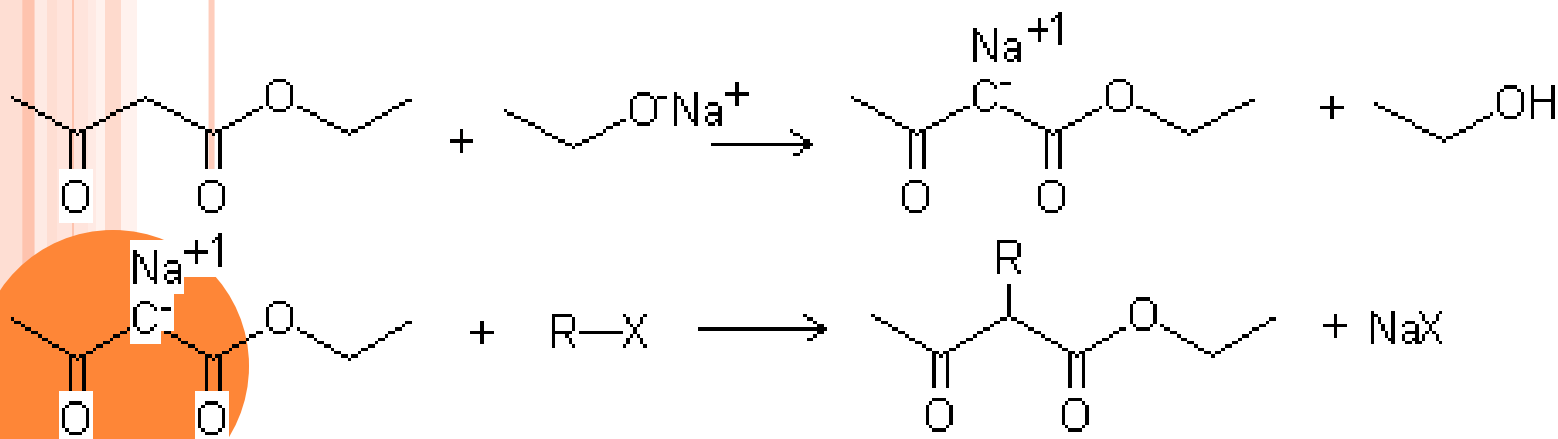


# ORGANİK KİMYADA SENTEZ TARASIMI



**Doç. Dr. Kamran POLAT**

**Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya**

**Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı**

**Tel : 2126721\1454**

**E-posta: [kpolat@science.ankara.edu.tr](mailto:kpolat@science.ankara.edu.tr)**

|  |  |                                     |
|--|--|-------------------------------------|
| <b>DERSİN ADI</b>                        | <b>Organik Kimyada Sentez Tasarımı I</b> |                                     |
| <b>DERSİN KODU</b>                       | <b>KİM477</b>                            |                                     |
| <b>DERSİN TÜRÜ</b>                       | <b>seçmeli</b>                           |                                     |
| <b>DERSİN DÖNEMİ</b>                     | <b>Güz</b>                               |                                     |
| <b>DERSİN KREDİSİ</b>                    | <b>Ulusal Kredi: 3</b>                   | <b>AKTS: 5</b>                      |
| <b>DERSİN VERİLDİĞİ</b>                  | <b>Bölüm: Kimya</b>                      | <b>Anabilim Dalı: Organik Kimya</b> |
| <b>DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ/ÜYELERİ</b> | <b>Doç. Dr. Kamran POLAT</b>             |                                     |

| <b>DERSİN AMACI, ÖĞRENİM HEDEFİ, ÖĞRENİM METODU, ÖĞRETME VE ÖĞRENME MATERYALI</b> |  |
|---|--|
| <b>DERSİN AMACI</b>   | Organik bileşiklerin nasıl sentez edileceği hakkında teknikler                 |
| <b>KAZANILAN BILGI</b>  | Organik bileşiklerini teorik olarak sentez edilebilme yollarının araştırılması |
| <b>ÖĞRETİM METODU</b>   | Teorik ve uygulama   |
| <b>ÖĞRETME MATERYALI</b>  | Kaynak kitap   |
| <b>DERSİN ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ</b>                                   | Ara sınav ve Dönem sonu sınavı   |

# DERS PLANI VE İÇERİĞİ

| <b>HAFTA</b> | <b>Bölüm</b>                             |
|--------------|--|
| <b>1</b>     | <b>Parçalanma teknigine giris</b>        |
| <b>2</b>     | <b>Tek grup parçalanmalari</b>           |
| <b>3</b>     | <b>İki grup parçalanmalari</b>           |
| <b>4</b>     | <b>Mantiksiz iki grup parçalanmalari</b> |
| <b>5</b>     | <b>Genel problemler</b>                  |
| <b>6</b>     | <b>Aromatik Bileşikler</b>               |
| <b>7</b>     | <b>Perisiklik reaksiyonlar</b>           |
| <b>8</b>     | <b>Hetero atom ve heterobilesikler</b>   |
| <b>9</b>     | <b>Problemler II</b>                     |

