

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YENİ DİFENİLETİLENMORFOLİN TÜREVİ SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Yasemin TÜRKMEN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Mustafa ZENGİN

Ocak 2010

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmayı büyük bir titizlikle yöneten, bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendirip, yardımlarını benden esirgemen değerli hocam Sayın Yrd.Doç.Dr.Mustafa ZENGİN'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarım sırasında bana destek olan Sayın Doç.Dr.Mustafa ARSLAN, Arő.Gör.Hülya DEMİRHAN, Arő.Gör.Fatih SÖNMEZ ve özellikle her türlü yardım ve fedakarlığı ile yanımda olan Arő.Gör.Hayriye GENÇ'e, laboratuarda beraber çalıőtıęım arkadaőlarım Pınar AY, Hilal KUDAY ve Tuna DEMİRCİ ile laboratuardaki diğer çalıőma arkadaőlarıma, ayrıca çalıőmayı destekleyen Sakarya Üniversitesi Rektörlüęü'ne teşekkür ederim.

Son olarak, eęitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemen sevgili aileme teşekkür ederim.

Yasemin TÜRKMEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ.....	2
2.1. Rodyum Katalizörlü Hidroformilleme Reaksiyonları.....	2
2.2. Modafinil Benzeri Bazı Yapıların Sentezi.....	6
2.3. McMurry Reaksiyonu.....	13
2.4. Heck Reaksiyonu.....	14
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOD.....	16
3.1. Deneysel Çalışmalar.....	16
3.1.1. Yöntem A: McMurry yöntemi ile (Z)-1,2-difeniletan (2) sentezi.....	16
3.1.1. Yöntem A ¹ : Heck yöntemi ile (Z)-1,2-difeniletan (2) sentezi.....	17
3.1.2. Yöntem B: Stilbenden 1,2difenildiol (3) sentezi.....	17
3.1.3. Yöntem C: 1,2-difenilethan (4) sentezi.....	18

3.1.4. Yöntem D: 2,3-difenilokziran (5).....	18
sentezi.....	
3.1.5. Yöntem E: 2,2-difenilasetaldehit (6) sentezi.....	19
3.1.6. Yöntem F: N-(2,2-difeniletilden)morfolin-4-amin (8)	
sentezi.....	20
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR.....	22
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR.....	25
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	27
KAYNAKLAR.....	28
EKLER.....	31
ÖZGEÇMİŞ.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar-	: Aril
BINAP	: 2,2'-bis(difenilfosfin),1,1' binaftil
CH ₂ Cl ₂	: Diklorometan
CH ₃ CN	: Asetonitril
°C	: Santigrat derece
d	: dublet (ikili)
dd	: dubletin dubleti
DMAP	: Dimetil amino piridin
DCC	: Disikloheksilkarbodiimid
Et ₃ N	: Trietilamin
g	: Gram
HCl	: Hidroklorik asit
H ₂	: Hidrojen gazı
H ₂ SO ₄	: Sülfirik asit
Hz	: Hertz
K ₃ PO ₄	: Tri potasyum fosfat
LiAlH ₄	: Lityum alüminyum hidrür
m	: Multiplet (çoklu)
MeOH	: Metanol
mg	: Miligram
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
m-CPBA	: meta-klorperbenzoik asit
NaBH ₄	: Sodyum bor hidrür
NaOH	: Sodyum hidroksit

NH ₃	: Amonyak
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
N ₂	: Azot gazı
Ph	: Fenil grubu
PPh ₃	: Trifenilfosfin
PtO ₂	: Platinyum oksit
Rh	: Rodyum
s	: singlet (tekli)
SOCl ₂	: Tiyonil klorür
THF	: Tetrahidrofuran
Zn	: Çinko
ZnCu	: Çinkobakır

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	4,4'-difenilbenzonun 4,4-bis(p-florofenil)bütile dönüşümü.....	2
Şekil2.2.	4,4-bis(p-florofenil)bütilden türetilen eczacılığa ait bazı önemli aktif bileşikler.....	3
Şekil 2.3.	Fenilboronik asit ile 4-nitrobenzaldehitin Rh(1) katalizörlü katılma reaksiyonu.....	4
Şekil 2.4.	Aril/alkenilboronik asitler ile aldehitlerin [Rh(COD)Cl] ₂ katalizörlü katılma reaksiyonu.....	4
Şekil 2.5.	Fenilboronik asit ile alifatik ve aromatik aldehitlerin katılma reaksiyonu.....	4
Şekil 2.6.	Arilboronik asit ile α,β -doymamış aldehitlerin katılma reaksiyonu...	4
Şekil 2.7.	4-fenilbut-3-en-2-one ile trimetilfenilkalayın reaksiyonu.....	5
Şekil 2.8.	Modafinil ve adrafinilin kimyasal yapıları.....	6
Şekil2.9.	Difenil asetonitrilden modafinil benzeri 3-okzo-4,4-difenilbutanamit sentezi.	7
Şekil 2.10.	Difenilasetik/difenilasetilklorürden modafinil benzeri 3-okzo-4,4-difenilbutanamit sentezi.....	7
Şekil 2.11.	β -ketoesterden (etil 3-okzo-4,4-difenilbutanoat) 3-okzo-4,4-difenil-N (propan-2-yl)-butanamit sentezi.....	8
Şekil 2.12.	1,1-diariletan bileşiklerini hidroformilleme.....	8
Şekil 2.13.	Tedavilerde kullanılan aktif amin bileşikleri	8
Şekil 2.14.	Aktif amin bileşiklerinin sentezi	9
Şekil 2.15.	Diisopromine sentezi	10
Şekil 2.16.	Fenpiprane sentezi.....	10
Şekil 2.17.	Kokainin yapısı.....	11
Şekil 2.18.	2,5-disubstitute piperidin türevlerinin konformasyonel dönüşümü...	11
Şekil 2.19.	Piperidin türevleri.....	12

Şekil 2.20.	McMurry sentezi ile alken eldesi.....	13
Şekil 2.21.	McMurry reaksiyonunda elektron transferi.....	13
Şekil 2.22.	Heck reaksiyonu ile alken eldesi.....	14
Şekil A.1.	(Z)-1,2-difeniletan (2) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃).....	32
Şekil A.2.	(Z)-1,2-difeniletan (2) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃).....	33
Şekil A.3.	Stilbenden 1,2difenildiol (3) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃).....	34
Şekil A.4.	Stilbenden 1,2difenildiol (3) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃).....	35
Şekil A.5.	1,2-difeniletan (4) molekülünün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃).....	36
Şekil A.6.	1,2-difeniletan (4) molekülünün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)...	37
Şekil A.7.	2,3-difenilokziran (5) molekülün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃).....	38
Şekil A.8.	2,3-difenilokziran (5) molekülün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃).....	39
Şekil A.9.	2,2-difenilasetaldehit (6) molekülün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃).....	40
Şekil A.10.	2,2-difenilasetaldehit (6) molekülün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃).....	41
Şekil A.11.	N-(2,2-difeniletaniliden)morfolin-4-amin (7) molekülün ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃).....	42
Şekil A.12.	N-(2,2-difeniletaniliden)morfolin-4-amin (7) molekülün ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃).....	43

ÖZET

Anahtar kelimeler: Stilben, McMurry, Heck, Difenilmorfolin

Difenilen bileşikleri literatürde yaygın bir şekilde ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadır. Özellikle difenilen bileşiklerinin aminli türevlerinin son yıllarda kakoin inhibitörü olarak etkili olduğunun belirlenmesi bu bileşik ailesinin önemini daha da artırdı. Bu çalışmayla difenilen bileşiklerinin imin türevlerinin bulunmadığı ve bu bileşiklerin kakoin inhibitörü etkisi gösterme ihtimali düşünülerek difenil imin türevi olan difeniletülenmorfolinin sentezi hedeflendi.

Bu çalışmada benzaldehit ve iyodobenzen türevlerinden yola çıkılarak trans-stilben türevlerinin sentezi için yöntem geliştirilmeye çalışıldı. Çalışmada benzaldehit ve iyodo benzenden yüksek verimle trans-stilben eldesi gerçekleştirildi. Elde edilen trans-stilben literatürde bulunan yöntemlerle önce epoksidine ve daha sonra aldehidine kolay elde edilebilir şartlarda ve yüksek verimle sentezlendi. Ele geçen aldehitten difenilmorfolininin sentezi gerçekleştirildi.

SYNTHESIS OF N-(2,2-diphenylethylidene)morpholin-4-amine

SUMMARY

Key Words: Stilbene, McMurry, Heck, diphenylmorpholin

Diphenyl compounds are used widely as pharmaceutical active ingredients in the literature. In recent years, especially amine substituted diphenyl compounds have affected in inhibitors as cocaine determination. In this study, imine derivatives of this compound have not been found in the literature, These compounds have been synthesized because of their properties of cocaine inhibitors..

In this study, new method was developed in order to synthesize trans-stilbene derivatives from benzaldehyde and iodobenzene derivatives. High yield of trans-stilbene was prepared from benzaldehyde and iodobenzene. The trans-stilbene was first converted to its epoxide and its aldehyde in high yield. Diphenylmorpholinimin was synthesized from the aldehyde which had prepared.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1,1-difenil-3-aminopropan ve türevleri ilaç aktif maddeleri olarak kullanılmakta ve bu türevlerin sentezi için yaygın çalışmalar bulunmaktadır. Birçok yaygın ticari isimlerinin yanında genel olarak bisfenil türevleri olarak da bilinen bu aile özellikle alerjiye karşı, kas gevşetici, ürolojik ve antihistaminik ilaç olarak piyasada kullanılmaktadır [1].

İlaç olarak kullanılan bu bileşiklerin sentezi sentetik organikçilerin büyük ilgisini çekmektedir. Sentezciler literatürde farklı bileşiklerden yola çıkarak yüksek verimle bu bileşiklerin sentezi için farklı yöntemler geliştirmişlerdir. Elde edilen yeni bileşiklerin biyolojik özellikleri incelendiğinde; aynı karbon atomuna bağlı iki fenil grubu içeren bileşiğin iki ve üç nolu karbon atomlarında, çeşitli azot gruplarının varlığı molekülün biyolojik özellik gösterdiğini ortaya koymuştur [6].

Bu çalışmadaki amaç önceki çalışmaları geliştirmek yeni ve daha kullanışlı yollarla farmakolojik aktif bileşikler elde etmektir. Bunun için difenil grupları olan bileşiğin iki nolu karbon atomuna azot bağlamak suretiyle yeni bileşik elde etmek ve bunların biyolojik özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışmada, bu tür bileşiklerin sentezi için uygulanan yöntemin dışında bir yol izlenerek gerçekleştirilen sentezde hedeflenen ürün yüksek verimle elde edilmiştir.

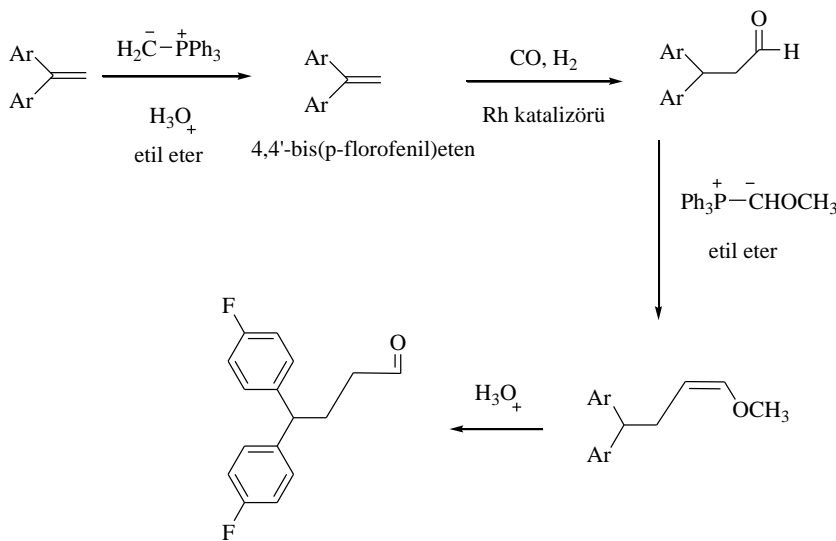
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

2.1. Rodyum Katalizörlü Hidroformilleme Reaksiyonları

1,1-bisfenil-3-aldehit ve türevlerinden çıkılarak biyolojik özelliği bulunan maddelerin sentezi için literatürde kullanılan yaygın yöntemler;

- İki aşamalı indirgeme şekli, amitleştirme ve enamin çift bağını sodyum bor hidrür ile indirgeme,
- Aldehitleri uygun asitlerle oksitleme ve onların amitlerden ayrılma dönüşümünü takip eden lityum alüminyum hidrür /alüminyum klorür ile indirgeme,
- 1,1-diariletlenlerin dönüşümü okzo şartlar altında, sözü geçen enaminlerin C-C çift bağını rodyum hidrokarbonil kompleksi ile indirgemek şeklindedir [1].

Ancak; hedef ürüne gidebilmek için kullanılan aldehit bileşiğinin sentezi dört kademelik bir yöntem olup verimi istenilen seviyede olmamaktadır.

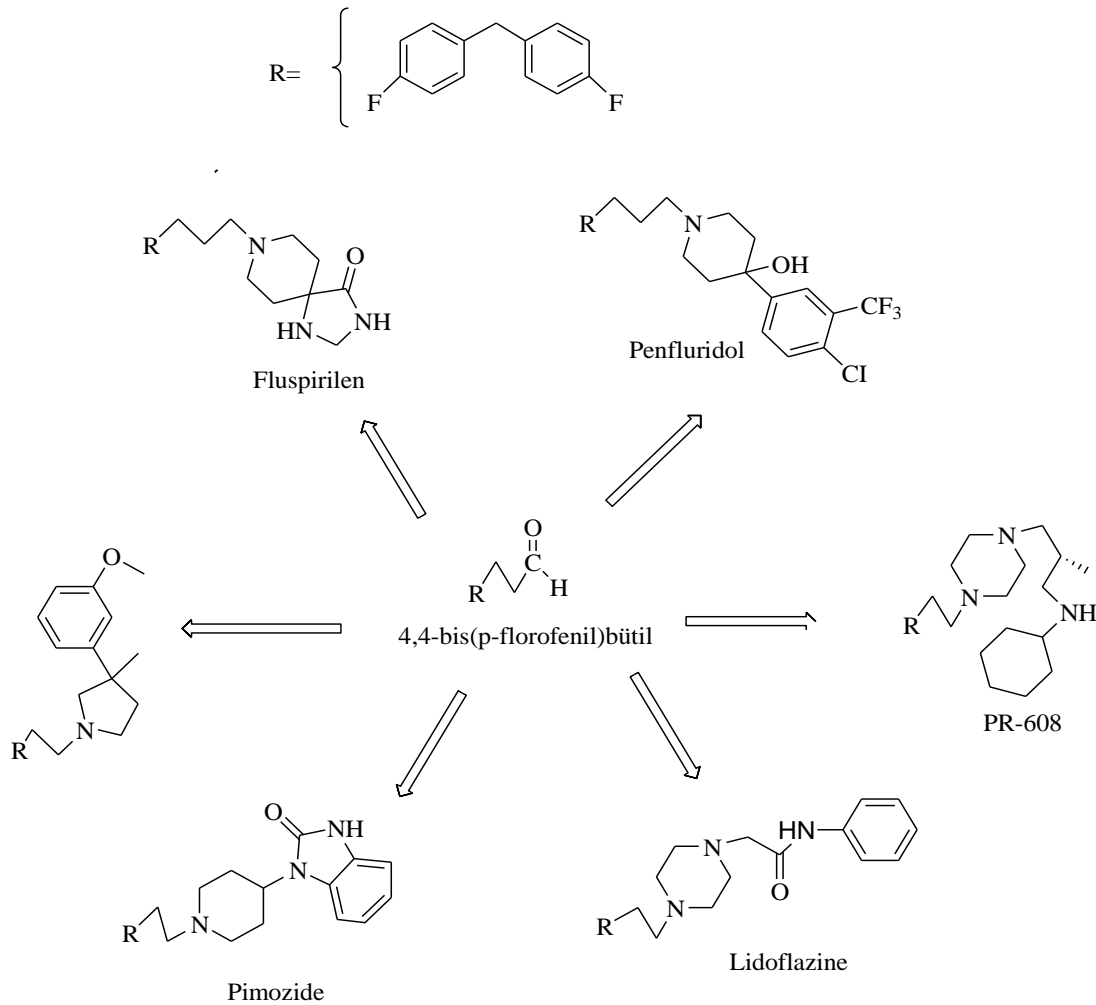


Şekil 2.1. 4,4'-diflorobenzofenonun 4,4-bis(p-florofenil)bütile dönüşümü

Aldehit sentezinden sonra geçilen bileşikler ise oldukça yüksek ticari değere sahip olması yöntemi hala geçerli kılmaktadır.

