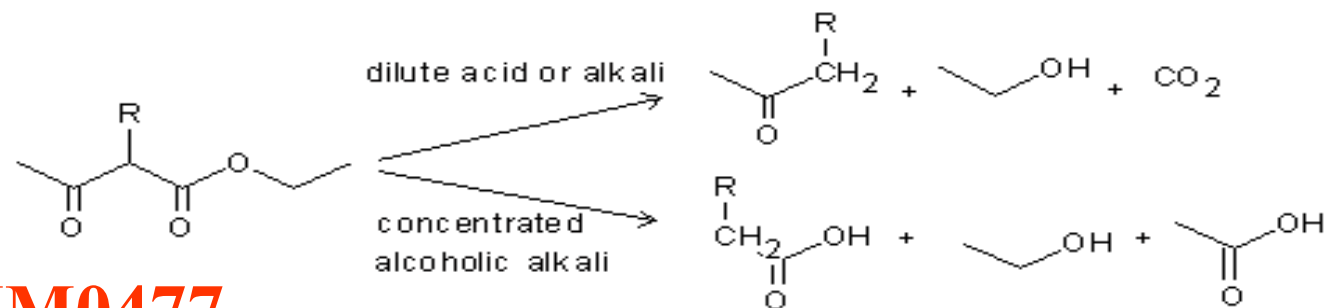
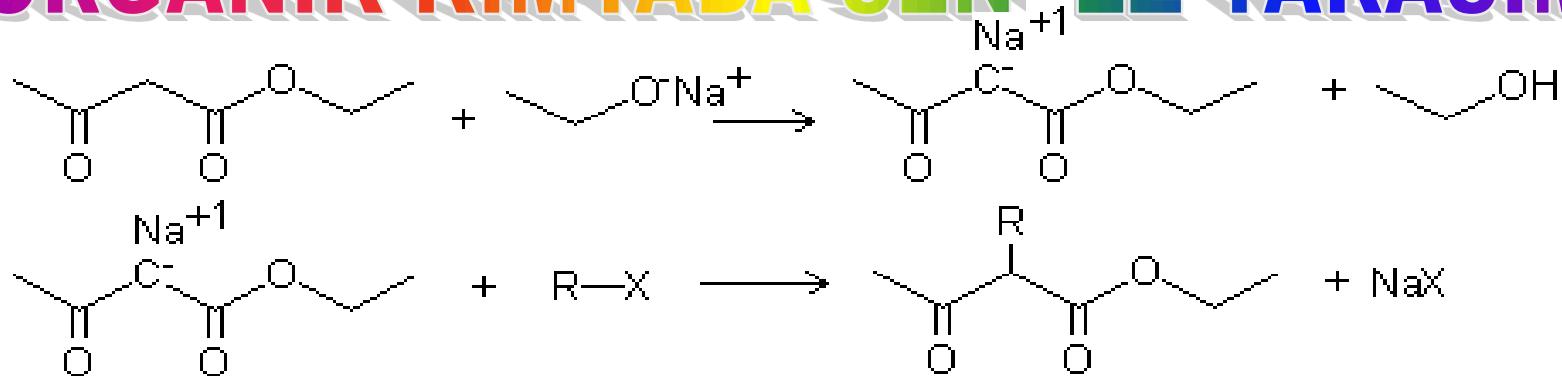




KİM0477

ORGANİK KİMYADA SENTEZ TARASIMI



Doç. Dr. Kamran POLAT

Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı

Tel : 2126721\1454

E-posta : kpolat@science.ankara.edu.tr

DERSİN ADI	Organik Kimyada Sentez Tasarımı II
-------------------	---

DERSİN KODU	KİM0477
--------------------	----------------

DERSİN TÜRÜ	LİSANS
--------------------	---------------

DERSİN DÖNEMİ	Güz
----------------------	------------

DERSİN KREDİSİ	Ulusal Kredi: 3	AKTS:5
-----------------------	------------------------	---------------

DERSİN VERİLDİĞİ	Bölüm: Kimya	Anabilim Dalı Organik Kimya
-------------------------	---------------------	--

DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ/ÜYELERİ	Doç. Dr. Kamran POLAT
--	------------------------------

DERS TANITIMI

DERSİN AMACI

Hedeflenen bir organik bileşiğin, parçalanmasını ve parçaların birleştirilerek sentezlenmesi ile ilgili teknikleri öğretir.

EDİNİLEN BİLGİ

Organik bir bileşiğin geriye doğru olan (retrosentez) tekniklerini bilir ve uygular.

ÖĞRETİM YÖNTEMİ

Teorik ve Uygulama

DERS ÇIKTILARI

Ders Çıktıları veya Kaynak Kitaplar

DERSİN ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

1 Ara Sınav, Uygulama ve Dönem Sonu Sınavı

BÖLÜM	KONULAR
1	Parçalanma tekniğine giriş
2	Tek grup parçalanmaları
3	İki grup parçalanmaları
4	Mantisiz iki grup parçalanmaları
5	Genel problemler
6	Perisiklik reaksiyonlar
7	Hetero atom ve heterobilesikler

DERS PLANI

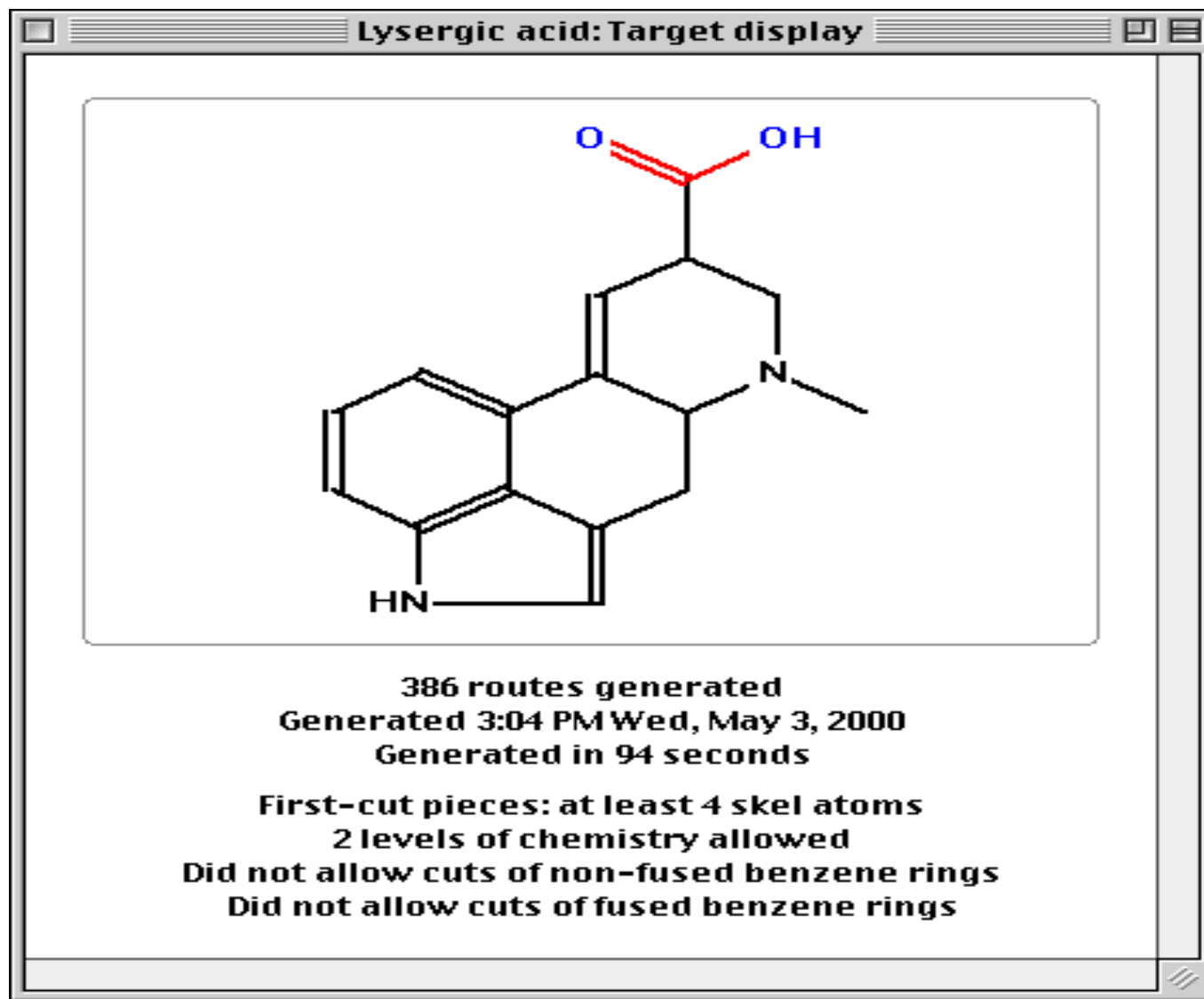
DERSİN VERİLMESİNDE YARARLANILACAK KAYNAKLAR

Ders yansıları çıktısı, Designing Organic Syntheses (JW) ; Organic synthesis the disconnection approach by Stuart Warren ve diğer organik kimya kitapları ve webden alıntılar.

YAPILACAK SINAVLAR

Ara sınav,
Uygulama ve
Dönem Sonu Sınavı

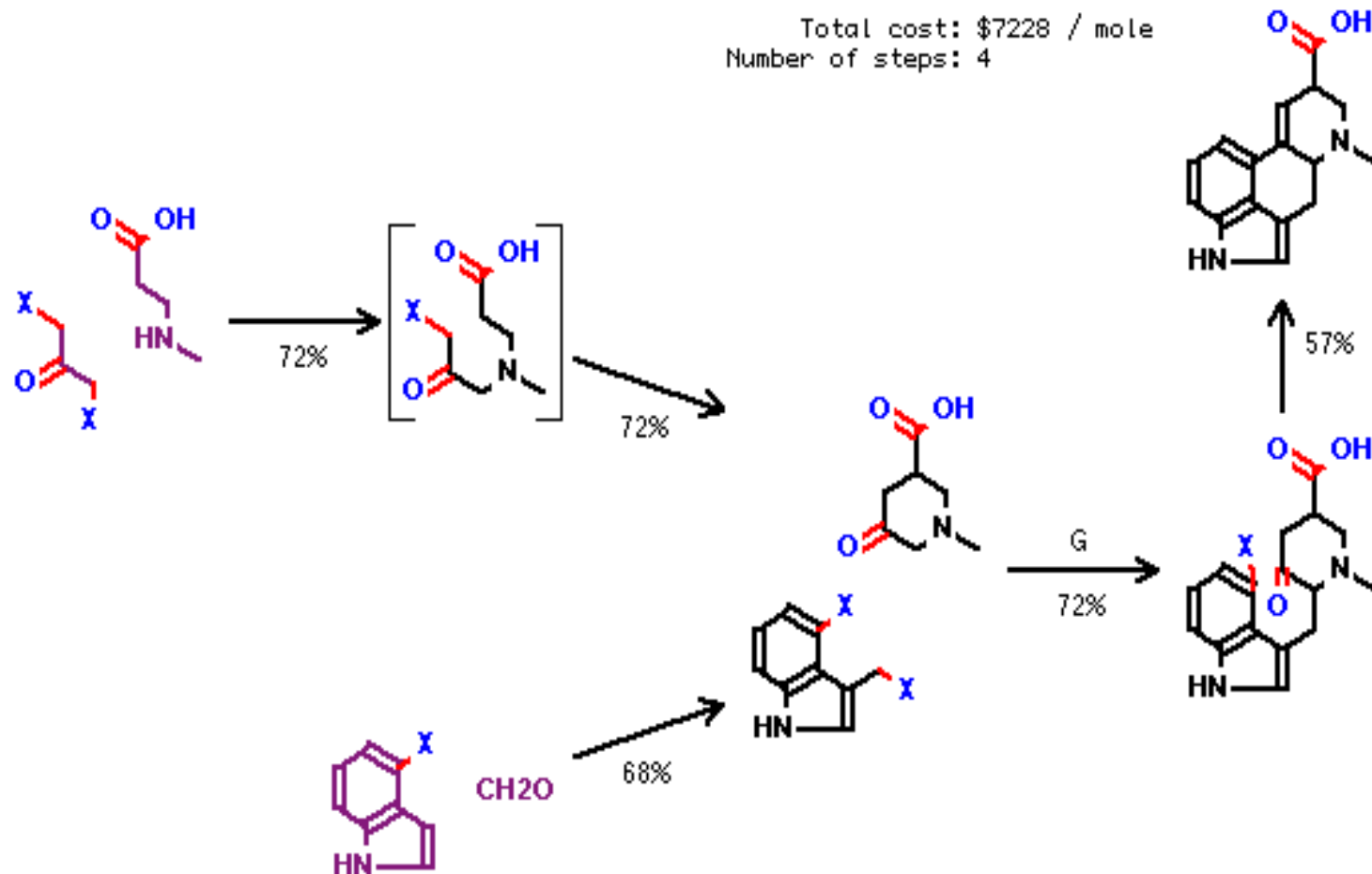
The SynGen program for organic synthesis design



Lysergic acid: Full route display

Route 254 of 386 Ordered on: Cost Route ID: A106

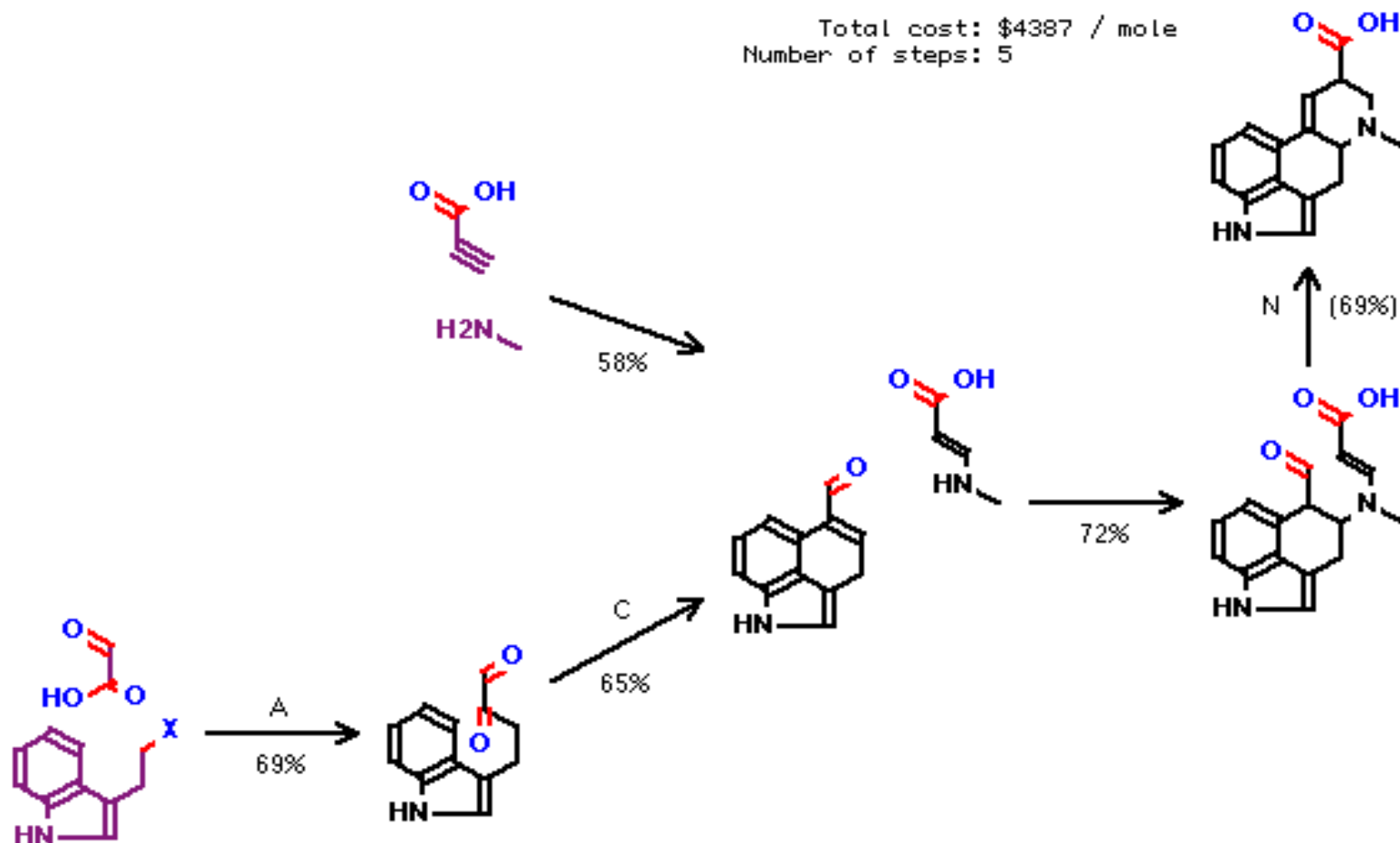
Total cost: \$7228 / mole
Number of steps: 4

