

83366

ORGANOLİTYUM GRİGNARD,
ORGANOBAKIR VE ORGANOÇİNKO
REAKTİFLERİNİN ELEKTROFİLİK
AMİNASYONU İÇİN YENİ
YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ
Tahir DAŞKAPAN
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
1999

TC YATAY İZLENİMLER
DOKÜMANTASYON NO : 11

Prof. Dr. Ender Erdik danışmanlığında, Tahir Daşkapan tarafından hazırlanan bu çalışma 19.03/1999 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Gürol Okay

İmza :

Üye : Prof. Dr. Metin Obalı

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ender Erdik

İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr.

Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

ORGANOLİTYUM, GRİGNARD, ORGANOBAKIR VE ORGANOÇİNKO REAKTİFLERİNİN ELEKTROFİLİK AMİNASYONU İÇİN YENİ YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ

TAHİR DAŞKAPAN

Ankara Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Ender ERDİK

1999, Sayfa: 91

Jüri : Prof. Dr. Ender ERDİK

Prof. Dr. Gürol OKAY

Prof. Dr. Metin OBALI

Diorganoçinkolar ve triorganoçinkatlar, CuCN beraberinde, organometalik reaktif/aminasyon reaktifi 2/1 oranında, THF’de oda sıcaklığında ve 3 saatte iyi-yüksek verimle aminleri vermek üzere O-metilhidroksilamin ile etkileşirler. Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, aynı şartlarda, organoçinko halojenürlerle, diorganoçinko ve triorganoçinkatlar kadar iyi verimle aminleri vermek üzere etkileşir. Organoçinko reaktifleri, hem karşılık gelen organolityum veya Grignard reaktiflerinin transmetallenmesiyle ve hem de organik halojenürlerin çinko ile yükseltgen metallenmesiyle hazırlanabilirler. Alkil, sikloalkil, benzil, aril ve fonksiyonlu

gruplu aril organoçinkoların $\text{---C-X} \xrightarrow{\text{Li veya Mg}} \text{---C-Li(veya MgX)}$

$\xrightarrow{\text{ZnX}_2} \text{---C-ZnX} \longrightarrow \text{---C-NH}_2$ dönüşümü için yeni bir yol ve

aminlerin organometalik sentezi için etkin bir yöntem sağlamak üzere, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ve O-metilhidroksilamin ile etkin bir şekilde aminlendikleri bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELELER: Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, O-metil-hidroksilamin, Grignard reaktifleri, organolityumlar, organoçinkolar, Cu(I) katalizi, aminler, elektrofilik aminasyon.

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

NEW METHODS AND REAGENTS FOR ELECTROPHILIC AMINATION OF ORGANOLITHIUM COMPOUNDS, GRIGNARD REAGENTS, ORGANOCOPPER AND ORGANOZINC REAGENTS

TAHİR DAŞKAPAN

Ankara University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Ender ERDİK

1999, Pages: 91

Jury : Prof. Dr. Ender ERDİK

Prof. Dr. Gürol OKAY

Prof. Dr. Metin OBALI

Diorganozincs and triorganozincates react efficiently with O-methylhydroxylamine in the presence of CuCN with a 2:1 molar ratio of organometallic reagent to amination reagent, in THF at room temperature for three hours to give amines in high yields. Acetone O-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime reacts with organozinc halides as well as diorganozincs and triorganozincates to give amines in good yields in similar conditions. Organozincs reagents can be prepared either by transmetallation of corresponding organolithiums or Grignard reagents or by oxidative metallation of organic halides with zinc. Alkyl, cycloalkyl, benzyl aryl and functional group containing aryl organozincs have been found to be aminated with acetone O-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime or O-methylhydroxylamine efficiently providing a new route for,

$$\text{>C-X} \xrightarrow{\text{Li veya Mg}} \text{>C-Li (veya MgX)} \xrightarrow{\text{ZnX}_2} \text{>C-ZnX} \longrightarrow \text{>C-NH}_2$$

conversion and a convenient method for organometallic synthesis of amines.

KEY WORDS: Acetone O-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime, O-methyl-hydroxylamine, Grignard reagents, organolithiums, organozincs, Cu(I) catalysis, amines, electrophilic amination.

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmamı, en iyi koşullarda yapabilmem için gerekli bütün imkanları sağlayan, karşılaştığım sorunların çözümünde değerli bilgisi ve yardımlarını esirgemeyen, hoşgörü ve anlayışıyla beni her zaman destekleyen ve yetişmemde büyük emekleri olan saygı değer hocam, Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Ender Erdik (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi)'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında, TBAG-1618 nolu proje ile destek sağlayan TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubuna, 96-25-00-26 nolu proje ile destek sağlayan Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonuna ve CRG 971168 nolu proje ile destek sağlayan NATO'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca okuyup bu aşamaya gelebilmem için, maddi ve manevi her türlü fedakarlığa katlanarak beni destekleyen ve Doktora tezi süresi içinde kaybettiğim SEVGİLİ ANNEM'i ve SEVGİLİ BABAM'ı rahmetle anıyor ve bu çalışmamı ANILARI'na ithaf ediyorum.

Tahir DAŞKAPAN

Ankara, Mart 1999

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	6
2.1. Organolityum, -Magnezyum, -Bakır ve Çinko Reaktiflerinin Kloramin Türevleri, 1, O-metilhidroksilamin, 2a ve N,O-bis(trimetilsilil) hidroksilamin, 6 ile Elektrofilik Aminasyonu	6
2.2. Organolityum, -Magnezyum, -Bakır ve Çinko Reaktiflerinin Oksimler ile ve O-sübstittüe Oksim Türevleri ile Elektrofilik Aminasyonu	13
3. DENEL BÖLÜM	19
3.1. Genel Yöntemler	19
3.1.1. İnert atmosfer düzeneği ve işlemleri	19
3.1.2. Çözücülerin kurutulması	23
3.1.3. Organolityum ve Grignard reaktiflerinin derişiminin bulunması ..	24
3.1.4. Fiziksel sabitlerin ölçülmesi ve spektral ölçmeler	24
3.1.5. Analitik gaz kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi analizleri	25
3.1.6. Ayırma ve saflaştırma yöntemleri	25
3.2. Çıkış Maddelerinin Hazırlanması	25
3.2.1. Anorganik maddeler	25
3.2.2. Organik maddeler	27
3.2.3. Organometalik reaktifler	30
3.3. Fenillityum, 12a'un, Fenillityum/"Cu(I)" Reaktifi, 12Aa'nin Fenilbakır, 16a'ın, Fenillityumdan Türeyen Düşük ve Yüksek Dereceden	

Homokupratlar, 17a ve 19a 'ın ve Siyanokupratlar, 18a ve 20a 'ın	
Aseton-O(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile Reaksiyonları.....	37
3.3.1. Fenillityum, 12a 'un aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim	
8b ile reaksiyonu.....	37
3.3.2. Fenillityum/"Cu(I)" reaktifi, 12Aa 'nin aseton O-(2,4,6-	
trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonu.....	38
3.3.3. Fenilbakır, 16a 'un aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim,	
8b ile reaksiyonu.....	39
3.3.4. Difenillityum kuprat, 17a 'ın ve trifenildilityum kuprat, 19a 'ın	
aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları..	40
3.3.5. Fenilsiyanolityum kuprat, 18a 'ın ve difenilsiyanolityum kupratın	
aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları..	41
3.4. Fenilmagnezyum Bromür, 13a , p-Tolilmagnezyum Bromür, 13b ,	
p-Metoksifenilmagnezyum Bromür, 13c , Sikloheksilmagnezyum Bromür,	
13g , Benzilmagnezyum Bromür, 13i , ve Benzilmagnezyum	
Bromür/"Cu(I)" katalizörü, 13Ai 'nün Aseton O-(2,4,6-trimetilfenil-	
sülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları.....	41
3.4.1. Fenilmagnezyum bromür, 13a 'ün, p-tolilmagnezyum bromür,	
13b 'ün, p-metoksifenilmagnezyum bromür, 13c 'ün aseton	
O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları.....	41
3.4.2. Sikloheksilmagnezyum bromür, 13g 'ün ve benzilmagnezyum	
bromür, 13i 'ün aseton o-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim,	
8b ile reaksiyonları.....	42
3.4.3. Benzilmagnezyum bromür/"Cu(I)" katalizörü, 13Ai 'nün aseton	
O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonu.....	43
3.5. Fenilçinko-Bakır Reaktifi, 25a 'nin, Difenilkloroçinko Kuprat, 24a 'ın	
ve Organilçinko Klorür, 14 veya 21 'ün, Diorganilçinko, 22 'nun ve	
Triorganillityum (veya bromomagnezyum) Çinkat, 23 'in Aseton	
O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile Katalizsiz ve	
"Cu(I)" Katalizli Reaksiyonları.....	43

3.5.1. Organilçinko klorür, 21a-g,ı ’ün, diorganilçinko, 22a-c,e-g, ı’nun ve triorganillityum (veya bromomagnezyum) çinkat, 23a-c,e-ı ’ın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları.....	43
3.5.2. Organilçinko klorür, 21a-g,ı ’ün, diorganilçinko, 22a-c,e-g, ı’nun ve triorganillityum (veya bromomagnezyum) çinkat, 23a-c,e-ı ’ın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile “Cu(I)” katalizli reaksiyonları.....	44
3.5.3. Fenilçinko-bakır reaktifi, 25a ’nin ve difenilkloroçinko kuprat, 24a ’ın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları.....	44
3.6. Fenilçinko-Bakır Reaktifi, 25a ’nin, Difenilkloroçinko Kuprat, 24a ’ın ve Fenilçinko Klorür, 21a ’ün, Diorganilçinko, 22 ’nun ve Triorganillityum (veya bromomagnezyum) Çinkat, 23 ’ın O-Metilhidrok- silamin, 2a ile Katalizsiz ve “Cu(I)” Katalizli Reaksiyonları	45
3.6.1. Fenilçinko klorür, 21a ’ün, diorganilçinko, 22a-c,e-g,ı ’nun ve triorganillityum (veya bromomagnezyum) Çinkat, 23a-c,e-ı ’ın O-metilhidroksilamin, 2a ile reaksiyonları.....	45
3.6.2. Fenilçinko klorür, 21a ’ün, diorganilçinko, 22a-c,e-g,ı ’nun ve triorganillityum (veya bromomagnezyum) Çinkat, 23a-c,e-ı ’ın O-metilhidroksilamin, 2a ile “Cu(I)” katalizli reaksiyonları.....	46
3.6.3. Fenilçinko-bakır reaktifi, 25a ’nin ve difenilkloroçinko kuprat, 24a ’ın O-metilhidroksilamin, 2a ile reaksiyonları.....	46
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	47
4.1. Fenilmetallerin Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b , ve O-Metilhidroksilamin, 2a ile Aminasyonu.....	49
4.1.1. Fenillityum, 12a ’un, fenillityum/“Cu(I)” katalizörü, 12Aa ’nın, fenilbakır, 16a ’ın ve fenillityumdan türeyen düşük ve yüksek	

dereceden homokuprat, 17a , 19a 'ların ve fenilsiyanolityum kuprat, 18a , 20a 'ların aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları	50
4.1.2. Fenilmagnezyum bromür, 13a ve diğer organilmagnezyum bromürlerin, 13b,c,g,i , aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları	55
4.1.3. Fenilçinko klorür, 21a , fenilçinko klorür/"Cu(I)", 21Aa , difenilçinko, 22a , difenilçinko/"Cu(I)", 22Aa , trifenillityum (veya bromomagnezum) çinkat, 23a , trifenillityum (veya bromomagnezyum) çinkat/"Cu(I)", 23Aa , fenilçinko-bakır reaktifi 25a , difenilkloroçinko kuprat, 24a 'ın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ve O-metilhidroksilamin, 2a ile reaksiyonları.....	58
4.1.4. Fenillityum, 12a , fenilmagnezyum bromür, 13a , fenilçinko klorür, 21a ve katalitik ve stokiyometrik mono ve diorganobakır türevlerinin, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ve O-metilhidroksilamin, 2a ile aminasyonu için geliştirilen sentetik yöntem	67
4.2. Organoçinko Reaktiflerinin, Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ve O-Metilhidroksilamin, 2a ile Aminasyonu	70
5. SONUÇ	74
6. KAYNAKLAR.....	77
7. ÖZGEÇMİŞ	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1.	İnert atmosfer düzeneği.....	20
Şekil 3.2.	İnert atmosferde reaksiyon düzeneği.....	21
Şekil 3.3.	Üç iğne tekniği.....	22
Şekil 3.4.	Sifonlama tekniği.....	22
Şekil 3.5.	İnert atmosferde süzme.....	22
Şekil 3.6.	Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği.....	23



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Fenillityum, 12a'un aseton (2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonu.....	51
Çizelge 4.2. Fenillityum/"Cu(I)" katalizörü, 12Aa'nün aseton (2,4,6-trimetilfenil-sülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonu	52
Çizelge 4.3. Fenilbakır, 16a'ın, difenillityum kuprat, 17a'ın, fenillitum-bakır reaktifi, 18a'nin, trifenildilityum kuprat, 19a'ın ve difenilsiyano-lityum kuprat, 20a'ın aseton (2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonu.....	54
Çizelge 4.4. Organilmagnezyum bromürler, 13a-c,g,i'ın aseton (2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonu	56
Çizelge 4.5. Fenillityumun ve lityum kupratların transmetallenmesiyle elde edilen fenilçinko ve fenilçinko kupratların aseton (2,4,6-trimetilfenilsülfonil)-oksim, 8b ile aminasyonları.....	59
Çizelge 4.6. Fenillityumun ve lityum kupratların transmetallenmesiyle elde edilen fenilçinko ve fenilçinko kupratların O-metilhidroksilamin, 2a ile aminasyonları.....	61
Çizelge 4.7. Organilmagnezyum bromürlerin transmetallenmesiyle elde edilen organilçinkoların aseton (2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları.....	63
Çizelge 4.8. Organilmagnezyum bromürlerin transmetallenmesiyle elde edilen organoçinkoların O-metilhidroksilamin, 2a ile aminasyonları	66
Çizelge 4.9. Organolityum ve organomagnezyum bileşiklerinin transmetallenmesiyle hazırlanan ve yükseltgen metallemeyle hazırlanan organoçinko bileşiklerinin aseton (2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ve O-metilhidroksilamin, 2a, ile aminasyonları	71

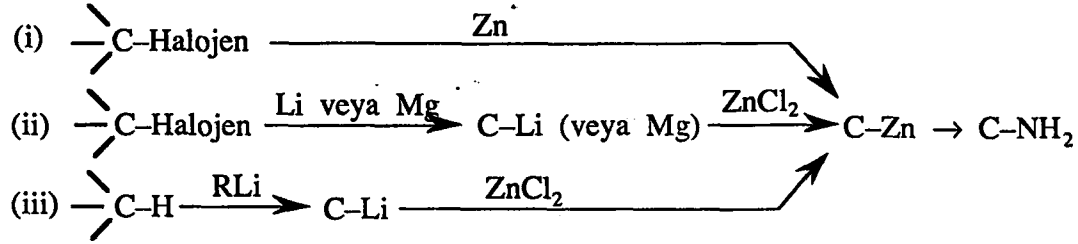
SİMGELER DİZİNİ

n-Bu	: normal-bütil
t-Bu	: tersiyer-bütil
Boc	: tersiyer-bütoksikarbonil
DBAD	: Di-ter-bütilazodikarboksilat
DMF	: N,N-dimetilformamid
Et	: Etil
Et ₃ N	: Trietil amin
Et ₂ O	: Dietil eter
FG	: Fonksiyonlu grup
g.s.	: Geri soğutma sıcaklığı
HMPA	: Hekzametilfosforamid
LDA	: Lityumdiizopropilamid
LiBTOC	: Lityum t-bütil-N-tosiloksikarbamat
Me	: Metil
Mes	: Mesitilenil
o.s.	: Oda sıcaklığı
Ph	: Fenil
Sek-	: Sekonder
THF	: Tetrahidrofuran
t.m.	: Transmetalleme
TMEDA	: N,N,N',N'-Tetrametil etilen diamin
Tos	: p-Toluensülfonil
y.m.	: Yükseltgen metalleme

1. GİRİŞ

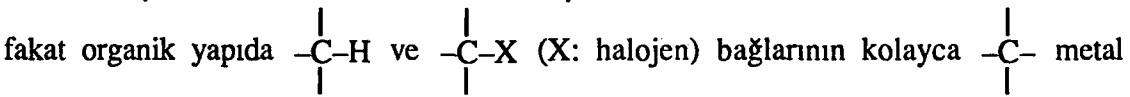
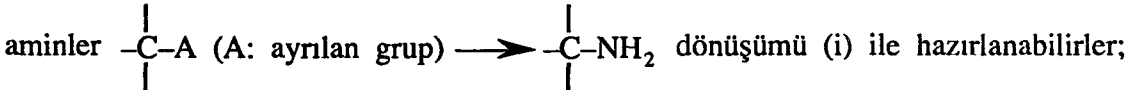
Bu çalışmanın amacı, organoçinko reaktiflerinin aminasyonu için sentetik yöntemler geliştirmek ve böylece aşağıdaki (i) - (iii) sentetik dönüşümleri sağlamaktır (Şema 1.1).

Şema 1.1.



Organoçinko reaktifleri, yükseltgen metalleme (i) yerine organolityum veya Grignard reaktiflerini transmetalleme (ii ve iii) yöntemi ile hazırlandığı için, geliştirilen metodolojilerin, aynı zamanda organolityum ve Grignard reaktiflerinin aminasyonu için de kullanılması amaçlanmıştır.

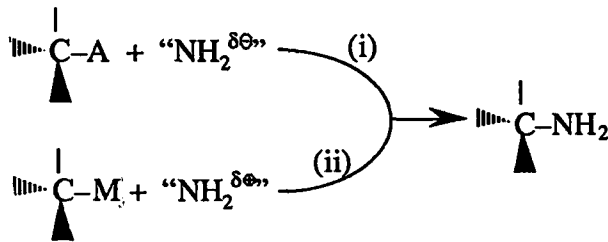
Aminler, genellikle nükleofilik aminasyon ile hazırladıkları halde, organik yapıda C-metal bağı oluşturularak ve "amino transfer reaktifleri" kullanılarak elektrofilik aminasyon ile de hazırlanabilirler. Organik sentezde ve organometalik sentezde elektrofilik aminasyon için bir gereksinme duyulmaktadır (Şema 1.2). Çünkü



bağına dönüştürüldüğü ve bu bağı içeren bazı organometalik bileşiklerin yapıda diğer fonksiyonlu grupları da tolere ettiği de gözönüne alınırsa $\begin{array}{c} | \\ \text{---}\text{C}\text{---}\text{metal} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} | \\ \text{---}\text{C}\text{---}\text{NH}_2 \end{array}$ dönüşümü (ii), organik ve biyoorganik moleküllerin sentezi için önemli bir metodolojidir. Elektrofilik aminasyon, aminodemetallasyon olarak da bilinir; görüldüğü gibi amino transfer reaktifleri, $\text{sp}^3\text{-N}$ 'u üzerinde yer değiştirme (1.1) ile veya $\text{sp}^2\text{-N}$ 'una katılma ile etkileşirler (1.2); aşağıda bir

organolityum reaktifinin belirtilen iki tür amino transfer reaktifi ile sırasıyla O-metilhidroksilamin (1.1) ve di-t-bütil azodikarboksilat (1.2) reaksiyonları verilmiştir. Örneklerden de görüleceği gibi, sp^3 -N içeren amino transfer reaktifleri daha kolay aminasyon sağlarlar. Günümüze dek, elektrofilik aminasyon için (Şema 1.2 ii), sp^3 -N içeren reaktifler olarak O-metilhidroksilamin, hidroksilaminin O-üzerinde sülfonil, karbonil ve fosfinil içeren türevleri ve aminler, ve sp^2 -N içeren reaktifler olarak oksimler, azotürler, arendiazonyum tuzları ve dialkil azodikarboksilatlar,

Şema 1.2.



A: Halojen, OTos

M: Li, Mg, Cu, Zn, Cd, Br, Al, Si, Pb, Bi

(i) “ $\text{NH}_2^{\delta-}$ ”: Nükleofilik aminasyon reaktifleri: NH_3 , NH_2NH_2 , RNH_2 , R_2NH

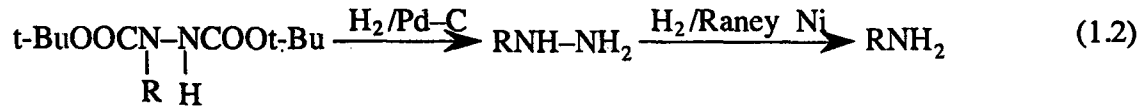
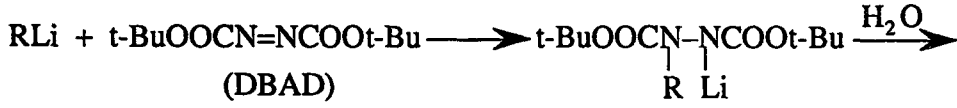
(ii) “ $\text{NH}_2^{\delta-}$ ”: Elektrofilik aminasyon reaktifleri:

sp^3 -N içeren reaktifler: NH_2Cl , RNHCl , NH_2OR , $\text{NH}_2\text{OSO}_2\text{R}$, NH_2OCOR , $\text{NH}_2\text{OP}(\text{O})\text{R}_2$, $\text{Me}_3\text{SiNHOSiMe}_3$, BocNHOTos , RNH_2

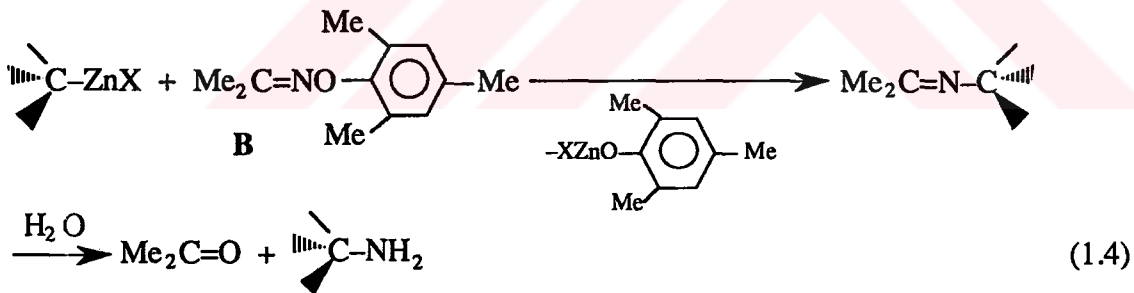
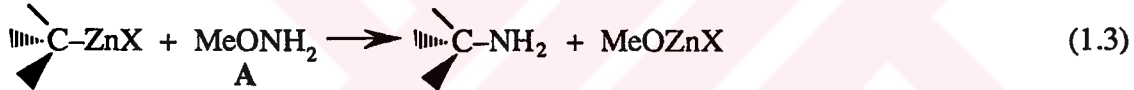
sp^2 -N içeren reaktifler: $\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, $\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{OR}^1$, $\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{OSO}_2\text{R}^1$, RN_3 , $\text{ROOCN}=\text{NCOOR}$, ArN_2Cl

organolityum, -magnezyum ve- bakır reaktiflerinin aminasyonu için denenmiştir. Organoçinko reaktiflerinin aminasyonu konusunda ise değerli ve ayrıntılı bir araştırma yoktur; fakat organoçinko bileşikleri günümüzde, hazırlanma yöntemlerinin çeşitliliği, fonksiyonlu grupları tolere etmeleri, etkinliklerinin stokiyometrik bakır reaktifleri ve/veya katalitik geçiş metalleri ile arttırılabilmeleri, rejio ve stereospesifik reaksiyonların yüksek verimle yürütülmesi asimetric ligandlı geçiş metalleri kompleksleri ile asimetric sentezlerin yürütülmesi kolaylığı nedeniyle çok kullanılmakta ve yeni araştırmalar yürütülmektedir. Bu nedenle organoçinko

bileşiklerinin aminasyonunun ayrıntılı araştırılması ve $\text{---C---Zn} \longrightarrow \text{---C---NH}_2$ dönüşümü için sentetik metodolojilerin geliştirilmesi önemlidir.



Araştırmamızda, organoçinko reaktiflerinin aminasyonu için O-metilhidroksilamin (A) ve aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim (B) kullanılmıştır (sırasıyla 1.3 ve 1.4). O-Metilhidroksilamin, organolityum ve Grignard reaktiflerinin aminasyonu için sık kullanılan bir reaktiftir; aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ise laboratuvarlarımızda, Grignard reaktiflerinin aminasyonu için geliştirilen bir reaktif olup yapısında $\text{sp}^2\text{-N}$ içermekle beraber, katılma değil, yerdeğiştirme ile aminasyon



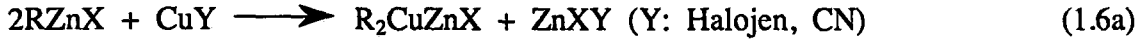
sağlar. Organoçinko reaktifleri olarak, organilçinko halojenür (C) ve diorganilçinko (D) bileşikleri, yükseltgen metalleme ile hazırlanarak (1.5a ve b) kullanıldığı gibi homo- ve siyanokupratlara (sırasıyla E ve F) da dönüştürülmüştür (1.6a ve b). Organolityum ve Grignard reaktiflerinin transmetallenmesi ile C ve D (1.7a ve b) ve lityum ve halomagnezyum çinkatlar (G) da hazırlanmıştır (1.7c); lityum homo- ve siyanokupratlar da transmetallenme ile E ve F'ye dönüştürülmüştür (1.7d ve e).



C



D



E



F



C



D



G



E



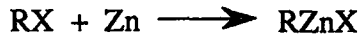
F

Organoçinko reaktifleri olarak mono ve diorganilçinko bileşikleri, C ve D stokiyometrik kupratlarına, E ve F, dönüştürüldüğü gibi, C, D ve G, Cu(I) katalizörleri ile beraber de kullanılmıştır. Böylece stokiyometrik ve katalitik çinko-bakır bileşiklerinin aminasyonu kıyaslanmıştır. Geliştirilen metodolojiler, aynı zamanda çıkış maddesi olarak organoçinko, organolityum, -magnezyum ve kupratların kullanılması ve aminasyonu açısından da değerlendirilmiştir.

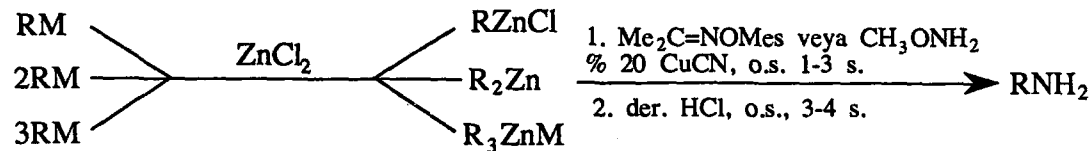
Bu araştırmada organoçinko reaktiflerinden çıkılarak aminlerin sentezi, yani $\text{>C-Zn} \longrightarrow \text{>C-NH}_2$ dönüşümü için bir yöntem geliştirilmiştir. Aminasyon reaktifi olarak, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, B, ve O-metilhidroksilamin,

A, ılımlı koşullarda kullanılarak aril, fonksiyonlu gruplu aril, alkil, sikloalkil ve benzil çinko reaktifleri aminlere orta-yüksek verimle dönüştürülebilir (Şema 1.3).

Şema 1.3.



(X: Br, I, Cl)



M: Li, MgBr RZnX/aminasyon reaktifi = 2/1

Organoçinko bileşikleri, organil halojenürlerden çıkılarak yükseltgen metalleme ile (1.5a ve b) veya organolityum ve Grignard bileşiklerinin transmetallenmesi ile (1.7a, b ve c) hazırlanabilirler ve geliştirilen yöntem ile Şema 1.1, (i) ve (ii) dönüşümleri sağlanabildiği gibi, organolityum bileşiklerinin, etkin hidrojenli bileşiklerin metallenmesi ile de hazırlanabileceği gözönünde tutulursa (iii) dönüşümü de sağlanabilir. Kullanılan reaktifler, aseton O-(2,4,6-trimetilsülfonil)oksim (1.4) ve O-metilhidroksilamin (1.3) olup hazırlanmaları ve kullanılmaları kolaydır. Önerdiğimiz yöntem, amin sentezi için organik halojenürleri ve nükleofilik aminasyon reaktifleri kullanma yolu (Şema 1.2 (i)) yerine organoçinko bileşikleri aracılığıyla elektrofilik aminasyon reaktifleri kullanma yolunu (Şema 1.1 (ii)) içeren başarılı bir organometalik sentetik yöntemdir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Organik molekülde nükleofilik karbona elektrofilik azot bağlanarak C–N bağı oluşturulması, yani karbanyonların elektrofilik aminasyonu konusunda, son yıllarda artan ilgiye rağmen, oldukça az çalışma yayınlanmıştır (Mulzer et al. 1991). Aşağıda, 1., 2., 11. ve 12. grup organometalleri için kullanılan elektrofilik aminasyon reaktifleri konusunda genel bilgi, -azotun hibritleşme türüne göre sınıflanarak- özetlenmiştir. Sadece tezin konusunu oluşturan organoçinko bileşiklerinin süstitüsü ile değil, çıkış maddesi olan organolityum ve -magnezyum bileşiklerinin ve dönüştürdükleri organobakır bileşiklerinin de süstitüsü ile aminasyon veren, O-metilhidroksilamin, N,O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ve O-süstitüe oksim türevleri, kaynak bilgisine konu olarak alınmıştır. Organolityum, -magnezyum, -bakır ve çinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu için kullanılan ve sp^3 -N içeren ve sp^2 -N içeren aminasyon reaktifleri, sırasıyla Şema 2.1 ve Şema 2.2’de, etkileştikleri organometaller ve türevleri kaynak gösterilerek özetlenmiştir. Karbanyonların elektrofilik aminasyonu, bir tarama yazısında ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Erdik ve Ay 1989).

