

T.C.
NEVŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALFA-İMİNO FOSFONATLARA ORGANOALÜMİNYUM
BİLEŞİKLERİNİN KATILMA TEPKİMELERİNİN
İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan
Betül TERLEMEZ

Tezi Yöneten
Doç.Dr. Sıdika POLAT ÇAKIR

Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Eylül 2012
NEVŞEHİR

**T.C.
NEVŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ALFA-İMİNO FOSFONATLARA ORGANOALÜMİNYUM
BİLEŞİKLERİNİN KATILMA TEPKİMELERİNİN
İNCELENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Betül TERLEMEZ**

**Tezi Yöneten
Doç.Dr. Sıdıka POLAT ÇAKIR**

**Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Eylül 2012
NEVŞEHİR**

Doç. Dr. Sıdıka POLAT ÇAKIR danışmanlığında **Betül TERLEMEZ** tarafından hazırlanan “**Alfa-İmino Fosfonatlara Organoalüminyum Bileşiklerinin Katılma Tepkimelerinin İncelenmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Nevşehir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

11/09/2012

JÜRİ:

Danışman : Doç. Dr. Sıdıka POLAT ÇAKIR



Üye : Yrd. Doç. Dr. Müjgan ÖZKÜTÜK



Üye : Doç. Dr. Ümmihan TAŞKOPARAN YILMAZ

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun03.10.2012.... tarih ve
...2012/60-1..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

03.../10../2012



Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

“Alfa-imino fosfonatlara organoalüminyum bileşiklerinin katılma tepkimelerinin incelenmesi” konulu tez çalışmasının seçiminde, yürütülmesinde, sonuçlandırılmasında ve sonuçlarının değerlendirilmesinde manevi destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam sayın Doç. Dr. Sıdıka Polat Çakır’a teşekkür ederim.

Her türlü laboratuvar imkânlarını bana açan, bilgi ve tecrübesini benim ile paylaşan hocam Prof. Dr. Ayhan Sıtkı Demir’e teşekkür ederim.

Tez çalışması boyunca bana verdiği maddi ve manevi destek, göstermiş olduğu sabır ve anlayıştan dolayı değerli aileme de teşekkür ederim.

**ALFA-İMİNO FOSFONATLARA ORGANOALÜMİNYUM BİLEŞİKLERİNİN
KATILMA TEPKİMELERİNİN İNCELENMESİ**

Betül TERLEMEZ

Nevşehir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2012

Tez Danışman: Doç. Dr. Sıdıka POLAT ÇAKIR

ÖZET

α -Amino fosfonatlar α -amino karboksilik asitlerin yapıtaşıdır. Bunların farklı yöntemler kullanılarak sentezlenmesi sentetik kimyada ve ilaç kimyasında ilgi odağı konularından birisidir. Bunun nedenleri ise bu tip bileşiklerin farklı bir dizi özelliğe sahip olmalarından kaynaklanır (anti-bakteriyal ajan, enzim inhibitörü, antibiyotik ve farmakolojik ajan ve herbisit). Bu tez çalışmasında, öncelikle ticari olarak satışı olmayan α -imino fosfonat türevleri **8**, **10a** ve **10b**'nin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin farklı eşdeğerlikte, çözücülerde (DCM, toluen ve asetonitril) ve farklı sıcaklıklarda organoalüminyum bileşikleri (Me_3Al ve Et_3Al) ile olan katılma tepkimeleri incelenmiştir. α -İmino fosfonat **10a** ve **10b**'nin katılma tepkimeleri ayrıca organoçinko reaktiflerinden Et_2Zn ve Ph_2Zn ile de farklı çözücülerde (DCM, toluen ve asetonitril) ve farklı sıcaklıklarda denenmiştir. İstenilen α -imino fosfonatlar C-P bağı kırılmadan iyi verimlerle elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Alfa-imino fosfonat, alfa-amino fosfonat, organoalüminyum ve organoçinko

INVESTIGATION OF ADDITION REACTIONS OF ORGANOALUMINUM TO ALFA-IMINO PHOSPHONATES

BETÜL TERLEMEZ

Nevsehir University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

M.Sc. Thesis, September 2012

Thesis Supervisor: Doc. Dr. Sıdıka POLAT ÇAKIR

ABSTRACT

α -Amino phosphonates are close analogs of α -amino carboxylic acids. Syntheses of these compounds by using different methods have been focus of attention in the area of synthetic chemistry and pharmaceutical chemistry. The reason for that is they have wide range of properties such as antibacterial agent, enzyme inhibitor, antibiotic and pharmacological agent and herbicide. In this thesis, first we have synthesized non-commercial α -imino phosphonate derivatives **8**, **10a** and **10b**. Later, we have examined the addition reaction of organoaluminum reagents (Me_3Al and Et_3Al) with different equivalents of reagent, in different solvents (DCM, toluene ve acetonitrile) and at different temperatures. Herein, we have also tested the addition reactions of organozinc reagents- Et_2Zn and Ph_2Zn to α -imino phosphonates **10a** and **10b** in different solvents and at different temperatures. The desired α -amino phosphonates were obtained without the cleavage of C-P bond in good yields.

Keywords: Alfa-iminophosphonate, alfa-aminophosphonate, organoaluminium and organozinc

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER	vii
KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
1. BÖLÜM	
GİRİŞ	1
2. BÖLÜM	
ALFA-İMİNO FOSFONATLARLA GERÇEKLEŞTİRİLEN KATILMA TEPKİMELERİ .	3
3. BÖLÜM	
DENEYSEL BULGULARIN SONUÇLARI VE TARTIŞILMASI	7
4. BÖLÜM	
SONUÇ	18
5. BÖLÜM	
DENEYSEL SONUÇLAR	20
5.1. Genel Metodlar	20

5.2.	(E)-Dietil (4-metoksifenilimino)(fenil)etilfosfonat sentezi	22
5.3.	(E)-N-Kloro benzamin'in genel sentez yöntemi.	25
5.3.1.	(E)-N-(1-Kloro-2,2,2-trifloroetiliden)benzamin.	25
5.3.2.	(E)-N-(1-Kloro-2,2,2-trifloroetiliden)-4-metoksibenzamin.	27
5.4.	α -İmino fosfonatların genel sentez yöntemi.	28
5.4.1.	(E)-Dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilimino)etilfosfonat.	29
5.4.2.	(E)-Dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat.	30
5.5.	α -İmino fosfonatların MeAl ₃ reaktifi ile katılma tepkimesinin genel yöntemi.	32
5.5.1.	Dimetil 1,1,1-trifloro-2-(fenilamino)propan-2-ylfosfonat	33
5.5.2.	Dimetil 2-(4-metoksifenilamino)-1,1,1-trifloropropan-2-ylfosfonat	34
5.5.3.	(E)-N-(1,1,1-Trifloropropan-2-yliden)-4-metoksibenzenamin.	35
5.6.	α -İmino fosfonatlara EtAl ₃ reaktifinin katılma tepkimesinin genel yöntemi	36
5.6.1.	Dimetil 1,1,1-trifloro-2-(fenilamino)bütan-2-ylfosfonat.	37
5.6.2.	Dimetil 2-(4-metoksifenilamino)-1,1,1-triflorobütan-2-ylfosfonat	39
5.6.3.	(E)-N-(1,1,1-Triflorobütan-2-yliden)-4-metoksibenzenamin.	40
5.7.	α -İmino fosfonatlara ZnEt ₂ reaktifinin katılma tepkimesinin genel yöntemi	41
5.7.1.	Dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilamino)etilfosfonat.	42
5.7.2.	Dimetil 1-(4-metoksifenilamino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat.	43
	KAYNAKLAR	45
	ÖZGEÇMİŞ	48

SİMGELER LİSTESİ

ppm	: Milyonda bir
mL	: Mililitre
mg	: Miligram
°C	: Santigrat derece
%	: Yüzde
α	: Alfa
p-	: Para-
g	: Gram
M	: Molarite

KISALTMALAR LİSTESİ

THF	: Tetrahidrofuran
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
PMB	: Para metoksi benzen
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
¹H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
¹³C-NMR	: ¹³ C nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
DCM	: Diklorometan
U.V	: Mor ötesi
EtOAc	: Etilasetat
Hek	: Hekzan
CH₃CN	: Asetonitril
CDCl₃	: Dötorokloroform
Hz	: Hertz
OMP	: Ortometoksifenil
Cbz	: Karboksibenzil

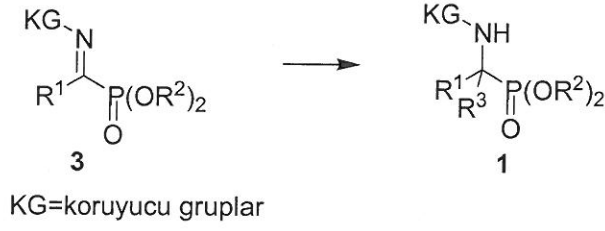
TABLolar LİSTESİ

- Tablo 3.1. (Z)-Dietil(4-metoksifenilimino)(fenil)etilfosfonat'a Me_3Al katılması . . 9
- Tablo 3.2. (Z)-Dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilimino)etilfosfonat 9a'ya farklı çözücü
ve sıcaklıklarda Me_3Al katılması 11
- Tablo 3.3. (Z)-Dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat 9b'ye
farklı çözücü ve sıcaklıklarda Me_3Al katılması 12
- Tablo 3.4. (Z)-Dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilimino)etilfosfonat 9a'ya farklı çözücü
ve sıcaklıklarda Et_3Al katılması 13
- Tablo 3.5. (Z)-Dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat 9b'ye
farklı çözücü ve sıcaklıklarda Et_3Al katılması 14
- Tablo 3.6. (Z)-Dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilimino)etilfosfonat 9a'ya farklı çözücü
ve sıcaklıklarda Et_2Zn katılması 15
- Tablo 3.7. (Z)-Dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat 9b'ye farklı
çözücü ve sıcaklıklarda Et_2Zn katılması. 16

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	α -Amino fosfonatların ve α -amino karboksilik asitin genel yapısı.	1
Şekil 1.2.	Genel katılma tepkimesi şeması.	2
Şekil 2.1.	Açıl fosfonatlara organoalüminyum katılma tepkimesinin genel şeması . . .	3
Şekil 2.2.	3-Halo-3,3difloro pirüvatlara Grignard reaktifinin katılması.	4
Şekil 2.3.	α -CF ₃ imino fosfonata Grignard reaktifi katılması.	5
Şekil 2.4.	α -İminotrifloroetil fosfonat alil indiyum katılması.	5
Sekil 3.1.	(Z)-Dietil(4-metoksifenilimino)(fenil)metilfosfonat'ın sentezi.	8
Şekil 3.2.	İmino fosfonat 10'un genel sentezi.	10
Şekil 3.3.	Bileşik 10a ve 10b'ye Ph ₂ Zn katılması.	17
Şekil 5.1.	Bileşik 8'in ¹ H NMR'ı.	24
Sekil 5.2.	Bileşik 8'in ¹³ C NMR'ı.	24
Şekil 5.3.	Bileşik 9a'nın ¹ H NMR'ı	26
Şekil 5.4.	Bileşik 9a'nın ¹³ C NMR'ı	26
Şekil 5.5.	Bileşik 9a'nın ¹³ C NMR'ı	27
Şekil 5.6.	Bileşik 9b'nin ¹ H NMR'ı.	28
Şekil 5.7.	Bileşik 10a'nın ¹ H NMR'ı.	29
Şekil 5.8.	Bileşik 10a'nın ¹³ C NMR'ı.	30
Sekil 5.9.	Bileşik 10b'nin ¹ H NMR'ı.	31

Şekil 5.10. Bileşik 10b'nin ^{13}C NMR'ı.....	31
Şekil 5.11. Bileşik 11'in ^1H NMR'ı.....	33
Şekil 5.12. Bileşik 11'in ^{13}C NMR'ı.....	34
Şekil 5.13. Bileşik 12'nin ^1H NMR'ı.....	35
Şekil 5.14. Bileşik 13'ün ^1H NMR'ı.....	36
Şekil 5.15. Bileşik 14'ün ^1H NMR'ı.....	38
Şekil 5.16. Bileşik 14'ün ^{13}C NMR'ı.....	38
Şekil 5.17. Bileşik 15'in ^1H NMR'ı.....	39
Şekil 5.18. Bileşik 16'nın ^1H NMR'ı.....	40
Şekil 5.19. Bileşik 17'nin ^1H NMR'ı.....	42
Şekil 5.20. Bileşik 17'nin ^{13}C NMR'ı.....	43
Şekil 5.21. Bileşik 18'in ^1H NMR'ı.....	44
Şekil 5.22. Bileşik 18'in ^{13}C NMR'ı.....	44



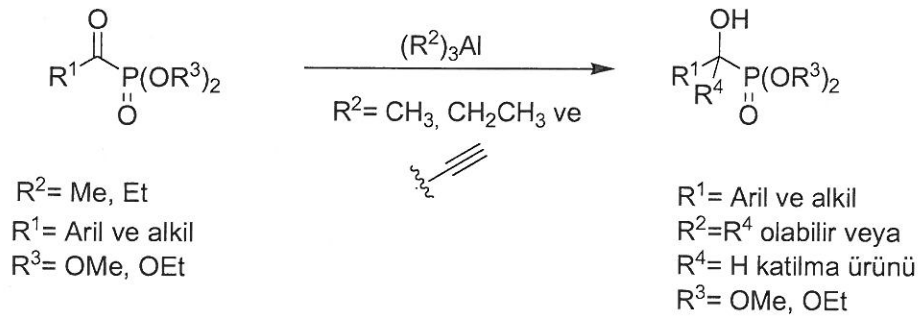
Şekil 1.2. Genel katılma tepkimesi

Karbon bazlı nükleofiller arasında organoalüminyum bileşikleri haricinde organoçinko bileşikleri de bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında incelenmesi planlanan diğer bir konu ise α -imino fosfonatlara organoçinko reaktiflerinin katılma tepkimeleridir. Bu katılma tepkimeleri sonucunda istenilen ürünü, kırılmaya oldukça müsait olan C-P bağı kırmadan ve en iyi kimyasal verimle elde edilmesi için reaksiyon şartlarının optimize edilmesi öngörüldü. Genellikle tepkimelerde kullanılan organoalüminyum bileşiklerinin Grignard reaktiflerine göre katılma tepkimelerinde kullanılmasının en önemli avantajlarından birisi istenilen ürünü enantioseçici olarak sentezlenebilmesine olanak sağlamasıdır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde organoalüminyum bileşiklerinin ve organoçinko reaktiflerinin α -imino fosfonatlara katılma tepkimesi bulunmamaktadır.

2. BÖLÜM

ALFA-İMİNO FOSFONATLARLA GERÇEKLEŞTİRİLEN KATILMA TEPKİMELERİ

Daha önce grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada¹⁴ bazı organoalüminyum reaktifleri açıl fosfonatlara katılmış ve istenilen ikincil ve üçüncül alkoller C-P bağı kırılmadan yüksek verimlerle sentezleri gerçekleştirilebilmiştir (Şekil 2.1).¹⁴ Bu çalışmada Demir ve arkadaşları¹⁴ süstitüe olmuş benzoil ve alkil fosfonatlara trimetil alüminyum reaktifinin katılma tepkimesi sonucu üçüncül α -hidroksi fosfonatların yüksek verimlerle sentezini rapor etmiştir. Ayrıca farklı reaksiyon sıcaklıklarında H-katılma ürünün oluşması da gözlemlenmiştir. Örneğin, katılma tepkimesinde sıcaklığın 0°C olduğu durumda H-katılma ürünü tek ürün olarak reaksiyon ortamından iyi verimlerle izole edilmiştir. Etil katılma ürünü ise ancak -100°C gibi oldukça düşük sıcaklıkta gözlemlenmiş ve istenilen üçüncül α -hidroksi fosfonatlar düşük verimle elde edilmiştir. Böylece üçüncül ve ikincil α -hidroksi fosfonatların sentezi için kısa bir reaksiyon zamanında, kolay bir şekilde ve basitçe sentezlenen başlangıç maddelerinin kullanılması ile pratik bir yöntem önerilmiştir.

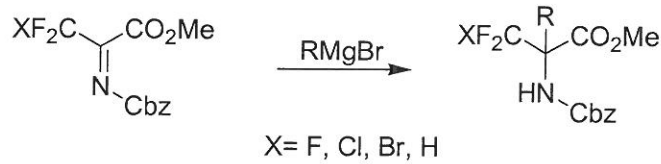


Şekil 2.1. Açıl fosfonatlara organoalüminyum katılma tepkimesinin genel şeması

Literatürde, bildiğimiz kadarıyla sübstitüe olmuş aril veya alkil α -imino fosfonatlara ilişkin herhangi bir katılma tepkimesine rastlanmamıştır. Fakat bunun aksine tri-floro metillenmiş α -imino fosfonatlara ilişkin bazı katılma tepkimeleri literatürde geçmektedir. Bu alanda daha çok Osipov ve arkadaşları tarafından yapılan bilimsel makaleler bulunmaktadır ve bu çalışmalar aşağıda açıklanmıştır.

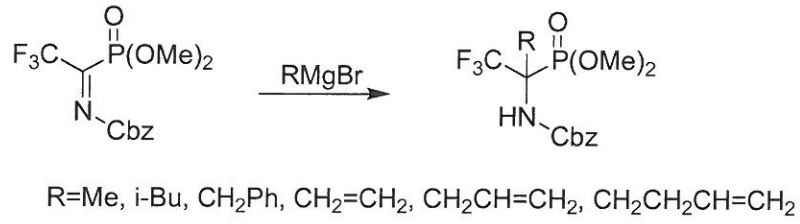
Son zamanlarda yapısında β -flor içeren α -amino asitlerin sentezlenmesi de oldukça yaygınlaşmıştır. Bunun nedeni ise piridoksal fosfonata bağlı enzimlerin seçici inhibitörleri olmasıdır.^{15,16} Organik bileşiklerde bulunan F-atomu genellikle bileşiklerin kimyasal ve farmasötik özelliklerini önemli bir biçimde etkilemektedir. Bunun nedeni ise F-atomu içeren bileşiklerin özel olması ve en önemli olanı ise bunların oldukça fazla fizyolojik aktivitelerinin olmasıdır. Yapısında F-atomu içeren bileşiklerin sentezlenmesi teorik ve sentetik açıdan hem sentetik ve hem de farmasötik kimyada oldukça önemlidir. Bu projede organoalüminyum katılma tepkimelerinin sadece aril sübstitüe olmuş α -imino fosfonatlara değil ayrıca önerilen yöntemin uygulanabilirliğini daha iyi göstermesi açısından α -triflorometillenmiş imino fosfonatlara da denenmesi planlandı.

Osipov ve arkadaşlarının yayınladığı bir makalede α -halodiflorometil-sübstitüe olmuş pirüvatlara Grignard reaktifinin katılma tepkimesi sonucu α -amino asitlerin sentezini rapor etmiştir (Şekil 2.2).¹⁷⁻¹⁹



Şekil 2.2. 3-Halo-3,3difloro pirüvatlara Grignard reaktifinin katılması

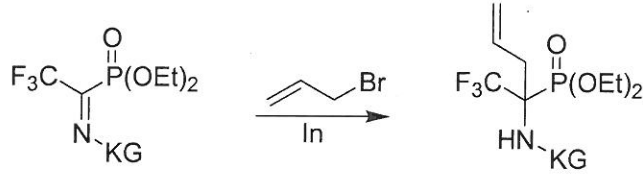
Daha sonra aynı araştırma grubu buna benzer bir çalışmalarında 2000 yılında kısa bir yayımla Grignard reaktifini α -halodiflorometil pirüvatlar yerine Cbz-korunmuş α -amino fosfonat kullanarak gerçekleştirmişler (Şekil 2.3).¹⁷⁻¹⁹



Şekil 2.3. α -CF₃ imino fosfonata Grignard reaktifi katılması

2001 yılında Osipov ve arkadaşları elektrophilik özelliğe sahip olan imino esterlere XCF₂CC(=NKG)CO₂Me ve imino fosfonatlara CF₃CC(=NKG)P(O)(OR)₂ alil magnezyum bromür reaktifini eklemiş ve elde edilen ürün daha sonra farklı reaksiyonlara tabii tutulup yeni bileşiklerin sentezinde kullanılmıştır.²⁰

2009 yılında yayınlanan bilimsel bir makalede Kim ve arkadaşları²¹ α -iminotrifloroetil fosfonat türevlerine alil indiyum reaktifi katılma tepkimesi gerçekleştirerek yapısında CF₃ içeren α -aminoalkil fosfonatların sentezini gerçekleştirmiştir.



