

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HETEROARİL FERROSENİL BİLEŞİKLERİNİN SUZUKİ ÇAPRAZ
KENETLENME REAKSİYONU İLE SENTEZİ

MİKDAT ACER

OCAK 2014

Kimya Anabilim Dalında Mikdat ACER tarafından hazırlanan HETEROARİL FERROSENİL BİLEŞİKLERİNİN SUZUKİ ÇAPRAZ KENETLENME REAKSİYONU İLE SENTEZİ adlı Yüksek Lisans Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Muzaffer CAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin **Yüksek Lisans Tezi** olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylarım.

Doç. Dr. Mustafa TOMBUL
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Mustafa TOMBUL

Doç. Dr. Adnan BULUT

Doç. Dr. Mustafa TÜRK

..... / / 2014

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

Doç. Dr. E. Kemal YILDIRIM
Fen Bilimleri Enstitü Müdürü

ÖZET

HETEROARİL FERROSENİL BİLEŞİKLERİNİN SUZUKİ ÇAPRAZ KENETLENME REAKSİYONU İLE SENTEZİ

ACER, Mikdat

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Mustafa TOMBUL

Ocak 2014, 98 sayfa

Bu tezde sunulan araştırma, aril/heteroaril ferrosenil bileşiklerinin paladyum katalizörü varlığında Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu ile sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesine yöneliktir.

Çalışmanın birinci bölümünde dokuz adet yeni aril/heteroaril ferrosenil bileşiği sentezlendi. Sentezlenen ürünlerin saflaştırılmaları kolon kromatografisi ile yapıldıktan sonra spektroskopik yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve FT-IR) yapıları aydınlatıldı. Analitik ve spektroskopik verilerden elde edilen sonuçlara göre, diğer ferrosenil türevlerinin benzer yöntemlerle sentezlenebilir olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın ikinci bölümünde altı ferrosenil kompleksi üzerinde biyolojik aktivite çalışması gerçekleştirildi. Biyolojik aktivite çalışmalarında, sitotoksik etkiler WST-1 metodu ile, apoptoz ve nekroz ise çift boyama metodu ile belirlendi. Mevcut verilere göre incelenen ferrosen komplekslerinin sağlıklı hücrelere zarar vermeksizin kanser hücrelerinin yok edilmesinde kullanılamayacağı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Ferrosen, Ferrosen Boronik Asit, Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları, Suzuki Reaksiyonu, Biyolojik Aktivite.

ABSTRACT

THE SYNTHESIS OF HETEROARYL FERROCENYL COMPOUNDS BY SUZUKI CROSS-COUPLING REACTION

ACER, Mikdat

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, M.Sc.Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mustafa TOMBUL

January 2014, 98 Pages

The research presented in this thesis is directed to the synthesis of aryl/heteroaryl ferrocenyl compounds by Suzuki cross-coupling reaction in the presence of palladium catalyst and investigate their biological activities.

In the first part of the study, nine novel aryl/heteroaryl ferrocenyl compounds were synthesized. Synthesized products were purified by flash column chromatography and after wonds their structures were clarified by spectroscopic methods ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and FT-IR). Based on the results from analytical and spectroscopic data, it is thought that other ferrocenyl derivatives can be synthesized by similar methods.

In the second part of the study biological activity studies were accomplished on six ferrocenyl complexes. In biological activity studies, cytotoxicities were determined by WST-1 method, apoptosis and necrosis were determined by double staining method. Consequently, from the data obtained so for, it was detected that ferrocenyl complexes examined can not be used in the cells annihilation of cancer cells without harming healthy cells.

Key Words: Ferrocene, Ferrocene Boronic Acid, Cross Coupling Reactions, Suzuki Reaction, Biological Activity.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında eşsiz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışma boyunca karşılaştığım problemlerin çözümünde, maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen, çalışmanın sonuçlanmasında gayretleri çok fazla olan danışman hocam saygıdeğer Doç. Dr. Mustafa TOMBUL'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, bilimsel çalışma yöntemini öğreten, tezimin başlangıcından sonuna kadar büyük bir sabır, fedakârlık ve emekle tezimde bana destek olan, hakkını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim çok kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Adnan BULUT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mustafa TÜRK ve Uzman Esra ARAT'a en kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana emeği çok fazla geçen ayrıca her an yanımda olan çok sevdiğim eşim Raziye ACER'e sonsuz teşekkür ederim.

Her türlü desteğini hayatımın hiçbir aşamasında bırakmayan aileme de çalışmamın sonuçlanmasında gösterdikleri emekler için minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Paladyum Metal Katalizli Organik Sentez.....	3
1.1.1. Paladyum Katalizli Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu	3
1.1.2. Paladyum Katalizörü.....	4
1.1.3. Pd ve Pd-C Bağının Karakteristik Özellikleri.....	5
1.1.4. Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları)	6
1.1.4.1. Pd(0) Kompleksleri	6
1.1.4.2. Pd(II) Kompleksleri	6
1.1.4.3. Ligandlar	7
1.2. Paladyum Katalizörlü Yöntemler.....	7
1.2.1. Giriş.....	7
1.2.2. Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları	8
1.2.2.1. Kharasch Reaksiyonu.....	8
1.2.2.2. Stille Reaksiyonu	8
1.2.2.3. Negishi Reaksiyonu	9
1.2.2.4. Heck Reaksiyonu	9
1.2.2.5. Sonogashira Reaksiyonu	10
1.2.2.6. Kumada Reaksiyonu	10
1.2.2.7. Tsuji-Trost Reaksiyonu.....	11
1.2.2.8. Suzuki Reaksiyonu.....	11

1.2.3. Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar	12
1.2.3.1. Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı).....	14
1.2.3.2. Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu.....	15
1.2.3.3. Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma	18
1.2.3.4. Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı	20
1.2.3.5. Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması.....	21
1.2.3.5.1. β -Eliminasyonu (Dehidropaladasyon)	21
1.2.3.5.2. β -Heteroatom ve β -Karbon Eliminasyonu	22
1.2.3.5.3. İndirgen Eliminasyon	23
1.2.3.5.4. Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak	24
1.3. Organik Sentezlerde Paladyum Katalizli Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu	25
1.3.1. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu	25
1.3.2. Suzuki Reaksiyonunun Mekanizması	26
1.3.2.1. Oksidatif Katılma	27
1.3.2.2. Metale Geçiş.....	28
1.3.2.3. İndirgen Eliminasyon	28
1.3.3. Suzuki Reaksiyonunu Etkileyen Koşullar.....	29
1.3.3.1. Substrat Etkisi	29
1.3.3.2. Halojen Etkisi.....	30
1.3.3.3. Ligand Etkisi	30
1.3.3.4. Baz Etkisi	35
1.3.3.5. Katkı Maddelerinin Etkisi	36
1.3.3.6. Çözücü Türü ve Sıcaklık Etkileri.....	37
1.3.3.7. Basınç ve Mikrodalga Isıtma Etkileri	37
1.3.4. Paladyum Katalizörlüğünde Çapraz Kenetlenmelerde Uygulama.....	38
1.4. Biyolojik Aktivite İncelenmesinde Kullanılan Testler	42
1.4.1. Sitotoksisite Testleri.....	42

1.4.2. WST-1 Testi	42
1.4.3. Apoptoz	43
1.4.4. Nekroz	44
1.4.5. Apoptozisin ve Nekrozun Saptanmasında Kullanılan Yöntemler	45
1.4.5.1. Kaspazlar	45
1.4.5.2. Floresan Mikroskopi	45
2. MATERYAL VE YÖNTEM	46
2.1. Ferrosenil Heteroaril Bileşiklerinin Sentezi için Genel Metot	47
2.2. Biyolojik Aktivite İncelenme Metotları	47
2.2.1. Hücrelerin Kültürde Çoğaltılması	47
2.2.2. WST-1 Metodu ile Sitotoksitenin Tespiti	48
2.2.3. İkili Boyama Metodu ile Apoptozun ve Nekrozun Belirlenmesi	49
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	50
3.1. Sentezlenen Ferrosen Bileşikleri	50
3.2. Ferrosenil Benzen Bileşiğinin Sentezi	51
3.3. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin Sentezi	54
3.4. 2-Brom 5-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin Sentezi	56
3.5. 3-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin Sentezi	59
3.6. 4-Ferrosenil 1-Metil 1-H Pirazol Bileşiğinin Sentezi	61
3.7. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiğinin Sentezi	64
3.8. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşiğinin Sentezi	66
3.9. Ferrosenil Pirazin Bileşiğinin Sentezi	69
3.10. 2- Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşiğinin Sentezi	71
3.11. Biyolojik Aktivite Sonuçları	74
3.11.1. Toksikite Sonuçları	74
3.11.2. Apoptotik ve Nekrotik İndeks Sonuçları	75
4. SONUÇLAR	80
KAYNAKLAR	81

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Katalizörlerin Genel Türleri	3
1.2. Çeşitli C–C Bağ Oluşum Reaksiyonları.....	7
1.3. Kharasch Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu	8
1.4. Stille Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	9
1.5. Negishi Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	9
1.6. Heck Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	10
1.7. Sonogashira Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu	10
1.8. Kumada Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu.....	11
1.9. Tsuji-Trost Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu	11
1.10. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu	12
1.11. Paladyum Katalizli Genel Çevrim	13
1.12. Pd(II) Komplekslerine Alkil Transferi.....	14
1.13. Pd(0) ve Pd(II)'nin Kompleks Oluşumları.....	15
1.14. Pd-Ligand İçerisine Organik Molekülün Yerleşmesi	16
1.15. Pd-Ligand İçerisine Karbonil Yerleşmesi ve Alkil Göçü	17
1.16. İki Dişli Trans- Yapının Cis- Kompleks Yapıya Dönüşümü	17
1.17. Pd(II) Kompleks Yapıya Nükleofilik Katılma.....	18
1.18. π -Alkil-Pd(II) Kompleksine Nükleofilik Katılma ve Pd(0) Oluşumu	19
1.19. Nükleofil Yanında Pd(II) Koordine 1,3-Dien Kompleksinin Oluşumu.....	20
1.20. Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı	21
1.21. Pd(II) π -Alkil Kompleksinin Eliminasyonu ve Pd(0) Dönüşüm Dengesi	21
1.22. β -heteroatom ve Karbon Eliminasyonunun Genel Gösterimi.....	22
1.23. Açıl Paladyum Kompleksinin İndirgen Eliminasyonu	23
1.24. Paladyum Dietil Kompleksinin İndirgen Eliminasyonu	23
1.25. Karbonilasyon Reaksiyonunda Alkolün Tuzak Etkisi	24
1.26. Suzuki Reaksiyonunun Genel Temsili	25
1.27. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu İçin Genel Katalitik Döngü	26
1.28. Oksidatif Katılma	27

1.29. Karbon-Halojen Bağının Bölünerek Oksidatif Katılması.....	27
1.30. Metale Geçiş.....	28
1.31. İndirgeyici Eliminasyon.....	28
1.32. Literatürden Aril Klorürlü Suzuki Reaksiyonu Örneği.....	31
1.33. Suzuki Reaksiyonunda Kullanılan Farklı Tür Ligandlar ve Paladyum Kompleksleri.....	33
1.34. Metale Transferde Bazın Rolü.....	36
1.35. Doğal Ürün Sentezinde Heck Reaksiyon Örnekleri.....	38
1.36. Negishi Kenetlenmesi İle Bir Pumiliotoxin Sentezi.....	39
1.37. Verimli Bir Suzuki Kenetlenmesi İle Bir (+)-Dyemicin Sentezi.....	39
1.38. Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları İle Hennoxazole A ve Dragmacidin F Sentezi.....	40
1.39. Prosulfuron® Sentezi İçin Bir Sanayi Süreci.....	41
1.40. DVS-bis-BCB (Cyclotene®), 5-HT _{1A} Agonist ve Boscalid.....	41
1.41. Apoptoza Uğramış Hücreler.....	44
1.42. Nekroza Uğramış Hücreler.....	44
1.43. Hoechst Boyası.....	45
3.1. Sentezlenen Ferrosen Bileşikleri.....	50
3.2. Ferrosenil Benzen Bileşiğinin Sentez Tepkimesi.....	51
3.3. Ferrosenil Benzen Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	52
3.4. Ferrosenil Benzen Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	53
3.5. Ferrosenil Benzen Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	53
3.6. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin Sentez Tepkimesi.....	54
3.7. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	55
3.8. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	55
3.9. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	56
3.10. 2-Brom 5-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin Sentez Tepkimesi.....	56
3.11. 2-Brom 5 – Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	57
3.12. 2–Brom 5–Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	58
3.13. 2–Brom 5–Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	58
3.14. 3-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin Sentez Tepkimesi.....	59
3.15. 3-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	60

3.16. 3-Ferrosenil Tiyofen Bileşiminin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	60
3.17. 3-Ferrosenil Tiyofen bileşiminin FT-IR Spektrumu	61
3.18. 4-Ferrosenil 1-Me 1-H Pirazol Bileşiminin Sentez Tepkimesi.....	61
3.19. 4-Ferrosenil 1-Metil 1-H Pirazol Bileşiminin ¹ H-NMR Spektrumu.....	62
3.20. 4-Ferrosenil 1-Metil 1-H Pirazol Bileşiminin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	63
3.21. 4-Ferrosenil 1-Metil 1-H Pirazol Bileşiminin FT-IR Spektrumu	63
3.22. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiminin Sentez Tepkimesi	64
3.23. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiminin ¹ H-NMR Spektrumu.....	65
3.24. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiminin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	65
3.25. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiminin FT-IR Spektrumu	66
3.26. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşiminin Sentez Tepkimesi.....	66
3.27. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşiminin ¹ H-NMR Spektrumu	67
3.28. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşiminin ¹³ C-NMR Spektrumu	68
3.29. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşiminin FT-IR Spektrumu	68
3.30. Ferrosenil Pirazin Bileşiminin Sentez Tepkimesi	69
3.31. Ferrosenil Pirazin Bileşiminin ¹ H-NMR Spektrumu	70
3.32. Ferrosenil Pirazin Bileşiminin ¹³ C-NMR Spektrumu	70
3.33. Ferrosenil Pirazin Bileşiminin FT-IR Spektrumu	71
3.34. 2-Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşiminin Sentez Tepkimesi.....	71
3.35. 2- Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşiminin ¹ H-NMR Spektrumu	72
3.36. 2- Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşiminin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	73
3.37. 2- Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşiminin FT-IR Spektrumu.....	73
3.38. L929 Fibroblast Hücre Hattında Farklı Konsantrasyonlarda (1,56-100 µg/ml) Uygulanan MTF 35, 40, 42,44, 49, 50'nin Sitotoksisite Grafiği.	74
3.39. MCF-7 Hücre Hattında Farklı Konsantrasyonlarda (1,56-100 µg/mL) Uygulanan MTF 35, 40, 42, 44, 49, 50'nin Sitotoksisite Grafiği.	75
3.40. Kimyasallar İle Etkileştirilmiş Fibroblast Hücrelerinin Floresan İverted Mikroskop Fotoğrafları.	77
3.41. Kimyasallar İle Etkileştirilmiş MCF-7 Kanser Hücrelerinin Floresan İverted Mikroskop Fotoğrafları.	79

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Paladyumun Yükseltgenme Basamakları.....	5
1.2. Paladyumun Katalizleme Basamakları	12
1.3. Aril Klorürlü Suzuki Reaksiyonuna Literatürden Örnekler	34
3.1. Sentezlenen Ferrosen Bileşiklerinin Verimleri	51
3.2. Kimyasalların L929 Fibroblast Hücreler ile Etkileştirilmesi Sonucu Elde Edilen % Apoptotik–Nekrotik İndeks Sonuçları.....	76
3.3. Kimyasalların MCF-7 Hücreleri İle Etkileştirilmesi Sonucu Elde Edilen % Apoptotik–Nekrotik İndeks Sonuçları.	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
IR	Kızıl Ötesi Spektroskopisi
σ	Sigma
Me	Metil
Et	Etil
X	Halojen
Ar	Aromatik Grup
İTK	İnce tabaka kromatografisi
THF	Tetrahidrofuran
DCM	Diklormetan
mL	Mililitre
Ph	Fenil
TBAB	Tetrabütil amonyum bromür
OTf	Triflorometan sülfonat
PPh ₃	Trifenil fosfin
dba	Dibenziliden aseton
OAc	Asetat
dppb	1,4-bis(difenilfosfino) bütan
dppe	1,2-bis(difenilfosfino) etan
OTs	Trikloro(oktadesil) silan
PCy ₃	Trisikloheksil fosfin
PPh ₃	Trifenil fosfin
dppf	Difenilfosfino ferrosen
NHC	N-heterosiklik karben
NHCs	N-heterosiklik karben kompleksi
EWG	Elektron çekici gruplar
DME	Dimetoksi etan

s (NMR)	Tekli (singlet) sinyal
d (NMR)	İkili (dublet) sinyal
dd (NMR):	İkilinin ikilisi (dubletin dubleti) sinyal
t (NMR)	Üçlü (triplet) sinyal
m (NMR)	Çoklu (multiplet) sinyal
δ (NMR)	Kimyasal kayma
J (NMR)	Etkileşme sabiti
z (FT-IR)	Zayıf
k (FT-IR)	Kuvvetli
o (FT-IR)	Orta

1. GİRİŞ

Paladyumla katalizlenen Suzuki reaksiyonu biaril bileşiklerinin sentezi için kullanılan en güçlü metotlardan biridir ki bu bileşikler çok sayıda tarım kimyasalları, tıbbi ilaçlar, doğal ürünler, polimerler, gelişmiş materyaller, sıvı kristaller ve ligandların temelini oluşturur.

Fosfin/Pd kompleksleri bu reaksiyonlar için kullanılan ortak katalizörlerdir (Miyaura ve Suzuki, 1995). Sterik etkiye sahip, elektronca zengin fosfinler, örneğin tri tert-bütül fosfin, çeşitli substratlar için yüksek çapraz kenetlenme aktivitesine sahiptir (Bellina, 2004; Christmann, 2005; Kirchhoff, 2002; Littke ve Fu, 1998; Nishiyama, 1998; Shen 1997). Bununla birlikte, pekçok fosfin kompleksinin yükseltgenmesini önlemek için havasız ortam gerekir ve yüksek sıcaklıklarda P-C bağ bozulması mümkündür (Yu ve Ark., 2006).

Çapraz kenetlenme reaksiyonlarında fosfin ligandlarına alternatif olarak, büyük ölçüde palladasiklik ve Pd-N-heterosiklik karben komplekslerinin bazı türleri kullanılmaktadır (Albisson ve Ark., 1998; Arduengo ve Ark., 1992; Bedford ve Ark., 2003; Botella ve Najera, 2002; Böhm ve Ark., 2000; Frisch ve Ark., 2004; Gong ve Ark., 2005; Hermann ve Böhm, 1999; Hermann ve Ark., 1999; Hermann ve Ark., 2003; Selvakumar ve Ark., 2002; Ohff ve Ark., 1999; Zim ve Ark., 2000).

Yüksek aktivite ve seçiciliklerine rağmen, homojen katalizör sistemleri, reaksiyon karışımından ayırıp tekrar tekrar reaksiyonlarda kullanmak zordur. Paladyum ve ligandların endüstriyel kullanımını ciddi biçimde sınırlandıran, birçok durumda pahalı ve zehirli olmalarıdır. Bu yönüyle, heterojen katalizörler, reaksiyon sonrasında geri kazanıldığı ve birkaç kez çok yüksek verim elde etmek için yeniden kullanılabilir olduğundan dolayı homojen işlemlere bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır (Kotha ve Ark., 2002; Ruiz ve Ark., 2006).

Heterojen katalizör sistemleri ile ilgili çalışmalar arasında, Suzuki-Miyaura reaksiyonu için geri kazanılabilir katalizörler, paladyum katalizörünün sıvı fazına ve

çözünmeyen destek sistemlerine sabitlenmesi ile elde edilmiştir (Dupuis ve Ark., 2001; Li ve Ark., 2005; Mathews ve Ark., 2000; McNulty ve Ark., 2002; Okubo ve Ark., 2002). Bu destek sistemleri arasında inorganik oksitler (Kabalka ve Ark., 1999; Kabalka ve Ark., 2003), karbon (Arvela ve Leadbeater, 2005; Conlon ve Ark., 2003; Leblond ve Ark., 2001; Mori ve Seki, 2002; Sakurai ve Ark., 2002; Tagata ve Ark., 2003), kil (Varma ve Ark., 1999), polimerler (Bedford ve Ark., 2005; Hu ve Ark., 2003; Wang ve Ark., 2004), silika (Baleizao ve Ark., 2003; Baleizao ve Ark., 2004; Bedford ve Ark., 2005; Blanco ve Ark., 2006; Paul ve Clark, 2003; Yamada ve Ark., 2003), hidrotalsit (Ruiz ve Ark., 2006), sepiyolit (Corma ve Ark., 2004; Shimizu ve Ark., 2004), dendrimer (Dahan ve Portnoy, 2003), reçine (Inada vd., 2000; Uozumi ve Ark., 1999; Phan ve Ark., 2004), katmanlı çift hidroksitler (Choudary ve Ark., 2002), kitosan (Hardy ve Ark., 2004) ve peroksitler (Smith ve Ark., 2003) sayılabilir.

Yukarıda sözü edilen heterojen katalizörlere ek olarak, zeolitlerde çok iyi destek materyalleridir. Çünkü zeolitler, Pd türlerinin kapsüllenmesi için yüksek spesifik yüzey alanına ve iyi tanımlanmış mikro gözeneklere ve mezo-gözeneklere sahiptirler. Pd yüklü NaY zeolitinin, C-C çapraz kenetlenme reaksiyonlarına karşı oldukça aktif katalizör olduğu tespit edilmiştir ve bu tür reaksiyonlara Heck reaksiyonu (Djakovitch ve Koehler, 1999; Djakovitch ve Ark., 1999; Djakovitch ve Koehler, 2001), malonat arilasyonu (Djakovitch ve Koehler, 2000), aminasyon reaksiyonları (Djakovitch ve Ark., 1999) ve son zamanlarda Suzuki reaksiyonu (Artok ve Bulut, 2004; Bulut ve Ark., 2003) örnek olarak verilebilir.

İlk olarak Artok ve arkadaşları tarafından rapor edilen daha önceki çalışmalarda Pd yüklü NaY zeolitlerinin, aril bromürlü ve iyodürlü Suzuki reaksiyonunda, oda sıcaklığında ve yüksek paladyum konsantrasyonlarında (2,5 mol % Pd) mükemmel ürün oluşumunu sağlayan çok aktif katalizörler olduğu bulunmuştur. Fakat araştırmalarında, aktive edilmiş kloroarenlerde bile orta derecede verim elde edilmiştir (Artok ve Bulut, 2004; Bulut ve Ark., 2003).

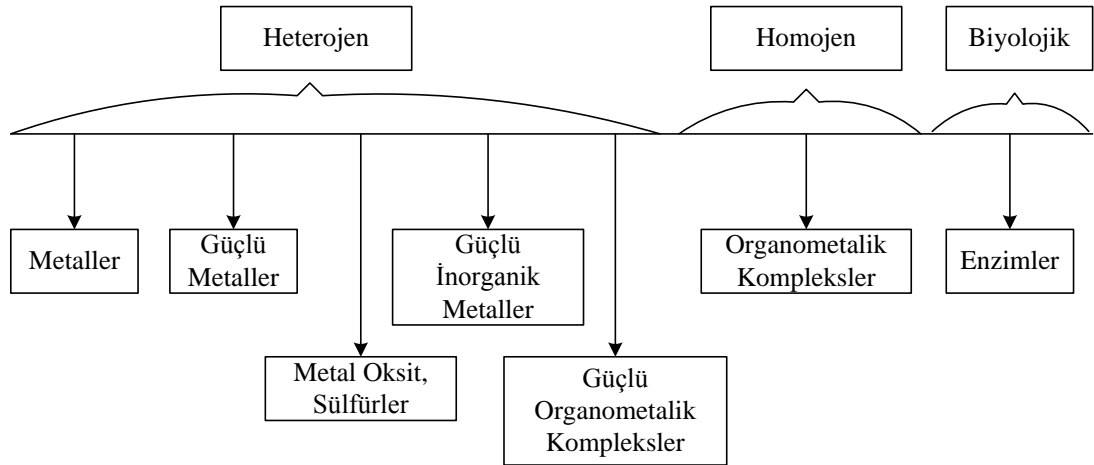
Bu çalışmada, Pd(dppf)₂Cl₂ ve Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizörleri eşliğinde ferrosen boronik asit ve aril/heteroaril bileşikleri arasında Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu ile biaril bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve biyolojik aktiviteleri ölçülmüştür.

1.1. Paladyum Metal Katalizli Organik Sentez

1.1.1. Paladyum Katalizli Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

Kataliz, akademik ve endüstriyel açıdan çok önemlidir. Çünkü katalizörler çok geniş bir yelpazede, gaz yağı ve plastikten gübre ve tarım ilaçlarına kadar, birçok ürünün eldesinde önemli rol oynar.

Katalizörler, reaksiyona giren maddeleri kesintisiz ve tekrar eden basit basamaklar halinde ürünlere dönüştüren ve döngü sonunda da tekrar başlangıç haliyle elde edilen kimyasal maddelerdir (Weitkamp ve Puppe, 1999). Genel olarak, üç sınıf katalizör bulunmaktadır. Bunlar heterojen, homojen ve biyolojik katalizörlerdir (Şekil 1.1.) (Smith ve Notheisz, 1995).



Şekil 1.1. Katalizörlerin Genel Türleri (Smith ve Notheisz, 1995)

Homojen katalizde bir katalizör, reaktif ve ürünlerle aynı fazda olmalıdır (genellikle sıvı veya gaz çözelti). Bunun aksine, heterojen kataliz reaktifler ile farklı bir fazda katalizörün kullanılmasını içerir. Bir katı katalizör ile birlikte sıvı veya gaz gibi reaktiflerin kullanıldığı kataliz tepkimeleri tipik örneklerdir.

Katalizör, reaktiflerden biri ile kompleks yaparak geçiş durumunu ve aktivasyon yolunu etkileyen bir bileşiktir. Geçiş metalleri, kısmen doldurulmuş orbitallerinden dolayı katalizör olarak kullanılırlar ve reaksiyonun geçiş durumunda elektron verir ya da elektronları geri çekerler. Reaksiyon sırasında, geçiş metali bir reaktif tarafından daha yüksek bir yükseltgenme basamağına yükseltgenirken başka bir reaktif tarafından da başlangıç haline indirgenir. Şimdiye kadar, çok sayıda geçiş metali organik sentezlerde kullanılmıştır, ancak özellikle paladyum katalizörlerinin kataliz reaksiyonlarında çok yönlü olduğu kabul edilmektedir. Özellikle karbon-karbon bağ oluşumunu diğer geçiş metal katalizörleri ile elde etmek her zaman kolay değildir (Tsuji, 1995).

1.1.2. Paladyum Katalizörü

Organik kimyada karbon-karbon bağ oluşumunu gerektiren reaksiyonlar oldukça önemlidir. Bu bağ oluşumu; basit yapılardan çok daha kompleks yapılara geçişte kilit rol oynamaktadır. Karbon-karbon bağ oluşumunu içeren reaksiyonlarda kullanılan önemli katalizörlerden biri de paladyum metali katalizörleridir.

1803 yılında Wollaston tarafından keşfedilen paladyum metali, önceleri metal kaplama ve değerli ziynet eşyalarında kullanılıyordu. 1960 yılında endüstri alanında Wacker prosesinin icadıyla modern paladyum kimyasına geçilmiş oldu. Alkenlerin $CuCl_2$ yerine $PdCl_2$ ile de aldehitlere yükseltgenebilirliğinin keşfiyle bu metale ilgi daha da artmıştır.

Paladyum metali, sentez aşamalarında grubun diğer üyeleri nikel ve platine göre ölçülü kararlılık ve reaktivite göstermesi, yükseltgenme basamağının (0) ve (2+) değerlikli olması ve istenmeyen yan reaksiyonları minimuma indirmesi açısından geniş kullanım alanı bulmaktadır. Kolaylıkla hazırlanabilen paladyum kompleksleri, toksit olmayıp havanın oksijenine ve neme karşı da hassas değildirler.

Çizelge 1.1. Paladyumun Yükseltgenme Basamakları

Yükseltgenme Basamakları	Elektron Dizilimi	Geometri
0	$s^2 d^8$	tetrahedral
2 +	d^8	kare düzlem
4 + , nadiren	d^6	oktahedral

1.1.3. Pd ve Pd-C Bağının Karakteristik Özellikleri

Pd-C bağlarının katalitik reaksiyonların ortasındaki en önemli karakteristik özelliği nükleofillerle reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlarda nükleofillerden 2 elektron alarak Pd(0) üretilir. Paladyumun aksine, Mg, Al, Zn gibi diğer metal-karbon bağları elektrofillerin saldırısına maruz kalarak metal M(II)'ye yükseltgenir. Bu nedenle, reaksiyon bu metallerin katalitik miktarlarıyla yürütülemez. Hâlbuki katalitik reaksiyon aktif bir Pd(0) katalizörünün tekrar oluşturulması sayesinde mümkündür. Bu konuda Pd metali eşsizdir.

Organopaladyum türleri, karbonil ve hidroksil grupları gibi birçok fonksiyonel grubu tolere ederek (alkenler, alkinler, iyodür ve sp^2 karbon atomuna bağlı bromürler hariç) yüksek kompleks moleküllerin sentezine izin verir. Bu nedenle, Pd katalize edilmiş reaksiyonlar bu fonksiyonel grupların korumasına ihtiyaç duymaz. Ayrıca, suya, alkollere ve karboksilli asitlere de duyarlı değildir.

Pd; Rh, Pt ve Ir metallerine göre daha ucuzdur ve toksisitesi bugüne kadar hiçbir sorun teşkil etmemiştir. Pd; P, N ve O atomu içeren organik ligandlarla çok geniş çeşitlilikte kompleksler oluşturur. Bu komplekslerin çoğunu hazırlamak ve kullanmak nispeten çok kolaydır. Bu avantajlar paladyumu geçiş metalleri arasında muhtemelen en çok yönlü ve yaygın olarak kullanılan katalitik metal yapar (Tsuji, 1995).

1.1.4. Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları)

Paladyum içeren organik reaksiyonlar, Pd(II) tuzları ile oksidatif reaksiyon ve Pd(0) kompleksleri ile katalitik reaksiyonlar olarak iki kısımda incelenir. Pd(II) bileşikleri genellikle yükseltgeyici olarak, bazı reaksiyonlarda ise katalizör olarak görev alır. Pd(0) kompleksleri ise her zaman katalizör olarak kullanılmaktadır.

1.1.4.1. Pd(0) Kompleksleri

Pd(0) ile etkileşebilen organik maddeler genellikle polar veya apolar olarak sınıflandırılırlar. Polar substratlar organik halojenürler olarak gösterilirler ve kolay ayrılabilen gruplarından dolayı paladyumla nükleofilik atağa karşı duyarlıdırlar. Apolar substratlar ise, C-H bağının koparılması yolu ile aktive alkenler ve terminal alkinlerle etkileşirler. Aril ve vinil halojenürler, oksidatif katılma yoluyla uygun aril ve vinil paladyum kompleksleri verirler, reaktivlik sırası $I > OTf > Br > Cl$ 'dur. Alkil halojenürler de benzer şekilde oksidatif katılmaya uğrayabilirler. Bir syn düzlemsel $X-Pd-C-C-H$ düzenlenmesi elde edildiğinde, paladyum hidrür organik kısımdan ayrılmaktadır. Allilik halojenürler ve asetatlar veya bunlarla aynı görevi yapan allilik sistemler koordinasyon gerçekleştikten sonra ayrılacak grubu bırakırlar ve uygun allil kompleksleri verirler. Karbon monoksit, alkoller, tersiyer aminler, alkenler veya fosfinlerin bulunduğu ortamda organik moleküller tarafından indirgenmiş Pd(II) kompleksleri için Pd(0)'ın gerekli olduğu birçok yer değiştirme reaksiyonları incelenmiştir.

1.1.4.2. Pd(II) Kompleksleri

Alkenler geri dönüşümlü koordinasyonu ile çözünebilen Pd(II) kompleksleri yaparlar. Bu kompleksler genellikle bozunabilir olmasına rağmen, koordinasyon önemli bir aktivasyon adımıdır çünkü koordine ligand oluşumu için tetikleyicidir. Pd kaynağı tamamen anorganik olabilir veya Pd(0)'ın oksidatif katılmasıyla oluşan türevi de olabilir.

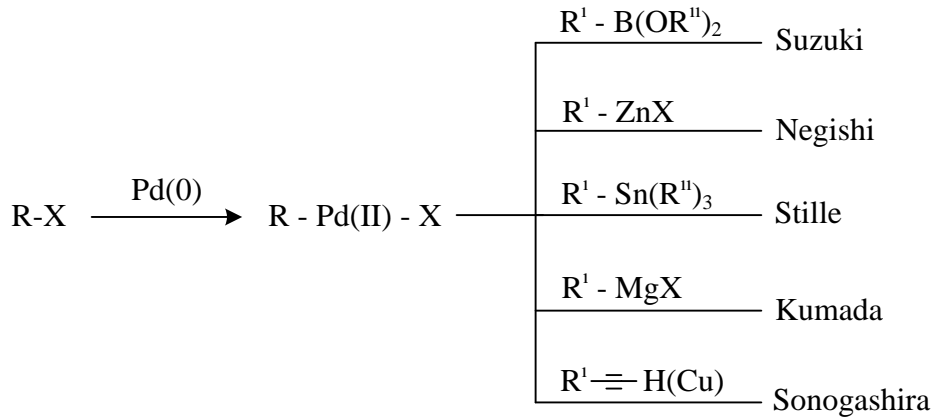
1.1.4.3. Ligandlar

Organik moleküller genelde fosfinli Pd(0) kompleksleriyle katalizlenir. Pd(0) komplekslerinin fosfinli veya fosfinsiz, Pd(PPh₃)₃ ve Pd₂(dba)₃ gibi bileşikleri bulunmaktadır. Elektronca zengin ve hacimli olan ligandların tercihi önemli olduğundan bu amaçla P(o-tolil)₃, P(t-butil)₃, P[(t-butil)₂]Ph₂ ve oldukça etkili olan heterosiklik karbenlerden hazırlanan fosfin türü ligandlar (Welton, 1999) kullanılmaktadır. Hacimli grupların oksidatif katılma ve indirgen eliminasyon basamaklarında hızlandırıcı etkisi bilinmektedir.

1.2. Paladyum Katalizörlü Yöntemler

1.2.1. Giriş

Geçmişten günümüze kadar, geçiş metalleri organik kimyada önem kazanan reaktiflerdir. Son yüzyılda, organopaladyum katalizli C–C bağ oluşumu organik moleküllerin sentezi için en etkili yaklaşımlardan biri olmuştur. Periyodik tablodaki 85 metalin sadece bir kaçının organometalik bileşiği bu tür reaksiyonlar için kullanılır. Paladyum dışında sık kullanılan metaller, Suzuki reaksiyonlarındaki bor (B) ve Negishi reaksiyonlarındaki çinko (Zn)'dur. Bazı reaksiyonlara ait organometalik bileşikler Şekil 1.2.'de görülmektedir.



Şekil 1.2. Çeşitli C–C Bağ Oluşum Reaksiyonları

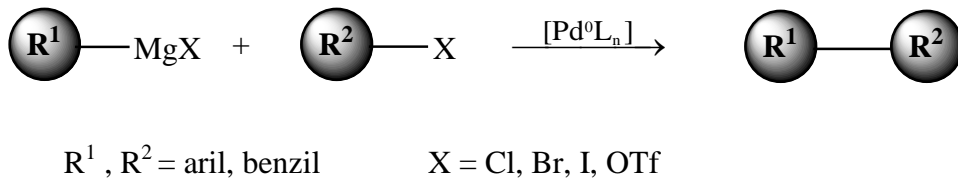
1.2.2. Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları

Paladyumun katalizör olarak kullanıldığı dört ana katalitik metot vardır ki bunlar biarillerin sentezinde kullanılır. Bu yöntemler Kharasch Reaksiyonu, Negishi Reaksiyonu, Stille Reaksiyonu ve Suzuki Reaksiyonudur. Diğer metotlara kıyasla Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu endüstriyel ve akademik alandaki en önemli metottur.

En yaygın olan ve sık kullanılan paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları aşağıda özetlenmiştir.

1.2.2.1. Kharasch Reaksiyonu

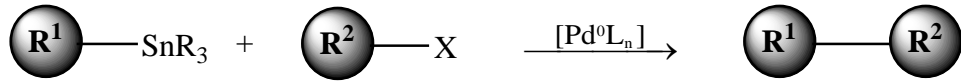
Kharasch çapraz kenetlenme reaksiyonu, 1970'den sonra biaril bileşiklerinin sentezinde bir metot olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu reaksiyonda, Grignard reaktifleri (Aril magnezyum halojenür, Ar^iMgX) ile aril halojenürlerin ($Ar^{ii}X$) çapraz kenetlenmesi söz konusudur. Biaril bileşiklerin oluşumu uygun bir katalizör varlığında ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(dppb)Cl_2$, $NiCl_2$, $Ni(dppe)Cl_2$) gerçekleşir.



Şekil 1.3. Kharasch Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

1.2.2.2. Stille Reaksiyonu

Stille çapraz kenetlenme reaksiyonu, aril kalay bileşikleri (Ar^iSnX) ile aril halojenürlerden ($Ar^{ii}X$) biaril komplekslerinin sentezidir. Bu reaksiyonlar 1977 yılından beri literatürde bilinmektedir.



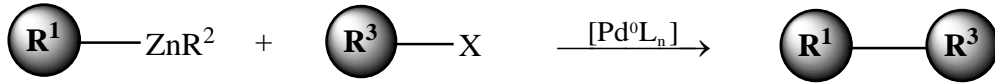
$\text{R}^1, \text{R}^2 =$ alkil, alkinil, aril, vinil

$\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}, \text{OAc}, \text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2, \text{OTf}$

Şekil 1.4. Stille Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

1.2.2.3. Negishi Reaksiyonu

Negishi, 1977 yılında, organoçinko bileşikleri ile alkil halojenürlerin paladyum katalizörlüğünde çapraz kenetlenmesini gerçekleştirmiştir. Bu kenetlenme reaksiyonu, karbon-karbon tek bağı yapmak için önemli bir yöntem olmuştur ve Negishi çapraz kenetlenme reaksiyonu olarak adlandırılmıştır.



