

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

A. MERVE CENGİZ

**ORGANOMAGNEZYUM REAKTİFLERİNİN KETOKSİMLERLE
ELEKTROFİLİK AMİNASYONU**

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA

2010

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ORGANOMAGNEZYUM REAKTİFLERİNİN KETOKSİMLERLE ELEKTROFİLİK AMİNASYONU

A. Merve CENGİZ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Tahir DAŞKAPAN

Bu çalışmada organomagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu ile primer amin sentezi için basit ama etkili bir yöntemin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Aminasyon reaktifi olarak, aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim kullanılmıştır. Bütün reaksiyonlar argon atmosferi altında yürütülmüş ve reaksiyon ürünleri benamid türevleri halinde ayrılıp saflaştırılmışlardır. Organomagnezyum reaktiflerinin ile elektrofilik aminasyonunda tek başına Cu(I) veya Cu(II) katalizinin yeterince etkili olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle Cu(I) veya Cu(II) katalizörleri ile beraber ortak çözücü veya ligand kullanılmasının reaksiyon koşulları ve amin verimi üzerine etkisi incelenmiş ve organomagnezyum reaktiflerinin yüksek verimle aminasyonu için HMPA/Cu (I veya II) ve Ligand/Cu (I veya II) katalizi şeklinde iki yöntem geliştirilmiştir.

Eylül 2010, 59 sayfa

Anahtar Kelimeler: Aminler, elektrofilik aminasyon, ketoksimler, organomagnezyum reaktifleri.

ABSTRACT

Master Thesis

ELECTROPHILIC AMINATION OF ORGANOMAGNESIUM REAGENTS WITH KETOXIMES

A. Merve CENGİZ

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

Supervisor: Prof. Dr. Tahir DAŞKAPAN

In this study, it was aimed to develop a simple but efficient method for the electrophilic amination of organomagnesium reagents. Acetone *O*-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime was used as amination reagent. All reactions were carried out under argon atmosphere and the reaction products were separated from the reaction mixture as benzamide derivatives and purified. It was observed that, in the electrophilic amination of organomagnesium reagents with only Cu(I) or Cu(II) catalysis was not very effective. For this reason, the effect of the use of co-solvent or ligand with Cu(I) or Cu(II) catalysts on the reaction conditions and the yield of amine was investigated and two electrophilic amination methods which are HMPA/Cu (I or II) and Ligand/Cu (I or II) catalysis developed for the amination of organomagnesium reagents with ketoximes.

September 2010, 59 pages

Key Words: Amines, electrophilic amination, ketoximes, organomagnesium reagents.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam süresince, çalışmalarımı en iyi koşullarda yapabilmem için gerekli bütün imkânları sağlayan, çalışmalarımı yönlendiren, karşılaştığım sorunların çözümünde değerli bilgisi ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar beşeri ilişkilerde de engin fikirleriyle yetişme ve gelişmemde katkıda bulunan saygı değer hocam Prof. Dr. Tahir DAŞKAPAN'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi),

Bu çalışmayı 06B4240002 nolu proje ile destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'ne,

Desteklerini hayatımın her aşamasında hissettiğim, bu aşamaya gelmemde maddi ve manevi her türlü fedakarlığı üstlenerek yanımda olan Aileme ve yardımlarını hiç bir zaman benden esirgemeyen sevgili arkadaşım Semra Çiçek'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

A. Merve CENGİZ

ANKARA, Eylül 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1 Genel Yöntemler.....	17
3.1.1 İnert atmosfer düzeneği ve işlemleri	17
3.1.2 Çözücülerin kurutulması.....	19
3.1.3 Grignard reaktiflerinin derişiminin bulunması	20
3.1.4 Fiziksel sabitlerin ölçülmesi	20
3.1.5 Ayırma ve saflaştırma yöntemleri	20
3.2 Çıkış Maddelerinin Hazırlanması	21
3.3 Organomagnezyum Bromürün HMPA/Cu(I)-Cu(II) ve Ligand/Cu(I)-Cu(II) Varlığında Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, I ile Reaksiyonu	24
4. BULGULAR.....	25
4. 1 Organomagnezyum Reaktiflerinin I ile Elektrofilik Aminasyonları	26
4.1.1 Organomagnezyum reaktiflerinin I ile HMPA/Cu(I) katalizli aminasyonu ..	26
4.1.1.1 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCN katalizli aminasyonu	27
4.1.1.2 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuSCN katalizli aminasyonu ...	28
4.1.1.3 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuI katalizli aminasyonu.....	29
4.1.1.4 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuBr katalizli aminasyonu.....	30
4.1.1.5 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCl katalizli aminasyonu	31
4.1.2 Organomagnezyum Reaktiflerinin HMPA/Cu(II)Tuzları ile Aminasyonu ...	32
4.1.2.1 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/Cu(SCN) ₂ katalizli aminasyonu.....	32

4.1.2.2 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuBr ₂ katalizli aminasyonu	33
4.1.2.3 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCl ₂ katalizli aminasyonu	34
4.1.3 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/Cu (I) katalizli aminasyonu	35
4.1.3.1 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuCN katalizli aminasyonu	36
4.1.3.2 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuSCN katalizli aminasyonu ...	37
4.1.3.3 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuI katalizli aminasyonu	38
4.1.3.4 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuBr katalizli aminasyonu	39
4.1.3.5 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuCl katalizli aminasyonu	40
4.1.4 Organomagnezyum reaktiflerinin I ile Ligand/Cu (II) katalizli aminasyonu	40
4.1.4.1 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/Cu(SCN) ₂ katalizli aminasyonu	40
4.1.4.2 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuBr ₂ katalizli aminasyonu	41
4.1.4.3 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuCl ₂ katalizli aminasyonu	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	59

SİMGELER DİZİNİ

An	Anisil
Ar	Aril
Bn	Benzil
Boc	Tersiyer-bütoksikarbonil
Bu	Butil
Bz	Benzoil
HMPA	Hekzametilfosforamid
DTBAD	Di-ter-butilazodikarboksilat
Et	Etil
Et ₃ N	Trietilamin
Et ₂ O	Dietileter
FG-	Fonksiyonlu grup
g.s	Geri soğutma sıcaklığı
Hek	Hekzil
LiBTOC	Lityum t-bütil-N-tosiloksikarbamat
Me	Metil
Mes	Mesitilenil
NMP	<i>N</i> -metilpirolidon
PC	Propilen karbonat
Ph	Fenil
THF	Tetrahidrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletildiamin
TMU	Tetrametilüre
Tos	Tosilat
o.s	Oda sıcaklığı
Pr	Propil

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Elektrofilik aminasyon.....	2
Şekil 1.2 Arilmagnezyum bromür reaktiflerinin ketoksimlerle yüksek verimle aminasyonları.....	4
Şekil 2.1 <i>N</i> -Haloaminler ile organomagnezyum bileşiklerinin aminasyonu	6
Şekil 2.2 Fonksiyonlu grup içeren arilmagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu ile polifonksiyonlu tersiyer aminlerin sentezi.....	6
Şekil 2.3 Arilmagnezyum bileşiklerinin elektrofilik aminasyonu ile tersiyer amin eldesi	7
Şekil 2.4 Organomagnezyum reaktiflerinin <i>O</i> -metilhidroksilamin ile reaksiyonu	7
Şekil 2.5 Arilmagnezyum halojenürlerin <i>O</i> -(difenilfosfinil) hidroksilamin ile reaksiyonu	8
Şekil 2.6 Aril Grignard reaktiflerin <i>N,N</i> -dimetil <i>O</i> -(mezitilensülfonil)-hidroksilamin ile reaksiyonu	8
Şekil 2.7 <i>O</i> -benzoil- <i>N,N</i> -dialkilhidroksil aminlerin Grignard reaktifleri ile etkileşmesi..	9
Şekil 2.8 Grignard reaktiflerinin azotürlerle elektrofilik aminasyonu ile arilamin eldesi	9
Şekil 2.9 Arilmagnezyum reaktiflerinin nitroarenlerle reaksiyonu ile diarilamin eldesi	10
Şekil 2.10 Arilmagnezyum reaktiflerinin nitroarenlerle reaksiyonunun mekanizması ..	10
Şekil 2.11 İminomalonatların çeşitli Grignard reaktifleri ile elektrofilik aminasyonu ...	11
Şekil 2.12 Grignard reaktiflerinin ketoksimlerle reaksiyonu	11
Şekil 2.13 Fenilmagnezyum bromürün izobütirofenon oksim ile reaksiyonu	12
Şekil 2.14 Fenilmagnezyum bromürün sikloheksanon oksim ile reaksiyonu.....	12
Şekil 2.15 Fenilmagnezyum bromürün 2-bütanon oksim ile reaksiyonu	12
Şekil 2.16 Grignard reaktiflerinin aseton <i>O</i> -(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile aminasyonu	13
Şekil 2.17 Alkil ve sikloalkilmagnezyum reaktiflerinin 4,4'-bis(triflorometil) benzofenon <i>O</i> -metilsülfoniloksim ile aminasyonu	14
Şekil 2.18 Grignard reaktiflerinin 3,3',5,5'-tetrakis(triflorometil) benzofenon <i>O</i> -tosiloksim ile aminasyonu ile arilamin sentezi	14

Şekil 2.19 Grignard reaktiflerinin 2-imidazolidinonun <i>O</i> -sülfoniloksim ile aminosyonu	15
Şekil 2.20 Grignard reaktiflerinin 4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioksalan-2-on <i>O</i> -fenilsülfonil oksim ile aminosyonları	16
Şekil 3.1 İnert atmosfer düzeneği.....	18
Şekil 3.2 Grignard reaktiflerinin hazırlanma düzeneği	19
Şekil 3.3 İnert atmosferde çözelti aktarma.....	19
Şekil 3.4 Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği	19
Şekil 5.1 Grignard reaktiflerinin I ile aminosyonunda yan reaksiyon	45
Şekil 5.2 Lipshutz kupratlarının çözelti ortamındaki yapıları.....	47
Şekil 5.3 Arilmagnezyum reaktiflerinin Cu (I veya II)/HMPA katalizli aminosyonunun mekanizması	48
Şekil 5.4 Gilman kupratlarının çözelti ortamındaki yapıları.....	49
Şekil 5.5 Arilmagnezyum reaktiflerinin Cu (I veya II)/ligand katalizli aminosyonunun mekanizması.....	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

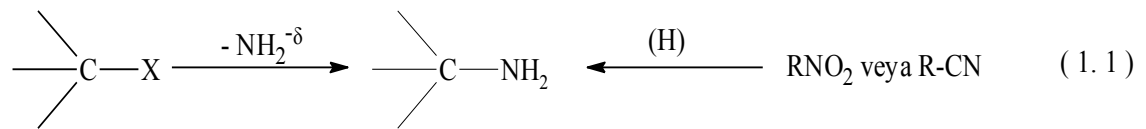
Çizelge 4.1 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCN katalizli aminasyonu	28
Çizelge 4.2 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuSCN katalizli aminasyonu.....	29
Çizelge 4.3 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuI katalizli aminasyonu	30
Çizelge 4.4 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuBr katalizli aminasyonu	31
Çizelge 4.5 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCl katalizli aminasyonu	32
Çizelge 4.6 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/Cu(SCN) ₂ katalizli aminasyonu	33
Çizelge 4.7 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuBr ₂ katalizli aminasyonu	34
Çizelge 4.8 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCl ₂ katalizli aminasyonu	35
Çizelge 4.9 Organomagnezyum reaktiflerinin PPh ₃ /CuCN katalizli aminasyonu.....	36
Çizelge 4.10 Organomagnezyum reaktiflerinin Ph ₃ P/CuSCN katalizli aminasyonu.....	37
Çizelge 4.11 Organomagnezyum reaktiflerinin (n-Bu) ₃ P/CuI katalizli aminasyonu.....	38
Çizelge 4.12 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuBr katalizli aminasyonu.....	39
Çizelge 4.13 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuCl katalizli aminasyonu	40
Çizelge 4.14 Organomagnezyum reaktiflerinin PPh ₃ /Cu(SCN) ₂ katalizli aminasyonu .	41
Çizelge 4.15 Organomagnezyum reaktiflerinin (EtO) ₃ P/CuBr ₂ katalizli aminasyonu ...	42
Çizelge 4.16 Organomagnezyum reaktiflerinin Ph ₃ PS/CuCl ₂ katalizli aminasyonu	43

1.GİRİŞ

Aminler, organik sentezde, tarım kimyasında, doğal ürünler kimyasında ve endüstriyel materyal hazırlanmasında kullanılan önemli bir bileşik sınıfıdır. Örneğin arilamino grubu antibiyotikler, antiseptikler ve analjezikler gibi ilaçlarda (Lednicher 1998), pestisitlerde (Belan vd. 2001), boyalarda (Gaile vd. 2000), lazer ve elektronik materyallerinde (Lehn 1995), polimerlerde temel bir yapısal gruptur. Ayrıca aromatik aminler, diazolama, nükleofilik süstitüsyon ve kondensasyonla bir çok önemli organik bileşiğin hazırlanmasında önemli çıkış maddeleridir (Krasovitskii ve Afanasiadi 2002).

Bu kadar önemli bir organik bileşik sınıfı için yeni ve yararlı sentez yöntemlerinin geliştirilmesi veya mevcut yöntemlerin daha yararlı ve uygulanabilir hale getirilmesi dikkate değer bir çalışmadır.

Aminler, genellikle karşılık gelen nitro veya siyano bileşiklerinin indirgenmesiyle (Kabalka 1991, Mitsunobu 1991) veya daha çok nükleofilik azot atomunun elektrofilik karbon atomuyla etkileşmesine dayanan nükleofilik reaksiyonlarla (Bishop 1991) hazırlanırlar (1.1). Ancak özellikle fonksiyonlu grup içeren aminlerin hazırlanması istendiğinde,

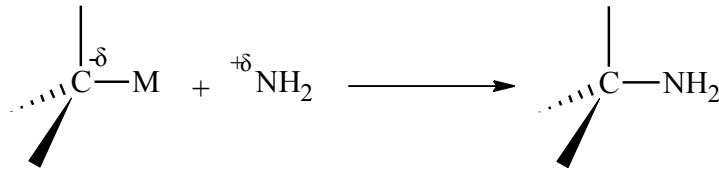


elektrofilik çıkış maddelerinin hazırlanması zorluğunun yanı sıra zor reaksiyon şartları da gerektirmesi nedeniyle nükleofilik aminasyon yöntemi kullanışlı değildir. Aromatik bileşiklerin direkt aminasyonu organik sentezde kolay olmayan bir işlemdir. Bunun için geliştirilen modern yöntemler (Hartwig 2002) pahalı ve hazırlanması zor katalizörlerin kullanımını gerektirir.

Amin sentezi için geliştirilen modern yöntemler arasında kolay bulunabilen ve fonksiyonlu grupları da tolere edebilen bir organometalik reaktifin elektrofilik

aminasyonu yöntemi, organik sentezde önemli bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (Kienle vd. 2007).

Elektrofilik azotun nükleofilik karbon ile etkileşmesine dayanan elektrofilik aminasyon, hem aminlerin hazırlanması için hemde bir organik yapıda C-N bağı oluşturmak için uygun ve kullanışlı bir yöntemdir. Burada nükleofilik karbon bir organometalik bileşiktir. Elektrofilik aminasyon reaktifi olarak sp^2 azotu içeren veya sp^3 azotu içeren çeşitli reaktifler geliştirilmiştir (Şekil 1.1).



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

${}^{\delta+}\text{NH}_2$: $sp^3 - N$ içeren reaktifler; H_2NX (X: Cl, Br), RNHCl , R_2NCl , RNCl_2 , H_2NOR , $\text{R}^i\text{R}^j\text{C}=\text{NR}^k$, RNHOCH_3 , R_2NOCH_3 , $\text{H}_2\text{NOSO}_2\text{R}$, H_2NOAr , H_2NOCOAr , $\text{H}_2\text{NOSO}_2\text{R}$, $\text{H}_2\text{NOP(O)R}_2$, $\text{Me}_3\text{SiNHOSiMe}_3$, BocNHOTos , RNH_2 .
 $sp^2 - N$ içeren reaktifler; $\text{R}^1\text{HC}=\text{NOR}^2$, $\text{R}^1_2\text{C}=\text{NOR}^2$, $\text{R}^1_2\text{C}=\text{NOSO}_2\text{R}^2$, $\text{R}^1\text{OOCN}=\text{NCOOR}^2$, $\text{ROOCN}=\text{NTos}$, $\text{FG-Ar-N}=\text{N-Tos}$, ArN_2X (X:Cl,BF₄), RN_3 , $\text{Ph-I}=\text{N-Tos}$

Şekil 1.1 Elektrofilik aminasyon

Organomagnezyum reaktifleri, çeşitli yöntemlerle kolayca hazırlanabilen ve organik sentezde çok kullanılan yararlı reaktiflerdir. Bu nedenle çalışmamızda organomagnezyum reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonları için kolay uygulanabilir ve yüksek verimli bir aminasyon yöntemi geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Aminasyon reaktifi olarak sp^2 azotu içeren bir reaktif olan aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim **I** kullanılmıştır. **I** sp^2 azotu içermesine rağmen azot

üzerinden yerdeğiştirmeyle reaksiyon verebilen, higroskopik olmayan ve uzun süre bozunmadan saklanabilen katı bir bileşiktir.

Daha önce gurubumuz tarafından organoçinko reaktiflerinin elektrofilik aminasyonları için geliştirilen yöntemde, ortak çözücü olarak DMPU (*N,N'*-dimetilpropilenüre), HMPA (hekzametilfosforamid), NMP (*N*-metilpirolidon), PC (propilen karbonat), DMEU (*N,N'*-dimetiletilenüre), DMAC (*N,N*-dimetilasetamid), DMSO (dimetil sülfoksit) ve sülfolan kullanılmasının, hem amin verimini oldukça yükselttiğı hem de reaksiyon koşullarını daha yeşil hale getirdiğı gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda, en iyi sonucu veren çözücülerden biri olan ve organomagnezyum reaktifleri ile reaksiyona girmeyen HMPA'nın reaksiyonlarımızda ortak çözücü olarak etkisi incelenmiştir.

Ligand olarak, kükürt nükleofilleri olan, dimetilsülfür (Me₂S), trifenilfosfinsülfür (Ph₃PS), fosfor nükleofilleri olan, tri-*n*-butilfosfin (*n*-Bu₃P), trietilfosfit [P(OEt)₃], trifenilfosfin (PPh₃), azot nükleofili olan, trifenilamin (Ph₃N) ve oksijen nükleofili olan, trifenilfosfinoksit (Ph₃PO) kullanılmıştır.

