, organokatalizörlerin kullanımı da son yıllarda dikkat çekici bir ivme kazanmıştır. Metal içermeyen bu katalizör sistemleri, özellikle biyolojik uyumluluk gerektiren uygulamalarda ve çevresel sürdürülebilirlik açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Buna ek olarak, fotoredoks ve elektrokimyasal kataliz gibi yeni nesil yaklaşımlar ile birlikte hibrit kataliz sistemlerinin tasarlandığı çalışmalara da sıklıkla rastlanmaktadır (Romero ve ark., 2016).

Güncel katalitik yaklaşımlarda yalnızca kullanılan katalizör türü değil, aynı zamanda reaksiyon ortamı, çözücü seçimi, sıcaklık, pH ve elektron transfer mekanizmaları gibi parametreler de kapsamlı bir şekilde optimize edilmektedir. Bu durum, modern kataliz tasarımının yalnızca uygun bir metal kompleksinin belirlenmesi değil, aynı zamanda çok boyutlu bir sistem mühendisliği problemi olarak ele alındığını ortaya koymaktadır.

1.4. Tezin amacı ve kapsamı

Bu tez çalışması, Csp^3-Csp^3 türü karbon-karbon bağlarının sentezine yönelik yenilikçi, yüksek verimli ve çevresel açıdan sürdürülebilir katalitik yöntemlerin geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Csp^3-Csp^3 bağları, özellikle karmaşık ve doymuş moleküler yapılar içeren bileşiklerin sentezinde önemli bir rol üstlenmektedir. Ancak mevcut yöntemler; sınırlı reaktivite, düşük seçicilik, yüksek enerji gereksinimi ve ekonomik açıdan elverişsiz reaksiyon koşulları gibi çeşitli kısıtlamalarla karşı karşıyadır (Choi ve ark., 2017).

Çalışma kapsamında, Csp^3-Csp^3 bağlarının oluşumuna ilişkin temel kavramlar, bu alandaki tarihsel gelişim süreci ve son yıllarda literatürde raporlanmış güncel uygulamalar detaylı biçimde değerlendirilecektir. Özellikle geçiş metali katalizli sistemler, organokatalitik stratejiler ve elektrokimyasal yöntemler gibi farklı katalitik yaklaşımlar karşılaştırmalı olarak analiz edilecek; çevresel sürdürülebilirlik ve reaksiyon seçiciliği bağlamında öne çıkan yöntemler öncelikli olarak ele alınacaktır (Weix ve ark., 2015).

Bununla birlikte, radikal mekanizmaların işlevi, katalizör destek yüzeylerinin bağ oluşumuna etkisi ve reaksiyon ortamının (örneğin sıcaklık, çözücü tipi) süreç üzerindeki belirleyici rolü de kapsamlı bir şekilde tartışılacaktır (Wang ve ark., 2022).

Bu çalışma, Csp^3-Csp^3 bağlarına ilişkin mevcut bilgi birikimini genişletmeyi ve bu alanda gelecekte gerçekleştirilecek deneysel sentez çalışmalarına teorik bir temel sağlamayı hedeflemektedir. Böylelikle, mevcut yaklaşımların sınırları ortaya konulurken, aynı zamanda yeni nesil katalizör sistemlerinin tasarımı ve uygulama potansiyeli için bilimsel bir çerçeve sunulması amaçlanmaktadır (Choi ve ark., 2017; Wang ve ark., 2022).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Homo-Kenetlenme Reaksiyonları: Tanım Ve Tarihsel Gelişimi

Homo-kenetlenme reaksiyonları, aynı türden iki karbon temelli bileşiğin birleşerek yeni bir karbon-karbon bağı oluşturduğu organik sentez reaksiyonlarıdır. Bu tür tepkimeler, çoğunlukla organik halojenürlerin ya da metal içeren türevlerin indirgenmesiyle oluşan radikal ya da organometalik ara türlerin kendi aralarında etkileşime girmesi sonucunda meydana gelir. Özellikle simetrik moleküllerin sentezinde temel bir yaklaşım sunan homo-kenetlenme reaksiyonları hem akademik araştırmalarda hem de endüstriyel uygulamalarda yaygın şekilde değerlendirilmektedir (Tsuji ve ark., 1983).

Homo-kenetlenme teriminin sistematik olarak kimya literatürüne giriş yapması, 20. yüzyılın ortalarına dayanmaktadır. Bu dönemde, özellikle Grignard reaktifleri ve organolityum bileşikleri gibi güçlü nükleofillerin uygun olmayan koşullarda kendi aralarında dimerleşerek simetrik ürünler oluşturduğu gözlemlenmiş, bu tür tepkimeler "homo-kenetlenme" olarak tanımlanmıştır. İlk örnekler genellikle indirgen ortamda, yüksek sıcaklık koşullarında ve düşük seçicilikte gerçekleştirilmiş, sonuçlar ise verim açısından zayıf olmuştur (Seebach ve ark., 1979).

Bu bağlamda, homo-kenetlenme reaksiyonlarının gelişiminde tarihsel bir dönüm noktası olarak kabul edilen Ullmann reaksiyonu dikkat çekmektedir. 1901 yılında Fritz Ullmann tarafından geliştirilen bu yöntem, bakır katalizörlüğünde aril halojenürlerin birbirleriyle aril-aril bağları oluşturacak şekilde reaksiyona sokulmasına dayanır. Bu reaksiyon, metal katalizli homo-kenetlenme sistemlerinin temellerini atan öncül çalışmalardan biri olmuştur (Lindley ve ark., 1984). Devamında, Wurtz ve Fittig reaksiyonları gibi, alkil halojenürlerin güçlü indirgenlerle (örneğin sodyum) homodimerize edilmesi yoluyla gerçekleştirilen klasik homo-kenetlenme tepkimeleri de literatürde yer bulmuştur.

1980'li yıllardan itibaren geçiş metalleri kullanılarak gerçekleştirilen katalitik sistemlerin geliştirilmesiyle homo-kenetlenme reaksiyonları daha kontrollü ve seçici hale gelmiştir. Özellikle paladyum, nikel ve demir gibi metaller, bu alandaki çalışmalarda önemli rol oynamış; daha düşük sıcaklık ve daha az agresif koşullarda yüksek verimle homo-coupling ürünlerinin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Aynı dönemde radikal mekanizmaların daha iyi anlaşılması sayesinde elektro-kimyasal ve foto-kimyasal yöntemler de bu reaksiyon türünün kapsamını genişletmiştir (Corpet ve ark., 2014).

Günümüzde homo-kenetlenme reaksiyonları yalnızca akademik araştırmalarda model sistemler olarak değil, aynı zamanda ilaç sentezi, doğal ürünlerin yapısal modifikasyonu ve polimer kimyası gibi çeşitli uygulamalı alanlarda da aktif olarak kullanılmaktadır. Bu reaksiyonlar, çapraz kenetlenme (cross-coupling) tepkimeleriyle karşılaştırmalı olarak da değerlendirildiğinden, mekanistik anlayış açısından oldukça değerli kontrol sistemleri sunmaktadır.

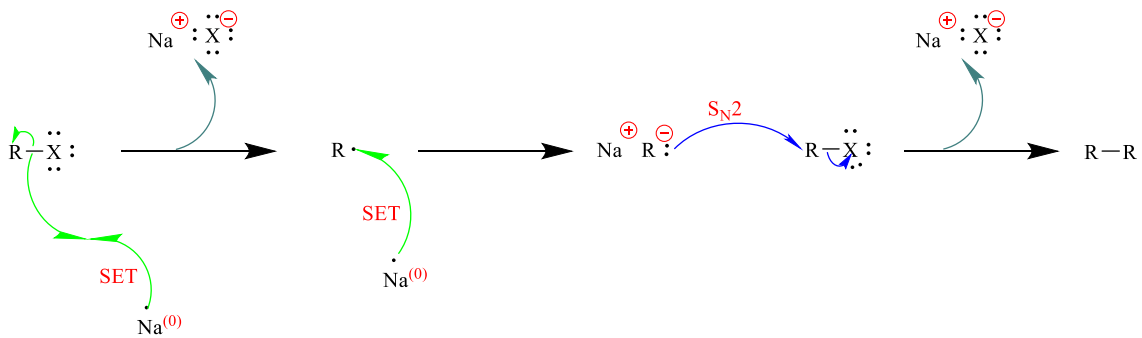
2.2. Geçmişten günümüze homo-kenetlenme reaksiyonları

Homo-kenetlenme reaksiyonları, kimya tarihinde basit indirgeme yöntemlerinden yüksek seçiciliğe sahip modern katalitik sistemlere uzanan önemli bir dönüşüm geçirmiştir. Bu süreçte kullanılan metaller, katalizör türleri, reaksiyon koşulları ve ürün yelpazesi büyük bir çeşitlilik kazanmıştır. Aşağıda, bu reaksiyonların evrimi tarihsel sırayla ve tematik alt başlıklarla ele alınmaktadır.

2.2.1. Klasik homo-kenetlenme reaksiyonları: Wurtz ve Ullmann

Wurtz reaksiyonu (1855)

Wurtz reaksiyonu, homo-kenetlenme kimyasının en erken örneklerinden biri olup, iki molekül alkil halojenürün sodyum metali aracılığıyla indirgenerek simetrik alkanlara dönüşmesini içerir. Bu tepkime, özellikle küçük moleküllü hidrokarbonların sentezinde kullanılmıştır. Şekil 2.1’ de alkil halojenürün sodyum varlığında dimerleşme mekanizması verilmiştir (Wurtz ve ark., 1855).

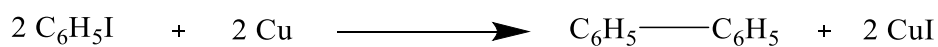


Şekil 2.1. Wurtz reaksiyonunun mekanizması ve ürün oluşumu.

Bu dönüşümde, bromometan sodyum eşliğinde etana indirgenir. Bu reaksiyon, günümüzde sınırlı kullanım alanına sahip olsa da homo-kenetlenme kavramının temellerini atmıştır (Carey ve ark., 2007).

Ullmann reaksiyonu (1901)

Fritz Ullmann tarafından geliştirilen bu reaksiyon, aril halojenürlerin bakır katalizörlüğünde homodimerleşmesini sağlar. İyodobenzenin bakır tozu ile ısıtılması sonucu bifenil oluşumu bu reaksiyonun tipik bir örneğidir:



Şekil 2.2. Ullmann reaksiyonu ile bifenil sentezi.

Bu yöntem, özellikle elektronca zengin aromatik sistemlerde yüksek etkinlik göstermekte olup aril–aril bağlarının sentezinde klasik bir yaklaşım sunmaktadır (Ullmann ve ark., 1901).

2.2.2. Geçiş metali katalizli homo-kenetlenme reaksiyonları

Paladyum katalizli sistemler (1980'ler)

1980'li yıllarda Suzuki, Stille ve Negishi isimleriyle anılan çapraz kenetlenme reaksiyonlarının gelişmesiyle birlikte, bu sistemlerin homo-kenetlenmeye hizmet eden çeşitlilikleri de keşfedilmiştir. Özellikle arilboronik asitlerin baz ve metalik Pd (0) varlığında homodimerleşmesi sonucu simetrik biaril bileşikler elde edilmiştir:

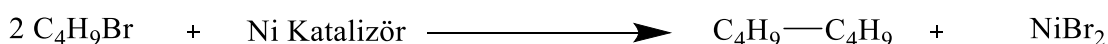


Şekil 2.3. Paladyum katalizli arilboronik asitlerin homo-kenetlenme mekanizması.

Bu reaksiyonlar, yumuşak koşullarda yüksek verim ve seçicilik sağlamaları nedeniyle önemli bir sentetik araç haline gelmiştir (Miyaura ve ark., 1995).

Nikel katalizli sistemler (1990'lar ve sonrası)

Nikel katalizörler, özellikle $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ bağlarının inşasında üstün performans sergilemektedir. Örneğin, 1-bromobütan gibi primer alkil halojenürlerin Ni (0) veya Ni (II) kompleksleri eşliğinde dimerleşmesiyle bütan dimeri sentezlenebilir:



Şekil 2.4. Nikel katalizli alkil halojenürlerin homo-kenetlenme süreci.

Bu yöntem, reaktif alkil radikallerin kontrollü şekilde birleştirilmesi açısından önemlidir (Miyaura ve ark., 1995).

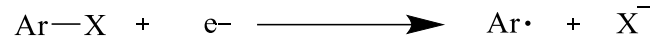
2.2.3. Elektrokimyasal ve fotoredoks temelli homo-kenetlenme

Elektrokimyasal homo-kenetlenmeler (2000'ler)

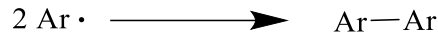
Bu yöntem, organik bileşiklerin elektro-indirgenmesiyle elde edilen radikallerin kendi aralarında birleşmesini esas alır. Özellikle aril halojenürlerin elektrolitik indirgenmesiyle simetrik biarillerin elde edilmesi, toksik kimyasalların kullanılmadan karbon-karbon bağı oluşturulmasına olanak tanımıştır (Yan ve ark., 2017; Schäfer ve ark., 2001).

Genel reaksiyon mekanizması:

1. Katodik İndirgenme (Radikal Oluşumu):



2. Radikal homodimerizasyonu:

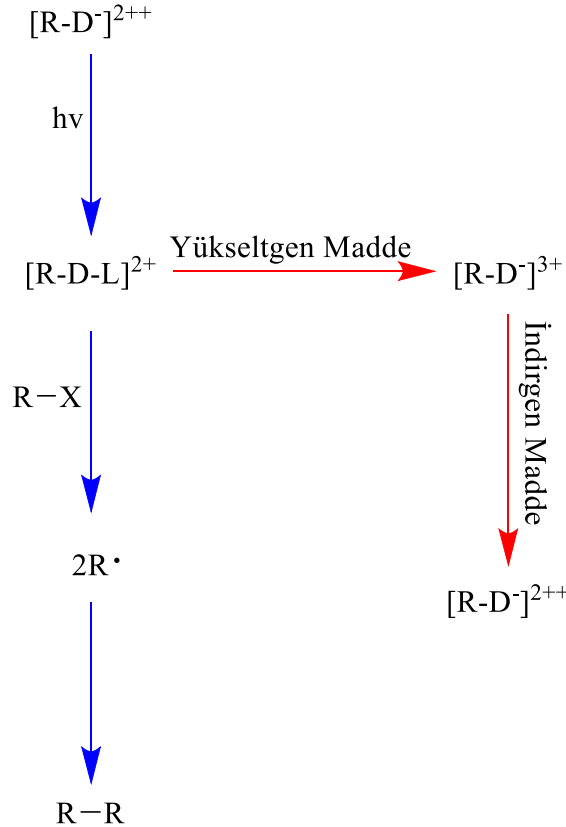


Tanımlar:

- Ar-X: Aril halojenür (X = Br, I, bazen Cl)
- Ar•: Elektro-indirgenmiş aril radikali
- Ar-Ar: Simetrik biaril ürün (karbon-karbon bağının olduğu yapı)

Fotoredoks katalizli sistemler (2010'lar – günümüz)

Görünür ışıkla uyarılan fotoredoks katalizörler (örneğin Ru (II) kompleksleri veya organik boyalar), radikal türlerin oluşumunu başlatarak yumuşak koşullarda homocoupling reaksiyonlarını mümkün kılar. Özellikle Csp³ merkezli radikallerin ışık yardımıyla dimerleşmesi, simetrik alkan yapılarının sentezinde etkili olmuştur (Prier ve ark., 2013).



Şekil 2.5. Görünür ışık temelli fotoredoks homo-kenetlenme mekanizması.

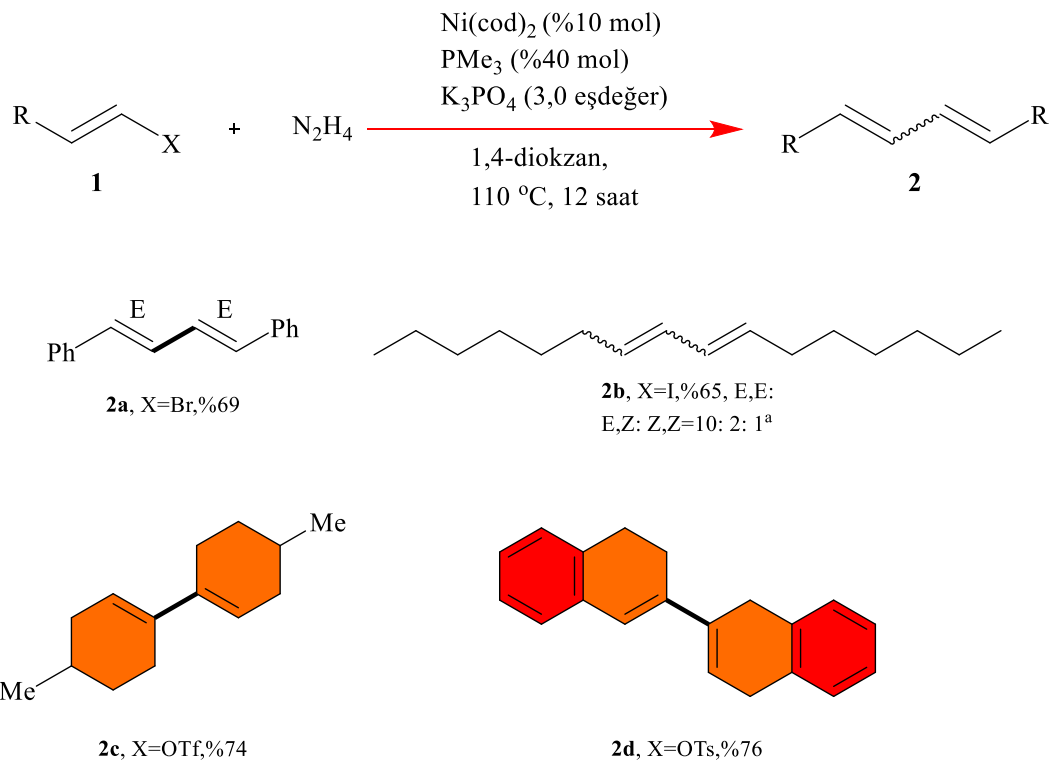
2.2.4. Güncel uygulamalar ve öne çıkan sistemler

Doğal ürün sentezinde kullanım

Homo-kenetlenme reaksiyonları, kompleks doğal ürünlerin yapısal inşasında kilit adımlar arasında yer almaktadır. Özellikle stilben türevlerinin veya polifenolik yapıların elde edilmesinde, aril-vinil birimlerinin dimerizasyonu temel bir strateji olarak kullanılmaktadır (Bringmann ve ark., 2008).

Polimer kimyasında uygulamalar

Konjuge polimerlerin sentezinde, monomer birimlerinin homo-kenetlenme yoluyla zincir oluşturması yaygın bir yöntemdir. Örneğin, politiyofen türevleri gibi iletken polimerlerin elde edilmesinde bu reaksiyonlar temel rol oynar. Bu tür malzemeler, elektronik cihazlar ve organik fotovoltailer için vazgeçilmezdir (Skotheim ve ark., 2007).



Şekil 2.6. Konjuge polimerlerin homo-kenetlenme yoluyla polimerizasyonu.

Şekil 2.6’ da konjuge polimerlerin homo-kenetlenme reaksiyonları aracılığıyla polimerizasyona uğradığı bir sentez şeması sunulmaktadır. Şema, özellikle Csp²–Csp² ve Csp³–Csp³ bağlarının oluşturulmasında kullanılan nikel bazlı katalitik sistemlerin etkinliğini vurgulamaktadır.

Reaksiyon şemasında, vinil halojenür türevi bir bileşik **1**, hidrazin (N_2H_4), baz olarak potasyum fosfat (K_3PO_4) ve katalizör olarak %10 mol oranında $Ni(cod)_2$ (nikel bis(1,5-siklooktadien)) ve %40 mol oranında trifenilfosfin (PMe_3) eşliğinde, 1,4-dioksan çözgeni içinde $110\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 12 saat süreyle ısıtılarak reaksiyona sokulmaktadır. Sonuç olarak, iki eşdeğer substratın birleşmesiyle oluşan simetrik, konjuge bir alken ürünü elde edilmektedir **2**.

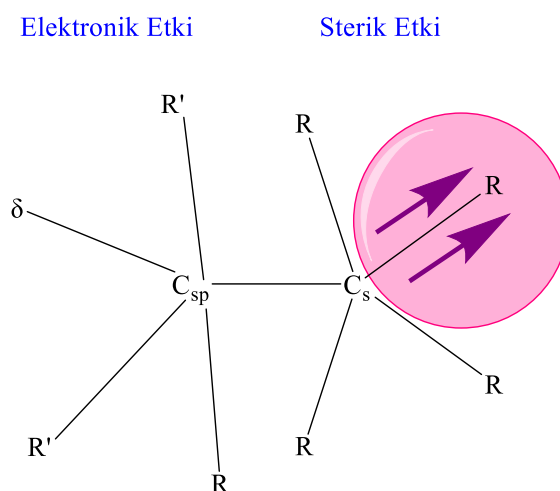
Alt bölümde ise farklı örnek ürünler verilmiş; bu ürünler, hem basit lineer yapıdaki alkenler **2a** ve **2b**. Hem de aromatik halkalara sahip konjuge sistemleri içermektedir **2c** ve **2d**. Bu örnekler, söz konusu katalitik sistemin hem yapısal çeşitliliği tolere edebildiğini hem de stereo-selektif kontrol sağlayabildiğini göstermektedir. Bazı ürünlerde E/Z oranlarına da yer verilerek reaksiyonun stereo-kimyasal verimliliği belirtilmiştir.

2.3. C–C kenetlenme reaksiyonlarında Csp^3 – Csp^3 tipi bağların oluşturulmasındaki zorluklar

Organik sentezde karbon–karbon (C–C) bağlarının inşası temel bir strateji olup, moleküler iskeletin oluşturulmasında büyük öneme sahiptir. Ancak, bu bağların hibritleşme durumuna göre sentezlenme kolaylıkları farklılık göstermektedir. Özellikle Csp^3 – Csp^3 bağlarının oluşturulması, Csp^2 – Csp^2 veya Csp^2 – Csp^3 bağlarına kıyasla sentetik açıdan daha karmaşık ve zorlayıcıdır. Bu zorluklar hem elektronik hem de sterik etkilerden, ara türlerin kararsızlığından ve seçicilik sorunlarından kaynaklanmaktadır (Johansson Seechurn ve ark., 2012).

2.3.1. Elektronik ve sterik faktörlerin etkisi

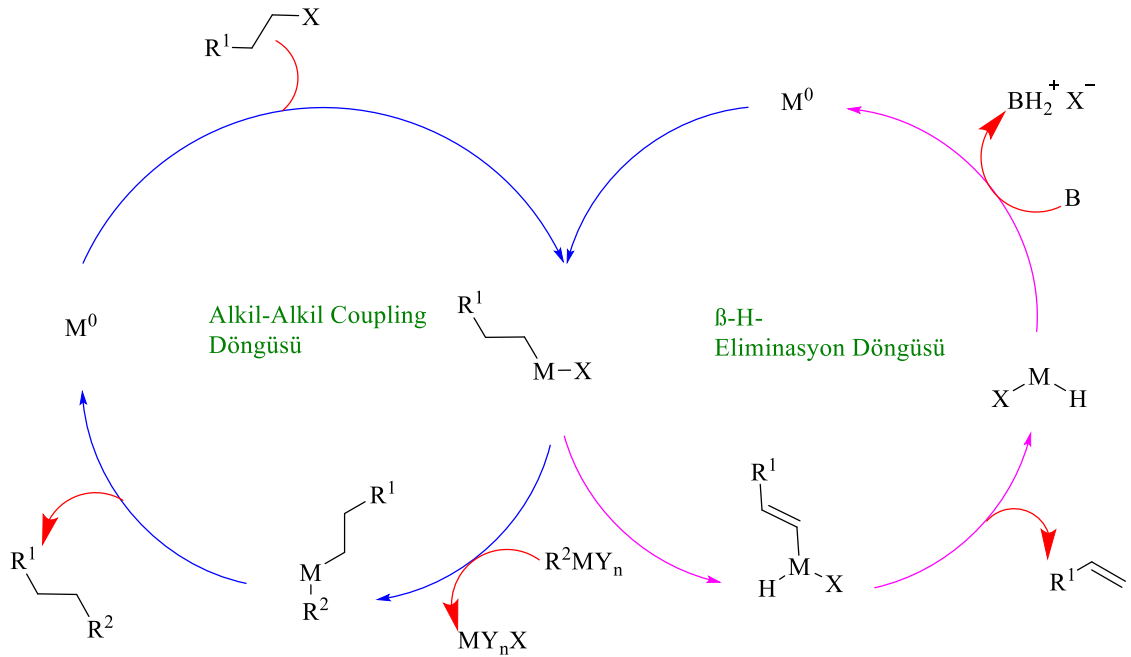
Csp^3 hibritleşmesine sahip karbon atomları, genellikle daha doymuş ve sp^2 hibritleşmeli türlere göre daha az elektron çekici özellik gösterir. Bu merkezlerin nükleofilik veya elektrofilik reaksiyonlara katılımı sınırlı olmakta; ayrıca çevrelerindeki alkil gruplarının oluşturduğu sterik engeller, yaklaşan reaktiflerle etkin çakışmayı engelleyerek bağ oluşumunu zorlaştırmaktadır (Evano ve ark., 2008).



Şekil 2.7. Csp^3 merkezli karbonlar üzerindeki sterik etki-ve elektronik etki.

2.3.2. β -Hidrojen eliminasyonu riski

Csp^3 -halojen türevlerinin geçiş metali katalizörleriyle kompleks oluşturması sırasında sık karşılaşılan bir sorun, β -hidrojen eliminasyonudur. Bu mekanizma, özellikle palladyum (II) ve nikel (II) türlerinde hedef ürünler yerine alkenik yan ürünlerin oluşmasına neden olur. Böylece C–C bağ oluşumu engellenir, reaksiyon verimi düşer ve istenmeyen izomerler elde edilebilir (Frisch ve ark., 2005).

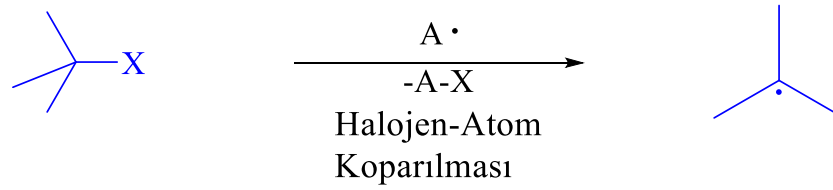
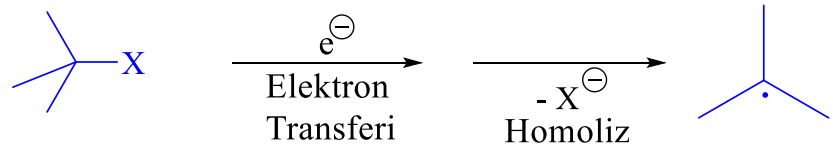


Şekil 2.8. Alkil-alkil çapraz kenetlenme (cross coupling) mekanizması ve yan reaksiyon olarak β -H eliminasyonu.

2.3.3. Radikal ara türlerin kararsızlığı

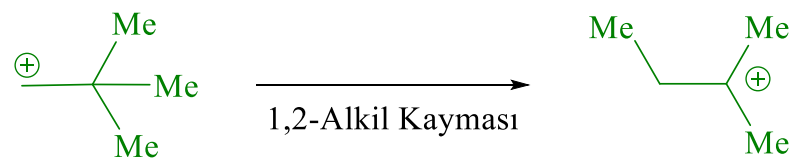
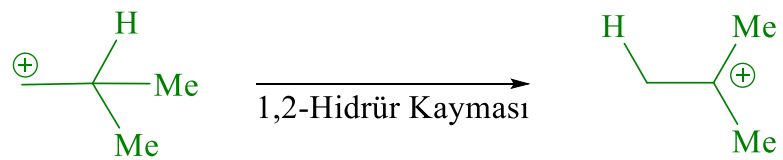
Birçok Csp^3 - Csp^3 kenetlenme reaksiyonu radikal mekanizmalar üzerinden yürütülür. Ancak alkil radikallerin yüksek reaktivitesi, dimerleşme dışında çeşitli yan tepkimelere (örneğin ayrışma tepkimesi, solvent reaksiyonları, yeniden düzenlenmeler) yol açarak reaksiyonun seçiciliğini azaltır. Bu nedenle radikal ara türlerin kontrolü, reaksiyon verimliliği açısından kritik önemdedir (Fu ve ark., 2017).

Radikallerin oluşumu:

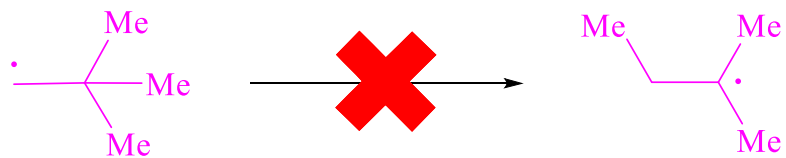
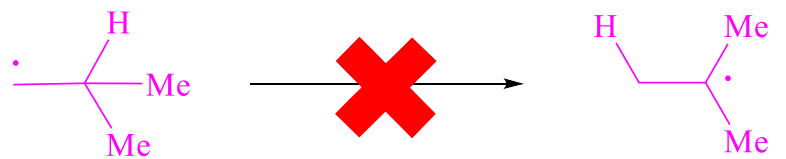


1,2-Yeniden Düzenleme:
(Yer Değişirme)

Karbokatyon:



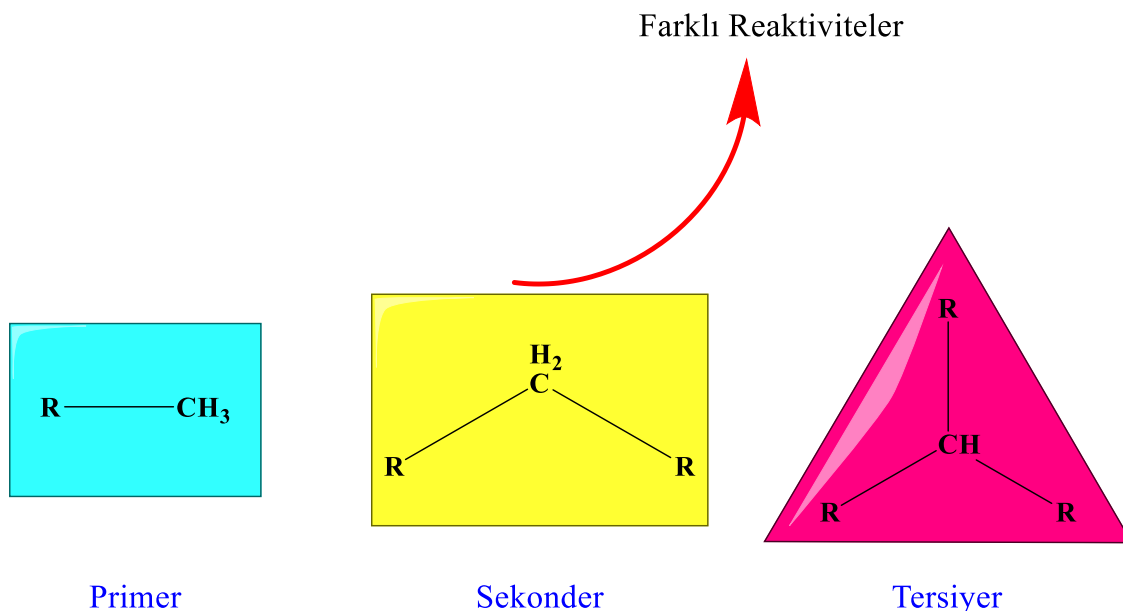
Radikal:



Şekil 2.9. Yer değiştirme reaksiyonlarında ara ürün olarak radikallerin özellikleri.

