

1. ORGANİK REAKSİYONLARA GİRİŞ

Genel olarak ele alındığında farmasötik kimya bilim alanında, hastalık etkenlerine karşı veya fizyo-patalojik bozuklukları düzenleyecek kimyasal maddeler tasarlanır. Bu yapılara ulaşmak için gerekli sentez yöntemleri saptanır ve uygulanır. Bu amaçla kimyasal yapı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkiler, maddelerin fizikokimyasal özellikleri, metabolizma ürünleri belirlenir. Sentezlenen bileşiklerin çeşitli yöntemlerle yapıları aydınlatılır, biyolojik aktiviteleri incelenir, miktar tayinleri ve ilaç kalite kontrolleri yapılır.

Canlı organizmalar için yaşamsal önemi olan organik bileşiklerin, günlük yaşantımızdaki yerleri ve mesleğimiz açısından sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürdürebilmekteki önemleri göz önüne alındığında insanlık için vazgeçilmez maddeler oldukları açıktır. O halde mesleki işlevlerimizi bilinçli ve düzeyli yapabilmek üzere, ilaçların çok büyük çoğunluğunu oluşturan organik molekülleri teorik olarak yakından tanımak; tek ve en iyi kalitede olması gereken ilaç etken maddelerinin, ilaç hazırlanmasında kullanılan yardımcı bileşiklerin pratik olarak nasıl sentez edildiklerini; nasıl analiz edildiklerini; hangi koşullarda saklamak gerektiğini öğrenmek zorunluluğu vardır. Bazı temel kimyasal reaksiyonlardan, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç besin etkileşimleri, ilaçların metabolizma reaksiyonları, biyolojik ortamda doğal olarak sentez edilen maddeler, onların biyolojik ortamdaki reaksiyonları ve sonucunda oluşan biyolojik mesajları algılamada yararlanmak hedeflenmelidir. Elinizdeki kitap ile, geniş bir bilim dalı olan ve büyük bir hızla gelişen Farmasötik Kimya alanında önemli olan organik reaksiyonlardan çok az bir kısmı teorik olarak incelemeye alınmış ve pratik uygulama örnekleri verilmiştir.

Organik moleküllerin elde edildiği işlemler organik sentezler olarak da adlandırılabilir. Bu moleküller uygulanan işleme göre tek veya birbirini izleyen birçok reaksiyon basamakları ile elde edilebilirler. Organik sentezlerde dikkate alınması gereken önemli iki nokta şöyle verilebilir.

- İnsan sağlığı için güvenli ve ekolojik en iyi koşullar planlanmalı.
- Sonuç moleküle en ucuz ve en iyi kalite ile ulaşılmalı.

Bu nedenle laboratuvarlarda uygulanması ve uyulması gereken bazı kurallar vardır. (Bkz. Sayfa 1). Bunların dikkatle uygulanması gerekir.

Organik sentezlerin uygulamaları için gerekli alet ve düzenekler sağlanmalıdır. (Bkz. Sayfa 8). Uygun koşullarda sentez reaksiyonları tamamlandığı zaman Tablo 1'de görüldüğü gibi elde edilen reaksiyon karışımından istenen maddelerin izolasyonu gerekir. Böylece ham maddeye ulaşılır. Daha sonra bu madde üzerinde yapılan saflaştırma işlemleri ile de saf (pür) bir bileşik elde edilir. Bir çok izolasyon ve saflaştırma yöntemi vardır. Sonuçta elde edilen saf maddenin değişik fizikokimyasal özelliklerinin test edilmesi ve spektral analizle saflık ve kimyasal yapısı doğrulanır.

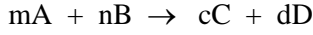
Tablo 1. Organik Sentez Basamakları

DENEYLERİ UYGULAMADAN ÖNCE	Dokümantasyon (Bilgi Edinme)	→Yöntem hakkında → Diğer bilgiler
	Reaksiyona Başlama	→Reaktifler →Maddeler
DENEY UYGULAMA	Reaksiyon	→Reaksiyon Karışımı
	İzolasyon	→Ham madde

	Saflaştırma	→Saf bileşik	1.Deney esnasında gözlem ve ölçme 2. Kalitatif sonuçlar 3. Kantitatif sonuçlar
	Saklama Şekli	→Stoklama	
	Analiz		
DENEY UYGULAMASIN DAN SONRA	Elde edilen sonuçlar	→Tekniğe ve sonuca yönelik öneriler	
	Rapor	→Sentez yöntemleri ve sonuçları kapsayan rapor	

1.1. GENEL BİLGİLER

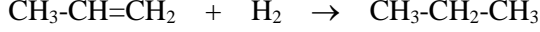
1.1.1. Organik Reaksiyonlarda Rol Oynayan Faktörler



Yukarıdaki genel reaksiyon denklemi ele alındığında, bu reaksiyonda rol oynayan bir takım faktörler olduğu görülür. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir.

