

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ORGANOÇİNKO REAKTİFLERİNİN OKSİM *p*-TOLUENSÜLFONATLARLA
ELEKTROFİLİK AMİNASYONU**

SELÇUK KOCA

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA

2009

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ORGANOÇİNKO REAKTİFLERİNİN OKSİM *p*-TOLUENSÜLFONATLARLA ELEKTROFİLİK AMİNASYONU

Selçuk KOCA

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Tahir Daşkapan

Bu çalışmada organoçinko reaktiflerinin oksim *p*-toluensülfonatlarla elektrofilik aminasyonları araştırılmıştır. Aminasyon reaktifi olarak aseton oksim *O*-tosilat (I) seçilmiş ve model reaksiyon olarak fenilçinko reaktiflerinin aminasyon reaksiyonları kullanılmıştır. Bütün reaksiyonlar argon atmosferi altında yürütülmüş ve reaksiyon ürünleri benzamid türevleri halinde ayrılmışlardır. Anilin DMPU varlığında bromomagnezyum trifenilçinkat ve fenilçinko klorürün ayrılmıştır Cu (I) veya Cu (II) katalizli aminasyonu ile anilin iyi-yüksek verimlerle elde edilmiştir. Ligand kullanımıyla katalizör miktarının düştüğü gözlenmiştir. Difenilçinko reaktifinin Cu (I) katalizli aminasyonu yüksek verimle sonuçlanırken, Cu (II) halojenür katalizli aminasyonu düşük verimle sonuçlanmıştır. Katalizörle beraber ligand kullanılmasıyla anilin veriminin yükseldiği bulunmuştur. Alkil, sikloalkil ve benzilçinko reaktiflerinin I ile aminasyonları aminleri düşük verimle sonuçlanmıştır. Fenilçinko reaktifleri, DMPU varlığında ve 40 °C'de katalizöre ihtiyaç duymadan anilini iyi verimlerle vermişlerdir.

Şubat 2009, 56 sayfa

Anahtar Kelimeler: Elektrofilik aminasyon, organoçinko reaktifleri, aminler, bakır katalizi, ortak çözücü, dipolar aprotik çözücüler, aminasyon reaktifleri.

ABSTRACT

Master Thesis

ELECTROPHILIC AMINATION OF ORGANOZINC REAGENTS WITH OXIME *p*-TOLUENESULFONATES

Selçuk KOCA

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

Supervisor: Assoc. Prof. Tahir Daşkapan

In this study, electrophilic amination of organozinc reagents with oxime *p*-toluenesulfonates was investigated. Acetone oxime *O*-tosylate (**I**) was choiced as amination reagent and amination reaction of phenylzinc 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. Aniline was obtained in good to high yields by Cu (I) or Cu (II) catalyzed amination of bromomagnesium triphenylzincate and phenylzinc chloride in the presence of DMPU. It is observed that, the amount of catalyst decreased by the use of ligand. While Cu (I) catalyzed amination of diphenylzinc reagent resulted in high yield, Cu (II) halide catalyzed amination was resulted in low yield. It is found that, the yield of aniline increased by the use of ligand with the catalyst. Amination of alkyl, cycloalkyl, and benzylzinc reagents resulted in low yields. Phenylzinc reagents formed aniline in good yield without catalyst in the presence of DMPU at 40 °C.

January 2009, 56 pages

Key Words: Electrophilic amination, organozinc reagents, amines, co-solvent, dipolar aprotic solvents, aminating reagents

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam süresince, çalışmalarımı en iyi koşullarda yapabilmem için gerekli bütün imkânları sağlayan, çalışmalarımı yönlendiren, karşılaştığım sorunların çözümünde yardımcı olan, fikirleriyle yetişme ve gelişmemde katkıda bulunan saygı değer hocam Doç. Dr. Tahir DAŞKAPAN'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi),

Bu çalışmayı 20060705113 nolu proje ile destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'ne,

Desteklerini hayatımın her aşamasında hissettiğim, bu aşamaya gelmemde maddi ve manevi her türlü fedakârlığı üstlenerek yanımda olan Aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Selçuk KOCA

ANKARA, Şubat 2009

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	5
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	13
3.1 Genel Yöntemler	13
3.1.1 İnert atmosfer düzeneği ve işlemler.....	13
3.1.2 Çözücülerin kurutulması.....	16
3.1.3 Grignard reaktiflerinin derişiminin bulunması.....	16
3.1.4 Fiziksel sabitlerin ölçülmesi.....	17
3.1.5 Ayırma ve saflaştırma yöntemleri	17
3.2 Çıkış Maddelerinin Hazırlanması.....	17
3.3 Organilçinko Klorür, Diorganilçinko ve Bromomagnezyum Triorganilçinkat Reaktiflerinin Aseton oksim <i>O</i> -tosilat ile Bakır Katalizli Elektrofilik Aminasyonu.....	22
3.3.1 Organilçinko klorür reaktiflerinin aseton oksim <i>O</i> -tosilat ile bakır katalizli elektrofilik aminasyonu.....	22
3.3.2 Dorganilçinko reaktiflerinin aseton oksim <i>O</i> -tosilat ile bakır katalizli elektrofilik aminasyonu.....	23
3.3.3 Bromomagnezyum triorganilçinkat reaktiflerinin katalizör varlığında <i>O</i> -(<i>p</i> -toluen sülfonat)oksim, I ile Reaksiyonları.....	23
4. BULGULAR.....	25

4.1	Organoçinko Reaktiflerinin I ile Elektrofilik Aminasyonda Katalizör Etkisi	26
4.1.1	Organoçinko reaktiflerinin bakır (I) katalizli elektrofilik aminasyonu	27
4.1.1.1	Bromomagnezyum triorganilçinkat reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminasyonu.....	27
4.1.1.2	Diorganilçinko reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminasyonları.....	29
4.1.1.3	Organilçinko klorür reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminasyonları	30
4.1.2	Organoçinko reaktiflerinin bakır (II) katalizli aminasyonu.....	32
4.1.2.1	Bromomagnezyum triarilçinkat reaktiflerinin bakır (II) katalizli aminasyonu	32
4.1.2.2	Diarylçinko reaktiflerinin bakır (II) katalizli aminasyonu.....	33
4.1.2.3	Arilçinko klorür reaktiflerinin bakır (II) katalizli aminasyonu	34
4.1.3	Organoçinko reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu.....	35
4.1.3.1	Bromomagnezyum triarilçinkat reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu	35
4.1.3.2.	Diarylçinko reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu	38
4.1.3.3.	Arilçinko klorür reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu.....	38
4.1.4.	Organoçinko reaktiflerinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu	39
4.1.4.1	Bromomagnezyum triarilçinkat reaktiflerinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu.....	40
4.1.4.2.	Diarylçinko reaktiflerinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu	41
4.1.4.3	Arilçinko klorür reaktiflerinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu.....	42
4.2	Organoçinko Reaktiflerinin Aminasyonunda Ortak Çözücü Etkisi.....	43
4.3	Fenilçinko Reaktiflerinin Aminasyonuna Sıcaklığın Etkisi.....	45
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
	KAYNAKLAR.....	51
	ÖZGEÇMİŞ.....	56

SİMGELER DİZİNİ

DMPU	<i>N, N'</i> -dimetilpropilenüre
HMPA	Hekzametilfosforamid
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilediamin
Et ₃ N	Trietilamin
DMSO	Dimetil sülfoksit
NMP	<i>N</i> -metilpirolidon
PC	Propilen karbonat
DMEU	<i>N,N'</i> -Dimetiletilenüre
DMAC	<i>N,N</i> -Dimetilasetamid
TMU	Tetrametilüre
THF	Tetrahidrofuran
Et ₂ O	Dietileter
Boc	Ter-bütoksikarbonil
DTBAD	Di-ter-butylazodikarboksilat
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 ter-bütil- <i>N</i> -tosiloksikarbamat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Elektrofilik aminasyon.....	2
Şekil 2.1 Kloraminlerin diorganilçinko reaktifleri ile elektrofilik aminasyonları.....	5
Şekil 2.2 Asimetrik diazen sentezi.....	6
Şekil 2.3 Bromomagnezyum triorganilçinkatların benzendiazonyum tetrafloroborat ile elektrofilik aminasyonu.....	6
Şekil 2.4 4-Anisilçinko klorür ve bromomagnezyum trianisilçinkat'ın benzendiazonyum tetrafloroborat ile elektrofilik aminasyonları.....	7
Şekil 2.5 Organilçinko bromürlerin DTBAD ile elektrofilik aminasyonu ile primer aminlerin elde edilmesi.....	8
Şekil 2.6 Organoçinko reaktiflerinin aseton O-(2,4,6- trimetilfenilsülfonil)oksim ve O-metilhidroksilamin ile CuCN katalizli elektrofilik aminasyonları.....	8
Şekil 2.7 Organoçinko klorürlerin, DMPU varlığında aseton O-(2,4,6- trimetilfenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonları	9
Şekil 2.8 Arilaminlerin organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu ile sentezi için yüksek verimli yeşil bir yöntem.....	9
Şekil 2.9 Diorganilçinko reaktiflerinin oksaridinler ile elektrofilik aminasyonları	10
Şekil 2.10 Organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu ile sekonder aminlerin Eldesi.....	11
Şekil 2.11 Organilçinko halojürler ile tersiyer amin sentezi.....	11
Şekil 2.12 Diorganilçinko bileşikleriyle tersiyer amin sentezi.....	12
Şekil 2.13 Çinko enolatın LiBTOC ile aminasyonu.....	12
Şekil 2.14 Çinko enolatın DTBAD ile aminasyonu.....	12
Şekil 3.1 İnert Atmosfer Düzeneği.....	15
Şekil 3.2 Grignard reaktiflerinin hazırlanma düzeneği.....	15
Şekil 3.3 Aminasyon reaktifinin reaksiyon balonuna alınması.....	15
Şekil 3.4 Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği.....	16

Şekil 5.1 Organoçinko reaktiflerinin aseton oksim <i>O</i> -tosilat ile bakır katalizi ve ortak çözücü varlığında elektrofilik aminasyonu.....	50
---	----

ÇİZELGELER DİZİNİ

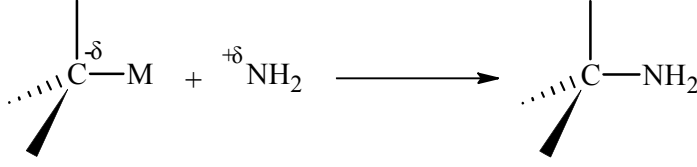
Çizelge 4.1 Bromomagnezyum triorganilçinkat reaktiflerinin Cu (I) katalizli aminosyonu.....	27
Çizelge 4.2 Diorganilçinko reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminosyonları.....	29
Çizelge 4.3 Organilçinko klorür reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminosyonları.....	31
Çizelge 4.4 Bromomagnezyum trifenilçinkat reaktifinin Bakır (II) katalizli aminosyonları	33
Çizelge 4.5 Difenilçinko reaktifinin bakır (II) katalizli aminosyonu.....	33
Çizelge 4.6 Fenilçinko klorür reaktifinin bakır (II) katalizli aminosyonu.....	34
Çizelge 4.7 Bromomagnezyum trifenilçinkat reaktifiini bakır (I)/ligand katalizli aminosyonu.....	36
Çizelge 4.8 Difenilçinko reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminosyonları.....	38
Çizelge 4.9 Fenilçinko klorür reaktifinin bakır (I)/ligand katalizli aminosyonları.....	39
Çizelge 4.10 Bromomagnezyum trifenilçinkat reaktifinin bakır (II)/ligand katalizli aminosyonu.....	40
Çizelge 4.11 Difenilçinko reaktifinin bakır (II)/ligand katalizli aminosyonu.....	42
Çizelge 4.12 Fenilçinko klorür reaktifinin bakır (II)/ligand katalizli aminosyonlar.....	43
Çizelge 4.13 Fenilçinko reaktiflerinin aminosyonunda ortak çözücü etkisi.....	44
Çizelge 4.14 Fenilçinko reaktiflerinin aminosyonuna sıcaklığın etkisi.....	46

1.GİRİŞ

Organik sentezde, tarım kimyasında, doğal ürünler kimyasında ve endüstriyel materyal hazırlanmasında önemli çıkış maddeleri olmalarından dolayı aminlerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir ve gittikçe artan bir ilgiye sahiptir. Örneğin arilamino grubu antibiyotikler, antiseptikler ve analjezikler gibi ilaçlarda (Lednicer 1998), pestisitlerde (Belan *et al.* 2001), boyalarda (Gaile *et al.* 2000), lazer ve elektronik materyallerinde (Lehn 1995), polimerlerde temel bir yapısal gruptur. Ayrıca aromatik aminler, diazolama, nükleofilik süstitüsyon ve kondensasyonla bir çok önemli organik bileşiğin hazırlanmasında önemli çıkış maddeleridir (Krasovitskii and Afanasiadi 2002).

Aminlerin sentezi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Ancak bu yöntemler, uygulanabilirliklerinin sınırlı oluşu, ağır reaksiyon şartları, stokiyometrik oranda reaktif gerektirmeleri, çok basamaklı olmaları, koruyucu grup kullanımı zorunluluğu gibi sakıncalı yönleri sahiptirler (Buchwald 1999, Kabalka 1991, Mitsunobu 1991, Bishop 1991). Aromatik bileşiklerin direkt aminasyonu organik sentezde kolay olmayan bir işlemdir. Bunun için geliştirilen modern yöntemler (Hartwig 2002) pahalı ve hazırlanması zor katalizörlerin kullanımını gerektirir. 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 *et al.* 2007).

Elektrofilik azotun nükleofilik karbon ile etkileşmesine dayanan elektrofilik aminasyon, hem aminlerin hazırlanması için hemde 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 ile bağ oluşturur. Elektrofilik aminasyon reaktifi olarak sp^2 azotu içeren veya sp^3 azotu içeren çeşitli reaktifler geliştirilmiştir (Şekil 1.1).



M : Li, MgX, Cu, ZnX, 1/2 Zn, 1/3 ZnMgX

$\delta^+ \text{NH}_2$: $\text{sp}^3 - \text{N}$ içeren reaktifler : H_2NX (X: Cl, Br), RNHCl , R_2NCl , RNCl_2 , H_2NOR , RNHOCH_3 , $\text{R}'\text{R}''\text{C}=\text{NR}'''$, R_2NOCH_3 , $\text{H}_2\text{NOSO}_2\text{R}$, H_2NOAr , H_2NOCOAr , $\text{H}_2\text{NOSO}_2\text{R}$, $\text{H}_2\text{NOP}(\text{O})\text{R}_2$, $\text{Me}_3\text{SiNHOSiMe}_3$, BocNHOTos , RNH_2 .

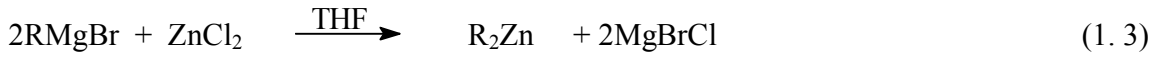
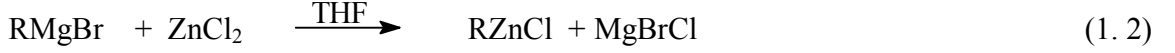
$\text{sp}^2 - \text{N}$ içeren reaktifler: $\text{R}^1\text{HC}=\text{NOR}^2$, $\text{R}^1_2\text{C}=\text{NOR}^2$, $\text{R}^1_2\text{C}=\text{NOSO}_2\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{OOCN}=\text{NCOOR}^2$, $\text{ROOCN}=\text{NTos}$, $\text{FG-Ar-N}=\text{N-Tos}$, ArN_2X (X: Cl, BF_4), RN_3 , $\text{PhI}=\text{N-Tos}$.

Şekil 1.1 Elektrofilik aminasyon

Organoçinko reaktiflerindeki, C-Zn bağı hemen hemen kovalent bir bağıdır. Bu nedenle bu reaktifler birçok fonksiyonlu gruba karşı ya reaktif değildirler veya düşük bir reaktivite gösterirler. Bu özellik organoçinko reaktiflerinin yapılarında birçok fonksiyonlu grubu barındırabilmelerine ve fonksiyonlu grup içeren çeşitli bileşiklerin sentezinde kullanılmalarına imkân verir. Organoçinko reaktifleri, organolityum veya organomagnezyum bileşiklerinin THF’de ZnCl_2 ile transmetallenmesi ile kolayca hazırlanabilirler (Daşkapan 1999). Ayrıca fonksiyonlu grup içeren organoçinko reaktiflerinin hazırlanması için de yöntemler geliştirilmiştir (Knochel and Singer 1993). Bu nedenle çalışmamızda nükleofilik karbon kaynağı olarak organoçinko reaktifleri seçilmiş ve bu reaktiflerin elektrofilik aminasyonu için kolay uygulanabilir ve arilaminleri yüksek verimlerle veren yeni bir yöntemin geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Bu amaçla organoçinko reaktiflerinin aseton oksim O-tosilat **I** ile elektrofilik aminasyonu reaksiyonunda ortak çözücü, reaksiyon sıcaklığı, organoçinko reaktifi/aminasyon reaktifi oranı gibi reaksiyon parametreleri ve özellikle katalizör türü ve oranı ve kataliz yöntemi üzerinde durularak her bir organoçinko reaktifi için en etkin ve yararlı aminasyon yöntemi/yöntemleri geliştirilmeğe çalışılmıştır.