KG: OMP, CBz ve benzoil

Şekil 2.4. α -İminotrifloroetil fosfonat alil indiyum katılması

Organoalüminyum bileşiklerinde alüminyum direk olarak C-atomuna bağlıdır. İki tip organoalüminyum reaktifi vardır. Bunlar R₃Al ve R₂AlX/ RAlX₂ (R= CH₃, C₂H₅, C₆H₅ ve X=halojen, H veya OR). Trialkil alüminyum reaktifleri renksiz bir sıvıdır ve oksijene, neme oldukça hassastır; trimetilalüminyum ve trietilalüminyum havayla temasta hemen alevlenebilir ve suyla teması sonucu da kolayca parçalanıp patlayıcı özelliğe sahip olabilir. Bu sebepten organoalüminyum reaktiflerinin kullanımı titizlik gerektirmektedir. Bu reaktiflerin hepsi argon (veya azot) gazı altında alınmalı ve hava ile olan teması önlenmelidir. Bütün organoalüminyum reaktifleri eter içerisinde kararlı bir kompleks oluşturur (örneğin: (CH₃)₃AlxO(CH₃)₂). Bu oluşan kompleksin aktivitesi oldukça düşüktür. Ancak hava ile temasında kolayca alev alabilir ve dikkat edilmesi oldukça önemlidir.

Organo alüminyum reaktifleri mükemmel bir karbon bazlı nükleofil olmasının yanında oldukça reaktiftir ve metal merkezide oldukça Lewis-asidiktir. En önemli özelliklerinden bir diğeri ise asimetrik sentezlerde kullanılarak katılma tepkimesi ürünlerin asimetrik olarak elde edilebilmesidir. Bu özelliklerinden dolayı diğeri bir karbon bazlı nükleofil olan Grignard reaktifi ile alkillityum bileşiklerine göre oldukça avantaj sağlar. Grignard reaktifi oldukça aktif olmasından dolayı bileşikte bulunan C-P bağı kırabilir. Bu özelliği ise ilgili bir yayında verilmiş ve istenilen ürün hiç elde edilmemiş ya da çok düşük bir verimle elde edilmiştir.²²

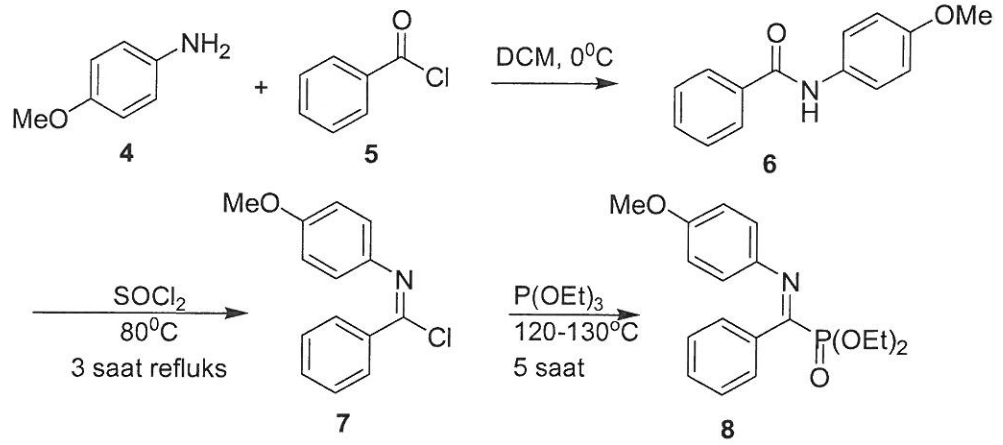
Organoçinko bileşikleri organoalüminyum bileşiklerine göre daha reaktiftir ve aslında kullanılması daha titizlik gerektiren ve çok daha çabuk bozulabilen bileşiklerdir. Sentezi ilk gerçekleştirilen organoçinko bileşiği dietil çinkodur ve aynı zamanda metal-C atom arasındaki bağı sigma bağı olduğu ilk keşfedilen bileşiktir. Çoğu organoçinko reaktifleri piroforik maddeler (havada kendiliğinden tepkimeye giren maddeler) sınıfındadır. Bu sebepten kullanılması son derece zor ve titizlik gerektirir ve ayrıca da çok çabuk bozulabilen maddelerdir.

Bu tez çalışmasında, öncelikle katılma tepkimelerinde sadece satın alınabilir organoalüminyum bileşiklerinin kullanılması planlandı. Katılma tepkimeleriyle ilgili detaylar tezin bir sonraki bölümünde verildi. Sadece satın alınabilecek ve fiyatı uygun olan trimetilalüminyum ve trietilalüminyum bileşikleridir. Tepkimelerde kullanmayı planladığımız trifenilalüminyum oldukça pahalı ve miligram miktarlarda olduğundan satın alınmamıştır. Literatür yöntemleri kullanılarak sentezlenmeye çalışılmış fakat başarılı olunamamıştır.²³⁻²⁶ Bunun yerine fiyatı oldukça uygun olan difenilçinko kullanılması düşünüldü. Bu sebepten bu tezde ayrıca katılma tepkimeleri organoçinko bileşiklerinden dietilçinko ve difenilçinko ile de denendi. Dimetilçinko ticari olarak bulunmaktadır ancak oldukça pahalı olmasından katılma tepkimelerinin bu reaktif ile denenmesine gerek görülmedi.

3. BÖLÜM

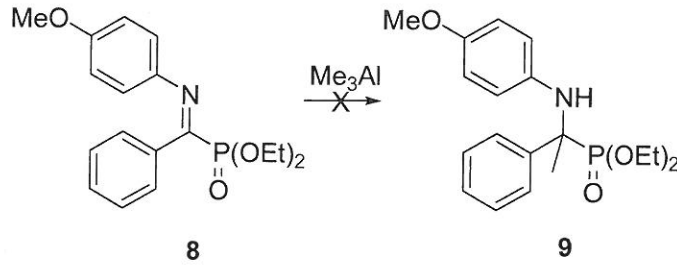
ALFA-İMİNO FOSFONAT TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ VE DENEYSEL BULGULAR

α -İmino fosfonatlara organoalüminyum bileşiklerinin katılma tepkimesinin incelenmesi başlıklı tezimizde ilk deneysel çalışmalar ticari olarak satın alınamayan (E)-dietil (4-metoksifenilimino)(fenil)metilfosfonat adlı bileşiğin sentezi ile başladı. Bileşik 8 literatür yöntemleri kullanılarak kabul edilebilir kimyasal verimle üç basamakta sentezlendi. Katılma tepkimesinde kullanılacak bileşik 8, kolaylıkla benzamit 6'in tiyonül klorür ile olan tepkimesi sonucu sentezlendi. Benzamit 6 ticari olarak satın alınabilir fakat zaman kaybı olmaması açısından ve sentezinde kullanılacak başlangıç kimyasallarının (*p*-metoksi anilin ve benzoil klorür) laboratuvarımızda olmasından dolayı sentezledik. Sentezlenen *N*-(4-metoksi-fenil)-benzamit 6 daha sonra tiyonil klorür ile tepkimeye sokulmuş ve *N*-süstitüe olmuş benzimidoyl klorür 7 elde edildi. Bileşik 7 daha sonra trietil fosfit ile Arbuzov tepkimesi sonucu imino fosfonat 8 %50-55 kimyasal verimle elde edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. (E)-Dietyl(4-metoksifenilimino)(fenil)metilfosfonat'ın sentezi

Katılma tepkimesi için sentezi tamamlanan (E)-dietyl(4-metoksifenilimino)(fenil)metil fosfonat **8**'e, DCM ve toluen gibi iki farklı çözücü içerisinde Me_3Al eklendi. Elde edilen sonuçlar ve reaksiyon şartları aşağıdaki Tablo 3.1'de verildi. Her iki çözücüde de tepkime -78°C 'de başlatıldı ve reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kolon kromatografisi ile belirli zaman aralıklarında kontrol edildi ve tepkimenin gerçekleşmemesi halinde sıcaklık yavaş yavaş artırıldı. En son oda sıcaklığında uzun bir süre bekletilmesine rağmen hiçbir tepkime gözlemlenmedi. Bu deneysel sonuçtan çıkarılan bulgular şöyle sıralanabilir; 1) Bileşik **8**'in C-atomu, tepkimenin gerçekleşmesi için yeterince elektropozitif olmayabilir, 2) Bileşik **8**'in sterik olması, Me_3Al reaktifinin elektropozitif C-atomuna yaklaşmasını engellemiş olabilir.

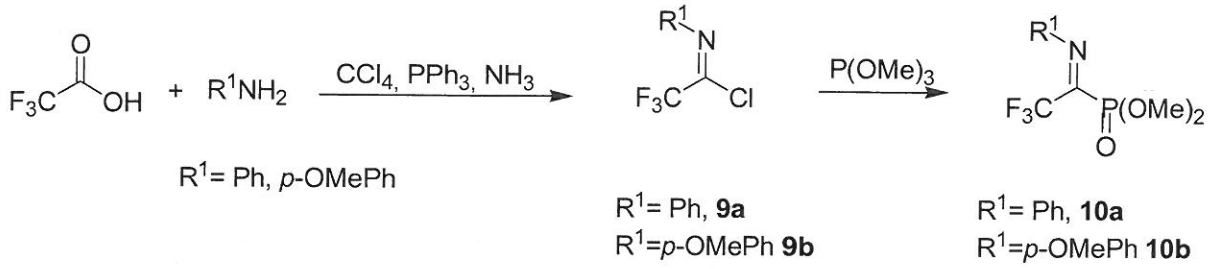


Tablo 3.1. (E)-diethyl(4-metoksifenilimino)(fenil)metilfosfonat'a Me_3Al katılması

No	İmino fosfonat	Çözücü	Reaktif	Sıcaklık($^{\circ}$)/süre(sa)	Sonuç
1	8	DCM	Me_3Al	-78 $^{\circ}\text{C}$ - 1 saat 0 $^{\circ}\text{C}$ - 1 saat oda sıcak.-2 gün	Başlangıç maddesi
2	8	Toluen	Me_3Al	-78 $^{\circ}\text{C}$ - 1 saat 0 $^{\circ}\text{C}$ - 1 saat oda sıcak.-2 gün	Başlangıç maddesi

İmino fosfonatlara organoalüminyum reaktiflerinin katılma tepkimelerinin incelenmesinde kullanılan ilk reaktif Me_3Al 'dur. Bu reaktif ticari olarak kolayca satın alınabilir ve fiyatı da oldukça uygundur. Olumsuz sonuçlar aldığımız bileşik **8**'in katılma tepkimelerindeki sterik etkiyi ortadan kaldırmak ve imindeki C-atomunun elektropozitifliğinin C-bazlı nükleofillere karşı daha reaktif olmasını sağlamak açısından deneysel çalışmalarımızı koruyucu grup içeren ve içermeyen imino fosfonatlar **10**'nun sentezlenmesine yönlendirdik ve katılma tepkimelerini bu bileşikler üzerinde yapılmasını planladık. Bileşik **10** literatür yöntemleri takip edilerek %55-60 kimyasal verimle sentezi gerçekleştirildi.

Ticari olarak satın alınamayan bileşik **10a** ve **10b** kolaylıkla iki basamakta elde edildi. α -triflorometillenmiş imidoil klor'un (**9a/9b**) üzerine eklenen trimetil fosfit 120-130 $^{\circ}\text{C}$ 'de ısıtılarak Arbuzov tepkimesi sonucu imino fosfonat **10a** ve **10b** elde edildi. Bu bileşiklerin sentez şeması ise aşağıda verildi. α -triflorometillenmiş imidoil klor **9a** ve **9b** ise trifloroasetik asitin, anilin veya *p*-MeOPh'nin $\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$, NH_3 ile olan tepkimesi sonucu elde edildi.



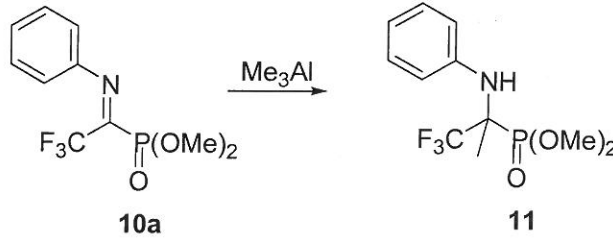
Şekil 3.2. İmino fosfonat **10**'un genel sentezi

Organoalüminyum reaktiflerinin kullanıldığı tepkimelerde genellikle güçlü bir şekilde koordine olabilen çözücüler örneğin; dietil eter veya THF kullanılmaz, bunun tam tersine toluen veya DCM gibi çözücüler tercih edilir. Bunun nedeni ise dimer halinde bulunan organoalüminyum reaktifindeki dimer bağı kırıp reaktif özelliğini artırmaktır. Bu sebepten imino fosfonatlara R_3Al reaktiflerinin katılma tepkimelerini incelerken denemelerimizi üç farklı çözücü içerisinde gerçekleştirdik ve bunlar: DCM, toluen ve asetonitrildir. Tepkimenin gerçekleşmesini sağlamak için değişken diğer parametre ise tepkimede kullanılan organoalüminyum reaktifinin eşdeğerliğidir. Tepkime öncelikle DCM içerisinde farklı eşdeğerliklerde (1, 2 ve 3) denendi ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda 3 eşdeğerlikteki Me_3Al reaktifinin kullanılmasına karar verildi. Bu ve daha sonraki denemelerde 3 eşdeğerlikte organoalüminyum reaktifleri kullanıldı.

Başlangıç maddemiz olan bileşik **10a** aynı anda DCM, toluen ve asetonitril içerisinde çözüldü ve farklı sıcaklıklarda üzerine 3 eşdeğerlikte Me_3Al katılması yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda Tablo 3.2'de gösterildi. DCM ve toluen içerisinde bulunan imino fosfonata, organoalüminyum bileşiği olan Me_3Al eklenmesi, aşırı reaktif olmasından dolayı -78°C 'de yapıldı. Çözücü olarak kullandığımız asetonitrilin bu sıcaklıkta donmasından dolayı bu çözücüde bulunan başlangıç maddesine Me_3Al -40°C eklendi. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile takip edilip başlangıç maddesinin reaksiyona girmediği gözlemlendiğinde sıcaklık yavaş yavaş artırıldı.

Sonuç olarak DCM içerisindeki imino fosfonat -78°C 'de 30 dakika gibi kısa bir sürede %73 kimyasal verimle istenilen katılma ürünü verdi. Toluene içerisinde olan bileşik **10a**'ya, Me_3Al -78°C eklendi fakat reaksiyon olmaması halinde sıcaklık yavaş bir şekilde artırıldı, -30°C daha sonrada 0°C 'ye yükseltildi. İstenilen katılma ürünü ise toluen içerisinde %56 verimle elde edildi. Asetonitril içerisinde olan bileşik **10a**'ya,

Me_3Al -30°C eklendi ancak istenilen ürünün oluşumu bu sıcaklıkta gerçekleşmedi ve reaksiyon ortamının sıcaklığı 0°C 'ye getirildi. Bu sıcaklıkta da ürün oluşumu gerçekleşmedi, reaksiyonun sıcaklığı daha sonra oda sıcaklığına getirildi ancak bu durumda da başlangıç maddesi **10a** bozundu. İstenilen ürün **11**'in oluşumu asetonitril içerisinde gerçekleşmedi.



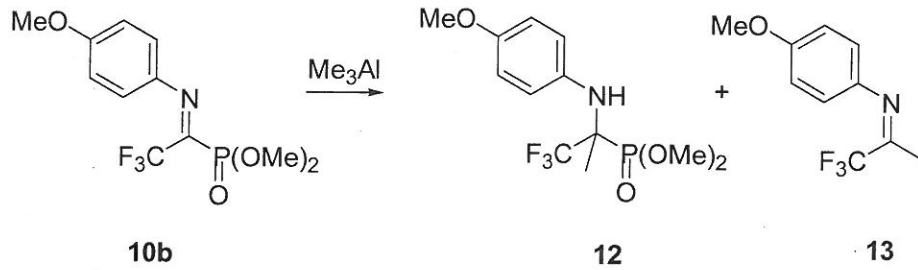
Tablo 3.2. (E)-dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilimino)etilfosfonat **10a**'ya farklı çözücü ve sıcaklıklarda Me_3Al katılması

No	CF_3 -imino fosfonat	Çözücü	Reaktif	Sıcaklık($^\circ\text{C}$) Süre (dak)	Ürün	Verim (%)
1	10a	DCM	Me_3Al	$-78^\circ\text{C}/30\text{dak}$	11	73
2	10a	Toluen	Me_3Al	$0^\circ\text{C}/10\text{dak}$	11	56
3	10a	CH_3CN	Me_3Al	-30°C -oda sıcaklığı	Başlangıç maddesi bozundu.	-

Bileşik **10b**, özel adı (E)-dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat, DCM, toluen ve asetonitril içerisinde çözüldü ve farklı sıcaklıklarda üzerine 3 eşdeğerlikte Me_3Al katılması gerçekleştirildi ve deneysel sonuçlar Tablo 3.3'te verilmiştir. DCM ve toluen içerisinde bulunan bileşik **10b**'ye Me_3Al katılması -78°C 'de başlatıldı. Fakat asetonitril içerisinde çözünen bileşik **10b**'ye ise Me_3Al katılması -40°C 'de başlatıldı. Reaksiyon İTK ile takip edilip başlangıç maddesinin reaksiyona girmediği gözlemlendiği durumda sıcaklık yavaş yavaş artırıldı.

Sonuç olarak DCM içerisinde bulunan **10b**, -78°C 'de reaksiyona girmedi ve sıcaklığın -40°C daha sonrada 0°C 'ye yavaşça artırılması sonucunda istenilen katılma ürünü bileşik **12**'nin yerine C-P bağının kopmasından kaynaklı ürün **13** %52 kimyasal

verimle izole edildi. Toluen içerisinde olan bileşik **10b**'ye Me_3Al -78°C eklenmiş üstte elde edilen sonucun aksine hızlı bir şekilde tepkime verdi ve ham ürünün kolon kromatografisi ile temizlenmesi sonucu istenilen katılma ürünü %72 verimle elde edildi. Asetonitril içerisinde olan **10b**'ye Me_3Al -40°C eklendi ancak istenilen ürünün oluşumu bu sıcaklıkta gerçekleşmedi ve reaksiyon ortamının sıcaklığı yavaşça -30°C , sonra 0°C ve en sonunda da oda sıcaklığına yükseltildi ve bütün gece bu sıcaklıkta bekletildi. İstenilen katılma ürünü elde edilemedi ve başlangıç maddesi bozundu. Bileşik **10a**'nın asetonitril (Tablo 3.2, No:3) içerisinde olan katılma tepkimesi ile bileşik **10b**'nin asetonitril (Tablo 3.3, No:3) içerisindeki katılma reaksiyonları aynı deneysel sonucu verdi ve her ikisinde de başlangıç maddeleri bozundu.

