

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ VE UYGUN BİR YÖNTEMLE ARILAMINLERİN MİKRODALGA
YARDIMIYLA ETKİN SENTEZİ

DOKTORA TEZİ

Hasan SARAL

Kimya Anabilim Dalı

HAZİRAN 2013

SAMSUN



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ VE UYGUN BİR YÖNTEMLE ARILAMINLERİN MİKRODALGA
YARDIMIYLA ETKİN SENTEZİ**

DOKTORA TEZİ

Hasan SARAL
(07210515)

Tezin Savuma Tarihi : 19 Mart 2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yunus BEKDEMİR

Bu Doktora Tez Çalışması Ondokuz Mayıs Üniversitesi PYO.FEN
1901.10.005'nolu Proje ile Desteklenmiştir.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalında

Hasan SARAL Tarafından Hazırlanan

**YENİ VE ETKİN BİR YÖNTEMLE ARILAMINLERİN MİKRODALGA
YARDIMIYLA ETKİN SENTEZİ**

**başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 19/03/2013 tarihinde yapılan sınav ile
DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.**

Başkan : **Prof. Dr.Osman ÇAKMAK**
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Yunus BEKDEMİR**
Canik Başarı Üniversitesi

Prof. Dr.Halil KÜTÜK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Prof. Dr. Hasan KOCAOKUTGEN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Doç. Dr. Bünyamin KARABULUT
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

....../....../...2013

Prof. Dr. Recep TAPRAMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Lisansüstü tez çalışmalarım süresince her konuda her zaman yakın ilgi, özveri ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, çalışmaların etkin ve planlı seyri için her türlü fedakârlıkta bulunan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yunus Bekdemir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yapıcı yaklaşımları, tecrübesi ve bilgisiyle yanımda olduğunu hissettiren, çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Halil Kütük Bey'e, en içten dileklerimle teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım süresince gösterdiği hoşgörü ve yardımlarından dolayı, değerli dostum ve yol arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Özgür ÖZDAMAR'a,

Doktora çalışmalarım süresince, aynı laboratuvarı paylaştığım grup arkadaşlarım Dr. Seyhan ÖZTÜRK, Araş. Gör. Hasan YAKAN ve Kürşat EFİL'e

Tez yazımındaki katkılarından dolayı Araş. Gör. Yunus ÇELİK'e

Lisans ve lisansüstü eğitimlerim süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde pay sahibi olan bütün hocalarıma,

Bölüm arkadaşlarıma ve personelimize,

Yaşamım boyunca gösterdikleri anlayış, verdikleri maddi ve manevi destekleriyle yetişmemde en büyük katkıyı sağlayan aileme, teşekkürlerimi sunarım.

Mart 2013

Hasan SARAL

Araş. Gör.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xv
ÖZET.....	xvii
SUMMARY.....	xix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Primer Arilamin Bileşikleri ve Organik Sentezdeki Yeri.....	3
2.2. Aril Halojenürlerden Primer Arilaminlerin Sentezi.....	7
2.2.1. Amonyak gazı ($\text{NH}_3(\text{g})$), amonyağın sulu çözeltisi ($\text{NH}_3(\text{suda})$) ve amonyum (NH_4^+) tuzları kullanımı ile	9
2.2.2. Amin transfer reaktifleri kullanımı ile	20
2.2.3. Amin kaynağı olarak azit bileşiklerinin kullanımı ile	24
2.2.3.1. Aminkaynağı olarak azit bileşiklerinin kullanımında tepkime mekanizması	30
2.3. Aril Halojenür Olarak Neden Aril Bromürler.....	43
2.4. Organik Sentezde Mikrodalga Kullanımı.....	45
2.4.1. Mikrodalga ısıtma.....	45
2.4.2. Primer arilamin bileşiklerinin sentezinde mikrodalga kullanımı	46
3. MATERYAL VE YÖNTEM	53
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Aletler ve Cihazlar	53
3.1.1. Kullanılan kimyasallar.....	53
3.1.2. Kullanılan aletler ve cihazlar	55
3.2. Yöntem	56
3.2.1. Bromnaftalin türevlerinin amin türevlerine dönüştürülmesi.....	57
3.2.1.1. 1-Aminonaftalin'in sentezi (2a).....	57
3.2.1.2. 2-Aminonaftalin'in sentezi (2b)	63
3.2.1.3. 1-Amino-2-metilnaftalin'in sentezi (2c)	63
3.2.1.4. 1-Amino-2-metoksinaftalin'in sentezi (2d).....	63
3.2.1.5. 1-Amino-2-hidroksinaftalin'in sentezi (2e)	64
3.2.1.6. 1-Amino-2,3-dimetoksinaftalin'in sentezi (2f)	64
3.2.1.7. 2-Amino-6-metoksinaftalin'in sentezi (2g).....	64
3.2.2. Bromkinolin ve izokinolinlerin amin türevlerine dönüştürülmesi	68
3.2.2.1. 2-Aminokinolin'in sentezi (2h)	68
3.2.2.2. 3-Aminokinolin'in sentezi (2i)	73
3.2.2.3. 8-Aminokinolin'in sentezi (2j)	73
3.2.2.4. 6-Aminokinolin'in sentezi (2k)	73
3.2.2.5. 6-Amino-2-metilkinolin'in sentezi (2l).....	74
3.2.2.6. 4-Aminoizokinolin'in sentezi (2m)	74
3.2.2.7. 5-Aminoizokinolin'in sentezi (2n)	75

3.2.3. Bromoantrasenlerin amin türevlerine dönüştürülmesi	78
3.2.3.1. 9-Aminoantrasen'in sentezi (2t).....	78
3.2.3.2. 9,10-Diaminoantrasen'in sentezi (2u)	78
3.2.4. 9-Bromfenantren ve bromobifenil türevlerinin amin türevlerine dönüştürülmesi	79
3.2.4.1. 9-Aminofenantren'in sentezi (2w)	79
3.2.4.2. 4-Aminobifenil'in sentezi (2x).....	80
3.2.4.3. 2-Aminobifenil'in sentezi (2y).....	80
3.2.4.4. 4,4'-Diaminobifenil'in sentezi (2z)	81
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	83
4.1. Model Reaksiyon Üzerinde En İyi Fe Tuzunun Belirlenme Çalışmaları	84
4.2. Model Reaksiyon Üzerinde En İyi Cu Tuzunun Belirlenme Çalışmaları.....	85
4.3. Model Reaksiyon Üzerinde Metal Tuzu Miktarının Verime Etkisinin İncelenmesi	86
4.4. Reaksiyon Verimine Çözücü Etkisinin İncelenmesi	86
4.5. Farklı Katkı Maddeleri (Ligant) Durumunda Reaksiyon Veriminin İncelenmesi	87
4.6. Reaksiyon Sıcaklığının Reaksiyon Verimine Etkisinin İncelenmesi	91
4.7. Model Reaksiyon Üzerinde Kontrol Denemeleri.....	91
4.8. Model Reaksiyon Şartlarının Naftil Bromür Türevlerine Uygulanması.....	94
4.9. Bromkinolin ve İzokinolin Türevlerinin Aminlenmesi	96
4.10. Bromoantrasen Türevlerinin Aminlenmesi	98
4.11. 9-Bromfenantren ve Bromobifenil Türevlerinin Aminlenmesi.....	99
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	105
KAYNAKLAR.....	109
EKLER	119
ÖZGEÇMİŞ.....	133

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 2.1: Son yıllarda primer arilamin sentezi için kullanılan amonyak gazı ($\text{NH}_{3(g)}$), amonyağın sulu çözeltisi ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), amonyum klorür (NH_4Cl) ve amonyumasetat ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$) ile yapılan çalışmalarının bir özeti.....	11
Çizelge 2.2: Amin transfer reaktifleri.	21
Çizelge 2.3: Aril halojenürlerin sodyum azit (NaN_3) ve trimetilsililazit (TMSN_3) ile yapılan aminleme çalışmalarının özeti.	28
Çizelge 2.4: Bakır tozu ve TMSN_3 kullanımı ile 4-brometilbenzoat'ın aminlenmesinde çözücü olan DMA ve katkı maddesinin rolünün incelenmesi.	39
Çizelge 2.5: 4-Azitetilbenzoat'ın indirgenmesinde elde edilen sonuçlar.	39
Çizelge 3.1: Sentezlenen aminonaftalin türevlerine ait spektroskopik veriler.	66
Çizelge 3.2: Sentezlenen aminokinolin ve izokinolin türevlerine ait spektroskopik veriler.	76
Çizelge 3.3: Sentezlenen 9-aminofenantren ve aminobifenil türevlerine ait spektroskopik veriler.	82
Çizelge 4.1: Farklı Fe-tuzları için elde edilen reaksiyon verimleri.	85
Çizelge 4.2: Farklı Cu-tuzları için elde edilen reaksiyon verimleri	85
Çizelge 4.3: Katalizör miktarının reaksiyon verimine etkisi	86
Çizelge 4.4: Farklı çözücülerde reaksiyon verimi.	87
Çizelge 4.5: Baz ilavesi ile reaksiyon verimi.	87
Çizelge 4.6: Reaksiyon verimine etanolamin etkisi.	88
Çizelge 4.7: Farklı katkı maddeleri (ligant) durumunda reaksiyon verimi.	89
Çizelge 4.8: Etilendiamin miktarının reaksiyon verimine etkisi.	90
Çizelge 4.9: Reaksiyon sıcaklığının reaksiyon verimine etkisinin incelenmesi.	91
Çizelge 4.10: Model reaksiyonda kontrol denemeleri.	92
Çizelge 4.11: Sajiki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Cu miktarının verime etkisi.	93

Çizelge 4.12: Cu katalizli mikrodalga ortamında sentezlenen naftilamin izole verimleri.....	95
Çizelge 4.13: Cu katalizli mikrodalga ortamında sentezlenen aminokinolin ve izokinolin izole verimleri.....	97
Çizelge 4.14: Cu katalizli mikrodalga ortamında sentezlenen aminoantrasen izole verimleri.....	99
Çizelge 4.15: Cu katalizli mikrodalga ortamında sentezlenen 9-aminofenantren ve aminobifenil izole verimleri.....	100
Çizelge 4.16: Sentezlenen bileşiklerin süre ve verim açısından literatür ile karşılaştırılması.	101

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Bazı önemli primer arilamin yapıları.	4
Şekil 2.2: 9-Aminoakritin, 4-aminokinolin ve 4-aminokinazolin'den elde edilen ilaç etken maddelerinin yapıları.	4
Şekil 2.3: 6- Aminonikotinik asit'den elde edilen biyoaktif bileşikler.	5
Şekil 2.4: 4-Süstitüe 2-amino pirido [3,4-d] pirimidin türevlerinin sentezi.	5
Şekil 2.5: Xemium'un sentezi.	6
Şekil 2.6: 9-Aminoantrasen'den polimerik ışık yayan diot sentezi.	6
Şekil 2.7: 6,6'-Diamino-2,2'-bipiridin'in sentezi.	6
Şekil 2.8: Beland ve Beller'in çalışma grupları tarafından nitroarenlerin indirgemesi.	8
Şekil 2.9: Paladyum nano/mikropartiküller üzerinde nitroarenlerin indirgenmesi.	8
Şekil 2.10: Amonyak ile aminleme işleminde diarilamin ve triarilamin oluşumu. ...	10
Şekil 2.11: Benzofenon imin kullanımı ile aminleme işlemi.	22
Şekil 2.12: Flor etiketli amin transfer reaktifi kullanımı ile aminleme işlemi.	22
Şekil 2.13: 2,2,2-Triflorasetamit kullanımı ile aminleme işlemi.	23
Şekil 2.14: Azit anyonunun rezonans yapıları.	24
Şekil 2.15: 4'-Brom-4'-Desmetoksiazoksifen'in aminlenmesi.	25
Şekil 2.16: Kompleks bir aromatik bromür bileşiğine ait aminleme işlemi.	25
Şekil 2.17: Potasyum aminotriflorboratların bakır katalizli sentezi.	26
Şekil 2.18: Azit bileşiği eşliğinde aril halojenürlerin primer arilamine dönüşümü. ...	27
Şekil 2.19: Alami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada amin kaynağı olarak NaN_3 'in kullanıldığı Cu-katalizli aminleme için önerilen mekanizma.	31
Şekil 2.20: 3-Aminokinolinon'un azit bileşiğine sıcaklık etkisiyle dönüşümünün incelenmesi.	31
Şekil 2.21: Huisgen siklokatılması ile triazol sentezi.	32

Şekil 2.22: Etil-4-brombenzoat'ın TMSN ₃ ile aminasyon işlemi.	33
Şekil 2.23: Etil-4-azidobenzoat'ın TMSN ₃ ile aminasyon işlemi.	33
Şekil 2.24: Etil-4-brombenzoat'ın TMSN ₃ ile aminasyon işleminin tek elektron yakalayıcılar ile izlenmesi.	34
Şekil 2.25: 4-İyodoanisol'un, 4-aminoanisidine dönüşümünde ürünü belirleyen adımının izlenmesi.	35
Şekil 2.26: İndirgenme işlemi üzerine yapılan çalışmalar.	36
Şekil 2.27: 4-Brometilbenzoat'ın TMSN ₃ ile aminleme işleminin IR ile takibi.	37
Şekil 2.28: Sajiki ve arkadaşlarının indirgen aminleme için önerdikleri tepkime mekanizması.	41
Şekil 2.29: Azit bileşiklerinin bakır nanopartikülleri üzerinde indirgenmesinde önerilen mekanizma.	42
Şekil 2.30: Deshpande ve arkadaşlarının aril klorürlerden arilamin oluşuma ait önerilen mekanizma ve genel reaksiyon denklemi.	43
Şekil 2.31: Bakır katalizli aril bromür-klorür değişimi.	44
Şekil 2.32: Mikrodalga ortamında dipol ve iyonların gösterdikleri davranışlar.	46
Şekil 2.33: Amin reçinesi ile aril halojenürlerin P(0)-katalizli aminasyonunu.	47
Şekil 2.34: 4-Aminokinolin türevlerinin mikrodalga yardımıyla sentezi.	48
Şekil 2.35: LiNH ₂ ile aril klorürlerin bakır katalizli aminasyonu.	48
Şekil 2.36: Klasik ısıtma ve Mikrodalga şartlarında klorbenzen'in aminasyonu.	49
Şekil 2.37: Bistacrine ve Amsacrine bileşiklerinin Mikrodalga yardımıyla sentezi. ..	50
Şekil 2.38: 9-Klorakritin'in piperazin ile aminasyonu.	50
Şekil 2.39: Mikrodalga yardımıyla yapılan C-N bağ oluşumunu içeren reaksiyonlar	51
Şekil 3.1: Sentez çalışmalarının yapıldığı Mikrodalga reaktör.	56
Şekil 3.2: Bromnaftalin türevlerinin aminlemesine ait genel denklem.	57
Şekil 3.3: 1-Bromnaftalin'in sodyum azit eşliğinde aminlemesi.	57
Şekil 3.4: 1-Aminonaftalin'in sentezi sırasında İTK ile reaksiyon takibi sonucu (a) ve kolon kromatografisi sırasında 18 tüpte toplanan çözeltilerin İTK analizleri.	59

Şekil 3.5: 1-Aminonaftalin'in mikrodalga reaktörde sentezine ait a) program kurulumuna ait basınç, sıcaklık ve güç değerleri b) basınç, sıcaklık ve güç değişimini gösteren profil.	59
Şekil 3.6: 1-Aminonaftalin'in (2a) IR spektrumu	60
Şekil 3.7: 1-Aminonaftalin'in ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃).....	61
Şekil 3.8: 1-Aminonaftalin'in ¹³ C-NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃).	62
Şekil 3.9: Bromkinolin türevlerinin aminlemesine ait genel denklem.	68
Şekil 3.10: 2-Bromkinolin'in sodyum azit eşliğinde aminlemesi.	68
Şekil 3.11: 2-Aminokinolin'in IR spektrumu.	70
Şekil 3.12: 2-Aminokinolin'in ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	71
Şekil 3.13: 2-Aminokinolin'in ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	71
Şekil 3.14: Bromantrasen yapılarının aminlenmesine ait genel denklem.	78
Şekil 3.15: 9-Bromfenantren ve bromobifenil türevlerinin aminlenmesine ait genel denklem.	79
Şekil 4.1: Model reaksiyon.	83
Şekil 4.2: Darcel ve Wu'nun Fe/Cu ortak katalitik etkisi ile yaptıkları çalışma.	84
Şekil 4.3: Sübstitüe brombenzenin aminlenmesi.	92
Şekil 4.4: Geliştirilen yöntemin Sajiki ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırılması.	94
Şekil 4.5: 2-Aminokinolin hazırlanması.	97
Şekil 4.6: 3-Aminokinolin'in hazırlanmasında geliştirilen yöntem ile Sajiki ve arkadaşlarının çalışmasının karşılaştırılması.	98
Şekil 4.7: 4-Aminobifenil'in hazırlanmasında geliştirilen yöntem ile Sajiki ve arkadaşlarının çalışmasının karşılaştırılması.	100

KISALTMALAR

¹³C-NMR	:	Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹H-NMR	:	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
DMF	:	Dimetilformamit
NMP	:	N-Metilpirolidon
DMEDA	:	N,N'-Dimetiletilelendiamin
TMEDA	:	Tetrametiletilelendiamin
Hz	:	Hertz
d	:	Çift dişli
m	:	Çoklu
s	:	Tekli
mg	:	Miligram
mL	:	Mililitre
mmol	:	Milimol
Eşd.	:	Eşdeğer
PEG	:	Polietilenglikol
R_f	:	Alıkonma Faktörü
İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
W	:	Watt
M.D.	:	Mikrodalga

YENİ VE UYGUN BİR YÖNTEMLE ARILAMINLERİN MİKRODALGA YARDIMIYLA ETKİN SENTEZİ

ÖZET

Bu çalışmada temel olarak, aminonaftalin, aminokinolin, aminoantrasen, aminobifenil ve 9-aminofenantren yapılarının sentezinin gerçekleştirilebileceği, basit, etkili, ekonomik ve çevre dostu katalitik bir yöntem geliştirildi. Bakır-katalizli bu sistemin, belirlenen oldukça ılıman reaksiyon şartlarında, etanol ortamında, mikrodalgalar varlığında, yüksek düzeyde aktivite gösterdiği gözlemlendi.

Çevre dostu ve ekonomik bir çözücü olan etanol kullanıldığından DMSO ve DMF gibi çözücülerin yol açabileceği kirlilik problemleri ve saflaştırma aşamasında uzaklaştırılma problemleri bertaraf edildi. Klasik koşullarda uzun reaksiyon süreleri (12-36 saat) gerektiren bu aminleme reaksiyonları mikrodalga ışıma ile daha kısa sürelerde ve çok daha yüksek verimlerle gerçekleştirildi.

Geliştirilen yöntem, katalitik miktarlarda katalizör kullanımı (% 5 mol), inert gaz atmosferinin gerekli olmayışı, ayrıştırma ve saflaştırma işlemleri kolaylığı ve mikrodalgaların kullanımı ile oldukça yüksek ürün verimlerinin elde edilmesi ile literatürde bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmanın başlangıcında 1-bromnaftalin ile aminleme reaktifi olan sodyum azit arasındaki aminleme reaksiyonu, model reaksiyon olarak seçildi ve aminonaftalinlerin sentezinin gerçekleşebileceği en uygun şartlar, bu model reaksiyon üzerinden yapılan denemeler sonucunda belirlendi.

1-Aminonaftalin'in hazırlanması üzerine geliştirilen yöntem aminokinolin, izokinolin ve aminobifenil türevlerinin hazırlanmasında da oldukça yüksek ürün verimlerine yol açtı.

Elde edilen tüm ürünler kromatografik olarak saflaştırılarak IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopik yöntemlerle tanımlanmış, sonuçların literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Primer arilamin, Aril bromür, Mikrodalga, Aminleme, Sodyum azit.

MICROWAVE ASSISTED EFFICIENT SYNTHESIS OF ARYLAMINES WITH A NEW AND CONVENIENT METHOD

SUMMARY

In this study, the synthesis of aminonaphthalene, aminoquinoline, aminoanthracene, aminobiphenyl and 9-aminophenanthrene structures has been developed using simple, effective, economical and environmentally friendly catalytic method. This Cu-catalyzed showed high level catalytic activity under established mild reaction conditions, with the presence of ethanol and microwave.

By using the ethanol, which is an ecofriendly and economical solvent the pollution and removal issues of strong solvents, such as DMSO and DMF were eliminated during purification. The amination reactions that require longer reaction times (12-36 h) under conventional conditions were carried out in a short period of time and with higher yields using microwave irradiation.

The method developed in this study is the first in the literature with high product yield with the use of low catalytic amounts of a catalyst (5% mol) absence of an inert gas atmosphere, ease of separation and purification processes, and the use of microwave irradiation.

At the beginning of the study, amination reaction between 1-bromonaphthalene and sodium azide as amination reagent was chosen as a model reaction; thus the optimum reaction conditions for the synthesis of aminonaphthalenes were determined based on the experiments over this model.

The method developed on the preparation of 1-aminonaphthalene led to a very high product yields in the preparation of the aminoquinoline, isoquinoline and aminobiphenyl derivatives.

All the products were purified using chromatographic methods and IR, ^1H -NMR, and ^{13}C -NMR values were determined using spectroscopic techniques. Consequently, the obtained results were shown to agree with the current literature.

Key Words: Primary arylamine, Aryl bromide, Microwave, Amination, Sodium azide.

1. GİRİŞ

Endüstriyel uygulamalarda ve kimya laboratuvarında ısı gerektiren pek çok kimyasal reaksiyon yağ banyoları, kum banyoları ve ceketli ısıtıcılar gibi geleneksel ısı transfer sistemleri ile yürütülmektedir. Homojen olmayan ısıtma sebebiyle reaktifin ve ürünün bozunması gibi durumlarla karşılaşılabilir. Bunlar yapılan işlemin maliyetini yükseltir. Ancak günümüzde kimyasal reaksiyonların ısıtılması için yeni bir enerji transfer yöntemi olan mikrodalga kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede reaksiyonlar kısa sürede tamamlanırken, verimleri ve seçicilikleri de artmaktadır. Uygun şekilde tasarlanan mikrodalga fırınlarla birlikte numunenin her yerinde düzenli bir sıcaklık artışı sağlanarak, yan ürünlerin ve bozunma ürünlerinin oluşumu azaltılabilmektedir. Özellikle mikrodalga teknolojisi ile gelişen katı faz reaksiyonların kullanılması, reaksiyonlar için gerekli çözücü ihtiyacını en aza indirmektedir. Çözücüsüz şartlarda mikrodalga ile yapılan uygulamalar çevre dostu sentetik bir yol sunmaktadır.

Artık mikrodalga ile organik sentez tarafından ortaya konan kısa reaksiyon süreleri ve geniş reaksiyon yelpazesi endüstrideki artan talepleri karşılamak için yeterli düzeye ulaşmıştır. Özellikle ilaç endüstrisinde çok sayıda kimyasal yapı üretmek gerektiğinden, yeni bileşiklerin sentezinde mikrodalga yöntemlerinin kullanımı farklı sentez stratejileri için önü açık bir alan haline gelmiştir.

Yer değiştirme reaksiyonları organik kimyanın önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Yer değiştirme reaksiyonlarının yürütülmesi için çoğu zaman uzun reaksiyon süresi ve zor reaksiyon şartlarına gerek duyulur. Yer değiştirme reaksiyonları polar bir geçiş hali üzerinden yürüdüğünden mikrodalga şartlarında reaksiyon hızı ve verimi iyileştirilebilir. Bu amaçla son yıllarda pek çok yer değiştirme reaksiyonu mikrodalga yardımıyla gerçekleştirilmektedir.

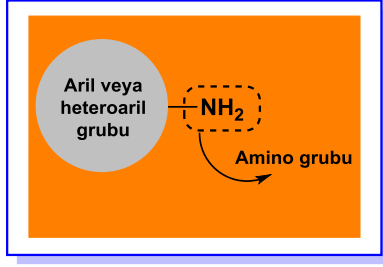
Primer arilaminler hatırı sayılır ölçüde endüstriyel ve ticari öneme sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler insektisit, herbisit ve fungusit gibi zirai kimyasallar, farmakolojik bileşikler, boyarmaddeler, pigmentler ve bazı polimerlerin ticari olarak üretiminde önemli başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır (Weissermel, 1997;

Lawrence, 2004; Suwanprasop ve ark., 2004). Bu sebeple, doğal ürünlerin ve ilaçların yapısında bulunan primer arilaminlerin sentezlenmesi giderek artan bir ilgi çekmektedir (Trabanco ve ark., 2007; Gao ve ark., 2008; Tao ve ark., 2008; Kim ve Chang, 2008; Xia ve Taillefer, 2009).

Sürdürülebilir bir kimya endüstrisinin kalbi sayılan sentez ve kataliz konusunda rekabet edebilir yöntemlerin geliştirilmesi yönünde araştırmalar yürütülmektedir. Bu bakımdan, geliştirilen yöntemlerin çevreci (yeşil) olması, ucuz ve kolay uygulanabilir olması başlıca kriterler arasındadır.

2. GENEL BİLGİLER

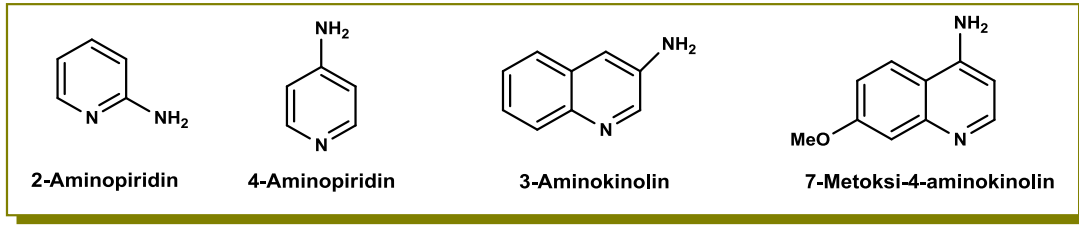
2.1. Primer Arilamin Bileşikleri ve Organik Sentezdeki Yeri



Amino grubu sentetik organik kimya, tıbbi ve zirai kimya alanında yaygın olarak kullanılan temel bir yapı bileşenidir. Biyolojik olarak aktif moleküller aminlerin farklı tiplerini içermektedir. Bunlar arasında, arilaminler doğadaki temel yapı motiflerinden biri olması sebebiyle özellikle önem taşımaktadır.

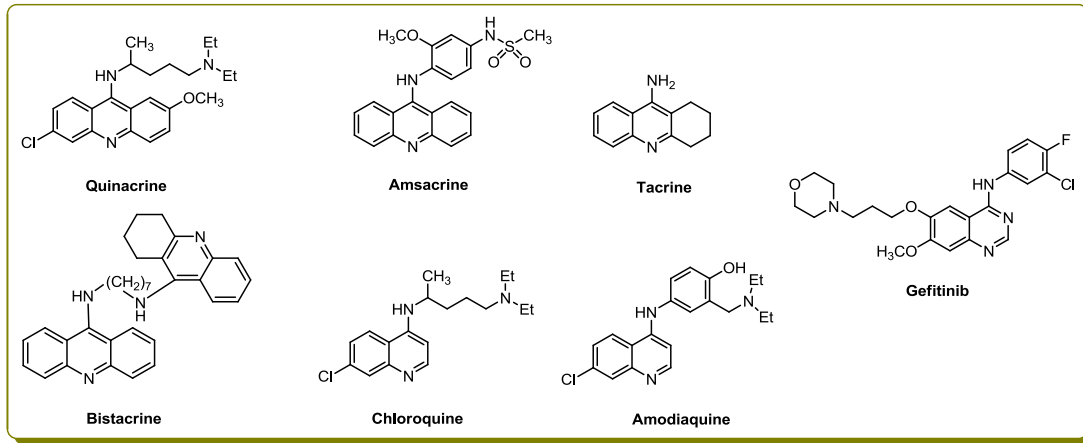
Primer arilaminler hatırı sayılır ölçüde endüstriyel ve ticari öneme sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler insektisit, herbisit ve fungusit gibi zirai kimyasallar, farmakolojik bileşikler, boyarmaddeler, pigmentler ve bazı polimerlerin ticari olarak üretiminde önemli başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır (Weissermel, 1997; Lawrence, 2004; Suwanprasop ve ark., 2004). Bu sebeple, doğal ürünlerin ve ilaçların yapısında bulunan primer arilaminlerin sentezlenmesi giderek artan bir ilgi çekmektedir (Trabanco ve ark., 2007; Gao ve ark., 2008; Tao ve ark., 2008; Kim ve Chang, 2008; Xia ve Taillefer, 2009). Primer arilaminler değerli kimyasal (***Fine Chemicals***) uygulamaları açısından da önem arz etmekte olup bu tür yapıların sentezi için çıkış maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Değerli kimyasallar temel kimyasallar ile karşılaştırıldığında belli uygulamalar için nispeten küçük ölçekte üretilen fakat yüksek değere sahip ara ürünlerdir (Sheldon ve Bekkum, 2001; Zapf ve Beller, 2002; Ono, 2003; Blaser, 2003; Pollak, 2007).

Primer arilaminler içerisinde, özellikle aminopiridinler ve aminokinolinler ilaç adayı bileşiklerin hazırlanmasında kullanışlı yapılardır (Shi ve ark., 2008; Sunduru ve ark., 2009).



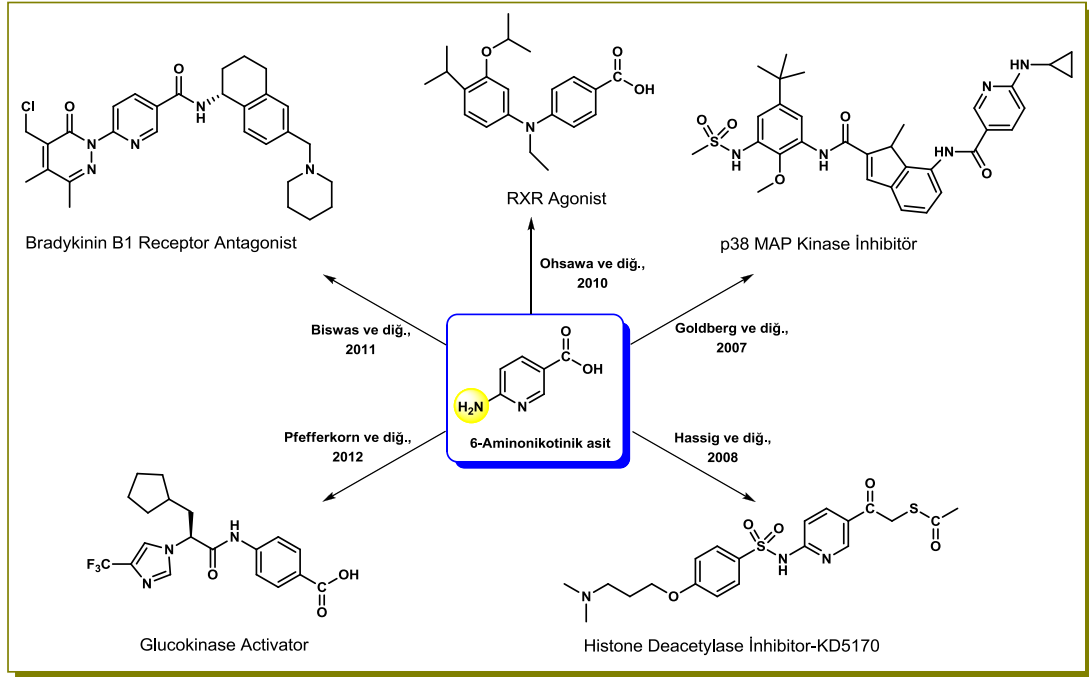
Şekil 2.1: Bazı önemli primer arilamin yapıları.

Bilinen birçok ilaç etken maddesi 4-aminopiridin parçasını içeren heterosiklik kaynaşmış yapılardan oluşur. 4-Aminopiridin motifini içeren bazı ilaç etken maddeleri örneğin sıtmaya karşı kullanılan **Quinacrine** (Bongarzone ve Bolognesi, 2011) ve kansere karşı etkili **Amsacrine** (Denny, 2002)'in yapıları **Şekil 2.2.**'de verilmiştir.



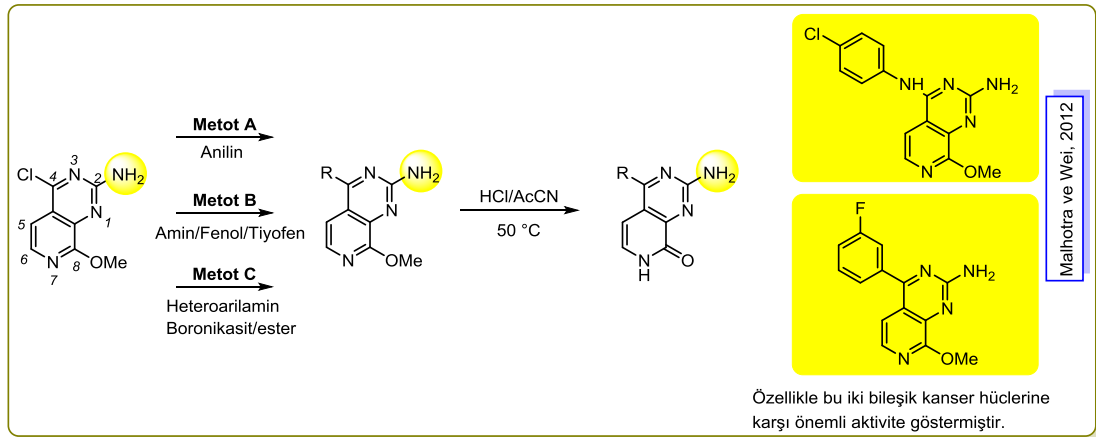
Şekil 2.2: 9-Aminoakritin, 4-aminokinolin ve 4-aminokinazolin'den elde edilen ilaç etken maddelerinin yapıları.

Mesela, aminonikotinik asit amin ve karboksilat fonksiyonel grupları ile kimyasal çeşitliliğe erişim sağlayan birçok biyoaktif molekülün sentezinde yaygın olarak kullanılan bir yapı motifidir (**Şekil 2.3**). Özellikle, 6-aminonikotinik asit antidiyabetik (Ohsawa ve diğ., 2010; Pfefferkorn ve diğ., 2012) , antikanser (Hassig ve diğ., 2008) ve ateş düşürücü (Goldberg ve diğ., 2007) aktivite gösteren farmakolojik olarak etkin birçok bileşiğin hazırlanmasında başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır (Deshpande ve diğ., 2013).



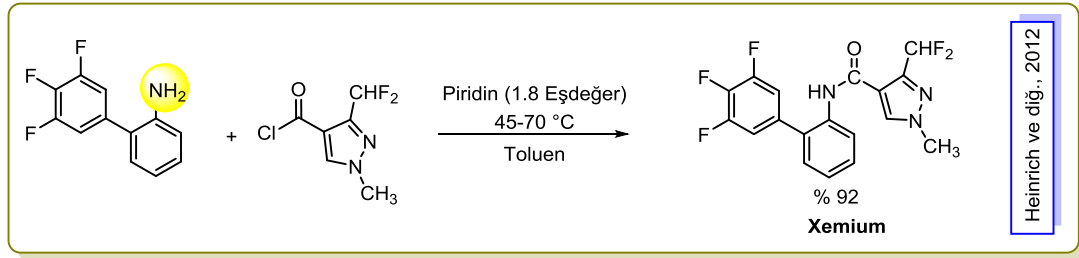
Şekil 2.3: 6- Aminonikotink asit’den elde edilen biyoaktif bileşikler.

Yeni bir seri 4-süstitüe 2-amino pirido [3,4-d] pirimidin türevleri tasarlanmış ve potansiyel anti-kanser ajanları olarak sentez edilmiştir. Bu bileşikler, C-4 konumunda palladyum katalizli kenetlenme tepkimesi ya da aromatik nükleofilik yerdeğiştirme ile ortak bir araürün, 4-kloro-8-metoksi pirido [3,4-d] pirimidin-2-amin’den, hazırlanmıştır. Bu bileşiklerin bazıları meme kanseri ve böbrek kanser hücreline karşı seçici aktivite sergilemişlerdir (Malhotra ve Wei, 2012).



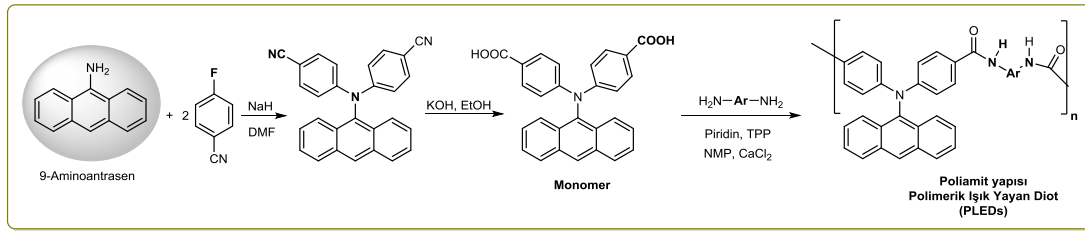
Şekil 2.4: 4-Süstitüe 2-amino pirido [3,4-d] pirimidin türevlerinin sentezi.

Yine amino grubu bulunduran, 3',4',5'-trifloro-2-aminobifenil bileşiği mantarlara karşı son derece etkili olan Xemium'un hazırlanmasında kullanılmaktadır (Heinrich ve diğ., 2012).



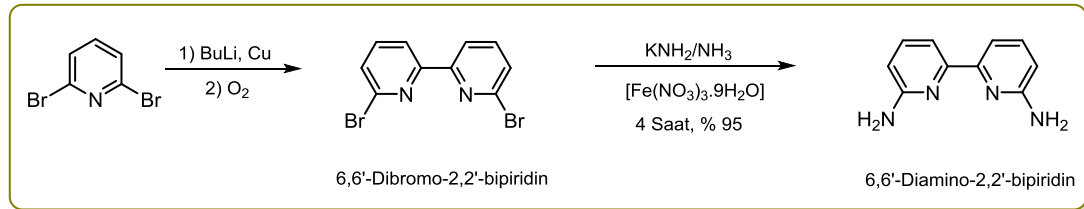
Şekil 2.5: Xemium'un sentezi.

Son yıllarda 9-aminoantrasen yapısı organik fotovoltaik hücrelerin (Mikroyannidis ve diğ., 2010) ve polimerik ışık yayan diotların (PLEDs) hazırlanmasında (Yen ve Liou, 2008) kullanılmaya başlanmıştır. **Şekil 2.6'** da 9-aminoantrasenden başlayarak polimerik yapının sentezi görülmektedir.



Şekil 2.6: 9-Aminoantrasen'den polimerik ışık yayan diot sentezi.

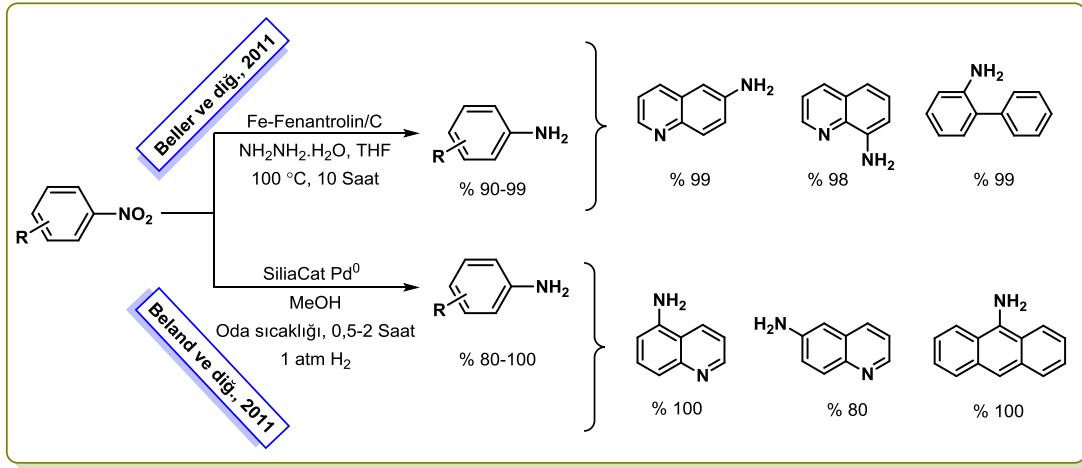
Ayrıca, elde edilecek arilamin yapısının çeşitli uygulamalarda ligand olarak kullanılma potansiyelinin bulunması bu tür yapıların hazırlanmasına olan ilgiyi artırmaktadır. Böyle bir çalışmada, Schlaf ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. 6,6'-Dibromo-2,2'-bipiridin KNH_2/NH_3 ile etkileştirilerek 6,6'-diamino-2,2'-bipiridin bileşiği sentezlenmiştir (**Şekil 2.7**) (Schlaf ve diğ., 2007).



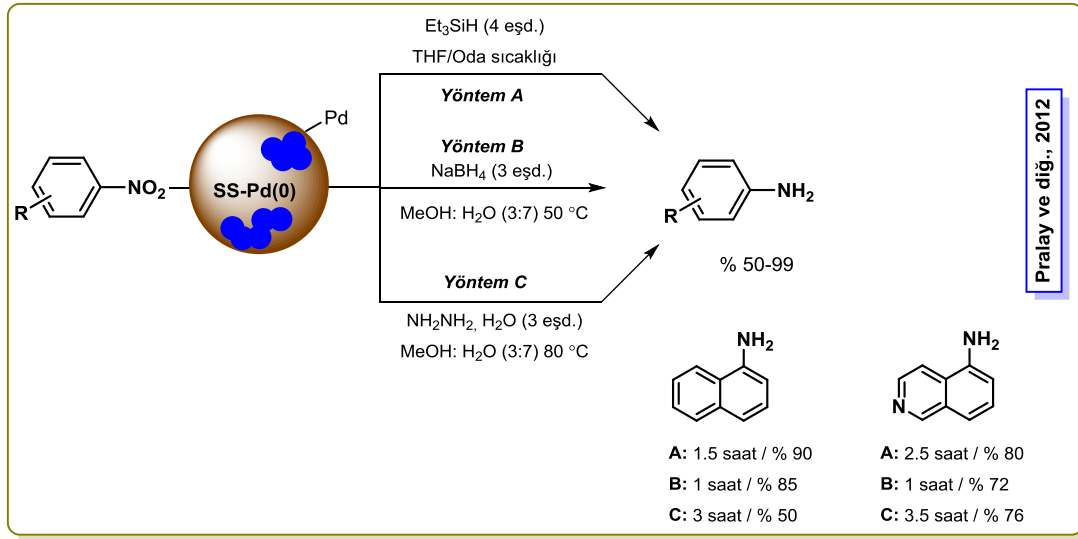
Şekil 2.7: 6,6'-Diamino-2,2'-bipiridin'in sentezi.

2.2. Aril Halojenürlerden Primer Arilaminlerin Sentezi

Primer arilaminlerin sentezi için literatürde çok sayıda yöntem bulunmakta ve geliştirilmektedir. Aromatik aminler genel olarak, çeşitli heterojen metal katalizörlerin (Pd, Fe, Ni, Cu, Co gibi) kullanımı ile nitroarenlerin katalitik hidrojenasyonu yoluyla elde edilmektedir. Seçici bir şekilde nitroarenlerin indirgenmesi, endüstriyel önemi olan arilaminlerin elde edilmesi için en iyi yoldur. Paladyum, nitroaren türevlerini indirgemek için en çok tercih edilen aktif bir geçiş metalidir. Paladyum, farklı katalitik sistemlerde $(\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{polimer destek}$ şekli, Pd-C nanofiber (CNF)/ H_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{silikon hidrit}$ ve Pd-PEG/ H_2) nitroarenleri anilin türevlerine indirgemek için kullanılmaktadır. Böyle sistemlerde katalizörün tekrar kullanılabilirliğinin düşük olması, indirgeyici reaktifin aşırı miktarda kullanılması, metal kontaminasyonu, reaktiflerin maliyeti ve hidrojenasyon için yüksek basınç sistemlerinin gerekmesi, ekonomik olarak bu işlemleri sınırlamaktadır. Son yıllarda yapılan nitroarenlerin katalitik hidrojenasyonu ile aril aminlerin hazırlanmasına ait üç çalışma **Şekil 2.8** ve **Şekil 2.9**'de verilmiştir.



Şekil 2.8: Beland ve Beller'in çalışma grupları tarafından nitroarenlerin indirgenmesi.



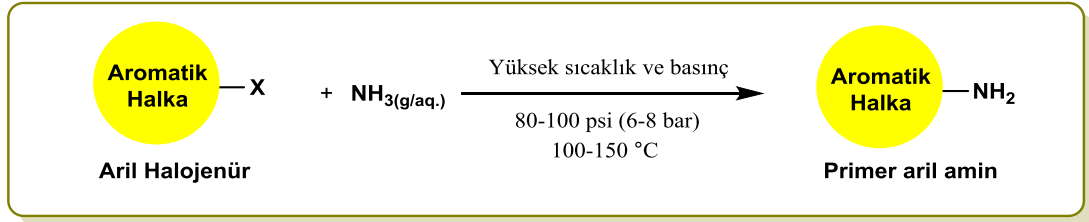
Şekil 2.9: Paladyum nano/mikropartiküller üzerinde nitroarenlerin indirgenmesi.

Son yirmi yılda, aril halojenürlerin geçiş metali katalizli aminlenmesi primer arilaminlerin hazırlanması için en popüler araç haline gelmiştir. Burada aminleme reaktifleri olarak farklı amin transfer reaktifleri, amonyağın sulu çözeltisi veya amonyak gazı, sodyum azit veya trimetilsililazit (TMSN₃) gibi azit bileşiklerini kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, endüstriyel ve akademik çalışmalarda yeni amin sınıfı bileşiklerin uygulanabilir ve çevreye dost şartlar altında sentezine yönelik olan ilgi de giderek artmaktadır.

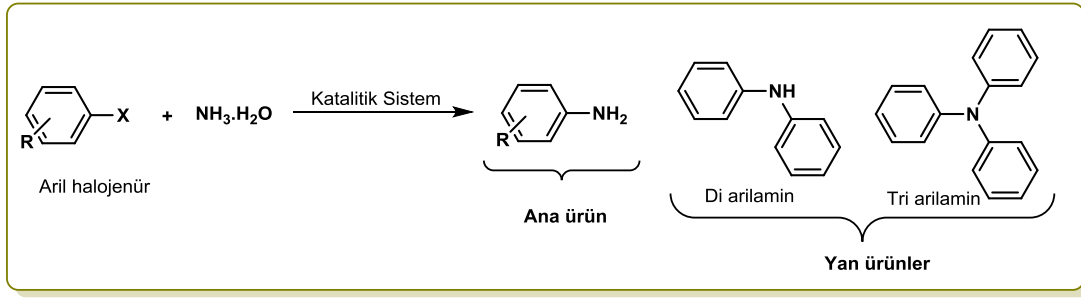
2.2.1. Amonyak gazı ($\text{NH}_{3(g)}$), amonyağın sulu çözeltisi ($\text{NH}_{3(suda)}$) ve amonyum (NH_4^+) tuzları kullanımı ile

Amonyak, bol bulunan ve ucuz bir kimyasal reaktiftir. Bu sebeple organik sentezde amin kaynağı olarak kullanılmaktadır (Roundhill, 1992; Appl, 1999). Primer arilaminler, yüksek sıcaklık ve basınçta nükleofil olarak amonyağın kullanımıyla ilgili aril halojenürlerin aminlenmesi sonucu sentezlenmektedir (Larock, 1989).



Fakat aminleme reaktifi olarak amonyağın (NH_3) kullanımı ilgili primer arilaminleri verimli bir şekilde hazırlama imkanı vermemektedir. Reaksiyon için yüksek sıcaklık, yüksek basınç ve güvenli şartların gerekli olması kullanılan sentetik yöntem açısından bir dezavantajdır. İlâveten aminasyon reaksiyonunda son derece kararsız aren ürünleri gibi aminler oluşmaktadır (Wenk ve diğ., 2003; Pellissier ve Santelli, 2003; Xie ve Zhnag, 2007). Bu sebeplerden dolayı, son yıllarda arilhalojenürlerden primer arilaminlerin sentezini katalizlemek için geçiş metalleri kullanımı çalışılmaktadır (Lang ve diğ., 2001; Hartwig ve Shen, 2006). Buchwald-Hartwig palladyum katalizli aril halojenürlerin aminasyonu son yirmi yıl içerisinde arilaminlerin sentezi için güçlü bir araç olarak ortaya çıkmıştır (Buchwald ve diğ., 1996; Buchwald ve diğ., 1998; Buchwald ve diğ., 2000; Buchwald ve Mucci, 2002; Hartwig, 1998; Hartwig ve diğ., 2000). Geçiş metali kullanımı alanındaki en yaygın çalışmalar Ullmann-bakır katalizli kondenzasyon reaksiyonunu geliştirmek (Beletskaya ve Cheprakov, 2004) ve yaygın olarak kullanılan Pd-katalizli reaksiyonları daha uygulanabilir hale dönüştürmek için yapılmaktadır. Ullmann tipi bir reaksiyonda çoğu zaman yüksek sıcaklıklar, uzun reaksiyon süresi, güçlü bazların kullanımı, bakır ve bakır tuzlarının stökiyometrik oranda kullanımı gibi çok etkin şartlar gerekmektedir.

