

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MONO-ORGANOBAKIR VE HOMOKUPRATLARIN KETOKSİMLERLE
ELEKTROFİLİK AMİNASYONU İLE PRİMER AMİN SENTEZİ İÇİN YENİ
YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

Semra ÇİÇEK

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA

2010

Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MONO-ORGANOBAKIR VE HOMOKUPRATLARIN KETOKSİMLERLE ELEKTROFİLİK AMİNASYONU İLE PRİMER AMİN SENTEZİ İÇİN YENİ YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Semra ÇİÇEK

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Tahir DAŞKAPAN

Bu tez çalışmasında, mono-organobakır, bromomagnezyum diorganilkuprat ve dibromomagnezyum triorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ve aseton oksim O-tosilat ile elektrofilik aminasyonları araştırılmıştır. Model reaksiyon olarak fenilbakır ve fenilkupratların aminasyon reaksiyonları kullanılmıştır. Bütün reaksiyonlar argon atmosferi altında yürütülmüş ve reaksiyon ürünleri reaksiyon karışımından, benzamit türevleri halinde ayrılmışlardır. Dibromomagnezyum trifenilkupratın aminasyonu düşük verimle sonuçlanmıştır. Alkil, sikloalkil ve benzilik bakır reaktifleri, anilin vermek üzere aminasyon reaktifi ile reaksiyona girmemişlerdir. Bu nedenle, arilbakır ve bromomagnezyum diarilkupratların aminasyonları üzerinde durulmuş ve bu reaktiflerin ketoksimlerle aminasyonları için, ligand katalizli ve yüksek verimli bir yöntem geliştirilmiştir.

Temmuz 2010, 70 sayfa

Anahtar Kelimeler: Elektrofilik aminasyon, organobakır reaktifleri, aminler, aminasyon reaktifleri.

ABSTRACT

Master Thesis

DEVELOPMENT NEW METHODS FOR THE PREPERATION OF PRİMARY AMİNES BY ELECTROPHİLİC AMİNATION OF MONO-ORGANOCOPPER AND HOMOCUPRATE REAGENTS WITH KETOXİMES

Semra ÇİÇEK

Ankara University
Graduate School of Naturel and Applied Science
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Tahir DAŞKAPAN

In this thesis, electrophilic aminations of mono-organocopper, bromomagnesium diorganylcuprate, and dibromomagnesium triorganylcuprate reagents with acetone *O*-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime and acetone oxime *O*-tosylate were investigated. Electrophilic amination reaction of phenyl copper reagents was used as model reaction. All reactions were carried out under argon atmosphere and the reaction products were seperated from the reaction mixture as their benzamide derivatives. Amination of dibromomagnesium triphenylcuprate was resulted in low yield. Alkyl, cycloalkyl, and benzylic copper reagents did not react with amination reagent to give aniline. For this reason, it is focused on the amination of arylcopper and bromomagnesium diarylcuprate reagents and we developed a ligand catalyzed and high yielding method for the electrophilic amination of these organocopper reagents with ketoximes.

July 2010, 70 pages

Key Words: Electrophilic amination, organocopper reagents, amines, aminating reagents.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam süresince, çalışmalarımı yapabilmem için gerekli bütün imkânları sağlayan, çalışmalarımda yardımcı olan, yönlendiren, fikirleriyle gelişmeye katkıda bulunan saygı değer hocam Prof. Dr. Tahir DAŞKAPAN'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi),

Hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen, maddi ve manevi her türlü fedakârlığı üstlenerek yanımda olan Aileme,

Çalışmalarımıza 09B4240005 numaralı proje ile maddi destek sağlayan Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (BAP) teşekkür ederim.

Semra ÇİÇEK

ANKARA, Temmuz 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	5
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	20
3.1 Genel Yöntemler	20
3.1.1 İnert atmosfer düzeneği ve işlemler.....	20
3.1.2 Çözücülerin kurutulması.....	23
3.1.3 Grignard reaktiflerinin derişiminin bulunması.....	23
3.1.4 Fiziksel sabitlerin ölçülmesi.....	24
3.1.5 Ayırma ve saflaştırma yöntemleri	24
3.2 Çıkış Maddelerinin Hazırlanması.....	24
3.3 Homokupratlar ve Mono-Organobakır Reaktiflerinin Aseton O-(2,4,6,- trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ligand Katalizli Aminasyonu.....	30
3.3.1 Dibromomagnezyum triorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,- trimetilfenilsülfonil)oksim ile PPh ₃ katalizli elektrofilik aminasyonu.....	30
3.3.2 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,- trimetilfenilsülfonil)oksim ile n-Bu ₃ P katalizli elektrofilik aminasyonu.....	31
3.3.3 Mono-Organilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile (n-Bu) ₃ P katalizli elektrofilik aminasyonu.....	32
3.4 Homokupratlar ve Mono-Organobakır Reaktiflerinin Aseton Oksim O-tosilat ile Ligand Katalizli Elektrofilik Aminasyonu.....	33

3.4.1 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton oksim O-tosilat ile (n-Bu) ₃ P katalizli elektrofilik aminasyonu.....	33
3.4.2 Mono-Organobakır reaktiflerinin aseton oksim O-tosilat ile (n-Bu) ₃ P katalizli elektrofilik aminasyonu.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Homokupratlar ve Mono-Organobakır Reaktiflerinin Aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ligand Katalizli Aminasyonları.....	37
4.1.1 Dibromomagnezyum triarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonu.....	37
4.1.2 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile ligand katalizli elektrofilik aminasyonu.....	38
4.1.2.1 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile P(n-Bu) ₃ katalizli aminasyonu.....	38
4.1.2.2 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile PPh ₃ katalizli aminasyonu.....	40
4.1.2.3 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile NPh ₃ katalizli aminasyonu.....	42
4.1.2.4 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile P(OEt) ₃ katalizli aminasyonu.....	43
4.1.2.5 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ph ₃ PO katalizli aminasyonu.....	44
4.1.2.6 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ph ₃ PS katalizli aminasyonu.....	45
4.1.2.7 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Me ₂ S katalizli aminasyonu.....	46
4.1.3 Mono-Organilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile ligand kataliziyle aminasyonu.....	47
4.1.3.1 Mono-Organilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile PPh ₃ katalizli aminasyonu.....	47
4.1.3.2 Mono-Organilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim	

ile (<i>n</i> -Bu) ₃ P katalizli aminasyonu.....	49
4.1.3.3 Mono-Arilyalbakır reaktiflerinin aseton <i>O</i> -(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile NPh ₃ katalizli aminasyonu.....	50
4.1.3.4 Mono- Arilyalbakır reaktiflerinin aseton <i>O</i> -(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile P(OEt) ₃ katalizli aminasyonu.....	51
4.1.3.5 Mono- Arilyalbakır reaktiflerinin aseton <i>O</i> -(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ph ₃ PO katalizli aminasyonu.....	52
4.1.3.6 Mono-Arilyalbakır reaktiflerinin aseton <i>O</i> -(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ph ₃ PS katalizli aminasyonu.....	52
4.1.3.7 Mono-Arilyalbakır reaktiflerinin aseton <i>O</i> -(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Me ₂ S katalizli aminasyonu.....	53
4.2 Homokupratlar ve Mono-Organobakır Reaktiflerinin Aseton Oksim <i>O</i> -tosilat ile Ligand Katalizli Aminasyonları.....	54
4.2.1 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton oksim <i>O</i> -tosilat ile ligand katalizli aminasyonları.....	54
4.2.2 Mono-Organilyalbakır reaktiflerinin aseton oksim <i>O</i> -tosilat ile ligand katalizli aminasyonları.....	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	70

SİMGELER DİZİNİ

Me ₂ S	Dimetilsülfür
<i>n</i> -Bu ₃ P	Tri- <i>n</i> -butilfosfin
P(OEt) ₃	Trietilfosfit
Ph ₃ N	Trifenilamin
Ph ₃ PO	Trifenilfosfinoksit
Ph ₃ PS	Trifenilfosfinsülfid
Ph ₃ P	Trifenilfosfin
THF	Tetrahidrofuran
Et ₂ O	Dietileter
Mes	Mesitilenil
Me	Metil
Et	Etil
O.Ç.	Ortak çözücü
FG-	Fonksiyonlu grup
Ar	Aril
Ph	Fenil
g.s	Geri soğutma sıcaklığı
o.s	Oda sıcaklığı
LiBTOC	Lityum <i>t</i> -butil- <i>N</i> -tosiloksikarbamat
DMPU	<i>N</i> , <i>N</i> '-dimetilpropilenüre
HMPA	Hekzametilfosforamid
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilediamin
Et ₃ N	Trietilamin
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.2 Elektrofilik aminasyon.....	1
Şekil 2.1 Anilin grubu içeren ilaçlar.....	6
Şekil 2.2 Aromatik nükleofilik yerdeğiştirme.....	6
Şekil 2.3 Palladyum katalizli aromatik C-N bağı oluşumu.....	7
Şekil 2.4 Cu-katalizli aromatik C-N bağı oluşumu.....	8
Şekil 2.5 Chan-Lam eşleşmesiyle aromatik C-N bağı oluşturulması.....	9
Şekil 2.6 Aril klorürlerin aminlerle nikel katalizli eşleşmesi.....	9
Şekil 2.7 Dilyum tri(1-alkinil)kupratların N,N-dimetil-O-(metilsülfonil)hidroksilamin ile aminasyonu.....	11
Şekil 2.8 Dilyum tri(1-alkinil)kupratların N,N-dimetil-O-(difenilfosfinil)hidroksilamin ile aminasyonu.....	11
Şekil 2.9 <i>sekonder</i> -Butilbakır ve fenil bakırın <i>N</i> -lityum <i>O</i> -metilhidroksilamin ile aminasyonları.....	11
Şekil 2.10 N-Arilsüfoniloksikarbamat türevleri.....	12
Şekil 2.11 Monobakır ve diorganilkupratların metal karbamatlarla elektrofilik aminasyonları.....	12
Şekil 2.12 α -Kuprofosfonatların LiBTOC ile elektrofilik aminasyonları.....	13
Şekil 2.13 Organilsiyanokupratların LiBTOC ile aminasyonu ile α -amino asit eldesi.....	13
Şekil 2.14 Diorganilsiyanokupratların LiBTOC ile elektrofilik aminasyonları.....	14
Şekil 2.15 Dilyum diorganilsiyanokupratların N,O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik reaksiyonları.....	15
Şekil 2.16 N-alkilhidroksilaminlerle kupratların elektrofilik aminasyonu.....	16
Şekil 2.17 Lityum dialkil kupratların yükseltgen eşleşmesi ile C-N bağı oluşumu.....	16
Şekil 2.18 Siyano kupratların sekonder aminlerle yükseltgen eşleşmesi.....	17
Şekil 2.19 Kloranil kullanarak fonksiyonlu grup içeren tersiyer ve sekonder amin sentezi.....	17
Şekil 2.20 Hetero-aromatik bileşiklerinin aminasyonu.....	18
Şekil 2.21 Ketoksimlerin monoorganobakırla aminasyonu ile amit sentezi.....	18

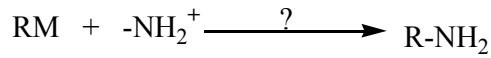
Şekil 2.22 Ketoksimlerin homokupratlarla aminasyonu ile amit sentezi.....	19
Şekil 2.23 Aseton <i>O</i> -(mesitilensülfonil)oksimin elektrofilik aminasyonu ile anilin sentezi.....	19
Şekil 3.1 İnert atmosfer düzeneği.....	22
Şekil 3.2 Grignard reaktiflerinin hazırlanma düzeneği.....	22
Şekil 3.3 Aminasyon reaktifinin reaksiyon balonuna alınması.....	22
Şekil 3.4 Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği.....	23
Şekil 5.1 Arilbakır ve bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin ketoksimlerle ligand katalizli elektrofilik aminasyonu.....	63

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Dibromomagnezyum triarilkuprat reaktiflerinin I ile aminasyonu.....	37
Çizelge 4.2 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin I ile P(<i>n</i> -Bu) ₃ katalizli aminasyonu.....	39
Çizelge 4.3 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin I ile PPh ₃ katalizli aminasyonu.....	41
Çizelge 4. 4 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin I ile NPh ₃ katalizli aminasyonu.....	42
Çizelge 4.5 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin I ile P(OEt) ₃ katalizli aminasyonu.....	43
Çizelge 4. 6 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin I ile Ph ₃ PO katalizli aminasyonu.....	44
Çizelge 4.7 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin I ile PS(Ph) ₃ katalizli aminasyonu.....	46
Çizelge 4.8 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin I ile Me ₂ S katalizli aminasyonu.....	45
Çizelge 4.9 Mono-Organilbakır reaktiflerinin I ile PPh ₃ katalizli aminasyonu.....	48
Çizelge 4.10 Mono-Organilbakır reaktiflerinin I ile P(<i>n</i> -Bu) ₃ katalizli aminasyonu.....	49
Çizelge 4.11 Mono-Arilbakır reaktiflerinin I ile NPh ₃ katalizli aminasyonu.....	50
Çizelge 4.12 Mono- Arilbakır reaktiflerinin I ile P(OEt) ₃ katalizli aminasyonu.....	51
Çizelge 4.13 Mono-Arilbakır reaktiflerinin I ile Ph ₃ PO katalizli aminasyonu.....	52
Çizelge 4.14 Mono-Arilbakır reaktiflerinin I ile PS(Ph) ₃ katalizli aminasyonu.....	53
Çizelge 4.15 Mono-Arilbakır reaktiflerinin I ile Me ₂ S katalizli aminasyonu.....	53
Çizelge 4.16 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin II ile ligand katalizli aminasyonu.....	55
Çizelge 4.17 Mono-Arilbakır reaktiflerinin II ile ligand katalizli aminasyonu.....	56

1.GİRİŞ

Bu tezin amacı, IB grubu organometalik reaktifleri olan organobakır, düşük mertebeden homokupratlar ve yüksek mertebeden homokupratların ketoksimler ile reaksiyonlarının incelenmesi ve böylece geniş bir kullanım alanına sahip bir bileşik sınıfı olan primer aminler için yararlı ve kolay uygulanabilir yöntemler geliştirmektir (Şekil 1.1).



M : Cu, 1/2 CuMgBr, 1/3 Cu(MgBr)₂

R : Aril, fonksiyonlu grup içeren aril, Alkil, benzil, sikloalkil

-NH₂⁺: Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil) oksim, aseton oksim O-tosilat

? : sıcaklık, ortak çözücü, çözücü, katalizör... gibi parametreler.

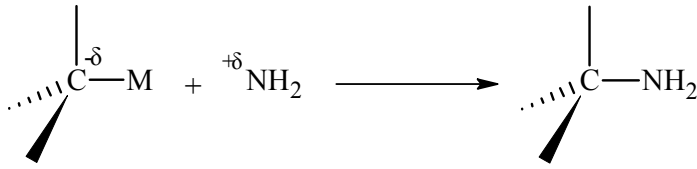
Şekil 1.1 Mono-organobakır ve homokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu

Aminler, organik sentezde, tarım kimyasında, doğal ürünler kimyasında ve endüstriyel materyal hazırlanmasında kullanılan önemli bir bileşik sınıfıdır. Örneğin arilamino grubu ilaçlarda (Lednicher 1998), pestisidlerde (Belan vd. 2001) , boyalarda (Gaile vd. 2000), luminoforlarda (Krasovitskii vd. 2002) ve lazer ve elektronik materyallerinde (Lehn 1995), tarım kimyasında ve doğal ürünlerde önemli bir yapı taşıdır. Ayrıca aril aminler; diazolama, nükleofilik süstitüsyon ve kondensasyon reaksiyonları ile bir çok önemli organik bileşiğin, elde edilmesinde önemli çıkış maddeleridir (Krasovitskii ve Afanasiadi 2002).

Aromatik bileşiklerin aminasyonu kolay bir işlem değildir. Bu işlemlerin gerçekleşmesi için pahalı ve hazırlanması zor katalizörlerin kullanılması gereklidir. Bu nedenle bir yapıda C-N bağının oluşturulması için yararlı yöntemlerin geliştirilmesi veya var olan yöntemlerinin geliştirilerek daha yararlı hale getirilmesi oldukça önemli bir işlemdir

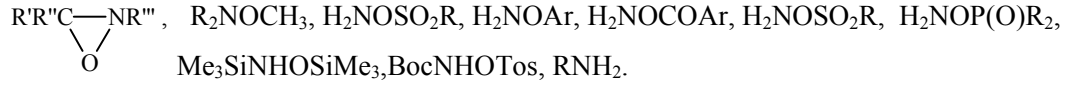
Amin sentezi için geliştirilen modern yöntemler arasında, kolay bulunabilen ve fonksiyonlu grupları da tolere edebilen bir organometalik reaktifin elektrofilik aminasyonu yöntemi, organik sentezde önemli bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (Kienle vd. 2007).

Elektrofilik azotun nükleofilik karbon ile etkileşmesine dayanan elektrofilik aminasyon, hem aminlerin hazırlanması için hem de bir organik yapıda C-N bağı oluşturmak için uygun ve kullanışlı bir yöntemdir. Bu yöntemde nükleofilik karbon bir organometalik bileşiktir ve elektrofilik aminasyon reaktifinin elektrofilik azot atomu ile etkileşir. Elektrofilik aminasyon reaktifi olarak sp^2 azotu içeren veya sp^3 azotu içeren çeşitli reaktifler geliştirilmiştir (Şekil 1.2).



M : Li, MgX, Cu, 1/2 Cu, Cu(CN)MgBr, 1/2 Cu(CN)(MgBr)₂, ZnX, 1/2 Zn, 1/3 ZnMgX

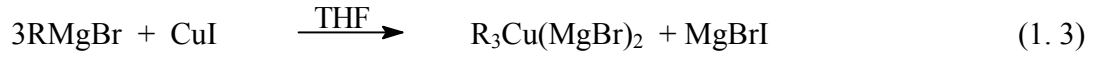
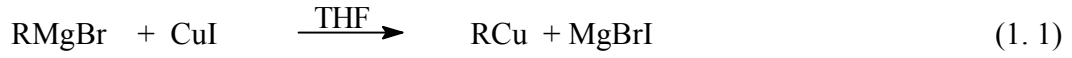
${}^{\delta+}\text{NH}_2$: sp^3 - N içeren reaktifler : H_2NX (X: Cl, Br), RNHCl , R_2NCl , RNCl_2 , H_2NOR , RNHOCH_3 ,



sp^2 -N içeren reaktifler: $\text{R}^1\text{HC}=\text{NOR}^2$, $\text{R}^1_2\text{C}=\text{NOR}^2$, $\text{R}^1_2\text{C}=\text{NOSO}_2\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{OOCN}=\text{NCOOR}^2$, $\text{ROOCN}=\text{NTos}$, $\text{FG-Ar-N}=\text{N-Tos}$, ArN_2X (X: Cl, BF₄), RN_3 , $\text{PhI}=\text{N-Tos}$.

Şekil 1.2 Elektrofilik aminasyon

Bu çalışmada, organobakır reaktifi olarak kullanılan; organilbakır (1.1), bromomagnezyum diorganilkuprat (1.2) ve dibromomagnezyum triorganilkuprat (1.3) tuz-buz banyosunda 1 mmol CuI'ün THF'deki çözeltisine sırasıyla, 1, 2 ve 3 mmol organilmagnezyum bromür ilavesiyle hazırlanmıştır.



Aminasyon reaktifi olarak sp^2 azotu içermekle beraber azot üzerinden yerdeğiştirme ile reaksiyon veren aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim **I** ve aseton oksim O-tosilat **II** kullanılmıştır. **I** ve **II** higroskopik olmayan ve uzun süre bozunmadan saklanabilen katılardır.

Tez kapsamında organilbakır, bromomagnezyum diorganilkuprat ve dibromomagnezyum triorganilkupratların aminasyonları denenmiştir. Ancak organilbakır ve bromomagnezyum diorganilkupratların elektrofilik aminasyonlarının yüksek verimle sonuçlanması, buna karşılık yüksek mertebeden bir homokuprat olan dibromomagnezyum triorganilkupratın aminleri daha düşük verimle vermesi nedeniyle ilk iki tür organobakır reaktifinin elektrofilik aminasyonları üzerinde durulmuştur. Yapılan ön çalışmalar sonucunda alkil, sikloalkil ve benzil-bakır reaktiflerinin aminasyon reaksiyonunu vermemeleri nedeniyle arilbakır ve bromomagnezyum diarilkupratların **I** ve **II** ile reaksiyonları üzerinde durulmuştur.