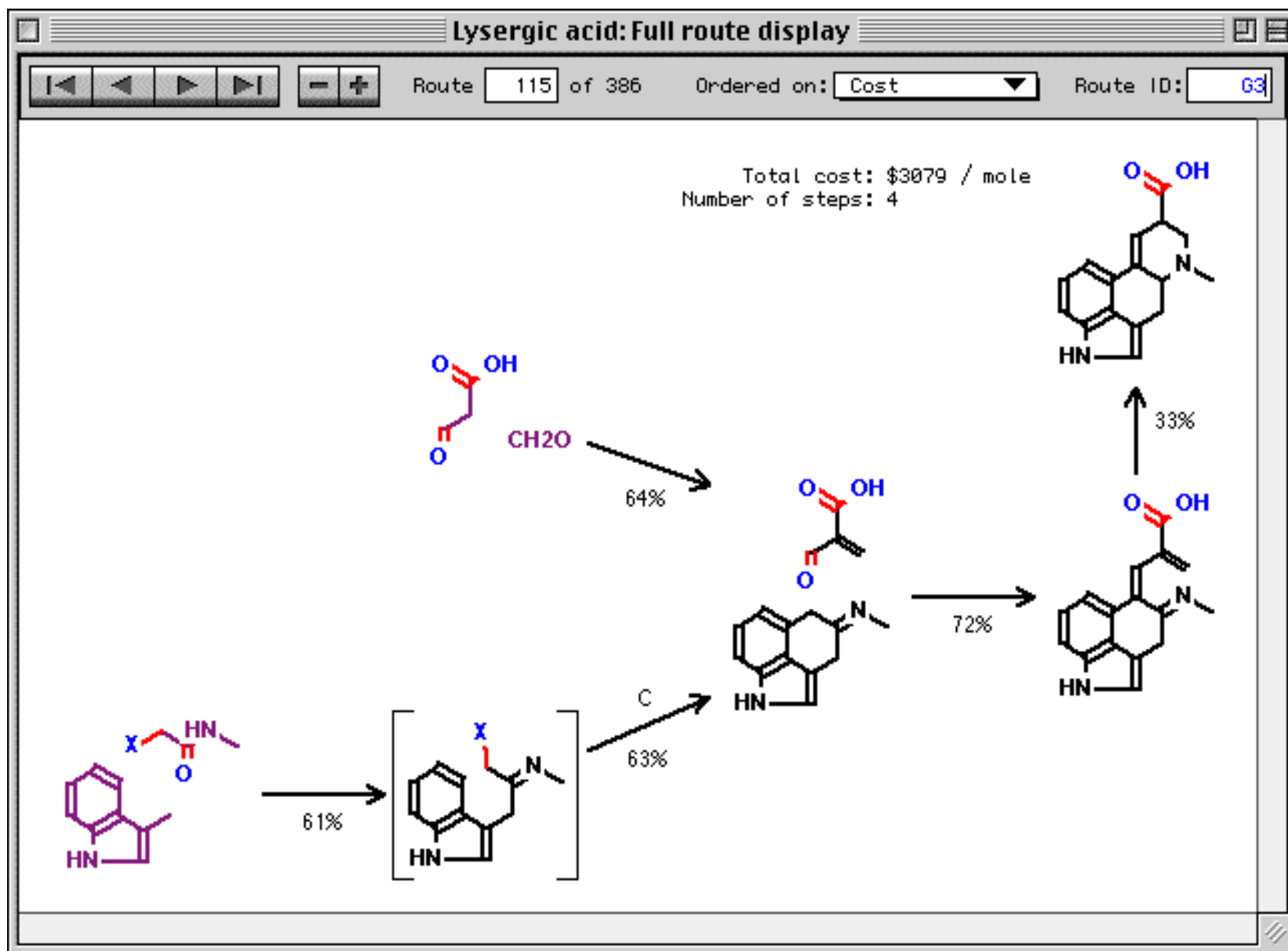


Lysergic acid: Full route display

Route 225 of 386 Ordered on: Cost Route ID: E48

Total cost: \$4387 / mole
Number of steps: 5

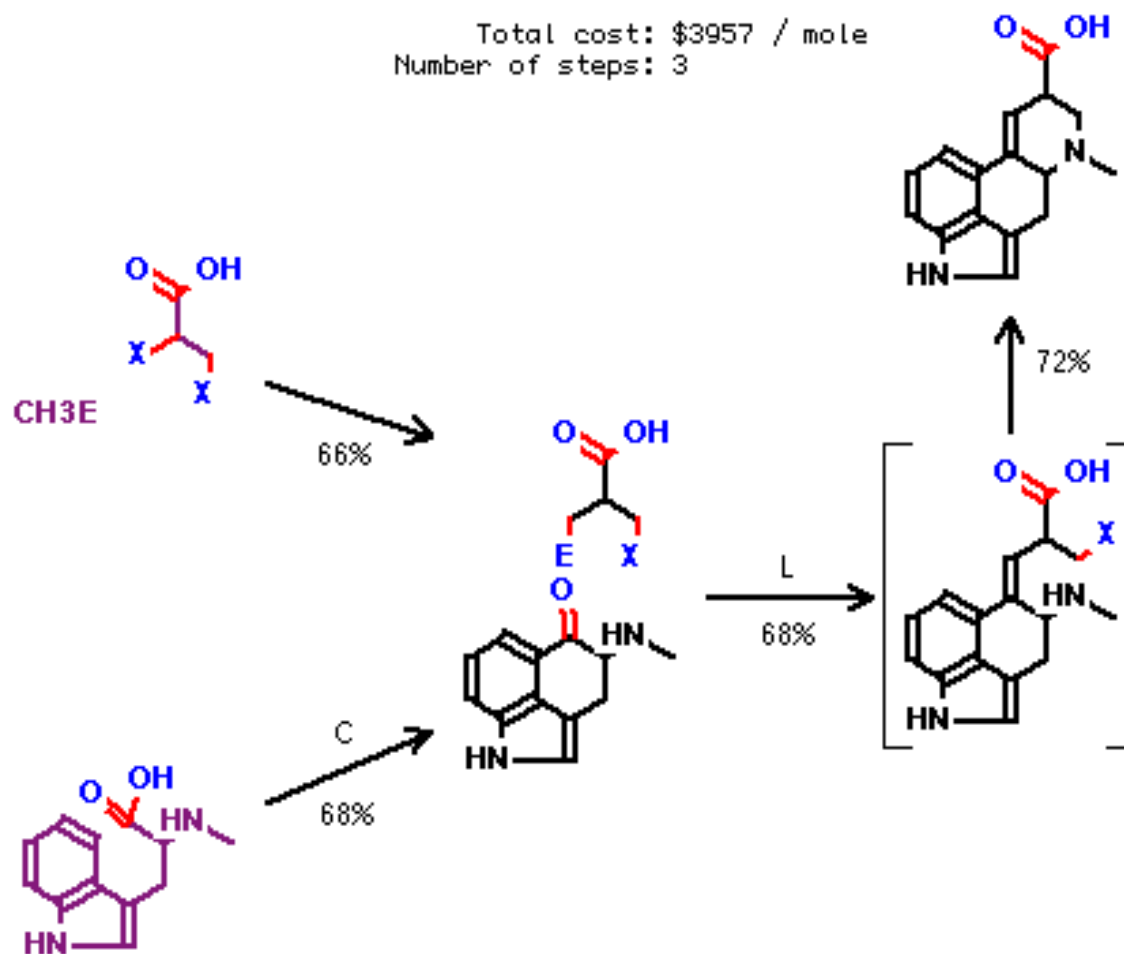




Lysergic acid: Full route display

Route 132 of 386 Ordered on: Cost Route ID: G6

Total cost: \$3957 / mole
Number of steps: 3



1. PARÇALANMA TEKNİĞİNE GİRİŞ

Kimya biliminin doğuşundan günümüze gelene dek geçen sürede ve günümüzde, kimyacıların kimyasal madde sentezleme çalışmaları ve heyecanları artarak devam etmektedir. Endüstriyel kimyacılar, ilaç etken maddeleri, polimerler (plastikler), boya ham madde ve ara ürünleri, gıda boyar maddeleri, koku (parfüm, reodorant) ve lezzet veren maddeler, deterjanlar, dezenfektanlar vb. Günlük hayatta ihtiyaç duyulan bileşikler sentezlemekte, araştırma-geliştirme (AR-GE) çalışmalarına devam etmektedir.

Araştırma kimyacıları, yapıları belli olmayan yeni doğal ürünler sentezleyerek bu ürünlerin sentezinde yürüyen basamakları anlayabilmek için uygun ara ürünleri (çeşitli kimyasal ve biyokimyasal ve biyolojik reaksiyonlardan elde edilen) denemişlerdir. Özellikle, medikal amaçlar için kullanılmak üzere binlerce ilaç, kimyasal ve biyolojik proseslerle sentezlemek üzere tasarlanmaktadır. Bu tür sentezlerde kullanılan bileşikler, organik sentezlerde de denenmektedir.

Şimdi, yukarıda belirtilen alanlarda kullanılmak üzere bir bileşiğin sentezinin nasıl tasarlandığını ve hangi aşamalardan geçtiğine göz atalım: Bir grup kimyacı bir araya gelerek, kağıt üzerinde yani teorik olarak hedeflenen bileşiği oluşturuyor, daha sonra hedefe ulaşmak için olası olan reaksiyon basamakları tartışılıyor ve en sonunda ortak bir karar ile çalışma bitiriliyor. Bu teorik çalışmadan sonra, hedeflenen bileşiğin sentezi

Şimdi, yukarıda belirtilen alanlarda kullanılmak üzere bir bileşiğin sentezinin nasıl tasarlandığını ve hangi aşamalardan geçtiğine göz atalım: Bir grup kimyacı bir araya gelerek, kağıt üzerinde yani teorik olarak hedeflenen bileşiği oluşturuyor, daha sonra hedefe ulaşmak için olası olan reaksiyon basamakları tartışılıyor ve en sonunda ortak bir karar ile çalışma bitiriliyor. Bu teorik çalışmadan sonra, hedeflenen bileşiğin sentezi için laboratuvar aşamasına geçiliyor. Bu aşamada, reaksiyon yürüyüşünde, teorik duruma uygun olmayan durumlar gözlemlendiğinde deney sonlandırılıyor ve tekrar teorik çalışma düzenine geçilerek, alternatif reaktifler ve reaksiyon basamakları tartışılıp yeni çözüm yolu geliştiriliyor ve tekrar laboratuvar da deneme aşamasına geçiliyor. Bu aşamalar, hedef bileşiğin sorunsuz sentezi gerçekleştirilene dek sürdürülüyor.

Görüldüğü gibi hedeflenen organik bir bileşiğin retrosentetik analizi ve bu analize uygun sentezini tasarlamak ve gerçekleştirmek oldukça emek ve zaman isteyen yoğun bir süreçtir.

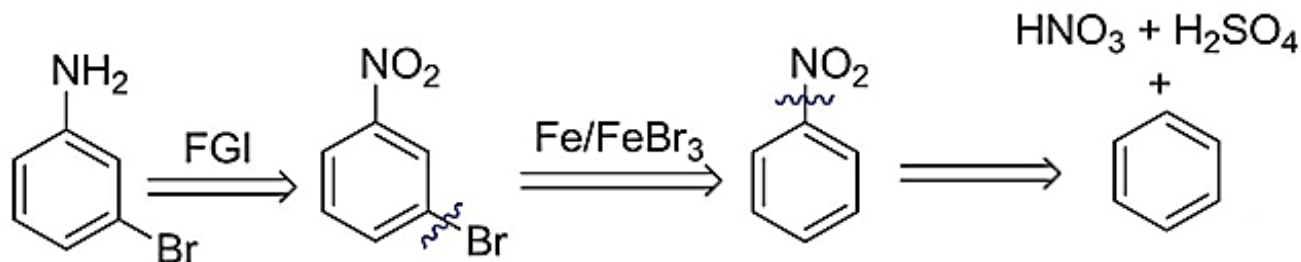
Bu derste, buraya kadar anlatılan süreçleri, bu süreçlerdeki kavramları, plan ve kuralları çeşitli örnekler üzerinden anlamaya ve öğrenmeye çalışacağız.

Retrosentetik analizde, bazen hedef bileşiğe giden parçalanma basamakları baştan görülebilir, ancak çoğu kez çok büyük ve karmaşık moleküllerde bu basamakları görmek zor olabilir, bu basamaklar da kendi içinde basamaklara ayrılabilir. Bu durumlarda, her seferinde bir basamak geriye giderek, en basit öncü reaktifi bulana/görene dek analize devam edilir:

Retrosentez (Geriye doğru sentez), hedef molekülün, - hayali bağ kopmaları (bağlantı kopmaları) ve bir fonksiyonlu grubun diğerine dönüşümü (fonksiyonlu grup dönüşümleri) yoluyla kolayca ulaşılabilen başlangıç maddelerine "parçalanması" sürecidir.

