



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**KETOHEKZADEKANOİK ASİD METİL ESTER
İZOMERLERİNİN ASİMETRİK İNDİRGENMESİ**

Gülen TÜRKER
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Programı

Danışman
Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU

ŞUBAT -2005

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Doktora tez çalışmalarım süresince büyük ilgi ve yardımlarını gördüğüm tez danışmanım ve değerli hocam sayın Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, ölçümlerin yapılmasındaki katkıları için Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Cemil İBİŞ'e, sayın Prof.Dr. Gülaçtı TOPÇU'ya ve analizlerin yapılmasında gösterdikleri ilgi ve kolaylıktan dolayı İTL'ye ve Trakya Üniversitesi'nden sayın Prof.Dr. Ömer Zaim ile sayın Ar.Gör. Hakan KOLANCILAR'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca daima yanımda olan, güven ve desteklerini her zaman hissettiren aileme , kızıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Şubat – 2005

Gülen TÜRKER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	ix
SEMBOL LİSTESİ	x
TÜRKÇE ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL KISIMLAR	4
2.1. Monohidroksi Yağ Asidlerinin Özellikleri	4
2.1.1. α -Hidroksi Asidler	4
2.1.2. β -Hidroksi Asidler	5
2.1.3. Diğer Monohidroksi Asidler	6
2.2. Monohidroksi Alkanoik Asidlerin Sentez Yöntemleri	7
2.2.1. α -Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri	7
2.2.1.1. Karbonil Bileşiklerine Nükleofil Katılması	7
2.2.1.2. α -Halojenli Karboksilik Asidlerin Hidrolizi	8
2.2.2. β -Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri	8
2.2.2.1. β -Halojenli Karboksilik Asidlerin Hidrolizi	8
2.2.2.2. Reformatsky Reaksiyonu	8
2.2.3. γ - ve δ - Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri	9
2.2.3.1. γ - ve δ - Halojenli Karboksilik Asidlerin Hidrolizi	9
2.2.4. ω -Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri	10
2.2.4.1. Dikarboksilik Asid Monometilesterinin veya Dimetilesterinin Kısmi İndirgenmesi	10
2.2.5. Diğer Monohidroksi Asid Sentez Yöntemleri	11
2.2.5.1. Alkenoik Asidler Üzerinden	11
2.2.5.2. Karbonil Bileşikleri Üzerinden	12
2.2.5.3. Keto Ester veya Keto Asidlerin İndirgenmesi	13
2.3. Keto Yağ Asidleri ve Esterleri	15

2.4.	Keto Yağ Asid ve Esterlerinin Genel Sentez Yöntemleri	16
2.4.1.	α - Keto Esterlerin Sentezi	16
2.4.2.	β - Keto Esterlerin Sentezi	16
2.4.2.1.	Claisen Ester Kondenzasyonu	16
2.4.2.2.	Asetoasetester Kondenzasyon Reaksiyonu	17
2.4.2.3.	Malon Ester Kondenzasyon Reaksiyonu	17
2.4.3.	(ω - 1) – Keto Alkanoik Asidlerin Sentezi	18
2.4.4.	Diğer Keto Asid Sentez Yöntemleri	18
2.4.4.1.	Yapısında Üçlü Bağ İçeren (Alkanoik Asidler) Asidlerin Hidrasyonu	18
2.4.4.2.	Organometalik Bileşiklerin Kullanıldığı Kondenzasyon Reaksiyonları ..	19
2.4.4.2.1.	Siyanoasidler Üzerine Grignard Reaktifinin Etkisi	19
2.4.4.2.2.	Blaise Kondenzasyonu	19
2.4.4.2.3.	Cason ve Shirley – Schmidt Yöntemi	20
2.5.	Optik İzomeri ve Optikçe Aktiflik	20
2.6.	Optikçe Aktif Madde Eldesi	20
2.6.1.	Asimetrik Sentez	22
2.6.1.1	Asimetrik Sentez Yöntemleri	23
2.6.1.1.1.	Optikçe Aktif Başlangıç Madde Yöntemi	23
2.6.1.1.2.	Optikçe Aktif Madde İndüksiyon Yöntemi	24
2.6.1.1.3.	Optikçe Aktif Reaktif Yöntemi	25
2.6.1.1.4.	Kiral Katalizör Yöntemi	26
2.6.1.2.	Asimetrik Sentez Reaksiyonlarının Kinetiği	27
2.6.2.	Rasem Yarılması	28
2.6.2.1.	Mekanik Ayırma	29
2.6.2.2.	Biyokimyasal Ayırma	29
2.6.2.3.	Diastereomerlere Dönüştürme	29
2.6.2.4.	Kromatografik Ayırma	30
2.7.	Enantiomerik Saflık	30
2.8.	Enantiomerik Saflığın Belirlenmesi	31
2.8.1.	Polarimetrik Yöntem	32
2.8.2.	NMR Spektroskopi Yöntemi	33
2.8.3.	Kiral Kromatografi Yöntemi	34

2.9.	Konfigürasyon Belirlenmesi	34
2.9.1.	Konfigürasyonu Belli Başlangıç Maddesi	34
2.9.2.	Reaksiyon Mekanizmasının Bilinmesi	35
2.9.3.	Biyokimyasal Yöntem	35
2.9.4.	Optik Karşılaştırma Yöntemi	35
2.9.5.	x- Işınları Yöntemi	36
2.10.	Monohidroksi Tetradekanoik Asid ve Metil Ester İzomerlerinin Asimetrik Sentezleri	36
2.10.1.	Uygulanan Asimetrik Sentez: Modifiye Kiral NaBH ₄ İle Asimetrik İndirgeme Yöntemi	36
2.10.1.1.	Asimetrik NaBH ₄ İndirgeme Mekanizması	36
3.	MALZEME VE YÖNTEM	38
3.1.	Deneylerde Kullanılan Aletler ve Kimyasal Maddeler	38
3.2.	Saflaştırma ve Analiz Şartları	39
3.3.	Başlangıç Maddelerinin Sentezi	40
3.3.1.	2-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esteri Sentezi	40
3.3.1.1.	2-Hidroksi Hekzadekanoik Asit Sentezi	40
3.3.1.1.1.	α -Bromo Hekzadekanoik Asit ve Hidrolizi (Hell-Vollhard-Zelinsky)	40
3.3.1.2.	2-Hidroksi Hekzadekanoik Asit Metil Esteri Sentezi	42
3.3.1.3.	2-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esteri Sentezi	42
3.3.2.	3-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esteri Sentezi	43
3.3.3.	6-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentezi	44
3.3.3.1.	Blaise Reaksiyonunda Gerekli Başlangıç Maddelerinin Sentezi	45
3.3.3.1.1.	Adipik Asid Mono Metil Esterinin Hazırlanması	45
3.3.3.1.2.	Adipik Asid Mono Metil Ester Mono Klorürünün Hazırlanması	45
3.3.4.	8-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentezi	46
3.3.4.1.	Blaise Reaksiyonunda Gerekli Başlangıç Maddelerinin Sentezi	47
3.3.4.1.1.	Suberik asit mono metil esterinin sentezi	47
3.3.4.1.2.	Suberik Asit Mono Metil Ester Mono Klorürünün Sentezi	47
3.3.5.	14-Keto hegzadekanoik asit metil ester sentezi	48
3.3.5.1.	Tetradekandioik asit dimetil esterinin sentezi	49
3.3.5.2.	Tetradekandioik asit dimetil esterinin yarı sabunlaştırılması ..	49
3.3.5.3.	Tetradekandioik asit monometil esterinin monoklorür sentezi	50

3.3.6.	15-Keto hegzadekanolik asit metil ester sentezi	50
3.3.6.1.	Tetradekandiolik asit dimetil esterinin sentezi	50
3.3.6.2.	Tetradekandiolik asit dimetil esterinin yarı sabunlaştırılması	51
3.3.6.3.	13-Bromo tetradekandiolik asit monometil ester sentezi	52
3.3.6.4.	13-İyodo tetradekandiolik asit mono metil esteri sentezi	52
3.3.6.5.	15-Ketohexadekanolik Asit Sentezi	53
3.3.6.6.	15-Ketohexadekanolik Asidin Esterleştirilmesi	53
3.4.	Keto Esterlerin NaBH ₄ ile Rasemik İndirgenmesi	54
3.5.	Modifiye Kiral NaBH ₄ ile Asimetrik İndirgeme Yöntemi.....	55
3.5.1.	Kiral Yardımcı Maddeler	55
3.5.2.	Modifiye Kiral NaBH ₄ Hazırlanması ve Asimetrik İndirgeme	55
3.5.2.1.	Asimetrik İndirgeme Değişken Koşulları	56
4.	BULGULAR	57
4.1.	Keto Hexadekanolik Asit Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları	57
4.2.	Rasem Hidroksi Hexadekanolik Asit Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları ...	59
4.3.	Rasem Hidroksi Asit Metil Esterlerinin IR Spektrumları	63
4.4.	Rasem Hidroksi Asit Metil Esterlerinin ¹ H-NMR ve ¹ H-NMR shift spektrumları	69
4.5.	R- Enantiomerce zengin hidroksi hegzadekanolik asit metil ester izomerlerinin 1,2:5,6- Di-O-isopropiliden- α -D-Glukofuranoz ¹³ C- NMR Spektrumları.....	81
4.6.	Asimetrik İndirgeme Yöntemi ile Sentezlenen R-Enantiomerce Zengin Hidroksi Hexadekanolik Asit Metil Esterlerinin Sonuçları.....	87
4.7.	Asimetrik İndirgeme Yöntemi İle Sentezlenen Hidroksi Asit Metil Esterlerinin IR Spektrumları	97
4.8.	Asimetrik İndirgeme Yöntemi ile Sentezlenen Hidroksi Asit Metil Esterlerinin ¹ H-NMR Spektrumları (Shift Reaktif İle)	103
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	123
	KAYNAKLAR	127
	ÖZGEÇMİŞ	132

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1.	2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	63
Şekil 4.2.	3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	64
Şekil 4.3.	6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	65
Şekil 4.4.	8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	66
Şekil 4.5.	14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	67
Şekil 4.6.	15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	68
Şekil 4.7.	2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	69
Şekil 4.8.	2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile).....	70
Şekil 4.9.	3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu ¹ H-NMR (CDCl ₃).....	71
Şekil 4.10.	3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile)	72
Şekil 4.11.	6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	73
Şekil 4.12.	6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile).....	74
Şekil 4.13.	8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu	75
Şekil 4.14.	8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile)	76
Şekil 4.15.	14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu	77
Şekil 4.16.	14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile)	78
Şekil 4.17.	15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu	79
Şekil 4.18.	15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile)	80
Şekil 4.19.	2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ C-NMR Spektrumu	81

Şekil 4.20.	3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ C-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile)	82
Şekil 4.21.	6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ C-NMR Spektrumu	83
Şekil 4.22.	8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile)	84
Şekil 4.23.	14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ C-NMR Spektrumu	85
Şekil 4.24.	15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ C-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile)	86
Şekil 4.25.	(R)-Enantiyomerce Zengin2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	97
Şekil 4.26.	(R)-Enantiyomerce Zengin3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	98
Şekil 4.27.	(R)-Enantiyomerce Zengin 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	99
Şekil 4.28.	(R)-Enantiyomerce Zengin 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	100
Şekil 4.29.	(R)-Enantiyomerce Zengin 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	101
Şekil 4.30.	(R)-Enantiyomerce Zengin 15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu	102
Şekil 4.31.	(R)- 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CHOHCOOCH ₃ Deneme No: 1.....	103
Şekil 4.32.	(R)- 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CHOHCOOCH ₃ Deneme No: 2.....	104
Şekil 4.33.	(R)- 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CHOHCOOCH ₃ Deneme No: 2.....	105
Şekil 4.34.	(R)- 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CHOHCOOCH ₃ Deneme No: 2.....	106
Şekil 4.35.	(R)- 3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CHOHCH ₂ COOCH ₃ Deneme No: 3....	107
Şekil 4.36.	(R)- 3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CHOHCH ₂ COOCH ₃ Deneme No: 3...	108
Şekil 4.37.	(R)- 3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹ H-NMR Spektrumu	

	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CHOHCH}_2\text{COOCH}_3$ Deneme No: 4.....	109
Şekil 4.38.	(R)- 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CHOH}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$ Deneme No: 5...	110
Şekil 4.39.	(R)- 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CHOH}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$ Deneme No: 5NMR Spektrumu $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}_3$ Deneme No: 9 ...	111
Şekil 4.40.	(R)- 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CHOH}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$ Deneme No: 6	112
Şekil 4.41.	(R)- 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CHOH}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$ Deneme No: 6	113
Şekil 4.42.	(R)- 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHOH}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$ Deneme No: 7	114
Şekil 4.43.	(R)- 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHOH}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$ Deneme No: 7	115
Şekil 4.44.	(R)- 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHOH}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$ Deneme No: 8	116
Şekil 4.45.	(R)- 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHOH}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$ Deneme No: 8	117
Şekil 4.46.	(R)- 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}_3$ Deneme No: 9	118
Şekil 4.47.	(R)- 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}_3$ Deneme No: 9	119
Şekil 4.48.	(R)- 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}_3$ Deneme No: 9	120
Şekil 4.49.	(R)-15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOCH}_3$ Deneme No: 10	121
Şekil 4.50.	(R)-15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $\text{CH}_3\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOCH}_3$ Deneme No: 10	122

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1.	Denemelerde Kullanılan Maddeler ve Miktarları	56
Tablo 4.1.	2-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları ...	57
Tablo 4.2.	3-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentez Sonuçları ...	57
Tablo 4.3.	6-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentez Sonuçları ...	58
Tablo 4.4.	8-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentez Sonuçları ...	58
Tablo 4.5.	14-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentez Sonuçları ..	58
Tablo 4.6.	15-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentez Sonuçları ..	59
Tablo 4.7.	Rasem 2- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları	59
Tablo 4.8.	Rasem 3- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları	60
Tablo 4.9.	Rasem 6- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları	60
Tablo 4.10	Rasem 8- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları	61
Tablo 4.11.	Rasem 14- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları	61
Tablo 4.12.	Rasem 15- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları	62
Tablo 4.13.	Enantiomerce Zengin 2- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları	87
Tablo 4.14.	Enantiomerce Zengin 3- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları	89
Tablo 4.15.	Enantiomerce Zengin 6- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları	91
Tablo 4.16.	Enantiomerce Zengin 8- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları	93
Tablo 4.17.	Enantiomerce Zengin 14- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları	95
Tablo 4.18.	Enantiomerce Zengin 15- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları	96

SEMBOL LİSTESİ

$[\alpha]_D^t$	Çevirme Açısı
FTIR	Frouen Transform Infrared Spektroskopisi
$^{13}\text{C-NMR}$	Karbon Nükleer Magnetik Rezonans
$^1\text{H-NMR}$	Hidrojen Nükleer Magnetik Rezonans
TA_3	Kanser Türü
%ee	Enantiyomerik Zenginlik Yüzdesi
n_D	Kırılma İndisi
TMS	Tetrametil Silan
CDCl_3	Dötoro Kloroform
Rf	Kromotografik Yürüme Uzunluğu
E.N	Erime Noktası
Lit.	Literatür
Kp	Vakum Altında Basınç

ÖZET

KETOHEKZADEKANOİK ASİT METİL ESTER İZOMERLERİNİN ASİMETRİK İNDİRGENMESİ

Bu çalışmada; biyolojik ve teknik açıdan önem taşıyan 16 karbon sayılı 2-, 3-, 6-, 8-, 14-, 15- monohidroksi metil ester izomerlerini yüksek enantiyomerik saflıkta ilk defa sentezlemek ve yapılarını spektroskopik ve kromotografik yöntemlerle aydınlatmak amaçlanmıştır.

Asimetrik indirgenme denemelerinde kullanılan monoketo hegzadekanoik asit metil esterlerinden; 2-ketohegzadekanoik asit metil esteri HELL-VOLHARD-ZELİNSKY reaksiyonu üzerinden elde edilen 2-hidroksi hegzadekanoik asit metil esterinin oksidasyonu ile; 6-, 8-, 14- monoketo hegzadekanoik asit metil ester izomerleri BLAİSE reaksiyonu ile; 3-monoketo hegzadekanoik asit metilester izomerleri ise etil asetoasetat reaksiyonu yöntemine göre, 15-ketohegzadekanoik asit metilesteri ω -iyodo tridekanoik esterleri ile alkilasyonuna göre elde edilmiştir. Referans olaması amacı ile elde edilen keto esterler önce NaBH_4 ile rasemik olarak %90-95 verim ile rasem hidroksi ester izomerlerine indirgenmiştir. Sentezlenen keto ve rasem hidroksi hegzadekanoik asit metil esterlerini saflıklarını ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiştir. Erime noktaları, kırılma indisleri ve R_f değerleri tespit edilmiştir. IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi yöntemleri yardımları ile yapıları aydınlatılmıştır.

Prokiral keto esterlerini asimetrik olarak indirgemek için kiral NaBH_4 reaktifleri hazırlanmıştır. Kiral NaBH_4 ; R(+)-1,1¹-Binaftil-2,2¹-diol ve 1, 2: 5,6-Di-O-izopropiliden- α -D-Glukofuranoz ile pivalin asit kullanılarak hazırlanmıştır. 2-,3-, 6-, 8-, 14-, 15-monoketohegzadekanoik asit metil esterleri kiral NaBH_4 ile asimetrik olarak indirgenerek ilk defa olarak incelenmiştir. Denemeler sonunda elde edilen kiral hidroksi esterler kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Erime noktaları kırılma indisleri, R_f değerleri, çevirme açıları, enantiyomerik zenginlikleri (%ee) saptanmıştır. Enantiyomerce zengin hidroksi esterlerin IR, $^1\text{H-NMR}$ $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları alınmıştır; C,H-elementel analizleri yapılmıştır. Çevirme açısı değerlerinden sentezlenen kiral hidroksi esterlerin R konfigürasyonunda oldukları bulunmuştur.

Enantiyomerik zenginlik tayini için; $^1\text{H-NMR}$ / Shift kaydırma yöntemi uygulanmıştır. $^1\text{H-NMR}$ yönteminde shift reaktifi olarak; $\text{Eu}(\text{tfc})=\text{Tris}[3\text{-(trifluor metil-hidroksimetilen)-d-kamforato}] \text{europium (III)}$ kullanılmıştır.

Yapılan literatür araştırmasında, modifiye kiral NaBH_4 yöntemi ile sentezlenen R-enantiyomerce zengin hidroksi hegzadekanoik asit metil esterlerinin sentezleri hakkında 2-hidroksi izomeri dışında herhangi bir veriye raslanmamıştır.

2-hidroksi izomeri bu tezde sunulan yöntemden farklı olarak elde edilmiştir.

Bu tez çalışmasında sentezlenen 5 adet R-enantiyomerce zengin 3-, 6-, 8-, 14-, 15-monohidroksi hegzadekanoik asit metil ester izomerleri orjinaldir ve ilk defa asimetrik olarak indirgenerek enantiyomerik zenginlikleri incelenmiştir. 10 adet değişik enantiyomerik zenginlikte mono hidroksi hegzadekanoik asit metil esterleri sentezlenmiştir.

SUMMARY

THE ASYMMETRIC REDUCTION OF KETOHEGZADECANOIC ACID METHYL ESTER ISOMERS

In this study, it was aimed to synthesize 2-, 3-, 6-, 8-, 14-, 15- monohydroxy methyl ester isomers, which have 16 carbon numbers and biological and technical importance with high enantiomeric richness and to characterize their structure by spectroscopic and chromatographic methods.

From the monohegzadecanoic acid methyl esters used in the asymmetric reduction reactions, 2-ketohegzadecanoic acid methyl esters were synthesized by the oxidation of 2-hydroxy hegzadecanoic acid methyl esters which was obtained by via HELL-VOLHARD-ZELINSKY reaction; -6, -8, -14 monohegzadecanoic acid methyl ester isomers by BLAISE reaction; -3 and -15 monoketohegzadecanoic acid methyl ester isomers by ethyl asetoacetat reaction method, respectively. The richness of obtained keto and hydroxy hegzadecanoic methyl esters were controlled by thin layer chromatography. Their melting points, refractive index, R_f values were determined and their structure were identified by IR and ¹H-NMR spectroscopic methods.

In order to reduce this prochiral keto ester as asymmetric, the reactivities of chiral NaBH₄ were prepared. Thus racemic hydroxy ester were obtained by using chiral alcohols and binaphthyl. Chiral NaBH₄ was prepared by using binaphthyl and 1,2:5,6-Di-*o*-isopropylidene- α -D-glucopyranose and pivalic acid. The asymmetric reduction of 2-, 3-, 6-, 8-, 14-, 15-monoketohegzadecanoic acid methyl esters were investigated according to this method. The obtained enantiomer hydroxy esters after experiments were purified by column chromatography. Their melting points, refractive index, R_f values and optical rotations were determined and their enantiomeric richness (ee%) was analyzed.

¹H-NMR-shift was used for the determination of enantiomeric richness. Eu(tfc)=Tris [3-(trifluoromethyl-hydroxymethylene)-*d*-camphorate] europium(III) was used as a shift reagent in ¹H-NMR method.

The obtained keto esters were firstly reduced to %90-95 racemic hydroxy ester isomers as racemic using NaBH₄ for reference. The richness of synthesized keto and hydroxy hegzadecanoic acid methyl esters were controlled by thin layer chromatography.

The melting points, refractive index, R_f values and optical rotations of enantiomer hydroxy esters were determined and their IR spectra were recorded.

In the literature, it has not been found any study about enantiomer hydroxy hegzadecanoic acid methyl esters synthesized by modified chiral NaBH₄ method and synthesized all enantiomer hydroxy acid esters are original.

1. GİRİŞ

Bu çalışmada, biyolojik ve teknik öneme sahip yüksek enantiomerik zenginlikte ve R konfigürasyonunda kiral 2-, 3-, 6-, 8-, 14-, 15- monohidroksi hegzadekanoik asit metilesterleri ilk olarak sentez edilmiştir.

Günümüzde organik sentezler daha çok enantiomerce zengin ürünlerin eldesine yönelik yapılmaktadır, çünkü enantiomerler besin, ilaç, kozmetik gibi alalarda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Brunel ve diğ., 1993). Enantiomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri genellikle örtüşmektedir, fakat etkileri farklıdır. Örneğin R veya S konfigürasyonundaki bir enantiomer olumlu etki yapar iken bunun diğer enantiomeri ne olumsuz etki vermektedir (Ammer ve diğ., 1964).

Tezde söz konusu olan prokiral maddesi olarak eşdeğerleri olan 2-, 3-, 6-, 8-, 14-, 15- monoketo hegzadekanoik metil esterleri kullanılmıştır. Keto ester izomerlerinin kiral hidroksi ester izomerlerine asimetrik indirgenmesi kiral modifiye NaBH₄ yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

Yağ asitleri ve türevleri polimerizasyon, oksidasyon, dehidratasyon, izomerizasyon, halojenizasyon ve kondenzasyon reaksiyonlarına yatkın olmaları nedeniyle teknik önem kazanmakta ve çeşitli ilaçlar, kozmetikler, insektisitler, plastik flotasyon, deterjan, tekstil yardımcı maddeleri yapımında ilkel madde olarak kullanılmaktadırlar (Holman ve diğ., 1995).

Doğal olarak lipidlerde, çeşitli bitkisel vakslarda, bal mumunda, ağaç reçinelerinde, bitkilerin tohum ve çekirdek yağlarında, yün yağında yüksek karbon sayılı özellikle 16 karbonlu hidroksi alkanoik asitler bulunmaktadır. Düşük karbon sayılı hidroksi alkanoik asitlere genellikle serbest olarak (laktik asit gibi), yüksek karbon sayılılara ise yağ ve vakslarda esterleri halinde rastlanmaktadır (Holman ve diğ., 1995).

15-Hidroksi hegzadekanoik asit torulapssis magnoliae bitki yağında (Tullach ve Spencer, 1962) ve galbanum reçinesinde bulunmuştur (Naves ve Mezhar 1971). Balmumunda, kromotografik ve spektroskopik yöntemlerle 14-hidroksi (Tulloch, 1971) ve 15-hidroksi hegzadekanoik asit tayin edilmiştir (Tulloch, 1971).

¹ Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir. Proje No: T-190 / 06032003

8- Hidroksi hegzadekanoik asit lycopodium tohum yağında teşhis edilmiştir (Power ve Rogerson, 1912).

Rhodotorula mayalarını oluşturduğu hücre dışı gliko lipidlerde 3-hidroksi hegzadekanoik asitleri gözlenmiştir (Tulloch ve Spencer, 1964).

2-Hidroksi hegzadekanoik asit yün yağından izole edilmiştir (Weitkamp, 1945, Horn ve diğ., 1953, Caldicatt ve diğ., 1976).

15-Hidroksi hegzadekanoik asit Sphagnum ve karaciğer kurdunun iki türünde tespit edilmiştir (Phillip ve Fulco, 1976).

Megatherium bakterisinden elde edilen hidroksilaz enzimi ile etkileştirilen hegzadekanoik asidin 13-, 14-, 15- hidroksihegzadekanoik aside dönüştüğü görülmüştür (Le Sueuer, 1905) .

Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin hidroksi ve keto türevlerinin antitümör etkisi araştırılmıştır. 2-noneoik-, 10-hidroksi-2-desenoik-, 2-hidroksi ve 6-hidroksihegzadekanoik asitlerinin Ehrlich tümörüne, Gardner lösemi kanserine ve TA₃ meme kanserine karşı nötral ve asidik pH değerlerinde antitümör etki gösterdikleri görülmüştür (Gunther ve Guenther, 1977).

Hidroksi yağ asitleri çeşitli teknik alanlarda çıkış maddesi olarak da önemlidir. Gres yağlarında kalınlaştırıcı etki gösterdiği saptanan 13-21 karbonlu 6-hidroksi asitlerin kompleks kalsiyum tuzları, 6-hidroksi alkanonik asitler kompleks kalsiyum gres yağlarının hazırlanmasında ön madde olarak kullanılmaktadır (Chuit ve Hausser, 1929).

Hidroksi alkanonik asitlerin ve özellikle hidroksidekanoik asitlerin alifatik poliaminler ve hidroksi etan sodyum sülfonatlar ile reaksiyon ürünlerinin yüzey gerilimi arttırıcı özellikleri vardır. Bu nedenle deterjan, tekstil yumuşatıcıları, dispersiyon ve emülsiyon maddeleri yapımında kullanılmaktadırlar (Chuit ve Hausser, 1926-1929).

Literatüre geçen sentezlenmiş monoketo esterleri şunlardır:

2-Ketoheksadekanoik asit metilesteri, 2-hidroksi heksadekanoik asit metil esterinin krom (VI) oksit ile yükseltgenmesi sonucu elde edilmiştir (Leord ve diğ., 1967).

3-Ketoheksadekanoik metilesteri, miristil klorürün etil asetoasetat ile alkilasyonu ile sentezlenmiştir (Herget, 1958).

15-Ketoheksadekanoik asit metilesteri, ω -iyodo tridekanoik asit metilesterinin etilasetoasetat ile alkilasyonundan elde edilmiştir (Depascual ve diğ., 1973).

4-, 6-, 9-, 14-monodekaheksanoik asit metil esterleri uygun alkil iyodürler ile etil asetatı kondenzasyonu sonucu elde edilmişlerdir (Rudloff, 1959).

7-, 8-monoketoheksadekanoik asit metilesterleri uygun alkil bromürler ile dikarboksilli asit yarımetil este klorürün reaksiyonu ile elde edilmişlerdir (Rudloff, 1959).

Literatüre geçen sentezlenmiş monohidroksi heksadekanoik asit metilesterleri şunlardır:

2-Hidroksi heksadekanoik asit metilester, 2-keto heksadekanoik asit metilesterinin BF_3 / CH_3OH reaktifi ile indirgenmesinden elde edilmiştir (Sueur, 1905).

3-Hidroksi heksadekanoik asit metilester, 3-keto heksadekanoik asit metil esterinin NaBH_4 / CH_3OH reaktifi ile indirgenmesi sonucu elde edilmiştir (Rudloff, 1959).

4 ve 14 Monohidroksiheksadekanoik asit metil esterleri, 4 ve 14 monoketo heksadekanoik asit metilesterlerinin aliminyum izopropilat / izopropil alkol reaktifi ile indirgenmesi sonucu elde edilmiştir (Rudloff, 1959).

15-Hidroksi heksadekanoik asit metilesteri 15-keto heksadekanoik asit metilesterinin NaBH_4 indirgenmesi sonucu elde edilmiştir (Herget, 1958).

16-Hidroksi heksadekanoik asit metilesteri, 16-keto heksadekanoik asit metilesterinin BF_3 / CH_3OH reaktifi ile indirgenmesi sonucu elde edilmiştir (Herget, 1958).

2. GENEL KISIMLAR

2.1. MONOHİDROKSİ YAĞ ASİDLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Hidroksi grubunun varlığı, hidroksi asidlerin su ve alkoldeki çözünürlüğünün artmasına, hidrokarbonlardaki çözünürlüğünün azalmasına neden olur. Hidroksi asidlerin erime noktaları, aynı karbon sayılı asidlerinkinden yüksektir.

Hidroksi asidler, hem alkol, hem de karboksil grubuna özgü reaksiyonları verirler. Uygun reaktiflerle karboksil grubu; tuz, ester, amid ve açıl halojenüre dönüştürülebilir. Hidroksi grubu da açillendirilebilir ve alkali metallerle protonu uzaklaştırılabilir. Bazı reaksiyonlarda ise her iki fonksiyonel grup da etkilenir. Örneğin; hidroksi asidin PCl_5 ile reaksiyonda $-\text{OH}$ grubu, $-\text{Cl}$ grubu ile yer değiştirirken, karboksil grubu da açıl klorür verir.

Hidroksi grubunun moleküldeki varlığı asimetriyi ortaya çıkarır ve optikçe aktifliğe neden olur (Marcus, 1952). Birçok hidroksi asid, enantiomerleri halinde doğal ürünlerin yapısına girmiştir.

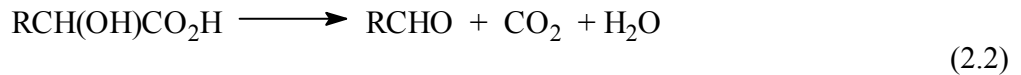
2.1.1. α - Hidroksi Asidler

α -Hidroksi ve α - alkoksi asidler genelde eşdeğer oldukları yağ asidlerinden daha asidiktir (Adams, 1948).

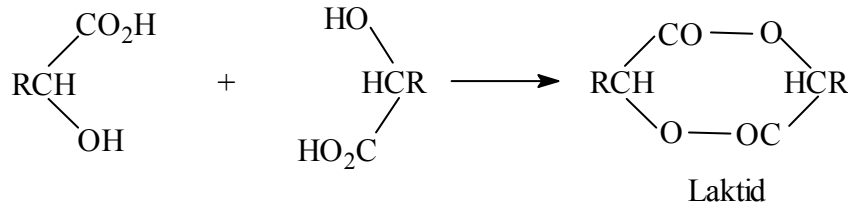
α -Hidroksi asidler, seyreltik H_2SO_4 veya HCl ile ısıtıldıklarında karbonil bileşiklerine çevrilirler (Fordyce, 1933).



α -Hidroksi asidler, kurşun tetraasetat, sodyum bizmutat gibi reaktiflerle karbonil türevlerine okside olurlar. Bu reaksiyon α -Hidroksi asidlerin kantitatif tayininde kullanılır.



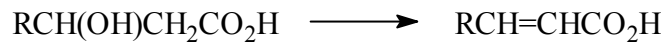
α -Hidroksi asidler, özellikle dehidratasyon reaktifleri yanında ısıtıldıkları zaman bimoleküler bir esterleşme ile 6 üyeli halka içeren ve laktid adı verilen esterleri oluştururlar (Markley, 1960).



(2.3)

2.1.2. β - Hidroksi Asidler

β -Hidroksi asidler ve esterleri ısıtıldıklarında α,β -doymamış asid veya esterleri oluştururlar. Bu reaksiyonda β,γ - doymamış asidler de oluşabilir.



(2.4)

Ayrıca; β -hidroksi esterler P_2O_5 veya SOCl_2 varlığında dehidratasyona uğrayarak %60-80 verimle β,γ -doymamış esterleri, POCl_3 varlığında ise α,β -doymamış esterleri oluştururlar ve ısıtılmakla laktonlarına dönüşmezler (Albert ve Serjeant, 1962).

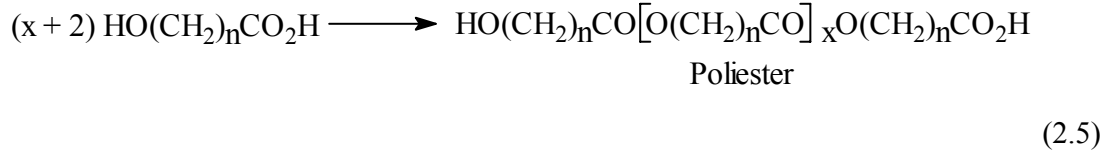
β -hidroksi ve β -alkoksi esterler bakır-kromoksit katalizörü varlığında $160\text{-}180^\circ\text{C}$ de hidrojenlendirilerek 1,3-glikol veya 1.3-glikol etere çevrilirler (Krafft ve Rosing, 1900).

2.1.3. Diğer Monohidroksi Asidler

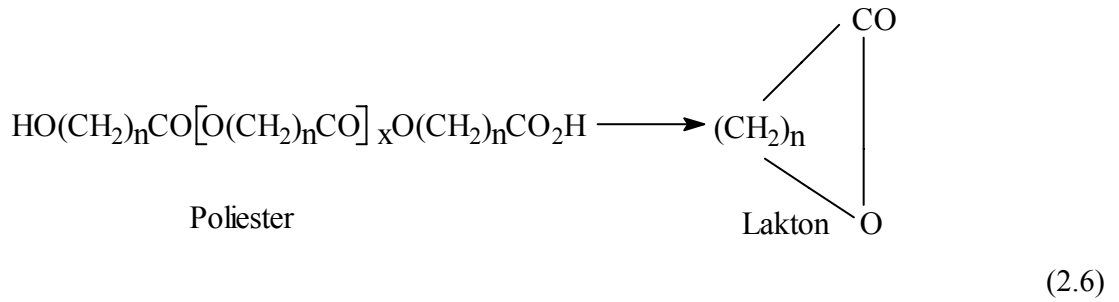
γ - ve δ - Hidroksi asidler oda sıcaklığında bile su kaybederek γ - ve δ -laktonlara dönüşürler.

Hidroksi grubunun δ -mevkiinden daha uzakta olduğu hidroksi asidler ısıtıldıklarında doymamış asid karışımlarını veya lineer poliestерleri oluştururlar.

ω -Hidroksi asidler de ısıtıldıklarında poliestер verirler.



Bu poliestерler MgCl_2 varlığında depolimerize olarak makrosiklik laktonlara dönüşürler (Autenricht, 1901).



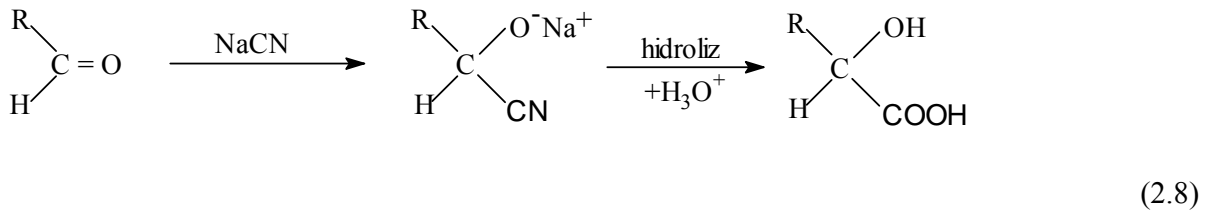
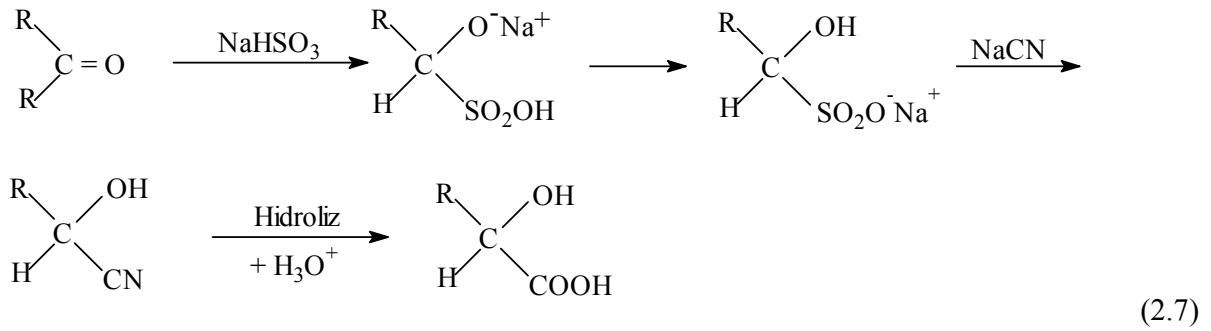
2.2. MONOHİDROKSİ ALKANOİK ASİDLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

Monohidroksi alkanoik asidler, hidroksil grubunun yerine göre aşağıda verilen genel sentez yöntemleri yardımı ile çeşitli başlangıç maddeleri üzerinden sentez edilebilirler.

2.2.1. α -Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri

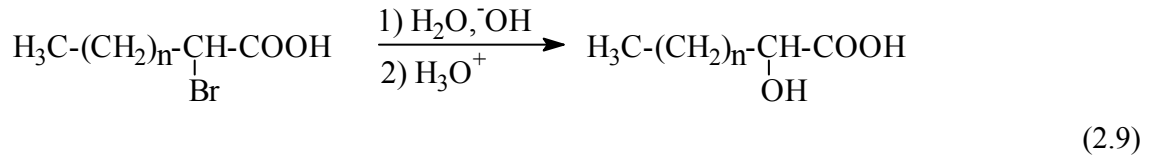
2.2.1.1. Karbonil Bileşiklerine Nükleofil Katılması

Aldehid ve keton gibi karbonil bileşiklerine NaHSO_3 , NaCN veya KCN gibi nükleofillerin katılması ve bu katılma bileşiklerinin hidrolizi ile α -hidroksi asidler elde edilir (Coffey, 1965).



2.2.1.2. α -Halojenli Karboksilik Asidlerin Hidrolizi

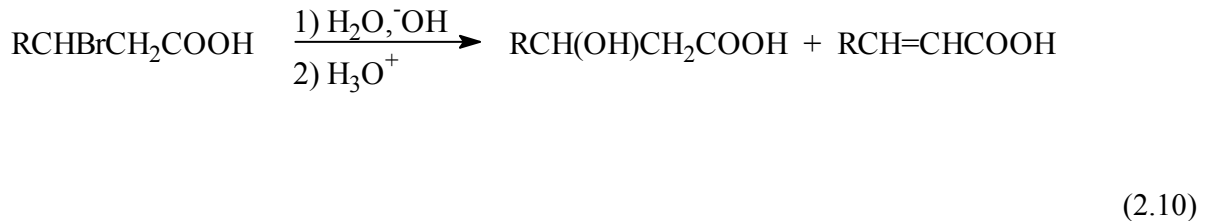
α -yerinde brom veya iyod gibi bir halojen taşıyan yağ asidlerinin sulu ortamda sodyum veya potasyum hidroksit ile sıcakta hidrolizi sonucu α -hidroksi yağ asidleri elde edilir (Mozingo ve Folkers, 1948).



2.2.2. β -Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri

2.2.2.1. β -Halojenli Karboksilik Asidlerin Hidrolizi

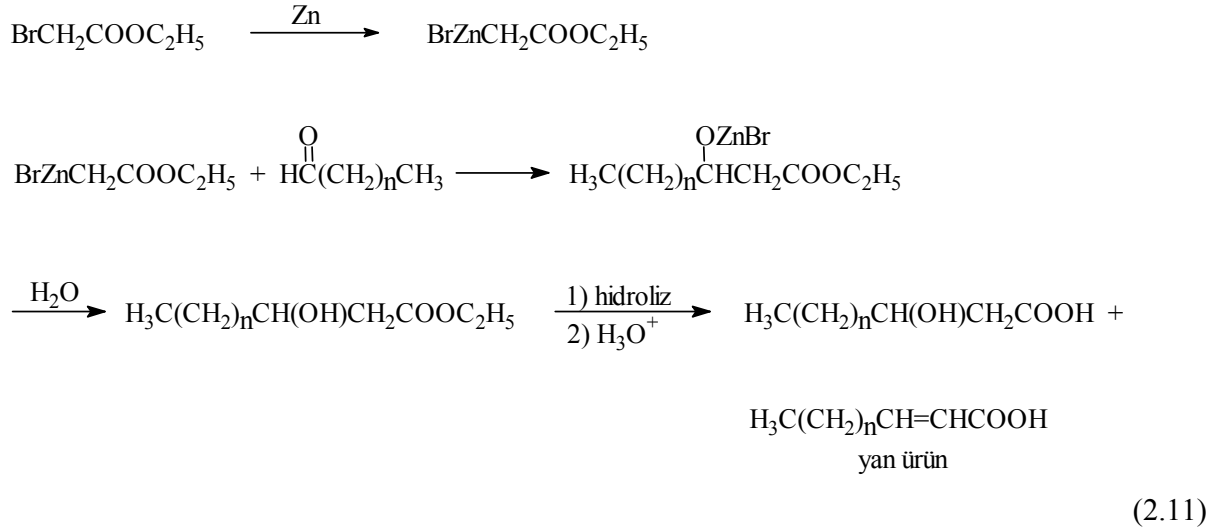
β -Bromo veya β -iyodo karboksilik asidler sulu alkali ortamda ve sıcakta hidroliz ile β -hidroksi asidlere dönüşürler. Ancak dehalojenasyon veya alkali ile reaksiyon sırasında dehidratasyon sonucu α,β -doymamış asidler de yan ürün olarak oluşabilirler (Spanagel ve Carother, 1936).



2.2.2.2. Reformatsky Reaksiyonu

Reformatsky reaksiyonu; aldehid veya keton gibi karbonil bileşikleri ile α -halojeno asid esterlerinin metalik çinko beraberliğinde verdiği bir kondenzasyon reaksiyonudur. Bu reaksiyonda aldehidler kullanıldığında düz zincirli, ketonlar kullanıldığında dallanmış monohidroksi asidler elde edilir (Markley, 1947).

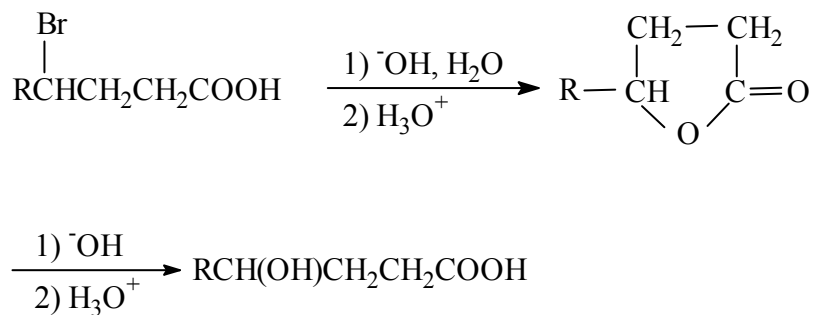
α -Brom asetik asid esterinin çinko bileşiği hazırlanır ve çinko bileşiğinin aldehid ile reaksiyonu sonucu düz zincirli β -hidroksi ester oluşur. β -hidroksi esterin hidrolizi ile β -hidroksi asid yanında, yan ürün olarak dehidratasyon sonucu oluşan α,β -doymamış asid de ele geçer.



2.2.3. γ - ve δ -Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri

2.2.3.1. γ -ve δ -Halojenli Karboksilik Asidlerin Hidrolizi

γ -ve δ -yerinde halojen içeren asidler, sulu alkali ortamda hidroliz sonucu laktonlara dönüşürler. Oluşan laktonlar fazla miktarda NaOH ile kaynatılıp seyreltik HCl ile asidlendirilerek hidroksi asid elde edilir (John, 1963).

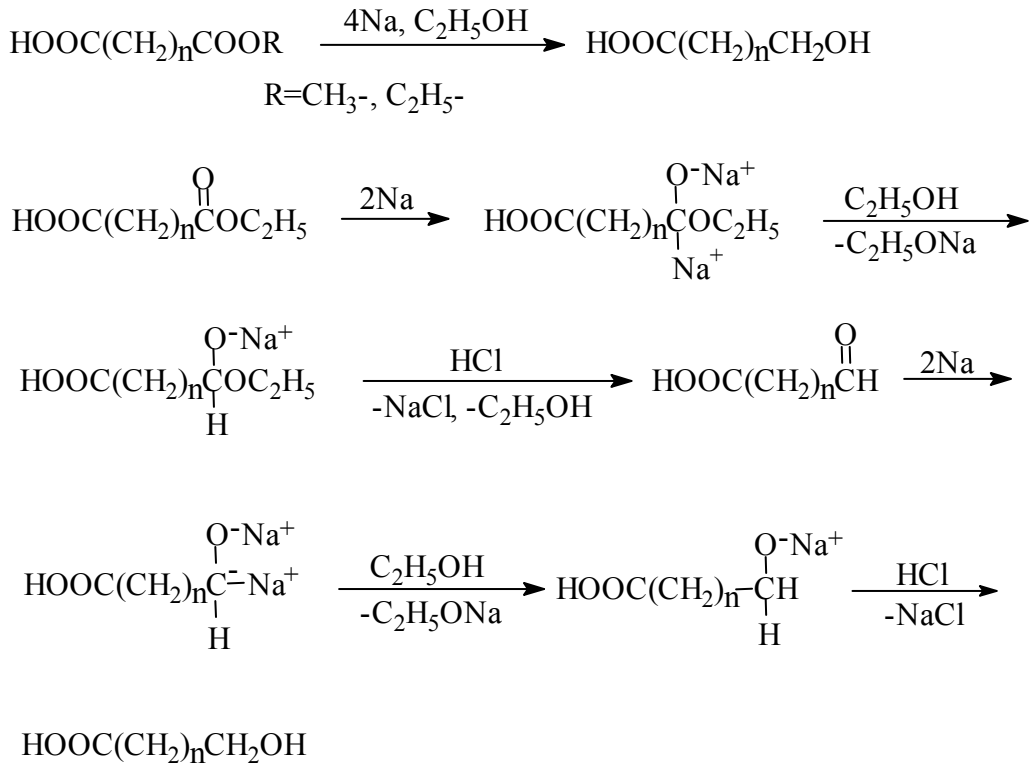


2.2.4. ω-Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri

2.2.4.1. Dikarboksilik Asid Monometil Esterinin veya Dimetilesterinin Kısmi İndirgenmesi

a. Ester Grubunun Bouveault-Blanc Yöntemine Göre İndirgenmesi

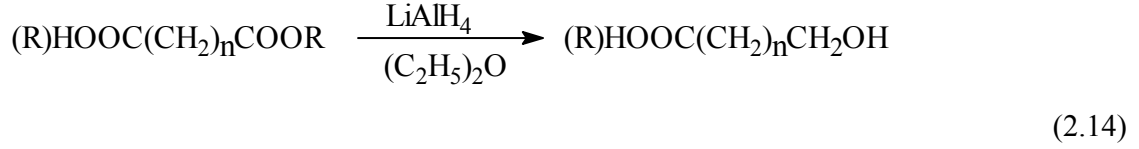
Eski indirgeme yöntemlerinden biri olan Bouveault-Blanc yönteminde; dikarboksilik asid yarı esterinin ester grubu, toluen veya ksilen gibi inert bir çözücüde sodyum-etanol kullanılarak iyi bir verimle alkol grubuna indirgenir. Yan ürün olarak α,ω-dioller oluşabilir (Robinet, 1931).



(2.13)

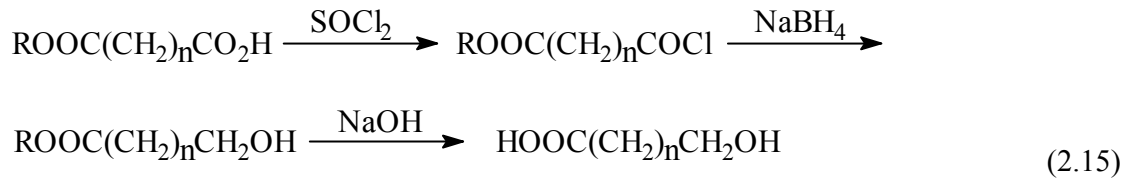
b. LiAlH₄ ile İndirgeme

Dikarboksilik asid dimetilesterinin veya monometilesterinin mutlak eterli ortamda LiAlH₄ ile kısmi indirgenmesi sonucu ω-hidroksi asidler elde edilir.



c. NaBH₄ ile İndirgeme

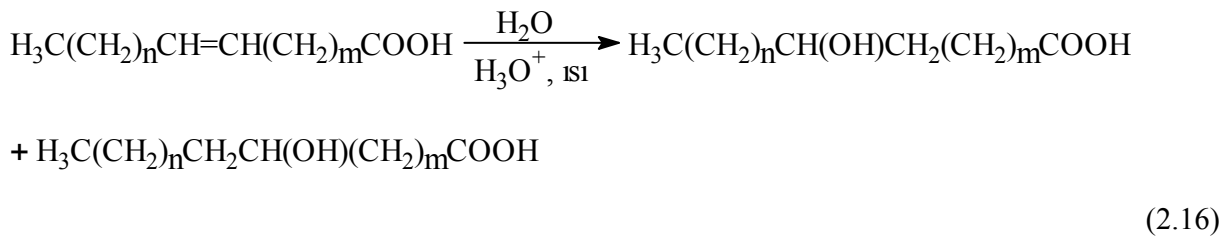
Dikarboksilik asidlerin monoestermonoklorürlerinin NaBH₄ ile indirgenmesi ve oluşan ürünün NaOH ile reaksiyonundan ω-hidroksi asidler elde edilir (Reformatsky, 1895).



