

Aromatik Bileşiklerin Palladyum Katalizli Direkt Arilasyonuna Genel Bir Bakış

Nazan Kaloğlu¹

Murat Kaloğlu²

Özet

Aromatik bileşikler biyolojik olarak aktif maddelerin, fonksiyonel materyallerin ve malzeme biliminde kullanılan ticari öneme sahip kimyasalların yapı taşı oluşturan önemli bileşiklerdir. Aromatik bileşiklerin endüstriyel önemi nedeniyle, bu tür bileşiklerin sentezi ve fonksiyonizasyonu sentetik kimya açısından önemli bir araştırma konusudur. Geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimeleri endüstriyel öneme sahip çoğu aromatik bileşiğin sentezinde etkili ve pratik bir yöntem sunmaktadır. Geçtiğimiz 40 yıl boyunca aromatik bileşiklerin sentezinde geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimeleri yoğun bir şekilde kullanılmış ve bu tepkimeler günümüzde modern kimyanın en önemli sentetik uygulamalarından biri haline gelmiştir. Bununla birlikte, son zamanlarda aromatik bileşiklerin C(sp²)-H bağı aktivasyonu ile direkt arilasyonu, klasik geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimelerine kıyasla daha çevreci ve ekonomik olarak daha çekici bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, direkt arilasyon yöntemi aromatik bileşiklerin arillenmesinde klasik geçiş-metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimelerine önemli bir alternatif sunmaktadır.

Bu bölümde, aromatik bileşiklerin C(sp²)-H bağı aktivasyonu yoluyla palladyum katalizli direkt arilasyonu ve bu alanda yaşanan son gelişmeler genel bir bakış açısıyla özetlenmeye çalışılmıştır.

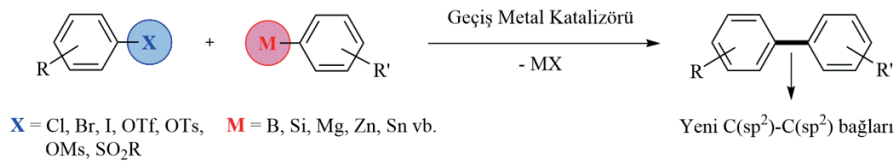
- 1 Doç. Dr. Nazan Kaloğlu, İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 44280, Malatya, Türkiye, E-mail: nznemelli@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3547-4209.
- 2 Corresponding Author, Doç. Dr. Murat Kaloğlu, İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 44280, Malatya, Türkiye, E-mail: murat.kaloglu@inonu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2770-5532.

1. Giriş

Kimya endüstrisinin hayatımıza kazandırdığı fayda kuşkusuz tartışılmazdır. Fakat bunun yanı sıra, doğaya ve canlılara verdiği zararın boyutu her geçen gün artmaktadır. Çevre kirliliği günümüzün en önemli sorunlarından biridir, bu nedenle kimya endüstrisindeki üretim süreçlerinin çevreye verdiği zararın minimuma indirilmesi oldukça önemlidir. Kimya endüstrisinin üstesinden gelmesi gereken en büyük zorluklardan biri atom ekonomisi sunan, sürdürülebilir ve yeşil kimya ilkeleriyle uyumlu sentez süreçlerinin geliştirilmesidir. Bununla birlikte, üretim süreçleri boyunca atıkların azaltılması ve enerji verimliliğinin artırılması da oldukça önemlidir. Bu nedenle, sentetik kimyacıların ana hedefi kimya endüstrisinin ihtiyaç duyduğu yeni bileşiklerin sentezlenmesi ile sınırlı kalmaz. Sentetik kimyacılar aynı zamanda, bu bileşiklerin sentezi için yeşil kimyanın tüm ilkelerine uyan, çevreci ve ılımlı koşullar içeren sentez yöntemleri de geliştirmek zorundadır.

2. Geçiş Metal Katalizli C-C Çapraz Eşleşme Tepkimeleri

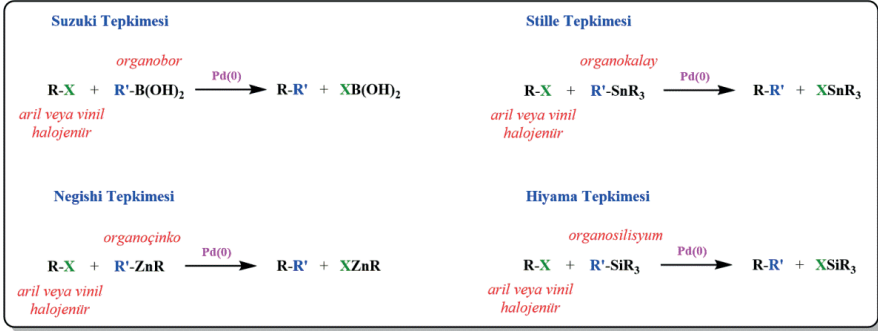
Kimyasal üretim süreçlerinde katalizörlerin kullanımı enerji verimliliği açısından etkili uygulamalardan biridir. Bununla birlikte, katalizör kullanımı yan ürün oluşumunu en aza indiren verimli bir yöntemdir. Son otuz yılda kataliz kimyası alanında yaşanan gelişmeler, çevreye karşı daha duyarlı ve atom ekonomisi sunabilen oldukça başarılı yöntemler sunmaktadır. Bu alandaki mevcut katalitik yöntemler neredeyse tüm doğal ve sentetik ürünlerin hazırlanmasını mümkün kılmaktadır. Bu yöntemler arasında özellikle geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimeleri endüstriyel sentez yöntemleri arasında oldukça başarılı yöntemlerden biridir [1,2]. Günümüzde, geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimeleri yoluyla endüstriyel öneme sahip çoğu bi(hetero)aril bileşiği kolaylıkla sentezlenmektedir (Şekil 1) [3].



Şekil 1. Geçiş metal katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri yoluyla yeni $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$ bağlarının oluşumu.

Geçiş metal katalizli C-C bağ oluşumu tepkimelerinin ilk örnekleri 1855'te radikal proses yoluyla simetrik alkenlerin sentezi için kullanılmış ve bu uygulama organik kimyada çok sayıda yeniliği beraberinde getirmiştir. Yeni

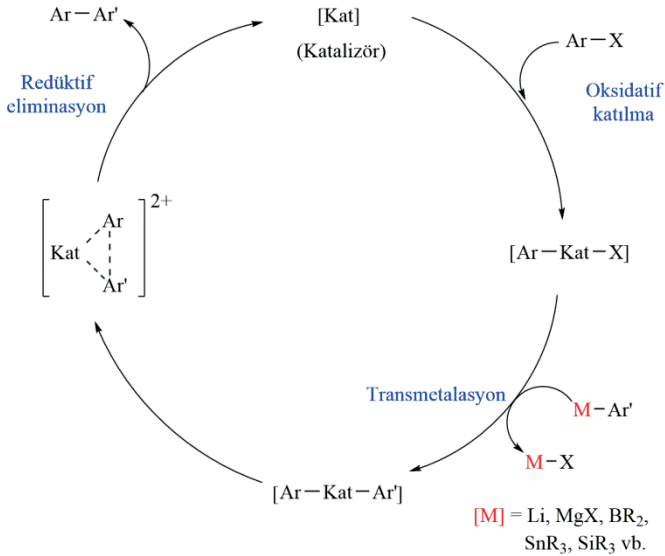
C-C bağları oluşturmak için Grignard reaktifleri ve organik halojenürlerin kullanıldığı çapraz eşleşme tepkimelerinin ilk örnekleri ise 1972 yılında rapor edilmiştir. Günümüzde Tamao-Kumada-Corriu eşleşme tepkimeleri olarak adlandırılan bu tepkimelerde nikel veya palladyum katalizörleri kullanılmıştır [4]. Daha sonraki yıllarda bu alanda farklı geçiş metal katalizörlerinin kullanıldığı çok sayıda tepkime türü geliştirilmiştir. Bunlar arasında en önemlileri, Negishi eşleşmesi [5], Stille eşleşmesi [6], Suzuki-Miyaura eşleşmesi [7] ve Sonagashira eşleşmesi [8] gibi tepkimelerdir (Şekil 2). Bu tür geçiş metal katalizli C-C bağ oluşum tepkimeleri günümüzde yoğun bir şekilde çalışılan oldukça önemli tepkime türleri arasındadır ve bi(hetero)aril bileşiklerinin sentezi için organik kimyacılar tarafından tercih edilen en kullanışlı yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu tür tepkimelerin organik sentezdeki öneminden dolayı 2010 yılı Nobel Kimya Ödülü, geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimeleri alanında yapmış oldukları başarılı çalışmalardan dolayı Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi ve Akira Suzuki'ye verilmiştir [9].



Şekil 2. Geçiş metal katalizli çapraz eşleşme tepkimelerinin bazı türleri.

Geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimelerinde yaygın olarak Ni, Cu, Fe, Co, Pt, Rh, Ru ve Pd gibi geçiş metalleri kullanılmaktadır. Geçiş metal katalizli tepkimeler, yeni C(sp²)-C(sp²) ve C(sp²)-heteroatom bağlarının oluşturulmasında oldukça etkili stratejiler sunmaktadır. Bu tepkimeler, klasik sentez yöntemleri kullanılarak kolayca elde edilemeyen bileşiklerin sentezini kolaylaştırır. Bu tepkimelerin çoğu klasik sentez yöntemlerine oranla daha ılımlı tepkime koşulları altında ilerler ve genellikle çeşitli fonksiyonel gruplar kolaylıkla tolere edilir. Bu nedenle, geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimeleri biyolojik olarak aktif bileşiklerin ve endüstriyel öneme sahip kimyasalların sentezi için etkili bir yaklaşım sunmaktadır.

Geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimelerinde eşleşme ortağı olarak genellikle metal-karbon bağı içeren organometalik bir bileşik ve aril (pseudo)halojenür türevleri (Ar-X) tercih edilmektedir (X = Cl, Br, I, OTf, OTs, OMs, SO₂R). Geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimelerinin genel katalitik çevrimi Şekil 3'de gösterilmiştir. Katalitik çevrim üç ana basamaktan oluşur: (i) Aril halojenürün (Ar-X) geçiş metal katalizörüne oksidatif katılımı ve [Ar-Kat-X] ara ürününün oluşumu. Bu basamak tepkimenin hızını belirleyen en önemli basamaktır. (ii) [Ar-Kat-X] ve organometalik bileşik (Ar'-M) arasında transmetalasyon sonucu [Ar-Kat-Ar'] ara ürününün oluşumu. Bu basamakta yan ürün olarak MX tuzu açığa çıkmaktadır. (iii) Yeni C(sp²)-C(sp²) bağlarının oluşumu ve redüktif eliminasyon sonucu Ar-Ar' biaril ürününün elde edilmesi [10].



Şekil 3. Geçiş metal katalizli C-C çapraz eşleşme tepkimelerinin katalitik çevrimi.

Geçiş metal katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri yoluyla, C-C bağlarının oluşturulması kataliz kimyasında uzun bir süredir etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Ancak bu tepkimelerde eşleşme ortağı olarak genellikle metal-karbon bağı içeren organometalik substratlar (M-Ar) kullanılmaktadır. İstenen özellikteki organometalik substratlara erişim kolay olmadığı gibi, bu bileşiklerin sentezlenerek elde edilmesi durumunda ek sentetik işlemler gerekmektedir ve bu durum ekonomik değildir. Bu nedenle organometalik substratların kullanımı temin edilebilirlik açısından sınırlamalar getirmektedir. Bunun yanı sıra, bu tür çapraz eşleşme tepkimelerinde yan ürün olarak

stokiyometrik miktarda metal tuzları olduğundan, bu tepkimeler birtakım dezavantajlara da sahiptir. Bu nedenle, yan ürün oluşumunun en aza indirilmesi, genel sentez süreçlerinin basitleştirilmesi, çevresel açıdan daha uyumlu yöntemlerin geliştirilmesi ve atom ekonomisi sunan stratejilerin tercih edilmesi oldukça önemlidir.

Geçiş metal katalizli çapraz eşleşme tepkimelerinin bazı dezavantajları aşağıda özetlenmiştir.

i) Eşleşme ortağı olarak B, Sn, Si, Mg, Zn gibi metaller içeren ve önceden aktive edilmiş organometalik substratlar gereklidir.

ii) Eşleşme ortağı olarak kullanılan organometalik substratlar genellikle ticari olarak temin edilemeyen veya pahalı kimyasallardır.

iii) Eşleşme ortağı olarak kullanılan organometalik substratların sentezlenerek hazırlanması genel olarak çok basamaklı, düşük verimli ve maliyetli bir sentez süreci gerektirir. Bu işlem olağan bölgesel seçicilik sorunlarına sahip olduğu gibi, ürünün başlangıç reaktiflerinden ve çözücülerden arındırılarak saflaştırılması gibi ikincil sorunlara da sahiptir.

iv) Geçiş metal katalizli çapraz eşleşme tepkimelerinde atık olarak genellikle toksik metal tuzlarının oluşması çevresel sebeplere yol açmaktadır.

v) Geçiş metal katalizli çapraz eşleşme tepkimelerinde bölgesel seçiciliği kontrol etmek için genellikle çok bileşenli, pahalı katalizör sistemleri ve yönlendirici grupların kullanılması gereklidir.

Yukarıda belirtilen nedenlerle pahalı ve kirletici metalik reaktiflerin kullanımında bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Bu nedenle, organometalik substratlar ve aril halojenürler gibi önceden aktive edilmiş substratlar yerine aromatik bileşiklerin C-H bağlarının doğrudan aktivasyonuna yönelik yeni konseptlerin geliştirilmesi oldukça ilgi çekici bir araştırma konusu haline gelmiştir.

3. Direkt Arilasyon Yöntemi

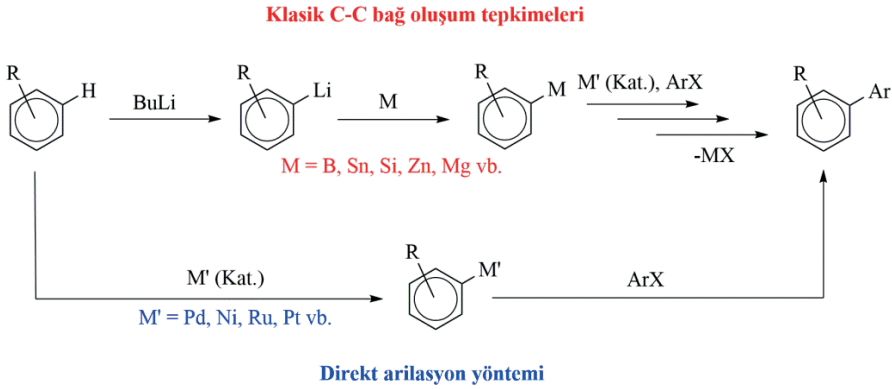
Aromatik bileşiklerin C(sp²)-H bağlarının aktive edilmesi sonucu bu bileşiklerin arilasyonu literatürde “C-H fonksiyonizasyonu”, “C-H aktivasyonu” veya genel olarak “direkt arilasyon” olarak bilinmektedir. Bu yöntem atom ekonomisi sunması, çevresel sebepler ve maliyet açısından Tamao-Kumada-Corriu, Negishi, Stille, Suzuki-Miyaura vb. klasik çapraz eşleşme tepkimelerine alternatif bir yöntem sunmaktadır (Şekil 4). Bu nedenle, direkt arilasyon yöntemi araştırmacılar için sadece akademik bir ilgi alanı değil, aynı zamanda endüstriyel uygulamalar için cazip bir yöntem durumundadır [11].



$X = H, Cl, Br, I, OTf,$
 OTs, OMs, SO_2R vb.

Şekil 4. Aromatik bileşiklerin geçiş metal katalizli direkt arilasyonu

Aromatik bileşiklerin $C(sp^2)$ -H bağlarının aktivasyonu yoluyla direkt arilasyonu, biaryl bileşiklerinin sentezi için etkili bir yöntem sunmaktadır [12]. Klasik çapraz eşleşme tepkimeleri ile karşılaştırıldığında, direkt arilasyon yöntemi sadece C-C bağlarının oluşturulması için yeni bir yöntem sunmakla kalmaz, aynı zamanda yeşil kimya ilkeleriyle de uyum içerisindedir (Şekil 5).



Şekil 5. Klasik çapraz eşleşme tepkimeleri ve direkt arilasyon yönteminin karşılaştırılması.