Bu çalışmada, organoçinko reaktifi olarak kullanılan organilçinko klorür (1.2), diorganilçinko (1.3), ve bromomagnezyum triorganilçinkat (1.4), tuz-buz banyosunda 1 mmol ZnCl_2 'ün THF'deki çözeltisine sırasıyla, 1, 2 ve 3 mmol organilmagnezyum bromür ilavesiyle hazırlanmıştır.



Aminasyon reaktifi olarak sp^2 azotu içeren bir reaktif olan aseton oksim *O*-tosilat **I** kullanılmıştır. **I** higroskopik olmayan ve uzun süre bozunmadan saklanabilen bir katıdır.

Katalizör olarak, bakır (I) iyodür (CuI), bakır (I) bromür (CuBr), bakır (I) klorür (CuCl), bakır (I) siyanür (CuCN), bakır (I) rodanür (CuSCN), [Mono(trietil fosfit)] bakır (I) iyodür (CuI.P(OEt)_3) dimetilsülfür bakır (I) bromür (CuBr.SMe_2), [Tetrakis (tri *n*-butil fosfin)] bakır (I) iyodür ($[\text{CuI.n-Bu}_3\text{P}]_4$), bakır (II) bromür (CuBr_2), bakır (II) klorür (CuCl_2), bakır (II) rodanür (Cu(SCN)_2) kullanılmıştır. Ayrıca Cu-I/ligand ve Cu-II/ligand katalizi de denenmiştir. Ligand olarak, dimetilsülfür (Me_2S), tri-*n*-butilfosfin (*n*- Bu_3P), trietilfosfit (P(OEt)_3), trifenilamin (Ph_3N) ve trifenilfosfin (Ph_3P) kullanılmıştır (şekil 1.2).

Daha önce gurubumuzda organoçinko reaktiflerinin ortak çözücülü elektrofilik aminasyonu yönteminin uygulanabilirliğini göstermeye yönelik çalışmalarımızda ortak çözücü olarak DMPU (*N,N'*-dimetilpropilenüre), HMPA (hekzametilfosforamid), NMP (*N*-metilpirolidon), PC (propilen karbonat), DMEU (*N,N'*-dimetiletilenüre), DMAC (*N,N*-dimetilasetamid), DMSO (dimetil sülfoksit) ve sülfolan kullanılmıştır. Çalışmamızın diğer bölümlerinde ise kullanılan bütün organoçinko reaktifleri ile iyi sonuç verdiği bilinen ve yeşil bir çözücü olan DMPU kullanılmıştır.

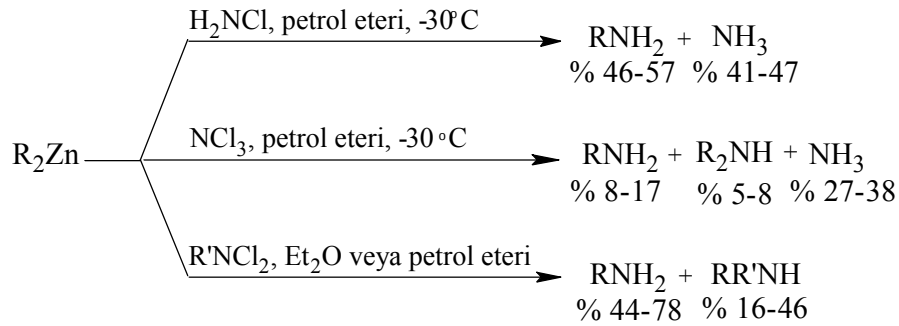
Yapılan çalışmalar sonucunda; 1) Bromomagnezyum triarilçinkatın aminasyonunda bütün ortak çözücülerin aminasyon verimini önemli miktarda yükselttikleri, CuI dışında bütün Cu-I ve Cu-II tuzlarının yüksek verimlerle amin verecek kadar reaksiyonu katalizledikleri ancak Cu-I komplekslerinin etkin olamadıkları gözlenmiştir. Buna karşın Cu-I + ligand katalizinin çok etkili olduğu gözlenmiştir. 2) Diarilçinko reaktiflerinin aminasyonunda Cu-I tuzlarının etkili oldukları ancak bromomagnezyum triarilçinkatların aminasyonuna oranla daha yüksek miktarlarda kullanılmaları gerektiği gözlenmiştir. Cu-II tuzlarının ise etkili olmadıkları ama beraberlerinde ligand kullanılmaları durumunda çok etkili oldukları gözlenmiştir. 3) Arilçinko klorürlerin aminasyonunda hem Cu-I hem de Cu-II tuzlarının aminleri yüksek verimle verecek kadar etkili oldukları gözlenmiştir. 4) Ortak çözücü olarak DMPU kullanılarak oda sıcaklığından daha yüksek sıcaklıklarda yapılan çalışmalar, DMPU'nun oda sıcaklığında katalizörsüz reaksiyonlarda organoçinko reaktiflerinin reaktifliklerini etkilemediği, daha yüksek sıcaklıklarda ise organoçinko reaktiflerinin orta-iyi verimle amin vermelerini sağladığı gözlenmiştir.

,

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 *et al.* 2007). 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 *et al.* 1991), organolityum (Boche 1995) ve organobakır (Ricci 2000), bileşiklerinin elektrofilik aminasyonu konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Ancak fonksiyonlu grupları tolere edebildiğinden fonksiyonlu grup içeren aminlerin sentezine olanak verebilecek olan organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu konusunda fazla bir çalışma yapılmamıştır.

Coleman ve arkadaşları, kloraminleri diorganil çinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonunda kullanmışlardır. Ancak bu tür reaktiflerin reaksiyonlarında, kullanılan haloamine bağlı olarak monoorganilamin-amonyak karışımı (Coleman *et al.* 1937), monoorganilamin-diorganilamin-amonyak karışımı (Coleman *et al.* 1937) veya monoorganilamin-diorganilamin (Coleman *et al.* 1934) karışımı elde edilir (Şekil 2.1).

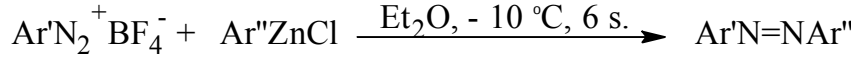


R : C₂H₅, n-C₈H₇

R' : CH₃, C₂H₅, n-C₄H₉, i-C₅H₁₁

Şekil 2.1 Kloraminlerin diorganilçinko reaktifleri ile elektrofilik aminasyonları

Arilçinko klorürler, arildiazonyum tetrafloroboratla etkileştirildiklerinde asimetric diazenleri düşük verimle vermişlerdir (Şekil 2.2), (Curtin and Usprung, 1956).



Ar' : C₆H₅, p-ClC₆H₄, p-CH₃OC₆H₄

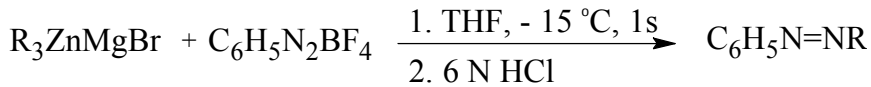
Ar'' : p-ClC₆H₄, C₆H₅, p-CH₃OC₆H₄, C₆H₅

Verim (%) : 35 , 10 , 20 , 2

Ar''ZnCl/Ar'N⁺BF₄ = 1,1

Şekil 2.2 Asimetric diazen sentezi

Erdik ve Koçoğlu (2002), bromomagnezyum triorganilçinkatların benzendiazonyum tetrafloroborat ile elektrofilik aminasyonunu incelemişlerdir. Bromomagnezyum triarilçinkatların arilfenildiazenleri yüksek verimle verdiği ancak alkil, sikloalkil ve benzilçinkatların benzendiazonyum tetrafloroborat ile etkileşmedikleri gözlenmiştir (Şekil 2.3).

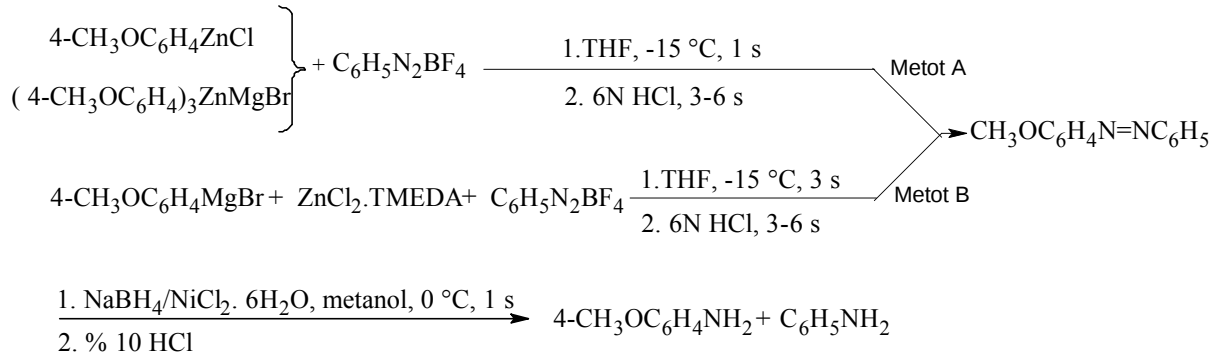


R : C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-BrC₆H₄, n-C₆H₁₃, siklo-C₆H₁₁, C₆H₅CH₂

Verim (%) : 87 , 88 , 72 , 74 , - , - , -

Şekil 2.3 Bromomagnezyum triorganilçinkatların benzendiazonyum tetrafloroborat ile elektrofilik aminasyonu

Aynı çalışmada önceden hazırlanmış ve *in-situ* hazırlanmış 4-anisilçinko klorür ve bromomagnezyum trianisilçinkat'ın benzendiazonyum tetrafloroborat ile elektrofilik aminasyonlarından elde edilen amin verimleri karşılaştırılmıştır (Şekil 2.4). Bu karşılaştırma sonucunda monoorganil çinko bileşiklerinin *in-situ* yöntemde daha yüksek amin verimi verdiği, triorganil çinko reaktiflerinin ise reaktifin önceden hazırlanması yöntemiyle daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir. Reaksiyon sonunda elde edilen 4-anisilfenildiazen metanolde NaBH₄/NiCl₂.6H₂O indirgeme sistemiyle 4-anisidine indirgenmiştir. Ancak şekil 2.4 de görüldüğü gibi bu yöntemde arilamin anilin ile karışım halinde elde edilir.

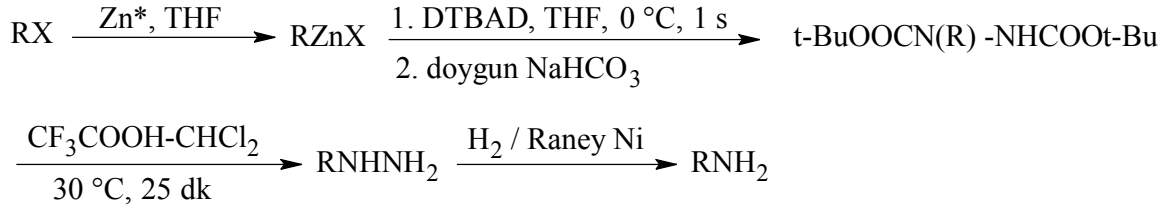


Organoçinko Bileşiği	4- CH ₃ OC ₆ H ₄ NH ₂ (%)	
	Metot A	Metot B
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ ZnCl	41	58 - 66
(4-CH ₃ OC ₆ H ₄) ₃ ZnMgBr	59 - 67	40 - 51

Şekil 2.4 4-Anisilçinko klorür ve bromomagnezyum trianisilçinkat'ın benzendiazonyum tetrafloroborat ile elektrofilik aminasyonları

Rieke ve arkadaşları, organilçinko halojenürleri diter-butil azodikarboksilat DTBAD, ile reaksiyona sokarak karşılık gelen diter-butil hidrazinokarboksilatları düşük-yüksek verimlerle elde etmişlerdir (Şekil 2.5), (Rieke *et al.* 1998). Ürünün triflorasetik asit ile reaksiyona sokulmasıyla koruyucu grubun uzaklaştırılabileceği ve ardından elde edilen

organilhidrazin bileşiğinin H₂/Raney Ni indirgeme reaktifi ile primer amine indirgenebileceği önerilmiştir. Görüldüğü gibi yöntem üç basamaklı bir yöntemdir ve son iki basamakta meydana gelecek verim kayıpları göz önüne alındığında yöntemin pek yararlı bir yöntem olmadığı görülür.



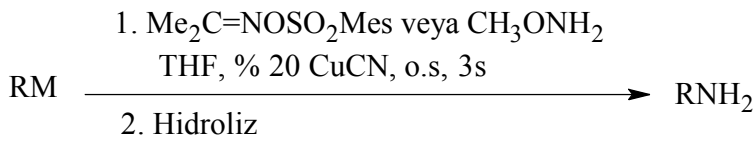
R : Alkil, aril, heteroaril

RZnX / DTBAD= 1

X : Br, I

Şekil 2.5 Organilçinko bromürlerin DTBAD ile elektrofilik aminasyonu ile primer aminlerin elde edilmesi

1999’da yayınlanan bir çalışmada organoçinko reaktiflerinin, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ve O-metilhidroksilamin ile elektrofilik aminasyonları ile özellikle benzil ve arilaminler orta-iyi verimlerle elde edilmişlerdir (Şekil 2.6), (Erdik ve Daşkapan 1999).



M: ZnCl, 1/ 2 Zn, 1/ 3 ZnMgBr

R: C₆H₅, p-CH₃C₆H₄, p-BrC₆H₄, C₆H₅CH₂, n-C₆H₁₃, siklo-C₆H₁₁

RM / aminasyon reaktifi :2

Şekil 2.6 Organoçinko reaktiflerinin aseton O-(2,4,6- trimetilfenilsülfonil)oksim ve O-metilhidroksilamin ile CuCN katalizli elektrofilik aminasyonları

Son yıllarda, Daşkapan, arilçinko klorürlerin aseton *O*-(2,4,6- trimetilfenilsülfonil)oksim ile yüksek verimle aminasyonu için bir yöntem vermiştir (Şekil 2.7), (Daşkapan 2006).



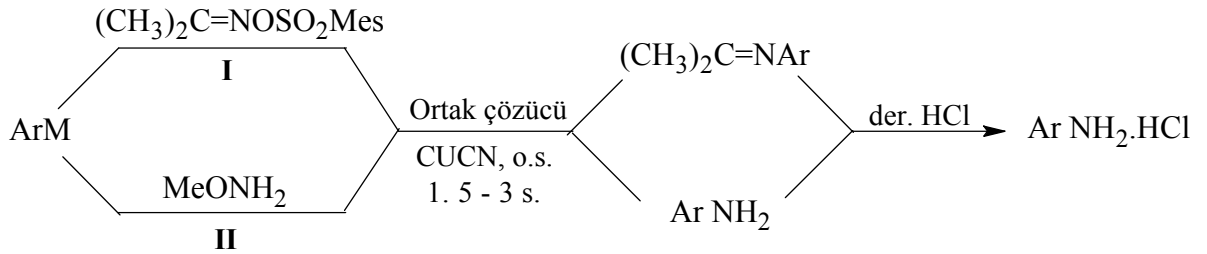
R : C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 3-BrC₆H₄, 1-C₁₀H₇

RNH₂(%) : 78 72 75 70 79

RZnCl / Me₂C=NOSO₂Mes = 2

Şekil 2.7 Arilçinko klorürlerin, DMPU varlığında aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenil-sülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonları

Grubumuzda yapılan bir tez çalışmasında (Yeşilbağ 2008) Daşkapan tarafından geliştirilen bu yöntem temel alınarak organoçinko reaktiflerinin aseton *O*-(2,4,6-trimetilsülfonil)oksim ve *O*-metilhidroksilamin ile elektrofilik aminasyonlarında ortak çözücü etkisi araştırılmış ve



M : ZnCl, 1/ 2 Zn, 1/ 3 ZnMgBr

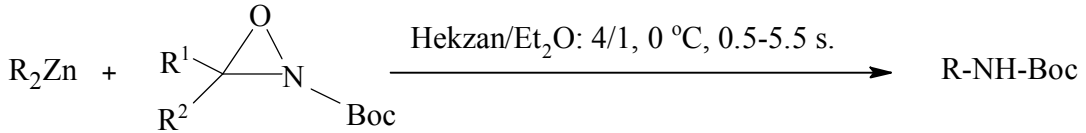
Ar : Fenil, 4-tolil, 4-anisil, 1-naftil,

Ortak çözücü : DMPU, HMPA, Et₃N, TMEDA, DMSO, NMP, PC, DMEU, DMAC, TMEU, sülfolan, DMF

Şekil 2. 8 Arilaminlerin organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu ile sentezi için yüksek verimli yeşil bir yöntem

bütün basamakların tek balonda yürütüldüğü, ağır reaksiyon şartları içermeyen, yüksek verimle arilamin sentezine imkan veren ve benzerlerine göre daha yeşil bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 2.8).