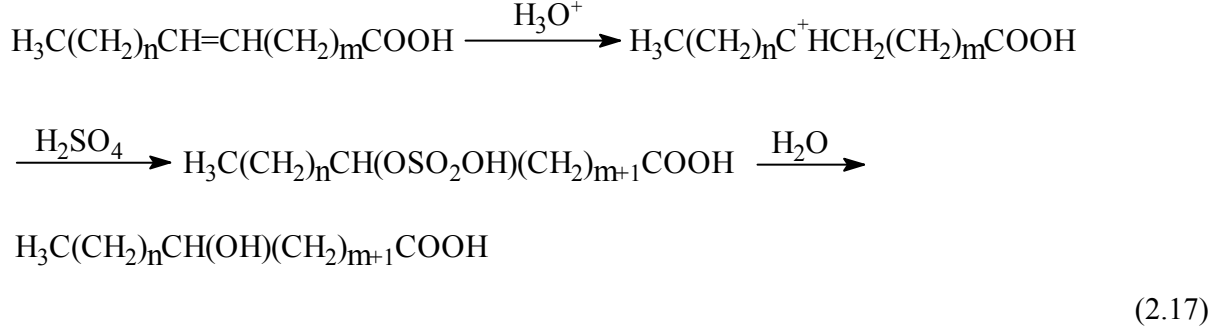
2.2.5. Diğer Monohidroksi Asid Sentez Yöntemleri

2.2.5.1. Alkenoik Asidler Üzerinden

a. Alkenoik asidlerdeki çifte bağa H₂O katılması ile; Alkenoik asidlerdeki çifte bağa su katılması Markownikoff kuralına göre gerçekleşir ve sonuçta hidroksi alkanoik asidler elde edilir. İzomerlerin oluşumu da mümkündür.

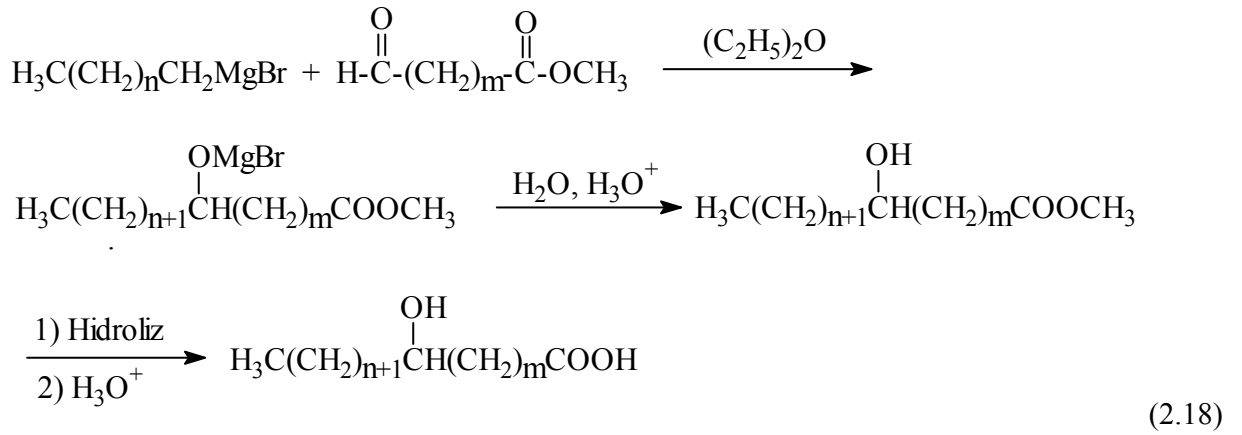


b. Alkenoik asidlerdeki çifte bağa H_2SO_4 katılması ile; H_2SO_4 çifte bağa Markownikoff kuralına göre katılır. Oluşan katılma bileşiğinin hidrolizi ile hidroksi asid ele geçer. Reaksiyonda izomerleşme olacağından izomerler karışımı beklenir.



2.2.5.2. Karbonil Bileşikleri Üzerinden

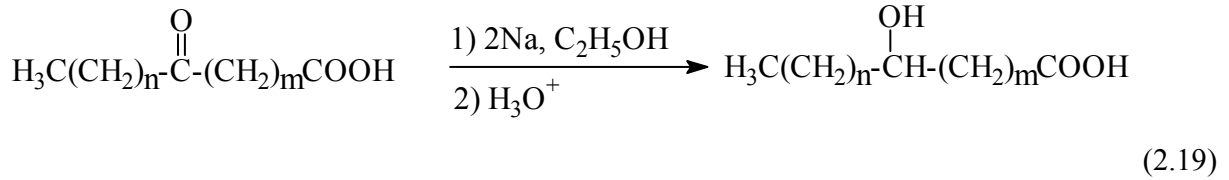
Alkil magnezyum bileşiklerinin, ω - keto karboksilik asid esterleri ile Grignard reaksiyonundan hidroksi asid esteri elde edilir. Esterin hidrolizi ile monohidroksi asid ele geçer. Bu yöntem yardımı ile karbon zincirinin istenilen yerine hidroksil grubu takılabilir (Houston, 1947).



2.2.5.3. Keto Ester Veya Keto Asidlerin İndirgenmesi

a. Etkin Metal-Alkol İle İndirgeme

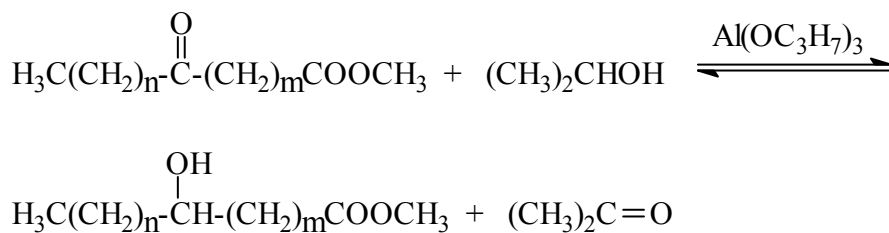
Keto ester veya asiddeki keto grubu etkin metal olarak sodyum malgaması ile mutlak etilalkolde veya metalik çinko ile kuvvetli bazik çözeltide sekonder alkol grubuna indirgenir. Bu indirgemede verim yüksektir. Bu yöntemle elde edilen γ -ve δ - hidroksi asidler, seyreltik asidlerle ısıtıldıklarında laktonlarını oluştururlar (John, 1963).



b. Meerwein-Ponndorf-Verley İndirgeme Yöntemi

Keto ester veya asiddeki keto grubunun, alüminyum izopropilat ve izopropil alkol ile sekonder alkol grubuna indirgeme reaksiyonudur. Metal hidrürleri ile olan indirgemeye benzer. Burada hidrür iyonu (H^-), izopropilalkolün karbonil grubuna bağlı hidrojeninden sağlanır. Reaksiyon siklik yapıli kompleks bir ara ürün üzerinden yürür (Dale, 1965).

Reaksiyona giren karbonil bileşiği ve alüminyum izopropilat ile indirgeme sonucu oluşan alkolat ve aseton arasında bir denge söz konusudur. Sistem her an geri dönüşlüdür. Reaksiyon ürünleri arasında en düşük kaynama noktasına sahip asetonun destilasyon ile ortamdan uzaklaştırılması sonucu, denge sağ tarafın lehine kayar ve böylece indirgeme reaksiyonunun verimi artar. İndirgeme sonucu oluşan hidroksi bileşiği, izopropil alkolün aşırısı ile alkolat halinden serbest hale geçirilir. Çözücü olarak izopropilalkol kullanıldığında, alüminyum izopropilat daima yenileneceğinden bir katalizör gibi hareket etmektedir.

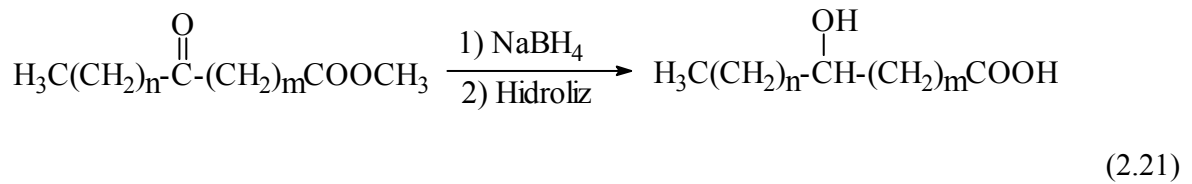


(2.20)

Moleküldeki çifte bağlar, nitro grupları, halojenler ve karboksilik ester grupları bu indirgemeden etkilenmezler.

c. Seçimli İndirgeme

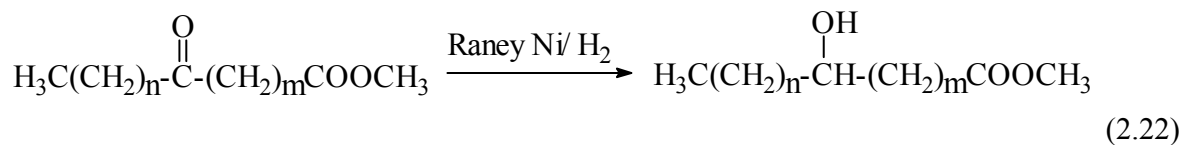
İndirgeme reaktifi olarak kullanılan NaBH₄; keto esterin yalnız keto grubuna etki etmesi, ester ve asid gruplarını indirgememesi ve ılıman bir indirgeme aracı olması nedeni ile hidroksi ester ve hidroksi asid eldesi için uygundur (Hilgetag ve Martini, 1972) .



d- Katalitik İndirgeme

Keto ester veya asiddeki keto grubunun katalitik hidrojelendirilmesi ile hidroksi ester veya asid elde edilebilir. Kullanılan katalizörler Raney nikel, platin, palladyum, karbon üzerinde rutenyum ve rodyumdur. Platin asidik, rutenyum ve rodyum ise nötral veya bazik çözeltilerde kullanılır (Vogel, 1961).

Yöntemin verimi yüksektir, sakıncası ise seçimli olmayışı ve katalizör zehirlenmesidir. Karbonil grubunun sekonder alkol grubuna indirgenmesi oda sıcaklığı ve düşük basınçlarda veya atmosfer basıncında yapılır. Çünkü yüksek basınç ve sıcaklıkta asid ve ester grupları da primer alkol grubuna indirgenir. Eğer molekülde çifte bağ varsa onlar da hidrojenlendirme sırasında indirgenir.



2.3. KETO YAĞ ASIDLARI VE ESTERLERİ

Keto yağ asitleri (ilk üç üyesi hariç) beyaz kristalize solidlerdir, suda çözünmezler, sıcak organik çözücülerde çözünürler. Keto asitlerin erime noktaları normal yağ asitlerinininkinden 10-20 °C daha yüksektir. Organik çözücülerdeki çözünürlükleri ise normal yağ asitlerinininkiyle hemen hemen aynıdır.

Keto yağ asitleri genelde kararlı bileşiklerdir. Bunu karbonil grubunun yeri önemli derecede etkiler. Özellikle α - ve β -keto asitlerde grupların birbirlerine etkileri daha belirgindir. Örneğin; α -keto asitler kararsız bileşiklerdir. Isı etkisiyle CO kaybederek karbon sayısı bir düşük olan yağ asitlerine dönüşürler. Seyreltik H₂SO₄ ile ısıtıldıklarında ise dekarboksilasyon sonucu, karbon sayısı bir eksik olan aldehidleri oluştururlar (Gaylord., 1956).

β -keto asitler hem serbest halde hem de tuzları halinde çok kararsızdırlar. Bu asitler de ısıtıldıkları zaman kolaylıkla CO₂ kaybederek ketonları oluştururlar. β -keto esterler ise kararlıdırlar, bozunmadan destile edilebilirler ve birçok organik sentezlerde önemli ara ürünlerdir.

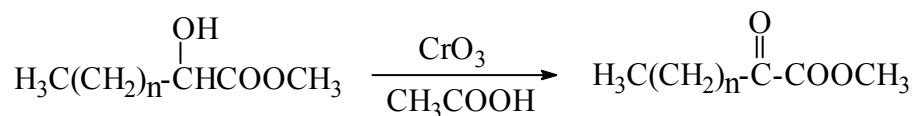
γ - ve daha yüksek derecede karbonil grubu içeren keto asitler, kararlı ve aside karşı dayanıklı bileşiklerdir. γ -ve δ - keto asitler; atmosferik basınçtaki destilasyonla su kaybederek doymamış laktonları veririrler.

Keto yağ asitleri, hem keto hem de karboksil grubunun karakteristik reaksiyonlarını gösterirler. Keto grubu; hidroksil amin, fenilhidrazin gibi karbonil grubu reaktifleriyle türevler oluşturur. Karboksil grubu da uygun reaktiflerle tuz, ester, anhidrid, amid ve benzerlerine dönüştürülebilir.

2.4. KETO YAĞ ASID VE ESTERLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

2.4.1. α -Keto Esterlerin Sentezi

α -Hidroksi esterlerdeki hidroksil grubu asidik ortamda CrO₃ ile yükseltgendiğinde α -keto esterler elde edilir (Schenker, 1966).

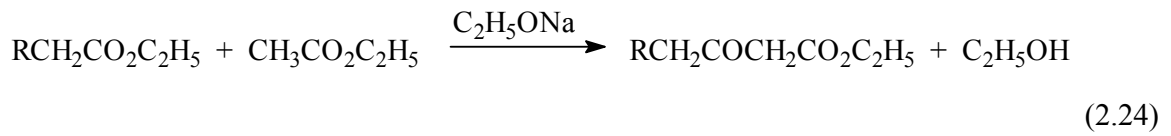


(2.23)

2.4.2. β -Keto Esterlerin Sentezi

2.4.2.1. Claisen Ester Kondenzasyonu

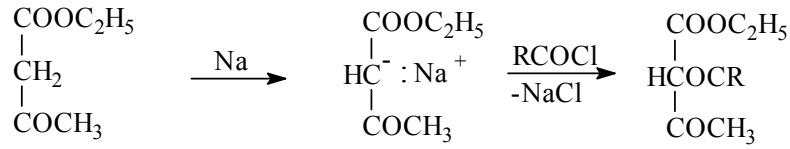
α -Hidrojen atomuna sahip bir ester, ya aynı esterle ya da farklı bir esterle uygun bir baz varlığında reaksiyona girerek β -keto esterleri verir.



Reaksiyonda baz olarak, sodyum alkoksitler, sodyum amid, sodyum iyodür, trifenilmetil sodyum ve mesitil magnezyum bromür, diisopropilamino- magnezyum bromür gibi bazı Grignard reaktifleri kullanılır. Sodyum alkoksitlerden genelde sodyum etoksit kullanılır, onun uygun olmadığı durumlarda trifenilmetilsodyum da kullanılabilir (Yusufoğlu, 1995) .

2.4.2.2. Asetoasetester Kondenzasyon Reaksiyonu

Asetoasetesteri ile asid klorürün reaksiyonundan β -keto ester, bu esterın hidrolizi ile de β -keto asid elde edilir (Swamer ve Hauser, 1950).

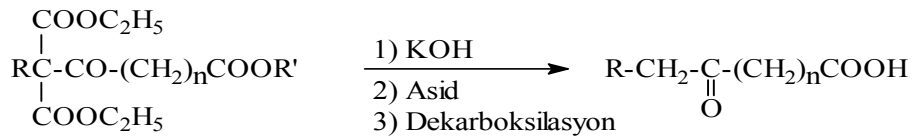
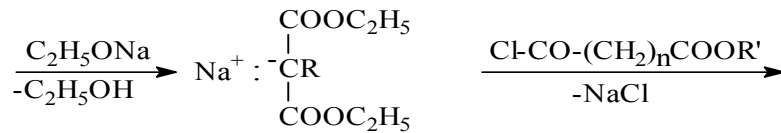
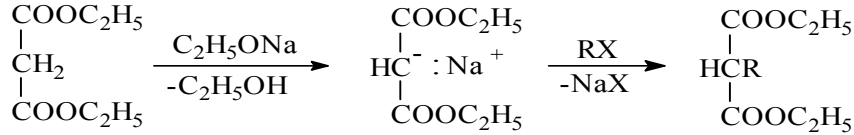


(2.25)

2.4.2.3. Malon Ester Kondenzasyon Reaksiyonu

Bu yöntem ile yüksek molekül ağırlıklı keto yağ asidlerinin sentezi yapılmıştır.

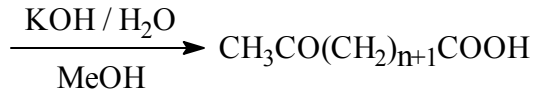
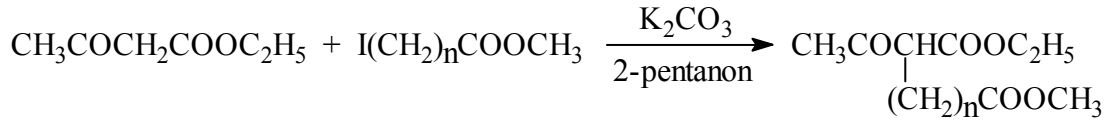
β -Keto asid; Malonik esterin asid klorürlerle reaksiyonunda oluşan esterin hidrolizi ile elde edilmiştir (Stallberg ve Stenhagen, 1945).



(2.26)

2.4.3. (ω -1) – Keto Alkanoik Asidlerin Sentezi

(ω -1)–Keto alkanoik asidler; asetoasetesterinin ω -halo alkanoik asid metil esterleri ile alkilasyonu ve bu alkilasyon ürününün keton bölünmesi sonucu elde edilirler (Ralston, 1948).

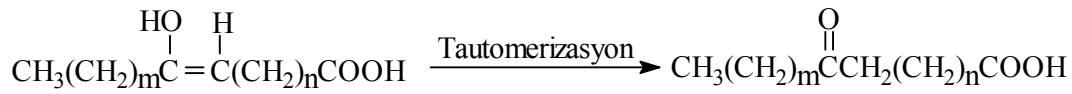
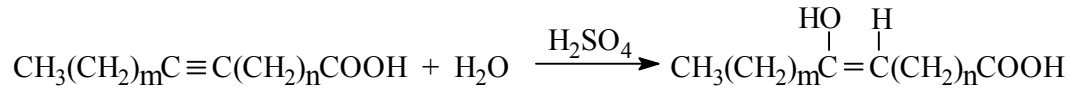


(2.27)

2.4.4. Diğer Keto Asid Sentez Yöntemleri

2.4.4.1. Yapısında Üçlü Bağ İçeren (Alkinoik Asidler) Asidlerin Hidrasyonu

Bu asidlerin hidrasyonu HCOOH, H₂SO₄ gibi kuvvetli asidlerin varlığında yada yüksek sıcaklık ve basınçta suyun direkt katılımıyla yapılır (Spielman ve Schmidt, 1937).

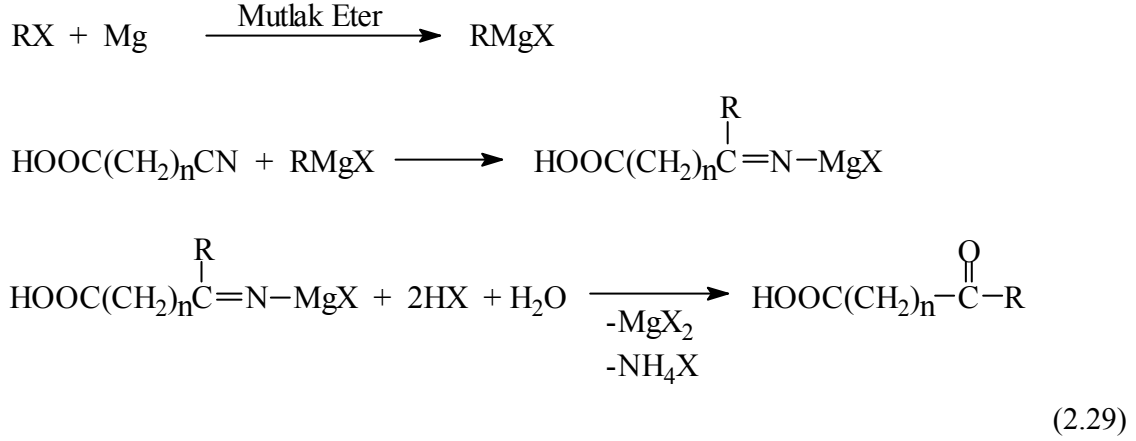


(2.28)

2.4.4.2. Organometalik Bileşiklerin Kullanıldığı Kondenzasyon Reaksiyonları

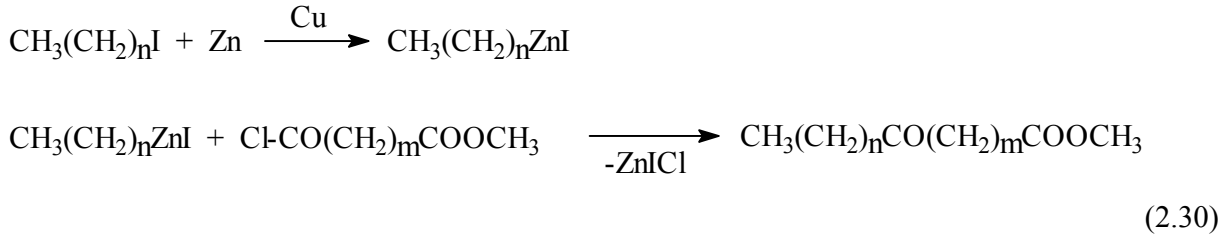
2.4.4.2.1. Siyanoasidler Üzerine Grignard Reaktifinin Etkisi

Siyanoasidler üzerine Grignard reaktifinin etkisiyle keto asidler hazırlanır (Spielman ve Schmidt, 1937). Reaksiyonun yürüyüşü aşağıdaki gibidir:



2.4.4.2.2. Blaise Kondenzasyonu

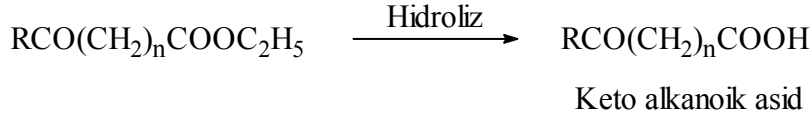
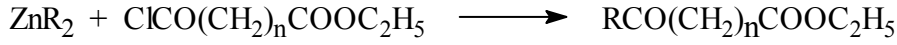
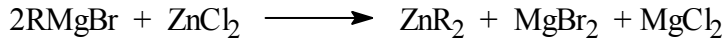
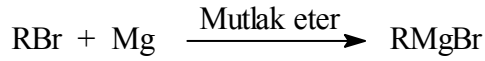
Bu sentezde, alkil iyodürlerin Zn-Cu alaşımıyla mutlak toluenli ortamda reaksiyona girmesiyle elde edilen alkil çinko iyodürlerin, dibazik asidlerin yarı ester klorürleriyle olan reaksiyonu sonucu keto esterler, bu keto esterlerin de hidrolizi ile keto asidler elde edilir (Riedel ve Lilienfeld, 1945).



2.4.4.2.3. Cason ve Shirley – Schmidt Yöntemi

Organometalik bileşiklerin (Zn, Cd), dibazik asidlerin yarı ester klorürleri ile olan kondenzasyonundan yüksek karbonlu keto yağ asidleri elde edilir (Johanson, 1950).

Her iki yöntemin de genel reaksiyonu aşağıdaki gibidir:



(2.31)

Organometalik bileşiklerin kullanıldığı bu reaksiyonlarda karbon zincirini tek basamakta istenildiği kadar uzatmak mümkündür.

Tez çalışmasında kullanılan başlangıç maddelerinden 3- ve 15- keto heksadekanonik asid metil esterler asetoasetester; 6-, 8- ve 14- ketoheksadekanonik asit metil esterleri Blaise reaksiyonuna; 2- ketoheksadekanonik asit metil esteri ise Hell-Volhard-Zelinsky reaksiyonuna göre sentezlenmiştir. Bu keto esterlerin indirgenmesi için $NaBH_4$ indirgeme yöntemi uygulanarak rasemik hidroksi esterler elde edilmiştir.

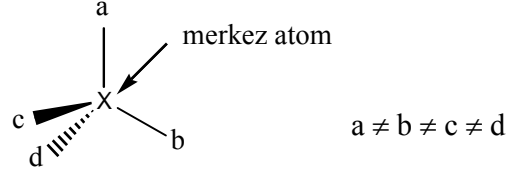
2.5. OPTİK İZOMERİ VE OPTİKÇE AKTİFLİK

Molekül yapısı asimetric olan bileşiklerin kendilerinden veya çözeltilerinden geçen polarize ışığın titreşim düzlemini saat yönünde veya aksi yönde çevirmelerine *optikçe aktiflik*; bu özelliği gösteren bileşiklere *optikçe aktif bileşikler* ve bu stereozomeriye de *optik izomeri* adı verilir (Blaise, 1913).

Doğal maddeleri yapay maddelerden ayıran en önemli özellik polarize ışığın düzlemini çevirmeleridir. Yapılan araştırmalarda bu özelliğin, maddelerin yapısında bulunan tek veya birçok sayıda asimetric atom merkezinden ileri geldiği saptanmış ve bu asimetric atomun sadece karbon atomu olmayıp, azot, fosfor, kükürt ve oksijen gibi atomlardan da olabileceği bulunmuştur. Ayrıca, asimetric atom içermeyen moleküllerde de optik izomeri saptanmıştır. Bir molekül, birbirinin ayna görüntüsü olan ancak çakıştırılmayan iki değişik şekilde bulunuyorsa buna *asimetric molekül*, bu molekülde, dört değişik atom veya grubun bağlı olduğu karbon atomuna da *asimetric karbon atomu* (kiral atom) adı verilir. Asimetri, karbon atomu dışında bir atomda oluşuyorsa *kiral merkez* olarak tanımlanır.

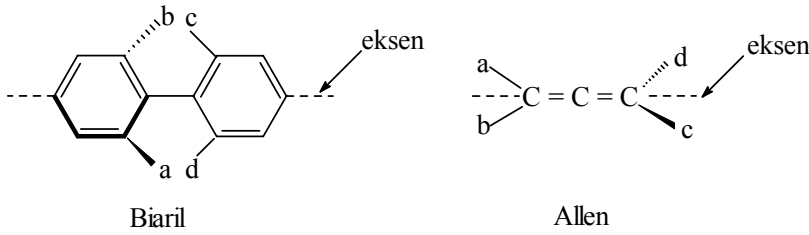
Basit kiral moleküller, kiral merkeze göre Merkezi, Aksiyal ve Planar olmak üzere üç farklı tipte sınıflandırılır.

Merkezi kiral molekül; atom veya gruplar, kiral atoma uzayda tetrahedral düzene göre yer alıp bağlanmışlardır. Bu, kiral moleküller için en yaygın düzendir.



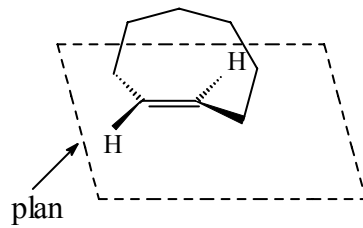
(2.32)

Aksiyal kiral molekül; atom veya gruplar kiral eksen boyunca düzenlenmişlerdir. Bunların en önemli sınıfı biariller ve allenlerdir.



(2.33)

Planar kiralite ise; atom veya gruplar kiral bir plan üzerinde sıralanmışlardır. (Örneğin; E-siklookten).



(2.34)

Asimetrik atoma, uzayda tetrahedral düzene göre yer alıp bağlanmış dört farklı sübstitüent için iki ayrı yerleşme düzeni mevcuttur. Bu iki düzen birbirine simetriktir. Molekül formülü ve yapı formülü aynı, konfigürasyon formülü farklı olan bu iki izomerden biri polarize ışığın titreşim

düzlemini sağa (*d* şekli) , diğeri aynı derecede sola (*l* şekli) çevirir. Birbirinin ayna hayali olan *d* ve *l* izomerlerine **enantiomer** adı verilir. Enantiomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri aynı, optik çevirmeleri aynı derecede fakat ters yöndedir. Her iki izomerin eşit miktardaki karışımı ise polarize ışığın titreşim düzlemini çevirmez. Bu karışıma **Rasemik karışım** denir ve (\pm) işareti ile gösterilir.

2.6. OPTİKÇE AKTIF MADDE ELDESİ

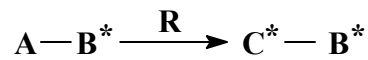
2.6.1. Asimetrik Sentez

Asimetrik sentez (stereoseçimli sentez); moleküldeki kiral olmayan merkezin, kiral merkeze dönüştüğü sentez olarak tanımlanır. Oluşan stereoizomerlerin miktarı eşit değildir. Amaç, istenen enantiomeri en yüksek oranda elde etmektir (Blaise, 1913).

2.6.1.1. Asimetrik Sentez Yöntemleri

2.6.1.1.1. Optikçe Aktif Başlangıç Madde Yöntemi

Yöntemin esası; başlangıç maddesi olarak kullanılan optikçe aktif bir molekülde, yeni bir kiral merkezin oluşturulmasıdır. Reaksiyon moleküller arasıdır.



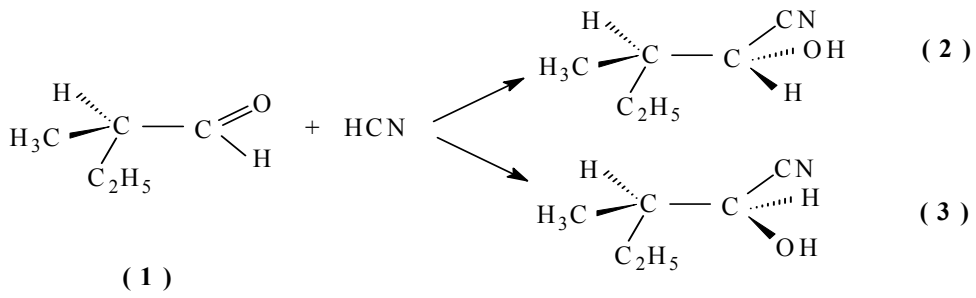
A= Substrat

R= Kiral olmayan reaktif

B= Kiral grup C – B = Yeni ürün

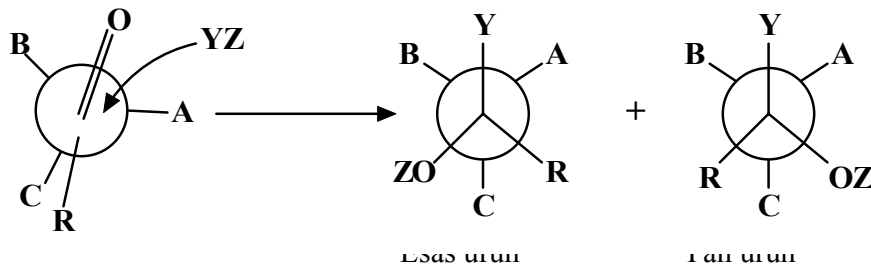
(2.35)

Reaksiyon sonunda oluşan diastereomerlerin miktarı eşit değildir. Örneğin; asimetrik α -karbon atomu içeren ketonların karbon – oksijen bağına katılma reaksiyonlarında *Cram's kuralı* uygulanır ve diastereomerlerden biri daha baskın bir şekilde oluşur (Cason ve diğ., 1949).



(2.36)

Moleküle bir eksen boyunca bakıldığında, karbonil grubunun küçük ve orta büyüklükteki gruplar arasında yer aldığı ve reaksiyona giren grubun sterik engelin az olduğu yönü daha fazla tercih ettiği görülür.



$A \neq B \neq C$

A= Küçük grup

B= Orta grup

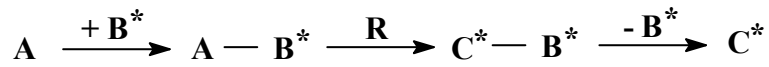
C= Büyük grup

(2.37)

Buna göre, yukarıdaki reaksiyonda (3) no'lu ürün daha fazla oluşmuştur. Bu yöntem, saf enantiomerik başlangıç maddesi gerektirmesine rağmen, birçok asimetrik sentezde tercih edilmektedir.

2.6.1.1.2. Optikçe Aktif Madde İndüksiyon Yöntemi

Kiral olmayan bir başlangıç maddesi, kiral bir madde ile reaksiyona sokularak yeni bir kiral ürün oluşturulur. Reaksiyon moleküller arasıdır.



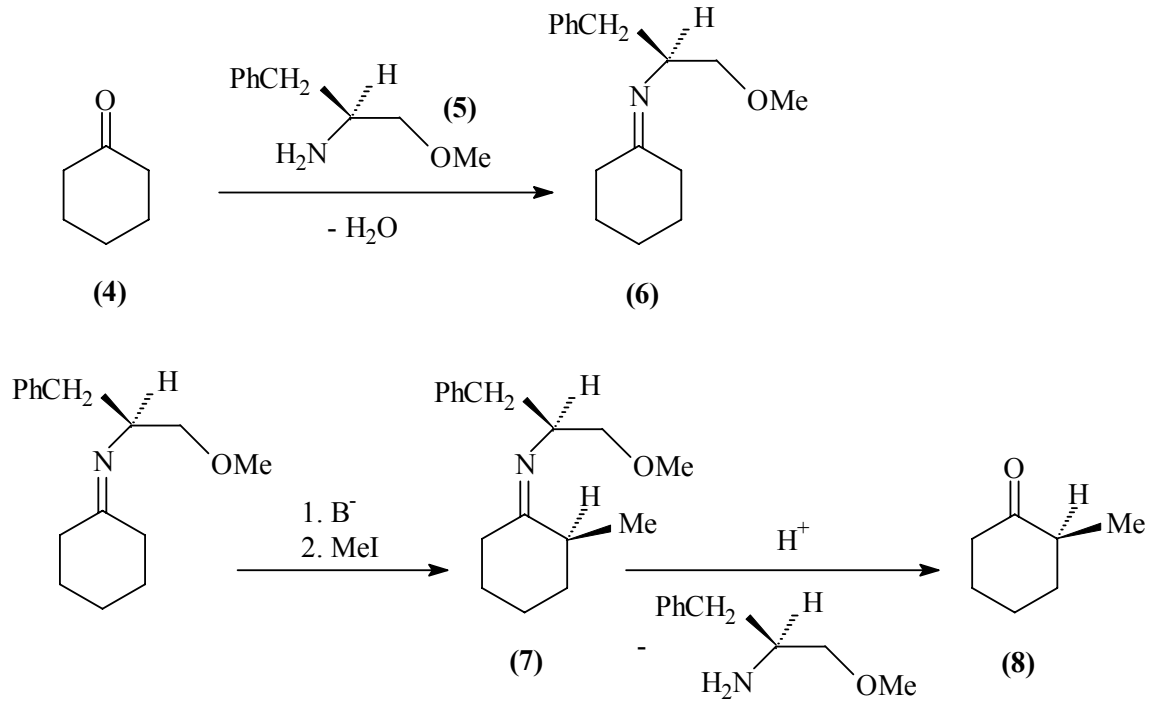
B^* = Kiral induksiyon maddesi

R = Kiral olmayan reaktif

(2.38)

$A - B^*$ bileşiğinin R ile reaksiyonu sonucu iki diastereomerik ürün oluşur. Oluşan diastereomerler kristalizasyon veya kromatografi ile ortamdan ayrıldıkları takdirde, reaksiyon sonunda yüksek enantiomerik saflıkta ürün elde edilmektedir.

Bu tip reaksiyona örnek olarak, sikloheksanonun metillendirilmesi verilebilir (Blaise, 1913).

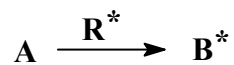


(2.39)

Son yıllarda kullanılan asimetrik sentez yöntemlerinin çoğu, bu türden reaksiyonlardır.

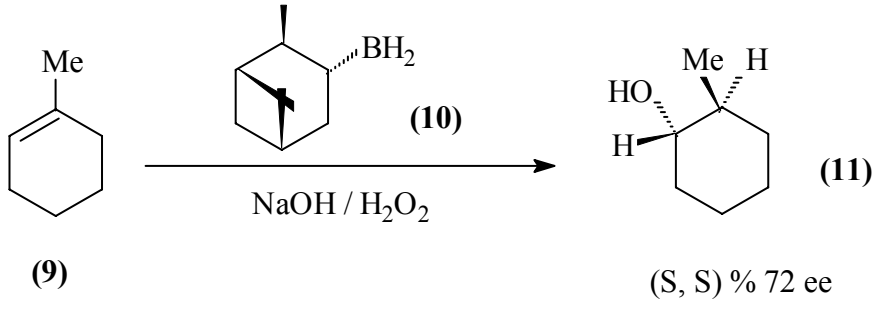
2.6.1.1.3. Optikçe Aktif Reaktif Yöntemi

Bu yöntemde, kiral olmayan bir başlangıç maddesi, kiral bir reaktif ile kiral ürüne dönüştürülür. Molekül içi gerçekleşen bu reaksiyon tek basamaklıdır.



(2.40)

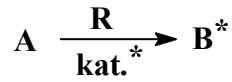
Buna örnek olarak, 1-metilsikloheksen'in, izopinokamfenil boran varlığında reaksiyonu verilebilir (Cason ve diğ., 1949).



(2.41)

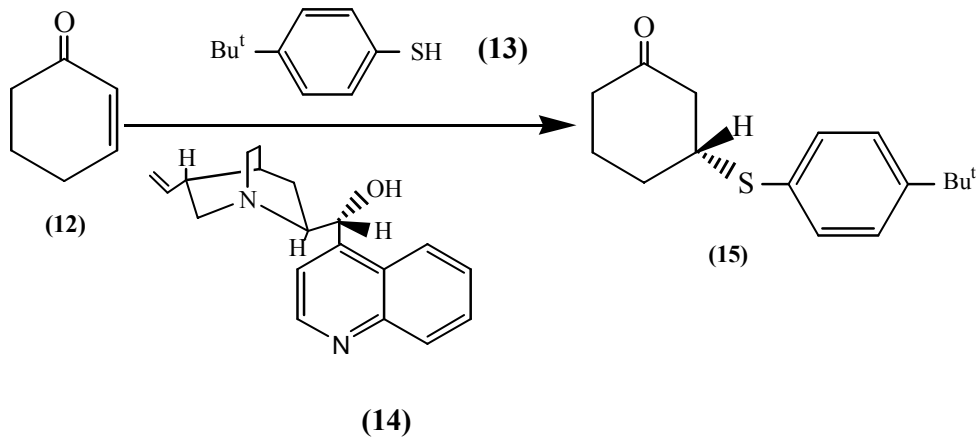
2.6.1.1.4. Kiral Katalizör Yöntemi

Kiral olmayan başlangıç maddesi, kiral olmayan bir reaktif ile kiral katalizör varlığında reaksiyona sokularak kiral bir ürüne dönüştürülür. Reaksiyon molekül içidir.



(2.42)

Örnek olarak; Alkaloid kinkonidin katalizörü varlığında, siklohekzanona tiyofenol katılması verilebilir (Blaise, 1913).

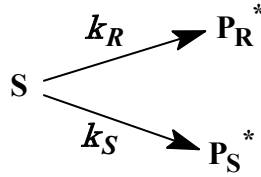


(2.43)

Enzim katalizörlü reaksiyonların çoğu bu türdür. Reaksiyonda kullanılan katalizör, reaksiyon sonunda değişmeden geri kazanılır. Genelde, az miktarda katalizör yeterli olmasına rağmen, istenen dönüşümü sağlamak ve yan reaksiyonlardaki katalizör kaybını önlemek amacıyla daha fazla miktarlarla çalışılmalıdır.

2.6.1.2. Asimetrik Sentez Reaksiyonlarının Kinetiği

Genelde, tüm diastereoselektif ve enantioselektif reaksiyonlar kinetik bir olaydır. R ürününün oluştuğu reaksiyonun hız sabiti k_R , S ürününün oluştuğu reaksiyonun hız sabiti k_S 'den büyük ise, reaksiyon sonunda oluşan yeni optikçe aktif merkezde R konfigürasyonu daha fazla oluşacaktır (veya bunun tersi) (Blaise, 1913).



(2.44)

Enantiomerik veya diastereomerik oran, hız sabitlerinin oranıdır.

$$\frac{[P_R^*]}{[P_S^*]} = \frac{k_R}{k_S}$$

(2.45)

Arrhenius eşitliği; hız sabiti ve aktivasyon enerjisi arasındaki ilişkiyi göstermektedir;

$$k_R = A e^{-E_R/RT}, \quad k_S = A e^{-E_S/RT}$$

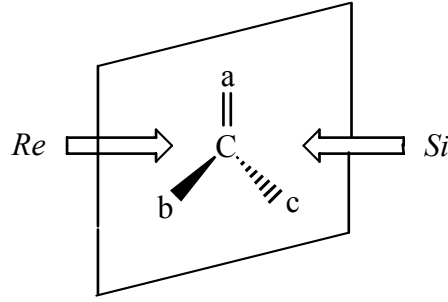
$$\frac{[P_R^*]}{[P_S^*]} = e^{-(E_R - E_S)/RT} = e^{-\Delta E/RT}$$

(2.46)

Diğer taraftan, R ve S ürünlerinin oluştuğu iki reaksiyonun aktivasyon enerjileri arasındaki fark arttıkça, seçicilik artmaktadır. R ürününü veren reaksiyonun aktivasyon enerjisi, S ürününü veren reaksiyonun aktivasyon enerjisine eşit olduğunda ise seçicilik olmaz ve oran $1:1$ olur. Bununla beraber, yüksek oranda seçicilik elde etmek için, aktivasyon enerjileri arasındaki farkın çok da

büyük olması gerekmemektedir. Örneğin; 300 K de iki reaksiyonun aktivasyon enerjileri arasındaki fark 2 kcal mol^{-1} ($8,4\text{ kJmol}^{-1}$) olsa bile $96:4$ oranında enantiomerler oluşabilmektedir.

Reaksiyonun seçiciliği, reaksiyonun gerçekleştiği sıcaklığa bağlıdır. Sıcaklık azaldıkça seçicilik artar, reaksiyon hızı düşer. Birçok asimetrik reaksiyon, oda sıcaklığının çok altındaki sıcaklıklarda ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ gibi) gerçekleştirilmekte ve en yüksek oranda seçicilik elde edilebilmektedir.



(2.47)

Reaksiyonda R ve S ürünlerini oluşturan diastereomerik geçiş basamakları eşit değildir ve enerjileri farklıdır. Bu tip reaksiyonlar genellikle, doymamış trigonal karbon atomuna R_e ve S_i yüzeylerinden bir katılma gerektirir. Bu, asimetrik sentez reaksiyonlarının temelini oluşturmaktadır.

2.6.2. Rasem Yarılması

Yarılma, rasemik bir bileşiği iki enantiomerine ayırma işlemidir. Enantiomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri çevirme açısının işareti dışında aynı olduğundan, bunları birbirinden ayırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (Cason ve diğ., 1949).

2.6.2.1. Mekanik Ayırma

Kristalizasyon ile kendiliğinden yarılma olarak da bilinir. Kristallerin görünüşleri çok farklı olduğundan bir pens yardımıyla birbirlerinden ayrılmaları mümkündür. Pasteur bu yöntem ile, rasemik sodyum amonyum tartarat enantiomerlerini ayırmıştır. Kristalizasyon sonunda, tüm (+)

moleküller bir kristale, tüm (-) moleküller de diğer kristale giderler. Ancak her diastereomerin bu yöntemle ayrılması mümkün olmamaktadır (Cason ve diğ., 1949).

Bu yöntemin henüz çok kullanılmayan bir uygulamasında, rasemik karışımı içeren çözelti, sadece bir enantiomerin kristalizasyonuna izin verecek şekilde aşılacaktır.

2.6.2.2. *Biyokimyasal Ayırma*

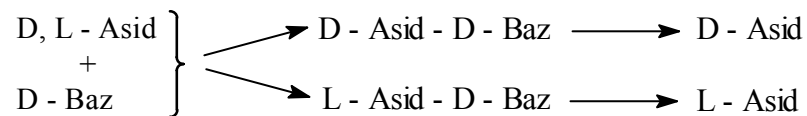
Rasemik bileşiğin seyreltik çözeltisine yerleştirilen canlı bir organizma, bir enantiomeri diğerinden daha hızlı bir şekilde yok eder. Ancak, biyokimyasal işlem için uygun canlı organizmayı bulmak her zaman kolay değildir. Ayrıca enantiomerlerden biri devamlı olarak yok edilirken diğer enantiomerin de tahribi söz konusu olabilir. Bu yöntemde her zaman yüksek verim elde edilemeyebilir (Cason ve diğ., 1949).

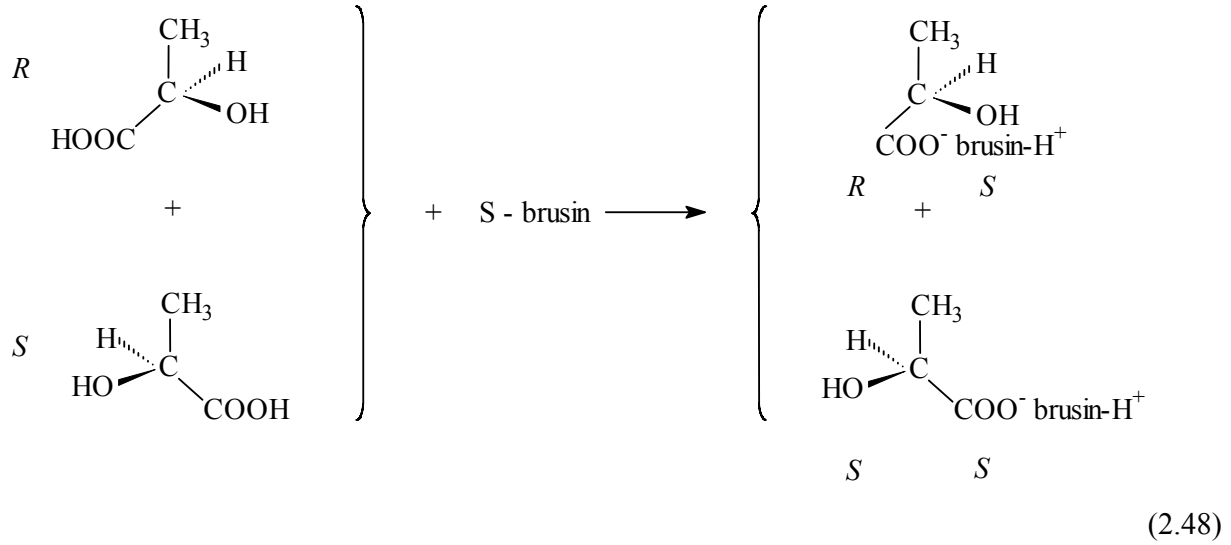
2.6.2.3. *Diastereomerlere Dönüştürme*

Enantiomerleri birbirinden ayırmak için genellikle kullanılan yöntem, bunları değişik fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip diastereomer karışımlarına dönüştürmektir (Cason ve diğ., 1949).

Rasemik bileşik, optikçe aktif bir madde ile muamele edilir ve elde edilen diastereomerler, çözünürlük farkından dolayı fraksiyonlu kristalizasyon ile birbirlerinden ayrılırlar. Elde edilen enantiomerler alkalilerle veya anorganik asitlerle hidroliz edilerek tekrar serbest asidlere dönüştürülürler.

Karboksilik asitlerin rasem ayrılması için bazik özellikte optikçe aktif maddeler kullanılmaktadır. Bunlar alkaloid ve aromatik amin yapısındaki maddelerdir (L-Efedrin, L-Brusin, vb.).





2.6.2.4. Kromatografik Ayırma

Rasemik karışım, kiral bir madde ile doldurulmuş kromatografi kolonuna yerleştirildiğinde, enantiomerler diastereomerlere dönüşmeden kolonda farklı oranlarda ayrılırlar. Bu ayırım, kağıt, ince tabaka, kolon, gaz ve sıvı kromatografisi ile yapılabilir (Shirley ve Schmidt, 1949).

2.7. ENANTIOMERİK SAFLIK

Enantiomerik saflık; bir enantiomerin diğerinden aşırı fazla miktarda olduğu zaman tanımlanabilir ve genelde % olarak (% ee) ifade edilir (Blaise, 1913).