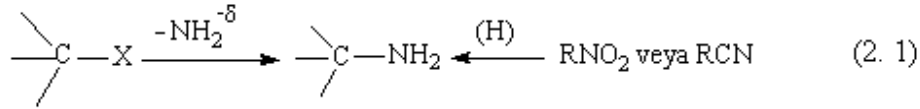
Yapılan ayrıntılı çalışmalar sonucunda, oda sıcaklığında tek balonda yürüyen, kısa sürede aril aminleri yüksek verimlerle veren, kolay uygulanabilir ligand katalizli bir aminasyon yöntemi geliştirilmiştir. Ligand olarak, dimetilsülfür (Me_2S), tri-*n*-butilfosfin (*n*- Bu_3P), trietilfosfit ($\text{P}(\text{OEt})_3$), trifenilamin (Ph_3N), trifenilfosfinoksit (Ph_3PO), trifenilfosfinsülfür (Ph_3PS) ve trifenilfosfin (Ph_3P) kullanılmıştır.

Bütün reaksiyonlar argon atmosferi altında ve organometalik reaktiflerle çalışmak için geliştirilen teknikler uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon ürünleri, benzamit türevlerine dönüştürülerek ortamdan ayrılıp saflaştırılmışlardır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Aminler endüstriyel önemi olan bileşik ve malzemelerin hazırlanmasında kullanılan önemli bir organik bileşik sınıfı olduklarından sentezleri için daha uygulanabilir ve yüksek verimli yöntemlerin geliştirilmesi konusunda sürekli olarak yeni çalışmalar yapılmaktadır (Kienle vd. 2007).

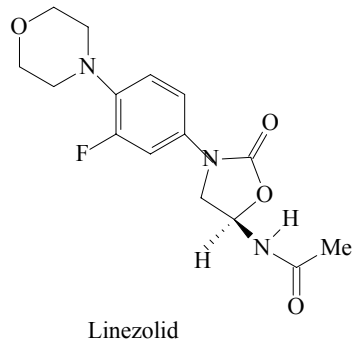
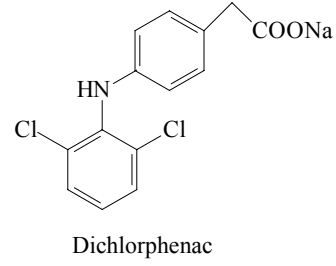
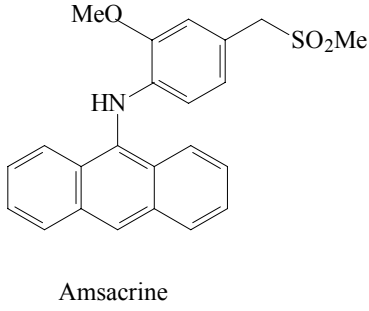
Aminlerin hazırlanmasında kullanılan klasik yöntemler; karşılık gelen nitro veya siyano bileşiklerinin indirgenmesi (Kabalka 1991, Mitsunobu 1991) veya daha çok kullanılan nükleofilik azot atomunun elektrofilik karbon atomuyla etkileşmesine dayanan nükleofilik reaksiyonlardır (Bishop 1991) (2.1). Ancak özellikle fonksiyonlu grup içeren aminlerin hazırlanması istendiğinde, elektrofilik çıkış maddelerinin hazırlanması zorluğunun yanısıra



ağır reaksiyon şartları da gerektirmesi nedeniyle nükleofilik aminasyon yöntemi kullanışlı değildir. Aromatik bileşiklerin direkt aminasyonu organik sentezde kolay olmayan bir işlemdir.

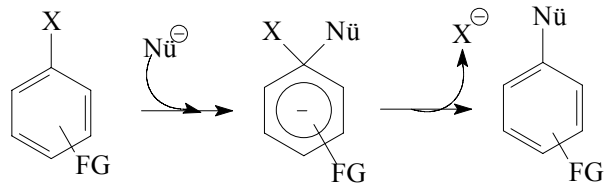
Aromatik aminler, birçok biyolojik aktif bileşikte önemli bir yapısal gruptur. Örneğin yumurtalık kanseri ve löseminin tedavisinde kullanılan topoferaz inhibitörü Amsacrin (Denny vd. 1982), Novartis firması tarafından çıkarılan ve antienflamatuar özellik gösteren Dichlorphenac ve bir antibakteriyal olan Linezolid (Barbachyn vd. 2003) anilin grubu içerirler (Şekil 2.1).

Bu yapısal grup diğer modern ilaçlarda da sıklıkla yer alır. Buna göre anilin türevlerinin sentezi için etkili ve kolay uygulanabilir yöntemlerin geliştirilmesi önemli ve literatürde üzerinde sık çalışılan bir konudur.



Şekil 2.1 Anilin grubu içeren ilaçlar.

Aromatik aminlerin sentezi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Klasik yöntemler, genellikle nükleofilik yerdeğiştirmeye dayanan yöntemlerdir. Aromatik nükleofilik yerdeğiştirmede, azot bir nükleofil olarak etki eder ve genellikle bir halojen ayrılan grup olarak davranır. Aynı zamanda yapıda, ayrılan gruba göre *orto*-, veya *para*- konumunda; karbonil, siyanür veya nitro grubu gibi negatif yükü delokalize ederek yerdeğiştirmeyi kolaylaştıran bir grup bulunur (Şekil 2.2).



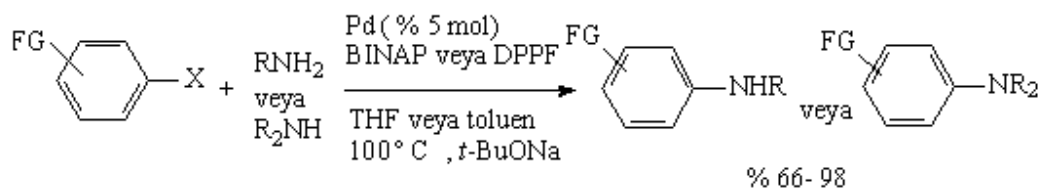
X: Halojen
FG: -CN, -NO₂ vb.

Şekil 2.2 Aromatik nükleofilik yerdeğiştirme.

Nükleofilik yerdeğiştirme yönteminin dezavantajları řu şekilde sıralanabilir:

1. Aromatik nükleofilik yerdeğiştirme, etkin koşullar gerektiren bir yöntemdir.
2. Yapıda bulunması gereken elektron çekici gruplar da yöntemin uygulanabilirliğini sınırlar. Çünkü sentezlenmek istenen aminin yapısında bu gruplara ihtiyaç yoksa, bu grupların uzaklaştırılması için ayrıca bazı reaksiyonların yürütülmesi gerekir. Bu durum, fonksiyonlu grup içeren aminlerin sentezinde önemli bir sorun olarak ortaya çıkar.
3. Bu yöntemde meta süstitüe gruplar halkayı aktive etmez ve bu durum sorunlara neden olur.
4. Bu yöntemde elektronca zengin arenler kullanılamaz ve elektron salıcı grup içeren aminlerin sentezi bir problem olarak karşımıza çıkar.

Aromatik aminlerin sentezi için geliştirilen geçiş metali katalizli yöntemlerden Buchwald-Hartwig yöntemi, literatürde yer alan önemli bir yöntemdir. Bu konudaki ilk çalışmalar, 1996'da yayınlanan (Buchwald vd. 1996, Driver ve Hartwig 1996) ve katalizör olarak bis-fosfin paladyum komplekslerinin kullanıldığı çalışmalardır (şekil 2.3).



X : Br, I

FG : -OMe, -Me, PhCO-, -CN, -COOt-Bu

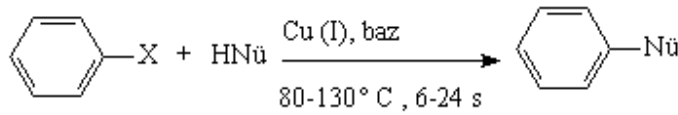
R : Ar, Alkil

şekil 2.3 Palladyum katalizli aromatik C-N bağı oluşumu

Buchwald ve Hartwig tarafından yapılan ilk çalışmalardan bu yana, yöntemin uygulanabilirliğini artırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılarak yayınlanmıştır (Parrish ve Buchwald 2001, Zim ve Buchwald 2003, Hill vd. 2006, Sheng ve Hartwig 2008).

Buchwald-Hartwig yöntemi, literatürde çok çalışılan bir yöntem olmakla beraber, yöntemde kullanılan paladyumun pahalı oluşu, hazırlanması zor ve maliyeti yüksek hassas ligandların kullanımını gerektirmesi yöntemin dezavantajlarından (Buchwald vd. 2006).

Aminlerin bakır katalizli arillenmesi konusundaki ilk çalışma geçtiğimiz yüzyılda Ullman tarafından yapılmıştır (Şekil 2. 4) (Ullmann 1903,1904).



X: I, Br

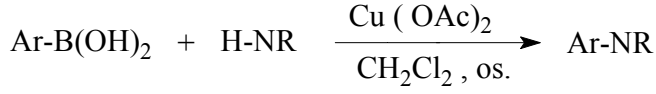
HNü: RNH₂, RR'NH, RCONH

Şekil 2.4 Cu-katalizli aromatik C-N bağı oluşumu

Reaksiyon için yüksek sıcaklık, oldukça uzun bir reaksiyon süresi, güçlü bazlar ve stokiometrik miktarda bakır veya bakır tuzu kullanılması gerekliliği yöntemin kullanım alanını sınırlandırmaktadır.

Ullmann reaksiyonunun daha ılıman koşullarda yürümesini sağlamak ve dolayısıyla daha uygulanabilir hale getirmek için günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır (Kwong vd. 2002, Chen vd. 2006, Wolf vd. 2006, Pan vd. 2007, Wu ve Wang 2008) .

Aril borikasitlerin N-H bağı içeren bakır katalizli eşleşmeleri, Chan ve Lam'ın grupları tarafından yayınlanmıştır. Bu nedenle yöntem, literatürde Chan-Lam eşleşmesi olarak anılmaktadır (Şekil 2.5) (Chan vd. 1998, Lam vd. 1998) .



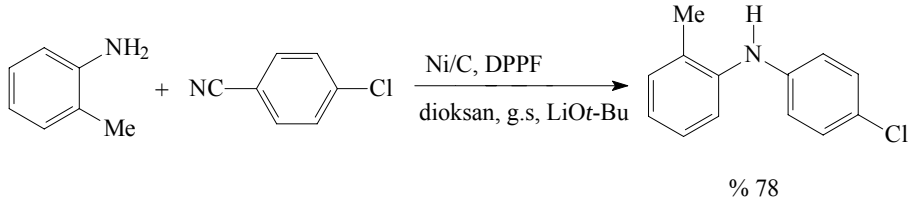
Ar: Ph, CH₃CO-Ph, NO₂-Ph, CF₃-Ph, Me-Ph, MeO-Ph, Piridin

HNR: Aminler, amitler, karbamatlar, üreler, sülfonamidler, anilinler.

Şekil 2.5 Chan-Lam eşleşmesiyle aromatik C-N bağı oluşturulması.

Günümüze kadar yöntemin uygulanabilirliğini artırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (Quach ve Batey 2003, Kantam vd. 2006, Sreedhar vd. 2008).

Literatürde C-N bağı oluşumu için geliştirilen diğer bir yöntem ise nikel katalizli eşleşme reaksiyonudur. Aril klorürlerin paladyum katalizli eşleşmesi için pahalı, özel katalizörlerin kullanılması gerekir iken nikel katalizli eşleşmelerinde ise bu tür ligandlara gerek kalmadan reaksiyon yürür (Cramer ve Coulson 1975, Wolfe ve Buchwald 1997, Desmartes vd. 2001). Lipshutz ve Ueda (2000) grubu, C-C, C-N ve C-H bağı oluşumu için oldukça etkin ve endüstriyel kullanımı olan bir katalizör geliştirmişlerdir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 Aril klorürlerin aminlerle nikel katalizli eşleşmesi.

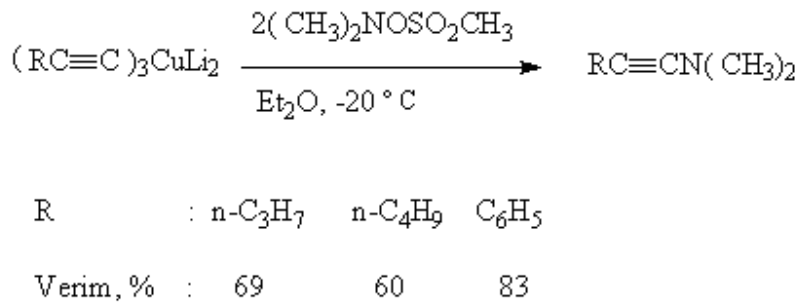
Bu yöntemin Buchwald-Hartwig yöntemine göre üstünlüğü; aril klorürlerin palladyum katalizli eşleşmeleri için özel ligandların kullanılması gerekirken, Ni⁰'ın aril klorürlere, pahalı ve özel ligandlara gerek kalmadan kolayca bağlanabilmesidir.

Geliştirilen modern yöntemler arasında elektrofilik aminasyon, aromatik halkanın doğrudan aminasyonunu sağlayan önemli bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Karbanyonların elektrofilik aminasyonu için çeşitli aminasyon reaktifleri ve yöntemler geliştirilmiştir.

Günümüze kadar kullanılan bazı aminasyon reaktifleri; *N*-haloaminler, *O*-süstitüe hidroksilaminler, *N,O*-bis(trimetilsilil)-hidroksilamin, *N*-süstitüe oksaziridinler, 1-kloro-1-nitrozosikloheksan, aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 4,4'-bis(triflorometil)benzofenon *O*-metilsülfoniloksim, bis(2,2,2-trikloroetil) azodikarboksilat, lityum t-bütil *N*-tosiloksikarbamat, seryum amonyum nitrat/sodyum azotür, ve dietil *N*-anisiliminomalonat.

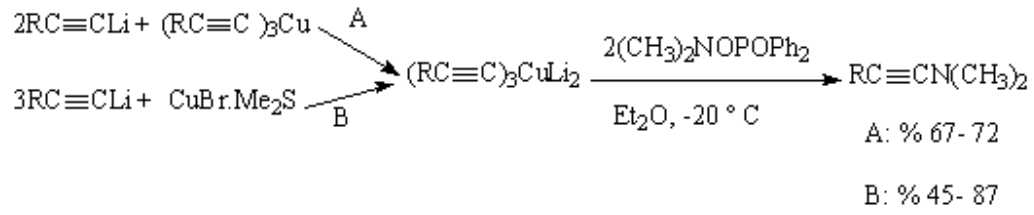
Mono-organobakır, homokupratlar ve heterokupratların elektrofilik aminasyonu için günümüze kadar genellikle sp^3 -azotu içeren aminasyon reaktifleri kullanılmıştır (Erdik ve Ay 1989).

Dilityum tri(1-alkinil)kupratların *N,N*-dimetil-*O*-(metilsülfonil)hidroksilamin ile aminasyonu Boche ve arkadaşları tarafından çalışılmış (Boche vd. 1983) ve *N,N*-dimetil 1-alkinil aminler iyi-yüksek verimlerle elde edilmişlerdir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Dilityum tri(1-alkinil)kupratların *N,N*-dimetil-*O*-(metilsülfonil)hidroksilamin ile aminasyonu

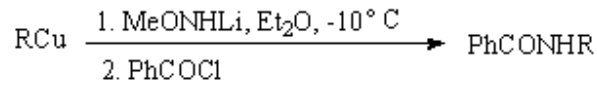
Aynı çalışma kapsamında, *N,N*-dimetil-*O*-(difenilfosfinil)hidroksilaminin de 1-alkinilkupratlarla aynı derecede başarılı sonuç verdiği gözlenmiştir (Şekil 2.8).



R : n-C₃H₇, n-C₄H₉, C₆H₅, n-C₆H₁₃, s-C₆H₁₁, C₆H₅S

Şekil 2.8 Dilyum tri(1-alkinil)kupratların N,N-dimetil-O-(difenilfosfinil)hidroksilamin ile aminasyonu

Beak ve Selling, *sekonder*-butilbakır ve fenil bakırın *N*-lityum *O*-metilhidroksilamin (Beak reaktifi) ile aminasyonlarını çalışmış ve karşılık gelen aminleri sırasıyla, %58 ve %83 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.9).



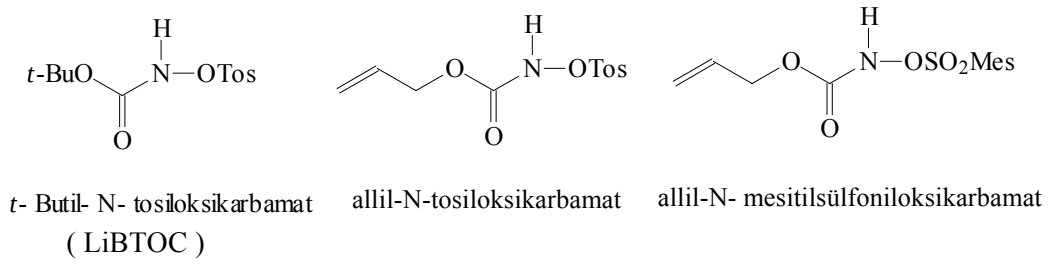
R : s-Bu, Ph

Verim : 58 , 83

RCu / MeONHLi : 1/1

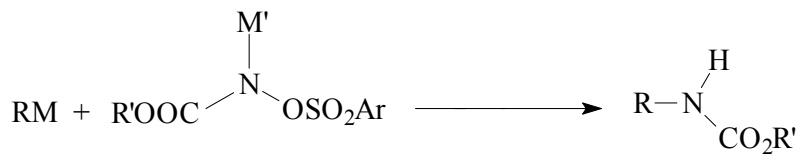
Şekil 2.9 *Sekonder*-butilbakır ve fenil bakırın *N*-lityum *O*-metilhidroksilamin ile aminasyonları

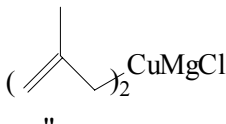
Genet ve Greck (1997), aril ve heteroarilbakır reaktifleri ve diorganilkupratların, *N*-arilsülfoniloksikarbamatlar ile elektrofilik aminasyonları incelemişlerdir. Karbamatlar (Şekil 2.10), 1 mol eşdeğer *n*-BuLi veya EtMgBr ile etkileştirilerek Li veya MgBr türevleri haline dönüştürülerek kullanılmıştır.



Şekil 2.10 N-Arilsüfoniloksikarbamat türevleri

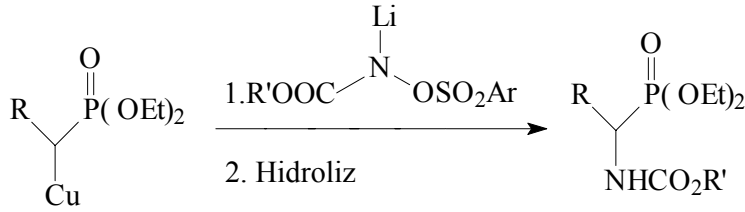
Diorganilkuprat, arilbakır ve heteroarilbakırların yukarıda verilen karbamatların metallenmiş türevleri ile aminasyonları düşük-iyi verimlerle sonuçlanmıştır. Karbamatların, MgCl ile metallendiklerinde, aminleri daha yüksek verimle verdikleri gözlenmiştir (Şekil 2.11).



<u>RM</u>	<u>R'</u>	<u>M'</u>	<u>Ar</u>	<u>Verim , %</u>
s-Bu ₂ CuLi	<i>t</i> -Bu	Li	<i>p</i> -Tol	32
s-Bu ₂ CuLi	<i>t</i> -Bu	MgCl	"	57
	<i>t</i> -Bu	Li	<i>p</i> -Tol	66
"	"	MgCl	"	72
PhCu	"	Li	"	40
PhCu	alil	"	"	51
PhCu	"	"	Mes	51
2- anisilCu	<i>t</i> -Bu	"	<i>p</i> -Tol	73
4- anisilCu	allil	"	"	68
2- piridilCu	<i>t</i> -Bu	"	"	53
2- tiyenilCu	"	"	"	52
1- naftilCu	allil	"	"	57

Şekil 2.11 Mono-organobakır ve diorganilkupratların metal karbamatlarla elektrofilik aminasyonları

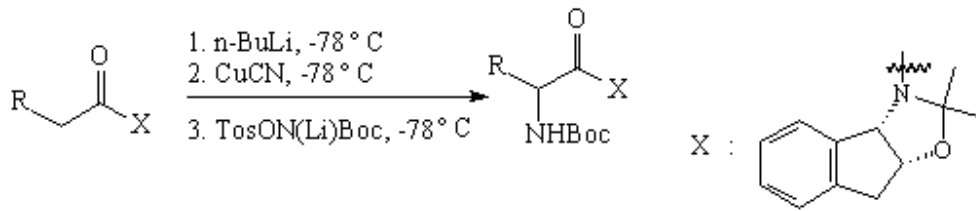
Aynı grup (Genet vd. 1991) bu aminasyon reaktiflerini kullanılarak α -kuprofosfonatların (bakır fosfonik esterleri) elektrofilik aminasyonlarını yürütmüştür (Şekil 2.12).



