



AROMATİK BİLEŞİKLERİN NİTROLANMASI

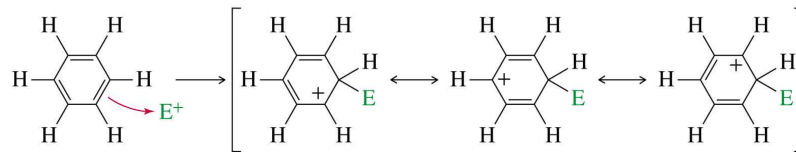
Araş.Gör. Mehmet Murat Kışla
Farmasötik Kimya II Pratik

Şubat 2020

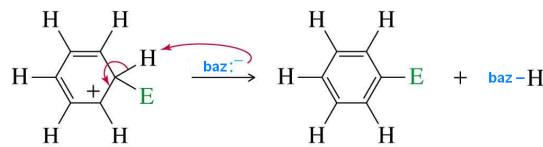
1

Elektrofilik Aromatik Süstitüsyon

Elektrofil parçacığa atak sonucunda **arenyum iyonu** oluşumu:



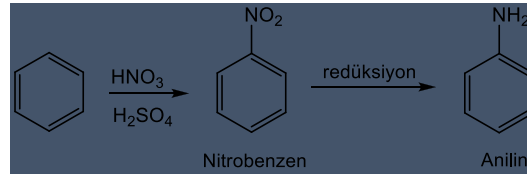
Proton kaybı ile süstitüsyon ürününün elde edilmesi:



Şubat 2020

2

- Nitro (-NO₂) grubu ilaç etken maddelerinin yapısında bulunabildiği gibi diğer fonksiyonel gruplara dönüştürülebildiği için sentezlerde sıklıkla kullanılır.



Aromatik nitro bileşiklerinin sentezlerinde aşağıdaki yollardan faydalanılabilir.

- Doğrudan nitrolama
- Amin grubunun oksidasyonu
- Diazo grubunun nitro grubu ile yer değiştirmesi.

Şubat 2020

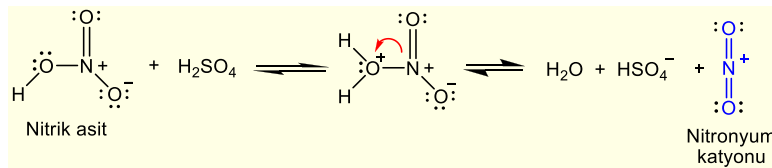
3

Doğrudan Nitrolama (S_E)

Aromatik halkanın elektrofilik nitrolanma mekanizması:

(başlangıç bileşiklerinin ürün oluşuncaya kadar geçirmiş oldukları ara kademelerin adım adım incelenmesine **reaksiyon mekanizması** denir.)

Nitrolama işleminde kullanılan konsantre HNO₃ ve H₂SO₄ maddelerinin reaksiyonu ile nitrolama işlemini gerçekleştirecek **nitronyum kasyonu (NO₂⁺)** oluşur.

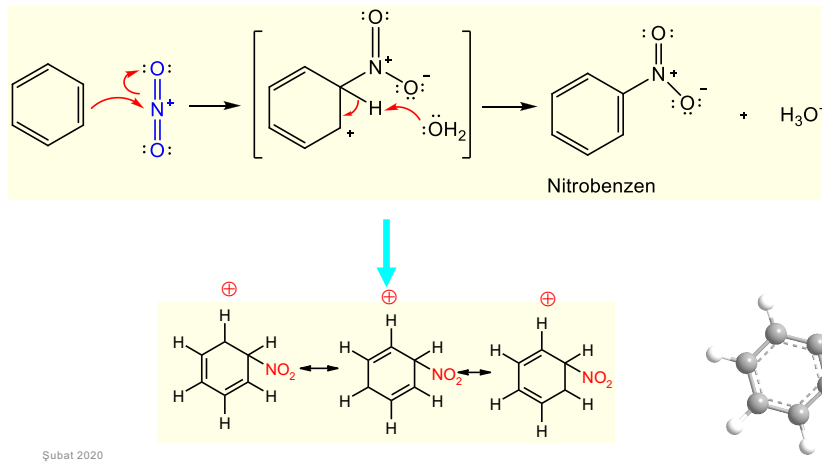


NO₂⁺, asetil nitrat (CH₃COONO₂) ve nitronyum perklorat (NO₂⁺ClO₄⁻) maddelerinden de elde edilebilir.

Şubat 2020

4

Oluşan NO_2^+ aromatik yapıya katılarak karbokasyon ara ürün meydana gelir.
Bu ara üründen H^+ ayrılması ile nötral nitro bileşiği elde edilir.

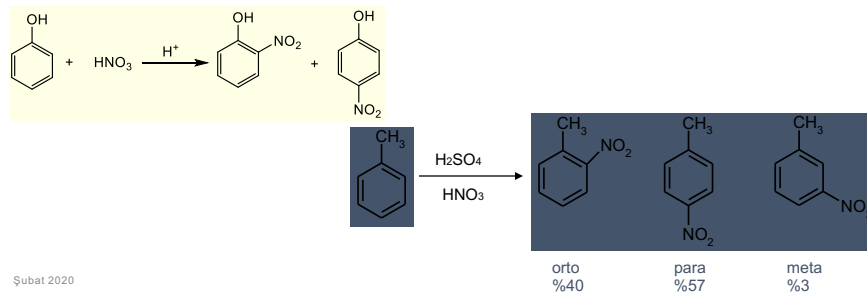


5

Halkada bir sübstitüent bulunduğunda nitrolama mevcut sübstitüentin yönlendirmesi ile gerçekleşir.

Halkaya yeni katılacak sübstitüent,

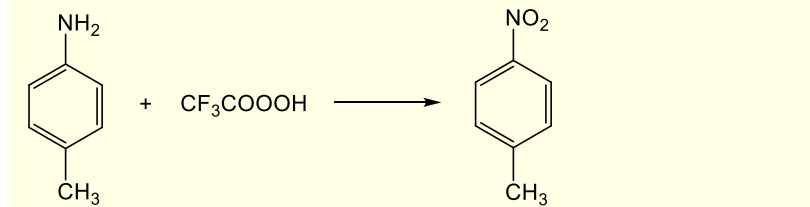
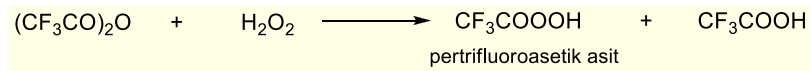
- halkada elektron çekici grupların varlığında ($-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$ gibi halkayı dezaktive eden gruplar) (*-m*) konumuna bağlanırken,
- halkaya elektron veren gruplar ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOR}$, alkil grupları gibi halkayı aktive eden gruplar ve halojenler) varlığında (*-o*) ve (*-p*) konumlarına yönlendirilir.