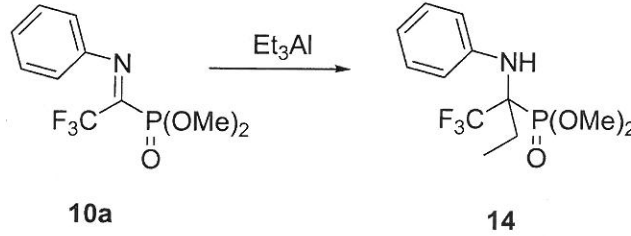


Tablo 3.3. (E)-dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat **10b**'ye farklı çözücü ve sıcaklıklarda Me_3Al katılması

No	CF ₃ -imino fosfonat	Çözücü	Reaktif	Sıcaklık(°C)/ Süre (dak)	Ürün	Verim (%)
1	10b	DCM	Me_3Al	$0^\circ\text{C}/60\text{dak}$	13	52
2	10b	Toluen	Me_3Al	$-78^\circ\text{C}/30\text{dak}$	12	72
3	10b	CH_3CN	Me_3Al	$-40^\circ\text{C}/15\text{dak}$ $-30^\circ\text{C}/30\text{dak}$ $0^\circ\text{C}/30\text{dak}$ Oda s./1 gece	Başlangıç maddesi bozundu.	-

Tablo 3.4'te bileşik **10a**'nın Et_3Al katılma tepkimelerinin deneysel sonuçları verilmiştir. Me_3Al katılmasında olduğu gibi imino fosfonat **10a**'nın Et_3Al katılma reaksiyonları DCM, toluen ve asetonitril içerisinde gerçekleştirildi. Bileşik **10a**'nın DCM içerisindeki Et_3Al katılması -78°C gerçekleşti ve istenilen katılma ürünü bileşik **14** ham ürünün kolon kromatografisi sonucu %48 kimyasal verimle elde edildi. Bileşik **10a**'nın toluen içerisindeki Et_3Al katılması 0°C gerçekleşti ve istenilen katılma ürünü bileşik **14** %61

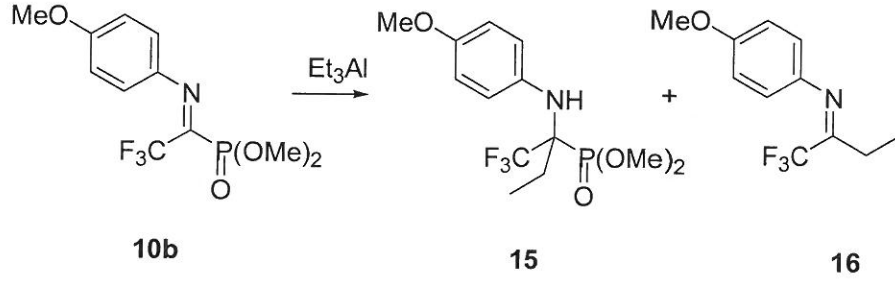
kimyasal verimle sentezlendi. Bileşik **10a**'nın asetonitril içerisindeki Et₃Al katılması tıpkı diğer katılma tepkimelerinde olduğu gibi olumlu bir sonuç vermedi ve başlangıç maddesi bozunması gözlemlendi.



Tablo 3.4. (E)-dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilimino)etilfosfonat **9a**'ya farklı çözücü ve sıcaklıklarda Et₃Al katılması

No	CF ₃ -imino fosfonat	Çözücü	Reaktif	Sıcaklık(°C)/ Süre (dak)	Ürün	Verim (%)
1	10a	DCM	Et ₃ Al	-78°C/120dak	14	48
2	10a	Toluen	Et ₃ Al	0°C/45dak	14	61
3	10a	CH ₃ CN	Et ₃ Al	-30°C /30dak 0°C/30dak	Başlangıç maddesi bozundu.	-

Tablo 3.5'te bileşik **10b**'nin Et₃Al katılma tepkimelerinin deneysel sonuçları verildi. İmino fosfonat **10b**'nin Et₃Al katılma reaksiyonları da aynı şekilde DCM, toluen ve asetonitril içerisinde üç farklı çözücüde gerçekleştirildi. Bileşik **10b**'nin DCM içerisindeki Et₃Al katılması 0°C'de ürün verdi ve ham ürünün kolon kromatografisi sonrasında Et katılma ürünü bileşik **15**'in oluşması yerine ¹H ve ¹³C NMR spektrumları sonucunda C-P bağının kırılma ürünü olan bileşik **16** (%54 kimyasal verim) olduğu anlaşıldı. Bileşik **10b**'nin toluen içerisindeki Et₃Al katılması -78°C'de tepkime verdi ve istenilen Et katılma ürünü **15** %68 verimle izole edildi. Bileşik **10b**'nin asetonitril içerisindeki Et₃Al katılması diğer reaksiyonlarda olduğu gibi olumlu bir sonuç vermedi ve başlangıç maddesinin bozunması gözlemlendi.



Tablo 3.5. (E)-dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat **10b**'ye farklı çözücü ve sıcaklıklarda Et_3Al katılması

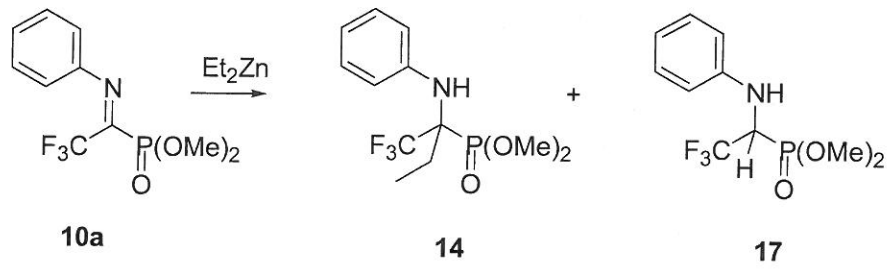
No	CF_3 -imino fosfonat	Çözücü	Reaktif	Sıcaklık($^{\circ}\text{C}$)/ Süre (dak)	Ürün	Verim (%)
1	10b	DCM	Et_3Al	$0^{\circ}\text{C}/60$ dak	16	54
2	10b	Toluen	Et_3Al	$-78^{\circ}\text{C}/75$ dak	15	68
3	10b	CH_3CN	Et_3Al	$-30^{\circ}\text{C}/30$ dak $0^{\circ}\text{C}/30$ dak	Başlangıç maddesi bozundu.	-

İmino fosfonatlara (**10a** ve **10b**) organoalüminyum reaktiflerinin (Me_3Al ve Et_3Al) katılma tepkimeleri incelendi elde edilen deneysel sonuçlar yukarıda verilen Tablo 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 ve 3.5'te gösterildi. Katılma tepkimelerinin kullanılabilirliğini artırmak için bu imino fosfonatlara organoçinko reaktifleri katılması planlandı. Katılma tepkimesinde kullanılması düşünülen diğer bir reaktif ise Ph_3Al oldu. Fakat reaktif oldukça pahalıdır. Sentezi literatürde geçmiş fakat Ph_3Al 'nin sentezi bizim tarafımızdan olumsuz sonuç verdi ve eldesi birçok denemelere rağmen gerçekleştirilemedi.

Organoçinko reaktiflerinden tıpkı organoalüminyum reaktifleri gibi ticari olarak alınabilecek Me_2Zn , Et_2Zn ve Ph_2Zn bulunmaktadır. Me_2Zn reaktifi Me_3Al reaktifine göre oldukça pahalıdır. Me_3Al reaktifinin imino fosfonat **10a** ve **10b**'ye olan katılma tepkimeleri olumlu sonuçlar vermesinden dolayı Me_2Zn reaktifinin denenmesine gerek görülmedi. Bu sebepten katılma tepkimesinde ilk aşamada organoçinko reaktiflerinden fiyatı oldukça uygun olan Et_2Zn kullanılması planlandı. Ayrıca da Ph_2Zn reaktifi de alındı ve elde edilen sonuçlar aşağıda verildi.

Tablo 3.6'da imino fosfonat **10a**'nın Et_2Zn ile olan katılma tepkimesi sonuçları verildi. DCM içinde gerçekleştirilen katılma tepkimesi Et katılması ürünü **14**'ü %60 verimle

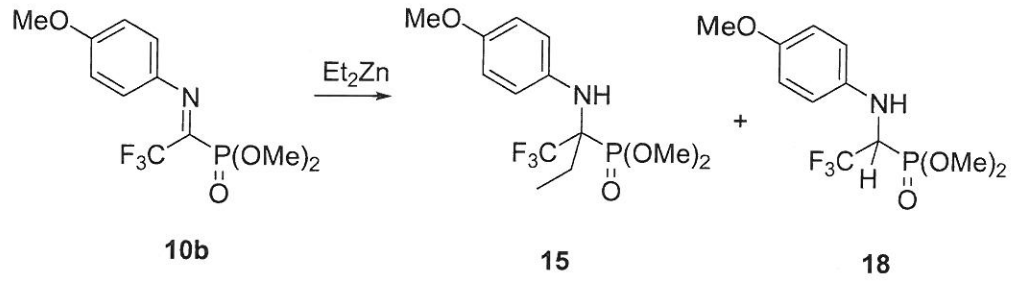
verdi. Toluen içerisinde gerçekleştirilen katılma reaksiyonunda istenilen ürün **14** %70 kimyasal verimle izole edildi. İmino fosfonat **10a**'nın asetonitril içinde gerçekleştirilen Me_3Al ve Et_3Al ile olan reaksiyonları hiç olumlu sonuç vermezken, Et_2Zn ile olan tepkimesi -30°C gerçekleşti ve 20 dakika gibi bir sürede ürün oluşumu gözlemlendi. Ham ürünün kolon kromatografisi ile temizlenmesi sonucu oluşan ürünün katılma ürünü değil hidrür katılması ürünü **17** (%44 verimle) olduğuna spektroskopik analizlerden sonra karar verildi. Et_3Al ile olan katılma tepkimelerinde hiçbir şekilde H-katılma ürünü elde edilemedi ve bunun yerine başlangıç maddesi bozunması gözlemlendi.



Tablo 3.6. (E)-dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilimino)etilfosfonat **10a**'ya farklı çözücü ve sıcaklıklarda Et_2Zn katılması

No	CF_3 -imino fosfonat	Çözücü	Reaktif	Sıcaklık($^\circ\text{C}$)/ Süre (dak)	Ürün	Verim (%)
1	10a	DCM	Et_2Zn	$-30^\circ\text{C}/240\text{dak}$	14	60
2	10a	Toluen	Et_2Zn	$0^\circ\text{C}/5\text{dak}$	14	71
3	10a	CH_3CN	Et_2Zn	$-30^\circ\text{C}/20\text{dak}$	17	44

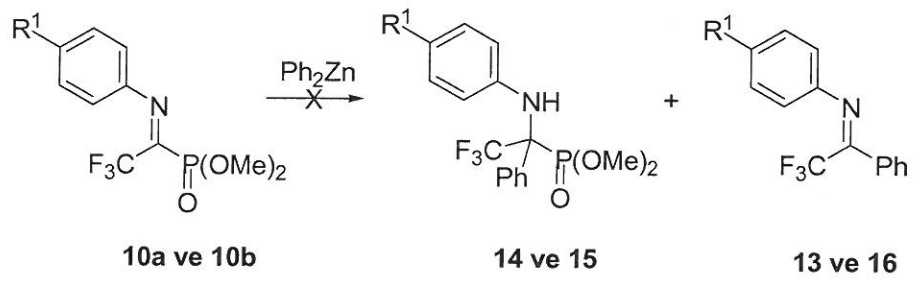
Tablo 3.7'de imino fosfonat **10b**'nin Et_2Zn ile olan katılma tepkimesi sonuçları verildi. DCM içinde katılma tepkimesi hem 0°C 'de hem de -78°C 'de gerçekleştirildi. Buz banyosu içerisinde hidrür katılma ürünü **18** %80 gibi iyi bir verimle elde edilirken -78°C sıcaklıkta istenilen Et katılma ürünü **15** %62 verimle izole edildi. Toluen içinde olan imino fosfonat **10b**, -78°C 'de tepkime vermedi sıcaklığın artırılıp 0°C 'ye getirilmesi sonucu hidrür katılma ürünü **18** %71 verimle elde edildi. Asetonitril içinde olan bileşik **10b** -30°C 'de tepkimeye girdi. Et katılma ürünü **15** düşük bir verimle elde edildi (%36).



Tablo 3.7. (E)-dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat **10b**'ye farklı çözücü ve sıcaklıklarda Et₂Zn katılması

No	CF ₃ -imino fosfonat	Çözücü	Reaktif	Sıcaklık(°C)/ Süre (dak)	Ürün	Verim (%)
1	10b	DCM	Et ₂ Zn	0°C/30dak	18	80
2	10b	DCM	Et ₂ Zn	-78°C/20dak	15	62
3	10b	Toluen	Et ₂ Zn	0°C/10dak	18	71
4	10b	CH ₃ CN	Et ₂ Zn	-30°C/90dak	15	36

Sentezini gerçekleştirdiğimiz imino fosfonat **10a** ve **10b**'ye organoalüminyum ve organoçinko reaktifleri kullanılarak sadece alkil katılması değil aynı zamanda aril katılmasında planlandı. Fakat Ph₃Al yukarıda da bahsedildiği gibi pahalı olmasından dolayı satın alınamadı ve sentezi ise başarısız oldu. İmino fosfonat **10a** ve **10b**'ye katılma tepkimeleri sadece Ph₂Zn ile gerçekleştirildi (Şekil 3.3). Farklı sıcaklık (-78°C, -40°C, 0°C, oda sıcaklığı) ve çözücü (DCM, toluen ve CH₃CN) içerisinde gerçekleştirilen katılma tepkimelerinde hiçbir reaksiyon şartında tepkime gözlenmedi, ne katılma ürünü **14** ve **15** ne de C-P bağının kopmasında kaynaklı ürün olan **13** ve **16** izole edilebildi. Tepkimede ya başlangıç maddesi bozundu ya da başlangıç maddesinin hiçbir şekilde tepkimeye girmediği gözlemlendi.



Şekil 3.3. Bileşik 10a ve 10b'ye Ph_2Zn katılması

4.BÖLÜM

SONUÇ

Tezin ilk aşamasında satın alınamayan ve katılma tepkimelerimizin başlangıç maddesi olan α -imino fosfonatlar **8**, **10a** ve **10b** sentezlendi. Daha sonra katılma tepkimeleri farklı eşdeğerlikte, çözücülerde ve sıcaklıklarda denendi ve istenilen organoalüminyum katılma ürünü farklı şartlarda farklı kimyasal verimlerle elde edildi. Bileşik **8** hiçbir katılma tepkimesine cevap vermedi ve sadece tepkime ortamından başlangıç maddesi izole edildi. Bileşik **10a** ile gerçekleştirilen Me_3Al katılmasında kimyasal verim açısından istenilen ürün **11** DCM içerisinde %73 verim (Tablo 3.2, no:2) ile elde edildi. Bileşik **10b**'ye gerçekleştirilen Me_3Al katılmasında ise DCM içerisinde **12**'nin yerine sadece kopma ürünü olan bileşik **13** %52 verimle elde edildi (Tablo 3.3, no:1). Polar olmayan çözücü toluen içerisindeki **10b**'nin Me_3Al katılma tepkimesinde ise istenilen katılma ürünü **12** %72 verimle tek ürün olarak reaksiyon ortamından ayrıştırıldı (Tablo 3.3, no:2). Bileşik **10a** ve **10b**'nin Et_3Al katılmasında ise oluşması beklenen iki ürün var: etil katılması ve hidrür katılması. Bileşik **10a**'da etil katılma ürünü çözücü DCM iken %48 (Tablo 3.4, no:1) verimle elde edilirken, çözücü toluen olduğunda istenilen ürün **14** %61 (Tablo 3.4, no:2) verimle sentezlendi. Bileşik **10b**'nin Et_3Al katılmasında ise çözücü DCM olduğunda sadece C-P bağının kopma ürünü **16** %54 (Tablo 3.5, no:1) verimle tek ürün olarak elde edildi. Etil katılma ürünü **15** çözücü toluen iken %68 (Tablo 3.5, no:2) verimle sentezlendi. Bileşik **10a** ve **10b**'nin Et_3Al katılması tepkimesinde hiçbir tepkime ortamında hidrür katılma ürünü gözlemlenmedi. Organoalüminyum katılmasında da tercih edilen diğer çözücü ise asetonitril idi fakat bu katılma tepkimelerinde iyi bir çözücü olarak kabul edilmedi.

α -İmino fosfonatlar **10a** ve **10b**'nin katılma tepkimeleri sadece organoalüminyum bileşikleri olan Me_3Al ve Et_3Al ile denenmedi organoçinko bileşiklerinden Et_2Zn ve Ph_2Zn reaktifleri ile de denendi. Bileşik **10a** ve **10b**'ye Ph_2Zn ile katılma tepkimesi denendi fakat hiçbir şekilde ne katılma ürünü **14/15** ne de C-P bağının kopmasından kaynaklı ürün **13/16** oluşumu İTK yönteminde gözlemlenmedi.

Bileşik **10a**'nın Et_2Zn katılması sonucu ürün **14** toluen içerisinde iyi bir verimle elde edildi (Tablo 3.6, no:2, %71). Çözücü DCM iken verim %60'lara indi. Katılma tepkimelerinde her denemede tercih edilen asetonitril ilk kez Et_2Zn kullanıldığında bir ürün oluşumu gözlemlendi ve hidrür katılma ürünü **17** kabul edilebilir bir verimle saflaştırıldı (Tablo 3.6, no:3). Bileşik **10b**'nin Et_2Zn katılması farklı sıcaklıklar da farklı ürünlerin eldesi ile mümkün oldu. 0°C 'de %80 verimle hidrür katılma ürünü **18** (Tablo 3.7, no:1) elde edilirken etil katılma ürünü en iyi yine DCM içerisinde -78°C iyi bir verimle (Tablo 3.7, no: 3, %71) elde edildi. Asetonitril içerisinde gerçekleştirilen katılma tepkimesinde ise etil katılması **15** düşük bir verimle reaksiyon ortamından tek ürün olarak ayrıştırıldı. Sonuç olarak, istenilen ürün katılma ürünü ya da hidrür katılma ürünü, sıcaklığın kontrol edilmesi ile tek ürün olarak elde edilebilir. Asetonitril'in çözücü olarak tercih edilmesi organoalüminyum katılması tepkimelerinde deneysel sonuçlara bakılarak iyi bir çözücü olmadığını gösterdi, organoçinko katılma tepkimelerinde ise düşüğe olsa katılma ya da yan ürün elde edildi. Genel olarak deneysel sonuçlarına bakıldığında katılma ürününün sentezi için üç eşdeğer organoalüminyum ya da organoçinko kullanılması gerektiği ve çözücü olarak polar olmayan toluenin tercih edilmesi gerektiği sonucu ortaya çıktı.

Katılma tepkimesi sonunda sentezlenen α -triflorometillenmiş amino fosfonat bileşiklerinin biyolojik açıdan oldukça önemli bileşikler olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma ile literatüre biyolojik açıdan önemli olabilecek bileşiklerin sentezleri için yeni bir yöntem kazandırıldı. Ayrıca organoalüminyum bileşiklerinin bu katılma tepkimesinde kullanılması bu tip bileşiklerin asimetric olarak sentezlenebilmelerine olanak sağlayacaktır ve literatürde bu tip bileşiklerin asimetric sentezleri bulunmamaktadır. Bu tip bileşiklerin organoalüminyum ya da organoçinko reaktiflerinin bir kiral katalizör eşliğinde ilişkili bileşiklerin asimetric olarak sentezlenebilmesi için yeni bir araştırma alanı önerildi ve bunun içinde gerekli deneysel şartlar optimize edildi.

5.BÖLÜM

DENEYSEL SONUÇLAR

5.1 GENEL METODLAR

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ODTÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan 400 MHz işletim frekanslı sıvı BRUKER DPX 400 MHz model çok çekirdekli NMR spektrometresi kullanılarak alındı.