Amonyak ile başarılı bir aminleme işlemi yapıldığında reaksiyon ürünü olan primer arilamin ortamdaki aril halojenür için mükemmel bir kenetlenme bileşeni olmaktadır. Bu ise **Şekil 2.10**'de görüldüğü gibi di ve triaril amin bileşiklerinin yan ürün olarak oluşmasına yol açmaktadır (Willis, 2007).

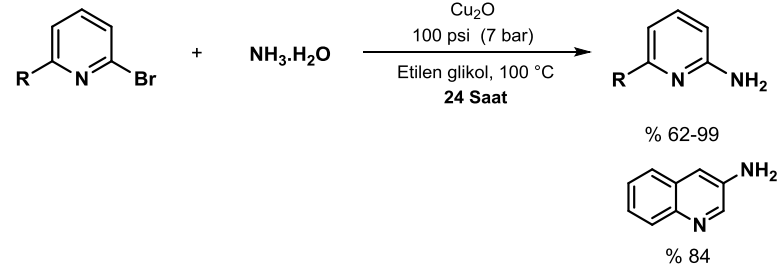
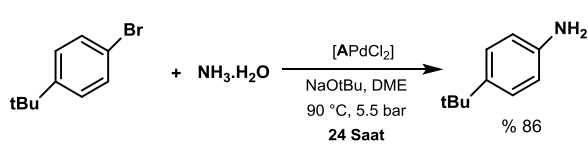
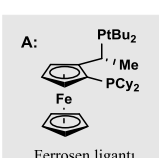
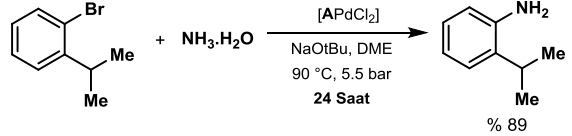
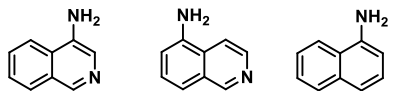
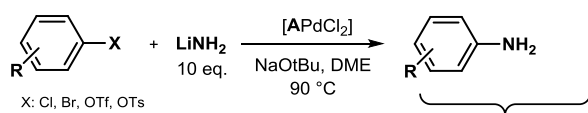
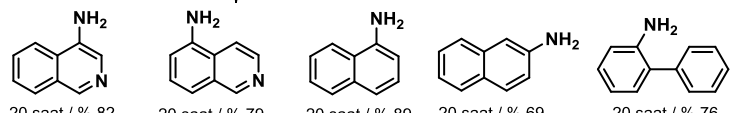


Şekil 2.10: Amonyak ile aminleme işleminde diarilamin ve triarilamin oluşumu.

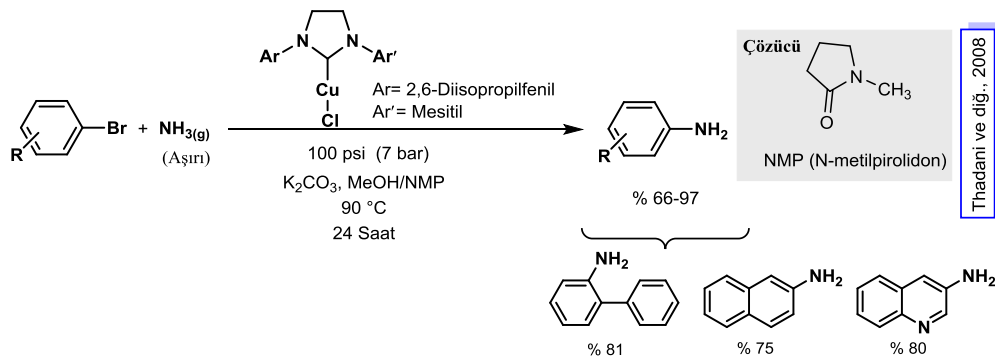
Son yıllarda primer arilamin sentezi için kullanılan amonyak gazı, amonyağın sulu çözeltisi (NH₃.H₂O), amonyum klorür (NH₄Cl) ve amonyum asetat (CH₃COONH₄) ile yapılan çalışmalarının bir özeti, yapılan çalışmaların genel reaksiyon denklemi, katalitik şartlar, reaksiyon süresi ve elde edilen ürünlerin verimleri ile birlikte **Çizelge 2.1**'de verilmiştir.

Yapılan bu çalışmalar incelendiğinde palladyum ve özellikle son dönemde bakır katalizli çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Reaksiyon koşullarının iyileştirilmesi ve geliştirilmesi adına kullanılan farklı ligantlar, katkı maddeleri ve çözücü sistemlerinin, tercihen vazgeçilebilir bileşenler olduğu göze çarpmaktadır. Kolay ayrılabilen, daha az zehirli maddeleri içeren, geri dönüşümlü çevreye dost homojen bir katalizör kullanılabilen ve orto-süstitüe grubları bulunduran aril halojenürlerden ilgili aminleri etkili şekilde hazırlanmasına imkan veren aminleme işlemlerine olan ilgi giderek artmaktadır.

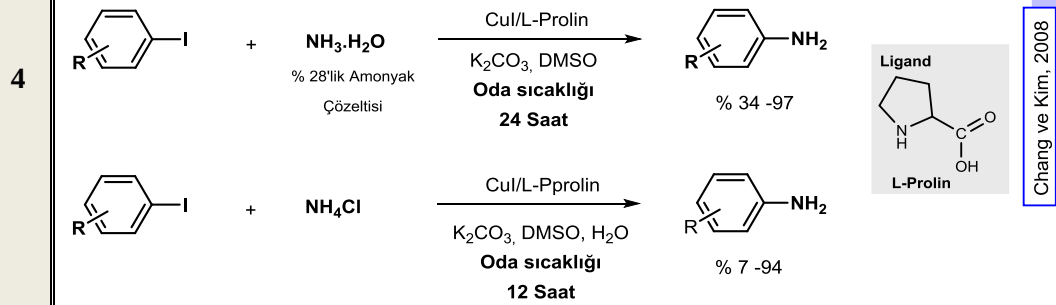
Çizelge 2.1: Son yıllarda primer arilamin sentezi için kullanılan amonyak gazı ($\text{NH}_3(\text{g})$), amonyağın sulu çözeltisi ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), amonyum klorür (NH_4Cl) ve amonyumasetat ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$) ile yapılan çalışmalarının bir özeti.

1	2001 yılında Merck araştırma laboratuvarlarında yapılan bir çalışmada 2-amino-6-süstitüe-piridinler sentezlenmiştir. Bu yöntemde 2-amino-6-süstitüe-piridinler, 100 °C’de 100 psi (7 bar) basınç altında amonyak ile doyurulmuş etilen glikol içerisinde bakır (I) oksit’in katalitik miktarının kullanımıyla hazırlanmıştır. İlgili dönüşümler 25 mL’ lik çelik bir reaksiyon kabında gerçekleştirilmiştir.  Lang ve diğ., 2001
2	Hartwig ve çalışma grubu ferrosen temelli katalizör kullanarak 5.5 bar basınç altında amonyak gazı ile aril halojenürler arasındaki seçici kenetlenme reaksiyonunu rapor etmişlerdir. Örneğin <i>p-ter</i>-butilbrombenzenin aminasyonu aşağıda verilmiştir. <i>o</i>-Süstitüe brombenzen yapıları da aynı çalışmada hazırlanmıştır. Dönüşümlerde ürün karışımında bir miktar diaril amin yapısının yan ürün olarak bulunduğu belirtilmektedir. Bu çalışma, amonyağın 5.5 bar basınç altında fosfin tipi hacimli bir ligand ile çalışarak aril halojenürlerin ilk seçici direk aminasyonudur.   Hartwig ve Shen, 2006   20 saat / % 80 20 saat / % 70 20 saat / % 92 Aynı çalışmada amin kaynağı olarak LiNH_2 kullanılarak da bazı aril amin türevleri hazırlanmıştır.   20 saat / % 82 20 saat / % 79 20 saat / % 89 20 saat / % 69 20 saat / % 76
3	Thadani ve arkadaşları 7 bar basınç altında amonyak gazı kullanımı ile arilbromürlerin bakır-

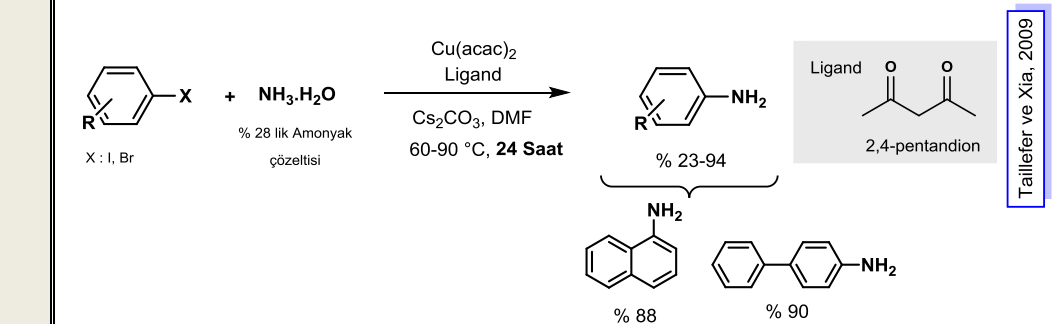
karben katalizli aminasyonunu rapor etmişlerdir.

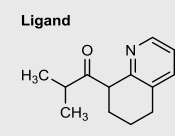
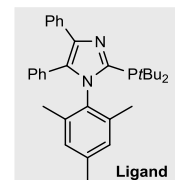


Amonyum klorür ve amonyağın sulu çözeltisinin kullanıldığı çalışmalar da yapılmıştır. Kim ve Chang tarafından amonyum klorür ve sulu amonyak kullanımıyla bakır-L-prolin katalizli aminasyon çalışılmıştır. Bu yöntem aril iyodürler için çok etkindir. Fakat aril bromürler kullanıldığında düşük reaksiyon verimleri elde edildiği rapor edilmiştir.

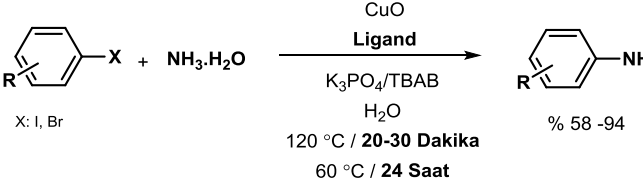
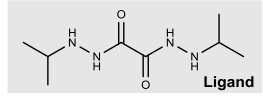
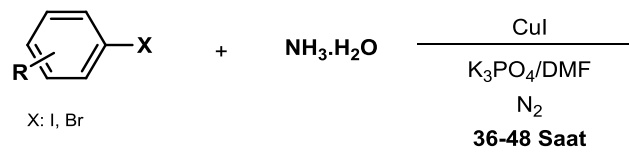
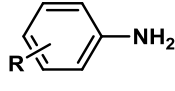
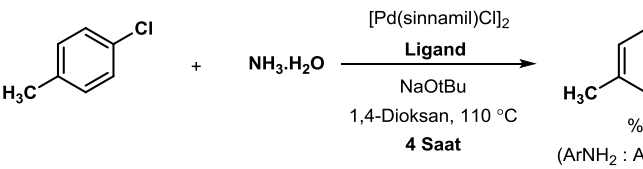
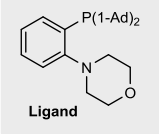


Xia ve Taillefer % 28'lik amonyak çözeltisi kullanarak aril iyodür ve aril bromürlerden ilgili arilaminleri hazırlamışlardır. Bakır katalizli bu yöntemde ligand olarak 2,4-pentandion kullanılmıştır. Araştırmacılar iki fazlı sistemin varlığını kabul etmektedir. Aminleme organik fazda gerçekleşirken sulu faz amonyak deposu olarak görev yapmaktadır. Ayrıca yüksek verimde ürün elde etmek için stokiyometrik miktarda pahalı bir baz olan Cs₂CO₃ kullanılması gerekmektedir. Reaksiyon karışımının analizi di ve tri arilamin oluşmadığını göstermiştir. Ligand'ın arilasyon reaksiyonu sonucu küçük miktarlarda yan ürün oluşturduğu ifade edilmektedir. Bu katalitik sistem ile nitril, nitro, ester, keto, halojenür, aldehit, karboksilik asit ve amino grubu gibi değişik fonksiyonel grup bulunduran yapılarında aminlenmesi yapılabilmektedir.

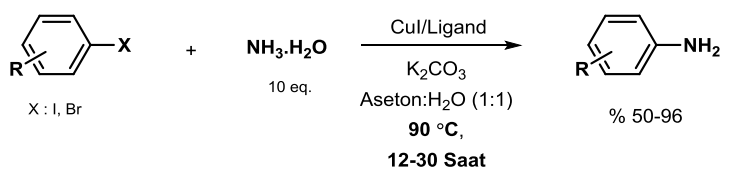
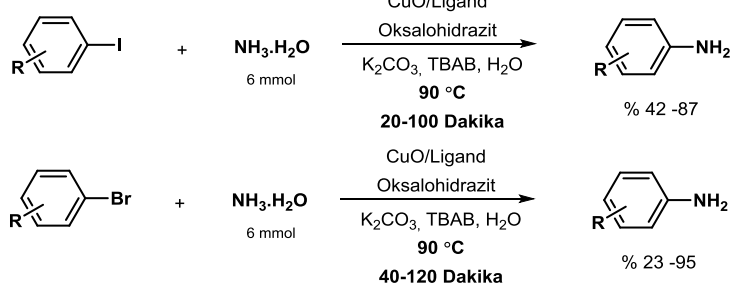
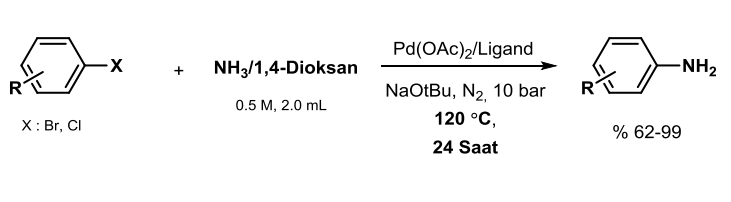
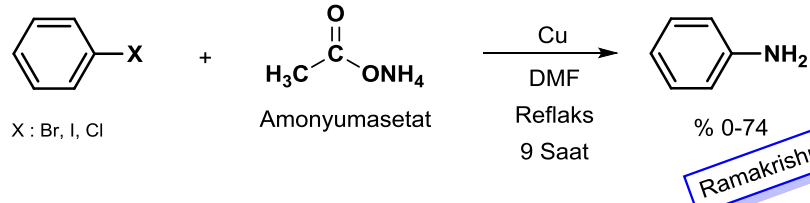
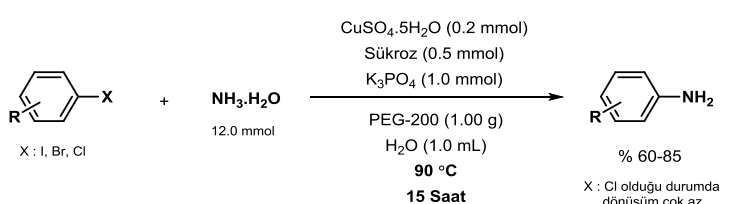


6	Ding ve arkadaşları oda sıcaklığında iyodo arenlerin aminlemesini gerçekleştirmişlerdir. Bromo arenlerin aminasyonu için daha yüksek sıcaklıklar gerekmektedir. Kloro arenlerin bu reaksiyon şartları altında reaktif olmadığı ifade edilmiştir. <chem>Rc1ccc(I)cc1</chem> + <chem>NH3.H2O</chem> 5 eşd. $\xrightarrow[\text{K}_3\text{PO}_4, \text{DMSO}]{\text{CuBr/Ligand}}$ Oda sıcaklığı, Ar 24 Saat <chem>Rc1ccc(N)cc1</chem> % 27 -95 <chem>Rc1ccc(Br)cc1</chem> + <chem>NH3.H2O</chem> 5 eşd. $\xrightarrow[\text{K}_3\text{PO}_4, \text{DMSO}]{\text{CuBr/Ligand}}$ 110 °C, Ar 24 Saat <chem>Rc1ccc(N)cc1</chem> % 52 -95 Ligand  Ding ve diğ., 2009
7	Beller ve çalışma arkadaşları, inert bir atmosfer altında amonyak ile aril halojenürlerin etkili direk aminasyonu için kararlı, çok yönlü ve tekrar kullanılabilir bir palladyum/imidazolium-fosfin tipi katalitik sistem geliştirdiler. Aktif katalizör hidrojen klorür ilavesiyle oluşan aminin çökmesinden sonra havada ve suda kararlı katyonik imidazolium şeklinde kolayca bulunduğu ortamdan geri kazanılmaktadır. <chem>Rc1ccc(X)cc1</chem> X : Br, Cl <chem>NH3/1,4-Dioksan</chem> 5 eşd. $\xrightarrow[\text{NaOtBu}]{\text{Pd(OAc)}_2/\text{Ligand}}$ 120 °C, 10 bar, N₂ 24 Saat <chem>Rc1ccc(N)cc1</chem> % 28 -99 Ligand  Beller ve diğ., 2009
8	Zou ve arkadaşları aril iyodür ve bromürlerin aminlemesini otoklav içinde çalıştılar. <chem>Rc1ccc(X)cc1</chem> X : I, Br <chem>NH3.H2O</chem> $\xrightarrow[\text{Etilenglikol/H}_2\text{O}]{\text{CuI veya Cu tozu}}$ 85 °C, 10-12 atm, otoklav içinde 8-16 Saat <chem>Rc1ccc(N)cc1</chem> % 7 -85 Zou ve diğ., 2009
9	Wolf ve Xu, H₂O ve NMP (1:1) çözücü karışımı içerisinde amonyakın sulu çözeltisi kullanımı ile aktive olmuş ve aktive olmamış aril bromürlerin aminlenmesi için katalizör olarak Cu₂O'ı kullandılar. Ayrıca aril klorürlerinde aminasyonu bu çalışmada denenmiş ve makul sonuçlar yüksek sıcaklık ve <u>mikrodalga şartlarında</u> elde edilmiştir.

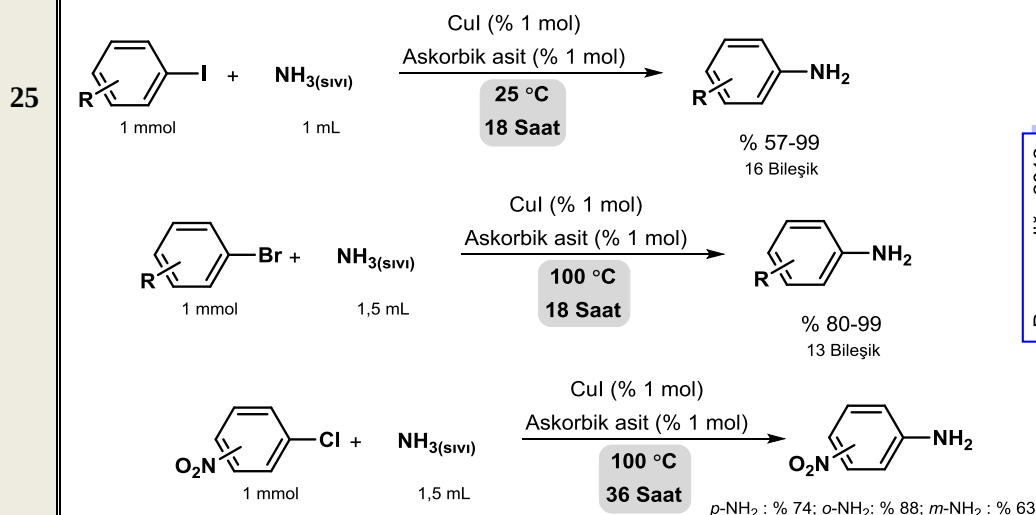
	<i>Aril bromürlerin aminlenmesi</i> Wolf, ve Xu, 2009
10	Ma ve arkadaşları CuI/4-hidroksi-L-prolin katalitik sisteminde aril bromürlerin aminlenmesini çalıştılar. Ma ve diğ., 2009
11	Darcel ve Wu, iyodo arenlerin ligandsız aminlenmesini rapor etmişlerdir. Katalitik sistem olarak CuI/Fe₂O₃'ü birlikte kullanarak % 95 verimle anilini sentezlemişlerdir. CuI veya Fe₂O₃'ün ikisinden birinin kullanılmadığı durumda dönüşümün az olduğu belirtilmektedir. Amonyak, NaOH gibi basit bir baz ve inert olmayan atmosferde etanol içerisinde gerçekleştirilen bu sentez işlemi basit bir aminleme sunmaktadır. Değişik süstitüe anilinler bu metod ile kolayca hazırlanabilmektedir. Yalnız bu katalitik sistem aril iyodürler için geçerlidir. Wu ve Darcel., 2009
12	Wu ve arkadaşları sulfanato-Cu(salen) kompleksinin katalitik etkisinde aril iyodür ve bromürlerin aminlenmesini sulu ortamda çalışmışlardır. Wu ve diğ., 2010

13	Wan ve arkadaşları N², N^{2'}-diisopropiloksalohidrazit/CuO katalitik sisteminde aril bromür ve iyodürlerin sulu amonyak çözeltisinde 60 °C de 24 saat veya 120 °C de 20-30 dakikalık reaksiyon süresinde çalışmış ve yüksek reaksiyon verimleri elde etmişlerdir.  X: I, Br % 58 -94  Ligand Wan ve diğ., 2010
14	Tao ve arkadaşları oda sıcaklığında azot atmosferinde aril halojenürlerin aminlemesini çalışmışlardır.   Ligand Tao ve diğ., 2010
15	Stradiotto ve çalışma arkadaşları aril klorürlerin paladyum katalizli aminlemesini çalıştılar.   Ligand Stradiotto ve diğ., 2010
16	Elmkaddem ve arkadaşları çeşitli brompiridin ve pirimidin türevlerinin aminlenmesini Cu₂O/DMEDA katalitik sistemi ve etilenglikol içerisinde çalışarak 16 saatlik reaksiyon süresinde yüksek verimler elde etmişlerdir. Bu katalitik sistemin başarısı için % 20 mol K₂CO₃ ve çözücü olarak etilen glükol'ün kullanılması gereklidir.

	20 Eşd. $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ kullanıldığında 2,6-diaminopiridin ve 2-brom-6-aminopiridin'den oluşan bir ürün karışımı oluşmaktadır. 40 Eşd. $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ kullanıldığında % 68 verimle 2,6-diaminopiridin izole edilmiştir. Elmkaddem ve diğ., 2010
17	Chen ve arkadaşları aril iyodür ve aril bromürlerden hareketle CuI/PEG-400 katalitik sisteminde bir seri anilin türevi elde etmişlerdir. Chen ve diğ., 2011
18	nBu_4NOH : tetra-n-butilamonyumhidroksit Xu ve diğ., 2011
19	$\text{X} : \text{I, Br}$ Ligand Wei ve Zhu., 2011

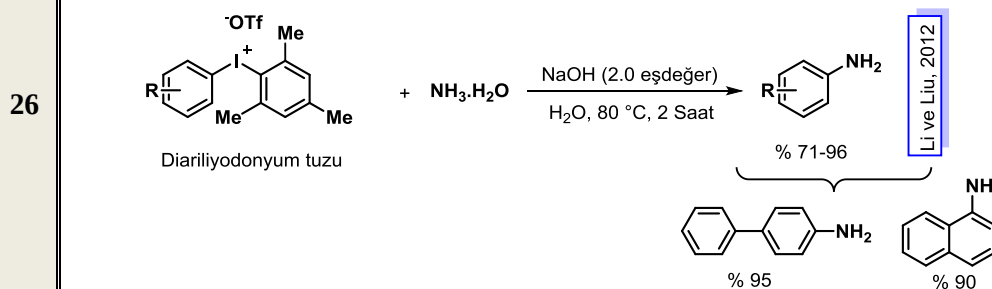
20	 X : I, Br $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 10 eq. CuI/Ligand K₂CO₃ Aseton:H₂O (1:1) 90 °C, 12-30 Saat % 50-96 Ligand: D-Glikozamin Sekar ve diğ., 2011
21	 X : I, Br $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 6 mmol CuO/Ligand Oksalohidrazit K₂CO₃, TBAB, H₂O 90 °C 20-100 Dakika % 42 -87 Ligand Oksalohidrazit Zhu ve diğ., 2011
22	 X : Br, Cl $\text{NH}_3/1,4\text{-Dioksan}$ 0.5 M, 2.0 mL Pd(OAc)₂/Ligand NaOtBu, N₂, 10 bar 120 °C, 24 Saat % 62-99 Ligand Beller ve diğ., 2011
23	 X : Br, I, Cl Amonyumasetat Cu DMF Reflaks 9 Saat % 0-74 Ramakrishna ve diğ., 2012
24	 X : I, Br, Cl $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 12.0 mmol CuSO₄·5H₂O (0.2 mmol) Sukroz (0.5 mmol) K₃PO₄ (1.0 mmol) PEG-200 (1.00 g) H₂O (1.0 mL) 90 °C 15 Saat % 60-85 X : Cl olduğu durumda dönüşüm çok az Sükr Wan ve diğ., 2012

Page ve arkadaşları aril iyodürlerin aminlemesini oda sıcaklığında düşük miktarda katalizör ilavesinde çalışmış ve 18 saat'lik reaksiyon süresinde yüksek reaksiyon verimleri elde etmişlerdir. Çalışmalarında yan ürün olabilecek diarilamin ve triarilamin'in oluşmamasını yüksek konsantrasyondaki sıvı amonyakın (25 °C'de 35.5 M) nükleofilik özelliği ile açıklamışlardır. Literatürde yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında % 1 mol bakır tuzu kullanılması ve *tert*-bütoksit gibi bir güçlü bazın dönüşüm için gerekli olmaması bu çalışmanın özgünlüğünü göstermektedir. Ayrıca saflaştırma aşamasında amonyakın buharlaştırılmasından sonra ürün basit olarak diğer bileşenlerden ayrıştırılabilmektedir. Aynı reaksiyon şartlarında oda sıcaklığında aril bromür ve aril klorür'in aminasyonunda dönüşüm gerçekleşmemiştir. Fakat reaksiyon sıcaklığı 100 °C'ye çıkarıldığında yüksek reaksiyon verimleri elde edilmiştir.

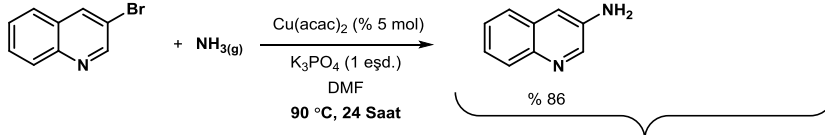
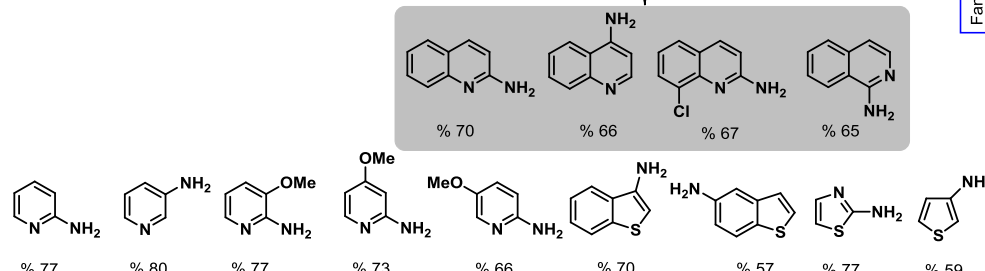
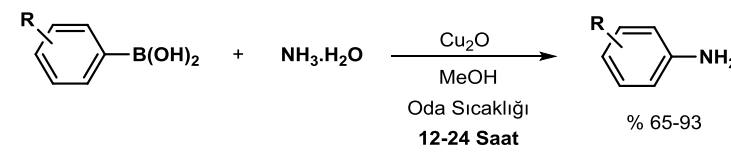
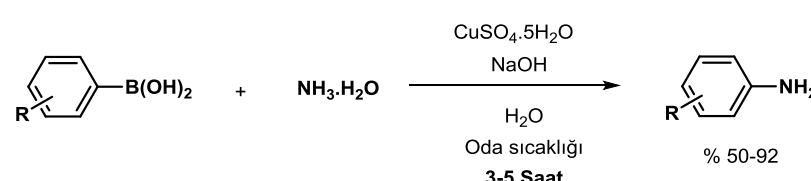


Page ve diğ., 2012

Li ve Liu (2012) sulu amonyak çözeltisi ile diariliyodonyum tuzlarının basit ve etkili aminlemesini geliştirdiler. Herhangi bir metal katalizör ve liganda gerek duyulmadan yüksek verimle ilgili anilin türevlerini sentezlediler.



Li ve Liu, 2012

27	Fantasia ve arkadaşları N- ve S- içeren bromo-heterosikliklerin amonyak ile ligandsız bakır katalizli aminlemesini çalıştılar. Bakır tuzu olarak Cu(acac)₂ kullanarak dönüşümlerin 90 °C ve 24 saat de tamamlandığını rapor etmişlerdir. Model reaksiyon olarak 3-bromkinolin'in aminlenmesi çalışılarak en iyi bakır tuzu ve miktarı tesbit edilmiştir.   Fantasia ve diğ., 2013
28	Fenilboronik asit türevlerinden primer arilamin sentezi Son yıllarda aril boronik asitler arilaminlerin hazırlanmasında kullanılmaya başlanmıştır. Fu ve çalışma grubu baz ve ligand ilave etmeden oda sıcaklığında bakır katalizli aril boronik asitlerden bir seri arilamin bileşiği hazırlamışlardır.  Fu ve diğ., 2008
29	Jiang ve arkadaşları, Fu ve çalışma grubunun yaptığı aminleme işlemini yine oda sıcaklığında 3-5 saatlik reaksiyon süresinde NaOH varlığında gerçekleştirmişlerdir.  Jiang ve diğ., 2010

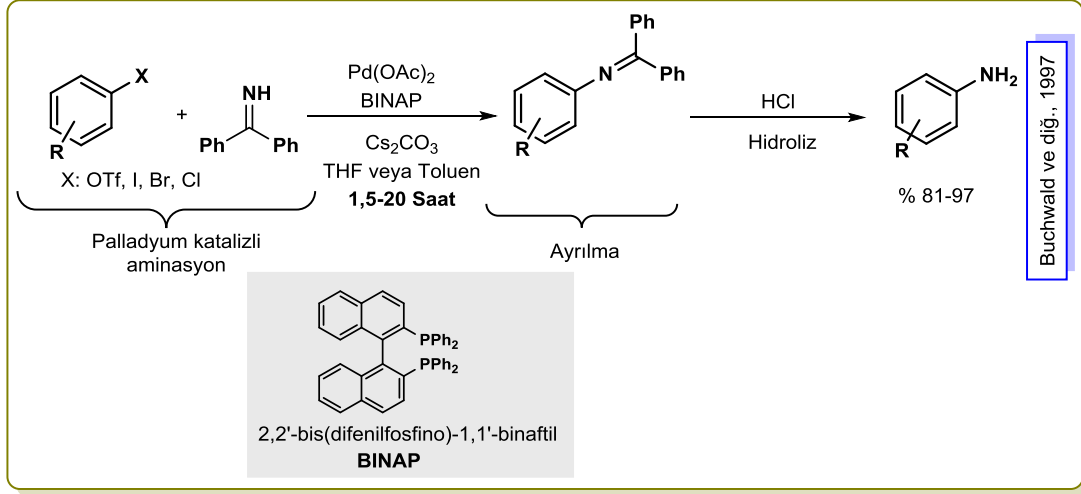
2.2.2. Amin transfer reaktifleri kullanımı ile

Katalitik sistem ile birlikte amonyağın aminleme işlemlerinde kullanımı bazı problemleri ortaya çıkarmaktadır. İlk olarak, bazı geçiş metalleri ile amonyağın güçlü koordinasyon etkinliği son derece kararlı ve katalitik sistemde aktif olmayan kompleksler oluşturur. İkinci olarak, güçlü N-H bağının (yaklaşık 104 kcalmol⁻¹) kırılması zordur. İlaveten oluşan primer arilamin amonyaktan daha reaktif olduğundan ortamdaki aril halojenür ile etkileşerek sekonder aminleri oluşturabilmektedir (Enthaler, 2010). Bu yüzden, primer arilaminlerin hazırlanmasında amonyağın kullanılması ile ortaya çıkan sorunları aşmak için uçucu olmayan amin transfer (ammonia surrogates) reaktifleri geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanılan reaktifler **Çizelge 2.2**'de verilmiştir.

Çizelge 2.2: Amin transfer reaktifleri.

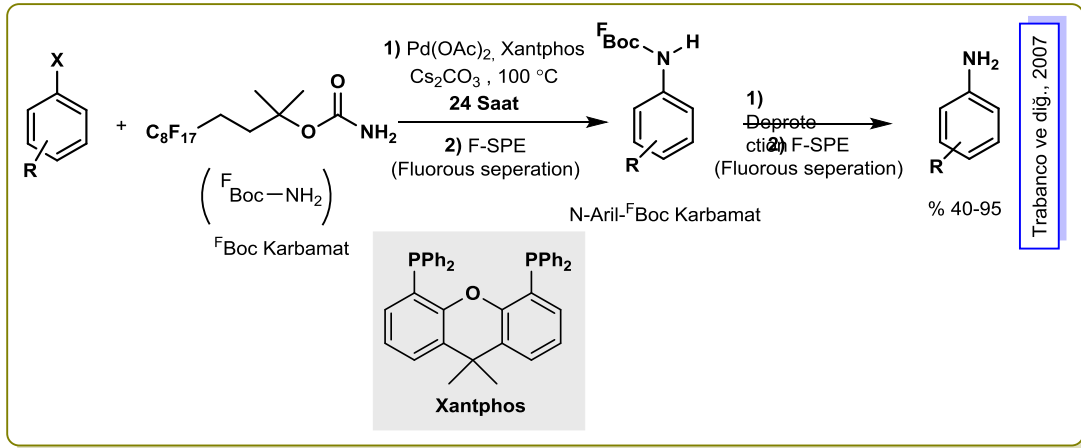
X : Cl, Br, I, OTf	
Amin Transfer Reaktifleri (Ammonia Surrogates)	
Benzofenon iminler (Buchwald ve diğ., 1997; Nolan ve diğ., 2001; Hornberger ve diğ., 2009)	
Alilaminler (Putman ve diğ., 1998)	
Titanyum-azot kompleksi (Mori ve Hori, 1998)	
Lityum bis(trimetilsilil)amid (Buchwald ve Huang, 2001; Hartwig ve diğ. 2001)	
Katı destek amin transfer reaktifi (Weigand ve Pelka, 2002)	
Floroalkil benzofenon imin reaktifi (Herr ve diğ., 2004)	
Çinko trimetilsililamid (Hartwig ve Lee, 2005)	
N-Süstitüe-Boc karbamat (Trabanco ve diğ., 2007)	
Dialkilhidrazinler (Tsou ve diğ., 2007)	
Amidin hidroklorürler (Fu ve diğ., 2008)	
2,2,2-Trifloroasetamid (Liu ve diğ., 2008)	
2-(trimetilsilil)Etansülfonilamid (SES-NH2) (Anjanappa ve diğ., 2008)	
Amidler (Pujol ve diğ., 2009)	

Buchwald ve arkadaşları aril halojenürlerin ve triflatların palladyum katalizli aminlenmesinde amin transfer reaktifi olarak benzofenon imin ile çalışmışlardır. Bu yöntemde palladyum tuzu ve fosfor içeren ligantların kullanımı yanında dönüşümün iki basamakta gerçekleşmesi uygulanabilirlik açısından dezavantaj oluşturmaktadır (Buchwald ve diğ., 1997).



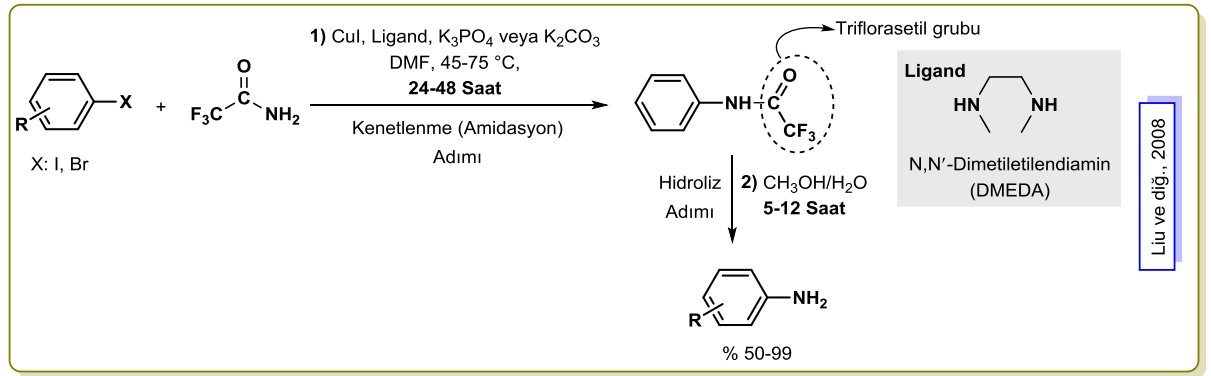
Şekil 2.11: Benzofenon imin kullanımı ile aminleme işlemi.

Trabanco ve arkadaşları Buchwald-Hartwig palladyum katalizli amidasyon-hidroliz işlemi ile bir seri anilin sentezini flor etiketli amin transfer reaktifi kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemin ilk adımı N-süstitüe anilinlerin hazırlanmasını ikinci adım ise koruma grubu olan ^FBoc-grubunun uzaklaştırılmasını içermektedir (Trabanco ve diğ., 2007).



Şekil 2.12: Flor etiketli amin transfer reaktifi kullanımı ile aminleme işlemi.

Liu ve arkadaşları amin transfer reaktifi olarak 2,2,2-triflorasetamit ve CuI/DMEDA katalitik sisteminde bir seri aril iyodür ve bromürlerden ilgili primer arilaminleri hazırlamışlardır. Çalışmanın ilk adımı 2,2,2-triflorasetamit ile aril halojenürün kenetlenmesini içeren amidasyon basamağıdır. İkinci adımda ise reaksiyon ortamına CH₃OH ve H₂O ilave edilmesiyle gerçekleşen hidroliz yani triflorasetil grubunun uzaklaşmasıyla primer arilamin'in oluşmasıdır. K₂CO₃ ve K₃PO₄ gibi inorganik bazların stokiyometrik oranda kullanılması hidroliz adımındaki triflorasetil grubunun uzaklaştırılmasını hızlandırmaktadır. 24-48 Saatlik ilk adımın ardından CH₃OH ve H₂O ilavesiyle hidroliz işlemi için 5-12 saatlik bir sürenin gerekli olması bu sentetik yöntemin kolay ve uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır (Liu ve diğ., 2008).

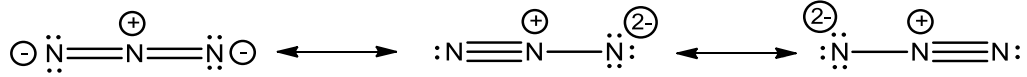


Şekil 2.13: 2,2,2-Triflorasetamit kullanımı ile aminleme işlemi.

Amin transfer reaktifi ile yapılan bu çalışmalar başarılı olmasına rağmen dönüşümün ikinci adımı koruma grubunun uzaklaştırılması (hidroliz olayı) ve bazı durumlarda yüksek maliyetli reaktiflerin kullanılması dezavantaj teşkil etmektedir (Willis, 2007).

2.2.3. Amin kaynağı olarak azit bileşiklerinin kullanımı ile

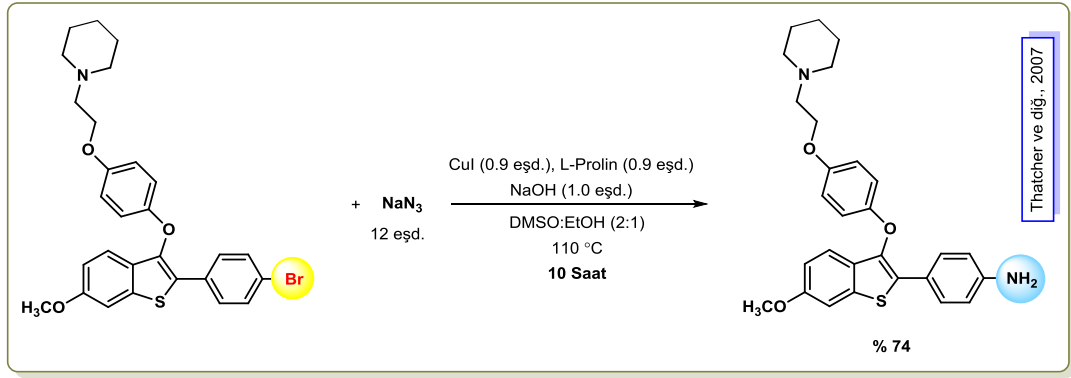
Azit (azetür) bileşikleri ısı veya fotolize karşı son derece duyarlıdır ve kolayca azot (N₂) gazı çıkararak nitrenlere dönüşürler. Azitler azit anyonunun, aşağıda gösterilen rezonans yapılarından dolayı oldukça polar bileşiklerdir. Azit grubu doğrudan aromatik halkaya bağlı ise, azit grubu aromatik sistemle konjuge olur, bu da aromatik azit bileşiklerini alkil türevlerine göre daha kararlı kılar.



Şekil 2.14: Azit anyonunun rezonans yapıları.

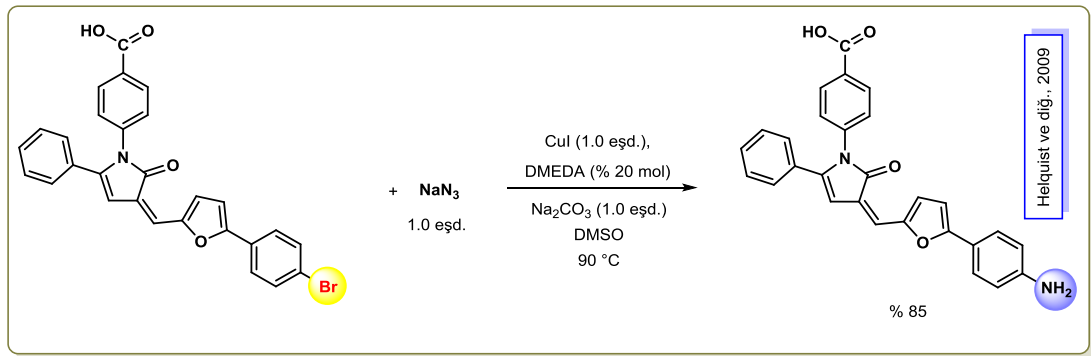
Geçiş metali katalizli sodyum azit (NaN₃) kullanımıyla ilk aminleme çalışmaları Thatcher (Thatcher ve diğ., 2007) ve Helquist (Helquist ve diğ., 2009) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalarda azit bileşiği ana ürün olarak beklenirken yüksek verimde amin bileşiğinin ele geçtiği ifade edilmiştir. Bu çalışmalar NaN₃ ile yapılan aminleme işlemlerinin gelişimine yol açmıştır.

Bakır katalizli aril bromürler ve sodyum azit'den reaksiyon ortamında direk primer arilamin sentezi ilk olarak 2007 yılında Thatcher ve çalışma arkadaşları tarafından rapor edildi. Çalışmada, aşırı NaN₃ (12 eşdeğer), stokiyometrik oranda NaOH, CuI ve L-prolin katalitik sistemi kullanımı ile 4'-brom-4'-desmetoksiazoksifen bileşiğinin amin türevine dönüşerek tek bir ürün izole edildiği tanımlanmaktadır (**Şekil 2.15**). Reaksiyon 110 °C'de DMSO/EtOH içerisinde gerçekleştirilmiştir. Tek ürün olarak amin bileşiğinin oluşumuna yüksek sıcaklıkta aril azit araürününün kararsızlığının katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (Thatcher ve diğ., 2007).



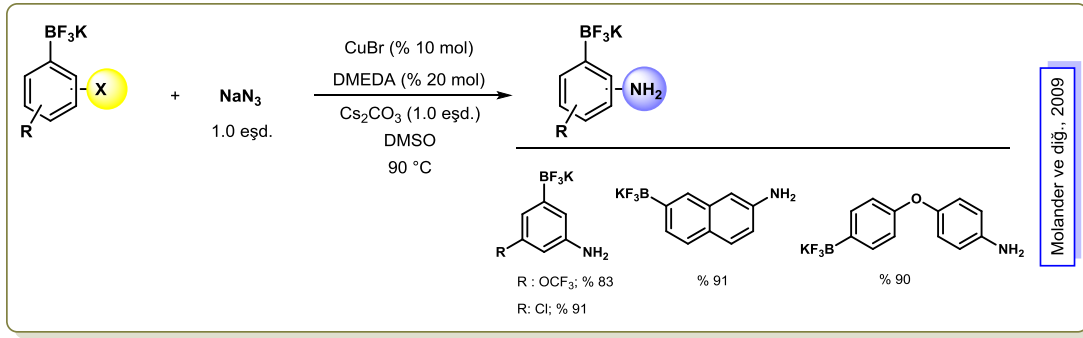
Şekil 2.15: 4'-Brom-4'-Desmetoksiazoksifen'in aminlenmesi.

2009 yılında ise sodyum azit ile aminleme işlemi tıbbi kimya alanında yapılan bir çalışmada Helquist tarafından rapor edilmiştir. Kompleks bir aromatik bromür'ün ilgili amin bileşiğine dönüşümünü stokiyometrik oranda CuI ve N,N'-dimetiletildiamin (DMEDA) kullanımı ile gerçekleştirildi (Helquist ve diğ., 2009).



Şekil 2.16: Kompleks bir aromatik bromür bileşiğine ait aminleme işlemi.

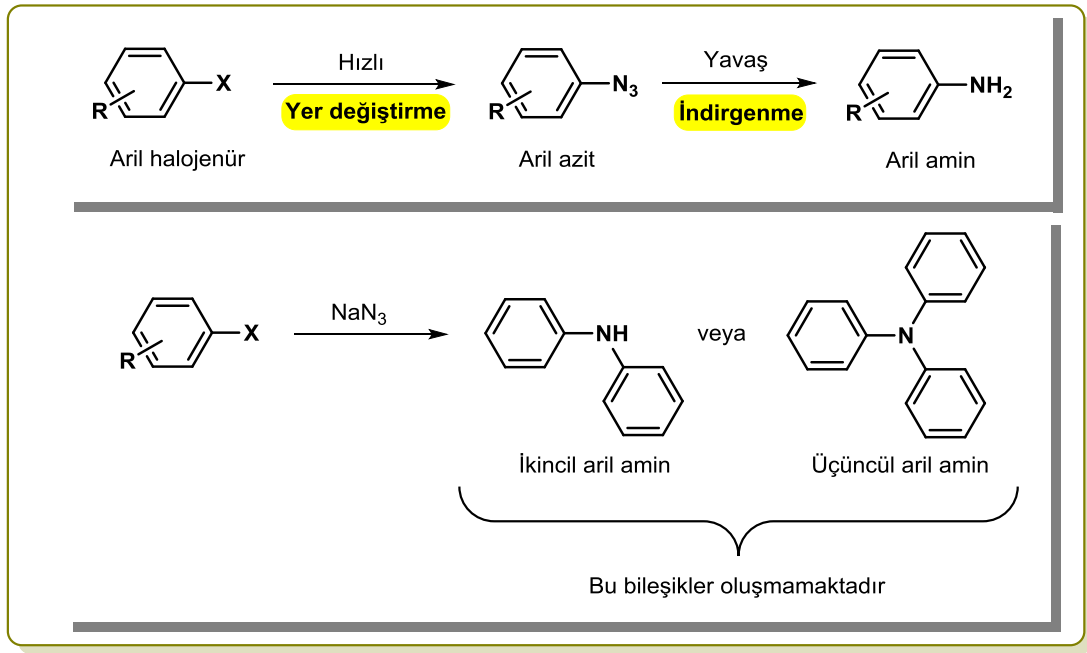
Benzer şekilde, 2009 yılında Molander ve arkadaşları bromoariltriflorboratlardan aminoariltriflorboratları yüksek verimlerde hazırlanmışlardır (Molander, ve diğ., 2009).



Şekil 2.17: Potasyum aminotriflorboratların bakır katalizli sentezi.

Aminleme reaktifi olarak NaN_3 'in kullanıldığı primer arilamin sentezinde süreç, arilhalojenür ve NaN_3 'in etkileşmesiyle oluşan arilazitin reaksiyon ortamında baskın şekilde indirgenmesiyle ilerlemektedir (Sekar ve diğ., 2011).