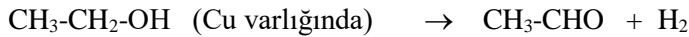
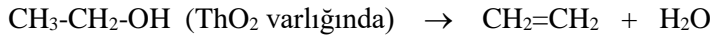
a. Isı: Genellikle ısı uygulanması reaksiyonun hızını artırır.

b. Basınç: Bazı reaksiyonların oluşması için basınç uygulaması gerekmektedir. Örneğin: Aşağıdaki reaksiyon basınç altında yürür.



c. Çözücü etkisi: Protik (HCl, CH₃COOH gibi proton veren) ya da aprotik (benzen, kloroform, petrol eteri gibi proton taşımayan) solvanlar kullanılabilir.

d. Katalizör: Organik reaksiyonlar için çok önemli olup katalizör kullanılması bazı reaksiyonları hızlandırır ve bazen de yönlendirici olabilir. Örneğin: Aşağıdaki reaksiyonda, kullanılan katalizöre göre oluşan ürünler farklılık gösterir.

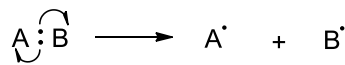


1.1.2. Organik Reaksiyonların Sınıflandırılması

Organik reaksiyonlar, reaksiyon esnasında oluşan aktif ünitelere (intermediyerlere) göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

a. Homolitik Yarımla ve Radikaller Reaksiyonlar

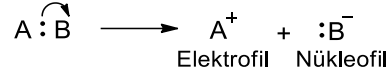
Aynı elektron ilgisine sahip atomlar arası kovalan bağ, tek elektronlu üniteler oluşturacak şekilde yarımla. Böylece bağ elektronları eşit şekilde paylaşılır. Bunun için ultraviyole ışını (uv), yüksek sıcaklık ve peroksit yapısında katalizör gereklidir. Oluşan tek elektronlu üniteye serbest radikal adı verilir.



b-Heterolitik Yarımla ve İyonik Reaksiyonlar

Farklı elektron ilgisi olan atomların paylaştığı kovalan bağ, nükleofil ve elektrofil oluşturacak şekilde yarımla. Ortaklaşa kullanılan elektronlar elektronegatif atom veya gruplar üzerinde kalır. Bu yüklü

parçacıklar mezomeri ve/veya indüktif etki ile stabilize edildiği ölçüde kolay oluşur. Eksi yüklü parçacık nükleofil, artı yüklü parçacık elektrofil olarak adlandırılır.



Organik reaksiyonlar genel olarak üç ana başlık altında toplanarak, reaksiyon mekanizmalarına ve oluşan ürünlere göre aşağıdaki gibi alt sınıflara ayrılabilir.

A- Radikaler Reaksiyonlar

a- Radikaler yer değiştirme (süstitüsyon) reaksiyonları (S_R)

b- Radikaler katım (adisyon) (A_R)

B- İyonik Reaksiyonlar

a- Yer değiştirme (süstitüsyon) reaksiyonları (S)

b- Katım (adisyon) reaksiyonları (A)

c- Ayrılma (eliminasyon) reaksiyonları (E)

C- Çevrilme (Transpozisyon) Reaksiyonları

Laboratuvar çalışmaları sırasında ağırlıklı olarak iyonik reaksiyonlar yer aldığından bu reaksiyonların genel bir özeti yapılacaktır. Diğer reaksiyon tiplerine ilişkin detaylı bilgilere organik kimya teorik ders notlarından ulaşılabilir.

İyonik reaksiyonlar başlangıç maddeleri ve sonuç ürünlerine göre sınıflama yapıldığında üç ana gruba ayrılırlar.

1.1.2.1. Yer Değiştirme (Süstitüsyon) Reaksiyonları (S)

Molekülün ana iskeleti değişmeksizin sadece fonksiyonlu grubunun değiştiği reaksiyonlardır. Elektrofilik ve nükleofilik olmak üzere iki tiptir. Nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları da iki alt grupta incelenir.