2.3.4. Seçicilik ve bölgeseçim problemleri

Csp^3 merkezli substratlar çoğunlukla benzer kimyasal özelliklere sahiptir. Bu durum, özellikle simetrik olmayan sistemlerde hangi pozisyonun reaksiyona gireceğini belirlemede büyük zorluk yaratır. Primer, sekonder ve tersiyer alkil gruplarının farklı reaktiviteleri, ürün dağılımını öngörülemez kılar (Cornella ve ark., 2016).



Şekil 2.10. Primer, sekonder ve tersiyer alkil gruplarının farklı reaktiviteleri.

Özetle Csp^3-Csp^3 bağlarının sentezindeki bu çok yönlü zorluklar, bu alandaki ilerlemeyi uzun süre sınırlandırmıştır. Ancak günümüzde radikal kimyasındaki ilerlemeler, yeni nesil geçiş metali katalizörleri ve fotoredoks/elektrokimyasal tekniklerle bu sınırlamaların büyük kısmı aşılmaktadır. Bu nedenle modern sentetik stratejilerde Csp^3-Csp^3 bağları artık daha geniş uygulama alanı bulmaktadır.

2.3.5. Katalizör stabilitesi ve aktivitesi

Geçiş metali katalizörlerinin, özellikle Csp^3 substratlara karşı olan aktivitesi sınırlıdır. Nikel ve demir gibi redoks aktif metaller bu sorunu kısmen aşıya da bu metallerin hava ve nemle hızlı oksitlenmesi, pasifleşme ve deaktive olma riskini artırır. Ayrıca uygun ligand seçimi yapılmazsa, aktif katalizör türlerinin stabilitesi korunamayabilir (Tasker ve ark., 2014).

2.4. Katalitik yöntemler: geçiş metali katalizörleri, organokatalizörler ve elektrokimyasal yöntemler

Csp^3-Csp^3 bağlarının oluşturulmasına yönelik reaksiyonlar, organik sentez açısından yüksek yapısal çeşitlilik ve kompleks moleküllerin inşası için önemli fırsatlar sunar. Ancak bu tür bağların etkin ve selektif şekilde oluşturulması ciddi zorluklar içermektedir. Günümüzde bu zorlukların aşılabilmesi için başlıca üç katalitik yaklaşım

geliştirilmiştir: geçiş metali katalizörleri, organokatalitik sistemler ve elektrokimyasal yöntemler.

2.4.1. Geçiş metali katalizörleri

Geçiş metalleri, özellikle nikel, paladyum, demir, kobalt ve bakır, Csp^3-Csp^3 tipindeki karbon-karbon bağlarının oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Bu metallerin çeşitli oksidasyon basamaklarında hareket edebilme kabiliyeti ve elektron transfer süreçlerini stabilize edebilme potansiyeli, onları bu tür dönüşümler için uygun kılmaktadır.

2.4.1.1. Nikel katalizörleri

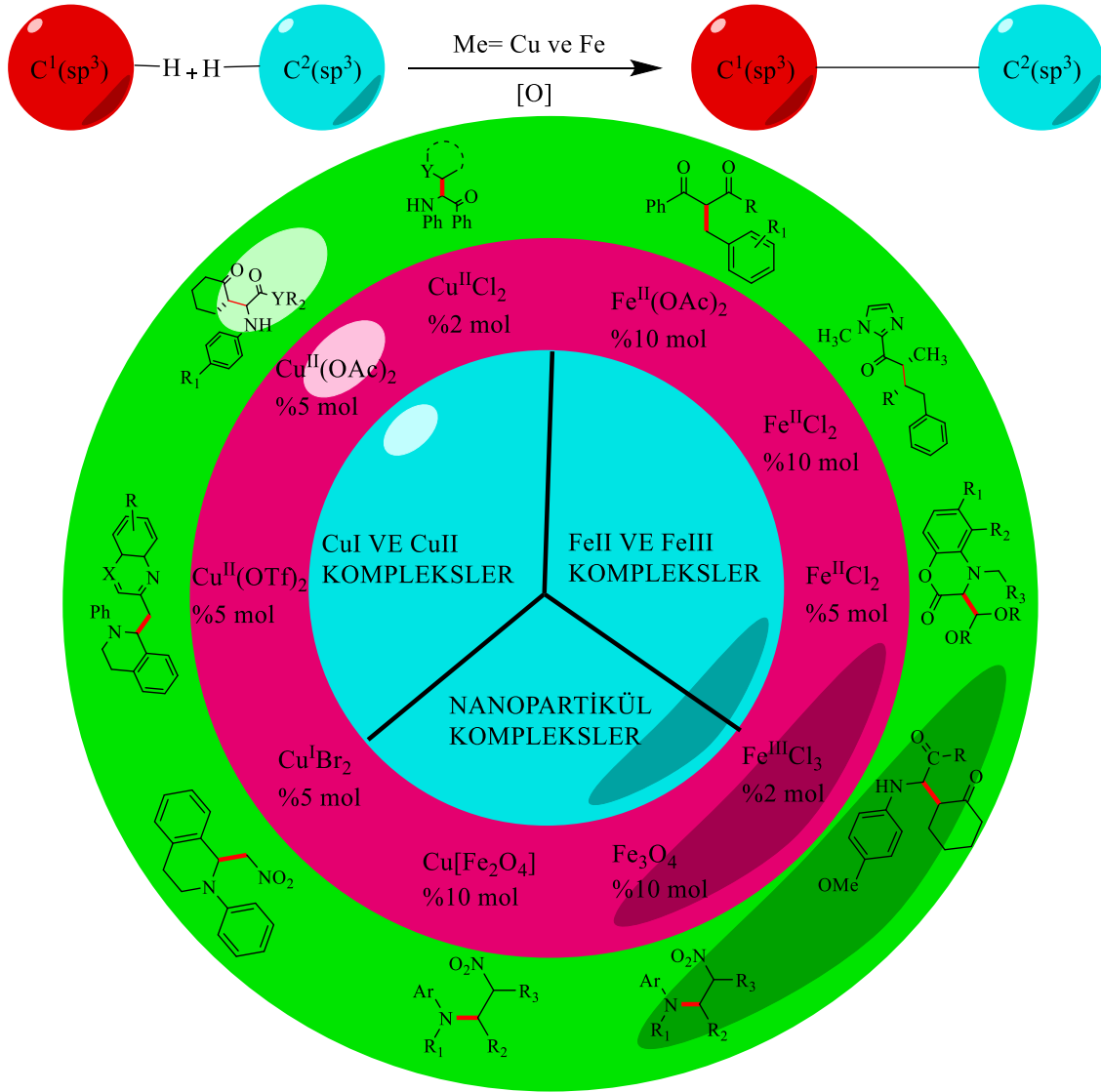
Nikel, özellikle Csp^3 -halojenür bileşiklerinin aktifleştirilmesinde tercih edilmektedir. Nikel (0) /Nikel (II) redoks döngüsü sayesinde radikal ara türlerin oluşumu kontrollü bir biçimde gerçekleşebilmekte ve hedeflenen homodimerizasyon sağlanabilmektedir (D. Weix, 2015).

2.4.1.2. Paladyum katalizörleri

Paladyum katalizörleri genellikle Csp^2 merkezli kenetlenme reaksiyonlarında öne çıksa da ligand mühendisliği ve baz optimizasyonları sayesinde Csp^3-Csp^3 bağlarının oluşturulmasında da etkili hale gelmiştir. Ancak β -hidrojen eliminasyonu riski, reaksiyon verimliliğini düşüren bir faktör olarak önem arz etmektedir (C. Zarate et al., 2019).

2.4.1.3. Demir, kobalt ve bakır sistemleri

Demir ve kobalt gibi metaller, düşük toksisiteleri ve çevresel uygunlukları ile ön plana çıkmaktadır. Özellikle radikal türlerin oluşturulması açısından demir kompleksleri büyük avantaj sağlamaktadır. Bakır ise oksidatif kenetlenme reaksiyonlarında etkin rol oynamakta, C-C bağlarının seçici bir şekilde oluşumunu mümkün kılmaktadır (S. Biswas et al., 2022).



Şekil 2.11. C(sp³)-C(sp³) bağlarının geçiş metali (Cu ve Fe) katalizli oksidatif kenetlenme reaksiyonlarıyla sentezlenmesi.

2.4.2. Organokatalitik yöntemler

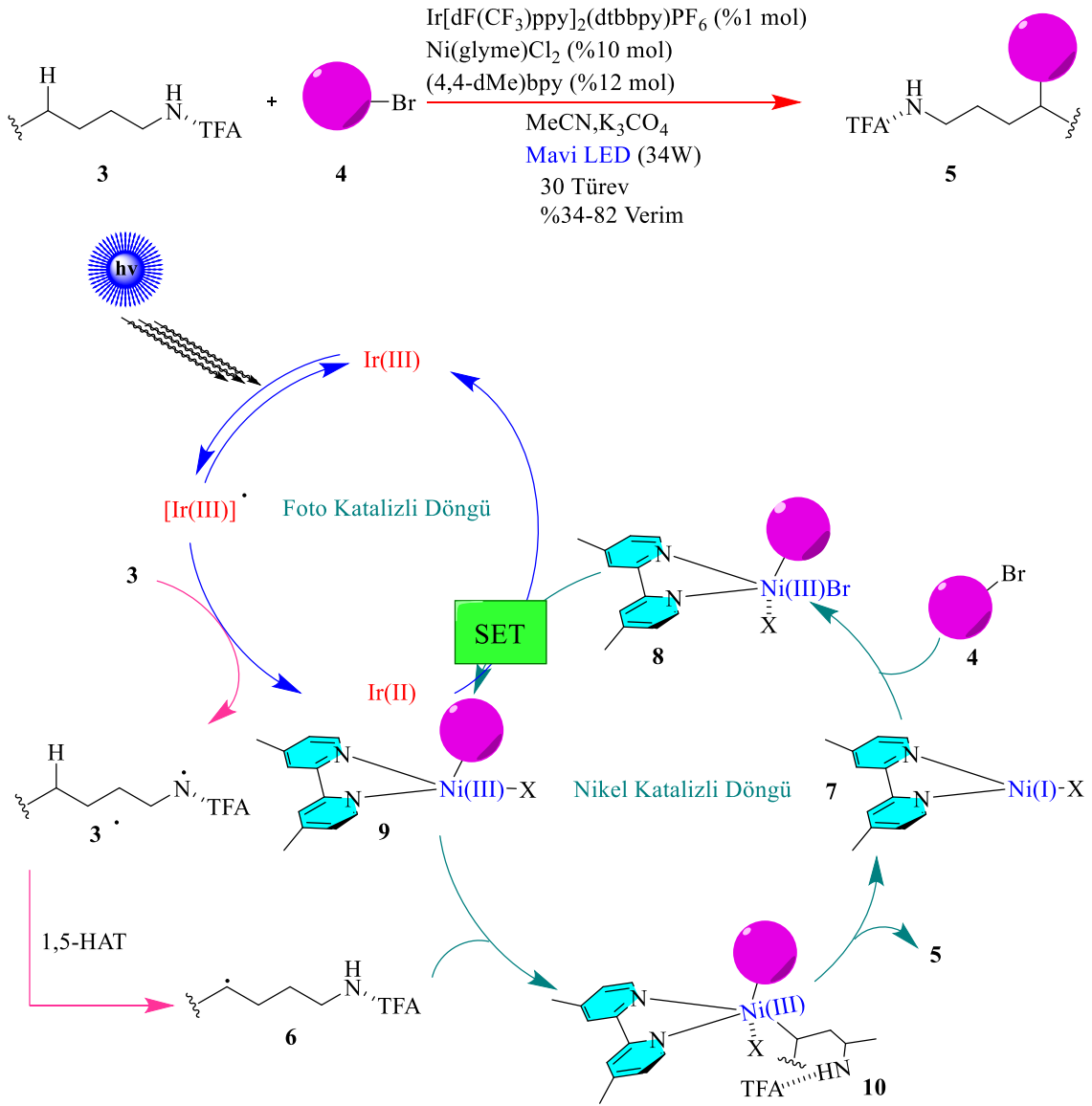
Organokataliz, geçiş metalleri içermeyen, daha çevre dostu bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bu sistemlerde, genellikle elektron transfer mekanizmaları ya da ışıkla aktive edilen organik boyalar kullanılarak Csp³ merkezli radikaller elde edilir.

2.4.2.1. Elektron transfer tabanlı sistemler

Nükleofilik enamin ya da elektrofilik iminyum iyonları, organokatalitik koşullarda oluşturularak radikal tepkimelere öncülük eder. Bu radikaller, uygun koşullarda homodimerleşerek istenen Csp³-Csp³ bağlarını oluşturabilir (M. Rueping et al., 2014).

2.4.2.2. Fotoredoks destekli organokataliz

Organik boyalar (örneğin Eosin Y, Rose Bengal) ışıkla uyarılarak reaktif radikallerin üretimini sağlar. Bu süreçte fotoredoks mekanizmasıyla tetiklenen organokatalitik ortamda, çevreci koşullar altında C–C bağ oluşumu mümkün hale gelir (C. K. Prier et al., 2013).



Şekil 2.12’ de fotoredoks ve nikel katalizli çapraz bağlama tepkimelerinin birlikte çalıştığı bir dual kataliz mekanizmasını şematik olarak göstermektedir. Bu mekanizma, görünür ışıkla (mavi LED) aktive edilen bir iridyum (Ir) bazlı fotokatalizör ve bir nikel katalizörü aracılığıyla C–N bağ oluşumunu sağlar (5). İki ayrı katalitik döngü birbiriyle tek elektron transferi (SET) aracılığıyla etkileşir.

Fotokatalitik döngü (Ir-bazlı):

Başlangıç: Mavi LED ışığı altında foton absorpsiyonu gerçekleşir ($h\nu$). Bu enerjiyle uyarılan Ir (III) kompleksi, uyarılmış hale geçer (Ir (III)*). Uyarılmış Ir (III)*, bir elektron vererek indirgenmiş hâli olan Ir (II)'ye dönüşür. İndirgenen Ir (II), nikel döngüsünde yer alan Ni (III) türünü bir elektron vererek indirger ve tekrar Ir (III)'e yükseltgenerek döngüyü tamamlar. Bu döngü, fotokatalizörün sürekli olarak indirgenmiş ve yükseltgenmiş haller arasında dönüşmesini sağlar.

Nikel katalizli döngü:

Başlangıçta Ni (0) türü, organik bromür ile oksidatif ekleme tepkimesine girerek Ni (II)Br ara türünü oluşturur. Bu tür, amin ile koordinasyon kurarak Ni (II)-amin kompleksine dönüşür. Ardından Ir (II) tarafından SET yoluyla indirgenerek Ni (III) halini alır. Ni (III) türü, C-N bağımlı oluşturularak istenen ürünün çıkışını sağlar ve Ni(I) türüne indirgenir. Son olarak Ni(I), bromür türeviyle reaksiyona girerek tekrar Ni (0) haline dönüştürülür; böylece döngü tamamlanır.

İki döngünün entegrasyonu:

Fotokataliz ve nikel kataliz birbirine SET (tek elektron transferi) ile bağlıdır. Fotokataliz döngüsünden çıkan Ir (II), nikel döngüsünde Ni (III)'ü indirger; bu adım her iki döngünün devamlılığı için kritiktir. Bu çift kataliz stratejisi, geleneksel yöntemlere göre daha selektif, enerji açısından verimli ve sürdürülebilir bir alternatif sunar.

2.4.3. Elektrokimyasal yöntemler

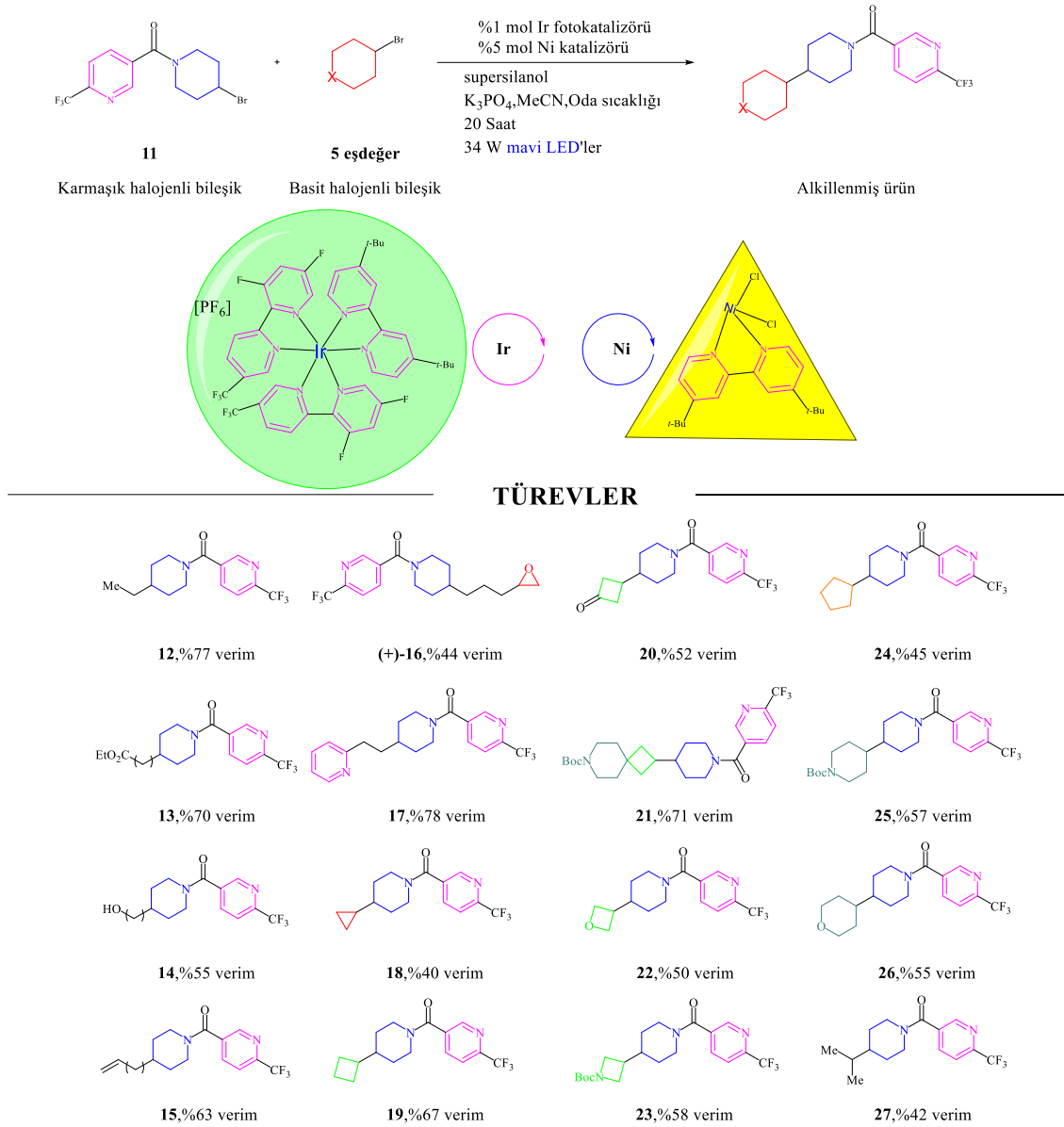
Elektrokimya, redüktif ve oksidatif ajanlara ihtiyaç duymadan, elektrot yüzeyleri aracılığıyla elektron transferi gerçekleştirerek Csp^3 merkezli bağların oluşumunu mümkün kılar. Bu yöntem, özellikle reaktif alkil radikallerin oluşumu ve kontrollü homodimerizasyonu açısından önemlidir.

2.4.3.1. Anodik ve katodik reaksiyonlar

Katod yüzeyinde alkil halojenürlerin indirgenmesiyle radikal türler elde edilir. Bu türler çözültide dimerleşerek Csp^3-Csp^3 bağlarını oluşturur. Bu yaklaşım, toksik reaktiflerin kullanımını minimize eder (B. Zhang et al., 2021).

2.4.3.2. Elektro-fotokimyasal kombinasyon sistemleri

Son dönemlerde geliştirilen hibrit sistemlerde hem ışık hem elektrik enerjisi birlikte kullanılarak, daha düşük enerji tüketimiyle yüksek seçicilikte bağ oluşumu sağlanmaktadır. Bu yöntemler, özellikle kompleks yapıların sentezinde tercih edilmektedir (L. Capaldo ve ark., 2021).



Şekil 2.13. Dual katalitik kombinasyonla C–C bağ oluşumu ve alkilleme ürünleri.

Şekil 2.13’ de sunulan reaksiyon, son yıllarda gelişen fotoredoks ve geçiş metali katalizörlerinin sinerjistik kullanımıyla gerçekleştirilen bir C–C bağ oluşturma tepkimesini temsil etmektedir. Bu tür hibrit sistemlerde ışık kaynaklı fotoredoks katalizörleri ile nikel gibi geçiş metalleri birlikte kullanılarak, oda sıcaklığında ve düşük enerji girdisiyle etkin bir şekilde karbon-karbon bağları kurulabilmektedir.

Reaksiyonda karmaşık yapıdaki bir aromatik halojenür bileşiği **11** ile basit bir halojenli bileşik (nükleofil görevi görebilen) **5 eşdeğer** oranında kullanılarak, hedef üründe yeni bir alkilenmiş aromatik yapı elde edilmiştir.

Görselde, iridyum (Ir) ve nikel (Ni) merkezli geçiş metali komplekslerinin, farklı aromatik ve heteroaromatik ligandlar ile oluşturduğu koordinasyon yapıları şematik olarak sunulmuştur. Sol tarafta, $[PF_6]^-$ anyonu ile dengelenmiş, π -konjuge aromatik

ligandlara sahip bir Ir (III) kompleksine ait yapısal düzenleme gösterilmektedir. Ligand yapılarında yer alan elektronegatif gruplar (CF₃, F, *t*-Bu), kompleksin fotofiziksel özelliklerine katkı sağlamaktadır. Sağ tarafta ise, *t*-Bu-substitüe edilmiş π -konjuge ligandlara sahip bir Ni (II) kompleks yapısı yer almakta olup, üçgenle simgelenmiş koordinasyon geometrisi vurgulanmaktadır.

Orta bölümde yer alan mavi LED ışık simgesi, bu tür komplekslerin ışıkla uyarılabilir özelliklerini temsil etmektedir. Özellikle bu kompleksler, fotoredoks katalizi, organik sentez ve optoelektronik uygulamalarda kullanıma uygundur. Alt kısımda ise çeşitli aromatik, heteroaromatik ve koruyucu gruplar içeren moleküler iskeletler sunulmuştur. Bu yapıların her biri, geçiş metali komplekslerinin tasarımında ligand olarak potansiyel kullanım alanlarını göstermektedir. Renkli kodlama yöntemiyle halkaların yapısal sınıflandırmaları görsel olarak kolaylaştırılmıştır (örneğin: mavi – azot içeren halkalar; pembe – aromatik sistemler; yeşil – alifatik sistemler).

2.5. Literatürde Csp³–Csp³ kenetlenme üzerine güncel çalışmalar

Son yıllarda, karbon-karbon bağ oluşumunun zorlu ancak önemli bir alanı olan Csp³–Csp³ kenetlenme reaksiyonları, sürdürülebilir kimya ilkeleri doğrultusunda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Geçiş metali katalizli sistemlerin gelişimiyle birlikte, elektrokimyasal ve organofotoredoks temelli yöntemlerdeki ilerlemeler, bu bağ türünün daha kontrollü ve verimli biçimde kurulmasına olanak sağlamaktadır. Bu bölümde, literatürde öne çıkan ve alana yön veren bazı güncel çalışmalar detaylı şekilde ele alınmıştır.

2.5.1. Nikel katalizli çapraz elektrofilik kenetlenme reaksiyonları

David J. Weix ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen çapraz elektrofilik kenetlenme stratejisi, iki farklı alkil halojenürün nikel katalizör (Ni/bpy) ve çinko redüktör eşliğinde doğrudan Csp³–Csp³ bağları oluşturmasını sağlamaktadır. Bu yöntem, klasik baz veya nükleofilik ajan kullanımına gerek kalmaksızın yüksek selektivite ile ürün eldesini mümkün kılar (Hansen ve ark., 2010).

Genel Reaksiyon Şeması:

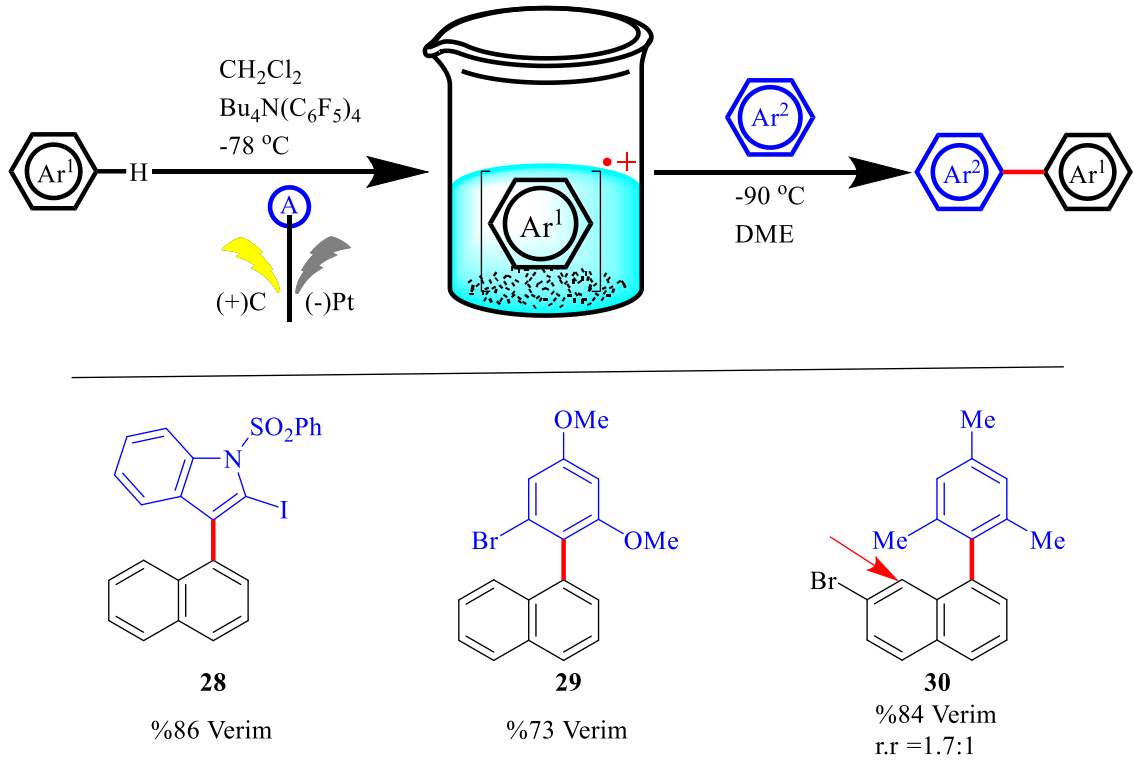


- **Ni(bpy):** Nikel (0) kompleks katalizörü (örneğin NiCl₂·glyme + bpy)
- **Zn:** Redüktör ajan olarak çinko metali
- **DMA:** Dimetilasetamid (reaksiyon ortamı)

Bu yaklaşım, özellikle fonksiyonel grup toleransı yüksek sistemlerin sentezinde dikkat çekicidir.

2.5.2. Elektrokimyasal yöntemlerle homodimerizasyon

Phil S. Baran liderliğindeki araştırma grubu, elektrokimyasal indirgeyiciler kullanarak alkil triflatlar ve alkil halojenürlerden radikal ara türler üretmiş; bu türlerin çözelti ortamında homodimerleşerek Csp^3-Csp^3 bağları oluşturduğunu göstermiştir. Bu yöntem, kimyasal redükantlara olan ihtiyacı ortadan kaldırarak daha sürdürülebilir bir reaktivite profili sunmaktadır (Yan ve ark., 2017).



Şekil 2.14. Aril radikal-kasyon havuzlarının oluşturulması ile aril-aril çapraz kenetlenme reaksiyonunun geliştirilmesi.

Avantajları:

- Kimyasal indirgen kullanımına gerek yoktur.
- Elektrot yüzeyinde kontrollü radikal üretimi sağlanır.
- Organik elektron taşıyıcılar ile uyumludur.

Şekil 2.14' de elektrokimyasal olarak gerçekleştirilen C–H arilasyon reaksiyonunun genel mekanizması ve bu yöntemle sentezlenebilen bazı temsili ürünler şematik olarak gösterilmektedir. Reaksiyonun merkezinde yer alan elektrolitik hücrede, Ar^1 tipi aromatik yapıların, anodun oksidatif ortamında radikal kasyon türevlerine dönüşerek aktivasyon kazandığı görülmektedir. Ardından, uygun aril donörleri (Ar^2) ile gerçekleştirilen çapraz bağlanma, C–H bağının seçici olarak aril grubuyla ikame edilmesine olanak tanır.

28 nolu bileşik, sülfonamid grubuna sahip, iyodlanmış indol türevi bir bileşik gösterilmekte olup, bu yapı reaktif C–H bölgesi üzerinden arilasyon tepkimesine girmektedir. 29 ve 30. bileşiklerde ise, farklı sübstitüentlere sahip aren türevleri (örneğin: metoksi ve metil grupları taşıyan fenil türevleri) ile yapılan arilasyon sonrası elde edilen ürünler yer almaktadır. Bu bileşikler, yapı-özellik ilişkileri açısından önemli olup, özellikle farmasötik kimyada potansiyel biyolojik aktiviteye sahip yapı taşları olarak değerlendirilmektedir.

Reaksiyonun elektrokimyasal koşullarda gerçekleştirilmesi, geleneksel geçiş metali katalizörlerine duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmakta ve sürdürülebilir kimya prensiplerine uygun bir yaklaşım sunmaktadır. Ayrıca, elektroaktivasyonun selektivite üzerinde olumlu etkiler sağladığı ve radikal ara türlerin kontrollü bir şekilde oluşmasını sağladığı bilinmektedir.

2.5.3. Foto-redoks organokataliz ile alkil radikal üretimi

Xiao ve Xuan tarafından yapılan çalışmalarda, görünür ışıkla aktive edilen organik boyalar (örneğin Eosin Y, Rose Bengal) aracılığıyla alkil radikallerin üretildiği ve bu radikallerin Csp^3-Csp^3 kenetlenme reaksiyonlarına girdiği rapor edilmiştir (Xuan ve ark., 2015). Bu tür sistemler, metal içermeyen koşullarda yüksek verimle çalışabilme potansiyeline sahiptir.