$\text{R}^1, \text{R}^3 =$ alkil, alkinil, aril, vinil

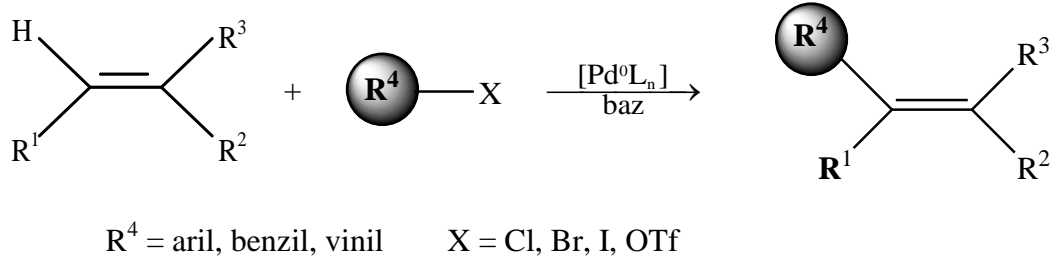
$\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}, \text{OTs}$

Şekil 1.5. Negishi Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

1.2.2.4. Heck Reaksiyonu

Aril halojenürler veya vinil halojenürlerin aktif alkenler ile bir baz varlığında paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonuna Heck Reaksiyonu adı verilir. Heck Reaksiyonu; hidrokarbonların hazırlanmasında, polimer kimyasında, ilaç sana-

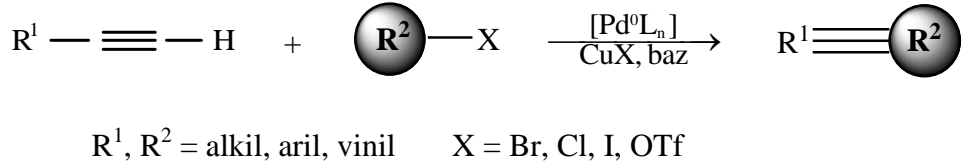
yinde, boya ve yeni enantiyomerlerin sentezinde kendine kullanım alanı bularak ilgi çekmiştir (Heck, 1982).



Şekil 1.6. Heck Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

1.2.2.5. Sonogashira Reaksiyonu

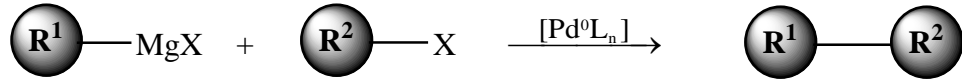
Sonogashira çapraz kenetlenme reaksiyonu aril veya vinil halojenürlerin, uç alkinler ile bir paladyum katalizörü, bakır (I) kokatalizörü ve amin sınıfı bir baz eşliğinde verdiği reaksiyonlardır. Tipik olarak bu reaksiyonlar susuz ve oksijensiz ortam gerektirir, ama bu kısıtlamaların önemli olmadığı yeni yöntemler geliştirilmiştir.



Şekil 1.7. Sonogashira Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

1.2.2.6. Kumada Reaksiyonu

1972 yılında, M. Kumada ve R. J. P. Corriu, aril veya alkenil halojenürler ile Grignard reaktifleri arasında, katalitik miktarda paladyum-fosfin kompleksi varlığında gerçekleşen stereoseçici çapraz kenetlenme reaksiyonunu bulmuşlardır. Bu dönüşüm günümüzde Kumada çapraz kenetlenmesi olarak bilinmektedir.



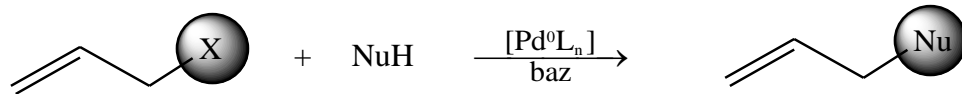
$\text{R}^1, \text{R}^2 =$ alkil, alkenil, alkinil, aril

$\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}, \text{OTf}, \text{OTs}$

Şekil 1.8. Kumada Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

1.2.2.7. Tsuji-Trost Reaksiyonu

Tsuji–Trost çapraz kenetlenme reaksiyonu; aktif metilenler, enolatlar, aminler ve fenoller gibi nükleofillerin, allil asetat ve allil bromür gibi allilik bileşiklerle paladyum katalizli allilasyonudur.



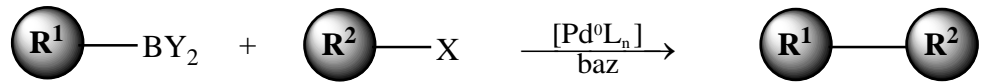
$\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}, \text{OCOR}, \text{OCO}_2\text{R}, \text{OSO}_2\text{R}, \text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$

$\text{NuH} = \beta$ – dikarbonil, β – ketosülfones, enamines, enolates

Şekil 1.9. Tsuji-Trost Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

1.2.2.8. Suzuki Reaksiyonu

Suzuki reaksiyonu, paladyum katalizi varlığında aril boronik asit ile bir aril halojenürün kenetlenmesidir. Fakat son zamanlardaki bilimsel gelişmelere paralel olarak bu yöntemin uygulama alanı muazzam bir şekilde genişledi. Bu nedenle “Suzuki Coupling” kavramı artık aynı zamanda alkil, alkenil, aril, allil ve alkinil gruplarını da içeriyor.



R^1 = alkil, alkinil, aril, vinil

R^2 = alkil, alkinil, aril, benzil, vinil

X = Br, Cl, I, OP(=O)(OR)₂, OTf, OTs

Şekil 1.10. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

1.2.3. Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar

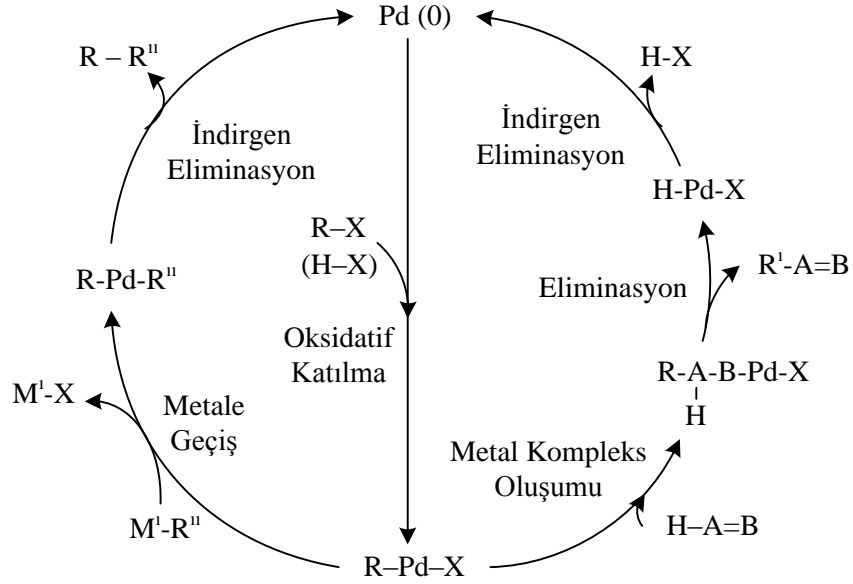
Bir geçiş metali içeren her reaksiyon birkaç temel yöntemle sistematize edilebilir. Bunlar ideal olarak üç ana bölümde incelenirler: (i) organik molekülün paladyum tarafından ilk aktivasyonu (ii) yeni organometalik bağın oluşması (iii) metalin uygun dönüşümle maddeden tekrar kullanılmak üzere uzaklaştırılması.

Çizelge 1.2. Paladyumun Katalizleme Basamakları

I. Basamak	II. Basamak	III. Basamak
C – Pd aktivasyonu	Pd kompleksli organik grubun değişimleri	C – Pd yırılması

İlk basamak ligand koordinasyonundan oluşur, bu Pd kompleksinin oksidasyon durumuna dayanır; ya oksidatif katılmayla veya oksidatif bağlanmayla devam eder. İkinci basamak nükleofillerin ya paladyuma ya da koordine olmuş liganda katılımını gerektirir, bu organik molekülün karbopaladasyonu olarak açıklanır. Tüm bu dönüşümler Pd(II)'nin elektrofilik davranışı ile tanımlanır. Son olarak, üçüncü basamakta ligandın ayrılması yoluyla, indirgen eliminasyon, dehidropaladasyon veya oksidatif

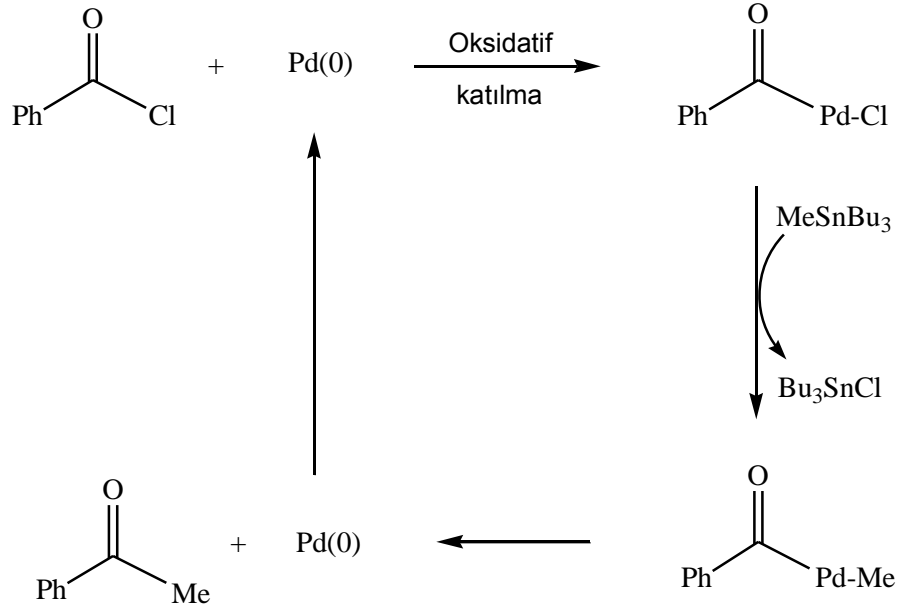
yarılma meydana gelir. Aşağıda tüm bu basamakları içeren katalitik çevrim görülmektedir.



Şekil 1.11. Paladyum Katalizli Genel Çevrim

Alkil halojenürün Pd(0)'a oksidatif katılımıyla oluşturulan R-Pd-X başka bir organik molekülün içine yerleşebileceği gibi, başka bir organometalik bileşikle paladyum üzerine alkil transferi ile dialkil paladyum (R-Pd-R'') oluşur, yani alkilasyon yapılabilir.

Tipik bir örnek olarak, benzoil klorüre Pd(0) katılımını takiben oluşan benzoil-paladyum klorür kompleksine metil tribütülin kolayca katılımı sağlanıp, benzoilmetil paladyum kompleks yapısı elde edilmiştir (Şekil 1.12.)



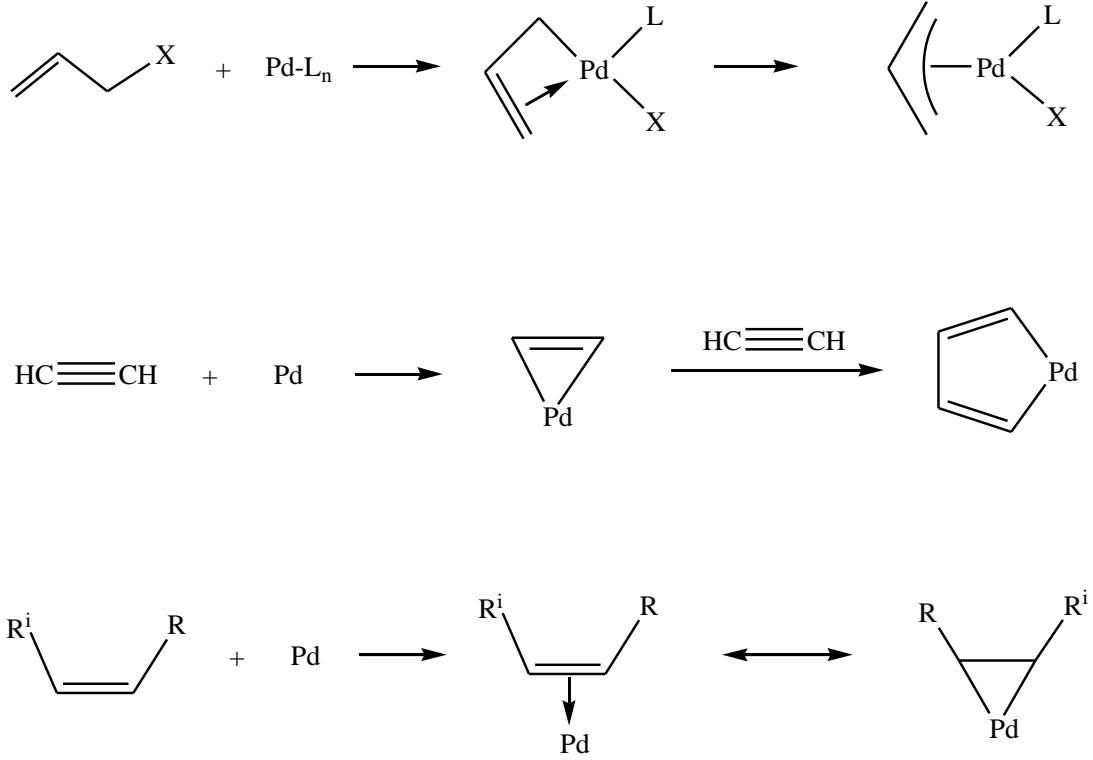
Şekil 1.12. Pd(II) Komplekslerine Alkil Transferi

1.2.3.1. Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)

Anorganik paladyum türevi ile bir organik ligandın etkileşimi paladyum aracılığı ile oluşan organik sentezin ilk adımındır. Pd(0) veya Pd(II) ile yapılan iki ayrı yöntem bulunmaktadır. Her iki durumda da Pd(II) kompleksleri (Şekil 1.13.) oluşur ve dönüşümler kompleksin özgün oksidasyon basamağından bağımsız olarak bundan sonra gerçekleşir. Pd(0) ve Pd(II) komplekslerinin her ikisi de alkenler, alkinler gibi doymamış sistemlerde π -koordinasyonu yolu ile etkileşebilirler. Alkinler, oksidatif birleşme yoluyla, geçici paladasiklopropenler verirler, bunlar daha sonra uygun σ -alkinil komplekslerine bozunabilirler.

Bununla birlikte Pd(0) ve Pd(II) komplekslerinin davranışları farklıdır. Pd(0) elektronca zengindir ve elektronlarını liganda verir (Pd \rightarrow L), halbuki Pd(II) elektrofiktir ve esas etkileşimi organik sistemden paladyumun boş bir orbitaline σ -bağı oluşturmaktır. Alkenin $\pi \rightarrow \pi^*$ seviyeleri ile L₂Pd(0) ve L₃Pd(II) komplekslerinin orbital etkileşimleri karşılaştırıldığında, metalin d π orbitallerinin alkenin π^* seviyesine verdiği elektronlardan dolayı farklılık gösterir. L₂Pd(0) kompleksinin moleküler

orbitalinde d_{xy} ve p_y atomik orbitalleri hibridize durumdadır, buna karşılık $L_3Pd(II)$ saf d_{xy} orbitallerinden oluşur. Orbitaller arasındaki etkileşim onların göreceli enerjileri ve üst üste binmeleri tarafından belirlenir ve daha zayıf C=C bağı için Pd(0), Pd(II)'den çok daha iyi elektron vericidir.



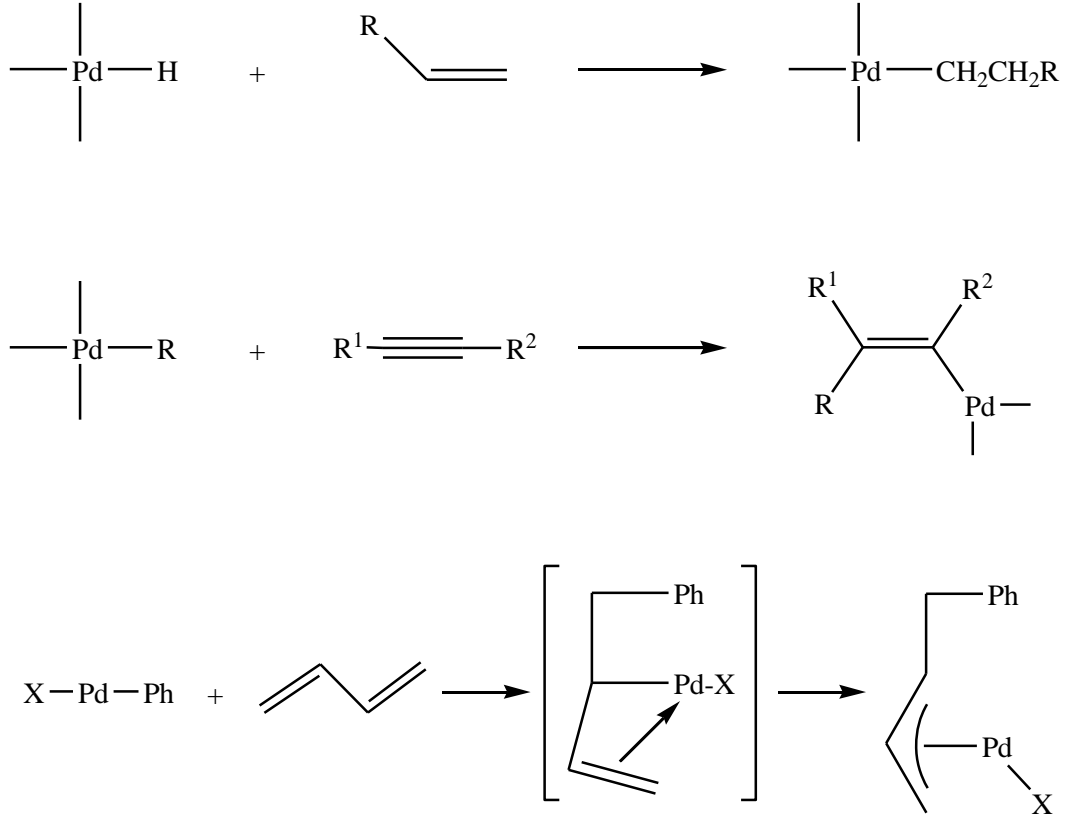
Şekil 1.13. Pd(0) ve Pd(II)'nin Kompleks Oluşumları

1.2.3.2. Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu

Aktive olmuş paladyum komplekslerinin Pd-ligand bağına, özellikle alken, alkin ve karbonil gibi doymamış gruplu moleküllerin bitişik ve çok yakın bir yerinden yerleşmesi bu basamakta gerçekleşir. Karbopaladasyon olarak tanımlanan bu yerleşme iki tipte incelenir. α , β -(1,2-) yerleşmesi ve α , α - (1,1-) yerleşmesidir. α , β -(1,2-) yerleşmesi, alken ve alkinlerin bu yolla bağlanmasında çok sık görülür. Organik molekülün karbopaladasyonunun stereokimyası syn-katılmadır. Alkenlerin paladyum-ligand kompleksleri içine yerleşmesi ile alkilpaladyum kompleksleri,

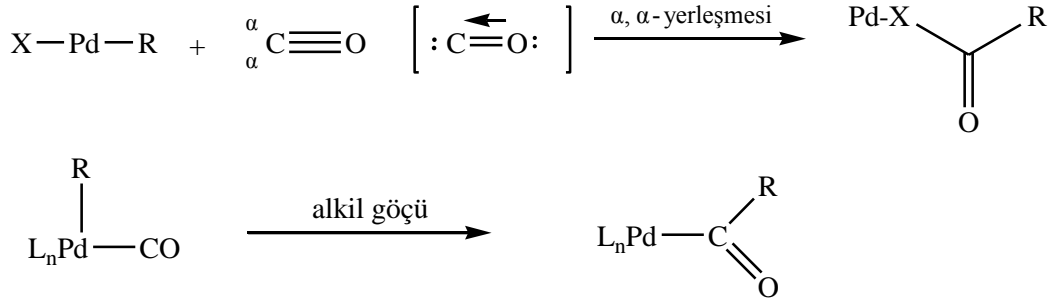
konjuge dienlerde ise π -allil kompleksleri oluşur. Alkinlerde cis-karbopalladasyon olarak tanımlanan bir bağlanma söz konusudur (Şekil 1.14.)

Gerçekte alkinler alkenlere göre Pd(II) türlerine karşı daha reaktiftirler. Allil grupları göçen grup olarak katılabilirler, allenler ve asetilenler kolaylıkla katılmaya uğrayarak π -allil- ve σ -vinil- Pd(II) kompleksleri verirler.



Şekil 1.14. Pd-Ligand İçerisine Organik Molekülün Yerleşmesi

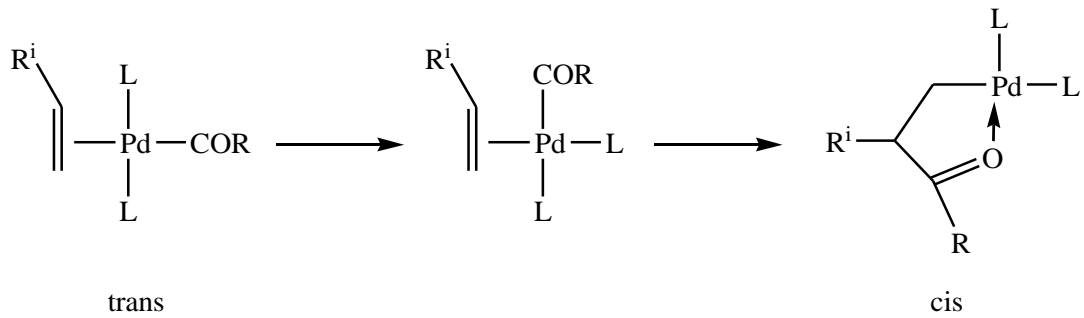
Yeni paladyum-ligand bağının pozisyonuna dayanarak karbonilin bağlanması α , α - (1,1-) yerleşmesi yoluyla gerçekleşir. CO katılması bir açıl-Pd(II) kompleksi verir. Daha sonra dört merkezli geçiş basamağına göre, paladyuma bağlı atom ve paladyumun doymamış kısmına syn-katılması gözlemlenir. 1,2-Alkil göçü ile sonuçlanır (Şekil 1.15.).



Şekil 1.15. Pd-Ligand İçerisine Karbonil Yerleşmesi ve Alkil Göçü

Paladyum kolaylıkla koordine alken üzerine göçebilir. Açıl-Pd bağına alken katılması alkil göçünden daha kolaydır, CO ve alkenlerin katılması mümkündür ve domino reaksiyonlarında kullanılırlar.

Organik bir molekülün Pd-ligand içerisine yerleşmesi birkaç faktörle kontrol edilebilir. Pd komplekslerine alkenlerin yerleşmesi katyonik bir kompleks kullanıldığında hızlıdır. Bu amaçla Ag tuzları kullanılarak bir klorlu katyonik kompleks oluşturulabilir. Böylece alkenin koordinasyonu daha da hızlandırılmış olur. Ayrıca, molekül içine yerleşme olayı cis-koordinasyonu gerektirir. Daha fazla cis izomerinin bulunması gereklidir. Bu yüzden trans-açıl-alken kompleksi yerine cis-kompleks yapısının daha fazla bulunması ve ürün oluşumunun bu izomer üzerinden gerçekleştirilmesi gerekir. Bu da iki dişli bir ligandın koordinasyonu ile oluşan şelat cis-kompleks yapısıyla mümkündür. Trans yapı tercih edilmez ve trans yapı cis yapıya dönüşür (Şekil 1.16.). İki dişli ligand cis koordinasyon oluşumunu hızlandırıcı bir etki yapar.

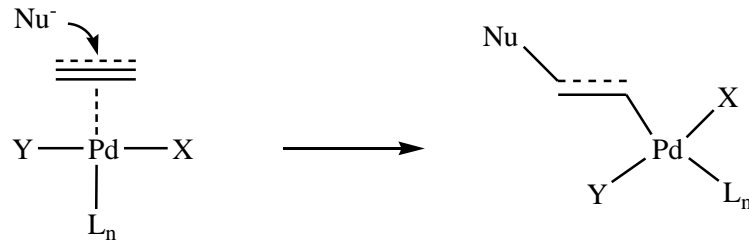


Şekil 1.16. İki Dişli Trans- Yapının Cis- Kompleks Yapıya Dönüşümü

Göç yoluyla oluşan bu yönteme örnek olarak, Pd(II)-koordine alkinin α -vinil-paladyum kompleksine dönüşmesi, Pd(II) koordine alkenin σ -alkil paladyum kompleksine dönüşmesi ve Pd(II) koordine karbonilin açıl-Pd(II) kompleksine dönüşmesi verilebilir. Göçen grup genellikle bir karbon atomu (karbopaladasyon) veya bazen bir hidrojen atomudur (hidropaladasyon). Karbopaladyumlar genellikle geri dönüşümsüzdür, buna karşılık hidropaladyumlar ve karbonilasyonlar geri dönüşebilen yöntemlerdir.

1.2.3.3. Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma

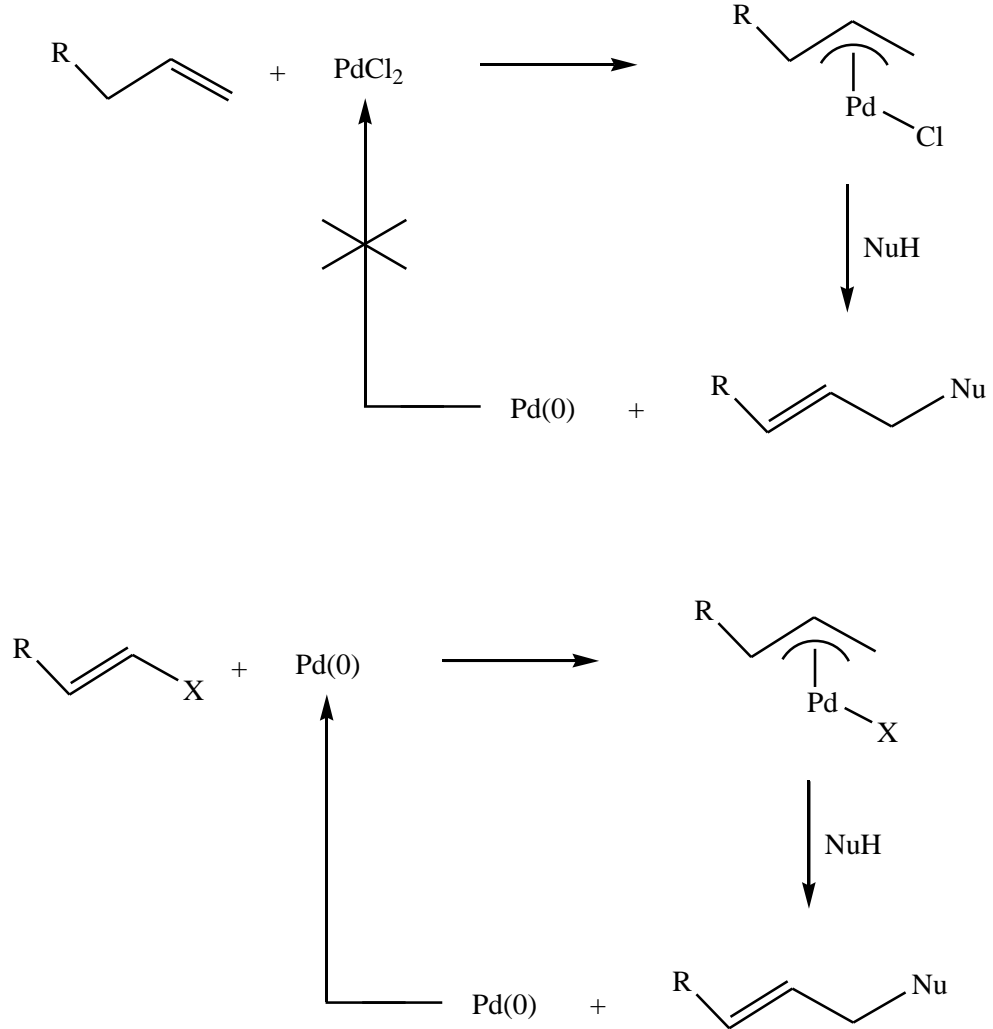
Pd(II) kompleksleri ya oksidatif ya da elektrofilik yöntemle elde edilir ve uğrayacağı tipik dönüşümler koordine ligandın özelliklerine ve reaksiyon koşullarına bağlıdır. Pd(II)'nin doymamış ligandlarla yaptığı π -kompleksleri elektron eksikliği olan ortamda kolaylıkla nükleofilik katılmaya uğrar (Şekil 1.17.)



Şekil 1.17. Pd(II) Kompleks Yapıya Nükleofilik Katılma

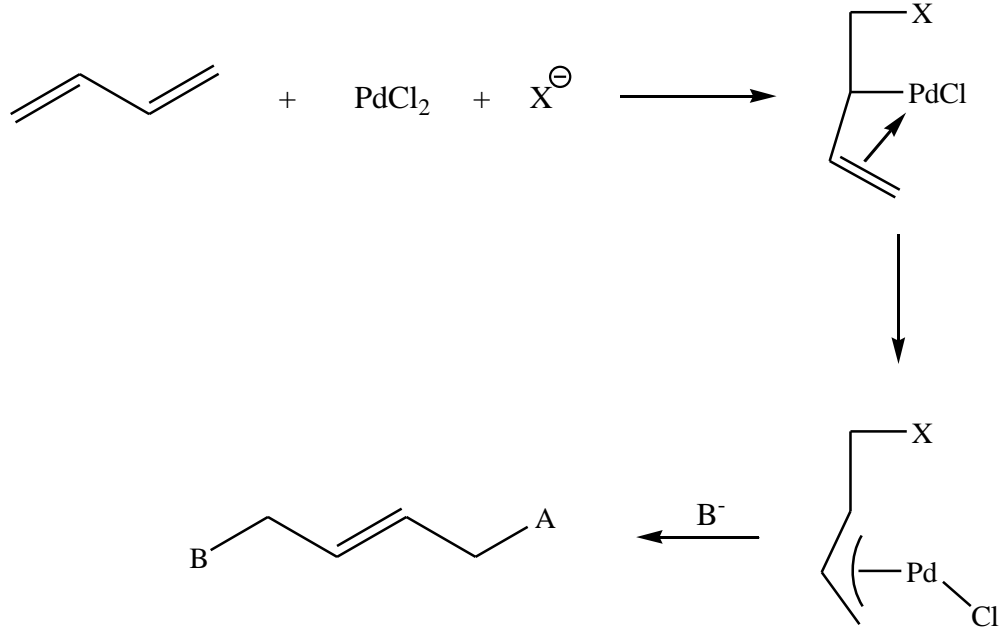
Uygun koşullar altında çeşitli nükleofiller koordine alkenler veya alkinlere katılabilir. Alkenlerde katılma, genellikle daha fazla dallanma olacak pozisyona ve metale anti-pozisyondan bağlanır. Oluşan π -allil-Pd(II) kompleksleri de nükleofilik katılmaya karşı, özellikle fosfinler gibi uygun yardımcı ligandlar varlığında, oldukça aktiftirler. Kararlı karbanyonlar, aminler ve fenoksitler paladyuma anti olarak katılırlar. π -allil-Pd(II) kompleksine nükleofilik saldırı dekoordine Pd(0) verir. Pd(II)

tuzuyla yapılan kompleksin nükleofilik reaksiyonundan ise Pd(II) tuzunun tekrar oluşumu oldukça zordur (Şekil 1.18.).



Şekil 1.18. π-Allil-Pd(II) Kompleksine Nükleofilik Katılma ve Pd(0) Oluşumu

Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu, PdCl₂ tuzunun halopaladasyon yoluyla çifte bağlardan birine bağlanması ile gerçekleşir. Bu aynı zamanda nükleofilik saldırıyla bir π-allil kompleks oluşumudur (Şekil 1.19.).

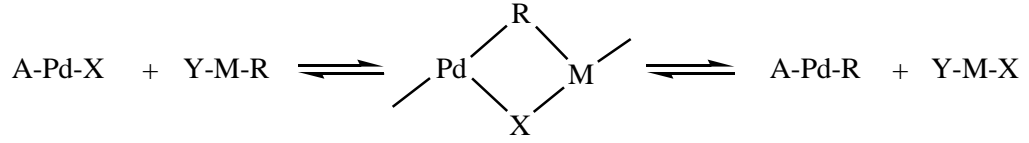


Şekil 1.19. Nükleofil Yanında Pd(II) Koordine 1,3-Dien Kompleksinin Oluşumu

Paladyum(II)- π -koordine liganda nükleofilik katılma; karbanyonla (dış) karbopaladasyon, aminlerle aminopaladasyon, asit ve alkollerle oksipaladasyon, halojenlerle halo-paladasyon reaksiyonları olarak bilinir.

1.2.3.4. Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı

Pd(II) σ -kompleksleri metale nükleofilik katılmayla da oluşabilir, bu metal bölünmesiyle başlayan bir ligand değişimi yöntemidir (Şekil 1.20.). Oksidatif katılma basamağında geniş kullanım alanına sahiptir. Kullanılan metalin paladyuma göre daha elektropozitif olması gerekir. Metal değişimi iki metal arasındaki elektronegatiflik farkına dayanır. Ana grup organometalik reaktifler R¹M (M=Li, Mg, Zn, Zr, Sn, B, Al, Cu, Si, Ge, Hg, Tl, Ni) Pd(II)'ye katılarak yeni bir dialkil-Pd(II) σ -kompleksi oluşturur. Bunların arasında, B(III) (Suzuki-Miyaura), Zn(II) (Negishi) ve Sn(IV) (Miyata-Kosugi-Stille) türleri en çok kullanılanlardır. Aminler ve alkoksitler benzer bir mekanizma ile halojenür ligandlarla değişim yapabilirler.

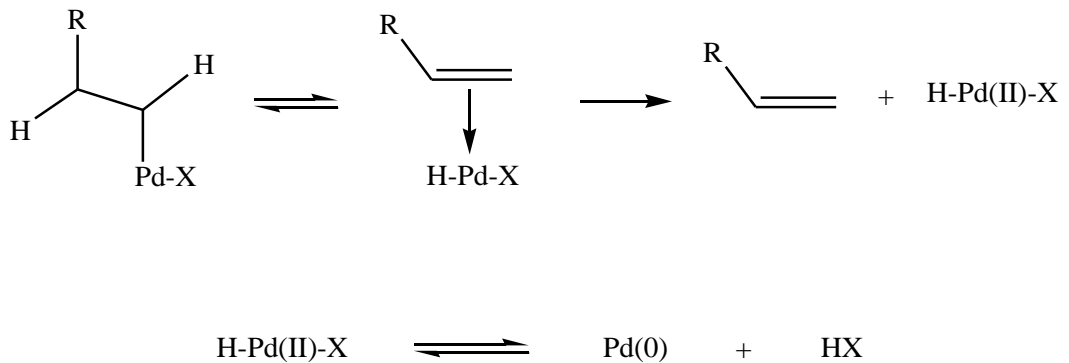


Şekil 1.20. Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı

1.2.3.5. Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması

1.2.3.5.1. β -Eliminasyonu (Dehidropaladasyon)

β -cis pozisyonunda bir hidrojen atomu bulunan paladyum(II)- π -alkil kompleksleri eliminasyona uğrayarak alken oluştururlar. Bu reaksiyon hidropaladasyon katılmasının tersidir. Dehidropaladasyonun geçiş durumundan itibaren bir koordine alkene ihtiyaç duyulur, eğer paladyum kompleksi doymamışsa eliminasyona uğraması mümkündür. Başka bir deyişle, β -cis hidrojeni eksik π -alkil ve π -alkenil kompleksleri dehidropaladasyona uğrayamazlar. Bunlar genellikle termal olarak kararlıdır ve domino yöntemine başlayabilmek için karbopaladasyon verirler. Dehidropaladasyonla oluşan $XPdH$, HX ve $Pd(0)$ 'a dönüşür. Bu da katalizörün tekrar kullanılmasını sağlar (Şekil 1.21.).

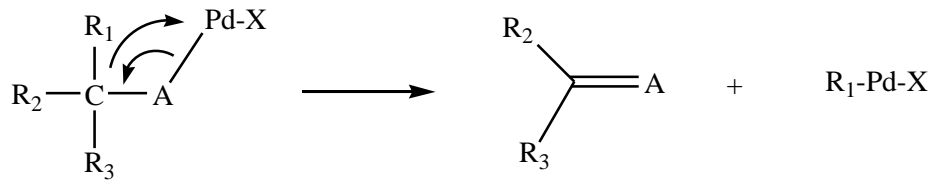
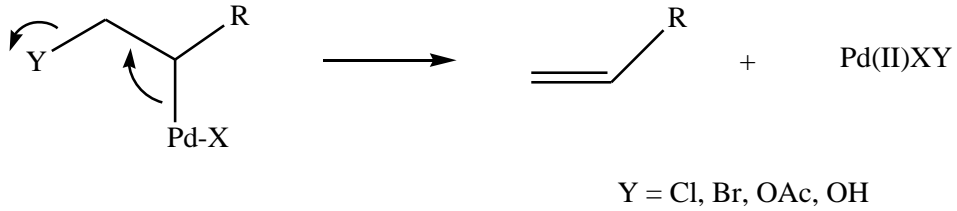


Şekil 1.21. Pd(II) π -Alkil Kompleksinin Eliminasyonu ve Pd(0) Dönüşüm Dengesi

Alkil paladyum özellikli yapıdan serbest alken elde etmek stereoselektif bir eliminasyonla gerçekleşir. Alkil paladyum yapısındaki β -hidrürün paladyum merkezine göre düzene sokulması gereklidir. Bu da molekül içi dönmeyi zorunlu kılar ve yapı rotasyon geçirir. β -hidrürün eliminasyon basamağı, termodinamik açıdan oldukça kararlı trans izomeri nedeniyle geri dönüşümlüdür. Bunun yanı sıra, alkenik yapının paladyum hidrür kompleksinden ayrılması yavaşlarsa yeniden çifte bağa katılmanın gözleneceği beklenmelidir. Sonuçta yeni bir çifte bağ izomerinin oluşumu gerçekleşir (Spencer, 1982).