4. Direkt Arilasyon Yönteminin Türleri

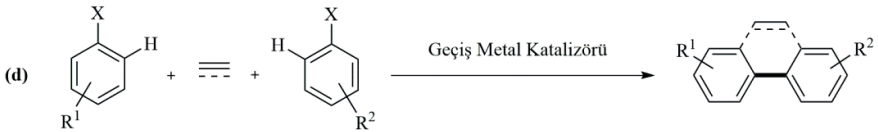
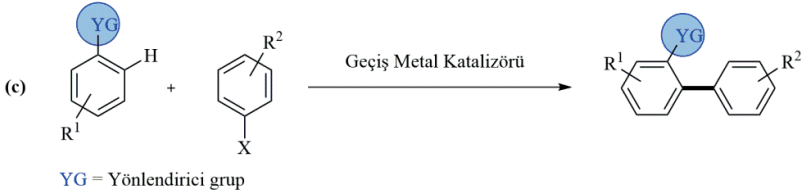
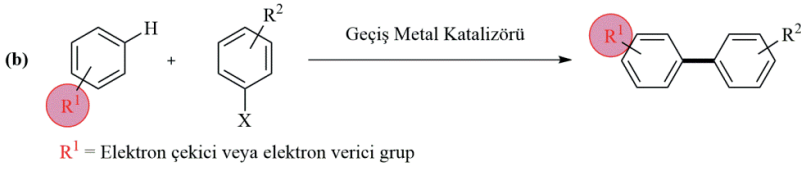
Direkt arilasyon tepkimeleri moleküller arası veya molekül içi arilasyon olmak üzere iki farklı şekilde sınıflandırılabilir (Şekil 6). Molekül içi direkt arilasyon tepkimelerinde, aromatik bileşikteki inert C-H bağının serbestlik derecesini sınırlamak ve böylece tepkimenin bölgesel seçiciliğini kontrol etmek için aromatik bileşik üzerinde koordine edici gruplar kullanılırken (Şekil 6, a), moleküller arası direkt arilasyon tepkimelerinde aromatik bileşikteki C-H bağı büyük bir serbestlik derecesine sahip olduğundan bölgesel seçiciliğini kontrol etmek daha zordur (Şekil 6, b-d).

Moleküller arası direkt arilasyon tepkimelerinde bölgesel seçiciliği etkileyen iki faktör söz konusudur. Bunlardan biri, fonksiyonize edilmiş aromatik bileşiğin elektronik özellikleridir. Tepkime elektrofilik aromatik süstitüsyon (S_EAr) yoluyla, aromatik bileşik üzerindeki fonksiyonel grupların elektron çekici veya elektron verici özelliğine göre *orto*-, *meta*- veya *para*- konumunda gerçekleşebilir (Şekil 6, b). Diğer faktör ise yönlendirici grup (YG) destekli tepkimelerde arilasyonu yönlendirmek için aromatik bileşik üzerinde genel olarak ortaklanmamış elektron çiftlerine sahip azot ve oksijen gibi koordine edici fonksiyonel grupların kullanılmasıdır (Şekil 6, c). Bazı durumlarda ise *in situ* bir “yönlendirici” alkil veya alkenilmetal türü oluşturmak için kademeli bir süreçte harici alkenler veya alkinler kullanılabilir (Şekil 6, d).

Molekül içi direkt arilasyon



Moleküller arası direkt arilasyon

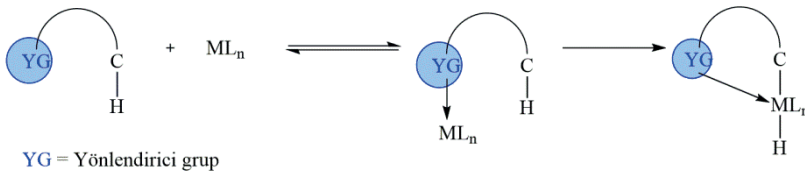


Şekil 6. Geçiş metal katalizli molekül içi ve moleküller arası direkt arilasyon.

Son zamanlarda, $C(sp^2)$ -H bağı aktivasyonu yoluyla aromatik bileşiklerin geçiş metal katalizli direkt arilasyonu alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir [13-15]. Direkt arilasyon yönteminde, eşleşme ortaklarından sadece birinin fonksiyonize edilerek aktif hale getirilmesine ihtiyaç

duyulduğundan, önceden aktive edilmiş eşleşme ortaklarından biri, aktive olmamış bir C-H bağı içeren aromatik bir bileşikle değiştirilebilir. Bu nedenle ticari olarak kolay temin edilebilen ve nispeten daha ucuz eşleşme ortakları kullanılarak tepkimenin maliyeti azaltılabilir.

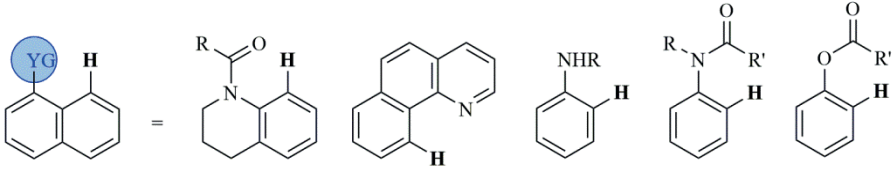
Direkt arilasyon yöntemi, yukarıda bahsedilen tüm avantajlara rağmen bazı sınırlamalara da sahiptir. Bu yöntemde C(sp²)-H bağlarının hedef olarak kullanılmasının iki ana dezavantajı vardır. Birincisi, çoğu C(sp²)-H bağının inert yapıdaki doğasıdır. Karbon ve hidrojen atomları 100-120 kcal. mol⁻¹ aralığında bir bağ ayrışma enerjisine sahip güçlü bir kovalent bağ ile birbirine bağlanır [16]. Bu sorun geçiş metal katalizörleri kullanılarak çözüme kavuşturulabilir. Bu tür geçiş metal katalizörlerinin ılımlı tepkime koşulları altında aromatik bileşikteki C(sp²)-H bağlarına koordine olabildikleri yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. İkincisi, birden fazla C(sp²)-H bağı içeren aromatik bileşiklerde seçiciliği (kemo-, rejio-, enantio-) kontrol etme zorluğudur. Reaktif olmayan aromatik bileşiklerin C(sp²)-H bağı aktivasyonu ile direkt arilasyonunda seçiciliği kontrol etmek büyük bir zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak son yıllarda bu sorunun çözümü için önemli gelişmeler rapor edilmiştir. Aromatik bileşiklerin arilasyonunda bölgesel seçiciliğin kontrolü, aromatik bileşik üzerinde yönlendirici grupların (YG) kullanılması ile çözüme kavuşturulmuştur (Şekil 7). Bu tür uygulamalarda kullanılan yaygın yönlendirici gruplar, tipik olarak arilasyonu yönlendirmek için geçiş metal katalizörüne kolayca koordine olabilen ve ortaklanmamış elektron çifti taşıyan fonksiyonel gruplardır.



Şekil 7. Direkt arilasyon yönteminde yönlendirici grubun bölgesel seçicilik üzerindeki etkisi.

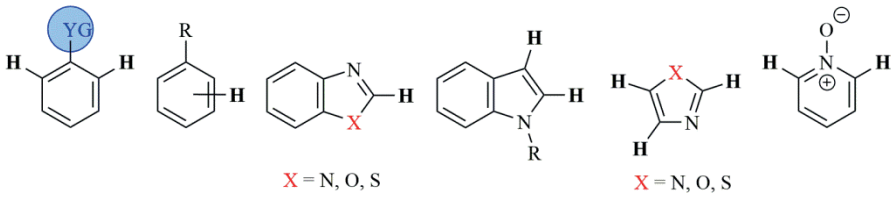
Eşleşme ortakları genellikle elektronca zengin arenler, piridin türevleri, amitler, karbamatlar ve diğer aza halkaları gibi yönlendirici gruplar taşıyan arenler ve Şekil 8'de gösterildiği gibi güçlü elektron çekici fonksiyonel gruplar içeren arenlerdir [17]. Yönlendirici grupların varlığı, benzen halkasının *orto*- pozisyonundaki C-H bağlarının aktivasyonuna izin verdiği gibi, bazı durumlarda benzen halkasının her iki *orto*- pozisyonu da arillemiş diarilasyon yan ürünlerinin oluşumuyla da sonuçlanabilir. Bu sorun benzen

halkasının *orto*- pozisyonlarından herhangi birinin bloke edilmesiyle veya *meta*- pozisyonlarından birinde hacimli sübstitüyentlerin bulunmasıyla engellenebilir. Bununla birlikte aromatik bileşik üzerinde bu tür yönlendirici grupların bulunması veya bazı pozisyonların bloke edilmesi ek sentetik adımlara neden olacağından direkt arilasyon yöntemi için bir dezavantaj olarak düşünülebilir.



Şekil 8. Yönlendirici grupların bölgesel seçicilik üzerindeki etkisi.

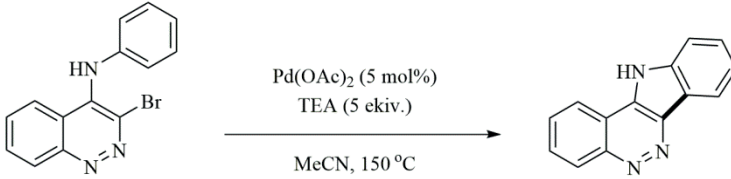
Yönlendirici grup taşımayan aromatik bileşiklerin direkt arilasyonundaki bölgesel seçicilik, büyük oranda aromatik bileşiğin doğal elektronik özelliklerine bağlıdır. Benzoksazol, benzotiyazol ve benzimidazol gibi elektronca zayıf bir asidik C-H bağı içeren heteroaromatik bileşiklerde yüksek bölgesel seçicilik gözlenmektedir. Bununla birlikte, heteroaromatik bileşiklerin çoğu birden fazla reaktif C-H bağı içermektedir (Şekil 9). Bu tür bileşiklerin arilasyonunda tepkimede kullanılan çözücünün değiştirilmesi, yardımcı katalizörlerin eklenmesi, sterik engele sahip substratların veya sterik engele sahip ligandlar taşıyan katalizörlerin kullanılması gibi faktörlere bağlı olarak bölgesel seçicilik kısmen kontrol altına alınabilir.



Şekil 9. Bazı heteroaromatik bileşiklerdeki reaktif C-H bağları.

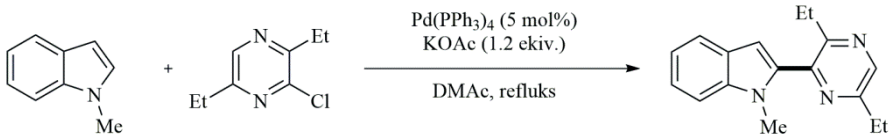
Palladyum katalizli molekül içi direkt arilasyonun tepkimelerinin ilk örnekleri Ames ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Bu öncü çalışmalarda, fonksiyonalize edilmiş dibenzofuranlar, 2-bromofenil fenil eterlerin işlenmesiyle hazırlanmıştır (Şekil 10) [18]. Elektron verici ve elektron çekici sübstitüyentler, istenen ürünleri yüksek verimlerde elde etmek için, tepkime koşulları altında tolere edilmiştir. Bu alanda gerçekleştirilen

daha sonraki çalışmalarda, daha çok moleküller arası direkt arilasyon uygulamalarına odaklanılmış ve substrat kapsamı yönlendirici gruplar içeren ve elektron eksikliği olan heteroaromatik bileşikleri de içerecek şekilde genişletilmiştir.



Şekil 10. Ames ve arkadaşları tarafından rapor edilen palladyum katalizli molekül içi direkt arilasyon.

Heteroaromatik bileşiklerin moleküller arası direkt arilasyonunun ilk örnekleri 1990 yılında Ohta ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Şekil 11) [19]. Ohta ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bu öncü çalışmadan günümüze kadar, aromatik bileşiklerin (hetero)aril halojenürler tarafından geçiş metal katalizli moleküller arası direkt (hetero)arilasyonunun, bi(hetero)arillerin sentezi için uygun ve çekici bir yöntem olduğu ispatlanmıştır [20].



Şekil 11. Ohta ve arkadaşları tarafından rapor edilen heteroaromatik bileşiklerin palladyum katalizli moleküller arası direkt arilasyonu.

5. Aromatik Bileşiklerin Palladyum Katalizli Direkt Arilasyonu

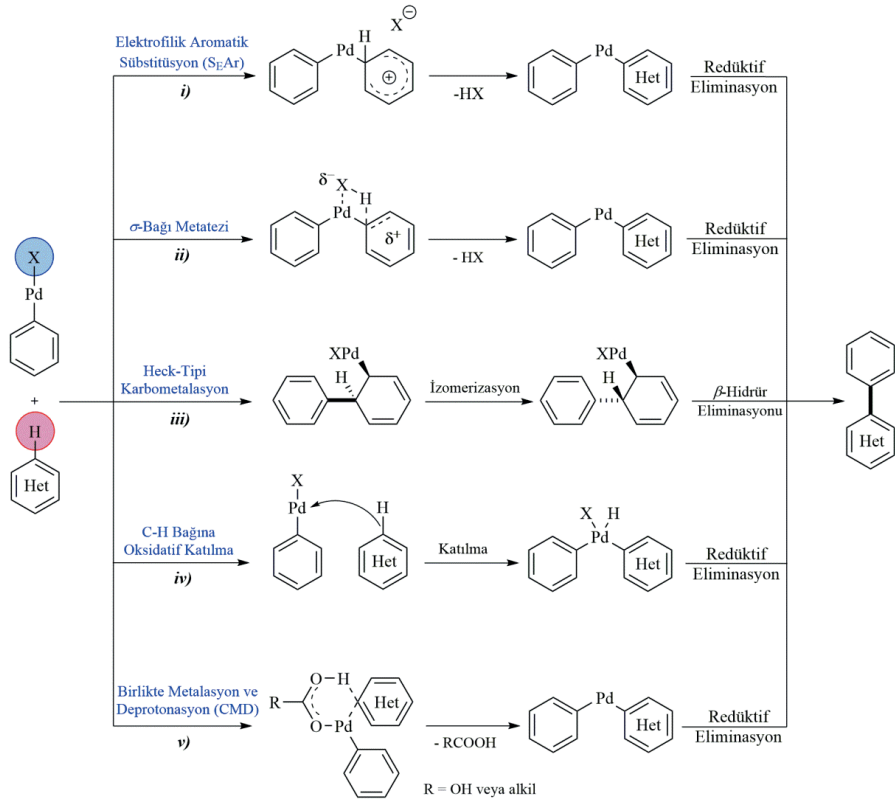
Son zamanlarda, C(sp²)-H bağı aktivasyonu ile aromatik bileşiklerin geçiş metal katalizli arilasyonu alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Pd, Ru, Rh, Pt, Cu ve Fe gibi çeşitli geçiş metallerini içeren katalizörlerin C(sp²)-H bağı aktivasyonu için etkili katalizörler olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır [21-23]. Ancak, bu geçiş metalleri arasında özellikle palladyum katalizörleri, arilasyon tepkimelerinde en yaygın kullanılan katalizörlerdir. Palladyum katalizli direkt arilasyon, klasik teknikler kullanılarak kolayca elde edilemeyen biaril bileşiklerinin sentezini kolaylaştırır. Çoğu durumda bu tür palladyum katalizli tepkimeler, daha ılımlı tepkime koşulları altında ilerler ve geniş bir yelpazedeki fonksiyonel grubu tolere eder. Bu nedenle, biyolojik

olarak aktif ve ticari öneme sahip biaril bileşiklerin sentezi için palladyum katalizörlerinin kullanımı, çok sayıda araştırmanın odak noktası olmuştur.

Palladyum katalizörlerinin aromatik bileşiklerin C(sp²)-H bağı arilasyonu için ilgi çekici katalizörler olmalarının çeşitli nedenleri vardır. Diđer geçiş metallerin aksine, palladyum çok sayıda yönlendirici grupla siklometalasyona izin vererek istenilen arilasyon ürününün eldesi için avantaj sağlar. Tepkime ortamındaki hava ve nem atmosferi genellikle palladyum katalizli direkt arilasyon tepkimelerinin gerçekleşmesine engel teşkil etmez. Ayrıca, bu tepkimeler diğer geçiş metallerin kullanıldığı tepkimelere kıyasla daha düşük maliyetlidir ve nispeten toksik olmayan yan ürünlerin daha kolay işlenmesi nedeniyle sürdürülebilirlik ačíısından bir avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle aromatik bileşiklerin direkt arilasyonu alanında yapılan çalışmaların çođu palladyum katalizörleri ile gerçeleştirilmektedir.

5.1. Palladyum Katalizli Direkt Arilasyon İçin Potansiyel Mekanizmalar

Aromatik C-H bağları diğer fonksiyonel gruplara oranla daha az reaktiftir, ancak palladyum metalinde bulunan reaktif d-orbitalleri sayesinde aromatik C-H bağlarının aktivasyonu mümkün olmaktadır. Son yirmi yıl boyunca metal katalizli tepkimeler üzerinde yapılan mekanistik çalışmalar, palladyum katalizli direkt arilasyon tepkimelerinin farklı mekanizmalar üzerinden gerçekeşebileceğini ortaya koymuştur. Farklı mekanizmalar aromatik bileşikteki C-H bağlarından hangisinin aktivasyonun daha kolay olduğunu ve böylece hangi bağda arilasyonun gerçekeşebileceğini öngörebilmektedir. Palladyum katalizli C(sp²)-H bağı aktivasyonu için önerilen potansiyel mekanizmalar Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Palladyum katalizli C(sp²)-H bağı aktivasyonu için potansiyel mekanizmalar.

i) Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyon (S_EAr): Elektrofilik aromatik sübstitüsyon mekanizması iki temel adımı içerir; palladyumun bir Wheland ara ürünü vermek üzere aromatik bileşiğe elektrofilik saldırısı ve ardından aril-palladyum σ -kompleksini oluşturmak üzere protonun uzaklaştırılması [24].