Aşağıda, organolityum, -magnezyum, -bakır ve -çinko bileşiklerinin kloramin türevleri, O-süstitüe hidroksilamin türevleri, oksimler ve O-süstitüe oksim türevleri ile aminasyonu yöntemleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

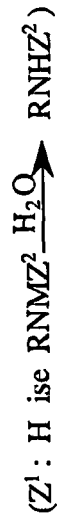
2.1. Organolityum, -magnezyum, -bakır ve çinko reaktiflerinin

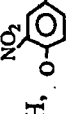
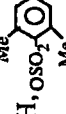
kloramin türevleri, 1, O-metilhidroksilamin, 2a, ve

N,O-bis(trimetil) sililhidroksilamin, 6 ile elektrofilik aminasyonu

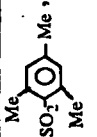
Kloramin türevleri, karbanyon aminasyonunda kullanılan ilk reaktiflerdir (Beak 1989); fakat reaktiflerin hazırlanması ve saklanması zordur ve reaksiyonda monoorganil aminler ile beraber diorganil aminler de yan ürün olarak oluşur.

Şema 2.1. Organolityum, -mağnezyum, -bakır, -çinko için sp³-N içeren elektrofilik aminasyon reaktifleri

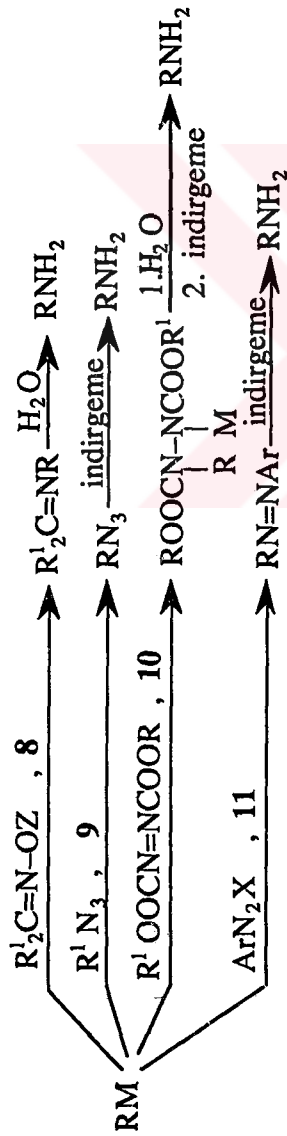


Aminasyon Reaktifi	Z ¹ , Z ² , Z ³ , adı	M	R	Kaynaklar
1	H ₂ NCl, RNHCl, R ₂ NCl, NCl ₃	Na Li MgX 1/2 Zn	enolat alkil, aril, benzil, alkinil, enolat alkil, aril, benzil alkil	63 33,86,112,113 26,30,32,34,74,112 33,31
2 a	H, H, OMe, O-Metilhidroksilamin	Li MgX	alkil, aril, enolat alkil, aril, allil, benzil	7,41,54,55,58,85, 86,111,113 7,17,54,58,70,93, 98,111
2 b	Me, Me, OMe, N,O-Dimetilhidroksilamin	Li	aril	9
3	H, H, O-  , O-(2,4-dinitrofenil)hidroksilamin (DPH)	Na	enolat	88,97
4 a	H, H, O-  , O-(mesitil sülfonil)-hidroksilamin (MSH)	Na	enolat	94,102

Şema 2.1.1. (devam)

Aminasyon Reaktifi	Z ¹ , Z ² , Z ³ , adı	M	R	Kaynaklar
4 b	Me, Me,  , N,N-dimetil-O(mesitilsulfonil)hidroksilamin	Li	alkil, alkenil, aril	12
5 a	H, H OP(O)(C ₆ H ₅) ₂ , N,N-dimetil-O-(difenilfosfinil)hidroksilamin	Li Na MgX	alkil, aril enolat alkil, aril	10,13,35 35 10,13,35
5 b	Me, Me, OP(O)(C ₆ H ₅) ₂ , O-(difenilfosfinil)hidroksilamin	Li MgX 1/2CuLi	alkil, aril alkil, aril alkinil	13 13 14
6	H, SiMe ₃ , OSiMe ₃ , N-O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin	1/2 CuCNLi ₂	alkil, aril, heteroaril	22
7	H, t-BuOCO, OTos, Lityum t-bütill-N-tosiloksi-karbamat (LiBTOC)	Li Cu 1/2CuLi (veya MgX), 1/2CuMgX 1/2CuCNLi ₂ CuCNLi ZnCl 1/2Zn	alkil, aril, enolat aril, heteroaril alkil, aril, allil allil aril enolat enolat enolat	50,51 50,51 50,51 50,51 50,51 115 115 115

Şema 2.2. Organolityum, -magnezyum, -bakır ve -çinko için sp²-N içeren elektrofilik aminasyon reaktifleri

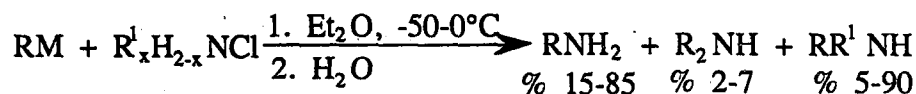


Aminasyon Reaktifi	Adı	M	R	Kaynaklar
8a $\text{Me}_2\text{C}=\text{N}-\text{OH}$	Aseton oksim	MgX	alkil, aril	2,3
8b $\text{Me}_2\text{C}=\text{N}-\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Me})_2$	Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksım	MgX	Aril	43,46,
8c $\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}-\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}$	Tetrafenilsiklopentandienonoksım O-tosilat. (Tetrasiklonoksım O-tosilat)	Li MgX	aril aril	62 62
8d $\text{N}-\text{OSO}_2\text{Me}$ CF_3	4,4'-Bis(triflorometil)benzofenon O-metilsülfoniloksım	MgX Cu 1/2CuLi	alkil, sikloalkil alkil alkil	79 79 79
9a $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{N}_3$	p-Toluensülfonil azotür	Li MgX	aril aril	80,101 100

Şema 2.2. (devam)

Aminasyon Reaktifi	Adı	M	R	Kaynaklar
9b PhSCH ₂ N ₃	(Feniltiyol)metil azotür	MgX	aril	105,106,107
9c Me ₃ SiCH ₂ N ₃	(Trimetilsilil)metil azotür	Li	aril	69,83
	(TMSMA)	MgX	aril	69,83
9d CH ₂ =CPhN ₃	1-fenilvinil azotür	Li	aril	11,87
9e (EtO) ₂ PON ₃	Difenil fosforazotür	Li	aril	77
	(DPPA)	MgX	aril	77
10 t-BuOOCN=NCOOt-Bu	Di-ter-bütülaazodikarboksilat (DBAD)	Li	enolat	48,52,104
		ZnX	alkil, aril	90
11 PhN ₂ BF ₄	Benzendiazonyumtetrafloroborat	Li	enolat	49
		MgX	alkil, aril	49
		ZnX	alkil, aril, benzil	36

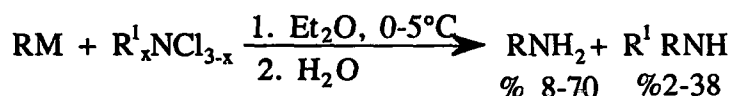
Şema 2.3.



M: Li MgCl 1/2Zn

R¹: H H,Me H,Me

X: 0 1,2 0,2



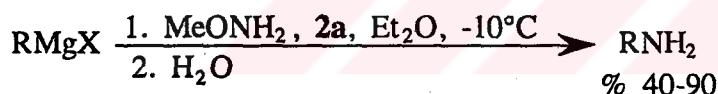
M: MgCl 1/2Zn

R¹: Me, Et, n-Bu

X: 0,1

Karbanyonların O-metilhidroksilamin, **2a** ile aminasyonu Schverdina-Kotscheschkow reaksiyonu olarak bilinir (Schverdina and Kotscheschkow 1938); reaksiyon, Brown ve Jones tarafından çeşitli monoorganilaminlerin sentezi için kullanılmıştır (Şema 2.4) (Brown and Jones 1946). α-Lityumlanmış karboksilli asitlerin ve amitlerin de **2a** ile aminasyonu ayrıntılı araştırılmıştır (Şema 2.5).

Şema 2.4.

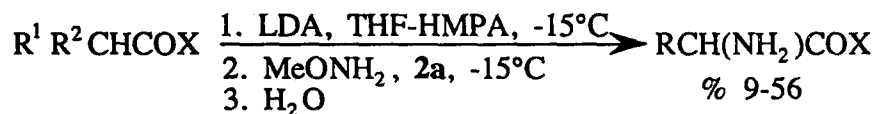


R: alkil, allil, benzil

X: Cl, Br

RMgX/2a = 2/1

Şema 2.5.

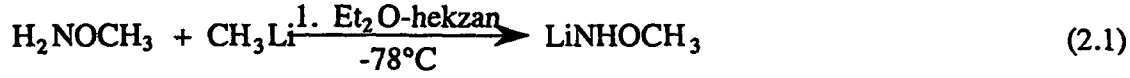


X: OH, NHR³, NR³₂

R¹, R²: H, Ph

R²CHCOX/2a = 3/1

O-Metilhidroksilamin, 2a, ile en az 2 veya 3 eşdeğer organometal kullanma sorunu, 2a'yı bol bulunan bir organolityum ile düşük sıcaklıkta deprotonasyona uğratarak çözülebilir (2.1).

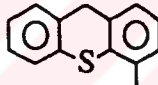


Beak ve Kokko, 2a, ile metillityumu etkileştirerek, oluşan lityum alkoksiamidi organolityumlarla reaksiyona sokmuşlar ve iyi verimle monoorganilaminleri elde etmişlerdir (Şema 2.6) (Beak and Kokko 1982). N,O-Dimetilhidroksilaminin metillityum ve organolityumlarla benzer şekilde etkileşmesi, orta-iyi verimle metilorganilaminleri verir (Şema 2.7) (Beak and Kokko 1983).

N,O-Bis(trimetilsilil)hidroksilamin, 6, yüksek dereceden kupratların aminasyonunda başarıyla kullanılmıştır (Şema 2.8) (Casarini et al. 1993).

Şema 2.6.



R: C₁-C₅ alkileri, C₆H₅, C₆H₅CH₂, 2-CH₃-C₆H₄, 

$$\text{RLi}/\text{H}_2\text{NOCH}_3\text{-CH}_3\text{Li} = 1/2$$

Şema 2.7.

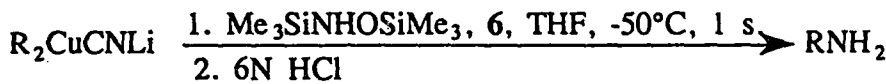


R : n-C₄H₉ sek-C₄H₉ t-C₄H₉ C₆H₅

RNHCH₃, %: 63 62 30 67

$$\text{RLi}/\text{CH}_3\text{NHOCH}_3\text{-CH}_3\text{Li} = 1/1$$

Şema 2.8.



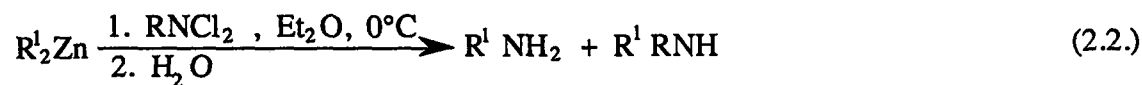
$$\text{R}_2\text{CuCNLi}/6 = 1/1$$

R : alkil aril heteroaril

RNH₂, %: 48-80 70-90 58-72

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM
DOKÜMANİSYON

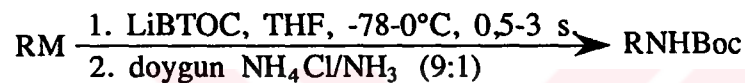
Şema 2.1'de görüldüğü gibi, kloramin türevleri, 1, dialkilçinko bileşiklerinin aminasyonunda 1936 yılında denenmiş olmakla beraber reaktiflerin hazırlanması zordur ve aminasyonda yan ürünler oluşur (2.2).



R¹: alkil, R: alkil

LiBTOC, 7, kullanılarak organolityumların ve diorganilkupratların aminasyonu düşük-iyi, organobakırların ve diorganilsiyankupratların aminasyonu orta-iyi verimle gerçekleştirilmiş; fakat organoçinkoların aminasyonu başılamamıştır (Şema 2.9) (Genet vd. 1991, 1994, Zheng, Armstrong et al. 1997).

Şema 2.9.

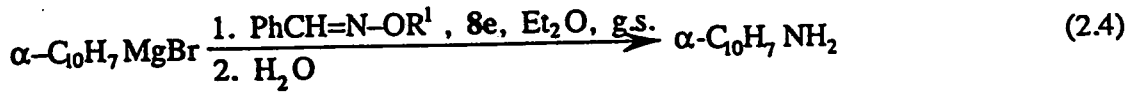
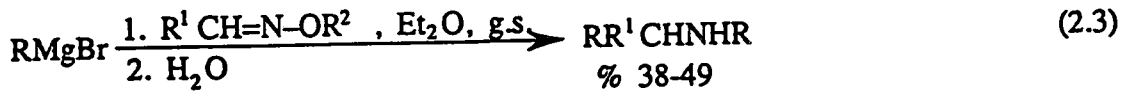


RM/LiBTOC = 1/1

M	R	RNBoc, %
Li	alkil, aril, enolat	10-71
Cu	aril, heteroaril, enolat	50-80
1/2CuLi	alkil, aril	23-62
1/2CuMgX	allil	66
1/2CuCNLi ₂	aril	35-77
CuCN	enolat	51-77
ZnCl	enolat	0
1/2 Zn	enolat	0

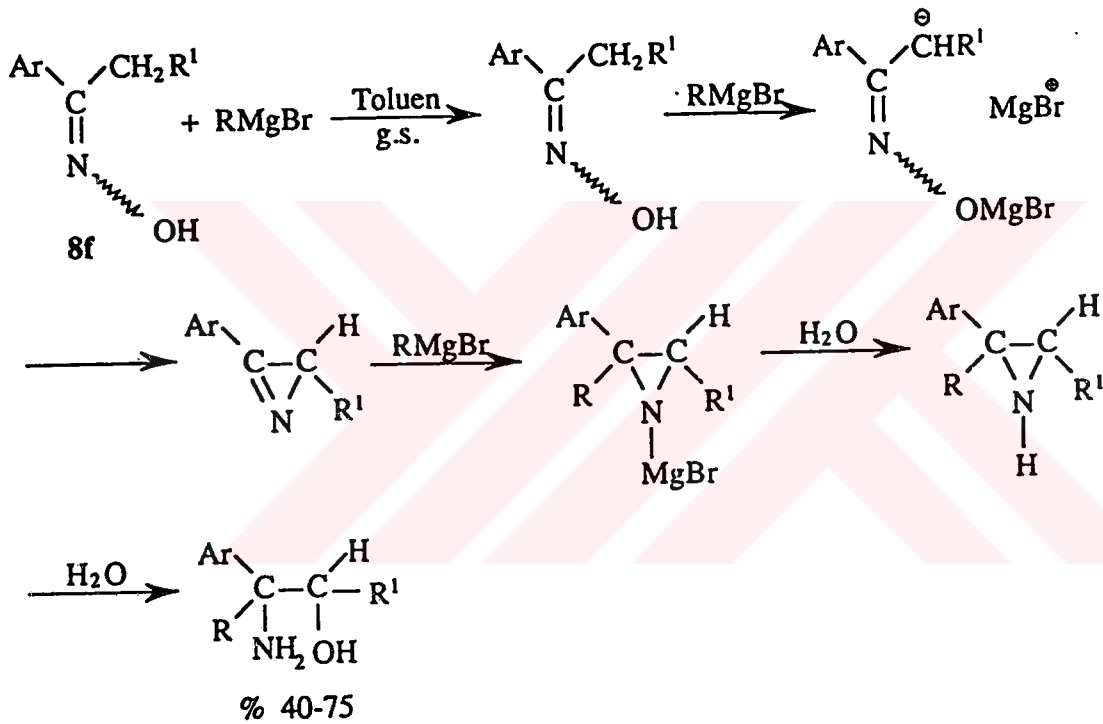
2.2. Organolityum, -magnezyum, -bakır ve -çinko reaktiflerinin oksimler ile ve O-süstitüe oksim türevleri ile elektrofilik aminasyonu

Oksimlerin ve O-süstitüe türevlerinin elektrofilik aminasyon için kullanıldığı ilk çalışmada, aldoksimlerden dialkilamin elde edilmiştir (2.3) (Hoch 1937); α-naftil-magnezyum bromürün aminasyonunda ise monoarilamin elde edilmiştir (2.4).

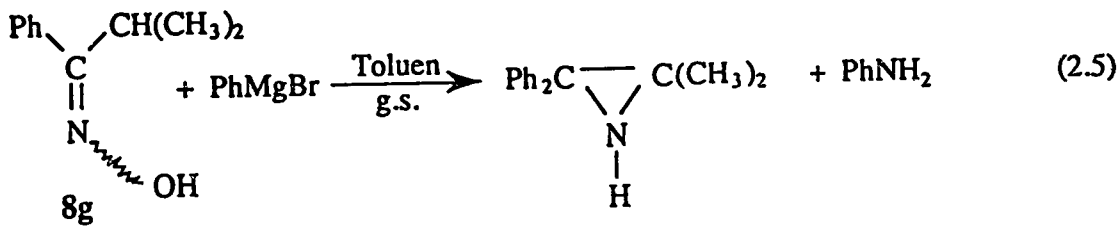


Grignard reaktiflerinin ketoksimler ile reaksiyonu, ayrıntılı araştırılarak aziridin ve β -aminoalkol verdiği bulunmuştur (Şema 2.10) (Campbell et al. 1943, 1944). Reaksiyon mekanizması tekrar ayrıntılı araştırılmıştır (Closs and Brois 1960, Eguchi and Ishii 1963).

Şema 2.10.



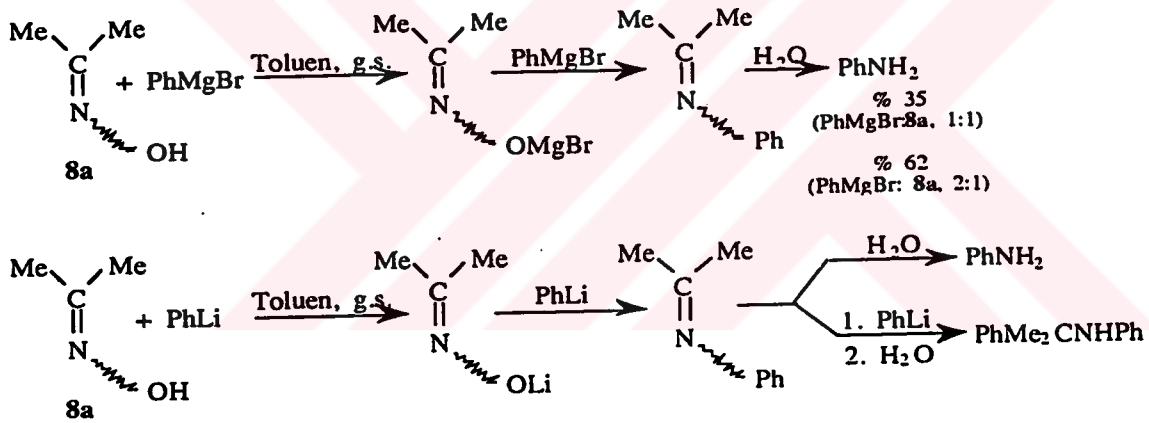
İzobütirofenon oksim 8g'nin fenilmagnezyum bromür ile reaksiyonunda aziridin yanında anilin oluştuğu rapor edilmiştir (2.5) (Kissman et al. 1953).



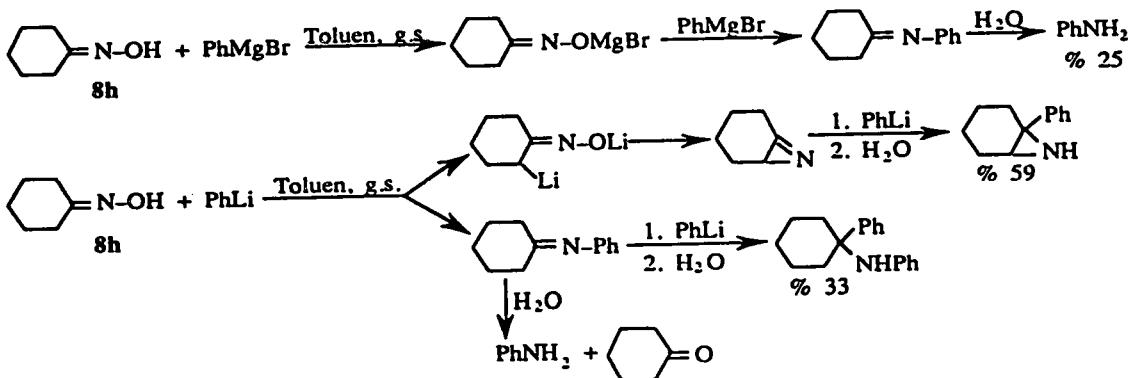
Fenilmagnezyum bromürün ve fenillityumun aseton oksim, **8a**, ile aminasyonunu konu alan çalışmada, $\text{PhMgBr}/\mathbf{8a}$ oranının 1 ve 2 olması durumunda, sırasıyla % 35 ve % 62 verimle anilin elde edildiği ve fenillityum kullanılması durumunda katılma ürünü:anilin oranının 4:1 olduğu rapor edilmiştir (Şema 2.11) (Alvernhe and Laurent 1972).

Fenilmagnezyum bromürün 2-bütanon oksim ile reaksiyonunda % 12 verimle anilin oluştuğu, fenillityum ile reaksiyonunda ise % 65 verimle aziridin oluştuğu rapor edilmiştir (Alvernhe and Laurent 1978). Sikloheksanon oksim, **8h**'in de benzer şekilde, fenilmagnezyum bromür ile % 25 anilin verdiği, fenillityum ile % 59 aziridin ve % 33 katılma ürünü oluşturduğu gözlenmiştir (Şema 2.12) (Chaabouni et al. 1973).

Şema 2.11.



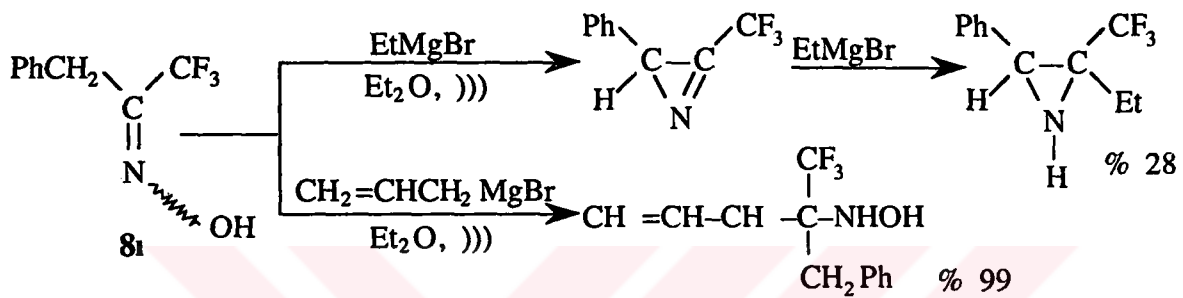
Şema 2.12.



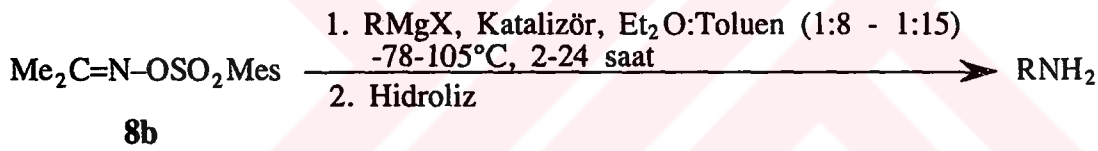
Triflorometilketon oksimlerin metil- ve etilmagnezyum bromür ile reaksiyonunda aziridin verdiği, allilmagnezyum bromür ile değişik bir reaksiyonla hidroksil amin olduğu rapor edilmiştir (Şema 2.13) (Felix et al. 1991).

Grubumuzda, Grignard reaktiflerinin ketoksimlerle iyi verimle aminasyonu için aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b**, yeni bir reaktif olarak önerilmiş ve reaksiyonda Cu(I) veya Mg(II) katalizi ile sürenin azaldığı ve/veya verimin arttığı bulunmuştur (Şema 2.14) (Ay 1989, Erdik ve Ay 1989, 1995).

Şema 2.13.



Şema 2.14.



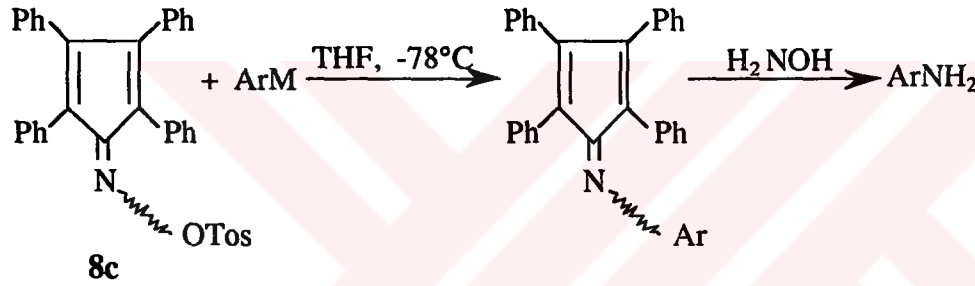
R	:	fenil	tolil	anisil	α -naftil	sikloheksil	benzil	n-heksil
Katalizör, % mol	:	CuI, 10	MgCl ₂ , 7	MgCl ₂ , 17	—	—	—	MgCl ₂ , 12
RNH ₂ , %	:	59	56	38	2	68	15	7

Katalizli reaksiyonlar, Grignard reaktifi/oksim =8/5 alınarak yürütülebilir; bu sonuç diğer O-korunmamış veya O-korunmuş oksimler için rapor edilen 2-7 oranına da üstünlük taşır. Fakat reaktifin, alkil Grignard reaktifleri, organolityum, stokiyometrik organobakır ve organoçinko reaktiflerinin aminasyonunda nasıl kullanılabileceği ve Lewis asidi katalizinin etkinliği konusunda bir çalışma yapılmamıştır.

Lityum ve Grignard reaktiflerinin tetrasiklon oksim O-tosilat, **8c**, ile oluşturduğu iminlerin aşırı hidroksilamin ile aminleri verdiği bulunmuştur (Şema 2.15); fakat Grignard reaktifi/oksim = 7/1 alınarak reaksiyon yürütülebilir (Haoopian et al. 1984).

4,4'-Bis(triflorometil)benzofenon O-metilsülfonil oksim, **8d**, kullanılarak organomagnezyum, organobakır bileşikleri ve diorganillityum kupratlar, aminlere iyi verimlerle dönüştürülmüşlerdir (Şema 2.16); fakat diorganillityum kupratlar durumunda, reaksiyonda ara ürün olarak elde edilen imidobakır, reaksiyon karışımından O₂ geçirilerek alkilimine dönüştürüldükten sonra, asidik hidrolizle amin elde edilir (2.6) (Narasaka 1997).

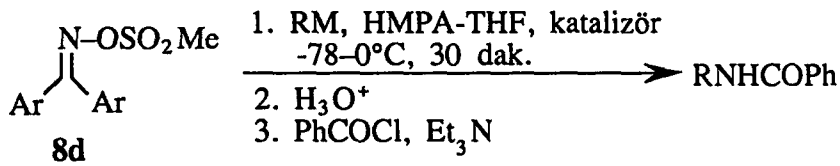
Şema 2.15.