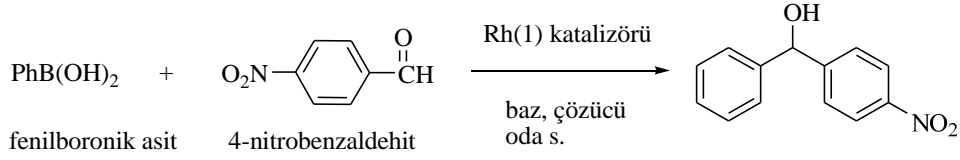
Bu sınıf eczacılıktada kullanılan çok faydalı birçok amino bileşiği kapsar, Fenpipran (kas gevşetici), diisopromin (safra uyarıcısı), tolpropamin (antihistamin) ve milverin (sinir nöbetini teskin eden) gibi maddeler burada ara basamak olarak kullanılır [2].

Difenidol gibi farmakolojik aktif 4,4-fluspirilen ve 4-amino-1,1-diarilbutanol ve di arilbutilaminler yüksek verimle Rh katalizli hidroformilleme ile hazırlanır. Fluspirilen ve penfluridol yapılar bu şekilde hazırlanır [21]. Difenilbütülpiperidin nöroleptik şizofreni tedavisinde kullanılmaktadır, bu fenotiyazin bileşiklerin benzer farmakolojik özellikleri bulunmaktadır [22].

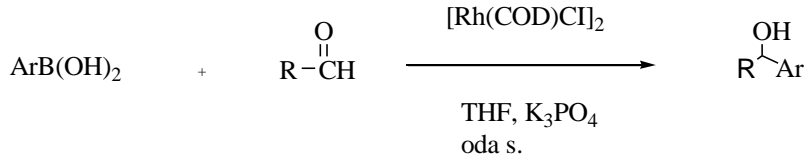


Şekil 2.2. 4,4-bis(p-florofenil)bütülden türetilen eczacılığa ait bazı önemli aktif bileşikler

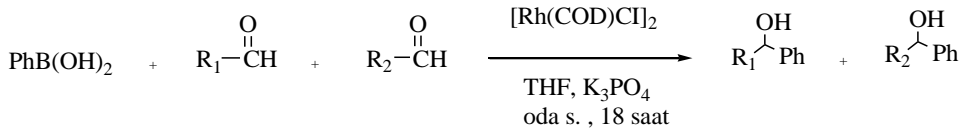
Ara ürün olan aldehitin yüksek verimle ve daha kolay yollardan sentezi için oldukça yoğun çalışmalar bulunmaktadır. Bisfenilleri türevlendirebilmek için 1998’ de Miyaura, aldehitler ile aril/alkenil boronik asitlerin Rh(1) katalizörlü tepkimelerini araştırmıştır [2].



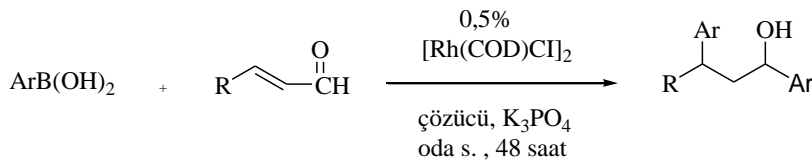
Şekil 2.3. Fenilboronik asit ile 4-nitrobenzaldehitin Rh(1) katalizörlü katılma reaksiyonu



Şekil 2.4. Aril/alkenilboronik asitler ile aldehitlerin [Rh(COD)Cl]₂ katalizörlü katılma reaksiyonu



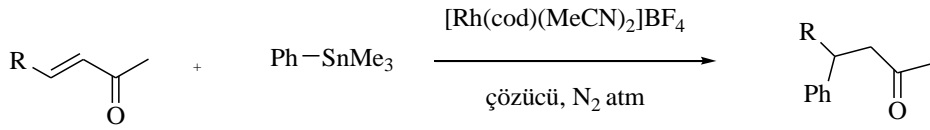
Şekil 2.5. Fenilboronik asit ile alifatik ve aromatik aldehitlerin katılma reaksiyonu



Şekil 2.6. Arilboronik asit ile α,β-doymamış aldehitlerin katılma reaksiyonu

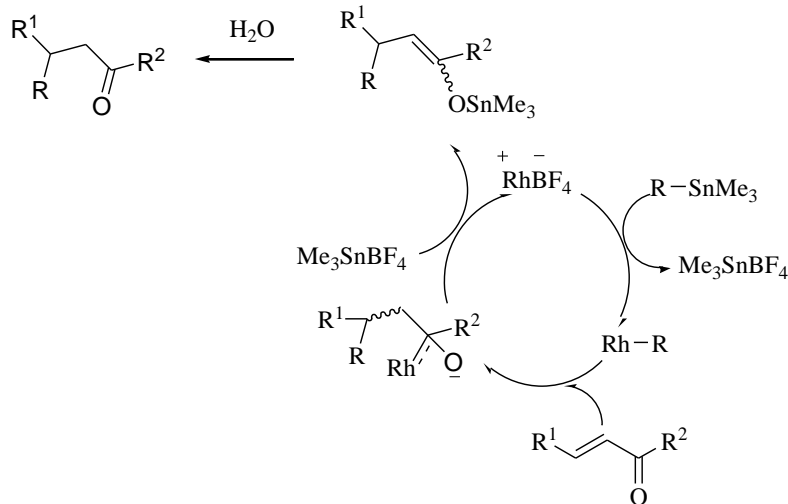
Arilboranik asitler ile aldehit reaksiyonlarına eklenen $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ katalizörünün verimi oldukça etkilediği ve bu katalitik aktivitenin, metal merkezi, lewis asidi, elektron içeriğinin azlığı çokluğu, metalin yumuşaklığı ile ilgili olduğu görülmüştür. Arilboranik asit ile α,β -doymamış aldehitlerin reaksiyonunda ise reaktif / substrat, çözücü ve sterik engele çokça bağlı olduğu görülmüştür [2].

Konjuge katılmalarda ise organometalik α,β -doymamış karbonil bileşiklerinde karbonil bileşiklerinin β -pozisyonunda C-C bağı oluşturması gereklidir, bu şekilde β -substitute doymuş karbonil bileşikleri önemli ve faydalı yöntemlerle sentezlenebilir. Katyonik rodyum kompleksi arilkalay katalizli gösterilen aldehitlere veya aldiminlere katılabilir, arillenmiş karboniller veya aminler meydana getirebilir. Bu yöntemle aril veya alkenil kalayların oluşumu sırasında α,β -doymamış karbonil bileşiklerindeki substratlara konjuge katılma gerçekleştirilir. Reaksiyon uygun şartlar altında α,β -doymamış ketonlar, α,β -doymamış esterler ve aldehitlerle de benzer konjuge katılmalar verir [3].



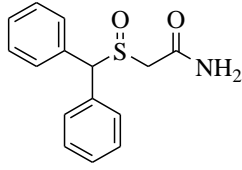
Şekil 2.7. α,β -doymamış yapılara katılma

Reaksiyon mekanizması:



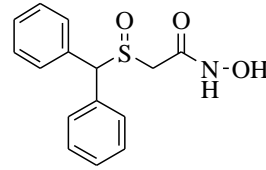
2.2. Modafinil Benzeri Bazı Yapıların Sentezi

Modafinil ve sülfon türevleri ile ilgili çalışmalar, toksit olmayan okside modafinil türevlerini bulmaya yardımcı ana bileşiklerdir. Fenil gruplarındaki ve karboksiamidlerdeki bu grupların hareketleri, uyarma veya yatıştırma reaktifi gibi etkiler gösterir [4].



Modafinil (provigil)

2-[(difenilmetil)sülfinil] asetamid

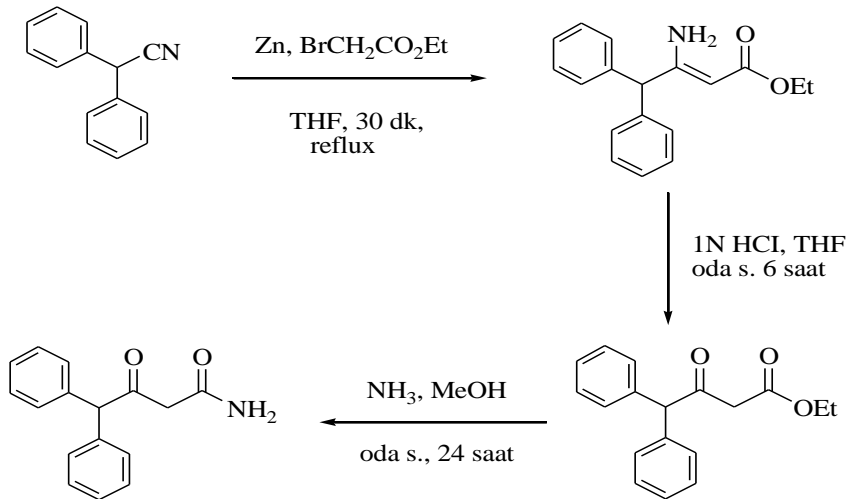


Adrafinil (olmifon)

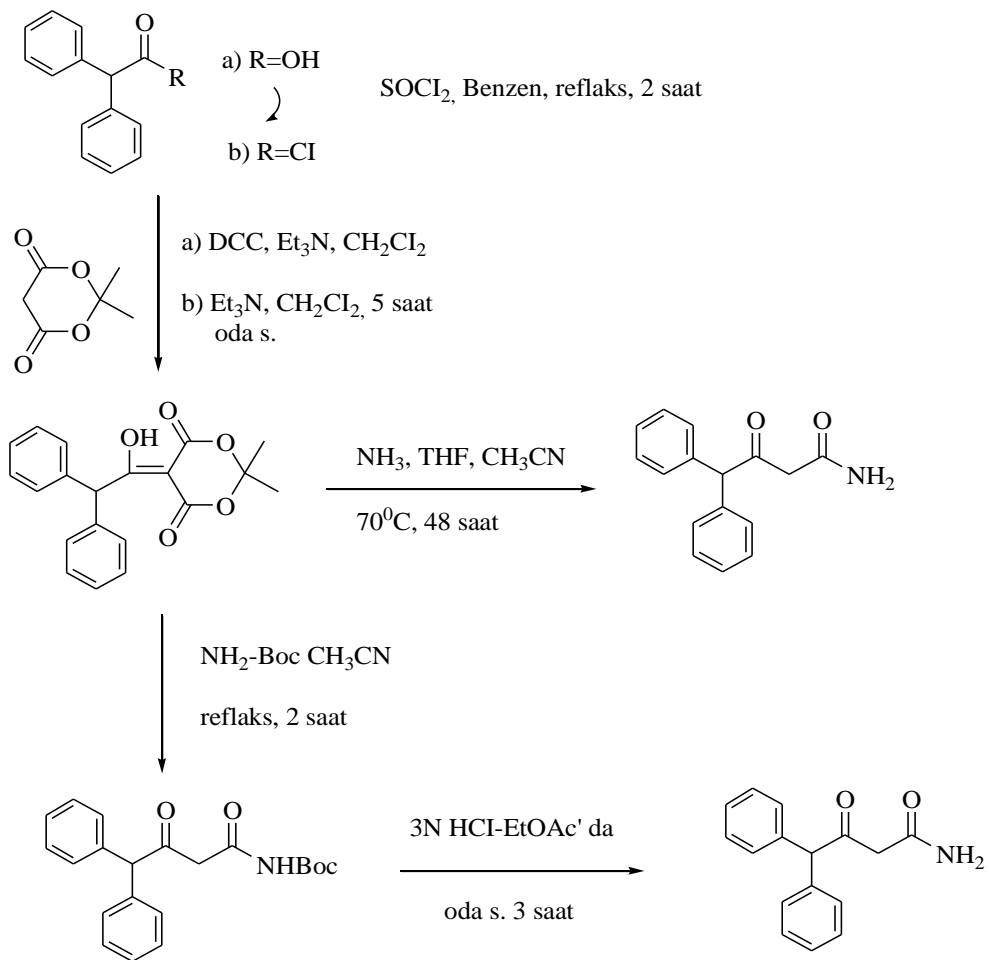
2-[(difenilmetil)sülfinil]-N-hidroksi asetamid

Şekil 2.8. Modafinil ve adrafinilin kimyasal yapıları

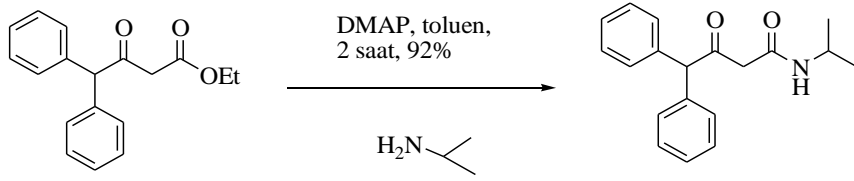
Hidroksiamid asit türevleri, modafinil, adrafinil ve armodafinil (Nuvigil) eczacılıkta aşırı uykuya sebep olan kronik uyku bozukluğu, uyku engelleyici, uyku düzensizliğini giderici apnea gibi türler için en etkili ve en çok kullanılanlardır. Modafinil son yıllarda psikiyatri ve genel tıpta büyük potansiyelde kullanılmaya başlanmış, dikkat bozukluğu/hiper aktiflik hastalığı ve uyku bozukluğuna yatıştırıcı etkide fayda sağladığı görülmüştür [4]. Nikotin bağımlılarının tedavisinde de kullanılmaktadır [19].