Elektrofilik yer değiştirme (S_E)

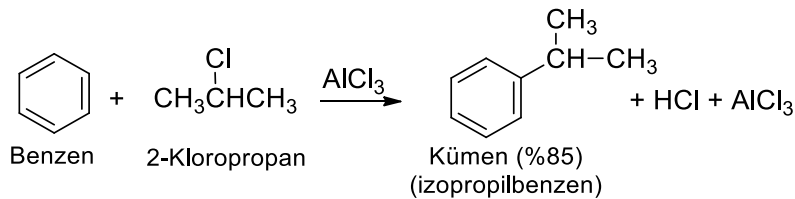
Bu reaksiyonlar genellikle aromatik yapılarda görülen yer değiştirme reaksiyonlarıdır ve üç basamakta gerçekleşir.

1. Elektrofil ünitenin oluşturulması

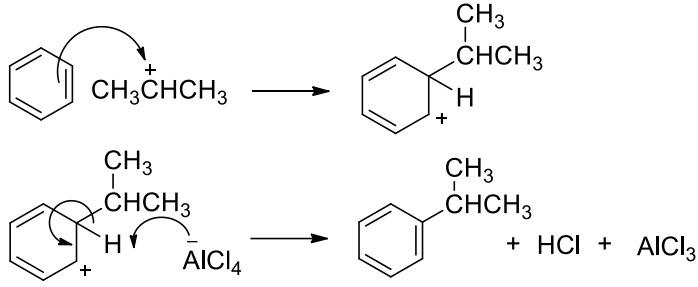
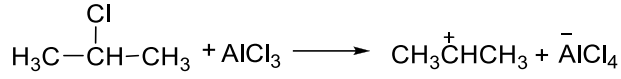
2. Elektrofil ünitenin aromatik yapıya katılması ve aromatik özelliği kaybolan halkanın yeniden aromatisasyonu

3. Ayrılan protonun nötralizasyonu

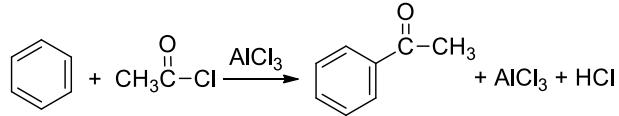
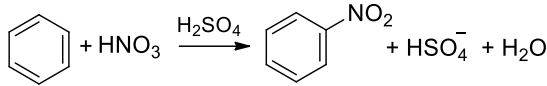
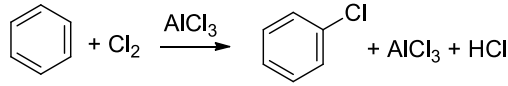
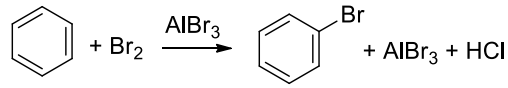
Friedel-Crafts alkilasyonu bu tip reaksiyona örnek olarak verilebilir.



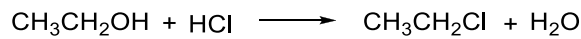
Reaksiyon mekanizması:



Elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarına çeşitli örnekler:



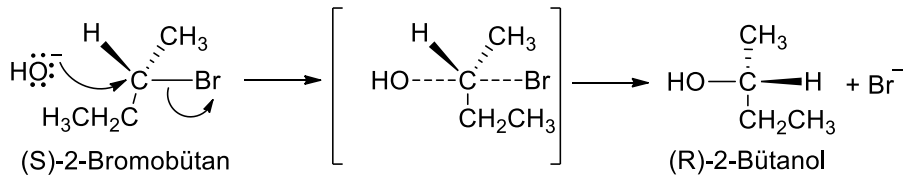
Nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları (S_N)



S_N reaksiyonları mekanizma yönünden farklılandırılabilir.

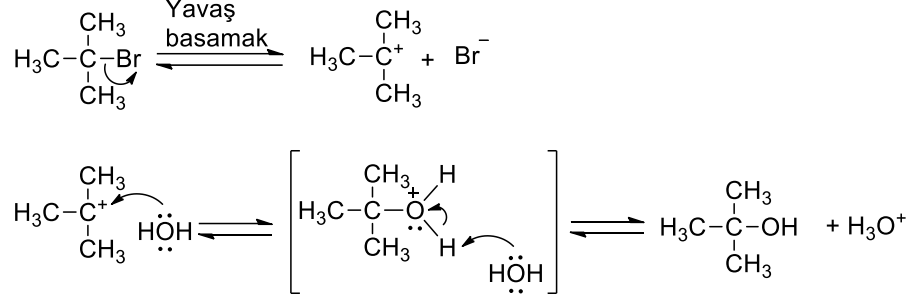
$\text{S}_\text{N}2$: Tek kademeli bir reaksiyondur. Sadece bir ara geçiş basamağı vardır. Bir nükleofil yapıdan ayrılırken, diğeri yapıya bağlanır ve bir grubun ayrılması ile diğerinin bağlanması aynı anda olur. Reaksiyonda yer alan her iki maddenin de konsantrasyonu reaksiyon hızına etkir. Böylece ikinci dereceden bir reaksiyon kinetiğine sahip olduğu için $\text{S}_\text{N}2$ adı verilir. Genellikle primer ve sekonder karbon atomlarının taşıdığı fonksiyonlu grupların yer değiştirmesinde $\text{S}_\text{N}2$ reaksiyonu gözlenir.