M : Mg, Li

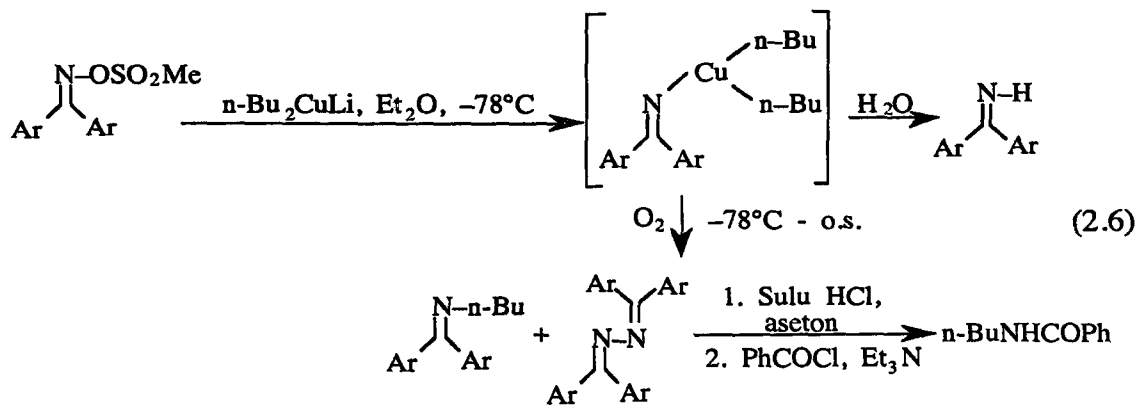
ArNH₂, % : 65-95, 78-81

Şema 2.16.

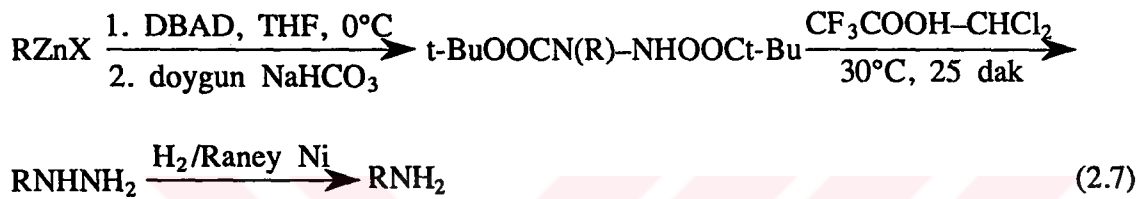


Ar: 4-(CF₃)C₆H₄

M	R	Katalizör, %	Verimi, %
MgX	alkil, sikloalkil	CuCN.2LiCl, 17	61-90
Cu	alkil	—	97
1/2CuLi	alkil	—	61



Tezin yazımı sırasında yayınlanan bir makalede (Rieke 1998) ise organoçinko halojenürlerin aminasyonu için diter-bütil azodikarboksilat, DBAD, **10**, denenmiştir; fakat amin, üç aşamalı işlemden sonra elde edilebilmektedir (2.7).



RZnX/DBAD = 1/1

X: Br, I

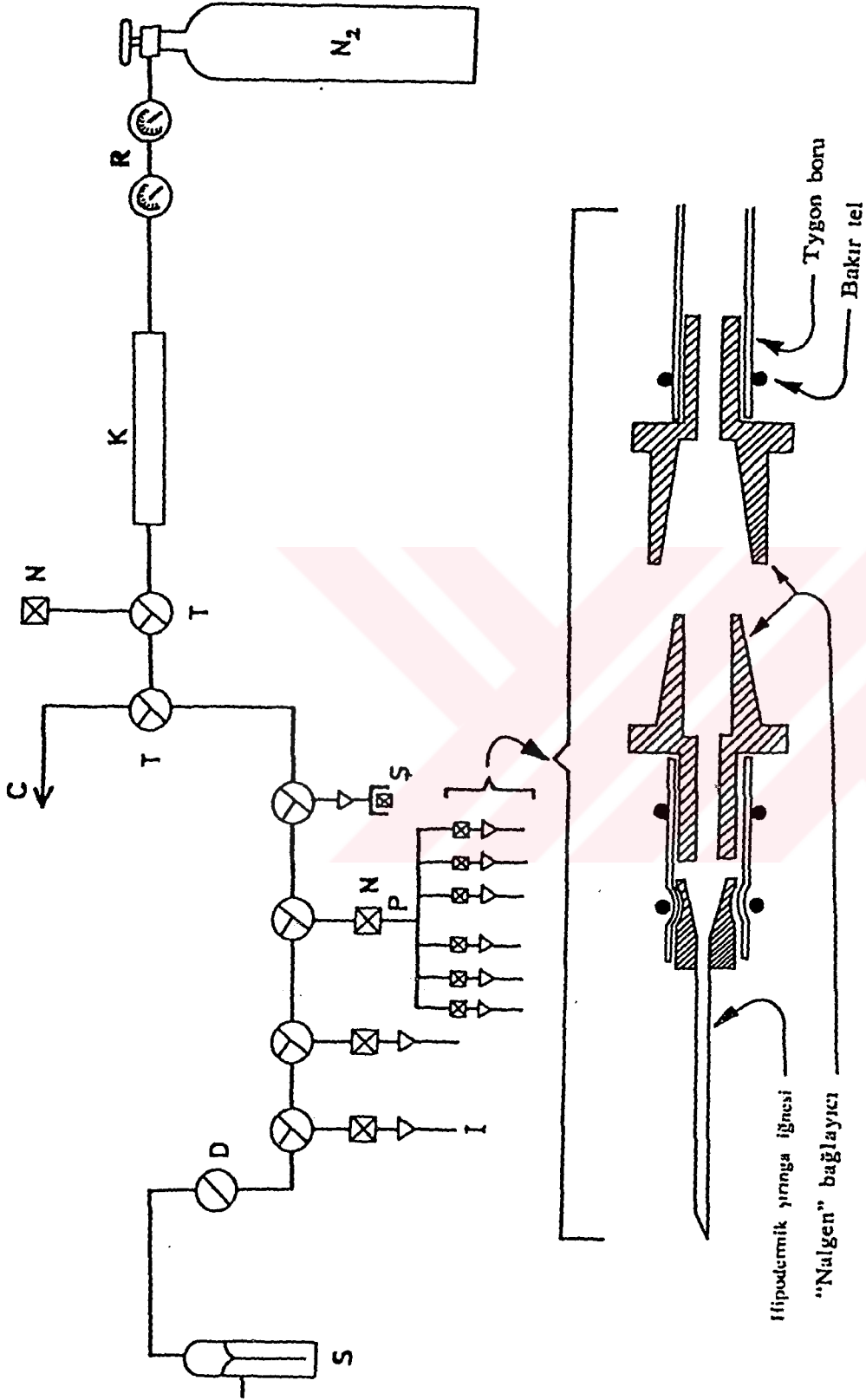
3. DENEL BÖLÜM

3.1. Genel Yöntemler

3.1.1. İnert atmosfer düzeneği ve işlemleri

Organometalik bileşiklerin bütün reaksiyonları ve ilgili işlemleri, saf azot atmosferi altında havaya karşı duyarlı bileşikler için standart teknikleri kullanarak yapılmıştır (Shriver 1969, Brown 1975, Leonard vd. 1996, Ay 1998). Bu çalışmada kullanılan ve 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. R: Sisteme azot girişini ayarlayan basınç regülatörü, K: İçi silikajel dolu 30 cm uzunluğunda gaz kurutucu; T: Düzenekte, düzenek kolunda veya düzenek - düzenek kolu arasında gaz akışını açıp kapamaya yarayan üç yollu 2,5 mm'lik musluklar; N: Çalışma uçlarını (İ) çoğaltmak için kullanılan "nalgen" bağlayıcı C: Çözücü kurutma düzeneğine giden uç; P: Düzenek çalışma kolu; Ş: 150°C'lik etüvden alınan şırıngaları azot akışıyla soğutmada kullanılan lastik septumlu uç; İ: Reaksiyon ve işlemler için gaz akışını sağlayan tygon boruların ucuna nalgen bağlayıcı ile beraber takılmış şırınga iğneleri; D: Düzenekten gaz çıkışını açıp kapamaya yarayan iki yollu düz musluk; S: İçinde sıvı parafin bulunan ve gaz akışını gösteren kabarcık sayıcısı.

Organometalik reaktifler için kullanılacak bütün cam malzemeler kullanılmadan ince azot akımında bir Bunsen beki alevinde ısıtılarak ve yine azot atmosferinde soğutularak "alevle kurutulmuş"lardır (ing. Flame dried). Hipodermik şırıngalar ve iğneler 150°C'de etüvde kurutulup azot akımında soğutularak kullanılmışlardır. Reaksiyon düzeneği olarak içinde teflon kaplı bir magnet bulunan ve bir geri soğutucu, bir termometre ve bir damlatma hunisi takılmış, geri soğutucu ve/veya damlatma hunisi kullanılmadığı durumlarda ağızları hava geçirmeyen lastik septumla

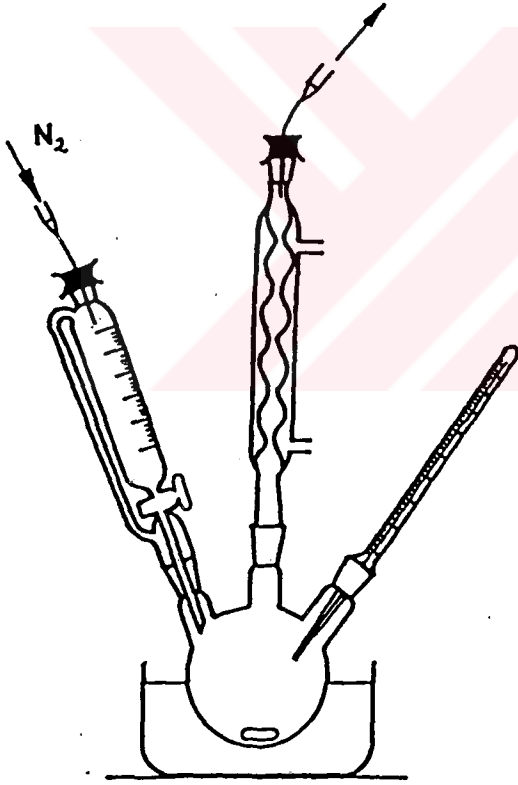


Şekil 3.1. İnert atmosfer düzeniği

(ing. no-air stopper) kapatılmış üç (veya iki) ağızlı cam balonlar kullanılmış ve reaksiyonlar, cam balon, oda sıcaklığında bir magnetik karıştırıcı üzerinde; ısıtmak gerektiğinde magnetik karıştırıcı üzerinde bulunan yağ banyosuna, soğutmak gerektiğinde magnetik karıştırıcı üzerinde bulunan soğutma banyosu içinde tutularak yürütülmüştür. Gerekli pozitif inert gaz basıncı, genellikle geri soğutucu ve/veya damlatma hunisi üzerindeki septuma azot girişini ve çıkışını sağlayan iki iğne sokulur (Şekil 3.2).

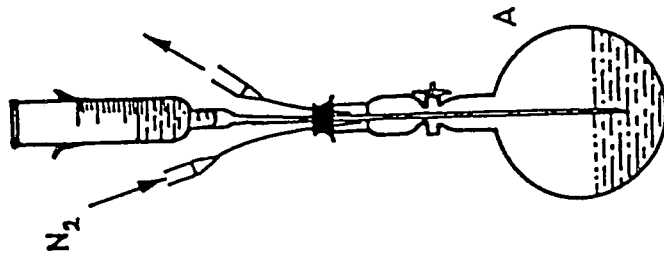
Organometalik bileşikler, susuz çözücüler ve sıvı reaktifler, Schlenk kapları denen teflon musluklu ve lastik septumla kapatılmış kaplarda azot atmosferinde, gereken sıcaklıkta ve uzun süre saflık ve derişimleri değişmeden saklanmışlardır. Şekil

3.3.A. ve Şekil 3.5.A sırasıyla organometalik çözücüler ve reaktifler için kullanılan (tek ağızlı da olabilir) Schlenk kaplarıdır. Çözücülerin saklanması için Schlenk kabına bir miktar 5A-moleküler elek konur.

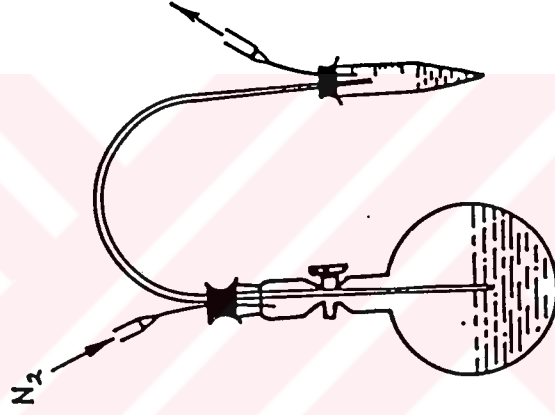


Şekil 3.2. İnert atmosferde reaksiyon düzeneği

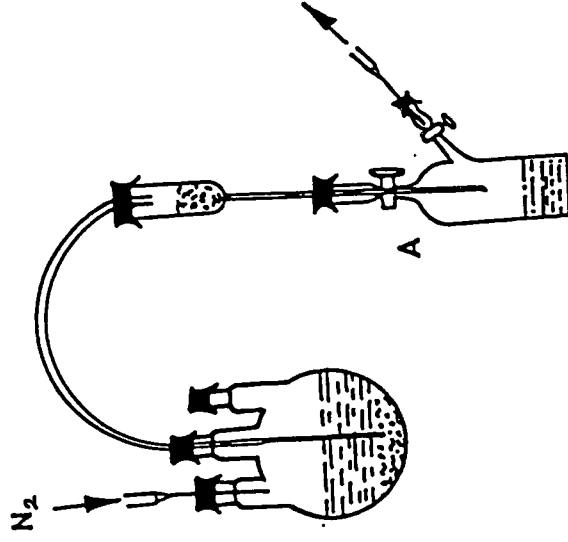
Çözücülerin kurutulmasından ve bu amaçla kullanılan düzeneden Bölüm 3.1.2'de bahsedilecektir. Bu çözücü ve reaktifler, kaptan kaba "üç iğne tekniği" ile (ing. three-needle technique) veya paslanmaz çelikten yapılmış şırınga iğneleri niteliğinde değişik uzunlukta borular (ing. Cannula) kullanarak aktarılmıştır. "Üç iğne tekniği" ile bir



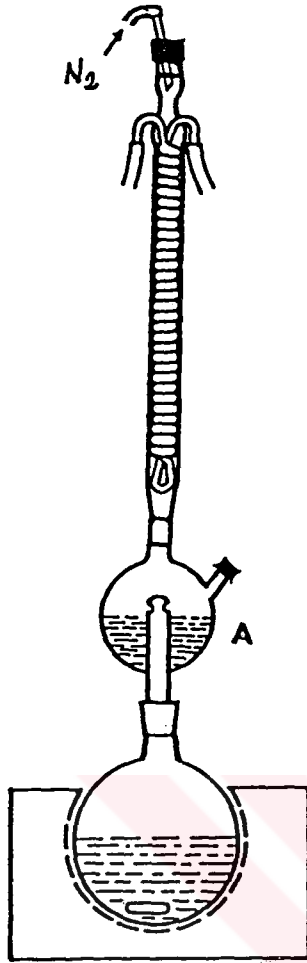
Şekil 3.3. Üç iğne tekniği



Şekil 3.4. Sifonlama tekniği



Şekil 3.5. İnert atmosferde süzme



Şekil 3.6. Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği

şırınganın çözücü veya reaktif ile doldurulması Şekil 3.3'de gösterilmiştir. Bunun için kap, önce inert gazla yıkanır sonra gaz çıkışı kapatılarak pozitif gaz basıncıyla şırınga doldurulur. Sifonlama tekniği, Şekil 3.4'de bir deney tüpünün çözücü ile doldurulması amacıyla uygulanmıştır. Bu ikinci teknik, Şekil 3.5'de organometalik reaktiflerin hazırlandıkları kaptan süzülerek aktarılmasında kullanılmıştır. Bunun için sifonlama borusu (kalın tip), dibine kurutulmuş ve biraz organolitium reaktifi emdirilmiş bir parça cam pamuğu yerleştirilmiş bir şırınganın tepesindeki lastik septuma sokulmuş ve bu şırınganın iğnesi (kalın tip) reaktifin alınacağı Schlenk kabının üstündeki lastik septuma daldırılarak yine pozitif gaz basıncı uygulanmıştır.

3.1.2. Çözücülerin kurutulması

Dietil eter (kısaca Et_2O veya eter) ve tetrahidrofuran (THF), azot atmosferi altında sodyum benzofenon dianyon çözeltisinden (THF durumunda koyu mor, Et_2O durumunda koyu kırmızı) damıtılmıştır. Eter tipi çözücülerin azot atmosferinde damıtılması, saklanması ve saklanan çözücünün kullanılması ve gerekirse yeniden damıtılması işlemlerinin bir arada yürütülebilmesi için geliştirilmiş uygun bir düzenek Şekil 3.6'da gösterilmiştir. Saf çözücü, A kabında toplanır, gerekirse septumdan şırıngayla alınabileceği gibi, sifonlama tekniği ile Schlenk kabına da aktarılabilir.

N,N,N',N'-Tetrametilendiamin (TMEDA) ve hekzametilfosforamid (HMPA) sodyum metali üzerinden damıtılmıştır.

Toluen, susuz CaCl_2 üzerinden ön kurutmada sonra sodyum metali üzerinden ayırmsal damıtılmış ve sodyum metali üzerinde, azot atmosferinde saklanmıştır.

N,N-Dimetilformamid (DMF) ayırmsal damıtılmış ve azot atmosferinde saklanmıştır.

3.1.3. Organolitium ve Grignard reaktiflerinin derişiminin bulunması

Hazırlanan Organolityum ve Grignard reaktiflerinin derişimleri, biraz değiştirilmiş Watson ve Eastham yöntemi kullanılarak (Watson and Eastham 1967) bulunmuştur. İndikatörlü titrasyon çözeltisi, azot atmosferi altında alevle kurutulmuş büret şişesine 1,10-fenantrolin monohidrat (2,5 mmol, 0,5 g) ve 2-bütanol (0,473 mol; 35 g, 43 ml) konup, 425 ml ksilen ile 500 ml'ye tamamlanarak hazırlanmıştır ve derişimi 2-bütanole göre 0,945 N dir. Bu çözelti, tepesi bir lastik septumla kapatılmış ve ucuna bir şırınga iğnesi takılmış olan büret içinde tutulur. Derişim ölçülmesi için şırıngayla 1 ml reaktif çözeltisi, lastik septumla kapatılmış ve azot atmosferinde alevle kurutulmuş bir tüpe alınır ve ayarlı çözelti ile titre edilir (bunun için bületin iğnesi ve titrasyon sırasında gaz çıkışını sağlamak için kabarcık sayıcısına bağlı bir iğne, tüpün septumuna batırılır ve bürete üstünden pozitif gaz basıncı uygulanır). Titrasyonda, organometalik reaktifin bulunuşunu gösteren kırmızı renk, reaktifin tamamen hidrolizi sonunda kaybolur.

3.1.4. Fiziksel sabitlerin ölçülmesi ve spektral ölçmeler

Erime noktaları, Gallen Kamp marka kapiller erime noktası cihazında bulunmuştur. IR spektrumları Unicam Mattson 1000 FT-IR spektrofotometresi kullanılarak, katı maddelerin, KBr tableti hazırlama tekniğiyle, sıvı maddelerin ise KBr tableti üzerinde sıvı bir film halinde alınmıştır. ^1H NMR spektrumları, Bruker-GmbH DPX-400 MHz FT-NMR spektrofotometresi ile CDCl_3 içinde alınmıştır.

3.1.5. Analitik gaz kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi analizleri

Gaz kromatografisi analizleri, alev iyonlaşma dedektörü ve elektronik integratörlü Perkin-Elmer F11 gaz kromatografisi ile % 20 SE-30 (Chromasorb W 45/60) kolon kullanılarak yapılmıştır. Reaksiyon ürünleri, kıyas maddeleri (saf örnek madde, ing. authentic sample) ile karşılaştırma ile (ayrı ayrı ve/veya beraber injeksiyon) tanımlanmışlardır. Küçük ölçekte yapılan reaksiyonlarda (1-3 mmol ölçekte) reaksiyon ürünlerinin verimleri, iç standart yöntemiyle (ing. internal standart technique) ve iç standart olarak n-bütil benzen kullanılarak bulunmuştur. Bunun için gerekli bağıl duyarlılıklar (ing. relative sensitivities) bilinen bileşimde reaksiyon ürünü-iç standart karışımları hazırlanarak ölçülmüştür. Sentetik ölçekte (7,5-30 mmol) yapılan reaksiyonlarda ürünler, ya hazır olarak temin edilen alüminyum tabaka üzerine çekilmiş silikajel-60 tabakalar veya cam plakalar üzerine çekilmiş silikajel-60 tabakalar kullanılarak kıyas maddeleri yardımıyla ve iyot ile renklendirilerek tanınmışlardır.

3.1.6. Ayırma ve saflaştırma yöntemleri

Sentetik ölçekte (7,5-30 mmol) yapılan reaksiyonlarda ürünler, (i) damıtma, (ii) silikajel-60 kolon ve çözücü (yürütücü faz) olarak petrol eteri:Et₂O (5:4) kullanılarak kolon kromatografisi, (iii) ürünlerin benamid türevlerine dönüştürülüp ayrılması ve etil alkol veya etil alkol-su karışımından kristallendirilmesi yöntemlerinden biri kullanılarak ayrılıp saflaştırılmışlardır.

3.2. Çıkış Maddelerinin Hazırlanması

3.2.1. Anorganik maddeler

Metal tuzlarının kurutulmasından Cu(I) katalizörlerinin hazırlanmasından ve saflaştırılmasından bahsedilmiştir. Etkinleştirilmiş ve etkin metallerin hazırlanması, kullanıldığı organometalik bileşiğin hazırlanması sırasında açıklanmıştır.

Fischer “Grignard kalitesi magnezyum”, BDH “Mineral yağ içindeki lityum dispersiyonu” ve Merck çinko tozu kullanılmıştır. Cu(I) (Fisher), Cu(II) tuzlarından kurtarmak için saflaştırılmıştır (Keller and Whycoff 1946, Erdik 1977). Bakır(I) iyodür, bir havanda N H₂SO₄ ile iyice karıştırılmış, H₂SO₄ ilave edilerek sinterleşmiş cam süzgeçten süzölmüştür. Elde edilen çok açık sarı renkli bakır(I) iyodür, sırasıyla; asetik asit, su, aseton ve susuz eterle yıkanmış, toz edilmiş ve iki yollu musluklu adaptör taşıyan bir cam balona alınarak düşük basınçta (0,6-1 Torr) ve oda sıcaklığında bir gece kurutulmuş ve aynı basınçta 90°C’de 4 saat ısıtılmıştır. Soğuduktan sonra balon azot ile doldurulmuştur. Balon, her açılıştan sonra havası boşaltılarak tekrar azot ile doldurulmuştur. Bu yolla bakır(I) iyodür, değişmeksizin aylarca kullanılmıştır. CuCN (Aldrich), kullanılmadan önce saflaştırılmıştır (Barber 1943). CuCN önce kaynar su ile ardından etanol ile yıkanmış, 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.

Bakır(I) bromür dimetil sülfür, CuBr.Me₂S, aşağıdaki yöntemle göre hazırlanmıştır. CuBr’e (279 mmol; 40 g) dimetil sülfür (682 mmol; 50 ml) soğukta karıştırılarak yavaş yavaş katılır. Isıtma ile çözünen karışım kuvvetlice karıştırılır ve sonra cam pamuğundan süzölür. Kalıntı katı, dimetil sülfür (409 mmol; 30 ml) katılarak karıştırılır ve süzölür. Birleştirilen kırmızı renkli çözeltiler, 200 ml hekzan ile etkileştirilerek toz halinde hafif pembe kristaller elde edilir; kristaller trompta süzölür ve renksizleşene kadar hekzan ile yıkanır. Elde edilen CuBr.Me₂S azot atmosferinde saklanır, e.n.: 129°C (lit. e.n.: 128°C), verim 51,6 g (% 90) (House 1975).

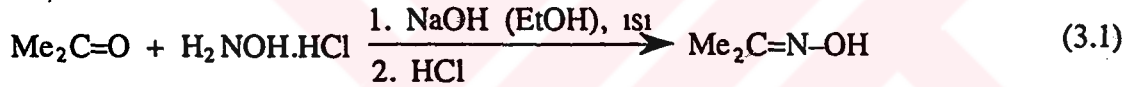
LiCl (Aldrich), vakumda (3 Torr) 150°C’de 2 saat kurutulmuş ve azot atmosferi altında saklanmıştır. MgCl₂ (BDH), azot atmosferi altında bek aleviyle kurutulmuş ve azot atmosferinde saklanmıştır. ZnCl₂, vakumda, düşük basınçta (3 Torr) 100°C’de 2 saat kurutulmuş ve THF’deki çözeltisi halinde kullanılmıştır.

3.2.2. Organik maddeler

Brombenzen (Merck), siklo-heksilbromür (Merck), p-brom anisol (Fluka), p-brom toluen (Merck), n-heksil bromür (Merck) ve 1,2-dibrom etan (BDH), susuz CaCl_2 üzerinde kurutulmuş ve ayrışsal damıtılmıştır. Benzil bromür (Merck), 1,4-dibrombenzen (Aldrich), etil-4-brombenzoat (Aldrich), 4-klorbütül bromür (Aldrich), mesitilen (Aldrich) ve trietilamin (Aldrich) ilk defa açılan şişelerden, herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmışlardır. Naftalin (Aldrich), Et_2O 'dan kristallendirilmiş ve desikatörde kurutulduktan sonra kullanılmıştır.

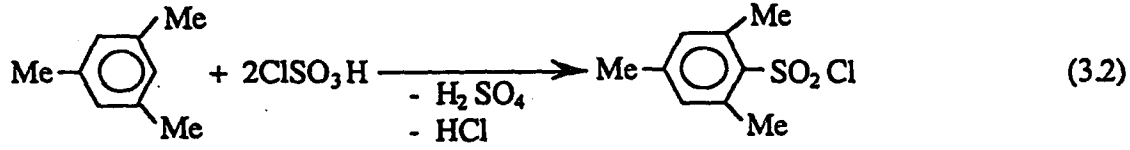
Araştırmamızda kullanılan aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b**, ve hazırlanmasında kullanılan çıkış maddeleri ve O-metilhidroksilamin, **2a**'nın sentezi verilmiştir.

Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b**, hazırlanmasında kullanılan aseton oksim, verilen kaynak yöntem (Semon 1923, 1924) biraz değiştirilerek hazırlanmıştır.



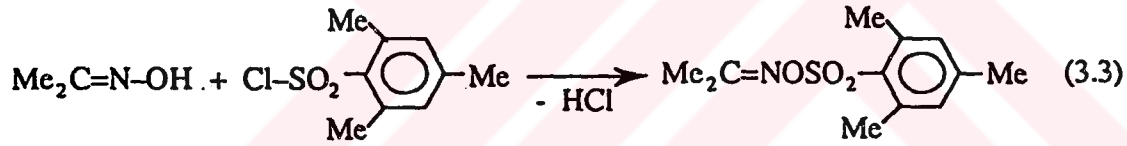
250 ml'lik bir balonda hidroksilamin hidroklorür (4.87 g; 70 mmol, 7 ml su) çözeltisi hazırlanıp aseton-etanol (7,25 ml; 100 mmol, 50 ml EtOH) çözeltisi yavaş yavaş ilave edildikten sonra su banyosunda 2-2,5 saat ısıtılmış ve bir gece oda sıcaklığında karıştırılıp içinde 70 g buz - 75 ml su bulunan 400 ml'lik behere boşaltılarak 11 ml der. HCl ile asitlendirilmiştir (pH : 5,5). Oluşan ürün 3x50 ml Et_2O ile ekstrakte edilip susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuş ve Et_2O uzaklaştırıldıktan sonra kalan yağmsı ürün n-heksandan kristallendirilmiştir (beyaz kristaller). 2,60 g; % 51, e.n.: 60-61°C.

Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksimin hazırlanmasında kullanılan diğer bir madde olan mesitilen sülfonil klorür için verilen kaynak yöntemler (Clarke et al. 1941, Huntress and Carten 1940, Huntress and Autenrieth 1941) geliştirilerek uygulanmıştır.



Çeker ocakta, damlatma hunisi ve geri soğutucu takılı 500 ml'lik iki ağızlı cam balona klorosülfonik asit (120 ml; 1,8 mol) koyulup buz banyosunda soğutularak, damlatma hunisindeki mesitilen (72 g; 83,4 ml; 0,6 mol) 2 saatte karıştırılarak damlatılmış ve karıştırmaya 1,5-2 saat devam edilmiş ve balon banyodan çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığında 1-1,5 saat daha karıştırılmıştır. Karışım, içinde 600-650 g kırılmış buz bulunan behere boşaltılmış ve oluşan çökelek tromptan süzülerek soğuk suyla yıkanmış (süzüntü CCl_4 ve/veya CHCl_3 ile ekstrakte edilirse verim artırılır) ve vakum desikatöründe kurutulmuştur. 110 g; % 84; e.n.: 51-54°C; petrol eterinden (k.n.: 30-50°C) kristallendirilirse parlak kristaller oluşur; e.n.: 54-57°C.

