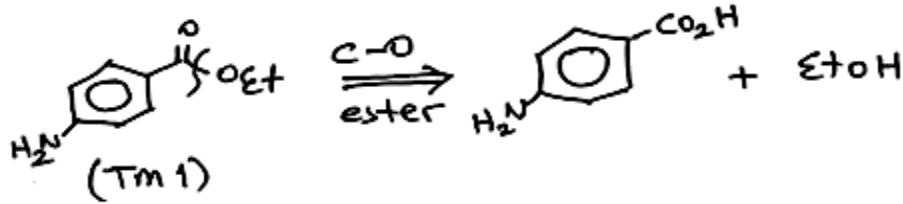


BÖLÜM. 6

AROMATİK BİLEŞİKLERİN RETROSENTEZİ

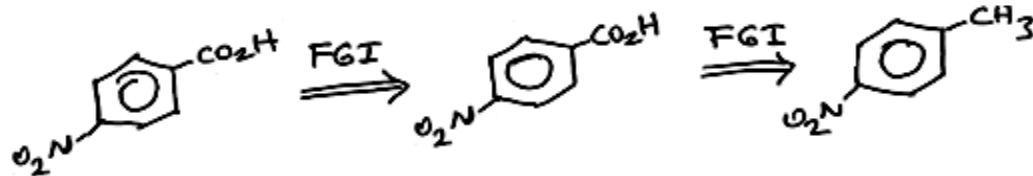
Lokal bir anestetik (ağrı dindirici) ilaç olan benzokain sentezinin tasarımımda, ester grubunun alkol ve asitten elde edileceğini biliriz dolayısıyla C-O bağ kırılmasını yazabiliriz.

Analiz 1



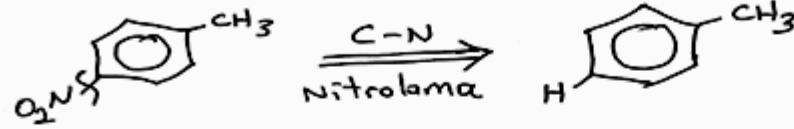
Şimdi yapıdan ya -NH₂ ya da -CO₂H grubunu uzaklaştırmam gerekecek, ancak bu kırılmalara karşı gelebilecek reaksiyonların uygun ve iyi reaksiyonlar olmadığını düşünerek öncelikle fonksiyonlu grup dönüşümü (FGI) yapmalıyım. Aromatik asitler metil gruplarının yükseltgenmesiyle ve amino grupları, nitro gruplarının indirgenmesiyle kolaylıkla elde edilebilir:

Analiz 2



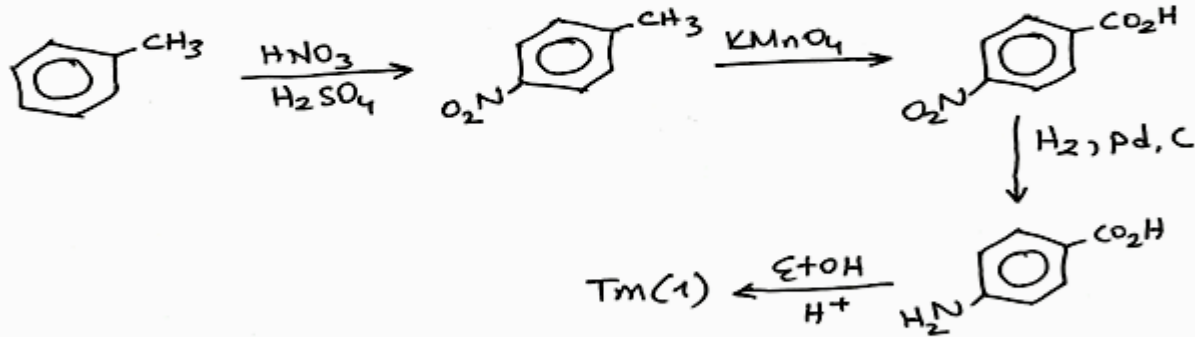
Şimdi, toluenin kolayca nitrolandığını bildiğimiz için nitro grubunu yapıdan uzaklaştırabiliriz:

Analiz 3:



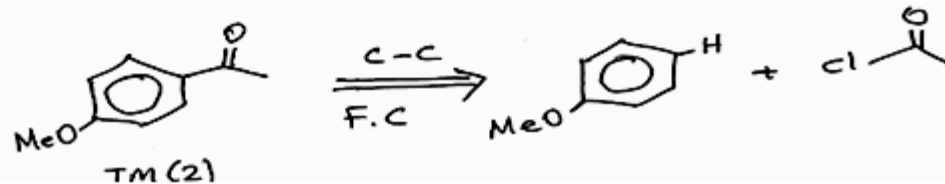
Analiz tamamlandığı için artık Sentezi önerilen reaktifler üzerinden gerçekleştirebiliriz.

Sentezi

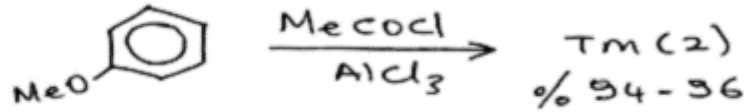


Diğer bir önemli aromatik parçalanma, Friedel-Crafts reaksiyonlarına karşı gelendir. Örneğin, bir parfüm bileşiği olan Tm(2)'nin sentezinde olduğu gibi.

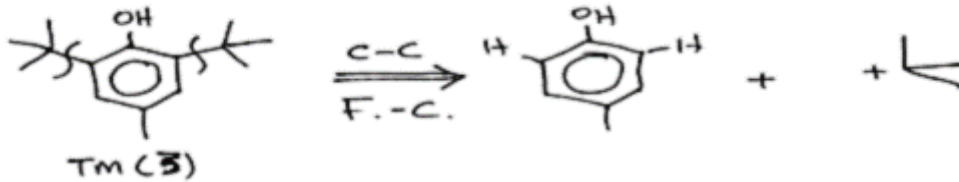
Analiz 2:



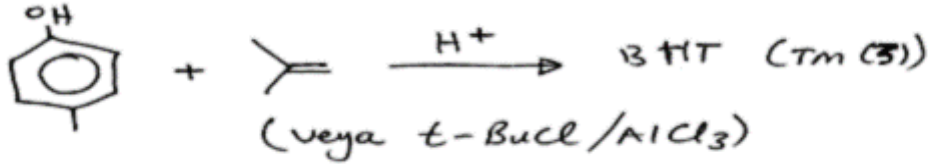
Sentezi :



