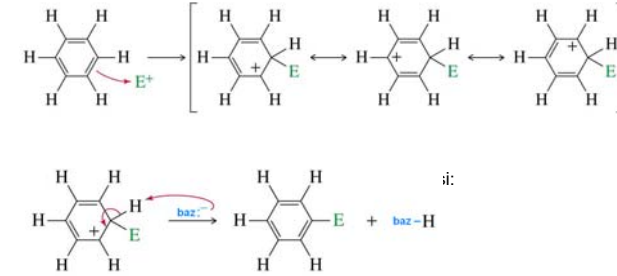


AROMATİK BİLEŞİKLERİN NİTROLANMASI

Uzm. Ecz. Dilan KONYAR

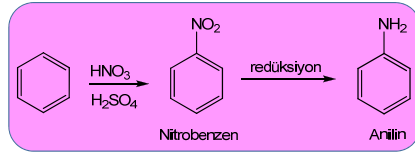
Elektrofilik Aromatik Süstitüsyon

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



Nitrolama

Nitro ($-NO_2$) grubu ilaç etken maddelerinin yapısında bulunabildiği gibi diğer fonksiyonel gruplara dönüştürülebildiği için sentezlerde sıklıkla kullanılır.



Aromatik nitro bileşiklerinin sentezlerinde aşağıdaki yollardan faydalanılabilir.

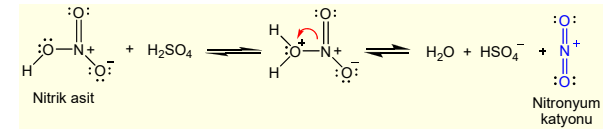
- Doğrudan nitrolama
- Amin grubunun oksidasyonu
- Diazo grubunun nitro grubu ile yer değiştirmesi

Doğrudan Nitrolama (S_E)

Aromatik halkanın elektrofilik nitrolanma mekanizması:

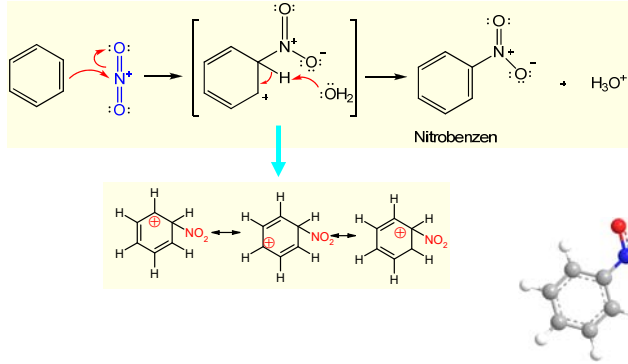
(Başlangıç bileşiklerinin ürün oluşuncaya kadar geçirmiş oldukları ara kademelerin adım adım incelenmesine reaksiyon mekanizması denir.)

Nitrolama işleminde kullanılan konsantre HNO_3 ve H_2SO_4 maddelerinin reaksiyonu ile nitrolama işlemini gerçekleştirecek **nitronyum katyonu (NO_2^+)** oluşur.



NO_2^+ , asetil nitrat (CH_3COONO_2) ve nitronyum perklorat ($NO_2^+ClO_4^-$) maddelerinden de elde edilebilir.

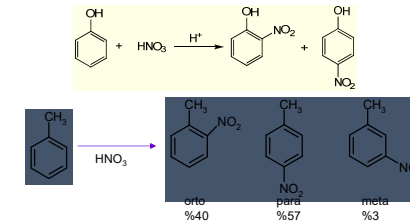
Oluşan NO_2^+ aromatik yapıya katılarak karbokatyon ara ürün meydana gelir.
Bu ara üründen H^+ ayrılması ile nötral nitro bileşiği elde edilir.



Halkada bir sübtüent bulunduğunda nitrolama mevcut sübtüentin yönlendirmesi ile gerçekleşir.

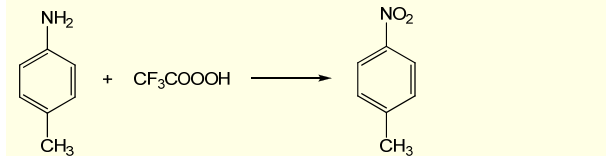
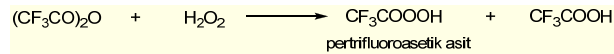
Halkaya yeni katılacak sübtüent,

- 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.



