



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORGANOMETAL REAKTİFLERİNİN ASETON O-
(4-KLOROFENİLSÜLFONİL)OKSİM İLE
ELEKTROFİLİK AMİNASYONUNUN
ARAŞTIRILMASI**

Serdar DURAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

OCAK-2022
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORGANOMETAL REAKTİFLERİNİN ASETON O-
(4-KLOROFENİLSÜLFONİL)OKSİM İLE
ELEKTROFİLİK AMİNASYONUNUN
ARAŞTIRILMASI**

Serdar DURAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Adem KORKMAZ

OCAK-2022
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL ve ONAYI

Serdar DURAN tarafından hazırlanan “**Organometal Reaktiflerinin Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile Elektrofilik Aminasyonunun Araştırılması**” adlı tez çalışması 06/01/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. İshak Bildirici
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi

Danışman

Dr. Öğretim Üyesi Adem Korkmaz
Muş Alparslan Üniversitesi,
İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü

Üye

Doç. Dr. Adnan Çetin
Muş Alparslan Üniversitesi,
İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü

İmza

Yukarıdaki sonuç;
Enstitü Yönetim Kurulu/...../..... Tarih ve/..... nolu kararı
ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Sedat Bozarı
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Muş Alparslan Üniversitesi -Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından BAP-20-SYO-4902-01 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Serdar DURAN

Tarih

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORGANOMETAL REAKTİFLERİNİN ASETON O-(4-KLOROFENİLSÜLFONİL)OKSİM İLE ELEKTROFİLİK AMİNASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Serdar DURAN

Muş Alparslan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Adem KORKMAZ

Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1) kullanılarak organometallerle elektrofilik aminasyon reaksiyonu için 3 yöntem geliştirildi. Karşılık gelen aril aminlerin elde edilmesinde en iyi sonuçlar, organokupratlarla (Bromomagnezyum organosiyano-kuprat ve dibromomagnezyum diorganosiyano-kuprat) % 52-83, organomagnezyumlarla (bakır katalizli) % 40-78 arasında değişen verimlerle oda sıcaklığı şartlarında elde edildi. Elde edilen veriler ışığında, elektrofilik aminasyon ile fonksiyonelleştirilmiş aril aminlerin sentezinde stokiyometrik olarak organokupratların etkinliğinin bakır katalizli organomagnezyumlardan daha etkili olduğu, reaksiyon süresi bakımından bakır katalizli organomagnezyumların daha etkili olduğu gözlemlendi. Organokupratlar arasında ise, yüksek dereceli organokupratların düşük dereceli organokupratlardan daha başarılı sonuçlar verdiği gözlemlendi.

2022, 68 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Aminler, elektrofilik aminasyon, ketoksim, organokuprat reaktifler, organometalik

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ELECTROPHILIC AMINATION OF ORGANOMETAL REAGENTS WITH ACETONE O-(4-CHLOROPHENYSULFONYL)OXIME

Serdar DURAN

Muş Alparslan University
Natural and Applied Science
Department of Chemistry

Advisor: Assist Prof. Adem Korkmaz

The three methods were developed for electrophilic amination reaction with organometals using acetone O-(4-chlorophenylsulfonyl)oxime (**1**). The best results in obtaining the corresponding aryl amines were obtained under room temperature conditions, with yields ranging from 52-83 % with organomagnesium (bromomagnesium organocyanocuprate and dibromomagnesium diorganocyanocuprate) and 40-78 % with organomagnesiums (copper-catalyzed). In the light of the data obtained, it was observed that the stoichiometric efficacy of organomagnesiums was more effective than copper-catalyzed organomagnesiums in the synthesis of arylamines functionalized by electrophilic amination, the copper-catalyzed organomagnesiums were more effective in terms of reaction time. Among the organocuprates, it was observed that high-order organocuprates got more successful results than low-order organocuprates.

2022, 68 page

Keywords: Amines, electrophilic amination, ketoxime, organocuprate reagents, organometallic

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasındaki alışmalarımı ynlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, neri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar beşeri ilişkilerde de engin fikirleriyle yetişme ve gelişmeme katkıda bulunan danışman hocam sayın Dr. Öğretim Üyesi Adem KORKMAZ'a (Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İş Sağlığı ve Güvenliği bölümü ğretim yesi) ve çalışmalarım süresince birçok fedakarlıklar göstererek beni destekleyen aileme en derin duygularla teşekkür ederim.

Serdar DURAN
MUŞ-2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL ve YÖNTEM	18
2.1. Genel Yöntemler	18
2.2. Çözücülerin Kurutulması	20
2.3. Organomagnezyum Reaktiflerinin Derişiminin Hesaplanması	21
2.4. Ayırma ve Saflaştırma Yöntemleri	21
2.5. Aril Magnezyum Bromürlerin Hazırlanması	22
2.6. Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1) Hazırlanması	22
2.7. Aril Magnezyum Bromürün Aminasyonu için Genel Prosedür.....	23
2.8. Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1) ile Bromomagnezyum Organosiyanokupratların Aminasyonu İçin Genel Prosedür	23
2.9. Dibromomagnezyum Diorganosiyanokupratların AsetonO-(4- Klorofenilsülfonil)oksim (1) ile Aminasyonu için Genel Prosedür.....	24
2.10. Organomangan Reaktiflerinin Elektrofilik Aminasyonu için Genel Prosedür .	25
3. BULGULAR ve TARTIŞMA	28
3.2. Çeşitli Fonksiyonlu Arilmagnezyum Bromür Reaktiflerinin Oda Sıcaklığında Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1) ile Geçiş Metali Katalizli Elektrofilik Aminasyonu	33
3.3. Organomangan Reaktiflerinin Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile Elektrofilik Aminasyonu	36
4. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	40
EKLER	47
ÖZGEÇMİŞ	68

SİMGELER ve KISALTMALAR

Kısaltmalar

Acac	:	Asetilasetonat
AG	:	Ayrılan grup
Ar	:	Aril
Ark	:	Arkadaşları
Bn	:	Benzil
Bu	:	Bütil grubu
Bz	:	Benzoil
C-N	:	Karbon azot bağı
C-Zn	:	Karbon çinko bağı
C-H	:	Karbon hidrojen bağı
⁰ C	:	Santigrat derece
Dak	:	Dakika
Der	:	Derişik
DMF	:	Dimetilformamid
DME	:	Dimetoksietan
DMPU	:	Dimetilpropilenüre
Dpca	:	((difenilfosfino)benziliden)sikloheksilamin
EDG	:	Elektron Verici Grup
Et	:	Etil grubu
FG	:	Fonksiyonel grup
gs	:	Geri soğutucu
g	:	Gram
HFIP	:	Heksafloroizopropanol
HPMA	:	Hidroksi propilmetakrilamid
L	:	Ligand
Mes	:	Mesitilen
Me	:	Metil
Ms	:	Mesil (metansülfonil)
M	:	Molarite
ml	:	Mililitre
N-H	:	Azot hidrojen bağı
os.	:	Oda sıcaklığında
OÇ	:	Ortak çözücüler
OTf	:	Triflat(triflorometilsülfonat)
OTs	:	Tosilat
Pr	:	Propil grubu
Ph	:	Fenil
Piv	:	Pivaloil
S _N 2	:	Nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu
s	:	Saat

THF	:	Tetrahidrofuran
Tf	:	Triflate
t	:	Tersiyer
TMS	:	Tetrametilsilan
TMSI	:	Trimetilsililyodür
TFE	:	Tetrafloroetilen
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 C-N bağı oluşturma yöntemleri.....	2
Şekil 1.2 Arilboronik asitlerin azo bileşikleri ile elektrofilik aminasyonu.....	2
Şekil 1.3 N-metoksiaminler kullanılarak bakır katalizli elektrofilik aminasyon yöntemi.....	3
Şekil 1.4 $\text{NaN}_3 / \text{BF}_3^-$ ile arenlerin elektrofilik aminasyonu.....	3
Şekil 1.5 Hidroksilamin reaktifleriyle anilinlerin doğrudan sentezi.....	4
Şekil 1.6 C-H aminasyonu ile pratik primeramin sentezi.....	5
Şekil 1.7 $4\text{-NO}_2\text{-PhCOONH}_3^+ \cdot \text{OTf}^-$ ve EDG-arilaminlerin aminasyonu.....	6
Şekil 1.8 Fenilmagnezyumbromürün sikloheksanon oksim ile reaksiyonu.....	7
Şekil 1.9 Fenilmagnezyumbromürün aseton oksim ile reaksiyonu.....	7
Şekil 1.10 Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksimin Barbier koşullarda grignard reaktifleri ile elektrofilik aminasyonu.....	7
Şekil 1.11 Karbonat O-sülfoniloksimleri ve organomagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu.....	8
Şekil 1.12 Grignard reaktiflerinin oksimlerle elektrofilik aminasyonu.....	8
Şekil 1.13 Grignard reaktiflerinin ortak çözücü varlığında ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu.....	9
Şekil 1.14 Grignard reaktiflerinin 4,4'-bis(triflormetil)benzofenon o-metilsülfoniloksim ile elektrofilik aminasyonu.....	9
Şekil 1.15 Kupratların PhMgBr ' ün N,O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik aminasyonu.....	10
Şekil 1.16 Aril ve heteroaril bakır reaktiflerinin elektrofilik aminasyon.....	10
Şekil 1.17 Organobakır ve organoçinko reaktifleri demir nanopartikül-katalizli elektrofilik aminasyonu.....	11
Şekil 1.18 Aril bakır reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu.....	11
Şekil 1.19 Organometalik reaktiflerle birincil aminlerin oluşumu.....	12
Şekil 1.20 Organolityumların elektrofilik aminasyonları.....	13
Şekil 1.21 Aseton O-(mesitilensülfonil)oksim ile organometallerin elektrofilik aminasyonu.....	13
Şekil 1.22 Heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu.....	13

Şekil 1.23	Organoçinko reaktiflerinin aseton O-(2,4,6- trimetilfenilsülfonil)oksim ile CuCN katalizörü kullanılarak gerçekleştirilen elektrofilik aminasyonları.	14
Şekil 1.24	Monoorganoçinko reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu.	14
Şekil 1.25	Organoçinko bileşiklerinin çeşitli ortak çözücüler kullanılarak ketoksimlerle elektrofilik aminasyon reaksiyonu.	15
Şekil 1.26	Organoçinko bileşiklerinin çeşitli katalizör sistemleri kullanılarak ketoksimlerle reaksiyonu.	15
Şekil 1.27	Arilçinkopivalatların elektrofilik aminasyonu ile sekonderamin sentezi.	15
Şekil 1.28	Arilmagnezyum reaktifleriyle ile oksaziridinin elektrofilik aminasyon reaksiyonu.	16
Şekil 1.29	Cu(I) katalizli PhMgBr'ün N,O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik aminasyonu.	16
Şekil 1.30	Arilkadmiyum iyodür reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu.	17
Şekil 1.31	Diarilkadmiyum reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu.	17
Şekil 2.1	İnert atmosfer düzeneği.	18
Şekil 2.2	İnert atmosferde reaksiyon düzeneği.	19
Şekil 2.3	İnert atmosferde çözelti aktarılması.	19
Şekil 2.4	Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği.	20
Şekil 2.5	Aminasyon ürününün türevlendirilmesi.	21
Şekil 2.6	Aseton O-(4-Klorofenilsülfonil)oksim (1) sentezi.	22
Şekil 2.7	Arilmagnezyum bromürlerin elektrofilik aminasyonu.	23
Şekil 2.8	Bromomagnezyum organosiyano kupratların elektrofilik aminasyonu.	23
Şekil 2.9	Dibromomagnezyum diorganokupratların elektrofilik aminasyonu.	24
Şekil 2.10	Organomangan reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu.	25
Şekil 3.1	Düşük dereceli (a) ve yüksek dereceli (b) heterokupratların aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile önerilen elektrofilik aminasyon mekanizması.	32
Şekil 3.2	Arilmagnezyum bromürün Cu-katalizli 1 ile elektrofilik aminasyon mekanizması.	35
Şekil 4.1	Düşük dereceli ve yüksek dereceli heterokupratların aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonu.	37
Şekil 4.2	Arilmagnezyum bromürün Cu-katalizli aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonunun reaksiyonu.	38

TABLULAR DİZİNİ

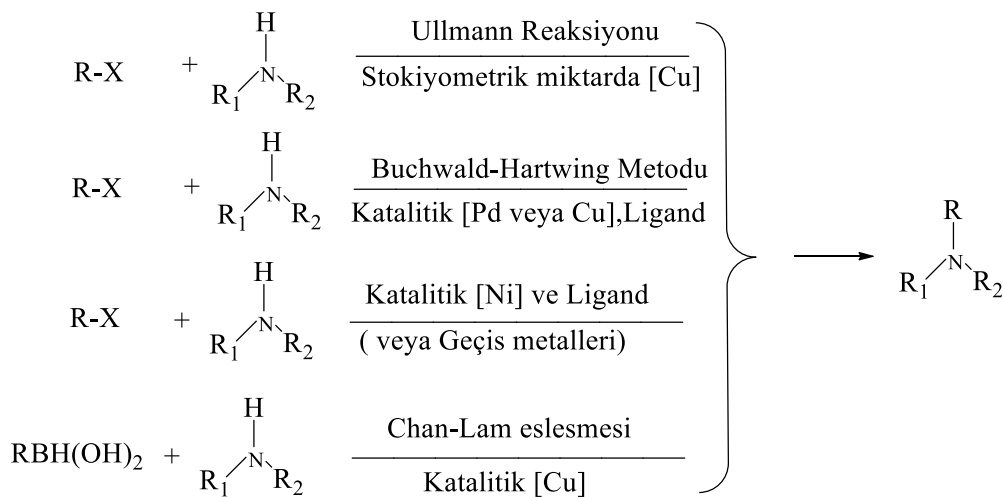
Tablo 3.1 PhCu(CN)MgBr' nin 1 ile elektrofilik aminasyonu.....	28
Tablo 3.2 Ph ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ ' nin 1 ile elektrofilik aminasyonu.....	29
Tablo 3.3 FG-ArCu(CN)MgBr reaktifinin 1 ile elektrofilik aminasyonu.....	30
Tablo 3.4 (FG-Ar) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ reaktifinin 1 ile elektrofilik aminasyonu.....	31
Tablo 3.5 PhMgBr' nin CuCN katalizli 1 ile elektrofilik aminasyonu.....	33
Tablo 3.6 FG-ArMgBr' nin 1 ile CuCN katalizli elektrofilik aminasyonu.....	34
Tablo 3.7 Organomangan reaktifleri ile 1 'in CuCN katalizli elektrofilik aminasyonu..	36
Tablo 4.1 Fonksiyonlu grup içeren organometal reaktiflerinin aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonu.....	38

1. GİRİŞ

Son 30 yılda, farmasötik ve malzeme biliminde hızla artan uygulamaları nedeniyle amino bileşiklerinin üretimi için sentetik yöntemlerde büyük ilerleme gözlenmiştir (Hayes, 2001; Czarnik, 1996; MacDiarmid, 1997; Gospodinova ve Terlemezyan, 1998; Law, 1993; Rappoport ve ark., 2007; Froidevaux ve ark., 2016). Azot içeren bileşikler, biyolojik olarak aktif doğal ürünlerde, farmasötik hedeflerde yaygın olarak temsil edilir ve modern ilaç keşfinde kullanılır (Szulczyk ve ark., 2021; Umar ve ark., 2020; Jahani ve ark., 2020; Qiu ve ark., 2017; Zhu ve ark., 2017). Birçok ürünün başlangıç maddesi olan aminler, organik kimyada önemli bir hedef haline gelmiştir. Ayrıca, aminler hem organik sentezde hem de endüstrideki önemli bileşiklerin ve materyallerin hazırlanmasında başlangıç malzemesi olarak kullanıldığından (Lawrence,2004; Rappoport, 2007; Froidevaux ve ark., 2016), bu bileşiklerin sentezleri için yüksek verimli ve uygulanabilirliği yüksek yöntemler geliştirmek için her geçen gün yeni çalışmalar yapılmaktadır (Ciganek ve ark., 2009).

Bu kapsamda, geçiş metali katalizli C-N bağı oluşturma, çeşitli aril aminler için organik sentezdeki en önemli yapı iskele dönüşümlerinden biridir. Ullman-Goldberg, Buchwald-Hartwig, Chan-Lam ve aminlerin indirgenmesi gibi C-N bağı oluşumu için literatürde yaygın olarak kullanılan mevcut yöntemler mevcuttur. Aromatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi (Jayapal ve ark., 2018), nükleofilik aromatik süstitüsyon (Shoji ve ark., 2019), Ullmann Reaksiyonu (Ullmann, 1903; Wang ve ark., 2019), Buchwald-Hartwig yöntemi (Snieckus ve Kölmel, 2019), Chan-Lam reaksiyonu (Campbell Brewer, 2019) gibi yöntemler literatürde rapor edilmiştir (Şekil 1.1).

Aril aminlerle ilgili araştırılan yöntemler, aminlerin iyi verimlerle elde edilmesini sağlar ancak bu yöntemlerin yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon koşulu, yüksek basınç, pahalı veya spesifik katalizörler ve ligandlar gibi önemli dezavantajları vardır. Örneğin, karbon-azot bağları geleneksel olarak, bir elektrofilik karbon ve nükleofilik amin grubu üzerinde S_N2 reaksiyonu ile elektrofilik karbona nitrojen saldırısı ile oluşturulur. Bu yöntemin temel zayıflığı, amin nükleofillerinin aşırı alkilasyonu sorununun olmasıdır.

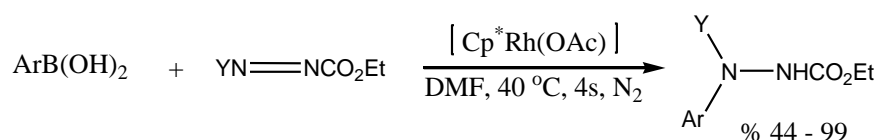


R: aril, heteroaril
X: halojenler

Şekil 1.1 C-N bağı oluşturma yöntemleri

C-N bağı oluşumu için koruyucu gruplar kullanılarak problemin üstesinden gelinir. Bununla birlikte, bu reaksiyon birçok adım gerektirir. Amin üretim yöntemlerinden bir diğeri de indirgeme yöntemidir. Ancak bu yöntemin temel sorunları yüksek sıcaklık ve basınçtır. Aminlerin indirgenme yöntemleri ile ilgili iyileştirme çalışmaları günümüze kadar devam etmektedir (Bhunia ve ark., 2020). Bhunia ve ark. tarafından 40 °C' de 12 saat primer amidlerin karşılık gelen primer aminlere indirgenmesi rapor edilmiştir (Bhunia ve ark., 2020). Bununla birlikte, bu yöntemlerin ılıman koşullarda yapılabilmesi için çalışmalar halen devam etmektedir (Cook ve ark., 2021). Bir başka çalışmada, elektrofilik azot kaynağı hidroksilamin-O-sülfonik asit (H₂N-OSO₃H) kullanılarak HFIP ve CsOH.H₂O varlığında, arenlerin Cu(OTf)₂/1.10-fenantrolin ile katalize edilmiş aminasyonu, iyi primer aril amin verimleri ile sonuçlandığı rapor edilmiştir (Munnuri ve ark., 2019).

Son yıllarda, Lau ve arkadaşları tarafından, oldukça pahalı olan Cp*Rh(III) katalizörü kullanarak arilboronik asitlerin azo bileşikleri ile elektrofilik aminasyonu rapor edilmiştir (Lau ve ark., 2016), (Şekil 1.2).

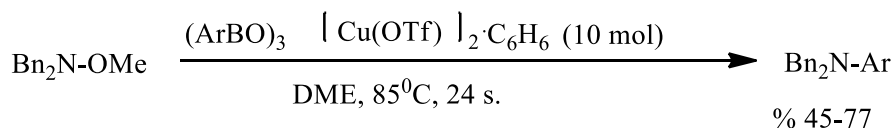


Ar : 4-OMeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CO₂MeC₆H₄, 2,5-(F)₂C₆H₃,
4-MeC₆H₄, 5-OMeC₁₀H₆, benzo[1,3]dioksazol

Y : CO₂Et, Ph, Ph-X

Şekil 1.2 Arilboronik asitlerin azo bileşikleri ile elektrofilik aminasyonu

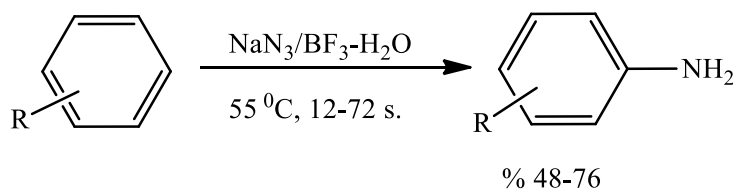
Bu çalışmalara ek olarak, Fukami ve arkadaşları tarafından, 24 saat süren 85 °C sıcaklıkta triarilboroksin ile bakır katalizli elektrofilik aminasyonu, elektrofilik azot kaynağı olarak N-metoksiamin kullanılmasıyla primer aminlerin hazırlanmasına yönelik yöntem geliştirmişlerdir (Fukami ve ark., 2018), (Şekil 1.3).



Ar: C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-OCH₃Ph, 2-CH₃C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-CH₃C₆H₄

Şekil 1.3 N-metoksiaminler kullanılarak bakır katalizli elektrofilik aminasyon yöntemi

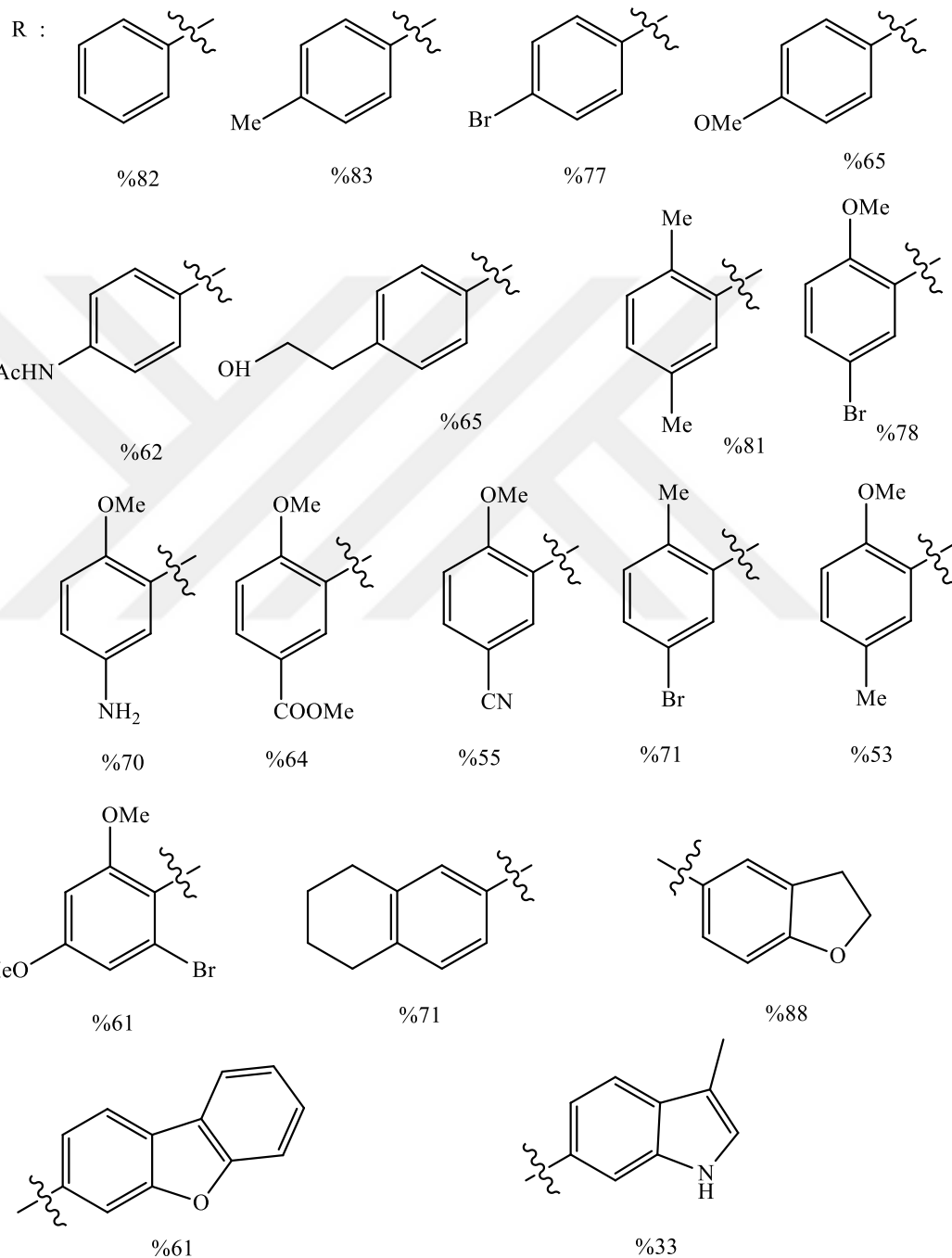
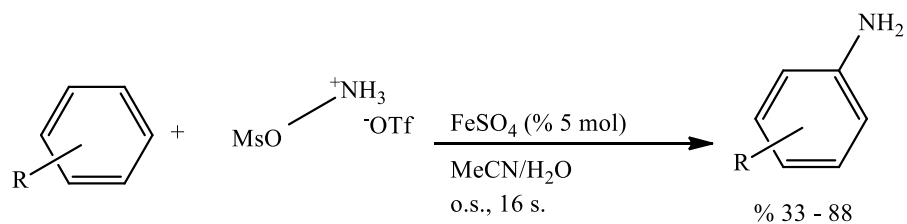
Prakash ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bilimsel çalışmada ise, birincil aminleri elde etmek için elektrofilik aminasyon yöntemi açıklamışlardır. 12 ile 72 saat reaksiyon koşullarında 55 °C sıcaklıkta bor triflorür monohidrat varlığında aminasyon reaktifi olarak NaN₃ kullanılarak çeşitli fonksiyonelleştirilmiş birincil anilinler elde etmeyi başarmışlardır (Prakash ve ark., 2015). Reaksiyonda yüksek sıcaklık ve uzun süre yöntemin uygulanabilirliğini azaltmaktadır (Şekil 1.4).



R : H, CH₃, C₂H₅, OCH₃, F, NO₂, 1,4-CH₃

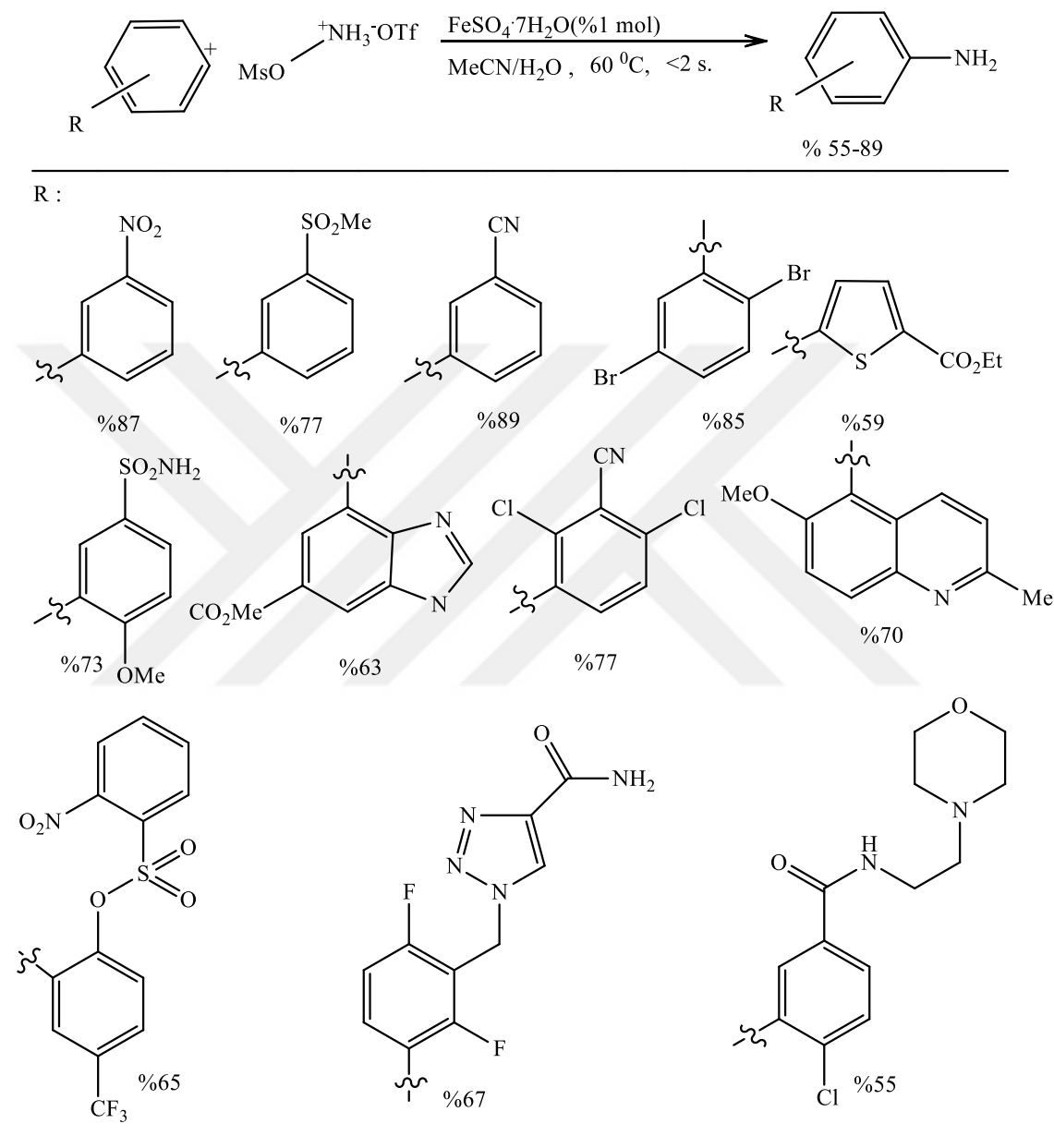
Şekil 1.4 NaN₃ /BF₃⁻ ile arenlerin elektrofilik aminasyonu

Legnani ve arkadaşları tarafından, primer aminlerin hazırlanması için demir katalizörlüğünde elektrofilik aminasyon prosedürünü tarif etmişlerdir (Legnani ve ark., 2016). Bu yöntemde, oda sıcaklığında MsO-NH₃⁺OTf (1,5 eşdeğer) kullanılarak MeCN/H₂O çözücüsü içinde % 5 FeSO₄ katalizör varlığında 16 saat gibi uzun sürede primer aminler elde edilmiştir (Şekil 1.5).