6

Amin grubunun oksidasyonu ile nitro bileşiklerinin oluşumu

Bu amaçla çeşitli oksidasyon reaktifleri (KMnO_4 ve peroksiasitler) kullanılır.

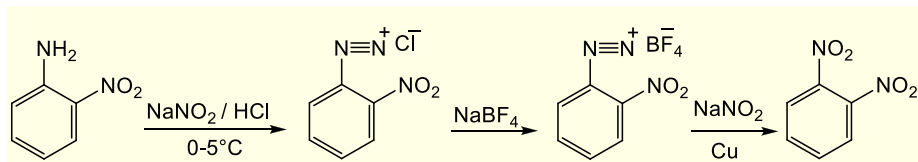


Şubat 2020

7

Diazo grubunun nitro grubu ile yer değiştirmesi

Arildiazonyum tuzunun dekompozisyonu sonucu gerçekleşir.



Şubat 2020

8



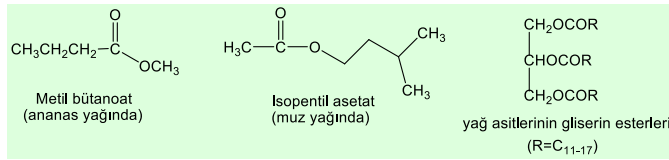
ESTERİFİKASYON REAKSİYONLARI

Şubat 2020

9

Doğal olarak meydana gelen bileşiklerin birçoğunda ester yapısı (**RCOOR'**) mevcuttur.

Çeşitli meyve ve çiçeklere hoş ve güzel kokuyu veren bünyelerindeki basit ester yapılarıdır.

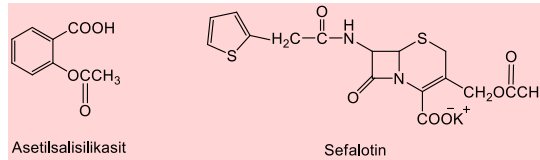


İlaç ve kimya endüstrisinde ester türevlerinin çok çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır.

Etil asetat (CH₃COOCH₂CH₃): solvan

Asetilsalisilikasit (aspirin): analjezik, antipiretik, antienflamatuvar

Sefalotin: antibiyotik



Şubat 2020

10

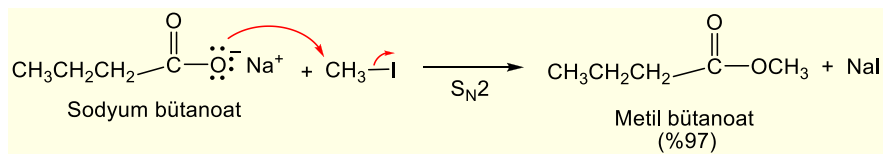
**Karboksilik asit esterlerin sentezinde
en çok kullanılan yöntemler**

Esterler genel olarak, alkol nükleofilinin karboksilli asitin karbonil karbonunda katım-ayırılma mekanizması ile verdikleri reaksiyonlarla elde edilirler.

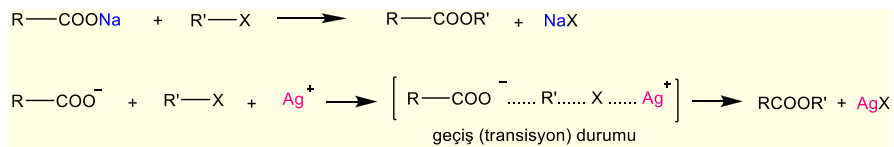
Şubat 2020

11

**Karboksilli asitlerin alkali metal tuzları ile alkil halojenürlerin
S_N2 reaksiyonu ile ester elde edilişi**



Bu yöntemle ester sentezinde karboksilik asidin gümüş tuzunun seçilmesi durumunda ester verimi daha yüksek olur. Çünkü, reaksiyonun geçiş durumunda, halojenin Ag⁺ iyonuna olan ilgisi, karboksilat iyonu ile halojenür iyonu arasındaki yer değiştirme olayını kolaylaştırır.



Şubat 2020

12

Karboksilli asitlerin asit ortamda alkollerle reaksiyonu

(Fischer esterifikasyonu;
asit katalizli nükleofilik açıl süstitüsüyonu)

Esterifikasyon, proton geçişleri ile yürüyen bir S_N reaksiyonudur.

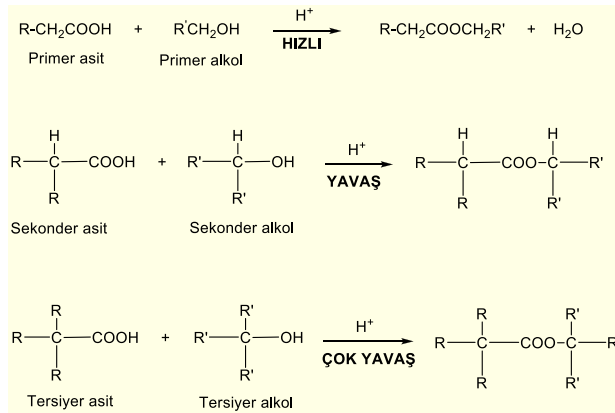
Karboksilli asidin derişik çözeltisi üzerine alkol ilave edildikten sonra karışım, az miktarda %96'lık H_2SO_4 varlığında ısıtılırsa ester oluşur.

Şubat 2020

13

Karboksilli asitlerin veya alkollerin cinsine göre **esterleştirme hızı** değişir.

- Primer, sekonder ve tersiyer alkollerin ester oluşturma hızları, primerden tersiyere doğru azalır.
- Primer karbona bağlı karboksil grubu en hızlı şekilde esterleşirken; hız karboksili sekonder karbonda taşıyan asitte daha az, tersiyer karbona komşu karboksilde ise en azdır.