BHT (butillenmiş hidroksitoluen) analizi:



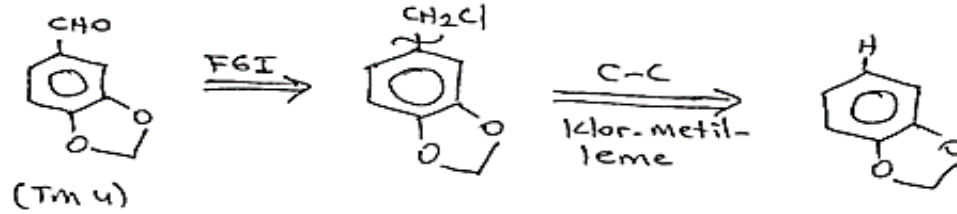
Sentezi :



Aromatik aldehitlerin sentezinde olduğu gibi, yapıya tek bir karbon atomu eklemek için HCOCl kullanmamız gerekir ancak bu bileşik ancak reaksiyon ortamında bulunabilen kararsız bir bileşiktir. Bundan dolayı, -CHO grubu için en uygun yöntem "Klormetilleme"dir. Bu yöntemde, CH₂O ve HCl'den CH₂Cl elde edilir, bu grup daha sonra kolaylıkla -CHO'ye yükseltgenir.

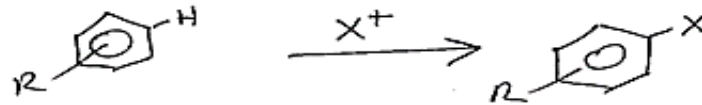
Azofıda önemli bir parfüm bileşiği olan piperonal (Tm 4) bu yöntemle elde edilebilmektedir :

Analizi



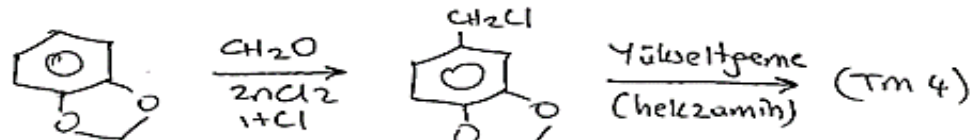
Aşağıdaki çizelgede, yapıya bir karbon atomu eklemek için kullanılan reaktifler gösterilmiştir:

Çizelge 1. Tek karbonlu elektrofiller (Aromatik sentezlerde)



X	Reaktif	Reaksiyon
CH_2Cl	$\text{CH}_2\text{O} + \text{HCl} + 2\text{nCl}_2$	Klorometilleme
CHO	$\text{CHCl}_3 + \text{OH}^-$	Reimer-Tiemann
	$\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}-\text{OPOCl}_2$ ($\text{Me}_2\text{NCHO} + \text{POCl}_3$)	Vilsmeier-Haack Formilleme
	$\text{CO} + \text{HCl} + \text{AlCl}_3$	
	$2\text{n(CN)}_2 + \text{HCl}$	

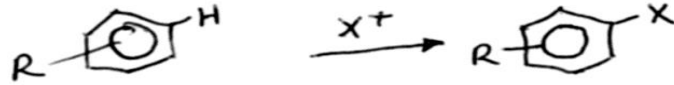
Sentezi



Aromatik halkaya nitrolama ile, $-NO_2$; halojenleme ile Cl veya Br doğrudan bağlanabilir (ör ve I genellikle le nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile katılmaktadır).

Aşağıda bu reaksiyonlar ve aromatik sentezlerde kullanılabilecek bazı Synthronlar gösterilmiştir.

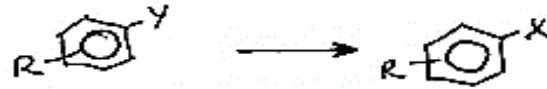
Gizelge 2. Aromatik elektrofilik süstitüsyon reaksiyonunda kullanılan Synthronlar



Synthron	Reaktif	Reaksiyon
R^+	$RBr + AlCl_3$ $ROH + H^+$ Alken + H^+	Friedel-Crafts alkillleme
RCO^+	$RCOCl + AlCl_3$	F-C acilleme
NO_2^+	$HNO_3 + H_2SO_4$	Nitrolama
Cl^+	$Cl_2 + FeCl_3$	Klorlama
Br^+	$Br_2 + Fe$	Bromlama
$^+SO_2OH$	H_2SO_4	Sülfolama
$+SO_2Cl$	$ClSO_2OH$	Klor sülfonasyon
ArN_2^+	ArN_2^+	Diazolama) kenetlenme

Bu ürünler, FGI ile diğer aromatik yan-zincir ürünlere dönüştürülebilir. Aşağıda bazı örnekler verilmiştir:

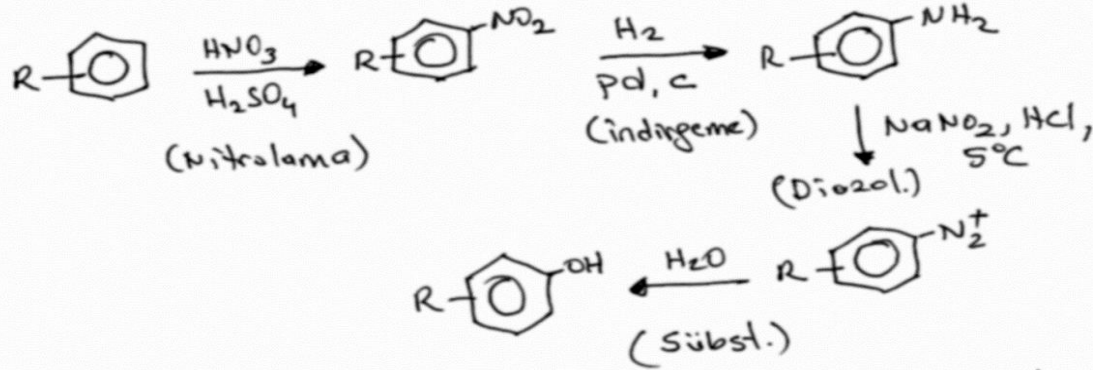
Gizelge 3. FGI ile aromatik yan-zincir ürünler



