

Grignard Reaktiflerinin Aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile Elektrofilik Aminasyonu ile Arilaminlerin Sentezi

Tahir DAŞKAPAN,* Ağca Merve CENGİZ

Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü – Beşevler / ANKARA

Alınış tarihi:25.02.2008, Kabul:26.05.2008

Özet: Arilaminler, birçok pratik ve yararlı uygulamalara imkan veren önemli bir organik bileşik sınıfıdır. Arilamino grubu doğada temel bir yapısal motiftir. Amin sentezi için geliştirilen modern yöntemler arasında kolay bulunabilen bir organometalik reaktifin elektrofilik aminasyonu yöntemi, organik sentezde önemli bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada, sentetik organik, ilaç ve tarım kimyasında kullanılan arilaminlerin, organomagnezyum reaktiflerinin aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile elektrofilik aminasyonu ile ilgili reaksiyon şartları altında ve iyi verimle hazırlanması için kolay uygulanabilir bir yöntem geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Elektrofilik Aminasyon, Oksimler, Aminler, Organomagnezyum Bileşikleri.

Synthesis of Arylamines by Electrophilic Amination of Grignard Reagents with Acetone *O*-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime

Abstract: Arylamines constitute an important class of organic compounds which give rise to a broad spectrum of practical and useful applications. Arylamino group is a fundamental structural motif in Nature. Amongst modern methods, electrophilic amination of an easily available organometallic reagent appeared as an important method in the organic synthesis. In this work, an easily applicable method was developed for the preparation of arylamines which are used in synthetic organic, medicinal and agricultural chemistry by electrophilic amination of organomagnesium reagents with acetone *O*-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)oxime under mild reaction conditions and in good yields.

Key Words: Electrophilic Amination, Oximes, Amines, Organomagnesium Compounds.

Giriş

Elektrofilik aminasyon, endüstriyel önemi olan birçok bileşik ve materyalin hazırlanmasında kullanılan arilaminlerin (Brodkin ve Shubin, 2005) kolayca sentezlenmesine ve bir organik moleküle amino grubunun sokulmasına imkan veren önemli bir metodolojidir. Dolayısıyla karbanyonların elektrofilik aminasyonu için yeni yöntemlerin geliştirilmesi veya mevcut yöntemlerin daha kullanılabilir hale getirilmesi önemli ve yararlı çalışmalardır.

Organomagnezyum reaktifleri, çeşitli yöntemlerle kolayca hazırlanabilen ve organik sentezde çok kullanılan yararlı reaktiflerdir. Bir organik moleküldeki uygun C-H ve C-X bağları kolayca C-Mg bağına ve ardından da uygun bir aminasyon reaktifi ile C-NH₂ bağına dönüştürülebileceğinden organomagnezyum reaktiflerinin elektrofilik aminasyonu literatürde ilgi duyulan bir araştırma konusudur.

Günümüze kadar karbanyonların elektrofilik aminasyonu için sp²-azotu veya sp³-azotu içeren çeşitli aminasyon reaktifleri geliştirilmiş ve değişik organometalik reaktiflerle reaksiyona sokulmuşlardır (Erdik ve Ay, 1987).

N-Haloaminler, organomagnezyum bileşiklerinin aminasyonunda kullanılan ilk aminasyon reaktifleridir (Coleman ve Hauser, 1928). Ancak bu tür reaktiflerin

reaksiyonlarında, kullanılan haloamine bağlı olarak monoorganil amin-amonyak (Coleman ve Yager, 1929), monoorganilamin-diorganil amin-amonyak (Coleman ve Buchanan, 1933) veya monoorganil amin-diorganil amin-triorganil amin (Coleman, 1933) karışımı elde edilir. Organomagnezyum reaktiflerinin *O*-metilhidroksilamin ile reaksiyona sokulmasıyla primer aminler orta-iyi verimlerle elde edilmişlerdir (Schverdina ve Kotscheschkow, 1940; Brown ve Jones, 1946). Azotürler, Grignard reaktifleriyle, 1,3-disübstitüe triazenleri vermek üzere etkileşir ve bunlar uygun bir indirgenle indirgenerek primer aminler elde edilir (Smith vd., 1969). Arilmagnezyum halojenürlerin *O*-(difenilfosfinil) hidroksilamin ile reaksiyonları düşük verimle sonuçlanmıştır (Boche vd., 1982). Grignard reaktiflerinin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu daha çok çalışılan bir konudur (Alvernhe ve Laurent, 1972; Chaabouni vd., 1973). Ariltetrasiklon oksim *O*-tosilat (Hogopian vd., 1984) ve 4,4'-bis(triflorometil) benzofenon *O*-metilsülfoniloksim (Narasaka vd., 1999) kullanılarak Grignard reaktifleri primer aminlere dönüştürülmüşlerdir.