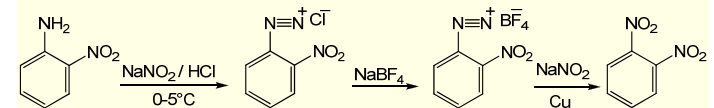
Amin grubunun oksidasyonu ile nitro bileşiklerinin oluşumu

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



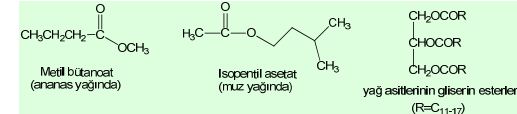
Diazo grubunun nitro grubu ile yer değişirmesi

Arilidiazonyum tuzunun dekompozisyonu sonucu gerçekleşir.



ESTERİFİKASYON REAKSIYONLARI

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

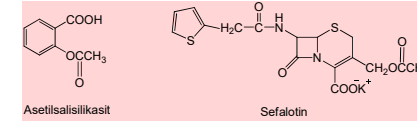


İlaç ve kimya endüstrisinde ester türevlerinin çok çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Örneğin:

Etil asetat (CH₃COOCH₂CH₃): solvan

Asetil salisilik asit (aspirin): analjezik, antipiretik, antienflamatuvar

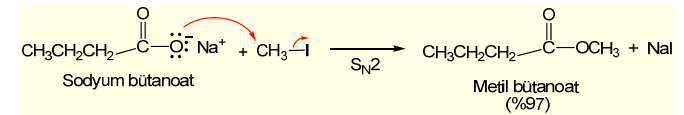
Sefalotin: antibiyotik



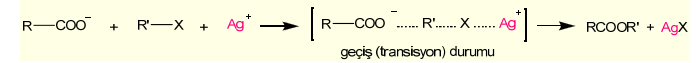
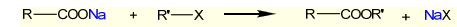
Karboksilik asit esterlerin sentezinde en çok kullanılan yöntemler

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

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, reaksiyonu kolaylaştırır.



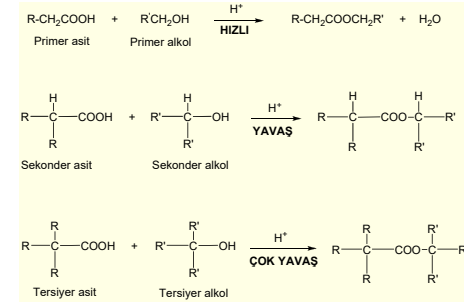
Karboksilli asitlerin asit ortamda alkollerle reaksiyonu (Fischer esterifikasyonu; asit katalizli nükleofilik açil sübstitüsyonu)

Esterifikasyon, proton geçişleri ile yürüyen bir S_N reaksiyonudur.

Karboksilli asidin derişik çözeltisi üzerine alkol ilave edildikten sonra karışım, az miktarda %96'lık H₂SO₄ varlığında ısıtılırsa ester oluşur.

Esterleşirme Hızı

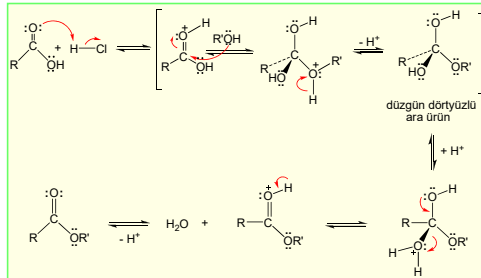
- Primer, sekonder ve tersiyer alkollerin ester oluşturma hızları, primerden tersiyere doğru azalır.
- Primer karbona bağlı karboksil grubu en hızlı şekilde esterleşirken; hız karboksilli sekonder karbona taşıyan asitte daha az, tersiyer karbona komşu karboksilde ise en azdır.



Fischer Esterifikasyonu

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 tepkimede H₂O çıkışı ile ester oluşumu gerçekleşir.



Esterleşme hızına etki eden bazı faktörler

a) 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.



Esterleşme hızına etki eden bazı faktörler

b) Mezomerik Etki

Benzoik asit, asetik asite göre daha yavaş reaksiyon vermektedir.



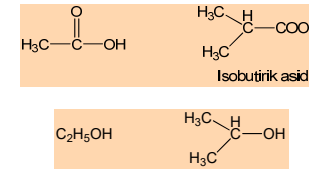
Benzoik asidin karboksilik asit grubu karbonil karbonundaki pozitif yükün, konjuge sistemde olduğu aromatik halkanın rezonans etkisi (mezomerik etkisi) nedeniyle elektrofil gücü azaldığı için, alkol molekülünün alkoksi grubu ile reaksiyonu daha zor olacak ve dolayısıyla esterleşme reaksiyonu daha yavaş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

Esterleşme hızına etki eden bazı faktörler

c) Sterik Etki

Dallanmış yapılarda sterik engel nedeniyle esterifikasyon hızı azalır.