Ghoral ve Vidal diorganilçinko reaktiflerini oksaziridinlerle reaksiyona sokarak N-Boc korunmuş organil aminleri düşük-iyi verimlerle elde etmişlerdir (Şekil 2. 9), (Ghoral and Vidal 2008). Ancak koruyucu grubun uzaklaştırılması sırasında verim kayıplarının olacağı ve reaksiyonun sıfır derecede yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda bu yöntemin yararlı bir yöntem olmadığı görülür.



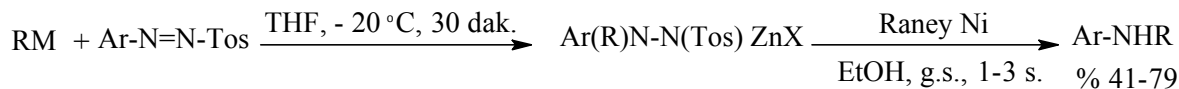
R= Alkil, aril

R¹, R²: H, 4-CNC₆H₄; H, CCl₃; CO₂Et, CO₂Et

Verim: %30 - 74

Şekil 2. 9 Diorganilçinko reaktiflerinin oksaziridinler ile elektrofilik aminasyonları

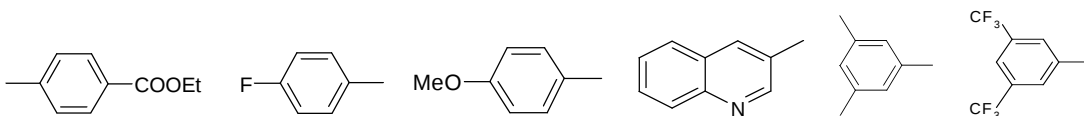
Organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu ile sekonder aminlerin elde edilmesine ait bir çalışma Knochel'in grubu tarafından yayınlanmıştır (Knochel *et al.* 2006). Çalışmada, alkilçinko halojenürler ve dialkilçinko bileşikleri, fonksiyonlu grup içeren arilazo tosilatlar ile etkileştirilerek karşılık gelen hidrazinler elde edilmiştir. Hidrazinler Raney Nikeli ile etkileştirilerek N-N bağı parçalanmış ve sekonder aminler orta-iyi verimlerle elde edilmiştir (Şekil 2.10).



M: ZnCl, 1/2 Zn

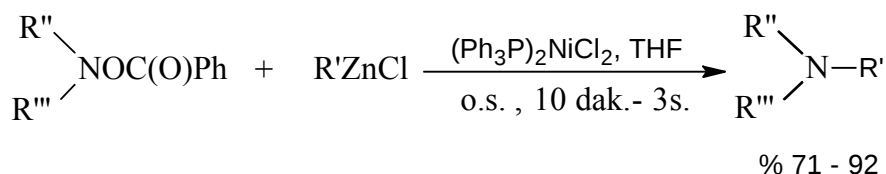
R: Alkil, sikloalkil

Ar:

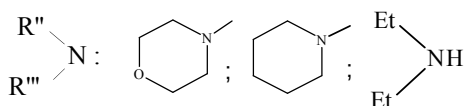


Şekil 2.10 Organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu ile sekonder aminlerin eldesi

Tersiyer aminlerin organilçinko halojenürler (Berman and Johnson 2005) ve diorganilçinko bileşiklerinin (Berman and Johnson 2006) aminasyonu ile hazırlanmalarını sağlayan prosedürler Berman ve Johnson tarafından verilmiştir (Şekil 2.11 ve Şekil 2.12). Bu yöntemde mono ve diorganilçinko bileşikleri *O*-benzoil *N,N*-dialkil hidroksilaminlerle reaksiyona sokularak fonksiyonlu grup içeren tersiyer aminler iyi-yüksek verimlerle elde edilmişlerdir.

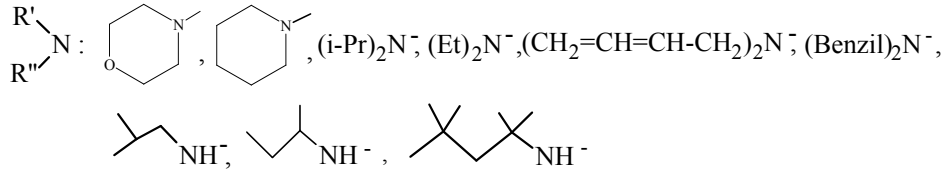
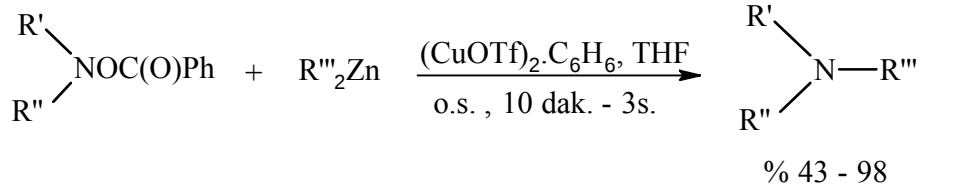


R' : Ph, o-MePh, p-MePh, benzil, n-oktil



R'ZnCl / R''R'''NOC(O)Ph = 1, 1 / 1

Şekil 2.11 Organilçinko halojürler ile tersiyer amin sentezi

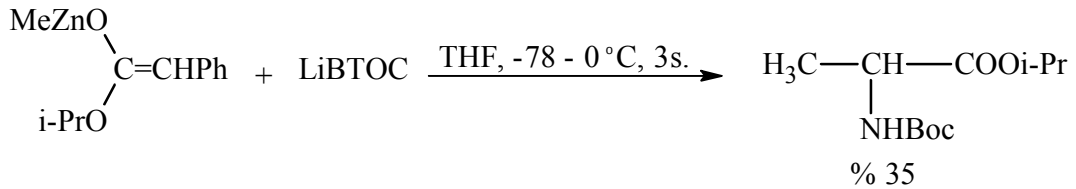


R''' : Ph, 2-MePh, 4-MeOPh, 2-piridil, benzil, mesitil, Et, i-Pr, t-Bu

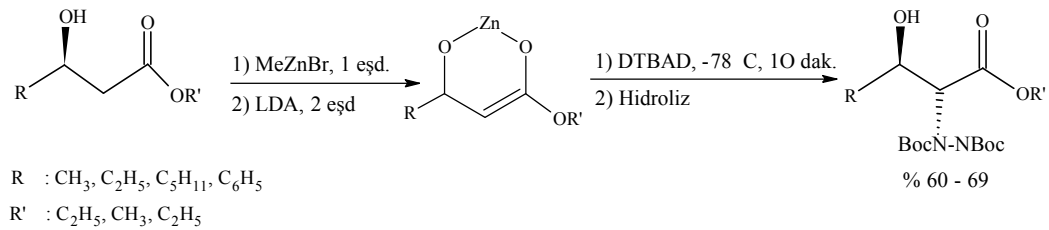
R'''₂Zn / R'R''NOC(O)Ph = 1, 1 / 1

Şekil 2.12 Diorganilçinko bileşikleriyle tersiyer amin sentezi

Çinko enolatın lityum t-butyl-*N*-tosiloksikarbamat, LiBTOC, ile aminasyonu (Genet *et al.* 1991) düşük verimle sonuçlanmıştır (Şekil 2.13). Dtersiyerbutilazodikarboksilat DTBAD, ile reaksiyonu ise (Greck ve Genet) orta-iyi verimlerle anti ürün vermiştir (Şekil 2.14).



Şekil 2.13 Çinko enolatın LiBTOC ile aminasyonu



Şekil 2.14 Çinko enolatın DTBAD ile aminasyonu

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Genel Yöntemler

3.1.1 İnert atmosfer düzeneği ve işlemleri

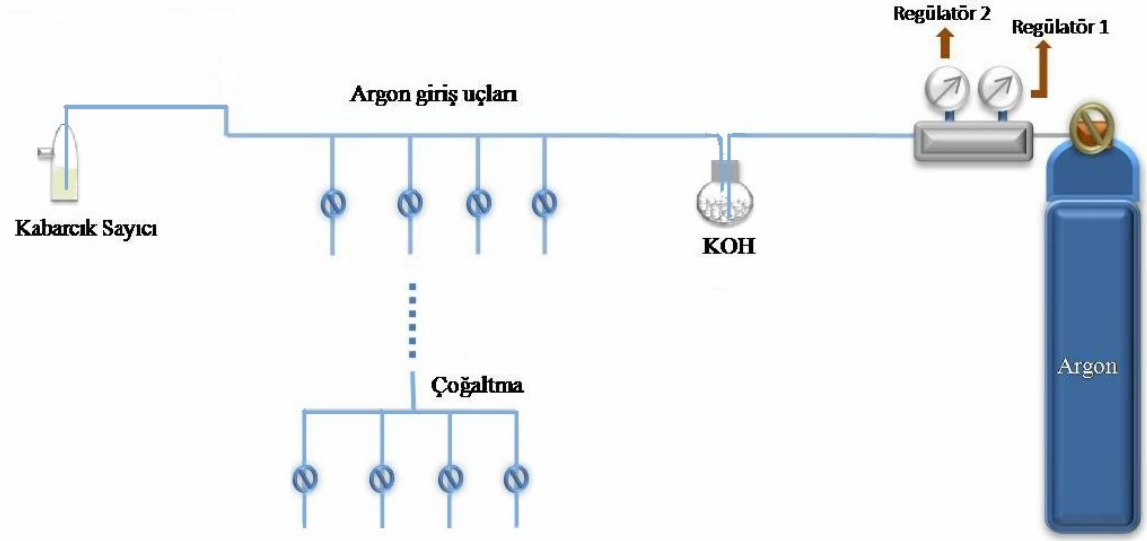
Organometalik bileşiklerin bütün reaksiyonları ve ilgili işlemleri, saf argon atmosferi altında ve organometalik bileşikler için geliştirilen standart teknikler kullanılarak yapılmıştır (Shriver 1969, Brown 1975, Leonard *et al.* 1996). Bu çalışmada kullanılan, bütün işlemlerin bir çalışma masası üzerinde yapılabildiği ve paralel işlemlerin bir arada yürütülebildiği bir inert atmosfer düzeneği (Kontes manifoldu, yeni adıyla spagetti borusu) Şekil 3.1’de çizilmiştir. 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 soğutularak kurutulmuşlardır. Sıvı maddeler, reaksiyon ortamına, kullanılmadan önce argon gazı ile yıkanmış tek kullanımlık enjektörler kullanılarak katılmışlardır. Reaksiyon düzeneği olarak içinde teflon kaplı bir magnet bulunan, bir geri soğutucu ve bir damlatma hunisi takılmış,

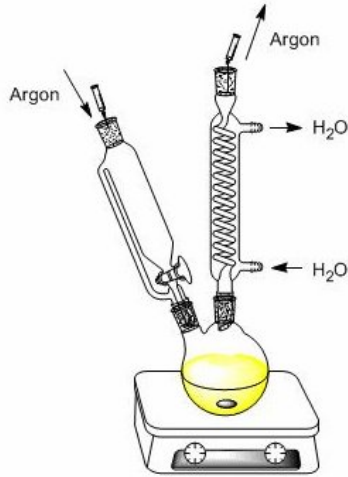
geri soğutucu veya damlatma hunisi kullanılmadığı durumlarda ağızları hava geçirmeyen lastik septumla kapatılmış iki ağızlı cam balonlar kullanılmıştır. Reaksiyonlar, cam balon, oda sıcaklığında bir magnetik karıştırıcı üzerinde tutularak, soğutmak gerektiğinde magnetik karıştırıcı üzerindeki soğutma 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.

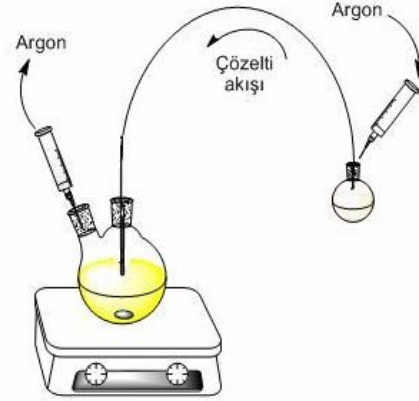
Her deneyde aminasyon reaktifi çözeltisi, bulunduğu kaptan reaksiyon balonuna kannula olarak adlandırılan paslanmaz çelik boru aracılığıyla ve argon gazı ile sürüklenerek aktarılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.1 İnert atmosfer düzeneği

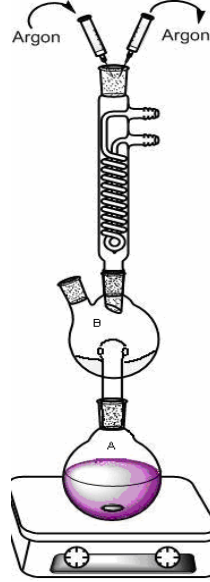


Şekil 3.2 Grignard reaktiflerinin hazırlanma düzeneği



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 düzenekte argon atmosferi altında sodyum benzofenon ketil çözeltisinden damıtılmıştır. 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 and 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 dır. 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 sağlayarak 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

Fischer “Grignard kalitesi magnezyum” ve Merck çinko klorür ($ZnCl_2$) kullanılmıştır. $ZnCl_2$ kullanılmadan önce yağ banyosunda vakum altında kurutulmuş ve THF'deki çözeltisi halinde kullanılmıştır. CuCN (Aldrich), kullanılmadan önce saflaştırılmıştır (Barber 1943). CuCN önce kaynar su ile ardından etanol ile yıkanmıştır, 100°C' de kurutulmuş ve iki yollu musluklu bir adaptör taşıyan cam balona alınarak düşük basınçta ve 50-60°C' de bir saat kurutulmuştur. Soğuduktan sonra balon azot gazı ile doldurulmuş, böylece CuCN değişmeksizin uzun süre saklanmış ve kullanılmıştır.

CuI (Aldrich) ve CuSCN (Aldrich) kullanılmadan önce Cu(II) tuzlarından kurtarılmak için saflaştırılmışlardır (Keller 1946). CuI havanda H_2SO_4 ile karıştırılır, H_2SO_3 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. CuSCN, CuI ile aynı yöntemle göre saflaştırılmıştır.

CuCl (Aldrich) ve CuBr (Aldrich) kullanılmadan önce Cu(II) tuzlarından kurtarılmak için saflaştırılmışlardır (Perin ve Armarego 1988). Bunun için CuCl, HCl ile etkileştirilerek çözülür. Elde edilen koyu renkli çözeltiye su ilave edilerek, CuCl beyaz renkli bir katı halinde çöktürülür. Çözeltinin rengi berraklaşarak yeşile döner. Karışım vakumda süzülüp katı CuCl önce etanolle sonra da Et_2O ile yıkanır ayrı vakum desikatöründe kurutulur. CuBr, CuCl ile aynı yöntemle göre saflaştırılmıştır. Böylece saflaştırılan CuBr ve CuCl azotla doldurulmuş ve ağızları hava geçirmeyen lastik septumlarla kapatılmış şişeler içerisinde değişmeksizin uzun süre saklanmış ve kullanılmıştır.

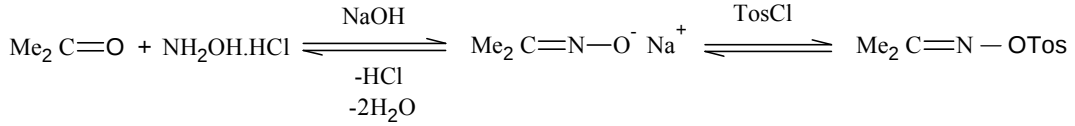
[Mono(trietil fosfit)] bakır (I) iyodür, $CuI.P(OEt)_3$, aşağıdaki yöntemle göre hazırlanmıştır. Trietil fosfit (iki kere damıtılmış, 32 mmol; 5.82 ml), CuI’ ün (16 mmol; 3.2g) 14 ml Et_2O ’ deki süspansiyonuna damla damla katılır. Geri soğutucu altında ısıtılan çözelti, 0°C’ ye soğutulunca beyaz prizmalar halinde $CuI.P(OEt)_3$ ’ ü verir. Etil alkolden yeniden kristallendirme ile saf olarak elde edilir, e.n: 112-113°C, verim: 3.13 g (%75) (House and Fisher 1968).