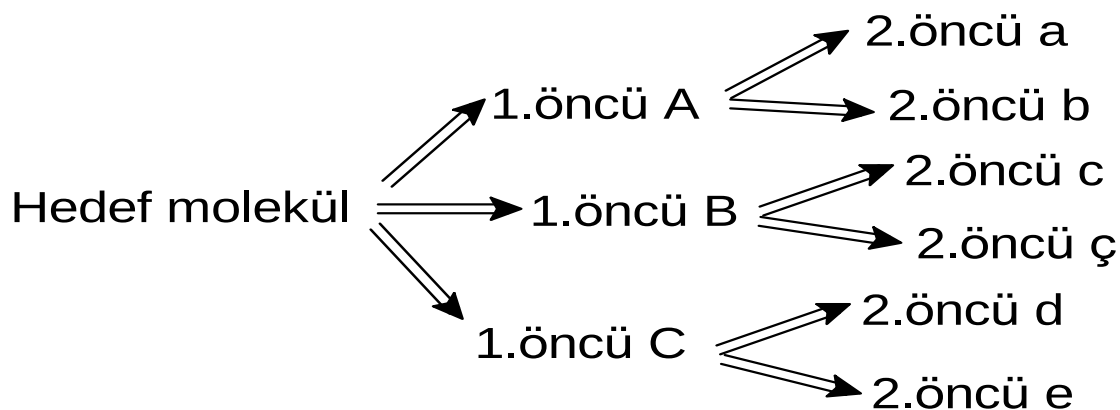
RETROSENTETİK ANALİZ

- ☐ Retrosentetik ok
- ☐ Sintonlar
- ☐ Sentetik eşdeğerler
- ☐ Bağ kopmaları (kırılma, disconnection)
- ☐ Fonksiyonlu grup dönüşümleri (FGI)



Hedef molekül $\implies$ 1. Öncü $\implies$ 2. Öncü $\implies \implies$ Başlangıç bileşiği

Retrosentetik analiz yaparken, mümkün olabilecek fazla öncü madde bulmak, böylece çeşitli sentetik yollar denemek gerekir. Aşağıdaki örnekte görüldüğü gibi.



Bu örnekte kullanılan içi boş kalın ok, «Retrosentetik oktur» ve hedef bileşikten geriye doğru en basit başlangıç bileşiklerine giden basamaklı yolları gösterir. Retrosentetik analiz yönteminin ilk temelleri atan E.J. Corey (ABD), 1990 yılında Kimya Nobel Ödülü kazanmıştır.

Örnek olarak, (büt-1-in-1-il)sikloheksan(1-sikloheksil-1-bütün) hedef bileşiğinin retrosentetik analizini ve sentezini tasarlayalım:

Elias James Corey

Organik kimyacı

Elias James "E.J." Corey Amerikalı organik kimyacı. **1990** yılında "organik sentez üzerine geliştirdiği teori ve yöntemlerden dolayı **Nobel Kimya Ödülü'nü** kazanmıştır. Yaşayan en büyük kimyagerlerden biridir.

Doğum tarihi: 12 Temmuz 1928, Methuen, Massachusetts, ABD

Doktora danışmanı: John C. Sheehan

Ödüller: Nobel Kimya Ödülü, Priestley Madalyası,

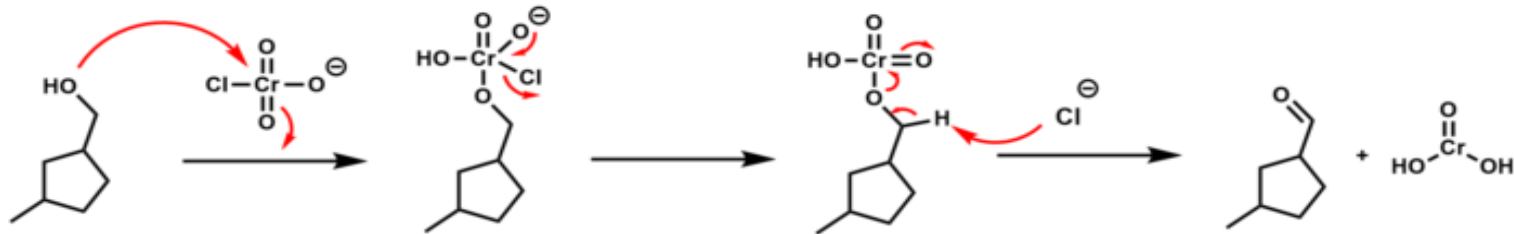
Eğitim: Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (1951), University of Illinois at Urbana-Champaign, Lawrence High School



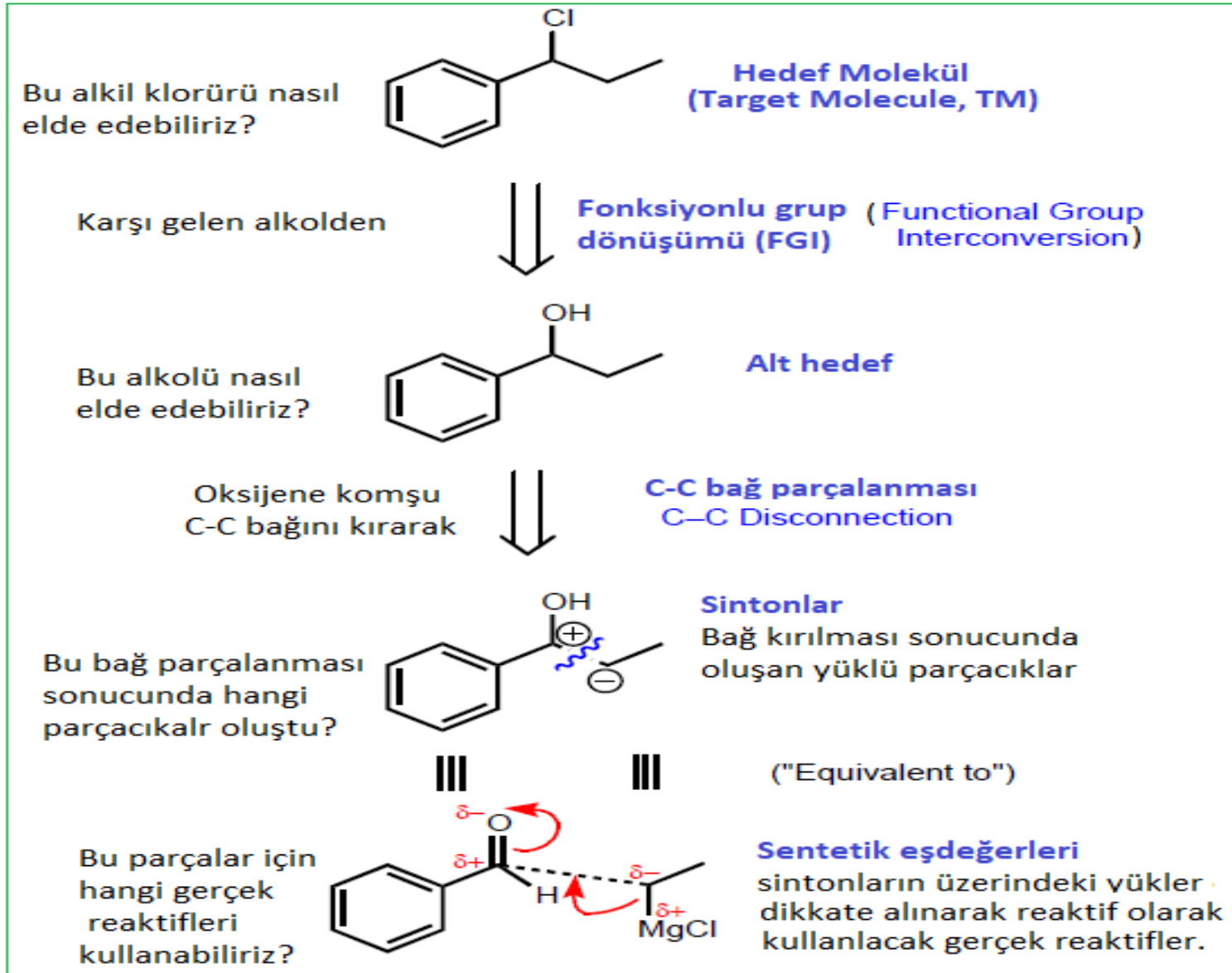
EJ Corey birçok yeni sentetik reaktif geliştirmiştir:

- PCC (piridinyum klorokromat)

yaygın olarak alkolleri aldehit ve ketonlara yükseltgemek için kullanılan sentetik reaktif geliştirmiştir. Bu reaktif aynı zamanda *Corey-Suggs Reaktifi* olarak da bilinir.



Retrosentetik Analiz Kavramı-Tanımlayıcı bir örnek



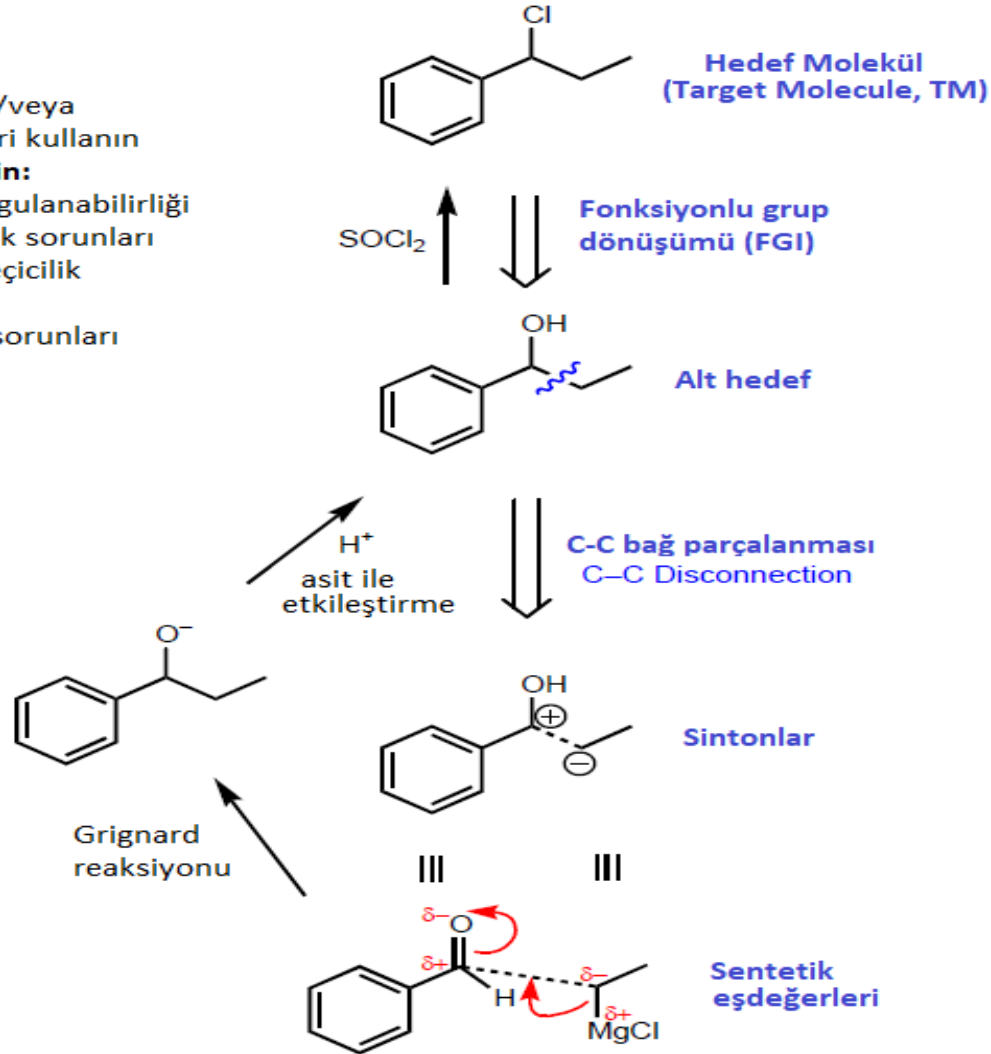
Retrosentetik Analiz Kavramı-Analiz strlategjisi

Her adımı dikkatlice değerlendirek pratikte işe yarayıp yaramayacağını kontrol edin.

Olası reaktifleri ve/veya sentetik eşdeğerleri kullanın

Şunları kontrol edin:

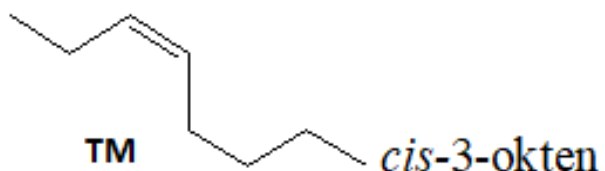
1. Reaksiyonun uygulanabilirliği
2. Kimyasal seçicilik sorunları
2. Yer (Bölgesel) seçicilik sorunları
2. Stereo seçicilik sorunları



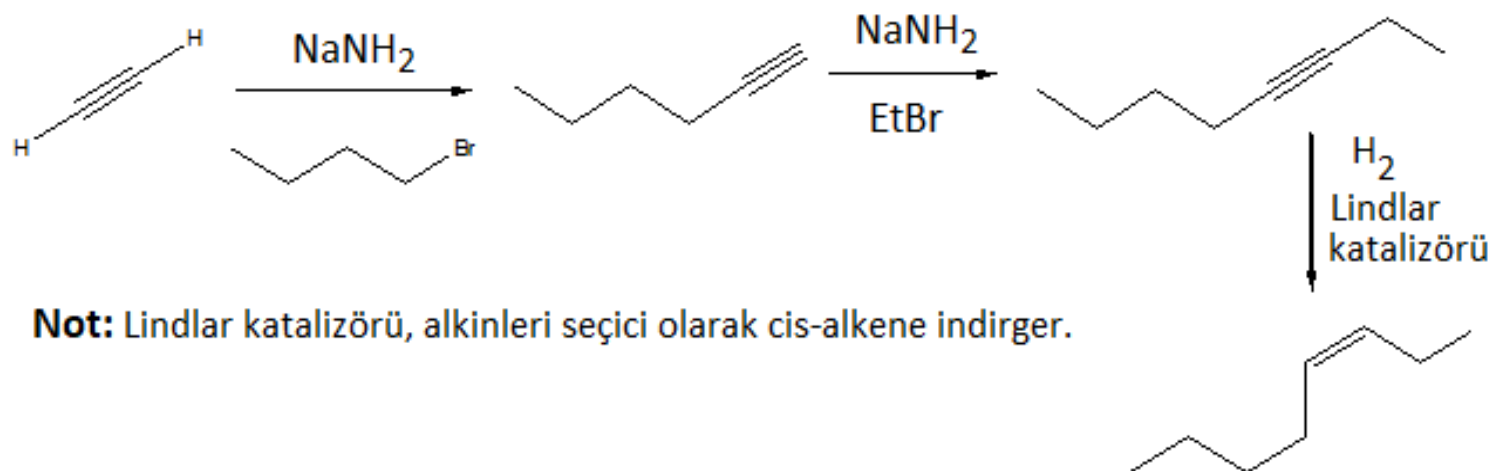
Genel rotayı uzunluk/verimlilik ve başarı olasılığı açısından değerlendirin.