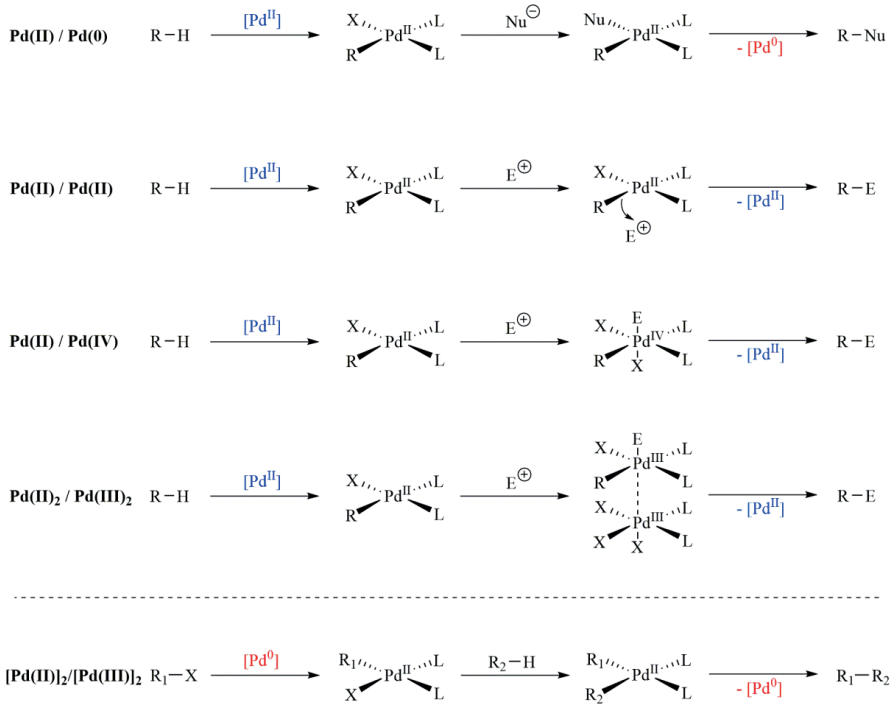
ii) σ -Bağı Metatezi: İki σ -bağının kırıldığı ve palladyumun oksidasyon basamağında herhangi bir değişiklik olmaksızın iki yeni σ -bağının oluştuğu tek adımlı bir mekanizmayı içerir [25].

iii) Heck-Tipi Karbometalasyon: Bu mekanizma, palladyum-karbon bağının aromatik eşleşme ortaklarından birinin çift bağına *syn*-katılması ile gerçekleşmektedir. *Anti*- β -hidür eliminasyonu yüksek enerjili bir süreç olduğu halde, genellikle düşük enerjili bir *syn*- β -hidür eliminasyonunun gerçekleşebilmesi için mekanizma boyunca izomerize olabilen bir π -allil türünün oluştuğu önerilmektedir [26].

iv) C-H Bağına Oksidatif Katılma: Bu mekanizmada, elektronca zengin bir metal aromatik bileşiğin $C(sp^2)$ -H bağı ile tepkimeye girerek üç üyeli geçici bir ara ürün aracılığıyla bir metal-C ve bir metal-H bağı oluşturmaktadır [27].

v) Birlikte Metalasyon ve Deprotonasyon (Concerted Metallation-Deprotonation, CMD): Bu mekanizma şimdiye kadar açıklanmış en güvenilir sistemlerden biridir ve elektron eksikliği olan aromatik bileşikler için deneysel gözlemler ile uyum içerisindedir [28]. CMD mekanizmasında Pd(II) diaril ara ürününün oluşumu, palladyum-karbon bağının oluşumu ve aromatik bileşiğin $C(sp^2)$ -H bağının bölünmesi ile eş zamanlı olarak gerçekleşir. Bu süreci daha sonra bi(hetero)aril ürününün redüktif eliminasyonu takip eder ve aktif katalizör yeniden üretilir.

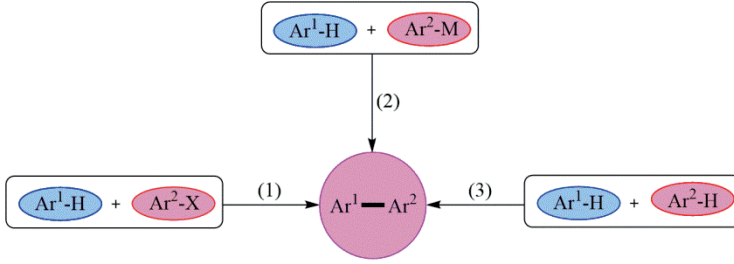
Şimdiye kadar yapılan deneysel ve mekanistik çalışmalar, palladyum komplekslerinin $C(sp^2)$ -H bağı aktivasyonundaki aktiviteleri hakkında iyi bir fikir vermektedir. Pd(0), Pd(II), Pd(III) ve Pd(IV) gibi palladyum metalinin farklı oksidasyon durumları için çeşitli katalitik mekanizmalar üzerinde çalışılmıştır. Gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda katalitik mekanizmaların genellikle Pd(0)/(II) veya Pd(II)/(IV) oksidasyon durumları üzerinden gerçekleştiği öngörülmüştür. Pd(II) katalizli C-H bağı aktivasyonu farklı bir redoks tepkimesi üzerinden ilerler ve mekanizma boyunca $[Pd(II)-R]$ ara ürünü üretilir. Bu nedenle, Pd(II) katalizli benzer $C(sp^2)$ -H bağı arilasyonu tepkimelerinin Pd(II)/Pd(0) katalizi için nükleofilik eşleşme ortakları veya Pd(II)/Pd(IV) ve $[Pd(II)]_2/[Pd(III)]_2$ katalizi için elektrofilik eşleşme ortakları kullanılarak gerçekleştirilebileceği düşünülebilir. Ancak Pd(II) katalizi ile C-H bağının bölünmesi basamağı genel olarak güçlü koordine edici yönlendirici grupların varlığını gerektirmektedir [29]. Şekil 13'de palladyum katalizli C-H bağı aktivasyonu için palladyumun farklı oksidasyon durumlarını gösteren katalitik mekanizmalar gösterilmiştir.



Şekil 13. C-H bağı aktivasyonu için palladyumun farklı oksidasyon durumlarını gösteren mekanizmalar.

5.2. Palladyum Katalizli Direkt Arilasyon Tepkimelerinin Eşleşme Ortaklarına Bağlı Türleri

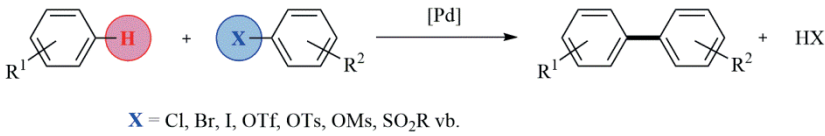
Geçiş metal katalizli klasik çapraz eşleşme tepkimelerinde eşleşme ortağı olarak aril halojenürler ve organometalik reaktifler gibi önceden aktive edilmiş substratlar kullanılmaktadır. Palladyum katalizli direkt arilasyon yönteminde ise eşleşme ortağı olarak kullanılan aril halojenürlerin (Ar-X) ve organometalik reaktiflerin (Ar-M) her ikisinin ya da birinin yerini önceden aktive edilmemiş bir aromatik bileşiğin alması, gerçekleştirilen çapraz eşleşme tepkimesini daha verimli, ekonomik ve çevreye karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Genel olarak, palladyum katalizli direkt arilasyon tepkimelerinin eşleşme ortaklarının farklılığına göre sınıflandırıldığı üç ana türü vardır (Şekil 14). (1) Eşleşme ortaklarından birinin aril halojenür veya aril pseudo halojenür (Ar-X) olduğu direkt arilasyon. (2) Eşleşme ortaklarından birinin organometalik bir reaktif (Ar-M) olduğu direkt arilasyon. (3) Eşleşme ortaklarının her ikisinin aromatik bir bileşik (Ar-H) olduğu direkt arilasyon [30-33].



Şekil 14. Palladyum katalizli direkt arilasyonun eşleşme ortaklarına bağlı türleri.

5.2.1. Eşleşme Ortaklarından Birinin Aril Halojenür veya Aril Pseudo Halojenür Olduğu Direkt Arilasyon

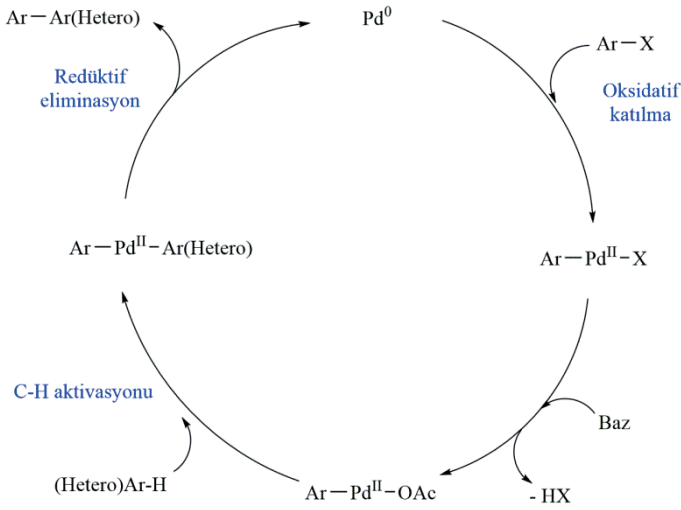
Son zamanlarda, aril (pseudo)halojenürler, palladyum katalizli molekül içi veya moleküller arası direkt arilasyon tepkimelerinde eşleşme ortağı olarak en yaygın kullanılan substratlardır (Şekil 15) [34]. Ligandlar, bazlar, polar çözücüler ve yüksek sıcaklık gibi değişkenler bu tür çapraz eşleşme tepkimelerinin başarıya ulaşmasında kritik öneme sahiptir. Aktive edilmesi en zor substratlardan olan aril tosilatlar (Ar-OTs) ve aril klorürler (Ar-Cl) dahil oldukça zengin bir yelpazeye sahip aril (pseudo)halojenürler bu tip arilasyon tepkimelerinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Aril halojenürler arasında özellikle aril klorür türevleri, düşük maliyetleri ve ticari olarak mevcut bileşiklerin çeşitliliği nedeniyle tartışmasız en kullanışlı elektrofilik substrat durumundadır. Aril tosilatların veya mesilatların fenollerden veya ketonlardan kolayca hazırlanabilmeleri, bu bileşikler oldukça cazip hale getirmektedir.



Şekil 15. Eşleşme ortağı olarak aril (pseudo)halojenürlerin kullanıldığı direkt arilasyon.

Genel olarak, bu tür direkt arilasyon tepkimeleri bir Pd(0)/Pd(II) katalitik döngüsünü takip eder ve bu döngüde katalizörün reoksidasyonuna gerek yoktur. Başlangıçta, aril halojenürlerin Pd(0) türlerine oksidatif katılımı bir $[X-Pd(II)-aril]$ ara ürününü verir. Ardından tepkime $[(AcO)-Pd(II)-Ar]$ ara ürünü ve yan ürün olarak HX vermek üzere X ligandının baz ile değişimi takip eder. Daha sonra, $[(AcO)-Pd(II)-Ar]$ ara ürünü diğer

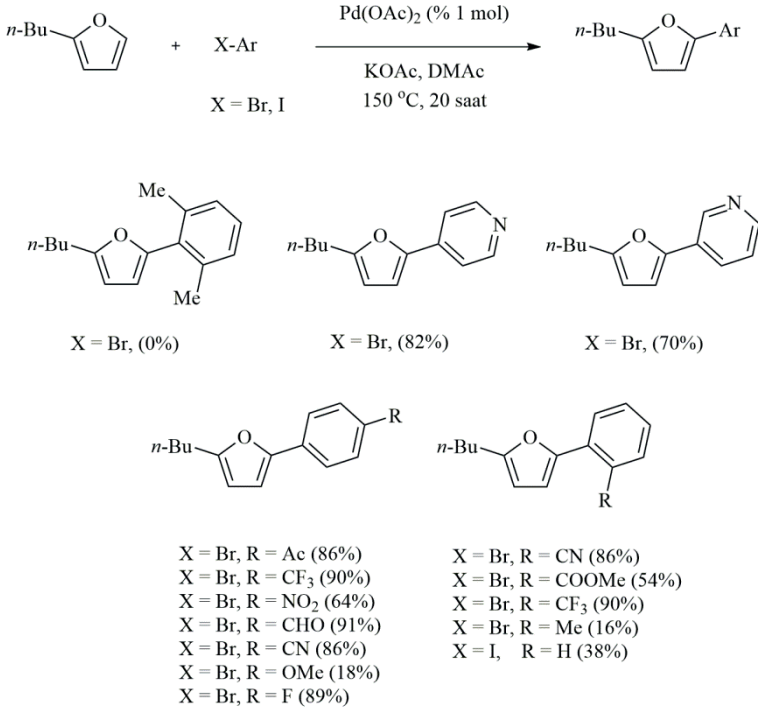
eşleşme ortağı olan (hetero)aromatik bileşik ile tepkimeye girerek $C(sp^2)$ -H bağı aktivasyonu yoluyla [(Hetero)Ar-Pd(II)-Ar] ara ürünü verir. Son basamakta [(Hetero)Ar-Pd(II)-Ar] ara ürünün redüktif eliminasyonu ile istenen aril-(hetero)aril ürünü elde edilir. Eşleşme ortağı olarak aril (pseudo) halojenürlerin kullanıldığı palladyum katalizli direkt arilasyon tepkimeleri için önerilen katalitik çevrim Şekil 16'da gösterilmiştir.



Şekil 16. Aril (pseudo)halojenürlerin kullanıldığı palladyum katalizli direkt arilasyon tepkimelerinin katalitik çevrimi.

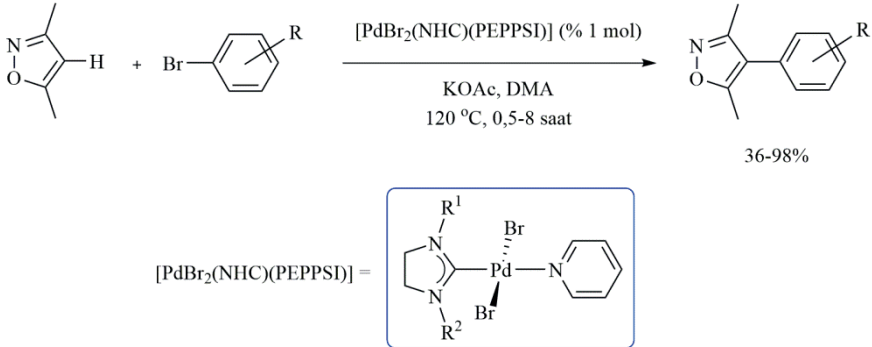
Yirmi yılı aşkın bir süredir, çok sayıda araştırma grubu eşleşme ortağı olarak aril (pseudo)halojenürlerin kullanıldığı palladyum katalizli moleküller arası ve molekül içi direkt arilasyon tepkimeleri üzerinde çalışmaktadır. Gerçekleştirilen çalışmaların çoğunda biyolojik özellikleri ve endüstriyel önemi nedeniyle eşleşme ortağı olarak heteroaromatik bileşiklerin kullanımı da tercih edilmiştir.

Doucet ve arkadaşları, % 1 mol $Pd(OAc)_2$ katalizörü varlığında 2-bütülfuran'ın aril halojenürlerle C5 arilasyonunu rapor etmişlerdir (Şekil 17) [35].



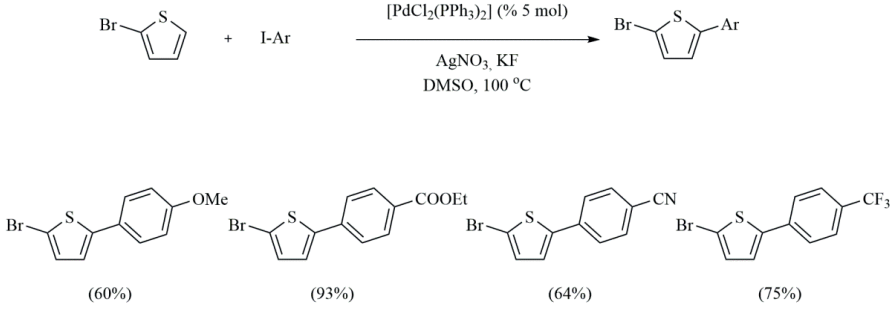
Şekil 17. 2-Bütülfuranın aril bromürler ve aril iyodürlerle Pd(OAc)₂ katalizli direkt C5 arilasyonu.