Proton (^1H) ve karbon (^{13}C) NMR spektrumları Bruker DPX-400 (400 MHz) ve Bruker DPX-400 MHz (100 MHz). Proton NMR spektrumları CDCl_3 içerisinde alındı kimyasal kayma değerleri ppm olarak rapor edildi ve tetrametilsilan internal referans olarak alındı. Karbon NMR spektrumları da CDCl_3 içerisinde alındı kimyasal kayma değerleri de ppm olarak verildi ve kloroform çözücü sinyali internal referans olarak alındı. Proton NMR spektrumundaki spin-spin eşleşmeleri s (singlet), t (triplet), dd (doublet of doublet), m (multiplet) şeklindeki verilen sembollerle gösterildi.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin saflaştırma aşamasında kolon kromatografisi yöntemi kullanıldı. Kolon kromatografisinde 230-400 mesh silikajel ve elüent olarak EtOAc/ Hek karışımı kullanıldı. Bütün reaksiyonların ilerleyişi Merck marka üzeri floresansa duyarlı silikajel plakalar kullanılarak İTK yöntemi ile takip edildi. İnce tabaka plakalar daha sonra UV lambası altında bakılmış ve etanolik fosfomolibtikasit solüsyonu içerisine batırılıp ısıtıcı tabanca ile yakılmıştır.

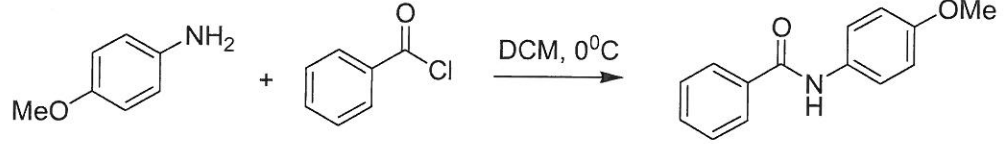
Havaya ve neme duyarlı bütün reaksiyonlar bir gün öncesinde etüvde kurutuldu schlenk tüpler içerisinde, argon altında ve standart şırınga yöntemi kullanılarak yapıldı.

Bütün satın alınan kimyasal reaktifler aksi rapor edilmediği sürece bir işleme tabii tutulmadan kullanıldı. DCM ve asetonitril kalsiyum hidrat üzerinden distillendi ve her reaksiyon kurulumu öncesi yeniden distillenerek tepkimede kullanıldı. Toluene sodyum-benzofenon üzerinden distillendi ve her reaksiyon kurulumu öncesi yeniden distillenerek tepkimede kullanıldı.

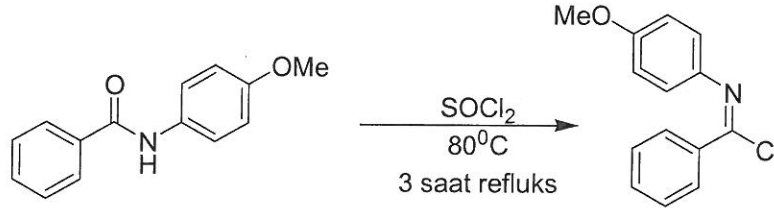
Bu tezin bütün deneysel aşaması ikinci danışman olan Prof. Dr. Ayhan S. Demir' in organik kimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Organoalüminyum ve organoçinko bileşiklerine katılma tepkimesi için gerekli olan (E)-dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilimino)etilfosfonat, (E)-dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat ve (E)-dietil (4-metoksifenilimino)(fenil)metilfosfonat literatür yöntemi değiştirilerek sentezlendi ve saflaştırıldı. Reaksiyonların ilerleyişi İTK ile kontrol edilmiş arkasından u.v lambası altında bakılıp, fosfomolibtik asit solüsyonu ile yakılarak takip edildi. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile yapıları aydınlatıldı.

5.2. (E)-Dietil (4-metoksifenilimino)(fenil)metilfosfonat sentezi:

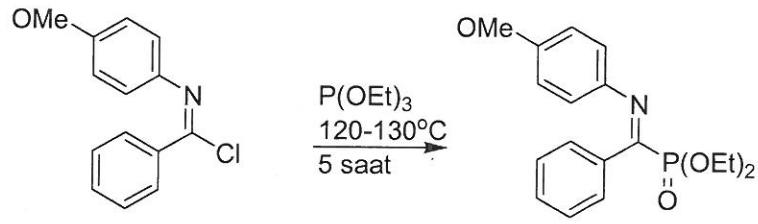
Katılma tepkimelerinde kullanılması planlanan bu bileşik literatür yöntemleri değiştirilerek üç basamakta sentezlendi.



p-Metoksi amin (6 g, 48.7 mmol) 250 mL' lik temiz ve kurutulmuş erlene koyulur. İçerisine manyetik balık atılır ve manyetik karıştırıcı üzerine koyulur. *p*-Metoksi amini çözmek için içerisine 100 ml DCM ilave edilir. Elde edilen çözelti 0°C' ye gelmesi için buzlu su dolu devar kabı içerisine yerleştirilir. 0°C' ye gelen çözelti içerisine damla damla 6.30 mL benzoil klorür (53.60 mmol) eklenir. Karışım oda sıcaklığına gelmesi için devar kabı içerisinden çıkarılır. Oda sıcaklığına gelen karışım saf su ve doymuş NaCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapılır. Süzme işlemi ardından vakum destilasyon yapılarak *N*-(4-metoksifenil)benzamid elde edilir.



Elde ettiğimiz 6,9 mg *N*-(4-metoksifenil)benzamid 50 mL'lik geri soğutucu ile uyumlu bir balona koyulur ve içerisine manyetik balık atılır. Balon manyetik karıştırıcı üzerine konur ve üzerine 20 mL SOCl₂ çeker ocak altında eklenir. Belli bir süre maddelerin karışması beklenildikten sonra balon yağ banyosuna yerleştirilir ve 3 saat argon gazı altında refluks edilir. İstenilen maddeden fazla miktarda kullanılan SOCl₂ destilasyon yöntemi ile uzaklaştırılır. Geride kalan SOCl₂ ise rotary evaporatör ile toplayıcı balonuna DCM konularak uzaklaştırılır. (E)-*N*-(kloro(fenil)metilen)-4-metoksibenzamin elde edilir.



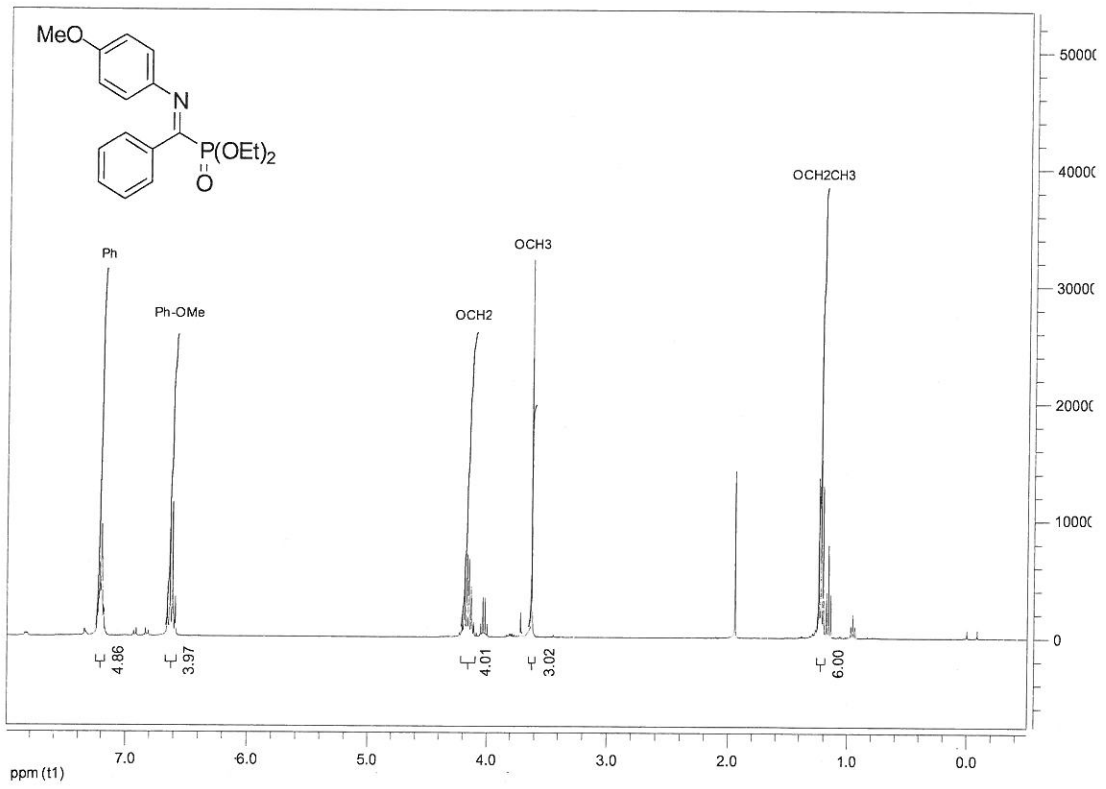
5.5 g (E)-N-(kloro(fenil)metilen)-4-metoksibenzamin (22.4 mmol) 25 mL' lik geri soğutucu ile uyumlu bir cam balon içerisine konur ve içerisine manyetik balık atılır. 4.3 mL P(OEt)₃ (24.6 mmol) balon içerisine çeker ocak altında yavaş bir şekilde manyetik karıştırıcı üzerinde eklenir. Balon yağ banyosu içerisine yerleştirilir. Karışım 5 sa. yaklaşık 120-130°C' de refluks edilir. 5 sa. sonunda karışımın oda sıcaklığına gelmesi için yağ banyosu içerisinden çıkarılır. Fazla miktardaki P(OEt)₃ vakum pompasında uçurulur. Elde ettiğimiz (E)-dietil(4-metoksifenilimino)(fenil)metilfosfonat kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılır.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):

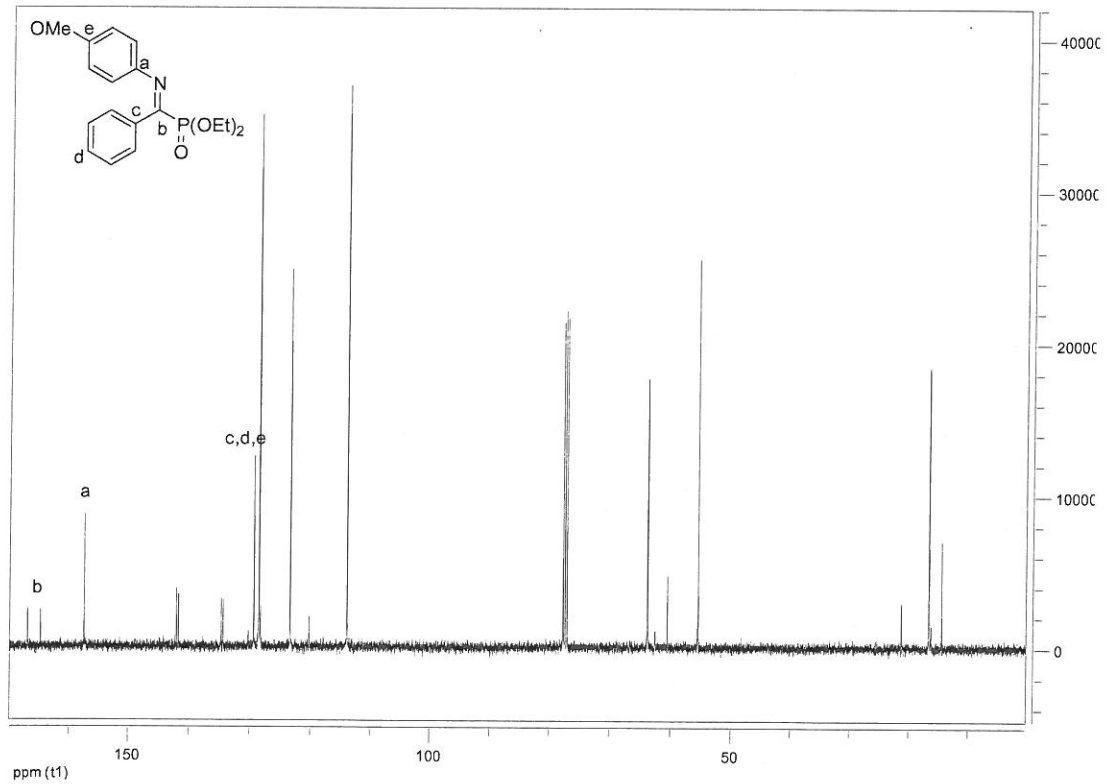
δ 1.32 (t, *J*=7.0 Hz, 6H), 3.71 (s, 3H), 4.17-4.31 (m, 4H), 6.67-6.74 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 5H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ 16.1 (d, *J*_{C-P}=6.1 Hz), 55.0, 63.4 (d, *J*_{C-P}=6.7 Hz), 113.6, 123.1, 128.2, 129.1, 134.2 (d, *J*_{C-P}=33 Hz), 141.6 (d, *J*_{C-P}=31 Hz), 157.2, 165.7 (d, *J*_{C-P}=219.5 Hz).

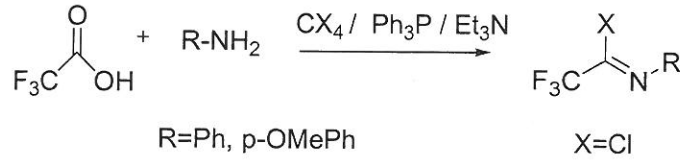


Şekil 5.1: Bileşik 8'in ¹H NMR'ı



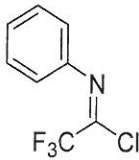
Şekil 5.2: Bileşik 8'in ¹³C NMR'ı

5.3. (E)-N-Kloro benzamin'in genel sentez yöntemi:



Geri soğutucu ile uyumlu 250 mL' lik bir balon manyetik karıştırıcı üzerine konur. İçerisine manyetik balık konur. Oda sıcaklığında Ph₃P (34.5 g, 132 mmol), CCl₄ (21.1 mL, 220 mmol) ve Et₃N (7.3 mL, 53 mmol) balona konur. Hazırlanan çözelti 10 dak. su banyosunda karıştırılır. TFA (3.4 mL, 44 mmol) damla damla çözeltiye eklenir. Anilin (4.8 mL, 53 mmol) ve CCl₄ (21.1 mL, 220 mmol) ile çözelti hazırlanır. Beyaz renkli çözelti üzerine damla damla ilave edilir. 0°C çözelti rengi beyazdan kahverengiye dönüşür. Çözelti buz banyosundan çıkarılıp oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletilir. Daha sonra mantolu ısıtıcınının 1 nolu ayarında geri soğutucu altında 3 saat kaynatılır. 3 saat sonunda koyu kahverengi çökelek oluşuyor. Çökelek içerisindeki CCl₄ rotary evaporatörde uçurulur. Elde edilen katı madde hekzan ilave edilerek vakum altında süzülür. Bu işlem birkaç defa tekrar edilir. Elde edilen sıvı kısımdan hekzan uçurmak için evaporatör kullanılır. Kalan sıvı kısım vakum distilasyon yapılır. %91 verimde sarı yağimsı madde elde edilir.

5.3.1. (E)-N-(1-Kloro-2,2,2-trifloroetiliden)benzamin:

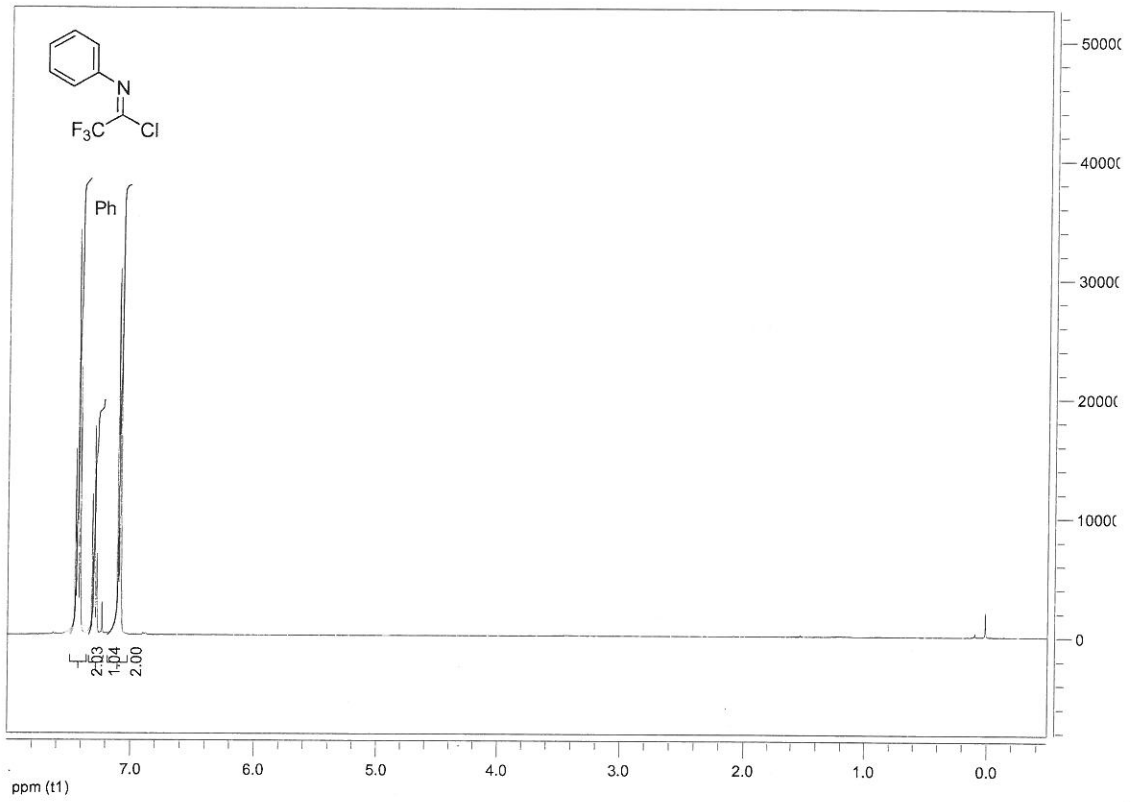


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):

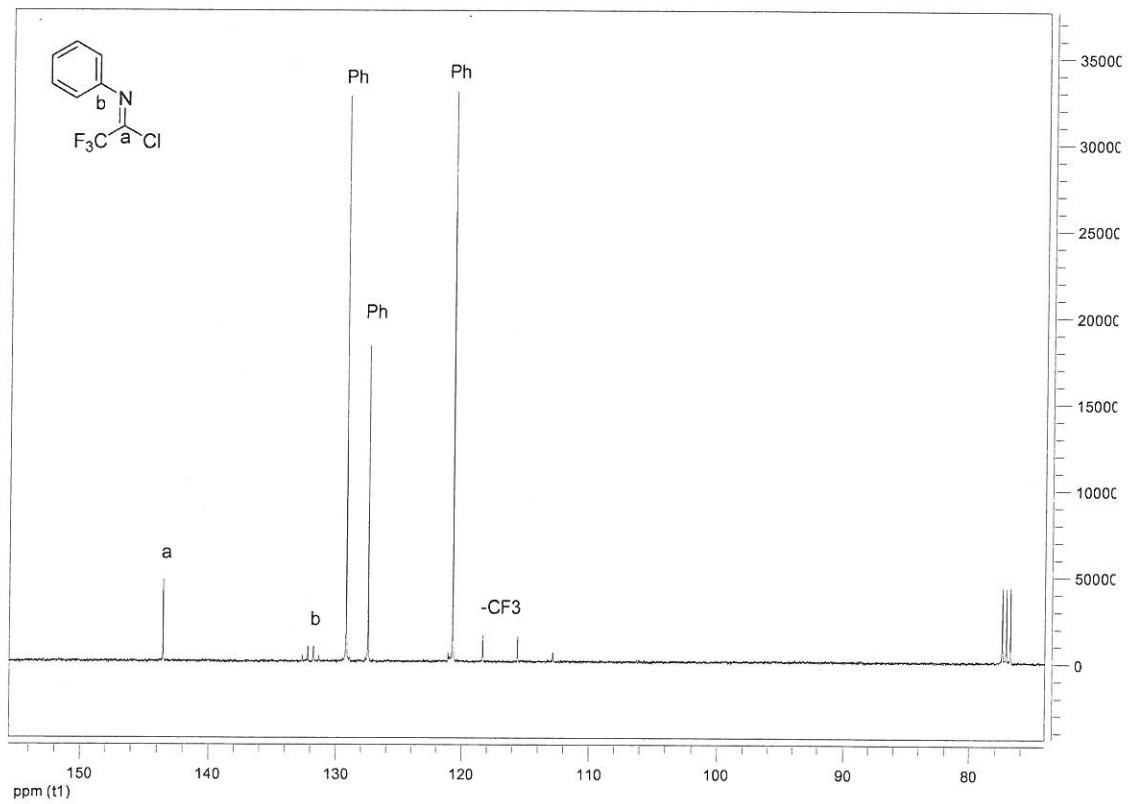
δ 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.15 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=8.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):