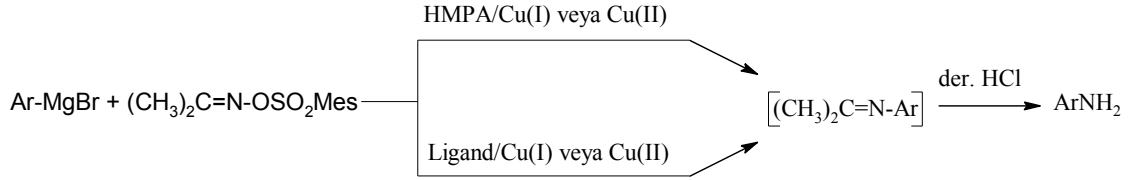
Bakır (I) katalizörleri olarak; bakır (I) iyodür (CuI), bakır (I) bromür (CuBr), bakır (I) klorür (CuCl), bakır (I) siyanür (CuCN), bakır (I) rodanür (CuSCN); bakır (II) katalizörleri olarak bakır (II) rodanür [Cu(SCN)₂], bakır (II) bromür (CuBr₂), bakır (II) klorür (CuCl₂) kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan organomagnezyum reaktifleri, organil bromürler ve magnezyumdan çıkarak THF'de yükseltgen metalleme yöntemiyle (1.2) hazırlanmışlardır.



Yapılan çalışmalar sonucunda, arilmagnezyum bromür reaktiflerinin ketoksimlerle yüksek verimle aminasyonları için; oda sıcaklığında yürütülebilen ve biri

HMPA/Cu (I veya II), diğeri de Ligand/Cu (I veya Cu II) katalizli iki yöntem geliştirilmiştir (Şekil 1.2).



Ar : C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃SC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2,5-(CH₃)₂C₆H₄,
1-C₁₀H₇, C₆H₅CH₂

Cu(I) : CuCN, CuSCN, CuBr, CuCl, CuI

Cu(II) : Cu(SCN)₂, CuCl, CuBr₂

Ligand: Me₂S, , *n*-Bu₃P, Ph₃P, Ph₃N, Ph₃PS, Ph₃PO, P(OEt)₃

Şekil 1.2 Arilmagnezyum bromür reaktiflerinin ketoksimlerle yüksek verimle aminasyonları

Bütün denemelere rağmen, benzilmagnezyum reaktiflerinin ketoksimlerle oda sıcaklığında aminasyonu başırlanamamıştır. Bu nedenle alkil ve sikloalkilmagnezyum reaktiflerinin aminasyonlarının denenmesine gerek duyulmamıştır.

Çalışmamızda organomagnezyum bileşiklerinin yerıldığı bütün reaksiyonlar argon atmosferinde yürütölmüş ve kullanılan bütün cam malzemeler kullanılmadan önce, 125-150 derecedeki etövde ve ardından argon atmosferi altında bek alevi ile ısıtılarak kurutulmuşlardır.

Reaksiyonlarda kullanılan çözücüler, kullanılmadan önce argon atmosferi altında bölüm 3.1.2’de anlatıldığı gibi kurutulmuşlar ve ağzı lastik septumla kapatılmış cam şişelerde, argon atmosferi altında ve buzdolabında muhafaza edilmişlerdir.

Reaksiyon ürünleri reaksiyon karışımından benzamid türevlerine dönüştürölerek ayrılmışlardır.

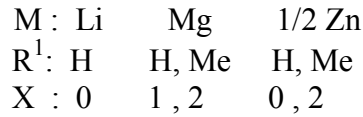
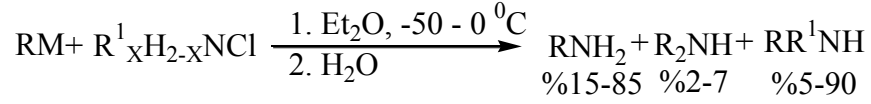
2. KAYNAK ÖZETLERİ

Aminler, endüstriyel önemi olan bileşik ve malzemelerin hazırlanmasında kullanılan önemli bileşikler olduklarından sentezleri için daha uygulanabilir ve yüksek verimli yöntemlerin geliştirilmesi konusunda sürekli olarak yeni çalışmalar yapılmaktadır (Kienle vd. 2007). Geliştirilen yeni yöntemler arasında elektrofilik aminasyon, sadece aminlerin hazırlanmasını değil aynı zamanda bir organik yapıya amino grubunun sokularak biyolojik aktif bileşiklerin hazırlanmasını da sağladığı için özellikle önemli bir yöntemdir ve ilgi duyulan bir araştırma konusudur (Erdik ve Ay 1989, Erdik 2004). Karbanyonların elektrofilik aminasyonu için sp^2 -azotu veya sp^3 -azotu içeren çeşitli aminasyon reaktifleri geliştirilmiş ve değişik organometalik reaktiflerle reaksiyona sokulmuşlardır (Erdik ve Ay 1989).

Günümüze kadar kullanılan bazı aminasyon reaktifleri; *N*-Haloaminler (Kovacic 1970), *O*-süstitüe hidroksilaminler (Theilacker vd. 1956, Chimiak ve Kolasa 1974), *N,O*-bis(trimetilsilil)-hidroksilamin (Casarini vd. 1993), *N*-süstitüe oksaziridinler (Andrea ve Schmitz 1991, Vidal vd. 1995), 1-kloro-1-nitrozosikloheksan (Oppolzer vd. 1992), aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim (Erdik ve Ay 1989), 4,4'-bis(triflorometil)benzofenon *O*-metiloksim (Knochel ve Singer 1993, Tsutsui vd. 1999, 1999), bis(2,2,2-trikloroetil) azodikarboksilat (Mitchel ve Leblanc 1994), lityum *t*-bütil *N*-tosiloksikarbamat (Genet ve Greck 1995, Zheng vd. 1997), seryum amonyum nitrat/sodyum azotür (Magnus ve Barth 1995) ve dietil *N*-anisiliminomalonat (Niwa vd. 2001).

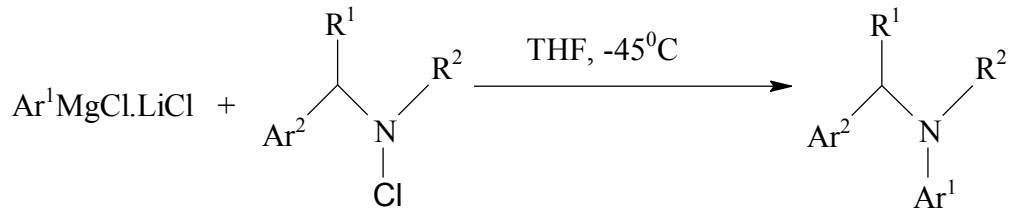
N-Haloaminler, organomagnezyum bileşiklerinin aminasyonunda kullanılan ilk aminasyon reaktifleridir (Coleman ve Hauser 1928). Ancak bu tür reaktiflerin reaksiyonlarında, kullanılan haloamine bağlı olarak monoorganil amin-amonyak (Coleman ve Yager 1929), monoorganilamin-diorganil amin-amonyak (Coleman ve Buchanan 1933) veya monoorganil amin-diorganil amin-triorganil amin (Coleman 1933) karışımı elde edilir (Şekil 2.1). Bu nedenle Grignard reaktiflerinin elektrofilik aminasyonunda aminasyon reaktifi olarak haloaminler çok uzun bir süre ilgi

görememiştir. Ancak son yıllarda literatürde bu konuda iki başarılı çalışma yayınlanmıştır.



Şekil 2.1 *N*-Haloaminler ile organomagnezyum bileşiklerinin aminasyonu

Polifonksiyolu tersiyer aminler, aminasyon reaktifi olarak benzil-*N*-kloraminler kullanılarak arilmagnezyum bileşiklerinin elektrofilik aminasyonu ile sentezlenmiştir (Sinha ve Knochel 2006). Fonksiyonlu grup içeren arilmagnezyum bileşikleri, aril iyodürler veya bromürler ve *i*-PrMgCl.LiCl kullanılarak halojen-magnezyum değişimi yoluyla *in situ* olarak hazırlanıp benzil-aminasyon reaktifleri ile reaksiyona sokulmuşlardır (Şekil 2.2).



R¹: H, CH₃-

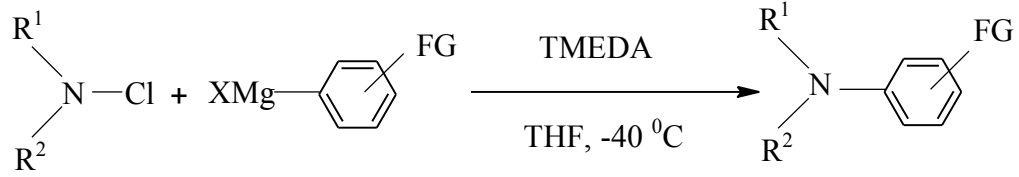
R²: CH₃-, C₂H₅-, C₆H₁₃-

Ar¹: C₆H₅, 4-COOCH₃-C₆H₅, 4-I-C₆H₅, 2-COOC₂H₅-C₆H₅

Ar²: C₆H₅, 4-Br-C₆H₅

Şekil 2.2 Fonksiyonlu grup içeren arilmagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu ile polifonksiyonlu tersiyer aminlerin sentezi

Son günlerde literatürde yayınlanan bir çalışmada aril magnezyum bileşikleri *N*-kloraminlerle reaksiyona sokularak tersiyer aminler sentezlenmiştir (Hatakeyama vd. 2010). Kolay hazırlanan *N*-kloraminler, aril Grignard reaktifleri ile TMEDA varlığında -40 °C'de etkileştirilmiş ve çeşitli aminler iyi-yüksek verimlerle elde edilmiştir. Ester ve nitril gibi fonksiyonlu gruplar bu koşullardan etkilenmemiştir (Şekil 2.3).



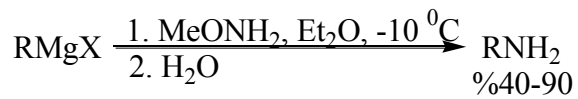
R^1, R^2 : C_4H_9- , C_6H_5-

X : Br, Cl

FG: CH_3- , $-\text{CN}$

Şekil 2.3 Arilmagnezyum bileşiklerinin elektrofilik aminasyonu ile tersiyer amin eldesi

Organomagnezyum reaktiflerinin *O*-metilhidroksilamin ile reaksiyona sokulmasıyla (Brown ve Jones 1946, Schverdina ve Kotscheschkow 1940) primer aminler orta-iyi verimlerle elde edilmişlerdir (Şekil 2.4).



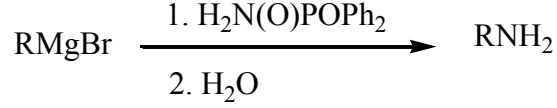
R : alkil, allil, benzil

X : Cl, Br

$\text{RMgX}/\text{MeONH}_2 = 2 / 1$

Şekil 2.4 Organomagnezyum reaktiflerinin *O*-metilhidroksilamin ile reaksiyonu

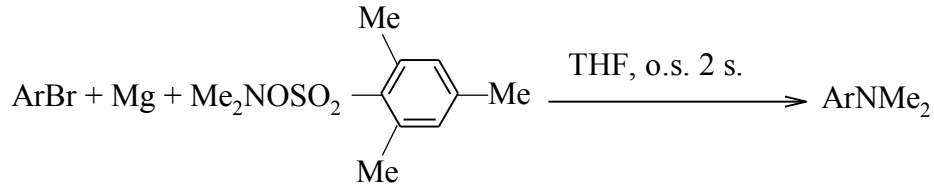
Arilmagnezyum halojenürlerin *O*-(difenilfosfinil) hidroksilamin ile reaksiyonları (Boche vd. 1982) düşük verimle sonuçlanmıştır (Şekil 2.5).



R : fenil, naftil, benzil, 1-fenilbütül
Verim, %: 25-51

Şekil 2.5 Arilmagnezyum halojenürlerin *O*-(difenilfosfinil) hidroksilamin ile reaksiyonu

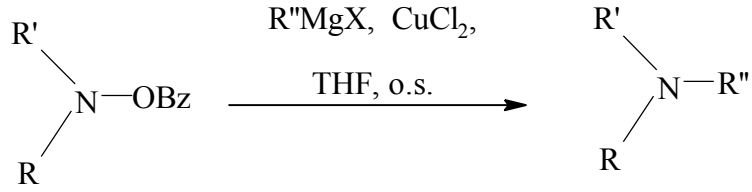
Barbier koşulları altında ve oda sıcaklığında, aril Grignard reaktifleri *N,N*-dimetil *O*-(mezitilensülfonil)-hidroksilamin ile etkileştirildiğinde (Erdik ve Ateş 2006) yüksek verimlerle *N,N*-dimetilanilinleri verirler (Şekil 2.6).



Ar : C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 2-Me-C₆H₄
Verim, % : 60-87

Şekil 2.6 Aril Grignard reaktiflerin *N,N*-dimetil *O*-(mezitilensülfonil)-hidroksilamin ile reaksiyonu

Campbell ve Johnson (2007) *O*-benzoil-*N,N*-dialkilhidroksil aminleri Grignard reaktifleri ile bakır katalizi beraberinde reaksiyona sokarak tersiyer aminleri orta-yüksek verimlerle elde etmişlerdir (Şekil 2.7).



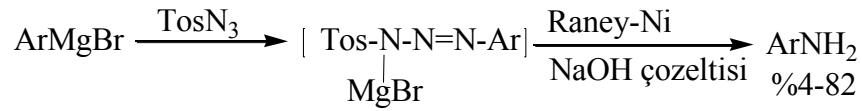
R'' : Et, *siklo*-Hek, *t*-Bu, *siklo*-Pr, Ph, 4-FPh, 4-MeOPh, 2,4,6-Me₃Ph, 2-MePh

RR'N: Bn₂N-, , , Et₂N-, (allil)₂N-, (*s*-Bu)HN-

Verim, %: 7-95

Şekil 2.7 *O*-benzoil-*N,N*-dialkilhidroksil aminlerin Grignard reaktifleri ile etkileşmesi

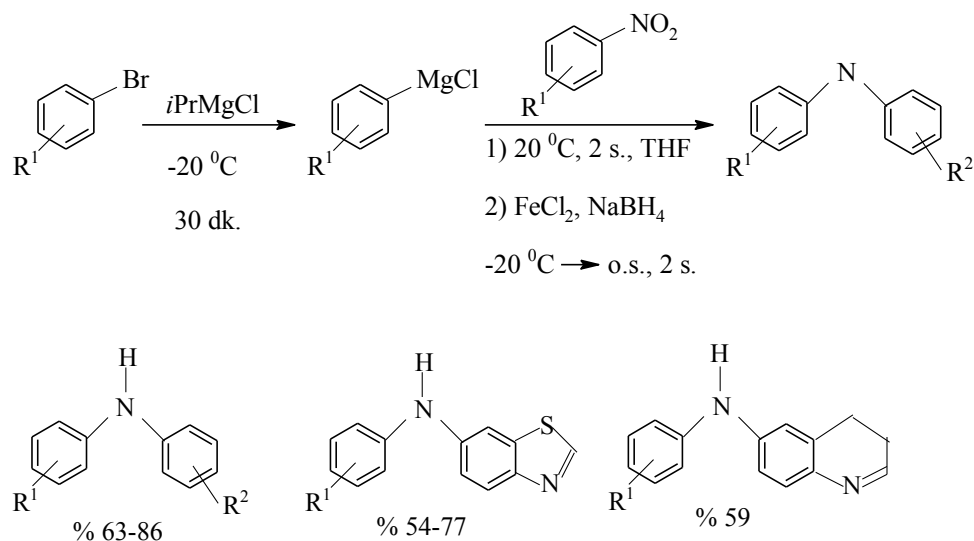
Azotürler, Grignard reaktifleriyle, 1,3-disüstitüe triazenleri vermek üzere etkileşir (Smith vd. 1969) ve bunlar uygun bir indirgenle indirgenerek primer aminler elde edilir (Şekil 2.8).



Ar: 2-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 2,5-(CH₃)₂C₆H₃, 3-ClC₆H₄,
4-CH₃OC₆H₄, 2-*t*-BuC₆H₄

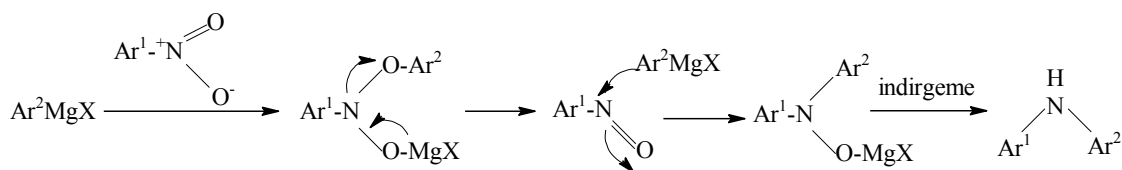
Şekil 2.8 Grignard reaktiflerinin azotürlerle elektrofilik aminasyonu ile arilamin eldesi

Arilmagnezyum reaktiflerinin nitroarenlerle reaksiyonu (Sapountzis ve Knochel 2002) ile diaril aminler iyi yüksek verimlerle elde edilmişlerdir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 Arilmagnezyum reaktiflerinin nitroarenlerle reaksiyonu ile diarilamin eldesi

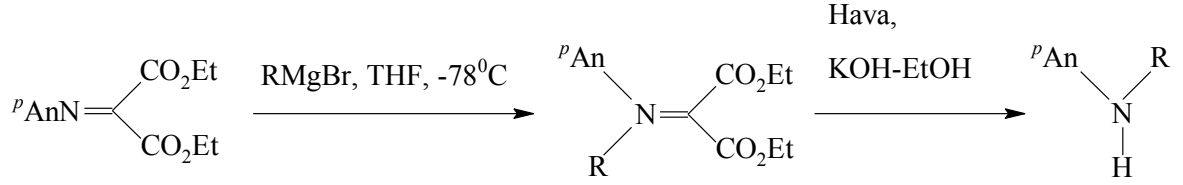
Mekanizmada da (Şekil 2.10) görüldüğü gibi, birinci eşdeğer Grignard reaktifi nitroarene katılır ve oluşan üründen magnezyum fenolatın ayrılmasıyla nitrozobenzen oluşur. İkinci eşdeğer Grignard reaktifi bu bileşiğe elektrofilik azot üzerinden katılır ve oluşan ara ürünün indirgenmesi ile diarilamin oluşur. Başlangıç maddesi olarak Nitrozobenzenin kullanılmasıyla sadece bir eşdeğer organomagnezyum reaktifinin kullanımı yeterli olur (Sapountzis ve Knochel 2002).



Şekil 2.10 Arilmagnezyum reaktiflerinin nitroarenlerle reaksiyonunun mekanizması

Niwa ve arkadaşları (2002) iminomalonatları alkil-, aril- ve benzil- Grignard reaktiflerinin elektrofilik aminasyonda aminasyon reaktifi olarak kullanmışlardır.

Çalışmalarında primer alkilmagnezyum reaktiflerinin en yüksek verimi verdiğini gözlemişlerdir (Şekil 2.11).



