

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HETEROKUPRATLARIN KETOKSİMLERLE ELEKTROFİLİK
AMİNASYONLARININ İNCELENMESİ**

Selen ÇETEK

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA

2010

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HETEROKUPRATLARIN KETOKSİMLERLE ELEKTROFİLİK AMİNASYONLARININ İNCELENMESİ.

Selen ÇETEK

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Tahir DAŞKAPAN

Bu tez çalışmasında, bromomagnezyum organilsiyonokuprat, bromomagnezyum organiltiyosiyonokuprat, bromomagnezyum organilfeniltiyokuprat, dibromomagnezyum diorganilsiyonokuprat, dibromomagnezyum diorganiltiyosiyonokuprat ve dibromomagnezyum difeniltiyokuprat reaktiflerinin aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ve aseton oksim *O*-tosilat ile elektrofilik aminasyonları araştırılmıştır. Bütün reaksiyonlar argon atmosferi altında yürütülmüş ve reaksiyon ürünleri reaksiyon karışımından, benzamit türevleri şeklinde ayrılmıştır. Bromomagnezyum organilfeniltiyokuprat dışında diğer düşük mertebeten heterokupratların ($\text{RCu}(\text{CN})\text{MgBr}$ ve $\text{RCu}(\text{SCN})\text{MgBr}$) ve yüksek mertebeden heterokupratların ($\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2$, $\text{R}_2\text{Cu}(\text{SCN})(\text{MgBr})_2$, $\text{R}_2\text{Cu}(\text{SPh})(\text{MgBr})_2$) ketoksimlerle aminasyonları başarıyla yürütülmüştür. Düşük ve yüksek mertebeden; sikloalkil, alkil ve benzil heterokupratların ketoksimlerle aminasyonları başarısız olmuştur.

Ağustos 2010, 51 sayfa

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

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF ELECTROPHILIC AMINATION OF HETEROCUPRATES WITH KETOXIMES.

Selen ÇETEK

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

Supervisor: Prof. Dr. Tahir DAŞKAPAN

In this thesis, electrophilic amination of bromomagnesium organylcyanocuprate, bromomagnesium organylthiocyanocuprate, bromomagnesium organylphenylthiocuprate, dibromomagnesium diorganylcyanocuprate, dibromomagnesium diorganylthiocyanocuprate and dibromomagnesium diorganylphenylthiocuprate with acetone *O*-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime and acetone oxime *O*-tosylate were investigated. All reactions were carried out under argon atmosphere and the reaction products were separated from the reaction mixture as their benzamide derivatives. The aminations of lower order heterocuprates (RCu(CN)MgBr and RCu(SCN)MgBr), except Bromomagnesium organylphenylthiocuprate and higher order heterocuprates ($\text{R}_2\text{Cu(CN)(MgBr)}_2$, $\text{R}_2\text{Cu(SCN)(MgBr)}_2$, $\text{R}_2\text{Cu(SPh)(MgBr)}_2$) with ketoximes were carried out successfully. The amination of lower- and higher- order cycloalkyl, alkyl and benzyl heterocuprates are unsuccessful.

August 2010, 51 pages

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

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam süresince, çalışmalarımı en iyi koşullarda yapabilmem için gerekli bütün imkânları sağlayan, başından beri bana inanan ve beni destekleyen, yetişmemde ve gelişmemde büyük bir sabırla yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Tahir DAŞKAPAN'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi),

Bu çalışmayı 09B4240005 nolu proje ile destekleyen Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (BAP),

Desteklerini hayatımın her aşamasında hissettiğim, bu aşamaya gelmemde maddi ve manevi her türlü fedakârlığı üstlenerek yanımda olan Anne ve Babama ve daima yanımda olan ve bana inanan Eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Selen ÇETEK

ANKARA, Ağustos 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.....	16
3.1 Genel Yöntemler.....	16
3.1.1 İnert atmosfer düzeneği ve işlemler.....	16
3.1.2 Çözücülerin kurutulması.....	19
3.1.3 Grignard reaktiflerinin derişiminin bulunması	19
3.1.4 Fiziksel sabitlerin ölçülmesi	20
3.1.5 Ayırma ve saflaştırma yöntemleri	20
3.2 Çıkış Maddelerinin Hazırlanması	20
3.3 Düşük Mertebeden Heterokupratlar ve Yüksek Mertebeden Heterokupratların Aseton <i>O</i> -2,4,6-(trimetilfenilsülfonil)oksim, I ve Aseton oksim <i>O</i> -tosilat, II ile Elektrofilik Aminasyonu	27
3.3.1 Bromomagnezyum organilsiyonokupratların ketoksimlerle aminasyonu	27
3.3.2 Bromomagnezyum organiltiyosiyonokupratların ketoksimlerle aminasyonu	28
3.3.3 Dibromomagnezyum diorganilsiyonokupratların ketoksimlerle aminasyonu ...	28
3.3.4 Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyonokupratların ketoksimlerle aminasyonu.....	28
3.3.5 Dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokupratların ketoksimlerle aminasyonu.....	29
4. BULGULAR	30

4.1 Düşük Mertebeden Heterokupratların I ve II ile Elektrofilik Aminasyonları.....	31
4.1.1 Bromomagnezyum organilsiyanokuprat reaktiflerinin I aminasyonu	31
4.1.2 Bromomagnezyum organilsiyanokupratların II ile aminasyonları.....	33
4.1.3 Bromomagnezyum organil-(feniltiyo)kupratların ketoksimlerle aminasyonu ...	34
4.1.4 Bromomagnezyum organiltiyosiyanokupratların ketoksimlerle aminasyonu	35
4.2 Yüksek Mertebeden Heterokupratların I ve II ile Elektrofilik Aminasyonları...	36
4.2.1 Dibromomagnezyum diorganilsiyanokupratların I ile aminasyonları	36
4.2.2 Dibromomagnezyum diorganilsiyanokupratların II ile aminasyonları.....	38
4.2.3 Dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokupratların ketoksimlerle aminasyonu	39
4.2.4 Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyanokupratların ketoksimlerle aminasyonu.....	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ.....	51

SİMGELER DİZİNİ

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Elektrofilik aminasyon.....	2
Şekil 2.1 Dilyum tri(1-alkinil)kupratların N,N-dimetil- <i>O</i> -(metilsülfonil)hidroksilamin ile aminasyonu	6
Şekil 2.2 Dilyum tri(1-alkinil)kupratların N,N-dimetil- <i>O</i> -(difenilfosfinil)hidroksilamin ile aminasyonu	7
Şekil 2.3 N-Arilsüfoniloksikarbamat türevleri.....	7
Şekil 2.4 Monoorganobakır ve diorganilkupratların metal karbamatlarla elektrofilik aminasyonları	8
Şekil 2.5 Diorganilsiyanokupratların LiBTOC ile elektrofilik aminasyonları.....	8
Şekil 2.6 Organilsiyanokupratların LiBTOC ile aminasyonu ile α -amino asit eldesi.....	9
Şekil 2.7 α -Kuprofosfonatların karbamatlarla ile elektrofilik aminasyonları	9
Şekil 2.8 <i>sekonder</i> -butilbakır ve fenil bakırın <i>N</i> -lityum <i>O</i> -metilhidroksilamin ile aminasyonları	10
Şekil 2.9 Dilyum diorganilsiyanokupratların N,O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik reaksiyonları	11
Şekil 2.10 N-alkilhidroksilaminler ile elektrofilik aminasyon.....	12
Şekil 2.11 Siyano kupratların sekonder aminlerle yükseltgen eşleşmesi.....	12
Şekil 2.12 Kloranil kullanarak fonksiyonlu grup içeren tersiyer ve sekonder amin sentezi.....	13
Şekil 2.13 Hetero-aromatik bileşiklerinin aminasyonu.....	13
Şekil 2.14 Ketoksimlerin monoorganobakırla aminasyonu ile amit sentezi.....	14
Şekil 2.15 Ketoksimlerin homokupratlarla aminasyonu ile amit sentezi.....	14
Şekil 2.16 Aseton <i>O</i> -(mesitilensülfonil)oksimin elektrofilik aminasyonu ile anilin sentezi.....	15
Şekil 3.1 İnert atmosfer düzeneği.....	18
Şekil 3.2 Grignard reaktiflerinin hazırlanma düzeneği	18

Şekil 3.3 İnert atmosferde çözelti aktarma.....	18
Şekil 3.4 Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği	19
Şekil 5.1 Düşük mertebeden heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu mekanizması.....	45
Şekil 5.2 Yüksek mertebeden heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu mekanizması.....	46
Şekil 5.3 Heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu	46

ÇİZELGELER DİZİNİ

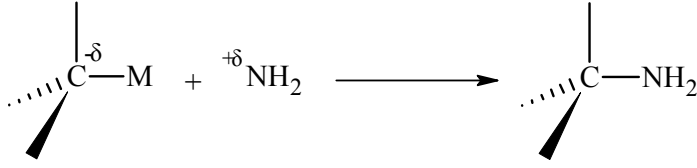
Çizelge 4.1 Bromomagnezyum organilsiyanokupratların I ile aminasyonu.....	32
Çizelge 4.2 Bromomagnezyum organilsiyanokupratların II ile aminasyonları.....	33
Çizelge 4.3 Bromomagnezyum organil-(feniltiyo)kupratların ketoksimlerle aminasyonları	34
Çizelge 4.4 Bromomagnezyum organiltiyosiyanokupratların ketoksimlerle aminasyonu ..	35
Çizelge 4.5 Dibromomagnezyum diorganilsiyanokupratların I ile aminasyonları.....	37
Çizelge 4.6 Dibromomagnezyum diorganilsiyanokupratların II ile aminasyonları	39
Çizelge 4.7 Dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokupratların ketoksimlerle aminasyonu	40
Çizelge 4.8 Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyanokupratların ketoksimlerle aminasyonu	41

1.GİRİŞ

Aminler; organik sentezlerde, ilaç kimyasında, doğal ürünler kimyasında ve endüstriyel madde-materyal hazırlanmasında önemli çıkış maddeleridir. Aminlerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi önemli ve de gittikçe artan bir ilgiye sahiptir. Örneğin arilamino grubu antibiyotikler, antiseptikler ve analjezikler gibi ilaçlarda (Lednicer 1998), pestisitlerde (Belan vd. 2001), boyalarda (Gaile vd. 2000), lazer ve elektronik malzemelerde (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).

Aminlerin sentezi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Ancak bu yöntemler, uygulanabilirliklerinin sınırlı oluşu, ağır reaksiyon şartları, stokiyometrik oranda reaktif gerektirmeleri, çok basamaklı olmaları, koruyucu grup kullanımı zorunluluğu gibi sakıncalı yönleri sahiptirler (Buchwald 1999, Kabalka 1991, Mitsunobu 1991, Bishop 1991). Aromatik bileşiklerin direkt aminasyonu organik sentezde kolay olmayan bir işlemdir. Bunun için geliştirilen modern yöntemler (Hartwig 2002) pahalı ve hazırlanması zor katalizörlerin kullanımını gerektirir. Amin sentezi için geliştirilen modern yöntemler arasında kolay bulunabilen ve fonksiyonlu grupları da tolere edebilen bir organometalik reaktifin elektrofilik aminasyonu yöntemi, organik sentezde önemli bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (Kienle vd. 2007).

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



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

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

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

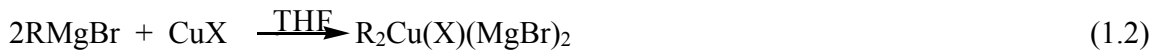
Şekil 1.1 Elektrofilik aminasyon

Organobakır bileşikleri birçok fonksiyonlu gruba yapılarında barındırabildikleri için fonksiyonlu grup içeren bileşiklerin sentezinde kullanılabilmektedirler. Bu özelliklerinden dolayı sadece akademik çalışmalarda değil, endüstriyel uygulamalarda da sık kullanılan bileşiklerdir. Çalışmalarda en çok organokupratlar kullanılmaktadır. Lipshutz reaktifleri olarak bilinen heteroleptik kupratlar, Gilman reaktifleri olarak bilinen homoleptik kupratlardan daha etkindir.

Çalışmamızda, karbanyon kaynağı olarak düşük ve yüksek mertebeden çeşitli heterokupratlar kullanılmış ve bunların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonları incelenerek primer aminlerin sentezi için kolay uygulanabilir, yüksek verimli yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Bu çalışmada, heterokuprat reaktifi olarak kullanılan bromomagnezyum organilsiyonokuprat ($\text{RCu}(\text{CN})\text{MgBr}$), bromomagnezyum organiltiyosiyonokuprat ($\text{RCu}(\text{SCN})\text{MgBr}$), bromomagnezyum organilfeniltiyokuprat ($\text{RCu}(\text{SPh})\text{MgBr}$), dibromomagnezyum diorganilsiyonokuprat ($\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{MgBr}_2$), dibromomagnezyum

diorganiltiyosiyankuprat ($R_2Cu(SCN)MgBr_2$), dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokuprat ($R_2Cu(SPh)MgBr_2$), tuz buz banyosunda 1 mmol CuX bakır tuzundan, THF'deki süspansiyonuna, düşük mertebeden kupratlar durumunda 1 mmol (1.1), yüksek mertebeden kupratlar durumunda 2 mmol organilmagnezyumbromür (1.2) katılmasıyla hazırlanmışlardır.



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

X: CN, SCN, SPh

Aminasyon reaktifi olarak sp^2 azotu içeren fakat azot üzerinden yerdeğiştirme reaksiyonu verebilen, aseton *O*-2,4,6-(trimetilfenilsülfonil)oksim **I** ve aseton oksim *O*-tosilat **II** kullanılmıştır. Her iki oksim de higroskopik değildir ve uzun süre bozunmadan saklanabilen katılardır.