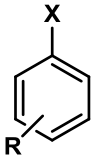
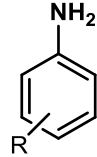
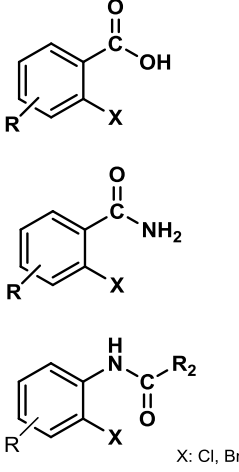
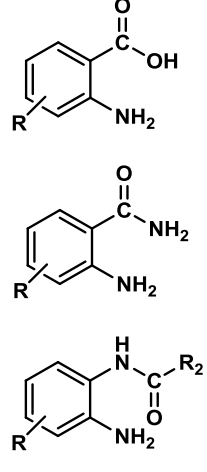
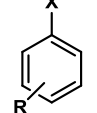
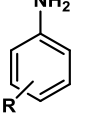
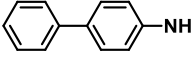
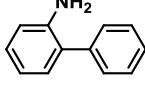
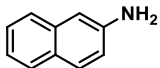
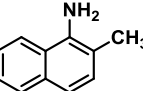
Primer arilaminlerin hazırlanmasında, özellikle aril azitlerin ara ürün olarak meydana geldiği tepkimelerde, ikincil ve üçüncül arilaminlerin oluşma olasılığı ortadan kalkmaktadır (Şekil 2.18). Çünkü, aril azit oluşum tepkimesi, amin oluşumu için gerekli olan aril azit indirgeme tepkimesinden daha hızlı gerçekleşmektedir (Sekar ve diğ., 2011).



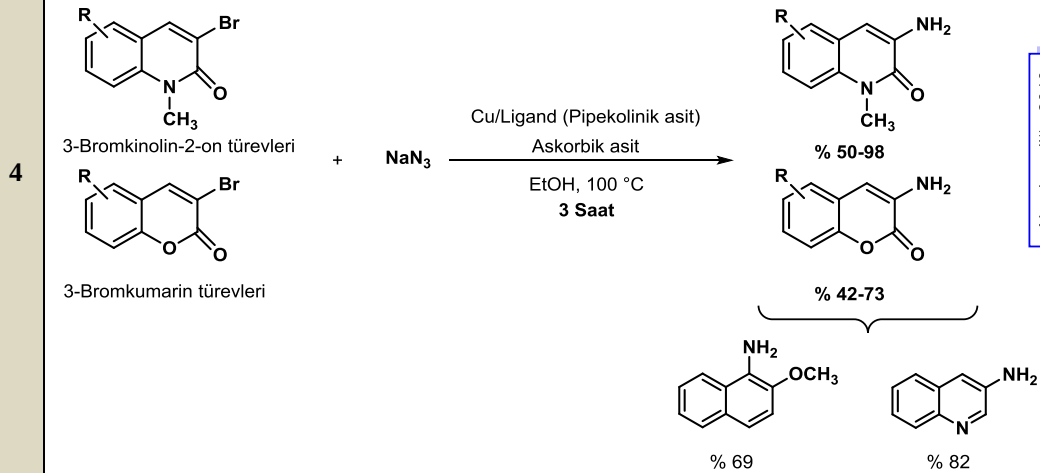
Şekil 2.18: Azit bileşiği eşliğinde aril halojenürlerin primer arilamine dönüşümü.

Son yıllarda sodyum azit (NaN_3) ve trimetilsililazit (TMSN_3) ile yapılan aminleme çalışmalarının bir özeti **Çizelge 2.3**'de verilmiştir. Çizelgede yapılan çalışmaların genel reaksiyon denklemi, katalitik şartlar, reaksiyon süresi ve elde edilen ürünlerin verimleri bulunmaktadır.

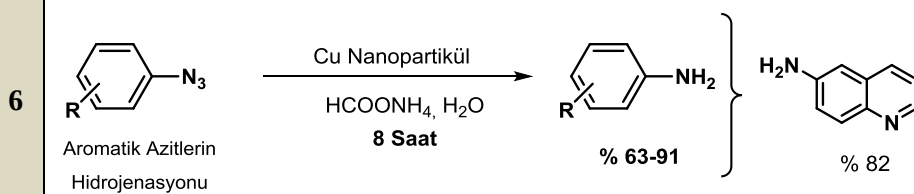
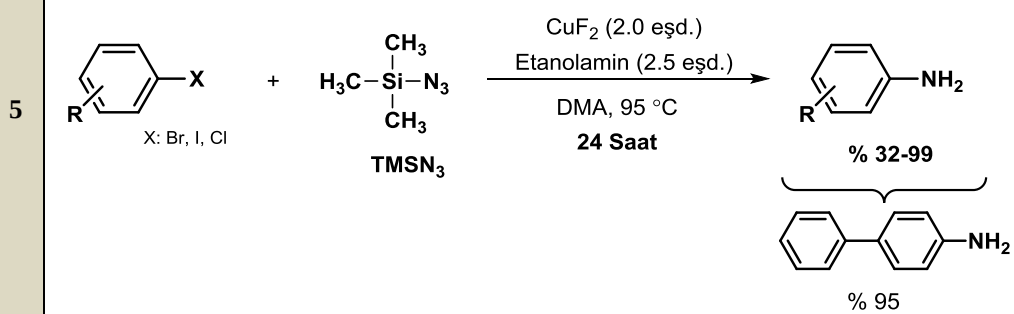
Çizelge 2.3: Aril halojenürlerin sodyum azit (NaN_3) ve trimetilsililazit (TMSN_3) ile yapılan aminleme çalışmalarının özeti.

1	Ramana ve Goriya sodyum azit ve bir elektron çekici grup içeren arilhalojenürlerin aminlemesini rapor etmişlerdir.  X: I, Br R: NO_2, CF_3 + NaN_3 →  % 24-86 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (% 20 mol) Na-Askorbat (% 15 mol) L-Prolin (% 20 mol) ve Na_2CO_3 $\text{DMSO:H}_2\text{O}$ (9:1) $65-70^\circ\text{C}$ 24 Saat Ramana ve Goriya, 2010
2	Zhao ve çalışma arkadaşları aminleme reaktifi olarak sodyum azit kullanımı ile <i>orto</i>-fonksiyonel grup bulunduran aril halojenürlerin (<i>2-halojenürbenzoikasit</i>, <i>2-halojenürbenzamid</i> ve <i>N-(2-bromfenil)asetamid türevleri</i>) bakır tuzu katalizli aminlemesini rapor etmişlerdir.  X: Cl, Br + NaN_3 →  % 43-95 CuI veya CuI/DMEDA Cs_2CO_3 veya K_2CO_3 EtOH 95°C, N_2 12-56 Saat Zhao ve diğ., 2010
3	Helquist ve arkadaşları bakır (I) tuzları katalizli aril halojenürlerin aminlemesini çalışmışlardır.  X: I, Br, Cl, NO_2 + NaN_3 →  % 20-93 Cu tuzları/ $\text{Ligand (DMEDA veya L-Prolin)}$ DMSO, 100°C 2-48 Saat  % 82  % 73  % 59  % 83  % 76 Helquist ve diğ., 2010

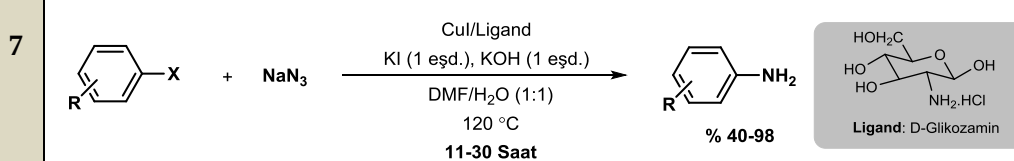
Alami ve arkadaşları sodyum azit ile 3-bromkinolin-2-on ve 3-bromkumarin türevlerinin aminlemesini rapor etmişlerdir.



Sajiki ve arkadaşları trimetilsililazit kullanımı ile arilhalojenürlerin aminleme işlemini gerçekleştirmiştir.

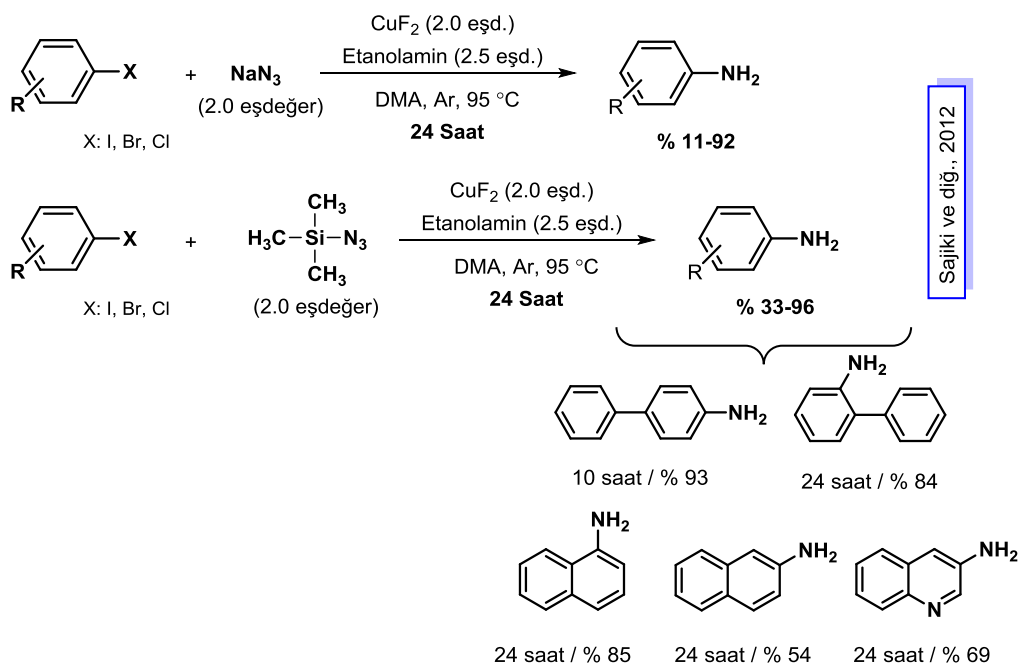


Sekar ve arkadaşları ligand olarak D-glikozamin kullanımı ile sodyum azit eşliğinde bir seri anilin türevi sentezlemiştir.



Yine Sajiki ve arkadaşları sodyum azit ve trimetilsililazit eşliğinde CuF_2 /etanolamin katalitik sisteminde anilin türevleri hazırlamışlardır.

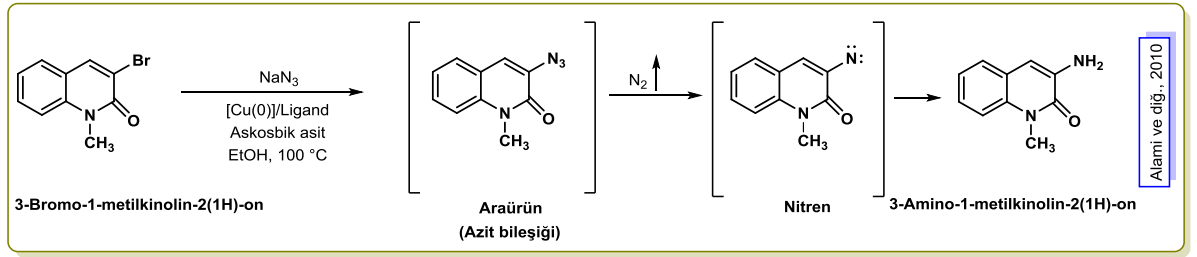
8



2.2.3.1. Aminkaynağı olarak azit bileşiklerinin kullanımında tepkime mekanizması

Literatürde aril halojenürlerden azit bileşikleri eşliğinde aminleme mekanizmasını açıklayan bir kaç çalışma bulunmaktadır. Sekar ve Alami sıcaklığa bağlı denemeler yaparak aril azitin oluşumunu içeren mekanizmayı önermişlerdir (Alami ve diğ., 2010; Sekar ve diğ., 2011).

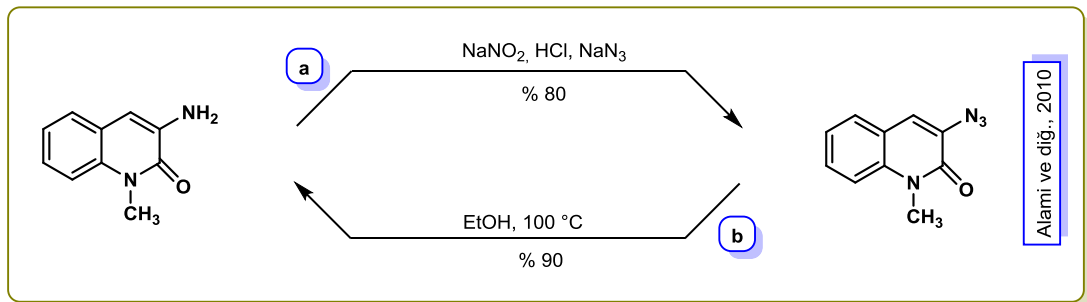
Alami ve arkadaşları bir seri 3-aminokinolinon bileşiği sentezlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada kinolinonların aminlenmesi için aşağıdaki mekanizmayı önermişlerdir (Alami ve diğ., 2010).



Şekil 2.19: Alami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada amin kaynağı olarak NaN_3 'in kullanıldığı Cu-katalizli aminleme için önerilen mekanizma.

Bu mekanizmaya göre reaksiyon oluşan nitrenin artan sıcaklığa bağlı olarak bozunması üzerinden yürümektedir. Öncelikli olarak aril azit araürünü oluşmakta ve daha sonra aril azit'den artan sıcaklık etkisi ile başlayan azot gazı (N_2) çıkışı ile nitren meydana gelmektedir.

Bu çalışmada araürün olan azitin oluşumunu içeren mekanizmayı aydınlatmak için birkaç kontrol deneyi gerçekleştirildi. İlk önce azit bileşiğinin arilamin türevine dönüşümü incelendi. **Şekil 2.20**'de a ile gösterilen yolla azit bileşiği NaNO_2 ve NaN_3 ile asidik ortamda Sandmayer tipi yöntemle %80 verimle arilamin türevinden elde edildi. **Şekil 2.20**'nin b ile gösterilen yolunda oluşan azit bileşiği 100 °C de EtOH içerisinde ısıtıldığında %90 verimle arilamin türevine dönüştüğü gözlemlendi. Bu sonuca göre arilbromürden arilamin oluşumunda azit bileşiğinin ara ürün olduğu tespit edildi (Alami ve diğ., 2010).

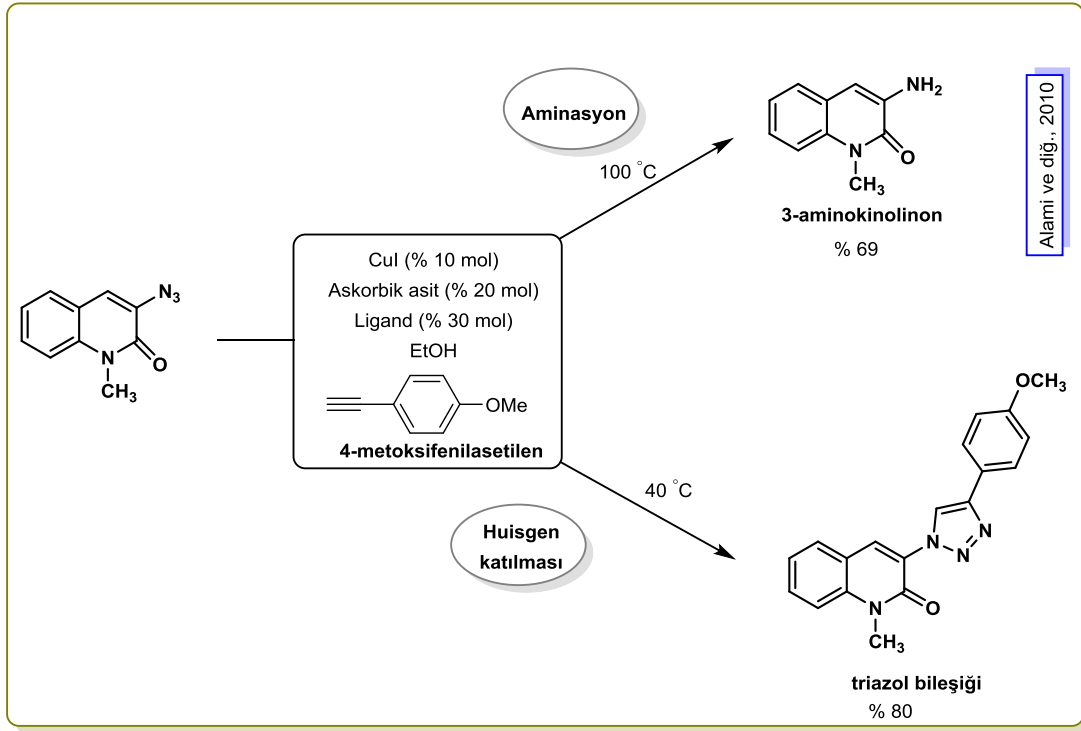


Şekil 2.20: 3-Aminokinolinon'un azit bileşiğine sıcaklık etkisiyle dönüşümünün incelenmesi.

Yine Alami ve arkadaşları araürün olarak belirttikleri azit bileşiğinin oluşup oluşmadığını belirlemek için reaksiyon ortamında 4-metoksifenilasetilen ile aril azit bileşiğini tuzaklayarak triazol türevine dönüştürmeye çalışmışlardır. Bunun için, NaN_3 (2 eşdeğer), ligand (% 30 mol), askorbik asit (% 20 mol) ve bakır katalizörü (Cu(0) veya CuI) varlığında 4-metoksifenilasetilen ile 3-bromokinolinon'u 100 °C de

etanol içerisinde etkileştirdiler. Reaksiyon süresi uzatılmasına rağmen triazol bileşiği oluşmadığını gözlemlediler. Yalnızca 3-aminokinolinon bileşiğini izole edebildiler (Şekil 2.20). Bu yöntemdeki başarısızlığı azit ara ürününün amin türevine dönüşümü Huisgen siklokatılmasından (triazol oluşumu) daha hızlı olması ile açıklamışlardır.

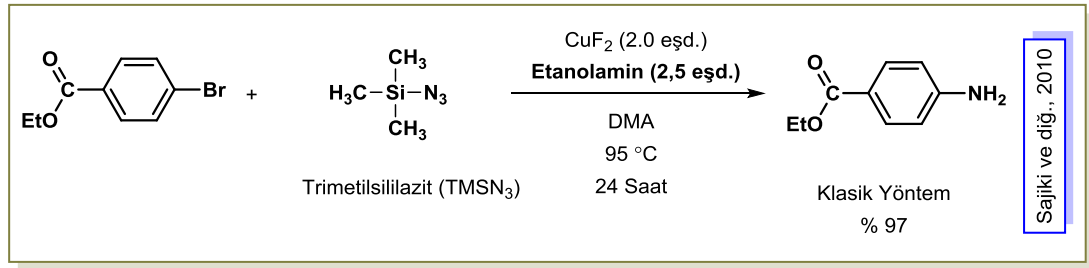
Bu hipotezi desteklemek için Şekil 2.21’de gösterilen şartlarda 4-metoksifenilasetilen ile azit bileşiğinin Huisgen siklokatılmasını gerçekleştirdiler. 100 °C de % 69 verimle yalnız amin bileşiği oluştuğunu buna karşın düşük sıcaklıklarda (40 °C) % 80 verimle triazol bileşiğinin izole edildiğini ifade etmişlerdir.



Şekil 2.21: Huisgen siklokatılması ile triazol sentezi.

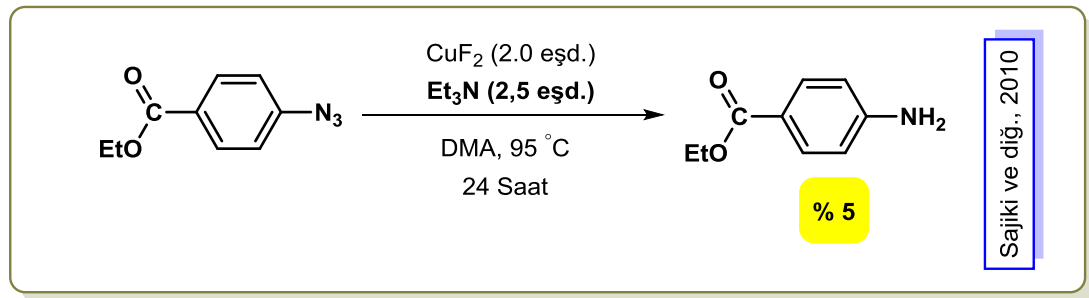
Bu yapılan iki çalışmaya bakıldığında aril azitlerden aril aminlerin oluşumunda sıcaklığın önemli bir faktör olduğu göze çarpmaktadır.

Sajiki ve arkadaşları CuF_2 (2.0 eşdeğer) ve Et_3N veya 2-aminoetanol (2.5 eşdeğer) varlığında trimetilsiliazit (TMSN_3) kullanımı ile aril bromürlerin direk aminlemesini çalışmışlardır. Bu çalışmada, model reaksiyon olarak seçtikleri etil-4-brombenzoat'ın TMSN_3 ile aminleme işleminde CuF_2 /etanolamin katalitik sisteminde 24 saatlik reaksiyon süresinde % 97 verim elde etmişlerdir. Reaksiyona ait denklem ve reaksiyon şartları Şekil 2.22’de verilmiştir (Sajiki ve diğ., 2010).



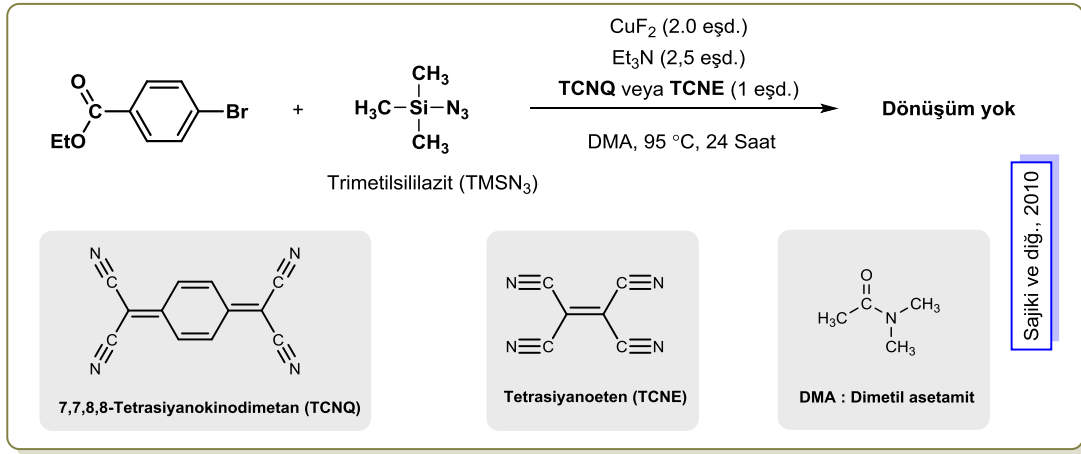
Şekil 2.22: Etil-4-brombenzoat'ın TMSN₃ ile aminasyon işlemi.

Bu çalışmada aril azit'in araürün olup olmadığını belirlemek için ilk önce etil 4-azitobenzoat'ı belirlenen en iyi aminleme şartlarına maruz bıraktıklarında ilgili anilin türevini % 5 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.23).



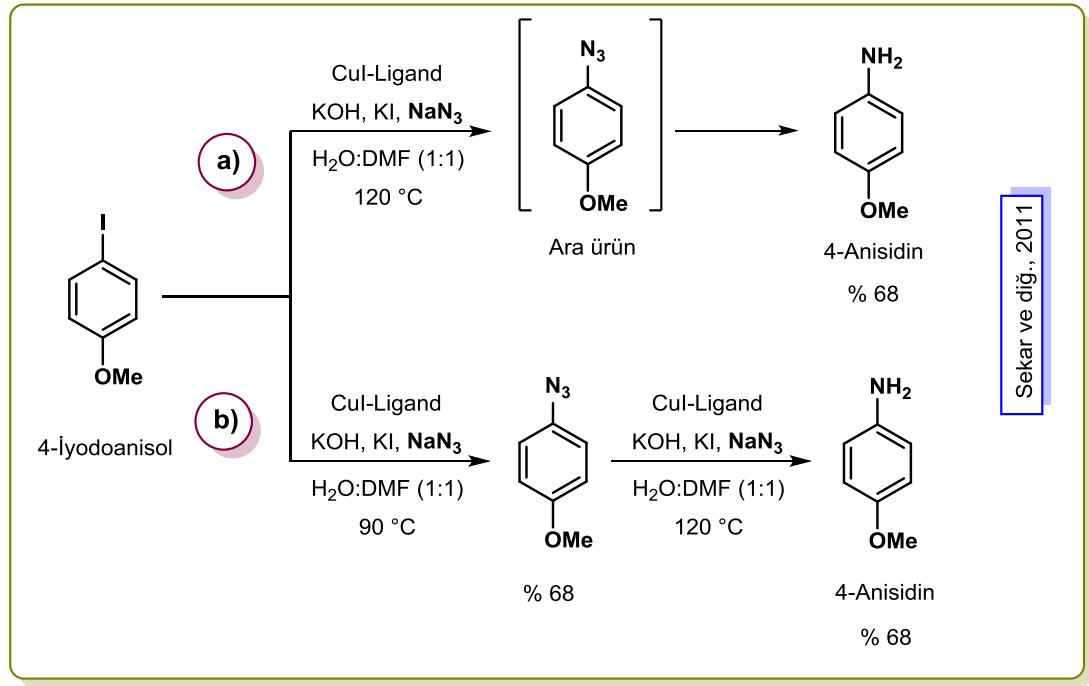
Şekil 2.23: Etil-4-azidobenzoat'ın TMSN₃ ile aminasyon işlemi.

Bu elde edilen % 5 lik verim, aril halojenürlerin azit/bakır katalizli indirgeyici aminlemesi esas olarak aril azit ara ürünü üzerinden ilerlemediğini göstermektedir. Ayrıca, gerçek indirgeyici türler ve hidrojen kaynağı açık olmamasına rağmen, reaksiyon ortamına tek elektron yakalayıcı (single-electron acceptor/scavenger) 7,7,8,8-tetrasiyanokinometan (TCNQ) veya tetrasiyanoeten (TCNE) gibi reaktifler ilave edildiğinde reaksiyonunun gerçekleşmediğini ifade etmişlerdir (Şekil 2.24).



Şekil 2.24: Etil-4-brombenzoat'ın TMSN₃ ile aminasyon işleminin tek elektron yakalayıcılar ile izlenmesi.

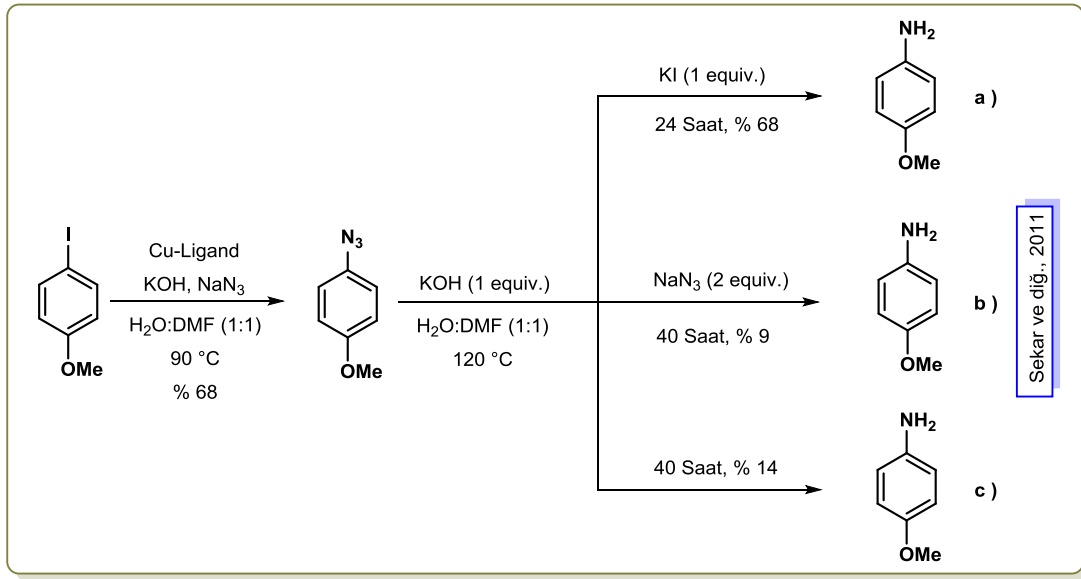
Sekar ve arkadaşları (2011) NaN₃ ile aminleme çalışmaları kapsamında ürünü belirleyen reaksiyon adımının tespiti için bir deneme yaptılar. 4-İyodoanisol'ün 4-anisidine dönüşümünü incelediler (**Şekil 2.25**). Reaksiyon 90 °C'de gerçekleştirildiğinde, 4-iyodoanisol'ün tamamen tükendiğini ve reaksiyonun ara ürün arilazit basamağında kaldığını ifade etmişlerdir (**Şekil 2.25 b**). Aynı reaksiyon 120 °C'de gerçekleştirildiğinde 4-anisidin oluşmaktadır (**Şekil 2.25a**).



Şekil 2.25: 4-İyodoanisol'ün, 4-aminoanisidine dönüşümünde ürünü belirleyen adımın izlenmesi.

Bundan dolayı, azit bileşiğinin oluştuğu basamak bu reaksiyon için önemli adımdır. Azit ara ürünün verimindeki azalma oluşan ürünün veriminde de azalmaya yol açmaktadır. Reaksiyon başlangıç reaktifi olarak ara ürün azit bileşiğinin kullanımı ile aynı şartlarda gerçekleştirildiğinde (120 °C) izole ürün % 68 amin bileşiğidir (**Şekil 2.25 b**). Reaksiyon iki adımda yapıldığında verim % 46'ya düşmektedir.

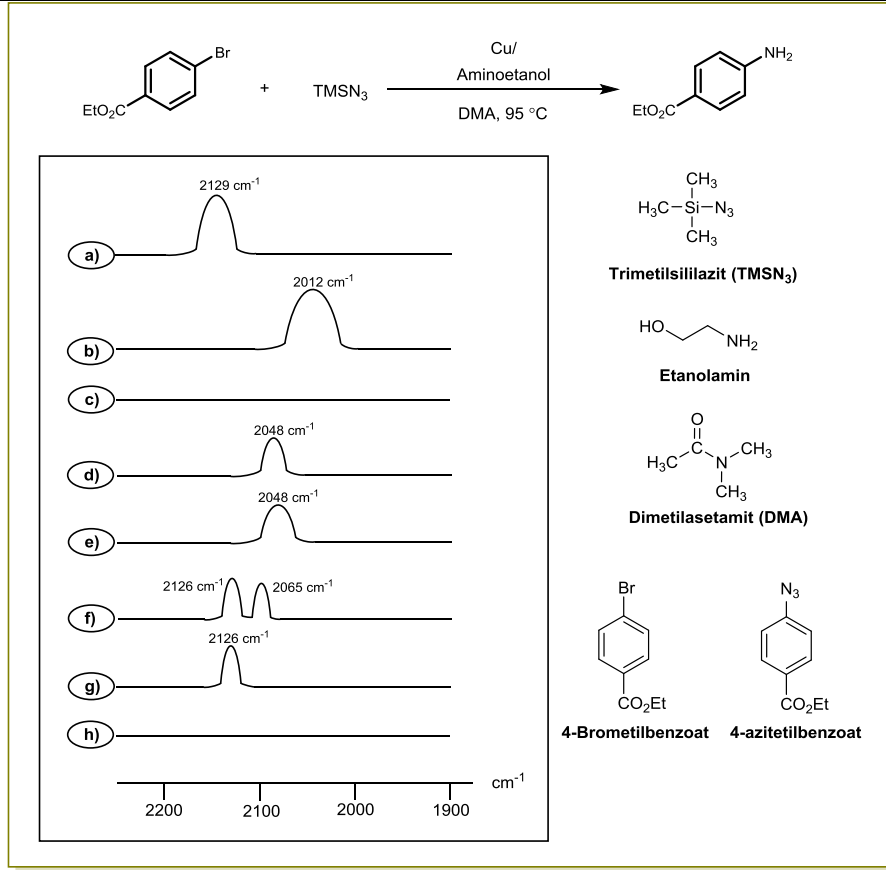
Aril azitin indirgenmesi KI, NaN₃ veya bu iki reaktifin olmadığı durumda 120 °C de gerçekleştirildi ve KI kullanıldığında indirgenme ürününün izole verimi % 68 olarak elde edildi (**Şekil 2.26 a**). Bu durum tam olarak **Şekil 2.25 a**'daki sonuç ile eşleşmektedir. Hem KI hem de NaN₃ olmadığı durumda arilamin bileşiği % 14 verimle oluşmaktadır (**Şekil 2.26 c**). İki eşdeğer NaN₃ kullanıldığında reaksiyon verimi daha da düşmektedir (%9, **Şekil 2.26 b**). Bu durum araştırmacıları KI'ün indirgenme reaktifi olduğu sonucuna götürmüştür.



Şekil 2.26: İndirgenme işlemi üzerine yapılan çalışmalar.

Sekar ve arkadaşları yaptıkları mekanistik çalışmalar ile reaksiyonun ilk adımının aril halojenür ve sodyum azit arasındaki etkileşme sonucu aril azit veren C_{Aril}-N bağ oluşumlu eşleşme reaksiyonu olduğu sonucuna varmışlardır.

Sajiki ve arkadaşları 2012 yılında azit bileşikleriyle ilgili yaptıkları aminleme çalışmalarında mekanizmayı açıklamak için çeşitli denemeler yapmışlardır. Yaptıkları denemelerde İTK analizlerinde ve DMA'daki IR spektrum analizlerinde indirgen aminleme boyunca ilgili aril azit bileşiğinin gözlenmediğini belirtmişlerdir. 4-Brometilbenzoat'ın TMSN₃ ile aminleme işlemini IR ile takip etmişlerdir (Şekil 2.27).



- TMSN₃'ün DMA'daki IR spektrumu
- TMSN₃ ve 2-aminoetanol'ün DMA'daki IR spektrumu
- 4-Brometilbenzoat ve 2-aminoetanol'ün DMA'daki IR spektrumu
- 95 °C de 30 dakika sonunda 4-brometilbenzoat, TMSN₃, bakır tozu ve 2-aminoetanol'den oluşan reaksiyon karışımının IR spektrumu
- 6 Saat sonundaki reaksiyon karışımının IR spektrumu
- 6 Saat'in sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımına 4-azitetilbenzoat eklendikten sonraki karışımın IR spektrumu
- 4-Azitetilbenzoat ve 2-aminoetanol'den oluşan karışımın IR spektrumu
- 4-Aminoetilbenzoat ve 2-aminoetanol'den oluşan karışımın IR spektrumu

Şekil 2.27: 4-Brometilbenzoat'ın TMSN₃ ile aminleme işleminin IR ile takibi.

IR spektrumunda TMSN₃'ün azit piki (Şekil 2.27 Spektrum a; 2129 cm⁻¹) 2-aminoetanol ilavesiyle 2012 cm⁻¹'e kaymaktadır (Spektrum b). 4-Brometilbenzoat ve 2-aminoetanol karışımında ise 1900-2000 cm⁻¹ civarında pik görülmemektedir (Spektrum c). Reaksiyon karışımının 0,5 ve 6 saatlik reaksiyon süresi sonunda 2048 cm⁻¹'de bir pik oluşmaktadır (Spektrum d ve e) [Bu pik aşırı miktarda kullanılan TMSN₃'ün tepkimeye girmeyen kısmından veya mümkün ara ürün olan azit bileşiğinden kaynaklanabilir]. Bu esnada, 6 saatin sonunda reaksiyon karışımına 4-azitetilbenzoatın ilavesinden sonra 2126 ve 2065 cm⁻¹'de iki pik ortaya çıkmaktadır (Spektrum f). 2126 cm⁻¹'deki pik 4-azitetilbenzoat'ı işaret etmektedir (Spektrum g). Spektrum f'deki 2065 cm⁻¹ deki diğer pik TMSN₃'den kaynaklandığı düşünülmektedir. İlaveten ürün olan 4-aminoetilbenzoat'ın IR spektrumunda 2050

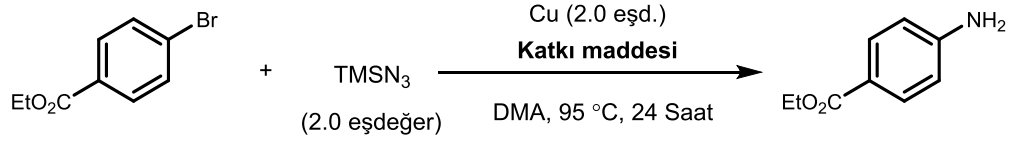
cm^{-1} civarında pik vermemektedir (Spektrum h). Bunların ışığında, 6 saat'in sonundaki reaksiyon karışımı için spektrum e'deki 2048 cm^{-1} deki pik arta kalan TMSN_3 'den kaynaklanmaktadır ve reaksiyon boyunca 2012 cm^{-1} 'den 2048 cm^{-1} 'e kayabilmektedir (Sajiki ve diğ., 2012).

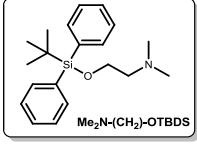
Sajiki ve çalışma grubu azit bileşiğinin oluşumundan sonra amin yapısına dönüşüm için gerekli hidrojen kaynağını belirlemek için birkaç kontrol deneyi yaptılar. Yaptıkları bu çalışmalar **Çizelge 2.4**'de verilmiştir. **Çizelge 2.4**'de 3. kontrol denemesinde görüldüğü üzere çözücüsüz aminleme işlemi kantitatif olarak gerçekleşmektedir. 1. ve 2. kontrol denemeleri karşılaştırıldığında aminoetanol'ün olmadığı durumda tepkime verimi büyük oranda düşmektedir. Bu sonuçlar göstermektedir ki, aminoetanol muhtemelen amin fonksiyonel grubu için hidrojen kaynağı olarak davranmaktadır. Aminoetanol yerine hacimli *ter*-butildifenilsilil içeren 2-dimetilaminoetanol kullanıldığında (4. kontrol deneyi) tepkime veriminde düşüş gözlenmektedir. Bu sonuçlara bakıldığında iki sonuç ileri sürülebilmektedir:

1. Aminoetanol bakır türleri ile koordinasyonunda bir aktivatör olarak çalışmaktadır ki aminoetanol'ün hacimli sübstitüentleri bu dönüşümü azaltmaktadır.
2. Aminoetanol'ün olmadığı durumda tepkime veriminin yaklaşık % 20 olması, DMA α -hidrojen atomlarının asitliğinden dolayı az miktarda hidrojen vericisi olmasından kaynaklanmaktadır. .

Ayrıca tepkime ortamına 1.0 eşdeğer TCNQ veya TCNE gibi tek elektron yakalayıcı ilave edildiğinde tepkime iz miktarda gerçekleşmektedir (6. Kontrol deneyi).

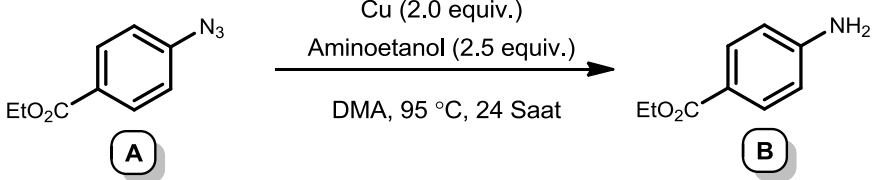
Çizelge 2.4: Bakır tozu ve TMSN₃ kullanımı ile 4-brometilbenzoat'ın aminlenmesinde çözücü olan DMA ve katkı maddesinin rolünün incelenmesi.



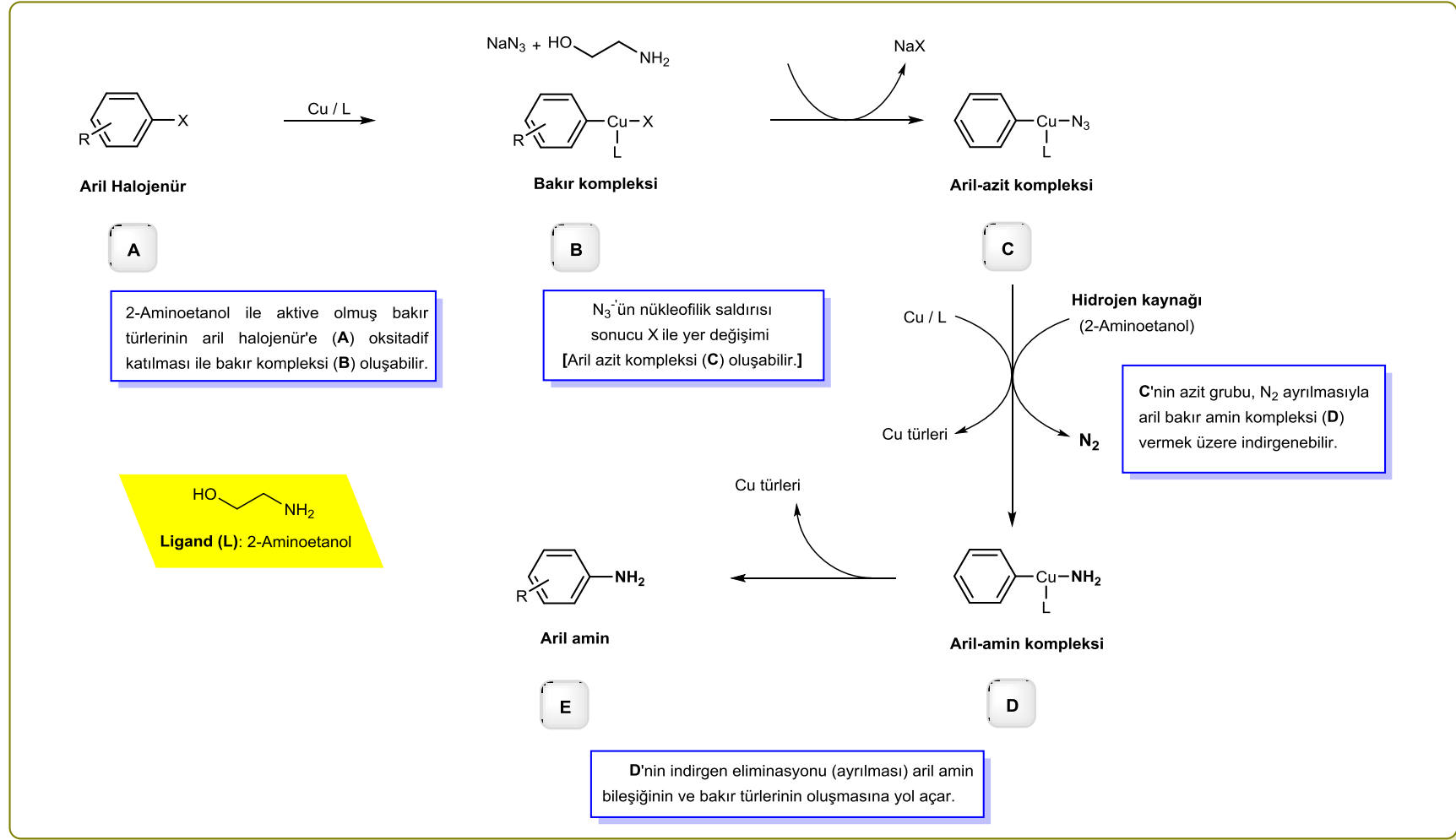
	Katkı Maddesi	DMA (Çözücü)	Verim (%)
1.	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -OH (2.5 equiv.)	☑	96
2.	-	☑	23
3.	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -OH (2.5 equiv.)	-	97
4.	Me ₂ N-(CH ₂) ₂ -OTBDS (2.5 equiv.) 	☑	19
5.	Me ₂ N-(CH ₂) ₂ -OTBDS	-	Trace
6.	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -OH (2.5 equiv.) TCNQ veya TCNE (1.0 equiv.)	☑	Trace

İndirgen aminleme şartlarında muhtemel ara ürün olan 4-azitetilbenzoat'ın aminasyonu Sajiki ve arkadaşları tarafından çalışıldı (**Çizelge 2.5**). Hem bakır tozu hem de aminoetanol varlığında 4-azitetilbenzoat (**A**) kantitatif olarak anilin türevine (**B**) dönüştü. Buna karşın indirgen proses bakır tozsuz düşük verimle gerçekleşti (%8). Diğer taraftan bakır tozu varlığında aminoetanolsüz tepkime gerçekleşmektedir.

Çizelge 2.5: 4-Azitetilbenzoat'ın indirgenmesinde elde edilen sonuçlar.

			
	Bakır	Aminoetanol	A:B (%)
1	☑	☑	0:100
2	-	☑	92:8
3	☑	-	>99:trace

Sajiki ve arkadaşları yaptıkları bu deneyler ışığında **Şekil 2.28**'deki mekanizmayı önermişlerdir. Mekanizmaya göre ilk adımda 2-aminoetanol ile aktive olmuş bakır türlerinin aril halojenüre (**A**) okditadif katılması ile bakır kompleksi oluşmaktadır. Sonraki adımda halojenür ile azit anyonunun yer değişimi gerçekleşmekte ve aril-azit kompleksi meydana gelmektedir. **Şekil 2.28**'deki **C** yapısındaki azit grubu, iki tek elektron transfer adımıyla, 2-aminoetanol ile sıfır değerlikli bakır kompleksinden aril bakır amin kompleksi (**D**) vermek üzere indirgenmektedir. Son olarak **D**'nin indirgen eliminasyonuarilamin bileşiğinin ve bakır türlerinin oluşmasına yol açmaktadır.



Şekil 2.28: Sajiki ve arkadaşlarının indirgen aminleme için önerdikleri tepkime mekanizması.

The reaction scheme shows the reduction of an aryl azide ($R-C_6H_4-N_3$) to an aryl amine ($R-C_6H_4-NH_2$) using Cu nanoparticles. The reaction conditions are $HCOONH_4$, H_2O , and reflux for 7-8 hours.

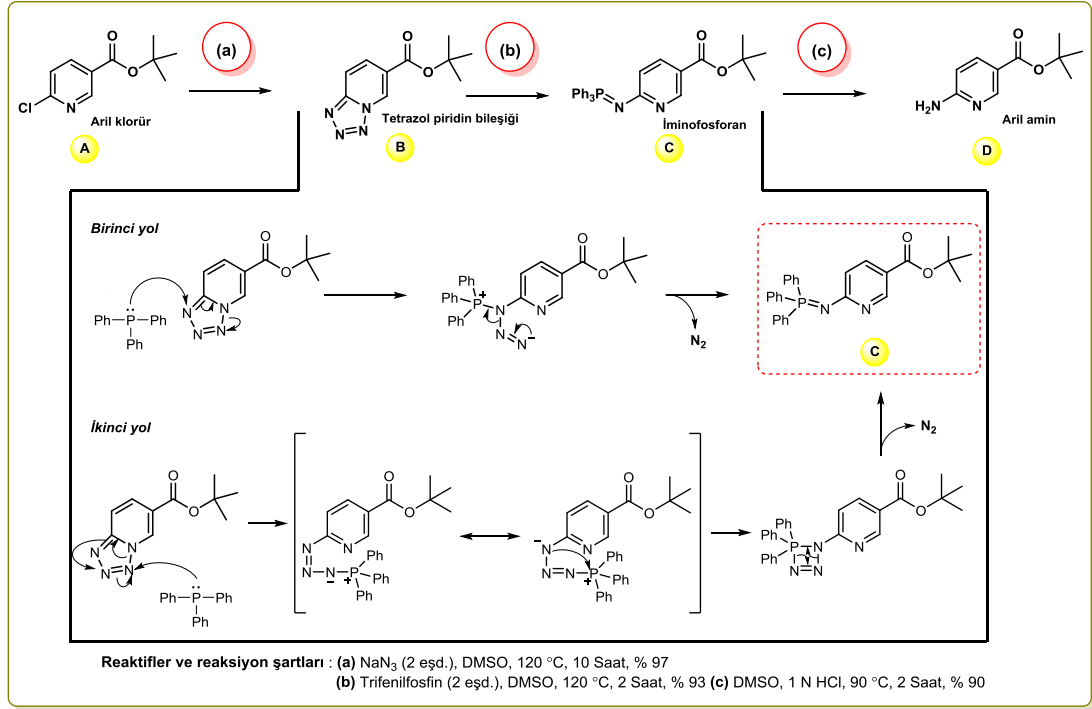
The proposed mechanism involves the following steps:

- The aryl azide reacts with a copper hydride species ($[CuH_2]^+$) to form intermediate [A], a copper-coordinated aryl azide.
- Intermediate [A] undergoes further coordination with a copper hydride species to form intermediate [B], a copper-coordinated aryl azide.
- Intermediate [B] undergoes reductive elimination to form intermediate [C], a copper-coordinated aryl amine.
- Intermediate [C] undergoes reductive elimination to yield the final product, the aryl amine ($R-C_6H_4-NH_2$).

Deshpande ve arkadaşları (2013) elektron çekici grup taşıyan kloro-piridin, piridazin ve pirazinlerin sodyum azit ile aminasyonunu çalıştılar. Yaptıkları çalışma ilk aşamada aril klorürlerin tetrazol (**B**) yapısına dönüşümünü ikinci aşamada ise tetrazol'ün iminofosforan' a dönüşümünü, son adım ise iminofosforan'ın arilamine hidrolizini içermektedir. Aril klorürlerin sodyum azit ile tetrazol yapısına dönüşümü literatürde Staudinger reaksiyonu olarak bilinmektedir.

42

takip eden adımda azot gazının ayrılmasını içermektedir. Şekil 2.30’da görüldüğü gibi azot gazının ayrılması iki şekilde olabilmektedir.