Şekil 2.9. Difenil asetonitrilden modafinil benzeri 3-okzo-4,4-difenilbutanamit sentezi



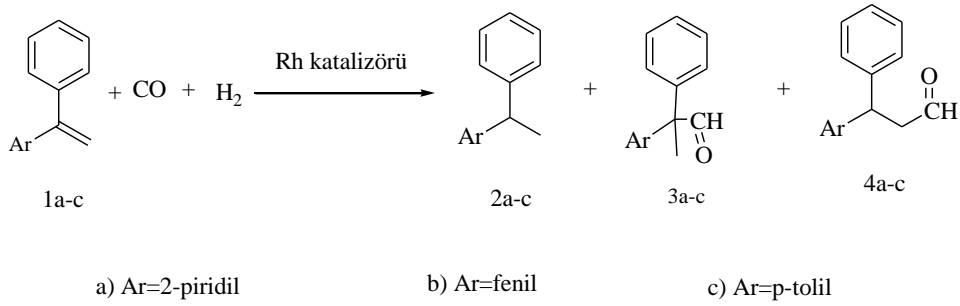
Şekil 2.10. Difenilasetik/difenilasetiklorürden modafinil benzeri 3-okzo-4,4-difenilbutanamit sentez



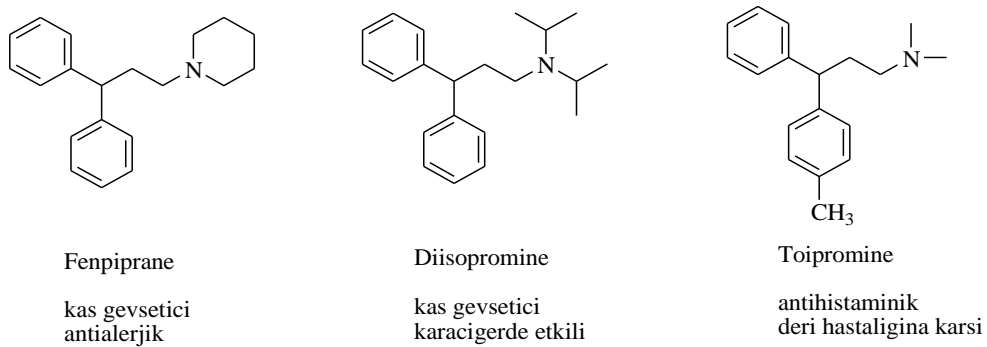
Şekil 2.11.β-ketoesterden (etil 3-okzo-4,4-difenilbutanoat) 3-okzo-4,4-difenil-N-(propan-2-yl)-butanamit sentezi

Karbonil grubu ile sülfoksit fonksiyonunun basit izosterik değişimi yöntemi ile iki yeni modafinil benzeri maddeler sentezlenir [4].

Rodyum katalizli hidroformilleme olefinleri de içine alan çeşitli fonksiyonel biyolojik aktiviteli birçok bileşiği kapsar [5].



Şekil 2.12. 1,1-diariletlen bileşiklerini hidroformilleme

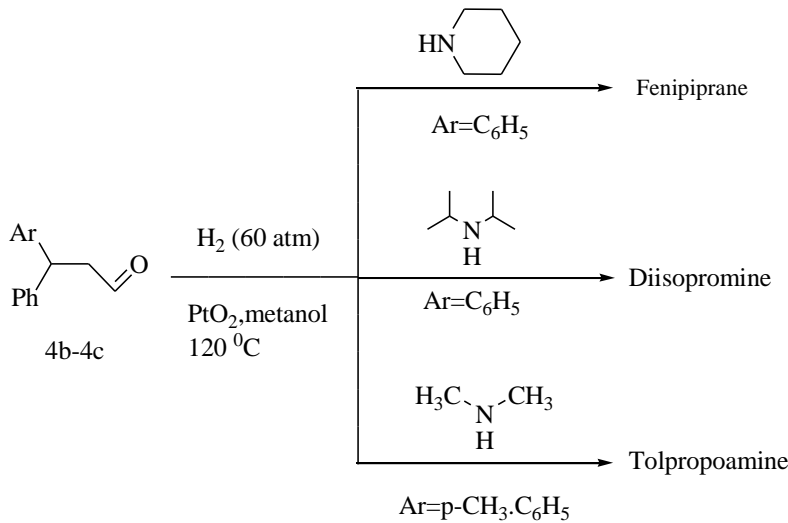


Şekil 2.13. Tedavilerde kullanılan aktif amin bileşikleri

1,1-difeniletene rodyum katalizli ve kobalt kompleksli hidroformilleme yıllar önce Orchin ve Matsui tarafından araştırılmıştır; aldehytlerin özel deneyler ile düz aldehyt zinciri varlığında 3,3-difenil propanal ürettiği görülmüştür. Bu bileşiklerden yola çıkılarak değişik amin bileşikleri üretilerek çeşitli ilaç aktif maddeler ticari olarak sentezlenmektedir [20].

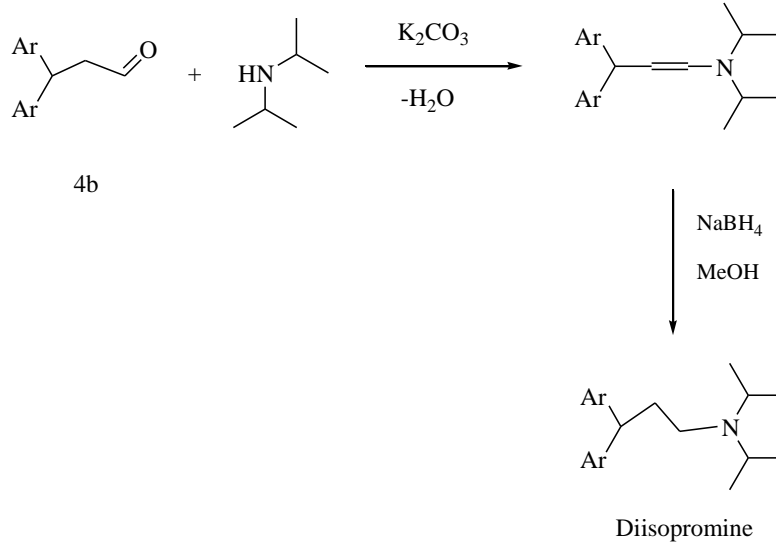
Daha ılımlı reaksiyon şartlarında, farklı katalitik aktif rodyum kompleksi kullanımında, 1,1-difeniletene takip eden bilgilerle;

- Hemen hemen kantitatif kemoseçicilikle $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ ve $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ kullanımı ile substratı hidrojenleme çeşitli yan reaksiyon oluşumuna sebep olur.
- CO/H_2 3:1 oranında kullanılarak istenmeyen hidrojenleme reaksiyon ürünleri önlenirken, hidroformilleme oranı azalır.
- Fosfin ligandı eklemek reaksiyon verimi için zararlı (reaksiyon olmaz) ve recioselektif rodyum kompleksi ile PYDIPHOS P_oksit kullanımı reaksiyon için uygundur verimi etkilemez.
- Fosfat ligandları kullanmak indirgeme reaksiyonu için uygundur, fakat bölgesel seçiciliği artırır.

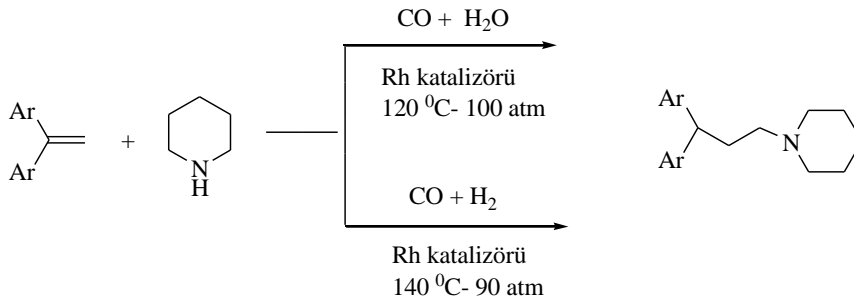


Şekil 2.14. Aktif amin bileşiklerinin sentezi

Genellikle, indirgeme ile aminleme iki basamaklıdır; enamini oluşturma ve ardından çift bağı sodyum borhidrat ile indirgeme [5].



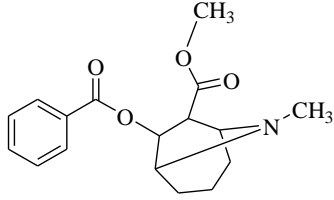
Şekil 2.15. Diisopromine sentezi



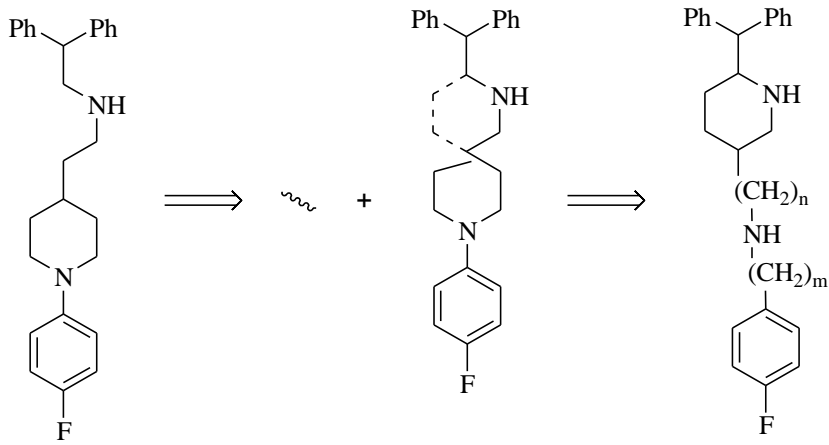
Şekil 2.16. Fenpiprane sentezi

Kokain kullanımının uluslar arası bir problem olduğundan, kokain bağımlılarının ilaçla tedavisinde kullanılacak bileşiklerin keşfi büyük önem taşımaktadır [6,16, 17]. Kokaine bağlı her üç monoamin taşıyıcı merkezi sinir sistemi (CNS;Central nervous system) molekülleri; dopamin taşıyıcı (DAT;Dopamine transporter), serotonin taşıyıcı (SERT;serotonine transporter) ve norepinepirin taşıyıcı (NET;norepinepirin transporter). Kokaine bağlı DAT'nın etkileri daha kuvvetlidir, böylece DAT için ilaçla doğrudan tedavi geliştirilmiştir [6]. Psikofarmakolojik araştırmalar dopamin

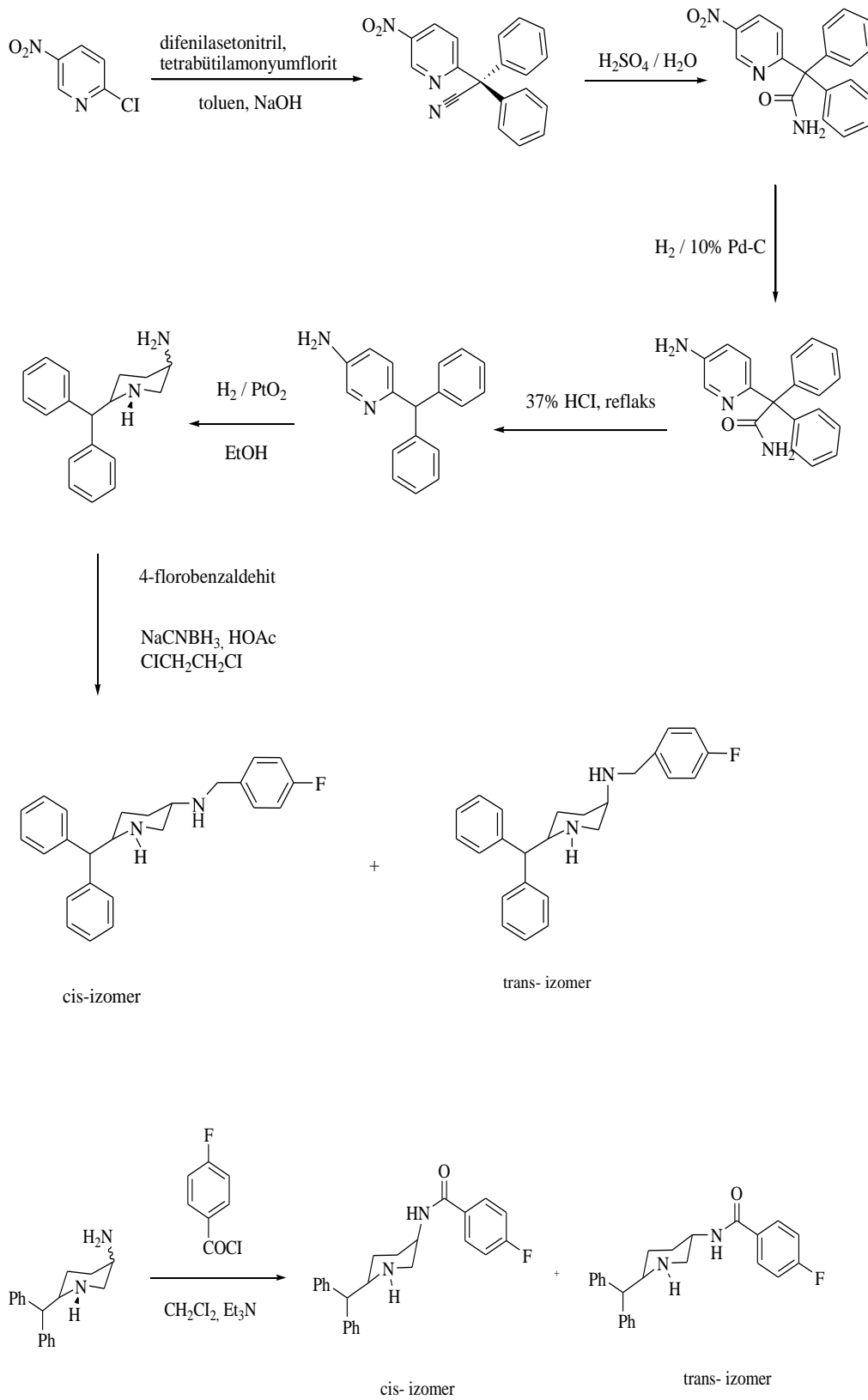
içeren ilaçların Parkinson ve şizofreni hastalığının tedavisi için kullanıldığını göstermiştir [18].



Şekil 2.17. Kokainin yapısı



Şekil 2.18. 2,5-disubstituted piperidin türevlerinin konformasyonel dönüşümü

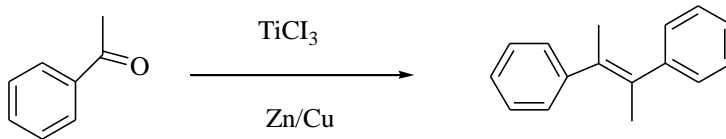


Şekil 2.19. Piperidin türevleri

Yapı- aktivite ilişkisi (SAR; structure-activity relationship), piperidin benzeri GBR ile çalışır. Amaç piperidin benzeri esnek yapıları değiştirmek daha sert, eğilmez yapmaktır [6].

2.3. McMurry Reaksiyonu

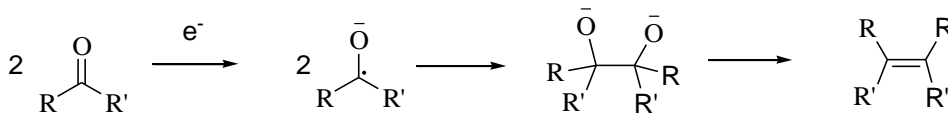
McMurry reaksiyonu iki keton veya aldehitin titanyum klorür bileşiği kullanılarak alken gruplarının elde edilmesidir. Potasyum, çinko, lityum alüminyum hidrür gibi çeşitli indirgeyici ajanlarla $TiCl_3$ veya $TiCl_4$ kombinasyonu içeren bir karbonil bağlama reaksiyondur [7]. Bir aldehit veya ketonun simetrik alken vermesi için McMurry uygun bir yöntemdir, ısıtma altında aldehit ve ketonlar alkenleri verirler [23].