$\text{}^p\text{An}$: *p*-Anisil

R : Me, Et, *n*-Bu, fenetil, *i*-Pr, *ter*-Bu, Bn, Ph, *siklo*-Hekzil

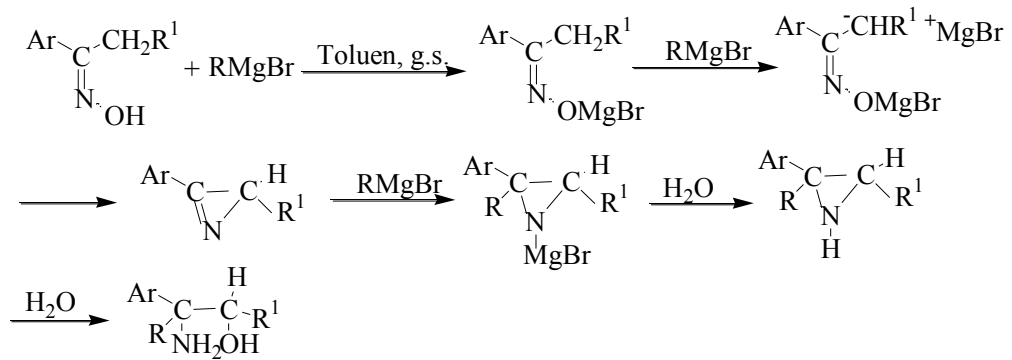
Verim, % : 78-99

Şekil 2.11 İminomalonatların çeşitli Grignard reaktifleri ile elektrofilik aminasyonu

Grignard reaktiflerinin oksimlerle aminasyonu için günümüze kadar çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu konudaki ilk çalışmalarda daha çok reaksiyon mekanizması ve reaksiyon sonunda ne tür ürünlerin oluştuğunun bulunması üzerinde durulmuştur.

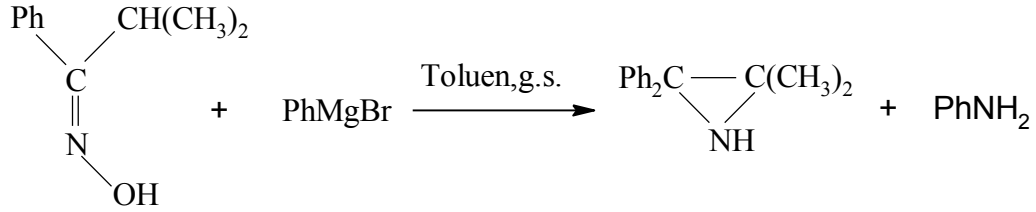
Organomagnezyum reaktiflerinin aldoksimlerle aminasyonu konusunda az sayıda çalışma yayınlanmış ve daha çok ketoksimlerle aminasyonları üzerinde yoğunlaşmıştır.

Grignard reaktiflerinin ketoksimler ile toluende ve geri soğutma sıcaklığında reaksiyona sokulmasıyla (Campbell vd. 1944, Closs ve Brois 1960) ve reaksiyon karışımının su ile hidrolizi sonucunda aziridin üzerinden aminoalkol oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 2.12).



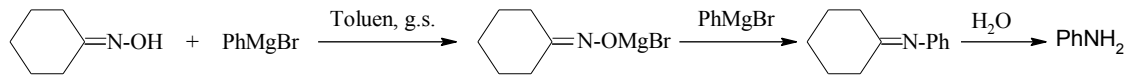
Şekil 2.12 Grignard reaktiflerinin ketoksimlerle reaksiyonu

Fenilmagnezyum bromürün izobütirofenon oksim ile reaksiyonunda (Kissman vd. 1953) aziridin yanında anilinin de oluştuğu rapor edilmiştir (Şekil 2.13).

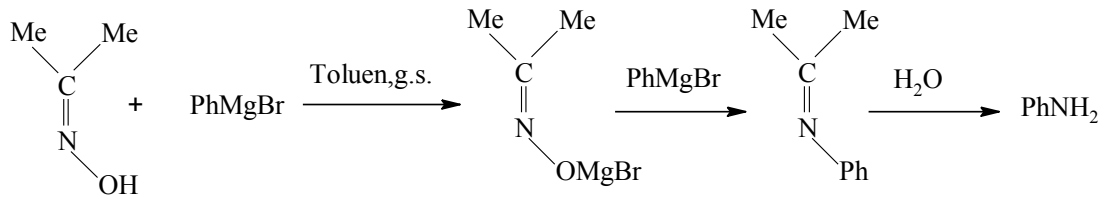


Şekil 2.13 Fenilmagnezyum bromürün izobütirofenon oksim ile reaksiyonu

Sikloheksanon oksim ile (Chaabouni vd. 1973) %25 (Şekil 2.14) ve aseton oksim ile de (Şekil 2.15) %12 verimle anilin (Alvernhe ve Laurent 1972) verdiği gözlenmiştir.



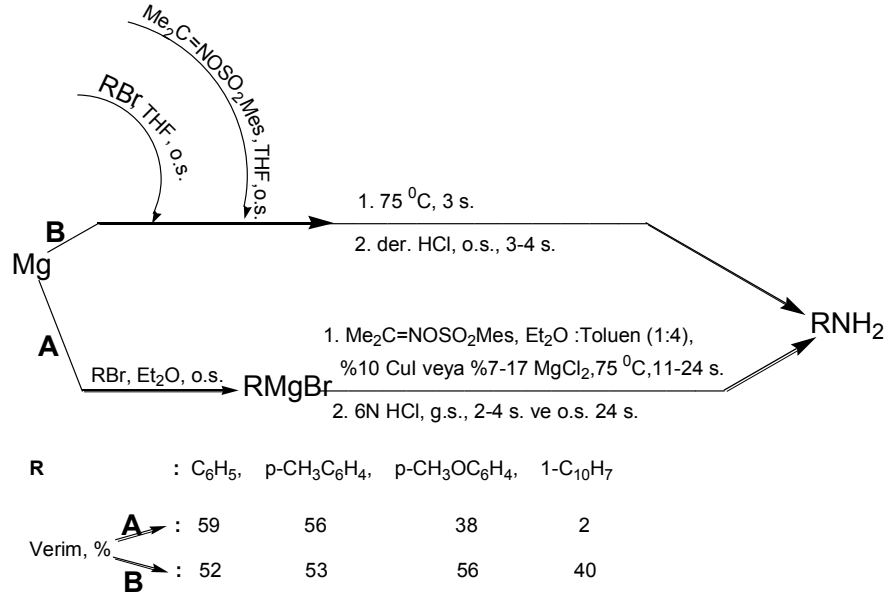
Şekil 2.14 Fenilmagnezyum bromürün sikloheksanon oksim ile reaksiyonu



Şekil 2.15 Fenilmagnezyum bromürün aseton oksim ile reaksiyonu

Grignard reaktiflerinin aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile aminasyonu sonucu primer aminler düşük-orta verimlerle elde edilmiş ve reaksiyonda Cu(I) veya Mg(II) katalizi ile sürenin azaldığı ve/veya verimin arttığı bulunmuştur (Erdik ve Ay

1989, Ay, Doktora Tezi 1989). Ancak yöntem, uygulanabilirliği kısıtlayıcı reaksiyon koşulları içerir (Şekil 2.16, yöntem A).



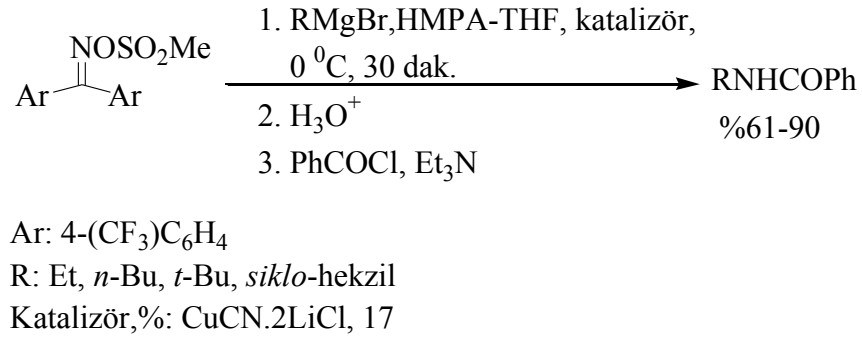
Şekil 2.16 Grignard reaktiflerinin aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile aminasyonu

Daha uygun reaksiyon koşulları bulmak ve dolayısıyla reaksiyonun uygulanabilirliğini artırmak amacıyla, Grignard reaktifinin aseton (*O*-2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Barbier koşulları altında aminasyonunu araştırılmıştır (Erdik ve Daskapan 2002). Bu çalışma sonucunda, Grignard reaktifini önceden hazırlamadan, organomagnezyum bileşiklerinin aseton (*O*-2,4,6-trimetilfenilsülfonil) oksim ile Barbier koşullarında, reaktifin önceden hazırlandığı yöntemle (Erdik ve Ay 1989) yaklaşık aynı, bazen de daha yüksek verimlerle aminasyon verdiği gözlenmiştir (Şekil 2.16, yöntem B).

Ancak görüldüğü gibi, reaksiyon $75^\circ C$ gibi yüksek bir sıcaklıkta yürütülmektedir. Böyle bir koşul yöntemin uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır. Verimler de orta seviyededir.

4,4'-bis(triflorometil) benzofenon *O*-metilsülfoniloksim kullanılarak (Tsutsui vd. 1997) primer, sekonder, tersiyer alkil ve sikloalkilmagnezyum reaktifleri $CuCN.2LiCl$ katalizli

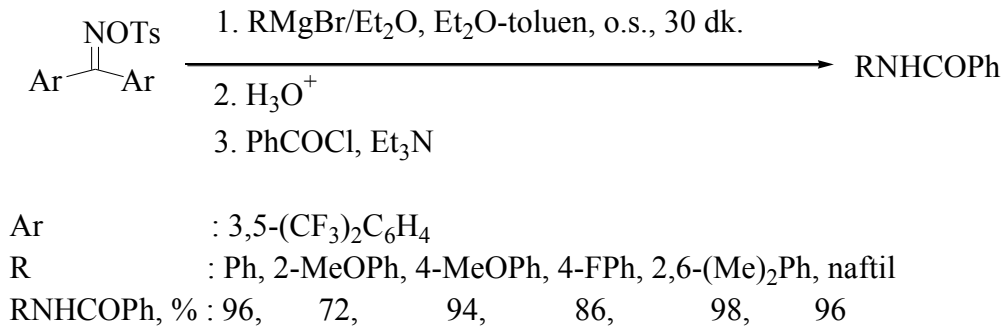
reaksiyonla iyi-yüksek verimlerle karşılık gelen aminlere dönüştürülmüşlerdir (Şekil 2.17). Reaksiyonda Grignard reaktifinin yedi mol katı oranında HMPA kullanılmıştır. Bu reaksiyon koşulları altında arilaminlerin sentezi, ağırlıklı olarak bifenil oluşumu (Würtz reaksiyonu) nedeniyle çok düşük verimle sonuçlanmıştır.



Şekil 2.17 Alkil ve sikloalkilmagnezyum reaktiflerinin 4,4'-bis(triflorometil) benzofenon *O*-metilsülfoniloksim ile aminasyonu

4,4'-bis(triflorometil) benzofenon *O*-tosiloksim, THF'de hazırlanmış fenilmagnezyum bromür ile anilini %34 verimle verirken, Et₂O'de hazırlanmış fenilmagnezyum bromür ile % 62 verimle vermiştir.

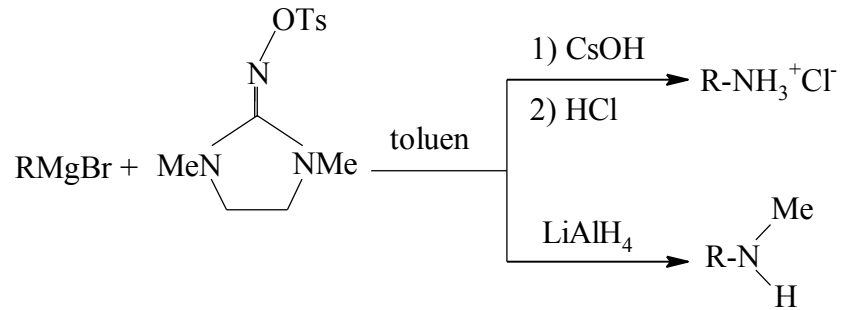
Aynı çalışmada, arilaminlerin arilmagnezyum reaktiflerinin aminasyonu ile eldesi için aminasyon reaktifi olarak 3,3',5,5'-tetrakis(triflorometil) benzofenon *O*-tosiloksim kullanılmıştır (Şekil 2.18).



Şekil 2.18 Grignard reaktiflerinin 3,3',5,5'-tetrakis(triflorometil) benzofenon *O*-tosiloksim ile aminasyonu ile arilamin sentezi

Reaksiyon veriminin çözücüye bağlı olduğu ve THF’de hazırlanmış Grignard reaktifi kullanıldığında amin veriminin çok düşük olduğu, dietil eterde hazırlanmış Grignard reaktifi kullanıldığında ise aminlerin çok yüksek verimlerle elde edildiği gözlenmiştir.

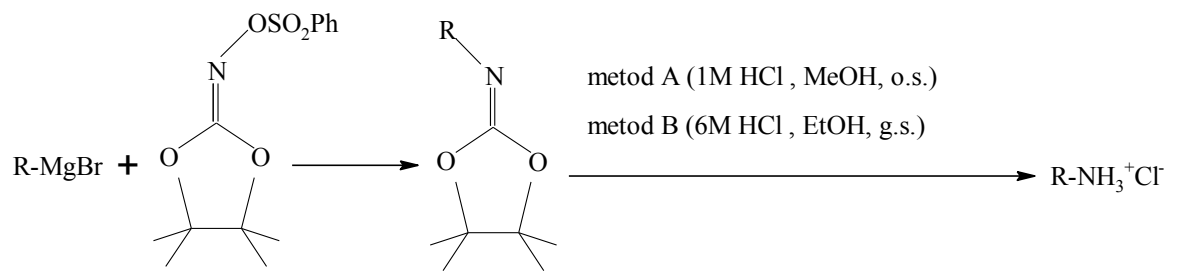
2-imidazolidinon *O*-sülfoniloksim Grignard reaktifleri ile reaksiyona girerek *N*-alkillenmiş iminleri verir (Kitamura, 2003). Bu iminler, CsOH ile hidrolizlenerek veya LiAlH₄ ile indirgenerek sırasıyla primer aminler ve *N*-metilaminler sentezlenmiştir (Şekil 2.19).



R : C₆H₅, C₆H₅-OMe, C₆H₅-CH₃, 2,6-(CH₃)₂-C₆H₃, 2,4-(OMe)₂-C₆H₃, 4-CF₃-C₆H₃, 1-C₁₀H₇
 Verim, % : 84-99

Şekil 2.19 Grignard reaktiflerinin 2-imidazolidinonun *O*-sülfoniloksim ile aminasyonu

Grignard reaktiflerinin 4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioksalan-2-on *O*-fenilsülfonil oksim ile, reaksiyona sokulmasıyla (Kitamura vd. 2004), imin üzerinden primer aminler yüksek verimlerle elde edilmişlerdir (Şekil 2.20).



R : Ph, *p*-Tol, *o*-MeO-C₆H₄, *o*-MeO-C₆H₄, *m*-MeO-C₆H₄, *p*-MeO-C₆H₄,
 2,6-Me₂-C₆H₅, PhCH₂CH₂, PhCH₂(CH₃)CH₂, PhCH₂CH₂(CH₃),
 PhCH₂CH₂(CH₃), *siklo*-hek-, 1-adamantil

Verim, % : 87-97

Şekil 2.20 Grignard reaktiflerinin 4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioksolan-2-on *O*-fenilsülfonil oksim ile aminasyonları

Kiral Grignard Reaktifleri (Hoffmann vd. 2001) ve kiral enolatlar (Trimble ve Vederas 1986, Evans vd. 1992, Seebach ve Sting 1996, Arya vd. 1998) veya kiral katalizörler (Evans ve Nelson 1997, Adam vd. 2000) kullanılarak asimetrik elektrofilik aminasyon da gerçekleştirilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Genel Yöntemler

3.1.1 İnert atmosfer düzeneği ve işlemleri

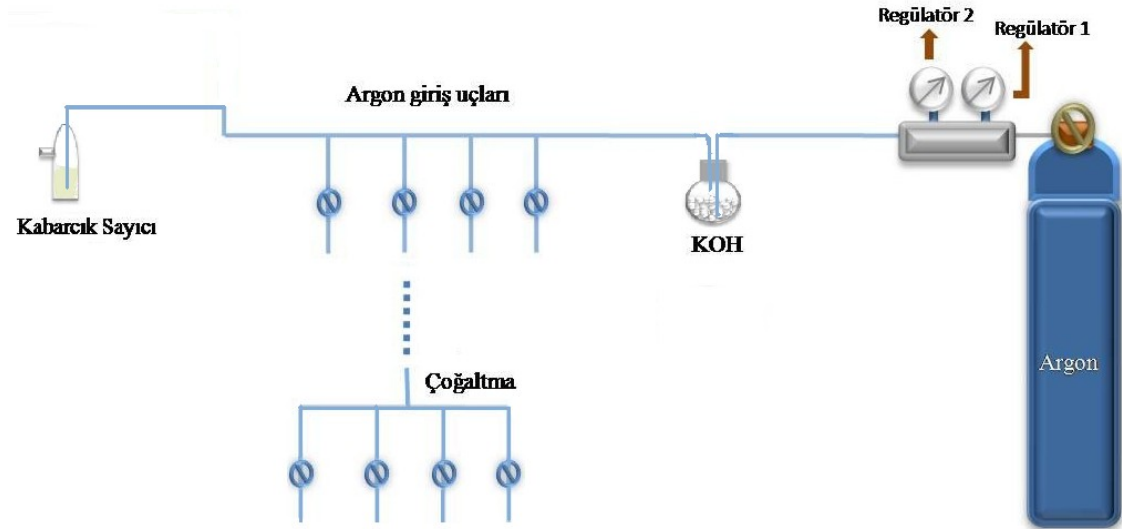
Organometalik bileşiklerin bütün reaksiyonları ve ilgili işlemleri, saf argon atmosferi altında ve organometalik bileşikler için geliştirilen standart teknikler kullanılarak yapılmıştır (Shriver 1969, Brown 1975, Leonard vd. 1996). Bu çalışmada kullanılan, bütün işlemlerin bir çalışma masası üzerinde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

Organometalik reaktifler için kullanılacak bütün cam malzemeler kullanılmadan önce argon akımında bir Bunsen beki alevinde ısıtılarak ve yine argon atmosferinde soğutulularak kurutulmuşlardır. Sıvı maddeler, reaksiyon ortamına, kullanılmadan önce argon gazı ile yıkanmış tek kullanımlık enjektörler kullanılarak katılmışlardır. Reaksiyon düzeneği olarak içinde teflon kaplı bir magnet bulunan, bir geri soğutucu ve bir damlatma hunisi takılmış, geri soğutucu veya damlatma hunisi kullanılmadığı

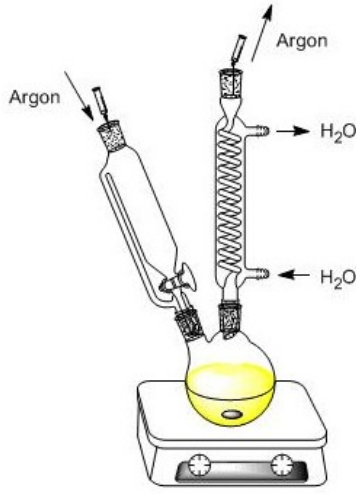
durumlarda ağızları hava geçirmeyen lastik septumla kapatılmış iki ağızlı cam balonlar kullanılmıştır. Reaksiyonlar, cam balon, oda sıcaklığında bir magnetik karıştırıcı üzerinde tutularak, soğutmak gerektiğinde magnetik karıştırıcı üzerindeki soğutma banyosuna daldırılarak, ısıtmak gerektiğinde magnetik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

Organomagnezyum reaktifleri, taze hazırlanmış ve argon atmosferi altında buzdolabında muhafaza edilerek kısa sürede tüketilmişlerdir. Susuz çözücüler ve sıvı reaktifler, argon atmosferi altında alevle kurutulmuş ve ağzı lastik septumla kapatılmış cam şişelerde, moleküler elek üzerinde ve argon atmosferinde, uzun süre, saflıkları değişmeden saklanmıştır.