Şekil 2.30: Deshpande ve arkadaşlarının arilklorürlerden arilamin oluşumuna ait önerilen mekanizma ve genel reaksiyon denklemi.

2.3. Aril Halojenür Olarak Neden Aril Bromürler

Organik ara ürünlerin önemli bir sınıfını halojenlenmiş aromatik bileşikler oluşturur. Halojenlenmiş aromatik bileşikler doğal ürünlerin, zirai kimyasalların ve farmakolojik olarak önemli bileşiklerin sentezinde endüstriyel ara ürünler olarak geniş oranda kullanılır.

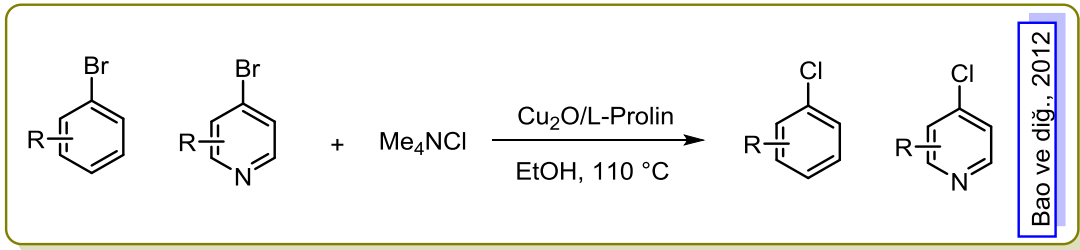
Aril halojenürlerin aminasyon işlemi ilaç sanayisi, tarım kimyasalları, doğal ürün ve malzemelerin hazırlanmasında, N-aril birimi içeren organik ve ilaç olarak ilgilenilen yapı bloklarının sentezinde geniş uygulama alanı bulmaktadır (Liu ve diğ, 2008).

Aril iyodürler özellikle süstitüe türevleri olmak üzere pahalı ve elde edilmeleri, daha zor şartlar ve basamaklı reaksiyonlar (diazolama gibi) gerektiren reaktiflerdir (Barluenga ve diğ., 1993). Aril bromür türevleri ise daha ucuz ve daha kolay elde edilebilir reaktiflerdir. Zira endüstriyel uygulamalarda daha ilgi çekici ve daha çok tercih edilen türevlerdir. Mesela Sashun Kimya Şirketi 2007 yılında, Taillefer ve çalışma grubunun geliştirdiği Cu-katalizli katalitik sistem varlığında, C-N eşleşme reaksiyonunda arilasyon kaynağı olarak aril bromürleri kullanarak, birkaç

ton eşleşme ürününü ilk defa endüstriyel boyutta üretmiştir (Monnier ve Taillefer, 2009). Aril klorürler, bromürler ve iyodürler ile karşılaştırıldığında daha düşük reaktivite gösteriler. Sonuçlar aril halojenürlerin reaktivite sırasının iyodürler>bromürler>klorürler şeklinde olduğunu göstermektedir.

Brom, bağlı olduğu organik yapıların diğer türevlere kolayca dönüşümünü sağlayan ve onları aracı ve anahtar konuma yükselten en uygun gruplardan birisidir. Brom, homo ve heteroaromatik sistemlere diğer organik grupların takılması için çok kullanışlı bir aracı konumundadır. Karbon-brom bağı nispeten zayıf olduğundan (C-Br; 276 kJ/mol), broma bağlı karbon atomları nükleofilik saldırıya karşı oldukça hassas davranır. Bu sebeple aril bromürler oldukça kolay yer değiştirme reaksiyonu verirler. Metal-halojen değişimine de kolaylıkla imkan verdiklerinden, aromatik bromürler elektrofilik yer değiştirme ile hemen her türlü bileşiğe geçiş imkanı sunarlar. Bu özellikleri ile aril bromürler, diğer türevlere dönüşümde aracı ve anahtar rol üstlenirler (Akar, 2010).

Aril bromürler, aril klorürlerin hazırlanmasında da başlangıç reaktifleri olarak kullanılmaktadır. Böyle bir çalışma yakın zamanda Bao ve arkadaşları (2012) tarafından yapılmıştır. Tetrametil amonyum klorür ile aril ve heteroaril bromürler bakır katalizli karşılık gelen aril klorürlere ılıman şartlarda dönüştürülmüştür.



Şekil 2.31: Bakır katalizli aril bromür-klorür değişimi.

2.4. Organik Sentezde Mikrodalga Kullanımı

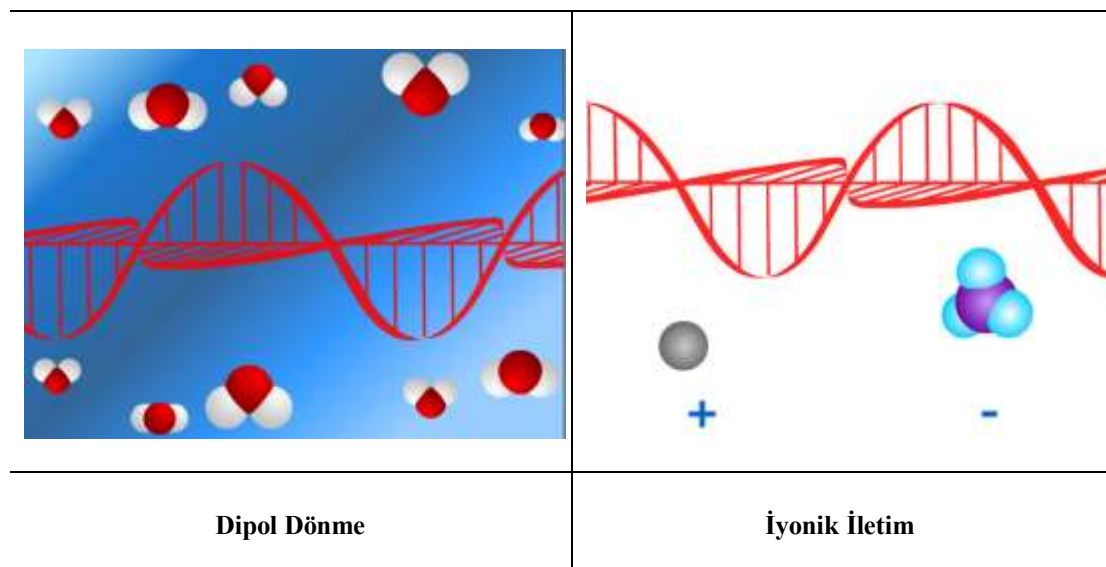
Mikrodalga ısıtma, organik sentezde 1990'ların ortalarından itibaren çok hızlı bir gelişim göstermiştir. Bunun asıl sebebi, organik sentez için tasarlanan ticari cihazların kullanılabilirliğinin ve güvenliğinin artmasıdır (Stadler ve diğ., 2002). Aynı zamanda, daha kısa reaksiyon sürelerine artan ilgi ve çevre dostu yöntemlerin öneminin anlaşılması sebebiyle çözücüsüz tekniğin gelişmesidir. Son yıllarda ise bilgisayar donanımı, yazılımı ve reaksiyon kabı dizaynı gibi konulardaki teknik ilerlemeler ve mikrodalga ile sentez konusundaki literatürün olgunlaşması bu alanda çalışmak için gerekli performansı ve kolaylığı sağlamıştır. Mikrodalga ısıtmaya ait teknolojiye gelişmeler hem yayın sayısını ve kalitesini hemde kullanım alanını büyük ölçüde arttırmıştır (Lindström ve diğ., 2001).

2.4.1. Mikrodalga ısıtma

Polar veya iyonik türler içeren reaktif karışımları **dipolar polarizasyon** (veya dipol dönme) ve **iyonik iletim** mekanizması yoluyla mikrodalga ile etkileşerek ısınmaktadır (Collins, 2001). Bunun sonucunda mikrodalga ısıtma klasik ısıtma tekniklerine göre kimyasal reaksiyonların hızını 10 ile 1000 kat arasında hızlandırabilmektedir (Strauss ve Trainor, 1995; Perreuxve Loupy, 2001; Lidström ve diğ., 2001). Buna bağlı olarak mikrodalga ile yapılan sentez çalışmalarında reaksiyon veriminde önemli artışlar, yan ürün oluşumunda azalma gözlenmektedir. Mikrodalga ile çözücüsüz katı faz sentez işlemi kullanıldığında çevre dostu bir kimyasal süreç oluşmaktadır (Varma ve diğ., 1999; Polshettiwar ve Varma, 2008a; Polshettiwar ve Varma, 2008b; Kumar ve diğ., 2008). Bu sebeple mikrodalga reaktörlerde yapılan çalışmalar son yıllarda giderek önem kazanmakta ve bu yöntem kullanılarak yapılan sentezler artmaktadır.

Dipolar polarizasyon veya dipol dönme için moleküllerin dipol momente sahip olması gerekir. Şekil 2.32'de görüldüğü gibi mikrodalgaların hızla değişen elektrik alanına göre, moleküldeki dipoller ileri geri hareket ederler. Alan değiştikçe dipollerin de yönü değişir. Dönme sonucu dipoller, alanla aynı yönde dizilmeye çalışırlar. Uygulanan alan, dönme hareketi için gerekli enerjiyi sağlar. Hareket eden dipoller arasındaki çarpışmalar ve sürtünmeler ısınmaya yol açar (Lidström ve diğ., 2001; Whittaker, 1995).

Isıtma mekanizmasından ikincisi iyonik iletimdir. İyonik iletim dipol etkileşimlerinden çok az farklıdır. Eğer ortamda serbest iyonlar veya iyonik türler varsa, ısınma meydana gelir. İyonlar mikrodalgaların değişen elektrik alanı ile etkileşerek, elektrik alan doğrultusunda çözeltide baştan başa hareket ederler. Sonuçta sürtünme kayıpları ile ısı oluşur (Liu, 2002). Sürtünme kayıpları ise, kinetik enerjiyi ısıya dönüştürecek iyonların büyüklüğüne, iletkenliğine ve iyonların çözücü ile etkileşmesine bağlıdır (Ferguson, 2000).



Şekil 2.32: Mikrodalga ortamında dipol ve iyonların gösterdikleri davranışlar.

Mikrodalga da yapılan sentezlerin önemli bir özelliği de yan ürün oluşumunun çok az ya da hiç olmamasıdır. Bunun sebebi daha kısa reaksiyon süreleri olarak yorumlanabilir. Ayrıca mikrodalgalar reaksiyondaki aktif kompleksle de etkileştiklerinden reaksiyonlar kısa sürede gerçekleşmektedir.

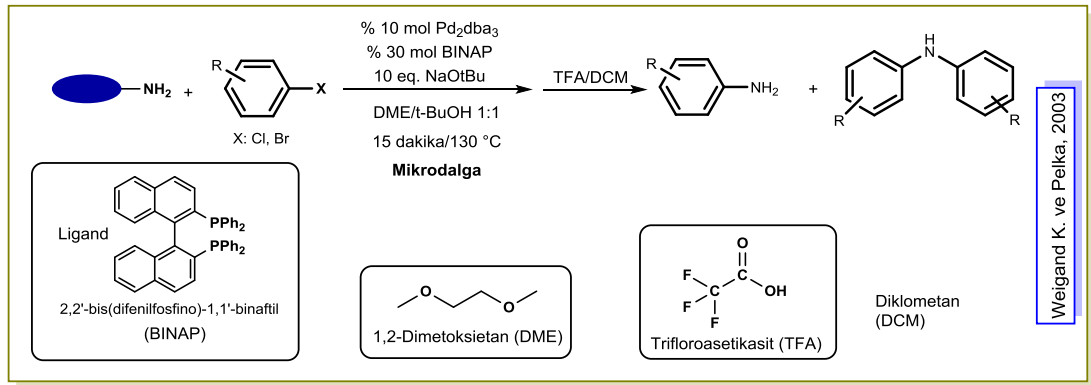
2.4.2. Primer arilamin bileşiklerinin sentezinde mikrodalga kullanımı

Literatürde özetlendiği gibi aminleme işlemi için değişik yöntemler denenmekte ve özellikle paladyum ve bakır'ın bulunduğu katalitik sistemler ile çalışılmaktadır. Bu katalitik sistemlere ek olarak yüksek sıcaklık ve basınç gibi etkin şartlar da gerekmektedir.

Mikrodalga ısıtma birçok çeşit reaksiyonda reaksiyon sürelerini kısaltması ve reaksiyon verimlerini artırması sebebiyle son yıllarda gittikçe artan popüleriteye sahiptir. C-N bağ oluşumu S_NAr (aromatik nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi) tipiyer değiştirme reaksiyonu ile elde edilmektedir. Mikrodalga destekli organik reaksiyonlar, aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarını da içeren organik

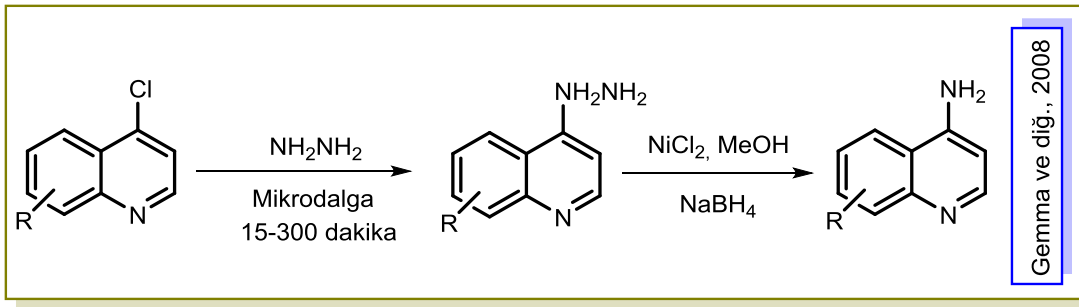
prosesleri önemli ölçüde hızlandırarak güçlü bir araç olarak ortaya konmuştur (Shore ve diğ., 2006; Santra ve Andreana, 2007; Huang ve diğ., 2007).

Literatürde son yıllarda mikrodalga ile yapılan birkaç primer arilamin sentezi mevcuttur. Weigand ve Pelka mikrodalga reaktörde bir amin reçinesi ile aril halojenürlerin P(0)-katalizli aminasyonunu gerçekleştirmiştir. Elde ettikleri sonuçları klasik yöntem sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Mikrodalga yöntem ile ilgili dönüşüm 10-15 dakika içinde gerçekleşirken klasik şartlarda aynı dönüşümler için 20 saatlik bir reaksiyon süresi gerektirmektedir. Fakat ürün karışımında bir miktar diaril amin türevinin safsızlık olarak bulunduğu rapor edilmiştir. Paladyum gibi pahalı ve çevreye zararlı bir katalizörün bu sentetik işlemde kullanılması uygulanabilirlik ve maliyet açısından da cazip olamamaktadır (Weigand K. ve Pelka, 2003).



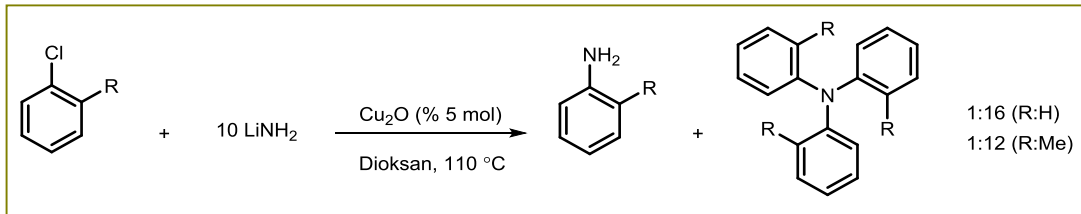
Şekil 2.33: Amin reçinesi ile aril halojenürlerin P(0)-katalizli aminasyonunu.

Yine mikrodalga ile yapılan başka bir çalışmada, sıtma tedavisinde kullanılan 4-aminokinolin türevleri ilk adımda ilgili halojenürün hidrazin ile etkileştirilmesi ve ikinci adımda NiCl₂/NaBH₄ ile indirgenmesiyle Gemma ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır. Reaksiyonun ilk adımı mikrodalga fırında gerçekleştirilirken, ikinci adım oda sıcaklığında yapılmıştır (Gemma ve diğ., 2008).



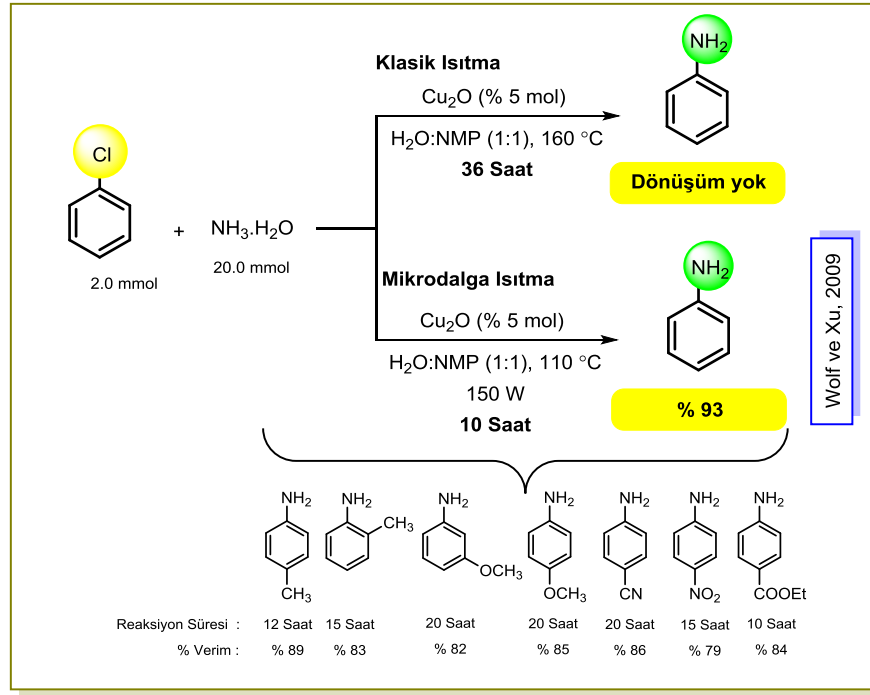
Şekil 2.34: 4-Aminokinolin türevlerinin mikrodalga yardımıyla sentezi.

Wolf ve Xu, aril bromür ve iyodür türevleri ile karşılaştırıldığında düşük reaktiviteye sahip aril klorürlerin aminasyonunu Cs_2CO_3 , KOH, potasyum tert-bütoksit veya bir organik çözücü içerisinde bulunan lityum amit varlığında çalıştılar. Fakat güçlü susuz bazik şartlarda aminasyon işleminin diaril amin ve triaril amin oluşumu yönünde olduğunu tespit ettiler. Klorbenzen ve 2-klortoluen'in $110\text{ }^\circ\text{C}$ 'de dioksan içerisindeki lityum amit'in 10 eşdeğer miktarı ile yapılan aminasyonunda büyük oranda ilgili triarilamin türevini elde ettiler (Şekil 2.33). Sıcaklığı $80\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye düşürdüklerinde anilin'in verimi bir miktar artarken ortamda hala di ve tri arilamin türevlerinin aşırı miktarda olduğunu ifade etmektedirler. Bu sonucu, istenilen anilin türevinin baz ile deprotonasyonu sonucu oluşan nükleofil'in ortamdaki aril klorür ile etkileşmesi önemli miktarda di ve triarilamin vermektedir şeklinde açıklamışlardır.



Şekil 2.35: LiNH_2 ile aril klorürlerin bakır katalizli aminasyonu.

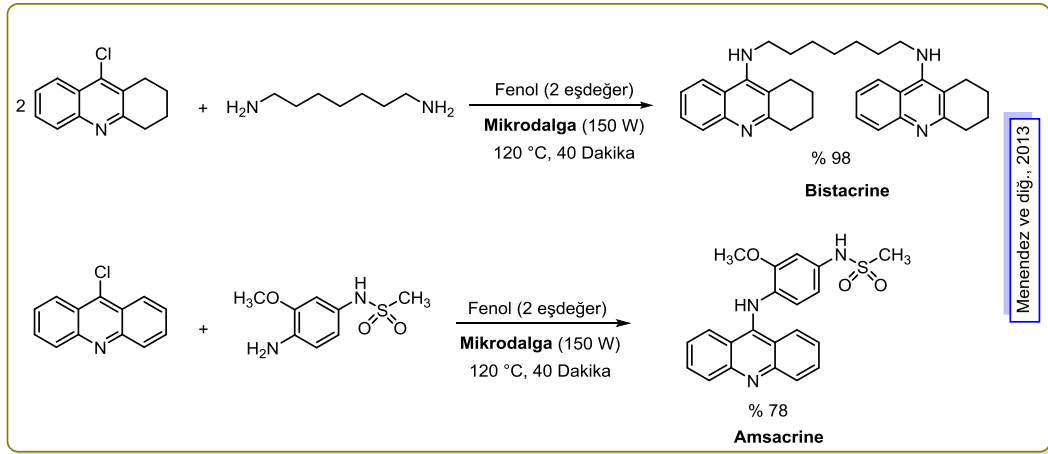
Bu sebeple baz kullanımını elemek için sulu çözelti içerisindeki amonyak ile aril klorürlerin mikrodalga yardımcı aminasyonunu çalıştılar. Mikrodalga şartlarında 10 saat'lik reaksiyon süresinde % 93 verim ele edilirken klasik şartlarda 36 saat'lik sürede herhangi bir dönüşümün olmadığını ifade etmişlerdir. Artan basınç sebebiyle, $110\text{ }^\circ\text{C}$ üzerindeki sıcaklıklarda mikrodalga reaktörde çalışmanın mümkün olmadığını belirtmektedirler.



Şekil 2.36: Klasik ısıtma ve Mikrodalga şartlarında klorbenzen'in aminasyonu.

Mikrodalga yardımıyla primer aril aminlerin hazırlaması için kısıtlı bir literatür varken C-N bağ oluşumunu içeren sayısız çalışma mevcuttur. Bunlardan birkaç tanesi aşağıda verilmiştir. Bu verilen örneklerle baktığımızda özellikle 5-30 dakika gibi kısa sürelerde bu dönüşümlerin gerçekleşmesi mikrodalga ısıtmanın avantajını ortaya çıkarmaktadır.

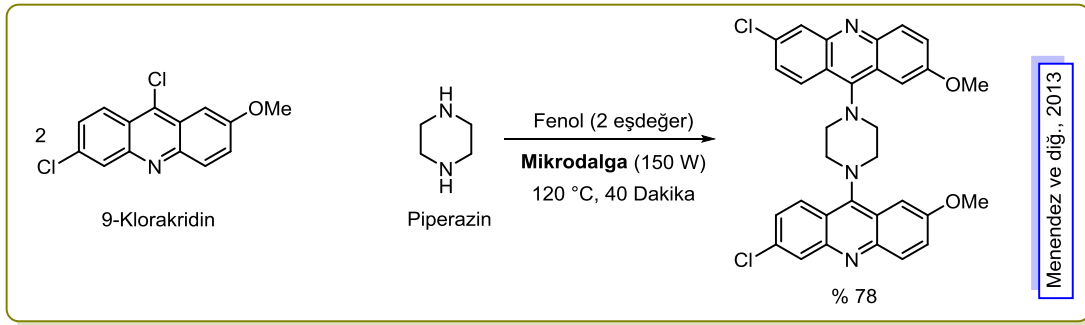
Menendez ve arkadaşları son yıllarda anti-Alzheimer için klinik çalışmalarda kullanılan ve olumlu sonuçların gözlendiği Bistacrine bileşiğini ve kansere karşı etkili olan Amsacrine bileşiğini mikrodalga ortamında kısa sürede ve yüksek verimde elde etmişlerdir (Menendez ve diğ., 2013).



Menendez ve diğ., 2013

Şekil 2.37: Bistacrine ve Amsacrine bileşiklerinin Mikrodalga yardımıyla sentezi.

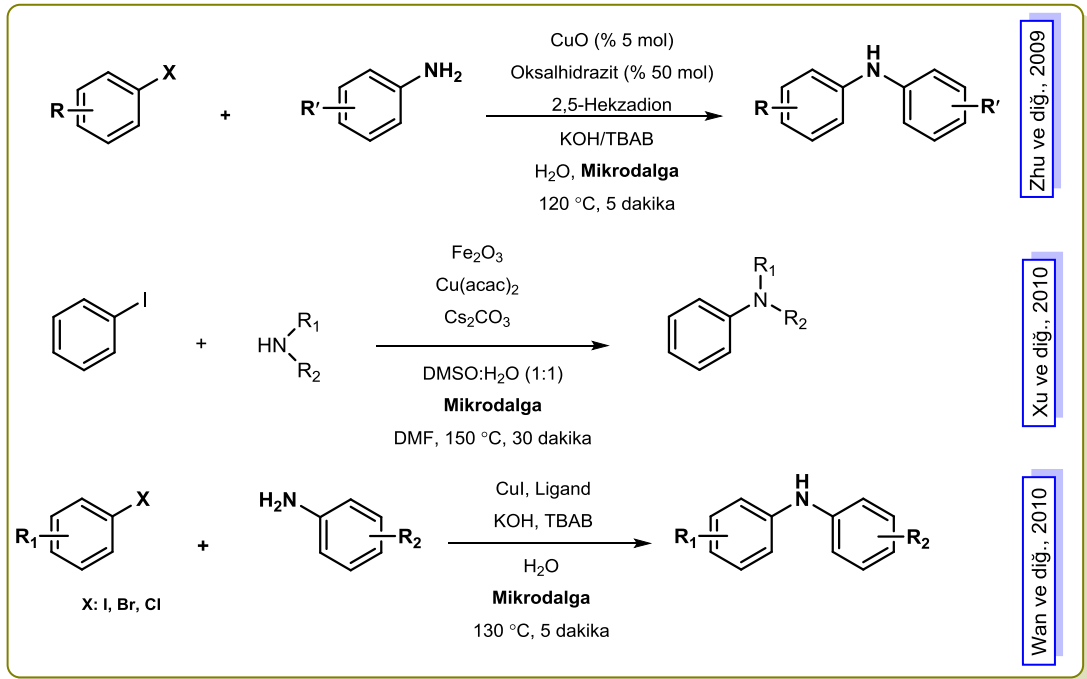
Aynı çalışmada 9-klorakritin bileşiğinin piperazin ile aminasyonu da gerçekleştirilmiştir.



Menendez ve diğ., 2013

Şekil 2.38: 9-Klorakritin'in piperazin ile aminasyonu

Mikrodalga yardımıyla son yıllarda yapılan C-N bağ oluşumunu içeren üç çalışma Şekil 2.39'te verilmiştir.



Şekil 2.39: Mikrodalga yardımıyla yapılan C-N bağ oluşumunu içeren reaksiyonlar

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Aletler ve Cihazlar

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Arilbromürler:

1-Bromnaftalin (Abcr, % 97)	2-Bromkinolin (Aldrich, %95)
2-Bromnaftalin (Abcr, % 98)	3-Bromkinolin (Abcr, %98)
1-Brom-2-metoksinaftalin (Fluka, % ≥ 90.6)	6-Bromkinolin (Aldrich, % 97)
1-Brom-2-metilnaftalin (Abcr, tech. % 85)	8-Bromkinolin (Abcr, %98)
1-Brom-2-naftol (Aldrich, % 97)	6-Brom-2-metilkinolin (Aldrich, % 97)
2-Brom-6-metoksinaftalin (Aldrich, % 97)	4-Bromisokinolin (Abcr, %98)
1-Brom-2,3-dimetoksinaftalin (% 97)	5-Bromisokinolin (Abcr, %98)
9-Bromfenantren (Alfa Aesar, % 98)	9-Bromantrasen (Abcr, tech. %90)
2-Brombifenil (Aldrich, % 96)	9,10-Dibromantrasen (Abcr, %98)
4-Brombifenil (Abcr, %98)	
4,4'-Dibrombifenil (Aldrich, % 98)	

Aminleme reaktifi: Sodyum azit (NaN_3) (Merck, >%99)

Çözücüler:

Etanol (Merck, % 96)	Etilasetat (Merck, % ≥ 99.9)
n-Hekzan (Merck, % ≥ 98.0)	Diklormetan (Merck, % ≥ 99.9)
Dietileter (Carlo Erba, % 99.8)	Metanol (Merck, % ≥ 99.9)
DMSO (Merck, $\geq$ % 99.5)	Kloroform (Merck, , % ≥ 98)
DMF (Carlo Erba, $\geq$ % 99)	PEG 600
DME (glim)	Diglim

Metal tuzları:**Bakır tuzları**

Cu (Merck, % 99)
CuCl (Abcr, % 97)
CuBr (Sigma, % 98)
CuI (Sigma, % 98)
Cu (II) 2,4-pentanedionate (Abcr, % 98)
Cu₂O (Sigma, % 99)
CuO (Merck, % 99)
Cu(OAc)₂ (Abcr, % 98)

Demir tuzları

Fe(acac)₃ (Abcr, ≥%98)
Fe₂O₃ (Aldrich, ≥%99.5, <5 mikron toz)
FeCl₃(Merck, % 98, susuz)
FeCl₃.6H₂O (Merck, % 98)
FeCl₂ (Abcr, % 99.5, susuz)
Fe(OAc)₂ (Abcr, Fe % 29.5 min., susuz)
Fe(NO₃)₂.9H₂O (Sigma, ≥% 98)
FeSO₄.7H₂O (Merck, % 98)
Fe₂(SO₄)₃(Merck, % 98)

Bazılar:

K₂CO₃ (Sigma, ≥% 99)

Na₂CO₃ (Aldrich, % 99.9)

Katkı Maddesi (Ligant) olarak:

L-Askorbikasıit (Carlo Erba,)
DMEDA (Aldrich, % 99)
TMEDA (Abcr, ≥ 99)
Etilendiamin (Aldrich, % 99)
Etanolamin (Merck, % 99.5)
Trietanolamin (Merck, % 98)

2-(Dietilamino)-etanol (Merck, > %99)
Dietilamin (Reidel-deHaen, % 99)
Trietilamin (Merck, ≥ 99)
Etilenglikol (Aldrich, % 99.8)
1,2-Diaminopropan (Aldrich, % 99)

Ayrıştırma ve saflaştırma işlemlerinde:

Silica gel 60 (0.063-0.0200 mm) 70-230 mesh ASTM (Merck)
Susuz Sodyum Sülfat (Merck, % ≥99.0)
NaHCO₃ (Carlo Erba, % 99.8)
Dötoro kloroform (Merck, > % 99.98)

Celite (Sigma-Aldrich)
Katı iyot (Merck)
NaCl (Merck)
KBr (Merck, > % 99.9)

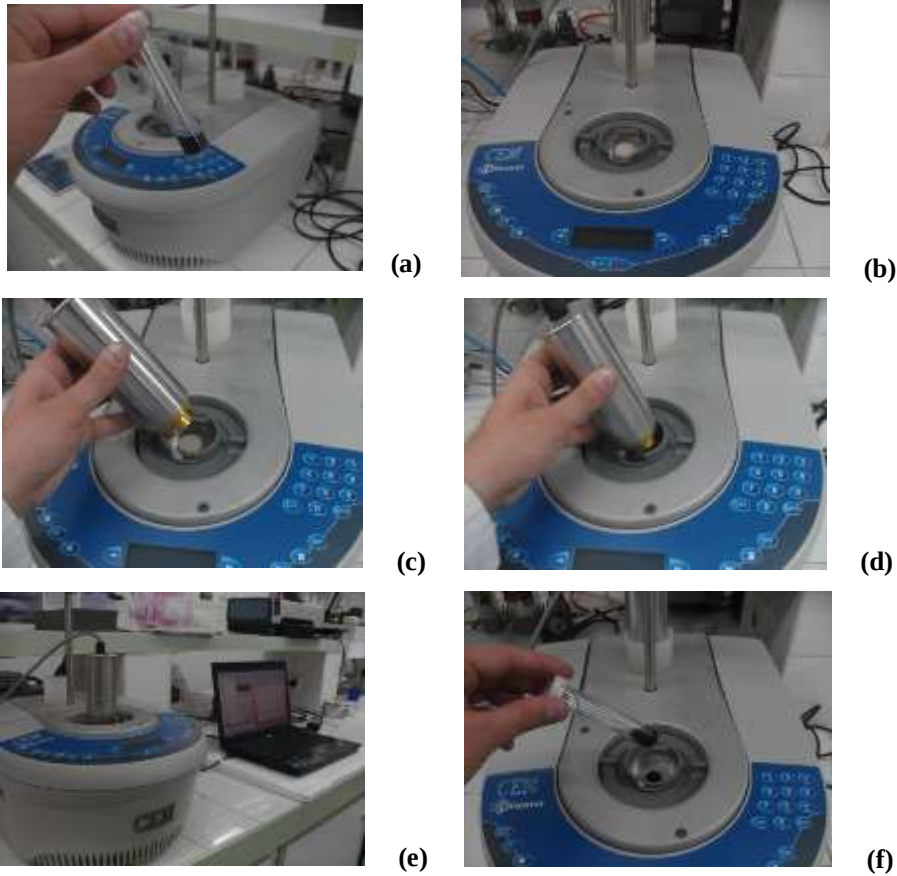
3.1.2. Kullanılan aletler ve cihazlar

Sentez Çalışmaları için	Organik sentezlerde kullanmak amacıyla özel olarak tasarlanmış Cem Discover Labmate marka tekli-mod (2450 MHz) mikrodalga reaktörü kullanıldı. Cihaz atmosfer basıncında (çözücünün kaynama noktası), yüksek basınçta ve çözücüsüz/katı bir destek üzerinde sentez yapmaya yarayan donanım ve yazılıma sahiptir. Cihaz kendi içinde homojen bir karışım oluşturmak amacıyla bir karıştırıcı da içermektedir. Ayrıca cihaz sıcaklık ve basınç kontrol ünitelerine sahiptir ve bilgisayar yazılımı sayesinde mikrodalga yardımcı sentezlerde kullanılan güç, sıcaklık, basınç ve süre gibi parametrelerin reaksiyon esnasında değiştirilebilmesine ve kaydedilmesine imkan tanımaktadır.
Eş zamanlı soğutma için	Jun-air Marka 12-40 Model Yağlı Hava Kompresörü kullanıldı. Eş zamanlı soğutma işleminde, reaksiyon ortamına mikrodalga verilirken aynı zamanda, ortam hava ile dışarıdan soğutulmaktadır. Bu işlem, reaksiyon ortamına daha fazla mikrodalga gönderilmesine sebep olmakta ve reaksiyon sonucu açığa çıkan ısının sürekli olarak uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Böylece aşırı ısınma önlenmektedir.
Reaksiyonların ve saflaştırma işlemlerinin takibi	DC-Silica gel kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) ince tabaka kartları ile yapıldı.
İnce tabaka kartları üzerindeki noktaların görünür hale getirilmesi için	UV lamba kullanıldı.
Saflaştırılan maddelerin erime noktasının tespiti için	Stuart SMP 30 marka elektrotermal dijital göstergeli erime noktası tayin cihazı kullanıldı.
İnfrared (IR) spektrumları	Bruker Vertex 80V marka infrared spektrometresinde kaydedildi.
¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları	400 ve 300 MHz'lik Bruker marka NMR spektrometresiyle kaydedildi.

3.2. Yöntem

Sürdürülebilir bir kimya endüstrisinin kalbi sayılan sentez ve kataliz konusunda rekabet edebilir yöntemlerin geliştirilmesi yönünde araştırmalar yürütülmektedir. Bu bakımdan, geliştirilen yöntemlerin çevreci (yeşil) olması, ucuz ve kolay uygulanabilir olması başlıca kriterler arasındadır. Bu amaç doğrultusunda primer arilaminlerin mikrodalga yardımıyla etilalkol ortamında kısa sürede ve yüksek verimde sentezini içeren etkili, ekonomik ve çevre dostu (yeşil) bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yöntem ışığında bromo-naftalin, kinolin, izokinolin, antrasen, fenantren ve bifenil bileşiklerinin primer amin türevleri hazırlanmıştır. Sentez çalışmaları CEM DISCOVER Lab-mate marka tekli mod mikrodalga reaktörde yapılmıştır (Şekil 3.1).

Sentezlenen primer arilamin bileşikler kromatografik olarak saflaştırıldıktan sonra IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır.

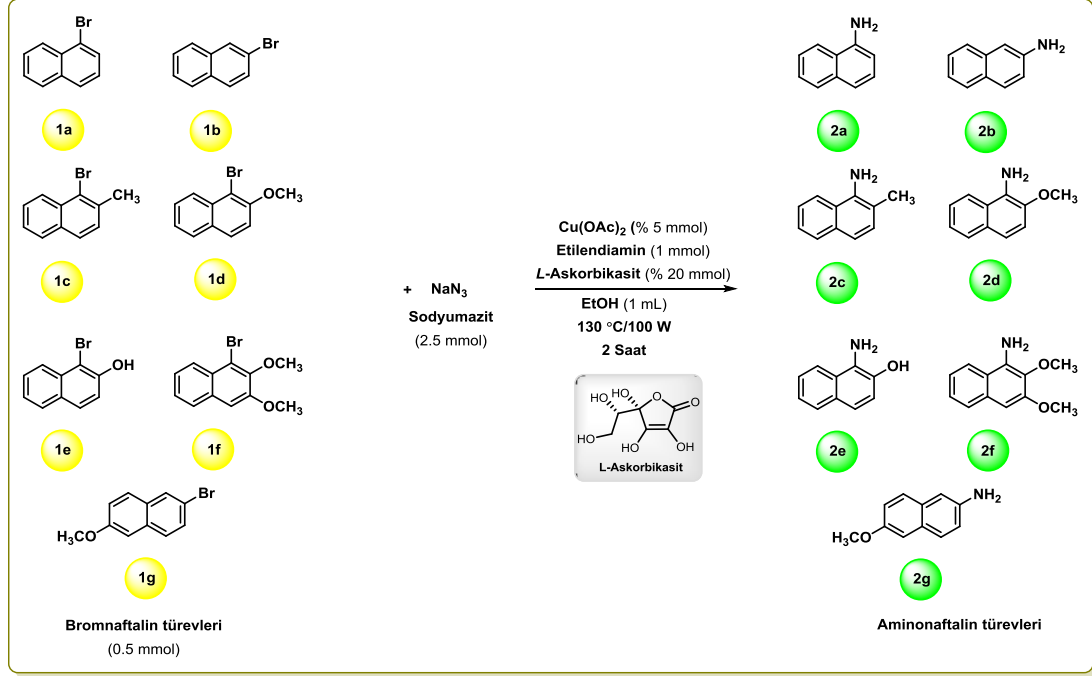


Şekil 3.1:Sentez çalışmalarının yapıldığı Mikrodalga reaktör

a: Isıtma öncesi reaksiyon karışımı **f:** Isıtma sonrası reaksiyon karışımı

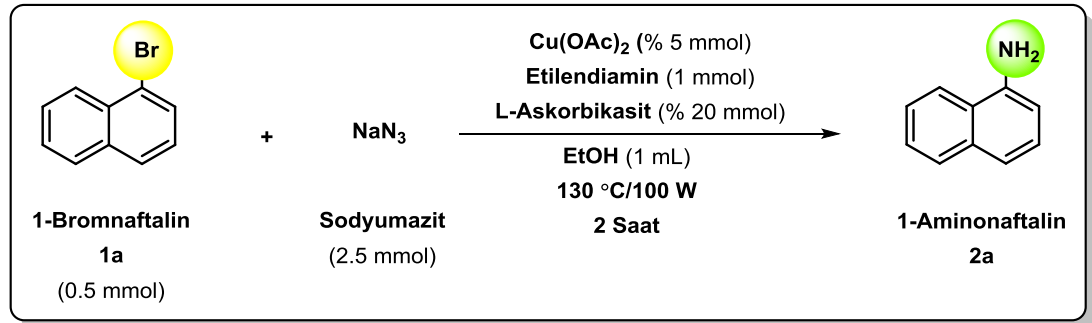
3.2.1. Bromnaftalin türevlerinin amin türevlerine dönüştürülmesi

Çalışmanın başlangıcında model reaksiyon olarak seçilen 1-bromnaftalin'in aminlemesi bazı parametreler üzerinde çalışılarak mikrodalga reaktörde denendi, belirlenen en iyi şartlarda **1a-g** bromnaftalin türevlerinin aminlemesi gerçekleştirildi.



Şekil 3.2: Bromnaftalin türevlerinin aminlemesine ait genel denklem.

3.2.1.1. 1-Aminonaftalin'in sentezi (2a)



Şekil 3.3: 1-Bromnaftalin'in sodyum azit eşliğinde aminlemesi.

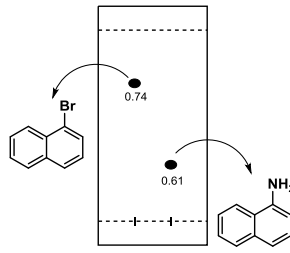
10 mL'lik cam reaksiyon tüpüne (yüksek basınca dayanıklı, mikrodalga reaktörü için özel olarak üretilmiş ağzı kapatılabilir vidalı cam malzeme) içerisine ilk önce katalitik sistemi oluşturan susuz bakır(II) asetat (4.5 mg; % 5 mol), etilendiamin (34 μL ; 1 mmol), L-askorbikasıit (17.6 mg; % 20 mol) ve 1 mL mutlak etil alkol konuldu. Oluşan karışım 2-3 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine **1-bromnaftalin** (103.5 mg;

0.5 mmol) ve **sodyum azit** (162.5 mg; 2.5 mmol) ilavesinden sonra cam tüpün ağzı kapatılarak mikrodalga reaktöre yerleştirildi. Reaktör ilk beş dakika 25  C’de (oda sıcaklığı) 0 W’ta karıştırma, daha sonra iki saat 130  C’de 100 W  ıkış gücüyle karıştırma ve sürekli soğutma olacak şekilde programlandı. Reaksiyon sıcaklık ve basınç kontrollü olarak gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerin değişimi bilgisayar ekranından, reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. İTK’da noktaların amin bileşiğine ait olup olmadığı iyot buharı veya vanilin’in etanol içerisindeki asidik çözeltisinin noktalar üzerine damlatılması ile belirlendi. Reaksiyon esnasındaki sıcaklık, g   ve basınç parametrelerinin değişimi **şekil 3.5**’te verilmiştir.

İki saatin sonunda oda sıcaklığına soğuyan karışım üzerine 5 mL etilasetat ve 2-3 mL saf su ilave edilerek selit üzerinden s z ld . Selit, etilasetat ile (3x10 mL) yıkanarak organik maddelerin tamamı alındı. S z nt  ayırma hunisine alındıktan sonra su ve organik fazlar ayrıldı. Organik faz doygun NaCl   zeltisi (3x10 mL) ile yıkanarak iyonik türlerin tamamen uzaklaştırılması sağlandı. Toplanan sulu fazlar tekrardan etilasetat ile (2x10 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün üzerine 1 spatül silikajel ve 5 mL diklormetan ilave edildi.

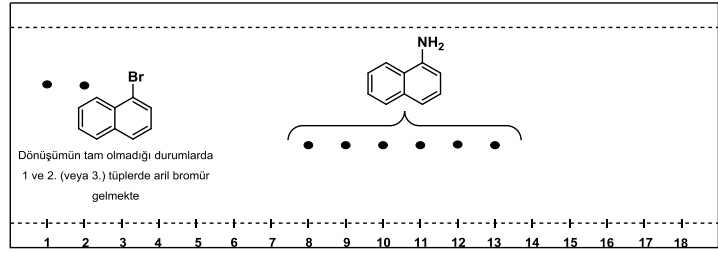
Diklormetan’ın uçması sağlandıktan sonra silikajel yüzeyine tutunmuş ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak saf ürün elde edildi. Verim: % 97 (69.45 mg). Elde edilen ürün spektroskopik yöntemlerle (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR) ile tanımlandı.

Reaksiyonun İTK ile takibinde n-hekzan/etilasetat (1:1)   zelti karışımı kullanıldı. Kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi sırasında ise n-hekzan/etilasetat karışımı silikajel’in hapsettiği çözelti hacmi dikkate alınarak 10:0 (50 mL), 8:2 (50 mL) ve 7.5:2.5 (50 mL) oranlarında sırasıyla kullanıldı.



Reaksiyon sonunda İTK analizi

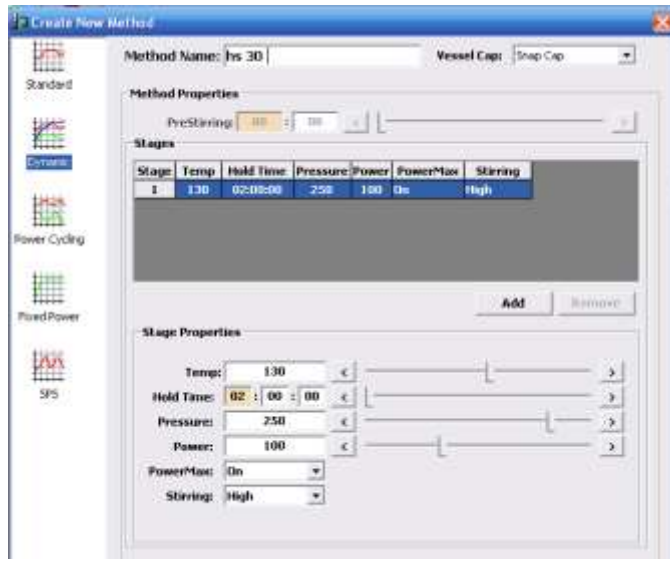
a)



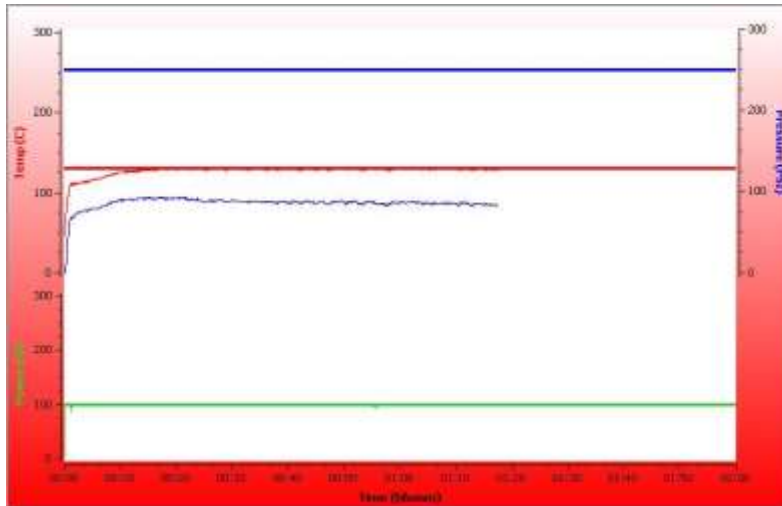
Kolon sonunda toplanan tüplerin İTK analizi

b)

Şekil 3.4: 1-Aminonaftalin'in sentezi sırasında İTK ile reaksiyon takibi sonucu (a) ve kolon kromatografisi sırasında 18 tüpte toplanan çözeltilerin İTK analizleri



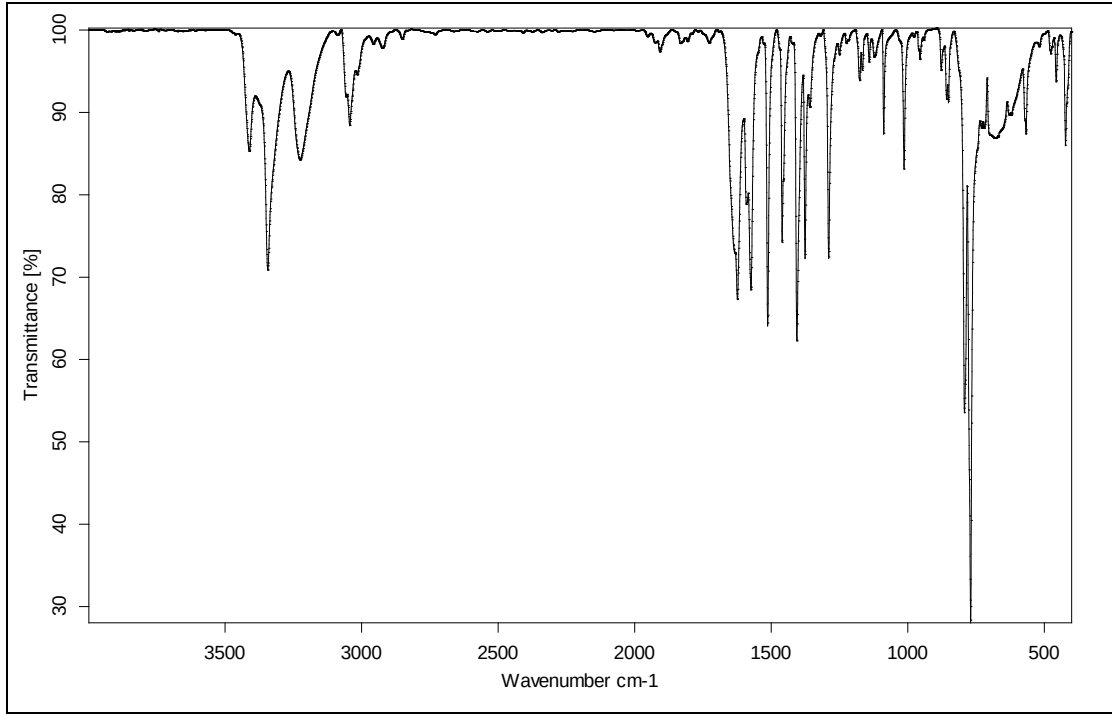
a)



b)

Şekil 3.5: 1-Aminonaftalin'in mikrodalga reaktörde sentezine ait a) program kurulumuna ait basınç, sıcaklık ve güç değerleri b) basınç, sıcaklık ve güç değişimini gösteren profil.