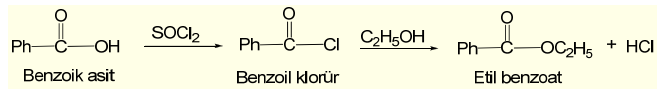
Karboksilik asidin karboksil grubuna komşu büyük hacimli gruplar varsa veya alkol molekülü dallanmışsa, katyonik merkeze bağlanma engellenir ve esterleşme hızı düşer.



Açıl klorürlerin alkollerle reaksiyonu ile ester oluşumu

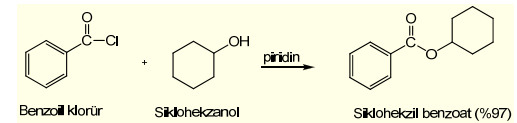
Bu yöntemle karboksilik asit esterleri iki basamakta sentezlenir.

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

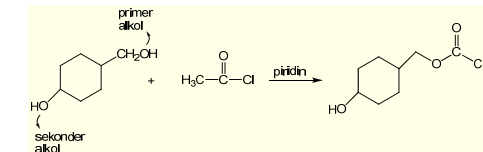


Halojenlerin iyi bir ayrılan grup olması asit klorürlerinin, alkollerle addisyon-eliminasyon mekanizmasına dayalı nükleofilik açıl süstitüsüyonu ile ester oluşumuna kolayca olanak vermelerini sağlar.

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

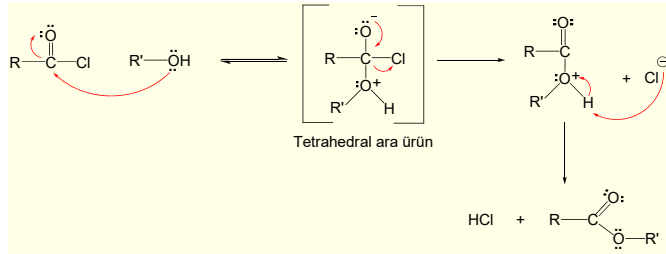


Alkollerin asit klorürleri ile ester oluşumu reaksiyonlarında reaksiyon hızı alkolün yapısına göre (primer > sekonder > tersiyer) değişmektedir.



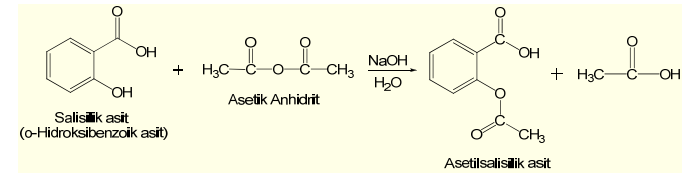
Açıl klorürlerin alkollerle reaksiyonu ile ester oluşumunun mekanizması (S_N2)

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



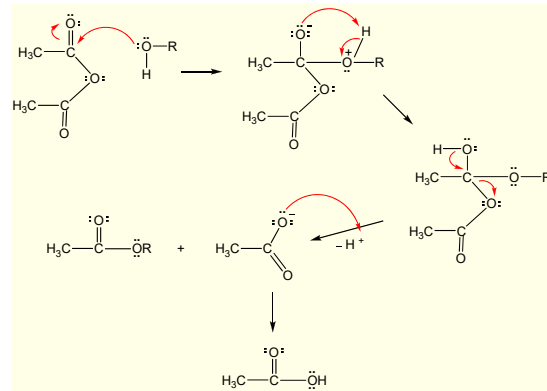
Asit anhidritlerinin alkollerle reaksiyonu

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



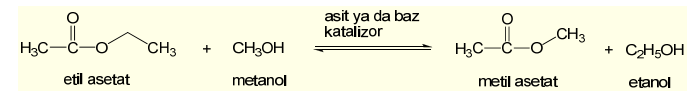
Asit anhidritlerinin alkollerle reaksiyonun mekanizması açıl klorürlerle yapılanlara paralellik gösterir.

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



Bir esterden başka bir esterin elde edilmesi (Transesterifikasyon)

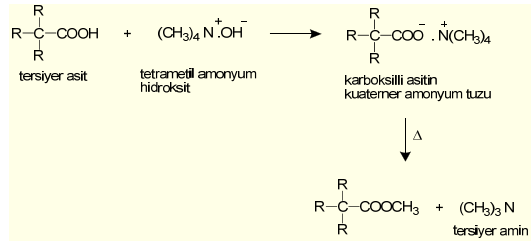
Bir ester ve bir alkol molekülünün reaksiyonu ile yeni bir esterin elde edilmesidir. Yeni ester yanında ilk esteri oluşturan alkol de serbest hale geçer.