Erdik ve Ay tarafından, Grignard reaktiflerinin aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim **1** ile aminasyonu için bir prosedür verilmiştir (Erdik ve Ay, 1989). Ancak yöntem, uygulanabilirliği kısıtlayıcı reaksiyon koşulları içerir. 2002 de yayınladığımız çalışmada

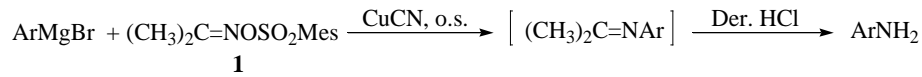
organomagnezyum reaktiflerinin **1** ile aminasyonu 75 °C de ve Barbier koşulları altında gerçekleştirilmiştir (Erdik ve Daşkapan 2002). Bu çalışmamızda ise, **1** ile daha kolay uygulanabilir bir yöntem verilmiştir.

Materyal ve Metot

Bütün reaksiyonlar argon atmosferi altında gerçekleştirilmiş ve reaksiyon balonları kullanılmadan önce ağızları lastik septumlarla kapatılarak argon atmosferi altında ve bek alevi ile ısıtılarak kurutulmuşlardır. Reaksiyonlarda çözücü olarak kullanılan THF, argon atmosferi altında sodyum benzofenon dianyon çözeltisinden damıtılmış ve ağız lastik septumla kapatılmış şişede argon atmosferi altında muhafaza edilmiştir. Organomagnezyum reaktifleri argon atmosferi altında standart yöntemler uygulanarak aril bromürler ve magnezyumdan hazırlanmış ve derişimleri titrasyonla belirlenmiştir (Watson ve Eastham, 1967). Aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim **1**, aseton oksim ve mesitilen sülfonil klorürden kaynak yöntemine göre hazırlanmıştır (Semon 1923, 1924). Reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılan CuCN (Barber, 1943), CuI ve CuSCN (Keller, 1946) Cu(II) tuzlarından kurtarmak için

saflaştırılmışlardır. Cu(SCN)₂ kaynak yöntemine göre hazırlanarak kullanılmıştır (Gündüz, 1983).

Arilmagnezyum Bromürlerin Aminasyonu: Argon atmosferi altında kurutulmuş ve ağızları septumlarla kapatılmış 75 ml'lik iki ağızlı cam balona, pozitif argon atmosferinde ve oda sıcaklığında sırasıyla, katalizör (arilmagnezyum bromüre göre % 5-20 oranında) ve 1-2 ml THF ilave edildikten sonra, arilmagnezyum bromür çözeltisi (2 mmol) bir şırıngayla damla damla katılmıştır. 1-2 dakikalık karıştırmanın ardından **1**'in (1 mmol; 0.255 g) 2 ml THF'deki çözeltisi kannulayla (paslanmaz çelik boru) argon atmosferi altında ilave edilmiştir. Elde edilen kahve renkli çözelti, oda sıcaklığında ve argon atmosferi altında 3 saat karıştırıldıktan sonra bir çeker ocakta derişik HCl çözeltisi ilave edilmiş ve oda sıcaklığında 4-5 saat karıştırılarak hidroliz edilmiştir. Hidroliz sonunda elde edilen çözelti dietil eter ile yıkandıktan sonra sulu faz derişik NaOH çözeltisi ile bazikleştirilmiş ve serbest hale geçen arilamin, dietil eter ile ekstrakte edilerek reaksiyon karışımından ayrılmıştır. Eterin fazlası evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ürün benzoil klorür ile etkileştirilerek benzamit türevine dönüştürülüp ayrılmış ve ham ürün etilalkol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır (PhCONHR, e.n: 158 °C (R: p-tollil), 154-157 °C (R: p-anisil), 160 °C (R: 1-naftil)).