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 yükselttiği hem de reaksiyon koşullarını daha yeşil hale getirdiği gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda en iyi sonucu veren ve en zararsız çözücülerden biri olan DMPU (*N,N'*-dimetilpropilenüre)'nun reaksiyonlarımızda ortak çözücü olarak etkisi incelenmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda, homokupratlardan bromomagnezyum organilfeniltiyokuprat her iki ketoksimle reaksiyonunda düşük-orta verim verirken, organiltiyosiyankuprat 5

dakikada, organiltiyosiyano kupratın ise 45 dakikada arilaminleri yüksek verimlerle verdiği gözlenmiştir.

Yüksek mertebeden heterokupratların üçü de her iki ketoksimle reaksiyona girerek yüksek verimlerle arilaminleri verdikleri gözlenmiştir.

Ancak hem düşük mertebeden hem de yüksek mertebeden alkil ve sikloalkil kupratların ketoksimlerle reaksiyon vermedikleri, benzil kupratların ise düşük verim verdikleri gözlenmiştir.

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

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Aminlerin sentezi için geliştirilen yeni yöntemler arasında elektrofilik aminasyon, sadece aminlerin hazırlanmasını değil aynı zamanda bir organik yapıya amino grubunun sokularak biyolojik aktif bileşiklerin hazırlanmasını da sağladığı için özellikle önemli bir yöntemdir ve gittikçe artan ilgiye sahip bir araştırma konusudur (Erdik ve Ay 1989, Erdik 2004).

Elektrofilik aminasyonda karbanyon kaynağı olarak organometalik bileşikler kullanılır. Çalışmamızda organometalik reaktif olarak organobakır bileşiklerinden, heterokupratlar kullanılmıştır.

Edward Frankland ve diğer organometalik kimya öncüleri, dietilciva ve bakır ve dietilçinko ve bakır (I) klorür arasındaki reaksiyonları araştırmışlar, fakat organobakır reaktiflerinin ayrılmasında zorluk yaşamışlardır. Aynı yıl Böttger, bakır (I) klorürün amonyaklı çözeltisinden asetilen gazını geçirerek, kırmızı patlayıcı bir madde elde etmiştir. Berthelot bu maddeyi hidroliz ettiğinde saf bir hidrokarbon elde etmiş ve asetilen olarak isimlendirmiştir. 1923 yılında Reich fenilmagnezyum bromür ve bakır (I) iyodürden fenilbakır reaktiflerini hazırlamıştır. Reich'in bu çalışması organobakırların hazırlanması konusunda ilk çalışma olarak kabul edilebilir. Benzer proseslerle etilbakır hazırlanması düşük kararlılığından dolayı mümkün olmamıştır. Gilman ve Straley, etilmagnezyum iyodür ve bakır (I) iyodürden ilk mono-alkil bakır bileşiği olan etil bakır hazırlamışlardır (Taylor, 1994).

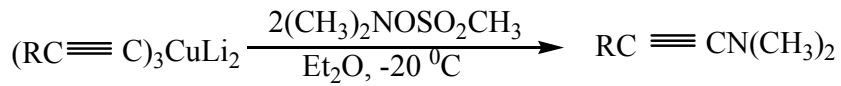
Gilman ve Woods 1943'de metilbakırın sentezini çalışmışlardır. Yine Gilman ve arkadaşları metillityumun ikinci kere eklenmesiyle çözünmeyen sarı metillityumun eter içinde çözündüğünü gözlemlemişlerdir. Bu, Gilman reaktifleri olarak bilinen organokupratlar hakkındaki ilk araştırmadır (Taylor, 1994).

Organokupratlar, bilinen tüm organobakır bileşikleri arasında en önemli olanlarıdır. Bunlar bakır halojenürlere organolityum veya Grignard reaktiflerinin 1 eşdeğerden fazlasının

katılmasıyla oluşur. Organokupratlar, homokupratlar ve heterokupratlar olarak iki gruba ayrılır. Homokupratlar, aynı türden ligandlar içerirken, heterokupratlar ise farklı türden ligandlar içerir. R_2CuM (M: Li, MgBr, ZnCl) ve $RCuCNM$ (M: Li, MgBr, ZnCl) formülleri ile gösterilen kupratlar sırasıyla düşük mertebeden homokupratlar ve düşük mertebeden heterokupratlar, R_3CuM_2 , (M: Li, MgBr, ZnCl) ve R_2CuXM_2 (X: CN, SCN, SPh..., M: Li, MgBr, ZnCl) şeklindeki kupratlar ise sırasıyla yüksek mertebeden homokupratlar ve yüksek mertebeden hetero kupratlardır. Homokupratlar, Gilman reaktifleri, heterokupratlar ise Lipshutz reaktifleri olarak da bilinir.

Organobakır bileşiklerinin elektrofilik aminasyonu için genellikle sp^3 -azotu içeren aminasyon reaktifleri kullanılmıştır (Erdik ve Ay 1989).

Dilityum tri(1-alkinil)kupratların N,N-dimetil-O-(metilsülfonil)hidroksilamin ile aminasyonu Boche ve arkadaşları (1995) tarafından çalışılmış ve N,N-dimetil 1-alkinil aminler iyi-yüksek verimlerle elde edilmiştir (Şekil 2.1).

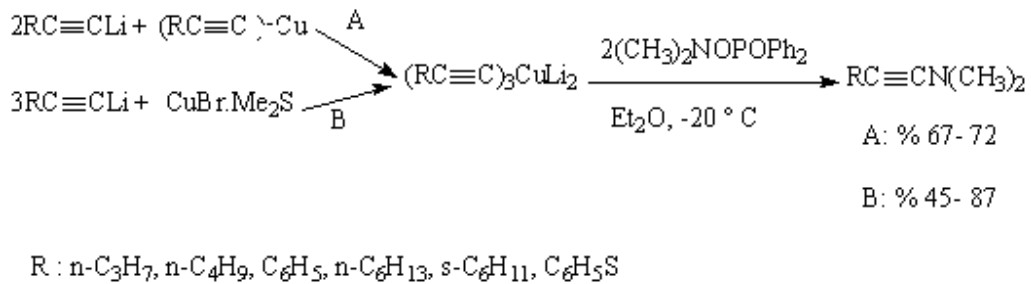


R : n-C₃H₇ n-C₄H₉ C₆H₅

Verim, % : 69 60 83

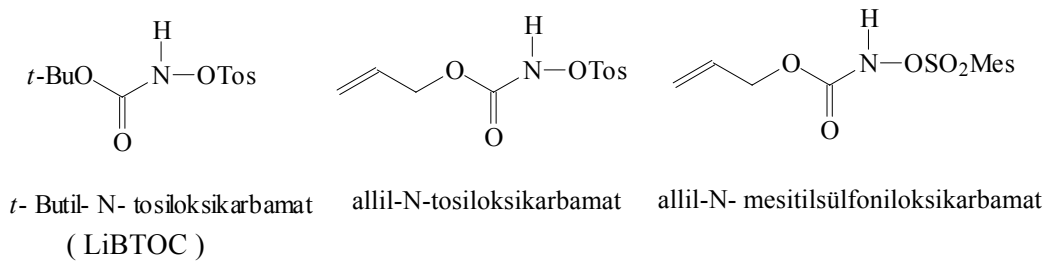
Şekil 2.1 Dilityum tri(1-alkinil)kupratların N,N-dimetil-O-(metilsülfonil)hidroksilamin ile aminasyonu

Aynı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar sonucunda, N,N-dimetil-O-(difenilfosfinil)hidroksilaminin de 1-alkinilkupratlarla aynı derecede başarılı sonuç verdiği gözlenmiştir (Şekil 2.2).



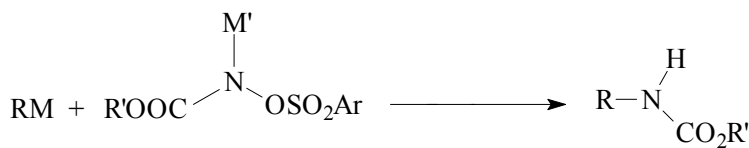
Şekil 2.2 Dilyum tri(1-alkinil)kupratların N,N-dimetil-O-(difenilfosfinil)hidroksilamin ile aminasyonu

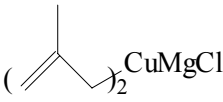
Genet ve Greck (1997), aril ve heteroarilbakır reaktifleri ve diorganilkupratların, N-arilsülfoniloksikarbamatlar ile elektrofilik aminasyonları incelemişlerdir. Karbamatlar (Şekil 2.3), 1 mol eşdeğer $n\text{-BuLi}$ veya EtMgBr ile etkileştirilerek Li veya MgBr türevleri haline dönüştürülerek kullanılmıştır.



Şekil 2.3 N-Arilsüfoniloksikarbamat türevleri

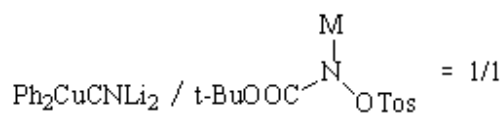
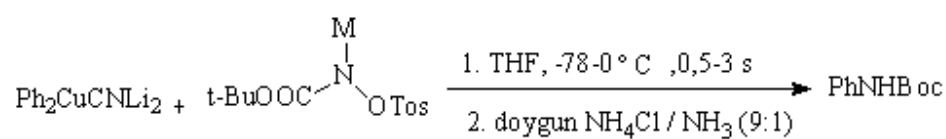
Diorganilkuprat, arilbakır ve heteroarilbakırların yukarıda verilen karbamatların metallenmiş türevleri ile aminasyonları düşük-iyi verimlerle sonuçlanmıştır. Karbamatların MgCl ile metallendiklerinde, aminleri daha yüksek verimle verdiği gözlenmiştir (Şekil 2.4).



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

Şekil 2.4 Mono organobakır ve diorganilkupratların metal karbamatlarla elektrofilik aminasyonları

Lityum *t*-butil-N-tosiloksikarbamat (LiBTOC) kullanılarak diorganilsiyankupratların aminasyonu orta-iyi verimle gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5).

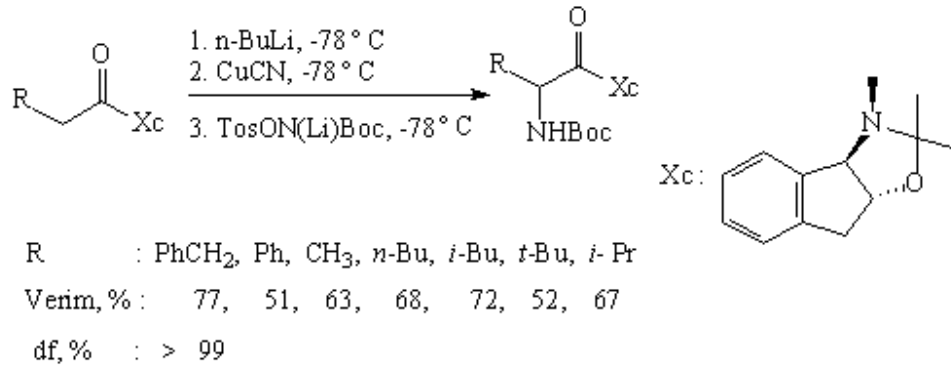


M : Li , MgBr

PhNHBoc , % : 35 , 38

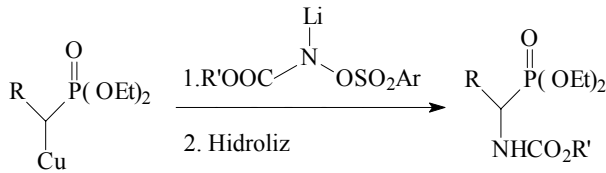
Şekil 2.5 Difenilsiyankupratların LiBTOC ile elektrofilik aminasyonları

Zheng ve arkadaşları kiral lityum organilsiyano-kupratların LiBTOC ile aminasyonları sonucunda α -amino asit türevlerini, orta-iyi verimlerle ve yüksek diastereomerik fazlalıkla (d.f) elde etmiştir (Şekil 2.6) (Zheng vd. 1997).



Şekil 2.6 Organilsiyano-kupratların LiBTOC ile aminasyonu ile α -amino asit türevi eldesi

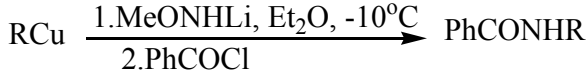
Aynı grup (Genet vd. 1991) bu aminasyon reaktiflerini kullanılarak α -kuprofosfonatların (bakır fosfonik esterleri) elektrofilik aminasyonlarını yürütmüştür (Şekil 2.7).



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

Şekil 2.7 α -Kuprofosfonatların karbamatlarla elektrofilik aminasyonları

Sekonder-butilbakır ve fenil bakırın *N*-lityum *O*-metilhidroksilamin (Beak reaktifi) ile aminasyonları Beak ve Selling (1989) tarafından çalışılmış ve karşılık gelen aminler sırasıyla, %58 ve %83 verimlerle elde edilmiştir (Şekil 2.8).