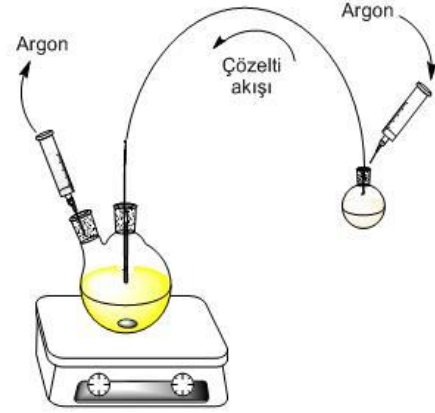
Her deneyde aminasyon reaktifi çözeltisi, bulunduğu kaptan reaksiyon balonuna kannula olarak adlandırılan paslanmaz çelik boru aracılığıyla ve argon gazı ile sürüklenerek aktarılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.1 İnert atmosfer düzeneği

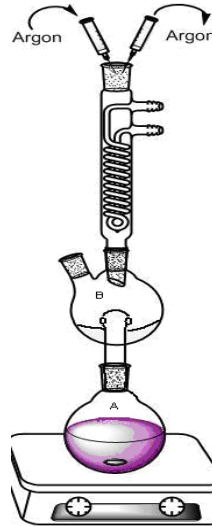


Şekil 3.2 Grignard reaktiflerinin
çözelti aktarma
hazırlanma düzeneği



Şekil 3.3 İnert atmosferde

3.1.2 Çözücülerin kurutulması



Şekil 3.4 Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği

Tetrahidrofuran (THF), Şekil 3.4’de verilen düzeneğe argon atmosferi altında sodyum benzofenon ketil çözeltisinden damıtılmıştır. A balonuna taze kesilmiş sodyum parçaları veya yeni çekilmiş sodyum teli, benzofenon ve THF koyulur ve geri soğutucu altında ısıtılır. THF buharlaşarak A balonundan B balonuna geçer. B balonunda toplanan THF

seviyesi, A balonundan gelen THF'nin B balonuna girişini sağlayan deliklerin seviyesine gelince THF'nin fazlası A balonuna geri döner. Bu işlem A balonundaki çözeltinin rengi menekşe rengine dönene kadar devam ettirilir. Çözeltinin bu rengi THF'nin kuruduğunu gösterir. THF, B balonundan saklanacağı şişeye kannula aracılığıyla ve argon gazı ile sürüklenerek aktarılır.

3.1.3 Grignard reaktiflerinin derişiminin bulunması

Hazırlanan Grignard reaktiflerinin derişimleri, biraz değiştirilmiş Watson ve Eastham yöntemi kullanılarak (Watson and Eastham 1967) bulunmuştur. İndikatörlü titrasyon çözeltisi, argon atmosferi altında alevle kurutulmuş bir balona 1,10-fenantrolin monohidrad (2.5 mmol, 0.5 g) ve 2-bütanol (0.473 mol; 35 g, 43.2 ml) konulup 456.8 ml ksilen (saf ve kuru) ile 500 ml'ye tamamlanarak hazırlanmıştır. Derişimi 2-bütanole göre 0.946 M dır. Bu çözelti, argon atmosferi altında alevle kurutulmuş şişede ve moleküler elek üzerinde muhafaza edilir. Derişim ölçülmesi için şırınga ile 1 ml reaktif çözeltisi, lastik septumla kapatılmış ve argon atmosferinde alevle kurutulmuş bir tüpe alınır. Tüpün ağzındaki septuma argon giriş-çıkışını sağlayan iğneler takıldıktan sonra bir şırıngaya alınan ayarlı çözelti ile titre edilir. Titrasyonda, organometalik reaktifin bulunuşunu gösteren kırmızı renk, reaktifin tamamen hidrolizi sonunda kaybolur. Titrasyon bittikten sonra Grignard reaktifinin derişimi, $M_1 \cdot V_1 = M_2 \cdot V_2$ bağıntısından bulunur.

3.1.4 Fiziksel sabitlerin ölçülmesi

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

3.1.5 Ayırma ve saflaştırma yöntemleri

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

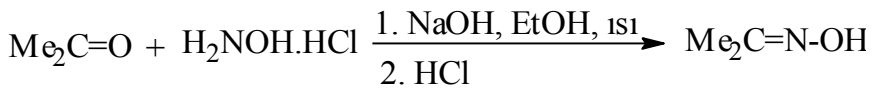
3.2 Çıkış Maddelerinin Hazırlanması

Fischer “Grignard kalitesi magnezyum” kullanılmıştır. CuCN (Aldrich, St Louis, MO, ABD), kullanılmadan önce saflaştırılmıştır (Barber 1943). CuCN önce kaynar su ile ardından etanol ile yıkanmıştır, 100°C’de kurutulmuş ve iki yollu musluklu bir adaptör taşıyan cam balona alınarak düşük basınçta ve 50-60°C’de bir saat kurutulmuştur. Soğuduktan sonra balon azot gazı ile doldurulmuş, böylece CuCN değişmeksizin uzun süre saklanmış ve kullanılmıştır.

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

Ortak çözücü olarak kullanılan çözücüler, kullanılmadan önce vakum altında damıtılmış ve moleküler elek üzerinde argon atmosferinde muhafaza edilmişlerdir.

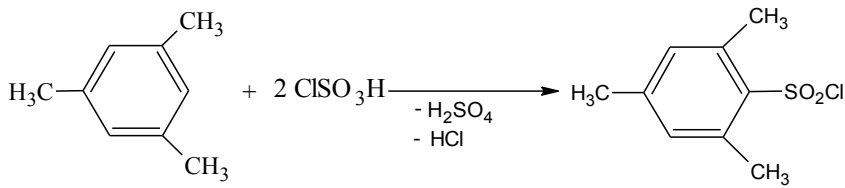
Aseton oksimin hazırlanması: Aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **I**, hazırlanmasında kullanılan asetonoksim, verilen kaynak yöntem (Semon 1923, 1924) biraz değiştirilerek hazırlanmıştır.



250 ml’lik bir balonda hidroksilamin hidroklorür (4.87 ml; 70 mmol, 7 ml su) çözeltisi hazırlanıp aseton-etanol (7.25 ml; 100 mmol, 50 ml EtOH) çözeltisi yavaş yavaş ilave edilmiştir. NaOH (7.48g; 187 mmol; 10 ml su) çözeltisi damlatıldıktan sonra su banyosu üzerinde 2-2.5 saat ısıtılmış ve bir gece oda sıcaklığında karıştırılıp içinde 70 g buz–75 ml su bulunan 400 ml’lik behere boşaltılarak 11 ml der. HCl ile asitlendirilmiştir

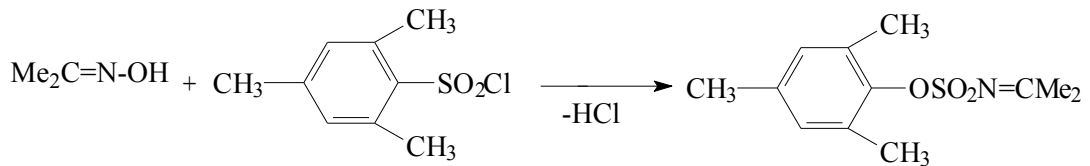
(pH:5.5). Oluşan ürün 3x50 ml Et₂O ile ekstrakte edilip susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve Et₂O uzaklaştırıldıktan sonra kalan yağimsı ürün n-hekzandan kristallendirilmiştir (Beyaz kristaller, 2.60 g; % 51, e.n.: 60-61 °C).

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



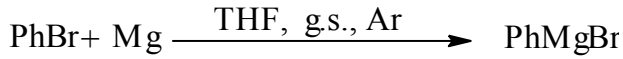
Çeker ocakta, damlatma hunisi ve geri soğutucu takılı 500 ml'lik iki ağızlı cam balona klorosülfonik asit (120 ml; 1.8 mol) koyulup buz banyosunda soğutularak, damlatma hunisindeki mesitilen (72 g; 83.4 ml; 0.6 mol) 2 saatte karıştırılarak damlatılmış ve karıştırmaya 1.5–2 saat devam edilmiş ve balon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

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



100 ml'lik bir balona aseton oksim (1 g; 13,70 mmol) ve trietilamin (1.9 ml) koyup buz banyosunda karıştırılarak DMF (4 ml) ilave edilmiş ve metilensülfonil klorür (3 g; 13,37 mmol) 2-3 dakikada parçalar halinde yavaşça katılmıştır. 10-15 dakika sonra oluşan koyu viskoz karışıma 50 ml su katılarak seyrelme sağlanmış, oluşan beyaz katı tromptan süzülerek ayrılmış ve desikatörde kurutulmuştur. Verim: 3,4g; % 97,5. Ürün, ılık benzende çözülmüş ve n-hekzan ilavesiyle beyaz kristaller elde edilmiştir (2,8 g; %80 verim; lit. e.n.: 95-96,5 °C, bulunan e.n.: 96⁰C; V max /cm⁻¹: 2997, 2984, 2972, 2938, 1641, 1600, 1569, 1473, 1350, 1271, 1192, 1174, 1059, 870, 843, 787, 664, 588,544; δ_H: 1,904 (3H, Tek), 2,01 (3H, tek), 2,31 (3H, tek), 2,65(6H, tek), 6,98 (2H, tek)).

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



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, bir geri soğutucu ve bir damlatma hunisi takılmış 250 ml' lik üç ağızlı cam balona, magnezyum rendesi (120 mmol; 2,88 g) ve 2-3 ml THF ilave edilip karıştırılmış ve THF argon atmosferinde kannulayla uzaklaştırılmıştır. Bu işlem 1-2 defa tekrarlandıktan sonra, magnezyum karıştırılarak bek aleviyle iyice kurutulmuştur. Böylece temizlenip kurutulmuş olan magnezyumun üzerine 0.5 ml brombenzen ilave edilmiş ve kaynama gözlenene kadar balon bek aleviyle ısıtıldıktan sonra soğumaya bırakılmıştır. Balon henüz ılık haldeyken damlatma hunisinden brombenzenin THF'li çözeltisi (100 mmol; 10.53 ml; 100 ml THF) karıştırılarak damla damla ilave edilmiştir. 5-10 dakika içerisinde balonda bir ısınma ve reaksiyon çözeltisinde bir bulanmanın ardından reaksiyonun başladığı gözlenmiştir (reaksiyon başlamazsa, reaksiyon karışımında kaynama gözlenene kadar ısıtılır veya birkaç damla 1,2 - dibrom etan ilave edilebilir). Reaksiyon başladıktan sonra, brom benzenin THF' li çözeltisi yaklaşık 1 saatte ilave edilmiş ve ilave bittikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1-2 saat daha karıştırılmıştır. Elde edilen fenilmagnezyum bromür çözeltisi, titre edilerek konsantrasyonu bulunduktan sonra, hazırlandığı balonda argon atmosferinde saklanmıştır.

p-Tolilmagnezyum bromür (Elson vd. 1998), *p*-metoksifenilmagnezyum bromür, ve naftilmagnezyum bromür (Gilman 1946) THF' li çözeltileri halinde, benzil magnezyum bromür (Adkins 1943) eterli çözeltisi halinde, fenilmagnezyum bromür'e benzer yöntemle hazırlanmıştır.

3.3 Organomagnezyum Bromürün HMPA/Cu(I)-Cu(II) ve Ligand/Cu(I)-Cu(II)

Varlığında Aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, I ile Reaksiyonu

Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balona Cu(I) veya Cu(II) tuzu (% 2,5-10) konmuş, üzerine ortak çözücü olarak HMPA (% 2,5-10) veya ligand (% 2,5-10) ilave edilmiş ve bunun üzerine organomagnezyum bromür (1-2 mmol) ilave edilmiştir. Elde edilen bu reaksiyon karışımına **I** (1 mmol; 0.255 g)'in 0.8–1 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde katılmıştır. Elde edilen bej-açık kahverengi arası çözelti oda sıcaklığında 15 dk.-3 saat karıştırılmış ve ardından derişik HCl ile hidroliz edilmiştir. Hidroliz sonucunda elde edilen sarı renkteki çözelti bir gece karıştırıldıktan sonra 2x100 ml eter ile ekstrakte edilerek organik safsızlıklar ayrılmıştır. Sulu faza yaklaşık 50 ml eter ilave edilmiş ve derişik NaOH ile bazikleştirilerek 3x100 ml eter ile ekstrakte edilmiştir. Toplanan eter fazları birleştirilmiş ve eter döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak reaksiyon ürünleri deriştirilmiştir. Ürünler bir miktar eter yardımıyla küçük bir behere alınmıştır. Ürün behere alındıktan sonra ortamdaki eter uzaklaştırılıp ürün üzerine 1-2 ml derişik NaOH ve karıştırılarak damla damla benzoil klorür (benzoil klorürün keskin kokusu artık kaybolmayıncaya kadar) ilave edilerek ürün benzamit türevine dönüştürölüp ayrılmıştır. Ham ürün etil alkol veya etilalkol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. (PhCONHR, e.n: Literatür: 162-164 °C (R: C₆H₅), 158 °C (R: *p*-CH₃C₆H₄), 154-157 °C (R: *p*-CH₃OC₆H₄), 180°C (R: *p*-CH₃SC₆H₄), 105-106 °C (R: C₆H₅CH₂), 120 °C (R:3-ClC₆H₄), 192 °C (R:4-ClC₆H₄), 185 °C (R:4-FC₆H₄), 140°C (2,5-(CH₃)₂-C₆H₄), 160°C (1-C₁₀H₇). Bulunan e.n.: bütün türevler için literatür değeri ile aynı veya 1 °C farklı erime noktaları bulunmuştur).

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında organomagnezyum reaktiflerinin aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **I**, ile aminasyonları için kolay uygulanabilir ve yararlı bir yöntem geliştirilmesi hedeflenmiştir. Böylece hem önemli endüstriyel ürünlerin hazırlanmasında kullanılan primer aminlerin eldesi için hem de bir yapıya Grignard reaktifleri kullanılarak $-NH_2$ grubunun sokulması için uygun yöntem/yöntemler geliştirilmiş olacaktır.

Bu amaçla tez kapsamında model reaksiyon olarak fenilmagnezyum bromür reaktifinin aseton oksim *O*- tosilat **I** ile aminasyonu kullanılarak aşağıdaki parametreler incelenmiştir:

1. Organomagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyonda bakır-I tuzlarının etkisi.
2. Organomagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyonda bakır-II tuzlarının etkisi.
3. Organomagnezyum reaktiflerinin bakır katalizli elektrofilik aminasyonda ortak çözücü kullanımının katalizörün katalitik reaktifliğine ve reaksiyon verimine etkisi.
4. Organomagnezyum reaktiflerinin bakır katalizli elektrofilik aminasyonda ligand kullanımının reaksiyon verimine ve katalizörün katalitik reaktifliğine etkisi.
5. Ligand/Cu (I veya II) katalizli aminasyonda HMPA etkisi.

Bu amaçla bakır-I katalizörleri olarak, CuCN, CuSCN, CuI, CuBr ve CuCl, bakır-II katalizörleri olarak, Cu(SCN)₂, CuBr₂ ve CuCl₂, ligand olarak, Me₂S, Ph₃PS, Ph₃PO, *n*-Bu₃P, P(OEt)₃, Ph₃P, Ph₃N ve ortak çözücü olarak HMPA kullanılmıştır.

Çalışmamızın ilk aşamasında, model reaksiyon olarak fenilmagnezyum bromür reaktifinin aseton *O*-2,4,6(trimetilfenilsülfonil)oksim **I** ile aminasyon reaksiyonu seçilmiş ve reaksiyona ve aminasyon verimine etki eden; organobakır / aminasyon reaktifi oranı, reaksiyon süresi, ortak çözücü gereksinimi, katalizör gereksinimi, katalizör % oranı, kataliz türü gibi parametreler incelenerek en uygun reaksiyon koşulları belirlenmiştir.

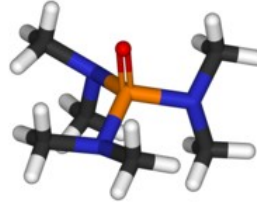
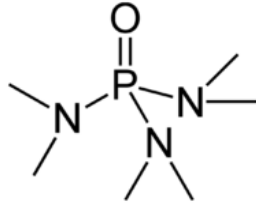
Çalışmamızda, organomagnezyum reaktiflerinin ketoksimlerle aminasyonlarında sıcaklık bir parametre olarak incelenmemiş ve organik sentezde tercih edilen reaksiyon sıcaklığı olan oda sıcaklığında yürütülebilen metotların geliştirilmesi üzerinde durulmuştur.

İkinci aşamada, belirlenen ideal reaksiyon koşullarında değişik organil grupları içeren Grignard reaktiflerinin aminasyonları yürütülerek geliştirilen reaksiyon koşullarının organomagnezyum bileşiğindeki organik grup açısından uygulanabilirliği araştırılmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler her bir kuprat için düzenlenerek aşağıda ayrı ayrı tablolar halinde verilmiştir.