Kaloğlu ve arkadaşları *N*-heterosiklik karben (NHC) ligandı olarak 1,3-disüstitüye imidazolidin-2-iliden ligandı içeren, PEPPSI tipi palladyum komplekslerini 3,5-dimetilizoksazolün aril bromürlerle direkt C4 arilasyonunda katalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 18) [36].



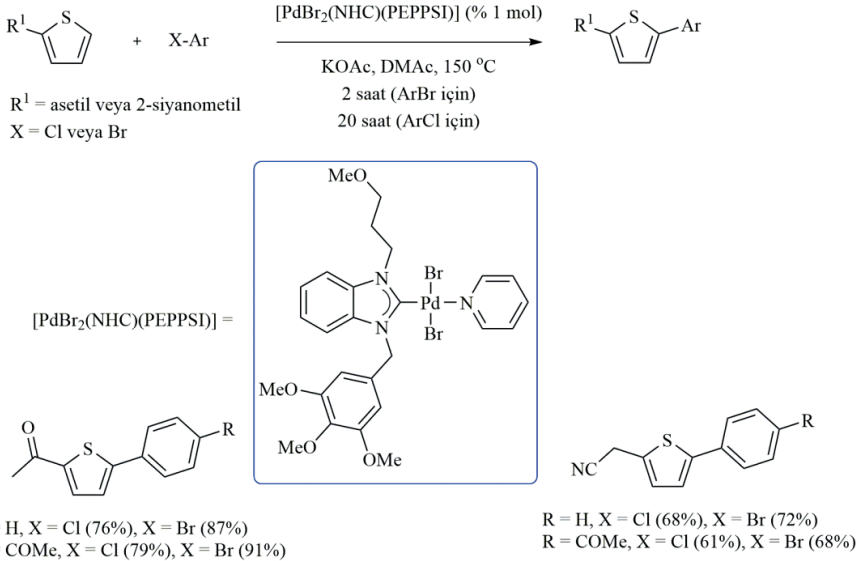
Şekil 18. 3,5-Dimetilizoksazol ile aril bromürlerin palladyum katalizli direkt C4-arilasyonu.

Mori ve arkadaşları, hacimli fosfin ligandları içeren $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ katalizörü varlığında 2-bromotiyofenin aril iyodürlerle direkt C5 arilasyonu üzerine çalışmalar yapmışlardır. Gerçekleştirdikleri çalışmalar sonucunda 5-aril-2-bromotiyofen türevlerini başarılı bir şekilde elde etmeyi başarmışlardır (Şekil 19) [37].



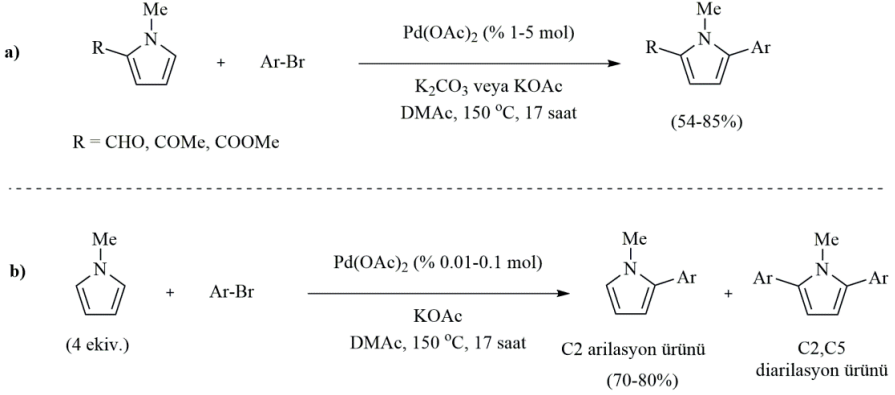
Şekil 19. 2-Bromotiyofenin aril iyodürlerle $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ katalizli direkt C5 arilasyonu.

Özdemir ve arkadaşları, NHC ligandı olarak 1,3-disübstitüye benzimidazol-2-iliden ligandına sahip PEPPSI tipi palladyum komplekslerini aril bromürler ve aril klorürler varlığında 2-sübstitüye tiyofenlerin direkt C5 arilasyonunda katalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 20) [38].



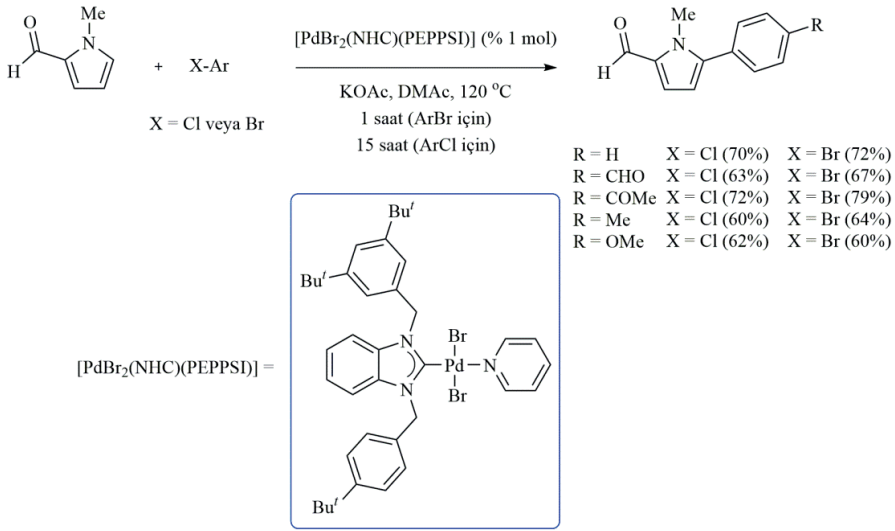
Şekil 20. 2-Sübstitüye tiyofenlerin aril bromürler ve aril klorürlerle palladyum katalizli direkt C5 arilasyonu.

Doucet ve arkadaşları, 2-sübstitüye pirolerin aril bromürlerle direkt C5 arilasyonunu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizörü varlığında gerçekleştirmişlerdir (Şekil 20, a). Gerçekleştirdikleri çalışmalar sonucunda 1-metil pirolün C2 pozisyonunun herhangi bir sübstitüent ile bloke edilmediği durumlarda, C2 ve C5 konumlarının diarilasyonunu engellemek için 1-metil pirolün aşırısının kullanılmasına (4 ekiv.) ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir (Şekil 21, b) [39].



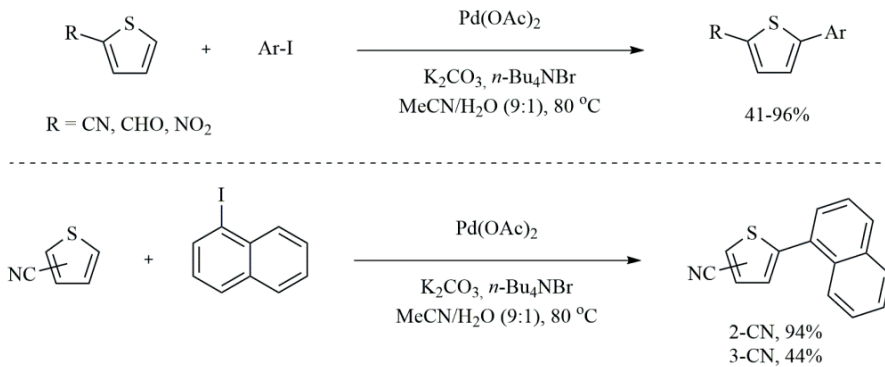
Şekil 21. 2-Sübstitüye pirolerin aril bromürlerle $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizli direkt C5 arilasyonu.

Kaloğlu ve arkadaşları, NHC ligandı olarak 1 ve 3 konumlarında hacimli sübstitüentler taşıyan benzimidazol-2-iliden ligandına sahip PEPPSI tipi palladyum komplekslerini 1-metilpirol-2-karboksaldehitin aril halojenürlerle direkt C5 arilasyonunda katalizör olarak kullanmıştır. Bu katalizörler yüksek katalitik aktivite sergilemiş ve 1-metilpirol-2-karboksaldehitin C5 pozisyonunda seçici olarak arilasyon sağlanmıştır (Şekil 22) [40].



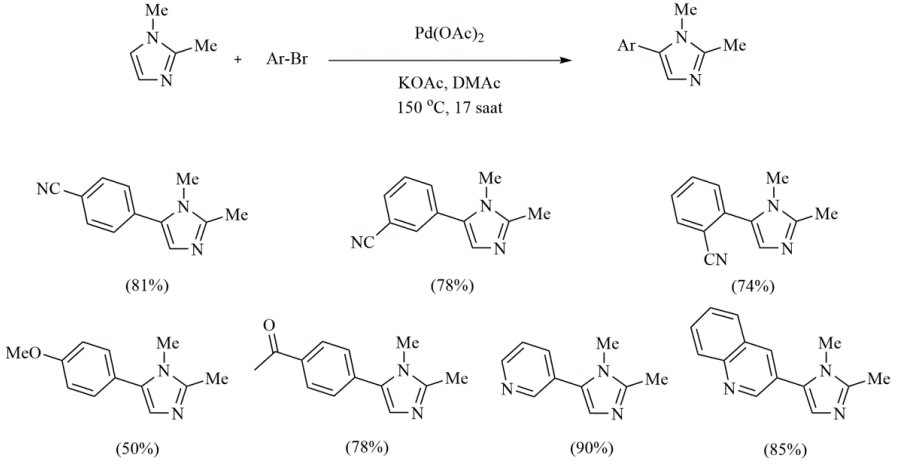
Şekil 22. 1-Metilpirol-2-karboksaldehitin aril halojenürlerle palladyum katalizli direkt C5 arilasyonu.

Lemaire ve arkadaşları, sübstitüye tiyofenlerin aril iyodürlerle $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizli direkt C5 arilasyonunu gerçekleştirmiştir (Şekil 23) [41].



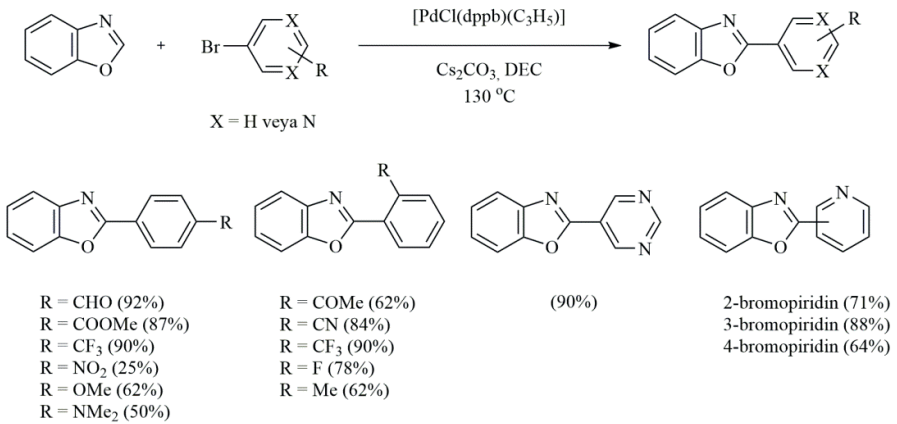
Şekil 23. Sübstitüye tiyofenlerin aril iyodürlerle $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizli direkt C5 arilasyonu.

Roger ve arkadaşları, 1,2-dimetilimidazolün aril bromürlerle $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizli direkt C5 arilasyonunu gerçekleştirmiştir. Bu çalışma ile 5-arilimidazol türevlerinin bölgeselseçici olarak hazırlanabileceği atom ekonomisi sunan ve uygulama açısından basit bir yöntem geliştirmişlerdir (Şekil 24) [42].



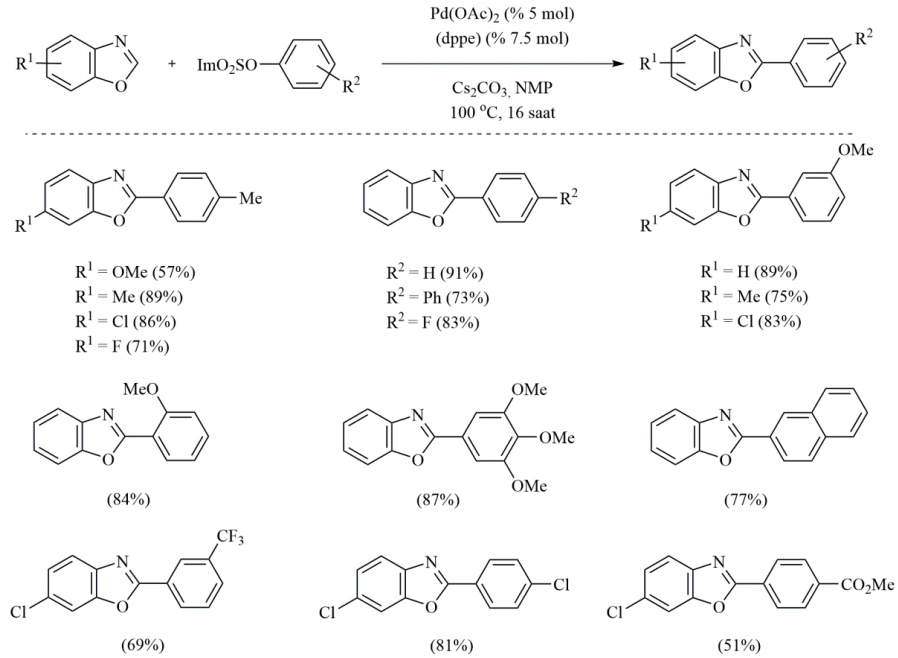
Şekil 24. 1,2-Dimetilimidazolün aril bromürlerle palladyum katalizli direkt C5 arilasyonu.

Doucet ve arkadaşları, benzoksazolün (hetero)aril bromürlerle [PdCl(dppb)(C₃H₅)] katalizli direkt C2 arilasyonunu gerçekleştirmiştir (dppb = 1,4-bis(difenilfosfino)bütan) [43]. Bu tepkimede ilk kez yeşil bir çözücü olarak dietilkarbonat (DEC) kullanılmıştır. Bu çözücü, toksik olmadığı ve biyolojik olarak parçalanabilir olduğu için direkt arilasyon tepkimelerinde yaygın olarak kullanılan organik çözücülere göre daha çevreci ve ekonomik açıdan daha uygun maliyetli bir alternatif olarak düşünülmüştür (Şekil 25).



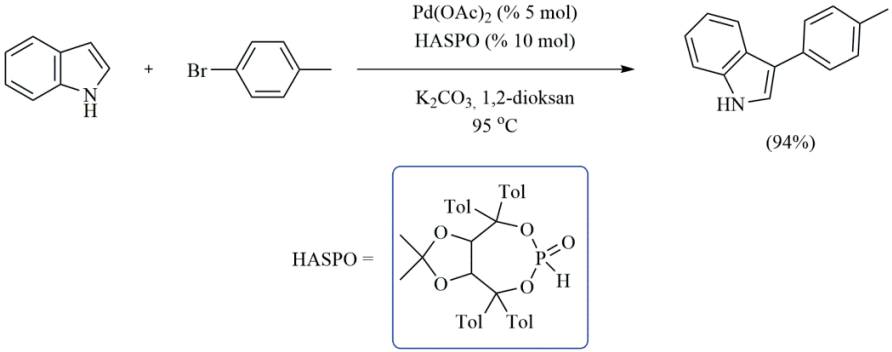
Şekil 25. Benzoksazolün (hetero)aril bromürlerle palladyum katalizli direkt C2 arilasyonu.

Ackermann ve arkadaşları, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve 1,2-bis(difenilfosfino) etan (dppe) katalizör sistemi varlığında benzoksazolü C2 arilasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada eşleşme ortağı olarak bir pseudohalojenür olan imidazolil sülfonatları kullanmışlardır. Bu bileşikler neme karşı dayanıklı yapıları, toksit olmamaları ve yan ürün olarak suda çözünebilir imidazolsülfonik asit türevleri oluşturmaları nedeniyle çok çekici ve çevre dostu bir arilleyici reaktif olarak düşünülmektedir (Şekil 26) [44].



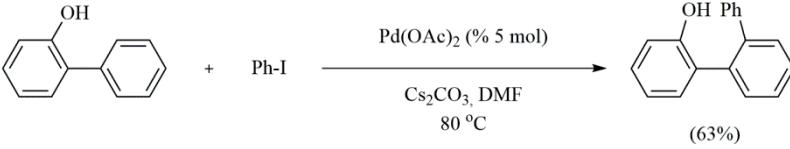
Şekil 26. Benzoksazolün imidazolil sülfonatlarla $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /dppe katalizli direkt C2 arilasyonu.

Ackermann ve arkadaşları daha sonra gerçekleştirdikleri çalışmada indollerin aril bromürlerle direkt C3 arilasyonu için yeni bir yöntem rapor etmişlerdir (Şekil 27) [45]. Katalizör sisteminde $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve havaya karşı dayanıklı, heteroatom süstitüye ikincil fosfin oksit (HASPO) ligandının kombinasyonu kullanılmış ve indolün aril bromürlerle direkt C3 arilasyonunda çok iyi verimler elde etmişlerdir.