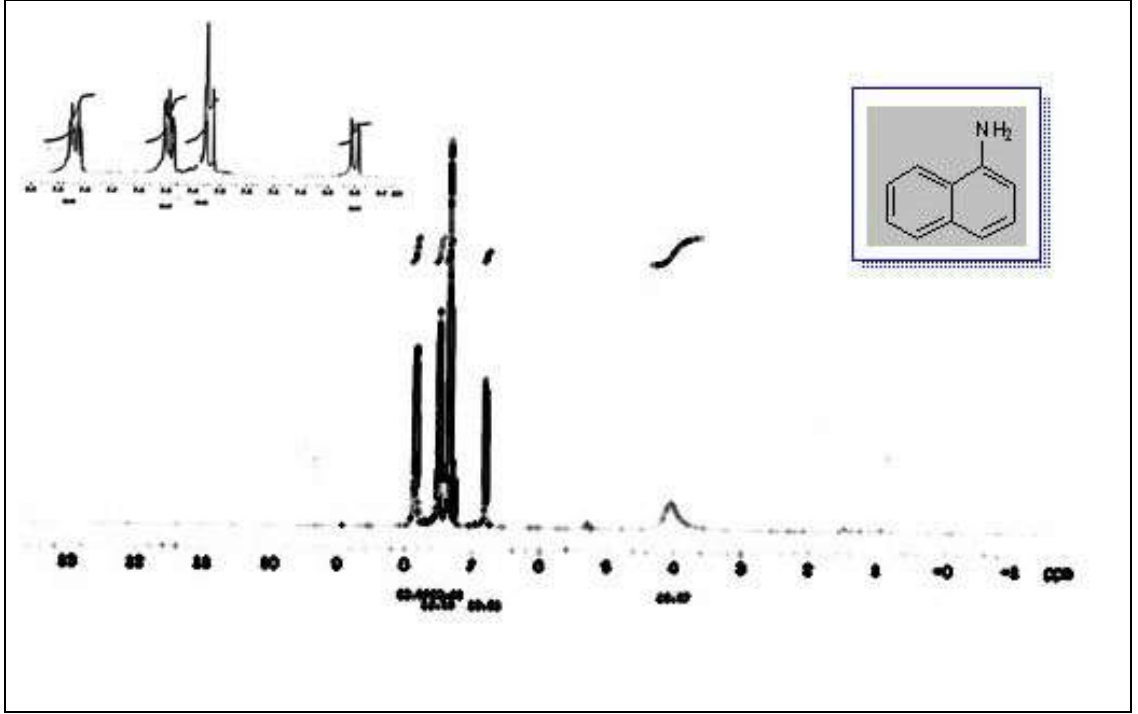
2b, 2c, 2d, 2e, 2f ve 2g bileşiklerinin hazırlanmasında bromnaftalin türevleri haricindeki diğer bileşenler (katalitik sistem ve çözücü) **2a** bileşiğinin eldesindeki miktarlarla aynı olarak kullanıldı. Sentez ve sonrasında uygulanan ayrıştırma ve saflaştırma işlemleri model reaksiyon olarak kurgulanan ve en iyi şartların belirlendiği **2a** bileşiğinin hazırlanmasındaki yöntemle yapıldı.



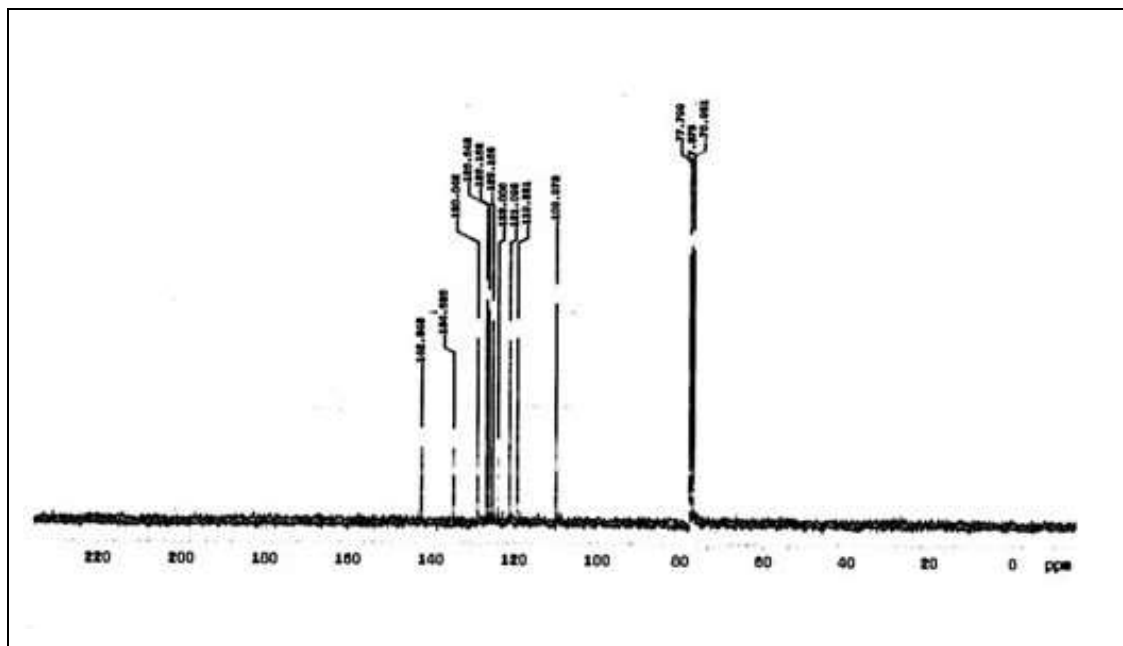
Şekil 3.6: 1-Aminonaftalin'in (**2a**) IR spektrumu

Sentezlenen 1-aminonaftalin'in (**2a**) IR spektrumu incelendiğinde, 3411, 3343 ve 3225 cm^{-1} N-H gerilmesi, 1623 cm^{-1} N-H düzlem içi eğilmesi, 1289 cm^{-1} C-N gerilmesine ait pikler yapıya $-\text{NH}_2$ grubunun bağlı olduğunun en büyük delili niteliğindedir. Başlangıç reaktifi olan 1-bromnaftalin'in IR spektrumunda 3400-3200, 1600 ve 1300 cm^{-1} civarında bu piklerin olmadığı fakat dönüşüm gerçekleştikten sonra çekilen IR spektrumunda ortaya çıktıkları görüldü. Bu pik gruplarının IR spektrumunda olması aminleme işleminin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca 3043 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilmesi ve 1574 cm^{-1} 'de ise aromatik C-C gerilmesine ait pikler görülmektedir. 2200-2100 cm^{-1} civarında $-\text{N}_3$ (azit) grubuna ait şiddetli bir pik de görülmemektedir. Azit grubuna ait pikin olmayışı ara ürün olarak düşünülen aril azit bileşiğinin ortamda bulunmadığını yani aril azit oluştuktan sonra sıcaklık etkisi ile indirgeme işleminin tamamlandığını işaret etmektedir.

Aminonaftalin türevlerinin IR spektrumları sübstitüe grupların etkisi ve amino grubunun 1. ve 2. konuma bağlı olması ile kısmen farklılaşsa da elde edilen spektrumlar benzer yaklaşımla yorumlanmıştır. **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f** ve **2g** bileşiklerine ait IR spektrumları Ek A’da verilmiştir.



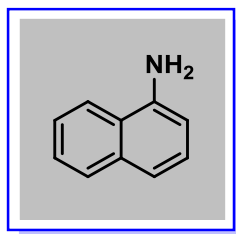
Şekil 3.7: 1-Aminonaftalin’in ¹H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



Şekil 3.8: 1-Aminonaftalin'in ^{13}C -NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).

Sentezlenen 1-aminonaftalin'in (**2a**) ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 4.04 ppm kimyasal kayma değeri ile tekli pik $-\text{NH}_2$ protonlarını işaret etmektedir. 6.81-7.81 ppm aralığındaki pik gruplarında aromatik protonlara ait olduğu görülmektedir. 1-Aminonaftalin'in (**2a**) ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde ise 10 farklı karbon pikinin olduğu anlaşılmaktadır. 142.34 ppm'deki pik amino grubundaki azot'un indüktif etkisiyle diğer 9 pike göre en aşağı alanda rezonansa gelmiştir.

Diğer aminonaftalin türevi bileşiklerde (**2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f** ve **2g**) benzer şekilde yorumlanmıştır. Aminleme işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştiğinin en büyük kanıtı ^1H -NMR spektrumlarındaki $-\text{NH}_2$ protonlarına ait piktir. Elde edilen NMR verileri literatür ile uyumludur ve birlikte değerlendirildiğinde aminleme işleminin gerçekleştiğini göstermektedir.



1-Aminonaftalin: Gri katı;

Verim: % 97;

E.N.: 42-44 °C (Lit. 48-49 °C; Helquist, 2010);

R_f: 0.61 (n-Hekzan/Etil asetat, 1:1);

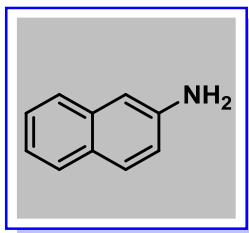
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3411, 3343, 3225, 3043, 1623, 1574, 1513, 1289 cm^{-1} ;

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.04 (s, 2H; NH_2), 6.81-6.78 (dd, J =3.0 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 142.34, 134.62, 128.84, 126.64, 126.16, 125.16, 123.88, 121.09, 119.25, 109.97 ppm.

3.2.1.2. 2-Aminonaftalin'in sentezi (2b)

Bromnaftalin olarak 2-bromnaftalin (103.5 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



2-Aminonaftalin: Kahverengi katı;

Verim: % 86;

E.N.: 106-109°C (Lit. 108-109°C; Helquist, 2010);

R_f: 0.57 (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

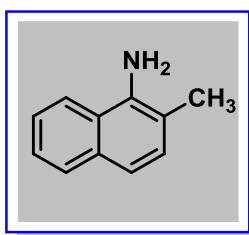
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3395, 3320, 3207, 1628, 1599, 1512, 1225 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.79 (s, 2H; NH₂), 6.98-6.94 (dd, J=3.0 Hz, 2H), 7.26-7.21 (dd, 1H), 7.40-7.35 (t, J=9.0, 1H), 7.62-7.59 (d, 1H), 7.72-7.65 (t, J=9.0 Hz, 2H), ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =144.34, 135.12, 129.46, 128.17, 127.97, 126.60, 126.05, 122.73, 118.49, 108.82 ppm.

3.2.1.3. 1-Amino-2-metilnaftalin'in sentezi (2c)

Bromnaftalin olarak 1-brom-2-metilnaftalin (110.6 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



1-Amino-2-metilnaftalin: Kahverengi sıvı;

Verim: % 85;

R_f: 0.58 (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

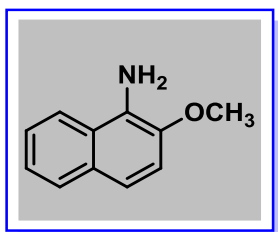
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3462, 3379, 3235, 3053, 2969, 2923, 1621, 1570, 1512, 1383, 1272 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.36 (s, 3H; CH₃), 4.21 (s, 2H; NH₂), 7.31-7.21(m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =138.64, 133.25, 129.57, 128.73, 125.24, 125.11, 123.58, 120.45, 118.85, 116.94, 18.14 ppm.

3.2.1.4. 1-Amino-2-metoksinaftalin'in sentezi (2d)

Bromnaftalin olarak 1-brom-2-metilnaftalin (118.5 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



1-Amino-2-metoksinaftalin: Kahverengi katı;

Verim: % 60;

E.N.: 35-38 °C

R_f: 0.51 (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3459, 3373, 3054, 2995, 2965, 1624, 1605, 1512, 1408, 1276, 1097 cm⁻¹;

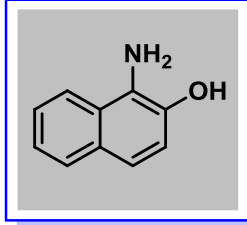
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.97 (s, 3H; OCH₃), 4.04 (s, 2H; NH₂), 7.26-7.25 (dd, J=3.0 Hz,1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.46-7.41 (td, J= 6.0 Hz, 1H), 7.79-7.77 (d, J= 6.0 Hz,

2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 142.78, 129.69, 129.62, 128.65, 125.28, 124.15, 123.83, 120.56, 118.73, 113.72, 56.94 ppm.

3.2.1.5. 1-Amino-2-hidroksinaftalin'in sentezi (2e)

Bromnaftalin olarak 1-brom-2-hidroksinaftalin (111.5 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



1-Amino-2-hidroksinaftalin: Kırmızı-beyaz katı;

Verim: % 60;

R_f: (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

E.N.: >139 °C bozunma (>142 °C; Luo ve diğ., 2008)

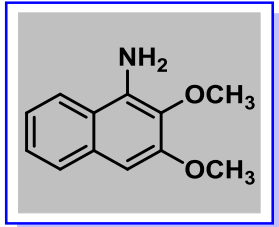
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3293, 3052, 1630, 1602, 1514, 1217 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.12 (s, 2H; NH₂), 7.06-7.00 (td, 2H), 7.37-7.16 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.56, 134.79, 130.11, 129.14, 128.01, 126.78, 126.60, 123.87, 117.98, 109.72 ppm.

3.2.1.6. 1-Amino-2,3-dimetoksinaftalin'in sentezi (2f)

Bromnaftalin olarak 1-brom-2,3-dimetoksinaftalin (133.6 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



1-Amino-2,3-dimetoksinaftalin: Kahverengi sıvı;

Verim: % 45;

R_f: (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

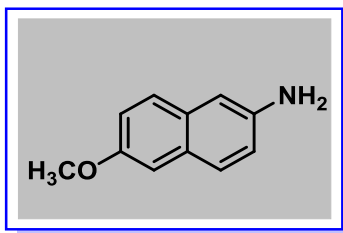
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3455, 3367, 3053, 2935, 1622, 1507, 1296, 1102 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.90 (s, 3H; OCH₃), 3.96 (s, 3H; OCH₃), 4.21 (s, 2H; NH₂), 7.25 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.70-7.65 (td, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.73, 134.94, 134.05, 131.54, 127.39, 125.65, 123.40, 123.09, 120.96, 120.29, 97.92, 60.49, 55.76 ppm.

3.2.1.7. 2-Amino-6-metoksinaftalin'in sentezi (2g)

Bromnaftalin olarak 2-brom-6-metoksinaftalin (118.5 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



2-Amino-6-metoksinaftalin: Sarı katı;

Verim: % 73;

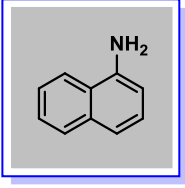
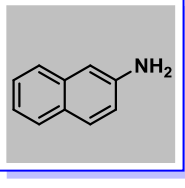
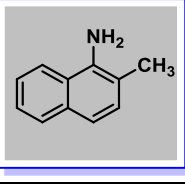
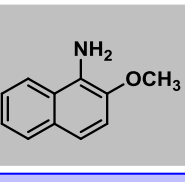
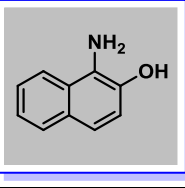
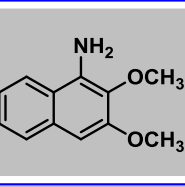
R_f: (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

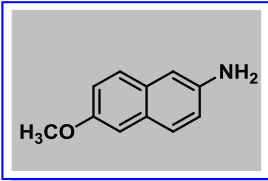
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3434, 3352, 3128, 3055, 1624, 1604, 1510, 1247 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.73 (s, 3H; CH₃), 3.88 (s, 2H; NH₂), 7.08-6.93 (m, 4H), 7.58-7.49 (dd, 2H) ppm

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.57, 142.51, 130.38, 128.86, 128.16, 127.58, 119.24, 118.97, 109.48, 106.19, 55.53 ppm.

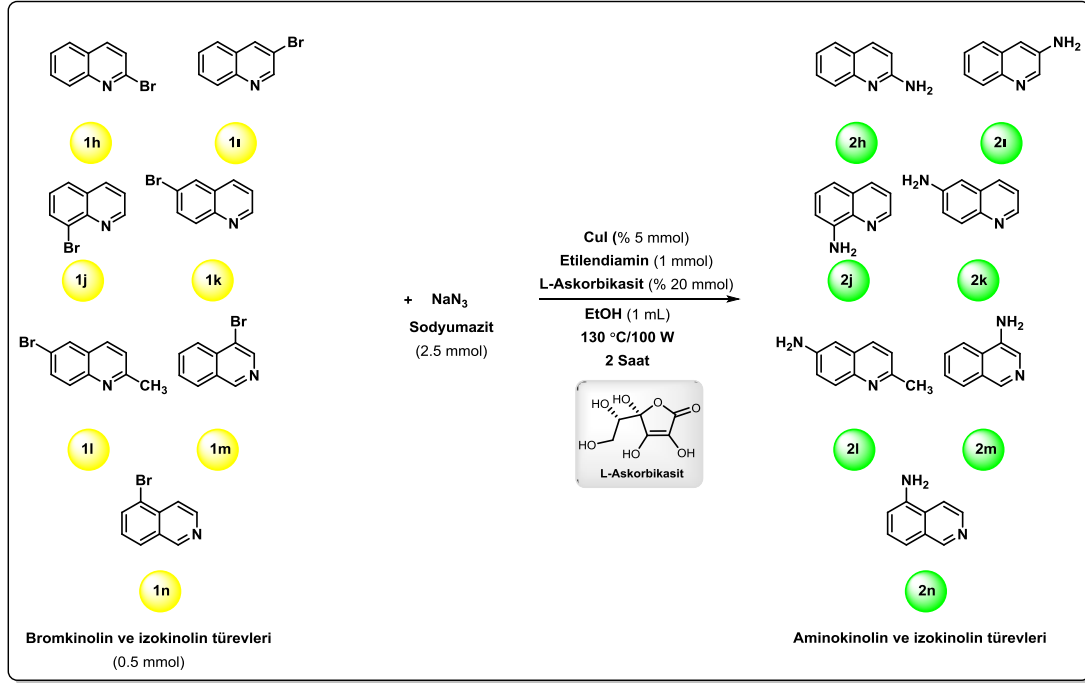
Çizelge 3.1: Sentezlenen aminonaftalin türevlerine ait spektroskopik veriler.

Bileşik	IR	¹ H-NMR	¹³ C-NMR
	$\bar{\nu}$ = 3411, 3343, 3225, 3043, 1623, 1574, 1513, 1289 cm ⁻¹	δ = 4.04 (s, 2H;NH ₂), 6.81-6.78 (dd, J=3.0 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H) ppm.	δ =142.34, 134.62, 128.84, 126.64, 126.16, 125.16, 123.88, 121.09, 119.25, 109.97 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3395, 3320, 3207, 1628, 1599, 1512, 1225 cm ⁻¹	δ = 3.79 (s, 2H; NH ₂), 6.98-6.94 (dd, J=3.0 Hz, 2H), 7.26-7.21 (dd, 1H), 7.40-7.35 (t, J=9.0 , 1H), 7.62-7.59 (d, 1H), 7.72-7.65 (t, J=9.0 Hz, 2H), ppm.	δ =144.34, 135.12, 129.46, 128.17, 127.97, 126.60, 126.05, 122.73, 118.49, 108.82 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3462, 3379, 3235, 3053, 2969, 2923, 1621, 1570, 1512, 1383, 1272 cm ⁻¹	δ = 2.36 (s, 3H; CH ₃), 4.21 (s, 2H; NH ₂), 7.31-7.21(m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 2H) ppm.	δ =138.64, 133.25, 129.57, 128.73, 125.24, 125.11, 123.58, 120.45, 118.85, 116.94, 18.14 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3459, 3373, 3054, 2995, 2965, 1624, 1605, 1512, 1408, 1276, 1097 cm ⁻¹	δ = 3.97 (s, 3H; OCH ₃), 4.04 (s, 2H; NH ₂), 7.26-7.25 (dd, J=3.0 Hz,1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.46-7.41 (td, J= 6.0 Hz, 1H), 7.79-7.77 (d, J= 6.0 Hz, 2H) ppm.	δ =142.78, 129.69, 129.62, 128.65, 125.28, 124.15, 123.83, 120.56, 118.73, 113.72, 56.94 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3293, 3052, 1630, 1602, 1514, 1217 cm ⁻¹	δ = 5.12 (s, 2H; NH ₂), 7.06-7.00 (td, 2H), 7.37-7.16 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H) ppm.	δ =153.56, 134.79, 130.11, 129.14, 128.01, 126.78, 126.60, 123.87, 117.98, 109.72 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3455, 3367, 3053, 2935, 1622, 1507, 1296, 1102 cm ⁻¹	δ = 3.90 (s, 3H; OCH ₃), 3.96 (s, 3H; OCH ₃), 4.21 (s, 2H; NH ₂), 7.25 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.70-7.65 (td, 2H) ppm.	δ =152.73, 134.94, 134.05, 131.54, 127.39, 125.65, 123.40, 123.09, 120.96, 120.29, 97.92, 60.49, 55.76 ppm.

	$\bar{\nu}$ = 3434, 3352, 3128, 3055, 1624, 1604, 1510, 1247 cm^{-1}	δ = 3.73 (s, 3H; CH_3), 3.88 (s, 2H; NH_2), 7.08-6.93 (m, 4H), 7.58-7.49 (dd, 2H) ppm	δ = 155.57, 142.51, 130.38, 128.86, 128.16, 127.58, 119.24, 118.97, 109.48, 106.19, 55.53 ppm.
---	---	--	---

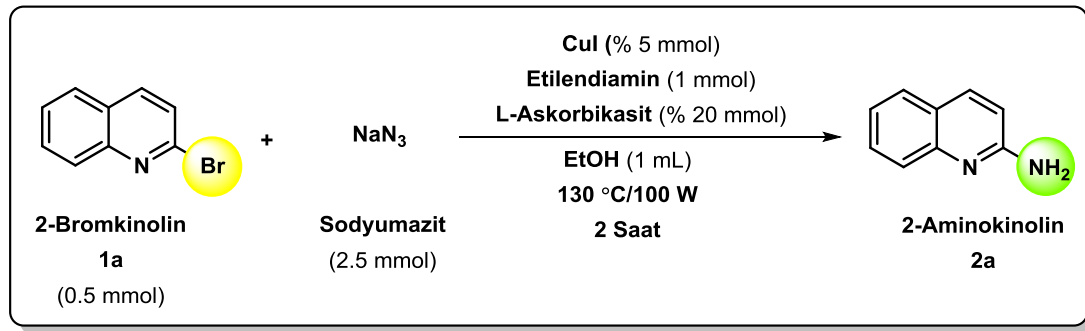
3.2.2. Bromkinolin ve izokinolinlerin amin türevlerine dönüştürülmesi

Çalışmamızın bu kısmında bromkinolin ve izokinolin türevlerinin aminlemesi gerçekleştirildi. Bromnaftalin türevlerinin hazırlanmasında katalitik sistemde kullanılan $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ yerine kinolin türevlerinin sentezinde CuI tuzu kullanıldı.



Şekil 3.9: Bromkinolin türevlerinin aminlemesine ait genel denklem.

3.2.2.1. 2-Aminokinolin'in sentezi (2h)



Şekil 3.10: 2-Bromkinolin'in sodyum azit eşliğinde aminlemesi.

10 mL'lik cam reaksiyon tüpüne içerisine ilk önce katalitik sistemi oluşturan susuz bakır(I) iyodür (4.8 mg; % 5 mol), etilediamin (34 μL ; 1 mmol), L-askorbikasıit (17.6 mg; % 20 mol) ve 1 mL mutlak etil alkol konuldu. Oluşan karışım 2-3 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine **2-bromkinolin** (104.0 mg; 0.5 mmol) ve **sodyum azit** (162.5 mg; 2.5 mmol) ilavesinden sonra cam tüpün ağzı

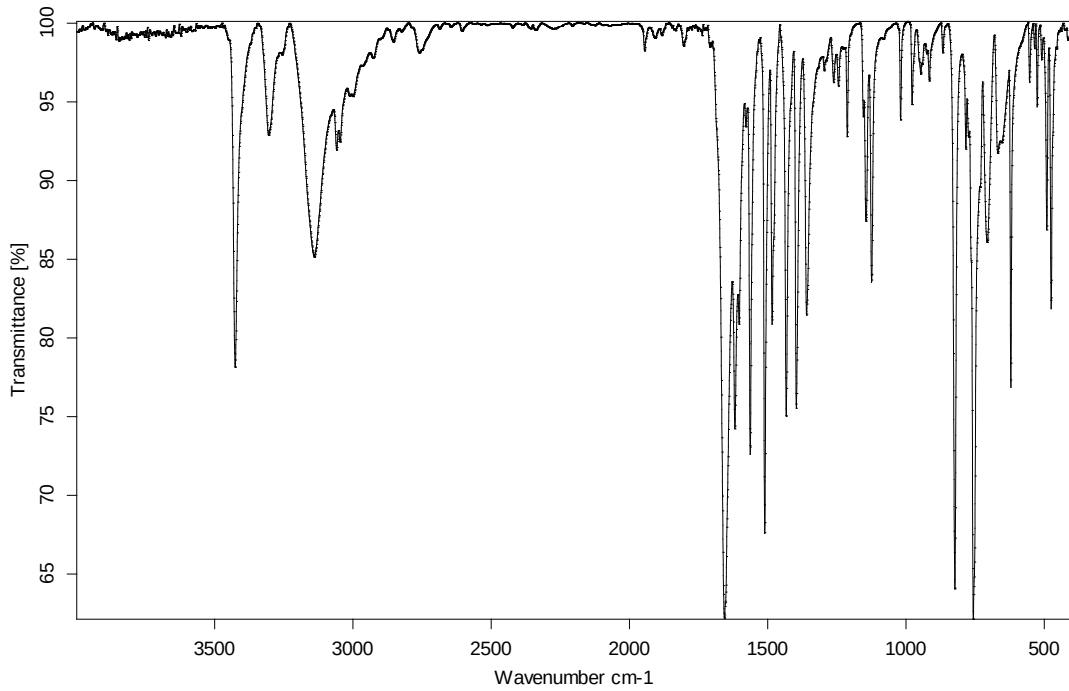
kapatılarak mikrodalga reaktöre yerleştirildi. Reaktör ilk beş dakika 25 °C’de (oda sıcaklığı) 0 W’ta karıştırma, daha sonra iki saat 130 °C’de 100 W çıkış gücüyle karıştırma ve sürekli soğutma olacak şekilde programlandı. Reaksiyon sıcaklık ve basınç kontrollü olarak gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerin değişimi bilgisayar ekranından, reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. İTK’da noktaların amin bileşiğine ait olup olmadığı iyot buharının noktalar üzerine püskürtülmesi ile belirlendi.

İki saatin sonunda oda sıcaklığına soğuyan karışım üzerine 5 mL etilasetat ve 2-3 mL saf su ilave edilerek selit üzerinden süzöldü. Selit, etilasetat ile (3x10 mL) yıkanarak organik maddelerin tamamı alındı. Süzöntü ayırma hunisine alındıktan sonra su ve organik fazlar ayrıldı. Organik faz doygun NaCl çözeltisi (3x10 mL) ile yıkanarak iyonik türlerin tamamen uzaklaştırılması sağlandı. Toplanan sulu fazlar tekrardan etilasetat ile (2x10 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün üzerine 1 spatül silikajel ve 5 mL diklormetan ilave edildi.

Diklormetan’ın uçması sağlandıktan sonra silikajel yüzeyine tutunmuş ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak saf ürün elde edildi. Verim: % 83 (59.60 mg). Elde edilen ürün spektroskopik yöntemlerle (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR) ile tanımlandı.

Reaksiyonun İTK ile takibinde etilasetat/MeOH (9:1) çözelti karışımı kullanıldı. Kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi sırasında ise etilasetat/MeOH karışımı silikajel’in hapsedtiği çözelti hacmi dikkate alınarak 10:0 (50 mL) ve 9:1 (100 mL) oranlarında sırasıyla kullanıldı.

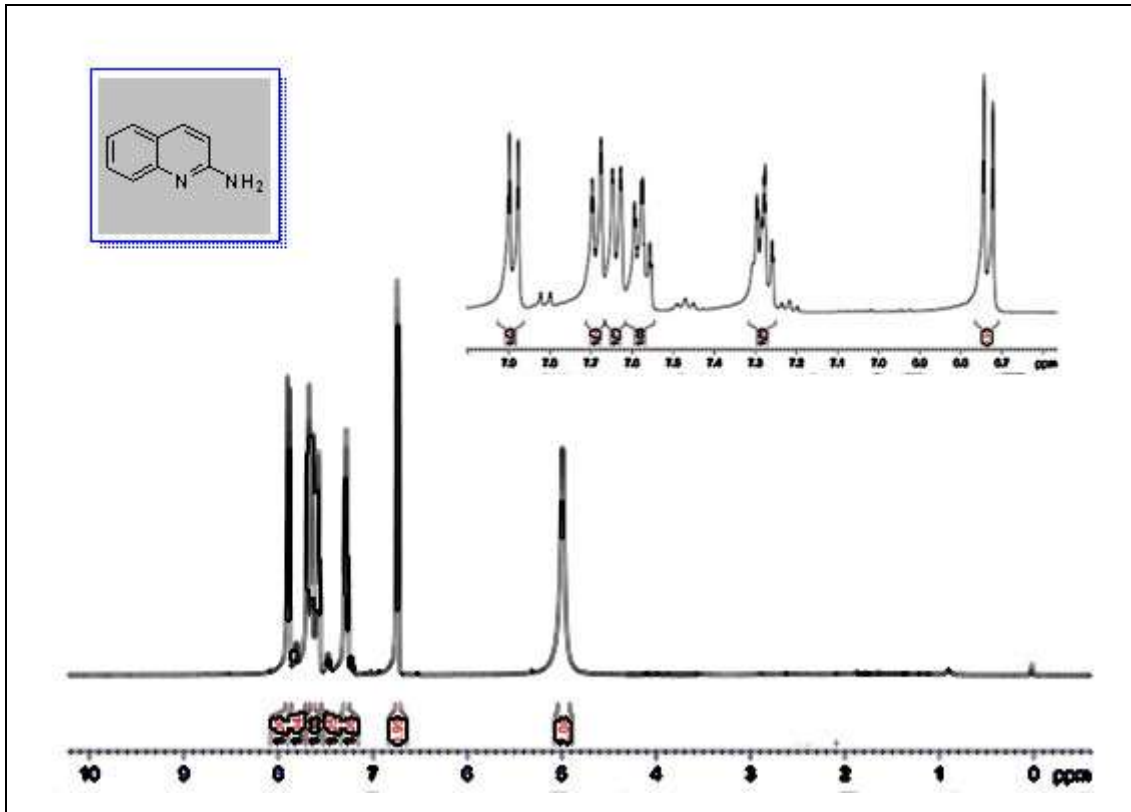
2i, **2j**, **2k**, **2l**, **2m** ve **2n** bileşiklerinin hazırlanmasında bromkinolin türevleri haricindeki diğer bileşenler (katalitik sistem ve çözücü) **2h** bileşiğinin eldesindeki miktarlarla aynı olarak kullanıldı. Sentez ve sonrasında uygulanan ayırıştırma ve saflaştırma işlemleri de **2h** bileşiğinin hazırlanmasındaki yöntemle yapıldı.



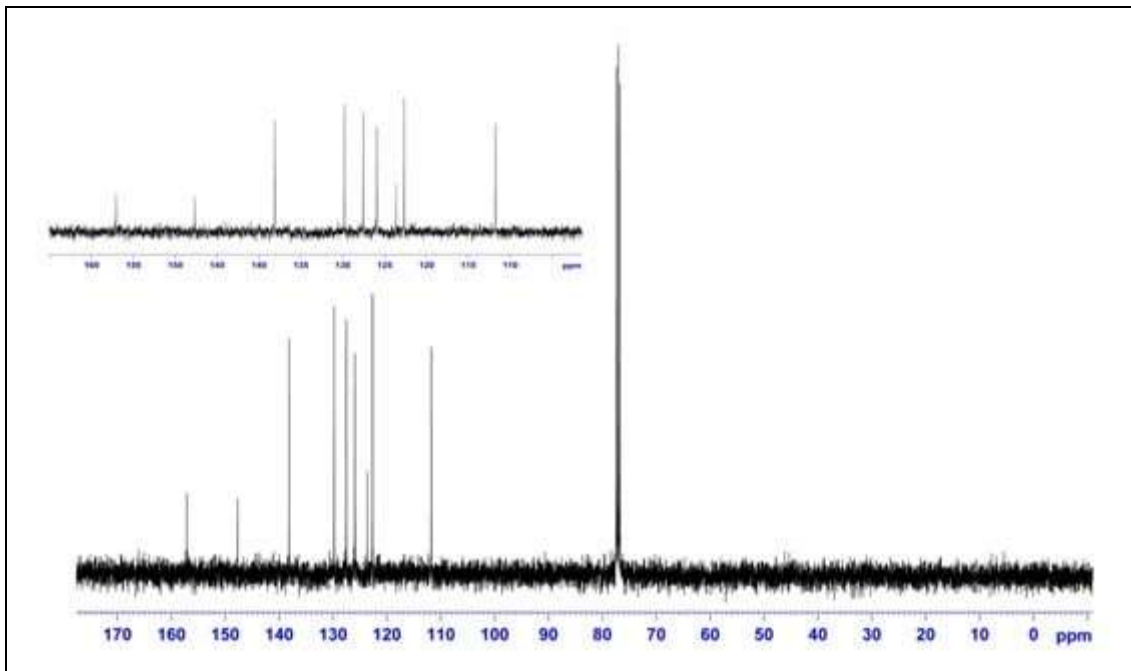
Şekil 3.11: 2-Aminokinolin'in IR spektrumu.

Sentezlenen 2-aminokinolin'in (**2h**) IR spektrumu incelendiğinde, 3425, 3305 ve 3139 cm^{-1} N-H gerilmesi, 1656 cm^{-1} N-H düzlem içi eğilmesi, 1212 cm^{-1} C-N gerilmesine ait pikler yapıya $-\text{NH}_2$ grubunun bağlı olduğunun en büyük delili niteliğindedir. Başlangıç reaktifi olan 2-bromkinolin'in IR spektrumunda 3400-3100, 1650 ve 1200 cm^{-1} civarında bu piklerin olmadığı fakat dönüşüm gerçekleştikten sonra çekilen IR spektrumunda ortaya çıktıkları görüldü. Bu pik gruplarının IR spektrumunda olması aminleme işleminin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca 3058 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilmesi ve 1603-1510 cm^{-1} 'deki pikler ise aromatik C-C gerilmesine aittir. Yine naftalin türevlerinde olduğu gibi 2200-2100 cm^{-1} civarında $-\text{N}_3$ (azit) grubuna ait şiddetli bir pik görülmemektedir. Azit grubuna ait pikin olmayışı ara ürün olarak düşünülen aril azit bileşiğinin ortamda bulunmadığını yani bu ise aril azit oluştuktan sonra sıcaklık etkisi ile indirgeme işleminin tamamlandığını işaret etmektedir.

Aminokinolin türevlerinin IR spektrumları sübstitüe grupların etkisi ve amino grubunun konumuna göre kısmen farklılaşsa da elde edilen spektrumlar benzer yaklaşımla yorumlanmıştır. **2i**, **2j**, **2k**, **2l**, **2m** ve **2n** bileşiklerine ait IR spektrumları Ek A'da verilmiştir.



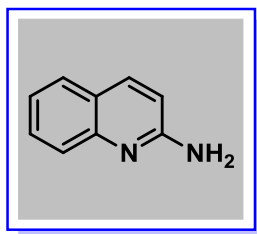
Şekil 3.12: 2-Aminokinolin'in ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃).



Şekil 3.13: 2-Aminokinolin'in ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)

Sentezlenen 2-aminokinolin'in (**2h**) ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 4.98 ppm kimyasal kayma değeri ile tekli pik $-\text{NH}_2$ protonlarını işaret etmektedir. 6.74-6.72 ppm ve 7.64-7.62 ppm'deki dubletlerin J değerleri aynı olduğundan ($J= 8.0$ Hz) bunların birbiri ile etkileşen aromatik protonlar olduğu görülmektedir. Yine aynı şekilde 7.69-7.67 ppm ve 7.89-7.87 ppm'deki dubletlerin J değerleri birbirine yakın olduğundan ($J=8.4$ ve 8.8 Hz) bunlarında birbiri ile etkileşen aromatik protonlar olduğu anlaşılmaktadır. 7.29-7.25 ppm ve 7.59-7.55 ppm'deki çoklu pikler de integrasyon değerlerinden görüldüğü üzere iki tane aromatik protonu göstermektedir. 2-Aminokinolin'in (**2h**) ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde ise 9 farklı karbon piki olduğu görülmektedir. 157.07 ppm ve 147.65 ppm'deki karbon pikleri kinolin iskeletindeki azot'a bağlı karbonları işaret etmektedir. 2 numaralı karbon hem halkadaki azot'a hem de direk bağlı amino grubu etkisiyle 9 pik'e göre en aşağı alanda rezonansa gelmiştir.

Diğer kinolin türevi bileşiklerde (**2i**, **2j**, **2k**, **2l**, **2m** ve **2n**) benzer şekilde yorumlanmıştır. Aminleme işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştiğinin en büyük kanıtı ^1H -NMR spektrumlarındaki $-\text{NH}_2$ protonlarına ait piktir. Elde edilen NMR verileri literatür ile uyumludur ve birlikte değerlendirildiğinde aminleme işleminin gerçekleştiğini göstermektedir. **2i**, **2j**, **2k**, **2l**, **2m** ve **2n** bileşiklerine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Ek B'de verilmiştir.



2-Aminokinolin: Sarı katı;

Verim: % 83;

E.N.: 128-130 °C

R_f: 0.67 Etilasetat/MeOH (9:1);

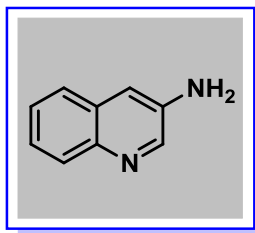
IR (KBr): $\bar{\nu}= 3425, 3305, 3139, 3058, 1656, 1603, 1510, 1212$ cm^{-1}

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.98$ (s, 2H; NH_2), 6.74-6.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.64-7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69-7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.07, 147.65, 138.11, 129.79, 127.53, 125.92, 123.61, 122.67, 111.75$ ppm.

3.2.2.2. 3-Aminokinolin'in sentezi (2i)

Bromkinolinolarak 3-bromkinolin (104.0 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



3-Aminokinolin: Sarı katı;

Verim: % 82;

E.N.: 92-95 °C

R_f: 0.78 Etilasetat/MeOH (9:1);

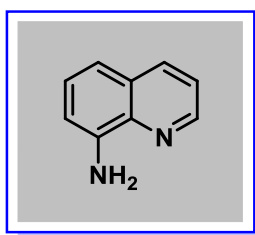
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3324, 3168, 3064, 1609, 1499, 1347, 1289 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.02 (s, 2H;NH₂), 7.20-7.10 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.97-7.99 (dd, J= 0.7, 0.4 Hz, 1H), 8.50-8.51 (d, J=2.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =114.92, 125.58, 125.90, 126.96, 129.02, 129.19, 139.88, 142.67, 143.17 ppm.

3.2.2.3. 8-Aminokinolin'in sentezi (2j)

Bromkinolinolarak 8-bromkinolin (104.0 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



8-Aminokinolin: Kahverengi katı;

Verim: % 77;

E.N.: 61-63 °C

R_f: 0.92 Etilasetat/MeOH (9:1);

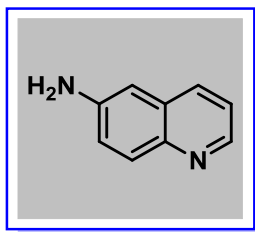
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3451, 3358, 1616, 1507, 1471, 1368, 1336 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.04 (s, 2H, NH₂), 6.93-6.96 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.19 (d, J= 8Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 8.07-8.09 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.79-8.80 (d, J= 4 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =110.09, 116.06, 121.38, 127.41, 128.8, 136.04, 138.43, 143.98, 147.48 ppm.

3.2.2.4. 6-Aminokinolin'in sentezi (2k)

Bromkinolinolarak 6-bromkinolin (104.0 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



6-Aminokinolin: Sarı katı;

Verim: % 70;

E.N.: 116-119 °C

R_f: 0.88 Etilasetat/MeOH (9:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3400, 3313, 3185, 3053, 3032, 1643, 1508, 1468, 1284 cm⁻¹

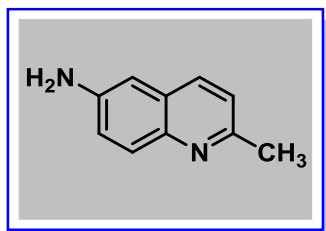
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.03 (2H, NH₂), 6.896-6.890 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.14-

7.17 (dt, 1H), 7.25-7.28 (qd, 1H), 7.88-7.92 (t, 2H), 8.65-8.66 (d, J= 4.4 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 107.40, 121.41, 121.60, 129.79, 130.51, 133.80, 143.41, 144.67, 146.80 ppm.

3.2.2.5. 6-Amino-2-metilkinolin'in sentezi (2l)

Bromkinolinolarak 6-brom-2-metilkinolin (111.0 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



6-Amino-2-metilkinolin: Sarı katı;

Verim: % 83;

E.N.: 187-190 °C

R_f: 0.91 Etilasetat/MeOH (9:1);

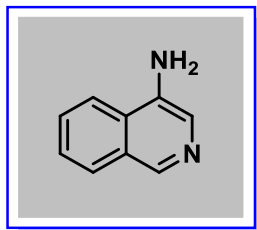
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3469, 3309, 3183, 2919, 1623, 1561, 1500, 1380, 1351 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.68 (s, -CH₃, 3H), 3.92 (s, 2H, NH₂), 6.890-6.896 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.12-7.15 (dd, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 7.16-7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.85 (t, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.95, 107.76, 121.39, 122.29, 127.79, 129.67, 134.16, 142.92, 143.89, 155.16 ppm.

3.2.2.6. 4-Aminoizokinolin'in sentezi (2m)

Bromkinolinolarak 4-bromizokinolin (104.0 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



4-Aminoizokinolin: Sarı katı;

Verim: % 69;

E.N.: 107-110 °C

R_f: 0.72 Etilasetat/MeOH (9:1);

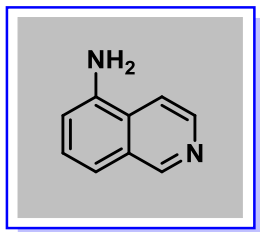
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3349, 3191, 3049, 1626, 1510, 1406, 1336, 1302 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.13 (s, 2H, NH₂), 7.58-7.62-(td, J= 1.2, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 7.66-7.70 (td, J= 1.2, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.82-7.84 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.94 (d, J= 8.0, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 120.02, 126.17, 127.14, 127.91, 128.20, 128.67, 129.14, 136.76, 143.40 ppm.

3.2.2.7. 5-Aminoizokinolin'in sentezi (2n)

Bromkinolinolarak 5-bromizokinolin (104.0 mg; 0.5 mmol) kullanıldı.



5-Aminoizokinolin: Sarı katı;

Verim: % 84;

E.N.: 126-129 °C

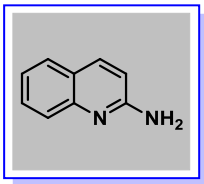
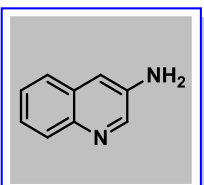
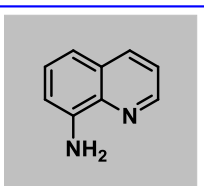
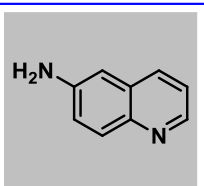
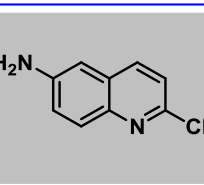
R_f: 0.81 Etilasetat/MeOH (9:1);

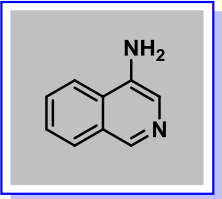
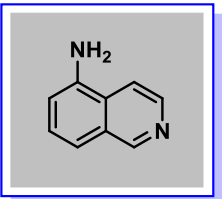
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3431, 3319, 3182, 3054, 1645, 1581, 1496, 1384 cm^{-1}

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.26 (s, 2H, NH₂), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.42-7.43 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.59-7.60 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.50-8.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 113.08, 114.07, 117.99, 125.99, 127.78, 129.41, 141.30, 142.03, 152.97 ppm.

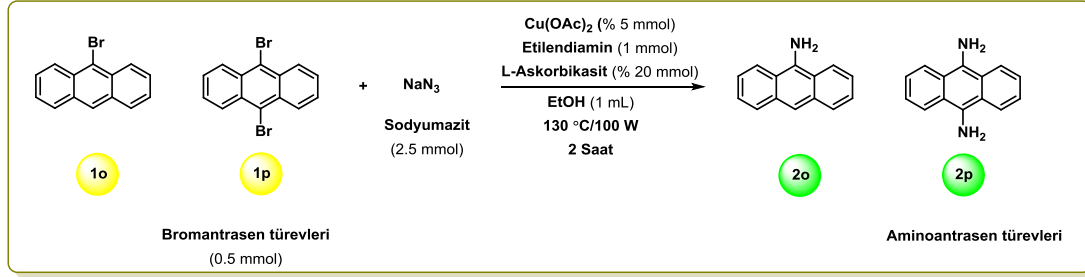
Çizelge 3.2: Sentezlenen aminokinolin ve izokinolin türevlerine ait spektroskopik veriler.

Bileşik	IR	¹ H-NMR	¹³ C-NMR
	$\bar{\nu}$ = 3425, 3305, 3139, 3058, 1656, 1603, 1510, 1212 cm ⁻¹	δ = 4.98 (s, 2H;NH ₂), 6.74-6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.64-7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69-7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H) ppm.	δ =157.07, 147.65, 138.11, 129.79, 127.53, 125.92, 123.61, 122.67, 111.75 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3324, 3168, 3064, 1609, 1499, 1347, 1289 cm ⁻¹	δ = 4.02 (s, 2H;NH ₂), 7.20-7.10 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.97-7.99 (dd, J= 0.7, 0.4 Hz, 1H), 8.50-8.51 (d, J=2.8 Hz, 1H) ppm.	δ =114.92, 125.58, 125.90, 126.96, 129.02, 129.19, 139.88, 142.67, 143.17 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3451, 3358, 1616, 1507, 1471, 1368, 1336 cm ⁻¹	δ = 5.04 (s, 2H, NH ₂), 6.93-6.96 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.19 (d, J= 8Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 8.07-8.09 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.79-8.80 (d, J= 4 Hz, 1H) ppm.	δ =110.09, 116.06, 121.38, 127.41, 128.8, 136.04, 138.43, 143.98, 147.48 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3400, 3313, 3185, 3053, 3032, 1643, 1508, 1468, 1284 cm ⁻¹	δ = 4.03 (2H, NH ₂), 6.896-6.890 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.17 (dt, 1H), 7.25-7.28 (qd, 1H), 7.88-7.92 (t, 2H), 8.65-8.66 (d, J= 4.4 Hz, 1 H) ppm.	δ =107.40, 121.41, 121.60, 129.79, 130.51, 133.80, 143.41, 144.67, 146.80 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3469, 3309, 3183, 2919, 1623, 1561, 1500, 1380, 1351 cm ⁻¹	δ = 2.68 (s, -CH ₃ , 3H), 3.92 (s, 2H, NH ₂), 6.890-6.896 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.12-7.15 (dd, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 7.16-7.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.85 (t, 2H) ppm.	δ = 24.95, 107.76, 121.39, 122.29, 127.79, 129.67, 134.16, 142.92, 143.89, 155.16 ppm.

	$\bar{\nu}$ = 3349, 3191, 3049, 1626, 1510, 1406, 1336, 1302 cm^{-1}	δ = 4.13 (s, 2H, NH_2), 7.58-7.62-(td, J = 1.2, 0.8, 0.8 Hz, 1H), 7.66-7.70 (td, J = 1.2, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.82-7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.94 (d, J = 8.0, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H) ppm.	δ = 120.02, 126.17, 127.14, 127.91, 128.20, 128.67, 129.14, 136.76, 143.40 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3431, 3319, 3182, 3054, 1645, 1581, 1496, 1384 cm^{-1}	δ = 4.26 (s, 2H, NH_2), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.42-7.43 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.59-7.60 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.50-8.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H) ppm.	δ = 113.08, 114.07, 117.99, 125.99, 127.78, 129.41, 141.30, 142.03, 152.97 ppm.