Y	X	Reaktif
İndirgeme		
-NO ₂	-NH ₂	H ₂ , Pd/C Sn, D.HCl
-COR	-CH(OH)R	NaBH ₄
-COR	-CH ₂ R	Zn/Hg - D.HCl
Yükseltgeme		
-CH ₂ Cl	-CHO	hekzamin
-CH ₂ R	-CO ₂ H	KMnO ₄
-CH ₃		
-COR	-OCOR	R'CO ₃ H
Yer değiştirme		
-CH ₃	-CCl ₃	Cl ₂ , PCl ₅
-CCl ₃	-CF ₃	SbF ₅
-CN	-CO ₂ H	HO ⁻ , H ₂ O

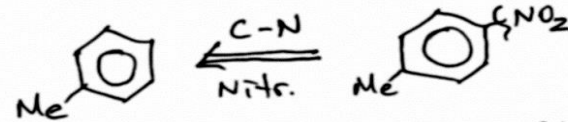
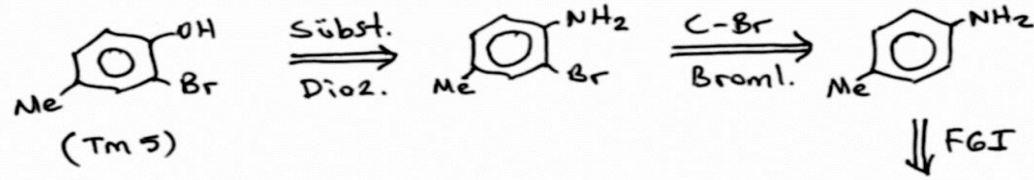
Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon

Şimdiye kadar aromatik halkaya katyonik sintonların bağlanmasını incelemiştik, ancak RO^+ sintonu için uygun bir reaktif bulmak mümkün değildir. Bunun gibi eğer oksijen atomu iteren herhangi bir sintonu aromatik halkaya bağlamak istersek, başka bir yöntem kullanmamız gerekir. Bu yöntem, nükleofilik aromatik sübstitüsyonlar ve diazoniyum tuzlarının ayrılan grup olduğu durumlarda çok kolay yürür:



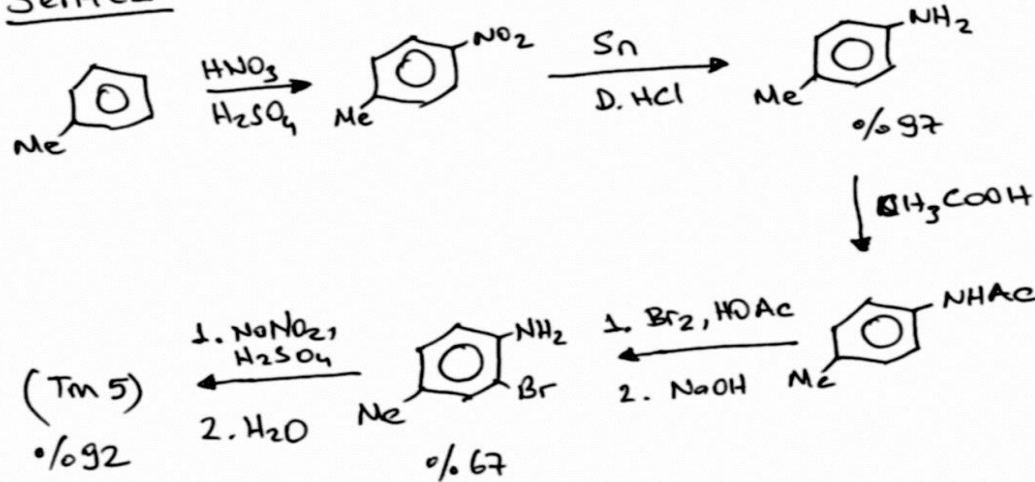
Fenolün analizi bu yolla yapılabilir, $-OH$ grubu $-NO_2$ grubuna çevrilir. Amin veya fenol basamağında Brom eklenebilir, ancak amin basamağı daha iyi kontrol sağlar.

Analiz



pratikte, bromun diğer orto yerine bağlanmaması için amir, amir olarak korunur.

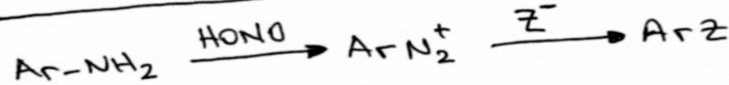
Sentez



CN^- , Cl^- , Br^- gibi bazı nükleofiller en iyi Cu(I) türevleri şeklinde katılır (Sand-Meyer Reaks.).

Aşağıdaki Güzeldede diazoniyum tuzları kullanılarak gerçekleştirilen nükleofilik yer değiştirme yoluyla elde edilen aromatik bileşikler gösterilmiştir.

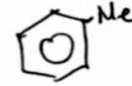
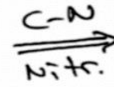
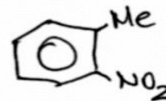
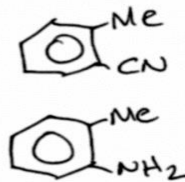
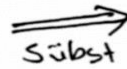
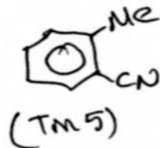
Güzelde 4. Diazolama ile nükleofilik yer değiştirme sonucu elde edilen aromatik bileşikler



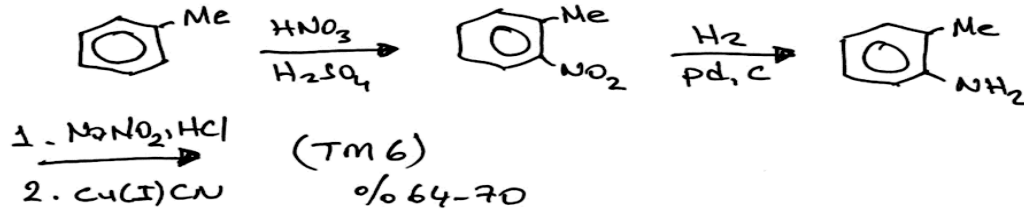
Z	Reaktif
HO	H ₂ O
RO	ROH
CN	Cu(I)CN
Cl	Cu(I)Cl
Br	Cu(I)Br
I	KI
Ar	ArH
H	H ₃ PO ₂ veya EtOH/H ⁺

Örnek Aşağıda verilen hedef bileşiğin analizi ve sentezini yapınız.