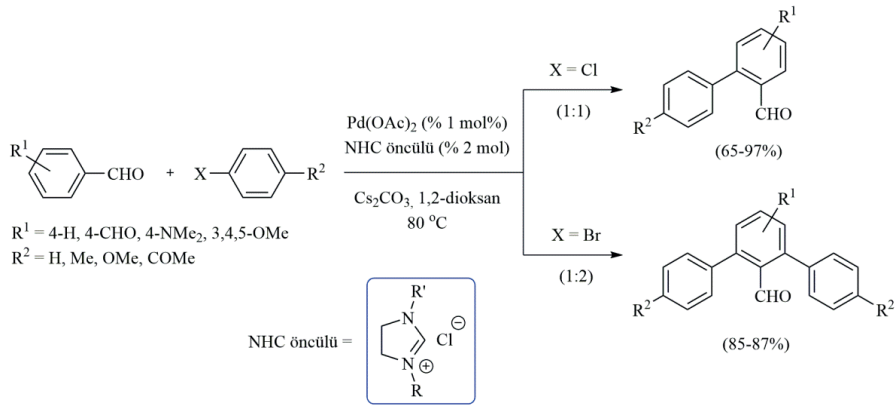
Şekil 27. İndolün aril bromürlerle $\text{Pd(OAc)}_2/(\text{HASPO})$ katalizli direkt C3 arilasyonu.

Yönlendirici gruplar içeren arenler, bölgesel seçiciliği kontrol etmek için direkt arilasyon tepkimelerinde kullanılmıştır. Miura ve arkadaşları, yönlendirici grup olarak hidroksil sübstitüenti kullanmışlardır (Şekil 28) [46]. 2-Fenil fenol veya naftollerin aril iyodürlerle tepkimesi, arillenmiş ürünleri oluşturmuştur. Miura ve arkadaşları bu çalışmadan sonra, karbonil, piridil, karboksilik asit veya amit sübstitüenti gibi diğer yönlendirici grupları bölgesel seçiciliği kontrol etmek için direkt arilasyon tepkimelerinde kullanmıştır [47].



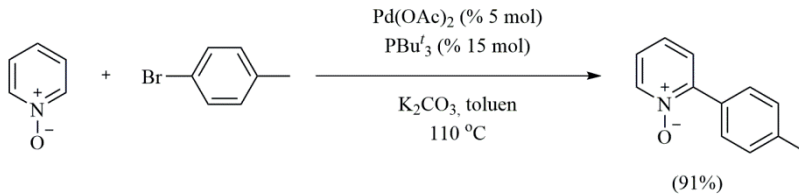
Şekil 28. Yönlendirici grup varlığında arenlerin direkt arilasyonu.

Çetinkaya ve arkadaşları, Pd(OAc)_2 ve NHC öncülü olarak 1,3-disübstitüye imidazolidinyum tuzları kullanarak *in situ* koşullarda oluşturdukları $\text{Pd(OAc)}_2/\text{NHC}$ katalizör sistemi varlığında yönlendirici grup olarak aldehytlerin kullanımını gerçekleştirmiştir. Yaptıkları çalışmalarda benzaldehit türevlerinin aril bromürler ve klorürlerle palladyum katalizli *orto*-arilasyonunu rapor etmişlerdir (Şekil 29) [48]. Sübstitüye benzaldehitler kullanılarak benzen halkasının *orto*- pozisyonu seçici olarak arillenmiştir. Mono- veya di- *orto*-sübstitüye ürünün oluşumu, kullanılan aril halojenürün yapısına bağlı olarak kontrol edilebilmiştir. Hem elektron verici hem de elektron çekici sübstitüentler katalitik sistem tarafından tolere edilmiş ve heteroaromatik aldehytler de arillenmiştir.



Şekil 29. Yönlendirici grup varlığında aldehitlerin Pd(OAc)₂/NHC katalizli direkt orto-arilasyonu.

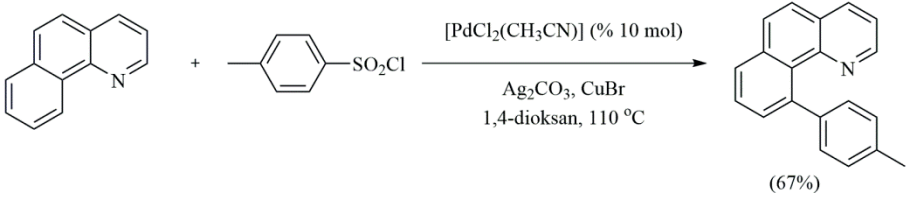
Fagnou ve arkadaşları, Pd(OAc)₂ ve hacimli fosfin ligandı varlığında piridin *N*-oksit ve piridazin *N*-oksitin aril bromürlerle C2 arilasyonunu rapor etmişlerdir (Şekil 30) [49]. Bu dönüşüm, klasik çapraz eşleşme tepkimelerinde kullanılan kararsız organometalik 2-piridil türevlerinin kullanımına gerek duymadığından, bu tür bileşiklerin kullanımına önemli bir alternatif sunmaktadır.



Şekil 30. Heteroaromatik *N*-oksitlerin Pd(OAc)₂/PBu₃ katalizli direkt C2 arilasyonu.

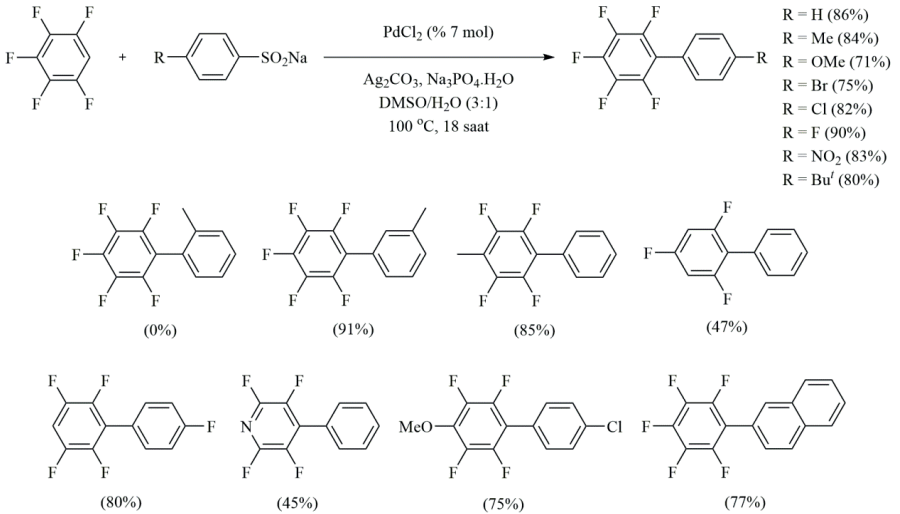
Aromatik bileşiklerin palladyum katalizli direkt desülfatatif C-H bağı arilasyonu, aromatik sülfonik asitlerin veya tuzlarının eşleşme reaktifleri olarak kullanıldığı önemli bir alternatif sağlamaktadır. Kullanılan eşleşme ortakları arasında en reaktif türler RSO₂Na veya RSO₂Cl gibi tosilat (RSO₂R') türevleridir. Bunların birçoğu ticari olarak temin edilebilir veya sentezlenerek elde edilmeleri ve kullanımları kolaydır. Örneğin, RSO₂Cl türevleri sülfonik asitlerden veya sülfür substratlarından klorlama yöntemiyle kolayca hazırlanabildiği gibi [50], RSO₂Na türevleri, karşılık gelen RSO₂Cl bileşiklerinin indirgenmesiyle de hazırlanabilir [51].

Dong ve arkadaşları, eşleşme ortağı olarak tolilsülfonil klorür kullanarak benzokinolinin palladyum katalizli direkt desülfatatif arilasyonunu gerçekleştirmiştir (Şekil 31) [52]. Dong ve arkadaşları, fenilpiridin benzen sülfonil klorürlerle palladyum katalizli C-H bağı sülfonilasyonu üzerine yaptıkları çalışmalarda, aromatik bileşik olarak benzokinolin ve yardımcı katalizör olarak CuBr varlığında, %67 verimle arilasyon ürününü elde etmeyi başarmışlardır.



Şekil 31. Benzokinolinin *p*-tolil sülfonil klorürlerle palladyum katalizli direkt desülfatatif arilasyonu.

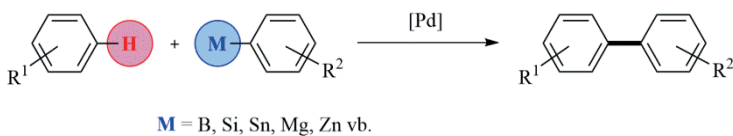
Wang ve arkadaşları, PdCl₂ katalizörü varlığında eşleşme ortağı olarak sodyum aren sülfinatları kullanarak elektron eksikliği olan polifloroarenlerin direkt desülfatatif arilasyonunu gerçekleştirmiştir (Şekil 32) [53].



Şekil 32. Polifloroarenlerin sodyum aren sülfinatlarla palladyum katalizli direkt desülfatatif arilasyonu.

5.2.2. Eşleşme Ortaklarından Birinin Organometalik Bir Bileşik Olduğu Direkt Arilasyon

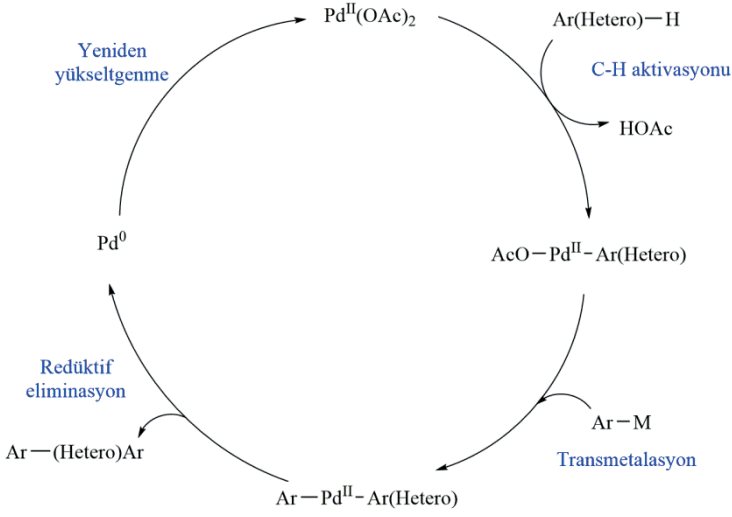
Palladyum katalizli direkt arilasyon tepkimelerinin eşleşme ortaklarına bağlı türlerinden biri de eşleşme ortağı olarak organometalik bir reaktifin kullanıldığı direkt arilasyon tepkimeleridir. Son zamanlarda, (hetero) aromatik bileşikler ve organometalik reaktifler arasındaki palladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimeleri daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Klasik çapraz eşleşme tepkimelerine kıyasla, organometalik reaktiflerle direkt C-H bağı arilasyonu, daha az sayıda sentetik basamağa sahiptir ve genel olarak daha verimli bir yöntemdir (Şekil 33).



Şekil 33. Eşleşme ortağı olarak organometalik reaktiflerin kullanıldığı palladyum katalizli direkt arilasyon.

Bu dönüşümlerin genellikle Pd(II)-Pd(0)-Pd(II) katalitik çevrimi ile ilerlediği düşünülmektedir. Bu dönüşümlerde kullanılan organometalik reaktifler, Pd(II) katalizörü varlığında kendi aralarında eşleşerek kolayca istenmeyen homoeşleşme yan ürünleri oluşturabilir. Grignard reaktifleri, organoçinko reaktifleri, organoalüminyum reaktifleri ve benzeri yüksek reaktiviteye sahip organometalik bileşikler, bu tür C-H bağı arilasyonu tepkimelerinde homoeşleşme sorunu nedeniyle pek de iyi sonuçlar vermemektedir. Bu nedenle bu tür tepkimelerde reaktivitesi nispeten daha düşük organometalik bileşiklerin kullanımı tercih edilmektedir.

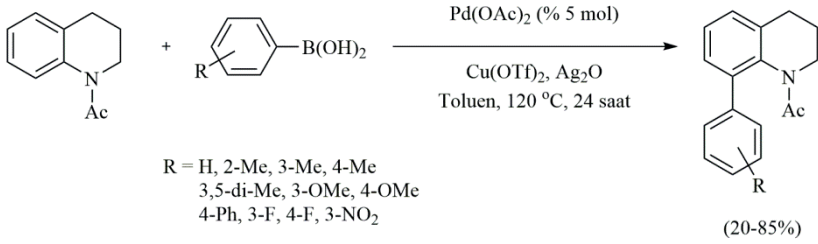
Bu tür direkt C-H bağı arilasyonu tepkimeleri için yaygın olarak kabul edilen Pd(II)/Pd(0) mekanizması Şekil 34'de gösterilmiştir. Başlangıçta, reaktif bir Pd(II) katalizörü, bir (Hetero)Ar-Pd(II)-(OAc) ara ürünü oluşturmak için C-H aktivasyonu yoluyla (hetero)aryl eşleşme ortaklarıyla etkileşime girer. Daha sonra, bu ara ürün (Hetero)Ar-Pd(II)-(Ar) ara ürününü oluşturmak için transmetalasyona uğrar veya başka bir C-H aktivasyona tabi tutulur. Ardından istenen (hetero)aryl-aryl ürünü redüktif eliminasyon ile palladyum merkezinden ayrılır. Karşılık gelen eşleşme ortakları Pd(0) türlerine oksidatif katılma ile koordine olamadığından, (hetero)aryl-aryl ürününün redüktif eliminasyon ile palladyum merkezinden ayrılması basamağından sonra reaktif Pd(II) katalizörlerinin rejenerasyonu için harici bir yükseltgen reaktifin kullanılması gereklidir.



Şekil 34. Organometalik reaktiflerin kullanıldığı palladyum katalizli direkt arilasyon tepkimelerinin katalitik çevrimi.

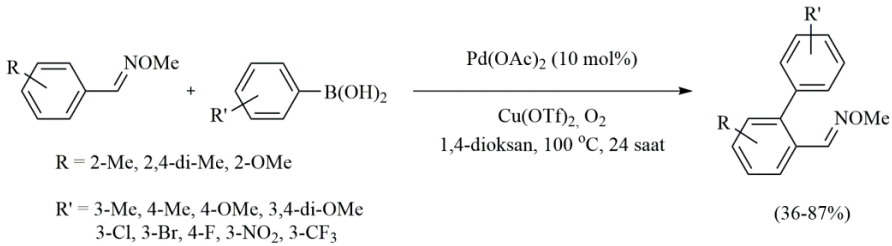
Arilboron reaktifleri, kullanım kolaylığı, kararlılıkları ve toksik olmamaları gibi özellikleri nedeniyle metal katalizli organik sentezde önemli arilleyici eşleşme ortaklarından. Özellikle arilboronik asitler veya arilboronatlar aril-aril bağları oluşturmak için eşleşme ortağı olarak Suzuki-Miyaura çapraz eşleşme tepkimelerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Palladyum katalizörü varlığında arilleyici reaktif olarak arilboronik asit türevlerinin kullanıldığı direkt arilasyon tepkimelerinin ilk örneklerinden biri Shi ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Şekil 35) [54]. Gerçekleştirilen tepkime, yönlendirici bir asetamino grubunun kelat kontrolü sayesinde yüksek seçicilikte ilerlemiş ve terminal oksidan olarak stokiyometrik miktarda $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ varlığında yüksek verimlerde biaril ürünleri elde edilmiştir. Önerilen mekanizmaya göre bu dönüşüm, asetamino grubunun yardımıyla aromatik halkadaki bir Pd(II) merkezinin elektrofilik saldırısıyla başlamış, ardından istenen ürünü elde etmek için transmetalasyon ve redüktif eliminasyon gerçekleşmiştir. Ayrıca, molekül içi izotopik etki ($kH/kD = 2.3$), C-H bağının bölünmesinin hız sınırlayıcı basamak olduğunu göstermiştir.



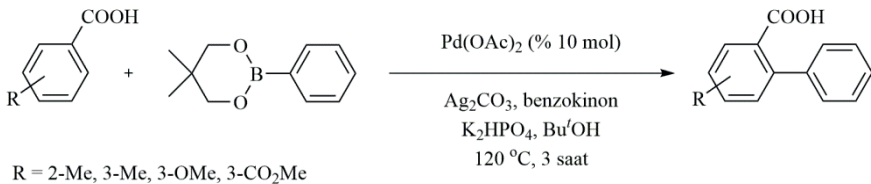
Şekil 35. Yönlendirici grup olarak asetamino sübtitüeyenti taşıyan aromatik bileşiklerinin arilboronik asit türevleriyle palladyum katalizli direkt arilasyonu.

Shi ve arkadaşları bu öncü çalışmadan sonra farklı bir yönlendirici grup olan *O*-metil oksimil grubu ile çalışmalarına devam etmiş ve bu grubun asetamino grubuyla elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar verdiğini gözlemlemiştir (Şekil 36) [55].



Şekil 36. Yönlendirici grup olarak *O*-metil oksimil sübtitüeyenti taşıyan aromatik bileşiklerin arilboronik asit türevleriyle palladyum katalizli direkt arilasyonu.