Şekil 2.20. McMurry sentezi ile alken eldesi

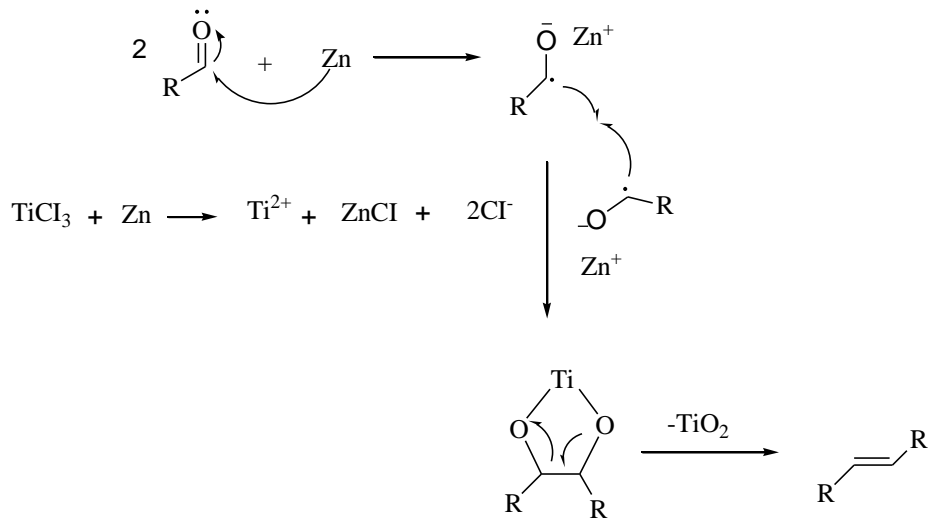
Karbonil bağlama reaksiyonu iki aşamada meydana geliyor;

- Başlangıçta keton veya aldehitin C-C bağının indirgenmesi dimerleşme
- 1,2-diolat ürününün deoksijenleme ile alken ürününü vermesi [8].



Şekil 2.21. McMurry reaksiyonunda elektron transferi

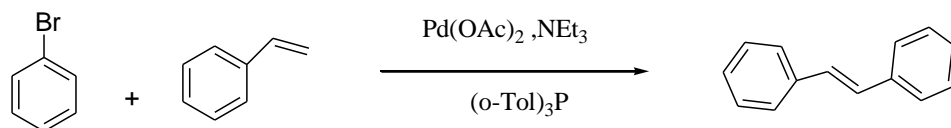
Reaksiyon mekanizması; [9]



Copenhagen üniversitesinden Nicola Sturh-Hansen, Danimarka, çalışmalarında McMurry bağlamanın aldehytlerin yanında ketonlar ilede düşük değerlikli titanyum varlığında yüksek verimli alken sentezlendiğini belirlemişlerdir [10].

2.4. Heck Reaksiyonu

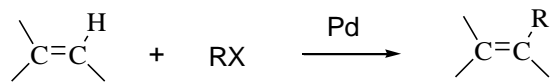
Mizoroki-Heck reaksiyonu diye de bilinen bu reaksiyon doymamış halojenürün aklenle ve güçlü baz paladyum katalizörlüğünde süstitüe alken elde etme reaksiyonudur [11]. Heck reaksiyonu C-C bağı kurmak için organik sentezler içinde en önemli sentezlerden biridir [24,25]. İlaç sentezinde uygulama çeşitliliği nedeniyle endüstriyel açıdanda oldukça önemlidir [24].



Şekil 2.22. Heck sentezi ile alken eldesi

Mizoroki ve Heck, aril iyodotlar ve çeşitli akenlerin reaksiyonlarından türetilmiş benzenin alkenizasyonunu belirleyip, genellikle akrilat ve stirenin karbono paladyum veya Pd(OAc)₂' yi bazların yerine fosfinsiz katalizör olarak kullanmıştır [11].

Heck reaksiyonu paladyum katalizörlüğünde alkil, aril ve vinil gruplarının aklene bir C-C bağlamasıdır. Pd eşliğinde Heck reaksiyonu ile çeşitli ürün ayırma ve geri dönüşüm reaksiyonları gerçekleştirilir [26].

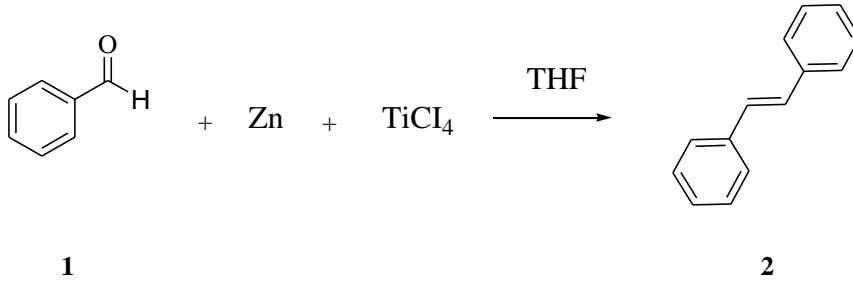


Heck reaksiyonları organopalladyum katalizörü varlığında gerçekleşir. Katalizör olarak trifenilfosfil, paladyum klorür veya paladyum(II) asetat kullanılabilir. Ligant olarak trifenilfosfin veya BINAP, baz olarak da trietileminpotasyum karbonat veya sodyum asetat kullanılır [12].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

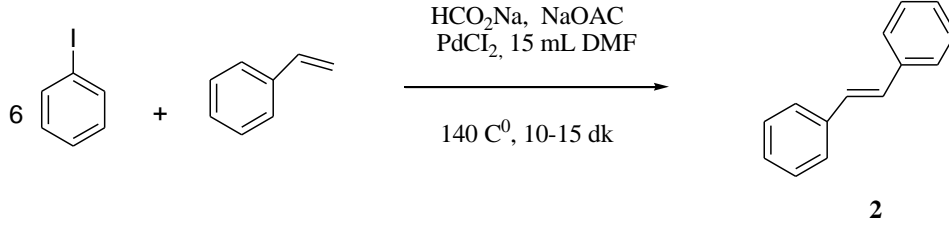
3.1. Deneysel Çalışmalar

3.1.1. Yöntem A: McMurry yöntemi ile (Z)-1,2-difeniletan (2) sentezi



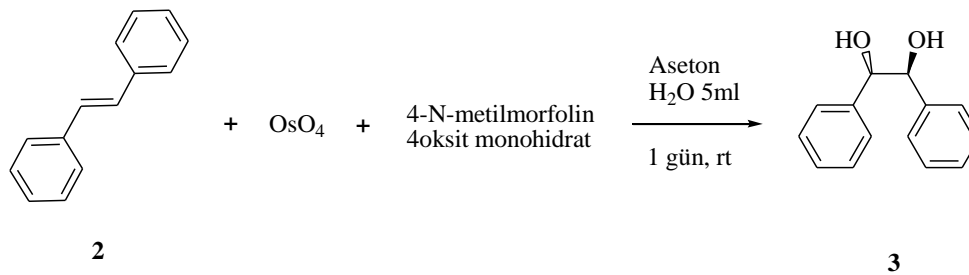
0,095 mol 6 g Zn 250 mL'lik dibi yuvarlak çift boyunlu balonda, balonun yarısına kadar doldurulmuş tetrahydroforan içinde çözüldü, bu karışım buz banyosunda 15-20 dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışım soğukken 5 mL titanyumtetraklorür ilave edildi. Balonun üzerine geri soğutucu takılarak 2 saat yağ banyosunda 100 °C'de karıştırılmaya devam edildi. Başlangıçta karışımın rengi koyu gri iken TiCl₄ ilavesi ile sarı-yeşil olduğu gözlemlendi, reflaks sırasında zamanla koyulaşmaya başladı. Daha sonra yağ banyosu alındı ve balon buz banyosunda 15-20 dk soğutuldu ve 0,035 mol 3,68 g benzaldehit ilave edildi. Soğutucu tekrar takılarak 2 saat yağ banyosunda yine 100 °C'de karıştırılmaya devam edildi. Oda sıcaklığına düşene kadar soğutulan çözeltiye amonyum klorür ilave edilerek çöktürüldü. Karışım ayırma hunisine alınarak diklorometan ve su ile yıkandı. Organik faz magnezyumsülfat ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzüldü ve döner buharlaştırıcıda buharlaştırıldı [13].

3.1.1. Yöntem A¹: Heck yöntemi ile (Z)-1,2-difeniletan (2) sentezi



İki boyunlu 100 mL' lik balon içinden argon gazı geçirildi. Balona NaOAc'tan 22,4 mmol 3 g, HCO₂Na'ten 3,6 mmol 0,24g, 4-iyodo benzenden 12 mmol 18,84 g, stirenden de 20 mmol 2,08 g ilave edildi. Bu karışım üzerine 15 mL dimetilforamid çözücüsü eklendi. Sıcaklık 140 C⁰'ye gelene kadar karıştırıldı. Sıcaklık Sıcaklık 140 C⁰' de iken PdCl₂ katalizöründen 0,080 g balona eklenerek 10-15 dk reflaks edildi ve renksiz olan çözelti kiremit kırmızısı rengine döndü. Reaksiyon süresince sistemden argon gazı geçirilmeye devam edildi. Reaksiyon sonunda madde 20 dk soğumaya bırakıldı. Daha sonra 100 mL etilasetat ile ekstrakte edilip ve üç kez suyla yıkandıktan sonra kalsiyum klorür ile kurutuldu. Huni ile süzgeç kağıdından süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen açık sarı renkteki stilben sıvısı buzdolabında soğutulularak kristallendirildi. Ürün eter/hegzan içinde saflaştırıldı. %95 verimle beyaz renkte kristaller elde edildi.

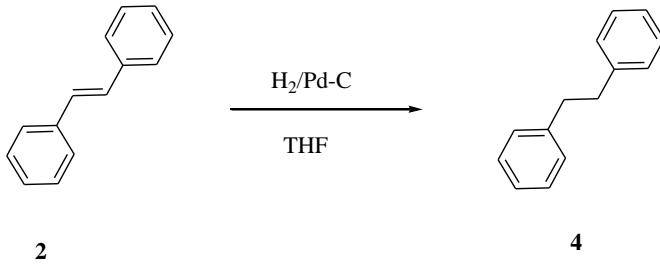
3.1.2. Yöntem B: Stilbenden 1,2difenildiol (3) sentezi



2,774 mmol 0,5g stilben iki boyunlu 100 mL'lik balonda 10 mL aseton içinde çözüldü, üzerine 5 mL su ilave edildi. 2,774 mmol 0,268g 4-N-metilmorfolin-4-oksit mono hidrat eklendi. Reaksiyon balonunda inert ortam sağlamak amacıyla argon gazı

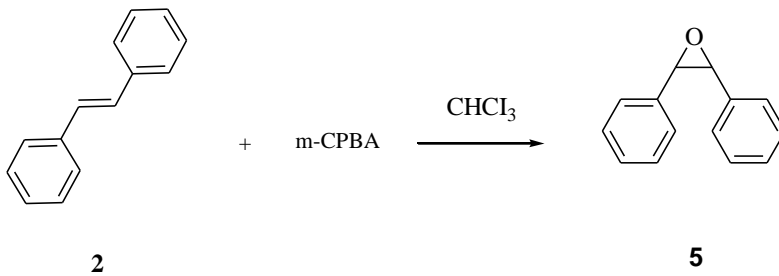
geçirildi. Asetonda çözülmüş OsO_4 çözeltisinden 20 mL ilave edildi. Reaksiyonun renginin siyah olduğu gözlemlendi. Balonun iki boynuna iki kat plastik balonda argon gazı takıldı. Reaksiyon oda sıcaklığında bir gün karıştırıldı. Bir gün sonunda reaksiyonun renginin berrak hale döndüğü gözlemlendi. Reaksiyon sonunda asetonun fazlası çektirildi. Daha sonra 100 mL etilasetat ile ekstrakte edildi ve üç kez suyla yıkandıktan sonra kalsiyum klorür ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzülür ve döner buharlaştırıcıda buharlaştırıldı.

3.1.3. Yöntem C: 1,2-difenilethan (4) sentezi



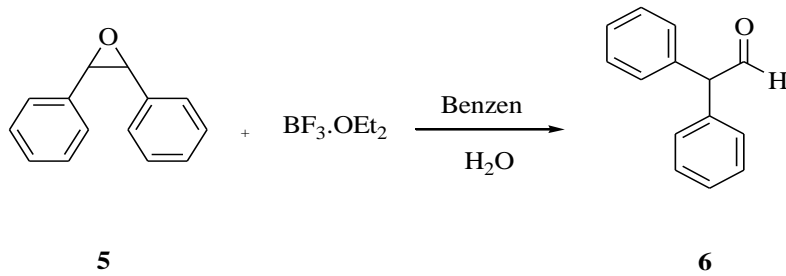
2,774 mmol 0,5 g stilben iki boyunlu 100 mL'lik balonda 50 mL tetrahidrofuran içinde çözüldü, üzerine paladyum katalizörü eklendi. Reaksiyon balonunun iki boynuna iki kat plastik balonda hidrojen gazı takıldı. Reaksiyon oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde karışım selitten süzülür. Daha sonra 100 mL diklorometan ile ekstrakte edildi ve üç kez suyla yıkandıktan sonra magnezyum sülfat ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzülür ve döner buharlaştırıcıda buharlaştırıldı.

3.1.4. Yöntem D: 2,3-difenilokziran (5) sentezi



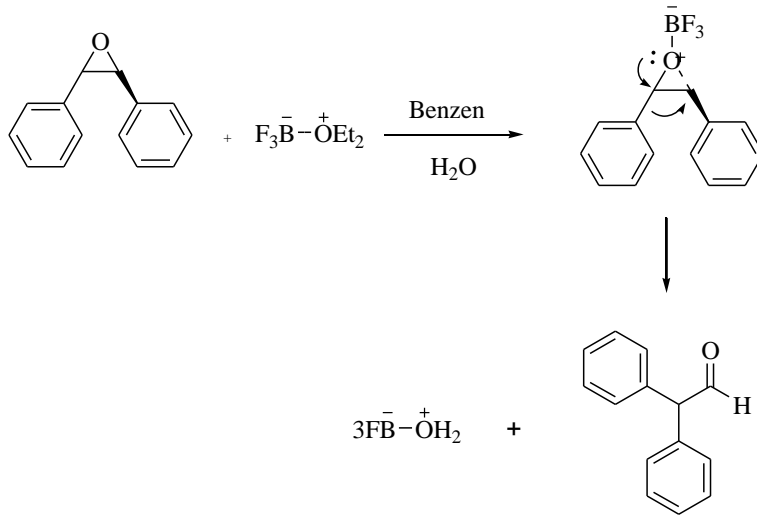
2 mmol 0,360g stilben ve 3,6 mmol 0,720g m-CPBA 100 mL'lik çift boyunlu dibi yuvarlak balona 60ml kloroform konarak manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Balonun üzerine geri soğutucu takılarak 60 saat yağ banyosunda 80 °C de karıştırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan karışıma doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi eklenerek 30dk karıştırıldı. Bu sırada karışımda açık sarı-beyaz renkte bir faz oluştu. Çözelti ayırma hunisine alınarak 100 mL diklorometan ilave edildi ve üç kez 100 mL su ile yıkandı. Organik faz magnezyum sülfat ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzüldü ve döner buharlaştırıcıda buharlaştırıldı. Saf epoksit elde edildi [14].