## **DERSİN VERİLMESİNDE YARARLANILACAK KAYNAKLAR**

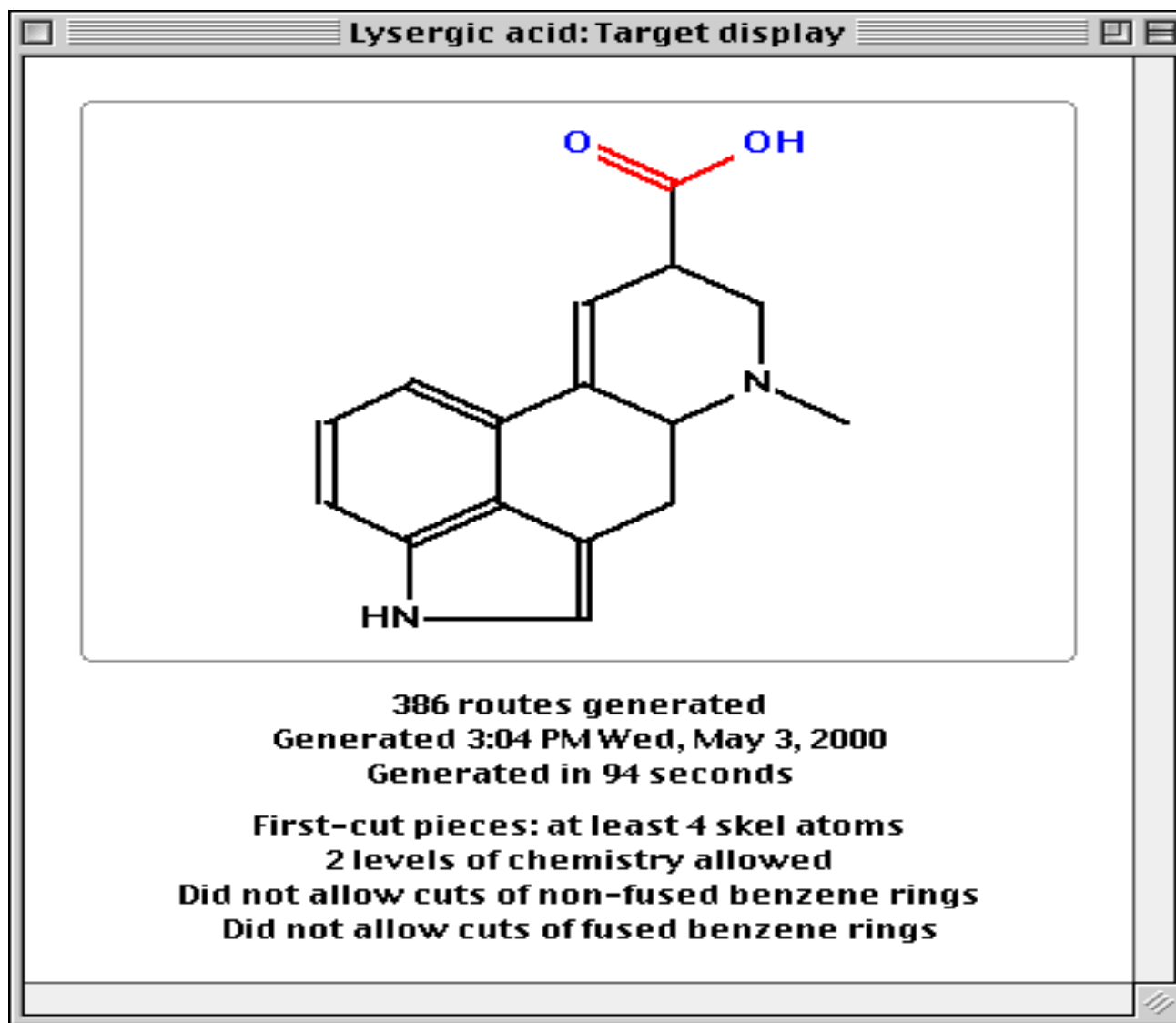
31.5.2017

Designing Organic Syntheses (JW) ; Organic synthesis the disconnection approach by Stuart Warren ve bazı süreli yayınlar.