[Tetrakis (tri *n*-butil fosfin)] bakır (I) iyodür $[CuI.n-Bu_3P]_4$, literatürde yayınlanan prosedür biraz değiştirilerek (Mann, Purdie and Wells) hazırlanmıştır. CuI (0.5 mol; 95g), 600 ml potasyum iyodür çözeltisinde çözülür ve tri *n*-butil fosfin’ in (0.47 mol; 95g), 400 ml eterdeki çözeltisi katılarak 1 saat karıştırılır. Fazlar ayrılır ve eter fazı doymuş potasyum iyodür çözeltisi ve suyla yıkanır. Eter fazı deriştirilerek 170g (%92) beyaz macunumsu bir katı halinde $[CuI.n-Bu_3P]_4$ elde edilir. Oda sıcaklığında 250 ml %90 aseton-%10 metanol

karışımında çözülür ve - 10 °C' ye kadar soğutularak 140g saf ürün (%76 verim) elde edilir, e.n: 75-76°C. Ürün oda sıcaklığında yeşil bir katıya dönüşerek bozunduğu için buz dolabında tutulur.

Dimetil sülfür bakır (I) bromür, CuBr.Me₂S, aşağıdaki yöntemle (House 1975) göre hazırlanmıştır. CuBr' e (279 mmol; 40g) dimetil sülfür (682 mmol; 50ml) soğukta karıştırılarak yavaş yavaş katılır. Isıtma ile çözünen karışım kuvvetlice karıştırılır ve sonra cam pamuğundan süzülür. Kalıntı katı dimetil sülfür (409 mmol; 30 ml) katılarak karıştırılır ve süzülür. Birleştirilen kırmızı renkli çözeltiler 200 ml hekzan ile etkileştirilerek toz halinde hafif pembe kristaller elde edilir; kristaller trompta süzülür ve renksizleşene kadar hekzan ile yıkanır. Elde edilen CuBr.Me₂S azot atmosferinde saklanır, e.n: 129°C, verim: 51.6g (%90).

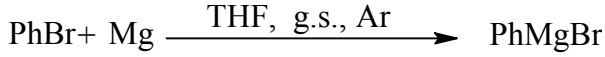
Aseton oksim O-tosilat I' in hazırlanması:



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 sülfonilklorür (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, e.n: 85-87°C, verim: 20g (%98). Saflığı IR (KBr) ve ¹H-NMR ile doğrulanmıştır. Kararsız olup havada kolay bozunmakta, azot atmosferinde 6 aydan fazla saklanabilmektedir.

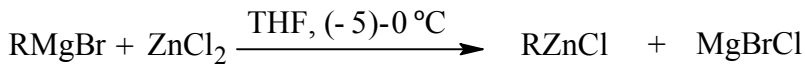
Fenilmagnezyum bromürün hazırlanması: Fenilmagnezyum bromür, PhMgBr aşağıdaki yöntemle (Gilman *et al.* 1929) göre hazırlanmıştır.



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.

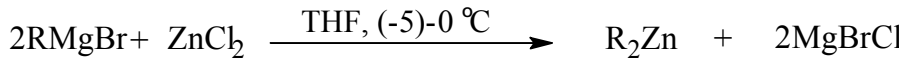
p-Tolilmagnezyum bromür (Elson *et al.* 1998), *p*-metoksifenilmagnezyum bromür, *n*-butilmagnezyum bromür (Dreger. 1941), sikloheksilmagnezyum bromür (Lespieau 1941) ve THF' li çözeltileri halinde, benzil magnezyum bromür (Adkins 1943) eterli çözeltisi halinde, fenilmagnezyum bromür'e benzer yöntemle hazırlanmıştır.

Organilçinko klorürün hazırlanması: Organilçinko klorür, RZnCl, aşağıdaki yöntemle (Negishi *et al.* 1977) göre hazırlanmıştır.



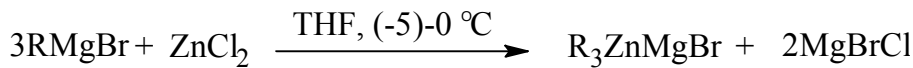
Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında ZnCl_2 (2 mmol; 0,273 g) koyulmuş ve nem kapma ihtimaline karşı balon bek alevi ile ısıtılarak çinko klorür kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 2 ml THF ilave edilerek çinko klorür çözölmüş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak (-5)-(0) $^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye organilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (2 mmol) (Benzilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılır ve beyaz bir süspansiyon elde edilir.

Diorganilçinko'nun hazırlanması: Diorganilçinko, R_2Zn , aşağıdaki yöntemle (Hofstee *et al.* 1978) göre hazırlanmıştır.



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında ZnCl_2 (1 mmol; 0,1365 g) koyulmuş ve balon bek alevi ile ısıtılarak çinko klorür kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 2 ml THF ilave edilerek çinko klorür çözölmüş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak (-5)-(0) $^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye fenilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (2 mmol) (Benzilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılır ve berrak bir çözelti elde edilir.

Bromomagnezyum triorganilçinkat'ın hazırlanması: Bromomagnezyum triorganilçinkat, R_3ZnMgBr , aşağıdaki yöntemle (Kjonaas ve Vawter 1986, Jansen ve Feringa 1988) göre hazırlanmıştır.



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında ZnCl_2 (1 mmol; 0,1365 g) koyulmuş ve nem kapma ihtimaline karşı balon bek alevi ile ısıtılarak çinko klorür kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 2 ml THF

ilave edilerek çinko klorür çözümü ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak (-5)-(0) °C'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye organilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (3 mmol) (Benzilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılır ve bej-grimsi bir çözelti elde edilir.

3.3 Organilçinko Klorür, Diorganilçinko ve Bromomagnezyum Triorganilçinkat Reaktiflerinin Aseton oksim *O*-tosilat ile Bakır Katalizli Elektrofilik Aminasyonu

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

3.3.1 Organilçinko klorür reaktiflerinin aseton oksim *O*-tosilat ile bakır 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 organilçinko klorür (1.5 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Oda sıcaklığına gelen beyaz süspansiyon halindeki reaktife 0.075 mmol (0.0067 g, %5) CuCN ilave edilerek karıştırmaya 5 dakika daha devam edilmiştir. Elde edilen hafif yeşilimsi süspansiyona 2.25 mmol DMPU ilave edilmiş ve homojen bir çözelti elde edilmiştir. Bu çözeltiye **I** (1 mmol; 0.227 g)'in 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve bej-açık kahverengi arası bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 1.5 saat daha sürdürülmüş ve 1.5 saat sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Hidroliz sonucunda elde edilen sarı 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 artık kaybolmayıncaya kadar) ilave edilerek ürün benzamit türevine dönüştürülerek ayrılmıştır. Ham ürün etil alkol veya etilalkol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. (PhCONHR, e.n: 162-164 °C (R: C₆H₅), 158 °C (R: *p*-CH₃C₆H₄), 154-157 °C (R: *p*-CH₃OC₆H₄), 139-141 °C (R: *n*-C₄H₉), 149 °C (R: *siklo*-C₆H₁₁), 105-106 °C (R: C₆H₅CH₂)).

3.3.2 Diorganilçinko reaktiflerinin aseton oksim *O*-tosilat ile bakır 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 diorganilçinko (1 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Oda sıcaklığına gelen reaktife 0.1 mmol (0.0895 g, %10) katalizör ilave edilerek karıştırmaya 5 dakika daha devam edilmiştir. Elde edilen hafif yeşilimsi süspansiyona 2 mmol ortak çözücü ilave edilmiş ve bir çözelti elde edilmiştir. Bu çözeltiye **I** (1 mmol; 0.227 g)'in 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve bej-açık kahverengi arası bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat daha sürdürülmüş ve 3 saat sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Ürünlerin türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması bölüm 3.3.1'de anlatıldığı gibi yapılmıştır.

3.3.3 Bromomagnezyum triorganilçinkat reaktiflerinin katalizör varlığında aseton oksim *O*-tosilat, **I ile reaksiyonları**

Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda bromomagnezyum triorganilçinkat (1 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Oda sıcaklığına gelen reaktife 0.05 mmol (0.0447 g, %5) katalizör ilave edilerek karıştırmaya 5 dakika daha devam edilmiştir. Elde edilen hafif yeşilimsi süspansiyona 1,5 mmol ortak çözücü ilave

edilmiş ve bir çözelti elde edilmiştir. Bu çözeltiye **I** (1 mmol; 0.227 g)'in 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve bej-açık kahverengi arası bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat daha sürdürülmüş ve 3 saat sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Ürünlerin benzamit türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması işlemi bölüm 3.3.1'de anlatıldığı gibi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında organoçinko reaktiflerinin oksim *p*-toluensülfonatlarla elektrofilik aminasyonları için kolay uygulanabilir ve yararlı bir yöntem geliştirilmesi hedeflenmiştir. Böylece önemli endüstriyel ürünlerin hazırlanmasında kullanılan primer aminler için kullanışlı bir elde edilme metodu geliştirilmiş olacaktır. Bu amaçla tez kapsamında model reaksiyon olarak fenilçinko reaktiflerinin aseton oksim O- tosilat **I** ile aminasyonları kullanılarak aşağıdaki parametreler incelenmiştir:

1. Organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonunda bakır-I tuzları ve komplekslerinin etkisi.
2. Organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonunda bakır-II tuzlarının etkisi.
3. Organoçinko reaktiflerinin bakır katalizli elektrofilik aminasyonunda ligand kullanımının katalizörün katalitik reaktivliğine etkisi.
4. Organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonunda sıcaklığın etkisi.
5. Organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonunda ortak çözücü kullanımının amin verimine ve organoçinko reaktifinin kararlılığına etkisi.

Bu amaçla bakır-I katalizörleri olarak, CuI, CuBr, CuCl, CuCN ve CuSCN, bakır-I kompleksleri olarak CuI.P(OEt)₃, CuBr.SMe₂, [CuI.*n*-Bu₃P]₄, bakır-II tuzları olarak, CuBr₂, CuCl₂ ve Cu(SCN)₂, ligand olarak, Me₂S, *n*-Bu₃P, P(OEt)₃, Ph₃N, Ph₃P kullanılmıştır.

Ortak çözücü kullanımının organoçinko reaktiflerinin aminasyonuna etkisi daha önce gurubumuzda aminasyon reaktifi olarak aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim **II** kullanılarak oda sıcaklığında yürütülen reaksiyonlarla incelenerek yeni bir yöntem verilmiştir. Çalışmamızda bu yöntemin uygulanabilirliğini göstermek amacıyla ortak çözücü olarak DMPU (*N,N'*-dimetilpropilenüre), HMPA (hekzametilfosforamid), NMP (*N*-metilpirolidon), PC (propilen karbonat), DMEU (*N,N'*-dimetiletilenüre), DMAC (*N,N*-dimetilasetamid), DMSO (dimetil sülfoksit) ve sülfolan kullanılmıştır. Organoçinko reaktiflerinin oda sıcaklığında başka bir oksim olan aseton O-(2,4,6-

trimetilfenilsülfonil)oksim **II** ile elektrofilik aminasyonunda ortak çözücünün amin verimine ve reaksiyon şartlarına etkisi grubumuzda daha önce yapılan bir yüksek lisans çalışmasında incelenmiştir. Burada ise geliştirilen yöntemin uygulanabilirliği gösterilmiştir. Bu amaçla çalışmamızın bu kısmında ortak çözücü olarak DMPU dışında, HMPA (hekzametilfosforamid), NMP (*N*-metilpirolidon), PC (propilen karbonat), DMEU (*N,N'*-dimetiletilenüre), DMAC (*N,N*-dimetilasetamid), DMSO (dimetil sülfoksit) ve sülfolan kullanılmıştır. Çalışmamızın geri kalan bütün basamaklarında, çalışmamızda kullanılan bütün organoçinko reaktifleri ile iyi sonuç verdiği bilinen ve yeşil bir çözücü olan DMPU kullanılmıştır. Ortak çözücünün organoçinko reaktiflerinin kararlılığına etkisi, fenilçinko reaktiflerinin aseton oksim *O*-tosilat **I** ile DMPU varlığındaki reaksiyonları 40–53 °C de yürütülerek incelenmiştir.

4.1 Organoçinko Reaktiflerinin I ile Elektrofilik Aminasyonunda Katalizör Etkisi

Organoçinko reaktifleri hemen hemen kovalent yapıda bir C-Zn bağı içerirler. Bu nedenle organoçinko reaktiflerinin reaktiflikleri düşüktür. Organoçinko reaktiflerinin reaktiflikleri uygun bir geçiş metali katalizi kullanılarak artırılabilir. Ancak oksimlerle elektrofilik aminasyonları durumunda, bakır katalizi tek başına aminleri yüksek verimle verecek kadar etkili değildir (Erdik ve Daşkapan, 1999). Reaksiyonda bakır katalizinin yanı sıra ortak çözücü kullanımının amin verimini çok yükselttiği ilk olarak Daşkapan tarafından gösterilmiş (Daşkapan, 2006) ve grubumuzda yapılan bir tez çalışmasıyla (Yeşilbağ, 2008) detaylandırılmıştır. Çalışmamızda ortak çözücü olarak DMPU varlığında organoçinko reaktiflerinin aminasyonunda katalizör etkinliği araştırılmıştır. Yapılan literatür çalışmasında, organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu ile primer amin elde edilmesinde katalizör etkinliği konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışma sonucunda elde edilen ve aşağıda tablolar halinde verilen sonuçlar bu konudaki ilk veriler olma özelliğini taşımaktadır.

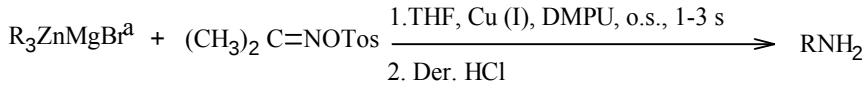
4.1.1 Organoçinko reaktiflerinin bakır (I) katalizli elektrofilik aminasyonu

Organoçinko reaktiflerinin oksimlerle aminasyonu ile ilgili çalışmalarda katalizör olarak sadece CuCN kullanılmıştır. Reaksiyonda CuCN organoçinko reaktifleri ile etkileşerek katalitik miktarda siyanokupratlar oluşturur. Çalışmamızda CuCN'nin yanısıra reaksiyonda yine bir heterokuprat oluşturan CuSCN ve reaksiyon sırasında organoçinko reaktifleri ile etkileşerek homokupratlar oluşturan üç tür bakır (I) halojenürün katalitik etkileri incelenmiştir.