1.2.3.5.2. β -Heteroatom ve β -Karbon Eliminasyonu

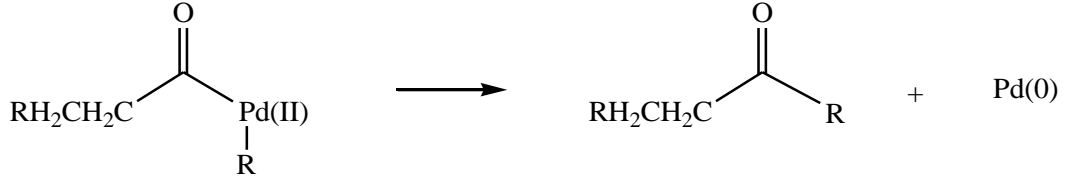
Paladyum katalizli yöntemlerde β -eliminasyonuna ek olarak azda olsa β -heteroatom ve β -karbon eliminasyonu görülebilir. β -heteroatom eliminasyonları özellikle Pd(II) komplekslerinde β -heteroatomu veya karbonunun paladyum metali üzerine geçişi ile gerçekleşir (Şekil 1.22.).



Şekil 1.22. β -heteroatom ve Karbon Eliminasyonunun Genel Gösterimi

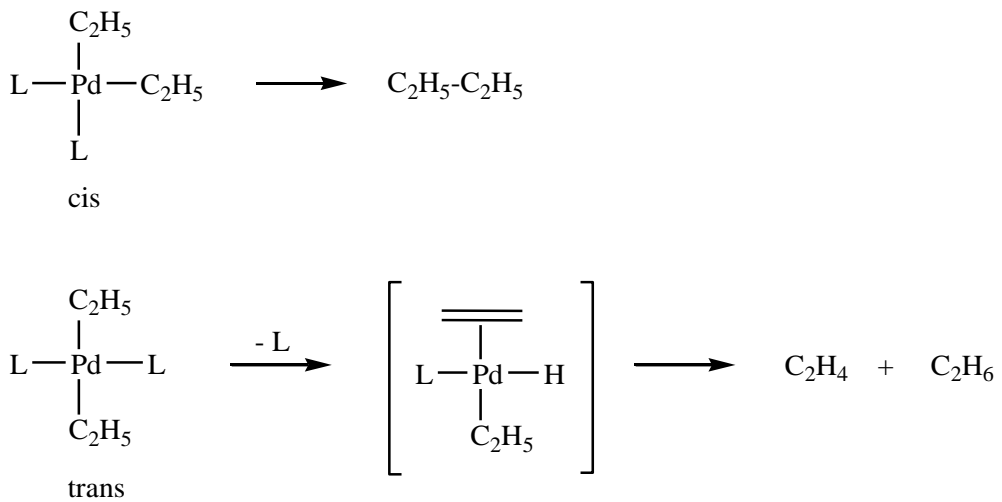
1.2.3.5.3. İndirgen Eliminasyon

İndirgen eliminasyon, paladyum merkezli cis- yapısındaki kompleksin iki ligandını kaybetmesi ve onların tekrar kendi aralarında birleşerek tek bir eliminasyon ürünü olarak bulunması halidir (Şekil 1.23.). Yani oksidatif katılmanın tersi gibidir.



Şekil 1.23. Açıl Paladyum Kompleksinin İndirgen Eliminasyonu

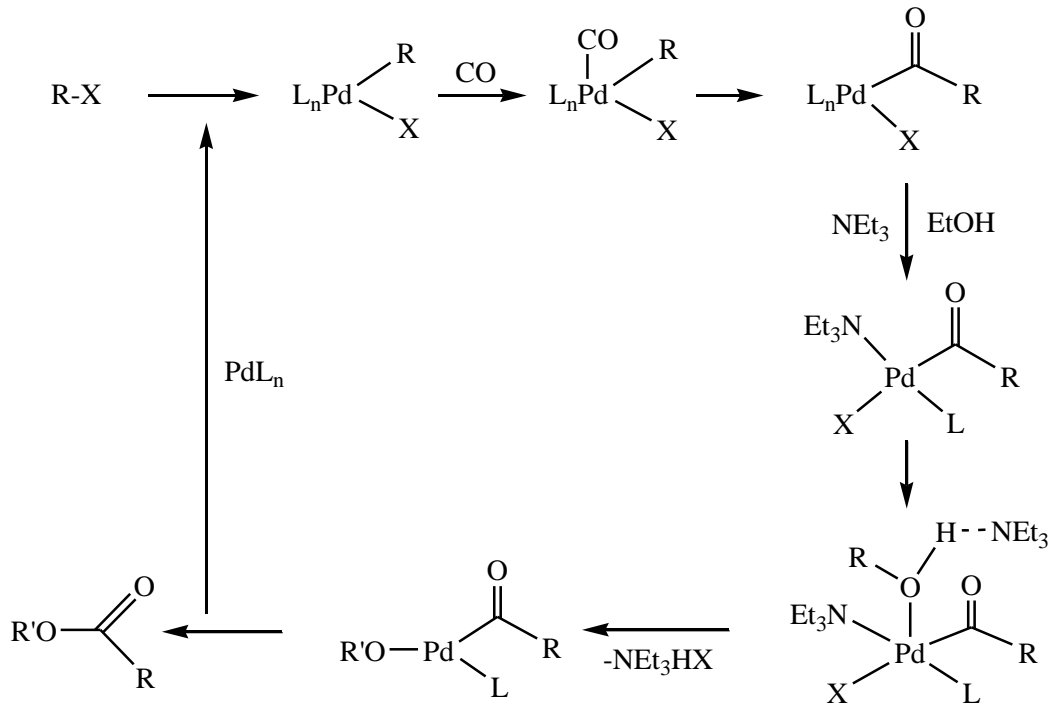
Bu reaksiyonda, birçok ligand türleri birleşerek C-C, C-H, C-N ve C-O bağları oluşturabilirler. İndirgen eliminasyon paladyumun pozitif yükünün azalmasına neden olur ve açığa çıkan Pd(0) katalitik döngüye tekrar girmeye hazırdır. Cis-dietil kompleksi indirgen eliminasyonla n-bütan verirken, trans-dietil kompleksi önce β -eliminasyonuyla paladyumhidrür kompleksi oluşturur. Daha sonra indirgen eliminasyonla birleşemeyen iki eliminasyon ürünü verir (Şekil 1.24.) (Osawa vd., 1980).



Şekil 1.24. Paladyum Dietil Kompleksinin İndirgen Eliminasyonu

1.2.3.5.4. Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak

Paladyuma nükleofilik katılmayı her zaman indirgen eliminasyon takip eder ve bu iki temel basamağın birleşimi “anyon yakalama” olarak bilinir. Geçici olarak oluşan σ -alkilpaladyum kompleksleri beraberinde Pd(0) meydana getirerek alkoksi karbonile dönüşebilirler. Bu dönüşüm, alkol veya aminli ortamda karbon monoksitle muamele edilerek sağlanır. Karbonilasyon reaksiyonu geri dönüşümlü bir yöntem olduğu için birbiri ile yarışan reaksiyonlar oluşabilir. Bu reaksiyonlarda CO'nun baskısı ve alkolün tuzak etkisi farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir (Şekil 1.25.).



Şekil 1.25. Karbonilasyon Reaksiyonunda Alkolün Tuzak Etkisi

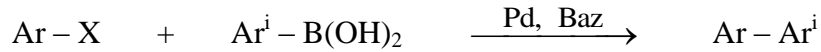
Nükleofilin davranışı, yardımcı ligandlar veya kullanılan CO'nun baskısı gibi birçok faktöre bağlı olarak birkaç mekanistik yol izlenebilir. Alkol ve tersiyer aminlerin varlığında ester oluşumu buna örnek olarak verilebilir.

1.3. Organik Sentezlerde Paladyum Katalizli Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

İsveç Kraliyet Bilimler Akademisi, organik sentezlerde paladyum katalizli çapraz bağ oluşumunu geliştirdikleri için, 2010 Nobel Kimya Ödülü'ne üç araştırmacının; Prof. R. F. Heck, Prof. E. Negishi ve Prof. A. Suzuki'nin layık olduklarını bildirdi. Üç organik kimyacı tarafından yapılan araştırma ve geliştirmenin dünya genelinde bilim adamlarının yanı sıra eczacılık ve elektronik sanayinde kullanılan moleküllerin ticari üretimi için "kusursuz ve etkili" bir sistem oluşturduklarını kaydetti.

1.3.1. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu

Organoboron bileşikleri ile aril, alkenil ve alkinil halojenürlerden biaril komplekslerinin sentezi Suzuki ya da Suzuki–Miyaura reaksiyonu olarak adlandırılır. Bu reaksiyonlar C-C bağ oluşum reaksiyonları içindeki en önemli reaksiyonlardır. C–C bağ oluşumu ve biaril komplekslerinin sentezindeki en yaygın reaksiyon Suzuki reaksiyonudur.



X = Halojen, OTf

Şekil 1.26. Suzuki Reaksiyonunun Genel Temsili

Suzuki kenetlenme reaksiyonunun birçok avantajı vardır;

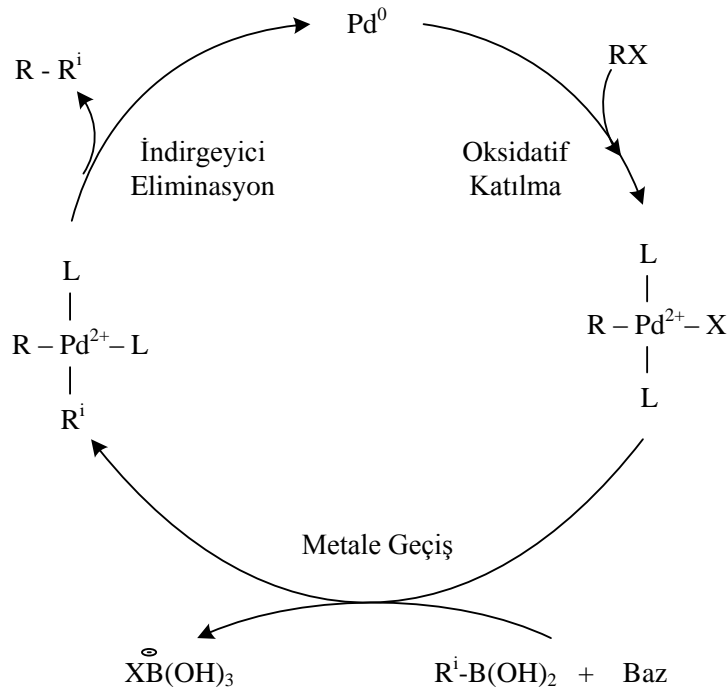
- Suzuki reaksiyonundaki reaktantlar, toksik değildir ve havada stabildir.
- Reaksiyon ılımlı koşullar altında gerçekleştirilir ve sulu çözücüler ve substrat gibi desteklerin kullanımı da dâhil olmak üzere çeşitli reaksiyon koşulları için uygun olduğu saptanmıştır.
- Tepkimeler su varlığında büyük ölçüde etkilenmez.

- Diğer organometalik reaktiflerin yan ürünleri ile karşılaştırıldığında, bor içeren yan ürünler çevresel olarak daha güvenli ve reaksiyon ortamından da kolaylıkla uzaklaştırılabilir özelliklere sahiptir.
- En önemlisi bu reaksiyonlar yüksek regio- ve stereo- seçicilik gösterir ve sterik engellerden de az etkilenir. Ayrıca moleküldeki diğer fonksiyonel gruplarda bu tepkimeden etkilenmezler.

1.3.2. Suzuki Reaksiyonunun Mekanizması

Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonunun mekanizması dört aşamadan oluşmaktadır.

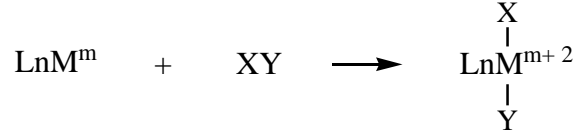
- Paladyum katalizörüne aril halojenürün oksidatif katılımı
- Trans–diaril kompleksi oluşturmak üzere aril boratın metale geçişi
- Paladyum kompleksinin trans–cis izomerizasyonu
- Katalizörün yeniden eldesi için biaril indirgeyici eliminasyonu



Şekil 1.27. Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu İçin Genel Katalitik Döngü

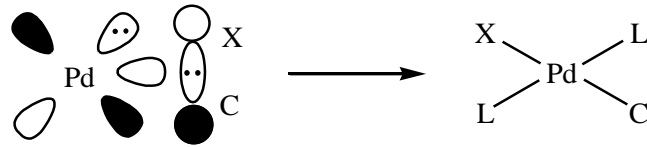
1.3.2.1. Oksidatif Katılma

Oksidatif katılma adımında bir metal kompleksine XY elektrofilik bileşiği katılır. Bu adımda, XY bağı bozulur, MX ve MY bağları oluşur ve bu arada metalin yükseltgenme basamağı +2'ye yükselir. Aynı zamanda metalin koordinasyon sayısı iki artar (Şekil 1.28.).



Şekil 1.28. Oksidatif Katılma

Suzuki reaksiyonunda oksidatif katılma basamağı, aril halojenür içerisine paladyum metali enjekte edilmesini içerir. Bir elektron çifti içeren bağ yapmayan t_{2g} orbitali ve karbon-halojen bağı karşı orbitali arasında ikinci bir orbital çakışması gerçekleşirken, metalin boş ligand alan orbitali (LFO), karbon halojen bağı orbitaliyle etkileşime girer. Bu da C-X bağının yarılmasına ve nihayetinde paladyuma oksidatif katılma yapılmasına yol açarak, aktif hale getirir. Tepkime içinde paladyum katalizörünün yükseltgenme basamağı "0" olmalıdır ve bu halde 18 elektron kuralına uyar, oksidatif katılımdan sonra ise 16 elektron sistemine uyarak yükseltgenme basamağı +2 olur.

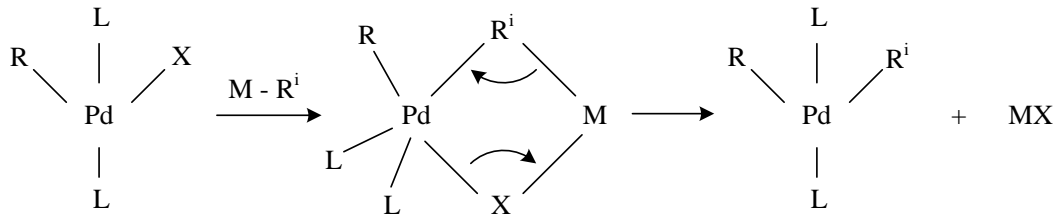


Şekil 1.29. Karbon-Halojen Bağının Bölünerek Oksidatif Katılması

Bu basamak genelde katalitik döngüde hız belirleyici basamaktır. Aril halojenürlerin bu basamaktaki bağıntılı reaktiviteleri; $\text{C-I} > \text{C-OTf} > \text{C-Br} \gg \text{C-Cl} \gg \text{C-F}$ sırasına göre azalır. Aril ve 1-alkenil halojenürlerin elektron çeken gruplarla reaksiyonlarının reaktivitesi elektron sunan gruplara göre daha fazladır.

1.3.2.2. Metale Geçiş

Oksidatif katılma tepkimesi ile oluşan Ar-Pd-X kompleksleri, organik bileşikler (M-R) ve ana grup metalleri olan Mg, Zn, B, Al, Sn, Si ve Hg gibi hidrürlerle (M-H) reaksiyona girerler. Sonuç olarak organik grup veya hidrür, Pd metaline aktarılır. Metale geçiş adı verilen bu reaksiyonun itici gücü iki metal arasındaki elektronegativite farkıdır (Tsuji, 1995).

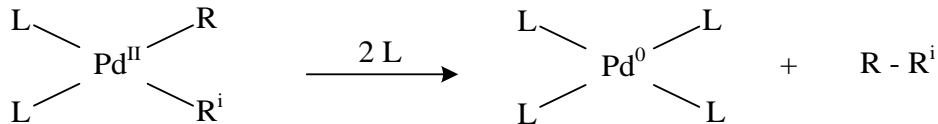


Şekil 1.30. Metale Geçiş

Suzuki reaksiyonundaki organopaladyum (II) halojenürler ve organoboron bileşikleri arasındaki metale geçiş basamağı, bor atomu üzerindeki organik grupların düşük nükleofilliği nedeniyle kolayca oluşmaz. Bununla birlikte, bor atomu üzerindeki organik grupların nükleofilliği baz verici kompleksler sayesinde artırılabilir (Miyaura ve Suzuki, 1995).

1.3.2.3. İndirgen Eliminasyon

İndirgeyici eliminasyon, oksidatif katılmanın ters reaksiyonudur. Bu adım içinde, iki karbon metal bağının kırılmasını içerir (Tsuji, 1995). Katalitik döngü Pd^{II} türünün Pd⁰ türüne dönüşmesi ve C-C bağının oluşması ile tamamlanmış olur.



Şekil 1.31. İndirgeyici Eliminasyon

Yeniden aktifleştirilen Pd⁰ oksidatif katılmaya uğrar ve başka bir katalitik döngüyü başlatır. Genellikle katalitik döngüdeki reaksiyonlar oldukça hızlıdır (Tsuji, 1995).

1.3.3. Suzuki Reaksiyonunu Etkileyen Koşullar

Suzuki reaksiyonunun verimini artırmak için değiştirilebilir birçok parametre vardır. Bu parametreler; substrat türü, ligand tipi, çözücü tipi, katkı maddeleri ve diğer reaksiyon koşulları olan baz, sıcaklık, reaksiyon süresi, basınç ve mikrodalga ısıtma gibi parametrelerdir.

1.3.3.1. Substrat Etkisi

Reaksiyonun aktivitesi için en önemli parametrelerinden biri substrat üzerindeki gruplardır. Elektron bakımından zengin aril halojenürler ile -OCH₃, -CH₃, -OH, -NH₂ gibi elektron verici grupların oksidatif katılma için isteksizliği Ar-X bağına, paladyum metali sokulmasıyla bozular, çünkü artan elektron yoğunluğu C-X bağının gücünü artırır (Miyaura, 2004). Farklı elektron verici gruplar, aril halojenür üzerinde elektron çekici gruplar varken (-COCH₃, -CN, -NO₂, -CHO, ...gibi) C-X bağını daha kolay parçalayabilirler, çünkü bu gruplar C-X bağını zayıflatırlar. Sonuç olarak, oksidatif katılma tepkimelerinde elektron çekici gruplar, elektron verici gruplara göre daha reaktiftir.

Çapraz kenetlenme reaksiyonlarının aktivasyonu için bir diğer önemli yön aril bileşikleri üzerindeki grupların konumudur. p-pozisyonundaki elektronegatif gruplar C - X bağı üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltırlar.

Meta pozisyonunda bir elektron çekici grup taşıyan aril halojenürler, orto veya para pozisyonunda elektron çekici grup taşıyanlara göre daha az reaktiftirler (Shen, 1997). Ancak, genel olarak aril bileşiği üzerindeki orto ve para pozisyonundaki grupların sterik etkisi nedeniyle tam tersi bir durum görülmektedir.

1.3.3.2. Halojen Etkisi

Neredeyse tüm raporlarda paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonlarında aril bromürler, iyodürler ve triflatların (-OTf) substrat olarak başarılı bir şekilde kullanıldığı görülmüştür. Klorürlü substratlar düşük maliyet ve geniş çeşitliliğe sahip olmasına rağmen, aril klorürlerin Suzuki reaksiyonuna karşı olan düşük reaktivite nedeniyle kullanımı diğer maddeler ile karşılaştırıldığında çok yaygın değildir.

Oksidatif katılma basamağında karbon-halojen bağına paladyum katılması C-X bağının gücüne bağlıdır. Ph-X bağ enerjileri, Cl: 96 kcal.mol⁻¹; Br: 81 kcal.mol⁻¹, I: 65 kcal.mol⁻¹ şeklindedir (Grushin ve Alper, 1994). Bağ enerjilerindeki bu farklılıklar halojenlerin boyutu nedeniyle. Klorürlerin düşük reaktivitesinin sebebi C-Cl bağının kuvveti ile ilgilidir. Florürler ile reaktif olan bilinen herhangi bir katalizör yoktur. Klorür ve florürlerden farklı olarak aril iyodürler, düşük aktivasyon enerjisi gerektirirler ve oksidatif katılmanın gerçekleşmesi için liganda ihtiyaç yoktur.

Halojenürlerin çapraz kenetlenme reaksiyonlarındaki reaktivitesi aşağıdaki sıralamaya göre azalır (Littke ve Fu, 2002).

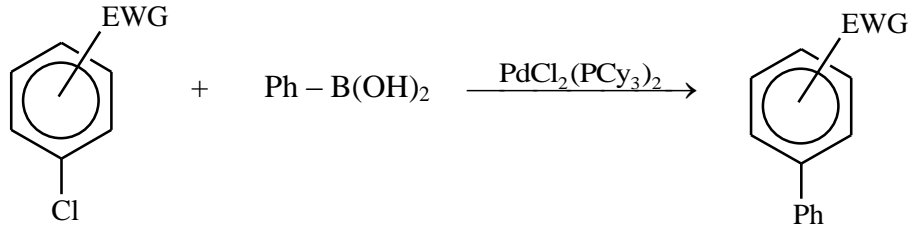


1.3.3.3. Ligand Etkisi

Aril iyodür ve bromürler gibi elektron çekici grupların varlığında, ligandsız paladyum katalizörleri bile çapraz kenetlenme reaksiyonlarını yüksek oranlarda gerçekleştirir. Bununla birlikte, daha düşük aktifliklerdeki aril klorürler ve elektronca zengin aril bromürlerin varlığında çapraz kenetlenme reaksiyonlarını etkili bir şekilde gerçekleştirebilmek için ligandların varlığı gereklidir (Zim ve Ark., 2000).

Aril iyodür ya da bromürlerin fenil boronik asit ile kenetlenme reaksiyonlarının ilk defa rapor edilmesinden bu yana, Suzuki reaksiyonunda genel olarak Pd(PPh₃)₄ kompleksi kullanılmıştır.

Yıllar sonra, Shen aril klorürlü Suzuki reaksiyonunun elektron açısından zengin trialkilfosfin (PCy_3 , C_y = sikloheksil) varlığında ve $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de aktive edilebileceğini gösterdi (Çizelge 1.3.) (Şekil 1.32.). Elektronca zengin PCy_3 'ün Ar-Cl bağına $\text{Pd}(0)$ 'ın oksidatif katılımını kolaylaştıracağı ve aktif monofosfin kompleksini oluşturmak için PCy_3 'ün sterik etkisinin ligand ayrışmasını destekleyebileceği düşünüldü (Shen, 1997).



(EWG = 3-MeCO, 4-CHO, 3-CHO, 2-CHO, 3-NO₂, 3-(E)-CH=CH-COOMe)

Şekil 1.32. Literatürden Aril Klorürlü Suzuki Reaksiyonu Örneği

1998 yılında, Fu ve arkadaşları elektronca zengin trialkil fosfin $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ ligandının, aktif olmayan ve engellenmiş aril klorürler ile aril boronik asit arasındaki Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonunda kullanımını tarif etmişlerdir. $\text{P}(\text{t-Bu})_3$:Pd arasındaki oranın 1:1 veya 1,5:1 olduğunda en etkili olduğunu bulmuşlardır (Littke ve Fu, 1998)(Çizelge 1.3.).

1998 yılında, Buchwald ve arkadaşları aminofosfin, **1** (Şekil 1.33.), ligandının elektronca nötral ve elektronca zengin aril klorürlerin paladyum katalizli Suzuki reaksiyonu için etkili bir ligand olduğunu rapor ettiler (Çizelge 1.3.) (Old ve Ark., 1998)

Buchwald ve arkadaşları daha sonra bifenil ligandlarının, **2** ve **3** (Şekil 1.33.), aril klorürlerin paladyum katalizli Suzuki reaksiyonunda aminofosfin, **1**, ligandlarından daha etkili olduklarını gösterdiler (Çizelge 1.3.) (Wolfe ve Buchwald, 1999; Wolfe ve Ark., 1999).

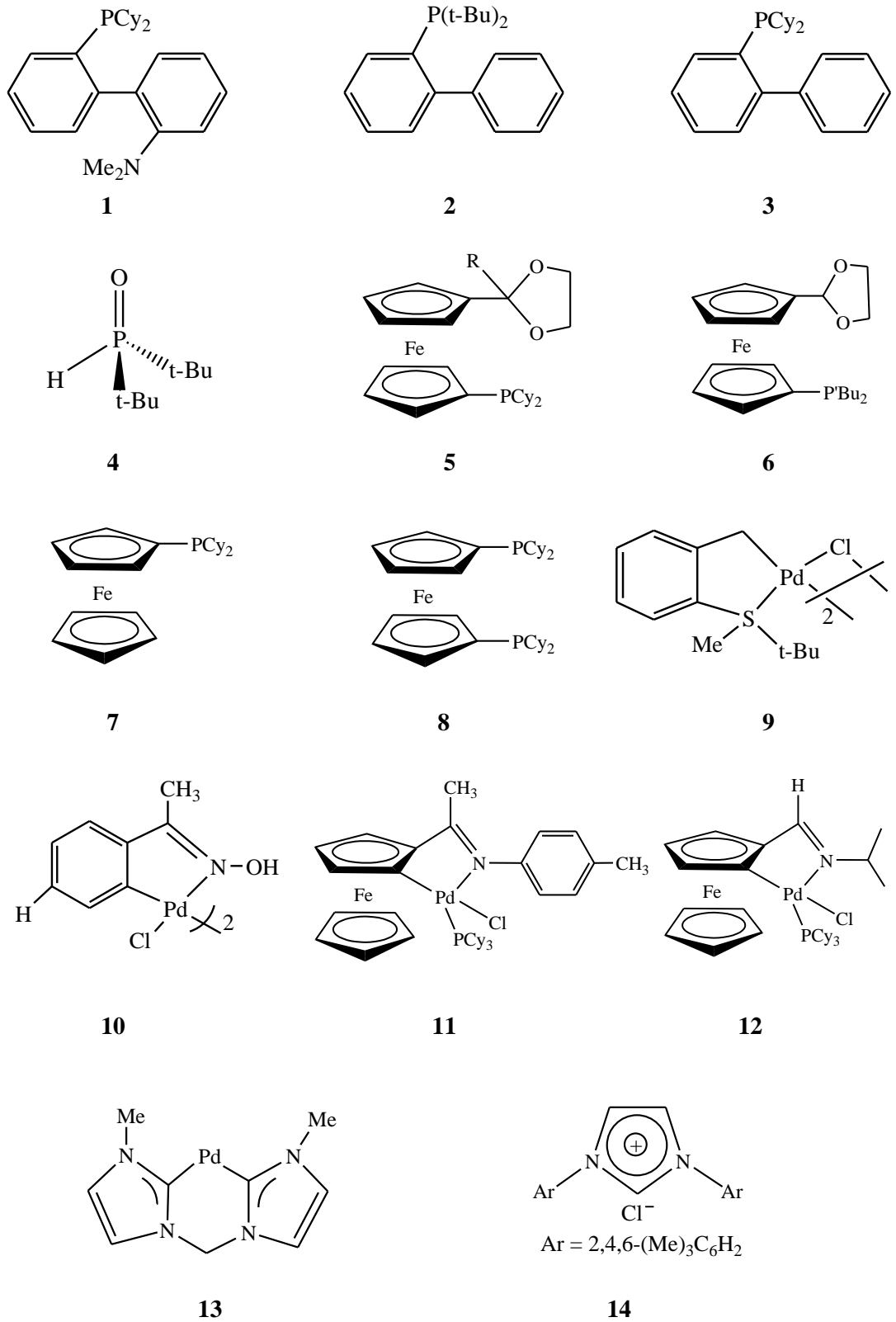
P-O bağı içeren geniş çeşitlilikte birçok ligandın Heck ve Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonlarında kullanışlı olduğu ispatlandı. Pd (II) fosfat komplekslerinin aktif aril klorürlü Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu için mükemmel kompleksler olduğu bulundu. Buna ek olarak havada kararlı fosfin oksitlerin aril klorürlü Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonunda kullanışlı olduğu Li ve arkadaşları tarafından gösterildi (Li, 2001; Li, 2002). Onların çalışmasında, bu katalizör sisteminin, **4** (Şekil 1.33.), engellenmiş ve elektronca zengin aril klorürlü Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu için yüksek oranda etkili olduğu bulunmuştur (Li, 2001) (Çizelge 1.3.).

Son zamanlarda, Teo ve arkadaşları 1,1ⁱ-fosfino-ether fonksiyonlu ferrosenil ligandlarını sentezledi, **5-8** (Şekil 1.33.), ve bu ligandların Pd komplekslerinin, aril boronik asit ve aril klorürler arasındaki Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonunu kolaylaştırdığını gösterdiler. Ayrıca bu reaksiyonlarda CsF, 1,4-dioksan varlığında ve N₂ atmosferi altında, 90 °C ve 16 saatte yüksek verimde biaril kompleksleri elde edildiği görülmüştür (Teo ve Ark., 2006).

Monteiro ve arkadaşları, sülfür içeren palladasikliklerin, **9** (Şekil 1.33.), aktive edilmiş aril klorürlü Suzuki reaksiyonu için etkili katalizörler olduğunu tespit etmişlerdir (Çizelge 1.3.). Ayrıca tetrabutil amonyum bromür eklemenin reaksiyon hızına faydalı olduğu bulunmuştur (Zim ve Ark., 2000).

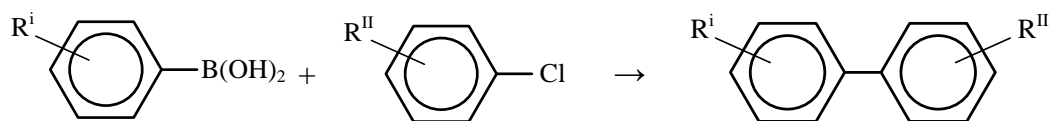
Uygun bir oksim-karba-palladasiklik, **10** (Şekil 1.33.), katalizli Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu, aktif ve aktif olmayan aril veya heteroaromatik klorürler ile benzil klorürler için 100 °C'de, su içinde ve TBAB varlığında (Çizelge 1.3.) gerçekleştirilmiştir (Botella ve Najera, 2002).

2005'teki bir makalede, basit PCy₃ eklentili palladasiklik ferrosenil iminlerin sentezlendiği, **11** ve **12** (Şekil 1.33.), ve aril klorürler ile fenil boronik asit arasındaki paladyum katalizli Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu için başarılı bir şekilde kullanılıp mükemmel verimde ürünler elde edildiği belirtilmiştir (Çizelge 1.3.). 4-kloro nitrobenzen ve 4-kloro asetofenon gibi aktif klorürler için bu katalizörün % 0,01 mole kadar aktifliğini kaybetmeden düşürülebildiği yine bu makalede belirtilmiştir (Gong ve Ark., 2005).



Şekil 1.33. Suzuki Reaksiyonunda Kullanılan Farklı Tür Ligandlar ve Paladyum Kompleksleri

Çizelge 1.3. Aril Klorürlü Suzuki Reaksiyonuna Literatürden Örnekler



Sıra	R ⁱⁱ	Katalizör/ Ligand	Reaksiyon Koşulları	Verim	Ref.
1	4-CHO, 3-CHO, 2-CHO, 3-MeCO	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	CsF, NMP, 100 °C	83 - 98	Shen 1997
2	4-COMe, 4-Me, 2-Me, 4-OMe	[Pd ₂ (dba) ₃]/ P(t-Bu) ₃	Cs ₂ CO ₃ , dioksan, 80-90 °C	82 - 92	Littke ve Fu 1998
3	4-OMe	Pd(OAc) ₂ / 1	CsF, dioksan, RT	92	Old ve Ark. 1998
4	-NO ₂ , CO ₂ Me 2-COMe, CN	Pd(OAc) ₂ / 2,3	KF, THF, RT	88 - 98	Wolfe ve Buchwald 1999
5	4-H, OMe, 2-OMe	[Pd ₂ (dba) ₃]/ 4	CsF/Cs ₂ CO ₃ , dioksan, 100 °C	83 - 99	Li 2001
6	4-COMe, CN NO ₂	9	K ₃ PO ₄ , DMF, 130 °C	90 - 95	Zim ve Ark. 2000
7	4-COMe	10	Met. A: K ₂ CO ₃ , TBAB, su, 100 °C Met. B: KOH, TBAB metanol/su (3:1), RT		Botella ve Najera 2002
8	4-NO ₂ , COMe	11, 12	Cs ₂ CO ₃ , dioksan, 100 °C		Gong ve Ark. 2005
9	4-COMe	13	K ₂ CO ₃ , toluen, 120 °C	60	Hermann 1998
10	4-CO ₂ Me, Me OCH ₃	[Pd ₂ (dba) ₃]/ 14	Cs ₂ CO ₃ , dioksan, 80 °C	88 - 99	Zhang ve Ark. 1999

Arduengo ve arkadaşlarının N-heterosiklik karbeni (NHC) keşfinden bu yana (Arduengo ve Ark., 1992), N-heterosiklik karben komplekslerinin (NHCs) literatürde çok kullanılan ligand tipi olarak rapor edilmesinin sebebi NHCs'nin yüksek elektron verme karakterinden dolayı oksidatif katılma basamağını desteklemesidir. Hatta NHCs varlığında aktif olmayan aril klorürler bile etkili olarak kullanılabilir (Miura, 2004).

NHC ligandlarının, **13** (Şekil 1.33.), Suzuki-Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonuna uygulanması ilk kez 1998 yılında Hermann tarafından rapor edilmiştir (Hermann, 1998) (Çizelge 1.3., Sıra 9)

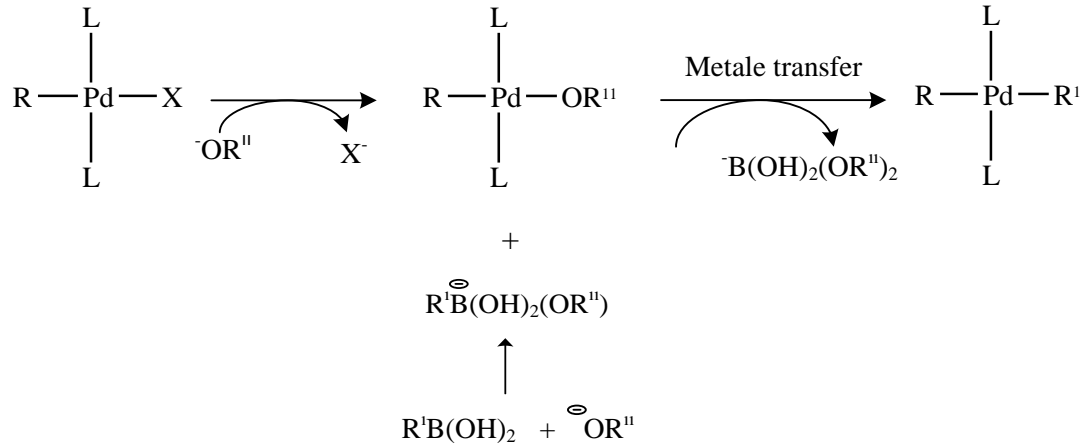
1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil) imidazol'un paladyum eklentili katalizörleri, **14** (IMes) (Şekil 1.33.), çok geniş çeşitlilikte aril klorür ile aril boronik asitler arasındaki Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonu için çok aktif katalizörler olarak rapor edilmiştir.

1.3.3.4. Baz Etkisi

Suzuki reaksiyonunda metale geçiş, diğer çapraz kenetlenme tepkimelerinden farklı olarak bir baz kullanımını gerektirir (Leadbeater, 2005; Miyaura, 2002).

Çapraz kenetlenme reaksiyonlarında oksidatif katılma ve indirgen eliminasyon basamaklarının mekanizmaları oldukça iyi bir şekilde anlaşılmasına rağmen metale transfer basamağı hakkındaki bilinenler azdır, çünkü metale transfer basamağının mekanizması yüksek oranda reaksiyon şartlarına ve özellikle de kullanılan baza bağlıdır (Miyaura ve Suzuki, 1995). Metale transfer sırasında kullanılan bazın, esas olarak iki rolü olduğu ileri sürülmüştür;

- 1.** Boronik asit ile Pd(II) kompleksine karşı daha atak olan elektronca zengin bir ara ürün oluşturmaktır ki bu ürün orijinal boronik aside göre daha aktiftir.
- 2.** Aril paladyum halojenürden alkoksi palladat oluşturmaktır (Genet ve Saignac, 1999).



Şekil 1.34. Metale Transferde Bazın Rolü

Çapraz kenetlenme reaksiyonlarında en yaygın olarak kullanılan baz Na_2CO_3 olmasına rağmen bu baz sterik zorlu yüzeylerde genellikle etkisizdir. Bu gibi durumlarda, çapraz kenetlenme reaksiyonlarında daha iyi verim elde etmek için Ba(OH)_2 ya da K_3PO_4 kullanılmıştır. Suzuki–Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonunda kullanılan diğer bazlar arasında Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , KF ve NaOH sayılabilir. Bu reaksiyonlar için en az 1–2 molar derişimde baz gerekli olmaktadır. Bununla birlikte, en iyi seçim çözücü ve seçilen baz miktarının bireysel olarak belirlenmesidir.

1.3.3.5. Katkı Maddelerinin Etkisi

Katkı maddeleri Suzuki reaksiyonunda önemli bir role sahiptir. Faz transfer katalizörleri, organik fazdaki organik substrat çözeltileri ile anyonların veya genellikle suda çözünebilen moleküllerin arasındaki reaksiyonlara izin verirler. Taç esterler, amonyum tuzları, tetrabutil amonyum bromür (TBAB) veya fosfonyum tuzları gibi faz transfer katalizörleri anlamlı bir şekilde çapraz kenetlenme reaksiyonlarını desteklerler.