3.2.3. Bromoantrasenlerin amin türevlerine dönüştürülmesi

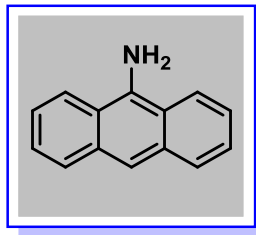
Bromonaftalin türevlerinin aminleme çalışmalarında kullanılan şartlar aynen bromoantrasen türevlerinin aminlemesinde de kullanıldı.



Şekil 3.14: Bromantrasen yapılarının aminlenmesine ait genel denklem.

3.2.3.1. 9-Aminoantrasen'in sentezi (2t)

9-Bromantrasen 128.6 mg (0.5 mmol) kullanıldı.



9-Aminoantrasen: Sarı katı;

Verim: 70;

E.N.: 1622-165 °C

R_f: 0.56 (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

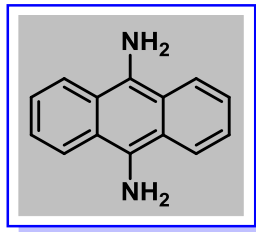
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3426, 3321, 3073, 1682, 1591, 1579, 1332 cm^{-1}

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =6.61 (s, 2H, NH_2), 7.28 (t, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.33 (d, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75MHz, CDCl_3): δ =112.2, 116.9, 122.3, 123.3, 125.5, 128.2, 132.4, 141.5 ppm.

3.2.3.2. 9,10-Diaminoantrasen'in sentezi (2u)

9,10-Dibromantrasen 168.6 mg (0.5 mmol) kullanıldı.



9,10-Diaminoantrasen:

Verim: 57;

R_f: 0.79 (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

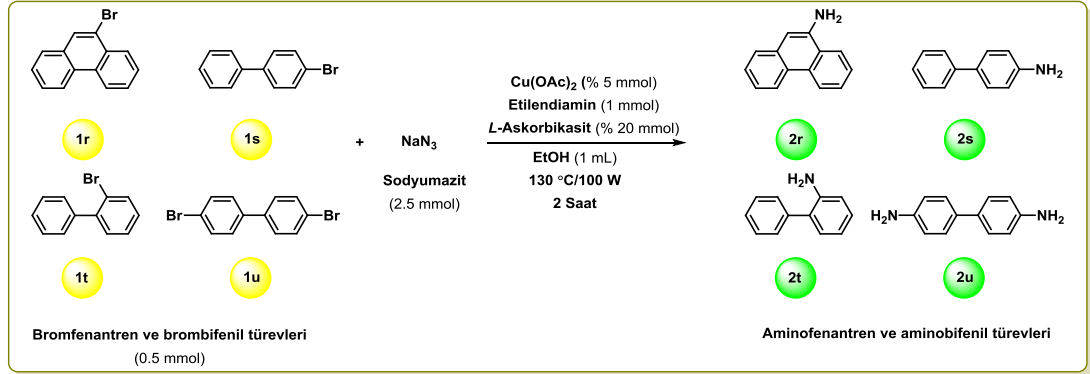
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3440, 3320, 3070, 1678, 1591, 1579, 1289 cm^{-1}

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =4.80 (s, 2H, NH_2), 7.35 (dd, 4H), 8.09 (d, 4H), ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =118.9, 122.6, 124.9, 130.5 ppm.

3.2.4. 9-Bromfenantren ve bromobifenil türevlerinin amin türevlerine dönüştürülmesi

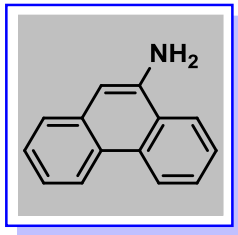
Bromonaftalin türevlerinin aminleme çalışmalarında kullanılan şartlar aynen 9-bromfenantren ve brombifenil türevlerinin aminlemesinde de kullanıldı.



Şekil 3.15: 9-Bromfenantren ve bromobifenil türevlerinin aminlenmesine ait genel denklem.

3.2.4.1. 9-Aminofenantren'in sentezi (2w)

9-Bromfenantren 128.6 mg (0.5 mmol) kullanıldı.



9-Aminofenantren: Sarı katı;

Verim: % 50;

E.N.: 133-135 °C

R_f: 0.49 (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

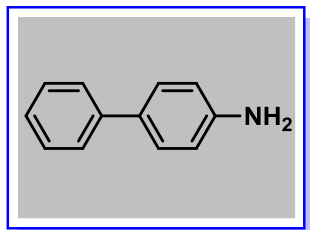
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3406, 3335, 3061, 3011, 1631, 1607, 1499, 1449, 1240 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.16 (s, 2H, NH_2), 7.01-7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45-7.55 (dt, 2H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.95-7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.59-8.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.74-8.76 (d, J = 8 Hz, 1H)ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 107.44, 121.32, 122.49, 123.40, 123.44, 125.50, 126.16, 126.31, 126.35, 126.67, 126.92, 131.17, 133.24, 139.90 ppm.

3.2.4.2. 4-Aminobifenil'in sentezi (2x)

4-Brombifenil 116.6 mg (0.5 mmol) kullanıldı.



4-Aminobifenil: Sarı katı;

Verim: 99

E.N.: 52-54 °C

R_f: 0.93 (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

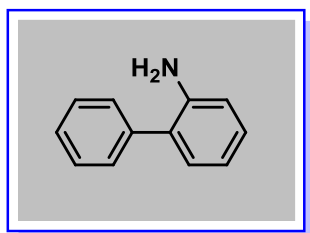
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3423, 3391, 3297, 3196, 3057, 3030, 1600, 1631, 1520, 1487, 1258 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.73 (s, 2H, NH₂), 6.79-6.76 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.34-7.32 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 4H), 7.60-7.57 (d, J= 6.0 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =146.14, 141.41, 131.77, 128.98, 128.30, 126.69, 126.56, 115.68 ppm.

3.2.4.3. 2-Aminobifenil'in sentezi (2y)

2-Brombifenil 116.6 mg (0.5 mmol) kullanıldı.



2-Aminobifenil: Sarı katı;

Verim: 76

E.N.: 48-51 °C

R_f: 0.86 (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

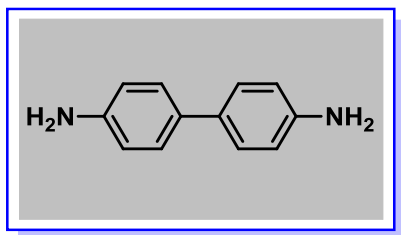
IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3479, 3419, 3388, 3050, 3024, 1614, 1580, 1500, 1480, 1239 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.59 (s, 2H, NH₂), 6.88-6.78 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 4H), 8.12-8.09 (d, J= 9.0 Hz, 1H) ppm,

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =143.66, 139.67, 130.72, 129.35, 129.08, 128.76, 127.44, 118.65, 118.96, 115.90, 110.84 ppm.

3.2.4.4. 4,4'-Diaminobifenil'in sentezi (2z)

4,4'-Didrombifenil 156.0 mg (0.5 mmol) kullanıldı.



4,4'-Diaminobifenil: Beyaz katı;

Verim: 80

E.N.: 120-123 °C (Lit. 122-125 °C; Nitschke ve diğ., 2013);

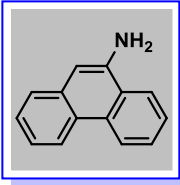
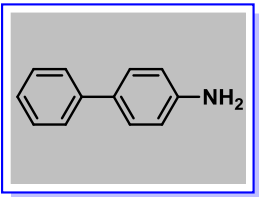
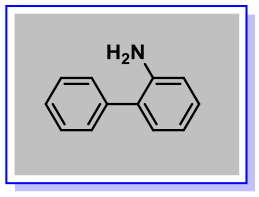
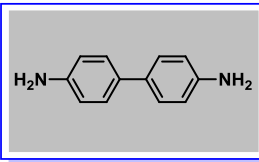
R_f: 0.93 (n-Hekzan/Etil asetat,1:1);

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3403, 3329, 3196, 3031, 1623, 1606, 1500, 1265 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.66 (s, 2H, NH₂), 6.74-6.71 (d, J= 9.0 Hz, 4H), 7.33-7.36 (d, J= 9.0 Hz, 4H),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =145.18, 132.03, 127.54, 115.68 ppm.

Çizelge 3.3: Sentezlenen 9-aminofenantren ve aminobifenil türevlerine ait spektroskopik veriler.

Bileşik	IR	¹ H-NMR	¹³ C-NMR
	$\bar{\nu}$ = 3406, 3335, 3061, 3011, 1631, 1607, 1499, 1449, 1240 cm ⁻¹	δ = 4.16 (s, 2H, NH ₂), 7.01-7.03 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.45-7.55 (dt, 2H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.95-7.97 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.59-8.61 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.74-8.76 (d, J= 8 Hz, 1H)ppm.	δ =107.44, 121.32, 122.49, 123.40, 123.44, 125.50, 126.16, 126.31, 126.35, 126.67, 126.92, 131.17, 133.24, 139.90 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3423, 3391, 3297, 3196, 3057, 3030, 1600, 1631, 1520, 1487, 1258 cm ⁻¹	δ = 3.73 (s, 2H, NH ₂), 6.79-6.76 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.34-7.32 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 4H), 7.60-7.57 (d, J= 6.0 Hz, 2H) ppm.	δ =146.14, 141.41, 131.77, 128.98, 128.30, 126.69, 126.56, 115.68 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3479, 3419, 3388, 3050, 3024, 1614, 1580, 1500, 1480, 1239 cm ⁻¹	δ = 3.59 (s, 2H, NH ₂), 6.88-6.78 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 4H), 8.12-8.09 (d, J= 9.0 Hz, 1H) ppm,	δ =143.66, 139.67, 130.72, 129.35, 129.08, 128.76, 127.44, 118.65, 118.96, 115.90, 110.84 ppm.
	$\bar{\nu}$ = 3403, 3329, 3196, 3031, 1623, 1606, 1500, 1265 cm ⁻¹	δ = 3.66 (s, 2H, NH ₂), 6.74-6.71 (d, J= 9.0 Hz, 4H), 7.33-7.36 (d, J= 9.0 Hz, 4H),	δ =145.18, 132.03, 127.54, 115.68 ppm.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

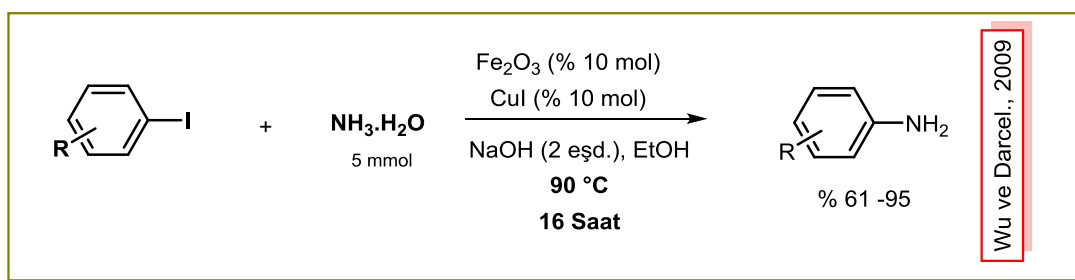
Çalışmanın başlangıcında, aril bromür olarak seçilen 1-bromnaftalin ve aminleme için nükleofilik kapasitesi yüksek olan sodyum azit'den hareketle karşılık gelen primer arilamin yapısı olan 1-aminonaftalin'in sentezi, model reaksiyon olarak seçildi. Bu reaksiyon üzerinden mikrodalga ortamında ılıman reaksiyon şartlarının geliştirilmesi sağlandı. Çözücü olarak etil alkol'ün kullanıldığı bakır tuzu katalizli ve mikrodalga ışıma kullanılarak, hedef ürünün sentezine yönelik denemeler yapıldı ve bir yöntem oluşturuldu. Fe/Cu tuzu ortak katalitik etkisi, baz kullanımı, reaksiyon sıcaklığı, katalizör miktarı, çözücü etkisi, katkı madde (ligant) ilavesi ve katkı madde miktarı üzerinde denemeler yapılarak en uygun reaksiyon şartları belirlendi.



Şekil 4.1: Model reaksiyon.

Çalışmamızın ilk aşamasında, son yıllarda literatürde yer almaya başlayan Fe/Cu ortak katalitik etkisinin aminleme reaksiyonu üzerine etkisi incelendi. Literatürdeki yapılan çalışmalara bakıldığında C-O ve C-N bağ oluşumu reaksiyonlarında Fe/Cu ortak katalitik etkisinin başarılı sonuçlar verdiği göze çarpmaktadır (Taillefer ve diğ., 2007; Taillefer ve Xia, 2008; Wu ve Darcel, 2009; Zhang ve Liu, 2011; bkz. **Çizelge 2.1**'de 11. nolu çalışma).

Çizelge 2.1'te 11 nolu çalışmada, Darcel ve Wu (2009), iyodo arenlerin ligandsız aminlenmesini çalışmışlar ve katalitik sistem olarak CuI/Fe₂O₃'ü birlikte kullanarak % 95 verimle anilini sentezlemişlerdir. CuI veya Fe₂O₃'ün ikisinden birinin kullanılmadığı durumda dönüşümün az olduğu belirtilmektedir. Amonyak, NaOH gibi basit bir baz ve inert olmayan atmosferde etanol içerisinde gerçekleştirilen bu sentez işlemi basit bir aminleme sunmaktadır. Değişik sübstitüe anilinler bu metod ile kolayca hazırlanabilmektedir. Yalnız bu katalitik sistem aril iyodürler için geçerlidir. Aril bromür ve klorür'in aminlenmesinde geliştirdikleri yöntemin etkili olmadığını ifade etmişlerdir.



Şekil 4.2: Darcel ve Wu'nun Fe/Cu ortak katalitik etkisi ile yaptıkları çalışma.

4.1. Model Reaksiyon Üzerinde En İyi Fe Tuzunun Belirlenme Çalışmaları

1-Bromnaftalin (0.5 mmol), sodyumazit (2.5 mmol), L-askorbikasıit (% 20 mol), DMSO (1 mL) içerisinde 130 °C'de bakır tuzu olarak Cu(OAc)₂ (% 5 mol) ve dokuz farklı demir tuzunun (% 10 mol) ortak katalitik etkisi incelendi. **Çizelge 4.1**'de görüldüğü gibi model reaksiyonumuzda en yüksek reaksiyon verimi FeCl₃.6H₂O tuzunda elde edilirken Fe₂O₃, FeCl₃, FeCl₂, Fe(NO₃)₂.9H₂O, FeSO₄.7H₂O ve Fe₂(SO₄)₃'da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca maliyeti ve çevreye etkisi, temin edilebilirliğinin kolaylığı dikkate alındığında FeCl₃.6H₂O'nun tercih edilebilecek en uygun katalizör olduğu kanaatine varıldı.

Çizelge 4.1: Farklı Fe-tuzları için elde edilen reaksiyon verimleri.

	Fe Tuzu	Reaksiyon Verimi (%)
1	Fe(acac) ₃	81
2	Fe ₂ O ₃	66
3	FeCl ₃	77
4	FeCl ₃ .6H ₂ O	87
5	FeCl ₂	78
6	Fe(OAc) ₂	84
7	Fe(NO ₃) ₂ .9H ₂ O	76
8	FeSO ₄ .7H ₂ O	77
9	Fe ₂ (SO ₄) ₃	73

4.2. Model Reaksiyon Üzerinde En İyi Cu Tuzunun Belirlenme Çalışmaları

Demir tuzu açısından en iyi sonuç elde edildikten sonra sekiz farklı bakır tuzunda etkisi incelendi. Çalışmamızda bakır tuzu seçimi yapılırken literatürdeki aminleme çalışmalarında **Çizelge 2.1** ve **Çizelge 2.3**'te görüldüğü gibi ön plana çıkan yüksek verim alınan bakır tuzları tercih edildi (Zhao ve diğ., 2010; Taillefer ve Xia, 2009; Zhu ve diğ., 2011; Ding ve diğ., 2009). En yüksek verim Cu(OAc)₂, CuI ve Cu (II) 2,4-pentanedionate bakır tuzlarında elde edildi (**Çizelge4.2**). Bu denemeler sonucunda metal katalizör çifti olarak Cu(OAc)₂/FeCl₃.6H₂O sisteminin % 87 verimle amin ürünü verdiği görüldü ve çalışmamıza bu metal tuzu çifti kullanılarak devam edildi.

Çizelge 4.2: Farklı Cu-tuzları için elde edilen reaksiyon verimleri

	Cu Tuzu	Reaksiyon Verimi (%)
1	Cu	74
2	CuCl	75
3	CuBr	74
4	CuI	82
5	Cu (II) 2,4-pentanedionate	80
6	Cu ₂ O	70
7	CuO	67
8	Cu(OAc) ₂	87

4.3. Model Reaksiyon Üzerinde Metal Tuzu Miktarının Verime Etkisinin İncelenmesi

Reaksiyon verimi için en iyi demir ve bakır tuzunun belirlenmesinden sonra Fe/Cu tuzu miktarları değiştirilerek reaksiyon verimi incelendi. Elde edilen sonuçlar **Çizelge 4.3**'de verilmiştir. Katalitik sistemi oluşturan katalizör çiftinin mol miktarlarının artırılması, reaksiyon veriminde beklenen artışın aksine düşüşe sebep olduğu gözlemlendi. $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzlarının miktarının % 5'den % 30 çıkarılması reaksiyon verimini % 87'den % 55'e düşürdüğü gözlemlendi.

Çizelge 4.3: Katalizör miktarının reaksiyon verimine etkisi

Metal Katalizör	Miktarı	Reaksiyon Verimi (%)
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	% 5 mol	87
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	% 10 mol	
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	% 10 mol	72
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	% 10 mol	
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	% 10 mol	56
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	% 20 mol	
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	% 20 mol	55
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	% 20 mol	
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	% 30 mol	55
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	% 30 mol	

Model reaksiyonumuzda, 1-Bromnaftalin'in sodyum azitle olan aminlemesi $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ metal çifti katalizörlüğünde bu aşamaya kadar çalışmalarımız çözücü olarak DMSO kullanımıyla gerçekleştirildi. Daha ucuz, kolay çalışılabilir ve çevreye daha duyarlı bir çözücü arayışı çalışmada gerçekleştirildi.

4.4. Reaksiyon Verimine Çözücü Etkisinin İncelenmesi

Bu amaçla farklı çözücülerde model reaksiyonun verimi incelendi (**Çizelge 4.4**). En yüksek reaksiyon verimi yine DMSO varlığında elde edildi. Bilindiği üzere aprotik bir çözücü olan DMSO, katyonları çok iyi solvate edebilirken anyonları iyi sarmamakta, bu ise anyonların DMSO içerisinde nükleofilik etkinliğini daha da artırmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız sodyum azit DMSO içerisinde çözüldüğünde nükleofilik olarak çok daha etkin bir azit anyonu ortaya çıkmaktadır.

Reaksiyon verimimizdeki artışın etkin azit anyonunun saldırısı ile oluşan ara ürün konsantrasyonunun artmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Çizelge 4.4: Farklı çözücülerde reaksiyon verimi.

Çözücü	Reaksiyon Verimi (%)
DMSO	87
EtOH	53
DME (glim)	Dönüşüm yok*
Diglim	Dönüşüm çok az*
PEG 600	Dönüşüm tam değil*
DMF	27

*Dönüşüm tam olmadığından saflaştırma işlemi yapılmadı ve reaksiyon verimi hesaplanmadı.
*Çözücü miktarı 1 mL

Literatürde hem sodyum azit ve trimetilsilil azit hemde amonyak ile aminleme işlemlerinde yaygın olarak kullanılan inorganik bazların (K_2CO_3 , Na_2CO_3) reaksiyon verimini artırdığı görülmektedir. Bu sebeple model reaksiyonda baz ilavesi etkisi de çalışılmıştır (Sekar ve diğ., 2011; Helquist ve diğ., 2009). **Çizelge 4.5**'te görüldüğü üzere 1 mmol baz ilavesi bu şartlarda reaksiyon veriminde düşüşe yol açarken baz ilave edilmeyen reaksiyonun daha yüksek verimle gerçekleştiği ortaya çıkmıştır.

Çizelge 4.5: Baz ilavesi ile reaksiyon verimi.

Baz (1mmol)	Reaksiyon Verimi (%)
K_2CO_3	66
Na_2CO_3	76
-	87

4.5. Farklı Katkı Maddeleri (Ligant) Durumunda Reaksiyon Veriminin İncelenmesi

Sajiki ve çalışma grubu (2012) azit bileşiğinin oluşumundan sonra amin yapısına dönüşüm için gerekli hidrojen kaynağını belirlemek için birkaç kontrol deneyi yaparak **Çizelge 2.4**'deki verileri elde etmişlerdir. **Çizelge 2.4**'de 3. kontrol denemesinde görüldüğü üzere çözücüsüz aminleme işlemi kantitatif olarak gerçekleşmektedir. 1. ve 2. kontrol denemeleri karşılaştırıldığında aminoetanol'ün olmadığı durumda tepkime verimi büyük oranda düşmektedir. Bu sonuçlar

göstermektedir ki, aminoetanol muhtemelen yeni oluşan amin fonksiyonel grubu için hidrojen kaynağı olarak vemetal için bir aktivatör olarak davranmaktadır. Aminoetanol yerine hacimli *ter*-butildifenilsilil içeren 2-dimetilaminoetanol kullanıldığında (4. kontrol deneyi) tepkime veriminde düşüş gözlenmektedir. Bu sonuçlara bakıldığında iki sonuç ileri sürülebilmektedir:

1. Aminoetanol bakır türlerinin reaksiyona katkısında bir aktivatör olarak çalışmaktadır ki aminoetanol'ün hacimli sübstituentleri bu dönüşümü azaltmaktadır.
2. Aminoetanol'ün olmadığı durumda tepkime veriminin yaklaşık % 20 olması, ortamda proton sağlayıcı protik bir çözücü olmasından kaynaklanmaktadır. Fakat, çözücü olan DMA α -hidrojen atomlarının zayıf asitliğinden dolayı ortama aminoetanol kadar hidrojen sağlayamamaktadır.

Aminleme işleminin gerçekleştiği üç farklı reaksiyon çözücüsünde etanolamin (katkı maddesi veya ligant) ilavesi reaksiyon veriminde olumlu sonuç gösterdi. Etanolamin ilavesi ile DMSO'da reaksiyon verimi % 96'ya çıkarken, etilalkol'de reaksiyon verimi % 53'den % 94'e çıkmıştır (**Çizelge 4.6**).

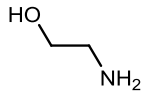
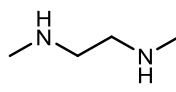
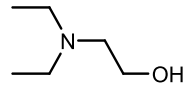
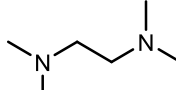
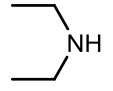
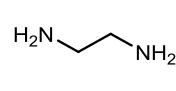
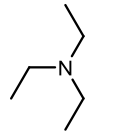
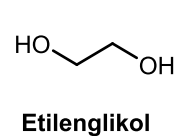
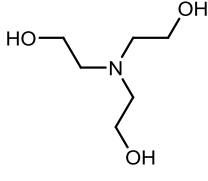
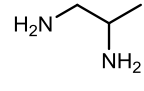
Çizelge 4.6: Reaksiyon verimine etanolamin etkisi.

Çözücü/Etanolamin	Reaksiyon Verimi (%)
DMSO/Etanolamin	96
EtOH/Etanolamin	94
DMF/Etanolamin	74

Etanolamin burada ligant görevi görerek katalizörlerin çözünürlüğünü, kararlılığını arttırdığı ve metallerin kümelenmesini önlediği için reaksiyon veriminde bir iyileştirme yapmaktadır (Sajiki ve diğ., 2012; bkz. **Çizelge 2.4**).

Etanolamin ilavesiyle reaksiyon veriminde gerçekleşen artış sebebiyle farklı ligantlar (katkı maddesi) kullanımı ile bir seri çalışma yapıldı (**Çizelge 4.7**).

Çizelge 4.7: Farklı katkı maddeleri (ligant) durumunda reaksiyon verimi.

	Ligant (Katkı maddesi; 1mmol)	Verim (%)		Ligant (Katkı maddesi; 1mmol)	Verim (%)
1	 Etanolamin	96 (94*)	6	 DMEDA	89
2	 2-(Diethylamino)etanol	84	7	 TMEDA	82
3	 Dietilamin	77	8	 Etilendiamin	98 (97*)
4	 Trietilamin	42	9	 Etilenglikol	76
5	 Trietanolamin	84	10	 1,2-Diaminopropan	94
*Çözücü EtOH					

Çizelge 4.7 incelendiğinde etanolamin yerine etilendiamin veya 1,2-diaminopropan kullanıldığında reaksiyon veriminde benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Trietilamin varlığında reaksiyon veriminin düşük olması metal tuzu ile etkileşiminde trietilaminin hacimli ve sterik engelinin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sterik engel biraz azaltığında dietilaminde olduğu gibi verim % 77 ye yükselmiştir. Diğer yandan bu ligantlarda bulunan -OH grubuna göre -NH₂ gruplarının metal tuzu ile etkileşiminin daha fazla olması verimlerde yansıdığı görülmektedir. Mesela etilen glikol kullanıldığında % 76 verime ulaşılırken etilendiamin kullanıldığında verim % 98'lere kadar çıkmıştır. Diğer yandan trietilamin ve TMEDA kullanılan durumlarda verimin belirgin şekilde farklı oluşu TMEDA'nın metal tuzunu trietilamine göre reaksiyona daha çok hazırladığı şeklinde açıklanabilir. DMEDA'nın TMEDA'ya göre reaksiyon verimine katkısının yüksek

olması DMEDA'nın metali aktive etmesi yanında ara ürün olan azit yapısından amin grubuna dönüşümde hidrojen kaynağı olarak da katkı yapmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Model reaksiyon ayrıca etanolamin, etilendiamin ve 1,2-diaminopropan varlığında, etanol içerisinde de incelendi. **Çizelge 4.7** de görüldüğü gibi oldukça yüksek verimler elde edildi. Ucuz ve kolay temin edilebilirliği çevre dostu oluşu ve ayırıştırma ve saflaştırma işlemlerinde sağladığı kolaylıktan dolayı bu aşamadan sonra reaksiyon çözücüsü olarak etil alkolün kullanımı nakarar verildi. Etanolamin ve etilendiamin dışında kullanılan ligantların metallerin koordinasyonunu etkili şekilde gerçekleştiremediklerinden reaksiyon verimine katkılarının sınırlı olduğu görüldü. Temini ve maliyetinin ucuz olması sebebiyle ligant olarak etilendiamin kullanımı sentetik işlemi daha avantajlı kılmıştır.

Bu noktada etilendiamin miktarının reaksiyon verimine etkisi hem DMSO hemde etil alkol ortamında ayrıca incelendi (**Çizelge 4.8**). Ligant miktarındaki azalmanın verim de belirgin bir düşüşe sebep olduğu gözlemlendi. Bu sonuçtan hareketle en uygun ligant konsantrasyonun 1 mmol olduğu gözlemlendi. **Çizelge 2.5'**de görüldüğü gibi literatür verileri bu bulgular ile uyumludur. Sajiki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kullanılan ligantın hem metal katalizör için bir aktivatör olarak görev yaptığını, hem de azit bileşiğinin oluşumundan sonra amin yapısına dönüşüm için gerekli hidrojen kaynağı vericisi olarak davrandığını belirtmişlerdir (Sajiki ve diğ., 2012, bkz **Şekil 2.28**).

Çizelge 4.8: Etilendiamin miktarının reaksiyon verimine etkisi.

Etilendiamin miktarı	Reaksiyon Verimi (%)	
	Çözücü	
	DMSO	EtOH
1 mmol	98	97
0,5 mmol	59	83
0,25 mmol	56	63
0,10 mmol	51	61

4.6. Reaksiyon Sıcaklığının Reaksiyon Verimine Etkisinin İncelenmesi

Buraya kadar yapılan çalışmada reaksiyon çözücüsü, metal tuzlarının çeşidi, baz kullanımı, ligant ve ligant miktarı değişken olarak incelendi. Ayrıca reaksiyon sıcaklığının verime etkisi de incelenerek en uygun reaksiyon sıcaklığı da belirlenmeye çalışıldı. **Çizelge 4.9**'da görüldüğü üzere artan sıcaklık ile birlikte dönüşüm miktarıda artmaktadır. Literatürde yer alan anilin türevlerinin sodyum azit eşliğinde aril halojenürlerden hazırlanması çalışmalarında, reaksiyon sıcaklığının önemli bir faktör olduğu vurgulanmaktadır (Alami ve diğ., 2010; Sekar ve diğ., 2011, bkz. **Şekil 2.21**). **Çizelge 4.9** daki veriler dikkate alındığında elde edilen sonuçların literatürle uyumlu olduğu sıcaklığa bağlı olarak reaksiyon veriminin arttığı görülmektedir. Bu kapsamda reaksiyonun 130 °C de yürütülmesinin uygun olacağı kanaatine varıldı.

Çizelge 4.9: Reaksiyon sıcaklığının reaksiyon verimine etkisinin incelenmesi.

Reaksiyon Sıcaklığı (°C)	Reaksiyon Verimi (%)	
	Katkı Maddesi	
	Etanolamin	Etilendiamin
90	20	89
100	68	90
110	69	90
120	73	93
130	94	97
150	96	97

4.7. Model Reaksiyon Üzerinde Kontrol Denemeleri

Model reaksiyonda en etkin ve ılıman reaksiyon şartlarının belirlenmesinden sonra, kontrol denemeleri yapıldı. L-Askorbik asit, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ olmadığı durumlarda reaksiyon veriminin değişimi incelendi. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzunun olmadığı durumda reaksiyon verimi % 90 iken, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ tuzunun yokluğunda ise % 5 olarak gözlemlendi. Bu aşamadan itibaren demir tuzunun reaksiyon verimine çokönemli bir katkısının olmadığı görüldüğünden, kullanımından vazgeçildi. Demir tuzunun kullanılmaması hem sentetik işlemi daha basit hem de saflaştırma ve ayrıştırma işlemlerini daha kolay bir hale getirdi.

Çizelge 4.10: Model reaksiyonda kontrol denemeleri.

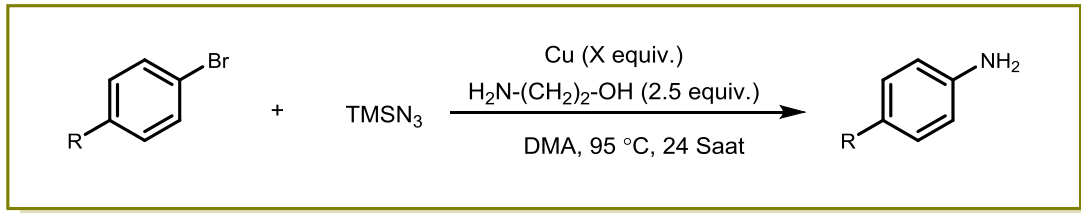
Çıkarılan Reaktif	Reaksiyon Verimi (%)
L-Askorbik asit	91
FeCl ₃ .6H ₂ O	90
Cu(OAc) ₂	5

Klasik koşullarda bu aminleme reaksiyonu oldukça uzun reaksiyon süreleri (12-36 saat) gerektirmektedir (**Çizelge 2.1** ve **Çizelge 2.3**). Geliştirilen yöntem ile mikrodalga ısıma varlığında, model reaksiyon üzerinden gerçekleştirilen aminleme işleminde, kantitatif derecede verime oldukça kısa sürede (2 saat) ulaşıldı.

Sonuç olarak aril brom türevlerinin aminleme reaksiyonunda uygulanmak üzere geliştirilen yöntem için mikrodalga ortamında en uygun sıcaklık 130 °C, en uygun ligant etilendiamin ve en uygun bakır tuzu Cu(OAc)₂ olduğu anlaşıldı.

Model reaksiyon üzerinde elde edilen veriler, Sajiki ve arkadaşlarının (2012) azit bileşikleri kullanarak yaptıkları literatürdeki son çalışma niteliğindeki sentetik yöntem ile karşılaştırıldığında önemli avantajlara sahip olduğu göze çarpmaktadır.

Sajiki ve arkadaşları substrat olarak etil-4-bromobenzoat'ın aminlenmesini TMSN₃ ile 24 saatlik reaksiyon süresinde bakır miktarı üzerinde değişiklikler yaparak çalışmışlardır. Bakır tuzu değişimi üzerinde elde ettikleri veriler **Çizelge 4.11**'de verilmiştir. Buna göre stokiometrik oranda kullandıkları bakır tuzu miktarını (2.0 eşdeğer gramdan 0.1 eşdeğer grama kadar) azaltmaları reaksiyon verimlerini % 96'dan % 67'ye düşürmüştür.

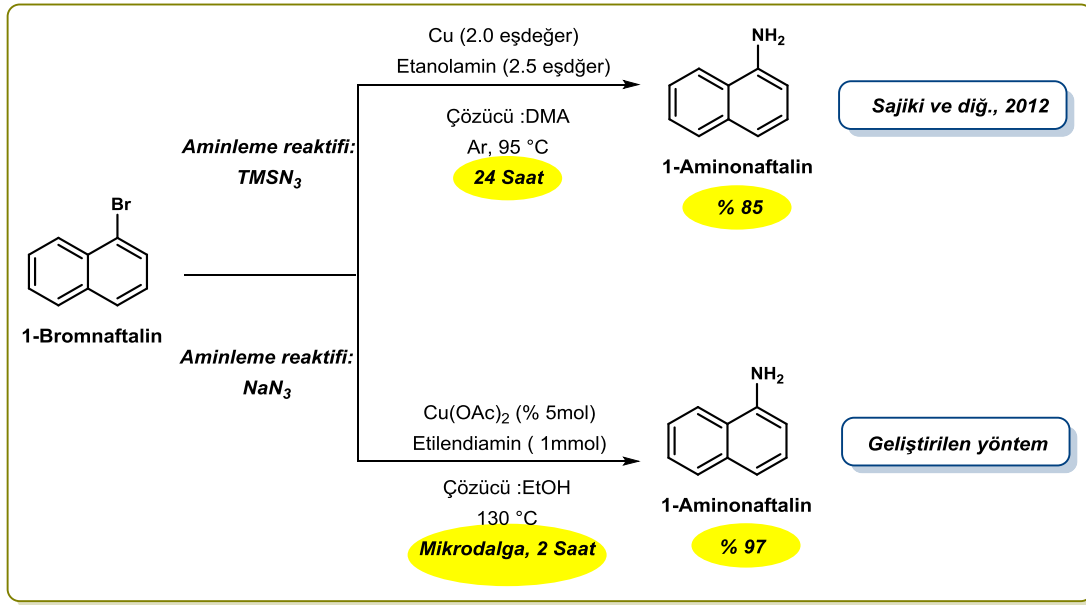


Şekil 4.3: Sübstitüe brombenzenin aminlenmesi.

Çizelge 4.11: Sajiki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Cu miktarının verime etkisi.

	R	Cu (X eşdeğer)	Verim (%)
1	CO ₂ Et	2.0	96
2	CO ₂ Et	1.0	98
3	CO ₂ Et	0.5	94
4	CO ₂ Et	0.4	87
5	CO ₂ Et	0.3	85
6	CO ₂ Et	0.2	77
7	CO ₂ Et	0.1	67
8	MeO	2.0	48
9	Me	0.5	29

Geliştirdiğimiz yöntemde ise % 5 mol bakır tuzu katalitik etkisiyle, model reaksiyon üzerinde % 97 verimle kantitatif dönüşüm elde edilmiştir. Aynı çalışmada 1-bromnaftalin'in aminleme ürünü olan 1-aminonaftalin % 85 verimle 24 saat'de elde edilirken, çalışmamızda mikrodalga ortamında % 97 verimle 2 saat'de kantitatif dönüşüm gerçekleştirilmiştir (**Şekil 4.5**). Yine Sajiki ve arkadaşlarının geliştirdikleri yöntemde argon atmosferinde çalışılması gerekirken, yöntemimizde inert atmosfere ihtiyaç duyulmaması maliyet ve işlem kolaylığı da sağlamaktadır.

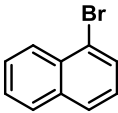
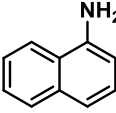
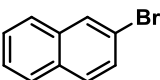
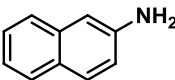
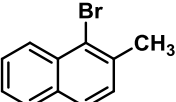
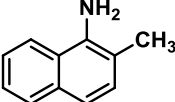
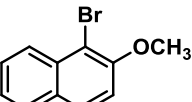
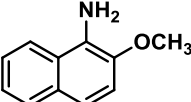
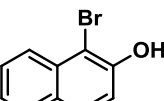
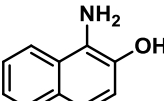
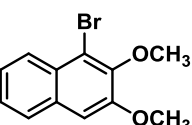
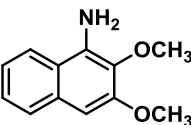
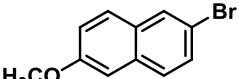
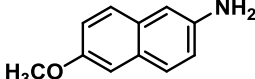


Şekil 4.4:Geliştirilen yöntemin Sajiki ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırılması.

4.8. Model Reaksiyon Şartlarının Naftil Bromür Türevlerine Uygulanması

Model reaksiyon üzerinde en uygun reaksiyon şartları belirlendikten sonra 2-bromnaftalin (**1b**), 1-brom-2-metilnaftalin (**1c**), 1-brom-2-metoksinaftalin (**1d**), 1-brom-2-hidroksinaftalin (**1e**), 1-brom-2,3-dimetoksinaftalin (**1f**) ve 2-brom-6-metoksinaftalin (**1g**) bileşiklerinin aminlemesi mikrodalga ortamında gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar **Çizelge 4.12**'deyer almaktadır.

Çizelge 4.12: Cu katalizli mikrodalga ortamında sentezlenen naftilamin izole verimleri.

Aril bromür	Arilamin	Verim (%)
1a 	2a 	97
1b 	2b 	86
1c 	2c 	85
1d 	2d 	60
1e 	2e 	60
1f 	2f 	45
1g 	2g 	73

Sodyum azit ile aminleme işleminde ilk olarak aril bromür ve sodyum azit arasında nükleofilik bir yer değiştirme tepkimesi gerçekleşmektedir (Bkz.Şekil 2.18). Reaksiyon mekanizması üzerine yapılan çalışmalarda birçok araştırma grubunun vardığı ortak sonuç, ilgili aril azit oluşumu ve sonrasında indirgenme ile primer arilamin meydana gelmesidir (Alami ve diğ., 2010; Sekar ve diğ., 2011). **Çizelge 4.12** verileri değerlendirildiğinde $-OCH_3$ ve $-OH$ grubu taşıyan yapıların aminleme veriminin düşük olduğu göze çarpmaktadır. Bu durum **2d**, **2e** ve **2f** yapılarında oksijenin mezomerik olarak elektron verici özelliğinin ön plana çıkması ve halka üzerinde elektron yoğunluğunu artırması ile açıklanabilir. Brom'un ayrıldığı karbon - OCH_3 ve $-OH$ gruplarına göre orto pozisyonunda olduğundan bu konumda elektron yoğunluğu fazladır. Bu ise azit (N_3^-) anyonunun nükleofilik saldırısını engellemekte ve amin bileşiği verimini düşürmektedir. **2d** ve **2f** Yapılarının aminleme verimleri karşılaştırıldığında **2f** bileşiğinin veriminin % 45 olması Br'un bulunduğu halkada iki

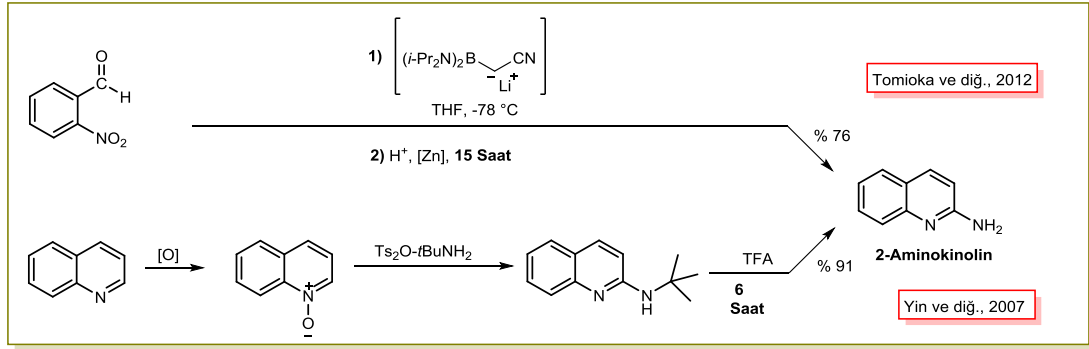
tane -OCH₃ grubunun etkisinden dolayıdır. **2g** Bileşiğinde -OCH₃ grubunun diğer halkada yer alması aminleme verimi üzerine **2d** ve **2f** bileşiğindeki gibi önemli bir etki yapmamıştır. Verimdeki yüksekliğin bundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

4.9. Bromkinolin ve İzokinolin Türevlerinin Aminlenmesi

Aminonaftalin'lerin hazırlanması için geliştirilen yöntem bromkinolin ve izokinolin yapılarının da aminlemesinde kullanıldı. 2-Bromkinolin (**1h**), 3-bromkinolin (**1i**), 8-bromkinolin (**1j**), 6-bromkinolin (**1k**), 6-brom-2-metilkinolin (**1l**), 4-brom-izokinolin (**1m**) ve 5-brom-izokinolin (**1n**) bileşiklerinin aminlemesi mikrodalga ortamında gerçekleştirildi. İki saatlik reaksiyon süresinde oldukça yüksek ürün verimleri (% 69-84) elde edildi. Elde edilen sonuçlar **Çizelge 4.13**'de yer almaktadır. Aminokinolin türevleri literatürde genel olarak kinolin yapısının nitrolanması ve bir sonraki adımda nitro grubunun indirgenmesiyle veya ön hazırlık gerektiren bileşiklerin kullanımıyla birden fazla adımlı reaksiyonlar ile hazırlanmaktadır (Yin ve diğ., 2007; Beller ve diğ., 2011; Tomioka ve diğ., 2012). Bu şekilde yapılan sentez işlemi hem süre açısından hem de maliyet açısından dezavantaj teşkil etmektedir.

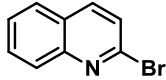
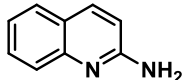
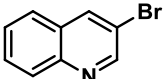
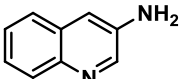
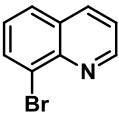
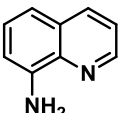
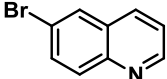
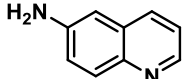
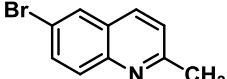
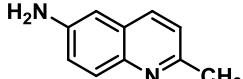
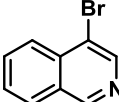
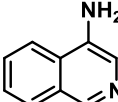
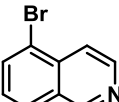
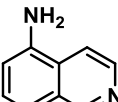
Mesela pek çok doğal ve biyolojik aktivite gösteren bileşiğin yapısında bulunan 2-aminokinolin ve türevlerinin hazırlanmasına yönelik geliştirilen değişik yöntemlerin birinde Tomioka ve arkadaşları (2012) 2-nitrobenzaldehit'den hareketle ön hazırlık gerektiren siyano bileşiği kullanımı ile iki adımda 2-aminokinolin ve türevlerini sentezlemişlerdir. Yine Yin ve arkadaşları (2007) kinolin'in N-oksit türevini hazırlayarak ve aminleme reaktifi olarak *t*-butilamin kullanarak birden fazla basamakta 2-aminokinolin türevlerine geçiş yapmışlardır (**Şekil 4.5**).

Hem nitrolanmış kinolin yapısının hem de ön hazırlık gerektiren bileşiklerin kullanımı bu yöntemleri zaman ve uygulanabilirlik açısından kısıtlamaktadır. Mikrodalga şartlarında geliştirilen yöntemimizde 2-aminokinolin (**2h**) bileşiği 2 saatlik reaksiyon süresinde % 83 verimle elde edilmiştir. Hem süre olarak hemde saflaştırma işlemlerinin kolaylaşması geliştirilen yöntemin avantajları olarak göze çarpmaktadır.

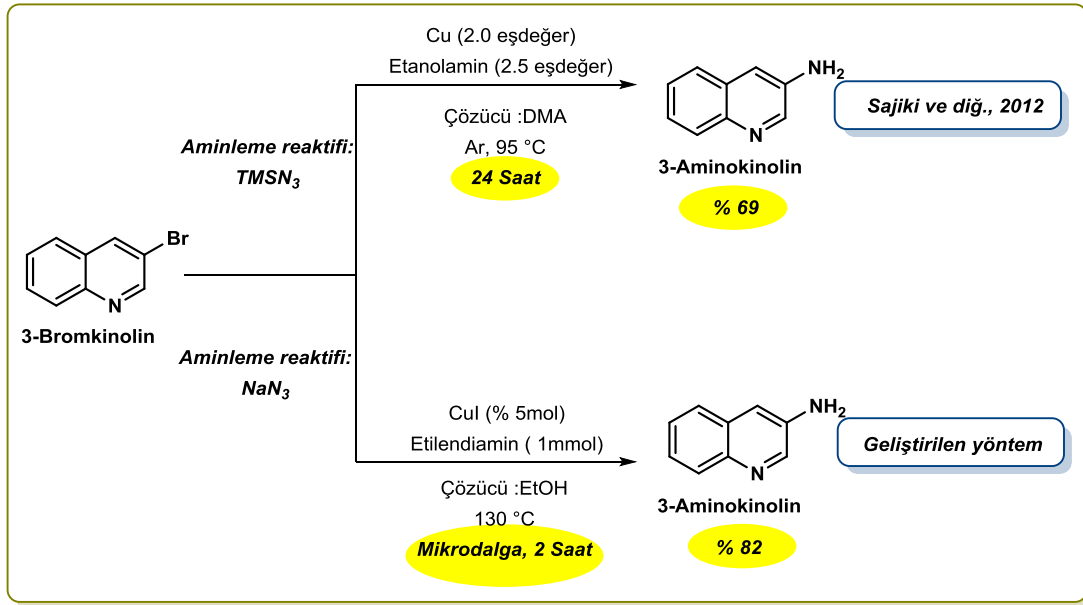


Şekil 4.5: 2-Aminokinolin hazırlanması.

Çizelge 4.13: Cu katalizli mikrodalga ortamında sentezlenen aminokinolin ve izokinolin izole verimleri.

Bromkinolin/Bromizokinolin		Aminokinolin/Aminoizokinolin		Verim (%)
1h		2h		83
1i		2i		82
1j		2j		77
1k		2k		70
1l		2l		83
1m		2m		69
1n		2n		84

Sajiki ve arkadaşlarının (2012) azit bileşikleriyle aminleme işlemi literatürdeki en son çalışma olması sebebiyle 3-aminokinolin bileşiğinin de karşılaştırılması Şekil 4.6'de verilmiştir.

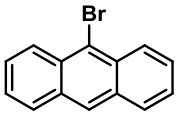
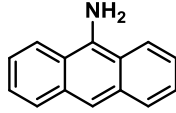
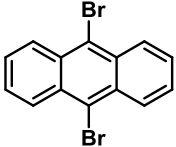
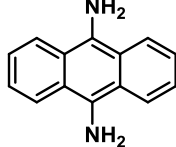


Şekil 4.6: 3-Aminokinolin'in hazırlanmasında geliştirilen yöntem ile Sajiki ve arkadaşlarının çalışmasının karşılaştırılması.

4.10. Bromoantrasen Türevlerinin Aminlenmesi

9-Aminoantrasen ve 9,10-diaminoantrasen yapılarında geliştirilen yönteme göre sentezlendi. 9-Aminoantrasen % 70, 9,10-diaminoantrasen bileşiği de % 57 verimle elde edildi. 2 Saatlik reaksiyon süresi sonunda yapılan İTK analizleri dönüşümün tam olmadığını göstermiştir. Literatürde antrasen yapılarının aminlenmesi için önce antrasen halkası nitrolanmakta bir sonraki adımda nitro grubu indirgenerek aminoantrasen elde edilmektedir. Bilindiği gibi nitrolanma şartları çok etkin olup yüksek asit konsantrasyonu gerektirmektedir. Bu şartlara yapı üzerinde bulunabilecek farklı fonksiyonel grupların etkilenmesi mümkündür. Bu çalışmada geliştirilen yöntem daha ılıman şartlarda bir dönüşüm imkanı sunmaktadır.

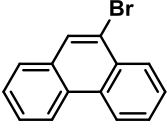
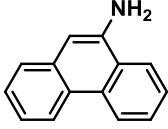
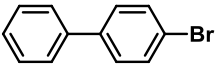
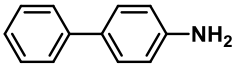
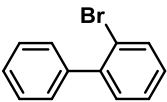
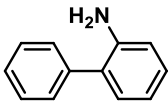
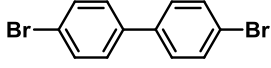
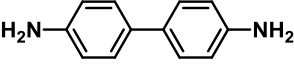
Çizelge 4.14: Cu katalizli mikrodalga ortamında sentezlenen aminoantrasen izole verimleri.