4.1.1.1 Bromomagnezyum triorganilçinkat reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminasyonu

Çalışmamız organoçinko reaktiflerinin **I** ile katalizöre ihtiyaç duymadan reaksiyon verip vermediklerini araştırmakla başlamıştır (çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 Bromomagnezyum triorganilçinkat reaktiflerinin Cu (I) katalizli aminasyonu



Deney No	R	DMPU / R_3ZnMgBr	Cu (I), %	Süre, s.	Verim, %
1	C_6H_5	-	-	3	55
2	C_6H_5	-	-	1.5	21
3	C_6H_5	-	CuCN, 10	3	68
4	C_6H_5	-	CuCN, 10	1.5	61
5	C_6H_5	2	CuCN, 10	3	78
6	$\text{C}_6\text{H}_5^{\text{b}}$	2	CuCN, 10	3	73
7	C_6H_5	1.5	CuCN, 10	3	80
8	C_6H_5	1.25	CuCN, 10	3	67
9	C_6H_5	1.5	CuCN, 10	1,5	84
10	C_6H_5	1.5	CuCN, 5	1,5	91
11	C_6H_5	1.5	CuCN, 2.5	1,5	75

Çizelge 4.1 Bromomagnezyum triorganilçinkat reaktiflerinin Cu (I) katalizli aminasyonu
(Devam)

Deney No	R	DMPU / R ₃ ZnMgBr	Cu (I), %	Süre, s.	Verim, %
12	C ₆ H ₅	1.5	CuCN, 5	1	84
13	<i>n</i> -C ₄ H ₉	1.5	CuCN, 5	1.5	20
14	C ₆ H ₅ CH ₂	1.5	CuCN, 5	1.5	59
15	<i>siklo</i> -C ₆ H ₁₁	1.5	CuCN, 5	1.5	20
16	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	1.5	CuCN, 5	1,5	95
17	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	1.5	CuCN, 5	1,5	82
18	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 10	1.5	71
19	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 5	1.5	75
20	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 2.5	1.5	61
21	C ₆ H ₅	1.5	CuBr, 10	1.5	79
22	C ₆ H ₅	1.5	CuBr, 5	1.5	95
23	C ₆ H ₅	1.5	CuSCN, 10	1.5	73
24	C ₆ H ₅	1.5	CuSCN, 5	1.5	71
25	C ₆ H ₅	1.5	CuCl, 10	1.5	75
26	C ₆ H ₅	1.5	CuCl, 5	1.5	74
27	C ₆ H ₅	1.5	CuBr, 2.5	1.5	68
28	C ₆ H ₅	1.5	CuCl, 2.5	1.5	60

^a R₃ZnMgBr / I = 1, R₃ZnMgBr / I = 0.8

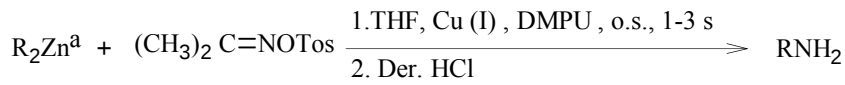
Bu amaçla bromomagnezyum trifenilçinkat oda sıcaklığında herhangi bir katalizör kullanılmadan I ile THF’de reaksiyona sokulmuştur. Üç saatlik reaksiyon sonunda orta verimle anilin oluştuğu gözlenmiştir. Süre 1.5 saate düşürüldüğünde ise anilin çok düşük verimle elde edilebilmiştir. % 10 CuCN katalizi ile verim %61’ e yükselmiştir. Ancak CuCN ile beraber DMPU kullanılmasıyla verimin % 91’e kadar yükseldiği ve katalizör miktarının da yarıya düştüğü gözlenmiştir. İdeal reaksiyon koşulları, DMPU / R₃ZnMgBr = 1.5, % 5 CuCN, 1.5 saat olarak belirlenmiştir. Bu koşullar altında bir saatlik reaksiyon sonucunda bile anilin yüksek verimle elde edilmiştir. Trialkil, trisikloalkil ve

tribenzilçinkatların aminasyonu belirlenen ideal reaksiyon koşullarında denenmiş ama hiç birinin reaksiyonu yüksek verimle sonuçlanmamıştır. Bu nedenle triarilçinkatların aminasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır.

1.5 Ekvivalent DMPU beraberinde diğer bakır (I) tuzlarının katalitik etkileri incelenmiştir. CuSCN, CuCl ve CuI yaklaşık olarak aynı verimi vermişlerdir. CuBr ise CuCN kadar yüksek verim vermiştir. *p*-anisil ve *p*-tolilçinkatların aminasyonu da yüksek verimlerle karşılık gelen aminleri vermişlerdir. Bu da geliştirilen yöntemin arilaminlerin sentezinde uygulanabilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

4.1.1.2 Diorganilçinko reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminasyonları

Çizelge 4.2 Diorganilçinko reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminasyonları.



Deney No	R	DMPU / R ₂ Zn	Cu (I), %	Süre, s.	Verim,%
1	C ₆ H ₅	-	-	3	0
2	C ₆ H ₅	-	CuCN, 10	1.5	58
3	C ₆ H ₅	1.5	CuCN, 10	3	65
4	C ₆ H ₅	1.5	CuCN, 10	1.5	67
5	C ₆ H ₅	2	CuCN, 10	1.5	83
6	C ₆ H ₅	2	CuCN, 5	1.5	66
7	C ₆ H ₅	1.5	CuCN, 10	1	69
8	C ₆ H ₅	2	CuCN, 10	1	54
9	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2	CuCN, 10	1.5	11
10	C ₆ H ₅ CH ₂	2	CuCN, 10	1.5	51
11	<i>siklo</i> -C ₆ H ₁₁	2	CuCN, 10	1.5	13
12	C ₆ H ₅	2	CuCl, 10	1.5	87
13	C ₆ H ₅	2	CuCl, 2.5	1.5	73
14	C ₆ H ₅	2	CuBr, 10	1.5	81
15	C ₆ H ₅	2	CuSCN, 10	1.5	78
16	C ₆ H ₅	2	CuI, 10	1.5	62

$$^a R_2Zn / I = 1$$

Diorganilçinko reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminasyonları, model reaksiyon olarak difenilçinko reaktifinin aminasyon reaksiyonu kullanılarak araştırılmıştır (çizelge 4.2). İlk olarak difenilçinko reaktifi **I** ile katalizör ve ortak çözücü kullanmadan oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuş ve bu şartlarda reaksiyonun yürümediği gözlenmiştir. Ortama % 10 mol oranında CuCN katılmasıyla anilin 1,5 saatlik reaksiyon sonunda orta verimle elde edilmiştir. Ortak çözücü olarak DMPU (difenilçinkonun 1.5 mol katı) kullanıldığında verimde bir miktar artış gözlenmiş ve DMPU oranının iki kata çıkarılmasıyla anilin yüksek verimle elde edilmiştir. Katalizör oranının %10'nun altına düşmesiyle veya reaksiyonun 1,5 saatten daha kısa bir sürede sonlandırılmasıyla amin veriminin önemli derecede düştüğü gözlenmiştir.

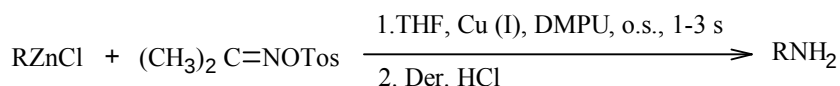
İdeal reaksiyon koşulları belirlendikten sonra, dialkil, disikloalkil ve dibenzilçinko reaktiflerinin aminasyonları ideal reaksiyon koşullarında denenmiştir. Ancak dialkil ve disikloalkilçinko reaktiflerinin aminasyonları çok düşük, dibenzilçinko reaktifinin aminasyonu ise orta verimle anilin vermiştir. Bu nedenle diarilçinko reaktiflerinin aminasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. CuCN'nin dışında; CuCl, CuBr, CuI ve CuSCN'ün katalitik etkileri araştırılmıştır. Çizelge 4.2'de görüldüğü gibi CuI'ün diğer bakır (I) katalizörleri kadar etkili olamadığı ve amin veriminin orta düzeyde kaldığı gözlenmiştir. En iyi katalizör olarak CuCl öne çıkmıştır. CuBr'ün ise CuCN kadar etkili bir katalizör olduğu gözlenmiştir.

4.1.1.3 Organilçinko klorür reaktiflerinin bakır (I) katalizli aminasyonları

Bu konudaki optimizasyon çalışmalarında fenilçinko klorürün **I** ile aminasyonu model reaksiyon olarak reaksiyon olarak kullanılmıştır (çizelge 4.3). Fenilçinko klorür **I** ile katalizör ve ortak çözücü olmadan THF ve oda sıcaklığında reaksiyona girmediği gözlenmiştir. Ortama %5 mol oranında CuCN ilave edildiğinde bile anilin 1,5 saatlik reaksiyon sonunda çok düşük verimle elde edilmiştir. Katalizörle beraber ortak çözücü olarak DMPU kullanılmasıyla anilin nerdeyse kantitatif verimle elde edilmiştir. Katalizör oranı %2.5'e düşürüldüğünde bile reaksiyon yüksek verimle sonuçlanmıştır. Daha önce

grubumuzda organoçinko reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile aminasyonları konusunda yapılan çalışmada (Yeşilbağ, 2008) fenilçinko reaktifinin aminasyon reaktifinin iki katı mol oranında kullanılması gerektiği gözlenmiştir.

Çizelge 4.3 Organilçinko klorürlerin bakır (I) katalizli aminasyonları.



Deney No	R	RZnCl / I	DMPU / RZnCl	Cu (I), %	Süre, s.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	2	-	-	3	0
2	C ₆ H ₅	1.5	-	CuCN, 5	1.5	26
3	C ₆ H ₅	2	1	CuCN, 10	3	65
4	C ₆ H ₅	2	2	CuCN, 10	3	65
5	C ₆ H ₅	2	1.5	CuCN, 10	3	70
6	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuCN, 10	3	72
7	C ₆ H ₅	2	2	CuCN, 10	1.5	83
8	C ₆ H ₅	2	1.5	CuCN, 10	1.5	80
9	C ₆ H ₅	2	1.5	CuCN, 5	1.5	93
10	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuCN, 5	1.5	94
11	C ₆ H ₅	1.25	1.5	CuCN, 5	1.5	80
12	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuCN, 5	1	85
13	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuCN, 2.5	1.5	80
14	<i>n</i> -C ₄ H ₉	1.5	1.5	CuCN, 5	1.5	18
15	C ₆ H ₅ CH ₂	1.5	1.5	CuCN, 5	1.5	62
16	<i>siklo</i> -C ₆ H ₁₁	1.5	1.5	CuCN, 5	1.5	13
17	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuI, 5	1.5	46
18	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuI, 5	1.5	47
19	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuI, 10	1.5	51
20	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuBr, 5	1.5	75
21	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuBr, 7.5	1.5	79
22	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuSCN, 5	1.5	69
23	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuSCN, 7.5	1.5	86
24	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuCl, 5	1.5	94
25	C ₆ H ₅	1.5	1.5	CuCl, 2.5	1.5	87

Çizelge 4.3’de görüldüğü gibi **I** ile aminasyonda bu oran 1.5’e düşmüştür. İdeal DMPU/PhZnCl oranı 1.5 olarak belirlenmiştir. Alkil, sikloalkil ve benzilçinko reaktiflerinin ideal koşullar altında **I** ile etkileşerek karşılık gelen aminleri düşük-orta verimle vermişlerdir. Bu nedenle çalışmalarımız arilaminlerin aminasyonu üzerinde yoğunlaştırılmıştır. CuI dışında denenen bütün bakır (I) katalizörleri fenilçinko klorürün aminasyonunda etkin birer katalizör olmuş ve anilinin yüksek verimlerle elde edilmesini sağlamışlardır. CuCN ve CuCl anilini en yüksek verimle veren iki katalizördür. Ayrıca katalizör çevrim oranları (ürünün mmol sayısı/katalizörün mmol sayısı) da diğer katalizörlere göre daha yüksektir.

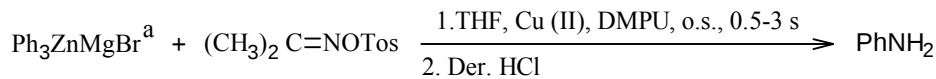
4.1.2 Organoçinko reaktiflerinin bakır (II) katalizli aminasyonu

Organoçinko reaktiflerinin reaksiyonlarında genellikle katalizör olarak bakır (I) tuzları ve katalizörleri kullanılmıştır. Bakır (II) bileşiklerinin katalizör olarak kullanıldığı çalışmalar daha az sayıdadır. Bakır (II)’nin reaksiyon sırasında organometalik bileşik tarafından bakır (I)’e indirgenir. Organoçinko reaktiflerinin aminasyonunda bakır (II) katalizinin etkisini araştırmak için üç bakır (II) tuzu kullanılmıştır: Cu(SCN)₂, CuBr₂, CuCl₂.

4.1.2.1 Bromomagnezyum triarilçinkat reaktiflerinin bakır (II) katalizli aminasyonu

Yapılan çalışmalar bakır (II) katalizinin bromomagnezyum triarilçinkatların aminasyonunda oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Kullanılan katalizörlerden Cu(SCN)₂ ve CuBr₂ aynı derecede etkili olmuş, CuCl₂ ‘nin etkinliği ise bir miktar daha düşüktür. Bakır (II) katalizörlerinin katalizör çevrim oranlarının, karşılık gelen bakır (I) katalizörlerinin katalizör çevrim oranlarından daha yüksek olduğu dolayısıyla bakır (II) katalizörlerinin bromomagnezyum triarilçinkat reaktifleri için daha etkin katalizörler oldukları gözlenmiştir.

Çizelge 4.4 Bromomagnezyum trifenilçinkat reaktifinin Bakır (II) katalizli aminasyonu.



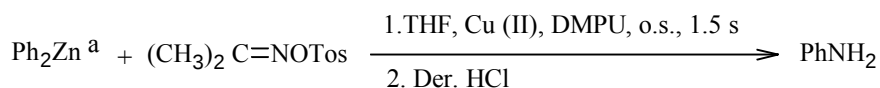
Deney No	R	DMPU / R ₃ ZnMgBr	Cu (II), %	Süre, s.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1.5	Cu(SCN) ₂ , 10	1.5	80
2	C ₆ H ₅	1,5	Cu(SCN) ₂ , 2.5	1.5	84
3	C ₆ H ₅	1,5	CuBr ₂ , 10	1.5	71
4	C ₆ H ₅	1,5	CuBr ₂ , 2.5	1.5	83
5	C ₆ H ₅	1.5	CuBr ₂ , 2,5	0.5	66
6	C ₆ H ₅	1,5	CuCl ₂ , 10	1.5	67
7	C ₆ H ₅	1,5	CuCl ₂ , 2.5	1.5	77
8	C ₆ H ₅	1,5	CuBr ₂ , 1.25	1.5	66

^a Ph₃ZnMgBr / I = 1

4.1.2.2 Diarilçinko reaktiflerinin bakır (II) katalizli aminasyonu

Kullanılan bakır (II) bileşiklerinin diarilçinko reaktiflerinin aminasyonunda, bromomagnezyum triarilçinkatların aminasyonundaki kadar etkili olamadıkları ve amini iyi

Çizelge 4.5 Difenilçinko reaktifinin bakır (II) katalizli aminasyonu



Deney No	R	DMPU / R ₂ Zn	Cu (II), %	Süre, s.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	2	CuCl ₂ , 10	1.5	66
2	C ₆ H ₅	2	CuCl ₂ , 2.5	1.5	51
3	C ₆ H ₅	2	CuBr ₂ , 10	1.5	61
4	C ₆ H ₅	2	CuBr ₂ , 2.5	1.5	54
5	C ₆ H ₅	2	Cu(SCN) ₂ , 10	1.5	76
6	C ₆ H ₅	2	Cu(SCN) ₂ , 2.5	1.5	77

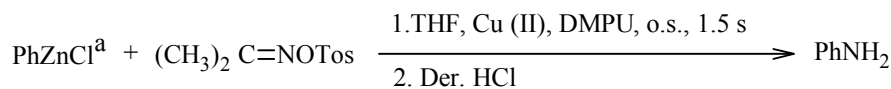
^a Ph₂Zn : I = 1

verimle verdikleri gözlenmiştir (çizelge 4.5). Cu(SCN)₂ iyi verimle amin eldesi için %2.5 mol oranında yeterli olurken, CuBr₂ ve CuCl₂'nin % 10 mol oranında kullanılmaları gerektiği dolayısıyla da bu iki katalizörün diorganoçinko reaktiflerinin aminasyonunda Cu(SCN)₂'e oranla daha düşük bir katalitik etkiye sahip oldukları gözlenmiştir.

4.1.2.3 Arilçinko klorür reaktiflerinin bakır (II) katalizli aminasyonu

Çizelge 4.6'da görüldüğü gibi bakır (II) tuzları arilçinko klorürlerin aminasyonunda etkili olmuş ve arilaminin iyi-yüksek verimle elde edilmesine olanak sağlamışlardır. En etkili katalizör olarak Cu(SCN)₂ öne çıkmıştır. Bakır (II) halojenürler yaklaşık aynı etkiye sahiptir. Araştırmamızın bu kısmında kullanılan bakır (II) tuzlarından elde edilen sonuçlar bu tuzlara karşılık gelen bakır (I) tuzlarından elde edilen sonuçlarla (Çizelge 4.3) kıyaslandığında şu sonuçlar elde edilir: Cu(SCN)₂ hem arilamin verimi hem de katalizör çevrim oranı (ürünün mmol sayısı/katalizörün mmol sayısı) açısından CuSCN'den daha etkili bir katalizördür. CuCl de amin verimi ve katalizör çevrim oranı bakımından CuCl₂'e göre daha etkili bir katalizördür.

Çizelge 4.6 Fenilçinko klorür reaktifinin bakır (II) katalizli aminasyonu



Deney No	R	DMPU / RZnCl	Cu (I), %	Süre, s.	Verim,%
1	C ₆ H ₅	1.5	Cu(SCN) ₂ , 5	1.5	95
2	C ₆ H ₅	1.5	Cu(SCN) ₂ , 2,5	1.5	71
3	C ₆ H ₅	1.5	CuCl ₂ , 5	1.5	75
4	C ₆ H ₅	1.5	CuCl ₂ , 2.5	1.5	70
5	C ₆ H ₅	1.5	CuBr ₂ , 2.5	1.5	76

^a PhZnCl / I= 1.5

Amin verimi açısından bakıldığında CuBr CuBr₂'e oranla biraz daha etkili bir katalizör gibi görünmektedir. Ancak katalizör çevrim oranlarına bakıldığında CuBr₂'ün katalizör çevrim oranının çok daha büyük olduğu görülür. Buna göre arilçinko klorürlerin aminasyonunda CuBr₂ CuBr'e kıyasla daha uygun bir katalizördür.