% 100 ee değerine sahip bileşik, enantiomerik olarak saftır. % 100 ee değerine sahip ürün veren reaksiyon enantiospesifiktir. Fakat pratikte böyle bir durum çok nadir olduğundan, genelde enantioselektif terimi kullanılır. Enantiomerler 1:1 oranında karışmış ise enantiomerik saflık % 0 dır. Böyle karışımlar rasemik karışım veya rasemat olarak bilinir. Bazı durumlarda, reaksiyon sırasında kiral bileşikteki asimetrik merkezde enantiomerleşme olmaz, enantiomerik saflık düşer (ee % 0), bu durum rasemizasyon olarak tanımlanır.

Enantiomerik saflık; gözlenen optik çevirme $[\alpha]_{\text{deneysel}}$ 'in saf enantiomerin optik çevirmesi $[\alpha]_0$ 'a oranına eşittir.

$$\text{Optikçe \% saflık} = (\% \text{ ee} = \text{enantiomeric excess}) = \frac{[\alpha]}{[\alpha]_0} \times 100$$

Bir bileşimin enantiomerik saflık derecesi aşağıdaki denklemler yardımıyla da hesaplanabilir.

$$R > S \text{ için } \% ee = \frac{(R - S)}{(R + S)} \times 100 \quad (R, S = \text{enantiomer konsantrasyonları})$$

$$\% (R) - \text{Enantiomer} = \frac{R}{(R + S)} \times 100$$

$$\% (S) - \text{Enantiomer} = \frac{S}{(R + S)} \times 100$$

$$\frac{R}{(R + S)} \times 100 = \frac{(R - S)}{(R + S)} \times 100 + \frac{100 - \frac{(R - S)}{(R + S)} \times 100}{2}$$

(2.49)

2.8. ENANTIOMERİK SAFLIĞIN BELİRLENMESİ

Enantiomerik saflık kontrolü çok önemli ve gerekli bir analiz yöntemidir. Özel bir işlem uygulanmadığında genellikle laboratuarda bileşikler rasem halde sentez edilirler. Halbuki aynı bileşikler, doğada serbest veya bağlı olarak var iseler, *R* veya *S* enantiomerleri halinde bulunurlar. Doğada kurulmuş olan bu dengeye göre, bu enantiomerlerden birisi faydalı iken, diğer konfigürasyon zararlıdır. Besin, ilaç gibi doğal kimyasalların kullanıldığı sektörlerde bu enantiomerik saflık kontrolü gerekli hale gelmiştir. Ayrıca, maddeler tabiattan izole edilirken veya laboratuarda sentezlendikten sonra, doğal yapılarını koruyup korumadıkları yani söz konusu bileşiklerin enantiomerik saflıkları kontrol edilmelidir, çünkü kiral özellik yanlış bir işlem sonucu kolayca kaybolabilmekte ve bileşikler kendilerine has özelliklerini kaybedebilmektedirler. Enantiomerik saflığın tayini için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır (Blaise, 1913).

2.8.1. Polarimetrik Yöntem

Bir bileşğin enantiomerik saflığının belirlenmesinde kullanılan en klasik yöntemdir. Optik saflık, saf enantiomerin optik çevirme açısının $[\alpha]$ ölçülmesiyle bulunur. Çevirme açısını teorik olarak hesaplamak mümkün değildir, bir polarimetre yardımıyla ölçülür. Monokromatik ışık kaynağı olarak sodyum lambası ($\lambda=589,3$ nm) kullanılır. Işığın polarizasyon düzleminin çevrilmesi; konsantrasyon, maddeden geçen ışık yolu ve kullanılan ışığın dalga boyu ile orantılıdır.

Kiral bir maddenin optik çevirmesi, spesifik çevirme $[\alpha]$ ile belirtilir. Spesifik çevirme aşağıdaki denklem ile hesaplanır:

$$\text{Çözeltiler için; } [\alpha]_{\lambda}^t = \frac{100 \times \alpha}{L \times c}$$

$$\text{Saf sıvılar için; } [\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{L \times d}$$

α = gözlenen çevirme açısı, t = sıcaklık, λ = ışığın dalga boyu

L = ışığın çözelti içinden geçtiği mesafenin dm olarak uzunluğu

c = 100 ml çözücüdeki maddenin gr konsantrasyonu

d = sıvıların g/ml cinsinden yoğunluğu

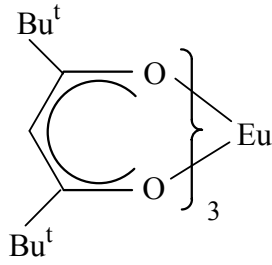
(2.50)

2.8.2. NMR Spektroskopisi Yöntemi

NMR spektroskopisi kullanılarak enantiomerik saflığın belirlenmesi, enantiomer karışımının kiral bir madde aracılığı ile diastereomer karışımına dönüştürülmesi ile olur. Gözlenen kimyasal kaymanın büyüklüğü, yarıma için yeterli ise uygun sinyallerin integrasyonu, diastereomerik bileşiklerin oranını verir.

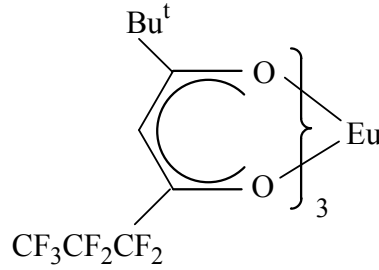
NMR spektroskopisinde; Kiral çözücü reaktifleri, kiral türevlendirme reaktifleri ve kiral lantanid shift reaktifleri olmak üzere 3 tip kiral yardımcı madde kullanılır. Etkili bir kiral yardımcı madde, NMR`da önemli bir kimyasal kaymaya neden olur. Çözücü olarak; d-kloroform gibi polar olmayan çözücüler ile d₆-benzen ve d₈-toluen gibi aromatik çözücüler kullanılır (Cram ve Elhafez, 1952, Weinstein, 1984, Blaschke, 1980) .

Yaygın olarak kullanılan akiral lantanid shift reaktifleri; tris(2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-dionato)-europium(III) [Eu(thd)₃] **(16)** ve tris(1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimetil-4,6-oktandionato)-europium(III) [Eu(fod)₃] **(17)** ile uygun praseodymium ve ytterbium kompleksleridir.



(10)

(16)

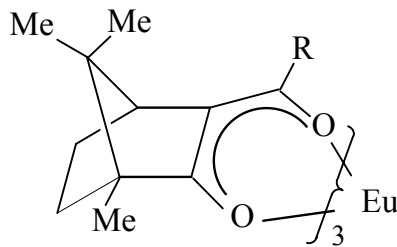


(11)

(17)

(2.51)

Kiral lantanid shift reaktifleri ise; Tris(t-butil-hidroksi-metilen-(1R)-kamforato) europium(III) **(18)**, tris(3-trifluorometil-hidroksi-metilen-(1R)-kamforato)europium (III) [Eu(tfc)₃] **(19)** ve tris(3-heptafluorobutiril-hidroksimetilen(1R)-kamforato)europium(III) [Eu(hfc)₃] **(20)** dir.



(18) R=Bu^t

(19) R=CF₃

(20) R=CF₂CF₂CF₃

(2.52)

2.8.3. Kiral Kromatografi Yöntemi

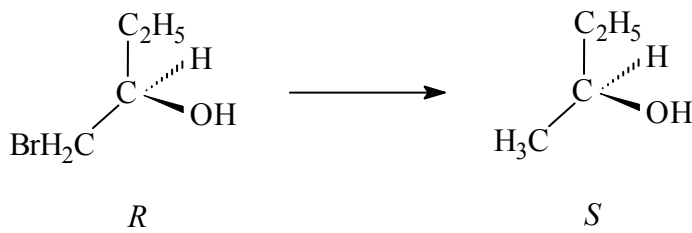
Bu yöntem, eser miktardaki safsızlıklardan etkilenmediği, hızlı ve kolay bir yöntem olduğu için enantiomerik karışımların ayrılmasında tercih edilmektedir. Başlıca; sıvı-gaz kromatografisi (GC) ve yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Her iki yöntemde de enantiomerik saflığı yüksek kiral dolgu maddesi ile doldurulmuş kiral kolonlar kullanılır. Enantiomerler, kiral sabit faz ile etkileşime girerek farklı oranlarda ayrılırlar (Johanson, 1950).

2.9. KONFIGÜRASYON BELİRLENMESİ

Asimetrik bir reaksiyonda, yeni oluşan ürünün konfigürasyonunun belirlenebilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden başlıcaları şunlardır (Cason ve diğ., 1949).

2.9.1. Konfigürasyonu Belli Başlangıç Maddesi

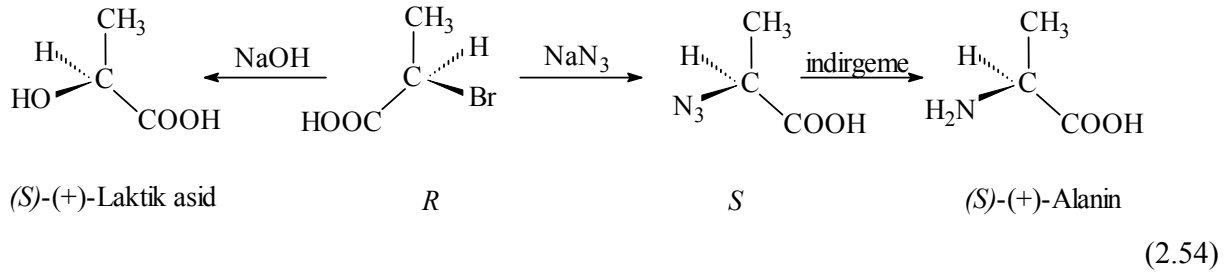
Konfigürasyonu bilinen bir bileşikten çıkararak, yeni oluşan bileşiğin konfigürasyonu belirlenebilir. Ancak bu, *R* konfigürasyonundaki bir bileşikten çıktığında, kiral merkez değişmese bile, oluşan bileşiğin konfigürasyonunun da *R* olacağı anlamına gelmemelidir. Örneğin; (*R*)-1-brom-2-butanol'ün 2-butanol'a dönüşümünde oluşan ürün *S* konfigürasyonunda olmaktadır.



(2.53)

2.9.2. Reaksiyon Mekanizmasının Bilinmesi

Reaksiyonun oluşum mekanizması biliniyorsa, başlangıç maddesinin konfigürasyonunun bilinmesi durumunda, yeni oluşan ürünün konfigürasyonu tahmin edilebilmektedir. Örneğin; asimetrik karbon atomunun konfigürasyonunda bir değişiklik gözlenen S_N^2 tipi reaksiyonlarda oluşan ürünün konfigürasyonu belirlenebilmektedir.



2.9.3. Biyokimyasal Yöntem

Amino asitler veya belirli tipteki stereoidler gibi benzer yapıdaki bileşiklerde, ortama verilen bir enzim, sadece kendi konfigürasyonundaki bileşiklere yönelir. Böylece konfigürasyonu bilinmeyen bileşiğin konfigürasyonu belirlenmiş olur.

2.9.4. Optik Karşılaştırma Yöntemi

Bazen, çevirmenin büyüklüğünü ve işaretini kullanarak izomerlerin konfigürasyonunu belirlemek mümkün olmaktadır. Homolog serilerde çevirme, genelde kademeli olarak değişir ve bir yöndedir. Eğer bir seri maddenin konfigürasyonu biliniyor ise, bilinmeyenlerden biri bilinenin konfigürasyonu ile tahmin edilmektedir.

2.9.5. x- Işınlari Yöntemi

Başlangıç maddesinin konfigürasyonu ve reaksiyon mekanizması bilinmese bile x- ışınları yardımı ile doğru konfigürasyonu bulmak mümkün olmaktadır (Weissman, 1983, Yamaguchi, 1983).

2.10. MONOHİDROKSİ HEKZADEKANOİK ASİT METİL ESTER İZOMERLERİNİN ASİMETRİK SENTEZLERİ

Hidroksi grubunun zincir başında, ortasında ve sonunda olduğu R enantiomerce zengin 2-, 3-, 6-, 8-, 14- ve 15- hidroksi hegzadekanoik asit metil esterleri, eşdeğerleri olan keto esterlerin asimetrik indirgenmesi sonucu sentez edilmişlerdir.

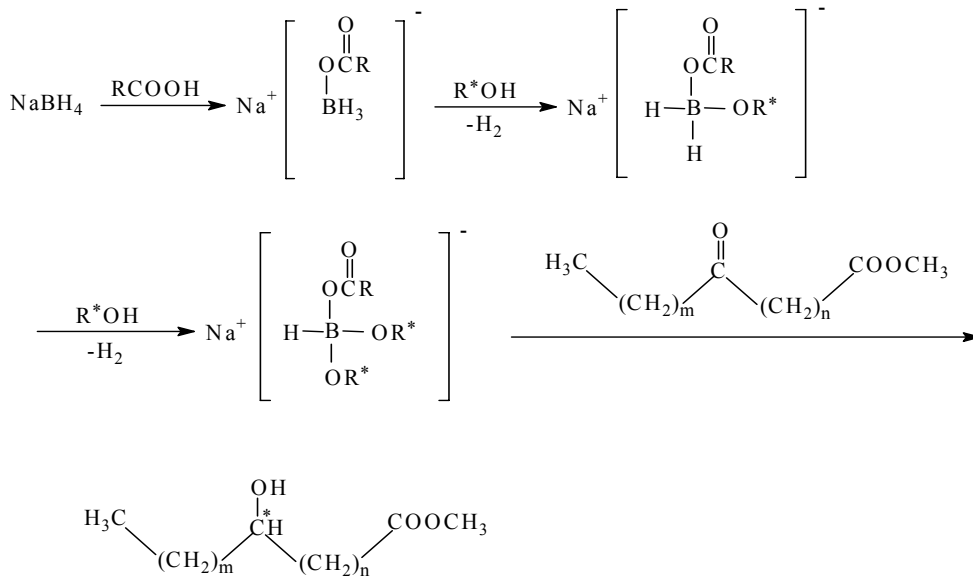
2.10.1. Uygulanan Asimetrik Sentez: Modifiye Kiral NaBH₄ ile Asimetrik İndirgeme Yöntemi

Prokiral ketonların asimetrik olarak indirgenmesinde modifiye kiral metal hidrürlerinin kullanımı günümüzde büyük önem kazanmıştır. İndirgeme sonucu, enantiomerik saflık derecesi yüksek alkoller elde edilmektedir.

Modifiye kiral NaBH₄, hidroksi grubu içeren kiral bir bileşik ile karboksilik asid varlığında hazırlanır. Kiral NaBH₄ de bulunan kalabalık kiral grupların sterik engellemesi ile, keto grubunun rasem halde indirgenmesi önlenir ve hidrür iyonu stereo seçimli olarak keto grubuna transfer olur.

2.10.1.1. Asimetrik NaBH₄ İndirgeme Mekanizması

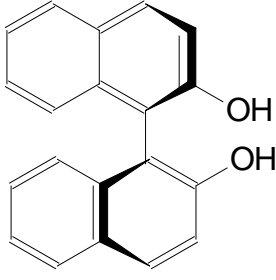
Genel reaksiyon, asimetrik induksiyonlu bir indirgeme reaksiyonu olarak kabul edilebilir ve mekanizması aşağıda olduğu gibi açıklanabilir.



$$(n = 1, m = 10)$$



R*OH = R(+)-1,1¹-Binaftil-2,2¹-diol ve 1,2:5,6- Di-O-isopropiliden- α -D-Glukofuranoz
(n = 4, m = 7)

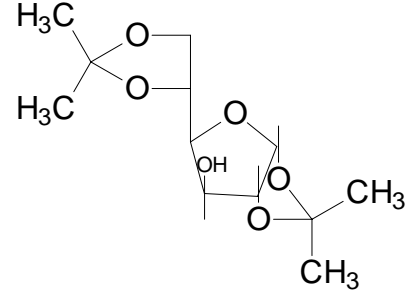


R(+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diol

C₂₀H₁₄O₂ MA: 286.33

EN: 205-206 °C

[α]_D²⁰ = +35.5 C:2, THF



1,2:5,6- Di-O-isopropiliden-α-D-Glukofuranoz

C₁₂H₂₀O₆ MA: 260

EN: 110-111°C

[α]_D²⁰ = -18.8 C:5, CHCl₃

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 DENEYLERDE KULLANILAN ALETLER VE KİMYASAL MADDELER

IR spektrofotometresi, *Mattson 1000 Series FT-IR*; ¹H-NMR spektrofotometresi, *Varian Nuclear Magnetic Rezonanze Spectrometer Mercury Plus 300 Magnet Frequency: 300 MHz [CDCl₃ çözücü, TMS (δ=0) internal standart]*;

¹³C-NMR spektrofotometresi, *Varian Nuclear Magnetic Rezonanze Spectrometer Mercury Plus 300 Magnet Frequency: 300 MHz [CDCl₃ çözücü, TMS (δ=0) internal standart]*; Erime noktası cihazı, *Gallenkamp*; Refraktometre, *60/70 Abbe Refraktometer*; Polarimetre, *AA-10 Automatic Polarimeter*.

Etil asetat (*Merck*), Benzen (*Merck*), Toluen (*Merck*), Metil alkol (*Merck*), Metalik Sodyum (*Merck*), Miristik asit (*Teknik*), Palmitik Asit (*Merck*), Glasiyal Asetik Asit (*Merck*), Suberik asit (*Merck*), Tetradekandioik asit (*Fluka*), Etil asetoasetat (*Merck*), K₂CO₃ (*Merck*), 2-Pentanon (*Merck*), Aseton (*Merck*), Kloroform (*Merck*), Eter (*Merck*), Petroleter (*Merck*), Etil alkol (*Teknik*), Sodyum iyodür (*Merck*), Metalik Çinko (*Merck*), Bakır tozu (*Merck*), Oktil iyodür (*Merck*), n-Decyl Bromür (*Merck*), Adipik asit (*Merck*), HCl (*Merck*), H₂SO₄ (*Merck*), Pivalin asit (*Fluka*), NaBH₄ (*Merck*), ZnCl₂ (*Merck*), NaOH (*Merck*), KOH (*Merck*), CHCl₃ (*Merck*), H₃PO₄ (*Merck*), 1,2:5,6-Di-O-İzopropiyiliden-α-D-Glukofranoz (*Fluka*), R(+)-1,1'-Binaftil-2,2'-Diol (*Fluka*), Kırmızı fosfor (*Merck*), AgNO₃ (*Merck*), Ba(OH)₂.8H₂O (*Merck*), Kuru brom

(Merck), CrO₃ (Merck), DC-Alufolien-Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), Kieselgel 60 (0,063 – 0,200 mm) (Merck).

(¹H-NMR analizleri Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesinde yapılmıştır.)

3.2. SAFLAŞTIRMA VE ANALİZ ŞARTLARI

Kristalizasyon için Kullanılan Çözücüler;

A⇒Petrol eter(40-60°) (3-, 6-, 8-, 14-, 15- Keto ester ve hidroksi esterler için)

B⇒ Aseton (15-Ketoheksadekanoik asit için)

C⇒ Metanol (2-Ketoheksadekanoik asit metil esteri için)

Kullanılan Yürütücü Fazlar;

A ⇒ Eter / Petrol eter (1:1)

B ⇒ Aseton / Petrol eter (1:9)

C ⇒ CHCl₃ / CH₃OH / CH₃COOH (100/ 10/ 1)

Kullanılan Belirteçler;

A⇒ % 5 H₂SO₄

¹H-NMR Yöntemi;

¹H-NMR Yönteminde shift reaktifi olarak Eu(tfc)₃ = C₃₆H₄₂EuF₉O₆ = Tris[3-trifluormetil-hidroksimetilen-d-kamforato] europium(III) kullanılmıştır.

3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ

Asimetrik indirgeme yönteminde kullanılacak olan 2-, 3-, 6-, 8-, 14- ve 15- Keto hegzadekanoik asid metil esterler aşağıda belirtilen yöntemlerle sentez edilmişlerdir.

3.3.1. 2-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esteri Sentezi

3.3.1.1 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asit Sentezi

3.3.1.1.1 α -Bromo Hekzadekanoik Asit ve Hidrolizi (Hell-Vollhard-Zelinsky)

2-Hidroksi hegzadekanoik asit, Hell-Vollhard-Zelinsky yöntemine göre sentezlenmiştir (Fraser, 1983).

25 g	<i>Kuru hegzadekanoik Asit</i>
2,425 g	<i>Kuru kırmızı fosfor</i>
14,12 mL	<i>Kuru Brom</i>
18,3 mL	<i>Mutlak metanol</i>

Sentezde kullanılan alet, 3 boyunlu yuvarlak balon, geri soğutucu, mekanik karıştırıcı, damlatma kabından oluşur. Soğutucu balona bağlandıktan sonra üzerine gaz çıkış borusu bağlanır. Balon bir ısıtıcıya yerleştirilir ve çıkış borusunun ucu su, NaCO₃ ve granüle CaCl₂ dolu yıkama şişelerinden geçirilir.

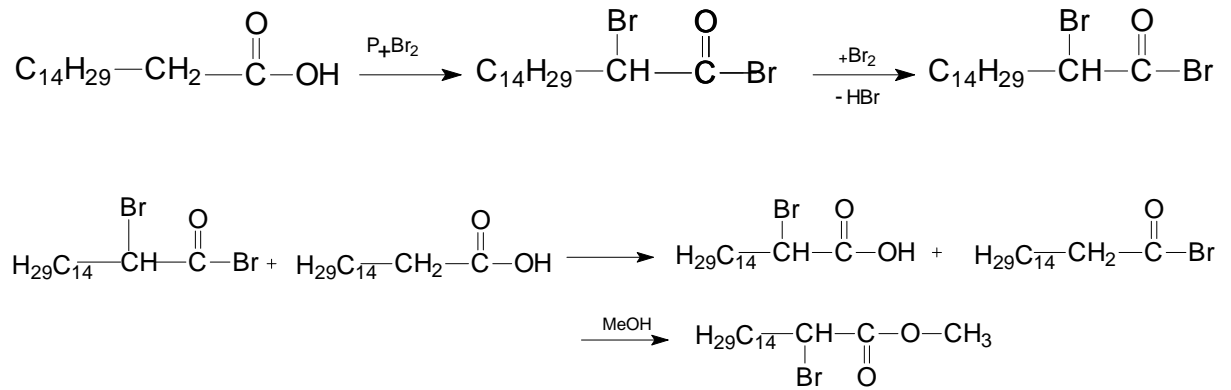
Kuru hegzadekanoik asit ve kuru kırmızı fosfor balona konur. Üzerine 1 saat içinde kuru brom damlatılır. Karışım sürekli larıştırılır ve su banyosunun temperaturü 80°C'de tutulur. Yaklaşık 10 saat içinde reaksiyon tamamlanır.

Elde edilen karışıma 3 saat içinde mutlak metanol eklenir ve sürekli karıştırılır. İlk bir saat karışımın sıcaklığı 15°C'de, 2. ve 3. saatlerde ise 40 °C'de tutulur. Sıcaklık daha sonra 80°C'ye yükseltilerek karışım bir saat daha karıştırılır. Karışım soğutulur, ayırma hunisinde fosforik asit ile organik faz olan ester fazı birbirinden ayrılır. Organik faz petrol eteri ile ekstrakte edilir. Petrol eterli faz nötral olana kadar su ile yıkanır, susuz Na₂SO₄ ile kurutulur. Petrol eteri eveparatörde uçurulduktan sonra α-Bromo Hekzadekanoik Asit metil ester elde edilir.

10,5 g	α-Bromo Hekzadekanoik Asit Metil Ester
7,5 g	KOH
90 ml	H ₂ O
300 mL	Mutlak metanol

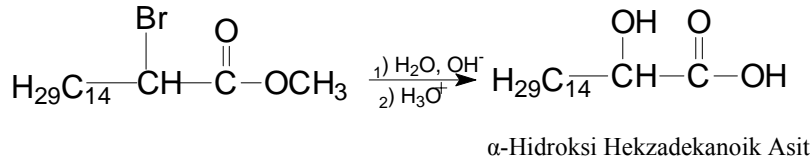
α-Bromo Hekzadekanoik asit metil ester, KOH, H₂O ve mutlak metanoldeki karışımında geri soğutucu altında reflüks edilerek hidroliz edilir. Reaksiyonu gidişi ince tabaka kromotografisi ile kontrol edilir.

Elde edilen hidroliz karışımı ayırma hunisinde selretilik HCl ile asitlendirilerek madde madde eterli faza çekilir. Eter fazı nötral olana kadar su ile yıkanır ve susuz Na₂SO₄ kurutulur. Eter uçurulduktan sonra α-Hidroksi hegzadekanoik asit elde edilir. Elde edilen α-Hidroksi hegzadekanoik asit asetondan kristallendirilir.



α-Bromo Hekzadekanoik Asit Metil Ester

(3.1)



(3.2)

α -Hidroksi hegzadekanoik asit %42 verimle elde edildi.

E.N. = 88°C Lit.(Yusufoğlu, 1995) E.N. = 86,9-87,2 °C

33.1.2. 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asit Metil Esteri Sentezi

7,35 g 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asit
 220,5 ml Esterleşme Reaktifi (2 ml d. H_2SO_4 , 56 ml kuru Benzen, 230 ml
 m.Metanol)

Bir reaksiyon balonuna 2-hidroksi hegzadekanoik asit ve esterleşme reaktifi konur, 2-2,5 saat geri soğutucu altında reflüks edilip, soğutulur (Bijvoet ve diğ., 1951). Ayırma hunusine alınır. Üzerine destile su eklenir ve eter ile ekstrakte edilir. Organik faz %10'luk Na_2CO_3 çözeltisi ve destile su ile yıkanır. Susuz Na_2SO_4 ile kurutulur. Çözücü uçurular 2-hidroksi hegzadekanoik asit metil ester petrol eterinden kristallendirilir. E.N. 59-60°C literatürde geçen erime noktası ise 58-59 °C (Yusufoğlu, 1995).

3.3.1.3. 2-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esteri Sentezi

2 g 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asit Metil Esteri
 200 ml Glasiyal Asetik Asit
 0,6789g CrO_3
 4,3 ml Mutlak Metanol

2-Hidroksi Hekzadekanoik Asit Metil Esteri 37°C'de glasiyal asetik asitte çözünür. Buna CrO_3 'ün glasiyal asetik asitteki çözeltisi eklenir ve karışım 37°C'de 1 saat tutulur. Reaksiyon ince tabaka ile kontrol edilir, üzerine mutlak metanol eklenir ve çözelti vakumda kuruluğa

kadar çekilir. Balonda kalan madde eter ile eksrekte edilir, yıkanır, susuz Na₂SO₄ ile kurutulur. Eter uçurulur. 2-Keto hegzadekanoik asit metil esteri metanolden kristallendirilir. Elde edilen 2-Keto hegzadekanoik asit metil esterinin E.N. 46,5-47°C , lit. E.N. 47-47,5 °C (Neidle ve diğ., 1970).

3.3.2. 3-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esteri Sentezi

3-Keto hegzadekanoik asid metil esteri, asetoasetester sentez yöntemine göre Miristik asid klorürü üzerinden sentezlenmiştir (Swamer ve diğ., 1950).

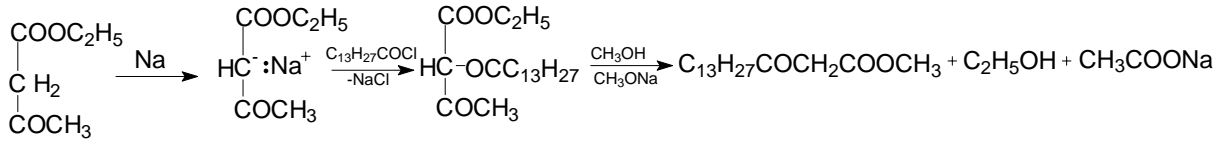
41,5 g	<i>Etil Asetoasetat</i>
6,2 g	<i>Metalik Sodyum</i>
341,7 ml	<i>Kuru Benzen</i>
0,248 mol	<i>Miristik Asid Klorür</i>
223,2 ml	<i>Metil Alkol</i>
7,44 g	<i>Metalik Sodyum</i>

Üç boyunlu bir balona mekanik karıştırıcı, CaCl₂ tüpü bulunan geri soğutucu ve damlatma hunisi takılır. Balona kuru benzen, metalik sodyum, etil asetoasetat konularak 2 saat kaynatılır. Karışım soğutulur, damlatma kabındaki asid klorür 15 dakika içinde ilave edilir, karıştırılır. Asid klorürü ilavesinden sonra karışım tekrar 15 dakika kaynatılır, soğutulur. Karışım %5 H₂SO₄ ile asidlendirilen su ve buzun içine dökülür. Organik faz ayrıştırılır, Na₂SO₄ ile kurutulur.

Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra balonda kalan kısma, metalik sodyum ve metil alkolden hazırlanan sodyum metoksit çözeltisi eklenir. Karışım oda sıcaklığında 8 saat bekletilir. Tekrar sulu H₂SO₄ ve buzun içine dökülür. Çözelti eterle ekstrakte edilir. Eterli faz destile su ile yıkanır, eter evaporatörde uzaklaştırılır.

3-Keto hegzadekanoik asid metil esteri bu yöntem ile saf ürün üzerinden % 70 verimle elde edildi. Yürütücü faz (B) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3-Keto hegzadekanoik asid metil esterinin E.N. 43-43,5°C'dir. Lit. E.N. 40,1 °C'dir (Neidle ve diğ., 1970).



3.3.3. 6-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentezi

0,3 mol *n*-Desil iyodür

8,4 g Etil asetat (su ile yıkanmış, CaCl₂ ile kurutularak destile)

17,4g Mutlak toluen (Na üzerinde kurutulmuş ve destile edilmiş.)

21 g Zn-Cu Alaşımı

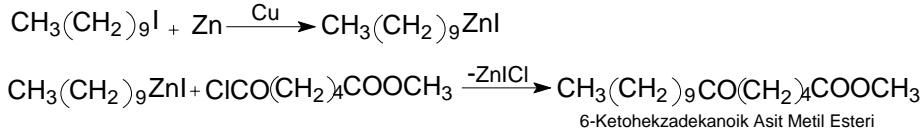
0,24 mol Adipik asid monometil ester monoklorür

15 g Mutlak toluen

Zn-Cu alaşımının hazırlanması: 40 g küçük taneli Zn ve 3 g Cu tozu kjeldahl balonunda iyice karıştırılır. İslı alevde bakırın rengi siyahlaşana kadar çalkalanarak ısıtılır. Balonun boynu da ısıtılır. Rutubet kalmamalıdır. Balonun ağzına mantar kapatılarak soğumaya bırakılır. Soğuyan alaşım, sıkı cam kapaklı bir şişeye boşaltılarak saklanır (Riedel ve Lilienfeld, 1945).

Kondenzasyon reaksiyonu: Kondenzasyon reaksiyonunun yapılacağı sistem kuru olmalıdır. Tepesinde CaCl₂ tüpü bulunan bir geri soğutucu, damlatma hunisi ve karıştırıcı takılan üç boyunlu bir balona etil asetat ve Zn – Cu alaşımı konur, üzerine damlatma hunisinden alkil iyodür ve toluen karışımı yavaş yavaş damlatılır. Balon karıştırılarak hafifçe ısıtılır. Reaksiyonun başlaması sis oluşumundan anlaşılır. Reaksiyon, alkil iyodürün karbon zinciri uzunluğuna bağlı olarak 10 – 30 dakika arasında başlar. Reaksiyona yine alkil zincir uzunluğuna göre 1 – 3 saat devam edilir. Reaksiyon sonunda balon buzlu su ile soğutulur ve asid klorür damlatma hunisinden yavaşça ilave edilir. Karışım 1 saat kadar karıştırılır. Tekrar soğutulan balona sırasıyla 20 ml su ve 20 ml % 10 HCl yavaş yavaş ilave edilir. Balon içindekiler ayırma hunisine alınır ve eter ile ekstrakte edilir. Eterli faz seyreltik HCl, % 10 Na₂CO₃ ve su ile yıkanır, Na₂SO₄ ile kurutulur. Eter ve toluen evaporatörde uzaklaştırılır.

Bu yöntemle 6-keto heksadekanoik asit metil esteri saf ürün üzerinden % 25 verimle elde edildi. Yürütücü faz (B) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. E.N. 33,9-34,5⁰C (Bulunan), Lit. 36,5-37⁰C (Yusufoğlu, 1995).



3.3.3.1. Blaise Reaksiyonunda Gerekli Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.3.3.1.1. Adipik Asid Mono Metil Esterinin Hazırlanması

1,36 mol adipik asid

54,4 ml mol mutlak metil alkol

17 ml derişik HCl

Yukarıda miktarları verilen maddeler 500 ml'lik yuvarlak dipli bir balona konulur ve tepesinde CaCl₂ tüpü bulunan geri soğutucu altında homojen bir şekilde 15 saat kaynatılır. Ortamda bulunan metil alkol ve reaksiyon sonucu oluşan su destilasyon ile uzaklaştırılır. Geriye kalan kısım fraksiyonlu vakum destilasyonu ile saflaştırılır.

Yarı esterleşme yöntemine göre adipik asid monometilesteri saf ürün üzerinden % 25,1 verimle elde edildi. K.N. = 160 –170 °C (Bulunan), K.N. = 120-130°C (Yusufoğlu, 1995) ; n_D¹⁹=1,4420 (Bulunan), n_D²⁰=1,4288.

3.3.3.1.2. Adipik Asid Mono Metil Ester Mono Klorürünün Hazırlanması

0,343 mol adipik asid mono metil ester

51,1 ml tiyonil klorür

500 ml'lik kuru claisen balonuna CaCl₂ tüpü takılmış geri soğutucu ve damlatma hunisi yerleştirilir. Balona hesaplanan miktarda SOCl₂ konur ve yarı metil ester damlatma hunisinden yavaş yavaş damlatılır. Sıvı halde olmayan yarı esterler, sodyum üzerinden kurutulmuş benzende çözülerek çözeltileri halinde kullanılırlar. Karışım su banyosunda 30 – 40 °C`de 1- 2 saat ısıtılır. Reaksiyon tamamlanınca geri soğutucu ve damlatma hunisi alınarak balona adaptör takılır ve

tiyonil klorür fazlası ile çözücü, önce ısıtmadan, daha sonra ısıtılarak su trombu yardımı ile uzaklaştırılır. Geri kalan ham yarı ester klorürü vakum destilasyonu ile saflaştırılır.

Bu yöntemle adipik asid monometilester mono klorürü % 80 verimle elde edildi.

K.N. = 97-98°C (Bulunan), K.N. = 112 - 113 °C (Snell ve Ettre, 1971) ;

$n_D^{21}=1,4436$ (Bulunan), $n_D^{20}=1,4465$ (Snell ve Ettre, 1971).

3.3.4. 8-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentezi

0,185 mol 1-iyodo oktan

5,25 g Etil asetat (su ile yıkanmış, $CaCl_2$ ile kurutulmuş olarak destile)

10,875g Mutlak toluen (Na üzerinde kurutulmuş ve destile edilmiş.)

13,125g Zn-Cu Alaşımı

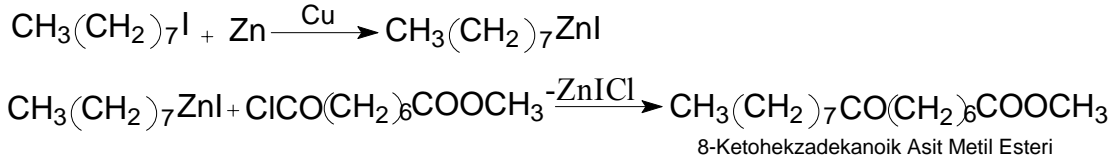
0,15mol Suberik asit mono metil mono klorür

9,375 g Mutlak toluen

Zn-Cu alaşımının hazırlanması: 40 g küçük taneli Zn ve 3 g Cu tozu kjeldahl balonunda iyice karıştırılır. İslı alevde bakırın rengi siyahlaşana kadar çalkalanarak ısıtılır. Balonun boynu da ısıtılır. Rutubet kalmamalıdır. Balonun ağzına mantar kapatılarak soğumaya bırakılır. Soğuyan alaşım, sıkı cam kapaklı bir şişeye boşaltılarak saklanır.

Kondenzasyon reaksiyonu: Kondenzasyon reaksiyonunun yapılacağı sistem kuru olmalıdır. Tepesinde $CaCl_2$ tüpü bulunan bir geri soğutucu, damlatma hunisi ve karıştırıcı takılan üç boyunlu bir balona etil asetat ve Zn – Cu alaşımı konur, üzerine damlatma hunisinden alkil iyodür ve toluen karışımı yavaş yavaş damlatılır. Balon karıştırılarak hafifçe ısıtılır. Reaksiyonun başlaması sis oluşumundan anlaşılır. Reaksiyon, alkil iyodürün karbon zinciri uzunluğuna bağlı olarak 10 – 30 dakika arasında başlar. Reaksiyona yine alkil zincir uzunluğuna göre 1 – 3 saat devam edilir. Reaksiyon sonunda balon buzlu su ile soğutulur ve asid klorür damlatma hunisinden yavaşça ilave edilir. Karışım 1 saat kadar karıştırılır. Tekrar soğutulan balona sırasıyla 20 ml su ve 20 ml % 10 HCl yavaş yavaş ilave edilir. Balon içindekiler ayırma hunisine alınır ve eter ile ekstrakte edilir. Eterli faz seyreltik HCl, % 10 Na_2CO_3 ve su ile yıkanır, Na_2SO_4 ile kurutulur. Eter ve toluen evaporatörde uzaklaştırılır.

Bu yöntemle 8-keto hegzadekanoik asid metil esteri saf ürün üzerinden % 42 verimle elde edildi. Yürütücü faz (B) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. E.N: 36,5°C (Bulunan), E.N: 36,5-37,1°C (Yusufoğlu, 1981).



3.3.4.1. Blaise Reaksiyonunda Gerekli Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.3.4.1.1. Suberik asit mono metil esterinin sentezi

0,6 mol Suberik asit

25,6 ml mutlak metil alkol

7,67 ml derişik HCl

Yukarıda miktarları verilen maddeler 500 ml'lik yuvarlak dipli bir balona konulur ve tepesinde CaCl₂ tüpü bulunan geri soğutucu altında homojen bir şekilde 8 saat kaynatılır. Ortamda bulunan metil alkol ve reaksiyon sonucu oluşan su destilasyon ile uzaklaştırılır. Geriye kalan kısım fraksiyonlu vakum destilasyonu ile saflaştırılır.

Yarı esterleşme yöntemine göre adipik asid monometilesteri saf ürün üzerinden % 47 verimle elde edildi. K.N. = 180°C (Bulunan), K.N. = 185°C (Lit.); E.N: 42-42,5°C (Bulunan), Lit. E.N: 42-45°C (Yusufoğlu, 1995); n_D¹⁹=1,4383 (Bulunan), n_D²⁰=1,4383 (Yusufoğlu, 1995).

3.3.4.1.2. Suberik Asit Mono Metil Ester Mono Klorürünün Sentezi

0,08 mol suberik asid mono metil ester

11,6 ml tiyonil klorür

500 ml'lik kuru claisen balonuna CaCl₂ tüpü takılmış geri soğutucu ve damlatma hunisi yerleştirilir. Balona hesaplanan miktarda SOCl₂ konur ve yarı metil ester damlatma hunisinden yavaş yavaş damlatılır. Sıvı halde olmayan yarı esterler, sodyum üzerinden kurutulmuş benzende çözülerek çözeltileri halinde kullanılırlar. Karışım su banyosunda 30 – 40 °C`de 1- 2 saat ısıtılır.

Reaksiyon tamamlanınca geri soğutucu ve damlatma hunisi alınarak balona adaptör takılır ve tiyonil klorür fazlası ile çözücü, önce ısıtmadan, daha sonra ısıtılarak su trombu yardımı ile uzaklaştırılır. Geri kalan ham yarı ester klorürü vakum destilasyonu ile saflaştırılır.

Bu yöntemle suberik asit monometilester mono klorürü % 47 verimle elde edildi. K.N. = 105-110°C (Bulunan), K.N. = 112 - 113°C (Snell ve Ettore, 1971), $n_D^{21}=1,4452$ (Bulunan), $n_D^{20}=1,44762$ (Snell ve Ettore, 1971).

3.3.5. 14-Keto heksadekanoik asit metil ester sentezi

0,016 mol Etil iyodür

0,45 g Etil asetat (su ile yıkanmış, $CaCl_2$ ile kurutulmuş ve destile) edilmiş ve alkolden arındırılmış.)

1,1 g Mutlak toluen (Na üzerinde kurutulmuş ve destile edilmiş.)

1,13 g Zn-Cu Alaşımı

0,013 mol Tetradekandioik asit monometil ester monoklorür

0,8 ml Mutlak toluen

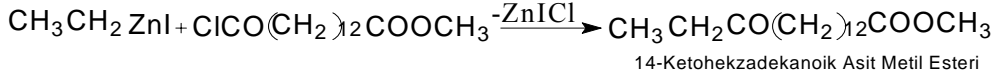
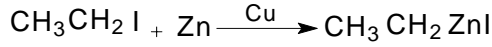
Zn-Cu alaşımının hazırlanması: 10 g küçük taneli Zn ve 0,3 g Cu tozu kjeldahl balonunda iyice karıştırılır. İslı alevde bakırın rengi siyahlaşana kadar çalkalanarak ısıtılır. Balonun boynu da ısıtılır. Rutubet kalmamalıdır. Balonun ağzına mantar kapatılarak soğumaya bırakılır. Soğuyan alaşım, sıkı cam kapaklı bir şişeye boşaltılarak saklanır (Ralston, 1948).

Kondenzasyon reaksiyonu: Kondenzasyon reaksiyonunun yapılacağı sistem kuru olmalıdır. Tepesinde $CaCl_2$ tüpü bulunan bir geri soğutucu, damlatma hunisi ve karıştırıcı takılan üç boyunlu bir balona etil asetat ve Zn – Cu alaşımı konur, üzerine damlatma hunisinden alkil iyodür ve toluen karışımı yavaş yavaş damlatılır. Balon karıştırılarak hafifçe ısıtılır. Reaksiyonun başlaması sis oluşumundan anlaşılır. Reaksiyon, alkil iyodürün karbon zinciri uzunluğuna bağlı olarak 10 – 30 dakika arasında başlar. Reaksiyona yine alkil zincir uzunluğuna göre 1 – 3 saat devam edilir. Reaksiyon sonunda balon buzlu su ile soğutulur ve asid klorür damlatma hunisinden yavaşça ilave edilir. Karışım 1 saat kadar karıştırılır. Tekrar soğutulan balona sırasıyla 6,6 ml su ve 6,6 ml % 10 HCl yavaş yavaş ilave edilir. Balon içindekiler ayırma hunisine alınır ve eter ile ekstrakte edilir. Eterli faz seyreltik HCl, % 10 Na_2CO_3 ve su ile yıkanır, Na_2SO_4 ile kurutulur. Eter ve toluen evaporatörde uzaklaştırılır.

Bu yöntemle 14-keto heksadekanoik asit metil esteri saf ürün üzerinden

% 33,34 verimle elde edildi. Yürütücü faz (B) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

E.N: 44-44,5°C (Bulunan), Lit. E.N: 44-44,5°C (Yusufoğlu, 1981)



3.3.5.1. Tetradekandioik asit dimetil esterinin sentezi

0,046 mol tetradekandioik asit

35,1 ml Mutlak metanol

3,5 ml Der. H₂SO₄

Yukarıda miktarları verilen karışım yuvarlak dipli balonda CaCl₂ tüpü takılı geri soğutucu altında 4 saat reflüks edilir. Reaksiyon karışımı hacminin 3 katı su ile seyreltilir, 2 defa benzen ile ekstrakte edilir. Benzenli faz su, %5 Na₂CO₃ ve su ile nötral olana kadar yıkanır. Susuz Na₂SO₄ ile kurutulur. Benzen düşük basınçta destilaston ile uzaklaştırıldı.

Dikarboksilli asit dimetil esteri kolon destillenerek saflaştırıldı. %97,2 verimle elde edildi. E.N. 44-45°C dir. Lit. E.N. 44-45,5°C dir (Sheeham, 1959).

3.3.5.2. Tetradekandioik asit dimetil esterinin yarı sabunlaştırılması

9,17 g Tetradekandioik asit dimetil esteri

38 ml Ba(OH)₂ çözeltisi

Yarı sabunlaşma işlemi için kullanılacak miktara uygun yuvarlak dipli 3 boyunlu balona geri soğutucu, mekanik karıştırıcı, damlatma hunisi takılır. Soğutucu ve damlatma hunisinin tepelerine CaCl₂ tüpleri takılır. Balona dimetil esteri ilave edilir. Metanollü Ba(OH)₂ çözeltisinin gerekli miktarı damlatma hunisinden yavaş yavaş damlatılır. Bu sırada karışım homojen bir şekilde karıştırılmalıdır. Karışım 40-45°C de 24 saat karıştırılarak ısıtılır. Nuçeden süzülür. Nuçedeki Ba tuzu bir behere alınır, sabunlaşmamış olan dimetil esterinin uzaklaştırmak için üzerine eter ilave edilip bulamaç haline gelene kadar karıştırılır ve tekrar süzülür. Nuçede kalan dikarboksilli asit monometil esterinin Ba tuzu nuçeden alınır. Açıkta bırakılarak kurutulur. Ba tuzu ayırma hunisine alınır, üzerine %10 HCl ve eter ilave edilir. Faz ayrımı olana kadar ve hepsi çözünene kadar

çalkalanır. Asit etkisi ile serbest hale geçen dikarboksilli asit mono metil esteri eterle ekstre edilir. Ba iyonları da BaCl₂ şeklinde alt kısımda toplanır. BaCl₂ yi çözmek için ortama su katılır. Böylece eterli ve sulu fazın iyi bir şekilde ayrılması sağlanır. BaCl₂ den oluşan sulu faz ayrıştırılır. Eterli faz bir defa daha seyreltik HCl ile ve 3-4 defa su ile yıkanır. Na₂SO₄ ile kurutulur. Eter uçurulduktan sonra yarı metil esteri petrol eterinden (40-60 °) kristallendirilerek dikarboksilli asitten ayrılır ve saflaştırılır (Sheeham, 1959).

3.3.5.3.. *Tetradekandioik asit monometil esterinin monoklorür sentezi*

0,013mol tetradekandioik asit monometil esteri

2,06 ml tiyonil klorür

500 ml'lik kuru claisen balonuna CaCl₂ tüpü takılmış geri soğutucu ve damlatma hunisi yerleştirilir. Balona hesaplanan miktarda SOCl₂ konur ve yarı metil ester damlatma hunisinden yavaş yavaş damlatılır. Sıvı halde olmayan yarı esterler, sodyum üzerinden kurutulmuş benzende çözülerek çözeltileri halinde kullanılırlar. Karışım su banyosunda 30 – 40 °C`de 1- 2 saat ısıtılır. Reaksiyon tamamlanınca geri soğutucu ve damlatma hunisi alınarak balona adaptör takılır ve tiyonil klorür fazlası ile çözücü, önce ısıtmadan, daha sonra ısıtılarak su trombu yardımı ile uzaklaştırılır. Geri kalan ham yarı ester klorürü vakum destilasyonu ile saflaştırılır.

Bu yöntemle suberik asit monometilester mono klorürü %69,16 verimle elde edildi. K.N.= 190°C (Bulunan), K.N. = 112 - 113°C (Snell ve Settre, 1971).

3.3.6. 15-Keto heksadekanioik asit metil ester sentezi

3.3.6.1. Tetradekandioik asit dimetil esterinin sentezi

0,046 mol tetradekandioik asit

35,1 ml Mutlak metanol

3,5 ml Der. H₂SO₄

Yukarıda miktarları verilen karışım yuvarlak dipli balonda CaCl₂ tüpü takılı geri soğutucu altında 4 saat reflüks edilir (Sheeham, 1959).

Reaksiyon karışımı hacminin 3 katı su ile seyreltilir, 2 defa benzen ile ekstrakte edilir. Benzenli faz su, %5 Na₂CO₃ ve su ile nötral olana kadar yıkanır. Susuz Na₂SO₄ ile kurutulur.

Benzen düşük basınçta destilasyon ile uzaklaştırıldı. Dikarboksilli asit dimetil esteri kolon destillenerek saflaştırıldı. %97,2 verimle elde edildi. E.N. 45-45,5°C dir. E.N. 46-47°C 'dir (Yusufoglu, 1981).