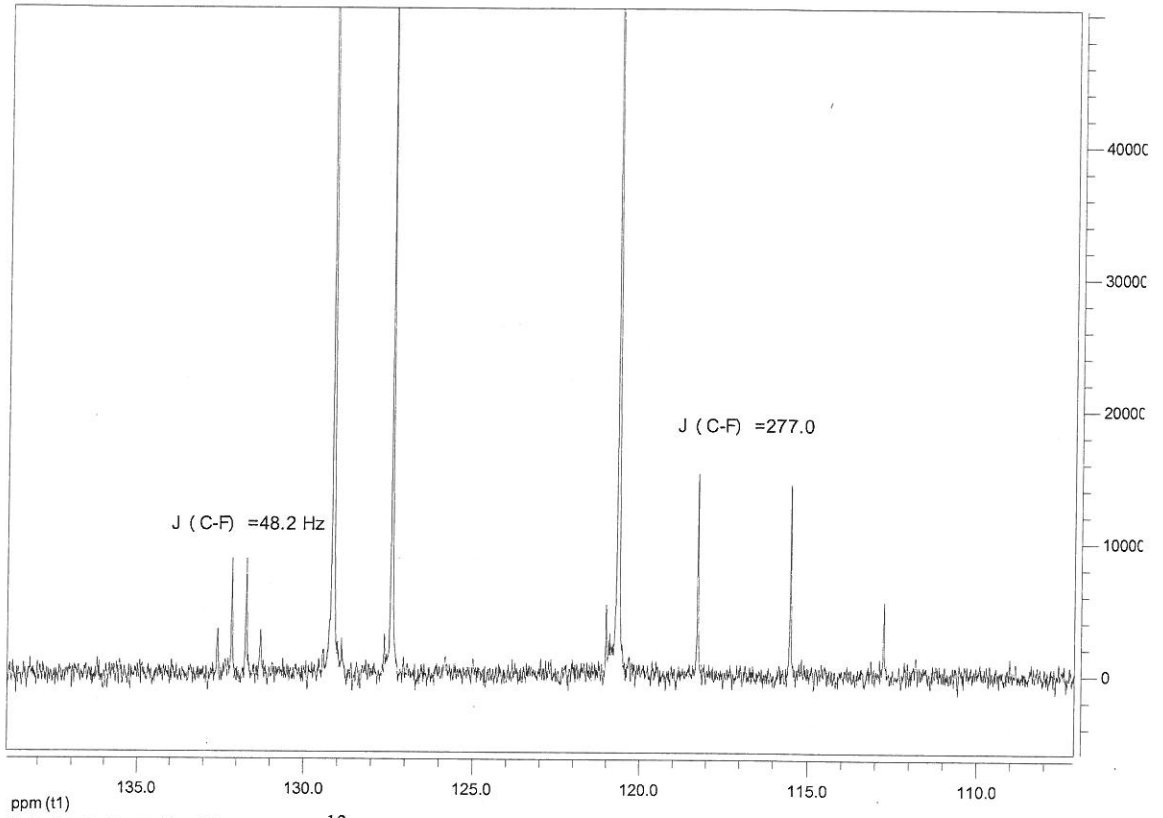
δ 114.1 (q, *J*_{C-F}=227.0 Hz), 120.7, 127.4, 129.1, 131.5 (q, *J*_{C-F}=48.2 Hz), 143.5



Şekil 5.3: Bileşik 9a'nın ¹H NMR'ı

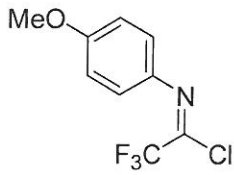


Şekil 5.4: Bileşik 9a'nın ¹³C NMR'ı



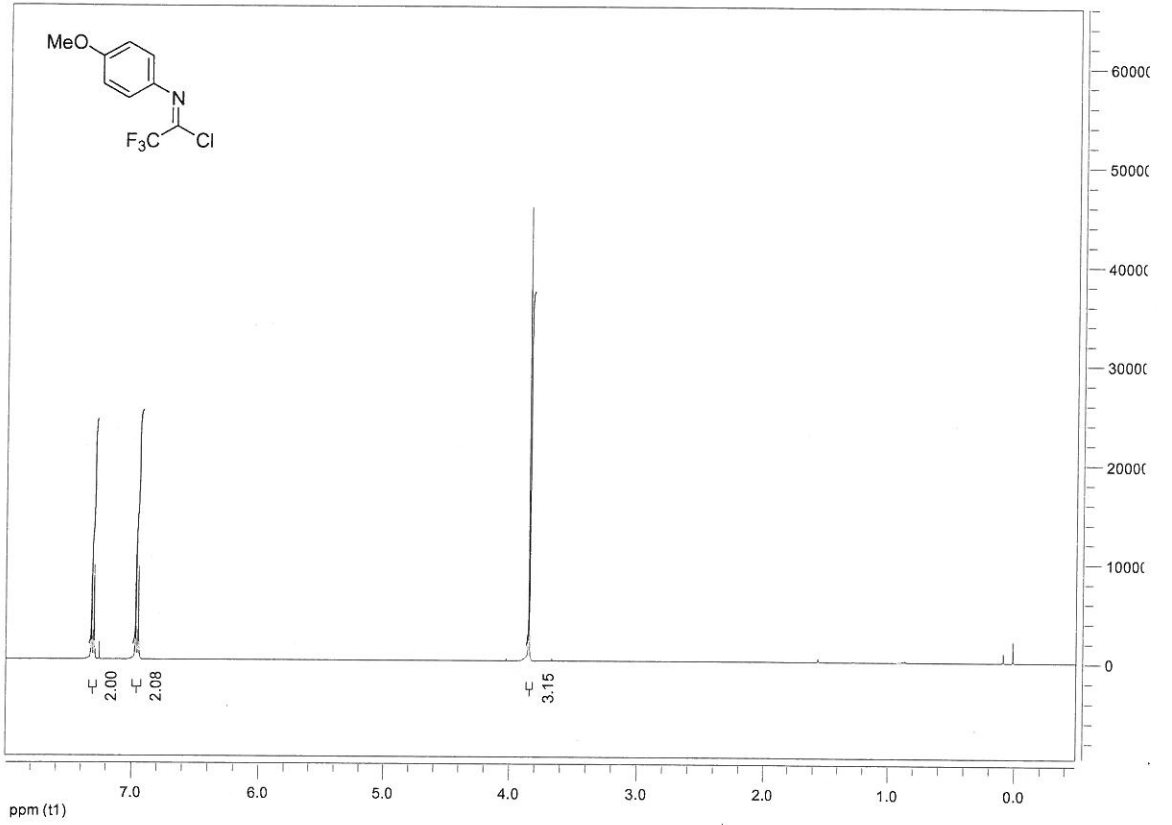
Şekil 5.5: Bileşik 9a'nın ^{13}C NMR'ı

5.3.2. (E)-N-(1-Kloro-2,2,2-trifloroetiliden)-4-metoksibenzamin:



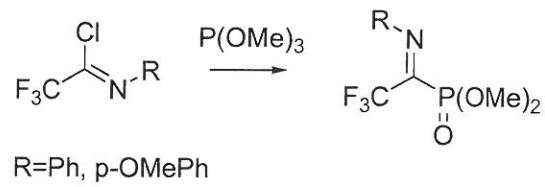
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ 3.84 (s, 3H), 6.95 (dq, $J_{\text{C-C}}=9.0$ Hz, $J_{\text{C-F}}=5.5$ Hz, 2H), 7.30 (dq, $J_{\text{C-C}}=9.0$ Hz, $J_{\text{C-F}}=5.5$ Hz, 2H).



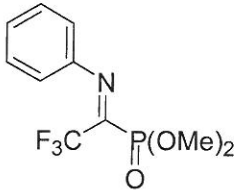
Şekil 5.6: Bileşik 9b'nin ^1H NMR'ı

5.4. α -İmino fosfonatların genel sentez yöntemi:



Geri soğutucu ile uyumlu 15 ml' lik balona daha önce hazırladığımız (Z)-N-(1-kloro-2,2,2, trifloroetiliden)benzamin koyulur. Üzerine trimetil fosfit ilave edilir. Geri soğutucu altında 7 saat 140°C ' de kaynatılır. Daha sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenir ve içerisindeki fazla $\text{P}(\text{OMe})_3$ vakum pompasında uçurulur. Elde ettiğimiz madde kolon kromatoğrafisi yöntemi ile ayrıştırılır.

5.4.1. (E)-Dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilimino)etilfosfonat:

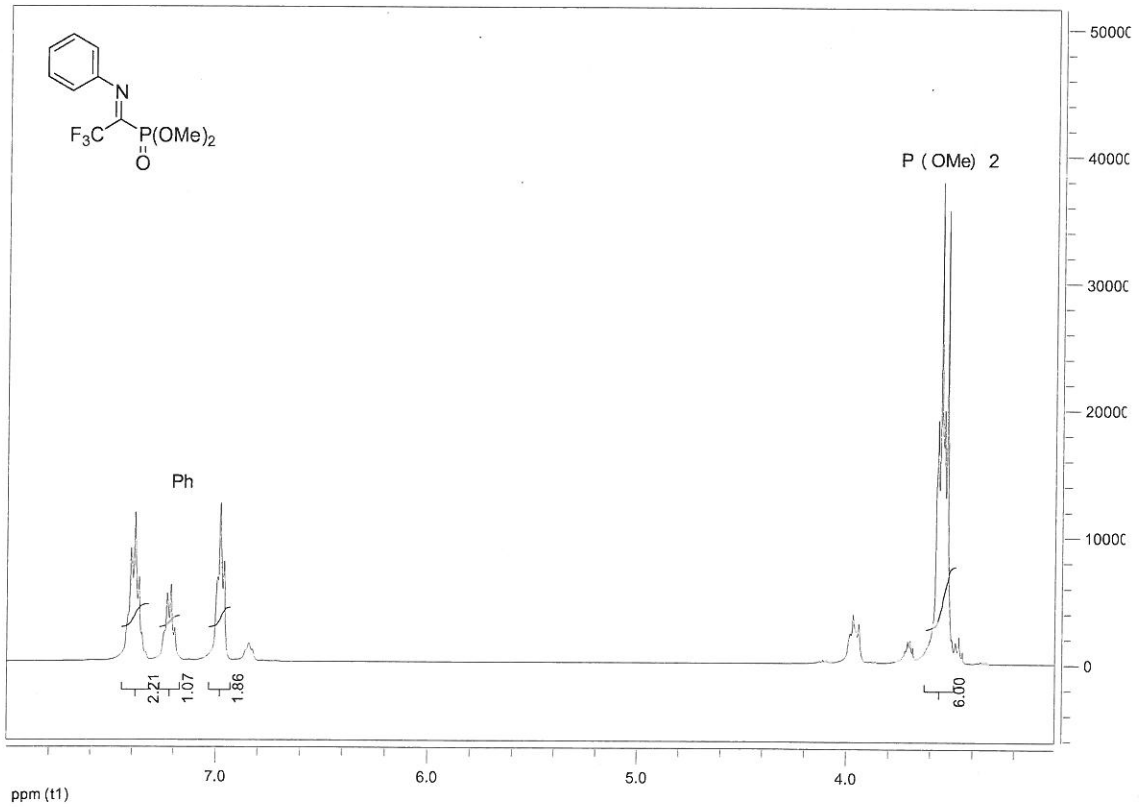


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

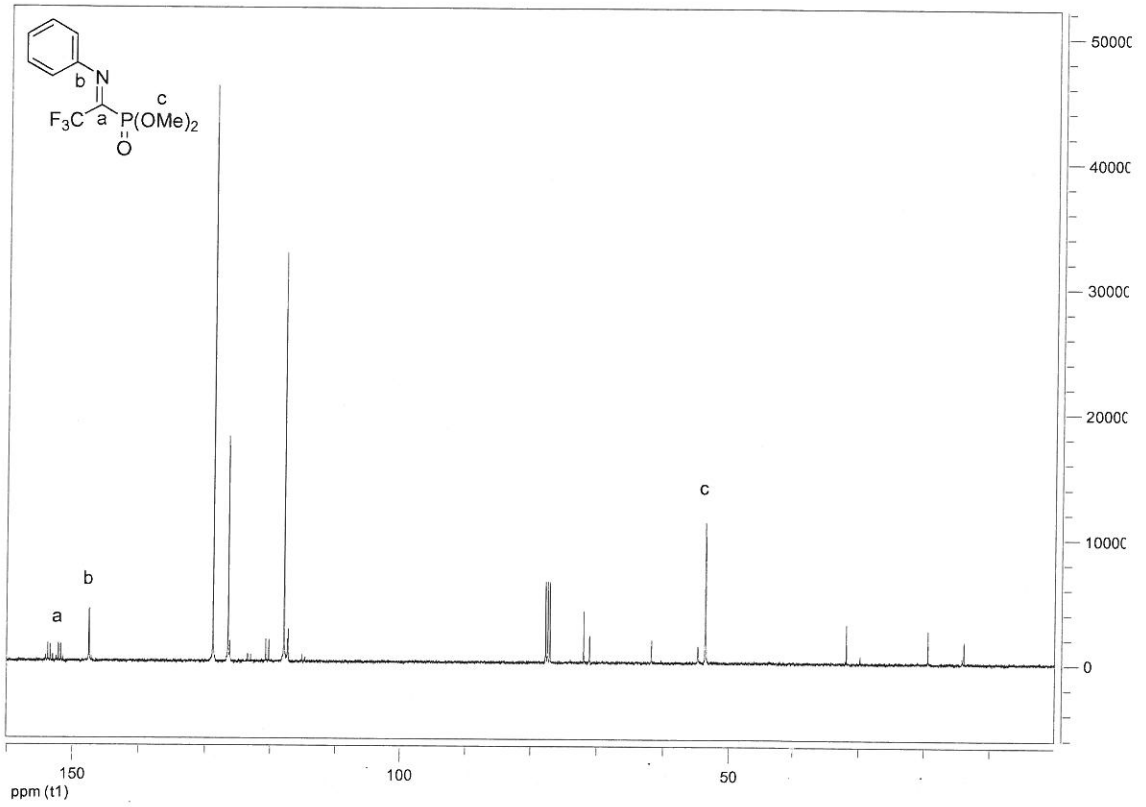
δ 3.55 (d, $J=11.6$ Hz, 6H), 6.9 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.2 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.4 (t, $J=7.7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 53.4 (d, $J_{\text{C-P}}=5.2$ Hz), 117.9, 122.0 (qd, $J_{\text{C-P}}=47.4$, $J_{\text{C-F}}=279.5$ Hz), 126.4, 128.7, 147.5 (d, $J_{\text{C-P}}=14.0$ Hz), 153.3 (dq, $J_{\text{C-P}}=160.8$, $J_{\text{C-F}}=35.9$).

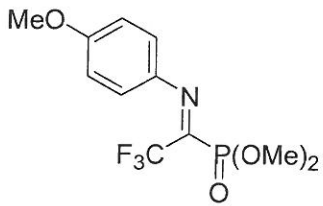


Şekil 5.7: Bileşik 10a'nın ^1H NMR'ı



Şekil 5.8: Bileşik 10a'nın ^{13}C NMR'si

5.4.2. (Z)-Dimetil 1-(4-metoksifenilimino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat:

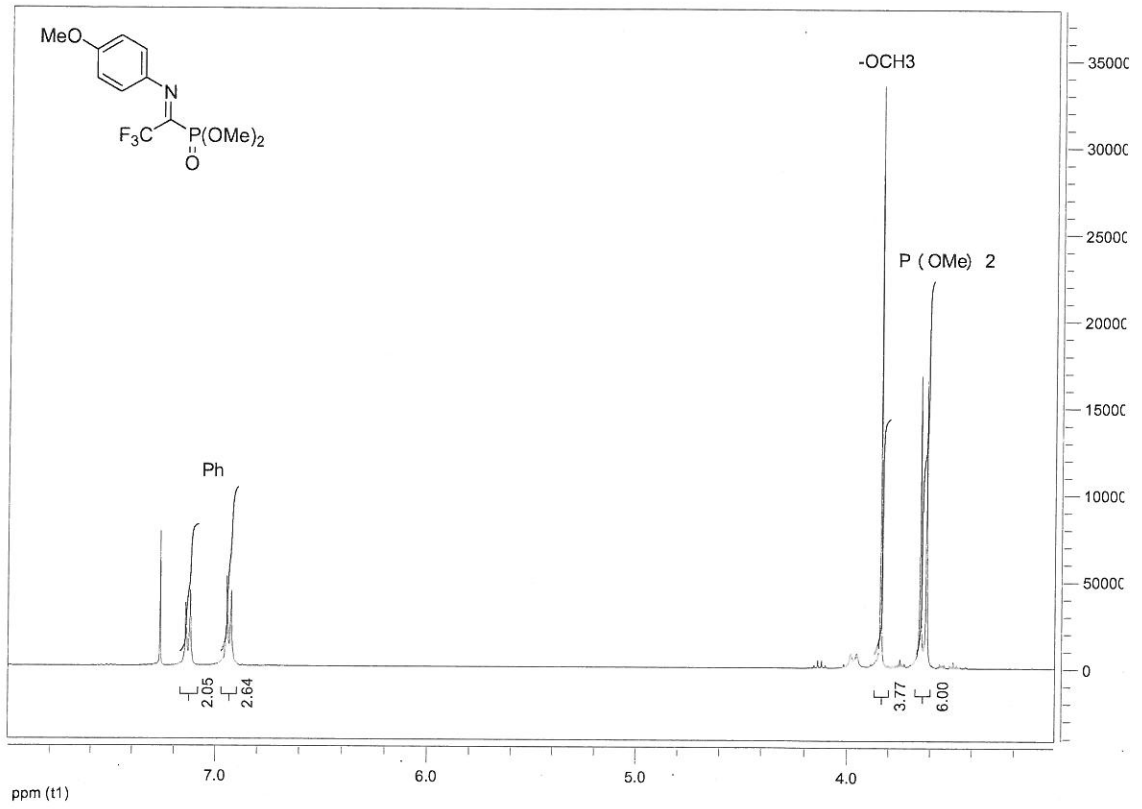


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

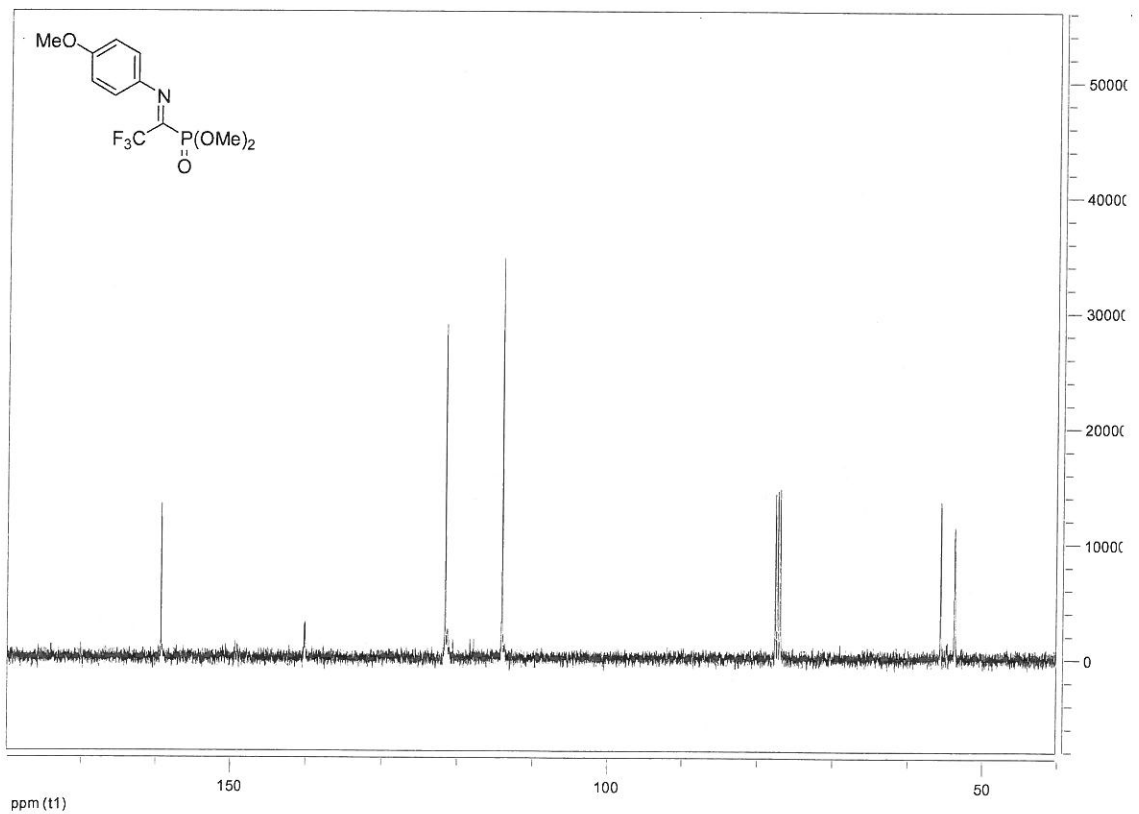
δ 3.6 (d, $J_{\text{C-P}}=11.6$ Hz, 6H), 3.8 (s, 3H), 6.9 (d, $J_{\text{C-P}}=8.8$ Hz, 2H), 7.1 (d, $J_{\text{C-P}}=8.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 54.0 (d, $J_{\text{C-P}}=6.6$ Hz), 55.9, 114.5, 121.3 (qd, $J_{\text{C-P}}=47.7$ Hz, $J_{\text{C-P}}=279.1$ Hz), 122.0, 140.6 (d, $J_{\text{C-P}}=14.3$ Hz), 151.0 (dq, $J_{\text{C-P}}=160.5$ Hz, $J_{\text{C-F}}=34.9$ Hz), 159.9.