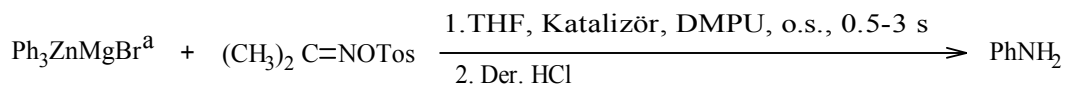
4.1.3 Organoçinko reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu

Bölüm 4.1.1'de görüldüğü gibi bakır (I) tuzları her üç organoçinko reaktifinin aminasyonunda oldukça etkili olmuştur. Ancak iki bakır (I) kompleksi ile yürütülen aminasyon reaksiyonlarında düşük katalizör mol oranı ile yüksek verim elde edilmesi, bakır (I) tuzları ile beraber ligan kullanılmasının reaksiyonda katalizör olarak kullanılan bakır (I) tuzunun miktarının daha düşük olmasını sağlayacağını düşündürmüş ve çalışmamızda böyle bir bölümün açılmasına neden olmuştur.

4.1.3.1 Bromomagnezyum triarilçinkat reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu

Bölüm 4.1.1'de görüldüğü gibi bromomagnezyum triarilçinkatların aminasyonunda CuI dışında bütün bakır (I) tuzları etkili olmuş ve arilaminin yüksek verimle sentezlenmesini sağlamıştır. İdeal katalizör yüzde mol oranı %5 olarak belirlenmiştir. Katalizör olarak CuBr.SMe₂ kompleksi kullanıldığında anilin yaklaşık kantitatif verimle elde edilmiştir. Katalizörün %2.5 mol oranında kullanımı yeterli olmuştur. [CuI.n-Bu₃P]₄ kompleksi aynı mol oranında kullanıldığında anilin yine yüksek verimle elde edilmiştir. Ancak bu kompleks katalizörler, uzun süre kararlı olmayan katalizörlerdir. Özellikle CuBr.SMe₂ hazırlandıktan sonra kısa sürede tüketilmesi gerekir. Bu nedenle bu tür katalizörleri kullanmak yerine bakır (I) tuzu/ligand katalizör sisteminin kullanılması düşünülmüştür (çizelge 4.7). Organoçinko reaktifleri ile sadece ligandlar kullanıldığında reaksiyonun katalizlenmediği gözlenmiştir. Ortamda DMPU olmadığında gerek kompleks katalizörlerin gerekse de bakır (I) tuzu/ligand sisteminin etkili olamadıkları gözlenmiştir. Ortama DMPU ilave edildiğinde her iki katalizör sistemi ile daha yüksek amin verimi elde edilmiştir.

Çizelge 4.7 Bromomagnezyum trifenilçinkat reaktfiini bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu



Deney No	R	DMPU / R_3ZnMgBr	Katalizör, %	Süre, s.	Verim, %
1	C_6H_5	-	Me_2S , 10	3	57
2	C_6H_5	-	n-Bu ₃ P, 10	3	39
3	C_6H_5	-	Ph_3P , 10	3	51
4	C_6H_5	-	Ph_3N , 10	3	55
5	C_6H_5	2	Me_2S , 10	3	36
6	C_6H_5	2	n-Bu ₃ P, 10	3	17
7	C_6H_5	2	Ph_3P , 10	3	22
8	$\text{C}_6\text{H}_5^{\text{a}}$	2	Ph_3N , 10	3	28
9	C_6H_5	-	$\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$, 10	3	49
10	C_6H_5	-	CuBr , 10/ Me_2S , 10	3	59
11	C_6H_5	2	CuBr , 10/ Me_2S , 10	3	79
12	C_6H_5	1.5	CuBr , 10/ Me_2S , 10	1.5	79
13	C_6H_5	2	$\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$, 2,5	1.5	94
14	C_6H_5	2	CuBr , 2,5/ Me_2S , 2,5	1.5	81
15	C_6H_5	-	($\text{CuI} \cdot \text{n-Bu}_3\text{P}$) ₄ , 10	3	42
16	C_6H_5	2	($\text{CuI} \cdot \text{n-Bu}_3\text{P}$) ₄ , 10	3	69
17	C_6H_5	2	($\text{CuI} \cdot \text{n-Bu}_3\text{P}$) ₄ 1.25	3	69
18	C_6H_5	1.5	($\text{CuI} \cdot \text{n-Bu}_3\text{P}$) ₄ , 2.5	1.5	73
19	C_6H_5	1.5	CuI , 2.5/n-Bu ₃ P, 2.5	1.5	82
20	C_6H_5	2	CuI , 2.5/n-Bu ₃ P, 2.5	0.5	70
21	C_6H_5	0.5	CuI , 2.5/n-Bu ₃ P, 2.5	1.5	83
22	C_6H_5	1.5	CuI , 10/ Ph_3P , 10	3	69
23	C_6H_5	1.5	CuI , 2.5/ Ph_3P , 2.5	1.5	74
24	C_6H_5	1.5	CuI , 2.5/ Ph_3P , 1.25	1.5	77
25	C_6H_5	1.5	CuI , 2.5/ Ph_3P , 1.00	1.5	73
26	C_6H_5	1.5	CuI , 1,25/ Ph_3P , 1.25	1.5	90
27	C_6H_5	1.5	CuI , 10/ Ph_3N , 10	3	65
28	C_6H_5	1.5	CuI , 2.5/ Ph_3N , 1.25	1.5	87

Çizelge 4.7 Bromomagnezyum trifenilçinkat reaktifiini bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu (Devam)

Deney No	R	DMPU / $R_3ZnMgBr$	Katalizör, %	Süre, s.	Verim, %
29	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 2.5/Ph ₃ N, 1.25	1	83
30	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 1.25/Ph ₃ N, 1.25	1.5	83
31	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 1.25/Ph ₃ N, 1.25	0.5	79
32	C ₆ H ₅	1,5	CuI.P(OEt) ₃ ,10	1,5	72
33	C ₆ H ₅	1,5	CuI, 10/P(OEt) ₃ 10	1,5	73
34	C ₆ H ₅	1,5	CuI, 2,5/P(OEt) ₃ 2,5	1,5	65
35	C ₆ H ₅	1,5	CuCl, 1.25/Ph ₃ P, 1.25	1,5	70
36	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 1.25/n-Bu ₃ P,1.25	1.5	75

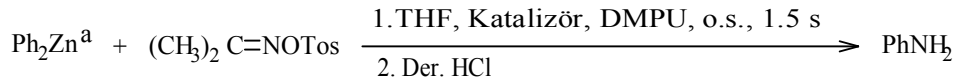
^a Ph₃ZnMgBr / I = 1

CuBr.SMe₂ kompleksi CuBr/Me₂S katalizinden %10 civarında daha yüksek amin verimi sağlamıştır. Ancak katalizörün hazırlanması, ham ürünün kristallendirilmesi gibi uygulanmak zorunda kalınan ekstra işlemler, bu işlemler için harcanan zaman, kimyasallar ve çözücüler, dikkate alındığında CuBr/Me₂S katalizinin daha yararlı bir katalizör sistemi olduğu ortaya çıkar. %5 CuBr katalizi daha yüksek verim vermekle beraber bu yine katalizör sisteminin çevrim oranı daha yüksektir. CuI/ n-Bu₃P katalizör sisteminin hem CuI'den hem de [CuI.n-Bu₃P]₄ kompleksinden daha yüksek katalitik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. CuBr/Me₂S ile de kıyaslandığında katalizör çevrim oranının daha yüksek olduğu görülür. CuI ile beraber PPh₃, NPh₃ ve P(OEt)₃ kullanıldığında, P(OEt)₃'in etkili olamadığı, diğer iki ligandın CuI miktarını %5'ten %1.25'e düşürdükleri ve amin verimini de yükselttikleri gözlenmiştir. NPh₃ varlığında anilin 30 dakikalık reaksiyon sonunda bile yüksek verimle elde edilmiştir. CuCl ile beraber ligand kullanılması da CuCl miktarının dört kat azalmasını sağlamıştır.

4.1.3.2. Diarilçinko reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu

Cu (I)/ligand katalizi yöntemi diarilçinko bileşiklerinin aminasyonlarına da uygulanmış ve yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Çizelge 4.2’de görüldüğü gibi CuI diarilçinko reaktiflerinin aminasyonunda, diğer bakır (I) katalizörlerle kıyaslandığında fazla etkili bir katalizör olmadığı gözlenir. Beraberinde ligand olarak özellikle n-Bu₃P kullanıldığında katalitik etkisinin çok arttığı ve arilamini kantitatif değere yakın bir verimle verdiği gözlenmiştir.

Çizelge 4.8 Difenilçinko reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonları



Deney No	R	DMPU / R ₂ Zn	Katalizör,%	Süre, s.	Verim,%
1	C ₆ H ₅	2	CuI, 2.5/n-Bu ₃ P, 2,5	1.5	94
2	C ₆ H ₅	0,5	CuI, 2,5/n-Bu ₃ P, 2,5	1.5	72
3	C ₆ H ₅	2	CuI, 1.25/n-Bu ₃ P, 1.25	1.5	80
4	C ₆ H ₅	2	CuI, 1.25/Ph ₃ P, 1.25	1.5	75
5	C ₆ H ₅	2	CuBr, 10/Me ₂ S, 10	1.5	75
6	C ₆ H ₅	2	CuCl, 2.5/Ph ₃ N, 2.5	1.5	85
7	C ₆ H ₅	2	CuCl, 2.5/Me ₂ S, 2.5	1.5	89

^a Ph₂Zn / I = 1

4.1.3.3. Arilçinko klorür reaktiflerinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonu

Arilçinko klorürlerin aminasyonunda CuI dışında diğer bakır (I) tuzlarının arilamini yüksek verimlerle verdikleri gözlenmiştir. Ayrıca en iyi amin verimini elde edebilmek için CuBr ve CuSCN’ün %7.5 mol oranında kullanılması gerektiği de gözlenmiştir. Özellikle CuI’ün etkili bir katalizör haline getirilmesi ve yukarıda verilen iki bakır (I) katalizörün mol oranlarının daha düşük düzeylere çekilmesi için bakır (I)/ligand kataliz yöntemi arilçinko klorürlerin aminasyonuna uygulanmıştır. Ancak bromomagnezyum triarilçinkatlar ve

diarilçinko bileşiklerinin aminasyonlarındaki kadar başarılı sonuçlar alınamamıştır (çizelge 4.9). CuI durumunda amin verimi ancak iyi dereceye kadar yükseltilebilmiş ama CuI miktarı önemli derecede düşürülebilmektedir. CuBr durumunda ise bir gelişme sağlanamamıştır.

Çizelge 4.9 Fenilçinko klorür reaktifinin bakır (I)/ligand katalizli aminasyonları

$$\text{PhZnCl}^a + (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NOTos} \xrightarrow[\text{2. Der. HCl}]{\text{1. THF, Katalizör, DMPU, o.s., 1.5-3 s}} \text{PhNH}_2$$

Deney No	R	DMPU / RZnCl	Katalizör,%	Süre, s.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 2.5/n-Bu ₃ P, 2,5	1.5	48,5
2	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 2.5/n-Bu ₃ P, 2,5	3	42
3	C ₆ H ₅	1.5	CuI, 1,25/n-Bu ₃ P,1,25	1.5	68
4	C ₆ H ₅	1.5	CuBr, 10/Me ₂ S, 10	1.5	69
5	C ₆ H ₅	1.5	CuBr, 5/Me ₂ S, 5	1.5	73

^aPhZnCl : I= 1.5

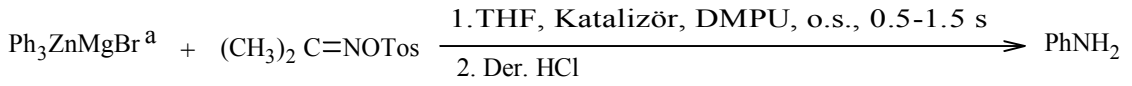
4.1.4. Organoçinko reaktiflerinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu

Bakır (II) tuzları bromomagnezyum triarilçinkat ve arilçinko klorürlerin aminasyonunda oldukça iyi sonuçlar vermişlerdir (Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.6). Ancak diarilçinko reaktiflerinin aminasyonunda pek etkili olamamışlardır. Özellikle diarilçinko reaktiflerinin aminasyonunda gözlenen bu sonuç üzerine bakır (II)/ligand kataliz yönteminin organoçinko bileşiklerinin aminasyonuna uygulanmasını düşündürmüştür.

4.1.4.1. Bromomagnezyum triarilçinkat reaktiflerinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu

Bromomagnezyum triarilçinkatların **I** ile aminasyonunda bakır (II) tuzlarının katalitik etkinliğinin oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir (çizelge 4.4).

Çizelge 4.10 Bromomagnezyum trifenilçinkat reaktifinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu.



Deney No	R	DMPU / R_3ZnMgBr	Katalizör, %	Süre, s.	Verim, %
1	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 2,5/ $\text{n-Bu}_3\text{P}$, 2,5	1,5	92
2	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 1,25/ $\text{n-Bu}_3\text{P}$, 1,25	1,5	82
3	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 2,5/ $\text{n-Bu}_3\text{P}$, 2,5	0,5	71
4	C_6H_5	1,5	CuCl_2 , 2,5/ $\text{n-Bu}_3\text{P}$, 2,5	1,5	87
5	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 2,5/ Me_2S , 2,5	1,5	96
6	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 2,5/ Me_2S , 2,5	1	65
7	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 1,25/ Me_2S , 1,25	1,5	80
8	C_6H_5	1,5	CuCl_2 , 2,5/ Me_2S , 2,5	1,5	82
9	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 2,5/ P(OEt)_3 , 2,5	1,5	0
10	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 2,5/ P(OEt)_3 , 2,5	1,5	0
11	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 2,5/ Ph_3N , 2,5	1,5	93
12	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 1,25/ Ph_3N , 1,25	1,5	70
13	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 1,25/ Ph_3N , 1,25	0,5	60
14	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 2,5/ Ph_3P , 2,5	1,5	91
15	C_6H_5	1,5	CuBr_2 , 1,25/ Ph_3P , 1,25	1,5	69

^a Ph_3ZnMgBr / I = 1

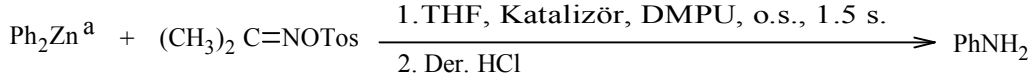
Bu nedenle bu reaksiyonda bakır (II)/ligand katalizör sisteminin denenmesinin amacı öncelikle kullanılan bakır (II) tuzunun miktarının düşürülmesidir. İkinci olarak verimin mümkün olan en yüksek değere çıkarılmasıdır. % 2,5 CuBr_2 ile beraber %2,5 $\text{n-Bu}_3\text{P}$

kullanılmasıyla verim %83'den %92'ye çıkmıştır. Hem tuzun hem de ligandın miktarları yarıya düşürüldüğünde bile verim Sadece CuBr_2 ile elde edilen verime eşit değerde olmuştur. Me_2S de verimi yaklaşık kantitatif değere yükseltmiştir. PPh_3 ve NPh_3 ligandları da amin veriminin oldukça yüksek bir değere çıkmasını sağlamışlardır. Ancak bu ligandlar durumunda bakır tuzu ve ligand değeri %1.25'e düşürüldüğünde yukarıda sözü edilen iki liganda oranla verimde daha yüksek bir düşüş gözlenmiştir. Buna $n\text{-Bu}_3\text{P}$ ve Me_2S hem katalizör miktarı hem de amin verimi açısından gelişme sağlarken, PPh_3 ve NPh_3 sadece amin veriminde gelişme sağlamışlardır. $\text{P}(\text{OEt})_3$ ise reaksiyonu inhibe etmiştir.