Retrosentetik Analiz Kavramı-Analiz strlatejisi

Örnek, sentez tasarımı

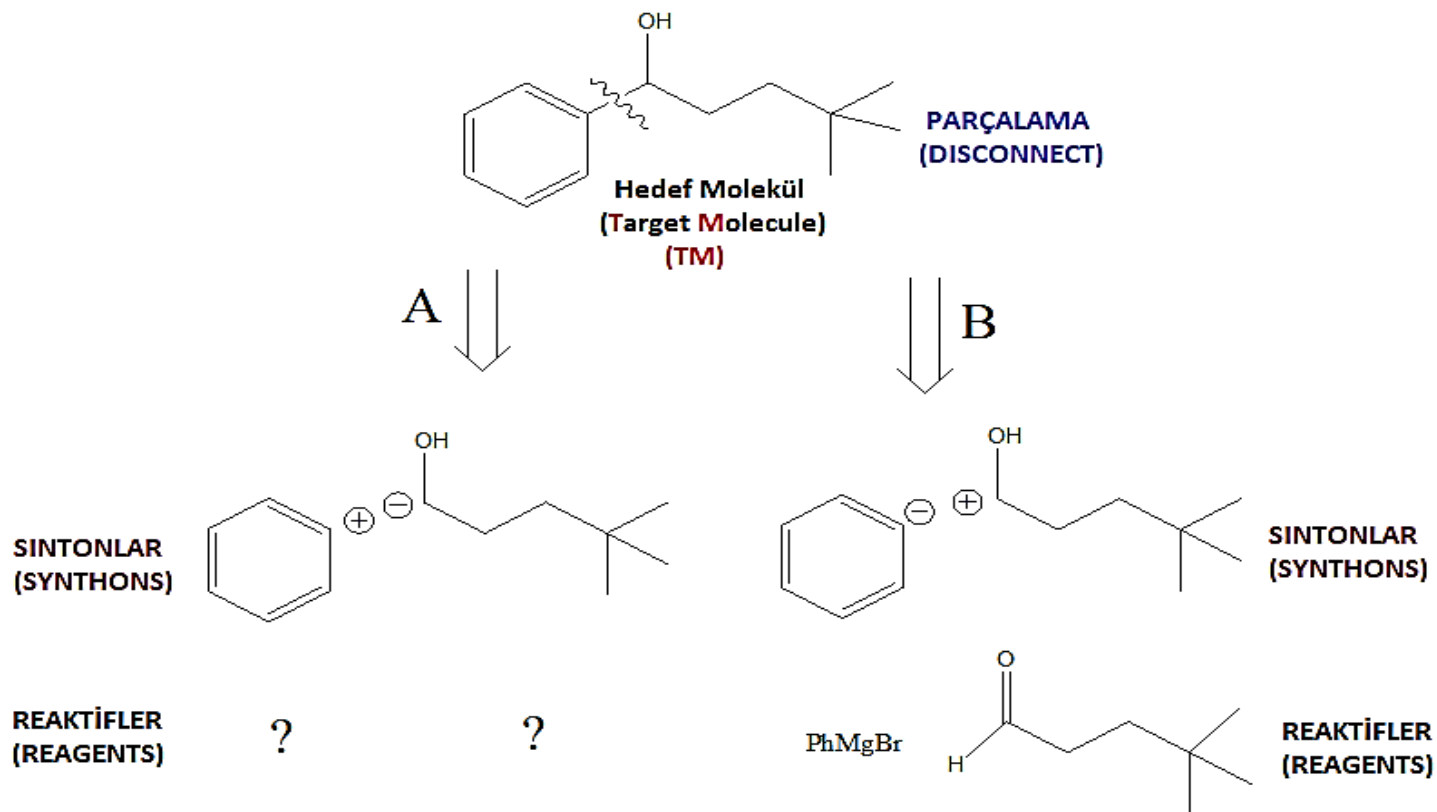


cis-Alkenler alkinlerin kısmi indirgenmesi ile elde edilebilir

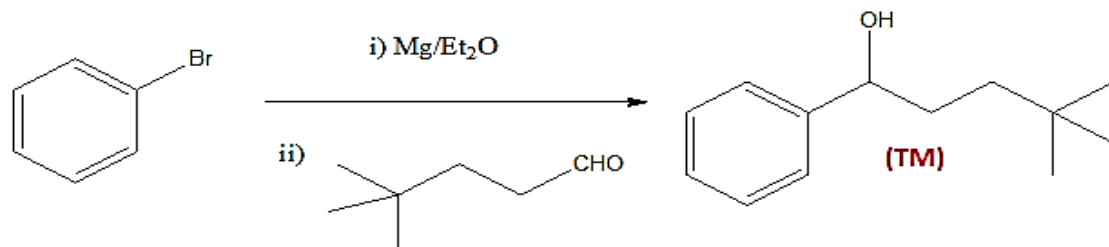


Not: Lindlar katalizörü, alkinleri seçici olarak *cis*-alkene indirger.

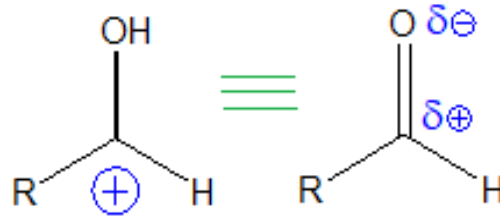
Retrosentetik Analiz Kavramı-Analiz strlatejisi



SENTEZİ: Sintona karşı gelen sentetik eşdeğerleri (Reaktifler) kullanılarak sentezi gerçekleştirebiliriz:

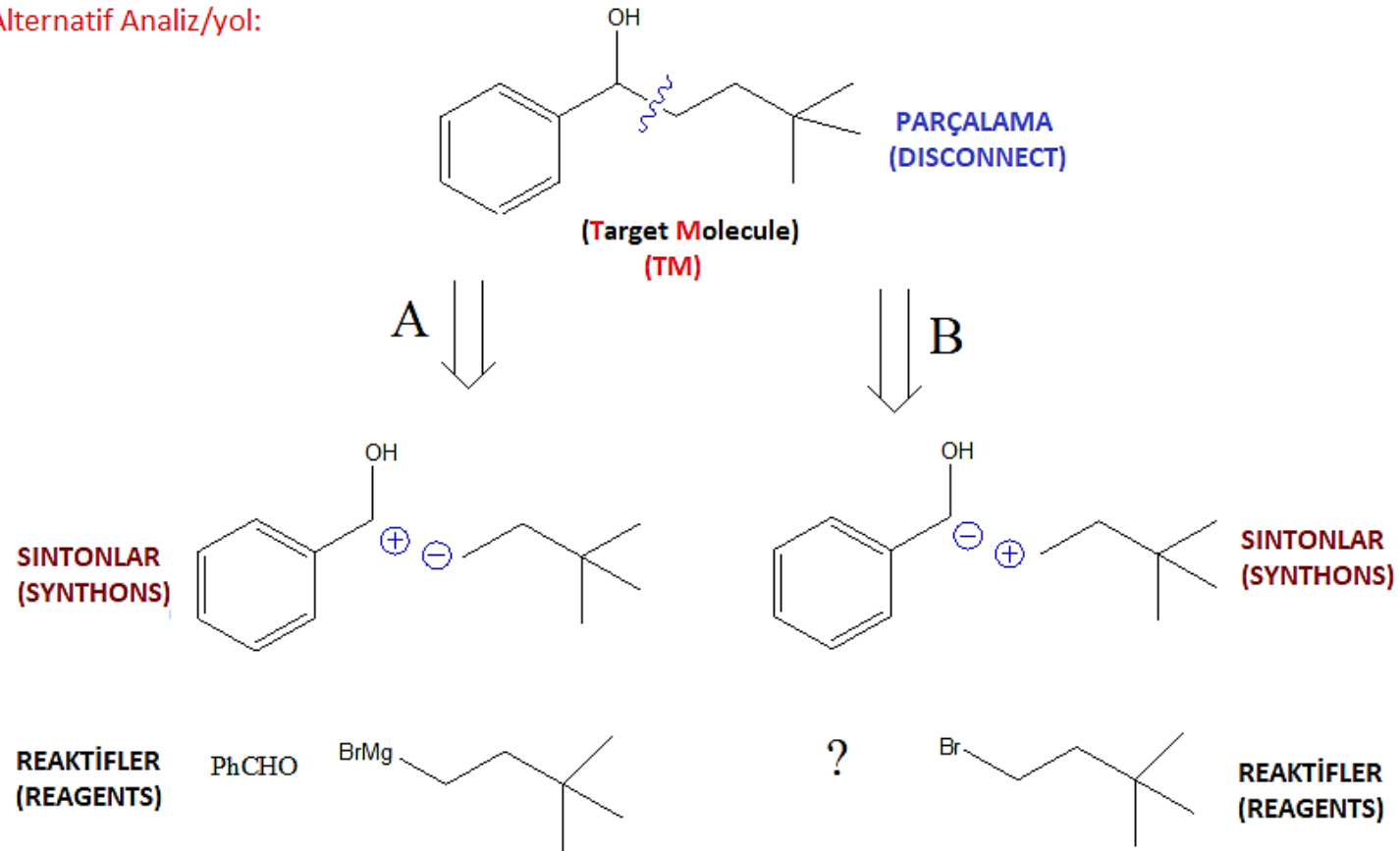


Hedef moleküldeki bir bağı kopardığımızda, istediğimiz molekülü oluşturmak için Lego tuğlaları gibi birbirine ekleyebileceğimiz uygun bir çift yüklü parça hayal ediyoruz. Bu hayali yüklü türlere SINTON denir. Sintonla eşleşen polariteye sahip bir kimyasal düşündüğünüzde, bunu sintonun SENTETİK EŞDEĞERİ olarak düşünebilirsiniz. Dolayısıyla,

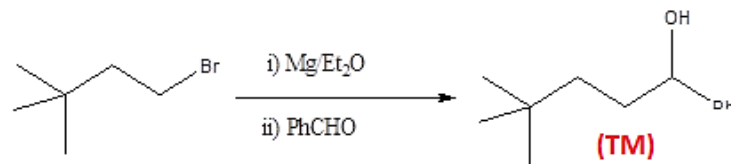


Bir aldehit, yukarıdaki sentezin sentetik eşdeğeridir. Belirli bir sentezin birden fazla sentetik eşdeğeri olabilir, ancak aklınıza bir tane gelmiyorsa... farklı bir bağlantı kesme yöntemi deneyebilirsiniz.

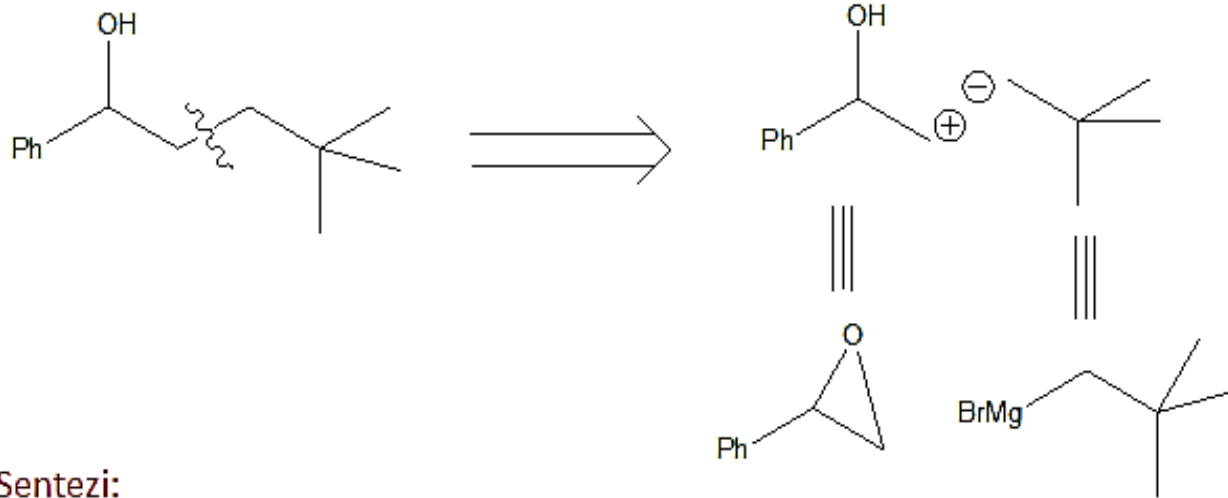
Alternatif Analiz/yol:



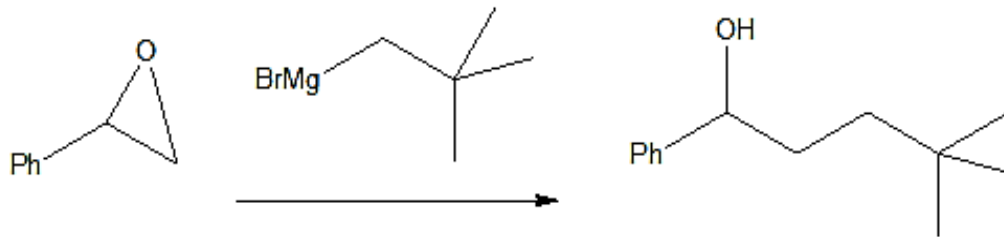
SENTEZİ: Sintona karşı gelen sentetik eşdeğerleri (Reaktifler) kullanılarak sentezi gerçekleştirebiliriz:



Alternatif Analiz/yol:

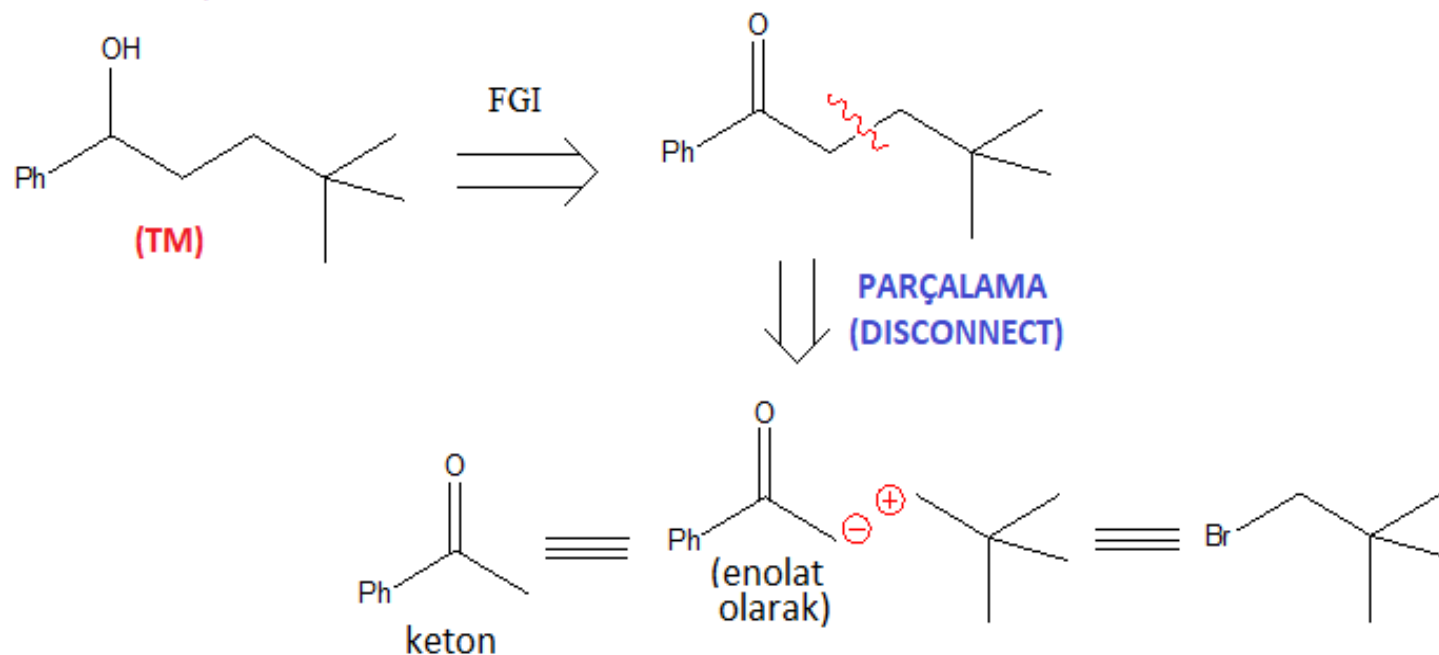


Sentezi:

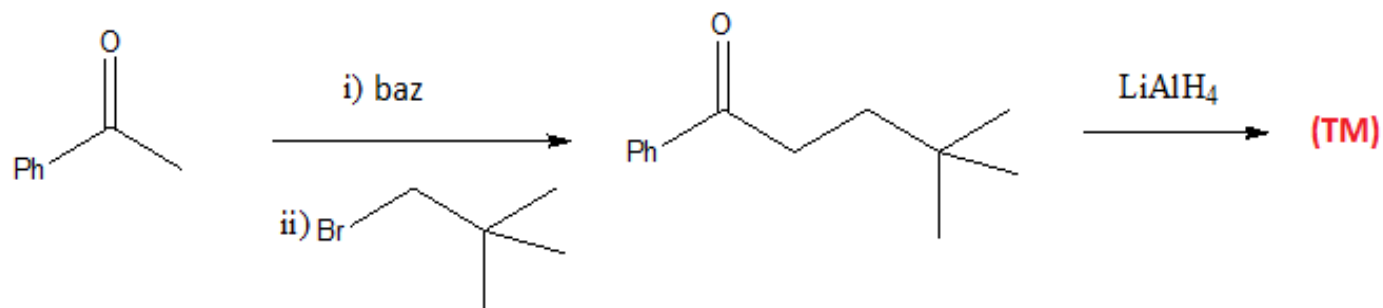


Bağ kırılmalarının (parçalama) yanı sıra, fonksiyonlu grup dönüşümlerini de göz önünde bulundurabiliriz. Hedef molekülümüz, bir ketonun indirgenmesiyle elde edilebilen ikincil bir alkoldür. Bunun analizi ve sentezi aşağıda gösterilmiştir.

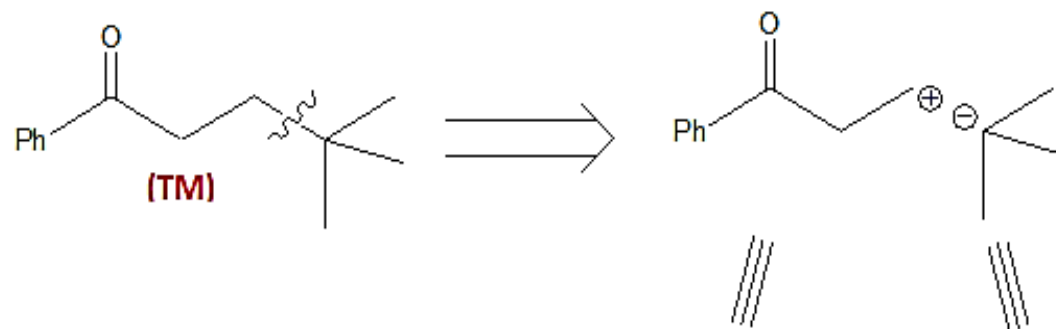
Alternatif Analiz/Yol:



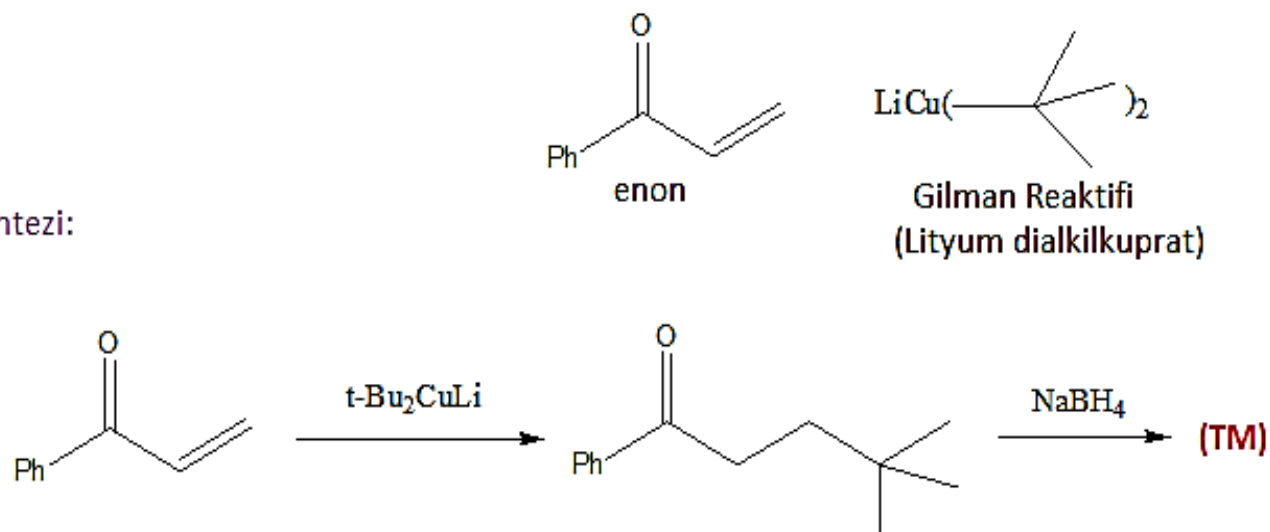
Sentezi:



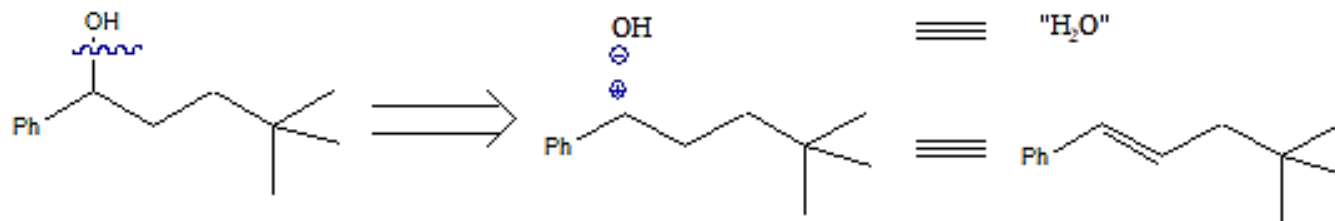
Alternatif Analiz/Yol:



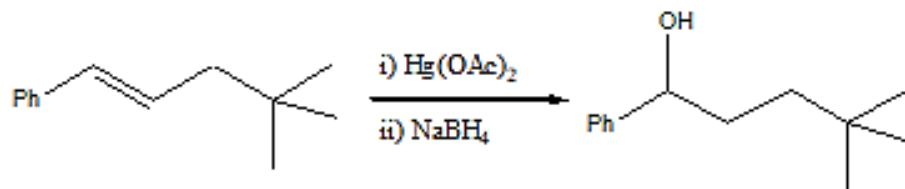
Sentezi:



Alternatif Analiz/Yol:



Alternatif Analiz/Yol:



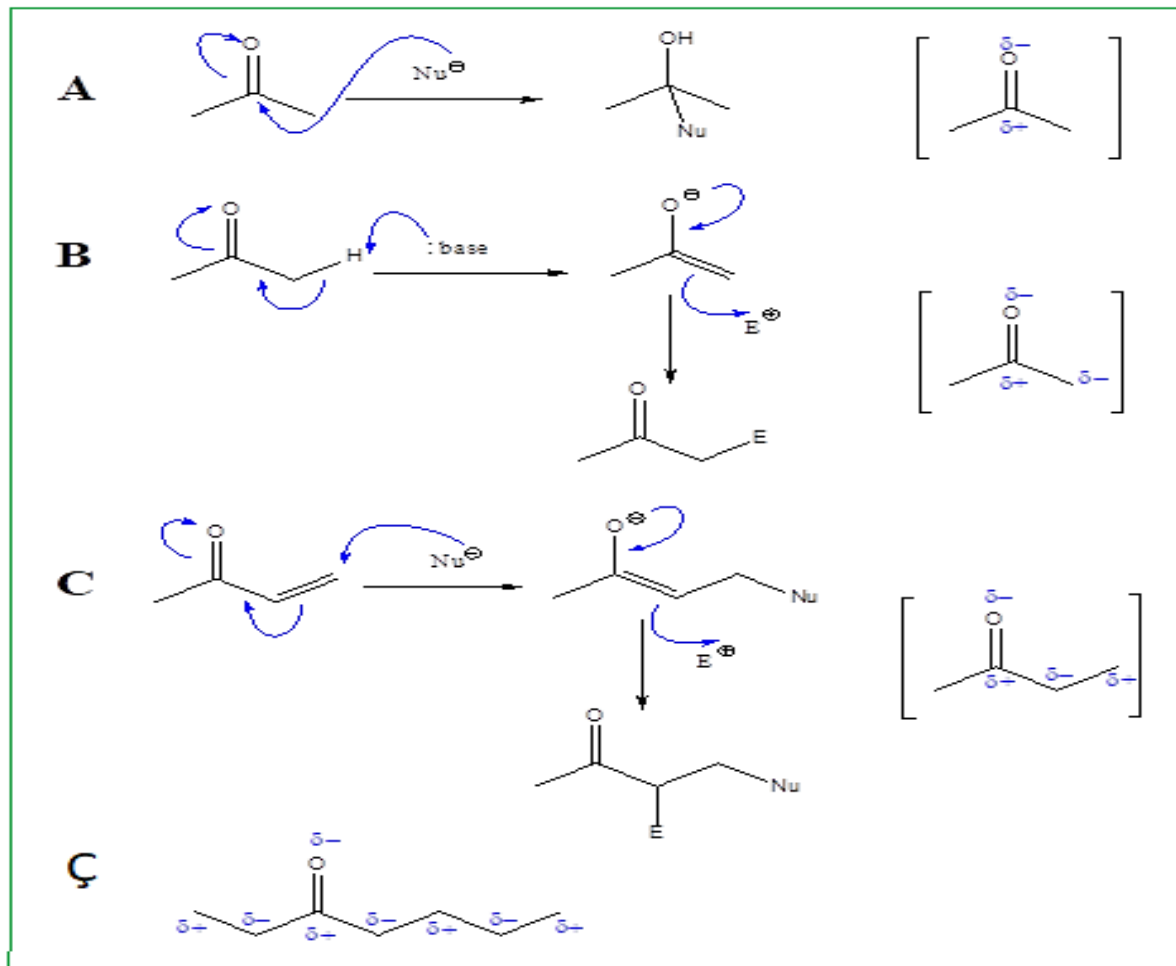
Başka olasılıklar da türetilebilir, ancak burada önemli olan hangi analiz yolunu seçmeliyiz?

Kişisel tercih. Favori bir reaktifiniz varsa veya belirli bir reaksiyona aşinaysanız (veya bir reaksiyona/reaktife karşı güçlü bir isteksizliğiniz varsa), bu seçiminizi etkileyecektir. Ayrıca, söz konusu reaksiyonların verimliliğini ve olası yan reaksiyonları (örneğin, karbonil bileşiklerinin kendi kendine Aldol kondenzasyonu (Self Aldol Condensation) vermesi vb. gibi) göz önünde bulundurmanız gerekir.

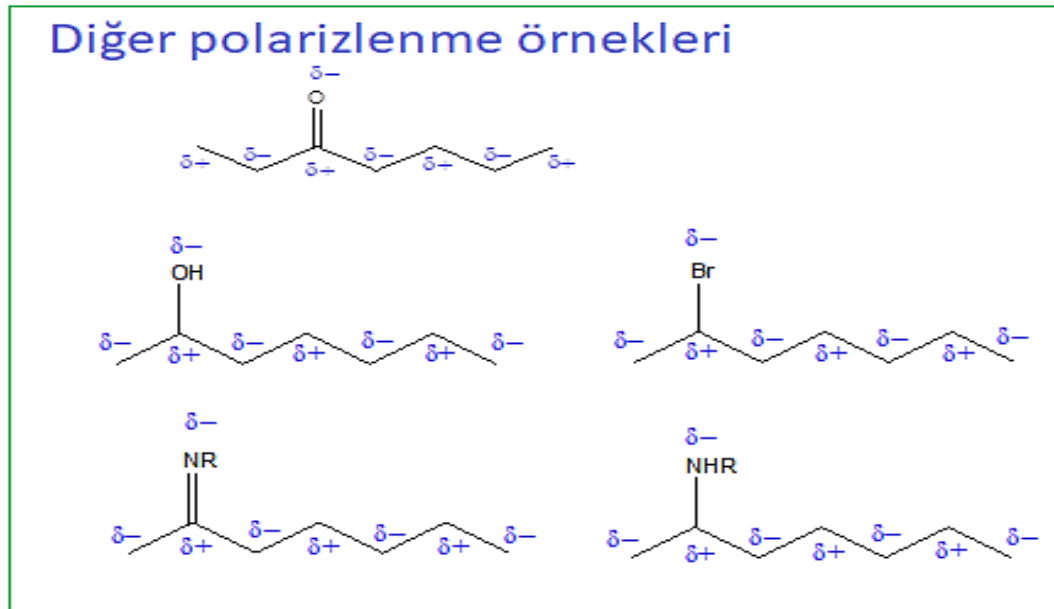
Gizli (Latent) Polarite

Gizli (görünmeyen) polarite kavramı, hedef iskeletteki + ve – yüklerin dönüşümlü olarak yer aldığı hayali bir örüntüdür ve hedef molekülün bağlantısının kopukluğunun ve dolayısıyla sintonlarının belirlenmesine yardımcı olmak için kullanılır.

