

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FERROSENBORONİK ASİT VE
ARİL / HETEROARİL HALOJENÜRLERLE
SUZUKİ KENETLENME TEPKİMESİ**

GÜLCE TAŞKOR

HAZİRAN 2013

Kimya Anabilim Dalı'nda Gülce TAŞKOR tarafından hazırlanan FERROSENBORONİK ASİT VE ARİL / HETEROARİL HALOJENÜRLERLE SUZUKİ KENETLENME TEPKİMESİ adlı Yüksek Lisans Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof.Dr.Muzaffer CAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumuzu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarız.

Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Nezire SAYGILI

Doç. Dr. Adnan BULUT

Doç. Dr. Emine ÖZGÜL KARAASLAN

Doç. Dr. Sevil ÇETİNKAYA

Doç. Dr. Mustafa TOMBUL

10/06/2013

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Doç. Dr. Erdem Kamil YILDIRIM
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

FERROSENBORONİK ASİT VE ARİL / HETEROARİL HALOJENÜRLERLE SUZUKİ KENETLENME TEPKİMESİ

TAŞKOR, Gülce

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Emine ÖZGÜL KARAASLAN

Ortak Danışman: Doç. Dr. Nezire SAYGILI

Haziran 2013, 105 sayfa

Ferrosen bazlı bileşikler malzeme bilimi, asimetrik kataliz, elektroaktif malzemeler ve uzay malzemeleri gibi alanlarda, biyolojik çalışmalarda ve medisinal kimyada çok geniş uygulama alanlarına sahiptir. Bazı ferrosen türevlerinin mantar ve bakteriyel enfeksiyonlar, sıtma, HIV virüsü ve kanser gibi çeşitli hastalıklara karşı aktif oldukları bilinmektedir. Bu nedenle ferrosen içeren bileşiklerin sentezi aktif bir araştırma konusu olmakta ve çok çeşitli stratejiler geliştirilmektedir. Bu çalışmada, ferrosenboronik asit ve çeşitli aril ya da heteroaril halejenürlerden bis(trifenilfosfin)palladyum(II) klorür katalizörlüğünde Suzuki çapraz kenetlenme tepkimesi ile aril ferrosenler ve heteroaril ferrosenler sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Suzuki Çapraz Kenetlenme Tepkimesi, Ferrosenboronik Asit, Aril Ferrosen, Heteroaril Ferrosen.

ABSTRACT

SUZUKI COUPLING REACTION BETWEEN FERROCENEBORONIC ACID AND ARYL / HETEROARYL HALIDES

TAŞKOR, Gülce

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M. Sc. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Emine ÖZGÜL KARAASLAN

Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nezire SAYGILI

June 2013, 105 pages

Ferrocene-based compounds possess very wide applications in areas such as materials science, asymmetric catalysis, electroactive materials, space materials, as well as biological studies and medicinal chemistry. Some of the ferrocenyl derivatives are known to be highly active against a variety of diseases such as fungal and bacterial infections, malaria, HIV virus and cancer. Therefore the synthesis of the ferrocene-containing compounds are to be an active subject of research, and a wide variety of strategies have been developed. In this study, aryl and heteroaryl ferrocenes were synthesized from ferroceneboronic acid and various aryl or heteroaryl halides via Suzuki cross coupling reaction using bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride catalyst.

Keywords : Suzuki Cross – Coupling Reaction, Ferroceneboronic Acid, Aryl Ferrocene, Heteroaryl Ferrocene.

Atilem'e...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansım boyunca tüm bilgilerini deneyimlerini benimle paylaşan, yol gösteren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Emine Özgül Karaaslan'a,

Tez çalışmam sırasında büyük bir ilgi ile tüm imkanlarını sağlamaya çalışan, bilimsel konularda yardımını sınırsızca sunan hocam Sayın Doç. Dr. Nezire Saygılı'ya,

NMR analizlerim için Uzm. Beray Temelli'ye,

Elementel ve MS analizlerim için Tübitak MAM'a,

FT-IR analizlerim için Uzm. Yelda Zencir'e,

MS analizlerim için Uzm. Ömer Sonkaya'ya

Laboratuvar çalışmalarım boyunca her konuda desteklerini hissettiğim Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Temel Bilimleri ailesi; Sayın Prof. Dr. Kezban Ulubayram,

Laboratuvar'daki zamanımızı eğlenceli hale getiren canım arkadaşlarım Arş. Gör. Merve Gültekinoğlu, Arş. Gör. Semih Çalamak'a,

Son olarak, her zaman yanımda olan ve her konuda desteklerini hissettiğim kocaman Ailem'e,

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ONAY SAYFASI	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Aril / Heteroaril Kenetlenmesi (Biaril Sentezi)	1
1.1.1. Aril – Aril Bağ Oluşumunda Geleneksel Metotlar	2
1.1.1.a. Pschorr Reaksiyonu	2
1.1.1.b. Gomberg, Bachmann, Hey Reaksiyonu	4
1.1.1.c. Ulmann Biaril Sentezi ve İlgili Reaksiyonlar	5
1.1.1.d. Arenlerin Palladyum (II) Kompleksleri ile Kenetlenmesi	7
1.1.1.e. Aril – Aril Bağ Oluşumunda Fotokimyasal Metotlar	8
1.1.1.f. Fenolik Yükseltgenmeli Kenetlenme	9
1.1.1.g. Anodik Yükseltgenme	10
1.1.1.h. Vanadyum, Talyum ve Mangan Yükseltgenleri	12
1.1.1.i. Selenyum ve Tellüryum Yükseltgenleri	16
1.1.2. Aril – Aril Bağ Oluşumunda Katalitik Metotlar	17
1.1.2.a. Kharasch Reaksiyonu	19
1.1.2.b. Negishi Reaksiyonu	25
1.1.2.c. Stille Reaksiyonu	29
1.1.2.d. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu	39
1.2. Ferrosen ve Ferrosenboronik Asitler	53
1.2.1. Ferrosen	53

1.2.2. Ferrosenboronik Asit	56
1.3. Çalışmanın Amacı	57
2. MATERYAL VE YÖNTEM	59
2.1. Kullanılan Metotlar	59
2.2. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen (107) Sentezi	60
2.3. 5-Pirimidinilferrosen (108) Sentezi	61
2.4. 1,3,5-Triferrosenilbenzen (109) Sentezi	62
2.5. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen (110) Sentezi	63
2.6. 4-Formilfenilferrosen (111) Sentezi	64
2.7. 2-Metilnaftalinilferrosen (112) Sentezi	65
2.8. Fenilferrosen (113) Sentezi	66
2.9. 2-Asetilfenilferrosen (114) Sentezi	67
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	68
4. SONUÇ	93
KAYNAKLAR	96

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$^1\text{H-NMR}$	^1H -Nükleer Manyetik Rezonans
$^{13}\text{C-NMR}$	^{13}C -Nükleer Manyetik Rezonans
δ	Kimyasal Kayma
J	Eşleşme Sabiti
s	Singlet
d	Dublet
t	Triplet
m	Multiplet
ppm	Milyonda bir
MHz	Megahertz
Hz	Hertz
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
Fc	Ferrosen
Cp	Siklopentadienil
Me	Metil
Et	Etil
OAc	Asetat
Ph	Fenil
Ar	Aril

Het	Heteroaril
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
R _f	İTK yürüme hızı değeri
E.N.	Erime Noktası
°C	Celcius Sıcaklık Derecesi
mg	Miligram
mmol	Milimol
mL	Mililitre
M	Molarite
sa	Saat
dk	Dakika
rt	Oda Sıcaklığı
GC-MS	Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi
LC-MS	Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometresi
UV	Ultraviyole ışık
ef	Enantiyomerik fazlalık
EI	Elektron Çarpma
DIBAL	Diizobütilalüminyum hidrat
Boc	Di-tert-bütil dikarbonat
NMP	N-metil-2-prolidon
DME	Dimetil eter

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pschorr Reaksiyonu.....	2
Şekil 2. G-B-H Reaksiyonu'na Rosenberg Yaklaşımı	5
Şekil 3. G-B-H Reaksiyonu'na Maggiani Yaklaşımı.....	5
Şekil 4. Ullmann Biaril Sentezi.....	6
Şekil 5. Arenlerin Pd (II) Kompleksi ile Kenetlenmesi.....	7
Şekil 6. Fenantren Oluşumu.....	8
Şekil 7. Fotokimyasal Metotlar'a Luco Yaklaşımı.....	9
Şekil 8. Anodik Yükseltgenme'ye Fitscher Yaklaşımı.....	10
Şekil 9. Selenyum ve Telluryum Yükseltgenmesi.....	16
Şekil 10. Katalitik Döngüler.....	18
Şekil 11. Stille Reaksiyonu'na Kang Yaklaşımı.....	31
Şekil 12. Stille Reaksiyonu'na Kang Yaklaşımı II.....	32
Şekil 13. Stille Reaksiyonu'na Malm Yaklaşımı.....	36
Şekil 14. Stille Reaksiyonu'na Kelly Yaklaşımı.....	36
Şekil 15. Üçlü Stille Kenetlenme Reaksiyonu.....	38
Şekil 16. Suzuki Reaksiyonu.....	39
Şekil 17. Suzuki Reaksiyonu'na Wolfe Yaklaşımı.....	43
Şekil 18. Suzuki Reaksiyonu'nda Trisiklik Yapılar.....	46

Şekil 19. Suzuki Reaksiyonu'na Chowdhury ve Georghiou Yaklaşımı.....	49
Şekil 20. Suzuki Reaksiyonu'na Lepifre Yaklaşımı.....	49
Şekil 21. Suzuki Reaksiyonu'na Mederski Yaklaşımı.....	50
Şekil 22. Mekanizma – Katalitik Döngü.....	51
Şekil 23. Mekanizma – Yükseltgen Katılma.....	52
Şekil 24. Mekanizma – Metatetik değişim ve Transmetalleme.....	52
Şekil 25. Mekanizma – İndirgen Ayrılma.....	53
Şekil 26. Ferrosen Sentezi.....	55
Şekil 27. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen Sentez Şeması.....	69
Şekil 28. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen ¹ H-NMR Spektrumu.....	70
Şekil 29. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen ¹³ C-NMR Spektrumu.....	70
Şekil 30. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen LC/MS Spektrumu.....	71
Şekil 31. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen FT-IR Spektrumu.....	71
Şekil 32. 5-Pirimidinilferrosen Sentez Şeması.....	72
Şekil 33. 5-Pirimidinilferrosen ¹ H-NMR Spektrumu.....	73
Şekil 34. 5-Pirimidinilferrosen ¹³ C-NMR Spektrumu.....	73
Şekil 35. 5-Pirimidinilferrosen GC/MS Spektrumu.....	74
Şekil 36. 5-Pirimidinilferrosen FT-IR Spektrumu.....	74
Şekil 37. 1,3,5-Triferrosenilbenzen Sentez Şeması.....	75
Şekil 38. 1,3,5-Triferrosenilbenzen ¹ H-NMR Spektrumu.....	76

Şekil 39. 1,3,5-Triferrosenilbenzen ^{13}C -NMR Spektrumu.....	76
Şekil 40. 1,3,5-Triferrosenilbenzen GC/MS Spektrumu.....	77
Şekil 41. 1,3,5-Triferrosenilbenzen FT-IR Spektrumu.....	77
Şekil 42. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen Sentez Şeması.....	78
Şekil 43. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen ^1H -NMR Spektrumu.....	79
Şekil 44. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen ^{13}C -NMR Spektrumu.....	79
Şekil 45. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen GC/MS Spektrumu.....	80
Şekil 46. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen FT-IR Spektrumu.....	80
Şekil 47. 4-Formilfenilferrosen Sentez Şeması.....	81
Şekil 48. 4-Formilfenilferrosen ^1H -NMR Spektrumu.....	82
Şekil 49. 4-Formilfenilferrosen ^{13}C -NMR Spektrumu.....	82
Şekil 50. 4-Formilfenilferrosen LC/MS Spektrumu.....	83
Şekil 51. 4-Formilfenilferrosen FT-IR Spektrumu.....	83
Şekil 52. 4-Formilfenilferrosen Elementel Analizi.....	83
Şekil 53. 2-Metilnaftalin-1-ilferrosen Sentez Şeması.....	84
Şekil 54. 2-Metilnaftalinilferrosen ^1H -NMR Spektrumu.....	85
Şekil 55. 2-Metilnaftalinilferrosen ^{13}C -NMR Spektrumu.....	85
Şekil 56. 2-Metilnaftalinilferrosen GC/MS Spektrumu.....	86
Şekil 57. 2-Metilnaftalinilferrosen FT-IR Spektrumu.....	86

Şekil 58. Fenilferrosen Sentez Şeması.....	87
Şekil 59. Fenilferrosen ^1H -NMR Spektrumu.....	88
Şekil 60. Fenilferrosen ^{13}C -NMR Spektrumu.....	88
Şekil 61. Fenilferrosen LC/MS Spektrumu.....	89
Şekil 62. Fenilferrosen FT-IR Spektrumu.....	89
Şekil 63. 2-Asetilfenilferrosen Sentez Şeması.....	90
Şekil 64. 2-Asetilfenilferrosen ^1H -NMR Spektrumu.....	91
Şekil 65. 2-Asetilfenilferrosen ^{13}C -NMR Spektrumu.....	91
Şekil 66. 2-Asetilfenilferrosen GC/MS Spektrumu.....	92
Şekil 67. 2-Asetilfenilferrosen FT-IR Spektrumu.....	92
Şekil 68. Sentezlenen Moleküller.....	94

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Kharasch Reaksiyonu ile Heteroarillerin Fenilasyonu.....	23
Tablo 2. Negishi Reaksiyonu ile Bifenillerin Sentezi.....	27
Tablo 3. Stille Reaksiyonu ile Bifenillerin Sentezi.....	33
Tablo 4. Stille Reaksiyonu ile Heterobiarillerin Sentezi.....	35
Tablo 5. Stille Reaksiyonu ile Heterobiarillerin Sentezi II.....	37
Tablo 6. Suzuki Reaksiyonu ile Bifenillerin Sentezi.....	42
Tablo 7. Suzuki Reaksiyonu ile Heterobiarillerin Sentezi.....	44
Tablo 8. Sentezi yapılan maddelerin verimleri ve fiziksel özellikleri.....	94

1. GİRİŞ

1.1. Aril / Heteroaril Kenetlenmesi (Biaril Sentezi)

Biariller ve onların homologları örneğin terariller, oligoariller ve poliariller organik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır. Biaril yapısı; doğal ürünler, polimerler, gelişmiş materyaller, sıvı kristaller ve ligandları içeren bileşiklerin yapısında bulunmaktadır. Ayrıca, simetrik olmayan ve fonksiyonlandırılmış biariller doğada çok yaygındır ve birçok ilacın önemli bir bileşenidirler [1].

Özel biaril sistemlerin hazırlanması ve kullanılması, özellikle dönmesi engellenmiş olanlar, sadece doğal ürünlerin ve ilaçların sentezinde değil, aynı zamanda asimetric sentez için yeni reaktiflerin keşfinde de hedeflenen bir amaçtır. Son yıllarda, devamlı artan talep nedeniyle yeni veya modifiye edilmiş sentetik yaklaşımlarla çok önemli biaril sistemlerinin eldesine gidilmiştir [2]. Bu alanda ulaşılan yüksek standartlar, steganone, ancistrocladine ve diencophylline A gibi önemli biaril doğal ürünlerin alan seçici ve stereoseçici sentezleri ile etkileyici bir şekilde gösterilmiştir [3].

Biarillerin bu kadar büyük bir öneme sahip olmaları nedeniyle, hem simetrik hem de simetrik olmayan biarillerin sentezi için oldukça fazla yöntem yayınlanmıştır.

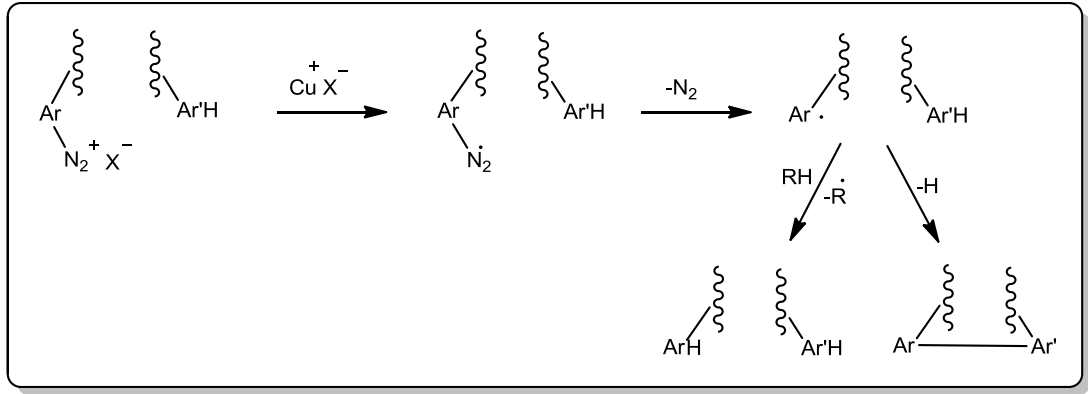
Biarillerin sentezi Pschorr reaksiyonundan (1896) bugüne kadar uzun bir geçmişe sahiptir.

Biarillerin hazırlanması için kullanılan yöntemler geleneksel metotlar ve katalitik metotlar olarak iki gruba ayrılırlar [4,1].

1.1.1. Aril – Aril Bağ Oluşumunda Geleneksel Metotlar

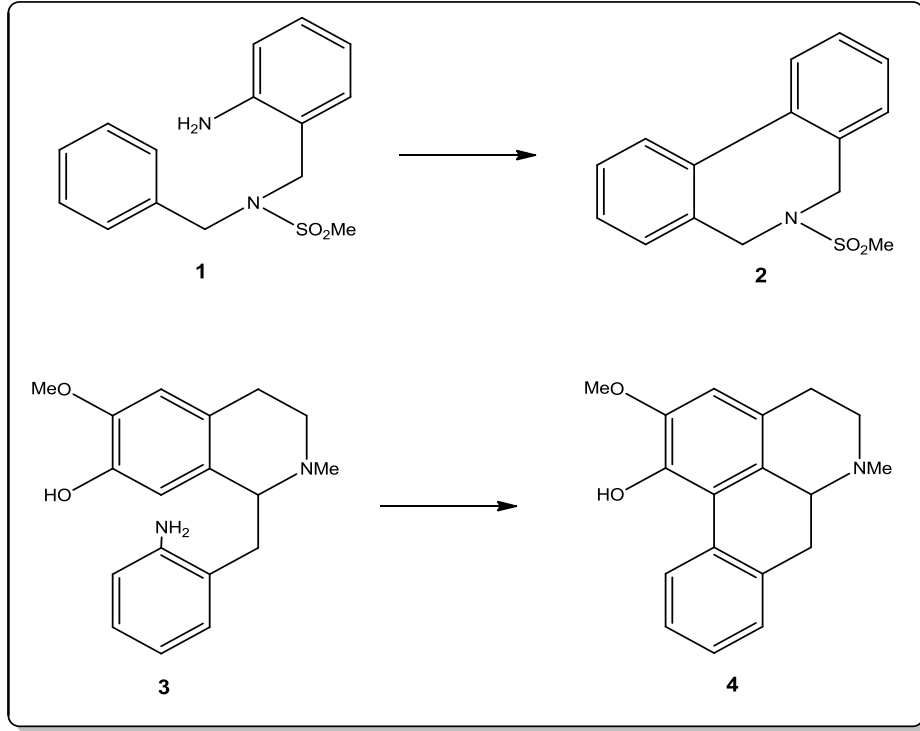
1.1.1.a. Pschorr Reaksiyonu

Pschorr reaksiyonu, arendiazonyum tuzları ile bakır (I) iyonunun indirgenmesi ile oluşturulan aril radikaller tarafından arenlerin intramoleküler yer değiştirmesini içerir. Aril diazenil radikalleri reaksiyonda ara üründür ve C-C bağ oluşumu için gerekli olan aril radikallerini vermek üzere hızlıca azotu elimine ederler. Protik çözücüler kullanıldığı zaman verim düşük olabilir çünkü çözücünden hidrojen koparılması ile arilasyon yarış halindedir (Şekil 1).



Şekil 1. Pschorr Reaksiyonu

Tipik bir Pschorr halkalanması, 2-amino-N-metansülfonil dibenzilamin diazonyum tuzundan **1**, 6-mesil-6,7-dihidro-(5H)-dibenz[c,e]azepin **2** ve 2'-aminotetrahidroizokinolin'in **3** karşılık gelen tuzundan da, (±)-taliksimidin **4** sentezleriyle gösterilmiştir [2].

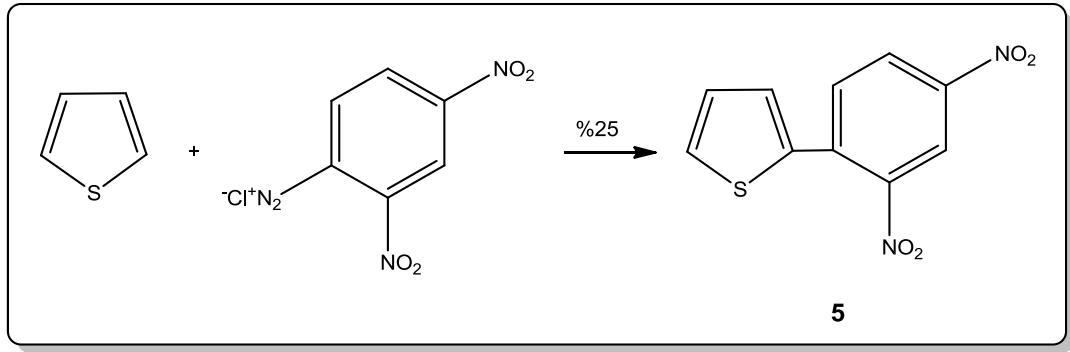


Pschorr reaksiyonu üzerinde yapılan modifikasyonlar termal ve fotokimyasal yollarla diazonyum tuzlarının parçalanmasını içerir ve bu teknikler moleküller arası kenetlenme ürünleri için kullanılabilir. Elektrokimyasal indirgenme de kullanılır fakat bu yöntemlerin verimi düşüktür. Diğer taraftan, titanyum (III) iyonları ile desteklenen aril diazonyum tuzları ve fenoller arasındaki Pschorr-tipi bir reaksiyon arilfenoller, geleneksel Pschorr veya foto-Pschorr metotlarıyla elde edilen arilfenollerden daha iyi verimlerle vermektedir.

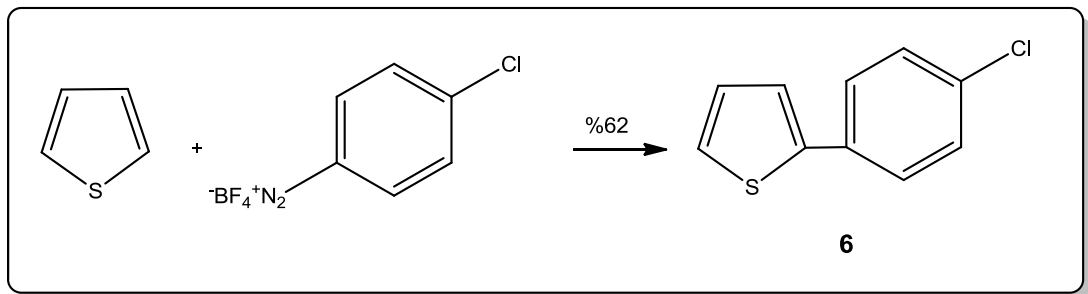
Cadogan ve arkadaşları [5] aromatik bir çözücü ($Ar'H$) varlığında basit diazonyum floroboratlara (ArN_2BF_4)'ın bakır teşvikli parçalanmasını araştırmışlardır. Reaksiyon, Pschorr tipi halka kapanması koşullarında gerçekleşmiş ve çözücünün arilasyonu ile sonuçlanmıştır. Radikal arilasyon su eklenmesi ile artırılmıştır.

1.1.1.b. Gomberg, Bachmann, Hey Reaksiyonu

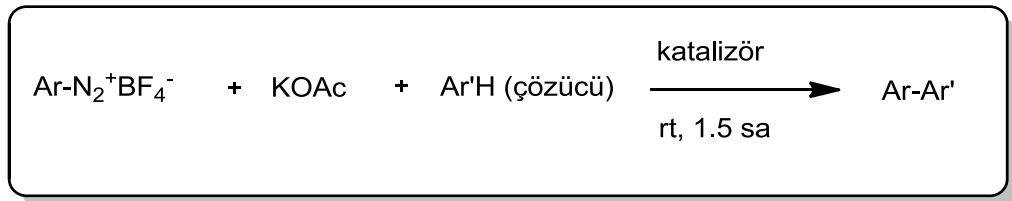
Gomberg, Bachmann, Hey reaksiyonu biarillerin eldesinde başka bir klasik metottur. Genellikle “G-B-H” reaksiyonu olarak geçer ve Pschorr metoduna benzerdir: Her ikisinde diazonyum tuzlarının parçalanmasına ihtiyaç duyar, biri alkali çözeltide, diğeri bazik çözeltide gerçekleşir. G-B-H reaksiyonuna örnek olarak tiyofen ve 2,4-dinitroanilinın diazonyum tuzundan 2-(2,4-dinitrofenil)tiyofen **5** sentezi verilebilir.



Klasik yaklaşımda bir iyileşme Gökel ve arkadaşları [6] tarafından yayınlamıştır. Reaksiyon, susuz çözücü içinde 18-crown-6 faz transfer katalizörü (1,4,7,10,13,16-hekzaoksasiklooktadekan) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verim önemli derecede daha iyidir ve %62 verimle 2-(4-klorofenil)tiyofen **6** elde etmek için 4-klorofenildiazonyum tetrafloroborat tiyofenle reaksiyona sokulmuştur.

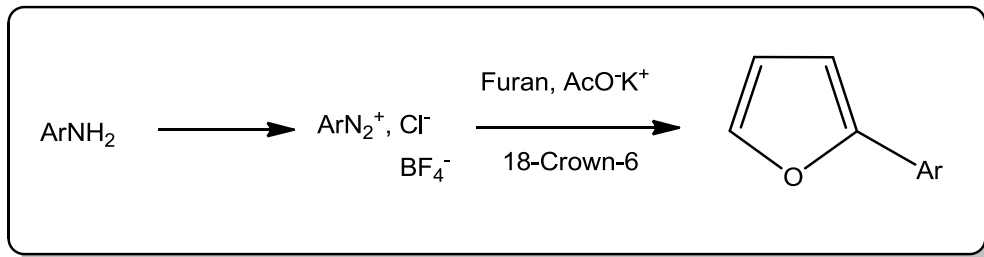


Rosenberg ve arkadaşları [7] Gomberg-Bachmann reaksiyonunu katalizleyen crown eter ve glimlere (1,2-dimetoksietan) ilaveten, kuaterner tuzları, karboksilat anyonları ve asetonitril yardımcı çözücüsünün hep birlikte bu sistemde etkili olduklarını göstermişlerdir. Bu dönüşüm Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. G-B-H Reaksiyonu’na Rosenberg Yaklaşımı

Maggiani ve arkadaşları [8] Şekil 3’de gösterilen işlem doğrultusunda uygun arilaminlerden başlayarak çok çeşitli arilfuranları sentezlemek için Gökel’in koşullarını kullanmışlardır.



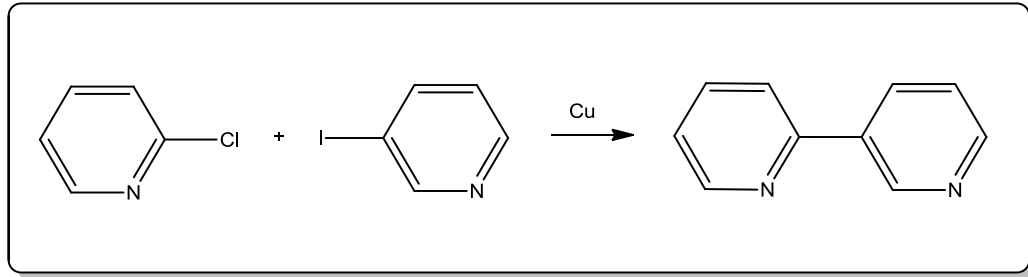
Şekil 3. G-B-H Reaksiyonu’na Maggiani Yaklaşımı

1.1.1.c. Ullmann Biaril Sentezi ve İlgili Reaksiyonlar

Pschorr reaksiyonu gibi Ullmann reaksiyonu da iki aromatik çekirdek arasında bir bağ oluşturmak için kimyacılar tarafından çok uzun zamandır kullanılmaktadır. Tipik olarak, iki eşdeğer molekül bakırla reaksiyona sokulur, biaril ve bakır halojenür elde edilir.

Bakır veya organo-bakır bileşikleri kullanılan diğer reaksiyonlarla oldukça ilişkili olan bu yöntem geniş çaplı araştırılmış ve nitro veya metoksikarbonil grupları gibi fonksiyonel gruplar, özellikle aril halojenürdeki halojen atomuna orto-süstitüe olduğunda tepkimeyi etkinleştirdiği görülmüştür. Diğer bazı gruplar özellikle amino, hidroksil veya serbest karboksil grupları, ikinci alkil halojenürün atak yapabileceği alternatif yerler sağlayarak reaksiyonu sınırlamaktadırlar. Orto pozisyonlardaki büyük fonksiyel gruplar engelleyici sterik etki uygulamaktadırlar.

Ullmann reaksiyonunun önemli bir avantajı simetrik olmayan bir şekilde süstitüe olmuş arenlerin eşleşebilmesidir. Genel kabul, aktiveleştirilmiş aril halojenürün oldukça inert olan diğeriyle reaksiyona sokulmasıdır. Böylece, 3-iyodopiridin içeren N,N-dimetilformamit'teki bakır tozu süspansiyonuna aşırı 2-kloropiridin'in yavaş eklenmesi 2,3'-bipiridil'i %42 verimle verir (Şekil 4).



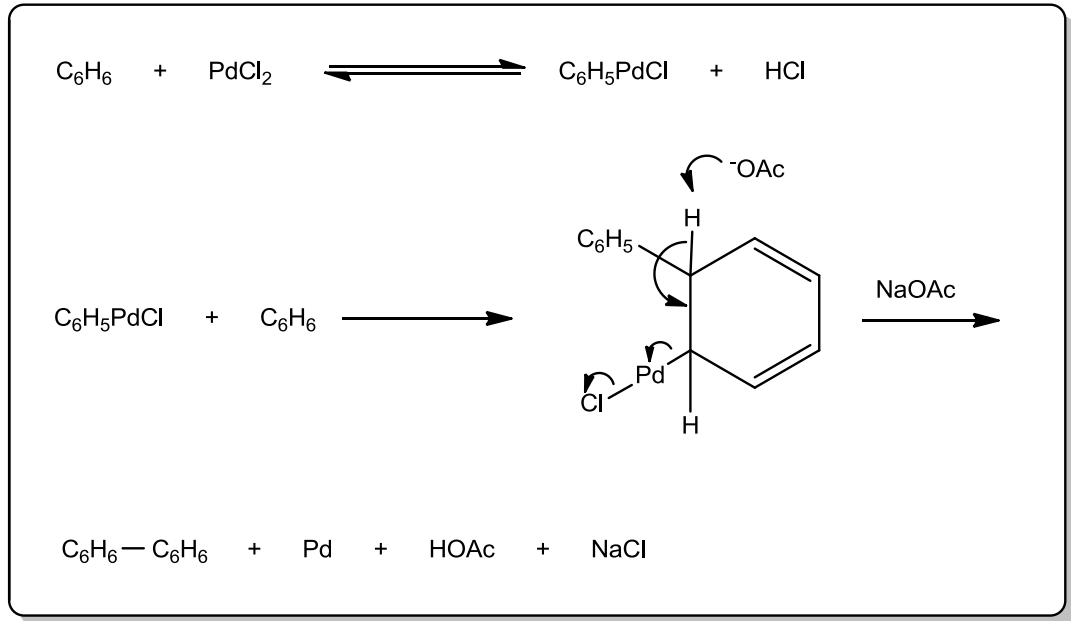
Şekil 4. Ullmann Biaril Sentezi

Ullmann reaksiyonlarında verimin artırılması, bakır (I) iyodürün potasyum ile indirgenmesi ile elde edilen aktif bakır tozu sayesinde sağlanabilmektedir. Ana avantajı, reaksiyonun normalden daha düşük sıcaklıklarda yapılabilmesidir.

1.1.1.d. Arenlerin Palladyum (II) Kompleksleri ile Kenetlenmesi

Bifenil, benzenin palladyum (II) klorür ve sodyum asetat ile asetik asit solüsyonunda 90°C'de ısıtılması ile elde edilebilir. Reaksiyon devam ettikçe Pd metali birikir fakat asetat iyonu olmadıkça kenetlenme olmaz. Hız belirleyici basamak σ -bağlı aril-Pd (II) kompleksinin oluşumudur. Daha sonra kompleks hızlı bir şekilde parçalanır.

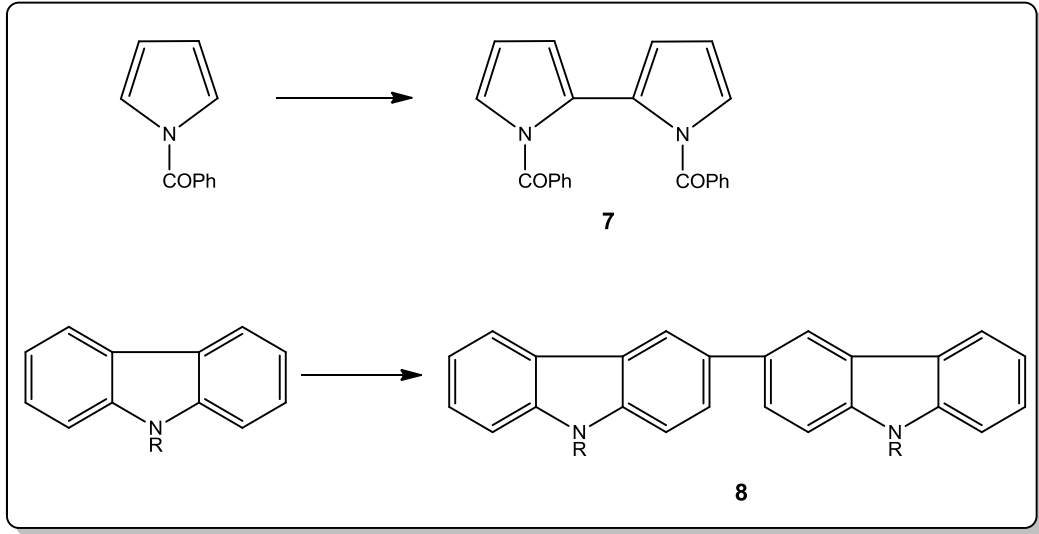
Parçalanma, asetat iyonunun atağı ile başlatılır (Şekil 5).



Şekil 5. Arenlerin Pd (II) Kompleksi ile Kenetlenmesi

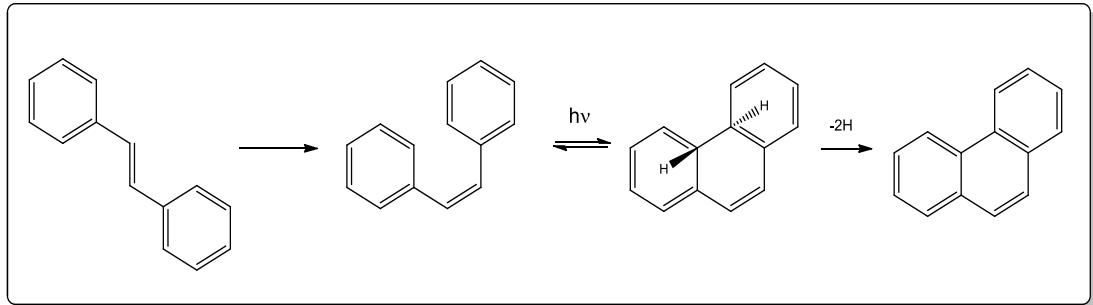
Palladyum (II) asetat çok kullanışlı bir yükseltgendir ve genellikle asetik asit çözeltisi içerisinde arenler ve heteroarenleri kenetlemek için kullanılır.

1-Benzoilpirol eşleşmelerinde genelde 1,1'-dibenzoil-2,2'-bipirol **7** oluşur ve karbozollar da %50 verimle dikarbazillere **8** dönüşürler.



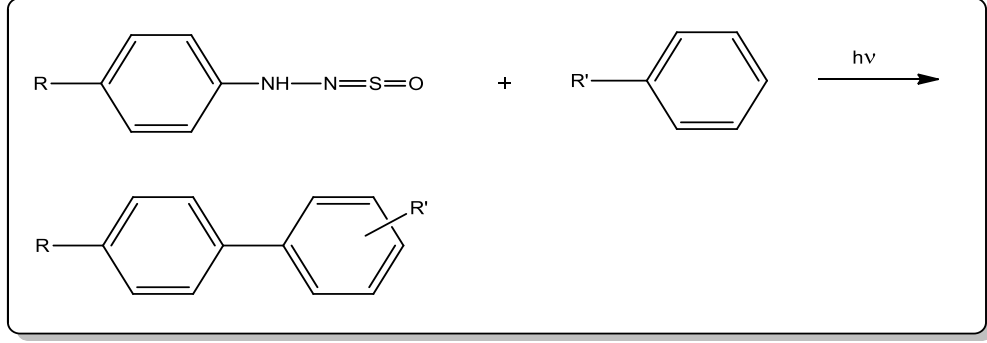
1.1.1.e. Arillerin Bağ Oluşumunda Fotokimyasal Metotlar

Fotokimyasal aril-aril bağ oluşumunun ilk örneklerinden biri de sikloheksan çözültisindeki trans-stilben (trans-1,2-difeniletilen)'in fenantreni oluşturmasıdır. Stilbenler kolay bulunabildiklerinden fotohalkalaşma fenantrenlerin ve ilgili bileşiklerin eldesinde çok uygun bir yolun temelini oluşturmaktadır. Mekanistik olarak, stilbenlerin ışınlandırılması trans-cis izomerizasyonunu ve trans-4a,4b-dihidrofenantreni veren tersinir halka kapamasını içerir. Daha sonra, trans bileşik, tam aromatik bileşikleri vermek üzere dehidrojenasyona gider (Şekil 6).



Şekil 6. Fenantren Oluşumu

Luco ve arkadaşları [9] aril radikallerin fotokimyasal kaynağını açıklamışlardır. Aromatik çözücülerdeki N-fenil-N'-sülfinilhidrazin'in fotolizi bifenilleri vermiştir (Şekil 7).