Amonyum tuzlarının rolü henüz net değildir, ancak iki yönlü etkisi olduğu düşünülmektedir. İlk olarak, bir çözücü içindeki organik substratların çözünmesini kolaylaştırır. İkinci olarak, boronik asidin aktive edilmesiyle oluşan boronat

kompleksinin $[\text{ArB}(\text{OH})_3][\text{R}_4\text{N}]^+$ oluşumu ile çapraz kenetlenme reaksiyonlarının hızını artırır (Leadbeater, 2005; Leadbeater ve Marco, 2003; Zim ve Ark., 2000). Buna ek olarak, aynı zamanda TBAB paladyumu etkinleştirmek için Br^- sunarak anyonik paladyum türleri oluşturur $[\text{Br}-\text{Pd}-\text{ligand}]^-$ ve Pd'yi etkinleştirir (Amatore ve Jutand, 2000).

1.3.3.6. Çözücü Türü ve Sıcaklık Etkileri

Reaksiyon bileşenleri; aril, allil veya benzil halojenürler ve bunların tepkime ürünleri gibi birçoğu su içinde çok az çözünürler. Bu yüzden, bu bileşenlerin çoğu organik çözücüler içinde çözünürler. Suzuki–Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonunda genellikle, Pd(II) ya da Pd(0) katalizörlerinin içinde çözünebileceği THF ve dietil eter gibi organik çözücüler kullanılır (Kotha ve Ark., 2002; Paetzold ve Ark., 2001).

Literatürde, su ile gerçekleştirilen Suzuki reaksiyonu ile ilgili birkaç örnek rapor edilmiştir (Baleizao ve Ark., 2004; Jang ve Ragauskas, 2006; Shimizu, 2004).

Suzuki reaksiyonu için reaksiyon sıcaklığı, oda sıcaklığı ile 140 °C aralığındadır.

1.3.3.7. Basınç ve Mikrodalga Isıtma Etkileri

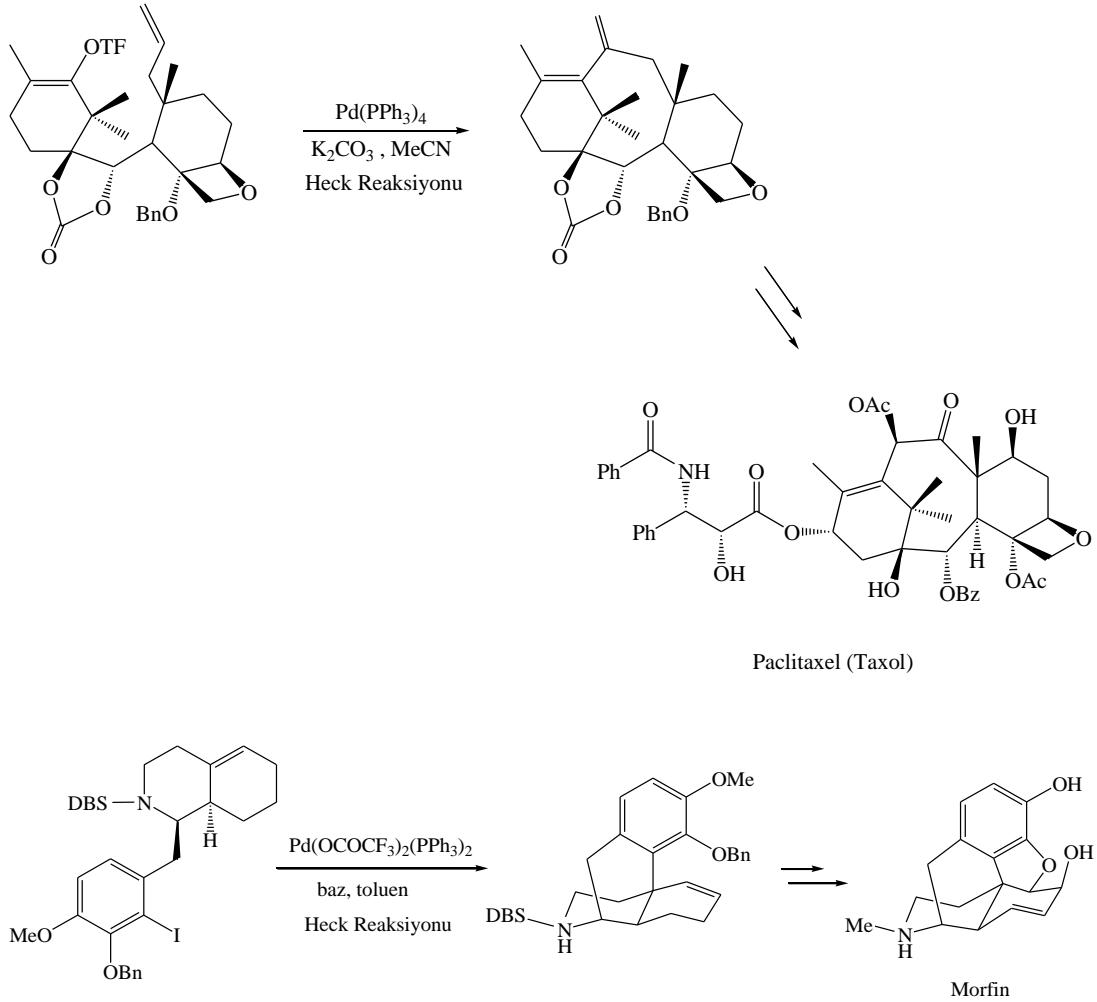
Mikrodalga ısıtma, etkili enerji olmasının yanı sıra reaksiyon hızını ve birçok durumda ürün verimini artırması ile de önemli bir yöntemdir. Ayrıca, geleneksel ısıtma yöntemleri kullanılarak elde edilemeyen birçok reaksiyon mikrodalga ısıtma kullanılarak yapılabilir (Leadbeater, 2005).

Son zamanlarda, Arvela ve arkadaşları mikrodalga ısıtma sistemi ve çözücü olarak su kullanarak, potasyum organotrifluoroborat ile aril bromürler ve iyodürler arasındaki Suzuki reaksiyonunu kolay bir şekilde gerçekleştirilebildiler (Arvela ve Ark., 2006). Mikrodalga ısıtma etkisine ek olarak, yüksek basıncın da özellikle aktive olmamış klorarenler ile yapılan Suzuki reaksiyonu üzerinde yararlı etkisi olabilir.

1.3.4. Paladyum Katalizörlüğünde Çapraz Kenetlenmelerde Uygulama

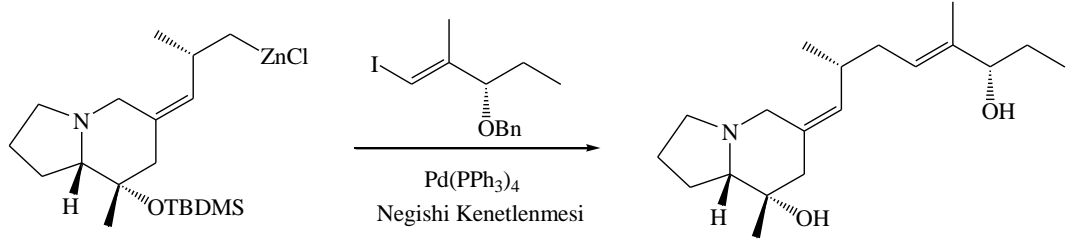
Heck, Negishi ve Suzuki tarafından geliştirilen reaksiyonlar, doğal ürünlerin, çok sayıda karmaşık moleküllerin, biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezinde kullanılmıştır. Bu reaksiyonların doğal ürün sentezleri ve endüstriyel uygulamalarda kullanımının bazı örnekleri aşağıda verilmiştir.

Heck reaksiyonu sekiz elemanlı halka oluşturmak için Taxol® sentezinde kullanılmıştır. Katı trisiklik sistemi tamamlamak için halka kapatılması önemlidir. Diğer örnekte ise bir molekülün Heck tipi kenetlenmesi morfinin iskeletini oluşturur ve ürün bir kaç adımda morfine dönüşür.



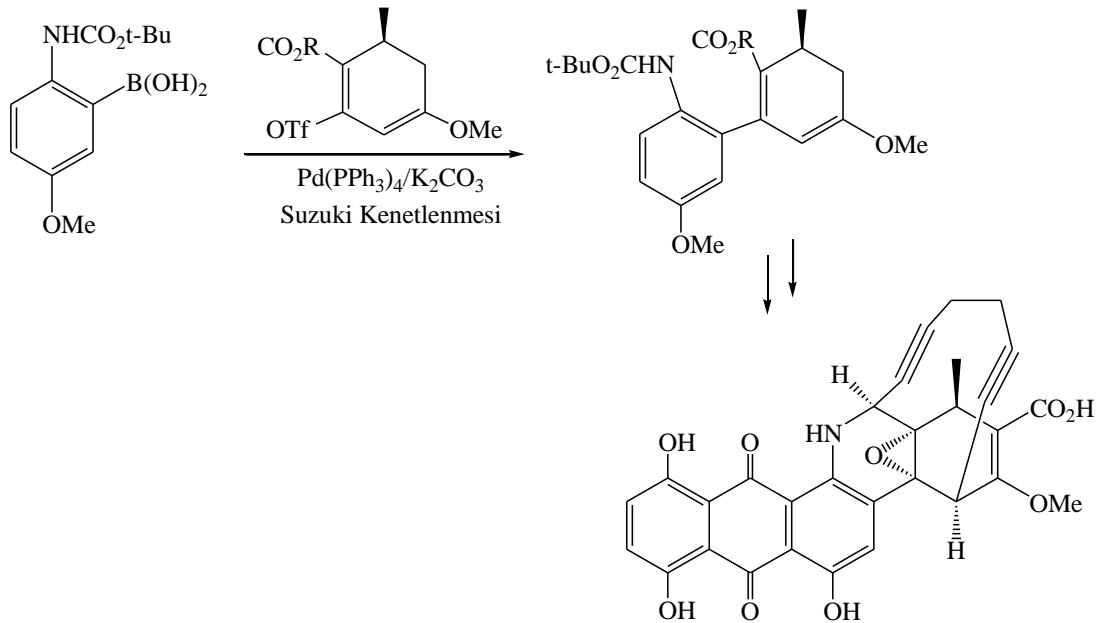
Şekil 1.35. Doğal Ürün Sentezinde Heck Reaksiyon Örnekleri

Negishi ve Suzuki reaksiyonları da sıklıkla doğal ürün sentezinde kullanılmıştır. Pumiliotoxin bir kurbağanın kendini savunması için kullandığı Dendrobatidae, kurbağanın derisinde bulunan zehirli bir alkaloiddir. Pumiliotoxin'in toplam sentezi için en önemli adımlardan biri Negishi kenetlenmesinin kullanımı ile yapılmıştır.



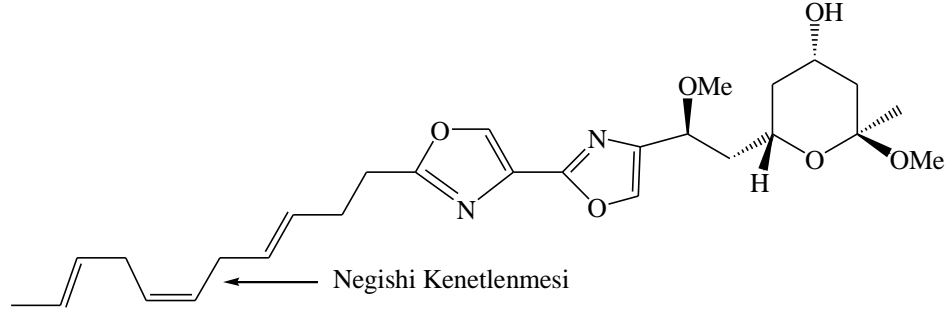
Şekil 1.36. Negishi Kenetlenmesi İle Bir Pumiliotoxin Sentezi

Güçlü doğal bir antitümör olan (+)-dynemicin'in verimli bir sentezinin anahtar karbon-karbon bağ adımlarının birisi de Suzuki kenetlenmesi ile olur.

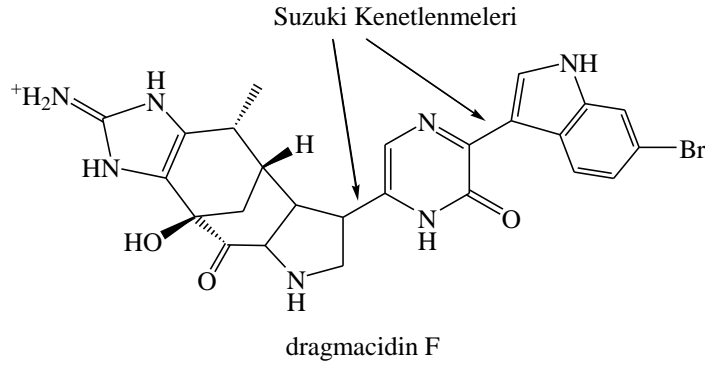


Şekil 1.37. Verimli Bir Suzuki Kenetlenmesi İle Bir (+)-Dynemicin Sentezi

Negishi kenetlenmesi ile çok hassas fonksiyonel grupların bulunduğu ve bu nedenle hafif reaktifleri bulunan doğal deniz antiviral ürünü olan hennoxazole A. ve Suzuki çapraz kenetlenmesi ile antiviral bromoindol alkaloidi dragmacidin F. sentezi hazırlamak için bir organoboran veya organoçinko reaktifi kullanılmıştır.



hennoxazole A

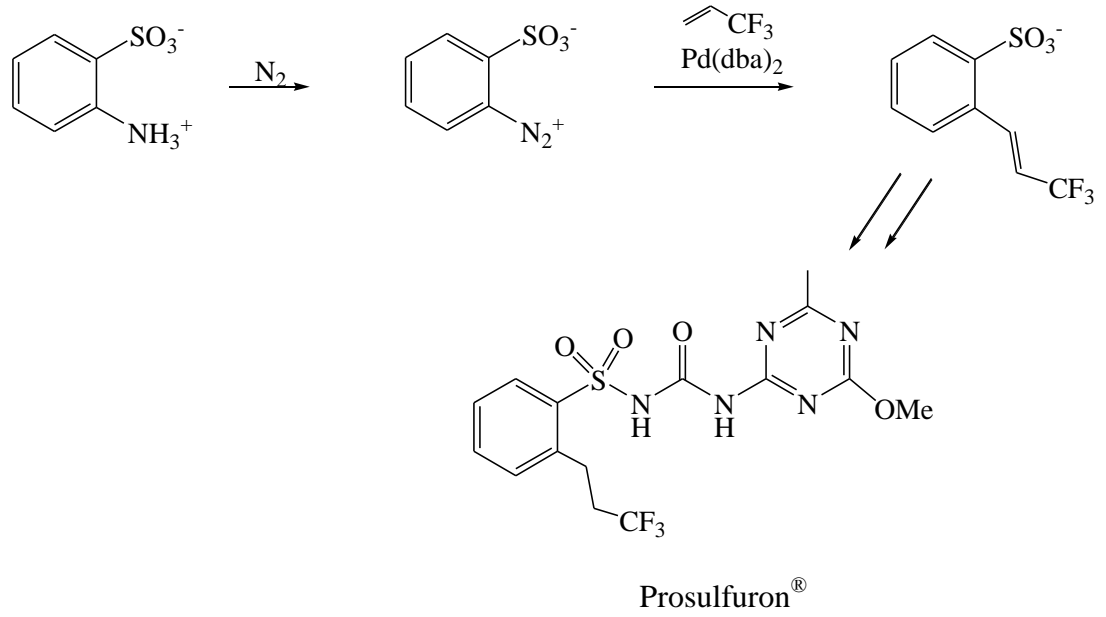


dragmacidin F

Şekil 1.38. Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları İle Hennoxazole A ve Dragmacidin F Sentezi

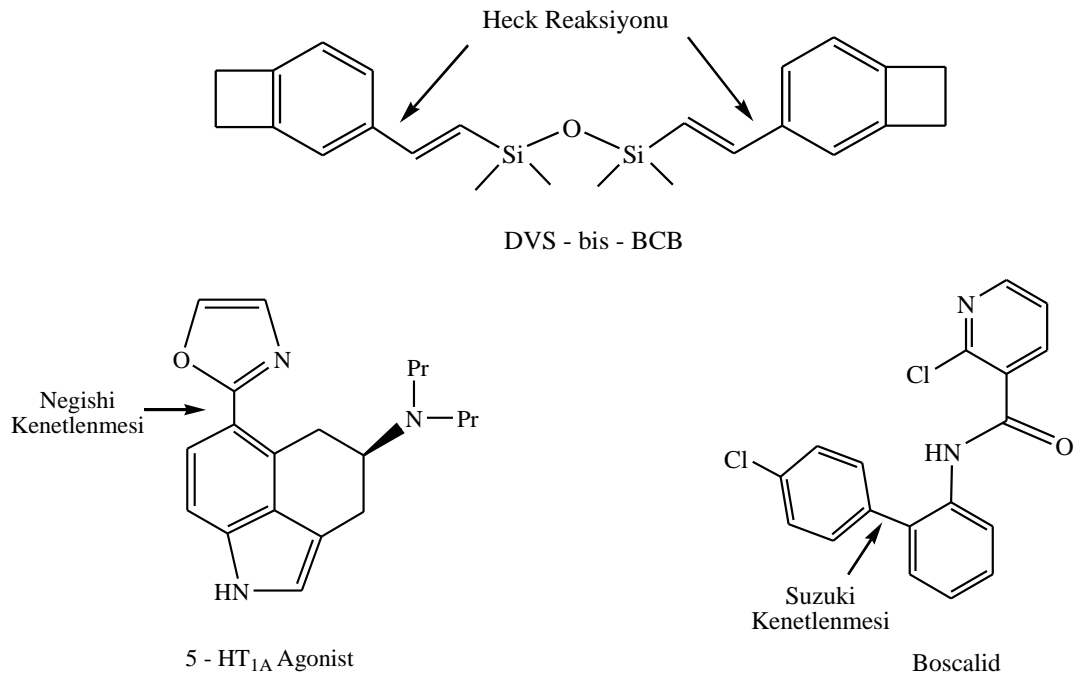
Heck'in paladyum katalizörlüğünde çapraz kenetlenme reaksiyonu, büyük ölçekli endüstriyel uygulamalar için kullanılmaya başlanmıştır. Sülfonil üre herbisit olan Prosulfuron® Ciba-Geigy tarafından geliştirilen bir işlemle, büyük bir ölçekte üretilmektedir. Önemli bir adım, Heck reaksiyonu diazonyum tuzu ile olefin çiftleri arasında arilpaladyum ara geçişi üreten bir reaksiyondur.

Anti-inflamatuar ilaç olan Naproksen (Albermarle, Hoechst AG, 1994) ve astım ilacı Singulair (Merck, 1993), Heck reaksiyonu ile üretilen diğer örneklerdir.



Şekil 1.39. Prosulfuron® Sentezi İçin Bir Sanayi Süreci

İnce kimyasalların endüstride hazırlanmasında Heck, Negishi ve Suzuki reaksiyonları kullanımının bazı örnekleri Şekil 41’de verilmiştir.



Şekil 1.40. DVS-bis-BCB (Cyclotene®), 5-HT_{1A} Agonist ve Boscalid

1.4. Biyolojik Aktivite İncelenmesinde Kullanılan Testler

1.4.1. Sitotoksisite Testleri

Sitotoksik etki, hücre yapısı ya da fonksiyonunda hasar oluşturan kimyasal bileşiğin, sıklıkla bölünmekte olan hücreleri seçici olarak ortadan kaldırmak için kullanılan antineoplastik ilaçları tanımlamak için çoğunlukla kullanılmaktadır.

Sitotoksisite testleri, toksik olduğu tahmin edilen maddelerin, uygun hücre kültürü ile inkübe (kuluçka) edilerek, kültürde bulunan hücrelerin büyüme oranı ve morfolojisi, biyosentez membran bütünlüğü, genetik yapısı ve enzim aktivitesi üzerindeki etkilerinin pozitif ve negatif kontrol gruplarıyla kıyaslayarak değerlendirildiği testlerdir.

Bu testlerin amacı, test sürecinin erken kısmında güvenli, uygun ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak rol almak ve hücre fonksiyonları üzerinde hücre ölümü ve diğer negatif etkileri belirlemektir.

Sitotoksisite analizlerinde genellikle memeli hücre kültürleri tercih edilmesinin sebebi, insanlardan ve hayvanlardan hastalıkların ve ölümün gelişiminde sorumluluğu bulunan birincil derecede reaksiyonlar sonucunda oluşan metabolitlerdir.

1.4.2. WST-1 Testi

Sitotoksik ve sitotastik bileşiklerin analizinde, hücre büyümesine engel olan antikor ve fizyolojik ortamların değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Bu testte WST-1 tetrazolyum tuzu yalnızca canlı hücrelerde aktif hale gelen ve mitokondrial respiratuar zincirde yer alan süksinat-tetrazolyum redüktaz ile suda çözünen formazon boyasına dönüştürülür. Bu testte mitokondrial dehidrogenazın toplam aktivitesi canlı hücre sayısının artmasıyla yükselir. Enzim aktivitesindeki artış, kültür ortamındaki metabolik olarak aktif halde olan hücrelerin sayısı ile direkt olarak ilişkili olarak formazon boyasının üretiminde ve miktarındaki artışa neden olmaktadır.

1.4.3. Apoptoz

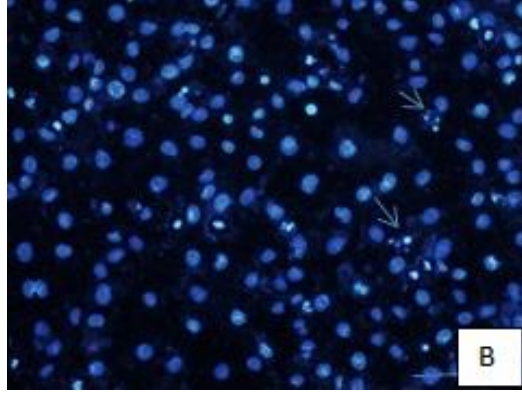
Çok hücreli organizmalarda hücre bölünmesiyle artan hücre sayısı hücre ölümleriyle dengelenir. Eğer bir organizmada bir hücreye artık gereksinim duyulmuyorsa, hücre içi haberci sistemleri aktive edilerek o hücrenin intihar süreci başlatılır. Bu intihar süreci Yunanca'da yaprak dökümü anlamına gelen apoptoz ya da programlı hücre ölümüyle gerçekleşir. Hücre ölümleri fizyolojik şartlarda gerçekleştiğinden fizyolojik hücre ölümü olarak da adlandırılır.

Apoptotik hücreler organizmanın bazı dokularında ve hücrelerinde sürekli olarak oluşmaktadır ve bu oluşum ömür boyu devam etmektedir. Böylece ölüm (apoptoz) ve yeniden yapım (mitoz) bu dokularda doku homeostazisini oluşturmak üzere dinamik bir denge halinde süregelmektedir.

Apoptozun metabolik olayların devamlılığı için gerekli olan yaşamsal sinyaller yerine komşu hücrelerden ölüm sinyali aldığı veya hücre hasarın yeterince onarılamadığı durumlarda uyarıldığı ve bu mekanizmanın genler tarafından düzenlendiği görülmüştür.

Apoptoz için sinyal alındıktan sonra hücre içinde birçok biyokimyasal ve morfolojik değişim gözlenmektedir. Hücre küçülmeye ve yoğunlaşmaya başlar, hücre iskeleti dağılır ve çekirdek zarı yer yer erir. Çekirdek DNA'sı parçalara ayrılır.

Apoptotik hücre sayısı kişinin ya da organizmanın sağlıklı ya da hasta oluşunu belirlediğinden, apoptozun fonksiyonel mekanizmaları hücrede denge unsurudur. Bu da demektir ki; apoptoz oranının azalması ile hücre sayısı artar aksine eğer apoptoz oranı artarsa hücre sayısı azalır ve istenmeyen doku tahribatı meydana gelir. Dengenin olumsuz yönde bozulması; Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklardan ülseratif kolitler, AIDS gibi kronik hastalıklara hatta immünolojik (bağışıklık) hastalıklarına bile neden olabilmektedir.

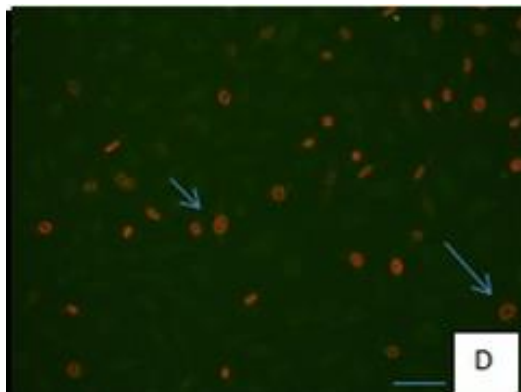


Şekil 1.41. Apoptoza Uğramış Hücreler

1.4.4. Nekroz

Patolojik olaylar sonucu oluşan hücre ölüm şeklidir. Hücre hasarını gerçekleştiren travma, hücre kanlanması, oksijenlenmenin bozulması, enfeksiyon gibi etkenler sonucu gerçekleşir. Organeller şişer, hücre sınırları düzensiz hale gelir bunların sonucunda hücrenin bütünlüğü kimyasal ve yapısal olarak bozulur (Şekil 1.43.).

Enflamasyon (iltihaplanma) nekrozun en belirgin özelliğidir. Nekrozda organellerin parçalanması, şişme, zar zedelenmesi ve serbest radikal hasarı gibi olaylar söz konusudur ve nekroz belirli bir hücre grubunu etkiler.



Şekil 1.42. Nekroza Uğramış Hücreler

1.4.5. Apoptozisin ve Nekrozun Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

1.4.5.1. Kaspazlar

Apoptozisi belirlemek için geliştirilmiş yöntemlerden birisidir. 90'lı yılların ortalarında apoptotik hücrelerde kaspazların aktifleştiği saptanmıştır.

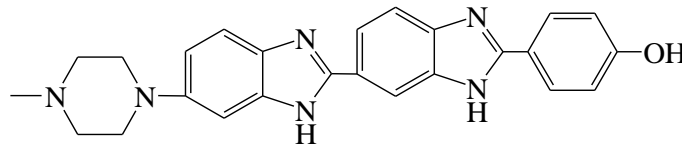
Kaspazlar programlanmış hücre ölümünün en sondaki etkeni veya cellatıdır. 100 kadar farklı proteini keserek apoptoza neden olurlar. Kaspazlar nükleeraminleri keserek hücre iskeletinin tahribine, hücre zarının tomurcuklanmasına ve hücre parçalanmasına neden olurlar.

1.4.5.2. Floresan Mikroskopi

Floresan mikroskopi, floresan içerikli maddelerin kullanılmasıyla yapılan bir boyama metodudur. Örneğin; Hoechst boyası, DAPI "4,6-diamidin-2-fenilindol", propidyum iyodür, akridin orange, etidyum bromür, FITC "floreson izosiyanat".

Floresan boyalar, hücrenin DNA'sına bağlanabildiklerinden çekirdeği görünür pozisyona getirirler. Hücre kültürü çalışmalarında canlı hücre ile yaşayan hücrenin ayırımına olanak sağlarlar. Canlı ve ölü hücre ayırımını yapmak için ise canlı (Örn; Hoechst boyası) veya tüm ölü hücreleri (Örn; propidyum iyodür) boyayabilen bir başka boya tercih edilmelidir. Bu şekilde boyanan hücreler bir floresan mikroskobu ile tanınabilirler. Bu yöntemle hücrelerin ölü ya da canlı olduğu anlaşılabilir fakat ölü hücrelerin apoptozisle veya nekrozisle ölüp ölmediklerinin ayırımı hematoksilen boyamadaki gibi çekirdek morfolojisine bakılarak yapılabilir.

Hoechst boyları insan ve diğer hayvanlarda sperm ayırımı için de kullanılabilir.



Şekil 1.43. Hoechst Boyası

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Sentezlenen ürünlerin karakterizasyonu $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve FT-IR spektroskopik metotlar ile yapılmıştır. NMR için 400 MHz'lik NMR cihazları (Bruker Ultrashield Superconducting 400 MHz sıvı NMR cihazı) kullanılmıştır. Heteroaril bileşikleri Aldrich firmasından temin edilmiştir. Sentez ürünlerinin saflaştırma işlemleri flaş kolon kromatografisiyle silika jel 60'da (Merck, 230-400 mesh ASTM) yapıldı. Reaksiyonların durumu 250 μm Silica Gel 60 F254 (UV-aktif) plakalarıyla yapıldı ve 254 nm'de UV lambası ile İTK'lere bakıldı. Çözgenler düşük basınç ve sıcaklık altında dönerli buharlaştırıcı ile uçuruldu. Pd(II) katalizörleri, 1-4 dioksan, dimetoksi etan, heteroaril halojenürler ve ferrosen boronik asit Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Biyolojik aktivite çalışmaları, Kırıkkale Üniversitesi Biyoloji Bölümünde Doç. Dr. Mustafa TÜRK başkanlığında Uzman Esra ARAT tarafından gerçekleştirilmiştir. Biyolojik aktivite incelemelerinde, Sodyum bikarbonat (Sigma, ABD), Etil alkol (Sigma, ABD), Tripin mavisi (Sigma, ABD), FBS (Fötal sığır serumu, Serva, İsrail), Dulbeccos Modified Eagles Medium (DMEM, BD., USA), Tripsin/10 mM EDTA (Etilendiamintetraasetat) (Sigma, ABD), PBS (fosfat buffer saline) (Sigma, ABD), Etüv (Ultralab U-120), Santrifüj (Ultralab), Manyetik karıştırıcı (Şimşek Labortechnik), otomatik cell counter (invitrogen, USA), Laminar akış kabin (klas II Laminar Flow Cabinet, Labor ildam, Türkiye), UV sterilatör (Phlihips), Karbondioksitli etüv (Nüve, Türkiye), invert mikroskop (Leica, İsveç), Hemositometre (Bürker hemositometre, Almanya), 96 gözlü hücre kültür kabı (BD, USA), Hücre kültürü flaskları (BD, USA), 0,2 μm filtreler (Sartorius), Santrifüj tüpleri (Nunc, Almanya), HeLa hücre hattı (Human sevix cancer cell line) (Şap Enstitüsü, Ankara), Mikropipetler (Scaltec, Almanya), Pipetler (Costar steripipette, ABD), Petri kapları (Orange Scientific). Çeşitli cam malzeme ve çeşitli plastik malzeme analitik düzeyde kullanılmıştır.

2.1. Ferrosenil Heteroaril Bileşiklerinin Sentezi için Genel Metot

Aril/heteroaril halojenür bileşiğinden (5 mmol) çift boyunlu balona alınıp 1,4-dioksan (20 mL) içinde oda sıcaklığında çözüldü. Balon içerisine sırasıyla Na₂CO₃ (1 M 20 mL) ve Pd(dppf)₂Cl₂ veya Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,5 mmol) katalizörü ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda bir süre karıştırıldıktan sonra kap içerisine sırasıyla ferrosen boronik asit (5 mmol), NaOH (3 M 5 mL) ve DME (15 mL) eklendi. Yağ banyosu içerisinde 100°C'de 24 saat reaksiyona bırakıldı. Reaksiyon sonrasında oda sıcaklığında soğutuldu. 25 mL'lik doymuş NH₄Cl çözeltisi ve CH₂Cl₂ veya CHCl₃ ile 3 kez ekstraksiyon yapılarak ayırma hunisi ile ayrıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Düşük basınç altında dönerli buharlaştırıcıda çözücüsü uçuruldu. Az miktarda hekzan veya kloroform içinde çözüldü. Kolondan saf hekzan veya hekzan:etil asetat sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. Elde edilen ürünler ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve FT-IR spektroskopisi ile karakterize edildi.

2.2. Biyolojik Aktivite İncelenme Metotları

2.2.1. Hücrelerin Kültürde Çoğaltılması

- 86°C'lik derin dondurucu da saklanan MCF-7 ve L929 fibroblast hücreler flasklara ekim yapılmak üzere çözünmüştür. Kriyotüpte bulunan L929 fibroblast ve MCF-7 hücreleri falkon tüpe aktarılmıştır. Üzerine 1 mL medium (%100 DMEM + %10 Fetal Bovine Serum + %1 Antibiyotik) ilave edilmiştir (MCF-7 hücreleri için RPMI 1640 medium kullanılır). 3000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmı dökülüp, dipte kalan hücrelerin üzerine her bir flask için 3,5 mL medium ilave edilip homojen hale getirildikten sonra flasklara ekim yapılmıştır. 37°C'de 2 gün inkübe edilmiştir. 2 gün sonunda hücreler yeteri kadar çoğalmışsa 96 well platelere pasajlanır. Hücrelerin yeterli sayıya ulaşip ulaşmadığını belirlemek için otomatik hücre sayım cihazından (İnvitrogen-Countess) yararlanılmıştır. Flasklardaki vasatlar atılmıştır. Herbir flaska 0,5 mL enzim (tripsinEDTA) eklenmiştir. Flaskın tüm yüzeyine enzim temas edecek şekilde aşağı yukarı hareketlerle hücreler yıkanıp, 3-4 dakika inkübatörde bekletilmiştir. Bu süre sonunda hücrelerin flaskın yüzeyinden

kalkıp kalkmadığına bakılır. Hücreler tamamıyla kalktıktan sonra enzim aktivitesini durdurması için hücrelerin üzerine en az 1 mL medium eklenmiştir. Enzim ve medium karışımı falkon tüplere aktarılmıştır. 3000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmı atılıp, dipte kalan hücrelerin üzerine 1 mL medium eklenip hücre sayımı yapılmıştır. 10 mL'ye seyreltilen falkon tüpteki hücre+medium solüsyonundan her bir welle 100 µL koyulup, 24 saat inkübe edilmiştir.

2.2.2. WST-1 Metodu ile Sitotoksitenin Tespiti

Sitotoksiteyi belirlemek için WST-1 testi kullanılmıştır. Bu prosedürde WST-1 tetrazolyum tuzu, yalnızca canlı hücrelerde aktif olan ve mitokondrial respiratuar zincirde yer alan süksinat-tetrazolyum redüktaz tarafından suda çözünebilen formazan boyasına dönüştürülmektedir. Bu yöntemde bir örnekteki bu mitokondrial dehidrogenazın total aktivitesi, canlı hücrelerin artmasıyla yükselmektedir. Enzimin aktivitesinin artması, kültür medyumundaki metabolik olarak aktif hücrelerin sayısı ile direkt ilişkili olarak formazan boyasının üretiminde ve miktarında artışa neden olmaktadır. Elisa-Reader kullanılarak absorpsiyon sayılabilir hale getirilmiştir.

Toksisite deneyi için 96 well plate kullanılmıştır. Hücre sayımından sonra canlı hücre sayısına göre her well de 10×10^3 hücre olacak şekilde hesaplama yapılmıştır. 96 well platede her kuyucuğa 100 µL hücre-medium süspansiyonundan koyulup, 24 saat süre ile inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonunda kuyucuklardaki vasatlar boşaltılmıştır. İlk kuyucuklar boş kalacak şekilde diğer kuyucuklara 100'er µL medyum koyulmuştur. 1 mg/mL'lik MTF 35, 40, 42, 44, 49 ve 50 karışımlardan 1,56 ila 100 µg/mL konsantrasyonlarda 3 tekrarlı olarak çalışılmıştır. Kontrol grubuna sadece medyum eklenip, 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda fenol redsiz medium kullanılarak hazırlanan DMEM/F-12 medyumdan 200 µL kuyucuklara koyulup, üzerine 10 µL WST-1 çözeltisi ilave edilmiştir. 37°C'de 4 saat inkübe edildikten sonra hücre yaşayabilirliğinin tespiti için 96 kuyucuklu platenin absorbans yoğunluk değerleri ELİSA plate okuyucuda 420-480 nm'de okunur. WST-1 toksisite testinde yaşayan hücreler sarı renk oluştururken, ölü hücrelerde renk oluşumu gözlenmez.

2.2.3. İkili Boyama Metodu ile Apoptozun ve Nekrozun Belirlenmesi

İkili boyama metodu çekirdeği boyamakta ve bu sayede apoptozu ve nekrozu göstermektedir. Bu yöntemde Ribonükleaz A kullanılır. – 20°C’de saklanır (Sigma R-500). Ribonükleaz A RNA’yı boyamaz. Bu sayede sitoplazmik RNA’yı yok eder. Hoechst boyama: +4 °C’da saklanır (33342). Apoptotik hücreleri boyar. Bu sayede gerçek apoptotik hücreler belirlenir. Propidium iyodür: +4 °C’de saklanır. DNA’yı ve RNA’yı boyar. Kırmızıya boyayarak sekonder nekrozu gösterir.

İkili boyama solüsyonu; Ribonükleaz A’da 1 mL PBS’de 10 mg RNA olacak şekilde, Hoechst’da 1 mL PBS’de 200 µg olacak şekilde, Propidium iyodür’de ise 1 mL PBS’de 100 µg olacak şekilde hazırlanır.