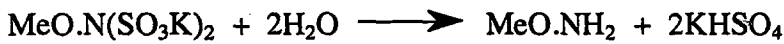
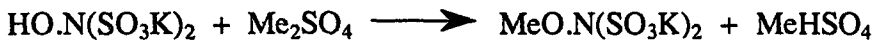
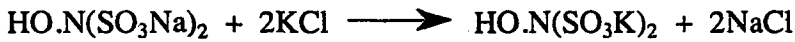
Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, kaynak yöntemine göre (Carpino 1960) aseton oksim ve mesitilen sülfonil klorürden hazırlanmıştır.



100 ml'lik bir balona aseton oksim (1 g; 13,70 mmol) ve trietilamin (1,9 ml) koyup buz banyosunda karıştırılarak DMF (4 ml) ilave edilmiş ve metilensülfonil klorür (3 g; 13,73 mmol) 2-3 dakikada parçalar halinde yavaşça katılmıştır. 10-15 dakika sonra oluşan koyu viskoz karışıma 50 ml su katılarak seyrelme sağlanmış, oluşan beyaz katı tromptan süzülerek ayrılmış ve desikatörde kurutulmuştur. 3,4 g; % 97,5 verim. Ürün, ılık benzende çözülmüş ve n-heksan ilavesiyle beyaz kristaller elde edilmiştir. 2,8 g; % 80 verim; e.n.: 95-96,5°C.

O-Metilhidroksilamin hidroklorür, kaynak yöntemine göre (Hjeds 1965) hazırlanmıştır.

Şema 3.1.



Termometre takılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 250 ml'lik bir balona sodyum nitrit çözeltisi (4 g; 58 mmol; 10 ml su) ilave edilmiş ve bunun üzerine, karıştırarak sodyum piro-sülfite çözeltisi (9 g; 47 mmol; 20 ml su) ilave edilmiştir. Bu karışıma 15 g buz takiben buzlu asetik asit (3 ml; 50 mmol) ilave edilmiş ve karıştırmaya bir saat daha devam edilmiştir. Balon soğutma banyosundan çıkarıldıktan sonra, sodyum hidroksit çözeltisi (6 g; 150 mmol; 10 ml su) ilave edilmiştir. Ardından bir damlatma hunisinden karıştırarak ve 30 dakikada dimetilsülfat (13,8 g; 110 mmol) ilave edilmiş ve karıştırmaya 30-60 dakika daha devam edilmiş ve sarımsı, homojen bir çözelti elde edilmiştir.

10 ml suyla selretilmiş der. H_2SO_4 (55 ml; 100 mmol) ilave edildikten sonra karışım geri soğutucu altında 2-3 saat kaynatılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra sodyum hidroksit çözeltisiyle (14 g; 350 mmol, 20 ml su) bazikleştirildikten sonra su buharı destilasyonu uygulanmıştır. Toplanan 50 ml'lik destilat der. HCl -su karışımıyla (5 ml; 50 mmol; 15 ml su) etkileştirildikten sonra asidik çözelti kuruluğa kadar buharlaştırılarak 2,5-2,7 g katı ürün elde edilmiştir. Elde edilen ürün 12,5 ml susuz etanolde çözülmüş ve çözelti, kristallenme başlıyana kadar buharlaştırılmıştır. Elde edilen kristaller süzülerek ayrılmış ve iki defa 3 ml eter ile yıkanmış ve vakum desikatöründe kurutularak saklanmıştır. 2-2,2 g, % 51-56 verim; e.n.: 148-149°C.

O-Metilhidroksilamin, **2a**, kaynak yöntemine (Beak 1982) göre O-metilhidroksilamin hidroklorürden elde edilmiştir.

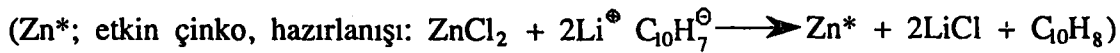
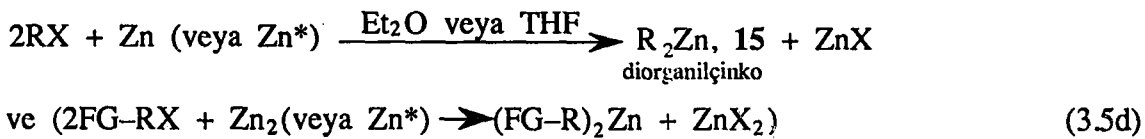
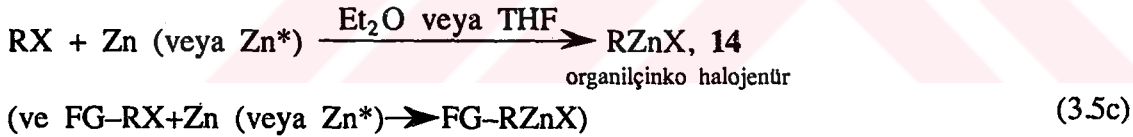
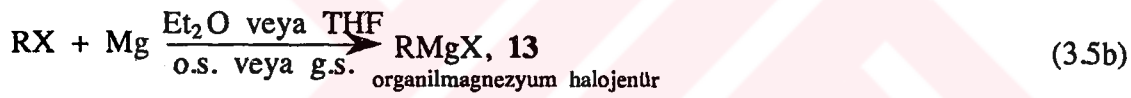


O-Metilhidroksilamin hidroklorür, buz banyosuna daldırılmış olan balonda derişik NaOH çözeltisinde çözüldükten sonra balona içi NaOH'le doldurulmuş bir ayırım başlığı takılmış ve en fazla 50-51°C'de gelen ürün toplanmıştır. Daha sonra, elde edilen bu ürün katı NaOH üzerinden tekrar damıtılarak saflaştırılmıştır (k.n.: 48-50°C).

3.2.3. Organometalik reaktifler

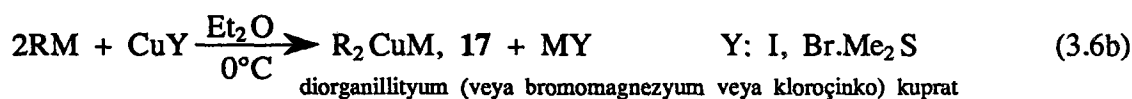
Organolityum, -magnezyum, -bakır ve -çinko bileşiklerinin hazırlanması için en yeni yöntemler (Wakefield 1990, 1995, Schlosser 1994, Taylor 1994, Erdir 1996) kullanılmış; bununla beraber reaksiyon denklemleri aşağıda verilen yöntemlerde özgün kaynaklara da yer verilmiştir.

Organolityum, -magnezyum ve -çinko bileşiklerinin yükseltgen metallemeyle hazırlanması:

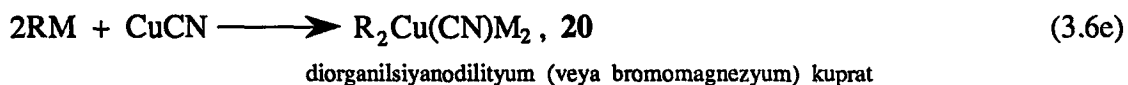
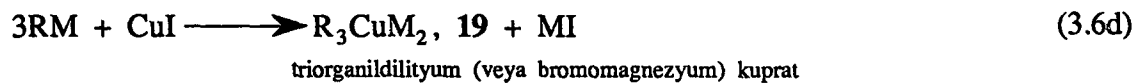


Organolityum, -magnezyum ve -çinko bileşiklerinin organobakır bileşiklerine transmetallenmesi:



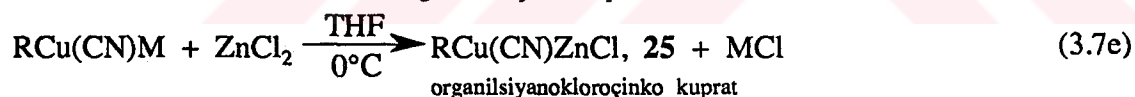
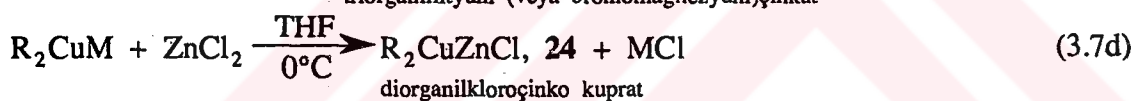
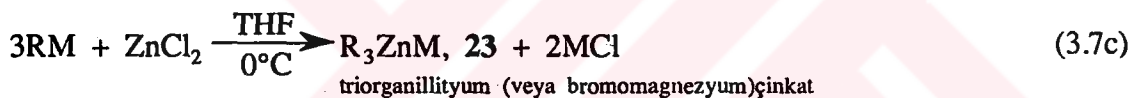


M: Li, MgBr, ZnCl



M: Li, MgBr

Organolityum ve -magnezyum bileşiklerinin organoçinko bileşiklerine transmetallenmesi:



M: Li, MgBr

Organil, R, grupları: C₆H₅-, a, p-CH₃C₆H₄-, b; p-CH₃OC₆H₄-, c; p-EtOOC₆H₄-, d; p-BrC₆H₄-, e; n-C₆H₁₃-, f; siklo-C₆H₁₁-, g; 4-ClC₄H₈-, h; C₆H₅CH₂-, ı.

Organolityum, -magnezyum ve -çinko bileşikleri, 12-15 ve 21-23, Cu(I) katalizörleri ile beraber kullanılarak, reaksiyon ortamında katalitik organolityum, -magnezyum ve -çinko bileşikleri de hazırlanmıştır, bu tür in situ organobakır türevleri 12A-15A ve 21A-23A ile gösterilmiştir.

Fenillityum, 12a ve Grignard reaktifleri, 13a-g, stok çözeltiler olarak, 4-klor-bütilmagnezyum bromür, 13h, fonksiyonlu gruplu organoçinko reaktifleri, fenilbakır, 16a, difenillityum kuprat, 17a, fenilsianolityum kuprat, 18a, trifenildilityum kuprat, 19a, difenilsianodilityum kuprat, 20a, organilçinko halojenür, 21a-c,e-g, diorganilçinko, 22a-c,e-g, triorganillityum (veya bromomagnezyum)çinkat, 23a-c,e, difenilkloroçinko kuprat, 24a, fenilçinko-bakır reaktifi, 25a, kaynak yöntemlere göre hazırlanıp kullanılmışlardır.

Fenillityum, PhLi, 12a, aşağıdaki yönteme (Gilman and Gray 1957) göre hazırlanmıştır. Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş ve bir geri soğutucu ve bir damlatma hunisi takılmış 250 ml'lik üç ağızlı cam balona, mümkün olduğunca hızlı bir şekilde süzgeç kağıtları arasında mineral yağı kısmen temizlenmiş olan lityum (225 mmol; 1,58 g) koyulmuştur. Bunun üzerine Et₂O ilave edilmiş ve bir dakika karıştırdıktan sonra, Et₂O azot atmosferinde kannulayla uzaklaştırılmıştır. Bu işlem 2-3 defa tekrarlanmış ve böylece lityumun tamamiyen temizlenmesi sağlanmıştır. Lityum üzerine 0,5 ml brom benzen ilave edilmiş ve karıştırarak kaynama gözlenene kadar balon ısıtılmış ve ardından soğumaya bırakılmıştır. Balon ılık haldeyken damlatma hunisindeki brombenzenin eterli çözeltisi (100 mmol; 10,53 ml; 100 ml Et₂O) yavaş yavaş damlatılmaya başlanmıştır. En fazla 5-10 dakika sonra reaksiyon karışımında bir buzlanma ardından da kaynama gözlenmiştir (reaksiyon başlamazsa balon, reaksiyon karışımında bir kaynama gözlenecek kadar ısıtılır ve bu işlem reaksiyon başlayana kadar tekrarlanır veya bir kaç damla 1,2-dibrom etan ilave edilir). Reaksiyon başladıktan sonra brombenzenin eterli çözeltisi bir saatte damlatılmış ve damlatma bittikten sonra karıştırmaya 1-2 saat daha devam edilmiştir. Elde edilen fenillityum çözeltisi, titre edilerek konsantrasyonu bulunduktan sonra, azot atmosferinde kannulayla içinde cam pamuğu bulunan ve tepesi bir septumla kapatılmış olan bir şırıngadan süzülerek bir şişeye aktarılmış ve azot atmosferinde muhafaza edilmiştir.

İkinci bir yöntem olarak, balona alınan lityum (225 mmol; 1,58 g) kuru Et₂O ile temizlendikten sonra, üzerine brombenzen ilave etmeden, balon bek aleviyle lityumda hafif bir erime gözlenene kadar ısıtılmış ve azot atmosferi altında soğumaya bırakılmıştır. Balon soğur soğumaz 20 ml Et₂O ilave edilmiş ve

reaksiyon karışımı karıştırılarak damlatma hunisinden brombenzenin eterli çözeltisi (100 mmol; 10,53 ml; 80 ml Et₂O) damlatılmaya başlanmıştır. Damlatmaya başladıktan hemen sonra reaksiyonun başladığı gözlenmiştir. Bundan sonra reaksiyon, yukarıdaki yöntemde olduğu gibi devam ettirilmiştir.

Fenilmagnezyum bromür, PhMgBr, **13a**, aşağıdaki yöntemle (Gilman et al. 1929) göre hazırlanmıştır. Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş ve 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 azot atmosferinde kannulayla uzaklaştırılmıştır. Bu işlem 1-2 defa tekrarlandıktan sonra, magnezyum karıştırarak 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) karıştırarak damla damla ilave edilmiştir. 5-10 dakika içinde, balonda bir ısınma ve reaksiyon çözeltisinde bir bulanmanın ardından reaksiyonun başladığı gözlenmiştir (reaksiyon başlamazsa, reaksiyon karışımında kaynama gözlenene kadar ısıtılır veya bir kaç damla 1,2-dibrom etan ilave edilebilir). Reaksiyon başladıktan sonra, brombenzenin THF'li çözeltisi yaklaşık bir 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, azot atmosferinde kannulayla, içinde cam pamuğu bulunan ve tepesi lastik septumla kapatılmış olan bir şırıngadan süzülerek bir şişeye aktarılmış ve azot atmosferinde muhafaza edilmiştir.

p-Tolilmagnezyum bromür, **13b**, (Elsom et al. 1988), p-metoksifenilmagnezyum bromür, **13c**, p-bromfenilmagnezyum bromür, **13e**, (Schiemenz 1973), n-heksilmagnezyum bromür, **13f**, (Dreger 1941), sikloheksilmagnezyum bromür, **13g**, (Lespieau 1941) ve 4-klorbütilmagnezyum bromür, **13h**, (Brown 1988), THF'li

çözeltileri halinde, benzilmagnezyum bromür, **13i**, (Adkins 1943) eterli çözeltilisi halinde, fenilmagnezyum bromür, **13a'**e benzer yöntemle hazırlanmışlardır.

Benzilçinko bromür, PhCH_2ZnBr , **14i**, benzil bromür ve çinko tozundan aşağıdaki yönteme (Knochel 1990) göre hazırlanmıştır. Oda sıcaklığında karıştırılan çinko tozu (10,5 mmol; 0,67g)'nın 1-2 ml THF'deki süspansiyonuna 2-3 damla 1,2-dibrometan damlatıldıktan sonra balon, hafif bir kaynama gözlenene kadar ısıtılır. Kaynama durunca damlatma hunisinden benzil bromür (7 mmol; 0,833 ml)'ün 7 ml THF'deki çözeltisi yavaş yavaş damlatılmaya başlanır. Reaksiyon ekzotermik bir şekilde başlar ve bir bulanma gözlenir. Damlatma bittikten sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2-3 saat daha karıştırılır. Reaktif, gri-bulanık bir süspansiyon halinde elde edilir.

p-Etoksikarbonilfenilçinko bromür, $\text{p-EtOOC}_6\text{H}_4\text{ZnBr}$, **14d**, etil 4-brombenzoat ve çinko tozundan aşağıdaki yönteme (Rieke 1991) göre hazırlanmıştır. 100 ml'lik iki ağızlı bir balona, THF ile üç kere yıkanarak üzerindeki parafini temizlenmiş lityum (30 mmol; 0,213 g) koyulur ve balon, azot atmosferinde ve lityumda hafif bir erime gözlenene kadar ısıtılır. Balon soğuduktan sonra, başka bir balonda hazırlanmış olan naftalinin (31 mmol; 3,987 g) 10 ml THF'deki çözeltisi, bir kannulayla lityumun üzerine aktarılır. Naftalin ilave edilir edilmez ekzotermik bir reaksiyon gözlenir ve çözletideki yeşermenin ardından siyaha yakın koyu yeşil bir karışım elde edilir. Yaklaşık 2 saatlik karıştırma sonunda lityum tamamen harcanır. Bunun üzerine karıştırarak, ZnCl_2 (15 mmol; 2,09 g)'ün 8 ml. THF'deki çözeltisi yaklaşık 15-20 dakikada damla damla katılır. Ekzotermik bir reaksiyon gözlenir. Karıştırmaya 15-20 dakika daha devam ettikten sonra elde edilen bu etkin çinko, Zn^* , süspansiyonuna etil 4-bromobenzoat (7,5 mmol; 1,225 ml.) bir şırınga yardımıyla damla damla ve karıştırarak ilave edilir. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında ($\sim 70^\circ\text{C}$) 2-3 saat karıştırıldıktan sonra soğumaya bırakılır. Soğuyan kahve renkli reaktif çözeltisi, azot atmosferinde, kannulayla, dibinde süzgeç kağıdı ve bunun üzerinde cam pamuğu bulunan ve tepesi lastik septumla

kapatılmış olan bir şırıngadan süzülerek başka bir balona aktarılır ve hemen kullanılır.

p-Bromfenilçinko bromür, $p\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{ZnBr}$, **14e**, 1,4-dibrom benzen ve çinko tozundan aşağıdaki yöntemle (Rieke 1991) göre hazırlanmıştır. Etkin çinko, Zn^* , **14d**'nin hazırlanmasında anlatıldığı gibi ve aynı molar ölçekte hazırlandıktan sonra, üzerine 1,4-dibrombenzen (15 mmol; 3,5 g)'in 8 ml. THF'deki çözeltisi damla damla ve karıştırarak katılır. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında ($\sim 70^\circ\text{C}$) 3-3,5 saat karıştırıldıktan sonra soğumaya bırakılır. Soğuyan kahve renkli reaktif çözeltisi, azot atmosferinde kannulayla ve dibinde süzgeç kağıdı ve bunun üzerinde cam pamuğu bulunan ve tepesi lastik septumla kapatılmış olan bir şırıngadan süzülerek başka bir balona aktarılır ve hemen kullanılır.

Fenilbakır, PhCu , **16a**, (Normant 1972), aşağıdaki yöntemle göre hazırlanmıştır. $(-3)-(-0)^\circ\text{C}$ 'de karıştırılan CuI (3 mmol; 0,571 g)'ün 3 ml eterdeki süspansiyonuna fenillityumun eterli çözeltisi (3 mmol; 3 ml) damla damla katılır. CuI çözünerek kızkılkahverengi bir çözelti verir, sonra çözelti yeşile döner ve fenilbakır beyaz bir katı halinde çöker (CuI yerine $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (3 mmol; 0,617 g) kullanılarak da aynı şekilde hazırlanabilir).

Difenillityum kuprat, Ph_2CuLi , **17a**, aşağıdaki yöntemle (Johnson ve Dutra 1973) göre hazırlanmıştır. $(-3)-(-0)^\circ\text{C}$ 'de karıştırılan CuI (3 mmol; 0,5715 g)'ün 4 ml eterdeki süspansiyonuna fenillityumun, eterli çözeltisi (6 mmol; 6 ml) damla damla katılır. Bu sırada CuI çözünür ve yeşil renkli bir çözelti elde edilir (CuI yerine $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (3 mmol; 0,617 g) kullanılarak da aynı şekilde hazırlanabilir).

Fenilsiyanolityum kuprat, $\text{PhCu}(\text{CN})\text{Li}$, **18a**, aşağıdaki yöntemle (Taylor 1994) göre hazırlanmıştır. $(-3)-(-0)^\circ\text{C}$ 'de karıştırılan CuCN (3 mmol; 0,2685 g)'ün 4 ml THF'deki süspansiyonuna fenillityumun eterli çözeltisi (3 mmol; 3 ml.) damla damla katılır. CuCN çözünerek berrak kırmızı kahverengi bir çözelti elde edilir.

Trifenildilyum kuprat, Ph_2CuLi_2 , **19a**, aşağıdaki yönteme (Erdik 1980) göre hazırlanmıştır. (-3)-(-0) C'de karıştırılan CuCN (3 mmol; 0,2685 g)' n 4 ml. THF'deki süspansiyonuna fenillityumun eterli  z ltisi (3 mmol; 3 ml.) damla damla katılır. CuCN  z nerek berrak kıızıl kahverengi bir  z lti elde edilir.

Difanilsiyanolityum kuprat, $\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$, **20a**, aşağıdaki yönteme (Casarini et al. 1993) göre hazırlanmıştır. (-3)-(-0) C'de karıştırılan CuCN (3 mmol; 0,2685 g)' n 4 ml THF'deki süspansiyonuna fenillityumun eterli  z ltisi (6 mmol; 6 ml.) damla damla katılır. CuCN  z nerek berrak kıızıl kahverengi bir  z lti elde edilir.

Organobakırlar, **16a-20a**, yukarıda anlatılan yöntemle, (-3)-(-0) C yerine -70-(-50) C'de hazırlanmıştır. Fakat aminasyon reaksiyonlarında daha yüksek verim vermedikleri gözlenmiştir.

Organilçinko klorür, RZnCl , **21a-c,e-g,ı**, aşağıdaki yönteme (Negishi et al. 1977) göre hazırlanmıştır. (-3)-(-0) C'de karıştırılan ZnCl_2 (3 mmol; ,4090 g)' n 6 ml. THF'deki  z ltisine organlityum, **12a**, veya organmagnezyum, **13a-c,e-g,ı** reaktifi (3 mmol) damla damla katılır ve hafif sarı veya kahverengi bir  z lti veya süspansiyon elde edilir.

Diorganilçinko, R_2Zn , **22a-c,e-g,ı**, aşağıdaki yönteme (Hofstee et al. 1978) göre hazırlanmıştır. (-3)-(-0) C'de karıştırılan ZnCl_2 (3 mmol; 0,409 g)' n 8-10 ml. THF'deki  z ltisine organlityum, **12a**, veya organomagnezyum, **13a-c,e-g,ı**, reaktifi (6 mmol) damla damla katılır ve sarı veya kahverengi bir  z lti veya süspansiyon elde edilir.

Triorganillityum (veya bromomagnezyum)  inkat, R_3ZnLi , **23a** veya R_3ZnMgBr , **23a-c,e-ı**, aşağıdaki yönteme (Kjonaas ve Vawter 1986, Jansen ve Feringa 1988) göre hazırlanmıştır. (-3)-(-0) C'de karıştırılan ZnCl_2 (3 mmol; 0,409 g)' n 8-10 ml. THF'deki  z ltisine organolityum, **12a** veya organomagnezyum, **13a-c,e-ı**, reaktifi (9 mmol) damla damla katılır. Karıştırmaya 10-15 dakika daha devam edilir ve sarımsı veya kahverengi bir  z lti veya süspansiyon elde edilir.

Difenilkloroçinko kuprat, Ph_2CuZnCl , **24a**, aşağıdaki yöntemle (Yamamata et al. 1992) göre hazırlanmıştır. (-3)-(-0)°C'de karıştırılan CuI (3 mmol; 0,5715 g)'ün 4 ml. THF'deki süspansiyonuna fenillityumun eterli çözeltisi (6 mmol; 6 ml.) damla damla katılır. 10-15 dakikalık karıştırmadan sonra ZnCl_2 (3 mmol; 0,409 g)'ün 4 ml. THF'deki çözeltisi, damla damla katılır ve karıştırmaya 5-10 dakika daha devam edilir. Ph_2CuZnCl kahverengi çözelti halinde elde edilir.

Fenilçinko-bakır reaktifi (kullanılan ad, daha doğrusu, fenilsiyankloroçinko kuprat), PhCu(CN)ZnCl , **25a**, aşağıdaki yöntemle (Cané vd 1997) göre hazırlanmıştır. (-3)-(-0)°C'de karıştırılan CuCN (3 mmol; 0,2685 g)'ün 4 ml. THF'deki süspansiyonuna fenillityumun eterli çözeltisi (3 mmol; 3 ml.) damla damla katılır. Elde edilen kırmızı kahve renkli PhCu(CN)Li çözeltisine, ZnCl_2 (3 mmol; 0,409 g)'ün 4 ml THF'li çözeltisi damla damla katılır ve karıştırmaya 10-15 dakika daha devam edilerek toprak renkli bir çözelti veya süspansiyon elde edilir.

Yukarıda hazırlanışı verilen organçinko-bakır reaktiflerinin 0°C'den daha düşük sıcaklıklarda (-70-(-50)°C) hazırlanmalarının aminasyon verimini değiştirmediği gözlenmiştir.

3.3. Fenillityum, 12a'un, Fenillityum/"Cu(I)" Reaktifi, 12Aa'nin Fenilbakır, 16a'ın, Fenillityumdan Türeyen Düşük ve Yüksek Dereceden Homokupratlar, 17a ve 19a'ın ve Siyanokupratlar, 18a ve 20a'ın Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b, Reaksiyonları

3.3.1. Fenillityum, 12a'un, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonu

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş ve ağızları septumlarla kapatılmış 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balona, pozitif azot atmosferinde ve oda sıcaklığında sırasıyla; aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b, (1,5 mmol; 0,3825 g), 4 ml. toluen veya THF veya 10-12 ml. eter ilave edildikten sonra oluşan berrak çözeltiyi fenillityum, 12a'un eterli çözeltisi (2,25 mmol; 2 ml.) bir şırıngayla damla damla

katılmıştır. Ekzotermik bir reaksiyon gözlenmiş ve çözeltinin rengi, sarı üzerinden kırmızı kahverengiye dönmüştür. Oda sıcaklığında ve azot atmosferinde 15 dak.-41 saat karıştırıldıktan sonra 6-12 M'lık HCl ilave edilmiş ve 70-75°C'de 1-5 saat, oda sıcaklığında 1-20 saat veya sadece oda sıcaklığında 1-18 saat karıştırılmıştır. Asidik hidroliz sonunda elde edilen ve koyu mor renkli çözelti eter ile iyice yıkanarak organik safsızlıklar ayrılmıştır. Sulu faza iç standart olarak, n-bütülden (0,64 mmol; 0,1 ml.), 10 ml. eter katılmış ve der. NaOH ile bazikleştirilerek, 3x50 ml. eter ile ekstrakte edilmiştir. Toplanan eter fazları birleştirilerek susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve eterin aşırı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak reaksiyon ürünleri karışımı deriştirilmiş ve gaz kromatografisi analizi yapılmıştır.

Katma sırası önce 12a sonra 8b şeklinde yapılacağı zaman, 8b, başka bir balonda uygun çözücüde çözülür ve reaksiyon balonundaki 12a'ya bir kannulayla, azot atmosferinde katılır.

Çözücü olarak toluen kullanılarak gerçekleştirilen büyük ölçekli reaksiyonlarda önce reaksiyon balonundaki, 12a'nın çözücüsü (eter) azot gazı ile sürüklenerek uzaklaştırılır ve yerine toluen katıldıktan sonra 8b'nin toluenli çözeltisi katılır.

Fenillityumun, 8b ile reaksiyonu, sentetik ölçekte de gerçekleştirilmiş ve ürün, silikajel-60 kolondan, yürütücü faz olarak Petroleter: Eter (5:4) karışımı kullanılarak ayrılmış ve IR analizi yapılmıştır.

3.3.2. Fenillityum/"Cu(I)" reaktifi, 12Aa'nin aseton O-(2,4,6-trimetil-fenilsülfonil)oksim, 8b, ile reaksiyonu

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş ve ağızları spetumlarla kapatılmış 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balona, azot atmosferinde ve oda sıcaklığında sırasıyla, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b, (1,5 mmol; 0,3825 g), CuI (0,1125 mmol; 0,0214 g; %5) ve 4 ml. Toluen veya THF veya 10-12 ml. eter ilave edilmiştir. 8b, çözüldükten sonra, fenillityum, 12a'un eterli çözeltisi (2,25 mmol; 2 ml.) bir şırıngayla damla damla katılmıştır. Ekzotermik bir reaksiyon gözlenmiş ve sarı üzerinden kırmızı kahverengiye dönen bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon karışımı,

oda sıcaklığında ve azot atmosferinde 15 dak.-3 saat karıştırılmış ve der. HCl katılarak 70-75°C'de ve geri soğutucu altında 0-3 saat, oda sıcaklığında da 1-18 saat karıştırılarak hidroliz edilmiştir. Elde edilen koyu mor renkli çözelti eter ile iyice yıkanarak, organik safsızlıklar ayrılmıştır. Sulu faza iç standart olarak, n-bütılbenzen (0,64 mmol; 0,1 ml.), 10 ml. eter katılmıştır ve der. NaOH ile bazikleştirilerek, 3x50 ml. eter ile ekstrakte edilmiştir. Toplanan eter fazları birleştirilerek susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve eterin aşırısı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak reaksiyon ürünleri karışımı deriştirilmiş ve gaz kromotografisi analizi yapılmıştır.