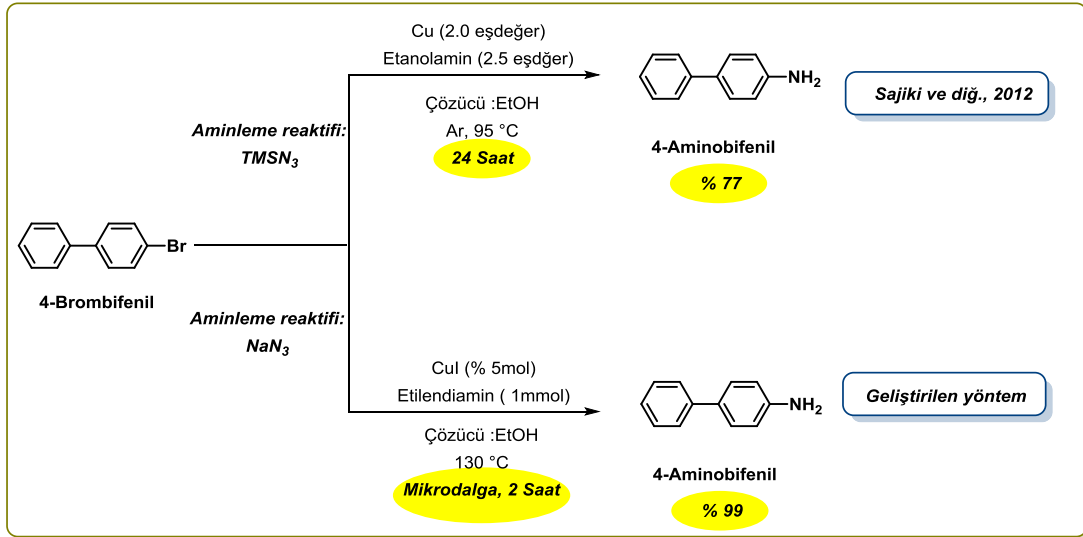
	Bromantrasen		Aminoantrasen	Verim (%)
1o		2o		70
1p		2p		57

4.11. 9-Bromfenantren ve Bromobifenil Türevlerinin Aminlenmesi

9-Bromantrasen, 4-brombifenil, 2-brombifenil ve 4,4'-dibrombifenil yapılarında mikrodalgalar varlığında aminlenmesi çalışmanın devamında test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar **Çizelge 4.15**'de verilmiştir. Yapılan İTK analizlerinde 4-brombifenil bileşiği kantitatif oranda amin bileşiğine dönüşürken, **1r**, **1t** ve **1u** bileşiklerinin tam dönüşmediği gözlemlendi. Fenantren bileşiği hariç diğer bileşiklerin aminleme verimi ve reaksiyon süresi literatür ile karşılaştırıldığında çarpıcı bir fark göze çarpmaktadır. **Şekil 4.7**'de 4-aminokinolin'in sentezine ait karşılaştırma görülmektedir. Sajiki ve arkadaşlarının yöntemine göre etanol ortamında 24 saat'de % 77 verim elde edilirken geliştirilen yöntemde % 99 ürün verimi elde edilmiştir. Yine aynı çalışmada 2-aminobifenil çözücü olarak DMA ortamında 24 saatde % 84 verimle hazırlanırken çalışmamızda mikrodalgalar varlığında 2 saatde % 76 verimle sentezlenmiştir. Antrasenlerde olduğu gibi literatürde aminofenantren ve aminobifenillerin hazırlanması nitrolanma ve indirgenme reaksiyonları ile gerçekleştirilmektedir. Fakat yapıdaki olabilecek farklı grupların etkin nitrolanma ve indirgenme şartlarında etkilenmesi mümkündür. Bu çalışmada geliştirilen yöntem ile aril bromür yapılarından arilamin yapısına daha ılıman şartlarda bir dönüşüm imkanı sunmaktadır.

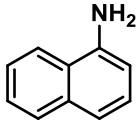
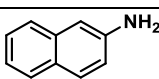
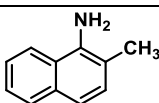
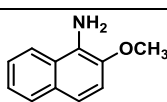
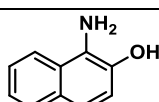
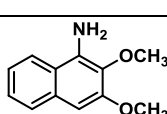
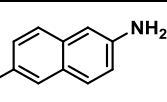
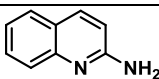
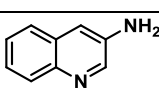
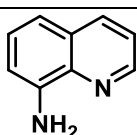
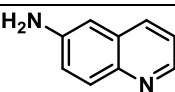
Çizelge 4.15: Cu katalizli mikrodalga ortamında sentezlenen 9-aminofenantren ve aminobifenil izole verimleri.

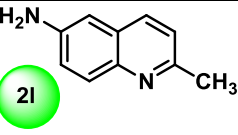
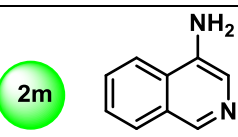
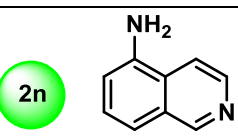
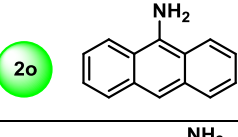
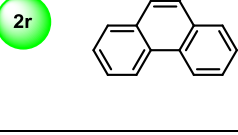
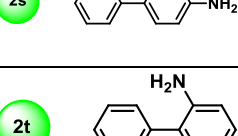
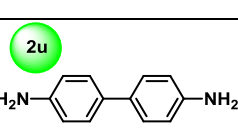
9-Bromfenantren ve brombifenil	9-Aminofenantren ve aminobifenil	Verim (%)
1r 	2r 	50
1s 	2s 	99
1t 	2t 	76
1u 	2u 	80



Şekil 4.7: 4-Aminobifenil'in hazırlanmasında geliştirilen yöntem ile Sajiki ve arkadaşlarının çalışmasının karşılaştırılması.

Çizelge 4.16: Sentezlenen bileşiklerin süre ve verim açısından literatür ile karşılaştırılması.

Bileşik	Geliştirilen Yöntem		Literatür		
	Süre	% Verim	Süre	% Verim	
2a 	2 saat	97	24 Saat	85 ^a	Sajiki ve diğ., 2012
2b 	2 saat	86	24 Saat	54 ^a	Sajiki ve diğ., 2012
2c 	2 saat	85	14 Saat	76 ^b	Helquist ve diğ., 2010
2d 	2 saat	60	3 Saat	69 ^b	Alami ve diğ., 2010
2e 	2 saat	60	4 Saat	95 ^c	Luo ve diğ., 2008
2f 	2 saat	45	-	-	
2g 	2 saat	73	-	-	
2h 	2 saat	83	24 Saat	70 ^d	Fantasia ve diğ., 2013
2i 	2 saat	82	24 Saat	69 ^a	Sajiki ve diğ., 2012
2j 	2 saat	77	0.5 Saat	85 ^e	Spencer ve diğ., 2008
2k 	2 saat	70	0.5 Saat	87 ^e	Spencer ve diğ., 2008

 2l	2 saat	83	-	-	
 2m	2 saat	69	24 Saat	98 ^f	Bernabeu ve diğ., 2004
 2n	2 saat	84	0.5 Saat	81 ^e	Spencer ve diğ., 2008
 2o	2 saat	70	4 Saat	80 ^e	Beland ve diğ., 2011
 2r	2 saat	50	3 Saat	- ^g	Baumgartner ve diğ., 2005
 2s	2 saat	99	24 Saat	77 ^a	Sajiki ve diğ., 2012
 2t	2 saat	76	18 Saat	73 ^b	Helquist ve diğ., 2010
 2u	2 saat	80	24 Saat	59 ^h	Nitschke ve diğ., 2013
Aminleme reaktifi	^a : TMSN ₃ ^b : NaN ₃ ^c : N-Metilhidrazin ^d : NH _{3(g)} ^e : Nitrolanmış yapının indirgenmesi ^f : NH _{3(aq)} ^g : NaNH ₂ ^h : Hidrazobenzenden amin yapısının hazırlanması				

Çizelge 4.16 da sentezlenen yapıların literatür ile karşılaştırılması verilmiştir. Bu yapıların hazırlanmasında farklı yöntemler ve aminleme reaktifleri kullanılmaktadır. Geliştirilen yöntemde, kolay bulunabilen bir aminleme reaktifi olan sodyum azit ile

mikrodalga şartlarında primer arilamin yapıları iki saatlik bir reaksiyon süresinde karmaşık olmayan saflaştırma işlemleri ile hazırlanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentez ve kataliz konusunda rekabet edebilir yöntemlerin geliştirilmesi yönünde araştırmalar yürütülmektedir. Bu bakımdan, geliştirilen yöntemlerin çevreci (yeşil) olması, ucuz ve kolay uygulanabilir olması başlıca kriterler arasındadır. Bu amaç doğrultusunda, endüstriyel ve ticari öneme sahip olan primer arilamin bileşiklerinin mikrodalga yardımıyla etil alkol ortamında kısa sürede ve yüksek verimde sentezini içeren etkili, ekonomik ve çevre dostu (yeşil) bir yöntem geliştirildi. Geliştirilen bu yöntem ışığında bromo-naftalin, kinolin, izokinolin, antrasen, fenantren ve bifenil bileşiklerinin primer amin türevleri hazırlandı.

Klasik koşullarda uzun reaksiyon süreleri (12-36 saat) ve stokiyometrik oranda katalitik şartlar gerektiren arilamin bileşiklerinin hazırlanması mikrodalga ısıma ile kısa sürede (2 saat) ve katalitik miktarda (% 5 mol) katalizör ilavesiyle yüksek verimlerle gerçekleştirildi.

Sentezlenen primer arilamin bileşikleri kromatografik olarak saflaştırıldıktan sonra IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak yapıları aydınlatıldı.

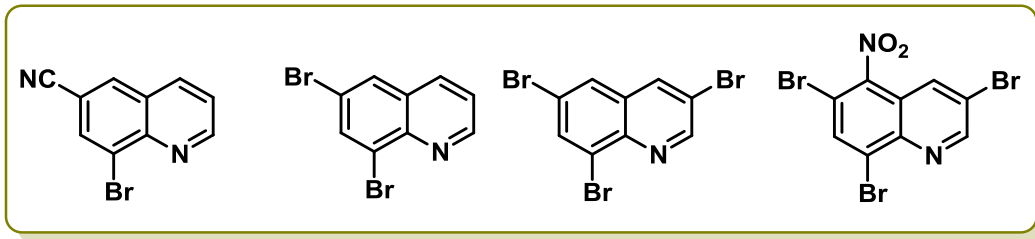
Amino-naftalin, kinolin, izokinolin, antrasen, fenantren ve bifenil bileşiklerinin sentezine geçilmeden önce bileşiklerin hazırlanabileceği en uygun şartların belirlenmesi sağlandı. Bu amaçla öncelikli olarak seçilen model reaksiyon üzerinde Fe/Cu tuzu ortak katalitik etkisi, baz kullanımı, reaksiyon sıcaklığı, katalizör miktarı, çözücü etkisi, katkı madde (ligant) ilavesi ve katkı madde miktarı üzerinde denemeler ve kontrol deneyleri yapılarak en uygun reaksiyon şartları belirlendi.

Geliştirilen yöntemde, inert gaz atmosferinin gerekli olmayışı, düşük miktarda katalizör kullanımı, ayrıştırma ve saflaştırma işlemleri kolaylığı ve reaksiyonlarda mikrodalgaların kullanımı ile oldukça yüksek ürün verimlerinin elde edilmesi, bu katalitik sistemi kullanan yöntemin içerdiği avantajlar olarak görülmektedir.

Özellikle son on yıl içerisinde yapılan çalışmalara bakıldığında aril halojenürlerden primer arilamin sentezinde büyük oranda gelişmeler ve değişimler kaydedilmiştir. Literatür kısmında belirtildiği gibi amin kaynağı olarak amonyağın

sulu çözeltisinin kullanıldığı çalışmalar üzerinde pek çok araştırma grubu tarafından denemeler yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Azit bileşiklerinin (NaN_3 ve TMSN_3) amin kaynağı olarak kullanıldığı çalışmalar ise 2010 yılından itibaren ağırlık kazanmaya başlamıştır. Bunun en önemli sebebi, aril azit yapısının ara ürün olarak meydana gelmesiyle ikincil ve üçüncül arilaminlerin oluşma olasılığının ortadan kalkmasıdır. Çünkü, aril azit oluşum tepkimesi, amin oluşumu için gerekli olan aril azit indirgeme tepkimesinden daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu da yan ürün oluşumunu engellemekte ve verim artışına yol açmaktadır. Bununla birlikte bu yöntemin geliştirilmesi ve şartlarının daha da iyileştirilmesi adına üstesinden gelinmesi ve emin olunması gereken birçok önemli noktada çalışmalar yapılabilir. Mesela;

- ✓ Farklı süstitüe grup (elektron çekici veya elektron verici) bulunduran bromo-naftalin, kinolin, izokinolin, antrasen, fenantren ve bifenil yapılarının aminlemesi bu yöntem ile gerçekleştirilebilir.
- ✓ Birden fazla brom içeren ve seçici bromlanmış örneğin kinolin yapıların aminlenmesi ile katma değeri yüksek değerli kimyasallar (fine chemicals) elde edilebileceğinden yöntem bu tür bileşiklere de uygulanabilme potansiyeli taşımaktadır. Bu amaç doğrultusunda aşağıda yapıları verilen kinolin türevlerinin geliştirilen yöntem ile aminlemesi için çalışmalar yapılmıştır. Fakat oluşan yapının birden fazla amino grubu taşıyor olması saflaştırma ve ayırıştırma aşamalarında zorluklar ortaya çıkarmıştır. Bu problemlerin aşılması adına çalışmalar devam etmektedir. Olumlu sonuçlar elde edilmesi halinde önemli biyolojik aktivite özelliği göstermeye aday bileşikler literatüre kazandırılmış olacaktır.



- ✓ Sodyum azit (NaN_3) ile yapılan aminleme işleminde halen aril azit araürününün oluşup oluşmadığı hakkında net bir bulguya ulaşılamamıştır. Bu alanda mekanizmanın daha ayrıntılı aydınlatılmasına yönelik çalışmalar gerçekleştirilebilir.

- ✓ Eğer aril azit yapısı ara ürün olarak oluşuyorsa amine dönüşüm için ortamda bir hidrojen vericisi bulunmak zorundadır. Katalitik sistemde kullanılan etilendiamin yerine hidrojen sunabilirliği daha fazla olan yeni katkı maddeleri geliştirilip kullanılabilir.
- ✓ Ana malzeme ile karşılaştırıldığında, yüksek yüzey alanı sebebiyle birim alan başına daha fazla aktif bölgeleri olan geçiş metali nanopartiküller özellikle Cu-nanopartiküllerin kullanıldığı katalitik koşullar denenebilir.
- ✓ Bilinen en çevre dostu çözücü olan su ortamında yeni katalitik ve etkili şartlar geliştirilerek aminleme işlemi gerçekleştirilebilir.
- ✓ Küçük miktarlarda tek-mod mikrodalga reaktörde hazırlanan primer arilamin yapılarının büyük ölçekte sentezi için çoklu-mod mikrodalga ortamında denemeler yapılabilir.
- ✓ Ayrıca sentezlenen aminokinolin ve izokinolin türevleri ile tek adımlı çoklu bileşen içeren sentez yöntemi kullanılarak karşılık gelen 1H-indazol yapıları ve bunların C-3 arilasyonu planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Akar K. B.**,Doktora Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat, 2010.
- Alami M.**, Messaoudi S., ve Brion J. D., An Expeditions Copper-Catalyzed Access to 3-Aminoquinolinones, 3-Aminocoumarins and Anilines using Sodium Azide, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2010**, 352, 1677-1687.
- Anjanappa P.**, Mullick D., Selvakumar K. ve Sivakumar M., 2-(Trimethylsilyl)ethanesulfonyl amide as a new ammonia equivalent for palladium-catalyzed amination of aryl halides, *Tetrahedron Letters*, **2008**,49, 4585–4587.
- Appl M.**,Ammonia: Principles and Industrial Practice, Wiley-VCH, **1999**.
- Bao M.**, Feng X., Qu Y., Han Y., Yu X. ve Yamamoto Y., Copper-catalyzed conversion of aryl and heteroaryl bromides into the corresponding chlorides, *Chemical Communications*, **2012**, 48, 9468-9470.
- Barluenga J.**, Gonzalez J. M., Martin M. G., Campos P. ve Asensio G., Acid-Mediated Reaction of Bis(pyridine)iodonium(I) Tetrafluoroborate with Aromatic Compounds. A Selective and General Iodination Method, *Journal of Organic Chemistry*, **1993**, 58, 2058-2060.
- Baumgartner M. T.**, Tempesti T. C. ve Pierini A., A Different Route to the Synthesis of 9,10-Disubstituted Phenantrenes, *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 70, 6508-6511.
- Beland F.**, Pandarus V., Ciriminna R., ve Pagliaro M., Selective hydrogenation of functionalized nitroarenes under mild conditions, *Catalysis Science & Technology*, **2011**, 1, 1616-1623.
- Beletskaya I. P. ve Cheprakov A. V.**,Copper in cross-coupling reactions: The post-Ullmann chemistry, *Coordination Chemistry Reviews*, **2004**, 248, 2337-2367.
- Beller M.**, Dumrath A., Lübke C., Neumann H., ve Jackstell R., Recyclable Catalysts for Palladium-Catalyzed Aminations of Aryl Halides, *Chemistry-A European Journal*, **2011**, 17, 9599-9604.
- Beller M.**, Jagadeesh R. V., Wienhöfer G., Westerhaus F. A., Surkus A. E., Pohl M. M., Junge H. ve Junge K., Efficient and highly selective iron-catalyzed reduction of nitroarenes, *Chemical Communications*, **2011**, 47, 10972-10974.
- Beller M.**,Schulz T., Torborg C., Enthaler S., Schäffner B., Dumrath A., Spannenberg A., Neumann H. ve Börner A., A General Palladium-Catalyzed

- Amination of Aryl Halides with Ammonia, *Chemistry-A European Journal*, **2009**, 15, 4528-4533.
- Bernabeu M. C.**, Diaz J. L., Jimenez O. Ve Lavilla R., A Unified Synthesis of Bifunctional 4-Substituted-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Derivatives, *Synthetic Communications*, **2008**, 34, 137-149.
- Biswas K.**, Peterkin T. A. N., Bryan M. C., Arik L., Lehto S. G., Sun H., Hsieh F. Y., Xu C., Freneau R. T. ve Allen J. R., Discovery of Potent, Orally Bioavailable Phthalazinone Bradykinin B1 Receptor Antagonists, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 20, 7232-7246.
- Bongarzone S.** ve **Bolognesi M. L.**, The concept of privileged structures in rational drug design: focus on acridine and quinoline scaffolds in neurodegenerative and protozoan diseases, *Expert Opinion on Drug Discovery*, **2011**, 6, 251-268.
- Buchwald S. L.**, Wolfe J. P., Ahman J., Sadighi J. P., ve Singer R. A.,. An Ammonia Equivalent for the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides and Triflates, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 6367-6370.
- Buchwald S. L.** ve **Huang X.**, New Ammonia Equivalents for the Pd-Catalyzed Amination of Aryl Halides, *Organic Letters*, **2001**, 3, 3417-3419.
- Buchwald S. L.** ve **Mucci A. R.**, Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation, *Topics in Current Chemistry*, **2002**, 219, 131-209.
- Buchwald S. L.**, David W. O., ve Wolfe J. P., A Highly Active Catalyst for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Room-Temperature Suzuki Couplings and Amination of Unactivated Aryl Chlorides, **1998**, *Journal of the American Chemical Society*, 120, 9722-9723.
- Buchwald S. L.**, Wolfe J. P., Tomori H., Sadighi J. P., ve Yin J., Simple, Efficient Catalyst System for the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Chlorides Bromides, and Triflates, *Journal of Organic Chemistry*, **2000**, 65, 1158-1174.
- Buchwald S. L.**, Wolfe J. P., Wagaw S., An Improved Catalyst System for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, 118, 7215-7216.
- Chang S.** ve **Kim J.**, Ammonium salts as an inexpensive and convenient nitrogen source in the Cu-catalyzed amination of aryl halides at room temperature, *Chemical Communications*, **2008**, 3052-3054.
- Chen J.**, Yuan T., Hao W. ve Cai M., Simple and Efficient CuI/PEG-400 System for Amination of Aryl Halides with Aqueous Ammonia, *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 3710-3713.
- Collins M. J.**, Drug Discovery at the Speed of Light, *R&D Magazine*, **2001**, 43, 57-59.

- Denny W. A.**, Acridine Derivatives as Chemotherapeutic Agents, *Current Medicinal Chemistry*, **2002**, 11, 1655-1665.
- Deshpande A. M.**, Kandalkar S. R., Kaduskar R. D., Ramaiah P. A., Barawkar D. A. ve Bhuniya D., Highly efficient one-pot amination of carboxylate-substituted nitrogen-containing heteroaryl chlorides via Staudinger reaction, *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 414-418.
- Ding K.**, Wang D. ve Cai Q., An Efficient Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides by Aqueous Ammonia, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2009**, 351, 1722-1726.
- Elmkaddem M. K.**, Fischmeister C., Thomas C. M. ve Renaud U. L., Efficient synthesis of aminopyridine derivatives by copper catalyzed amination reactions, *Chemical Communications*, **2010**, 46, 925-927.
- Enthaler S.**, Ammonia: An Environmentally Friendly Nitrogen Source for Primary Aniline Synthesis, *ChemSusChem*, **2010**, 3, 1024-1029.
- Fantasia S.**, Windisch J. ve Scalone M., Ligandless Copper-Catalyzed Coupling of Heteroaryl Bromides with Gaseous Ammonia, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2013**, 355, 627-631.
- Ferguson D.**, The basic of Microwave Heating for Organic Synthesis, *R&D Magazine*, **2000**, 42, 10, 689-670.
- Fu H.**, Gao X., Qiao R., Jiang Y. ve Zhao Y., Copper-Catalyzed Synthesis of Primary Arylamines via Cascade Reactions of Aryl Halides with Amidine Hydrochlorides, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73, 6864-6866.
- Fu H.**, Rao H., Jiang Y. ve Zhao Y., Easy Copper-Catalyzed Synthesis of Primary Aromatic Amines by Couplings of Aromatic Boronic Acids with Aqueous Ammonia at Room Temperature, *Angewandte Chemie International Edition*, **2008**, 47, 1-4.
- Gemma A.**, Kukreja G., Tripaldi P., Altarelli M. Bernetti M., Franceschini S., Savini L., Campiani G., Fattorusso C. ve Butini S., Microwave-assisted synthesis of 4-quinolyhydrazines followed by nickel boride reduction: a convenient approach to 4-aminoquinolines and derivatives, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 2074-2077.
- Goldberg D. R.**, Hao M. H., Qian K. C., Swinamer A. D., Gao D. A., Xiong Z., Sarko C., Berry A., Lord J., Magolda R. L., Fadra T., Kroe R. R., Kukulka A., Madwed J. B., Martin L., Pargellis C., Skow D., Song J. J., Tan Z., Torcellini C. A., Zimmitti C. S., Yee N. K. ve Moss N., Discovery and Optimization of p38 Inhibitors via Computer-Assisted Drug Design, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, 50, 4016-4026.
- Hartwig J. F. ve Shen Q.**, Palladium Catalyzed Coupling of Ammonia and Lithium Amide with Aryl Halides, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 10028-10029.

- Hartwig J. F.**, Lee S., ve Jorgensen M., Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides and Lithium Bis(trimethylsilyl)amide as an Ammonia Equivalent, *Organic Letters*, **2001**, 3, 2729-2732.
- Hartwig J. F.**, Stauffer S. R., Lee S., Stambuli J. P., ve Hauck S. I., High Turnover Number and Rapid, Room-Temperature Amination of Chloroarenes Using Saturated Carbene Ligands, *Organic Letters*, **2000**, 2, 1423-1426.
- Hartwig J. F.**, ve **Lee D. Y.**, Zinc Trimethylsilylamide as a Mild Ammonia Equivalent and Base for the Amination of Aryl Halides and Triflates, *Organic Letters*, **2005**, 7, 1169-1172.
- Hartwig J. F.**, Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism, *Angewandte Chemie International edition*, **1998**, 37, 2046-2067.
- Hassig C. A.**, Symons K. T., Guo X., Nguyen P. M., Annable, T., Wash P. L., Payne J. E., Jenkins D. A., Bonnefous C., Trotter C., Wang Y., Anzola J. V., Milkova E. L., Hoffman T. Z., Dozier S. J., Wiley B. M., Saven A., Malecha J. W., Davis R. L., Muhammad J., Shiao A. K., Noble S. A., Rao T. S., Smith N. D. ve Hager J. H., KD5170, a novel mercaptoketone-based histone deacetylase inhibitor that exhibits broad spectrum antitumor activity in vitro and in vivo, *Molecular Cancer Therapeutics*, **2008**, 7, 1054-1065.
- Heinrich M. R.**, Jasch H. ve Scheumann J., Regioselective Radical Arylation of Anilines with Arylhydrazines, *Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 77, 10699-10706.
- Helquist P.**, Markiewicz J. T., ve Wiest O., Synthesis of Primary Aryl Amines Through a Copper-Assisted Aromatic Substitution Reaction with Sodium Azide, *Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 75, 4887-4890.
- Helquist P.**, Cosner C. C., Markiewicz J. T., Bourbon P., Mariani C. J., Wiest O., Rujoi M., Rosenbaum A. I., Huang A. Y., ve Maxfield F. R., Investigation of *N*-Aryl-3-alkylidenepyrrolinones as Potential Niemann–Pick Type C Disease Therapeutics, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 52, 6494-6498.
- Herr R. S.**, Cioffi C. L. ve Berlin M. L., Convenient Palladium-Catalyzed Preparation of Primary Anilines Using a Fluorous Benzophenone Imine Reagent, *Synlett*, **2004**, 5, 841-845.
- Hornberger K. R.**, Bhagwanth S. ve Adjabeng G. M., Mild conditions for Pd-catalyzed conversion of aryl bromides to primary anilines using benzophenone imine, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 1582-1585.
- Huang H.**, Liu H., Chen K. ve Jiang H., Microwave-Assisted Rapid Synthesis of 2,6,9-Substituted Purines, *Journal of Combinatorial Chemistry*, **2007**, 9, 197-199.
- Jiang Z.**, Wu Z., Wang L., Wu D. ve Zhau X., Preparation of aromatic amines by copper-catalyzed coupling of boronic acids with aqueous ammonia, *Canadian Journal of Chemistry*, **2010**, 88, 964-968.

- Kumar D., Patel G., Mishra B. G. ve Varma R. S.,** Eco-friendly polyethylene glycol promoted Michael addition reactions of α,β -unsaturated carbonyl compounds, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 6974-6976.
- Lang F., Zewge D., Houpis L. N. ve Volante R. P.,** Amination of aryl halides using copper catalysis, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 3251-3254.
- Larock R. C.,** *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**.
- Li J. ve Liu L.,** Simple and efficient amination of diaryliodonium salts with aqueous ammonia in water without metal-catalyst, *RSC Advances*, **2012**, 2, 10485-10487.
- Lidström P., Tierney J. Wathey B. ve Westman J.,** Microwave assisted organic synthesis-a review, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225-9283.
- Liu H., Huang H., Yan X., Zhu W., Jiang H., ve Chen K.,** Efficient Copper-Promoted N-Arylations of Aryl Halides with Amines, *Journal of Combinatorial Chemistry*, **2008**, 10, 617-619.
- Liu L., Tao C. Z., Li J., Fu Y. ve Guo Q. X.,** Copper-catalyzed synthesis of primary arylamines from aryl halides and 2,2,2-trifluoroacetamide, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 70-75.
- Liu C.,** *Microwave Assisted Organic Synthesis, Literature Seminar*, **2002**, Lloyd Hall.
- Luo M., Tang Q., ve Zhang C.,** A New Method for N-N Bond Cleavage of N,N-Disubstituted Hydrazines to Secondary Amines and Direct Ortho Amination of Naphthol and Its Analogues, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, 130, 5840-5841.
- Ma D., Jiang L., Lu X., Zhang H., ve Jiang Y.,** CuI/4-Hydro-L-proline as a More Effective Catalytic System for Coupling of Aryl Bromides with N-Boc Hydrazine and Aqueous Ammonia, *Journal of Organic Chemistry*, **2009**, 74, 4542-4546.
- Malhotra V.S. ve Wei L.,** Synthesis and cytotoxicity evaluation of novel pyrido[3,4-d]pyrimidine derivatives as potential anticancer agents, *Medicinal Chemistry Communications*, **2012**, 3, 1250-1257.
- Mikroyannidis J. A., Tsagkournos D. V., Sharma S. S., Kumar A., Vijay Y. K. ve Sharma G. D.,** Efficient bulk heterojunction solar cells based on low band gap bisazo dyes containing anthracene and/or pyrrole units, *Solar Energy Materials & Solar Cells*, **2010**, 94, 2318-2327.
- Molander G. A., Ham J., Cho Y. A., Kim D. S., Ahn H. R., ve Canturk B.,** Preparation of potassium azidoaryltrifluoroborates and their cross-coupling with aryl halides, *Organic Letters*, **2009**, 11, 4330-4333.
- Monnier F. ve Taillefer M.,** Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions, *Angewandte Chemie International Edition*, **2009**, 48, 6954-6971.

- Mori M.**, ve **Hori K.**, Synthesis of Nonsubstituted Anilines from Molecular Nitrogen via Transmetalation of Arylpalladium Complex with Titanium-Nitrogen Fixation Complexes, *Journal of American Chemical Society*, **1998**, 120, 7651-7652.
- Nolan P.**, Grasa G. A., Viciu M. S., ve Huang J., Amination Reactions of Aryl Halides with Nitrogen-Containing Reagents Mediated by Palladium/Imidazolium Salt Systems, *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 66, 7729-7737.
- Nitschke J. K.**, Clegg J. K., Cremers J., Hogben A. J., Breiner B., Smulders M. M. J. ve Thoburn J. D., A Stimuli Responsive System of Self-Assembled Anion-Binding $\text{Fe}_4\text{L}_6^{8+}$ Cages, *Chemical Science*, **2013**, 4, 68-76.
- Ohsawa F.**, Morishita K., Yamada S., Makishima M. ve Kakuta H., Modification at the Lipophilic Domain of RXR Agonists Differentially Influences Activation of RXR Heterodimers, *ACS Medicinal Chemical Letters*, **2010**, 1, 521-525.
- Page M. I.**, Ji P. ve Atherton J. H., Copper (I)-Catalyzed Amination of Aryl Halides in Liquid Ammonia, *Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 77, 7471-7478.
- Pellissier H.**, ve **Santelli M.**, The use of arynes in organic synthesis, *Tetrahedron*, **2003**, 359, 701-730.
- Perreux L.** ve **Loupy A.**, A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9199-9223.
- Pfefferkorn J. A.**, Perez A., G., Litchfield J., Aiello R., Treadway J. L., Pettersen J., Minich M. L., Filipski K. J., Jones C. S., Tu M., Aspnes G., Risley H., Bian J., Stevens B. D., Bourassa P., D'Aquila T., Baker L., Barucci N., Robertson A. S., Bourbonais F., Derksen D. R., MacDougall M., Cabrera O., Chen J., Lapworth A. L. ve Landro J. A., Discovery of (S)-6-(3-Cyclopentyl-2-(4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)propanamido)nicotinic Acid as a Hepatoselective Glucokinase Activator Clinical Candidate for Treating Type 2 Diabetes Mellitus, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 55, 1318-1333.
- Polshettiwar V.**, ve **Varma R. S.**, Greener and rapid Access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles, *Tetrahedron Letters*, **2008b**, 49, 879-883.
- Polshettiwar V.**, ve **Varma R. S.**, Ring-fused amins: catalyst and solvent-free microwave-assisted α -amination of nitrogen heterocycles, *Tetrahedron Letters*, **2008a**, 49, 7165-7167.
- Pralay D.**, Shil A., Sharma D., ve Guha R., Solid supported Pd(0): an efficient recyclable heterogeneous catalyst for chemoselective reduction of nitroarenes, *Tetrahedron Letters*, **2012**, 36, 4858-4861.
- Pujol M. D.**, Romero M., Basset J. ve Orue J. A., Direct synthesis of primary arylamines via C-N cross-coupling of aryl bromides and triflates with amides, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1951-1956.

- Putman D. G.**, Figueroa S. J., Liu Y., ve Muchowski J. M., Allyl Amines as Ammonia Equivalents in the Preparation of Anilines and Heteroarylamines, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 1313-1316.
- Ramakrishna R. A.**, Siddegawda M. S. ve Yathirajen H. S., A ligand-free and base-free copper catalyzed reaction: Arylation of ammonia and primary amines as their acetate salts, *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 5219-5222.
- Ramana C.V., ve Goriya Y.**, The [Cu]-catalyzed S_NAr reactions: direct amination of electron deficient aryl halides with sodium azide and the synthesis of arylthioethers under Cu(II)-ascorbate redox system, **2010**, *Tetrahedron*, 66, 7642-7650.
- Roundhill D. M.**, Transition metal and enzyme catalyzed reactions involving reactions with ammonia and amines, *Chemical Reviews*, **1992**, 92, 1-27.
- Sajiki H.**, Maejima T., Shimoda Y., Nozaki K., Mori S., Sawama Y., ve Monguchi Y., One-pot aromatic amination based on carbon-nitrogen coupling reaction between aryl halides and azido compounds, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1712-1722.
- Sajiki H.**, Monguchi Y., Maejima T., Mori S., ve Maegawa T., Copper-Mediated Reductive Amination of Aryl Halides with Trimethylsilyl Azide, *Chemistry-A European Journal*, **2010**, 16, 7372-7375.
- Santra S. ve Andreana P. R.**, A One-Pot, Microwave-Influenced Synthesis of Diverse Small Molecules by Multicomponent Reaction Cascades, *Organic Letters*, **2007**, 9, 5035-5038.
- Schlaf M.**, Luska L. K. ve Thibault M. E., An Improved Synthesis of 6,6'-Diamino-2,2'-bipyridine, *Synthesis*, **2007**, 5, 791-793.
- Sekar G.**, Thakur K. G. ve Ganapathy D., D-Glucosamine as a green ligand for copper catalyzed synthesis of primary aryl amines from aryl halides and ammonia, *Chemical Communications*, **2011**, 47, 5076-5078.
- Sekar G.**, Thakur K. G., Srinivas K. S., ve Chiranjeevi K., D-Glucosamine as an efficient ligand for the copper-catalyzed selective synthesis of anilines from aryl halides and NaN_3 , **2011**, *Green Chemistry*, 13, 2326-2329.
- Shore G.**, Morin S. ve Organ M. G., Catalysis in Capillaries by Pd Thin Films Using Microwave-Assisted Continuous-Flow Organic Synthesis (MACOS), *Angewandte Chemie International Edition*, **2006**, 45, 2761-2766.
- Spencer J.**, Rathnam R. P., Patel H. ve Anjum N., Microwave mediated reduction of heterocycle and fluorine containing nitroaromatics with $Mo(CO)_6$ and DBU, **2008**, *Tetrahedron*, 64, 10195-10200.
- Stadler A.**, Pichler S., Hories G., ve Kappe O., Microwave-enhanced Reactions under Open and Closed Vessel Conditions, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3177-3183.
- Stradiotto M.**, Lundgren R. J., Peters B. D. ve Alsabeh P. G., A P,N-Ligand for Palladium-Catalyzed Ammonia Arylation: Coupling of Deactivated Aryl

- Chlorides, Chemoselective Arylations and Room Temperature Reactions, *Angewandte Chemie International Edition*, **2010**, 49, 1-5.
- Strauss C. R. ve Trainor R. W.**, Developments in Microwave-Assisted Organic Chemistry, *Australian Journal of Chemistry*, **1995**, 48, 1665-1692.
- Taillefer M. ve Xia N.**, A Very Simple Copper-Catalyzed Synthesis of Anilines by Employing Aqueous Ammonia, *Angewandte Chemie International Edition*, **2009**, 48, 337-339.
- Tao C.**, Liu W., Lu A., Sun M., Tian Y., Wang Q., ve Zhao J., Room-Temperature Copper-Catalyzed Synthesis of Primary Arylamines from Aryl Halides and Aqueous Ammonia, *Synlett*, **2010**, 9, 1355-1358.
- Thadani A. N.**, Ntaganda R., Dhudshia B. ve Macdonald C. L. B., Cross-coupling of aryl/heteroaryl bromides with ammonia using a copper-carbene catalyst, *Chemical Communications*, **2008**, 6200-6202.
- Thatcher G. R.**, Qin Z., Kastrati I., Chandrasena R. E. P., Liu H., Yao P., Petukhov P. A., ve Bolton J. L., Benzothiophene Selective Estrogen Receptor Modulators with Modulated Oxidative Activity and Receptor Affinity, *Journal of Medicinal chemistry*, **2007**, 50, 2682-2692.
- Tomioaka T.**, Takahashi Y., ve Maejima T., One-pot synthesis of 2-aminoquinoline-based alkaloids from acetonitrile, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2012**, 10, 5113-5118.
- Trabanco A.**, Vega J. A., ve Fernandez M. A., Fluorous-Tagged Carbamates for the Pd-Catalyzed Amination of Aryl Halides, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72, 8146-8148.
- Tsou H. R.**, Liu X. ve Barry M., Palladium-catalyzed arylation of N,N-dialkylhydrazines and the subsequent conversion to anilines, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 8409-8412.
- Varma R. S.**, Naicker K. P., Kumar D., Dahiya R. ve Liesen P. J., Solvent-Free Organic Transformations Using Supported Reagents and Microwave Irradiation, *Journal of Microwave Power and Electromagnetic Energy*, **1999**, 34, 113-123.
- Wan Y.**, Huang M., Wang L., Zhu X., Mao Z., ve Kuang D., Amination of Aryl Halides by Using an Environmentally Benign, Recyclable Copper Catalyst, *European Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 4897-4901.
- Wan Y.**, Meng F., Zhu X., Li Y., Xie J., Wang B. ve Yao J., Efficient Copper-Catalyzed Direct Amination of Aryl Halides Using Aqueous Ammonia in Water, *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 6149-6152.
- Weigand K. ve Pelka S.**, Microwave-assisted Pd(0)-catalyzed amination of aryl halides on solid support, *Molecular Diversity*, **2003**, 7, 181-184.
- Weigand K.**, ve Pelka S., Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides on Solid Support, *Organic Letters*, **2002**, 4, 4689-4692.

- Wel Y., ve Zhu Y.,** A Simple and efficient copper-catalyzed amination of aryl halides by aqueous ammonia in water, *Canadian Journal of Chemistry*, **2011**, 89, 645-649.
- Wenk H. H.,** Winkler M. ve Sander W., One Century of Aryne Chemistry, *Angewandte Chemie International edition*, **2003**, 42, 502-528.
- Whittaker A. G.,** Fast and Furious, *New Scientist*, **1995**, 28, 34-37.
- Willis M. C.,** Palladium-Catalyzed Coupling of Ammonia and Hydroxide with Aryl Halides: The Direct Synthesis of Primary Anilines and Phenols, *Angewandte Chemie International Edition*, **2007**, 46, 3402-3404.
- Wolf C.ve Xu H.,** Efficient copper-catalyzed coupling of aryl chlorides, bromides and iodides with aqueous ammonia, *Chemical Communications*, **2009**, 3035-3037.
- Wu X. F. ve Darcel C.,** Ligand-Free Iron/Copper-Cocatalyzed Amination of Aryl Iodides, *European Journal of Organic Chemistry*, **2009**, 4753-4756.
- Wu Z.,** Jiang Z., Wu D., Xiang H. ve Zhaou X., A Simple and Efficient Catalytic System for Coupling Aryl Halides with Aqueous Ammonia in Water, *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 1854-1857.
- Xie C., ve Zhang Y.,** A New Tandem Reaction of Benzyne: One-Pot Synthesis of Aryl Amines Containing Anthracene, *Organic Letters*, **2007**, 9, 781-784.
- Xu H. J.,** Liang Y. F., Cai Z. Y., Qi H. X., Yang C. Y. ve Feng Y. S., CuI-Nanoparticles-Catalyzed Selective Synthesis of Phenols, Anilines, and Thiophenols from Aryl Halides in Aqueous Solution, *Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 76, 2296-2300.
- Yen H. J. ve Liou G. S.,** Novel Thermally Stable Triarylamine-Containing Aromatic Polyamides Bearing Anthrylamine Chromophores for Highly Efficient Green-Light-Emitting Materials, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, **2008**, 46, 7354-7368.
- Yin J.,** Xiang B., Huffman M. A., Raab C. E., ve Davies I. W., A General and Efficient 2-Amination of Pyridines and Quinolines, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72, 4554-4557.
- Zhao H.,** Fu H., ve Qiao R., Copper-Catalyzed Direct Amination of Ortho-Functionalized Haloarenes with Sodium Azide as the Amino Source, *Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 75, 3311-3316.
- Zhu X.,** Li Y., Meng F. ve Wan Y., Copper/oxalohydrazide/ketone catalyzed synthesis of primary arylamines via coupling of aryl halides with aqueous ammonia in water, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 5450-5454.
- Zou G.,** Guo Z., Guo J., Song Y. ve Wang L., Hemilabile-coordinated copper promoted amination of aryl halides with ammonia in aqueous ethylene glycol

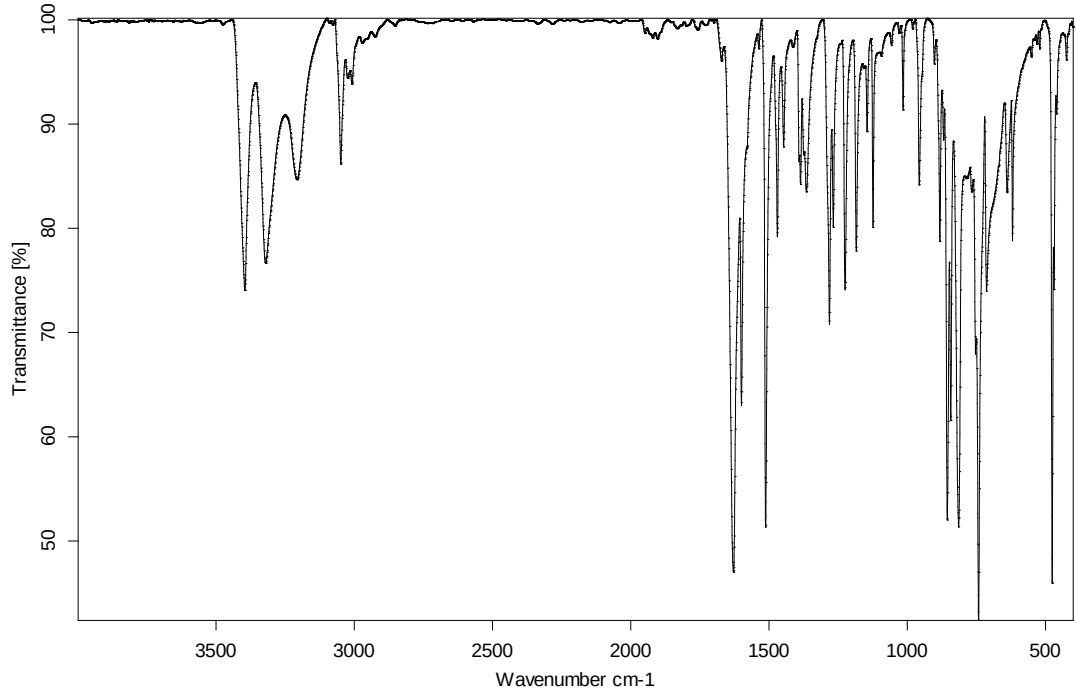
under atmosphere pressure, *Applied Organometallic Chemistry*, **2009**, 23, 150-153.