Aşağıdaki örnekte sekonder bir yapıda $\text{S}_\text{N}2$ reaksiyonunun nasıl olduğu görölmektedir.

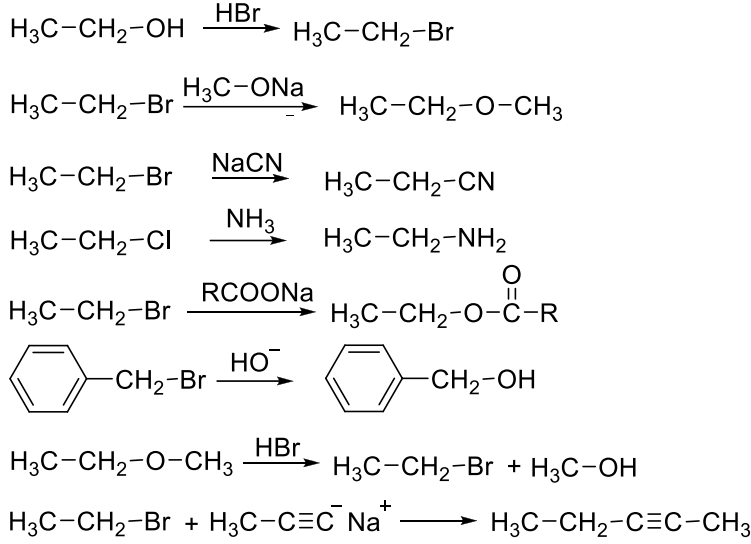


Nu: = H^- , CN^- , I^- , Br^- , Cl^- , OH^- , NH_2^- , CH_3O^- ,
 CH_3COO^- , HS^- , H_2O , NH_3 vs.

S_N1 : İki kademeli bir reaksiyondur. İlk basamakta bir karbokasyon oluşurken ikinci basamakta, karbokasyon nükleofil ile hızla reaksiyona girer. Birinci basamak yavaş olup reaksiyon hızını tayin eder, ikinci basamakta ise reaksiyon hızla tamamlanır. Genellikle tersiyer, allilik ve benzilik yapılar S_N1 reaksiyonu gözlenir. Bu tip S_N reaksiyonu birinci dereceden bir reaksiyon kinetiğine sahip olduğu için S_N1 adı verilir. Aşağıdaki örnekte tersiyer yapıda S_N1 reaksiyonunun nasıl oluştuğu görülmektedir.



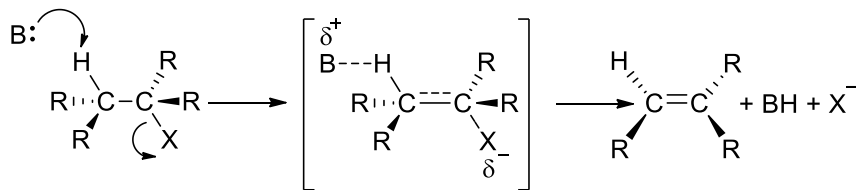
Nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarına çeşitli örnekler:



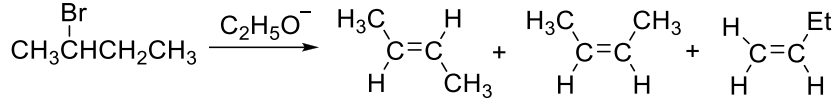
1.1.2.2. Ayrılma (Eliminasyon) Reaksiyonları (E)

Doymuş bir molekülden, doymamışlığı olan bir yapının oluşmasıdır. Reaksiyon kinetiğine göre E1 ve E2 reaksiyonları olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu reaksiyonlar S_N1 ve S_N2 reaksiyonları ile paralel gerçekleşirler.