Anahtar bileşenler:

- Fotoredoks katalizör: Eosin Y
- Işık kaynağı: LED (görünür spektrum)
- Radikal ara ürün $\rightarrow Csp^3-Csp^3$ kenetlenme

2.5.4. Asimetrik Csp^3-Csp^3 kenetlenme Girişimleri

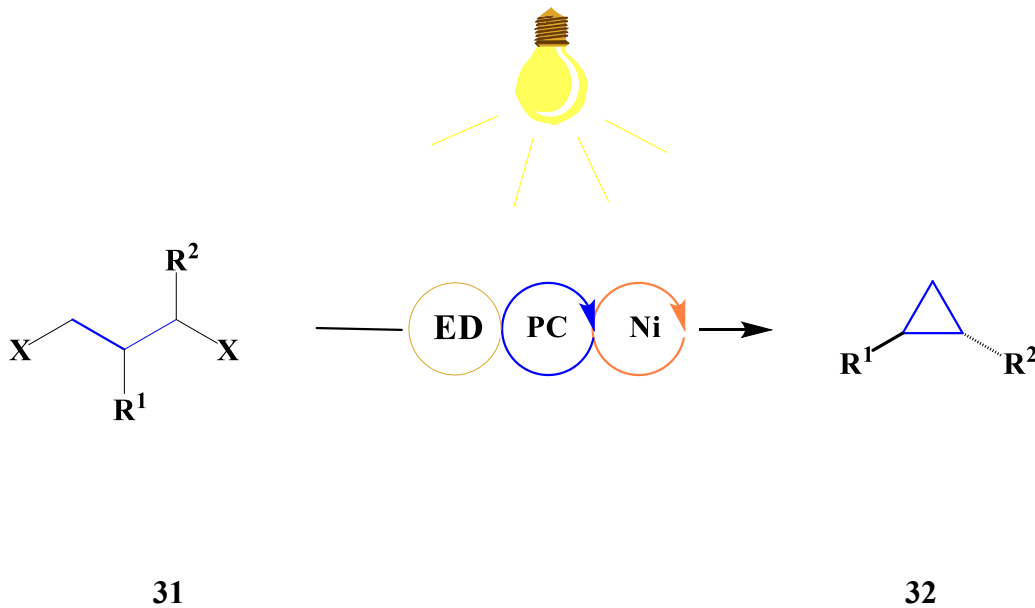
Son yıllarda Csp^3 merkezli bağ oluşumlarında enantiyoselektif yaklaşımlar da geliştirilmiştir. Gregory C. Fu ve ekibi, şiral N-heterosiklik karben (NHC) ligandlarıyla stabilize edilmiş nikel kompleksleri kullanarak asimetrik Csp^3-Csp^3 bağlarının oluşturulmasını mümkün kılmıştır (Zhang ve ark., 2010). Bu gelişme, özellikle kiral ilaç etken maddelerinin sentezinde önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir.

Temel özellikler:

- Enantiyoselektivite (%ee > %90)
- Kiral merkezlerin korunumu
- İlaç kimyasında potansiyel uygulamalar

2.5.5. Güncel uygulamalardan bir reaksiyon örneği

Aşağıda, 2021 yılında Tetrahedron dergisinde yayımlanan bir çalışmadan alınan tipik bir Csp^3-Csp^3 kenetlenme reaksiyonu yer almaktadır (Şekil 2.15). Bu reaksiyon, kompleks bir halojenür ile basit bir alkil halojenürün, iridyum bazlı bir fotokatalizör ve nikel katalizörünün birlikte kullanıldığı ikili katalitik sistemle etkili bir şekilde birleştirildiğini göstermektedir. Tepkime, oda sıcaklığında ve görünür ışık (34 W mavi LED) altında, K_3PO_4 baz varlığında gerçekleştirilmiştir. (Zhou ve ark., 2021).



Şekil 2.15. Kolay erişilebilir aktive edilmemiş 1,3-elektrofillerin ED-PC-Ni katalizli sistem ile siklopropan ürünlerine dönüşümü. (37 örnek, %96'ya kadar, 3:1 diastereoselektivite oranı).

Şekil 2.15' de ışık enerjisiyle başlatılan fotokimyasal süreçler aracılığıyla halkalı organik bileşiklerin izomerizasyon mekanizmaları gösterilmektedir. Ortada yer alan ampul simgesi, görünür ışık ya da UV ışığı ile sağlanan foton kaynağını temsil etmektedir. Işık enerjisi, sistemdeki fotoreaktif bileşiklerin uyarılmış hale geçmesini ve böylece kimyasal dönüşümlerin başlamasını sağlar.

31 nolu bileşikte alkil halojenürün yapısı yer almakta olup, bu bileşik ışık etkisiyle fotokimyasal döngüye girmektedir. Merkezde yer alan üç farklı renkteki halka yapıları ve bunlar arasındaki oklar, fotokimyasal reaksiyon yoluyla gerçekleşen dönüşümlerin çok adımlı ve döngüsel olduğunu göstermektedir. Bu halkalar, izomerizasyon, halkasal açılma/kapanma veya konjugasyon değişikliklerini temsil eden ara türleri betimlemektedir. Bu tür döngüler özellikle fotokromik materyaller, moleküler anahtarlar ve ışıkla kontrol edilen organik sistemlerde yaygın olarak gözlenir.

32 nolu bileşik fotokimyasal reaksiyon sonucunda oluşan yeni izomerik ürünün veya yapısal olarak farklı bir halkalı türevin sembolik temsidir. Bu dönüşüm, halkasal gerilim, konformasyonel değişim veya π -elektron sisteminin yeniden düzenlenmesi ile açıklanabilir.

Bu tip ışığa duyarlı dönüşümler, fotofarmasötik uygulamalardan malzeme bilimine kadar geniş bir alanda önem taşımaktadır. Özellikle ışıkla tetiklenen izomerizasyonlar, çevresel koşulların kontrol edilebildiği sürdürülebilir kimya yaklaşımlarında dikkat çeken yöntemler arasında yer alır.

2.6. Genel değerlendirme ve gelecek perspektifi

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Csp^3-Csp^3 bağ oluşumu alanında önemli ilerlemeler kaydedildiğini ve farklı katalizör sistemleri ile reaksiyon koşullarının optimize edilmesi sayesinde daha verimli, seçici ve uygulanabilir sentez yöntemlerinin geliştirildiğini ortaya koymaktadır. Güncel literatür, bu tür çapraz bağlama reaksiyonlarının artık çok daha geniş bir substrat yelpazesıyla, çevre dostu ve sürdürülebilir protokoller çerçevesinde gerçekleştirilebildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, aldehit veya ketonların $\alpha-CH_2$ birimlerinden yola çıkılarak doğrudan $C(sp^3) - C(sp^3)$ bağlarının oluşturulması, hâlâ önemli bir sentetik zorluk olarak varlığını sürdürmektedir. Bu zorluk, yalnızca söz konusu substratlarda $C(sp^3) - C(sp^3)$ bağlarının oluşturulmasına ilişkin doğal engellerden değil, aynı zamanda bu süreçlerin genellikle çok adımlı ve karmaşık mekanizmalar içermesinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla, bu alanda ilerleme kaydedebilmek adına yenilikçi metodolojilerin geliştirilmesi için kapsamlı ve çok yönlü araştırma-geliştirme çalışmalarına olan ihtiyaç her geçen gün daha da belirgin hâle gelmektedir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar Ve Reaktifler

Bu araştırmada kullanılan tüm kimyasallar ve reaktifler, ticari olarak temin edilen ve analiz saflığında olan maddelerdir. Temel hammaddeler arasında anilin, propargil bromür, bromoasetofenon ve potasyum karbonat (K_2CO_3) bulunmaktadır. Reaksiyon ortamlarının kontrolü ve optimizasyonu amacıyla etanol, toluen, kloroform, tetrahidrofuran (THF) ve piridin gibi farklı çözücüler; trietilamin, DBU, K_2CO_3 , NaOH ve piperidin gibi çeşitli bazlar kullanılmıştır.

Reaksiyonlar inert atmosfer koşullarında (N_2 veya O_2) gerçekleştirilmiş ve fotokimyasal destek için UV ışık kaynakları (365 nm dalga boyu) tercih edilmiştir. Reaksiyonların ardından gerçekleştirilen saflaştırma işlemlerinde hekzan ve etil asetat gibi organik çözücülerden faydalanılmıştır.

3.2. Sentez yöntemleri

Organik sentez süreçlerinde reaksiyon verimliliğini ve seçiciliğini doğrudan etkileyen temel parametreler; sıcaklık, reaksiyon süresi, çözücü türü, baz ve katalizör seçimi, atmosfer koşulları ve reaktiflerin kimyasal yapılarıdır. Bu çalışmada, (Csp^3)-(Csp^3) kenetlenme reaksiyonlarına yönelik yeni bir metodolojinin geliştirilmesi amacıyla gerçekleştirilen tüm deneysel uygulamalar, sistematik optimizasyon yaklaşımları doğrultusunda yürütülmüş; her bir reaksiyon, kontrollü ve tekrarlanabilir koşullarda gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Aril/alkil asetofenonların brominasyonu

Brominasyon türevlerinin sentezi, literatürde tanımlanmış yöntemler temel alınarak optimize edilmiş reaksiyon koşulları altında gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda, asetofenon uygun miktarda dietil eter ($(C_2H_5)_2O$) içerisinde çözüldürülmüş ve karışım buz banyosu yardımıyla $0\text{ }^\circ C$ 'ye kadar soğutulmuştur. Soğutulan reaksiyon ortamına, brom çözeltisi kontrollü biçimde damla damla ilave edilmiştir. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı kullanılarak homojen bir şekilde düşük sıcaklıkta sürdürülmüştür.

Reaksiyonun seyri, belirli aralıklarla gerçekleştirilen ince tabaka kromatografisi (İTK) analizleri ile izlenmiş; gözlemlenen renk değişimleri ve İTK verileri doğrultusunda reaksiyon süresi optimize edilmiştir. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından ortam saf su ile söndürülmüş, organik faz ayrılarak magnezyum sülfat ($MgSO_4$) ile kurutulmuştur. Kurutulan organik faz süzülerek elde edilen ham ürün, hekzan/etil asetat (EtOAc) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Elde edilen saf bromoasetofenon türevleri, sonraki aşamalarda gerçekleştirilecek reaksiyonlar için uygun koşullarda saklanmıştır.

3.2.2. *N*-fenil-propargilamin sentezi

Çalışmanın ilk aşamasında, hedef bileşik olan *N*-fenil-propargilamin sentezi gerçekleştirilmiştir. Anilin, propargil bromür ve potasyum karbonat (K_2CO_3) reaktifleri, asetonitril (CH_3CN) çözücüsü içerisinde, oda sıcaklığında ve inert atmosfer (N_2) altında 24 saat süreyle reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyonun tamamlanmasını takiben uçucu çözücü uzaklaştırılmış; ardından, ürün sırasıyla saf su ve etil asetat (EtOAc) ile ekstrakte edilmiştir. Magnezyum sülfat ile kurutulan organik faz, vakum altında çözücüden arındırılmış ve hekzan/EtOAc karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

3.2.3. Çıkış bileşiklerinin sentezi

Sentezlenen propargilamin bileşiği, ikinci basamakta elektrofilik reaktif olarak bromoasetofenon ile tepkimeye sokulmuştur. Reaksiyon, inert atmosfer koşulları altında, $60\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta ve CH_3CN çözücüsü içinde yürütülmüş; süresi 24 saat olarak belirlenmiştir. İzolasyon ve saflaştırma protokolü birinci basamakla paralel olarak uygulanmıştır. Alternatif çözücü ve reaktif varyasyonlarına da yer verilmiş; ancak bazı koşullarda ürün oluşumu gözlemlenememiştir. Tüm reaksiyon süreçleri boyunca izleme, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile periyodik olarak izlenmiştir.

3.2.4. Katalizörün hazırlanışı

$Ag/NiFe_2O_4$ katalizörünün sentezi aşağıda belirtilen adımlar doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, uygun miktarda $AgNO_3$ saf su içerisinde çözündürülerek homojen bir çözelti hazırlanmıştır. Elde edilen çözeltiliye manyetik $NiFe_2O_4$ tozu ilave edilmiş ve karışım, manyetik karıştırıcı yardımıyla 24 saat boyunca sürekli olarak karıştırılmıştır. Ardından, çözeltideki gümüş iyonlarının indirgenmesini sağlamak amacıyla sodyum borohidrür ($NaBH_4$) eklenmiştir. İndirgeme işlemi tamamlandıktan sonra oluşan katı ürün, manyetik ayırma yöntemiyle süspansiyondan ayrılmış ve $60\text{ }^\circ\text{C}$ 'de vakum altında 12 saat süreyle kurutulmuştur. Bu işlemler sonucunda $Ag/NiFe_2O_4$ kompozit katalizörü sentezlenmiş ve katalitik uygulamalarda kullanılmak üzere hazırlanmıştır.

3.2.5. Kenetlenme reaksiyonlarının optimizasyonu

Üçüncü aşamada, geliştirilen metodolojinin etkinliğini belirlemek amacıyla kenetlenme reaksiyonlarına ilişkin parametreler detaylı şekilde optimize edilmiştir. Reaksiyonlar, %10 mol oranında %2 $Ag/NiFe_2O_4$ içeren heterojen katalizör eşliğinde, genellikle etanol (EtOH) çözücüsü içinde, inert atmosfer (N_2) altında ve $79\text{--}88\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında yürütülmüştür. Çoğu deneyde reaksiyon, UV ışık (365 nm) kaynağı kullanılarak fotokimyasal aktivasyonla desteklenmiştir. Baz türü (trietilamin, K_2CO_3 , NaOH, DBU vb.), katalizör oranı, çözücü hacmi, ışık şiddeti ve atmosfer koşulları sistematik olarak değiştirilmiş; elde edilen ürün verimleri bu değişkenlere bağlı olarak karşılaştırmalı şekilde değerlendirilmiştir. En verimli koşullarda %88'e varan ürün dönüşümleri elde edilmiştir.

3.2.6. Kenetlenme metodunun türevlendirilmesi

Optimum koşullar belirlendikten sonra, geliştirilen kenetlenme protokolü farklı başlangıç bileşikleriyle uygulanarak metodun genelleştirilebilirliği ve fonksiyonel gruplara toleransı test edilmiştir. Reaksiyonlar, UV ışığı altında, değişen çözücü hacimlerinde ve çeşitli şişe kapak sistemleri (metal, silikon, vidalı) ile yürütülmüş; özellikle TEMPO gibi katkı maddeleri ile radikal mekanizmaların etkisi araştırılmıştır. Bu varyasyonlar sonucunda elde edilen ürünlerin dönüşüm yüzdeleri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Tüm reaksiyonların ilerleyişi İTK ile takip edilmiş; elde edilen saf ürünlerin yapı doğrulaması için spektroskopik ve spektrometrik karakterizasyon teknikleri kullanılmıştır. Bu doğrultuda; $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve seçilmiş bileşikler için tek kristal X-ışını kristalografisi (XRD) yöntemlerinden yararlanılmıştır. NMR analizlerinde döteryumlu çözücüler ve TMS iç standart olarak kullanılmıştır. Spektral veriler, literatür kaynakları ve korelasyon tabloları referans alınarak değerlendirilmiştir.

Tüm deneysel çalışmalar tekrarlanabilirlik ilkesine bağlı kalınarak sistematik şekilde gerçekleştirilmiş ve veriler ayrıntılı biçimde kayıt altına alınmıştır.

3.3. Analiz yöntemleri

3.3.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

Reaksiyonların seyri ve ürün oluşumunun doğrulanması amacıyla İTK kullanılmıştır. Plakalar UV lambası altında değerlendirilmiş, R_f değerleri karşılaştırmalı olarak kayıt altına alınmıştır.

3.3.2. NMR analizleri (^1H ve ^{13}C)

Tüm ürünlerin yapısal analizleri, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Spektrumlarda gözlenen kimyasal kayma değerleri, sinyal çoklukları ve integral analizleri ile yapı doğruluğu teyit edilmiştir.

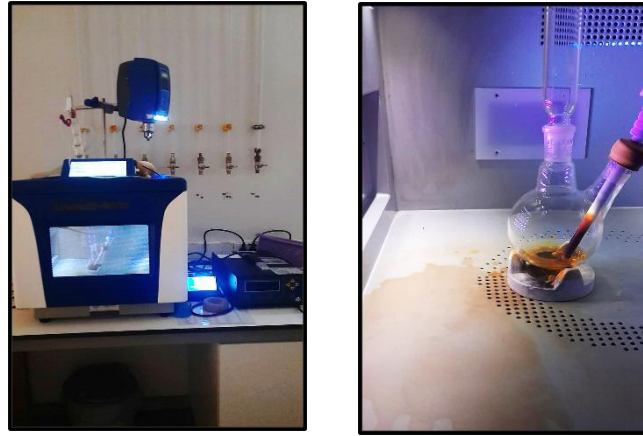
3.3.3. X-Işını kristalografisi

Kristalleştirilebilen seçili örnekler, X-ışını kristalografisi yöntemiyle analiz edilmiştir. Böylece moleküler düzeyde üç boyutlu yapısal doğrulama sağlanmıştır.

3.3.4. UWAVE-2000 model çok fonksiyonlu mikrodalga cihazı

Bu çalışmada, mikrodalga ve ultraviyole (UV) ışınım teknolojilerini entegre bir biçimde sunan UWAVE-2000 model çok fonksiyonlu mikrodalga reaktörü (UWAVE, Fransa) kullanılmıştır. Cihazın hem mikrodalga hem de UV modülleri senkronize olarak çalıştırılmış; böylece reaksiyon ortamında eşzamanlı termal ve fotokimyasal aktivasyon sağlanmıştır.

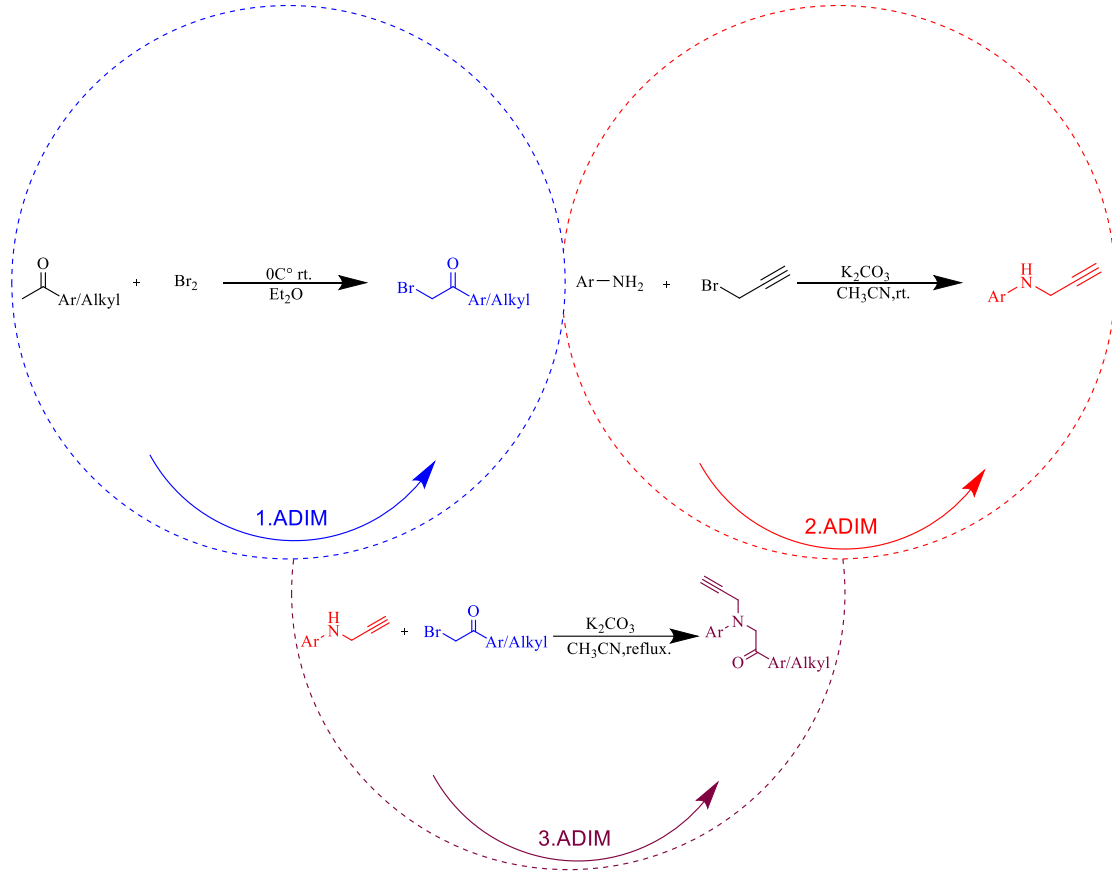
Uygulamalarda cihazın mikrodalga ünitesi 2.45 GHz frekans ve 250-300 W güç çıkışı ile çalıştırılmış, UV modülü ise 365 nm dalga boyunda ve 10 mW/cm² ışık yoğunluğunda sürekli ışınım sağlamıştır. Reaksiyonlar, 5 ml kapasiteli kuvars örnek kaplarında ve ya geri soğutma sistemi kurularak 50 ml'lik iki boyunlu balonlarında gerçekleştirilmiş olup, işlem süresince sıcaklık 80 ± 1 °C düzeyinde sabitlenmiştir.



Şekil 3.1. UWAVE-2000 model çok fonksiyonlu mikrodalga cihazı.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Çıkış Bileşiklerinin Elde Edilmesi Ve Karakterizasyonu



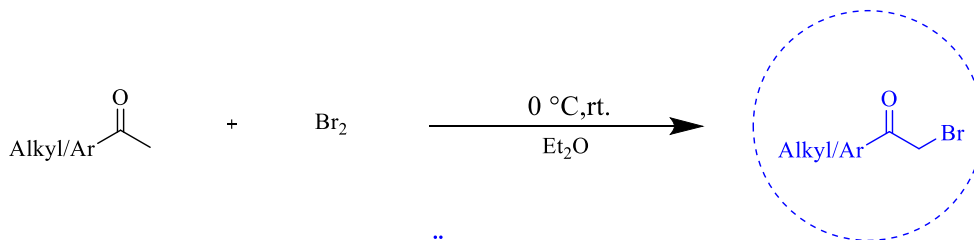
Şekil 4.1. Çıkış bileşiklerinin sentezi ile ilgili genel reaksiyon şeması.

4.1.1. Birinci adım: aril/alkil asetofenonların brominasyonu – genel yöntem

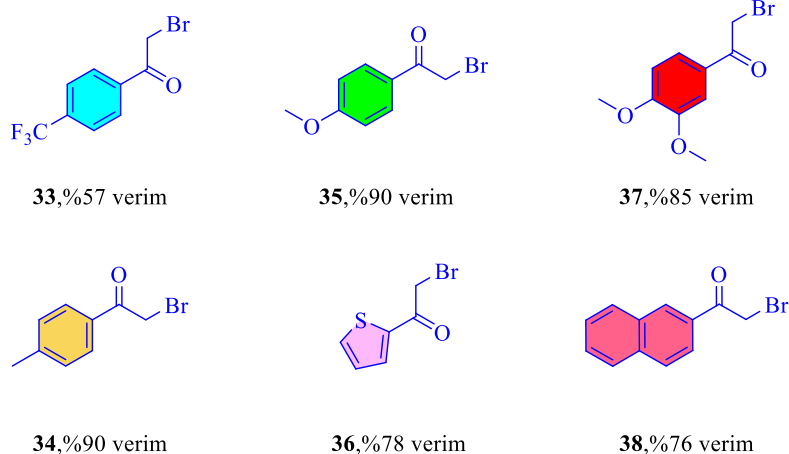
Brominasyon türevlerinin sentezi, literatürde tanımlanan yöntemler esas alınarak optimize edilmiş reaksiyon koşulları altında gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, 1.00 mmol asetofenon başlangıç maddesi olarak 5 mL dietil eter ((C₂H₅)₂O) çözeltisi içerisinde çözülmüş ve reaksiyon ortamı buz banyosu yardımıyla 0 °C'ye kadar soğutulmuştur. Soğutulmuş çözücü içerisinde, 1.00 mmol brom (Br₂) çözeltisi damla damla kontrollü biçimde ilave edilmiştir. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı yardımıyla homojen hale getirilerek düşük sıcaklıkta yürütülmüştür.

Reaksiyonun ilerleyişi düzenli aralıklarla ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edilmiş, gözlemlenen renk değişimleri ve İTK analiz sonuçlarına göre reaksiyon süresi optimize edilmiştir. Reaksiyonun tamamlanmasını takiben ortam saf su ile quenched edilmiş ve ardından organik faz ayrılarak magnezyum sülfat (MgSO₄) ile kurutulmuştur. Kurutulmuş karışım süzgeçten geçirilmiş ve elde edilen ham ürün, hekzan/etil asetat (EtOAc) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisiyle

saflaştırılmıştır. İzole edilen saf bromoasetofenon türevleri (Şekil 4.2), ileri aşamalarda reaksiyonlar için uygun koşullarda muhafaza edilmiştir.



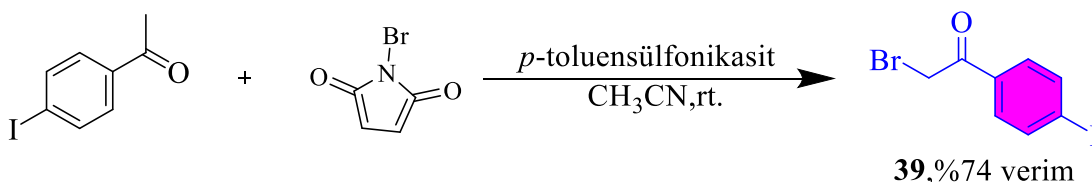
TÜREVLER



Şekil 4.2. Ar/alkil asetofenonların brominasyonu ile ilgili genel reaksiyon şeması ve elde edilen brominasyon türevleri.

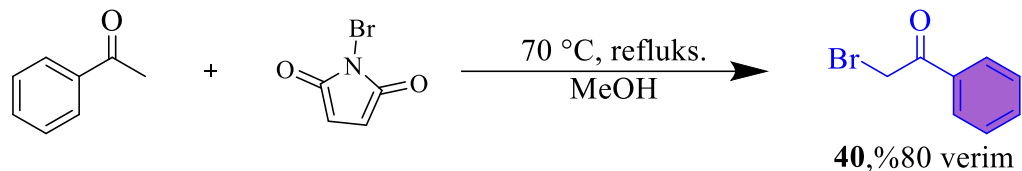
4.1.2. Alternatif koşullarda gerçekleştirilen brominasyon sentezleri

Genel prosedüre ek olarak, farklı çözücü sistemleri ve bromlama reaktifleri kullanılarak alternatif sentez yöntemleri değerlendirilmiştir. Bu varyasyonlarda, özellikle brom kaynağı ve reaksiyon ortamı değiştirilerek ürün verimliliği optimize edilmeye çalışılmıştır. Bazı çalışmalarda (Şekil 4.3), 3.00 mmol *p*-toluensülfonik asit (*p*-TsOH) katalizör olarak reaksiyon ortamına dahil edilmiştir.

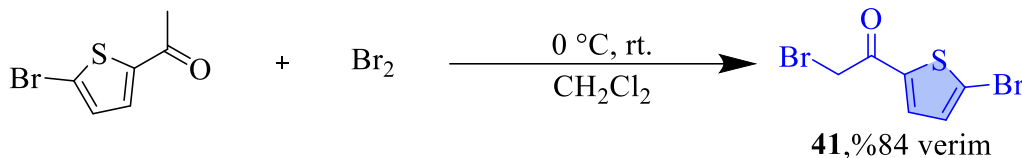


Şekil 4.3. 4-iodoasetofenonun brominasyonu.

Özellikle, 1.50 mmol *N*-bromosüksinimid (NBS) kullanılarak yürütülen reaksiyonlar, diklorometan (DCM), metanol (MeOH) ve asetonitril (MeCN) gibi çeşitli çözücülerde denenmiştir. Reaksiyonlar genellikle oda sıcaklığında ya da hafif ısıtma (reflü) koşullarında 4–24 saat arasında gerçekleştirilmiştir. (Şekil 4.4, Şekil 4.5)



Şekil 4.4. Asetofenonun brominasyonu.

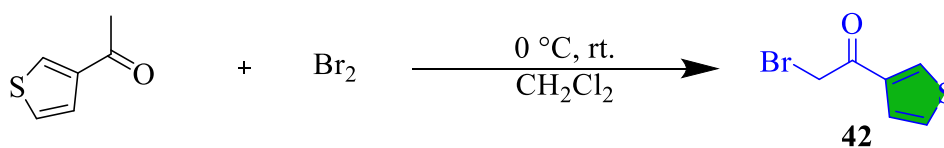


Şekil 4.5. 5-Bromo-2-asetil tiyofenin brominasyonu.

Tüm reaksiyonlarda ürün oluşumu, İTK ile periyodik olarak izlenmiştir. Reaksiyonların tamamlanmasını takiben karışımlar saf su ile işleme alınmış; *p*-TsOH içeren deneylerde süzme işlemi gerçekleştirilirken, diğerlerinde çözücüler vakum altında uzaklaştırılmıştır. Sonrasında, EtOAc ile üç kez sıvı-sıvı ekstraksiyon uygulanarak organik fazlar ayrılmış, MgSO₄ ile kurutulmuş ve vakum altında çözücü buharlaştırılarak ham ürün elde edilmiştir. Nihai ürünler, hekzan/EtOAc sistemiyle gerçekleştirilen kolon kromatografisi sonucunda saflaştırılarak izole edilmiştir.

4.1.3. Brominasyon sentezlerinde karşılaşılan zorluklar ve iyileştirme önerileri

Uygulanan yöntemler genel itibarıyla tatmin edici sonuçlar vermiş olsa da bazı denemelerde hedeflenen bromoasetofenon türevleri elde edilememiştir. Özellikle Şekil 4.6' de, literatürde önerilen tüm reaksiyon koşulları sağlanmasına rağmen ürün oluşumu gözlemlenememiştir. İTK analizlerinde yeni bir ürün bandı tespit edilememiş; reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldığında herhangi bir katı ürün formasyonu gözlenmemiştir.



Şekil 4.6. 3-Asetiltiyofenin brominasyonu.

Reaksiyonun beklenen şekilde ilerlememesi aşağıdaki olası etkenlerden kaynaklanıyor olabilir:

- Reaksiyonun kinetik veya termodinamik açıdan ilerleyememesi,
- Ürünün kullanılan çözücüde tamamen çözünmesi ve ekstraksiyon sırasında kaybolması,
- Reaksiyon ürününün kararsız yapıda olup bozunmaya uğraması.

Bu tür problemlerin önüne geçilmesi adına önerilen iyileştirme stratejileri aşağıda sıralanmıştır:

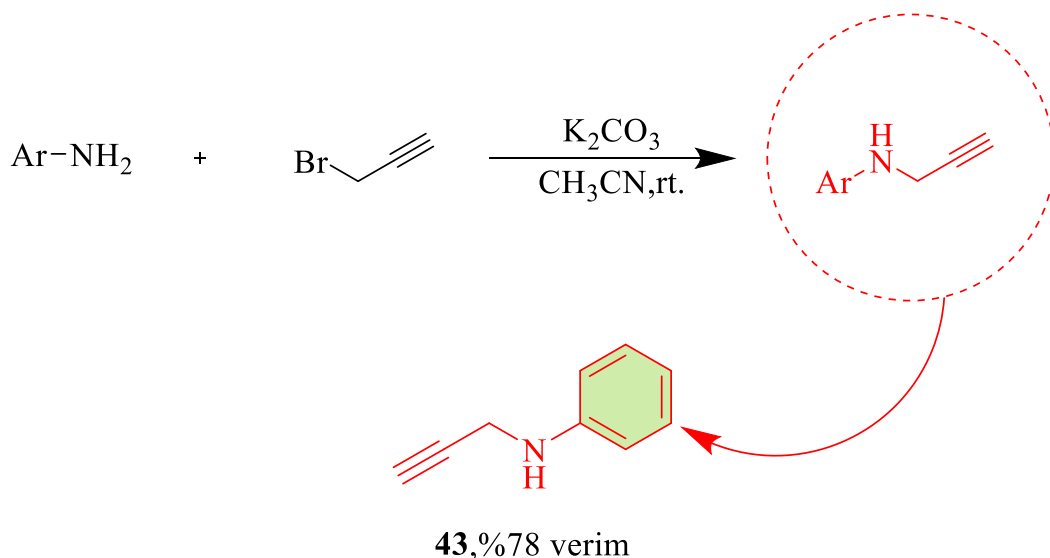
- Reaksiyon süresinin uzatılması ve sıcaklığın kademeli olarak artırılması,
- Daha güçlü bazların (örneğin K_2CO_3 , NaH) kullanılması,
- Polar aprotik çözücülerin (örneğin DMSO, MeCN) tercih edilmesi,
- Reaksiyonun inert atmosfer (azot veya argon) altında yürütülmesi.