4.1.4.2 Diarilçinko reaktiflerinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu

Çizelge 4.5'de verilen sonuçlar, bromomagnezyum triarilçinkatlar ve arilçinko klorürlerin bakır (II) katalizli aminasyonun sonuçları (çizelge 4.4 ve çizelge 4.6) ile kıyaslandığında bakır (II) katalizinin diarilçinko reaktiflerinin aminasyonunda yeterince başarılı olamadığı görülür. Bu nedenle bakır (II)/ligand kataliz yönteminin diarilçinko bileşiklerinin I ile aminasyonunda başarılı olması araştırmamız açısından daha önemli bir hal almıştır. Ligand kullanılmadığında özellikle CuCl_2 ve CuBr_2 ile amin verimi düşük kalmış ve en iyi verim bu katalizörler %10 mol oranında kullanıldıklarında elde edilmiştir. Bu oran %2.5'e düşürüldüğünde ise amin verimi iyice düşmüştür (çizelge 4.5). Bakır (II) katalizörleri ile beraber ligand kullanıldığında elde edilen sonuçlar çizelge 4.11' de verilmiştir. CuBr_2 ile beraber, daha önceki çalışmalarda genellikle başarılı sonuçlar veren ligandlar kullanılmıştır. %2.5 CuBr_2 / %2.5 ligand kullanıldığında, Me_2S , PPh_3 ve $n\text{-Bu}_3\text{P}$ ile yüksek amin verimleri elde edilmiştir. NPh_3 ile verim iyi derecede kalmıştır. Ama sadece %2.5 CuBr_2 kullanılarak elde edilen verimle kıyaslandığında yine de amin verimi açısından önemli bir gelişme sağlandığı gözlenir. CuCl_2 ile beraber %2.5 Ph_3P kullanıldığında anilin neredeyse kantitatif verimle elde edilmiştir. Bunun yanı sıra CuCl_2 miktarıda 4 kat düşmüştür.

Çizelge 4.11 Difenilçinko reaktifinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu.



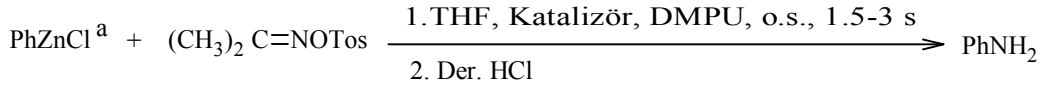
Deney No	R	DMPU / R ₂ Zn	Katalizör,%	Süre, s.	Verim,%
1	C ₆ H ₅	1,5	CuBr ₂ , 2.5/Me ₂ S, 2,5	1.5	83
2	C ₆ H ₅	0,5	CuBr ₂ , 2.5/Me ₂ S, 2,5	1.5	51
3	C ₆ H ₅	1,5	CuBr ₂ , 2.5/n-Bu ₃ P, 2,5	1.5	77
4	C ₆ H ₅	2	CuBr ₂ , 2.5/n-Bu ₃ P, 2,5	1.5	82
5	C ₆ H ₅	0,5	CuBr ₂ , 2.5/n-Bu ₃ P, 2,5	1.5	69
6	C ₆ H ₅	1,5	CuBr ₂ , 2.5/Ph ₃ P, 2,5	1.5	90
7	C ₆ H ₅	1,5	CuCl ₂ , 2.5/Ph ₃ P, 2,5	1.5	92
8	C ₆ H ₅	1,5	CuBr ₂ , 2.5/Ph ₃ N, 2,5	1.5	70

^a Ph₂Zn / I = 1

4.1.4.3 Arilçinko klorür reaktiflerinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonu

Çizelge 4.6'da görüldüğü gibi bakır (II) katalizi arilçinko klorürlerin aminasyonunda oldukça başarılı sonuçlar vermiştir. Cu(SCN)₂ kantitatif verim vermiş, bakır (II) halojenürler ise daha düşük verim vermişlerdir. Cu(II)/ligand katalizi yöntemini arilçinko reaktiflerinin aminasyonuna uygulama amacımız, Cu(SCN)₂ için katalizör miktarını düşürmek, bakır (II) halojenürler açısından ise amin verimini yükseltmektir. Ligand olarak, bütün Bakır/ligand katalizi çalışmalarında başarılı sonuçlar veren n-Bu₃P seçilmiştir. Cu(SCN)₂ ile seçilen ligand kullanıldığında hedefimiz doğrultusunda katalizör miktarı yarıya düşmüştür. Buna paralel olarak amin verimi de %10 oranında düşmüştür. Ancak her iki kataliz yönteminin katalizör çevrim oranları (Katalizörün mmol sayısı/ürünün mmol sayısı) kıyaslandığında Bakır (II)/ligand kataliz yöntemininkinin yaklaşık olarak iki kat daha büyük olduğu görülür. Dolayısıyla bu yöntem tercih edilen kataliz yöntemi olacaktır. CuCl₂ ve CuBr₂ ile yaptığımız çalışmalar yine hedefimize uygun sonuçlar vermiştir ve amin verimi ligand kullanımıyla daha yüksek bir değere çıkarılmıştır.

Çizelge 4.12 Fenilçinko klorür reaktifinin bakır (II)/ligand katalizli aminasyonları



Deney No	R	DMPU / RZnCl	Katalizör, %	Süre, s.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1.5	Cu(SCN) ₂ , 2,5/n-Bu ₃ P, 2,5	1.5	85
2	C ₆ H ₅	1.5	CuCl ₂ , 2,5/n-Bu ₃ P, 2,5	1.5	85
3	C ₆ H ₅	1.5	CuBr ₂ , 2,5/n-Bu ₃ P, 2,5	1.5	88

^a PhZnCl / I= 1.5

4.2 Organoçinko Reaktiflerinin Aminasyonunda Ortak Çözücü Etkisi

Organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonunda ortak çözücü kullanımının etkisi ilk olarak Daşkapan tarafından (Daşkapan 2006) arilçinko klorürlerin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim (**II**) ile aminasyonunda araştırılmış ve grubumuzda yapılan bir yüksek lisans çalışmasında (Yeşilbağ 2008) organoçinko reaktiflerinin **II** ve O-metilhidroksilamin (**III**) ile aminasyonlarında oniki çözücünün ortak çözücü olarak etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu çalışmada TMEDA ve Et₃N dışındaki on çözücünün çalışmamızda kullanılan üç organoçinko reaktifinin **II** ile aminasyonlarında etkili oldukları, **III** ile aminasyonlarında ise, oksimlerle aminasyona kıyasla daha az etkili oldukları gözlenmiştir. Her iki aminasyon reaktifi ile en iyi sonuçlar bromomagnezyum triarilçinkatlar ile elde edilmiştir.

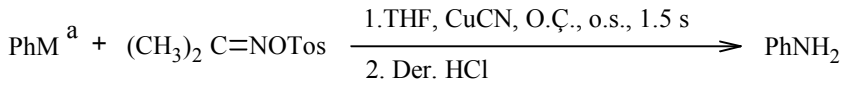
Çalışmamızın bu bölümü daha önce geliştirilen, organoçinko rekatiflerinin ortak çözücülü elektrofilik aminasyon yönteminin uygulanabilirliğini göstermek amacıyla ele alındığından, deneyler daha önce geliştirilen yöntemin ideal koşullarında yürütülmüştür.

Çizelge 4.13’de görüldüğü gibi, bromomagnezyum triarilçinkatların aminasyonlarında DMPU dışında kullanılan bütün ortak çözücüler, bromomagnezyum triarilçinkat reaktifinin

I ile aminasyon reaksiyonunu kolaylaştırmış ve amin hepsiyle yüksek verimlerle elde edilmiştir.

Diarylçinko reaktifleri durumunda da kullanılan bütün ortak çözücülerle yüksek amin verimleri elde edilmiştir. HMPA (hekzametilfosforamid) ve DMEU (*N,N'*-dimetiletilenüre) **II** ile aminasyonda elde edilen sonuçlara paralel sonuç vermişlerdir. NMP (*N*-metilpirrolidon) ise, **I** ile aminasyonda **II** ile aminasyona oranla daha yüksek amin verimi sağlamıştır. Diğer yandan PC (propilen karbonat), **II** ile elde edilen amin veriminden daha düşük verim vermiştir.

Çizelge 4.13 Fenilçinko reaktiflerinin aminasyonunda ortak çözücü etkisi



Deney No	M	RM /I	O.Ç, O.Ç/RM	CuCN, %	Verim,%
1	1/3 ZnMgBr	1	NMP, 1.5	CuCN, 10	86
2	1/3 ZnMgBr	1	PC, 1.5	CuCN, 10	96
3	1/3 ZnMgBr	1	DMEU, 1.5	CuCN, 10	87
4	1/3 ZnMgBr	1	DMAC, 1.5	CuCN, 10	82
5	1/3 ZnMgBr	1	DMSO, 1.5	CuCN, 10	96
6	1/3 ZnMgBr	1	HMPA, 1.5	CuCN, 10	84
7	1/3 ZnMgBr	1	Sülfolan, 1.5	CuCN, 10	80
8	1/2 Zn	1	PC, 2	CuCN, 10	76
9	1/2 Zn	1	NMP, 2	CuCN, 10	94
10	1/2 Zn	1	HMPA, 2	CuCN, 10	94
11	1/2 Zn	1	DMEU, 2	CuCN, 10	95
12	ZnCl	1.5	NMP, 1.5	CuCN, 5	54
13	ZnCl	1.5	HMPA, 1.5	CuCN, 5	92
14	ZnCl	1.5	DMEU, 1.5	CuCN, 5	56
17	ZnCl	1.5	Sülfolan, 1.5	CuCN, 5	54

^a R₃ZnMgBr / I = 1

Arilçinko klorür ile elde edilen sonuçlar, **II** ile aminasyonla elde edilen sonuçlara paraleldir. Arilçinko klorürlerin **II** ile aminasyonları için en uygun ortak çözücüler, DMPU, HMPA ve TMU (tetrametilüre) olarak belirlenmişti. Burada da DMPU dışında denenilen çözücüler arasında sadece HMPA arilamini yüksek verimle vermiştir.

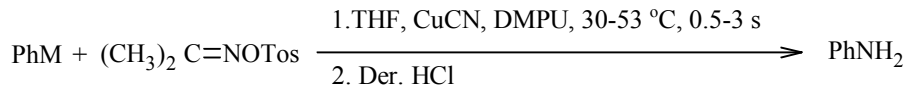
Çalışmamızın bu bölümünde elde edilen sonuçlar, grubumuz tarafından geliştirilen organoçinko reaktiflerinin ortak çözücülü elektrofilik aminasyon yönteminin organoçinko reaktiflerinin oksimlerle aminasyonuna uygulanabilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

4.3 Fenilçinko Reaktiflerinin Aminasyonuna Sıcaklığın Etkisi

Tezin bu bölümünde organoçinko reaktiflerinin DMPU'nun yokluğunda katalizli ve katalizsiz aminasyonları, DMPU varlığında ise katalizsiz reaksiyonları 40 °C'de yürütülerek reaksiyon sıcaklığının amin verimine ve diğer reaksiyon şartlarına etkisi araştırılmıştır. Oda sıcaklığında ortak çözücü ve katalizör olmadan, diarilçinko ve arilçinko klorürlerin **I** ile reaksiyon vermedikleri, bromomagnezyum trifenilçinkatın ise reaksiyona girerek anilini orta verimle verdiği gözlenmiştir (Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3). arilçinko klorürlerin, oda sıcaklığında DMPU varlığında katalizsiz reaksiyonu denenmiş ve katalizör olmadan DMPU'nun herhangi bir yarar sağlamadığı gözlenmiştir. Organoçinko reaktiflerinin **I** ile DMPU'suz ve katalizörsüz, 40 °C'de reaksiyon vermedikleri gözlenmiştir. DMPU kullanılmasıyla her üç organoçinko reaktifinin **I** ile reaksiyona girerek iyi verimle amin verdikleri gözlenmiştir. Bromomagnezyum triarilçinkat ile, 0,5 eşdeğer DMPU varlığında ve 1 saatlik reaksiyon sonunda bile %60 verim elde edilmiştir. Organoçinko reaktiflerinin DMPU yokluğunda ve CuCN katalizli aminasyonlarında sıcaklığın pek etkili olmadığı gözlenmiştir. Organoçinko reaktifine DMPU ilave edildikten sonra reaksiyon karışımının 40 °C'de 10 dakika karıştırılması, ardından reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulularak substratın ilave edilmesi ve bu sıcaklıkta reaksiyonun sürdürülmesi sonucu amin %26 verimle elde edilmiştir.

Elde edilen bu sonuçlar ışığında, ortak çözücünün oda sıcaklığında organoçinko reaktifleri ile koordinasyona girmediği dolayısıyla da aminasyon reaksiyonunu teşvik etmediği, En az 40 °C'lik bir reaksiyon sıcaklığından sonra organoçinko reaktifleri ile koordinasyona girerek reaksiyonun aminasyon yönünde ilerlemesini sağladığı sonucuna varılmıştır.

Çizelge 4.14 Fenilçinko reaktiflerinin aminasyonuna sıcaklığın etkisi



Deney No	M	RM/I	DMPU/PhM	CuCN, %	Sıcaklık, °C	Süre, s.	Verim (%)
1	1/3 ZnMgBr	1	-	-	40	2	0
2	1/3 ZnMgBr	1	-	-	40	3	0
3	1/3 ZnMgBr	1	-	-	52-53	3	0
4	1/3 ZnMgBr	1	2	-	52-53	3	75
5	1/3 ZnMgBr	1	1	-	40	2	65
6	1/3 ZnMgBr	1	1	-	40	1.5	64
7	1/3 ZnMgBr	1	0.5	-	40	2	65
8	1/3 ZnMgBr	1	0.5	-	40	1	60
9	1/3 ZnMgBr	1	0.5	-	40	0,5	49
10	1/3 ZnMgBr	1	-	CuCN,10	40	2	53
11	1/3 ZnMgBr	1	-	CuCN, 10	52-53	3	63
12							
13	1/2 Zn	1	-	-	40	1.5	0
14	1/2 Zn	1	2	-	40	1.5	58
15	1/2 Zn	1	-	CuCN, 10	40	1.5	56
16							
17	ZnCl	1.5	-	-	40	1.5	0
18	ZnCl	1.5	1,5	-	40	1.5	61
19	ZnCl	1.5	-	CuCN, 5	40	1.5	54
20	ZnCl	1.5	1,5	-	40	1.5	23 ^a

^a Oda sıcaklığında reaktife DMPU ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı 40 °C de 10 dakika karıştırıldıktan sonra da sıcaklığında 1,5 saat karıştırılmıştır

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Organoçinko reaktifleri yapılarında bulundurdıkları hemen hemen kovalent karakterli C-Zn bağından dolayı düşük reaktifliğe, buna karşın birçok fonksiyonlu grubu yapılarında bulundurabilme özelliğine sahiptirler. Bu nedenle, fonksiyonlu grup içeren bir organoçinko bileşiği kullanılarak, veya fonksiyonlu grup içermeyen organoçinko reaktifi ürün molekülünde bulunması istenen fonksiyonlu grubu içeren bir substrat ile reaksiyona sokularak fonksiyonlu grup içeren bileşikler sentezlenebilir.

Yukarıda verilen özelliklerinden dolayı çalışmalarımızda organoçinko reaktiflerinin elektrofilik reaksiyonları üzerinde yoğunlaşmıştır. Aminler için çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmiş olmakla beraber, özellikle kolay bulunabilen ve fonksiyonlu grup içeren aminlerin hazırlanmasına olanak veren organometalik reaktiflerin elektrofilik aminasyonu dikkat çekmiş ve bu konuya olan ilgi her geçen gün artmaktadır.

Organoçinko reaktiflerinin oksimlerle elektrofilik aminasyonu ile primer amin sentezi ilk olarak Erdik ve Daşkapan tarafından çalışılmıştır (Erdik ve Daşkapan 1999). Bu çalışmada organoçinko reaktiflerinin reaktifliklerini artırmak için katalizör olarak CuCN kullanılmıştır. Ancak aminler yüksek verimlerle elde edilememişlerdir. Daşkapan, arilçinko klorürlerin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim (II) ile aminasyonunda CuCN ile beraber DMPU kullanarak arilaminleri yüksek verimlerle elde etmiştir. Grubumuzda bu çalışma temel alınarak, organoçinko reaktiflerinin II ve O-metilhidroksilamin ile aminasyonlarında ortak çözücü etkisi 12 çözücü taranarak ayrıntılı olarak incelenmiştir (Yeşilbağ, 2008).

Bu çalışmada, organoçinko reaktiflerinin aseton oksim O-tosilat (I) ile elektrofilik aminasyonlarında; reaksiyonu en çok etkileyecek olan ortak çözücü, sıcaklık ve özellikle kataliz incelenerek primer aminlerin sentezi için kolay uygulanabilir ve yararlı bir hazırlanma yöntemi geliştirilmeğe çalışılmıştır.

Yapılan ayrıntılı çalışmalar sonucunda aşağıdaki gözlemler elde edilmiştir:

Alkil, sikloalkil ve benzilçinko reaktifleri **I** ile reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyonda ortak çözücü olarak DMPU ve katalizör olarak CuCN kullanılmasına rağmen alkil, ve sikloalkilçinko reaktiflerinin çok düşük verim verdikleri benzilçinko reaktiflerinin ise orta derecede iyi verim verdikleri gözlenmiştir.