Ortak çözücü (HMPA veya THMDA) kullanılacağı zaman, katma sırası; CuI, ortak çözücü (HMPA durumunda CuI çözünür ve yeşil renkli bir çözelti elde edilir. TMEDA durumunda ise CuI çözünmez), 8b, gereken miktarda uygun çözücü ve 12a şeklinde yapılır.

12Aa'nın, 8b ile reaksiyonu, sentetik ölçekte de gerçekleştirilmiş ve ürünler, silikajel-60 kolondan, yürütücü faz olarak Petroleter: Eter (5;4) karışımı kullanılarak ayrılmıştır.

3.3.3. Fenilbakır, 16a'ın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonu

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balonda fenilbakır, 16a, (3mmol) bölüm 3.2.3 de anlatıldığı gibi hazırlandıktan sonra aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b'in, (1,5 mmol; 0,3825 g) 10-12 ml. Et₂O'deki çözeltisi azot atmosferinde kannulayla ilave edilmiştir. Elde edilen kahverengi çözelti, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldıktan sonra, der. HCl katılıp oda sıcaklığında 3-4 saat karıştırılarak hidroliz edilmiştir. Fazlar ayrıldıktan sonra, sulu faz eterle bir kaç defa yıkanarak organik safsızlıklar uzaklaştırılmıştır. Sulu faza, 10 ml. eter ve iç standart olarak n-bütılbenzen (0,64 mmol; 0,1 ml.) ilave edilerek

der. NaOH ile bazikleştirilmiş ve 3x50 ml. eter ile ekstrakte edilerek toplanan eter fazları birleştirilerek susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur. Eterin fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak reaksiyon ürünleri karışımı deriştirilmiş ve gaz kromotografisi analizi yapılmıştır.

16a'nın, 8b ile reaksiyonu sentetik ölçekte de yapılmış ve ürünler, silikajel-60 kolondan, yürütücü faz olarak petroleteri: Et₂O (5:4) karışımı kullanılarak ayrılmıştır.

3.3.4. Difenillityum Kuprat, 17a'nın ve trifenildilityum kuprat, 19a'nın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfolil)oksim, 8b ile reaksiyonları

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balonda, difenillityum kuprat, 17a, (3 mmol) veya trifenildilityum kuprat, 19a, (3 mmol) bölüm 3.2.3 de anlatıldığı gibi hazırlandıktan sonra 8b'nin (1,5 mmol; 0,3825 g) 10,12 ml. eterdeki çözeltisi azot atmosferinde kannulayla ilave edilmiş ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımı oda sıcaklığında ve azot atmosferinde 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, bölüm 3.3.3.'te olduğu gibi hidrolizlenmiş ve ürünler ayrılarak analiz edilmiştir.

Çözücü olarak toluen kullanılmak istendiğinde, kullanılacak organobakır reaktifi hazırlandıktan sonra, ortamdaki eter azot ile sürüklendikten sonra yerine gerekli miktarda toluen ilave edilir. 8b'nin de toluenli çözeltisi kullanılır.

Çözücü olarak THF kullanılmak istendiğinde, kullanılacak organometalik reaktifin hazırlanmasında fenillityumun eterli çözeltisi ve çözücü olarak THF kullanılır. 8b de THF'li çözeltisi halinde kullanılır.

17a'nın ve 19a'nın 8b ile reaksiyonları, sentetik ölçetke de gerçekleştirilmiş ve ürünler, silikajel-60 kolondan, yürütücü faz olarak petroleteri: Et₂O (5:4) karışımı kullanılarak ayrılmıştır.

3.3.5. Fenilsianolityum kuprat 18a'nın ve difenilsianolityum kuprat 20a'nın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları septumlarla kapatılmış ve tuz-buz (veya kurubuz-aseton) banyosuna daldırılmış olan 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balonda fenilsianolityum kuprat, 18a, (3 mmol) veya difenilsianodilityum kuprat (3 mmol) bölüm 3.2.3.'te anlatıldığı gibi hazırlandıktan sonra aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b'in THF'li çözeltisi (3 mmol; 0,3825 g; 4 ml.) kannulayla azot atmosferinde katılmış ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, bölüm 3.3.3.'te olduğu gibi hidrolizlenmiş ve ürünler ayrılıp analiz edilmişlerdir.

3.4. Fenilmagnezyum Bromür, 13a, p-Tolilmagnezyum Bromür, 13b, p-Metoksimagnezyum Bromür, 13c, Sikloheksilmagnezyum Bromür, 13f, Benzilmagnezyum Bromür, 13i ve Benzilmagnezyum Bromür/"Cu(I)" katalizörü, 13A'nın, Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile Reaksiyonları

3.4.1. Fenilmagnezyum bromür, 13a'ün, p-tolilmagnezyum bromür, 13b'ün ve p-metoksifenilmagnezyum bromür, 13c'ün, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, bir ağzına geri soğutucu takılmış, diğer ağzı lastik septumla kapatılmış 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam bir balona, oda sıcaklığında organomagnezyum reaktifi 13a, 13b veya 13c, (6 mmol) bir şırıngayla ilave edilmiş ve bunun üzerine, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b'in THF'li çözeltisi (3 mmol; 0,765 g; 5-6) azot atmosferinde bir kannulayla aktarılmıştır. Kahverengi bir reaksiyon karışım elde edilmiş ve reaksiyon balonu, 72°C'deki yağ banyosuna daldırılarak, azot atmosferinde, 3 saat karıştırılmıştır.

Reaksiyon sonunda balon, banyodan çıkarılmış ve der. HCl ilave edilerek o.s. da 3-4 saat karıştırılarak, reaksiyon karışımı hidroliz edilmiştir. Asidik hidroliz sonunda elde edilen kahverengi çözelti, eter ile iyice yıkanarak organik safsızlıklar ayrılmıştır. Sulu faza 20 ml. eter ilave edilmiş ve der. NaOH ile bazikleştirilerek, 3x50 ml. eter ile ekstrakte edilmiştir. Toplanan eter fazları birleştirilmiş ve eterin fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak reaksiyon ürünleri deriştirilmiştir. Elde edilen reaksiyon karışımı, bir behere alınarak, üzerine 1-2 ml. der. NaOH ve damla damla ve karıştırılarak benzoil klorür (benzoil klorürün keskin kokusu artık kaybolmayıncaya kadar) ilave edilerek ürün, benzamit türevine dönüştürölüp ayrılmış ve ham ürün etilalkol veya etilalkol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmış ve (PhCONHR, e.n: 162-164°C (R: C₆H₅), 158°C (R: p-CH₃C₆H₄), 154-157°C (R: p-CH₃OC₆H₄), 149°C (R: siklo-C₆H₁₁) IR ve ¹H NMR analizleri yapılmıştır.

3.4.2. Sikloheksilmagnezyum bromür, 13g'ün ve benzilmagnezyum bromür, 13ı'un aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfolil)oksim, 8b ile reaksiyonları

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş ve ağızları, lastik septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış, 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam bir balona organomagnezyum reaktifi, 13g veya 13ı (6mmol) koyulmuş ve bunun üzerine 8b'nin THF'li çözeltisi (3 mmol; 0,765 g; 5-6 ml.) azot atmosferinde bir kannulayla aktarılmıştır. Reaksiyon karışımı, 13g durumunda tuz-buz banyosunda 1 s., o.s. da 2 s.; 13ı, durumunda tuz-buz banyosunda 3 s. karıştırılmıştır. Reaksiyon sonunda, balon banyodan çıkarılmış ve reaksiyon karışımı, Bölüm 3.4.1'de olduğu gibi der. HCl ile hidrolizlenmiş ve ürünler, benzamit türevleri halinde ayrılıp saflaştırılmış (PhCONHR, e.n: 149°C (R: siklo-C₆H₁₁), 105-106°C (R: C₆H₅CH₂)) ve IR ve ¹HNMR analizleri yapılmıştır.

3.4.3. Benzilmagnezyum bromür/“Cu(I)” katalizörü, 13A1’nün aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonu

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 50-100 ml.’lik iki ağızlı cam balona LiCl (2,4 mmol; 0,1018 g) ve 6 ml. THF ilave edilmiştir. LiCl çözününce CuCN (1,2 mmol; 0,1074 g) ilave edilmiştir. CuCN’ün de çözünmesiyle elde edilen CuCN.2LiCl (1,2 mmol; %20) çözeltisine, benzilmagnezyum bromür, 13g’ün eterli çözeltisi (6 mmol; 5 ml.) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 5 dakika karıştırıldıktan sonra, 8b’nin THF’li çözeltisi (3 mmol; 0,765 g; 6 ml.) azot atmosferinde, kannulayla aktarılmış ve reaksiyon karışım, tuz-buz banyosunda 3 s. karıştırılmış ve Bölüm 3.4.1.’de olduğu gibi der. HCl ile hidroliz edilmiş ve ürün benzamit türevi halinde ayrılıp saflaştırılmıştır.

3.5. Fenilçinko-Bakır Reaktifi, 25a’nin, Difenilkloroçinko kuprat, 24a’nın ve Organilçinko Klorür, 14 veya 21’ün, Diorganilçinko, 22’nun ve Triorganillityum (veya bromomagnezyum) Çinkat, 23’ün Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile Kataliz-siz ve Cu(I) Katalizli Reaksiyonları

3.5.1. Organilçinko klorür, 21a-gı’nın, diorganilçinko, 22a-c,e-gı’nın ve triorganillityum (veya bromomagnezyum) çinkat, 23a-c,e-ı’nın aseton O-(2,4,6-krimetilfenilsülfonil)oksim 8b ile reaksiyonları

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 75-100 ml.’lik iki ağızlı cam balonda, gerekli organoçinko reaktifi (3 mmol) Bölüm 3.2.3’te anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon, banyodan çıkarılarak, elde edilen beyaz süspansiyona, oda sıcaklığında 8b’nin 4 ml. THF’deki çözeltisi bir kannulayla azot atmosferinde ilave edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat sürdürülmüştür. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, reaksiyon

karışımının der. HCl ile hidrolizi ve ürünün benzamit türevi halinde ayrılması, Bölüm 3.4.1'de olduğu gibi yapılmış (PhCONHR, e.n: 162-164°C (R: C₆H₅), 158°C (R: p-CH₃C₆H₄), 154-157°C (R: p-CH₃OC₆H₄) 40°C (R: n-C₆H₁₃), 149°C (R: siklo-C₆H₁₁), 105-106°C (R: C₆H₅CH₂), 203°C (R: p-BrC₆H₄), 150°C (R: p-EtOOCC₆H₅)) ve türevlerin IR ve ¹HNMR analizleri yapılmıştır.

3.5.2. Organilçinko klorür, 21a-g,ı'nın, diorganilçinko, 22a-c,e-g,ı'nun ve triorganillityum (veya bromomagnezyum) çinkat, 23a-c,e-ı'nın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile "Cu(I)" katalizli reaksiyonları

Azot atmosferi altında, alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balondan, gerekli organoçinko reaktifi (3 mmol) Bölüm 3.2.3.'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon, banyodan çıkarılarak elde edilen beyaz süspansiyona, CuCN (0,6 mmol; 0,0537 g; %20) ilave edilerek karıştırmaya 10-15 dakika daha devam edilmiştir. Toprak rengi veya kahverengi olan süspansiyona **8b** (1,5 mmol; 0,3825 g)'nin 4 ml. THF'deki çözeltisi, kannulayla azot atmosferinde ilave edilmiş ve kahverengi veya kayu kahverengi bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon, oda sıcaklığında 3 saat sürdürülmüş ve reaksiyon karışımının der. HCl ile hidrolizi ve ürünlerin türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması Bölüm 3.4.3.'de olduğu gibi yapılmıştır.

3.5.3. Fenilçinko-bakır reaktifi, 25a'nın ve difenilkloroçinko kuprat, 24a'nın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ile reaksiyonları

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balonda fenilçinko-bakır reaktifi, **25a** veya difenilkloroçinko kuprat, **24a**, Bölüm 3.2.3.'de anlatıldığı gibi hazırlandıktan sonra **8b** (1,5 mmol; 0,3825 g)'nin 4 ml. THF'deki

çözeltisi bir kannulayla azot atmosferinde aktarılmıştır (25a durumunda grimsi kahverengi, 24a durumunda ise kahverengi çözelti elde edilir). Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldıktan sonra der. HCl ilave edilmiş ve karıştırmaya 3-4 saat daha devam edilerek hirdoliz edilmiştir. Elde edilen kıvı kahverengi çözelti eter ile iyice yıkanarak organik safsızlıklar ayrılmıştır. Sulu faza, iç standart olarak n-bütölbenzen (0,64 mmol; 0,1 ml.) ve 20 ml. eter ilave edilerek der. NaOH ile bazikleştirilmiş ve 3x50 ml. eter ile ekstrakte edilmiştir. Toplanan eter fazları, birleştirilmiş ve eterin aşırısı döner buharlaştıricıda uzaklaştırılarak reaksiyon ürünleri karışımı deriştirilmiş ve gaz kromatografisi analazi yapılmıştır.

3.6. Fenilçinko-Bakır Reaktifi, 25a'nın, Difenilkloroçinko kuprat, 24a'n ve Fenilçinko Klorür, 14 veya 21'ün, Diorganilçinko, 22'nun ve Triorganillityum (veya bromomagnezyum) Çinkat, 23'in O-Metilhidroksilamin, 2a ile Katalizsiz ve "Cu(I)" Katalizli Reaksiyonları

3.6.1. Fenilçinko klorür, 21a-g,1'ün, diorganilçinko, 22a-c,e-g,1'in O-Metilhidroksilamin, 2a ile reaksiyonları

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balonda gerekli organoçinko reaktifi (3 mmol) Bölüm 3.2.3.'te anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak, oda sıcaklığında, O-metilhidroksilamin, 2a (1,5 mmol; 0.0705 g)'in 1 ml. THF'deki çözeltisi, bir şırıngayla damla damla ve karıştırarak ilave edilmiş ve elde edilen kahverengi veya koyu kahverengi çözelti, oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında 1-3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımının der. HCl ile hidrolizi ve ürünlerin benzamit türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması Bölüm 3.4.1.'de olduğu gibi yapılmıştır.

3.6.2. Fenilçinko klorür, 21a-g,ı'ün, diorganilçinko, 22a-c,e-g,ı'nun ve triorganillityum (veya bromomagnezyum) çinkat, 23a-c,e-ı'ın O-metilhidroksilamin, 2a ile “Cu(I)” katalizli reaksiyonları

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış, 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balonda gerekli organoçinko reaktifi (3 mmol) Bölüm 3.2.3.'te anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak oda sıcaklığında CuCN (0,6 mmol; 0,0537 g; %20) ilave edilmiştir. Toprak rengi veya kahverengiye dönen süspansiyona O-metilhidroksilamin, 2a (1,5 mmol; 0,0705 g)'in 1 ml. THF'deki çözeltisi bir şırıngayla karıştırarak ve damla damla katılmıştır. Elde edilen kahverengi veya koyu kahverengi çözelti, oda sıcaklığında ve azot atmosferinde 1-3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımının der. HCl ile hidrolizi ve ürünlerin, benzamit türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması, Bölüm 3.4.1.'de olduğu gibi yapılmıştır.

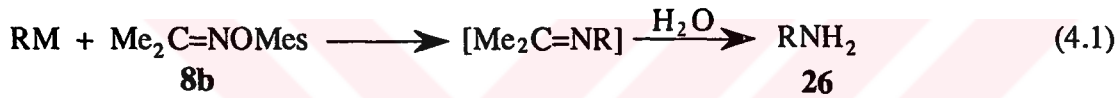
3.6.3. Fenilçinko-bakır reaktifi, 25a'nin ve difenilkloroçinko kuprat, 24a'ın O-metilhidrosilamin, 2a ile reaksiyonları

Azot atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumlarla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 50-100 ml.'lik iki ağızlı cam balonda gerekli reaktif (3 mmol) Bölüm 3.2.3.'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak oda sıcaklığında, O-metilhidroksilamin, 2a (1,5 mmol; 0,0705 g)'in 1 ml. THF'deki çözeltisi bir şırıngayla karıştırarak ve damla damla ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında ve azot atmosferinde 1-3 saat karıştırılmış ve der. HCl ilave edilerek Bölüm 3.4.1.'de olduğu gibi hidrolizlenmiş ve ürünler benzamit türevleri halinde ayrılıp saflaştırılmışlardır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Çalışmamızda, organoçinko reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilsülfonil)oksim, **8b**, ve O-metilhidrosilamin, **2a**, ile reaksiyonları $\text{—}\overset{|}{\text{C}}\text{—Zn} \longrightarrow \text{—}\overset{|}{\text{C}}\text{—NH}_2$ dönüşümü için sentetik yöntem(ler) geliştirmek için ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Bu amaçla aşağıdaki (i)-(iii) çalışmaları yürütülmüştür:

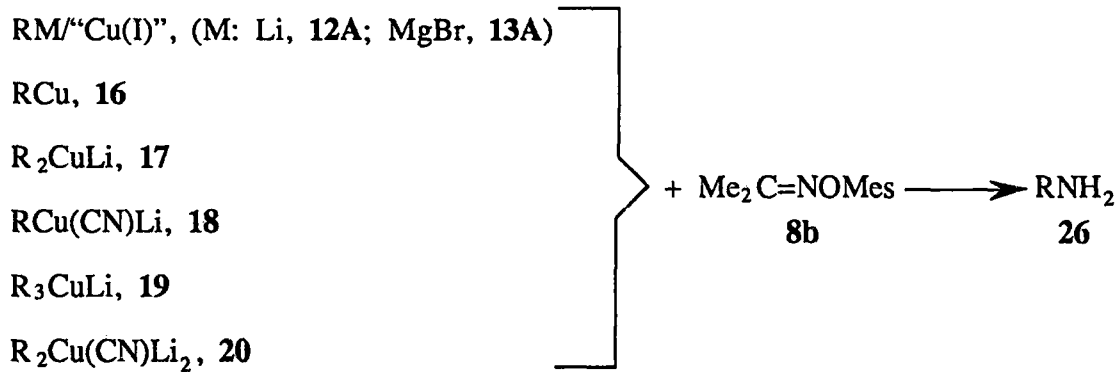
(i) Organoçinko reaktiflerinin -fonksiyonlu grup içerenler dışında- hazırlanması için kullanılan, organolityum, **12**, ve Grignard reaktifleri, **13**'nin, **8b** ile aminasyonu koşulları optimize edilmiştir. Grignard reaktiflerinin aminasyonu için geliştirilen yöntem (Erdik ve Ay 1989, 1995) yayınlanmış olduğu için bu konudaki çalışmalar sentetik reaksiyon koşullarının (katalizör türü, çözücü, süre ve hidroliz yöntemi) yeniden gözden geçirilmesi amacıyla yürütülmüştür (4.1).



M: Li, **12**; MgBr, **13**

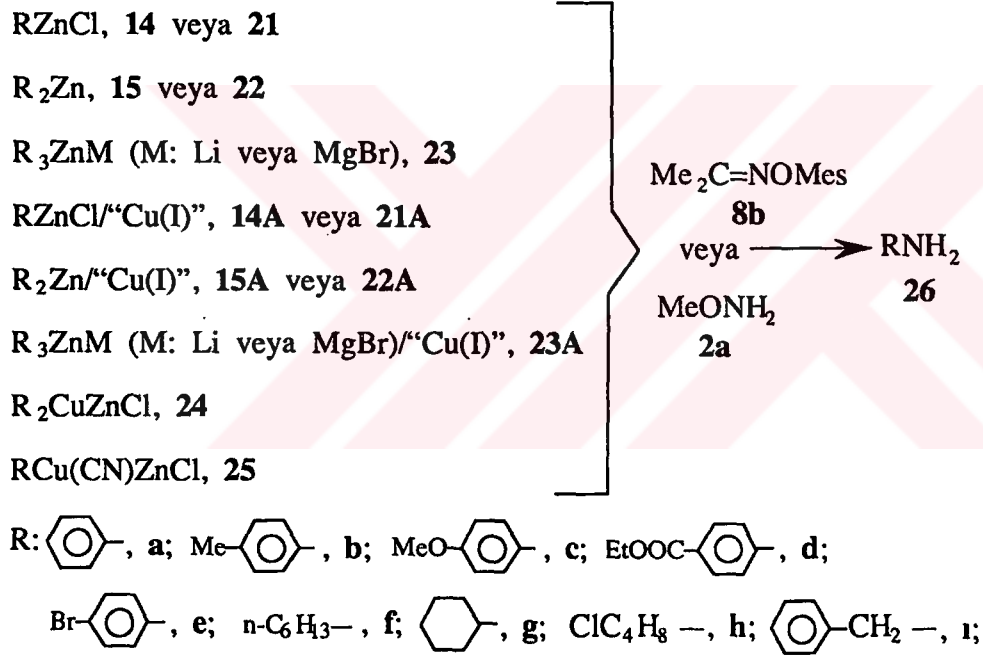
(ii) Organolityum ve Grignard reaktiflerinin, **8b** ile aminasyonunda aynı zamanda Cu(I) katalitik reaktifler, **12A**, **13A** ve organolityumdan türetilmiş stokiyometrik monoorganobakır, **16**, düşük ve yüksek mertebeden homo kupratlar, **17**, **19** ve siyanokupratlar **18**, **20** kullanılmıştır. Bu çalışmalar, özellikle uygun bir Cu(I) katalizörü seçilerek verimin optimize edilmesi üzerinde yoğunlaşmıştır (Şema 4.1).

Şema 4.1.



(iii) Organoçinko reaktifleri; organolityum, -magnezyum ve -bakır reaktiflerinin transmetallenmesi ve/veya özellikle fonksiyonlu grup içermeleri durumunda etkinleştirilmiş ve/veya etkin çinko kullanılarak organil halojenürlerin yükseltgen metallenmesi ile hazırlanmış ve aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b**, ve O-metilhidroksilamin, **2a**, ile aminasyon reaksiyonları, bir sentetik yöntem geliştirmek amacıyla çalışılmıştır. Sentetik metodolojinin kapsamını ve uygulanabilirliğini genişletmek amacıyla, sadece organoçinko reaktifleri değil, Cu(I) katalizli organoçinko reaktifleri ve organoçinko reaktiflerinden türetilmiş homo ve siyanokupratlar da kullanılmıştır (Şema 4.2). Organik grup olarak; alkil, sikloalkil, aril, FG-alkil, FG-aril ve benzil grupları kullanılmıştır.

Şema 4.2.



Çalışmamızda (i) ve (ii) için model reaksiyon olarak fenillityumun ve fenilmagnezyumbromür'ün, **8b** ile reaksiyonları ve (iii) için fenilçinko bileşiklerinin **8b** ve **2a** ile reaksiyonları seçilmiştir (4.2). Reaksiyon koşulları ve verimin optimizasyonuna yönelik araştırmalar, küçük ölçekli (0,75 mmol-1,5 mmol) reaksiyonlarda yapılmış, ürün verimi gaz kromatografisi ile bulunmuştur. Sentetik

verimin bulunması için ürün, kolon kromatografisi ile ayrılıp saflaştırılmış veya ürün, ayrılmadan benzamit türevine dönüştürülmüştür.



21a-25a

26a

12Aa-15Aa

M: Li, Mg, Zn

(i) ve (ii) sonuçları, (iii) sonuçları ile kıyaslanarak $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{Li}(\text{veya } -\text{C}-\text{MgBr}) \\ | \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{ZnCl} \\ | \end{array}$ transmetallenmesinin, fonksiyonlu grup içermeyen organoçinko bileşiklerinin aminasyonu için gerekli olup olmayacağı tartışılacaktır. Fonksiyonlu grup içeren organoçinko reaktiflerinin hazırlanması için transmetalleme kullanılamayacağından dolayı, bu tür reaktifler için $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{Li}(\text{veya } -\text{C}-\text{MgBr}) \\ | \end{array}$ bileşiklerinin hazırlanması gerekli olmayacaktır; çünkü $\text{FG}-\text{C}-\text{X}$ bileşiklerinden çıkacaktır. Bununla beraber organik yapıda $\begin{array}{c} \diagup \\ -\text{C}-\text{H} \\ \diagdown \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \diagup \\ -\text{C}-\text{NH}_2 \\ \diagdown \end{array}$ dönüşümü için, $\begin{array}{c} \diagup \\ -\text{C}-\text{Li} \\ \diagdown \end{array}$ ara bileşiğinin hazırlanması gereklidir. Bu nedenle çalışmamızda organoçinko reaktifleri, hem transmetalleme hem de yükseltgen metalleme ile hazırlanarak, ilk yöntemde çıkış maddeleri olan organolityum ve Grignard reaktiflerinin ve etkinliklerini arttıran organobakır reaktiflerinin de aminasyonu model reaksiyonlar üzerinde araştırılmıştır. Organoçinko reaktiflerinin etkinlikleri de organoçinko-bakır reaktiflerine dönüştürülerek artırılmıştır.

Çalışma sonuçları, aşağıda fenilmetallerin aminasyonu (Bölüm 4.1) ve organoçinko bileşiklerinin aminasyonu (Bölüm 4.2) için geliştirilen sentetik yöntem başlıkları altında verilmiştir.

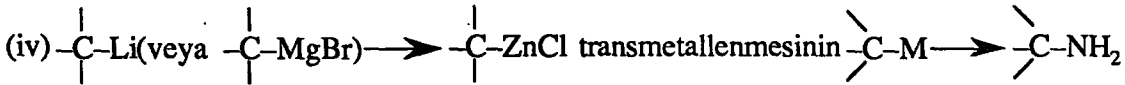
4.1. Fenilmetallerin Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b, ve O-Metilhidroksilamin, 2a, ile Aminasyonu

(i) Fenillityum ve bundan türeyen katalitik ve stokiyometrik fenilbakırların, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b, ile aminasyonu (Bölüm 4.1.1).

(ii) Fenilmagnezyum bromürün ve diğer Grignard reaktiflerinin, **8b**, ile aminasyonu (Bölüm 4.1.2).

(iii) Fenilçinko klorür ve diğer organoçinko reaktiflerinin ve katalitik ve stokiyometrik organoçinko-bakır reaktiflerinin **8b** ve **2a** ile aminasyonu (Bölüm 4.1.3).

sonuçları ayrı ayrı değerlendirilmiş ve

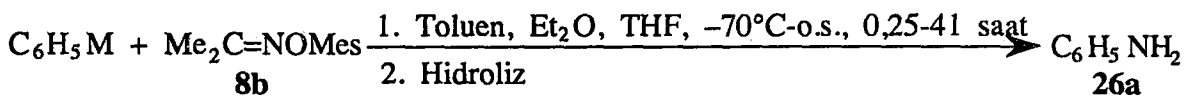


dönüşümü için gerekli ve/veya alternatif bir yol olduğu tartışılmıştır (Bölüm 4.1.4).

4.1.1. Fenillityum, 12a'un, fenillityum/"Cu(I)" katalizörü, 12Aa'nün, fenilbakır, 16a'ın ve fenillityumdan türeyen düşük ve yüksek dereceden homo kuprat, 17a, 19a'ların ve fenilsiyanolityum kuprat, 18a ve 20a'ların aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)-oksim, 8b ile reaksiyonları

Fenillityum, 12a'un, fenillityum/"Cu(I)" katalizörü, 12Aa'nün, fenilbakır, 16a'ın, difenillityum kuprat, 17a'nın, fenilsiyanolityum kuprat, 18a'ın, trifenildilityum kuprat, 19a'ın ve difenilsiyanolityum kuprat 20a'nın, **8b** ile küçük ve sentetik ölçekte yürütülen reaksiyonlarından (Şema 4.3) bulunan anilin, **26a**, verimleri, Çizelge 4.1, Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3'de verilmiştir.

Şema 4.3.



M: Li, Li/"Cu(I)", Cu, 1/2CuLi, Cu(CN)Li, 1/3CuLi₂, 1/2Cu(CN)Li₂

12a 12Aa 16a 17a 18a 19a 20a

Fenillityum, 12a'un aminasyonunda (Çizelge 4.1) elde edilen en yüksek verim, reaksiyona girenlerin oranı, 12a/8b = 1,5 olması durumunda, çözücü olarak tolueen veya Et₂O da ve oda sıcaklığında sırasıyla 2 veya 1 saatte % 20 dir.