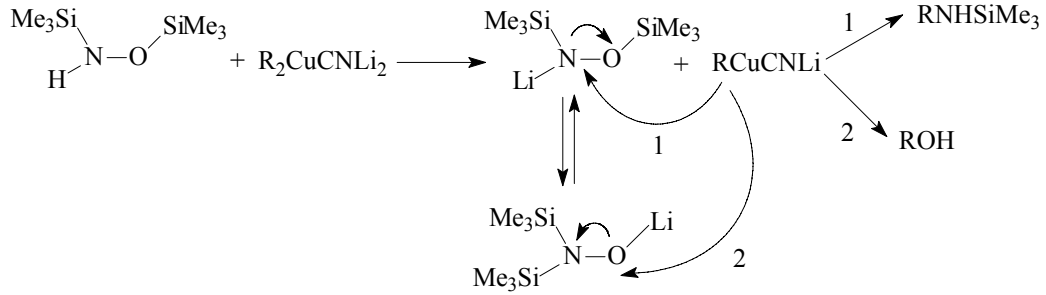
R : *s*-Bu, Ph
RCu/MeONHLi:1/1

Şekil 2.8 *Sekonder*-butilbakır ve fenil bakırın *N*-lityum *O*-metilhidroksilamin ile aminasyonları

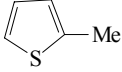
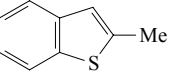
Yüksek mertebeden siyanokupratların *N,O*-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik aminasyon reaksiyonları Casarini ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır (Şekil 2.9) (Casarini vd. 1993).

Yüksek mertebeden siyanokuprat, aminasyon reaktifi ile reaksiyona girdiğinde, ilk basamakta aminasyon reaktifi azot üzerinden lityumlanır. Siyanokuprattaki organil grubunun aril veya heteroaril olması durumunda bu lityumlanmış aminasyon reaktifi azot üzerinden, oluşan düşük mertebeden kuprata (RCuCNLi) koordine olur ve R grubu –OSiMe₃ ile yer değiştirerek karşılık gelen aminleri verir.

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



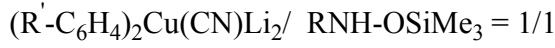
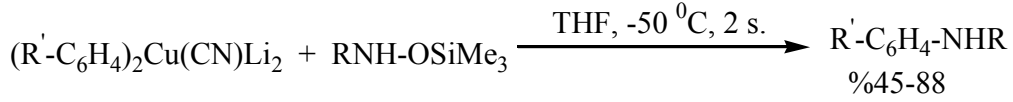
$\text{Ph}_2\text{CuCNLi} : \text{Me}_3\text{SiNHOSiMe}_3 = 1 : 1$

R	RNH ₂ , %	ROH , %
C ₆ H ₅ -	90	-
CH ₃ OC ₆ H ₄ -	70	-
	72	-
	58	-
	60	-
<i>n</i> - Bu	48	18
<i>s</i> - Bu	60	5
<i>t</i> - Bu	80	10

Şekil 2.9 Dilyum diorganilsyanokupratların N,O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik reaksiyonları

Reaksiyonda Gilman kupratı kullanıldığında anilin verimi %80'in altındayken, yüksek mertebeden siyanokuprat kullanıldığında verim % 90'dır.

Bernardi ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada (Bernardi vd. 1999), N-alkilarilaminler ve N-alkilheteroarilaminler, kupratların N-alkilhidroksilaminlerle elektrofilik aminasyonuyla hazırlanmıştır (Şekil 2.10).

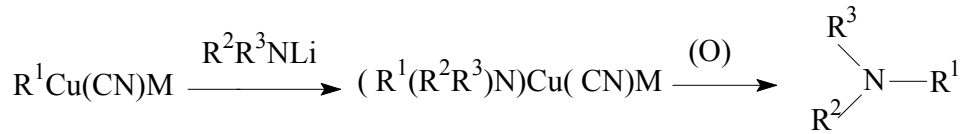


R: Me, *i*-Pr, *t*-Bu

R': H, *p*-Me, *m*-OMe, *p*-OMe, *p*-F

Şekil 2.10 N-alkilhidroksilamin türevleri ile elektrofilik aminasyon

Ricci ve Dembech (Dembech vd. 1996, 1997) yayınladıkları çalışmalarında kloroçinko organilsiyano kupratları (Lipshutz reaktifleri) lityum amidlerle etkileştirmiş ve oluşan çinko amidosiyano kupratları yükseltgenlerle bozarak tersiyer aminleri elde etmişlerdir (Şekil 2.11). Yükseltgeme aracı olarak; lityum siyanokupratlarla O₂ veya O₂/Cu(NO₃)₂, kloroçinko siyanokupratlarla O₂/*o*-C₆H₅(NO₂)₂ veya O₂ kullanılmıştır.



M : Li, ZnCl

Li / O₂ ; % 2-60

R¹: alkil, aril, heteroaril, alkenil

Li / O₂ + Cu(NO₃)₂; % 52-76

R² : H, alkil, aril

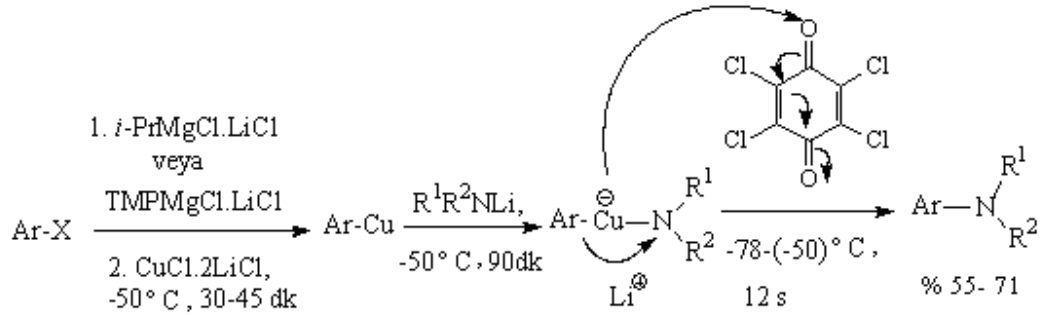
ZnCl / O₂ ; % 5-85

R³ :alkil, aril, benzil

ZnCl / O₂ + *o*-C₆H₄(NO₂)₂; % 18- 75

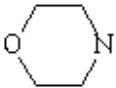
Şekil 2.11 Siyano kupratların sekonder aminlerle yükseltgen eşleşmesi

Knochel'in grubu, yükseltgen olarak kloranili kullanarak aril ve heteroarilbakır reaktifleri için benzer bir çalışma yürütmüş ve fonksiyonlu grup içeren tersiyer ve sekonder aminleri iyi verimlerle elde etmiştir (Şekil 2.12) (Knochel vd. 2007).



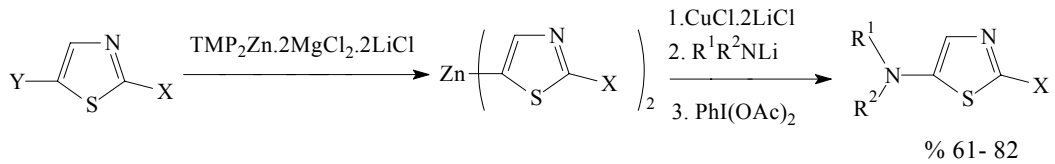
X : H, Br, I

Ar: *p*-CN-C₆H₄-, 2-Cl-4-CF₃-C₆H₄-, *o*-Me-C₆H₄-, *p*-Me-C₆H₄-,
p-OMe-C₆H₄-, *m*-I-C₅H₄-

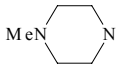
R¹R²N : C₂H₅(Ph)N, PhCH₂(Ph)N, 

Şekil 2.12 Kloranil kullanarak fonksiyonlu grup içeren tersiyer ve sekonder amin sentezi

Aynı grup bir başka çalışmasında (Knochel vd. 2009) hetero-aromatik çinko reaktiflerinden elde edilen hetero-aromatik bakır reaktiflerinin LiN(SiMe₃)₂ ile yükseltgen eşleşmesi için yükseltgen olarak PhI(OAc)₂ kullanmıştır (Şekil 2.13).



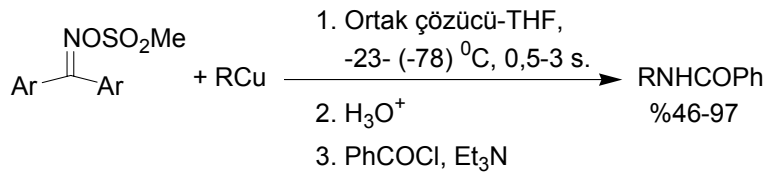
X, Y ; Br, Br ; Br, H ; PhS-, H ; Br, TMS

R¹R²N : Ph₂N, (SiMe₃)₂N, (n-Pr)₂N, Ph(TBS)N, , 

Şekil 2.13 Hetero-aromatik bileşiklerinin aminasyonu

Yapılan literatür araştırmasında, organobakır reaktiflerinin ketoksimlerle reaksiyonuna ait iki çalışmaya rastlanmıştır. Bunlardan biri Narasaka'nın grubu tarafından yayınlanan ve 4,4'-Bis(triflorometil)benzofenon *O*-metilsülfoniloksimin alkilbakır (Şekil 2.14) ve lityum

di *n*-butilkuprat (Şekil 2.15) ile reaksiyonunu içermektedir (Narasaka vd. 1997). Ancak monoorganilbakırlarla sadece alkilamin sentezi yapılmış, homokupratla ise başarı sağlanamamıştır. Üstelik reaksiyonlar için en az -23 °C'lik bir reaksiyon sıcaklığı gerekmektedir. Bu da reaksiyonun uygulanabilirliğini zorlaştıran bir koşuldur. Ayrıca, alkilbakır reaktiflerinin aminasyonunda aminleri yüksek verimle elde edebilmek için, kanserojen etkisi olduğu bilinen HMPA kullanılması gerekmektedir.

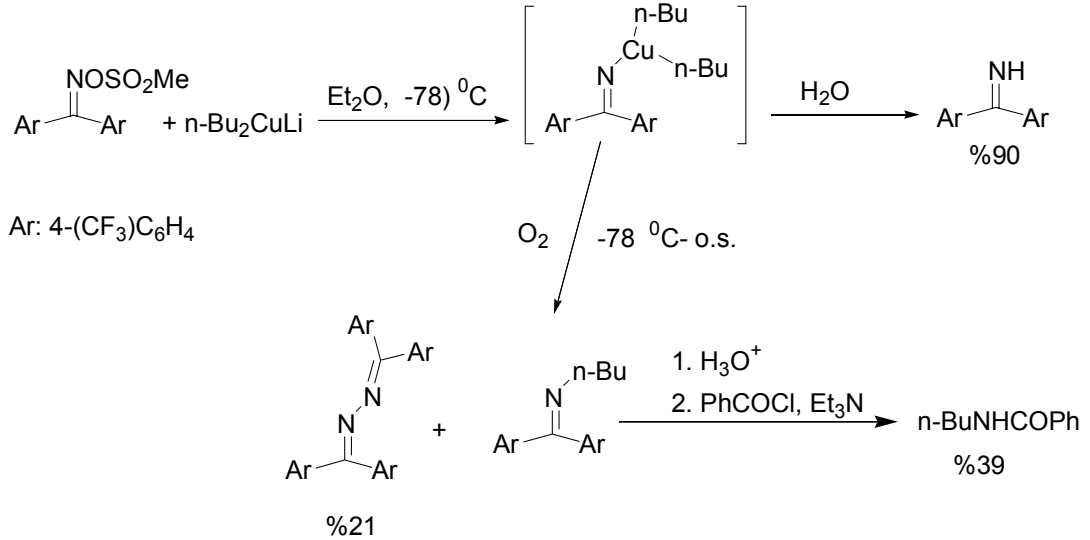


Ar: 4-(CF₃)C₆H₄

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

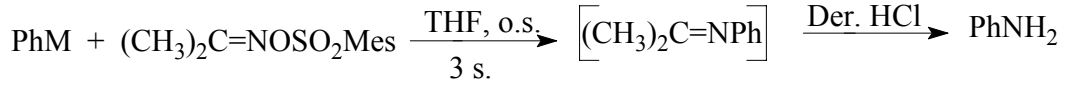
Katki maddesi: DMPU, TMEDA, HMPA

Şekil 2.14 Ketoksimlerin monoorganobakırla aminasyonu ile amit sentezi



Şekil 2.15 Ketoksimlerin homokupratlarla aminasyonu ile amit sentezi

Bir diğ er çalışmada (Erdik ve Daskapan 1999) ise, fenilbakır ve homo fenilkupratlar ve hetero fenilkupratlar aseton *O*-(mesitilensülfonil)oksim ile reaksiyona sokularak anilin düşük-orta verimlerle elde edilmiştir. Verilen verimler gaz kromatografisi analizi sonucu elde edilen verimlerdir (şekil 2.16).