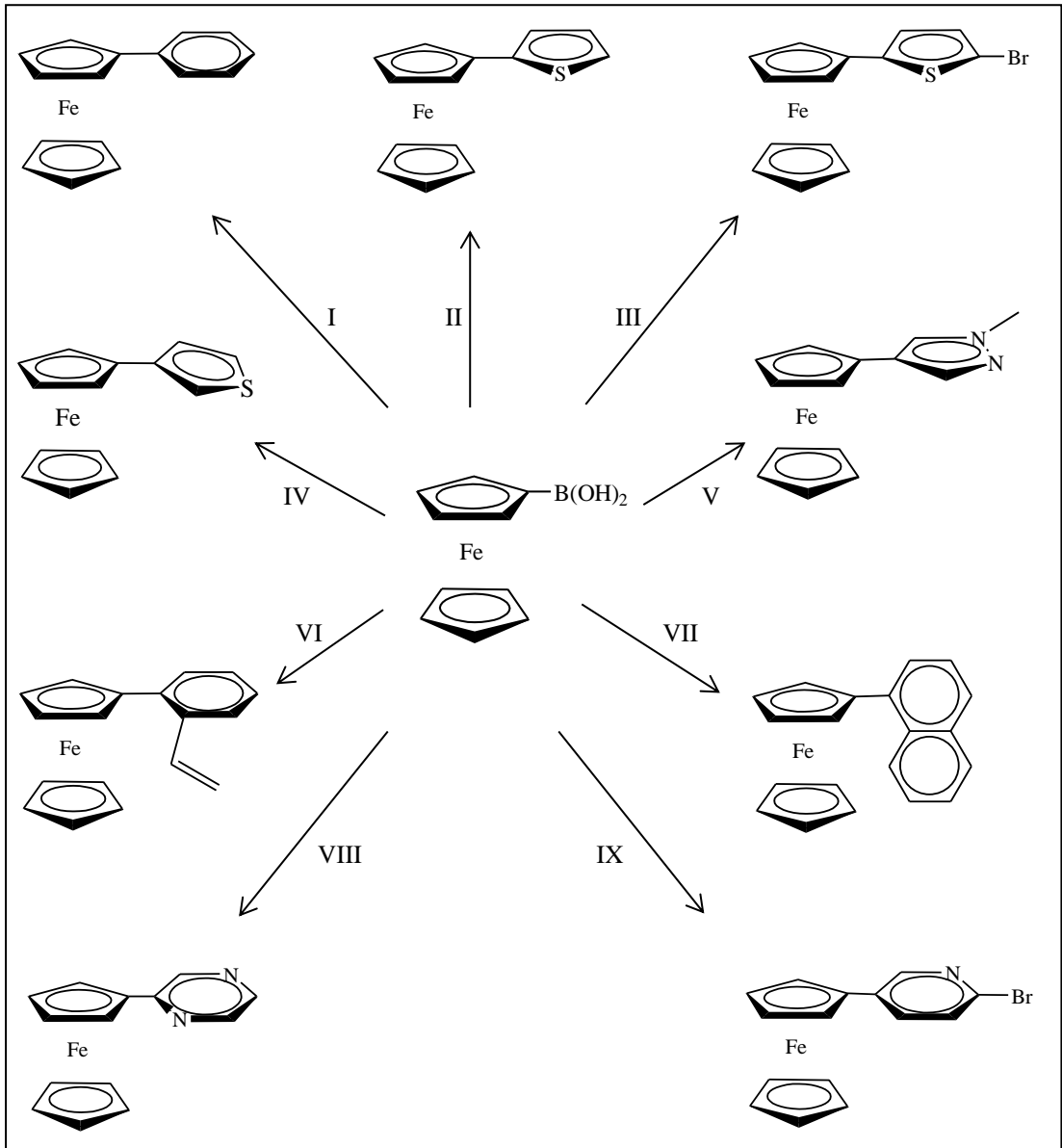
Çalışma solüsyonu ise;10 mL PBS içine RNAaz stoktan 100 µL, Hoechst stoktan 500 µL ve Propidium iyodür stoktan 100 µL ilave edilerek hazırlanır.

İkili boyama için 96 well plate kullanılmıştır. Hücre sayımından sonra canlı hücre sayısına göre her well’de 10×10^3 hücre olacak şekilde hesaplama yapılmıştır. 96 well platede her kuyucuğa 100 µL hücre koyulmuş ve 24 saat süre ile inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonunda hücrelerin well plate yüzeyine tutunup tutunmadığı kontrol edilmiştir. Kuyucuklardaki medyum boşaltılmıştır. İlk kuyucuklar boş kalacak şekilde diğer kuyucuklara 100’er µL medium koyulmuştur. MTF 35, 40, 42, 44, 49 ve 50 örneklerinden hazırlanan 1 mg/mL’lik karışımlardan 1,56 ila 100 µg/mL konsantrasyonlarda 3 tekrarlı olarak çalışılmıştır. Kontrol grubuna sadece medyum koyulmuştur. 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki medyum boşaltılır ve her kuyucuga 70 µL ikili çalışma solüsyonu (double staining çalışma solüsyonu) eklenip, 96 well plate hiç ışık görmeyecek şekilde kapatılıp 15 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda floresan mikroskopta DAPI filtresi kullanılarak apoptoza uğramış hücrelerin ve FITC (480-520 nm dalga boyunda) nekroza uğramış hücrelerin değerlendirilmesi yapılmıştır.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

3.1. Sentezlenen Ferrosen Bileşikleri

Ferrosen boronik asit ve aril/heteroaril bileşikleri arasında Suzuki Çapraz Kenetlenme Reaksiyonu ile Şekil 3.1. 'de verilen ferrosenil bileşikleri sentezlenmiştir.



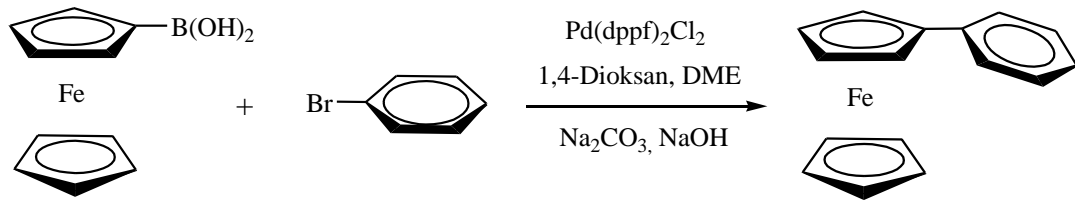
Şekil 3.1. Sentezlenen Ferrosen Bileşikleri

Çizelge 3.1. Sentezlenen Ferrosen Bileşiklerinin Verimleri

	Bileşik Adı	Verim (%)		Bileşik Adı	Verim (%)
I	Ferrosenil benzen	16	VI	2-Ferrosenil stiren	29,8
II	2-Ferrosenil tiyofen	5,4	VII	1-Ferrosenil naftalin	47,5
III	2-Brom 5-ferrosenil tiyofen	4	VIII	Ferrosenil pirazin	42,3
IV	3-Ferrosenil tiyofen	12,3	IX	2-Bromo 5-ferrosenil piridin	9,2
V	4-Ferrosenil 1-Me 1-H pirazol	7,7			

3.2. Ferrosenil Benzen Bileşiğinin Sentezi

Reaksiyon, bromo benzen ile ferrosen boronik asit arasında, Pd(dppf)₂Cl₂ katalizörü varlığında, 1,4-dioksan çözücüsü içinde 100 °C’de 7 saat süreyle gerçekleştirildi. Kolondan saf hekzan sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. 386 mg ürün elde edildi. Verim % 16 olarak hesaplandı. Reaksiyona ait tepkime denklemi Şekil 3.2.’de verilmiştir.



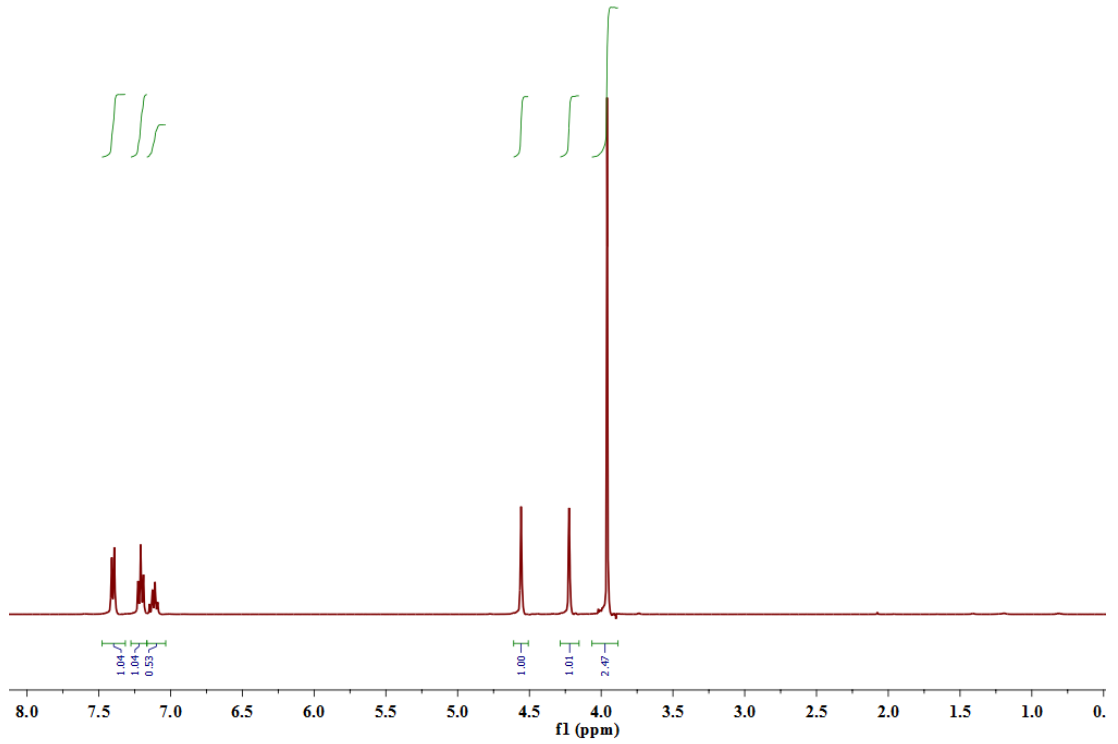
Şekil 3.2. Ferrosenil Benzen Bileşiğinin Sentez Tepkimesi

¹H-NMR (CDCl₃, ppm) : 7.45–7.35 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.16–7.07 (m, 1H), 4.63–4.50 (m, 2H), 4.28–4.18 (m, 2H), 3.96 (s, 5H).

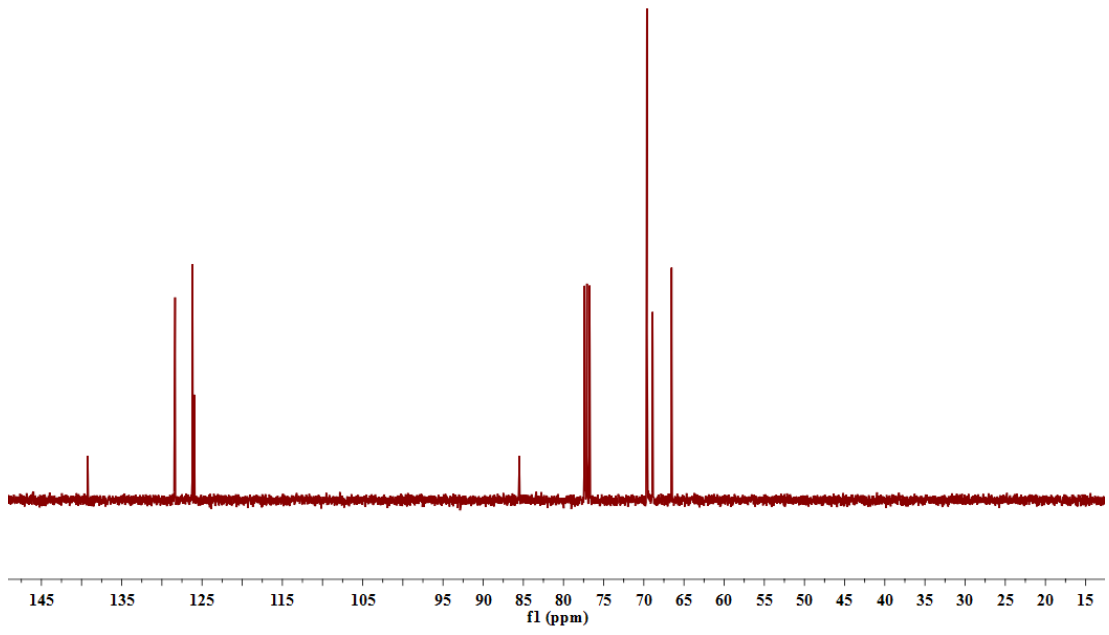
^{13}C -NMR (CDCl_3 , ppm) : 139.24, 128.36, 126.19, 125.96, 85.5, 77.39, 77.07, 76.76, 69.62, 68.91, 66.54.

FT-IR (KBr disk, cm^{-1}): 1406-1599 (z, Ar C–C), 3029-3090 (z, Ar C–H).

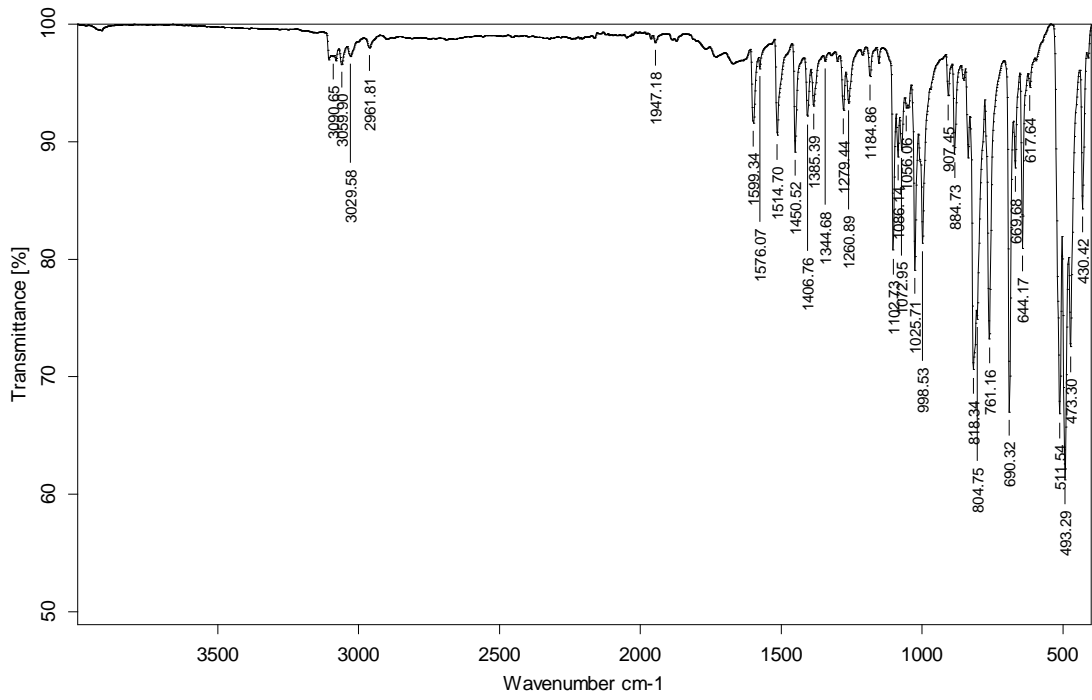
Bileşğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 3.96-4.63 ppm aralığında mono-süstitue ferrosene ait sinyaller, 7.07-7.45 ppm aralığında ise benzen grubuna ait sinyaller görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda ise 66.54-85.51 ppm aralığında ferrosene ait sinyaller, 125.96-139.24 ppm aralığında ise benzen grubuna ait sinyaller görülmektedir. FT-IR spektrumunda 1406 cm^{-1} ile 1599 cm^{-1} aralığında gözlenen bantlar aromatik C-C gerilme titreşimlerini, 3029 cm^{-1} ile 3090 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise karakteristik aromatik C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir.



Şekil 3.3. Ferrosenil Benzen Bileşğinin ^1H -NMR Spektrumu



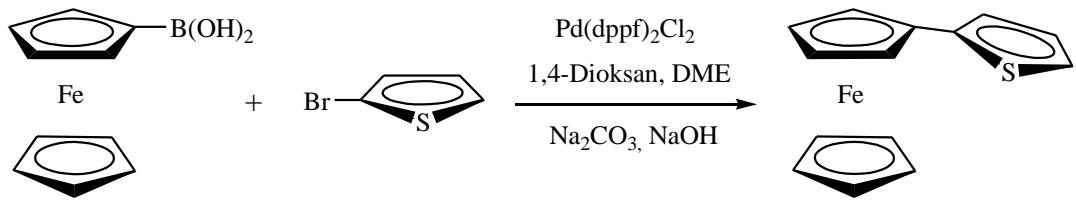
Şekil 3.4. Ferrosenil Benzen Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.5. Ferrosenil Benzen Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.3. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiminin Sentezi

Reaksiyon, 2-bromo tiyofen ile ferrosen boronik asit arasında, $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ katalizörü varlığında, 1,4-dioksan çözücüsü içinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 7 saat süreyle gerçekleştirildi. Kolondan saf hekzan sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. 145,6 mg ürün elde edildi. Verim % 5,4 olarak hesaplandı. Reaksiyona ait tepkime denklemi Şekil 3.6.'da verilmiştir.



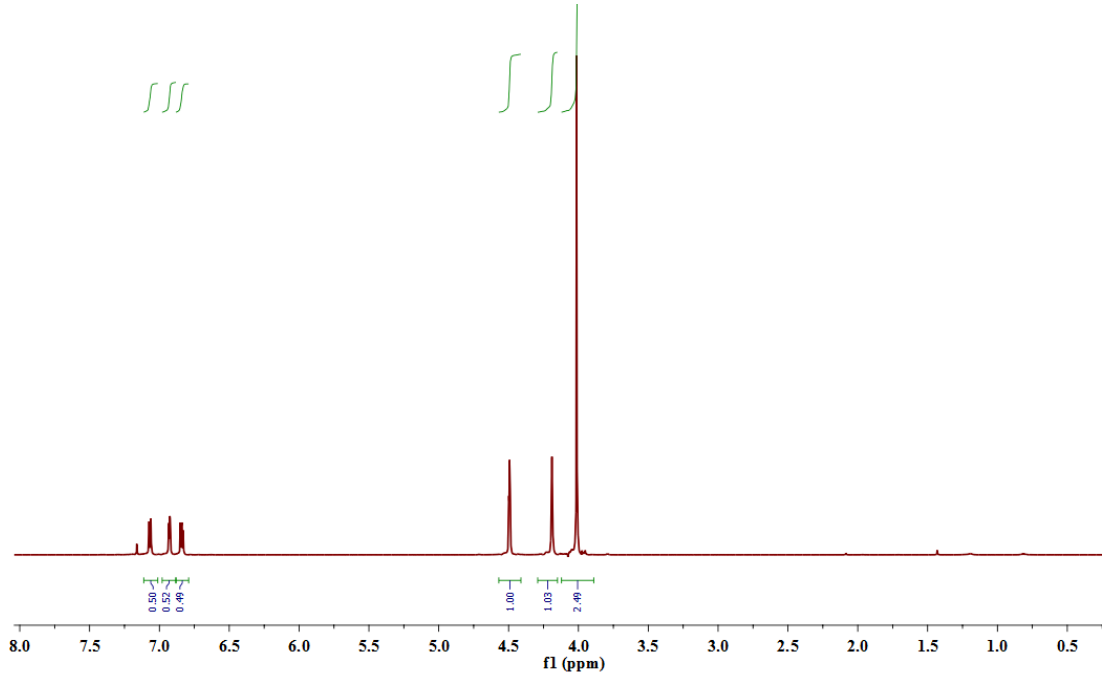
Şekil 3.6. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiminin Sentez Tepkimesi

¹H-NMR (CDCl₃, ppm) : 7.11–7.01 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.88–6.77 (m, 1H), 4.56–4.41 (m, 2H), 4.23–4.14 (m, 2H), 4.01 (s, 5H).

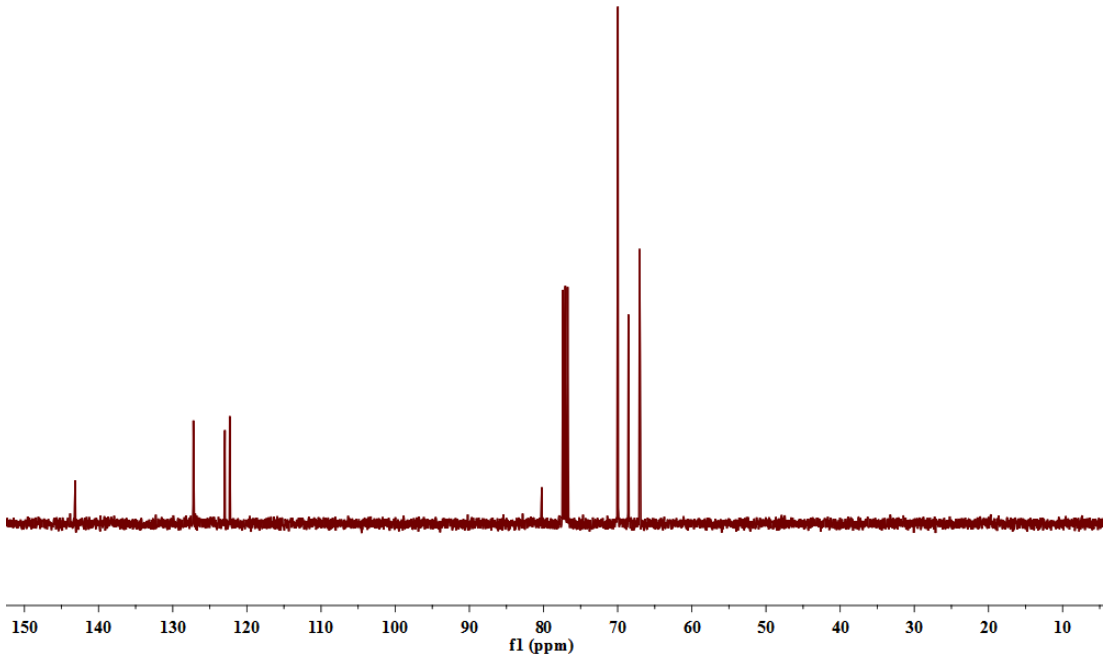
¹³C-NMR (CDCl₃, ppm) : 143.15, 127.2, 122.97, 122.31, 80.23, 77.38, 77.06, 76.75, 69.97, 68.55, 67.05.

FT-IR (KBr disk, cm⁻¹) : 691 (k, C-S), 1541-1649 (z, Ar C-C), 3096 (z, Ar C-H).

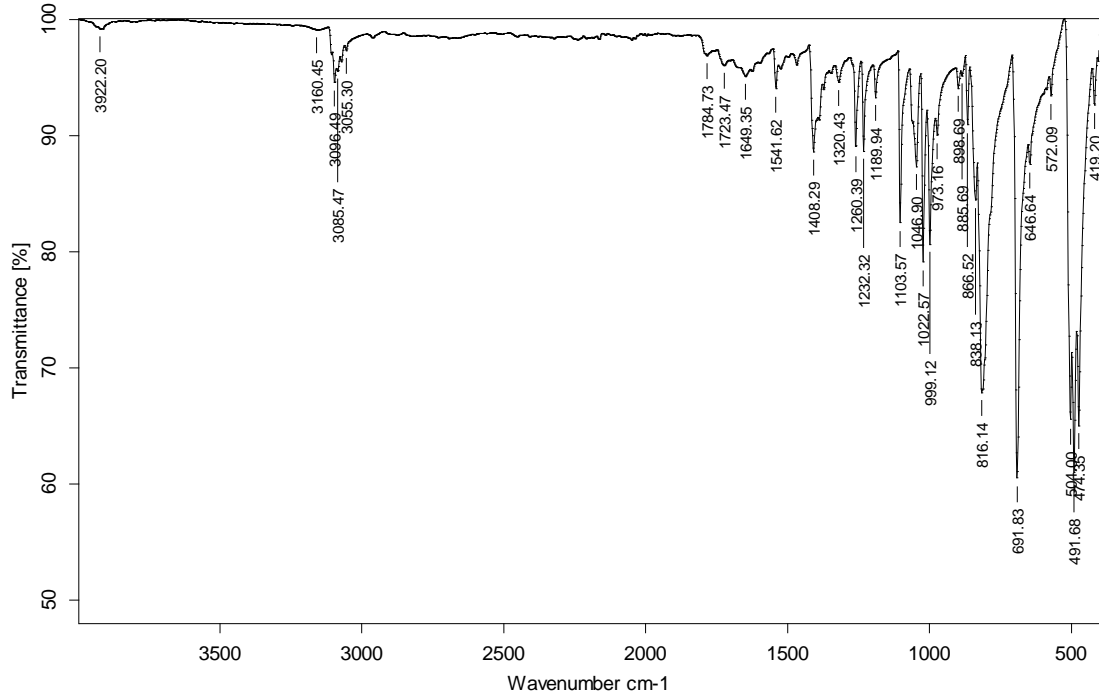
Bileşimin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 4.01-4.56 ppm aralığında mono-süstitue ferrosene ait sinyaller, 6.77-7.11 ppm aralığında ise tiyofen grubuna ait sinyaller görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 67.05-80.23 ppm aralığında ferrosene ait sinyaller, 122.31-143.15 ppm aralığında ise tiyofen grubuna ait sinyaller görülmektedir. FT-IR spektrumunda 1541 cm⁻¹ ile 1649 cm⁻¹ aralığında gözlenen bantlar aromatik C-C gerilme titreşimlerini, 3055 cm⁻¹ ile 3096 cm⁻¹ aralığındaki bantlar karakteristik aromatik C-H gerilme titreşimlerini, 691 cm⁻¹'deki bant ise C-S gerilme titreşimini göstermektedir.



Şekil 3.7. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu



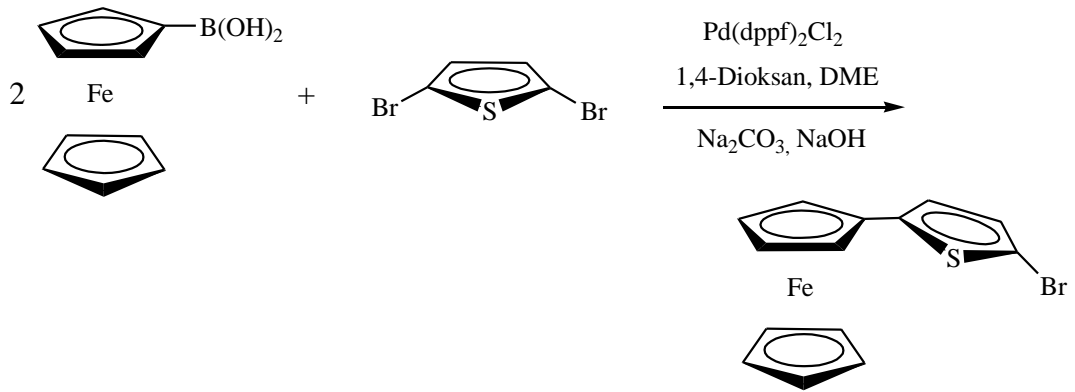
Şekil 3.8. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 3.9. 2-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.4. 2-Brom 5-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin Sentezi

Reaksiyon, 2,5-dibromo tiyofen ile ferrosen boronik asit arasında, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ katalizörü varlığında, 1,4-dioksan çözücüsü içinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 7 saat süreyle gerçekleştirildi. Kolondan saf hekzan sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. 62 mg ürün elde edildi. Verim % 4 olarak hesaplandı. Reaksiyona ait tepkime denklemi Şekil 3.10.'da verilmiştir.



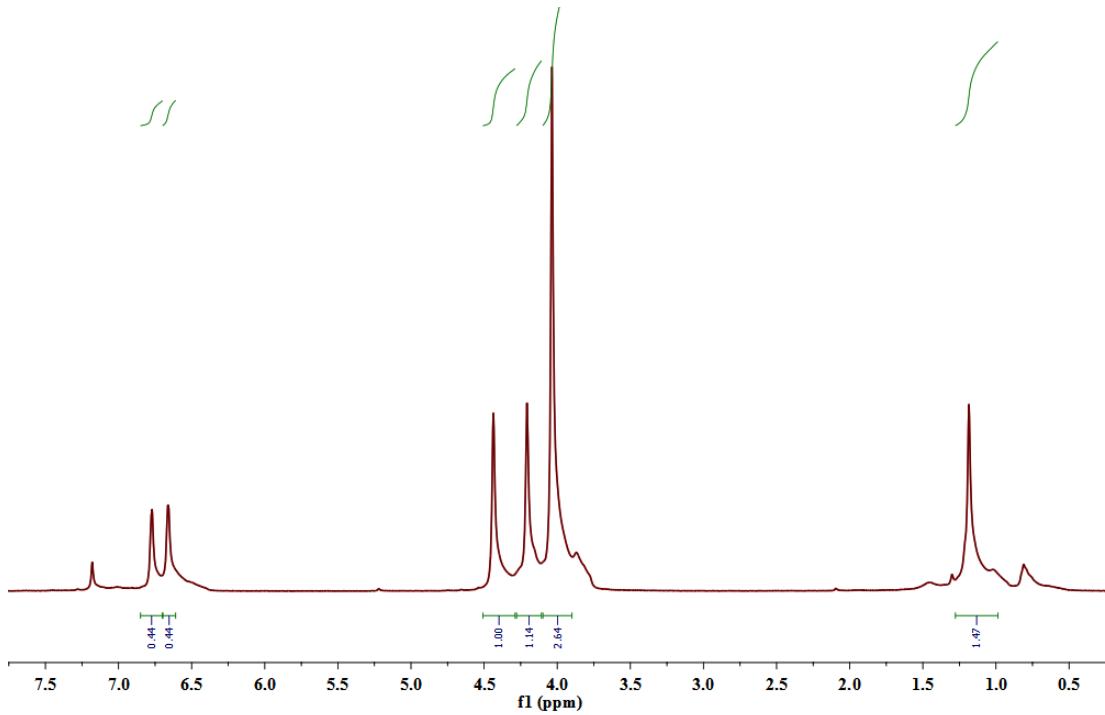
Şekil 3.10. 2-Brom 5-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin Sentez Tepkimesi

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 6.72 (d, $J = 44.0$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.04 (s, 5H), 1.18 (s, 3H).

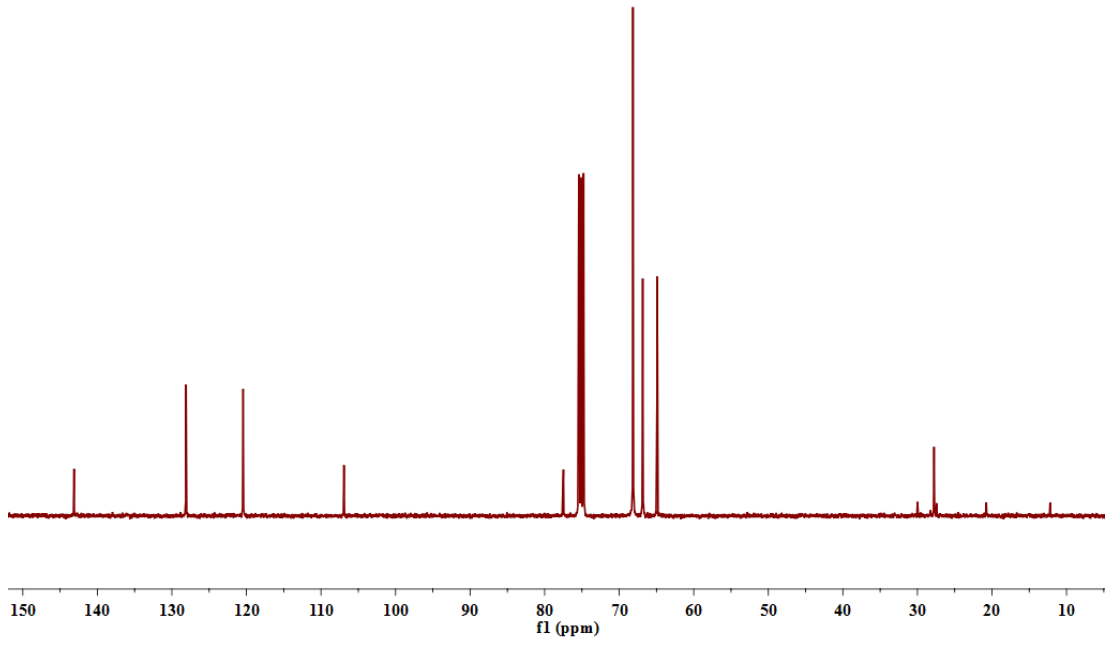
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 143.13, 128.1, 120.45, 106.92, 77.48, 75.41, 75.10, 74.78, 68.15, 66.84, 64.90, 27.59.

FT-IR (KBr disk, cm^{-1}) : 490 (k, C-Br), 790 (o, C-S), 1548-1630 (z, Ar C-C) , 3079-3097 (z, Ar C-H).

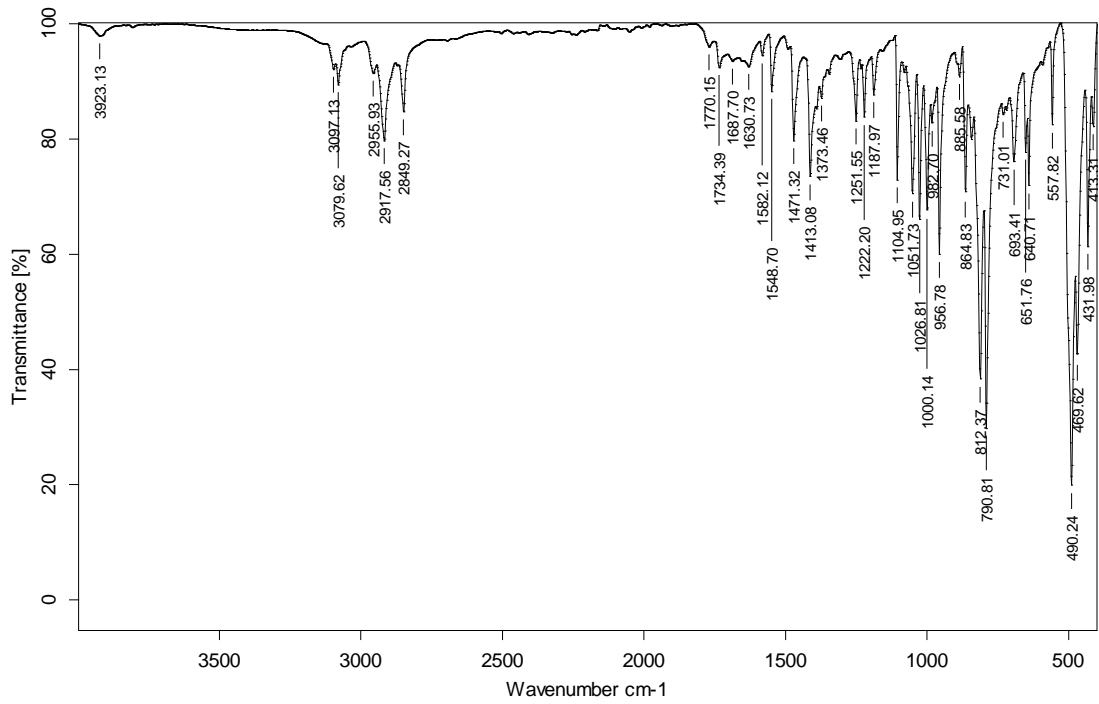
Bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 4.04-4.44 ppm aralığında mono-süstitue ferrosene ait sinyaller, 6.72 ppm'de ise tiyofen grubuna ait sinyaller görülmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 64.90-77.48 ppm aralığında ferrosene ait sinyaller, 120.45-143.13 ppm aralığında ise tiyofen grubuna ait sinyaller görülmektedir. FT-IR spektrumunda 1548 cm^{-1} ile 1630 cm^{-1} aralığında gözlenen bantlar aromatik C-C gerilme titreşimlerini, 3079 cm^{-1} ile 3097 cm^{-1} aralığındaki bantlar karakteristik aromatik C-H gerilme titreşimlerini, 790 cm^{-1} 'deki bant C-S gerilme titreşimini, 490 cm^{-1} 'deki bant ise C-Br gerilme titreşimini göstermektedir.



Şekil 3.11. 2-Brom 5 – Ferrosenil Tiyofen Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



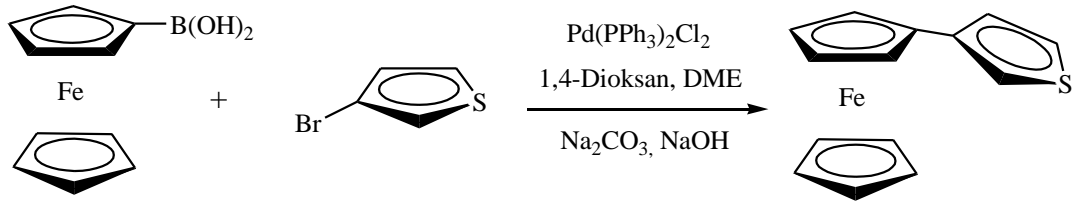
Şekil 3.12. 2-Brom 5-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 3.13. 2-Brom 5-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.5. 3-Ferrosenil Tiyofen Bileşiminin Sentezi

Reaksiyon, 3-bromo tiyofen ile ferrosen boronik asit arasında, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörü varlığında, 1,4-dioksan çözücüsü içinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 7 saat süreyle gerçekleştirildi. Kolondan saf hekzan sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. 164 mg ürün elde edildi. Verim % 12,3 olarak hesaplandı. Reaksiyona ait tepkime denklemi Şekil 3.14.'de verilmiştir.



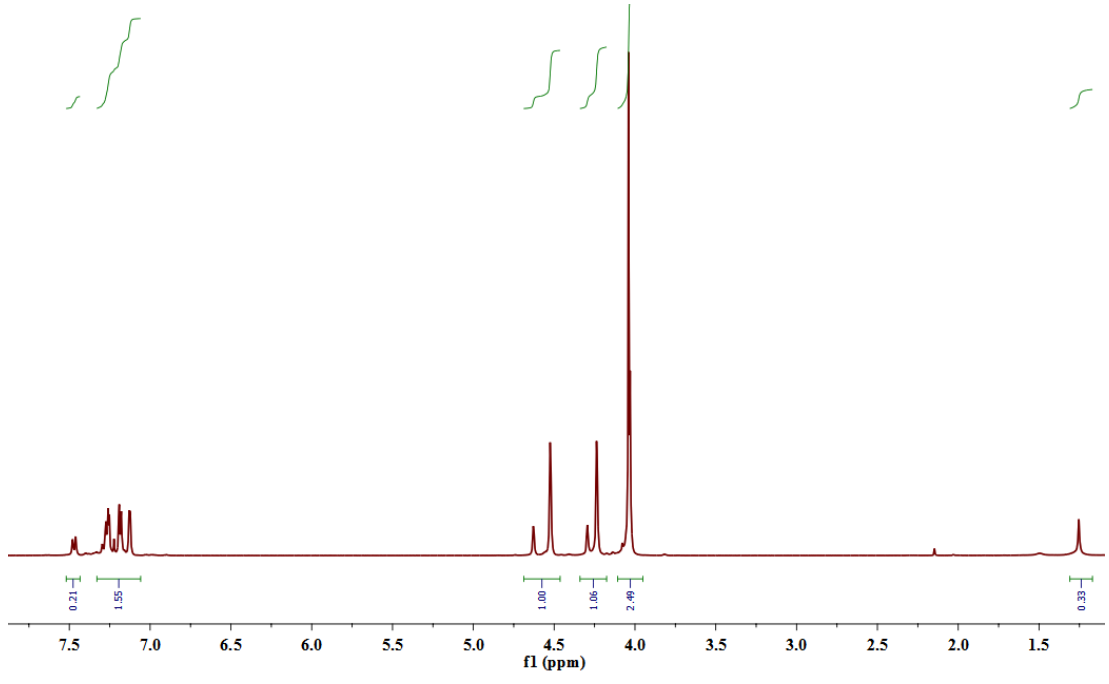
Şekil 3.14. 3-Ferrosenil Tiyofen Bileşiminin Sentez Tepkimesi

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 7.22–7.14 (m, 1H), 7.13–7.08 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.9$, 1.3 Hz, 1H), 4.47–4.42 (m, 2H), 4.18–4.11 (m, 2H), 3.97–3.91 (m, 5H).