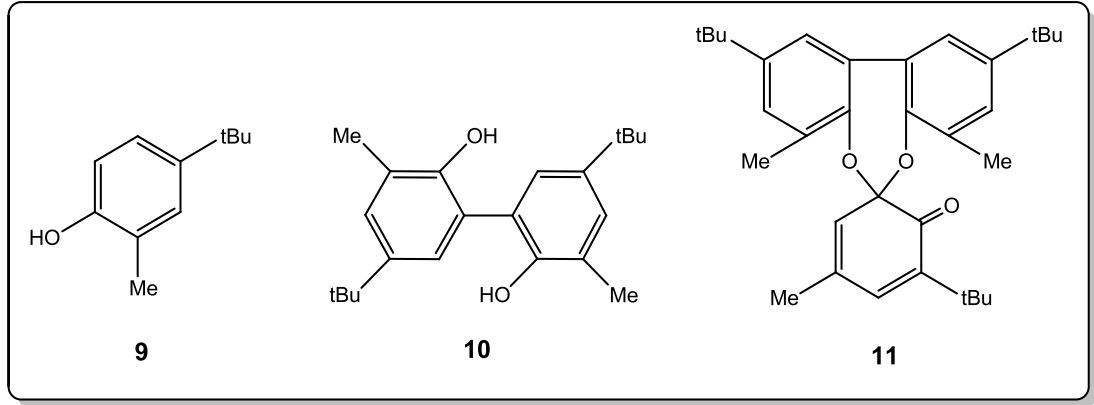
Şekil 7. Fotokimyasal Metotlar'a Luco Yaklaşımı

1.1.1.f. Fenolik Yükseltgemeli Kenetlenme

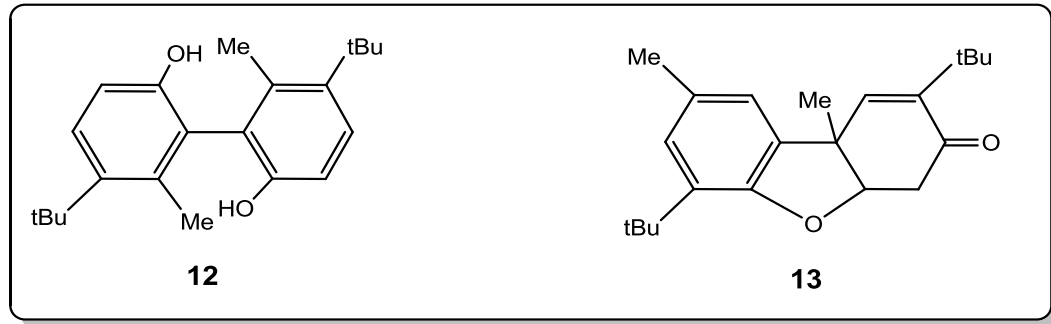
Birçok doğal ürünün biyogenesizi fenollerin yükseltgemeli kenetlenmesi ile oluşur. Özellikle alkoloitlerde bu yöntem başarılı biyomimetik sentez çalışmalarının sayısını artırmıştır.

Sulu alkali çözeltide hidrosillenmiş arenler arasında kenetlenmeyi başarmak için demir (III) klorür ve potasyum heksasiyanoferrat (III) gibi geleneksel yükseltgenlerin kullanımındaki en büyük dezavantaj ürünlerin daha ileri yükseltgenme olasılığıdır.

Gümüş (I) oksit'in fenolik kenetlenmede bazı uygulamaları bulunmuştur ve potasyum heksasiyanoferrat (III)'den daha kuvvetli bir yükseltgendir. Böylece, sonraki reaktif 4-t-bütil-2-metilfenol **9** ile C-C eşleşmiş biaril **10**'i oluştururken, gümüş (I) oksit tetrasiklik **11** yapı oluşturmak için üçüncü bir fenol molekülü ile iki C-O kenetlenmesi daha yapmaktadır.

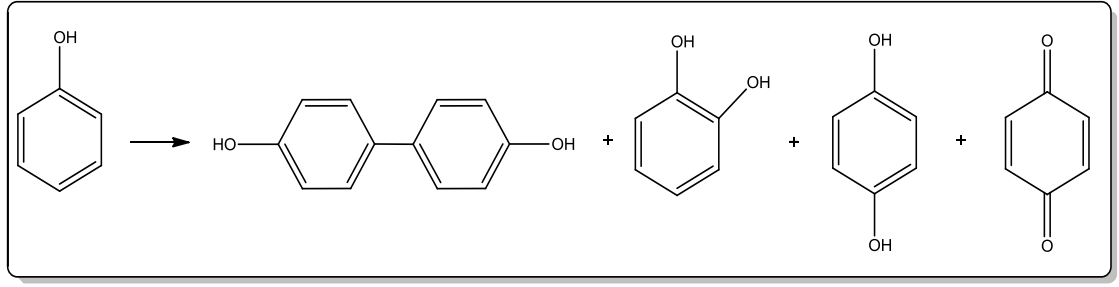


Bakır (II) benzoat bazen yükseltgen olarak kullanılmaktadır ve 2-tert-butil-4-metilfenol durumunda, orto-orto kenetlenmiş dehidrodimer **12**'i vermektedir. Fakat, oksijen varlığında bakır (II) amin kompleksleri kullanıldığında orto-para kenetlenmiş Pummerer ketonu **13** elde edilmektedir.



1.1.1.g. Anodik Yükseltgenme

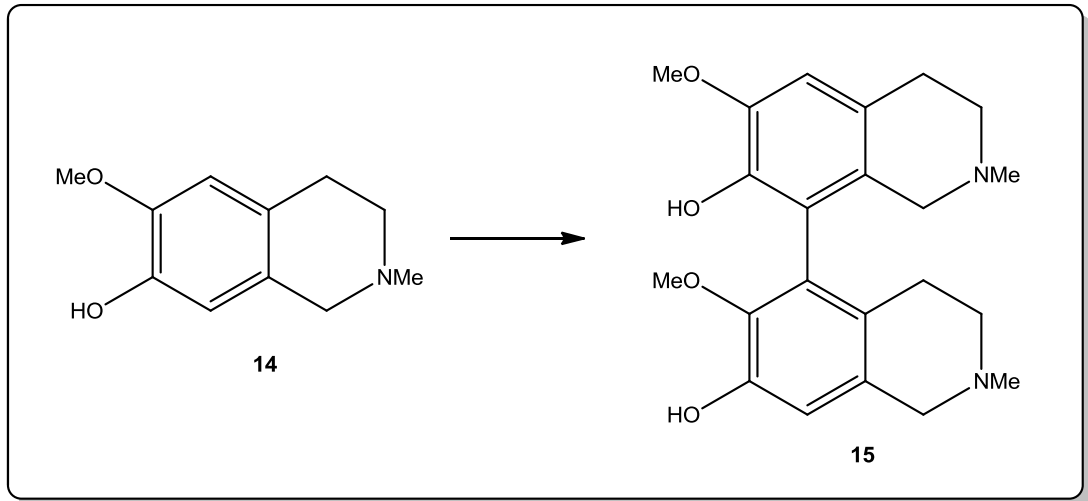
1916'da Fischer, kurşun dioksit anotta seyreltik sülfürik asit çözeltisinde fenolün oksidasyonunun kateşol, kinol ve p-benzokininle birlikte çok düşük bir verimle 4,4'-dihidroksibifenil verdiğini göstermiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Anodik Yükseltgenme'ye Fitscher Yaklaşımı

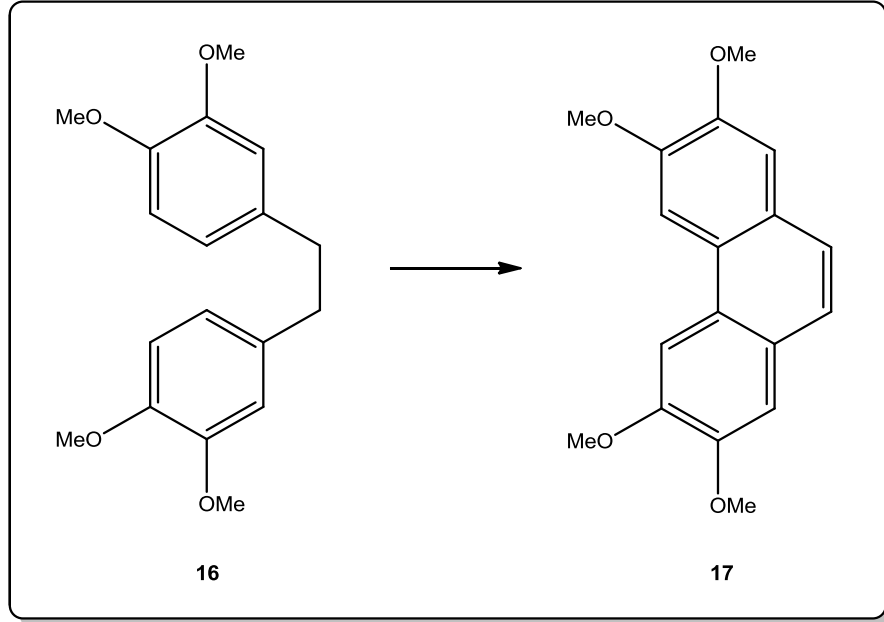
Daha sonra Fitscher, metoksillenmiş benzenlerin de orta düzey verimlerle, karşılık gelen metoksillenmiş biarilleri vermek üzere yükseltgemeli kenetlenmeye gittiğini bildirmiş ve böylece çok çeşitli biaril türevleri için eşsiz bir metodun temelini oluşturmuştur.

Bobbitt ve arkadaşları, karbon elektrotta alkaloid corypalline'in (6-metoksi-2-metil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-7-ol) **14** anodik yükseltgenmesi ile dehidromer **15**'i üretmişlerdir [2].

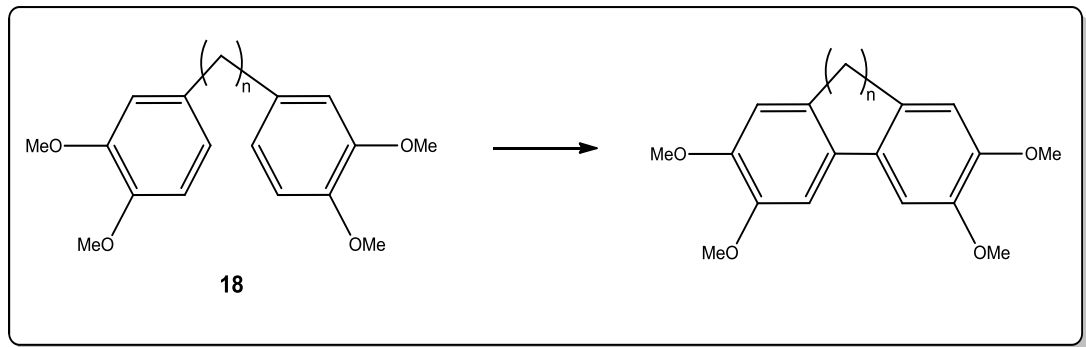


Bu öncü çalışmalarda, moleküller arası reaksiyonlar incelenmiştir. Fakat, daha sonra anodik kenetlenmenin en büyük uygulaması molekül içi halkalaşmalar üzerinde yoğunlaşmıştır.

Böylece Ronlan ve Parker, Pt elektrotta, destek elektrolit olarak lityum perklorat içeren asetonitril solüsyonunda 3,4,3',4'-tetrametoksibenzil **16**'in oksidasyonu ile fenantren **17**'in sentezini açıklayan ilk kişilerdir [2].



Bu tür halkalaşma prosedürü, 6-üyelik halkaların oluşumu ile sınırlı değildir. Bir çalışmada bis-(3,4-dimetoksifenil)alkanlar ($n=1-16$) **18** değişen verimlerde trisiklik ürünler vermek üzere yükseltgenmiştir.

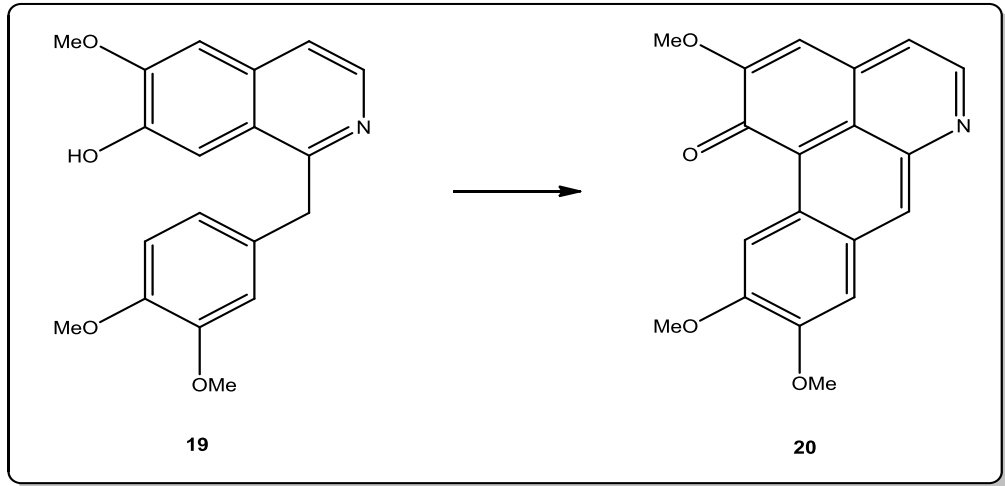


1.1.1.h. Vanadyum, Talyum ve Mangan Yükseltgenleri

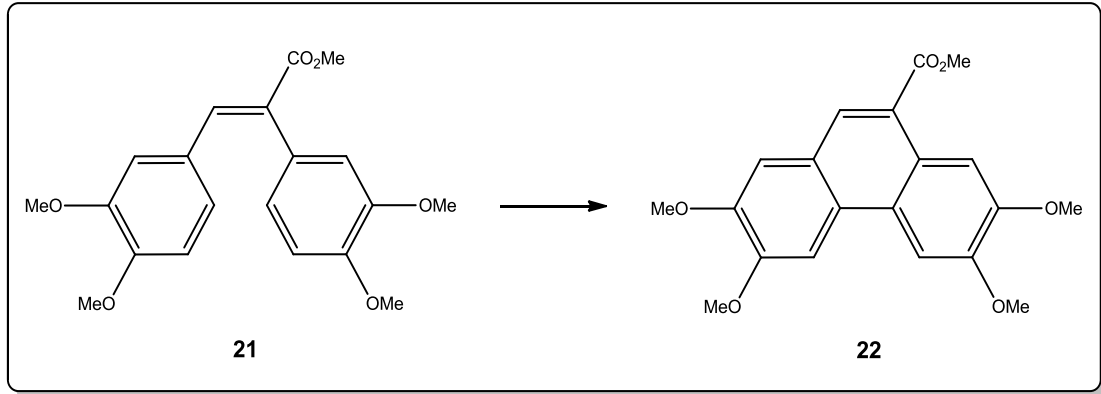
Anodik oksidasyonla yapılan deneylerin çoğu vanadyum oksitrihalojenürler, talyum trifloroasetat ve mangan trisasetilasetonat gibi reaktifler kullanılarak da gerçekleştirilmiştir.

Bu tür reaktifin aril-aril kenetlenme reaksiyonlarında kullanımı vanadyum oksitriklorürün fenollerle fenoksivanadyum (V) kompleksleri oluşturduğunun gözlenmesine dayanmaktadır. Bu kompleksler izole edilebilir ve “iç yükseltgen ajan” olarak kullanılabilirler. Böylece, hem stokiyometrik oranda reaktif kullanmakta (Geleneksel yöntemlerde aşırı kullanılmaktadır), hem de verim artmaktadır.

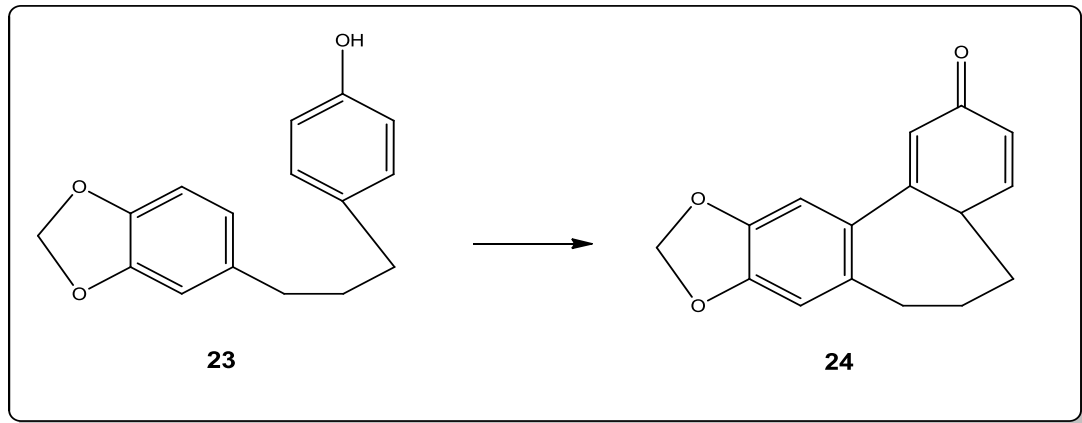
Vanadyum oksitriflorür genellikle vanadyum oksitriklorürün yerini almaktadır. Bu reaktif ilk olarak 1973’de Kupchan tarafından ortaya konulmuş, çoğunlukla hem fenoller hem de fenolik eterlerle kullanılmıştır. Böylece, 7-O-dimetilpapaverin (III) **19** bu reaktifin trifloroasetik asit içerisindeki çözeltisiyle %59 verimle oksoaporfirin **20**’e dönüştürülmüştür [2].



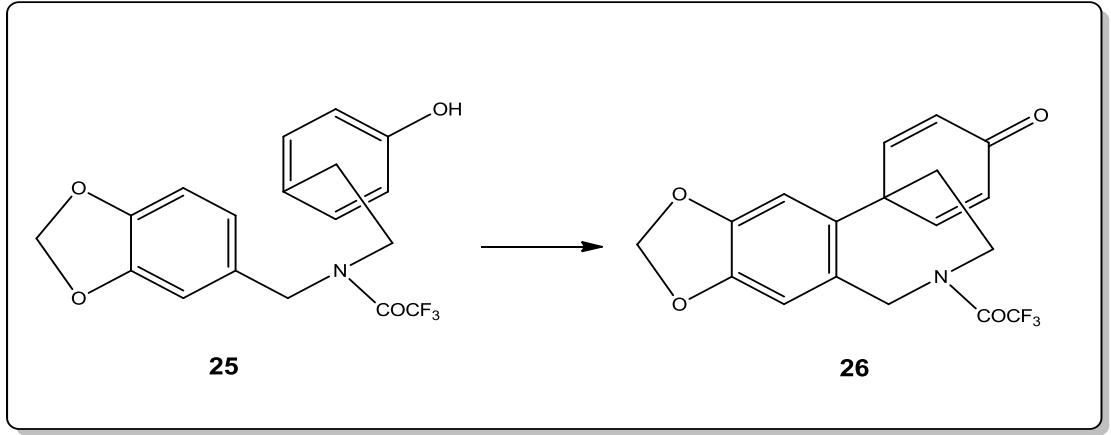
Vanadyum oksitriflorürün kullanımı, heterosiklik sistemlerle sınırlı değildir. Örneğin, stilben **21** %69 verimle fenantren **22**’e yükseltgenmiştir. Fotokimyasal yöntemle sadece %31 dönüşüm sağlanmaktadır [2].



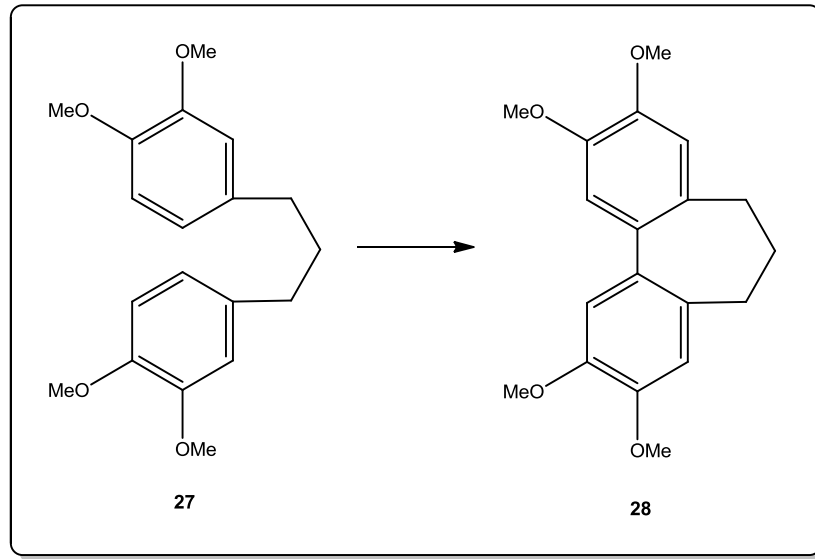
Vanadyum oksittriflorür'e alternatif bir reaktif talyum (III) tris(trifloroasetat) (TTFA)'dır ve bu yükseltgenle öncü çalışmalar McKillop ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [2]. Daha sonra Schwartz, bu reaktifi kullanarak fenol **23** ile halka kapanması yoluyla spirodienon **24**'u %87 verimle elde etmiştir [2].



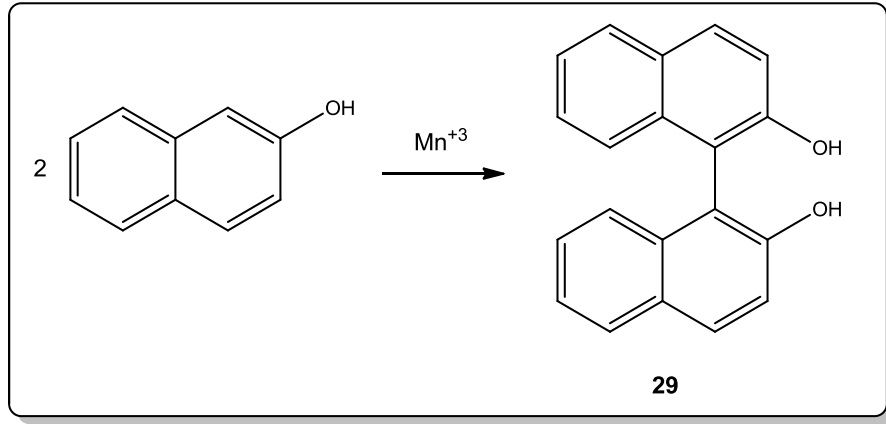
Talyum tris(trifloroasetat) azot içeren substratlarla da denenmiştir. Örneğin, N-trifloroasetilfeniletülamın **25** %19 verimle enon **26**'yı vermiştir.



Talyum tris(trifloroasetat) fenolik substratlarla en çok kullanılan yükseltgen olmasına rağmen fenolik eterlerle de kullanılabilir, örneğin bis(dimetoksifenil)propan **27**'dan %81 verimle dibenzosikloheptadien **28** sentezlenmiştir.

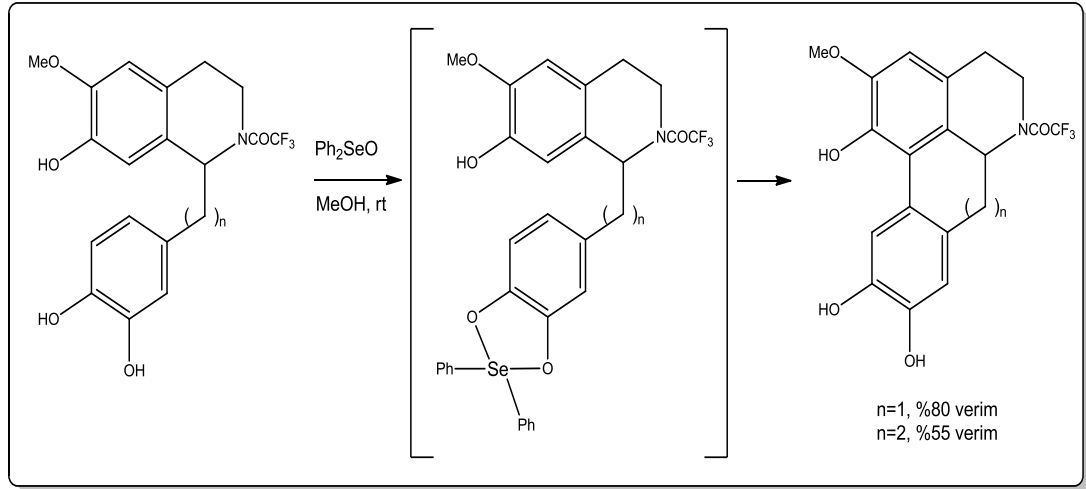


Mangan (III) asetonilasetat fenoller ve fenolik esterlerle kullanılan diğer bir reaktiftir. İlk kez Dewar ve Nakaya tarafından kullanılan bu reaktifle, 2-naftol %69 verimle 2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftil **29**'e yükseltgenmiştir. Bu reaktif şöyle bir avantaja sahiptir: Sağlanan oksijen reaksiyon karışımından uzaklaştırılmakta ve kinona yükseltgenme engellenmektedir.



1.1.1.i. Selenyum ve Telluryum Yükseltgenleri

Difenil selenoksit, fenolik substratların sentezinde ılımlı ve seçici bir yükseltgen olarak kullanılmaktadır. Kateşol birimlerin olduğu yerlerde Şekil 9'da olduğu gibi selenuran türevleri muhtemel ara ürünlerdir.



Şekil 9. Selenyum ve Telluryum Yükseltgenmesi

1.1.2. Aril – Aril Bağ Oluşumunda Katalitik Metotlar

Biaril sentezinde en çok kullanılan katalitik metotlardan dördü Kharasch, Negishi, Stille ve Suzuki reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar bir çapraz kenetlenme reaksiyonu ile hem simetrik hem de simetrik olmayan biarillerin hazırlanmasına imkan vermekte ve daima nikel veya palladyum katalizörlerle ilerlemektedir [1].

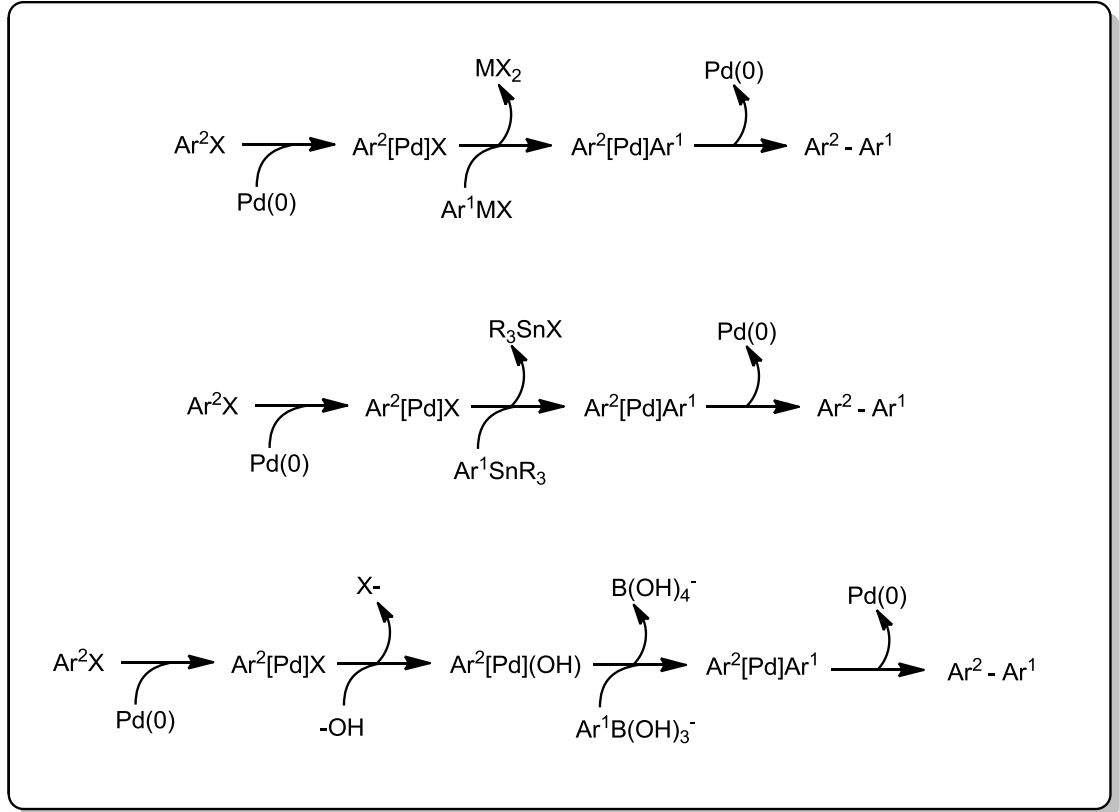
Katalizörler ve Katalitik Döngüler

Çok sayıda palladyum ve nikel katalizörler Kharasch, Negishi, Stille ve Suzuki reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Bu katalizörler sıklıkla metal (II) kompleksi olarak eklenmekte ve reaksiyon ortamında katalitik olarak aktif olan metal (0) bileşikleri açığa çıkmaktadır.

Palladyum (0) komplekslerinden $Pd(PPh_3)_4$, kullanılan ilk örneklerden biridir ve çapraz kenetlenme reaksiyonlarında geniş kullanım alanı bulmuştur. Palladyum siyahı çeşitli durumlarda katalizör olarak çok başarılı bir şekilde kullanılmıştır ve sulu çözeltilerdeki çapraz kenetlenme reaksiyonları için suda çözünür katalizörler geliştirilmiştir. Kiral ligandlara sahip metaller ise aksiyel kiralite (atropizomerler) ile biarillerin hazırlanması için kullanılmıştır.

Çoğu katalizörler arilfosfin ligandlarla bağdaştırılmaktadır. Poliarillerin sentezinde zincir reaksiyonların sonlanma basamağından sorumludurlar ve bu yüzden ligandsız katalizörlerin polimerizasyonlarda kullanımı desteklenmektedir.

Kharasch, Negishi, Stille ve Suzuki reaksiyonları ile ilgili katalitik tepkimeler şekil 10’da gösterilmektedir. Palladyum katalizli bir reaksiyonda kenetlenen moleküler eşten biri olarak bir aril halojenür (Ar^2X , $X=$ halojen) kullanılmaktadır.



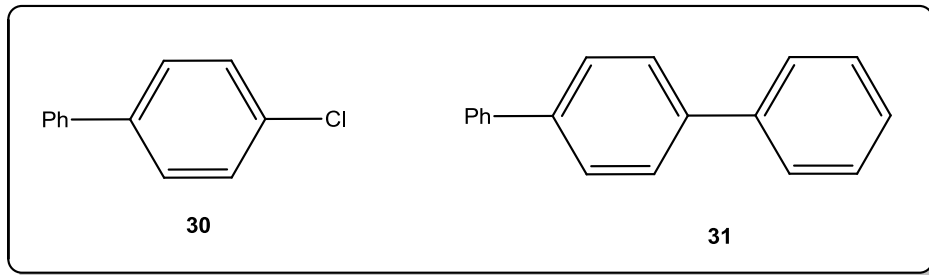
Şekil 10. Katalitik Döngü

Şekil 10'da gösterilen tüm reaksiyonlar üç genel basamağa sahiptir: ilk olarak katalizörle aril halojenürün yükseltgen katılma ara ürünü olan $\text{Ar}^2\text{[Pd]X}$ oluşur; diğer basamakta diaril takılmış yarı palladyum ürünü için transmetalizasyon gerçekleşir, $\text{Ar}^2\text{[Pd]Ar}^1$; ve son basamakta diaril palladyum bileşiğinden indirgeyici eliminasyon ile biaril ürün ve katalitik döngüye yeniden girebilen paladyum (0) katalizörü elde edilir.

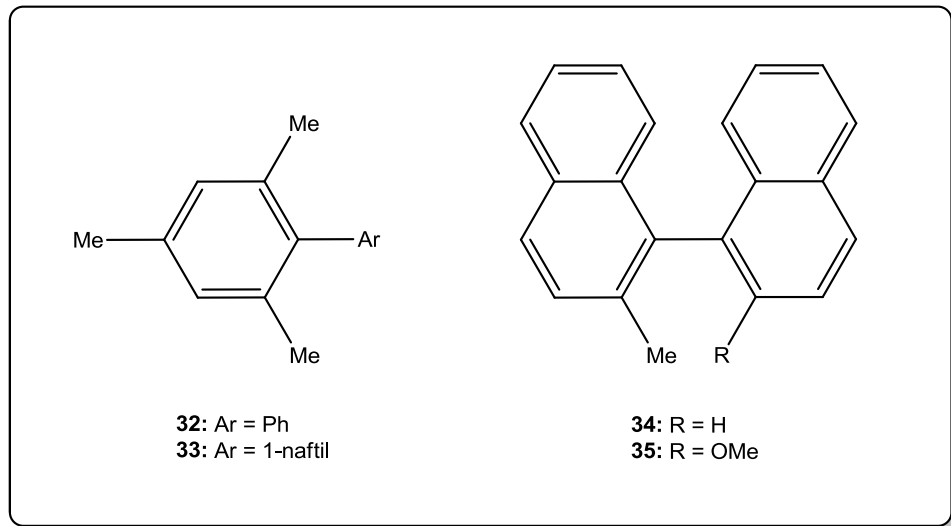
1.1.2.a. Kharasch Reaksiyonu

Kharasch reaksiyonu 1970'lerin ortalarından sonlarına doğru biarillerin sentezinde önemli bir metot olmaya başlamıştır. Bu reaksiyonda bir aril Grignard reaktifi (Ar^1MgX , $\text{X}=\text{Halojen}$) genellikle bir aril halojenürle (Ar^2X) biaril ($\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$) vermek üzere uygun bir katalizör varlığında tepkimeye sokulmaktadır. Kharasch reaksiyonunun bir dezavantajı Grignard reaktifinin polar doğasının kenetlenen partnerde çeşitli fonksiyonel grupların örneğin aldehitler, ketonlar, esterler ve nitro gruplarının kullanımını önlemesidir.

4-Bromoklorobenzen ile fenilmagnezyum bromürün $\text{PdPh(PPh}_3\text{)I}$ katalizli reaksiyonu 4-klorobifenil **30**'i (%73) vermiştir. Klor sübstitüentinin varlığında brom sübstitüenti seçici olarak kenetlenebildiği gösterilmiştir. Bu reaktiflerle ve NiCl_2 veya Ni(dppe)Cl_2 kataliziyle mono fenillenmiş ürün **30** (%18-71), difenillenmiş ürün, paraterfenil **31** (%3-37) ile birlikte yayınlanmıştır. Mono:difenillenmiş oran, reaksiyon koşullarına ve reaktif sitokiyometrisine bağlıdır.



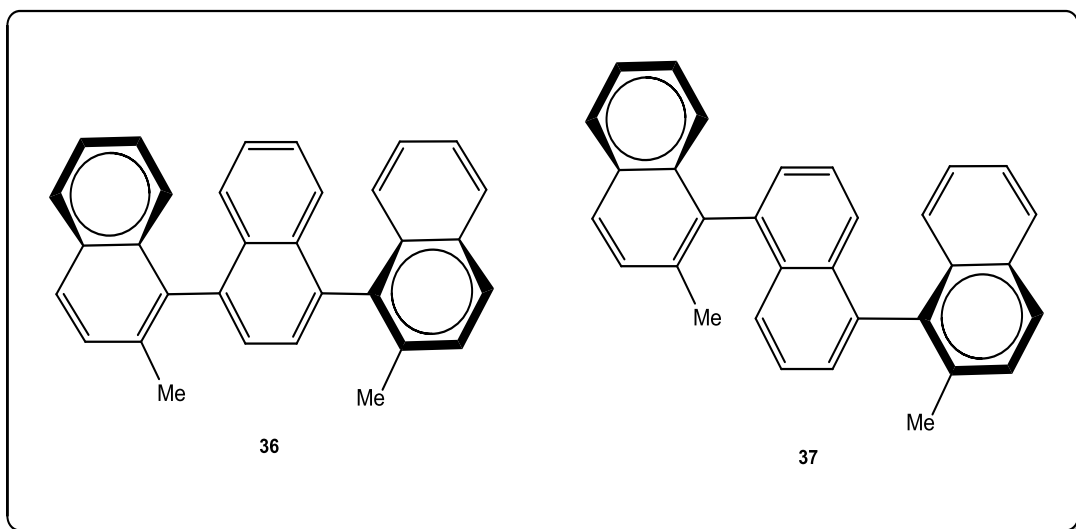
Mesitilmagnezyum bromürün bromobenzen veya iyodobenzenle palladyum katalizli Kharasch reaksiyonu biaril **32**'yi yüksek verim verebilmektedir [10]. Ayrıca, mesitilmagnezyum bromür orta verimde (%45) biaril **33**'ü veren Ni(dppe)Cl_2 katalizli bir reaksiyonda 2-bromonaftalinle başarılı bir şekilde kenetlenebilmiştir. Bileşik **34** ve **35** gibi (%55-79) binaftil türevleri, 2-metil-1-naftilmagnezyum bromür ve uygun bir bromonaftalin kenetlenme partnerinden katalizör olarak $\text{Ni(PPh}_3\text{)}_2\text{Cl}_2$ kullanarak hazırlanmıştır.



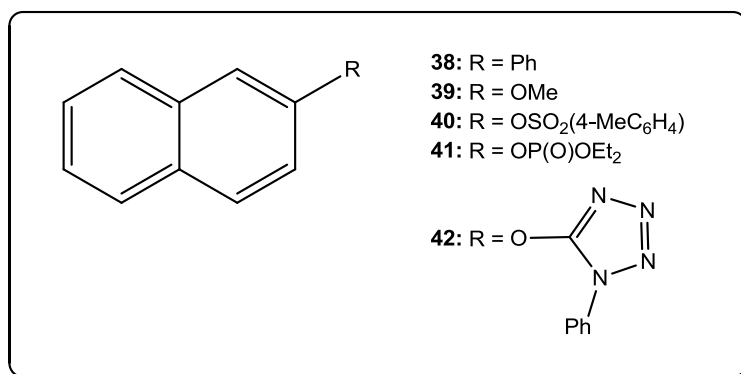
Her iki kenetlenme partnerinin orto sübstitüentlere sahip olduğu durumlarda biarilllerin verimleri genellikle iyi değildir. Fakat, stokiometrik miktarda katalizör kullanıldığında verim artırılabilir.

Bazı gruplar değişen oranlarda enantiyomerik fazlalığa sahip kiral binaftillerin sentezini yayınlamıştır. İlk örnekler, kiral nikel katalizörlerle düşük ef'ler ve verimler vermesine rağmen daha sonraki örnekler iyi ef'ler (%95) ve verimler (%69-77) vermişlerdir.

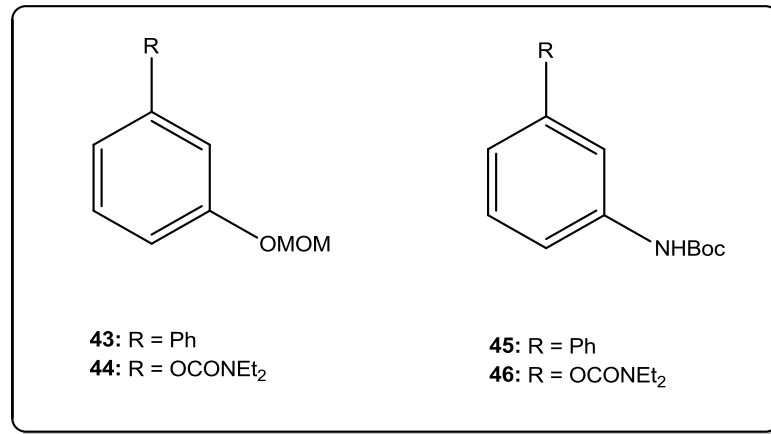
Kiral ternaftiller NiBr_2 ve kiral ligand (S)-(R)-PPFOMe katalizör karışımı kullanılarak 2-metil-1-naftilmagnezyum bromür ve dibromonaftalinlerden hazırlanmıştır. Böylece, bu Grignard reaktifi 1,4-dibromonaftalinle ternaftil **36** (%95 ef) ve karşılık gelen mezo izomerin 86:14 karışımını (%74); ve 1,5-dibromonaftalinle bileşik **37** (%99 ef) ve onun mezo izomerinin 84:16 karışımını (%89) vermiştir [2].



Kharasch reaksiyonunda Grignard reaktifi için normal kenetlenme partneri aril halejenürdür fakat başka partnerler de kullanılmıştır. Böylece, 2-fenilnaftalin **38** fenilmagnezyum bromür ve şu bileşiklerle hazırlanmıştır: 2-metoksinaftalin **39** [%77 verim, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ya da $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörü ile], tosilat **40** [%60 verim, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörü ile], fosfat **41** [%75 verim, $\text{Ni}(\text{acac})_2$ katalizörü ile] ve tetrazoil eter **42** [%55 verim, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörü ile].