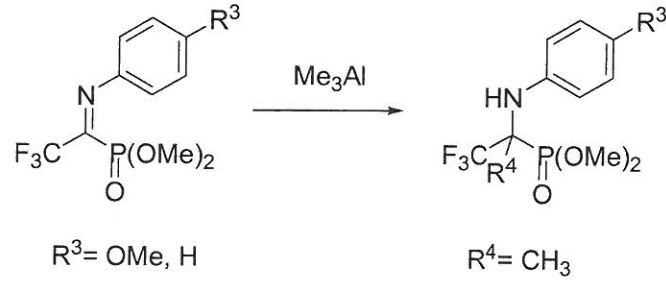


Şekil 5.9: Bileşik 10b'nin ¹H NMR'ı



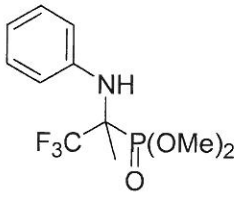
Şekil 5.10: Bileşik 10b'nin ¹³C NMR'ı

5.5. α -İmino fosfonatların Me_3Al reaktifi ile katılma tepkimesinin genel yöntemi:



Etüvde kuruttuğumuz 50 mL'lik schlenk tüp alınır ve içerisine manyetik balık konulur. Manyetik karıştırıcı üzerine reaksiyon sonlanana kadar argon gazı geçecek şekilde yerleştirilir. Schlenk tüp içerisine oda sıcaklığında hazırladığımız koruyucu grup (-OMe) içeren veya koruyucu grup içermeyen α -imino fosfonatlardan 100' er mg eklenir. Yine oda sıcaklığında maddemizi çözebilmemiz için tablo 3.2 veya tablo 3.3 de belirttiğimiz çözücülerden (DCM, toluen, CH_3CN) 2 mL eklenir. Elde edilen karışım reaksiyonların gerçekleşeceği sıcaklıklara getirilmek için beklenir. İstenilen sıcaklığa gelen karışıma damla damla 0.5 M Me_3Al 'dan 3 e.q eklenir. Reaksiyonumuzun gerçekleştiğini gözlemlemek için İTK takibi yapılır. Eğer tablo 3.2 ve tablo 3.3 de belirtilen sürelerde reaksiyon gerçekleşmiyor ise sıcaklık artırılır. İmino fosfonatımızın bittiği İTK ile gözlemlendiğinde reaksiyon durdurulur. Reaksiyon ortamı EtOAc ile seyreltildikten sonra 1-2 damla saf su eklenir. Alüminyumun karışımımızdan uzaklaştırılması için celite ile vakum altında süzülür. Süzme sırasında kullandığımız fazla EtOAc rotary evaporatör ile uçurulur. Karışımımızdan istediğimiz ürünü ayırmak için kolon kromatografisi yöntemi kullanılır. Elde ettiğimiz ürün NMR için hazırlanır ve verim hesabı yapılır.

5.5.1. Dimetil 1,1,1-trifloro-2-(fenilamino)propan-2-ylfosfonat (11)

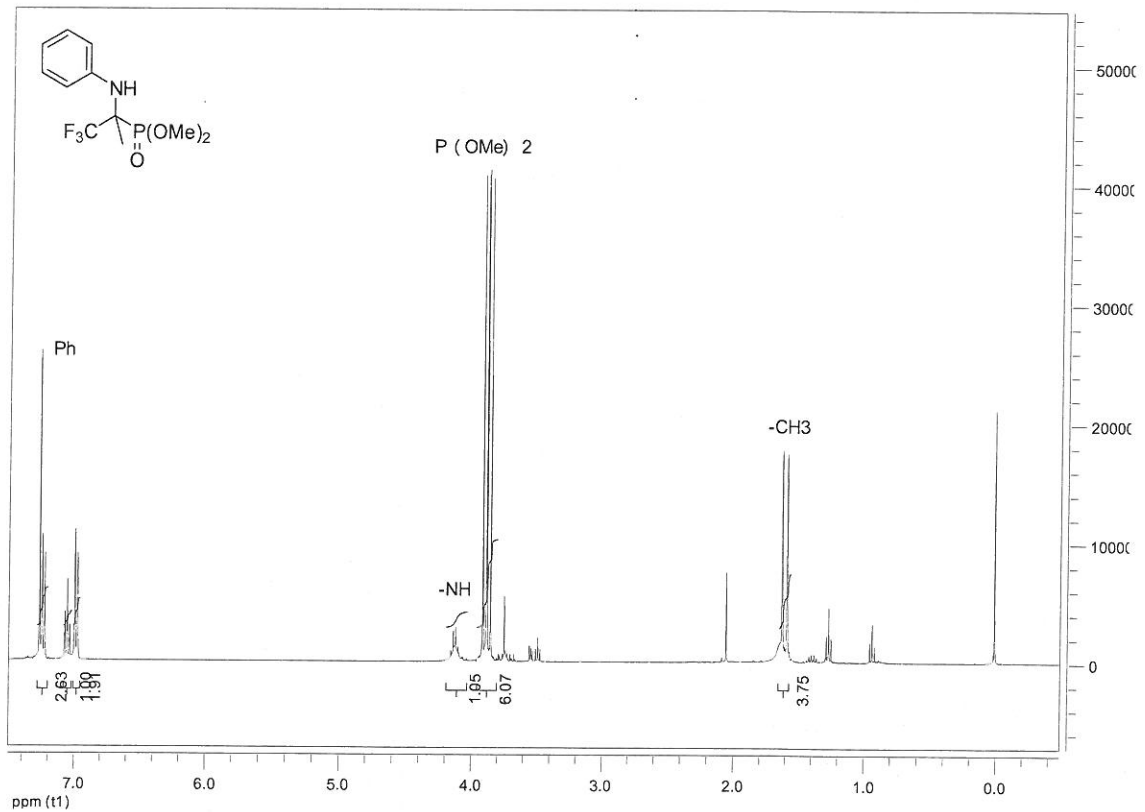


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

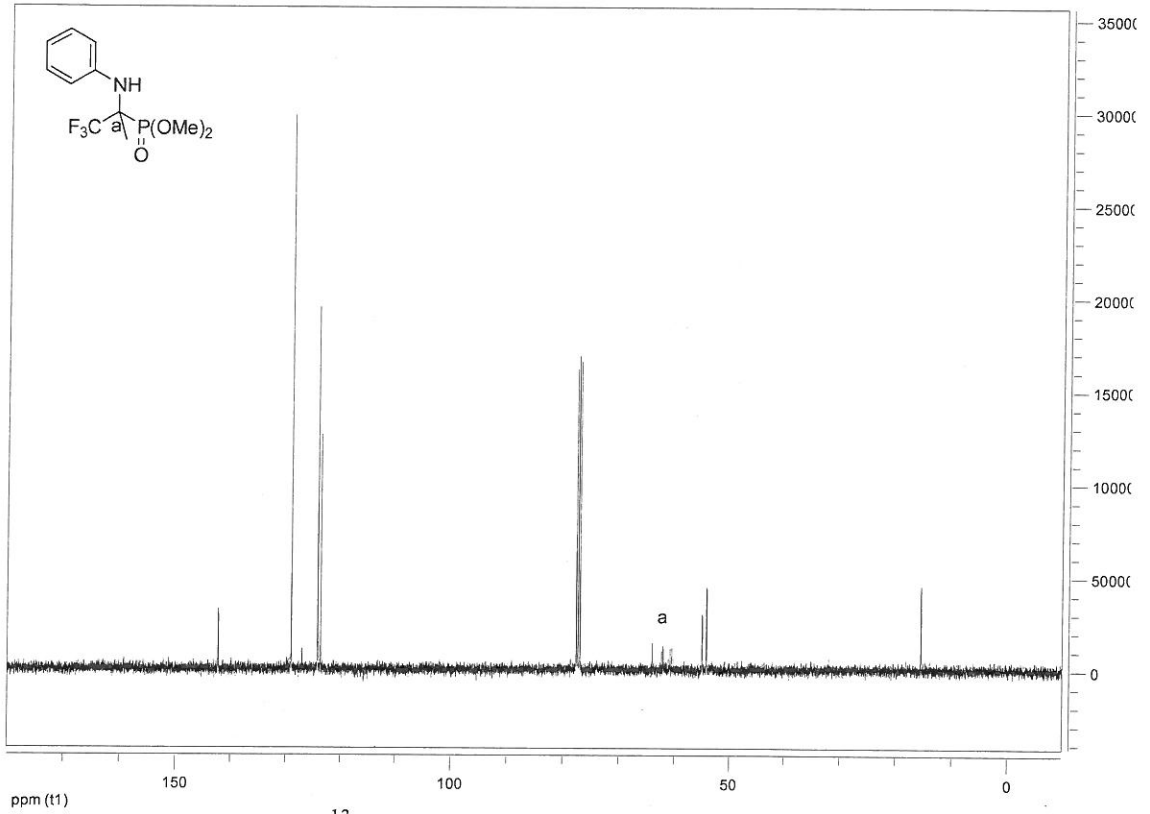
δ 1.5 (d, $J_{\text{C-P}}=15.5$ Hz, 3H), 3.86 (d, $J=10.7$ Hz, 3H), 3.89 (d, $J_{\text{C-P}}=10.5$ Hz, 3H), 4.13 (q, $J_{\text{C-C}}=7.1$ Hz, 1H), 6.9 (d, $J_{\text{C-P}}=7.4$ Hz, 2H), 7.1 (t, $J_{\text{C-P}}=6.3$ Hz, 1H), 7.2 (d, $J_{\text{C-P}}=7.5$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 14.1 (d, $J_{\text{C-F}}=2.8$ Hz), 52.9 (d, $J_{\text{C-P}}=7.4$ Hz), 53.7 (d, $J_{\text{C-P}}=6.8$ Hz), 61.3 (dq, $J_{\text{C-F}}=27.2$, $J_{\text{C-P}}=158.0$ Hz) 122.4, 122.9, 127.8, 128.7 (qd, $J_{\text{C-P}}=11.6$, $J_{\text{C-F}}=286.6$ Hz).

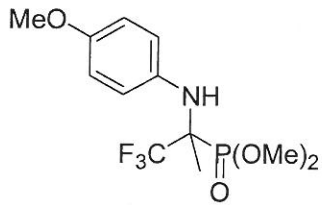


Şekil 5.11: Bileşik 11'in ^1H NMR'ı



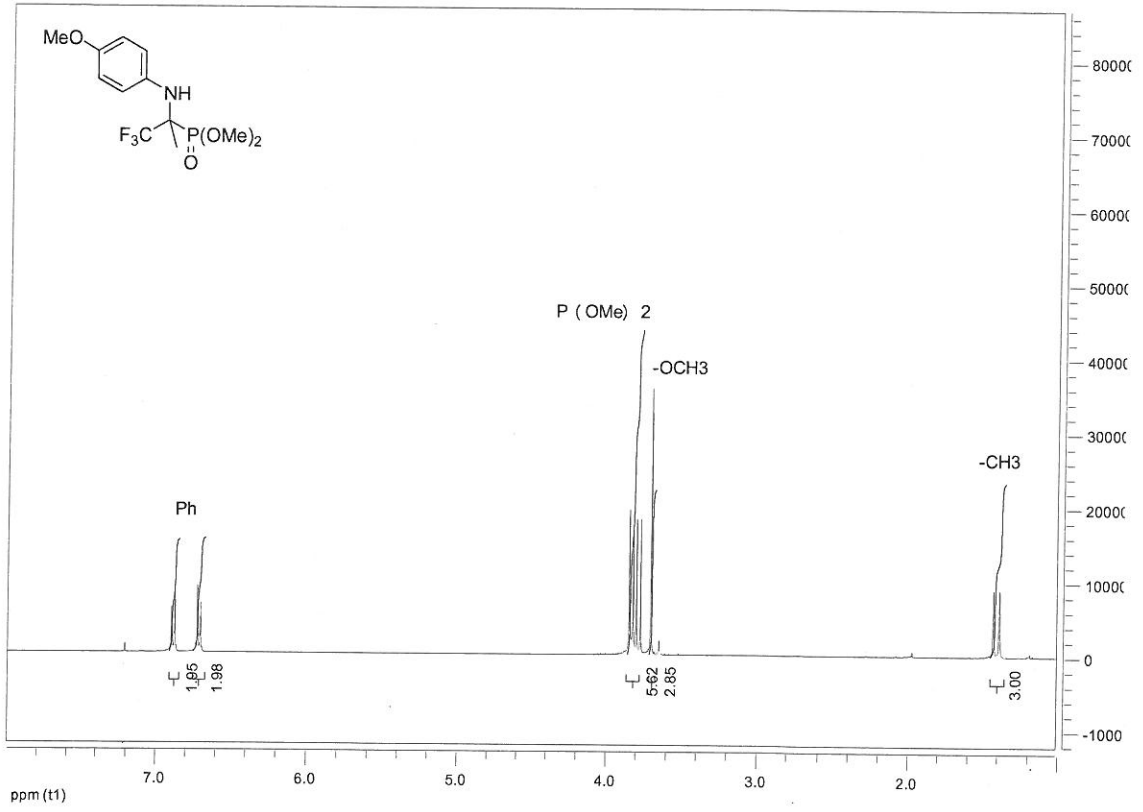
Şekil 5.12: Bileşik 11'in ^{13}C NMR'ı

5.5.2. Dimetil 2-(4-metoksifenilamino)-1,1,1-trifloropropan-2-ylfosfonat (12)



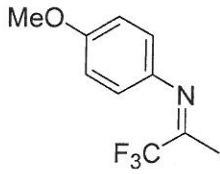
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ 1.4 (d, $J_{\text{C-P}}=16.0$ Hz, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.7 (d, $J_{\text{C-P}}=10.7$ Hz, 3H), 3.8 (d, $J_{\text{C-P}}=10.4$ Hz, 3H), 6.7 (d, $J_{\text{C-P}}=8.9$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J_{\text{C-P}}=8.9$ Hz, 2H).



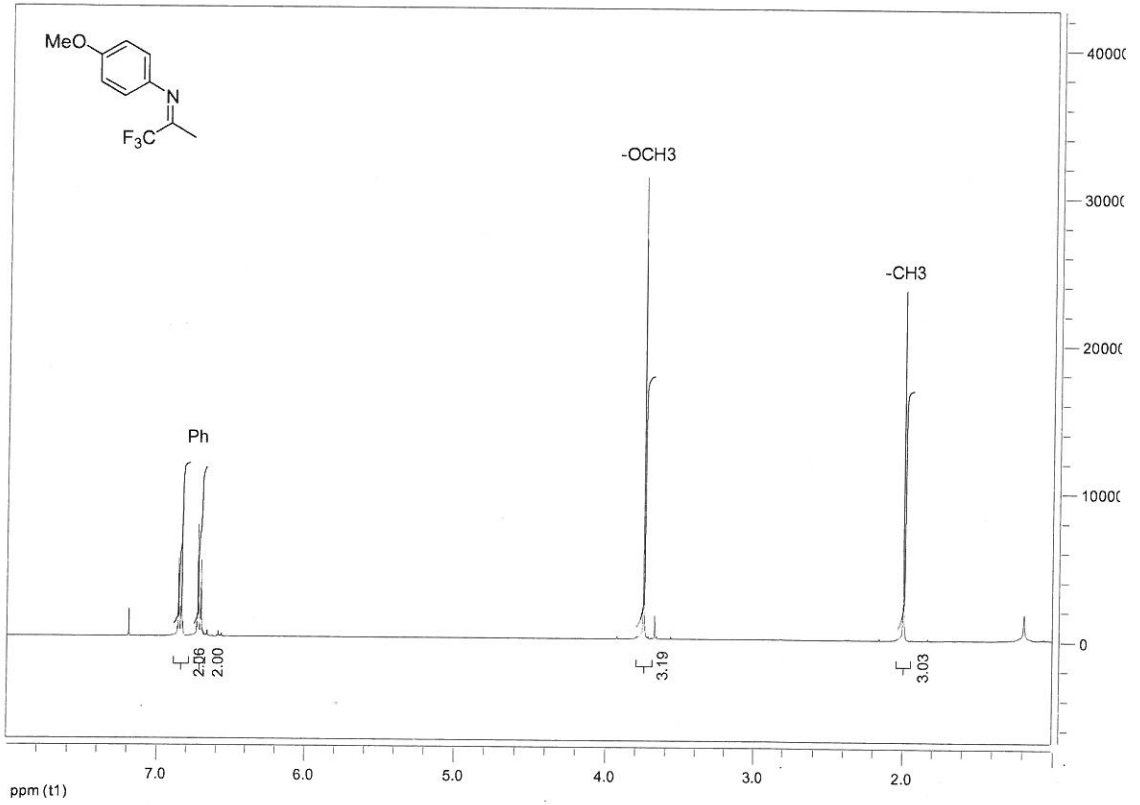
Şekil 5.13: Bileşik 12'nin ^1H NMR'ı

5.5.3. (E)-N-(1,1,1-Trifloropropan-2-yliden)-4-metoksibenzenamin (13)



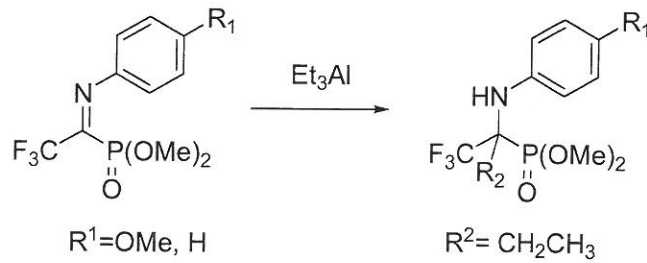
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ 1.9 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 6.7 (d, $J_{\text{C-P}}=8.9$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J_{\text{C-P}}=8.9$ Hz, 2H).