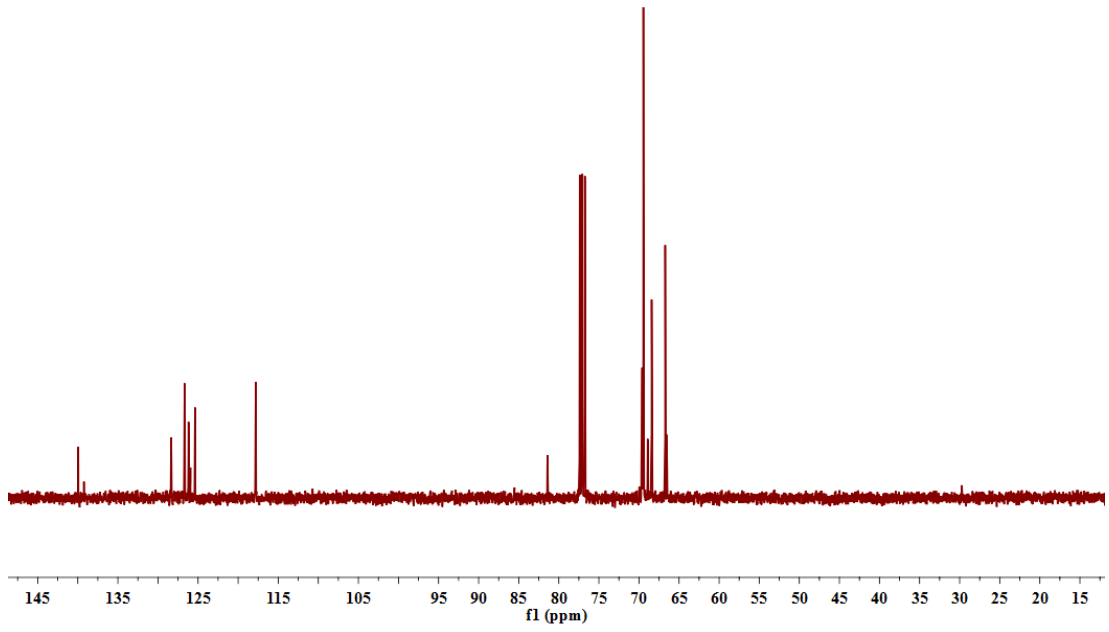
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 139.94, 128.35, 126.7, 126.2, 125.37, 117.8, 81.42, 77.38, 77.06, 76.75, 69.53, 68.90, 68.42, 66.63.

FT-IR (KBr disk, cm^{-1}) : 776 (o, C–S), 1515-1601 (z, Ar C–C), 3095 (z, Ar C–H).

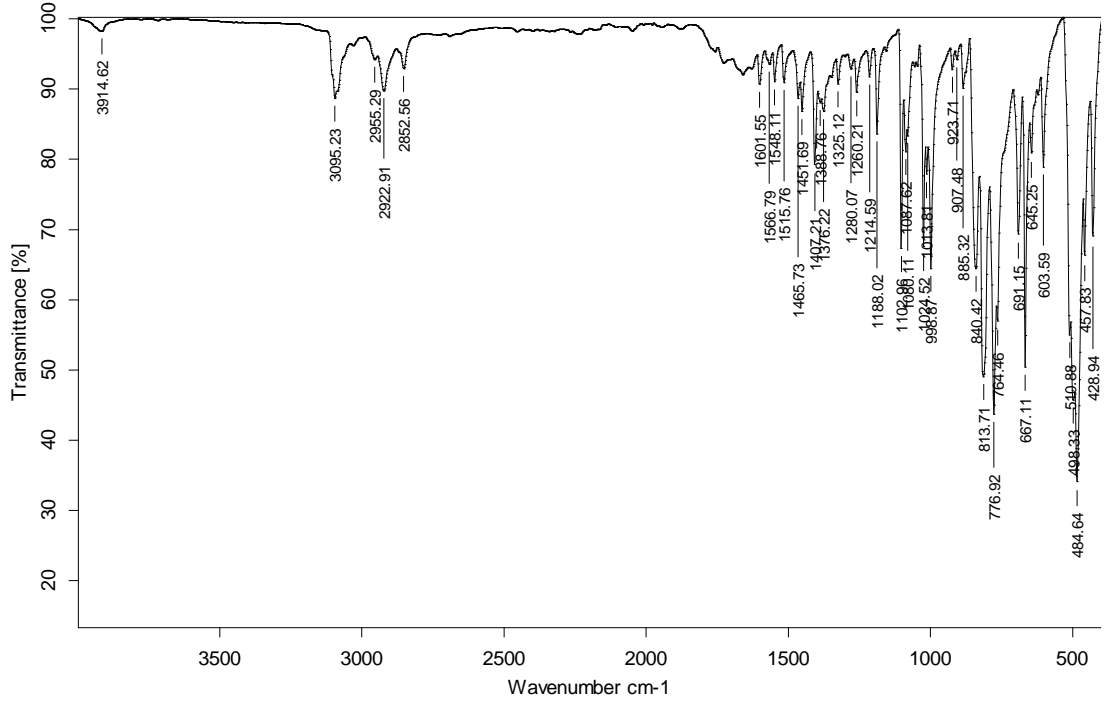
Bileşimin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 3.91-4.47 ppm aralığında mono-süstitue ferrosene ait sinyaller, 7.04-7.22 ppm aralığında ise tiyofen grubuna ait sinyaller görülmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 66.63-81.42 ppm aralığında ferrosene ait sinyaller, 125.37-139.94 ppm aralığında ise tiyofen grubuna ait sinyaller görülmektedir. FT-IR spektrumunda 1515 cm^{-1} ile 1601 cm^{-1} aralığında gözlenen bantlar aromatik C-C gerilme titreşimlerini, 2922 cm^{-1} ile 3095 cm^{-1} aralığındaki bantlar karakteristik aromatik C-H gerilme titreşimlerini, 776 cm^{-1} 'deki bant ise C-S gerilme titreşimini göstermektedir.



Şekil 3.15. 3-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu



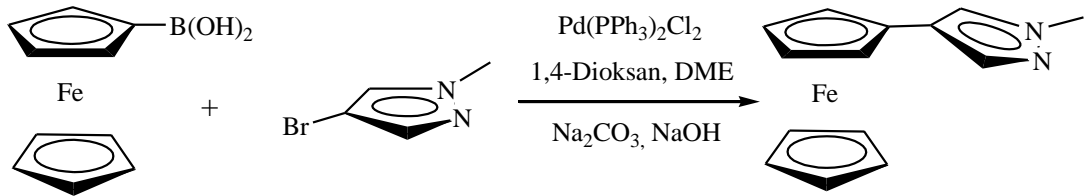
Şekil 3.16. 3-Ferrosenil Tiyofen Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 3.17. 3-Ferrosenil Tiyofen bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.6. 4-Ferrosenil 1-Metil 1-H Pirazol Bileşiğinin Sentezi

Reaksiyon, 4-bromo 1-metil 1-H pirazol ile ferrosen boronik asit arasında, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörü varlığında, 1,4-dioksan çözücüsü içinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 24 saat süreyle gerçekleştirildi. Kolondan saf hekzan sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. 103 mg ürün elde edildi. Verim % 7,7 olarak hesaplandı. Reaksiyona ait tepkime denklemi Şekil 3.18.'de verilmiştir.



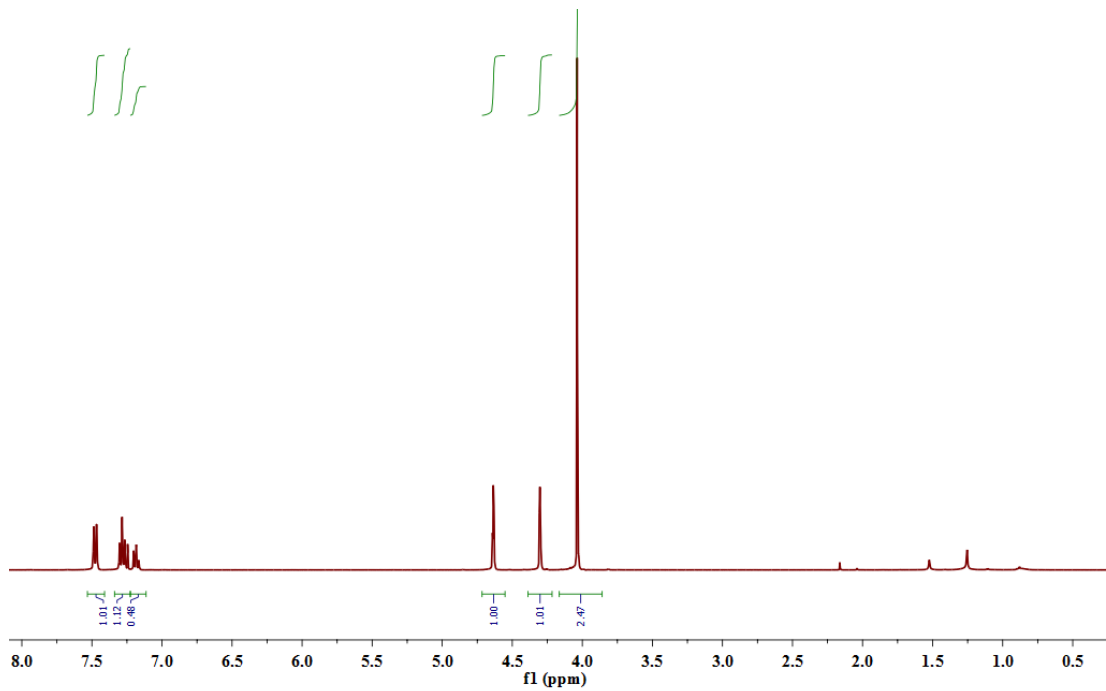
Şekil 3.18. 4-Ferrosenil 1-Me 1-H Pirazol Bileşiğinin Sentez Tepkimesi

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 7.52–7.43 (m, 2H), 7.33–7.14 (m, 3H), 4.67–4.60 (m, 2H), 4.35–4.26 (m, 2H), 4.08–3.99 (m, 5H).

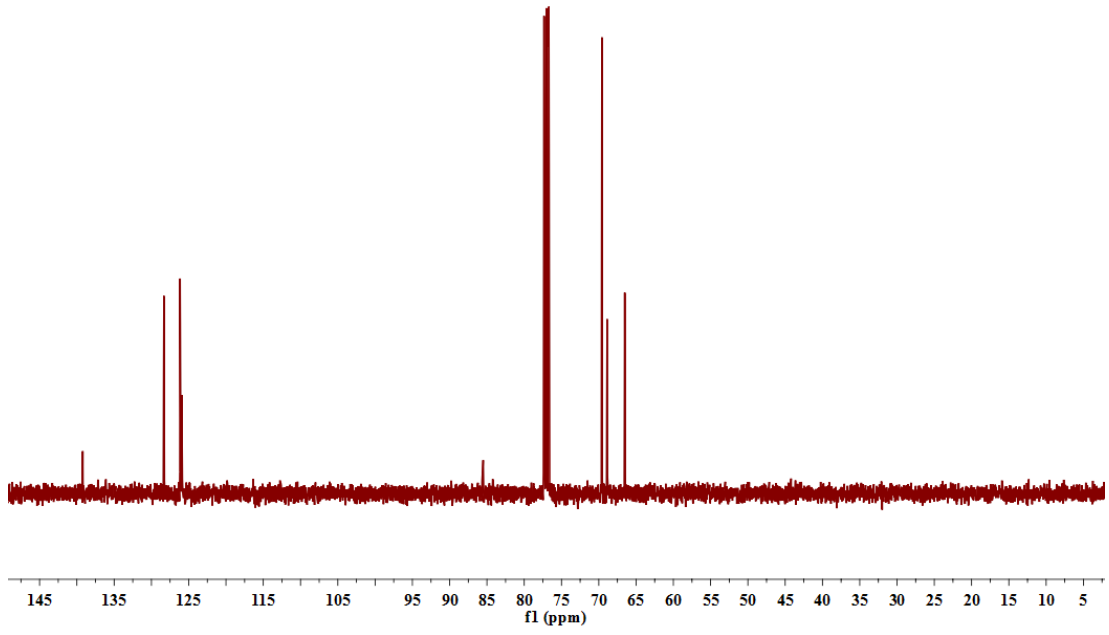
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 139.22, 128.32, 126.16, 125.93, 77.34, 77.02, 76.7, 69.58, 68.87, 66.51.

FT-IR (KBr disk, cm^{-1}) : 1279 (z), 1450-1600 (z, Ar C–C), 3060-3090 (z, Ar C–H).

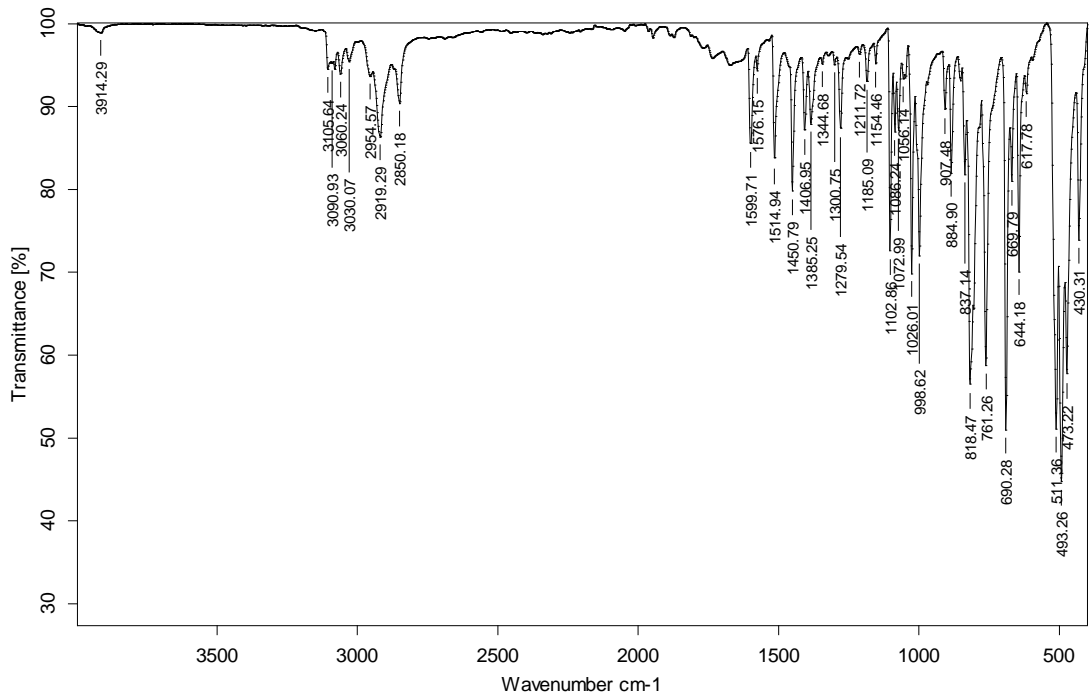
Bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 3.99-4.67 ppm aralığında mono-sübstitue ferrosene ait sinyaller, 7.14-7.52 ppm aralığında ise 1-metil 1-H pirazol grubuna ait sinyaller görülmektedir. Ayrıca pirazol grubundaki azot atomuna bağlı metil grubunun $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki sinyalleri 3 ppm civarında beklenirken aromatik bölgede çıktığı integrasyon değerlerinden yola çıkılarak tespit edilmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 66.51-77.34 ppm aralığında ferrosene ait sinyaller, 125-139 ppm aralığında ise pirazol grubuna ait sinyaller görülmektedir. FT-IR spektrumunda 1406 - 1599 cm^{-1} aralığında gözlenen bantlar aromatik C-C gerilme titreşimlerini, 3030 - 3105 cm^{-1} aralığındaki bantlar karakteristik aromatik C-H gerilme titreşimlerini, 1279 cm^{-1} 'deki bant ise aromatik C-N gerilme titreşimini göstermektedir.



Şekil 3.19. 4-Ferrosenil 1-Metil 1-H Pirazol Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



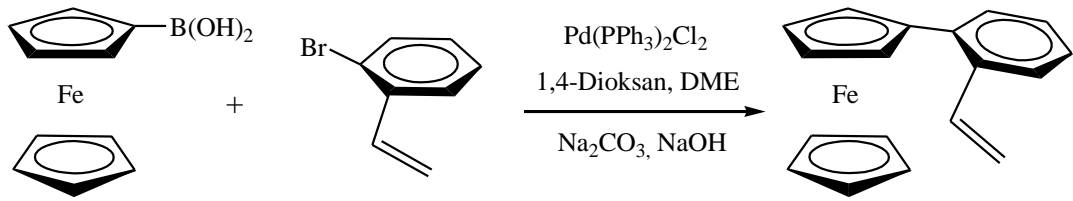
Şekil 3.20. 4-Ferrosenil 1-Metil 1-H Pirazol Bileşiginin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.21. 4-Ferrosenil 1-Metil 1-H Pirazol Bileşiginin FT-IR Spektrumu

3.7. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiğinin Sentezi

Reaksiyon, 2-bromo stiren ile ferrosen boronik asit arasında, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörü varlığında, 1,4-dioksan çözücüsü içinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 18 saat süreyle gerçekleştirildi. Kolondan hekzan:etilasetat (25:1) sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. 283 mg ürün elde edildi. Verim % 29,8 olarak hesaplandı. Reaksiyona ait tepkime denklemi Şekil 3.22.'de verilmiştir.



Şekil 3.22. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiğinin Sentez Tepkimesi

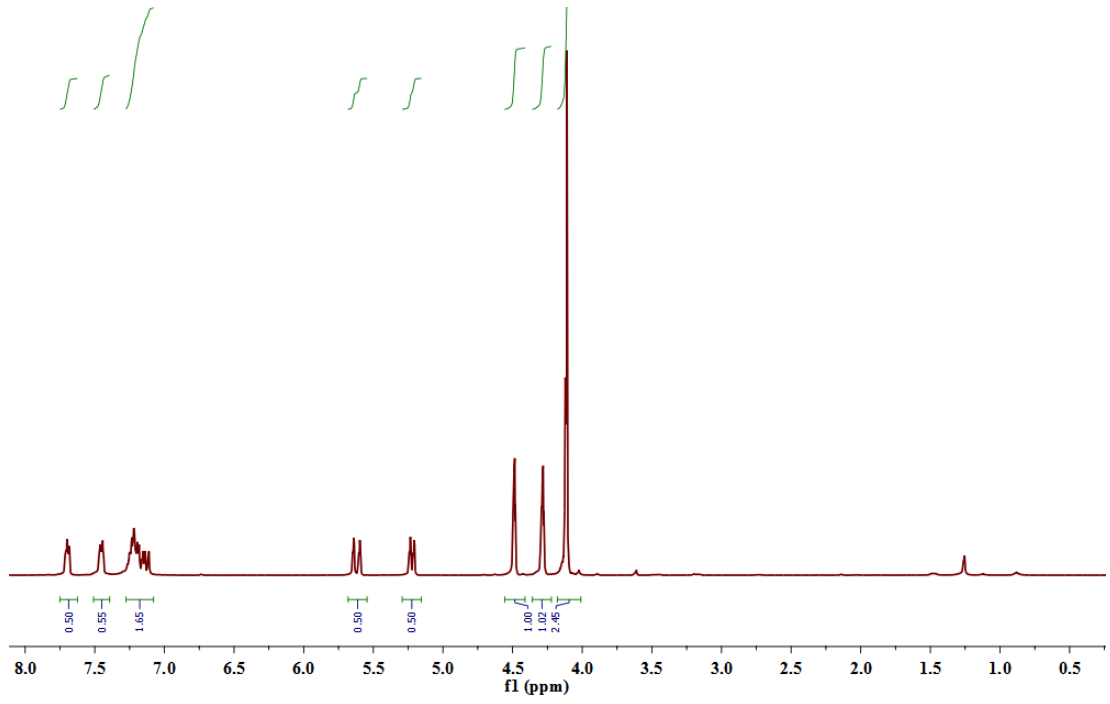
¹H-NMR (CDCl₃, ppm) : 7.75–7.65 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.28–7.10 (m, 3H), 5.68–5.57 (m, 1H), 5.27–5.18 (m, 1H), 4.53–4.45 (m, 2H), 4.28 (dd, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.17–4.04 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃, ppm) : 136.85, 136.45, 130.7, 127.24, 126.3, 114.38, 86.5, 77.39, 77.08, 76.76, 70.38, 69.59, 68.19.

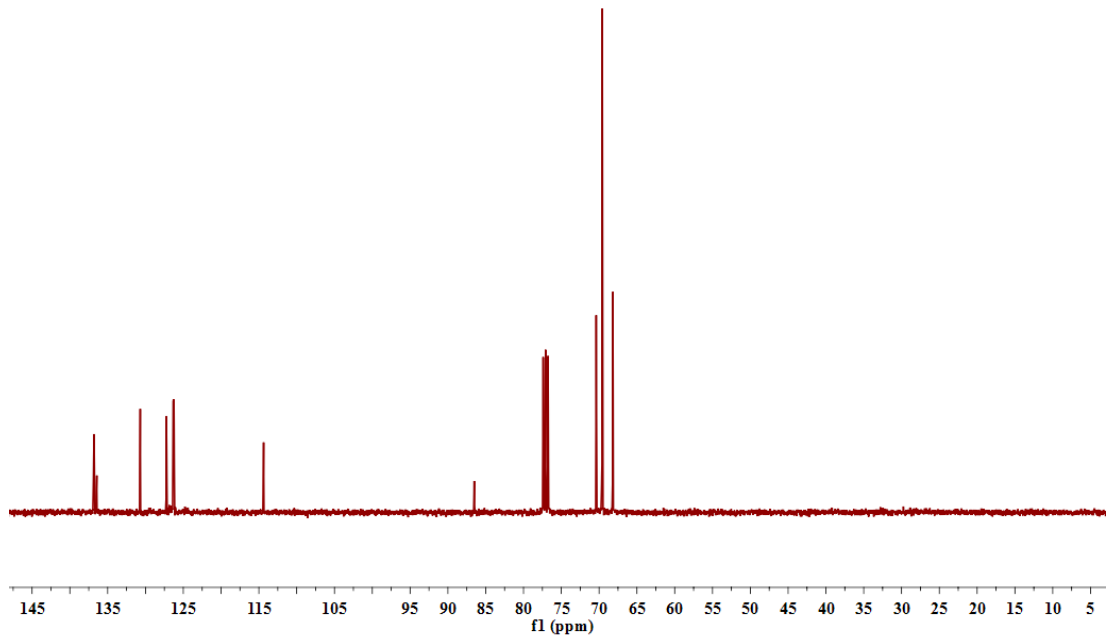
FT-IR (KBr disk, cm⁻¹) : 1410-1494 (z, Ar C–C), 1624 (z, C=C), 3018-3084 (z, Ar C–H).

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 4.04-4.53 ppm aralığında mono-süstitue ferrosene ait sinyaller, 5.18-7.75 ppm aralığında ise stiren grubuna ait sinyaller görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 68.19-77.39 ppm aralığında ferrosene ait sinyaller, 126.29-136.85 ppm aralığında ise stiren grubuna ait sinyaller görülmektedir. FT-IR spektrumunda 1410 cm^{-1} ile 1494 cm^{-1} aralığında gözlenen bantlar aromatik C-C gerilme titreşimlerini, 3084 cm^{-1} deki bant karakteristik

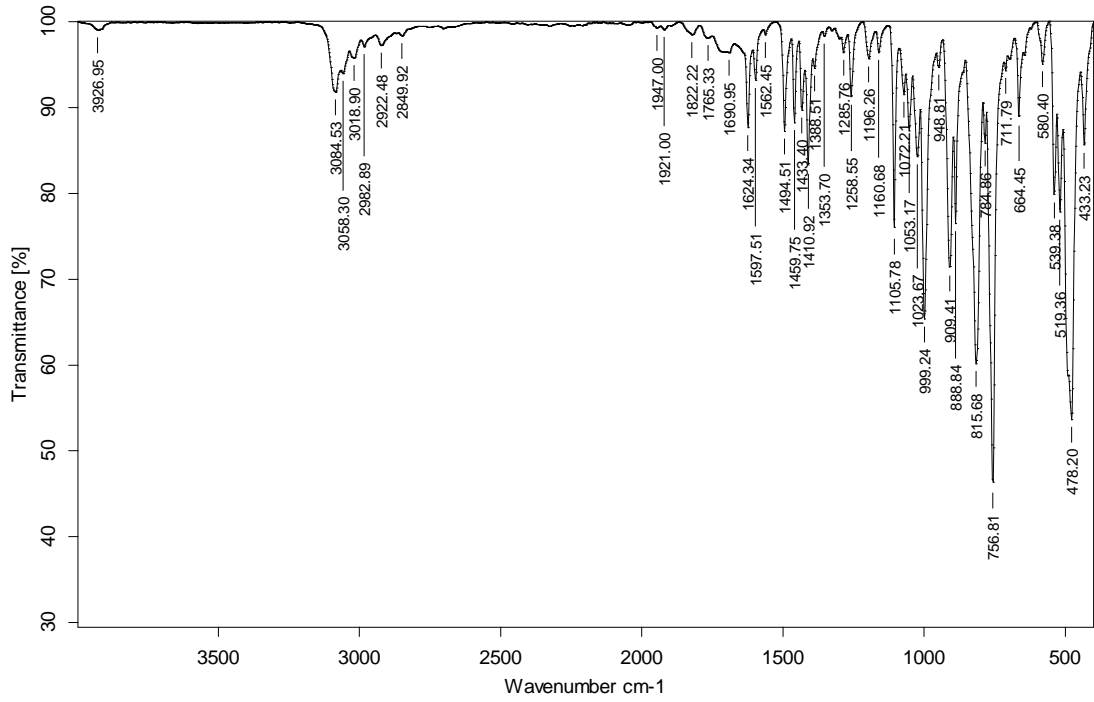
aromatik C-H gerilme titreşimlerini, 1624 cm^{-1} 'deki bant C=C'ye ait gerilme titreşimini göstermektedir.



Şekil 3.23. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu



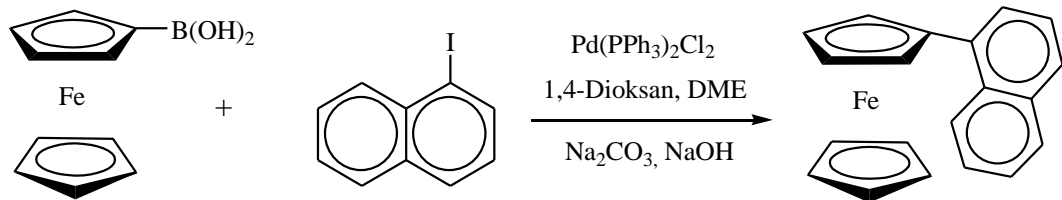
Şekil 3.24. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 3.25. 2-Ferrosenil Stiren Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.8. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşiğinin Sentezi

Reaksiyon, 1-iyodo naftalin ile ferrosen boronik asit arasında, Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizörü varlığında, 1,4-dioksan çözücüsü içinde 100 °C'de 7 saat süreyle gerçekleştirildi. Kolondan saf hekzan sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. 742 mg ürün elde edildi. Verim % 47,5 olarak hesaplandı. Reaksiyona ait tepkime denklemi Şekil 3.26.'da verilmiştir.



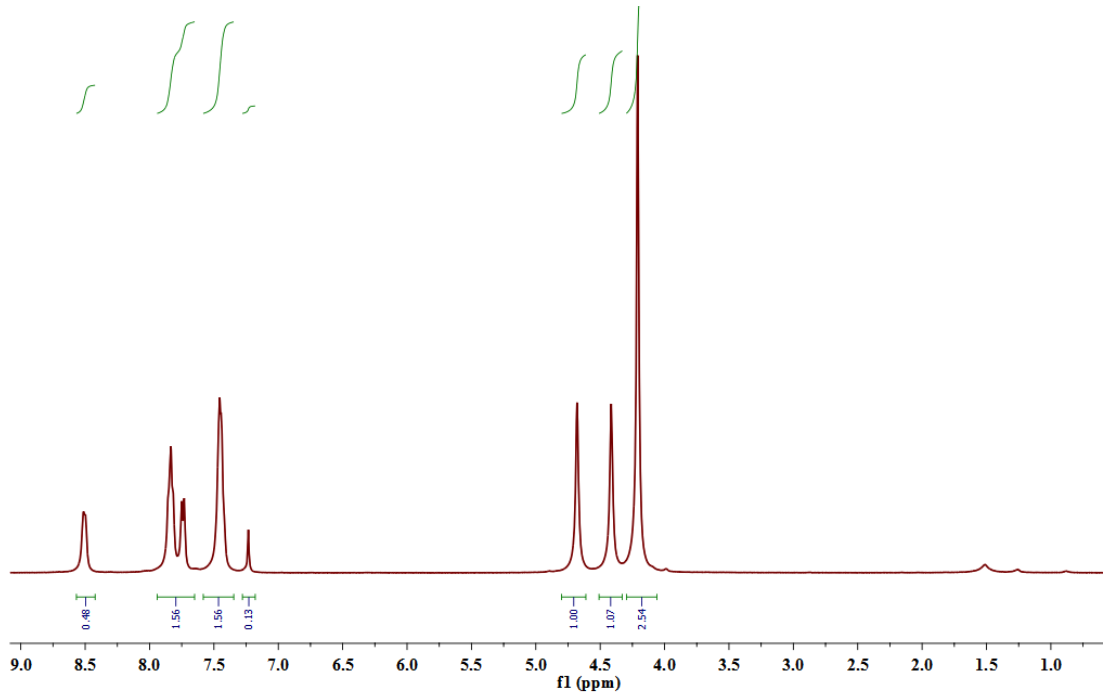
Şekil 3.26. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşiğinin Sentez Tepkimesi

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 8.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.95–7.65 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.21 (s, 5H).

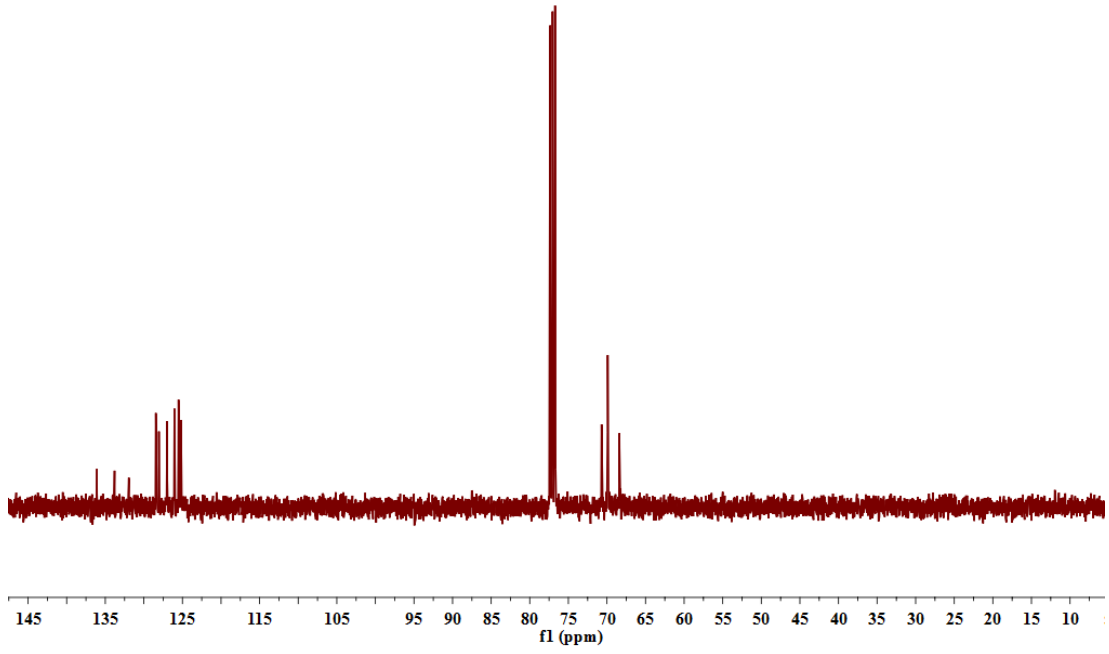
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 128.45, 128.05, 127, 126.03, 125.5, 125.2, 77.36, 77.04, 76.73, 70.69, 69.90, 68.38.

FT-IR (KBr disk, cm^{-1}) : 1475-1588 (z, Ar C–C), 3042-3083 (z, Ar C–H).

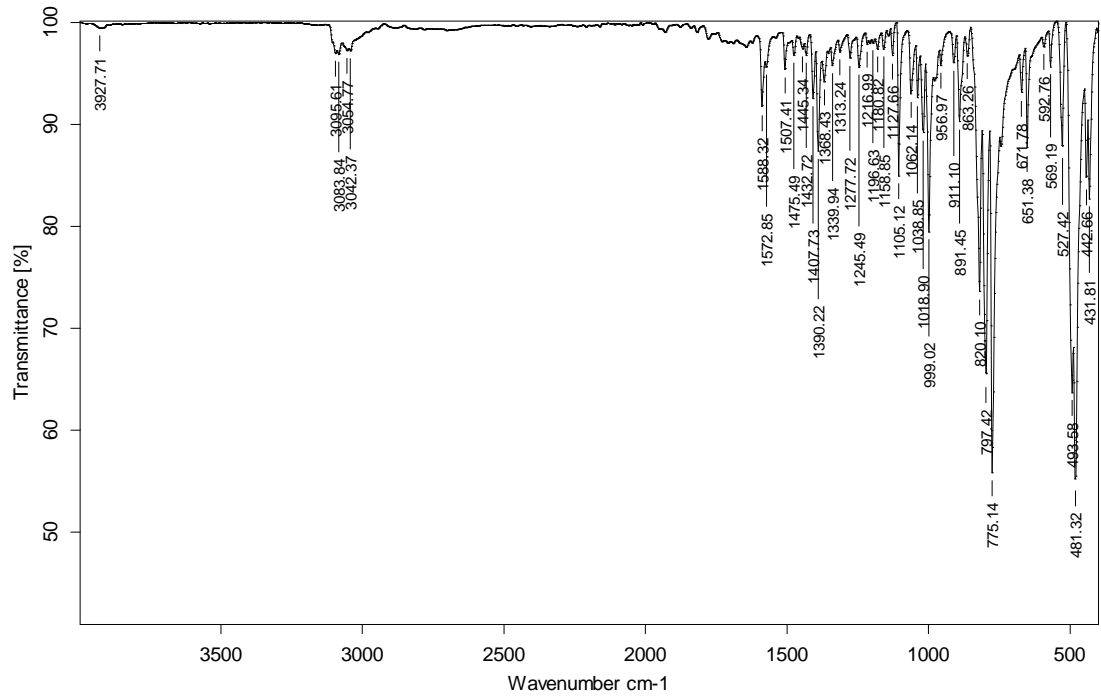
Bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 4.21-4.68 ppm aralığında mono-süstitue ferrosene ait sinyaller, 7.45-8.51 ppm aralığında ise naftalin grubuna ait sinyaller görülmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 68.38-77.36 ppm aralığında ferrosene ait sinyaller, 125.19-128.45 ppm aralığında ise naftalin grubuna ait sinyaller görülmektedir. FT-IR spektrumunda 1475 cm^{-1} ile 1588 cm^{-1} aralığında gözlenen bantlar aromatik C-C gerilme titreşimlerini, 3042 cm^{-1} ile 3084 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise karakteristik aromatik C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir.



Şekil 3.27. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



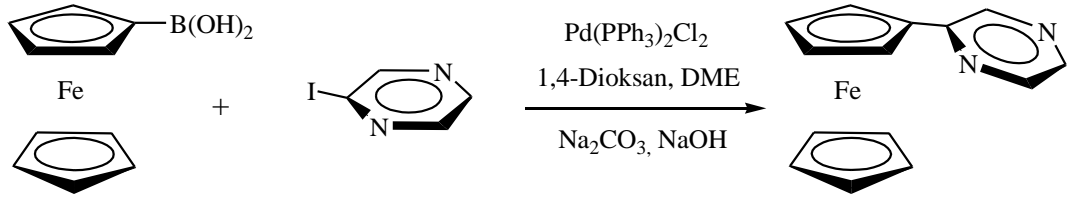
Şekil 3.28. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.29. 1-Ferrosenil Naftalin Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.9. Ferrosenil Pirazin Bileşiminin Sentezi

Reaksiyon, iyodo pirazin ile ferrosen boronik asit arasında, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ katalizörü varlığında, 1,4-dioksan çözücüsü içinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 24 saat süreyle gerçekleştirildi. Kolondan hekzan:etilasetat (12:1) sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. 485 mg ürün elde edildi. Verim % 42,3 olarak hesaplandı. Reaksiyona ait tepkime denklemi Şekil 3.30.'da verilmiştir.