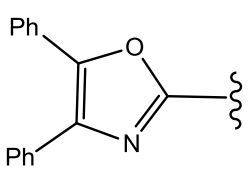
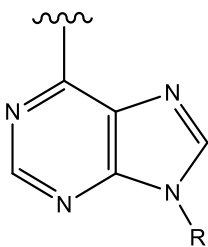
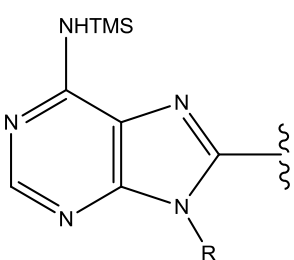
Karbamatlar da kenetlenme reaktifleri olarak Grignard reaktifleri ile kullanılmışlardır. Örneğin, bifenil **43** (%80) ve **45** (%37)'in oluşumunda $\text{Ni}(\text{acac})_2$ katalizli reaksiyonlarda fenilmagnezyum bromür/klorür ile sırasıyla karbamat **44** ve **46** kullanılmıştır.



Tablo 1’de, fenilmagnezyum bromür/klorür ile heterosiklik bileşiklerin fenilasyonuna ait temel örnekler görülmektedir. Diğer süstitüe Grignard reaktifleri [11] benzer şekilde arillenmiş heterobiarilleri vermiştir.

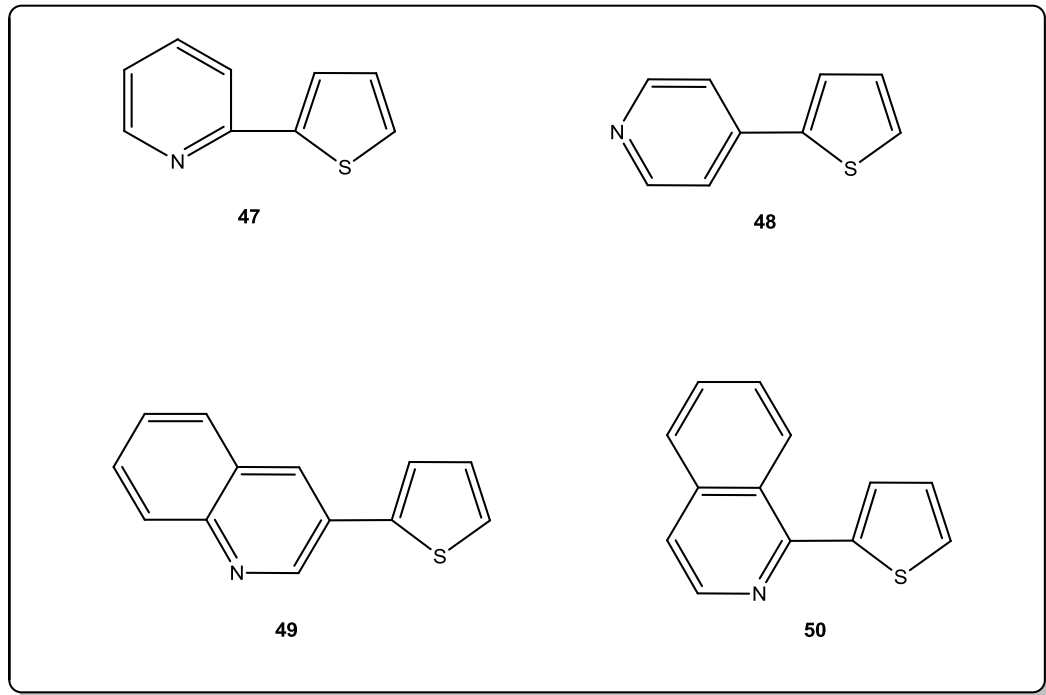
Tablo 1. Kharasch Reaksiyonu ile Heteroarillerin Fenilasyonu



Het	X	Katalizör	Verim (%)
2-tiyenil	Br	Ni(dppp)Cl ₂	98
3-tiyenil	Br	Ni(dppe)Cl ₂	80
2-furil	Br	Ni(dppe)Cl ₂	82
3-furil	Br	Ni(dppe)Cl ₂	93
	SMe	Ni(dppe)Cl ₂	90
			
2-benzotiyazoil	SH, SMe	Ni(dppp)Cl ₂	79-98
2-benzotiyazoil	Cl	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	70
2-piridil	SH, SMe	Ni(dppp)Cl ₂	79-88
2-piridil	CONEt ₂	Ni(acac) ₂	30-80
3-piridil	Br	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	54
3-piridil	OTf	Ni(acac) ₂	65
3-piridil	CONEt ₂	Ni(acac) ₂	72
4-piridil	CONEt ₂	Ni(acac) ₂	81
2,6-difenil-4-piridil	SMe	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	87
5/6/7/8-izokinoil	Br, Cl	Ni(dppp)Cl ₂	69-85
4,6-dimetilpirimid-2-il	SH, SMe	Ni(dppp)Cl ₂	43-94
			
R = H	SMe	Ni(dppp)Cl ₂	68
R = Korumalı Şeker	Cl	Ni(dppp)Cl ₂	40
	Br	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	15
			
R = Korunmuş Şeker			

Çok sayıda bitiyenil ve tertiyenil türevleri Kharasch reaksiyonu ile hazırlanmışlardır. Bu bileşikler oligo ve politiyofenlerin öncüleridir ve iletken polimerler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Tertiyofenler ayrıca fototoksik özellikler göstermektedir ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çekmektedirler.

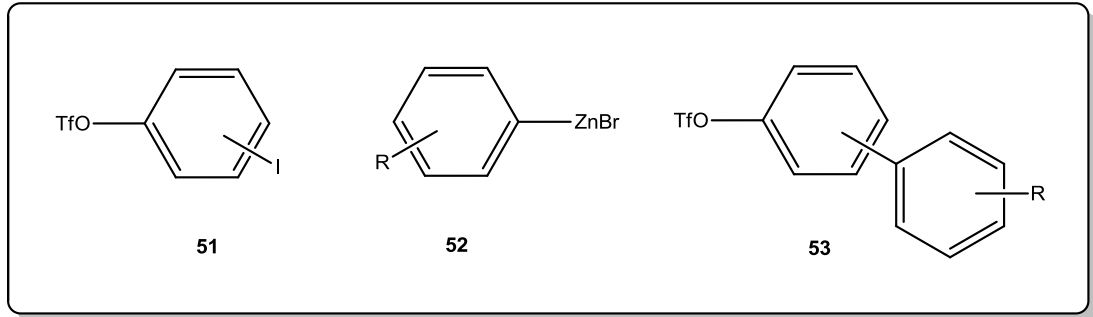
İki farklı heterosiklik halkaya sahip çok sayıdaki heterobiariller Kharasch reaksiyonu ile hazırlanmışlardır. Örneğin, tiyenilpiridinler **47** (%78) ve **48** (%70), tiyenilkinolin **49** ve tiyenilizokinolin **50** (%69), nikel katalizli reaksiyonlarda 2-tiyenilmagnezyum bromür ve uygun bromoaril kenetlenme partnerinden sentezlenmişlerdir.



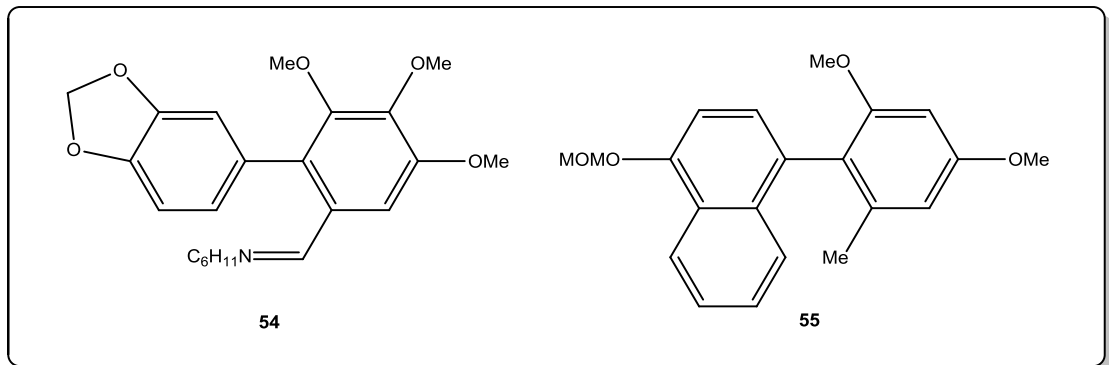
1.1.2.b. Negishi Reaksiyonu

Negishi reaksiyonu 1970'lerin ortalarında önemli reaksiyonların arasında yer almaya başlamıştır ve arilçinko reaktifler (Ar^1ZnX , $\text{X} = \text{Halojen}$) ve aril halojenürler ya da triflatlar (Ar^2X , $\text{X} = \text{Halojen}$ ya da triflat) kullanılarak yürütülmüştür. Kharasch reaksiyonundan farklı olarak aldehitler, ketonlar, esterler, aminler ve nitro grupları gibi fonksiyonel gruplar arilçinko reaktifinin kenetlenmesinde tolere edilebilmektedir.

İyodotriflat **51**'in üç izomeri de iyodo sübstitüentinde birçok arilçinko bileşiği ile **52** palladyum katalizli reaksiyonda (%72-88) biarilleri vermiştir.

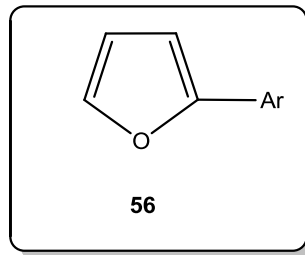


Negishi reaksiyonunun sterik etkilere toleransı biaril **54** (%80) ve **55** (%50)'in sırasıyla $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ ve $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizli reaksiyonlarda gösterilmiştir. Bu iki biarilde sol kısım karşılık gelen arilçinko klorürden ve sağ kısım uygun aril iyodürden türetilmiştir. Böylece orto sübstitüe aril iyodürler verimli Negishi reaksiyonları vermektedir.

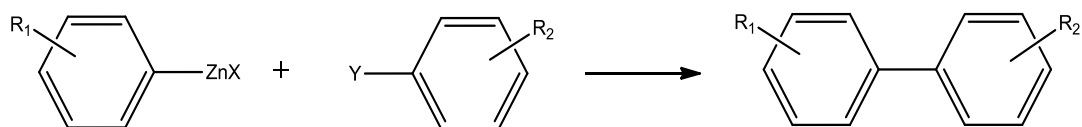


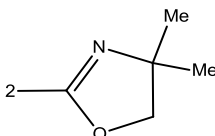
Tablo 2 Negishi reaksiyonu ile elde edilen basit biarillerin ilk örneklerini göstermektedir. Reaksiyonlar genelde iyi verimlerle yürümektedir ve Kharasch reaksiyonunda tolere edilmeyen nitril, ester ve siyano gibi sübstitüentler, Negishi reaksiyonunda kolaylıkla kenetlenmektedir. Ayrıca, arilçinko reaktifinin genel kenetlenme partneri olan aril halojenürlere ilaveten aril triflatlar ve florosülfonatlar gibi diğer partnerler de kullanılmaktadır.

Negishi reaksiyonu çok çeşitli heterobiarillerin hazırlanmasında kullanılmıştır. Furan kimyasında 2-furilçinko klorür aril bromürler, aril triflatlar ve aril florosülfonatlarla kenetlenerek genel yapısı **56** olan ve aril grubu sübstitüe benzen ya da naftalin olan ürünler vermiştir. Bu reaksiyonlar genellikle $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizörü ile yüksek verimli ürünler vermektedirler. Ayrıca 2-fenilfuran, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizli reaksiyonlarda hem 2-iyodofuran ve fenilçinko klorür (%91)'den hemde iyodobenzen ve 2-furilçinko klorür (%89)'den hazırlanmıştır.



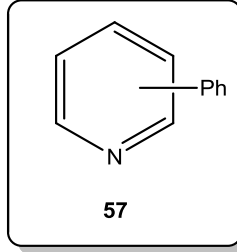
Tablo 2. Negishi Reaksiyonu ile Bifenillerin Sentezi



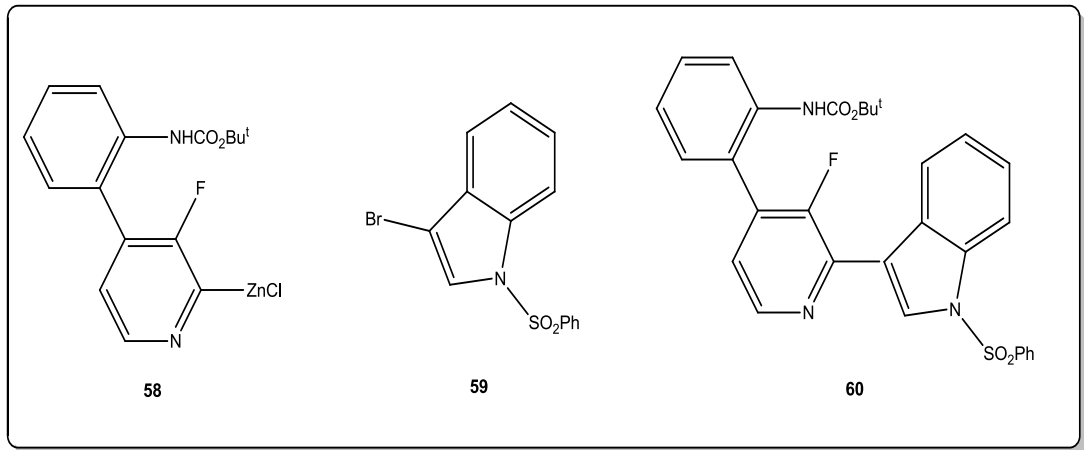
R ₁	R ₂	X	Y	Katalizör	Verim(%)
H	H	Cl	OSO ₂ F	Pd(PPh ₃) ₄	95
H	4-OMe	Cl	OSO ₂ F	Pd(PPh ₃) ₄	56
H	4-OMe	Cl	I	Ni(PPh ₃) ₄	85
H	4-CHO	Cl	Br	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	92
H	4-CN	Cl	Br	Ni(PPh ₃) ₄	90
H	4-CO ₂ Me	Cl	Br	Ni(PPh ₃) ₄	70
H	4-NO ₂	Cl	I	a	90
4-Cl	3-NO ₂	Br	OTf	Pd(dba) ₂ /dppf	84
2-Me	4-NO ₂	Cl	Br	Pd(PPh ₃) ₄	78
3-Me	3-Me	Cl	I	Ni(PPh ₃) ₄	95
2-CN	3-CO ₂ Et	Br	Br	Pd(PPh ₃) ₄	93
4-CN	4-CN	Br	Br	Pd(PPh ₃) ₄	95
4-CN	2-CO ₂ Me	Br	I	b	84
4-CN	4-CO ₂ Et	Br	I	Pd(PPh ₃) ₄	82
3-CO ₂ Me	4-CN	Br	Br	Pd(PPh ₃) ₄	82
4-CO ₂ Et	4-CN	I	Br	Pd(PPh ₃) ₄	80
4-CO ₂ Et	4-CO ₂ Et	I	I	Pd(PPh ₃) ₄	94
2-CONMe ₂	3-CO ₂ Me	Cl	OTf	Pd(PPh ₃) ₄	81
2-CONMe ₂	3-NO ₂	Cl	OTf	Pd(PPh ₃) ₄	80
	H	Cl	I	Pd(PPh ₃) ₄	75
					
"	2-Me	Cl	I	Pd(PPh ₃) ₄	66
"	4-CO ₂ Me	Cl	I	Pd(PPh ₃) ₄	70
"	3-NO ₂	Cl	I	Pd(PPh ₃) ₄	54

a Pd(PPh₃)₂Cl₂ + DIBAL, b Pd(dba)₂/tris(2-furil)fosfin

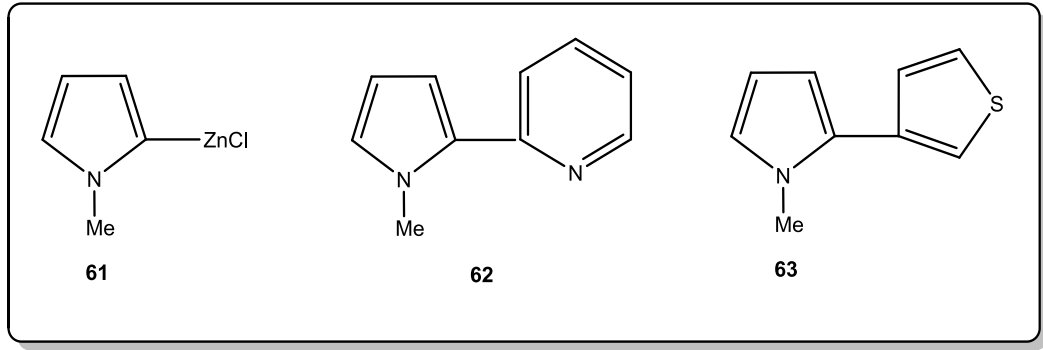
Fenilpiridin türevleri **57** ve süstitüe fenilpiridinler genellikle iyi verimlerle Negishi reaksiyonuyla hazırlanmışlardır.



Her iki aril fragmanı heteroaril grubu içeren çok çeşitli biariller Negishi reaksiyonu ile hazırlanmıştır. Örneğin, **60** Pd(PPh₃)₄ katalizli reaksiyonda %47 verimle **58** ve **59**'dan sentezlenmiştir.



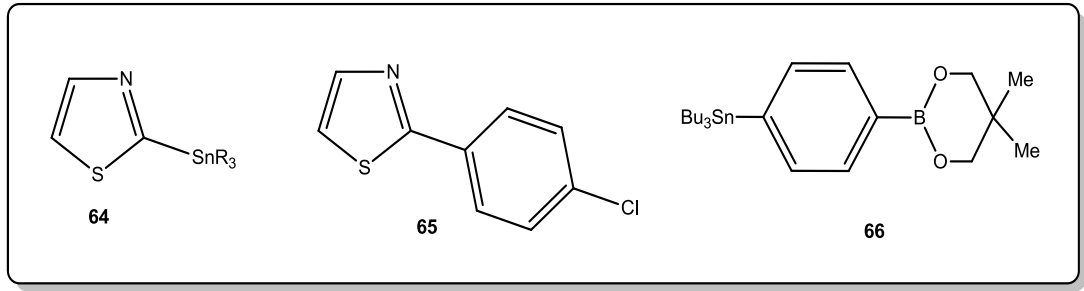
İki heteroaril pirol türevi **62** (%71) ve **63** (%73) Pd(dppb)Cl₂ katalizörü kullanılarak çinko reaktif **61**'den ve uygun heteroaril bromürden hazırlanmıştır.



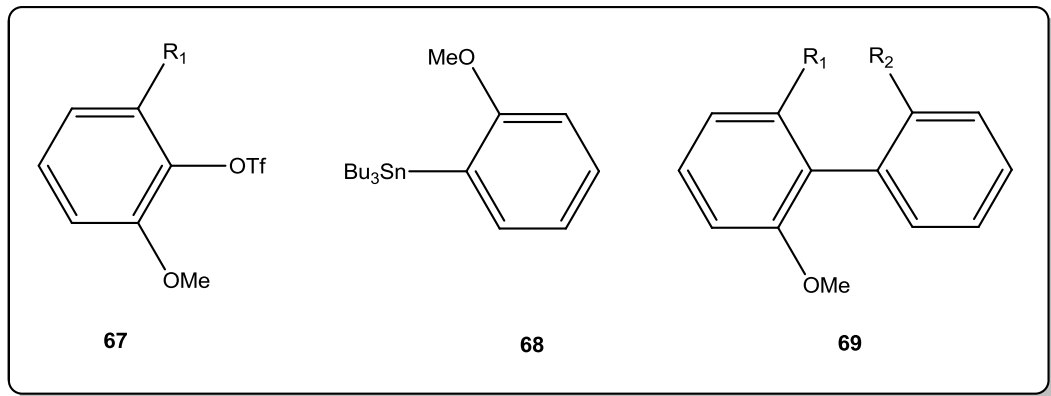
1.1.2.c. Stille Reaksiyonu

1970'lerin sonlarında Stille reaksiyonu biarillerin sentezinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu reaksiyonda, arilkalaylar (arilstannanlar) (Ar^1SnR_3 R= Me, Bu) ve kenetlenen partnerler olarak aril halojenürler ya da triflatlar (Ar_2X , X=Halojen ya da triflat) kullanılmaktadır. Stille reaksiyonu son derece yararlı bir reaksiyondur. Hem nötral koşullarda yürütülmekte, hem de kenetlenen partnerlerin her ikisinde geniş bir aralıktaki sübstitüentleri tolere edebilmektedir. Böylece Kharasch ve Negishi reaksiyonu ile uyumlu olmayan sübstitüentler Stille reaksiyonu ile çoğunlukla tolere edilmektedir. Stille reaksiyonunun en büyük dezavantajı organotin ve yan ürünlerinin toksisitesidir.

Tiyazol türevi **64** (R=Me), 4-bromoklorobenzenle $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizli bir reaksiyonda seçici olarak bromo sübstitüenti tarafından reaksiyona girmiş ve biaril **65**'i (%80) vermiştir. Kalay **66**, [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizör] halojenlenmiş pirimidin ve pürin türevleri ile iyi verimlerle seçimli olarak kalay grubu üzerinden Stille reaksiyonu ile kenetlenir. Bu reaksiyon Suzuki reaksiyonundaki gibi bor grubu üzerinden gerçekleşmez. Bor içeren biaril ürünler ^{10}B nötron yakalama tedavilerinde olası kullanım alanlarına sahiptir.



Genel yapısı **69** olan çok sayıdaki orto-sübstitüe bifeniller, triflatlar **67** ve PhSnBu_3 veya kalay **68**'den $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizli Stille reaksiyonu ile başarılı bir şekilde hazırlanmışlardır.

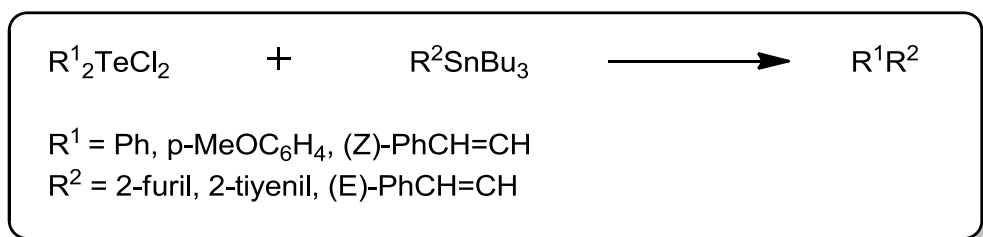


Arilkalaylar bir tribütilkalay ya da trimetilkalay gruba sahiptir ve Stille reaksiyonunda en yaygın kullanılan biaril öncüleridirler. Potasyum hidroksit ve ArSnCl_3 'ten hazırlanan arilkalay tuzları (stannatlar), sulu Stille reaksiyonunda iyi verimlerle bifenilleri hazırlamak için kullanılmıştır. Stille reaksiyonu, sıklıkla, bakır tuzlarının eklenmesi ile iyileştirilmiştir. Çünkü, arilkalayın bakır tuzu tarafından metalasyonu, daha reaktif olan organobakır reaktifini vermektedir.

Roth ve Farina'nın çalışması [12] CuI'ün ko-katalizör olarak kullanıldığı, palladyum katalizli, optimize edilmiş bir Stille kenetlenme reaksiyonudur. Roth ve Farina, aril ve vinil iyodürler, bromürler ve triflatların organobakırlarla olan kenetlenme reaksiyonunun Pd⁰ kaynağı olarak karbon üzerinde palladyum kullanımı ile etkili bir şekilde yürütülebileceğini göstermişlerdir. Reaksiyonun verimi ve hızı, bakır iyodürün ko-katalizör olarak ve trifenilarsinin ligand olarak eklenmesinden önemli derecede etkilenmektedir.

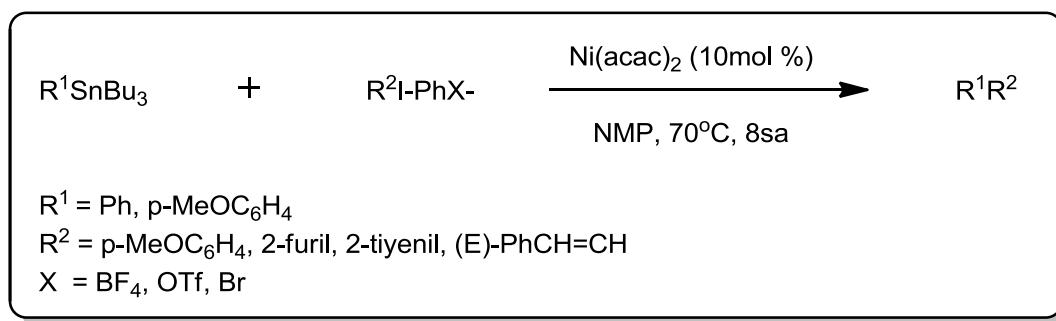
Arilkalayların kenetlenen bileşeni genellikle aril halojenür ya da aril triflatlardır. Triflatlar kullanıldığında lityum klorür hemen hemen her zaman reaktif olarak gereklidir.

Kang ve çalışma arkadaşları [13], diaril- veya divinil tellüryum diklorürlerin organokalaylarla palladyum- ve bakır- katalizli çapraz-kenetlenmesinin asetonitril içinde sezyumkarbonatla, PdCl₂ veya CuI varlığında iyi-orta verimlerde yapıldığını göstermişlerdir (Şekil 11).



Şekil 11. Stille Reaksiyonu'na Kang Yaklaşımı

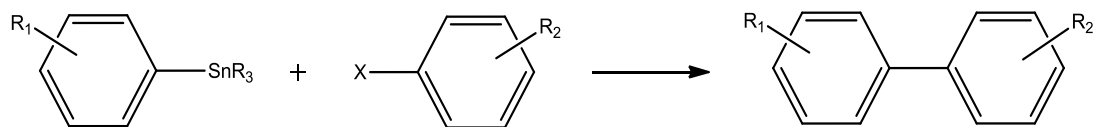
Diğer bir çalışmada Kang ve arkadaşları [14] organokalaylar ile yüksek değerlikli iyot tuzlarının Ni-katalizli çapraz-kenetlenme reaksiyonlarının makul verimlerle NMP içinde Ni(acac)₂ varlığında uygulanabilirliğini kanıtlamışlardır (Şekil 12).



Şekil 12. Stille Reaksiyonu'na Kang Yaklaşımı II

Tablo 3 çok farklı bifenilleri veren Stille reaksiyonlarını göstermektedir. Çok farklı palladyum katalizörleri kullanılmıştır ve verimler genellikle iyi ile mükemmel arasındadır.

Tablo 3. Stille Reaksiyonu ile Bifenillerin Sentezi

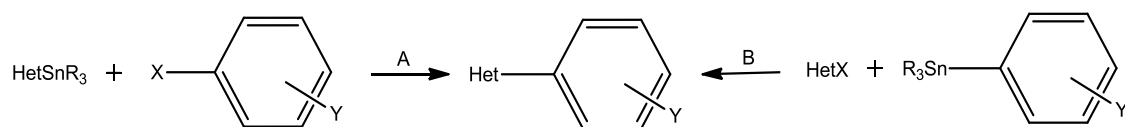


R ₁	R ₂	R	X	Katalizör	Verim(%)
H	H	Ph	Br	BnPd(PPh ₃) ₂ Cl	78
H	H	Bu	IPh ⁺ BF ₄ ⁻	Pd/C	95
H	4-Me	Bu	N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻	a	59-66
H	4-NO ₂	Me	I	ArPd(PPh ₃) ₂ I	83
H	4-COMe	Me	OTf	Pd(PPh ₃) ₄	85
H	4-COMe	Me/Bu	OTf	Pd ₂ (dba) ₃ /AsPh ₃	74-82
H	4-COMe	Bu	b	c	72
4-Cl	4-CHO	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	75
4-Cl	4-COMe	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	89
4-Me	4-CN	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	92
4-Me	4-NO ₂	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	68
4-Me	4-COMe	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	90
2-OMe	4-COMe	Bu	Tf	Pd ₂ (dba) ₃ /AsPh ₃	88
4-OMe	4-NO ₂	Bu	OMS	Pd(PPh ₃) ₄	48
4-OMe	4-NO ₂	Bu	OTf	Pd(PPh ₃) ₄	74
2-CHO	4-COMe	Bu	OTf	Pd ₂ (dba) ₃ /AsPh ₃	25

a Pd(OAc)₂ ya da Pd(dba)₂, b OSO₂(4-FC₆H₄), c Pd(OAc)₂/Ph₂PMe

Bir heterosiklik ve bir karbosiklik gruba sahip olan çok sayıda heterobiaril [15, 16, 17], Tablo 4’de gösterildiği gibi Stille reaksiyonu kullanılarak başarılı bir şekilde hazırlanmışlardır. Tablo 4’te listelenen kayıtlar, heteroaromatik (Metot A) veya karbosiklik aromatik (Metot B) kalay öncüleri kullanılıp kullanılmadığına bağlı olarak iki tipte gruplandırılmıştır. Her iki metot da genelde iyi verim vermiştir.

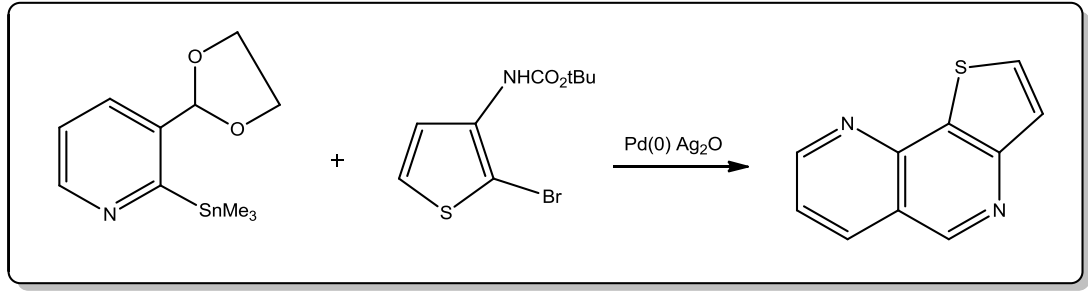
Tablo 4. Stille Reaksiyonu ile Heterobiarillerin Sentezi



A/B	Het	Y	R	X	Katalizör	Verim (%)
A	2-tienil	H	Bu	$\text{IPh}^+\text{BF}_4^-$	PdCl_2	87
B	2-tienil	H	Bu	I	Pd/C	77
A	2-tienil	2-CO ₂ Me	Bu	I	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	81
A	2-furil	4-CO ₂ Me	Me	I	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	73
A	1-metil-2-pirolil	H	Me	I	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	54
A	1-metillimidazol-2-il	H	Bu	Br	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	89
A	2-benzotiyazoil	H	Bu	Br	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	75
B	2-benzotiyazoil	H	Bu	Cl	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	86
A	2-benzoksazoil	H	Bu	Br	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	75
A	2-piridil	4-CO ₂ Me	Me	I	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	95
B	2-kuinoil	H	Bu	OTf	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	88
B	8-kuinoil	H	Bu	a	b	68
B	2-izokuinoil	H	Bu	OTf	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	53

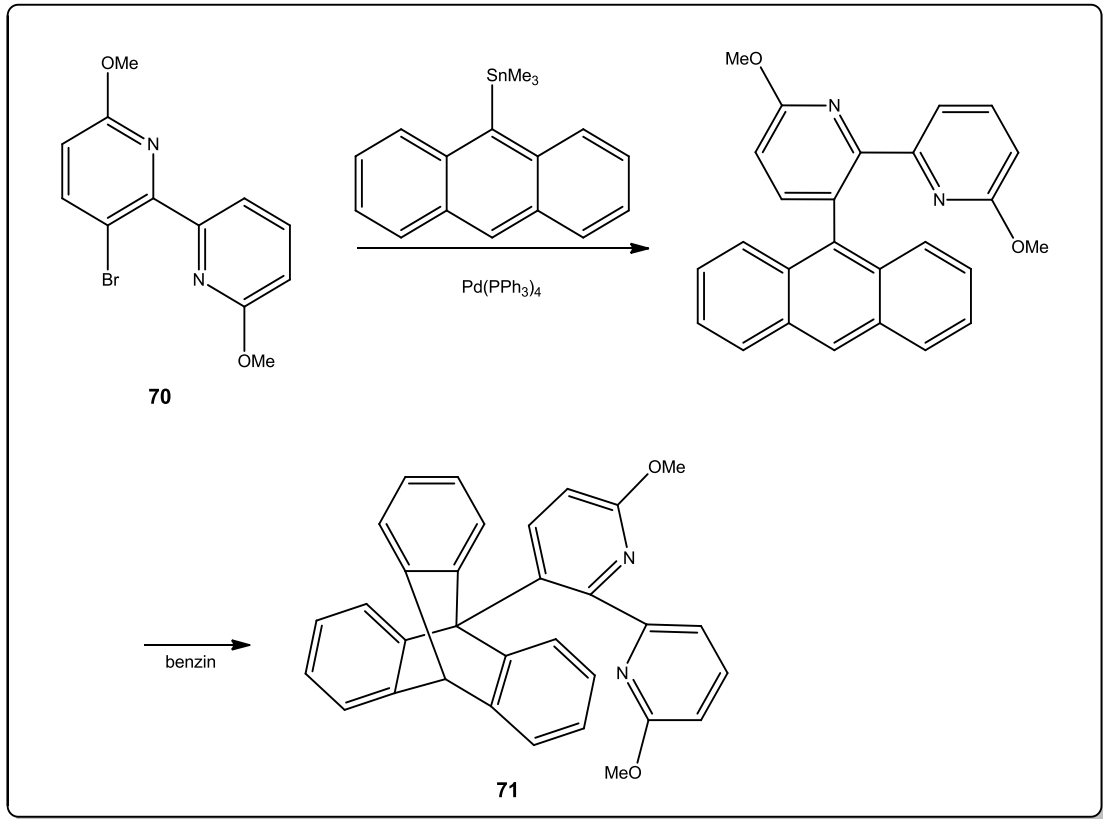
a $\text{OSO}_2(4\text{-FC}_6\text{H}_4)$, b $\text{Pd(OAc)}_2/\text{Ph}_2\text{PMe}$

Malm ve diğerleri [18], heteroaril trialkilkalayların çeşitli heteroaril halojenürlerle palladyum katalizli kenetlenme reaksiyonunun gümüş (I) oksit tarafından büyük ölçüde teşvik edildiğini göstermişlerdir. Şekil 13 heterosiklik bileşiklerin sentezini göstermektedir.



Şekil 13. Stille Reaksiyonu'na Malm Yaklaşımı

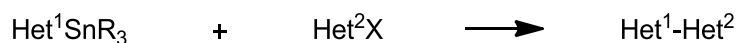
Nanoteknoloji alanındaki malzemelerin sentezlenmesinde Stille yöntemi de kullanılmaktadır. Kelly ve arkadaşları 'Moleküler brake' olarak adlandırılan yapı **71**'i, bipiridil reaktif **70**'den Şekil 14 de gösterildiği gibi sentezlemişlerdir [19]. Heterosiklik yapının **71** bipiridil kısmı uygun bir metal ile koordine olabilir ve 'brake' i aktive edebilir.



Şekil 14. Stille Reaksiyonu'na Kelly Yaklaşımı

Her iki aril fragmanı da heterosiklik grup olan çok çeşitli biariller Stille reaksiyonu kullanılarak hazırlanmışlardır ve bunların bazı temsili örnekleri Tablo 5’de gösterilmektedir. Ürünlerin verimleri genelde çok iyi ile mükemmel arasındadır ve katalizör olarak çoğunlukla $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ya da $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ kullanılmıştır.

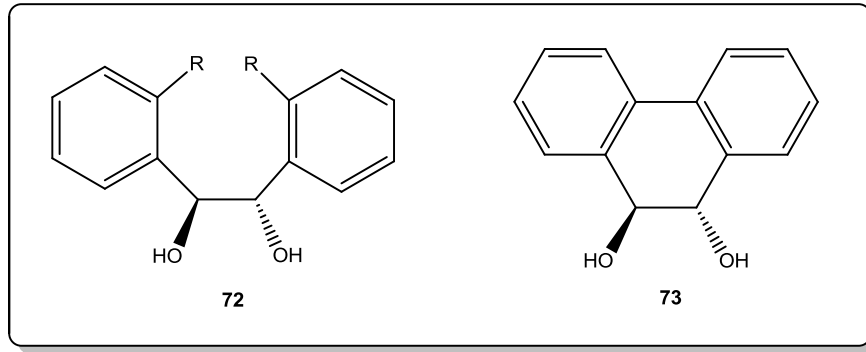
Tablo 5. Stille Reaksiyonu ile Heterobiarillerin Sentezi II



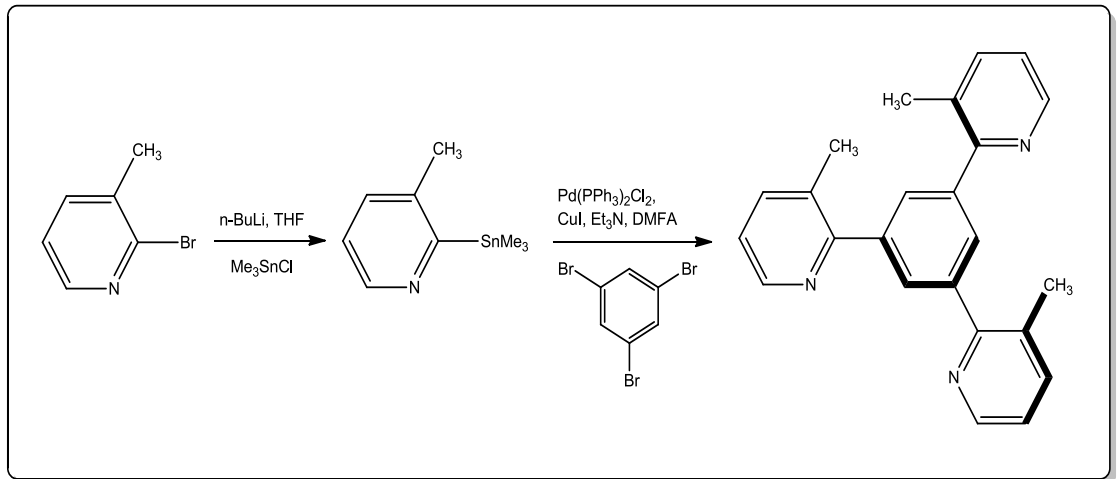
Het ¹	Het ²	R	X	Katalizör	Verim(%)
2-tienil	2-tienil	Bu	I	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	80
2-tienil	2-tienil	Bu	$\text{IPh}^+\text{BF}_4^-$	PdCl_2	94
2-tienil	2-kuinolil	Bu	OTf	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	71
2/4/5-tiyazoil	2/4/5-tiyazoil	Me	Br	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	59-77
2-piridil	2-tiyazoil	Bu	Br	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	60
2-piridil	4-piridil	Bu	Br	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	70
2/3/4-piridil	2/3/4-piridil	Me	Br	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	59-77
3-kuinolil	2-piridil	Me	Br	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	79

Stille reaksiyonu ayrıca terariller, oligoariller ve poliarillerin sentezlenmesinde de başarılı bir yöntemdir. Tiyofenler alanında 2-hidroksietil sübstitüentlere sahip tiyofen tetramerler ve heksamerler potansiyel suda çözünebilen tiyofen oligomer öncüleri olarak sentezlenmiştir. Polimerlerin uzun zincirli alkil ve alkoksi türevleri yayınlanmış ve tiyofen içeren fotorefraktif polimerler hazırlanmıştır. Polimerlerin verici-alıcı bazı tipleri de Stille reaksiyonu kullanılarak sentezlenmiştir.

Stille reaksiyonu biril kısım içeren birçok doğal ürünün sentezinde başarılı sonuçlar vermiştir. Örneğin, predimisinler ve benanomisinler kiral 9,10-dihidrofenantrendiol birimi **73** $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizli bir reaksiyonda ya $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ ya da $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ varlığında öncüler **72**'den ($\text{R} = \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$) hazırlanmıştır. Bileşikler **72**'deki R süstitüentlerinin biri kalay reaktifi tarafından uygun stannil grubuna çevrilmiş ve daha sonra Stille reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.