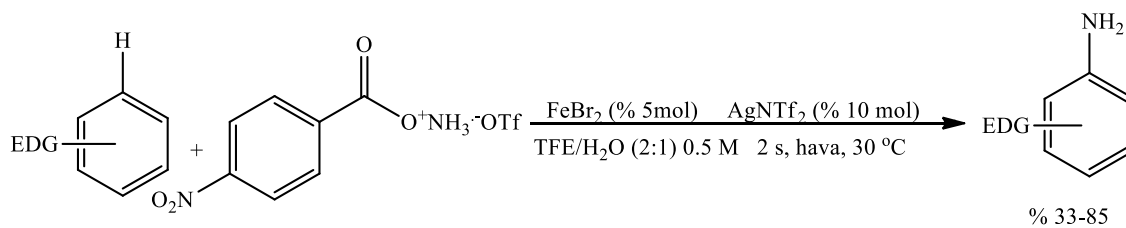
Şekil 1.5 Hidrosilamin reaktifleriyle anilinlerin doğrudan sentezi

Bir başka çalışmada, primer aminler, % 1 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ katalizör varlığında hekzafloroizopropanol içinde $60\text{ }^\circ\text{C}$ gibi yüksek sıcaklıkta elde edildiği rapor edilmiştir (D'Amato ve ark., 2019), (Şekil 1.6).

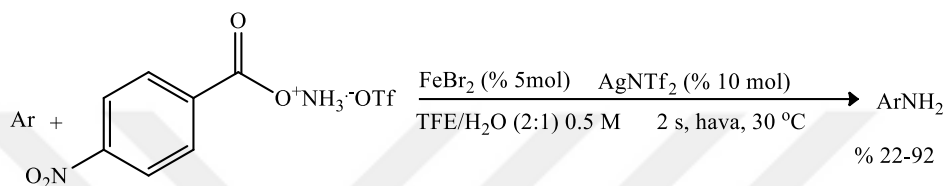


Şekil 1.6 C-H aminasyonu ile pratik primeramin sentezi

Diğer bir çalışmada ise Liu ve çalışma arkadaşları tarafından, elektrofilik aminasyon reaksiyonu $4\text{-NO}_2\text{-PhCOONH}_3^+\text{OTf}$ kullanılarak rapor edilmiştir (Liu ve ark., 2017), (Şekil 1.7).



Ar. 4-CH₃OC₆H₄, 4-C₂H₅OC₆H₄, 4-TBSOC₆H₄, 4-C₄H₉C₆H₄, 4-OAllylC₆H₄, 2-OC₆H₅C₆H₄, 2,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-CH₃O-4,5-dihidroinden, 2,4,6-(CH₃O)₃C₆H₂, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃, (3-CH₃)(4-CH₃O)₂C₆H₃, benzo-4,6-dioksol, (2-CH₃O)(5-CH₃)C₆H₃, (2-CH₃O)(5-N₃)C₆H₃, (2-Br)(4,5(MeO)₂)C₆H₂, 3,4-dihidro-5-benzofuran, tetrahidronaftalin, (3-Cl)(4-OH)C₆H₃, (2,3,4-(CH₃)₃)(6-OH)C₆H₂, (2,4-(CH₃)₂)(3-Br)(6-OH)C₆H₂, 4-BrC₆H₄, 2,4,6(CH₃)₃C₆H₂, 2,5-(CH₃)₂C₆H₃, 3,4-(CH₃)₂C₆H₃, (3-Br)(4-CH₃O)C₆H₃



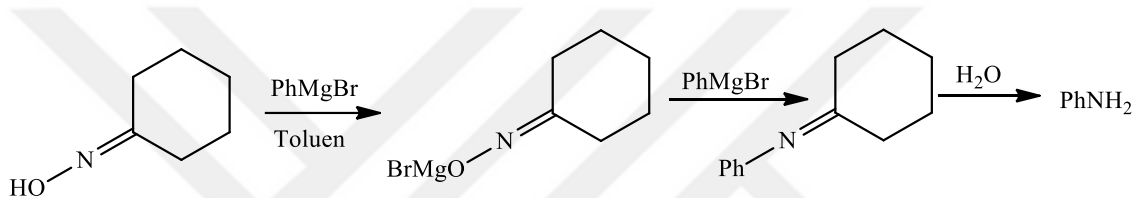
Ar: 4-COMeNHC₆H₄, (3-Br)(4-COMeNH)C₆H₃, (2-COMeNH)(5-Cl)C₆H₃, (2-F)(4-COMeNH)C₆H₃, 5-ONC₈H₅, 4-MeC₆H₄, 2,4-(MeO)₂NC₆H₃, NCOTuC₈H₅, 4-EtSC₄H₂, (2-MeO)(5-O₆Ac₄C₅C₆H₃, O₆C₁₀H₂₀C₆H₃, (2-MeO)(7-Me₂O₂C₂)C₁₀H₅, (2-OH)(3-MeO)(MeO₂C)C₆H₂, (3-CO₂Me)(4-OH)C₆H₃, (2,4-(Me)₂)(6-O₃NC₄H₆)C₆H₂

Şekil 1.7 4-NO₂-PhCOONH₃⁺·OTf ve EDG-arilaminlerin aminasyonu

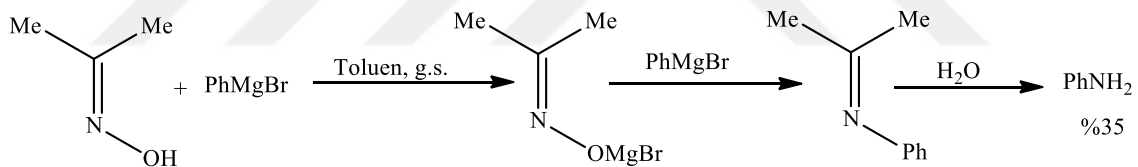
Literatür verileri, hafif reaksiyon koşulları ve yüksek verimli aril aminlerin sentezine izin veren prosedürlerin oluşturulmasının büyük önem taşıdığı sonucunu doğrulamaktadır. C-N bağlarının inşası için kullanılan yöntemlerden bir diğeri elektrofilik aminasyon reaksiyonudur (Daşkapan, 2011). Karbon-azot bağı oluşumu için bir elektrofilik aminasyon kaynağı olarak genellikle elektron çeken gruplarla ikame edilen amin ve organometal reaktifleri kullanılarak gerçekleştirilir. Bu yöntemde, R₂N⁺ sinton, umpolung stratejisi (polarite değişim prosesleri) kullanılarak bir elektrofilik nitrojen kaynağı olarak kullanılır (Deka ve ark., 2020). Bu çalışmalarda, özellikle, geçiş metali katalizli elektrofilik aminasyon reaksiyonu, C-N bağı oluşumu için çok güçlü bir yöntem olduğu bilinmektedir. C-N bağı oluşumu için kullanılan elektrofilik aminasyon yöntemi oda sıcaklığında uygulanabilirliği ve kısa reaksiyon süresi gibi avantajları olan bir yöntemdir (Erdik ve Ay, 1989; Ciganek, 2008; Daşkapan, 2011; Starko ve ark., 2015). Elektrofilik aminasyon yöntemi genellikle bir karbanyon ve elektrofilik nitrojen atomu içeren bir substrat kullanılarak gerçekleşir. Literatürde hedef için hem sp² hem de sp³ nitrojen atomları içeren substratlar geliştirilmiştir (Erdik ve Ay, 1989). Elektrofilik aminasyon reaksiyon yöntemlerinde, organolityum, organomagnezyum, organobakır,

organoçinko ve organokadmiyum reaktifleri kullanılarak birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır (Erdik ve Daşkapan, 2002; Daşkapan, 2006; Daşkapan ve Cengiz, 2008; Daşkapan ve ark., 2009; Daşkapan ve Koca, 2010; Starko ve ark., 2015; Daşkapan ve Korkmaz, 2016; Daşkapan ve Çiçek, 2017; Kahya ve Eroğlu, 2019; Korkmaz, 2021a; Korkmaz, 2021b).

Yapılan önceki çalışmalarda, organomagnezyum reaktiflerinin sikloheksanon oksim ve aseton oksim aminasyon reaktifleri kullanılarak elektrofilik aminasyon reaksiyon yöntemiyle sırasıyla % 25 ve % 35 verimle birincil aminlerin elde edildiğini bildirilmiştir (Alvernhe ve Laurent, 1972; Chaabouni ve ark., 1973), (Şekil 1.8 ve Şekil 1.9).

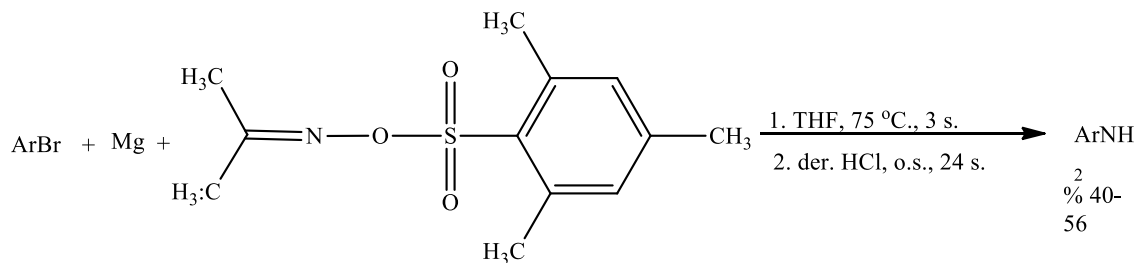


Şekil 1.8 Fenilmagnezyumbromürün sikloheksanon oksim ile reaksiyonu



Şekil 1.9 Fenilmagnezyumbromürün aseton oksim ile reaksiyonu

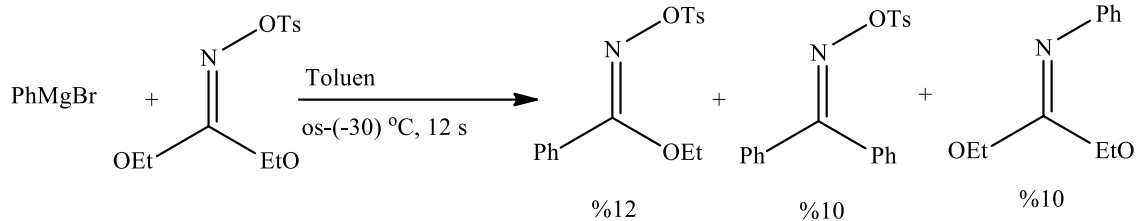
Grignard reaktifiyle yapılan diğer bir çalışmada, 75 °C' de Barbier koşullar kullanılarak aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil) oksim ile aminasyon reaksiyonu araştırılmış ve ortalama verimlerin % 40-56 arasında elde edildiği gözlenmiştir (Erdik ve Daşkapan, 2002), (Şekil 1.10).



Ar: C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 1-C₁₀H₇

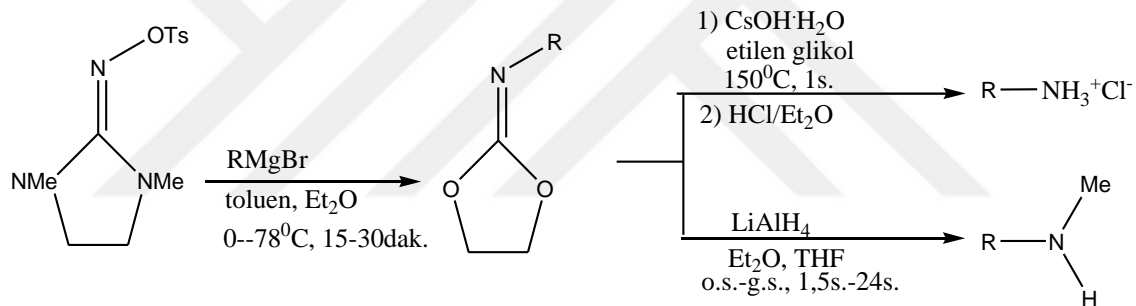
Şekil 1.10 Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksimin Barbier koşullarda grignard reaktifleri ile elektrofilik aminasyonu

Kitamura, üre, karbonatların ve organomagnezyum reaktiflerinin O-sülfoniloksimlerinin elektrofilik aminasyonunun çok düşük sıcaklıklarda (-30 °C' den 0 °C' ye kadar) çok ürünlü verimler elde edildiği bildirilmiştir (Kitamura ve ark., 2003), (Şekil 1.11).



Şekil 1.11 Karbonat O-sülfoniloksimleri ve organomagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu

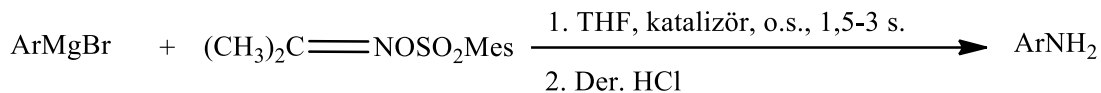
Aynı grup tarafından yapılan başka bir çalışmada ise organomagnezyum reaktifleri ile elektrofilik aminasyon reaksiyonları araştırılarak daha uygun reaksiyon koşullarında istenilen ürünler elde edilmiştir (Kitamura ve ark., 2004), (Şekil 1.12).



R: C_6H_5 , 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 2- C_6H_4 , 2,6- C_6H_3 , 2,4- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$, 4- C_6H_4 , C_{10}H_7 , SC_4H_3 , propilbenzen, izopentilbenzen, 2-metiltiyofen, 1-metiladamantin, neopentan

Şekil 1.12 Grignard reaktiflerinin oksimlerle elektrofilik aminasyonu

Bir başka grup tarafından, organomagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyon reaksiyonunda P-, N-, O- ve S- donör ligandları, HMPA yardımcı çözücü ve çeşitli katalizörler kullanılarak bir seri deney yapılmıştır. Optimum reaksiyon koşulları belirlenerek oldukça iyi verimler elde edildiği belirtilmiştir (Daşkapan ve Cengiz, 2008; Cengiz, 2010), (Şekil 1.13).

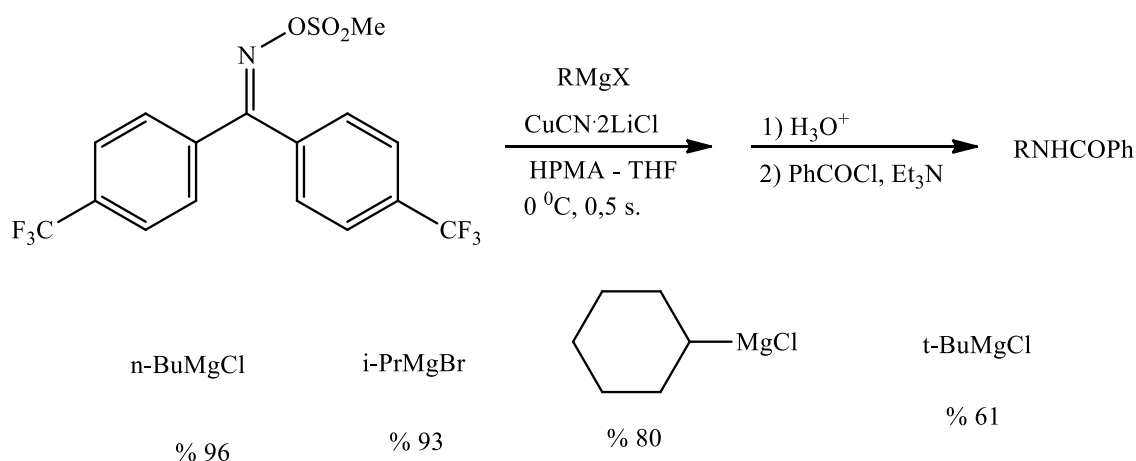


Ar : C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 2,5-(CH₃)₂C₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
3-ClC₆H₄, +-FC₆H₄, 1-C₁₀H₇

Katalizör : HMPA/CuI, CuBr, CuCl, CuSCN, CuCl₂, CuBr₂, Cu(SCN)₂

Şekil 1.13 Grignard reaktiflerinin ortak çözücü varlığında ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu
Elektrofilik aminasyon reaksiyonunda organokupratların sp² aminasyon ajanlarıyla reaksiyonu hakkında çok az şey bilinmektedir. Bakır (I) siyanürden türetilen yüksek dereceli ve düşük dereceli organokupratlar literatürde özel ilgi görmüştür. Bununla birlikte, benzersiz reaktiviteleri nedeniyle, siyanokupratlar genellikle kendi başlarına ayrı bir reaktif sınıfı olarak kabul edilir (Davies, 2011). Araştırmacılar, literatürde iyi aktiviteye sahip olan siyanokupratları sıklıkla kullanmışlardır (Yamamoto ve ark., 2019; Mitschke ve ark., 2020; Konno ve ark., 2012; Kobayakawa ve Tamamura, 2016).

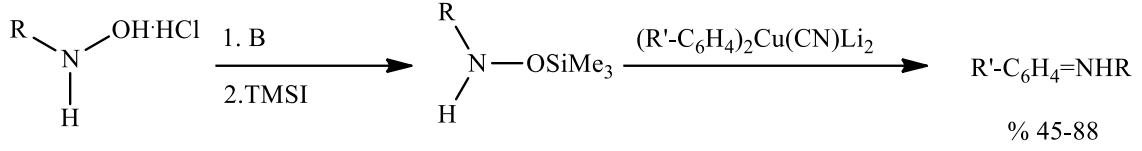
Örneğin, Tsutsui ve çalışma arkadaşları 4,4'-bis(triflorometil)benzofenon O-metilsülfoniloksimin aminasyon ajanıyla alkil bakır ve lityum dibütilkuprat reaktiflerini kullanarak elektrofilik aminasyon reaksiyonu metodunu geliştirdiler (Şekil 1.14). Ancak, bu yöntemde kanserojen etkisi olduğu bilinen HMPA kullanılmıştır (Tsutsui ve ark., 1997). Bu, reaksiyonun uygulanabilirliğini zorlaştıran bir durumdur.



Şekil 1.14 Grignard reaktiflerinin 4,4'-bis(triflorometil)benzofenon O-metilsülfoniloksimin elektrofilik aminasyonu

Organobakır reaktiflerin elektrofilik aminasyonu, stereo-, kemo- ve yer seçiciliği nedeniyle araştırmacılar tarafından sıklıkla incelenmiştir (Zhou ve Kürti, 2021; Starkov ve ark., 2015; Kahya ve Eroğlu, 2019; Yu ve Luan, 2021). Örneğin, Bernardi ve

arkadaşları aril aminleri karşılık gelen N-alkilhidroksilaminler ile arilkupratlardan -50°C ' de sentezlemek için uygun bir yöntem geliştirilmiştir (Bernardi ve ark., 1999), (Şekil 1.15).



R: Me; B: 2,4,6-trimetilpiridin %68

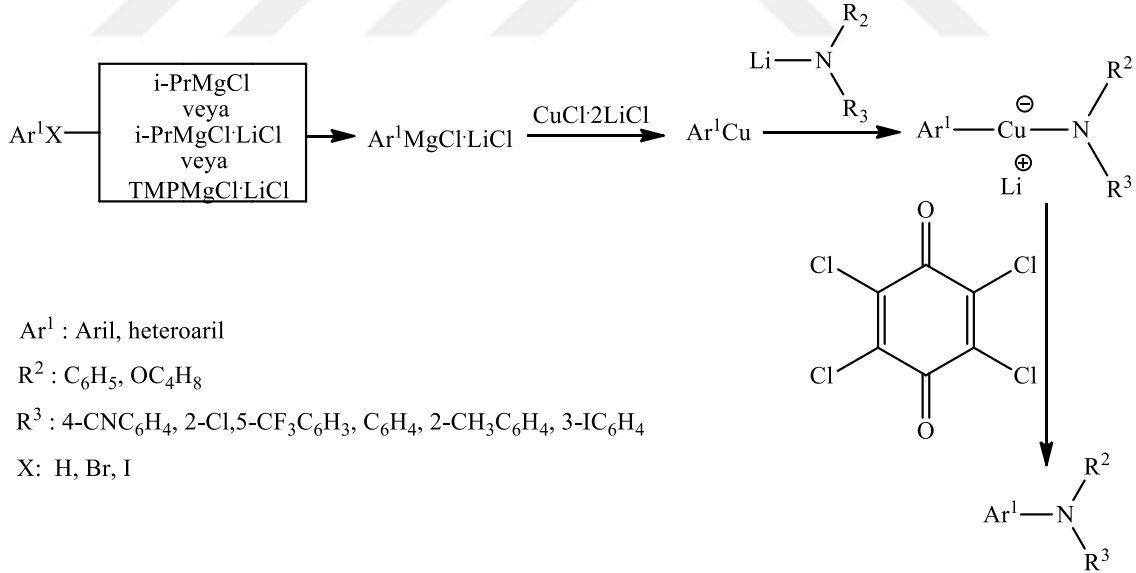
R: i-Pr; B: Et_3N %80

R: t-Bu; B: Et_3N %77

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

Şekil 1.15 Kupratların PhMgBr ' ün N,O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik aminasyonu

Kienle ve arkadaşları tarafından, işlevselleştirilmiş aril ve heteroaril bakır reaktiflerinin elektrofilik aminasyon üzerinde oksitleyici olarak kloranil(2,3,5,6--tetraklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) kullanılarak -50°C veya -78°C ' de üçüncül ve ikincil amin verimlerinin etkilerini değerlendiren bir çalışma yayınlanmıştır (Kienle ve ark., 2007), (Şekil 1.16).



Ar^1 : Aril, heteroaril

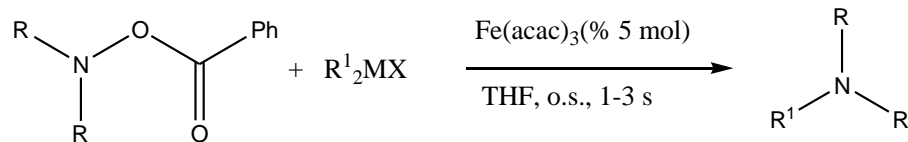
R^2 : C_6H_5 , OC_4H_8

R^3 : 4-CNC $_6\text{H}_4$, 2-Cl,5-CF $_3\text{C}_6\text{H}_3$, C_6H_4 , 2-CH $_3\text{C}_6\text{H}_4$, 3-IC $_6\text{H}_4$

X: H, Br, I

Şekil 1.16 Aril ve heteroaril bakır reaktiflerinin elektrofilik aminasyon

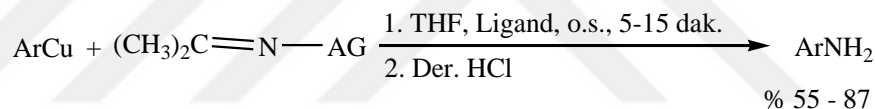
Bhadra ve arkadaşları tarafından, fonksiyonelleştirilmiş organobakır ve organoçinko reaktifleri demir nanopartikül-katalizli oda sıcaklığında elektrofilik aminasyonu rapor edilmiştir (Bhadra ve ark., 2012), (Şekil 1.17).



R^1 : C_6H_5 , 4-MeO- C_6H_4 , 2-MeO- C_6H_4 , 4-Me- C_6H_4 , 3-Me- C_6H_4 , 3-Me- C_6H_4 ,
 4-F- C_6H_4 , C_6H_5 , 4-Me- C_6H_4 , 3-CF₃- C_6H_4 , 2,6-(CH₃)₂C₆H₃, 2-Me- C_6H_4 ,
 2-tiyenil, 3-tiyenil, 4-Me-C₁₀H₆
 R : Et, izopropil, benzil, allil,
 M : Zn, Cu
 X : MgI

Şekil 1.17 Organobakır ve organoçinko reaktifleri demir nanopartikül-katalizli elektrofilik aminasyonu

Daşkapan ve Çiçek tarafından, birincil arilaminlerin sentezi için P-, N-, S- ve O-donörligandları kullanılarak aril bakırın aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim (sp² aminasyon ajanı) ile elektrofilik aminasyonu için yöntem geliştirilmiştir. Bu çalışmada uygun ligandlar kullanılarak verimde önemli bir artış sağlanmıştır (Daşkapan ve Çiçek, 2017), (Şekil 1.18).



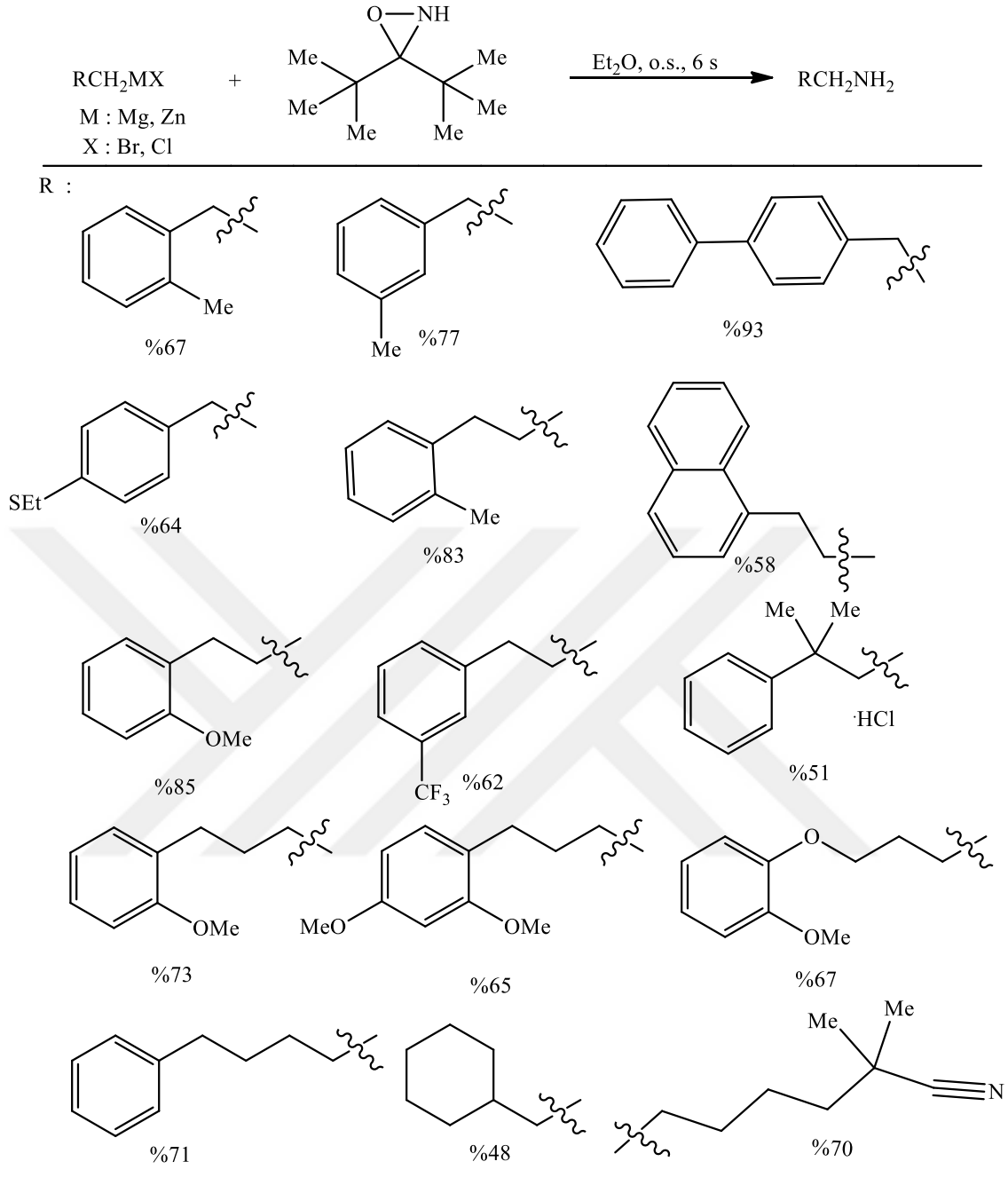
Ar : C_6H_5 , 4-CH₃O- C_6H_4 , 4-CH₃S- C_6H_4 , 4-Cl- C_6H_4 , 3-Cl- C_6H_4 ,
 4-F- C_6H_4 , 2,5-(CH₃)₂- C_6H_3 , 1-Naftil

AG : -OSO₂Mes, -OTs

Ligand : PPH₃, P(n-Bu)₃, P(OEt)₃, NPH₃, Me₂S, Ph₃PO

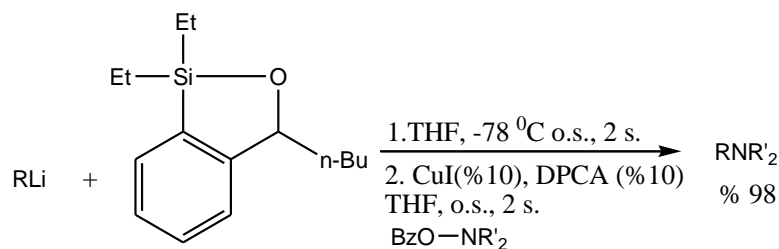
Şekil 1.18 Aril bakır reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu

Ayrıca, Behnke ve çalışma arkadaşları, elektrofilik aminasyon reaksiyonu ile uzun reaksiyon süresi ve çok düşük sıcaklık (-78 °C) koşullarını uygulamayı başaran bir aminasyon ajanı olarak NH-oksaziridin ile çeşitli organometal reaktifleri ile birincil aminlerin sentezini başarmışlardır (Behnke ve ark., 2018), (Şekil 1.19).



Şekil 1.19 Organometalik reaktiflerle birincil aminlerin oluşumu

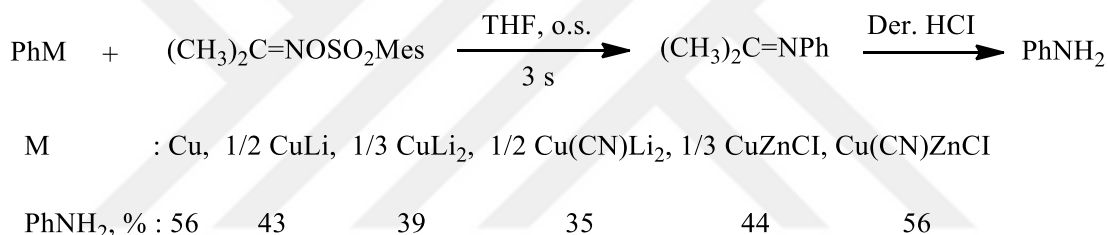
Ayrıca, Nguyen ve Smith tarafından siloksan kullanılarak organolityum ile N,N-dialkil-O-benzoilhidroksilaminlerin elektrofilik aminasyonu için bir yöntem geliştirmişlerdir (Nguyen ve Smith, 2013). Bu yöntemde, katalizör olarak CuI (% 10 mol) ve katkı maddesi olarak DPCA (% 10 mol) varlığında çeşitli asiklik ve siklik aminler ile mükemmel verimde elde edildiği gözlenmiştir. Reaksiyon sıcaklığının düşük olması yöntemin uygulanabilirliğini azaltmaktadır (Nguyen ve ark., 2013), (Şekil 1.20).