<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>Ar</u>	<u>Verim, %</u>
CH ₃	<i>t</i> -Bu	<i>p</i> -Tol	80
CH ₃	allil	<i>p</i> -Tol	55
CH ₃	allil	Mes	55
Ph	<i>t</i> -Bu	<i>p</i> -Tol	50

Şekil 2.12 α -Kuprofosfonatların karbamatlarla elektrofilik aminasyonları

Kiral lityum organilsiyano kupratların LiBTOC ile aminasyonlarıyla (Zheng vd. 1997) α -amino asit türevleri, orta-iyi verimlerle ve yüksek diastereomerik fazlalıkla (df) elde edilmişlerdir (Şekil 2.13).



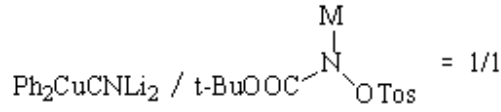
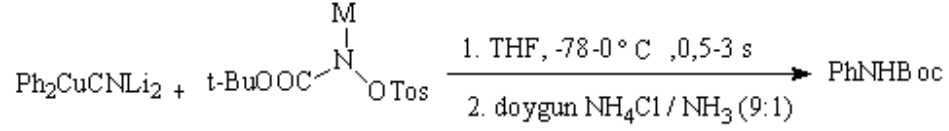
R : PhCH₂, Ph, CH₃, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, *i*-Pr

Verim, % : 77, 51, 63, 68, 72, 52, 67

df, % : > 99

Şekil 2.13 Organilsiyano kupratların LiBTOC ile aminasyonu ile α -amino asit türevi eldesi

Lityum *t*-butil-*N*-tosiloksikarbamat (LiBTOC) kullanılarak diorganilsiyanokupratların aminasyonu düşük verimle gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.14).



M : Li, MgBr

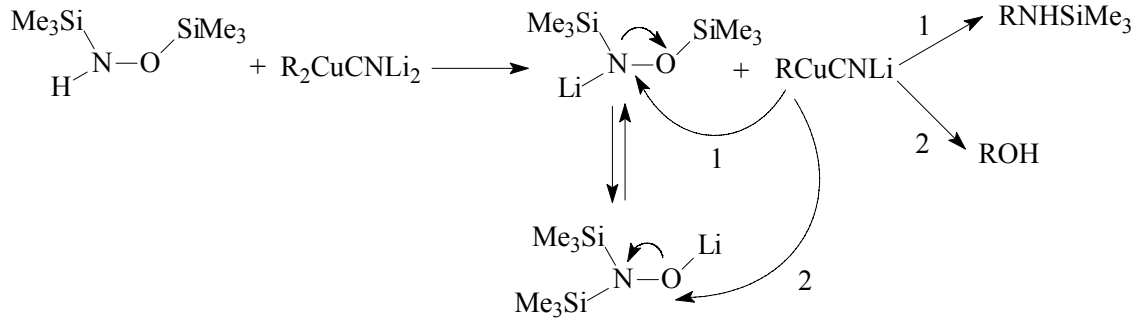
PhNHBoc, % : 35, 38

Şekil 2.14 Difenilsiyanokupratların LiBTOC ile elektrofilik aminasyonları

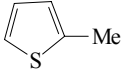
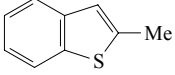
Dililyum diorganilsiyanokupratların *N,O*-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik reaksiyonları Casarini ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır (Şekil 2.15).

Yüksek mertebeden siyanokuprat, aminasyon reaktifi ile reaksiyona girdiğinde, ilk basamakta aminasyon reaktifi azot üzerinden lityumlanır. Siyanokuprattaki organil grubunun aril veya heteroaril olması durumunda bu lityumlanmış aminasyon reaktifi, azot üzerinden oluşan düşük mertebeden kuprata (RCuCNLi) koordine olur ve R grubu $-\text{OSiMe}_3$ ile yer değiştirerek karşılık gelen aminleri verir.

Ancak kuprattaki organik grup alkil olduğunda, azot üzerinden lityumlanmış aminasyon reaktifi, düşük mertebeden siyanokupratlarla etkileşmeden önce, oksijen üzerinden lityumlanmış türevine dönüşür ve bu iki tür arasında bir denge kurulur. Bu durumda, RCuCNLi 'nin etkileşebileceği iki merkez olur ve reaksiyon sonunda alkil aminlerin yanı sıra az miktarda da olsa karşılık gelen alkoller de oluşur.

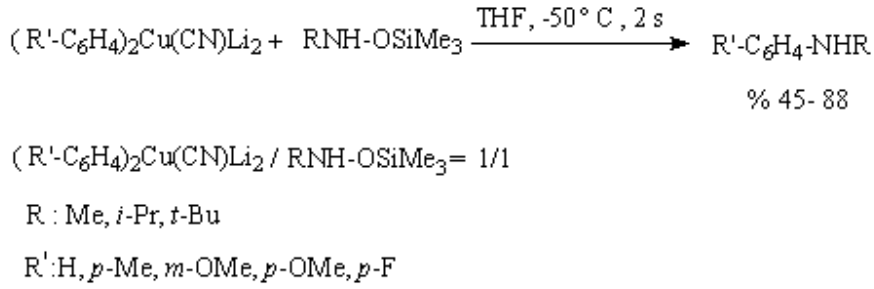


$\text{R}_2\text{CuCNLi} : \text{Me}_3\text{SiNHOSiMe}_3 = 1 : 1$

R	RNH₂ , %	ROH , %
C_6H_5-	90	-
$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$	70	-
	72	-
	58	-
	60	-
<i>n</i> - Bu	48	18
<i>s</i> - Bu	60	5
<i>t</i> - Bu	80	10

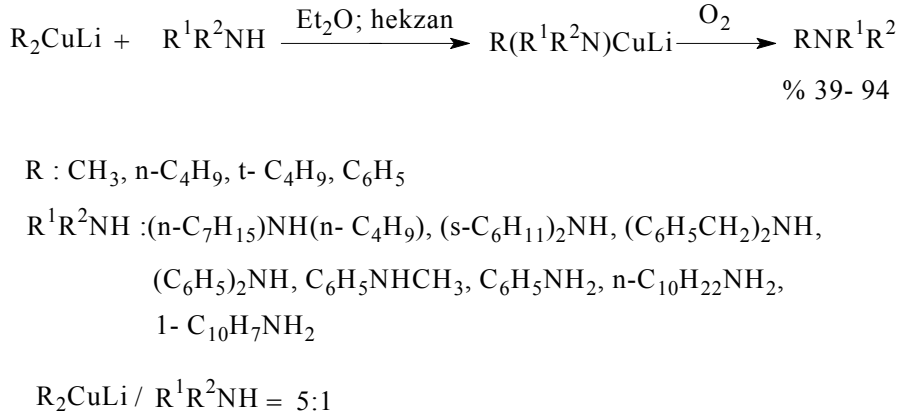
Şekil 2.15 Dilyum diorganilsyanokupratların N,O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik reaksiyonları

Bernardi ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada (1999) *N*-alkilamilaminler ve *N*-alkilheteroamilaminler kupratların *N*-alkilhidroksilaminlerle elektrofilik aminasyonuyla hazırlanmışlardır (Şekil 2.16).



Şekil 2.16 *N*-alkilhidroksilaminlerle kupratların elektrofilik aminasyonu

Lityum diorganilkupratların (Gillman reaktifleri), primer veya sekonder aminlerle yükseltgen eşleşmesi ile sekonder ve tersiyer aminler düşük-yüksek verimlerle elde edilmişlerdir (Şekil 2.17) (Yamamoto ve Maruoka 1980).

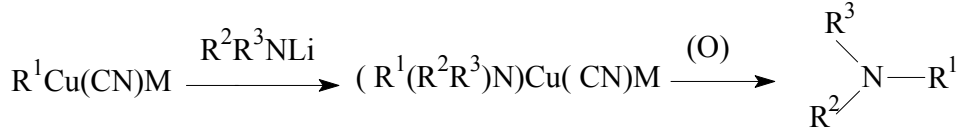


Şekil 2.17 Lityum dialkil kupratların yükseltgen eşleşmesi ile C-N bağı oluşumu

Reaksiyonda, lityum alkilamidobakır, 1 mol aminin 5 mol lityum dialkilkuprat ile etkileştirilmesiyle *in situ* olarak oluşturulmuş ve ardından reaksiyon karışımından oksijen geçirilmesiyle yükseltgenerek karşılık gelen sekonder veya tersiyer amin elde edilmiştir.

Lityum ve kloroçinko organilsiyanokupratların (Lipshutz reaktifleri) benzer reaksiyonları Ricci (2000) ve Dembech (1997) tarafından çalışılmıştır. (Şekil 2.18). Yükseltgeme aracı olarak; lityum siyanokupratlarla O₂ veya O₂/Cu(NO₃)₂, kloroçinko siyanokupratlarla, O₂/*o*-

C₆H₅(NO₂)₂ veya O₂ kullanılmış ve en yüksek amin veriminin, lityum organilsiyano kupratlar durumunda O₂/Cu(NO₃)₂ yükseltgeme sistemi ile, kloroçinko organilsiyano kupratlar durumunda ise O₂ /*o*-C₆H₅(NO₂)₂ elde edildiği gözlenmiştir.



M : Li, ZnCl

Li / O₂ ; % 2-60

R¹: alkil, aril, heteroaril, alkenil

Li / O₂ + Cu(NO₃)₂; % 52-76

R²: H, alkil, aril

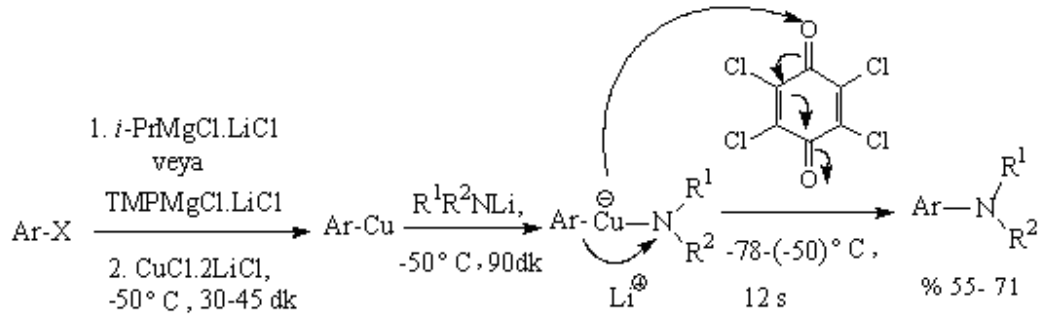
ZnCl / O₂ ; % 5-85

R³:alkil, aril, benzil

ZnCl / O₂ + *o*-C₆H₄(NO₂)₂; % 52- 76

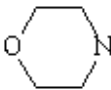
Şekil 2.18 Siyano kupratların sekonder aminlerle yükseltgen eşleşmesi

Knochel'in grubu, yükseltgen olarak kloranili kullanarak aril ve heteroarilbakır reaktifleri için benzer bir çalışma yürütmüş ve fonksiyonlu grup içeren tersiyer ve sekonder aminleri iyi verimlerle elde etmişlerdir (Şekil 2.19) (Knochel vd. 2007).



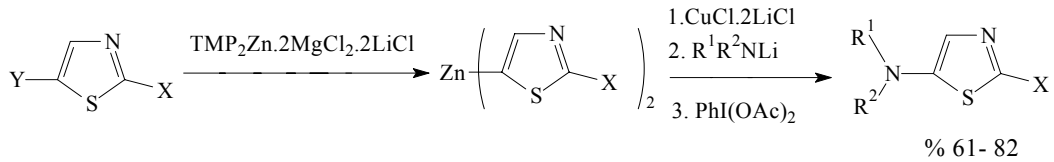
X: H, Br, I

Ar: *p*-CN-C₆H₄-, 2-Cl-4-CF₃-C₆H₄-, *o*-Me-C₆H₄-, *p*-Me-C₆H₄-,
p-OMe-C₆H₄-, *m*-I-C₆H₄-

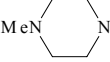
R¹R²N : C₂H₅(Ph)N, PhCH₂(Ph)N, 

Şekil 2.19 Kloranil kullanarak fonksiyonlu grup içeren tersiyer ve sekonder amin sentezi

Aynı grup bir başka çalışmasında (Knochel vd. 2009) hetero-aromatik çinko reaktiflerinden elde edilen hetero-aromatik bakır reaktiflerinin $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ile yükseltgen eşleşmesi için yükseltgen olarak $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ kullanmıştır (Şekil 2.20).

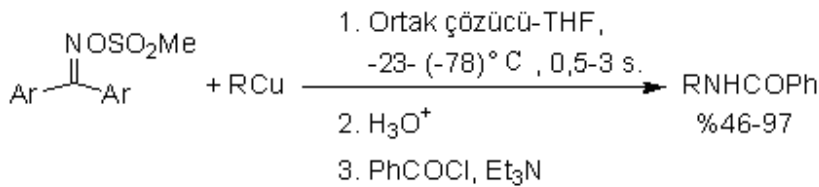


X, Y ; Br, Br ; Br, H ; PhS-, H ; Br, TMS

$\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$: Ph_2N , $(\text{SiMe}_3)_2\text{N}$, $(n\text{-Pr})_2\text{N}$, $\text{Ph}(\text{TBS})\text{N}$, , 

Şekil 2.20 Hetero-aromatik bileşiklerinin aminasyonu

Yapılan literatür araştırmasında, organobakır reaktiflerinin ketoksimlerle reaksiyonuna ait iki çalışmaya rastlanmıştır. Bunlardan biri Narasaka'nın grubu tarafından yayınlanan ve 4,4'-Bis(triflorometil)benzofenon O-metilsülfoniloksimin alkilbakır (Şekil 2.20) ve lityum din-butilkuprat (Şekil 2.21) ile reaksiyonunu içermektedir. Ancak monoorganilbakırlarla sadece alkilamin sentezi yapılmış, homokupratla ise başarı sağlanamamıştır. Üstelik reaksiyonlar için en az -23°C 'lik bir reaksiyon sıcaklığı gerekmektedir. Bu da reaksiyonun uygulanabilirliğini zorlaştıran bir koşuldur. Üstelik alkilbakır reaktiflerinin aminasyonunda aminleri yüksek verimle elde edebilmek için, bakır reaktifinin 5 kat mol oranında kanserojen etkisi olduğu bilinen HMPA kullanılması gerekmektedir.

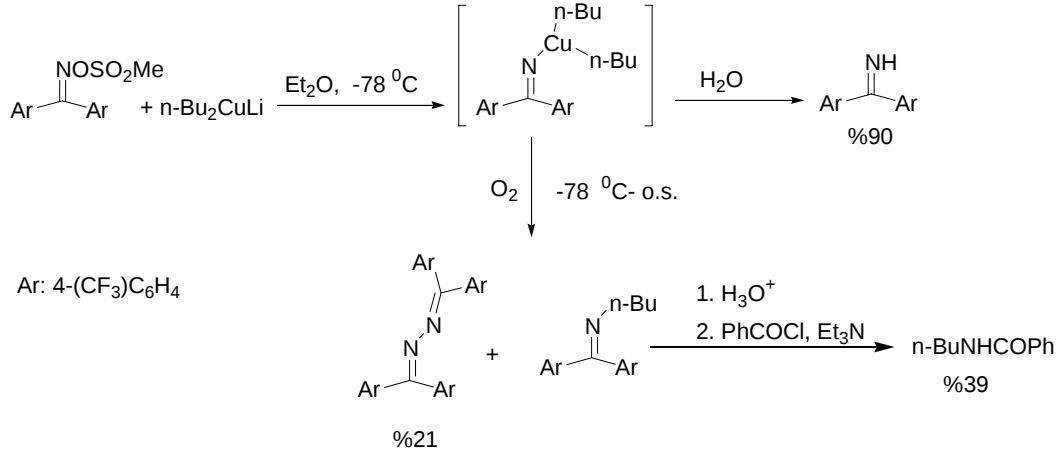


Ar: 4-(CF_3) C_6H_4

R: *n*-Bu, *s*-Bu, *t*-Bu

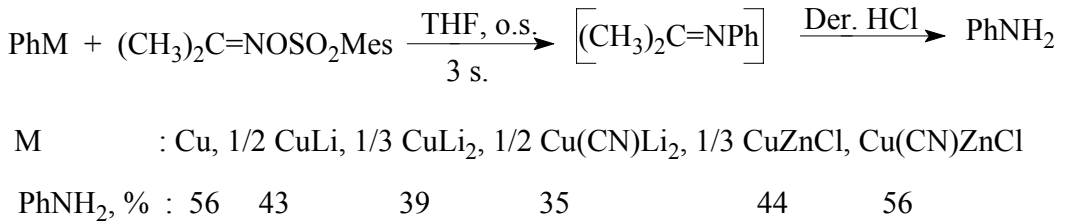
Katki maddesi: DMPU, TMEDA, HMPA

Şekil 2.21 Ketoksimlerin monoorganobakırla aminasyonu ile amin sentezi



Şekil 2.22 Ketoksimlerin homokupratlarla aminasyonu ile amin sentezi

Bir diğer çalışma ise 1999 da yayınlanan bir literatürde (Erdik ve Daşkapan) yer alan ve aseton O-(mesitilensülfonil)oksimin mono-organobakırlar ve lityum ve kloroçinko kuprat ve siyanokupratlarla reaksiyonu ile anilin eldesine yöneliktir ve verilen verimler gaz kromatografisi verimleridir (Şekil 2.23).



Şekil 2.23 Aseton O-(mesitilensülfonil)oksimin elektrofilik aminasyonu ile anilin sentezi

Geliştirilen yeni yöntemler arasında elektrofilik aminasyon, sadece aminlerin hazırlanmasını değil aynı zamanda bir organik yapıya amino grubunun sokularak biyolojik aktif bileşiklerin hazırlanmasını da sağladığı için özellikle önemli bir yöntemdir ve gittikçe artan ilgiye sahip bir araştırma konusudur (Erdik ve Ay 1989, Erdik 2004). Günümüze kadar organomagnezyum (Mulzer vd. 1991) ve organolityum (Boche 1995) bileşiklerinin aminasyonu konusunda bir çok çalışma yapılmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Genel Yöntemler

3.1.1 İnert atmosfer düzeneği ve işlemleri

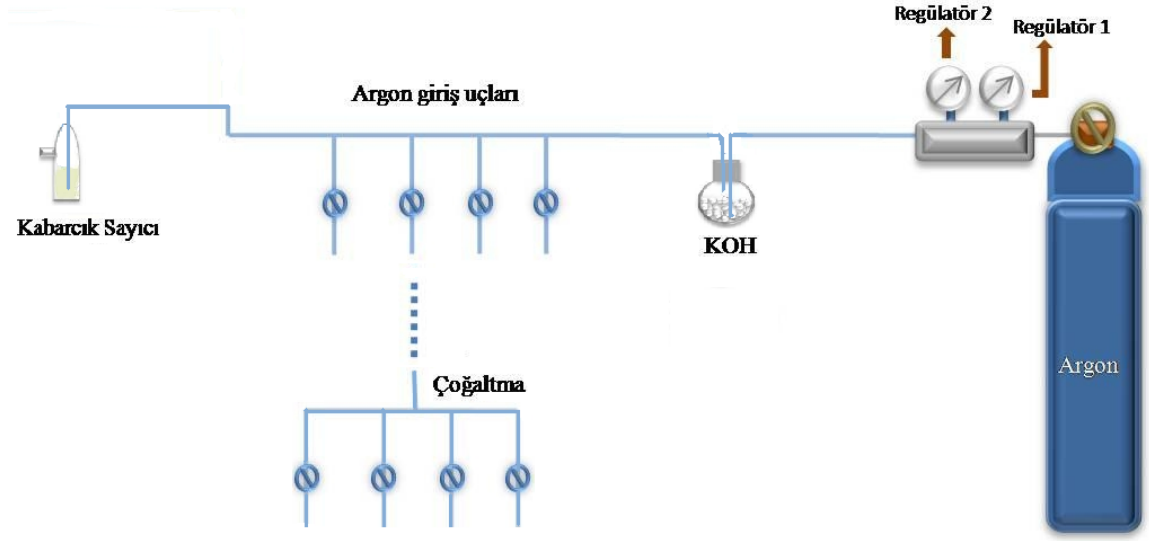
Organometalik bileşiklerin bütün reaksiyonları ve ilgili işlemleri, saf argon atmosferi altında ve organometalik bileşikler için geliştirilen standart teknikler kullanılarak yapılmıştır (Shriver 1969, Brown 1975, Leonard vd. 1996). Bu çalışmada kullanılan, bütün işlemlerin bir çalışma masası üzerinde yapılabildiği ve paralel işlemlerin bir arada yürütülebildiği bir inert atmosfer düzeneği (Kontes manifoldu, yeni adıyla spagetti borusu) Şekil 3.1’de gösterilmiştir.. Düzenek, aşağıdaki parçaların birbirine içinden gaz geçişi sağlayan tygon, PVC veya neopren hortum ile bağlanmasıyla kurulmuştur. Şekil 3.1’de gösterilen sistemdeki regülatör 1 argon tüpündeki basıncı gösteren basınç regülatörüdür, regülatör 2 ise sisteme giden argon basıncını ayarlayan basınç regülatörüdür. Sistemde regülatör 2 den geçen gaz öncelikle KOH bulunan balondan geçirilerek kurutulur. KOH dolu balondan çıkan gaz argon giriş uçlarına gelir. Gazın dağıtılmasını sağlayan uçların her birinde gazın istenildiği zaman açılıp kapanmasını sağlayan iki yollu musluklar bulunmaktadır. Gaz, bu muslukların uç kısmına bağlı, başında şırınga iğneleri bulunan tygon borular yardımıyla reaksiyon balonlarına taşınır. Bu uçların sayısı istenildiği kadar çoğaltılabilir. Ancak bu uçlardan birine, çok sayıda uç içeren ve “çoğaltma” olarak adlandırılan parçanın takılması daha pratik bir işlemdir ve çok sayıda deneyin aynı anda yapılmasına olanak verir. Pozitif argon basıncında çalışılacağı zaman, reaksiyon düzeneklerine takılan argon çıkış uçları alınır ve sistem düzeneğin sonunda bulunan ve içinde sıvı parafin bulunan kabarcık sayıcısına açılır.