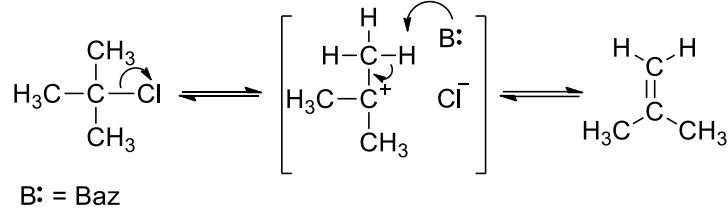
E2 Reaksiyonu



2-Bromobütanın bazik ortamdaki eliminasyon reaksiyonu yer seçicidir ve iç alkenler uç alkene göre daha yüksek oranda oluşur. Bu reaksiyondaki ana ürün *trans*-2-büten bileşiğidir.



E1 Reaksiyonu



Eliminasyon reaksiyonlarında kullanılan baz (nükleofil) kuvvetli ve reaksiyona uygulanan ısı yüksek ise eliminasyon ürünü çoğunluktadır.

Tablo2. Sübstitüsyon ve Eliminasyon Reaksiyonlarının Özeti

	SN ₁	SN ₂	E ₁	E ₂
RCH ₂ X (primer)	gözlenmez	yüksek oranda gözlenir	gözlenmez	kuvvetli baz varlığında gözlenir
R ₂ CHX (sekonder)	benzilik ve allilik halojenürlerde gözlenir	E ₂ reaksiyonu ile yarışmalı gözlenir	benzilik ve allilik halojenürlerde gözlenir	kuvvetli baz varlığında yüksek oranda gözlenir
R ₃ CX (tersiyer)	hidroksilik solvanlarda yüksek oranda gözlenir	gözlenmez	SN ₁ reaksiyonu ile yarışmalı gözlenir	baz varlığında yüksek oranda gözlenir

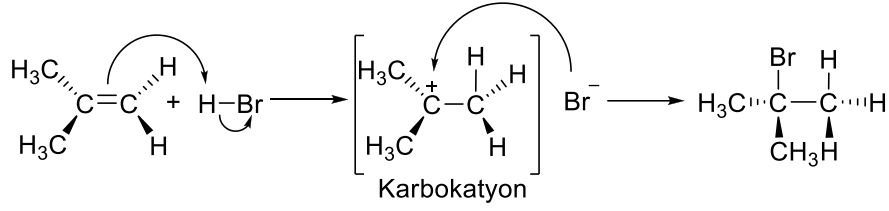
1.1.2.3. Katım (Adisyon) Reaksiyonları (A)

Ayrılma reaksiyonlarının tersi gibi yürür. Çünkü burada doymamış moleküllerden bazı küçük moleküllerin katımı sonucu doymuş moleküllere ulaşılır. Bu reaksiyonlar mekanizmalarına göre elektrofilik (A_E) ve nükleofilik (A_N) olmak üzere iki tiptir.

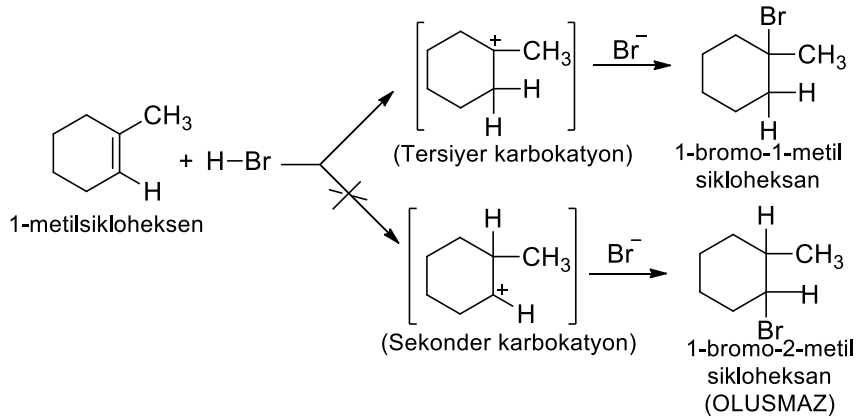
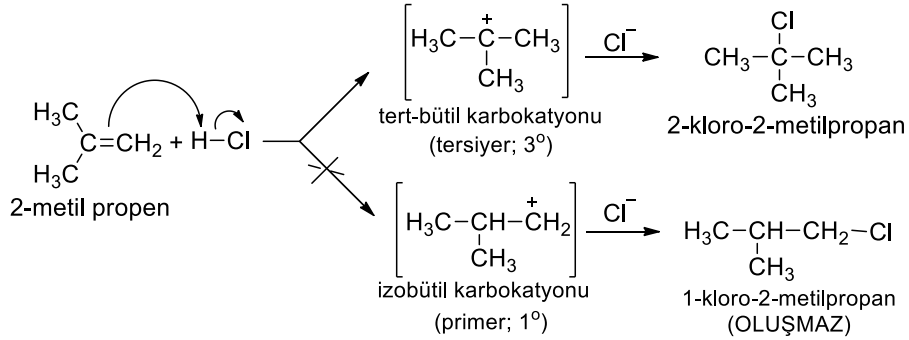
Elektrofilik katım (A_E)