Bu yaklaşımlar sayesinde reaksiyon verimliliğinin ve tekrar edilebilirliğinin artırılması hedeflenmektedir.

4.1.4. İkinci adım: *N*-fenilpropargilamin sentezi

N-fenilpropargilamin sentezi (Şekil 4.7), literatürde tanımlanmış alkilasyon yöntemleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon, 1.00 mmol anilin ile 1.00 mmol propargil bromürün 3 mL asetonitril (MeCN) içerisinde çözülmesiyle başlatılmıştır. Reaksiyon ortamının bazik hale getirilmesi amacıyla 2.00 mmol potasyum karbonat (K_2CO_3) ilave edilmiş ve karışım oda sıcaklığında ($25\text{ }^\circ\text{C}$) 24 saat boyunca karıştırılmıştır.

Reaksiyon süresince oluşan ürün, İTK ile düzenli aralıklarla takip edilmiştir. Reaksiyonun tamamlanmasını takiben MeCN çözücüsü vakum altında uzaklaştırılmış, ardından saf su ilavesiyle inorganik tuzlar ortamdan uzaklaştırılmıştır. Organik ürün, EtOAc ile üç kez ekstrakte edilerek $MgSO_4$ ile kurutulmuş ve konsantre edilmiştir. Elde edilen ham ürün, kolon kromatografisi yardımıyla hekzan/EtOAc çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılmıştır. Saflaştırılan ürünler, bir sonraki sentez basamağında kullanılmak üzere uygun koşullarda saklanmıştır.



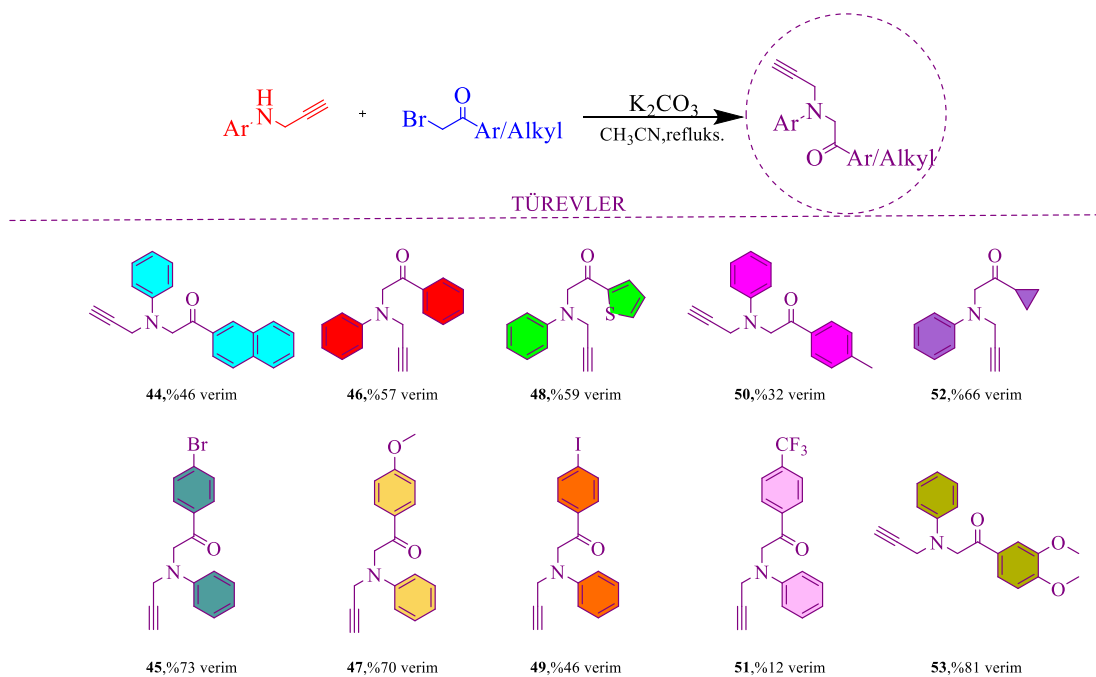
Şekil 4.7. *N*-Fenilpropargilamin sentezi ile ilgili genel reaksiyon şeması.

4.1.5. Üçüncü adım: süstitüsyon reaksiyonu ile çıkış bileşiklerinin sentezi

Bu basamakta, ikinci aşamada sentezlenen *N*-fenilpropargilamin türevleri ile birinci aşamada elde edilen bromoasetofenon türevleri arasında süstitüsyon

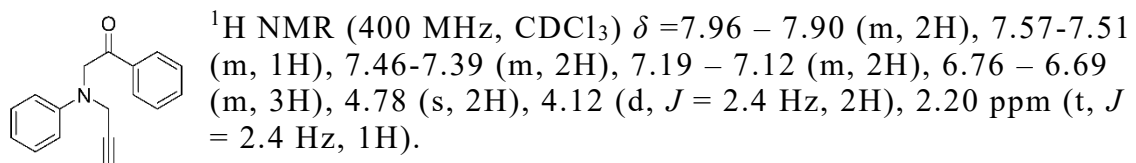
reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonda 1.00 mmol *N*-fenilpropargilamin ve 2.00 mmol bromoasetofenon, 3 mL MeCN çözeltisi içerisinde çözülerek reaksiyon ortamına alınmıştır. Ortamın bazik hale getirilmesi için 1.50 mmol K_2CO_3 ilave edilmiş ve reaksiyon, inert atmosfer (N_2) altında 60 °C sıcaklıkta 24 saat süresince yürütülmüştür.

Reaksiyon ilerleyişi TLC ile izlenmiş, başlangıç maddelerinin tükenmesi ve ürün oluşumu doğrulanmıştır. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından çözücü vakum altında uzaklaştırılmış; elde edilen karışıma saf su ilave edilerek faz ayrımı sağlanmıştır. Organik ürün EtOAc ile üç kez ekstrakte edilmiş, $MgSO_4$ ile kurutulmuş ve elde edilen organik faz vakum altında buharlaştırılmıştır. Ham ürün, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak izole edilmiş ve analizler için uygun şekilde saklanmıştır. Aşağıda (Şekil 4.8), kondenzasyon reaksiyonu ile çıkış bileşiklerinin sentezi ile ilgili genel reaksiyon şeması ve elde edilen türevler yer almaktadır.



Şekil 4.8. Sübstitüsyon reaksiyonu ile çıkış bileşiklerinin sentezi ile ilgili genel reaksiyon şeması ve elde edilen türevler.

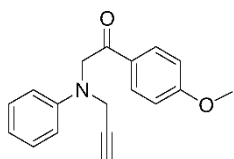
4.1.5.1. 1-fenil-2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)etan-1-on



^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 196.1, 148.2, 135.3, 133.7, 129.3, 128.9, 127.9, 118.7, 113.9, 79.8, 72.8, 56.9, 41.2 ppm.

Verim: %57

4.1.5.2. 1-(4-metoksifenil)-2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)etan-1-on

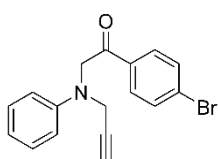


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.91-7.86 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.72 – 6.66 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.09 (d, J = 2.52 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.18 ppm (t, J = 2.38 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 194.5, 163.9, 148.3, 130.2, 129.2, 128.3, 118.6, 114.0, 113.8, 72.7, 56.6, 55.5, 41.2 ppm.

Verim: %70

4.1.5.3. 1-(4-bromofenil)-2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)etan-1-on

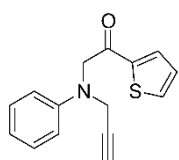


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.81-7.76 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.10 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.20 ppm (t, J = 2.4 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 195.2, 148.1, 133.8, 132.1, 129.4, 129.3, 128.9, 119.0, 114.0, 79.5, 72.9, 56.9, 41.2 ppm.

Verim: %73

4.1.5.4. 2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1-(tiyofen-2-il)etan-1-on

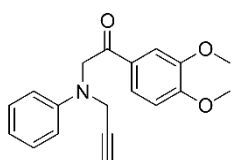


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.81 (dd, J = 3.91, 1.14 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 4.9, 1.12 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.20 ppm (t, J = 2.4 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 189.8, 148.1, 141.1, 134.2, 132.3, 129.3, 128.1, 119.1, 114.2, 79.3, 72.9, 57.9, 41.4 ppm.

Verim: %59

4.1.5.5. 1-(3,4-dimetoksifenil)-2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)etan-1-on

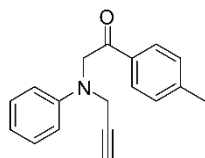


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75-6.69 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.20 ppm (t, J = 2.4 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 194.5, 153.7, 149.2, 148.2, 129.4, 128.4, 122.3, 118.7, 113.9, 110.2, 110.1, 79.7, 72.6, 56.5, 56.1, 56.0, 41.2 ppm.

Verim: %81

4.1.5.6. 1-(3,4-dimetoksifenil)-2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)etan-1-on

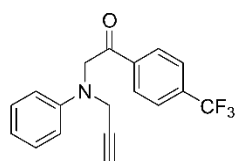


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.74-6.67 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.19 ppm (t, J = 2.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 194.6, 147.2, 143.5, 131.7, 128.4, 128.1, 126.9, 117.5, 112.8, 78.7, 71.6, 55.7, 40.1, 20.7 ppm.

Verim: %32

4.1.5.7. 2-(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-on

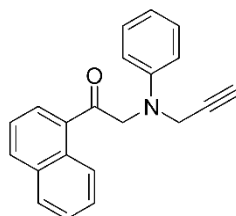


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 – 8.07 (m, 2H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.87 – 6.75 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.28 ppm (t, J = 2.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.5, 148.0, 137.9, 135.3, 135.0, 134.7, 134.4, 129.3, 128.3, 127.5, 126.0, 125.9, 125.9, 125.8, 124.8, 122.1, 119.4, 119.1, 114.1, 79.4, 73.0, 57.2, 41.2 ppm.

Verim: %12

4.1.5.8. 1-(naphthalen-1-yl)-2-(fenil(prop-2-yn-1-il)amino)etan-1-on



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 – 8.51 (m, 1H), 7.97 – 7.79 (m, 3H), 7.54 – 7.42 (m, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.78 – 6.72 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.22 ppm (t, J = 2.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.3, 148.1, 134.0, 133.7, 133.2, 130.2, 129.3, 128.5, 128.2, 127.3, 12.7, 125.65, 124.3, 118.7, 113.8, 79.7, 72.8, 59.2, 41.3 ppm.

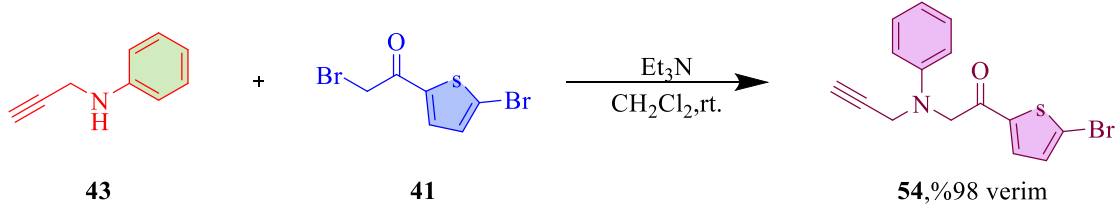
Verim: %46

4.1.6. Alternatif koşullarda elde edilen çıkış bileşikleri

Standart prosedürlere ek olarak bazı çıkış bileşikleri, alternatif reaksiyon koşulları altında sentezlenmiştir. Örneğin (Şekil 4.9); 50 mg (yaklaşık 1.00 mmol) *N*-fenilpropargilamin, 1 mL DCM içerisinde çözülerek reaksiyon ortamına alınmış, ardından 2.00 mmol bromoasetofenon ve 3.00 mmol trietilamin (Et_3N) eklenmiştir. Reaksiyon, oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırılarak gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyonun seyri İTK ile izlenmiş, ürün oluşumu doğrulanmıştır. Reaksiyon sonunda, saf su ilavesiyle karışım işlenmiş ve ürün DCM ile üç kez ekstrakte edilmiştir.

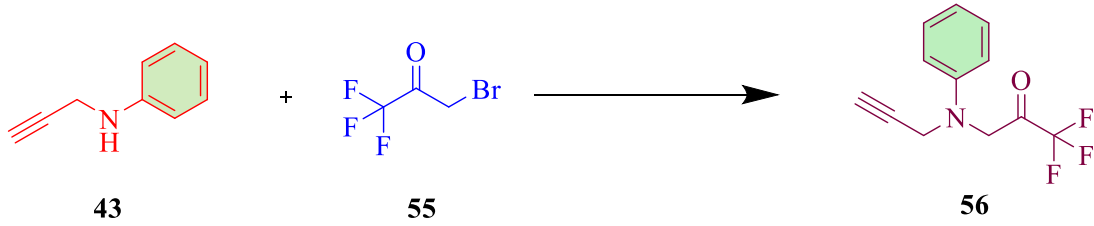
Elde edilen organik faz $MgSO_4$ ile kurutulmuş, süzildükten sonra vakum altında çözücü uzaklaştırılmış ve ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak izole edilmiştir.



Şekil 4.9. Alternatif koşullarda elde edilen bir çıkış bileşiğinin sentezi

4.1.7. Çıkış bileşiklerinin sentezinde karşılaşılan zorluklar ve iyileştirme yaklaşımları

Genel olarak yüksek verimlilikle sentezlenen çıkış bileşiklerine rağmen, bazı deneylerde hedeflenen ürün elde edilememiştir. Özellikle (Şekil 4.10)'da farklı deneysel parametreler uygulanmasına rağmen reaksiyon beklenen şekilde ilerlememiştir. İTK analizlerinde ürün oluşumuna dair herhangi bir bant gözlenmemiş; reaksiyon sonrasında çözücünün uzaklaştırılmasına rağmen ürün formunda bir kalıntıya rastlanmamıştır.



Şekil 4.10. 1,1,1-Trifloro-3-(fenil(prop-2-in-1-il) amino) propan-2-on sentezi.

Reaksiyonun beklenen şekilde ilerlememesi aşağıdaki olası etkenlerden kaynaklanıyor olabilir:

- Reaksiyonun yeterli derecede ilerlememesi veya reaksiyonun geri dönüşümlü olması,
- Oluşan ürünün çözücüde tamamen çözünerek ekstraksiyon sırasında kaybolması,
- Ürünün kararsız doğası nedeniyle bozunmaya uğraması.

Bu tür durumlarda önerilen başlıca iyileştirme stratejileri şunlardır:

- Reaksiyon süresi ve sıcaklığının kademeli olarak artırılması,
- Daha güçlü bazların tercih edilmesi,
- Alternatif çözücü sistemlerinin kullanılması,
- Reaksiyonun inert atmosfer koşullarında yürütülmesi.

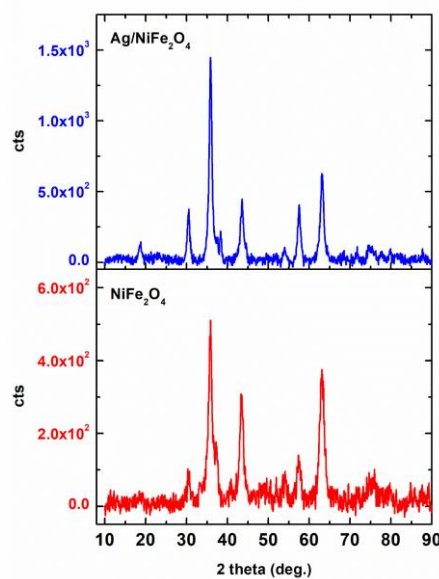
Bu önlemlerle, sentez veriminin artırılması ve yöntemin tekrarlanabilirliğinin güçlendirilmesi amaçlanmaktadır.

4.2. Katalizörün hazırlanışı

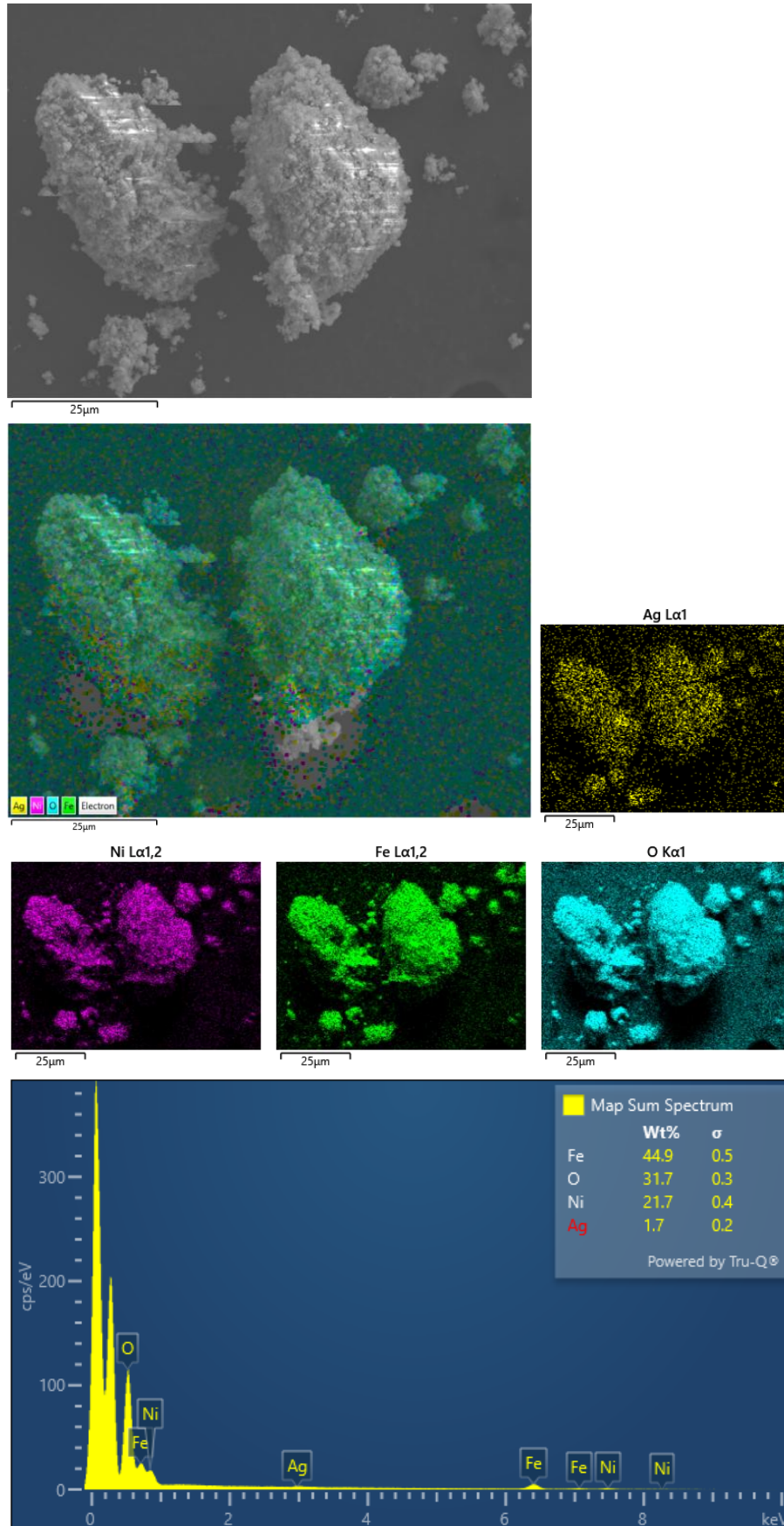
Ag/NiFe₂O₄ katalizörünün sentezi aşağıdaki adımlarla gerçekleştirilmiştir: İlk olarak, 65,1 mg AgNO₃, 80 mL saf su içerisinde çözülerek homojen bir çözelti elde edilmiştir. Elde edilen çözeltiye 2,0 g manyetik NiFe₂O₄ tozu ilave edilmiş ve bu karışım 24 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile sürekli karıştırılmıştır. Ardından, çözeltideki gümüş iyonlarının indirgenmesi amacıyla sodyum borohidrür (NaBH₄) eklenmiştir. İndirgenme işleminin tamamlanmasının ardından, oluşan katı ürün bir mıknatıs yardımıyla süspansiyondan ayrılmış ve 60 °C’de vakum altında 12 saat boyunca kurutulmuştur. Bu işlemler sonucunda Ag/NiFe₂O₄ katalizörü elde edilmiş ve katalitik uygulamalarda kullanılmak üzere hazırlanmıştır.

4.2.1. Katalizörün karakterize edilmesi

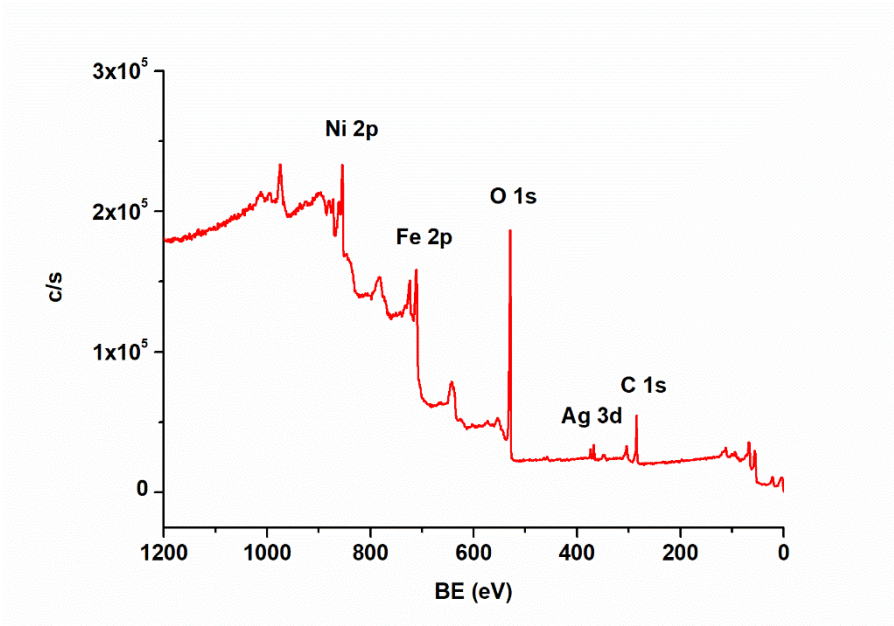
Ag/NiFe₂O₄ katalizörünün metal içeriği, İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES) analizi ile belirlenmiş olup, katalizörün kütlece %1,96 oranında gümüş (Ag) içerdiği tespit edilmiştir. Yapısal özelliklerin incelenmesi amacıyla Ag/NiFe₂O₄ ve saf NiFe₂O₄ örneklerine X-ışını kırınımı (XRD) analizi uygulanmıştır. Şekil 4.11’de görüldüğü üzere, Ag katkısı NiFe₂O₄’ün karakteristik XRD desenlerinde herhangi bir bozulmaya yol açmamıştır. Bu durum, gümüş ilavesinin NiFe₂O₄’ün kristal yapısını etkilemediğini ortaya koymaktadır. Gümüş yükleme miktarının düşük olması nedeniyle XRD desenlerinde Ag fazına ait belirgin bir pik gözlemlenememiştir. Bu nedenle, yüzeydeki Ag varlığı taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM), enerji saçılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX) ve element dağılım haritalama analizleri ile detaylı olarak incelenmiştir. Şekil 4.12’de EDX spektrumunda gözlenen Ag piki, Ag/NiFe₂O₄ katalizörünün başarılı bir şekilde sentezlendiğini doğrulamaktadır. Ayrıca, X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) analizi de yüzeydeki gümüş elementinin varlığını ortaya koymuş ve bu bulgular Şekil 4.13’te gösterilmiştir.



Şekil 4.11. Ag/NiFe₂O₄ ve NiFe₂O₄ numunelerine ait XRD kırınım desenleri.



Şekil 4.12. Ag/NiFe₂O₄ katalizörüne ait FE-SEM görüntüsü, EDX analizi ve element taraması

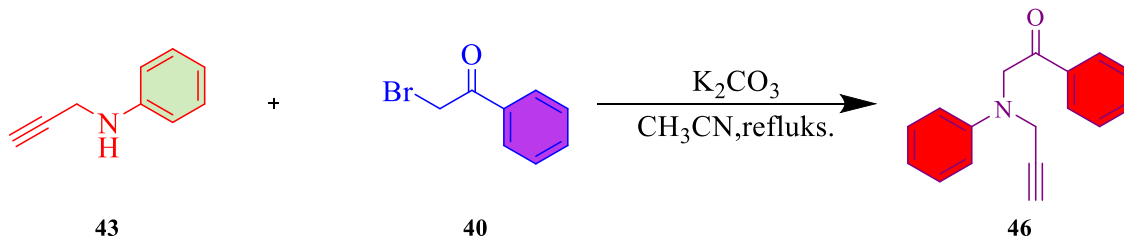


Şekil 4.13. Ag/NiFe₂O₄ katalizörüne ait genel XPS spektrumu.

4.3. Csp³-Csp³ kenetlenme reaksiyonları için uygun reaksiyon koşullarının optimizasyonu

Bu bölümde, 4.1 numaralı başlıkta elde edilen çıkış bileşiklerinden 46 nolu (Şekil 4.14) bileşik referans alınarak gerçekleştirilen reaksiyonlar kapsamında, hedeflenen Csp³-Csp³ tipi bağ oluşumuna yönelik kenetlenme (coupling) reaksiyonlarının sentezinde optimum koşulların belirlenmesine yönelik sistematik optimizasyon çalışmaları sunulmaktadır. Bu doğrultuda, Tablo 4.1’de gösterildiği üzere toplamda 32 farklı deneysel koşul değerlendirilmiştir.

Optimizasyon çalışmaları, reaksiyon ortamında yer alan çözücü, baz, katalizör tipi ve oranı, atmosfer koşulları, ışık kaynağı, katkı maddesi ve reaksiyon süresi gibi temel parametrelerin etkilerinin karşılaştırmalı olarak analiz edilmesini hedeflemiştir. Her bir değişkenin sentez verimi üzerindeki bireysel etkilerinin yanı sıra, bu parametrelerin birbiriyle etkileşim hâlindeki kombinasyonel etkileri de ayrıntılı şekilde incelenmiştir.



Şekil 4.14. 46 nolu çıkış bileşiğinin reaksiyon şeması.

Deney No	Zaman	Çözücü	Baz	Sistem Açıklaması	Katalizör	Katkı Maddesi	Ham Verim
1	24 saat	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%33
2	24 saat	Kloroform	Triethylamine	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%17
3	24 saat	Piridin	Triethylamine	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	-
4	24 saat	THF	Triethylamine	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%17
5	24 saat	Toluen	Triethylamine	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%29
6	24 saat	EtOH	DBU	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	-
7	24 saat	EtOH	K ₂ CO ₃	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	-
8	24 saat	EtOH	NaOH	N ₂ altında reflüks	Yok	Yok	-
9	24 saat	EtOH	Piperidine	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	-
10	24 saat	EtOH	NaOH	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	-
11	21 saat	EtOH	Triethylamine	O ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%30
12	16 saat (UV) + 48 saat (oda sıcaklığı)	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%48
13	48 saat	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında, 17,5 saat sonra UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%45
14	48 saat	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında, 17,5 saat sonra UV (400–450 nm), reflüks	%2Cu/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	-
15	48 saat	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında, 17,5 saat sonra UV (400–450 nm), reflüks	%2Au/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	-

16	21 saat	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	2,6-Di-tert-bütilfenol	%30
17	48 saat	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	2,6-Di-tert-bütilfenol	%39
18	69 saat 30 dk	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%15 mmol)	Yok	%51
19	69 saat 30 dk	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%20 mmol)	Yok	%54
20	69 saat 30 dk	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%30 mmol)	Yok	%55
21	67 saat 25 dk	EtOH	Triethylamine	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%20 mmol)	Yok	%50
22	24 saat	EtOH	Triethylamine	O ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%20 mmol)	Yok	%38
23	48 saat	EtOH	Yok	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%20 mmol)	Yok	%44
24	48 saat	EtOH	Yok	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	2,6-Di-tert-bütilfenol	%38
25	48 saat	EtOH	Yok	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%45
26	114 saat	EtOH	Yok	N ₂ altında, UV (400–450 nm), reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%55
27	3 saat	EtOH	Yok	N ₂ altında, UV (365 nm), 400 rpm, 250–300 W, reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%40
28	24 saat	EtOH	Yok	N ₂ altında, beyaz ışık, 300 rpm, reflüks	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	Yok	%42
29	3 saat	EtOH	Yok	N ₂ altında, UV (365 nm), 400 rpm, 250–300 W, reflüks	Yok	Rhodamin B	-
30	6 saat	EtOH	Yok	N₂ altında, UV (365 nm), 400 rpm, 250–300 W, reflüks	%2Ag/NiFe₂O₄ (%10 mmol)	TEMPO	%88
31	4 saat	EtOH	Yok	N ₂ altında, UV (365 nm), 400 rpm, 250–300 W, reflüks	Yok	TEMPO	-
32	15 saat	EtOH	Yok	N ₂ altında, 6 W ışık	%2Ag/NiFe ₂ O ₄ (%10 mmol)	14 saat katkısız + 1 saat TEMPO	%54

Tablo 4.1. Csp³–Csp³ kenetlenme reaksiyonları için uygun reaksiyon koşullarının optimizasyonu.

4.3.1. Çözücü etkisinin değerlendirilmesi

Çözücü türü, organik reaksiyonların kinetiği ve ürün dağılımı üzerinde doğrudan belirleyici bir role sahiptir. Yapılan deneylerde farklı çözücülerin (etanol, kloroform, piridin, THF, toluen) reaksiyon verimine etkisi incelenmiştir. Özellikle etanol (EtOH), protik ve polar özelliği sayesinde birçok deneyde başarılı sonuçlar vermiştir. Etanol kullanılarak yürütülen deneylere kıyasla kloroform, THF ve toluen gibi diğer çözücüler verim üzerinde daha az etki ile sonuçlanmıştır. Öte yandan, bazik karaktere sahip piridin, reaksiyonu tamamen inhibe etmiş ve ürün oluşumu gözlenmemiştir. Bu durum, piridinin ara ürünleri stabilize etmesi veya reaktif türlerle rekabet etmesi nedeniyle reaksiyon mekanizmasını olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

4.3.2. Baz türü ve ürün profili üzerindeki etkisi

Baz kullanımı, yalnızca reaksiyon hızını değil, aynı zamanda ürünün türünü de belirleyici şekilde etkilemiştir. Trietilamin kullanılan deneylerde ağırlıklı olarak C–C kenetlenme ürünleri gözlemlenirken, K_2CO_3 ve NaOH gibi daha güçlü inorganik bazların kullanıldığı deneylerde farklı ürünler oluşmuştur (Deney 7, 8, 10). Bu durum, bazın hem nükleofilikliği hem de ortamın pH'ı üzerinde yarattığı etkinin, ürün yönlenmesini değiştirdiğini göstermektedir. Piperidin gibi sekonder aminler ise, baz olarak kullanıldığında reaksiyonun tamamen durmasına neden olmuştur (Deney 9). Bu bulgu, bazın sterik ve elektronik özelliklerinin mekanizmadaki ara türlerle etkileşimini doğrudan etkilediğini ortaya koymaktadır.