Ar : 4-tollil, 4-anisil, 1-naftil.

Sema 1. Arilmagnezyum bromürlerin aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim ile aminasyonu.

Bulgular

Aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfonil)oksim **1** sp²- azotu içeren bir aminasyon reaktifli olmakla beraber, arilmagnezyum bromür ile reaksiyonunda azota bağlı olan mesitil sülfoniloksi grubu ile yerdeğıştirerek bir imin oluşturur. İmin, derişik HCl ile hidroliz edilerek C=N bağı koparılır ve arilamin elde edilir (Şema 1). Çalışmamızda öncelikle, en uygun reaksiyon koşullarını belirlemek amacıyla 4-anisilmagnezyum bromürün **1** ile elektrofilik aminasyonu üzerinde durularak arilmagnezyum bromürler için en uygun katalizör ve katalizör oranı, ArMgX/**1** oranı ve reaksiyon süresi belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar düzenlenerek tablo 1'de verilmiştir. Görüldüğü gibi en yüksek arilamin verimi %10 CuCN ile oda sıcaklığında 3 saatte ve aminasyon reaktifinin iki katı mol oranında 4-anisilmagnezyum bromür kullanılarak elde edilmiştir (Tablo 1, deney 6). CuI çeşitli oranlarda denenmiş ancak tatmin edici bir sonuç alınamamıştır (Tablo 1, deney 2-4).

Tablo 1. 4-Anisilmagnezyum bromürün **1** ile aminasyonu

4-CH ₃ OC ₆ H ₄ MgBr ^a + 1 $\xrightarrow[2. \text{Der. HCl}]{1. \text{THF, katalizör, o.s., 1,5-3s.}}$ 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ NH ₂		
Deney No	Katalizör, (%)	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ NH ₂ ^b (%)
1	-	36
2	CuI, 20	32
3	CuI, 10	31
4	CuI, 5	32
5	CuCN, 20	35
6	CuCN, 10	62
7	CuCN, 10 ^c	43
8	CuCN, 10 ^d	52
9	CuCN, 5	36
10	Cu(SCN), 10	38
11	Cu(SCN) ₂ , 10	59

^a4-CH₃OC₆H₄MgBr/**1** = 2

^bArilamin benzanilid türevi halinde ayrılarak erime noktası (Rappoport, 1980) ve FT-IR analizi ile tanınmıştır.

^c4-CH₃OMgBr/**1** =1,5

^dReaksiyon süresi 1,5 saat.

Reaksiyon koşullarının optimizasyonundan sonra, çalışmamızın ikinci aşaması olarak farklı arilmagnezyum bromürlerin, **1** ile aminasyonları belirlenen reaksiyon şartlarında yürütülerek geliştirilen yöntemin uygulanabilirliği gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Arilmagnezyum bromürlerin **1** ile CuCN katalizli aminasyonu

Deney No	Ar	ArMgBr ^a + 1 $\xrightarrow[2. \text{Der. HCl}]{1. \text{THF, \%10 CuCN, o.s., 3s.}}$ ArNH ₂	
		ArNH ₂ ^b (%)	
1	4-CH ₃ C ₆ H ₄	58	
2	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	62	
3	1-C ₁₀ H ₇	52	

^aArMgBr/**1** = 2

^bArilamin benzanilid türevi halinde ayrılarak erime noktası (Rappoport, 1980) ve FT-IR analizi ile tanınmıştır.

Tartışma ve Sonuç

İlk aşamada yapılan optimizasyon çalışması sonucunda Grignard reaktiflerinin aseton *O*-(2,4,6-trimetilfenilsülfolil)oksim **1** ile elektrofilik aminasyonu için en uygun katalizörün CuCN olduğu ve Cu(SCN)₂'nin de aril aminlerin sentezini iyi verimle sağladığı gözlenmiştir.