Kuaterner amonyum hidroksitlerin kullandığı 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.

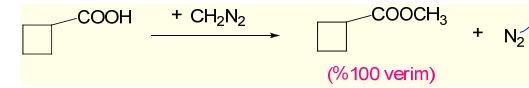


Diazometan ile ester sentezi

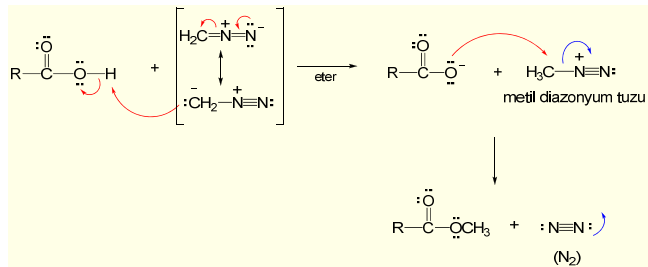
Diazometan (CH_2N_2), proton kaynağı bulunduğu zaman çok aktif bir metilleme reaktifi haline döner. Bunun nedeni, reaksiyon sonunda mükemmel ayrılan grup olan azot gazının (N_2) açığa çıkmasıdır.

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.



Diazometan ile ester sentezinin mekanizması



HİDROLİZ REAKSİYONLARI

HİDROLİZ REAKSİYONLARI

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

Su ile parçalanabilen organik moleküller:
Karboksilik Asit Türevleri (Amidler, Asit Klorürleri, Esterler,
Asit Anhidritleri, Nitriller)

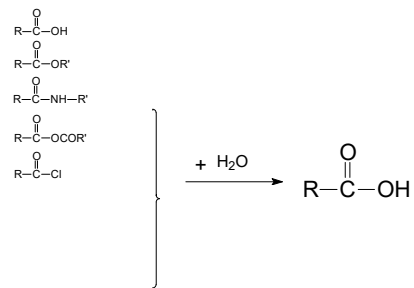


Hidroliz sadece su ile yapıldığında yavaş yürür, ancak reaksiyon asit ya da baz varlığında olursa reaksiyon hızı artar. (Hidroliz sulu ortamda asit veya baz katalizör kullanılarak gerçekleştirilir.)

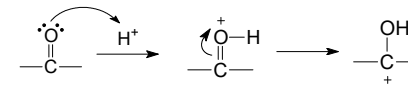
Katalizörlerin görevi bağ elektronlarını aktive ederek elektron transferini kolaylaştırmaktır.



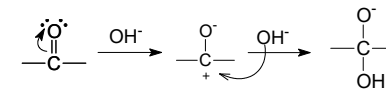
KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN HİDROLİZİ



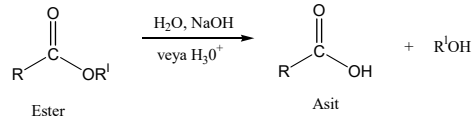
• H⁺ ortamda HİDROLİZ



• OH⁻ ortamda HİDROLİZ



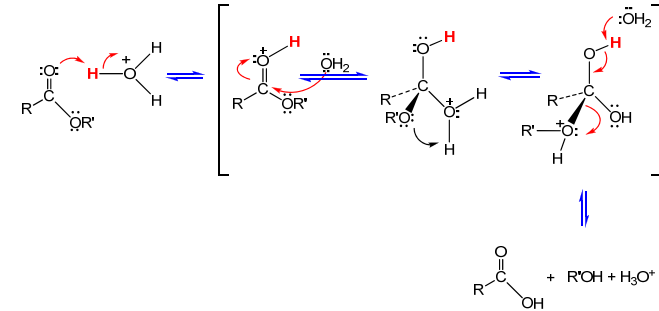
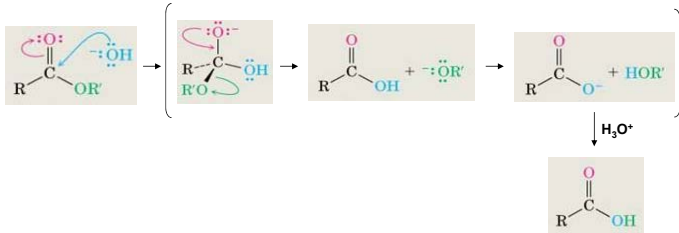
Esterlerin Hidrolizi



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.