Substrat genellikle doymamışlık içeren hidrokarbon yapılarıdır. Oluşan ürün termodinamik stabilitenin fazla olduğu moleküldür.

Elektrofilik katım reaksiyonu

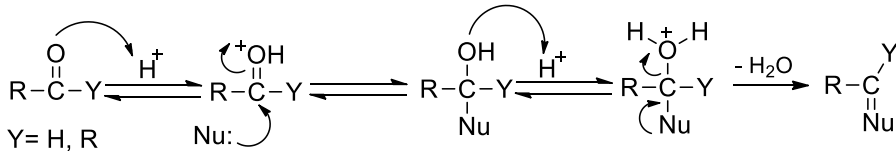
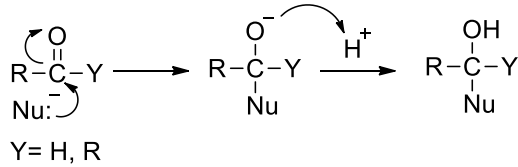


Elektrofilik katım reaksiyonları, Markovnikov kuralı gereği, yukarıda görülen termodinamik stabil (daha kararlı) karbokasyon oluşumuna izin veren reaksiyon ürününü verir. Sonuçta elektrofil parçacık hidrojeni çok olan karbon atomuna veya daha az süstitüe karbon atomuna bağlanır.

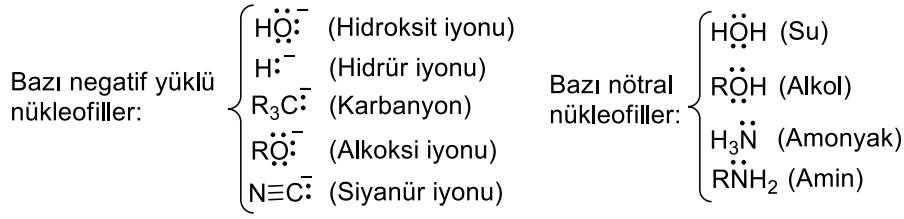


Nükleofilik katım (A_N)

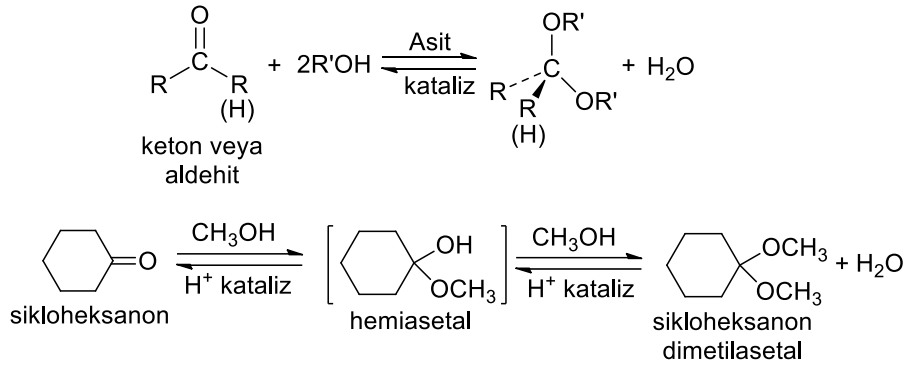
Substrat genellikle karbon-heteroatom doymamışlığı taşır.



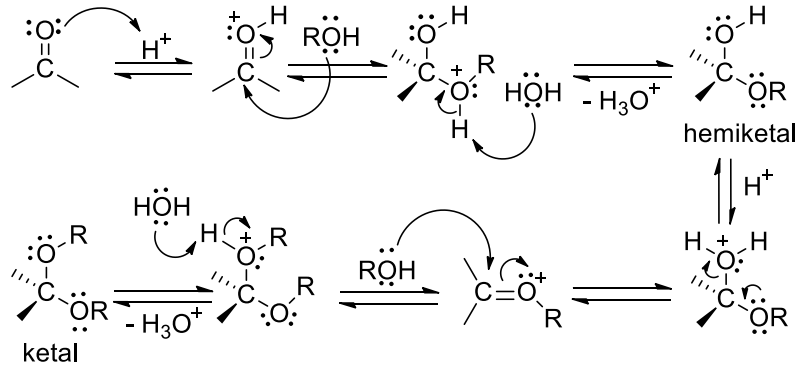
Bu tür katım reaksiyonlarında yer alan nükleofiller aşağıdaki gibi sıralanabilir.