4. 1 Organomagnezyum Reaktiflerinin I ile Elektrofilik Aminasyonları

4.1.1 Organomagnezyum reaktiflerinin I ile HMPA/Cu(I) katalizli aminasyonu



HMPA (Hekzametilfosforamid)

Molekül formülü: $C_6H_{18}N_3OP$

Erime noktası : 7.20 °C

Molekül ağırlığı : 179.20 g/mol

Kaynama noktası: 235 °C

Yoğunluk : 1.03 g/cm³

HMPA; polistiren için termal bozunmalara karşı düzenleyici, organik ve özellikle de organometalik reaksiyonlar için laboratuvar çözücüsü olarak kullanılır. Organik reaksiyonlarda seçiciliğin artırılmasında çok kullanışlıdır. Ayrıca katyonları solvatize ederken anyonları solvatize etmediğinden dolayı özellikle gerçekleşmesi zor S_N2 reaksiyonlarında reaksiyon olabilirliğini arttırmaktadır.

HMPA olumlu yönlerinin yanında kanserojen etkisinden dolayı kullanımında mümkün olduğunca kısıtlamaya gidilen bir çözücüdür. Ancak çalışmamızda reaksiyonun sonunda reaksiyon karışımının hidrolizi için derişik HCl kullanılmaktadır ve HMPA bu koşullarda çok daha az zararlı ürünlere parçalanır (Dykstra 2001).

4.1.1.1 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCN katalizli aminasyonu

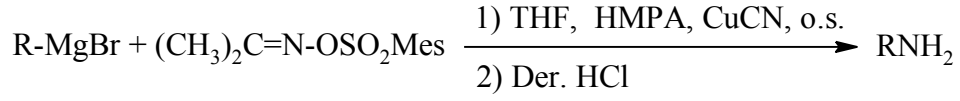
Çizelge 4.1’de görüldüğü gibi, fenilmagnezyum bromür oda sıcaklığında **I** ile direkt reaksiyona sokulduğunda, 3 saatlik reaksiyon sonunda amini iyi verimle verirken 30 dakikalık reaksiyon sonunda oldukça düşük bir verim elde edilmiştir. Reaksiyon ortamına % 10 oranında HMPA katıldığında verim açısından herhangi bir yarar sağlanamamıştır. HMPA yerine katalizör olarak CuCN kullanıldığında ise verimde bir miktar artış sağlanmıştır.

Reaksiyonda CuCN’nin tek başına yeterince etkin olmadığı gözlemlendiğinden, beraberinde HMPA kullanılması düşünülmüştür. Görüldüğü gibi HMPA/CuCN katalizi anilinin yüksek verimle sentezine olanak sağlamıştır (Deney 5). Ancak reaksiyon süresinin 30 dakikanın altına inmesi (Deney 6) veya HMPA’nın % 10’dan daha az bir miktarda kullanılmasının (Deney 8) verimde düşüşe neden olduğu gözlenmiştir.

HMPA kullanılmasıyla, 1,3 eşdeğer organomagnezyum reaktifi miktarının yeterli olduğu görülmüştür. CuCN miktarı % 5’e düşürüldüğünde verimde önemli bir düşüş gözlenmemiştir.

Belirlenen bu ideal reaksiyon koşullarında, fonksiyonlu grup içeren arilmagnezyum bileşiklerinin **I** ile aminasyonları yürütölmüş ve karşılık gelen arilaminler iyi-yüksek verimlerle elde edilmişlerdir. Ancak benzilmagnezyum bromürün aminasyonu başırlanamamıştır.

Çizelge 4.1 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCN katalizli aminasyonu



Deney No	R	RMgBr, mmol	HMPA, %	CuCN, %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,7	-	10	180	62
2	C ₆ H ₅	1,5	-	-	30	29
3	C ₆ H ₅	1,5	10	-	30	27
4	C ₆ H ₅	1,5	-	7,5	30	37
5	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	30	78
6	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	15	58
7	C ₆ H ₅	1,3	10	7,5	30	79
8	C ₆ H ₅	1,3	5	7,5	30	70
9	C ₆ H ₅	1,2	10	7,5	30	70
10	C ₆ H ₅	1,1	10	7,5	30	54
11	C ₆ H ₅	1,3	10	5	30	75
12	C ₆ H ₅	1,3	10	2,5	30	63
13	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1,3	10	5	30	67
14	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	1,3	10	5	30	75
15	3-Cl-C ₆ H ₄	1,3	10	5	30	65
16	4-F-C ₆ H ₄	1,3	10	5	30	70
17	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	1,3	10	5	30	86
18	1-C ₁₀ H ₇	1,3	10	5	30	78
19	C ₆ H ₅ CH ₂	1,3	10	5	30	7

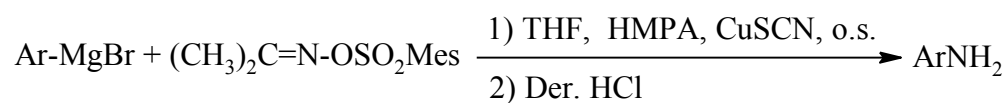
4.1.1.2 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuSCN katalizli aminasyonu

Fenilmagnezyum bromür **I** ile CuSCN katalizi beraberinde reaksiyona sokulduğunda, 90 dakika sonunda anilinin düşük verimle oluştuğu gözlenmiştir. Reaksiyon ortamına katalitik miktarda HMPA ilavesiyle verimde iki kattan fazla bir artış sağlanmıştır.

Reaksiyonda CuSCN miktarının 7,5'in altına, ArMgBr miktarının da 1,7'nin altına düşmesi verimin de düşmesine neden olmuştur. İdeal reaksiyon süresi 90 dakika olarak belirlenmiştir.

Belirlenen ideal reaksiyon koşullarının uygulanabilirliğini araştırmak amacıyla fonksiyonlu grup içeren arilmagnezyum bileşiklerinin aminasyonları bu şartlar altında yürütülmüş ve süstitüe arilaminler iyi-yüksek verimlerle sentezlenebilmiştir.

Çizelge 4.2 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuSCN katalizli aminasyonu



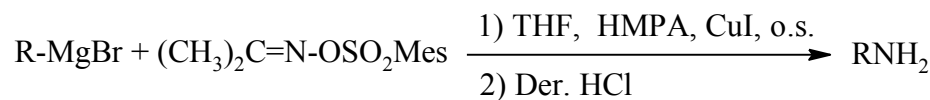
Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	HMPA, %	CuSCN, %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,7	-	7,5	90	25
2	C ₆ H ₅	1,7	10	10	90	58
3	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	90	60
4	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	60	52
5	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	30	53
6	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	30	48
7	C ₆ H ₅	1,7	10	5	30	45
8	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	75
9	3-Cl- C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	50
10	4-F- C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	60

4.1.1.3 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuI katalizli aminasyonu

Fenilmagnezyum bromürün **I** ile aminasyonunda tek başına yüksek aminasyon verimi verecek kadar etkili olmadığı, HMPA ile beraber kullanıldığında ise anilini iyi verimle verdiği gözlenmiştir. Reaksiyonda HMPA kullanılması ArMgBr ve Cu(I)'nın daha az miktarda kullanılmasını ve reaksiyon süresinde düşüşü sağlayamamıştır.

HMPA/CuI katalizi ile naftilamin ve fonksiyonlu grup içeren arilaminler iyi-yüksek verimle sentezlenmişlerdir. Ancak benzilaminin sentezi bu yöntemle başırlanamamıştır.

Çizelge 4.3 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuI katalizli aminasyonu



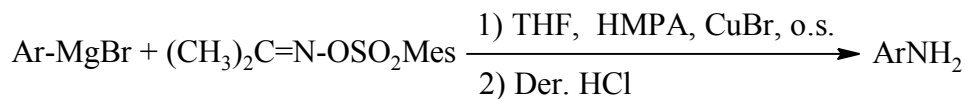
Deney No	R	RMgBr, mmol	HMPA, %	CuI, %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,7	-	7,5	90	37
2	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	90	60
3	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	90	53
4	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	30	51
5	C ₆ H ₅	1,7	10	5	30	43
6	1-C ₁₀ H ₇	1,7	10	7,5	90	80
7	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	68
8	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	65
9	3-Cl- C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	59
10	C ₆ H ₅ CH ₂	1,7	10	7,5	90	5

4.1.1.4 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuBr katalizli aminasyonu

Fenilmagnezyum bromürün CuBr katalizli aminasyonu düşük verimle sonuçlanmıştır. Reaksiyon ortamına HMPA katılmasıyla anilin orta verimle elde edilebilmiştir. HMPA/CuBr katalizli reaksiyonda CuBr miktarının %10'dan %7,5'a düşmesi ile verimde bir artış gözlenmiştir. Ancak RMgBr miktarı 1,7'nin altında kullanıldığında verimin yine düştüğü gözlenmiştir.

HMPA/CuBr katalizi ile naftilamin ve fonksiyonlu grup içeren arilaminler yüksek verimlerle sentezlenebilmişlerdir ancak 3-Cl süstitüe anilin daha düşük verimle elde edilebilmiştir.

Çizelge 4.4 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuBr katalizli aminasyonu



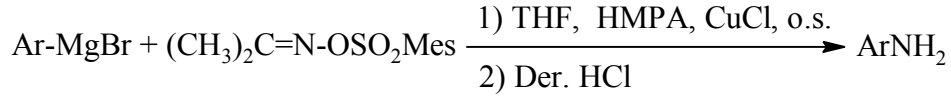
Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	HMPA, %	CuBr, %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,7	-	10	90	31
2	C ₆ H ₅	1,7	10	10	90	54
3	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	90	60
4	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	90	49
5	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	60	40
6	C ₆ H ₅	1,7	10	5	30	30
7	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	75
8	3-Cl- C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	59
9	1-C ₁₀ H ₇	1,7	10	7,5	90	80
10	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	70

4.1.1.5 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCl katalizli aminasyonu

CuCl diğer katalizörler gibi tek başına organomagnezyum bileşiklerinin **I** ile aminasyonunu yeterince katalizleyememiştir. Reaksiyon ortamına katalitik miktarda HMPA katılması ile verimde önemli bir artış gözlenmiştir. HMPA kullanılması CuCl'nin miktarının düşmesini sağlarken RMgBr'nin daha düşük miktarda kullanılmasını sağlayamamıştır.

HMPA/CuCl (%10-%7,5) katalizli reaksiyonla naftilamin ve fonksiyonlu grup içeren arilaminler 90 dakikalık reaksiyon sonunda iyi-yüksek verimlerle elde edilebilmişlerdir.

Çizelge 4.5 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCl katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	ArMgBr, (mmol)	HMPA, (%)	CuCl, (%)	Süre, (dk.)	Verim, (%)
1	C ₆ H ₅	1,7	-	10	180	48
2	C ₆ H ₅	1,7	-	7,5	90	40
3	C ₆ H ₅	1,7	10	10	90	54
4	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	90	69
5	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	90	39
6	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	60	58
7	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	69
8	4-Cl- C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	70
9	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	1,7	10	7,5	90	69
10	1-C ₁₀ H ₇	1,7	10	7,5	90	76
11	C ₆ H ₅ CH ₂	1,7	10	7,5	90	-

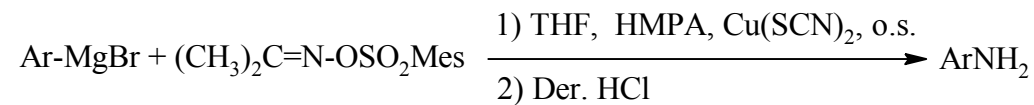
4.1.2 Organomagnezyum Reaktiflerinin HMPA/Cu(II) Tuzları ile Aminasyonu

4.1.2.1 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/Cu(SCN)₂ katalizli aminasyonu

Bakır (I) rodanür ile elde edilen sonuçlar ile kıyaslandığında bakır (II) rodanürün arilmagnezyum bileşiklerinin aminasyonunda daha düşük bir katalitik etki gösterdiği görülmüştür.

Verim açısından değerlendirildiğinde kıyaslanabilir katalitik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir ancak HMPA/Cu(SCN)₂ katalizli reaksiyonlarda organomagnezyum bileşiğinin daha düşük kullanılmasının yeterli olduğu ve reaksiyonun çok daha kısa bir sürede tamamlandığı gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.6 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/Cu(SCN)₂ katalizli aminasyonu



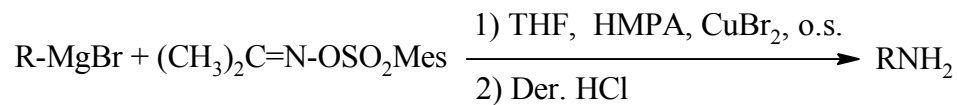
Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	HMPA, %	Cu(SCN) ₂ , %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,5	-	10	30	39
2	C ₆ H ₅	1,5	10	10	30	68
3	C ₆ H ₅	1,3	10	10	30	35
4	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	30	53
5	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	48
6	C ₆ H ₅	1,5	10	5	90	50
7	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	10	10	30	60
8	p-CH ₃ C ₆ H ₄	1,5	10	10	30	60
9	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	1,5	10	10	30	63
10	3-Cl- C ₆ H ₄	1,5	10	10	30	60

4.1.2.2 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuBr₂ katalizli aminasyonu

CuBr₂ katalizli reaksiyonda HMPA kullanılması verimde üç katlık bir artış sağlamıştır. Fakat reaktif miktarının veya CuBr₂ miktarının düşürülmesi verimde önemli düşüşlere sebep olmuştur.

Reaksiyon süresinin 30 dakikadan 60 dakikaya artırılması ile verimde bir artış gözlenmiştir ancak bu artış dikkate değer bir artış olmadığı için ideal reaksiyon süresi 30 dakika olarak kabul edilmiş ve fonksiyonlu grup içeren arilaminlerin sentezi bu koşullarda yapılmıştır. Ancak benzilmagnezyum bromürün aminasyonu burada da sonuç vermemiştir.

Çizelge 4.7 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuBr₂ katalizli aminasyonu



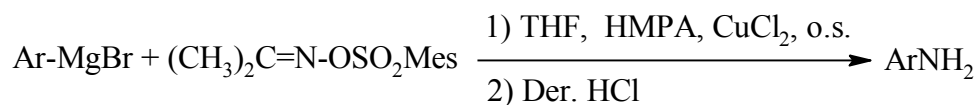
Deney No	R	RMgBr, mmol	HMPA, %	CuBr ₂ , %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,5	-	10	30	21
2	C ₆ H ₅	1,5	10	10	30	63
3	C ₆ H ₅	1,3	10	10	30	35
4	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	42
5	C ₆ H ₅	1,5	10	10	60	68
6	1-C ₁₀ H ₇	1,5	10	10	30	78
7	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1,5	10	10	30	68
8	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	10	10	30	70
9	3-Cl- C ₆ H ₄	1,5	10	10	30	57
10	C ₆ H ₅ CH ₂	1,5	10	10	30	-

4.1.2.3 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCl₂ katalizli aminasyonu

Fenilmagnezyum bromürün, CuCl₂ katalizörlüğünde aminasyon reaktifi ile reaksiyona sokulmasıyla anilin çok düşük verimle elde edilmiştir (Çizelge 4.8, deney 1). Ortama Grignard reaktifinin % 10 mol oranında HMPA katılmasıyla verim dört kat artmış ancak yine de orta seviyede kalmıştır. Katalizör miktarının iki katına çıkarılması verimde bir değişikliğe sebep olmamıştır. Arilmagnezyum reaktifi (deney 5) veya katalizör miktarının (deney 4) düşürülmesi verimde de düşüşe neden olmuştur.

Fonksiyonlu grup içeren arilmagnezyum reaktiflerinin belirlenen ideal reaksiyon koşulları altındaki aminasyonları fenilmagnezyum reaktifinin verimine paralel verimler vermişlerdir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda CuCl₂'nin kullanılan katalizörler arasında en düşük etkinliğe sahip katalizör olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.8 Organomagnezyum reaktiflerinin HMPA/CuCl₂ katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	HMPA, %	CuCl ₂ , %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,5	-	5	30	13
2	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	55
3	C ₆ H ₅	1,5	10	10	30	55
4	C ₆ H ₅	1,5	10	2,5	30	45
5	C ₆ H ₅	1,3	10	5	30	31
6	C ₆ H ₅	1,5	10	5	90	40
7	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	10	5	30	54
8	3-Cl- C ₆ H ₄	1,5	10	5	30	56

4.1.3 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/Cu (I) katalizli aminasyonu

Çalışmamızın bu bölümünde, bakır (I) katalizörü ile beraber -P, -N, -O veya -S verici bir ligand kullanımının hem bakır katalizörünün katalitik etkinliğine hem de aminasyon reaksiyonu üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla her bir bakır-I tuzu ile bir ligandın etkisi araştırılmıştır.

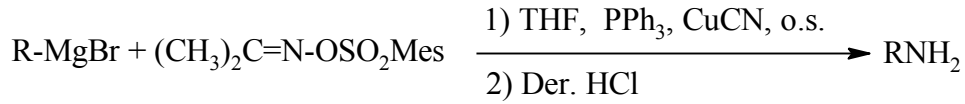
Bu bölümde de ilk önce bir optimizasyon çalışması yürütülerek en ideal reaksiyon koşulları belirlenmiş ve ardından değişik organomagnezyum reaktiflerinin aminasyonları aynı koşullarda yürütülerek, yöntemin uygulanabilirliği belirlenmiştir.

Bu amaçla fenilmagnezyum bromürün aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim, **I**, ile aminasyonu model reaksiyon alınarak, PPh₃, *n*-Bu₃P ve Ph₃PO'nun bakır (I) tuzlarının katalitik etkinlikleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

4.1.3.1 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuCN katalizli aminasyon

Çalışmamızın bu bölümünde kullanılan ligandın fenilmagnezyum bromürün **I** ile aminasyonu üzerine tek başına herhangi bir etkisinin olup olmadığı araştırılmış ve sözü edilen reaksiyonda herhangi bir katalitik etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Çizelge 4.9 Organomagnezyum reaktiflerinin PPh₃/CuCN katalizli aminasyonu



Deney No	R	RMgBr, mmol	PPh ₃ , %	CuCN, %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,5	10	-	90	32
2	C ₆ H ₅	1,7	7,5	2,5	90	75
3	C ₆ H ₅	1,3	5	5	30	80
4	C ₆ H ₅	1,3	2,5	2,5	30	54
5	C ₆ H ₅	1,3	5	2,5	30	80
6	C ₆ H ₅	1,1	5	2,5	30	50
7	C ₆ H ₅	1,2	5	2,5	30	78
8	C ₆ H ₅	1,2	5	1,25	30	68
9	C ₆ H ₅	1,2	2,5	2,5	30	70
10	C ₆ H ₅	1,2	5	2,5	15	71
11	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,2	5	2,5	30	92
12	4-Cl- C ₆ H ₄	1,2	5	2,5	30	75
13	1-C ₁₀ H ₇	1,2	5	2,5	30	85
14	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1,2	5	2,5	30	85
15	C ₆ H ₅ CH ₂	1,2	5	2,5	30	4

Yukarıdaki çalışmalar sonucunda geliştirilen HMPA/CuCN katalizli yöntemde, % 10 HMPA, aminasyon reaktifinin 1.3 mol katı ArMgBr ve % 5 CuCN kullanıldığında 30 dakikalık reaksiyon sonucunda en yüksek amin verimi elde edilmiştir.