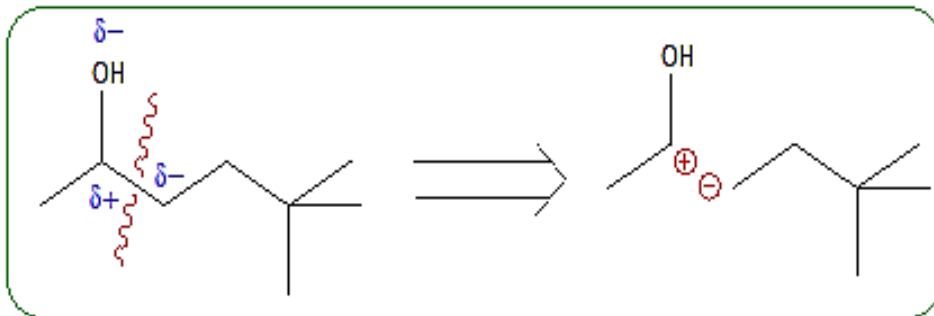
Karbonil bileşikleri için incelediğimiz bazı reaksiyonları düşünün:



Bu polarizlenmeler (kutuplaşma) genel olarak geçerlidir:



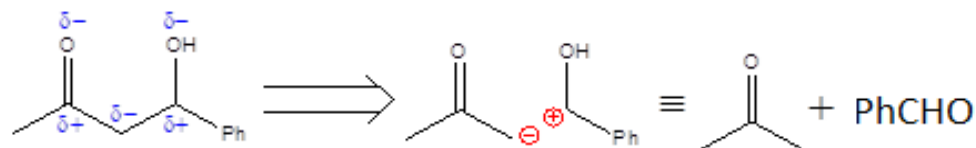
Kısmi pozitif ve negatif yükler, bir moleküldeki bağların gizli polaritesini gösterir. Retrosentetik analizde temel bağ parçalanmaları için sintonları seçmemize yardımcı olur. Aşağıdaki örnekte olduğu gibi:



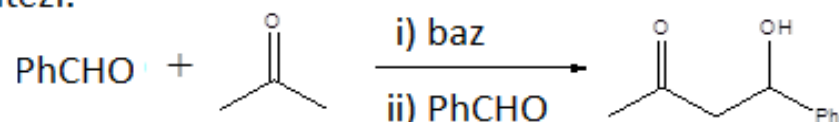
Daha önce bu parçalanma sonucu oluşan polarizlenmeyi ve sintonları görmüştük

İki fonksiyonlu grup içeren bir moleküldeki gizli polarizlenmeler örtüştüğünde, birbirlerini güçlendirir; buna ÜNÜZ POLARİTESİ denir. Bu koşullar altında analiz basittir. Örneğin:

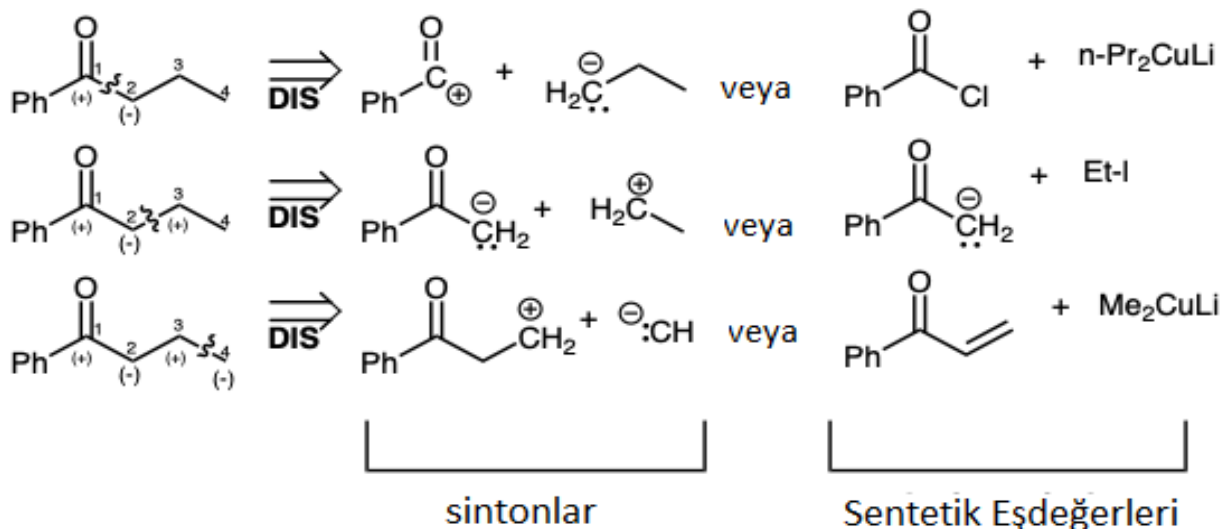
Analizi:



Sentezi:



Doğrudan (Direkt) Sentez
(Direct Synthesis: DIS)

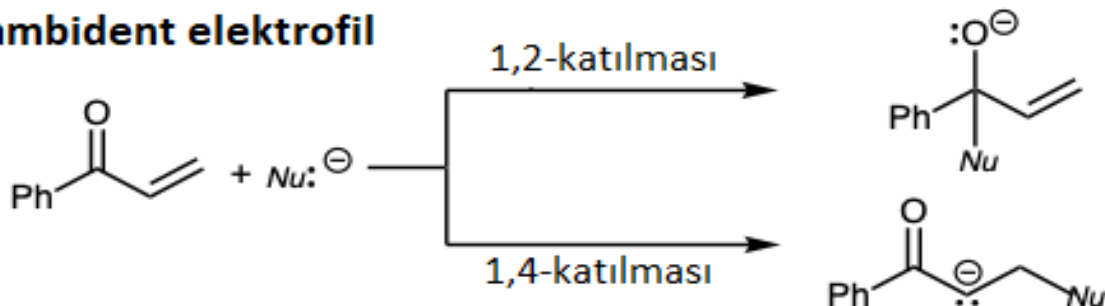


Ambident (İki aktif merkezli) elektrophil veya nükleofil kavramları

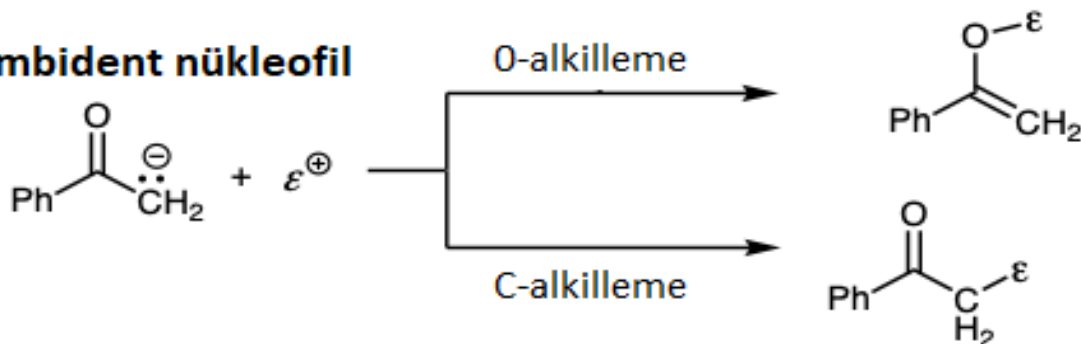
Kimyada, ambident, bir molekülde veya grupta iki alternatif merkeze sahip olması ve bu iki merkez üzerinden de reaksiyona girebilmesidir. Örneğin:

Rejyo selektif, Regioselective, (Yer seçici) polar reaksiyonlarda:

ambident elektrophil



ambident nükleofil



Adımları Değerlendirme

Uygulanabilirliği kontrol edin, yani reaksiyonun kapsamı hakkındaki bilginizi kullanın.

Kimyasal Seçicilik (Chemoselectivity) sorunlarını kontrol edin

- Reaktiflerde etkileşime girebilecek başka fonksiyonlu gruplar var mı?
- İstenen ürün reaksiyon koşulları altında daha fazla reaksiyona girebilir mi?

Yer seçicilik (Regioselectivity) sorunlarını kontrol edin.

- Simetrik olmayan alkenlerin, asimetrik ketonların reaksiyonlarında ortaya çıkar.
- α,β -doymamış karbonil bileşiklerine 1,4 ve 1,2-nükleofilik katılımı.

Steroseçicilik (Stereoselectivity) sorunlarını kontrol edin.

- Enantiyoseçicilik (Enantioselectivity), hangi enantiyo izomer oluşmalı?
- Diastroseçicilik (Diastereoselectivity), özellikle alken oluşumunda ve halkalı yapılarda cis/trans seçiciliği göz önünde bulundurulmalı.

Gerekirse, sorunlardan kaçınmak için şu yöntemleri kullanın:

- (i) alternatif reaktifler/koşullar kullanarak
- (ii) (ii) adımların sırasını değiştirerek
- (iii) (iii) kinetik veya termodinamik kontrol kullanarak
- (iv) (iv) koruyucu gruplar kullanarak

Potansiyel sorunları çözenin bir yolu bulunamazsa, bu yol terk edilmeli veya en azından yüksek riskli olarak kabul edilmelidir.

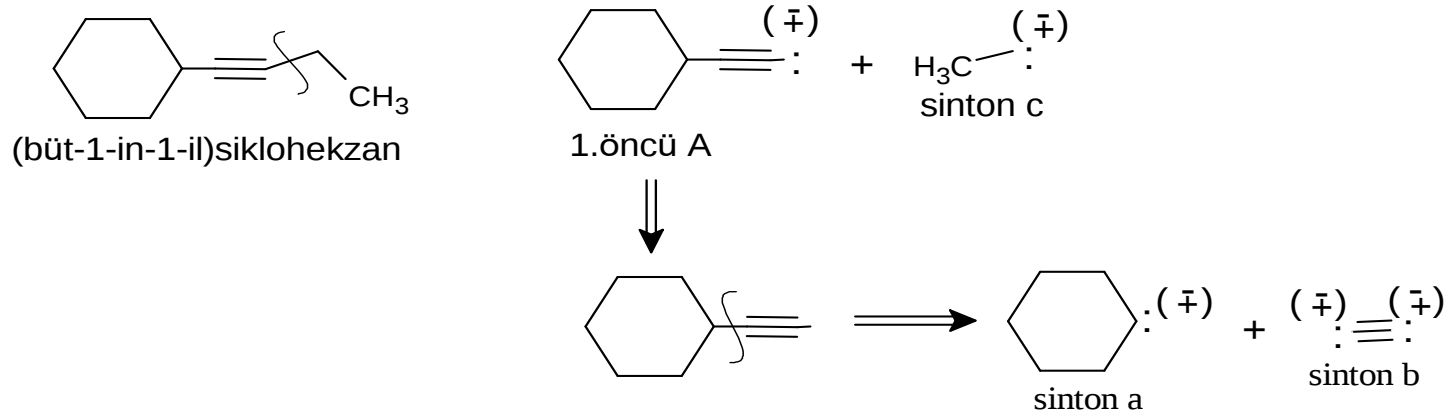
İzlenek Analizin-Yolun Değerlendirilmesi

Sentetik yol(lar)ı değerlendirin. Temel hususlar şunlardır:

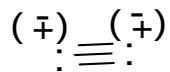
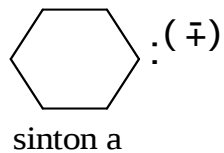
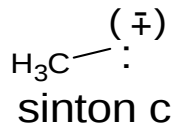
- **Adım sayısı** – maliyet ve verimliliğin en önemli belirleyicisi
- **Esneklik** – sorunların üstesinden gelme şansını artırmak ve örneğin biyolojik değerlendirme için analogların sentezine olanak sağlamak için önemlidir.
- **Güvenlik, çevresel etki** – özellikle endüstriyel büyük ölçekli sentezler için önemlidir.

Bir molekül içindeki fonksiyonlu grubun reaksiyona girerek diğer potansiyel olarak reaktif fonksiyonel grubu değiştirmeden bıraktığı reaksiyona kemoselektif reaksiyon denir.

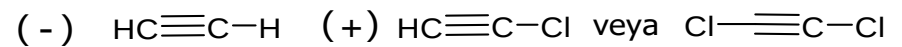
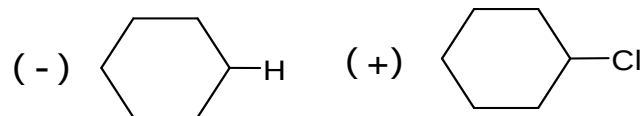
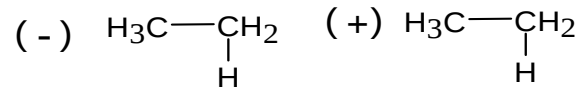
i. Retrosentetik analiz:



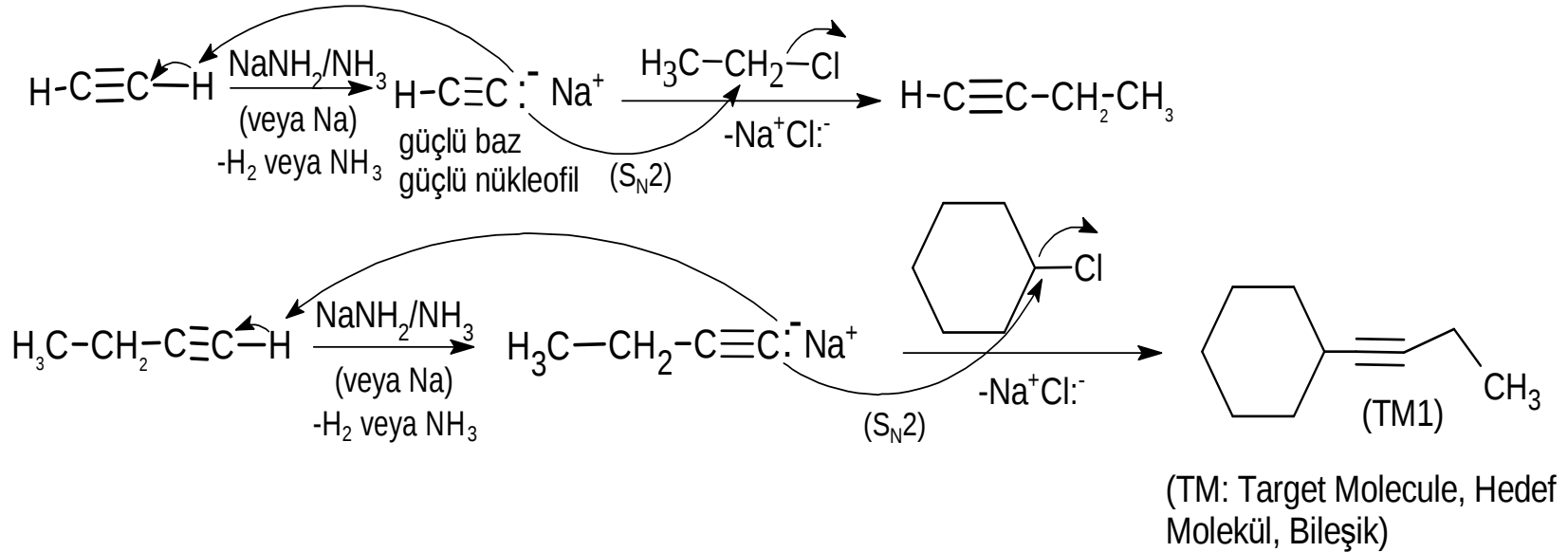
sintonlar



sentetik eşdeğerleri (reaktifler)



ii. Sentezi:



Şimdi Retrosentetik analiz ve sentez yönteminde kullanılan kavramları açıklayalım:

★ **Bölünme/kırılma/kopma (ing. Disconnection):** Bileşiği oluşturan kovalent bağ kopma ve kırılmalar yoluyla parçalanma anlamına gelir. Kalın içi boş ok ile gösterilir. Bağ kopmaları ile uygun ve en basit başlangıç bileşiğine ulaşma yöntemini gösterir.