Analizi

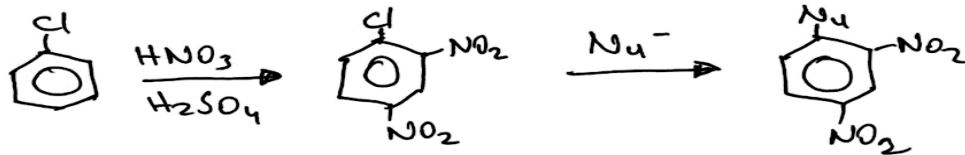


Sentezi



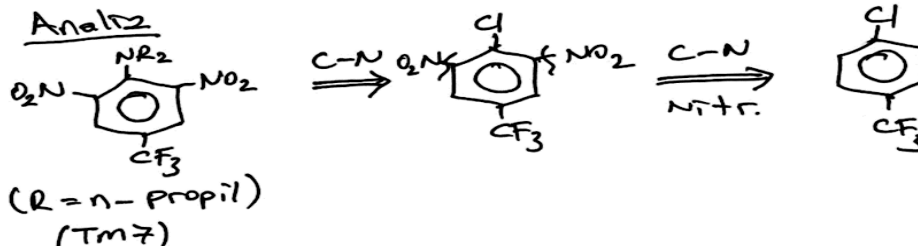
Halojenlerin Nükleofilik Sübstitüsyonu

Aromatik halkadan halojenlerin doğrudan yer değiştirme ile ayrılması, yalnızca orto- ve para- konumunda $-\text{NO}_2$ grubu veya benzer elektron çekici gruplar olduğunda gerçekleşir.

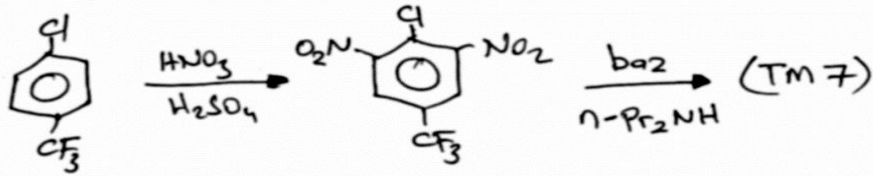


Örnek

Lilley firması tarafından üretilen bir herbisit olan trifluralin B (TM 7) bu yöntem için iyi bir örnektir.

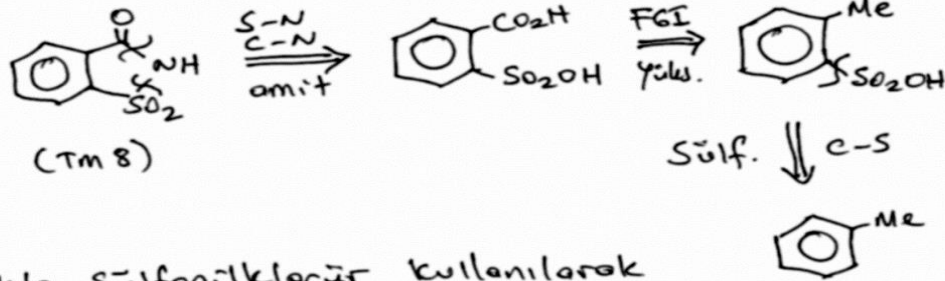


Sentezi



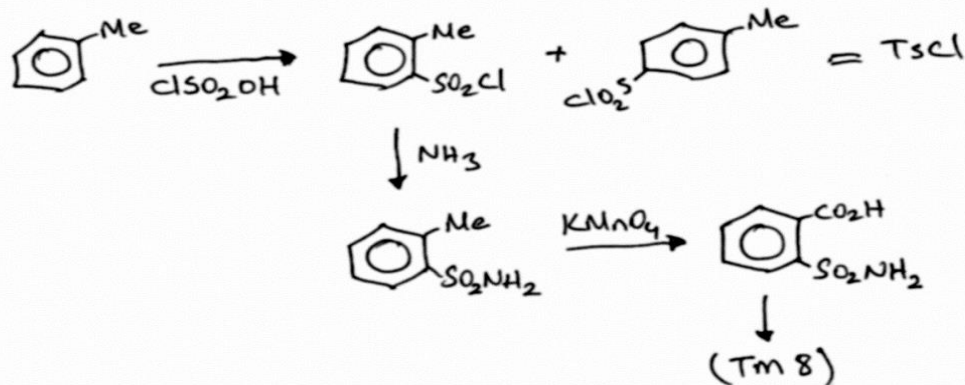
Örnek 1: Sakkarin

Analiz

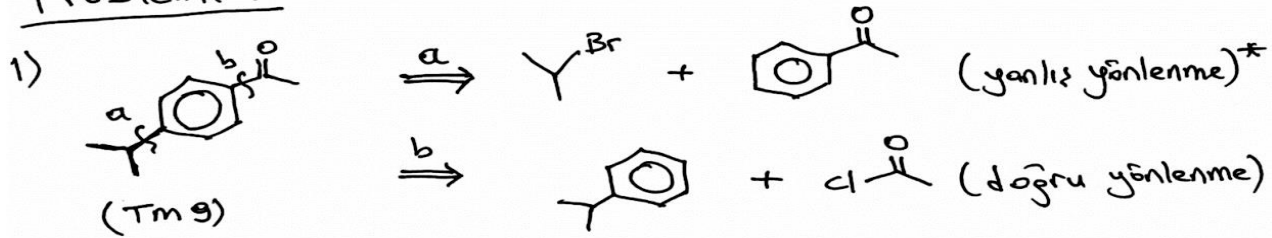


Pratikte Sülfoniklerür kullanılarak toluen-orto-sülfonik asit, para-izomerden ayrılarak doğrudan elde edilir.

Sentezi:

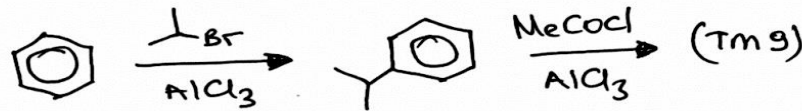


Problemler



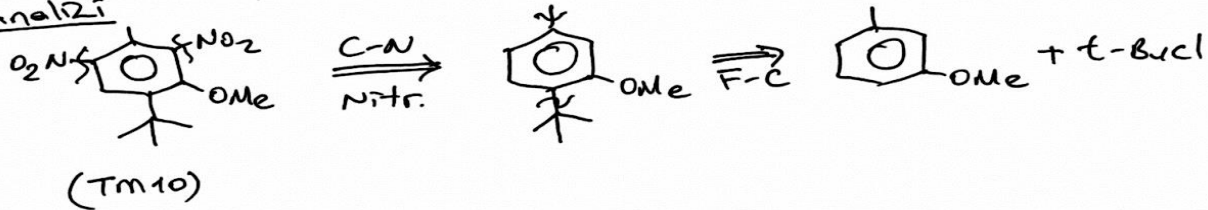
(*a'daki keton grubu m-yöneltir.)