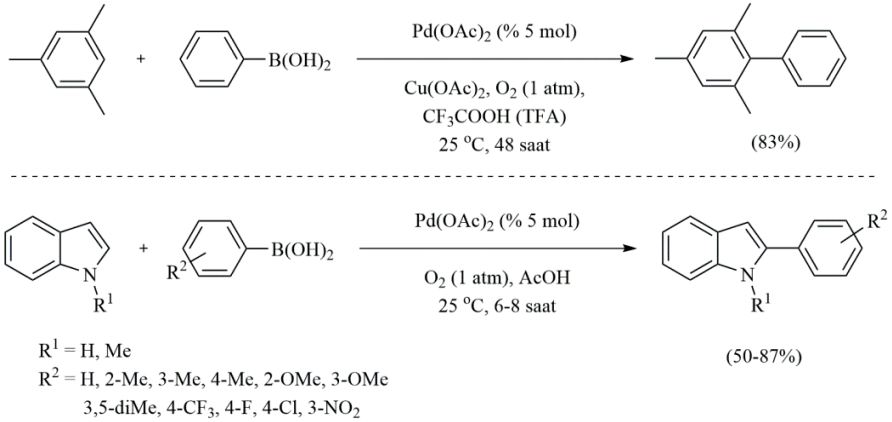
Yu ve arkadaşları, yönlendirici grup olarak karboksil sübtitüeyenti taşıyan aromatik karboksilik asitlerin arilboronat reaktifleriyle palladyum katalizli direkt arilasyonunu gerçekleştirmiştir (Şekil 37) [56].



Şekil 37. Yönlendirici grup olarak karboksil sübtitüeyenti taşıyan aromatik karboksilik asitlerin arilboronat türevleriyle palladyum katalizli direkt arilasyonu.

Aromatik bileşiklerin C-H bağları ile organoboronik asit türevleri arasındaki çapraz eşleşme tepkimeleri Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimelerinin gelişimine katkıda bulunmuştur. Fakat bu tepkimelerde aromatik bileşik üzerinde koordinasyona yardımcı yönlendirici grupların kullanılması, Suzuki-Miyaura eşleşme tepkimeleri için substrat kapsamını ciddi bir şekilde sınırlamış ve geniş sentetik uygulamaların potansiyelini azaltmıştır. Bu nedenle, substrat kapsamının basit veya kolay erişilebilir substratları içerecek şekilde genişletilmesi gereği, bu tür tepkimelerin önündeki en büyük zorluklardan biri olarak düşünülmektedir.

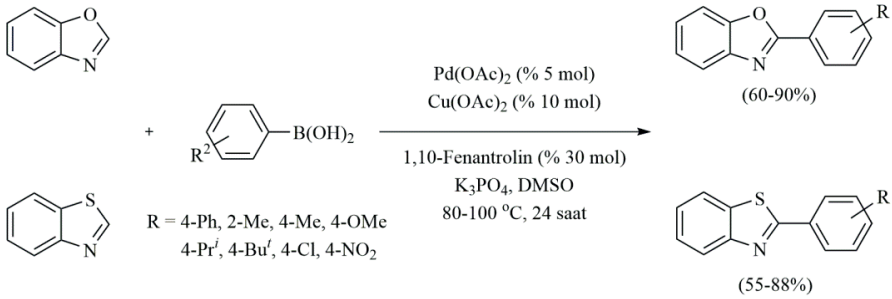
Yönlendirici grupların yokluğunda arilboronik asitlerle oksidatif palladyum katalizli direkt arilasyon tepkimelerinin ilk örneği olarak Shi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [57]. Bu tepkimede yükseltgen olarak moleküler oksijen kullanılmış ve elektronca zengin heteroareoller ve basit arenler oda sıcaklığında fenil boronik asit ile eşleştirilmiştir (Şekil 38). Çalışma sonucunda elektronca zengin heteroareollerin reaktivitelerinin, elektronca fakir heteroareollerin reaktivitelerinden daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum elektronca zengin heteroaromatik C-H bağlarının katalitik döngü boyunca elektrofilik aktivasyon basamağını kolaylaştırdığını düşündürmektedir.



Şekil 38. Yönlendirici grupların yokluğunda indollerin arilboronik asitlerle palladyum katalizli direkt C2 arilasyonu.

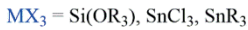
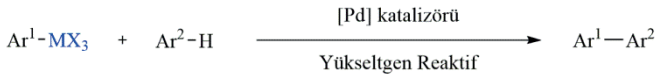
Liu ve arkadaşları, benzoksazol ve benzotiyazolün aril boronik asitlerle direkt C2 arilasyonunu DMSO içinde 100 °C'de havaya açık koşullarda altında gerçekleştirmiştir [58]. Tepkimede katalizör olarak Pd/Cu (% 5/10 mol) ve 1,10-fenantrolin (% 30 mol) kombinasyonu kullanılmış ve havadan

başka herhangi bir yüksetgen olmadan istenen arilasyon ürünleri % 55-90 oranında yüksek bölgesel seçicilikle elde edilmiştir (Şekil 39).



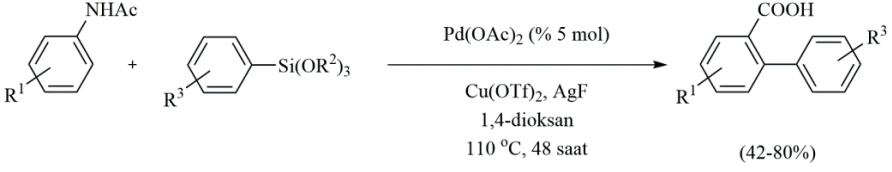
Şekil 39. Azollerin arilboronik asitler ile palladyum katalizli direkt arilasyonu.

Organosilikon reaktifleri de, organobor reaktifleri dışında önemli organometalik reaktiflerdendir ve bu reaktifler organik sentezde yaygın olarak uygulanmaktadır. Şimdiye kadar gerçekleştirilen çok az sayıda çalışmada eşleşme ortağı olarak organosilan ve organokalay gibi bileşikler kullanarak aromatik bileşiklerin palladyum katalizli moleküller arası direkt oksidatif arilasyonu araştırılmıştır (Şekil 40).



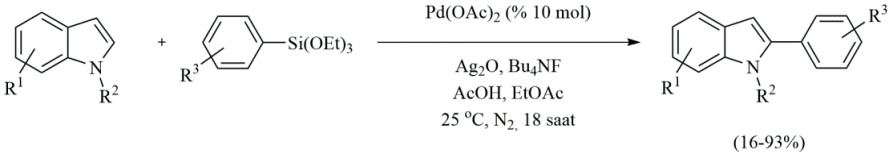
Şekil 40. Aromatik bileşiklerin organosilan ve organokalay türevleri ile palladyum katalizli direkt arilasyonu.

Diğer organometalik reaktiflerle karşılaştırıldığında, organosilan reaktifleri en düşük reaktiviteye sahip organometalik reaktiflerdir. Bununla birlikte bu reaktifler fonksiyonel gruplara karşı daha iyi toleransa sahiptir. Karbon atomunun silisyuma oranla daha yüksek elektronegatifliğe sahip olması nedeniyle C-Si bağları düşük bir polariteye sahiptir. Shi ve arkadaşları, asetanilitlerin trialkoksi(aril)silanlarla palladyum katalizli direkt arilasyonunu rapor etmiştir (Şekil 41) [59]. Bu tepkimelerde Cu(OTf)₂ bileşiğinin aril silanların kendi aralarında homoeşleşmeye uğramasına engel olduğu düşünülmektedir.



Şekil 41. Asetanilidlerin arilsilan reaktifleriyle palladyum katalizli direkt orto-arilasyonu.

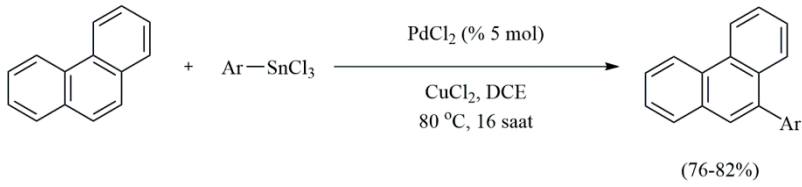
Zhang ve arkadaşları, eşleşme ortağı olarak arilsiloksan türevlerini kullandığı çalışmada indollerin C2 arilasyonunu bölgesel seçici bir şekilde gerçekleştirmiştir [60]. Tepkime, katalizör olarak Pd(OAc)_2 ve asit çözeltisinde bir $\text{Ag}_2\text{O}/\text{Bu}_4\text{NF}$ karışımı (3 ekv.) kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir (Şekil 42). Çalışma sonucunda elektronca zengin indollerin ve elektronca fakir arilsiloksanların palladyum katalizli arilasyonunun tepkime koşulları altında etkili bir şekilde gerçekleştiği sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 42. İndollerin arilsiloksanlarla palladyum katalizli direkt C2 arilasyonu.

Organokalay reaktifleri ve aril halojenürler arasındaki klasik çapraz eşleşme tepkimeleri, Stille tepkimeleri olarak bilinir [61]. Bununla birlikte literatürde organokalay bileşiklerinin eşleşme ortağı olarak kullanıldığı aromatik bileşiklerin palladyum katalizli direkt arilasyonu oldukça sınırlı sayıdadır.

Oi ve Inoue, katalizör olarak PdCl_2 ve yükseltgen reaktif olarak CuCl_2 tuzu varlığında fenantrenin organokalay reaktifleriyle palladyum katalizli direkt arilasyonunu rapor etmişlerdir [62]. Gerçekleştirdikleri çalışmada arilikalay triklorürün kullanımı, eşleşme ortaklarının toksisitesini azaltmakla kalmamış, aynı zamanda karbon atomlarının atom ekonomisine de katkıda bulunmuştur. Ayrıca, aromatik bileşik üzerinde yönlendirici grupların kullanılmamış olması substrat kapsamını oldukça genişletmiştir (Şekil 43)

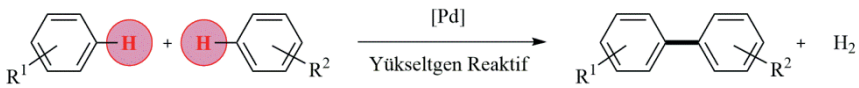


Şekil 43. Fenantrenin organokalay reaktifleriyle palladyum katalizli direkt arilasyonu.

5.2.3. Eşleşme Ortaklarının Her İkisinin Aromatik Bir Bileşik Olduğu Direkt Arilasyon

Aromatik bileşiklerin palladyum katalizli direk $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ bağı arilasyonunda şimdiye kadar bahsedilen yöntemler yeşil kimya ilkeleriyle uyumlu, temiz ve verimli dönüşümlere ulaşmak için oldukça cazip stratejiler sunmaktadır. Ancak, bahsedilen bu yöntemlerde kullanılan eşleşme ortaklarından birinin aril (pseudo)halojenür veya organometalik bir reaktif olması, bu yöntemlerin bir dezavantajı olarak karşımızda durmaktadır. Bununla birlikte bu eşleşme ortaklarının önceden aktive edilmesi gerektiği gerçeği, şimdiye kadar bahsedilen bu yöntemleri halen en cazip yöntem olmaktan uzaklaştırmaktadır.

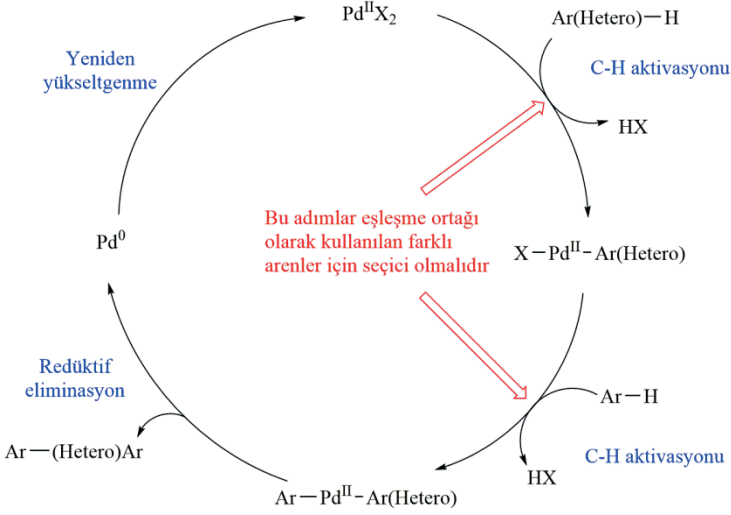
Çapraz-dehidrojenatif eşleşme (CDC) tepkimeleri genellikle iki aromatik bileşiğin $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ bağı arasındaki çapraz eşleşme tepkimelerini ifade eder. Atom ekonomisi açısından bu sentetik yöntem, seçici olarak $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$ bağları oluşturmak için en ideal sentetik yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (Şekil 44).



Şekil 44. Arenlerin palladyum katalizli direkt çapraz-dehidrojenatif $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ bağı arilasyonu.

Sürdürülebilir kimya alanında çalışan kimyagerler CDC tepkimelerine büyük bir ilgi göstermiş ve bunun bir sonucu olarak oksidatif (dehidrojenatif) eşleşme tepkimelerine dayanan birtakım çalışmalar rapor edilmiştir. Aromatik bileşiklerin $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ bağlarının palladyum katalizli direkt oksidatif arilasyonunda eşleşme ortağı olarak sadece arenlerin kullanılması substrat çeşitliliği bakımından oldukça cazip görünmektedir. Bu yöntemde aril halojenürler ve organometalik reaktifler gibi önceden aktive edilmesi

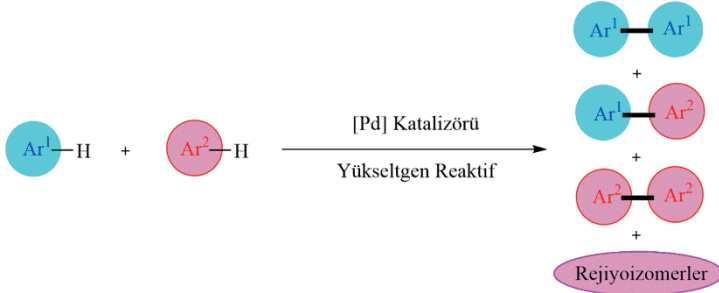
gereken eşleşme ortaklarının kullanılmaması, hem ekonomik açıdan hem de ulaşılabilirlik bakımından büyük avantajlar sunmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle yükseltgen reaktif olarak oksijen kullanıldığında stokiometrik olarak oldukça verimlidir. Ayrıca bu tepkimelerde organometalik reaktiflerin kullanılmaması ve böylece istenmeyen yan ürünlerin oluşmaması nedeniyle daha önce bahsedilen yöntemlere kıyasla oldukça çevrecidir. Aromatik bileşiklerin palladyum katalizli direkt çapraz-dehidrojenatif C(sp²)-H bağı arilasyonuna ait mekanizma Şekil 45’de verilmiştir.



Şekil 45. CDC yoluyla arenlerin palladyum katalizli direkt çapraz-dehidrojenatif C(sp²)-H bağı arilasyonuna ait katalitik çevrim.

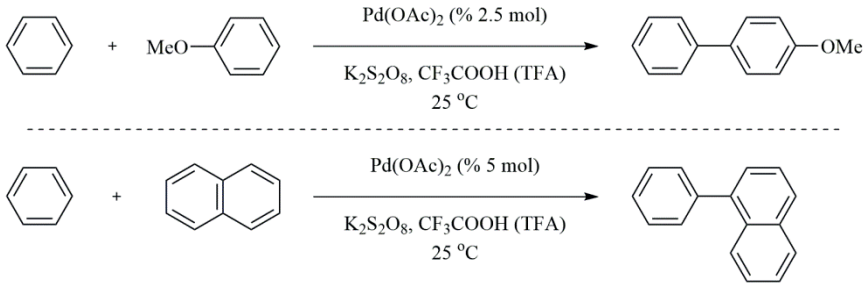
Bi(hetero)aryl bileşiklerinde aril gruplarını birleştiren C(sp²)-C(sp²) bağı, iki basit arenin çift C-H bağı aktivasyonu sonucu oluşturulur. Bu yöntemde eşleşme ortağı olarak kullanılan aromatik bileşiklerin hiçbirinin önceden işlevselleştirilmesi gerekmez. Tepkime sonucunda yan ürün olarak sadece toksik olmayan hidrojen gazı veya su açığa çıkar. Ancak tüm bu avantajlarına rağmen bu yöntemin bir takım dezavantajları da bulunmaktadır. Ne yazık ki, tepkime esnasında aynı anda birden fazla aromatik C-H bağının aktive edilmesi, dimerler ve rejyooizomerler gibi istenmeyen yan ürünlerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Şekil 46). Hatta tepkimede eşleşme ortağı olarak birbirinden farklı aromatik bileşikler kullanıldığında, arenler arasındaki moleküller arası çapraz-dehidrojenatif arilasyonlarda daha büyük bir zorlukla karşılaşılır. Eşleşme ortaklarından birinin aynı eşleşme ortağıyla homoeşleşme tepkimesini engellemek bu tepkimeler için önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Tüm bu olasılıklar, moleküller arası arilasyon tepkimeleri

için bölgesel seçicilik açısından önemli bir sorundur. Bu soruna çözüm olması bakımından eşleşme ortaklarından birinde yönlendirici bir fonksiyonel grubun kullanılması yoluna gidilebilir. Fakat eşleşme ortaklarında fonksiyonel grup kullanımı substrat çeşitliliğini kısıtlayacağından, fonksiyonel grubun kullanımı bir dezavantaj olarak düşünülebilir.