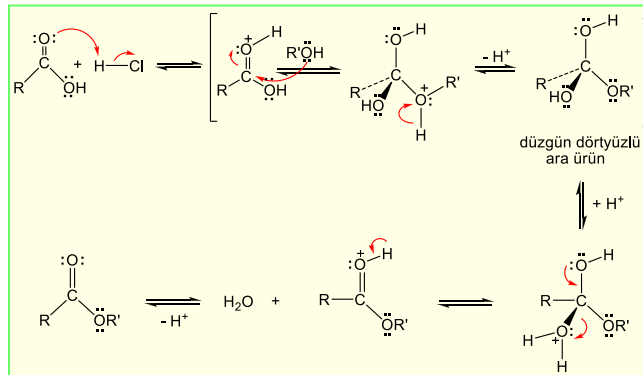
Şubat 2020

14

Fischer esterifikasyonunun mekanizması:

Karboksilik asidin karbonil grubunun elektrofilik gücü, alkol oksijeni ile etkileşmeye yeterli değildir.

- Asit katalizör, karboksilik asidin karbonil oksijenini protonlar. Böylece, karbonil karbonu zayıf nükleofillerin saldırısı için etkin hale gelir.
- Alkolün karbonil karbonuna nükleofilik katılma ürünü (düzgün dörtyüzlü ara ürün) kararlı değildir ve asit katalizli tepkimeye H_2O çıkışı ile ester oluşumu gerçekleşir.



Şubat 2020

15

Esterleşme hızına etki eden bazı faktörler:

İndüktif Etki

Karboksilik asit molekülünde elektronegatif bir atom varsa, bu atom indüktif etki ile karboksil grubu karbonil karbonunun elektrofil gücünü artırır ve buna alkolün bağlanması daha kolay olur. Dolayısıyla reaksiyon hızı artar.

Moleküldeki elektronegatif atom karboksil grubuna ne kadar yakınsa etki o kadar artar.

Örneğin; kloroasetik asit, asetik asitten daha kolay esterleştirilebilir.



Şubat 2020

16

Mezomerik Etki

Benzoik asit, asetik asite göre daha yavaş reaksiyon vermektedir.



Benzoik asidin karboksilik asit grubu karbonil karbonundaki pozitif yükün, konjuge sistemde olduğu aromatik halkanın rezonans etkisi (mezomerik etkisi) nedeniyle elektrofil gücü azaltıldığı için, alkol molekülünün alkoksi grubu ile reaksiyonu daha zor olacak ve dolayısıyla esterleşme reaksiyonu daha yavaş yürüyecektir.

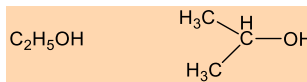
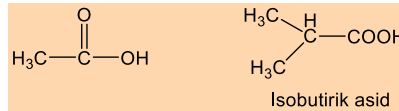
Şubat 2020

17

Sterik Etki

Dallanmış yapılarda sterik engel nedeniyle esterifikasyon hızı azalır.

Karboksilik asidin karboksil grubuna komşu büyük hacimli gruplar varsa veya alkol molekülü dallanmışsa, katyonik merkeze bağlanma engellenir ve esterleşme hızı düşer.



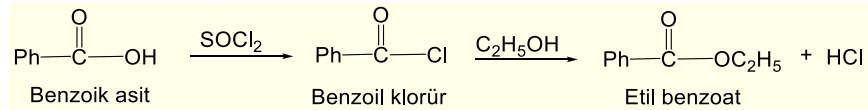
Şubat 2020

18

Açıl klorürlerin alkollerle reaksiyonu ile ester oluşumu

Bu yöntemle karboksilik asit esterleri iki basamakta sentezlenir.

1. basamak - asit klorürlerinin hazırlanması.
2. basamak - ilgili alkollerle esterleştirme.

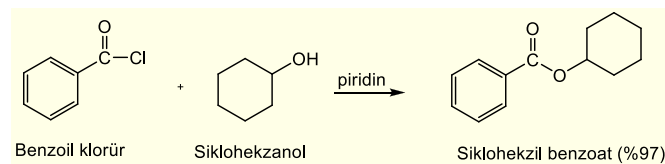


Halojenlerin iyi bir ayrılan grup olması asit klorürlerinin, alkollerle addisyon-eliminasyon mekanizmasına dayalı nükleofilik açıl süstitüsüyonu ile ester oluşumuna kolayca olanak vermelerini sağlar.

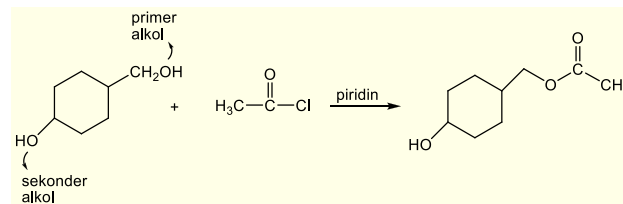
Şubat 2020

19

Oluşan HCl'i uzaklaştırmak için **dimetilanolin, piridin, trietilamin** gibi bir baz kullanılır.



Alkollerin asit klorürleri ile ester oluşumu reaksiyonlarında reaksiyon hızı alkolün yapısına göre (**primer > sekonder > tersiyer**) değişmektedir.

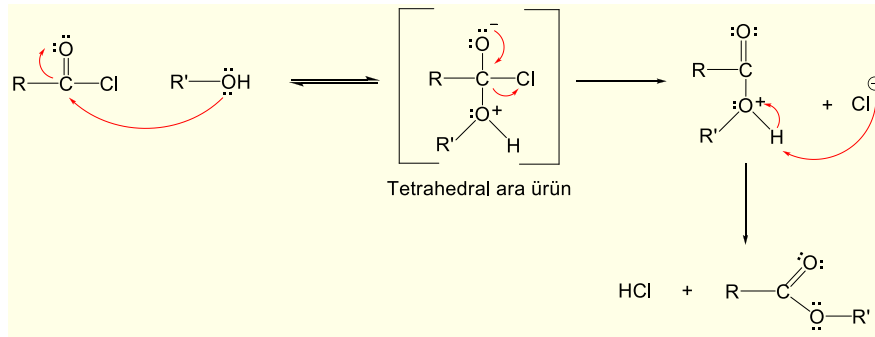


Şubat 2020

20

Açıl klorürlerin alkollerle reaksiyonu ile ester oluşumunun mekanizması (S_N2) :

Alkolün elektrofilik karbonil grubuna atak etmesi ile tetrahedral bir ara ürün oluşur. Bundan klorür ayrılması ve deprotonasyon ile ester oluşumu sağlanır.