**Baz Kataliz**

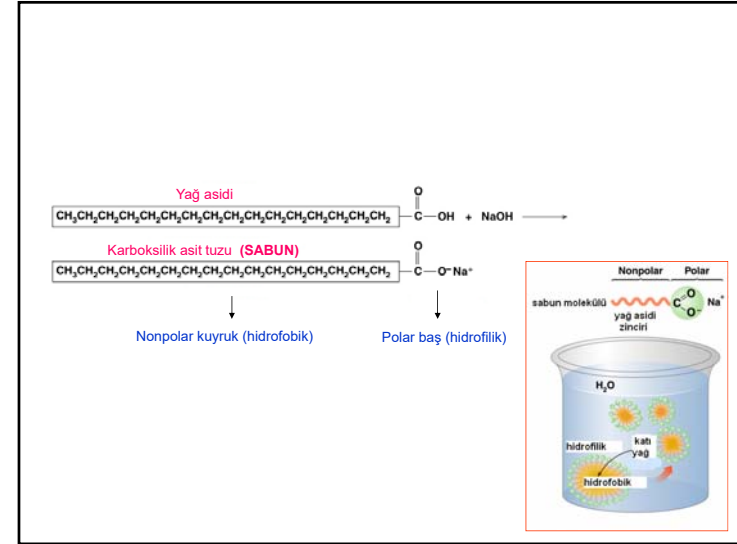
Asit ve baz katalizle hidrolizler karşılaştırıldığında en belirgin fark şu şekilde özetlenebilir:

* Asit-katalizli hidrolizde zayıf bir nükleofil olan su, proton olarak 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.

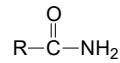
* Baz-katalizli hidroliz ile karboksilik asit tuzu ve alkol oluşur.

Alkali hidroliz → SAPONİFİKASYON

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

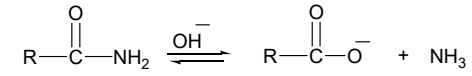
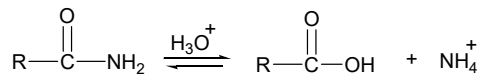


AMİD TÜREVLERİNİN HİDROLİZİ



Amidler → Proteinlerin yapısında bulunurlar.
Asitlerden daha dayanıklı türevlerdir.

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

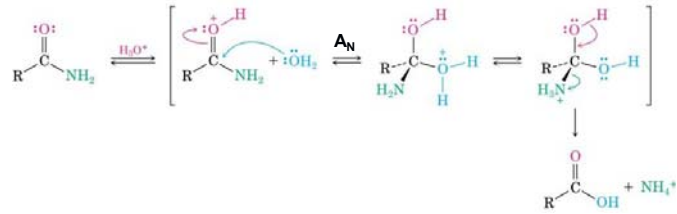


Bazık ortamda amonyak çıkması, kokusundan veya turnusol kağıdını mavileştirmesinden anlaşılabilir.

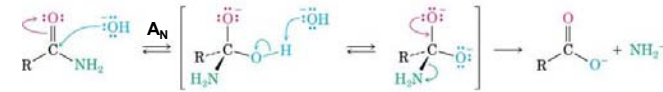
Kullanılan amid N-süstitüe amid ise amonyak yerine, primer veya sekonder aminler oluşur.

Amidlerin asit ve bazik ortamda hidroliz reaksiyonlarının mekanizmaları

ASİT KATALİZ

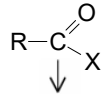


BAZ KATALİZ



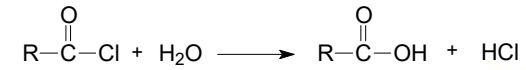
ASİT KLORÜRLERİN HİDROLİZİ

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



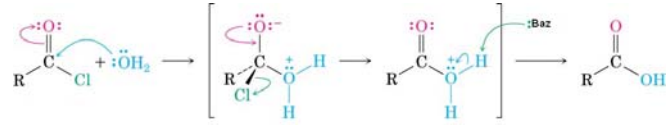
karbonil karbonunun elektrofilik gücü alkil karbonundan fazla olduğu için, halojenin yer değiştirmesi daha kolaydır.

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



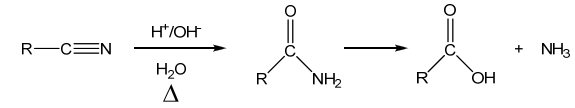
Uzaklaştırmak için piridin/NaOH

Açıl klorürlerin hidroliz reaksiyonu nükleofilik açıl süstitüsyonudur.



NİTRİLLERİN HİDROLİZİ

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



BAZ KATALİZ