R : C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄,
3-piridin, naftalin, benzofuran, tiyofen, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂

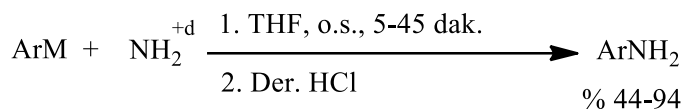
Şekil 1.20 Organolityumların elektrofilik aminasyonları

Erdik ve Daşkapan tarafından yapılan çalışmada, heterokupratlar ve homokupratlar ve monoorganobakırların aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonu ile anilin elde edilmiştir. Bu çalışmada ürün verimleri gaz kromatografisi analizi kullanılarak elde edildiği belirtilmiştir (Erdik ve Daşkapan, 1999a), (Şekil 1.21).



Şekil 1.21 Aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile organometallerin elektrofilik aminasyonu

Bir başka çalışmada, heterokupratların ketoksimler ile elektrofilik aminasyon reaksiyonu ılıman reaksiyon şartlarında, yani oda sıcaklığında ilerleyebilen ve çok kısa zaman avantajına sahip yüksek verimli bir yöntem geliştirmiştir (Çetek, 2010), (Şekil 1.22).



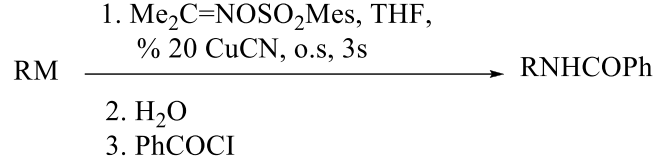
Ar : C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 2,5-(CH₃)₂C₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄,
4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 1-C₁₀H₇

M : CuCNMgBr, CuSPhMgBr, CuSCNMgBr, 1/2 CuCNMgBr,
1/2CuSPhMgBr, 1/2CuSCNMgBr

NH₂^{+d} : (CH₃)₂C=NOSO₂Mes, (CH₃)₂C=NOTos

Şekil 1.22 Heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu

Erdik ve Daşkapan tarafından, fonksiyonel grup barındıran mono, diorganoçinko ve triorganoçinko reaktiflerinin CuCN katalizli aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonu ortalama verimlerle elde edilebildiği rapor edilmiştir (Erdik ve Daşkapan, 1999b), (Şekil 1.23).



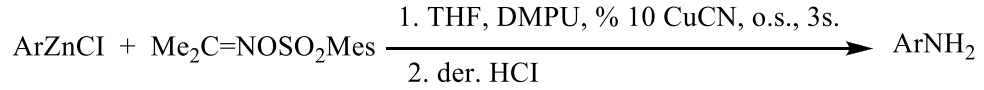
R : C₆H₅, p-CH₃C₆H₄, p-BrC₆H₄, C₆H₅CH₂, n-C₆H₁₃, s-Hek

M : ZnCl₂, 1/2 Zn, 1/3 ZnMgBr

RM / aminasyon reaktifi : 2

Şekil 1.23 Organoçinko reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile CuCN katalizörü kullanılarak gerçekleştirilen elektrofilik aminasyonları

Aynı grup tarafından, arilçinkoklorürlerin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonu için yüksek verimli bir yöntem geliştirilmiştir (Daşkapan, 2006), (Şekil 1.24).



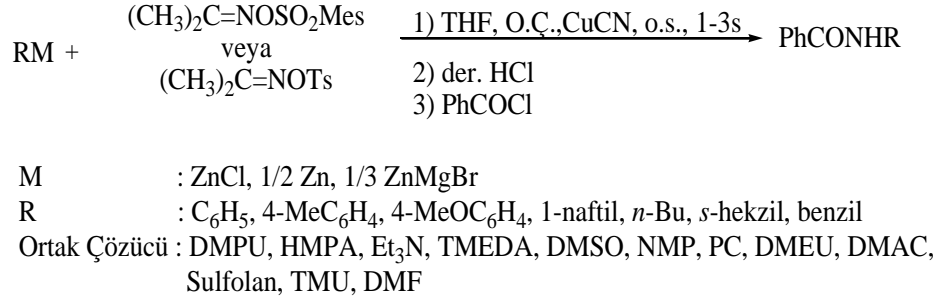
Ar : C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 3-BrC₆H₄, 1-naftil

ArNH₂(%) : 78 72 75 70 79

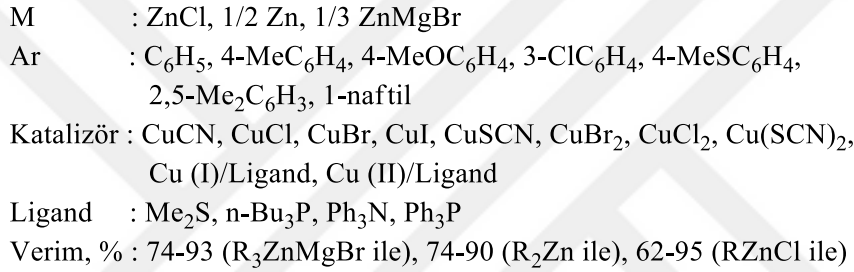
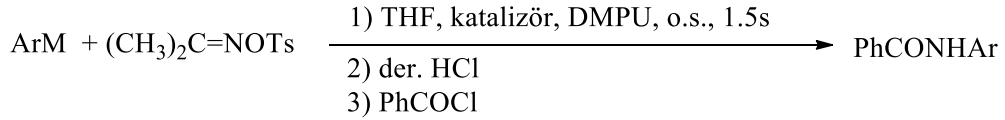
ArZnCl / Me₂C=NOSO₂Mes : 2

Şekil 1.24 Monoorganoçinko reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu

Sonrasında yapılan çalışmalara dayanarak, organoçinko moleküllerin aminasyonları sıcaklık, ortak çözücü ve katalizör etkisi araştırılarak, uygun deney şartları araştırılmıştır (Daskapan ve ark., 2009), (Şekil 1.25), (Daskapanve Koca, 2010), (Şekil 1.26).

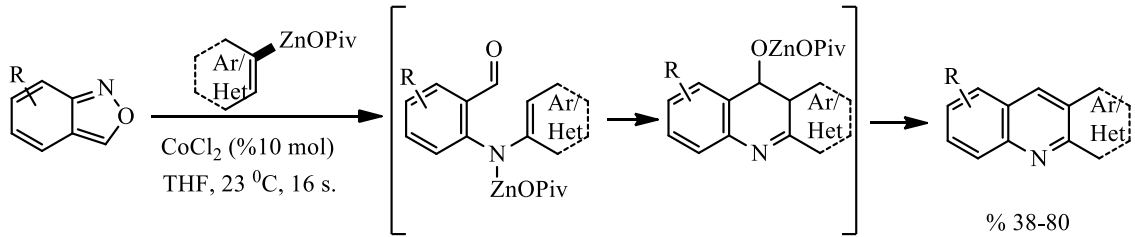


Şekil 1.25 Organoçinko bileşiklerinin çeşitli ortak çözücüler kullanılarak ketoksimlerle elektrofilik aminasyon reaksiyonu



Şekil 1.26 Organoçinko bileşiklerinin çeşitli katalizör sistemleri kullanılarak ketoksimlerle reaksiyonu

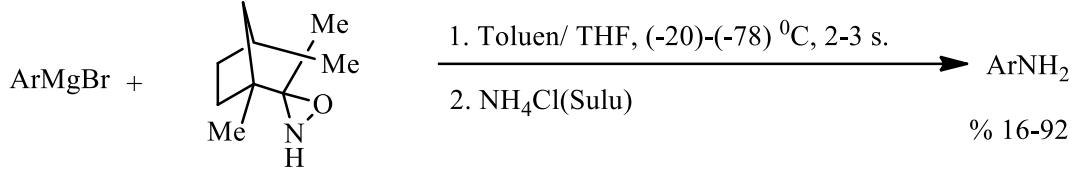
Son zamanlarda Knochel grubu tarafından, arilçinkopivalatların antranillerle kobalt katalizli elektrofilik aminasyonu, 16 saat oda sıcaklığı şartlarında yüksek verimli sentez yöntemi geliştirilmiştir (Li ve ark, 2018), (Şekil 1.27).



Şekil 1.27 Arilçinkopivalatların elektrofilik aminasyonu ile sekonderamin sentezi

Kürti ve grubu, arilmagnezyum bromürlerle N-H oksaziridinler (1,2 eşdeğer mol) kullanılarak primer aminler sentezlenmiştir. Bu elektrofilik aminasyon metodunda reaksiyonlar -20 veya -78 °C' de toluen/THF karışımında gerçekleştirilmiştir.

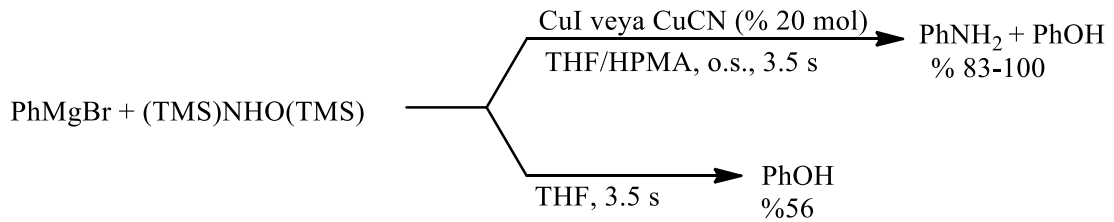
Reaksiyonlar 16 saat içinde tamamlanmış ve % 16-92 verimlerle aril aminler elde edilmiştir (Kürti ve ark., 2017), (Şekil 1.28). Yöntemin uzun reaksiyon şartları ve çok düşük reaksiyon sıcaklıkları yöntemin dezavantajları olarak ortaya çıkmaktadır.



Ar : 2-C₁₀H₇, 6-MeO-C₁₀H₆, 1-C₁₀H₇, 4-F-C₁₀H₆, 9-fenantren, 4-MeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 3,5-(Me)₂C₆H₃, 2,4,6-(Me)₃C₆H₂, 4-bütül-C₆H₄, 4-C₆H₅C₆H₄, 3-C₆H₅C₆H₄, 1'-CH₃-4,4'-bifenil, 1'-CH₃O-4,4'-bifenil, 4-(2-Nap)C₆H₄, 3-(Nap)C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 3-CH₃OC₆H₄, 2,5-(CH₃O)₂C₆H₃, 3,5-(CH₃O)₂C₆H₃, 4-OCF₃C₆H₄, (3,5-(CH₃)₂)(4-CH₃O)C₆H₂, (2,5-(CH₃)₂)(4-CH₃O)C₆H₂, (3-CF₃)(4-CH₃O)C₆H₃, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2,3,4-(Cl)₃C₆H₂, (3-CH₃)(4-F)C₆H₃, (3-CH₃)(5-F)C₆H₃, (3,5-(CH₃)₂)(4-F)C₆H₂, (3-Cl)(4-CH₃)C₆H₃, (4-Cl)(2-CH₃)C₆H₃, (3-F)(4-CH₃O)C₆H₃, (4-Cl)(3-CH₃O)C₆H₃, (3-CF₃)(4-Cl)C₆H₃, (3,5-(F)₂)(4-CH₃O)C₆H₂, (3,4-(F)₂)(5-CH₃O)C₆H₂, (3-F)(4-CH₃O)(5-Cl)C₆H₂, 4-(CH₃)₂NC₆H₄, 4-NC₄H₈C₆H₄, 4-OC₂H₄NC₄H₈C₆H₄, 4-OC₆H₅C₆H₄, 4-FOC₆H₄C₆H₄, 4-OC₇H₇C₆H₄, 4-OC₈H₉C₆H₄

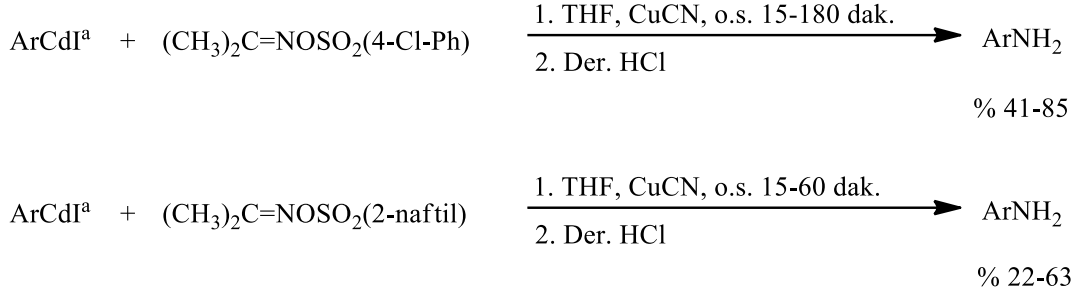
Şekil 1.28 Arilmagnezyum reaktifleriyle ile oksaziridinin elektrofilik aminasyon reaksiyonu

Kahya ve Eroğlu tarafından THF/HPMA ortak çözücü ortamında % 20 CuI ve CuCN ile (TMS)HNO(TMS) aminasyon reaktifini kullanarak yüksek verimli anilin elde edildiği bildirilmiştir (Kahya ve Eroğlu, 2019), (Şekil 1.29). Ancak bu yöntemde fonksiyonelleştirilmiş anilin türevleri mevcut değildir.



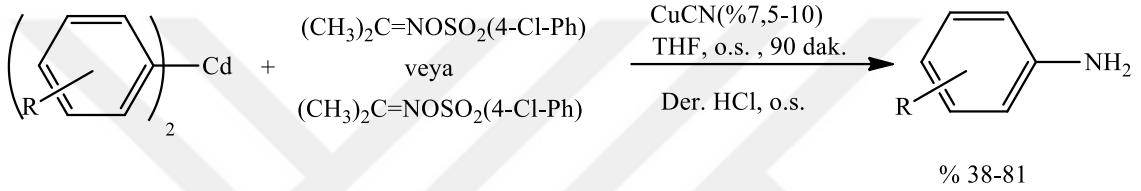
Şekil 1.29 Cu(I) katalizli PhMgBr'ün N,O-bis(trimetilsilil)hidroksilamin ile elektrofilik aminasyonu

Grubumuzda yapılan daha önceki çalışmalarda, organokadmiyum reaktiflerinin aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ve aseton O-(2-naftilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonu rapor edilmiştir (Korkmaz, 2021a; Korkmaz, 2021b), (Şekil 1.30 ve Şekil 1.31).



Ar: C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-CH₃SC₆H₄, 3,5-Cl₂C₆H₃, 4-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄,
4-FC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-Cl-2-MeC₆H₃, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂

Şekil 1.30 Arilkadmiyum iyodür reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu



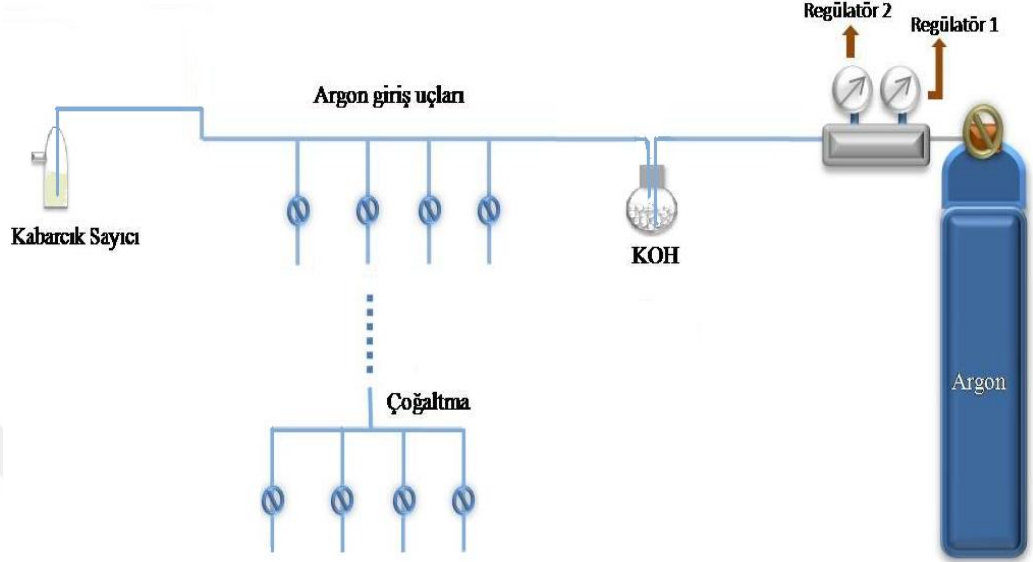
R: 4-Cl, 3-OCH₃, 3-Cl, 4-SCH₃, 2-CH₃-4-Cl, 3,5-(Cl)₂, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-F, 2,3,4-(OCH₃)₃

Şekil 1.31 Diarilkadmiyum reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu

Elektrofilik aminasyon yönteminde aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim aminasyon ajanının aseton O-(2-naftilsülfonil)oksim'e göre daha etkili olduğu belirtilmiştir. Tez çalışmamızda aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ajanının etkinliği göz önüne alınarak, organometal reaktiflerle sentez çalışması ve detaylı optimizasyon çalışmaları araştırıldı. Planlanan sentez reaksiyonunda kolay uygulanabilir ve yüksek verimli bir elektrofilik aminasyon yöntemi geliştirildi. Bu amaçla, organomagnezyum, organomangan, düşük dereceli bromomagnezyum organosiyanokuprat ve yüksek dereceli dibromomagnezyum diorganosiyanocuprat bileşikleri reaktif olarak kullanıldı.

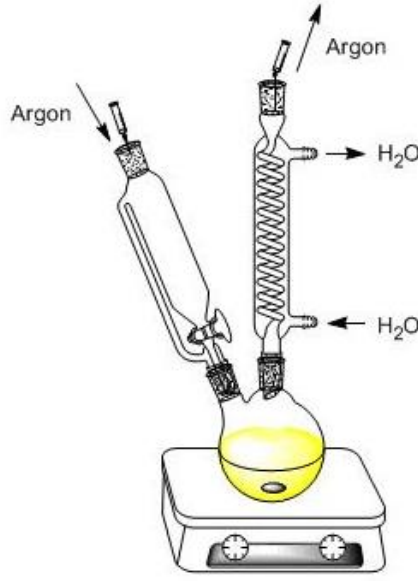
2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1. Genel Yöntemler



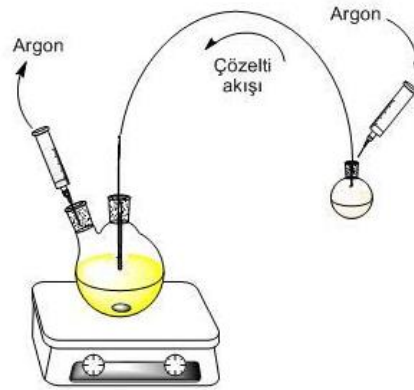
Şekil 2.1 İnerit atmosfer düzeneği

Organometal reaktifleri içeren tüm reaksiyonlar, kuru, oksijensiz bir argon atmosferi altında standart şırınga/kannula (ing.Cannula) kullanılarak alevle kurutulmuş cam kaplarda gerçekleştirilmiştir (Shriver, 1969; Brown, 1975; Leonard ve ark., 1996). Magnetik karıştırıcı üzerinde organometalik reaktiflerle çalışırken kullanılmak üzere tüm deney malzemeleri önceden argon gazıyla tatbik edilerek bek alevinde ısıtılmış ve yine argon ile soğutularak kullanılmış ve deneyler süresince argon atmosferi altında devam ettirilmiştir (Şekil 2.1). Sıvı maddeler, deney ortamına, kullanılmak üzere önce argon gazıyla işlemden geçirilmiş bir defa kullanıma mahsus enjektörler kullanılmıştır. Deney düzenek sistemi olarak, geri soğutma sıcaklığındaki çalışmalarda, içinde teflon kaplı magnet ve bir tarafına soğutucu diğer tarafına ise lastik septumlarla kapatılmış (lastikseptum kullanılmadığı durumlarda damlatma hunisi takılı) çift ağızlı cam balon, oda sıcaklığında yapılan reaksiyon düzeneklerinde ise her iki ağız hava geçirmeyen lastik septumlarla kapatılmış ve bir magnet içeren iki ağızlı cam balon kullanılmıştır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 İnerat atmosferde reaksiyon düzeneği

Organomagnezyum reaktifleri, uygun organil halojenürün magnezyum ile deneyi ile hazırlanarak ve argon atmosferi altında buzdolabında korunmuş kısa zamanda kullanılmıştır. Çözücü olarak kullanılmış olan THF, azot gazı altında sodyum benzofenondianyon çözeltisinden damıtılarak saflaştırılmıştır. Sıvı reaktifler ve susuz çözeltiler, argon gazı altında bek aleviyle kurutulmuş ve ağız kısmı plastik septum yardımıyla kapatılarak cam şişelerde, moleküler elek üstünde ve argon atmosferinde korunmuştur. Bütün reaksiyonlarda aminasyon reaktifi çözeltisi, saklandığı kaptan deney balonuna paslanmaz çelik veya teflondan yapılmış ve kannula olarak isimlendirilen farklı uzunluktaki borular kullanılarak ve argon gazı ile itilerek deney kabına eklenmiştir (Şekil 2.3).



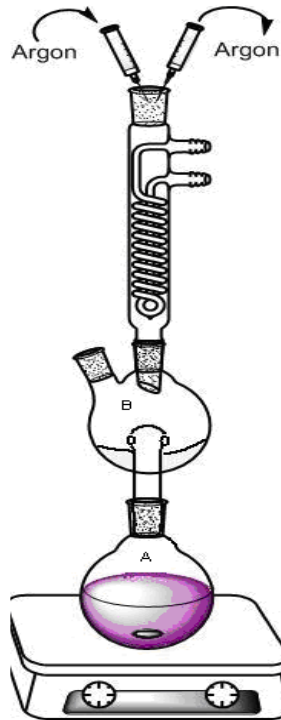
Şekil 2.3 İnerat atmosferde çözelti aktarılması

Erime noktaları, bir Thermo bilimsel kapiler erime noktasında belirlendi. NMR spektrumları, bir Bruker DRX-400 yüksek performanslı dijital FT-NMR spektrometresinde kaydedildi. Tüm kimyasal kaymalar, tetrametilsilandan (TMS) aşağı alan ppm cinsinden verildi.

Fischer "Grignard kalite magnezyum" kullanılır. CuCN (Aldrich, St Louis, MO, ABD) kullanımdan önce saflaştırıldı (Barber, 1943). CuCN önce kaynar su, ardından etil alkol ile yıkandı ve 100 °C' de kurutuldu. Daha sonra çift bantlı adaptör ile cam balon üzerine yerleştirildi ve düşük basınç uygulanarak 50-60 °C' de bir saat camında kurutuldu. CuCN içeren balon argon gazı ile dolduruldu, muhafaza edilerek uzun süre bozulmadan kullanıldı.

THF, kuru argon altında sodyum-benzofenon çözeltilisinden taze olarak damıtıldı ve moleküler elek üzerinde ve argon atmosferi altında tutuldu. Organomagnezyum bromürler THF' de geleneksel standart yöntemlerle hazırlandı ve konsantrasyonları Watson ve Eastham yöntemiyle belirlendi (Watson ve Eastham 1967). Aril bromürler (Sigma-Aldrich) yüksek saflıkta olduğundan saflaştırılmadan kullanıldı.

2.2. Çözücülerin Kurutulması



Şekil 2.4 Çözücüler için inert atmosferde saflaştırma ve kurutma düzeneği

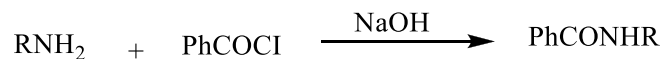
Kuru THF, şekil 2.4' de gösterilen sistemde argon atmosferine kullanılarak sodyum benzofenonketil çözeltisi üzerinden damıtılarak elde edilmiştir. A kabına taze hazırlanmış sodyum parçaları, benzofenon ve THF eklenerek geri soğutucu takılı sistem ısıtılmıştır. THF buharlaştığında, buharlaşan THF geri soğutucudan geri dönerek B kabına aktarılacaktır. B kabında bulunan belli seviyedeki delikler seviyesine gelince THF sıvısı fazla artan miktarı A kabına aktarılarak geri döner. Bu süreç, A kabındaki çözeltinin rengi menekşe rengine dönünceye kadar sürdürülür. Çözeltinin menekşe rengine dönüşmesi THF' nin kuruduğunu göstermektedir.

2.3. Organomagnezyum Reaktiflerinin Derişiminin Hesaplanması

Taze hazırlanan Grignard reaktiflerinin derişimlerini bulabilmek için Watson ve Eastham metoduna benzer bir yöntemle bulunmuştur (Watson ve Eastham 1967). Titrasyon çözeltisi, argon atmosferinde bek aleviyle kurutulan balona, 1,10-fenantrolin monohidrat (2.5mmol, 0.5 g) ve 2-bütanol (0.473 mol; 35 g, 43.2 mL) konulmuş 456.8 mLsilen (kuru) ile 500 mL' ye tamamlanmış ve hazırlanmış derişimi 2-bütanole göre 0.946 M hesaplanmıştır. Bu çözelti, argon atmosferi altında bek aleviyle nemden arındırılmış cam şişede ve moleküler elek üzerinde saklanmıştır. Derişimi ölçebilmek için enjektör ile 1 mL reaktif çözeltisi, plastik septum yardımıyla kapatılmış ve argon atmosferinde bek aleviyle kurutulmuş bir tüpe aktarılmış ve titrasyon çözeltisi ile titre edilmiştir. Titrasyonda, organometalik reaktifin olduğunu ispatlayan kırmızı renk, reaktifin tamamen hidrolizi sonunda da kaybolmuştur. Titrasyon tamamlandıktan sonra Grignard reaktifinin derişimi $M_1.V_1=M_2.V_2$ bağlantısından hesaplanmıştır.

2.4. Ayırma ve Saflaştırma Yöntemleri

Aminasyon reaksiyonları sonucunda elde edilen aminler benzamit türevlerine dönüştürülerek reaksiyon karışımından ayrılması sağlanmış ve etil alkol-su karışımından (1: 5) kristallendirme metodu ile saf hale getirilmiştir (Şekil 2.5).

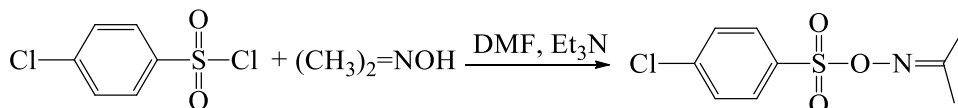


Şekil 2.5 Aminasyon ürününün türevlendirilmesi

2.5. Aril Magnezyum Bromürlerin Hazırlanması

Magnezyum (120 mmol; 2.88 g) geri akışlı ve damlatma hunili 250 mL' lik üç girişli bir cam şişeye ilave edildi ve argon atmosferi altında bir bek alevi ile kurutuldu. Balon, argon atmosferinde kurutuldu ve oda sıcaklığına gelmesi için bir süre beklenildi. Damlama hunisinden bromobenzen; THF (100 mmol; 10.53 mL; 100 mL THF) solüsyonu damla damla ilave edilerek karıştırıldı. Deney başladıktan sonra, yaklaşık 2 saat içinde THF' li bir bromobenzen solüsyonu eklenmeye devam edildi. Ekleme tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2 saat daha karıştırıldı. Elde edilen fenilmagnezyum bromür çözeltisi, konsantrasyonu titrasyonla hesaplandıktan sonra hazırlandığı şişede argon atmosferinde saklandı (Gilman, 1929). 4-metilfenilmagnezyum bromür (Elson ve ark., 1988), 4-florofenilmagnezyum bromür (Rui ve ark., 2012), 4-metoksifenilmagnezyum bromür (Drager, 1941), 4-tiyoanisilmagnezyum bromür, 4-klorofenilmagnezyum bromür, 3-klorofenilmagnezyum bromür, 3-metoksifenilmagnezyum bromür, 2,5-diklorofenil, 4-kloro-2-metilfenilmagnezyum bromür, 3,4,5-trimetoksifenilmagnezyum bromür, fenilmagnezyum bromide benzer bir yöntemle THF ile çözeltiler halinde hazırlandı.

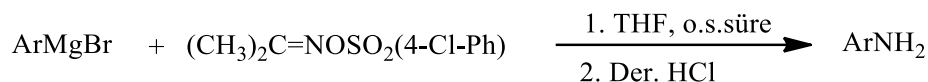
2.6. Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1) Hazırlanması



Şekil 2.6 Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1) sentezi

Aseton O-(4-Klorofenilsülfonil)oksim literatürde var olan yöntemle göre hazırlandı (Korkmaz 2021b). Buz banyosu içerisinde 1 g asetonoksim (13.7mmol) alınıp üzerine 1.9 mL trietilamin ve 4 mL DMF eklendi. Sonrasında 2.891 g 4-klorofenilsülfonil klorür (13.7mmol) yavaş yavaş küçük parçalar halinde ilave edildi. 55 dakikanın ardından katı ve vanilya renginde bir madde oluşmaya başladığı gözlemlendi (Şekil 2.6). Elde edilen katı ürünü süzmeden önce çözeltiliye buz ilave edilmiştir. Sonrasında katı ürün süzüldü. Süzülen ham ürün n-hekzan/benzen (6:1) karışımında kristallendirildi. EN= 89-92 °C, verim % 58.

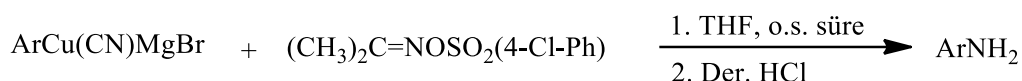
2.7. Aril Magnezyum Bromürün Aminasyonu için Genel Prosedür



Şekil 2.7 Arilmagnezyum bromürlerin elektrofilik aminasyonu

% 20 CuCN katalizörü ve arilmagnezyum bromür reaktifi (2 mmol), bir bek alevi ve argon atmosferi altında kurutulmuş iki ağızlı bir şişeye ilave edildi. Daha sonra, aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1 mmol, 0.257g) aminasyonu 2 mL THF çözücü içindeki reaktif, bir kannula kullanılarak argon gazı basıncı yardımıyla bu çözelti kabına ilave edildi. Aminasyon reaktifinin eklenmesinden beş dakika sonra reaksiyon karışımı, konsantre HCl eklenerek hidrolize edildi. Gözlenen sarı çözelti, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Sonra 2x100 mL eter ile özütlendi. Organik safsızlıklar sulu fazdan ayrıldı. Sulu faza 40 mL eter ilave edildi. NaOH çözeltisi ile bazlaştırıldı ve organik faz, 3x100 mL eter ile özütlenerek toplandı. Organik faz evaporatör ile uzaklaştırıldı ve aril aminler elde edildi. Elde edilen aril aminler bir behere aktarıldı, 1-2 mL NaOH ilave edildi ve benzoil klorür damla damla damlatıldı. Reaksiyon karışımına keskin kokusu kaybolana kadar benzoil klorür ilave edildi. Arilaminler, benzamid türevine dönüştürülerek ayrıldı. Benzamid türevleri, bir etil alkol-su karışımı (5:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Benzamid türevlerinin erime noktalarının literatürdeki erime noktaları ile aynı olduğu bulundu.