Organometalik reaktifler için kullanılacak bütün cam malzemeler kullanılmadan önce argon akımında bir Bunsen beki alevinde ısıtılarak ve yine argon atmosferinde soğutulur kurutulmuşlardır. Sıvı maddeler, reaksiyon ortamına, kullanılmadan önce argon gazı ile

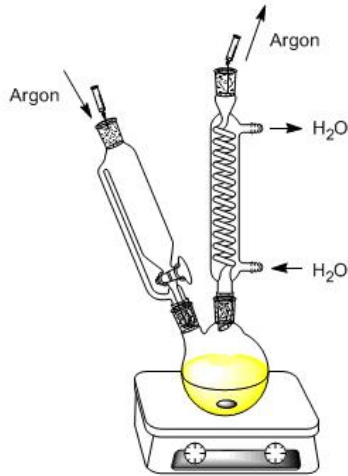
yıkılmış tek kullanımlık enjektörler kullanılarak katılmışlardır. Reaksiyon düzeneği olarak içinde teflon kaplı bir magnet bulunan, bir geri soğutucu ve bir damlatma hunisi takılmış, geri soğutucu veya damlatma hunisi kullanılmadığı durumlarda ağızları hava geçirmeyen lastik septumla kapatılmış iki ağızlı cam balonlar kullanılmıştır. Reaksiyonlar, cam balon, oda sıcaklığında bir magnetik karıştırıcı üzerinde tutularak, soğutmak gerektiğinde magnetik karıştırıcı üzerindeki soğutma banyosuna daldırılarak, ısıtmak gerektiğinde magnetik karıştırıcı üzerinde bulunan ve belirli sıcaklıkta sabit tutulan yağ banyosuna daldırılarak yürütülmüştür. Gerekli argon atmosferi, argon girişini ve çıkışını sağlayan iğnelerden birinin geri soğutucunun diğeri de damlatma hunisinin tepesinde bulunan septumlara sokularak, geri soğutucu ve damlatma hunisi kullanılmadığı durumlarda argon giriş-çıkışını sağlayan iğnelerin her biri iki ağızlı reaksiyon balonunun ayrı ağzına sokularak sağlanır (Şekil 3.2).

Organomagnezyum reaktifleri, taze hazırlanmış ve argon atmosferi altında buzdolabında muhafaza edilerek kısa sürede tüketilmişlerdir. Organoçinko bileşikleri her deneyin başında karşılık gelen organomagnezyum bileşiğinin THF’de çinko bromür ile transmetallenmesiyle hazırlanmış ve bekletilmeden kullanılmıştır. Susuz çözücüler ve sıvı reaktifler, argon atmosferi altında alevle kurutulmuş ve ağzı lastik septumla kapatılmış cam şişelerde, moleküler elek üzerinde ve argon atmosferinde, uzun süre, saflıkları değişmeden saklanmıştır.

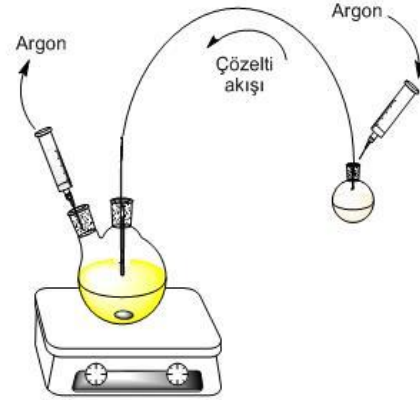
Her deneyde aminasyon reaktifi çözeltisi, bulunduğu kaptan reaksiyon balonuna kannula olarak adlandırılan paslanmaz çelik boru aracılığıyla ve argon gazı ile sürüklenerek aktarılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.1 İnert atmosfer düzeneği

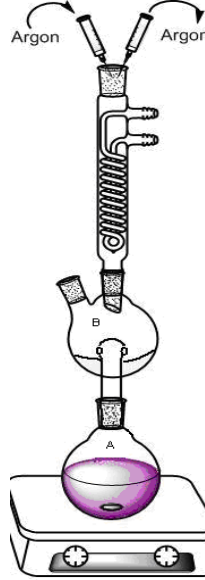


Şekil 3.2 Grignard reaktiflerinin hazırlanma düzeneği



Şekil 3.3 İnert atmosferde çözelti aktarma

3.1.2 Çözücülerin Kurutulması



Şekil 3.4 Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği

Tetrahidrofuran (THF), Şekil 3.4 de verilen düzeneğe argon atmosferi altında sodyum benzofenon ketil çözeltisinden damıtmıştır. A balonuna taze kesilmiş sodyum parçaları veya yeni çekilmiş sodyum teli, benzofenon ve THF koyulur ve geri soğutucu altında ısıtılır. THF buharlaşarak A balonundan B balonuna geçer. B balonunda toplanan THF seviyesi, A balonundan gelen THF'nin B balonuna girişini sağlayan deliklerin seviyesine gelince THF'nin fazlası A balonuna geri döner. Bu işlem A balonundaki çözeltinin rengi menekşe rengine dönene kadar devam ettirilir. Çözeltinin bu rengi THF'nin kuruduğunu gösterir. THF, B balonundan saklanacağı şişeye kannula aracılığıyla ve argon gazı ile sürüklenerek aktarılır.

3.1.3 Grignard Reaktiflerinin Derişiminin Bulunması

Hazırlanan Grignard reaktiflerinin derişimleri, biraz değiştirilmiş Watson ve Eastham yöntemi kullanılarak (Watson ve Eastham 1967) bulunmuştur. İndikatörlü titrasyon

çözeltisi, argon atmosferi altında alevle kurutulmuş bir balona 1,10-fenantrolin monohidrat (2.5 mmol, 0.5 g) ve 2-bütanol (0.473 mol; 35 g, 43.2 ml) konulup 456.8 ml ksilen (saf ve kuru) ile 500 ml'ye tamamlanarak hazırlanmıştır. Derişimi 2-bütanole göre 0.946 M dir. Bu çözelti, argon atmosferi altında alevle kurutulmuş şişede ve moleküler elek üzerinde muhafaza edilir. Derişim ölçülmesi için şırınga ile 1 ml reaktif çözeltisi, lastik septumla kapatılmış ve argon atmosferinde alevle kurutulmuş bir tüpe alınır. Tüpün ağzındaki septuma argon giriş-çıkışı sağlayan iğneler takıldıktan sonra bir şırıngaya alınan ayarlı çözelti ile titre edilir. Titrasyonda, organometalik reaktifin bulunuşunu gösteren kırmızı renk, reaktifin tamamen hidrolizi sonunda kaybolur. Titrasyon bittikten sonra Grignard reaktifinin derişimi, $M_1 \cdot V_1 = M_2 \cdot V_2$ bağıntısından bulunur.

3.1.4 Fiziksel sabitlerin ölçülmesi

Erime noktası ölçümleri Galen kamp marka kapiller erime noktası cihazında yapılmıştır.

3.1.5 Ayırma ve Saflaştırma Yöntemleri

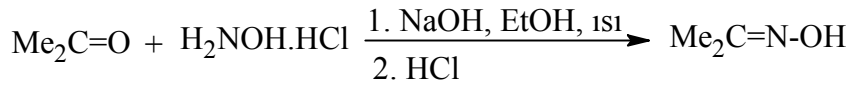
Ürünler reaksiyon sonunda benamid türevlerine dönüştürülerek reaksiyon karışımından ayrılmış ve etil alkol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

3.2 Çıkış Maddelerinin Hazırlanması

CuI (Aldrich) kullanılmadan önce Cu(II) tuzlarından kurtarılacak için saflaştırılmışlardır (Keller ve Wynocoff 1946). CuI havanda H₂SO₄ ile karıştırılır, H₂SO₃ ilave edilerek sinterleşmiş cam süzgeçten süzülür. Elde edilen CuI sırayla, asetik asit, su, aseton, susuz eterle yıkanır, toz edilir ve iki yollu musluklu bir adaptör taşıyan bir cam balona alınarak düşük basınçta (1 Torr) ve oda sıcaklığında bir gece kurutulur. Aynı basınçta, 90 °C' de 4 saat ısıtılır. Soğuduktan sonra balon azot gazı ile doldurulmuş, böylece CuI değişmeksizin uzun süre saklanmış ve kullanılmıştır.

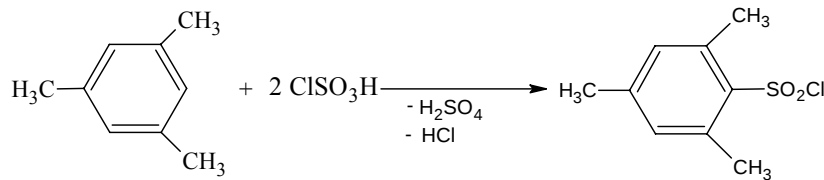
Aseton O-(2,4,6- trimetilfenilsülfonil)oksim I 'in hazırlanması

Aseton oksimin hazırlanması: Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim I hazırlanmasında kullanılan asetonoksim, verilen kaynak yöntem (Semon 1923, 1924) biraz değiştirilerek hazırlanmıştır.



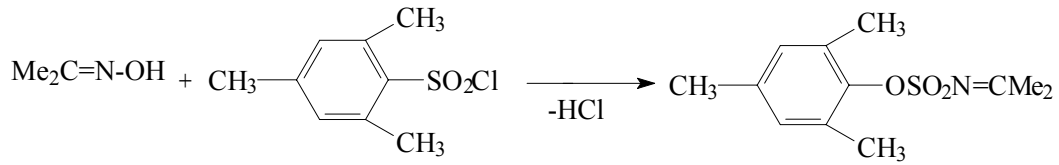
250 ml'lik bir balonda hidroksilamin hidroklorür (4.87 ml; 70 mmol, 7 ml su) çözeltisi hazırlanıp aseton-etanol (7.25 ml; 100 mmol, 50 ml EtOH) çözeltisi yavaş yavaş ilave edilmiştir. NaOH (7.48g; 187 mmol;10 ml su) çözeltisi damlatıldıktan sonra su banyosu üzerinde 2-2.5 saat ısıtılmış ve bir gece oda sıcaklığında karıştırılıp içinde 70 g buz – 75 ml su bulunan 400 ml'lik behere boşaltılarak 11 ml der. HCl ile asitlendirilmiştir (pH:5.5). Oluşan ürün 3x50 ml Et₂O ile ekstrakte edilip susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve Et₂O uzaklaştırıldıktan sonra kalan yağimsı ürün n-hekzandan kristallendirilmiştir (beyaz kristaller, 2.60 g; % 51, lit. e.n.: 60-61 °C, bulunan e.n.: 60 °C).

Mesitilensülfonil klorürün hazırlanması: Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim'in hazırlanmasında kullanılan diğer bir madde olan mesitilensülfonil klorür için verilen kaynak yöntemler (Clarke vd. 1941, Huntress ve Carten 1940, Huntress ve Autenrieth 1941) geliştirilerek uygulanmıştır.



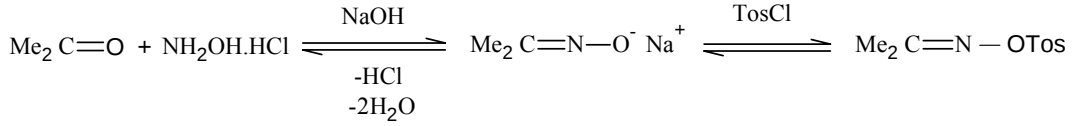
Çeker ocakta, damlatma hunisi ve geri soğutucu takılı 500 ml'lik iki ağızlı cam balona klorosülfonik asit (120 ml; 1.8 mol) koyulup buz banyosunda soğutularak, damlatma hunisindeki mesitilen (72 g; 83.4 ml; 0.6 mol) 2 saatte karıştırılarak damlatılmış ve karıştırmaya 1.5–2 saat devam edilmiş ve balon banyodan çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığında 1-1.5 saat daha karıştırılmıştır. Karışım, içinde 600–650 g kırılmış buz bulunan behere boşaltılmış ve oluşan çökelek tromptan süzülerek soğuk suyla yıkanmış (süzüntü CCl₄ ve/veya CHCl₃ ile ekstrakte edilirse, verim arttırılır) ve vakum desikatöründe kurutulmuştur. 110 g; %84; lit. e.n.:51-54 °C, bulunan e.n.:53 °C ; petrol eterinden (k.n.: 30-50°C) kristallendirildiğinde parlak kristaller elde edilmiştir (lit.e.n.:54-57°C bul. e.n.:56 °C).

Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksimin hazırlanması: Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, kaynak yönteme göre (Carpino 1960) aseton oksim ve mesitilen sülfonil klorürden hazırlanmıştır.



100 ml'lik bir balona aseton oksim(1 g; 13,70 mmol) ve trietilamin(1.9 ml) koyup buz banyosunda karıştırılarak DMF (4 ml) ilave edilmiş ve mesitilensülfonil klorür (3 g; 13,37 mmol) 2-3 dakikada parçalar halinde yavaşça katılmıştır. 10-15 dakika sonra oluşan koyu viskoz karışıma 50 ml su katılarak seyrelme sağlanmış, oluşan beyaz katı tromptan süzülerek ayrılmış ve desikatörde kurutulmuştur. Verim: 3,4g; % 97,5. Ürün, ılık benzende çözülmüş ve n-hekzan ilavesiyle beyaz kristaller elde edilmiştir. Saflığı ¹H-NMR ile doğrulanmıştır. (2,8 g; %80 verim; lit. e.n.: 95-96,5 °C, bulunan e.n.: 96° C; V max /cm⁻¹:2997, 2984, 2972, 2938, 1641, 1600, 1569, 1473, 1350, 1271, 1192, 1174, 1059, 870, 843, 787, 664, 588,544 ; δ_H: 1,904 (3H, Tek), 2,01 (3H, tek), 2,31 (3H,tek), 2,65(6H, tek), 6,98 (2H, tek)).

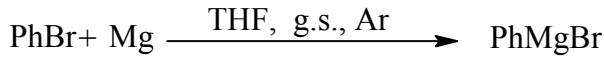
Aseton oksim O-tosilat II' in hazırlanması:



Verilen kaynak ve yöntemler birleştirilerek hazırlanmıştır (Oxley ve Short 1948, Grob 1964).

250 ml' lik tek ağızlı bir balona aseton (0.27 mol; 20 ml) ve 5 M NaOH (0.25 mol; 50 ml) çözeltisi alınıp üzerine hidroksil amin hidroklorür (0.1 mol; 7g) katıldıktan snra 10 dakika karıştırılmış ve 10°C' ye soğutulup *p*-toluen sülfoniklorür (0,09 mol; 17.15g) 10-12°C arasında yavaşça ilave edilmiştir. 1 saat karıştırma sonunda oluşan çökelek tromptan süzülüp suyla yıkanmış ve petrol eterinden kristallendirilerek (k.n: 40-60°C olan) saflaştırılmıştır, lit. e.n: 85-87°C, bulunan e.n.: 86 °C, verim: 20g (%98). Saflığı IR (KBr) ve ¹H-NMR ile doğrulanmıştır.(Vmax/ cm⁻¹: 2998, 2984, 2972, 2853, 1641, 1597, 1435, 1364, 1267,1190, 1176, 1095, 868, 839, 784, 670, 577, 556 ; δ_H: 1,93 (3H, tek), 1,98 (3H, tek), 2,45 (3H, tek), 7,3-7,4 (2H, çoklu), 7,85-7,87 (2H,çoklu). Kararsız olup havada kolay bozunmakta, azot atmosferinde 6 aydan fazla saklanabilmektedir.

Fenilmagnezyum bromürün hazırlanması: Fenilmagnezyum bromür, PhMgBr aşağıdaki yönteme (Gilman vd.1929) göre hazırlanmıştır.

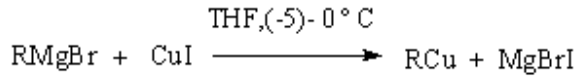


Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, bir geri soğutucu ve bir damlatma hunisi takılmış 250 ml' lik üç ağızlı cam balona, magnezyum rendesi (120 mmol; 2,88 g) ve 2-3 ml THF ilave edilip karıştırılmış ve THF argon atmosferinde kannulayla uzaklaştırılmıştır. Bu işlem 1-2 defa tekrarlandıktan sonra, magnezyum karıştırılarak bek aleviyle iyice kurutulmuştur. Böylece temizlenip kurutulmuş olan magnezyumun üzerine 0.5 ml brombenzen ilave edilmiş ve kaynama gözlenene kadar balon bek aleviyle ısıtıldıktan sonra soğumaya bırakılmıştır. Balon henüz ılık haldeyken damlatma hunisinden brombenzenin

THF’li çözeltisi (100 mmol;10.53 ml;100 ml THF) karıştırılarak damla damla ilave edilmiştir. 5-10 dakika içerisinde balonda bir ısınma ve reaksiyon çözeltisinde bir bulanmanın ardından reaksiyonun başladığı gözlenmiştir (reaksiyon başlamazsa, reaksiyon karışımında kaynama gözlenene kadar ısıtılır veya birkaç damla 1,2 - dibrom etan ilave edilebilir). Reaksiyon başladıktan sonra, brom benzenin THF’ li çözeltisi yaklaşık 1 saatte ilave edilmiş ve ilave bittikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1-2 saat daha karıştırılmıştır. Elde edilen fenilmagnezyum bromür çözeltisi, titre edilerek konsantrasyonu bulunduktan sonra, hazırlandığı balonda argon atmosferinde saklanmıştır.

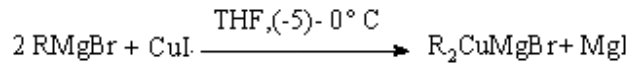
p-Tolilmagnezyum bromür (Elson vd.. 1988), *p*-metoksifenilmagnezyum bromür, *n*-hekzilmagnezyum bromür (Drager 1941), sikloheksilmagnezyum bromür (Lespieau ve Bourguet 1941) ve naftilmagnezyum bromür (Gilman vd. 1946) THF’ li çözeltileri halinde, benzil magnezyum bromür (Adkins vd. 1943) eterli çözeltisi halinde, fenilmagnezyum bromür’e benzer yöntemle hazırlanmıştır.

Mono-Organilbakır reaktiflerinin hazırlanması: Organilbakır reaktifi , RCu, aşağıdaki yönteme (Schlosser 1994) göre hazırlanmıştır.



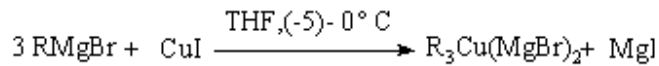
Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml’lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında CuI (2 mmol; 0,3810 g) koyulmuş ve nem kapma ihtimaline karşı balon bek alevi ile ısıtılarak bakır iyodür kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 4 ml THF ilave edilmiş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak (-5)-(0) °C’ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye organilmagnezyum bromürün THF’deki çözeltisi (2 mmol) (Naftilmagnezyum bromür olması durumunda eterli çözelti) damla damla katılır ve koyu sarı bir süspansiyon elde edilir.

Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktifinin hazırlanması: Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktifi, $R_2CuMgBr$, aşağıdaki yöntemle (Gilman vd. 1952) göre hazırlanmıştır.



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında CuI (1 mmol; 0,1905 g) koyulmuş ve balon bek alevi ile ısıtılarak bakır iyodür kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 4 ml THF ilave edilmiş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak $(-5)-(0)^\circ C$ 'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye fenilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (2 mmol) (Naftilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılır ve gri bir süspansiyon elde edilir.

Dibromomagnezyum triorganilkuprat reaktifinin hazırlanması: Bromomagnezyum triorganil kuprat reaktifi, $R_3Cu(MgBr)_2$, aşağıdaki yöntemle (Gilman vd. 1952) göre hazırlanmıştır.