3.1.5. Yöntem E: 2,2-difenilasetaldehit (6) sentezi

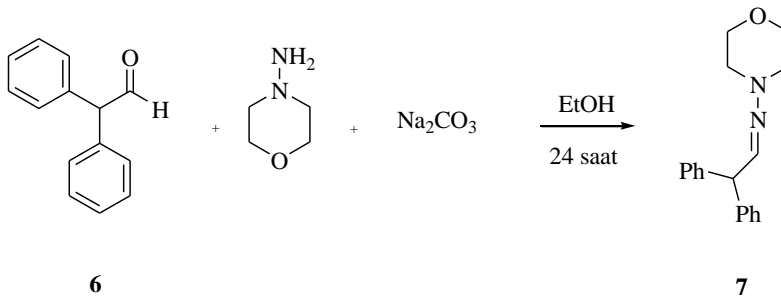


3 mmol 0,588 g trans-stilben oksit dibi yuvarlak 100 mL' lik çift boyunlu balonda 7 mL benzen ile manyetik karıştırıcıda karıştırılarak çözüldü. Çözeltiye 1,5 mmol 2 mL borontrifloriddietiler, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, eklendi beş dakika karıştırıldı. Trans epoksitten dolayı sarı renkte olan çözelti borontrifloriddietiler ilavesi ile kahverengi oldu. Karışıma 10 mL su ilave edildi beş dakika karıştırıldı, bu sırada renk açılmaya başladı. Karışımındaki benzeni uzaklaştırmak için madde döner buharlaştırıcıda buharlaştırıldı. Benzen uzaklaştıktan sonra kalan kısım ayırma hunisine alındı 100 mL diklorometan ilave edildi ve üç kez 100 mL su ile yıkandı. Organik faz magnezyum sülfat ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzüldü ve döner buharlaştırıcıda buharlaştırıldı [15].

Reaksiyon mekanizması; [27]



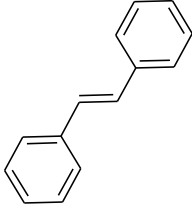
3.1.6. Yöntem F: N-(2,2-difeniletilden)morfolin-4-amin (7) sentezi



100 mL' lik dibi yuvarlak çift boyunlu balona 2,5 mmol 500 mg 2,2-difenilasetaldehit, 3 mmol 309,5 mg morfolin-4-amin ve 3 mmol 321 mg sodyum karbonat konuldu ve etil alkolde çözüldü. Balona geri soğutucu takıldı yağ banyosunda 65 °C' de gece boyunca karıştırıldı. Başlangıçta bulanık beyaz-turuncu renkteki karışımın gece sonunda bulanık beyaz-kahverengini aldığı gözlemlendi. Karışım ayırma hunisine alındı, 100 mL diklorometan ilave edildi ve üç kez su ile yıkandı. Organik faz magnezyum sülfat ile kurutuldu, huni ile süzgeç kağıdından süzülme döner buharlaştırıcıda buharlaştırıldı. Elde edilen sarı yağimsı ham ürün kolon kromatografisinde alüminada diklorometan çözeltisinden geçirilerek

saflaştırıldı. Bu madde daha sonra kromotogramda hegzan:etilasetat (1:9) çözeltilisinden geçirilerek ileri derecede saflaştırıldı.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

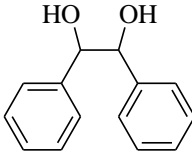


2

(Z)-1,2-difeniletene: 3,68g (0,035 mol) benzaldehit ve 6g (0,095 mol) Zn kullanılarak yöntem A' ya göre % 71 verimle 4,5g (0,025 mol), yöntem A^{1'} e göre %95 verimle 2 nolu bileşik elde edildi.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 4,67 (2H, s), 7,1 (2H, d), 7,2 (2H, t), 7,3 (4H, t)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=.126 (4C), 127 (2C), 128 (2C), 129(4C), 135(2C)

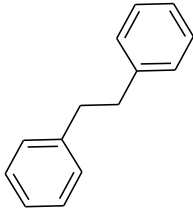


3

1,2-diphenylethane-1,2-diol : 0,5g (2,774 mmol) stilben ve 0,268g (2,774 mmol) 4-N-metilmorfolin-4-oksit mono hidrat kullanılarak yöntem B' ye göre % 85 verimle 3 nolu bileşik elde edildi.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 1,5 (2H), 7,1 (2H, s), 7,2-7,5 (10H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=. 79 (2C), 127,4 (4C), 128,1 (2C), 128,3 (2C), 140 (2C)

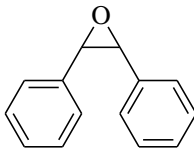


4

1,2-difenilethan: 2,774 mmol 0,5g stilben ve H₂, Pd-C kullanılarak yöntem C ye göre % 80 verimle 4 nolu bileşik elde edildi.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 2,9 (4H, s), 7,1 (2H, d), 7,2 (4H, t), 7,3 (4H, t)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=.38,2 (2C), 128,2 (2C), 128,6 (4C), 128,7 (4C), 142 (2C)

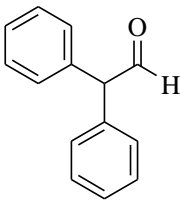


5

2,3-difenilokziran: 0,360g (2 mmol) stilben, 0,720g m-CPBA kullanılarak yöntem B' ye göre % 84 verimle 0,313g (1,6 mmol) 5 nolu bileşik elde edildi.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 3,9 (2H, s), 7,5 (10H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=.63,2 (2C), 125,9 (4C), 128,7 (2C), 128,9 (4C), 137,5 (2C)

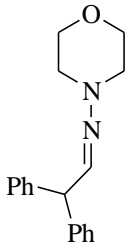


6

2,2-difenilasetaldehyt: 0,588g (3 mmol) trans-stilben kullanılarak yöntem C' ye göre % verimle 6 nolu bileşik elde edildi.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,9 (1H, s), 7,1 (4H, t), 7,2 (2H, d), 7,4 (4H, t), 9,9 (1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =.64 (1C), 127 (2C), 129 (4C), 130 (4C), 198 (1C)



7

N-(2,2-difeniletiliden)morfolin-4-amin:500 mg (2,5 mmol) 2,2-difenilasetaldehyt, 309,5 mg (3 mmol) morfolin-4-amin ve 321 mg (3 mmol) Na_2CO_3 kullanılarak yöntem D' ye göre % verimle 7 nolu bileşik elde edildi.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3 (2H,), 3,8 (2H,), 4,9 (1H,), 7,1 (4H, t), 7,2 (2H, d), 7,3 (4H, t), 7,35 (1H,)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 52,4 (1C), 66,6 (2C), 77 (2C), 128 (6C), 141 (2C), 142 (2C)

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

2 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.1) 4,67 ppm' de CH proton pikleri görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.2) görüleceği gibi ikişer tane 127 ppm' de CH karbonu pikleri ve 135 ppm' de fenil grubunu çift bağa komşu karbon pikleri bulunmaktadır.

3 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil 3) 1,5 ppm' de OH grubunun proton pikleri ve 7,1 ppm' de singlet olarak OH gruplarını bağlı olduğu karbon atomunun proton pikleri görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.4) 79 ppm' de OH grubunun bağlı olduğu karbon atomu pikleri görülmektedir.

4 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.5) 2,9 ppm' de CH_2 grubunun dört protonunun singlet piki görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.6) CH_2 grubunun 38,2 ppm deki karbon pikleri ve 142 ppm' de fenil grubunun CH_2 ' e bağlı karbon pikleri görülmektedir.

5 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.7) 3,9 ppm' de oksijene bağlı komşu karbon atomlarının singlet olarak iki protonu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.8) 63,2 ppm' de oksijene komşu iki karbon atomu pikleri bulunmaktadır.

6 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.9) 4,9 ppm' de fenil gruplarına bağlı karbon atomunun bir proton piki ve 9,9 ppm' de görülen aldehit protonu görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.10) 44,7 ppm' de alifatik CH karbonu piki ve 196,7 ppm' de aldehitin $\text{C}=\text{O}$ grubunun karbon piki görülmektedir.

7 nolu bileşimin ^1H NMR spektrumunda (Şekil A.11) 2,9 ppm' de morfolin grubundaki oksijene komşu karbonun iki protonu, 3,67 ppm' de azota komşu karbonun iki protonu, 4,1 ppm' de fenil gruplarına bağlı alifatik karbon atomunun piki ve 7,5 ppm' de imine bağlı karbon atomunun protonu görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.12) 52,4 ppm' de imine komşu karbon piki, 52,4 ppm' de fenil gruplarına bağlı karbon piki, 66,6 ppm' de morfolin grubunun azota bağlı iki karbon atomunun piki ve 77 ppm' de oksijene komşu iki karbonun atomunun piki bulunmaktadır.

Bu sonuçlardan sentezini hedeflediğimiz N-(2,2-difeniletilden)morfolin-4-amin molekülünün elde edildiğini söyleyebiliriz.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Benzaldehitden çıkılarak $TiCl_4$ ve Zn kullanılarak (McMurry reaksiyonu) trans-stilben sentezi yüksek verimle elde edildi. Diğer taraftan İyodobenzen çıkış bileşiği olarak kullanılarak Paladyum katalizörleri ile (Heck reaksiyonu) aynı ürün elde edildi. Bu aşamada McMurry ve Heck reaksiyonlarının yapılaş şartlarının öğrenilmesi hedeflenmişti. Her iki çalışmada da yüksek verimle stilben sentezi gerçekleştirilmiştir.

Her iki reaksiyonun birbirlerine karşı avantaj ve dezavantajları olduğu gözlemlendi. McMurry reaksiyonunda kullanılan $TiCl_4$ ve Zn nin Heck reaksiyonunda kullanılan Pd katalizörlerine kıyasla daha ekonomik olduğu, diğer taraftan Heck reaksiyonunun yapılmasının ve ürünlerin saflaştırılma işlemlerinin daha kolay gerçekleştiği gözlemlendi.

Ticari olarak satılan stilbenin yeniden sentezlenmesindeki amaç stilbenden çıkılarak hedef ürüne gidildiğinde sonuç ürününü türevlendirme olasılığının son derece zor olmasıdır. Eğer çıkış bileşiklerinin türevlerinden yola çıkılacak olursa istenilen aktif grupları içeren yeni türevler sentezleme imkanı sağlamaktadır.

Bu çalışmada hedeflenen reaksiyon şartlarının sağlanması ve literatürde olmayan nihai iminin sentezi gerçekleştirildi.

Uzun vadede çıkış bileşiklerinin türevlerinden çıkılarak iminin farklı türevleri sentezlenebilir. Daha sonra bu imin bileşiklerinden doymuş amin bileşiklerine geçilebilir ve bu ürünlerin biyolojik özellikleri incelenebilir.

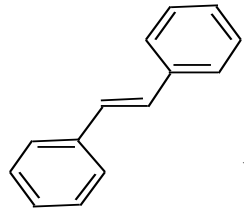
KAYNAKLAR

- [1] BOTTEGHI, C., PAGANELLI, S., MARCHETTI, M., PANNOCCHIA, P., Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of 1,1-bis(p-fluorophenyl)ethene and 3,3-bis(p-fluorophenyl)propene, *Journal of Molecular Catalysis A:Chemical* 143, 233-241,1999.
- [2] XING, C. H., LIU P. T., ZHENG, J. R., NG, L., ESPOSITO, M., HU, O. S., Rh(1)/diene-Catalyzed Addition Reactions of Aryl/Alkenylboronic Acids with Aldehydes, *Tetrahedron Letters* 50, 4953-4957, 2009.
- [3] OI, S., MORO, M., ITO, H., HONMA, Y., MIYONO, S., INOUE, Y., Rhodium-Catalyzed Conjugate Addition of Aryl- and Alkenyl-Stannanes to α,β -unsaturated carbonyl Compounds, *Tetrahedron* 58, 91-97, 2002 .
- [4] RISI, C. D., FERRARO, L., POLLINI, G. B., TANGANELLI, S., VALENTE, F., VERANESE, A. C., Efficient Synthesis and Biological Evaluation of two modafinil Analogues, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16, 9904-9910 , 2008.
- [5] BOTTEGHI, C., CAZZOLATO, L., MARCHETTI, M., PAGANELLI, S., New Synthetic Route to Pharmacologically Active 1-(N,N-dialkylamino)-3,3,-diarylpropanes Via Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of 1,1-diarylethenes, *J. Org. Chem.*, 60, 6612-6615, 1995.
- [6] DUTTA, A. K., DAVIS, M. C., REITH, M. E. A., Rational Design and Synthesis of Novel 2,5-disubstituted cis- and trans- piperidine Derivatives Exhibiting Differential Activity for the Dopamine Transporter, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11, 2337-2340, 2001.
- [7] McMurry Reaction, http://en.wikipedia.org/wiki/McMurry_reaction 5 Ağustos 2009.
- [8] McMurry, J.E., Carbonyl-Coupling Reactions using Low-Valent Titanium, *Chem. Rev.* 89, 1513-1524, 1989.
- [9] McMurry Reaction, http://www.organic_chemistry.org/namedreactions/McMurry_reactions.shtml 17 Aralık 2009.
- [10] STUHR-HANSEN, N., Utilization of Microwave Heating in The McMurry Reaction for Facile Coupling of Aldehydes and Ketones to Give Alkenes,