Arilçinko klorür ve diarilçinko reaktiflerinin **I** ile oda sıcaklığında, katalizör olmadan reaksiyona girmedikleri, buna karşılık bromomagnezyum triarilçinkatların reaksiyona girdikleri ve arilamini orta verimle verdikleri gözlenmiştir.

Arilçinko reaktiflerinin **I** ile aminasyonunda CuCN katalizörü kullanıldığında, diarilçinko ve arilçinko klorürlerin düşük verimli de olsa aminasyon eaksiyonunu verdikleri, bromomagnezyum trifenilçinkatların aminasyonunun ise biraz daha yüksek verimle sonuçlandığı gözlenmiştir.

Ortak çözücü olarak DMPU kullanılmasıyla aminasyon veriminin arttığı ve reaksiyon şartlarının daha uygun hale geldiği gözlenmiştir. Grubumuzda daha önce geliştirilen ortak çözücülü elektrofilik aminasyon yönteminin organoçinko reaktiflerinin oksimlerle aminasyonunda oksim açısından uygulanabilirliğini göstermek amacıyla, daha önce etkileri araştırılan ve olumlu sonuçlar veren ortak çözücüler (HMPA, DMSO, NMP, PC, DMEU, DMAC ve sülfolan) arilçinko reaktiflerinin **I** ile CuCN katalizli aminasyonlarında aynı şartlarda denenmiş ve yöntemin uygulanabilir olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir.

Bu tür çözücüler koordine edicidir ve organometaldeki katyonu koordine ederek ayrı iyon çiftlerinin oluşmasına neden olurlar dolayısıyla organil grubunun nükleofilik gücünün artmasını sağlarlar (5.1). Bu çözücüler, karbonil grubundaki yük ayrımından dolayı dipolar aprotik çözücüler olarak bilinirler.



Ancak burada aprotik teriminin kullanılması tam olarak doğru değildir. Çünkü güçlü bazlar bu tür çözücülerden proton koparabilirler. Hidrojen bağı oluşturulmasında hidrojen sağlayıcı taraf olmadıklarından, dipolar hidrojen sağlayıcı olmayan çözücüler olarak da adlandırılırlar.

Organoçinko reaktiflerinin **I** ile elektrofilik aminasyonda katalizör olarak CuCN kullanıldığında reaksiyon ortamında *in situ* olarak katalitik miktarda siyanokuprat oluşarak reaksiyon katalizlenir. Oluşan bu komplekste CN bir organil grup olarak davranır ama reaksiyona katılmaz, reaksiyon aril grubu üzerinden yürür. Çalışmamızda, CuCN ile benzer şekilde etki eden CuSCN ve *in situ* olarak katalitik miktarda organobakırçinko bileşiği oluşturarak reaksiyonu katalizleyen CuBr, CuCl ve CuI'ün de katalitik etkileri incelenmiştir. Bromomagnezyum triarilçinkatlar durumunda, CuBr, CuCN kadar etkili olmuş, diğer katalizörler ise yaklaşık birbirine eşit ve CuBr ve CuCN'e göre daha düşük bir katalitik etki göztermişlerdir. Diarilçinko reaktiflerinin aminasyonda ise CuI orta düzeyde başarılı olurken diğer bakır (I) katalizörleri başarılı sonuçlar vermiş ve CuCl en başarılı katalizör olarak öne çıkmıştır. Arilçinko klorürlerin aminasyonda CuCl'ün, CuCN kadar etkin bir katalizör olduğu gözlenmiştir. CuCl en düşük etkinliği arilçinko klorürlerin aminasyonda göstermiştir.

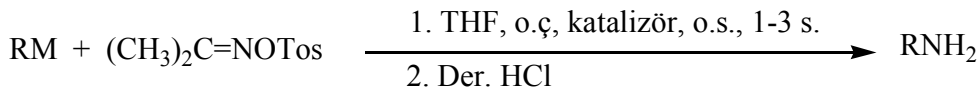
Organoçinko reaktiflerinin **I** ile aminasyonlarında bakır (I) tuzlarının yanısıra bakır (II) katalizörlerinin de katalitik etkileri araştırılmıştır. Katalizör çevrim oranı açısından bakıldığında bakır (II) katalizörlerinin bromomagnezyum triarilçinkatların aminasyonda bakır (I) katalizörlerinden daha etkili oldukları gözlenmiştir. Arilçinko klorürlerin aminasyonda bakır (II) katalizörleri karşılık gelen bakır (I) katalizörleri kadar yararlı olmuşlardır. Diorganilçinko bileşiklerinin aminasyonda ise bakır (II) katalizörleri başarılı olamamışlardır.

Bakır (I) ve bakır (II) katalizörlerinin başarılı oldukları reaksiyonlarda katalizör çevrim oranlarını artırmak ve yeterince etkili olmadıkları reaksiyonlarda başarılı hale getirmek

için bakır (I veya II)/ligand katalizi yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemle, diarilçinko reaktiflerinin aminasyonunda başarısız olan bakır (II) katalizörlerinin katalitik etkinlikleri artırılmış ve her üç organoçinko reaktifinin aminasyonu için hem katalizör çevrim oranı hem de amin verimi açısından etkili bir aminasyon yöntemi geliştirilmiştir.

Organoçinko reaktiflerinin **I** ile aminasyonları, **II** ile aminasyonları ile kıyaslandığında; **II** ile aminasyon reaksiyonu 3 saatte tamamlanırken **I** ile 1.5 saatte tamamlandığı, ortak çözücülerle diarilçinko reaktiflerinin daha iyi sonuçlar verdiği ve **II** ile aminasyonda en iyi amin verimini elde edebilmek için 2 eşdeğer organoçinko reaktifi kullanılması gerekirken **I** ile aminasyonda 1.5 eşdeğer arilçinko klorürün yeterli olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar Organoçinko reaktiflerinin aminasyonu için **I**'in **II**'ye oranla daha uygun bir aminasyon reaktifi olduğunu göstermektedir.

Bu tez çalışması ile organoçinko reaktiflerinin oksim *p*-toluensülfonatlarla elektrofilik aminasyonu için tek balonda, oda sıcaklığında kolayca yürütülebilen ekonomik ve önemli endüstriyel materyallerin elde edilmesinde kullanılan primer arilaminleri yüksek verimle veren yeni yöntemler geliştirilmiştir (Şekil 5.1).



R : C₆H₅, *p*-CH₃C₆H₄, *p*-CH₃OC₆H₄, C₆H₅CH₂, *n*-C₄H₉, siklo-C₆H₁₁
M : ZnCl₂, 1/2 Zn, 1/3 ZnMgBr
Katalizör : CuCN, CuCl, CuBr, CuI, CuSCN, CuBr.SMe₂, [CuI.*n*-Bu₃P]₄, CuI.P(O)Et₃,
CuBr₂, CuCl₂, Cu(SCN)₂, Cu-I/ligand, Cu-II/ligand.
Ligand : Me₂S, *n*-Bu₃P, PPh₃, NPh₃, P(O)Et₃
O.Ç. : DMPU, HMPA, NMP, PC, DMEU, DMSO, DMAC, sülfolan

Şekil 5.1 Organoçinko reaktiflerinin aseton oksim *O*-tosilat ile ortak çözücü varlığında bakır katalizi veya bakır/ ligand katalizi ve elektrofilik aminasyonu

KAYNAKLAR

- Adkins, H. and Zartman, W. 1943. Triphenylethylene. *Org. Synth., Coll.* Vol.2; 606- 607.
- Barber, H.J. 1943 Coprous Cyanide: A note on its preparation and use. *J. Chem. Soc.*, 1;79.
- Beak, P. and Kokko, B. J. 1982. A modification of the Scherverdina - Kotscheshkow amination : The use of methoxyamine-methylithium as a synthetic exuivalent for NH_2^- . *J. Org. Chem.*, 54; 5574-5580.
- Beck, A.K. and Seebach, D. 1995, In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Ed. L. A. Paquette, John Wiley, Chichester, vol. 3, p. 2123.
- Belan, S.R., Grapov, A. F., and Mel'nikova, G. M. 2001, *New Pesticides. Handbook.* , p.1.
- Berman, A. M. and Johnson, J. S. 2005. Copper - catalyzed electrophilic amination of functionalized diarylzinc reagents. *J. Org. Chem.*, 70, 364-366.
- Berman, A. M. and Johnson, J. S. 2006. Copper - catalyzed electrophilic amination of organozinc Nucleophiles: Documentation of O-benzoyl hydroxylamines as broadly useful $\text{R}_2\text{N}(+)$ and $\text{RNH}(+)$ synthons. *J. Org. Chem.*, 71, 219-224.
- Bishop, R. 1991 In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon : Oxford, Vol. 6, p 261.
- Boche, G. In *Houben - Weyl, Methods of Organic Chemistry*; Heimchen, G., Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., EDS.; Thieme: Stuttgart, 1995, vol. E21e, p. 5153.
- Buchwald, S. L.; Yang, B. H. 1999. Palladium-catalyzed amination of aryl halides and sulfonates. *Journal of Organometallic Chemistry*, 576, 125–146.
- Caprino, L.A., 1960. O-acylhydroxylamines II O-Mesitylenesulfonyl-, O-p-Toluensulfonyl- and O-Mesitylhydroxyamine, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3133-3135.
- Clarke, H.T., Babcock, G.S. and Murray, T.F. 1941. Benzenesulfonyl chlororide, *Organic Synthesis. Birl. Cilt 1*, 84-87.
- Coleman, G. H., Andersen, H. P., Hermanson, J. L. 1934. The reaction of Chloramines with zinc alkyls. *J. Am. Chem. Soc.*, 56, 1381-1382.
- Coleman, G. , H .P., Hermanson, J. L. and Johnson, H.L. 1937. Monochloramine with organolithium and zinc compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 1896-1897.

- Curtin, D. Y. and Ursprung J. A. 1956. Reaction of organometallic compounds with diazonium salts. Synthesis of arylazoalkanes. J. Am. Chem. Soc., 56, 1221-1225.
- Daşkapan, T. 1999. Doktora tezi, A.Ü. Fen Fakültesi, 91 sayfa, Ankara.
- Daşkapan, T. 2006. Preparation of primary arylamines via arylzinc chlorides in good yields. Tetrahedron Lett., 47, 2879-2881.
- Drager, E.E. 1941. N-hexyl alcohol. Org. Synth. Coll. Vol. 1;306-308.
- Elson, L. F., Mc Killop, A. and Taylor, E. C. 1988. 4,4'-dimethyl-1-1'- biphenyl. Org. Synth. Coll. Vol. 6; 488-490.
- Erdik, E. 2004. Electrophilic α -amination carbonyl compounds. Tetrahedron Vol. 60; 8747-8782.
- Erdik, E. and Ay, M. 1989. Electrophilic amination of carbanions. Chem. Rev., 89, 1947-1980.
- Erdik, E. and Koçoğlu M. 2002. Revisiting the amination of organozincs with benzenediazonium tetrafluoroborate. Main Group Metal Chemistry, 25, (10), 621-627.
- Erdik, E., Daskapan, 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.
- Gaile, A.A., Somov, V.E. and Varshavskii, 2000 O.M., Aromatic Hydrocarbons: Isolation, Application, and Market., St. Petersburg: Khimizdat.
- Genet, J. P., Greck, M. C. and Piveteau, E. 1991. Electrophilic amination: First direct transfer of NHBoc with Li t-butyl-N-tosyloxycarbamate. Tetrahedron Lett., 32, 2359-2362.
- Gilman, H., Kirby, J.E. and Kinney, C.R. 1929. The forced reaction of phenyl isocyanate, phenyl isothiocyanate and benzophenone anil with phenylmagnesium bromide. An usual type of 1,4-addition to a conjugated system that is part aliphatic and part aromatic. J. Am. Chem. Soc., 51, 2252-2261
- Greck, C. and Genet, J. P. 1997. Electrophilic amination : New synthetic applications. Synlett, 741-748.

- 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.
- Hartwig, J. F. 2002, In *Handbook Organopalladium Chemistry For Organic Synthesis*; Negishi, E.-I., Ed.; Wiley: New York, 2002, vol. 1, 1051-1096
- HJeds, H., 1965. Methoxyamine hydrochloride. An improved Preperativemethod. *Acta Chem. Scands.*, 19(7); 1764
- Hofstef, H. F., Boersma, J and Van der Kerk, G. J. M 1978. Reaction of diarylzinc Compounds with Copper (I) salts. Synthesis and caracterization of arylcopper (I) compounds. *J. Organomet. Chem.* 144; 255-261.
- House, H.O., Fisher, W.F., 1968. The Chemistry of Carbanions. *J. Org. Chem.*, 33, 949.
- House, H.O., Chu, C.-Y., Wilkins, J.M., Umen, M.J. 1975. Chemistry of carbanions. XXVII. Convenient precursor for the generation of lithium organocuprates. *J. Org. Chem*, 40, 1460-1469.
- Hundress, E. H and Carten, F. H. 1940. Identification of Organic Compounds, I. Chlorosulfonic Acid as a Reagent for the Identification of Aryl Halides, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 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
- Kabalka G. W. 1991, In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, Vol. 8, p 363.
- Keller, R.N. and Wynocoff, H.D., 1946. Copper(I) chloride. *Inorg. Synth.* 2, 1-4.
- Kienle, M., Dubbaka, S. R., Brade, K., Knochel, P. 2007. Modern amination reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, 4166-4176.
- Kjonaas, R. A., and Vawter, E. J 1986. Regioselective, 1,4 - Addition to α,β -Unsaturated Ketones with Grignard Reagents Mediated by (N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine) zinc(II) Chloride, *J. Org. Chem.*, 51(21), 3993-3996
- Knochel P. and Singer R.D. 1993, *Preparatlon and Reactions of Polyfunctional Organozinc Reagents in Organic Synthesis*, *Chem. Rev.*, 93,2117-2188.

- Knochel, P., Sinha, P. and Kofink, C. C. 2006. Preparation of Aryl-alkylamines via Electrophilic amination of functionalized arylazo tosylates with alkylzinc reagents. *Organic Lett.*, 8, (17), 3741-3744.
- Krasovitskii, B.M. and Afanasiadi, L.M. 2002, Mono - and Bifluorophores, Kharkov: Ins. Monocryst.
- 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 pages, London.
- Lespieau, R. And bourguel, M. 1941 3-cyclohexyl-2-bromopropene. *Org. Synth. Coll.* Vol. 1; 186-187
- Mann, F.G., Purdie, D. And Wells, A.F., 1936. The constitution of complex metallic salts. *J. Chem. Soc.*, 1503.
- Miller J. and Parker A. J. 1961. Dipolar aprotic solvents in bimolecular aromatic nucleophilic substitution reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1), 117-123.)
- Mitsunobu, O. 1991, In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, Vol. 6, p 65
- Mulzer, J., Altenbach, H. J., Brown, M., Krohn, K., Reissig, H.U. 1991, *Organic Synthesis Highlights*; VCH: Weinheim, , p. 45
- Negishi, e., King, A.O, and Okukado, N. 1977. selective C-C bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel –or palladium- catalyzed reaction of aryl- and benzyl-zinc derivatives with aryl halides. *J. Org. Chem.* 42(10), 1821-1823.
- Negishi, E-I, 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.
- Perin, D.D., and Armarego, W.L.F., 1988. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon, Oxford.

- Pignolet, L.H., 1983. Homogeneous Catalysis with Metal-Phosphine Complexes, plenum Pres.
- Ricci, A. (Ed.) 2000. Modern Amination Methods. Wiley - VCH: Weinheim, 2000.
- Rieke, R. D., Vlarde-Ortiz, R. and Guijarro, A. 1998. Electrophilic amination of organozinc halides. Tetrahedron Lett., 39, 9157-9160.)
- 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, Bölüm 7.
- Yeşilbağ, F. 2008. Organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonda ortak çözücü etkisi. Yüksek lisans tezi, A.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Arthur, I.V., 1948. A text-book of practical organic chemistry
- Watson, S.C., and Eastham, J.F 1967. Colored Indicators of simple direct titration of magnesium and lithium reagents, J. Organometall. Chem. 9(1), 165-168

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selçuk KOCA

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 15.10.1983

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Mimar Sinan Lisesi (1998-2001)

Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2001-2006)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı
(Eylül 2006 – Ocak 2009)

Bildiriler

1. Daşkapan T, Koca S, Yeşilbağ F, “A useful electrophilic amination method for the Preperation of primary amines.”, International Conferance on Organic Chemistry, 5-9 June 2007 Erzurum-Turkey