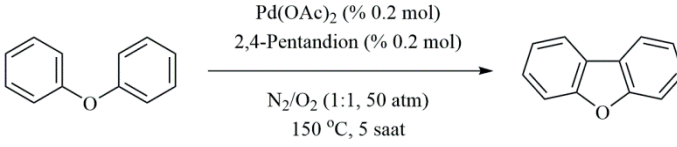
Şekil 46. İki farklı arenin palladyum katalizli direkt çapraz-dehidrojenatif C(sp²)-H bağı arilasyonunda olası eşleşme sorunları

Van Helden ve Verberg, stokiyometrik miktarda PdCl₂ kullanarak benzenden bifenil oluşumunu rapor etmiştir (Şekil 47) [63]. Van Helden ve Verberg, daha sonra yaptıkları çalışmalarda çift C-H aktivasyonu yoluyla simetrik olmayan biariller oluşturmak için iki farklı arenin çapraz eşleşmesine yönelik bir yöntem geliştirmiştir. Bu tepkimelerin dezavantajı, ürünlerin izomerik karışımlar halinde oluşmasıdır.



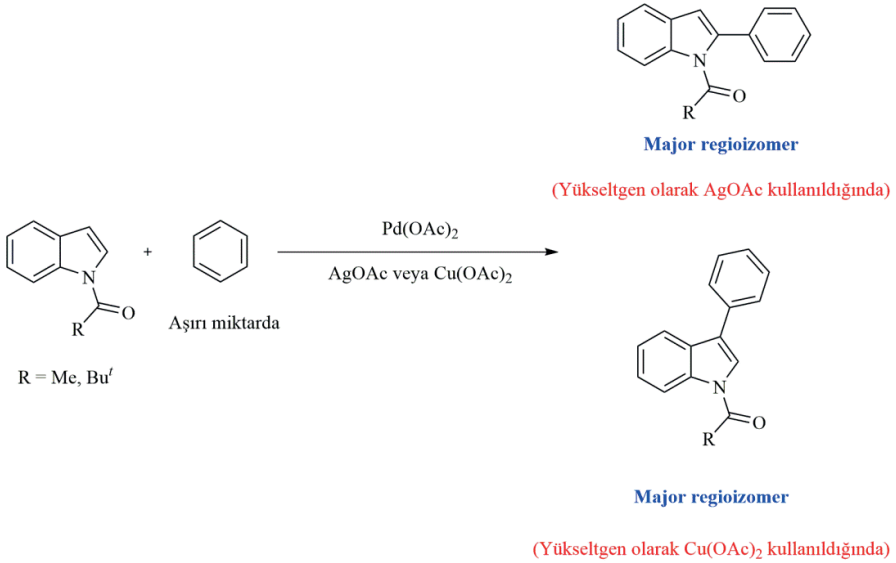
Şekil 47. Benzenin palladyum katalizli direkt dehidrojenatif arilasyonu.

Itatuni ve arkadaşları, katalizör olarak Pd(OAc)₂ ve 2,4-pentandion katalizör sistemi varlığında ve yüksek sıcaklıkta difenil eterden CDC yoluyla dibenzofuranın sentezi için molekül içi oksidatif bir eşleşme tepkimesi rapor etmiştir (Şekil 48) [64].



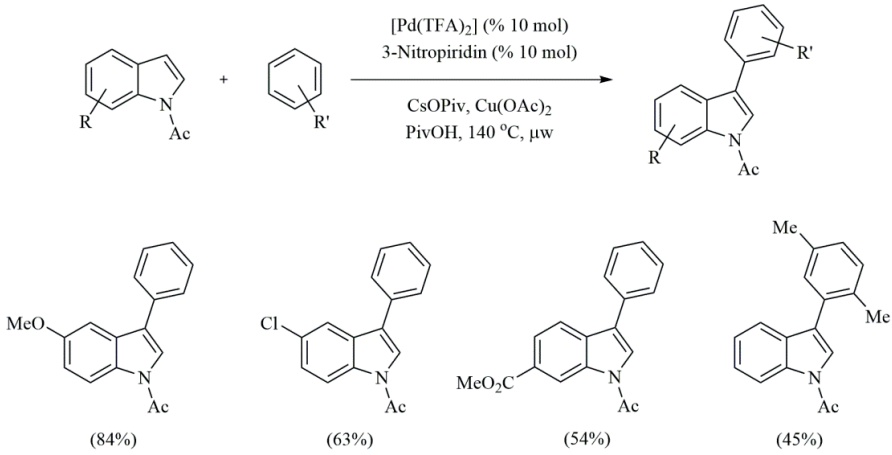
Şekil 48. Difenil eterin palladyum katalizli molekül içi oksidatif arilasyonu.

N-Açıl indol ve benzenin ilk dehidrojenatif çapraz eşleşmesi Itahara ve arkadaşları tarafından stokiometrik miktarlarda Pd(OAc)_2 kullanılarak rapor edilmiştir (Şekil 49) [65]. Daha sonra çeşitli araştırma grupları tarafından bu tepkimenin katalitik versiyonları geliştirilmiştir.



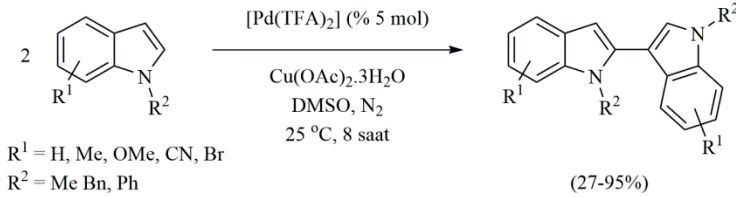
Şekil 49. *N*-Açıl indol ve benzenin palladyum katalizli moleküller arası dehidrojenatif arilasyonu.

CDC alanındaki öncü çalışmalardan biri de, *N*-açillenmiş indollerin bölgesel seçici C3 arilasyonunu geliştiren Fagnou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [66]. Yükseltgen reaktif olarak bakır tuzlarının varlığında, *N*-açillenmiş indoller $[\text{Pd(TFA)}_2]$ ve 3-nitropiridin katalizör sistemi varlığında basit arenlerle tepkimeye girmektedir (Şekil 50). Fagnou ve arkadaşları, bu öncü çalışmanın ardından indollerin C2 arilasyonunu yükseltgen reaktif olarak gümüş tuzları varlığında gerçekleştirmiştir [67,68]. Daha sonra aynı çalışma grubu, *N*-alkil indollerin [69], pirollerin [70] ve benzofuranların [71] da inaktif arenlerle oksidatif çapraz eşleşmesi için etkili substratlar olduğunu bildirmiştir.



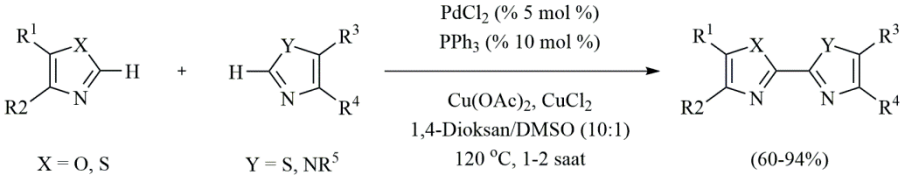
Şekil 50. *N*-Açil indollerin arenlerle palladyum katalizli C3 arilasyonu.

Zhang ve arkadaşları, çözücü olarak DMSO ve yükseltgen reaktif olarak $Cu(OAc)_2 \cdot 3H_2O$ kullanarak indollerin kendi içinde homoeşleşmeleri sonucu yüksek verimlerde C2 ve C3 konumlarından arillenmiş indollerin palladyum katalizli oksidatif çapraz dimerizasyonunu rapor etmiştir (Şekil 51) [72].



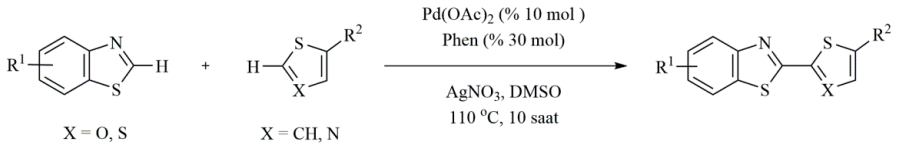
Şekil 51. İndol türevlerinin palladyum katalizli dehidrojenatif arilasyon yoluyla homoeşleşmesi.

You ve arkadaşları, 1,4-dioksan/DMSO (10:1) çözücü karışımında ve yükseltgen reaktif olarak $CuCl_2$ ve $Cu(OAc)_2$ kombinasyonu kullanarak azollerin arilasyonunu rapor etmiştir. Yaptıkları çalışmada $PdCl_2$ katalizörü ile birlikte PPh_3 ligandı da kullanarak azollerin C2 ve C2' pozisyonlarında dehidrojenatif çapraz eşleşmesini gerçekleştirerek biazol türevleri elde etmişlerdir (Şekil 52) [73].



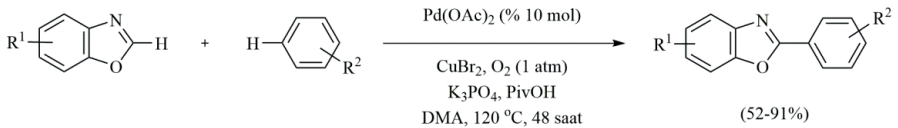
Şekil 52. Simetrik olmayan azollerin C2 ve C2' pozisyonlarından palladyum katalizli direk arilasyonu.

Yang ve arkadaşları, Pd(OAc)_2 ve 1,10-fenantrolin (Phen) katalizör sistemi varlığında benzoksazol, benzotiyazol ve tiyofen gibi heteroaromatik bileşiklerin direkt arilasyonunu gerçekleştirmiştir [74]. Tepkimelerde çözücü olarak DMSO ve yükseltgen reaktif olarak gümüş tuzları kullanarak koşulları geliştirmeye çalışmışlardır (Şekil 53). Özellikle, benzotiyazollerin tiyofen gibi beş üyeli heteroaromatik bileşiklerle direkt C2 heteroarilasyonu havaya açık koşullar altında da başarılı sonuçlar vermiştir.



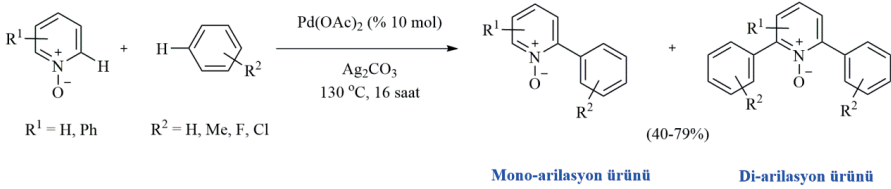
Şekil 53. Benzotiyazollerin tiyofenlerle palladyum katalizli direkt C2 heteroarilasyonu.

Su ve arkadaşları, Pd(OAc)_2 katalizörü varlığında benzoksazol türevleri ve benzen gibi basit aren türevlerinin direkt arilasyonunu gerçekleştirmiştir [75]. Tepkimelerde çözücü olarak dimetilasetamit (DMA), baz olarak K_3PO_4 ve PivOH kombinasyonu tercih edilmiştir (Şekil 54). Yükseltgen reaktif olarak CuBr_2 tuzu ve oksijen atmosferi kullanılmıştır. Bu tepkimede CuBr_2 sadece yükseltgen bir reaktif olarak değil, aynı zamanda benzoksazole koordine olarak benzoksazolin C2-H bağının asitliğini arttıran bir Lewis asidi olarak da görev yapmıştır.



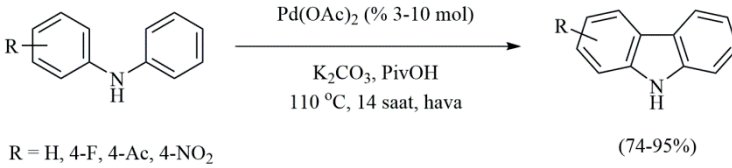
Şekil 54. Benzoksazolin benzen türevleriyle palladyum katalizli direkt C2 arilasyonu.

Chang ve arkadaşları, piridin *N*-oksitler ve sübstitüye benzenlerin palladyum katalizli oksidatif arilasyonunda yükseltgen reaktif olarak Ag_2CO_3 bileşimini kullanmışlardır [76]. Tepkimelerde mono- ve di-arillenmiş ürün karışımları elde etmişlerdir (Şekil 55).



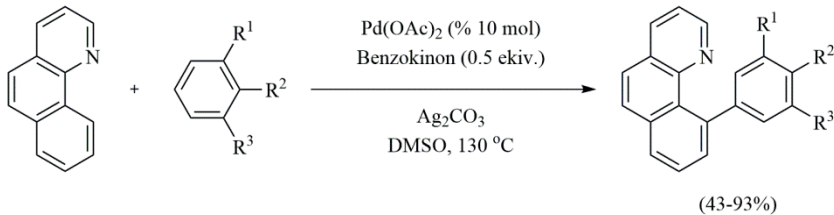
Şekil 55. Piridin *N*-oksitlerin sübstitüye benzenlerle palladyum katalizli direkt arilasyonu.

Fagnou ve arkadaşları, havaya açık koşullar altında diarilaminlerin palladyum katalizli molekül içi direkt arilasyonu yoluyla karbazollerin sentezini gerçekleştirmişler [77]. Tepkimelerde baz olarak K_2CO_3 ve PivOH kombinasyonu tercih edilmiştir (Şekil 56).



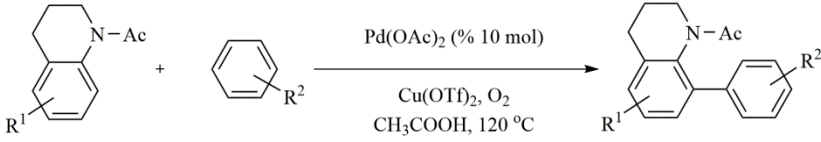
Şekil 56. Diarilaminlerin palladyum katalizli molekül içi direkt arilasyonu ile karbazollerin sentezi.

Sanford ve arkadaşları, basit arenlerin benzo[*b*]kinolinin *orto*-pozisyonunda seçici olarak kolay bir şekilde arilasyonuna uğradığını rapor etmiştir (Şekil 57) [78]. Tepkimede kullanılan Ag_2CO_3 bileşiminin yükseltgeyici ajan olarak davranmakta, benzokinon ise palladyum üzerinde yardımcı bir ligand görevi görmektedir.



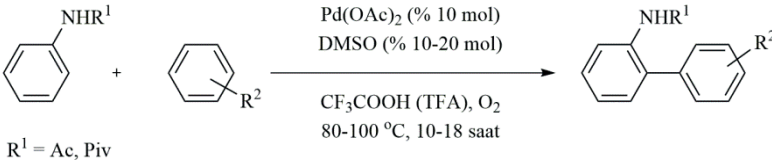
Şekil 57. Benzo[*b*]kinolinin basit arenlerle palladyum katalizli *orto*-arilasyonu.

Shi ve arkadaşları, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizörü varlığında asetanilitlerin sübstitüye benzen türevleriyle *orto*-arilasyonunu rapor etmiştir [79]. Tepkimede çözücü olarak asetik asit, yükseltgen olarak O_2 atmosferi ve yardımcı yükseltgen olarak $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ tuzu kullanılmıştır (Şekil 58). Burada, asetilamino sübstitüyenti, asetanilitlerin bölgesel seçiciliğini kontrol etmek için yönlendirici bir grup olarak hareket ederken, basit arenlerin bölgesel seçiciliği esas olarak sterik engelden kaynaklanmaktadır.



Şekil 58. Asetanilitlerin sübstitüye benzen türevleriyle palladyum katalizli *orto*-arilasyonu.

Buchwald ve arkadaşları, pivalanilidlerin basit arenlerle *orto*-arilasyonu için Shi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer bir katalitik yöntem rapor etmiştir [80]. Buchwald'ın yönteminde çözücü olarak trifloroasetik asit (TFA), yükseltgen olarak O_2 atmosferi kullanılmış ve yardımcı yükseltgen kullanılmayarak Cu tuzu ihtiyacını ortadan kaldırılmıştır (Şekil 59). Burada, dimetilsülfoksit (DMSO) palladyum üzerinde yardımcı bir ligand görevi görmektedir.

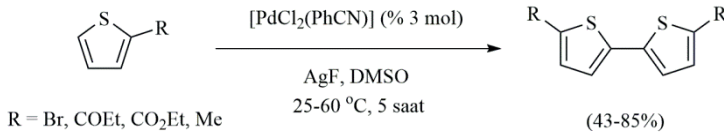


Şekil 59. Pivalanilidlerin basit arenlerle palladyum katalizli *orto*-arilasyonu.