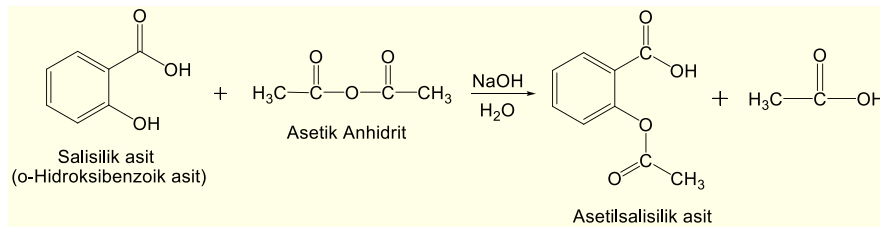
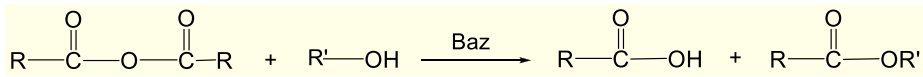


Şubat 2020

21

Asit anhidritlerinin alkollerle reaksiyonu

Asit anhidritlerinin alkollerle reaksiyonu sonucunda bir mol ester yanında bir mol karboksilli asit açığa çıkar.

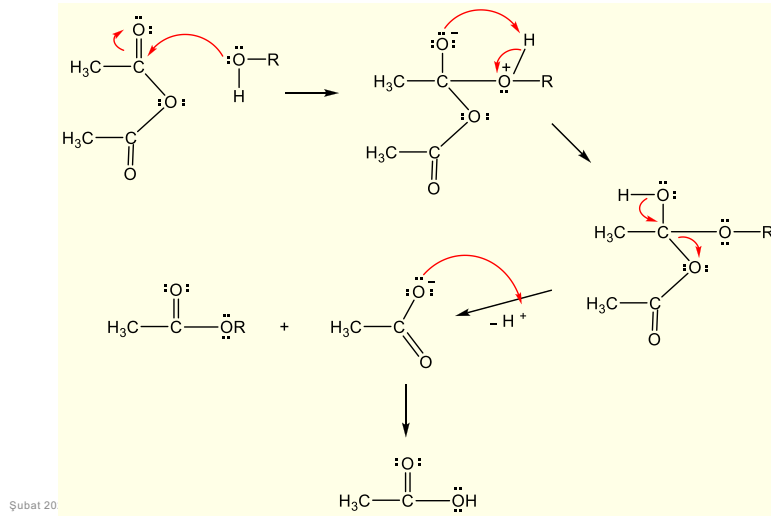


Şubat 2020

22

Asit anhidritlerinin alkollerle reaksiyonun mekanizması açıl klorürlerle yapılanlarla paralellik gösterir.

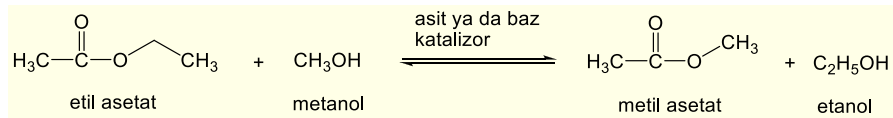
Burada halojenür iyonu (X⁻) yerine **karboksilat anyonu (-COO⁻)** ayrılır.



23

Bir esterden başka bir esterin elde edilmesi (Transesterifikasyon)

Bir ester ve bir alkol molekülünün reaksiyonu ile yeni bir esterin elde edilmesidir. Yeni ester yanında ilk esteri oluşturan alkol de serbest hale geçer.

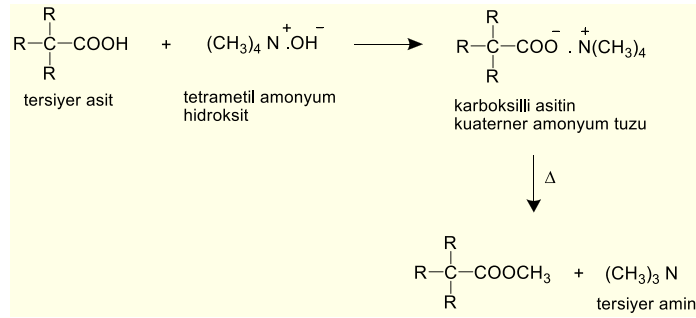


24

Kuaterner amonyum hidroksitlerin kullanıldığı esterleştirme yöntemleri

Karboksil grubunun tersiyer bir karbona bağlı olması, bazı karboksilli asitlerin esterleşmesini engeller.

Bu durumda asitin **kuaterner amonyum hidroksit** ile oluşturulan tuzu ısı ile dekompoze olur ve ester oluşur.



Şubat 2020

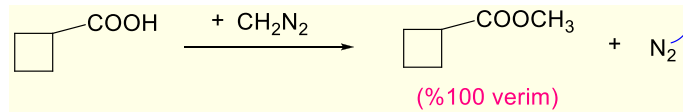
25

Diazometan ile ester sentezi

Diazometan (CH_2N_2), proton kaynağı bulunduğu zaman çok aktif bir metilleme reaktifi haline döner. Bunun nedeni, reaksiyon sonunda mükemmel ayrılan grup olan azot gazının (N_2) açığa çıkmasıdır.

Karboksilik asitlerin metil esterleri, bu asitlerin eterli diazometan çözeltisi ile muamelesi sonucunda elde edilebilir.