Sentetik ölçekli reaksiyonlarda, çözücü olarak tolueen kullanıldığında, reaksiyon başlatılırken reaktif ilavesi, sırasında reaksiyon karışımının karıştırılamıyacak

Fenillityum, **12a**'u katalitik fenilbakır reaktifi **12Aa**'ne dönüştürmek için, % 2,5-100 mol CuI veya CuCN (ön katalizör) bulunan ortamda **8b** ile, oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur (Çizelge 4.2). Katalizör olarak CuCN başarılı sonuçlar vermiştir ve eterde en yüksek verim olarak % 46 gözlenmiştir; bununla beraber CuCN'ün % 50 mol oranında kullanılması gerektiği bulunmuştur. **8b** için N ile koordinasyona girerek N^{δ+} karakterini arttırması için MgCl₂ kullanılmış ve verimde yarıya yakın bir artış olduğu gözlenmiştir. MgCl₂, CuI ile beraber kullanıldığında ise, verim iki katına çıkmıştır. HMPA'nın ve TMEDA'nın magnezyum ve lityuma Et₂O veya THF yerine koordinasyonunun, karbanyonun gücünü arttırdığı bilinir (Negishi 1980). Bu nedenle **12Aa**'nın aminasyonunda, HMPA ve TMEDA ortak çözücü olarak kullanılmış, ancak etkili olmadıkları gözlenmiştir.

Çizelge 4.2. Fenillityum/"Cu(I)" katalizörü, **12Aa**'nın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b**, ile reaksiyonu

PhLi ^a /CuI veya CuCN + Me ₂ C=NOMes		1. Toluen, Et ₂ O, THF, 0-70°C 0,5-3 s.		2. Hidroliz		PhNH ₂ 26a	
12Aa		8b					
Deney No	Katalizör % mol	Çözücü ^b	Sıcaklık °C	Süre saat	Hidroliz ^c		Verim, %
					70-75°C de karıştırma süresi, saat	o.s.'da karıştırma süresi, saat	G.K. ^d Sentetik ^e
14	CuI, 2,5	Toluen ^f	o.s.	1	—	1,5	20
15	CuI, 2,5	Toluen	o.s.	0,5	2	1	12
16	CuI, 2,5	Toluen	70	1	1,75	1	24
17	CuI, 5	Toluen	0	1	2	1	10
18	CuI, 5	Toluen	2	1	2	1	14
19	CuI, 5	Toluen	o.s.	1	3	1	17
20	MgCl ₂ , 20	Et ₂ O	o.s.	1	—	15	28
21	MgCl ₂ , 20 ve CuI, 20	Et ₂ O	o.s.	2	—	15	39
22	CuI, 20	Et ₂ O ^h	o.s.	2	—	24	22
23	CuI, 20	Et ₂ O ⁱ	o.s.	2	—	24	18
24	CuI, 5 ^g	Et ₂ O	o.s.	1	2	1	16
25	CuCN, 5	THF	o.s.	1	—	18	2

Çizelge 4.2. (devam)

Deney No	Katalizör % mol	Çözücü ^b	Sıcaklık °C	Süre saat	Hidroliz ^c		Verim, %	
					70-75°C de karıştırma süresi, saat	o.s.'da karıştırma süresi, saat	GK. ^d	Sentetik ^e
26	CuCN, 7,5	THF	o.s.	1	—	1	3	
27	CuCN, 10	THF	o.s.	1	—	18	3	
28	CuCN, 7,5	Et ₂ O	o.s.	1	—	1	29	
29	CuCN, 50	Et ₂ O	o.s.	3	—	3	46	
30	CuCN, 50	Et ₂ O	o.s.	3	—	3		36
31	CuCN, 50 ve MgCl ₂ , 20	Et ₂ O	o.s.	3	—	3	38	
32	CuCN, 100	Et ₂ O	o.s.	3	—	3	25	

^a Reaksiyonlar, 1,5-15 mmol **8b** (**12a**/**8b** = 1,5), kullanılarak ve **8b** çözeltisine **12a** çözeltisi ilave edilerek yürütülmüştür.

^b **12a**'nın eterli çözeltisi kullanıldığından, reaksiyonlarda kullanılan çözücülerin yanında bir de **12a** çözeltisinden gelen bir miktar Et₂O bulunmaktadır.

^c Hidroliz, 6-12 M'lik HCl kullanılarak yapılmıştır. Bakınız Çizelge 4.1. dipnot b.

^d Gaz kromatografisi analizleri, SE-30 kolonda, 90°C sabit sıcaklıkta yapılmıştır.

^e Anilin ve diğer ürünler, silikajel-60 kolonda, petrol eteri:eter (5:4) kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılıp saflaştırılmışlardır.

^f **12a** çözeltisinden gelen Et₂O, azot ile sürüklenerek uzaklaştırılmış ve yerine toluen eklendikten sonra, **8b**'nin toluenli çözeltisi ilave edilerek, reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

^g Katalizör olarak, [CuI.(n-Bu₃P)]₄ kullanılmıştır.

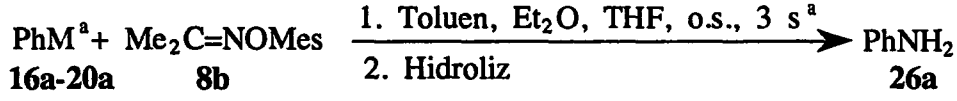
^h Ortak çözücü olarak, HMPA (Et₂O:HMPA = 19:1) kullanılmıştır.

ⁱ Ortak çözücü olarak TMEDA, (Et₂O:TMEDA = 40:1) kullanılmıştır.

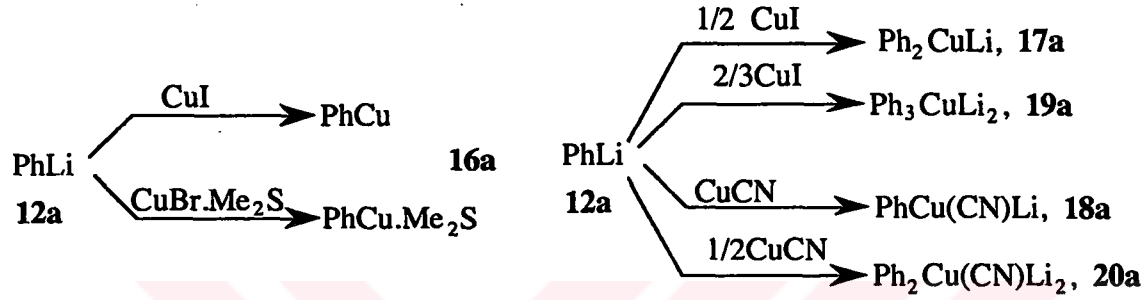
Fenillityum, **12a**, stokiyometrik bakır reaktifleri olan fenilbakır, **16a**, düşük ve yüksek mertebeden homo ve siyano kupratlara, **17a-20a** da dönüştürülerek **8b** ile aminasyonları denenmiştir. Anilin verimleri, Çizelge 4.3'de verilmiştir.

En iyi sonuç, % 76 (GK) ve % 60 (Sentetik) verimle PhCu(CN)Li, **18a**'nın aminasyonundan elde edilmiştir. Bunu % 56 (G.K.) verimle PhCu, **16a** takip etmektedir. Gillman kupratları **17a** ve **19a** sırasıyla % 34 ve % 15 (sentetik) verimde kalmıştır.

Çizelge 4.3. Fenilbakır, **16a**'ın, difenillityum kuprat, **17a**'ın, fenillityum-bakır reaktifi, **18a**'nın, trifenildityum kuprat, **19a**'ın ve difeniliyano-lityum kuprat, **20a**'ın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b** ile reaksiyonları



M: Cu veya Cu.Me₂S, **16a** 1/2CuLi, **17a** Cu(CN)Li, **18a** 1/3CuLi₂, **19a** 1/2Cu(CN)Li₂, **20a**



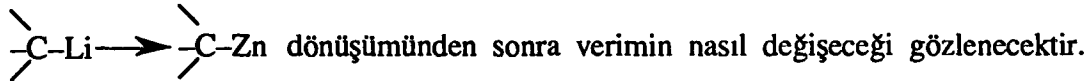
Reaksiyon No	PhM	Çözücü	Hidroliz ^b (o.s.'da karıştırma süresi, saat)	Verim, %	
				G.K. ^c	Sentetik ^d
33	16a ^e	Et ₂ O	22	56	
34	16a ^f	Et ₂ O	24	44	
35	17a ^g	Et ₂ O	24	28	
36	17a ^h	Et ₂ O	24	43	
37	17a ^h	Et ₂ O	24	43	
38	17a ⁱ	Toluen ^j	15		34
39	17a ^k	Toluen ^j	18		25
40	19a ^l	Et ₂ O	24	39	
41	19a ^m	Toluen ^j	15		25
42	19a ⁿ	Toluen ^j	18		15
43	18a ^o	THF	20	76	
44	18a ^p	THF	20	70	
45	18a ^r	THF	17		60 ^s
46	20a ^s	THF	24	35	

^a Reaksiyonlar, 1,5-15 mmol **8b** (**16a-20a**/**8b** = 2 Deney No 6, 7, 9 ve 10 için bu oran 1,5), kullanılarak yürütülmüştür. Reaksiyonda **8b**, **16a-20a**'ya katılmış ve karışım o.s.'da 3 saat (Deney no. 7, 1,25 saat) karıştırılmıştır.

Çizelge 4.3. (devam)

- ^b Hidroliz der. HCl kullanılarak yapılmıştır. HCl fazı ve organik faz ayrılmış; HCl fazı Et₂O ile yıkanıp organik safsızlıklar uzaklaştırıldıktan sonra der. NaOH ile bazikleştirilmiş ve Et₂O ile ekstrakte edilmiştir.
- ^c Gaz kromatografisi analizleri, SE-30 kolonda, 90°C'de yapılmıştır.
- ^d Anilin ve diğer ürünler, silikajel kolonda, petrol eteri:Et₂O (5:4) kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılıp saflaştırılmıştır.
- ^e PhCu, 16a, 0°C'de hazırlanmıştır. Reaksiyonda, 8b, 16a'ya katılmış ve karışım, o.s.'na getirilerek karıştırılmıştır.
- ^f PhCu.Me₂S, 0°C'de hazırlanmıştır. Reaksiyon, dipnot e'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ^g Ph₂CuLi, -70°C'de hazırlanmıştır. Reaksiyonda, 8b, 17a'ya katılmış ve karışım, o.s.'na getirilerek karıştırılmıştır.
- ^h Ph₂CuLi, 0°C'de hazırlanmıştır. Reaksiyon dipnot e'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ⁱ Ph₂CuLi 0°C'de hazırlanmıştır. Reaksiyon Dipnot e'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ^j PhLi'den gelen Et₂O, azot ile sürüklenerek uzaklaştırıldıktan sonra yerine toluen katılmıştır.
- ^k Ph₂CuLi, -70°C'de hazırlanmıştır. Reaksiyon dipnot g'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ^l Ph₃CuLi₂, 0°C'de hazırlanmıştır. Reaksiyon, dipnot e'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ^m Ph₃CuLi₂, 0°C'de hazırlanmıştır Reaksiyon dipnot e'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ⁿ Ph₃CuLi₂, -70°C'de hazırlanmıştır Reaksiyon dipnot g'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ^o PhCu(CN)Li, -70°C'de hazırlanmıştır Reaksiyon dipnot g'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ^p PhCu(CN)Li, 0°C'de hazırlanmıştır Reaksiyon dipnot e'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ^r PhCu(CN)Li, -15°C'de hazırlanmıştır Reaksiyon dipnot e'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ^s Ph₂Cu(CN)Li, 0°C'de hazırlanmıştır Reaksiyon dipnot e'de olduğu gibi yürütülmüştür.
- ^ş Anilin, hidrolizden sonra damıtılarak ayrılmıştır.

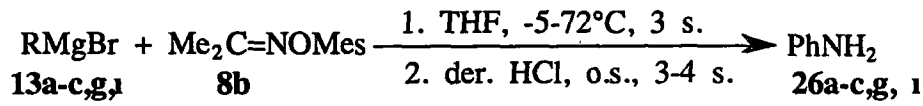
PhLi, 12a ve PhLi/CuI, 12Aa'dan aynı aminasyon verimi elde edilmiş (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2) ve "CuI" katalizinin yararsız olduğu; ancak MgCl₂ kataliziyle beraber kullanıldığında daha uygun hale geldiği gözlenmiştir. Buna göre % 56 (G.K.) aminasyon verimi veren PhCu, 16a'nın (Çizelge 4.3), katalitik yöntemle göre daha üstün olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber, PhLi, % 50 CuCN'nin aminasyon verimi % 46 (G.K.) olduğu (Çizelge 4.2) gözönünde tutulursa PhCu(CN)Li, 18a'nın % 60 (sentetik) verimle aminasyonu (Çizelge 4.3) dikkat çekici ve yararlı bir yöntemdir. Ancak yöntem diğer organil gruplarıyla denenmemiştir. Çünkü bu çalışmanın asıl amacı organoçinko aminasyonudur ve



4.1.2. Fenilmagnezyum bromür, 13a ve diğer organilmagnezyum bromürlerin, 13b,c,g,ı, 8b ile reaksiyonları

Organilmagnezyum halojenürler 13a-c,g,ı'nın 8b ile küçük ve sentetik ölçekte yürütülen reaksiyonlarında (Şema 4.4) bulunan amin, 26a-c,g,ı, verimleri, Çizelge 4.4'de verilmiştir.

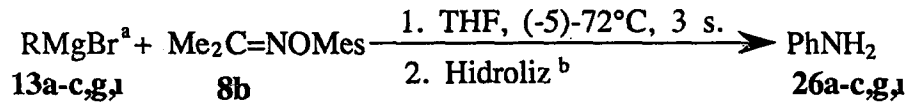
Şema 4.4.



R: C₆H₅, p-CH₃C₆H₄, p-CH₃OC₆H₄, siklo-C₆H₁₁, C₆H₅CH₂

a **b** **c** **g** **ı**

Çizelge 4.4. Organilmagnezyum bromürlerin, **13a-c, g, ı**'in aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonyl)oksim, **8b** ile reaksiyonları



Deney No	R	Katalizör, % mol	Sıcaklık, °C	Süre, saat	Verim ^c , %
47	C ₆ H ₅ , a	—	72	3	59 ^d
48	p-CH ₃ C ₆ H ₄ , b	—	72	3	60
49	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ , c	—	72	3	65
50	siklo-C ₆ H ₁₁ , g	—	-5, o.s.	1,2	38
51	C ₆ H ₅ CH ₂ , ı	—	-5	3	22
52	C ₆ H ₅ CH ₂ , ı	CuCN, 20	-5	3	25

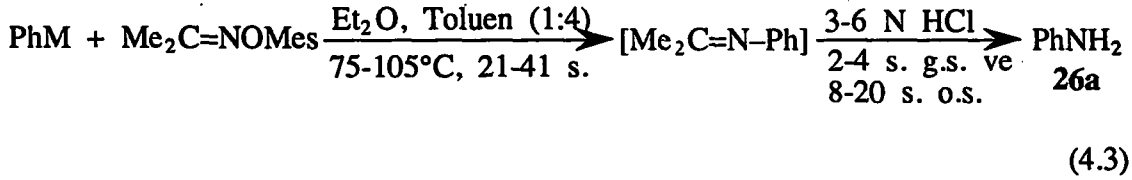
^a Reaksiyonlar, 3 mmol **8b** (**13a-c,h,ı**/**8b** = 2) kullanılarak yürütülmüştür. Reaksiyonda, **8b** **13a-c,h,ı**'ya katılmıştır.

^b Hidroliz der. HCl kullanılarak ve o.s.'nda 3-4 saat karıştırılarak yapılmıştır. Asidik hidroliz sonunda karışım, Et₂O ile yıkanarak organik safsızlıklar uzaklaştırılmış ve sulu faz der. NaOH ile baikleştirilerek 3x50 ml Et₂O ile ekstrakte edilmiştir.

^c Hidrolizden sonra ürün, benzamit türevine dönüştürülerek ayrılıp saflaştırılmıştır.

Bu reaksiyonlar, daha önce grubumuzda doktora tezinde (Ay 1989) çalışılarak yayınlanmıştır (Erdik ve Ay 1989) ve fenilmagnezyum bromürün CuI katalizli model reaksiyonu araştırılarak geliştirilen yöntem, aril ve sikloalkil Grignard reaktiflerinin **8b** ile aminasyonu için kabul edilen bir yöntemdir (4.5) (Erdik ve Ay 1995). Bununla beraber reaksiyon ve hidroliz koşullarının daha ılımlı olması istenir. Örneğin, fenilmagnezyum bromür, **13a**/10 mol CuI, **8b** ile (**13a**/**8b** = 1,6), Et₂O:toluen (1:4) 90°C'de 11 saat ve 105°C'de 10 saat olmak üzere toplam

21 saatlik reaksiyon sonunda % 59 anilin verir. p-Tolilmagnezyum bromürün aynı verimle aminasyonu için ortama % 7 MgCl₂ katkısı da gereklidir. Hidroliz ise, 3-6 N HCl ile 2-4 saat ısıtma ve 8-20 saat o.s.'nda karıştırma şeklindedir. Bu nedenle fenillityumun ve ondan türeyen katalitik ve stokiyometrik fenilbakırların aminasyon koşulları gözönüne alınarak, fenilmagnezyum bromür'ün aminasyonu tekrar gözden geçirilmiştir.



M	Süre, s	Verim, %
MgBr, 13a	41	58
MgBr/% 10 CuI, 13Aa	21	59

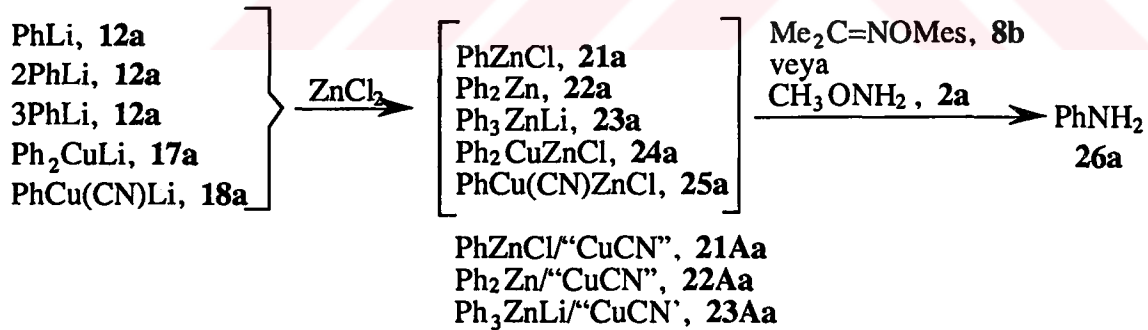
Grignard reaktiflerinin ancak bir kısmı hidrokarbon çözücünde kısmen çözünür. Çözünemeleri için fazla miktarda hidrokarbonla beraber bir miktar THF kullanılması gerekir (Wakefield 1995). Bu nedenle çözücü olarak Et₂O:toluen karışımı kullanılmasının yararlı olmadığı düşünülmüş ve çalışmamızda hem Grignard reaktifinin hazırlanmasında hem de reaksiyonunda çözücü olarak sadece THF kullanılmış ve **8b** ile aminasyon reaksiyonunun önerilen yöntemle göre daha kısa bir sürede daha yüksek verimle tamamlandığı gözlenmiştir (Çizelge 4.4). Örneğin, daha önce önerilen yöntemde p-tolilmagnezyum bromür, **13b** ve p-anisilmagnezyum bromür, **13c**'ün **8b** ile aminasyonları, sırasıyla 43 saatte % 36 ve 15 saatte %30 (MgCl₂ katalizi ile sırasıyla 23 saatte % 56 ve 13 saatte % 38) dur. Oysa bizim önerdiğimiz yöntemde **13b** ve **13c**'nin katalizsiz aminasyonları, 3 saatte sırasıyla % 60 ve % 65 verim vermiştir (Çizelge 4.4). **13a** ile 40 saatte edilde edilen verim 3 saatte elde edilmiştir. Ancak siklo-hekzimmagnezyum bromür, **13g**'ün aminasyonunda, -10°C'de karıştırma süresi yarıya indirildiğinde verimin düştüğü gözlenmiştir.

Hidroliz, 3-6 N HCl yerine der. HCl kullanılarak geri soğutma sıcaklığında ve oda sıcaklığında olmak üzere, toplam 24 saat yerinc 3-4 saatte ve oda sıcaklığında yapılmıştır.

4.1.3. Fenilçinkoklorür, 21a, fenilçinkoklorür/"Cu(I)", 21Aa, difenilçinko, 22a, difenilçinko/"Cu(I)", 22Aa, trifenillityum (veya bromomagnezyum) çinkat, 23a, trifenillityum (veya bromomagnezyum) çinkat, 23Aa, fenilçinko-bakır reaktifi 25a, difenilkloroçinko kuprat, 24a'nın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ve O-metilhidroksilamin, 2a ile reaksiyonları

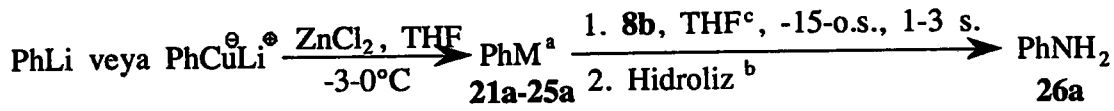
Ön denemeler, fenillityum ve -bakır türevlerinin transmetallenmesiyle elde edilen mono- ve difenilçinko bileşiklerinin ve katalitik ve stokiyometrik -bakır türevlerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ve O-metilhidroksilamin 2a ile aminasyonu koşullarının belirlenmesi üzerinde yoğunlaştırılmıştır (Şema 4.5). 2a ile aminasyonu yüksek verimle sağlayacak reaksiyon koşulları belirlenmiş, fakat 8b ile aminasyon ise orta-yüksek verimle yürümüşür.

Şema 4.5.



Fenillityumdan çıkarak $\text{PhLi}^{\oplus} \longrightarrow \text{PhZnCl}^{\oplus} \longrightarrow$ ve $\text{PhLi}^{\oplus} \longrightarrow \text{PhCu}^{\oplus}\text{Li}^{\oplus} \longrightarrow$ $\text{PhCu}^{\oplus}\text{ZnCl}^{\oplus}$ transmetallenmesiyle hazırlanan fenilçinko ve fenilbakır-çinko bileşiklerinin 8b ile ve 2a ile transmetallenmesi sonuçları, sırasıyla Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.5. Fenillityum ve lityum kupratlarının transmetallenmesiyle elde edilen fenilçinko ve fenilçinko kupratların aseton O-(2,4,6-trimetilfenil-sülfonil)oksim, **8b** ile aminasyonu



M: ZnCl, 1/2Zn, 1/3ZnLi, 1/2CuZnCl, Cu(CN)ZnCl

21a 22a 23a 24a 25a

Deney No	PhM	Katalizör % mol	PhM: 8b	Sıcaklık, °C	Süre, saat	Verim, %	
						G.K. ^d	Sentetik ^e
53	21a	—	1,5	o.s.	3	0	
54	21a	CuCN, 10	1,5	o.s.	3		25
55	21a	CuCN, 20	1,5	o.s.	3	58	
56	21a	CuCN, 20	1	o.s.	3	10	
57	21a	CuCN, 20	2	o.s.	3		40
58	21a	CuCN, 100	1,5	o.s.	3	12	
59	21a	CuCN, 20	4	o.s.	3	48	
60	21a	CuCN, 20 ve MgCl ₂ , 20	2	o.s.	3		43
61	21a	CuCN, 20	1,5	o.s.	3	32 ^f	
62	22a	—	1,5	o.s.	3	0	
63	22a	CuCN, 20	1	o.s.	3	31	
64	22a	CuCN, 20	1,5	o.s.	3	44	
65	22a	CuCN, 20	2	o.s.	3	51	
66	22a	CuCN, 20	3	o.s.	3	59	
67	23a	—	1,5	o.s.	3	0	
68	23a	CuCN, 20	1,5	o.s.	3	70	
69	23a	CuCN, 5	2	o.s.	3	57	
70	23a	CuCN, 10	2	o.s.	3	52	
71	23a	CuCN, 20	2	o.s.	3	76	
72	23a	CuCN, 20	2	o.s.	3		76
73	23a	CuCN, 20 ve MgCl ₂ , 20	2	o.s.	3	79	
74	23a	CuCN, 20 ve MgCl ₂ , 20	2	o.s.	3		70

Çizelge 4.5. (devam)

Deney No	PhM	Katalizör % mol	PhM: 8b	Sıcaklık, °C	Süre, saat	Verim, %	
						G.K. ^d	Sentetik ^e
75	24a	—	2	-15, o.s.	1,2	49	
76	25a	—	2	o.s.	1	38	
77	25a	—	4	o.s.	1	23	
78	25a	—	2	o.s.	3	56	
79	25a	—	2,25	-3	1	57	
80	25a	—	2	-15, o.s.	1,2	53	
81	25a	—	2	o.s.	1,3	37,27 ^g	

^a Reaksiyonlar, 1,5-3 mmol 8b kullanılarak yürütülmüştür. Reaksiyonda 21a-25a, -3-0°C'de fenillityum, 12a'un eterli çözeltisi ve ZnCl₂'nin THF'li çözeltisinden veya 12a/eter, ZnCl₂/THF ve Cu(I) tuzundan hazırlanmış ve buna 8b'nin THF'li çözeltisi katılmıştır.

^b Hidroliz der. HCl kullanılarak ve karışım o.s.'nda 3-4 saat karıştırılarak yapılmıştır. Asidik hidroliz sonunda karışım, Et₂O ile yıkanarak organik safsızlıklar uzaklaştırılmış ve sulu faz, der NaOH ile bazikleştirilerek 3x50 ml Et₂O ile ekstrakte edilmiştir.

^c 21a-25a'nın hazırlanmasında 12a'nın eterli çözeltisi kullanıldığından, reaksiyonlarda, THF'nin yanında bir miktar Et₂O da bulunur.

^d Gaz kromatografisi analizleri, SE-30 kolonda, 90°C sabit sıcaklıkdayapılmıştır.

^e Anilin, silikajel kolonda, petrol eteri:Et₂O (5:4) kullanılarak kolon kromatografisi ile (Deney no 2) veya hidrolizden sonra benzamit türevine dönüştürülerek (Deney no 5, 8, 20, 22) ayrılıp saflaştırılmıştır.

^f Ortak çözücü olarak HMPA (THF:HMPA = 3,7:1) kullanılmıştır.

^g Ortak çözücü olarak HMPA (THF:HMPA = 20:1) kullanılmıştır.

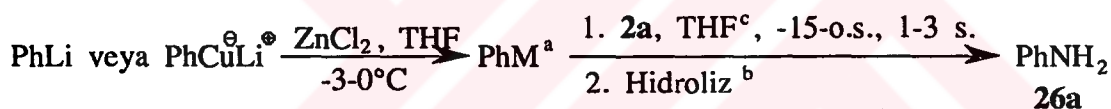
Çizelge 4.5'de görüldüğü gibi fenilçinko reaktifleri 21a-23a'nın 8b ile aminasyonları başarısız olmuştur; ancak "CuCN" kataliziyle orta-iyi verimler elde edilmiştir. En yüksek verim (% 70 (sentetik)) oda sıcaklığında ve 3 saatte, Ph₃ZnLi/"% 20 mol CuCN", 23Aa ile elde edilmiştir. PhZnCl/"%20 CuCN", 21Aa, Ph₂Zn/"% 20 CuCN, 22Aa ve PhCu(CN)ZnCl, 25a aynı derecede iyi aminasyon verimin vermişlerdir. Ph₂CuZnCl, 24a, ise en düşük aminasyon verimini vermiştir. Buna göre, organoçinkolar, 21a-23a'nın 8b ile iyi verimle aminasyon verdikleri gözönünde tutulduğunda organoçinko kupratlar, 24a 25a'nın yararlı olmadıkları gözlenmiştir. Fenilçinko ve fenilçinko-bakır reaktifleri arasında en

iyi aminasyon veriminin, **23Aa**'nın reaksiyonundan elde edilmesi dikkat çekicidir; çünkü yer değiştirme reaksiyonlarında **25a**'nın etkinliğinin en fazla olduğu bilinir.

MgCl₂'nin aminasyon reaktifinde N^{δ+} yükünü koordinasyonla attıracağı düşünüldüğünden, **21Aa** ve **23Aa**'nın aminasyonlarında MgCl₂ katalizi denenmiş ve aminasyon veriminde bir artış olmadığı gözlenmiştir. Buna göre MgCl₂'den beklenen etkinin, reaktif durumundaki "Zn" tarafından yapıldığı sonucuna varılmıştır.

Ortak çözücü olarak HMPA kullanılarak organoçinko reaktifinin karbanyon gücünün arttırılması düşünülmüş; ancak organoçinko reaktiflerinin **8b** ile aminasyonu reaksiyonlarında HMPA'nın etkili olmadığı gözlenmiştir.