Sentezi

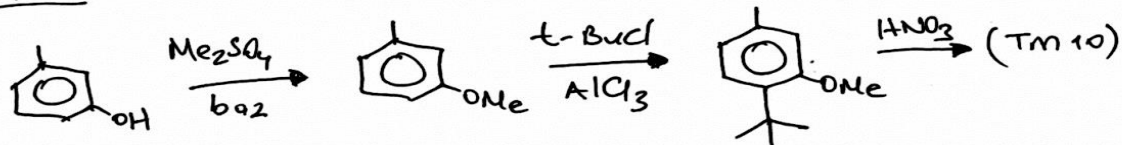


2) Musk ambrette (Tm 10) parfümeride kullanılan (kokuyu sabitleyici (fixative) olarak kullanılır) aromatik bir bileşiktir. Analizini ve sentezini tasarlayınız.

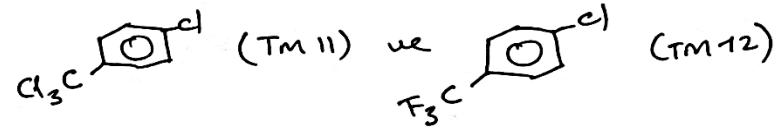
Analizi



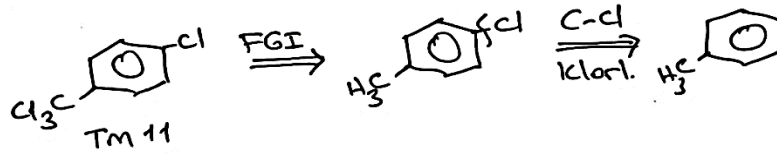
Sentezi



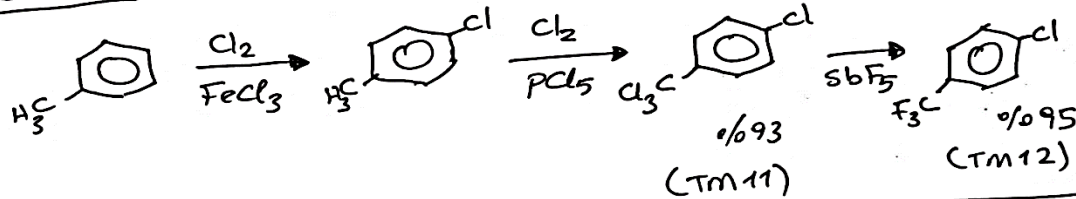
3) Tm11 bileşiğinin analizi ve sentezini düşününüz.



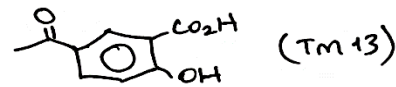
Analizi



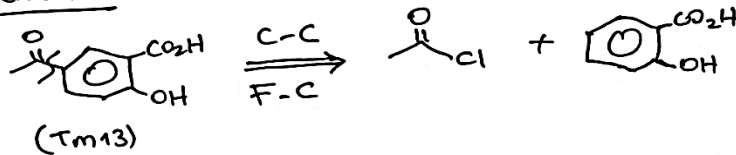
Sentezi



4) Aşağıdaki asit (Tm13) nasıl elde edersiniz?



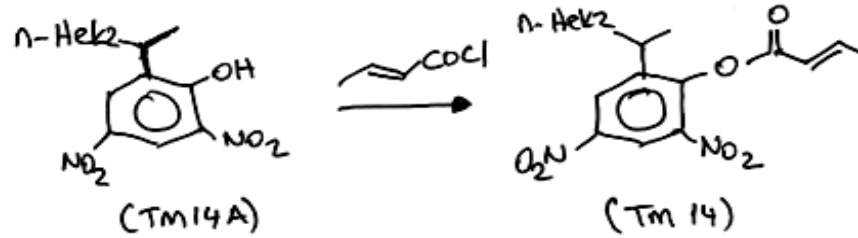
Analizi:



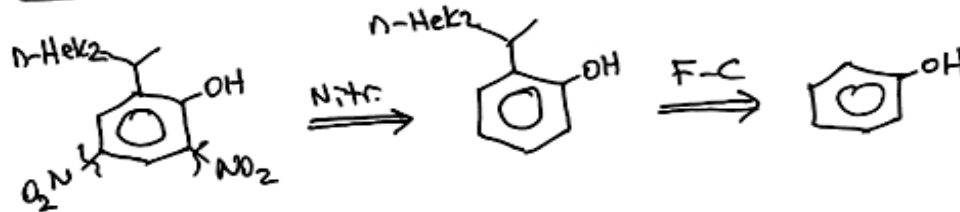
Sentezi:



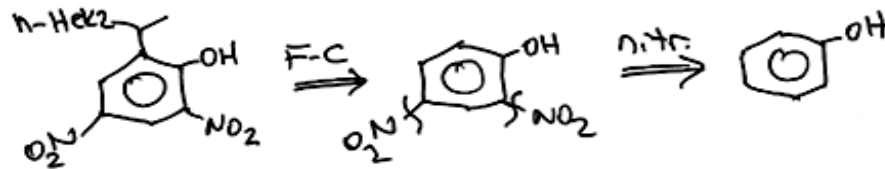
5) Dinocap (Tm14) adlı bileşik bahçe fungisidi olarak kullanılır. Analizini ve sentezini yapınız.