### **YAPILACAK SINAVLAR**

**Ara sınav ve Dönem sonu sınavı**

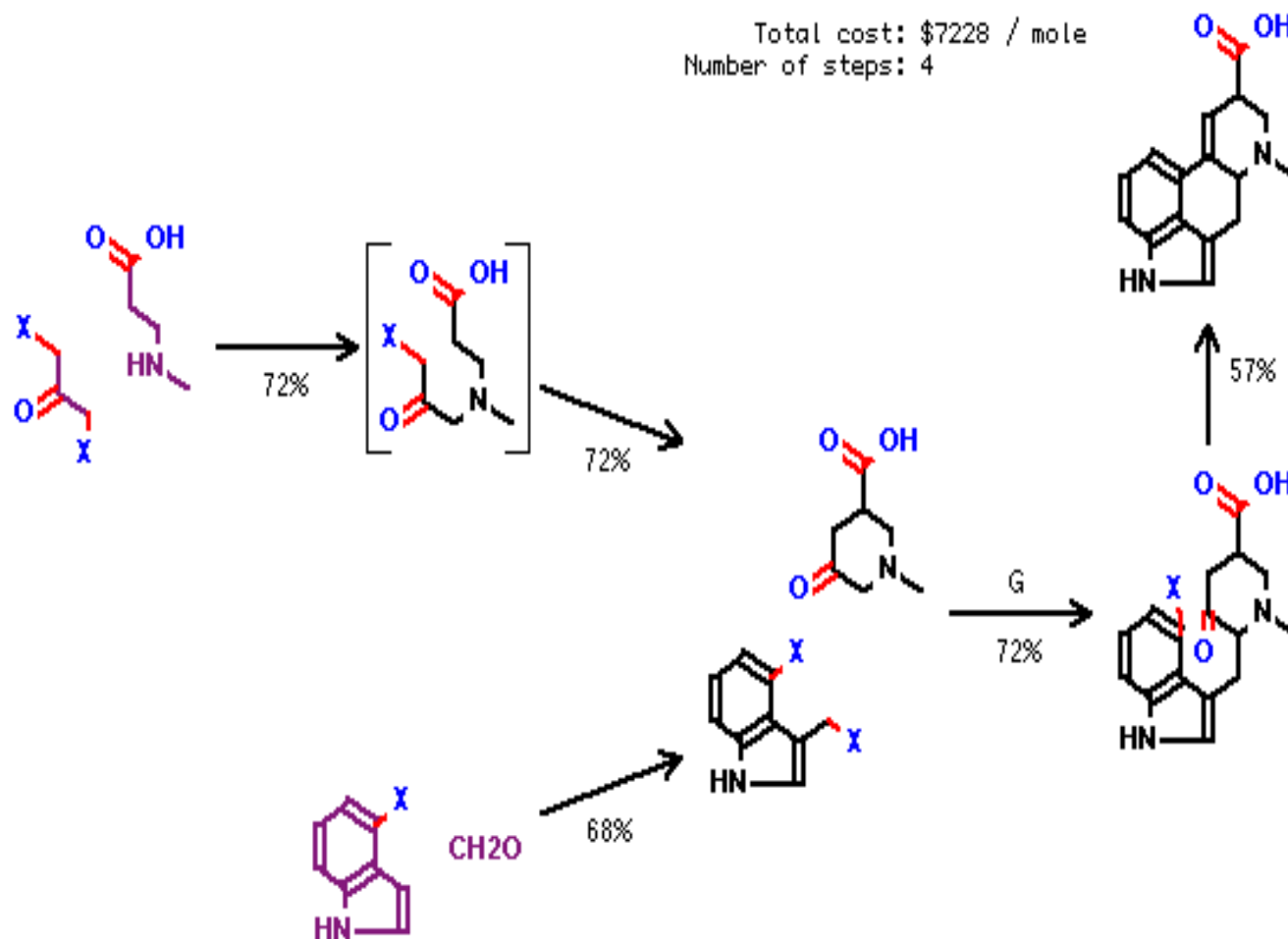
# The SynGen program for organic synthesis design