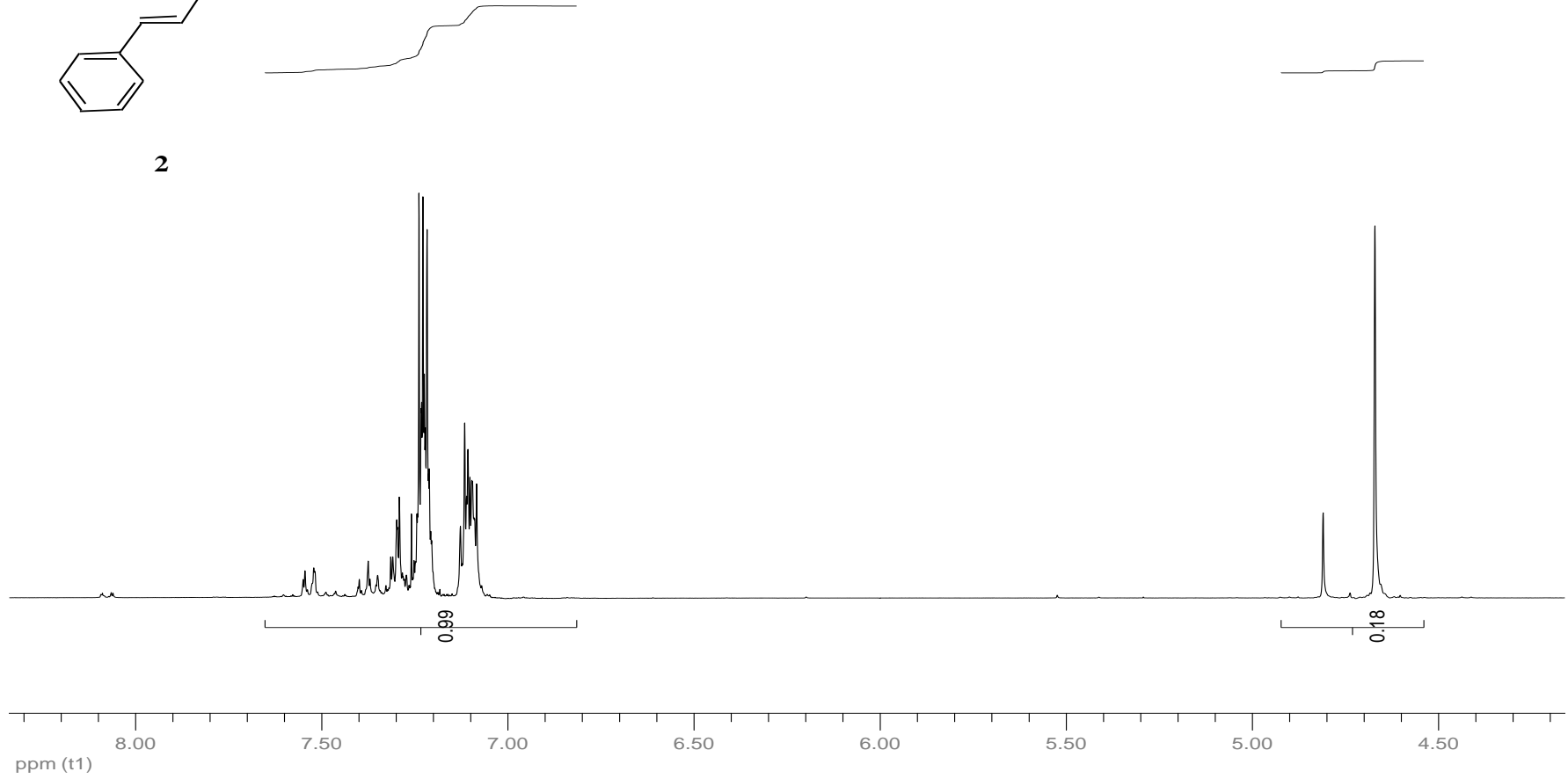
- Tetrahedron Lett, 46, 5491, 2005.
- [11] TSUJI, J., Palladium Reagents and Catalysts New Perspectives for the 21 st. Century, John Wiley & Sons Ltd, 110-111-125-132, 2004.
- [12] Heck Reactions, http://en.wikipedia.org/wiki/Heck_reaction, 21 Aralık 2009.
- [13] RAJAKUMAN, P., SWAROOP, M. G., The Use of McMurry Coupling for the Synthesis of Indolophones and cis-stilbenophones, Tetrahedron Letters 45, pp. 6165-6167, 2004.
- [14] PAQUETTE, L. A., BARRETT, J.H., 2,7-Dimethyloxepin, Org. Syntheses Coll. Vol. 5, p. 467, 1973; Vol. 49, p. 62, 1969.
- [15] REIF, D.J., HOUSE, H.O., Diphenylacetaldehyde, Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, p. 375, 1963; Vol. 38, p.26, 1958.
- [16] DAR, D. E., THIRUVAZHÌ, M., ABRAHAM, P., KÌTAYAMA, S., KOPAJTÌC, T.A., GAMLIÈL, A., SLUSHER, B.S., CARROLL, F.I., UHL, G.R., Structure-Activity Relationship of Trihexyphenidyl Analogs with Respect to the Dopamine Transporter in the on Going Search for a Cocaine Inhibitor, Eur J Med Chem, 40(10),1013-1021, 2005.
- [17] DEUTSCH, H. M., YE, X., SHÌ, Q., LIÙ, Z., SCHWERÌ, M. M., Synthesis and Pharmacology of Site Specific Cocaine Abuse Treatment Agents: a New Synthesis Methodology for Methylphenidate Analogs Based on the Blaise Reaction, Eur J Med Chem., 36(4), 303-311, 2001.
- [18] TSUKADA, H., NÌSHIYAMA, S., KAKIUCHÌ, T., OHBA, H., SATO, K., HARADA, N., NAKANÌSHÌ, S., Isoflurane Anesthesia Enhances the Inhibitory Effects of Cocaine and GBR12909 on Dopamine Transporter: PET Studies in Combination with Microdialysis in the Monkey Brain, Brain Research, 849, 1-2, 85-96, 1999.
- [19] SCHNOLL, R.A., WÌLEYTO, E. P., PÌNTO, A., LEONA, F., GARÌTÌ, P., SÌEGEL, S., PERKÌNS, K.A., DACKÌS, C., HEÌTJAN, D. F., BERRETTÌNÌ, W., LERMAN, C., A Placebo-Controlled Trial of Modafinil for Nicotine Dependence, Drug Alcohol Depend., 98 (1-2), 86-93, 2008.
- [20] EILBRACHT, P., RISCHE, T., One-Pot Synthesis of Pharmacologically Active Secondary and Tertiary 1-(3,3-Diarylpropyl)amines via Rhodium-Catalysed Hydroaminomethylation of 1,1-Diarylethenes, Tetrahedron, 55, 1915-1920, 1999.
- [21] SCHMIDT, A., MARCHETTI, M., EILBRACHT, P., Regioselective Hydroaminomethylation of 1,1-diaryl-allyl-alcohols: a New Access to 4,4-diarylbutylamines, Tetrahedron, 60, 11487-11492, 2004.

- [22] SWART, K., J., SUTHERLAND, F., C., H., VAN ESSEN, G., H., HUNDT, H., K., L., HUNDT, A., F., Determination of Fluspirilene in Human Plasma by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry with Electrospray Ionisation, *Journal of Chromatography*, A828, 219-227, 1998.
- [23] HANSEN, N., S., Utilization of Microwave Heating in the McMurry Reaction for Facile Coupling of Aldehydes and Ketones to Give Alkenes, *Tetrahedron Letters*, 46, 5491-5494, 2005.
- [24] LU, G. I. P., CAI, C., The Heck Reaction in Aqueous Micelles, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 355, 1-3, 20, 2010.
- [25] JIANG, J., Z., CAI, C., In Situ Formation of Dispersed Palladium Nanoparticles in Microemulsion: Efficient Reaction System for Ligand-Free Heck Reaction, *Journal of Colloid and Interface Science*, 299, 2, 938-943, 2006.
- [26] BHANAGE, B., M., FUJITA, S., ARAI, M., Heck Reactions with Various Types of Palladium Complex Catalysts: Application of Multiphase Catalysis and Supercritical carbon dioxide, *Journal of Organometallic Chemistry* 687, 211-218, 2003.
- [27] PICIONE, J., MAHMOOD, S., J., GILL, A., HILLIARD, M., HOSSAIN, M., M., Selective Isomerization of Aryl Substituted Epoxides to Aldehydes Via Iron Lewis Acid Catalysis, *Tetrahedron Letters*, 39, 2681-2684, 1998.

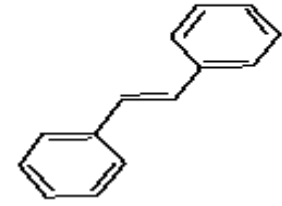
EKLER



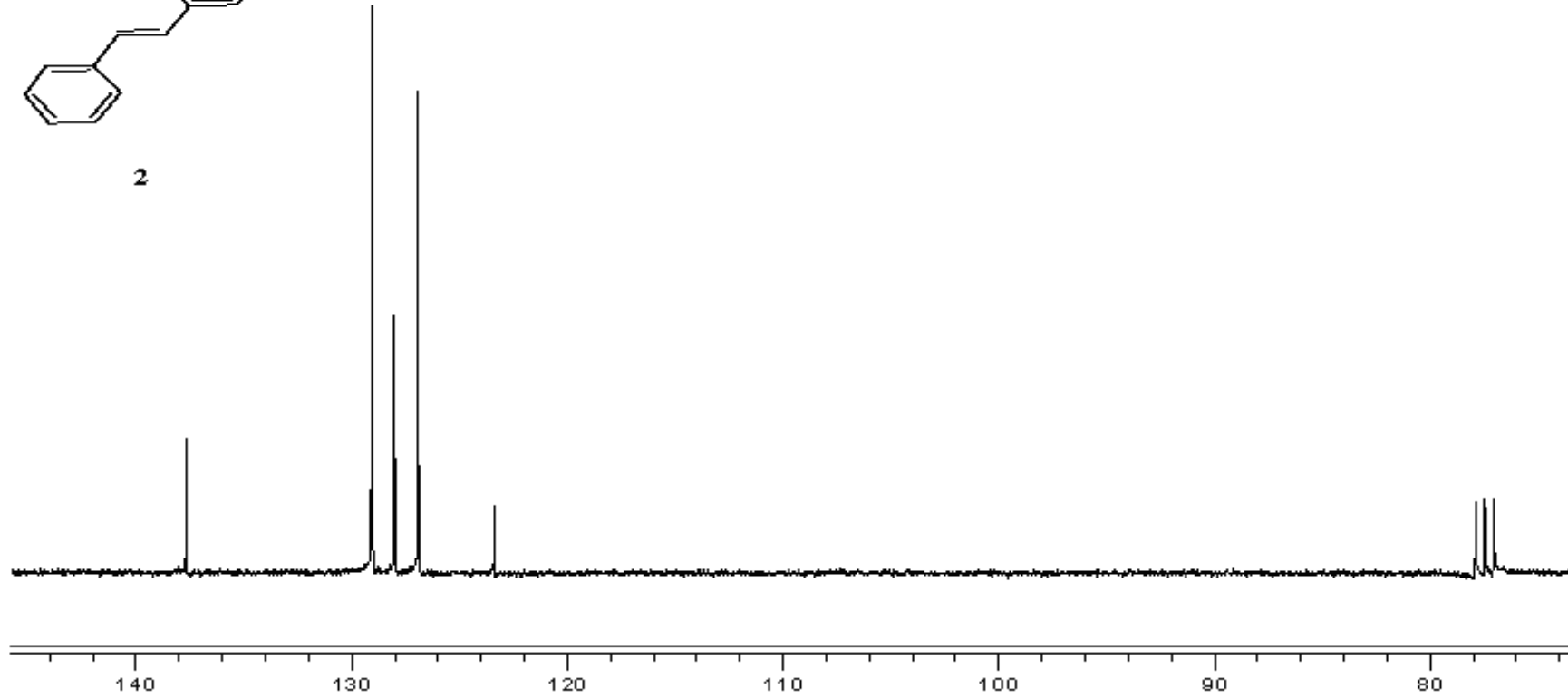
2



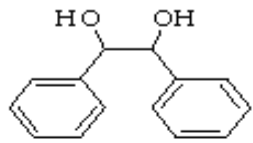
ŞekilA.1. (Z)-1,2-difeniletlen (2) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



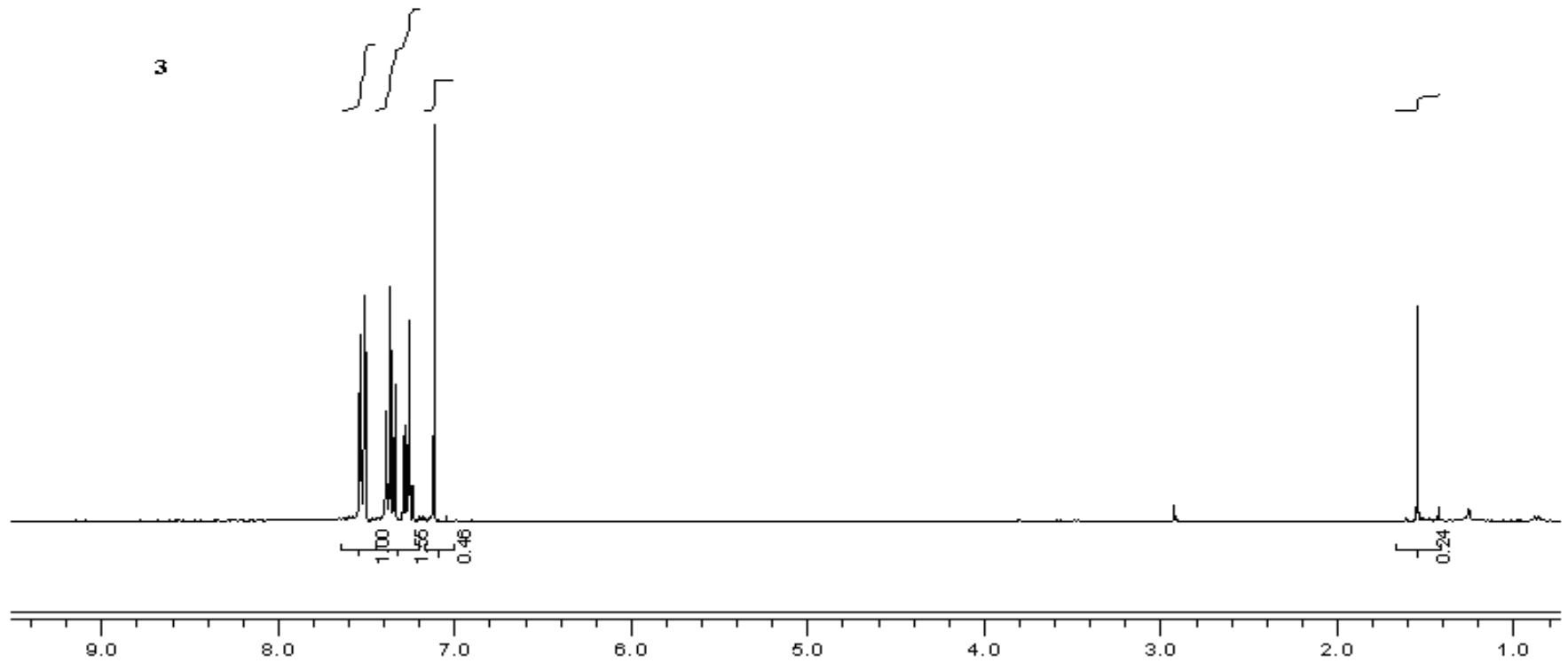
2



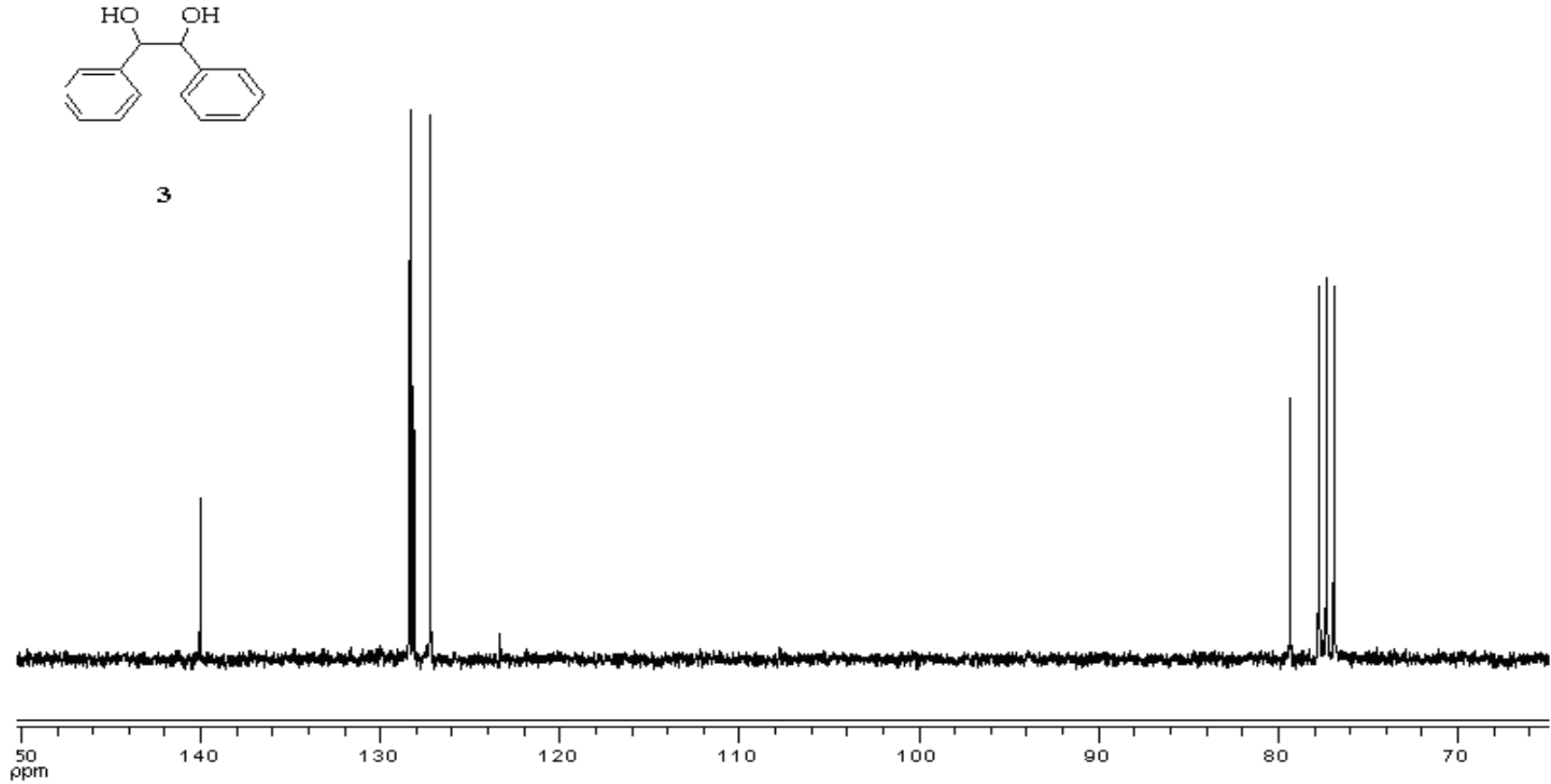
Şekil A.2. (Z)-1,2-difeniletene (2) molekülünün ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