Analiz I :

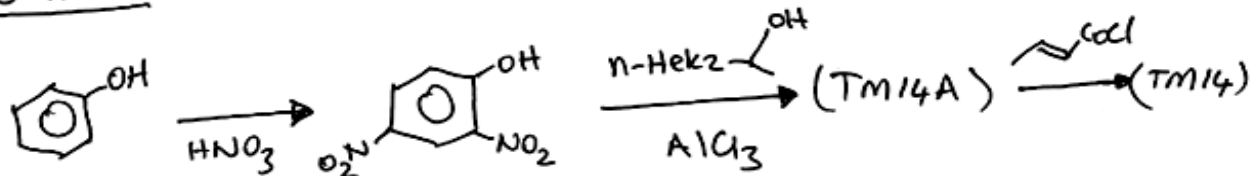


Analiz II



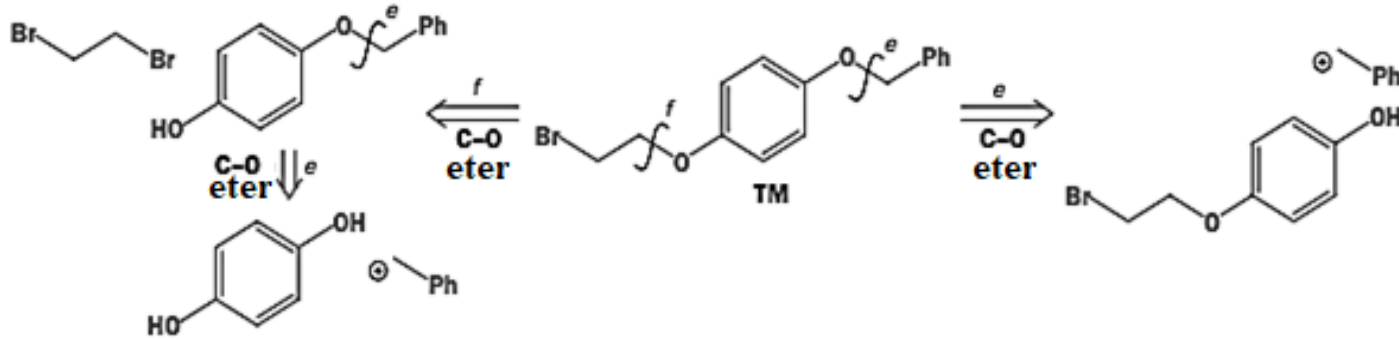
(Dinocap bu yolla üretilmektedir)

Sentezi



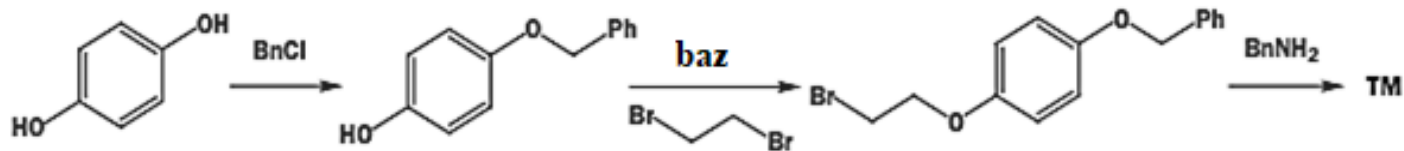
6. Aşağıdaki hedef molekülün analizini ve sentezini yapınız.

Analizi:



Bağlantının kesilmesi (e) den bağ kopması yapılırsa, alkilleme gerektirir. (f) yolu çok daha tatmin edicidir ve 4-hidroksifenol (para-kresol) ve 1,2-dibrometan elde edilir. Burada, bromoetil grubunun (f) benzil grubundan (e) önce bağlantısını kesmenin en iyisi olduğunu söyleyebiliriz çünkü bromoetil grubu daha reaktiftir ve sorunlara sebep olabilir.

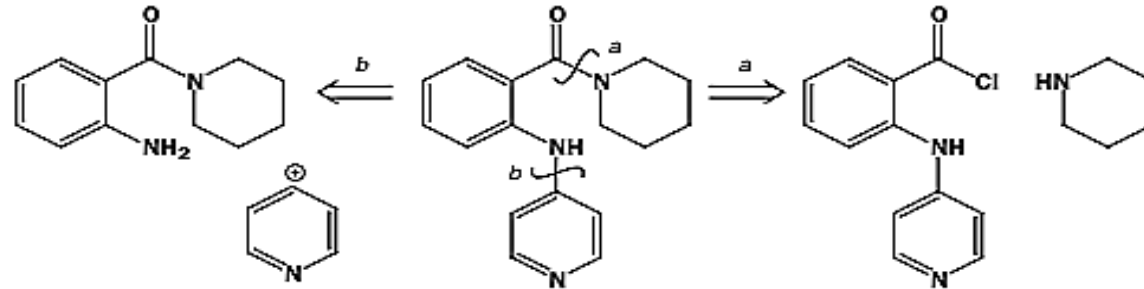
Sentezi:



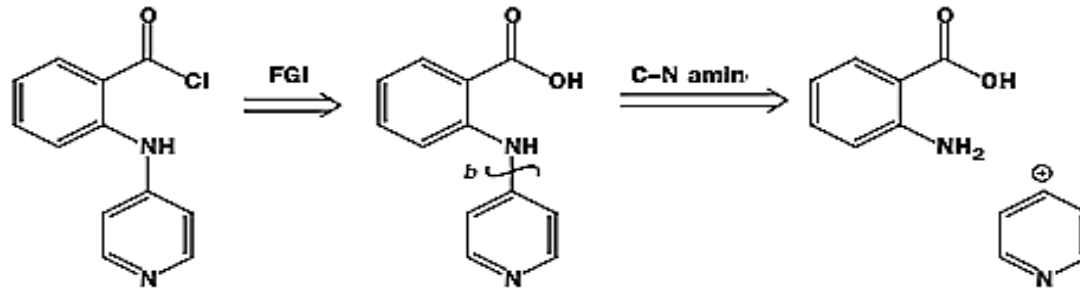
BnCl: Benzil klorür

7. Bir hipertansiyon ilacı olan ofornin için retrosentetik analiz yöntemleri öneriniz ve bunlara uygun sentezleri gerçekleştiriniz.