# 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

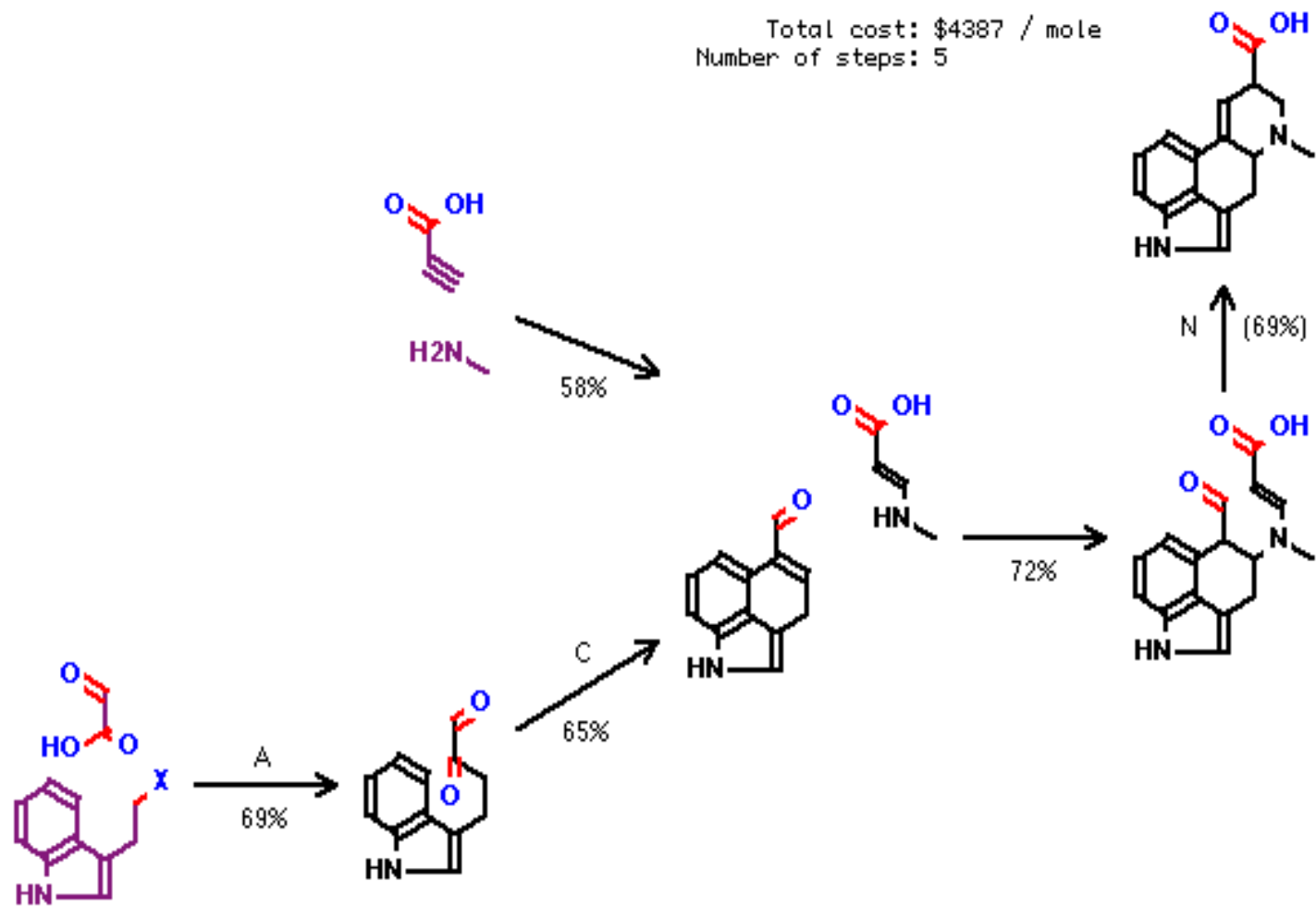


Route 225 of 386

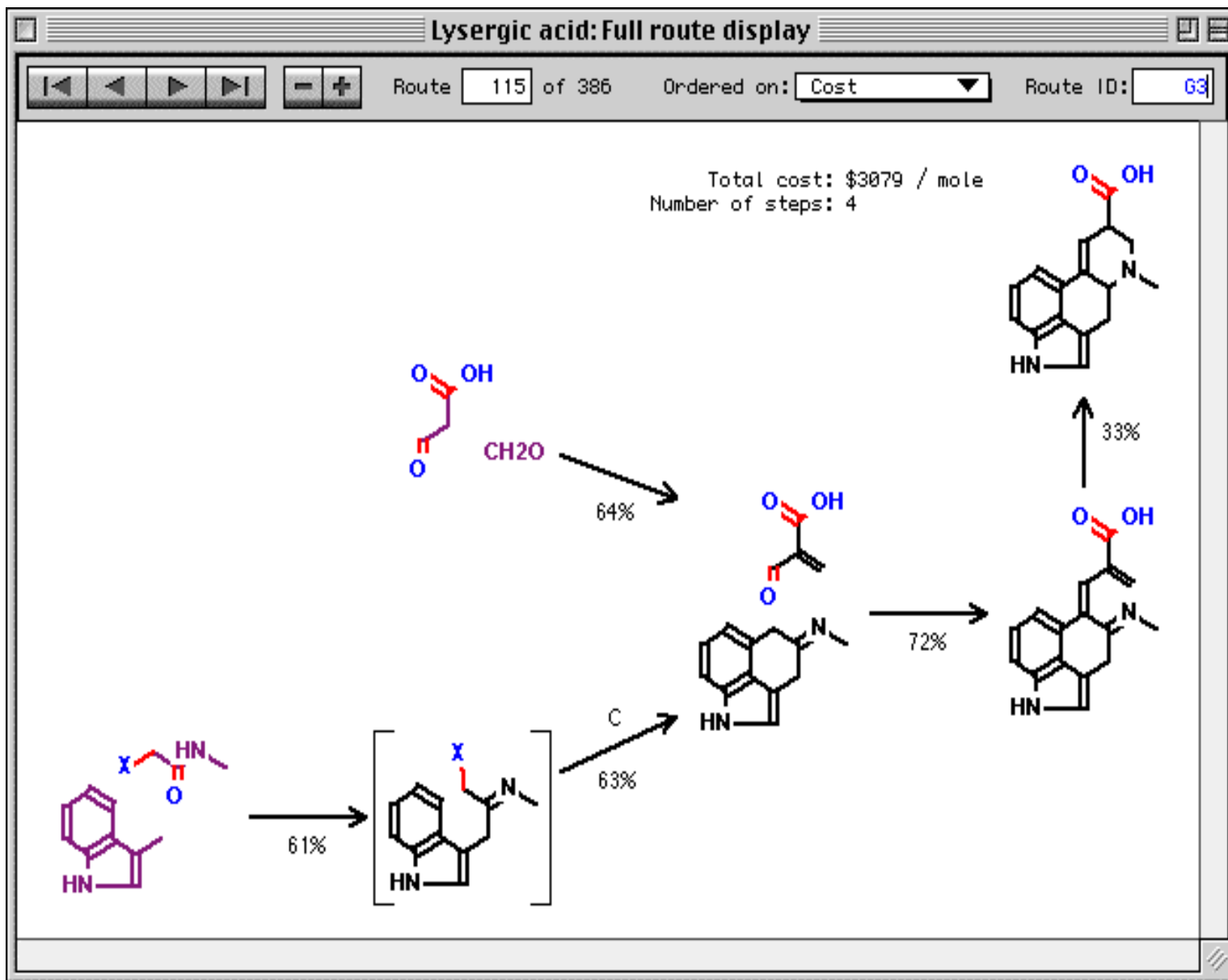
Ordered on: Cost

Route ID: E48

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



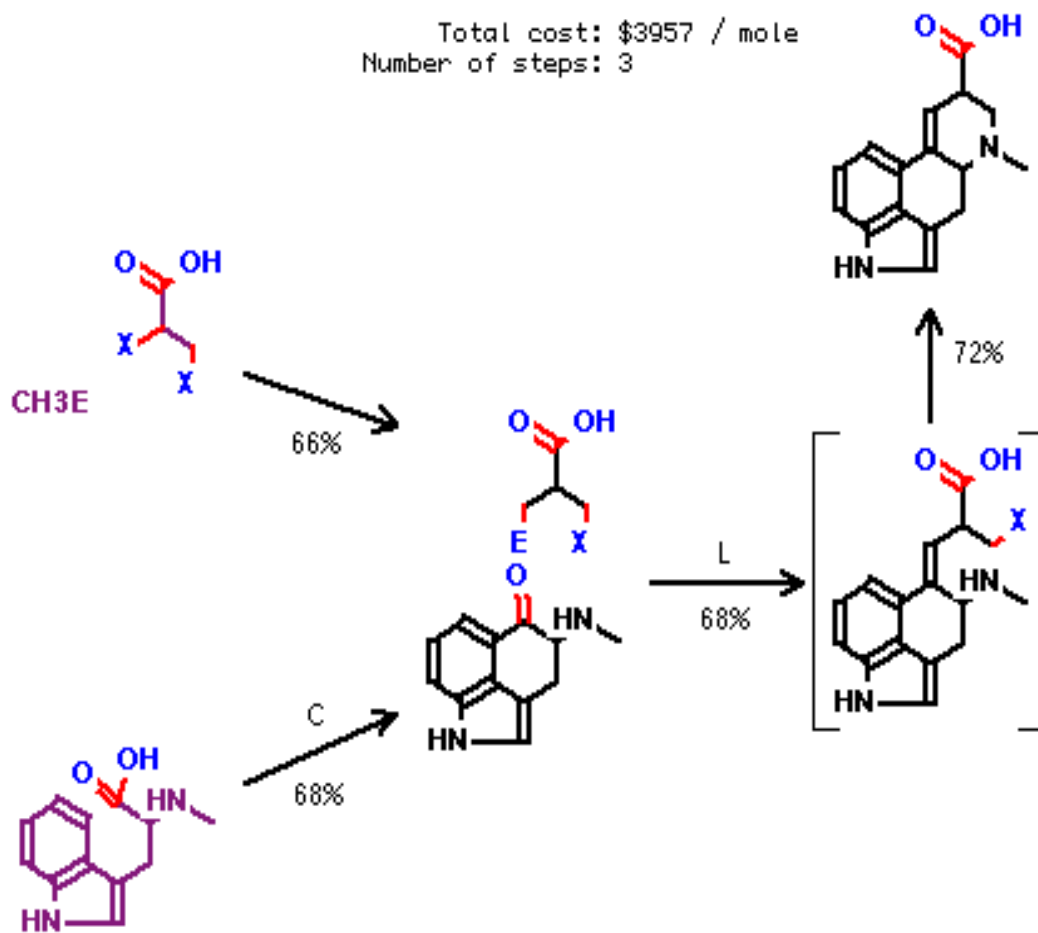




# Lysergic acid: Full route display

Route 132 of 386    Ordered on: Cost    Route ID: 66

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



# BÖLÜM 1 : PARÇALANMA TEKNİĞİNE GİRİŞ

Kimya biliminin doğusundan günümüze gelene dek geçen sürede ve günümüzde kimyacıların kimyasal madde sentezleme çalışmalarını ve heyecanları devam etmektedir. Endüstriyel kimyacılar; ilaç aktif maddeleri, polimerler (plastikler), boya ham madde ve ara ürünleri, gıda boyar maddeleri, koku ve lezzet veren maddeler, parfüm ve deterjanlar, dezenfektanlar vb gibi günlük hayatta ihtiyaç duyulan bileşiklerini sentezlemekte, araştırma-geliştirme laboratuvarlarında yeni ürün geliştirme çalışmalarına devam etmektedirler.