★ **Fonksiyonlu Grup Dönüşümleri (Functional Group Interconversion):** Analizde çok sık başvurulan ve kullanılan bir yöntemdir. Bir grubu başka bir gruba dönüştürerek analize devam etmektir. Analiz sonunda değiştirilen grup tekrar eski haline dönüştürülür; buna uygun fonksiyonlu gruplar seçilir.

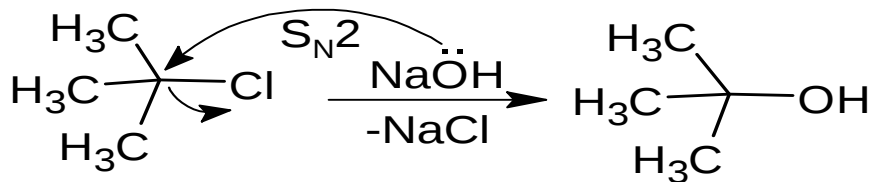
★ **Sinton (İng.Synthon):** Retrosentetik analizde bağ kopmaları sonucunda oluşan, pozitif veya negatif yüklü kararsız ve çoğu zaman reaksiyon ortamında oluşabilecek mantıksız soyut ara ürünlerdir.

★ **Sentetik Eşdeğer (Reaktif; ing. Synthetic equivalent reagent):** Parçalanma sonucunda oluşan kararsız ve mantıksız soyut ara ürünlere karşı gelen ve deneyde kullanılan somut organik ve anorganik maddelerdir.

★ **Hedef Molekül (İng. Target Molecule):** Retrosentetik analiz yöntemiyle sentezlenecek olan hedef bileşiktir. Her zaman analize bu bileşikten başlanır ve geriye doğru giderek, en basit öncülere ulaşana dek bağ kırılmaları uygulanır. Bu hedef bileşik «TM1, 2,...» şeklinde etiketlenir.

A. PARÇALA(N)MA YÖNTEMİNE GİRİŞ

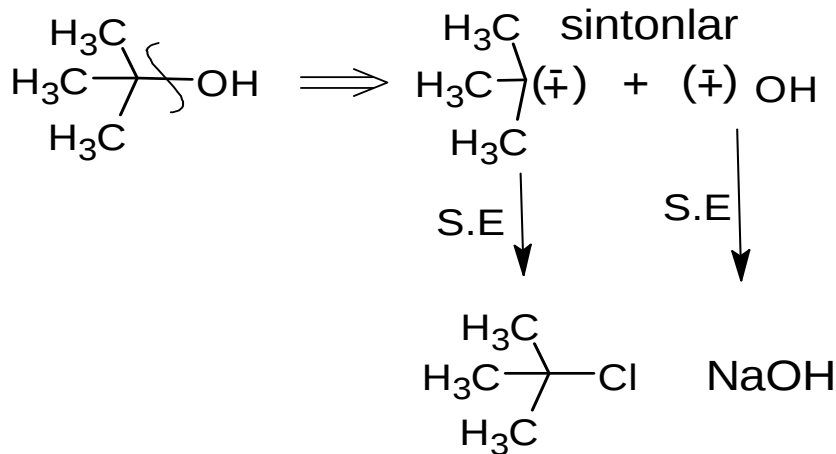
Aşağıda gösterilen reaksiyon, t-bütil alkolün t-bütilklorüre hidroliz reaksiyonudur.



Retrosentetik analizde, t-bütül alkolün geriye doğru parçalanması düşünülmeli ve en basit öncüler elde edilmelidir. En uygun parçalama yeri C-O bağıdır.

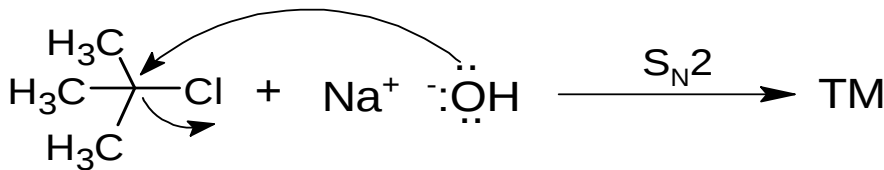
Parçalanmalara karşı gelen türler (sintonlar) oldukça mantıksız görünmektedir. Hedef bileşiğe bu sintonlar üzerinden ulaşmak için, bunlara karşı gelen sentetik eşdeğerler (deneysel basamakta kullanılacak somut reaktifler) bulunmalıdır.

i. Retrosenteik Analiz:

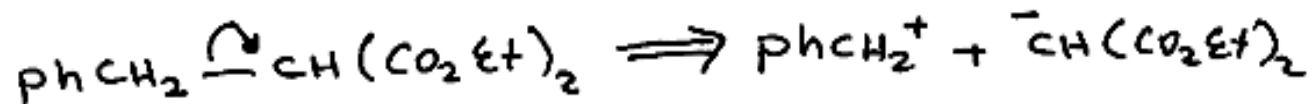
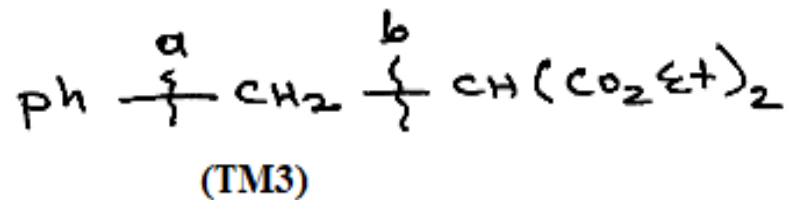


ii. Sentezi:

Hatırlatma: Sentez kurgulanırken her zaman retrosentetik analizdeki sintonlara karşı gelen reaktifler kullanılmalıdır:

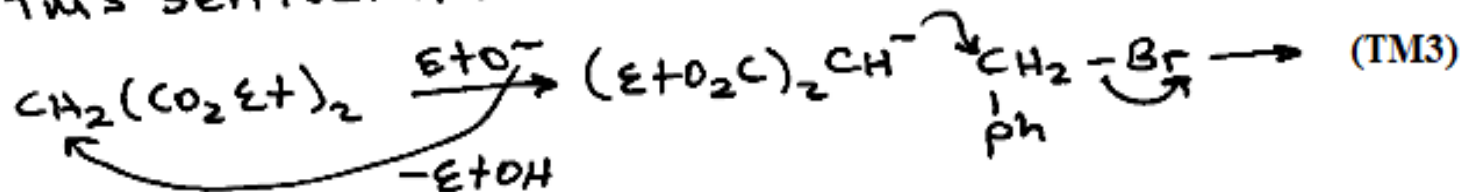


Aşağıdaki hedef molekül (TM3) için retrosentetik analizi ve buna uygun sentezi gerçekleştiriniz. Bunun için iki bağ kırılması olasılığını düşünebiliriz: a ve b. b yolu uygun görünüyor. Niçin?

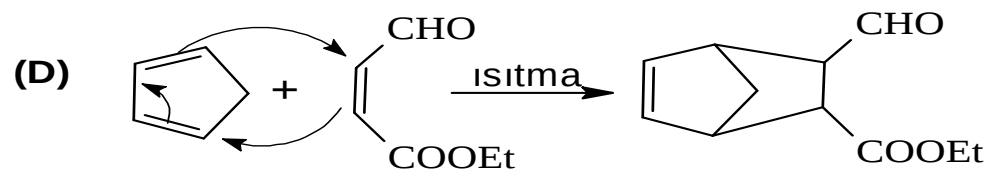
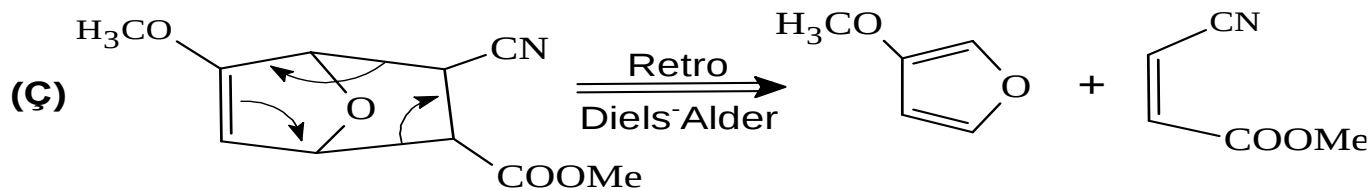
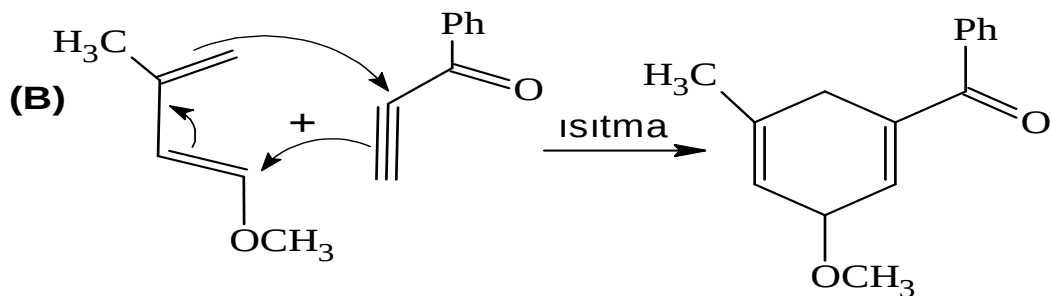
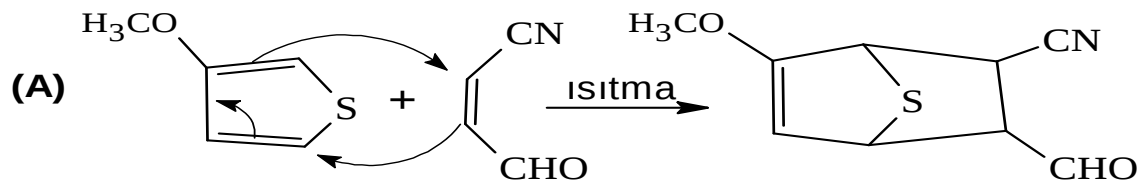


Çünkü, oluşan katyon ve anyon iyidir. $\Rightarrow$ izaretin parçalamaya için kullanıldığını ve gerçek reaksiyonu tersinden yürüttüğümüzü aklımızdan çıkarmayalım.

Bu TM3 sentezi normal malonat sentezidir.

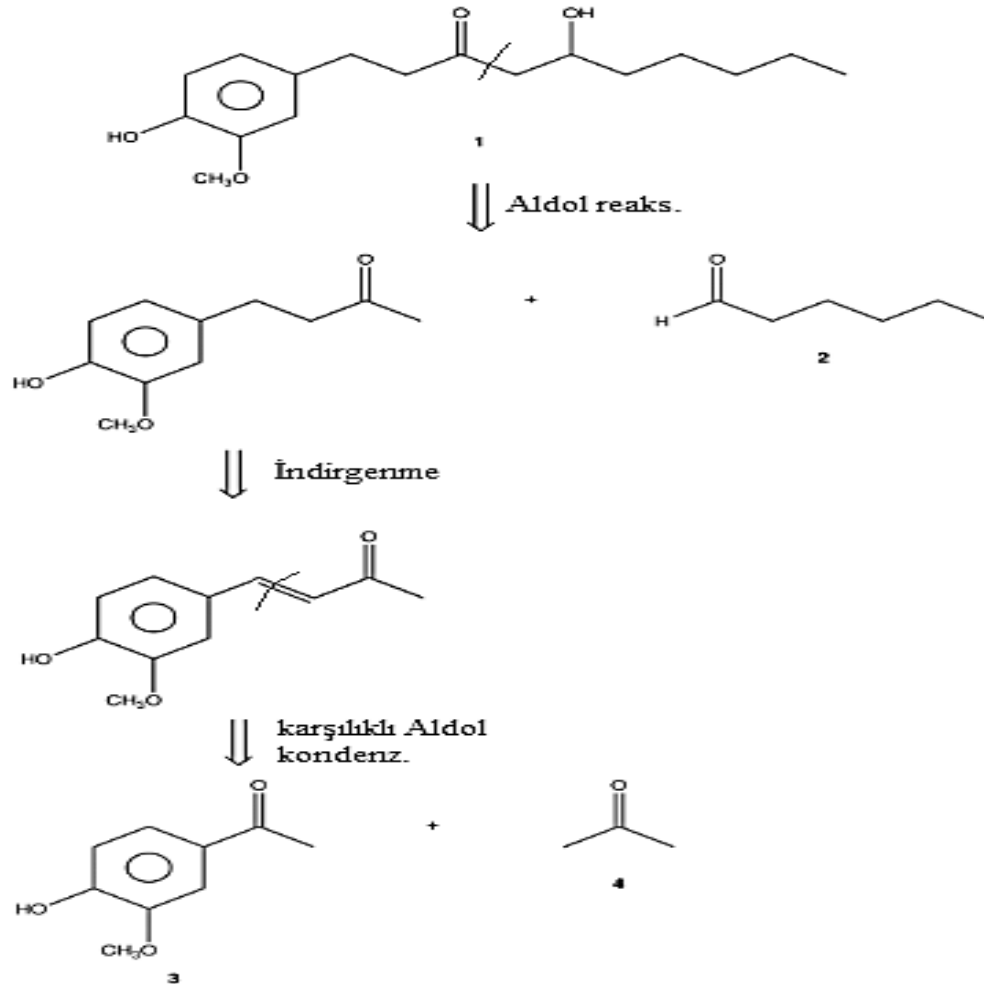


Retrosentetik analizde, bir diğer bileşik sınıfı, Diels-Alder (perisiklik reaksiyonlar) reaksiyonları ile elde edilen bisiklo (bitişik halkalı) bileşikleridir.



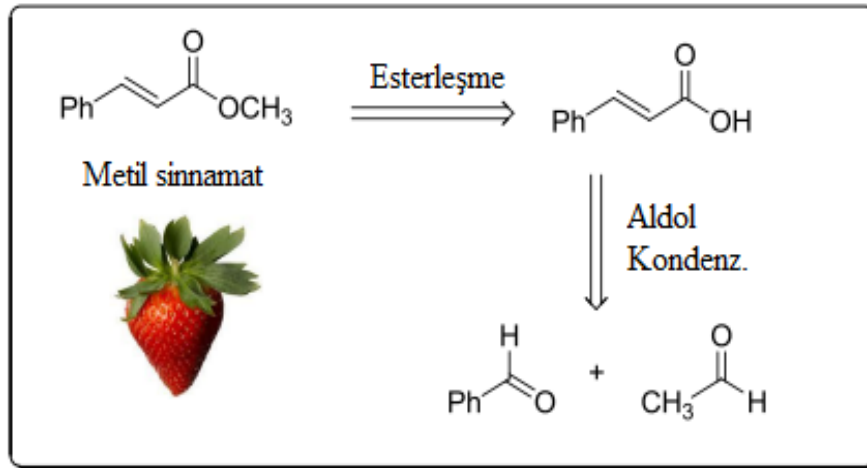
Retrosentetik analiz ile ilgili diğer pekiştirici örnekler:

Gingerol (1) Zencefilin yapı taşıdır. Japon Kimyacı T. Mukalyama aşağıdaki retrosenteze göre, bileşiğin sentezini yapmıştır.