4.3.3. Atmosfer ve oksidatif koşulların rolü

Reaksiyonlar ağırlıklı olarak inert atmosfer (N_2) altında yürütülmüş, ancak sınırlı sayıda deneyde oksijenli atmosfer (O_2) de test edilmiştir (Deney 11, 22). Oksijenin varlığı, bazı deneylerde ürün oluşumunu desteklemiş ve bu durum oksidatif ara mekanizmaların reaksiyonun bir parçası olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, özellikle UV ışığı altında yürütülen fotokimyasal sistemlerde, inert atmosfer koşullarının daha stabil ve kontrollü bir ortam sağlayarak tercih edilmesi gerektiği anlaşılmıştır.

4.3.4. Fotokatalitik aktivite ve ışık kaynağı türünün reaksiyon üzerindeki etkisi: UV ışığı ve beyaz ışık karşılaştırması

Deneylerin önemli bir kısmı, UV ışığı (365 nm veya 400–450 nm aralığında) altında gerçekleştirilmiştir. Fotokatalitik sistemlerde ışık kaynağının gücü, dalga boyu ve süresi dönüşüm üzerinde belirleyici faktörlerdendir. Deney 30'da UV (365 nm) ışığı, 400 rpm karıştırma hızı ve 6 saat süre ile yürütülen reaksiyon, en başarılı sonucu vermiştir. Bu bulgu, fotokatalitik etkinliğin reaksiyon verimini anlamlı düzeyde artırdığını ve özellikle uygun foton enerjisinin sistemdeki katalizörle sinerjik çalıştığını göstermektedir.

Işık kaynaklarının türü, özellikle fotokatalitik sistemlerde reaksiyonun verimliliği ve mekanizması açısından kritik rol oynamaktadır. Deneysel çalışmada hem UV (365 nm) ışık hem de görünür spektrumda yer alan beyaz ışık ayrı ayrı test edilmiştir. Bu kapsamda yapılan karşılaştırmalı analizler şu bulguları ortaya koymuştur:

- **Deney 27:** UV (365 nm) ışığı altında, katalizör ve baz içermeyen sistemde ürün oluşumu gözlemlenmiştir.
- **Deney 28:** Aynı koşullarda yalnızca UV yerine beyaz ışık kullanılmış ve benzer şekilde ürün oluşumu gözlemlenmiştir.

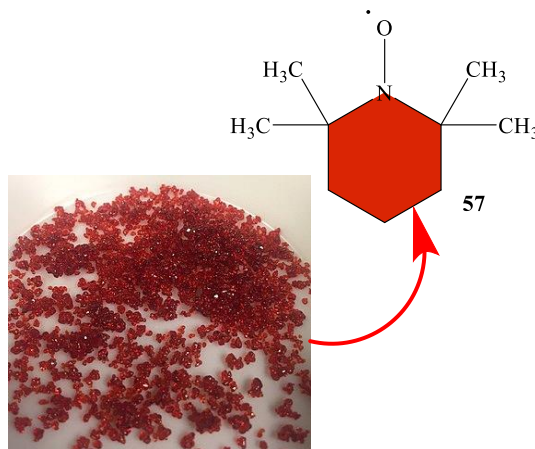
Bu durum, her iki ışık kaynağının da reaksiyonu belirli oranda ilerletebildiğini ancak görünür ışığın da fotokimyasal süreci aktive edebildiğini göstermektedir. Bu açıdan sistemin yalnızca UV'ye bağımlı olmadığı ve daha geniş dalga boyu aralığında da çalışabileceği anlaşılmaktadır. Bu bulgu, özellikle endüstriyel ölçekli uygulamalarda enerji tasarrufu ve ekipman çeşitliliği açısından dikkate değer bir avantaj sunmaktadır.

4.3.5. Katalizör tipi ve yükleme miktarının önemi

Bu çalışmada ana katalizör olarak **%2Ag/NiFe₂O₄** tercih edilmiş ve metal oranı %10–30 mmol aralığında değiştirilmiştir. Ag katkılı sistem, özellikle fotokatalitik UV koşulları altında yüksek dönüşümler sağlamıştır. Diğer metal katkıları (örneğin Cu ve Au) ile yapılan deneylerde ürün oluşumu gözlenmemiştir (Deney 14–15), bu da Ag'nin benzersiz katalitik özelliklerini ortaya koymaktadır. Katalizör miktarının artırılması ise, belirli bir noktaya kadar dönüşüm üzerinde etkili olmakla birlikte, Deney 30'da kullanılan %10 mmol oranı maksimum verim için yeterli olmuştur. Bu durum, fazladan katalizör kullanımının belirgin bir fayda sağlamadığını ve optimum yükleme miktarının önemini ortaya koymaktadır.

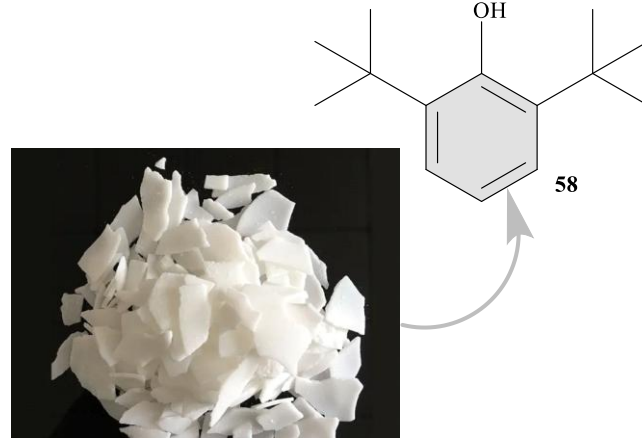
4.3.6. Katkı maddelerinin spesifik etkileri

Katkı maddesi kullanımı, özellikle radikal mekanizmalarda reaksiyon selektivitesini önemli ölçüde etkilemiştir. Deney 30'da kullanılan TEMPO (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il oksil), yüksek oranda dönüşüm sağlayarak en etkili sistemin kurulmasına olanak tanımıştır. TEMPO'nun katalizörsüz yer aldığı kontrol deneylerinde (Deney 31) ürün oluşumu gerçekleşmemiştir. Bu deney, TEMPO'nun tek başına fotokimyasal aktiviteyi başlatmakta yeterli olmadığını ve reaksiyonun ilerleyebilmesi için uygun bir katalizörün varlığının zorunlu olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 4.15. TEMPO katkı maddesi.

Diğer katkı maddesi olarak test edilen 2,6-di-tert-bütilfenol, belirgin bir olumlu etki göstermemiştir.



Şekil 4.16. 2,6-di-tert-bütilfenol katkı maddesi.

Fotokimyasal sistemlerde, reaksiyonun etkinliğini artırmak veya ışığa duyarlılığı artırmak amacıyla kullanılan boyar maddelerden biri olan Rhodamin B ise, Deney 29’da test edilmiştir. Bu deneyde reaksiyon katalizör kullanılmadan gerçekleştirilmiş olup herhangi bir ürün oluşumu gözlemlenmemiştir. Bu deneyde bizlere Rhodamin B’nin tek başına fotokimyasal aktiviteyi başlatmakta yeterli olmadığını ve reaksiyonun ilerleyebilmesi için uygun bir katalizörün varlığının zorunlu olduğunu ortaya koymaktadır. Rhodamin B’nin floresan özellikleri teorik olarak ışık absorpsiyonunu artırabilir; ancak katalitik aktivite göstermediği için sistemde etkin bir enerji transferi sağlayamadığı düşünülmektedir.



Şekil 4.17. Rhodamin B katkı maddesi.

Ayrıca bu sonuç, sistemin doğrudan enerji transferli bir fotokataliz mekanizması ile değil, büyük olasılıkla heterojen katalizör destekli radikalik bir yol üzerinden ilerlediğini de desteklemektedir.

Yukarıdaki bulgular, ışık kaynağının varlığı kadar, onun türü ve katkı maddeleri ile olan etkileşiminin de reaksiyonun ilerlemesinde önemli olduğunu göstermektedir. Rhodamin B gibi boyar maddeler, 2,6-di-tert-bütilfenol ve TEMPO gibi katkı maddeleri sistemde katalizör olmadan kullanıldığında yeterli etkiyi gösteremezken; UV veya beyaz ışık, uygun katalizör varlığında yüksek dönüşüm sağlayabilmektedir. Bu da ışığın tek başına değil, katalizörle birlikte optimize edilmiş bir sistemin parçası olarak etkin olduğunu göstermektedir. Ayrıca TEMPO'nun diğer katkı maddelerine oranla etkili sonuç vermesi bu katkı maddesinin radikal tutucu özelliği yanı sıra kendisinin de bir radikal ürün olması ile de açıklanabilir.

4.3.7. Optimum reaksiyon koşullarının tanımlanması

Yapılan deneysel optimizasyon çalışmaları neticesinde, aşağıdaki koşullar altında en yüksek verim elde edilmiştir (Deney 30):

- **Çözücü:** Etanol
- **Baz:** Yok
- **Katalizör:** %2 Ag/NiFe₂O₄ (%10 mmol)
- **Katkı maddesi:** TEMPO
- **Işık kaynağı:** UV (365 nm), 400 rpm, 250–300 W
- **Atmosfer:** N₂
- **Reaksiyon süresi:** 6 saat

Bu koşullar altında reaksiyonun yüksek seçicilikle ve etkinlikte gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Özellikle TEMPO'nun varlığı ve kontrollü UV ışığı altında çalışılması, hedef molekülün yüksek saflıkta elde edilmesini sağlamıştır.

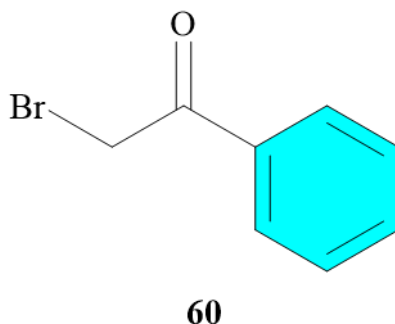
Yapılan optimizasyon çalışmaları, reaksiyonun başarıyla yönlendirilebileceğini ve sistematik parametre değişikliklerinin sentez verimi üzerinde doğrudan etkili olduğunu göstermiştir. Özellikle fotokatalizör olarak %2 Ag/NiFe₂O₄ kullanımı, UV ışığı altında yüksek verim elde edilmesini sağlamıştır. Bunun yanı sıra, baz ve katkı maddesi seçimleri ürün yapısını ve verimini ciddi şekilde etkilemektedir. Bu bulgular, ileride yapılacak ölçek büyütme çalışmaları, farklı substratlarla reaksiyon denemeleri ve mekanistik incelemeler için temel oluşturabilecek niteliktedir.

4.4. Csp³–Csp³ bağ oluşumunda substrat yapısının reaksiyon verimine etkisi: başarı ve başarısızlıkların mekanistik açıdan değerlendirilmesi

Yürütülen optimizasyon çalışmaları kapsamında, Csp³–Csp³ bağ oluşumuna yönelik olarak uygulanan standart reaksiyon koşulları altında (EtOH çözücüsü, bazsız ortam, %10 mmol %2 Ag/NiFe₂O₄ katalizörü, TEMPO katkı maddesi, UV ışık kaynağı [365 nm, 250–300 W], N₂ atmosferi, 6 saat reaksiyon süresi), **46** numaralı bileşik başarılı bir şekilde hedeflenen bağ oluşumunu gerçekleştirmiştir. Buna karşın, aynı koşullar altında test edilen **60** ve **61** numaralı bileşiklerde reaksiyonun ilerlemediği gözlemlenmiştir.

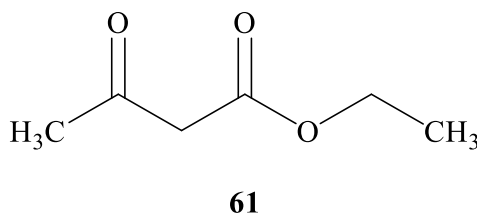
Bu gözlemlenen farklılık, öncelikle substratların elektronik yapıları, sterik özellikleri ve radikal ara türlerin oluşumuna elverişlilikleri açısından değerlendirilmelidir. **46** numaralı bileşik, yapısında konjuge aromatik sistemler ve bir amid grubu içermektedir. Bu yapı, hem radikal mekanizmasına uygun elektron dağılımı sağlaması hem de alkin grubunun varlığıyla radikal stabilizasyonunu desteklemesi sayesinde, katalitik yüzeyde etkin bir etkileşim ortamı yaratmakta ve reaksiyonun ilerlemesini mümkün kılmaktadır.

Öte yandan, **60** numaralı bileşik olan fenilasetil bromür (Şekil 4.18), yapısında karbonil grubuna komşu bir brom atomu taşımaktadır. Her ne kadar brom atomu tipik olarak radikal başlatıcı rol üstlenebilse de aromatik halkaya konjuge karbonil grubu, radikal ara türün stabilitesini olumsuz etkileyerek bağ oluşumunu engelleyebilir. Ayrıca, bu tip elektrofilik brom türevleri yan reaksiyonlara yatkın olup, istenilen ürün selektivitesinin sağlanamamasına neden olabilmektedir.



Şekil 4.18. Fenilasetil bromür.

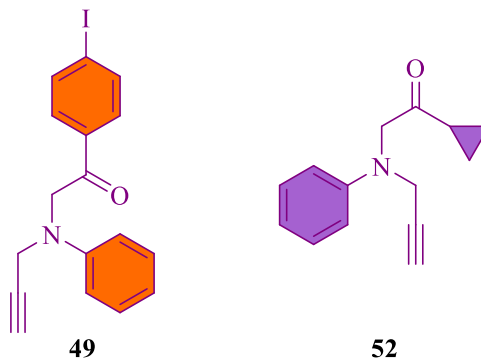
61 numaralı bileşik olan dietil malonat türevi (Şekil 4.19) ise 1,3-diketon sistemine sahiptir. Bu yapılar, keto-enol tautomerizmi ve rezonans delokalizasyonu nedeniyle radikal oluşumuna uygun bir yapısal ortam sunmamaktadır. Konjugasyonun fazla olması ve enolik formun ön plana çıkması, radikal mekanizmasının devreye girmesini güçleştirmekte ve Csp^3-Csp^3 bağ oluşumunu büyük ölçüde sınırlamaktadır.



Şekil 4.19. Etil 3-oksobütanoat.

Bu değerlendirmeye ek olarak, sentezleri başarıyla tamamlanan ancak kenetlenme reaksiyonuna katılmayan **49** ve **52** numaralı bileşikler de başarısızlık örnekleri arasında yer almaktadır. **49** numaralı bileşik, yapısında tetrasubstitüe aromatik halka taşıyan, sterik olarak oldukça engellenmiş bir yapıdır. Bu sterik engel, özellikle radikal ara türlerin katalizör yüzeyine etkin şekilde ulaşmasını ve gerekli yüzey etkileşimlerini gerçekleştirmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca, bu tür yoğun yığılma, fotokimyasal enerji aktarımında da verimsizliğe yol açabilir.

52 numaralı bileşik ise heteroaromatik bir yapıya sahip olup yapısında elektronca fakir bir sistem barındırmaktadır. Bu tür sistemler, radikal başlatıcı mekanizmalarda yeterli reaktiviteyi gösterememekte ve stabil ara tür oluşumuna izin vermemektedir. Ek olarak, yapısal analizler, **52** numaralı bileşiğin belirli konformasyonlarda içsel şelat yapıları oluşturarak katalitik yüzey ile olan etkileşimi sınırlayabileceğini göstermektedir. Bu durum, reaktif ara türlerin oluşumunu inhibe eden başlıca faktörlerden biridir.



Şekil 4.20. 49 ve 52 numaralı bileşiklerin yapıları.

Sonuç olarak, bu bulgular, yalnızca reaksiyonel parametrelerin değil, aynı zamanda substratın kimyasal yapısının da Csp^3-Csp^3 kenetlenme reaksiyonlarının verimliliğinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, **46** numaralı bileşiğin başarılı bir dönüşüm göstermesi, yapısal olarak hem radikal oluşumuna hem de katalizörle sinerjik etkileşime olanak tanıyan uygunlukta bir iskelete sahip olmasıyla açıklanabilir. Buna karşılık, **49** ve **52** numaralı bileşiklerin (Şekil 4.20) başarısızlığı, yüksek sterik engel, radikal stabilitesinin yetersizliği ve katalizör etkileşimini sınırlandıran elektronik faktörlere dayandırılabilir. Dolayısıyla, substrat seçimi, özellikle radikal temelli fotokatalitik sistemlerde reaksiyonun başarıya ulaşmasında kritik bir rol oynamaktadır.

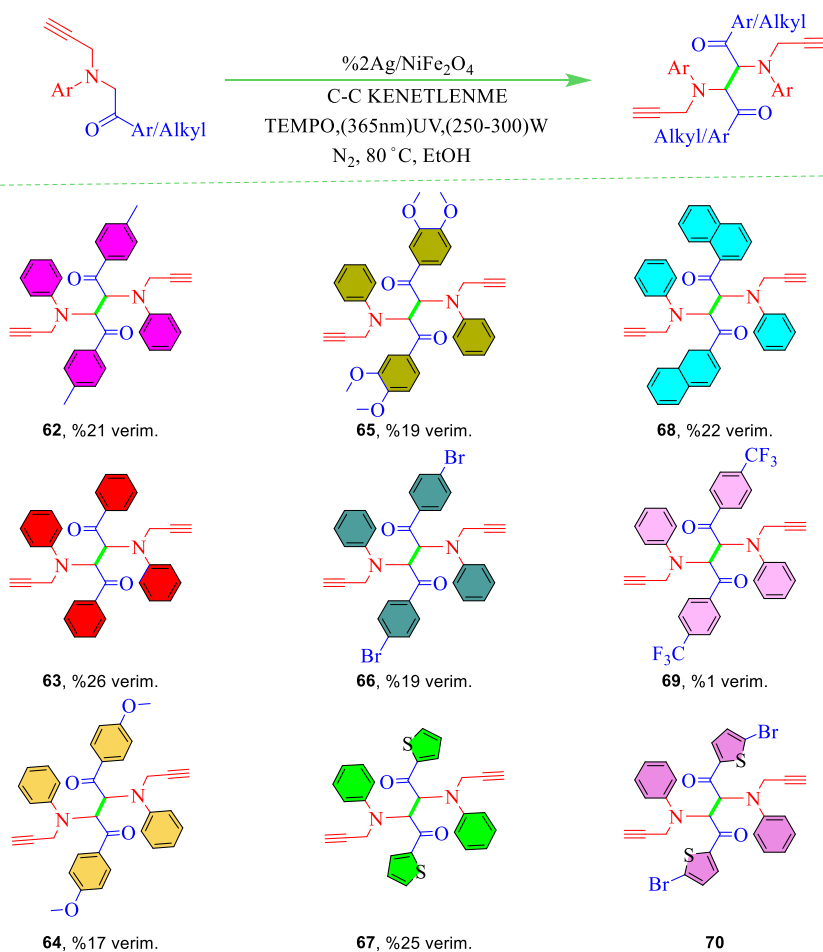
4.5. Hedef molekülün türevlendirilmesi: yapısal çeşitlilik temelli reaktivite ve seçicilik incelemesi

Optimizasyon çalışmaları sonucunda elde edilen ideal reaksiyon koşulları doğrultusunda, bu bölümde temel substrat yapılarının sistematik olarak türevlendirilmesine yönelik sentez yaklaşımları ele alınmaktadır. Türevlendirme, yalnızca mevcut yapının fonksiyonel grup çeşitliliği ile zenginleştirilmesini değil, aynı zamanda reaksiyon sisteminin yapısal tolerans sınırlarının ortaya konmasını hedeflemektedir. Bu bağlamda gerçekleştirilen çalışmalar, Csp^3-Csp^3 bağ oluşumuna dayalı fotokatalitik sistemin yapısal çeşitliliğe karşı duyarlılığını ve tepkiselliğini anlamaya yönelik kapsamlı bir inceleme sunmaktadır.

Bu kapsamda, model bileşik olarak belirlenen yapılar üzerinden çeşitli elektronik ve sterik modifikasyonlar gerçekleştirilmiş; elektronca zengin veya fakir gruplar, aromatik ve alifatik sistemler, hacimsel olarak engelli birimler ile geniş bir türev yelpazesi oluşturulmuştur (Şekil 4.21). Her bir yeni türev, seçilen sabit reaksiyon koşulları altında değerlendirilmiş ve bağ oluşumuna yönelik reaktivite profili detaylı şekilde analiz edilmiştir.

Yürütülen bu türevlendirme çalışmaları, sadece reaksiyon verimliliği ve seçiciliği açısından değil, aynı zamanda mekanizmanın genellenebilirliğini ve katalitik sistemin substrat uyumunu ortaya koymak açısından da bilimsel değer taşımaktadır. Elde edilen sonuçlar, yapı–reaktivite ilişkileri çerçevesinde yorumlanmış ve belirli yapısal motiflerin bağ oluşumuna olan katkıları ya da engelleyici etkileri tartışılmıştır.

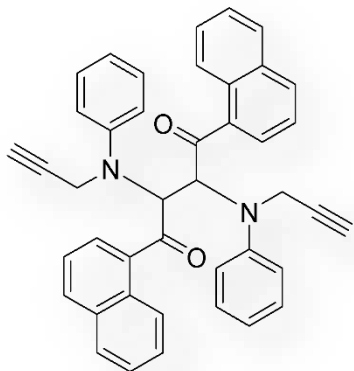
Sonuç olarak, bu bölümde ortaya konan türevlendirme stratejileri, fotokatalitik Csp^3-Csp^3 bağ oluşumu reaksiyonlarının kapsamını genişletmekle kalmayıp, aynı zamanda bu yöntemlerin gelecekteki fonksiyonel molekül sentezlerinde nasıl yönlendirici bir araç olarak kullanılabileceğine dair yol gösterici veriler sunmaktadır.



Şekil 4.21. $C(sp^3)-C(sp^3)$ bağlarını içeren kenetlenme türevleri.

Şekil 4.21’de yer alan verimler, iki kez kolon yapıldıktan sonra saf olarak elde edilen molekül verimleridir. 70 nolu bileşik ise ham NMR da görülmüş fakat saf şekilde izole edilememiştir.

4.5.1. 1,4-di(naftalin-1-il)-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion

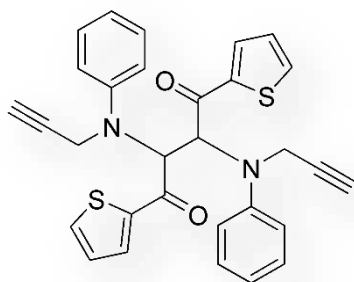


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17-8.13 (m, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.18 (dd, $J = 18.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 18.2, 2.4$ Hz, 1H), 1.56 ppm (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.8, 146.5, 135.4, 133.8, 132.9, 130.4, 129.2, 128.1, 127.7, 127.6, 126.4, 125.8, 124.1, 119.8, 115.4, 79.9, 72.4, 63.3, 36.2 ppm.

Verim: %22

4.5.2. 2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1,4-di(tiyofen-2-il)bütan-1,4-dion

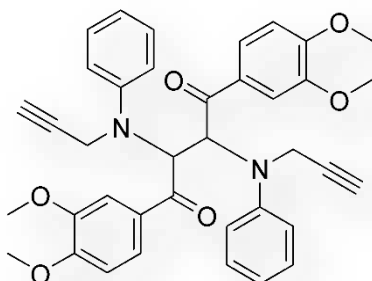


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 3.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 4.9, 3.8$ Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.24 (dd, $J = 18.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 18.3, 2.4$ Hz, 1H), 1.75 ppm (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.6, 145.8, 143.0, 133.8, 131.6, 128.1, 127.1, 119.1, 114.9, 78.7, 71.4, 60.2, 34.5 ppm.

Verim: %25

4.5.3. 1,4-bis(3,4-dimetoksifenil)-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 7H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.81 (tt, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.17 (dd, $J = 18.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 3H), 3.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 6H), 1.79 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.69 ppm (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

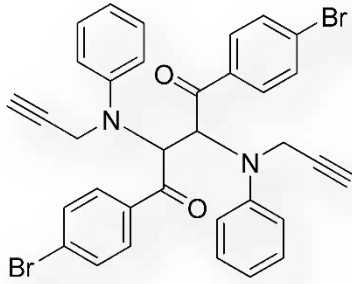
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 196.4, 194.4, 153.6, 153.4, 148.6, 148.5, 146.8, 146.2, 129.7, 129.4, 129.2, 129.1, 123.3, 123.1, 119.6, 118.9, 115.2,

114.4, 111.0, 110.7, 110.1, 109.9, 80.0, 79.0, 72.4, 72.3, 61.0, 60.4, 56.0 (2C), 55.8, 55.7, 36.7, 35.5 ppm.

Not : oluşan ürün %50/%50 iki farklı izomerden meydana gelmektedir.

Verim: %19

4.5.4. 1,4-bis(4-bromofenil)-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion

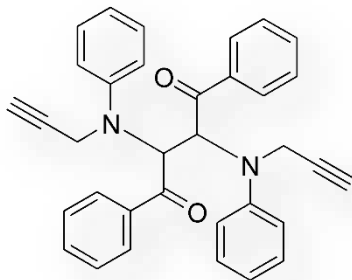


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 6.81 – 6.73 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 18.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 18.0, 2.4$ Hz, 1H), 1.82 ppm (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 197.5, 145.6, 134.9, 131.8, 130.2, 129.4, 128.8, 119.4, 114.4, 78.7, 72.7, 61.2, 30.9 ppm.

Verim: %19

4.5.5. 1,4-difenil-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion

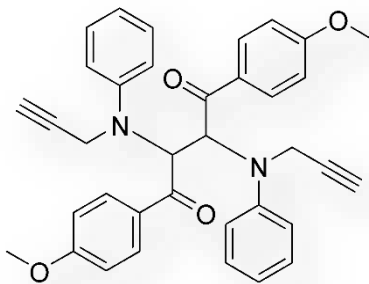


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.80 – 6.72(m, 3H), 6.03 (s, 1H), 3.85 (dd, $J = 18.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 18.0, 2.4$ Hz, 1H), 1.77 ppm (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198.5, 145.8, 136.3, 133.4, 129.3, 128.7, 128.4, 119.0, 114.6, 78.9, 72.3, 61.1, 36.7 ppm.

Verim: %26

4.5.6. 1,4-bis(4-metoksifenil)-2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)bütan-1,4-dion

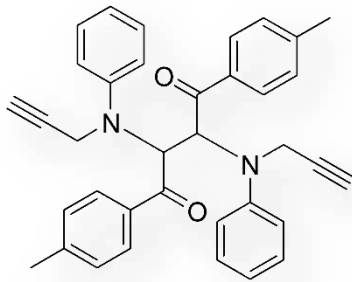


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.80 – 6.73 (m, 5H), 5.99 (s, 1H), 3.86 (dd, $J = 18.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) 3.62 (dd, $J = 18.1, 2.4$ Hz), 1H, 1.77 ppm (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196.6, 163.8, 145.9, 131.1, 129.3, 119.5, 118.8, 115.2, 114.4, 113.7, 79.1, 72.1, 60.7, 55.4 ppm.

Verim: %17

4.5.7. 2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1,4-di-*p*-tolilütan-1,4-dion

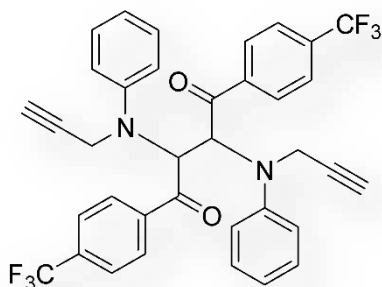


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.80 – 6.73 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 3.86 (dd, $J = 18.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.78 ppm (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

Not : oluşan ürün %66/%33 iki farklı izomerden meydana gelmektedir. Karbon NMR'ı alınamadı.

Verim: %21

4.5.8. 2,3-bis(fenil(prop-2-in-1-il)amino)-1,4-bis(4-(triflorometil)fenil)bütan-1,4-dion



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55 – 7.38 (m, 2H), 6.84 – 6.72 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 3.86-3.49 (m, 1H), 3.67-6.60 (m, 1H), 1.83 ppm (t, $J = 2.4$ Hz, 2H).

Not: madde çok kirli piklerin yeri ve integrasyonu diğer maddeler referans alınarak alındı. Karbon NMR'ı alınamadı.

Verim: %1

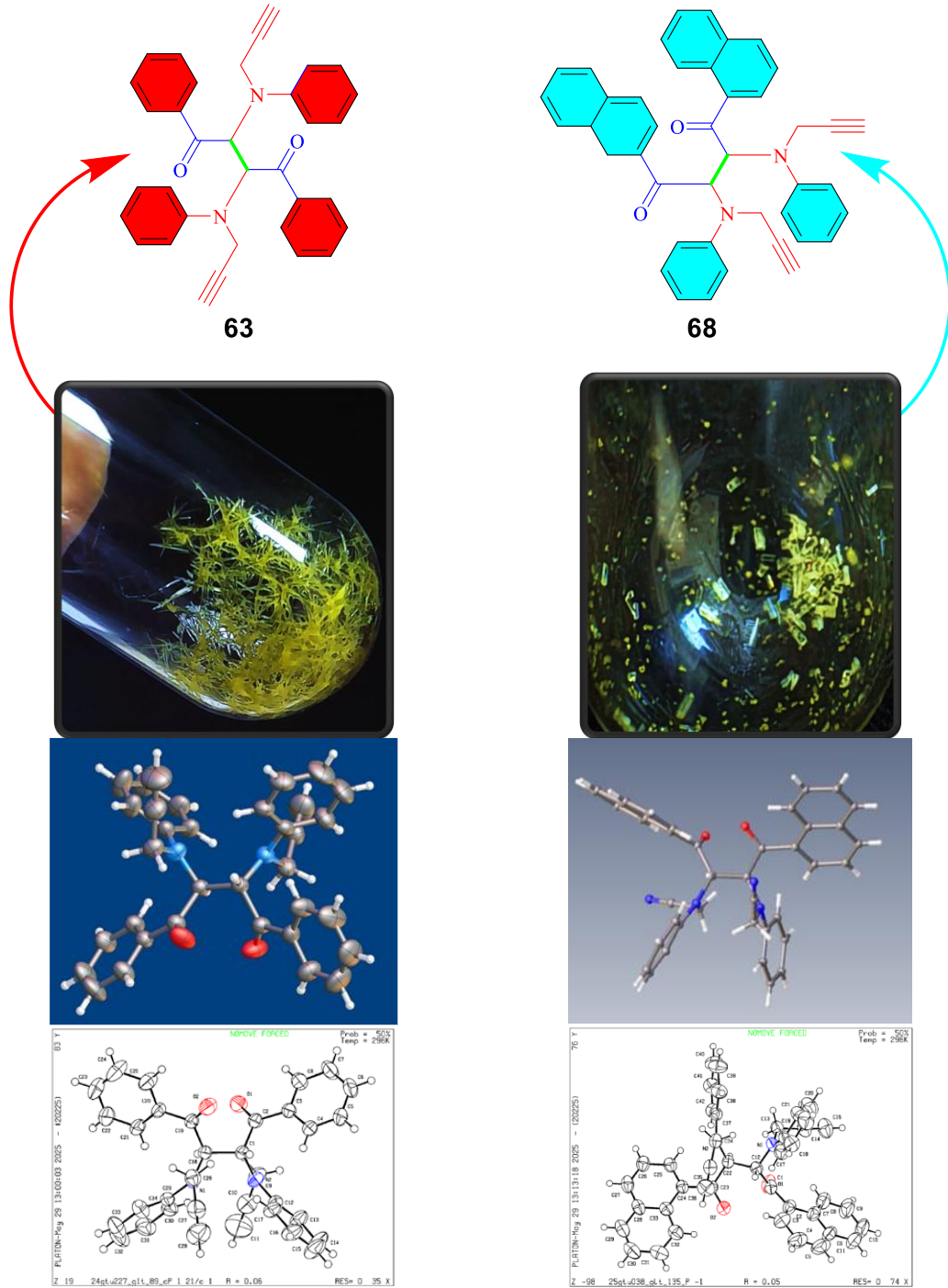
4.6. X-Işını kristalografisi ile yapısal aydınlatma

Kimyasal sentez çalışmaları sonucunda elde edilen bileşiklerin yapısal karakterizasyonu, moleküler düzenin kesin olarak ortaya konması ve sentezin doğrulanması açısından temel bir gerekliliktir. Bu doğrultuda, X-ışını kristalografisi, moleküler ve kristal yapının atomik düzeyde yüksek hassasiyetle belirlenmesini sağlayan en kapsamlı ve yaygın kullanılan yapısal analiz yöntemidir. Yöntem, tek veya çok kristalli örneklerden elde edilen kırınım verilerinin detaylı incelenmesiyle, atomların üç boyutlu konumlarının, bağ uzunluklarının, bağ açıların ve moleküller arası zayıf etkileşimlerin niceliksel olarak belirlenmesine olanak tanır.