Şekil 5.14: Bileşik 13'ün ^1H NMR'ı

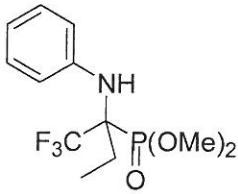
5.6. α -İmino fosfonatlara Et_3Al reaktifinin katılma tepkimesinin genel yöntemi:



50 mL'lik bir gece etüvde bekletilmiş schlenk tüp alınır ve içerisine küçük manyetik balık konulur. Schlenk tüp argon gazı altında bekletilir. Argon gazı altında koruyucu grup (-OMe) içeren veya koruyucu grup içermeyen tablo 3.4 ve tablo 3.5 sentezleri anlatılan 100 mg imino fosfonatlarımız ilave edilir. İmino fosfonatlarımızın üzerine oda sıcaklığında tablo 3.4 ve tablo 3.5 de gösterdiğimiz çözücülerden (DCM, toluen, CH_3CN) 2 mL eklenir. Oda sıcaklığında 1-2 dak. maddemizin çözücü içerisinde çözünmesi beklenir. Elde ettiğimiz karışım, yine argon gazı altında tablo 3.4 veya tablo

3.5 de belirtilen sıcaklıklara gelmesi için ayarlanır. İstenilen sıcaklıklara getirilen karışıma 1M Et₃Al'dan 3 e.q damla damla ilave edilir. Argon gazı altında 2-3 dak karışımın istenilen sıcaklıklara gelmesi beklenir. Daha sonra hazırlanan karışımdan alınarak küvet içerisine hazırlanan 1:1 EtOAc:Hek çözücüleri ile İTK bakılır. Başlangıç maddemizin bittiğini gördüğümüz İTK'dan sonra argon geçişi durdurulur ve reaksiyonu durdurmak için 1-2 damla saf su ve EtOAc ilave edilir. Durdurduğumuz reaksiyondan alüminyumu ayırmak için celite ile vakum altında süzülür. Elde ettiğimiz madde içerisindeki fazla çözücü rotary evaporatör ile uçurulur. Kolon kromatografisi yöntemi ile madde ayrıştırılır ve NMR spektrumlarına bakılarak istediğimiz maddeyi elde ettiğimize bakılır.

5.6.1. Dimetil 1,1,1-trifloro-2-(fenilamino)bütan-2-ylfosfonat (14)

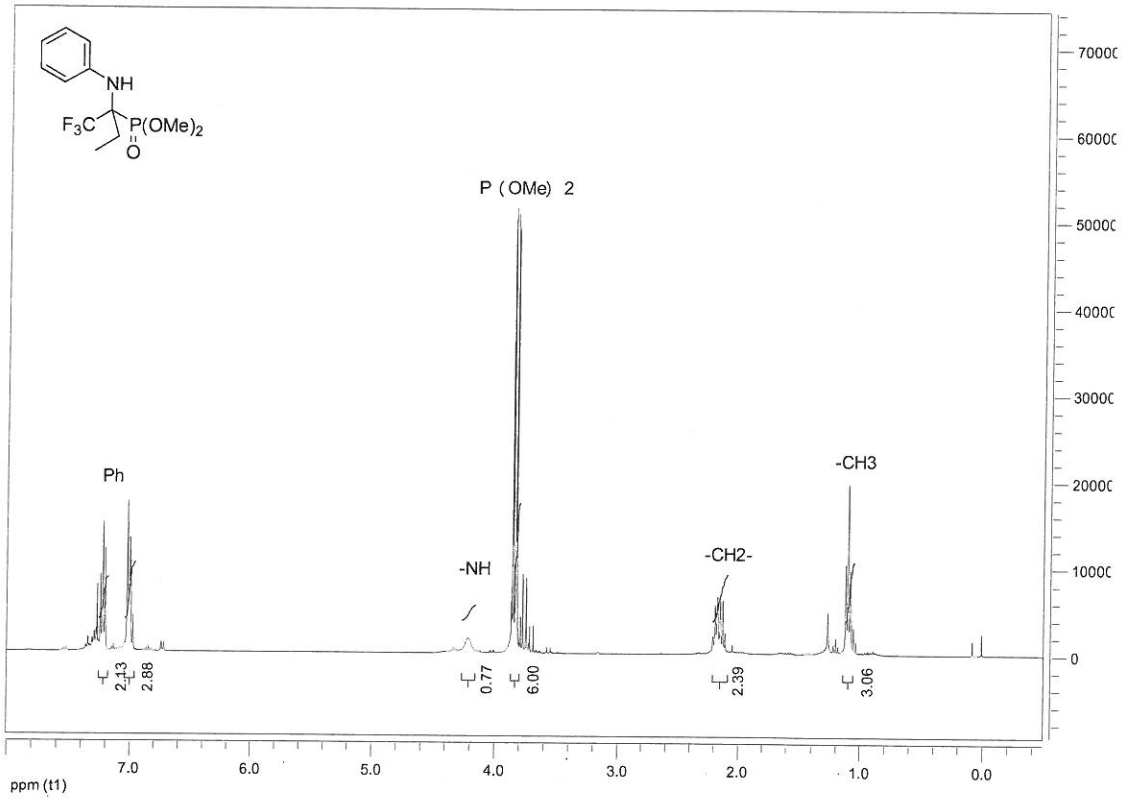


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):

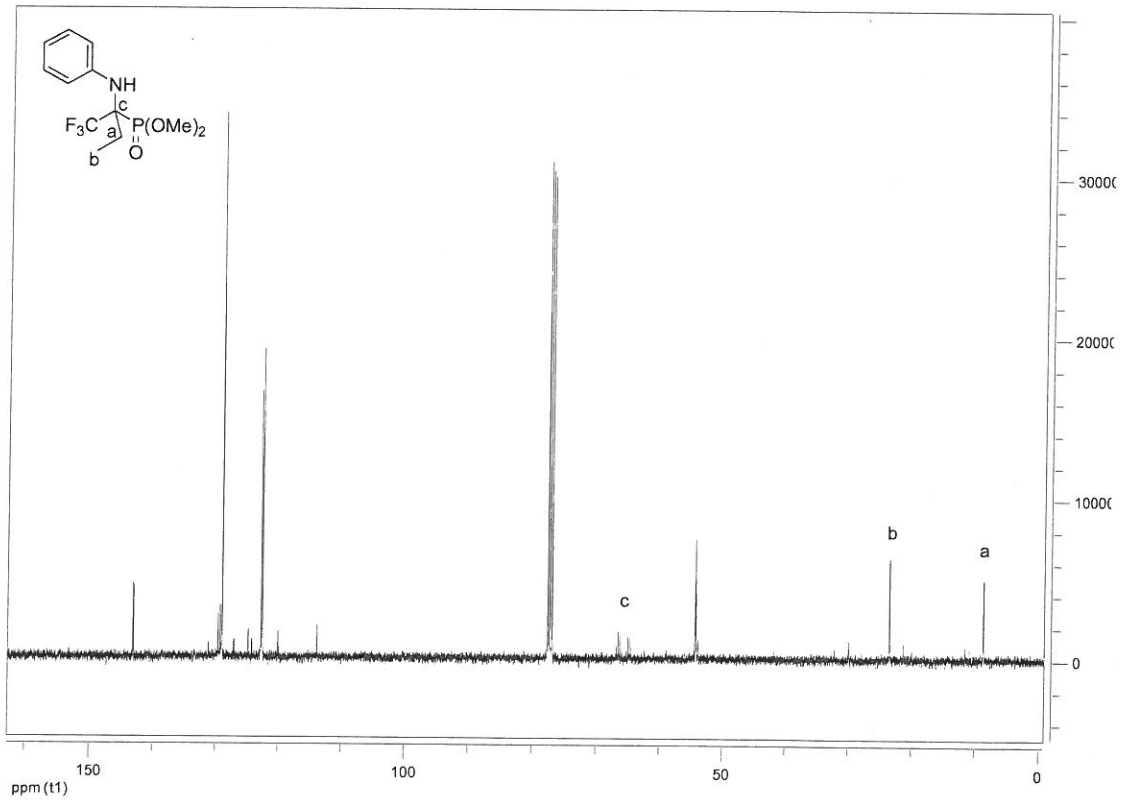
δ 1.1. (t, $J_{C-P}=7.5$ Hz, 3H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.8 (d, $J_{C-P}=2.6$ Hz, 3H), 3.8 (d, $J_{C-P}=2.7$ Hz, 3H), 4.2 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ 8.3 (d, $J_{C-P}=3.8$ Hz), 23.1, 54.1 (t, $J_{C-P}=7.6$ Hz), 65.8 (dq, $J_{C-P}=152.6$, $J_{C-F}=25.9$ Hz), 122.4, 122.9, 128.8, 125.6 (qd, $J_{C-F}=287.6$, $J_{C-P}=8.2$ Hz), 142.9 (d, $J_{C-P}=8.9$ Hz).

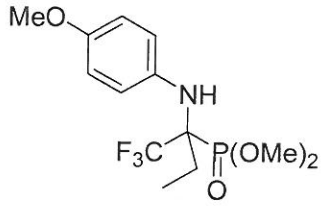


Şekil 5.15: Bileşik 14'ün ¹H NMR'ı



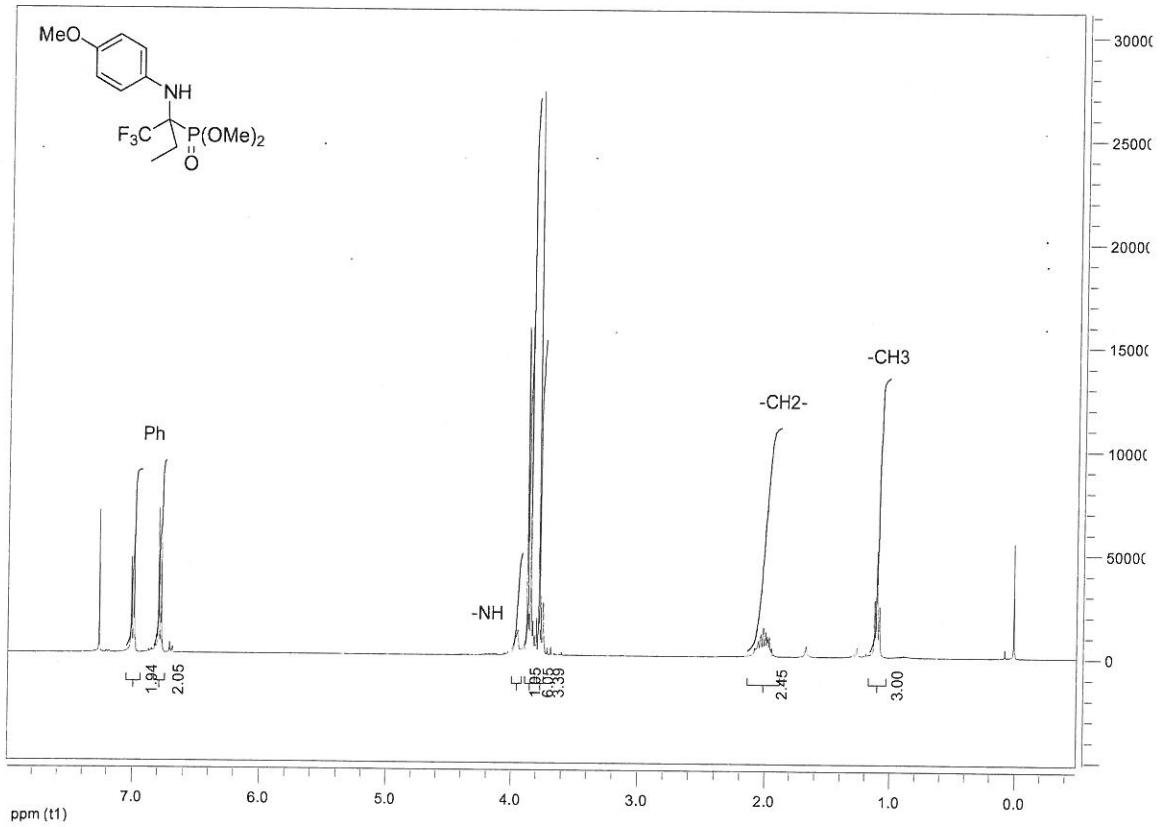
Şekil 5.16: Bileşik 14'ün ¹³C NMR'ı

5.6.2. Dimetil 2-(4-metoksifenilamino)-1,1,1-triflorobütan-2-ylfosfonat (15)



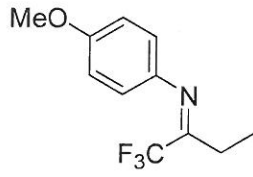
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ 1.1 (t, $J_{\text{C-P}}=7.5$ Hz, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.8 (d, $J_{\text{C-P}}=1.3$ Hz, 3H), 3.9 (d, $J_{\text{C-P}}=1.2$ Hz, 3H), 3.9 (d, $J_{\text{C-P}}=6.4$ Hz, 1H), 6.7 (d, $J_{\text{C-P}}=8.9$ Hz, 2H), 6.9 (d, $J_{\text{C-P}}=8.9$ Hz, 2H).



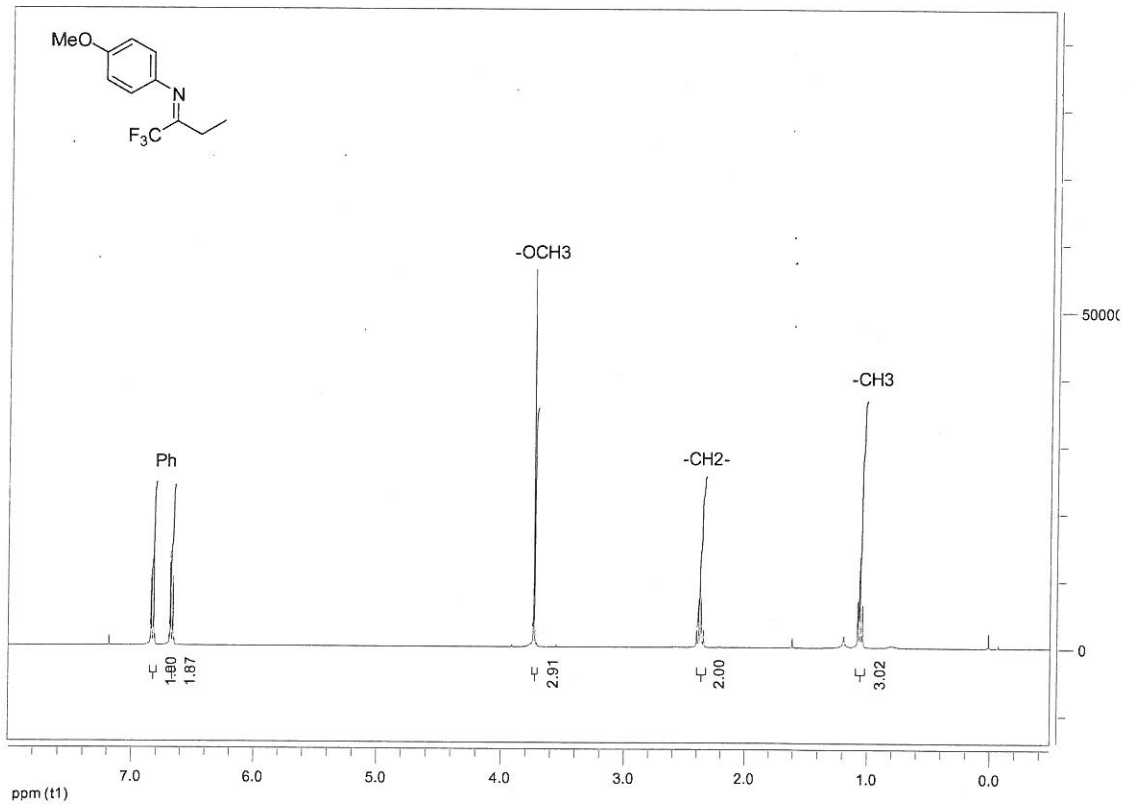
Şekil 5.17: Bileşik 15'in ^1H NMR'ı

5.6.3. (E)-N-(1,1,1-Triflorobütan-2-yliden)-4-metoksibenzenamin (16)



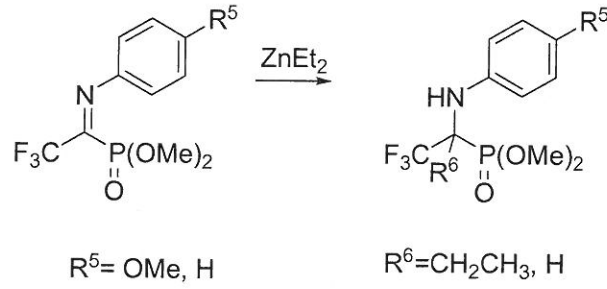
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ 1.1 (t, $J_{\text{C-F}}=8.3$ Hz, 3H), 2.3 (q, $J_{\text{C-F}}=7.6$ Hz, 2H), 3.7 (s, 3H), 6.6 (d, $J_{\text{C-F}}=8.9$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J_{\text{C-F}}=8.9$ Hz, 2H).



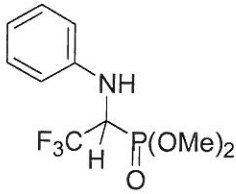
Şekil 5.18: Bileşik 16'nın ^1H NMR'ı

5.7. α -İmino fosfonatlara Et_2Zn reaktifinin katılma tepkimesinin genel yöntemi:



Etüvde kuruttuğumuz schlenk tüp alınır ve manyetik balık içerisine konur. Deney süresince argon geçişi sağlanacak şekilde manyetik karıştırıcı üzerine konur. Tablo 3.6 veya tablo 3.7’de elde edilen imino fosfonatlardan 100 mg schlenk tüp içerisine konulur. Oda sıcaklığında çözücülerimizden (DCM, toluen, CH_3CN) 2 mL ilave edilir. İmino fosfonatımızın oda sıcaklığında çözücü içerisinde çözünmesi beklenir. Karışım tablo 3.6 ve tablo 3.7 de belirtilen reaksiyon sıcaklıklarına (-78°C , -35°C , -30°C , 0°C) gelmesi için beklenir. İstenilen reaksiyon sıcaklıklarına gelen karışıma argon gazı altında 1M ZnEt_2 3 e.q damla damla eklenir. Reaksiyonun 2-3 dak karışması ve istenilen sıcaklığa gelmesi beklenir. Elde edilen karışım 1:1 EtOAc:Hek ile hazırlanan çözücüler ile İTK bakılır. Başlangıç maddemizin bittiğini gördüğümüz İTK ile reaksiyonumuzu durdururuz. Bunun için argon geçişi durdurulur ve karışıma 1-2 damla saf su ve maddemizin taşmasını önlemek için EtOAc eklenerek durdurulur. Karışım içerisindeki çinkoyu uzaklaştırmak için celite ile vakum altında süzülür. Elde ettiğimiz çinkosuz karışımdan fazla EtOAc uzaklaştırmak için rotary evaporatör kullanılır. Kalan maddemizden istediğimiz ürünü ayırmak için kolon kromatografisi yöntemi kullanılır. NMR spektrumlarına bakabilmek için içerisinde kalan çözücüyü uzaklaştırmak için vakum pompa kullanılır. İsteddiğimiz ürünü elde ettikten sonra verim hesabı yapılır.