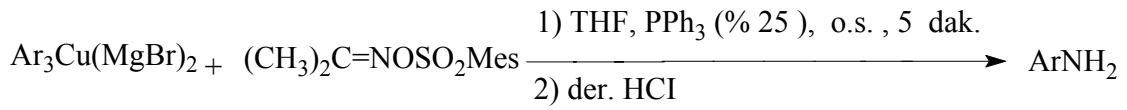


Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında CuI (1 mmol; 0,1905 g) koyulmuş ve balon bek alevi ile ısıtılarak bakır iyodür kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 4 ml THF ilave edilmiş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak $(-5)-(0)^\circ C$ 'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye fenilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (3 mmol) (Naftilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılır ve siyah bir süspansiyon elde edilir.

3.3 Homokupratlar ve Mono-Organobakır Reaktiflerinin Aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ligand Katalizli Aminasyonu

Reaksiyonların genel yapılışını göstermek üzere, aşağıda her bir organobakır reaktifi için birer örnek deney verilmiştir.

3.3.1 Dibromomagnezyum triorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile PPh₃ katalizli elektrofilik aminasyonu

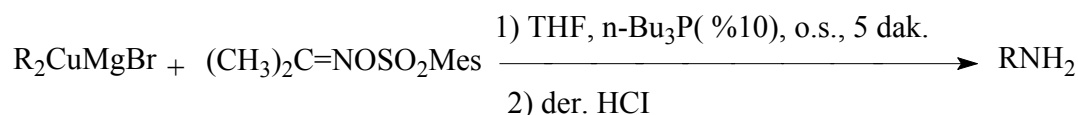


Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda dibromomagnezyum triorganilkuprat (3 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için 10 dak. bekletilmiştir. Oda sıcaklığına gelen siyah süspansiyon halindeki reaktife 0.25 mmol (0.1311 gr , % 25) PPh₃ (trifenilfosfin) ilave edilerek karıştırmaya 5 dakika daha devam edilmiştir. Bu çözeltiye **I** (1 mmol; 0.255 g)'in 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve siyah bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 5 dakika daha sürdürülmüş ve 5 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Hidroliz sonucunda elde edilen turuncu renkteki çözelti bir gece karıştırıldıktan sonra 2x100 ml eter ile ekstrakte edilerek organik safsızlıklar ayrılmıştır. Sulu faza yaklaşık 50 ml eter ilave edilmiş ve derişik NaOH ile bazikleştirilerek 3x100 ml eter ile ekstrakte edilmiştir. Toplanan eter fazları birleştirilmiş ve eter döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak reaksiyon ürünleri deriştirilmiştir. Ürünler bir miktar eter yardımıyla küçük bir behere alınmıştır. Ürün behere alındıktan sonra ortamdaki eter uzaklaştırılıp ürün üzerine 1-2 ml derişik NaOH ve karıştırılarak damla damla benzoil klorür (benzoil klorürün keskin kokusu hissedilene kadar) ilave edilerek ürün benzamit türevine dönüştürülerek ayrılmıştır. Ham ürün etil alkol veya etilalkol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

(PhCONHR, literatür e.n: 162-164 °C (R: C₆H₅), 158 °C (R: *p*-CH₃C₆H₄), 154-157 °C (R: *p*-CH₃OC₆H₄) , 180 °C (R: *p*-CH₃SC₆H₄), 120 °C (R: 3-Cl-C₆H₄), 149 °C (R: *s*-C₆H₁₁), 192 °C (R: 4-Cl-C₆H₄), 140 °C (R:(2,5-CH₃)₂-C₆H₄), 185 °C (R:4-F-C₆H₄), 160 °C (R: 1-C₁₀H₇), 105-106 °C (R: C₆H₅CH₂), 40 °C (R: *n*-C₆H₁₃).

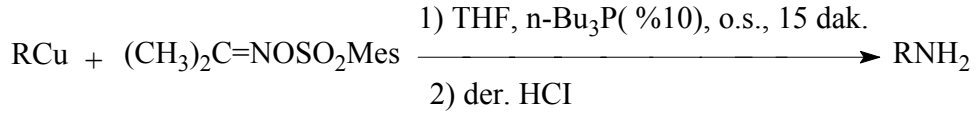
Bulunan e.n.;163 °C (R: C₆H₅), 158 °C (R: *p*-CH₃C₆H₄), 155 °C (R: *p*-CH₃OC₆H₄) , 180 °C (R: *p*-CH₃SC₆H₄), 120 °C (R: 3-Cl-C₆H₄), 149 °C (R: *s*-C₆H₁₁), 192 °C (R: 4-Cl-C₆H₄), 140 °C (R:(2,5-CH₃)₂-C₆H₄), 185 °C (R:4-F-C₆H₄), 160 °C (R: 1-C₁₀H₇), 105-106 °C (R: C₆H₅CH₂), 40 °C (R: *n*-C₆H₁₃)

3.3.2 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile n-Bu₃P katalizli elektrofilik aminasyonu



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda bromomagnezyum diorganilkuprat (2 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için 10 dak. bekletilmiştir. Oda sıcaklığına gelen reaktife 0.1 mmol (0.024 ml , %10) (*n*-Bu)₃P (*n*-tributylfosfin) ilave edilerek karıştırmaya 5 dakika daha devam edilmiştir. Elde edilen gri-sarı renkli süspansiyona **I** (1 mmol; 0.255 g)'in 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve koyu kırmızı- kahverengi arası bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 5 dakika daha sürdürülmüş ve 5 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Ürünlerin türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması bölüm 3.3.1'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Her türev için literatürdeki erime noktaları ile aynı veya 1°C farklı erime noktaları bulunmuştur

3.3.3 Mono-Organilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile (n-Bu)₃P katalizli elektrofilik aminasyonu

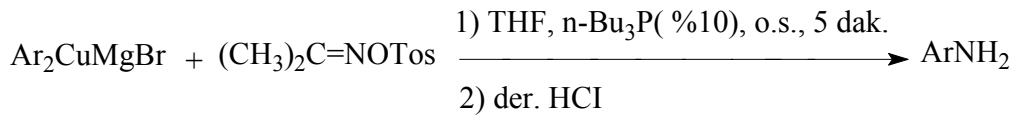


Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda mono-organilbakır (1 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için 10 dak. bekletilmiştir. Oda sıcaklığına gelen koyu sarı süspansiyon halindeki reaktife 0.2 mmol (0.048 ml, %10) (n-Bu)₃P (n-tributilfosfin) ilave edilerek karıştırmaya 5 dakika daha devam edilmiştir. Bu çözeltiye **I** (1 mmol; 0.255 g)'in 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve koyu kahverengi bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 15 dakika daha sürdürülmüş ve 15 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Ürünlerin türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması bölüm 3.3.1'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Her türev için literatürdeki erime noktaları ile aynı veya 1°C farklı erime noktaları bulunmuştur

3.4 Homokupratlar ve Mono-Organobakır Reaktiflerinin Aseton Oksim O-tosilat ile Ligand Katalizli Elektrofilik Aminasyonu

Reaksiyonların genel yapılışını göstermek üzere, aşağıda her bir organobakır reaktifi için birer örnek deney verilmiştir.

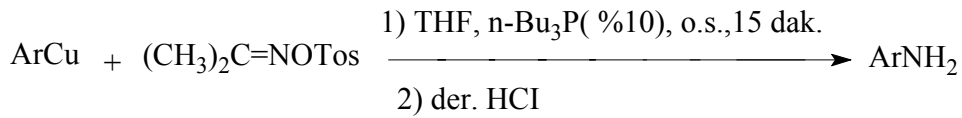
3.4.1 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton oksim O-tosilat ile (*n*-Bu)₃P katalizli elektrofilik aminasyonu



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda bromomagnezyum diorganilkuprat (2 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için 10 dakika beklenmiştir. Oda sıcaklığına gelen reaktife 0.1 mmol (0.024 ml , %10) (*n*-Bu)₃P (*n*-tributylfosfin) ilave edilerek karıştırmaya 5 dakika daha devam edilmiştir. Elde edilen gri-sarı renkli süspansiyona **II** (1 mmol; 0.227 g)'in 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve koyu kırmızı- kahverengi arası bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 5 dakika daha sürdürülmüş ve 5 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Hidroliz sonucunda elde edilen turuncu renkteki çözelti bir gece karıştırıldıktan sonra 2x100 ml eter ile ekstrakte edilerek organik safsızlıklar ayrılmıştır. Sulu faza yaklaşık 50 ml eter ilave edilmiş ve derişik NaOH ile bazikleştirilerek 3x100 ml eter ile ekstrakte edilmiştir. Toplanan eter fazları birleştirilmiş ve eter döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak reaksiyon ürünleri deriştirilmiştir. Ürünler bir miktar eter yardımıyla küçük bir behere alınmıştır. Ürün behere alındıktan sonra ortamdaki eter uzaklaştırılıp ürün üzerine 1-2 ml derişik NaOH ve karıştırılarak damla damla benzoil klorür (benzoil klorürün keskin kokusu hissedilene kadar) ilave edilerek ürün benzamit türevine dönüştürülerek ayrılmıştır. Ham ürün etil alkol veya etilalkol-su karışımından

kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Her türev için literatürdeki erime noktaları ile aynı veya 1° C farklı erime noktaları bulunmuştur

3.4.2 Mono-Organobakır reaktiflerinin aseton oksim O-tosilat ile (n-Bu)₃P katalizli elektrofilik aminasyonu



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda mono-organobakır (1 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için 10 dak. beklenmiştir. Oda sıcaklığına gelen koyu sarı süspansiyon halindeki reaktife 0.2 mmol (0.097 ml, %10) (n-Bu)₃P (n-tribütilfosfin) ilave edilerek karıştırmaya 5 dakika daha devam edilmiştir. Bu çözeltiye **II** (1 mmol; 0.227 g)'in 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve koyu kahverengi bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 15 dakika daha sürdürülmüş ve 15 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Ürünlerin türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması bölüm 3.4.1'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Her türev için literatürdeki erime noktaları ile aynı veya 1°C farklı erime noktaları bulunmuştur

4. BULGULAR

Organobakır bileşikleri, organik sentezde vazgeçilmez bir reaktif sınıfıdır. Günümüze kadar, alkanlar, alkenler, alkinler, aromatik bileşiklerin yanı sıra birçok doğal bileşiğin sentezinde de kullanılmışlardır ve dönüşümler, yüksek kemo-, rejio- ve stereoseçicilikle sonuçlanmıştır. Bu nedenle organobakır reaktifleri sadece akademik çalışmalarda değil, endüstriyel uygulamalarda da sık kullanılan reaktiflerdir.

Organobakır bileşikleri, mono-organobakırlar (RCu), homokupratlar (R_2CuM , M: Li, MgBr, ZnCl), yüksek mertebeden homokupratlar (R_3CuM_2 , M: Li, MgBr, ZnCl), heterokupratlar (RCu(Z)M , Z: CN, SPh, SCN..., M: Li, MgBr) ve yüksek mertebeden heterokupratlar ($\text{R}_2\text{Cu(Z)M}_2$, Z: CN, SPh, SCN, M: Li, MgBr) olarak sınıflandırılabilirler. Heterokupratlar, homokupratlara göre daha reaktiftirler. Homokupratlar da mono-organobakır bileşiklerine göre daha etkindirler ve sentezlerde daha çok tercih edilen bileşiklerdir.

Organobakır reaktiflerinin elektrofilik aminasyonları için günümüze kadar genellikle sp^3 -azotu içeren aminasyon reaktifleri kullanılmıştır. Bölüm 2’de belirtildiği gibi, aminasyon reaktifi olarak ketoksimlerin kullanıldığı sadece iki çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların birinde mono-alkilbakırların aminasyonları başarılabilmiş, diğerinde ise anilin düşük verimle elde edilebilmiştir.

Çalışmamızda, organobakır bileşikleri olarak mono-organobakırlar ve homokupratlar seçilmiştir. Heterokupratların elektrofilik aminasyonları grubumuzda bitmek üzere olan bir tez çalışmasında incelenmektedir.

Çalışmamızda, model reaksiyon olarak fenilbakır ve bromomagnezyum difenilkupratın aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **I** ile elektrofilik aminasyonları seçilmiş ve reaksiyona ve aminasyon verimine etki eden aşağıdaki parametreler incelenmiştir:

- Organobakır / aminasyon reaktifi oranı.
- Reaksiyon süresi.
- Ortak çözücü gereksinimi
- Katalizör gereksinimi
- Katalizör türü
- Katalizör yüzde oranı
- Hidroliz koşulları
- Aminasyon reaktifi
- Organobakırdaki organik grubun türü

Çalışmamızda, seçtiğimiz organobakır reaktiflerinin ketoksimlerle aminasyonları için kolay uygulanabilir ve yüksek verimli bir yöntem geliştirilmesi hedeflendiği için sıcaklık bir parametre olarak incelenmemiş ve organik sentezde tercih edilen reaksiyon sıcaklığı olan oda sıcaklığında yürütülebilen metotların geliştirilmesi üzerinde durulmuştur.

Çalışmalarımızın ilk aşamasında, model reaksiyon üzerinde yukarıda verilen ilk yedi parametre incelenerek optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Yöntem geliştirildikten sonra uygulanabilirliği, hem organobakırdaki organik grup açısından hem de aminasyon reaktifi açısından incelenmiştir. Aseton oksim O-tosilat, **II** çalışmamızda kullanılan bir diğer aminasyon reaktifidir.

Katalizör olarak, ligand katalizi üzerinde durulmuştur. Bu amaçla ligand olarak, dimetilsülfür (Me_2S), tri-*n*-butilfosfin (*n*- Bu_3P), trietilfosfit ($\text{P}(\text{OEt})_3$), trifenilamin (Ph_3N), trifenilfosfinoksit ($\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$), trifenilfosfinsülfid (Ph_3PS) ve trifenilfosfin (Ph_3P) kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda, yüksek mertebeden bir kuprat olan dibromomagnezyum trifenilkupratın aminasyonunun düşük verimle sonuçlandığı, alkil, sikloalkil ve benzilik bakır reaktiflerinin aminasyonlarının yürümediği gözlenmiştir. Bu nedenle arilbakır ve bromomagnezyum diarilkupratların aminasyonları üzerinde durulmuştur.

4.1. Homokupratlar ve Mono-Organobakır Reaktiflerinin Aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ligand Katalizli Aminasyonları

4.1.1 Dibromomagnezyum triarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonu

Yüksek mertebeden bir kuprat olan dibromomagnezyum triarilkupratların aminasyonu **I** ile çeşitli koşullarda denenmiştir (Çizelge 4.1). Organobakır reaktifi, aminasyon reaktifi ile doğrudan etkileştirildiğinde arilamin orta verimle elde edilmiştir. Reaksiyon ortamına ortak çözücü olarak DMPU eklendiğinde amin veriminin düştüğü gözlenmiştir. Bu da yüksek mertebeden arilkupratların ayrı iyon çiftleri halinde daha az etkin olduklarını göstermektedir. Katalizör olarak ligand kullanıldığında verimde çok az bir artış sağlanabilmiştir. Ligandla beraber ortak çözücü kullanıldığında verimin yine düştüğü gözlenmiştir. Kupratta organik grup olarak süstitüe aril grubunun bulunması, reaksiyon

Çizelge 4.1 Dibromomagnezyum triarilkuprat reaktiflerinin **I** ile aminasyonu

$$\text{Ar}_3\text{Cu}(\text{MgBr})_2^{\text{a}} + (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NOSO}_2\text{Mes} \xrightarrow[\text{2) der. HCl}]{\text{1) THF, L, DMPU, o.s. , 5-180 dak.}} \text{ArNH}_2$$

Deney No	Ar	DMPU / Ar ₃ Cu(MgBr) ₂	L, %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	-	-	5	50
2	C ₆ H ₅	0.25	-	5	45
3	C ₆ H ₅	-	PPh ₃ , 25	5	54
4	C ₆ H ₅	0.25	PPh ₃ , 25	5	41
5	C ₆ H ₅ ^b	-	-	5	50
6	C ₆ H ₅ ^b	-	PPh ₃ , 25	5	58
7	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	2	-	180	45
8	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	-	P(n-Bu) ₃ , 40	180	47

^a Ar₃Cu(MgBr)₂ / **I** = 1, ^b Ar₃Cu(MgBr)₂ / **I** = 0,5

süresinin uzatılması veya katalizör olarak değişik bir ligandın kullanılmasının amin verimi açısından bir yarar sağlamadığı gözlenmiştir. Bu nedenle yüksek mertebeden kupratların aminasyonları üzerinde daha fazla bir çalışma yapılmamıştır.

4.1.2 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile ligand katalizli elektrofilik aminasyonu

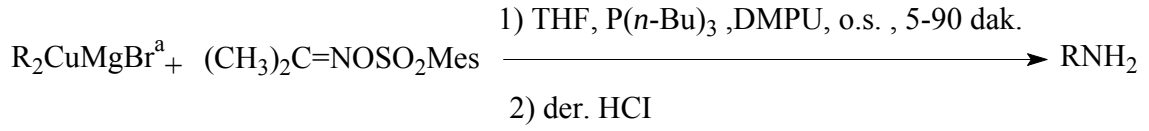
Diorganilkupratlar, organik sentezde en sık kullanılan organobakır reaktifi türüdürler. Mono-organobakır bileşiklerine oranla daha yüksek nükleofilik güce ve kararlılığa sahiptirler.

Çalışmamızda, bu tür reaktiflerin elektrofilik aminasyonları, yukarıda da belirtildiği gibi model reaksiyon olarak bromomagnezyum difenil kupratın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile reaksiyonu kullanılarak ve P-, S-, N- ve O-donör ligandlarının bu reaksiyondaki katalitik etkinlikleri üzerinde durularak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrı ayrı tablolar halinde verilmiştir.

4.1.2.1 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile P(*n*-Bu)₃ katalizli aminasyonu.

Bromomagnezyum difenilkuprat, herhangi bir ortak çözücü veya ligand kullanmadan **I** ile reaksiyona sokulduğunda reaksiyon ürünü olan anilini düşük-orta verimle verdiği gözlenmiştir. Ortama ortak çözücü olarak DMPU katıldığında reaksiyon veriminde önemli bir düşüş olmuştur. Bu nedenle diorganilkupratların ayrı iyon çiftleri halinde bulunmalarının, etkinliklerini düşürdüğü sonucuna varılmıştır. Ortama katalizör olarak tri-*n*-butilfosfin katıldığında, özellikle uzun reaksiyon süresinde verimde yüksek bir artışa neden olmuştur (Çizelge 4.2, deney 1 ve 5). Bu da ortama katılan ligandın organobakır reaktifinin reaktifliğini artırmanın yanında kararlılığını da arttırdığını göstermektedir.

Çizelge 4.2 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin **I** ile P(*n*-Bu)₃ katalizli aminasyonu



DMPU /					
Deney No	R	R ₂ CuMgBr	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , %	Süre,dak	Verim,%
1	C ₆ H ₅	-	-	90	24
2	C ₆ H ₅	-	-	30	52
3	C ₆ H ₅	-	-	5	56
4	C ₆ H ₅	0,25	-	5	35
5	C ₆ H ₅	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 20	90	75
6	C ₆ H ₅	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 20	5	70
7	C ₆ H ₅	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	74
8	C ₆ H ₅	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	72
9	C ₆ H ₅	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	51 ^b
10	C ₆ H ₅	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 5	5	67
11	C ₆ H ₅	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 2.5	5	59
12	C ₆ H ₅	0,25	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	47
13	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	75
14	3-Cl-C ₆ H ₄	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	73
15	4-Cl-C ₆ H ₄	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	70
16	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	80
17	4-F-C ₆ H ₄	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	80
18	1-C ₁₀ H ₇	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	75
19	siklo-C ₆ H ₁₁	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 20	30	-
20	<i>n</i> -C ₄ H ₉	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 40	30	-
21	C ₆ H ₅ CH ₂	-	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	5	-

^a R₂CuMgBr / **I** = 1 ^b R₂CuMgBr / **I** = 0.7

% 10 P(*n*-Bu)₃ katalizli reaksiyonla anilin 5 dakikada yüksek verimle elde edilebilmiştir. Katalizör oranının % 10'dan daha az (deney 10 ve 11), organobakır reaktifi/aminasyon reaktifi oranının da birden daha düşük olmasının (deney 9) verimde düşüşe neden olduğu gözlenmiştir. Ligandla beraber ortak çözücü kullanılması da anilin veriminde büyük bir düşüşe sebep olmuştur.