2.8. Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1) ile Bromomagnezyum Organosiyano Kupratların Aminasyonu için Genel Prosedür

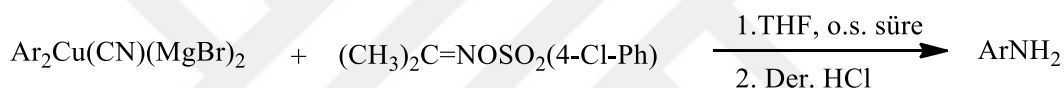


Şekil 2.8 Bromomagnezyum organosiyano kupratların elektrofilik aminasyonu

Bromomagnezyum organosiyano kuprat (1.5 mmol) bir bek alevi ile kurutulmuş, kauçuk bir septumla kapatılmış ve bir tuzlu buz banyosuna daldırılmış iki ağızlı bir cam şişede (50 mL) hazırlandı. Öncelikle, CuCN (1.5 mmol) cam balona ilave edilip septumla kapatıldı ve argon atmosferinden geçirildi. Daha sonra tuz-buz banyosuna daldırıldı ve balona taze hazırlanmış organomagnezyum reaktifi (1.5 mmol) bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Sonra reaksiyon kabı tuz-buz banyosundan çıkarıldı ve reaksiyon kabının sıcaklığının oda sıcaklığı koşullarına gelmesine izin verildi. 2 mL THF çözücüsü içindeki aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1 mmol, 0.257 g) aminasyon reaktifi, bir kannula kullanılarak argon gazı basıncı yardımıyla bu çözelti

kabına ilave edildi. Aminasyon reaktifinin eklenmesinden on dakika sonra reaksiyon karışımı, konsantre HCl ilave edilerek hidrolize edildi. Gözlenen sarı çözelti, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Daha sonra 2x100 mL eter ile özütlendi ve organik safsızlıklar sulu fazdan ayrıldı. Sulu faza 40 mL eter ilave edildi ve NaOH ile bazlaştırıldı ve organik faz, 3x100 mL eter ile özütlenerek toplandı. Organik faz evaporatör ile uzaklaştırıldı ve aril aminler elde edildi. Elde edilen aril aminler bir behere aktarıldı, 1-2 mL NaOH ilave edildi ve benzoil klorür damla damla damlatıldı. Reaksiyon karışımına keskin kokusu kaybolana kadar benzoil klorür ilave edildi. Aril aminler, benzamid türevine dönüştürülerek ayrıldı. Benzamid türevleri, bir etil alkol-su karışımı (5:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Türevlerinin erime noktalarının literatürdeki erime noktaları ile aynı olduğu bulundu.

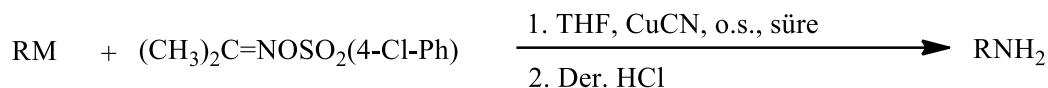
2.9. Dibromomagnezyum Diorganosiyano-kupratların Aseton O-(4-Klorofenilsülfonil)oksim (1) ile Aminasyonu için Genel Prosedür



Şekil 2.9 Dibromomagnezyum diorganosiyano-kupratların elektrofilik aminasyonu

Dibromomagnezyum diorganosiyano-kuprat (1 mmol), daha önce belirtildiği gibi, bek alevi ile kurutulan, kauçuk bir septum ile kapatılan ve bir tuz-buz banyosuna daldırılan 50 mL' lik iki ağzılı bir cam şişede yapıldı. CuCN (1 mmol) cam balona ilave edilip septumla kapatılmış ve argon atmosferinden geçirildi. Daha sonra tuz-buz banyosuna daldırılmış balona taze hazırlanmış organomagnezyum reaktifi (2 mmol) bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Daha sonra reaksiyon kabı tuz-buz banyosundan çıkarıldı ve reaksiyon kabının sıcaklığının oda sıcaklığı koşullarına gelmesine izin verildi. Bu çözeltiliye 2 mL THF çözücü içindeki aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1 mmol, 1:0.257 g) aminasyon reaktifi, kannula kullanılarak argon gazı basıncı sayesinde reaksiyon kabına ilave edildi. Aminasyon reaktifinin eklenmesinden altmış dakika sonra reaksiyon karışımı, konsantre HCl ilave edilerek hidrolize edildi. Aril aminlerin bezamid türevlerine dönüştürülerek ayrılması ve saflaştırılması daha önce bahsedildiği gibi gerçekleştirilmiştir.

2.10. Organomangan Reaktiflerinin Elektrofilik Aminasyonu için Genel Prosedür



M : 1Mn, 1/2Mn, 1/3 Mn, 1/4 Mn

Şekil 2.10 Organomangan reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu

Mono-, di, tri, tetraorganomangan reaktifleri (1 mmol), daha önce belirtildiği gibi, bek alevi ile kurutulan, kauçuk bir septum ile kapatılan ve bir tuz-buz banyosuna daldırılan 50 mL' lik iki ağızlı bir cam şişede yapıldı. MnCl_4 (1 mmol) cam balona ilave edilip septumla kapatılmış ve argon atmosferinden geçirildi. Daha sonra tuz-buz banyosuna daldırılmış balona taze hazırlanmış organomagnezyum reaktifi, mono-, di-, tri-, tetraorganomangan reaktifleri içinsirasıyla 1, 2, 3 ve 4 mmol bir şırınga yardımıyla ilave edildi. Daha sonra reaksiyon kabı tuz-buz banyosundan çıkarıldı ve reaksiyon kabının sıcaklığının oda sıcaklığı koşullarına gelmesine izin verildi. Bu çözeltiye belirtilen oranlarda CuCN ve $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{NBr}$ (1 mmol) eklendi. Bu çözeltiye 2 mL THF çözücüsü içindeki aseton O-(4-klorofenilsülfonyl)oksim (1 mmol; **1**: 0.257 g) aminasyon reaktifi, kannula kullanılarak argon gazı basıncı sayesinde reaksiyon kabına ilave edildi. Aminasyon reaktifinin eklenmesinden sonra reaksiyon karışımı, konsantre HCl ilave edilerek hidrolize edildi. Aril aminlerin bezamid türevlerine dönüştürülerek ayrılması ve saflaştırılması daha önce bahsedildiği gibi gerçekleştirildi.

***N*-(4-Klorofenil)benzamid:** (EK 1),(mp: 190-191 °C (lit.192 °C), Rappoport 1980); ^1H NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 10.37 (tekli, 1H, Hc), 7.93-7.98, (ikili, $J=7.3$ Hz, 2H, Hd, Hd'), 7.80-7.83, (ikili, $J=8.8$ Hz, 2H, Hb, Hb'), 7.50-7.62 (pik çokluğu, 3 H, He, He', Hf), 7.39-7.42 (ikili, $J=8.8$ Hz, 2H, Ha, Ha'). ^{13}C NMR spektrum (DMSO- d_6 , ppm): 166.11 (C5), 138.62 (C-9), 135.17 (C6), 132.16 (C4), 128.98 (C8, C8'), 128.88 (C7, C7'), 128.13 (C2, C2'), 127.70 (C1), 122.29 (C3,C3').

***N*-(3-Metoksifenil) benzamid:** (EK 2),(mp: 104-105 °C (lit. 103-105 °C, Wang 2013); ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 8.12 (tekli, 1H, Hf), 7.81-7.86, (ikili, 2 H, $J=8.0$ Hz, Hg, Hg'), 7.48-7.54, (pik çokluğu, 1 H, Hd), 7.38-7.46 (pik çokluğu, 3 H, Hh, Hh', Hi), 7.20-7.26 (pik çokluğu, 1H, Hc), 7.10-7.15 (ikili, $J=7.8$ Hz, 1H, He), 6.67-6.72 (ikili, 1H, Hb), 3.77 (tekli, 3H, Ha) ; ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , ppm): 165.95 (C5),

160.15 (C10), 139.22 (C6), 134.91 (C4), 131.79 (C1), 129.69 (C11), 128.70 (C2, C2'), 127.04 (C3, C3'), 112.44 (C9), 110.52 (C8), 105.9 (C7), 55.28 (C12).

***N*- (3-Klorofenil)benzamid:** (EK 3),(mp: 118-120 °C (lit.119-120 °C), Rappoport 1980); ¹H NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 8.10 (tekli, 1H, He), 7.80-7.85, (pik çokluğu, 2 H, Hf, Hf'), 7.74-7.77, (pik çokluğu, 1 H, Ha), 7.41-7.55 (pik çokluğu, 4 H, Hg, Hg', Hh, Hd), 7.21-7.27 (pik çokluğu, 1H, Hc), 7.08-7.13 (pik çokluğu, 1H, Hb); ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 165.95 (C5), 139.06 (C6), 134.66 (C4), 134.47 (C10), 132.05 (C1), 129.69 (C11), 128.70 (C2), 128.77 (C2') 127.06 (C3), 127.04 (C3'), 124.57(C9), 120.40 (C8), 118.28 (C7).

***N*- (4-Metiltiyofenil) benzamid:** (EK 4),(mp: 178-180 °C) ;¹H NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 7.88-7.85, (pik çokluğu, 2 H, He), 7.79 (tekli, 1H, Hd), 7.54-7.60, (pik çokluğu, 3 H, Hc, Hc', Hg), 7.47-7.51 (pik çokluğu, 2 H, Hf, Hf'), 7.26-7.30 (pik çokluğu, 2H, Hb), 2.51 (tekli, 3H, Ha) ; ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 163.38 (C5), 135.57 (C2), 134.87 (C5), 132.12 (C7), 131.88 (C1), 128.80 (C4, C4'), 127.97 (C9, C9'), 126.96 (C8, C8'), 120.76 (C3, C3'), 16.63 (C1).

***N*- (4-kloro-2-metilfenil)benzamid:** (EK 5),(mp: 171-172 °C (lit.172-173 °C), Plamen 2004); ¹H NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 7.81-7.89, (pik çokluğu, 3 H, Hf, Hf', Hd), 7.71 (tekli, 1H, He), 7.53-7.60, (pik çokluğu, 1 H, Hh), 7.45-7.52 (pik çokluğu, 2 H, Hg, Hg'), 7.18-7.23 (pik çokluğu, 2H, Hb, Hc), 2.31 (tekli, 3H, Ha); ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 165.66 (C5), 134.59 (C9), 134.34 (C11), 132.02 (C6), 131.28 (C4), 130.36 (C1), 130.30 (C10), 128.86 (C2, C2'), 127.03 (C3, C3'), 126.81 (C8), 124.46(C7), 17.72 (C12).

***N*- (3,5-Diklorofenil)benzamid:** (EK 6),(mp: 149-150 °C, lit.(149-150 °C) Wang 2013); ¹H NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 8.14 (tekli, 1H, Hc), 7.78-7.84, (pik çokluğu, 2 H, Hb, Hb'), 7.57-7.68, (pik çokluğu, 2 H, Hd, Hd'), 7.50-7.55 (pik çokluğu, 1 H, Hf), 7.39-7.47 (pik çokluğu, 2H, He), 7.06-7.13 (pik çokluğu, 1H, Ha); ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 166.01 (C5), 139.68 (C6), 135.23 (C4), 134.02 (C9), 132.32 (C8), 128.85 (C2), 128.84 (C2') 127.06 (C3), 127.05 (C3'), 124.48(C1), 118.55 (C7), 118.54 (C7').

N- (4-Metilfenil)benzamid: (EK 7),(mp: 158-160 °C (lit. 159-160 °C, Wang 2013); ¹H NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 7.82-7.88, (pik çokluğu, 3 H, Hd, He, He'), 7.50-7.56, (pik çokluğu, 3 H, Hc, Hc', Hg), 7.43-7.49 (ikili, J=8.1 Hz, 2 H, Hf), 7.12-7.20 (ikili, J=8.0 Hz, 2H, Hb, Hb'), 2.34 (tekli, 3H, Ha) ; ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 165.65 (C6), 135.35 (C2), 135.06 (C5), 134.21 (C7), 131.70 (C10), 129.55 (C3, C3'), 128.72 (C9, C9'), 126.98 (C8, C8'), 120.28 (C4, C4'), 20.90 (C1).

N- (4-Metoksifenil)benzamid: (EK 8),(mp: 154-156 °C (lit. 154-157 °C, Rappoport 1980); ¹H NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 7.84-7.89, (pik çokluğu, 2 H, He, He'), 7.80 (tekli, 1H, Hd), 7.51-7.57, (pik çokluğu, 3 H, Hc, Hc', Hg), 7.44-7.50 (pik çokluğu, 2 H, Hf, Hf'), 6.87-6.92, (pik çokluğu, 2H, Hb, Hb'), 3.84 (tekli, 3H, Ha) ; ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, ppm): 165.49 (C6), 156.40 (C2), 134.87 (C7), 131.67 (C10), 131.03 (C5), 128.72 (C9, C9'), 126.96 (C8, C8'), 122.09 (C4, C4'), 114.22 (C3, C3'), 55.49 (C1).

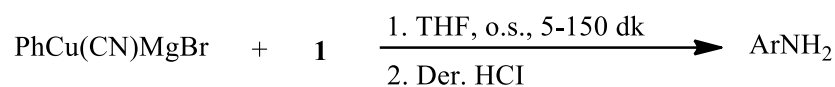
N- (4-Florofenil)benzamid : (EK 9),(mp: 184-185 °C (lit. 185 °C), Rappoport 1980); ¹H NMR spektrum (DMSO- d₆, ppm): 10.30 (tekli, 1H, Hc), 7.92-7.98, (pik çokluğu, 2 H, Hd, Hd'), 7.77-7.84, (pik çokluğu, 2 H, Hb, Hb'), 7.49-7.65 (pik çokluğu, 3 H, Hf, He, He'), 7.15-7.25 (pik çokluğu, 2H, Ha, Ha'); ¹³C NMR spektrum (DMSO- d₆, ppm): 165.92 (C5), 159.92 (C-1), 157.64 (C1'), 136.00 (C9), 135.97 (C9'), 135.36 (C4), 132.06 (C6), 128.86 (C8, C8'), 127.07 (C7, C7'), 122.66 (C3), 122.59 (C3'), 115.74 (C2), 115.52 (C2').

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

3.1. Düşük Dereceli ve Yüksek Dereceli Organokupratlar ile Yüksek Verimli Elektrofilik Aminasyon: Oda Sıcaklığında C-N Bağının Oluşumunda Aseton O-(4-Klorofenilsülfonil)oksim' in Uygulanması

Aminasyon ajanı olarak aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim' in elektrofilik aminasyon reaksiyon aktivitesi üzerinde bromomagnezyum organosiyanokuprat (ArCu(CN)MgBr) çalışmaları yapıldı. Bromomagnezyum organosiyanokuprat reaktiflerinin elektrofilik aminasyon aktivitesinin araştırılmasına, reaktifin substrata göre stokiyometrik oranları değiştirilerek başlandı. Oda sıcaklığında aynı reaksiyon süresinde PhCu(CN)MgBr/1 = 1.0, 1.3, 1.5, 1.7 ve 2.0 stokiyometrik oranlar kullanılarak en iyi amin verimini elde etmek için bromomagnezyum organosiyanokuprat' ın aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu çalışmalarda en iyi aril amin veriminin, stokiyometrik oranı 1.5 kat olarak bulundu. Daha sonra aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile bromomagnezyum organosiyanokuprat' ın elektrofilik aminasyon reaksiyon etkinliği 1.5 stokiyometrik oran kullanılarak çeşitli reaksiyon süreleri kullanılarak incelendi.

Tablo 3.1 PhCu(CN)MgBr' nin 1 ile elektrofilik aminasyonu

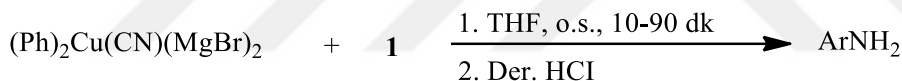


Deney No	Organokupratlar/1	Süre, dk.	% Verim
1	PhCu(CN)MgBr /1,1.0	10	10
2	PhCu(CN)MgBr /1,1.3	10	15
3	PhCu(CN)MgBr /1,1.7	10	27
4	PhCu(CN)MgBr /1,1.5	10	74
5	PhCu(CN)MgBr /1,2.0	10	25
6	PhCu(CN)MgBr /1,1.5	5	40
7	PhCu(CN)MgBr /1,1.5	2.5	33
8	PhCu(CN)MgBr /1,1.5	30	57
9	PhCu(CN)MgBr /1,1.5	60	53
10	PhCu(CN)MgBr /1,1.5	90	74
11	PhCu(CN)MgBr /1,1.5	120	35
12	PhCu(CN)MgBr /1,1.5	150	21

Optimizasyon reaksiyon çalışmaları sonucunda en iyi amin veriminin (% 74) 10 dakikada 1.5 stokiyometrik oran olduğu belirlendi (Tablo 3.1, deney-4).

Aminasyon ajanı olarak aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim dibromomagnezyum diorganosiyanonokuprat reaktiflerinin elektrofilik aminasyon reaksiyon etkinliği çalışmaları, bromomagnezyum organosiyanonokuprat reaktifi ile yapılan çalışmalara benzer şekilde yürütüldü. Öncelikle, stokiyometrik oran çalışmaları yapılmış ve en iyi amin verimini veren stokiyometrik oranın $\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1}=1.0$ olduğu belirlendi. Daha sonra aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim' in dibromomagnezyum diorganosiyanonokuprat ile elektrofilik aminasyonunda reaksiyon süresi özellikleri araştırıldı. Dibromomagnezyum diorganosiyanonokuprat reaktiflerinin aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonunda optimum reaksiyon süresi 60 dakika olarak belirlendi. Yüksek mertebeden $\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2$ reaktifi ile aminasyon reaksiyonu 60 dakikalık sürede verimi arttırdığı ancak diğer reaksiyon sürelerinde olumlu bir etki göstermediği görüldü (Tablo 3.2).

Tablo 3.2 $\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2$ ' nin **1** ile elektrofilik aminasyonu

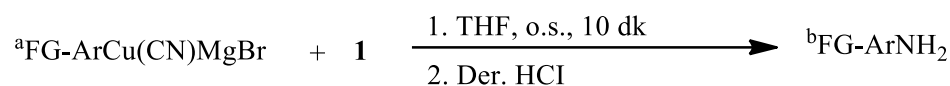


Deney No	Organokupratlar/1	Süre, dk.	% Verim
1	$\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1},1$	60	75
2	$\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1},1,2$	60	47
3	$\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1},1,5$	60	71
4	$\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1},1,7$	60	55
5	$\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1},2$	60	74
6	$\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1},1$	90	72
7	$\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1},1$	30	68
8	$\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1},1$	10	54

Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile fonksiyonel grup içeren bromomagnezyum organosiyanonokuprat reaktiflerinin elektrofilik aminasyon reaksiyon etkinliği, belirlenen optimizasyon koşulları kullanılarak (10 dakikada ve 1.5 stokiyometrik oran) gerçekleştirilmiştir. Arilaminler, fonksiyonel bromomagnezyum

organosiyano-kuprat (FG-ArCu(CN)MgBr) reaktiflerinin elektrofilik aminasyonda orta-iyi verimlerde (% 52-72) elde edildiği gözlemlendi. Aromatik halkadaki konumu, elektron çeken veya elektron salan gruplar olmasına bakılmaksızın, 3-(meta-) konumda sübstituent olan reaktiflerin daha yüksek verim sağladığı belirlendi (Tablo 3.3).

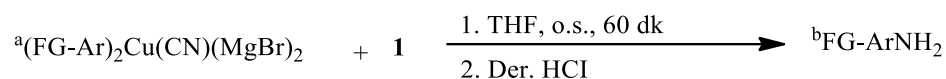
Tablo 3.3 FG-ArCu(CN)MgBr reaktifinin **1** ile elektrofilik aminasyonu



Deney No	FG-ArCu(CN)MgBr	Süre, dk.	% Verim
1	4-ClC ₆ H ₄ Cu(CN)MgBr	10	65
2	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ Cu(CN)MgBr	10	61
3	3-ClC ₆ H ₄ Cu(CN)MgBr	10	52
4	4-CH ₃ SC ₆ H ₄ Cu(CN)MgBr	10	72
5	4-Cl-2-CH ₃ OC ₆ H ₃ Cu(CN)MgBr	10	57
6	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ Cu(CN)MgBr	10	65
7	4-CH ₃ C ₆ H ₄ Cu(CN)MgBr	10	53
8	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ Cu(CN)MgBr	10	71
9	4-FC ₆ H ₄ Cu(CN)MgBr	10	62

^aFG-ArCu(CN)MgBr /**1**=1.5, ^bAminlerin verimi, N-benzoil türevleri olarak izole edildi.

Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile fonksiyonel dibromomagnezyum diorganosiyano-kuprat reaktiflerinin elektrofilik aminasyon reaksiyon verimleri belirlenen optimizasyon reaksiyon koşulları uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Fonksiyonel dibromomagnezyum diorganosiyano-kuprat reaktiflerinin aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonda, primer amin verimleri % 58 ile % 83 aralığında olduğu tespit edildi. Aynı fonksiyonel sübstitüente sahip olan dibromomagnezyum diorganosiyano-kuprat reaktiflerinin verimlerinin aromatik halkada 4-(para-) pozisyonunda sübstituent barındıranların 3-(meta-) konumda sübstitüente sahip olanlara nazaran daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 3.4). Elde edilen sonuçlardan, yüksek dereceli heterokupratların, düşük dereceli heterokupratlara göre daha etkili olduğu belirlendi.

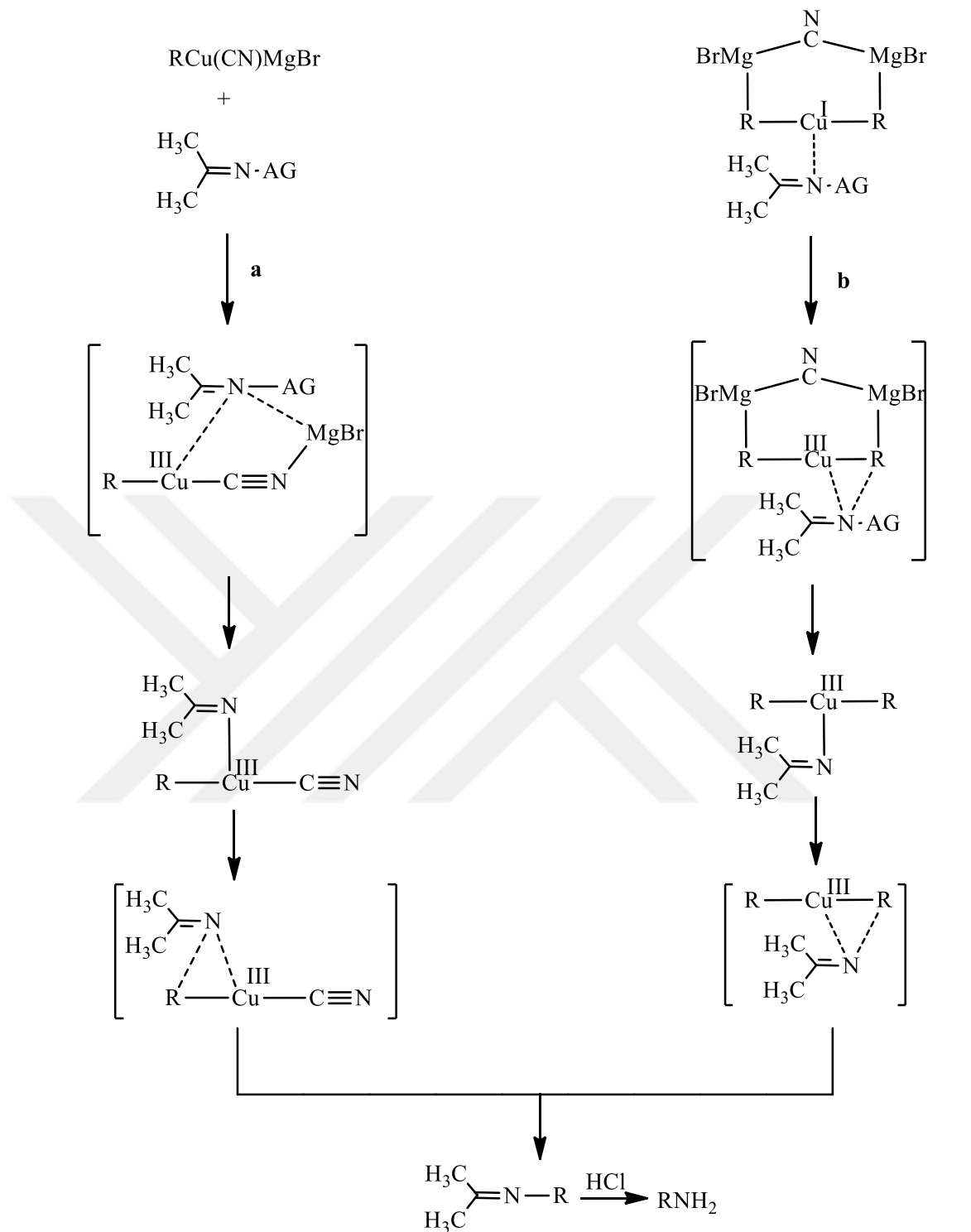
Tablo 3.4 (FG-Ar)₂Cu(CN)(MgBr)₂ reaktifinin **1** ile elektrofilik aminasyonu

D deney No	(FG-Ar) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	Süre, dk.	% Verim
1	(4ClC ₆ H ₄) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	60	73
2	(3-CH ₃ OC ₆ H ₄) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	60	71
3	(3-ClC ₆ H ₄) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	60	67
4	(4-CH ₃ SC ₆ H ₄) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	60	83
5	(4-Cl-2-CH ₃ OC ₆ H ₃) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	60	63
6	(3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	60	70
7	(4-CH ₃ C ₆ H ₄) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	60	58
8	(4-CH ₃ OC ₆ H ₄) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	60	81
9	(4-FC ₆ H ₄) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂	60	70

^a(FG-Ar)₂Cu(CN)(MgBr)₂/I=1, ^bAminlerin verimi, N-benzoil türevleri olarak izole edildi.

Organilkuprat bileşiklerinde Cu' nun d orbitalleri diorganilkupratlardan daha düşük enerjiye sahiptir. Bu, nükleofilik karakterin düşük olmasına neden olur. Cu atomuna ikinci bir R eklenmesiyle, d orbitallerinin enerjisi artar ve dolayısıyla kupratın nükleofilik karakteri artar ve böylece nükleofilik reaksiyonlara duyarlılığı artar. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, yüksek dereceli hetero kupratların düşük dereceli heterokupratlardan daha başarılı verimler verdiği açık bir şekilde gözlemlendi. Swift ve Jarvo, alkil bromür kullanılarak asimetrik geçiş metali katalizli çapraz bağlanma reaksiyonlarının çalışmasında, yüksek dereceli organokupratların düşük dereceli organokupratlardan daha etkili olduğunu bildirmiştir (Swift ve Jarvo, 2013). Ayrıca teorik çalışmalarda, yüksek dereceli siyanokuprat reaktiflerinin S_N2 alkilasyonunda daha yüksek reaktiviteye sahip olduğu ileri sürülmektedir (Nakamura ve ark., 2001). Bizim deneysel verilerimiz literatür verileriyle paralellik teşkil eder.

Çalışmamızda, Lipshutz reaktifi ve siyano-Gilman organokuprat reaktif (Davies, 2011; Swift ve Jarvo, 2013; Nakamura ve ark., 2001; Erdik ve ark., 2005; Bertz ve ark., 1996; Yoshikai ve Nakamura, 2012) mekanizmaları kullanılarak düşük dereceli ve yüksek dereceli organokuprat aminasyonu için bir reaksiyon yolu önerilmiştir. Önerilen mekanizmalar, aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile bromomagnezyum organosiyanokuprat (ArCu(CN)MgBr) ve dibromomagnezyum diorganosiyanokuprat (Ar₂Cu(CN)(MgBr)₂) reaktiflerinin elektrofilik aminasyonları için Şekil 3.1' de verilmiştir.



AG : OSO₂(4-ClC₆H₅)

R : C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-MeSC₆H₄, 2,5-(Cl)₂C₆H₃, 4-Cl-2-MeC₆H₃, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄,

Şekil 3.1 Düşük dereceli (a) ve yüksek dereceli (b) heterokupratların aseton O-(4-klorofenilsülfinil)oksım ile önerilen elektrofilik aminasyon mekanizması

3.2. Çeşitli Fonksiyonlu Arilmagnezyum Bromür Reaktiflerinin Oda Sıcaklığında Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim (1) ile Geçiş Metali Katalizli Elektrofilik Aminasyonu

Organomagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyon reaksiyonlarında, optimizasyon koşullarını belirlemek için aminasyon ajanı olarak aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile fenilmagnezyum bromür reaktifi kullanıldı. Bu amaçla CuCN katalizörünün elektrofilik aminasyondaki etkinliği fenilmagnezyum bromür reaktifi kullanılarak araştırılmıştır. Reaksiyon sürelerinin sabit tutulduğu, stokiyometrik ve katalizör oranlarının değiştirildiği çalışmalar yapıldı. Fenilmagnezyum bromür reaktifinin aminasyon maddesine göre stokiyometrik oranları sırasıyla PhMgBr/1 = 1.2, 1.3, 1.7, 2 ve 2.3 kullanılarak araştırıldı (Tablo 3.5., deney-1-5). CuCN katalizörü ile yapılan elektrofilik aminasyon reaksiyonunda, en uygun stokiyometrik oranın 2 olduğu tespit edildi. PhMgBr/1 = 2 stokiyometrik oranı sabit tutularak, CuCN katalizör oranı ve reaksiyon süresi değiştirilerek deneylerimize devam edildi. Reaksiyon süresi 5 dakika sabit tutularak % 5 - % 30 CuCN katalizör oranları kullanılarak incelemeler gerçekleştirilmiştir. İncelemeler sonucunda en iyi katalizör oranının % 20 CuCN olduğu tespit edildi. (Tablo 3.5, deney-11). Bu doğrultuda % 20 CuCN katalizör oranı arttığında veya azaldığında verimlerin düştüğü görüldü. Daha sonra, belirlenen en iyi stokiyometrik ve katalizör oranı sabit tutularak reaksiyon süreleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (Tablo 3.5, deney-13, 14).