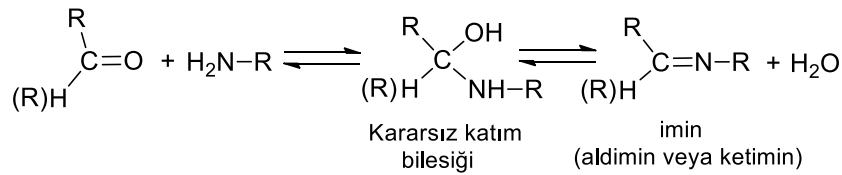
Böylece aldehitlere alkollerin katım reaksiyonu ile hemiasetaller ve asetaller; ketonlara uygulanan aynı reaksiyonla da hemiketaller ve ketaller oluşur.



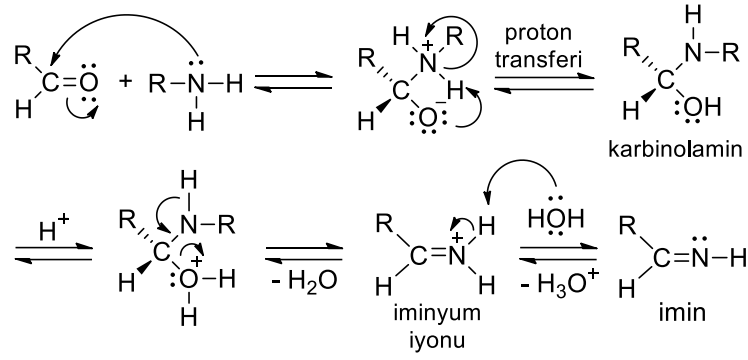
Reaksiyon mekanizması



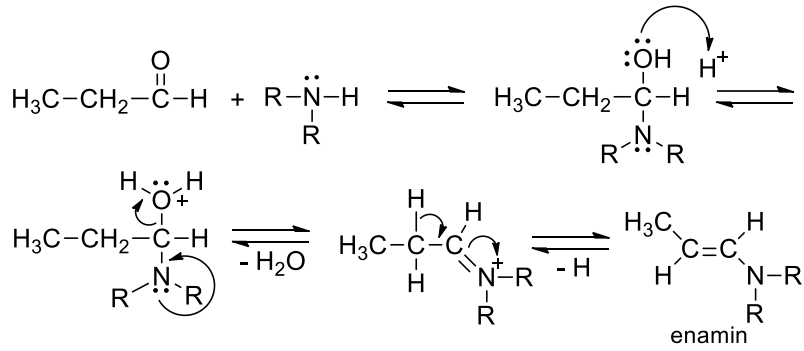
Primer aminlerin aldehit veya ketonlara katımı ile iminler ($\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$) oluşurken, sekonder aminlerin katımı sonucu enamin yapıları meydana gelir. İminler birçok metabolik yollarda önemli ara ürünler olarak rol alırlar.



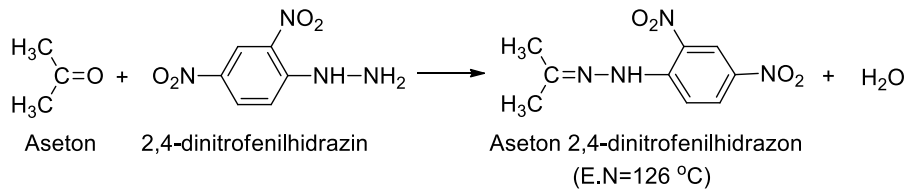
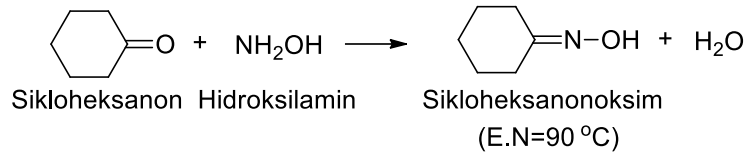
İmin oluşum mekanizması