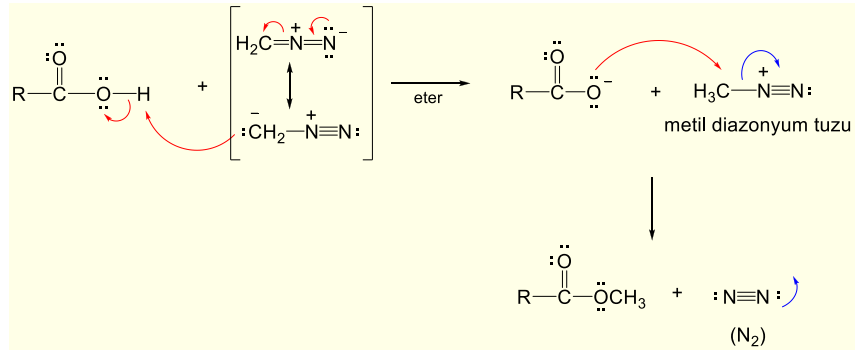
Reaksiyonun **kantitatif** olması, **ürünün saflaştırma kolaylığı** yanında diazometanın toksik ve patlayıcı olma dezavantajları göz önüne alınarak, hassas karboksilik asit esterlerinin sentezinde uygulanır.



Şubat 2020

26

Diazometan ile ester sentezinin mekanizması:



Şubat 2020

27

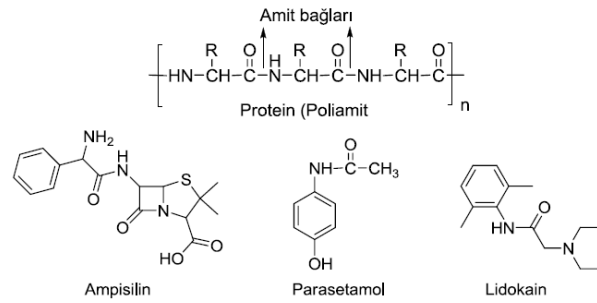
•AMİD SENTEZ REAKSİYONLARI

Şubat 2020

28

Amit Oluşum Reaksiyonları

Amit fonksiyonel grubunun canlı organizmalarda yaygın olarak bulunmasının yanı sıra penisilinler, sefalosporinler gibi pek çok ilaç etken maddesi yapılarında amit grubu taşır.



Şubat 2020

29

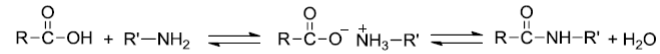
- Amitler açıl klorürlerden, açıl anhidritlerden, esterlerden, karboksilik asitlerden ve karboksilik asit tuzlarından elde edilirler.
- Tüm yöntemlerde açıl karbonuna amonyak veya aminin nükleofilik katım-ayrılma mekanizmasıyla tepkimeye girmesi ile oluşur.

Şubat 2020

30

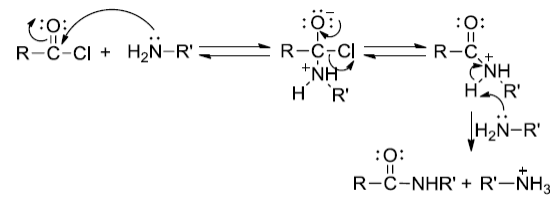
• Karboksilli asitlerin aminlerle reaksiyonu

Karboksilli asitler aminlerle reaksiyona girerek amonyum tuzlarını oluştururlar. Daha sonra su çıkışı ile amit türevleri elde edilir. Bu yöntem karboksilik asitlerin etkinliğinin az olması nedeniyle amit eldesinde çok fazla tercih edilmemektedir.



• Açıl klorürlerin aminlerle reaksiyonu

Açıl klorürlerin amonyak, primer ve sekonder aminlerle hızlı bir şekilde reaksiyonu sonunda amitler elde edilebilir. Ortamda açığa çıkan HCl'yi nötralize etmek için başlangıç maddesi olan amin, açıl klorürün mol olarak 2 katı olacak şekilde alınır ya da trietilamin, piridin gibi bazik özellikteki maddeler kullanılır.

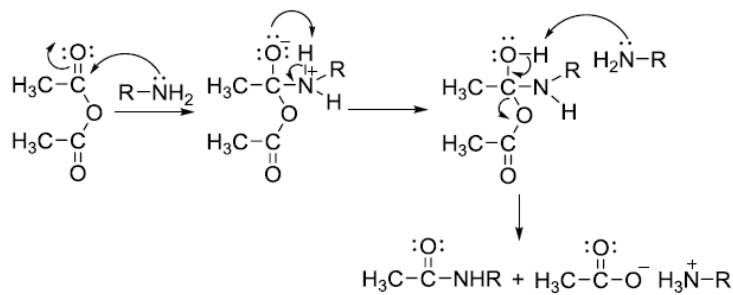


Şubat 2020

31

• Asit anhidritlerin aminlerle reaksiyonu

Reaksiyon sonucunda 1 mol amit ve 1 mol karboksilik asidin amin tuzu açığa çıkar. Asetamit türevi bileşiklerin sentezinde sıklıkla bu yöntem tercih edilir.

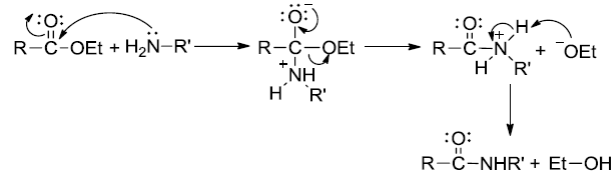


Şubat 2020

32

• **Esterlerin aminlerle reaksiyonu**

Açıl klorür ve asit anhidritlerle aminlerin reaksiyonuna göre daha yavaş yürürler ancak tercih edilen bir yöntemdir.



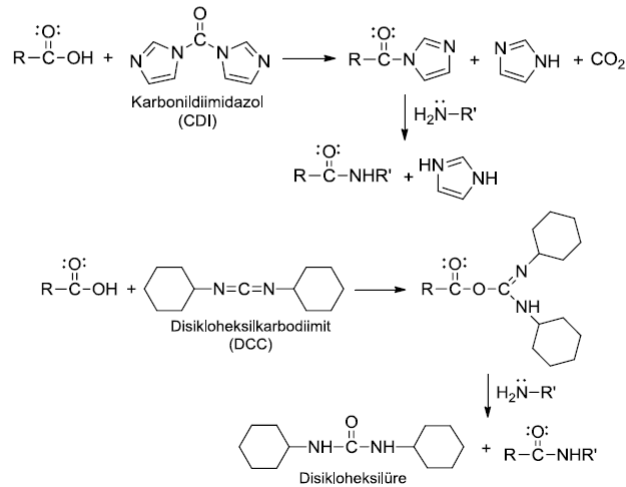
Şubat 2020

33

Amit sentezinde kullanılan bazı reaktifler

- Karbonildiimidazol (CDI)
- Disikloheksilkarbodiimit (DCC)

Karboksilli asitlerin bu reaktiflerle bir ara ürün üzerinden aminlerle reaksiyonu ile amitler elde edilir.