Daha önce yapılan bir çalışmada (Ay, 1989), Grignard reaktiflerinin **1** ile elektrofilik aminasyonu 4-anisilamin, dietileter - toluen (1: 8) çözücü karışımında, 75 °C sıcaklıkta, %17 MgCl₂ katalizöründe, 13 saatlik reaksiyon sonucunda en fazla %38 verimle, 4-tollilamin ise, aynı çözücü sistemi ve sıcaklıkta, %7 MgCl₂ katalizöründe ve 23 saatlik reaksiyon sonucunda %56 verimle elde edilmiştir. Reaksiyon sonunda reaksiyon karışımının hidrolizi 6 molarlık HCl ile 2-4 saat geri soğutucu altında kaynatma ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırma ile gerçekleştirilmiştir. 2002 de yayınladığımız çalışmamızda Barbier koşullarında, 75 °C sıcaklıkta, THF'de ve 3 saatlik reaksiyon sonucunda 4-anisilamin, 4-tollilamin ve 1-naftilamin sırasıyla %56, %53 ve %40 verimle elde edilmişlerdir (Erdik ve Daşkapan, 2002). Az sayıda Grignard reaktifi hidrokarbon çözücüde kısmen çözünür. Çözünemeleri için ortama bir miktar THF katılması gerekir (Wakefield, 1995). Oysa organomagnezyum reaktifleri THF de çok çözünür ve THF dietileterden daha iyi koordine edici bir çözücüdür. Dolayısıyla, THF'nin reaktifteki magnezyum atomuna koordinasyonu sonucu reaktif daha kararlı ve daha etkin hale gelir. Bu nedenle reaksiyon çözücüsü olarak toluen-dietileter karışımı yerine sadece THF kullanılması düşünülmüştür. Önerdiğimiz yöntemde, 4-anisilamin oda sıcaklığında, THF 'de, %10 CuCN katalizöründe 1,5 saatte %52 (Tablo 1, deney 8) ve 3 saatlik bir reaksiyon sonucunda ise %62 (Deney 6) verimle elde edilmiştir. Yine 3 saatlik reaksiyon ve %10 CuCN katalizöründe 4-tollilamin ve 1-naftilamin sırasıyla %58 ve %52 verimle elde edilmişlerdir (Tablo 2, deney 1, 3).

Verilen sonuçlardan da görüldüğü gibi, bu çalışmada arilaminlerin, arilmagnezyum bromürlerin **1** ile elektrofilik aminasyonu sentezi için verilen yöntem; çözücü karışımı, uzun reaksiyon süresi, ağır hidroliz koşulları, yüksek reaksiyon sıcaklığı gibi reaksiyonun uygulanabilirliğini zorlaştıran reaksiyon koşullarının olmadığı ve çok basamaklı olmayan, tek çözücünün kullanıldığı, reaksiyonun oda sıcaklığında ve 3 saatte iyi verimle tamamlandığı ve hidrolizin derişik hidroklorik asit ilavesiyle oda sıcaklığında 4-5 saat karıştırma ile kolayca yapılabildiği, tek balonda ve temiz bir şekilde gerçekleşen, kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Bu konudaki çalışmalarımız devam etmektedir. Çalışmalarımız tamamlandığında elde ettiğimiz sonuçlar makale halinde yayınlanacaktır.