Geliştirilen reaksiyon şartlarının organobakırdaki organil grup açısından uygulanabilirliğini göstermek amacıyla değişik organil gruplu kupratlar hazırlanarak aynı reaksiyon şartlarında I ile reaksiyona sokulmuşlardır. Naftil amin ve fonksiyonlu grup içeren aromatik aminler iyi-yüksek verimlerle sentezlenebilmiştir. Ancak alkil, sikloalkil ve benzil kupratların aminasyonları bu şartlar altında başaramamıştır. Bu tür kupratların düşük sıcaklıklarda kararlı oldukları bilinmektedir. Ancak bu tez çalışmasındaki hedefimiz organometalik reaktif olarak seçtiğimiz organobakır bileşikleri için ılıman koşullarda yürüyebilen bir aminasyon yöntemi olduğu için bu reaktiflerin düşük sıcaklıklardaki aminasyonları denenmemiştir. Çünkü düşük ve yüksek reaksiyon sıcaklıkları organik sentezde geliştirilen sentez yöntemlerinin uygulanabilirliğini kısıtlayan koşullardır.

4.1.2.2 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile PPh₃ katalizli aminasyonu

Ligand olarak PPh₃'in de bromomagnezyum diorganil kupratların kararlılıklarını artırdığı gözlenmiştir (Çizelge 4.3, deney 1). Ortama DMPU katılmasının (deney 2) veya organobakır reaktifi/aminasyon reaktifi oranının 1'den 0.7'ye düşürülmesinin (deney 11) aminasyon reaksiyonu ürünü olan anilinin veriminde önemli bir düşüşe neden olduğu gözlenmiştir.

Yapılan optimizasyon çalışması sonucunda en yüksek amin verimi için PPh₃ oranının % 10 olması gerektiği belirlenmiştir. Aynı reaksiyon şartlarında fonksiyonlu grup içeren aromatik aminler de yüksek verimlerle elde edilmişlerdir. Trifenilfosfin, amin verimi açısından tri-n-butilfosfin ile kıyaslandığında aynı derecede etkili olduğu, ancak yüksek amin verimi için daha uzun reaksiyon süresi gerektiği gözlenmiştir. Bromomagnezyum dibenzilkupratın aminasyonunda etkili olmadığı gözlenmiştir. PPh₃, katalizinin bromomagnezyum dibenzilkupratın aminasyonunda etkili olmaması ve P(n-Bu)₃ kataliziyle alkil ve sikloalkilkupratların aminasyonlarının başaramamış olması nedeniyle bu kupratların aminasyonlarında ayrıca PPh₃ katalizi denenmemiştir.

Çizelge 4.3 Bromomagnezyum diorganilkuprat reaktiflerinin **I** ile PPh₃ katalizli aminasyonu

$$\text{R}_2\text{CuMgBr}^{\text{a}} + (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NOSO}_2\text{Mes} \xrightarrow[\text{2) der. HCl}]{\text{1) THF, PPh}_3, \text{DMPU, o.s.}, 5-180 \text{ dak.}} \text{RNH}_2$$

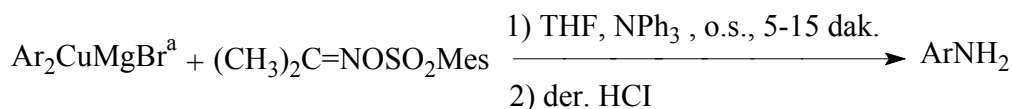
Deney No	R	PPh ₃ , %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 20	180	62
2	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 20	180	48 ^b
3	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 20	90	72
4	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 20	60	72
5	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 20	30	78
6	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 5	15	73
7	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 5	5	53
8	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 5	30	67
9	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 10	30	88
10	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 10	15	78
11	C ₆ H ₅	PPh ₃ , 10	30	46 ^c
12	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	PPh ₃ , 10	30	91
13	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	PPh ₃ , 10	30	70
14	4-Cl-C ₆ H ₄	PPh ₃ , 10	30	72
15	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	PPh ₃ , 10	30	72
16	3-Cl-C ₆ H ₄	PPh ₃ , 10	30	72
17	4-F-C ₆ H ₄	PPh ₃ , 10	30	72
18	1-C ₁₀ H ₇	PPh ₃ , 10	30	81
19	C ₆ H ₅ CH ₂	PPh ₃ , 10	30	-

^a R₂CuMgBr / **I** = 1, ^b DMPU / R₂CuMgBr = 0.25, ^c R₂CuMgBr / **I** = 0.7

4.1.2.3 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile NPh₃ katalizli aminasyonu

Trifenilfosfin ile benzer bir ligand olan trifenilamin bromomagnezyum difenilkupratın **I** ile aminasyonunda katalizör olarak kullanıldığında, en yüksek anilin verimini % 5 oranında ve 5 dakikalık bir reaksiyon süresi sonucunda vermiştir. Yani trifenilfosfinin yarı oranında kullanılması ve altı kat daha düşük bir reaksiyon süresi yeterli olmuştur. Ancak, anilin verimi açısından bakıldığında, trifenilfosfinin daha etkin bir katalizör olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4. 4 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin **I** ile NPh₃ katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	NPh ₃ , %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	NPh ₃ ,5	5	61
2	C ₆ H ₅	NPh ₃ ,5	15	77
3	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	73
4	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	66
5	4-Cl-C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	54
6	4-F-C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	57

^a Ar₂CuMgBr / **I** = 1

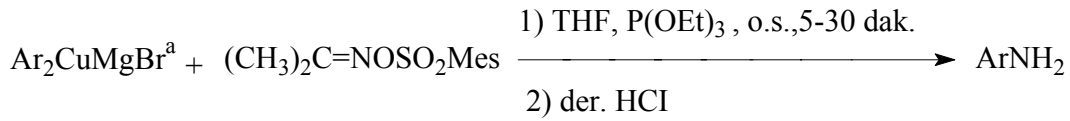
Geliştirilen reaksiyon şartlarında, sübstitüe arilaminler, orta-yüksek verimlerle sentezlenebilmişlerdir. Aril grubuna elektronegatifliği yüksek olan sübstitüentlerin bağlı olması amin veriminin önemli derecede düşmesine neden olduğu gözlenmiştir (deney 5 ve 6).

4.1.2.4 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile P(OEt)₃ katalizli aminasyonu

Trietilfosfit % 20 veya % 10 oranlarında kullanıldığında, bromomagnezyum difenilkupratın **I** ile aminasyonunda katalitik bir etki gösterememiştir. Ancak % 5 oranında kullanılması ve reaksiyon süresinin daha uzun tutulması durumunda, trietilfosfit oldukça iyi bir katalitik etki gösterdiği ve anilinin yüksek verimle elde edildiği gözlenmiştir.

Çizelge 4.5’de görüldüğü gibi, süstitüe olmayan veya elektron salıcı süstitüentler içeren arilaminler yüksek verimle elde edilirken, elektron çekici gruplar içeren arilaminler kısmen daha düşük verimlerle elde edilmişlerdir.

Çizelge 4.5 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin **I** ile P(OEt)₃ katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	P(OEt) ₃ , %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 20	5	48
2	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 10	5	59
3	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 5	5	61
4	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 5	30	78
5	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 5	15	84
6	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 5	15	51 ^b
7	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ , 5	15	84
8	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ , 5	15	70
9	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ , 5	15	75
10	3-Cl-C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ , 5	15	67
11	1-C ₁₀ H ₇	P(OEt) ₃ , 5	15	79

^a R₂CuMgBr / **I** = 1, ^b R₂CuMgBr / **I** = 0.7

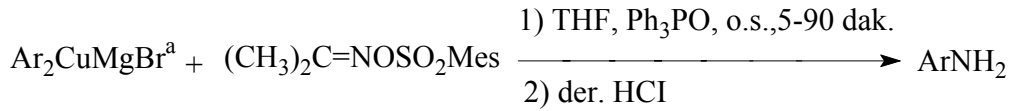
Trietilfosfitin bromomagnezyum difenilkupratın reaktivliğini aminasyon reaktifi ile eşdeğer orandan daha düşük bir miktarda kullanılmasını sağlayacak kadar artırıp artırmadığını gözlemek için bromomagnezyum difenilkuprat aminasyon reaktifinden daha düşük mol oranında denenmiş (deney 6) ve verimin önemli ölçüde düştüğü gözlenmiştir.

4.1.2.5 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ph₃PO katalizli aminasyonu

Trifenilfosfin oksit, yukarıda verilen ligandlardan daha farklı bir bileşiktir. Yapısındaki P=O grubu dipolar özelliğe sahiptir ve ligand, organometalik bileşikteki bakıra oksijen üzerinden koordine olarak aminasyon reaksiyonunu katalizler.

4-Floranilin dışında sübtitüe ve sübtitüe olmayan aromatik aminler % 10 trifenilfosfin oksit kataliziyle 15 dakikada iyi verimlerle elde edilmişlerdir.

Çizelge 4. 6 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin I ile Ph₃PO katalizli aminasyonu



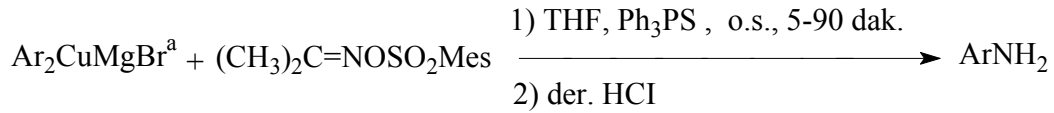
Deney No	Ar	Ph ₃ PO, %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	Ph ₃ PO, 20	90	50
2	C ₆ H ₅	Ph ₃ PO, 20	30	51
3	C ₆ H ₅	Ph ₃ PO, 5	15	62
4	C ₆ H ₅	Ph ₃ PO, 5	5	42
5	C ₆ H ₅	Ph ₃ PO, 10	5	63
6	C ₆ H ₅	Ph ₃ PO, 10	15	70
7	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	Ph ₃ PO, 10	15	67
8	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	Ph ₃ PO, 10	15	68
9	4-F-C ₆ H ₄	Ph ₃ PO, 10	15	50

^a Ar₂CuMgBr / I = 1

4.1.2.6 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ph₃PS katalizli aminasyonu

Trifenilfosfin sülfür, trifenilfosfin oksit ile aynı türden bir ligandır ve P=S grubu dipolardır. Ligand kükürt atomu üzerinden organobakır reaktifindeki bakır atomuna koordine olur.

Çizelge 4.7 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin I ile PS(Ph)₃ katalizli aminasyonu



D deney No	Ar	Ph ₃ PS, %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS,20	90	60
2	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS,10	15	76
3	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS ,5	5	52
4	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS ,5	15	73
5	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	Ph ₃ PS ,5	15	87
6	3-Cl-C ₆ H ₄	Ph ₃ PS ,5	15	50
7	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	Ph ₃ PS ,5	15	76
8	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	Ph ₃ PS ,5	15	77
9	1-C ₁₀ H ₇	Ph ₃ PS ,5	15	77

^a Ar₂CuMgBr / I = 1

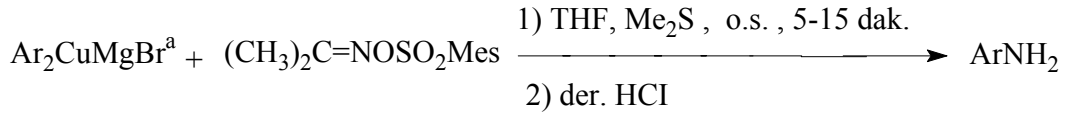
Trifenilfosfin sülfür, trifenilfosfin oksite göre yarı miktarda kullanılmasına rağmen hem süstitüe olmayan hem de süstitüe aromatik aminleri aynı sürede daha yüksek verimlerle vermiştir. Ancak, halojen süstitüe aromatik aminleri düşük verimle vermiştir.

4.1.2.7 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Me₂S katalizli aminasyonu

Dimetilsülfür, organobakır reaktiflerinin çözünürlüğünü arttırmak için kullanılan bir ligandır. Organobakır bileşiğindeki bakır atomuna kükürt üzerinden bağlanarak reaksiyonu katalizler.

Dimetilsülfürün, diarilkupratların aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **I** ile reaksiyonunda iyi derecede bir katalitik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Organometalik reaktife göre % 10 mol oranında kullanılarak karşılık gelen aril aminler iyi verimlerle elde edilmişlerdir.

Çizelge 4.8 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin **I** ile Me₂S katalizli Aminasyonu



Deney No	Ar	Me ₂ S, %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	Me ₂ S, 10	15	50
2	C ₆ H ₅	Me ₂ S, 10	5	70
3	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	5	70
4	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	5	60
5	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	5	75
6	3-Cl-C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	5	66

^a Ar₂CuMgBr / **I** = 1

4.1.3 Mono-Organilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile ligand kataliziyle aminasyonu

Mono-organobakır reaktifleri, bromomagnezyum diorganokupratlara göre daha az reaktiftir. Bu reaktiflerin elektrofilik aminasyonlarının incelemesinde fenilbakır reaktifinin **I** ile reaksiyonu model reaksiyon olarak kullanılmıştır.

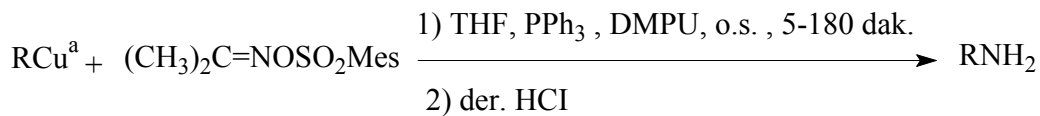
Seçilen P-, N-, S- ve O-donör ligandların mono-organobakır reaktiflerinin **I** ile elektrofilik aminasyonundaki katalitik etkileri ayrıntılı olarak incelenerek aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

4.1.3.1 Mono-organilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile PPh₃ katalizli aminasyonu

Fenilbakır, herhangi bir katalizör veya ortak çözücü kullanılmadan direkt olarak **I** ile reaksiyona sokulduğunda 5 dakikalık bir reaksiyon sonucunda anilin % 50 verimle oluşmuştur. Süre 30 dakikaya uzatıldığında verimde bir düşüş gözlenmiştir. Aynı koşullarda ortama DMPU katılmasıyla reaksiyon veriminin daha da düştüğü gözlenmiştir. Bu düşüş mono-organilbakır bileşiklerinin de ayrı iyon çiftleri halinde bulunduklarında reaktifliklerinin düştüğünü göstermektedir.

Reaksiyon ortamına katalizör olarak trifenilfosfin katılmasıyla anilin veriminde önemli bir artış gözlenmiştir (deney 4). Reaksiyon süresi 180 dakikaya uzatıldığında ligandsız deneylerin (deney 1 ve 2) aksine verimde bir artış gözlenmiştir. Yani ligand fenilbakırın reaktifliğini artırmanın yanı sıra kararlılığını da artırmıştır. Ancak ortama DMPU katılması yine anilin veriminde bir düşüşe neden olmuştur.

Çizelge 4.9 Mono-organilbakır reaktiflerinin **I** ile PPh₃ katalizli aminasyonu



Deney No	R	DMPU/ RCu	PPh ₃ , %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	-	-	5	50
2	C ₆ H ₅	-	-	30	41
3	C ₆ H ₅	0.2	-	30	30
4	C ₆ H ₅	-	PPh ₃ , 25	30	70
5	C ₆ H ₅	-	PPh ₃ , 30	180	83
6	C ₆ H ₅	0,25	PPh ₃ , 25	180	73
7	C ₆ H ₅	1	PPh ₃ , 25	180	72
8	C ₆ H ₅	-	PPh ₃ , 25	5	85
9	C ₆ H ₅	-	PPh ₃ , 15	5	70
10	C ₆ H ₅	-	PPh ₃ , 5	15	56
11	C ₆ H ₅	-	PPh ₃ , 2.5	5	54
12	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	-	PPh ₃ , 25	5	73
13	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	-	PPh ₃ , 25	5	74
14	4-Cl-C ₆ H ₄	-	PPh ₃ , 25	5	72
15	3-Cl-C ₆ H ₄	-	PPh ₃ , 25	5	73
16	4-F-C ₆ H ₄	-	PPh ₃ , 25	5	76
17	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	-	PPh ₃ , 25	5	87
18	1-C ₁₀ H ₇	-	PPh ₃ , 25	5	71
19	C ₆ H ₅ CH ₂	-	PPh ₃ , 25	5	-

^a RCu / **I** = 2

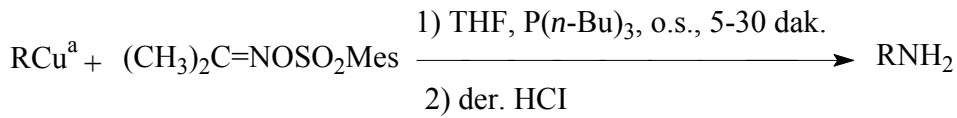
Fenilbakıra göre % 25 PPh₃’ün kullanıldığı ve reaksiyon süresinin 5 dakika olduğu koşullar ideal reaksiyon koşulları olarak belirlenmiştir. Bu koşullar altında fonksiyonlu grup içeren arilaminler ve 1-naftilamin yüksek verimlerle elde edilmişlerdir.

Ancak benzilbakır reaktifinin aminasyonu başırlanamamıştır. Bu nedenle alkil ve sikloalkilbakır reaktiflerinin aminasyonları denenmemiştir.

4.1.3.2 Mono-organilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile P(*n*-Bu)₃ katalizli aminasyonu

Fenilbakır reaktifinin **I** ile P(*n*-Bu)₃ katalizli reaksiyonunda DMPU kullanılması PPh₃ katalizli aminasyonda olduğu gibi amin verimi açısından negatif bir etkiye neden olmuştur (Çizelge 4.10, deney 2). Reaksiyonda RCu/**I** oranı ikinin altına düşürüldüğünde (deney 3) anilin veriminde yine bir düşüş gözlenmiştir.

Çizelge 4.10 Mono-organilbakır reaktiflerinin **I** ile P(*n*-Bu)₃ katalizli aminasyonu



Deney No	R	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 20	30	75
2	C ₆ H ₅	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 20	30	35 ^b
3	C ₆ H ₅	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 20	30	50 ^c
4	C ₆ H ₅	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 20	15	82
5	C ₆ H ₅	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 20	5	72
6	C ₆ H ₅	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	84
7	C ₆ H ₅	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 5	15	70
8	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	81
9	4-Cl-C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	61
10	3-Cl-C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	64
11	4-F-C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	73
12	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	78
13	1-C ₁₀ H ₇	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	71
14	C ₆ H ₅ CH ₂	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	-

^a RCu / **I** = 2, ^b DMPU/RCu = 0.25 , ^c RCu / **I** = 1.5

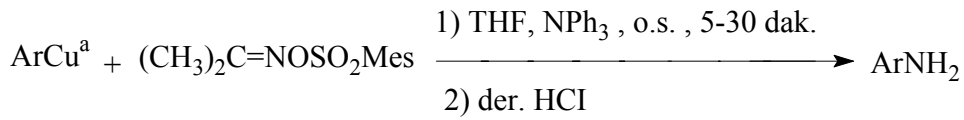
Ligandın reaksiyondaki ideal % mol oranını belirlemeye yönelik çalışmalar sonucunda % 10'luk oranın en yüksek amin verimini verdiği gözlenmiştir. Bununla beraber, ligand oranının % 5'e veya reaksiyon süresinin 5 dakikaya düşürülmesinin anilin veriminde

düşüşlere neden olduğu, ama bu şartlarda elde edilen verimlerin halen yüksek verimler olduğu gözlenmiştir (deney 5 ve 7).

Belirlenen ideal reaksiyon şartlarında klor-süstitüe arilamin dışında diğer arilaminlerin sentezi yüksek verimlerle sonuçlanmıştır. Benzilbakırın aminasyonu oda sıcaklığında, P(*n*-Bu)₃ katalizi ile de başari lamamıştır.

4.1.3.3 Mono-arilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile NPh₃ katalizli aminasyonu

Çizelge 4.11 Mono-arilbakır reaktiflerinin **I** ile NPh₃ katalizli aminasyonu



Deney No	R	NPh ₃ , %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	NPh ₃ ,20	30	52
2	C ₆ H ₅	NPh ₃ ,20	15	65
3	C ₆ H ₅	NPh ₃ ,20	5	47
4	C ₆ H ₅	NPh ₃ ,5	15	66
5	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	66
6	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	74
7	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	65
8	3-Cl-C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	67

^a ArCu / **I** = 2

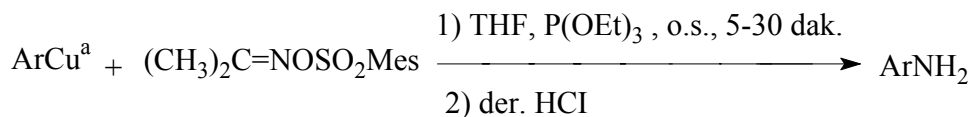
Trifenilamin, trifenilfosfine benzeyen ancak N-donör bir ligandır. Arilbakırların **I** ile elektrofilik aminasyon reaksiyonlarında katalizör olarak, amin verimi açısından PPh₃ kadar başarılı olamadığı gözlenmiştir. Ancak reaksiyonda PPh₃'e göre beş kat daha az kullanılmasının yeterli olduğu ve arilaminleri iyi verimlerle verdiği gözlenmiştir.