Şubat 2020

34



35

HİDROLİZ, su ile parçalanma demektir.
(Su kullanılarak bağın kopması)

Su ile parçalanabilen çok sayıda organik molekül vardır.

KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİ
(AMİDLER, ASİT KlorürLERİ, ESTERLER,
ASİT ANHİDRİTLERİ, NİTRİLLER)



36

36



- **Hidroliz** sadece su ile yapıldığında yavaş yürür, ancak reaksiyon asit ya da baz varlığında olursa reaksiyon hızı artar. (Hidroliz sulu ortamda **asit veya baz katalizör** kullanılarak gerçekleştirilir.)

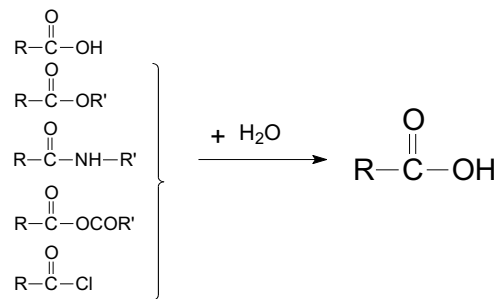
↓

Katalizörlerin görevi bağ elektronlarını aktive ederek elektron transferini kolaylaştırmaktır.

37

37

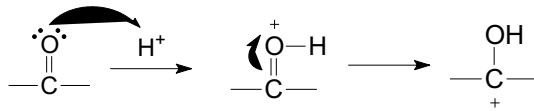
KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN HİDROLİZİ



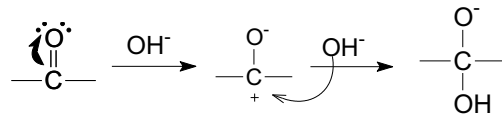
38

38

- H⁺ ortamda HİDROLİZ



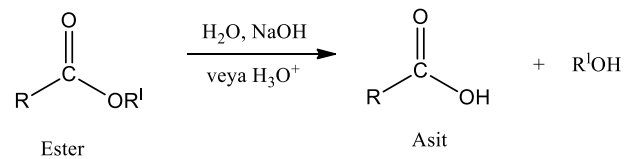
- OH⁻ ortamda HİDROLİZ



39

39

Esterlerin Hidrolizi



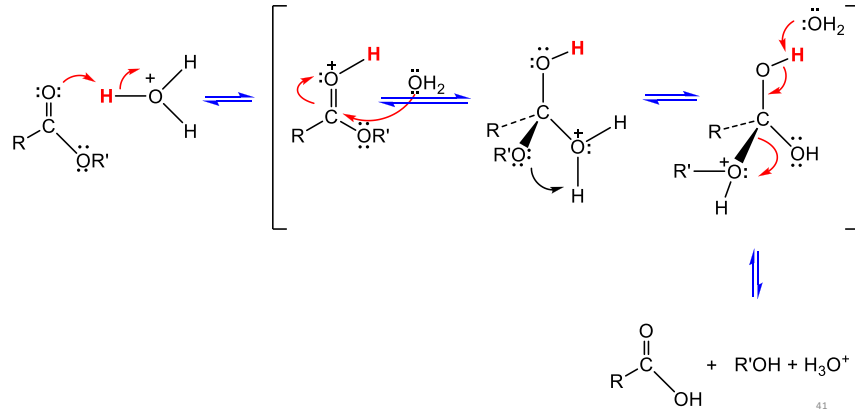
40

40

Esterlerin asit ve bazik ortamda hidroliz reaksiyonlarının mekanizmaları

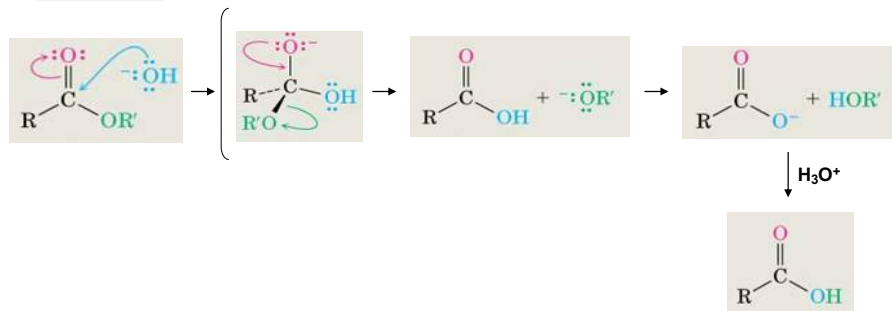
Asit Kataliz

Esterlerin asit ortamda hidrolizi, Fischer ester sentez yöntemindeki dengenin, ortama su ilavesi ile karboksilik asit ve alkol yönüne çevrilmesidir.



41

Baz Kataliz



42

Asit ve baz katalizle hidrolizler karşılaştırıldığında en belirgin fark şu şekilde özetlenebilir:

- * Asit-katalizli hidrolizde zayıf bir nükleofil olan su, proton alarak elektrofilik gücü artan karbonil grubuna ($\text{C}=\text{O}^+\text{H}$) katılırken;
baz-katalizli hidrolizde kuvvetli nükleofil olan OH^- , zayıf elektrofilik $\text{C}=\text{O}$ bağına katılmaktadır.
- * Baz-katalizli hidroliz ile karboksilik asit tuzu ve alkol oluşur.