Reaksiyon ortamına HMPA yerine % 5 mol oranında PPh₃ katıldığında, CuCN miktarı % 2,5'e ve RMgBr miktarı da 1,2 eşdeğere düşmüştür. CuCN miktarı 1,25'e düşürüldüğünde bile HMPA'lı yöntemeye yakın veya aynı amin verimi elde edilmiştir (Çizelge 4.9, deney 8).

Belirlenen ideal koşullarda fonksiyonlu grup içeren arilaminler oldukça yüksek verimlerle sentezlenebilmişlerdir. Fakat benzilmagnezyum bromürün aminasyonu burada da sonuç vermemiştir.

4.1.3.2 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuSCN katalizli aminasyonu

Arilmagnezyum reaktiflerinin CuSCN katalizli reaksiyonlarında, reaksiyon ortamına HMPA yerine PPh₃ ilave edilmesiyle; organomagnezyum reaktifi miktarının 1,7 eşdeğerden 1,5 eşdeğere, reaksiyon süresinin de 90 dakikadan 60 dakikaya düştüğü, buna karşılık reaksiyon veriminin önemli derecede yükseldiği gözlenmiştir.

Çizelge 4.10 Organomagnezyum reaktiflerinin Ph₃P/CuSCN katalizli aminasyonu

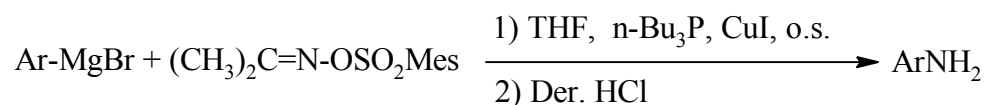
$$\text{Ar-MgBr} + (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}-\text{OSO}_2\text{Mes} \xrightarrow[2) \text{Der. HCl}]{1) \text{THF, PPh}_3, \text{CuSCN, o.s.}} \text{ArNH}_2$$

Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	PPh ₃ , %	CuSCN, %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	90	82
2	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	90	80
3	C ₆ H ₅	1,3	10	7,5	90	65
4	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	60	75
5	C ₆ H ₅	1,5	10	5	60	66
6	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	30	55
7	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	10	5	60	80
8	3-Cl- C ₆ H ₄	1,5	10	7,5	60	54
9	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	1,5	10	7,5	60	72

Katalizör miktarının % 7,5'in altına düşmesi veya reaksiyon süresinin 60 dakikadan daha az olması durumunda verimin düştüğü, buna rağmen halen iyi bir verim elde edildiği gözlenmiştir.

4.1.3.3 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuI katalizli aminasyonu

Çizelge 4.11 Organomagnezyum reaktiflerinin (n-Bu)₃P/CuI katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	(n-Bu) ₃ P, %	CuI, %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	90	76
2	C ₆ H ₅	1,7	10	5	90	65
3	C ₆ H ₅	1,7	10	2,5	90	68
4	C ₆ H ₅	1,7	10	2,5	60	57 ^a
5	C ₆ H ₅	1,7	5	5	90	55
6	C ₆ H ₅	1,5	5	5	60	62
7	C ₆ H ₅	1,7	10	7,5	60	70
8	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	60	70
9	C ₆ H ₅	1,3	10	7,5	60	55
10	C ₆ H ₅	1,3	10	7,5	30	49
11	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	10	7,5	60	74
12	3-Cl-C ₆ H ₄	1,5	10	7,5	60	50
13	1-C ₁₀ H ₇	1,5	10	7,5	60	80
14	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1,5	10	7,5	60	85

^aReaksiyonda % 5 HMPA kullanılmıştır.

Organomagnezyum reaktiflerinin ligand beraberinde CuI katalizli reaksiyonunda reaktif miktarının 1,7 mmol'den 1,5 mmol'e indirilmesi verimde az bir düşüşe sebep olmuştur. Ancak 1,3 mmol reaktif kullanıldığında verim oldukça düşmüştür. Ligand miktarı sabit kalıp katalizörün %7,5-5 oranında kullanılmasıyla verimde %10'luk bir düşüş

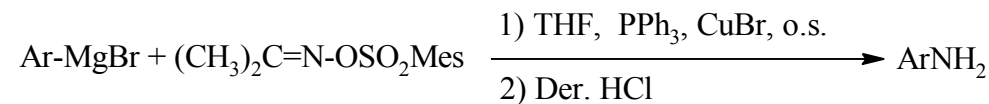
gözlenmiştir. Ligand beraberinde çözücü olarak HMPA kullanılması ise verim açısından bir yarar sağlamamıştır.

4.1.3.4 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuBr katalizli aminasyonu

Arilmagnezyum bromürlerin **I** ile CuBr katalizli aminasyonunda, ligand olarak dimetil sülfür kullanılmasının reaksiyon verimi açısından fazla bir yarar sağlamadığı gözlenmiştir (Çizelge 4.12, deney 2). Reaksiyon ortamına ligand olarak PPh₃'ün %10 oranında katılmasıyla verimde önemli bir artış gözlenmiştir (Deney 3).

HMPA/CuBr katalizli yöntemle kıyaslandığında, ArMgBr miktarının 1,7 eşdeğerden 1,5 eşdeğere, CuBr miktarının % 7,5'ten % 5'e ve reaksiyon süresinin 90 dakikadan 30 dakikaya düştüğü gözlenmiştir. Bu koşullar altında, aril ve süstitüe aril aminler yüksek verimlerle sentezlenebilmişlerdir.

Çizelge 4.12 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuBr katalizli aminasyonu



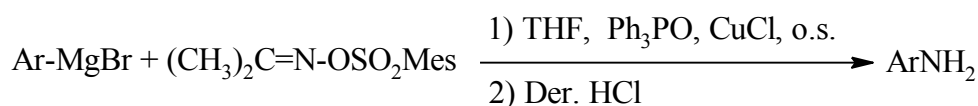
Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	PPh ₃ , %	CuBr, %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,5	5	5	30	67
2	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	90	55 ^a
3	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	75
4	C ₆ H ₅	1,5	10	5	15	55
5	C ₆ H ₅	1,3	10	5	30	57
6	C ₆ H ₅	1,5	5	2,5	30	50
7	4-F- C ₆ H ₄	1,5	10	5	30	65
8	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	10	5	30	85

^aReaksiyonda ligand olarak Me₂S kullanılmıştır.

4.1.3.5 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuCl katalizli aminasyonu

Organomagnezyum bromürlerin ligand beraberinde CuCl katalizi ile aminasyonunda ligand olarak Ph₃N ve Ph₃PO denenmiş, Ph₃PO'nun katalizinin yaklaşık %20 oranında fazla olduğu gözlenmiş ve optimizasyon çalışmasına bu ligand ile devam edilmiştir.

Çizelge 4.13 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuCl katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	Ph ₃ PO, %	CuCl, %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,5	10	7.5	90	48 ^a
2	C ₆ H ₅	1,5	10	7,5	90	66
3	C ₆ H ₅	1,5	10	5	90	45
4	C ₆ H ₅	1,3	10	7.5	90	50
5	C ₆ H ₅	1,5	10	7.5	60	39
6	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	10	7,5	90	80
7	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄	1,5	10	7,5	90	70

^aLigand olarak Ph₃N kullanılmıştır.

4.1.4 Organomagnezyum reaktiflerinin I ile Ligand/Cu(II) katalizli aminasyonu

Çalışmamızın bu bölümünde, bakır (II) katalizli aminasyonda, ligand kullanımının bakır (II) tuzlarının katalitik etkinlikleri ve reaksiyon verimi üzerine etkisi, Ph₃PS, PPh₃, n-Bu₃P ve (EtO)₃P ligandları kullanılarak araştırılmıştır.

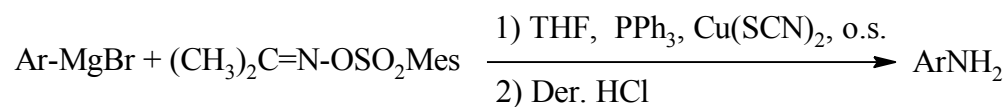
4.1.4.1 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/Cu(SCN)₂ katalizli aminasyonu

Arilmagnezyum reaktiflerinin Cu(SCN)₂ katalizli aminasyonlarında HMPA yerine ligand olarak PPh₃ kullanılmasıyla anilin veriminde az miktarda bir düşüş olduğu

(% 68'den % 60'a) gözlenmiştir. Ancak buna karşılık, Cu(SCN)₂ miktarı yarıya düşmüştür.

Reaksiyonda ligand olarak n-Bu₃P kullanılmasının amin verimi açısından pek bir yarar sağlamadığı gözlenmiştir (Çizelge 4.14, deney 3).

Çizelge 4.14 Organomagnezyum reaktiflerinin PPh₃/Cu(SCN)₂ katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	PPh ₃ , %	Cu(SCN) ₂ , %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,5	5	5	30	55
2	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	60
3	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	63 ^a
4	C ₆ H ₅	1,5	5	2,5	30	30
5	C ₆ H ₅	1,3	5	5	30	23
6	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	5	5	30	90

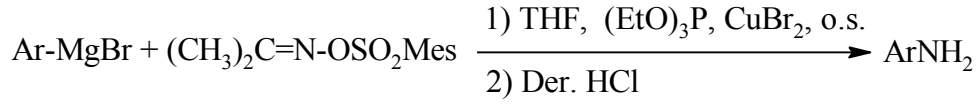
^aReaksiyonda ligand olarak (n-Bu)₃P kullanılmıştır.

4.1.4.2 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuBr₂ katalizli aminasyonu

Arilmagnezyum reaktiflerinin CuBr₂ katalizli aminasyonlarında HMPA yerine ligand olarak (EtO)₃P kullanılmasıyla anilin veriminde pek bir değişiklik gözlenmemiştir. Buna karşılık, CuBr₂ miktarı yarıya düşmüştür.

Reaksiyonda ligand olarak n-Bu₃P kullanılmasıyla HMPA'lı yöntemle yaklaşık aynı amin verimi elde edilmiştir.

Çizelge 4.15 Organomagnezyum reaktiflerinin (EtO)₃P/CuBr₂ katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	(EtO) ₃ P, %	CuBr ₂ , %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,5	5	5	30	52
2	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	63
3	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	76 ^a
4	C ₆ H ₅	1,5	10	2.5	30	57 ^a
5	C ₆ H ₅	1,3	10	5	30	40
6	C ₆ H ₅	1,5	5	5	15	49
7	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	40 ^b
8	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	10	5	30	75
9	4-Cl-C ₆ H ₄	1,5	10	5	30	72
10	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1,5	10	5	30	63

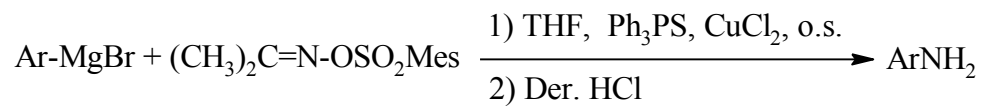
^aReaksiyonda ligand olarak (n-Bu)₃P kullanılmıştır. ^bReaksiyonda % 5 HMPA kullanılmıştır.

4.1.4.3 Organomagnezyum reaktiflerinin Ligand/CuCl₂ katalizli aminasyonu

Arilmagnezyum reaktiflerinin CuCl₂ katalizli aminasyonlarında HMPA yerine ligand olarak PH₃PS kullanılmasının CuCl₂ katalizörünün etkinliğini artırdığı, reaksiyon şartlarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı ancak amin veriminde önemli bir artış olduğu gözlenmiştir.

Ligand miktarı % 10'dan % 5'e düşürüldüğünde bile anilin HMPA'lı yöntemle elde edilen verimden (% 55) daha yüksek verimle elde edilmiş, bu şartlarda katalizör miktarı % 2,5'e düşürüldüğünde de yaklaşık aynı verim elde edilmiştir.

Çizelge 4.16 Organomagnezyum reaktiflerinin Ph₃PS/CuCl₂ katalizli aminasyonu



Deney No	Ar	ArMgBr, mmol	Ph ₃ PS, %	CuCl ₂ , %	Süre, dk.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	1,5	2,5	5	30	53
2	C ₆ H ₅	1,5	5	5	30	63
3	C ₆ H ₅	1,3	5	5	30	42
4	C ₆ H ₅	1,5	5	2,5	30	50
5	C ₆ H ₅	1,5	5	5	15	49
6	C ₆ H ₅	1,5	10	5	30	70
7	4-F-C ₆ H ₄	1,5	10	5	30	48
8	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	1,5	10	5	30	72
9	4-Cl-C ₆ H ₄	1,5	5	5	30	62

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan literatür araştırması sonucunda, organomagnezyum reaktiflerinin bizim de aminasyon reaktifi olarak seçtiğimiz aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksimin, **I**, kullanıldığı iki çalışmaya (Erdik ve Ay 1989, Erdik ve Daşkapan 2002) rastlanmıştır.

Bu çalışmaların biri (Erdik ve Ay 1989), reaksiyon koşulları olarak yüksek sıcaklık (75 °C) ve oldukça uzun reaksiyon süresi (11-24 saat) içermektedir. Verimler de düşük-orta değerlerdedir.

İkinci çalışmada (Erdik ve Daşkapan 2002), yukarıdaki çalışmanın olumsuz reaksiyon koşulları kısmen giderilmiştir. Ancak amin verimleri halen orta değerdedir ve reaksiyonlar 75 °C’de yürütülmüştür.

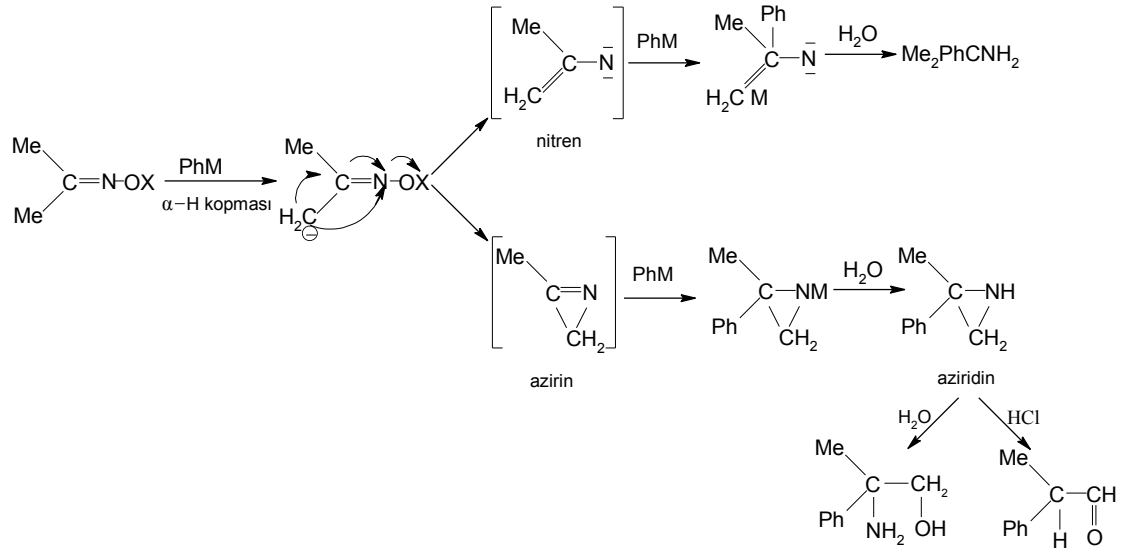
Çalışmamızda Grignard reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu için geliştirilecek yöntemin, uygulanabilirliğini sınırlayacak herhangi bir koşul içermemesi hedeflenmiştir. Bu nedenle, düşük veya yüksek reaksiyon sıcaklıklarından kaçınılmış ve reaksiyonların oda sıcaklığında yürütülmesi amaçlanmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda, organomagnezyum reaktiflerinin oda sıcaklığında ketoksimlerle direkt reaksiyonunun başarılı olamadığı ve reaksiyonun düşük verimle sonuçlandığı gözlenmiştir (Çizelge 4.1-4.8).

Bunun üzerine organomagnezyum reaktiflerinin reaktifliğini, yani nükleofilik karakterini, ketoksimle aminasyon reaksiyonunu yüksek verimle verecek kadar artırmak için katalizör olarak bazı bakır-I ve bakır-II tuzlarının kullanılması düşünülmüştür. Kullanılan katalizörler arasında sadece CuCN, 3 saatlik reaksiyon sonunda amini iyi verimle verirken (Çizelge 4.1, deney 1), diğer bakır-I ve bakır-II tuzlarının katalitik etkinlikleri yetersiz kalmıştır.

Organometalik reaktifin nükleofilik karakterini artırmanın diğer bir yolu reaksiyonda ortak çözücü olarak bir dipolar aprotik çözücü kullanmaktır. Bu amaçla, oda

sıcaklığında organomagnezyum reaktifi ile reaksiyona girmeyen bir çözücü olan HMPA ortak çözücü olarak seçilmiştir. Ancak HMPA'nın aynı zamanda Grignard reaktifinin bazik karakterini de artırabileceği ve dolayısıyla aminasyon reaktifindeki bir CH₃- grubundan proton kopararak yan reaksiyonlara sebep olabileceği (Şekil 5.1) düşünülerek reaksiyonda katalitik miktarlarda kullanılması tercih edilmiştir.



Şekil 5.1 Grignard reaktiflerinin I ile aminasyonunda yan reaksiyon

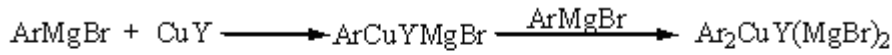
HMPA, yapısında bulunan P=O grubundaki yük ayrımından dolayı dipolar aprotik çözücü olarak bilinir. Koordine edici bir çözücüdür ve organometaldeki katyonu koordine ederek ayrı iyon çiftlerinin oluşmasını, dolayısıyla da organil grubunun nükleofilik gücünün artmasını sağlar (5.1).



Nükleofilik reaksiyonlarda yukarıda verilen olumlu etkisinin yanısıra, HMPA, kanserojen etkisinden dolayı sağlık açısından bir risk oluşturur. Ancak çalışmamızda reaksiyonun sonunda derişik HCl kullanılmaktadır ve HMPA bu koşullarda çok daha az zararlı ürünlere parçalanır (Dykstra 2001). Üstelik çalışmamızda çok az miktarlarda (Organomagnezyum reaktifine göre % 10 mol oranında) kullanılmaktadır.