Teşekkür

Çalışmamızı 2006-0705113 nolu proje ile destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)'ne teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Alvernhe, G., Laurent, A. 1972. Obtention d'amines Primaires par action d'organo-magnesiens sur l'acetoxime. Tetrahedron Letters, 11, 1007-1010.
- Ay, M. 1989. I. Grup ve II. Grup organometalik bileşiklerin ketoksimlerle elektrofilik aminasyonu Doktora Tezi, A. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 92 sayfa
- Barber, H.J. 1943. Coprous Cyanide: A Note on its Preparation and Use. J. Chem. Soc., 1, 79.
- Boche, G., Bernheim, M., Schrott, W. 1982. Primary Amines via Electrophilic Amination of Organometallic Compounds with *O*-diphenylphosphinyl)hydroxylamine. Tetrahedron Letters, 23, 5399-53402.
- Brodkin, G.I., Shubin, V.G. 2005. Nitrenium Ions and Problem of Direct Electrophilic Amination of Aromatic Compounds. Russ. J. of Org. Chem., 41, 473-504.
- Brown, R., Jones, W.E. 1946. A Convenient Method of Preperation of Certain Primary Amines, J. Chem. Soc., 781-782.
- Chaabouni, R., Laurent, A., Mison, P. 1973. Formation d'aziridines Cyclaniques par Action de Reactifs de Grignard sur les Oximes: Determination des Configurations Relatives. Tetrahedron Letters. 16, 1343-1346.
- Coleman, G.H., Hauser, C.R. 1928. The Formation of Primary Amines from Grignard Reagents and Monochloroamine. J. Am. Chem. Soc., 50, 1193-1196.

- Coleman, G.H., Yager, C.B. 1929. The Formation of Primary Amines from Grignard Reagents and Monochloroamine. II. J. Am. Chem. Soc., 51, 567-569.
- Coleman, G.H., Buchanan, M.A. 1933. The Reaction of Nitrogen Trichloride with Grignard Reagents. J. Am. Chem. Soc., 55, 3669-3672.
- Coleman, G.H. 1933. The Reaction of Alkylchlorramines with Grignard Reagents. J. Am. Chem. Soc., 55, 3001-3005.
- Erdik, E., Ay, M. 1989. Electrophilic Amination of Carbanions. Chem. Review, 89, 1947-1980.
- Erdik, E., Ay, M. 1989. Effect of Copper (I) Iodide and Magnesium Chloride on Amination of Aryl Grignards with Ketoximes. Synth. React. Inorg. Metal.-Org. Chem., 19, 663-668.
- Erdik, E., Daşkapan, T. 2002. Can We Aminate Grignard Reagents Under Barbier Conditions?. Tetrahedron Letters, 43, 6237-6239.
- Gündüz, T. 1983. Kantitatif Analiz Laboratuvar Kitabı III.baskı, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi, Ankara, 312 sayfa.
- Hogopian, R.A., Terien, M.J. Murdoch, J.R. 1984. Synthesis of Amines Through Nucleophilic Addition on Nitrogen. J. Am. Chem. Soc., 106, 5753-5754.
- Keller, R.N., Wynocoff, H.D. 1946. Copper (I) Chloride. Inorg. Synth., 2, 1-4.
- Narasaka, K., Tsutsui, H., Ichikawa, T. 1999. Preparation of Primary Amines by the Alkylation of *O*-Sulfonyloximes of Benzophenone Derivatives with Grignard Reagents. Bull. Chem. Soc. Jpn., 72, 1869-1878.
- Rappoport, Z. 1980 Handbook of Tables for Organic Compound Identification, CRC Press, Inc., Florida.
- Schverdina, N.I., Kotscheschkow, K.A. 1940. Die Reaktion von α -Methylhydroxylamin mit Organomagnesium und Organolithium Verbindungen als Methode zur Synthese von Primären Amine. Chem. Zentbl., I. 360: J. Gen. Chem. USSR, (Eng. Transl.), 1938, 8, 1825-1827.
- Semon, W.L. 1923. The Preparation of Hydroxylamine Hydrochloride and Acetoxime. J. Am. Chem. Soc. 45, 188-190.
- Semon, W.L. 1924. Hydroxylamine Hydrochloride and Acetoxime. Org. Synth., III., 61-64.
- Smith, P.A.S., Rowe, C.P., Bruner, L.B. 1969. Azides and Amines from Grignard Reagents and Tosyl Azides. J. Org. Chem., 34, 11, 3430-3433.
- Wakefield, B.J. 1995. Organomagnesium Methods in Organic Synthesis, Best Synthetic Methods. Academic Press Ltd., 249 p, Florida.
- Watson, S.C., Eastham, J.F. 1967. Colored Indicators for Simple Direct Titration of Magnesium and Lithium Reagents. J. Organometall. Chem., 9, 165-168.