3.3.6.2. Tetradekandioik asit dimetil esterinin yarı sabunlaştırılması

9,17 g Tetradekandioik asit dimetil esteri

38 ml Ba(OH)₂ çözeltisi

Yarı sabunlaşma işlemi için kullanılacak miktara uygun yuvarlak dipli 3 boyunlu balona geri soğutucu, mekanik karıştırıcı, damlatma hunisi takılır. Soğutucu ve damlatma hunisinin tepelerine CaCl₂ tüpleri takılır. Balona dimetil esteri ilave edilir. Metanollü Ba(OH)₂ çözeltisinin gerekli miktarı damlatma hunisinden yavaş yavaş damlatılır. Bu sırada karışım homojen bir şekilde karıştırılmalıdır. Karışım 40-45°C de 24 saat karıştırılarak ısıtılır. Nuçeden süzülür. Nuçedeki Ba tuzu bir behere alınır, sabunlaşmamış olan dimetil esterinin uzaklaştırmak için üzerine eter ilave edilip bulamaç haline gelene kadar karıştırılır ve tekrar süzülür. Nuçede kalan dikarboksilli asit monometil esterinin Ba tuzu nuçeden alınır. Açıkta bırakılarak kurutulur. Ba tuzu ayırma hunisine alınır, üzerine %10 HCl ve eter ilave edilir. Faz ayrımı olana kadar ve hepsi çözünene kadar çalkalanır. Asit etkisi ile serbest hale geçen dikarboksilli asit mono metil esteri eterle ekstre edilir. Ba iyonları da BaCl₂ şeklinde alt kısımda toplanır. BaCl₂ yi çözmek için ortama su katılır. Böylece eterli ve sulu fazın iyi bir şekilde ayrılması sağlanır. BaCl₂ den oluşan sulu faz ayrıştırılır. Eterli faz bir defa daha seyreltik HCl ile ve 3-4 defa su ile yıkanır. Na₂SO₄ ile kurutulur. Eter uçurulduktan sonra yarı metil esteri petrol eterinden (40-60 °) kristallendirilerek dikaboksilli asitten ayrılır ve saflaştırılır (Sheeham, 1959).

3.3.6.3. 13-Bromo tetradekandioik asit monometil ester sentezi

0,02 mol tetradekandioik asit monometil esteri

25 ml Mutlak metanol

1 mol KOH

3,44 g AgNO₃

76 ml CCl₄

3,2 g Kuru brom

Tetradekandioik asit monometil esteri sıcak metanolde çözünür, çözününceye kadar KOH in sudaki çözeltisi katılır. Bu karışım sıcak su içine dökülür, karışıma AgNO₃ sudaki katılırken şiddetli ve düzenli olarak karıştırılır. Çöken kısım süzülür, yıkanır ve vakumda kurutulur. Kuru Ag tuzu CCl₄ ile süspanse edilir. Çözeltinin 25 ml si destilasyonda uzaklaştırılır, kuru brom yavaşça eklenir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra su eklenir ve CCl₄ fazı alkali ile yıkanır. Kuruluğa kadar buharlaştırılır. %32,3 verim ile 13-bromotetradekandioik asit mono metil esteri elde edildi (Stenhagen ve Stenhagen, 1945).

3.3.6.4. 13-İyodo tetradekandioik asit mono metil esteri sentezi

0,0054 mol 13-bromo tetradekandioik asit mono metil ester

0,022 mol NaI

41,2 ml Aseton (merck)

CaCl₂ varlığında 5saat reflüks edildi. Magnetik karıştırıcı kullanıldı. Reaksiyon sırasında çöken NaBr süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü eterle ekstrakte edildi. Eter fazı önce Na₂CO₃ ile daha sonra su ile nötral olana kadar yıkandı. Susuz Na₂SO₄ kurutuldu. Eter evaporatörde uzaklaştırıldı. %18,2 verimle 13-iyodo tetradekandioik asit monometil esteri elde edildi (Stenhagen ve Stenhagen, 1945).

3.4. KETO ESTERLERİN NaBH_4 İLE RASEMİK İNDİRGENMESİ

0,005 mol keto ester

0.005 mol NaBH_4

25 ml tetrahidrofuran

25 ml metil alkol

Reaksiyonda 250 ml`lik iki boyunlu bir balon kullanılır. Boyunlardan birine geri soğutucu takılır, diğer boyun ilavelerde kullanılmak üzere şilifli bir kapakla kapatılır. Karıştırmak için magnetik karıştırıcıdan yararlanılır.

Geri soğutucu takılı balonda keto ester, tetrahidrofuran ve metil alkol karışımında çözülür. Karışım tuz-buz banyosunda $-10\text{ }^\circ\text{C}$ veya $-5\text{ }^\circ\text{C}$ `ye soğutulur. NaBH_4 ortama balonun yan kolundan katı olarak 20-25 dakika içinde katılır.

Bu arada karışım iyice karıştırılır. Balona katılan NaBH_4 yavaş yavaş çözünür, yavaş fakat sürekli hidrojen çıkışı olur. Hidrojen çıkışını yavaşlatmak, böylelikle hidrojen kaybını önlemek için soğukta çalışılır. 1,5-2 saat sonra hidrojen çıkışı oldukça yavaşlar. Karışım % 10 HCl çözeltisi ile asidlendirilir. Tetrahidrofuran ve metil alkolün büyük bir kısmı düşük basınçta destilasyon ile ortamdan uzaklaştırılır. Balonun içindekiler ayırma hunisine aktarılır, eter ile ekstrakte edilir. Eterli faz, % 10 Na_2CO_3 ve su ile yıkanır. Na_2SO_4 üzerinden kurutulur, eter uçurulur.

Bu yönteme göre rasem 2-, 3-, 6-, 8-, 14- ve 15- Hidroksi hegzadekanoik asit metil esterler saf ürün üzerinden %80 verim ile elde edilmiştir (Hilgetag ve Martini, 1972).

3.5. MODİFİYE KİRAL NaBH_4 İLE ASİMETRİK İNDİRGEME YÖNTEMİ

3.5.1. Kiral Yardımcı Maddeler

Kiral yardımcı maddeler olarak R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol ve 1,2 : 5,6 – Di-O-İsopropiliden- α -D-Glukofuranoz kullanılmıştır (Cason ve diğ., 1949).

3.5.2. Modifiye Kiral NaBH_4 Hazırlanması ve Asimetrik İndirgeme

0,5 mol keto ester

0,5 mol NaBH_4

0,5 mol Pivalin Asit

1 mol 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-Glukofuranoz veya R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol

20 ml tetrahidrofuran

İki boyunlu yuvarlak dipli bir balona, üzerinde CaCl_2 tüpü bulunan geri soğutucu takılır. NaBH_4 'ün tetrahidrofurandaki çözeltisine karboksilik asidin tetrahidrofurandaki çözeltisi ilave edilir ve hidrojen çıkışı bitene kadar (yaklaşık 30 dk) magnetik karıştırıcıda karıştırılır. Bu süre sonunda kiral bileşiğin tetrahidrofurandaki çözeltisi ilave edilerek 4 saat daha karıştırılır. Daha sonra, keto esterin tetrahidrofurandaki çözeltisi eklenerek karıştırmaya oda sıcaklığında 4 gün daha devam edilir. Reaksiyon yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir (Yürütücü faz : B) (Cason ve diğ., 1949).

Reaksiyon karışımı 1N HCl ile asidlendirilir, eterle ekstrakte edilir. Eter fazı seyreltik NaOH ve destile su ile yıkanır, Na_2SO_4 ile kurutulur. Eter evaporatörde uzaklaştırılır.

Geri kalan madde, indirgenmeyen keto ester, kiral bileşik ve hidroksi ester içermektedir. Her bir denemede elde edilen hidroksi esterler , kolon kromatografisi ile saflaştırılır (Yürütücü faz : B).

3.5.2.1. Asimetrik İndirgeme Değişken Koşulları

Asimetrik indirgeme reaksiyonu için; kullanılan karboksilik asit ve modifiye edici kiral bileşik oranlarının saptanması amacıyla, Pivalin asit ve kiral bileşikler varlığında ve bunların değişik oranlarında bir seri denemeler yapılmıştır ve sonuçlar 3.1 de toplanmıştır. En yüksek reaksiyon verimi ketoester: kiral NaBH_4 = 1:1 oranında elde edilen verim %85-95 oranında değişim göstermiştir.

Tablo 3.1. Asimetrik İndirgeme Denemelerinde Kullanılan Maddeler ve Miktarları

Deneme No	Kullanılan Maddeler ve Miktarları	%Verim
<i>0,5 mol 2-Keto ester; 0,5 mol NaBH_4</i>		
1	0,5 mol pivalin asid, 1 mol 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-Glukofuranoz	90
2	0,5 mol pivalin asid, 0,5 mol R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol	95
<i>0,5 mol 3-Keto ester; 0,5 mol NaBH_4</i>		
3	0,5 mol pivalin asid, 1 mol 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-Glukofuranoz	85
4	0,5 mol pivalin asid, 0,5 mol R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol	85
<i>0,5 mol 6-Keto ester; 0,5 mol NaBH_4</i>		
5	0,5 mol pivalin asid, 1 mol 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-Glukofuranoz	90
6	0,5 mol pivalin asid, 0,5 mol R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol	95
<i>0,5 mol 8-Keto ester; 0,5 mol NaBH_4</i>		
7	0,5 mol pivalin asid, 1 mol 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-Glukofuranoz	95
8	0,5 mol pivalin asid, 0,5 mol R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol	98
<i>0,5 mol 14-Keto ester; 0,5 mol NaBH_4</i>		
9	0,5 mol pivalin asid, 1 mol 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-Glukofuranoz	95
<i>0,5 mol 15-Keto ester; 0,5 mol NaBH_4</i>		
10	0,5 mol pivalin asid, 1 mol 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-Glukofuranoz	95

4. BULGULAR

4.1. KETO HEKZADEKANOİK ASİD METİL ESTERLERİNİN SENTEZ SONUÇLARI

Tablo 4.1. 2-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

2-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esteri $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{COCOOCH}_3$	
E.N. = 46,5-47 °C (Bulunan)	
n_D^{70}	=1,4245 (Bulunan)
r_f (TLC)	=0,8 (Yürütücü faz:D)
IR(KBr)(cm^{-1})	= 1746 (C=O, ester), 1715(C=O, keton), 1176 (C-O)

Tablo 4.2. 3-Keto Hekzadekanoik Asit Metil Esterinin Sentez Sonuçları

3-Keto hegzadekanoik asid metil ester $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COCH}_2\text{COOCH}_3$	
E.N.	= 43 – 43,5 °C (Bulunan)
n_D^{70}	= 1,43 (Bulunan)
r_f (TLC)	= 0,95 (Yürütücü faz: D)
IR (KBr) (cm^{-1})	= 1754 (C=O, ester),1712 (C=O, keton),1179 (C-O)

Tablo 4.3. 6-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

6-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esteri $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$

E.N. = 33,9-34,5 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4282$ (Bulunan)

r_f (TLC) = 0,9 (Yürütücü faz:D)

IR(KBr)(cm^{-1}) = 1732 (C=O, ester), 1713 (C=O, keton), 1180 (C-O)

Tablo 4.4. 8-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

8-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esteri $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$

E.N. = 36,5 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4295$ (Bulunan)

r_f (TLC) = 0,9 (Yürütücü faz:D)

IR(KBr)(cm^{-1}) = 1732 (C=O, ester), 1713 (C=O, keton), 1180 (C-O)

Tablo 4.5. 14-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

14-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esteri $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}_3$

E.N. = 44-45°C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4320$ (Bulunan)

r_f (TLC) = 0,9 (Yürütücü faz:D)

IR(KBr)(cm^{-1}) = 1732 (C=O, ester), 1713 (C=O, keton), 1180 (C-O)

Tablo 4.6. 15-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

15-Keto Hekzadekanoik Asid Metil Esteri $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOCH}_3$

E.N. = 45-45,5 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4321$ (Bulunan)

$r_f(\text{TLC}) = 0,9$ (Yürütücü faz:D)

$\text{IR}(\text{KBr})(\text{cm}^{-1}) = 1732$ (C=O, ester), 1713 (C=O, keton), 1180 (C-O)

4.2. RASEM HİDROKSİ HEKZADEKANOİK ASİD METİL ESTERLERİNİN SENTEZ SONUÇLARI

Tablo 4.7. Rasem 2- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CHOHCOOCH}_3$

E.N = 58,5-59 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4333$ (Bulunan)

$r_f(\text{TLC}) = 0,50$ (Yürütücü faz : D) Verim= %95

$\text{IR}(\text{KBr})(\text{cm}^{-1}) = 3461$ (-OH), 1727 (C=O), 1158 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$
(CDCl_3): δ (ppm) = 0.87 (t, J= 7 Hz, 3H, 16- CH_3), 1.25 (m, 24H, 4-, 5-, 6, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH_2), 1.65 (m, 1H, 3- CH_a H_b), 1.78 (m, 1H, 3- CH_a H_b), 2,6 (s, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, - OCH_3), 4.19 (s, 1H, 2- CHOH)

Tablo 4.8. Rasem 3- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester

E.N. = 49-50 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4335$ (Bulunan)

$r_f(\text{TLC}) = 0,40$ (Yürütücü faz : D) Verim= %85

IR (KBr) (cm^{-1}) = 3407 (-OH), 1754 (C=O), 1186 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 0.88 (t, J= 6.9 Hz, 3H, 16- CH_3), 1.2 – 1.6 (m, 24H, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH_2), 2.36 – 2.56 (ddd, J= 16, 9 ve 3.3 Hz, 2H, 2- CH_2), 2.94 (s, 1H, OH), 3.71 (s, 3H, -O CH_3), 4 (m, 1H, 3- CHOH)

Tablo 4.9. Rasem 6- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CHOH}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$

E.N. = 41,5°C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4340$ (Bulunan)

$r_f(\text{TLC}) = 0,40$ (Yürütücü faz : D) Verim= %95

IR (KBr) (cm^{-1}) = 3434 (-OH), 1754 (C=O), 1185 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 0.80 (t, J= 6.4 Hz, 3H, 16- CH_3), 1.2 (m, 24H, 3-, 4-, 5- 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH_2), 1.6(s, 1H, 6- CHOH), 2.3 (t, J= 7.2 Hz, 2H, 2- CH_2), 3.52(m, 1H, 6- CHOH), 3.65 (s, 3H, -O CH_3)

Tablo 4.10. Rasem 8- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHOH}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$

en = 42-42,5°C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4355$ (Bulunan)

$r_f(\text{TLC}) = 0,40$ (Yürütücü faz : D) Verim= %98

IR (KBr) (cm^{-1}) = 3407 (-OH), 1754 (C=O), 1185 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ 0.89 (t, J= 6.9 Hz, 3H, 16- CH_3), 1.2 – 1.7 (m, 24H, 3-, 4-, 5-,
(CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) =$ 6-, 7-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH_2), 1.58 (s, 1H, 8-
 CHOH), 2.39 (m, 2H, 2- CH_2), 3.6 (m, 1H, 8- CHOH), 3.75
(s, 3H, - OCH_3)

Tablo 4.11. Rasem 14- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}_3$

en = 46,5-47°C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4370$ (Bulunan)

$r_f(\text{TLC}) = 0,40$ (Yürütücü faz : D) Verim= %95

IR (KBr) (cm^{-1}) = 3434 (-OH), 1754 (C=O), 1212 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ 0.9 (t, J= 8.5 Hz, 3H, 16- CH_3), 1.2 – 1.7 (m, 25H, 3-, 4-, 5-,
(CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) =$ 6- 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 15- CH_2 , OH), 2.20 (t, J=
7.1 Hz, 2H, 2- CH_2), 3.58(m, 1H, 14- CHOH), 3.7 (s, 3H, -
 OCH_3)

Tablo 4.12. Rasem 15- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester **CH₃CHOH(CH₂)₁₃COOCH₃**

en = 58-59°C (Bulunan)

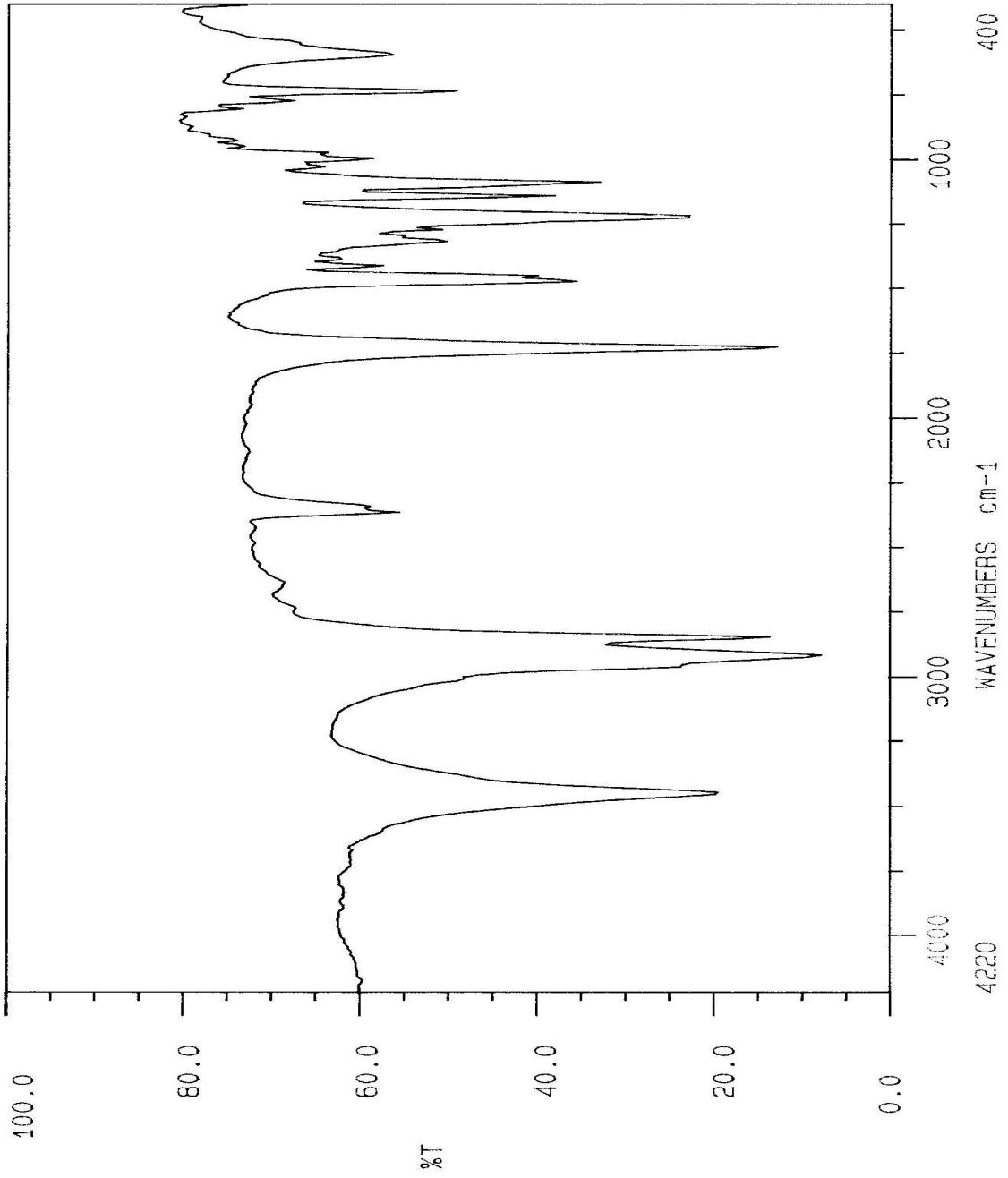
n_D⁷⁰ = 1,4378 (Bulunan)

r_f(TLC) = 0,40 (Yürütücü faz : D) Verim= %95

IR (KBr) (cm⁻¹) = 3407 (-OH), 1754 (C=O), 1185 (C-O)

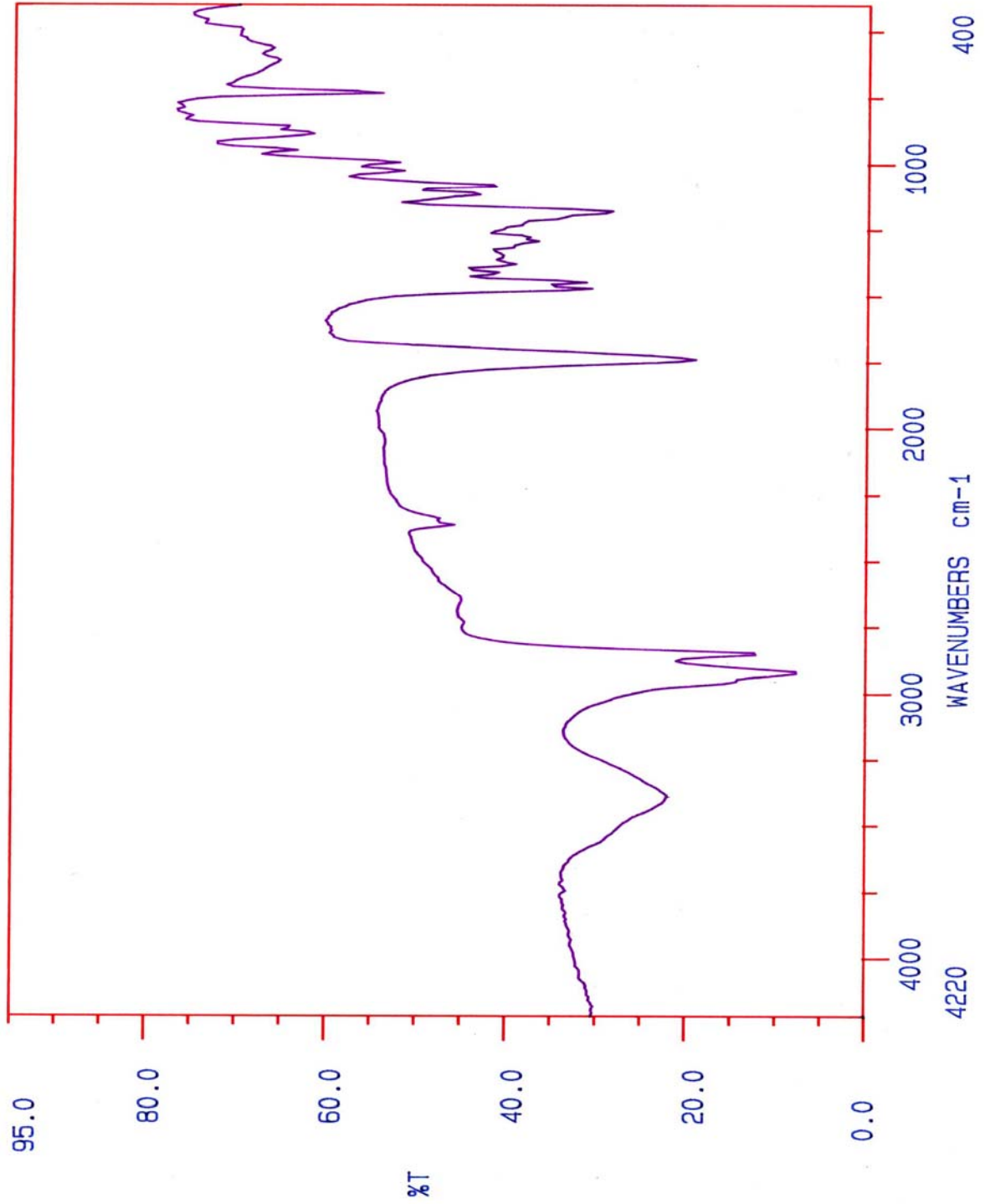
¹H-NMR
(CDCl₃):δ(ppm) = 0.79 (t, J= 6.9 Hz, 3H, 16- CH₃), 1.26 – 1.72 (m, 25H, 3-, 4-,
5-, 6- 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- CH₂, OH), 2.30 (t, J=
7.1 Hz, 2H, 2- CH₂), 3.6 (s, 3H, -OCH₃), 3.8(m, 1H, 15-
CHOH)

4.3. RASEM HIDROKSI ASID METIL ESTERLERININ IR SPEKTRUMLARI



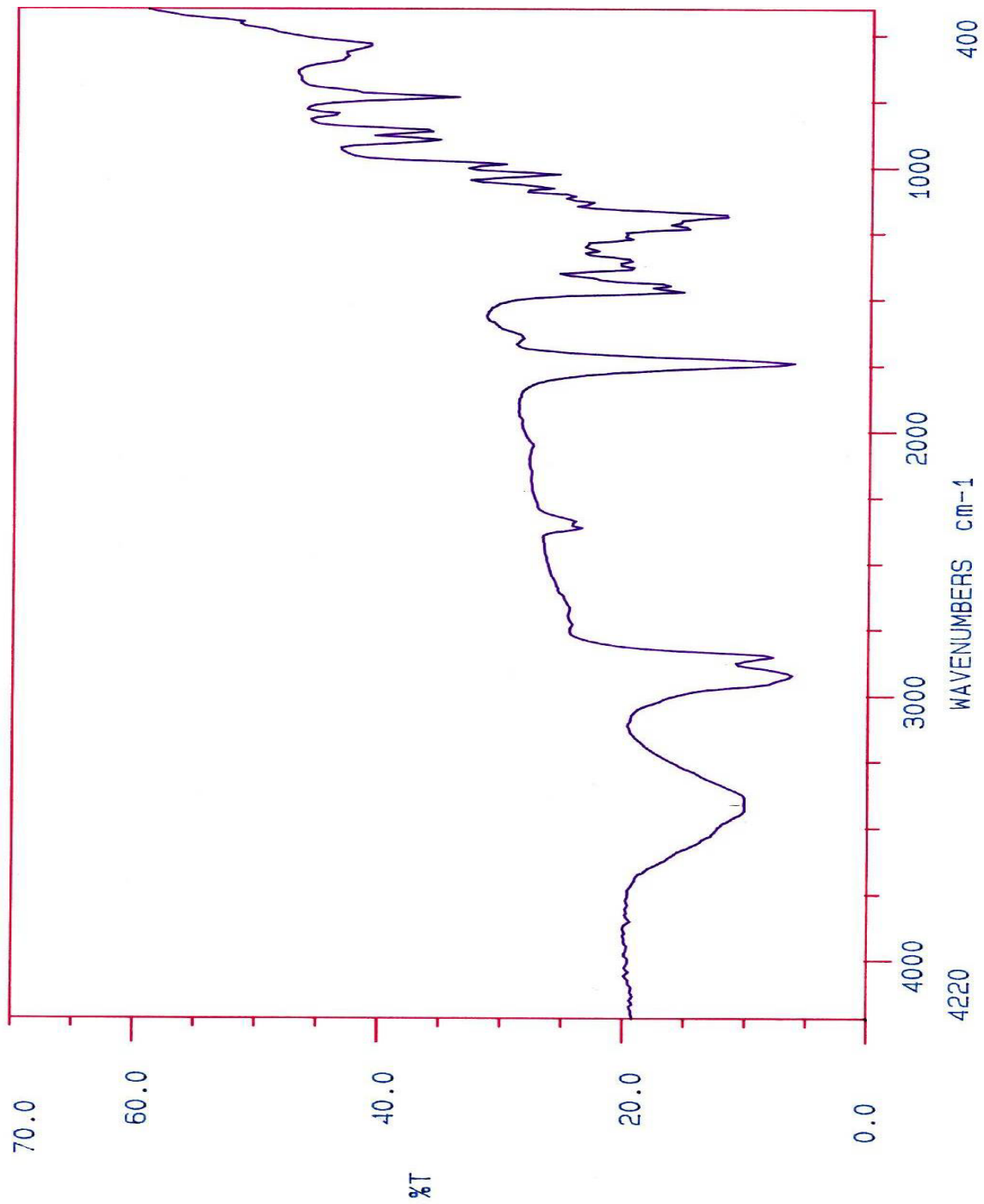
Şekil 4.1. 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu

IR (cm⁻¹): 3461 (-OH), 2946, 2865 (C-H), 1727 (C=O), 1158 (C-O)



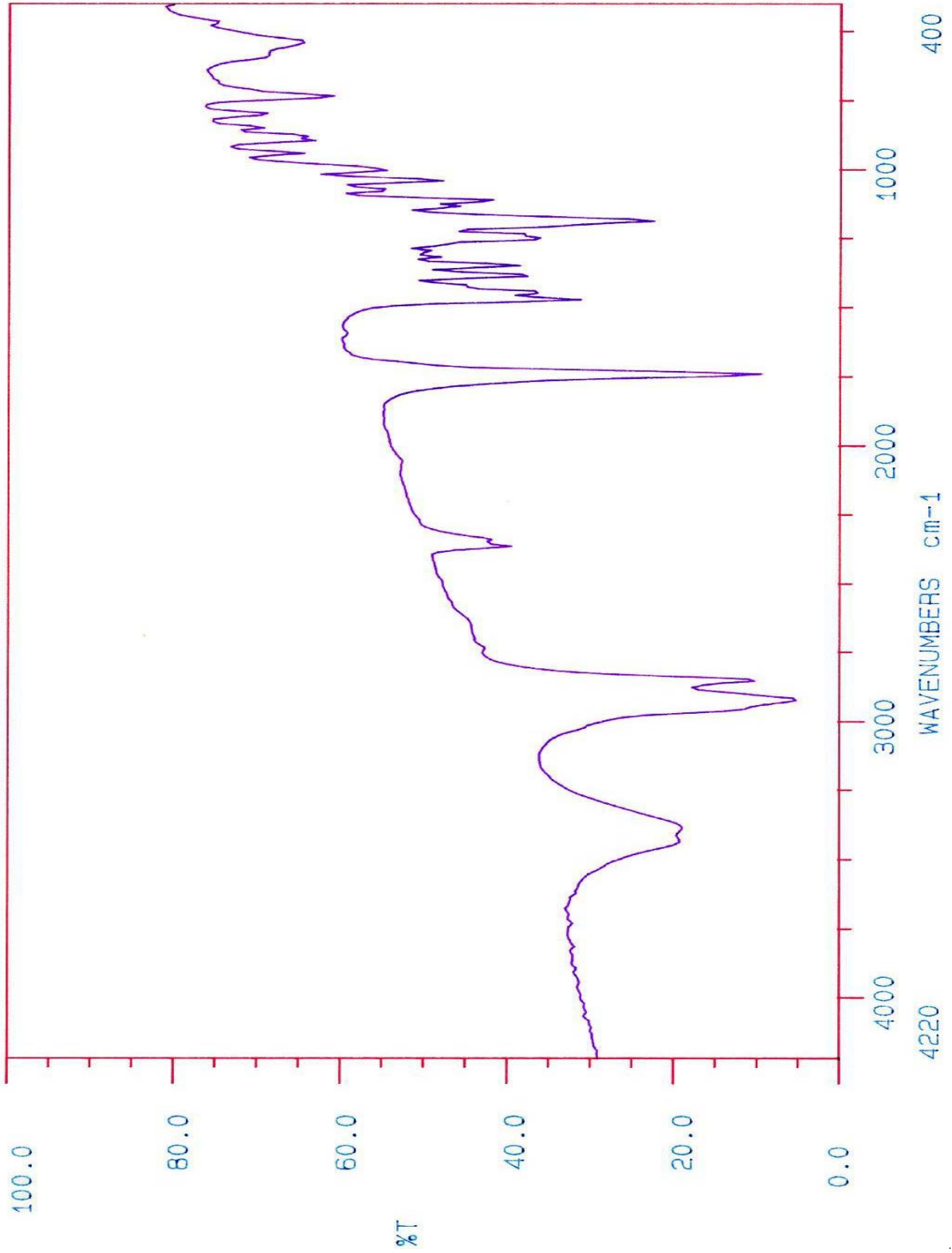
Şekil 4.2. 3-Hidroksi Hekezadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu

IR (cm⁻¹): 3407 (-OH), 2865, 2946 (C-H), 1754 (C=O), 1186 (C-O)



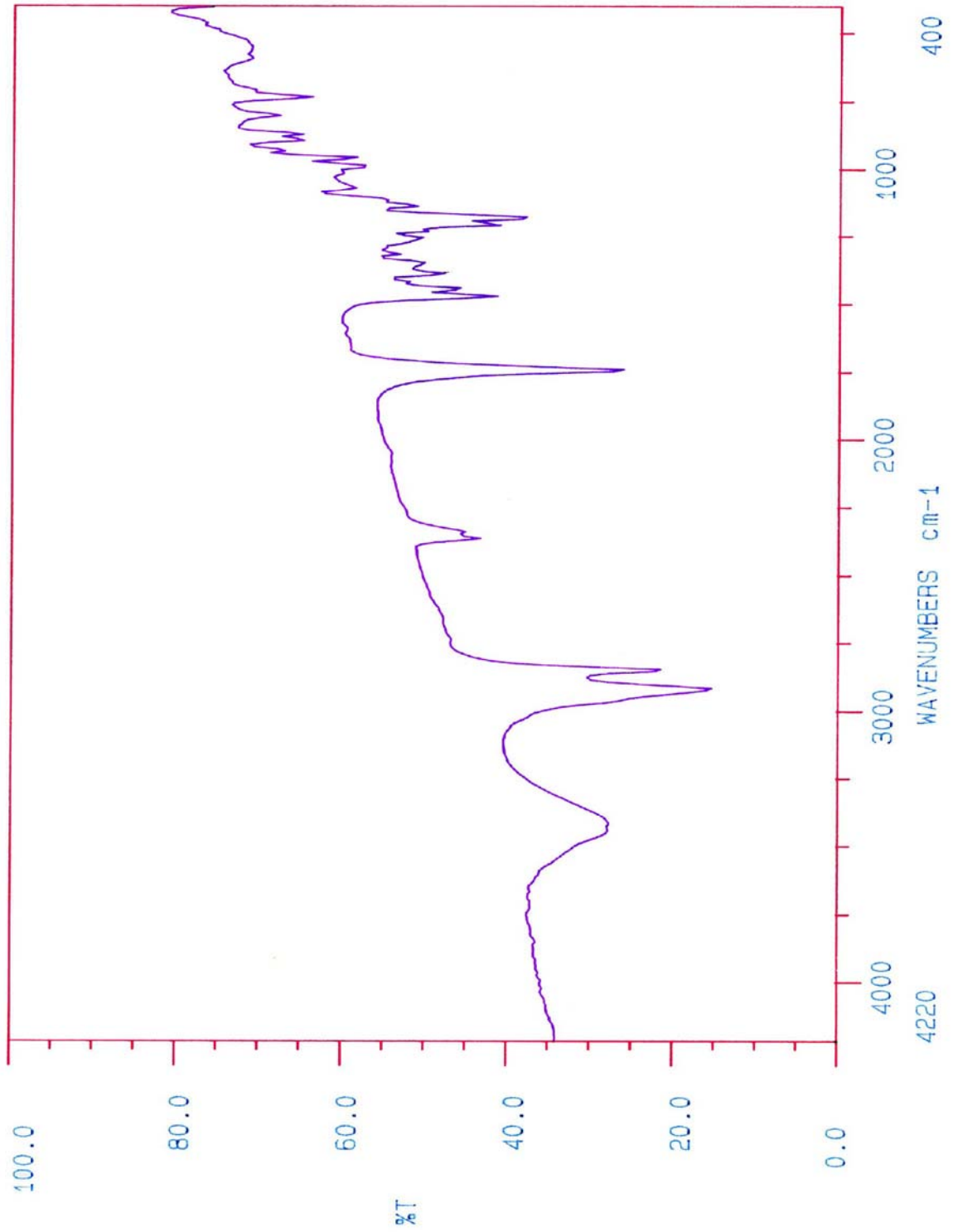
Şekil 4.3. 6-Hidroksi Hegzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu

IR (cm^{-1}): 3434 (-OH), 2865, 2946 (C-H), 1754 (C=O), 1185 (C-O)



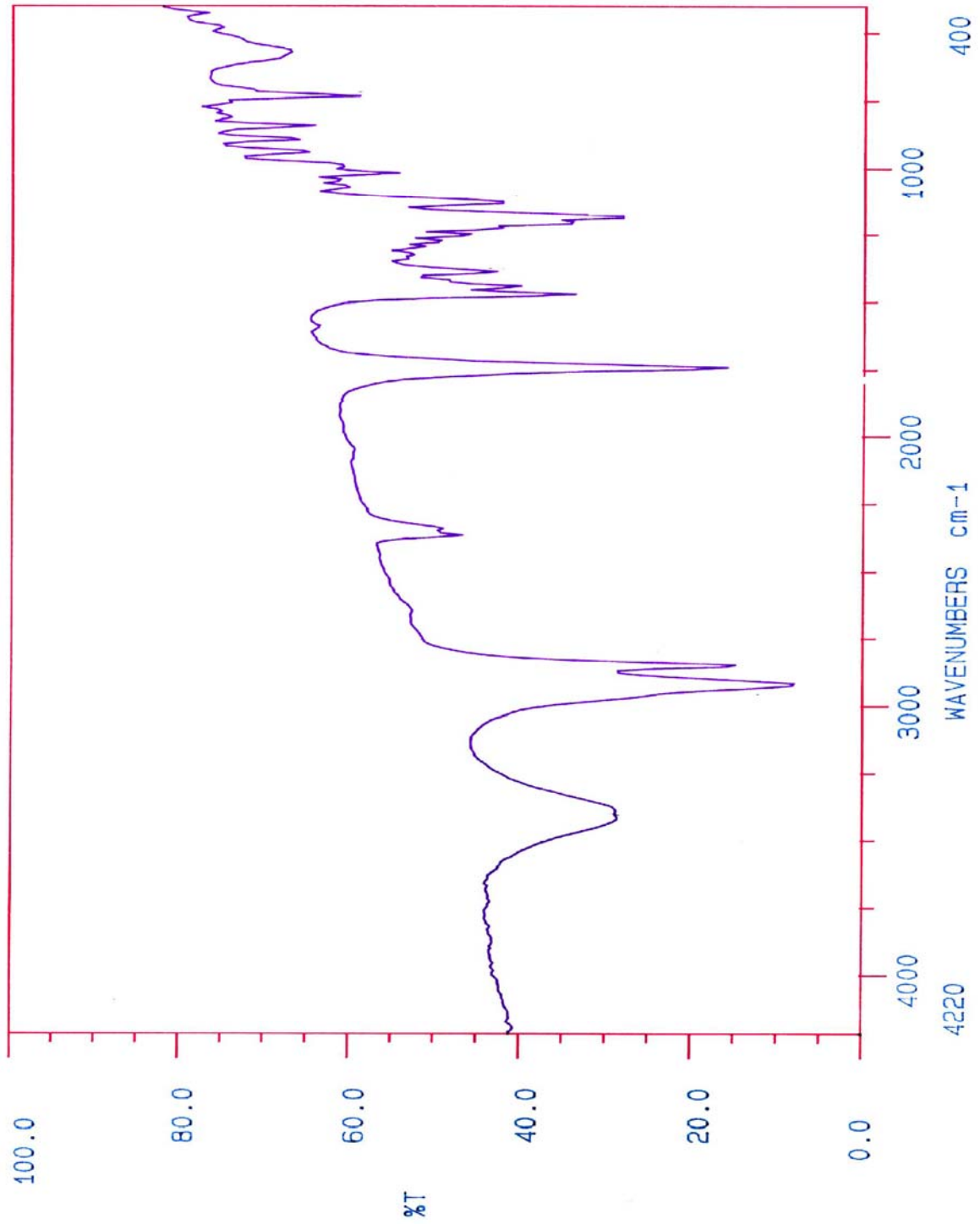
Şekil 4.4. 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu

IR (cm⁻¹): 3407 (-OH), 2865, 2946 (C-H), 1754 (C=O), 1185 (C-O)



Şekil 4.5. 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu

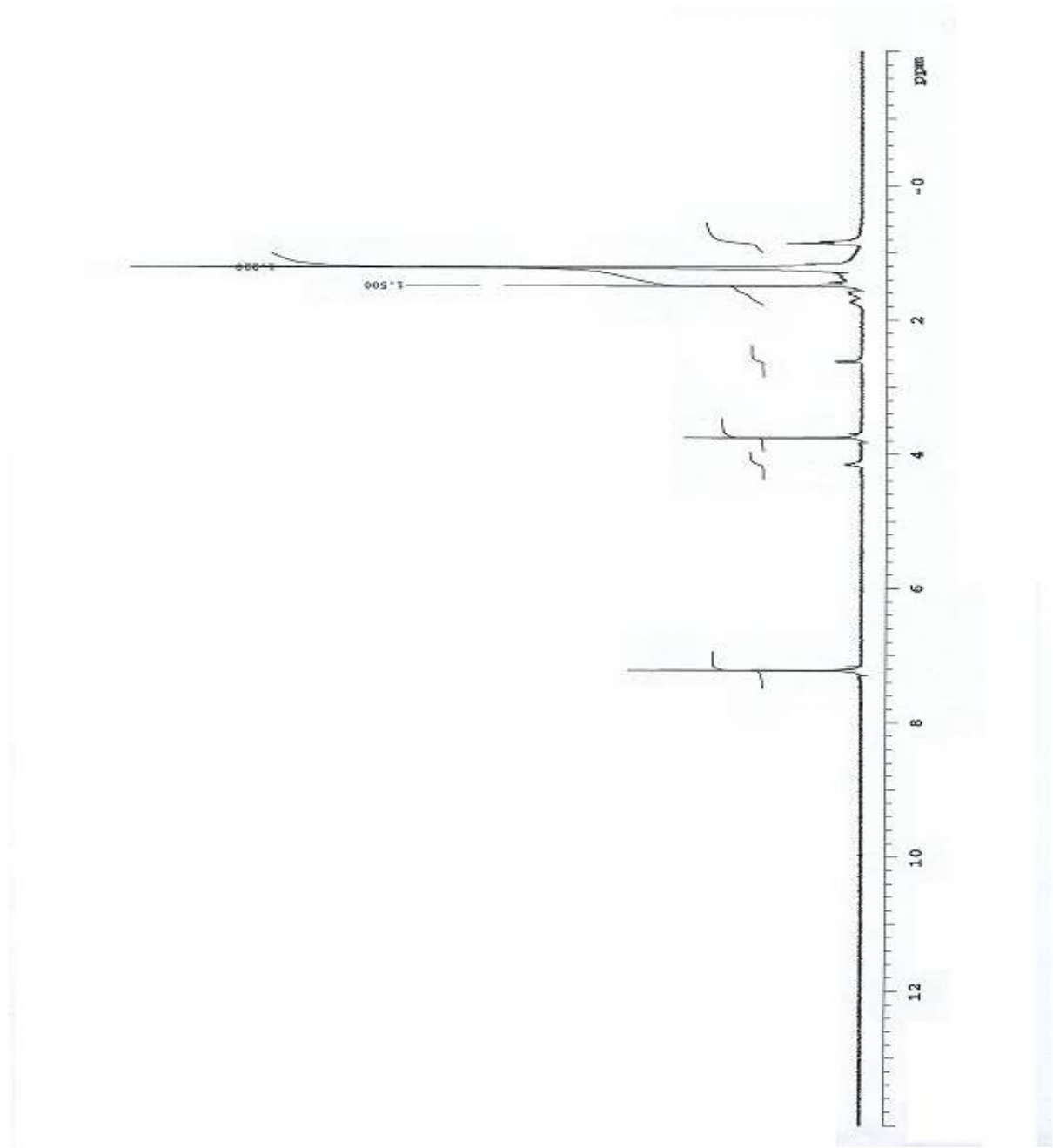
IR (cm⁻¹) : 3434 (-OH), 2865, 2946 (C-H), 1754 (C=O), 1212 (C-O)



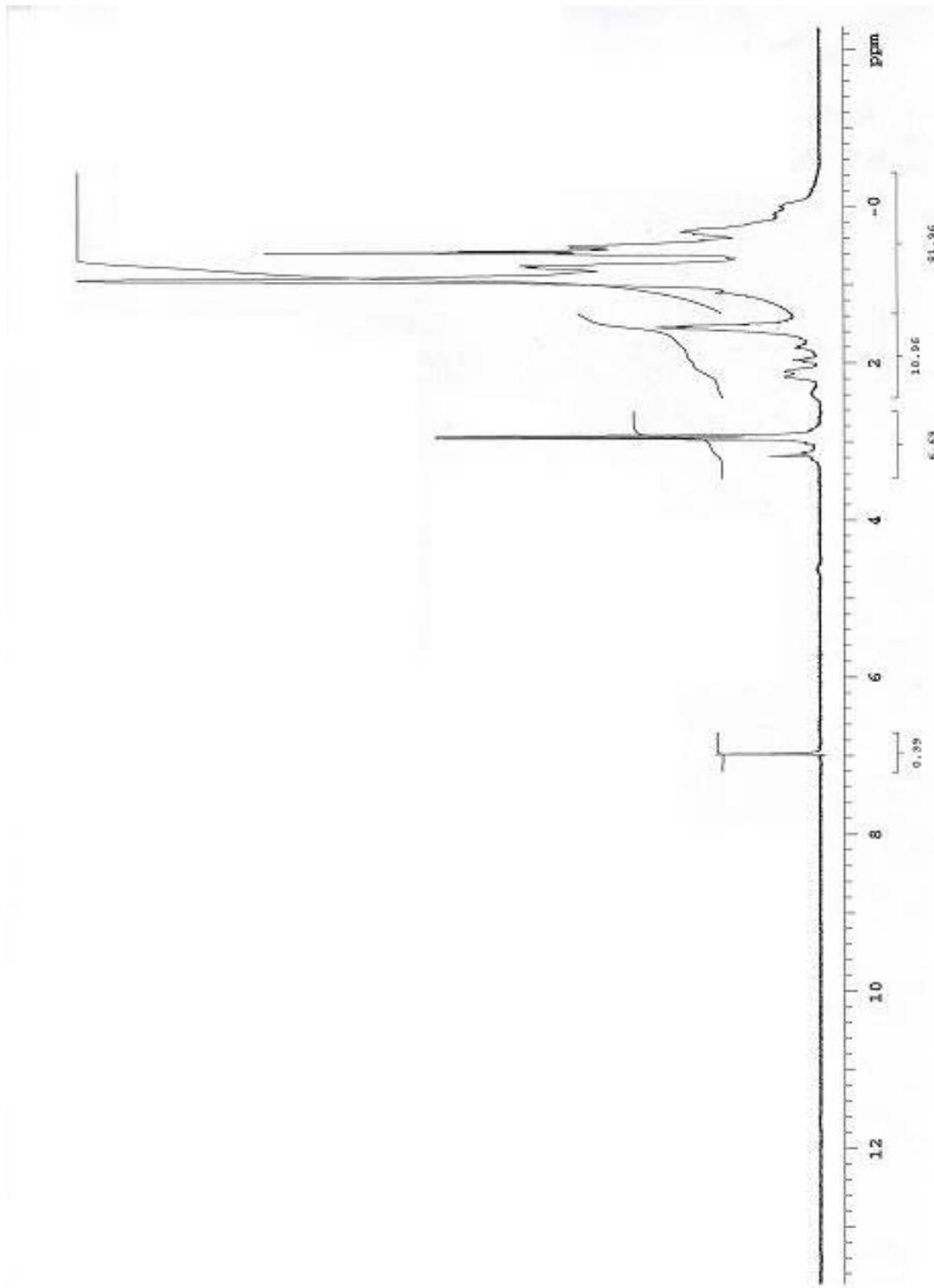
Şekil 4.6. 15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu

IR (cm⁻¹): 3407 (-OH), 2865, 2946 (C-H), 1754 (C=O), 1185 (C-O)

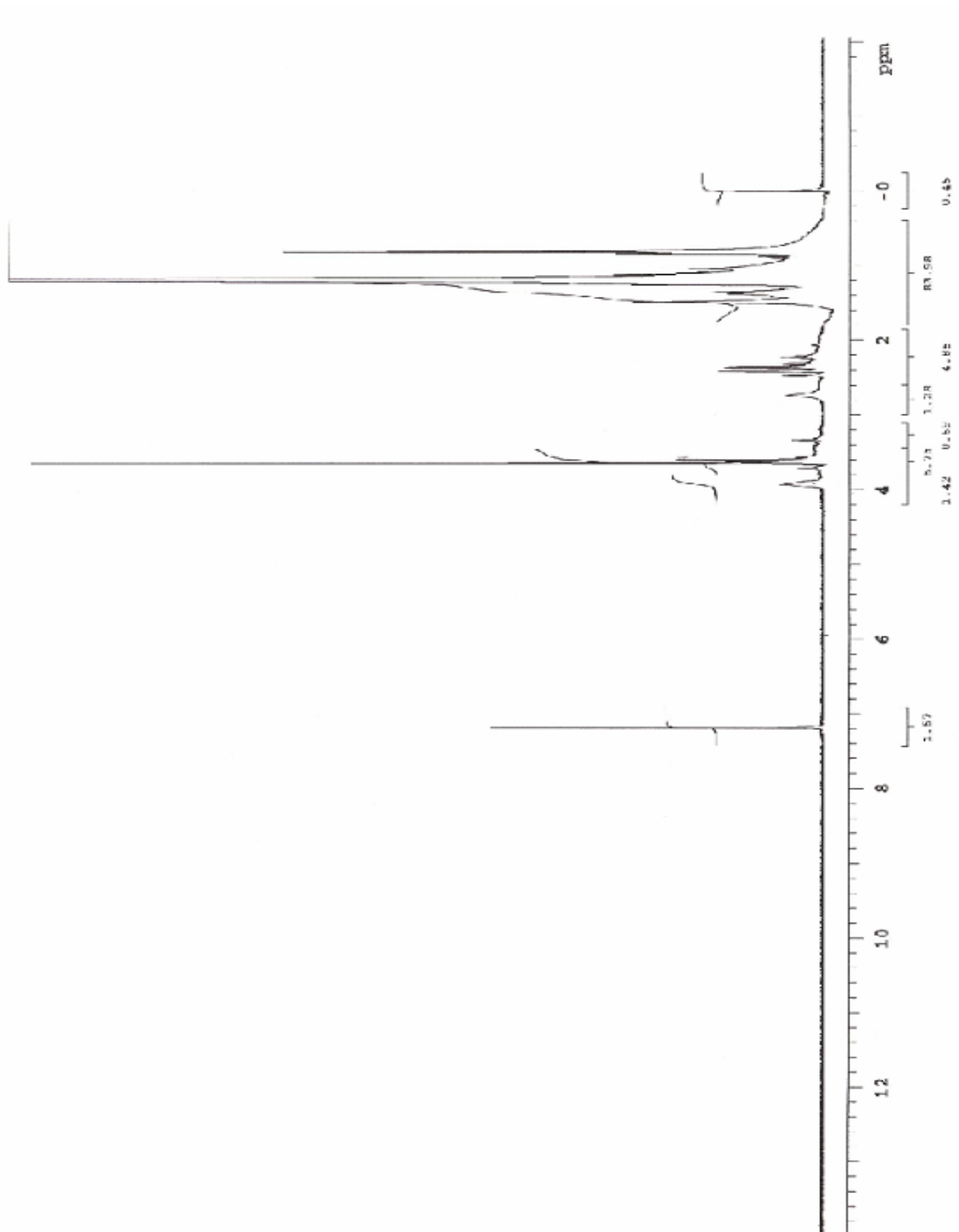
4.4. RASEM HIDROKSI ASID METİL ESTERLERİNİN $^1\text{H-NMR}$ VE $^1\text{H-NMR}$ SHIFT SPEKTRUMLARI