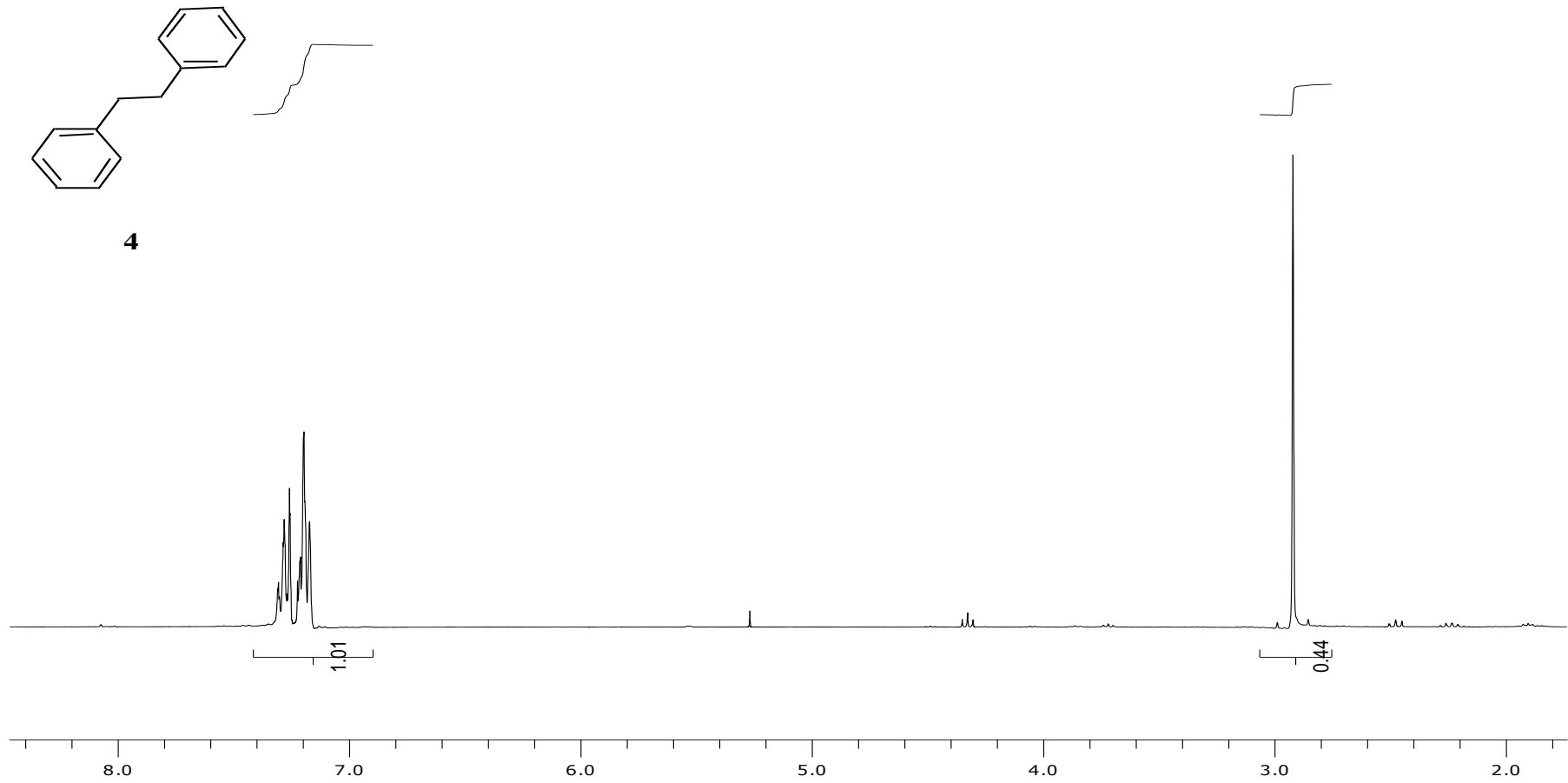
3



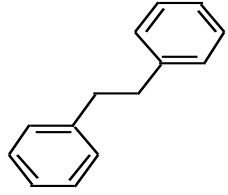
Şekil A.3. Stilbenden 1,2difenildiol (3) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



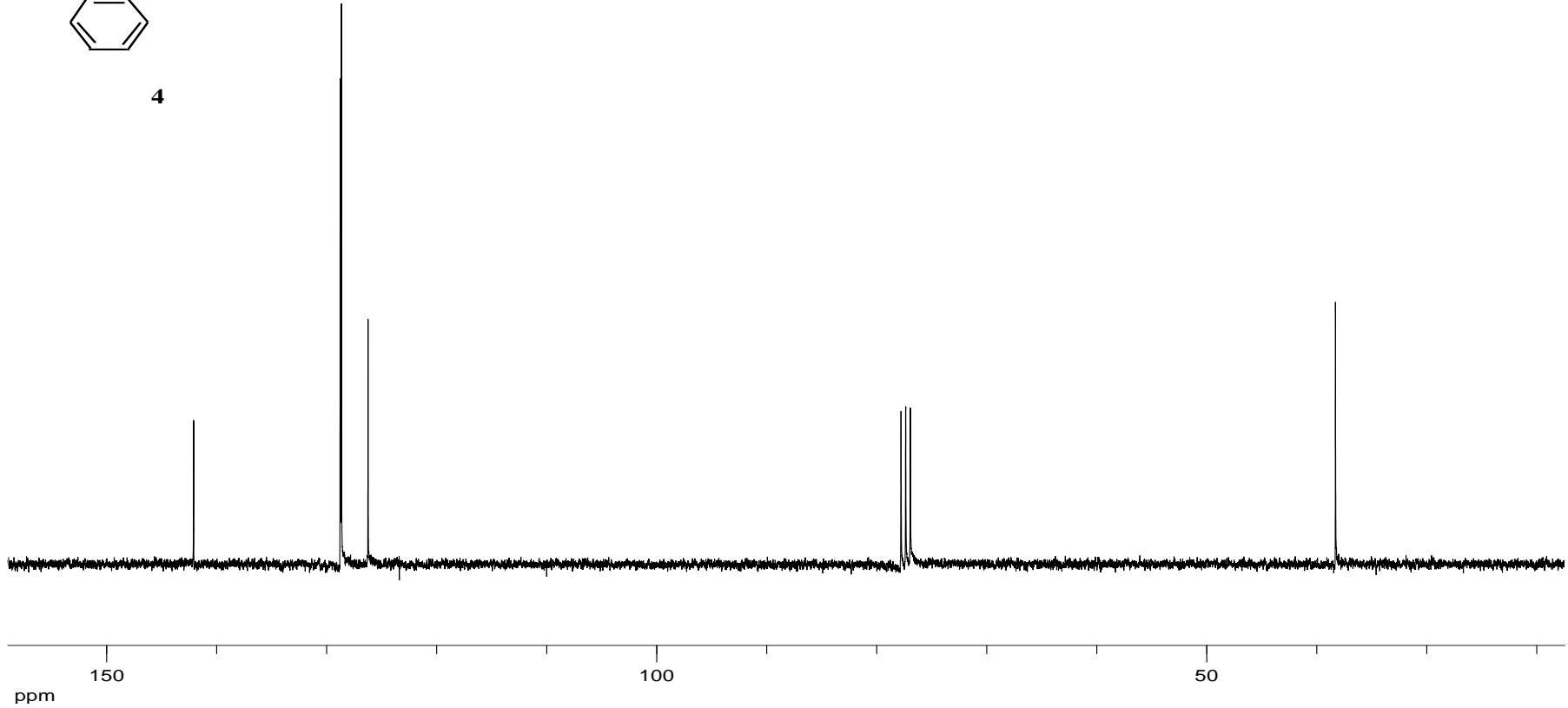
Şekil A.4. Stilbenden 1,2difenildiol (3) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



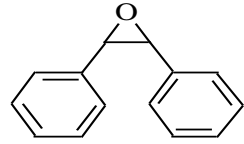
Şekil A.5. 1,2-difenilethan (4) molekülünün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



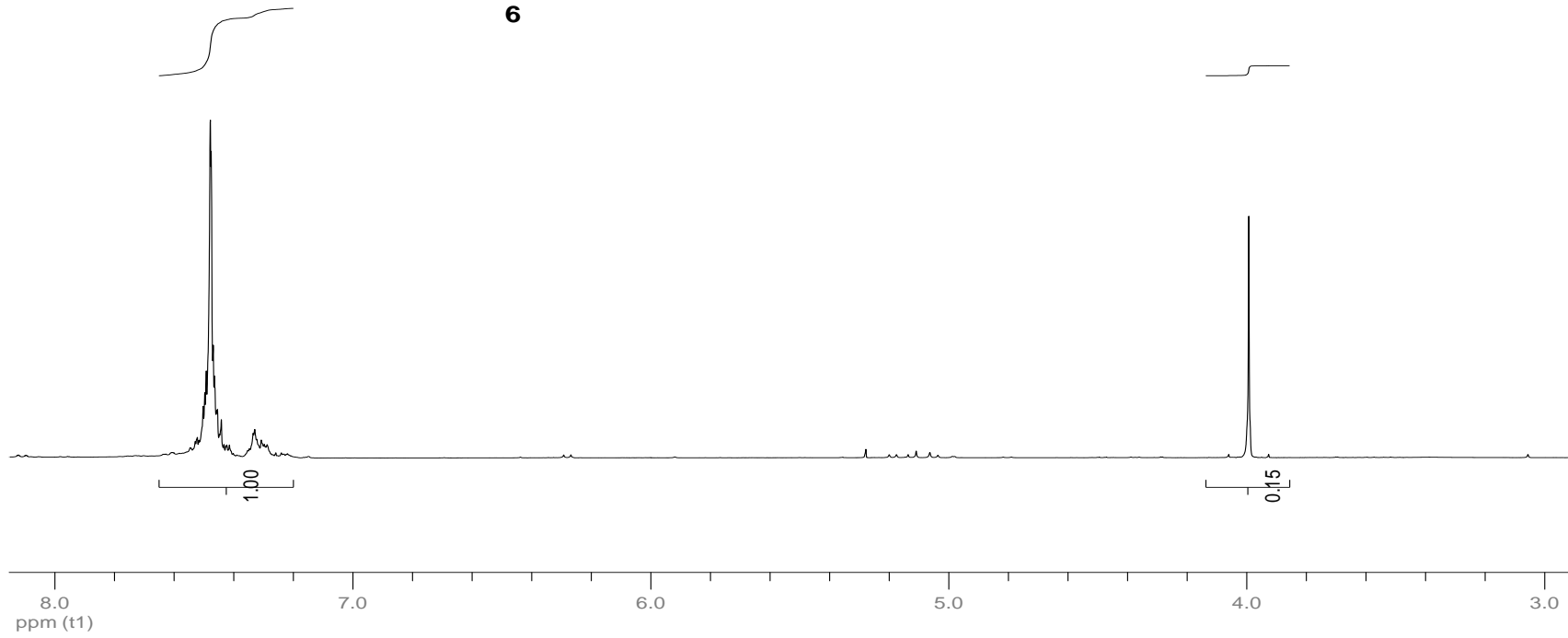
4



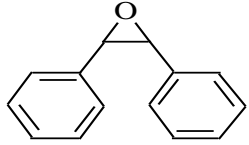
Şekil A.6. 1,2-difenilethan (4) molekülünün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