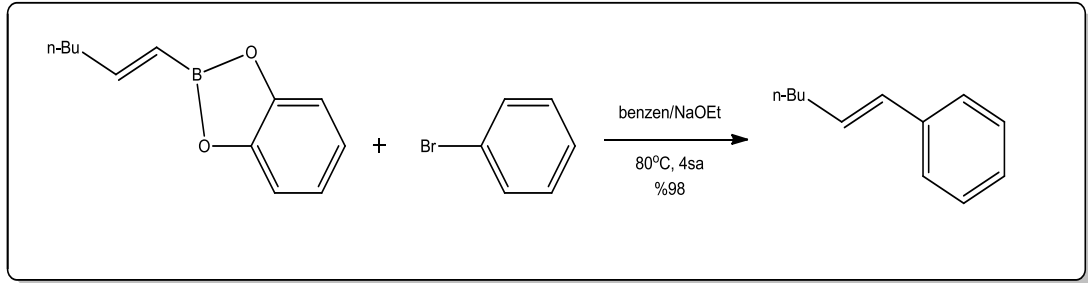
Fan ve Haseltine [20] 1,3,5-tripiridilbenzenleri (Polisiklik triaminler moleküler konak ve katalizörlerde tanınma aracı olarak kullanılmaktadır.) üçlü Stille kenetlenme yöntemi ile sentezlemişlerdir (Şekil 15).



Şekil 15. Üçlü Stille Kenetlenme Reaksiyonu

1.1.2.d. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

1979 yılında, A. Suzuki ve N. Miyaura tarafından [21], 1-alkenilboranlar ile arilhalojenürlerin palladyum katalizörü varlığında tepkimeye girmeleri sonucu stereo seçici olarak arillenmiş (E)-alkenlerin sentezlendiği bulunmuştur (Şekil 16). Gerçek Suzuki tepkimesi palladyum katalizli bir aril/heteroarilboronik asit ile bir aril/heteroaril halojenürün kenetlenmesidir. Fakat son zamanlardaki bilimsel gelişmelere paralel olarak bu yöntemin uygulama alanı muazzam bir şekilde genişlemiştir. Bu nedenle “Suzuki Kenetlenme” kavramı artık aynı zamanda alkil, alkenil, aril, heteroaril, allil ve alkinil gruplarını da içermektedir [22].

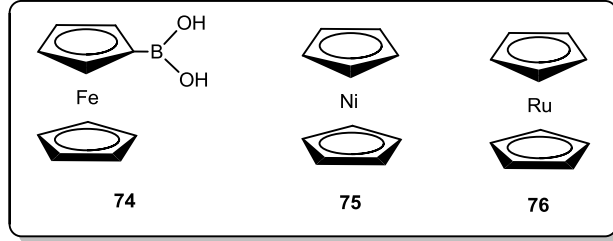


Şekil 16. Suzuki Reaksiyonu

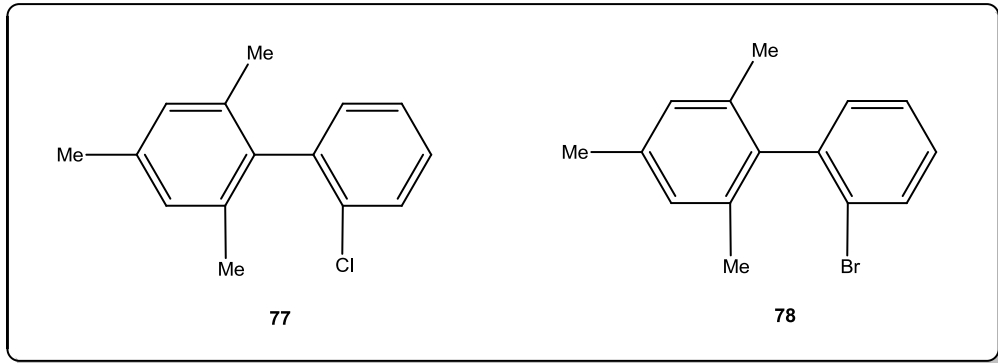
Stille reaksiyonu gibi Suzuki reaksiyonu da doğal ürünlerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Boronik asitlerin esterleri veya aril boranlar sıklıkla kullanılmasına rağmen boronik asitler [Ar¹B(OH)₂], aril halojenürler ve triflatlarla (Ar₂X, X=halojen veya triflat) birlikte bu reaksiyonda klasik substratlardır.

Suzuki kenetlenme reaksiyonunun diğer kenetlenmelere göre birçok avantajından biri çeşitli fonksiyonel gruplara uygulanabilir olmasıdır [23, 24]. Başlangıçtaki organobor **74** bileşiklerinin oluşumu ve kullanımı genellikle diğer organometallere **75**, **76** oranla daha kolaydır.

Ayrıca borun suda çözünebilen yan ürünleri kolay ayrılabilir ve daha az zehirlidir. Diğer bir önemli avantaj ise Suzuki reaksiyonu sterik engelli aromatik halkalarla kuşatılmış durumda olsalar bile genellikle yüksek verimle gerçekleşebilmektedir.

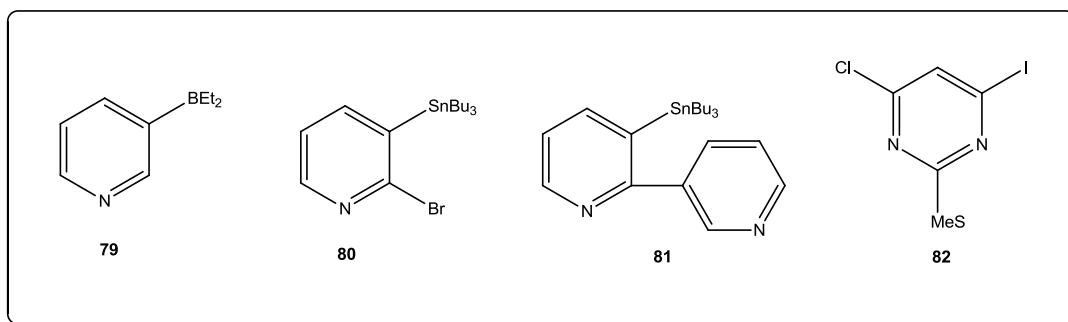


Mesitilboronik asit, 2-kloroiyodobenzen (%94) ve 2-bromoiyodobenzen ile [Pd(PPh₃)₄ katalizör, Ba(OH)₂ baz] kenetlenerek sırasıyla bifenil türevleri **77** ve **78**'i vermiştir.

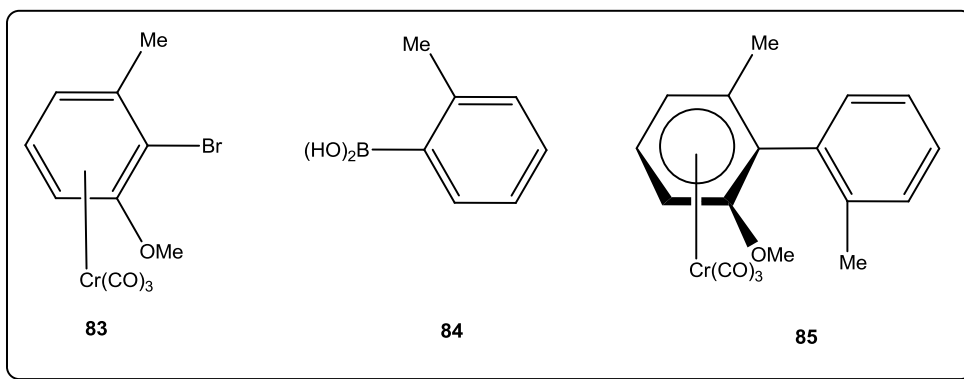


Bir Suzuki reaksiyonunda bileşik **77** ve **78**'in sentezi, üç orto sübstitüente sahip bifenil türevlerinin kolaylıkla elde edilebileceğini göstermektedir. Suzuki reaksiyonunda en yaygın kullanılan baz Na₂CO₃'tür ve bu baz sterik etkili kenetlenme reaksiyonlarında çoğunlukla etkisiz kalmaktadır. Sterik etkili reaksiyonlarda eğer Ba(OH)₂ veya K₃PO₄ kullanılırsa, çoğunlukla iyi verimli ürünler elde edilmektedir.

Piridilboran **79**, Stille reaksiyonundaki stannil grubu yerine Suzuki reaksiyonunda piridin türevinin **80** brom sübstitüenti ile seçici olarak tepkimeye girmiş $[Pd(PPh_3)_4]$ katalizör ve %86 verimle bipiridil **81**'i vermiştir. Pirimidin kimyasında, bileşik **82**'nin iyodo sübstitüeti, fenilboronik asit kullanılarak gerçekleştirilen bir Suzuki reaksiyonunda kloro sübstitüentine tercih edilerek yer değiştirilmiştir.

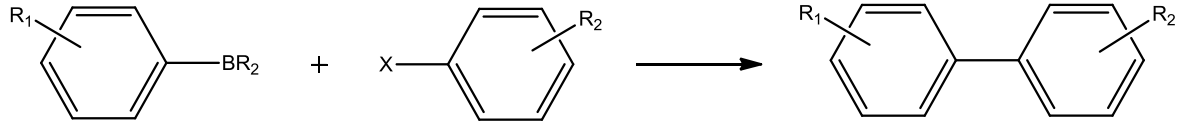


Bromobenzen türevlerinin krom trikarbonil kompleksleri, Na_2CO_3 varlığında $Pd(PPh_3)_4$ katalizli reaksiyonlarda boronik asitlerle kenetlenerek aksiyel kiraliteye sahip biarilleri vermişlerdir. Böylece, bileşik **83** ve boronik asit **84** %96 verimle ürün **85**'i vermiştir.



Suzuki metodolojisini [25] kullanarak hazırlanan bifenillerin bazı temsili örnekleri Tablo 6'da verilmiştir. Bifenil ürünlerin verimleri değişmez bir şekilde iyi ile mükemmel arasındadır.

Tablo 6. Suzuki Reaksiyonu ile Bifenillerin Sentezi



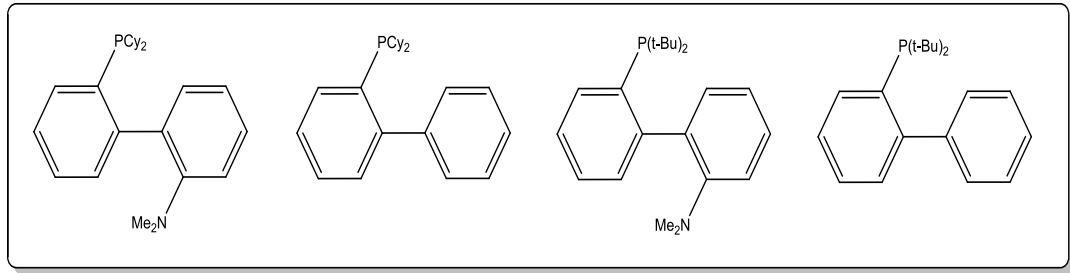
R ₁	R ₂	R	X	Katalizör	Baz	Verim(%)
H	H	OH	OTf	Pd(PPh ₃) ₄	K ₃ PO ₄	83
H	4-OH	OH	I	Pd(OAc) ₂	Na ₂ CO ₃	80
H	4-OMe	O(CH ₂) ₃ O	I	Pd(dppe)Cl ₂	TIOH	82
H	4-CHO	OH	Br	Pd/C+PPh ₃	Na ₂ CO ₃	96
H	2/3/4-CO ₂ Me	OH	I	Pd(OAc) ₂	Na ₂ CO ₃	60-95
H	4-CO ₂ Me	OH	Br	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	94
H	2-NO ₂	OH	Br	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	98
4-F	H	OH	I	Pd(OAc) ₂	Na ₂ CO ₃	>95
4-F	4-CHO	OH	Br	Pd/C+PPh ₃	Na ₂ CO ₃	84
4-Me	4-OMe	OH	OTf	Pd(PPh ₃) ₄	K ₃ PO ₄	85
4-Me	4-SO ₃ Na	OH	Br	a	Na ₂ CO ₃	78
4-Me	4-NO ₂	OH	OTf	Pd(PPh ₃) ₄	K ₃ PO ₄	82
2-CHO	4-Me	OH	I	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	54
2-CHO	4-Me	O(CH ₂) ₃ O	I	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	89
2-CHO	2-NO ₂	OH	Br	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	82
2-CONPr ₂ ⁱ	H	OH	Br	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	82
2-CONPr ₂ ⁱ	2-CONEt ₂	OH	Br	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	44
3-NO ₂	H	OH	Br	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	95
2-NO ₂	4-COMe	OBu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	Tl ₂ CO ₃	90

a Pd[Ph₂P(3-SO₃H.C₆H₄)]₃

Tablo 6'da listelenen bifenillere ilaveten diğer oldukça sübstitüe bifeniller ve arillenmiş naftalinler, arillenmiş binaftiller ve fenantrenler gibi benzeri bileşikler de Suzuki reaksiyonu ile hazırlanmışlardır.

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Suzuki reaksiyonlarında en çok kullanılan katalizördür ancak sıklıkla reaksiyonda birçok yan ürün oluşmaktadır. Leadbeater ve Resouley [26] metal ortamında biaril sentezi için fosfin içermeyen iki nikel kompleksinin uygulamasını göstermişlerdir. Amin ve daimin koordine nikel (II) bileşiklerini kullanmışlardır. Çözücü olarak dioksan, baz olarak K_3PO_4 kullanıldığında ve reaksiyon ortamına %3 mol $\text{NiCl}_2(\text{NEt}_3)_3$ eklenip 95°C 'de bir gece boyunca reaksiyonun devam ettirilmesi durumunda en uygun şartların olduğunu bulmuşlardır.

Wolfe ve arkadaşları [27] aril halojenürlerin Suzuki kenetlenmesi için kolaylıkla bir basamakta hazırlanan ve ticari olarak elde edilebilen fosfin ligand temelli oldukça aktif bir katalizör sistemi geliştirmişlerdir (Şekil 17).

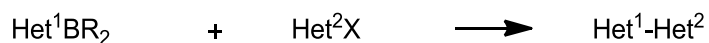


Şekil 17. Suzuki Reaksiyonu'na Wolfe Yaklaşımı

Bifenil kimyasında Suzuki reaksiyonunun diğer uygulamaları anti-oksidan ve likit kristal olarak kullanılan bütillenmiş hidroksibifenillerin hazırlanmasını içermektedir. Bifenil türevleri medisinal kimya alanı için de sentezlenmektedir. Örnek olarak aminoasit analogları ve N-metil-D-aspartat (NMDA) verilebilir [28].

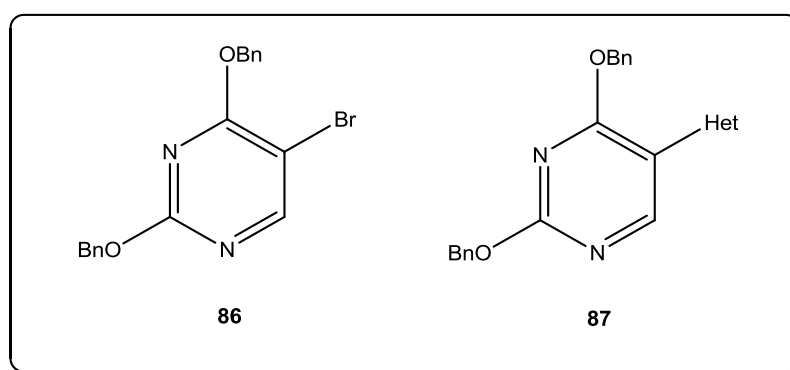
Her iki aril fragmanı da heterosiklik grup olan heterobiarillerin Suzuki reaksiyonu ile hazırlanması dikkate değer bir ilgi çekmiştir ve temel örnekleri Tablo 7'de gösterilmektedir. Tablodaki tüm reaksiyonlarda katalizör olarak $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ kullanılmıştır ve verimler genellikle iyi ile mükemmel arasındadır.

Tablo 7. Suzuki Reaksiyonu ile Heterobiarillerin Sentezi

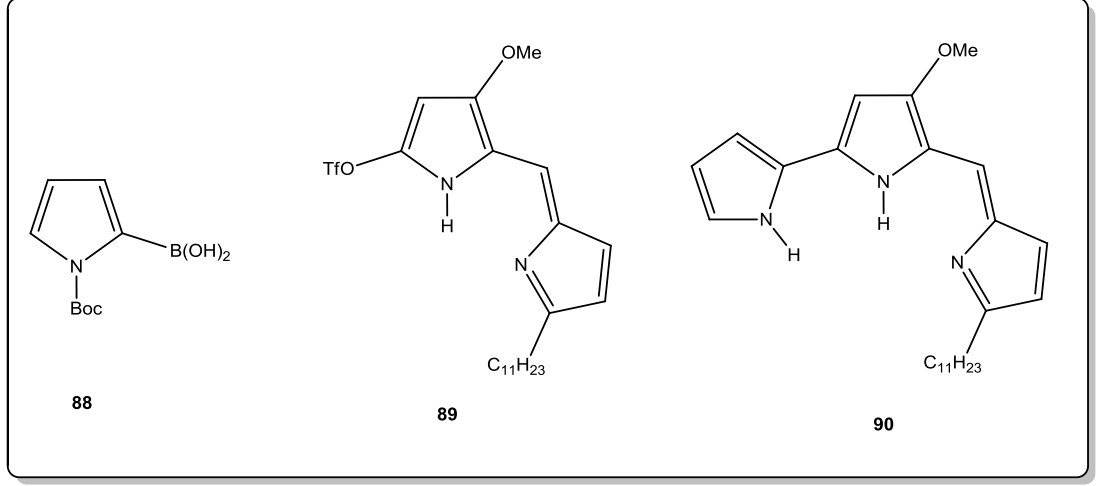


Het ¹	Het ²	R	X	Baz	Verim(%)
2-tienil	3-tiyenil	OH	Br	Na ₂ CO ₃	40-70
3-tienil	2-tiyenil	OH	Br	Na ₂ CO ₃	72
3-tienil	3-tiyenil	OH	Br	Na ₂ CO ₃	70
2-tienil	2/3/4-piridil	OH	Br	Na ₂ CO ₃	57-68
3-tienil	2/3/4-piridil	OH	Br	Na ₂ CO ₃	69-74
5-indolil	2/3-furil	OH	Br	Na ₂ CO ₃	65-82
5-indolil	2/3-tiyenil	OH	Br	Na ₂ HCO ₃	78-86
5-indolil	2/3/4-piridil	OH	Br	Na ₂ HCO ₃	65-90
3-piridil	2-piridil	Et	Cl/Br	KOH	82-85
4-piridil	2/3-tiyenil	Et	Br	Na ₂ CO ₃	66-67
4-piridil	3-piridil	Et	Br	Na ₂ CO ₃	64
4-piridil	2/3-kinolil	Et	Br	Na ₂ CO ₃	70-74

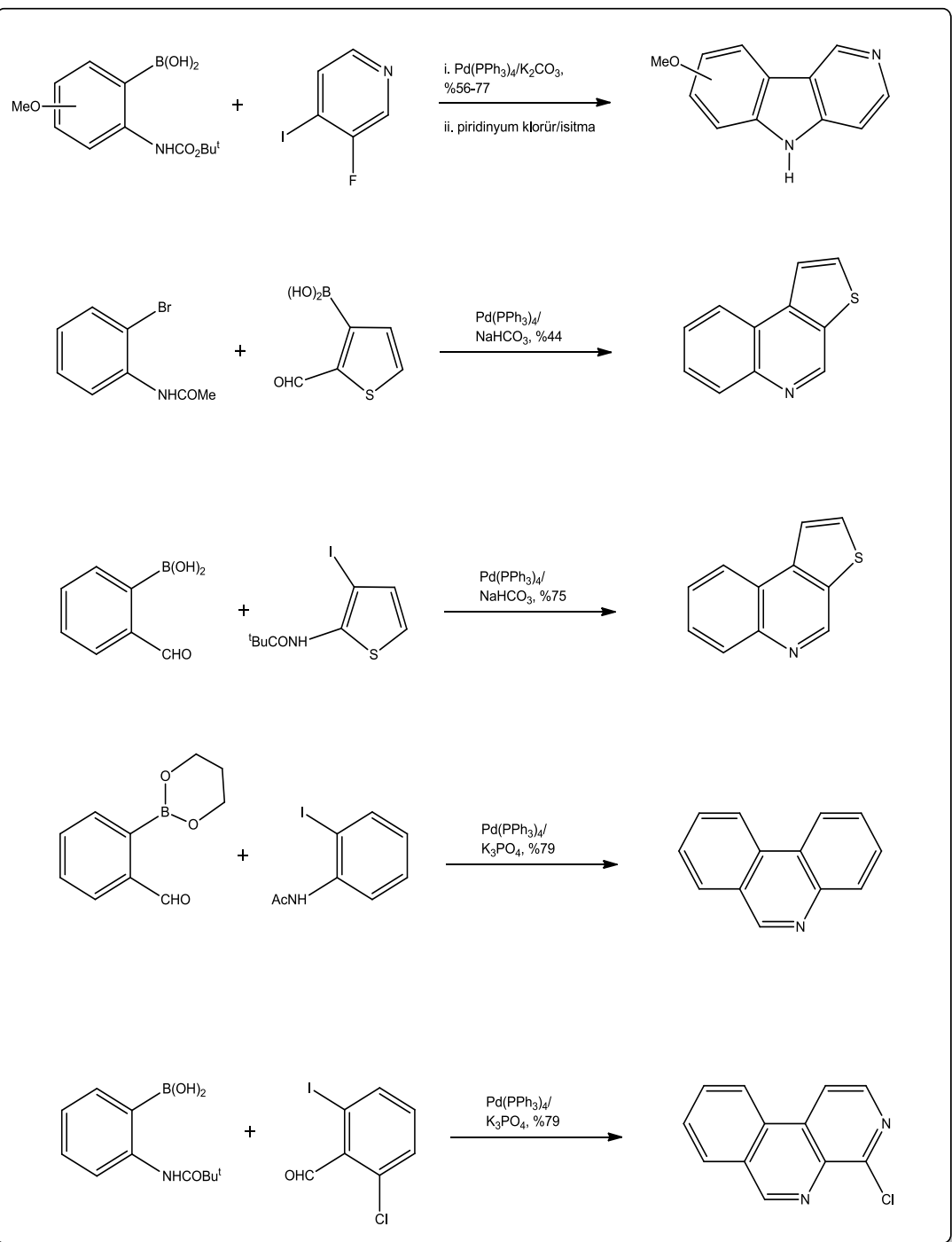
Birçok urasil analogları potansiyel anti-viral ajanlar olarak Suzuki reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Örneğin, pirimidin türevi **86** heteroaril boronik asit ile kenetlenerek O-koruyucu grup çıkarıldıktan sonra urasil analoglarını veren biaril **87**'yi vermiştir [29].



Pirol içeren immünsüpresif-ajan undesilprodijiyosin **90**, boronik asit **88** ve triflat **89**'tan Suzuki reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Boronik asitin **88** Boc grubu kenetlenme sırasında kaybedilmektedir.



Suzuki reaksiyonu ayrıca trisiklik heterosikliklerin sentezinde de kullanılmaktadır. Şekil 18’de birkaç örneği gösterilmektedir.

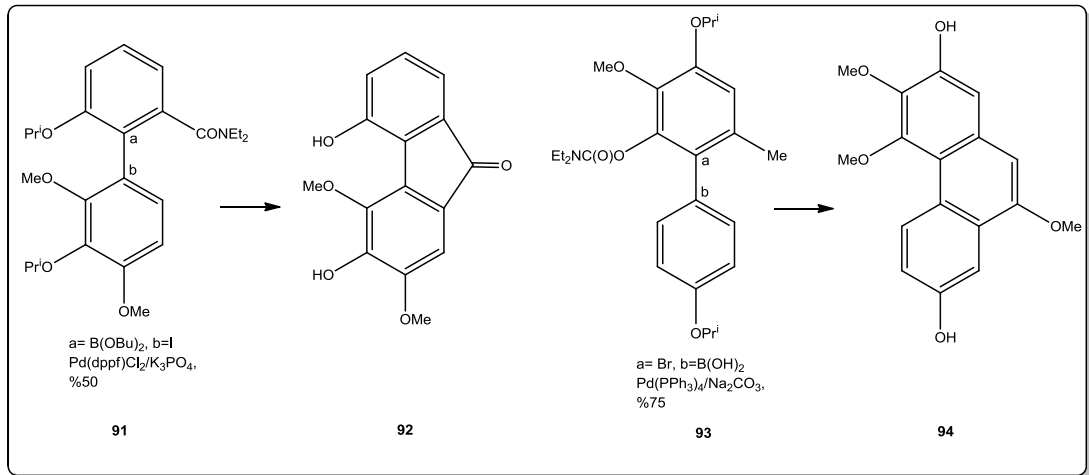


Şekil 18. Suzuki Reaksiyonu'nda Trisiklik Yapılar

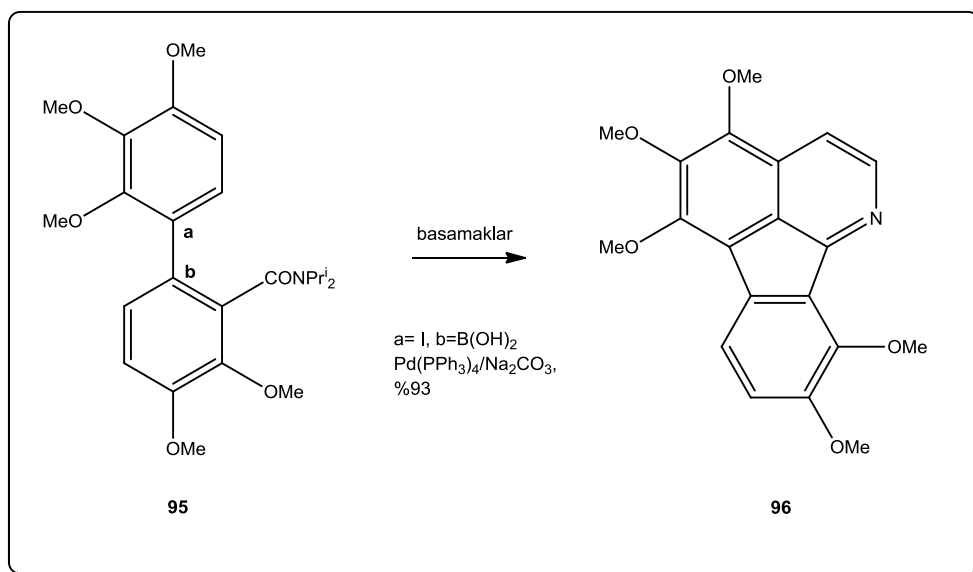
Unrau ve çalışma arkadaşları [30], metal-halojen değişimi veya yönlendirilmiş orto metalasyon yöntemleri ile elde edilebilen aril boronik asitlerle aril halojenürlerin Pd-katalizli çapraz kenetlenme üzerinden çeşitli süstitüe m- ve p-terariller ve m-kuinkuearilleri tanımlamışlardır.

Suzuki reaksiyonu polimer kimyasında geniş uygulama alanı bulmuştur. Poli(parafenilen) türevleri, alkil süstitüe poli(parafenilenler), suda çözülebilir poli(parafenilenler) ve polifenilen dendrimerler, sıralı süstitüe bifenil ve binaftil gruplara sahip polimerler, alkinil süstitüe poli(parafenilenler), bütül süstitüe oligonaftalinler ve kiral polinaftollerden grafit şeritler, bütün bunların hepsi Suzuki reaksiyonu ile sentezlenmiştir.

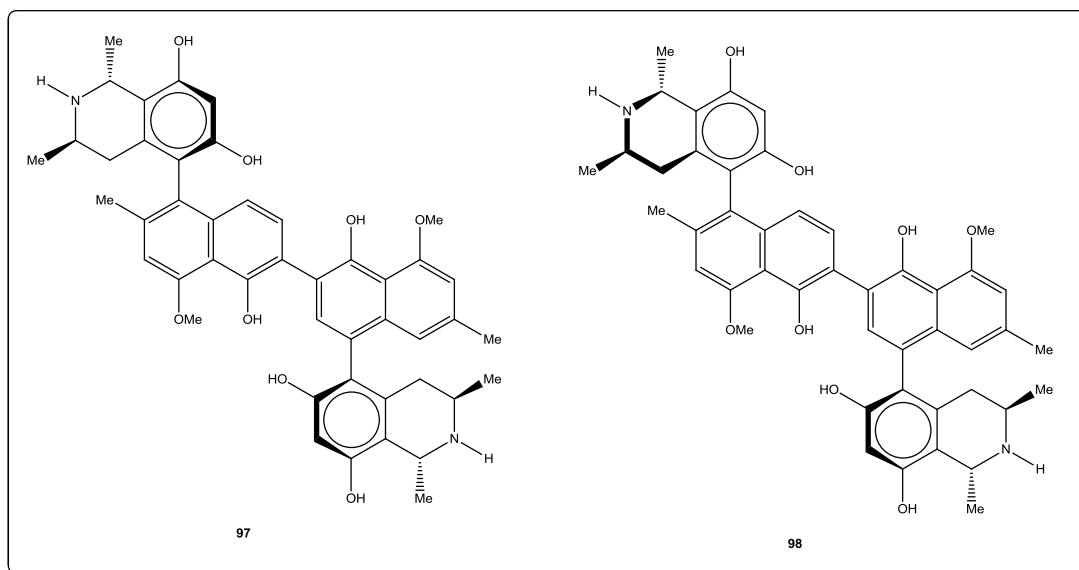
Suzuki reaksiyonu doğal ürünler kimyasında geniş uygulama alanı bulmuştur. Örneğin dengibsinin **92** bifenil **91**'den ve fenantren türevi, gymnopusin **94** ise bifenil **93**'den sentezlenmiştir.



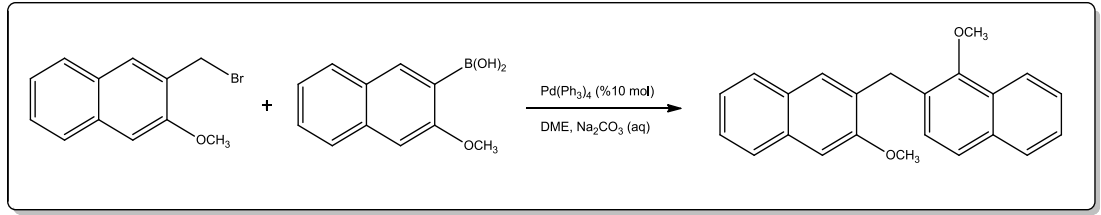
Suzuki reaksiyonu alkoloitlerin sentezi için de kullanılmıştır. Örneğin, imelutein **96** bifenil **95**'den sentezlenmiştir.



Atropizomerler Michellamin A **97** ve Michellamin B **98** gibi Michellaminlerin sentezi oldukça ilgi çekmiştir. Bu bileşiklerin sentezinde tetrahidroizokinolil ve binaftil öncülerden kuateraril iskeleti oluşturmak için bis-Suzuki reaksiyonu kullanılmıştır.

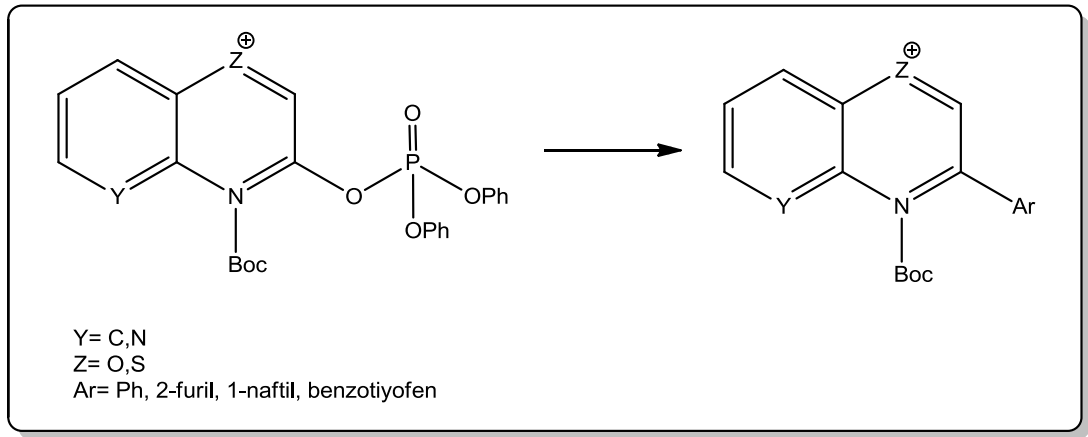


Chowdhury ve Georghiou [31] sübstitüe aril ve naftil mono- ve bisbromometanlar ile fenilboronik asit, 1-metoksi-2-naftil-, 3-metoksi-2-naftil- ya da 4-metoksi-1-naftilboronik asit arasında karşılık gelen disübstitüe metanları elde etmek için Suzuki metodolojisini kullanmışlardır. Şekil 19 metilen köprüleri ile bağlı fonksiyonlandırılmış naftil birimleri içeren bisnaftilmetan ara ürünlerinin sentezi için bu metodojinin kullanımını göstermektedir.



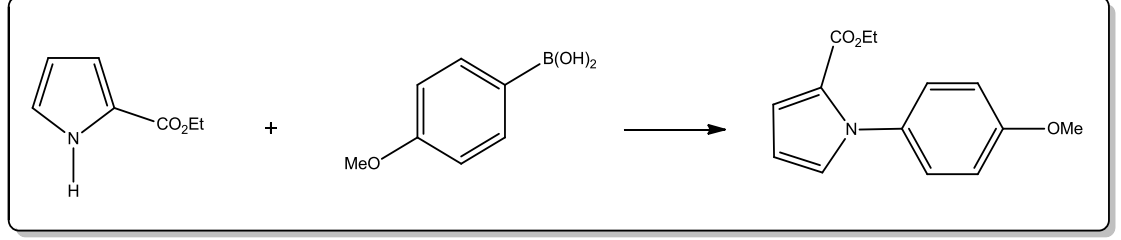
Şekil 19. Suzuki Reaksiyonu'na Chowdhury ve Georghiou Yaklaşımı

Lepifre ve çalışma arkadaşları [32], vinil fosfatlar ile aril veya heteroaril boronik asitlerin palladyum katalizli kenetlenmesi üzerinden azot içeren heterosiklik yapıları sentezlemişlerdir (Şekil 20).



Şekil 20. Suzuki Reaksiyonu'na Lepifre Yaklaşımı

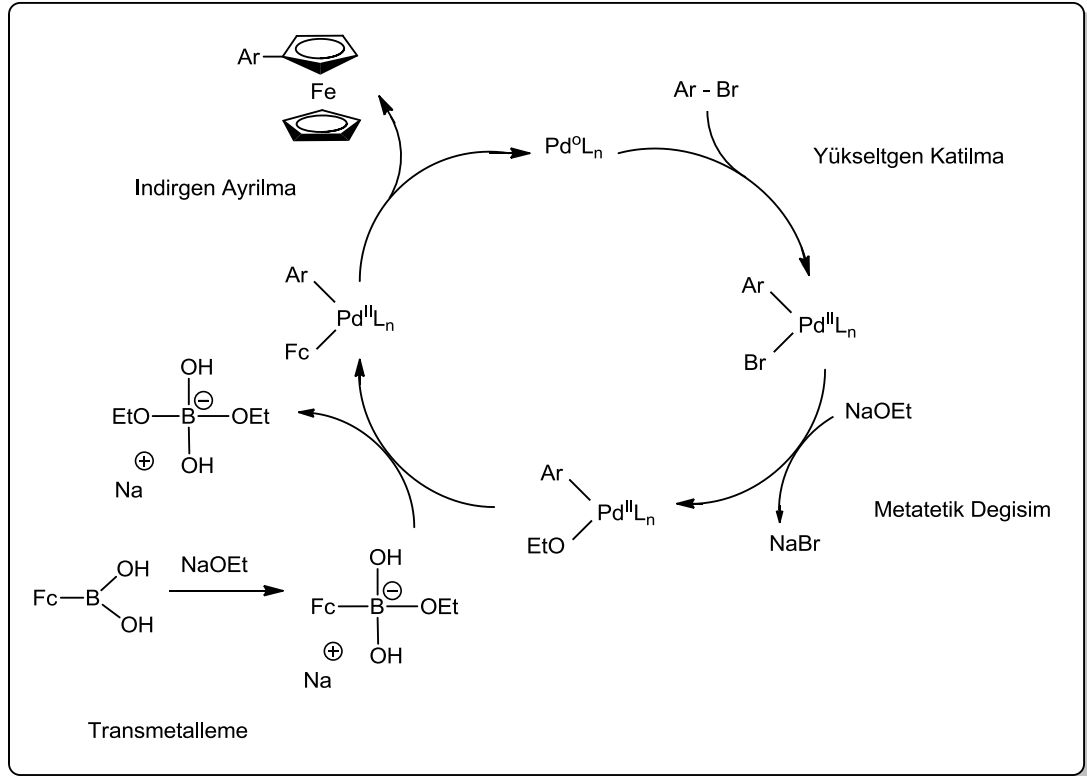
Mederski ve çalışma arkadaşları [33], farklı boronik asitlerle 2-piridonlar, 3-piridazinonlar, 2-karboksiindoller ve 2-karboksipirollerin N-arilasyonunu açıklamışlardır (Şekil 21).



Şekil 21. Suzuki Reaksiyonu'na Mederski Yaklaşımı

Suzuki Tepkime Mekanizması

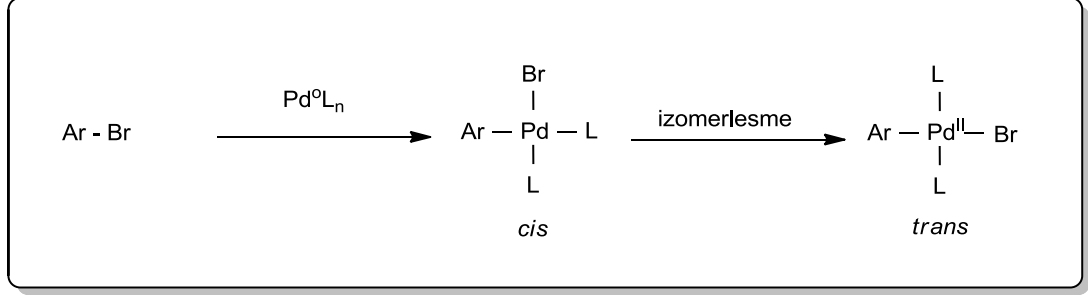
Suzuki çapraz kenetlenme tepkimesinin mekanizması diğer çapraz kenetlenme reaksiyonlarının katalitik döngüsüne (Şekil 22) [34] benzer ve dört belirgin basamaktan oluşur. Bunlar sırasıyla yükseltgen katılma (Şekil 23) [35, 36], metatetik değişim, transmetalleme (Şekil 24) [37] ve indirgen ayrılma (Şekil 25) [38] basamaklarıdır.