Tablo 3.5 PhMgBr' nin CuCN katalizli **1** ile elektrofilik aminasyonu

PhMgBr + (CH ₃) ₂ C=NOSO ₂ (4-Cl-Ph)		1. THF, CuCN, o.s., 5-90 dk.		PhNH ₂	
1		2. Der. HCl			
Deney No	Ar	ArMgBr/1	%, Cu(I)	Süre, dk.	% Verim
1	C ₆ H ₅	2.3	CuCN 10	5	43
2	C ₆ H ₅	2	CuCN 10	5	52
3	C ₆ H ₅	1.7	CuCN 10	5	48
4	C ₆ H ₅	1.3	CuCN 10	5	41
5	C ₆ H ₅	1.2	CuCN 10	5	31
6	C ₆ H ₅	2	CuCN 2.5	5	18
7	C ₆ H ₅	2	CuCN 5	5	50
8	C ₆ H ₅	2	CuCN 7.5	5	56
9	C ₆ H ₅	2	CuCN 12.5	5	61
10	C ₆ H ₅	2	CuCN 15	5	61
11	C ₆ H ₅	2	CuCN 20	5	66
12	C ₆ H ₅	2	CuCN 25	5	50
13	C ₆ H ₅	2	CuCN 20	2.5	43
14	C ₆ H ₅	2	CuCN 20	90	47

Yapılan çalışmaların sonucunda reaksiyon sürelerinde 5 dakikalık reaksiyon süresinin artması veya azalması ile gerçekleştirilen elektrofilik aminasyon reaksiyonlarının verimlerinde azalma meydana geldiği gözlemlendi.

Beş dakika reaksiyon süresi, PhMgBr/1=2 stokiometrik oranı ve % 20 CuCN katalizör oranı kullanılarak fenilmagnezyum bromür ile aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim' in elektrofilik aminasyon reaksiyonunda en iyi amin veriminin % 66 olduğu gözlemlendi (Tablo 3.5, deney-11). Daha sonraki çalışmalarda, elektron çeken ve elektron salan gruplar içeren arilmagnezyum bromür reaktifleri ile elektrofilik aminasyon reaksiyonları, belirlenen optimizasyon reaksiyon koşulları altında gerçekleştirildi.

Tablo 3.6 FG-ArMgBr'nin 1 ile CuCN katalize elektrofilik aminasyonu

$$\text{FG-ArMgBr} + (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NOSO}_2(4\text{-Cl-Ph}) \xrightarrow[\text{Derisik. HCl, o.s.}]{\text{THF, o.s., CuCN, 5 dk.}} \text{ArNH}_2$$

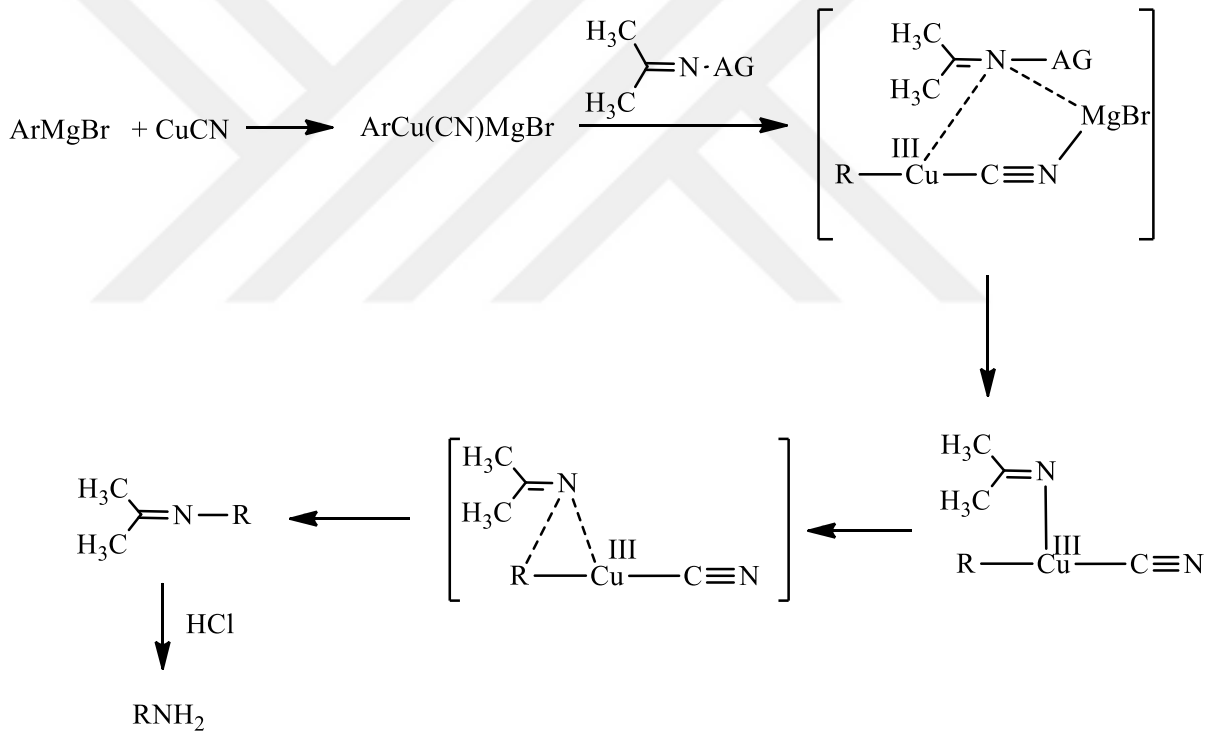
1

Deney No	Ar	ArMgBr/1	%, Cu(I)	Süre, dk.	% Verim
1	4-ClC ₆ H ₄	2	CuCN 20	5	71
2	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	CuCN 20	5	51
3	3-ClC ₆ H ₄	2	CuCN 20	5	50
4	4-CH ₃ SC ₆ H ₄	2	CuCN 20	5	78
5	4-Cl-2-CH ₃ C ₆ H ₃	2	CuCN 20	5	40
6	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	2	CuCN 20	5	41
7	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	CuCN 20	5	52
8	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	CuCN 20	5	66
9	4-FC ₆ H ₄	2	CuCN 20	5	57

Aminlerin verimi, N-benzoil türevleri olarak izole edildi

Literatürde var olan reaksiyon mekanizmasına benzer şekilde, arilmagnezyum bromürün aminasyonu için bir reaksiyon yolu önerilmiştir (Erdik, 1989; Davies, 2011; Swift ve Jarvo, 2013; Nakamura ve ark., 2001; Bertz, 1996; Yoshikai ve Nakamura, 2012). Önerilen mekanizma, CuCN kullanılarak aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile ArMgBr reaktiflerinin elektrofilik aminasyonları için Şekil 3.5' de verilmiştir. Bu çalışmada, iki fonksiyonel gruba sahip 4-Cl-2-metilfenilmagnezyum bromür (Tablo 3.6, % 40) ve 2,5-diklorofenilmagnezyum bromür (Tablo 3.6, % 41) reaktifleri ile düşük verim elde edilirken, monofonksiyonel gruplar içeren arilmagnezyum bromür reaktifleri orta-yüksek verimlerde elde edilmiştir (Tablo 3.6, % 50 - % 78). Bunun nedeninin 2,5-diklorofenilmagnezyum bromür ve 4-Cl-2-metilfenilmagnezyum bromür reaktiflerinin sterik engellere sahip olması ve yükseltgen-katılma sırasında oluşan kompleksi zorlaştırdığı düşünülmektedir. Böylece, kompleks daha zor oluşacak ve bu durumda

geçiş durumu oluşumu zorlanacak dolayısıyla beklenen amin verimi azaltacaktır. Çalışmamızda, hem elektron çeken hem de elektron salan grupları içeren arilmagnezyum bromür reaktiflerinin 4-(para-) konumunda olması durumunda 3-(meta-) konumundan daha etkili amin verimi verdiği bulunmuştur (Tablo 3.6). 4-(para-) konumunda bulunan arilmagnezyum reaktiflerinin daha etkili verim vermesinin nedeni, 3-(meta-) konumuna göre daha lineer yapıdan kaynaklandığı ve daha az sterik engele sahip olduğu söylenebilir. Yani, lineer yapının daha az sterik etkiye sahip olması, yükseltgen-katılma sırasında oluşan kompleksin oluşumu kolaylaştırıyor olabilir. Buda reaksiyonun verimindeki artışı açıklar. Deneysel sonuçlar göz önüne alındığında, 4-(para-) konumunda hem elektron çeken hem de elektron salan grupları içeren arilmagnezyum bromür reaktiflerinin etkinliğinin, 3-(meta-) konumundakine göre neden daha etkili olduğu anlaşılmaktadır.



AG : OSO₂(4-ClC₆H₅)

R : C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-MeSC₆H₄, 2,5-(Cl)₂C₆H₃, 4-Cl-2-MeC₆H₃, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄,

Şekil 3.2 Arilmagnezyum bromürün Cu-katalizli **1** ile elektrofilik aminasyon mekanizması

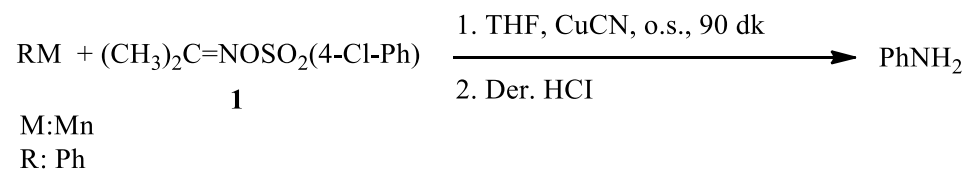
Arilmagnezyum bromür reaktiflerinin aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonundan elde edilen verilerin, organomagnezyum Barbier koşulları altında ile aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim çalışmasına göre daha kısa sürede çok daha iyi verim verdiği gözlemlenmiştir (Erdik ve Daşkapan, 2002).

Ayrıca elde edilen verilerin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile organomagnezyum çalışmasına göre çok daha kısa sürede gerçekleştiği gözlenmiştir (Daşkapan ve Cengiz, 2008; Cengiz, 2010). Daha önceki çalışmalarımızda organokadmiyum reaktiflerinin aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonlarının oldukça iyi verimle elde edildiği rapor edilmiştir (Korkmaz, 2021a; Korkmaz, 2021b). Organomagnezyum reaktifleri ile aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim' in elektrofilik aminasyon reaksiyonunda hem transmetalasyon gerektirmemesi hem de çok kısa reaksiyon süreleri ile aril amin elde edilmesinin mevcut yöntemlere göre avantajları olarak sıralanabilir.

3.3. Organomangan Reaktiflerinin Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile Elektrofilik Aminasyonu

Organomangan reaktifleri ile aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim' in ılıman koşullarda elektrofilik aminasyon reaksiyonuna yönelik çalışmalarımızın başlangıcında, $(C_6H_5)_4NBr$ (1 mmol) varlığında monofenilmanganklorür reaktifi ile başlanılmıştır (Tablo 3.7). Daha sonra, çalışmalarımız sırasıyla difenil-, trifenil- ve tetrafenilmangan reaktifleri kullanılarak oda sıcaklığında O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonu etkinliğine yönelik çalışmalar olmuştur. Bu reaktiflerin aminasyonunda, en etkin tetrafenilmangan reaktifi olmuştur. Bu reaktife yönelik yapılan katalizör etkinliği çalışmalarında verimin en fazla % 34 olduğu tespit edilmiştir. Amin veriminin düşük olması nedeniyle bu yöntemle yönelik türevlendirme çalışmaları yapılmamıştır.

Tablo 3.7 Organomangan reaktifleri ile **1**' in CuCN katalize elektrofilik aminasyonu

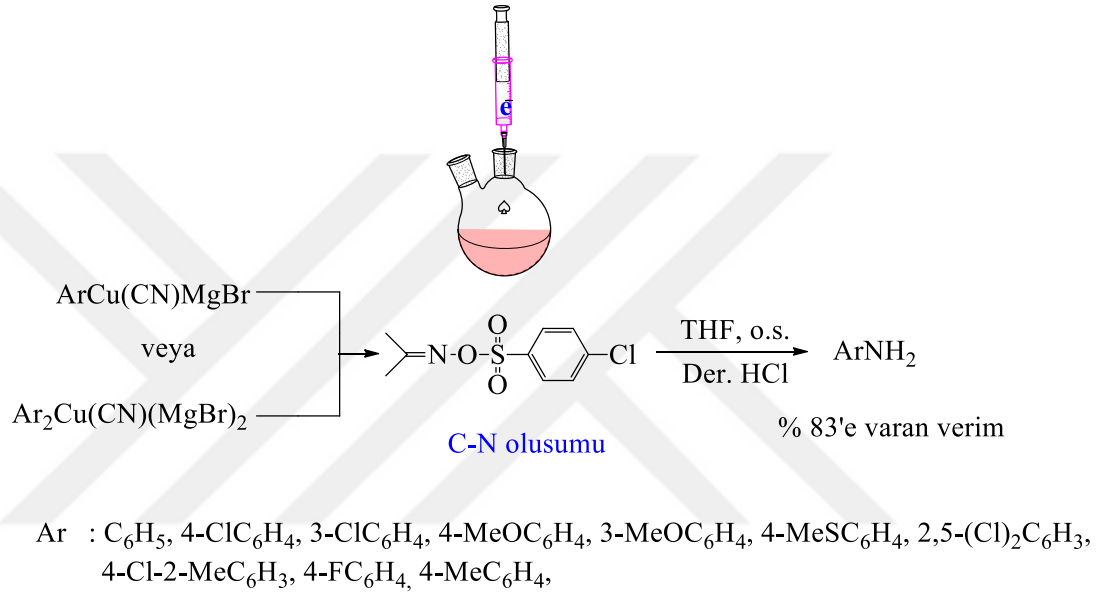


Deney No	RM /1	RM	$(C_6H_5)_4NBr$ mmol	CuCN, %	Süre, dk	Verim, %
1	1	PhMn	-	7.5	90	0
2	1	PhMn	1	7.5	90	4
3	1	Ph ₂ Mn	1	5	90	3
4	1	Ph ₃ Mn	1	5	90	8
5	1	Ph ₄ Mn	1	5	90	4
7	1	Ph ₄ Mn	1	7.5	90	10
7	1	Ph ₄ Mn	1	2.5	90	15
*8	1	Ph ₄ Mn	1	2.5	90	22
*9	1	Ph ₄ Mn	1	7.5	90	12

*%10 DMPU kullanılmıştır.

4. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bromomagnezyum organosiyanokuprat (ArCu(CN)MgBr) ve dibromomagnezyum diorganosiyanocuprat ($\text{Ar}_2\text{Cu(CN)(MgBr)}_2$) reaktiflerinin aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonunda herhangi bir katkı maddesi, ligand veya yardımcı çözücü kullanılmadan kısa süreli orta-yüksek verimli bir yöntem geliştirildi (Şekil 4.1).

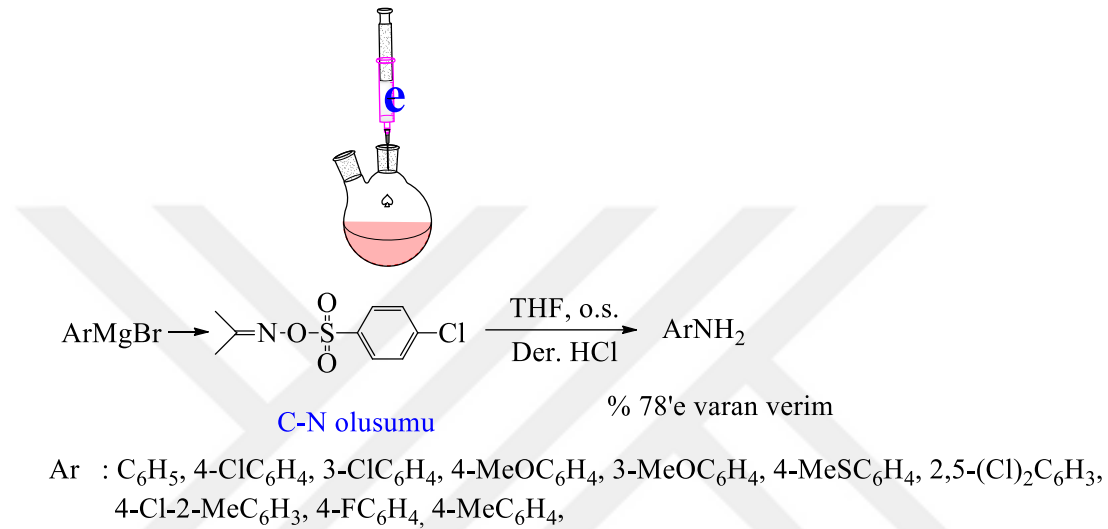


Şekil 4.1 Düşük dereceli ve yüksek dereceli heterokupratların aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonu

Aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile dibromomagnezyum diorganosiyanokuprat reaktiflerinin elektrofilik aminasyon reaksiyon veriminin bromomagnezyum organosiyanokupratlardan daha iyi olduğu gözlemlendi. Ayrıca, aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim aminasyon reaktifinin etkili bir aminasyon reaktifi olduğu ve literatürdeki aminasyon reaktifleriyle rekabet edebileceği gözlemlendi. Bu durumda, aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim' in elektrofilik aminasyon reaksiyonunda yapılacak ileri çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, önemli endüstriyel malzemelerin oda sıcaklığında elde edilmesinde kullanılan aril aminlere verimli bir yöntem geliştirilmiştir. Ayrıca, çeşitli fonksiyonelleştirilmiş organokuprat reaktifleri çalışılarak yöntemin kapsamı artırılmıştır.

Arilmagnezyum reaktiflerinin CuCN katalizörlü elektrofilik aminasyon çalışmalarında, 4-(para-) konumunda fonksiyonel gruplara sahip arilmagnezyum

bromür reaktiflerinin 3-(meta-) konumundan daha etkili olduğu gözlemlendi. 4-(para-) konumunda bulunan substituent yapıya liner bir durum kazandırır. Bu durumda geçiş durumunun oluşmasını kolaylaştırır ve 4-(para-) konumunda daha yüksek verim vermesi beklenir. Gözlenen değerlerle beklenen verim değerleri paralel olduğu söylenebilir. Hiçbir katkı maddesi veya ortak çözücü kullanılmadan oda sıcaklığında çok kısa sürede (5 dakika) %78' e varan verim veren bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 4.2).



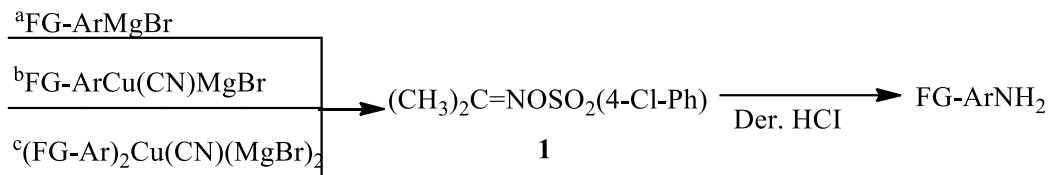
Şekil 4.2 Arilmagnezyum bromürün Cu-katalizli aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonu

Ayrıca, arilmagnezyum bromür reaktiflerinin elektrofilik aminasyon yönteminde transmetalasyon gibi bir ek dönüşüme ihtiyaç hissettirmemesi yani atom ekonomik olması kendisine artı bir avantaj sağlamaktadır.

Çalışma kapsamında elde edilen verilere bakıldığında, hem organobakır reaktifleriyle hem de organomagnezyum reaktifleriyle aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon çalışmalarında etkili metodlar geliştirilmiştir.

Elde edilen yöntemlere göre fonksiyonlu grup içeren organometal reaktiflerinin aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonunda elde edilen veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Fonksiyonlu grup içeren organometal reaktiflerinin aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyon reaksiyonu



Reaktif Türü	% Amin Verimi		
	FG-ArMgBr	FG-ArCu(CN)MgBr	(FG-Ar) ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂
3-CH ₃ OC ₆ H ₄	50	51	67
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	66	61	78
4-ClC ₆ H ₄	71	60	66
4-FC ₆ H ₄	57	52	72
4-CH ₃ SC ₆ H ₄	78	62	84
4-CH ₃ C ₆ H ₄	52	50	57
3-ClC ₆ H ₄	49	51	64
2,5-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	41	64	64
4-Cl-2-CH ₃ C ₆ H ₃	40	57	63

^aArMgBr /**1**=2, reaksiyon süresi=5 dk, CuCN oranı= %20

^bFG-ArCu(CN)MgBr / **1**=1.5, reaksiyon süresi=10 dk

^c(FG-Ar)₂Cu(CN)(MgBr)₂ / **1**=1, reaksiyon süresi=60 dk

Sonuç olarak, aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim ile organomagnezyum, bromomagnezyum organilsiyankuprat (ArCu(CN)MgBr) ve dibromomagnezyum diorganilsiyankuprat (Ar₂Cu(CN)(MgBr)₂) reaktiflerinin elektrofilik aminasyon reaksiyon etkinliği belirlenmiş ve bu alanda yeni üç yöntem geliştirilmiştir. Ayrıca, aseton O-(4-klorofenilsülfonil)oksim aminasyon reaktifinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim aminasyon reaktifine yarışabilir olduğu ve elektrofilik aminasyon reaksiyonunda daha sonraki çalışmalara katkı sunacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Alvernhe, G., Laurent, A., 1972. Obtention d'amines primaires par action d'organomagnésiens sur l'acetoxime, *Tetrahedron Letters*, 11, 1007-1010
- Barber, H.J., 1943. Cuprous cyanide its preparation and use, *Journal Of Chemical Society*, 1;79.
- Behnke, N.E., Kielawa, R., Kwon, D.H., Ess D.H., Kürti, L., 2018. Direct Primary Amination of Alkylmetals with NH-Oxaziridine. *Organic letters*, 20(24): 8064-8068.
- 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, *The Journal of Organic Chemistry*, 64(2), 641-643.
- Bertz, S.H., Miao, G., Eriksson, M., 1996. It's on lithium! An answer to the recent communication which asked the question: 'If the cyano ligand is not on copper, then where is it?', *Chemical Communications*, (7), 815-816.
- Bhadra, S., Ahammed, S., C. Ranu, B., 2012. Iron nanoparticles-catalyzed electrophilic amination of functionalized organocopper and organozinc reagents, *Current Organic Chemistry*, 16(11), 1453-1460.
- Bhunja, M., Sahoo, S.R., Das, A., Ahmed, J., Sreejyothi, P., Mandal, S.K., 2020. Transition metal-free catalytic reduction of primary amides using an abnormal NHC based potassium complex: integrating nucleophilicity with Lewis acidic activation, *Chemical Science*, 11(7), 1848-1854.
- Brown, H.C., 1975. Laboratory operations with air-sensitive substances survey in 'Organic Syntheses via Boranes.' *Wiley Interscience*, Chapt. 9; 191- 261.
- Campbell Brewer, A., Hoffman, P.C., Martinelli, J.R., Kobierski, M.E., Mullane, N., Robbins, D., 2019. Development and Scale-Up of a Continuous Aerobic Oxidative Chan-Lam Coupling. *Organic Process Research & Development*, 23(8): 1484-1498.
- Cengiz, M., 2010. Electrophilic amination of organomagnesium reagents with ketoxime. Master Thesis. *Ankara University, Institute of Science, Department of Chemistry*, 59 p, Ankara.
- Chaabouni, R., Laurent, A., Mison, P., 1973. Grignard reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonuyla arilaminlerin sentezi, *Tetrahedron Letters* **16**, 1343- 1346
- Ciganek, E., 2009. *Organic Reactions*, Electrophilic amination of carbanions, enolates, and their surrogates S. E. Denmark (Ed.); John Wiley & Sons: New York, vol. 72 p.

- Cook, A., Clément, R., Newman, S.G., 2021. Reaction screening in multiwell plates: high-throughput optimization of a Buchwald–Hartwig amination, *Nature Protocols* **16**(2), 1152-1169
- Czarnik, A. W., 1996. *Accounts of Chemical Research*, **29**(3), 112-113.
- Çetek, S., 2010. Heterokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonlarının incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. *Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı*, 51 s, Ankara.
- Çiçek, S., 2010. Mono-organobakır ve homokupratların ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu ile primeramin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. *Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı*, 70s, Ankara.
- Daskapan, T., 2006. Preparation of primary arylamines via arylzinc chlorides in good yields. *Tetrahedron Letters*, **47**; 2879-2881.
- Daşkapan, T., 2011. Synthesis of amines by the electrophilic amination of organomagnesium, -zinc, -copper, and -lithium reagents, *Arkivoc*, **5**, 230–262.
- Daşkapan, T. ve Cengiz, A., 2008. Grignard reaktiflerinin aseton O-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonu ile arilaminlerin sentezi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **12**(1), 9-12.
- Daskapan, T. and Çiçek, S., 2017. High yielding electrophilic amination method for arylcopper reagents, *Synthetic Communication*, **47**(9), 899-906
- Daskapan, T. and Koca, S., 2010. Highly efficient catalytic system for electrophilic amination of arylzinc reagents, *Applied Organometallic Chemistry*, **24**; 12- 16.
- Daskapan, T. and Korkmaz, A., 2016. Aryl C-N bond formation by electrophilic amination of diarylcadmium reagents with O-substituted ketoximes, *Synthetic Communication*, **46**(9), 813-817.
- Davies, R.P., 2011. The structures of lithium and magnesium organocuprates and related species, *Coordination Chemistry Reviews*, **255**(11-12), 1226-1251
- Deka, B., Deb, M.L., Baruah, P.K., 2020. Recent Advances on the C2-Functionalization of Indole via Umpolung, *Top. Current Chemistry*, **378**(2), 1-32.
- Drager, E.E. 1941. N-hexyl alcohol. *Org. Synth. Coll. Vol. 1*; 306-308.
- D'Amato, E.M., Börgel, J., Ritter, T., 2019. Aromatic C–H amination in Hexafluoroisopropanol, *Chemical Science*, **10**(8), 2424-2428.
- Elson, L.F., McKillop, A. and Taylor, E.C. 1988. 4,4'-dimethyl-1-1'-biphenyl. *Org. Synth. Coll. Vol. 6*; 488-490.
- Erdik, E., Ay, M., 1989. Electrophilic amination of carbanions, *Chemical Reviews* **89**(8), 1947-1980

- Erdik, E. and Daskapan, T.,1999. Electrophilic amination of organozinc reagents with acetone *O*-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime and *O*-methylhydroxylamine, *J. Chemical Society Perkin Trans.*, 1(21), 3139-3142.
- Erdik, E. and Daskapan, T., 1999a. Electrophilic amination of diarylzincs and triarylzincates with acetone *O*-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime and with *O*-methyl-hydroxylamine. *Synth. Commun.*, 29; 3989.
- Erdik, E. and Daskapan, T., 1999 b. Electrophilic amination of organozinc reagents with acetone *O*- (2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime and *O*-methylhydroxyl-amine. *Journal Chemical Society Perkin Trans.*, 1; 3139.
- Erdik, E. and Daskapan, T.,2002. Can we aminate Grignard reagents under Barbier conditions?, *Tetrahedron letters*, 43(35), 6237-6239.
- Erdik, E., Eroğlu, F., Kâhya, D., 2005. Kinetic study of the amination of Grignard reagents and cuprates with *O*-methylhydroxylamine, *Journal of Physical Organic Chemistry*, 18(9), 950-956.
- Froidevaux, V.,Negrell, C., Caillol, S., Pascault, J. P., Boutevin, B.,2016. Biobased amines: from synthesis to polymers; present and future, *Chemistry Reviews*, 116(22), 14181-14224.
- Fukami, Y., Wada, T., Meguro, T., Chida, N., Sato, T., 2016. Copper-catalyzed electrophilic amination using *N*-methoxyamines. *Organic & biomolecular chemistry*, 14(24): 5486-5489.
- Gao, H., Zhou, Z., Kwon, D.H., Coombs, J., Jones, S., Behnke, N. E., Kürti, L., 2017. Rapid heteroatom transfer to arylmetals utilizing multifunctional reagent scaffolds, *Nature chemistry*, 9(7), 681.
- Gilman, H., Kirby, J.E., Kinney, C.R., 1929. The forced reaction of phenyl isocyanate, phenyl isocyanate and benzophenone anil with phenylmagnesium bromide. An unusual type of 1,4-addition to a conjugated system that is part aliphatic and part aromatic, *Journal of the American Chemical Society* **51**, 2252-2261
- Gilman, H., Schulze, F., 1925. A qualitative color test for the grignard reagent, *Journal of the American Chemical Society*, 47(7), 2002-2005.
- Gospodinova, N.,Terlemezyan, L., 1998. Conducting polymers prepared by oxidative polymerization: polyaniline, *Progress in polymer science*, 23(8), 1443-1484.
- Hayes, K. S., 2001. Industrial processes for manufacturing amines, *Applied Catalysis A: General*, 221(1-2), 187-195.
- Jahani, R., Abtahi, S.R.; Nematpour, M.; Dastjerdi, H.F.; Chamanara, M.; Hami, Z.; Paknejad, B.,2020. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel 1,2,4-triazol-3- amine derivatives as potential agonists of GABAA subtype receptors with anticonvulsant and hypnotic effects, *Bioorganic Chemistry* **104**, 104212

- Jayapal, M., Jagadeesan, H.; Shanmugam, M.; Murugesan, S., 2018. Sequential anaerobic-aerobic treatment using plant microbe integrated system for degradation of azo dyes and their aromatic amines byproducts. *Journal of hazardous materials*, (354): 231-243.
- Kahya, D. and Eroğlu, F., 2019, Electrophilic amination of Cu(I) catalyzed phenylmagnesium bromide with N,O-bis(trimethylsilyl)hydroxylamine in THF:N-donor solvent. Control of CeN and CeO chemoselectivity, *Journal of Organometallic Chemistry*, 899, 120884.
- Kienle, M., Dubbaka, S. R., del Amo, V., Knochel, P., 2007. Preparation of tertiary amines via the oxidative coupling of polyfunctional aryl and heteroaryl amidocuprates, *Synthesis*, 2007(08), 1272-1278.
- Kitamura, M., Chiba, S., Narasaka, K., 2003. Synthesis of primary amines and N-methylamines by the electrophilic amination of grignard reagents with 2-imidazolidinone O-sulfonyloxime, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **76**, 1063–1070.
- Kitamura, M., Suga, T., Chiba, S., Narasaka, K., 2004. Synthesis of primary amines by the electrophilic amination of Grignard reagents with 1, 3-dioxolan-2-one O-sulfonyloxime. *Organic Letters* **6**(24), 4619-4621.
- Kobayakawa, T., Tamamura, H., 2016. Efficient synthesis of Xaa-Gly type (Z)-chloroalkene dipeptide isosteres via organocuprate mediated reduction, *Tetrahedron.*, 72(32), 4968-4971.
- Konno, T., Kishi, M., Ishihara, T., 2012. Highly stereocontrolled synthesis of trans enediynes via carbocupration of fluoroalkylated diynes, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 8(1), 2207-2213.
- Korkmaz, A., 2021a. Room-temperature copper-catalyzed electrophilic amination of arylcadmium iodides with ketoximes, *Journal of the Iranian Chemical Society*, Volume 18, pages 3119–3125 (2021)
- Korkmaz, A., 2021b. Copper-Catalyzed Electrophilic Amination of Diarylcadmium Reagents Utilizing Acetone O-(4-chlorophenylsulphonyl)oxime and Acetone O-(naphthylsulphonyl)oxime as Amination Agent. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Volume 11, Issue 3, 2102 – 2111.
- Lau, Y. F., Chan, C. M., Zhou, Z., Yu, W. Y., 2016. Cp* Rh (III)-catalyzed electrophilic amination of arylboronic acids with azo compounds for synthesis of arylhydrazides. *Organic & biomolecularchemistry*, 14(28): 6821-6825.
- Law, K. Y., 1993. Organic photoconductive materials: recent trends and developments, *Chemical reviews*, 93(1), 449-486.
- Lawrence, S. A., 2004. Amines: synthesis, properties and applications, *Cambridge University Press*.