Araştırma kimyacıları, yapıları belli olmayan yeni doğal ürünleri sentezleyerek bu ürünlerin sentezinde yürüyen basamakları anlayabilmek için, uygun ara ürünleri (geçitli kimyasal ve biyolojik reaksiyonlardan elde edilen) denemişlerdir.

özellikle medikal amaçlar için kullanılmak üzere, binlerce ilaç, kimyasal ve biyolojik proseslerle sentezlenmek üzere tasarlanmaktadır. Bu tür sentezlerde kullanılan bileşikler, organik sentezlerde de denenmektedir.

Şimdi, yukarıda belirttiğimiz alanlarda kullanılmak üzere bir bileşiğin 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 karar ile çalışma bitiriliyor. Teorik çalışmadan sonra, hedeflenen bileşik laboratuvarında sentezleniyor. Bu aşamada, reaktiflerden biri herhangi bir basamakta balonda, kağıt üzerinde beklendikten farklı davrandığı gözlemlendiğinde deney sonlandırılır. Tekrar teorik çalışma düzenine geçilir, reaktif değiştirilir veya alternatif reaktifler düşünülür, buna göre çalışma yeniden planlanır ve yeniden deney aşamasına geçilir.

Görüldüğü gibi, organik bir bileşiğin sentezini tasarlamak, oldukça güç ve zaman isteyen bir süreçtir.