EKLER

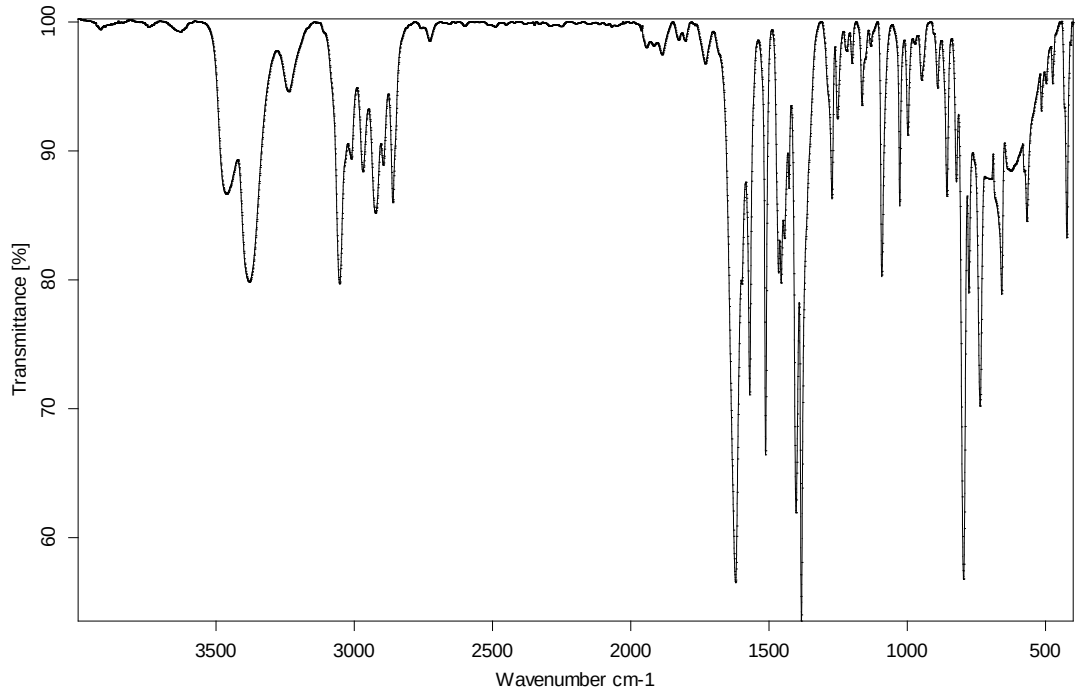
EKA: Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları

EK B: Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları

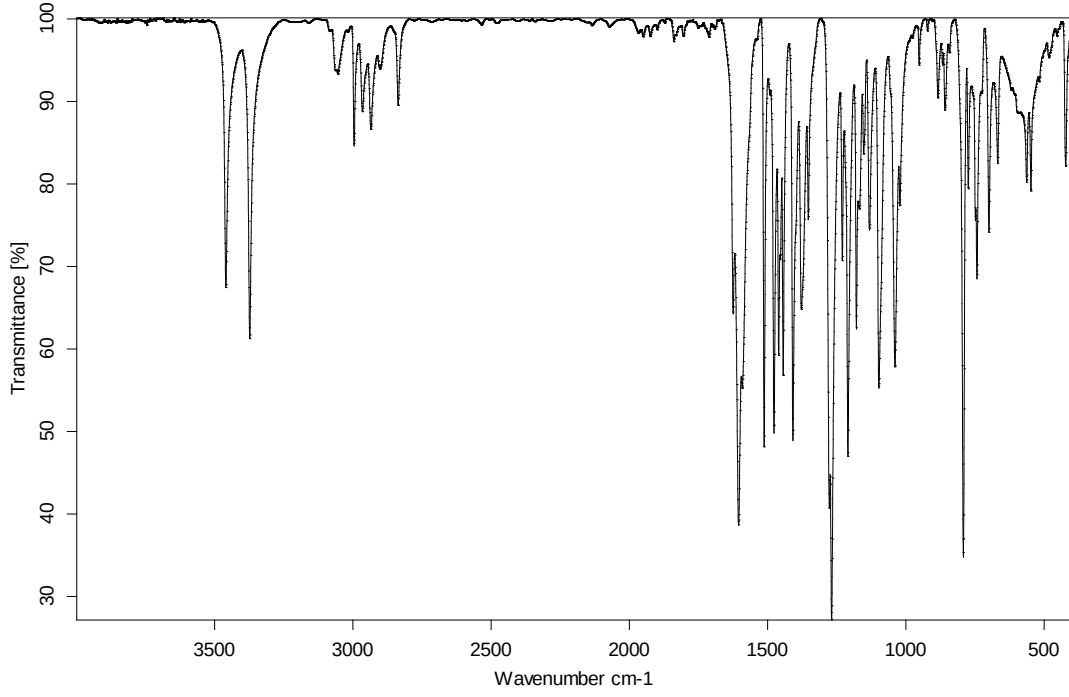
EK A: Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları



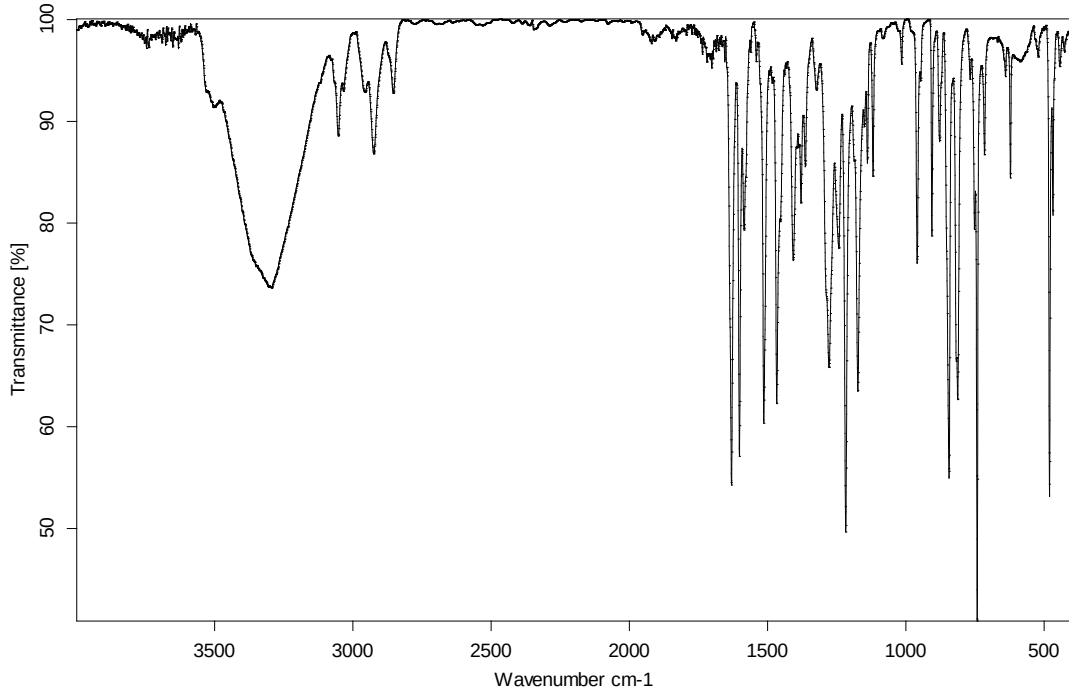
Şekil A.1: 2-Aminonaftalin (2b)'in IR spektrumu (KBr)



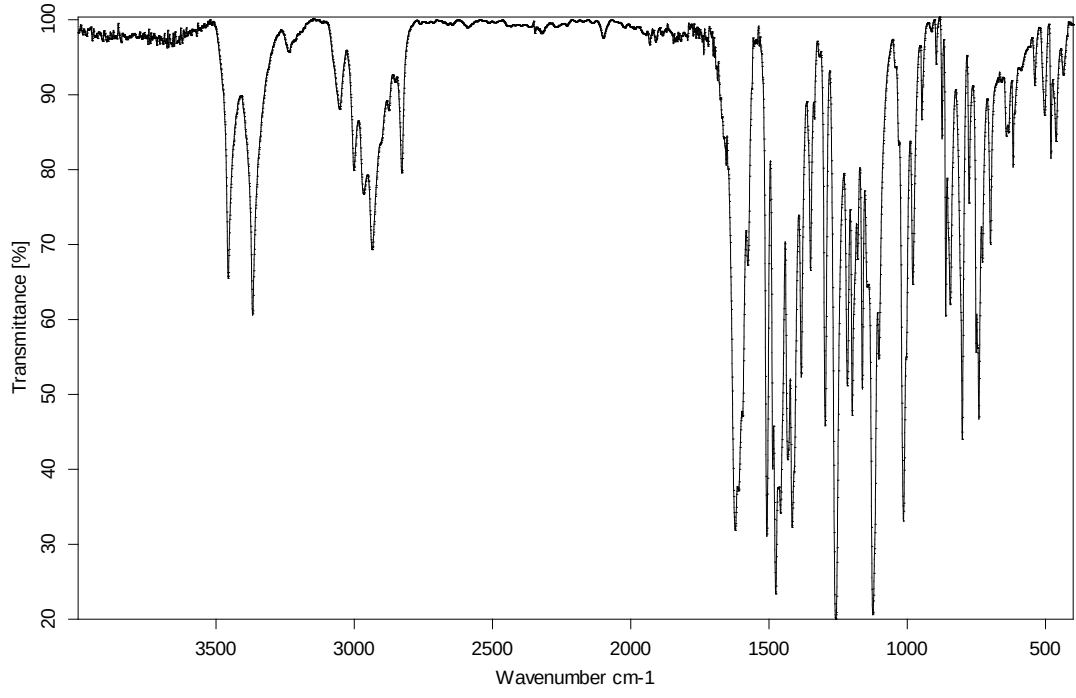
Şekil A.2: 2-Metil-1-aminonaftalin (2c)'in IR spektrumu (KBr)



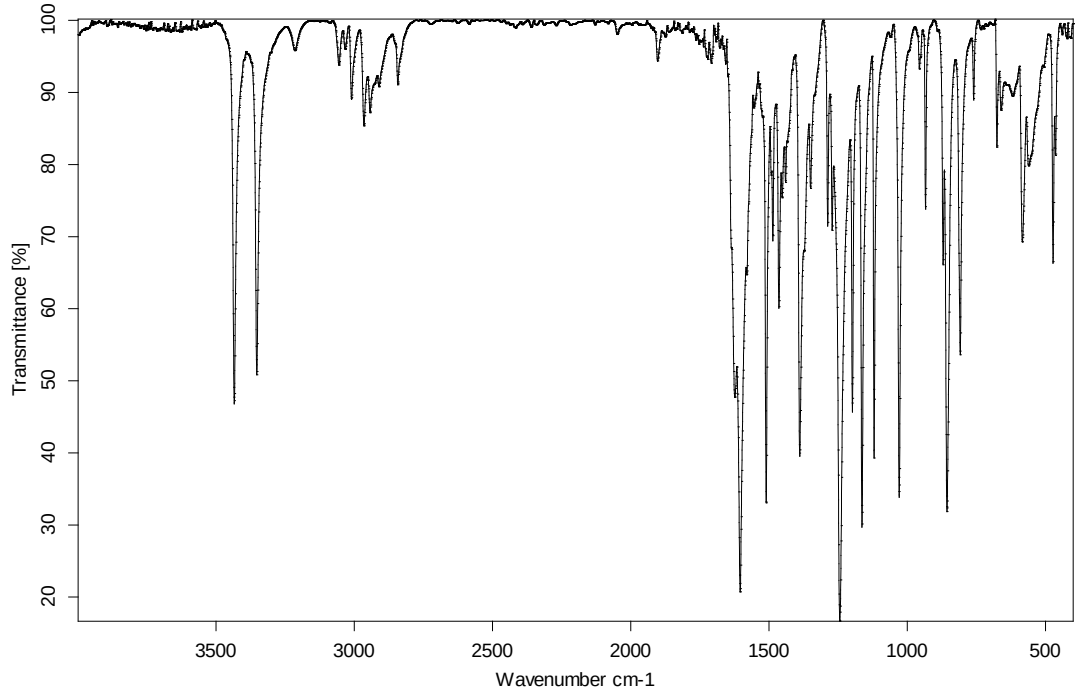
Şekil A.3. 2-Metoksi-1-aminonaftalin (2d)'in IR spektrumu (KBr)



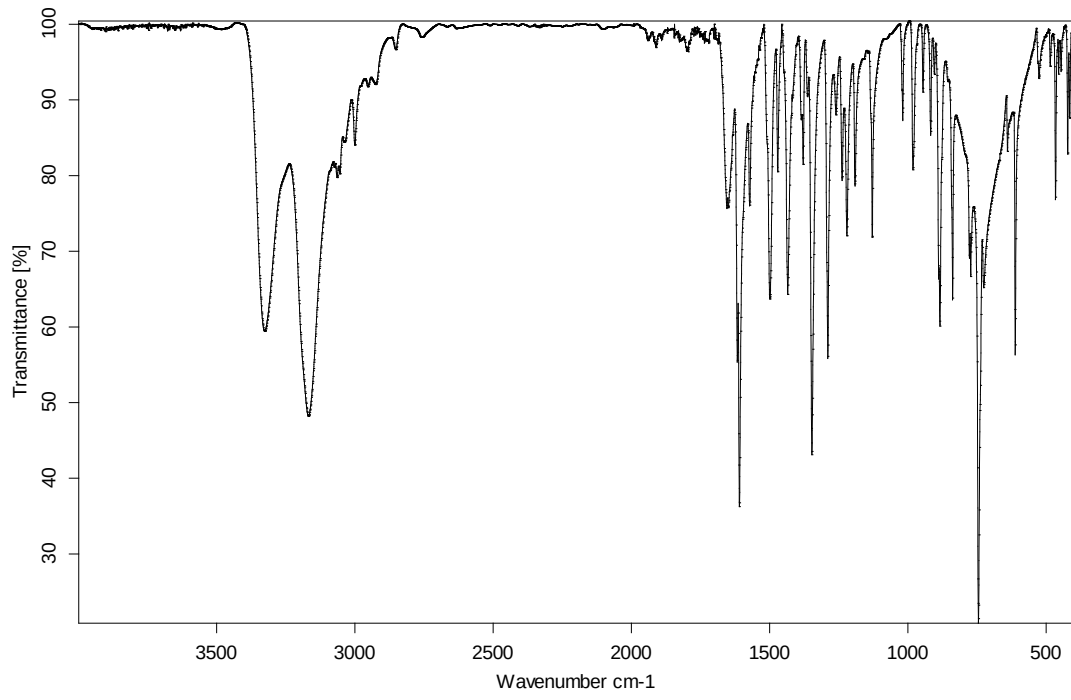
Şekil A.4.1-Amino-2-hidroksinaftalin (2e)'in IR spektrumu (KBr)



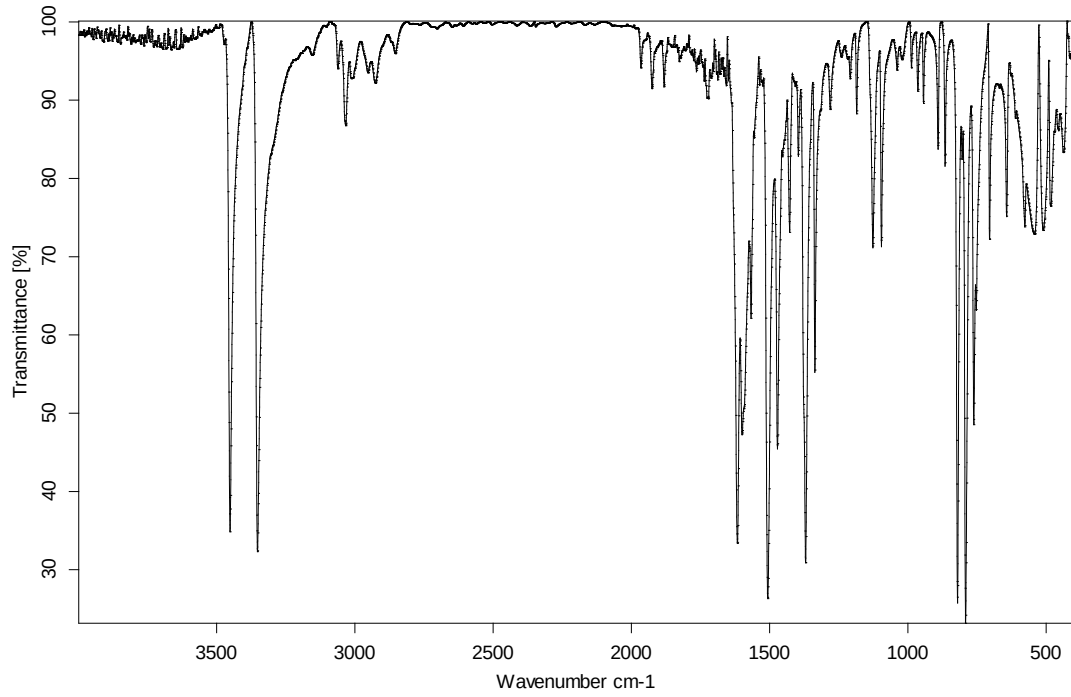
Şekil A.5. 1-Amino-2,3-dimetoksinaftalin (2f)'in IR spektrumu (KBr)



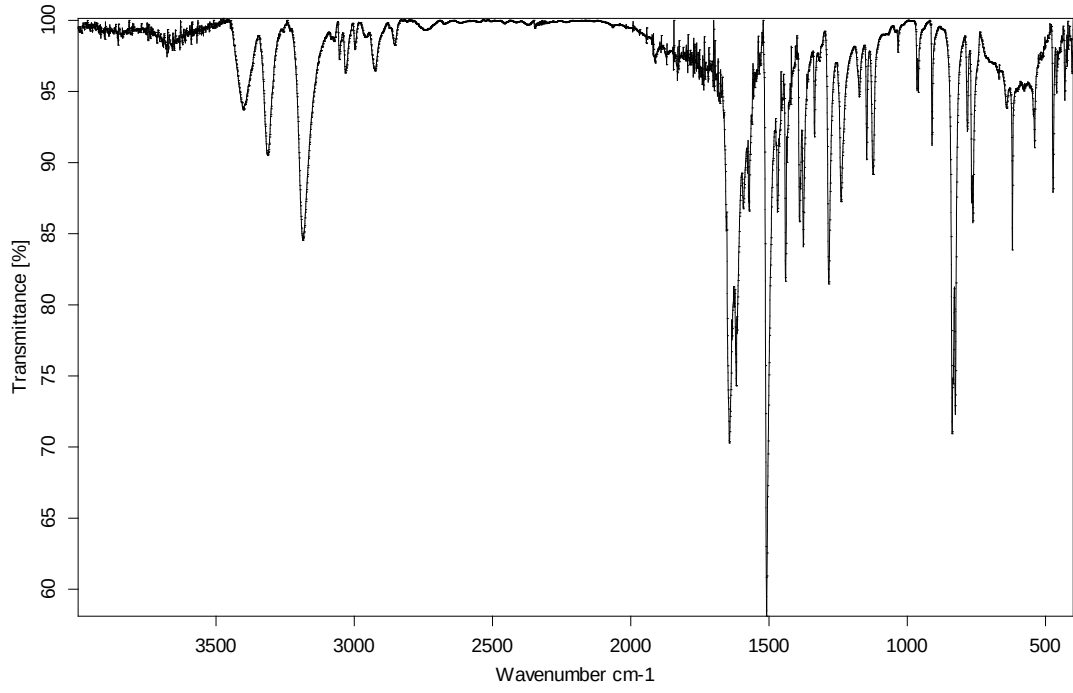
Şekil A.6. 2-Amino-6-metoksinaftalin (2g)'in IR spektrumu (KBr)



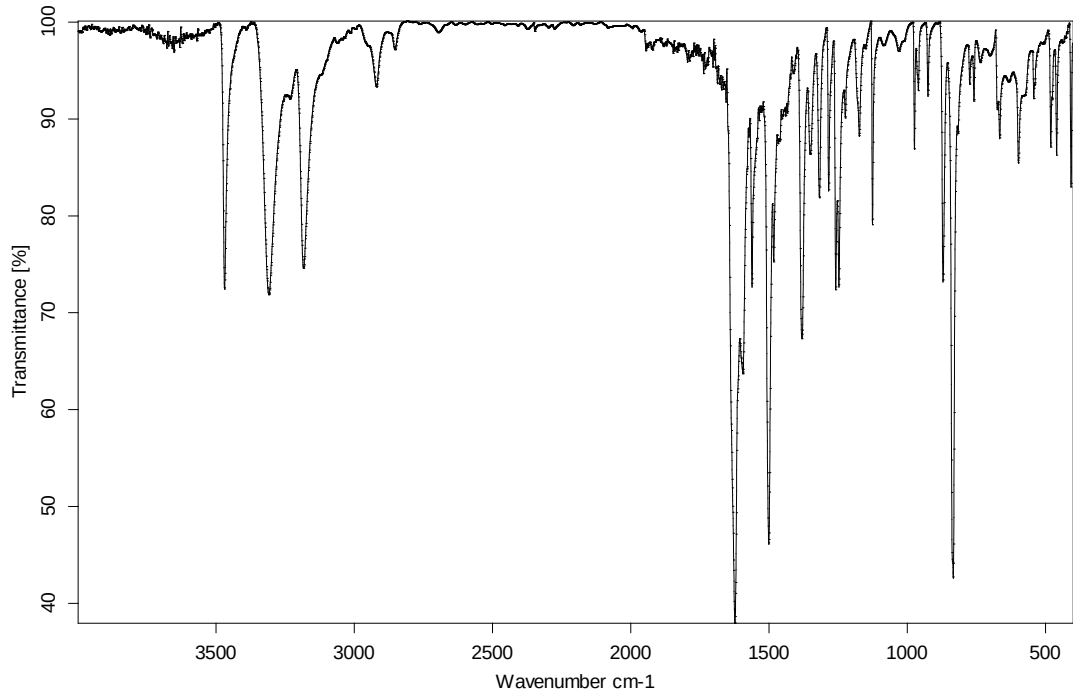
Şekil A.7.3-Amino-kinolin (2i)'in IR spektrumu (KBr)



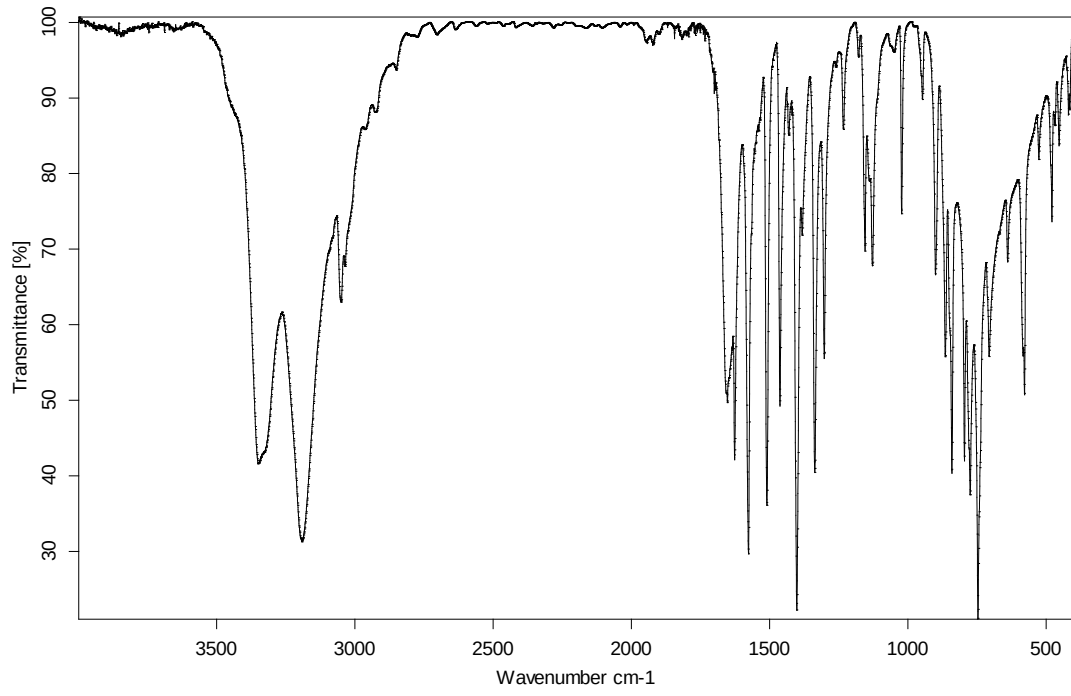
Şekil A.8. 8-Amino-kinolin (2j)'in IR spektrumu (KBr)



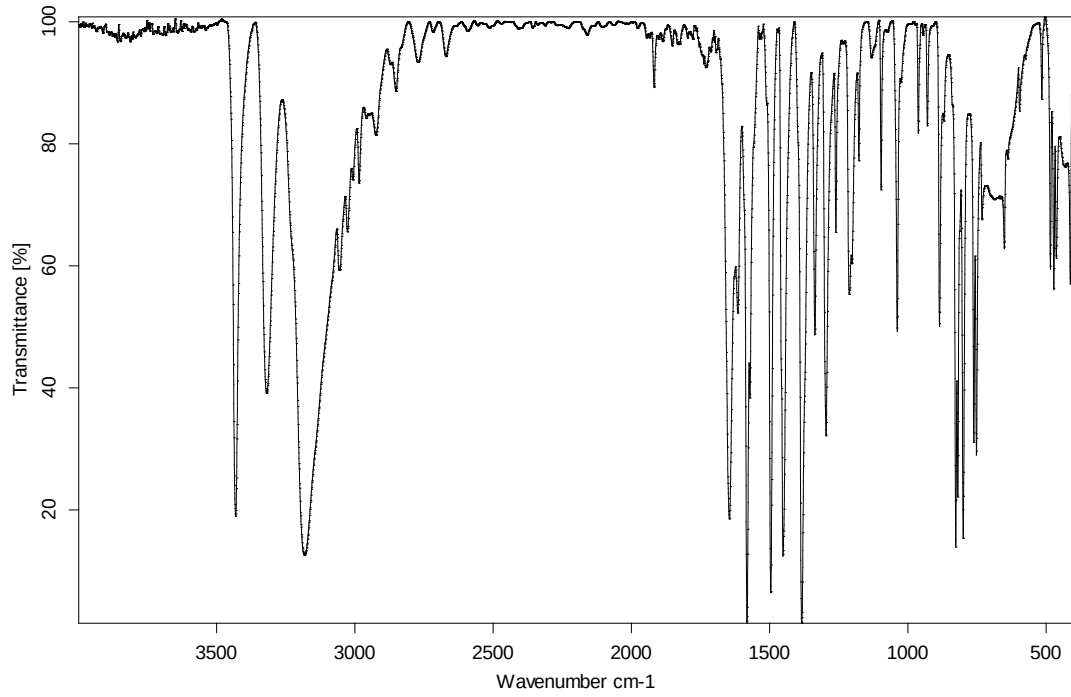
Şekil A.9. 6-Aminokinolin (2k)'in IR spektrumu (KBr)



Şekil A.10. 6-Amino2-metilkinolin (2l)'in IR spektrumu (KBr)

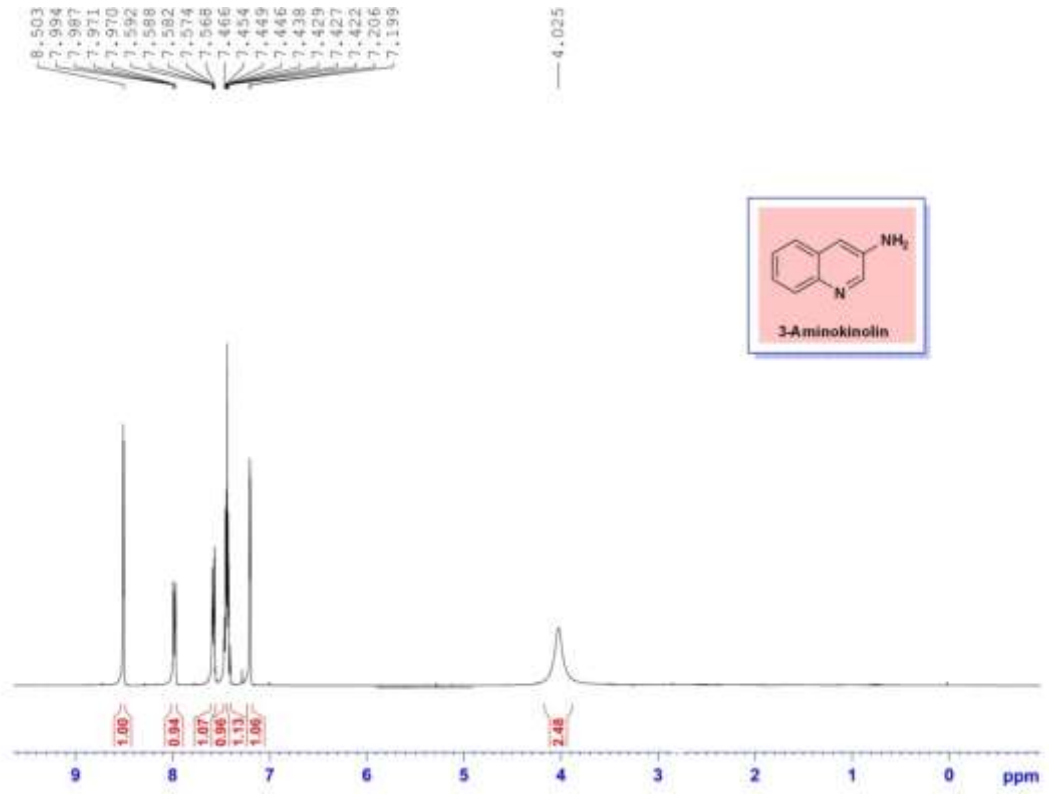


Şekil A.11. 4-Aminoizokinolin (2m)'in IR spektrumu (KBr)

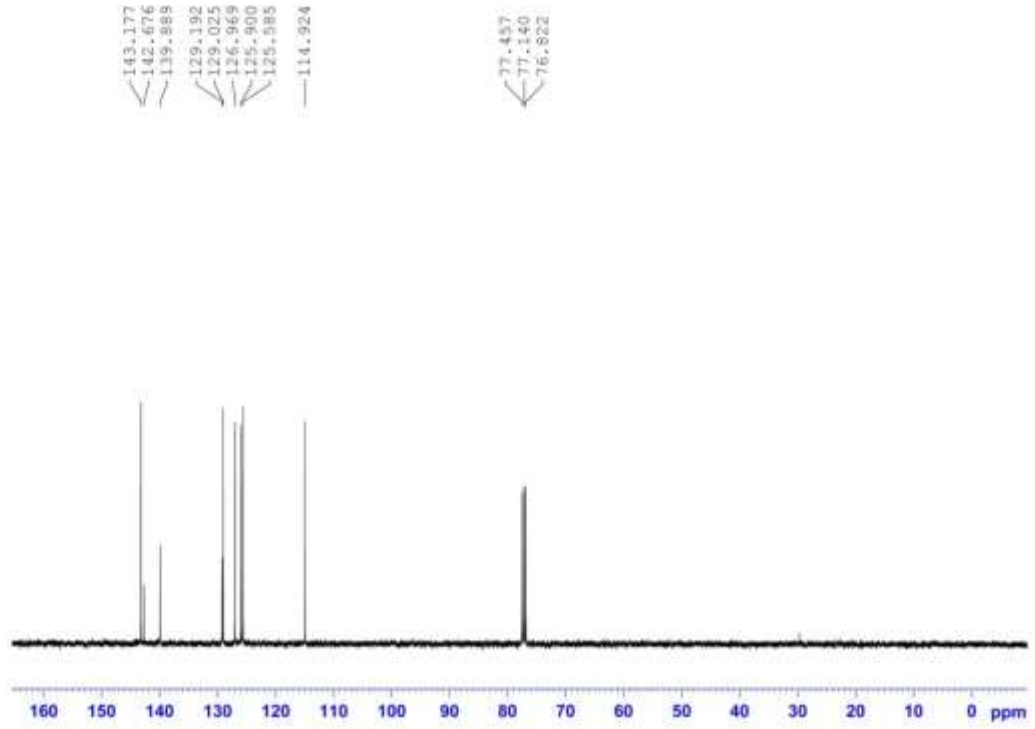


Şekil A.12. 5-Aminoizokinolin (2n)'in IR spektrumu (KBr)

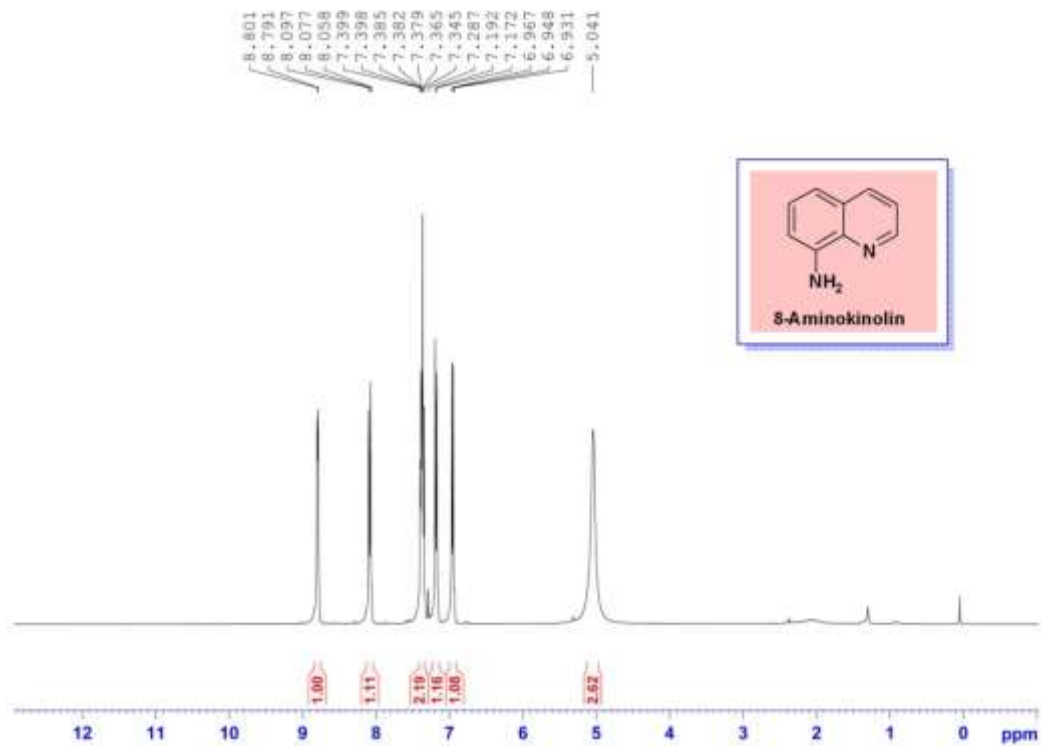
EK B: Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları



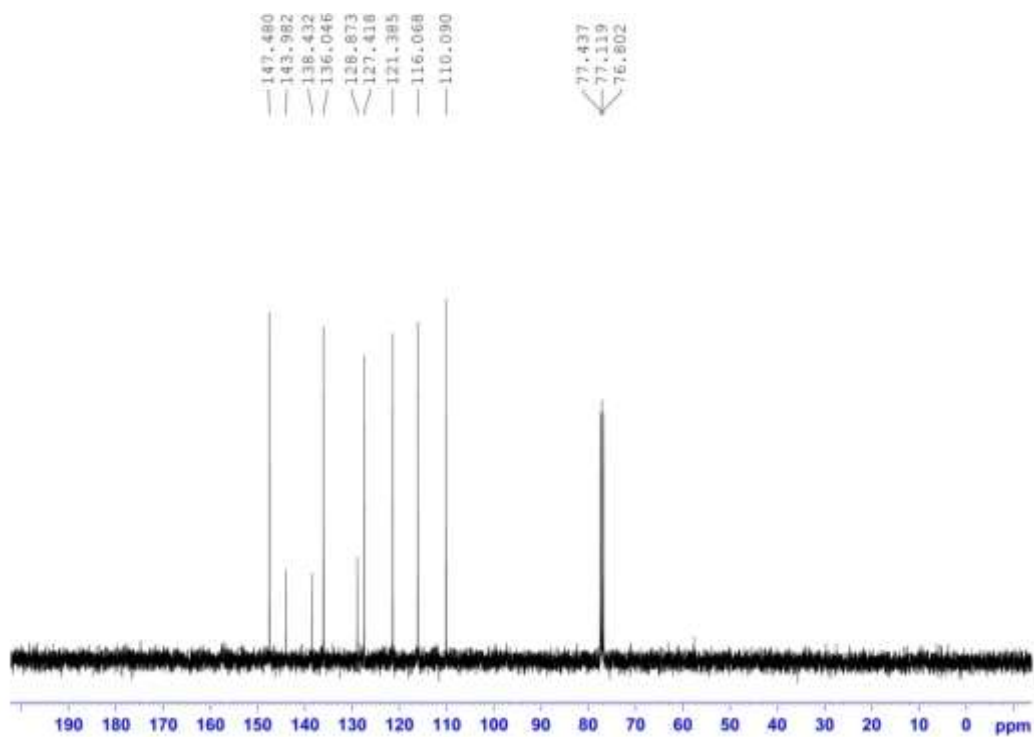
Şekil B.1. 3-Aminokinolin (21)'in ^1H -NMR spektrumu (CDCl₃)



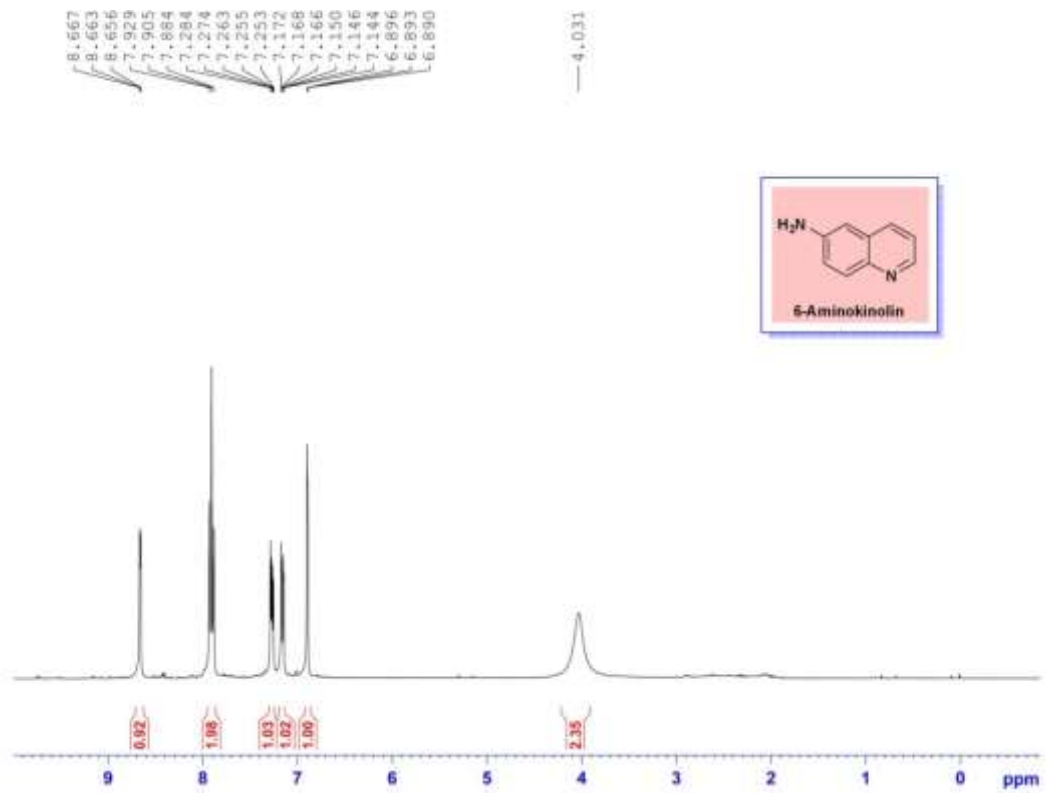
Şekil B.2. 3-Aminokinolin (21)'in ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl₃)



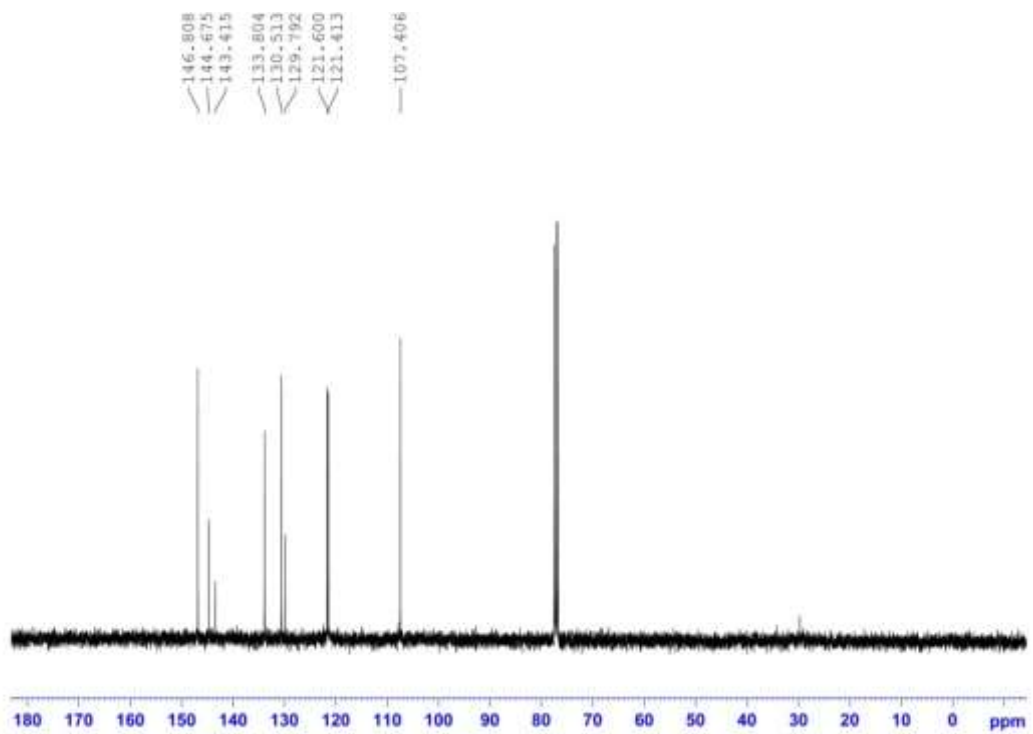
Şekil B.3. 8-Aminokinolin (2j)'in ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



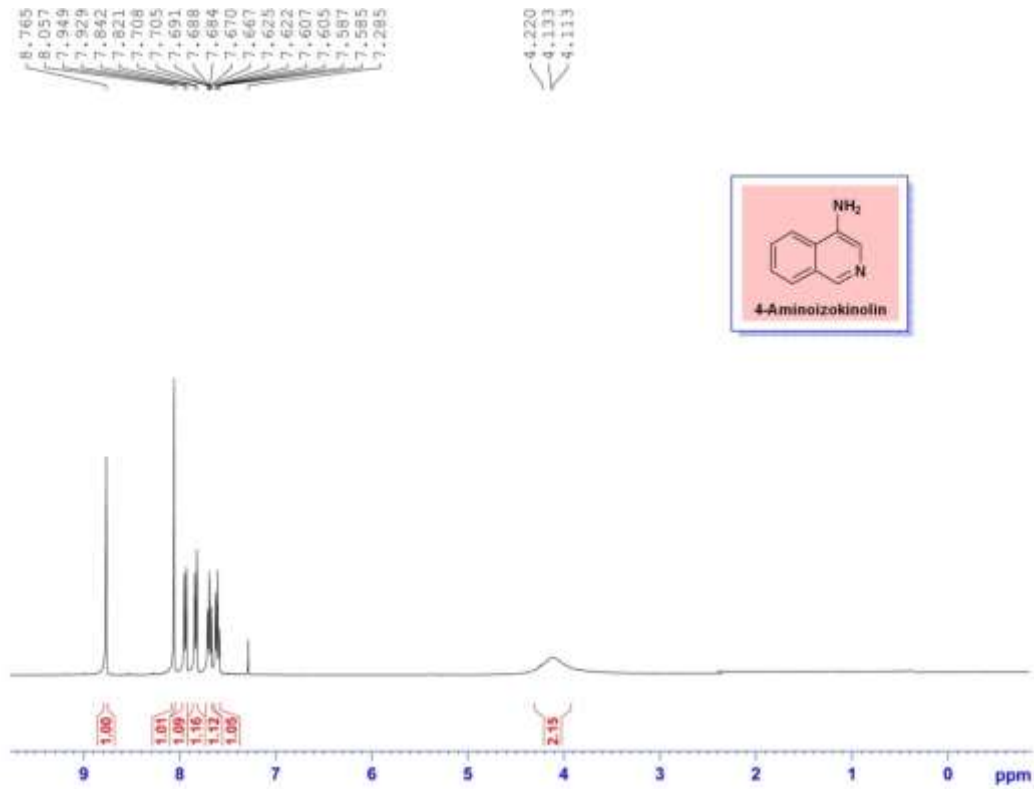
Şekil B.4. 8-Aminokinolin (2j)'in ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



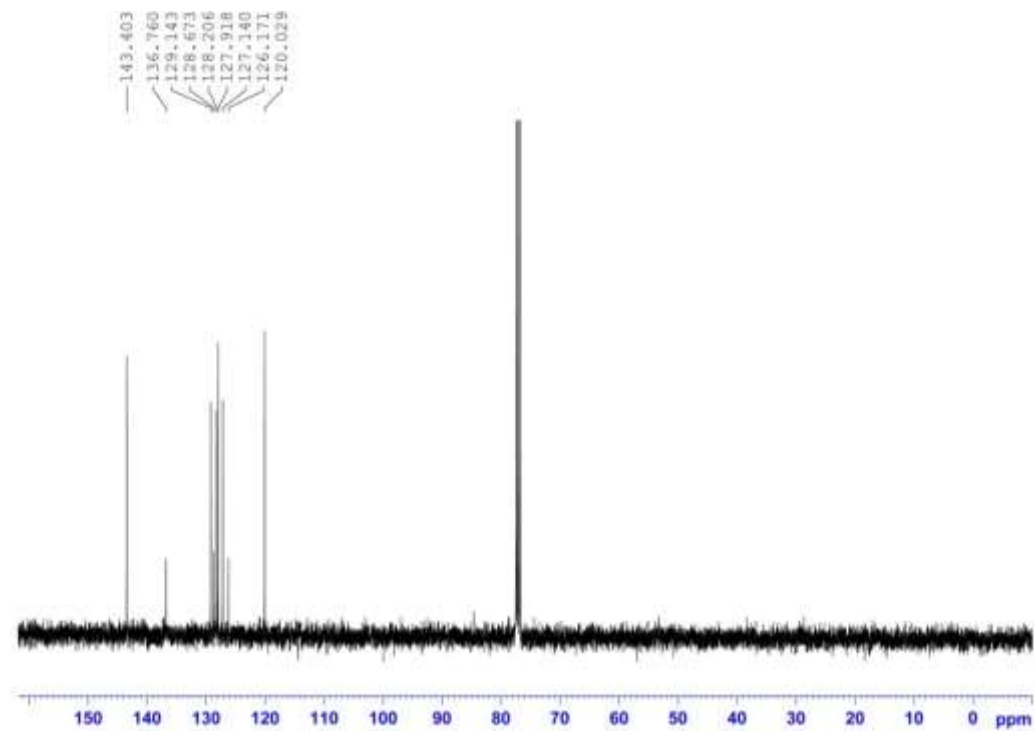
Şekil B.5. 6-Aminokinolin (2k)'in ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



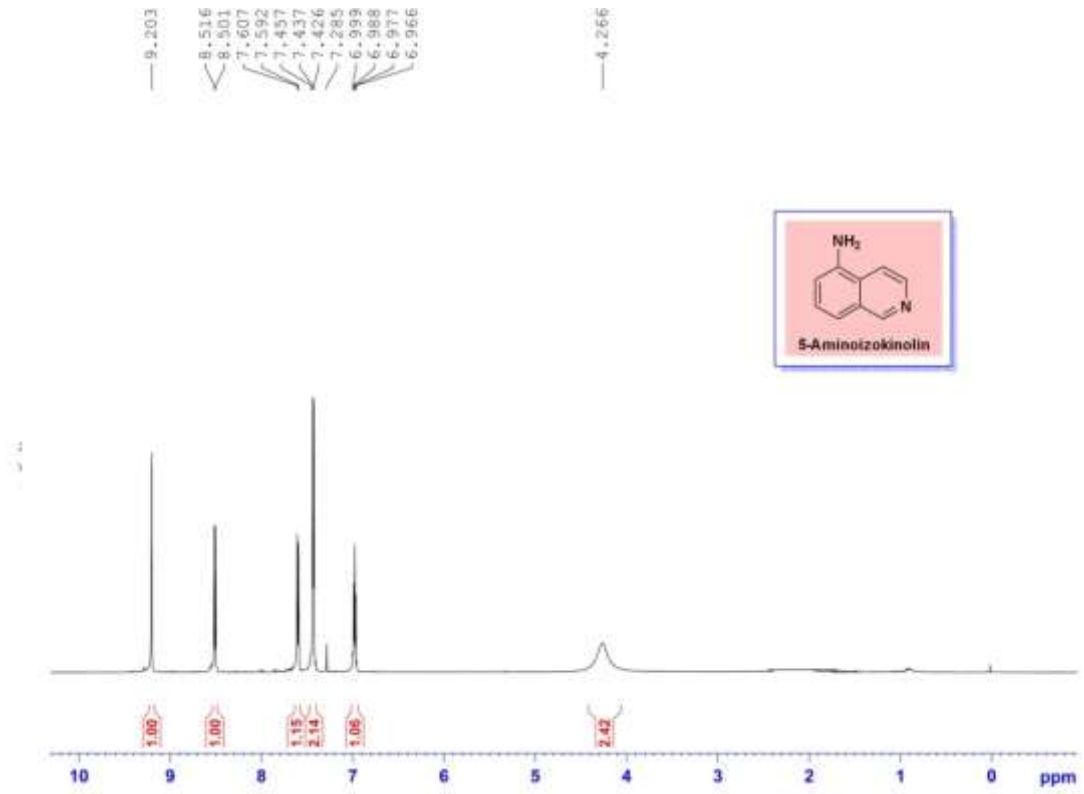
Şekil B.6. 6-Aminokinolin (2k)'in ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



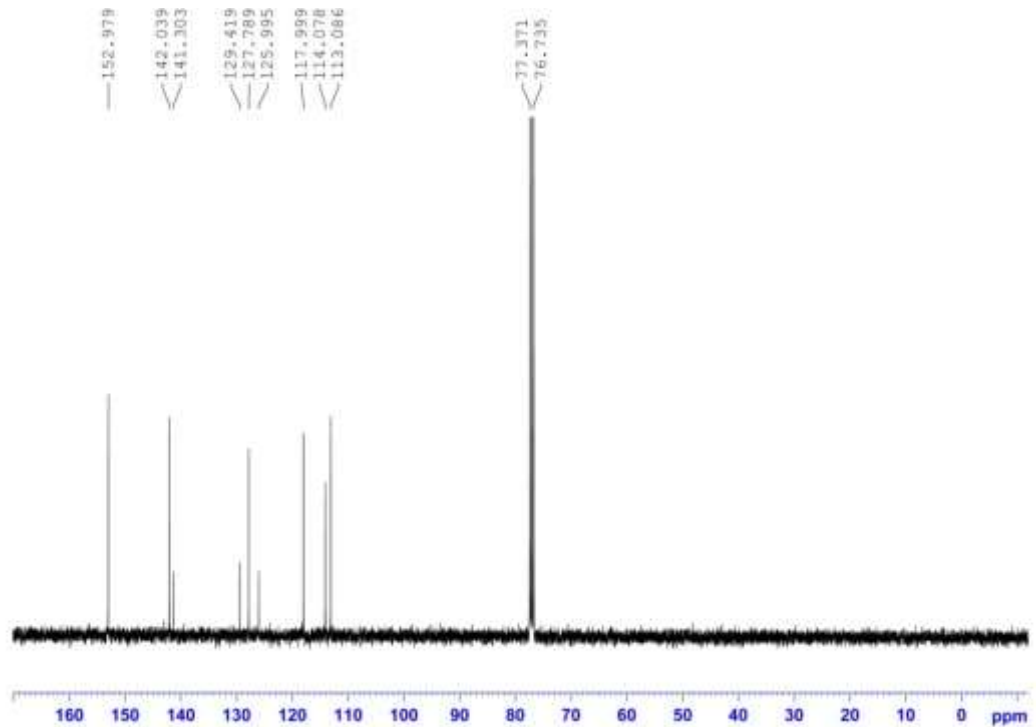
Şekil B.7. 4-Aminoizokinolin (2m)'in ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil B.8. 4-Aminoizokinolin (2m)'in ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil B.9. 5-Aminoizokinolin (2n)'in ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil B.10. 5-Aminoizokinolin (2n)'in ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Hasan SARAL

Doğum Yeri ve Tarihi: Trabzon-Of/1980

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Bölümü, Samsun

E-Posta: hsaral@omu.edu.tr/hsaral80@hotmail.com

Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 199-2003.

Yüksek Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2003-2007.

Doktora: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2007-...

Mesleki Deneyim: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2009-...

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

- **Saral H.**, Özdamar Ö. ve Bekdemir Y., 2010: Mikrodalga Yardımıyla Primer Arilamin Sentezinde Demir Tuzlarının Kullanımı. Organometalik Kimya ve Kataliz Çalıştayı, 16-17 Mayıs 2010, Malatya.
- **Saral H.**, Özdamar Ö. ve Bekdemir Y., 2010: Primer Arilamin Sentezinde Mikrodalga Kullanımı. 24. Ulusal Kimya Kongresi, 29.06/02.07-2010, Zonguldak.
- **Saral H.**, Özdamar Ö. ve Bekdemir Y., 2011: Naftilbromürlerin Mikrodalga Yardımıyla Ligand ve Baz Kullanmaksızın Cu/Fe Katalizli Aminasyonu. Uluslararası Katılımlı 25. Ulusal Kimya Kongresi, 27.06/02.07-2011, Erzurum.
- **Saral H.**, Özdamar Ö. ve Bekdemir Y., 2012: Bromo Kinolinlerin ve İzokinolin Türevlerinin Mikrodalga Yardımıyla Aminasyonu. Uluslararası Katılımlı 26. Ulusal Kimya Kongresi, 01.10/06.10-2012, Muğla.
- **Saral H.**, Özdamar Ö. ve Bekdemir Y., 2012: Bromo Antrasen ve Fenantren Türevlerinin Mikrodalga Yardımıyla Aminasyonu. Uluslararası Katılımlı 26. Ulusal Kimya Kongresi, 01.10/06.10-2012, Muğla.