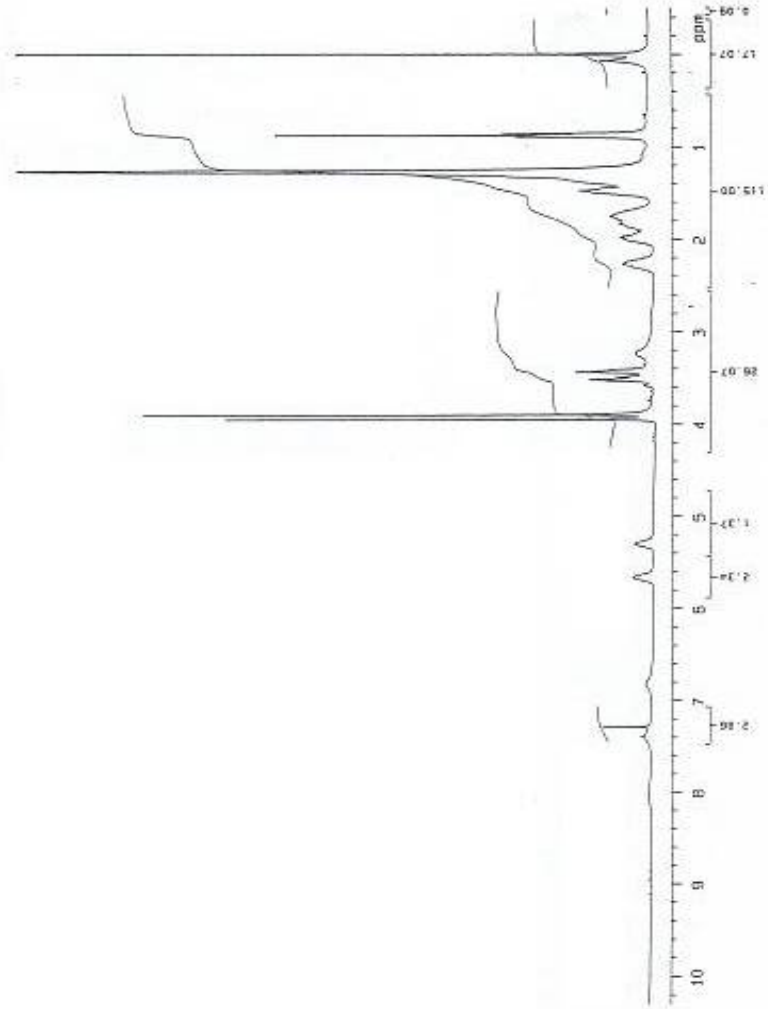
Şekil 4.7. 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



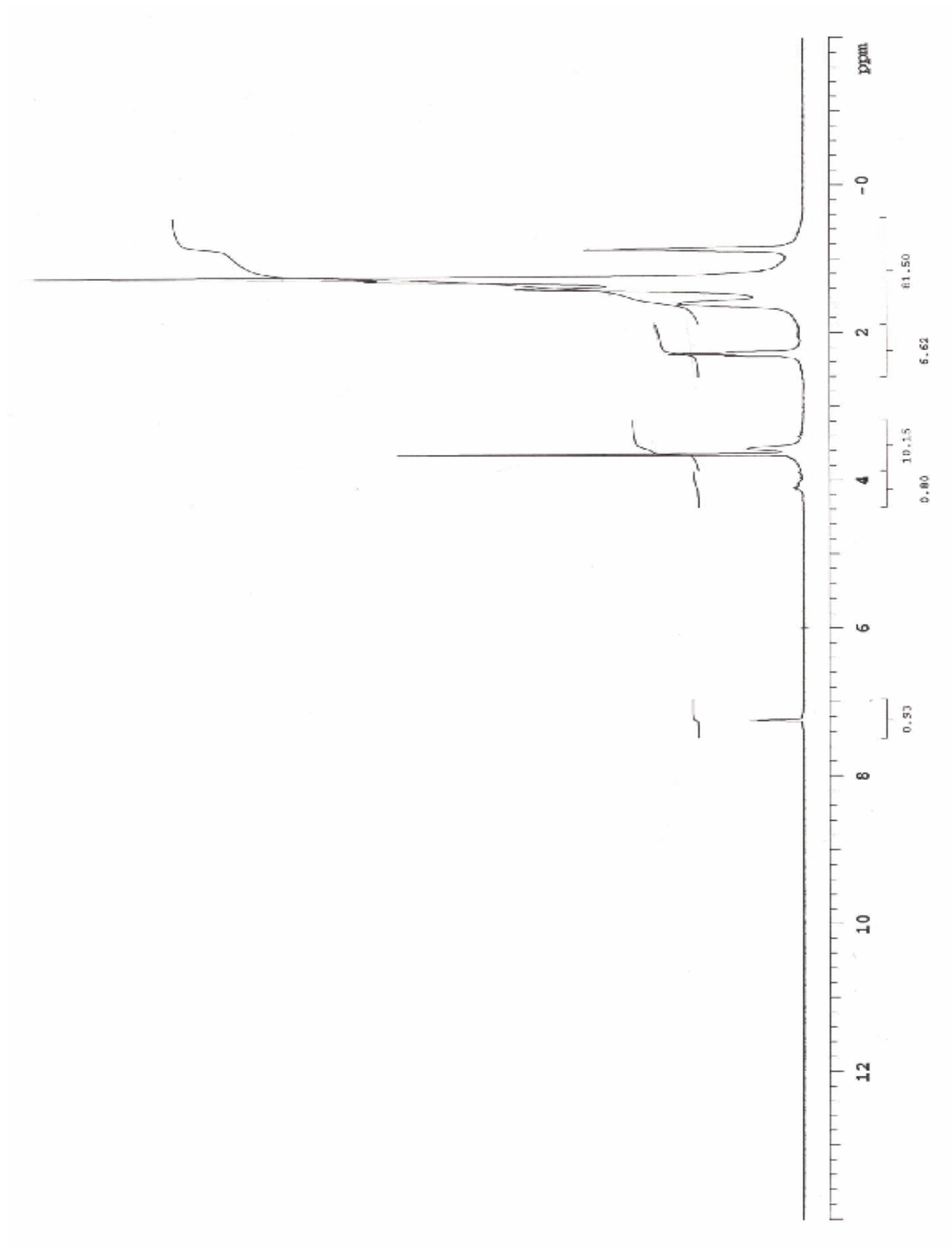
Şekil 4.8. 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu (Shift Reaktif ile)



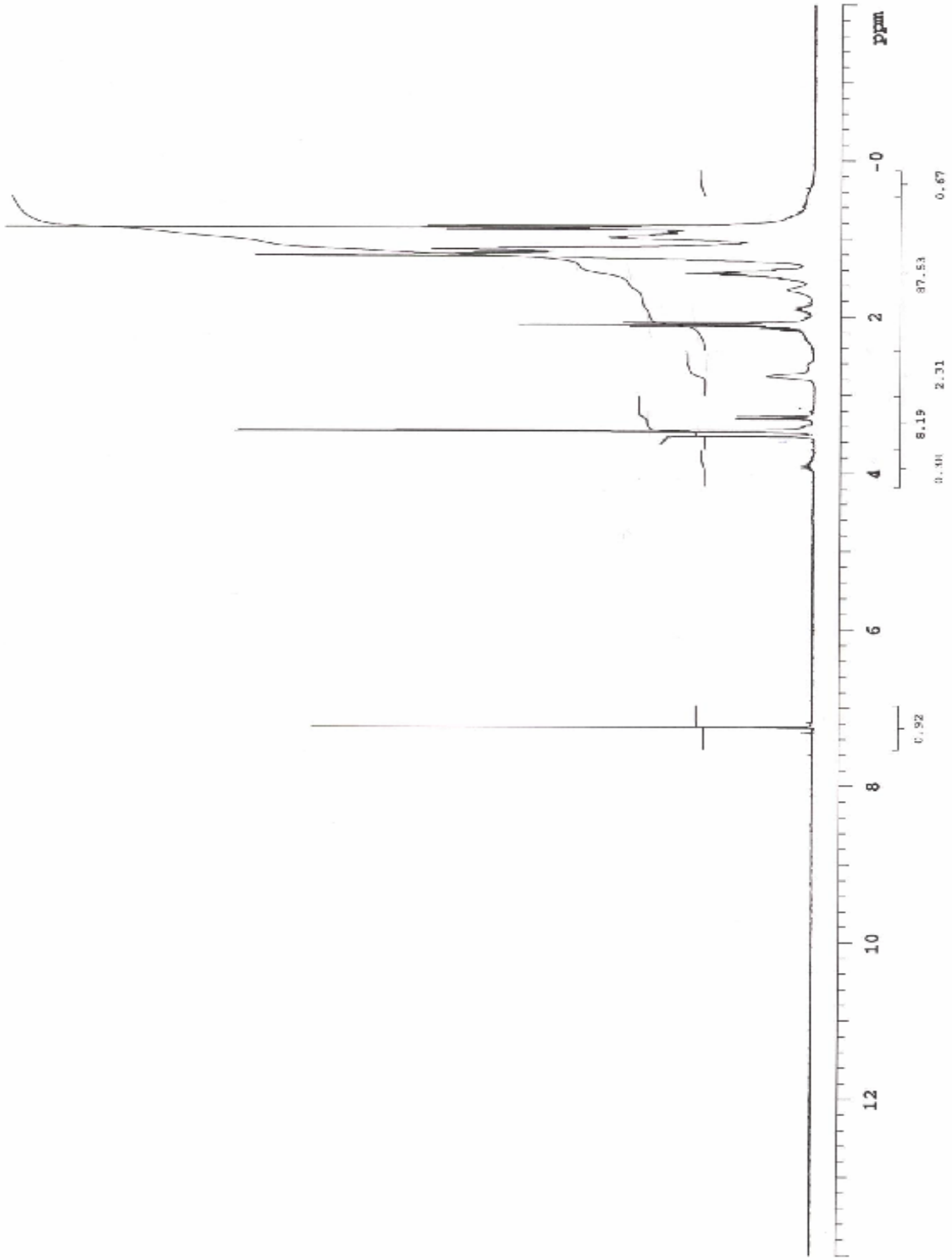
Şekil 4.9. 3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)



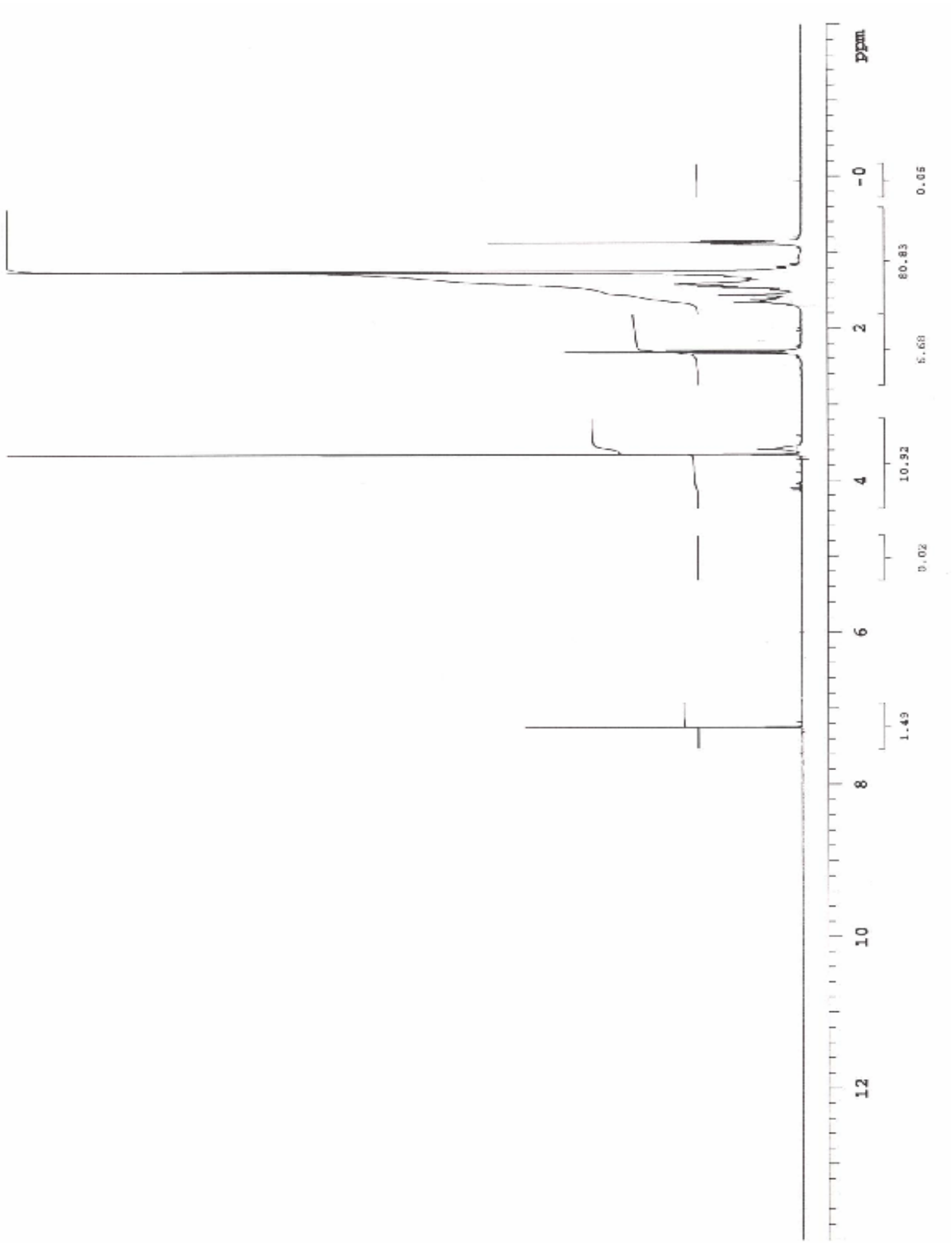
Şekil 4.10. 3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (Shift Reaktif ile)



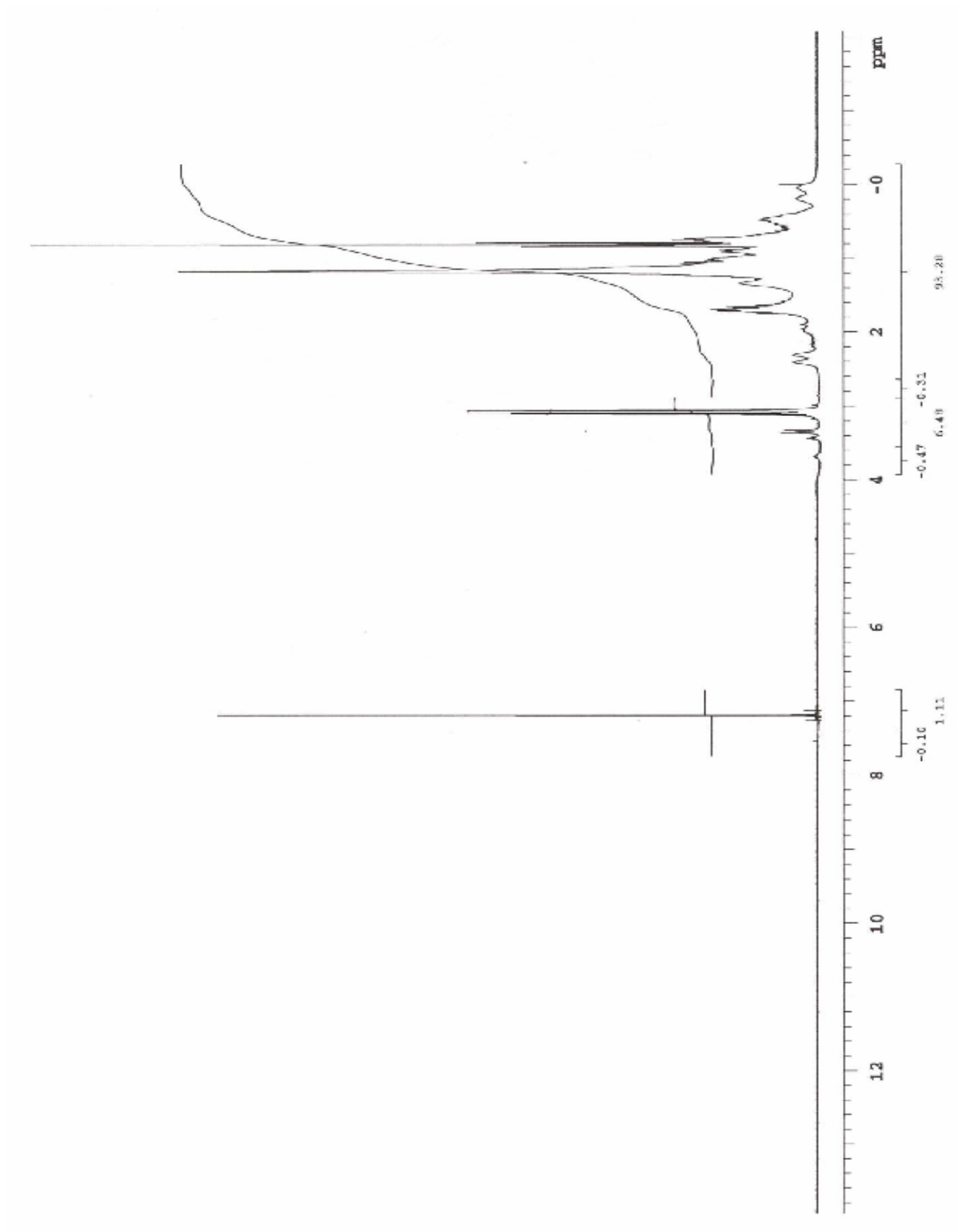
Şekil 4.11. 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



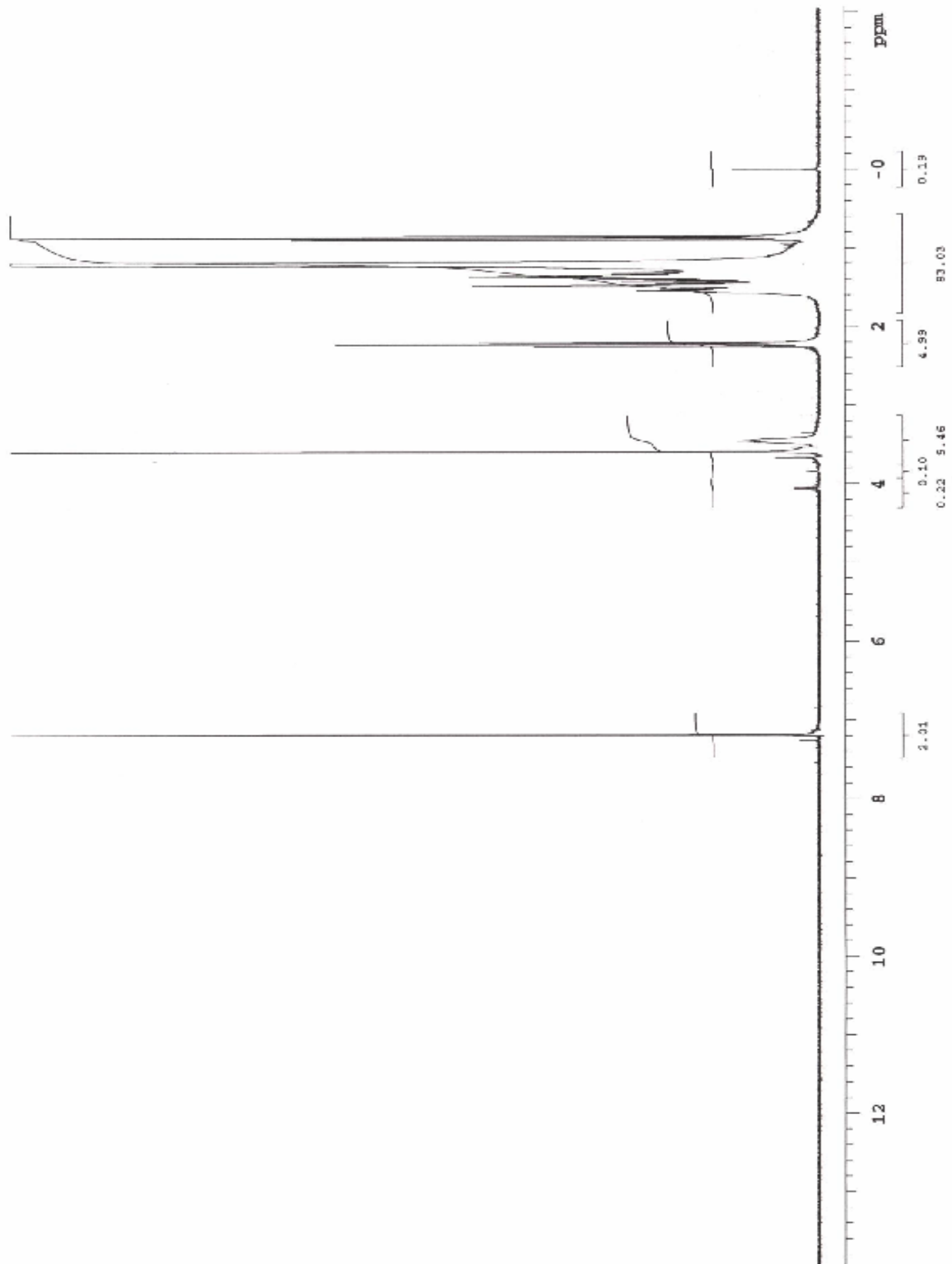
Şekil 4.12. 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (Shift Reaktif ile)



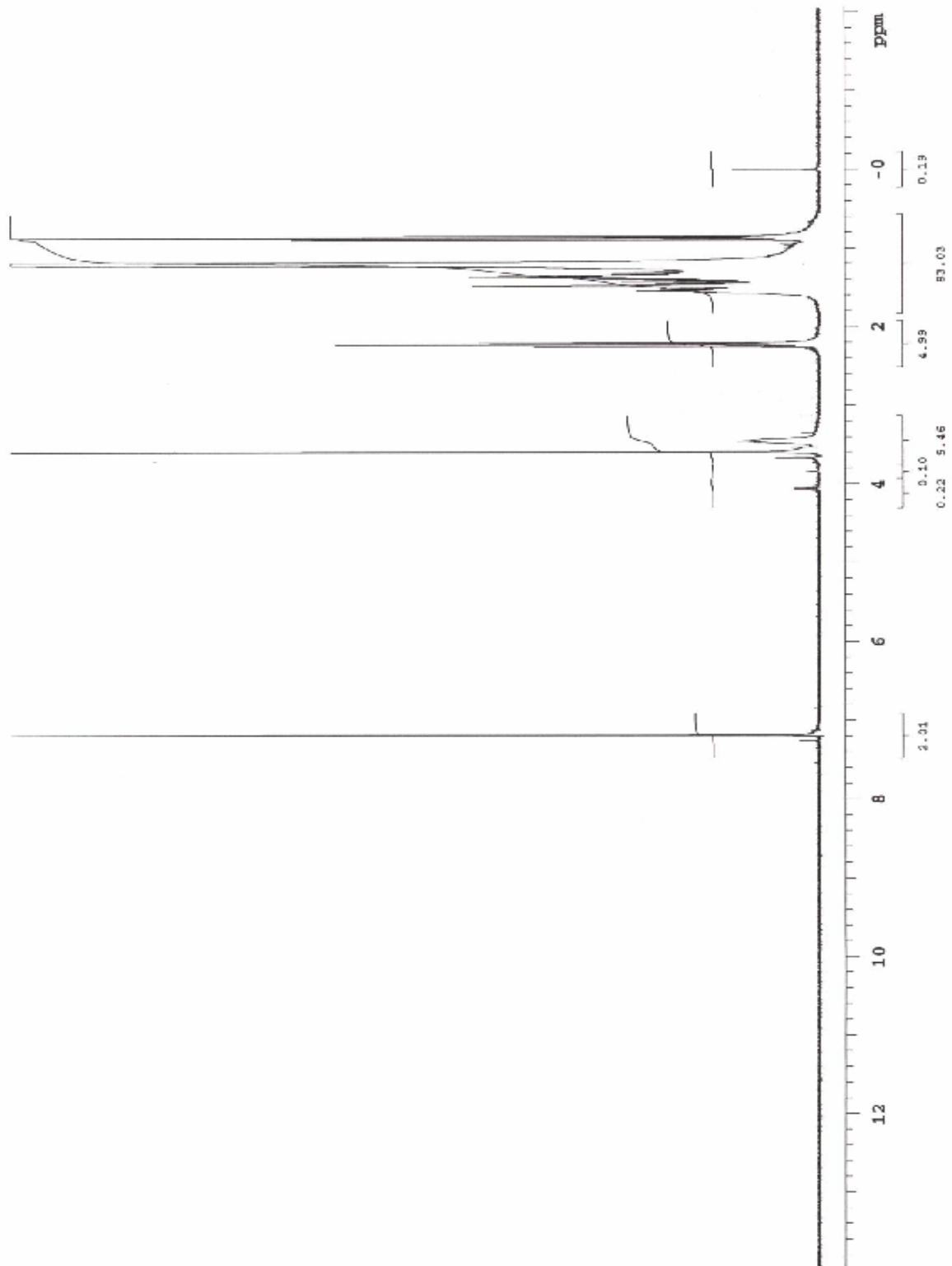
Şekil 4.13. 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



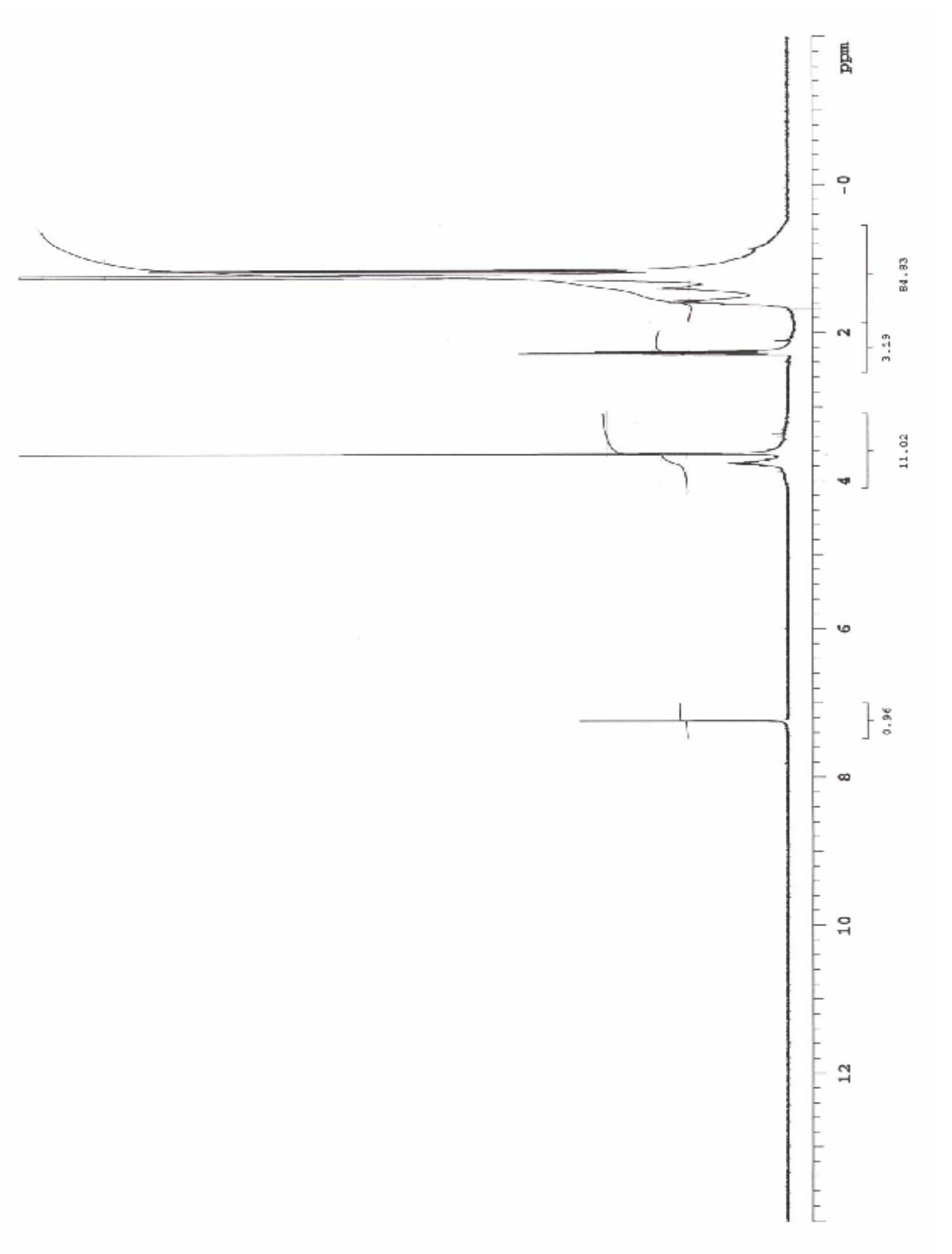
Şekil 4.14. 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (Shift Reaktif ile)



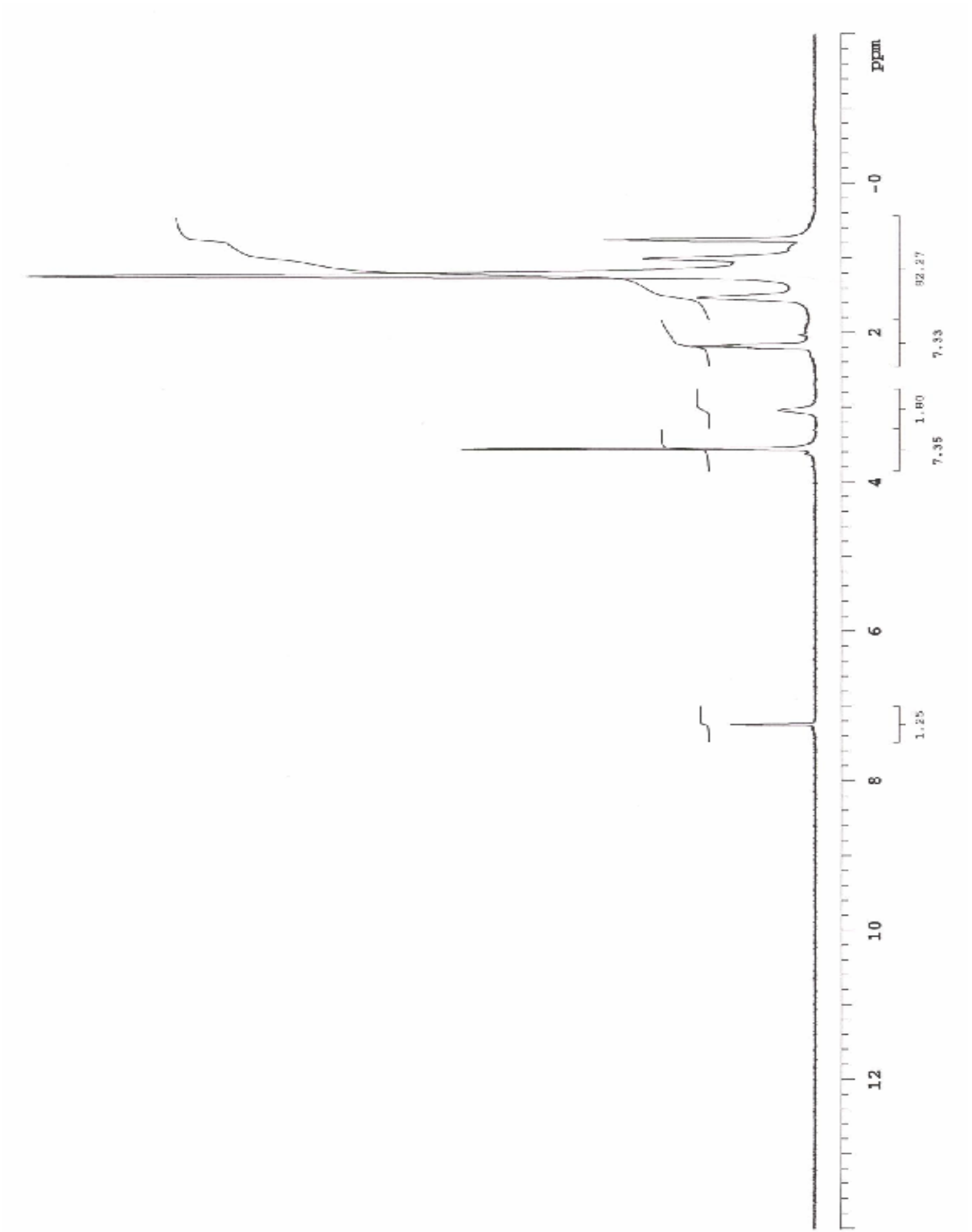
Şekil 4.15. 14-Hidroksi Hegzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.16. 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (Shift Reaktif ile)

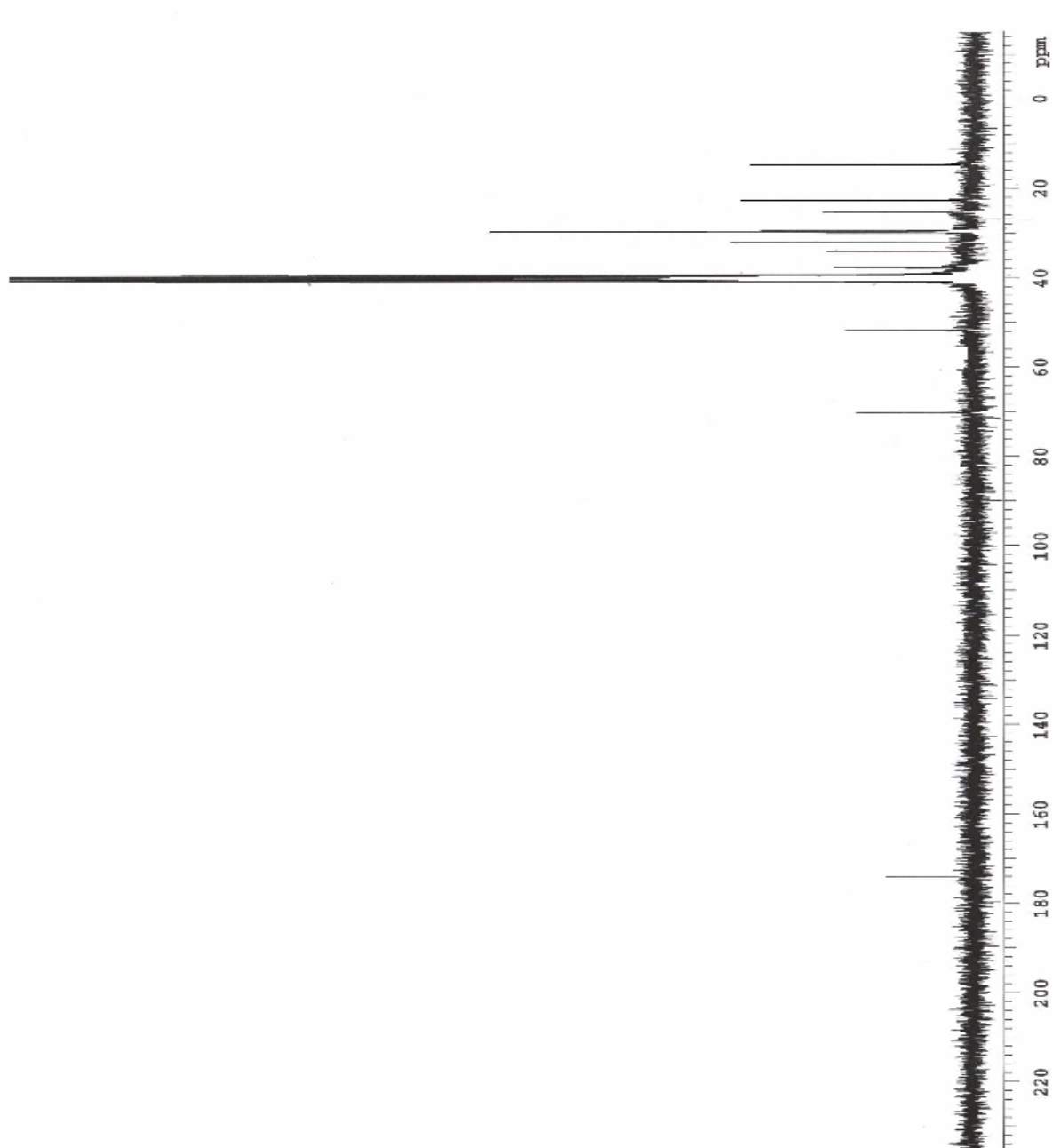


Şekil 4.17. 15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)

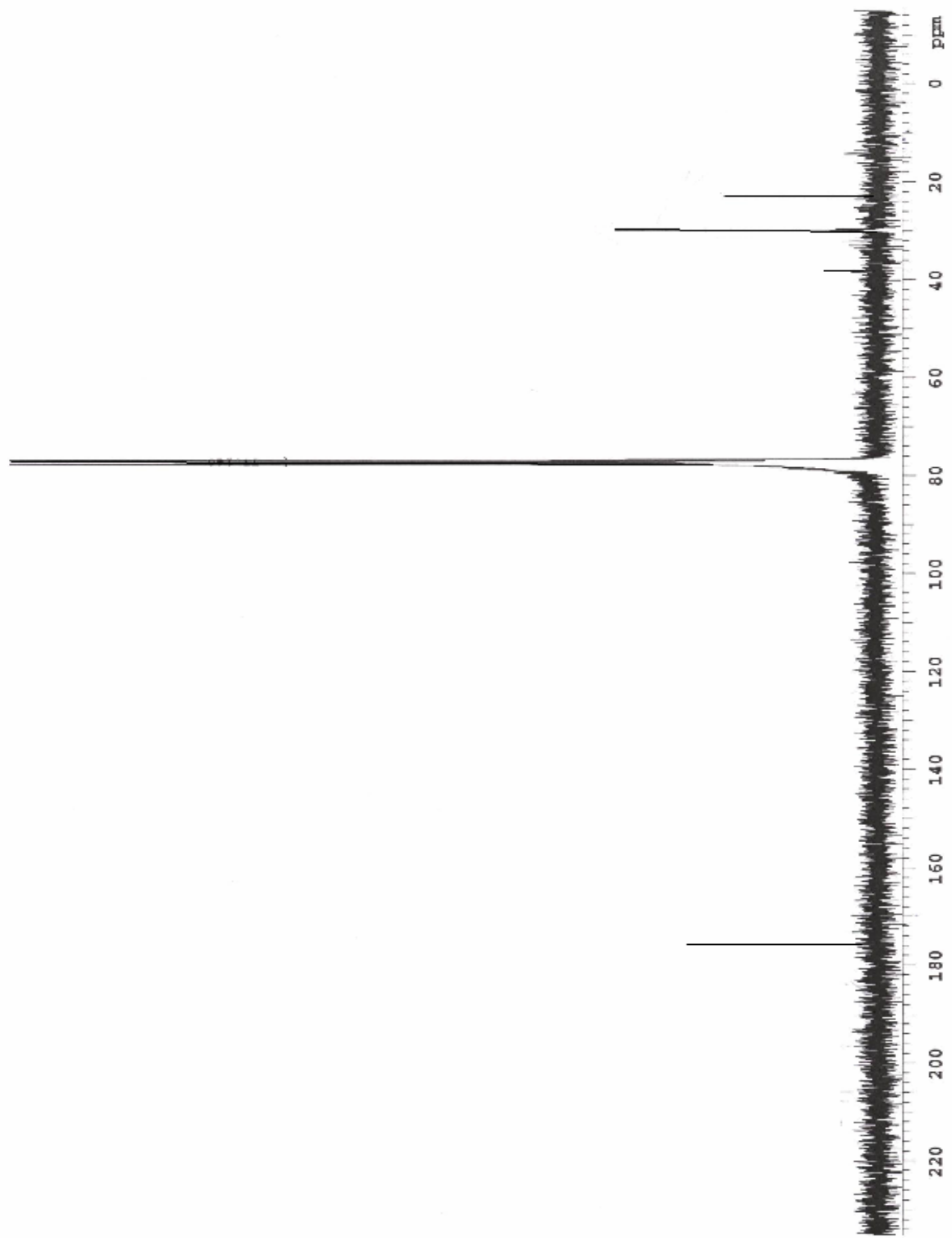


Şekil 4.18. 15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (Shift Reaktif ile)

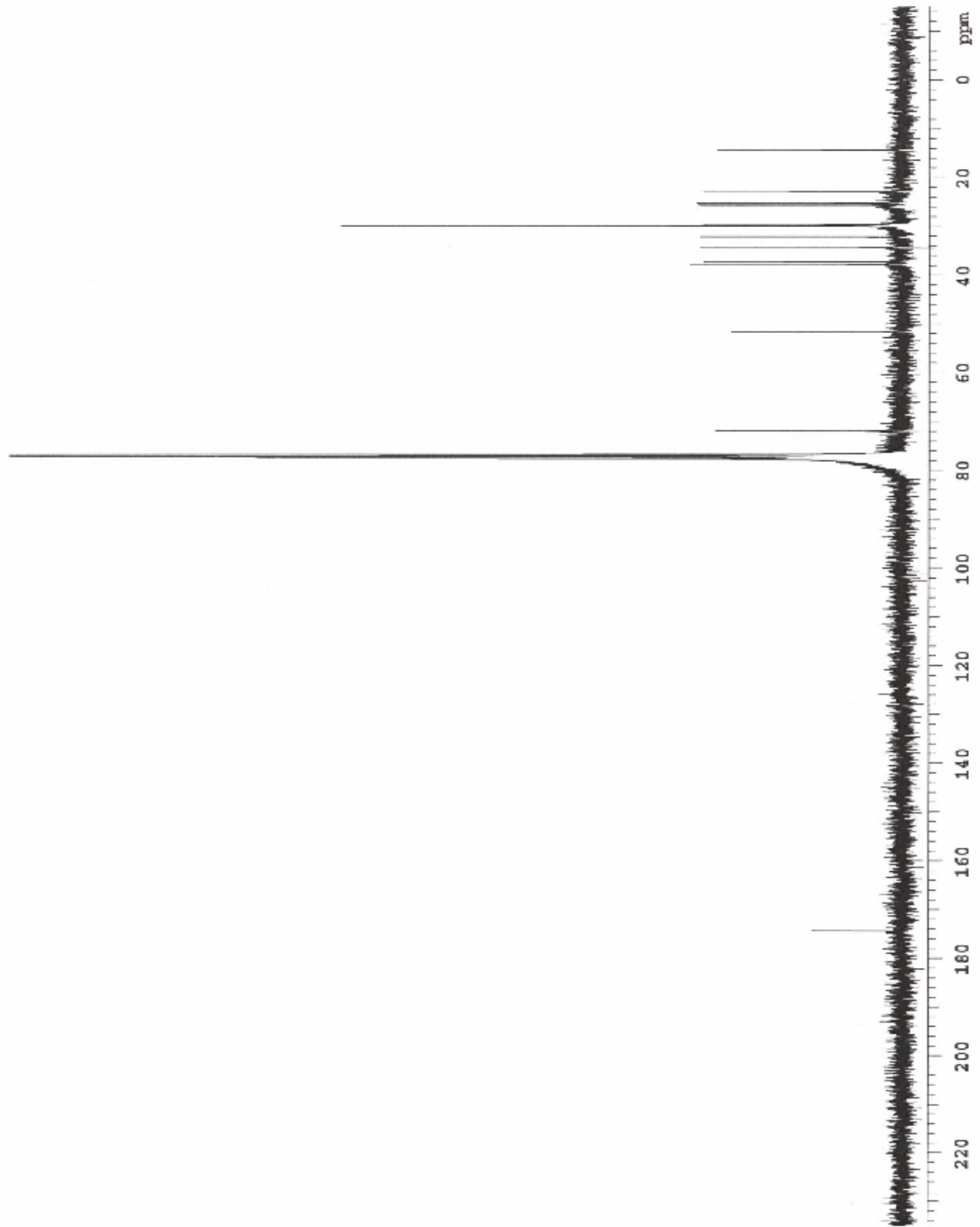
**4.5. R- ENANTIOMERCE ZENGİN HİDROKSİ HEKZADEKANOİK ASİT METİL
ESTER İZOMERLERİNİN 1,2:5,6- DI-O-ISOPROPİLİDEN- α -D-GLUKOFURANOZ
 ^{13}C - NMR SPEKTRUMLARI**



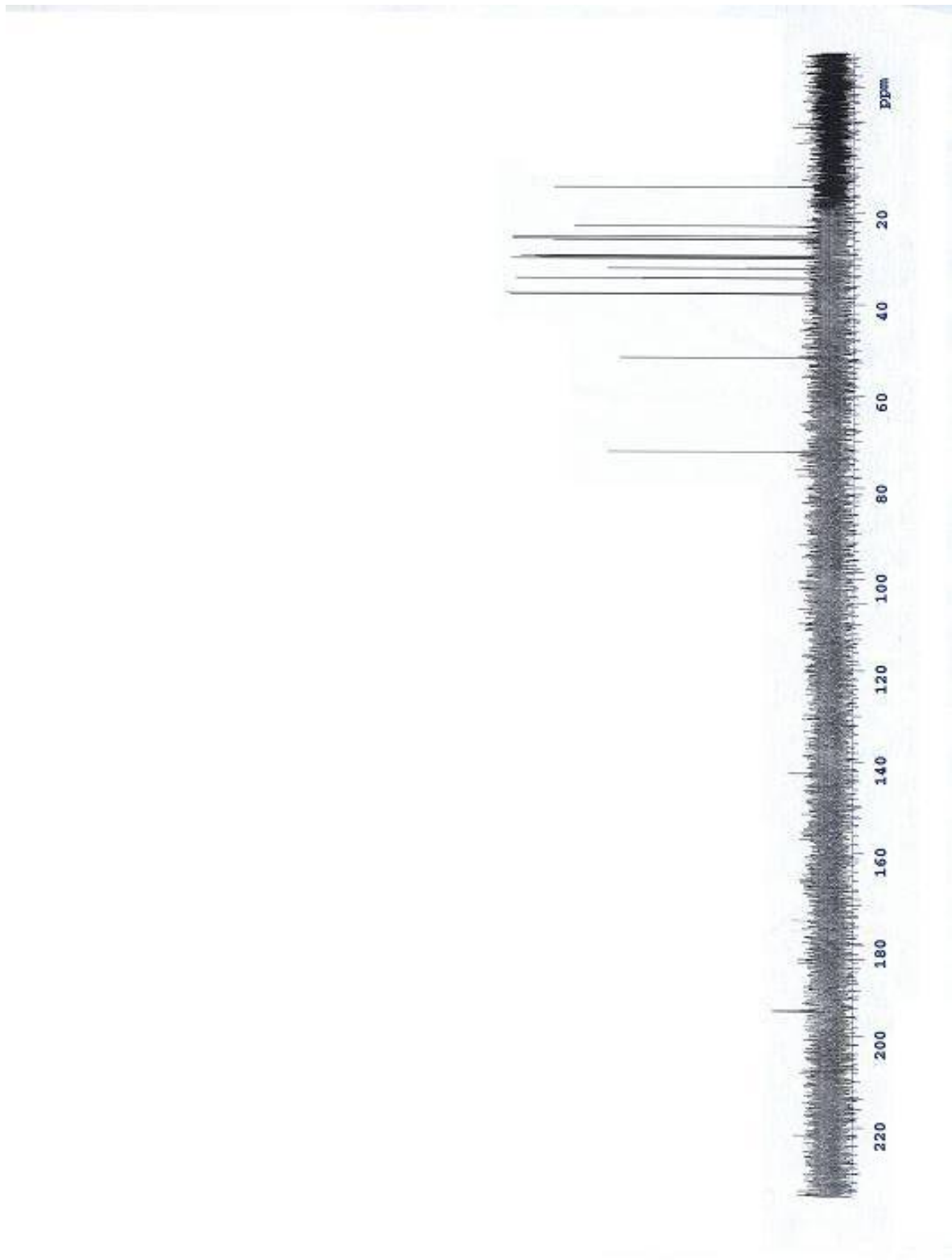
Şekil 4.19. 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ^{13}C - NMR Spektrumu