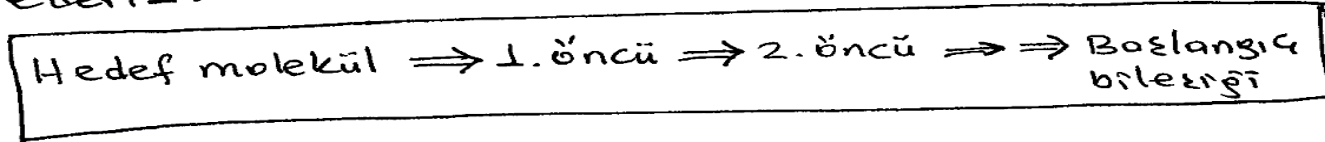
Bu dersin kapsamında, yukarıda özetle anlattığımız bu zorlu süreçte neler yapıldığını daha ayrıntılı olarak inceleyeceğiz. Kullanılan çeşitli kavramları ve bunların anlamını öğrenecek, organik kimyaya ve organik sentezlere daha farklı bir açıdan bakacak, yeni hedef moleküller nasıl ve neye göre oluşturulur, hedefe ulaşmak için hangi basamaklar izlenir, bütün bunları öğreneceğiz.

Konuyu ve amacı daha iyi kavrayabilmek için, sık kullanılan eylemleri ve terimleri bilmemiz gerekmektedir. Bunları açıklamadan önce, organik bir sentez tasarımını daha somut bir örnekle daha doğrusu benzetme ile açıklayalım. Sentezlenecek bileşiği (hedef molekül) bir yap-bozun tamamlanmış şekli olarak düşünelim. Yap-bozu oluşturan küçük parçaları reaktif veya ara-ürünler olarak varsayalım. Şimdi, yap-bozu bu parçacıkları doğru yerlerine rast gelecek

şekilde parçalayalım yani bozalım. Yap-bozu geri-  
den yapmak üzere, bu küçük parçaları doğru  
yerine koyalım. Yap-boz doğru olarak oluşturul-  
muşsa izlenecek basamaklar doğru demektir. Eğer  
bir parça yerine doğru yerleştirilmemişse yap-boz  
oluşmayacaktır, bu durumda uygun parça bulunma-  
lıdır.

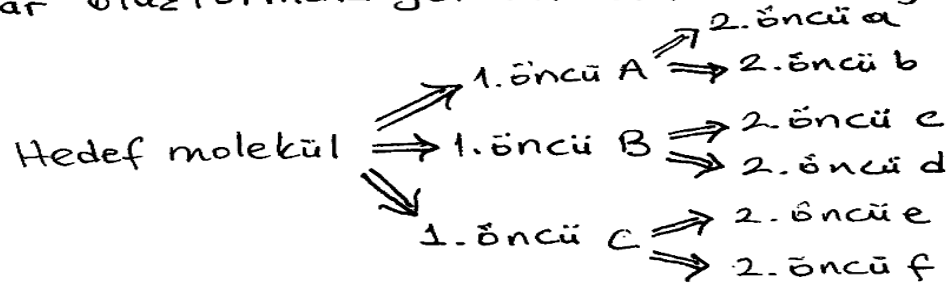
Bu somut örnekte aslında yapılan eylem, geriye doğru  
çözüm veya bütünden başlangıca çözüm şeklinde  
tanımlanabilecek "Retrosentetik Analiz" dir.  
İstenen (hedef) bir molekülün gerekli ve belirli  
öncülerden çıkarak sentezi için gereken basamaklar  
bazen baştan sona görülebilir. Ancak, çoğu kez  
istenen bileşiğe götürebilecek dönüşümlerin çok  
karmozik olması sebebiyle yolu baştan sona gör-  
mek zordur. Bu durumda, her seferinde bir basa-  
mak geriye doğru giderek göremediğimiz basamak-  
ların sırasını görmeye çalışırız. İşe hedef molekü-  
le hemen dönüştürebilecek en yakın öncülerin belir-  
lenmesi ile başlarız. Bunlar seçildikten sonra, her  
biri yeni ara hedef moleküller olur ve hedefe gö-

türen bir sonraki öncüleri belirleriz ve böylece devam ederiz.

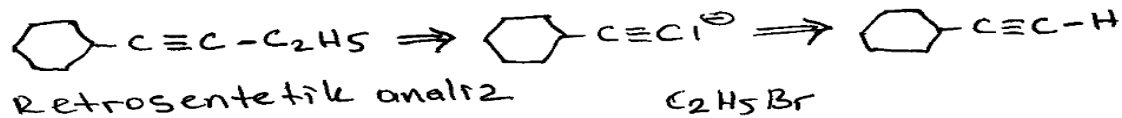


Bu örnekte kullanılan açık ok, bir retrosentetik oktur ve geriye doğru veya bir retro basamağa işaret eder. Retrosentetik analizlerin formal temelleri, ilk kez E. J. Corey (1990 Kimya Nobel ödülü) tarafından atılmıştır.

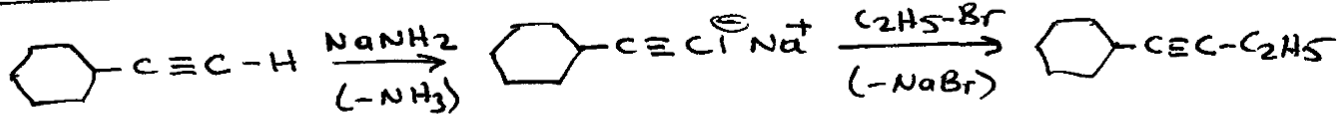
Retrosentetik analiz yaparken, mümkün olan en fazla öncü madde bulmak, böylece çeşitli sentetik yollar oluşturmak gerekir. Örnekte olduğu gibi.