4.1.3.4 Mono- arilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6,-trimetilfenilsülfonil)oksim ile P(OEt)₃ katalizli aminasyonu

Arilbakır reaktiflerinin **I** ile trietilfosfit katalizli aminasyonlarında ideal reaksiyon koşulları, % 15 P(OEt)₃ ve 15 dakikalık reaksiyon süresi olarak belirlenmiştir. Bu koşullar altında arilaminler, oda sıcaklığında iyi verimlerle sentezlenebilmişlerdir.

Arilbakırların aminasyonlarında, trietilfosfit, P-donör ligandlar arasında en düşük katalitik etkinliğe sahip ligand olmuştur.

Çizelge 4.12 Mono- arilbakır reaktiflerinin **I** ile P(OEt)₃ katalizli aminasyonu



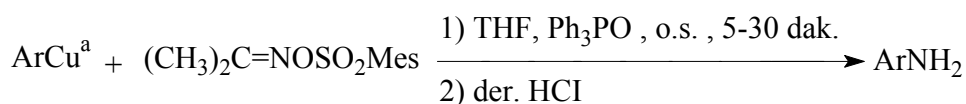
Deney No	Ar	P(OEt) ₃ , %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 25	30	58
2	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 25	15	71
3	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 25	5	60
4	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 15	15	71
5	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 10	15	63
6	C ₆ H ₅	P(OEt) ₃ , 5	15	58
7	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ , 15	15	69
8	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ , 15	15	60
9	3-Cl-C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ , 15	15	72

^a ArCu / **I** = 2

4.1.3.5 Mono- arilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ph₃PO katalizli aminasyonu

O-donör bir ligand olan trifenilfosfin oksit, arilbakır reaktiflerinin aminasyon reaksiyonunda amin verimi açısından, katalizör olarak trietilfosfit kadar etkili olabilmiş ve arilaminlerin oda sıcaklığında iyi verimlerle sentezlenebilmesini sağlamıştır. Ancak hem % mol oranı hem de reaksiyon süresi trietilfosfite göre 3 kat daha düşüktür.

Çizelge 4. 13 Mono-arilbakır reaktiflerinin **I** ile Ph₃PO katalizli aminasyonu



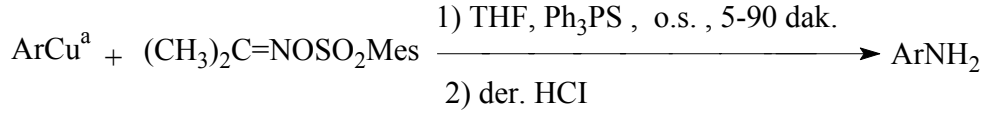
Deney No	Ar	Ph ₃ PO , %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	Ph ₃ PO, 25	30	72
2	C ₆ H ₅	Ph ₃ PO, 5	15	63
3	C ₆ H ₅	Ph ₃ PO, 5	5	65
4	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	Ph ₃ PO, 5	5	66
5	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	Ph ₃ PO, 5	5	55

^a ArCu / **I** = 2

4.1.3.6 Mono-arilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Ph₃PS katalizli aminasyonu

Trifenilfosfin sülfür (Ph₃PS), trifenilfosfin oksit (Ph₃PO) türünde S-donör bir liganttır. Yapılan optimizasyon çalışmaları (Çizelge 4.14) sonucunda arilbakır reaktiflerinin **I** ile elektrofilik aminasyonlarında katalitik etkinliğe sahip olmadığı gözlenmiştir.

Çizelge 4.14 Mono-arilbakır reaktiflerinin I ile PS(Ph)₃ katalizli aminasyonu

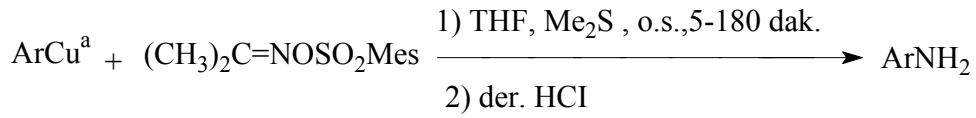


Deney No	Ar	Ph ₃ PS, %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS, 25	30	55
2	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS, 25	90	38
3	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS, 10	30	56
4	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS, 10	5	54
5	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS, 5	15	54
6	C ₆ H ₅	Ph ₃ PS, 5	5	50

^a RCu / I = 2

4.1.3.7 Mono-arilbakır reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Me₂S katalizli aminasyonu

Çizelge 4.15 Mono-arilbakır reaktiflerinin I ile Me₂S katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	Me ₂ S, %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	Me ₂ S, 34	30	53
2	C ₆ H ₅	Me ₂ S, 25	180	45
3	C ₆ H ₅	Me ₂ S, 20	15	51
4	C ₆ H ₅	Me ₂ S, 10	15	72
5	C ₆ H ₅	Me ₂ S, 10	5	44
6	(4-CH ₃ S-C ₆ H ₄)	Me ₂ S, 10	15	61
7	(2,5-CH ₃)-C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	15	61
8	3-Cl-C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	15	56
9	4-F-C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	15	55
10	1-C ₁₀ H ₇	Me ₂ S, 10	15	64

^a ArCu / I = 2

S-donör bir ligand olan dimetilsülfür, fenilbakırın aminasyon reaksiyonunda yeterli bir katalitik etki göstermiş ve anilinin yüksek verimle elde edilmesini sağlayabilmiştir. Ancak fonksiyonlu grup içeren arilbakır reaktifleri ve naftilbakırın aminasyonlarında aynı derecede etkin olmadığı gözlenmiştir.

4.2. Homokupratlar ve Mono-organobakır Reaktiflerinin Aseton Oksim O-tosilat ile Ligand Katalizli Aminasyonları

Çalışmamızın bu aşamasında, model reaksiyon olarak fenilbakır ve bromomagnezyum fenilkupratın asetona *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **I** ile elektrofilik aminasyonu kullanılarak bromomagnezyum diarilkuprat ve arilbakır reaktiflerinin elektrofilik aminasyonları için geliştirilen aminasyon yönteminin, aminasyon reaktifi olarak kullanılan ketoksim açısından uygulanabilirliği araştırılmıştır.

Ketoksim olarak asetona oksim *O*-tosilat, **II** kullanılarak yukarıda her bir ligand için belirlenen ideal reaksiyon koşullarında çeşitli arilbakır ve bromomagnezyum diarilkupratların aminasyonları denenmiştir.

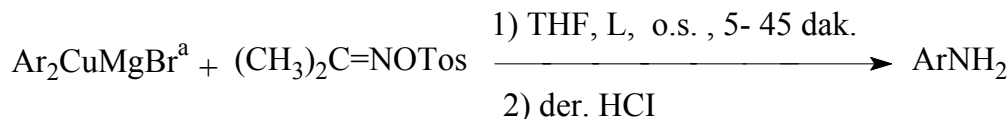
4.2.1 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin asetona oksim O-tosilat ile ligand katalizli aminasyonları

Bromomagnezyum diarilkupratların **II** ile $P(n-Bu)_3$ katalizli aminasyonları bazı reaktifler durumunda verimlerde bir miktar düşme gözlenirken (Çizelge 4.16, deney 1 ve 2) diğer reaktifler durumunda yaklaşık aynı verimler elde edilmiştir (deney 3).

Bölüm 4.1.2.2, çizelge 4.3’de görüldüğü gibi bromomagnezyum difenilçinkatın **I** ile PPh_3 katalizli aminasyonda, anilin 15 dakikalık reaksiyon sonunda %78 verimle elde edilirken 30 dakikada % 88 verimle elde edilmiştir. Bu nedenle geliştirilen yöntemin kuprattaki organil grubuna göre uygulanabilirliği araştırılırken 30 dakikalık reaksiyon süresi ideal koşul olarak alınmıştır. Burada, **II** ile aminasyonda ise 15 dakikalık reaksiyon süresi ideal koşul

olarak alınmış ve böylece her iki koşul için de genelleştirme yapılmıştır. Çizelge 4. 16 ‘da görüldüğü gibi aril aminler iyi-yüksek verimlerle elde edilebilmişlerdir.

Çizelge 4.16 Bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin **II** ile ligand katalizli Aminasyonu



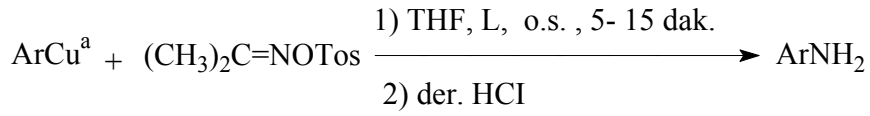
Deney No	Ar	L, %	Süre, dak.	Verim,%
1	C ₆ H ₅	P(<i>n</i> -Bu) ₃ ,10	5	62
2	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ ,10	5	65
3	3-Cl-C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ ,10	5	72
4	C ₆ H ₅	PPh ₃ ,10	15	68
5	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	PPh ₃ ,10	15	79
6	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	PPh ₃ ,10	15	68
7	4-F-C ₆ H ₄	PPh ₃ ,10	15	64
8	C ₆ H ₅	NPh ₃ ,5	15	68
9	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	66
10	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	74
11	3-Cl-C ₆ H ₄	NPh ₃ ,5	15	62
12	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ ,5	15	74
13	4-F-C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ ,5	15	64
14	3-Cl-C ₆ H ₄	Ph ₃ PO,10	15	66
15	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ Cu	Ph ₃ PO,10	15	63
16	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	Ph ₃ PS,5	15	79
17	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	Ph ₃ PS,5	15	69
18	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	5	62
19	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	5	64

^a Ar₂CuMgBr / **II** = 1

NPh₃, P(OEt)₃, PO(Ph)₃, PS(Ph)₃ ve Me₂S durumunda **I** ile aminasyondaki ideal koşullarda yürütülmüş ve yaklaşık olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu da geliştirilen yöntemin oksim açısından da uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

4.2.2 Mono-Arılbakır reaktiflerinin aseton oksim *O*-tosilat ile ligand katalizli aminasyonları

Çizelge 4.17 Mono-Arılbakır reaktiflerinin **II** ile ligand katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	L, %	Süre, dak.	Verim, %
1	3-Cl-C ₆ H ₄	PPh ₃ , 25	5	67
2	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	PPh ₃ , 25	5	75
3	1-C ₁₀ H ₇	PPh ₃ , 25	5	79
4	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	75
5	4-Cl-C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	58
6	4-F-C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	68
7	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	P(<i>n</i> -Bu) ₃ , 10	15	73
8	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	NPh ₃ , 5	15	69
9	3-Cl-C ₆ H ₄	NPh ₃ , 5	15	68
10	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ , 15	15	70
11	3-Cl-C ₆ H ₄	P(OEt) ₃ , 15	15	68
12	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	Ph ₃ PO, 5	5	64
13	C ₆ H ₅	Me ₂ S, 10	15	66
14	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	15	60
15	3-Cl-C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	15	55
16	4-F-C ₆ H ₄	Me ₂ S, 10	15	57

^a ArCu / **II** = 2

Mono-arilbakır reaktiflerinin **II** ile aminasyonları, bütün ligandlar için **I** ile aminasyonda belirlenen ideal koşullar altında yürütülmüştür. Arilbakır reaktiflerinin **II** ile aminasyonu ile elde edilen sonuçlar genel olarak **I** ile aminasyonlarıyla elde edilen sonuçlarla örtüşmekte, dolayısıyla arilbakır reaktiflerinin aminasyonu için geliştirilen yöntemin aminasyon reaktifi olarak kullanılan ketoksim açısından da uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Organobakır reaktifleri, reaksiyonlarının yüksek stereo-, kemo- ve yer-seçicilikle sonuçlanması nedeniyle hem endüstride hem de akademik laboratuvarlarda geniş çapta kullanılan organometalik reaktiflerdir. Bu kadar kullanışlı reaktif sınıfı için kolay uygulanabilir, yüksek verimli bir elektrofilik aminasyon yöntemi geliştirilmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda daha önce de belirtildiği gibi, organobakır reaktifi olarak dibromomagnezyum triorganilkuprat, bromomagnezyum diorganilkuprat ve mono-organilbakır reaktifleri kullanılmıştır. Kaynak araştırması kısmında belirtildiği gibi literatürde bu tür organobakır reaktiflerinin aminasyonu ile ilgili çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunların büyük bir çoğunluğu, aminasyon reaktifi olarak sp^3 -azotu içeren reaktiflerin kullanıldığı çalışmalardır.

Literatürde, çalışmamızda organometal reaktifi olarak seçtiğimiz organobakır reaktiflerinin, aminasyonu için sp^2 -azotu içeren bir aminasyon reaktifi türü olan ketoksimlerin kullanıldığı sadece iki çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalar kaynak araştırmasında ayrıntılı olarak verilmiştir.

Bu nedenle çalışmamızda homokupratlar ve mono-organobakır reaktiflerinin ketoksimler ile aminasyonları için dolayısıyla da çok önemli alanlarda kullanılan bir organik bileşik sınıfı olan aminlerin sentezi için yararlı bir yöntem geliştirilmesi üzerinde yoğunlaşmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda, seçilen üç tür organobakır bileşiğinin de oda sıcaklığında ketoksimlerle direkt reaksiyona sokulması durumunda karşılık gelen amini düşük verimlerle verdikleri gözlenmiştir.

Grubumuzda daha önce yapılan çalışmalardan (Daşkapan vd. 2009, Daşkapan ve Koca 2010) elde edilen sonuçlara dayanarak, bu reaktiflerin aminasyonlarında ortak çözücü

kullanılarak ayrı iyon çiftleri oluşturma yoluyla reaktifliklerinin ve kararlılıklarının artırılması, dolayısıyla da aminasyon veriminin artırılması düşünülmüştür. Ancak deney sonuçları her üç organobakır reaktifinin ayrı iyon çifti halinde daha az reaktif olduğunu göstermiştir.

Aminasyon verimini artırmak için düşünülen diğer bir yöntem, katalizör olarak uygun ligandlar kullanılması yoluyla organobakır reaktifliklerinin kararlılıkları ve reaksiyon verme yeteneklerinin artırılması planlanmış ve bunun için P-, N-, S- ve O-donör ligandlar kullanılmıştır.

Reaksiyonda ligand kullanılmasının triarilkupratlar, disikloalkil, dialkil ve dibenzilkuprat, alkil, sikloalkil ve benzilbakır reaktiflerinin aminasyonları durumunda herhangi bir yarar sağlamadığı gözlenmiştir. Bu nedenle arilbakır ve bromomagnezyum diarilkupratların ligand katalizli aminasyonları üzerinde durulmuştur.

Arilbakır ve bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin PPh_3 katalizli aminasyonları sadece amin verimi ($Ar_2CuMgBr$ durumunda % 70-91, $ArCu$ durumunda %72-87) ve süre ($Ar_2CuMgBr$ durumunda 30 dakika, $ArCu$ durumunda 5 dakika) bakımından değerlendirildiğinde, arilbakır aminasyonunun daha üstün olduğu sonucuna varılır. Ancak bir katalizörün katalitik etkinliği katalizör çevrim oranı ile değerlendirilir. Katalizör çevrim oranı, N, 1 mmol katalizör başına harcanan substratın veya oluşan ürünün mmol sayısıdır (Pignolet 1983, Negishi 1987). Bu tanıma göre, her iki organobakır reaktifinin PPh_3 aminasyonları değerlendirildiğinde gerçekte diarilkupratların aminasyonunun daha üstün olduğu görülür. Çünkü diarilkupratlar durumunda PPh_3 'ün katalizör çevrim oranı, N ($N = \text{mmol } ArNH_2 / \text{mmol } PPh_3$) 7-9,1 arasında iken arilbakırlar durumunda bu oran 2,88-3,48 arasındadır.

Diarilkupratların $n-Bu_3P$ katalizli aminasyonları, arilkupratların aminasyonundan biraz daha üstünlüğe sahiptir. Her iki reaktifin aminasyonunda % 10 $n-Bu_3P$ kullanılmıştır. Buna

karşılık, amin verimleri, anilin ve anisidin dışında, diarilkuprat durumunda biraz daha yüksektir, reaksiyon süresi de arilbakırın üçte biri kadardır.

NPh₃ katalizi, organobakırdaki organik grup, sübstitüe olmayan aril ve elektron salıcı grup sübstitüe-aril olması durumunda, bromomagnezyum diarilkupratların aminasyonunda daha etkili olurken, elektron çekici grup sübstitüe-aril durumunda ise, arilkupratların aminasyonunda daha etkili olmuştur.

P(OEt)₃ katalizli aminasyonun ideal reaksiyon süresi her iki organobakır bileşiği için aynıdır. Ancak ligandın hem katalitik etkinliğinin hem de amin veriminin bromo magnezyum diarilkupratın aminasyonunda daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

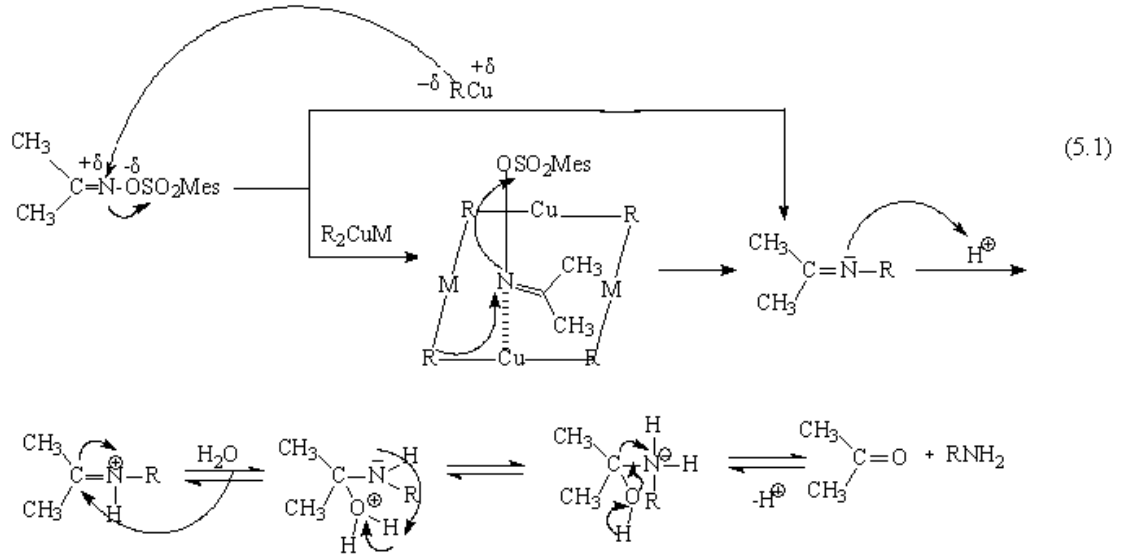
Ph₃PO katalizi, amin verimi dikkate alındığında, arilbakır reaktiflerinin aminasyonuna göre bromomagnezyum diarilkupratların aminasyonunda daha etkili olduğu görülür. Ancak, arilbakır reaktiflerinin aminasyon reaksiyonu hem daha kısa sürede tamamlanmakta hem de daha düşük miktarda ligand gerektirmektedir. Yani, Ph₃PO'nin bromomagnezyum diarilkupratların aminasyonundaki katalizör çevrim oranı (6.7-7 arası), arilbakır bileşiklerinin aminasyonundaki katalizör çevrim oranından (11-13.2) daha düşüktür.

Ph₃PS, bromomagnezyum diarilkupratların aminasyonunda % 5 mol oranında kullanıldığında sübstitüe arilaminleri (3-klor anilin hariç) 15 dakikalık bir reaksiyon sonunda yüksek verimlerle verirken, arilbakır reaktiflerinin aminasyonunda herhangi bir yarar sağlamadığı gözlenmiştir.

Me₂S, her iki organobakır reaktifinin aminasyonu için % 10 mol oranında yeterli olmuştur. Arilbakır reaktiflerinin aminasyonu 15 dakikada iyi verimlerle sonuçlanırken, diarilbakır reaktiflerinin aminasyonu 5 dakikada bir miktar daha yüksek verimlerle sonuçlanmıştır.

Görüldüğü gibi, aminasyon reaksiyonunda ortama ligand katılması genel olarak, bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin etkinliğini dolayısıyla da aminasyon verimini daha fazla artırmaktadır.

RCu ve R_2CuMgBr 'nin ketoksimlerle reaksiyonları için denklem 5.1'deki mekanizma önerilmiştir. Bu mekanizmada, organometalik reaktifin nükleofilik gücünü veya aminasyon reaktifinin elektrofilik gücünü artıran etkiler, reaksiyonu kolaylaştırıcı ve amin verimini artırıcı etkiler olacaktır. Aminasyon reaktifinin elektrofilik gücü, azot atomuna elektron çekici bir ayrılan grup (AG) bağlanmasıyla sağlanır. Bundan başka bir lewis asidinin katalizörlüğü de azot üzerindeki kısmi pozitif yükü artırıcı etki gösterir. Bu nedenle çalışmamızda kuprattaki diğer metali MgBr olarak seçtik.