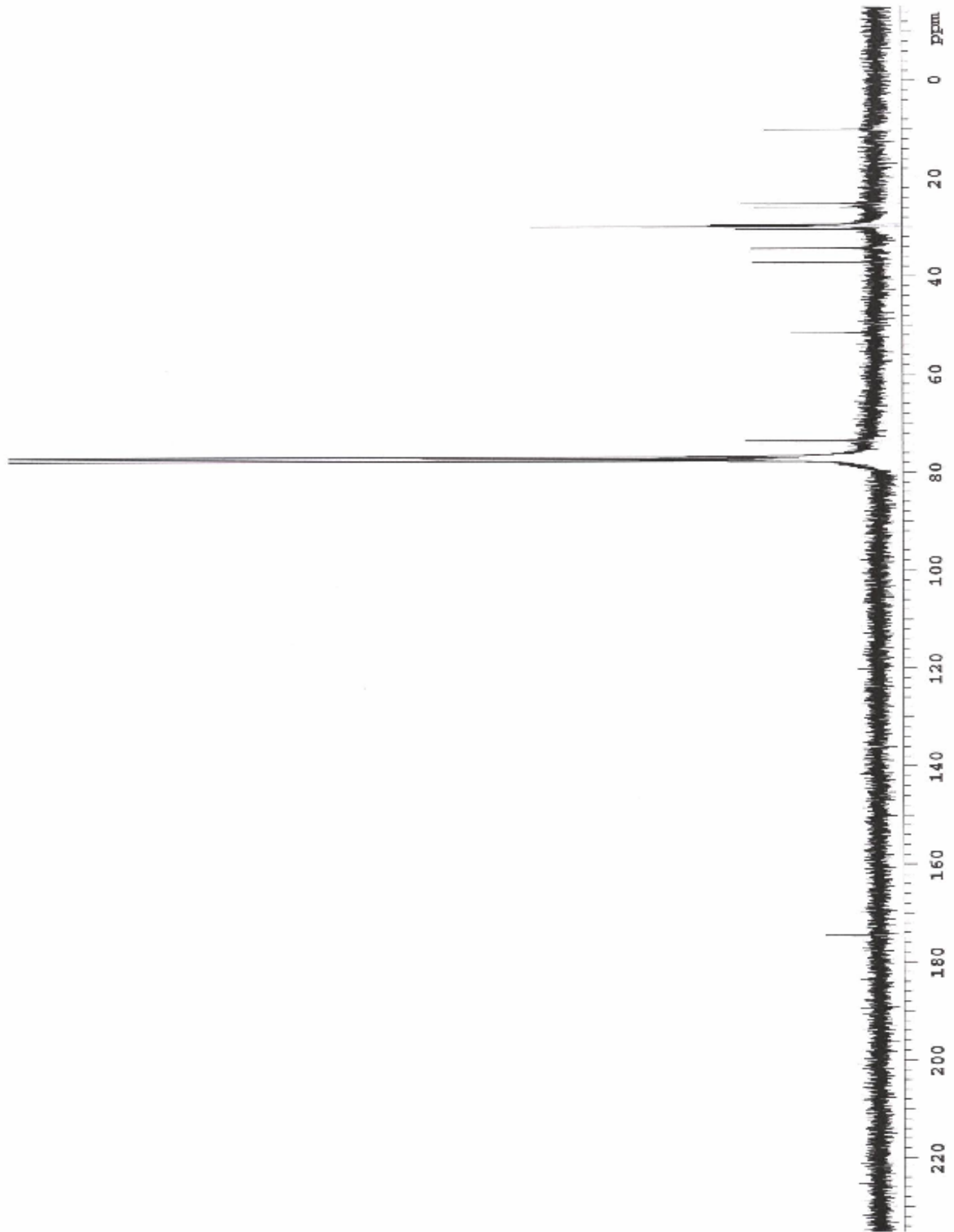
Şekil 4.20. 3- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ^{13}C -NMR Spektrumu



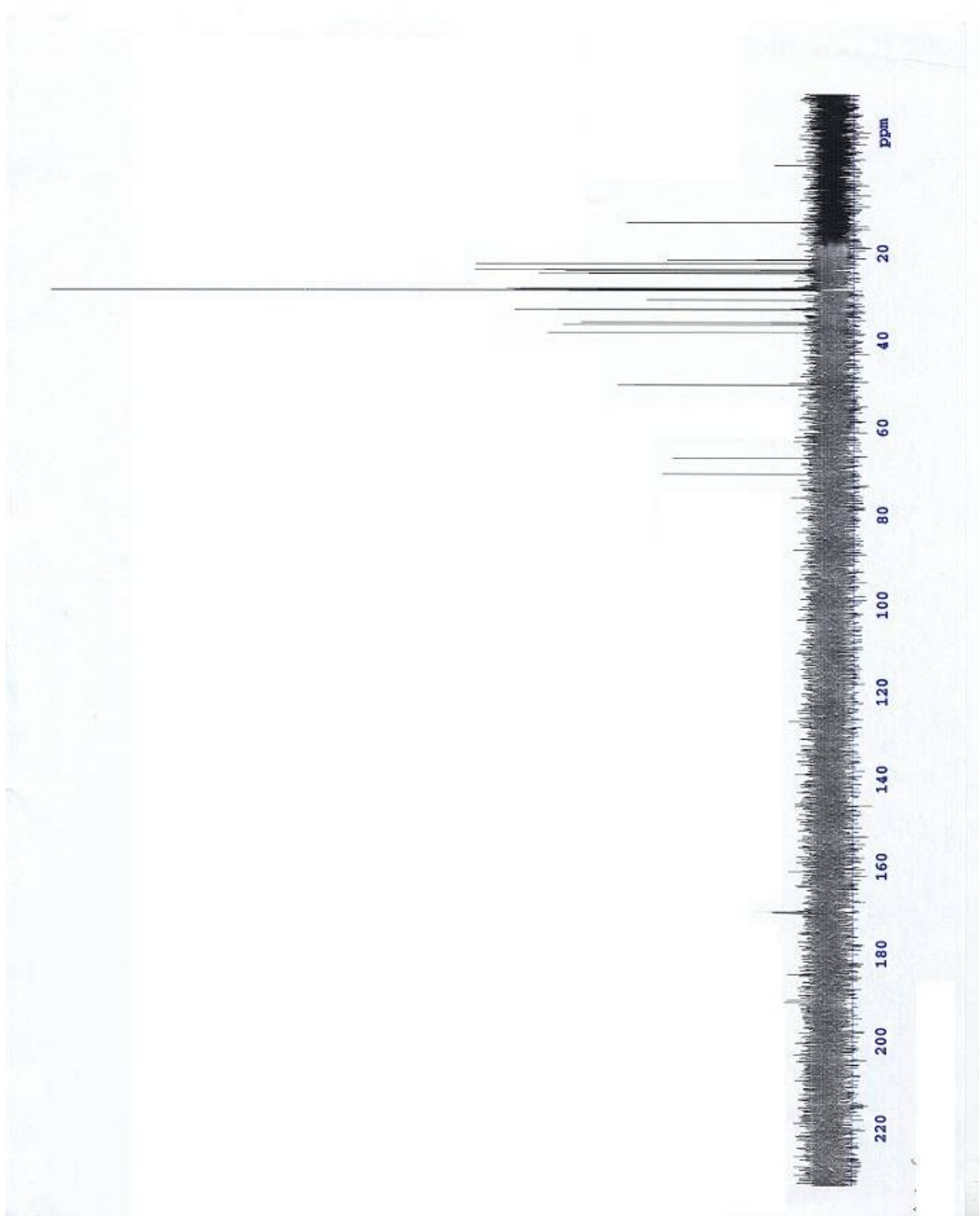
Şekil 4.21. 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ^{13}C - NMR Spektrumu



Şekil 4.22. 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ^{13}C - NMR Spektrumu



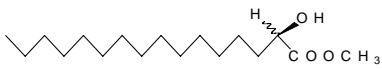
Şekil 4.23. 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ^{13}C -NMR Spektrumu

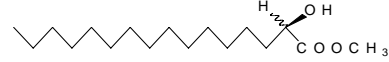


Şekil 4.24. 15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ^{13}C - NMR Spektrumu

4.6. ASİMETRİK İNDİRGEME YÖNTEMİ İLE SENTEZLENEN R-ENANTIOMERCE ZENGİN HİDROKSİ HEKZADEKANOİK ASİT METİL ESTERLERİNİN SONUÇLARI

Tablo 4.13. R- 2- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları

(R)-2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester		
		
1,2 : 5,6 – Di-O-İsopropiliden- α -D-Glukofuranoz ile İndüksiyon Deneme No 1		
E.N = 55 °C	(Bulunan)	
$n_D^{70} = 1,4330$	(Bulunan)	
$r_f(\text{TLC}) = 0,40$ (Yürütücü faz : D)		Verim= %90
$[\alpha]_D^{20} = -30$ (c=1 CHCl ₃) (Bulunan)		$[\alpha]_D^{22} = -1,0$ (C= 2.5 C ₂ H ₅ OH)
		(T.SUGAI, H.OHTA, 1990)
%ee= 98 ¹ H-NMR-Shift (Bulunan)		%ee= 97 HPLC (T.SUGAI, H.OHTA, 1990)
IR (KBr) (cm ⁻¹) = 3461 (-OH), 1727 (C=O), 1158 (C-O)		
¹ H-NMR (CDCl ₃): δ (ppm) =	0.87 (t, J= 7 Hz, 3H, 16- CH ₃), 1.25 (m, 24H, 4-, 5-, 6, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH ₂), 1.53 (s, 1H, OH), 1.65 (m, 1H, 3- CH _a H _b), 1.78 (m, 1H, 3- CH _a H _b), 3.79 (s, 3H, -OCH ₃), 4.19 (s, 1H, 2- CHOH)	
¹³ C-NMR (CDCl ₃): δ (ppm) =	14.578 (C-16), 22.724, 25.434, 29.327 – 29.843, 32.923, 34.042, 37.863, 40.070, 40.909 (3, 4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13,14,15- C), 51.803 (COOCH ₃), 70.094 (2- C), 174 (1-C)	
Elementel Analiz	% C = 71.86 (Bulunan)	% C = 71.28 (Teorik)
MA = 286.44	%H = 13.03 (Bulunan)	% H = 11.96 (Teorik)

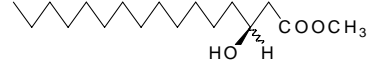
(R)-2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester

R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol ile İndüksiyon Deneme No 2

E.N = 56 °C	(Bulunan)	
$n_D^{70} = 1,4332$	(Bulunan)	
$r_f(\text{TLC}) = 0,40$ (Yürütücü faz : D)		Verim= %95
$[\alpha]_D^{20} = -25$ (c=1 CHCl ₃)	(Bulunan)	$[\alpha]_D^{22} = -1,0$ (C= 2.5 C ₂ H ₅ OH)
		(T.SUGAI, H.OHTA, 1990)
%ee= 82,5 ¹ H-NMR-Shift (Bulunan) %ee= 97 HPLC (T.SUGAI, H.OHTA, 1990)		
IR (KBr) (cm ⁻¹) = 3461 (-OH), 1727 (C=O), 1158 (C-O)		
¹ H-NMR (CDCl ₃):δ(ppm) =	0.87 (t, J= 7 Hz, 3H, 16- <u>CH</u> ₃), 1.25 (m, 24H, 4-, 5-, 6, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- <u>CH</u> ₂), 1.53 (s, 1H, <u>OH</u>), 1.65 (m, 1H, 3- <u>CH</u> _a H _b), 1.78 (m, 1H, 3- <u>CH</u> _a H _b), 3.79 (s, 3H, - <u>OCH</u> ₃), 4.19 (s, 1H, 2- <u>CHOH</u>)	
Elementel Analiz	% C = 71.90 (Bulunan)	% C = 71.28 (Teorik)
MA = 286.44	%H = 12.77 (Bulunan)	% H = 11.96 (Teorik)

Tablo 4.14. (R)- 3- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Meti Esterlerinin Sentez Sonuçları

(R)-3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester



1,2 : 5,6 – Di-O-İsopropiliden- α -D-Glukofuranoz ile İndüksiyon Deneme No 3

E.N. = 48 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4335$ (Bulunan)

r_f (TLC) = 0,40 (Yürütücü faz: D) Verim = % 85

$[\alpha]_D^{20} = -25$ (c=1 CHCl₃)

%ee= 85 ¹H-NMR-Shift

IR (KBr) (cm⁻¹) = 1754 (C=O, ester),1712 (C=O, keton),1179 (C-O)

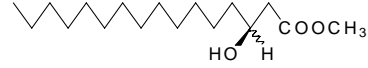
¹H-NMR
(CDCl₃): δ (ppm) = 0.88 (t, J= 6.9 Hz, 3H, 16- CH₃), 1.2 – 1.6 (m, 24H, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH₂), 2.25 – 2.56 (ddd, J= 16, 9 ve 3.3 Hz, 2H, 2- CH₂), 3.6 (s, 3H, -OCH₃), 3.8(s, 1H, -OH), 4.1 (m, 1H, 3- CHOH)

¹³C-NMR
(CDCl₃): δ (ppm) = 14.880 (C-16), 22.819, 29.789, 32.053, (2, 4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13,14,15- C), 76.717 (COOCH₃), 77.560 (3- C), 175.025 (1-C)

Elementel Analiz % C = 71.68 (Bulunan) % C = 71.28 (Teorik)

MA =286.44 %H = 9.96 (Bulunan) % H = 11.96 (Teorik)

(R)-3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester



R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol ile İndüksiyon Deneme No 4

E.N. = 51 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4336$ (Bulunan)

r_f (TLC) = 0,40 (Yürütücü faz: D) Verim = % 85

$[\alpha]_D^{20} = -15$ (c=1 CHCl₃)

%ee= 87 ¹H-NMR-Shift

IR (KBr) (cm⁻¹) = 1754 (C=O, ester),1712 (C=O, keton),1179 (C-O)

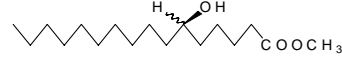
¹H-NMR (CDCl₃):δ(ppm) = 0.88 (t, J= 6.9 Hz, 3H, 16- CH₃), 1.2 – 1.6 (m, 24H, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH₂), 2.36 – 2.56 (ddd, J= 16, 9 ve 3.3 Hz, 2H, 2- CH₂), 2.85 (s, 1H, OH), 3.71 (s, 3H, -OCH₃), 4 (m, 1H, 3- CHOH)

Elementel Analiz % C = 71.35 (Bulunan) % C = 71.28 (Teorik)

MA =286.44 %H = 13.11 (Bulunan) % H = 11.96 (Teorik)

Tablo 4.15 (R)- 6- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları

(R)-6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester



1,2 : 5,6 – Di-O-İsopropiliden- α -D-Glukofuranoz ile İndüksiyon Deneme No 5

E.N. = 40 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4340$ (Bulunan)

r_f (TLC)=040 (Yürütücü faz:D) Verim = % 90

$[\alpha]_D^{20} = -5$ (c=1 CHCl₃)

%ee= 61 ¹H-NMR-Shift

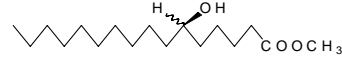
IR(KBr)(cm⁻¹)= 1732 (C=O, ester),1713 (C=O, keton), 1180(C-O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.87 (t, J= 6.4 Hz, 3H, 16- CH₃), 1.4 (m, 24H, 3-, 4-, 5- 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH₂), 1.5(s, 1H, 6- CHOH), 2.2 (t, J= 7.2 Hz, 2H, 2- CH₂), 3.52(m, 1H, 6- CHOH), 3.65 (s, 3H, -OCH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 14.578 (C-16), 22.724, 25.120 - 25.98, 29.843-30.923, 32.120, 34.042, 37.980 (2,3,4,5,7,8,9,10,11, 12,13,14,15- C), 50.878 (COOCH₃), 72.094 (6- C), 174.1 (1-C)

Elementel Analiz % C = 72.73 (Bulunan) % C = 71.28 (Teorik)

MA =286.44 %H = 11.56 (Bulunan) % H = 11.96 (Teorik)

(R)-6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester

R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol ile İndüksiyon Deneme No 6

E.N. = 43 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4342$ (Bulunan)

r_f (TLC)=040 (Yürütücü faz:D) Verim = % 95

$[\alpha]_D^{20} = -20$ (c=1 CHCl₃)

%ee= 81 ¹H-NMR-Shift

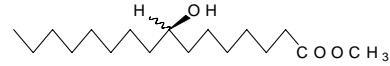
IR(KBr)(cm⁻¹)= 1732 (C=O, ester),1713 (C=O, keton), 1180(C-O)

¹H-NMR (CDCl₃):δ(ppm) = 0.87 (t, J= 6.4 Hz, 3H, 16- CH₃), 1.4 (m, 24H, 3-, 4-, 5- 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH₂), 1.5(s, 1H, 6-CHOH), 2.2 (t, J= 7.2 Hz, 2H, 2- CH₂), 3.52(m, 1H, 6-CHOH), 3.65 (s, 3H, -OCH₃)

Elementel Analiz % C = 71.78 (Bulunan) % C = 71.28 (Teorik)

MA =286.44 %H = 11.59 (Bulunan) % H = 11.96 (Teorik)

Tablo 4.16. (R)- 8- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları

(R)-8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester

1,2 : 5,6 – Di-O-İsopropiliden- α -D-Glukofuranoz ile İndüksiyon Deneme No 7

en = 44 °C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4355$ (Bulunan)

$r_f(\text{TLC}) = 0,40$ (Yürütücü faz : D) Verim = % 95

$[\alpha]_D^{20} = -20$ (c=1 CHCl_3)

%ee= 91 $^1\text{H-NMR-Shift}$

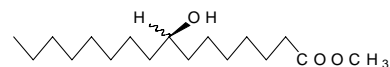
IR (KBr) (cm^{-1}) = 3407 (-OH), 1754 (C=O), 1185 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 0.89 (t, J= 6.9 Hz, 3H, 16- CH_3), 1.2 – 1.7 (m, 24H, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- CH_2), 1.58 (s, 1H, 8- CHOH), 2.39 (m, 2H, 2- CH_2), 3.6 (m, 1H, 8- CHOH), 3.75 (s, 3H, - OCH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 14.580 (C-16), 22.910, 25.410, 25.870 – 25.970, 29.780-30.120, 32.010, 34.120, 37.980 (2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14,15- C), 51.803 (COOCH_3), 72.120 (8- C), 178 (1- C)

Elementel Analiz % C = 71.68 (Bulunan) % C = 71.28 (Teorik)

MA =286.44 %H = 12.64 (Bulunan) % H = 11.96 (Teorik)

(R)-8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester

R(+)-1,1'-Binaftil-2,2-Diol ile İndüksiyon Deneme No 8

en = 45.5 °C	(Bulunan)	
n _D ⁷⁰ = 1,4358	(Bulunan)	
r _f (TLC) = 0,40 (Yürütücü faz : D)	Verim = % 98	
[α] _D ²⁰ = -20 (c=1 CHCl ₃)		
%ee= 91 ¹ H-NMR-Shift		
IR (KBr) (cm ⁻¹) = 3407 (-OH), 1754 (C=O), 1185 (C-O)		
¹ H-NMR (CDCl ₃):δ(ppm) =	0.89 (t, J= 6.9 Hz, 3H, 16- <u>CH</u> ₃), 1.2 – 1.7 (m, 24H, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- <u>CH</u> ₂), 1.58 (s, 1H, 8- <u>CHOH</u>), 2.39 (m, 2H, 2- <u>CH</u> ₂), 3.6 (m, 1H, 8- <u>CHOH</u>), 3.75 (s, 3H, - <u>OCH</u> ₃)	
Elementel Analiz	% C = 71.56 (Bulunan)	% C = 71.28 (Teorik)
MA =286.44	%H = 11.70 (Bulunan)	% H = 11.96 (Teorik)

Tablo 4.17. (R)- 14- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları

(R)-14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester

1,2 : 5,6 – Di-O-İsopropiliden- α -D-Glukofuranoz ile İndüksiyon Deneme No 9

en = 46,5-47°C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4370$ (Bulunan)

$r_f(\text{TLC}) = 0,40$ (Yürütücü faz : D) Verim = % 95

$[\alpha]_D^{20} = -20$ (c=1 CHCl_3)

IR (KBr) (cm^{-1}) = 3434 (-OH), 1754 (C=O), 1212 (C-O)

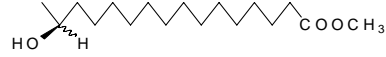
$^1\text{H-NMR}$
(CDCl_3): δ (ppm) = 0.9 (t, J= 8.5 Hz, 3H, 16- CH_3), 1.2 – 1.6 (m, 25H, 3-, 4-, 5-, 6- 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 15- CH_2 , OH), 2.23 (t, J= 7.1 Hz, 2H, 2- CH_2), 3.58(m, 1H, 14- CHOH), 3.7 (s, 3H, - OCH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$
(CDCl_3): δ (ppm) = 10.090 (C-16), 24.434, 25.634, 29.890, 30.020, 34.120, 37.748 (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13,15- C), 51.978 (COOCH_3), 73.786 (14- C), 174.2 (1-C)

Elementel Analiz % C = 67.77 (Bulunan) % C = 71.28 (Teorik)

MA =286.44 %H = 10.99 (Bulunan) % H = 11.96 (Teorik)

Tablo 4.18. (R)- 15- Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterlerinin Sentez Sonuçları

(R)-15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Ester

1,2 : 5,6 – Di-O-İsopropiliden- α -D-Glukofuranoz ile İndüksiyon Deneme No 10

en = 58-59°C (Bulunan)

$n_D^{70} = 1,4378$ (Bulunan)

$r_f(\text{TLC}) = 0,40$ (Yürütücü faz : D) Verim = % 95

$[\alpha]_D^{20} = -20$ (c=1 CHCl₃)

IR (KBr) (cm⁻¹) = 3407 (-OH), 1754 (C=O), 1185 (C-O)

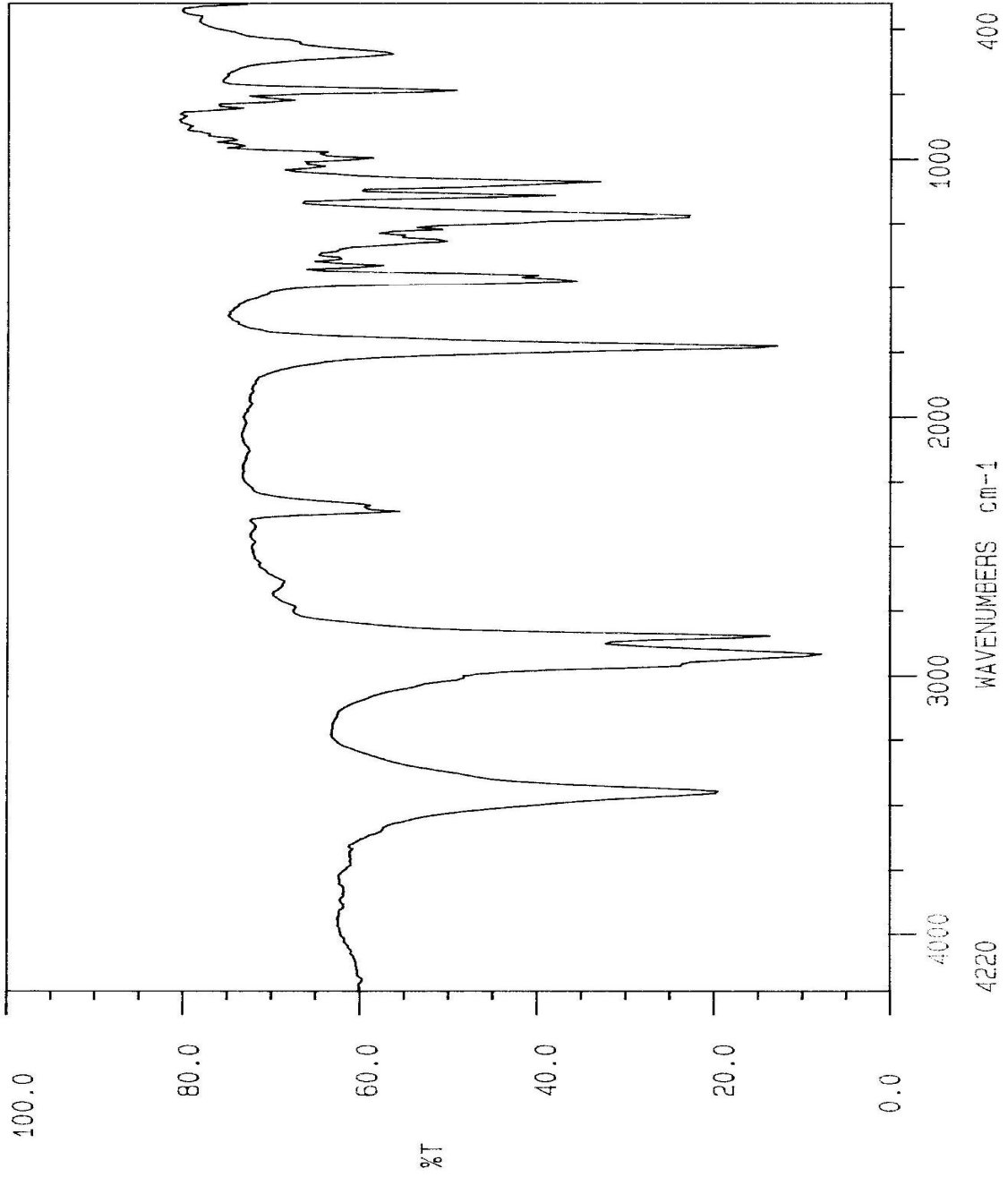
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.79 (t, J= 6.9 Hz, 3H, 16- CH₃), 1.26 – 1.72 (m, 25H, 3-, 4-, 5-, 6- 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- CH₂, OH), 2.23 (t, J= 7.1 Hz, 2H, 2- CH₂), 3.6 (s, 3H, -OCH₃), 3.8(m, 1H, 15- CHOH)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 23.79 (C-16), 24.20, 25.8, 29.12 - 29.85, 33.9, 39.35 (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13,14- C), 51.30 (COOCH₃), 67.98 (15- C), 175 (1-C)

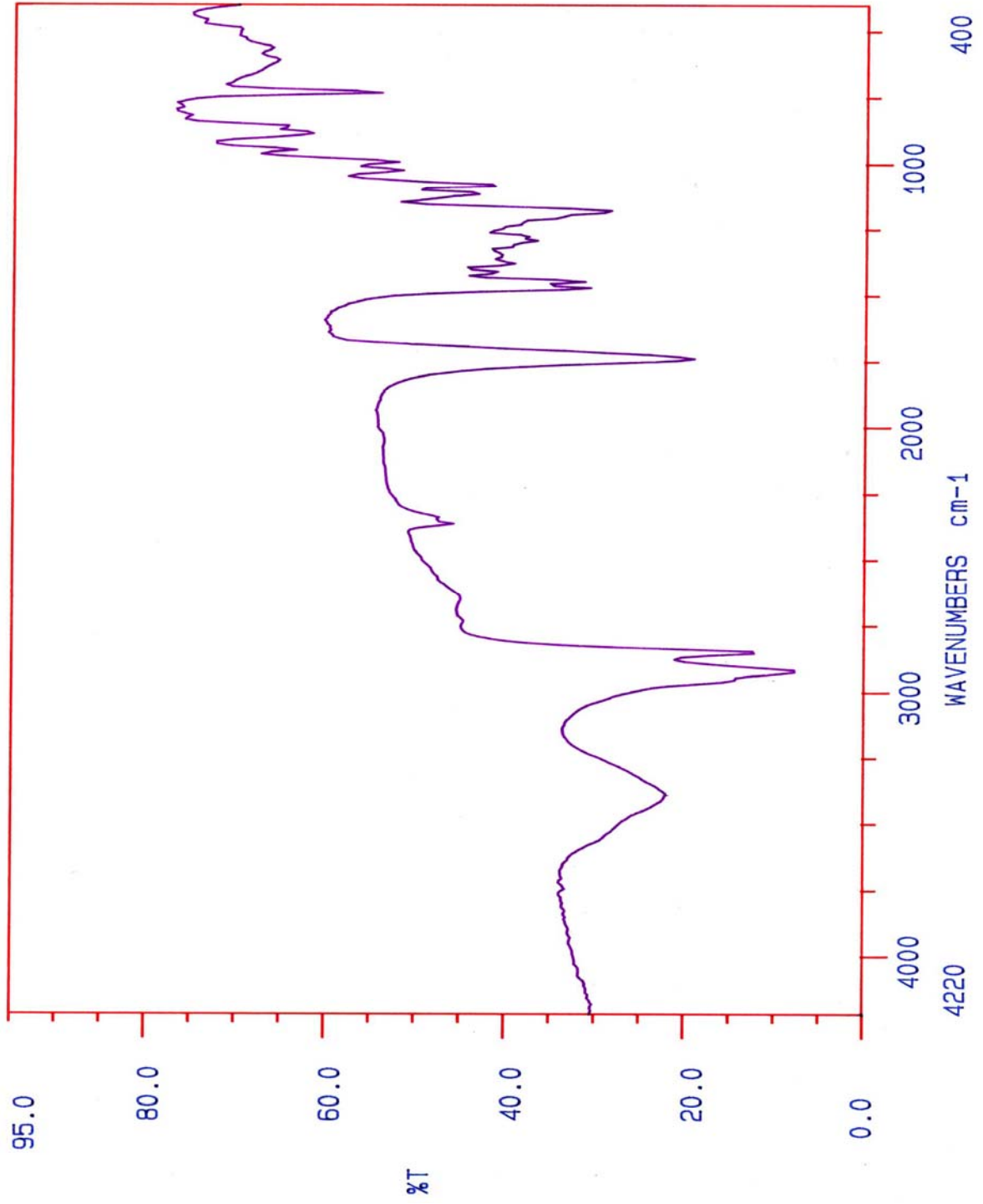
Elementel Analiz % C = 72.0 (Bulunan) % C = 71.28 (Teorik)

MA =286.44 %H = 11.60 (Bulunan) % H = 11.96 (Teorik)

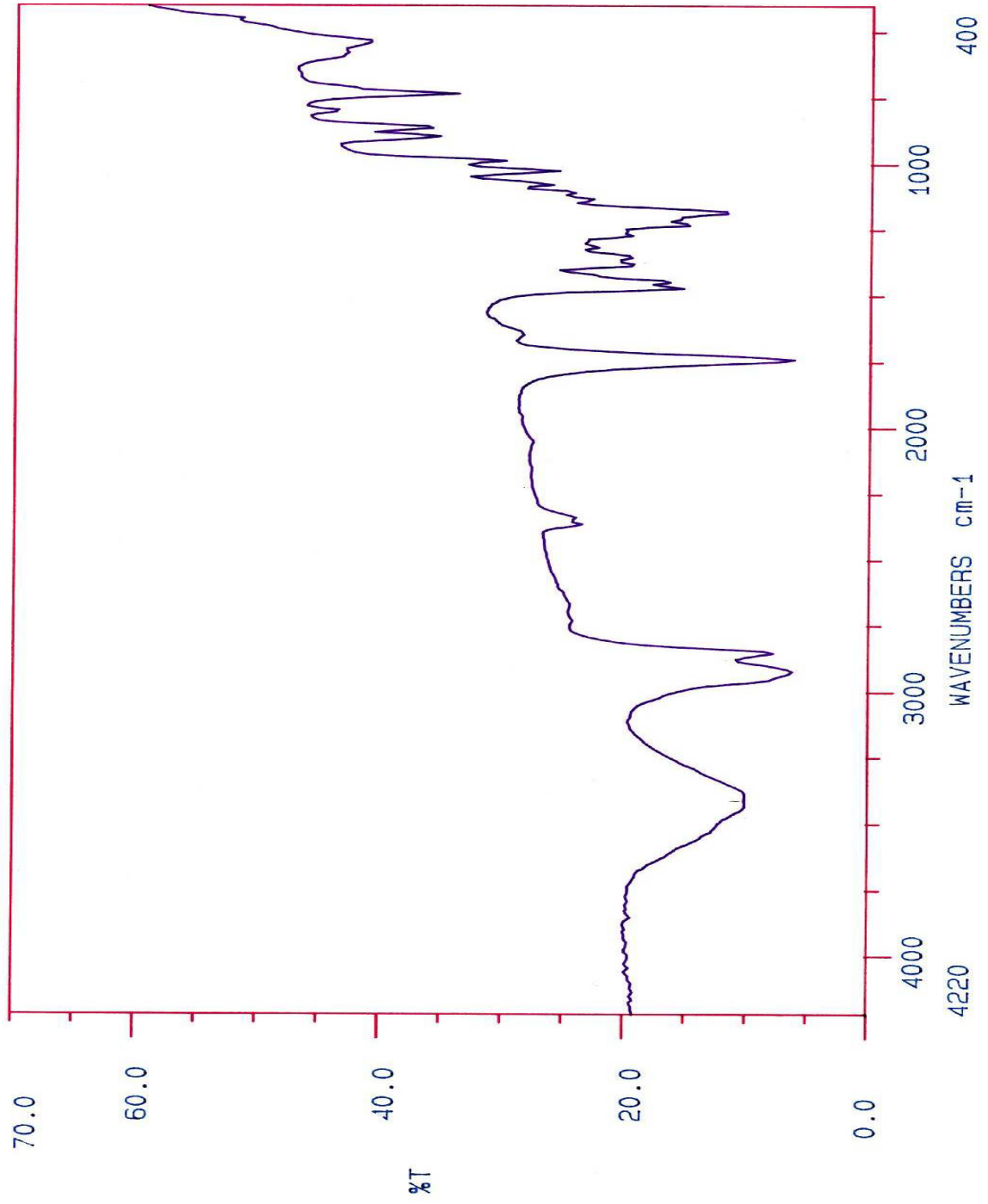
4.7. ASİMETRİK İNDİRGEME YÖNTEMİ İLE SENTEZLENEN HİDROKSİ ASİD
METİL ESTERLERİNİN IR SPEKTRUMLARI



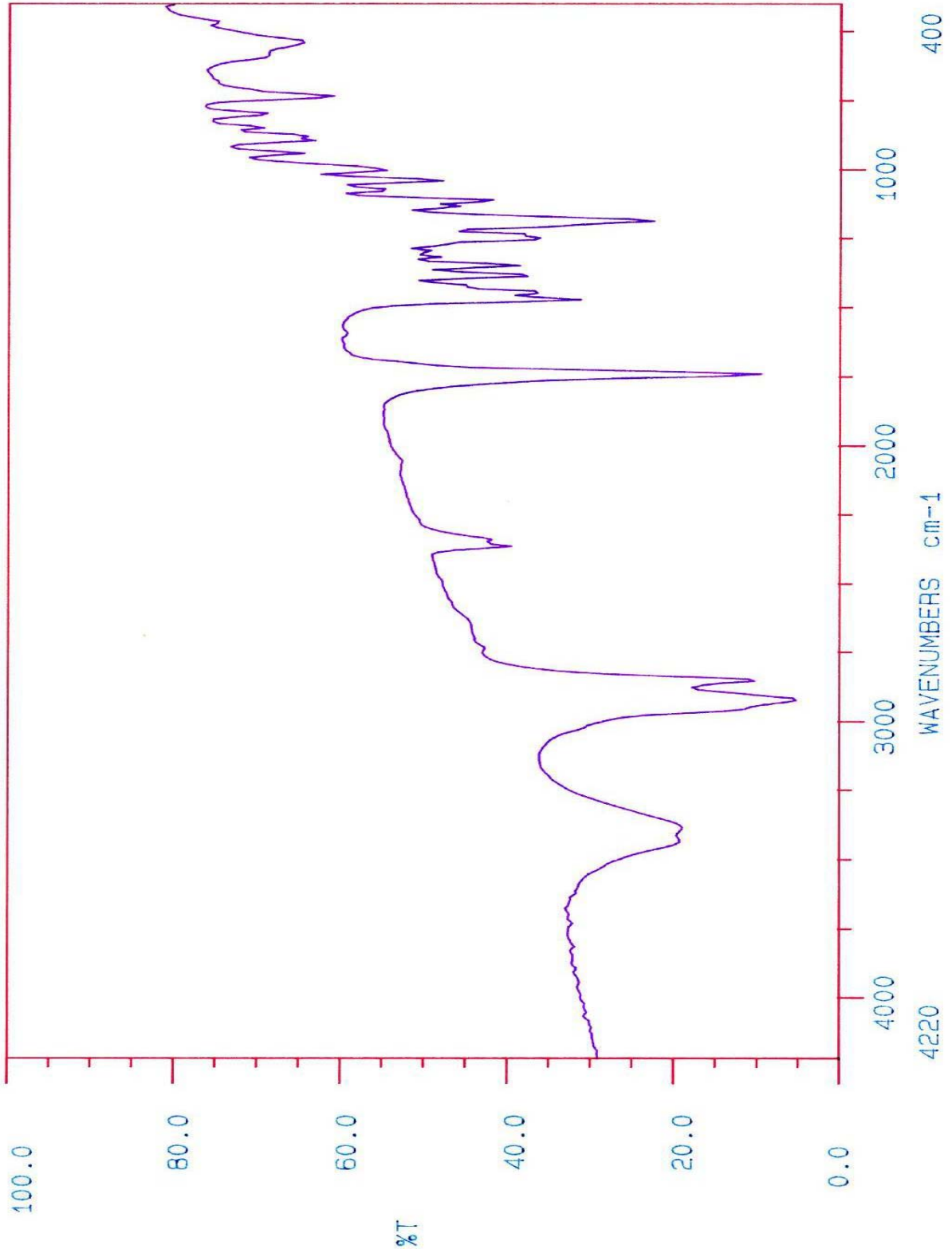
Şekil 4.25. (R)-Enantiyomerce Zengin2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu



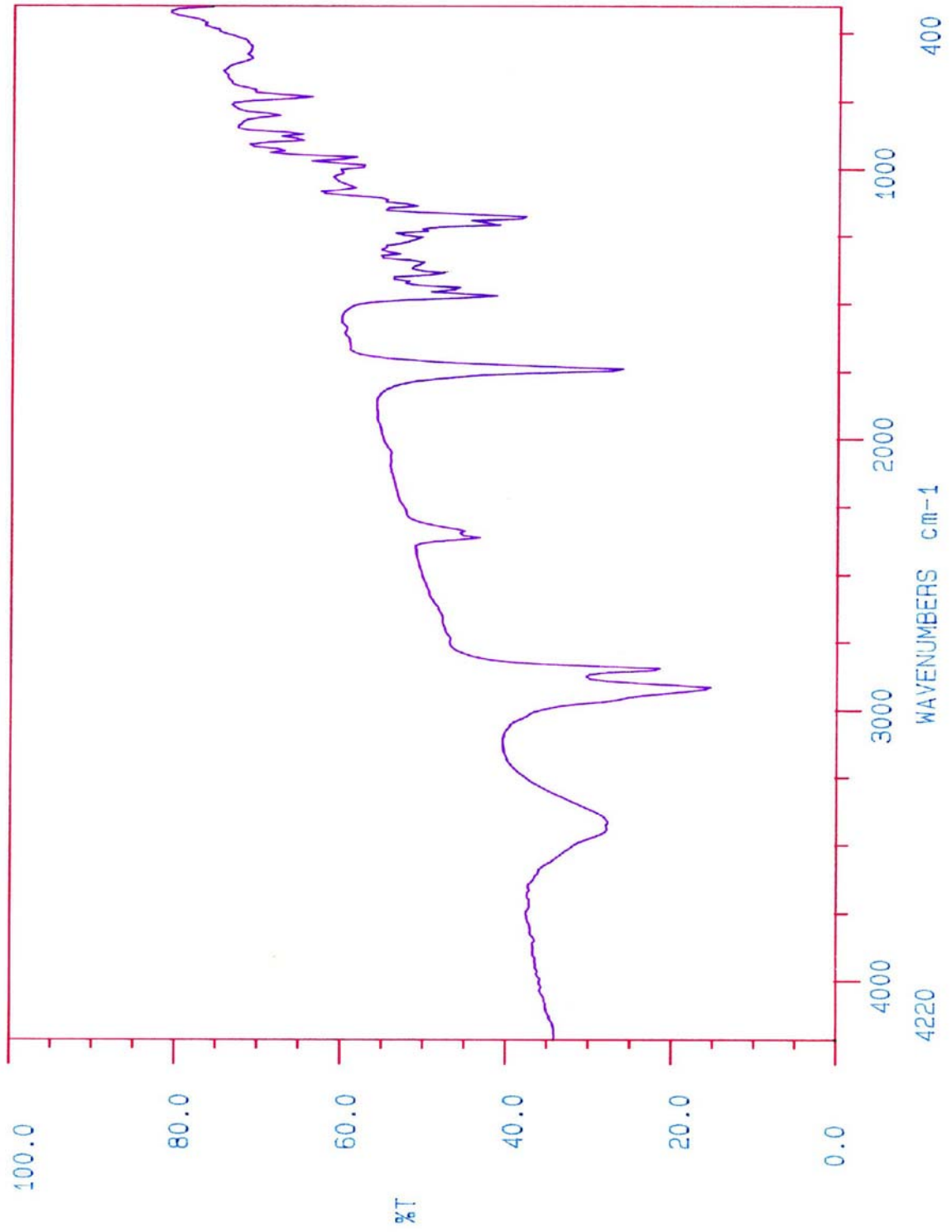
Şekil 4.26. (R)-Enantiyomerce Zengin 3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu



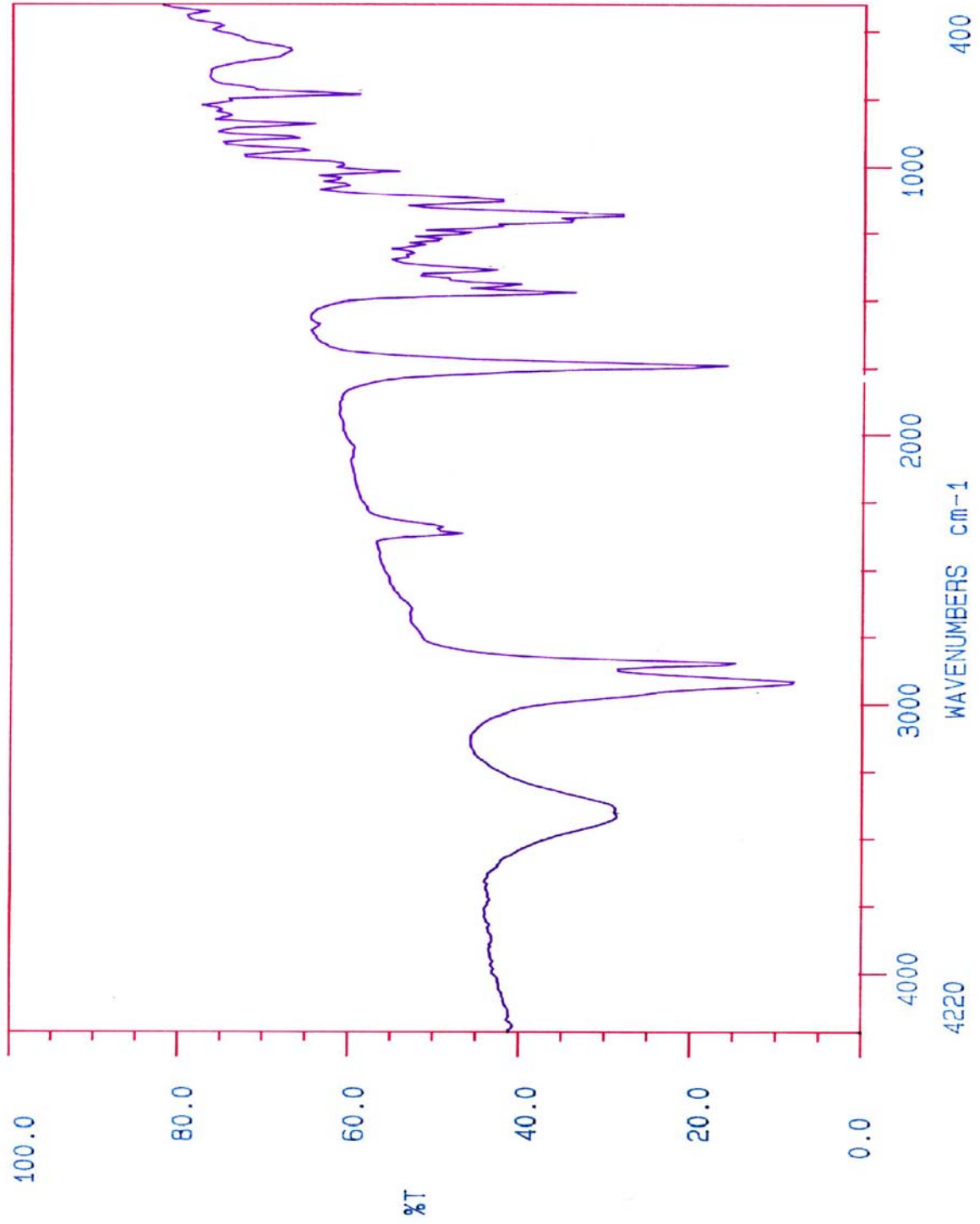
Şekil 4.27. (R)-Enantiyomerce Zengin 6-Hidroksi Hekezadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu



Şekil 4.28. (R)-Enantiyomerce Zengin 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu

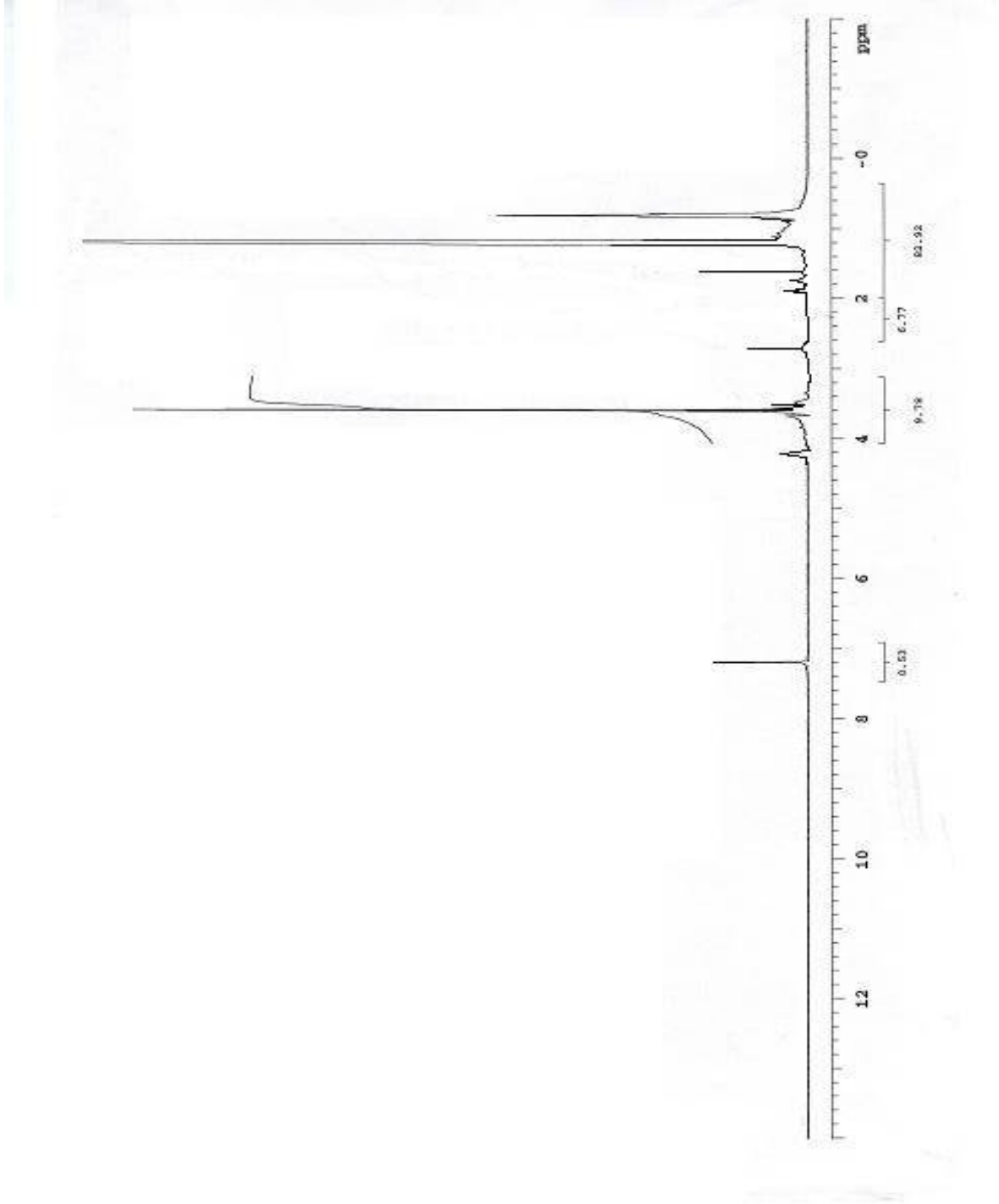


Şekil 4.29. (R)-Enantiyomerce Zengin 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu

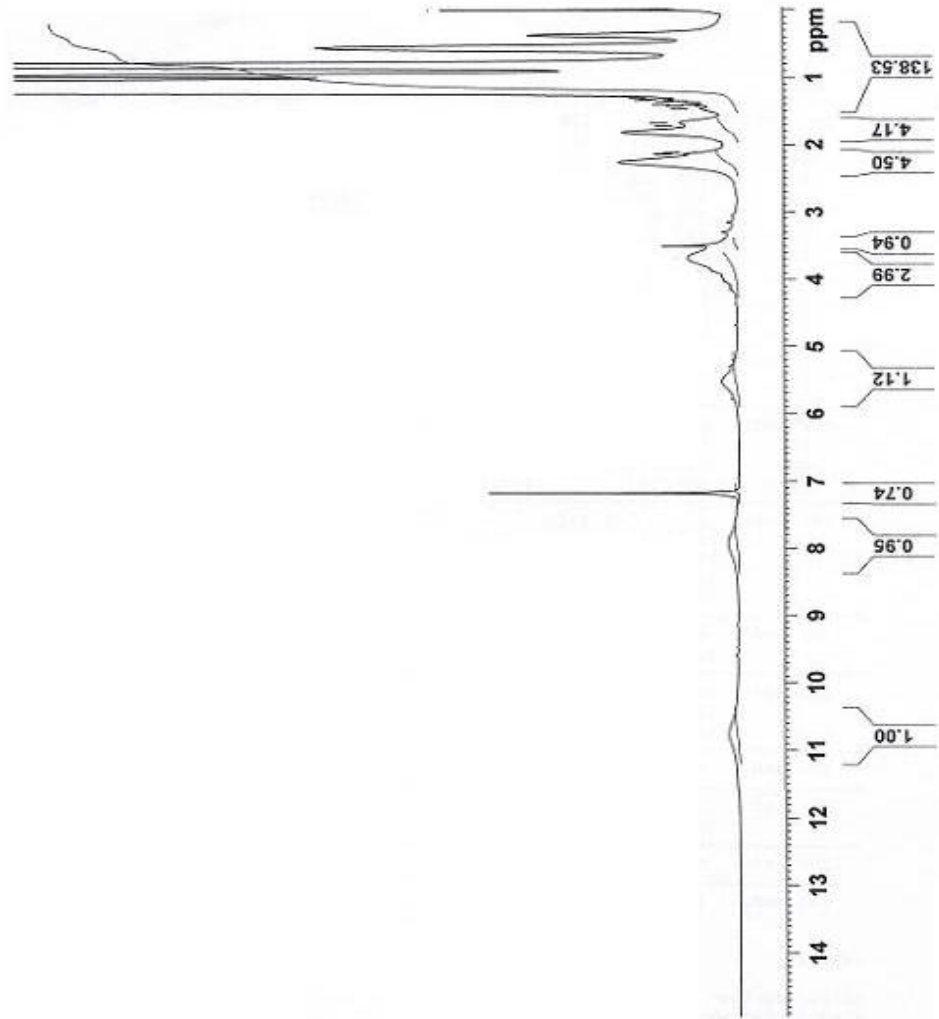


Şekil 4.30. (R)-Enantiyomerce Zengin 15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin IR Spektrumu

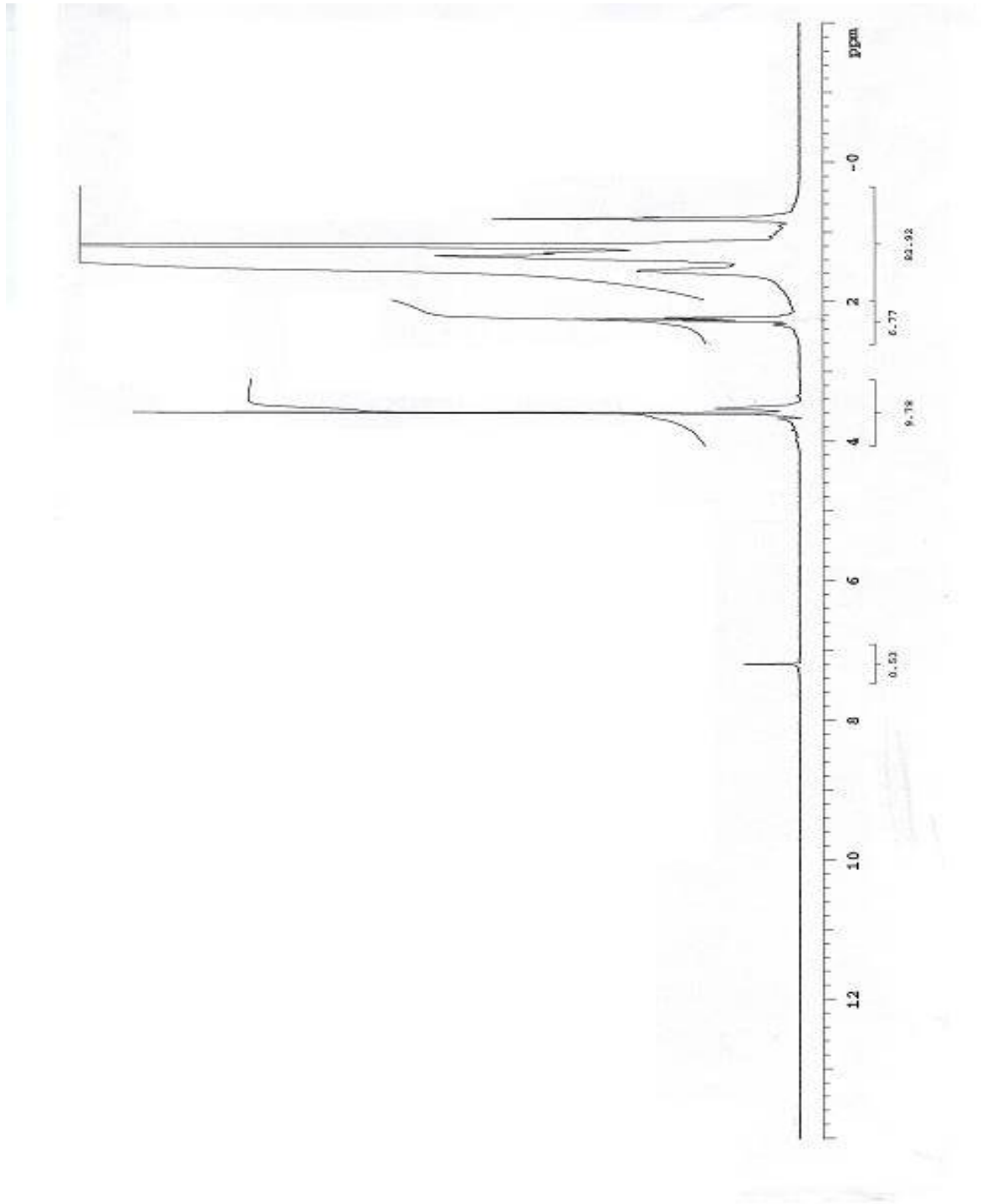
4. 8. ASİMETRİK İNDİRGEME YÖNTEMİ İLE SENTEZLENEN HİDROKSİ ASİD METİL ESTERLERİNİN ¹H-NMR SPEKTRUMLARI (SHIFT REAKTİF İLE)



Şekil 4.31 (R)- 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
CH₃(CH₂)₁₃CHOHCOOCH₃ Deneme No: 1

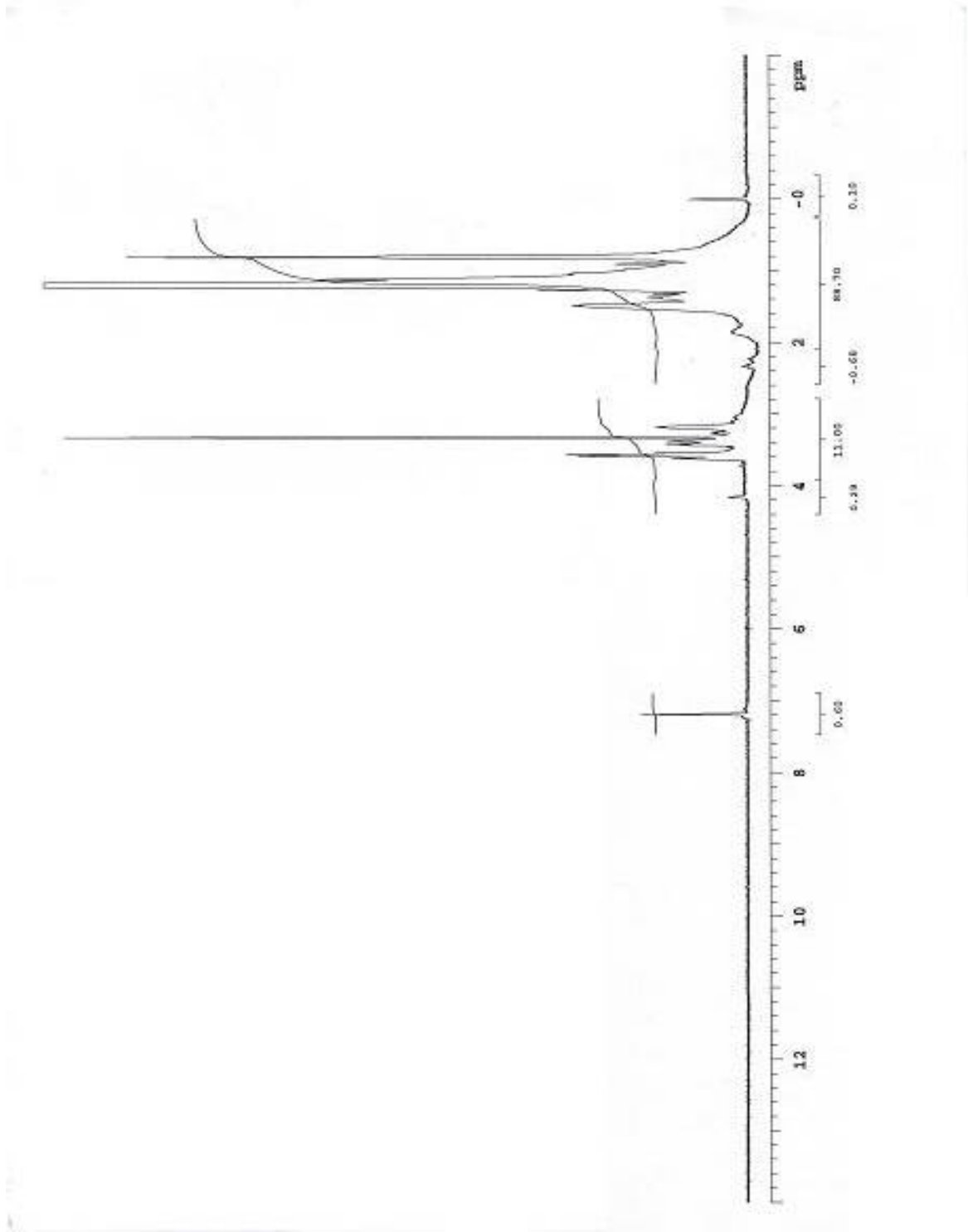


Şekil 4.32. (R)- 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
CH3(CH2)13CHOHCOOCH3 Deneme No: 2

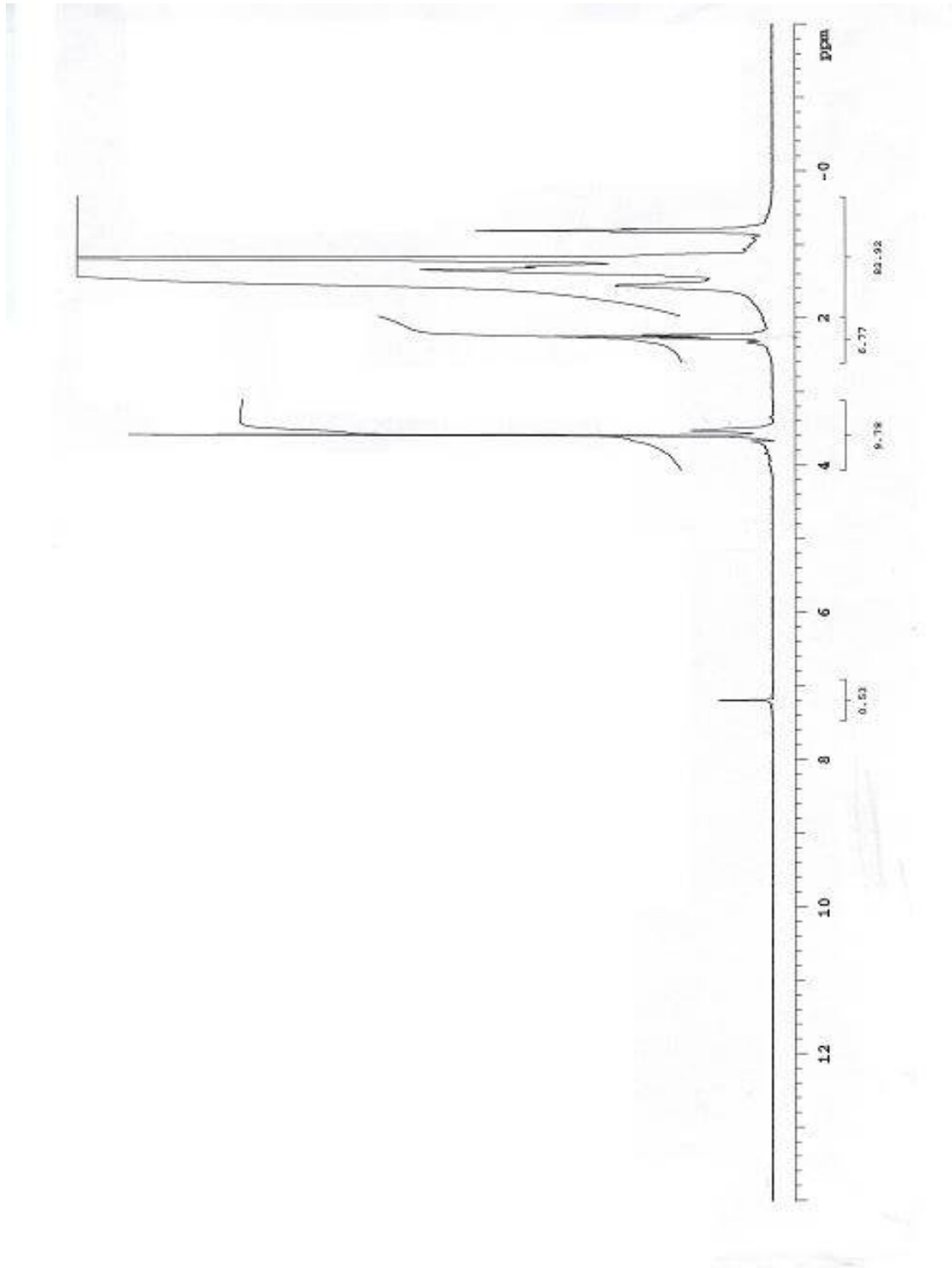


Şekil 4.33. (R)- 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ^1H -NMR Spektrumu

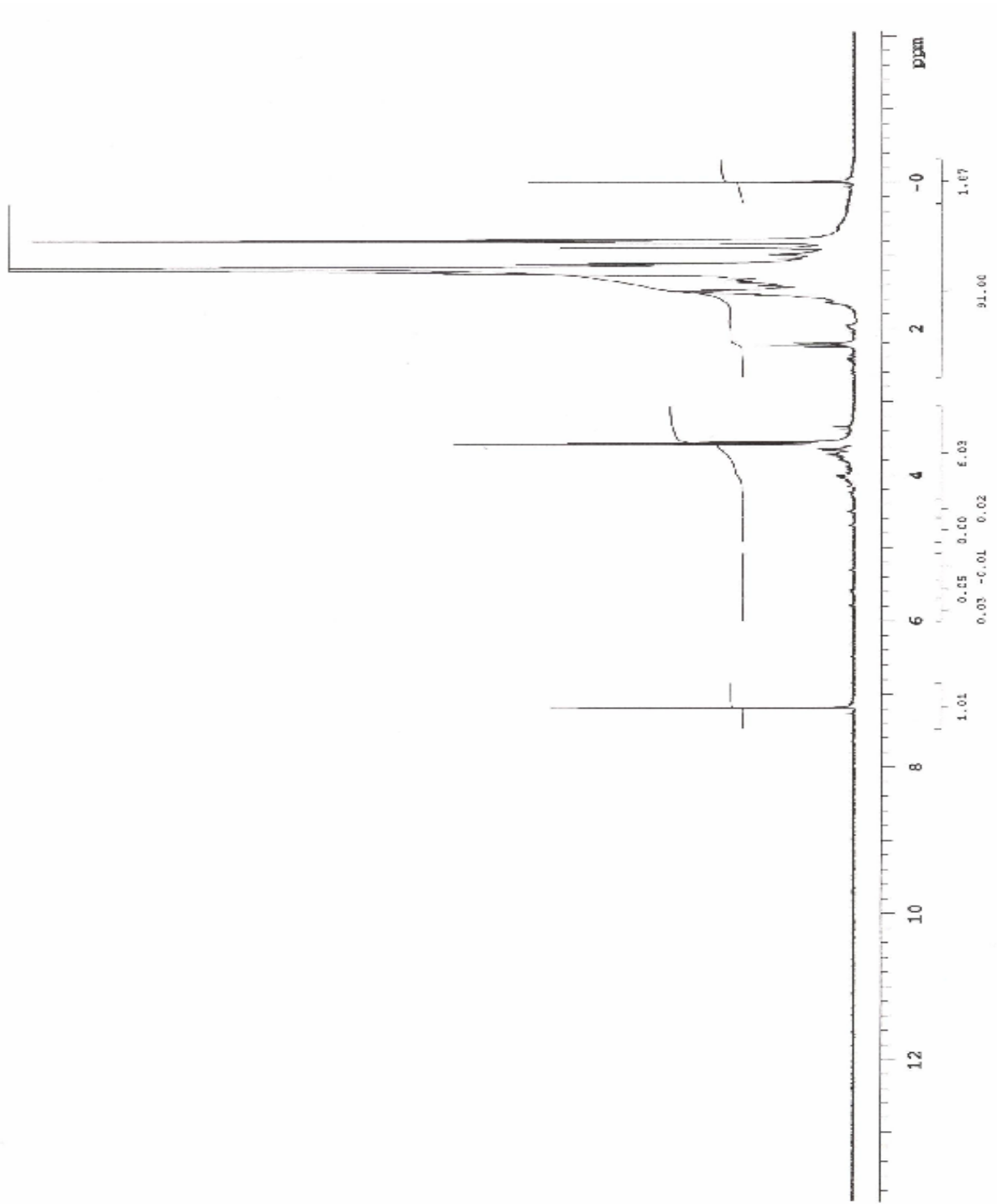




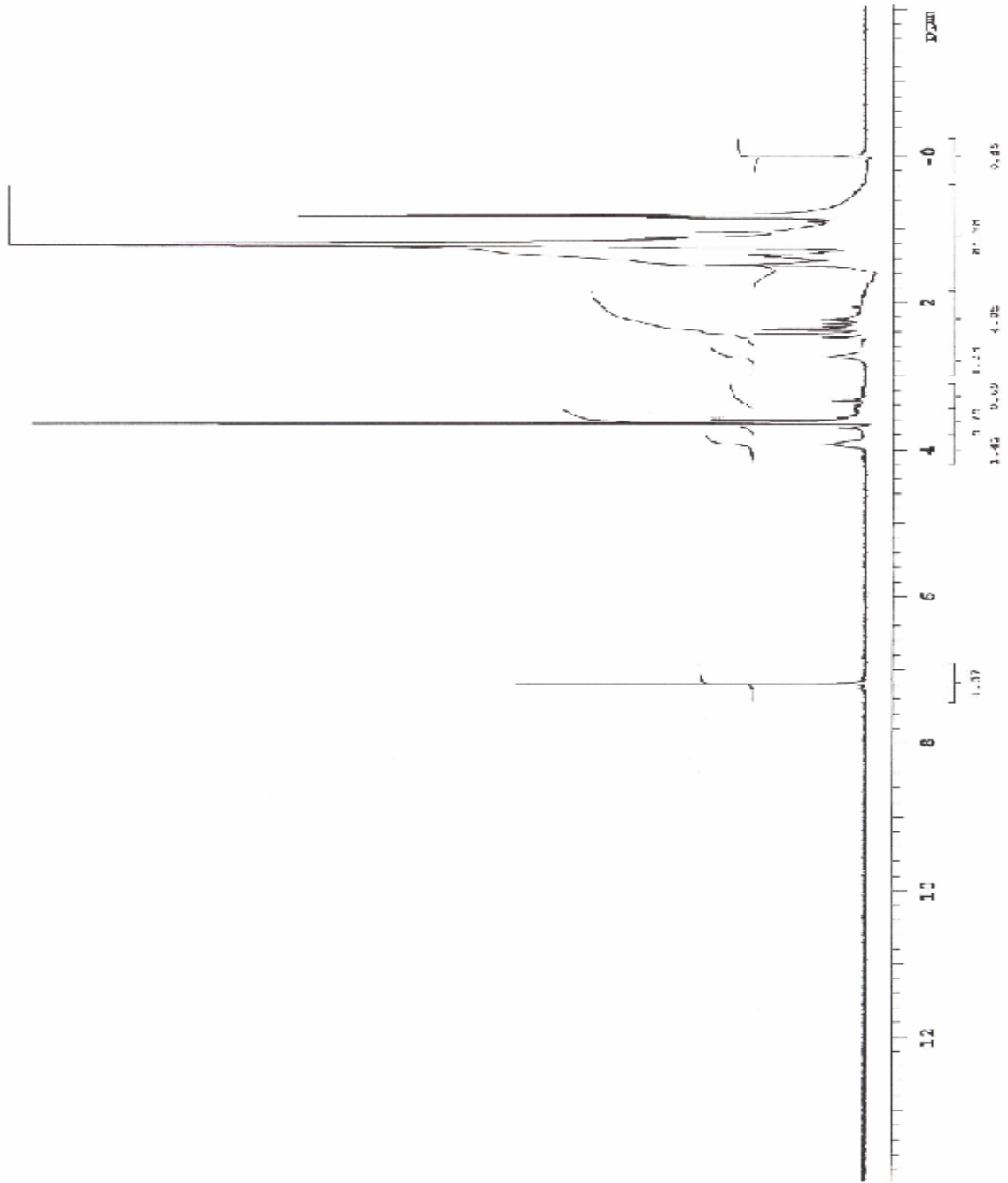
Şekil 4.34. (R)- 2-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CHOHCOOCH}_3$ Deneme No: 2



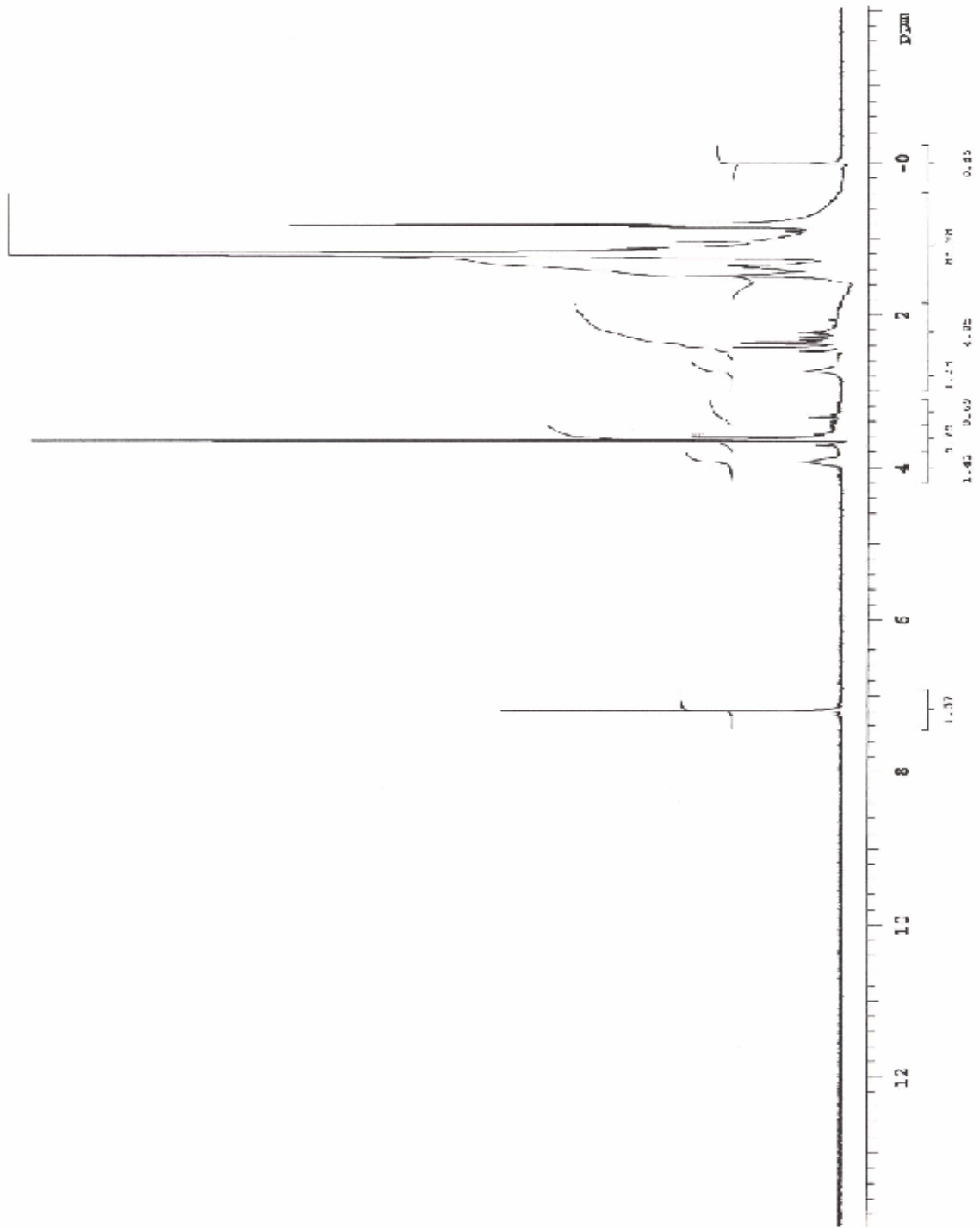
Şekil 4.35. (R)- 3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CHOHCH}_2\text{COOCH}_3$ Deneme No: 3



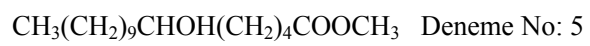
Şekil 4.36. (R)- 3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CHOHCH}_2\text{COOCH}_3$ Deneme No: 3

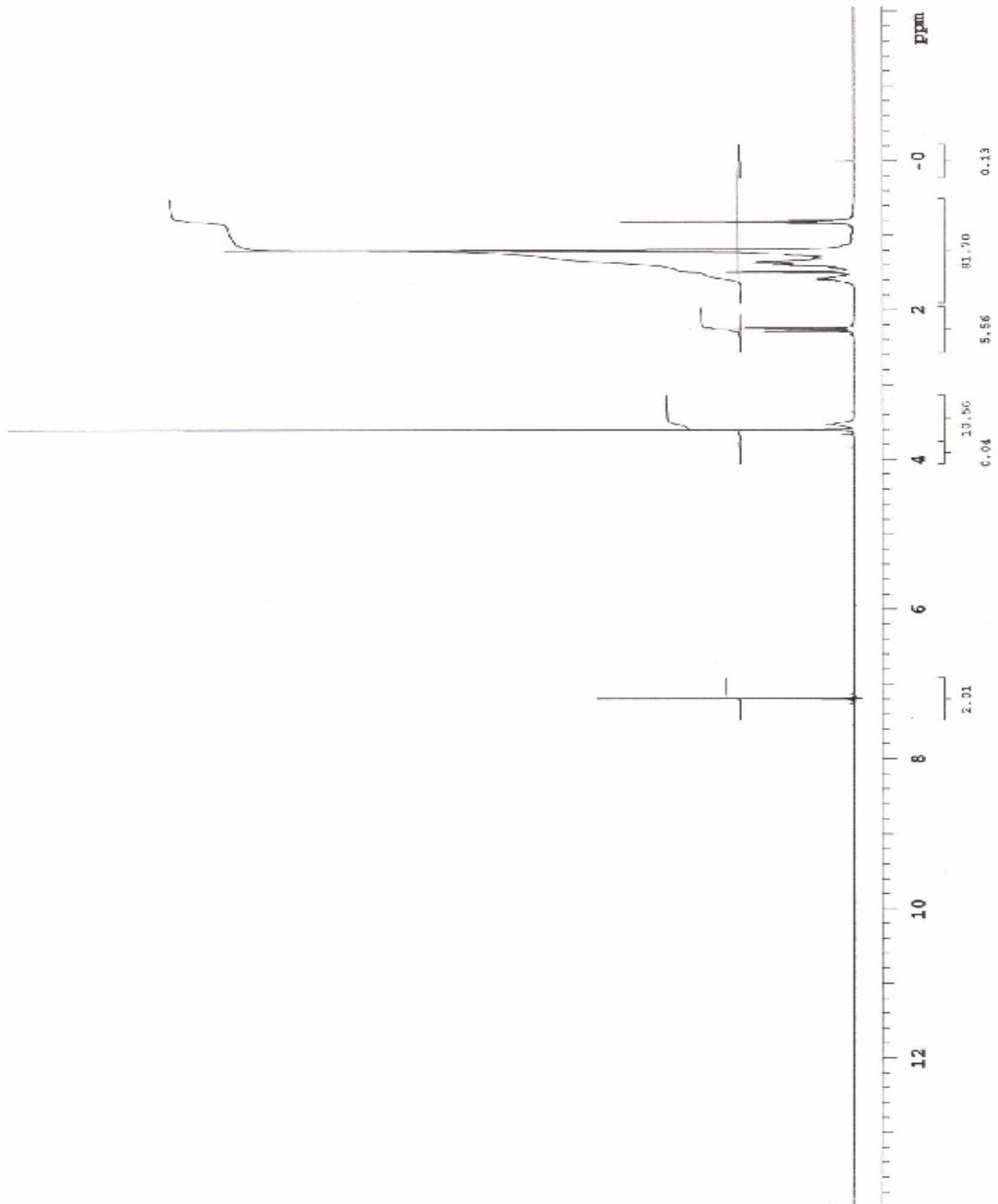


Şekil 4.37. (R)- 3-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
CH3(CH2)12CHOHCH2COOCH3 Deneme No: 4

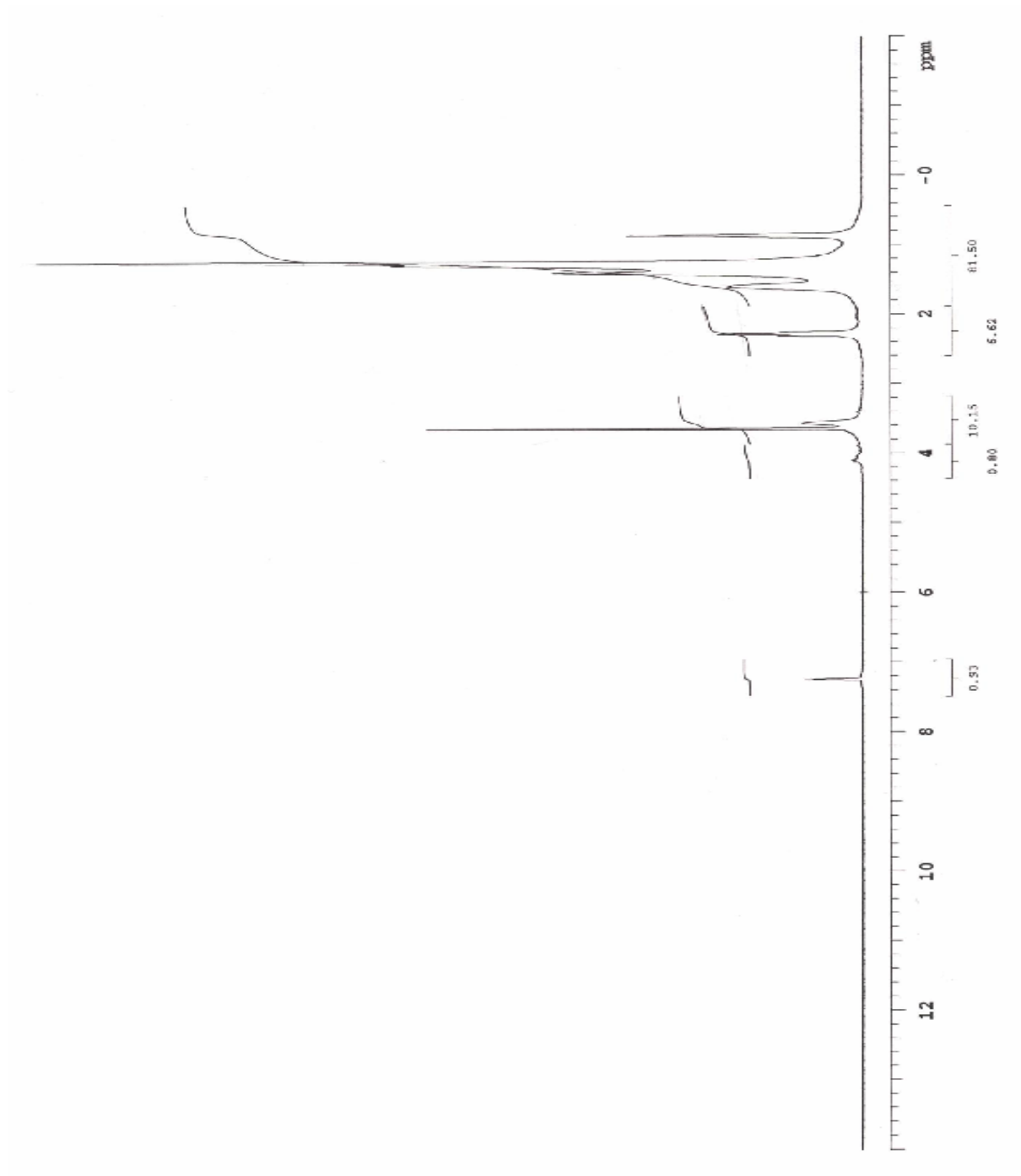


Şekil 4.38. (R)- 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu

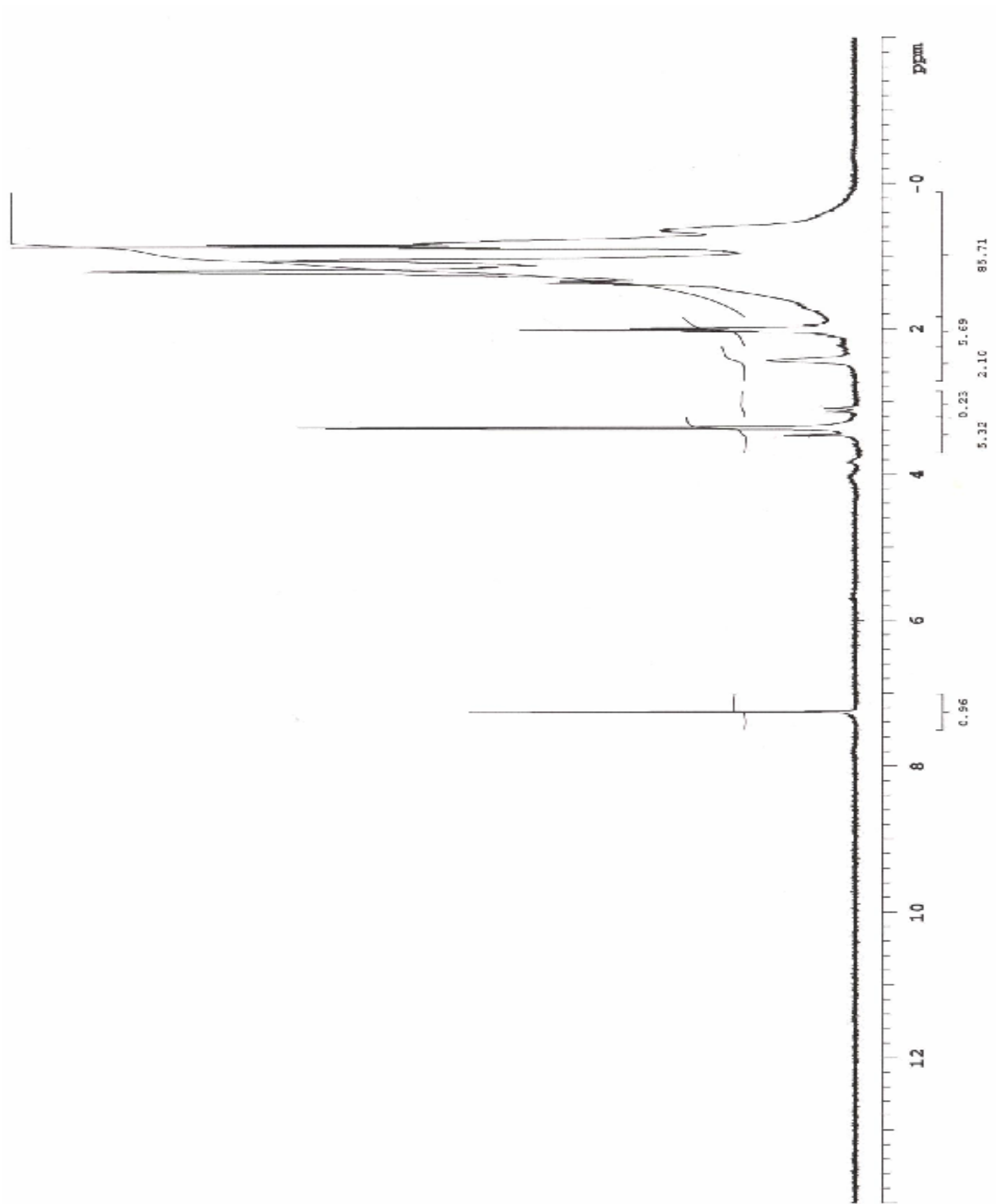




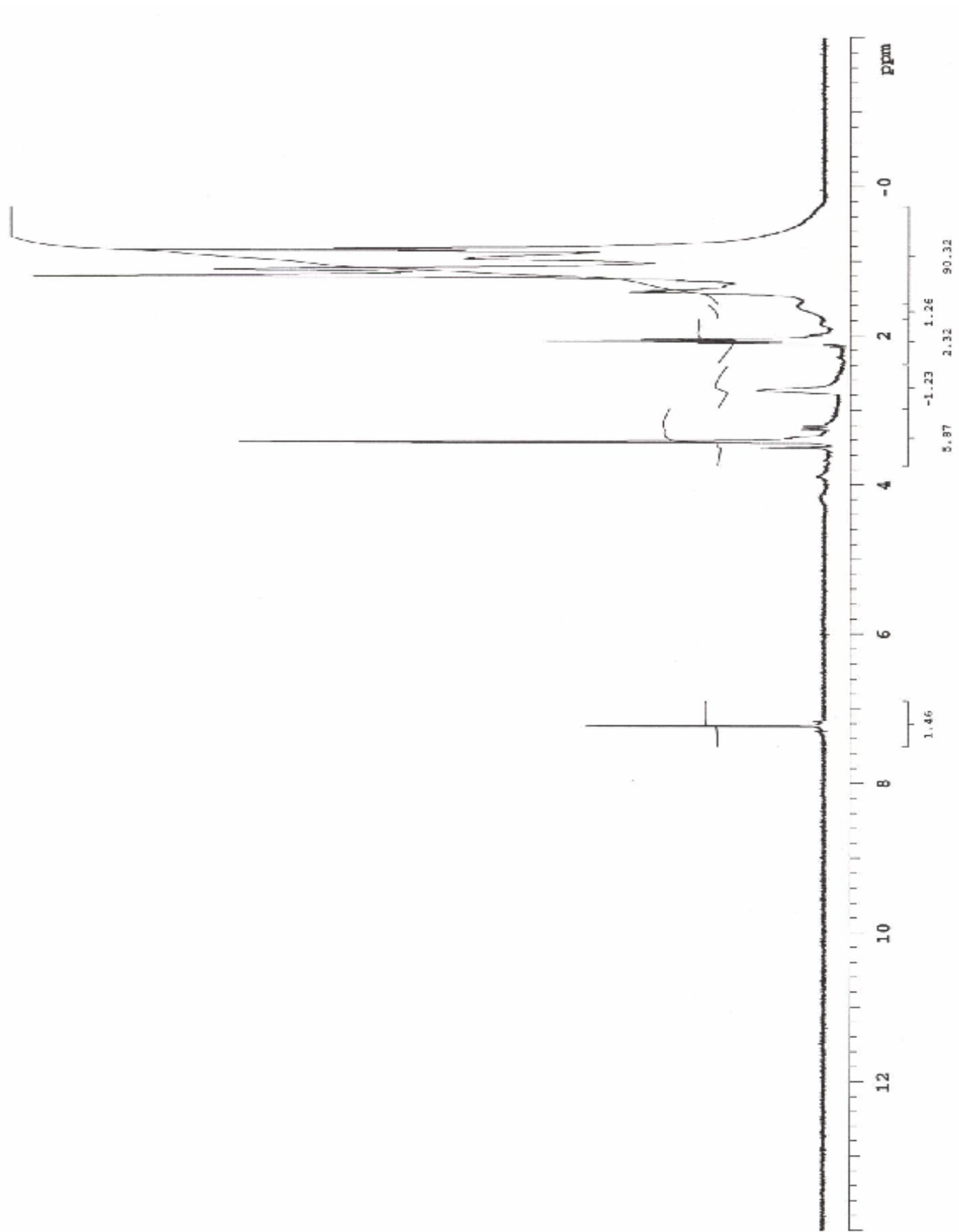
Şekil 4.39. (R)- 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
CH3(CH2)9CHOH(CH2)4COOCH3 Deneme No: 5



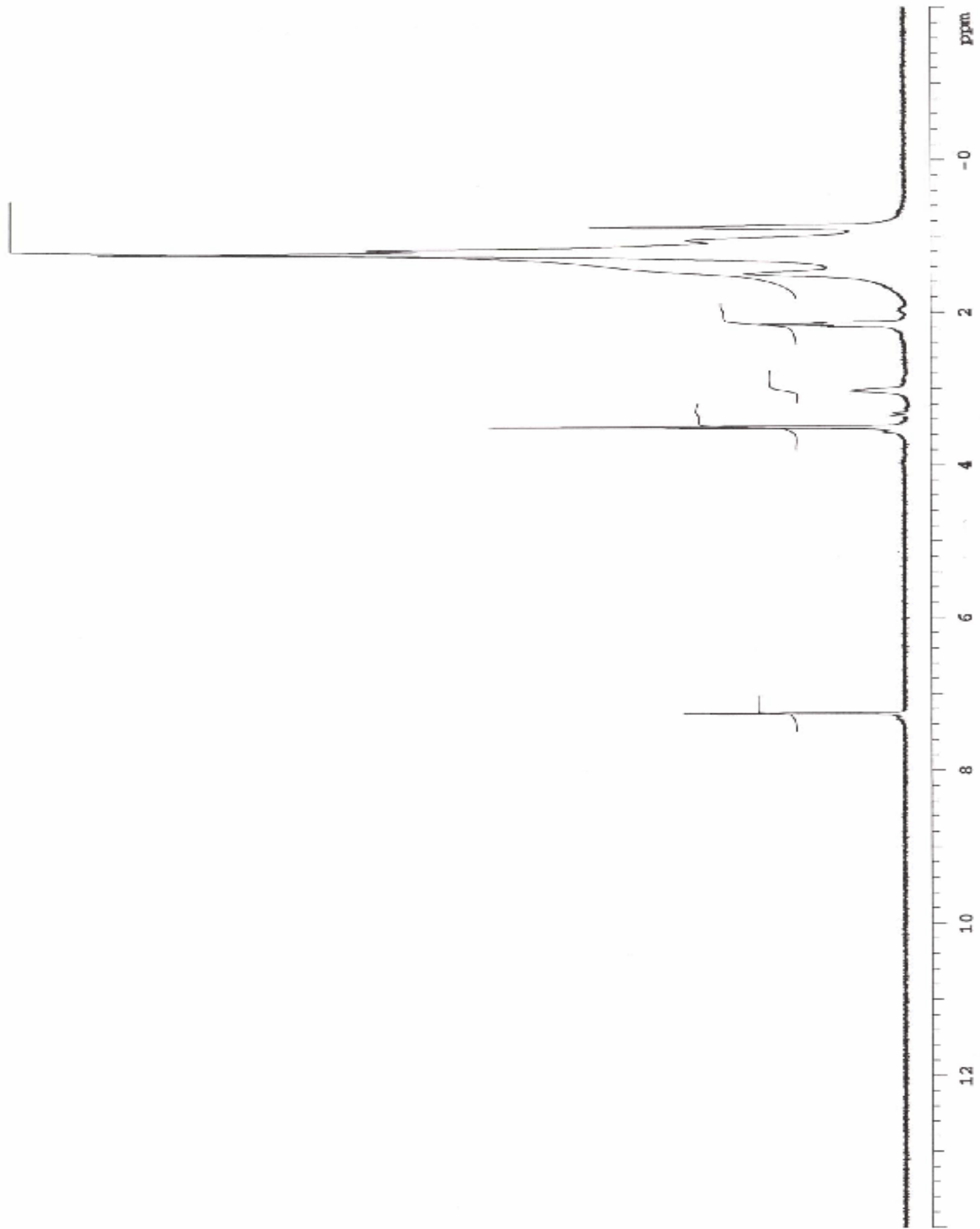
Şekil 4.40. (R)- 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CHOH}(\text{CH}_2)_4\text{COOCH}_3$ Deneme No: 6



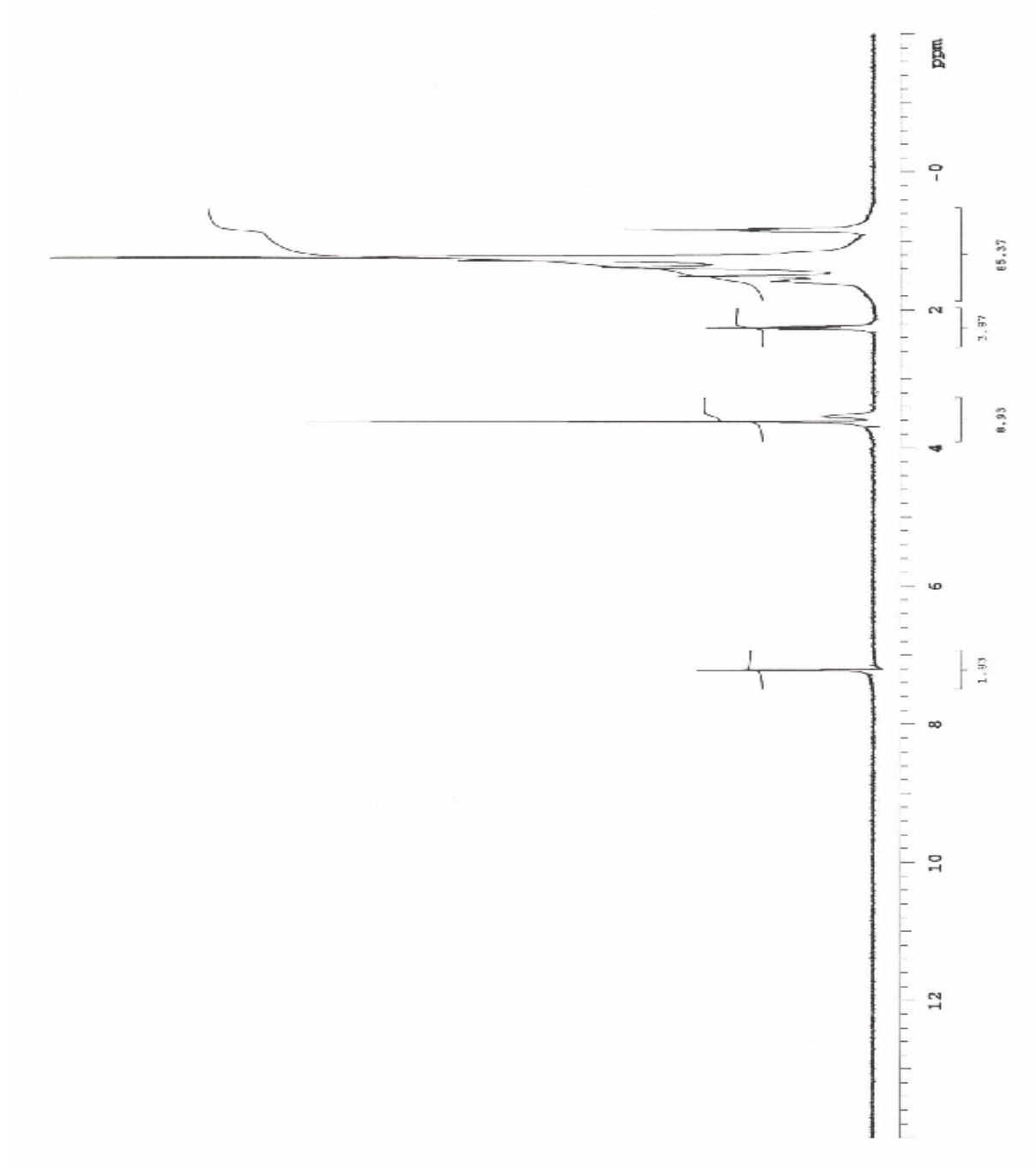
Şekil 4.41. (R)- 6-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
CH3(CH2)9CHOH(CH2)4COOCH3 Deneme No: 6