M : Cu, 1/2 CuLi, 1/3 CuLi₂, 1/2 Cu(CN)Li₂, 1/3 CuZnCl, Cu(CN)ZnCl

PhNH₂, % : 56 43 39 35 44 56

şekil 2.16 Aseton *O*-(mesitilensülfonil)oksimin elektrofilik aminasyonu ile anilin sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Genel Yöntemler

3.1.1 İnert atmosfer düzeneği ve işlemleri

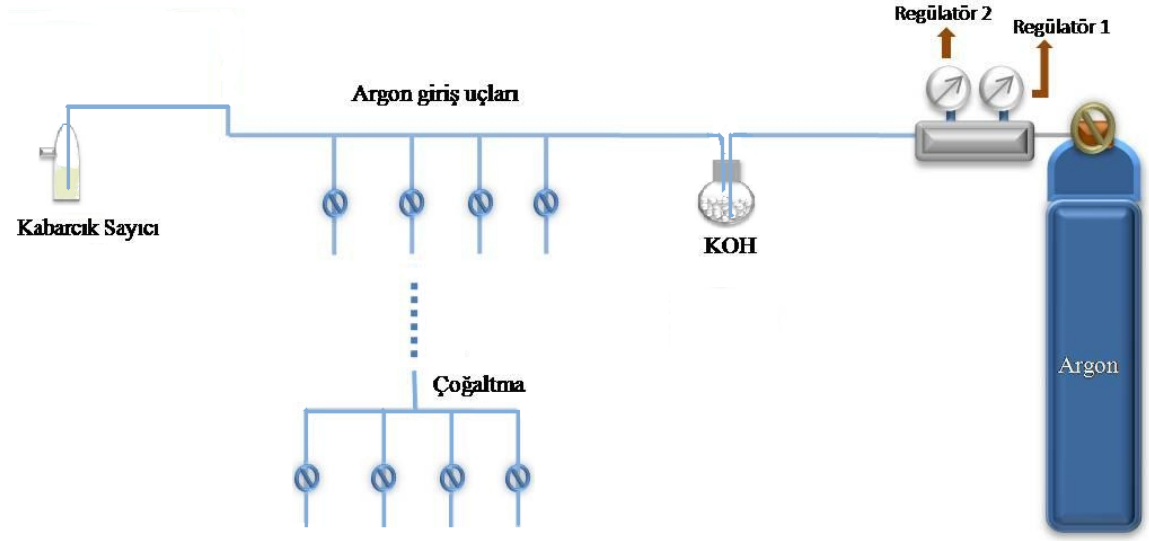
Organometalik bileşiklerin bütün reaksiyonları ve ilgili işlemleri, saf argon atmosferi altında ve organometalik bileşikler için geliştirilen standart teknikler kullanılarak yapılmıştır (Shriver 1969, Brown 1975, Leonard vd.1996). Bu çalışmada kullanılan, bütün işlemlerin bir çalışma masası üzerinde 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 regülatörü, regülatör 2 ise sisteme giden argon basıncını ayarlayan basınç regülatörüdür. Sistemde regülatör 2’ den geçen gaz öncelikle içinde KOH bulunan balondan geçirilerek kurutulur. KOH dolu balondan çıkan gaz argon giriş uçlarına gelir. Gazın dağıtılmasını sağlayan uçların her birinde gazın istenildiği zaman açılıp kapanmasını sağlayan iki yollu musluklar bulunmaktadır. Gaz, bu muslukların uç kısmına bağlı, başında şırınga iğneleri bulunan tygon borular yardımıyla reaksiyon balonlarına taşınır. Bu uçların sayısı istenildiği kadar çoğaltılabilir. Ancak bu uçlardan birine, çok sayıda uç içeren ve “çoğaltma” olarak adlandırılan parçanın takılması daha pratik bir işlemdir ve çok sayıda deneyin aynı anda yapılmasına olanak verir. Pozitif argon basıncında çalışılacağı zaman, reaksiyon düzeneklerine takılan argon çıkış uçları alınır ve sistem düzeneğin sonunda bulunan ve içinde sıvı parafin bulunan kabarcık sayıcısına açılır.

Organometalik reaktifler için kullanılacak bütün cam malzemeler kullanılmadan önce argon akımında bir Bunsen beki alevinde ısıtılarak ve yine argon atmosferinde soğutularak kurutulmuştur. Sıvı maddeler, reaksiyon ortamına, kullanılmadan önce argon gazı ile yıkanmış tek kullanımlık enjektörler kullanılarak katılmışlardır. Reaksiyon düzeneği olarak

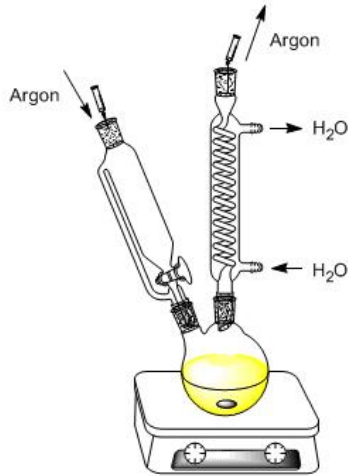
içinde teflon kaplı bir magnet bulunan, bir geri soğutucu ve bir damlatma hunisi takılmış, geri soğutucu veya damlatma hunisi kullanılmadığı durumlarda ağızları hava geçirmeyen lastik septumla kapatılmış iki ağızlı cam balonlar kullanılmıştır. Reaksiyonlar, cam balon, oda sıcaklığında bir magnetik karıştırıcı 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 tüketilmiştir. Organobakır bileşikler her deneyin başında karşılık gelen organomagnezyum bileşiğinin THF’de bakır bromür ile transmetallenmesiyle hazırlanmış ve bekletilmeden kullanılmıştır. Susuz çözücüler ve sıvı reaktifler, argon atmosferi altında alevle kurutulmuş ve ağzı lastik septumla kapatılmış cam şişelerde, moleküler elek üzerinde ve argon atmosferinde, uzun süre, saflıkları değişmeden saklanmıştır.

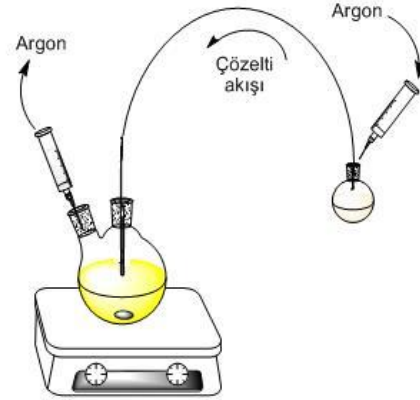
Her deneyde aminasyon reaktifi çözeltisi, bulunduğu kaptan reaksiyon balonuna kannula olarak adlandırılan paslanmaz çelik boru aracılığıyla ve argon gazı ile sürüklenerek aktarılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.1 İnert atmosfer düzeneği

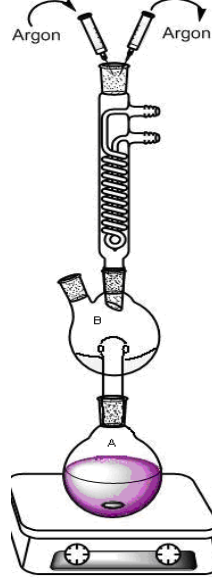


Şekil 3.2 Grignard reaktiflerinin hazırlanma düzeneği



Şekil 3.3 İnert atmosferde çözelti aktarma

3.1.2 Çözücülerin kurutulması



Şekil 3.4 Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği

Tetrahidrofuran (THF), Şekil 3.4 de verilen düzenekte argon atmosferi altında sodyum benzofenon ketil çözeltisinden damıtılmıştır. A balonuna taze kesilmiş sodyum parçaları veya yeni çekilmiş sodyum teli, benzofenon ve THF konulur 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 Reaktiflerinin derişiminin bulunması

Hazırlanan Grignard reaktiflerinin derişimleri, biraz değiştirilmiş Watson ve Eastham yöntemi kullanılarak (Watson ve Eastham 1967) bulunmuştur. İndikatörlü titrasyon çözeltisi, argon atmosferi altında alevle kurutulmuş bir balona 1,10-fenantrolin monohidrat

(2.5 mmol, 0.5 g) ve 2-bütanol (0.473 mol; 35 g, 43.2 ml) konulup 456.8 ml ksilen (saf ve kuru) ile 500 ml'ye tamamlanarak hazırlanmış ve derişimi 2-bütanole göre 0.946 M bulunmuştur. 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

Elde edilen reaksiyon ürünleri reaksiyon sonunda benzamit türevlerine dönüştürülerek reaksiyon karışımından ayrılmış ve etil alkol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

3.2 Çıkış Maddelerinin Hazırlanması

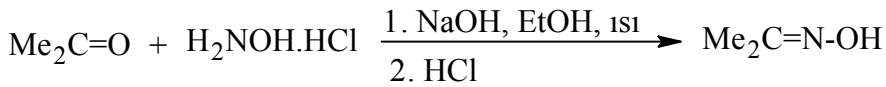
Fischer “Grignard kalitesi magnezyum”, CuCN, CuSCN ve CuSPh kullanılmıştır. CuCN (Aldrich), kullanılmadan önce saflaştırılmıştır (Barber 1943). CuCN önce kaynar su ile ardından etanol ile yıkanmış, 100°C’de kurutulmuş ve iki yollu musluklu bir adaptör taşıyan cam balona alınarak düşük basınçta 50-60°C’de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

CuSCN (Aldrich) kullanılmadan önce Cu(II) tuzlarından kurtarılmak için saflaştırılmıştır (Keller ve Wynocoff, 1946). CuSCN havanda H₂SO₄ ile karıştırılır, H₂SO₃ ilave edilerek sinterleşmiş cam süzgeçten süzülür. Elde edilen CuSCN sırayla, asetik asit, su, aseton ve susuz eterle yıkanır. Toz edildikten sonra iki yollu musluklu bir adaptör taşıyan bir cam balona alınarak düşük basınçta (1 torr) ve oda sıcaklığında bir gece bekletilerek kurutulur. Aynı basınçta, 90°C’de 4 saat ısıtılır. Soğuduktan sonra balon azot gazı ile doldurularak CuSCN’in bozunmadan uzun süre saklanması ve kullanılması sağlanmıştır.

CuSPH’in Hazırlanması: Buz banyosunda soğutulmuş 25 ml. derişik NH₃ ve 100 ml. H₂O karışımına CuSO₄.5H₂O (6.26 gr, 25.1 mmol) ilave edilerek, koyu mavi bir çözelti elde edilmiştir. 45 dakika sonra katı NH₂OH.HCl (3.89 gr, 56.0 mmol) ilave edilmiştir. Bir gece boyunca 25 °C’de ve azot atmosferi altında karıştırılmış ve [Cu(NH₃)₂]⁺’nin renksiz çözeltisi elde edilmiştir. PhSH’in (2.84 gr, 25.8 mmol) 125 ml eterde hazırlanan çözeltisi bir şırınga yardımıyla ilave edilmiş ve hemen sarı renkli katı bir madde oluşmuştur. Sarı renkli madde sırasıyla H₂O, EtOH ve Et₂O ile yıkanmıştır (3.89 gr, 22.5 mmol, % 89).

Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksimin (I) Hazırlanması

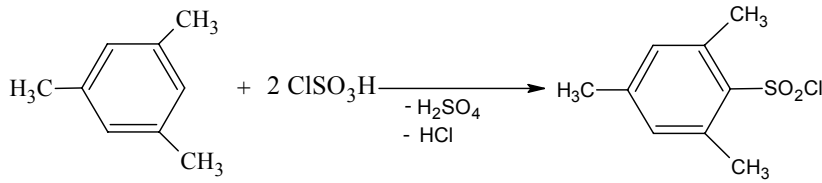
Aseton oksimin hazırlanması: Aseton-O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksimin (I) hazırlanmasında kullanılan aseton oksim, verilen kaynak yöntem (Semon 1923, 1924) biraz değiştirilerek hazırlanmıştır.



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

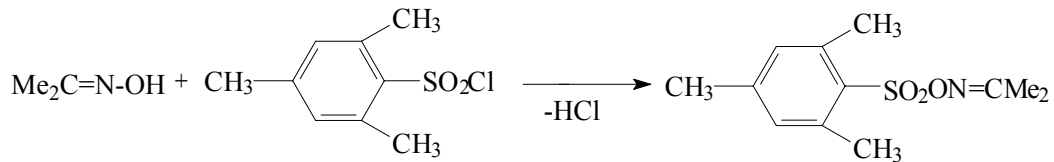
uzaklaştırıldıktan sonra kalan yağimsı ürün n-hekzandan kristallendirilmiştir (beyaz kristaller, 2.60 g; % 51, e.n.: 60-61 °C).

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, Huntress ve Carten 1940, Huntress ve Autenrieth 1941) geliştirilerek uygulanmıştır.



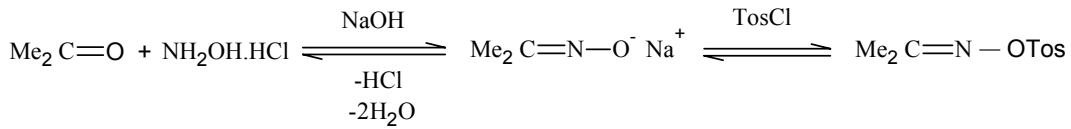
Çeker ocakta, damlatma hunisi ve geri soğutucu takılı 500 ml'lik iki ağızlı cam balona klorosülfonik asit (120 ml; 1.8 mol) koyulup buz banyosunda soğutularak, damlatma hunisindeki mesitilen (72 g; 83.4 ml; 0.6 mol) 2 saatte karıştırılarak damlatılmış ve karıştırmaya 1.5–2 saat devam edilmiş ve balon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

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



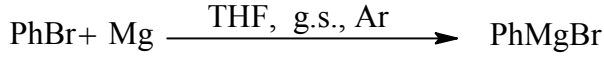
100 ml'lik bir balona aseton oksim(1 g; 13,70 mmol) ve trietilamin(1.9 ml) koyup buz banyosunda karıştırılarak DMF (4 ml) ilave edilmiş ve metilensülfonil klorür (3 g; 13,37 mmol) 2-3 dakikada parçalar halinde yavaşça katılmıştır. 10-15 dakika sonra oluşan koyu viskoz karışıma 50 ml su katılarak seyretilmiş, 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.: 96° C ; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 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 (3 H,tek), 2.65 (6H, tek), 6.98 (2 H, tek)).