Çizelge 4.6. Fenillityumun ve lityum kupratlarının transmetallenmesiyle elde edilen fenilçinko ve fenilçinko kupratlarının O-metilhidroksilamin, **2a** ile aminasyonu



M: ZnCl, 1/2Zn, 1/3ZnLi, 1/2CuZnCl, Cu(CN)ZnCl

	21a	22a	23a	24a	25a	
Deney						Verim, %
No	PhM	Katalizör % mol	Sıcaklık, °C	Süre, saat	G.K. ^d	Sentetik
82	21a	—	o.s.	2	0	
83	21a	—	-15	2	0	
84	21a	CuCN, 20	o.s.	2,3	7,4	
85	21a^e	CuCN, 20	o.s.	2,3	3,1	
86	22a	CuCN, 20	o.s.	2,3	58,82	
87	23a	—	o.s.	2	33	
88	23a	CuCN, 20	o.s.	2,3	92,100	
89	23a	CuCN, 20	o.s.	3		95 ^f
90	24a	—	o.s.	1,2	41,82	

Çizelge 4.6. (devam)

Deney No	PhM	Katalizör % mol	Sıcaklık, °C	Süre, saat	Verim, %	
					G.K. ^d	Sentetik
91	24a	—	o.s.	3		50 ^g
92	25a	—	o.s.	1,2	22,40	
93	25a	—	o.s.	3		38 ^g

^a Reaksiyonlar, 0,75-3 mmol **2a** (**21a-25a/2a** = 2) ile yürütülmüştür. **21a-25a**, **12a**'nın eterli çözeltisi ve ZnCl₂'nin THF'li çözeltisinden veya **12a**/eter, ZnCl₂/THF ve Cu(I) tuzundan -3-0°C'de hazırlanmış ve reaksiyon karışımı o.s.'na getirilerek **2a** katılmıştır.

^b Hidroliz doymuş NH₄Cl/NH₃ çözeltisiyle yapılmıştır.

^c **21a-25a**'nın hazırlanmasında **12a**'nın eterli çözeltisi kullanıldığından, reaksiyonlarda, kullanılan çözücünün yanında, **12a** çözeltisinden gelen bir miktar Et₂O da bulunmaktadır.

^d Gaz kromatografisi analizleri, SE-30 kolonda, 90°C sabit sıcaklıkta yapılmıştır.

^e **21a:2a** = 4.

^f Hidroliz, 12M HCl ile yapılarak anilin, hidroklorür tuzuna dönüştürülerek ayrılmış ve HCl fazı eter ile yıkanıp organik safsızlıklar ayrıldıktan sonra, der. NaOH ile bazikleştirilmiş ve anilin eter fazına çekilmiştir.

^g Anilin, hidrolizden sonra, benzoit türevine dönüştürülerek ayrılıp saflaştırılmıştır.

Çizelge 4.6'da görüldüğü gibi, PhZnCl, **21a**'nın, O-metilhidroksilamin, **2a** ile aminasyonunda sonuç vermediği, "% 20 mol CuCN" kataliziyle ise çok düşük verim verdiği ve **21a/2a** = 4 alınmasının bile olumlu sonuç vermediği gözlenmiştir. Ph₃ZnLi, **23a**, ise **2a** ile orta verim verirken, "% 20 mol CuCN" kataliziyle kantitatif verim vermiştir. Ph₂CuZnCl, **24a**'ün **2a** ile aminasyonu, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b** ile aminasyonun aksine yüksek verimle (% 82) sonuçlanmıştır. PhCu(CN)ZnCl, **25a**'nın **2a** ile aminasyonu ise orta verimde kalmıştır.

Bölüm 4.1.1'de belirtildiği gibi, **8b**, N'una koordinasyonu ile N^{δ+} karakterini arttıracak düşüncesiyle, **8b**, fenilmagnezyum bromür, **13a**'ün transmetallenmesiyle elde edilen fenilçinko bileşiklerinin ve katalitik -bakır türevlerinin aminasyonunda tekrar denenmiştir (Şema 4.6). Fenillityum **12a** ve -bakır türevlerinin transmetallenmesiyle elde edilen fenilçinko, **21a-23a** ve fenilçinko -bakır reaktifleri **24a**, **25a**'nin **8b** ile aminasyonlarında **21a-23a**'nın katalitik -bakır türevlerinin iyi aminasyon verimi sağlamaları nedeniyle, **13a**'nın -bakır türevlerinin transmetallenmesiyle elde edilen **24a** ve **25a**'nın **8b** ile aminasyonlarının

Şema 4.6.

Çizelge 4.7. Organilmagnezyum bromürlerin transmetallenmesiyle ve yükseltgen metallemeyle elde edilen organilçinkoların aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b**, ile aminasyonu

M: ZnCl , $1/2\text{Zn}$, $1/3\text{ZnLi}$

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

a **b** **c** **e** **f** **g** **i**

$$\text{RBr} + \text{Zn}^* \text{ (veya Zn)} \xrightarrow{\text{THF, g.s., 3 s.}} \text{RZnBr}^a \xrightarrow[2. \text{ Hidroliz }^b]{1. \text{ Me}_2\text{C=NOMes, THF, } \frac{\%}{20} \text{ CuCN} \cdot 2\text{LiCl, o.s. 3 s.}} \text{RNH}_2$$

26d, 1

Zn*: aktif çinko

Zn: Br(CH₂)Br ile aktifleştirilmiş çinko

R: EtOOC C_6H_4 , $C_6H_5CH_2$

d l

Çizelge 4.7. (devam)

Deney No	RM	Verim, %	
		G.K. ^c	Sentetik ^d
94	21a	65	
95	21b		49
96	21c		54
97	14d ^e		51
98	21e		33
99	21f		0
100	21g		12
101	21i		20
102	14i ^f		20
103	22a	68	
104	22b		45
105	22c		51
106	22e		42
107	22g		10
108	22i		56
109	23a	85	
110	23b		55
111	23c		61
112	23e		25
113	23f		0
114	23g		42
115	23i		62

^a Reaksiyonlar, 1,5-3 mmol **8b** (RM/**8b** = 2) kullanılarak yürütülmüştür. Reaksiyonda, organilçinko bileşiği, organilmagnezyum bromürün THF'li çözeltisi ve ZnCl₂'nin THF'li çözeltisinden (-3)-0°C'de hazırlanmış ve karışım oda sıcaklığına getirilerek **8b** ilave edilmiştir.

^b Hidroliz, der. HCl kullanılarak ve karışım o.s.'nda 3-4 saat karıştırılarak yapılmıştır. Asidik hidroliz sonunda, karışım eter ile yıkanarak organik safsızlıklar ayrılmış ve sulu faz der. NaOH ile bazikleştirilerek 3x50 ml eter ile ekstrakte edilmiştir.

^c Gaz kromatografisi analizleri, SE-30 kolonda, 90°C sabit sıcaklıkta yapılmıştır.

^d Amin, hidrolizden sonra, benzamit türevine dönüştürülerek ayrılıp saflaştırılmıştır.

^e Aktif çinko ve etil 4-bromobenzoattan yükseltgen metalleme ile hazırlanmıştır

^f 1,2-dibrometan ile aktifleştirilmiş çinko tozu ve benzil bromürden yükseltgen metallemeyle hazırlanmıştır.

Fenilmagnezyum bromür, **13a**'ün transmetallenmesiyle elde edilen fenilçinko bileşikleri, **21a-23a**'nın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b**, ile aminasyonu verimleri, fenillityum, **12a**'un transmetallenmesiyle elde edilen aynı bileşiklerin, **8b** ile aminasyonu verimleri (Çizelge 4.5) ile karşılaştırıldığında **13a**'dan elde edilen **21a-23a** bileşiklerinin daha etkili oldukları gözlenmiş ve katalitik miktarda etkili olmayan MgX_2 'nin, stokiyometrik miktarda olduğunda, aminasyon reaktifinde >C=N- bağında N'un elektrofilik gücünü arttırarak daha yüksek verim elde edilmesini sağladığı düşünülmüştür.

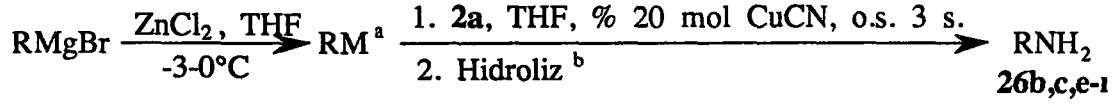
21a-c,g-23a-c,g bileşiklerinin aminasyonunda **23a-c,g** en yüksek aminasyonun verimini verirken, **21e-23e** durumunda, **22e** en yüksek aminasyon verimini vermiştir; **21f** ve **23f** ise **8b** ile aminasyon reaksiyonu vermemiştir.

Organomagnezyum bileşikleri, fonksiyonlu grubu tolere edemediğinden 4-etoksikarbonilfenilmagnezyum bromür yükseltgen metallemeyle hazırlanmış ve **8b** ile iyi derecede aminasyon verimi vermiştir. Organilçinko bileşiğinin, hazırlanma yönteminin, aminasyon reaksiyonunda etkili olup olmadığını kontrol etmek için benzilçinkobromür, **14i**, yükseltgen metallemeyle de hazırlanmış ve **8b** ile aminasyonundan, **21i** ile aynı aminasyon verimi elde edilmiştir.

Organilmagnezyum bromürler, **13b,c,e-i**'in transmetlanmasıyla elde edilen organoçinkolar, **22b,c,e-g,i-23b,e-i**'in, O-metilhidroksilamin, **2a** ile verdikleri aminasyon reaksiyonu sonuçları Çizelge 4.8'de verilmiştir.

Fenillityum, **12a**'un transmetallenmesiyle elde edilen Ph_2Zn , **22a**, ve Ph_3ZnLi , **23a**'nın % 20 mol CuCN kataliziyle yüksek verim vermeleri nedeniyle, bunların fenilmagnezyum bromür, **13a**'dan çıkılarak hazırlanmasına gerek duyulmamıştır. Ayrıca, **12a**'nın transmetallenmesiyle elde edilen $PhZnCl$, **21a**'nin **2a** ile % 20 mol CuCN katalizli aminasyonundan bile çok düşük verim elde edildiğinden diğer organil gruplarının $RZnCl$, **21**, bileşiği hazırlanmamıştır. Ph_2Zn / % 20 mol CuCN, **22Aa** ve Ph_3ZnLi / % 20 mol CuCN, **23a**'nın **2a** ile yüksek verim vermesi nedeniyle, diğer organil grupların organilçinko-bakır reaktiflerinin hazırlanmasına gerek duyulmamıştır.

Çizelge 4.8. Organilmagnezyum bromürlerin transmetallenmesiyle elde edilen organilçinkoların O-metilhidroksilamin, **2a**, ile aminasyonu



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

21 22 23

R: p-CH₃C₆H₄, p-CH₃OC₆H₄, p-BrC₆H₄, n-C₆H₁₃, siklo-C₆H₁₁, ClC₄H₈, C₆H₅CH₂

b c e f g h i

Deney		
No	RM	Verim ^c , %
116	22b	65
117	22c	65
118	22e	40
119	22f	35
120	22g	28
121	22i	50
122	23b	70
123	23c	58
124	23e	50
125	23f	50
126	23g	38
127	23h	0
128	23i	61

^a Reaksiyonlar, 2-3 mmol **2a** (RM/2a = 2) kullanılarak yürütülmüştür. Reaksiyonda, organilçinko bileşiği, organilmagnezyum bromürün THF'li çözeltisi ve ZnCl₂'nin THF'li çözeltisinden (-3)-0°C'de hazırlanmış ve karışım oda sıcaklığına getirilerek **2a** katılmıştır.

^b Hidroliz, der. HCl kullanılarak ve karışım o.s.'nda 3-4 saat karıştırılarak yapılmıştır. Asidik hidroliz sonunda, karışım eter ile yıkanarak organik safsızlıklar ayrılmış ve sulu faz der. NaOH ile bazikleştirilerek 3x50 ml eter ile ekstrakte edilmiştir.

^c Amin, hidrolizden sonra, benzamit türevine dönüştürülerek ayrılıp saflaştırılmıştır.

Çizelge 4.8’de de görüldüğü gibi triorganilbromomagnezyum çinkatlar, **23b,e-g,ı**, diorganilçinko bileşikleri, **22b,e-g,ı**’nden daha yüksek verim vermiştir. Diğerlerinden farklı olarak **22c**, **23c**’den biraz daha yüksek verim vermiştir. **23h** ise sonuç vermemiştir. Elde edilmesi beklenen 4-klorobütilamin, halka kapanması reaksiyonu verebilen bir bileşiktir (Bird vd. 1972). **23h**’nin **2a** ile reaksiyonu sonunda, yapılan ince tabaka analizinde, 4-klorobütilaminin halka kapanması reaksiyonuna uğradığı ve sonuçta pirolidin elde edildiği gözlenmiştir.

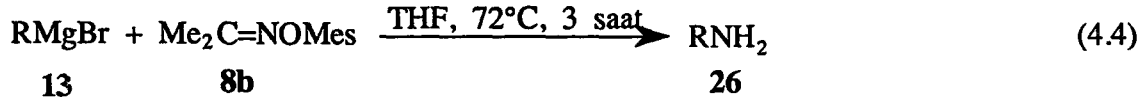
4.1.4. Fenillityum, 12a, fenilmagnezyum bromür, 13a, fenilçinko klorür, 21a ve katalitik ve stokiyometrik mono ve diorganobakır türevlerinin; aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ve O-metilhidroksilamin, 2a, ile aminasyonu için geliştirilen sentetik yöntem

Fenillityum, **12a** ve katalitik bakır, **12Aa**, mono ve difenil bakır türevleri, **16a-20a**’nin (Şema 4.1), aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b** ile aminasyonunda en iyi verim, PhCu(CN)Li , **18a**, ile çözücü olarak THF’de, oda sıcaklığında ve 3 saatte % 60 (sentetik)’tir.

Fenilmagnezyum bromür, **13a**’ün **8b** ile aminasyonunda en iyi verim, çözücü olarak THF’de, 72°C’de ve 3 saatte % 59’dur. Sonuçlar, daha önce grubumuzda yürütülen **13a** aminasyonu sonuçlarıyla kıyaslanarak, CuI veya MgCl_2 katalizine gerek duyulmaması, reaksiyon süresinin çok daha kısa olması, hidroliz aşamasının daha kolay ve çok daha kısa sürede yapılabilmesi ve bu koşullarda aminasyon veriminin aynı veya daha yüksek olması nedeniyle önerdiğimiz yöntemin daha uygun olduğu gözlenmiştir.

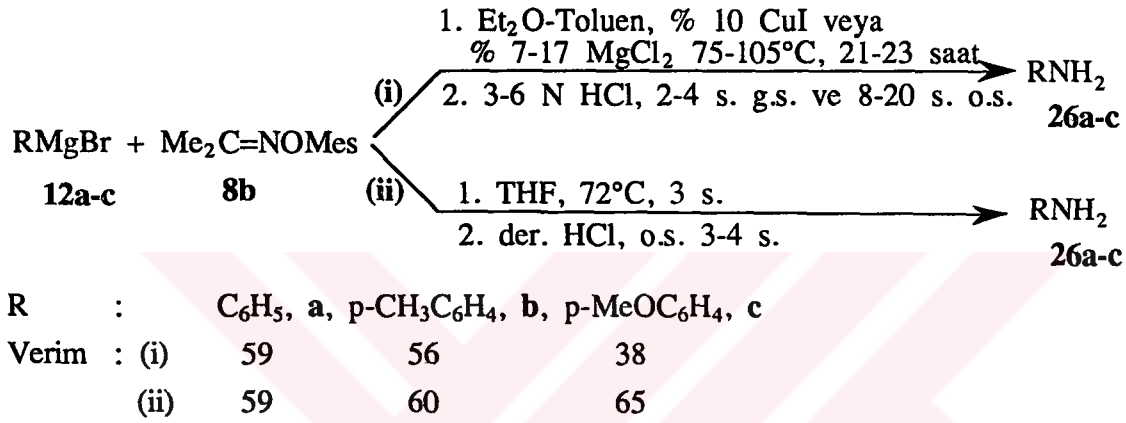
O halde aril Grignard reaktiflerinin aminasyonu için, arilmagnezyum bileşiklerinin, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b** ile çözücü olarak THF’de 72°C’de ve 3 saatlik reaksiyonu önerilen bir yol olabilir (4.4). Geliştirdiğimiz yöntem, p-tolil-

ve p-anisilmagnezyum bromür için de THF'de, 72°C ve 3 saatte sırasıyla % 60 ve % 65 verim vermiştir (Çizelge 4.4).



Aşağıda **8b**'nin aril Grignard reaktiflerinin aminasyonu için daha önce yayınlanan yöntem (4.3) ile bu çalışmamızda geliştirilen yöntemi (4.4) kıyaslayan bir şema (Şema 4.7) verilmiştir.

Şema 4.7.



(i) 1989'da önerilen yöntem (Erdik ve Ay, 1989, 1989, 1995)

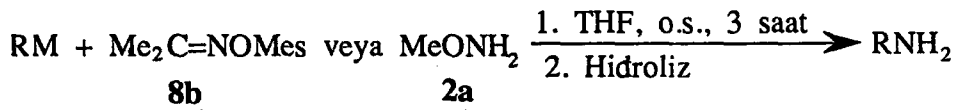
(ii) Bu çalışmamızda geliştirilen yöntem.

Fenilçinko bileşiklerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b**, ve O-metilhidroksilamin, **2a** ile aminasyonu için optimum şartlar belirlenmiştir. Fenilçinko bileşiklerinin, katalitik bakır, **21Aa-23Aa** ve stokiyometrik mono ve difenilbakır türevleri, **24a**, **25a**'nin (Şema 4.2.) aminasyonunda, **8b**, THF'de oda sıcaklığında, 3 saatte iyi-yüksek verim verir. **2a** ise aynı şartlarda, **21Aa** ile çok düşük, diğerleriyle iyi-yüksek verim verir. Fenilmagnezyum bromürden çıkarak hazırlanan fenil çinko reaktifleri, **8b** ile aminasyonlarında, fenillityumdan çıkarak hazırlanan, fenilçinko reaktiflerinden daha yüksek verim vermişlerdir. Ancak Fenillityumun transmetallenmesiyle hazırlanan fenilçinko reaktiflerinin **2a** ile aminasyonları yüksek

aminasyonları yüksek verimle sonuçlandığından, bu reaktifler fenilmagnezyum bromürün transmetallenmesiyle de hazırlanmamışlardır.

Organilmagnezyum bromürün transmetallenmesiyle hazırlanan diğer organilçinko reaktifleri, **21b,c,e-g,1-23b,c,e-g,1**'nin katalitik bakır türevlerinin, THF'de oda sıcaklığında ve 3 saatte hem **8b** ve hem de **2a** ile aminasyonları orta-yüksek verim vermiştir. Ayrıca yükseltgen metallenmeyle hazırlanan **14d** aynı şartlarda **8b** ile iyi verim vermiştir (Şema 4.8).

Şema 4.8.



RM/8b (veya 2a) = 2

M: ZnCl/20 mol CuCN, 1/2Zn/20 mol CuCN, 1/3ZnMgBr/20 mol CuCN,

21A

22A

23A

R: p-CH₃C₆H₄, p-CH₃OC₆H₄, p-EtOCC₆H₄, p-BrC₆H₄, n-C₆H₁₃, siklo-C₆H₁₁,

b

c

d

e

f

g

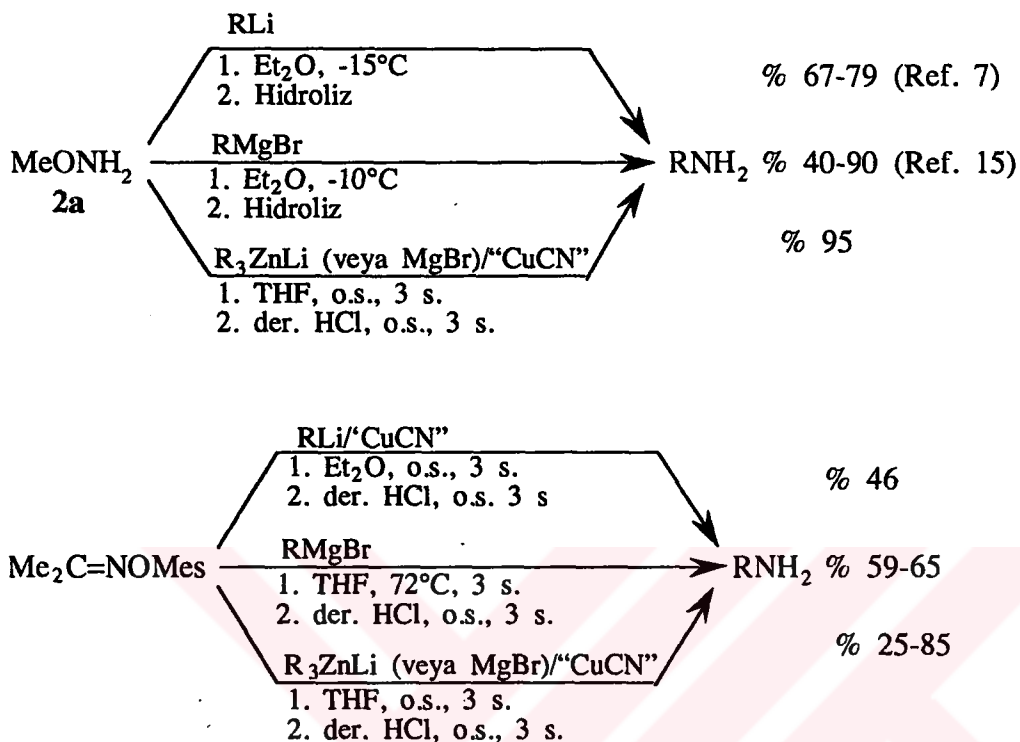
C₆H₅CH₂

1

Şema 4.9'da ise, organolityum Grignard ve organoçinko bileşiklerinin **8b** ile ve **2a** ile aminasyonu koşulları ve verimleri kıyaslanmıştır. Görüldüğü üzere aminasyon reaktifi, **2a** organolityum ve Grignard reaktifleriyle beraber organoçinko reaktifleri de bir organometalik çıkış maddesi olarak seçilebilir. Aminasyon reaktifi olarak hazırlanması ve saklanması daha kolay olan **8b** ise en yüksek aminasyon verimini, Grignard ve organoçinko reaktifleriyle vermektedir. Fakat, fonksiyonlu grupları ancak organoçinko bileşikleri tolere edebilir. Bu nedenle, fonksiyonlu grup içeren aminlerin sentezi için yükseltgen metalleme ile hazırlanacak olan fonksiyonlu gruplu organoçinko bileşiklerinin, **8b** ile aminasyonunda önerdiğimiz yöntem seçilen bir yöntem olacaktır. Optimizasyon çalışmalarımızda, fenilçinko bileşikleri, daha kolay olması nedeniyle transmetalleme ile hazırlanmıştır ve organometalik sentezde de en çok uygulanan yöntem budur (Erdik 1996). Bununla beraber,

yöntemin uygulanabilirliği için çeşitli organoçinko bileşikleri, organik ve fonksiyonlu gruplu organik halojenürlerin yükseltgen metallenmesi ile de hazırlanacaktır.

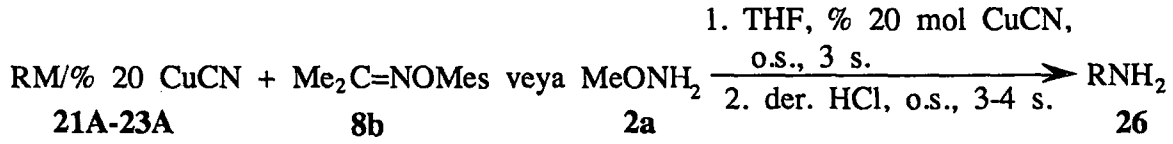
Şema 4.9.



4.2. Organoçinko Reaktiflerinin, Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)-oksim, 8b ve O-Metilhidroksilamin, 2a ile aminasyonu

Fenilmagnezyum bromürün ve fenillityum ve fenilbakır türevlerinin transmetallenmesiyle elde edilen fenilçinko bileşiklerinin, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, 8b ve O-metilhidroksilamin, 2a ile aminasyonu için bir yöntem geliştirildikten sonra yöntemin kapsamını ve uygulanabilirliğini ortaya koymak amacıyla çeşitli organoçinko bileşiklerinin 8b ve 2a ile aminasyonu araştırılmıştır. Bunun için fenil, diğer aril, fonksiyonlu gruplu aril, alkil, fonksiyonlu gruplu alkil, sikloalkil ve benzil grupları seçilmiştir. Organoçinko bileşikleri, organolityum ve Grignard reaktiflerinin transmetallenmesi, 21-23 (3.7a-c) ve/veya yükseltgen metalleme, 14, 15 (3.5c,d) ile hazırlanmış ve 8b ve 2a ile aminasyon verimleri ile beraber hazırlanma yöntemleri (ve türleri) de belirtilmiştir (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Organolityum veya organomagnezyum bileşiklerinin transmetallenmesiyle hazırlanan ve yükseltgen metallemeyle hazırlanan organoçinko bileşiklerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b** ve O-metilhidroksilamin, **2a** ile aminasyonu



RM/8b (veya 2a) = 2

M: ZnX (X: Cl, Br), 1/2Zn, 1/3ZnLi (veya MgBr)

21A 22A 23A

R: C₆H₅, p-CH₃C₆H₄, p-CH₃OC₆H₄, p-EtOOC₆H₄, p-BrC₆H₄, n-C₆H₁₃,

a b c d e f

siklo-C₆H₁₁, ClC₄H₉, C₆H₅CH₂

g h i

Deney No	Aminasyon reaktifi	R	M	Elde edilme yöntemi		Verim, %	
				tm ¹	ym ²	G.K. ³	Sentetik ⁴
57	8b	a	21A ⁵	✓			40
94	8b	a	21A	✓		65	
95	8b	b	21A	✓			49
96	8b	c	21A	✓			54
97	8b	d	14A		✓		51
98	8b	e	21A	✓			33
99	8b	f	21A	✓			0
100	8b	g	21A	✓			12
101	8b	i	21A	✓			20
102	8b	i	14A		✓		20
84	2a	a	21A ⁵	✓			4
65	8b	a	22A ⁵	✓			51
103	8b	a	22A	✓		68	
104	8b	b	22A	✓			45

Çizelge 4.9. (devam)

Deney No	Aminasyon reaktifi	R	M	Elde edilme yöntemi		Verim, %	
				tm ¹	ym ²	G.K. ³	Sentetik ⁴
105	8b	c	22A	✓			51
106	8b	e	22A	✓			42
107	8b	g	22A	✓			10
108	8b	i	22A	✓			56
86	2a	a	22A ⁵	✓			82
116	2a	b	22A	✓			65
117	2a	c	22A	✓			65
118	2a	e	22A	✓			40
119	2a	f	22A	✓			35
120	2a	g	22A	✓			28
121	2a	i	22A	✓			50
72	8b	a	23A ⁵	✓			76
109	8b	a	23A	✓		85	
110	8b	b	23A	✓			55
111	8b	c	23A	✓			61
112	8b	e	23A	✓			25
113	8b	f	23A	✓			0
114	8b	g	23A	✓			42
115	8b	i	23A	✓			62
89	2a	a	23A	✓			95
122	2a	b	23A	✓			70
123	2a	c	23A	✓			58
124	2a	e	23A	✓			50
125	2a	f	23A	✓			50
126	2a	g	23A	✓			38
127	2a	h	23A	✓			0
128	2a	i	23A	✓			61

¹ RMgBr bileşikleri transmetallenmiştir, RLi transmetallendiği zaman belirtilmiştir.

² RX yükseltgen metallenmiştir. X = Br'dir.

³ Gaz kromatografisi analizleri, SE-30 kolonda 90°C'de yapılmıştır.

⁴ Ürün amin, benzamit türevi halinde ayrılmıştır.

⁵ RM, RLi'nin transmetallenmesiyle hazırlanmıştır.

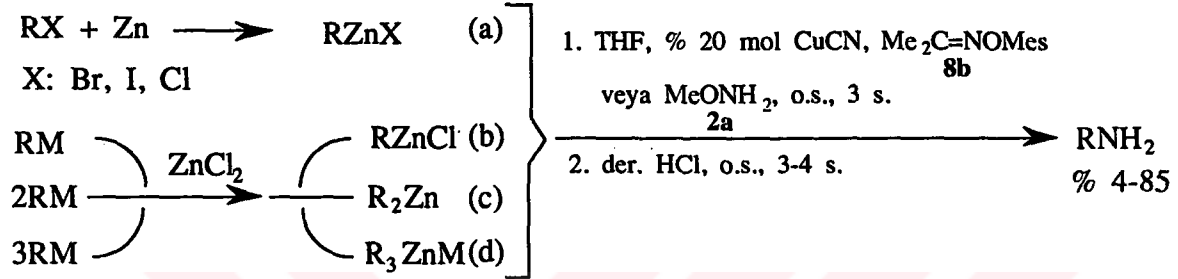
Bu çalışma, aril, fonksiyonlu gruplu aril, alkil, sikloalkil ve benzil çinko reaktiflerinin aminasyonu için aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b** ve O-metilhidroksilamin, **2a**'nın uygun reaktifler olduğunu ortaya koymuştur. Geliştirdiğimiz yöntem, çözücü karışımı, uzun reaksiyon süresi, ağır hidroliz koşulları, düşük reaksiyon sıcaklığı gibi reaksiyonun uygulanabilirliğini zorlaştıran reaksiyon koşullarının olmadığı; tek çözücü (THF)'nin kullanıldığı, reaksiyonun oda sıcaklığında ve 3 saatte iyi -yüksek verimle tamamlandığı ve hidrolizin der. HCl ilavesiyle oda sıcaklığında 3-4 saat karıştırmayla kolayca yapılabildiği, kolay uygulanabilir, yeni ve tek yöntemdir.