R: Aril, alkil

M: MgBr

Organometalik reaktifin nükleofilik özelliği metal atomuna bağlıdır. Organobakır bileşiklerindeki organil grubunun nükleofilik karakteri diğer organometallerdeki organil gruplarınıninkinden daha fazladır. Organometalin nükleofilik karakterini artırmanın bir diğer yolu σ -verici ve kompleksleştirici ligandların kullanılmasıdır.

Organilbakır bileşiklerinde (RCu) Cu'nın d orbitalleri diorganilkupratlara göre daha düşük enerjilidir. Bu da nükleofilik karakterinin daha düşük olmasına neden olur. Cu atomuna ikinci bir R'nin eklenmesiyle ($RCu + RM \rightarrow R_2CuM$) d orbitallerinin enerjisi yükselir ve dolayısıyla nükleofilik olarak reaksiyon vermesi kolaylaşır.

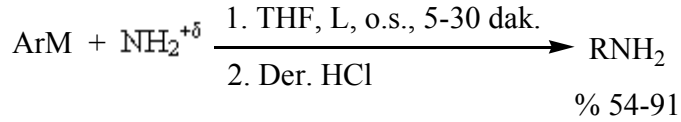
Bu durumda, arilbakır reaktiflerine bir ligand koordine olduğunda bakır atomunun d orbitalinin enerji seviyesinin yükselmesine ve dolayısıyla reaktifin nükleofilik özelliğinin artmasına neden olacaktır. Buna göre ligandın σ -verici özelliği ne kadar fazlaysa bakır üzerindeki elektron yoğunluğunu o kadar fazla artırarak, reaktifin nükleofilik gücünün artması sağlanacaktır.

Arilbakır reaktiflerinin I ile ligand katalizli aminasyon sonuçlarına bakıldığında, en yararlı ligandların *n*-Bu₃P ve PPh₃'ün olduğu görülür. Bu ligandları benzer bir ligand olan NPh₃ takip etmektedir. P(OEt)₃ ve Me₂S birbiri ile yarışacak etkiye sahiptirler. Benzer iki ligand olan Ph₃PO ve Ph₃PS arilbakır reaktiflerinin aminasyonunda pek etkili olamayan iki ligandır. Ph₃PO, sert metal atomları ile güçlü koordinasyon yapabilen bir ligandır. Oysa organobakırdaki Cu(I), yumuşak asittir. Ph₃PS kükürt atomu üzerinden zayıf nükleofilik karaktere sahip bir ligandır ve σ -verici özelliği zayıf olduğundan arilbakırdaki bakırın d orbitallerinin enerji seviyesini yeterince artıramadığı gözlenmiştir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi diarilkupratta arilbakıra göre ikinci bir aril grubunun bağlı olması bakırın d orbitalinin enerji seviyesinin yükselmesine ve dolayısıyla nükleofilik gücünün arilbakıra göre daha yüksek olmasına neden olur.

Buna göre diarilkuprata bir ligandın koordine olarak nükleofilik gücünü daha fazla artırması arilbakıra göre daha kolay olacaktır. Diarilkupratların I ile aminasyon sonuçları bu görüşü destekler niteliktedir. Örneğin, arilbakırların aminasyonunda etkinlik gösteremeyen Ph₃PS, diarilkupratların aminasyonunda karşılık gelen arilaminlerin yüksek verimlerle oluşmasını sağlayacak kadar etkili olmuştur.

Bu tez çalışması ile önemli endüstriyel materyallerin elde edilmesinde kullanılan arilaminlerin, mono-arilbakır veya bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu ile yüksek verimlerle hazırlanmalarını sağlayan, tek balonda, oda sıcaklığında kolayca yürütülebilen yeni bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 5.1).



Ar : C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 2,5-(CH₃)₂C₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄,
4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 1-C₁₀H₇
M : Cu, 1/2 CuMgBr
NH₂^{+δ} : (CH₃)₂C=NOSO₂Mes, (CH₃)₂C=NOTos
L : Me₂S, n-Bu₃P, PPh₃, NPh₃, P(OEt)₃, Ph₃PO, Ph₃PS

Şekil 5.1 Arilbakır ve bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin ketoksimlerle ligand katalizli elektrofilik aminasyonu

KAYNAKLAR

- Adkins, H. and Zartman, W. 1943. Triphenylethylene. *Org. Synth., Coll. Vol.2*; 606- 607
- Barbachyn, M.R. and Ford, C.W. 2003. Oxazolidinone Structure-Activity Relationships Leading to Linezolid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42 (18) ; 2010-2023
- Beak, P. and Selling, G.W. 1989. Displacement at the Nitrogen of Lithiolkoxyamides by Organometallic Reagents. *J. Org. Chem.*, 54,; 83
- Belan, S.R., Grapov, A. F. and Mel'nikova, G. M. 2001. *New Pesticides. Handbook.*, p. 1.
- Bell, P., Rupilus, W. and Asinger, F. 1968 . Zur Frage der Isomerenbildung bei der Hydroformylierung Höhermolekularer Olefine mit Komplexen Kobalt- und Rhodiumkatalysatoren. *Tetrahedron Lett.*, p. 3262- 3266
- Bishop, R. 1991. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon : Oxford, Vol. 6; p 261.
- Bernardi, P., Dembech, P., Fabbri, G., Ricci, A. And Seconi, G. 1999. A General and Convenient Procedure for the Synthesis of N-Alkylarylamines and N-Alkylheteroarylamines by Electrophilic Amination of Cuprates with N-Alkylhydroxylamines , *J. Org. Chem.*, 64 (2); 641–643
- Boche, G., Bernheim, M. and Niessner, M. 1983. 1-Alkynylamines by Electrophilic Amination, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* , Vol.22 (1), p. 53-54.
- Boche, G., Heimchen, G., Hoffmann, R.W., Mulzer, J. And Schaumann, E., 1995. In *Houben –Weyl, Methods of Organic Chemistry.*; EDS. Thieme: Stuttgart, E21e ; 5153.
- Brown, H.C. 1975. Laboratory Operations with Air-Sensitive Substances Survey in 'Organic Syntheses via Boranes.' Wiley Interscience, Chapt. 9, 191- 261
- Buchwald S.L., Wolfe, J. P., and Wagaw, S. 1996. An Improved Catalyst System for Aromatic Carbon–Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates, *J. Am. Chem. Soc.* ,118 (30) ; 7215–7216
- Buchwald, S.L., Tundel, R. E. and Anderson, K.W. 2006. Expedited Palladium- Catalyzed Amination of Aryl Nonaflates Through the Use of Microwave-Irradiation and Soluble Organic Amine Bases, *J. Org. Chem.*, 71; 430- 433.
- Caprino, L.A., 1960. O-acylhydroxylamines II O-Mesitylenesulfonyl-, O-p-Toluensulfonyl-

- and O-Mesitylhydroxyamine, *J. Am. Chem. Soc.*, 82; 3133-3135
- Casarini, A., Dembech, P., Lazzari, D., Marini, E., Reginato, G., Ricci, A. and Seconi, G. 1993. Electrophilic amination of Higher Order Cuprate with N,O-bis(trimethylsilyl)hydroxylamine, *J. Org. Chem.*, 58 (21) ; 5620-5623.
- Chan, D.M.T., Monaco, K.L., Wang, R. P., Winters, M.P. 1998. New N- and O-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate. *Tetrahedron Lett.*, 39 ; 2933- 2936.
- Chen, Y. J. and Chen, H.H. 2006. 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)ethane as a New, Efficient and Versatile Tripod Ligand for Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryl Iodides with Amides, Thiols, and Phenols, *Org. Lett.*, 8 ; 5609-5612.
- Clarke, H.T., Babcock, G.S. and Murray, T.F. 1941. Benzenesulfonyl Chloride, *Org. Synth. Coll. Vol. 1*, 84-87
- Cramer, R. and Coulson, D.R. 1975. Nickel-Catalyzed Displacement Reactions of Aryl Halides, *J. Org. Chem.*, 40 ; 2267
- Daşkapan, T., Yeşilbaş, F. and Koca, S. 2009. Cosolvent - Promoted Electrophilic of Organozinc Reagents, *Appl. Organometal. Chem.*, Vol.23; p. 213-218
- Daşkapan, T. and Koca, S. 2010. Highly Efficient Catalytic System for Electrophilic Amination of Arylzinc Reagents, *Appl. Organometal. Chem.*, 24; 12- 16
- Dembech, P., Alberti, A., Cane, F., Lazzari, D., Ricci, A. And Seconi G. 1996. Oxidative Intramolecular Coupling of Amidocuprates as a Novel Route to Amines and Hydrazines, *J. Org. Chem.*, Vol. 61 (5) ; p. 1677- 1681
- Dembech, P., Cane, F., Branceleoni, D., Ricci A. and Seconi G. 1997. A General Synthesis of Amines and Hydrazines by Oxidation of Amidocuprates and Zinc- Amidocuprates, *Synthesis*, 5 ; 545- 548
- Denny, W. A., Cain, B. F., Atwell G.J., Hansch, C., Panthananickal A. and Leo A. 1982. Potential Antitumor Agents. 36. Quantitative Relationships Between Experimental Antitumor Activity, Toxicity, and Structure for the General Class of 9-Anilinoacridine Antitumor Agents, *J. Med. Chem.*, 25 (3); 276–315
- Desmartes, C., Schneider, R. and Fort, Y. 2001. Nickel-Catalysed Synthesis of 3-Chloroanilines and Chloro Aminopyridines via Cross-Coupling Reactions of Aryl and Heteroaryl Dichlorides with Amines, *Tetrahedron Lett.*, 42 ; 247.
- Drager, E.E. 1941. N-hexyl alcohol. *Org. Synth. Coll. Vol. 1* ; 306-308

- Driver, M.S. and Hartwig, J.F. 1996. A Second -Generation Catalyst for Aryl Halide Amination : Mixed Secondearyl Amines From Aryl Halides and Primary Amines Catalized by (DPPF)PdCl₂, J. Am. Chem., 118 ; 7217- 7218
- Elson, L.F., McKillop, A. and Taylor, E. C. 1988. 4,4'-dimethyl-1-1'- biphenyl. Org. Synth. Coll. Vol. 6; 488-490
- Erdik, E. and Ay M. 1989. Electrophilic Amination of Carbanions, Chem. Reviews, 89; 1947-1980
- Erdik, E. and Daşkapan, T. 1999. Electrophilic Amination of Organozinc Reagents with Acetone O-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime and O-methylhydroxylamine, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 3139- 3142
- Erdik, E. 2004. Electrophilic α -Amination Carbonyl Compounds. Tetrahed. 60; 8747-8782.
- Gaile, A.A., Somov, V.E. and Varshavskii, O.M. 2000. Aromatic Hydrocarbons: Isolation, Application, and Market., St. Petersburg: Khimizdat
- Genet, J.P., Mallart, S., Greck, C. And Piveteau, E. 1991. Electrophilic Amination: First Direct Transfer of NHBoc with Li *t*-Butyl-N-tosyloxycarbamate, Tetrahedron Lett.,32; 2359-2362.
- Genet, J.P. and Greck, C. 1997. Electrophilic Amination: New Synthetic Applications, Synlett p. 741-748.
- Gilman, H., Kirby, J.E. and Kinney, C.R., 1929. The Forced Reaction o-Phenyl Isocyanate, Phenyl Isothiocyanate and Benzophenon Anil with Phenylmagnesium Bromide. An Usual type of 1,4-addition to a Cojugated System That is Part Aliphatic and Part Aromatic. J. Am. Chem. Soc., 51, 2252-2261
- Gilman, H., John, N.B. and Schulze, F. 1946. α -Naphtic Acid. Org. Synth., II. 425-427
- Gilman, H., Jones, R.G. and Woods, L.A. 1952. The Preparation of Methylcopper and Some Observations on the Decomposition of Organocopper Compounds. J. Org. Chem.,17,1630-1634
- Grob, C.A., Fisher, H.P., Raudenbush, W. and Zergenyi, J. 1964. Beckmann-Umlagerung und Fragmentierung. 1. Teil. Mechanismus Sowie Nachweis der Zwischenstufen, Helv. Chim. Acta, 47 (4), 1003-1021
- Hill, L. L., Moore, L.R., Huang, R., Craciun, R., Vincent, A. J., Dixon, D. A., Chou, J., Woltermann, C. J. and Shaughnessy, K. H. 2006. Bulky Alkylphosphines With Neopentyl Substituents as Ligands in the Amination of Aryl

- Bromides and Chlorides, *J. Org. Chem.*, 71; 4951-4955.
- Hundress, E. H and Carten, F. H. 1940. Identification of Organic Compounds, I. Chlorosulfonic Acid as a Reagent for the Identification of Aryl Halides, *Journal of American Chemistry Society*, Vol.62; p. 511-514
- Hundress, E. H and Autenriethy, J. S. 1941. Identification of Organic Compounds, IV. Chlorosulfonic Acid as a Reagent for the Identification of Alkylbenzenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 63; 3446-3448
- Kabakla, G. W. 1991, In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, Vol. 8, p 363.
- Kantam, M.L., Venkanna, G. T., Sridhar, C., Sreedhar, B. and Choudary, B.M. 2006. An Efficient Base-Free N-Arylation of Imidazoles and Amines with Arylboronic Acids Using Copper-Exchanged Fluorapatite, *J. Org. Chem.*, 71; 9522- 9524.
- Keller, R.N. and Wynocoff, H.D., 1946. Copper(I) Chloride. *Inorg. Synth.* 2, 1-4.
- Knochel, P., Kienle, M., and Dubbaka, S.R., Del Amo, V., 2007. Preparation of Tertiary Amines via the Oxidative Coupling of Polyfunctional Aryl and Heteroaryl Amidocuprates, *Synthesis*, 8; 1272–1278.
- Knochel P., Kienle M. and Dunst C. 2009. Oxidative Amination of Heteroaromatic Zinc Reagents Mediated by $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. *Org. Lett.*, 11(22); 5158-5161
- Krasovitskii, B.M. and Afanasiadi, L.M. 2002. Mono and Bifluorophores, Kharkov: Ins. Monocryst.
- Kwong, F. Y., Klapars, A. And Buchwald. S. L. 2002. Copper - Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides: An Efficient System Even in an Air Atmosphere, *Org. Lett.*, 4, 581-584.
- Lam, P.Y.S., Clark, C.G., Saubern, S., Adams, J., Winters, M.P., Chan, D.M.T. and Combs, A. 1998. New Aryl / heteroaryl C-N Bond Cross - Coupling Reactions via Arylboronic Acid / Cupric Acetate Arylation, *Tetrahedron Lett.*, 39 ; 2941-2944.
- Lednicher, D. 1998, *Strategies for Organic Drugs Synthesis and Design*, New York; Wiley, p. 1.
- Lehn, J-M. 1995. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Weinheim: VCH
- Leonard, J., Lyong, B. and Procter, G. 1996. *Advanced practical organic chemistry*.

Chapman and Hall, 294 p., London

- Lespieau, R. and Bourguet, M. 1941. 3-cyclohexyl-2-bromopropene. *Org. Synth. Coll.* 1; 186-187
- Lipshutz, B.H. and Ueda, H. 2000. Aromatic Aminations by Heterogeneous Ni⁰/C Catalysis, *Angew. Chem. Inter. Ed.* , 39 (24) ; 4492- 4494
- Mulzer, J., Altenbach, H. J., Brown, M., Krohn, K., Reissig, H.U. 1991 *Org. Synth. Highlights*; VCH: Weinheim, , p. 45
- Mitsunobu O. 1991, In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 6; p. 65
- Narasaka, K., Tsutsui, H. and Hayashi, Y. 1997. Preparation of Primary Amines by the Copper(I) Catalyzed Reaction of 4,4'-Bis(trifluoromethyl)benzophenone O-Methylsulfonyloxime and Alkyl Grignard Reagents, *Chem. Lett.*, 26 (4) ; 317
- Negishi, E.L., 1987. Pd or Ni Catalyzed Reactions of Alkenylmetals with Unsaturated Organic Halides. *J. Am. Chem. Soc.* ,109 ; 2393-2401
- Oxley, P. and Short, W.F. 1948. Amidines. Part IX. Preparation of Substituted Amidines from Ketoxime Sulfonates and Ammonia or Amines. *J. Am. Chem. Soc.*, 1514-1527.
- Pan, Y., Lu, H., Fang, Y., Fang, X., Chen L., Qian J., Wang J. and Li C. 2007. Synthesis of Pyrroles via Copper-Catalyzed Coupling of Amines with Bromoenones, *Synthesis*, 1242- 1446
- Parrish, C. A. And Buchwald, S. L. 2001. Use of Polymer-Supported Dialkylphosphino Biphenyl Ligands for Palladium-Catalyzed Amination and Suzuki- Reactions, *J. Org. Chem.* , 66; 3820-3827.
- Pignolet, L.H. 1983. *Homogenous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, Plenum Pres.
- Quach, T.D. and Batey, R.A. 2003. Ligand- and Base- Free copper(II)- Catalyzed C-N Bond Formation : Cross- Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Aliphatic Amines and Anilines , *Org. Lett.*, 5; 4397-4400
- Ricci, A. (Ed.) 2000. *Modern Amination Methods*. Wiley - VCH: Weinheim, 2000
- Semon, W.L. 1923. The Preparation of Hydroxylamine Hydrochloride and Acetoxime, *J. Am. Chem. Soc.* 45, 188-190.
- Semon, W.L., 1924 Hydroxylamine hydrochloride and acetoxime, *Org. Synth.*, III. 61-64

- Shriver, D. F., 1969. The manipulation of Air-Sensitive Compounds. McGraw-Hill, 7.
- Schlosser, M. 1994. Organometallics in Synthesis: A Manual. John Wiley and Sons Ltd. 603, England.
- Sheng, Q. and Hartwig J.F. 2008. [(CyPF- tBu)PdCl₂]: An Air-Stable, One-Component, Highly Efficient Catalyst for Amination of Heteroaryl and Aryl Halides, *Org. Lett.*, 10; 4109-4112.
- Shriver, D. F., 1969. The manipulation of Air-Sensitive Compounds. McGraw-Hill, Bölüm 7
- Sreedhar, B., Venkanna, G.T., Kumar, K.B.S. and Balasubrahmanyam V. 2008. Copper(I) Oxide Catalyzed N-Arylation of Azoles and Amines with Arylboronic Acid at Room Temperature Under Base-Free Conditions, *Synthesis*, 795-799
- Ullmann, F. 1903. *Dtsch. Chem. Ges.*, 36; 2382.
- Ullmann, F. 1904 *Dtsch. Chem. Ges.* 37; 853.
- Watson, S.C. and Eastham, J.F. 1967. Colored Indicators of Simple Direct Titration of Magnesium and Lithium Reagents, *J. Organomet. Chem.*, 9(1); 165-168
- Wolf, C., Liu S., Mei, X., August, A. T. and Casimir M. D. 2006. Regioselective Copper-Catalyzed Amination of Bromobenzoic Acids Using Aliphatic and Aromatic Amines, *J. Org. Chem.*, 71; 3270-3273
- Wolfe, J.P. and Buchwald, S.L. 1997. Nickel-Catalyzed Amination of Aryl Chlorides, *J. Am. Chem. Soc.* 119; 6054-6058,
- Wu, Q. and Wang, L. 2008. Immobilization of Copper(II) in Organic-Inorganic Hybrid Materials: A Highly Efficient and Reusable Catalyst for the Classic Ullmann Reaction, *Synthesis*, p. 2007-2012
- Yamamoto, H. and Maruoka K. 1980. Novel N-alkylation of Amines with Organocopper Reagents, *J. Org. Chem.*, 45; 2739
- Zheng, N., Armstrong, J. D., McWilliams J. C. and Volante, R. P. 1997. Asymmetric Synthesis of α -Amino Acid Derivatives via an Electropic Amination of Chiral Aryl Cuprates with Li t-Butyl-N-Tosyloxycarbamate, *Tetrahedron Lett.*, 38 (16), 2817-2820
- Zim, D. and Buchwald, S. L. 2003. An Air and Thermally Stable One-Component Catalyst for the Amination of Aryl Chlorides, *Organic Letters*, 5; 2413-2415.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Semra ÇİÇEK

Doğum Yeri : Çankırı

Doğum Tarihi : 17.09.1985

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise :Prof. Dr. Şevket Raşit Hatipoğlu Lisesi (1999-2002)

Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2003-2007)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı
(Eylül 2007 – Ağustos 2010)

Bildiriler

1. Daşkapan, T.; Çiçek, S. “Monoorganobakır ve Homokupratlarla Arilamin Sentezi.”, XXII Ulusal Kimya Kongresi, 6-10 Ekim 2008, Mağusa-KKTC.

Araştırma Projeleri

1. Daşkapan T., Çiçek, S., Çetek Kaya, S., “Mono-organobakır,homokupratlar ve heterokupratlarla C-N bağı oluşturulması”, A. Ü.-BAP, Mart 2009- Mart 2012.