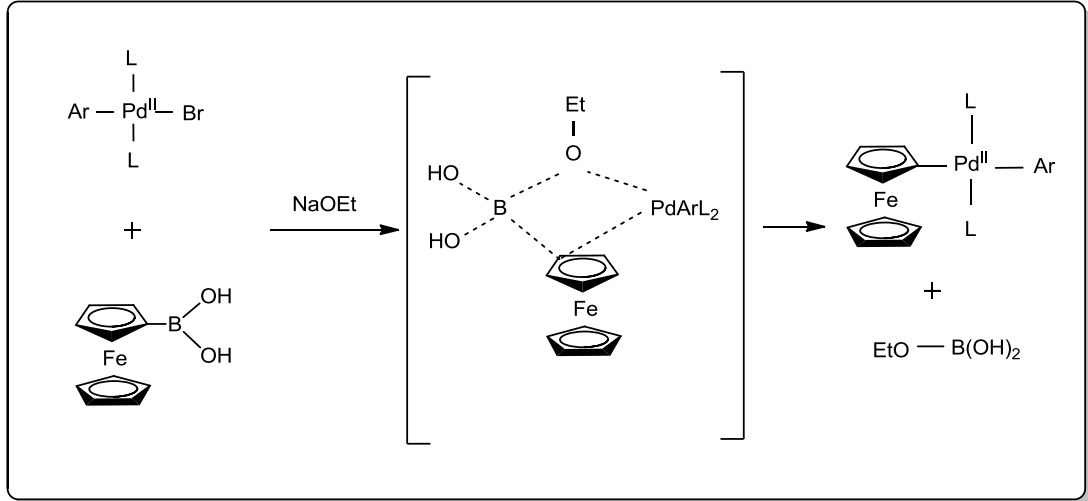
Şekil 22. Mekanizma – Katalitik Döngü

Yükseltgen katılma basamağında $Pd^{(0)}$ türleri organik halojenür ile $Pd^{(II)}$ oluşturacak şekilde yükseltgenir. Bu aynı zamanda reaksiyonun hız belirleyici basamağıdır. Sonraki basamakta palladyuma bağlı anyon, eklenen bazın anyonu ile yer değiştirir (metatetik değişim). Diğer basamakta $Pd^{(II)}$ ile arilborat kompleksi arasında transmetalleme gerçekleşir. Son olarak da C-C sigma bağının indirgenerek ayrılmasıyla yeniden $Pd^{(0)}$ elde edilir.

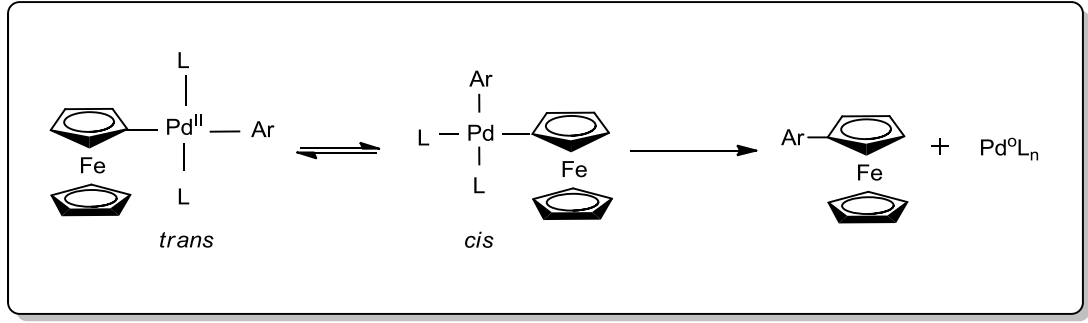
Transmetalleme basamağında kullanılan bazın kesin rolü ve etkisinin belirsizliğini korumasına karşın, transmetallemenin baz vasıtasıyla elde edilen dört koordinasyonlu borat anyonu ile kolaylaştığı düşünülmektedir.



Şekil 23. Mekanizma – Yükseltgen Katılma



Şekil 24. Mekanizma – Metatetik değişim ve Transmetalleme

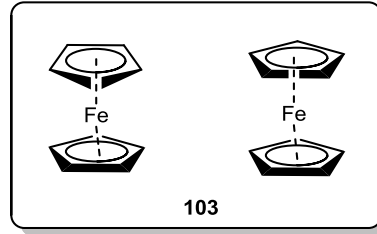


Şekil 25. Mekanizma – İndirgen Ayrılma

1.2. Ferrosen ve Ferrosenboronik Asitler

1.2.1. Ferrosen

Ferrosen **103** sandviç kompleksleri ve metalosen de denilen organometalik bileşiklerin ilk örneğidir, 1951’de bulunmuştur [39]. Bütün sandviç yapısındaki bileşiklerde aromatik halka bir geçiş meteline bağlanır. Bu bağlanmada metalin bütün karbon atomlarına uzaklığı yaklaşık aynıdır. Metal her iki halkadaki karbon atomu ile etkileşime girer ve böylece son derece kararlı bileşikler ortaya çıkar.



P. Pauson ve S. A. Miller, 1951’de yaptıkları çalışmada, $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ formülündeki ferroseni sentezlemişlerdir. Aynı zamanda Miller, Tebboth ve Tremanie iki siklopentadienil grubunu içeren demirin çözünür bir bileşiğini elde etmişlerdir [40, 41, 42].

Bu alışmalar tesadüfi ve birbirinden bağımsızdır. Bir tanesi, amonyak sentezinde kullanılan demir katalizöründen 300°C’da siklopentadien ve azot karışımının geçirilmesi ile, diğeri ise siklopentadienil-magnezyum bromürün demir klorür ile muamele edilmesiyle elde edilmiştir.

Ferrosen, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5^-$ 6π elektron vericidir. İki halkadan toplam 12 elektron ile etkileşime katılır. Demir (II) d^6 yapısındadır ve 6 elektron ile etkileşime katılır. Toplam 18 elektron olur ve bileşik 18 elektron kuralına uyar.

Ferrosende metal-ligand bağı diğeri metalosenlere göre en kısadır. ΔH bağ ayrışma enerjisi ise en fazladır. Ferrosende demir paramanyetiktir. Diğeri bütün metalosenlerde metaller diamanyetiktir ve demir haricindeki metalosenler 18 elektron kuralına uymazlar.

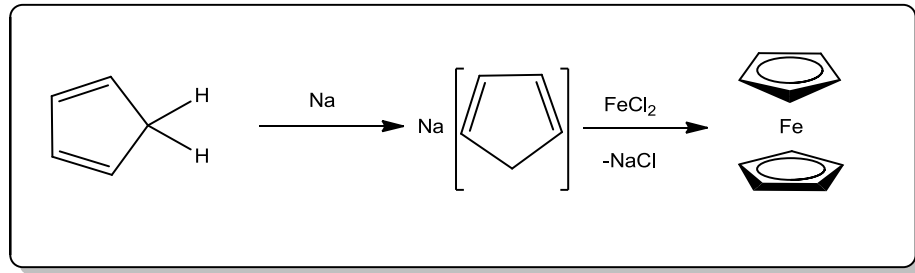
Bis(siklopentadienil)demir kompleksindeki demir atomları +2 yükseltgenme basamağındadır. Elektronların bir çifti her iki halka ile bağ oluşturmakta ve bu bağ belli bir karbon atomu ile Fe atomu arasında değil, demir ile halka arasında delokalize olmuş bir bağ şeklindedir. Bu bağa Wilkinson sandviç, diğeri ise ferrosen bağı adını vermişlerdir. Ferrosen adı bis(siklopentadienil)demirin aromatikliğini vurgulamak için Woodward tarafından verilmiş, önce Kealy ve Pauson, $\text{C}_5\text{H}_5\text{MgBr}$ ile FeCl_3 arasında meydana gelen reaksiyon sonucunda elde edilen bileşikteki iki metal-karbon σ bağı olduğunu düşünmüşler ve sonra ferrosenin yapısı X-ışınları difraksiyon yöntemi ile belirlenmiştir.

Ferrosen, sahip olduğu siklopentadienil halkaları sayesinde aromatik bir bileşiktir, ayrıca kendisi Fe (II) iyonlarından aldığı elektron desteği ile benzen halkasına göre elektronca daha zengindir ve bu da ona aromatik katılma tepkimelerine kolayca girmelerini sağlamaktadır.

Fe(II)'nin yarı dolu d orbitalleri sayesinde ferrosen bileşikleri genelde kırmızı ve turuncu renkte olup iğne şeklinde kristallere sahiptir. Bu renkliliği kolon kromatografisinde oldukça yararlı olmakta, karışımın ayrıldığını bizzat gözle görmeyi mümkün kılmaktadır. Ferrosenin erime noktası 173-174°C, kaynama noktası 249°C'dır. Suda çözünmez, birçok organik çözücüde kolaylıkla çözünmektedir.

Ferrosenin Sentezi

Ferrosen, siklopentadienin sodyum (ya da potasyum hidroksit) metali ve daha sonra demir(II)klorürle tepkimesi ürünüdür (Şekil 26).



Şekil 26. Ferrosen Sentezi

Ferrosenin Kullanım Alanları

Ferrosen ve türevleri biyolojiden, malzeme kimyasına kadar geniş bir uygulama alanına sahip önemli bileşiklerdir. Ferrosen ve türevleri, ferrosenin ilk sentezlendiği yıllardan beri homojen kataliz [43], moleküler sensör [44, 45, 46, 47], düzlemsel olmayan optik malzemelerin [48] yapımında geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Ferrosen ve türevleri ferrosen grubunun kolay indirgenme ve yükseltgenme özelliğinden dolayı genellikle redoks etkinliği olan bileşikler olarak kullanılmışlar ve elektrokimyasal süreçlerde incelenmişlerdir.

Ferrosen amino asitler redoks aktiviteleri nedeniyle diabet mellitus hastalarında kandaki glukoz seviyesinin ölçülmesinde kullanılmıştır [49].

Nagata ve arkadaşları 1995 yılında glukoz oksidaz-ferrosen bileşiği içeren altın elektrot ile glukoz sensörü yapmıştır [50]. Ferrosen türevleri, 2003 yılında kullan-at glukoz dehidrojenaz enzim sensörlerinin yapımında kullanılmıştır [51].

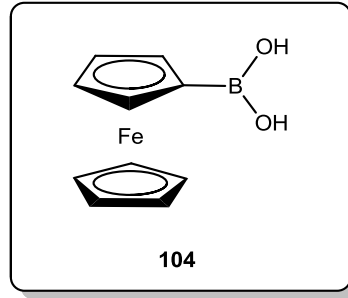
Biyolojik öneme sahip glutation-(S)-transferaz enziminin yerini alabilecek sistein içeren ferrosen peptidler 2004 yılında Salmain ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir [52]. Bu özelliklerinden ve genelde kararlı ve toksik olmayan bileşikler olduklarından ferrosen türevleri ilaç yapımında da kullanılmıştır [53]. İlaç uygulamalarında ferrosen türevlerinin; anti tümör etkisi [54, 55, 56, 57, 58], antianemik etkisi [59] ve bu türevlerin antibiyotik (penisilin) ve kanser ilaçlarıyla (tamoxifen) çeşitli etkileşimleri incelenmiştir [60, 61]. Jianxin Fang ve çalışma arkadaşları açilferrosenlerden yola çıkarak, yapısında ferrosen bulunduran propenon bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir [62].

Sophie Mourgues ve arkadaşları, ferrosen türevlerini yine biyolojik çalışmalarda önemli olan asimetrik kataliz çalışmalarında kullanmışlardır [63].

1.2.2. Ferrosenboronik Asit

$C_{10}H_{11}BFeO_2$ kapalı formülüne sahip ferrosenboronik asit **104**, Fe (II)'nin yarı dolu d orbitalleri sayesinde sarımsı turuncu renkte olup toz halde katıdır. Bu renkliliği kolon kromatografisinde oldukça yararlı olmakta, türev karışımının ayrıldığını bizzat gözle görmeyi mümkün kılmaktadır.

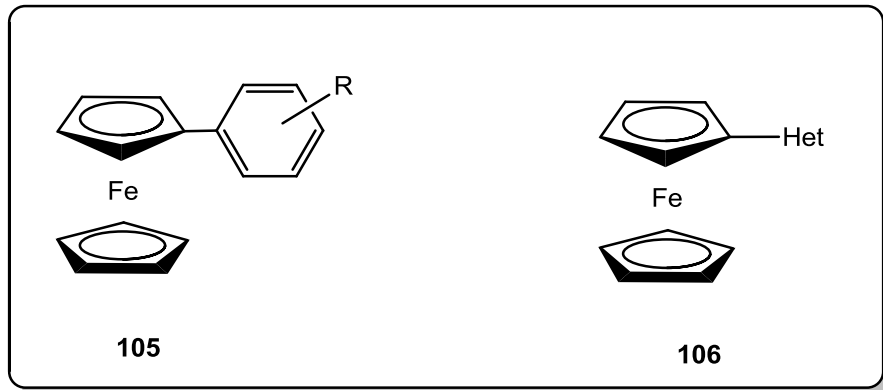
Ferrosenboronik asitin erime noktası 145 - 150°C'dir. Birçok organik çözücüde kolaylıkla çözünmektedir. Molekül ağırlığı 229,85 g/mol'dür.



1.3. Çalışmanın Amacı

Ferrosenil bileşiklerin (**105**, **106**) biyolojik ve farmakolojik olarak büyük önem taşıması ile gerek sentez yöntemleri gerekse de sentezlenen maddelerin göstermiş oldukları işlevsel aktivite pek çok araştırmacı tarafından inceleme konusu olmuştur [64, 65, 66].

Merkezde karbon içeren tüm bileşiklerle ilgilenen organik kimya açısından gelecek vadeden türev ferrosenlerin yeni çeşitlerini üretmek, yöntemin pratik kullanışlı yönlerini öne çıkarmak, deney koşullarını optimize etmek, ürün verimini artırmak amaçlanmıştır.



Kimya alanında malzeme bilimi, kataliz, korozyon inhibitörleri, yakıt katkı maddesi, fiber optik gaz sensörleri, altın komplekslerinde ligandlar olarak kullanılan ferrosenler ayrıca biyoorganometalik bileşik sınıfındadırlar. Ferrosen bazlı antimalaryal ve anti-kanser ilaçların yapılarında yer alarak tıp biliminde günümüzün ölümcül hastalık gruplarından olan kanser [67, 68], mantar ve bakteriyel enfeksiyonlar [69, 70], HIV virüsü [71] ve ayrıca sıtma [72, 73] tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu doğrultuda ferrosen türevleri antibakteriyel ve sitotoksik özellik göstermekte, potansiyel antitümör, antibiyotik ve antikanser ajanlar olarak nitelendirilmektedir. Ayrıca güçlü antioksidan ve DNA koruyucu malzemeler olarak görülmektedir.

Biyoorganometalik kimyadaki başarılı uygulamaları nedeniyle ferrosen içeren bileşikleri araştırmak oldukça teşvik edicidir. Çeşitli fonksiyonel grup taşıyan ferrosen bazlı bileşiklerde ferrosenin türevlendirme ajanı olarak kullanılması ile farklı moleküllerin nicel analizleri yapılabilmektedir.

Ferrosenin bütün bu özelliklerinin yanı sıra, birçok aril ve heteroaril sübstitüe ferrosen bileşikleri önemli bir etkiye sahiptir çünkü özellikle metal kompleks katalizi ve materyal bilimi alanlarında bu bileşiklerin önemli özellikleri ve uygulamaları gelecekte daha çok gelişeceğinin habercisidir.

Bütün bu avantajlar öngörüldüğünde bu çalışmada amaçlanan, aril ferrosenler ve heteroaril ferrosenlerin, ferrosenboronik asit ve çeşitli aril ya da heteroaril halejenürlerden $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörlüğünde Suzuki çapraz kenetlenme tepkimesi yöntemi ile sentezlenmesidir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Metotlar

Ürünlerin yapı tayinleri için kullanılan cihazların bilgileri:

Nükleer Manyetik Rezonans spektrumları (^1H -NMR ve ^{13}C -NMR) CDCl_3 içinde Bruker 400 - 500 MHz'lik NMR cihazı kullanılarak alınmıştır.

GC/MS spektrumları Shimadzu GC-2010 ve LC/MS Agilent Technologies 6410 Triple Quadrupole kullanılarak alınmıştır.

Infrared spektrumları Shimadzu FT-IR 8101 Sistem KBr disk kullanılarak kaydedilmiştir.

Erime noktaları BI Barnstead Electrothermal cihazı ile belirlenmiştir.

Ürünlerin saflaştırılması kolon kromatografisi ile silika jel 60 (Fluka 0.063-0.200 mesh) kullanılarak yapılmıştır. Reaksiyon takibi silika jel 60F254 alüminyum plakalar kullanılarak gerçekleştirilmiş ve 254 nm'de UV lambası ile gözlenmiştir. Çözücüler düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılmıştır. Çözücü olarak genellikle etil asetat ve hekzanın değişik oranlardaki karışımları kullanılmıştır.

Kullanılan kimyasallar Sigma-Aldrich, Fluka ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

2.2. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen (107) Sentezi

Azot atmosferinde ferrosenboronik asit (0.435 mmol, 100 mg), 5-bromo-2-metoksipirimidin (0.392 mmol, 74 mg), palladyum katalizörü (0.022 mmol, 15.3 mg) gazı alınmış 1,4-dioksan (10 mL) iki boyunlu balon içinde oda sıcaklığında 30 dk magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra, gazı alınmış Na₂CO₃ (1M, 4 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 95°C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 24 saat sonra tepkime sonlandırıldı.

Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Balonda kalan maddeye EtOAc (50 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün, kolon kromatografisinden (1:2, EtOAc:Hekzan) sonra turuncu katı olarak %76 verimle elde edildi.

C₁₅H₁₄FeN₂O : 294,13 g/mol

R_f : 0.79 (1:2, EtOAc:Hekzan)

Erime Noktası : 91-93°C

¹H-NMR (CDCl₃) : δ_H (ppm) 8.56 (s, 2H, 4- ve 6-CH), 4.56 (m, 2H, C₅H₄), 4.32 (m, 2H, C₅H₄), 4.05 (s, 5H, C₅H₅), 4.02 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ_C (ppm) 164.18 (2-C), 156.12 (4- ve 6-C), 126.69 (5-C), 79.03, 69.25, 65.97 (C₅H₄), 69.56 (C₅H₅), 54.74 (OCH₃).

LC/MS (70eV) m/z (EI) : 295.1 (M⁺+H, %100), 317.1, 143.0 (M⁺-Fe-C₅H₅-OCH₃, %20).

FT-IR (KBr, cm⁻¹) : 1605.0, 1552.9, 1498.9, 1462.2, 1217.2, 1030.1, 491.9.

2.3. 5-Pirimidinilferrosen (108) Sentezi

Azot atmosferinde ferrosenboronik asit (0.435 mmol, 100 mg), 5-bromopirimidin (0.392 mmol, 62 mg), palladyum katalizörü (0.022 mmol, 15.3 mg), gazı alınmış 1,4-dioksan (10 mL) iki boyunlu balon içinde oda sıcaklığında 30 dk magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra, gazı alınmış Na₂CO₃ (1M, 4 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 95°C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 24 saat sonra tepkime sonlandırıldı.

Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Balonda kalan maddeye EtOAc (50 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün, kolon kromatografisinden (1:2, EtOAc:Hekzan) sonra kırmızı katı olarak %98 verimle elde edildi.

C₁₄H₁₂FeN₂ : 264,11 g/mol

R_f : 0.30 (1:2, EtOAc:Hekzan)

Erime Noktası : 99-101°C

¹H-NMR (CDCl₃) : δ_H (ppm) 8.97 (s, 1H, 2-CH), 8.73 (s, 2H, 4- ve 6-CH), 4.62, (m, 2H, C₅H₄), 4.36 (m, 2H, C₅H₄), 4.00 (s, 5H, C₅H₅).

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ_C (ppm) 155.66 (2-C), 153.53 (4- ve 6-C), 134.54 (5-C), 70.17, 66.48 (C₅H₄), 69.84 (C₅H₅).

GC/MS (70eV) m/z (EI) : 264 (M⁺, %100), 121 (C₅H₅ + Fe, %38), 56 (Fe, %25).

FT-IR (KBr, cm⁻¹) : 2963.0, 1556.7, 1400.5, 1026.3, 493.8.

2.4. 1,3,5-Triferrosenilbenzen (109) Sentezi

Azot atmosferinde ferrosenboronik asit (0.653 mmol, 150 mg), 1,3,5-tribromobenzen (0.218 mmol, 68 mg), palladyum katalizörü (0.033 mmol, 22.9 mg) gazı alınmış 1,4-dioksan (10 mL) iki boyunlu balon içinde oda sıcaklığında 30 dk magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra, gazı alınmış Na₂CO₃ (1M, 4 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 95°C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 48 saat sonra tepkime sonlandırıldı.

Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Balonda kalan maddeye EtOAc (50 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün, kolon kromatografisinden (1:30, EtOAc:Hekzan) sonra turuncu yağimsı sıvı olarak %7 verimle elde edildi.

C₃₆H₃₀Fe₃ : 630,16 g/mol

R_f : 0.43 (1:30, EtOAc:Hekzan)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ_H (ppm) 7.37 (s, 3H, 2-, 4- ve 6-CH), 4.65 (m, 6H, C₅H₄), 4.29 (m, 6H, C₅H₄), 4.03 (s, 15H, C₅H₅).

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ_C (ppm) 137.96 (1-, 3- ve 5-C), 120.83 (2-, 4- ve 6-C), 84.55, 67.87, 65.77 (C₅H₄), 68.72 (C₅H₅).

GC/MS (70eV) m/z (EI) : 630 (M⁺, %100), 628 (M⁺-2XH, %25), 315 (M⁺-Fc-2XC₅H₅, %45).

FT-IR (KBr, cm⁻¹) : 2963.0, 1593.4, 1414.0, 1022.4, 497.7.

2.5. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen (110) Sentezi

Azot atmosferinde ferrosenboronik asit (0.435 mmol, 100 mg), 5-bromo-2-metoksipiridin (0.392 mmol, 74 mg), palladyum katalizörü (0.022 mmol, 15.3 mg) gazı alınmış 1,4-dioksan (10 mL) iki boyunlu balon içinde oda sıcaklığında 30 dk magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra, gazı alınmış Na_2CO_3 (1M, 4 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 95°C 'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 24 saat sonra tepkime sonlandırıldı.

Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Balonda kalan maddeye EtOAc (50 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO_4 üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün, kolon kromatografisinden (1:5, EtOAc:Hekzan) sonra turuncu katı olarak %42 verimle elde edildi.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FeNO}$: 293,15 g/mol

R_f : 0.31 (1:5, EtOAc:Hekzan)

Erime Noktası : $58-60^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ_{H} (ppm) 8.21 (s, 1H, 6-CH), 7.61 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 4-CH), 6.64 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 3-CH), 4.51 (m, 2H, C_5H_4), 4.24 (m, 2H, C_5H_4), 3.88 (s, 5H, C_5H_5), 3.94 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : δ_{C} (ppm) 161.66 (2-C), 142.69 (6-C), 135.73 (4-C), 125.13 (5-C), 109.47 (3-C), 67.83, 65.06 (C_5H_4), 68.55 (C_5H_5), 52.40 (OCH_3).

GC/MS (70eV) m/z (EI) : 293 (M^+ , %100), 121 ($\text{C}_5\text{H}_5 + \text{Fe}$, %30) , 56 (Fe, %15).

FT-IR (KBr, cm^{-1}) : 1610.8, 1458.4, 1030.1, 482.3.

2.6. 4-Formilfenilferrosen (111) Sentezi

Azot atmosferinde ferrosenboronik asit (0.435 mmol, 100 mg), 4-bromobenzaldehit (0.392 mmol, 74 mg), palladyum katalizörü (0.022 mmol, 15.3 mg) gazı alınmış 1,4-dioksan (10 mL) iki boyunlu balon içinde oda sıcaklığında 30 dk magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra, gazı alınmış Na₂CO₃ (1M, 4 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 95°C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 18 saat sonra tepkime sonlandırıldı.

Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Balonda kalan maddeye EtOAc (50 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün, kolon kromatografisinden (1:5, EtOAc:Hekzan) sonra kırmızı katı olarak %72 verimle elde edildi.

C₁₇H₁₄FeO : 290,14 g/mol

R_f : 0.48 (1:5, EtOAc:Hekzan)

Erime Noktası : 130-132°C

¹H-NMR (CDCl₃) : δ_H (ppm) 9.92 (s, 1H, CHO), 7.72 (d, 2H, J=8.3 Hz, 3- ve 5-CH), 7.52 (d, 2H, J=8.3 Hz, 2- ve 6-CH), 4.66 (t, 2H, J=1.8 Hz, C₅H₄), 4.35 (t, 2H, J=1.8 Hz, C₅H₄), 3.97 (s, 5H, C₅H₅).

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ_C (ppm) 191.79 (CHO), 147.38 (1-C), 133.99 (4-C), 130.01 (3- ve 5-C), 126.14 (2- ve 6-C), 82.80, 70.20, 67.10 (C₅H₄), 69.94 (C₅H₅).

LC/MS (70eV) m/z (EI) : 290.1 (M⁺, %100), 322.1, 262.1 (M+H⁺-CHO, %10).

FT-IR (KBr, cm⁻¹) : 3453.0, 1699.5, 1601.0, 1030.1, 480.3.

Elementel Analiz : (C₁₇H₁₄FeO), hesaplanan (C:70,37 - H:4,86), analiz sonucu (C:70,15 - H:5,24).

2.7. 2-Metilnaftalinilferrosen (112) Sentezi

Azot atmosferinde ferrosenboronik asit (0.435 mmol, 100 mg), 1-bromo-2-metilnaftalin (0.392 mmol, 87 mg), palladyum katalizörü (0.022 mmol, 15.3 mg) gazı alınmış 1,4-dioksan (10 mL) iki boyunlu balon içinde oda sıcaklığında 30 dk magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra, gazı alınmış Na_2CO_3 (1M, 4 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 95°C 'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 48 saat sonra tepkime sonlandırıldı.

Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Balonda kalan maddeye EtOAc (50 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO_4 üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün, kolon kromatografisinden (1:1, EtOAc:Hekzan) sonra turuncu sıvı olarak %66 verimle elde edildi.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Fe}$: 326,21 g/mol

R_f : 0.92 (1:1, EtOAc:Hekzan)

^1H -NMR (CDCl_3) : δ_{H} (ppm) 9.36 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, 8-CH), 7.73 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, 5-CH), 7.61 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, 4-CH), 7.44 (t, 1H, $J=8.3$ Hz, 7-CH), 7.35 (t, 1H, $J=7.9$ Hz, 6-CH), 7.22 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, 3-CH), 4.48 (m, 2H, C_5H_4), 4.38 (m, 2H, C_5H_4), 4.14 (s, 5H, C_5H_5), 2.50 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3) : δ_{C} (ppm) 135.07 (1-C), 132.61 (4a-C), 132.57 (2-C), 132.10 (8a-C), 129.57 (5-C), 128.08 (3-C), 127.31 (4-C), 126.84 (7-C), 124.60 (6-C), 124.49 (8-C), 85.01, 72.13, 67.28 (C_5H_4), 69.64 (C_5H_5), 23.03 (CH_3).

GC/MS (70eV) m/z (EI) : 326 (M^+ , %100), 258 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5 - 3\text{XH}$, %10), 202 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5 - 3\text{XH} - \text{Fe}$, %30), 189, 121 ($\text{C}_5\text{H}_5 + \text{Fe}$, %8), 56 (Fe, %7).

FT-IR (KBr, cm^{-1}) : 2922.5, 1562.5, 1448.7, 1032.0, 491.9.

2.8. Fenilferrosen (113) Sentezi

Azot atmosferinde ferrosenboronik asit (0.435 mmol, 100 mg), bromobenzen (0.392 mmol, 61 mg), palladyum katalizörü (0.022 mmol, 15.3 mg) gazı alınmış 1,4-dioksan (10 mL) iki boyunlu balon içinde oda sıcaklığında 30 dk magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra, gazı alınmış Na₂CO₃ (1M, 4 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 95°C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 24 saat sonra tepkime sonlandırıldı.

Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Balonda kalan maddeye EtOAc (50 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün, kolon kromatografisinden (Hekzan) sonra turuncu katı olarak %40 verimle elde edildi.

C₁₆H₁₄Fe : 262,13 g/mol

R_f : 0.47 (Hekzan)

Erime Noktası : 107-109°C

¹H-NMR (CDCl₃) : δ_H (ppm) 7.40 (d, 2H, J=7.2 Hz, 2- ve 6-CH), 7.21 (t, 2H, J=7.3 Hz, 3- ve 5-CH), 7.11 (t, 1H, J=7.3 Hz, 4-CH), 4.56 (m, 2H, C₅H₄), 4.23 (m, 2H, C₅H₄), 3.96 (s, 5H, C₅H₅).

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ_C (ppm) 138.16 (1-C), 127.28 (3-C ve 5-C), 125.12 (2-C ve 6-C), 124.88 (4-C), 84.44, 68.54, 65.47 (C₅H₄), 68.89 (C₅H₅).

LC/MS (70eV) m/z (EI) : 262.1 (M⁺, %100), 77.

FT-IR (KBr, cm⁻¹) : 2922.5, 1597.3, 1510.4, 1452.6, 1024.3, 814.1, 515.1.

2.9. 2-Asetilfenilferrosen (114) Sentezi

Azot atmosferinde ferrosenboronik asit (0.435 mmol, 100 mg), 2'-bromoasetofenon (0.392 mmol, 78 mg), palladyum katalizörü (0.022 mmol, 15.3 mg) gazı alınmış 1,4-dioksan (10 mL) iki boyunlu balon içinde oda sıcaklığında 30 dk magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra, gazı alınmış Na₂CO₃ (1M, 4 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı 95°C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. 20 saat sonra tepkime sonlandırıldı.

Çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Balonda kalan maddeye EtOAc (50 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Ürün, kolon kromatografisinden (1:5, EtOAc:Hekzan) sonra kırmızı sıvı olarak %15 verimle elde edildi.

C₁₈H₁₆FeO : 304,16 g/mol

R_f : 0.45 (1:5, EtOAc:Hekzan)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ_H (ppm) 7.82 (d, 1H, J=8.0 Hz, 3-CH), 7.58-7.27 (m, 3H, 4-, 5-, 6-CH), 4.44 (t, 2H, J=1.5 Hz, C₅H₄), 4.32 (t, 2H, J=1.5 Hz, C₅H₄), 4.10 (s, 5H, C₅H₅), 2.10 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ_C (ppm) 193.00 (C=O), 141.60 (2-C), 136.80 (1-C), 131.0 (5-C), 129.80 (3-C), 126.50 (4-C), 126.30 (6-C), 86.30, 69.70, 68.80 (C₅H₄), 69.80 (C₅H₅), 23.50 (CH₃).

GC/MS (70eV) m/z (EI) : 304 (M⁺, %75), 239 (M⁺-C₅H₅, %100), 196 (M⁺-C₅H₅-COCH₃, %17), 153, 139 (M⁺-Fe-C₅H₅-COCH₃-H, %14), 56 (Fe, %12).

FT-IR (KBr, cm⁻¹) : 1595.3, 1495.0, 1032.0, 484.2.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

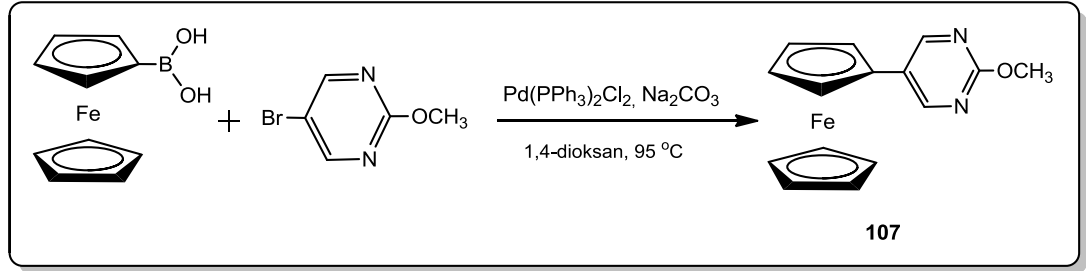
Ferrosenler en önemli organometallic bileşiklerden biri olarak kabul edilmekte ve asimetrik kataliz [74], malzeme bilimi [75] ve biyoorganometallic kimya [76] alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Sıvı kristal malzemeler [77] alanındaki uygulamalarından dolayı aril-sübstitüe ferrosenlerin sentezi oldukça ilgi çekmiştir.

Arilferrosenlerin ve heteroarilferrosenlerin çok çeşitli ve önemli alanlarda uygulama alanı bulunması, bu tür bileşiklerin sentezine yönelik çalışmaların artmasına sebep olmaktadır [78, 79].

Literatürde arilferrosenlerin sentezinde yaygın olarak ferrosenin arildiazonyum tuzları ile kenetlenme tepkimesi kullanılmıştır [80] ancak düşük verim ve zayıf seçicilik bu yöntemin zayıf tarafını oluşturmaktadır. Bu tür tepkimeler faz transfer katalizörü kullanılarak da gerçekleştirilmiştir [81]. Ferrosen metal türevlerinin aril halojenürlerle çapraz eşleşmesi ise farklı bir yöntemdir [82] fakat çok bazik koşullar gibi zor tepkime koşulları altında öncelikle ferrosen metal türevlerinin oluşturulması bu yöntemin temel sakıncasıdır.

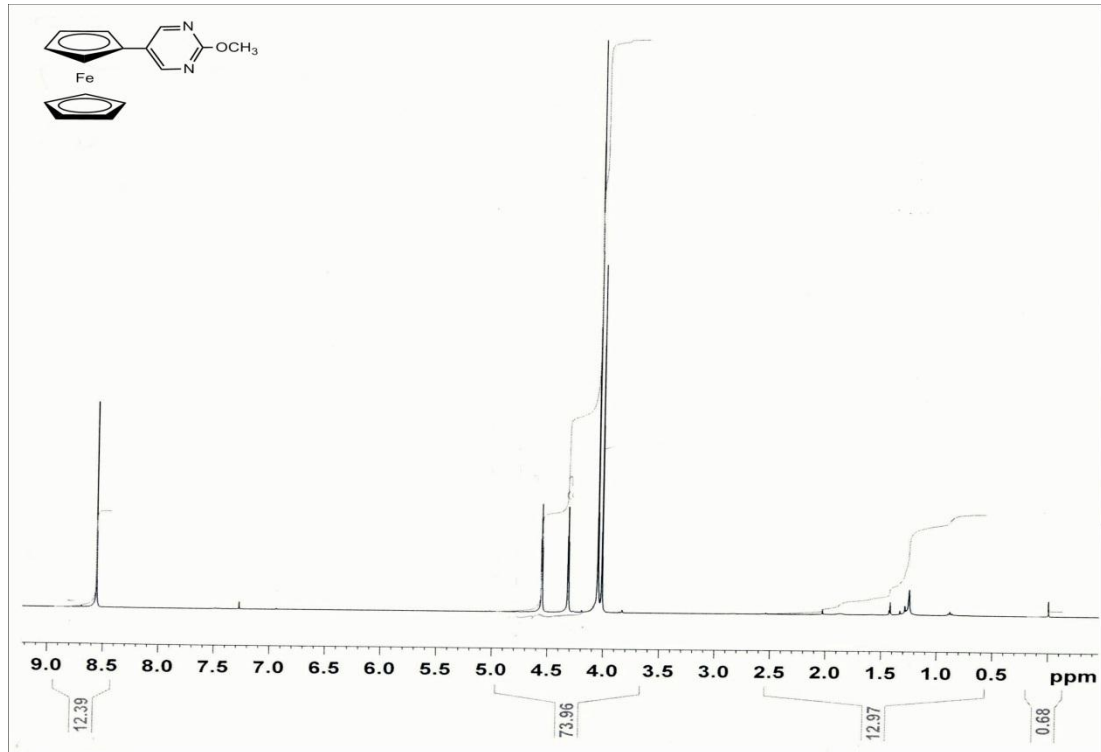
Bu çalışmada Suzuki protokolü ile ferrosenboronik asitlerin arilhalojenürler ve heteroaril halojenürlerle tepkimelerinden karşılık gelen ferrosen türevleri sentezlenmiştir. Aril halojenür olarak benzen ve naftalin türevleri, heteroaril halojenür olarak da piridin ve pirimidin türevleri kullanılmıştır.

Ferrosenboronik asitlerin aril halojenürlerle Suzuki kenetlenme tepkimesine ilk örnek 2-metoksi-5-pirimidinilferrosen **107**'nin sentezidir (Şekil 27). 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen, ferrosenboronik asitin 5-bromo-2-metoksipirimidin ile Na_2CO_3 varlığında $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörlüğünde 1,4-dioksan içindeki tepkimesinden ve ardından kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %76 verimle turuncu renkli katı olarak elde edilmiştir.

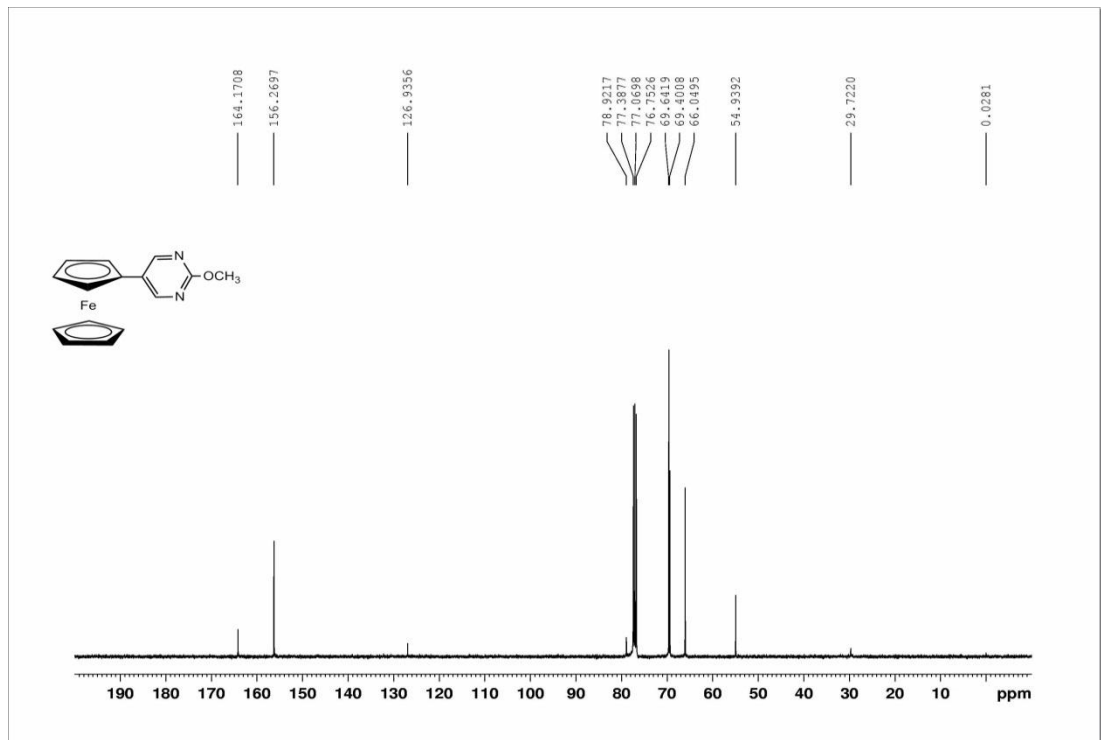


Şekil 27. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen Sentez Şeması

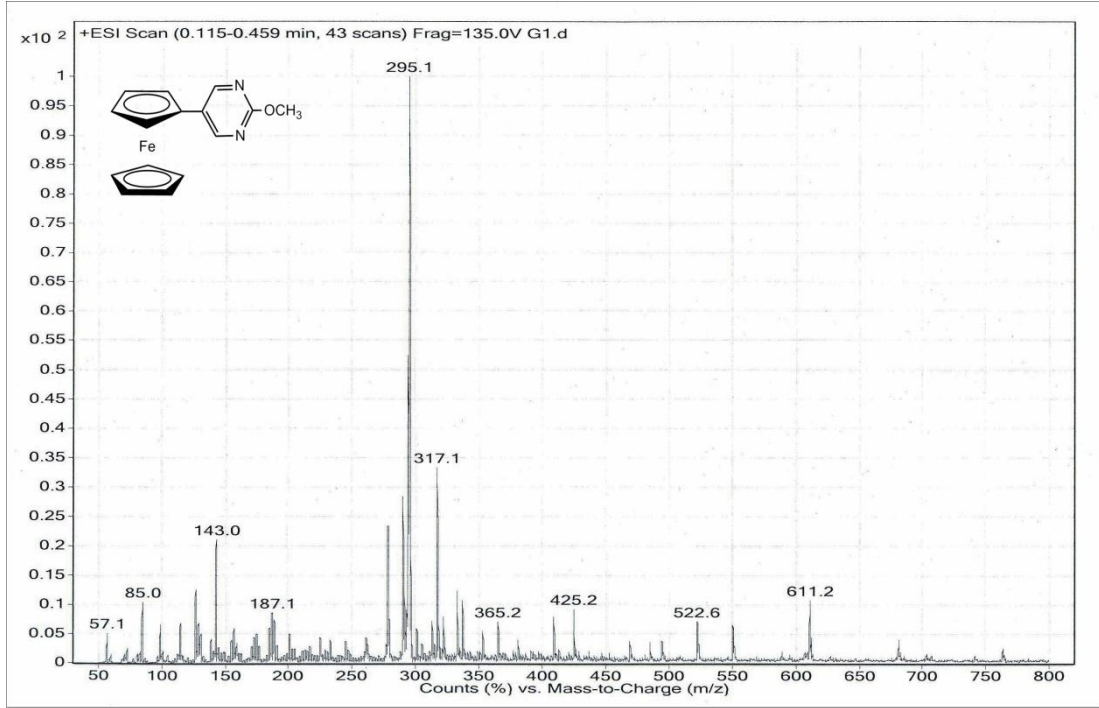
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik **107**'nin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 28) 8.56 ppm'de pirimidin protonları singlet olarak gözlenmiştir. 4.05 ile 4.56 ppm arasında mono süstitüe ferrosenin karakteristik üç sinyali 2:2:5 integral oranlarında karşımıza çıkmaktadır. Metoksi grubu da singlet olarak 4.02 ppm'de rezonans olmaktadır ve yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik **107**'nin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 29) incelendiğinde pirimidin grubuna ait sinyaller 127, 156 ve 164 ppm'de gözlenmiştir. Ferrosene ait sinyaller 66, 70, ve 79 ppm'de ortaya çıkmıştır. Metoksi grubuna ait sinyal de 55 ppm'de gözlenmektedir ve molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır. 77 ppm'de gözlenen sinyal çözücü döterokloroformdan kaynaklanmaktadır. Bileşik **107**'nin LC/MS spektrumu (Şekil 30) 295'te $\text{M}^+ + \text{H}$ pikini göstermektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik **107**'nin FT-IR spektrumunda (Şekil 31) 1605.0 ve 1552.9 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{N}$ bandı için orta kuvvette pikler, 1498.9 ve 1402.4 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{C}$ bandı için kuvvetli pikler, 1217.2 cm^{-1} 'de metoksi $\text{C}-\text{H}$ bandı için orta kuvvette pikler, 1030.1 cm^{-1} 'de Fc $\text{C}-\text{H}$ bandı için orta kuvvette pikler gözlenmiştir.