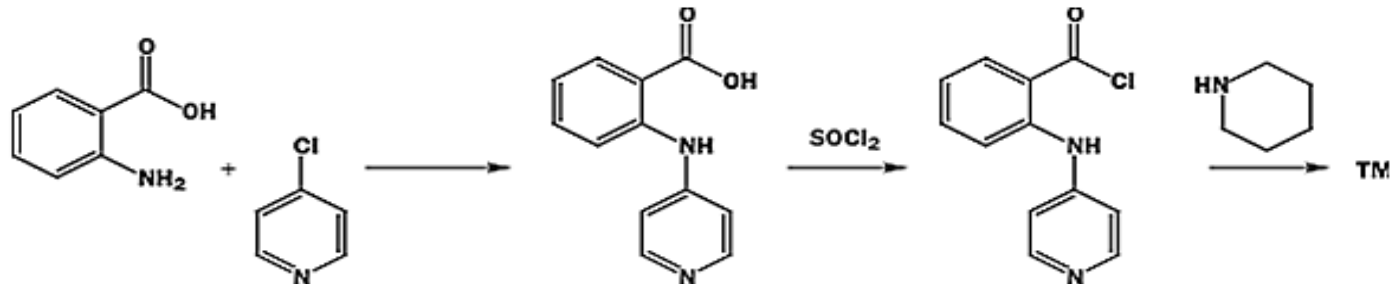
Retrosentetik Analizi:



(a) yolunda, amit bağının kırılması, ilk bakışta daha da büyük bir sorun oluşturuyor gibi görülsede, bir asit klorür ve aminden bağlantıyı kolayca oluşturabiliriz. asit klorürü karboksilik asitten hazırlayabiliriz. daha sonra kolayca 2-aminobenzoik asit (antranilik asit) ve 4-kloropiridin oluşturmak üzere, NH-C bağı kırılabilir.

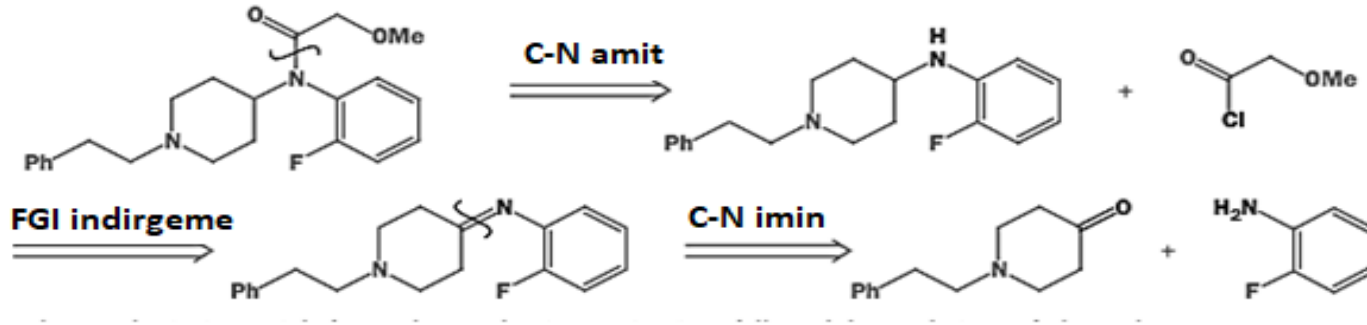


Sentezi:



8. Bir opioid ağrı kesici ilaç olan okfentanil için, analiz ve sentez yöntemi öneriniz.

Retrosentetik Analizi:

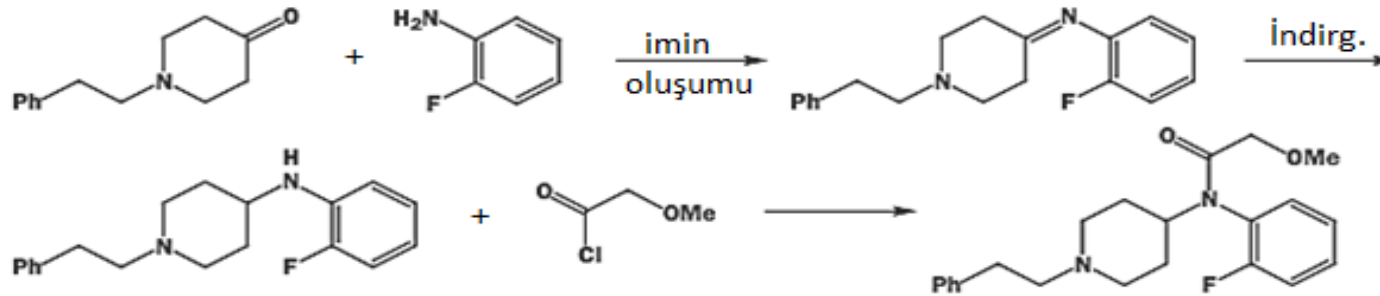


Okfentanil, morfinin bağımlılık yapıcı özelliklerinden yoksun bir opioid ağrı kesicidir. Amit bağının kırılması, keton ve 2-floro anilin ile imine dönüştürebileceğimiz ikincil bir amin verir.

Opioidler, merkezi sinir sistemini baskılayan opioid septörlerine bağlanır; bu da beyin ile vücudun geri kalanı arasındaki mesajların yavaşlaması anlamına gelir. Opioidler kullanıldığında, nefes alıp vermeniz ve kalp atış hızınız yavaşlar. Dopamin salgılanır ve bu da haz ve ağrı kesici hissine neden olur.

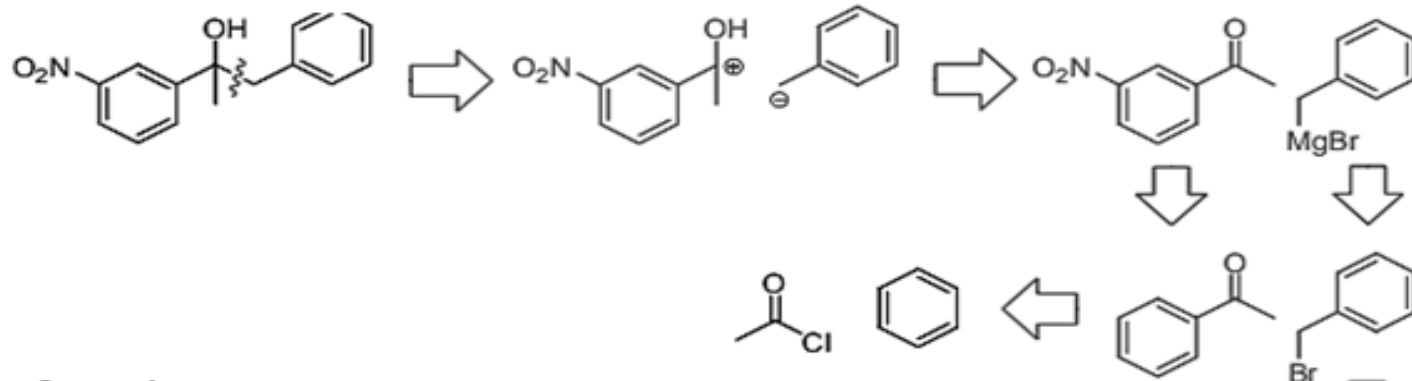
Sentezi:

Sentez basittir: Önce indirgen aminasyon ve ardından geriye kalan tek NH grubunun açılması. Sol halkadaki üçüncül amin, bu reaksiyonların hiçbirine etki etmez.