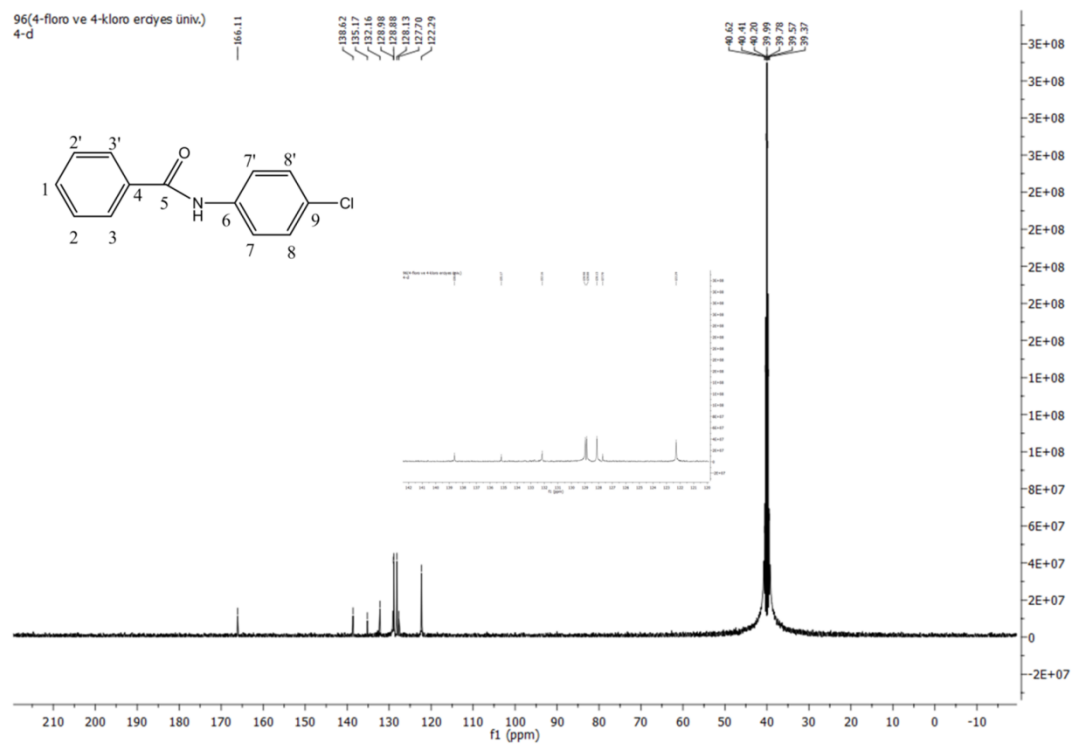
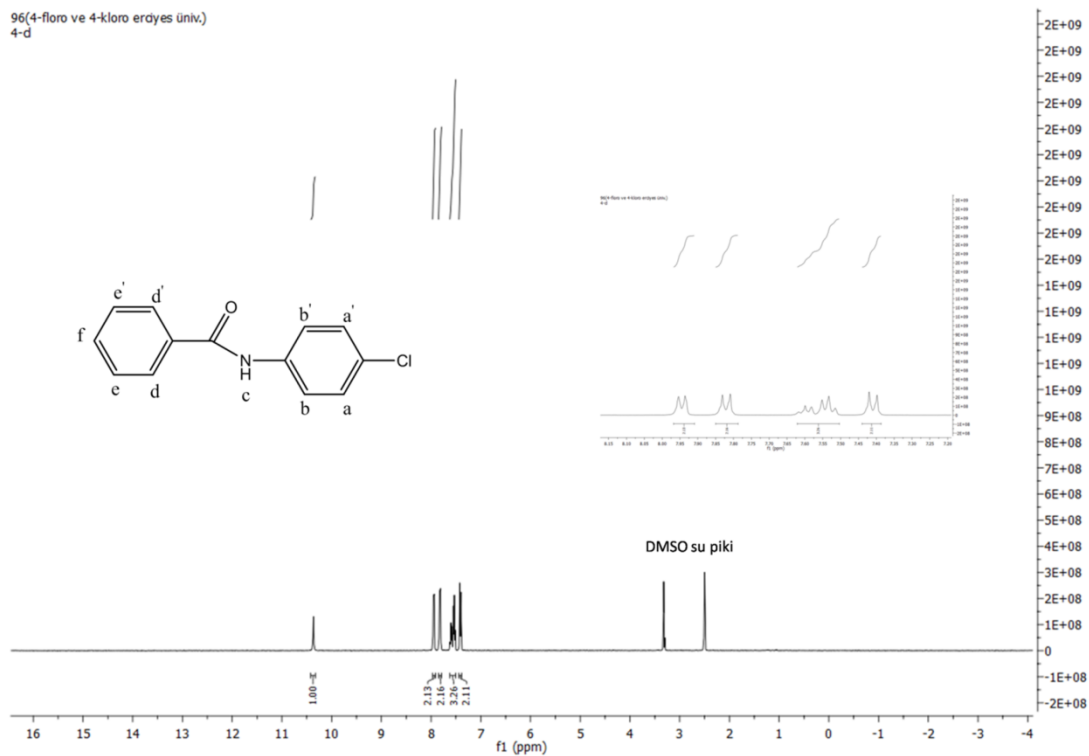
- Legnani, L., Prina Cerai, G., Morandi, B., 2016. Direct and practical synthesis of primary anilines through iron-catalyzed C–H bond amination, *ACS Catalysis*, 6(12), 8162-8165.
- Leonard, J., Lyong, B., Procter, G., 1996. *Advanced practical organic chemistry*. Chapman and Hall, London, 294 pp.
- Li, J., Tan, E., Keller, N., Chen, Y. H., Zehetmaier, P. M., Jakowetz, A. C., Knochel, P., 2018. Cobalt-catalyzed electrophilic aminations with anthranils: an expedient route to condensed quinolines, *Journal of the American Chemical Society*, 141(1), 98-103.
- Liu, J., Wu, K., Shen, T., Liang, Y., Zou, M., Zhu, Y., Jiao, N., 2017. Fe-catalyzed amination of (hetero)arenes with a redox-active aminating reagent under mild conditions, *Chemistry – A European Journal*, 23(3), 563-567.
- Liu, J., Guo, W., Sun, H., Li, R., Feng, Z., Zhou, X., Huang, J., 2019. Reductive amination of carbonyl compounds with ammonia and hydrogenation of nitriles to primary amines with heterogeneous cobalt catalysts, *Chemical Research in Chinese Universities*, 35, 457–462
- MacDiarmid, A. G., 1997. Polyaniline and polypyrrole: where are we headed?, *Synthetic Metals*, 84(1-3), 27-34.
- Mitschke, N., Christoffers, J., Wilkes, H., 2020. A straightforward synthesis of trideuterated α -terpinene for mechanistic studies, *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(31), 4893-4899.
- Munnuri, S., Anugu, R. R., Falck, J. R., 2019. Cu(II)-mediated N–H and N-alkyl aryl amination and olefin aziridination, *Organic Letters*, 21(6), 1926-1929.
- Nakamura, E.; Yamanaka, M.; Yoshikai, N.; Mori, S. 2001. Kinetic reactivity of “Higher Order Cuprates” in SN2 alkylation reactions, *Angewandte Chemie International Edition*, 40, 1935.
- Nguyen, M. H. ve Smith A. B., III, 2013. Copper-catalyzed electrophilic amination of organolithiums mediated by recoverable siloxane transfer agents. *Organic Letters*, 15(18): 4872-4875.
- Prakash, G. K. S., Gurung, L., Marinez, E. R., Mathew, T., Olah, G. A., 2016. Electrophilic amination of aromatics with sodium azide in BF₃–H₂O. *Tetrahedron Letters*, 57(3): 288-291.
- Rappoport, Z., Frankel, M., 1967. *Handbook of Tables for Organic Compound Identification* CRC press: Florida, 1-586 p.
- Rappoport, Z. (Ed.), 2007. *The Chemistry of Anilines*, John Wiley & Sons, England, Vol. 169, 1-639 p.
- Rui, U., Teruaki, N., Tomohiro, Y., Masamichi, N., Yutaka, N., 2012. Selective introducing of aryl and amino groups: reaction of benzanthrone and organometallic reagents, *Tetrahedron*. 69, 1526-1531

- Seifinofereest, B., Tanbakouchian, A., Larijani, B., Mahdavi, M., 2021. Ullmann-Goldberg and Buchwald-Hartwig C-N cross couplings: synthetic methods to pharmaceutically potential N-heterocycle, *Asian Journal of Organic Chemistry*.<https://doi.org/10.1002/ajoc.202100072>
- Shoji, T., Sugiyama, S., Takeuchi, M., Ohta, A., Sekiguchi, R., Ito, S., Yasunami, M., 2019. Synthesis of 6-Amino-and 6-Arylazoazulenes via Nucleophilic Aromatic Substitution and Their Reactivity and Properties. *The Journal of organic chemistry*, *84*(3): 1257-1275.
- Shriver, D. F., 1969. The manipulation of Air-Sensitive Compounds. McGraw-Hill Inc., 7. US New York.
- Snieckus, V., Kölmel, D. K., 2019. Buchwald-Hartwig Coupling of Piperidines with Hetaryl Bromides. *Synfacts*, *15*(11): 1240.
- Starkov, P., Jamison, T.F., Marek, I., 2015. Electrophilic amination: the case of nitrenoids, *European Journal of Chemistry*, *21*(14), 5278-5300.
- Szulczyk, D., Bielenica, A., Roszkowski, P., Dobrowolski, M. A., Olejarz, W., Kmiecik, S., Struga, M., 2021. Synthetic transition from thiourea-based compounds to tetrazole derivatives: structure and biological evaluation of synthesized new N-(furan-2-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-amine derivatives, *Molecules*. *26*(2), 323
- Swift, E. C. ve Jarvo, E. R., 2013. Asymmetric transition metal-catalyzed cross-coupling reactions for the construction of tertiary stereocenters, *Tetrahedron*., *69*(29), 5799.
- Tsutsui, H., Hayashi, Y., 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, *Chemistry Letters*, *26*(4), 317-318.
- Ullmann, F., 1903. Ber Dtsch. On a new formation of diphenylamine derivatives.[machinetranslation]. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, (36): 2382-2384.
- Umar, A.B., Uzairu, A., Shallangwa, G.A., Uba, S., 2020. In silico evaluation of some 4-(quinolin-2-yl)pyrimidin-2-amine derivatives as potent V600E-BRAF inhibitors with pharmacokinetics ADMET and drug-likeness predictions, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* *6*(1), 1-10
- Yamamoto, Y., Ishida, Y., Takamizu, Y., Yasui, T., 2019. Synthesis of (difluoromethyl)cycloalkenes from 2-cycloalkenones by utilizing phospho-brook rearrangement, *Advanced Synthesis & Catalysis*, *361*(16), 3739-3743.
- Yoshikai, N., Nakamura, E., 2012. Mechanisms of nucleophilic organocopper(I) reactions, *Chemistry Review*, *112*(4), 2339-2372.

- Yu, J., Luan, X., 2021. Hydroxylamines as one-atom nitrogen sources for metal-catalyzed cycloadditions, *Synthesis.*, 53(08), 1423-1433.
- Zhang, Z. M., Xu, Y. T., Shao, L. X., 2021. Synthesis of N-heterocyclic carbene-Pd(II)-5-phenyloxazole complexes and initial studies of their catalytic activity toward the Buchwald-Hartwig amination of aryl chlorides, *Journal of Organometallic Chemistry* 940, 121683
- Zhou, Z., Ma, Z., Behnke, N. E., Gao, H., Kürti, L., 2017. Non-deprotonative primary and secondary amination of (hetero)arylmets, *Journal of the American Chemical Society*, 139(1), 115-118.
- Zhou, Z. ve Kürti, L., 2021. Substitution-type Electrophilic Amination Using Hydroxylamine-Derived Reagents, *Challenges and Applications*, 1-30
- Zhu, W., Chen, H., Wang, Y., Wang, J., Peng, X., Chen, X., Liu, H., 2017. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel multisubstituted pyridin-3-amine derivatives as multitargeted protein kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer, *Journal of Medicinal Chemistry* 60(14), 6018-6035
- Qiu, Q., Liu, B., Cui, J., Li, Z., Deng, X., Qiang, H., Qian, H., 2017. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of N-(4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)yl)ethyl)phenyl)quinazolin-4-amine Derivatives: Novel Inhibitors Reversing P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance, *Journal of Medicinal Chemistry* 60(8), 3289-3302.
- Walker, B. R., Manabe, S., Brusoe, A. T., Sevov, C. S., 2021. Mediator-enabled electrocatalysis with ligandless copper for anaerobic Chan–Lam coupling reactions, *Journal of the American Chemical Society* 143(16), 6257–6265
- Wang, J., Yin, X., Wu, J., Wu, D., Pan, Y., 2013. Copper catalyzed N-arylation between aryl halides and nitriles in water: an efficient tandem synthesis of benzanilides. *Tetrahedron.*, 69(48), 10463-10469.
- Wang, N., Faber, E. B., Georg, G. I., 2019. Synthesis and spectral properties of 8-Anilinonaphthalene-1-sulfonic Acid (ANS) derivatives prepared by microwave-assisted copper (0)-catalyzed ullmann reaction. *ACS omega*, 4(19): 18472-18477.
- Watson, S.C. ve Eastham, J.F., 1967. Colored indicators for simple direct titration of magnesium and lithium reagents. *Journal of Organometallic Chemistry*, 9(1) ; 165-168.
- Wu, Y., Hou, J., Yun, H., Cui, X., Yuan, R., 2001. Cyclopalladated ferrocenyl imines: highly active catalysts for Heck reactions. *Journal of Organometallic Chemistry*, 637, 793-795.

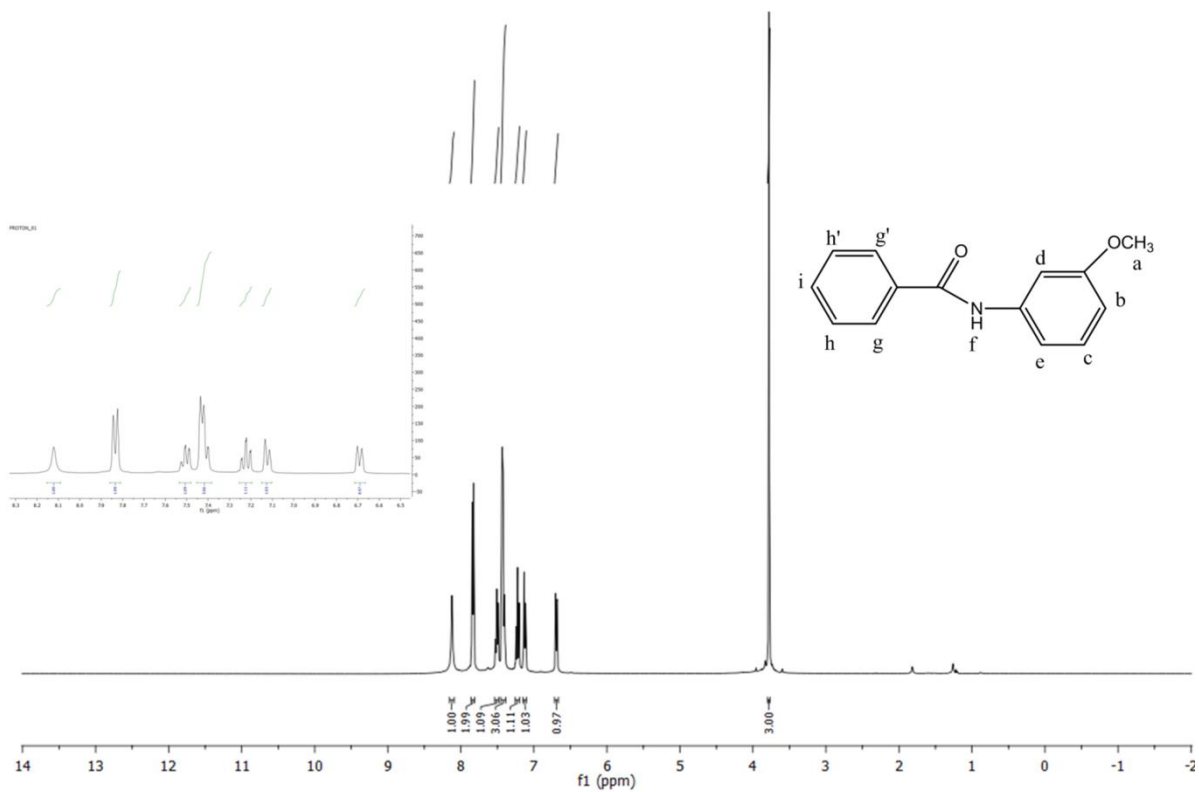
EKLER

EK-1 N-(4-Klorofenil)benzamid ^1H NMR ve ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm)spektrumları

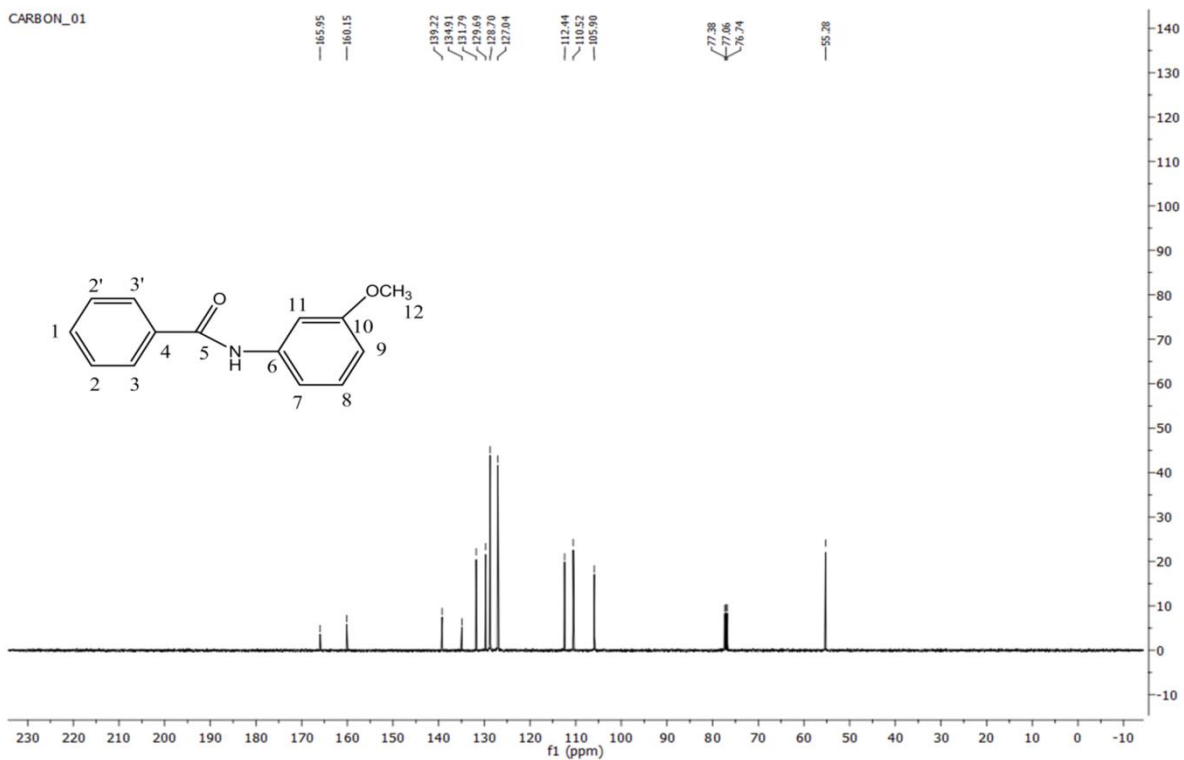


EK-2 N-(3-Metoksifenil)benzamid ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

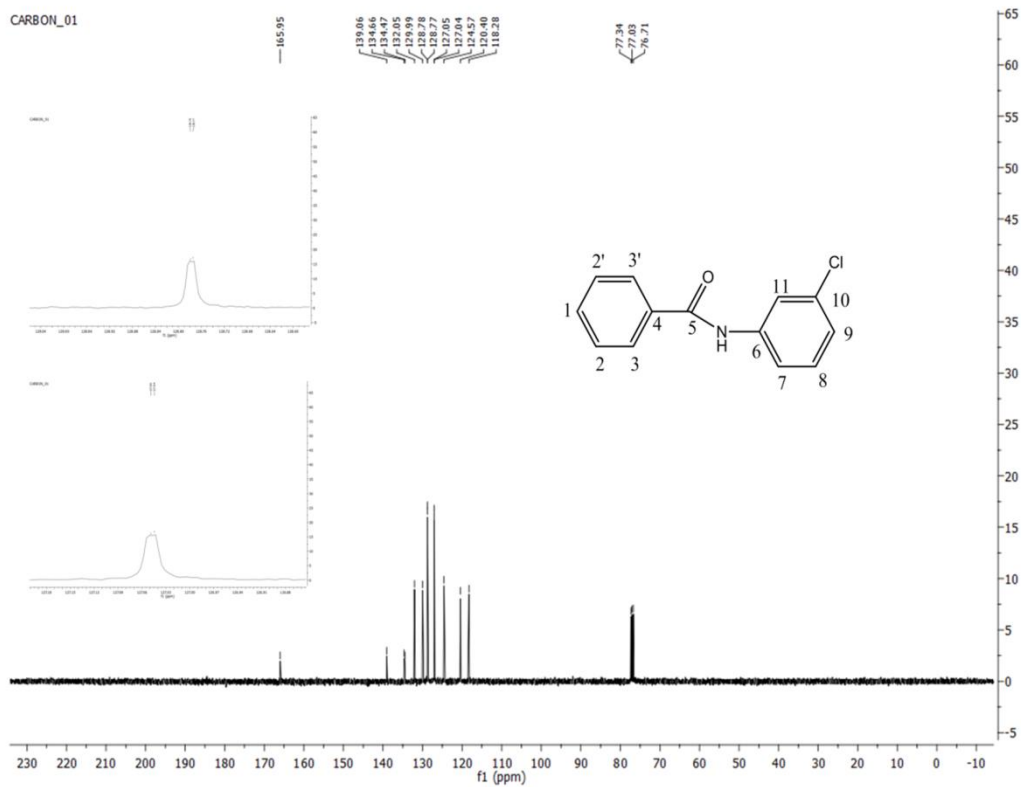
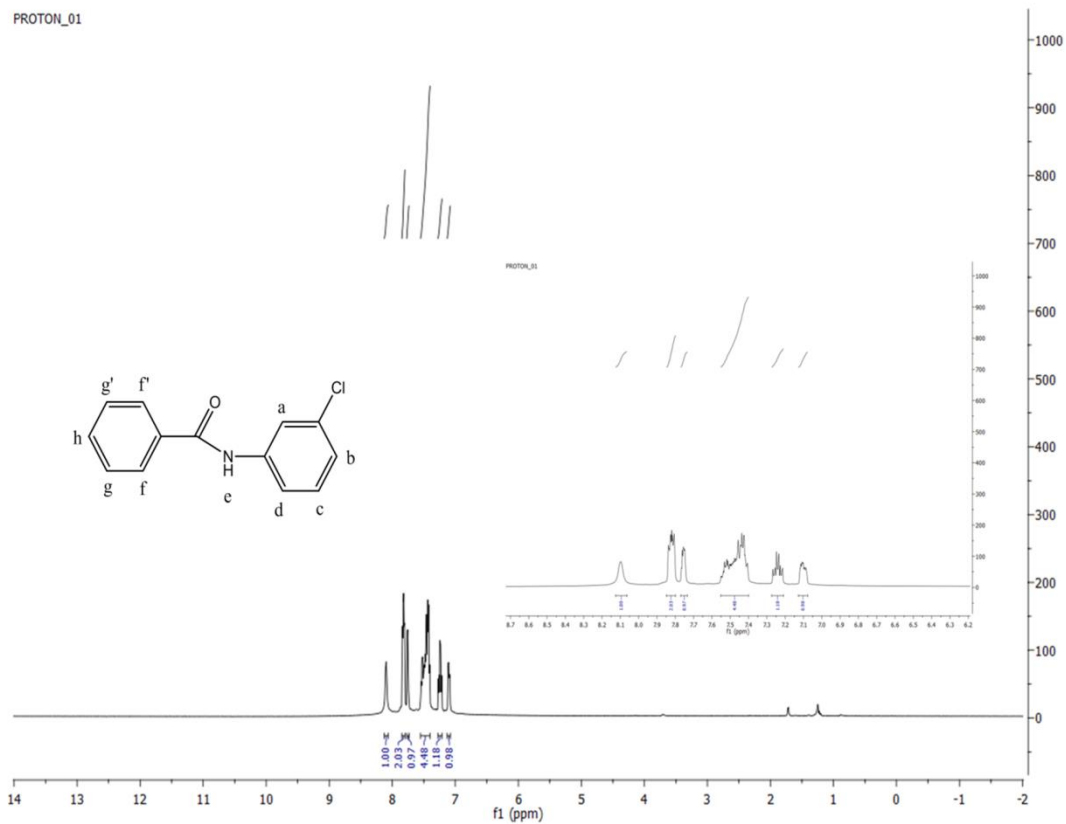
PROTON_01



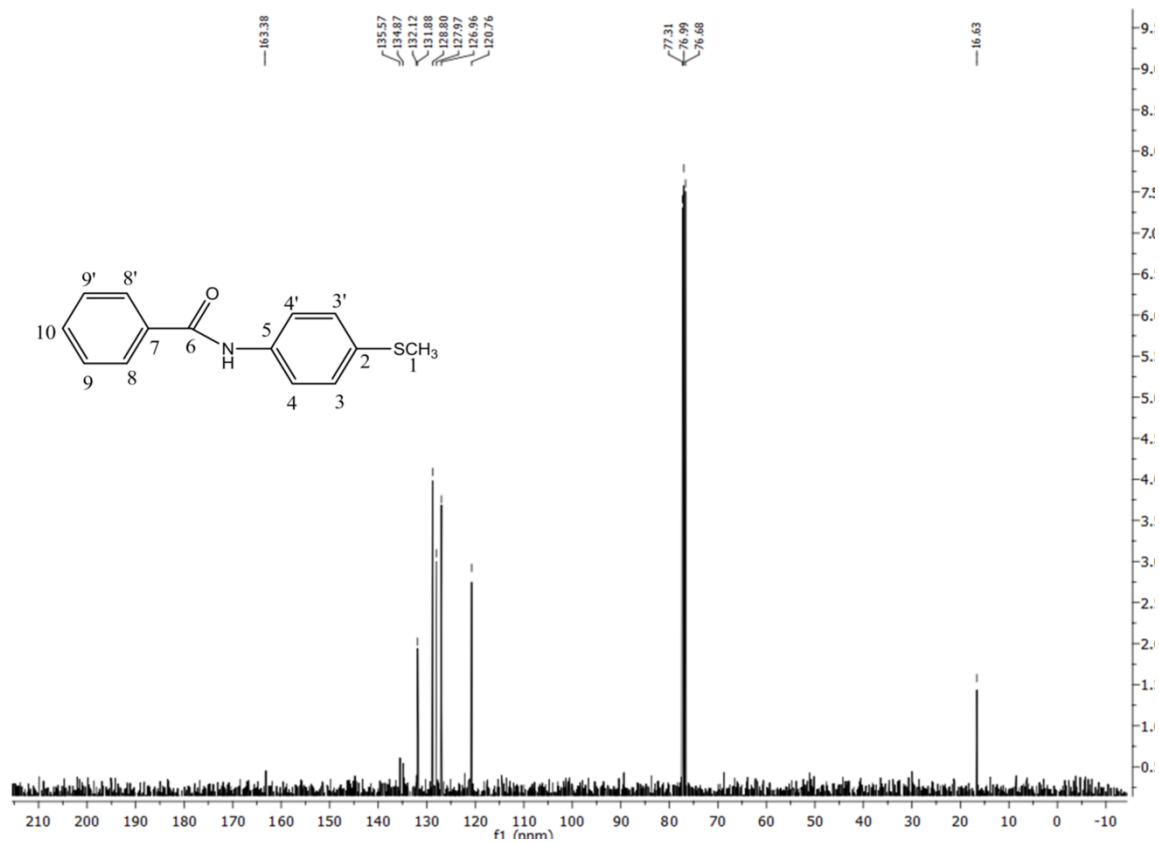
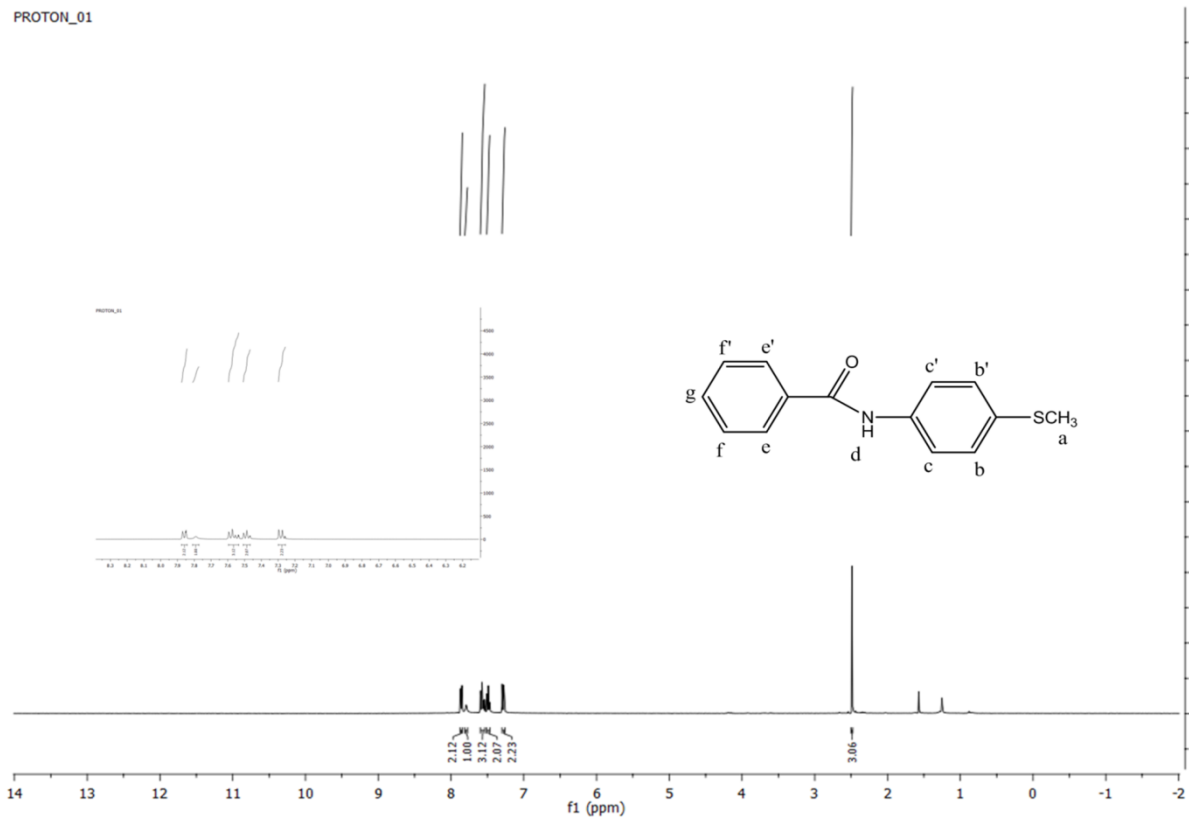
CARBON_01