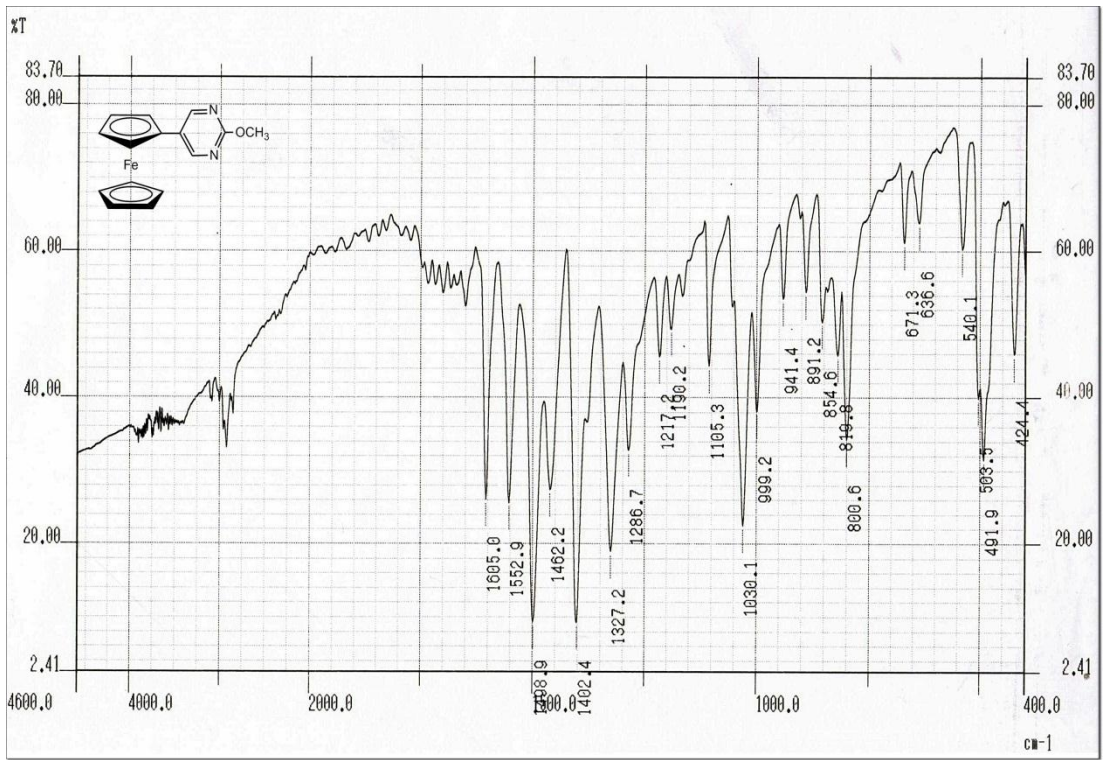
Şekil 28. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 29. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen ^{13}C -NMR Spektrumu

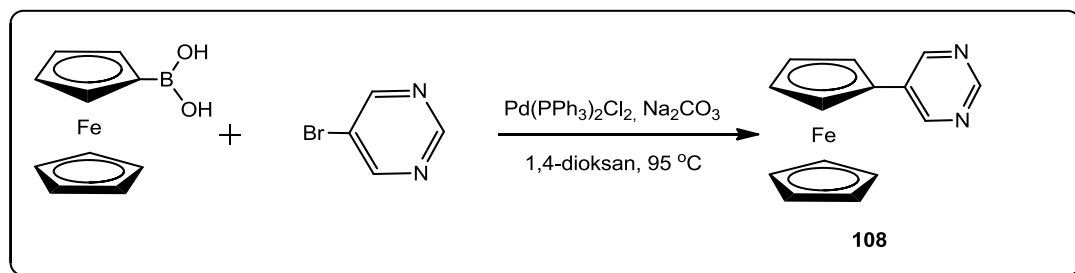


Şekil 30. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen LC/MS Spektrumu



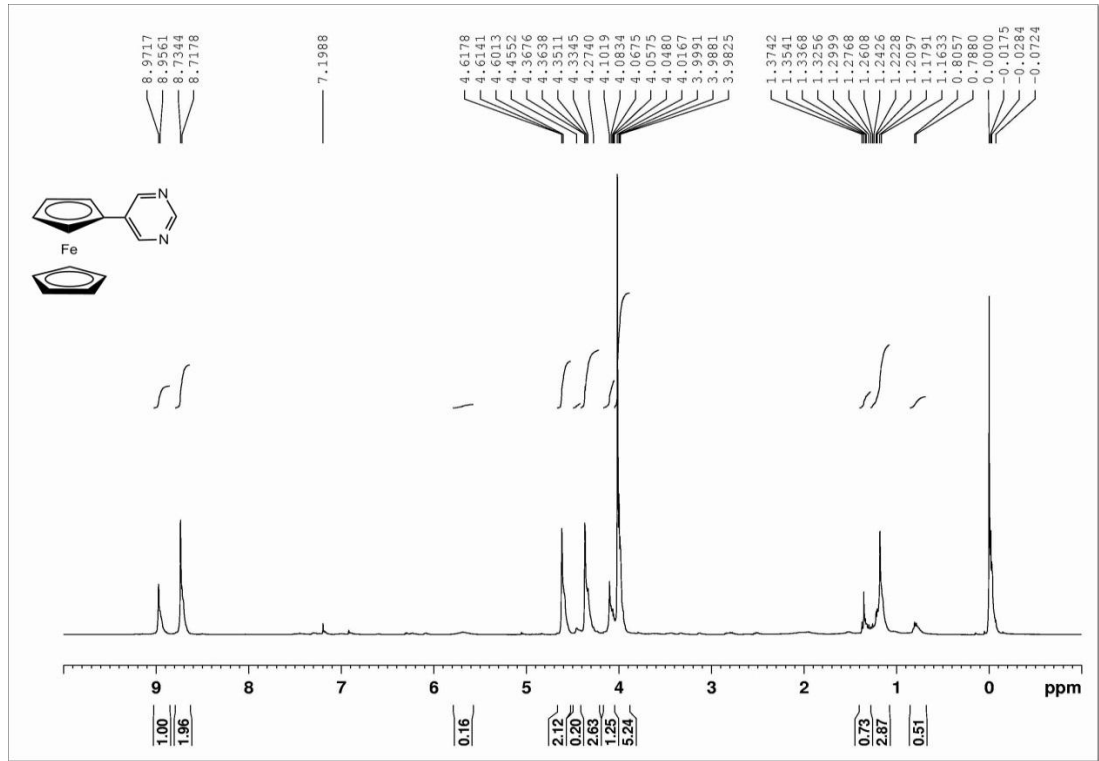
Şekil 31. 2-Metoksi-5-pirimidinilferrosen FT-IR Spektrumu

Ferrosenboronik asitlerin aril halojenürlerle Suzuki kenetlenme tepkimesine ikinci örnek 5-pirimidinilferrosen **108**'in sentezidir (Şekil 32). 5-Pirimidinilferrosen, ferrosenboronik asitin 5-bromopirimidin ile Na_2CO_3 varlığında $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörlüğünde 1,4-dioksan içindeki tepkimesinden ve ardından kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %98 verimle kırmızı renkli katı olarak elde edilmiştir.

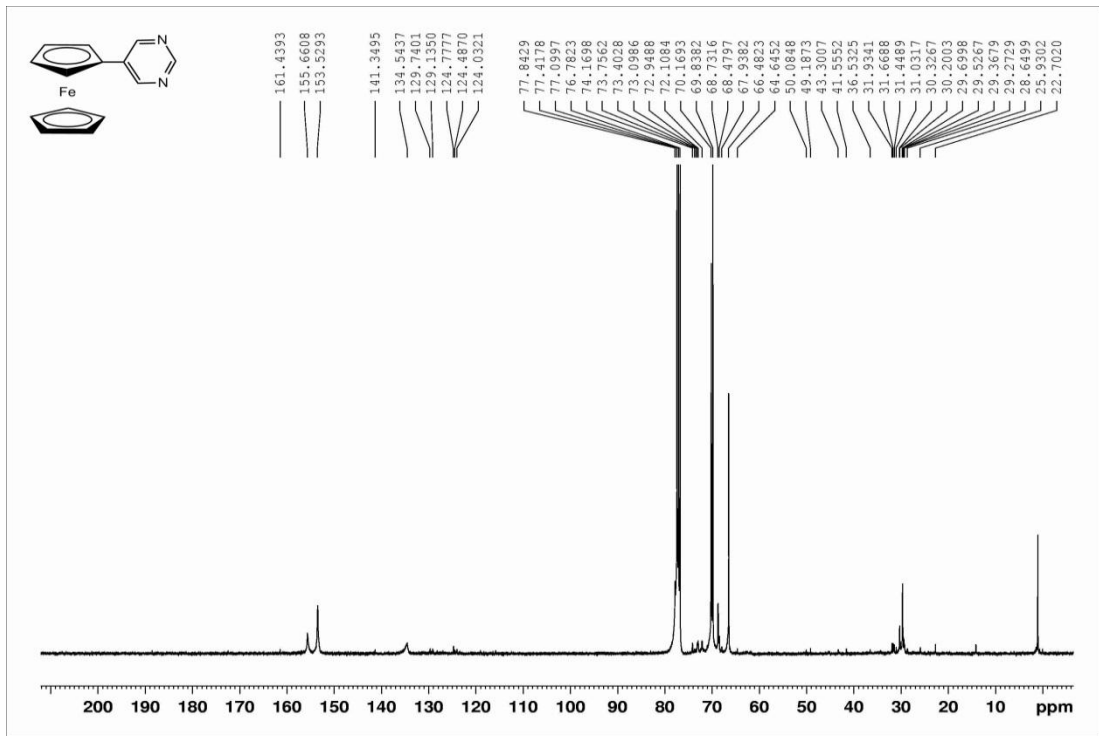


Şekil 32. 5-Pirimidinilferrosen Sentez Şeması

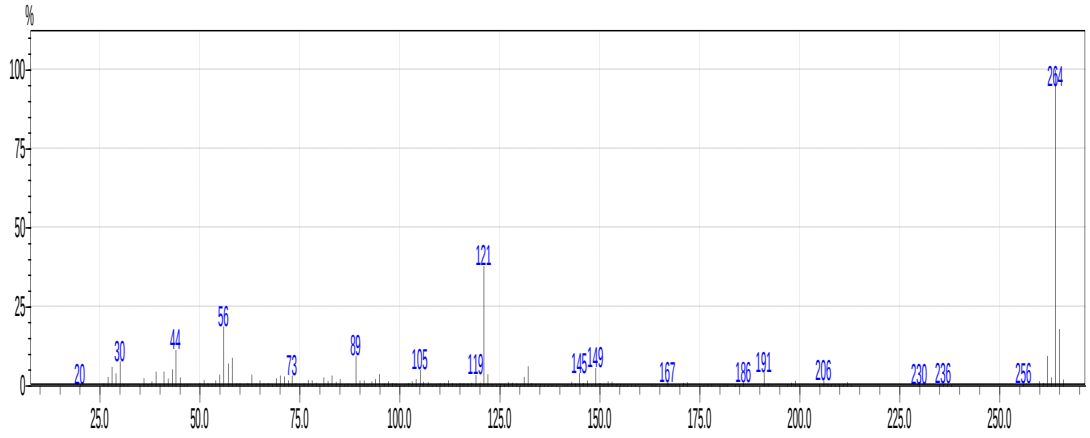
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik **108**'in ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 33) 8.97 ve 8.73 ppm'de pirimidin protonları singlet olarak gözlenmiştir. 4.62 ile 4.00 ppm arasında mono sübstitüe ferrosenin karakteristik üç sinyali 2:2:5 integral oranlarında karşımıza çıkmaktadır ve yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik **108**'in ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 34) incelendiğinde pirimidin grubuna ait sinyaller 155, 153 ve 134 ppm'de gözlenmiştir. Ferrosene ait sinyaller 70, 69 ve 67 ppm'de ortaya çıkmıştır ve molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır. 77 ppm'de gözlenen sinyal çözücü döterokloroformdan kaynaklanmaktadır. Bileşik **108**'in GC/MS spektrumu (Şekil 35) 264 M^+ pikini göstermektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik **108**'in FT-IR spektrumunda (Şekil 36) 1556.7 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{N}$ bandı için orta kuvvette pik, 1437.1 ve 1400.5 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{C}$ bandı için orta kuvvette pikler, 1026.3 cm^{-1} 'de Fc C-H bandı için kuvvetli pikler gözlenmiştir.



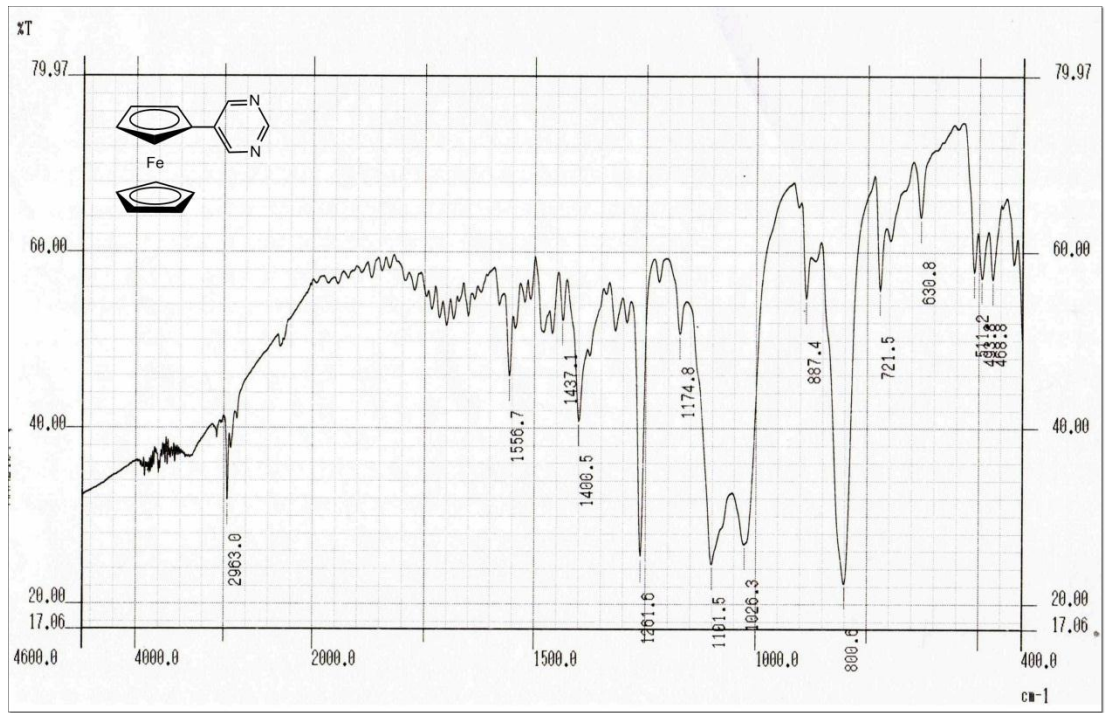
Şekil 33. 5-Pirimidinilferrosen ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 34. 5-Pirimidinilferrosen ¹³C-NMR Spektrumu

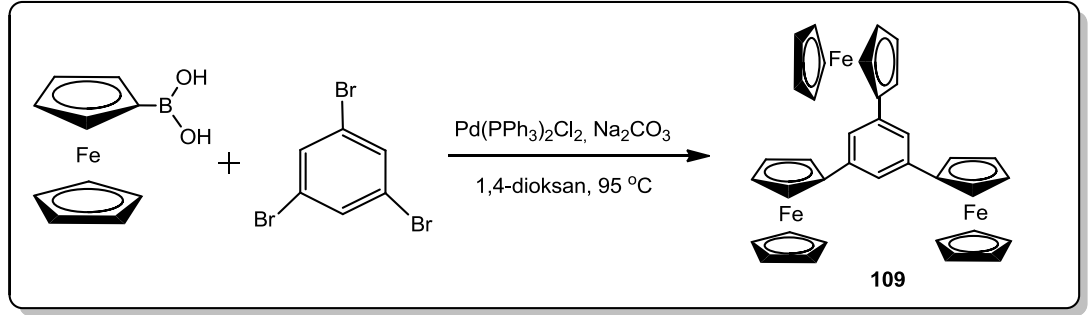


Şekil 35. 5-Pirimidinilferrosen GC/MS Spektrumu



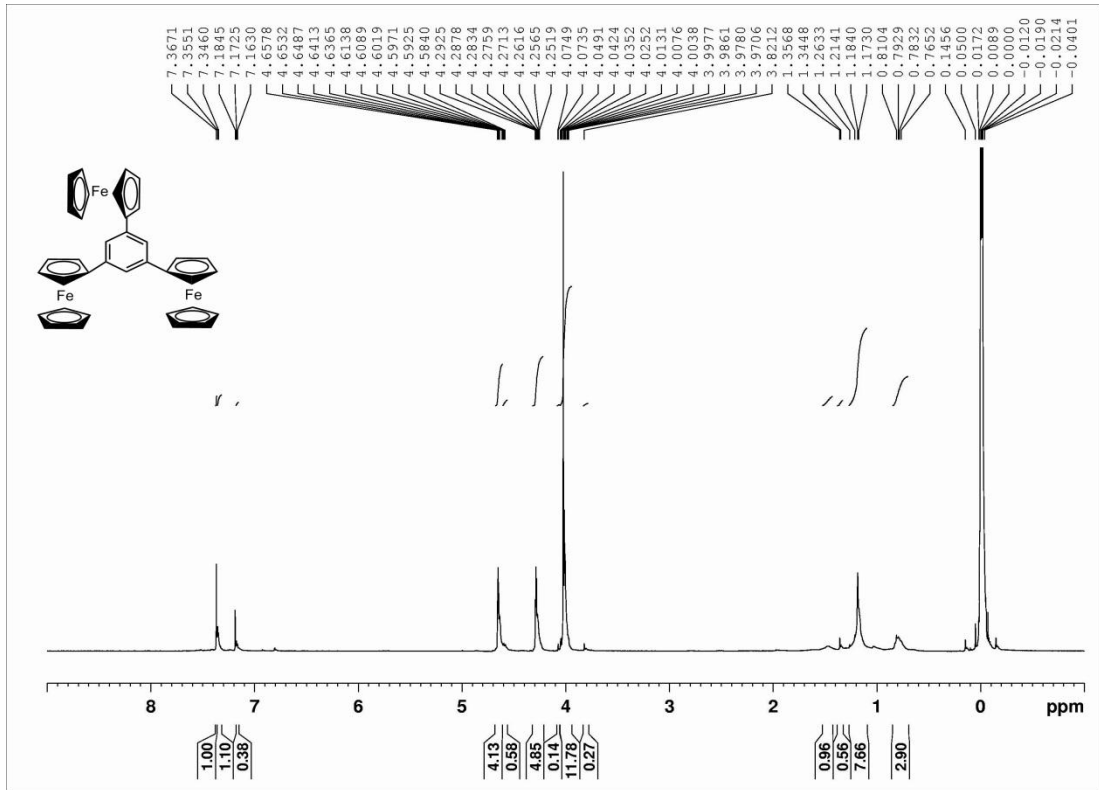
Şekil 36. 5-Pirimidinilferrosen FT-IR Spektrumu

Ferrosenboronik asitlerin aril halojenürlerle Suzuki kenetlenme tepkimesine üçüncü örnek 1,3,5-triferrosenilbenzen **109**'un sentezidir (Şekil 37). 1,3,5-Triferrosenilbenzen, ferrosenboronik asitin 1,3,5-tribromobenzen ile Na_2CO_3 varlığında $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörlüğünde 1,4-dioksan içindeki tepkimesinden ve ardından kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %7 verimle turuncu renkli yağimsı sıvı olarak elde edilmiştir.

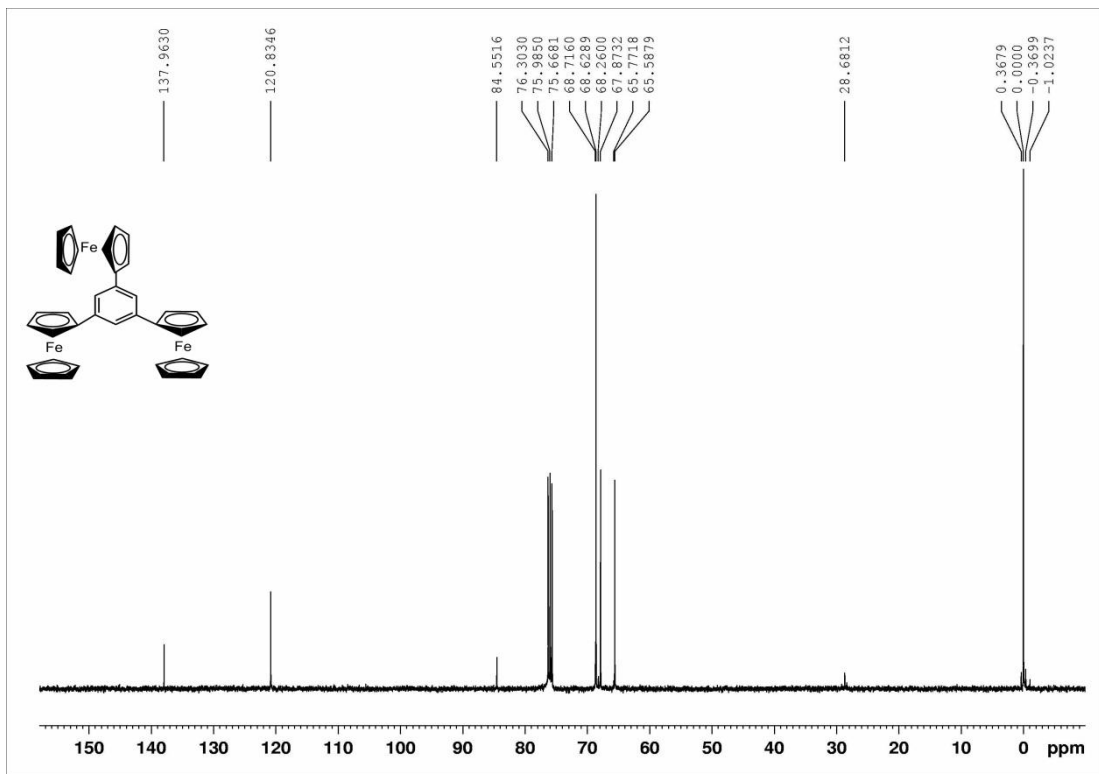


Şekil 37. 1,3,5-Triferrosenilferrosen Sentez Şeması

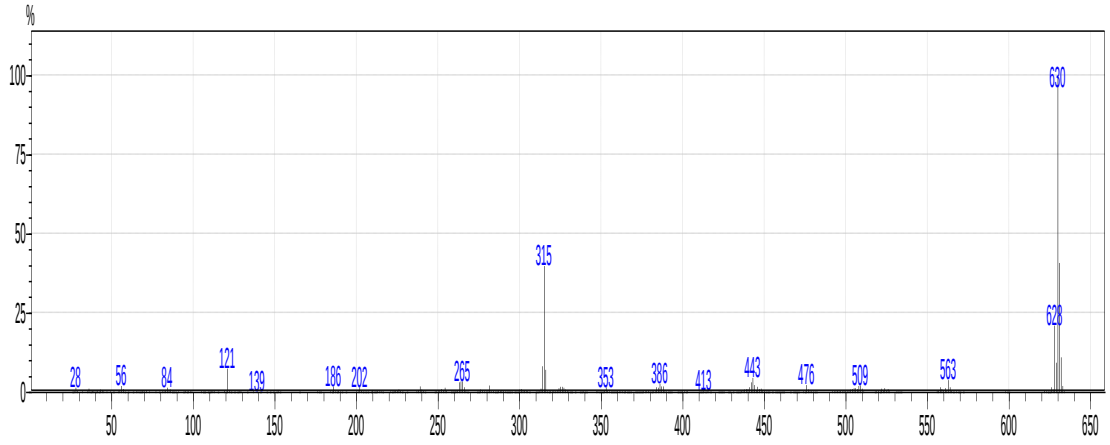
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik **109**'un ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 38) 7.37 ppm'de benzen protonları singlet olarak gözlenmiştir. 4.65 ile 4.03 ppm arasında mono sübstitüe ferrosenlerin karakteristik üç sinyali 2:2:5 integral oranlarında karşımıza çıkmaktadır ve yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik **109**'un ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 39) incelendiğinde benzen grubuna ait sinyaller 138 ve 121 ppm'de gözlenmiştir. Ferrosene ait sinyaller 85, 69, 68 ve 66 ppm'de ortaya çıkmıştır ve molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır. 76 ppm'de gözlenen sinyal çözücü döterokloroformdan kaynaklanmaktadır. Bileşik **109**'un GC/MS spektrumu (Şekil 40) 630 M^+ pikini göstermektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik **109**'un FT-IR spektrumunda (Şekil 41) 1593.4 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{C}$ bandı benzen için orta kuvvette pik, 2963.0 cm^{-1} 'de $\text{C}-\text{H}$ bandı ferrosen için orta kuvvette pikler, 1593.4 cm^{-1} 'de benzen $\text{C}=\text{C}$ bandı için orta kuvvette pikler, 1414.0 cm^{-1} 'de Fc $\text{C}=\text{C}$ bandı için zayıf kuvvette pikler, 1261.6 cm^{-1} 'de Fc $\text{C}-\text{H}$ bandı için kuvvetli pikler gözlenmiştir.



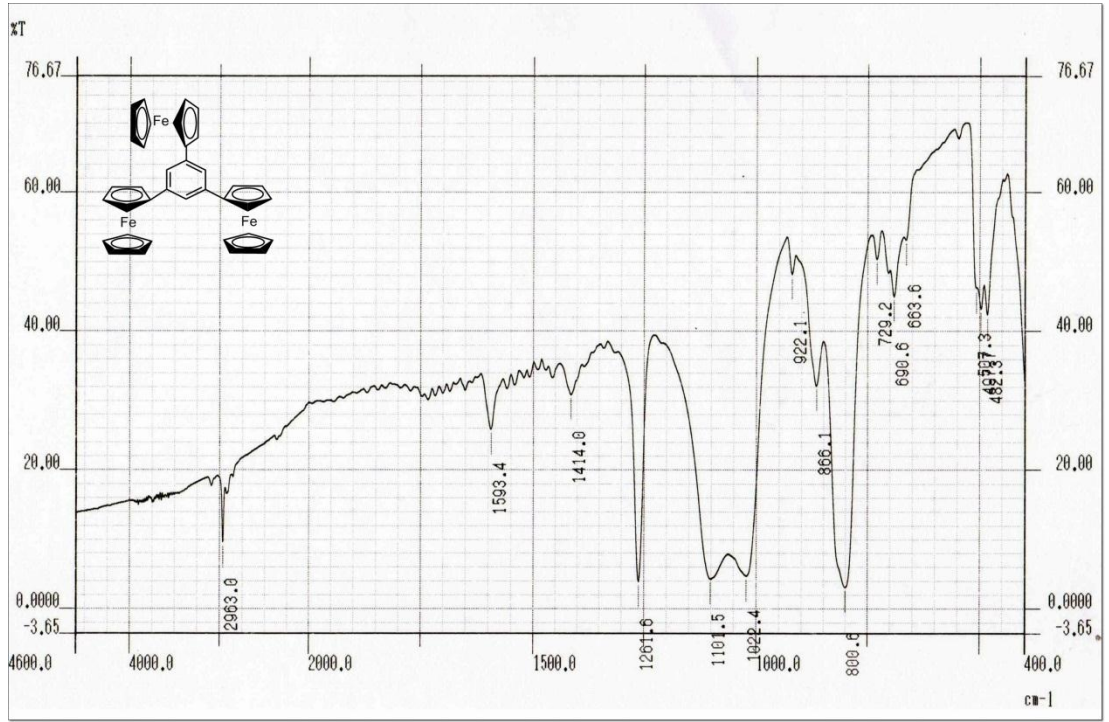
Şekil 38. 1,3,5-Triferrosenilbenzen ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 39. 1,3,5-Triferrosenilbenzen ¹³C-NMR Spektrumu

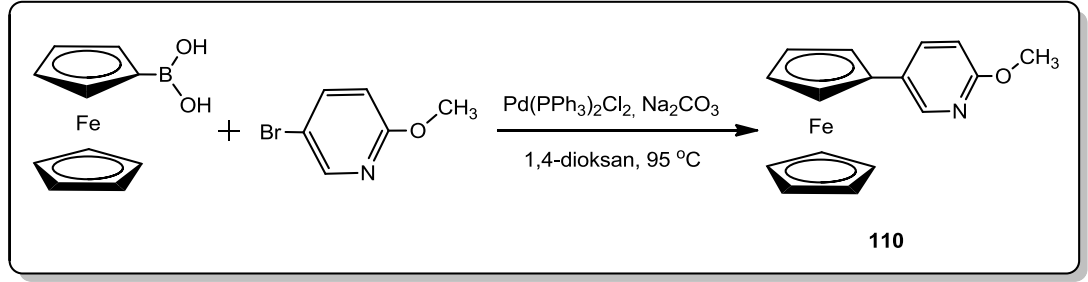


Şekil 40. 1,3,5-Triferrosenilbenzen GC/MS Spektrumu



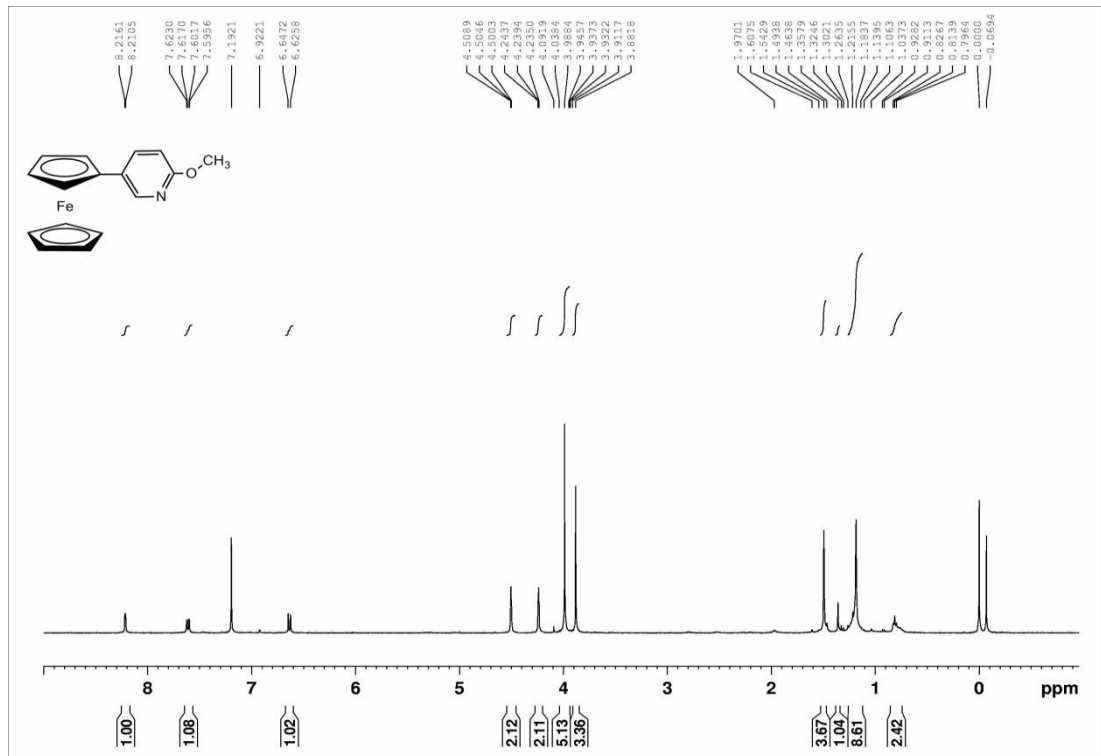
Şekil 41. 1,3,5-Triferrosenilbenzen FT-IR Spektrumu

Ferrosenboronik asitlerin aril halojenürlerle Suzuki kenetlenme tepkimesine dördüncü örnek 2-metoksi-5-piridinilferrosen **110**'un sentezidir (Şekil 42). 2-Metoksi-5-piridinilferrosen, ferrosenboronik asitin bromo-2-metoksipiridin ile Na_2CO_3 varlığında $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörlüğünde 1,4-dioksan içindeki tepkimesinden ve ardından kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %42 verimle turuncu renkli katı olarak elde edilmiştir.

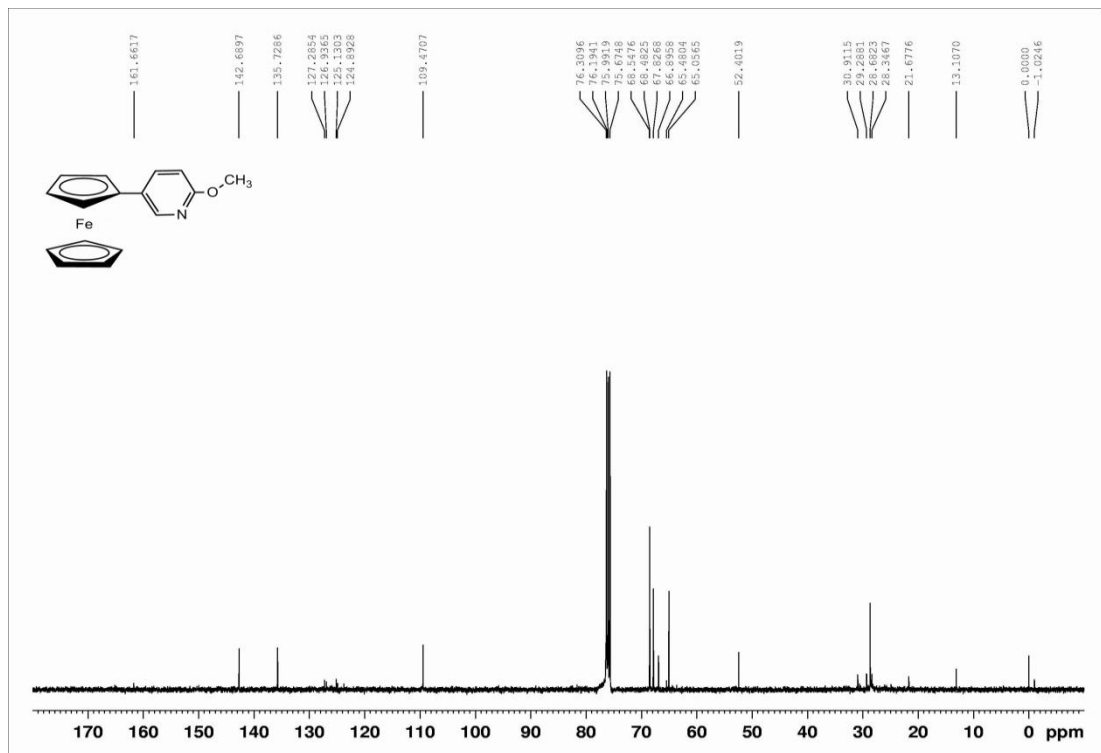


Şekil 42. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen Sentez Şeması

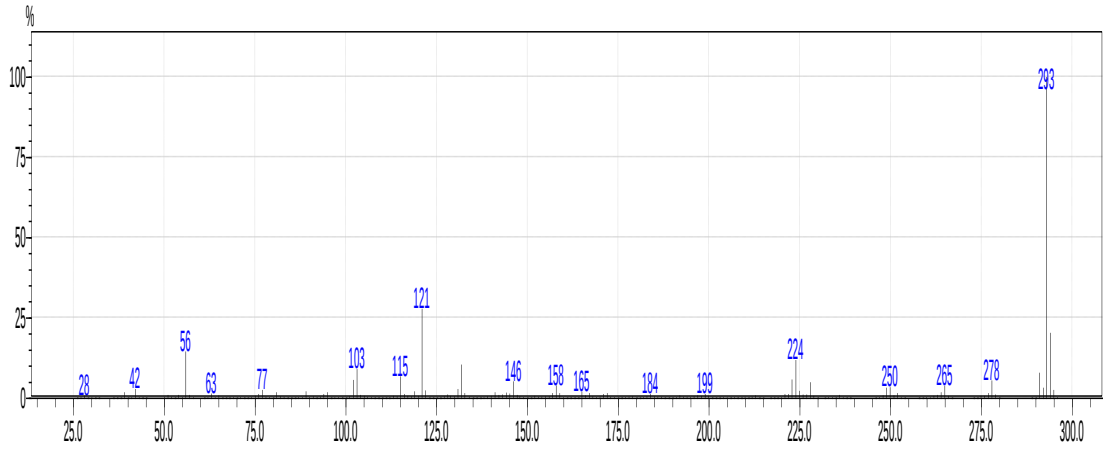
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik **110**'un ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 43) 8.21'de singlet, 7.61 ve 6.64 ppm'de piridin protonları dublet olarak gözlenmiştir. 4.51 ile 3.88 ppm arasında mono süstitüe ferrosenin karakteristik üç sinyali 2:2:5 integral oranlarında karşımıza çıkmaktadır. Metoksi grubu da singlet olarak 3.94 ppm'de rezonans olmaktadır ve yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik **110**'un ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 44) incelendiğinde piridin grubuna ait sinyaller 162, 143, 136, 125 ve 109 ppm'de gözlenmiştir. Ferrosene ait sinyaller 69, 68 ve 65 ppm'de ortaya çıkmıştır. Metoksi grubuna ait sinyal de 52 ppm'de gözlenmektedir ve molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır. 76 ppm'de gözlenen sinyal çözücü döterokloroformdan kaynaklanmaktadır. Bileşik **110**'un GC/MS spektrumu (Şekil 45) 293 M^+ pikini göstermektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik **110**'un FT-IR spektrumunda (Şekil 46) 1610.8 ve 1570.2 cm^{-1} 'de C=N bandı için orta kuvvette pikler, 1458.4 ve 1400.5 cm^{-1} 'de C=C bandı için kuvvetli pikler, 1257.72 cm^{-1} 'de metoksi C-H bandı için orta kuvvette pikler, 1030.1 cm^{-1} 'de Fc C-H bandı için orta kuvvette pikler gözlenmiştir.