Bu çalışmada, sentezlenen iki bileşiğe ait yüksek kalitede kristal örnekler hazırlanmış ve X-ışını kristalografisi teknikleri kullanılarak yapısal analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen kristalografik verileri, her iki bileşiğin (Şekil 4.22) moleküler geometrisini, kristal sistemini, simetri özelliklerini ve moleküller arası düzenlemeleri kapsamlı biçimde ortaya koymuştur. Bulgular, sentezlenen bileşiklerin

beklenen yapısal motiflerle yüksek oranda uyumlu olduğunu göstermiş; ayrıca moleküller arası hidrojen bağları ve π - π etkileşimleri gibi zayıf bağların kristal stabilitesindeki rolüne dair önemli bilgiler sunmuştur.

Bu bağlamda, X-ışını kristalografisi ile elde edilen yapısal veriler, çalışmanın moleküler düzeydeki bilimsel katkısını güçlendirmekte ve bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerinin anlaşılmasında kritik bir temel teşkil etmektedir.



Şekil 4.22. 63 ve 68 nolu bileşikler için kristal fotoğrafları ve tekli kristal XRD modelleri. 63 ve 68 nolu moleküller için sırasıyla kristal kayıt numaraları: 2455818, 2455819.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Bu tez çalışmasında, $C(sp^3)-C(sp^3)$ tipinde karbon-karbon bağlarının oluşturulmasına yönelik yeni ve etkin bir katalitik metodoloji geliştirilmiştir. Organik sentez literatüründe oldukça zorlayıcı bir konu olarak yer alan bu bağ türlerinin seçici ve verimli şekilde elde edilebilmesi amacıyla, çok adımlı sentez protokolleri başarıyla uygulanmıştır.

Araştırma kapsamında, öncelikle anilin ve propargil bromür kullanılarak *N*-fenil-propargilamin sentezi gerçekleştirilmiş, ardından bu yapı ticari saflıkta elde edilen bromoasetofenon türevleri ile reaksiyona sokularak toplamda on bir farklı çıkış bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşikler, heterojen nano yapıları $\%2Ag/NiFe_2O_4$ katalizörü ve TEMPO katkı maddesi eşliğinde, mikrodalga destekli bir sistem içerisinde, Işık (Mavi LED) kullanılarak, kapalı ortamda ve inert atmosfer (N_2) altında gerçekleştirilen homokenetlenme reaksiyonları ile işlenmiş ve $C(sp^3)-C(sp^3)$ bağlarını içeren dokuz farklı kenetlenme türevi başarıyla elde edilmiştir.

Sentez çalışmaları sırasında kullanılan yöntemler, yalnızca ürün verimi açısından değil, aynı zamanda yapısal saflık ve fonksiyonel grup uyumluluğu açısından da titizlikle değerlendirilmiştir. Reaksiyon parametrelerinin (Reaksiyon ortamında yer alan çözücü, baz, katalizör tipi ve oranı, atmosfer koşulları, ışık kaynağı, katkı maddesi ve reaksiyon süresi) sistematik olarak optimize edilmesi sonucunda, yüksek verimli ve tekrarlanabilir bir metodoloji oluşturulmuştur.

Elde edilen ürünler, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile izlenmiş; saflaştırma sonrası ürünlerin yapısal doğrulamaları ise 1H ve ^{13}C NMR analizi ve seçilen bileşikler için X-ışını kristalografisi ile yapılmıştır. Karakterizasyon sonuçları, sentezlenen yapıların hedeflenen moleküler özelliklere uygun şekilde oluştuğunu açıkça ortaya koymuştur.

Bu bağlamda, çalışma yalnızca literatürdeki mevcut metodolojilere alternatif bir yaklaşım sunmakla kalmamış, aynı zamanda sürdürülebilir, verimli ve genişletilebilir bir sentetik stratejinin temellerini de atmıştır.

5.2. Öneriler

Bu tez çalışmasının bulguları, $C(sp^3)-C(sp^3)$ kenetlenme reaksiyonlarının uygulanabilirliği, çeşitliliği ve optimizasyonu açısından önemli bir potansiyel ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, ileriki çalışmalara ışık tutması açısından aşağıdaki önerilerde bulunmaktadır:

1. Türevlendirme çeşitliliğinin artırılması gereklidir. Çalışmada sentezlenen bileşik sayısı sınırlı tutulmuş olup, farklı elektron verici ya da çekici gruplar içeren aromatik veya heteroaromatik sistemlerin senteze dâhil edilmesiyle, metodolojinin substrat toleransı daha kapsamlı bir şekilde test edilebilir.

2. Propargil yapısı dışındaki fonksiyonel gruplarla alternatif türevlerin geliştirilmesi önerilmektedir. Propargilamin kullanımı, sentezin merkezinde yer alsa da farklı alkil ya da aril amin türevlerinin kullanımıyla, yöntemin genellenabilirliği artırılabilir ve yapı-reaktivite ilişkisi detaylı olarak incelenebilir.
3. Benzer reaksiyon koşullarının farklı çıkış bileşikleri ile uygulanabilirliği araştırılmalıdır. Sentez stratejisinin farklı yapıdaki aldehit, keton veya elektrofilik reaktiflerle denenmesi, reaksiyonun genişliği ve sınırlarını ortaya koyacaktır.
4. Elde edilen homo-kenetlenme türevlerinin ileri dönüşüm reaksiyonlarına uygunluğu incelenmelidir. Özellikle elde edilen türevlerin, halka kapanması (cyclization), konjugasyon uzaması veya çapraz bağlanma gibi ikincil reaksiyonlara katılabilirliği test edilerek, yapısal çeşitlilik artırılabilir.
5. Mekaniksel ve kinetik analizlere dayalı çalışmalar yürütülmelidir. Reaksiyon mekanizmasının detaylı olarak anlaşılabilmesi için radikal yakalama deneyleri, geçiş hali modellemeleri ve kinetik izlemeler yapılmalıdır.

Sonuç olarak, bu tez çalışması, C(sp³)-C(sp³) bağ oluşumu temelli organik sentez çalışmalarına katkı sunan özgün bir yaklaşım geliştirmiş ve bu alanda gelecekte yapılacak araştırmalara sağlam bir bilimsel temel oluşturmuştur.

6. KAYNAKLAR

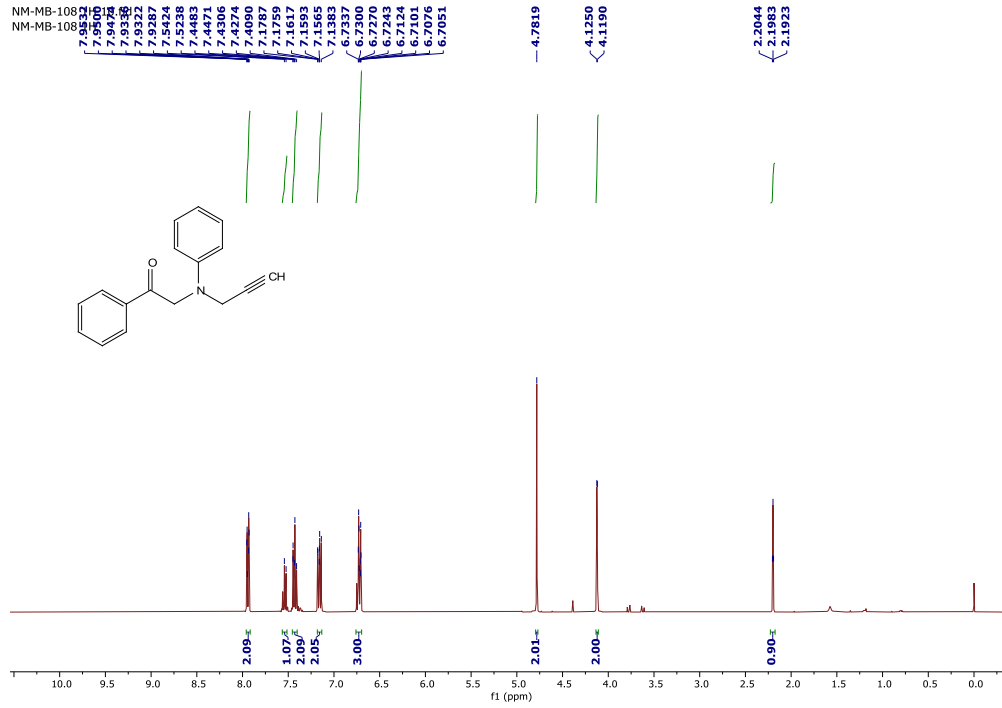
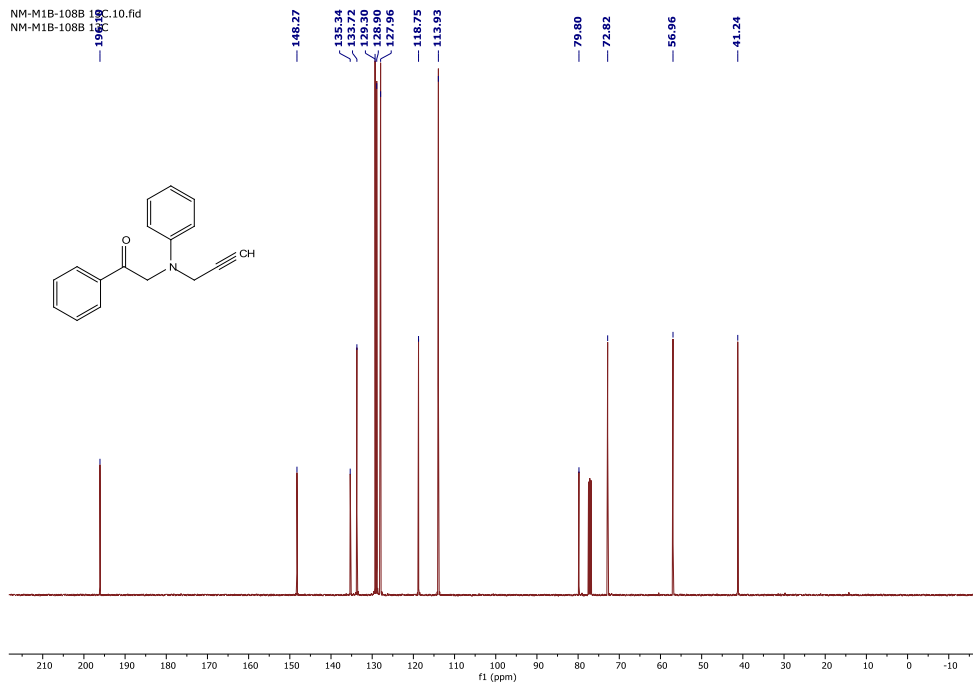
- Beller, M., & Bolm, C. (Eds.). (2004). *Transition metals for organic synthesis: building blocks and fine chemicals* (Vol. 1-2). Wiley-VCH.
- B. Zhang et al., "Electrochemical Csp^3-Csp^3 coupling of alkyl halides", *Journal of the American Chemical Society*, 2021, 143(4), 1415–1423.
- Cao D, Li CC, Zeng H, Peng Y, Li CJ. $C(sp^3)-C(sp^3)$ bond formation via nickel-catalyzed deoxygenative homo-coupling of aldehydes/ketones mediated by hydrazine. *Nat Commun.* 2021 Jun 17;12(1):3729.
- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis*. Springer.
- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry*. Springer.
- Choi, J., & Fu, G. C. (2017). Transition metal-catalyzed alkyl-alkyl bond formation: Another dimension in cross-coupling chemistry. *Science*, 356(6334), eaaf7230.
- C. K. Prier et al., "Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis", *Chemical Reviews*, 2013, 113, 5322–5363.
- Clemons, P. A. et al. (2010). Small molecules of different origins have distinct distributions of structural complexity that correlate with protein-binding profiles. *PNAS*, 107(44), 18787–18792.
- Cornella, J., et al. "Practical Ni-Catalyzed Aryl-Alkyl Cross-Coupling of Secondary Redox-Active Esters." *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 2174–2177.
- Corpet, M., & Gosmini, C. (2014). Recent developments in transition-metal-catalyzed reductive homocoupling reactions. *Synthesis*, 46(02), 225–241.
- C. Zarate et al., "Palladium-catalyzed alkyl-alkyl cross coupling: overcoming β -hydride elimination", *Nature Chemistry*, 2019, 11, 400–406.
- D. Weix, "Nickel-catalyzed cross-electrophile coupling of alkyl halides", *Accounts of Chemical Research*, 2015, 48(6), 1767–1775.
- Evano, G., Blanchard, N., & Toumi, M. (2008). Copper-mediated coupling reactions and their applications in natural products and designed biomolecules synthesis. *Chemical Reviews*, 108(8), 3054–3131.
- Frisch, A. C., & Beller, M. "Catalysts for Cross-Coupling Reactions with Non-Activated Alkyl Halides." *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 674–688.
- Fu, G. C. "Transition-Metal Catalysis of Nucleophilic Substitution Reactions: A Radical Alternative to $SN1$ and $SN2$ Processes." *ACS Cent. Sci.* 2017, 3, 692–700.

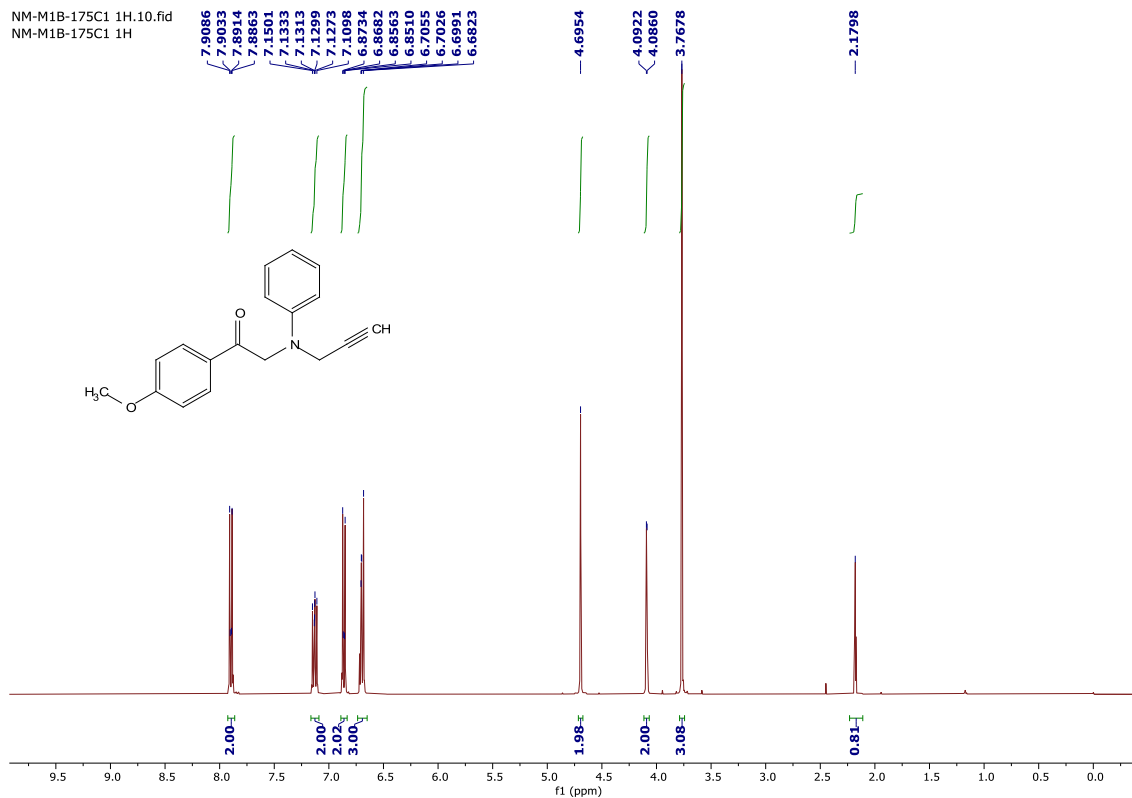
- Hansen, E. C., & Weix, D. J. "Nickel-catalyzed cross-electrophile coupling of two alkyl halides: Stereoselective in situ generation of secondary alkyl–alkyl bonds", *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132, 15510–15513.
- Johansson Seechurn, C. C. C., et al. "Applications of C–C Bond Formation Involving sp^3 -Hybridized Centers in Organic Synthesis." *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 5089–5102.
- Johansson Seechurn, C. C. C., Kitching, M. O., Colacot, T. J., & Snieckus, V. (2012). Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(21), 5062–5085.
- L. Capaldo, D. Ravelli, "Electrophotocatalysis: combining light and electricity in organic synthesis", *European Journal of Organic Chemistry*, 2021, 2021(4), 605–624.
- Lindley, J. (1984). Copper assisted nucleophilic substitution of aryl halogen. *Tetrahedron*, 40(9), 1433–1456.
- Lovering, F., Bikker, J., & Humblet, C. (2009). Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(21), 6752–6756.
- Miyaura, N., & Suzuki, A. (1995). *Chem. Rev.*, 95, 2457–2483.
- Miyaura, N., & Suzuki, A. (1995). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical Reviews*, 95(7), 2457–2483.
- M. Rueping et al., "Organocatalytic single-electron transfer processes for C–C bond formation", *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53, 10090–10093.
- Nicolaou, K. C., & Sorensen, E. J. (1996). *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*. Wiley-VCH.
- Prier, C. K., Rankic, D. A., & MacMillan, D. W. C. (2013). *Chem. Rev.*, 113, 5322–5363.
- Bringmann, G., & Gulder, T. (2008). *Natural Product Reports*, 25, 617–641.
- Romero, N. A., & Nicewicz, D. A. (2016). Organic photoredox catalysis. *Chemical Reviews*, 116(17), 10075–10166.
- S. Biswas et al., "Copper and iron-catalyzed Csp^3 – Csp^3 coupling reactions", *Chemical Reviews*, 2022, 122(8), 5146–5193.
- Schäfer, H. J. (2001). Contributions of organic electrosynthesis to green chemistry. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences- Series IIC- Chemistry*, 4(5), 369–379.
- Seebach, D. (1979). *Methods of Reactivity Control in Organometallic Chemistry*. *Angewandte Chemie International Edition*, 18(4), 239–258.

- Skotheim, T. A., Reynolds, J. R. (2007). *Conjugated Polymers: Theory, Synthesis, Properties, and Characterization*. CRC Press.
- Tasker, S. Z., Standley, E. A., & Jamison, T. F. (2014). Recent advances in homogeneous nickel catalysis. *Nature*, 509(7500), 299–309.
- Tsuji, J. (1983). *Organic Synthesis with Palladium Compounds*. Springer-Verlag.
- Ullmann, F. (1901). *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 34, 2174–2185.
- Wang, X., Wang, S., & Xue, W. (2022). Electrochemical approaches to Csp³–Csp³ bond formation. *Chemical Society Reviews*, 51(5), 2390–2406.
- Weix, D. J. (2015). Methods and mechanisms for cross-electrophile coupling of Csp³ halides with aryl electrophiles. *Accounts of Chemical Research*, 48(6), 1767–1775.
- Wurtz, A. *Ann. Chim. Fizik.* 1855, 44, 275–312.
- Xuan, J., Zhang, Z. G., Xiao, W. J. "Visible-Light-Induced Radical C–C Bond Formation Reactions: From Photoredox Catalysis to Photocatalyst-Free Transformations", *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54, 15632–15641.
- Yan, M., Kawamata, Y., & Baran, P. S. (2017). Synthetic organic electrochemical methods since 2000: On the verge of a renaissance. *Chemical Reviews*, 117(21), 13230–13319.
- Zhang, Y., & Fu, G. C. "Asymmetric Cross-Couplings of Alkyl Electrophiles: Stereoconvergent Nickel-Catalyzed Negishi Reactions of Racemic Secondary Benzylic Halides with Alkylzincs", *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132, 11024–11027.
- Zhao WT, Shu W. Enantioselective Csp³-Csp³ formation by nickel-catalyzed enantioconvergent cross-electrophile alkyl-alkyl coupling of unactivated alkyl halides. *Sci Adv.* 2023 Jul 7;9(27): eadg9898.
- Zhou, Q., & Dong, G. (2016). Catalytic activation of inert C(sp³)–H bonds involving radical intermediates. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(44), 15091–15095.
- Zhou, Q., Gui, J., Pan, C.-M., Albright, H., Lee, B. J., & Baran, P. S. (2021). Dual Catalytic C(sp³)–C(sp³) Coupling of Alkyl Halides Enabled by Visible Light. *Tetrahedron*, 93, 132403. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132403>.

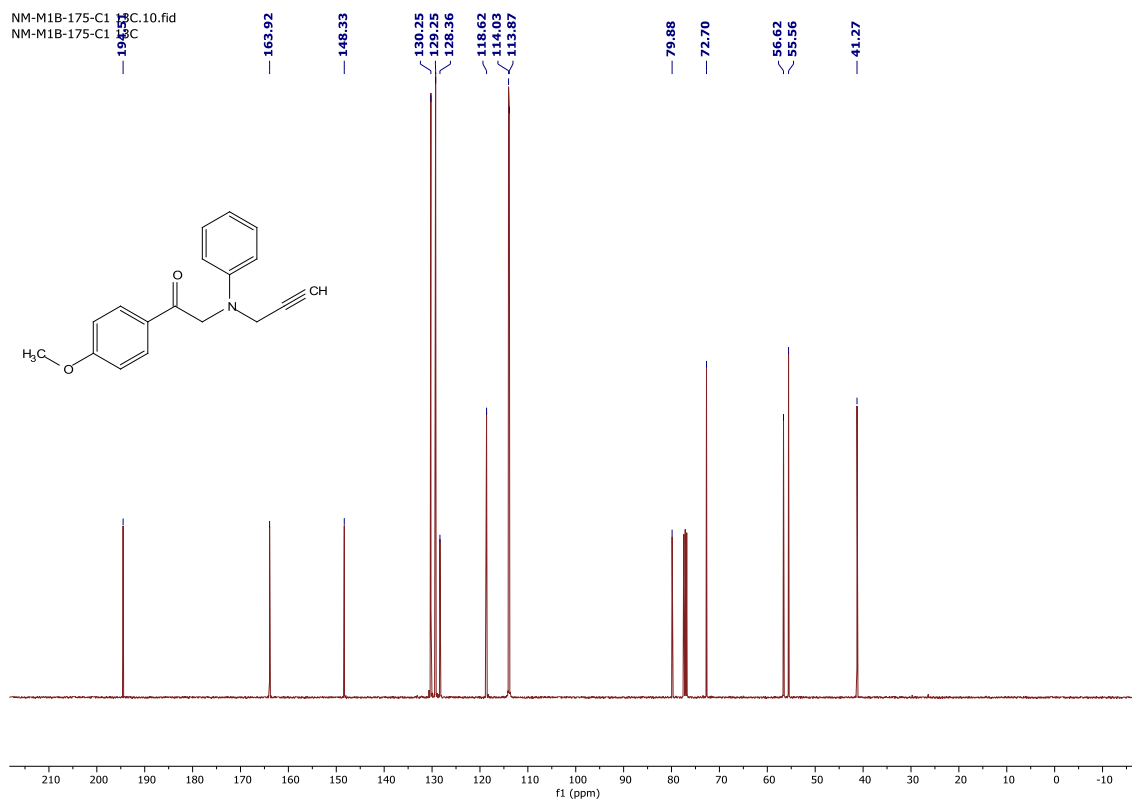
7.EKLER

EK-1 Spektral Veriler

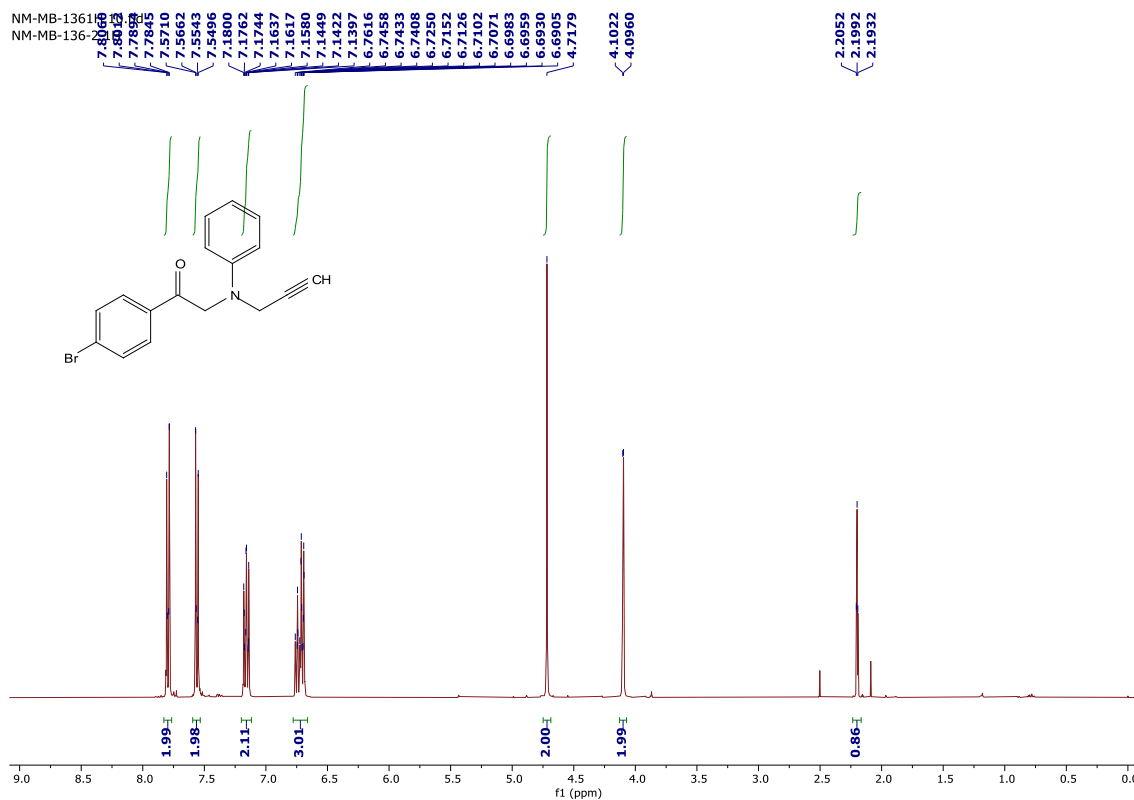
Şekil 7.1. 46 nolu bileşiğinin ¹H-NMR spekturumu.Şekil 7.2. 46 nolu bileşiğinin ¹³C-NMR spekturumu.



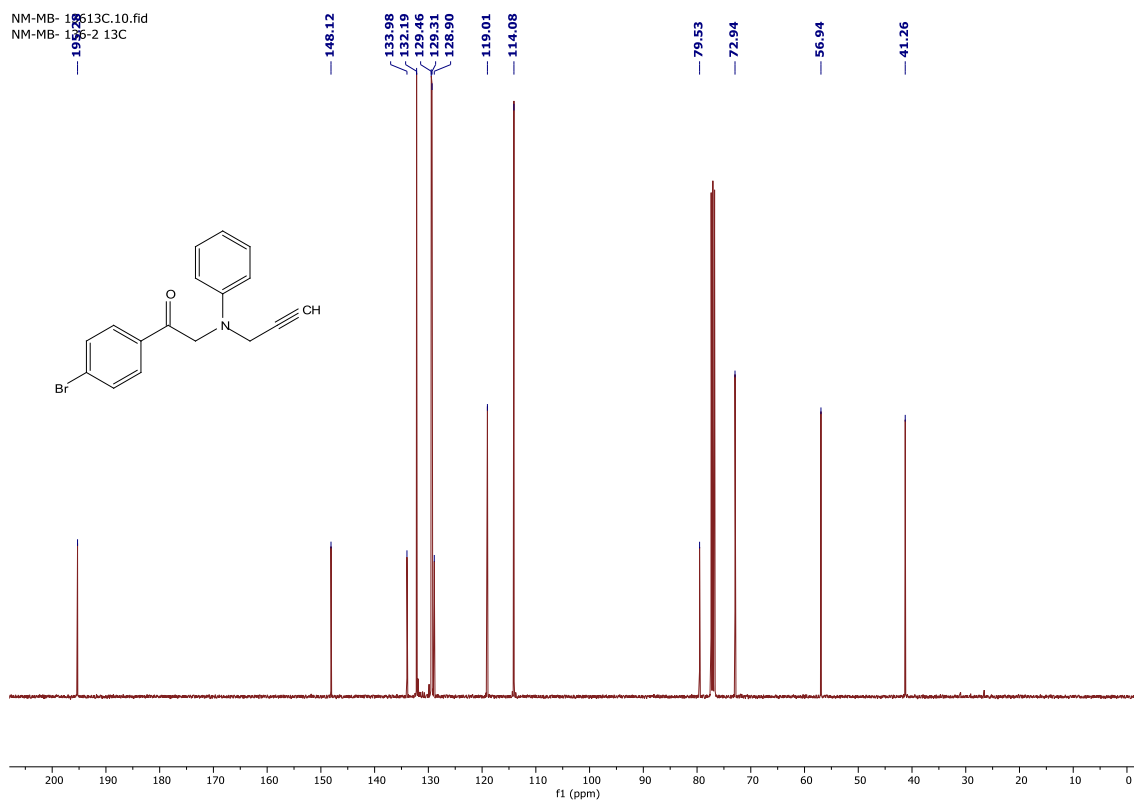
Şekil 7.3. 47 nolu bileşiğinin ^1H -NMR spekturumu.