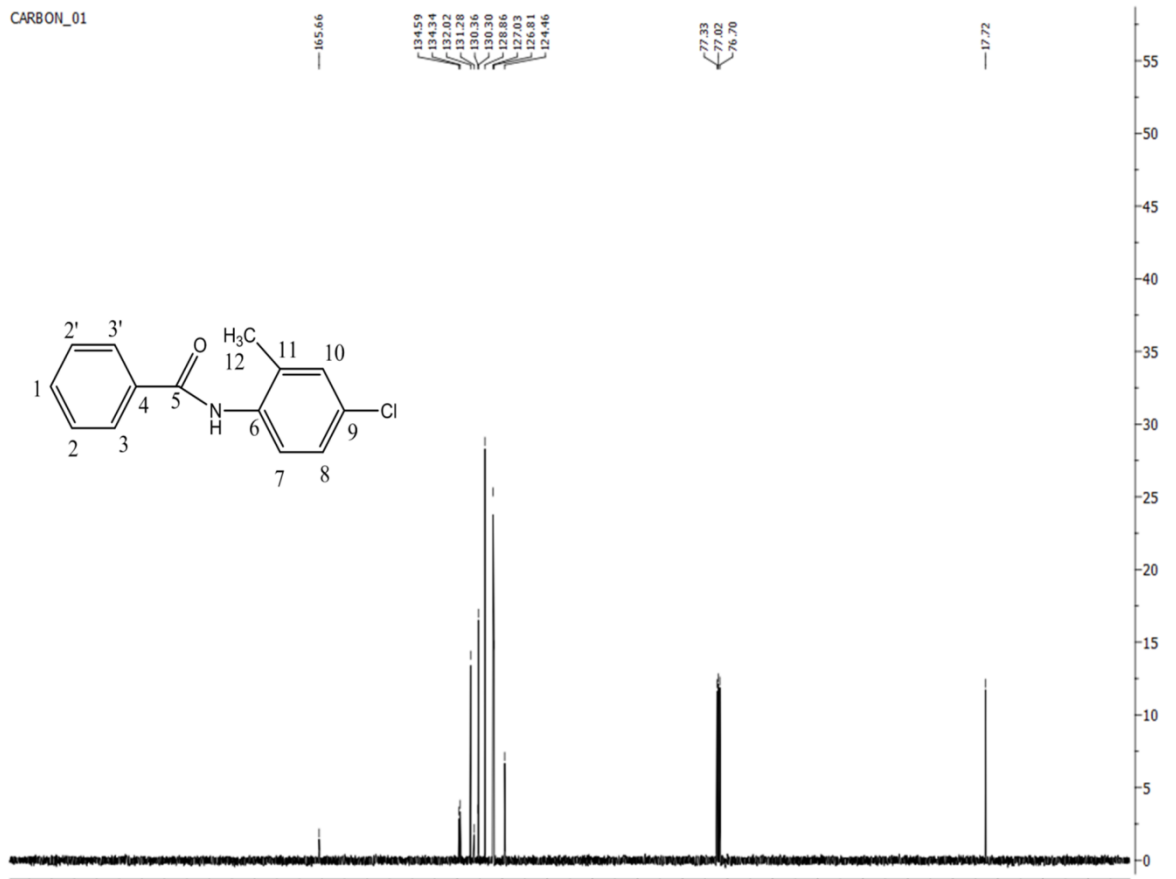
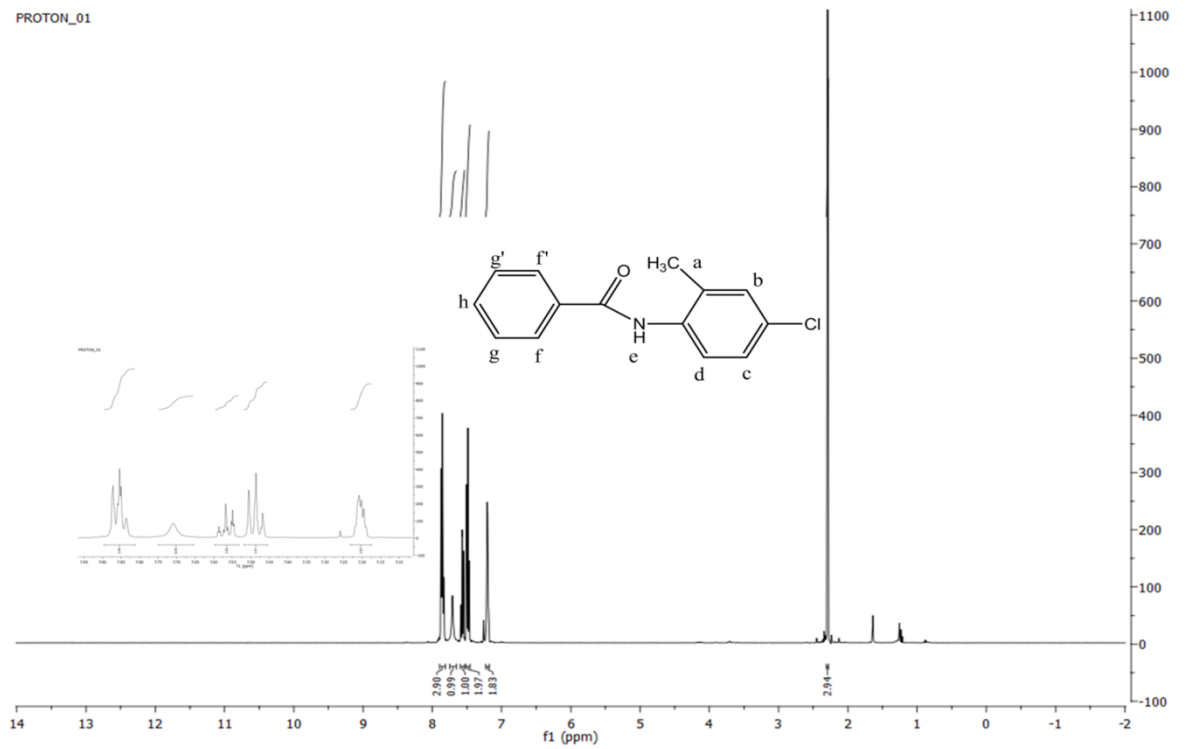
EK-3 N-(3-Klorofenil)benzamid ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3 , ppm)



EK-4 N-(4-Metiltiyofenil)benzamid ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

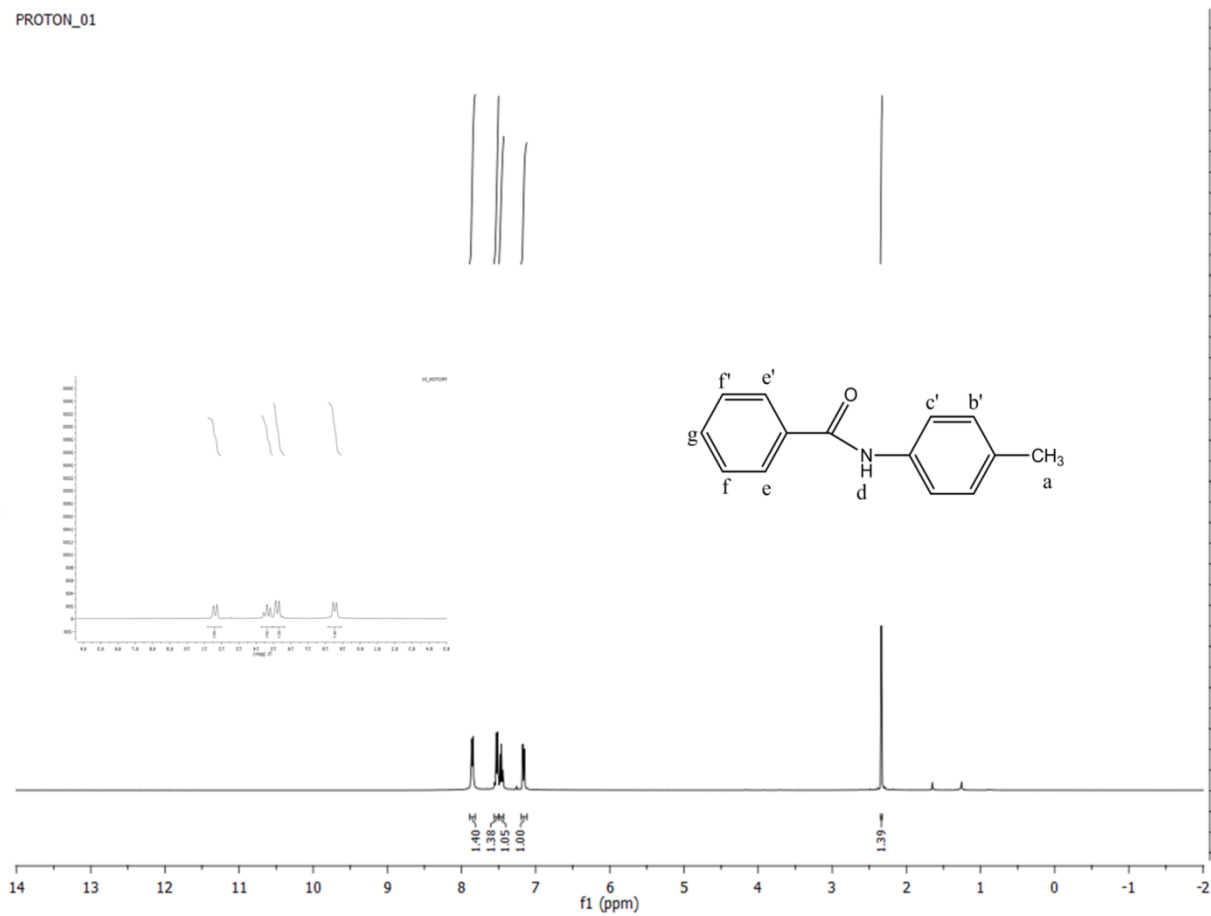


EK-5 N-(4-Kloro-2-metilfenil)benzamid ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

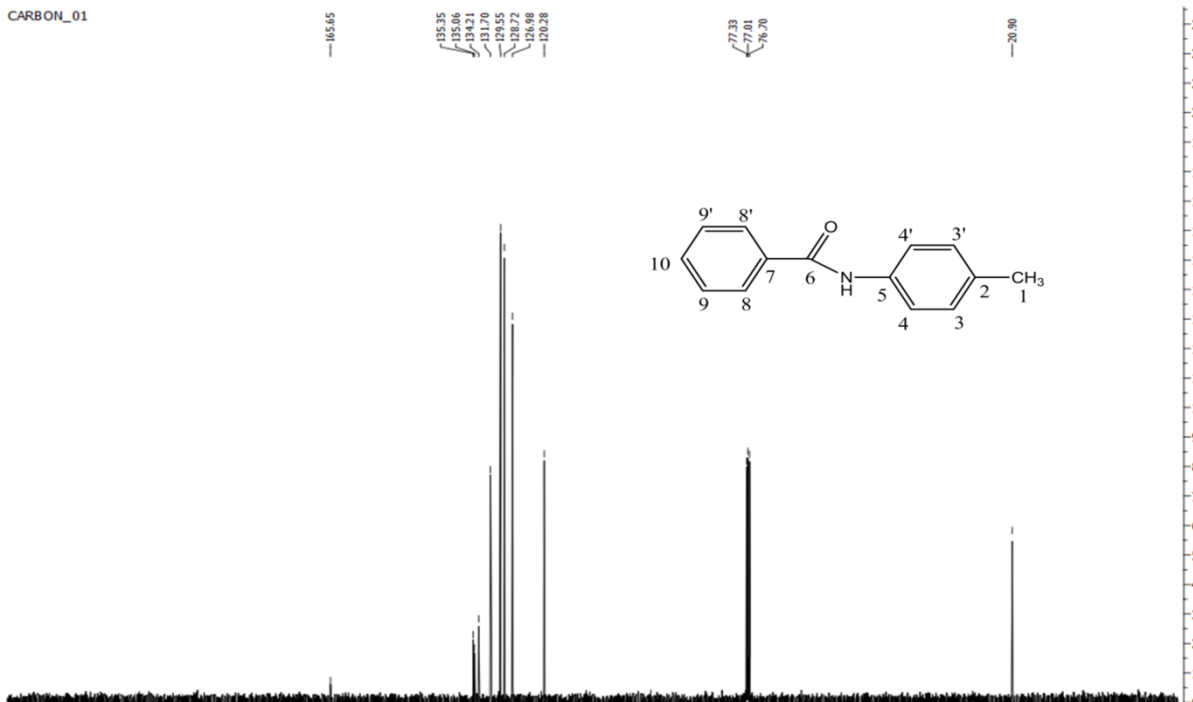


EK-7 N-(4-Metilfenil)benzamid ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3 , ppm)

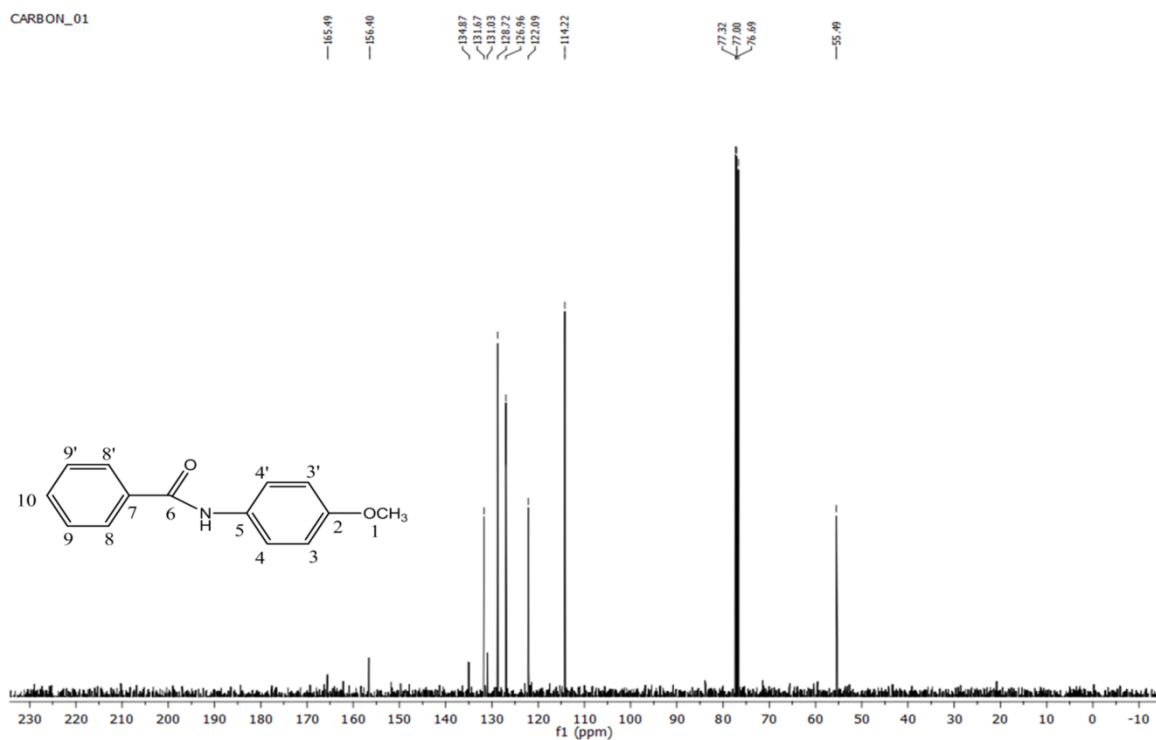
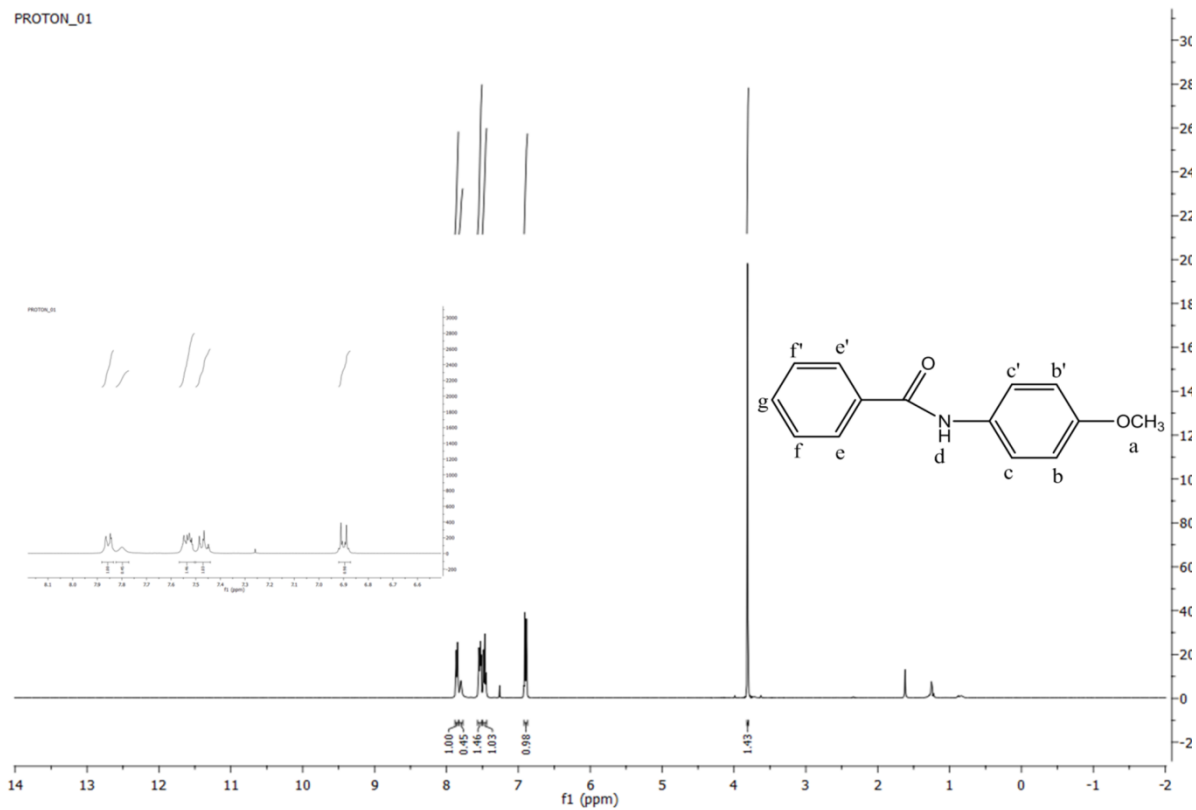
PROTON_01



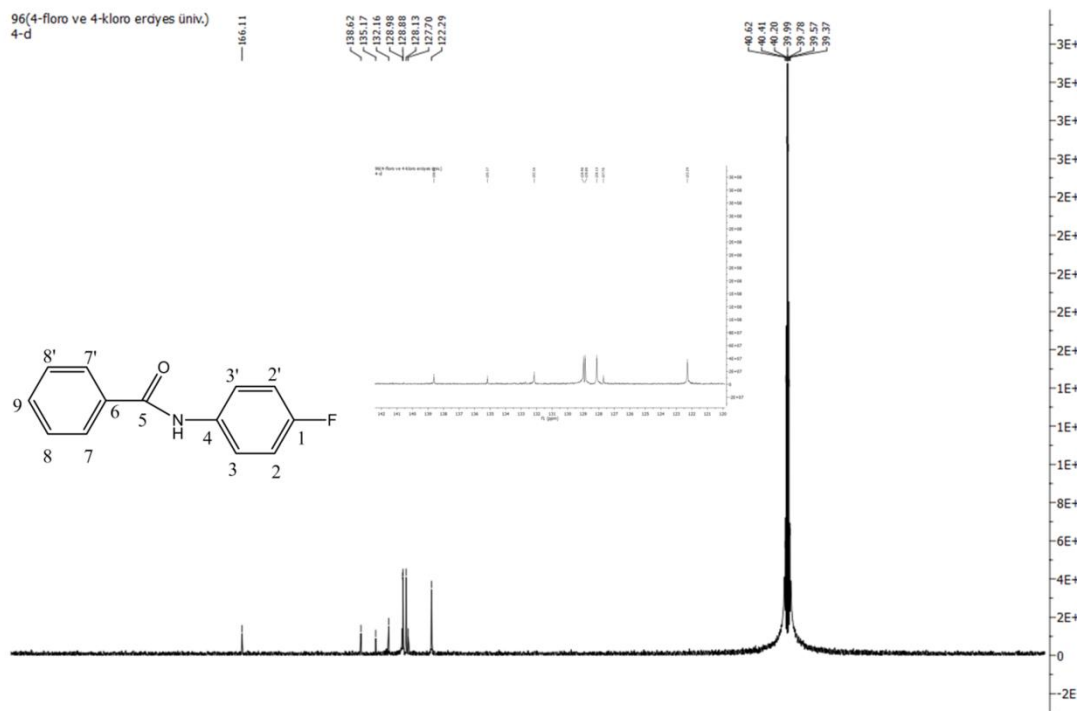
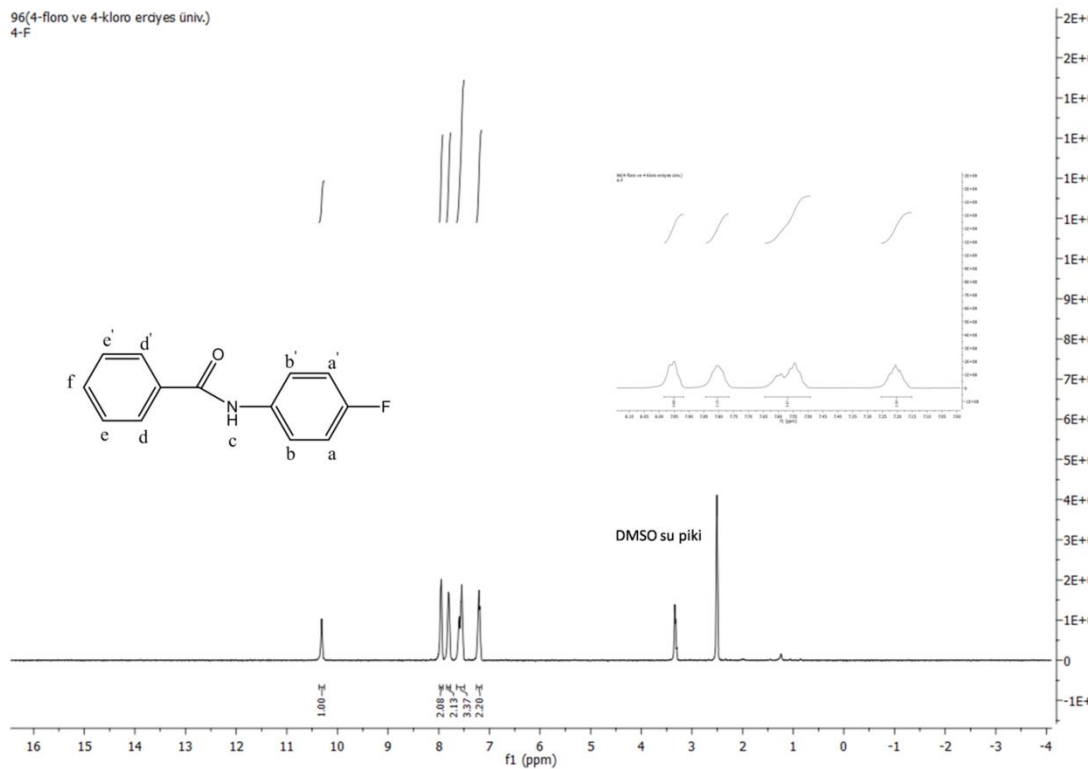
CARBON_01



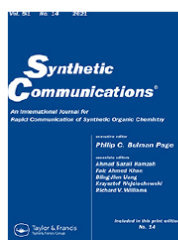
EK-8 N-(4-Metoksifenil)benzamid ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3 , ppm)



EK-9 N-(4-Florofenil)benzamid ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)



EK-10 Tez Kapsamında elde edilen verilerle yayınlanmış SCI makale

**Synthetic Communications**

An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry





ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/lcyc20>

High yielding electrophilic amination with lower order and higher order organocuprates: Application of acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime in the construction of the C–N bond at room temperature

Adem Korkmaz & Serdar Duran

To cite this article: Adem Korkmaz & Serdar Duran (2021) High yielding electrophilic amination with lower order and higher order organocuprates: Application of acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime in the construction of the C–N bond at room temperature, *Synthetic Communications*, 51:14, 2077-2087, DOI: [10.1080/00397911.2021.1924787](https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1924787)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1924787>

 View supplementary material [↗](#) Published online: 13 May 2021. Submit your article to this journal [↗](#) Article views: 278 View related articles [↗](#) View Crossmark data [↗](#) Citing articles: 1 View citing articles [↗](#)

High yielding electrophilic amination with lower order and higher order organocuprates: Application of acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime in the construction of the C–N bond at room temperature

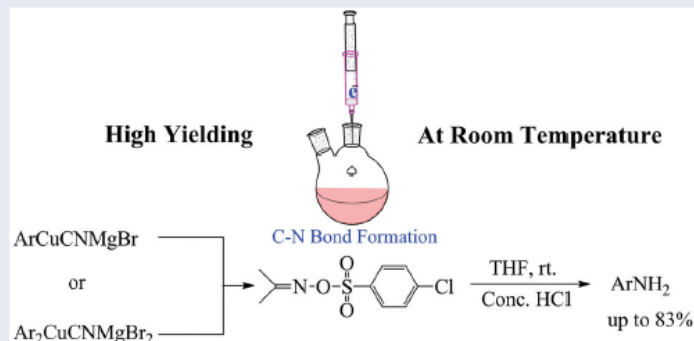
Adem Korkmaz^a and Serdar Duran^b

^aDepartment of Occupational Health and Safety, Faculty of Health Sciences, Muş Alparslan University, Muş, Turkey ^bDepartment of Chemistry, Muş Alparslan University, Muş, Turkey

ABSTRACT

Electrophilic amination reaction was performed with lower order and higher order organocuprates using acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime (1). It was proceeded smoothly at room temperature in the presence of organocuprates to provide the corresponding primary amines in good yields with 10 and 60 min, respectively. The primary amine yields of the electrophilic amination of bromomagnesium organocyanocuprates and dibromomagnesium diorganocyanocuprates were obtained 52–72% and 58–83%, respectively. We observed that higher order organocuprates were more successful than lower order organocuprates in the synthesis of functionalized arylamines by electrophilic amination.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE HISTORY

Received 16 March 2021


KEYWORDS

Electrophilic amination;
 organocuprate reagents;
 amines; ketoxime;
 organometallic

Introduction

In the last 30 years, it has made great progress in synthetic methods for the production of amino compounds due to its rapidly increasing applications in pharmaceutical and materials science.^[1–7] In particular, compounds containing carbon–nitrogen (C–N) bonds are used in modern drug discovery as pharmaceutical targets.

CONTACT Adem Korkmaz  a.korkmaz@alparslan.edu.tr  Department of Occupational Health and Safety, Faculty of Health Sciences, Muş Alparslan University, Muş, Turkey.

 Supplemental data for this article can be accessed on the publisher's website.