Bu anlatılanları bir örnek üzerinde uygulayalım.  
1- sikloheksil -1- bütin hedef molekül olsun.



## Sentez



- Şimdi gerekli terimleri açıklayalım :

- o Bölünme (veya kırılma / kopma = İng. Disconnection) :

Analitik bir işlemdir, bağ kırılması ile molekülün uygun başlangıç maddesine dönüştürülmesidir. Sembolü

⇒ açık kalın oktur ve bağın kırılmış olduğunu gösterir. İleriyeye doğru olan kimyasal reaksiyonun tersidir (reverse chem. react.).

- o FGI : Functional Group Interconversion :

Fonksiyonlu grupların bir birine dönüştürülmesi işlemi. Bölünmenin mümkün olmasını sağlayacak şekilde, bir fonksiyonlu grubun diğer bir fonksiyonlu gruba dönüştürülmesi işlemidir. Sembolü bölünmede kullanılan ⇒ açık kalın oktur ancak okun üzerine FGI yazılmıştır (  $\overset{\text{FGI}}{\Rightarrow}$  ).

- o Reaktif (İng. Reagent) :

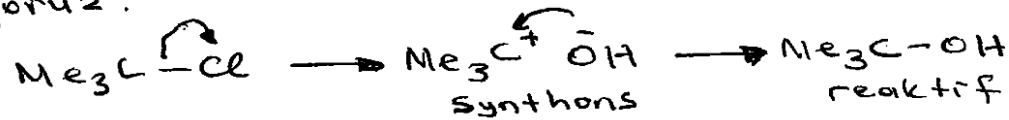
planlanan bir sentezde, ara ürün vermek üzere reaksiyona giren maddedir (veya doğrudan hedeflenen bileşiğin kendisini oluşturmak üzere).



- Sentetik Eşdeğeri: Synthone (sinton) lar çok kararsız olduğu için onların görevini yapan reaktiflerdir.
- o Synthone (sinton) : Molekülün ayrılması sonucunda oluşan küçük parçaların genel adıdır. çoğunlukla bir iyondur. Bazıları, sentetik eşdeğer ile aynı anlamda kullanılmaktadır.
- o Hedef Molekül (Target molecule) : Sentezlenmesi planlanan moleküle denir. Kısaça (TM) şeklinde tanımlanır.

## A. PARÇALANMA/AYIRMA YÖNTEMİNE GİRİŞ

1. Aşağıda reaksiyonunu gördüğümüz t-butil alkolün, t-butil klorürün hidrolizi ile elde edilebileceğini biliyoruz.

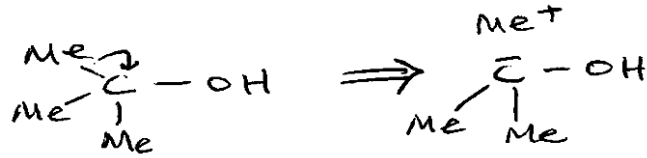


Bu reaksiyonu tersinden düşünelim (reverse reaction), yani alkolden t-butil klorüre gidelim ve buna uygun bir mekanizma yazmaya çalışalım.



Aslında yapılan, hedef molekölü (t-BuOH) bazlangıç maddesi gibi düşünüp C-O bağıını kırmaktır. Bu bize, t-BuOH sentezine farklı bir yaklaşım getirmeyi ve sentez yöntemi geliştirebilme bilgi ve becerisini kazandırır.

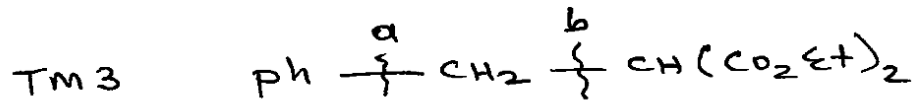
Hedef molekülünde C-O bağından başka bir bağı da koparabiliriz, örneğin



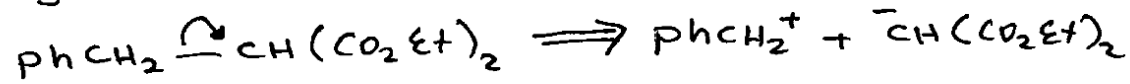
Bu iki parçalamaya yönteminden hangisi daha sağlıklıdır? Elbette ilk gösterilen C-O parçalanması. Neden?

3. Çünkü,  $\text{Me}^+$  ve  $\text{Me}_2\text{C}^+\text{OH}^-$  türleri gerçek bir reaksiyon da bile ara ürün olarak bulunamayacak kadar olasılık dışı türlerdir.

Bundan dolayı, ilk parçalamaya eylemi hedef molekülün sentezi için doğru seçilmiştir. Aşağıda verilen hedef molekül 3 (TM3) için parçalamayı uygun olacak şekilde yapınız.