Aseton oksim O-tosilatın (II) hazırlanması:



Verilen kaynak yöntemler birleştirilerek hazırlanmıştır (Oxley ve Short 1948, Grob vd. 1964). 250 ml'lik tek ağızlı bir balona aseton (0.27 mol; 20 ml) ve 5 M NaOH (0.25 mol; 50 ml) çözeltisi alınıp üzerine hidroksil amin hidroklorür (0.1 mol; 7g) katıldıktan sonra 10 dakika karıştırılmış ve 10°C'ye soğutulup *p*-toluen sülfonilchlorür (0,09 mol; 17.15g) 10-12°C arasında yavaşça ilave edilmiştir. 1 saat karıştırma sonunda oluşan çökelek tromptan süzülüp, suyla yıkanmış ve petrol eterinden (k.n: 40-60°C) kristallendirilerek saflaştırılmıştır, bulunan e.n.: 86 °C, lit. e.n: 85-87°C, verim: 20g (%98). Saflığı IR (KBr) ve ¹H-NMR ile doğrulanmıştır ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2998, 2984, 2972, 2853, 1641, 1597, 1435, 1364, 1267, 1190, 1176, 1095, 868, 839, 784, 670, 577, 556; δ_{H} : 1.93 (3 H, tek), 1.98 (3 H, tek), 2.45 (3H,tek), 7.3-7.4 (2 H,çoklu), 7.85-7.87 (2 H,çoklu)). Kararsız olup havada kolay bozunmakta, azot atmosferinde 6 aydan fazla saklanabilmektedir.

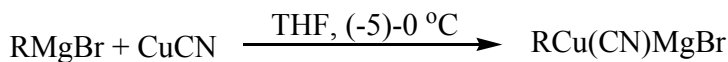
Fenilmagnezyum bromürün hazırlanması: Fenilmagnezyum bromür, PhMgBr aşağıdaki yönteme (Gilman vd.1929) göre hazırlanmıştır.



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

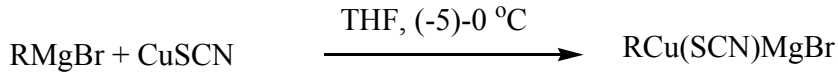
p-Tolilmagnezyum bromür (Elson vd. 1988), anisilmagnezyum bromür, n-butilmagnezyum bromür (Drager 1941), sikloheksilmagnezyum bromür (Lespieau ve Bourquel 1941), tiyoanisilmagnezyum bromür, *p*-ksililmagnezyum bromür, 4-klorfenilmagnezyum bromür, 3-klorfenilmagnezyum bromür THF' li çözeltileri halinde, benzil magnezyum bromür (Adkins ve Zartman 1943) ve naftilmagnezyum bromür (Gilman 1946) eterli çözeltileri halinde, fenilmagnezyum bromüre benzer yöntemle hazırlanmıştır.

Bromomagnezyum organilsiyano kuprat hazırlanması: Bromomagnezyum organilsiyano kuprat RCu(CN)MgBr , aşağıdaki yöntemle hazırlanmıştır.



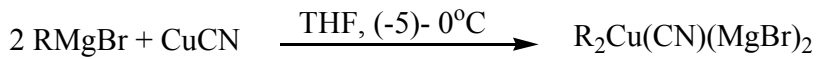
Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında CuCN (1.5 mmol; 0,134 g) koyulmuş ve nem kapma ihtimaline karşı balon bek alevi ile ısıtılarak bakır siyanür kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 2 ml THF ilave edilerek bakır siyanür çözülmüş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak (-5)-(0) °C'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye organilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (1.5 mmol) (benzilmagnezyum bromür ve naftilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılmış ve beyaz bir süspansiyon elde edilmiştir.

Bromomagnezyum organiltiyosiyano kuprat hazırlanması: Bromomagnezyum organiltiyosiyano kuprat $\text{RCu}(\text{SCN})\text{MgBr}$, aşağıdaki yöntemle hazırlanmıştır.



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında CuSCN (2 mmol; 0,2432 g) konulmuş ve nem kapma ihtimaline karşı balon bek alevi ile ısıtılarak bakırtiyosiyano kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 2 ml THF ilave edilerek bakır tiyosiyano çözülmüş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak (-5)-(0) °C'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye organilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (2 mmol) (benzilmagnezyum bromür ve naftilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılmış ve beyaz bir süspansiyon elde edilmiştir.

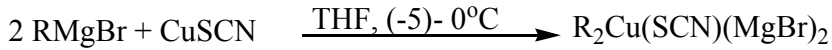
Dibromomagnezyum diorganilsiyano kuprat hazırlanması: Dibromomagnezyum diorganilsiyano kuprat $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{MgBr}_2$, aşağıdaki yöntemle hazırlanmıştır.



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında CuCN (1 mmol; 0,0895 g) konulmuş ve balon bek alevi ile ısıtılarak bakır siyanür kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 2 ml THF ilave edilerek bakır siyanür çözülmüş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak (-5)-(0) °C'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye organilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (2 mmol)

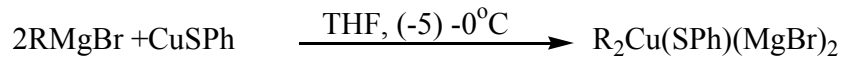
(benzilmagnezyum bromür ve naftilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılmış ve berrak bir çözelti elde edilmiştir.

Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyano kuprat hazırlanması: Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyano kuprat $R_2Cu(SCN)MgBr_2$, aşağıdaki yöntemle göre hazırlanmıştır.



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında CuSCN (1 mmol; 0,1216 g) koyulmuş ve balon bek alevi ile ısıtılarak bakır tiyosiyanoür kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 2 ml THF ilave edilerek bakır tiyosiyanoür çözülmüş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak (-5)-(0) °C'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye organilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (2 mmol) (Benzilmagnezyum bromür ve naftilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılmış ve beyaz bir süspansiyon elde edilmiştir.

Dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokuprat hazırlanması: Dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokuprat $R_2Cu(SPh)MgBr_2$, aşağıdaki yöntemle göre hazırlanmıştır.



Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş 75 ml'lik iki ağızlı bir balona oda sıcaklığında CuSPh (1 mmol; 0,1725 g) koyulmuş ve balon bek alevi ile ısıtılarak bakır tiyofenil kurutulmuştur. Argon atmosferi altında soğutulan balona 2 ml THF ilave edilerek bakır tiyofenil çözülmüş ve balon tuz-buz banyosuna daldırılarak (-5)-(0) °C'ye soğutulmuştur. Soğutulan çözeltiye organilmagnezyum bromürün THF'deki çözeltisi (2 mmol) (Benzilmagnezyum bromür ve naftilmagnezyum bromür durumunda eterli çözelti) damla damla katılmış ve sarı bir süspansiyon elde edilmiştir.

3.3 Düşük Mertebeden Heterokupratlar ve Yüksek Mertebeden Heterokupratların Aseton *O*-2,4,6-(trimetilfenilsülfonil)oksim, I, ve Aseton oksim *O*-tosilat, II, ile Elektrofilik Aminasyonu

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

3.3.1 Bromomagnezyum organilsiyano-kupratların ketoksimlerle aminasyonu

Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda bromomagnezyum organilsiyano-kuprat (1.5 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Bu çözeltiye aminasyon reaktifinin (1 mmol; **I**: 0.255 g, **II**: 0,227 g) 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve bej-açık kahverengi arası bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 5 dakika daha sürdürülmüş ve 5 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Hidroliz sonucunda elde edilen sarı renkteki çözelti bir gece karıştırıldıktan sonra 2x100 ml eter ile ekstrakte edilerek organik safsızlıklar ayrılmıştır. Sulu faza yaklaşık 50 ml eter ilave edilmiş ve derişik NaOH ile bazikleştirilerek 3x100 ml eter ile ekstrakte edilmiştir. Toplanan eter fazları birleştirilmiş ve eter döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak reaksiyon ürünleri deriştirilmiştir. Ürünler bir miktar eter yardımıyla küçük bir behere alınmıştır. Ürün behere alındıktan sonra ortamdaki eter uzaklaştırılıp ürün üzerine 1-2 ml derişik NaOH ve karıştırılarak damla damla benzoil klorür (benzoil klorürün keskin kokusu artık kaybolmayıncaya kadar) ilave edilerek ürün benzamit türevine dönüştürülerek ayrılmıştır. Ham ürün etil alkol veya etilalkol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. (PhCONHR, e.n: Literatür: 162-164 °C (R: C₆H₅), 158 °C (R: *p*-CH₃C₆H₄), 154-157 °C (R: *p*-CH₃OC₆H₄), 40 °C (R: *n*-C₆H₁₃), 149 °C (R: *siklo*-C₆H₁₁), 105-106 °C (R: C₆H₅CH₂), 160 °C (R: 1-C₁₀H₇), 119-120 °C (3-ClC₆H₄), 140 °C (2,5-CH₃)₂-C₆H₄, 192 °C (4-Cl-C₆H₄-), 180 °C (R : *p*-CH₃SC₆H₄), bulunan e.n.: her bir türevin erime noktası literatür ile aynı veya bir derece farklı bulunmuştur).

3.3.2 Bromomagnezyum organiltiyosiyonokupratların ketoksimlerle aminasyonu

Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda bromomagnezyum organiltiyosiyonokuprat (2 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Bu çözeltiye %10 DMPU (0,20 mmol; 0,0242 ml) eklendikten aminasyon reaktifinin (1 mmol; **I**: 0.255 g, **II**: 0,227 g) 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve kahverengi bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 45 dakika daha sürdürülmüş ve 45 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Ürünlerin benzamit türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması bölüm 3.3.1'de anlatıldığı gibi yapılmıştır.

3.3.3 Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyonokupratların ketoksimlerle aminasyonu

Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda dibromomagnezyum diorganiltiyosiyonokuprat (1 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Bu çözeltiye aminasyon reaktifinin (1 mmol; **I**: 0.255 g, **II**: 0,227 g) 1–2 ml THF'deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve bordo-kahverengi arası bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 10 dakika daha sürdürülmüş ve 10 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Ürünlerin bezamit türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması bölüm 3.3.1'de anlatıldığı gibi yapılmıştır.

3.3.4 Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyonokupratların ketoksimlerle aminasyonu

Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml'lik iki ağızlı bir cam balonda dibromomagnezyum diorganiltiyosiyonokuprat (1 mmol) bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon

banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Bu çözeltiye %15 DMPU (0,15 mmol;0,018 ml) eklendikten aminasyon reaktifinin (1 mmol; **I**: 0.255 g, **II**: 0,227 g) 1–2 ml THF’deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve bordo bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 10 dakika daha sürdürülmüş ve 10 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Ürünlerin benzamit türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması bölüm 3.3.1’de anlatıldığı gibi yapılmıştır.

3.3.5 Dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokupratların ketoksimlerle aminasyonu

Argon atmosferi altında alevle kurutulmuş, ağızları lastik septumla kapatılmış ve tuz-buz banyosuna daldırılmış olan 100 ml’lik iki ağızlı bir cam balonda dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokuprat (1 mmol) bölüm 3.2’de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve balon banyodan çıkarılarak reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için beklenmiştir. Bu çözeltiye %15 DMPU (0,15 mmol;0,018 ml) eklendikten aminasyon reaktifinin (1 mmol; **I**: 0.255 g, **II**: 0,227 g) 1–2 ml THF’deki çözeltisi, kannulayla argon atmosferinde ilave edilmiş ve berrak sarı bir çözelti elde edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında 15 dakika daha sürdürülmüş ve 15 dakika sonunda derişik HCl ilave edilerek hidrolizlenmiştir. Ürünlerin bezamit türevleri halinde ayrılıp saflaştırılması bölüm 3.3.1’de anlatıldığı gibi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, organobakır bileşikleri olarak üç tür düşük mertebeden heterokuprat ve üç tür yüksek mertebeden heterokuprat, aminasyon reaktifi olarak da iki tür ketoksim kullanılmıştır.

Çalışmamızın ilk aşamasında, model reaksiyon olarak organilbakır reaktiflerinin aseton *O*-2,4,6(trimetilfenilsülfonil)oksim **I** ile aminasyon reaksiyonları seçilmiş ve reaksiyona ve aminasyon verimine etki eden; organobakır / aminasyon reaktifi oranı, reaksiyon süresi, ortak çözücü gereksinimi, hidroliz koşulları vb. gibi parametreler incelenerek her bir kuprat reaktifinin aminasyonu için en uygun reaksiyon koşulları belirlenmiştir.

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

İkinci aşamada, her bir kuprat için belirlenen ideal reaksiyon koşullarında değişik organil grup içeren kupratların aminasyonları yürütülerek geliştirilen reaksiyon koşullarının kuprattaki organik grup açısından uygulanabilirliği araştırılmıştır.

Üçüncü aşamada ise, her bir kupratın aminasyon reaktifi olarak aseton oksim *O*-tosilat **II** ile aminasyon reaksiyonları, birinci aşamada belirlenen ideal reaksiyon koşullarında yürütülerek her bir kuprat için belirlenen reaksiyon koşullarının ketoksimin türü açısından uygulanabilirliği araştırılmıştır.

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

4.1. Düşük Mertebeden Heterokupratların I ve II ile Elektrofilik Aminasyonları

4.1.1 Bromomagnezyum organilsiyanokuprat reaktiflerinin I ile aminasyonu

Organil siyanokupratların I ile aminasyonları çeşitli koşullarda denenmiştir (Çizelge 4.1). Organobakır reaktifi ketoksim ile doğrudan etkileştirildiğinde ürün, % 68 verimle elde edilmiştir. Süre 1 saate düştüğünde verim aynı kalmıştır. Siyanokuprat miktarı 2 mmol'den 1,5 mmol'e düşürüldüğünde verimde artış gözlenmiştir.