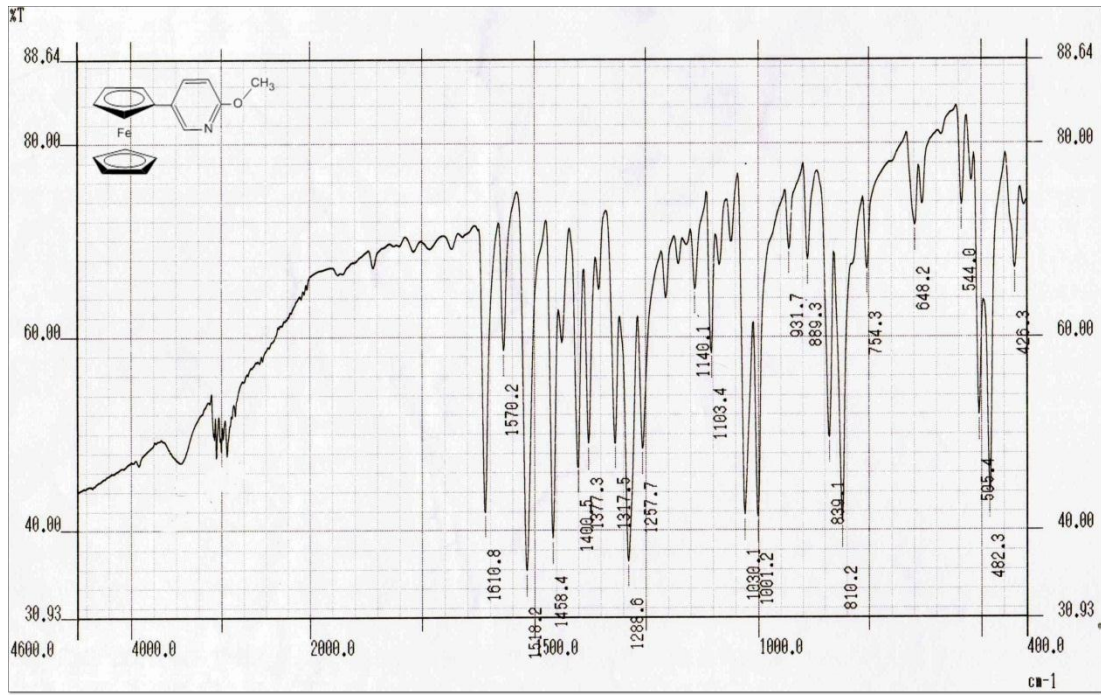
Şekil 43. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 44. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen ^{13}C -NMR Spektrumu

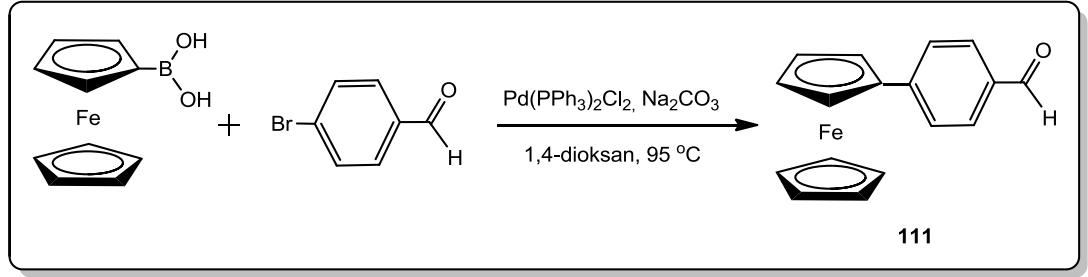


Şekil 45. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen GC/MS Spektrumu



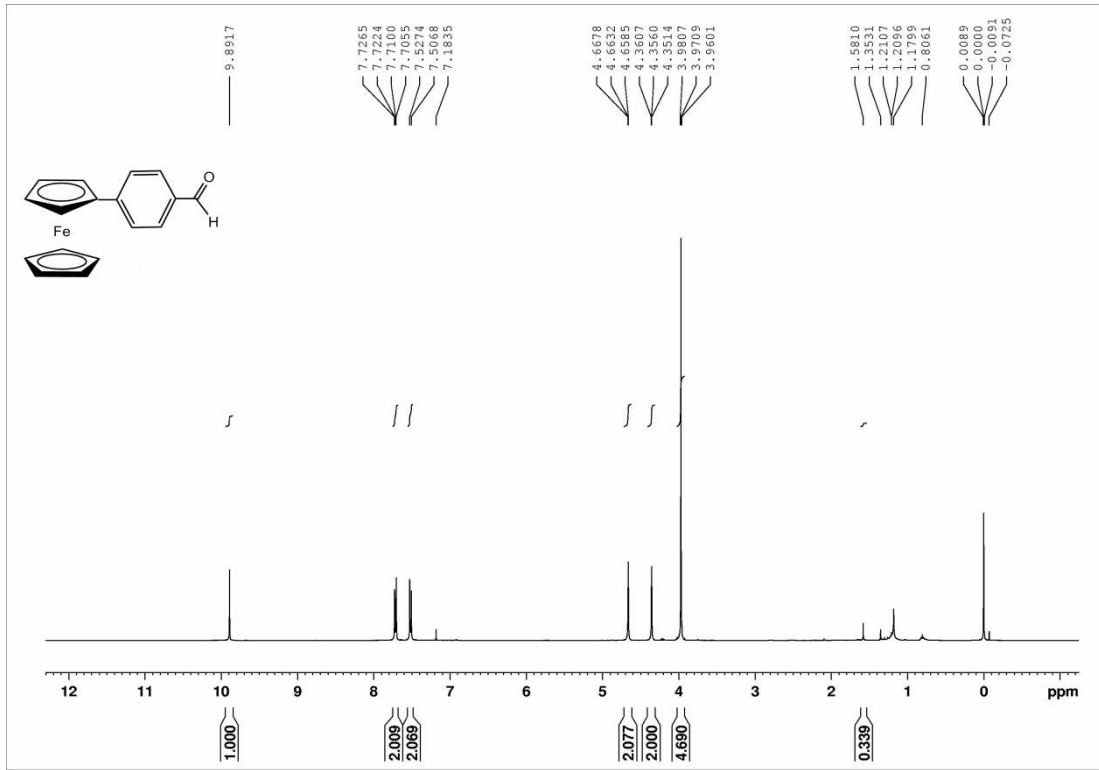
Şekil 46. 2-Metoksi-5-piridinilferrosen FT-IR Spektrumu

Ferrosenboronik asitlerin aril halojenürlerle Suzuki kenetlenme tepkimesine beşinci örnek 4-formilfenilferrosen **111**'in sentezidir (Şekil 47). 4-Formilfenilferrosen, ferrosenboronik asitin 4-bromobenzaldehit ile Na_2CO_3 varlığında $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörlüğünde 1,4-dioksan içindeki tepkimesinden ve ardından kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %72 verimle kırmızı renkli katı olarak elde edilmiştir.

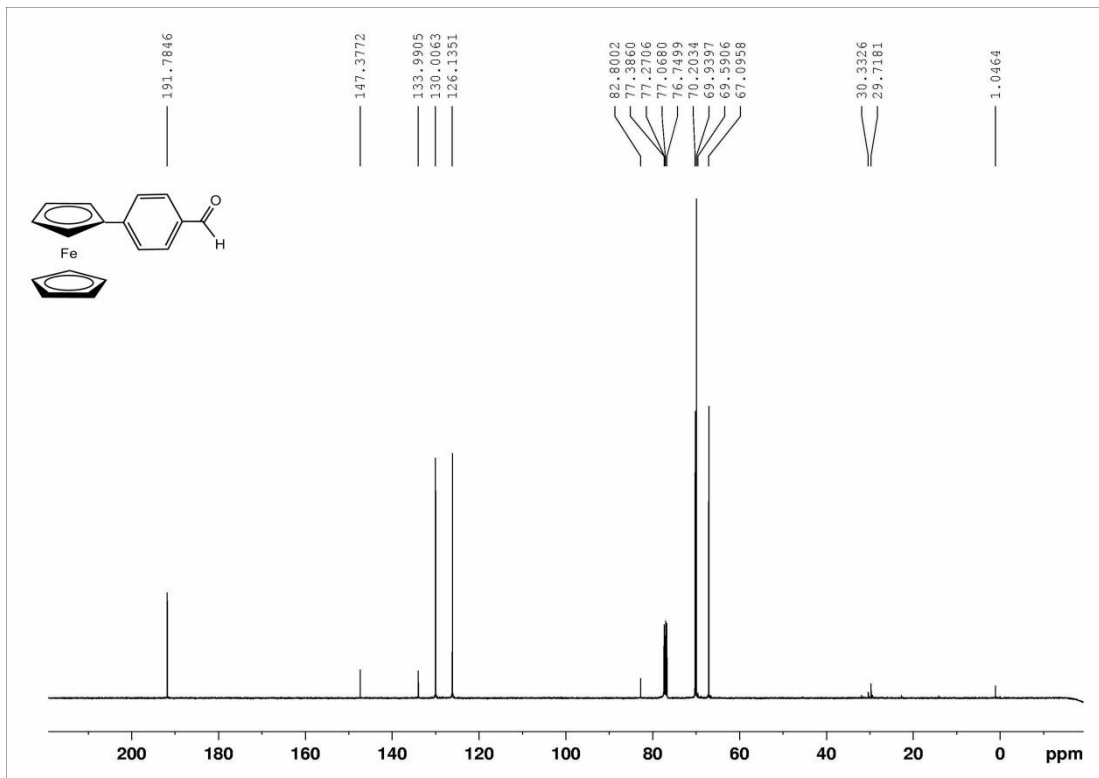


Şekil 47. 4-Formilfenilferrosen Sentez Şeması

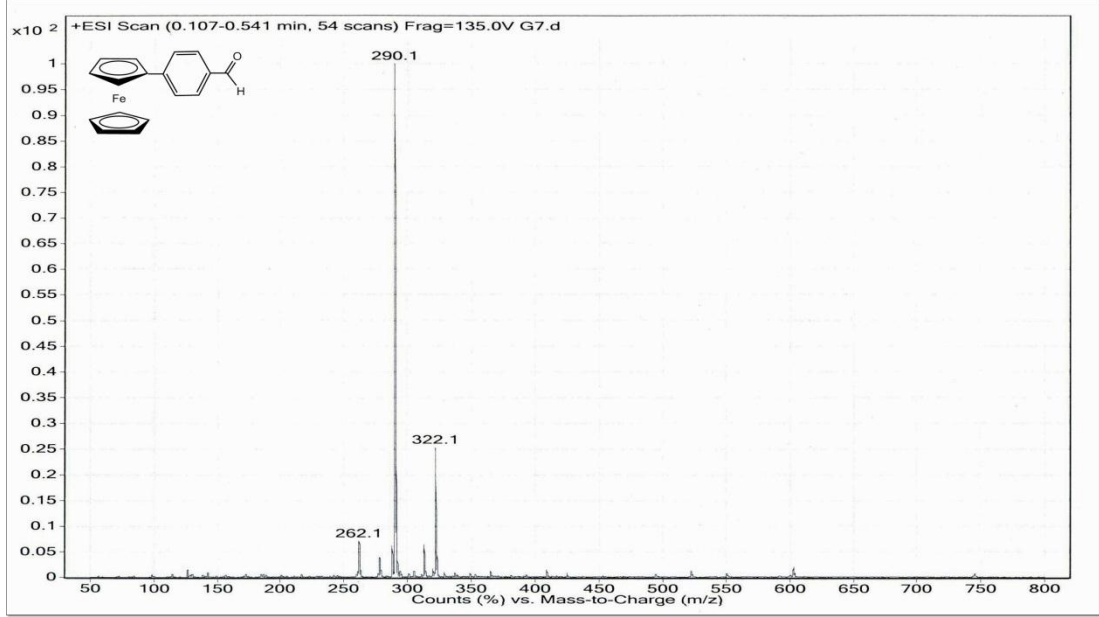
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik **111**'in ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 48) 9.92 ppm'de aldehite ait proton singlet olarak pik vermiştir. 7.72 ve 7.52 ppm'de benzen protonları dublet olarak gözlenmiştir. 4.66 ile 3.97 ppm arasında mono süstitüe ferrosenlerin karakteristik üç sinyali 2:2:5 integral oranlarında karşımıza çıkmaktadır ve yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik **111**'in ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 49) incelendiğinde 191.79 ppm'de aldehit grubuna ait sinyal gözlenmiştir. Benzen grubuna ait sinyaller 147, 134, 130 ve 126 ppm'de gözlenmiştir. Ferrosene ait sinyaller 83, 70, 69 ve 67 ppm'de ortaya çıkmıştır ve molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır. Bileşik **111**'in LC/MS spektrumu (Şekil 50) 290 M^+ pikini göstermektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik **111**'in FT-IR spektrumu (Şekil 51) 2920.6 cm^{-1} 'de Fc C-H bandı için orta kuvvette pik, 1699.5 cm^{-1} 'de C=O bandı için yüksek kuvvette pik, 1601.0 cm^{-1} 'de Fc C=C bandı için yüksek kuvvette pikler, 1030.1 cm^{-1} 'de Fc C-H bandı için orta kuvvette pikler gözlenmiştir. Bileşik **111**'in elementel analizi (Şekil 52) hesaplanan (C:70.37, H:4.86) değerler ile deneysel analiz sonuçlarının (C:70.15, H:5.24) ± 0.4 aralığında olduğu görülmüştür.



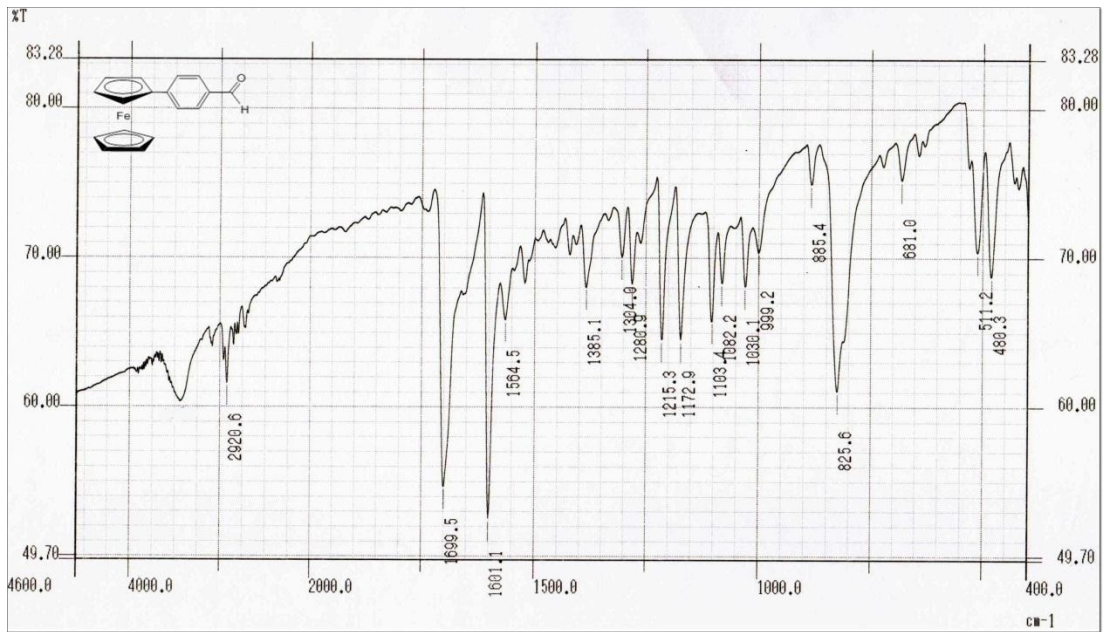
Şekil 48. 4-Formilfenilferrosen ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 49. 4-Formilfenilferrosen ¹³C-NMR Spektrumu



Şekil 50. 4-Formilfenilferrosen LC/MS Spektrumu

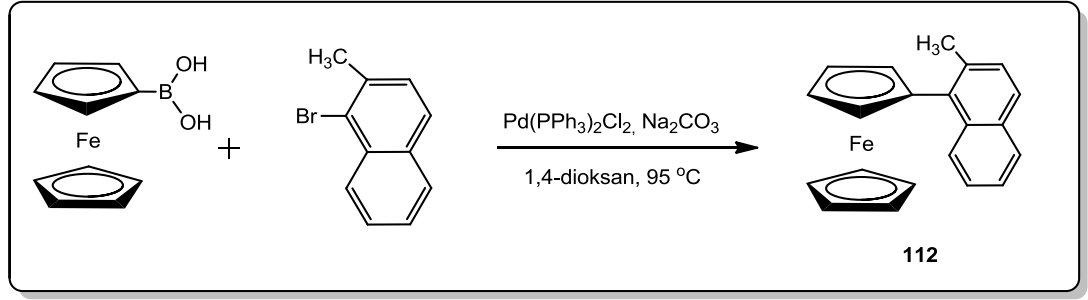


Şekil 51. 4-Formilfenilferrosen FT-IR Spektrumu

Elementel Analiz:			
Numune Kodu	%N	%C	%H
G7	<1	70,15	5,24

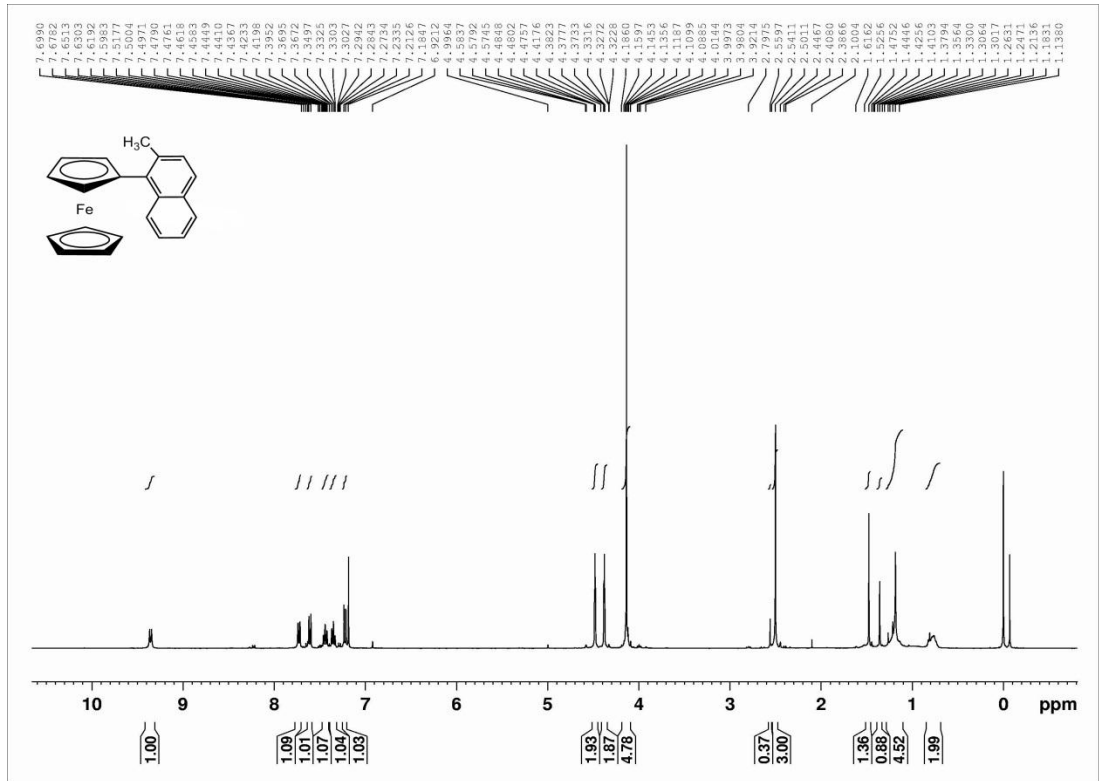
Şekil 52. 4-Formilfenilferrosen Elementel Analizi

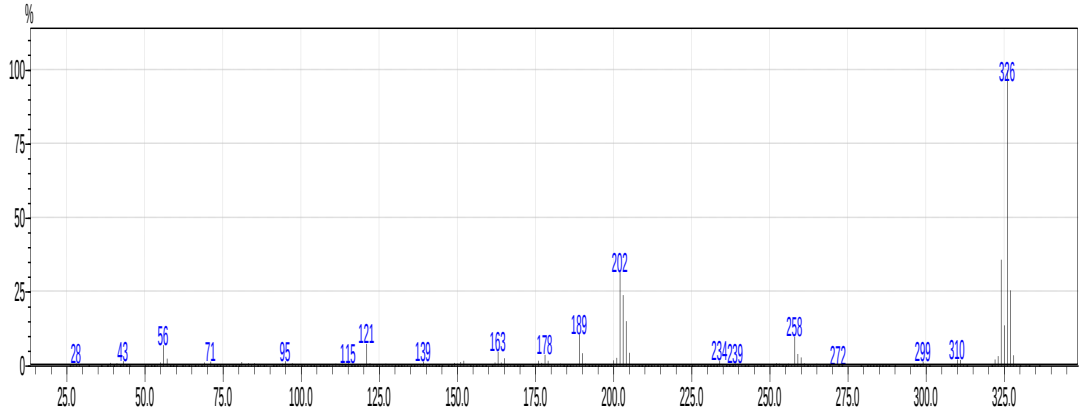
Ferrosenboronik asitlerin aril halojenürlerle Suzuki kenetlenme tepkimesine altıncı örnek 2-metilnaftalinilferrosen **112**'in sentezidir (Şekil 53). 2-Metilnaftalinilferrosen, ferrosenboronik asitin 1-bromo-2-metilnaftalin ile Na_2CO_3 varlığında $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörlüğünde 1,4-dioksan içindeki tepkimesinden ve ardından kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %66 verimle turuncu renkli sıvı olarak elde edilmiştir.



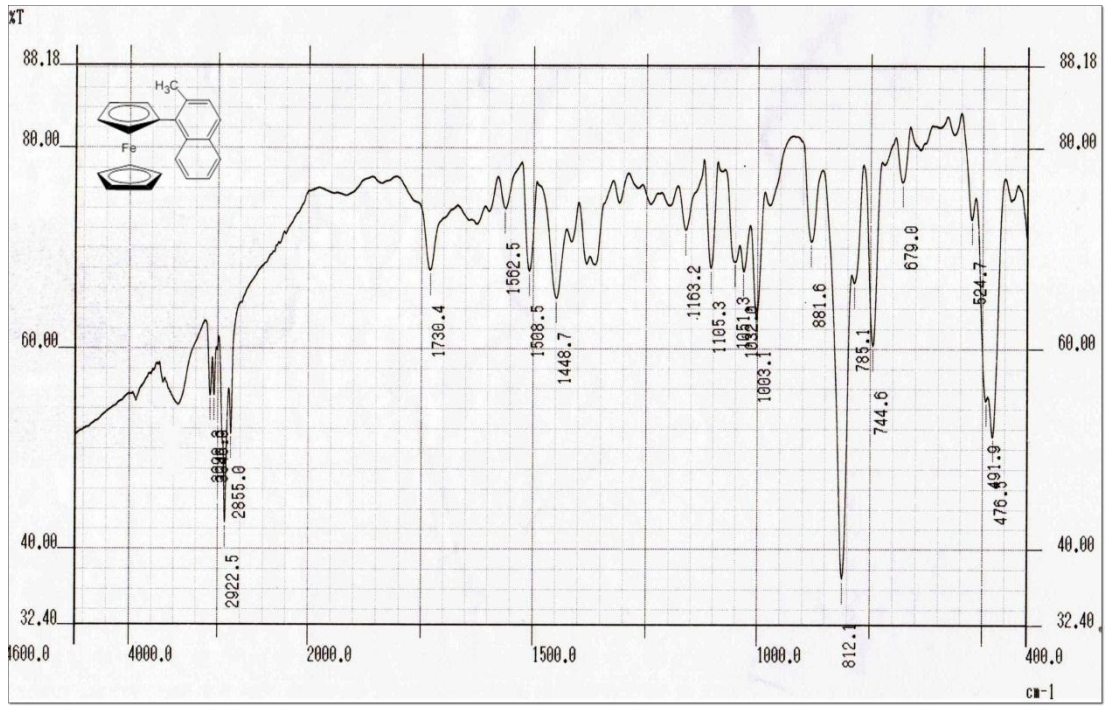
Şekil 53. 2-Metilnaftalinilferrosen Sentez Şeması

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik **112**'nin ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 54) 9.36 ile 7.22 ppm arasında naftaline ait protonlar dublet ve triplet pikler vermiştir. 4.48 ile 4.14 ppm arasında mono sübstitüe ferrosenlerin karakteristik üç sinyali 2:2:5 integral oranlarında karşımıza çıkmaktadır. 2.50 ppm'de metil grubuna ait pik de gözlemiştir ve yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik **112**'nin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 55) incelendiğinde naftalin grubuna ait sinyaller 135, 132, 129, 128, 127, 126, 125 ve 124 ppm'de gözlenmiştir. Ferrosene ait sinyaller 85, 72, 70 ve 68 ppm'de ortaya çıkmıştır. 23 ppm'de metil grubuna ait sinyal görülmüştür ve molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır. 77 ppm'de gözlenen sinyal çözücü döterokloroformdan kaynaklanmaktadır. Bileşik **112**'nin GC/MS spektrumu (Şekil 56) 326 M^+ pikini göstermektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik **112**'in FT-IR spektrumu (Şekil 57) 2922.5 cm^{-1} 'de Fc C-H bandı için yüksek kuvvette pik, 1562.5 cm^{-1} 'de Fc C=C bandı için orta kuvvette pikler, 1032.0 cm^{-1} 'de Fc C-H bandı için zayıf kuvvette pikler gözlenmiştir.



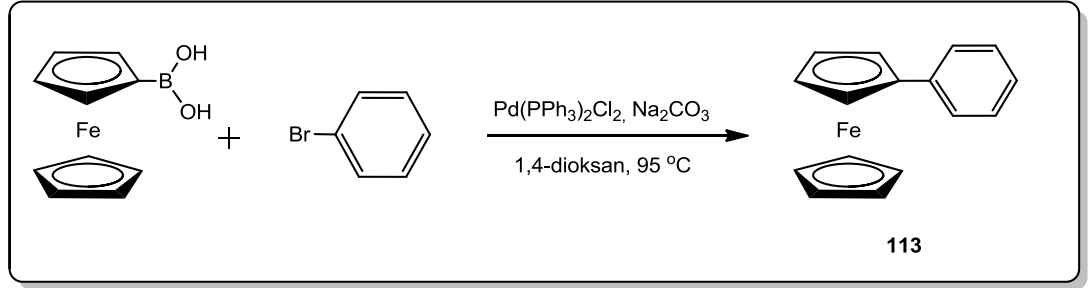


Şekil 56. 2-Metilnaftalinilferrosen GC/MS Spektrumu



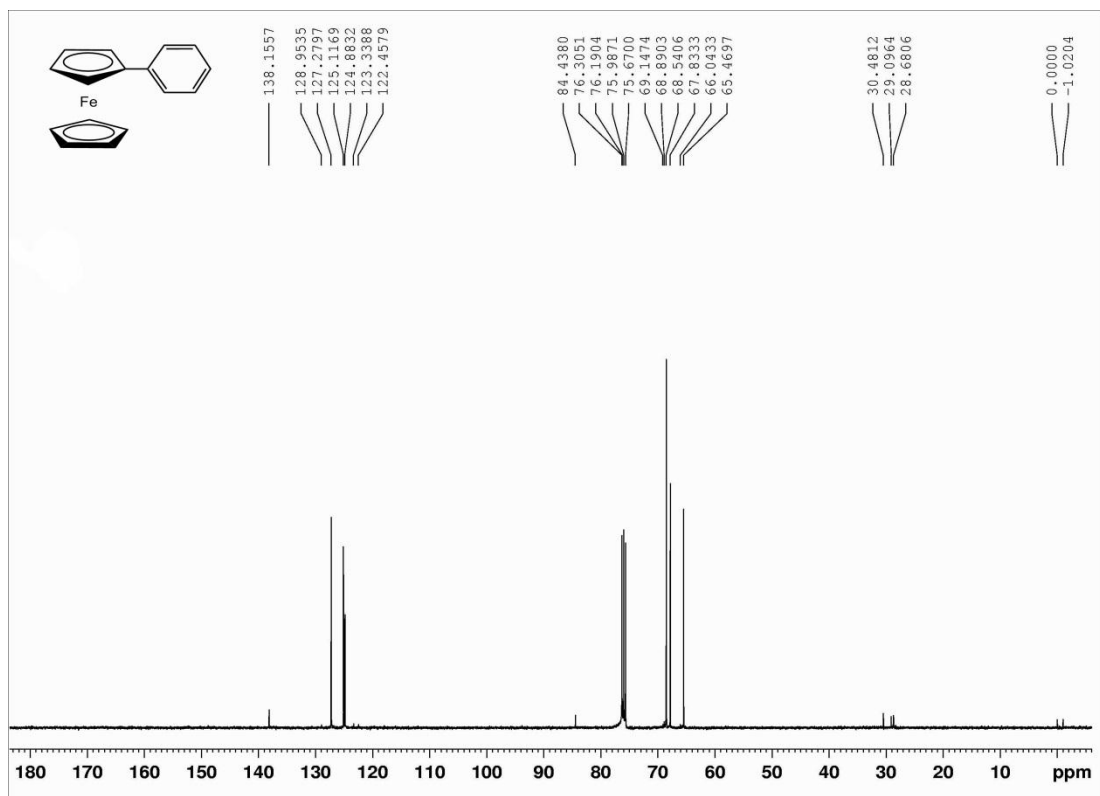
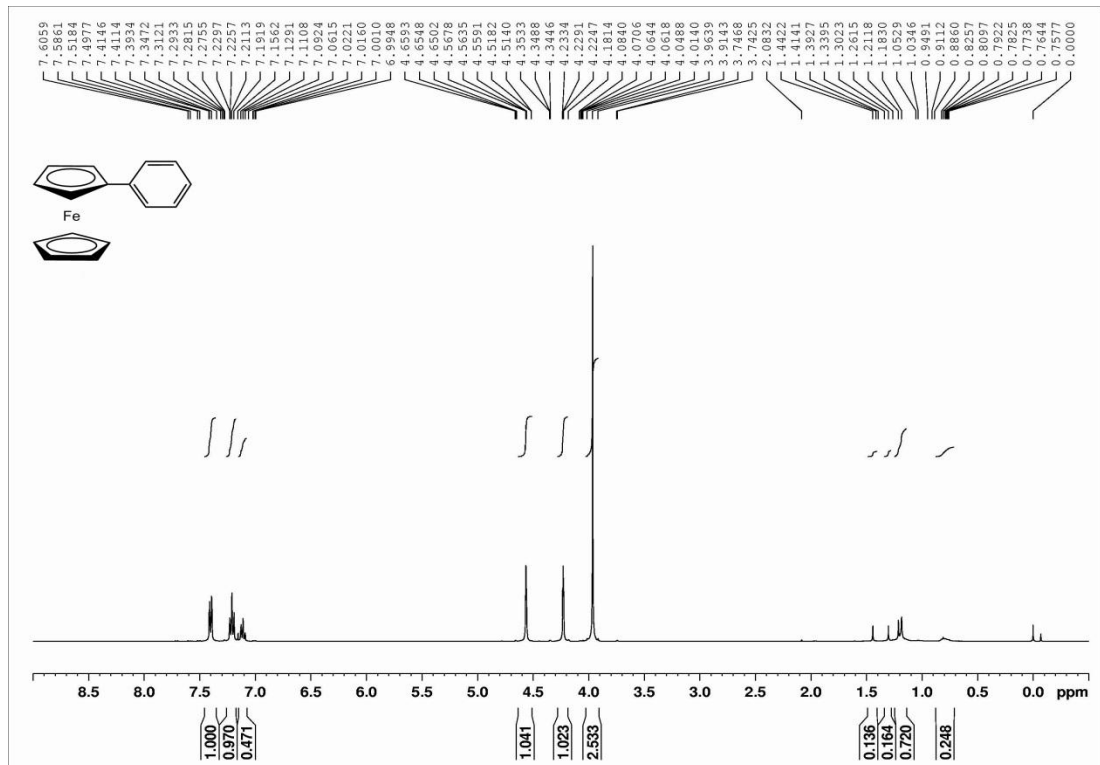
Şekil 57. 2-Metilnaftalinilferrosen FT-IR Spektrumu

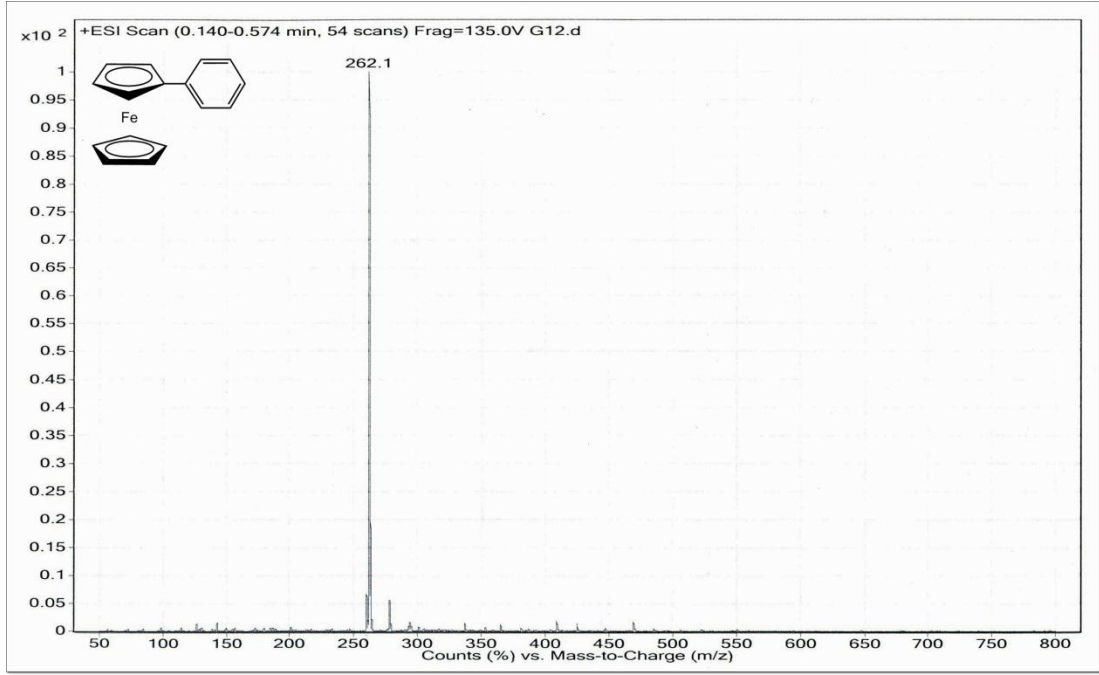
Ferrosenboronik asitlerin aril halojenürlerle Suzuki kenetlenme tepkimesine yedinci örnek fenilferrosen **113**'ün sentezidir (Şekil 58). Fenilferrosen, ferrosenboronik asitin bromobenzen ile Na_2CO_3 varlığında $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörlüğünde 1,4-dioksan içindeki tepkimesinden ve ardından kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %40 verimle turuncu renkli katı olarak elde edilmiştir.



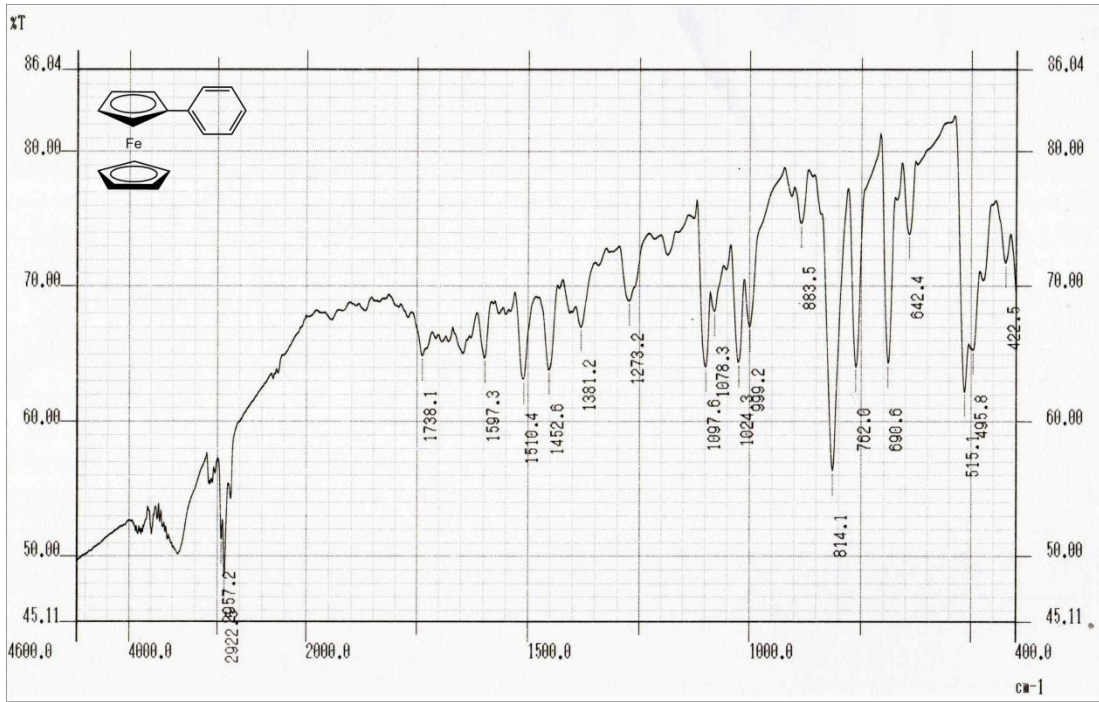
Şekil 58. Fenilferrosen Sentez Şeması

Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik **113**'ün ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 59) 7.40 ile 7.11 ppm arası benzen protonları dublet ve triplet olarak gözlenmiştir. 4.56 ile 3.96 ppm arasında mono süstitüe ferrosenlerin karakteristik üç sinyali 2:2:5 integral oranlarında karşımıza çıkmaktadır ve yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik **113**'ün ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 60) incelendiğinde benzen grubuna ait sinyaller 138, 127, 125 ve 124 ppm'de gözlenmiştir. Ferrosene ait sinyaller 84, 69, 68 ve 66 ppm'de ortaya çıkmıştır ve molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır. 76 ppm'de gözlenen sinyal çözücü döterokloroformdan kaynaklanmaktadır. Bileşik **113**'ün LC/MS spektrumu (Şekil 61) 262 M^+ pikini göstermektedir. Bileşik **113**'ün FT-IR spektrumunda (Şekil 62) 2922.5 cm^{-1} 'de Fc C-H bandı için orta kuvvette pik, 1597.3 cm^{-1} 'de Fc C=C bandı için yüksek kuvvette pik, 1024.3 cm^{-1} 'de Fc C-H bandı için orta kuvvette pik, 814.1 cm^{-1} 'de benzen C-H bandı için kuvvetli pik gözlenmiştir.