5.7.1. Dimetil 2,2,2-trifloro-1-(fenilamino)etilfosfonat (17)

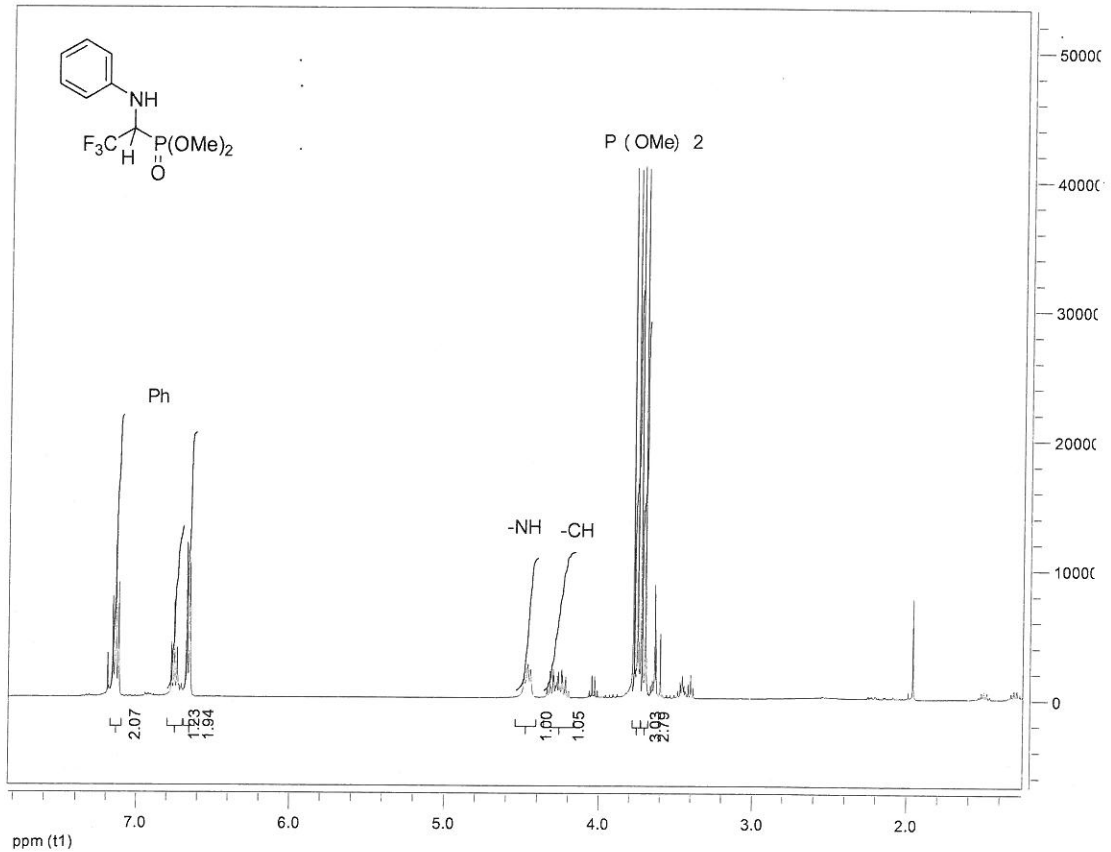


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

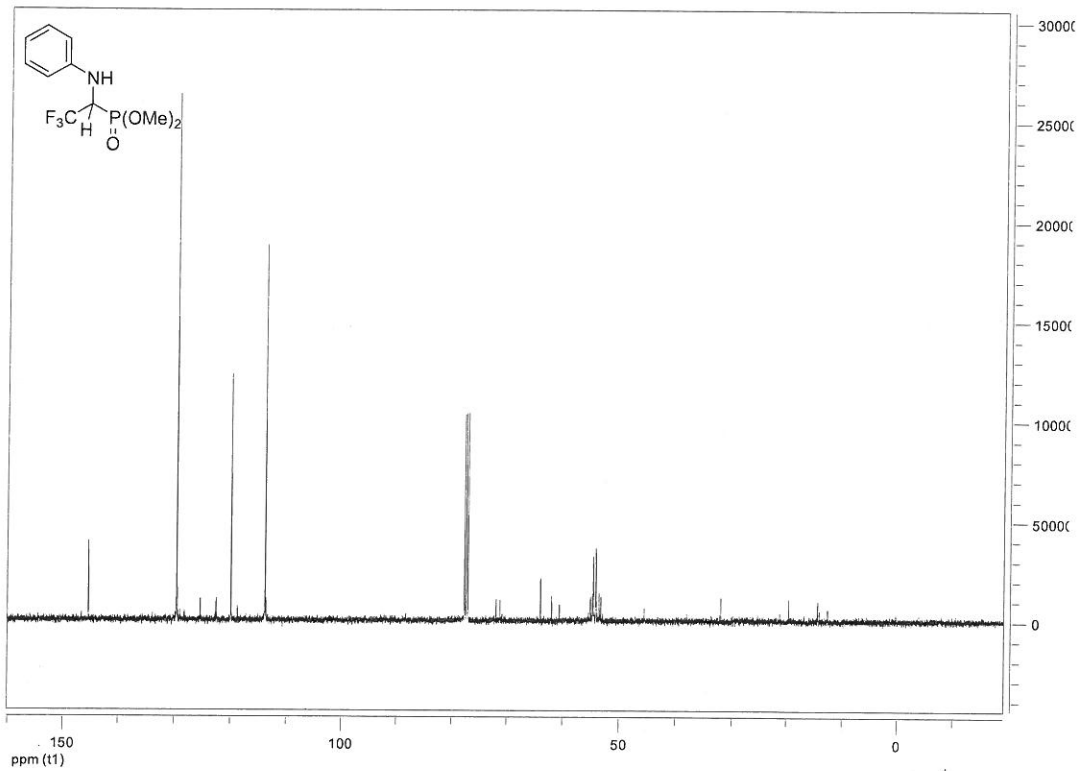
δ 3.7 (d, $J_{\text{C-P}}=10.8$ Hz, 3H), 3.8 (d, $J_{\text{C-P}}=11.1$ Hz, 3H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.4 (t, $J_{\text{C-P}}=10.0$ Hz, 1H), 6.7 (d, $J_{\text{C-P}}=7.9$ Hz, 2H), 6.8 (t, $J_{\text{C-P}}=7.4$ Hz, 1H), 7.1 (t, $J_{\text{C-P}}=7.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 53.7 (d, $J_{\text{C-P}}=6.9$ Hz), 54.2 (d, $J_{\text{C-P}}=6.6$ Hz), 54.3 (dq, $J_{\text{C-P}}=154.5$, $J_{\text{C-F}}=32.2$ Hz), 113.5, 119.8, 126.6 (qd, $J_{\text{C-P}}=283.1$, $J_{\text{C-F}}=11.2$ Hz), 129.3, 145.2 (d, $J_{\text{C-P}}=6.5$ Hz).



Şekil 5.19: Bileşik 17'nin ^1H NMR'si



Şekil 5.20: Bileşik 17'nin ^{13}C NMR'ı

5.7.2. Dimetil 1-(4-metoksifenilamino)-2,2,2-trifloroetilfosfonat (18)

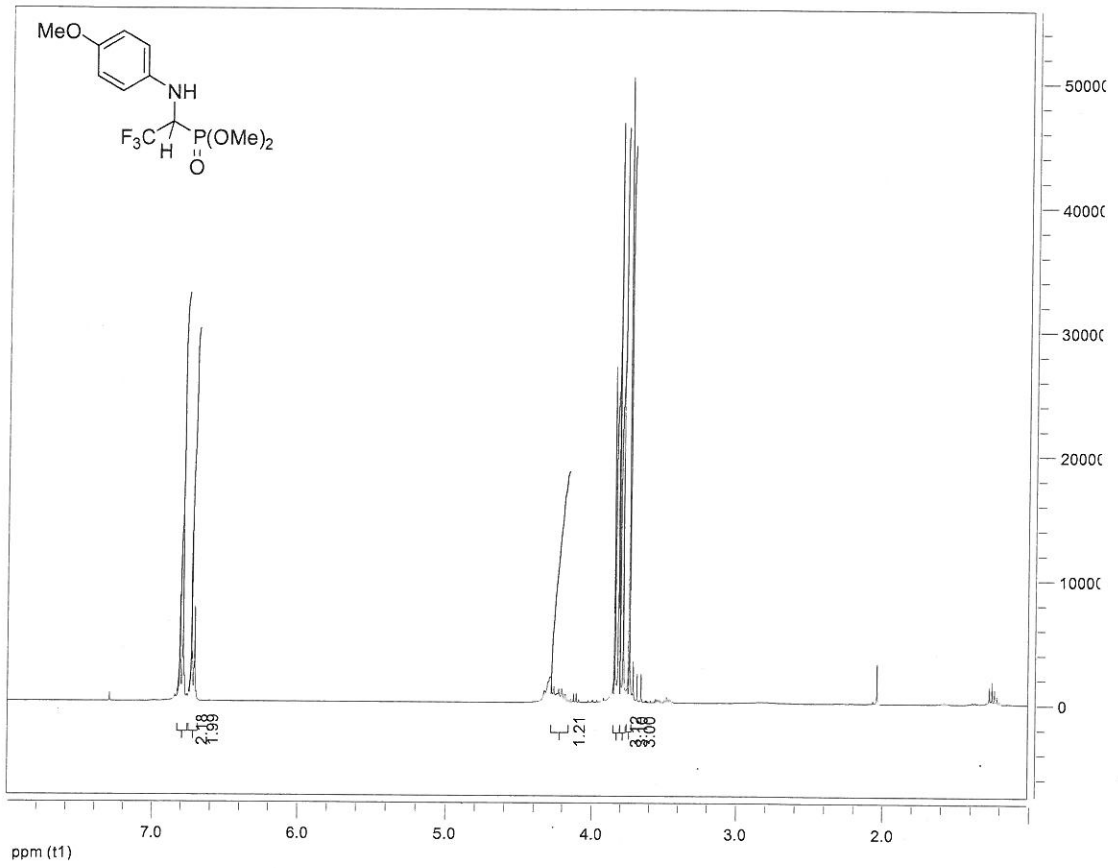


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

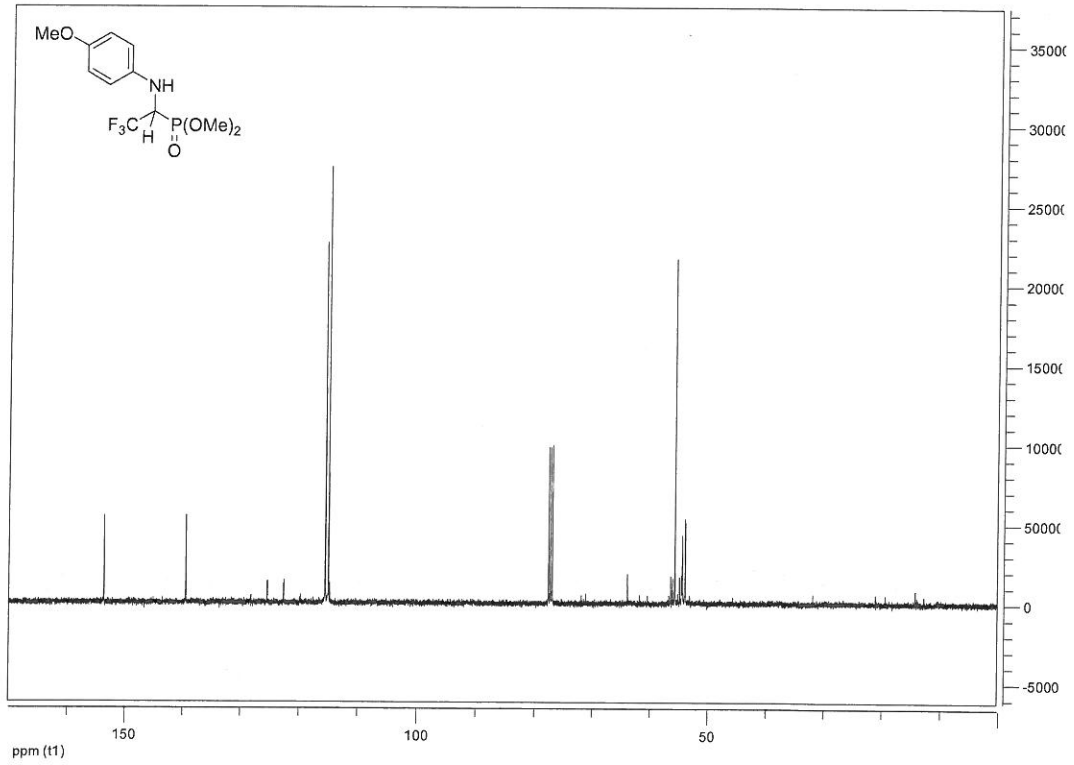
δ 3.7 (s, 3H), 3.8 (d, $J_{\text{C-P}}=10.8$ Hz, 3H), 3.8 (d, $J_{\text{C-P}}=11.0$ Hz, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 6.7 (d, $J_{\text{C-P}}=9.0$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J_{\text{C-P}}=9.0$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 53.6 (d, $J_{\text{C-P}}=7.0$ Hz), 54.1 (d, $J_{\text{C-P}}=6.5$ Hz), 55.4, 56.2 (dq, $J_{\text{C-P}}=153.5$, $J_{\text{C-F}}=63.0$ Hz), 114.8, 115.4, 126.8 (qd, $J_{\text{C-F}}=283.1$, $J_{\text{C-P}}=11.8$ Hz) 139.4 (d, $J_{\text{C-F}}=6.5$ Hz), 153.6.



Şekil 5.21: Bileşik 18'in $^1\text{H NMR}$ 'ı



Şekil 5.22: Bileşik 18'in $^{13}\text{C NMR}$ 'ı

KAYNAKLAR

1. Kafarski, P.; Lejca, B., Biological Activity of Aminophosphonic Acids, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 63, 193-215, 1991.
2. Hu, D. Y.; Wan, Q. Q.; Yang, S.; Song, B. A.; Bhadury, P. S.; Jin, L. H.; Yan, K.; Liu, F.; Chen, Z.; Xue, W., Synthesis and antiviral activities of amide derivativees containing the α -aminophosphonate moiety, *J. Agric. Food. Chem.*, 56, 998–1001, 2008.
3. Kafarski, P.; Lejczak, B., Aminophosphonic acids of potential medical importance, *Curr. Med. Chem.*, 1, 301–312, 2001.
4. Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M., Renin inhibitors: Synthesis of transition-state analog inhibitors containing phosphorus acid derivatives at the scissile bond, *J. Med. Chem.*, 32, 1652-1661, 1989.
5. Xu, Y.; Yan, K.; Song, B. A.; Xu, G. F.; Yang, S.; Xue, W.; Hu, D. Y.; Lu, P.; Ouyang, G.; Jin, L. H.; Chen, Z., Synthesis and antiviral bioactivities of α -aminophosphonates containing alkoxyethyl moieties, *Molecules*, 11, 666–676, 2006.
6. Smith, W. W.; Bartlett, P. A., Design, synthesis, and evaluation of an inhibitor bridged between P2 and P1, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 4622–4628, 1988.
7. Atherton, F. R.; Hassel, C. H.; Lambert, R. W., Synthesis and structure–activity relationships of antibacterial phosphonopeptides incorporating (1-aminoethyl)phosphonic acid and (aminomethyl)-phosphonic acid, *J. Med. Chem.*, 29, 29–40, 1986.
8. Barder, A., How to find a great herbiaide, *Aldrichim Acta*, 21, 15, 1988.
9. Bauer, T.; Gajewiak, J., α -Hydroxy carboxylic acids as ligands for enantioselective addition reactions of organoaluminum reagents to aromatic and aliphatic aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 16, 851-855, 2005.
10. Biswas, K.; Prieto, O.; Goldsmith, P.J.; Woodward, S., Remarkably Stable $(\text{Me}_3\text{Al})_2 \cdot \text{DABCO}$ and Stereoselective Nickel-Catalyzed AlR_3 (R=Me, Et) Additions to Aldehydes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 44, 2232-2234, 2005.
11. Chan, A. S. C.; Zhang, F. Y.; Yip, C. W., Novel Asymmetric Alkylation of Aromatic Aldehydes with Triethylaluminum Catalyzed by Titanium•(1,1'-bi-2-naphthol) and

- Titanium(5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'- bi-2-naphthol) Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 4080-4081, 1997.
12. Mata, Y.; Dieguez, M.; Pamies, O.; Woodward, S., Screening of a Modular Sugar-Based Phosphite Ligand Library in the Asymmetric Nickel-Catalyzed Trialkylaluminum Addition to Aldehydes, *J. Org. Chem.*, 71, 8159-8165, 2006.
 13. Pagenkopf, B. L.; Carreira, E. M., Titanium fluoride complexes as catalysts for the enantioselective addition of Me₃Al to aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, 39, 9593-9596, 1998.
 14. Seven, O., Polat-Cakir, S., Hossain, M. S., Emrullahoglu, M., Demir, A. S., Reactions of acyl phosphonates with organoaluminum reagents: a new method for the synthesis of secondary and tertiary α -hydroxy phosphonates, *Tetrahedron*, 67 3464-3469, 2011.
 15. J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, New York, 1991.
 16. K. Burger, K. Muetze, W. Hollweck, B. Koksche, Incorporation of α -trifluoromethyl substituted α -amino acids into C- and N-terminal position of peptides and peptide mimetics using multicomponent reactions, *Tetrahedron*, 54, 5915, 1998.
 17. S. N. Osipov, A. S. Golubev, N. Sewald, T. Michel, A. F. Kolomiets, A. V. Fokin and K. Burger, A New Strategy for the Synthesis of α -Difluoromethyl-Substituted α -Hydroxy and α -Amino Acids, *J. Org. Chem.*, 61(21), 7521-7528, 1996.
 18. Osipov, S. N., Artyushin, O. I., Kolomiets, A. F., New α -trifluoromethyl-substituted α -amino phosphonates, *Mendeleev Commun.*, 10(5), 192, 2000.
 19. S. N. Osipov, A. G. Golubev, N. Sewald and K. Burger, *Tetrahedron Lett.*, 38(34), 5965-5966, 1997.
 20. S. N. Osipov, O. I. Artyushin, A. F. Kolomiets, C. Bruneau, M. Picquet, P. H. Dixneuf, Synthesis of fluorine-containing cyclic α -amino acid ve α -amino phosphonates derivarives by aklene metathesis, *Eur. J. Org. Chem.*, 3891-3897, 2001.
 21. K. H. Suh; D. Y. Kim Addition of allylindium reagents to α -iminotrifluoroethylphosphonates: Synthesis of CF₃-containing α -aminoalkylphosphonates, *Synthetic Comm.*, 39, 792-798, 2009.

22. Maeda, H.; Takahashi, K.; Ohmori, H., Reactions of acyl tributylphosphonium chlorides and dialkyl acylphosphonates with Grignard and organolithium reagents, *Tetrahedron*, 54, 12233-2242, 1998.
23. Synthesis and Properties of Calcium Tetraorganylalanes with $[\text{Me}_4\text{-}n\text{AlPhn}]^-$ Anions; *Organometallics*, 27, 5052–5057, 2008.
24. Sven Krieck, Helmar Görls, and Matthias Westerhausen; Remarkably Efficient Enantioselective Titanium(IV)-(R)-H8-BINOLate Catalyst for Arylations to Aldehydes by Triaryl(tetrahydrofuran)aluminum Reagents ; *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 14808-14809, 2006.
25. Kuo-Hui Wu and Han-Mou Gau; Tris(pentafluorophenyl)alane: A Novel Aluminum Organyl Thomas Belgardt, Jens Storre, Herbert W. Roesky, Mathias Noltemeyer, and Hans-Georg Schmidt, *Inorg. Chem.*, 34, 3821 -3822, 1995.
26. Highly Enantioselective Aryl Additions of $[\text{AlAr}_3(\text{thf})]$ to Ketones Catalyzed by a Titanium(IV) Catalyst of (S)-Binol; Chien-An Chen, Kuo-Hui Wu, and Han-Mou Gau; *Angew.Chem.Int.Ed.*, 46, 5373–5376, 2007.

ÖZGEÇMİŞ

Betül TERLEMEZ 1987 yılında İzmit'te doğdu. İlköğretimini Ankara 'da tamamladı. 2001 yılında Keçiören Kanuni Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesine yerleşti. 2006'da kazandığı Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 2010 yılında mezun oldu. Aynı yıl Nevşehir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında yüksek lisansa başladı. 2011-2012 yılında yüksek lisans deneysel çalışmalarını ODTÜ Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yaptı.

Adres: Nevşehir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi

Kimya Bölümü NEVŞEHİR

Telefon: 05555802284

e-posta :betulterlemez@hotmail.com