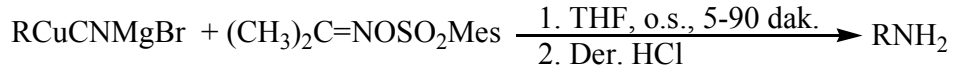
Reaksiyon ortamına ortak çözücü olarak katalitik miktarda (% 10) DMPU ilavesiyle, 90 dakikalık reaksiyon sonucunda amin veriminde önemli bir artış gözlenmiştir. Bu şartlarda fonksiyonlu grup içeren arilsiyanokupratların aminasyonları yürütüldüğünde karşılık gelen fonksiyonlu grup içeren arilaminler yüksek verimlerle elde edilmiştir.

Ancak bu reaksiyon koşullarında, alkilsiyanokupratlar ile düşük, benzilsiyanokuprat ile orta düzeyde verimler ile elde edilmiştir.

Bromomagnezyum fenilsiyanokuprat, aminasyon reaktifi ile doğrudan reaksiyona sokulduğunda 5 dakikalık reaksiyon sonunda, 90 dakikalık reaksiyondan elde edilen verimden daha düşük olmakla beraber yine de yüksek bir verim elde edilmiştir.

Bu nedenle bu şartlarda da bazı fonksiyonlu grup içeren arilsiyanokupratların aminasyonları denenmiş ve yüksek verimler elde edilmiştir.

Çizelge 4.1 Bromomagnezyum organilsiyano-kupratların I ile aminasyonu



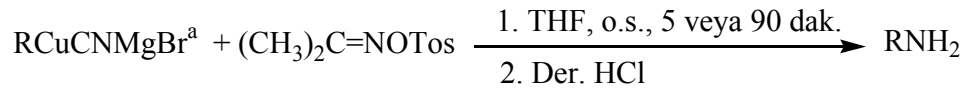
Deney No	R	RCuCNMgBr/I	DMPU,%	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	2	-	90	68
2	C ₆ H ₅	2	-	60	67
3	C ₆ H ₅	1.5	-	90	75
4	C ₆ H ₅	1.5	DMPU, 10	90	89
5	C ₆ H ₅	1.3	DMPU, 10	90	72
6	C ₆ H ₅	1.5	DMPU, 10	60	69
7	C ₆ H ₅	1.5	DMPU, 10	5	70
8	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1.5	DMPU, 10	90	74
9	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	1.5	DMPU, 10	90	78
10	3-ClC ₆ H ₄	1.5	DMPU, 10	90	65
11	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1.5	DMPU, 10	90	65
12	4-CH ₃ SC ₆ H ₄	1.5	DMPU, 10	90	60
13	<i>s</i> -C ₆ H ₁₁	2	DMPU, 10	90	21
14	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2	-	90	5
15	C ₆ H ₅ CH ₂	1.5	DMPU, 10	90	42
16	C ₆ H ₅	1.5	-	5	74
17	4-(CH ₃ S)C ₆ H ₄	1.5	-	5	75
18	3-Cl-C ₆ H ₄	1.5	-	5	73
19	4-Cl-C ₆ H ₄	1.5	-	5	80
20	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	1.5	-	5	89

4.1.2 Bromomagnezyum organilsiyonokupratların II ile aminasyonları

Bromomagnezyum fenilsiyonokupratın I ile aminasyonu üzerinde yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda belirlenen ideal reaksiyon koşullarında, çeşitli arilsiyonokupratların aseton oksim *O*-tosilat, II ile aminasyonları yürütülerek, belirlenen koşulların ketoksim türü açısından uygulanabilir olup olmadıkları araştırılmıştır.

Çizelge 4.2’de de görüldüğü gibi hem DMPU katalizli 90 dakikalık hem de katalizsiz 5 dakikalık reaksiyon koşullarında arilaminler yüksek verimlerle elde edilmiştir. Bu nedenle geliştirilen aminasyon yöntemlerinin ketoksim açısından uygulanabilir oldukları sonucuna varılmıştır.

Çizelge 4.2 Bromomagnezyum organilsiyonokupratların II ile aminasyonları



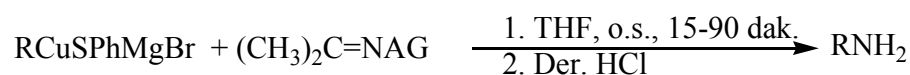
Deney No	R	DMPU,%	Süre, dak.	Verim,%
1	C ₆ H ₅	DMPU,10	90	70
2	4-CH ₃ SC ₆ H ₄	DMPU,10	90	80
3	3-ClC ₆ H ₄	DMPU,10	90	62
4	2,5-(CH ₃)C ₆ H ₃	DMPU,10	90	78
5	C ₆ H ₅	-	5	73
6	1-C ₁₀ H ₇	-	5	85
7	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	5	65
8	3-ClC ₆ H ₄	-	5	77
9	4-CH ₃ C ₆ H ₅	-	5	67

^aRCuCNMgBr/II = 1.5

4.1.3 Bromomagnezyum organil-(feniltiyo)kupratların ketoksimlerle aminasyonu

Bromomagnezyum organil-(feniltiyo)kupratların **I** ile aminasyonunda, süre, feniltiyokuprat/**I** oranı, ortak çözücü etkisi gibi parametreler taranmış ancak başarılı sonuçlar elde edilememiştir. **I** ile fonksiyonlu grup içeren arilfeniltiyokuprat kullanıldığında da orta düzeyde bir verim elde edilmiştir. **II**'nin bromomagnezyum fenil-(feniltiyo)kuprat ile aminasyonu da başari lamamıştır. Bu sonuçlara dayanarak aril-(feniltiyo)kupratların ketoksimlerin aminasyonu için uygun olmadıkları sonucuna varılmıştır.

Çizelge 4.3 Bromomagnezyum organil-(feniltiyo)kupratların ketoksimlerle aminasyonları



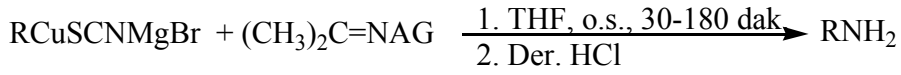
Deney No	R	AG	RCuSPhMgBr/ I-II	DMPU %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	2	-	90	45
2	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	2	DMPU,10	90	40
3	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	1,5	-	45	44
4	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	2	-	15	52
5	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	1.5	DMPU,10	15	41
6	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	1.5	DMPU,10	30	42
7	3-ClC ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	2	-	15	51
8	C ₆ H ₅	OTos	2	-	15	34

4.1.4 Bromomagnezyum organiltiyosiyankupratların ketoksimlerle aminasyonu

Bromomagnezyum feniltiyosiyankupratın **I** ile doğrudan aminasyonunda 3 saatlik reaksiyon sonunda anilin düşük verimle elde edilmiştir. Sürenin yarıya düşmesiyle verimde artış olduğu gözlenmiştir. Reaksiyon süresinin 45 dakikanın altına düşmesi veya feniltiyosiyankuprat/**I** oranının 2'nin altına düşmesinin verimde düşüşe neden olduğu gözlenmiştir.

Reaksiyon ortamına ortak çözücü olarak DMPU katılmasının aminasyon verimini olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir.

Çizelge 4.4 Bromomagnezyum organiltiyosiyankupratların ketoksimlerle aminasyonu



Deney No	R	AG	RCuSCNMgB/I-II	Süre,dak	Verim,%
1	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	2	180	44
2	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	2	90	55
3	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	2	45	64
4	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	1.5	45	45
5	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	2	45	38 ^a
6	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	2	30	52
7	1-C ₁₀ H ₇	OSO ₂ Mes	2	45	85
8	4-CH ₃ SC ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	2	45	83
9	3-ClC ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	2	45	66
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	2	45	60
11	4-CH ₃ SC ₆ H ₄	OTos	2	45	74
12	4-ClC ₆ H ₄	OTos	2	45	78

^a Reaksiyonda % 10 DMPU kullanılmıştır.

Belirlenen ideal reaksiyon koşullarında, fonksiyonlu grup süstitüe ariltiyosiyano kupratların **I** ile reaksiyona girerek yüksek aminasyon verimi verdikleri gözlenmiştir. Ancak tolil- ve 3-klorfeniltiyosiyano kupratlar feniltiyosiyano kuprat seviyesinde verim vermişlerdir.

4.2 Yüksek Mertebeden Heterokupratların I ve II ile Elektrofilik Aminasyonları

4.2.1 Dibromomagnezyum diorganilsiyano kupratların I ile aminasyonları

Dibromomagnezyum difenilsiyano kupratın **I** ile doğrudan aminasyonunda 90 dakikalık reaksiyon sonunda anilin yüksek verimle elde edilmiştir. Difenilsiyano kupratın miktarının 1 eşdeğere 0.7 eşdeğere düşürülmesiyle verimde pek bir değişiklik olmamıştır. Ancak 0.6 eşdeğere 0.5 eşdeğere düşürülmesiyle verimde düşüş başlamış ve 0.5 eşdeğere şiddetli bir düşüş gözlenmiştir. Bu koşullarda reaksiyon ortamına DMPU eklenmesinin bir yararı olmamıştır.

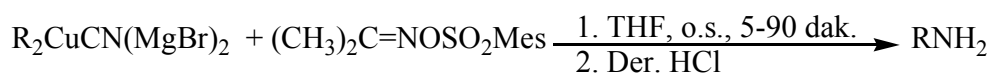
Süre optimizasyonuna yönelik çalışmalar sonucu, sürenin yarıya düşürülmesiyle beraber verimin de büyük oranda düştüğü gözlenmiştir. Ancak 30 dakikalık reaksiyon süresinden itibaren verimin tekrar yükselmeye başladığı ve 10 dakikada maksimum seviyeye ulaştığı gözlenmiştir. Diğer reaksiyon sürelerinin aksine 45 dakikalık reaksiyon süresinde, reaksiyon ortamına % 15 mol oranında DMPU katılmasının düşük olan verimi oldukça yükselttiği gözlenmiştir. Difenilsiyano kuprat oranı 0.7 eşdeğer alındığında da gözlenmiştir.

Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda ideal reaksiyon koşulları, difenilsiyano kuprat/**I** = 1 ve reaksiyon süresi 10 dakika olarak belirlenmiştir. Bu sürenin altında verimde önemli bir düşüş olduğu gözlenmiştir.

İdeal reaksiyon koşullarında, dinaftilsiyano kuprat ve fonksiyonlu grup içeren diarilsiyano kupratların aminasyonları yüksek verimlerle başarılmıştır.

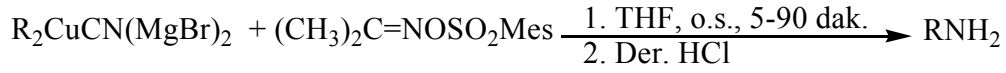
Disikloalkil- ve dibenzilsiyanonokupratların aminasyonları çok düşük verimle yürütülmüş, dialkilsiyanonokupratın aminasyonu başılamamıştır. Reaksiyon ortamına DMPU katılmasının bir yararı olmamıştır.

Çizelge 4.5 Dibromomagnezyum diorganilsiyanonokupratların **I** ile aminasyonları



Deney No	R	R ₂ CuCN (MgBr) ₂ / I	DMPU, %	Süre,dak.	Verim,%
1	C ₆ H ₅	1	-	90	82
2	C ₆ H ₅	0.7	-	90	80
3	C ₆ H ₅	0.6	-	90	73
4	C ₆ H ₅	0.5	-	90	30
5	C ₆ H ₅	0.5	DMPU,15	90	28
6	C ₆ H ₅	1	-	60	79
7	C ₆ H ₅	1	-	45	52
8	C ₆ H ₅	1	DMPU,15	45	81
9	C ₆ H ₅	0.7	-	45	50
10	C ₆ H ₅	0.7	DMPU,15	45	76
11	C ₆ H ₅	0.6	DMPU,15	45	71
12	C ₆ H ₅	1	-	30	79
13	C ₆ H ₅	1	-	15	83
14	C ₆ H ₅	1	-	10	94
15	C ₆ H ₅	1	-	5	64
16	C ₆ H ₅	0.7	-	10	66
17	C ₆ H ₅	0.7	DMPU,15	10	30
18	1-C ₁₀ H ₇	1	-	10	80
19	3- ClC ₆ H ₄	1	-	10	92
20	4-ClC ₆ H ₄	1	-	10	92

Çizelge 4.5 Dibromomagnezyum diorganilsiyano-kupratların **I** ile aminasyonları (Devam)

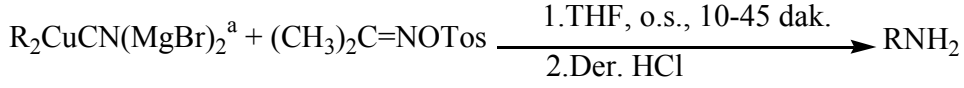


Deney No	R	R ₂ CuCN(MgBr) ₂ / I	DMPU, %	Süre, dak.	Verim, %
21	2,5- (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	1	-	10	90
22	4-CH ₃ SC ₆ H ₄	1	-	10	70
23	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1	-	10	69
24	<i>s</i> -C ₆ H ₁₁	1	-	90	20
25	<i>n</i> -C ₄ H ₉	1	-	90	0
26	<i>n</i> -C ₄ H ₉	1	DMPU, 15	90	0
27	C ₆ H ₅ CH ₂	1	-	10	20

4.2.2 Dibromomagnezyum diorganilsiyano-kupratların **II** ile aminasyonları

Yukarıda 4.2.1 bölümünde geliştirilen reaksiyon koşullarında, dibromomagnezyum difenilsiyano-kuprat ve fonksiyonlu grup içeren diarilsiyano-kupratlar **II** ile reaksiyona sokularak karşılık gelen aromatik aminler yüksek verimlerle elde edilmiş, dolayısıyla geliştirilen reaksiyon koşullarının ketoksim açısından da uygulanabilir olduğu gözlenmiştir. Ancak, **II** ile de reaksiyonla da dibenzilsiyano-kupratın aminasyonu başırlanamamıştır. **II** ile aminasyonda da 45 dakikalık reaksiyon süresinde reaksiyon ortamına DMPU ilave edilmesiyle anilin yüksek verimle elde edilmiştir.