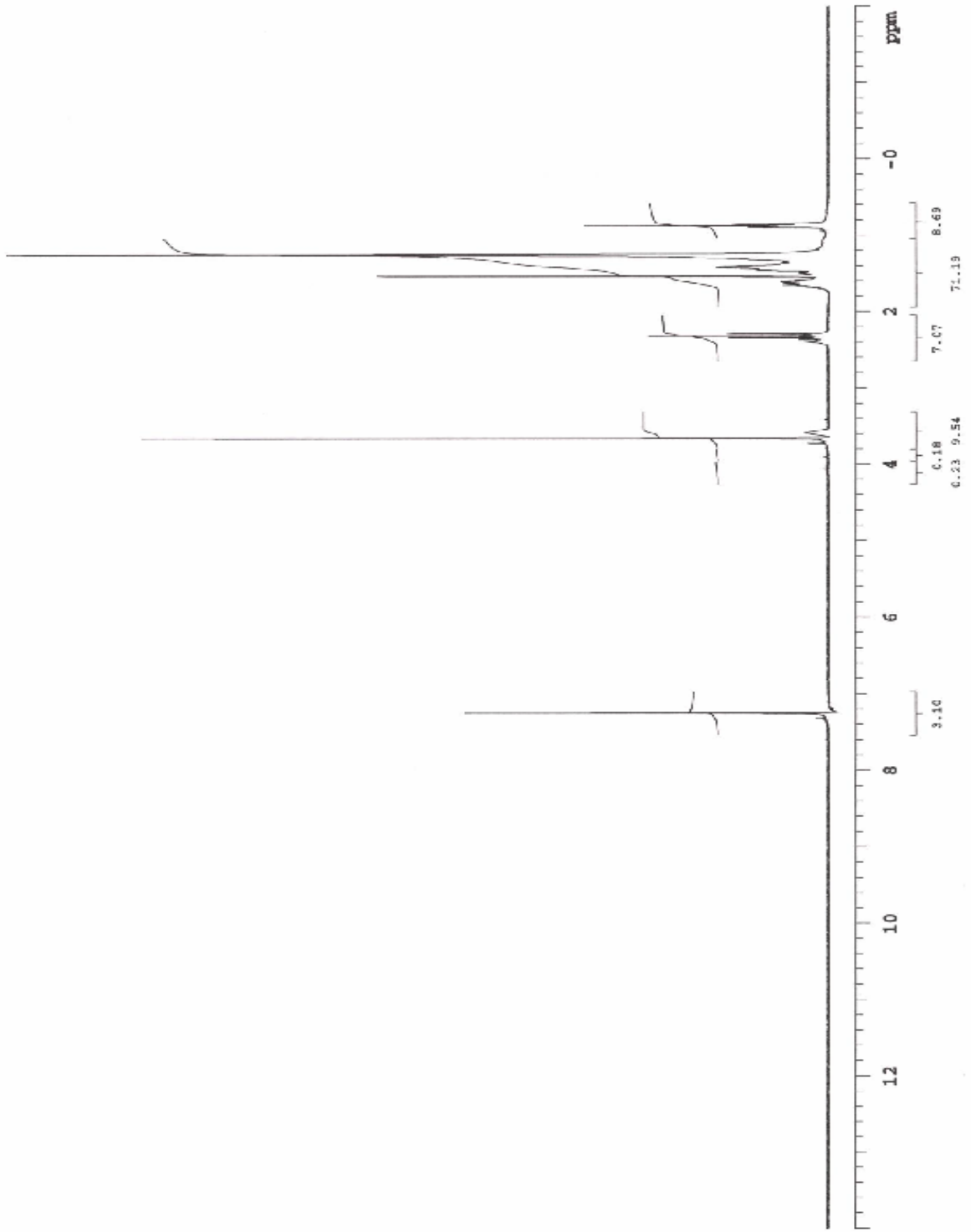
Şekil 4.42. (R)- 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHOH}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$ Deneme No: 7



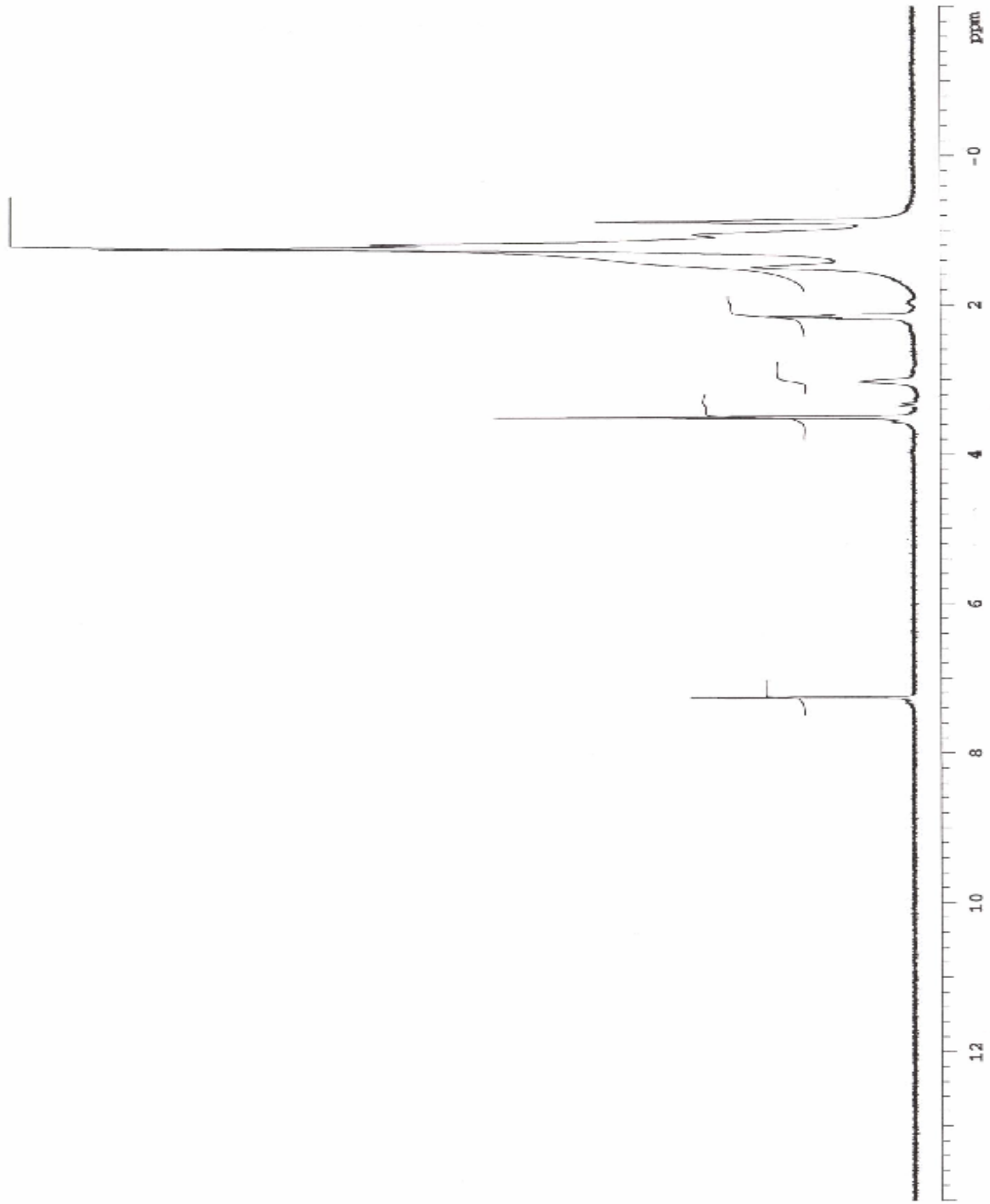
Şekil 4.43. (R)- 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ^1H -NMR Spektrumu
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHOH}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$ Deneme No: 7



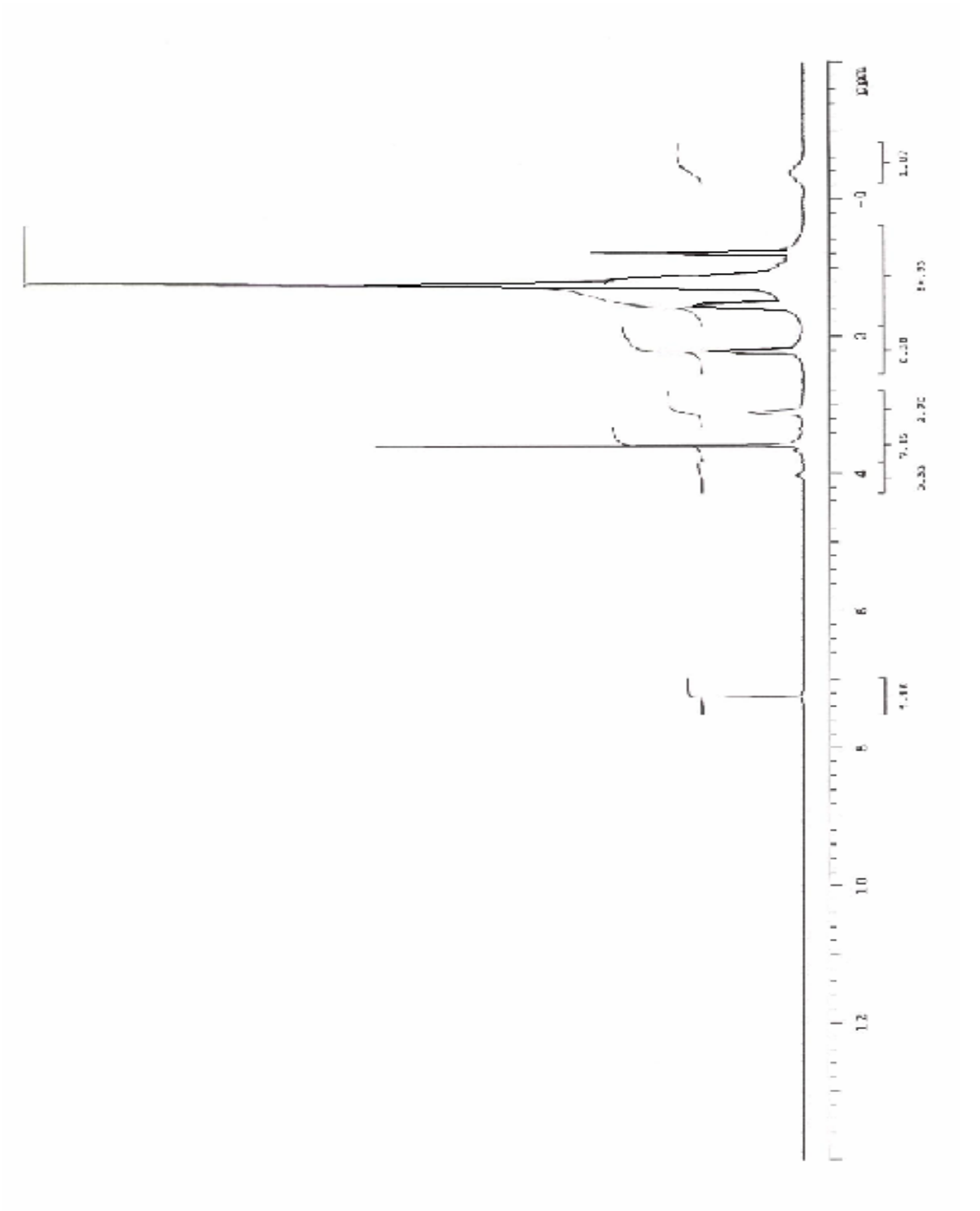
Şekil 4.44. (R)- 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
CH3(CH2)7CHOH(CH2)6COOCH3 Deneme No: 8



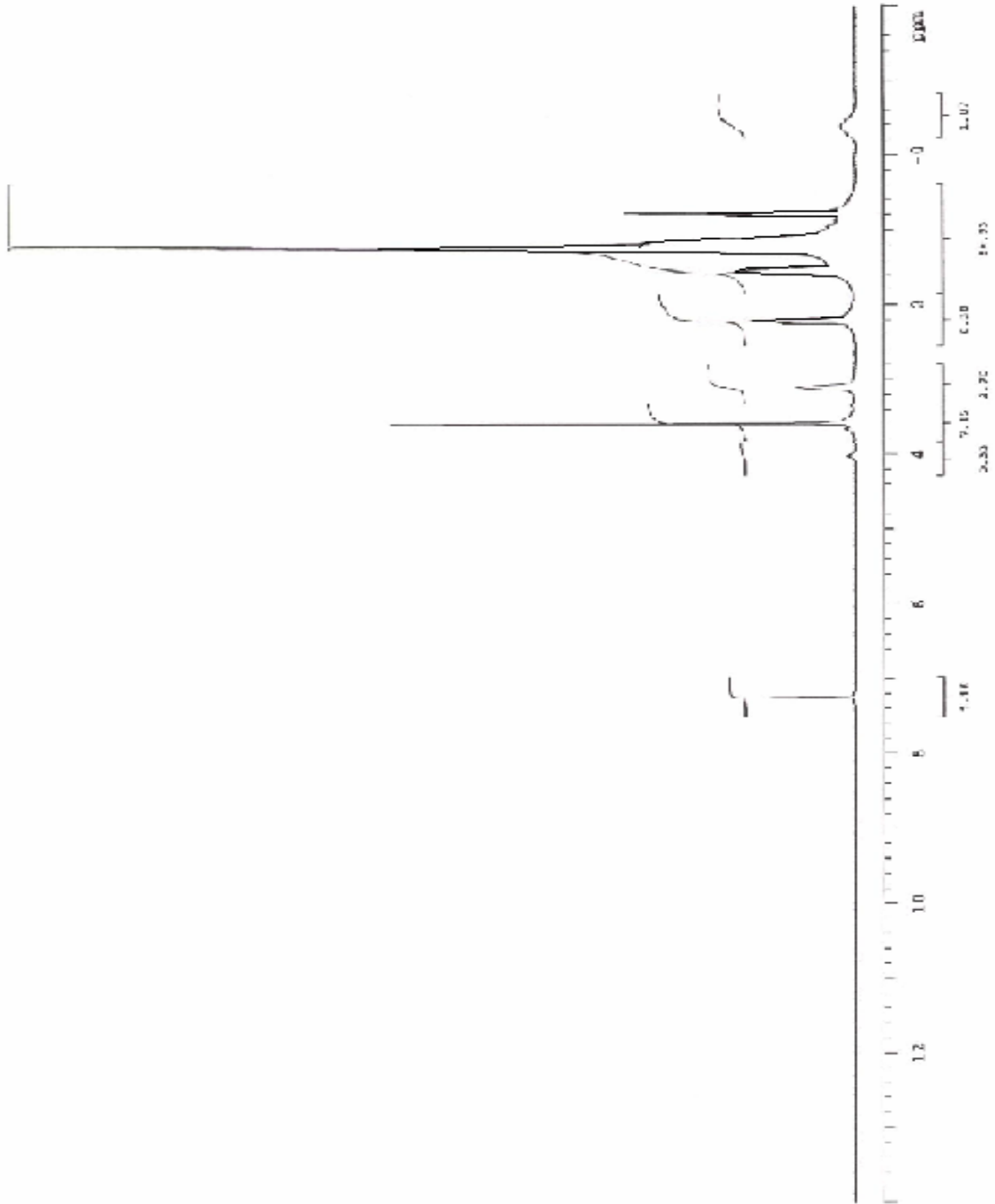
Şekil 4.45 (R)- 8-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHOH}(\text{CH}_2)_6\text{COOCH}_3$ Deneme No: 8



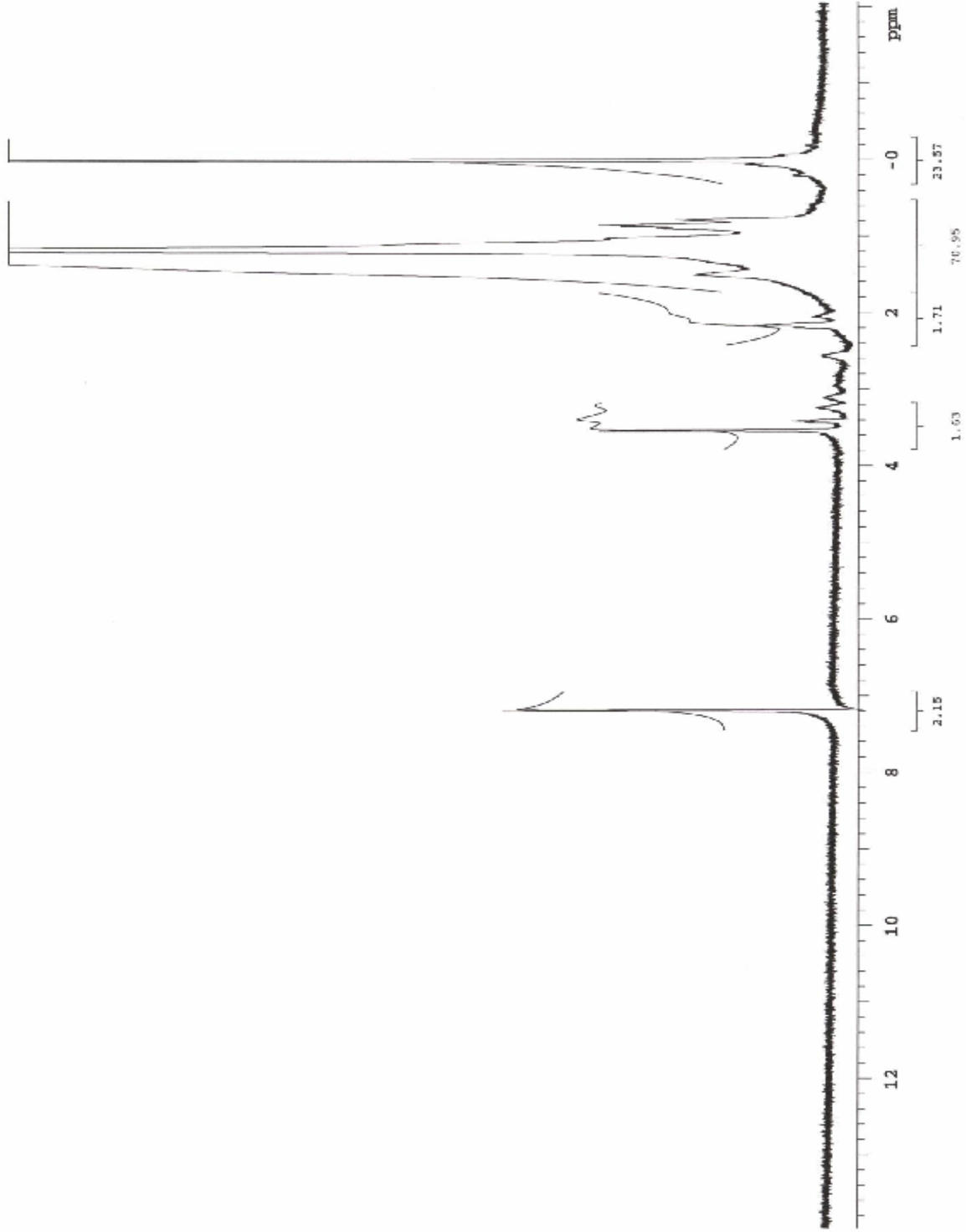
Şekil 4.46. (R)- 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
CH3CH2CHOH(CH2)12COOCH3 Deneme No: 9



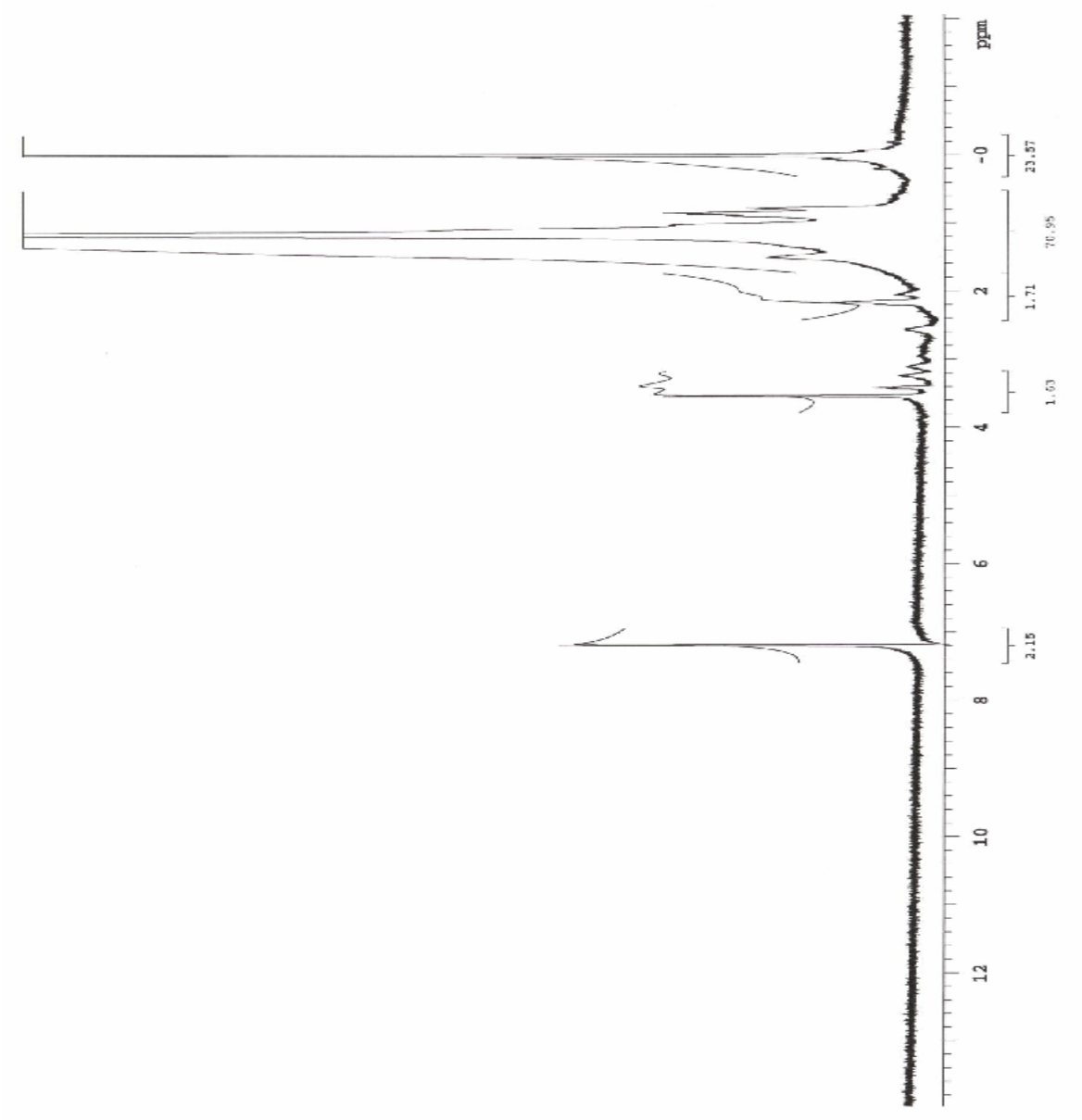
Şekil 4.47. (R)- 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}_3$ Deneme No: 9



Şekil 4.48. (R)- 14-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
CH3CH2CHOH(CH2)12COOCH3 Deneme No: 9



Şekil 4.49. (R)-15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin ¹H-NMR Spektrumu
CH3CHOH(CH2)13COOCH3 Deneme No: 10



Şekil 4.50. (R)-15-Hidroksi Hekzadekanoik Asid Metil Esterinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu
 $\text{CH}_3\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOCH}_3$ Deneme No: 10

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın amacı, doğada bulunan monohidroksi hegzadekanoik asit metil ester izomerlerini yüksek enantiomerik zenginlikte sentezlemek ve enantiomerik zenginliklerini tayin etmektir.

Laboratuvarlarda özel bir işlem uygulanmadan rasemleri halinde sentezlenen bileşikler, doğada *R* veya *S* enantiomerleri halinde bulunurlar. Örneğin; doğal amino asitler *L*-konfigürasyonunda, şekerler ise *D*-konfigürasyonundadır. Bunların diğer enantiomerleri ise sentetiktir. Doğada kurulu olan bu dengeye göre enantiomerlerden birisi faydalı iken diğeri zararlıdır. Besin, ilaç vs. gibi doğal kimyasalların kullanıldığı sektörlerde enantiomerik zenginlik tayini gerekli hale gelmiştir. Ayrıca, bileşikler tabiattan izole edilirken veya laboratuvarında sentezlenirken, doğal yapılarını koruyup korumadıkları belirlenerek enantiomerik zenginlikleri (% ee) kontrol edilmelidir.

Enantiomerik saflığın belirlenmesinde kullanılan en klasik yöntem, çevirme açılarının $[\alpha]_D^{25}$ ölçülmesi ve referans çevirme açısı ile kıyaslanmasıdır. Bu yöntem, bilinen bileşikler için uygundur, fakat bilinmeyenler için çözüm getiremez. Bu nedenle optikçe aktiflik özelliklerin saptanması amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi, diastereomerik karışımlar hazırlayarak ¹³C-NMR veya ¹H-NMR spektrumlarını incelemektir. Diastereomerik karışımlar yerine Mosher veya shift kaydırma reaktifleri de uygulanabilir. ¹H-NMR/shift kaydırma yöntemi ile hidroksi asitlerin % ee değerlerini, metil esterleri halinde saptamak mümkün olmaktadır ve ee ≥ %98 derecesinde bir enantiomerik zenginlik sağlanabilmektedir. ¹H-NMR/shift kaydırma yöntemi yerine kromatografik yöntem ile de enantiomerik zenginlik tayini yapılabilmekte ve ee ≥ %99,9 mertebesinde bir enantiomerik zenginlik sağlanabilmektedir.

Bu amaçla, sentezlemek istediğimiz yüksek enantiomerik zenginlikte monohidroksi hegzadekanoik asit metil esterleri için, eşdeğerleri olan monoketo hegzadekanoik asit metil esterleri tercih edilmiştir, çünkü daha önce yapılan çalışmalarda, keto esterler NaBH₄ indirgeme yöntemi ile yüksek verimde rasem hidroksi esterlere çevrilmişlerdir. Tez çalışmasının konusu olan asimetrik sentezlerde, prokiral keto grubunun zincir üzerindeki yerinin enantiomerik zenginlik üzerine etki edebileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, keto grubunun 16 karbonlu zincir üzerinde başta, ortada ve sonda olduğu pozisyon izomerlerinden 2-, 3-, 6-,8-, 14 ve 15-keto hegzadekanoik asit metil esterleri başlangıç maddesi olarak seçilmiştir.

Sözü geçen keto ester izomerlerinden 2-ketoheksadekanonik asit metil esteri HELL-VOLHARD-ZELİNSKY; 3-keto ester asetoasetester; 6-, 8- ve 14-keto esterler ise Blaise, 15-keto ω -iyodotri dekanonik asit metil esterinin alkilasyon reaksiyonuna göre sentezlenmiştir. Sentezlenen keto esterler kolon kromatografisi ile saflaştırılarak, saflıkları ince tabaka ile kontrol edilmiştir

Bu keto esterler NaBH_4 indirgeme yöntemi ile % 100 verimle rasem hidroksi esterlere dönüştürülmüştür. Bunların $^1\text{H-NMR}$ spektrumları alınarak, daha sonra uygulanan asimetrik indirgeme reaksiyonunda elde edilen enantiomerce zengin hidroksi esterler için, referans olarak kullanılmıştır (Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.3, Tablo 4.4, Tablo 4.5, Tablo 4.6) (Tablo 4.7, Tablo 4.8, Tablo 4.9, Tablo 4.10, Tablo 4.11, Tablo 4.12) (Şekil 4.7., Şekil 4.8., Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18).

Uygulanan modifiye kiral NaBH_4 asimetrik indirgeme yöntemi sonucunda değişik enantiomerik zenginlikte *R*- enantiomerce zengin 2-, 3-, 6-, 8-, 14- ve 15-hidroksi esterler ilk defa elde edilmiştir.

Çalışmada uygulanan asimetrik sentez; optikçe aktif bir maddenin induksiyonuna dayanan asimetrik indirgeme yöntemidir. Kullanılan indirgen reaktif modifiye kiral NaBH_4 olacağından, induksiyon aracı olan optikçe aktif maddede en az bir adet hidroksil grubunun bulunması gerekmektedir. Bu amaçla, tabiatta bulunan (-)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glukofuranoz (şeker) ve sterik hacimli olan *R*(+)-Binaftil-2,2' diol tercih edilmiştir. NaBH_4 reaktifinde 4 adet hidrür iyonu olduğundan ve 1 mol keto ester için 1 mol NaBH_4 gerektiğinden, uygulanan asimetrik indirgemede de 1 mol NaBH_4 için 1 mol karboksilik asit ve 2 mol kiral bileşik kullanılması düşünülmüştür. Kiral bileşiğin induksiyon etkisini görmek için, diğerleri sabit tutularak, kiral bileşik oranının değişken olduğu denemeler de yapılmıştır. En uygun oranlar tablo 3.1 de verilmiştir. NaBH_4 indirgemelerinin asidik ortamda yapılması indirgeme verimini arttırmaktadır. Organik asit olarak sterik hacimli pivalin asit kullanılmıştır. Sodyum karboksi bor hidrürün reaksiyonda oluştuğu düşünülmektedir. İndirgeme sırasını tespit etmek için önce; NaBH_4 + Organik asit + Kiral bileşik + Keto ester sırası uygulanmıştır.

Tezde uygulanan asimetrik indirgeme reaksiyonları; indirgeme verimi, optik verim (%ee) ve pozisyon etkisi bakımından yorumlanmıştır. Modifiye kiral NaBH_4 ile yapılan indirgeme ve optik verimlerde kiral bileşiklerin indirgeme etkisine bakılmıştır.

2- ve 3- keto esterlerin indirgeme verimleri bu faktörlere göre incelenirse binaftilin şekere göre üstünlük kazandığı görülmektedir. (Tablo 4.13 ve Tablo 4.14) Görüleceği gibi 1 mol pivalin asit ve 0,5 mol R(+)-Binaftil-2,2' diol oranı için indirgeme verimi % 90-95 ; bu oran (-)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glukofuranoz için ise % 85-90'dır. R(+)-Binaftil-2,2' diolün (-)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glukofuranoz göre daha az hacimli olması indirgeme verimini arttırmaktadır.

Keto grubunun zincir başında bulunduğu 2- ve 3- pozisyon izomerisi optik verim bakımından incelendiğinde; fazla sterik hacimli (-)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glukofuranoz R(+)-Binaftil-2,2' diolegöre üstünlük sağlamaktadır. Tablo 4.13 ve Tablo 4.14 de olduğu gibi pivalin asidin (-)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glukofuranoz göre etkisi daha fazladır, 1 mol pivalin asit ve 1 mol (-)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glukofuranoz için %ee= % 92-82 olmaktadır. İndirgeme verimine baktığımızda binaftil daha hacimli, optik verimde ise (-)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glukofuranoz daha fazla hacimli olduğundan verimler üzerinde pozitif etki göstermektedir.

Söz konusu metil ester izomerlerinin enantiomerce zenginlik değeri %98-61 arasında değişmektedir.

Keto grubunun zincir sonunda bulunduğu 14- ve 15- keto esterlerin asimetric indirgemesinde; 2- ve 3- izomerleri ile 14- ve 15- keto esterlerin (-)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glukofuranoz ile olan indirgenmelerini karşılaştıracak olursak 14-, 15- keto esterler daha fazla indirgenmiştir. Bunun nedeni ise, keto grubunun ester grubuna olan uzaklığı olduğu düşünülmektedir. Optik verim bakımından incelendiğinde ise 14- ve 15- pozisyonlarında sterik engelleme daha az olacağından dolayı optik verimin yüksek olacağı tahmin edilmektedir. Burada pozisyon izomerisinin asimetric indirgenmedeki önemi görülmektedir. Ester grubundan uzaklaştıkça optik verimde indirgeme verimi artmaktadır (şekil 4.31, şekil 4.32, şekil 4.33, şekil 4.34, şekil 4.35, şekil 4.36, şekil 4.37, şekil 4.49, şekil 4.50) (Tablo 4.13, Tablo 4.14, Tablo 4.17, Tablo 4.18) .

Keto grubunun zincir ortasında bulunan 6- ve 8- keto izomerlerinde ise indirgeme verimi; kiral maddenin şekline bağlı kalmaksızın yüksektir. Optik verimin düşüklüğü (%61-91) ise zincir ortasında görülen simetriye bağlıdır (Tablo 4.15 ve Tablo 4.16) (şekil 4.38, şekil 4.39, şekil 4.40, şekil 4.41, şekil 4.42, şekil 4.43, şekil 4.44, şekil 4.45, şekil 4.46, şekil 4.47, şekil 4.48).

İndüksiyon aracı olan R(+)-Binaftil-2,2' diol ile (-)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glukofuranozindüksiyon etkileri birbiri ile örtüşmektedir. Enantiomerce zenginlik değerleri $^1\text{H-NMR}$ yöntemi ile saptanmıştır (şekil 4.31, şekil 4.32, şekil 4.33, şekil 4.34, şekil 4.35, şekil 4.36, şekil 4.37, şekil 4.38, şekil 4.39, şekil 4.40, şekil 4.41, şekil 4.42, şekil 4.43, şekil 4.44, şekil 4.45, şekil 4.46, şekil 4.47, şekil 4.48, şekil 4.49, şekil 4.50) . 2-, 3-, 6-, 8- pozisyon izomerleri için metoksi grubu sinyalinde iyi bir yarıma gözlenmiştir. Yarılan sinyallerin integrasyon alanlarında %ee değerine geçilmiştir. 14- ve 15- pozisyon izomeri için $^1\text{H-NMR/Shift}$ spektrumlarında bir yarılama tespit edilememiştir. Bu yüzden bu izomerler için enantiomerce zenginlik dereceleri bulunamamıştır. Fakat bunlara ait çevirme açısı değerlerinden bunlarında enantiomerik zenginliğinin %80-90 arasında olacağı tahmin edilmektedir(Tablo 4.13, Tablo 4.14, Tablo 4.15 ve Tablo 4.16, Tablo 4.17, Tablo 4.18) (şekil 4.31, şekil 4.32, şekil 4.33, şekil 4.34, şekil 4.35, şekil 4.36, şekil 4.37, şekil 4.38, şekil 4.39, şekil 4.40, şekil 4.41, şekil 4.42, şekil 4.43, şekil 4.44, şekil 4.45, şekil 4.46, şekil 4.47, şekil 4.48, şekil 4.49, şekil 4.50).

2-Hidroksi enantiomeri için literatürdeki elde edilme yöntemi enzimatik olarak gerçekleştirilmiştir. Literature verileri ile bu tezde bulunan değerler birbirini desteklemektedir [$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30$ (c=1 CHCl_3) (Bulunan), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -1,0$ (C= 2.5 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), (T.SUGAI, H.OHTA, 1990)]. 3-, 6-, 8-, 14-, 15- pozisyon izomerlerinin sentezleri literatürde yoktur. Bunlar ilk defa bu tez çalışmasında sentez edilmişlerdir.

3-,6-, 8-, 14-, 15- pozisyon izomerlerine ait beş adet orijinal R enantiomerce zengin hidroksi heksadekanoik asit metilesterleri ilk defa sentezlenmiştir. 10 adet değişken enantiomerik zenginlikte pozisyon izomerlerine ait metil esterleri elde edilmiştir (Tablo 3.1).

Sentez edilen bileşiklerin daha sonra yapılacak diğer asimetrik çalışmalarına referans olacağı düşünülmektedir. Bu tezde elde edilen fiziksel, kimyasal ve spektroskopik veriler literatürdeki boşluğu doldurmaktadır.

KAYNAKLAR

ADAMS, D., (1948), *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3370

AITKEN, R. A., KILENYI, S. N., (1995); *Asymmetric Synthesis*, ISBN 0-7514-0190-0, Blackie Academic and Professional, London.

ALBERT, A., SERJEANT, E.P., (1962); *Jonisation Constants of Acids and Bases*, Methven, London

AMMER, M., DIENEMA, M.H., LAMDHEER, C.A., ROOGER, M.H.M., Physical and chemical properties of enantiomers, *Rec. Trav. Chim.*, 1964, 83(7), 708.

BIJVOET, PEESDERNAN, VAN BOMMEL, (1951); *Nature*, 168, 271

BLAISE, E. E., (1913), Blaise Reaction, *C. R. Hebd. Seacens Acad. Sci.*, 157, 1440

BLASCHKE, (1980), Chromatographic Resolution of Racemates. New analytical methods (17), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 13.

BRUNEL, J.M., MAFEI, M. and BUONO, G., 1993, Enantioselective reduction of ketones with borane, catalyzed by (S)-(-)-proline or (S)-(+)-prolinol, *Tetrahedron Asymetry*, 4, 2255-2260.

CALDİCATT, ADNDREW B., EGLİNTON, GEOFFREY, 1976, The Acidic Constituents of Degras, *Sch. Chem., Univ. Bristol*, (Eng) Phptochemistry 13-(7), 1139-43

CASON, J., TAYLOR, P.B., WILLIAMS, D., 1951, Branched-Chain Fatty Acids. XX. Synthesis of Compounds useful for Relating Melting Point to Structure, *J. Org. Chem.*, 16, 1187.

CASON, J., WOLFHAGEN, H. J., TARPEY, W., ADAMS, R. E., 1949, Branched-Chain Fatty Acids. X. Synthesis of Acids With Branching Methyl Groups Near The Carboxyl, *J. Org. Chem.*, 14, 147.

CHUİT, P., HAUSSER, J., 1926-1929, Recherches dans la s rie de l'acide und cyl nique et de ses homologues, *Helv. Chim. Acta*, 9, 1074-93, 12, 463-92.

CHUİT, P., HAUSSER, J., 1929, Sur les acides-alcools polym thyl ne-carboniques de 8   21 atomes de carbone, *Helv. Chim. Acta*, 12, 484.

COFFEY, S., 1965, *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds.*, Vol.I., Part D, Elsevier Publishing Company, New York, 121-128.

CRAM, J. D., ELHAFEZ, F. A., 1952, *The Rule of Steric Control of Asymmetric Induction in the Synthesis*, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5828.

DALE, J., 1965, *J. Chem. Soc.*, 72.

DAVIES, L. A., ADAMS, R., 1928, *The Structure of Convolvulinoic and Jalapinoic Acids*, *J. Am. Chem. Soc.*, 50, 1752.

DEPASCUAL TERESA, J., SANCHEZ SAEZ, J. J., (1973); *Leaf Components of Juniperus Oxycedrus*, An. Quim., 69 (7-8), 941.

FORDYCE, J., (1933), Branched Chain Aliphatic Acids. Isomyristic, Isopalmitic and Isostearic Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3370.

FORDYCE, C. R., JOHNSON, J. R., (1933), *Branched Chain Aliphatic Acids*, *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3370.

FRASER, R. R., (1983), *Asymmetric Synthesis*, vol.1, Academic Press, Orlando, Chapter 9.

FROSTICK, F. C., HAUSER, C. R., (1949), Condensations of Esters by Diisopropylaminomagnesium Bromide and Certain Related Reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1350.

GAYLORD, N. G., (1956); *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience Publishers, Inc., New York.

GUNTHER, R., GUENTHER, B., (1977), (*Bayer A.G.*) *Ger. Offen. (2)*, 537, 289

HERGET, H. L., (1958); *Chemical Composition of Cork from White-fir Bark*, *Forest Prods. J.*, 8, 335-339.

HILGETAG, W., MARTINI, A., (1972); *Preparative Organic Chemistry, Fourth Ed.*, ISBN 0-471-93749-5, John Wiley and Sons, German Democratic Republic.

HOLMAN, R.T., LUNDBERG, W.D., MALKIN, T., (1995); *Progress in The Chemistry of Fats and Other Lipids*, Vol. 3, Pergamon Press, London.

HORN, D.H.S., HOUGEN, F.W., VONRDLOFF, E., (1953), *Chem. And Ind. (London)*, 106.

HUDSON, B. E., HAUSER, C. R., (1939), Condensations Brought about by Bases. VII. The Acylation of Ethyl Isobutyryl-isobutyrate and the Cyclization of a 3,5-Diketo-ester by Means of Sodium Triphenylmethyl, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 3567.

HUNSDIECKER, H., HUNSDIECKER, CL., (1942), *Chem. Ber.* 75, 297.

HOUSTON, D. F., (1947); *γ -Palmitolactone and γ -Hydroxy Palmitic Acid*, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 517.

IHCHUK, YU.L., KRENTKOVKAYA, O.YA., (1976), *Khim. Tekhna. Topl. Masel*, (11), 51-3.

IKUTA, H., 1933, *Fette Seifen*, 53, 556-7 .

JOHANSON, A. N., (1950); *Chemistry of the Acetylenic Compounds*, Vol. 1 and 2, Longmans, Green and Co., New York.

JOHN, R., (1963); *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 4, John Wiley and Sons, Inc., New York

KRAFFT, F., ROSING, W., (1900); *Ueber Reindarstellung der Hochmolekularen Saureanhydride*, *Ber.*, 33, 3577.

- LERORD, D., SOMOV, G.V. V.D.V., NIKISHIN, G.I., (1967), *Ser. Khim.*, (3), 648-53.
- LE SUEUER, (1905), *J. Chem. Soc.*, 87, 1888-95, H. JORDANOW, (1891), *Chem. Ber.*, 24, 939.
- MARCUS, S., (1952), The Higher Normal Chain DL- β - Hydroxy Acids, *Acta Chem. Scand.*, 6, 809-817.
- MARKLEY, (1947); *Fatty Acids*, Interscience Publishers, Inc., New York.
- MARKLEY, S. K., (1960); *Fatty Acids, Second Ed. Part I. Interscience Publishers Inc.*, New York.
- MENDEL, H., *J. Coops. Rec. Trav. Chim.*, 58 (1939), 1133-43.
- MOZINGO, R., FOLKERS, K., (1948); Hydrogenolysis of β -Oxygenated Esters to Glycols, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 227.
- NAVES, Y.R., MEZHDDNNAR, (1971), Composition of Galbanum resins, *Kongr. Efirnym Maslam, (Mater)*, (1) 234-9.
- NEIDLE, ROGERS, ALLEN, (1970); *J. Chem. Soc. C.*, 2340.
- PHILLIP, P., FULCO, A.J., 1976, *Biophys. Acta*, 431(2), 249-56.
- POWER, F.B., ROGERSON, H., 1912, Essential oil of Lycopodium seed, *J. Chem. Soc.*, 101T, 1-26.
- RALSTON, A. W., (1948); *Fatty Acids and Their Derivatives*, John Wiley and Sons, Inc., New York.
- REFORMATSKY, S., (1895); *Die Einwirkung Eines Gemenges von Zink und Bromisobuttersaureester auf Isobutyraldehyd*, *Chem. Ber.*, 28, 2842-2847.
- RIEDEL, B., LILIENFELD, W. M., (1945), The Synthesis of β -Keto Esters by the Decomposition of Acylated Malonic Esters, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1273.
- ROBINET, (1931); *Bl. Soc. Chim. Belg.*, 40, 722.
- ROBINSON, G. M., ROBINSON, R., (1925); *J. Chem. Soc.*, 28, 27.
- RUDLOFF, E.U., (1959), Wax of The Leaves of Piceapungens, *Can. J. Chem.*, 37, 1038-1042.
- RUZICKA, L., STALL. M., (1933), Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes XXIV. Über den 23-gliedrigen Kohlenstoffring, *Helv. Chem. Acta*, 16, 493.
- SCHENKER, E., (1966); *Neuere Methoden der Preparativen Organischen Chemie*, Vol. 4, Germany.
- SIGNER, SPRECHER, (1947), Die Synthese von ω -Bromdokosanol, *Helv. Chim. Acta*, 30, 1001.
- SHEEHAM, J.C., (1959), *Org. Synth.*, 38, 55.

- SHIRLEY, D.A., SCHMIDT, G.A., (1949), A New Synthesis of Tuberculostearic Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3804.
- SNELL, F.D., ETTRE, L.S., (1971), *Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis*, 12, 485.
- SPANAGEL, E. N., CAROTHER, W. H., (1936); *Preparation of Macrocyclic Lactones by Depolymerization*, *J. Am. Chem. Soc.*, 38, 654.
- SPIELMAN, M. A., SCHMIDT, M. T., (1937), Mesitylmagnesium Bromide as a Reagent in the Acetoacetic Ester Condensation, *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 2009.
- STALLBERG-STENHAGEN, S., STENHAGEN, E., (1945), Synthesis of ω -1 Keto Acids, *Arkiv Kemi, Mineral Geol.*, A 19, 1.
- STALLBERG-STENHAGEN, S., (1945); *Arkiv Kemi, Mineral. Geol.*, A 20, 1.
- STALLBERG-STENHAGEN, S., STENHAGEN, E., (1945), *Arkiv. Kemi. Mineral Geol.*, 17-19, No:101.
- SUEUR, L., (1905), *J. Chem. Soc.*, 87, 1888.
- T.SUGAI, H.OHTA, *Agric. Biol. Chem.*, 54 (12) 3337-3338, 1990
- SWAMER, F. W., HAUSER, C. R., (1950), Claisen Acylations and Carbethoxylations of Ketones and Esters by Means of Sodium Hydride, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1352.
- TOWNSEND, G.F., BROWN, W.H., (1961), *Can. J. Biochem. Physiol.*, 39, 1765-70, 713-19.
- TULLACH, A.P., SPENCER, J.F.T., 1962, Essential oil of *Torulapssis Magnoliae*, *Can. J. Chem.*, 40, 1326-38.
- TULLACH, A.P., SPENCER, J.F.T., 1964, Glycolipids in *Rhodotorula* yeast, *Can. J. Chem.*, 42 (4), 830-5.
- TULLOCH, A.P., (1971), Beeswax: Structure of the esters and their component hydroxy acids and diols, *Chem. Phys. Lipids*, 6, 235-65.
- VOGEL, A. I., (1961); *Prac. Org. Chem., Chp. 3*, Third Ed., Spottiswoode Ballantyne and Co. Ltd., Great Britain.
- WEINSTEIN, (1984), Resolution of optical isomers by thin layer chromatography, *Tetrahedron Lett.*, 25, 985.
- WEISSMAN, G. R., (1983); *Asymmetric Synthesis*, vol.1, Academic Press, Orlando, Chapter 8.
- WEITKAMP, A.W., (1945), The Acidic Constituents of Degras. A New Method of Structure Elucidation, *J.Am. Chem. Soc.*, 67,447-54.
- WILDS, A. L., (1944); *Organic Reactions*, Second Ed., John Wiley and Sons Inc., USA.

YUSUFOĞLU A., 1981, *4-14-Monohidroksi Hekzadekanoik Asitlerin Sentezi*, Doktora, İ.Ü. Fen Bilimleri Enst.

YUSUFOĞLU, A., (1995); *Separation and Identification of The Synthesized 2-16- Monoketo and Monohydroxyhexadecanoic Acids and Their Methyl Esters*, Chim.Acta Turcica, 23, 107-114.

ÖZGEÇMİŞ

1964 yılında Silistre’de doğdu. İlköğrenimini İstanbul KaraAhmet Paşa İlkokulunda, Orta öğrenimini Biga Ortaokulunda, Lise öğrenimini İstanbul Kız Lisesinde tamamladı. 1983 yılında İstanbul Üniversitesinde Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümünü kazanarak 1987 yılında Kimyager olarak mezun oldu. Aynı yıl Mezun olduğu fakültenin 1987-1989 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya bölümü Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisansını tamamladı. 1996 yılında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesinde görev almıştır ve halen görevine devam etmektedir.