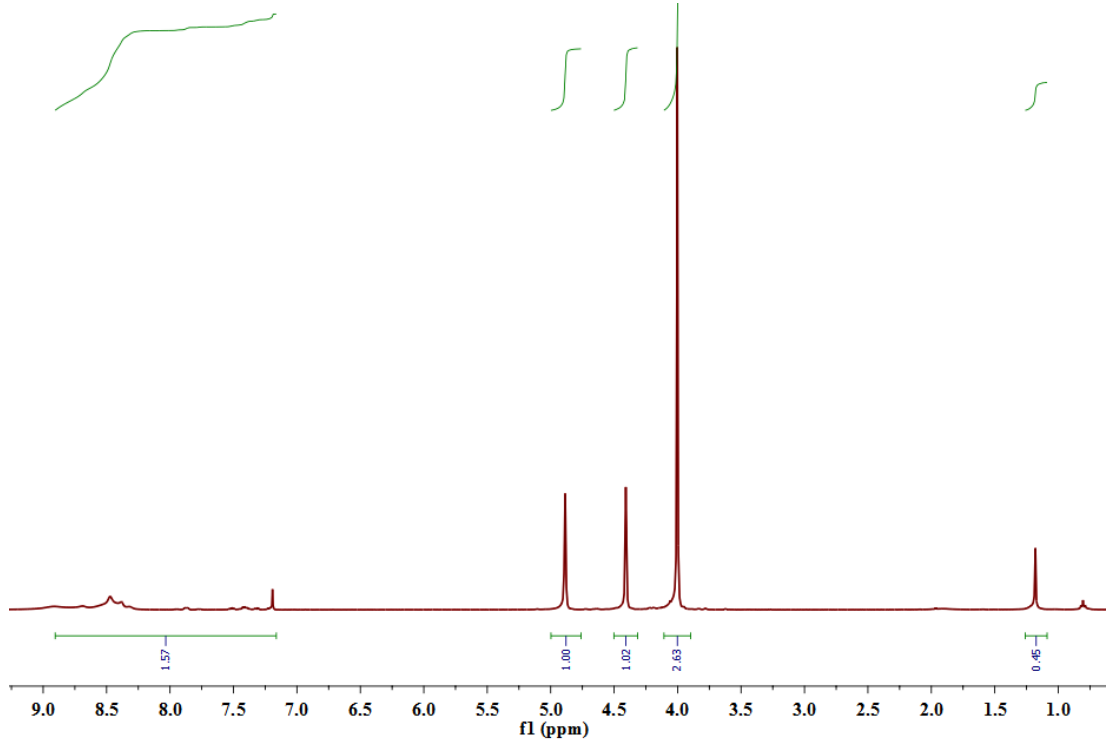
Şekil 3.30. Ferrosenil Pirazin Bileşiminin Sentez Tepkimesi

¹H-NMR (CDCl₃, ppm) : 9.06–8.01 (m, 3H), 4.89 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.00 (s, 5H).

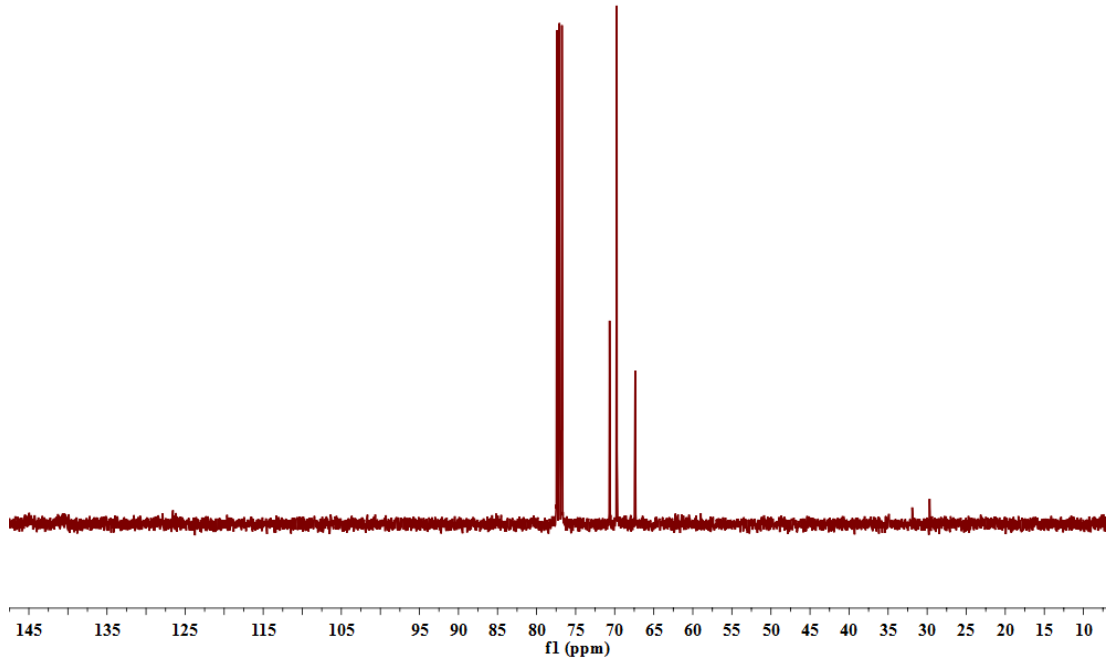
¹³C-NMR (CDCl₃, ppm) : 77.39, 77.07, 76.76, 70.66, 69.73, 67.38.

FT-IR (KBr disk, cm⁻¹) : 1284 (o), 1497-1684 (z, Ar C–C), 3051-3080 (z, Ar C–H).

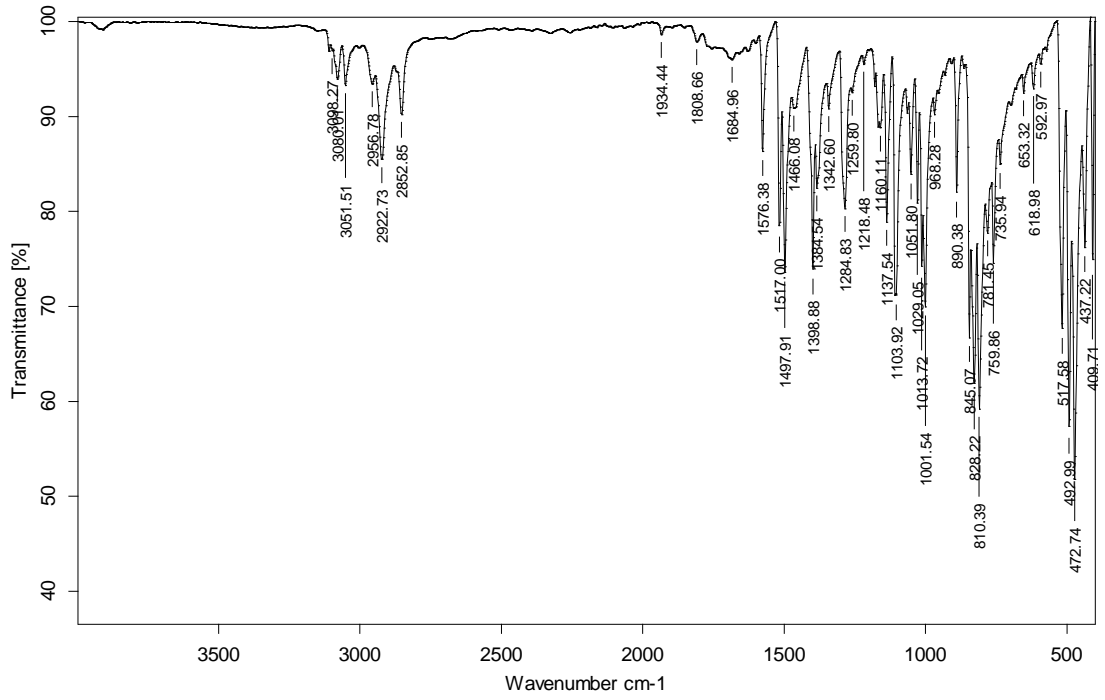
Bileşimin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 4.00-4.89 ppm aralığında mono-süstitue ferrosene ait sinyaller, 8.01-9.06 ppm aralığında ise pirazin grubuna ait sinyaller görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda pirazin grubuna ait olduğu düşünülen sinyaller geniş bir bant oluşturmakta ve integrasyon değerlerinden yola çıkılarak 3 hidrojen içerdiği düşünülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 67.38-77.39 ppm aralığında ferrosene ait sinyaller görülmekle birlikte pirazine ait sinyaller zayıf geldiği için gözükmediği düşünülmektedir. FT-IR spektrumunda 1398 cm⁻¹ ile 1576 cm⁻¹ aralığında gözlenen bantlar aromatik C-C gerilme titreşimlerini, 3051 cm⁻¹ ile 3098 cm⁻¹ aralığındaki bantlar karakteristik aromatik C-H gerilme titreşimlerini, 1284 cm⁻¹'deki bant ise C-N gerilme titreşimini göstermektedir.



Şekil 3.31. Ferrosenil Pirazin Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu



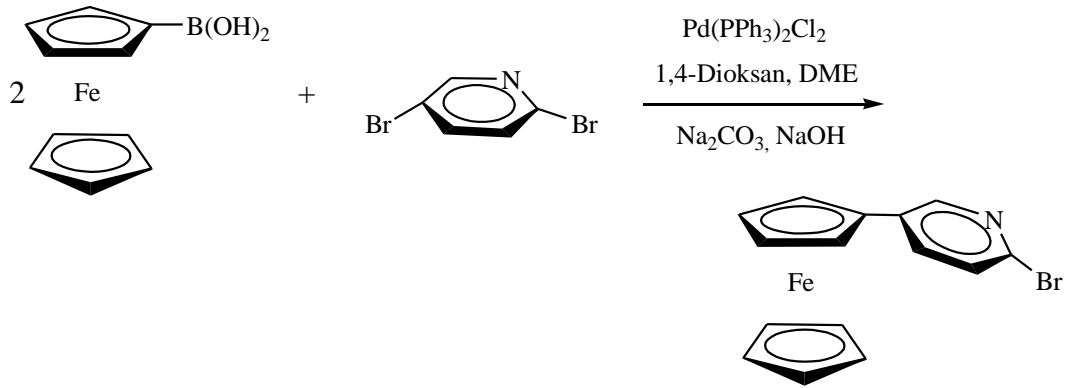
Şekil 3.32. Ferrosenil Pirazin Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 3.33. Ferrosenil Pirazin Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.10. 2- Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşiğinin Sentezi

Reaksiyon, 2,5-dibromo piridin ile ferrosen boronik asit arasında, Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizörü varlığında, 1,4-dioksan çözücüsü içinde 100 °C’de 24 saat süreyle gerçekleştirildi. Kolondan hekzan:etilasetat (25:1) sisteminde yürütülerek saflaştırıldı. 176 mg ürün elde edildi. Verim % 9,2 olarak hesaplandı. Reaksiyona ait tepkime denklemi Şekil 3.34.’de verilmiştir.



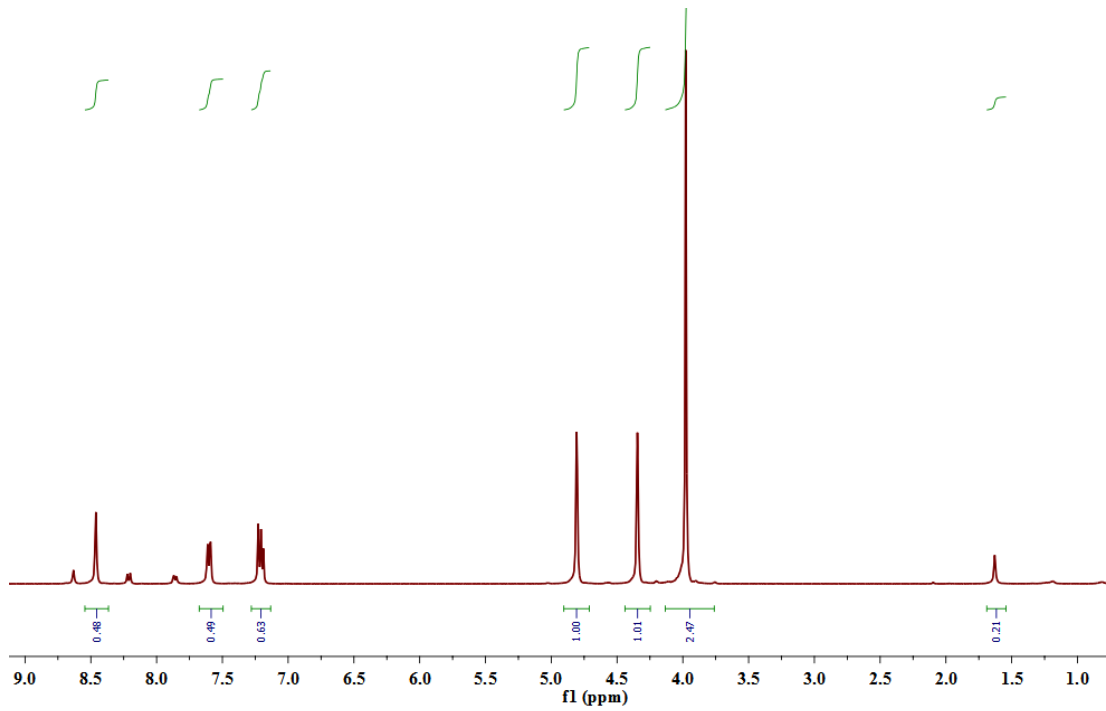
Şekil 3.34. 2-Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşiğinin Sentez Tepkimesi

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 8.46 (s, 1H), 7.68–7.51 (m, 1H), 7.32–7.09 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.98 (s, 5H).

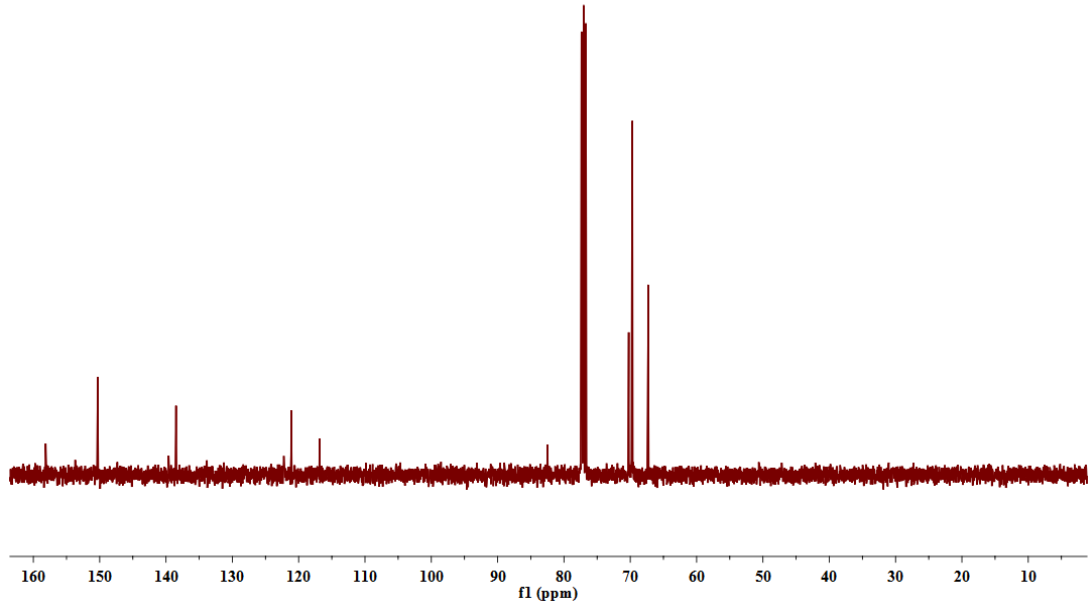
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 150.32, 138.5, 121.1, 77.35, 77.03, 76.7, 70.24, 69.7, 67.3.

FT-IR (KBr disk, cm^{-1}) : 472 (k, C–Br) 1633-1776 (z, Ar C–C), 3095 (z, Ar C–H).

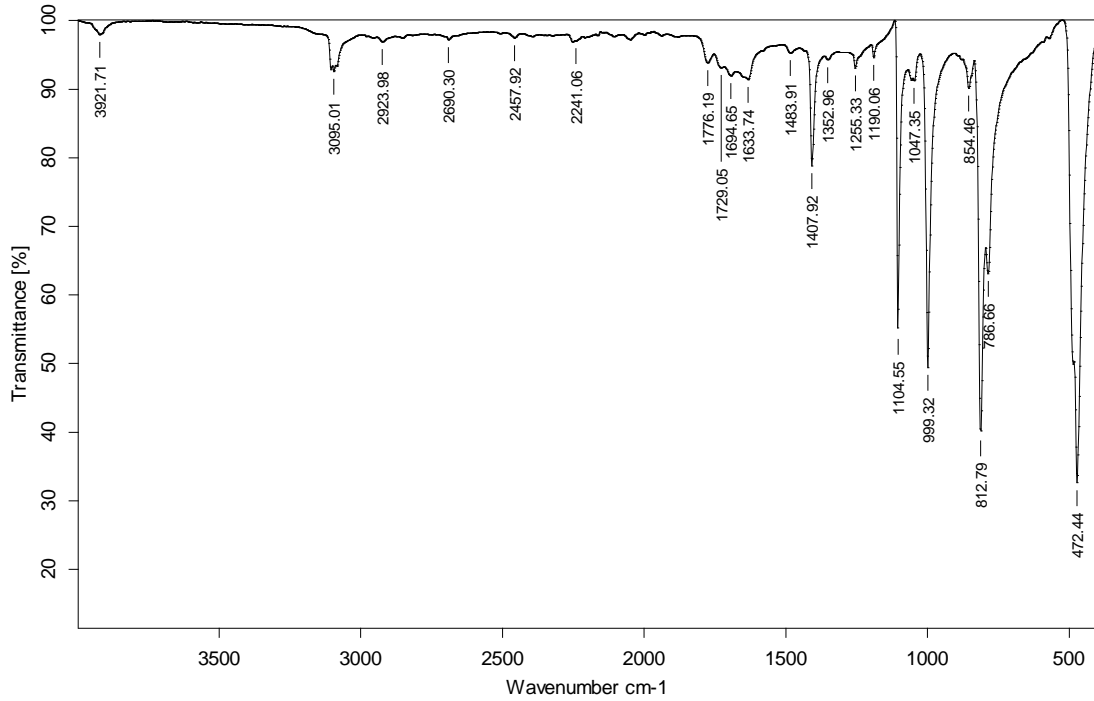
Bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde 3.98-4.81 ppm aralığında mono-süstitue ferrosene ait sinyaller, 7.09-8.46 ppm aralığında ise piridin grubuna ait sinyaller görülmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 67.3-77.35 ppm aralığında ferrosene ait sinyaller, 121.1-150.32 ppm aralığında ise piridin grubuna ait sinyaller görülmektedir. FT-IR spektrumunda 1633-1776 cm^{-1} aralığında gözlenen bantlar aromatik C-C gerilme titreşimlerini, 3095 cm^{-1} 'deki bant karakteristik aromatik C-H gerilme titreşimlerini, 472 cm^{-1} 'deki bant ise C-Br gerilme titreşimini göstermektedir.



Şekil 3.35. 2- Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.36. 2- Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

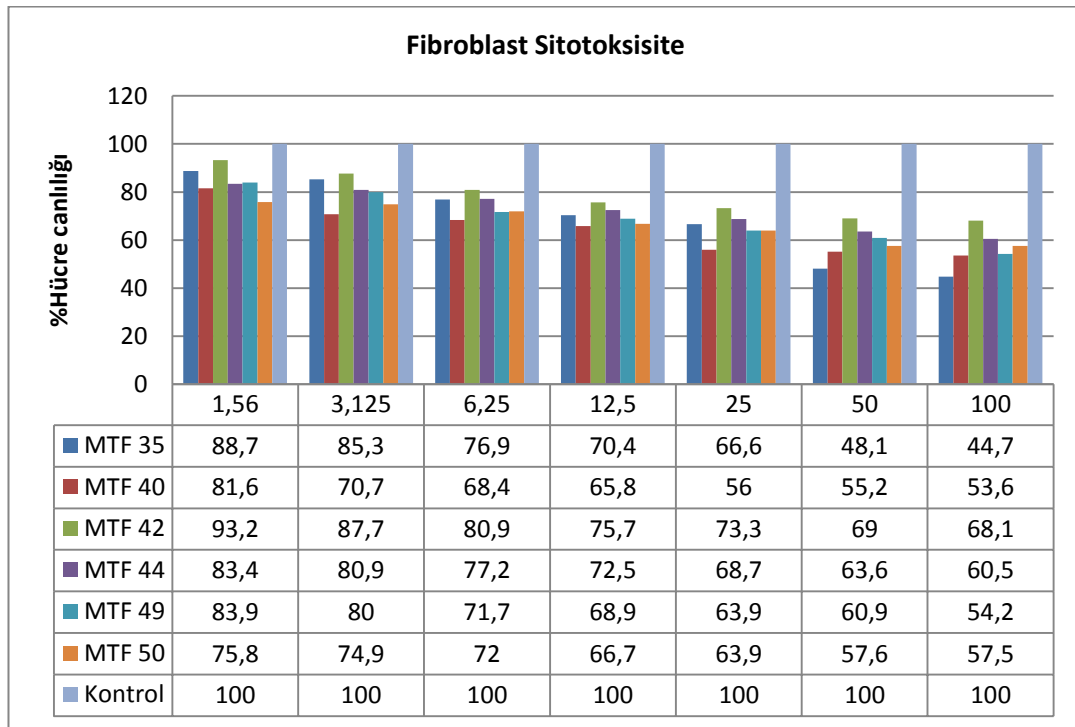


Şekil 3.37. 2- Bromo 5-Ferrosenil Piridin Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.11. Biyolojik Aktivite Sonuçları

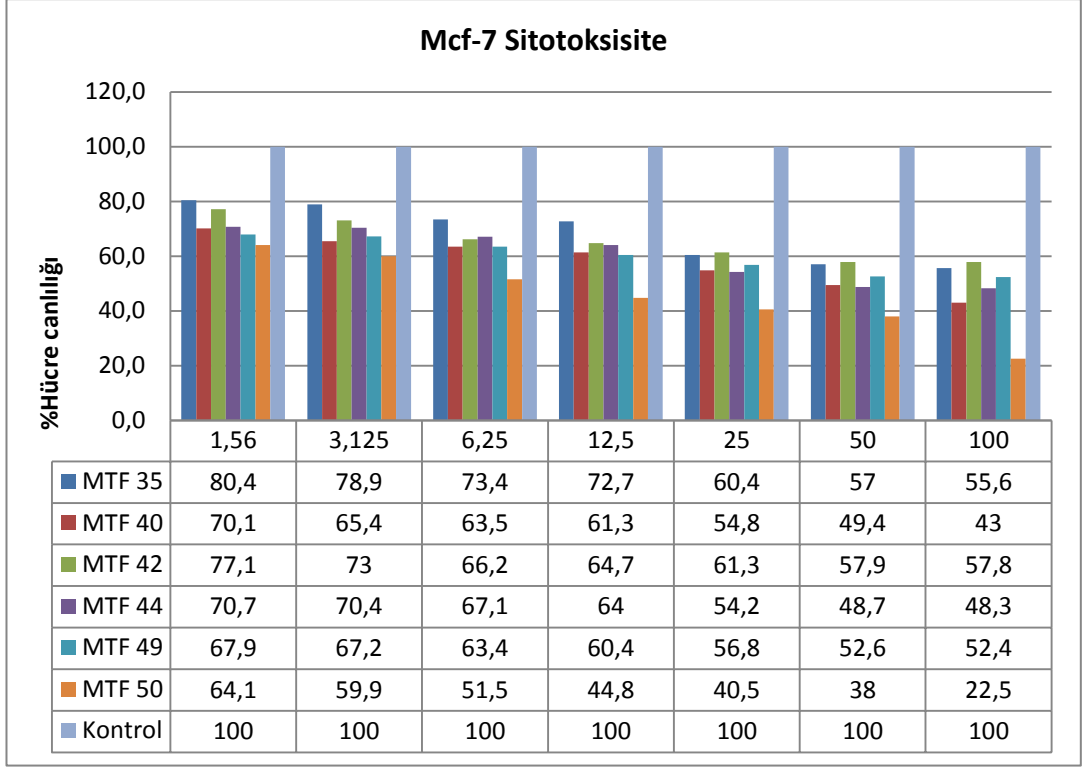
3.11.1. Toksikite Sonuçları

MCF-7 ve L929 fibroblast hücrelerine uygulanan MTF 35, 40, 42, 44, 49, 50 örneklerinin sitotoksikite testlerinden elde edilen sonuçlar Şekil 3.38. ve 3.39.'da verilmiştir. L929 fibroblast hücrelerine uygulanan örneklerin WST-1 sonuçlarına göre en yüksek konsantrasyonda (100 µg/mL) % canlılığın en fazla olduğu örnek MTF 42, en düşük olduğu örnek ise MTF 35'dir.



Şekil 3.38. L929 Fibroblast Hücre Hattında Farklı Konsantrasyonlarda (1,56-100 µg/ml) Uygulanan MTF 35, 40, 42,44, 49, 50'nin Sitotoksikite Grafiği.

MCF-7 hücrelerinde en yüksek konsantrasyonda (100 µg/mL) % canlılığın en fazla olduğu örnek MTF 42, en düşük olduğu örnek ise MTF 50'dir.



Şekil 3.39. MCF-7 Hücre Hattında Farklı Konsantrasyonlarda (1,56-100 µg/mL) Uygulanan MTF 35, 40, 42, 44, 49, 50'nin Sitotoksosite Grafiği.

Elde edilen bu sonuçlara göre toksisitenin konsantrasyona bağlı olarak değişmekte olduğu, konsantrasyon arttıkça toksisiteninde arttığı söylenebilir. Ayrıca kimyasal bileşiklerin istenilenin aksine kanser hücrelerinde olduğu kadar normal hücrelerde de toksik değerlerin yüksek olması antikanserojen özelliklerinin düşük olduğunu göstermektedir.

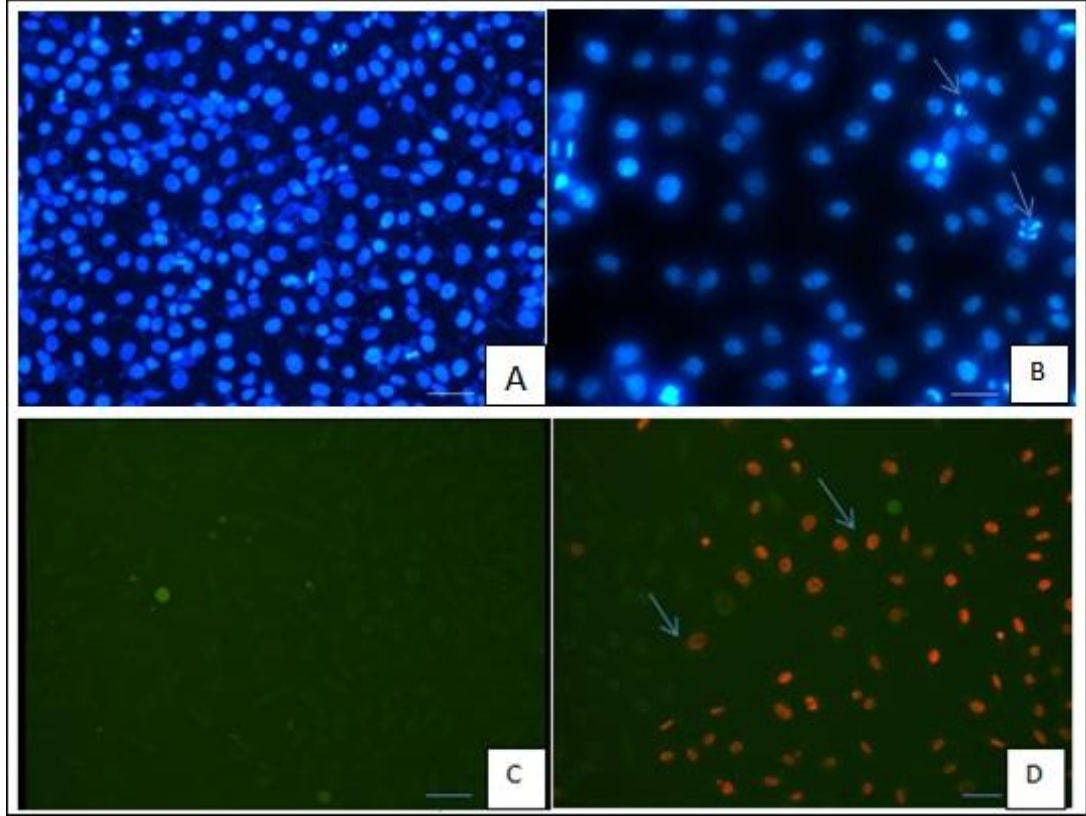
3.11.2. Apoptotik ve Nekrotik İndeks Sonuçları

İkili boyama solüsyonu ile elde edilen sonuçlar Çizelge 3.2. ve 3.3.'de verilmiştir. Kimyasalların apoptotik etkisi değerlendirildiğinde gerek fibroblast (normal hücre) ve gerekse kanserli hücrelerde % 1-8 arasında apoptotik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Nekrotik etki değerlendirildiğinde fibroblast hücrelerinde % 7 ile % 44.5 arasında değiştiği görülmektedir. MCF-7 hücrelerindeki nekrotik etki ise % 20-57.5

arasında değişmekte olup fibroblastlara göre daha yüksek oranda elde edilmiştir. Apoptotik nekrotik indeks sonuçlarına göre; L929 fibroblast hücreleri üzerinde apoptozis en fazla MTF 50 uygulanan hücrelerde görülmüştür. MTF 40 uygulanan hücrelerde ise nekrotik oranın diğer örneklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Apoptotik ve nekrotik fibroblast hücrelerin fotoğrafları Çizelge 3.2.'de apoptotik ve nekrotik MCF-7 hücrelerin fotoğrafları Çizelge 3.3.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Kimyasalların L929 Fibroblast Hücreler ile Etkileştirilmesi Sonucu Elde Edilen % Apoptotik–Nekrotik İndeks Sonuçları.

Bileşik miktarı (µg/ml)	MTF 35		MTF 40		MTF 42		MTF 44		MTF 49		MTF 50	
	%A	%N	%A	%N	%A	%N	%A	%N	%A	%N	%A	%N
100	7 ±0,1	44 ±0,1	4,5 ±0,1	44,5 ±0,1	6 ±0,3	31 ±0,3	6 ±0,1	39 ±0,1	6 ±0,2	41,5 ±0,2	8 ±0,1	41 ±0,1
50	7 ±0,2	39,5 ±0,2	4,5 ±0,6	42,5 ±0,6	4 ±0,1	29 ±0,1	5,5 ±0,4	35,5 ±0,4	5 ±0,3	38,5 ±0,3	8 ±0,4	40,5 ±0,4
25	6 ±0,4	31,5 ±0,4	3 ±0,1	39 ±0,1	3 ±0,7	25 ±0,7	5 ±0,3	31,5 ±0,3	4,5 ±0,4	35,5 ±0,4	7,5 ±0,1	36,5 ±0,1
12,5	3 ±0,1	24 ±0,1	4,5 ±0,5	33,5 ±0,5	3,5 ±0,5	22,5 ±0,5	5 ±0,4	25 ±0,4	4 ±0,1	31 ±0,1	8 ±0,3	31,5 ±0,3
6,25	5,5 ±0,3	21,5 ±0,3	4 ±0,4	29 ±0,4	4 ±0,2	18 ±0,2	3 ±0,2	21 ±0,2	3 ±0,3	25 ±0,3	7 ±0,2	28 ±0,2
3,125	5 ±0,1	15 ±0,1	3,5 ±0,2	24,5 ±0,2	3 ±0,1	11 ±0,1	2 ±0,1	19 ±0,1	2,5 ±0,1	19,5 ±0,1	6 ±0,1	22 ±0,1
1,56	5,5 ±0,7	12,5 ±0,7	5 ±0,1	17 ±0,1	2 ±0,1	7 ±0,1	1 ±0,3	15 ±0,3	1 ±0,2	17 ±0,2	4,5 ±0,4	21,5 ±0,4
Kontrol	1,5±0,01						2±0,01					



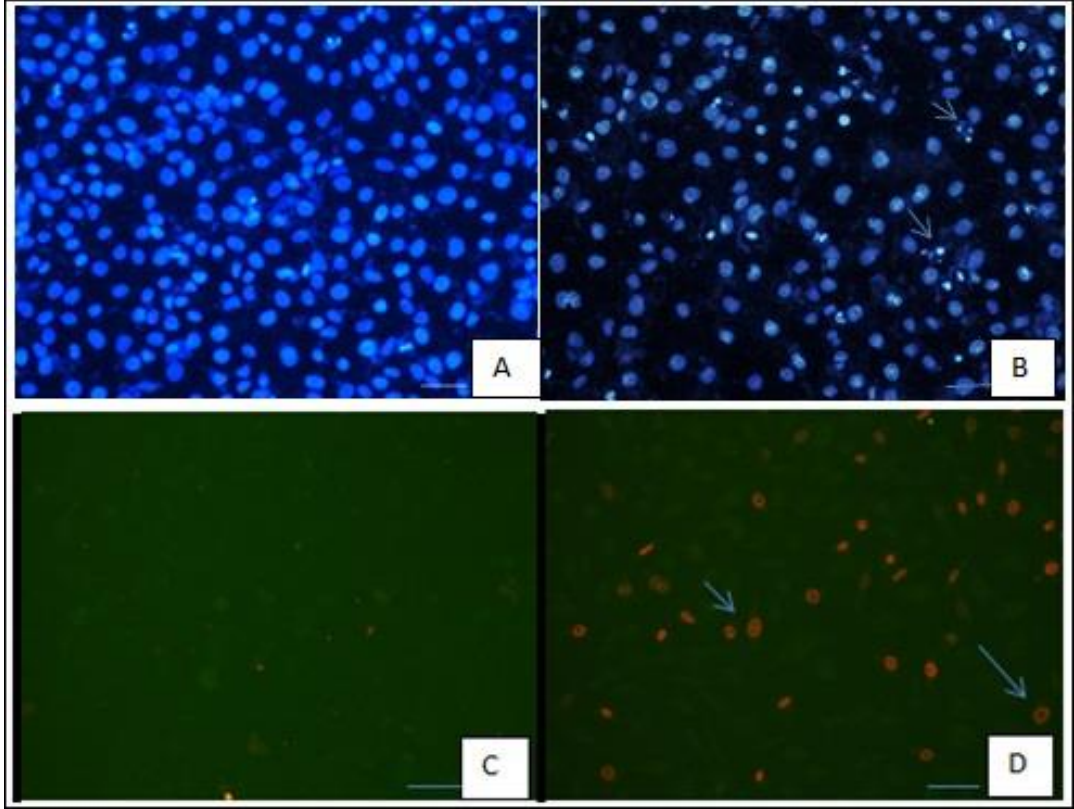
Şekil 3.40. Kimyasallar İle Etkileştirilmiş Fibroblast Hücrelerinin Floresan İverted Mikroskop Fotoğrafları.

Şekil 3.40. Kimyasallar ile etkileştirilmiş fibroblast hücrelerinin floresan inverted mikroskop fotoğrafları. A) Sadece medium ile etkileştirilmiş L929 fibroblast hücrelerin fotoğrafı (kontrol grubu). Hücre çekirdekleri mavi renkte (höst 33342 ile boyanmış ve düzgün), B) 50 µg/mL MTF 35 ile etkileştirilmiş fibroblast hücrelerinin fotoğrafı. Oklar apoptoza uğramış, parçalanmış hücre çekirdeklerini göstermektedir, C) Sadece medium ile etkileştirilmiş L929 hücre fotoğrafları (kontrol grubu, bütün hücreler sarı ışıkta yeşil renkte görülmekte), D) 100 µg/mL MTF 35 ile etkileştirilmiş fibroblast hücrelerinin fotoğrafları. Kırmızı renkte görülen okla gösterilen çekirdekler nekroza uğramış hücreleri göstermektedir. Fotoğraflar 200 kere büyütülerek çekilmiştir. Bar 100 µm mesafeyi gösterir.

MCF-7 hücreleri üzerinde apoptozis ve nekrotik indeks en fazla MTF 50 uygulanan hücrelerde görülmüştür.

Çizelge 3.3. Kimyasalların MCF-7 Hücreleri İle Etkileştirilmesi Sonucu Elde Edilen % Apoptotik–Nekrotik İndeks Sonuçları.

Bileşik miktarı (µg/ml)	MTF 35		MTF 40		MTF 42		MTF 44		MTF 49		MTF 50	
	% A	% N	% A	% N	% A	% N	% A	%N	% A	% N	% A	% N
100	6 ±0,2	41,5 ±0,2	3 ±0,2	48,5 ±0,2	6 ±0,3	42,5 ±0,3	3 ±0,1	49,5 ±0,1	7 ±0,2	46,5 ±0,2	7,5 ±0,1	57,5 ±0,1
50	5 ±0,3	38,2 ±0,3	3 ±0,4	45,5 ±0,4	4 ±0,1	41,5 ±0,1	4,5 ±0,4	49 ±0,4	7 ±0,2	45,5 ±0,2	7,5 ±0,4	53,4 ±0,4
25	4,5 ±0,4	35 ±0,4	5 ±0,1	42 ±0,1	4,5 ±0,7	38,5 ±0,7	6 ±0,2	45,5 ±0,2	7,5 ±0,4	41,5 ±0,4	8,5 ±0,1	51,5 ±0,1
12,5	4,5 ±0,1	28,5 ±0,1	4 ±0,3	38 ±0,3	4,5 ±0,3	36 ±0,3	6 ±0,3	35 ±0,3	6 ±0,1	37 ±0,1	8 ±0,3	48 ±0,3
6,25	4 ±0,2	27,5 ±0,2	4 ±0,4	36 ±0,4	3 ±0,2	33,5 ±0,2	6 ±0,1	32 ±0,1	4 ±0,3	36 ±0,3	7,5 ±0,2	44,5 ±0,2
3,125	3,5 ±0,3	22,5 ±0,3	6 ±0,2	33,5 ±0,2	3 ±0,2	27,5 ±0,2	7,5 ±0,2	29,5 ±0,2	3 ±0,1	33 ±0,1	7,5 ±0,1	37,5 ±0,1
1,56	3 ±0,5	20 ±0,5	4 ±0,1	28 ±0,1	2,5 ±0,1	21 ±0,1	7 ±0,1	28 ±0,1	3 ±0,2	32 ±0,2	6 ±0,4	36 ±0,4
Kontrol	1,5±0,01						2±0,01					



Şekil 3.41. Kimyasallar İle Etkileştirilmiş MCF-7 Kanser Hücrelerinin Floresan Inverted Mikroskop Fotoğrafları.