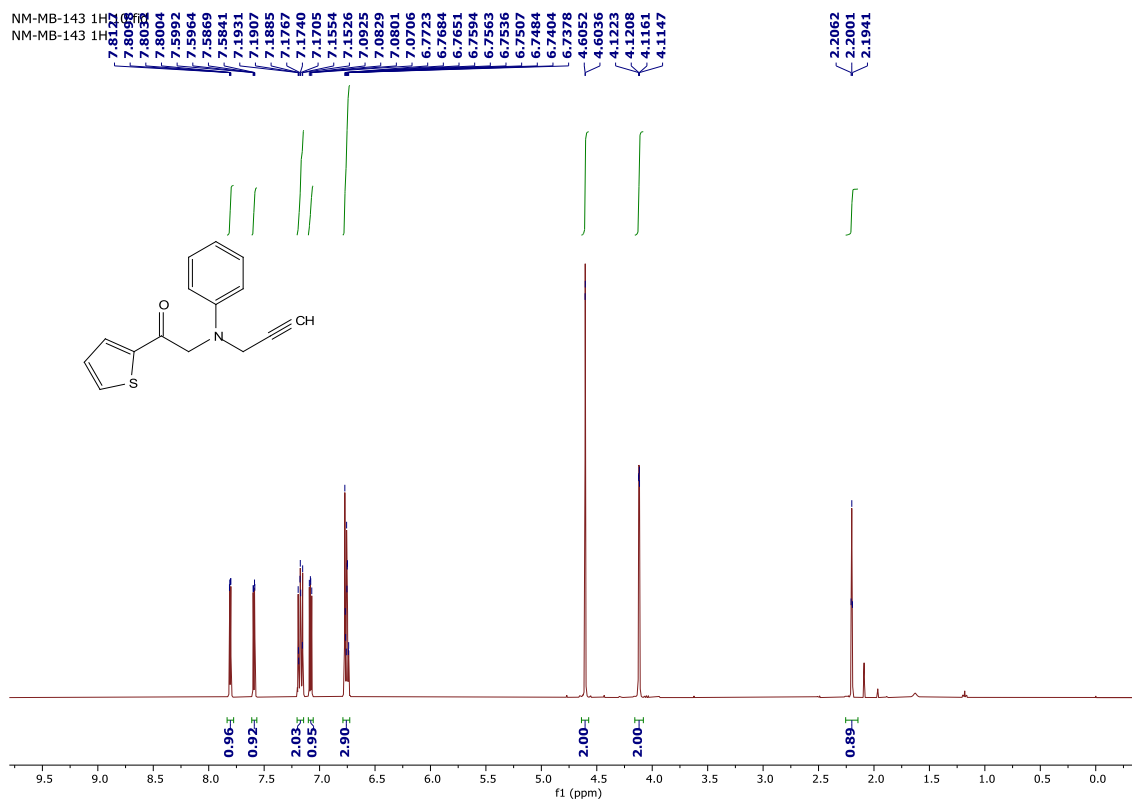
Şekil 7.4. 47 nolu bileşiğinin ^{13}C -NMR spekturumu.



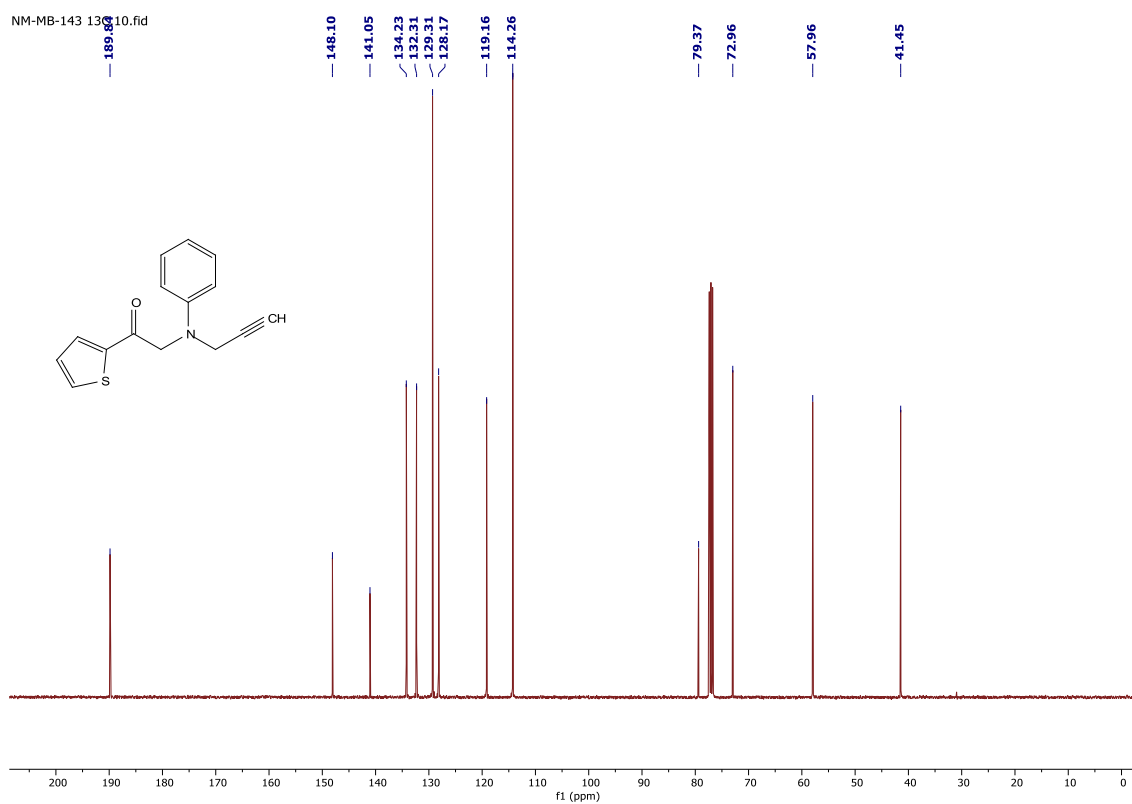
Şekil 7.5. 45 nolu bileşiğinin ^1H -NMR spekturumu.



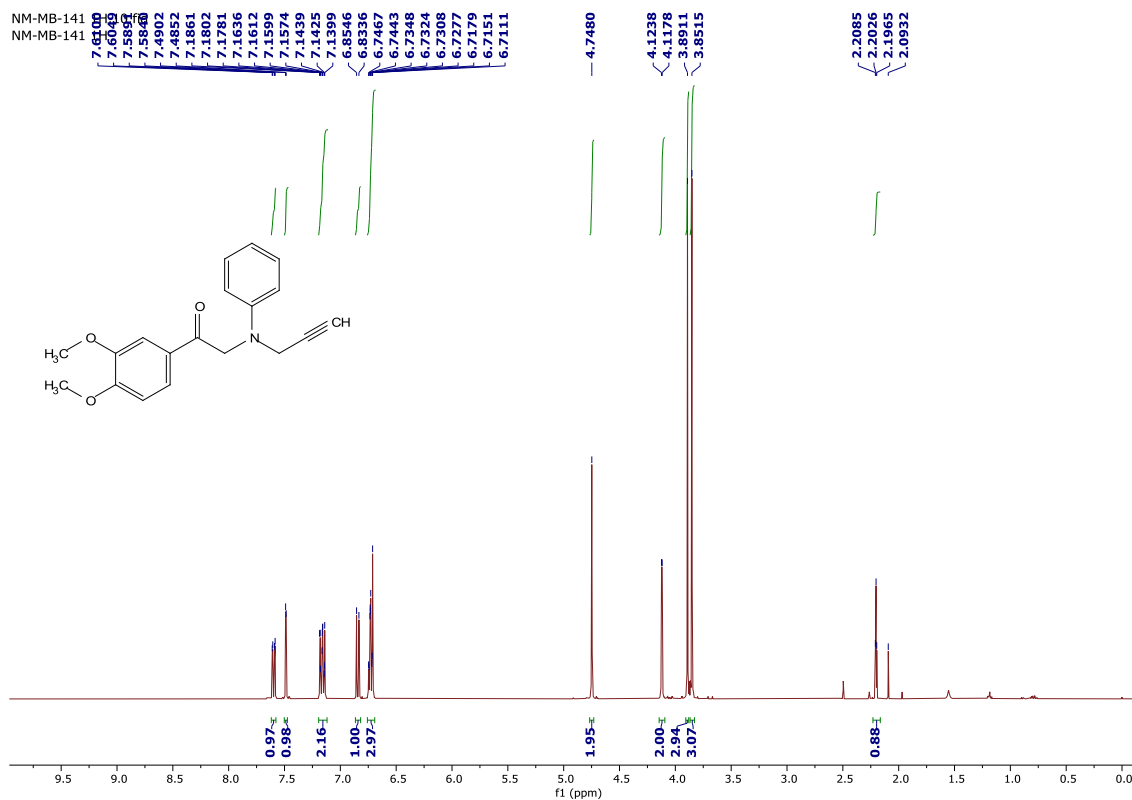
Şekil 7.6. 45 nolu bileşiğinin ^{13}C -NMR spekturumu.

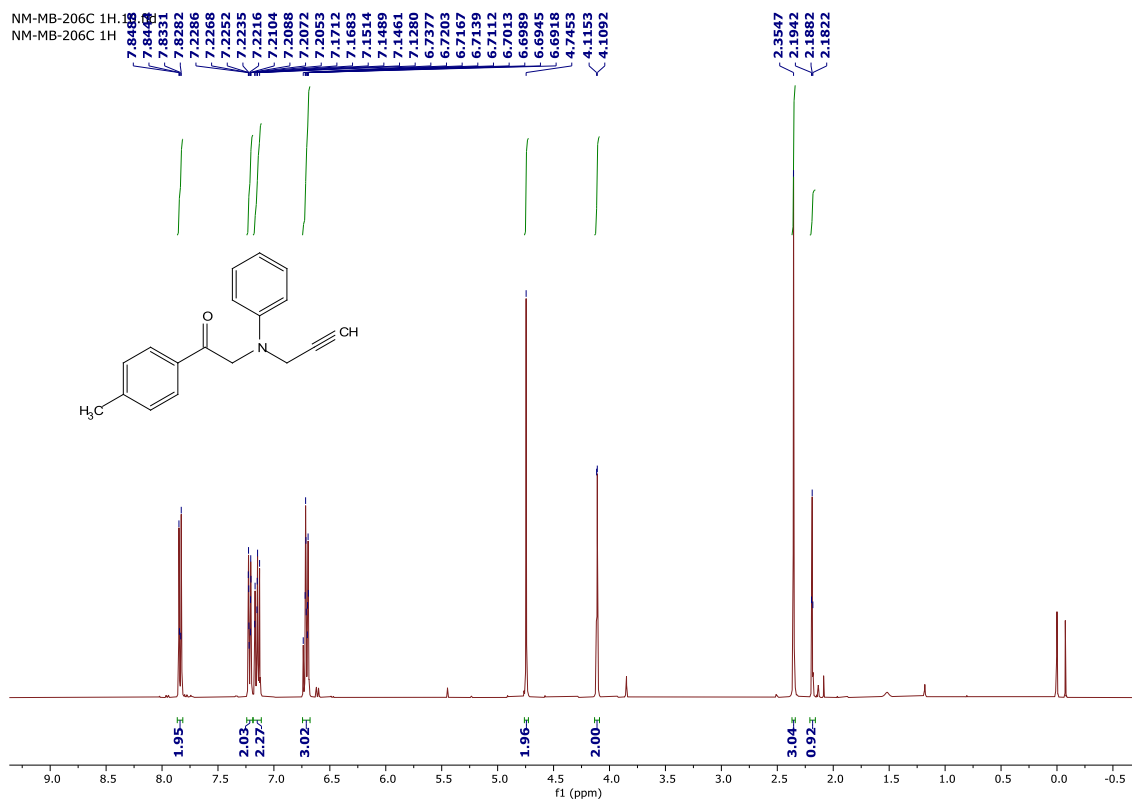


Şekil 7.7. 48 nolu bileşiğinin ^1H -NMR spekturumu.

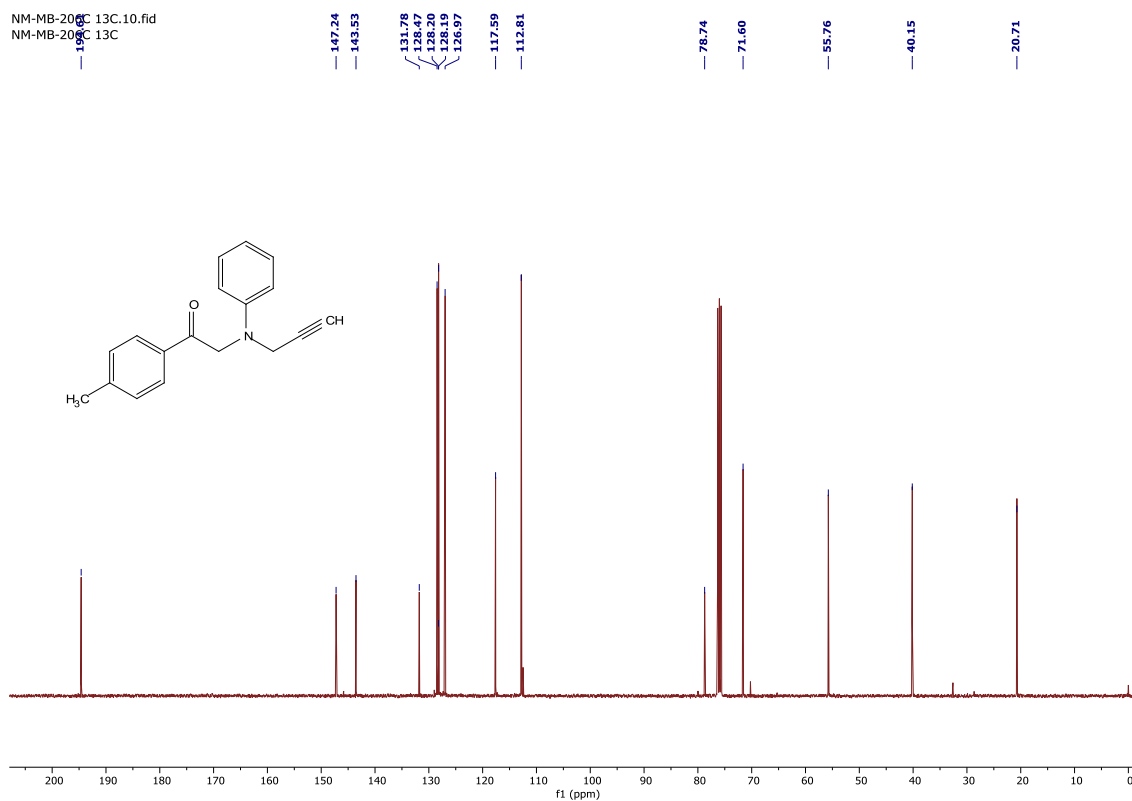


Şekil 7.8. 48 nolu bileşiğinin ^{13}C -NMR spekturumu.

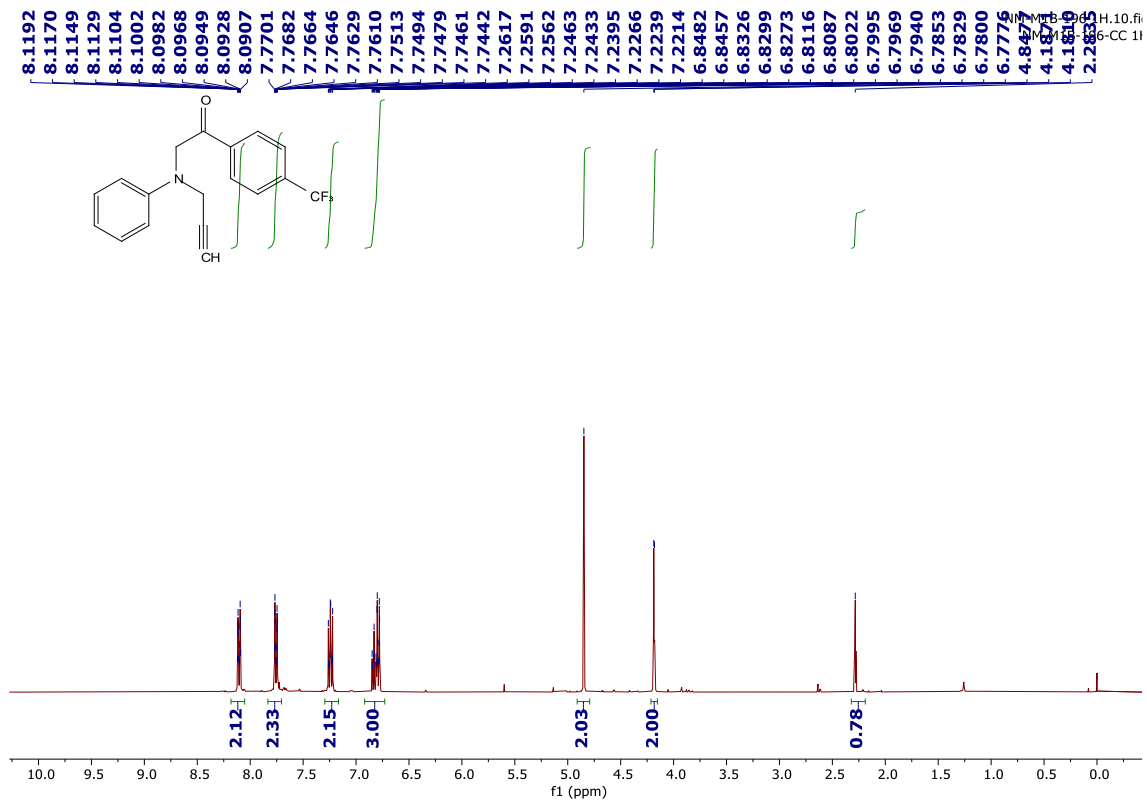
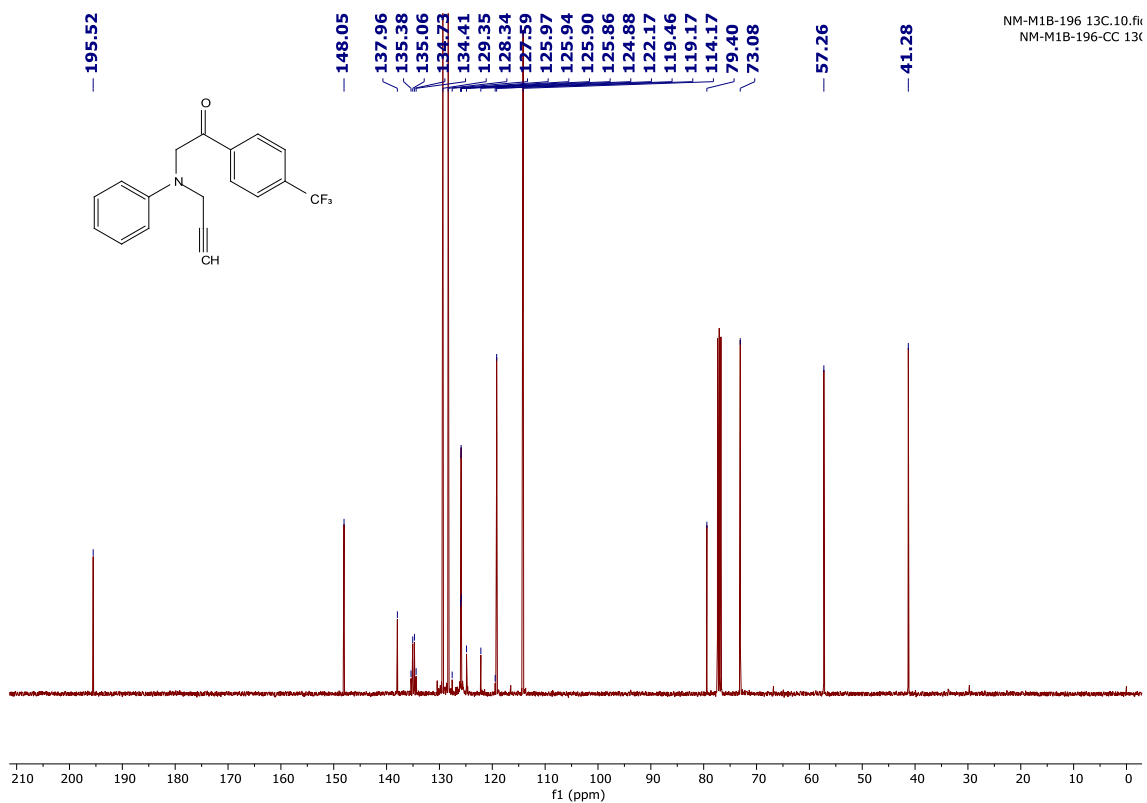
Şekil 7.9. 53 nolu bileşiğinin ^1H -NMR spekturumu.Şekil 7.10. 53 nolu bileşiğinin ^{13}C -NMR spekturumu.

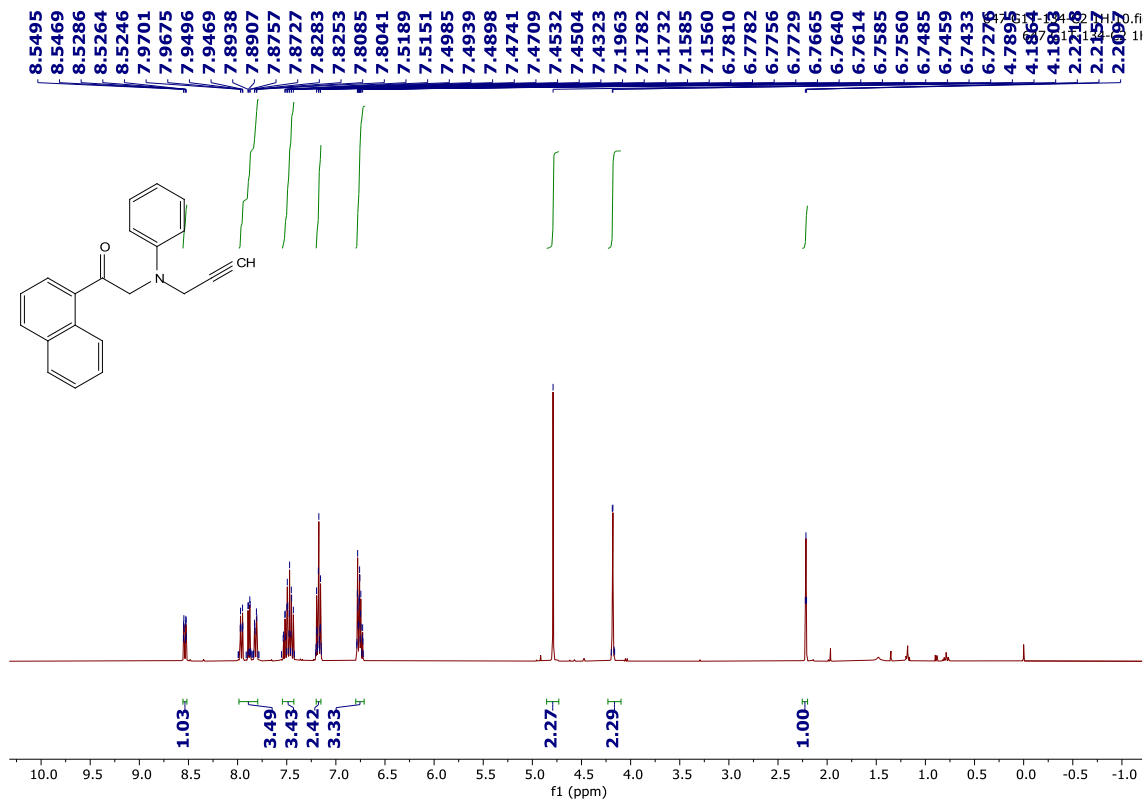
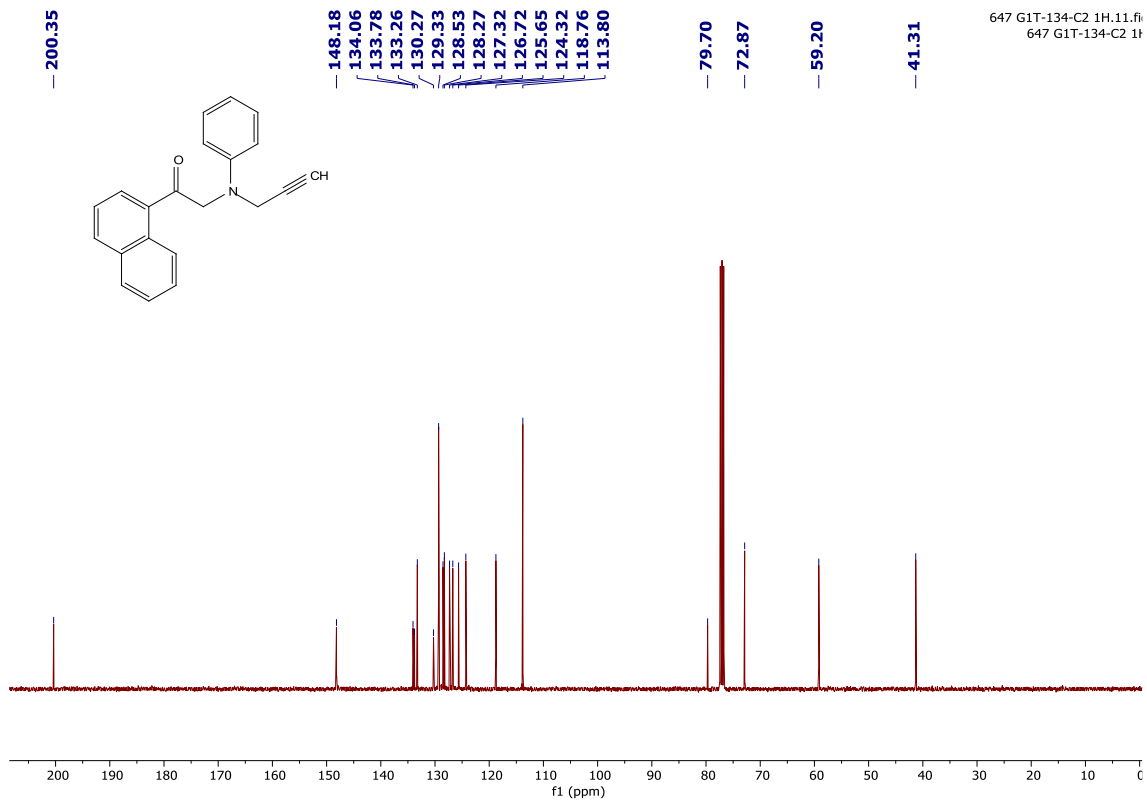


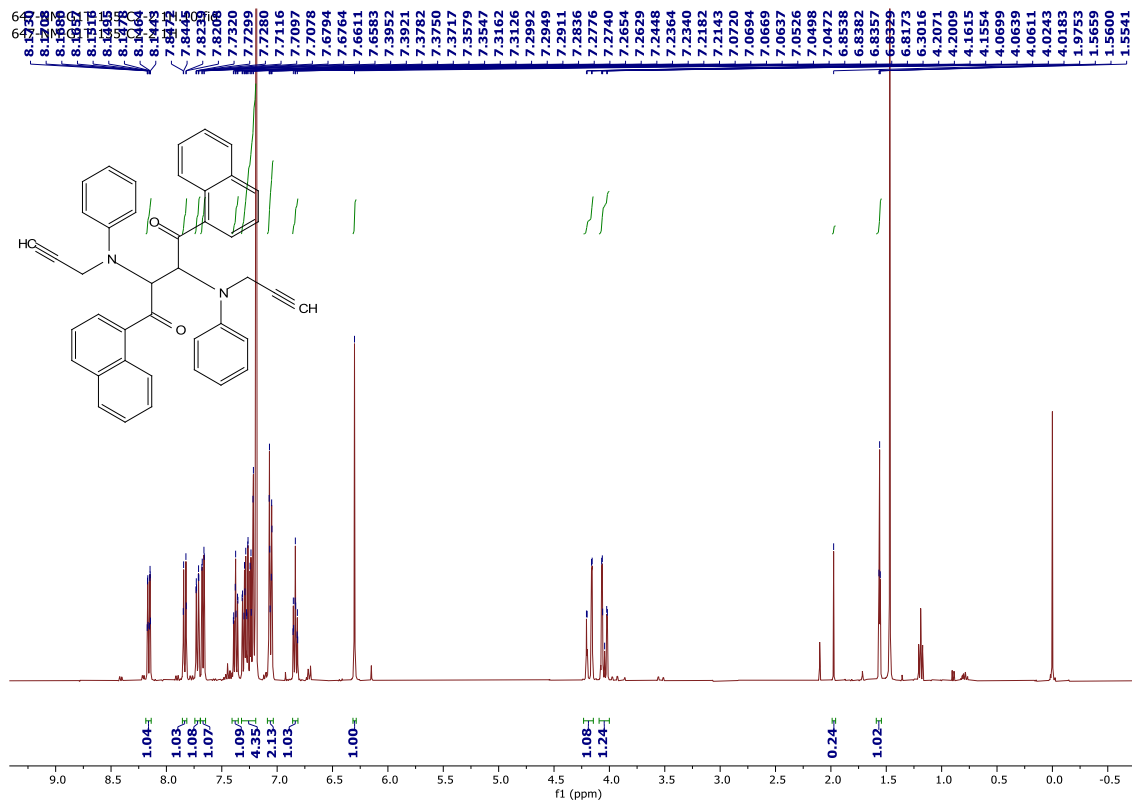
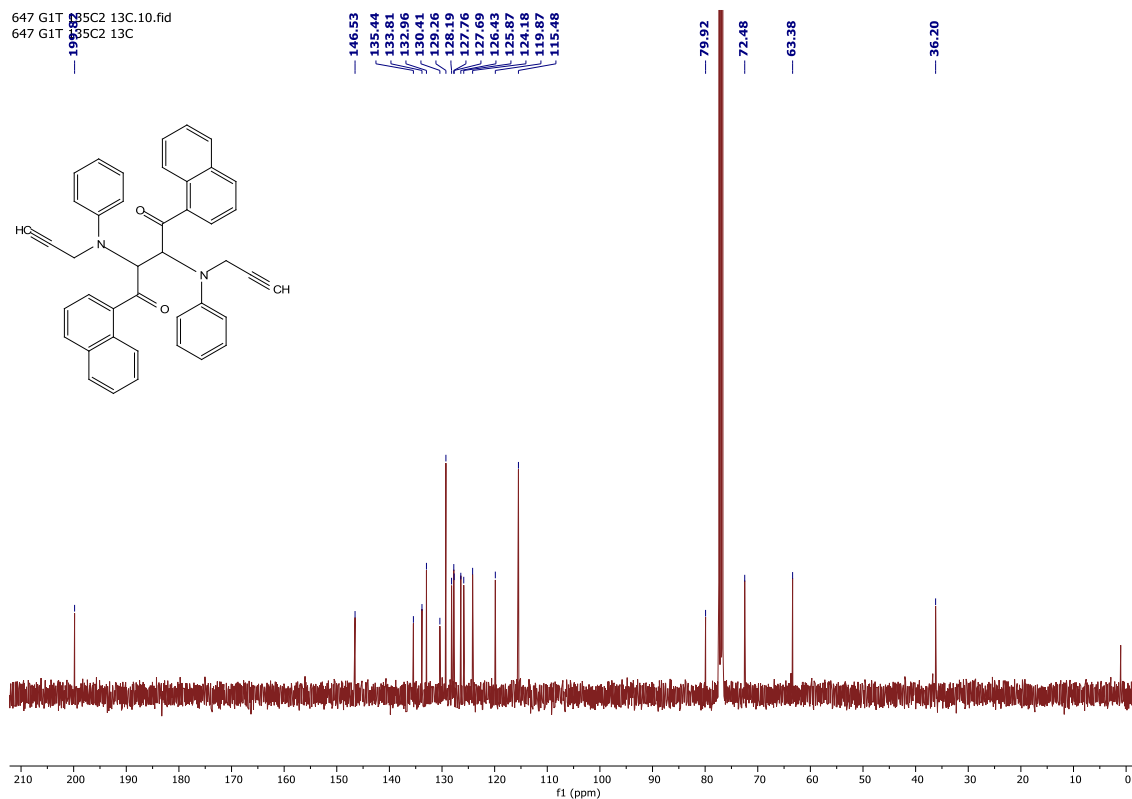
Şekil 7.11. 50 nolu bileşiğinin ^1H -NMR spekturumu.