Enamin oluşum mekanizması

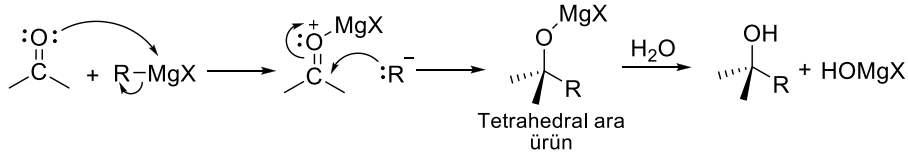
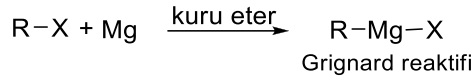


İmin oluşumuna örnek olarak verebileceğimiz reaktiflerden hidroksilamin ve 2,4-dinitrofenilhidrazin ile aldehit veya ketonlar arasındaki reaksiyon sonucunda oksim ve 2,4-dinitrofenilhidrazon yapılarına geçilmektedir. Bu sonuç ürünlerin izolasyonu oldukça kolay ve kristal yapıları spesifikdir. Elde edilen sonuç kristalize ürünler özellikle sıvı keton ve aldehitlerin saflaştırılması ve tanısında kullanılmaktadır.

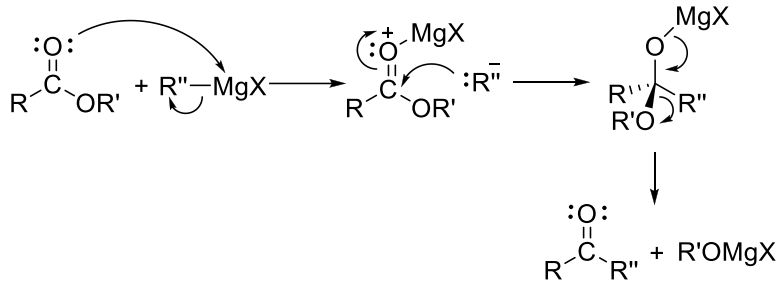


Aldehitlerin organomagnezyenlerle verdikleri reaksiyonlar da nükleofilik katım reaksiyonlarına örnek teşkil eder. Grignard reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyon sonucunda aldehit veya ketonlardan hareketle alkol yapıları elde edilir.

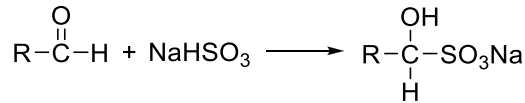
Grignard reaksiyonunun mekanizması



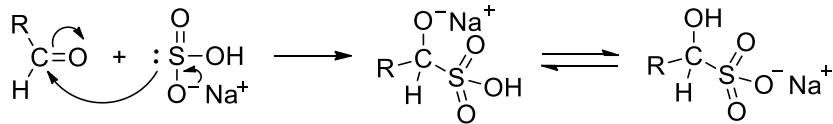
Grignard reaktiflerinin ester türevi bileşiklere katım reaksiyonu ile keton ara ürünü üzerinden alkollerin sentezi gerçekleştirilebilir. Bazı durumlarda keton türevi ara ürünün izole edilmesi de mümkün olabilmektedir.



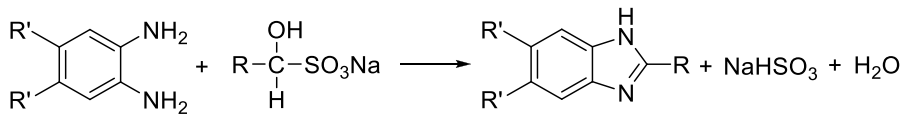
Aldehitlere ve ketonlara sodyum bisüfit ($NaHSO_3$) katılması ile α -hidroksisülfonik asitlerin sodyum tuzları elde edilir.



Reaksiyonun mekanizması



α -Hidroksisülfonik asitlerin sodyum tuzlarının *o*-fenilendiamin türevleri ile halka kapanması reaksiyonu benzimidazol türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan önemli bir yöntemdir.



Daha sonra (Bkz. Sayfa 153) detayları verilen aldol kondensasyonları da nükleofilik katım reaksiyonları içinde yer alır. $-C\equiv N$, $C=S$ gibi hetero atomlu doymamış yapılarla katım reaksiyonları da A_N olarak nitelenir.

Sorular

1. 1-Bromobütan ile aşağıdaki reaktiflerin S_N2 reaksiyonu sonucu oluşabilecek ürünleri yazınız.

- a) NaI b) KOH c) $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Li}$ d) NH_3

2. Aşağıdaki süstitüsyon reaksiyonlarının tipini belirleyiniz. ($\text{S}_{\text{N}}1$ veya $\text{S}_{\text{N}}2$)