Çizelge 4.6 Dibromomagnezyum diorganilsiyanyokupratların **II** ile aminasyonları



Deney No	R	DMPU, %	Süre, dak.	Verim,%
1	C ₆ H ₅	-	10	84
2	4-CH ₃ C ₆ H ₅	-	10	91
3	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-	10	85
4	4-CH ₃ SC ₆ H ₄	-	10	73
5	4-ClC ₆ H ₄	-	10	75
6	C ₆ H ₅	DMPU,15	45	72
7	C ₆ H ₅ CH ₂	-	10	35

^a R₂CuCN(MgBr)₂/**II** = 1

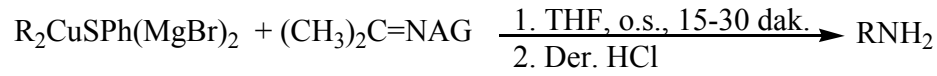
4.2.3 Dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokupratların ketoksimlerle aminasyonu

Bromomagnezyum fenil-(feniltiyokupratın aksine, ketoksimlerle elektrofilik aminasyon reaksiyonunda dibromomagnezyum difenil-(feniltiyokupratın başarılı olduğu gözlenmiştir. Difenil-(feniltiyokupratın miktarı 1 eşdeğerin altında olduğunda **I** ile reaksiyonun başarısız olduğu gözlenmiştir. Kuprat, 1 eşdeğer oranında aminasyon reaktifi ile doğrudan reaksiyona sokulduğunda 15 dakikalık reaksiyon süresinde amin iyi verimle elde edilmiştir. Ortama % 15 oranında DMPU katılmasıyla anilin yüksek verimle elde edilebilmiştir. Bu koşullarda değişik fonksiyonlu gruplar içeren arilaminlerin sentezi de yüksek verimle başarılmıştır.

Reaksiyonda ortak çözücü kullanılmadan arilaminlerin yüksek verimlerle sentezi istendiğinde reaksiyon süresinin daha uzun tutulması gerektiği gözlenmiş ve bunun için 30 dakikalık bir sürenin yeterli olduğu belirlenmiştir.

Belirlenen her iki reaksiyon koşullarında diorganil-(feniltiyo)kupratların **II** ile aminasyonları yüksek verimlerle başarılmış dolayısıyla da her iki yöntemin kuprattaki organil grubunun yanı sıra ketoksimin türü açısından da uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Çizelge 4.7 Dibromomagnezyum diorganilfeniltiyokupratların ketoksimlerle aminasyonu



Deney No	R	AG	DMPU, %	Süre, dak.	Verim, %
1	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	DMPU,15	15	48 ^a
2	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	-	15	60
3	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	DMPU,15	15	72
4	3-ClC ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	DMPU,15	15	74
5	4-CH ₃ SC ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	DMPU,15	15	77
6	4-CH ₃ C ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	DMPU,15	15	70
7	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	-	30	74
8	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	DMPU,15	30	72
9	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	-	30	71
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	-	30	58
11	4-ClC ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	-	30	73
12	2,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	OSO ₂ Mes	-	30	59
13	1-C ₁₀ H ₇	OSO ₂ Mes	-	30	70
14	C ₆ H ₅	OTos	DMPU,15	15	72
15	C ₆ H ₅	OTos	DMPU,15	15	84
16	C ₆ H ₅	OTos	-	30	74
17	C ₆ H ₅	OTos	-	30	80
18	4-CH ₃ C ₆ H ₄	OTos	-	30	85

^aR₂CuSPh(MgBr)₂/ **I** = 0.7

4.2.4 Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyano kupratların ketoksimlerle aminasyonu

Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyano kupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyon reaksiyonunda, yukarıda sonuçları verilen diğer iki kuprata göre daha az başarılı olduğu gözlenmiştir.

Reaksiyonda ortak çözücü kullanmanın amin verimi açısından bir yarar sağlamadığı ve reaksiyon için 10 dakikalık bir sürenin yeterli olduğu gözlenmiştir. Bu koşullar altında her iki ketoksimle de arilaminler ve fonksiyonlu grup içeren arilaminler iyi verimlerle sentezlenmişlerdir.

Çizelge 4.8 Dibromomagnezyum diorganiltiyosiyano kupratların ketoksimlerle aminasyonu



Deney No	R	AG	DMPU,%	Süre,dak	Verim,%
1	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	-	90	63
2	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	-	45	60
3	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	-	15	62
4	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	-	10	62
5	C ₆ H ₅	OSO ₂ Mes	DMPU,15	10	61
6	1-C ₁₀ H ₇	OSO ₂ Mes	-	10	78
7	4-CH ₃ C ₆ H ₄	OSO ₂ Mes	-	10	61
8	C ₆ H ₅	OTos	-	10	65
9	3-ClC ₆ H ₄	OTos	-	10	65
10	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	OTos	-	10	67

$$^a\text{R}_2\text{CuSCN}(\text{MgBr})_2/\text{I-II} = 1$$

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

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

Çalışmamızda daha önce de belirtildiği gibi, organobakır reaktifi olarak düşük mertebeden heterokupratlar olan; bromomagnezyum organilsiyonokuprat, bromomagnezyum organil-(feniltio)kuprat, bromomagnezyum organiltiyosiyonokuprat ve yüksek mertebeden kupratlar olan; dibromomagnezyum diorganilsiyonokuprat, dibromomagnezyum diorganil-(feniltio)kuprat ve dibromomagnezyum diorganiltiyosiyonokuprat kullanılmıştır. Kaynak araştırması kısmında belirtildiği gibi literatürde bu tür organobakır reaktiflerinin aminasyonu ile ilgili çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunların büyük bir çoğunluğu, aminasyon reaktifi olarak sp^3 -azotu içeren reaktiflerin kullanıldığı çalışmalardır.

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

Bu nedenle çalışmamızda düşük ve yüksek mertebeden heterokuprat reaktiflerinin ketoksimler ile aminasyonları için dolayısıyla da çok önemli alanlarda kullanılan bir organik bileşik sınıfı olan aminlerin sentezi için yararlı bir yöntem geliştirilmesi üzerinde yoğunlaşmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda, düşük mertebeden heterokuprat olarak seçilen üç tür organobakır bileşiğinden bromomagnezyum organil-(feniltio)kupratın ketoksimlerle

reaksiyonunda arilaminleri düşük-orta verimle verdiği, diğer iki kupratın ise her iki ketoksimle reaksiyonlarında yüksek verim verdikleri gözlenmiştir. Yüksek mertebeden heterokupratlar durumunda ise, üç kuprat da her iki ketoksimle etkileşerek arilaminlerin yüksek verimlerle sentezlerini sağlamışlardır.

Grubumuzda daha önce yapılan çalışmalardan (Daşkapan vd. 2009, Daşkapan ve Koca 2010) elde edilen sonuçlara dayanarak, bu reaktiflerin aminasyonlarında ortak çözücü kullanılarak ayrı iyon çiftleri oluşturma yoluyla reaktivliklerinin ve kararlılıklarının artırılması, dolayısıyla da aminasyon veriminin artırılması düşünülmüştür.

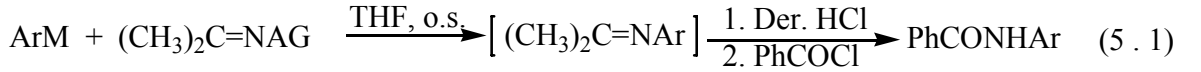
Yapılan çalışmalar sonucunda, RCuCNMgBr ile uzun reaksiyon süresinde DMPU kullanmanın yararlı olduğu, RCuSPhMgBr ile reaksiyonda verimi düşürdüğü dolayısıyla bu reaktifin ayrı iyon çifti halinde daha az etkin olduğu, RCuSCNMgBr ile reaksiyonda ise verim üzerinde olumlu veya olumsuz bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Yüksek mertebeden heterokupratlar durumunda; $\text{R}_2\text{CuCN}(\text{MgBr})_2$ ile aminasyonda 45 dakikalık reaksiyonda verimi artırıcı etki gösterdiği, diğer sürelerde ise olumlu veya olumsuz bir etki göstermediği gözlenmiştir. $\text{R}_2\text{CuSPh}(\text{MgBr})_2$ 'nin aminasyonunda verimde artışa neden olduğu, ancak $\text{R}_2\text{CuSCN}(\text{MgBr})_2$ 'nin aminasyonunda verimde herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı gözlenmiştir.

Hem düşük mertebeden hem de yüksek mertebeden alkil, sikloalkil ve benzil kupratlarla aminasyon reaksiyonu, oda sıcaklığında başarılı olamamıştır. Aminlerin sentezi için kolay uygulanabilir bir aminasyon yönteminin geliştirilmesi hedeflendiği için bu tür kupratların aminasyonları düşük sıcaklıklarda denenmemiştir. Çünkü düşük sıcaklık geliştirilen bir yöntemin uygulanabilirliğini önemli ölçüde sınırlayan bir koşuldur.

Elektrofilik aminasyon reaksiyonunun mekanizması genel olarak denklem 5.1'de gösterildiği gibidir. Bu mekanizmada, organometalik reaktifin nükleofilik gücünü veya aminasyon reaktifinin elektrofilik gücünü artıran etkiler, reaksiyonu kolaylaştırıcı ve amin

verimini artırıcı etkiler olacaktır. Aminasyon reaktifinin elektrofilik gücü, azot atomuna elektron çekici bir ayrılan grup (AG) bağlanmasıyla sağlanır. Bundan başka bir Lewis asidinin katalizörlüğü de azot üzerindeki kısmi pozitif yükü artırıcı etki gösterir. Bu nedenle çalışmamızda kuprattaki diğer metali MgBr olarak seçtik.



M : Cu, 1/2 CuMgBr

AG : -OSO₂Mes, -OTos

Organometalik reaktifin nükleofilik özelliği metal atomuna bağlıdır. Organobakır bileşiklerindeki organil grubunun nükleofilik karakteri diğer organometallerdeki organil gruplarınınkinden daha fazladır.

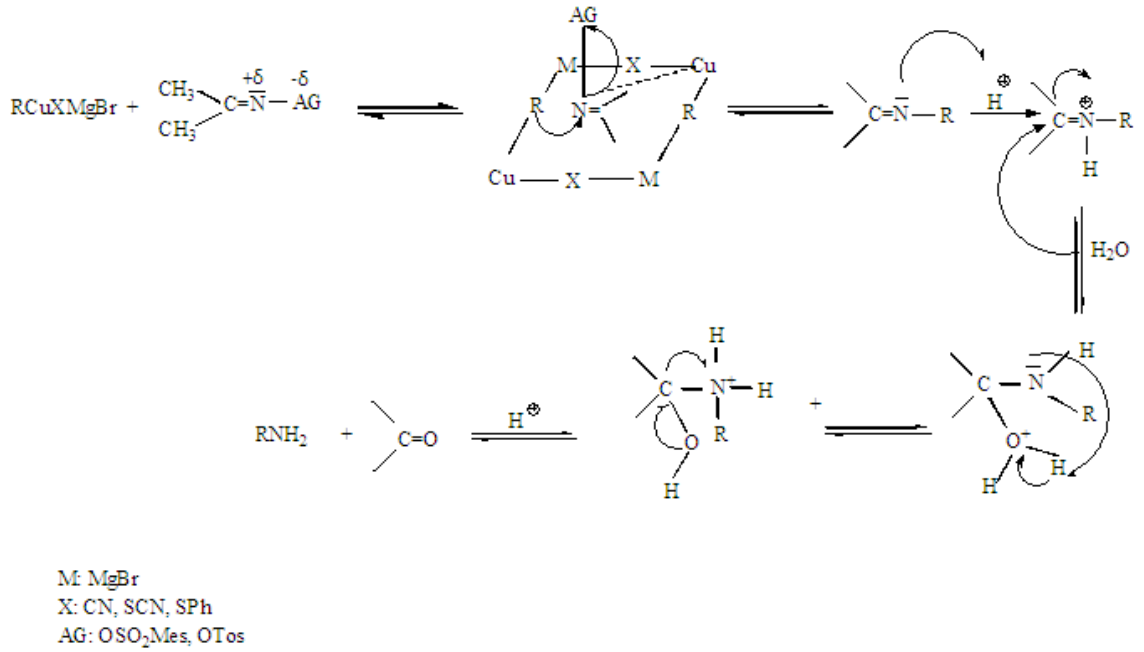
Organilkuprat bileşiklerinde, Cu'nın d orbitalleri diorganilkupratlara göre daha düşük enerjilidir. Bu da nükleofilik karakterin düşük olmasına neden olur. Cu atomuna ikinci bir R'nin eklenmesiyle (RCuXM + RM → R₂CuXM₂ X: -CN, -SPh, -SCN) d orbitallerinin enerjisi yükselir ve dolayısıyla kupratın nükleofilik karakteri artarak nükleofilik reaksiyonlara karşı yatkınlığı artar. Bu durum, çalışmamızda neden yüksek mertebeden heterokupratların düşük mertebeden heterokupratlardan daha başarılı olduklarını açıklar.

Hem düşük hem de yüksek mertebeden heterokupratlar arasında en başarılı sonuç organilsiyano-kupratlarla elde edilmiştir. Bunun nedeni, -CN'ün -SCN ve -SPh'ye göre heterokuprattaki kationun lewis asidi karakterini daha çok artırması dolayısıyla da R grubunun nükleofilik karakterinin artmasıdır.