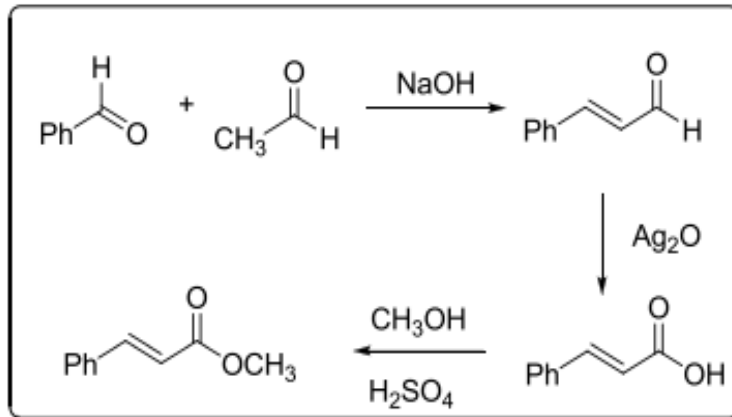
Hekzanal (2), vanilin (3) ve aseton (4) kolayca temin edilebilir.

Retrosentetik Plan



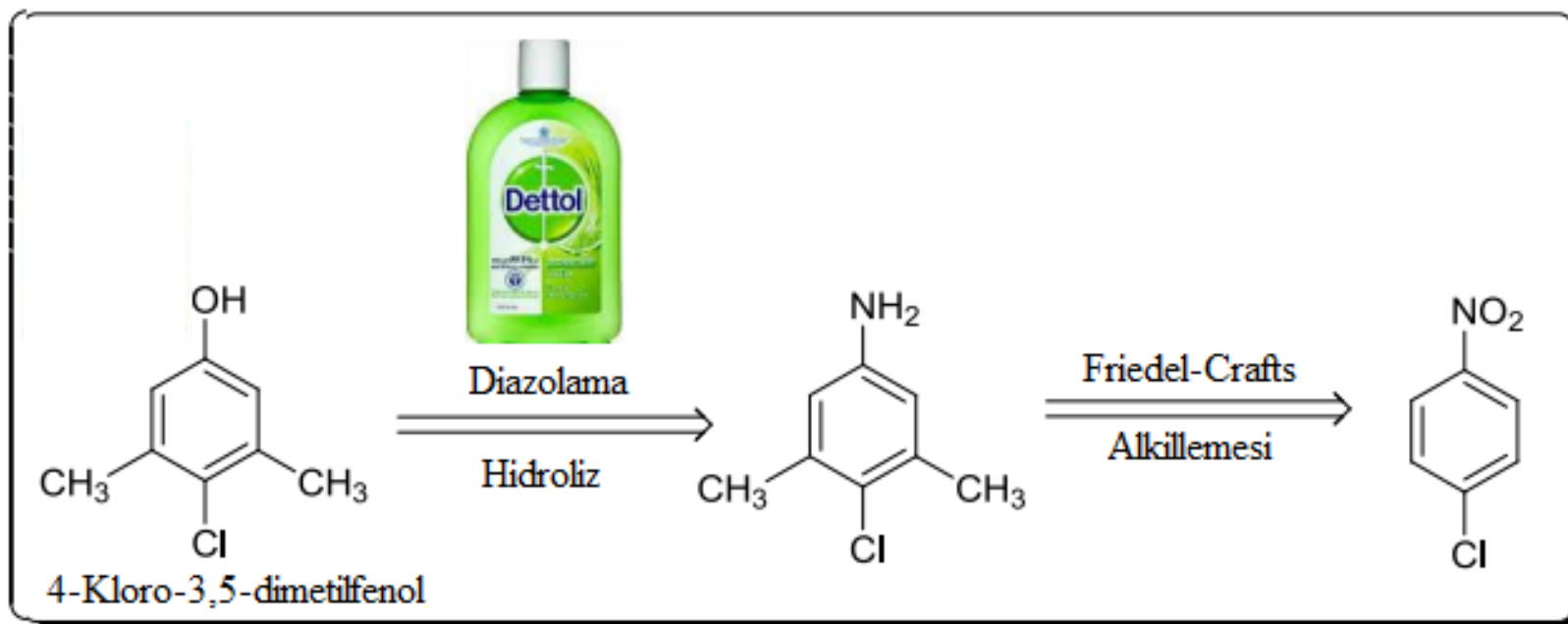
Metil sinamat: Çeşitli meyvelerde bulunan (Çilek gibi) ve meyveye aroma ve koku veren, parfüm (hoş koku) ve gıda endüstrisinde (tat ve lezzet verici) kullanılan organik bir bileşiktir.

Metil sinamat için sentez planı

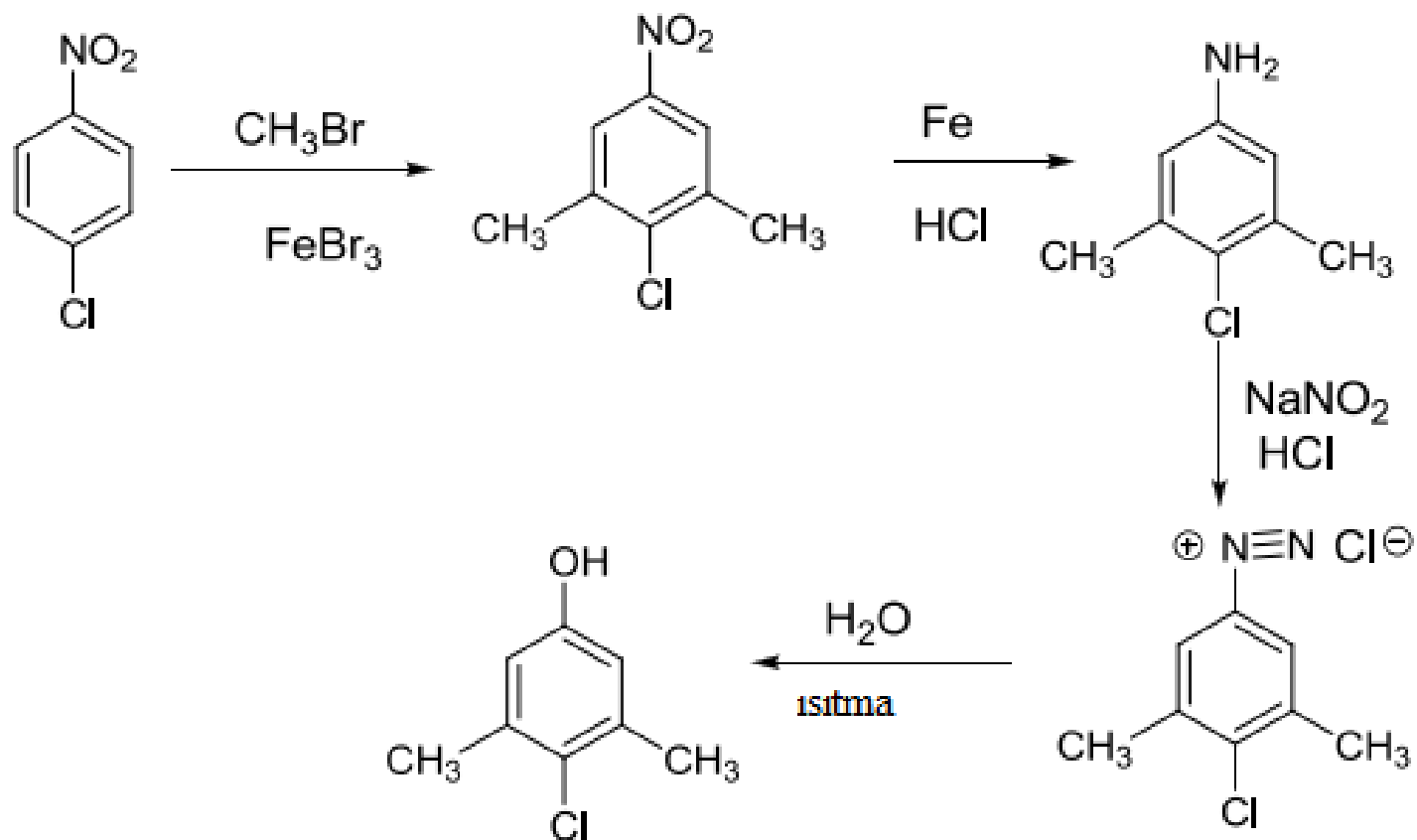


4-Kloro-3,5-dimetilfenol, **DETTOL** olarak adlandırılan ve antiseptik özelliği olan ticari bir ürünün aktif maddesidir.

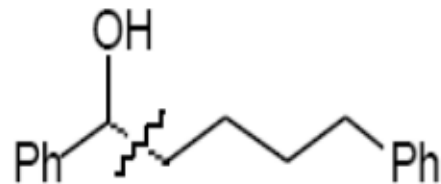
Retrosentetik Plan



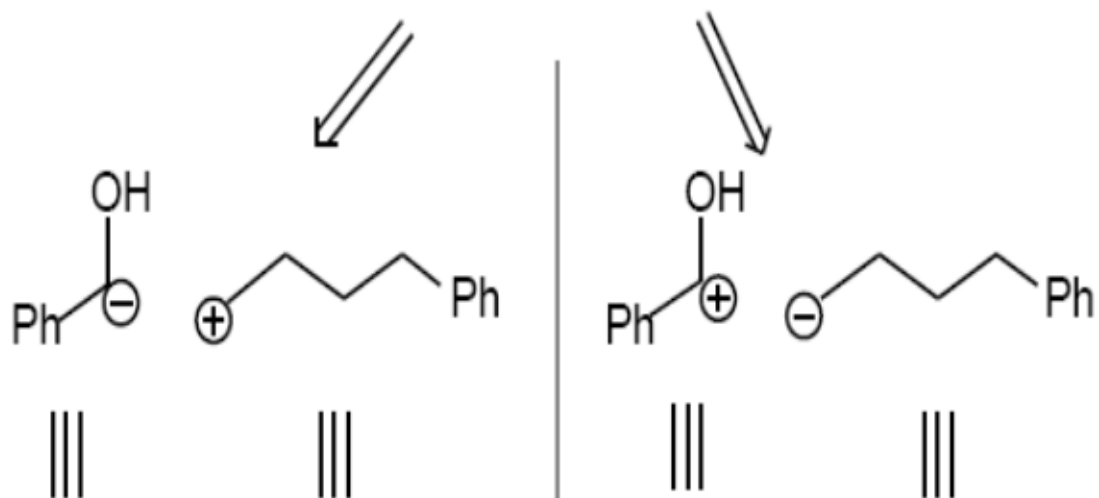
Dettol için sentez planı



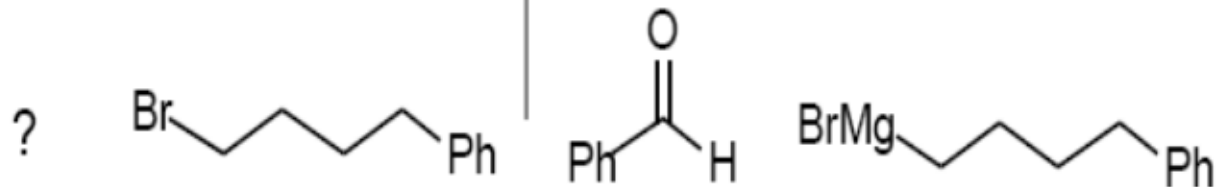
Hedef molekül



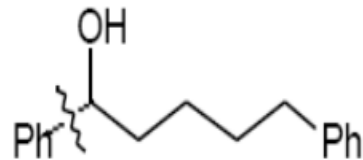
Sintonlar



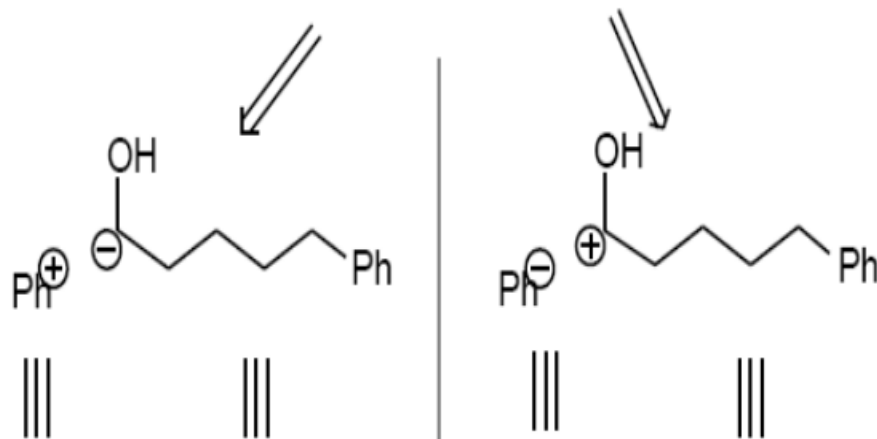
Reaktifler



Hedef molekül



Sintonlar

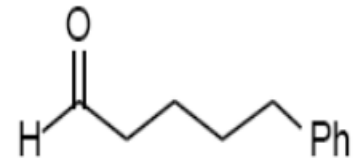


Reaktifler

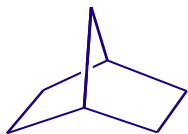
?

?

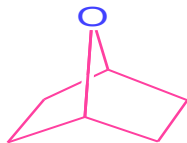
PhMgBr



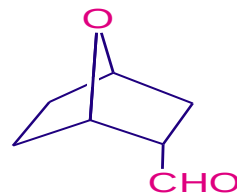
Konu içinde geçen hedef bileşiklerin IUPAC adlandırması:



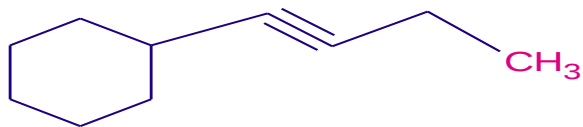
bicyclo[2.2.1]heptane



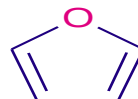
7-oxabicyclo[2.2.1]heptane



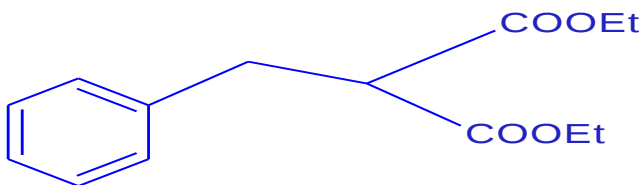
7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbaldehyde



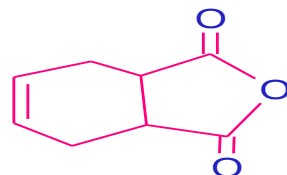
but-1-yn-1-ylcyclohexane



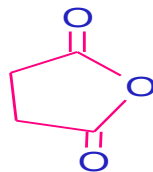
furan



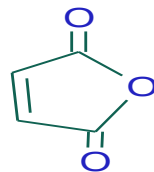
diethyl benzylmalonate



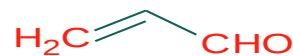
3a,4,7,7a-tetrahydro-2-benzofuran-1,3-dione



dihydrofuran-2,5-dione



furan-2,5-dione



acrylaldehyde



BÖLÜM SONU