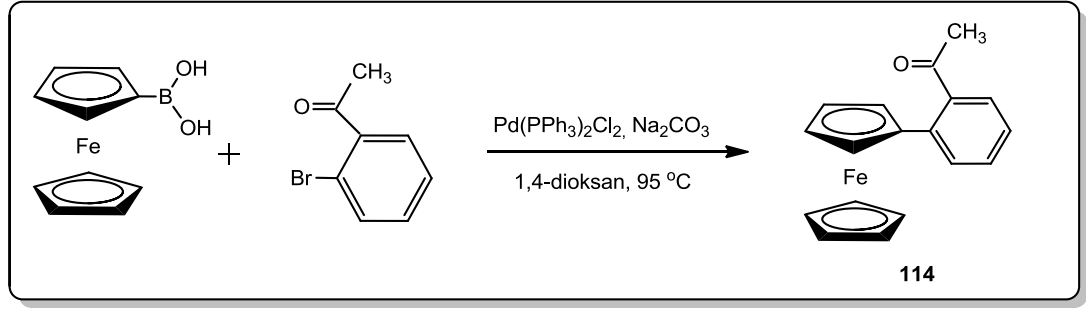


Şekil 61. Fenilferrosen LC/MS Spektrumu



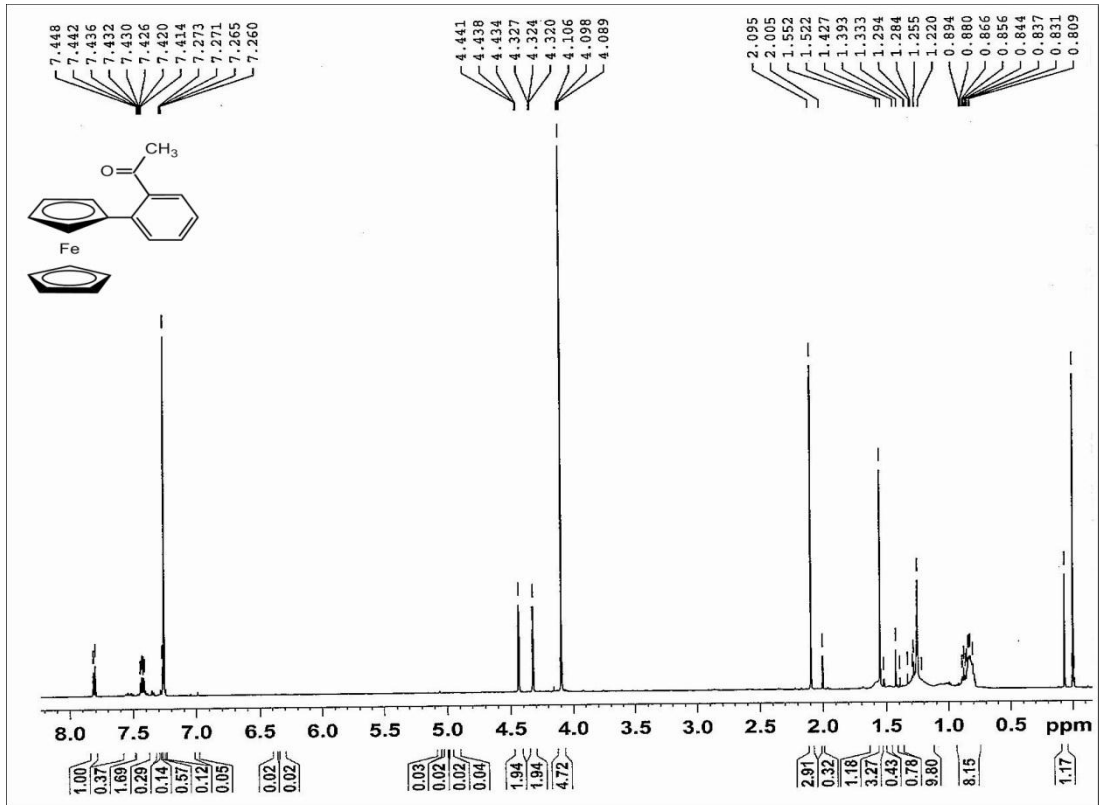
Şekil 62. Fenilferrosen FT-IR Spektrumu

Ferrosenboronik asitlerin aril halojenürlerle Suzuki kenetlenme tepkimesine sekizinci örnek 2-asetilfenilferrosen **114**'ün sentezidir (Şekil 63). 2-Asetilfenilferrosen, ferrosenboronik asitin 2'-bromoasetofenon ile Na_2CO_3 varlığında $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörlüğünde 1,4-dioksan içindeki tepkimesinden ve ardından kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %15 verimle kırmızı renkli yağimsı sıvı olarak elde edilmiştir.

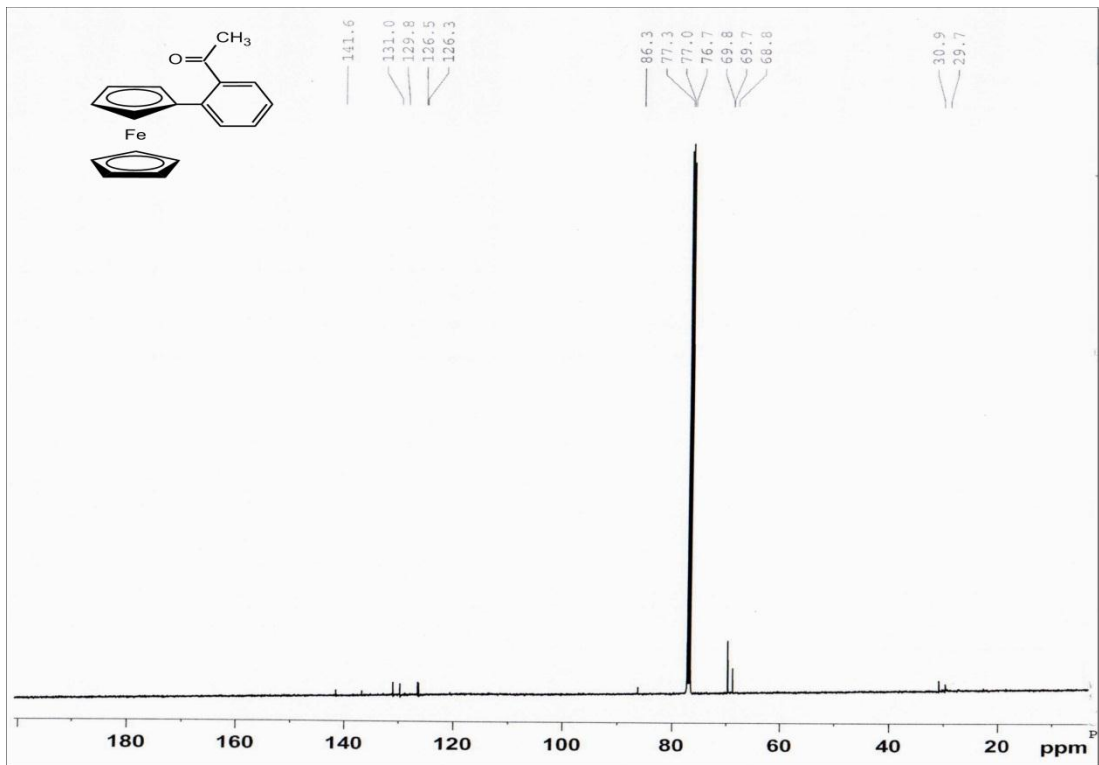


Şekil 63. 2-Asetilfenilferrosen Sentez Şeması

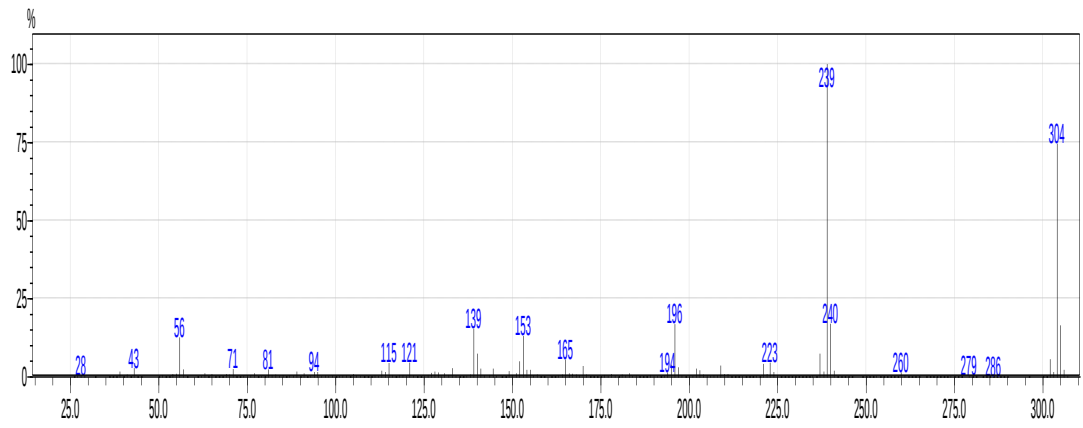
Ürün spektroskopik yöntemlerle tanımlanmıştır. Bileşik **114**'ün ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 64) 7.82 ile 7.27 ppm arası benzen protonları dublet ve multiplet olarak gözlenmiştir. 4.32 ile 4.10 ppm arasında mono sübstitüe ferrosenlerin karakteristik üç sinyali 2:2:5 integral oranlarında karşımıza çıkmaktadır. 2.09 ppm'de metil grubuna ait protonlar singlet olarak gözlenmiştir ve yapının doğruluğunu desteklemektedir. Bileşik **114**'ün ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 65) incelendiğinde benzen grubuna ait sinyaller 193, 142, 137, 131, 130 ve 127 ppm'de gözlenmiştir. Ferrosene ait sinyaller 86, 70, 69 ve 68 ppm'de ortaya çıkmıştır. 24 ppm'de de metil grubu sinyal vermektedir ve molekül yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır. 76 ppm'de gözlenen sinyal çözücü döterokloroformdan kaynaklanmaktadır. Bileşik **114**'ün GC/MS spektrumu (Şekil 66) 304 M^+ pikini göstermektedir ve yapı tespitinde diğer bir kanıttır. Bileşik **114**'ün FT-IR spektrumu (Şekil 67) 1682.1 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ bandı için yüksek kuvvette pik, 1595.3 cm^{-1} 'de Fc $\text{C}=\text{C}$ bandı için orta kuvvette pikler, 1032.0 cm^{-1} 'de Fc $\text{C}-\text{H}$ bandı için orta kuvvette pikler gözlenmiştir.



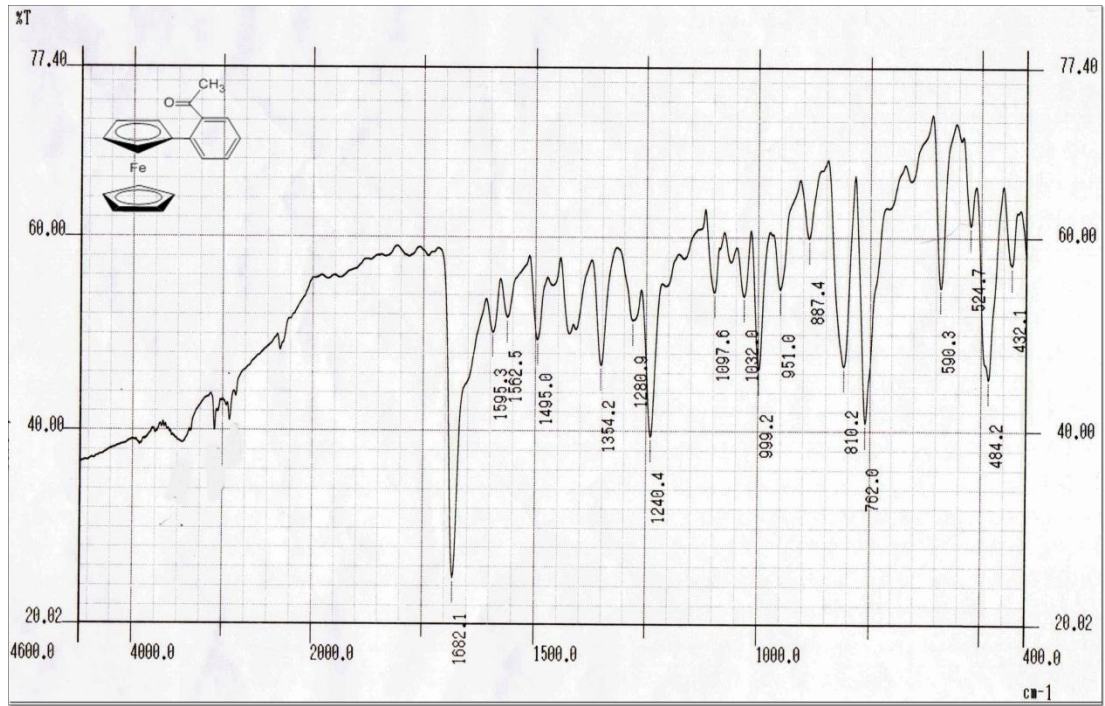
Şekil 64. 2-Asetilfenilferrosen ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 65. 2-Asetilfenilferrosen ¹³C-NMR Spektrumu



Şekil 66. 2-Asetilfenilferrosen GC/MS Spektrumu



Şekil 67. 2-Asetilfenilferrosen FT-IR Spektrumu

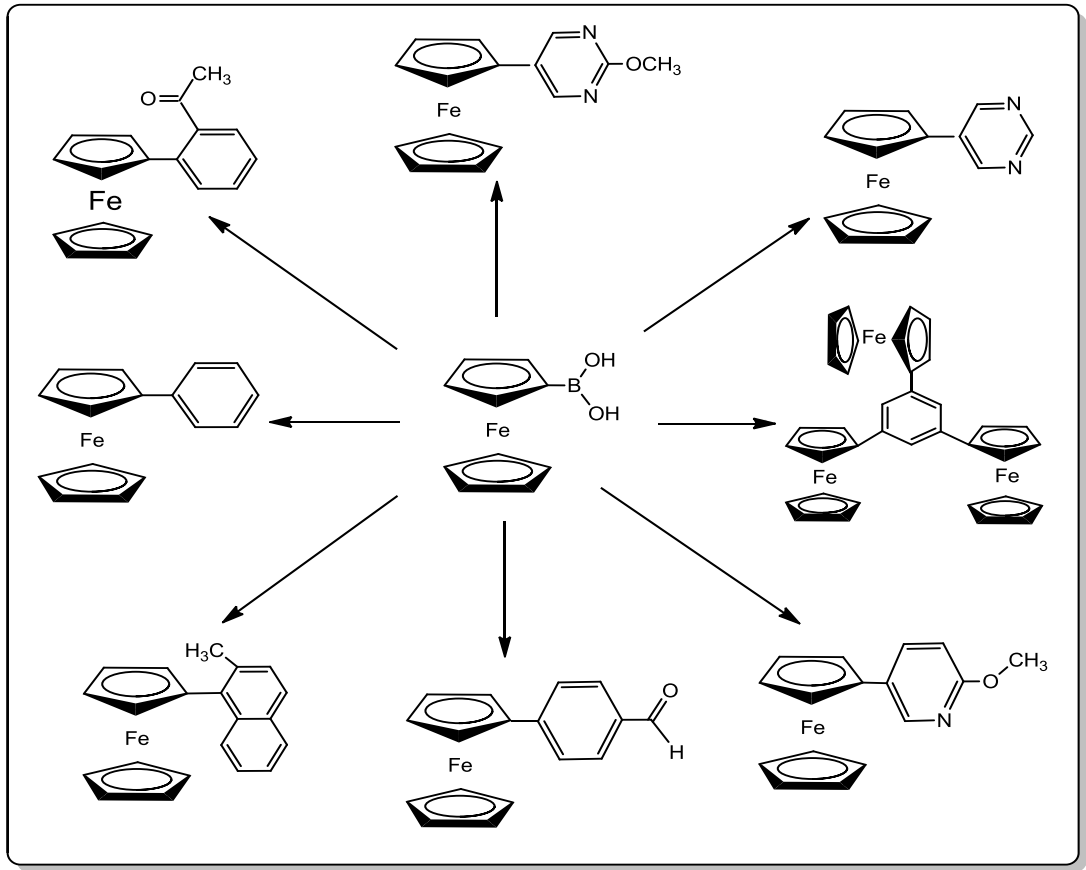
4. SONUÇ

Karbon-karbon bağ oluşumu organik kimyadaki en önemli reaksiyonlardan biridir. Karbon atomu kararlıdır ve bir başka karbon atomuyla kolay kolay reaksiyona girmez. Palladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonunda, karbon atomları paladyum atomu üzerinde bir araya gelmekte ve karbon atomunu aktive etmeye gerek kalmadan az yan ürünlü ve verimli bir reaksiyon gerçekleşmektedir. Heck, Negishi ve Suzuki bu alanda yaptıkları çalışmalarla 2010 Kimya Nobel ödülünü kazanmışlardır.

Bu çalışmada da Suzuki reaksiyonu kullanılmış, aril ve heteroaril ferrosenler sentezlenmiştir.

Ferrosenin yapısının aydınlatılmasından sonra ferrosenin büyüleyici kimyası, çok kısa bir sürede, akademinin ve endüstrinin ilgisini çekmiştir. Bu nedenle, ferrosen türevlerini elde etmek için değişik stratejiler geliştirilmiş ve bu türevler çok çeşitli alanlarda uygulama imkanı bulmuştur. Ferrosenin uygun elektronik özellikleri ve kolay fonksiyonlandırılması sayesinde, bu bileşikler sensörleri de içeren malzeme bilimi, katalizörler, elektroaktif malzemeler ve uzay malzemeleri gibi alanlarda kullanılmaktadır. Ferrosenin sulu ve oksijenli ortamdaki dayanıklılığı, çok çeşitli türevlerine erişilebilirliği ve elektronik özellikleri, ferrosenil bileşiklerini biyolojik uygulamalar için de çok popüler moleküller yapmıştır. Keza, medisinal uygulamalarda ferrosen kullanımı aktif bir araştırma alanıdır. Bazı ferrosen türevlerinin mantar ve bakteriyel enfeksiyonlar, sıtma, HIV virüsü ve kanser gibi çeşitli hastalıklara karşı aktif oldukları yayınlanmıştır.

Bu çalışmada ferrosenboronik asit ile çeşitli aril ya da heteroaril halejenürlerle palladyum katalizli reaksiyonlar sonunda arilferrosenler ve heteroarilferrosenler genelde yüksek verimlerle, turuncu-kırmızı renk tonlarında, katı ya da yağimsı sıvı maddeler olarak elde edilmişlerdir (Şekil 68).



Şekil 68. Sentezlenen Moleküller

Elde edilen ürünlerin verimleri kullanılan halojenüre göre değişmektedir. Halojenür olarak klorür kullanıldığında reaksiyon ya hiç gerçekleşmemekte ya da düşük verimle gerçekleşmektedir. Fonksiyonel grubun halojenüre göre konumu da reaksiyonun verimini etkileyen unsurlardan biridir. Tablo 8’de, yapılan deneylerin verimleri ve fiziksel özellikleri gösterilmektedir:

Ürün	MA (g/mol)	R _f Değeri	Verim(%)	Fiziksel Özellikleri	Erime Noktası (°C)
107	294,13	0.79 (1:2)*	76	turuncu katı madde	91-93
108	264,11	0.30 (1:2)*	98	kırmızı katı madde	99-101
109	630,16	0.43 (1:30)*	7	turuncu yağimsı sıvı madde	-
110	293,15	0.31 (1:5)*	42	turuncu katı madde	58-60
111	290,14	0.48 (1:5)*	72	kırmızı katı madde	130-132
112	326,21	0.92 (1:1)*	66	turuncu sıvı madde	-
113	262,13	0.47 (0:1)*	40	turuncu katı madde	107-109
114	304,16	0.45 (1:5)*	15	kırmızı sıvı madde	-

*ITK’da kullanılan çözücü sistemi oranı, (EtOAc:Hekzan)

Tablo 8. Sentezi yapılan maddelerin verimleri ve fiziksel özellikleri

Bu tez çalışması ile ferrosen kimyasının gelişmesine katkıda bulunulmuş ve yeni türevler elde edilmiştir. İleri çalışmalarda, çeşitli fonksiyonel grup taşıyan konjugatif yapıdaki bu ürünlerin monomerleri hazırlanabilir ve polimerleştirilerek nanoteknoloji alanında veya organometalik kimyada katalizör olarak veya sıvı kristal özelliğe sahip malzemelerin üretiminde kullanılabilirler. Kısacası, ferrosen türevleri çok geniş bir uygulama alanına sahiptirler.

KAYNAKLAR

- [1] Stanford, S.P., Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis, *Tetrahedron*, 54, 3–4, 15, 263–303, 1998.
- [2] Karaaslan, E.Ö., Taksol birimlerin izolasyonu, karakterizasyonu, sentezi ve biarillerin yeni bir yöntemle manganez (III) asetat ortamında sentezlenmesi, Doktora Tezi, ODTU, Ankara, 2001.
- [3] Bringmann, G., Walter, R, Weirich, R., The Directed Synthesis of Biaryl Compounds: Modern Concepts and Strategies, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 29, 9, 977–991, 1990.
- [4] Sainsbury, M., Modern methods of aryl-aryl bond formation, *Tetrahedron*, 36, 23, 3327–3359, 1980.
- [5] Cadogan, J.I.G., Hibbert, P.G., Siddiqui, M.N.U., Smith, D.M., Novel redox reactions of diazonium fluoroborates. Formation of copper salt-azo compound complexes: Water-induced free radical aromatic arylation, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, (20), 2555-62, 1972.
- [6] Korzeniowski, S. H.; Blum, L.; Gokel, G. W., Crown-cation complex effects. VI. A phase transfer catalytic synthesis of unsymmetrical biaryls, *Tetrahedron Letters*, (22), 1871-4, 1977.
- [7] Rosenberg, D.E.; Beadle, J.R.; Korzeniowski, S.H.; Gokel, G.W., Crown cation complex effects. 11. Conversion of arenediazonium tetrafluoroborates into unsymmetrical biaryls using catalysts other than polyethers, *Tetrahedron Letters*, 21(43), 4141-4., 980, 21, 4141, 1980.
- [8] Maggiani, A., Tunul, A., Brun, P., A convenient synthesis of polysubstituted phenylphenols from substituted anilines, *Synthesis*, (6), 631-633, 1997.

- [9] De Luco, G., Renzi, G., Pizzabiocca, A., A new photochemical source of aryl radicals: the photolysis of N-phenyl-N'-sulfinylhydrazine in aromatic solvents, *Chemistry & Industry (London, United Kingdom)*, (24), 899, 1979.
- [10] Widdowson, D. A., Zhang, Y. Z., Unsymmetrical biaryl synthesis. An approach to natural highly functionalized biaryls via palladium-catalyzed coupling, *Tetrahedron*, 42(7), 2111-16, 1986.
- [11] Tamao, K., Kodama, S., Nakajima, I., Kumada, M., Nickel-phosphine complex-catalyzed Grignard coupling. II. Grignard coupling of heterocyclic compounds, *Tetrahedron*, 38(22), 3347-54, 1982.
- [12] Roth, G. P., Farina, V., Optimized Stille coupling reactions catalyzed by palladium on carbon with Cu(I) as cocatalyst, *Tetrahedron Letters*, 36(13), 2191-4, 1995.
- [13] Kang, S., Lee, S., Ryu, H., Palladium- and copper-catalyzed cross-coupling and carbonylative cross-coupling of organotellurium compounds with organostannanes, *Chemical Communications (Cambridge)*, (20), 2117-2118, 1999.
- [14] Kang, S., Ryu, H., Lee, S., Ni(acac)₂-catalyzed cross-coupling and carbonylative cross-coupling of organostannanes with hypervalent iodonium salts, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, (19), 2661-2663, 1999.
- [15] Bailey, T.R., Unsymmetrical heterobiaryl synthesis. A highly efficient palladium catalyzed cross-coupling reaction of heteroaryl trialkylstannanes with aryl halides, *Tetrahedron Letters*, 27(37), 4407-10, 1986.
- [16] Yang Y., Wong, H. N. C., Regiospecific synthesis of 3,4-disubstituted furans. 8. Regiospecific synthesis of 3,4-disubstituted furans and 3-substituted furans using 3,4-bis(tri-n-butylstannyl)furan and 3-(tri-n-butylstannyl)furan as building blocks, *Tetrahedron*, 50(32), 9583-608, 1994.

- [17] Pelter, A., Rowlands, M., Clements, G., Cross-coupling reactions for the preparation of 2-arylfurans, 2-benzylfuran and 2-cinnamylfuran, *Synthesis*, (1), 51-3, 1987.
- [18] Malm, J., Bjork, P., Gronowitz, S., Hornfeldt, A. B., Palladium-catalyzed coupling of heteroaryl alkylstannanes with heteroaryl halides in the presence of silver(I) oxide, *Tetrahedron Letters*, 33(16), 2199-202, 1992.
- [19] Kelly, R.T., Bowyer, M.C., Bhaskar, K.V., Bebbington, D., Garcia, A., Lang, F., Kim M. H., Jette, M. P., A Molecular Brake, *Journal of the American Chemical Society*, 116(8), 3657-8, 1994.
- [20] Fan, Y., Haseltine, J., 1,3,5-Tripyridylbenzenes via threefold Stille couplings, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 36(4), 869-872, 1999.
- [21] Miyaura, N., Suzuki, A., Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (19), 866-7, 1979.
- [22] Saygili, N., New pyridinylboronic acid and new heterobiaryls via cross-coupling reactions of pyridinylboronic acids with heteroaryl halides, *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 31 (2), 85-96, 2011.
- [23] Saygili, N., Batsanov, A.S., Bryce, M.R., 5-Pyrimidylboronic acid and 2-methoxy-5-pyrimidylboronic acid: new heteroarylpyrimidine derivatives via Suzuki cross-coupling reactions, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2(6), 852-857, 2004.
- [24] Thompson, A.E., Batsanov, A.S., Bryce, M.R., Saygili, N., Parry, P.R, Tarbit, B., 2-Ethoxy-3-pyridylboronic acid: a versatile reagent for the synthesis of highly-functionalized 3-aryl/heteroaryl-pyridines via Suzuki cross-coupling reactions, *Tetrahedron*, 61(21), 5131-5135, 2005.

- [25] Miller, R.B., Dugar, S., Stoichiometric synthesis of unsymmetrical mononitrobiphenyls via the palladium-catalyzed cross-coupling of arylboronic acids with aryl bromides, *Organometallics*, 3(8), 1261-3, 1984.
- [26] Leadbeather, N.E., Resouley, S.M., Suzuki aryl couplings mediated by phosphine-free nickel complexes, *Tetrahedron*, 55(40), 11889-11894(6), 1999.
- [27] Wolfe, J.P., Singer, R.A., Yang, B.H., Buchwald, S.L., Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions, *Journal of the American Chemical Society*, 121(41), 9550-9561, 1999.
- [28] Müller, W., Lowe, D. A., Neijit, H., Urwyler, S., Herrling, P. L., Blaser, D., Seebach, D., *Helvetica Chimica Acta*, 75, 855, 1992.
- [29] Gronowitz, S., Hörnfeldt, A. B., Kristjansson, V., Musil, T., *Chemica Scripta*, 37, 2814, 1989.
- [30] Unrau, C.M., Campbell, M.G., Snieckus, V., Directed ortho metalation. Suzuki cross coupling connections. Convenient regiospecific routes to functionalized m- and p-teraryls and m-quinquearyls, *Tetrahedron Letters*, 33(20), 2773-6, 1992.
- [31] Chowdhury, S., Georghiou, P.E., Palladium catalyzed cross-coupling between phenyl- or naphthylboronic acids and benzylic bromides, *Tetrahedron Letters*, 40(43), 7599-7603, 1999.
- [32] Lepifre, F., Buon, C., Rabot, R., Bouyssou, P., Coudert, G., Palladium-catalyzed coupling of vinyl phosphates with aryl or heteroaryl boronic acids. Application to the synthesis of substituted nitrogen containing heterocycles, *Tetrahedron Letters*, 40(35), 6373-6376, 1999.
- [33] Mederski, W.W.K.R., Lefort, M., Germann, M., Kux, D., N-Aryl heterocycles via coupling reactions with arylboronic acids, *Tetrahedron*, 55(44), 12757-12770, 1999.

- [34] Suzuki, A., Organoboron compounds in new synthetic reactions, *Pure and Applied Chemistry*, 57(12), 1749-58, 1985.
- [35] Stille, J.K., Lau, K.S.Y., Mechanisms of oxidative addition of organic halides to Group 8 transition-metal complexes, *Accounts of Chemical Research*, 10(12), 434-42, 1977.
- [36] Casado, A.L., Espinet, P., On the Configuration Resulting from Oxidative Addition of RX to Pd(PPh₃)₄ and the Mechanism of the cis-to-trans Isomerization of [PdRX(PPh₃)₂] Complexes (R = Aryl, X = Halide), *Organometallics*, 17(5), 954-959, 1998.
- [37] Matos, K., Soderquist, J.A., Alkylboranes in the Suzuki-Miyaura Coupling: Stereochemical and Mechanistic Studies, *Journal of Organic Chemistry*, 63(3), 461-470, 1998.
- [38] Miyaura, N., Suzuki, A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, *Chemical Reviews (Washington, D. C.)*, 95(7), 2457-83, 1995.
- [39] Kealy, T.J., Pauson, P.L., A new type of organo-iron compound, *Nature (London, United Kingdom)*, 168, 1039-40, 1951.
- [40] Miller, S.A., Tebboth, J.A., Tremaine, J.F., Dicyclopentadienyliron, *Journal of the Chemical Society*, 632-5, 1952.
- [41] Laszlo, P., Hoffmann, R., Ferrocene: ironclad history or Rashomon tale?, *Angewandte Chemie, International Edition*, 39(1), 123-124, 2000.
- [42] Werner, H., At Least 60 Years of Ferrocene: The Discovery and Rediscovery of the Sandwich Complexes, *Angewandte Chemie, International Edition*, 51(25), 6052-6058, 2012.
- [43] Togni, A.; Hayashi, T., Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science, *Organic Synthesis, Material Science*, Weinheim - New York Basel - Cambridge -Tokyo, 1995.

- [44] Beer, P.D., Transition metal and organic redox-active macrocycles designed to electrochemically recognize charged and neutral guest species, *Advances in Inorganic Chemistry*, 39, 79-157, 1992.
- [45] Beer, P., Smith, D.K., Anion binding and recognition by inorganic based receptors, *Progress in Inorganic Chemistry*, 46, 1-96, 1997.
- [46] Wang J., Jiang M., Fortes A., Mukherjee B., New label-free DNA recognition based on doping nucleic-acid probes within conducting polymer films, *Analytica Chimica Acta*, 402(1-2), 7-12, 1999.
- [47] Wang, Z., Chen, K., Tian, H., Intramolecular fluorescence quenching in ferrocene-naphthalimide dyads, *Chemistry Letters*, (5), 423-424, 1999.
- [48] Miller, J.S., Epstein A.J., Organic and organometallic molecular magnetic materials: designer magnets, *Angewandte Chemie*, 106(4), 399-432, 1994.
- [49] Cass, A.E.G., Davis, G., Francis, G.D., Hill, H.A.O., Aston, W.J., Higgins, I.J., Plotkin, E.V., Scott, L.D.L., Turner, A.P.F., Ferrocene-mediated enzyme electrode for amperometric determination of glucose, *Analytical Chemistry*, 56(4), 667-71, 1984.
- [50] Nagata, R., Yokoyama, K., Durliat, H., Comtat, M., Clark, S.A., Karube, I., An enzyme-containing ink for screen-printed glucose sensors, *Electroanalysis*, 7(11), 1027-31, 1995.
- [51] Razumiene, J., Vilkanauskite, A., Gureviciene, V., Laurinavicius, V., Roznyatovskaya, N.V., Ageeva, Y.V., Reshetova, M.D., Ryabov, A.D., New bioorganometallic ferrocene derivatives as efficient mediators for glucose and ethanol biosensors based on PQQ-dependent dehydrogenases, *Journal of Organometallic Chemistry*, 668(1-2), 83-90, 2003.
- [52] Misterkiewicz, B., Salmain, M. Jaouen, G., Site-selective and covalent labelling of the cysteine-containing peptide glutathione with a ferrocenyl group, *Tetrahedron Letters*, 45(40), 7511-7513, 2004.

- [53] Biot, C., Delhaes, L., Maciejewski, L.A., Mortuaire, M., Camus, D., Dive, D., Brocard, J.S., Synthetic ferrocenic mefloquine and quinine analogues as potential antimalarial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(7 & 8), 707-714, 2000.
- [54] Duivenvoorden, W.C.M., Liu, Y.N., Schatte, G.; Kraatz, H.B., Synthesis of redox-active ferrocene pyrazole conjugates and their cytotoxicity in human mammary adenocarcinoma MCF-7 cells, *Inorganica Chimica Acta*, 358(11), 3183-3189, 2005.
- [55] Osella, D., Ferrali, M., Zanello, P., Laschi, F., Fontani, M., Nevri, C., Cavigliolo, G., On the mechanism of the antitumor activity of ferrocenium derivative, *Inorganica Chimica Acta*, 306(1), 42-48, 2000.
- [56] Vessieres, A., Top, S., Pigeon, P., Hillard, E., Boubeker, L., Spera, D., Jaouen, G., Modification of the estrogenic properties of diphenols by the incorporation of ferrocene. Generation of antiproliferative effects in vitro, *Journal of medicinal chemistry*, 48(12), 3937-40, 2005.
- [57] Hartinger, C.G., Nazarov, A.A., Arton, V.B., Giester, G., Jakupec, M., Galanski, M., Keppler, B.K., Novel glucose-ferrocenyl derivatives: synthesis and properties, *New Journal of Chemistry*, 26(6), 671-673, 2002.
- [58] Snegur, L.V., Simenel, A.A., Nekrasov, Y.S., Morzova, E.A., Starikova, Z.A., Perehudova, S.M., Kuzmenko, Y.V., Babin, V.N., Ostrovskaya, L.A., Synthesis, structure and redox potentials of biologically active ferrocenylalkyl azoles, *Journal of Organometallic Chemistry*, 689(15), 2473-2479, 2004.
- [59] Wasi, N., Singh, H.B., Gajanana, A., Raichowdhary, A.N., Synthesis of metal complexes of antimalarial drugs and in vitro evaluation of their activity against *Plasmodium falciparum*, *Inorganica Chimica Acta*, 135(2), 133-7, 1987.

- [60] Top, S., Tang, J., Vessieres, A., Carrez, C., Provot, C., Jaouen, G., Ferrocenyl hydroxytamoxifen: a prototype for a new range of estradiol receptor site-directed cytotoxics, *Chemical Communications (Cambridge)*, (8), 955-956, 1996.
- [61] Top, S., Vessieres, A., Leclercq, G., Quivy, J., Tang, J., Vaissermann, J., Huche, M., Jaouen, G., Synthesis, biochemical properties and molecular modeling studies of organometallic specific estrogen receptor modulators (SERMs), the ferrocifens and hydroxyferrocifens: Evidence for an antiproliferative effect of hydroxyferrocifens on both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cell lines, *Chemistry--A European Journal*, 9(21), 5223-5236, 2003.
- [62] Fang, J., Jin, Z., Li, Z., Liu, W., Synthesis, structure and antibacterial activities of novel ferrocenyl-containing 1-phenyl-3-ferrocenyl-4-triazolyl-5-aryl-dihydropyrazole derivatives, *Journal of Organometallic Chemistry*, 674(1-2), 1-9, 2003.
- [63] Mourgues, S., Serra, D., Lamy, F., Vincendeau, S., Daran, J., Manoury E., Gouygou, M., Chiral [(dialkylamino)methyl](phospholyl)ferrocene ligands as a new class of 1,2-disubstituted ferrocene ligands, *European Journal of Inorganic Chemistry*, (15), 2820-2826, 2003.
- [64] Long, B., Yang, Y., Wang, L., He, W., Xiang, J., Convenient and Efficient Palladium-Catalyzed Coupling Reaction Between Ferroceneboronic Acid and Organic Triflates, *Synthetic Communications*, 40(8), 1202-1208, 2010.
- [65] Ornelas, C., Application of ferrocene and its derivatives in cancer research, *New Journal of Chemistry*, 35(10), 1973-1985, 2011.
- [66] Liu, C., Guo, Y., Xu, Q., Liang, Y., Ma, Y., Synthesis of 1,2-disubstituted ferrocene containing a heteroaryl group, *Synthetic Communications*, 30(24), 4405-4410, 2000.

- [67] Hillard, E.,A., Vessie`res A., Jaouen, G., Ferrocene functionalized endocrine modulators as anticancer agents, *Topics in Organometallic Chemistry*, 32 (Medicinal Organometallic Chemistry), 81-117, 2010.
- [68] Biot, C., François, N., Maciejewski, L., Brocard, J., Poulain, D., Synthesis and antifungal activity of a ferrocene-fluconazole analogue, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10(8), 839-841, 2000.
- [69] Zhang, J., Preparation, characterization, crystal structure and bioactivity determination of ferrocenyl-thiazoleacylhydrazones, *Applied Organometallic Chemistry*, 22(1), 6-11, 2008.
- [70] Kondapi, A.K., Satyanarayana, N., Saikrishna, A.D., A study of the topoisomerase II activity in HIV-1 replication using the ferrocene derivatives as probes, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 450(2), 123-132, 2006.
- [71] Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L.A., Brocard, J.S., Domarle, O., Blampain, G., Millet, P., Georges, A.J., Abessolo, H., Dive, D., Lebibi, J., Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of a New Ferrocene-Chloroquine Analog, *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(23), 3715-3718, 1997.
- [72] Itoh, T., Shirakami, S., Ishida, N., Yamashita, Y., Yoshida, T., Kim, H.-S., Wataya, Y., Synthesis of novel ferrocenyl sugars and their antimalarial activities, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10(15), 1657-1659, 2000.
- [73] L.X.; Hou X. L., Chiral ferrocenes in asymmetric catalysis, *Wiley-VCH: Weinheim*, 2010.
- [74] Togni, A.; Hayashi, T., Ferrocenes, Homogeneous Catalysis-Organic Synthesis-Materials Science, *VCH: Weinheim*, 1995.

- [75] Van Staveren, D.R., Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene, *Chemical Reviews (Washington, DC, United States)*, 104(12), 5931-5985, 2004.
- [76] Hudson, S.A., Maitlis, P.M., Calamitic metallomesogens: metal-containing liquid crystals with rodlike shapes *Chemical Reviews (Washington, DC, United States)*, 93(3), 861-85, 1993.
- [77] Mooney, A., Corry, A.J., O'Sullivan, D., Rai, D.K., Kenny, P.T.M., The synthesis, structural characterization and in vitro anti-cancer activity of novel N-(3-ferrocenyl-2-naphthoyl) dipeptide ethyl esters and novel N-(6-ferrocenyl-2-naphthoyl) dipeptide ethyl esters, *Journal of Organometallic Chemistry*, 694(6), 886-894, 2009.
- [78] Guillaneux, D., Kagan, H.B., High Yield Synthesis of Monosubstituted Ferrocenes, *Journal of Organic Chemistry*, 60(8), 2502-5, 1995.
- [79] Imrie, C., Loubser, C., Engelbrecht, P., McClelland, C.W., The use of a modified Suzuki reaction for the synthesis of monoarylferrocenes, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, (17), 2513-2523, 1999.
- [80] Stepnicka, P., Schulz, J., Klemann, T., Siemeling, U., Cisarova, I., Synthesis, Structural Characterization, and Catalytic Evaluation of Palladium Complexes with Homologous Ferrocene-Based Pyridylphosphine Ligands, *Organometallics*, 29(14), 3187-3200, 2010.
- [81] Li, S., Wang, Z., Wei, Y., Wu, C., Gao, S., Jiang, H., Zhao, X., Yan, H., Wang, X., Antimicrobial activity of a ferrocene-substituted carborane derivative targeting multidrug-resistant infection, *Biomaterials*, 34(4), 902-911, 2013.
- [82] Chen, S., An, Z., Guo, Y., Li, B., Convenient synthesis of monosubstituted arylferrocenes using PEG-1000 as phase-transfer catalyst, *Synthetic Communications*, 41(24), 3671-3677, 2011.