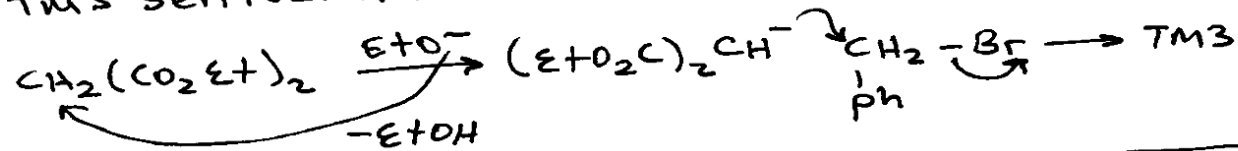


4. En iyisi b'dir.

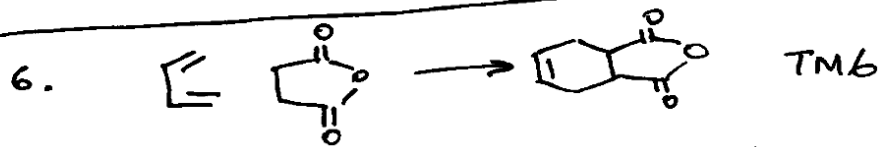


Çünkü, oluşan katyon ve anyon iyidir.  $\Rightarrow$  izaretin parçalamaya izin kullanıldığını ve gerçek reaksiyonu tersinden yürüttüğümüzü aklımızdan çıkarmayalım.

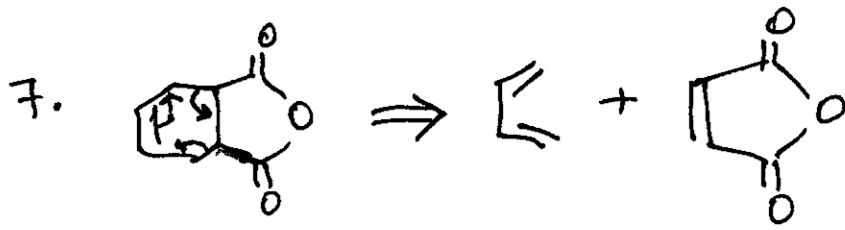
Bu TM3 sentezi normal malonat sentezidir.



5. Diğer bir sınıf reaksiyon, perisiklik bileşiklerin tersine bir reaksiyonla parçalanmasıdır. Buna örnek olarak, bütadien ve maleik anhidrit arasındaki Diels-Alder reaksiyonu verilebilir.

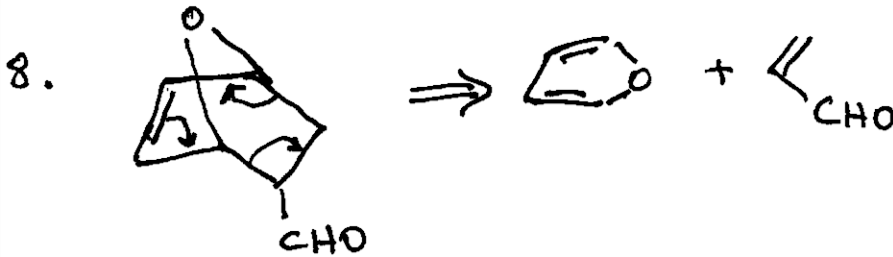
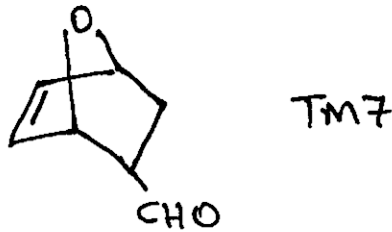


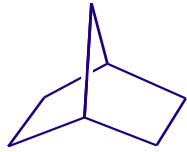
TM6 ürünü üzerinde parçalamayı yapalım:



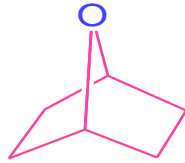
Altılı halka içindeki gıft bağ, parçalamaya nereden başlanacağını gösterir.

Benzer şekilde, TM7'yi parçalayalım.

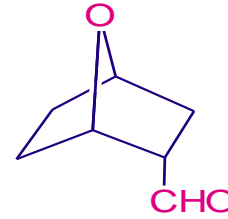




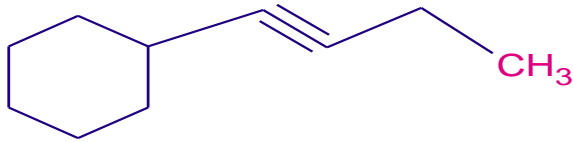
bicyclo[2.2.1]heptane



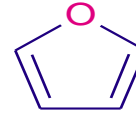
7-oxabicyclo[2.2.1]heptane



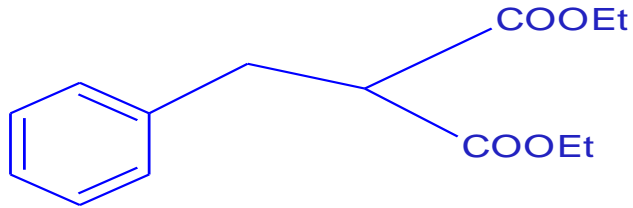
7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbaldehyde



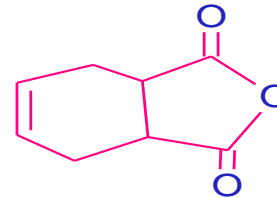
but-1-en-1-ylcyclohexane



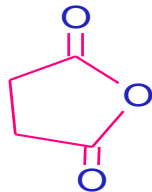
furan



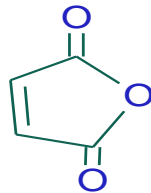
diethyl benzylmalonate



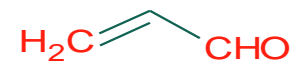
3a,4,7,7a-tetrahydro-2-benzofuran-1,3-dione



dihydrofuran-2,5-dione



furan-2,5-dione



acrylaldehyde