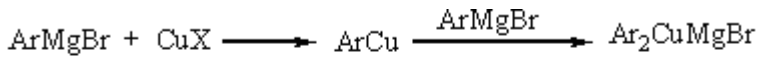
Reaksiyonda % 10 HMPA kullanılmasıyla özellikle bakır-I katalizli reaksiyonlarda amin verimi önemli derecede artmıştır. Bakır-I tuzları arasında, hem reaksiyon koşulları açısından hem de amin verimi açısından en iyi katalitik etkinliği CuCN göstermiştir. Diğer bakır-I tuzları birbirine benzer etkinlik göstermişlerdir. Bakır-II tuzlarının reaksiyonları daha kısa süreli olmakla beraber amin verimi bakır-I tuzlarıyla elde edilen verimlerden daha düşük olarak bulunmuştur.

Reaksiyon sırasında CuCN ve CuSCN'nin Grignard reaktifi ile etkileşerek katalitik miktarda heterokuprat oluşturdukları, CuI, CuBr ve CuCl'nin de homokuprat oluşturdukları (5.2 ve 5.3) ve reaksiyonu bu kupratların katalizlediği düşünülmektedir. Heterokupratlar, çoğu zaman homokupratlardan daha yüksek bir etkinlik gösterirler.



Y: CN, SCN

(5.2)



X: I, Br, Cl

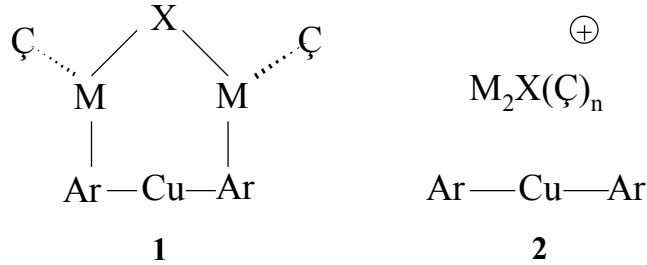
(5.3)

Bakır-II tuzlarının reaksiyon sırasında bakır-I tuzlarına indirgendiği ve aynı şekilde katalitik miktarda karşılık gelen kupratları oluşturarak reaksiyonu katalizledikleri düşünülmektedir.

$\text{Ar}_2\text{CuY(MgBr)}_2$ (X: CN, SCN) yüksek mertebeden bir heterokuprattır ve literatürde Lipshutz reaktifi olarak da bilinir. Bu tür reaktifler, süstitüsyon reaksiyonlarında yüksek reaktivliğe sahiptir. Lipshutz, bu yüksek reaktivliğin $[\text{Ar}_2\text{Cu(Y)}]^- .2\text{Li}^+$ şeklindeki dianyonik yapıdan kaynaklandığını önermiştir (Bertz ve Dabbagh 1988, Olmstead ve Power 1989).

-CN'nin yüksek elektronegatifliğinden dolayı $\text{Ar}_2\text{CuCN(MgBr)}_2$, $\text{Ar}_2\text{CuSCN(MgBr)}_2$ 'den daha etkin bir reaktiftir. Yüksek mertebeden heterokupratlar,

çözelti ortamında şekil 5.2’de gösterildiği gibi temaslı-iyon çifti (İng. contact-ion pair), **1** veya çözücü ile ayrılmış ayrı-iyon çifti (İng. solvent seperated-ion pair), **2** halinde bulunurlar.



Ç: Çözücü

M: MgBr

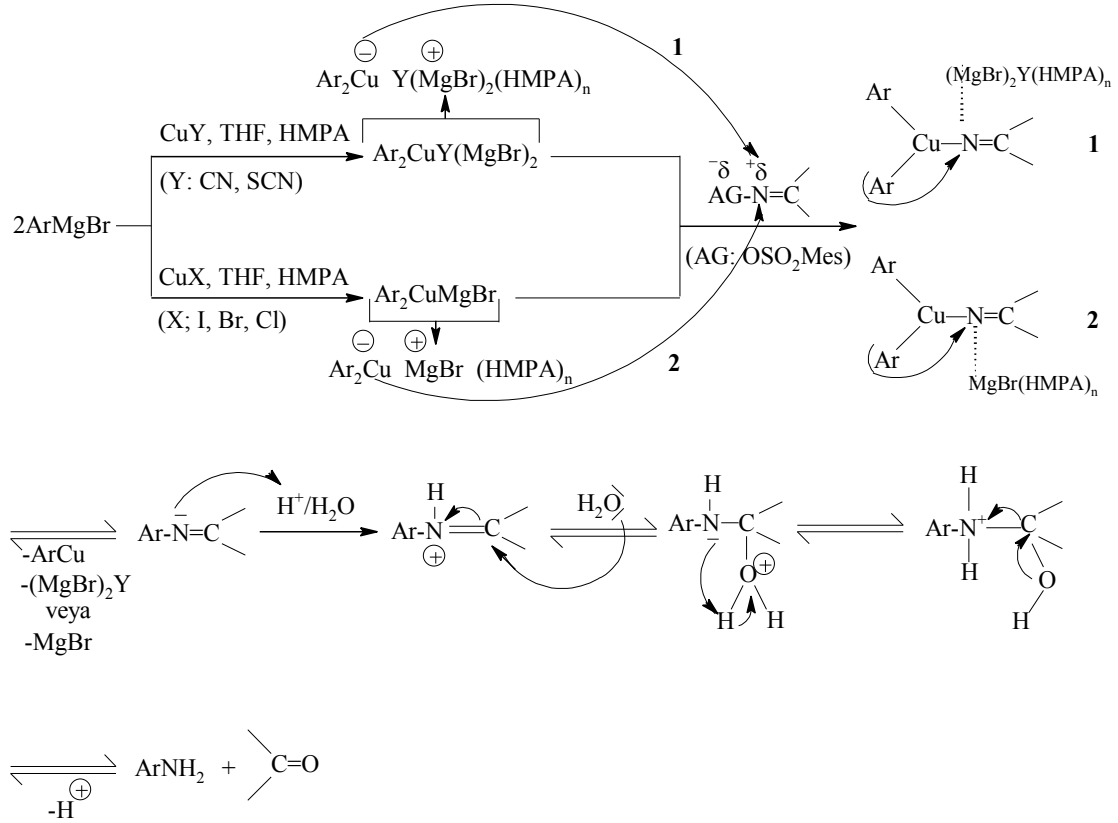
X: CN, SCN

Şekil 5.2 Lipshutz kupratlarının çözelti ortamındaki yapıları

Gschwind ve arkadaşları (2001) yaptıkları çalışmalarla, yüksek mertebeden heterokupratların eter (Et₂O), dimetilsülfür (Me₂S) gibi zayıf koordine edici çözücülerde temaslı iyon çifti halinde, (**1**) bulundukları, bunlara göre daha güçlü koordine edici bir çözücü olan THF’de ise ayrı-iyon çifti yapısının (**2**) daha tercih edilir olmak üzere **1** ve **2** yapıları arasında değişken bir dengenin bulunduğunu gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda, hem Grignard reaktiflerinin hazırlanmasında hem de reaksiyonların yürütülmesinde çözücü olarak THF kullanılmıştır. Buna göre, CuCN ve CuSCN katalizli reaksiyonlarda oluşacak heterokupratlar için bu denge söz konusu olacaktır. Ortama güçlü koordine edici bir çözücü olan HMPA katıldığında dengenin **2** tarafına kayacağı açıktır. Yani reaksiyonda heterokupratlar, çözücü ile ayrılmış ayrı-iyon çiftleri halinde etkili olacaklardır. HMPA, kuprattaki (MgBr)₂CN⁺ katyonuna koordine olarak Lewis asidi karakterini yani elektrofilik gücünü artırıp, dolayısıyla yanında eş iyon olarak bulunan Ar₂Cu⁻ iyonunun nükleofilik karakterini artıracaktır. Ayrıca güçlü bir Lewis asidi haline gelen (MgBr)₂CN⁺ reaksiyon sırasında aminasyon reaktifindeki azot atomuna (azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronları aracılığıyla) koordine

olarak azotun elektrofilik karakterini artıracaktır (Şekil 5.3). Bu iki etki elektrofilik aminasyon reaksiyonunun daha kolay yürümesini ve daha yüksek verimle sonuçlanmasını sağlayacaktır. Çalışmamızda HMPA/CuCN veya CuSCN katalizli reaksiyonlarda (Çizelge 4.1 ve 4.2) elde edilen sonuçlar bunu destekler niteliktedir.

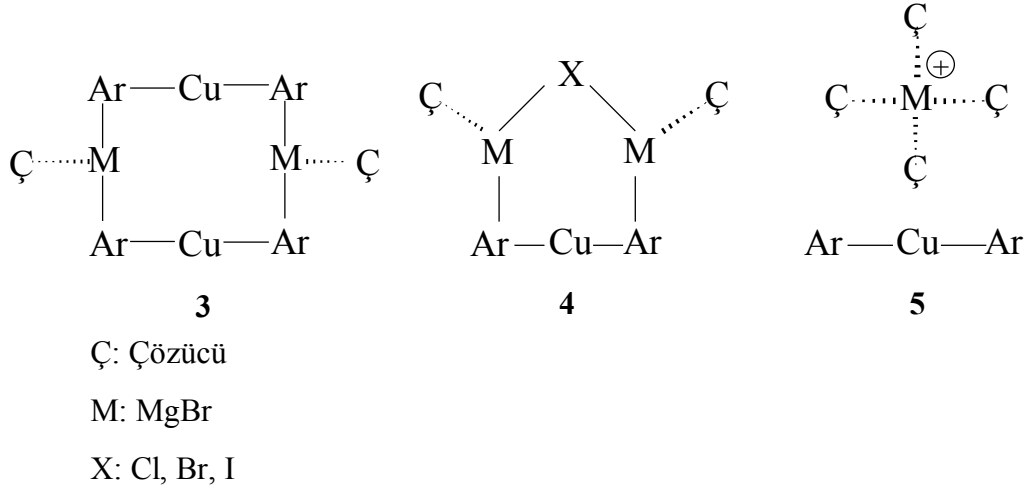


Şekil 5.3 Arilmagnezyum reaktiflerinin Cu (I veya II)/HMPA katalizli aminasyonunun mekanizması

CuI, CuBr ve CuCl katalizli reaksiyonlarda oluşan, Ar₂CuMgBr şeklindeki düşük mertebeden homokuprat, literatürde Gilman reaktifi olarak bilinir. Reaktifliği çoğu zaman Lipshutz reaktifinden daha düşüktür.

Düşük mertebeden homokupratla çözelti ortamında şekil 5.4’de gösterilen yapılarda bulunurlar. Eter (Et₂O) , dimetilsülfür (Me₂S) gibi zayıf koordine edici çözücülerde

temaslı iyon çifti halinde, (3) ve bu çözücülere göre daha güçlü koordine edici bir çözücü olan THF’de ise ayrı-iyon çifti yapısı (5) halinde bulunduğu gözlenmiştir (Nakamura ve Yoshikai 2004).



Şekil 5.4 Gilman kupratlarının çözelti ortamındaki yapıları

Çalışmamızda CuI, CuBr ve CuCl katalizli reaksiyonlarda da THF kullanıldığından oluşan homokuprat ayrı iyon çifti halinde bulunacaktır. Ortama HMPA eklenmesiyle yukarıda HMPA/CuCN veya CuSCN katalizli reaksiyonlar için açıklanan duruma benzer bir durum (Şekil 5.3) gelişerek aminasyon reaksiyonu daha kolay yürüyecek ve daha yüksek verimlerle sonuçlanacaktır (Çizelge 4.3-4.5).

Bakır-II tuzları ile katalizlenmiş reaksiyonlarda, yukarıda belirtildiği gibi bu tuzlar, karşılık gelen bakır-I tuzlarına indirgenerek yukarıdaki mekanizmalar cereyan edecektir. Ancak indirgenmenin etkili olup olmamasına bağlı olarak reaksiyonlar bakır-I tuzları ile yürütülen reaksiyonlardan daha düşük verim elde edilebilir.

Bakır katalizli aminasyonda katalizörün katalitik etkinliğinin bir ligand kullanarak artırılacağı ve kullanılan ligandın ayrıca katalitik miktarda oluşan organobakır bileşiğinin kararlılığını da artırdığı grubumuzda yapılan çalışmalarla (Koca 2009, Çiçek 2010) gözlenmiştir. Bu nedenle hem ikinci bir yöntem olarak HMPA’sız bir yöntem geliştirmek hem de reaksiyon koşulları ve amin veriminde gelişme sağlamak amacıyla

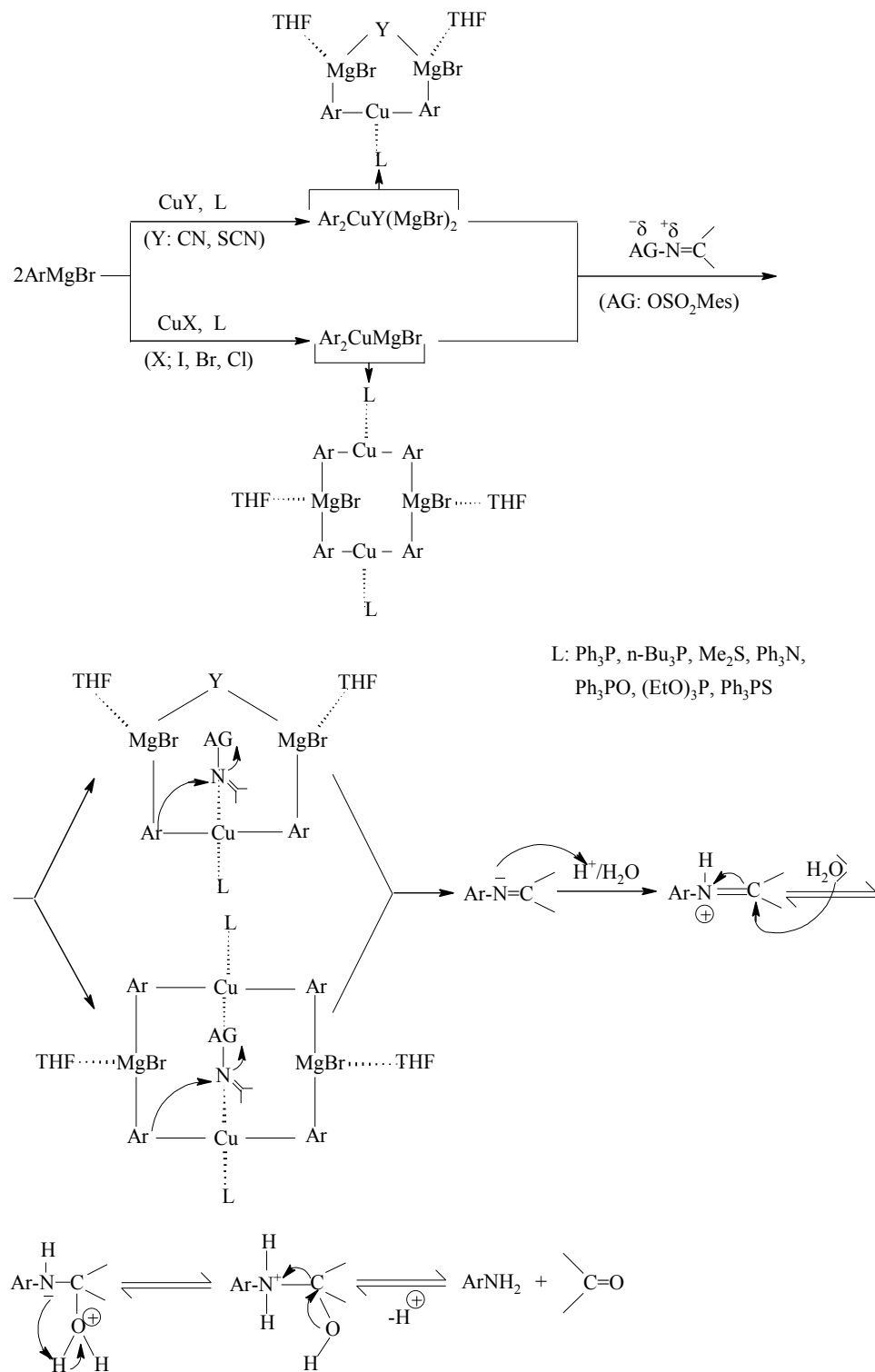
bazı P-, N-, O- ve S- verici ligandların bakır katalizli aminasyondaki etkileri araştırılmıştır.

Bu amaçla her bir bakır katalizörü ile bir ligand kullanılarak reaksiyon üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu yöntemde de en iyi gelişme CuCN katalizli aminasyonda sağlanmıştır. Organomagnezyum reaktifi miktarı 1 eşdeğere ve CuCN miktarı % 2,5'e düşürüldüğünde bile arilamin yüksek verimle elde edilebilmiştir. Ph_3P CuSCN ve CuBr ile kullanıldığında da hem reaksiyon koşullarında hem de amin veriminde olumlu gelişmeler sağlamıştır. CuI ile n-Bu₃P kullanılmasının daha avantajlı olduğu gözlenmiştir. CuCl/Ph₃PO katalizi diğer bakır-I/ligand katalizi kadar etkili olamamıştır.

Bakır-II tuzları ile ligand kullanılmasının bakır-I katalizli reaksiyonlar kadar olumlu etki sağlayamadığı, özellikle bakır-II katalizörünün daha düşük miktarda kullanılmasını sağladığı, verimde bir miktar artış sağladığı gözlenmiştir.

Reaksiyon ortamında Me₂S gibi zayıf koordine edici bir çözücü bulunduğunda, reaksiyon sırasında oluşan kupratlar temaslı iyon çiftleri halinde bulunurlar (Nakamura ve Yoshikai 2004). Buna göre reaksiyonda ligand kullanıldığında, oluşan kupratlardan Lipshutz kupratları **1** yapısında (Şekil 5.2), Gilman kupratları ise **3** yapısında (Şekil 5.4) bulunacak ve reaksiyon mekanizmaları bu yapılar üzerinden yürüyecektir (Şekil 5.5).

Reaksiyonda kullanılan ligandlar kuprattaki bakır atomuna koordine olurlar. Arilkuprat reaktiflerine bir ligand koordine olduğunda bakır atomunun d orbitalinin enerji seviyesinin yükselmesine ve dolayısıyla reaktifin nükleofilik özelliğinin artmasına neden olacaktır. Kuprata ligandın koordine olmasıyla mekanizmada Ar grubunun ayrılarak ürün oluşturması kolaylaşır. Ligand ayrıca kupratın termal kararlılığını da artırır. Böylece katalitik miktarda oluşan kuprat oda sıcaklığında bozunmadan aminasyon reaktifi ile etkin bir şekilde reaksiyona girecektir.



Şekil 5.5 Arilmagnezyum reaktiflerinin Cu (I veya II)/ligand katalizli aminasyonunun mekanizması

Ligand katalizli reaksiyonlarda yine Lipshutz kupratları en iyi sonucu vermiştir. Ligandların etkinlikleri, sert veya yumuşak olmalarına bağlı olarak değişir. Bakır-I yumuşak bir Lewis asitidir. Dolayısıyla buna koordine olacak atomun da yumuşak Lewis bazı olması gerekir.