© 2021 Taylor & Francis Group, LLC

Moreover, important target molecules in organic chemistry are synthesized using primary amines as starting materials. The importance of C–N bond formation has led to the rapid development of this field and has seen a growing trend.^[8] C–N bonds are conventionally formed by nitrogen attack on the electrophilic carbon by $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction over an electrophilic carbon and nucleophilic amine group. The main weakness of this method is that there is the problem of excessive alkylation of the amine nucleophiles. The problem can be overcome by using protecting groups for the formation of the C–N bond. However, this reaction requires many steps. Another one of the methods of amine production is by reduction, but high temperature and pressure are the main problems of this method. Improvement studies on the reduction methods of amines are still ongoing today. For example, an abnormal N-heterocyclic carbene (aNHC) based potassium complex was reported for reduction of primary amides to corresponding primary amines 12 hours at 40 °C.^[9]

Among the methods in the literature, high yields were obtained by using Buchwald–Hartwig and Chan–Lam methods for C–N bond formation. However, the major problem with this kind of method is the high cost of the ligands and catalysts used in these methods and the long reaction time limits the applicability of the methods.^[10–13] One of the methods used for the construction of carbon-nitrogen bonds is the electrophilic amination reaction.^[14] It is performed using an electrophilic amination agent (amine commonly substituted with electron-withdrawing groups) for carbon-nitrogen bond formation. In this method, R_2N^+ synthon is used as an electrophilic amination nitrogen source using the umpolung strategy.^[15]

The electrophilic amination of the organocopper reagents have been frequently studied by researchers due to stereo-, chemo- and place-selectivity.^[16,17] Most of these amination of organocopper reagents in the literature were studies using reagents containing sp^3 -nitrogen as amination reagents.^[18,19] For example, Bernardi et al. developed a convenient method to synthesize aryl amines from the corresponding N-alkylhydroxylamines and aryl- or heteroarylcuprates at -50 °C.^[20] Lithium t-butyl-N-tosyloxycarbamate was employed amination of diorganocyanocuprates with medium-good yields at very low temperature (-78 °C) by Genet and Greck.^[21] Knochel's group was published a study that functionalized aryl and heteroaryl copper reagents evaluated the effects of the yields of tertiary and secondary amines at -50 °C or -78 °C by using chloranil as oxidizer on the electrophilic amination.^[22] Ranu et al. were reported that the electrophilic amination of the organocopper reagents was accomplished efficiently at room temperature using in situ generated Fe(0) nanoparticles from $\text{Fe}(\text{acac})_3$.^[23]

Very little is known about sp^2 amination agents with organocuprates in electrophilic amination reaction. For example, Narasaka et al. noted the reaction of 4,4'-Bis (trifluoromethyl) benzophenone O-methylsulfonyloxime with alkyl copper and lithium dibutylcuprate.^[24] A reaction temperature of at least -23 °C is required for this reaction. This is a condition that makes the feasibility of the reaction difficult. In addition, HMPA, which is known to have a carcinogenic effect, was used to obtain amines. In another study, aniline was obtained with low-medium yields by reacting phenyl copper and homo phenylcuprates and hetero phenyl cuprates with acetone O- (mesitylenesulfonyl) oxime.^[25] Moreover, Daşkapan and Çiçek developed an electrophilic amination method of the aryl copper with acetone O-(mesitylenesulfonyl)oxime (Sp^2 amination agent)

utilizing P-, N-, S- and O-donor ligands for the synthesis of primary arylamines.^[26] In this study was achieved a significant increase in yield by using the appropriate ligand. Furthermore, Daşkapan group has developed successful procedures for electrophilic amination of organomagnesium,^[27,28] organozinc,^[29–31] organocadmium,^[32] and organocopper reagents.^[25,26] High order and lower order organocuprates derived from copper (I) cyanide have attracted special attention in the literature. However, due to their unique reactivity, cyanocuprates are generally considered a separate class of reagents in their own right.^[33] The researchers have often used cyano cuprates which have good activity in the literature.^[34–37]

In our previous study, electrophilic amination of organocadmium reagents with acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime and acetone O-(2-Naphthylsulfonyl)oxime amination agents were studied.^[38] It has been determined that acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime amination agent has more effective than acetone O-(2-Naphthylsulfonyl)oxime amination agent in electrophilic amination reaction. The present study was designed to determine the effect of a model for an easily applicable and highly efficient electrophilic amination with organocuprate reagents using acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime (**1**) as a nitrogen source. Lower order bromomagnesium organocyanocuprate and higher order dibromomagnesium diorganocyanocuprate were used in our study.

Results and discussion

Bromomagnesium organocyanocuprate ($\text{ArCu}(\text{CN})\text{MgBr}$) studies were carried out on electrophilic amination reaction activity of **1** as an amination agent. To exploration of the electrophilic amination activity of the bromomagnesium organocyanocuprate reagents with **1** was started by changed the stoichiometric ratios. The electrophilic amination of the bromomagnesium organocyanocuprate with **1** was performed to achieve the best amine yield utilizing $\text{PhCu}(\text{CN})\text{MgBr}/\mathbf{1} = 1.0, 1.3, 1.5, 1.7,$ and 2.0 stoichiometric ratios at the same reaction time at room temperature. In these studies, the stoichiometric ratio of the best aryl amine yield was found to be 1.5 times. Then, the electrophilic amination reaction activity of the bromomagnesium organocyanocuprate with **1** was investigated various times at 1.5 stoichiometric ratio. As a result of optimization reaction studies, it was determined that the best amine yield (74%) was 1.5 stoichiometric ratio at 10 minutes (Table 1, Entry 4).

Electrophilic amination reaction activity studies of dibromomagnesium diorganocyanocuprate reagents with **1** as an amination agent were conducted similarly to the studies with bromomagnesium organocyanocuprate reagent. First, stoichiometric ratio studies were carried out, and giving the best amine yield of the stoichiometric ratio $\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2/\mathbf{1} = 1.0$ was determined. Then, the reaction time of the electrophilic amination with the dibromomagnesium diorganocyanocuprate using **1** was investigated. The optimum reaction time for electrophilic amination reaction activity of dibromomagnesium diorganocyanocuprate reagents with **1** was determined 60 min. It was observed that the amination with higher order $\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2$ increased the efficiency in the reaction of 60 min, but did not show a positive effect in the other reaction times.

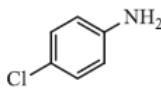
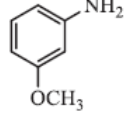
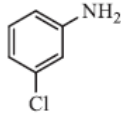
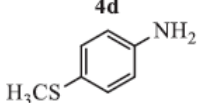
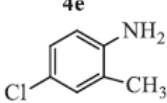
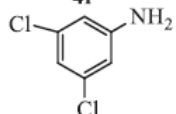
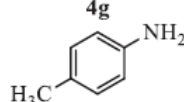
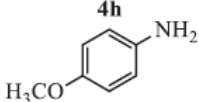
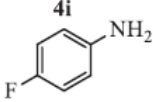
Table 1. Electrophilic amination of PhCu(CN)MgBr, and Ph₂Cu(CN)(MgBr)₂ with **1**.

Entry no	Organocuprates/ 1	Time, min	Yield, %
1	PhCu(CN)MgBr /1, 1.0	10	10
2	PhCu(CN)MgBr /1, 1.3	10	15
3	PhCu(CN)MgBr /1, 1.7	10	27
4	PhCu(CN)MgBr /1, 1.5	10	74
5	PhCu(CN)MgBr /1, 2.0	10	25
6	PhCu(CN)MgBr /1, 1.5	5	40
7	PhCu(CN)MgBr /1, 1.5	2.5	33
8	PhCu(CN)MgBr /1, 1.5	30	57
9	PhCu(CN)MgBr /1, 1.5	60	53
10	PhCu(CN)MgBr /1, 1.5	90	74
11	PhCu(CN)MgBr /1, 1.5	120	35
12	PhCu(CN)MgBr /1, 1.5	150	21
13	Ph ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ /1, 1	60	75
14	Ph ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ /1, 1.2	60	47
15	Ph ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ /1, 1.5	60	71
16	Ph ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ /1, 1.7	60	55
17	Ph ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ /1, 2	60	74
18	Ph ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ /1, 1	90	72
19	Ph ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ /1, 1	30	68
20	Ph ₂ Cu(CN)(MgBr) ₂ /1, 1	10	54

The electrophilic amination reaction activity of the bromomagnesium organocyanocuprate containing the functional group with **1** was carried out using the determinant optimization conditions (utilizing 1.5 stoichiometric ratio at 10 min). Arylamines were obtained in medium-good yields (among 52–72%) in the electrophilic amination of the functional bromomagnesium organocyanocuprate (FG-ArCu(CN)MgBr) reagents. Especially, it has been observed that the functional groups in the 4-position give higher efficiency regardless of whether they are electron-withdrawing or electron-releasing groups than 3-position (Table 2, **4a**, **4b**, **4c**, and **4h**).

The electrophilic amination reaction efficiency of functional dibromomagnesium diorganocyanocuprate reagents with **1** were performed by applying determined optimization reaction conditions. In electrophilic amination of functional dibromomagnesium diorganocyanocuprate reagents with **1**, the yields of the amine derivatives were obtained among 58 and 83%. Yields of the functional dibromomagnesium diorganocyanocuprate reagents having the same substituent were found higher for 4-position than 3-position. In the data obtained, it was determined that higher order heterocuprates were more effective than lower order heterocuprates. In organylcuprate compounds, Cu's d orbitals have lower energy than diorganylcuprates. This causes the nucleophilic character to be low. With the addition of a second R to the Cu atom, the energy of the d orbitals increases, and hence the nucleophilic character of the cuprate increases, increasing its susceptibility to nucleophilic reactions. This explains why higher order heterocuprates are more successful than lower order heterocuprates in our study. In previous studies, it has been similarly determined that the activity of higher order organocuprates was more effective than lower order in the conjugate addition reaction.^[39] Swift and Jarvo^[40] have reported that higher order organocuprates more active than lower order

Table 2. Electrophilic amination of FG-ArCu(CN)MgBr and (FG-Ar)₂Cu(CN)(MgBr)₂ with **1**.

$\text{R} \left(\text{C}_6\text{H}_4 \right)_2 \text{Cu(CN)(MgBr)}_2^{\text{a}}$ or $\text{R} \text{C}_6\text{H}_4 \text{Cu(CN)MgBr}^{\text{b}}$		$+ \text{1} \xrightarrow[\text{Conc. HCl}]{\begin{array}{l} 10 \text{ min for } \mathbf{2} \\ 60 \text{ min for } \mathbf{3} \\ \text{THF, r.t.} \end{array}} \text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2^{\text{c}}$
Structure of Primary Arylamines		
 4a	 4b	 4c
2 (65%) 3 (73%)	2 (61%) 3 (71%)	2 (52%) 3 (67%)
 4d	 4e	 4f
2 (72%) 3 (83%)	2 (57%) 3 (63%)	2 (65%) 3 (70%)
 4g	 4h	 4i
2 (53%) 3 (58%)	2 (71%) 3 (81%)	2 (62%) 3 (70%)

^aFG-ArCu(CN)MgBr/1=1.5, ^b(FG-Ar)₂Cu(CN)(MgBr)₂/1=1, ^cYield of amines was isolated as their N-benzoyl derivatives and these known compounds were identified from their melting point and ¹H NMR^[49–51].

organocuprates in the study of the asymmetric transition metal-catalyzed cross-coupling reactions using alkyl bromide. Also, in theoretical studies, it is suggested that higher order cyanocuprate reagent has higher reactivity in SN2 alkylation.^[41]

A reaction pathway for amination of lower order and higher order organocuprate has been proposed using the mechanism of the Lipshutz reagent and cyano-Gilman organocuprate reagents.^[33,40–44] The proposed mechanisms were given in Figure 1 for electrophilic aminations of bromomagnesium organocuprate (ArCu(CN)MgBr) and dibromomagnesium diorganocuprate (Ar₂Cu(CN)(MgBr)₂) reagents with **1**.

In the previous method, aniline was obtained in low-medium yields by reacting phenylcopper and homo phenyl cuprates and hetero phenyl cuprates with acetone O-(methylsulfonyl) oxime.^[25] It should be noted that arylamine yields were obtained according to gas chromatography analysis results in this process. Also, another study was accomplished on an electrophilic amination reaction using the highly carcinogenic HMPA as co-solvent by Narasaka et al.^[24] Recently, very good arylamine yields have been obtained in the electrophilic amination reaction of the ligand-doped arylcopper

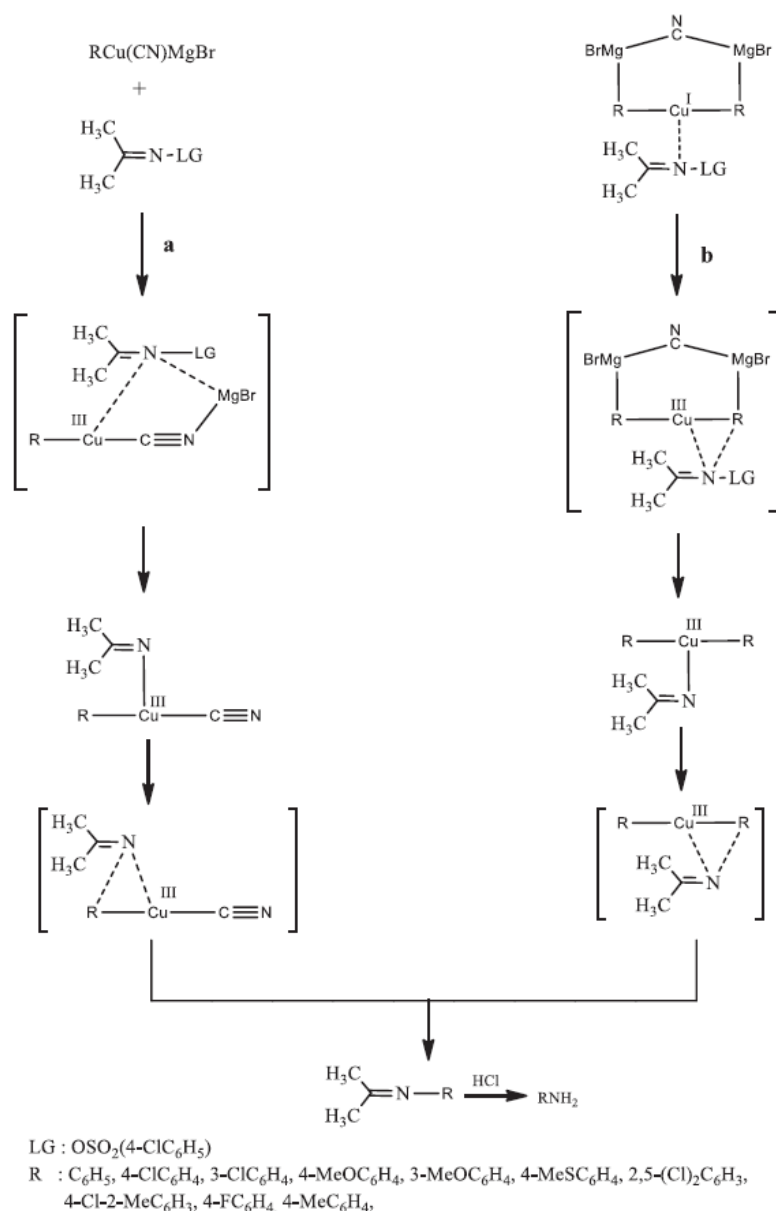


Figure 1. The proposed mechanism of electrophilic amination of lower order (a) and higher order (b) heterocuprates with 1.

reagents made by the Daskapan group.^[26] In our study, quite good yields of arylamines were obtained without using any additives (such as HMPA) or ligands. In addition, the scope of the method was increased by studying the application of the more various functionalized organocuprate derivatives compared to previous studies.

Conclusion

An efficient method of the electrophilic amination reaction of bromomagnesium organocyanocuprate ($\text{ArCu}(\text{CN})\text{MgBr}$) and dibromomagnesium diorganocyanocuprate ($\text{Ar}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{MgBr})_2$) reagents with **1** was accomplished in a short time without using any additives, ligands or co-solvents. The electrophilic amination reaction efficiency of dibromomagnesium diorganocyanocuprate reagents with **1** was observed to be better than bromomagnesium organocyanocuprates. Also, **1** amination reagent is competitive as other amination reagents and it thought that **1** could be contributed to further studies in electrophilic amination reaction. As a result, an efficient method has been developed to arylamines used in obtaining important industrial materials at room temperature.

Experimental section

General

All reactions involving organocuprate reagents were performed in flame-dried glassware with standard syringe/cannula techniques under an atmosphere of dry, oxygen-free argon.^[45] Melting points were determined on a Thermo scientific capillary melting point. NMR spectra were recorded on a Bruker DRX-400 high-performance digital FT-NMR spectrometer. All chemical shifts were given in ppm downfield from tetramethylsilane (TMS).

Fischer “Grignard quality magnesium” is used. CuCN (Aldrich, St Louis, MO) was purified prior to use.^[46] CuCN was washed first with boiling water, then with ethyl alcohol and dried at 100°C. Then, it was placed on a glass balloon with a double-taped adapter and was dried for 1 h at 50–60°C by applying low pressure. The balloon containing CuCN was filled with argon gas, preserved and used for a long time without degradation.

THF was freshly distilled from the solution of sodium–benzophenone under dry argon and kept over molecular sieves (4 Å 4–8 mesh) and under argon atmosphere. Organomagnesium bromides were prepared in THF by conventional standard methods and their concentrations were determined by the method of Watson and Eastham.^[47] Aryl bromides (Sigma-Aldrich) were in high purities and used without any further purification.

General procedure for amination of bromomagnesium organocyanocuprates with **1**

Bromomagnesium organocyanocuprate (1.5 mmol) was made in a two-mouthed glass flask (50 ml), closed with a rubber septum, dried with a burner flame, and immersed in a salt-ice bath. Then, the reaction vessel was removed from the salt-ice bath and the temperature of the reaction vessel was allowed to come to room temperature conditions. Acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime (1 mmol; 1:0.257 g) amination reagent in 2 ml of THF solvent was added to this solution vessel with the aid of argon gas pressure using a cannula. Ten minutes after the addition of the amination reagent, the reaction

mixture was hydrolyzed by adding concentrated HCl. The yellow solution observed was stirred overnight at room temperature. Then it was extracted with 2×100 ml of ether and organic impurities were separated from the aqueous phase. 40 ml of ether was added to the aqueous phase and basified with NaOH, and the organic phase was collected by extracting with 3×100 ml of ether. The organic phase was removed by evaporator and arylamines were obtained. The arylamines obtained were transferred to a beaker, 1–2 ml of NaOH was added and benzoyl chloride was dropped drop by drop. Benzoyl chloride was added to the reaction mixture until its pungent odor disappeared. The arylamines are separated by conversion to the benzamide derivative. Benzamide derivatives were purified by crystallization with an ethyl alcohol–water mixture. The melting points of the benzamide derivatives have been found to be the same as the literature melting points. Also, benzamide derivatives were identified from ^1H NMR analysis.

General procedure for amination of dibromomagnesium diorganocyanocuprates with 1

Dibromomagnesium diorganocyanocuprate (1 mmol) was made in a two-mouthed glass flask of 50 ml which is dried with burner flame, closed with a rubber septum, and immersed in a salt-ice bath, as stated before. Then, the reaction vessel was removed from the salt-ice bath and the temperature of the reaction vessel was allowed to come to room temperature conditions. To this solution, acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime (1 mmol; 1: 0.257 g) amination reagent in 2 ml of THF solvent was added to the reaction vessel thanks to argon gas pressure using the cannula. Sixty minutes after the addition of the amination reagent, the reaction mixture was hydrolyzed by adding concentrated HCl. The separation and purification of the arylamines by converting them to the bezamide derivatives was carried out as previously mentioned.

The preparation of acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime (1)

Acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl) oxime was prepared according the method mentioned earlier (Figure 2)^[48] The beaker in the ice bath was added 1 g acetone oxime (13.7 mmol), 1.9 mL of triethylamine, and 4 ml DMF. Then, to the reaction mixture, 2.891 g 4-chlorophenylsulfonyl chloride (13.7 mmol MA = 211.07) was gradually added in small pieces. Afterward 55 min, it was observed that a substance in a solid and yellowish color. The resulting solid crude was added ice to the solution before filtering. The solid product was then filtered. The filtrated crude product was crystallized in N-hexane/benzene (6: 1) mixture. EN = 89–92 °C, yield 58%.

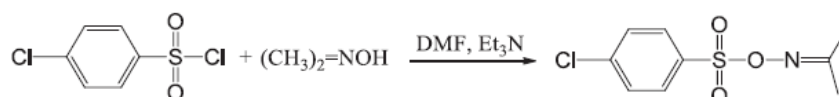


Figure 2. Preparation of acetone O-4-chlorophenyl(sulfonyl)oxime.

Supplementary data associated with this article can be found via the “Supplementary Content” section of this article’s webpage.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This study was financially supported by Muş Alparslan University Research Foundation [grant no. BAP-20-SYO-4902-01]. Thereby, the authors thank Muş Alparslan University Research Foundation.

References

- [1] Hayes, K. S. Industrial Processes for Manufacturing Amines. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *221*, 187–195. DOI: 10.1016/S0926-860X(01)00813-4.
- [2] Czarnik, A. W. Guest Editorial. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 112–113. DOI: 10.1021/ar950256n.
- [3] MacDiarmid, A. G. Polyaniline and Polypyrrole: Where Are we Headed? *Synth. Met.* **1997**, *84*, 27–34. DOI: 10.1016/S0379-6779(97)80658-3.
- [4] Gospodinova, N.; Terlemezyan, L. Conducting Polymers Prepared by Oxidative Polymerization: polyaniline. *Prog. in Polym. Sci.* **1998**, *23*, 1443–1484. DOI: 10.1016/S0079-6700(98)00008-2.
- [5] Law, K. Y. Organic Photoconductive Materials: recent Trends and Developments. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 449–486. DOI: 10.1021/cr00017a020.
- [6] Rappoport, Z. (Ed.). *The Chemistry of Anilines*, John Wiley & Sons. England, 2007, Vol. 169.
- [7] Froidevaux, V.; Negrell, C.; Caillol, S.; Pascault, J.-P.; Boutevin, B. Biobased Amines: From Synthesis to Polymers; Present and Future. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14181–14224. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00486.
- [8] Ciganek, E. *Organic Reactions, Electrophilic Amination of Carbanions, Enolates, and Their Surrogates* S. E. Denmark (Ed.); John Wiley&Sons: New York, 2009, vol. 72. p.
- [9] Bhunia, M.; Sahoo, S. R.; Das, A.; Ahmed, J.; Sreejyothi, P.; Mandal, S. K. Transition Metal-Free Catalytic Reduction of Primary Amides Using an Abnormal NHC Based Potassium Complex: integrating Nucleophilicity with Lewis Acidic Activation. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1848–1854. DOI: 10.1039/C9SC05953A.
- [10] Ullmann, F. Ueber Eine Neue Bildungsweise Von Diphenylaminderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382–2384. DOI: 10.1002/cber.190303602174.
- [11] Liu, J.; Guo, W.; Sun, H.; Li, R.; Feng, Z.; Zhou, X.; Huang, J. Reductive Amination of Carbonyl Compounds with Ammonia and Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines with Heterogeneous Cobalt Catalysts. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2019**, *35*, 457–462. DOI: 10.1007/s40242-019-8390-4.
- [12] Snieckus, V.; Kölmel, D. K. *Synfacts* **2019**, *15*, 1240.
- [13] Campbell Brewer, A.; Hoffman, P. C.; Martinelli, J. R.; Kobierski, M. E.; Mullane, N.; Robbins, D. Development and Scale-Up of a Continuous Aerobic Oxidative Chan–Lam Coupling. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1484–1498. DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00125.
- [14] Daşkapan, T. *Arkivoc* **2011**, *5*, 230–262.
- [15] Deka, B.; Deb, M. L.; Baruah, P. K. *Top. Curr. Chem.* **2020**, *378*, 1–32.
- [16] Zhou, Z.; Kürti, L. Substitution-type Electrophilic Amination Using Hydroxylamine-Derived Reagents. *Methodologies in Amine Synthesis: Challenges and Applications* **2021**, 1–30. DOI: 10.1002/9783527826186.ch1.

- [17] Starkov, P.; Jamison, T. F.; Marek, I. Electrophilic Amination: The Case of Nitrenoids. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5278–5300. DOI: 10.1002/chem.201405779.
- [18] Kahya, D.; Eroğlu, F. Electrophilic Amination of Cu(I) catalyzed Phenylmagnesium Bromide with N,O-Bis(Trimethylsilyl)Hydroxylamine in THF:N-Donor Solvent. Control of C–N and C–O Chemoselectivity. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *899*, 120884. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2019.120884.
- [19] Huang, J.; Yu, F. Recent Advances in Organic Synthesis Based on N,N-Dimethyl Enaminones. *Synthesis* **2021**, *53*, 587–1433. DOI: 10.1055/s-0040-1707328.
- [20] Bernardi, P.; Dembeck, P.; Fabbri, G.; Ricci, A.; Seconi, G. 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.* **1999**, *64*, 641–643. DOI: 10.1021/jo981412h.
- [21] Greck, C.; Genêt, J. P. *Synlett* **1997**, *1997*, 741–748. DOI: 10.1055/s-1997-5745.
- [22] Kienle, M.; Dubbaka, S. R.; del Amo, V.; Knochel, P. *Synthesis* **2007**, *2007*, 1272–1278.
- [23] Bhadra, S.; Ahammed, S.; C. Ranu, B. Iron Nanoparticles-Catalyzed Electrophilic Amination of Functionalized Organocopper and Organozinc Reagents. *Coc.* **2012**, *16*, 1453–1460. DOI: 10.2174/138527212800672646.
- [24] Tsutsui, H.; Hayashi, Y.; Narasaka, K. Preparation of Primary Amines by the Copper(I) Catalyzed Reaction of 4,4'-Bis(Trifluoromethyl)Benzophenone O -Methylsulfonyloxime and Alkyl Grignard Reagents. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 317–318. DOI: 10.1246/cl.1997.317.
- [25] Erdik, E.; Daşkapan, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1999**, *1*, 3139–3142.
- [26] Daşkapan, T.; Çiçek, S. High Yielding Electrophilic Amination Method for Arylcopper Reagents. *Synth. Commun* **2017**, *47*, 899–906. DOI: 10.1080/00397911.2017.1295082.
- [27] Erdik, E.; Daşkapan, T. Can we Aminate Grignard Reagents under Barbier Conditions? *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 6237–6239. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)01328-X.
- [28] Daşkapan, T.; Ağca Cengiz, M. *Süleyman Demirel Univ. Fen Bilim. Enst. Der* **2008**, *12*, 9–12.
- [29] Daşkapan, T. Preparation of Primary Arylamines via Arylzinc Chlorides in Good Yields. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 2879–2881. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.02.129.
- [30] Das, Kapan, T.; Yes, İlbağ, F.; Koca, S.; Cosolvent-Promoted Electrophilic Amination of Organozinc Reagents. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 213–218. DOI: 10.1002/aoc.1498.
- [31] Daşkapan, T.; Koca, S. Highly Efficient Catalytic System for Electrophilic Amination of Arylzinc Reagents. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 12–16. DOI: 10.1002/aoc.1574.
- [32] Daşkapan, T.; Korkmaz, A. Aryl C-N Bond Formation by Electrophilic Amination of Diarylcadmium Reagents with O -Substituted Ketoximes. *Synth. Commun* **2016**, *46*, 813–817. DOI: 10.1080/00397911.2016.1177729.
- [33] Davies, R. P.; Coord, *Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1226–1251.
- [34] Yamamoto, Y.; Ishida, Y.; Takamizu, Y.; Yasui, T. Synthesis of (Difluoromethyl)Cycloalkenes from 2-Cycloalkenones by Utilizing Phospha-Brook Rearrangement. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3739–3743. DOI: 10.1002/adsc.201900469.
- [35] Mitschke, N.; Christoffers, J.; Wilkes, H. A Straightforward Synthesis of Trideuterated α -Terpinene for Mechanistic Studies. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 4893–4899. DOI: 10.1002/ejoc.202000684.
- [36] Konno, T.; Kishi, M.; Ishihara, T. Highly Stereocontrolled Synthesis of Trans-Enediyne via Carbocupration of Fluoroalkylated Dienes. *Beilstein J Org Chem* **2012**, *8*, 2207–2213. DOI: 10.3762/bjoc.8.249.
- [37] Kobayakawa, T.; Tamamura, H. Efficient Synthesis of Xaa-Gly Type (Z)-Chloroalkene Dipeptide Isosteres via Organocuprate Mediated Reduction. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4968–4971. DOI: 10.1016/j.tet.2016.06.080.
- [38] Korkmaz, A. J. Room-temperature copper-catalyzed electrophilic amination of arylcadmium iodides with ketoximes. *Iran. Chem. Soc.* **2021**, *1–7*. DOI: 10.1007/s13738-021-02254-4.
- [39] Kozłowski, J. A. *Synth. Comp. Org.* **1991**, *4*, 169–198.

- [40] Swift, E. C.; Jarvo, E. R. Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions for the Construction of Tertiary Stereocenters. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5799–5817. DOI: 10.1016/j.tet.2013.05.001.
- [41] Nakamura, E.; Yamanaka, M.; Yoshikai, N.; Mori, S. *Angew. Chem., Int. Ed* **2001**, *40*, 1935. DOI: 10.1002/1521-3773(20010518)40:10<1935::AID-ANIE1935>3.0.CO;2-7.
- [42] Erdik, E.; Eroğlu, F.; Kâhya, D. Kinetic Study of the Amination of Grignard Reagents and Cuprates with O-Methylhydroxylamine. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 950–956. DOI: 10.1002/poc.933.
- [43] Bertz, S. H.; Miao, G.; Eriksson, M. It's on Lithium! an Answer to the Recent Communication Which Asked the Question: 'If the Cyano Ligand is Not on Copper, Then Where is It?' *Chem. Commun.* **1996**, 815–816. DOI: 10.1039/CC9960000815.
- [44] Yoshikai, N.; Nakamura, E. Mechanisms of Nucleophilic Organocopper(I) Reactions. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339–2372. DOI: 10.1021/cr200241f.
- [45] Wu, Y.; Hou, J.; Yun, H.; Cui, X.; Yuan, R. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637*, 793–795.
- [46] Barber, H. J. *J. Chem. Soc.* 1943,1;79.
- [47] Watson, S. C.; Eastham, J. F. Colored Indicators for Simple Direct Titration of Magnesium and Lithium Reagents. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165–168. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)92418-5.
- [48] Korkmaz, A. Copper-Catalyzed Electrophilic Amination of Diarylcadmium Reagents Utilizing Acetone O-(4-chlorophenylsulphonyl)oxime and Acetone O-(naphthylsulphonyl)oxime as Amination Agent. *Iğdır univ. fen bilim. enst. derg.*
- [49] Gilman, H.; Schulze, F. A Qualitative Color Test for the Grignard Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 2002–2005. DOI: 10.1021/ja01684a032.
- [50] Rappoport, Z.; Frankel, M. *Handbook of Tables for Organic Compound Identification*. CRC Press: Florida, 1967.
- [51] Wang, J.; Yin, X.; Wu, J.; Wu, D.; Pan, Y. Copper Catalyzed N-Arylation between Aryl Halides and Nitriles in Water: An Efficient Tandem Synthesis of Benzanilides. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10463–10469. DOI: 10.1016/j.tet.2013.09.085.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Serdar Duran

YAYINLAR

Korkmaz, A., Duran, S., High yielding electrophilic amination with lower order and higher order organocuprates: Application of acetone O-(4-Chlorophenylsulfonyl)oxime in the construction of the C–N bond at room temperature, *Synthetic Communications* (2021), 51(14); 2077-2087
DOI:10.1080/00397911.2021.1924787