Doktora tezinin yazılması sırasında karşılaştığımız ve kaynak araştırmasında Şema 2.2'de, organoçinko reaktiflerinin aminasyonunda kullanıldığını belirttiğimiz diter-bütil azodikarboksilat, DBAD, ile aminasyonda, reaksiyon 0°C veya geri soğutma sıcaklığında yürütülmektedir. Ayrıca amin, ancak üç aşamalı reaksiyon sonunda elde edilebilmektedir. Birinci aşamada elde edilen di-ter-bütilazodikarboksilat ikinci aşamada CF₃COOH ile reaksiyona sokulup yapısındaki ter-bütoksikarbonil grupları uzaklaştırılır. Üçüncü aşamada ise H₂/Raney Ni gibi etkin indirgenlerle, ikinci aşamada elde edilen N-organilhidrazin indirgenerek amin elde edilir. Bütün bu aşamalardaki verim kayıpları ve reaksiyonun uygulanabilme zorluğu dikkate alındığında, bizim geliştirdiğimiz yöntemin, bu yöntemden daha üstün olduğu görülür.

5. SONUÇ

Bu çalışmamızda, organoçinko reaktiflerinden çıkılarak aminlerin sentezi, yani $\text{>C-Zn} \longrightarrow \text{>C-NH}_2$ dönüşümü için bir yöntem geliştirilmiştir. Aminasyon reaktifi olarak, aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b** ve O-metilhidroksilamin, **2a**, ılımlı koşullarda kullanılarak aril, fonksiyonlu gruplu aril, alkil, sikloalkil ve benzil çinko reaktifleri aminlere orta-yüksek verimle dönüştürülebilir (Şema 5.1).

Şema 5.1.

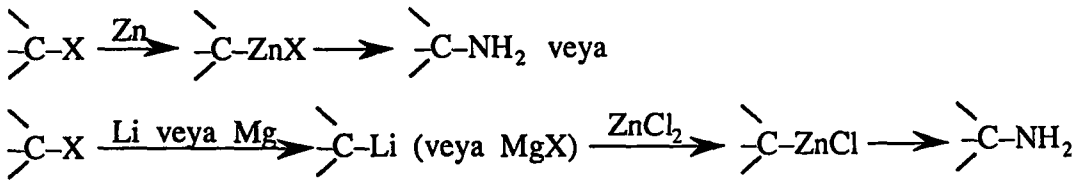


M: Li, MgBr ; RZn / **8b** (veya **2a**) = 2

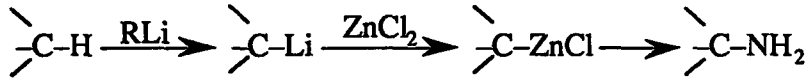
R: C₆H₅, p-MeC₆H₄, p-MeOC₆H₄, p-EtOCC₆H₄, p-BrC₆H₄, n-C₆H₁₃,
siklo-C₆H₁₁, 4-ClC₄H₈, C₆H₅CH₂

Yöntemin üstünlükleri ve kolaylıkları, (i) organometalik sentez ve (ii) amin sentezi yöntemleri açısından aşağıda değerlendirilmiştir.

(i) Organoçinko bileşikleri, organil halojenürlerden çıkılarak yükseltgen metalleme (a) ile veya organolityum veya Grignard bileşiklerinin transmetallenmesi (b-d) ile hazırlanabilirler. Geliştirilen yöntem yardımıyla,



dönüşümleri kolayca yürütülebileceği gibi, organolityum bileşiklerinin, etkin hidrojenli bileşiklerin metallenmesi ile de hazırlanabileceği gözönünde tutulursa yöntem,



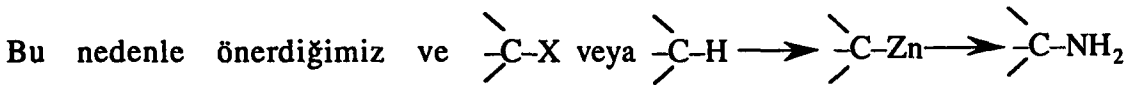
dönüşümü için de etkinlikle kullanılabilir.

Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **8b** ve O-metilhidroksilamin, **2a** kolay hazırlanabilen ve saklanabilen bileşiklerdir.

Organoçinko bileşikleri, günümüzde kolay hazırlanmaları ve fonksiyonlu grupları tolere etmeleri, kemo-, rejio- ve stereospesifik reaksiyonları ve özellikle geçiş metali katalizörleri ile beraber kullanılmaları nedeniyle çok kullanılan organometalik bileşiklerdir. Fakat $\text{>C-Zn} \longrightarrow \text{>C-NH}_2$ dönüşümü için geliştirilmiş bir sentetik yöntem yoktur. Bu nedenle önerilen yöntem, organoçinko bileşikleri ve transmetalleme ile hazırlanmaları durumunda organolityum, -magnezyum ve -bakır bileşikleri kullanılarak $\text{>C-M} \longrightarrow \text{>C-NH}_2$ (M: Li, Mg, Cu, Zn) dönüşümü için de başarıyla kullanılabilir.

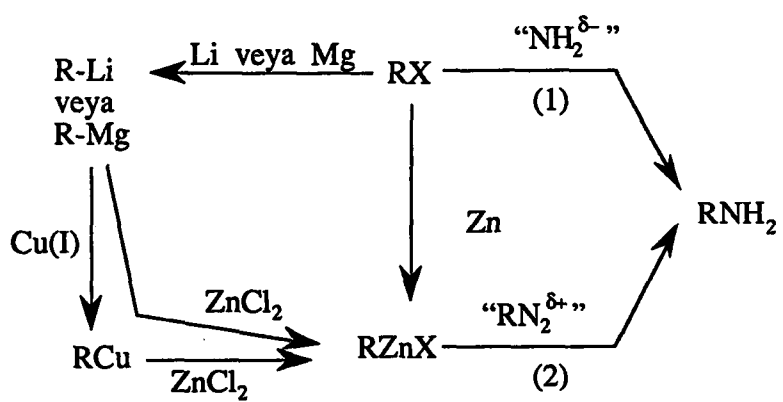
Önerilen yöntem, organometalik bileşiklerin organik halojenürlerden çıkılarak hazırlandıkları gözönünde tutulursa, organik halojenürlerin elektrofilik aminasyon reaktifleri ile aminlere dönüştürülmesini sağlar (Şema 5.2 (2)).

(ii) Organik halojenürlerden çıkılarak nükleofilik aminasyon reaktifleri ile aminlerin hazırlanması için çeşitli klâsik ve hatta geçiş metali katalizli yeni yöntemler de vardır (Şema 5.2 (1)). Bununla beraber, özellikle organik bileşiklerin yapılarına, -NH_2 grubu sokulacağı zaman bu yöntemler pek kullanışlı olmadığı gibi, mono-, di- ve triorganilaminler karışımına da yol açabilirler. Geçiş metali katalizli yeni yöntemler ise pahalı ve zor hazırlanan katalizörleri gerektirir.



yolunu içeren yöntem, amin sentezi için kullanışlı ve yararlı bir yöntemdir.

Şema 5.2.



6. KAYNAKLAR

1. Adkins, H. and Zartman, W. 1943. Triphenylethylene. Org. Synth., Coll. Vol. 2; 606-607.
2. Alvernhe, G. and Laurent, A. 1972. Obtention d'amines primaires par action d'organo-magnésiens sur l'acetoxime. Tetrahedron Letts., 11; 1007-1010.
3. Alvernhe, G. and Laurent, A. 1978. Synthèse d'aziridines secondaires par la réaction de Hoch-Campbell: mécanisme et limitations. J. Chem. Research (M), 0501-0513.
4. Ay, M. 1998. Organik Kimyada Araştırma Teknikleri, A.Ü. Fen Fakültesi Döner Sermaye İşletmesi Yayınları No: 53, 202 sayfa, Ankara.
5. Ay, M. 1989. Doktora Tezi A.Ü. Fen Fakültesi, 92 sayfa, Ankara.
6. Barber, H.J. 1943. Coprous Cyanide: A note on its preparation and use. J. Chem. Soc., 1; 79.
7. Beak, P. and Kokko, B.J. 1982. A modification of the Schverdina-Kotscheshkow amination: The use of methoxyamine-methylithium as a synthetic exuivalent for NH_2^* . J. Org. Chem., 47, 2822-2823.
8. Beak, P. and Selling, G.W. 1989. Displacements at the nitrogen of lithioalkoxylamides by organometallic reagents. J. Org. Chem., 54; 5574-5580.
9. Beak, P. Kokko, J.B. 1983. The electrophilic amination of organolithiums with metillithium complexes of N-substituted methoxyamines. Tetrahedron Lett. 24; 561.

10. Bernhim, M., Boche, G. 1980. Electrophilic amination of cyclopentadienyllithium compounds. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19(12); 1010-1011.
11. Bissot, T.C., Parry, R.W., Campbell, D.H. 1957. The Physical and Chemical Properties of the methylhydroxylamines. *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 796-800.
12. Boche, G., Mayer, N., Bernheim, M. and Wagner, K. 1978. Electrophilic amination of "Carbanions" with N,N-dialkyl O-arylsulfonyl-hydroxylamines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17(9); 687-688.
13. Boche, G., Bernheim, M. and Schrott, W. 1982. Primary amines via electrophilic amination of organometallic compounds with O-(diphenylphosphinyl) hydroxylamine. *Tetrahedron Letts.*, 23(51), 5399-5402.
14. Boche, G., Bernheim, M., Niedner, M. 1983. 1-Alkenylamines by electrophilic amination. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 22; 53-54.
15. Brown, H.C. 1975. Laboratory operations with air-sensitive substances Survey in "Organic Syntheses via Boranes". Wiley Interscience, Chapt. 9, 191-261.
16. Brown, J.B. Foley, M.A. and Comins, D.L. 1988. A highly stereocontrolled, four-step synthesis of ($\pm$)-lasubine II. *J. Am. Chem. Soc.*, 110; 7445-7447.
17. Brown, R. and Jones, W.E. 1946. A convenient method of preparation of certain primary amines, *J. Chem. Soc.*, 781-782.

18. Campbell, K.N., Campbell, B.K. and Chaput, E.P. 1943. The reaction of Grignard reagents with oximes. II. The action of aryl Grignard reagents with mixed ketoximes. J. Org. Chem. 8; 99-102.
19. Campbell, K.N., Campbell, B.K., Hess, L.G. and Schaffner, I.J. 1944. The action of Grignard reagents on oximes. IV. Aliphatic Grignard reagents and mixed ketoximes. J. Org. Chem. 9; 184-186.
20. Cané, F., Brancaleoni, D., Dembech, P., Ricci, A. and Seloni, G. A general synthesis of amines and hydrazines by oxidation of amidocuprates nad zinc-amidocuprates. Synthesis, 545-547.
21. Carpino, L.A. 1960. O-Acylhydroxylamines. II. O-Mesitylenesulfonyl-, O-p-Toluensulfonyl- and O-Mesitylhydroxylamine, J. Am. Chem. Soc., 82, 3133-3135.
22. Casarini, A., Dembech, P., Lazzari, D., Marini, E., Reginato, G., Ricci, A. and Seconi, G. 1993. Electrophilic amination of higher order cuprates with N,O-bis(trimethylsilyl) hydroxylamine. J. Org. Chem. 58; 5620-5623.
23. Chaabouni, R., Laurent, A. and Mison, P. 1973. Formation d'aziridines cyclaniques par action de reactifs de Grignard sur les oximes: Determination des configurations relatives. Tetrahedron Letts., 16, 1343-1346.
24. Clarke, H.T., Babcock, G.S. and Murray, T.F. 1941. Benzenesulfonyl chloride, Organic Syntheses. Birl. Cilt 1, 84-87.
25. Closs, G.L. and Brois, S.J. 1960. A new synthesis of aziridines. J. Am. Chem. Soc., 82, 6068-6070.

26. Coleman, G.H. and Hauser, C.R. 1928. The formation of primary amines from Grignard reagents and monochloroamine. J. Am. Chem. Soc., 50, 1193-1196.
27. Coleman, G.H. and Yager, C.B. 1929. The formation of primary amines from Grignard reagents and monochloro-amine. II. J. Am. Chem. Soc., 51, 567-569.
28. Coleman, G.H. 1933. The reaction of alkylchloroamines with Grignard reagents. J. Am. Chem. Soc., 55, 3001-3005.
29. Coleman, G.H., Buchanan, M.A. and Paxon, L., 1933. The reaction of nitrogen trichloride with Grignard reagents. J. Am. Chem. Soc. 55; 3669-3672.
30. Coleman, G.H., Soroos, H. and Yager, C. 1933. The reaction of monobromoamine with Grignard reagents, J. Am. Chem. Soc., 55, 2075-2080.
31. Coleman, G.H., Andersen, H.P. and Hermanson, J.L. 1934. The reaction of chloroamines with Zinc alkyls. J. Am. Chem. Soc., 56, 1381-1382.
32. Coleman, G.H. and Forrester, R.A. 1936. A study of possible rearrangement reactions of monochloroamine and certain Grignard reagents. J. Am. Chem. Soc., 58, 27-28.
33. Coleman, G.H., Hermanson, J.L. and Johnson, H.L. 1937. Monochloromamine with organolithium and zinc compounds, J. Am. Chem. Soc., 59, 1896-1897.
34. Coleman, G.H. and Blomouist, R.F. 1941. Reactions of monochloroamines with dialkylmagnesium compounds and Grignard reagents. J. Am. Chem. Soc., 63, 1692-1694.

35. Colvin, E; W., Kirby, G.W. ve Wilson, A.C. 1982. O-(Diphenylphosphinyl) hydroxylamine: A new reagent for electrophilic C-amination, Tetrahedron Letts., 23(37); 3835-3836.
36. Curtin, D.Y., Ursprung, J.A. 1956. Reaction of organometallic compounds with diazonium salts. Synthesis of arylazoalkanes. J. Org. Chem., 21; 1221-1225.
37. Dreger, E.E. 1941. n-Hexyl alcohol. Org. Synth. Coll. Vol 1; 306-308.
38. Eguchi, s. and Ishii, Y. 1963. The mechenism of ethyleneimine formation by action of Grignard reagents on ketoximes. Chem. Soc. Bull. Jpn., 36(11), 1434-1437.
39. Elson, L.F., Mc Killop, A. and Taylor, E.C. 1988. 4,4'-Dimethyl-1-1'-biphenyl. Org. Synth. Coll. Vol. 6; 488-490.
40. Erdik, E. 1977. 1,3-Dienlerin keton hidrazonlardan türeyen vinil bakır(I) ve gümüş(I) reaktiflerinin ısıyla bozunması ile sentezi. Doçentlik Tezi, A.Ü. Fen Fekültesi, Ankara, s. 50, 56, 61.
41. Erdik, E. 1980. A study on the electrophilic amination of phenyllithium and phnylmagnesium bromide. Commun. Fac. Sci. Univ. Ankara, Ser. B., 26, 83-94; Chem. Abstr. 1981, 95, 115634 g.
42. Erdik, E. 1980. Lityum-organik ve mağnezyum-organik bileşiklerin elektrofilik aminasyonu üzerinde bir çalışma. TÜBİTAK-TBAG-395 no.lu proje kesin raporu, Ankara, s.20.
43. Erdik, E. and Ay, M. 1987. Amination of Grignard reagents with ketoximes. IV. IUPAC symposium on organometallic chemistry directed towards organic synthesis, Temmuz 1987, Canada.

44. Erdik, E. and Ay, M. 1989. Effect of Copper (I) iodide and magnezium chloride on amination of aryl Grignards with ketoximes. Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem., 19(7); 663-668.
45. Erdik, E. and Ay, M. 1989. Electrophilic amination of carbonions. Chem. Rev., 89; 1947-1980.
46. Erdik, E., Ay, M. 1995. Acetone O(2,3,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime. Encyclopedia of Reagents for Organic synthesis, EROS, L.A. Poquette (Ed), Wiley, "8 Cilt", Cilt 1, s. 41.
47. Erdik, E. 1996. Organozinc Reagents in Organic Synthesis. CRC Press Inc., 411 sayfa, Florida.
48. Evans, D., Britton, T.C., Dorow, R.L., Dellaria, J.F. 1986. Stereoselective amination of Chiral enolates. A new approach to the asymmetric synthesis of α -hydrazino and α -amino acid derivatives. J. Am. Chem. Soc., 108; 6395-6397.
49. Garts, M.E., Lukton, D. 1980. Phenyl diazenes from phenyl diazonium fluoroborate and carbonions. Synth. Commun. 10; 155-160.
50. Genet, J.P., Mallart, S., Greck, C. and Piveteau, E. 1991. Electrophilic amination: first direct transfer of NHBoc with li, t-butyl-N-tosyloxycarbamate. Tetrahedron Lett., 32; 2359-2362.
51. Genet, J.P., Greck, C., Bischoff, L., Girard, A. and Hajicek, J. 1994. Elektrophilic amination of carbanions with metallated t-butyl-N-tosyloxycarbamate. Bull. Soc. Chem. Fr. 131; 429.
52. Gennari, C., Colombo, L., Bertholini, G. 1986. Asymetric electrophilic amination: Syntesis of α -amino and α -hydrazino acidis with high optical purity. J. Am. Chem. Soc. 108; 6394-6395.

53. Gilman, H., Kirby, J.E. ve Kinney, C.R., 1929. The forced reaction of phenyl isocyanate, phenyl isothiocyanate and benzophenon anil with phenylmagnesium bromide. An unusual type of 1,4-addition to a conjugated system that is part aliphatic and part aromatic. J. Am. Chem. Soc., 51, 2252-2261.
54. Gilman, H. and Avakian, S. 1946. Dibenzafuran XXIV. Some dalkylaminoalkylamino derivatives. J. Am. Chem. Soc. 68; 580-583.
55. Gilman, H. and Avakian, S. 1946. Some dialkylaminoalkylamino derivatives of dibenzothiophene. J. Am. Chem. Soc. 68; 1514-1515.
56. Gilman, H., Gray, B.J. 1957. Preparation and stability of some organolithium compounds. J. Org. Chem., 22, 1165-1168.
57. Gilman, H. and Swayampati, D.R. 1957. Metalation of thiantrene-5-dioxide by n-butyllithium and phenyllithium and cleavage of thianthrene-5,5,10-trioxide by n-buthyllithium. J. Am. Chem. Soc., 79; 208-212.
58. Hill, E.A. 1975. Rearrangements in organomagnesium chemistry. J. Organomet. Chem. 91; 123-271.
59. Hjedts, H. 1965. Methoxyamine hydrochloride. An improved Preperative method. Acta Chem. Scand., 19(7); 1764.
60. Hoch, J. 1937. Action des organomagnésiens sur les trialcoylacétophénonoximes. Comp. Rend. 204; 358-360.
61. Hofstef, H.K., 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.

62. Hogopian, R.A., Terien, M.J. and Murdoch, J.R. 1984. Synthesis of amines through nucleophilic addition on nitrogen J. Am. Chem. Soc. 106; 5753-5754.
63. Horike, M., Oda, J., Inouye, Y. and Ohno, M. 1969. Synthesis of substituted aminomalonates by the reaction of chloroamine with malonate carbanions. Agric. Biol. Chem. 33(2); 292-293.
64. House, H.O. 1975. The Chemistry of Carbanions. J. Org. Chem., 40; 1464.
65. Huntress, E.H. and Autenrieth, J.S. 1941. Identification of Organic Compounds, IV. Chlososulfonic Acid as a Reagent for Identification of Alkylbenzenes J. Am. Chem. Soc., 63, 3446-3448.
66. Huntress, E.H. ve 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.
67. Johnson, C.R. and Dutra, G.A. 1973. Reactions of lithium diorganocuprates with tosylates. J. Am. Chem. Soc., 05; 7777-7782.
68. Keller, R.N. and Wynocoff, H.D. 1946. Copper (I) Chloride. Inorg. Synth., 2; 1-4.
69. Kelly, T.R. and Maguire, M, F. 1985. A synthesis of Aaptamine. Tetrahedron, 41(15), 3033-3036.
70. Kharacsh, M.S. and Reinmuth, O. 1954. "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances". Printice-hall: Englewood Cliffs, NJ. P. 1166.
71. Kissman, H.M., Tarbell, D.S., and Williams, J. 1953. 2,2-Diphenyl-3,3-dimethylethyleneimine and Related Compounds, J. Am. Chem. Soc., 75, 2959-2962.

72. 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.
73. Knochel, P., Berk, S.C., Yeh, M.C.P. and Yeong, N. 1990. Preparation and reactions of functionalized benzylic organometallics of zinc and copper. Organometallics, 9; 3053-3064.
74. Le Fèvre, R.J.W. 1932. The interaction of phenylmagnesium bromide with 1-Chloropiperidine and other N-Chloro-Compounds. J. Chem. Soc., 1745-1747.
75. Leonard. J. Lygo, B. and Procter, G. 1996. Advanced Practical Organic Chemistry. Chapman and Hall, 294 sayfa, London.
76. Lespieau, R. and Bourguet, M. 1941. 3-cyclohexyl-2-bromopropene. Org. Synth. Coll. Vol. 1; 186-187.
77. Mori, S., Aoyama, T., Shioiri, T. 1984. New methods and reagents in organic synthesis, 40. Amination of aromatic and heteroaromatic organometallics using diphenyl phosphorazide (DPPA). Tetrahedron Lett. 25(4); 429-432.
78. Mulzer, J. Altenbach, H.J.I., Braun, M., and Krahm, K. 1991. Reission, Hill. Organic Synthesis Highlights, VCH Publishers: Weinheim, sf. 45-53.
79. Narasaka, K., Tsutsui, H. and Hyashi, Y. 1997. Preparation of primary amines by the copper (I) catalyzed reaction of 4,4'-bis(trifluoromethyl)benzophenone O-methylsulfoniloxime and alkyl Grignard reagents. Chemistry Letters, 317-318.

80. Narasimhan, N.S., ve Ammanamanchi, R. 1983. A useful method to introduce ortho amino groups in aromatic compounds. *Tetrahedron Letts.*, 24(43), 4733-4734.
81. Negishi, E. 1980. "Organometallics in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, Cilt 1, s. 248, 318, 151, 241.
82. Negishi, E., King, A.O., ve 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.
83. Nishiyama, K, ve Tanaka, N., 1983. Synthesis and Reactions of Trimethylsilylmethyl Azide. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1322-1323.
84. Normant, J.F. 1972. Copper (I) compounds and organocuprates in synthesis. *Synthesis*, 63.
85. Oguri, T., Shiori, T. and Yamada, S. 1975. A new synthesis of α -amino acids by amination of metallated carboxylic acids; XVI. A new synthesis of α -phenylglycine and its derivatives. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.*, 23(1); 173-177.
86. Oguri, T., Shiori, T. and Yamada, S. 1975. Amino acids and peptides. XV. *Chem. Pharm. Bull. Jpn.*, 23(1), 167-172.
87. Palazzo, G., Rogers, E.F., Moroni-Bettolo, G.B. 1954. Siteni di alcuni derivati nella serie dei sali di alcossitrimetilammonia. *Gazz. Chim. Ital.* 84; 915-920.

88. Radhakrishna, A.S., Loudon, G.M. ve Miller, M.J. 1979. Amination of Ester Enolates with O-(2,4-Dinitrophenyl) hydroxylamine. J. Org. Chem. 44(26), 4836-4841.
89. Rieke, R.D., Zhu, L. and Wehmeyer, R.M. 1991. The direct formation of functionalized alkyl (aryl) zinc halides by oxidative addition of highly reactive zinc with organic halides and their reactions with acid chlorides, α,β -unsaturated ketones and allylic, aryl, and vinyl halides. J. Org. Chem., 56; 1445-1453.
90. Rieke, R.D., Vlarde-Ortiz, R. and Guijarro, A. 1998. Electrophilic amination of organozinc halides. Tetrahedron Lett., 39; 9157-9160.
91. Schiemenz, G.P. 1973. Diphenyl-p-bromophenylphosphine. Org. Synth., Coll. Vol. 5; 496-499.
92. Schlosser, M. 1994. Organometallics in Synthesis: A manuel. John Willy and Sons Ltd., 603 sayfa, England.
93. Schverdina, N.I. ve Kotscheschkow, K.A. 1940. Die Reaktion von α -Methylhydroxylamin mit Organomagnesium- und Organolithiumverbindungen als Methode zur Synthese von primaren Aminen. Chem. Zentbl., I. 360: J. Gen. Chem. USSR, (Eng. Tranl.), 1938, 8, 1825.
94. Scopes, D.I.C., Kluge, A.F. and Edwards, J.A. 1977. Enolate amination with O-mesitylenesulfonylhydroxylamine. J. Org. Chem., 42(2); 376-377.
95. Semon, W.L. 1923. The preparation of hydroxylamine hydrochloride and acetoxime, J. Am. Chem. Soc. 45, 188-190.
96. Semon, W.L., 1924. Hydroxylamine hydrochloride and acetoxime, Org. Synth., III. 61-64.

97. Scheradsky, T. and Nir, Z., 1969. The amination of carbanions. *Tetrahedron Letts.*, 2; 77-78.
98. Shriver, D.F., 1969. "The Manipulation of Air-Sensitive Compounds". McGraw-Hill, Bölüm 7.
99. Silver, M., Shaffer, P.R., Nordlander, J.E., Ruchardt, C. and Roberts, J.A. 1960. Grignard reagents rearrangements. *J. Am. Chem. Soc.* 82; 2646-2647.
100. Smith, P.A.S., Rowe, C.D. ve Bruner, L.B. 1969. Azides and Amines from Grignard Reagents and Tosyl Azide, *J. Org. Chem.* 34(11), 3420-3433.
101. Spognolo, P. ve Zanirato, P., 1982. General Route for the Facile Transformation of Ortho-Substituted Lithiobithienyls into Amino Derivatives. *J. Org. Chem.*, 47(16); 3177-3180.
102. Taylor, E.C. ve Sun, J.H. 1980. A new synthesis of Aminomalononitrile Tosylate. *Synthesis*, 801-802.
103. Taylor, R.J.K. 1994. *Organocopper Reagents, a practical approach*. Oxford University Press. 362 sayfa, England.
104. Trimble, L.A. and Vederas, J.C. 1986. Amination of chiral enolates by dialkyl azodiformates. Synthesis of α -hydrazino acids and α -amino acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 108; 6397-6399.
105. Trotst, B.M. ve Pearson, W.H. 1981. Azidomethy Phenyl Sulfide. A Synthon for NH_2^* , *J. Am. Chem. Soc.*, 103(9), 2483-2485.

106. Trost, B.M. ve Pearson, W.H. 1983, A Synthesis of the Naphthalene core of Streptovaricin D via a Synthon of NH_2^+ , Tetrahedron Letts., 24(3), 269-272.
107. Trost, B.M. ve Pearson, W.H. 1983. Sulfur Activation of Azides toward Addition of Organometallics. Amination of Aliphatic Carbanions, J. Am. Chem. Soc. 105(4), 1054-1056.
108. Wakefield, B.J. 1990. Organolithium methods, best synthetic methods. Academic Press Ltd., 189 sayfa, Florida.
109. Wakefield, B.J. 1995. Organomagnesium methods in organic synthesis, best synthetic methods. Academic Press Ltd., 249 sayfa, Florida.
110. Watson, S.C. ve Eastham, J.F. 1967. Colored indicators for simple direct titration of magnesium and lithium reagents, J. Organometall. Chem. 9(1), 165-168.
111. Willis, H.B. 1943. Derivations of 2-and 2,8-substituted dibenzofurans. Iowa State Coll. J. Si. 18; 98-101. Chem. Abstr. 1944, 38-739.
112. Wolf, V. and Kowitz, F. 1960. Über alkin-amine VIII. Justus Liebigs Ann. Chem., 638; 33-41.
113. Yamada, S.I., Oguri, T. ve Shioiri, . 1972. α -Amination of Carboxylic Acids: a New synthesis of α -Amino-acids. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 623.
114. Yamamoto, Y., Chounan, Y., Tanaka, M. and Ibuka, T. 1992. Higher order zinc cuprates reagents. Very high 1,3-Chirality transfer reaction of γ -(mesyloxy)- α,β -unsaturated carbonyl derivatives. J. Org. Chem. 57; 1024-1026.

115. Zheng, N., Armstrong, J.D., III. Mc Williams, J.C. and Volante, R.P. 1997.
Asymmetric synthesis of α -amino acid derivatives via an electrophilic
amination of chiral amide cuprates with Li t-butyl-N-
tosyloxycarbamate. tetrahedron Lett. 38; 2817-2820.



TC YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMAN YÖNETİM SİSTEMİ

7. ÖZGEÇMİŞ

Antakya'da 1966 yılında doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimi Antakya-Harbiye'de tamamladı 1986 yılında girdiği Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden 1990 yılında Kimyager ünvanıyla mezun oldu. Ekim 1990-Temmuz 1993 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimini tamamladı.

1991 yılından beri Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.