Çalışmamızda kullanılan ligantlardan, bakıra bağlanan atom açısından, fosforlu ve kükürtlü ligandlar, azotlu ve oksijenli ligandlara göre daha yumuşaktır. Dolayısıyla P- ve S-verici ligandlar bakır-I atomuna O- ve N-verici ligandlara göre daha iyi koordine olacak ve aminasyon reaksiyonu açısından daha iyi sonuç vereceklerdir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar (Çizelge 4.9-4.16) bu görüşü desteklemektedir.

Organomagnezyum reaktifleri, hem endüstriyel üretimde hem de akademik çalışmalarda sık kullanılan bir reaktif sınıfıdır. Bir yapıdaki C-Halojen veya asidik C-Hidrojen bağları bir organomagnezyum reaktifi ile kolayca C-Mg bağlarına çevrilebilir ve ardından uygun bir aminasyon reaktifi kullanılarak yapıda C-N bağı oluşturularak biyolojik aktif bir molekül oluşturulabilir. Bu bakımdan organomagnezyum bileşiklerinin aminasyonu için kolay uygulanabilir yeni yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir.

Bu tez çalışmasıyla arilmagnezyum reaktiflerinin **I** ile elektrofilik aminasyonları için kolay uygulanabilir iki yöntem geliştirilmiştir. Her iki yöntem de, literatürde yayınlanmış olan benzer yöntemlere (Erdik ve Ay 1989, Erdik ve Daşkapan 2002) göre çok daha ılıman koşullara sahiptir ve aminlerin daha yüksek verimlerle sentezlenmesine olanak sağlarlar. Örneğin literatürdeki yöntemlerde reaksiyon süresi 3-24 saat arasında iken geliştirilen yöntemlerde bu süre 30 dakikaya kadar düşürülmüştür. Buna karşılık amin verimleri oldukça fazla artmıştır. Daha da önemlisi, reaksiyonlar 75 °C gibi uygulamada tercih edilmeyecek kadar yüksek sıcaklık yerine oda sıcaklığında kolayca yürütülebilmiştir.

KAYNAKLAR

- Adam, W., Roschmann, K.J., Ranjen and Saha-Möller, C. 2000. Catalytic Asymmetric Aziridination of Enol Derivatives in the Presence of Chiral Copper Complexes to Give Optically Active α -Amino Ketons. *Eur. J. Org. Chem.*, 65, 557-561.
- Adkins, H. and Zartman, W. 1943. Triphenylethylene. *Org. Synth., Coll. Vol.2*, 606-607.
- Alvernhe, G. and Laurent, A. 1972. Obtention D'amines Primaires Par Action D'organo-magnésiens Sur L'acetoxime. *Tetrahedron Letts.*, 11, 1007-1010.
- Andrea, S. and Schmitz, E. 1991. *Synthesis*, 327.
- Arya, P., Ben, R.N. and Qin, H. 1998. Remote Asymmetric Induction: Synthesis of C-linked α -galactoserine and Homoserine Derivatives by Electrophilic Amination. *Tetrahedron Lett.*, 39, 6131-6134.
- Ay, M. 1989. Doktora Tezi, A.Ü. Fen Fakültesi, 92 sayfa, Ankara.
- Barber, H.J. 1943. Coprous Cyanide: A Note on Its Preparation and Use. *J. Chem. Soc.*, 1, 79.
- Belan, S.R., Grapov, A.F. and Mel'nikova, G. M. 2001. *New Pesticides. Handbook*. p.1.
- Bertz, S.H. and Dabbagh, G. 1988. The Gilman Reagent Ph_2CuLi and Higher-Order Ph_3CuLi_2 : Carbon-13 and Lithium-6 NMR in Dimethyl Sulfide. *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (11), 3668-3670.
- Bishop, R. 1991. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, Vol. 6, p 261.
- Boche, G., Bernheim, M. and Schrott, W. 1982. Primary Amines via Electrophilic Amination of Organometallic Compounds With O-(diphenylphosphinyl) Hydroxylamine. *Tetrahedron Letters*, 23 (51), 5399-5402.
- Brown, R. and Jones, W.E. 1946. A Convenient Method of Preparation of Certain Primary Amines. *J. Chem. Soc.*, 781-782.
- Brown, H.C. 1975. Laboratory Operations with Air-Sensitive Substances Survey in 'Organic Syntheses via Boranes.' Wiley Interscience, Chapt. 9, 191- 261.
- Campbell, K.N., Champbell, B.K., Hess, L.G. and Schaffner, I.J. 1944. The Action of Grignard Reagents on Oximes. IV. Aliphatic Grignard Reagents and Mixed Ketoximes. *J. Org. Chem.*, 9, 184-186.

- Campbell, M.J. and Johnson, J.S. 2007. Mechanistic Studies of the Copper-Catalyzed Electrophilic Amination of Diorganozinc Reagents and Development of a Zinc- Free Protocol. *Organic Letters*, 9; 1521-1524.
- Caprino, L.A. 1960. *O*-acylhydroxylamines II *O*-Mesitylenesulfonyl-, *O*-*p*-Toluensulfonyl- and *O*-Mesitylhydroxyamine, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3133-3135.
- Casarini, A., Dembech, P., Lazzari, D., Marini, E., Reginato, G., Ricci, A. and Seconi, G. 1993. Electrophilic Amination of Higher Order Cuprates With *N,O*-bis(trimethylsilyl) hydroxylamine. *J. Org. Chem.*, 58, 5620-5623.
- Chaabouni, R., Laurent, A. and Mison, P. 1973. Formation D'aziridines Cyclaniques Par Action de Reactifs de Grignard Sur Les Oximes: Determination Des Configurations Relatives. *Tetrahedron Letts.*, 16, 1343-1346.
- Chimiak, A. and Kolasa, T. 1974. *O*-Protected Derivatives of *N*-Hydroxyamino Acids. *Bull. Acad. Pol.Sci.*, 22, 195.
- Clarke, H.T., Babcock, G.S. and Murray, T.F. 1941. Benzenesulfonyl Chloride, *Org. Synt.Birl. Cilt 1*, 84-87.
- Closs, G.L. and Brois, S.J. 1960. A New Synthesis of Aziridines. *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 6068-6070.
- Coleman, G.H. and Hauser, C.R. 1928. The Formation of Primary Amines from Grignard Reagents and Monochloroamine. *J. Am. Chem. Soc.*, 50, 1193-1196.
- Coleman, G.H. and Yager, C.B. 1929. The Formation of Primary Amines from Grignard Reagents and Monochloroamine II. *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 567-569.
- Coleman, G.H. 1933. The Reaction of Alkylchloroamines With Grignard Reagents. *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3001-3005.
- Coleman, G.H., Buchanan, M.A. and Paxon, L. 1933. The Reaction of Nitrogen Trichloride With Grignard Reagents. *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3669-3672.
- Çiçek, S. 2010. Yüksek Lisans Tezi, A.Ü. Fen Fakültesi, 70 sayfa, Ankara.
- Dykstra, R.R. 2001. "Hexamethylphosphoric Triamide" *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Ltd.
- Erdik, E. and Ay, M. 1989. Effect of Copper (I) Iodide and Magnesium Chloride on Amination of Aryl Grignards With Ketoximes. *Synth. React. Inorg. Metal.-Org. Chem.*, 19(7), 663-668.
- Erdik, E. and Ay, M. 1989. Electrophilic Amination of Carbanions. *Chem. Rev.*, 89, 1947-1980.

- Erdik, E. 2004. Electrophilic α -amination of Carbonyl Compounds. *Tetrahedron*, 60, 8747- 8782.
- Erdik, E. and Daskapan, T. 2002. Can We Aminate Grignard Reagents Under Barbier Conditions? *Tetrahedron Lett.*, 43, 6237-6239.
- Erdik, E. and Ateş, S. 2006. Synthesis of N,N-Dimethylamines via Barbier-Grignard-Type Electrophilic Amination. *Synthetic Communications*, 36:19, 2813-2818.
- Elson, L.F., McKillop, A. and Taylor, E.C. 1988. 4,4'-dimethyl-1-1'- biphenyl. *Org. Synth. Coll. Vol. 6*; 488-490.
- Evans, D. 1992. A General Approach to the Asymmetric Synthesis of Vancomycin-Related Arylglycines by Enolate Azidation. *Tetrahedron Lett.*, 33, 1189-1192.
- Evans, D.A. and Nelson, S.G. 1997. Chiral Magnesium Bis(sulfonamide) Complexes as Catalysts for the Merged Enolization and Enantioselective Amination of *N*-Acylloxazolidinones. A Catalytic Approach to the Synthesis of Arylglycines. *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (27), 6452-6453.
- Gaile, A.A., Somov, V.E. and Varshavskii, O.M. 2000. Aromatic Hydrocarbons: Isolation, Application and Market., St. Petersburg: Khimizdat.
- Genet, J.P. and Greck, C. 1995. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, ed. Paquette, L.A., Wiley, New York, vol.1, p. 898.
- Gilman, H., Kirby, J.E. and Kinney, C.R., 1929. The Forced Reaction *o*-Phenyl Isocyanate, Phenyl Isothiocyanate and Benzophenon Anil with Phenylmagnesium Bromide. An Usual type of 1,4-addition to a Cojugated System. That is Part Aliphatic and Part Aromatic. *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 2252-2261.
- Gilman, H., John, N.B. and Schulze, F. 1946. α -Naphtoic Acid. *Org. Synth.*, II. 425-427.
- Gschwind, R.M., Xie, X., Rajamohanan, P.R., Auel, C. and Boche, G. 2001. $\text{Me}_2\text{CuLi}^*\text{LiCN}$ in Diethyl Ether Prefers a Homodimeric Core Structure $[\text{Me}_2\text{CuLi}]_2$ and Not a Heterodimeric One $[\text{Me}_2\text{CuLi}^*\text{LiCN}]$: ^1H , ^6Li HOE and ^1H , ^1H NOE Studies by NMR. *J. Am. Chem. Soc.*, 123 (30), 7299-7304.
- Hartwig, J.F. 2002. In *Handbook Organopalladium Chemistry For Organic Synthesis*, Negishi, E-İ., Ed.;Wiley: New York, vol. 1, 1051-1096.
- Hatakeyama, T., Yoshimoto, Y., Ghorai, S.K. and Nakamura, M. 2010. Transition-Metal- Free Electrophilic Amination Between Aryl Grignard Reagents and *N*-Chloroamines. *Organic Lett.*, 12(7), 1515-1519.

- Hoffmann, R.W., Hölzer, B. and Knopff, O. 2001. Amination of Grignard Reagents With Retention of Configuration. *Org. Lett.*, 3(12), 1945-1948.
- Hundress, E.H. and Carten, F. H. 1940. Identification of Organic Compounds, I. Chlorosulfonic Acid as a Reagent for the Identification of Aryl Halides, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 62, p. 511-514.
- Hundress, E.H. and Autenrieth, J.S. 1941. Identification of Organic Compounds, IV. Chlorosulfonic Acid as a Reagent for the Identification of Alkylbenzenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 3446-3448.
- Kabalka G.W. 1991. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M., Ed., Pergamon: Oxford, Vol. 8, p 363.
- Keller, R.N. and Wynocoff, H.D. 1946. Copper(I) Chloride. *Inorg. Synth.* 2, 1-4.
- Kienle, M., Dubbaka, S.R., Brade, K. and Knochel, P. 2007. Modern Amination Reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, 4166-4176.
- Kissman, H.M., Tarbell, D.S. and Williams, J. 1953. 2,2-Diphenyl-3,3-dimethylethyleneimine and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2959-2962.
- Kitamura M., Chiba S. and Narasaka K. 2003. Synthesis of Primary Amines and N-Methylamines by the Electrophilic Amination of Grignard Reagents with 2-Imidazolidinone *O*-Sulfonyloxime. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 76, 1063–1070.
- Kitamura, M., Suga, T., Chiba, S. and Narasaka, K. 2004. Synthesis of Primary Amines by the Electrophilic Amination of Grignard Reagents with 1,3-Dioxalan-2-one *O*-Sulfonyloxime. *Org. Lett.*, 6 (24), 4619-4621.
- Knochel P. and Singer R.D. 1993. Preparation and Reactions of Polyfunctional Organozinc Reagents in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, 93, 2117-2188.
- Koca, S. 2009. Yüksek Lisans Tezi, A.Ü. Fen Fakültesi, 56 sayfa, Ankara.
- Kovacic, P., Lowry, M.K. and Field, K.W. 1970. Chemistry of N-Bromamines and N-Chloramines. *Chem. Rev.*, 70(6), 639-665.
- Krasovitskii, B.M. and Afanasiadi, L.M. 2002. Mono- and Bifluorophores, Kharkov: Ins. Monocryst.
- Lednicher, D. 1998. *Strategies for Organic Drugs Synthesis and Design*, New York, Wiley, 1.
- Lehn, J-M. 1995. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Weinheim, VCH.

- Leonard, J., Lyong, B. and Procter, G. 1996. Advanced Practical Organic Chemistry. Chapman and Hall, London, 294 p.
- Magnus, P. and Barth, L. 1995. Oxidative Addition of Azide Anion Triisopropylsilyl Enol Ethers: Synthesis of α -azido Ketones and 2-amino(methoxycarbonyl)alk-2-e-1-ones. Tetrahedron, 51, 11075-11086.
- Mitchell, H. and Leblanc, Y. 1994. Amination of Arenes With Electron-Deficient Azodicarboxylates. J. Org. Chem., 59(3), 682-687.
- Mitsunobu, O. and Trost, B.M. 1991. In Comprehensive Organic Synthesis, Ed., Pergamon: Oxford, 6, p.65.
- Nakamura, E. and Yoshikai, N. 2004. On the Reaction Mechanism of "Higher-Order Cuprate", Alias "Lipshutz Cuprate". Bull. Chem. Soc. Jpn., 77 (1), 1-12.
- Niwa, Y., Takayama, K. and Shimizu, M. 2001. Electrophilic Amination With Iminomalonate. Tetrahedron Lett., 42, 5473-5476.
- Niwa, Y., Takayama, K. and Shimizu, M. 2002. Iminomalonate as a Convenient Electrophilic Amination Reagent for Grignard Reagents. Bull. Chem. Soc. Jpn., 75, 1819-1825.
- Olmstead, M. and Power, P. 1989. Structural Characterization of a Higher Order Cuprate: X-Ray Crystal Structure of $[\text{Li}_3\text{Cu}_2\text{Ph}_5(\text{SMe}_2)_4]$. J. Am. Chem. Soc., 111 (11), 4135-4136.
- Oppolzer, W., Tamura, O., Sundarababu, G. and Singer, M. 1992. Asymmetric α -Amination of Ketone Enolates by Chiral α -Nitroso Reagents: A New Approach to Optically Pure Erythro β -Amino Alcohols. J. Am. Chem. Soc., 114 (14), 5900-5902.
- Sapountzis, I. and Knochel, P. 2002. A New General Preparation of Polyfunctional Diarylamines by the Addition of Functionalized Arylmagnesium Compounds to Nitroarenes. J. Am. Chem. Soc., 124 (32), 9390-9391.
- Schverdina, N.I. and Kotscheschkow, K.A. 1940. Die Reaktion von α -Methylhydroxylamine Mit Organomagnesium- und Organolithium-Verbindungen Als Methode Zur Synthese Von Primaren Aminen. Chem. Zentbl., I. 360: J. Gen. Chem. USSR, (Eng. Transl.), 1938, 8, 1825.
- Seebach, D. and Sting, A.R. 1996. Synthesis of (2*R*, 3*S*) or (2*S*, 3*R*)-Amino-3-Trifluoromethyl-3-Hydroxyalkanoic Acid Derivatives (Threonine and *allo*-Threonine Analogs) From Enantiopure 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoic Acid. Tetrahedron Lett., 52, 279-290.
- Semon, W.L. 1923. The Preparation of Hydroxylamine Hydrochloride and Acetoxime, J. Am. Chem. Soc. 45, 188-190.

- Semon, W.L. 1924 Hydroxylamine hydrochloride and acetoxime, *Org. Synth.*, III, 61-64.
- Shriver, D. F. 1969. The manipulation of Air-Sensitive Compounds. McGraw-Hill, 7.
- Sinha, P. and Knochel, P. 2006. Preparation of Polyfunctional Tertiary Amines via the Electrophilic Amination of Arylmagnesium Compounds Using N-Chloroamines. *Synlett*, 19, 3304-3308.
- Smith, P.A.S., Rowe, C.P. and Bruner, L.B. 1969. Azides and Amines From Grignard Reagents and Tosyl Azide. *J. Org. Chem.*, 34, 3420-3433.
- Theilacker, W. and Ebbe, K. 1956. *Angew. Chem.*, 68, 303.
- Trimble, L.A. and Vederas, J.C. 1986. Amination of Chiral Enolates by Dialkyl Azodiformates. Synthesis of α -Hydrazino Acids and α -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 108(20), 6397-6399.
- Tsutsui, H., Hayashi, J. and Narasaka, K. 1997. Preparation of Primary Amines by the Copper(I) Catalyzed Reaction of 4,4'-Bis(trifluoromethyl)benzophenone *O*-Methylsulfonyloxime and Alkyl Grignard Reagents. *Chem. Lett.*, 317-318.
- Tsutsui, H., Ichikawa T. and Narasaka K. 1999. Preparation of Primary Amines by the Alkylation of *O*-Sulfonyloximes of Benzophenone Derivatives with Grignard Reagents. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 72, 1869-1278.
- Vidal, J., Damestoy, S. and Collect, A. 1995. Electrophilic Amination Reagents: A New Method for the Preparation of 3-Aryl-N-BOC (or N-FMOC) Oxaziridines. *Tetrahedron Lett.*, 36, 1439-1442.
- Watson, S.C. and Eastham, J.F. 1967. Colored Indicators of Simple Direct Titration of Magnesium and Lithium Reagents. *J. Organomet. Chem.*, 9(1); 165-168.
- Zheng, N., Armstrong, J.D., McWilliams, III, J.C. and Volante, R.P. 1997. Asymmetric Synthesis of α -amino Acid Derivatives via an Electrophilic Amination of Chiral Amide Cuprates With Li *t*-Butyl-*N*-Tosyloxycarbamate. *Tetrahedron Lett.*, 38, 2817-2820.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : A.Merve CENGİZ

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 02. 03. 1985

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Cumhuriyet Anadolu Lisesi (2000-2003)

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

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

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

BOME San. Ür. Ve Dış Tic. Ltd. Şti., (2008-2010)

Bildiriler

1. Daşkapan T., Cengiz A.M. “Arilamin Bileşiklerinin Elektrofilik Aminasyonu”, XXII.

Ulusal Kimya Kongresi, 6-10 Ekim 2008, Mağusa-KKTC.

Yayınlar

Daşkapan, T., Cengiz, A.M. 2008. Grignard Reaktiflerinin Aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Elektrofilik Aminasyonu ile Arilaminlerin Sentezi. SDÜ, Fen Bil. Enst. Dergisi, 12-1(2008), 9-12.