43

43

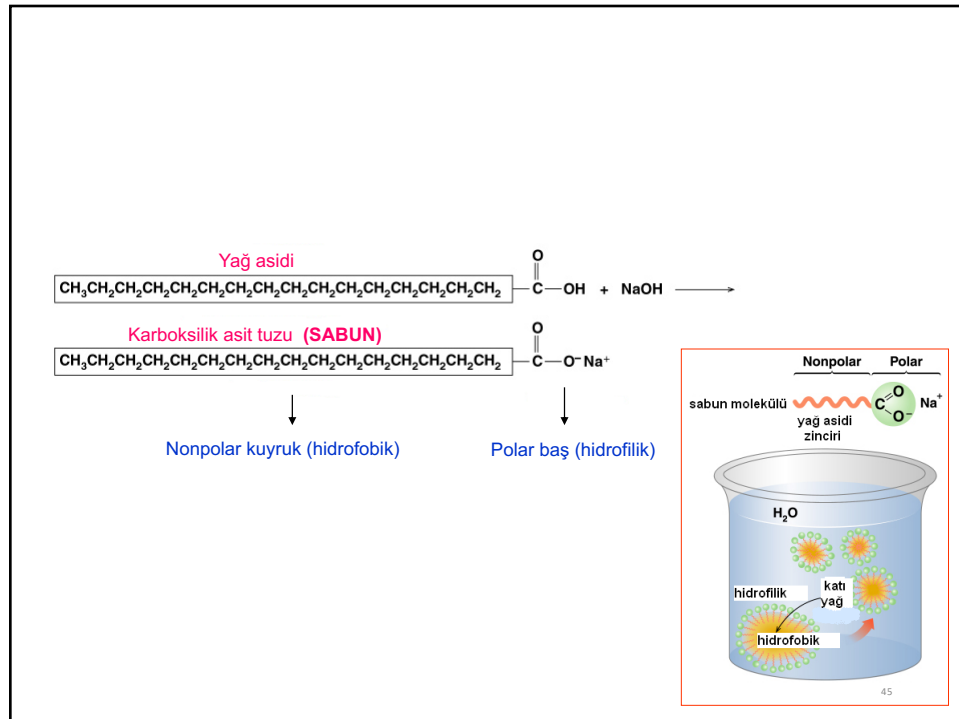
Alkali hidroliz → SAPONİFİKASYON



(Yüksek karbonlu yağ asitlerinin gliserin esterlerinin alkali ile hidrolizi sonucu sabunlar elde edilir.)

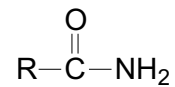
44

44



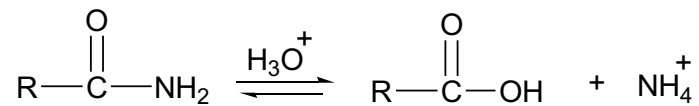
45

AMİD TÜREVLERİNİN HİDROLİZİ



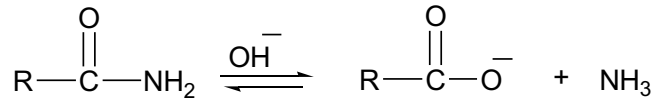
Amidler → Proteinlerin yapısında bulunurlar.
Asitlerden daha dayanıklı türevlerdir.

Sulu asit ve alkalilerle ısıtıldıklarında aminler ve karboksilik asidlere hidroliz olurlar.



46

46



Bazık ortamda amonyak çıkması, kokusundan veya turnusol kağıdını mavileştirmesinden anlaşılabilir.

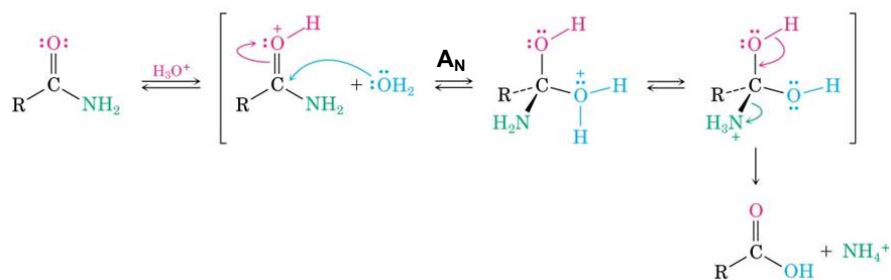
Kullanılan amid N-sübstitüe amid ise amonyak yerine, primer veya sekonder aminler oluşur.

47

47

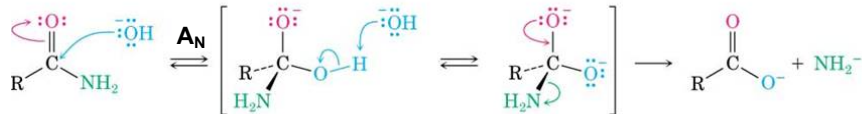
Amidlerin asit ve bazık ortamda hidroliz reaksiyonlarının mekanizmaları

ASİT KATALİZ



48

48

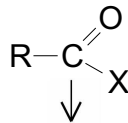
BAZ KATALİZ

49

49

ASİT KLORÜRLERİN HİDROLİZİ

- Açıl halojenür ve asit anhidritleri aktif moleküller oldukları için nötral şartlarda hidroliz olurlar.

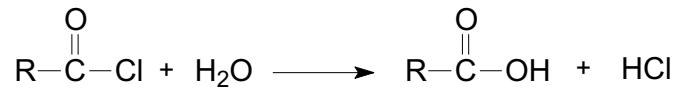


karbonil karbonunun elektrofilik gücü alkil karbonundan fazla olduğu için, halojenin yer değişmesi daha kolaydır.

- Bu bileşiklerin hidrolizlerini önlemek için açıl halojenür ve anhidritler kuru N₂ altında saklanmalı, kullanılan solvanlar ve reaktifler kuru olmalıdır.

50

50

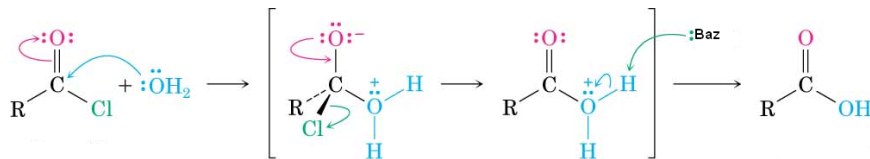


Uzaklaştırmak için piridin/ NaOH

51

51

Açıl klorürlerin hidroliz reaksiyonu nükleofilik açıl süstitüsyonudur.