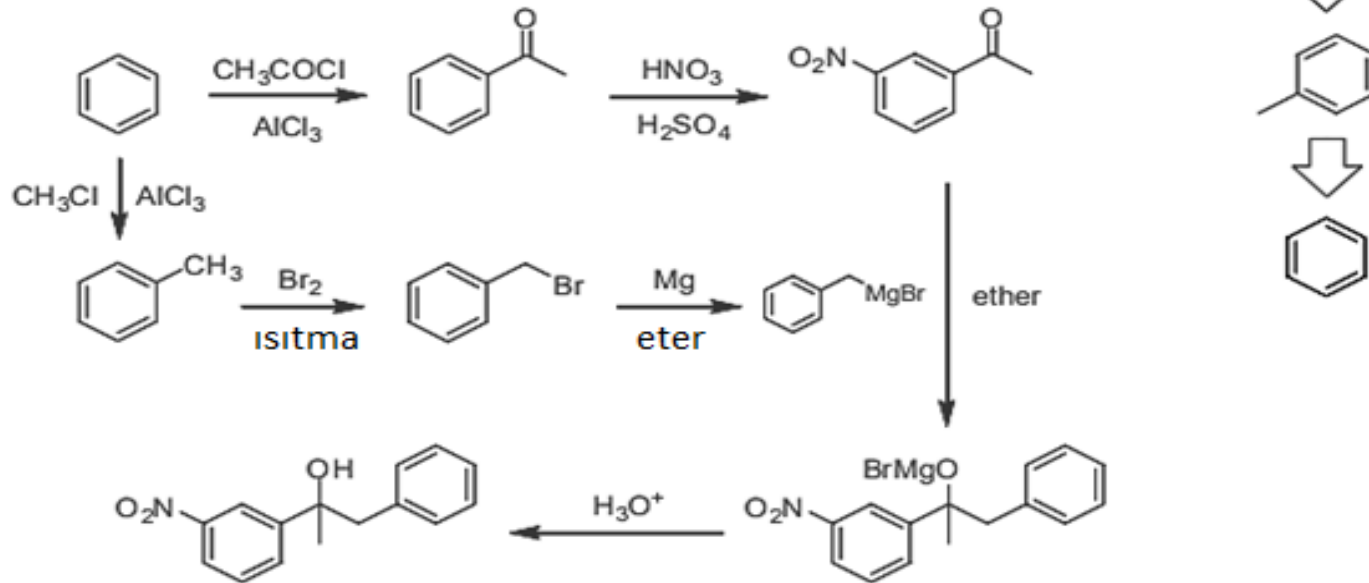


9. Aşağıdaki hedef bileşiğin retrosentetik analizini ve sentezini yapınız.

Retrosentetik Analizi:

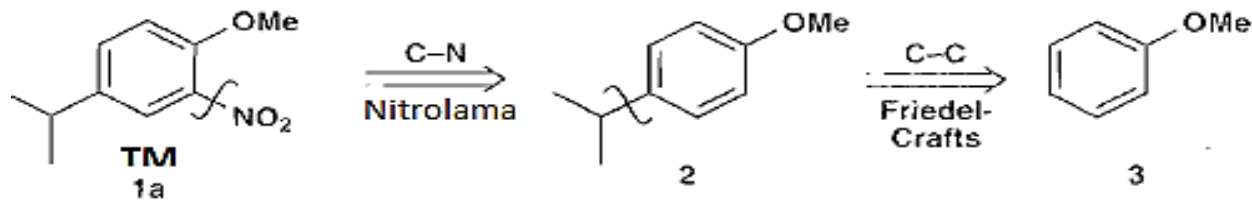


Sentezi:

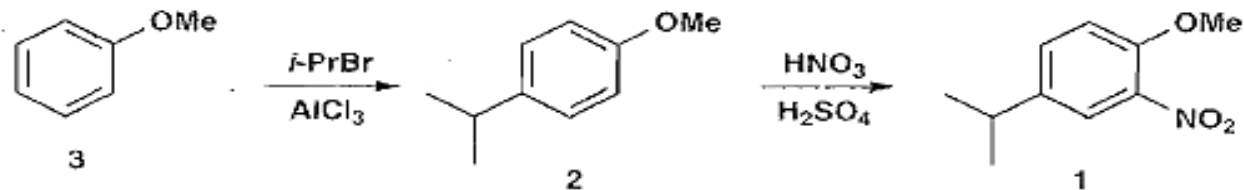


10. Aşağıdaki Hedef Molekülün retrosentetik analizini ve sentezini yapınız.

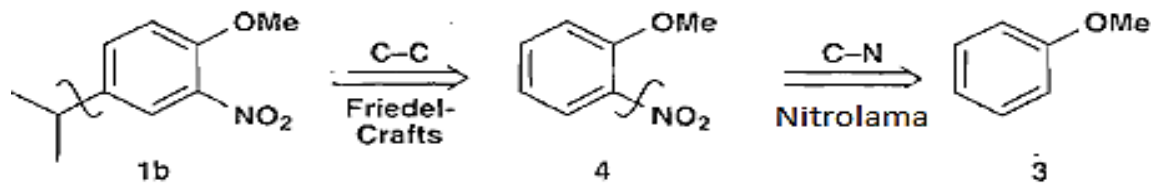
Retrosentetik Analizi:



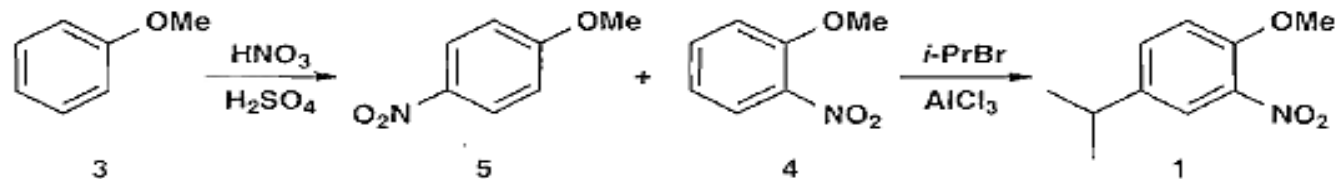
Sentezi:



Alternatif Retrosentez



Sentezi:



BÖLÜM SONU