Şekil 3.41. Kimyasallar ile etkileştirilmiş MCF-7 kanser hücrelerinin floresan inverted mikroskop fotoğrafları. A) Sadece medium ile etkileştirilmiş MCF-7 kanser hücrelerin fotoğrafı (kontrol grubu). Hücre çekirdekleri mavi renkte (höst 33342 ile boyanmış ve düzgün), B) 50 µg/mL MTF 35 ile etkileştirilmiş MCF-7 hücrelerinin fotoğrafı. Oklar apoptoza uğramış, parçalanmış hücre çekirdeklerini göstermektedir, C) Sadece medium ile etkileştirilmiş MCF-7 hücrelerinin fotoğrafları (kontrol grubu, bütün hücreler sarı ışıkta yeşil renkte görülmekte), D) 100 µg/mL MTF 35 ile etkileştirilmiş MCF-7 hücrelerinin fotoğrafları. Kırmızı renkte görülen okla gösterilen çekirdekler nekroza uğramış hücreleri göstermektedir. Fotoğraflar 200 kere büyütülerek çekilmiştir. Bar 100 µm mesafeyi gösterir.

4. SONUÇLAR

Bu tezde Pd-katalizli Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonları ile yeni aril/heteroaril ferrosenil bileşikleri sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

Elde edilen ürünlerin izole verimlerinin düşük olduğu gözlemlendi. Bileşiklerden aril türevlerinin verimlerinin genellikle heteroaril türevlerine göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Ayrıca iyodo benzen, iyodo piridin, 2,5-diiyodo piridin, 3-bromo furan ve 4-bromo pirazol bileşikleri ile ayrı ayrı yapılan iki denemede de yeni bir C-C bağının oluşmadığı yani istenilen ürünün elde edilemediği görüldü.

Biyolojik aktivite testlerinde üzerinde çalışılan bileşiklerin kanser hücrelerine ve fibroblast hücrelere karşı apoptotik etkisinin yüksek olmadığı ve özellikle kanser hücrelerini apoptotik yolla öldürmediği ve bu yüzden dolayı antikanserojen etkisinin çok düşük olduğu söylenebilir. Ancak nekrotik indeks sonuçlarına baktığımızda gerek fibroblast gerekse kanser hücrelerinde kullanılan doza bağlı olarak nekrotik indeksin arttığı görülmektedir. Özellikle MTF 50 bileşiğinin 100 µg/mL konsantrasyonda kanser hücrelerinin % 57'sini nekrotik yolla öldürdüğü gözlemlendi. Fakat fibroblast hücrelerde de bu konsantrasyonda % 41 gibi bir oranda nekroza neden olduğu tespit edildi.

KAYNAKLAR

- Albisson, D.A., Bedford, R.B., Lawrence, S.E., Scully, P.N. 1998. "Orthopalladated Triarylphosphite Complexes as Highly Active Catalysts in Biaryl Coupling Reactions", *Chem. Commun.* s. 2095.
- Albisson, D.A., Bedford, R.B., Scully, P.N. 1998. "Orthopalladated Triarylphosphite Complexes as Highly Efficient Catalysts in The Heck Reaction", *Tetrahedron Lett.* Vol. 39, s. 9793.
- Amatore, C., Jutand, A. 2000. "Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions", *Acc. Chem. Res.* Vol. 33, s. 314.
- Andersson, C.M., Karabelas, K., Hallberg, A., Andersson, C. 1985. "Palladium-/Phosphinated Polystyrene as a Catalyst in the Heck Arylation. A Comparative Study", *J. Org. Chem.* Vol. 50, s. 3891.
- Andrews, S.P., Stepan, A.F., Tanaka, H., Ley, S.V., Smith, M.D. 2005. "Heterogeneous or Homogeneous? A Case Study Involving Palladium-Containing Perovskites in the Suzuki Reaction", *Adv. Synth. Catal.* Vol. 347, s. 647.
- Aranyos, A., Old, D.W., Kiyomori, A., Wolfe, J.P., Sadighi, J.P., Buchwald, S.L. 1999. "Novel Electron-Rich Bulky Phosphine Ligands Facilitate the Palladium-Catalyzed Preparation of Diaryl Ethers", *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 121, s. 4369.
- Arduengo, A.J., Dias, H.V.R., Harlow, R.L., Kline, M. 1992. "Electronic Stabilization of Nucleophilic Carbenes", *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 114, s. 5530.
- Artok, L., Bulut, H. 2004. "Heterogeneous Suzuki Reactions Catalyzed by Pd(0)-Y Zeolite", *Tetrahedron Lett.* Vol. 45, s. 3881.

- Arvela, R.K., Leadbeater, N.E. 2005. "Suzuki Coupling of Aryl Chlorides with Phenylboronic Acid in Water, Using Microwave Heating with Simultaneous Cooling", *Org. Lett.* Vol. 7, s. 2101.
- Arvela, R.K., Leadbeater, N.E., Mack, T.L. and Kormos C.M. 2006. "Microwave-Promoted Suzuki Coupling Reactions with Organotrifluoroborates in Water Using Ultra-Low Catalyst Loadings", *Tetrahedron Lett.* Vol. 47, s. 217.
- Baleizao, C., Corma, A., Garcia, H. and Leyva A. 2003. "An Oxime–Carbapalladacycle Complex Covalently Anchored to Silica as an Active and Reusable Heterogeneous Catalyst for Suzuki Cross-Coupling in Water", *Chem. Commun.* s. 606.
- Baleizao, C., Corma, A., Garcia, H., Leyva, A. 2004. "Oxime Carbapalladacycle Covalently Anchored to High Surface Area Inorganic Supports or Polymers as Heterogeneous Green Catalysts for the Suzuki Reaction in Water", *J. Organomet. Chem.* Vol. 69, s. 439.
- Bedford, R.B., Hazelwood, S.L., Horton, P.N., Hursthouse, M.B. 2003. "Orthopalladated Phosphinite Complexes as High-Activity Catalysts for the Suzuki Reaction", *Dalton Transactions.* s. 4164.
- Bedford, R.B., Coles, S.J., Hursthouse, M.B., Scordia, V.J.M. 2005. "Polystyrene-Supported Dicyclohexylphenylphosphine Adducts of Amine- and Phosphite-Based Palladacycles in The Suzuki Coupling of Aryl Chlorides", *Dalton Transactions.* s. 991.
- Bedford, R.B., Singh, U.G., Walton, R.I., Williams, R.T., Davis, S.A. 2005. "Nanoparticulate Palladium Supported by Covalently Modified Silica: Synthesis, Characterization, and Application as Catalysts for the Suzuki Coupling of Aryl Halides", *Chem. Mater.* Vol. 17, s. 701.

- Bei, C.T., Guram, A.S., Jandeleit, B., Powers, T.S., Turner, H.W., Uno, T., Weinberg, W.H. 1999. "A Convenient Palladium/Ligand Catalyst for Suzuki Cross-Coupling Reactions of Arylboronic Acids and Aryl Chlorides", *Tetrahedron Lett.* Vol. 40, s. 3855.
- Bellamy C.O., Malcomson, R.D., Harrison, D.J., Wyllie, A.H. (1995): Cell death in health and disease: the biology and regulation in apoptosis. *Cancer Cell Biology*, 6: 3-16.
- Bellina, F., Carpita, A., Rossi, R. 2004. "Palladium Catalysts for the Suzuki-Cross-Coupling Reaction: An Overview of Recent Advances", *Adv. Synth. Catal.* s. 2419.
- Blanco, B., Brissart, M., Manas, M.M., Pleixats, R., Mehdi, A., Reye, C., Bouquillon, S., Henin, F., and Muzart, J. 2006. "Preparation of a Hybrid Organic-Inorganic Material Containing Macrocyclic Triolefinic 15-Membered Palladium(0) Complex Catalytic Activity in Suzuki Cross-Coupling and Butadiene Telomerization Reactions", *Appl. Catal., A: General.* Vol. 297, s. 117.
- Botella, L., Najera, C. 2002. "A Convenient Oxime-Carbapalladacycle-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Aryl Chlorides in Water", *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 41, s. 179.
- Böhm, V.P.W., Gstöttmayr, J.W.K, Weskamp, T., Herrmann, W.A. 2000. "N-Heterocyclic carbenes: Part 26. N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium(0): Synthesis and Application in the Suzuki Cross-Coupling Reaction", *J. Organomet. Chem.* Vol. 595, s.186.
- Bulut, H, Artok, L., Yilmazu, S. 2003. "Suzuki Cross-Coupling Reactions of Aryl Halides with Arylboronic Acids Catalyzed by Pd(II)-NaY Zeolite", *Tetrahedron Lett.* Vol. 44, s. 289.

- Castanet, A.S., Colobert, F., Desmurs, J.R. and Schlama, T. 2002. "Biaryl Synthesis via Suzuki Coupling Promoted by Catalytic Amounts of Quaternary Ammonium Salts", *J. Mol. Catal. A: Chem.* Vol. 182-183, s. 481.
- Choudary, B.M., Madhi, S., Chowdari, N.S., Kantam, M.L., Sreedhar, B.J. 2002. "Layered Double Hydroxide Supported Nanopalladium Catalyst for Heck-, Suzuki-, Sonogashira-, and Stille-Type Coupling Reactions of Chloroarenes", *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 124, s. 14127.
- Christmann, U., Vilar, R. 2005. "Monoligated Palladium Species as Catalysts in Cross-Coupling Reactions", *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 44, s. 366.
- Cohen, J.J., (1993): Programmed cell death and apoptosis in lymphocyte development and function. *American College of Physicians, CHEST*, 103: 99-101.
- Colacot, T.J., Gore, E.S., Kuber, A. 2002. "High-Throughput Screening Studies of Fiber-Supported Catalysts Leading to Room-Temperature Suzuki Coupling", *Organomet. Chem.* Vol. 21, s. 3301.
- Conlon, D.A., Pipik, B., Ferdinand, S., LeBlond, C.R., Sowa, J. R., Izzo, B., Collins, P., Ho, G.J., Shi, Y.J., Sun, Y. 2003. "Suzuki - Miyaura Cross- Coupling with Quasi-Heterogeneous Palladium", *Adv. Synth. Catal.* Vol. 345, s. 931.
- Corma, A., Garcia, H. and Leyva, A. 2002. "Bifunctional Palladium-Basic Zeolites as Catalyst for Suzuki Reaction", *Appl. Catal., A: General* . Vol. 236, s. 179.
- Corma, A., Garcia, H. and Leyva, A. 2005. "Bifunctional Palladium-Basic Zeolites as Catalyst for Suzuki Reaction", *Tetrahedron Lett.* Vol. 61, s. 9848.
- Corma, A., Garcia, H., Leyva, A. and Primo, A. 2004. "Alkali-Exchanged Sepiolites Containing Palladium as Bifunctional (Basic Sites and Noble Metal) Catalysts for the Heck and Suzuki Reactions", *Appl. Catal., A: General.* Vol. 257, s. 77.

- Cotran, R.S., Robbins, S.L., Kumar, V., Robbins Basic Pathology. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002; 4-31.
- Çelik, C., 2007, "Heterobisiklik Sistemlerin Çeşitli Reaksiyonları, İzindolin Sentezleri", Doktora Tezi., Yıldız Teknik Üniversitesi, 1-11 s., İstanbul.
- Dahan, A., Portnoy, M. 2003. "Remarkable Dendritic Effect in the Polymer-Supported Catalysis of the Heck Arylation of Olefins", *Org. Lett.* Vol. 5, s. 1197.
- Danishefsky, S.J., Masters, J.J., Young, W.B., Link, J.T., Snyder, L.B., Magee, T.V., Jung, D.K., Isaacs, R.C.A., Bornmann, W.G., Alaimo, C.A., Coburn, C.A. and Di Grandi, M.J., 1996, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 2843 s.
- Djakovitch, L. M., Koehler, K. 2000. "First Heterogeneously Palladium Catalysed α -Arylation of Diethyl Malonate", *J. Organomet. Chem.* Vol. 606, s. 101.
- Djakovitch, L., Heise, H., Koehler, K. 1999. "Heck Reactions Between Aryl Halides and Olefins Catalyzed by Pd-Complexes Entrapped into Zeolites NaY", *J. Organomet. Chem.* Vol. 584, s. 16.
- Djakovitch, L., Koehler, K.J. 2001. "Heck Reaction Catalyzed by Pd-Modified Zeolites", *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 123, s. 5990.
- Djakovitch, L., Koehler, K. 1999. "Heterogeneously Catalyzed Heck Reaction Using Palladium Modified Zeolites", *J. Mol. Catal. A: Chem.* Vol. 142, s. 275.
- Djakovitch, L., Wagner, M., Koehler, K. 1999. "Amination of Aryl Bromides Catalyzed by Supported Palladium", *J. Organomet. Chem.* Vol. 592, s. 225.
- Dupuis, C., Adiey, K., Charruault, L., Michelet, V., Savignac, M., Genet, J.P. 2001. "Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids Mediated by a Hydrosoluble Pd(0)/TPPTS Catalyst", *Tetrahedron Lett.* Vol. 42, s. 6523.

- Durgun, G., 2006, "Short-Time Suzuki Reactions of Aryl Halides Catalyzed by Palladium-Loaded NaY Zeolite Under Aerobic Conditions", Yüksek Lisans Tezi, İzmir Teknoloji Enstitüsü, İzmir.
- Dyer, U.C., Shapland P.D., Tiffin P.D. 2001. "Preparation of Enantiopure 4-Arylmandelic Acids via a Pd:C Catalyzed Suzuki Coupling of Enantiopure 4-Bromomandelic Acid", *Tetrahedron Lett.* Vol. 42, s. 1765.
- Ennis, D.S., McManus, J., Wood-Kaczmar, W., Richardson, J., Smith, G. E., Carstairs, A. 1999. "Multikilogram-Scale Synthesis of a Biphenyl Carboxylic Acid Derivative Using a Pd/C-Mediated Suzuki Coupling Approach", *Org. Process. Res. Dev.* Vol. 3, s. 248.
- Fabio, B., Adriano, C., Renzo, R. 2004. "Synthesis Palladium Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling Reaction: An Overview of Recent Advances", *Adv. Synth. Catal.* s. 2419.
- Fitton, P., Johnson, M.P. and McKeon, J.E., 1968, *Chem. Commun.*, 4 s., 6 s.
- Frisch, A.C., Zapf, A., Briel, O., Kayser, B., Shaikh, N., Beller, M. 2004. "Comparison of Palladium Carbene and Palladium Phosphine Catalysts for Catalytic Coupling Reactions of Aryl halides", *J. Mol. Catal. A: Chem.* Vol. 214, s. 231.
- Fujiwara, Y., Moritani, I., Danno, S., Asano, R. and Teranishi, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 7166 s.
- Genet, J.P., Saignac, M. 1999. "Recent Developments of Palladium(0) Catalyzed Reactions in Aqueous Medium", *J. Organomet. Chem.* Vol. 576, s. 305.
- Gilman, H., Jones, R.G. and Woods, L.A., 1952, *J. Org. Chem.*, 17, 1630 s.

- Gong, J., Liu, G., Du, C., Zhu, Y. and Wu, Y. 2005. "Efficient Suzuki Coupling of Aryl Chlorides Catalyzed by Tricyclohexylphosphine Adducts of Cyclopalladated Ferrocenylienes", *J. Organomet. Chem.* Vol. 690, s. 3963.
- Griffiths, C., Leadbeater, N.E., 2000. "Palladium and Nickel Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Sterically Hindered Aryl Bromides with Phenylboronic Acid", *Tetrahedron Lett.* Vol. 41, s. 2487.
- Gruber, M., Chouzier, S., Koehler K., Djakovitch, L. 2004. "Palladium on Activated Carbon: a Valuable Heterogeneous Catalyst for One-Pot Multi-Step Synthesis", *Appl. Catal., A: General.* Vol. 265, s. 161.
- Grushin, V.V., Alper H. 1994. "Transformations of Chloroarenes, Catalyzed by Transition-Metal Complexes", *Chem. Rev.* Vol. 94, s. 1047.
- Gurbuz, N., Ozdemir, I., Cetinkaya, B., Seckin, T. 2003. "Silica-Supported 4,5-dihydroimidazol-1-propyltriethoxysilanepalladium(II) Complex: "Heck and Suzuki Cross-Coupling Reactions", *Appl. Organomet. Chem.* Vol. 17, s. 776.
- Hardy J.J.E., Hubert, S., Macquarrie, D.J., Wilson, A.J. 2004. "Chitosan-based Heterogeneous Catalysts for Suzuki and Heck Reactions", *Green Chem.* Vol. 6, s. 53.
- Heck, R.F., 1968, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5518 s., 5526 s., 5531 s., 5538 s., 5542 s.
- Heck, R.F., 1969, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 6707 s.
- Heck, R.F. and Nolley, J.P., 1972, *J. Org. Chem.*, 37, 2320 s.
- Heiden, M. Plenio, H. 2004. "Homogeneous Catalysts Supported on Soluble Polymers: Biphasic Suzuki-Miyaura Coupling of Aryl Chlorides Using Phase-Tagged Palladium-Phosphine Catalysts", *Chem. Eur. J.* Vol. 10, s. 1789.

- Herrmann, W.A., Reisinger, C.P., Spiegler, M. 1998. "Chelating *N*-heterocyclic Carbene Ligands in Palladium-Catalyzed Heck-Type Reactions", *J. Organomet. Chem.* Vol. 557, s. 93.
- Herrmann, W.A., Böhm, V.P.W. 1999. "Heck Reaction Catalyzed by Phosphapalladacycles in Non-Aqueous Ionic Liquids", *J. Organomet. Chem.* Vol. 572, s. 141.
- Herrmann, W.A., Böhm, V.P.W., Reisinger, C.P. 1999. "Application of Palladacycles in Heck Type Reactions", *J. Organomet. Chem.* Vol. 576, s. 23.
- Herrmann, W.A., Ifele, K., Von Preysing, D., Schneider, S.K. 2003. "Phosphapalladacycles and *N*-heterocyclic Carbene Palladium Complexes: Efficient Catalysts for CC-Coupling Reactions", *J. Organomet. Chem.* Vol. 687, s. 229.
- Hirashima, S., Aoyagi, S. and Kibayashi, C., 1999, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 9873 s.
- Hong, C.Y., Kado, N. and Overman, L.E., 1993, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 11028 s.
- Hu, Q.-S., Lu, Y., Tang, Z.-Y., Yu, H.-B. 2003. "Macromolecular Effect: Synthesis of a Ferrocenylmethylphosphine-Containing Polymer as Highly Efficient Ligands for Room-Temperature Palladium(0)-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides", *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 125, s. 2856.
- Inada, K., Miyaura, N. 2000. "The Cross-Coupling Reaction of Arylboronic Acids with Chloropyridines and Electron-Deficient Chloroarenes Catalyzed by a Polymer Bound Palladium Complex", *Tetrahedron Lett.* Vol. 56, s. 8661.
- Jacks, T.E., Belmont, D.T.; Briggs, C.A., Horne, N.M., Kanter, G.D., Karrick, G.L., Krikke, J.J., McCabe, R.J., Mustakis, J.G., Nanninga, T.N., Risedorph, G.S., Seamans, R.E., Skeenan, R.E., Winkle, D.D., Zennie, T.M. 2004. "Development of a Scalable Process for CI-1034, an Endothelin Antagonist" *Org. Process. Res. Dev.* Vol. 8, s. 201.

- Jang, S.B. 1997. "Polymer-Bound Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Organoboron Compounds with Organic Halides and Organic Triflates", *Tetrahedron Lett.* Vol. 38, s. 1793.
- Jang, N., Ragauskas, A.J. 2006. "Environmentally Friendly Synthesis of Biaryls: Suzuki Reaction of Aryl Bromides in Water at Low Catalyst Loadings", *Tetrahedron Lett.* Vol. 47, s. 197.
- Kabalka, G.W., Pagni, R.M., Wang, L., Namboodiri, V., Hair, C.M. 2000. "Microwave-assisted, Solventless Suzuki Coupling Reactions on Palladium-Doped Alumina", *Green Chem.* Vol. 2, s. 120.
- Kabalka, G.W., Namboodiri, V., Wang, L. 2001. "Suzuki Coupling with Ligandless Palladium and Potassium Fluoride", *Chem. Commun.* s. 775.
- Kabalka, G.W., Pagni, R.M., Hair, C.M. 1999. "Solventless Suzuki Coupling Reactions on Palladium-Doped KF/Al₂O₃", *Organic Lett.* Vol. 1, s.1423.
- Kabalka, G.W., Wang, L., Pagni, R.M., Hair, C.M., Namboodiri, V. 2003. "Solventless Suzuki Coupling Reactions on Palladium-Doped Potassium Fluoride Alumina", *Adv. Synth. Catal.* Vol. 217.
- Karadeniz, M., 2011, "2010 Nobel Kimya Ödülleri", Lisans Semineri, Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman.
- Kayaki, Y., Koda, T., Ikariya, T. 2004. "A Highly Effective (Triphenyl phosphite) palladium Catalyst for a Cross-Coupling Reaction of Allylic Alcohols with Organoboronic Acids", *Eur. J. Org. Chem.* s. 4989.
- Kharasch, M.S. and Fields, E.K., 1941, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2316 s.
- Kim, S.-W., Kim, M., Lee, W.Y., Hyeon, T. 2002. "Fabrication of Hollow Palladium Spheres and Their Successful Application to the Recyclable

- Heterogeneous Catalyst for Suzuki Coupling Reactions”, *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 124, s. 7642.
- Kirchhoff, J.H., Dai, C.Y., Fu, G.C. 2002. “A Method for Palladium-Catalyzed Cross-Couplings of Simple Alkyl Chlorides: Suzuki Reactions Catalyzed by $[Pd_2(dba)_3]/PCy_3$ ”, *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 41, s. 1945.
- Knochel, P., Calaza, M.I. and Hupe, E., 2004, “Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Mediated by Organozinc Reagents” in “Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”, Eds A. de Meijere and F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim, 619–670 s.
- Kosslick, H., Mönnich, I., Paetzold, E., Fuhrmann, H., Fricke, R., Müller, D. and Oehme, G. 2001. “Suzuki Reaction over Palladium-Complex Loaded MCM-41 Catalysts”, *Microporous and Mesoporous Mater.* Vol. 44-45, s. 537.
- Kotha, S., and Lahiri, K. 2002. “Recent Applications of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction in Organic Synthesis”, *Tetrahedron Lett.* Vol. 58, s. 9633.
- Leadbeater, N.E. 2005. “Fast, Easy, Clean Chemistry by Using Water as a Solvent and Microwave Heating: The Suzuki Coupling as an Illustration”, *Chem. Commun.* Vol. 23, s. 2881.
- Leadbeater, N.E., Marco, M. 2003. “Transition-Metal-Free Suzuki-Type Coupling Reactions: Scope and Limitations of the Methodology”, *J. Org. Chem.* Vol. 68, s. 5660.
- LeBlond, C.R., Andrews, A.T., Sun, Y.K., Sowa, J.R. 2001. “Activation of Aryl Chlorides for Suzuki Cross-Coupling by Ligandless, Heterogeneous Palladium”, *Org. Lett.* Vol. 3, s. 1555.
- Li, G.Y., 2001. “The First Phosphine Oxide Ligand Precursors for Transition Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions: C-C, C-N, and C-S Bond Formation on Inactivated Aryl Chlorides”, *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 40, s. 1513.

- Li, G.Y., Zheng, G., Noonan, A.F. 2001. "Highly Active, Air-Stable Versatile Palladium Catalysts for the C-C, C-N, and C-S Bond Formations via CrossCoupling Reactions of Aryl Chlorides", *J. Org. Chem.* Vol. 66, s. 8677.
- Li, G.Y. 2002. "Highly Active, Air-Stable Palladium Catalysts for the C-C and C-S Bond-Forming Reactions of Vinyl and Aryl Chlorides: Use of Commercially Available $[(t\text{-Bu})_2\text{P}(\text{OH})]_2\text{PdCl}_2$, $[(t\text{-Bu})_2\text{P}(\text{OH})\text{PdCl}_2]_2$, and $[(t\text{-Bu})_2\text{PO}\cdots\text{H}\cdots\text{OP}(t\text{-Bu})_2]\text{PdCl}_2$ as Catalysts", *J. Org. Chem.* Vol. 67, s. 3643.
- Li, J.H., Hu, X.C., Liang, Y., Xie, Y.X. 2006. "PEG-400 Promoted $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /DABCO Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Aqueous Media", *Tetrahedron Lett.* Vol. 62, s. 31.
- Li, J.-H., Liu, W.-J., Xie, Y.-X. 2005. "Recyclable and Reusable $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /DABCO/PEG-400 System for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction", *J. Org. Chem.* Vol. 70, s. 5409.
- Li, Y., Hong, X.M., Collard, D.M., El-Sayed, M.A. 2000. "Suzuki Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Palladium Nanoparticles in Aqueous Solution", *Org. Lett.* Vol. 2, s. 2385.
- Littke, F., Fu, G.C. 1998. "A Convenient and General Method for Pd-Catalyzed Suzuki Cross-Couplings of Aryl Chlorides and Arylboronic Acids", *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 37, s. 3387.
- Littke, F.A., Fu, G.C. 2002. "Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides", *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 41, s. 4176.
- Liu, Y., Khemtong, C., Hu, J. 2004. "Synthesis and Catalytic Activity of a Poly(*N,N*dialkylcarbodiimide)/ Palladium Nanoparticle Composite: A Case in the Suzuki Coupling Reaction Using Microwave and Conventional Heating", *Chem. Commun.* s. 398.

- Manolikakes, G., Schade, M.A., Hernandez, C.M., Mayr, H. and Knochel, P., 2008, *Org. Lett.*, 10, 2765 s.
- Mathews, C.J., Smith, P.J., Welton, T. 2000. “Palladium Catalyzed Suzuki Cross-Coupling Reactions in Ambient Temperature Ionic Liquids”, *Chem. Commun.* s. 1249.
- McNulty, J., Capretta, A., Wilson, J., Dyck, J., Adjabeng, G., Robertson, A. 2002. “Suzuki Cross-Coupling Reactions of Aryl Halides in Phosphonium Salt Ionic Liquid under Mild Conditions”, *Chem. Commun.* s. 1986.
- Miura, M. 2004. “Rational Ligand Design in Constructing Efficient Catalyst Systems for Suzuki–Miyaura Coupling”, *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 43, s. 2201.
- Miura, M. 2006. “Ligand Design in Constructing Efficient Catalyst Systems for Suzuki-Miyaura Coupling”, *Mol. Catal. A: Chem.* Vol. 250, s. 15.
- Miyaura, N., Suzuki, A. 1995. “Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds”, *Chem. Rev.* Vol. 95, s. 2457.
- Miyaura, N. 2002. “Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds via Base-Assisted Transmetalation to Palladium(II) Complexes”, *J. Organomet. Chem.* Vol. 653, s. 54.
- Miyaura, N., 2004, “Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides” in “Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”, Eds A. de Meijere and F. Diederich, Wiley-VCH, Weinheim, 41-123 s.
- Miyaura, N., Yamada, K. and Suzuki, A. 1979. “A New Stereo specific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl halide”, *Tetrahedron Lett.* Vol. 20, s. 3437.

- Mobufu, E.B., Clark, J.H., Macquarrie, D.J. 2001. "A Novel Suzuki Reaction System Based on a Supported Palladium Catalyst", *Green Chem.* Vol. 3, s. 23.
- Mori, Y., Seki, M. 2002. "Pd(OH)₂/C (Pearlman's Catalyst): A Highly Active Catalyst for Fukuyama, Sonogashira, and Suzuki Coupling Reactions", *J. Org. Chem.* Vol. 68, s. 1571.
- Negishi, E.I., 1978, "Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis: Is Nickel or Palladium Better than Copper" in "Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry", Ed. J. H. Brewster, Plenum Press, 285 – 317 s. New York.
- Negishi, E.I. and Baba, S., 1976, *Chem. Commun.*, 596 s.
- Negishi, E.I. and Baba, S., 1976, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 6729 s.
- Negishi, E.I., King, A.O. and Okukado, N., 1977, *J. Org. Chem.*, 42, 1821 s.
- Nicolaou, K.C., Bulger, P.G. and Sarlah, D. 2005. "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 44, s. 4442.
- Nishiyama, M., Yamamoto, T., Koie, Y. 1998. "Synthesis of N-arylpiperazines from Aryl Halides and Piperazine under a Palladium Tri-*tert*-butylphosphine Catalyst", *Tetrahedron Lett.* Vol. 39, s. 617.
- Ohff, M., Ohff, A., Milstein, D. 1999. "Highly Active PdII Cyclometallated Imine Catalysts for the Heck Reaction", *Chem. Commun.* s. 357.
- Okubo, K., Shirai, M., Yokoyama, C. 2002. "Heck Reactions in a Non-Aqueous Ionic Liquid Using Silica Supported Palladium Complex Catalysts", *Tetrahedron Lett.* Vol. 43, s. 7115.

- Old, D.W., Wolfe, J.P., Buchwald, S.L. 1998. "A Highly Active Catalyst for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Room-Temperature Suzuki Couplings and Amination of Inactivated Aryl Chlorides", *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 120, s. 9722.
- Paetzold, E., Oehme, G., Fuhrmann, H., Richter, M., Eckelt, R., Pohl, M.M. and Kosslick H. 2001. "Comparison of Mesoporous Silica and Alumina Supports for Palladium-Catalyzed Carbon–Carbon Coupling Reactions: Unexpected High Acceleration by Supported Cetyltrimethylammonium Bromide", *Microporous and Mesoporous Mater.* Vol. 44-45, s. 517.
- Parrish, C.A., and Buchwald, S.L. 2001. "Use of Polymer-Supported Dialkylphosphinobiphenyl Ligands for Palladium-Catalyzed Amination and Suzuki Reactions", *J. Org. Chem.* Vol. 66, s. 3820.
- Paul, S., Clark, J.H. 2003. "A Highly Active and Reusable Heterogeneous Catalyst for the Suzuki Reaction: Synthesis of Biaryls and Polyaryls", *Green Chem.* Vol. 5, s. 635.
- Phan, N.T.S., Brown, D.H., Styring, P. 2004. "A Polymer-Supported Salen-Type Palladium Complex as a Catalyst for the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction", *Tetrahedron Lett.* Vol. 45, s. 7915.
- Rawal, V.H. and Iwasa, S., 1994, *J. Org. Chem.*, 59, 2685 s.
- Ruiz, J.R., Sanchidrian, C.J. and Mora, M. 2006. "Palladium Supported on Hydrotalcite as a Catalyst for the Suzuki Cross-Coupling Reaction", *Tetrahedron Lett.* Vol. 62, s. 2922.
- Sakurai, H., Tsukuda, T., Hirao, T. 2002. "Pd/C as a Reusable Catalyst for the Coupling Reaction of Halophenols and Arylboronic Acids in Aqueous Media", *J. Org. Chem.* Vol. 67, s. 2721.

- Sambasivarao, K., Lahiri, K. and Kashinath, D. 2002. "Recent Applications of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction in Organic Synthesis", *Tetrahedron Lett.* Vol. 58, s. 9633.
- Selvakumar, K., Zapf, A. and Beller, M. 2002. "New Palladium Carbene Catalysts for the Heck Reaction of Aryl Chlorides in Ionic Liquids", *Org. Lett.* Vol. 4, s. 3031.
- Sen, S.E., Smith, S.M. and Sullivan, K.A. 1999. "Organic Transformations Using Zeolites and Zeotype Materials", *Tetrahedron Lett.* Vol. 55, s. 12657.
- Shen, W. 1997. "Palladium Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides with Arylboronic Acids", *Tetrahedron Lett.* Vol. 38, s. 5575.
- Shimizu, K., Maruyama, R., Komai, S., Kodama, T., Kitayama, Y. 2004. "Pd–Sepiolite Catalyst for Suzuki Coupling Reaction in Water: Structural and Catalytic Investigations", *J. Catal.* Vol. 227, s. 202.
- Smith, G.V. and Notheisz, F. 1995. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*: Academic Press: California, USA. Smith, M.D., Stepan, A.F., Ramarao, C., Brennan, P.E., Ley, S.V. 2003. "Palladium-Containing Perovskites: Recoverable and Reusable Catalysts for Suzuki Couplings", *Chem. Commun.* s. 2652.
- Smidt, J., Hafner, W., Jira, R., Sedlmeier, J., Sieber, R., Rüttinger, R. and Kojer, H., 1959, *Angew. Chem. Int. Ed.* 71, 176 s.
- Stambuli, J.P., Kuwano, R., Hartwig, J.F. 2002. "Unparalleled Rates for the Activation of Aryl Chlorides and Bromides: Coupling with Amines and Boronic Acids in Minutes at Room Temperature", *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 41, s. 4746.

- Strijdonck, G.P.F, Boele, M.D.K., Kamer, P.C.J., Vries, J.G., Leeuwen, P.W. 1999. “Fast Palladium Catalyzed Arylation of Alkenes Using Bulky Monodentate Phosphorus Ligands”, *Eur. J. Inorg. Chem.* s. 1073.
- Suzuki, A. 1999. “Recent Advances in the Cross-Coupling Reactions of Organoboron Derivatives with Organic Electrophiles, 1995–1998”, *J. Organomet. Chem.* Vol. 576, s. 148.
- Suzuki, A. 2005. “Carbon–Carbon Bonding Made Easy”, *Chem. Commun.* s. 4759.
- Tagata, T., Nishida, M. 2003. “Palladium Charcoal-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling To Obtain Arylpyridines and Arylquinolines”, *J. Org. Chem.* Vol. 68, s. 9412.
- Tamao, K., Sumitani, K. and Kumada, M., 1972, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4374 s.
- Tamura, M. and Kochi, J.K., 1971, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1487 s.
- Teo, S., Weng, Z. 2006. “1,1-P/O-Ferrocenyl Ligands in Palladium-Catalyzed Suzuki Coupling of Aryl Chlorides”, *Organomet. Chem.* Vol.25, s. 1199.
- Thompson, E.B., Apoptosis and steroid hormones, *Mol Endocrinol.* 1994; 8: 665-73.
- Tsuji, J. 1995. *Palladium Reagents and Catalysts; Innovations in Organic Synthesis*, Wiley: Uozumi, Y. and Hayashi, T. 1999. “Cross-Coupling of Aryl Halides and Allyl Acetates with Arylboron Reagents in Water Using an Amphiphilic Resin-Supported Palladium Catalyst”, *J. Org. Chem.* Vol. 64, s. 3384.
- Varma, R.S., Naicker, K.P. 1999. “Palladium Chloride/Tetraphenylphosphonium Bromide Intercalated Clay: New Catalyst for Cross-coupling of Aryl Halides with Arylboronic Acids”, *Tetrahedron Lett.* Vol. 40, s. 439.

- Varma, R.S., Naicker, K.P., Liesen, P.J. 1999. "Palladium Chloride and Tetraphenylphosphonium Bromide Intercalated Clay as a New Catalyst for the Heck Reaction", *Tetrahedron Lett.* Vol. 40, s. 2075.
- Varma, R.S., Naicker, K.P. 1999. "Synthesis of Allylbenzenes by Cross-Coupling of Allyl Bromide with Arylboronic Acids Using a Palladium Chloride and Tetraphenylphosphonium Bromide Intercalated Clay Catalyst", *Green Chem.* Vol. 1, s. 247.
- Wang, P.W., Fox, M.N. 1994. "A Polymer-Bound Bidentate-Phosphine-Palladium Complex as a Catalyst in the Heck Arylation", *J. Org. Chem.* Vol. 59, s. 5358.
- Wang, Y., 2004. "Use of Polymer-Supported Pd Reagents for Rapid and Efficient Suzuki Reactions Using Microwave Heating", *Org. Lett.* Vol. 6, s. 2793.
- Weitkamp, J. and Puppe, L. 1999. *Catalysis and Zeolites, Fundamentals and Applications*, Springer: Germany.
- Wipf, P. and Lim, S., 1995, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 558 s.
- Wolfe, J.P., Buchwald, S.L. 1999. "A Highly Active Catalyst for the Room-Temperature Amination and Suzuki Coupling of Aryl Chlorides", *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol.38, s. 2413.
- Wolfe, P., Buchwald, S.L., 1999. "Ein hochaktiver Katalysator für Aminierung und Suzuki-Kupplung von Arylchloriden bei Raum Temperatur", *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 111, s. 2570.
- Wolfe, J.P., Singer, R.A., Yang, B.H., Buchwald, S.L. 1999. "Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 121, s. 9550.

- Yamada, Y.M.A., Takeda, K., Takahashi, H., Ikegami, S. 2003. "Highly Active Catalyst for the Heterogeneous Suzuki-Miyaura Reaction: Assembled Complex of Palladium and Non-Cross-Linked Amphiphilic Polymer", *J. Org. Chem.* Vol. 68, s. 7733.
- Yamamura, M., Moritani, I. and Murahashi, S.I., 1975, *Organomet. Chem.* 91, C39 s.
- Yu, H.W., Shi, J.C., Zhang, H., Yang, P.Y., Wang, X.P. and Jin, Z.L. 2006. "Unsymmetric-1,3-disubstituted Imidazolium Salt for Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Aryl Bromides", *J. Mol. Catal. A: Chem.* Vol. 250, s. 15.
- Zapf, A., Beller, M. 2000. "Palladium/Phosphite Catalyst Systems for Efficient Cross Coupling of Aryl Bromides and Chlorides with Phenylboronic Acid", *Chem. Eur. J.* Vol. 6, s. 1830.
- Zhang, C., Huang, J., Trudell, M.L., Nolan, S.P. 1999. "Palladium-Imidazol-2-ylidene Complexes as Catalysts for Facile and Efficient Suzuki Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides with Arylboronic Acids", *J. Org. Chem.* Vol. 64, s. 3804.
- Zim, D., Gruber, A.S., Ebeling, G., Dupont, J., Monteiro, A.L. 2000. "Sulfur-Containing Palladacycles: Efficient Phosphine-Free Catalyst Precursors for the Suzuki Cross-Coupling Reaction at Room Temperature" *Org. Lett.* Vol. 2, s. 2881.