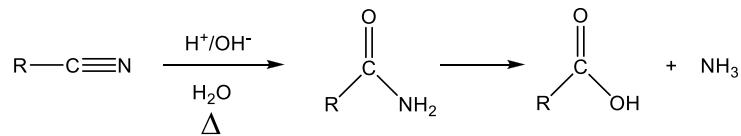


52

52

NİTRİLLERİN HİDROLİZİ

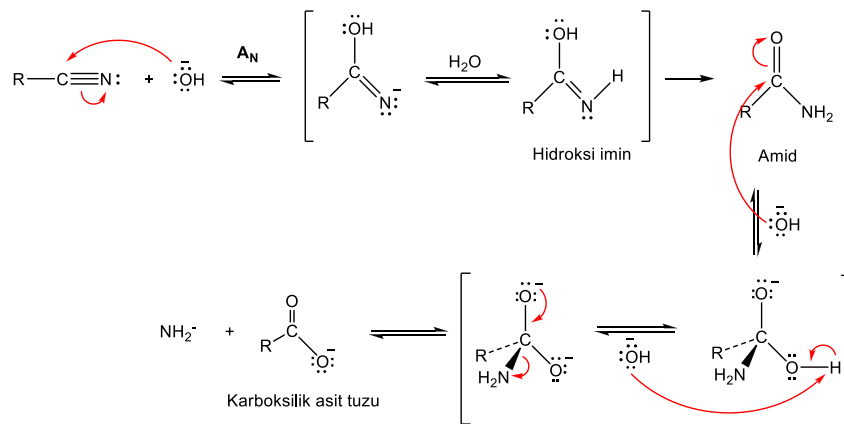
- Nitriller sulu asit veya alkali ortamda ısıtıldıklarında, ılımlı koşullarda amid türevlerine, daha şiddetli koşullarda da hidroliz ile karboksilli asitlere dönüşürler.



53

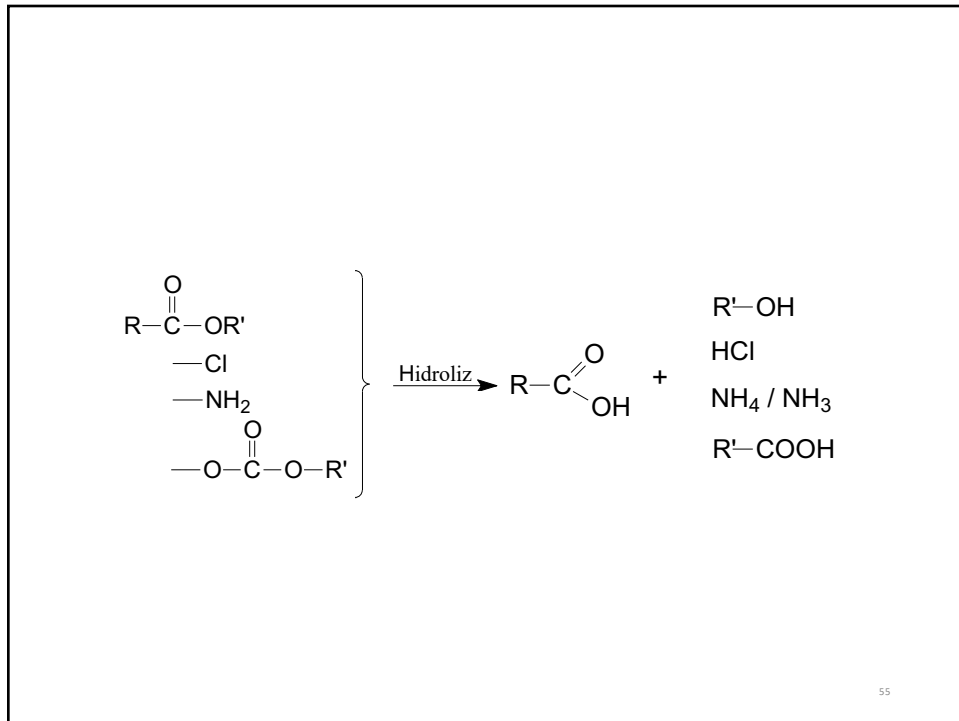
53

BAZ KATALİZ

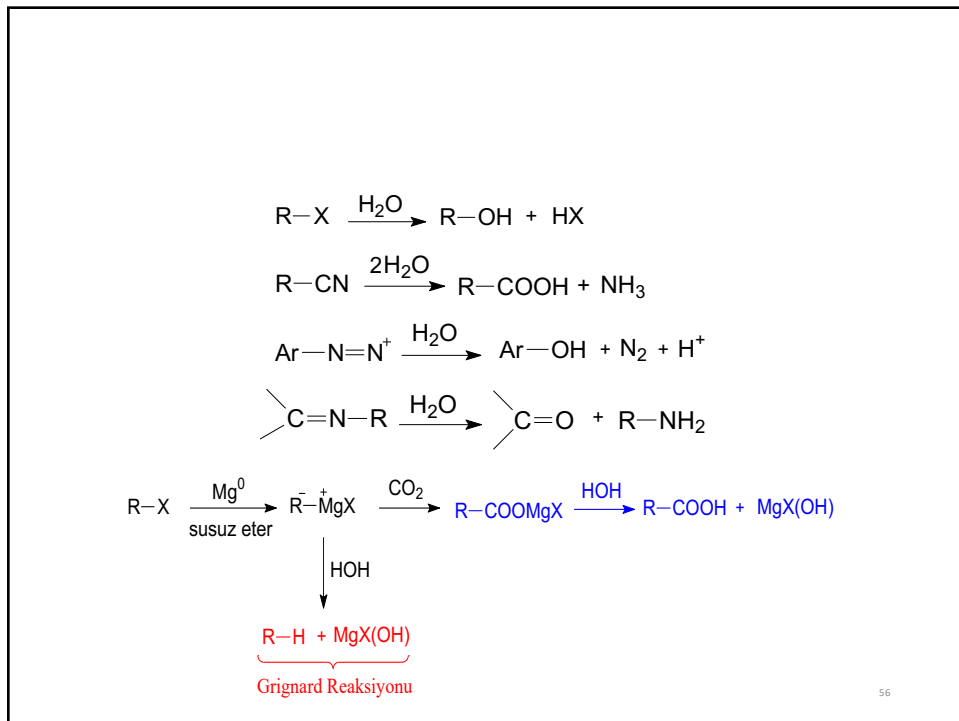


54

54



55



56