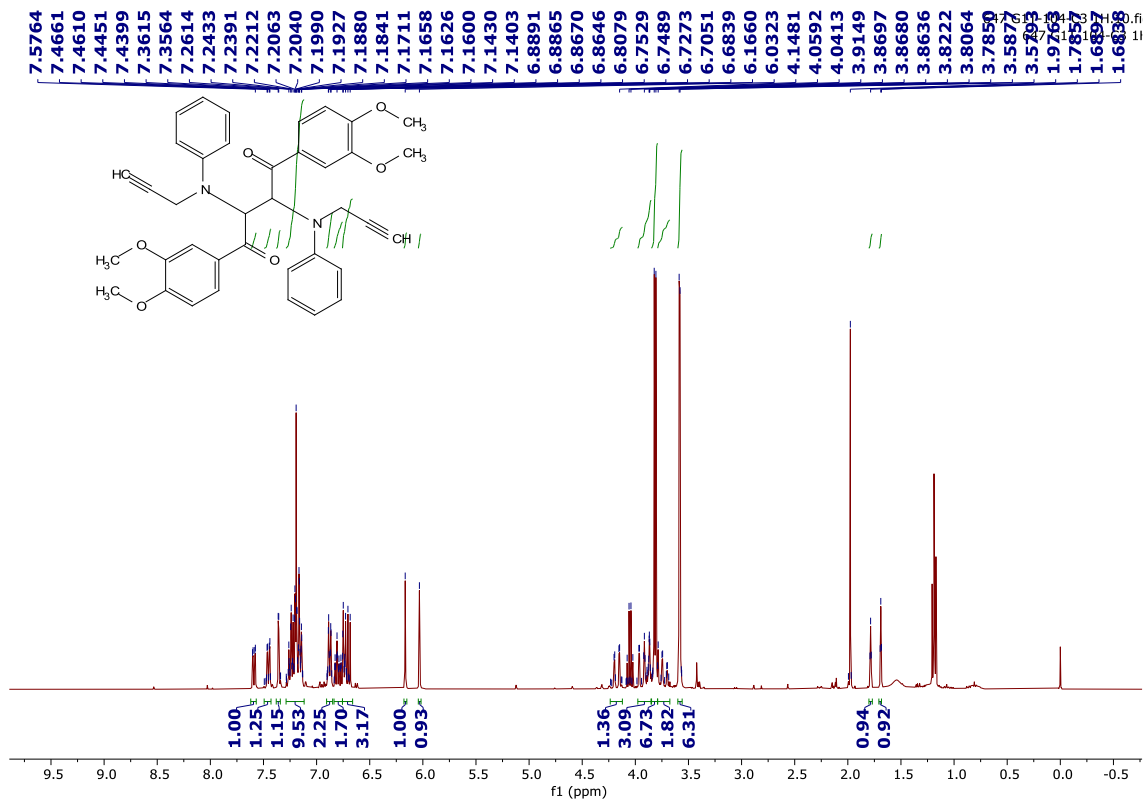
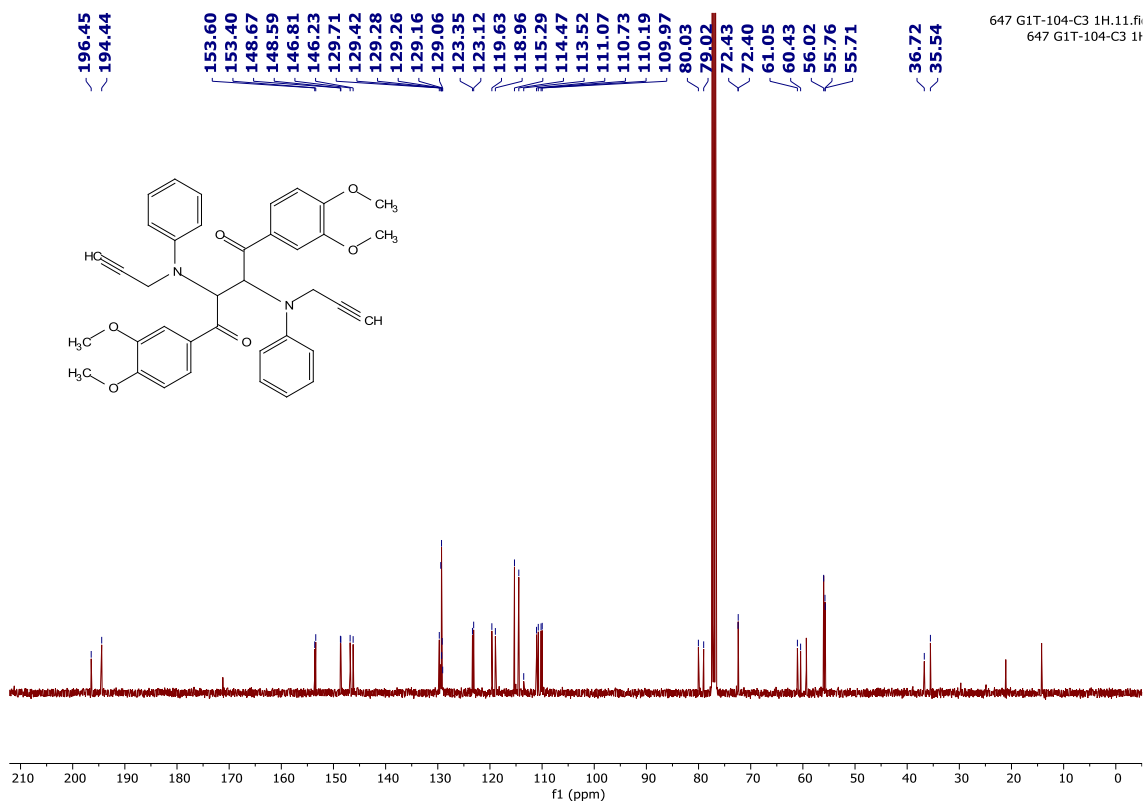


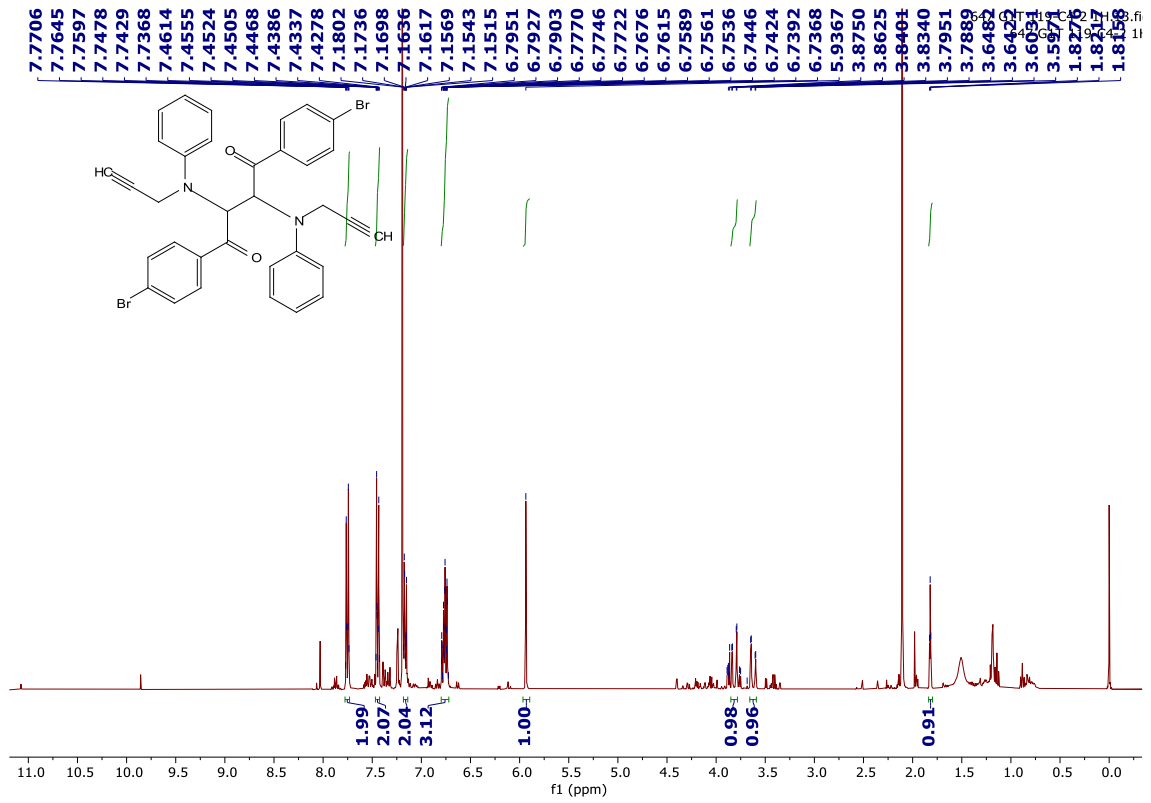
Şekil 7.12. 50 nolu bileşiğinin ^{13}C -NMR spekturumu.

Şekil 7.13. 51 nolu bileşiğinin ¹H-NMR spekturumu.Şekil 7.14. 51 nolu bileşiğinin ¹³C-NMR spekturumu.

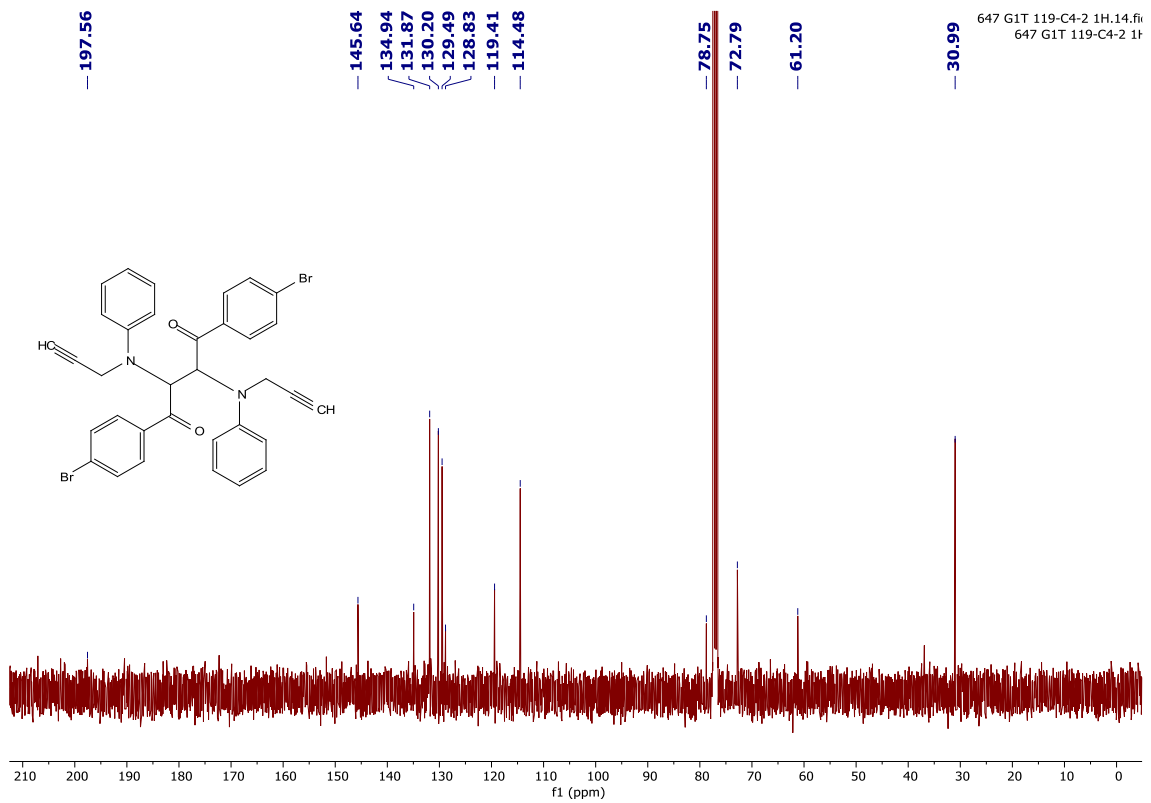
Şekil 7.15. 44 nolu bileşiminin ¹H-NMR spekturumu.Şekil 7.16. 44 nolu bileşiminin ¹³C-NMR spekturumu.

Şekil 7.17. 68 nolu bileşiğinin ¹H-NMR spekturumu.Şekil 7.18. 68 nolu bileşiğinin ¹³C-NMR spekturumu.

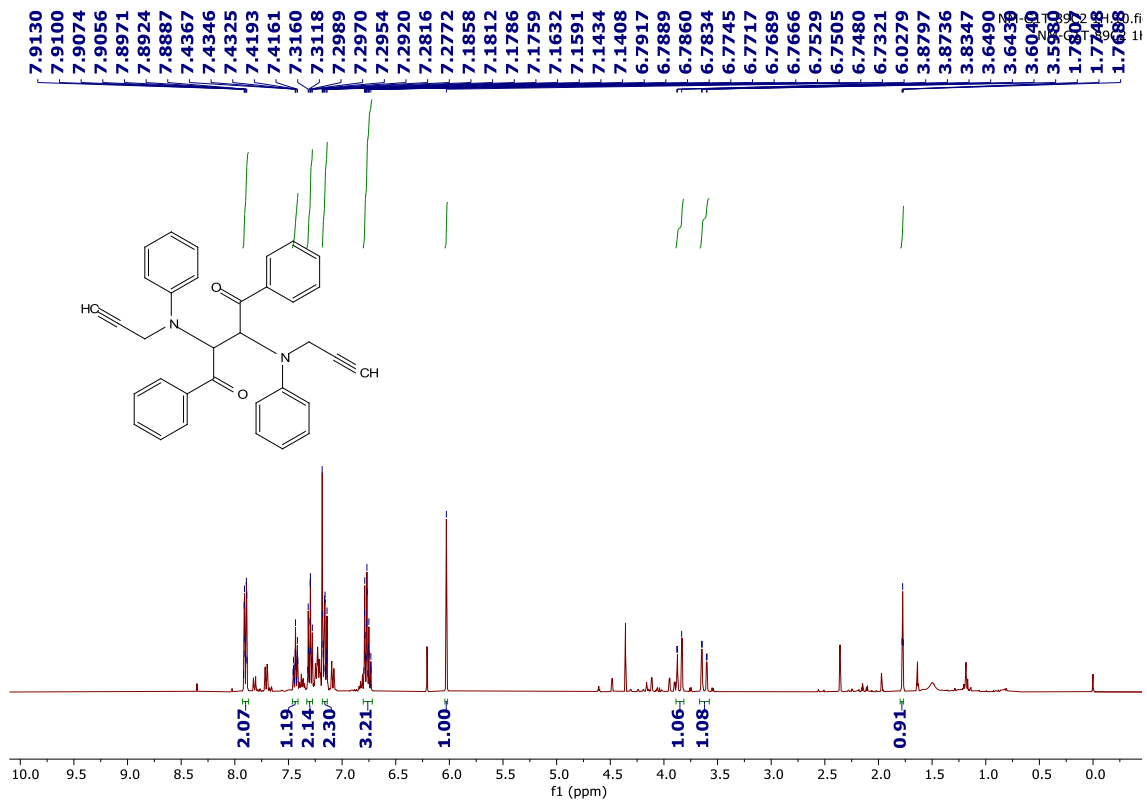
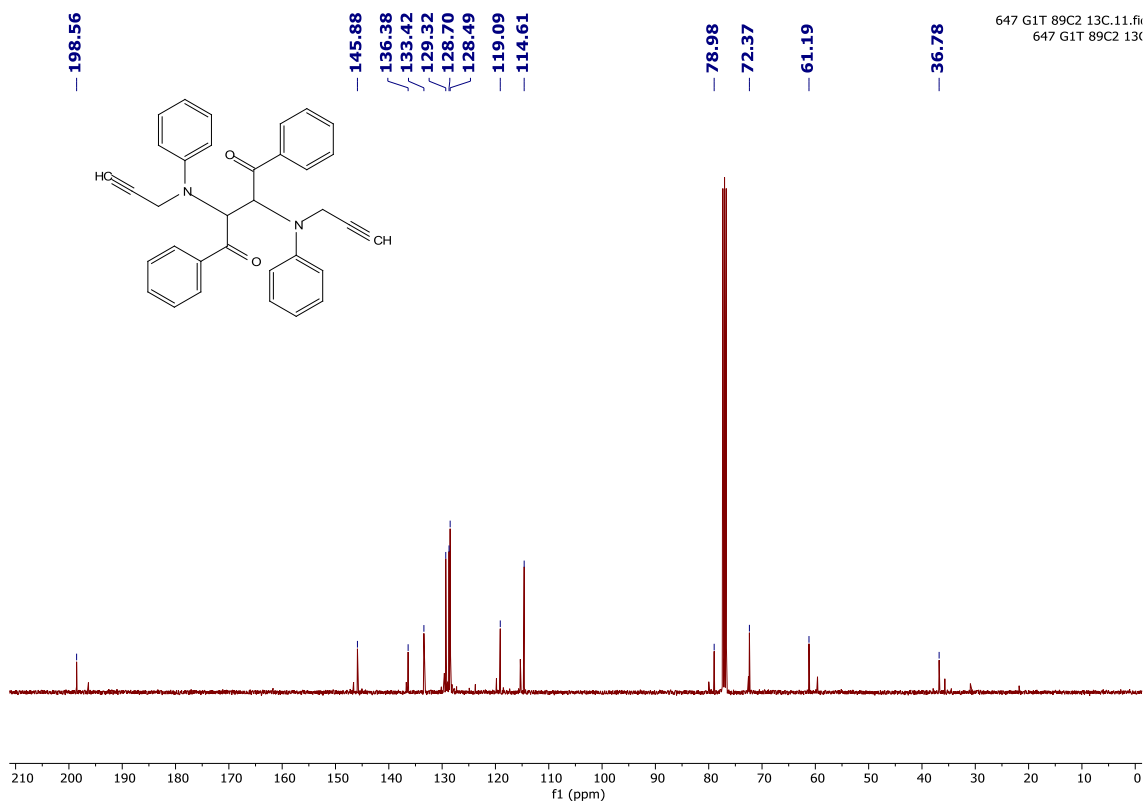
Şekil 7.21. 65 nolu bileşiğinin ¹H-NMR spekturumu.Şekil 7.22. 65 nolu bileşiğinin ¹³C-NMR spekturumu.

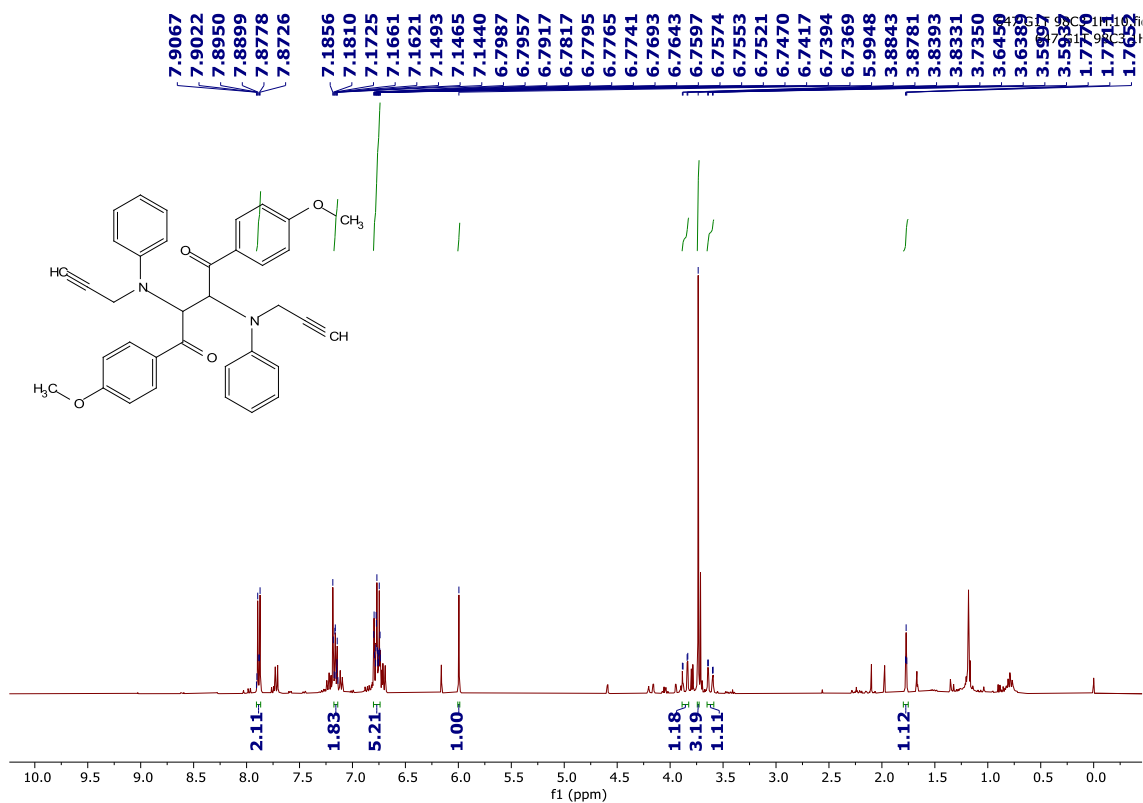


Şekil 7.23. 66 nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

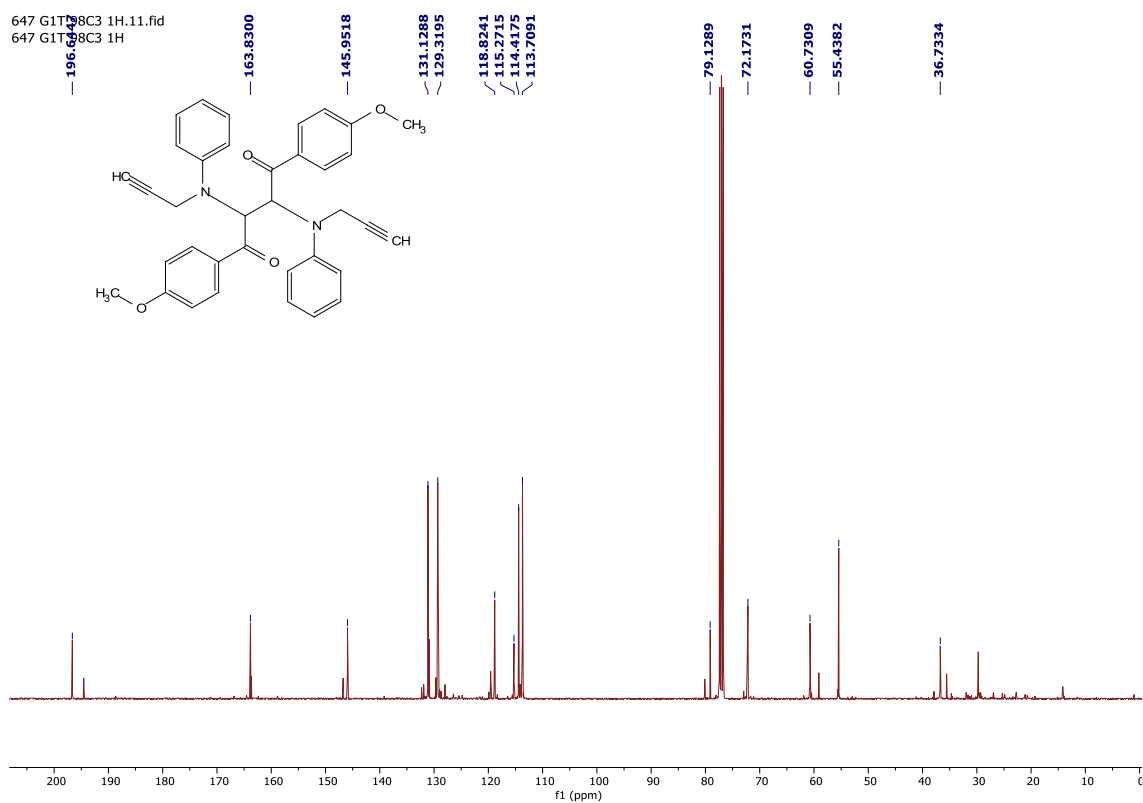


Şekil 7.24. 66 nolu bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumu.

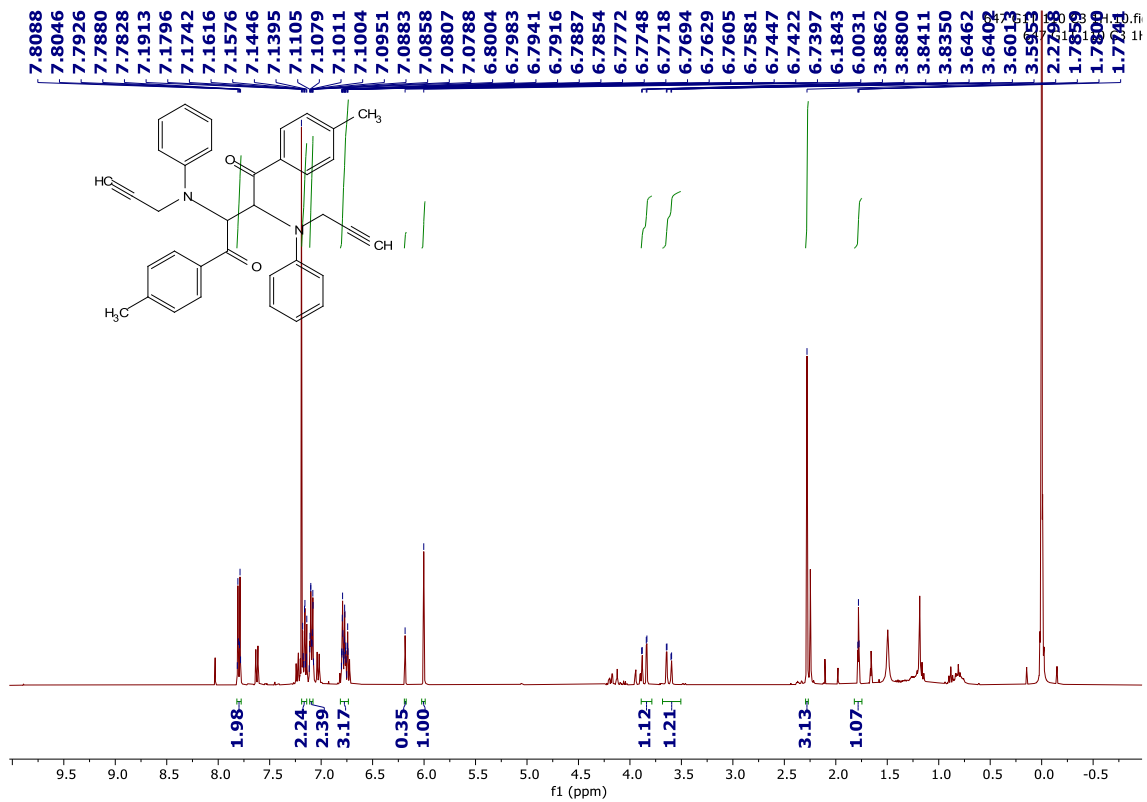
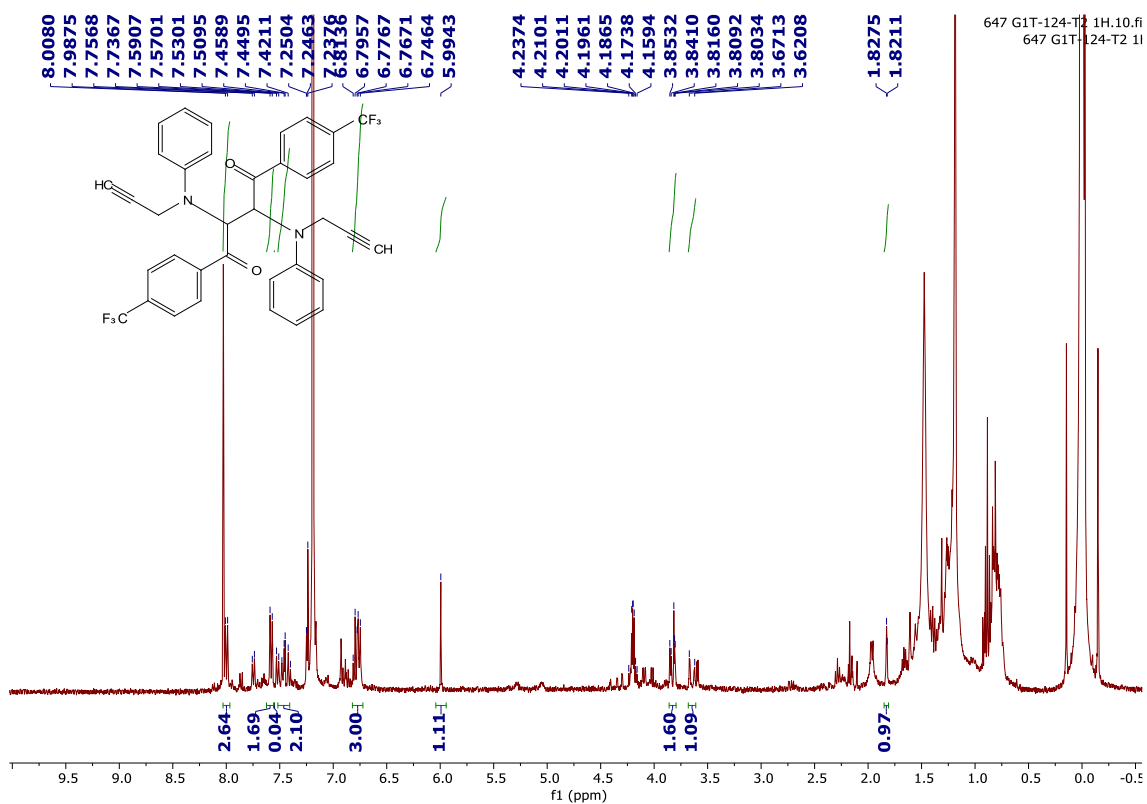
Şekil 7.25. 63 nolu bileşiminin ¹H-NMR spekturumu.Şekil 7.26. 63 nolu bileşiminin ¹³C-NMR spekturumu.



Şekil 7.27. 64 nolu bileşiğinin ¹H-NMR spekturumu.



Şekil 7.28. 64 nolu bileşiğinin ¹³C-NMR spekturumu.

Şekil 7.29. 62 nolu bileşiğinin ¹H-NMR spekturumu.Şekil 7.30. 69 nolu bileşiğinin ¹H-NMR spekturumu.