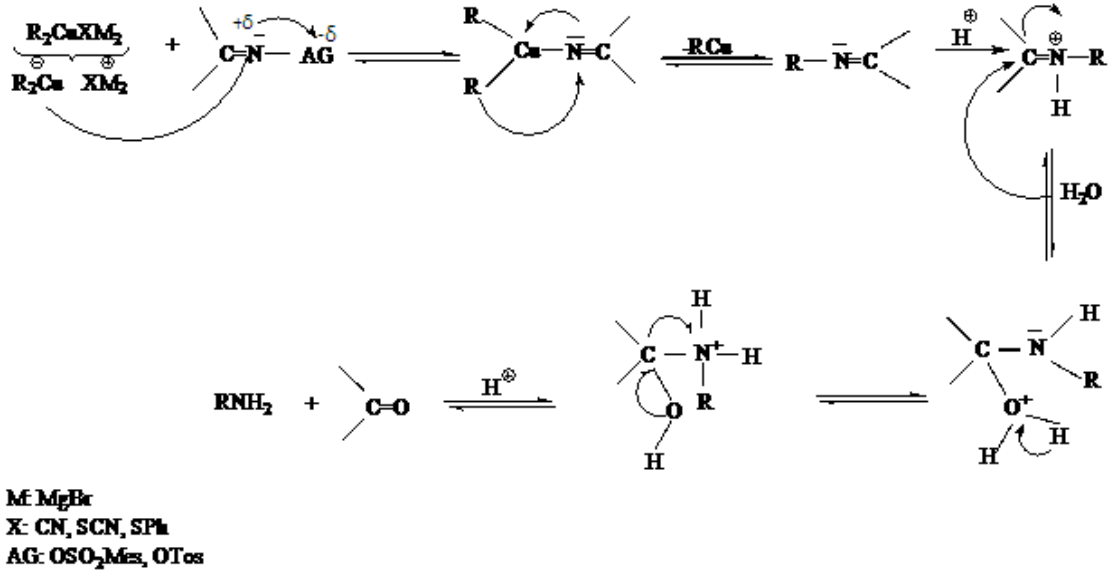
Düşük mertebeden tiyofenilkupratların etkinliğinin yüksek mertebeden tiyofenilkupratlara göre çok daha düşük olduğu gözlenmiştir. Oysa diğer iki kupratta böyle bir durum

gözlenmemiştir. Bunun düşük mertebeden heterokupratın dimer yapısında –SPh grubunun bir sterik engel oluşturabileceği ve bu nedenle aminasyon reaktifinin bu yapıya koordine olarak reaksiyon vermesinin güçleşeceği düşünülmektedir. Yüksek mertebeden heterokuprat ayrı iyon çifti yapısında olduğundan böyle bir durum söz konusu değildir.

Çalışmamızda karbanyon kaynağı olarak kullanılan düşük mertebeden heterokupratların ve yüksek mertebeden heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonları için sırasıyla Şekil 5.1 ve Şekil 5.2’de verilen mekanizmalar önerilmiştir.

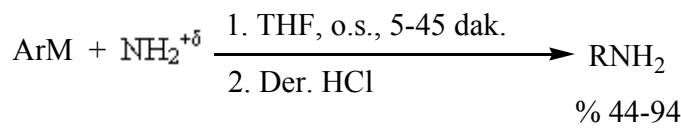


Şekil 5.1 Düşük mertebeden heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu mekanizması



Şekil 5.2 Yüksek mertebeden heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu mekanizması

Bu tez çalışması ile önemli endüstriyel materyallerin elde edilmesinde kullanılan arilaminlerin, mono-arilbakır veya bromomagnezyum diarilkuprat reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu ile yüksek verimlerle hazırlanmalarını sağlayan, tek balonda, oda sıcaklığında kolayca yürütülebilen yeni bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 5.3).



Ar : C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 2,5-(CH₃)₂C₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄,
 4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 1-C₁₀H₇
 M : CuCNMgBr, CuSPhMgBr, CuSCNMgBr, 1/2 CuCNMgBr,
 1/2CuSPhMgBr, 1/2CuSCNMgBr
 NH₂^{+δ} : (CH₃)₂C=NOSO₂Mes, (CH₃)₂C=NOTos

Şekil 5.3 Heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu

KAYNAKLAR

- Adkins, H. and Zartman, W. 1943. Triphenylethylene. *Org. Synth., Coll. Vol.2*; 606- 607.
- Barber, H.J. 1943 Coprous Cyanide: A note on its preparation and use. *J. Chem. Soc.*, 1;79.
- Beak, P. and Selling, G.W. 1989. Displacement at the Nitrogen of Lithiolkoxyamides by Organometallic Reagents. *J. Org. Chem.*, 54; 83
- Belan, S.R., Grapov, A. F. and Mel'nikova, G. M. 2001, *New Pesticides. Handbook.* , p.1.
- Bernardi, P., Dembech, P., Fabbri, G., Ricci, A., Seconi, G. 1999. A General and Convenient Procedure for the Synthesis of N-Alkylarylamines and N-Alkylheteroarylamines by Electrophilic Amination of Cuprates with N-Alkylhydroxylamines , *J. Org. Chem.*, Vol. 64 (2); p. 641-643.
- Bishop, R. 1991 In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon : Oxford, Vol. 6, p 261.
- Boche, G., Bernheim, M. and Niessner, M. 1983. 1-Alkynylamines by Electrophilic Amination, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, Vol.22 (1), p. 53-54.
- Boche, G., Heimchen, G., Hoffmann, R.W. Mulzer, J. and Schaumann, E. 1995. In *Houben – Weyl, Methods of Organic Chemistry*; EDS. Thieme: Stuttgart, vol. E21e ; p. 5153.
- Brown, H.C. 1975. Laboratory Operations with Air-Sensitive Substances Survey in 'Organic Syntheses via Boranes.' Wiley Interscience, Chapt. 9, 191- 261.
- Buchwald, S. L. and Yang, B. H. 1999. Palladium-catalyzed amination of aryl halides and sulfonates. *Journal of Organometallic Chemistry*, 576, 125-146.
- Caprino, L.A. 1960. O-acylhydroxylamines II O-Mesitylenesulfonyl-, O-p-Toluensulfonyl- and O-Mesitylhydroxyamine, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3133-3135.
- Casarini, A., Dembech, P., Lazzari, D., Marini, E., Reginato, G. , Ricci, A. and Seconi, G. 1993. Electrophilic amination of higher order cuprate with N,O-bis(trimethylsilyl)hydroxylamine, *J. Org. Chem.*, Vol. 58 (21); p 5620-5623.
- Clarke, H.T., Babcock, G.S. and Murray, T.F. 1941. Benzenesulfonyl Chloride, *Org. Synt Birl. Cilt 1*, 84-87.

- Daşkapan, T., Erdik, E. 1999. Electrophilic amination of organozinc reagents with acetone *O*-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime and *O*-methylhydroxylamine, J.Chem. Soc. Perkin Trans. 1, p. 3139- 3142.
- Daşkapan, T., Yeşilbağ, F. and Koca, S. 2009. Cosolvent-promoted electrophilic of organozinc reagents, Appl. Organometal. Chem., Vol.23; p. 213-218.
- Daşkapan, T., Koca, S. 2010. Highly efficient catalytic system for electrophilic amination of arylzinc reagents, Appl. Organometal. Chem., Vol.24; p. 12- 16.
- Dembech, P., Alberti, A., Cane, F., Lazzari, D., Ricci, A. and Seconi, G. 1996. Oxidative Intramolecular Coupling of Amidocuprates as a Novel Route to Amines and Hydrazines, J. Org. Chem., Vol. 61 (5) ; p. 1677- 1681.
- Dembech, P., Cane, F., Branceleoni, D., Ricci, A., Seconi, G. 1997. A General Synthesis of Amines and Hydrazines by Oxidation of Amidocuprates and Zinc-Amidocuprates, Synthesis, 5 ; 545- 548.
- Drager, E.E. 1941. N-hexyl alcohol. Org. Synth. Coll. Vol. 1;306-308.
- Elson, L. F., Mc Killop, A. and Taylor, E. C. 1988. 4,4'-dimethyl-1-1'- biphenyl. Org. Synth. Coll. Vol. 6; 488-490.
- Erdik, E. and Ay, M. 1989. Electrophilic amination of carbanions. Chem. Rev., 89, 1947-1980.
- Erdik, E. 2004. Electrophilic α -amination carbonyl compounds. Tetrahedron Vol. 60; 8747-8782.
- Gaile, A.A., Somov, V.E. and Varshavskii, O.M. 2000. Aromatic Hydrocarbons: Isolation, Application, and Market., St. Petersburg: Khimizdat.
- Genet, J.P., Mallart, S., Greck, C., Piveteau, E. 1991. Electrophilic amination: First direct transfer of NHBoc with Li *t*-Butyl-N-tosyloxycarbamate , Tetrahedron Letters, Vol. 32 ; p.2359-2362.
- Genet, J.P. and Greck, C. 1997. Electrophilic Amination: New Synthetic Applications , Synlett p. 741-748.
- Gilman, H., Kirby, J.E. and Kinney, C.R., 1929. The forced reaction of phenyl isocyanate, phenyl isothiocyanate and benzophenon anil with phenylmagnesium bromide. An usual type of 1,4-addition to a conjugated system that is part aliphatic and part aromatic. J. Am. Chem. Soc., 51, 2252-2261.

- Gilman, H., John, N.B. and Schulze, F. 1946. α -Naphthoic acid. *Org. Synth.*, II. 425-427.
- Grob, C.A., Fisher, H.P., Raudenbush, W. and Zergenyi, J. 1964. Beckmann-Umlagerung und fragmentierung. 1. Teil. Mechanismus sowie nachweis der zwischenstufen, *Helv. Chim. Acta*, 47 (4), 1003-1021.
- Hartwig, J. F. 2002, In *Handbook Organopalladium Chemistry For Organic Synthesis*; Negishi, E.-I., Ed.; Wiley: New York, 2002, vol. 1, 1051-1096.
- Hundress, E. H and Carten, F. H. 1940. Identification of Organic Compounds, I. Chlorosulfonic Acid as a Reagent for the Identification of Aryl Halides, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 511-514.
- Hundress, E. H and 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., Knochel, P. 2007. Modern amination reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, 4166-4176.
- Knochel, P., Kienle, M., Dubbaka, S.R. and Del Amo, V., 2007. Preparation of Tertiary Amines via the Oxidative Coupling of Polyfunctional Aryl and Heteroaryl Amidocuprates, *Synthesis*, 8; 1272–1278.
- Knochel, P., Kienle, M. and Dunst, C. 2009. Oxidative Amination of Heteroaromatic Zinc Reagents Mediated by $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. *Org. Lett.*, 11(22); 5158-5161.
- Krasovitskii, B.M. and Afanasiadi, L.M. 2002, Mono - and Bifluorophores, Kharkov: Ins. Monocryst.
- Lednicher, D. 1998, *Strategies for Organic Drugs Synthesis and Design*, New York; Wiley, p. 1.
- Lehn, J-M. 1995, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Weinheim: VCH.
- Leonard, J., Lyong, B. and Procter, G. 1996. *Advanced practical organic chemistry*. Chapman and Hall, 294 pages, London.

- Lespieau, R. and Bourguet, M. 1941 3-cyclohexyl-2-bromopropene. Org. Synth. Coll. Vol. 1; 186-187.
- Lipshutz, B.H and James, B. 1994. New H and C NMR Spectral Data on 'Higher Order' Cyanocuprates. If Cyano Ligand Is Not on Copper, Than Where Is It?, J.Org.Chem, 59, 7585-7587.
- Mitsunobu, O. 1991. In Comprehensive Organic Synthesis; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, Vol. 6, p 65.
- Narasaka, K., Tsutsui, H. Hayashi, Y. 1997 Preparation of Primary Amines by the Copper(I) Catalyzed Reaction of 4,4'-Bis(trifluoromethyl)benzophenone *O*-Methylsulfonyloxime and Alkyl Grignard Reagents, Chemistry Letters, Vol. 26 (4); p.317.
- Oxley, P. and Short, W.F. 1948. Amidines. Part IX. Preparation of Substituted Amidines from Ketoxime Sulfonates and Ammonia or Amines. J. Am. Chem. Soc., 1514 1527.
- Semon, W.L. 1923. The Preparation of Hydroxylamine Hydrochloride and Acetoxime, J. Am. Chem. Soc. 45, 188-190.
- Semon, W.L., 1924 Hydroxylamine hydrochloride and acetoxime, Org. Synth., III. 61-64
- Shriver, D. F., 1969. The manipulation of Air-Sensitive Compounds. McGraw-Hill, Bölüm 7.
- Taylor, R.J.K. 1994. Organocopper Reagents, A Practical Approach. Oxford University Press, 362, Oxford.
- Watson, S.C., and Eastham, J.F 1967. Colored Indicators of simple direct titration of magnesium and lithium reagents, J. Organometall. Chem. 9(1), 165-168.
- Zheng, N., Armstrong, J. D., McWilliams J. C. and Volante, R. P. 1997. Asymmetric Synthesis of α -Amino Acid Derivatives via an Electrophilic Amination of Chiral Aryl Cuprates with Li *t*-Butyl-N-Tosyloxycarbamate, Tetrahedron Letters, Vol. 38 (16), p. 2817-2820.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selen ÇETEK
Doğum Yeri : Düzce
Doğum Tarihi : 26.10.1980
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce - Almanca

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : İzzet Baysal Anadolu Lisesi (1991-1998)
Lisans : Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği
(1999- 2005)
Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı
(Eylül 2006 – Ağustos 2010)

Araştırma Projeleri

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