Birbiriyle aynı iki aromatik bileşik arasındaki palladyum katalizli oksidatif dehidrojenatif çapraz eşleşme tepkimeleri, her iki eşleşme ortağının da düşük reaktiviteye sahip olması ve bölgesel seçicilik problemleri sebebiyle oldukça zor tepkimelerdir. Bu tür durumlarda aromatik bileşiklerden birinin veya her ikisinin heteroaromatik bir bileşik ile değiştirilmesi aktiviteyi ve bölgesel seçiciliği önemli ölçüde artırmaktadır.

Birbiriyle aynı iki heteroaromatik bileşik arasındaki palladyum katalizli oksidatif dehidrojenatif çapraz eşleşme tepkimelerinin öncü örneklerinden biri Mori ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir [81]. Yapılan çalışmada,

nispeten ılımlı koşullar altında 2-süstitüye tiyofenlerin $[PdCl_2(PhCN)]$ katalizli homo-eşleşmesi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 60).



Şekil 60. 2-Süstitüye tiyofenlerin palladyum katalizli homo-arilasyonu.

6. Sonuç

Bi(hetero)aril bileşikleri, biyolojik olarak aktif ürünlerin veya endüstriyel öneme sahip bileşiklerin yapı taşı oluşturan önemli iskelet yapılarıdır. Bi(hetero)aril bileşiklerinin biyolojik ve fiziksel özellikleri nedeniyle bu tür bileşiklerin sentezi organik kimya açısından önemli bir araştırma konusudur. Geçiş metal katalizli klasik çapraz eşleşme tepkimeleri bi(hetero)aril bileşiklerin sentezi için önemli sentetik uygulamalardan biridir. Fakat çevresel sebepler nedeniyle bu tepkimeler birtakım dezavantajlara sahiptir. Palladyum katalizli direkt arilasyon yöntemi, bi(hetero)aril bileşiklerinin sentezinde klasik geçiş metal katalizli çapraz eşleşme tepkimelerine önemli bir alternatif sunmaktadır. Direkt arilasyon yöntemi, klasik çapraz-eşleşme tepkimelerine kıyasla daha çevreci ve ekonomik olarak daha çekici bir yöntemdir. Bu yöntem sadece yan ürün oluşumunu en aza indirmekle kalmayıp, organik sentezi daha kolay hale getirdiği için büyük bir avantaja sahiptir ve aynı zamanda kimyada “yeşil” ve “sürdürülebilir” gelişimin gereklilikleriyle de uyum içerisindedir.

Son zamanlarda palladyum katalizli direkt arilasyon uygulamaları alanında hem yeni yöntemlerin geliştirilmesi hem de bu dönüşümlerin mekanistik çalışmalarının yapılması anlamında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemelere rağmen, direkt arilasyon yöntemi verimlilik ve uygulanabilirlik bakımından halen birtakım dezavantajlara sahiptir. Ancak, yakın bir gelecekte aromatik bileşiklerin palladyum katalizli direkt arilasyonu alanında heyecan verici ilerlemelerin yaşanacağı konusunda herhangi bir şüphe yoktur.

Kaynaklar

1. K. Tamao and N. Miyaura, Introduction to Cross-Coupling Reactions. In N. Miyaura (Ed), Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide (pp: 1-9) Berlin, Springer (2002).
2. A.M. Echavarren and D.J. Cárdenas, Mechanistic Aspects of Metal-Catalyzed C,C- and C,X-Bond-Forming Reactions. In A. de Meijere, F. Diederich (Eds), Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, (pp: 1-40) Weinheim, Wiley-VCH (2004).
3. C. Bolm, Cross-Coupling Reactions, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5221-5223.
4. K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374-4376.
5. A.O. King, N. Okukado, E.-i. Negishi, Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 683-684.
6. D. Milstein, J.K. Stille, A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636-3638.
7. N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437-3440.
8. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4467-4470.
9. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/
10. J. Tsuji, Palladium in Organic Synthesis. Springer, Heidelberg (2005).
11. T.W. Lyons, M.S. Sanford, Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C-H Functionalization Reactions, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1147-1169.
12. F. Zhu, J.L. Tao, Z.X. Wang, Palladium-catalyzed C-H arylation of (benzo)oxazoles or (benzo)thiazoles with aryltrimethylammonium triflates, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4926-4929.
13. C.J. Scheuermann, Beyond traditional cross couplings: the scope of the cross dehydrogenative coupling reaction, *Chem. Asian J.*, **2010**, *5*, 436-451.
14. C.J. Li, Cross-dehydrogenative coupling (CDC): exploring C-C bond formations beyond functional group transformations, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 335-344.

15. G. Albano, A. Punzi, M.A.M. Capozzi, G. M. Farinola, *Green Chem.*, **2022**, *24*, 1809-1894.
16. B.A. Arndtsen, T. Peterson, T.A. Mobley, Selective intermolecular carbon-hydrogen bond activation by synthetic metal complexes in homogeneous solution, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 154-162.
17. C.S. Yeung, V.M. Dong, Catalytic dehydrogenative cross-coupling: forming carbon-carbon bonds by oxidizing two carbon-hydrogen bonds, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1215-1292.
18. D.E. Ames, D. Bull, Some reactions of 3-halogenocinnolines catalysed by palladium compounds, *Tetrahedron*, **38** (1982) 383-387.
19. Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Chloropyrazines with Indole, *Heterocycles*, **1985**, *23*, 2327.
20. T. Satoh, M. Miura, Catalytic direct arylation of heteroaromatic compounds, *Chem. Lett.*, **2007**, *36*, 200-205.
21. L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*. Wiley-WCH, Weinheim (2009).
22. I.V. Seregin, V. Gevorgyan, Direct transition metal-catalyzed functionalization of heteroaromatic compounds, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1173-1193.
23. I.J.S. Fairlamb, Regioselective (site-selective) functionalisation of unsaturated halogenated nitrogen, oxygen and sulfur heterocycles by Pd-catalysed cross-couplings and direct arylation processes, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1036-1045.
24. S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, Direct C-H Arylation of (Hetero)arenes with Aryl Iodides via Rhodium Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11748-11749.
25. A.J. Mota, A. Dedieu, C. Bour, J. Suffert, Cyclocarbopalladation involving an unusual 1,5-palladium vinyl to aryl shift as termination step: theoretical study of the mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7171-7182.
26. M.S. McClure, B. Glover, E. McSorley, A. Millar, M.H. Osterhout, E. Roschinger, Regioselective palladium-catalyzed arylation of 2-furaldehyde, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1677-1680.
27. M.A. Campo, Q. Huang, T. Yao, Q. Tian, R.C. Larock, 1,4-Palladium Migration via C-H Activation, Followed by Arylation: Synthesis of Fused Polycycles, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11506-11507.
28. M. Lafrance, C.N. Rowley, T.K. Woo, K. Fagnou, Catalytic intermolecular direct arylation of perfluorobenzenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8754-8756.

29. K.M. Engle, D.H. Wang and J.Q. Yu, Ligand-Accelerated C-H Activation Reactions: Evidence for a Switch of Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14137-14151.
30. F. Kakiuchi, S. Murai, Activation of C-H Bonds. In S. Murai (Ed), *Catalytic Reactions Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis* (pp: 47-79) Springer, Berlin (1999).
31. J.A. Labinger, J.E. Bercaw, Understanding and exploiting C-H bond activation, *Nature*, **2002**, *417*, 507-514.
32. G. Dyker, *Handbook of C-H Transformations*. Wiley-VCH, Weinheim (2005).
33. J.-Q. Yu, Z.-J. Shi, C-H Activation, *Topics in Current Chemistry*. Springer, Berlin (2010).
34. J. Roger, A.L. Gottumukkala, H. Doucet, Palladium-Catalyzed C3 or C4 Direct Arylation of Heteroaromatic Compounds with Aryl Halides by C-H Bond Activation, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 20-40.
35. J.J. Dong, J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, Low catalyst loading ligand-free palladium-catalyzed direct arylation of furans: an economically and environmentally attractive access to 5-arylfurans, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1832-1846.
36. M. Kaloğlu, İ. Özdemir, The Direct C4-Arylation of 3,5-Dimethylisoxazole with Aryl Bromides Catalyzed by Imidazolidin-2-ylidene Based Palladium-PEPPSI Complexes, *Inorg. Chim. Acta*, **2020**, *504*, 119454.
37. K. Kobayashi, A. Sugie, M. Takahashi, K. Masui, A. Mori, Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Bromothiophenes at the C-H Bond Adjacent to the Sulfur Atom with a New Activator System, *AgNO₃/KF*, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5083-5085.
38. M. Kaloğlu, İ. Özdemir, V. Dorcet, C. Bruneau, H. Doucet, Palladium-NHC-PEPPSI complexes: synthesis, characterization and catalytic activity in the direct C5-arylation of 2-substituted thiophene derivatives with aryl halides, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, *10*, 1382-1391.
39. J. Roger, H. Doucet, Regioselective C-2 or C-5 Direct Arylation of Pyrroles with Aryl Bromides using a Ligand-Free Palladium Catalyst, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 1977-1990.
40. N. Kaloğlu, M. Kaloğlu, M.N. Tahir, C. Arıcı, C. Bruneau, H. Doucet, P.H. Dixneuf, B. Çetinkaya, İ. Özdemir, Synthesis of N-Heterocyclic carbene-palladium-PEPPSI complexes and their catalytic activity in the direct C-H bond activation, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, *867*, 404-412.
41. C. Gozzi, L. Lavenot, V. Penalva, M. Lemaire, Direct thiophene arylation catalysed by palladium, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *51*, 8867-8871.

42. H. Doucet, J. Roger, Phosphine-free palladium-catalysed direct 5-arylation of imidazole derivatives at low catalyst loading, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9772-9781.
43. H. Doucet, J. Roger, C. Verrier, R.L. Goff, C. Hoarau, Carbonates: ecofriendly solvents for palladium-catalyzed direct 2-arylation of oxazole derivatives, *ChemSusChem*, **2009**, *2*, 951-956.
44. L. Ackermann, Pospech, Palladium-catalyzed direct arylations, alkenylations, and benzylations through C-H Bond cleavages with sulfamates or phosphates as electrophiles, *J. Org. Lett.*, **2010**, *12*, 724-726.
45. L. Ackermann, S. Barfusser, Palladium-catalyzed direct C-3 arylations of indoles with an air-stable HASPO, *Synlett*, **2009**, *5*, 808-812.
46. T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, Palladium-Catalyzed Regioselective Mono-and Diarylation Reactions of 2-Phenylphenols and Naphthols with Aryl Halides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1740-1742.
47. M. Miura, Satoh, Palladium-Catalyzed Direct Arylation Reactions. In L. Ackermann (Ed), *Modern Arylation Methods* (pp: 335-358) Wiley-WCH, Weinheim (**2009**).
48. N. Gürbüz, İ. Özdemir, B. Çetinkaya, Selective palladium-catalyzed arylation(s) of benzaldehyde derivatives by N-heterocarbene ligands, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2273-2277.
49. L.C. Campeau, S. Rousseaux, K.J. Fagnou, A Solution to the 2-Pyridyl Organometallic Cross-Coupling Problem: Regioselective Catalytic Direct Arylation of Pyridine N-Oxides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18020-18021.
50. J. Magano, J.R. Dunetz, Large-scale applications of transition metal-catalyzed couplings for the synthesis of pharmaceuticals, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2177-2250.
51. K.C. Nicolaou, P.G. Bulger, D. Sarlah, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4442-4489.
52. P. Anastas, N. Eghbali, Green chemistry: principles and practice, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301-312.
53. L. Ackermann, R. Vicente and A.R. Kapdi, Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero) Arenes by C-H Bond Cleavage, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9792-9826.
54. Z.J. Shi, B.J. Li, X.B. Wan, J. Cheng, Z. Fang, B. Cao, C.M. Qin, Y. Wang, Suzuki-Miyaura Coupling Reaction by Pd^{II}-Catalyzed Aromatic C-H Bond Activation Directed by an *N*-Alkyl Acetamino Group, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5554-5558.

55. C. Sun, N. Liu, B. Li, D. Yu, Y. Wang, Z. Shi, Pd-Catalyzed C-H Functionalizations of *O*-Methyl Oximes with Arylboronic Acids, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 184-187.
56. R. Giri, N. Mangel, J.J. Li, D.H. Wang, S.P. Breazzano, L.B. Saunders, J.Q. Yu, Palladium-Catalyzed Methylation and Arylation of sp² and sp³ C-H Bonds in Simple Carboxylic Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3510-3511.
57. S.D. Yang, C.L. Sun, Z. Fang, B.J. Li, Y.Z. Li, Z.J. Shi, Palladium-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero) Arenes with Aryl Boronic Acids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *8*, 1495-1498.
58. S. Ranjit, X.G. Liu, Direct arylation of benzothiazoles and benzoxazoles with aryl boronic acids, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 1105-1108.
59. S. Yang, B. Li, X. Wan, Z. Shi, Ortho Arylation of Acetanilides via Pd(II)-Catalyzed C-H Functionalization, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6066-6067.
60. Z. Liang, B. Yao, Y. Zhang, Pd(OAc)₂-Catalyzed Regioselective Arylation of Indoles with Arylsiloxane in Acidic Medium, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3185-3187.
61. J.K. Stille, The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles [New Synthetic Methods (58)], *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 508-524.
62. H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, Y. Inoue, Direct C-H bond arylation of arenes with aryltin reagents catalysed by palladium complexes, *Chem. Commun.*, **2008**, 1464-1466.
63. R. Van Helden, G. Verberg, The oxidative coupling of aromatic compounds with palladium salts, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1965**, *84*, 1263-1273.
64. A. Shiotani, H. Itatani, Dibenzofurans by Intramolecular Ring Closure Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1974**, *13*, 471-472.
65. T. Itahara, Arylation of Aromatic Heterocycles with Arenes and Palladium(II) Acetate, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5272-5275.
66. D.R. Stuart, K. Fagnou, The catalytic cross-coupling of unactivated arenes, *Science*, **2007**, *316*, 1172-1174.
67. D.R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, Elements of regiocontrol in palladium-catalyzed oxidative arene cross-coupling, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12072-12073.
68. S. Potavathri, A.S. Dumas, T.A. Dwight, G.R. Naumiec, J.M. Hammann, B. DeBoef, Oxidant-controlled regioselectivity in the oxidative arylation of *N*-acetylindoles, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 4050-4053.
69. S. Potavathri, K.C. Pereira, S.I. Gorelsky, A. Pike, A.P. LeBris, B. Deboef, Regioselective Oxidative Arylation of Indoles Bearing *N*-Alkyl Pro-

- tecting Groups: Dual C-H Functionalization *via* a Concerted Metalation-Deprotonation Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14676.
70. D.R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12072-12073.
 71. T.A. Dwight, N.R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, C-C bond formation via double C-H functionalization: aerobic oxidative coupling as a method for synthesizing heterocoupled biaryls, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3137-3139.
 72. Z.J. Liang, J.L. Zhao, Y.H. Zhang, Palladium-catalyzed regioselective oxidative coupling of indoles and one-pot synthesis of acetoxyated biindolyls, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 170-177.
 73. J. Dong, Y. Huang, X. Qin, Y. Cheng, J. Hao, D. Wan, W. Li, X. Liu, J. You, Palladium(II)-Catalyzed Oxidative C-H/C-H Cross-Coupling between Two Structurally Similar Azoles, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 6158-6162.
 74. X. Chen, X. Huang, Q. He, Y. Xie, C. Yang, Palladium-catalyzed oxidative C-H/C-H cross-coupling of benzothiazoles with thiophenes and thiazoles, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3996-3999.
 75. G. Wu, J. Zhou, M. Zhang, P. Hu, W. Su, Palladium-catalyzed direct arylation of benzoxazoles with unactivated simple arenes, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 8964-8966.
 76. S.H. Cho, S.J. Hwang, S. Chang, Palladium-Catalyzed C-H Functionalization of Pyridine *N*-Oxides: Highly Selective Alkenylation and Direct Arylation with Unactivated Arenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9254-9256.
 77. B. Liégault, D. Lee, M.P. Huestis, D.R. Stuart, K. Fagnou, Intramolecular Pd(II)-catalyzed oxidative biaryl synthesis under air: reaction development and scope, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5022-5028.
 78. K.L. Hull, M.S. Sanford, Catalytic and Highly Regioselective Cross-Coupling of Aromatic C-H Substrates, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11904-11905.
 79. B.J. Li, S.L. Tian, Z. Fang and Z.J. Shi, Multiple C-H Activations To Construct Biologically Active Molecules in a Process Completely Free of Organohalogen and Organometallic Components, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47** (2008) 1115-1118.
 80. W.P. Tsang, N. Zheng, S.L. Buchwald, Combined C-H functionalization/C-N bond formation route to carbazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14560-14561.
 81. K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, Palladium-catalyzed C-H homocoupling of thiophenes: facile construction of bithiophene structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5074-5075.