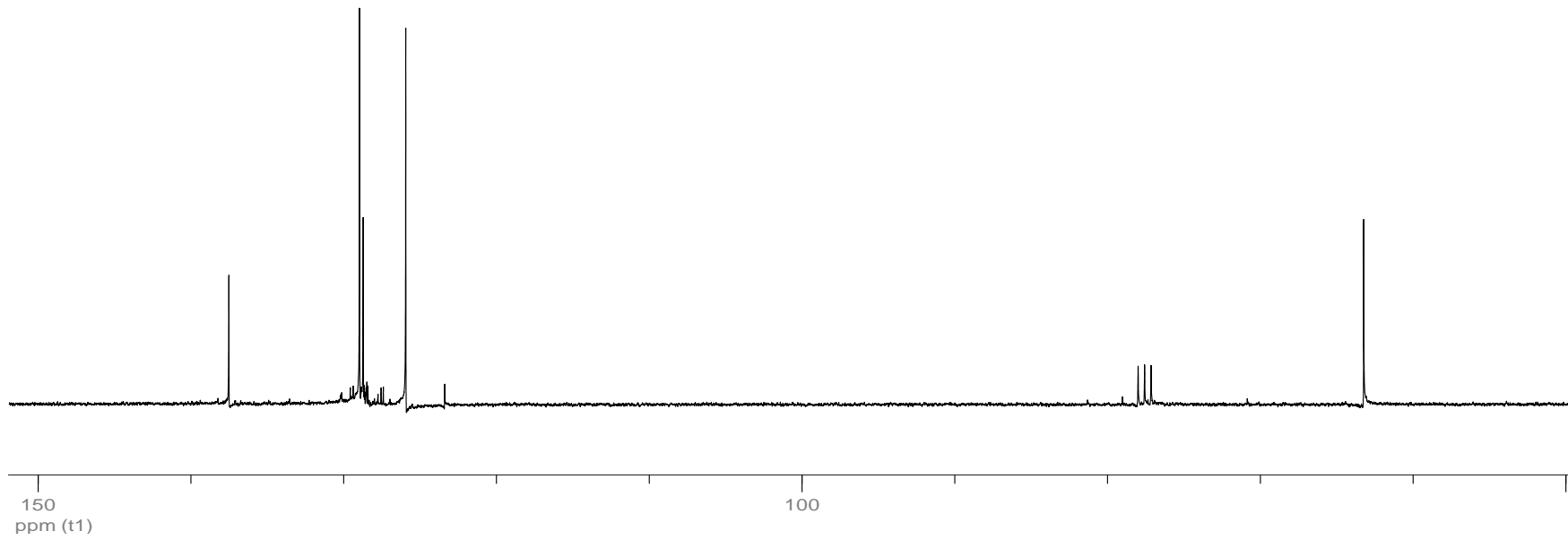
6



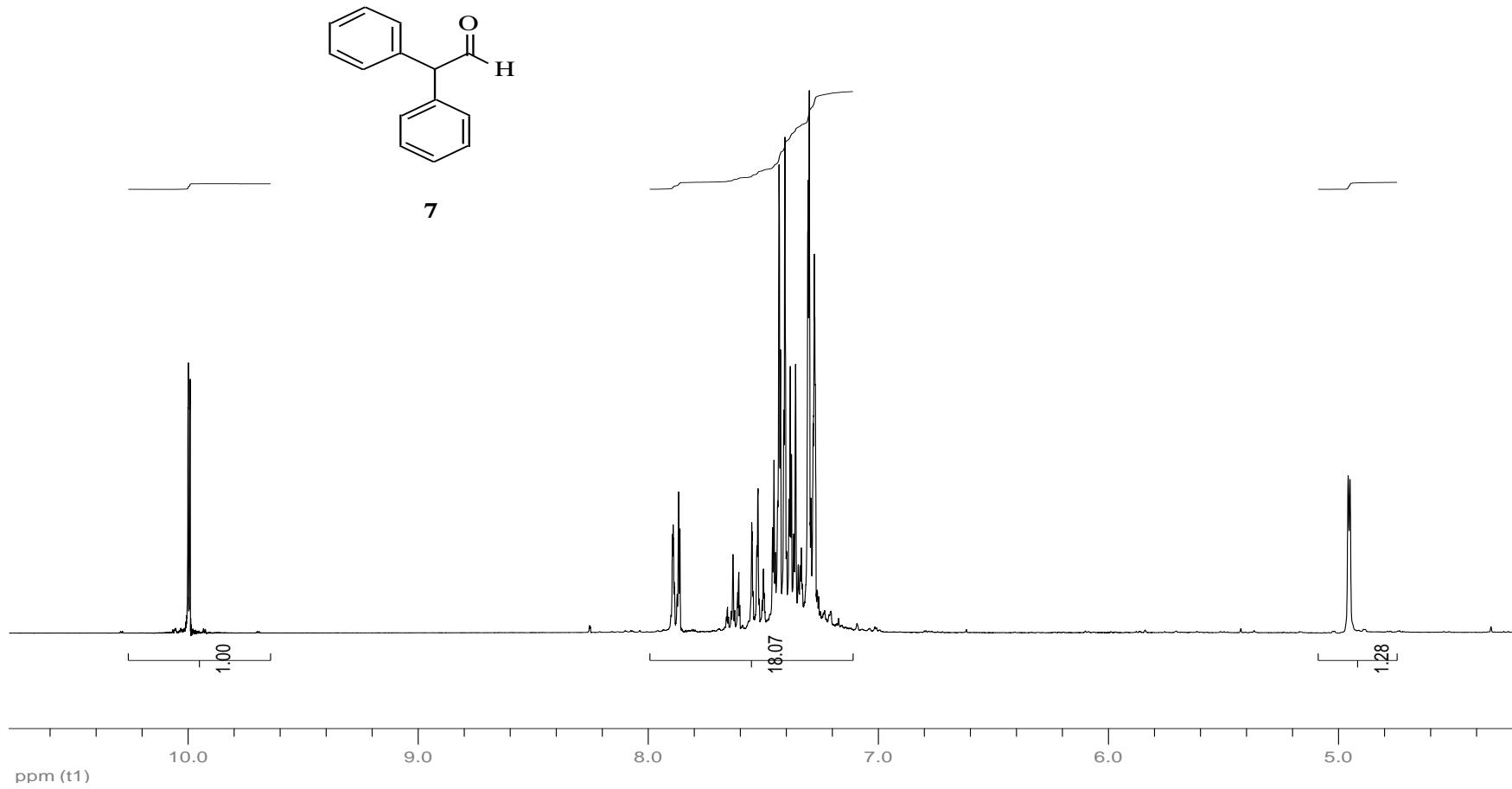
Şekil A.7. 2,3-difenilokziran (5) molekülün ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



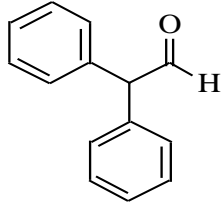
6



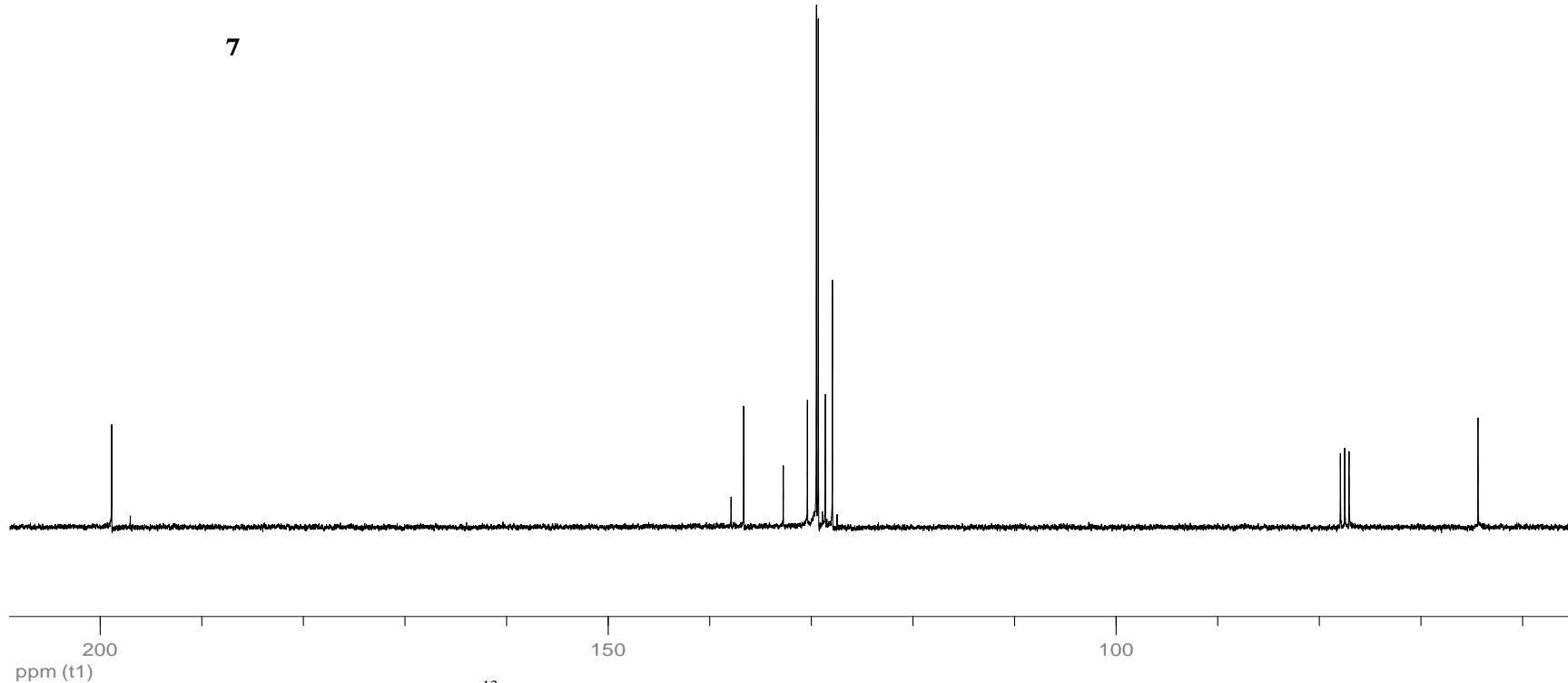
Şekil A.8. 2,3-difenilokziran (5) molekülün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



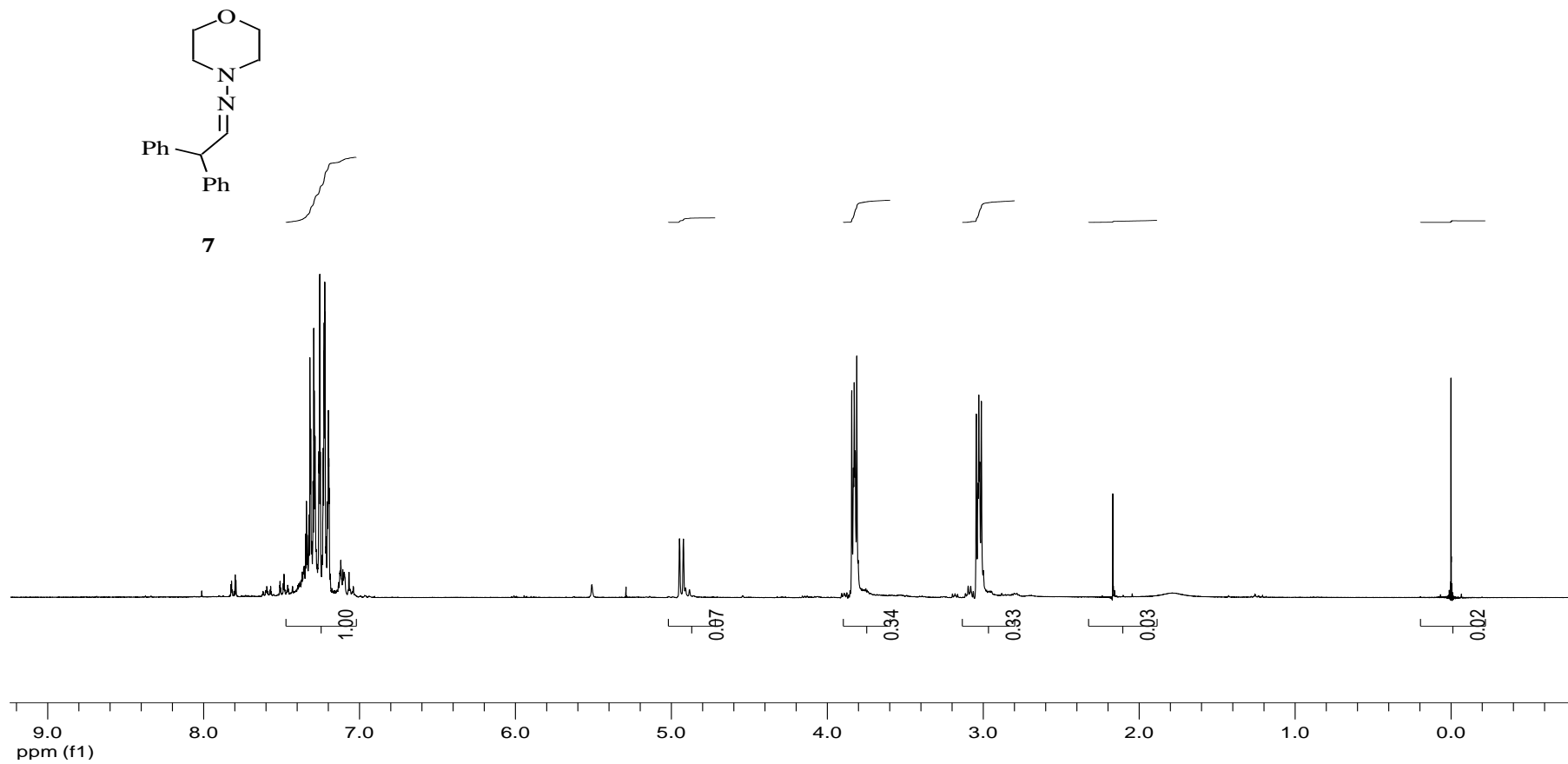
Şekil A.9. 2,2-difenilasetaldehit (6) molekülün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



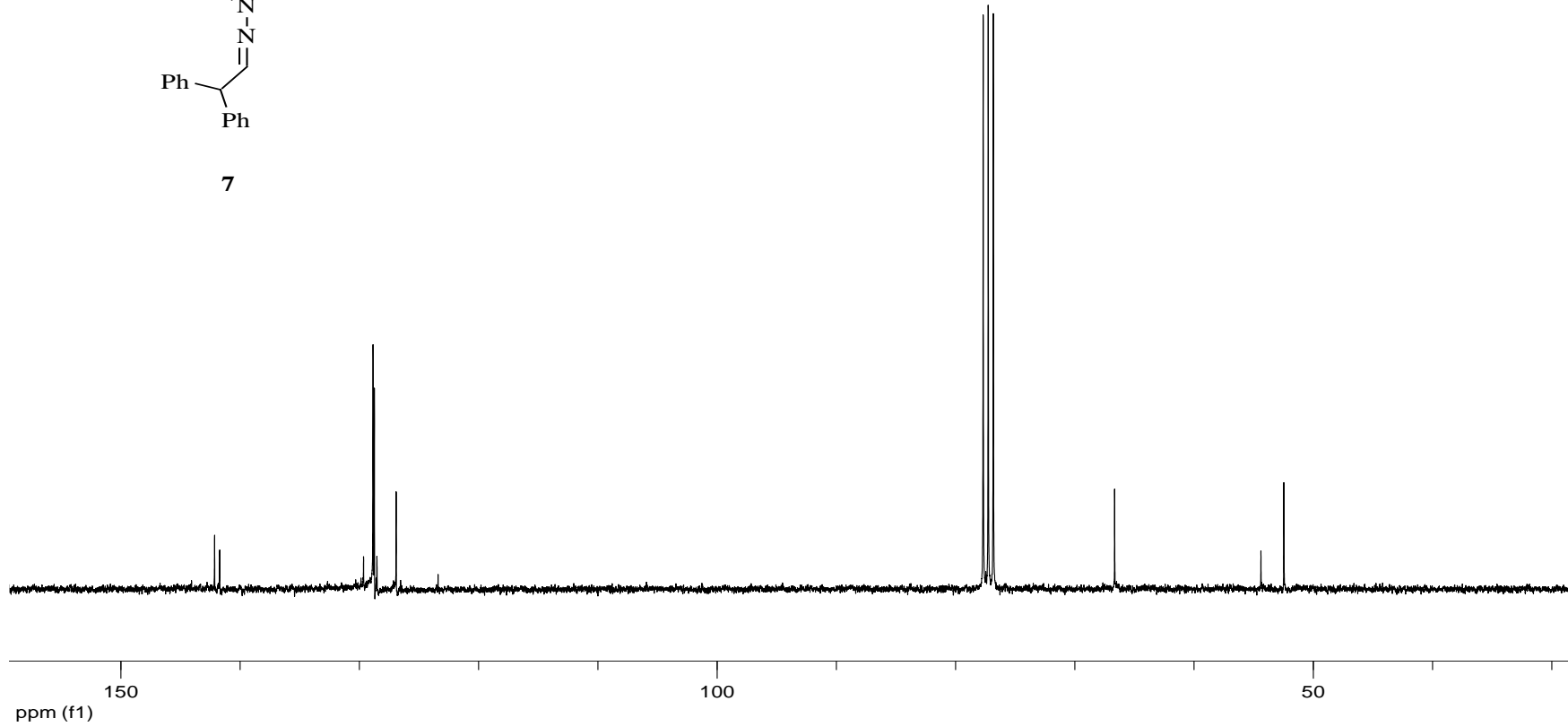
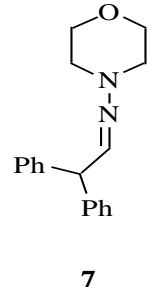
7



Şekil A.10. 2,2-difenilasetaldehit (6) molekülün ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



Şekil A.11. N-(2,2-difeniletilden)morfolin-4-amin (7) molekülün ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



Şekil A.12. N-(2,2-difeniletilden)morfolin-4-amin (7) mole

ÖZGEÇMİŞ

Yasemin Türkmen, 1985 yılında Çorum' da doğdu, ilköğrenimini İstanbul' da tamamladı. 2003 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı ve 2007 yılında bu bölümden mezun oldu. 2007 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Organik Kimya bilim dalında yüksek lisansa başladı.