



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FARKLI ALKİL SUBSTİTUE LAKTONLARIN  
ASİMETRİK SENTEZLERİ**

**Öznur AĞLAR**

**Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Programı**

**Danışman  
Prof.Dr. Ayşe YUSUFOĞLU**

**Mayıs, 2012**

**İSTANBUL**

2601080380 Öğrenci numaralı Öznur AĞLAR tarafından hazırlanan bu çalışma 18/06/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



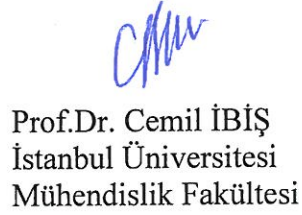
Prof.Dr. Ayşe YUSUFOĞLU  
İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi



Prof.Dr.Süleyman TANYOLAÇ  
İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi



Prof.Dr. Refiye YANARDAĞ  
İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi



Prof.Dr. Cemil İBİŞ  
İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi



Prof.Dr. Zühal TURGUT  
Yıldız Teknik Üniversitesi  
Fen-Edebiyat Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliđinin 10886 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

## **ÖNSÖZ**

Yüksek Lisans tez çalışma sürecinde destek ve yardımlarını gördüğüm tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU'na en derin saygılarımla teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bana destek veren ve her türlü yardımını esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Hasniye YAŞA ve Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Amaç edindiğim bu hedefte ilerlerken her türlü maddi ve manevi desteği sunan aileme, özelliklede kardeşim Ahmet Arif AĞLAR'a sonsuz teşekkür ederim.

**Mayıs, 2012**

**Öznur AĞLAR**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
TABLO LİSTESİ .....	vii
ÖZET .....	viii
SUMMARY .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL KISIMLAR .....	3
2.1. LAKTONLARIN ADLANDIRILMASI .....	3
2.2. LAKTONLARIN ÖZELLİKLERİ .....	4
2.3. LAKTONLARIN KULLANIM ALANLARI .....	8
2.4. LAKTONLARIN SENTEZİ.....	13
2.4.1. Asit Aktivasyonu ile Makrolaktonlaşma.....	13
2.4.1.1. Corey -Nicolaou Reaksiyonu.....	13
2.4.1.2. Masamune Reaksiyonu.....	14
2.4.1.3. Miscellaneous Reaksiyonu.....	15
2.4.1.4. Siyanürük Kloride Yöntemi (Çift aktivasyon yöntemi).....	15
2.4.1.5. Mukaiyama Metodu.....	16
2.4.1.6. Karışık Anhidrit ve Baz Aktivasyonu.....	17
a. Yamaguchi-Yonemitsu Yöntemi.....	17
b. MNBA ile Laktonlaşma.....	17
2.4.1.7. Lewis Asit Aktivasyonu Altında Karışık Anhidritleri Kullanarak Makrolaktonlaşma .....	17
a. Mukaiyama-Shiina Katalistleri.....	17

<b><i>b. Yamamoto Katalizi</i></b> .....	18
2.4.1.8. <i>Fosfor Bazlı Reaktifler</i> .....	19
2.4.1.9. <i>Karbodiimidler ve İlgili Reaktifler</i> .....	20
2.4.1.10. <i>Klorodiimidazolinium ve Kloroformamidinium Kloridler</i> .....	20
2.4.1.11. <i>Kalay Bazlı Reaktifler</i> .....	21
2.4.1.12. <i>Boeckman Yöntemi</i> .....	21
2.4.1.13. <i>Translaktonizasyon</i> .....	22
2.4.1.14. <i>Vinilik Esterlerin Oluşumuyla Makrolaktonlaşma</i> .....	22
<b><i>a. Gais Vinilik Esterler</i></b> .....	22
<b><i>b. Trost Vinilik Esterler</i></b> .....	22
2.4.1.15. <i>Amitlerin ve Aktive Edilmiş Esterlerin Transesterleşmesi</i> .....	23
<b><i>a. Narasaka'nın Esterleri</i></b> .....	23
<b><i>b. Burke'nin Esteri</i></b> .....	23
<b><i>c. Panek-Porco'nun Esteri</i></b> .....	24
<b><i>d. Palomo'nun Reaktif</i></b> .....	24
<b><i>e. Kalay Arayapılı Transesterleşme</i></b> .....	25
<b><i>f. Kinoshita Reaktif</i></b> .....	25
2.4.1.16. <i>Karbonilatıf Makrolaktonizasyon</i> .....	25
2.4.1.17. <i>Fotokimya</i> .....	26
<b>2.4.2. Alkol Aktivasyonu ile Makrolaktonlaşma</b> .....	26
2.4.2.1. <i>Mitsunobu Reaksiyonu</i> .....	26
2.4.2.2. <i>Alkalidler, Mesilatlar ve Sülfonyumlarla Makrolaktonlaşma</i> .....	27
2.4.2.3. <i>İyodo Laktonlaşma</i> .....	27
<b>2.5. ENZİMLER</b> .....	28
<b>2.5.1. Enzimlerin Yapısı ve Etki Mekanizması</b> .....	28
<b>2.6. LİPAZLAR</b> .....	30
<b>2.6.1. Sulu Ortamlardaki Lipazla Katalizlenmiş Biodönüşümler</b> .....	32
<b>2.6.2. Organik Ortamlardaki Lipazla Katalizlenmiş Biodönüşümler</b> .....	33
<b>2.7. OPTİK İZOMERİ VE OPTİKÇE AKTİFLİK</b> .....	34
<b>2.8. ENANTİOMERİK SAFLIK</b> .....	35
<b>2.9. ENANTİOMERİK SAFLIĞIN BELİRLENMESİ</b> .....	36
<b>2.9.1. Polarimetrik Yöntem</b> .....	36
<b>2.9.2. NMR Spektroskopi Yöntemi</b> .....	37

2.9.3. Kiral Kromatografi Yöntemi.....	38
2.10. ENANTIOMERLERİN AYRILMASI.....	38
2.10.1. Mekanik Ayırma.....	38
2.10.2. Biyokimyasal Ayırma.....	38
2.10.3. Diastereomerlere Dönüştürme.....	38
2.10.4. Kromatografik Ayırma.....	39
2.11. LİPAZ ENZİMLERİ İLE ENANTIOMERİK LAKTONLARIN SENTEZİ.....	40
2.11.1. Kullanılacak Olan Lipaz Enziminin Seçimi.....	40
2.11.1.1. Enzimatik Hidroliz Reaksiyon Şartlarının Saptanması.....	40
2.11.1.2. Sulu Ortamda Enzimatik Hidroliz.....	40
2.11. SAFLAŞTIRMA VE ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	40
3. MALZEME VE YÖNTEM .....	41
3.1. DENEYLERDE KULLANILAN ALETLER VE KİMYASAL MADDELER.....	41
3.2. SAFLAŞTIRMA VE ANALİZ ŞARTLARI.....	41
3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİN SENTEZİ.....	42
3.3.1. 9- Keto Tetradekanoik ve 9- Keto Heptadekanoik Asit Metil Esterlerinin Hazırlanması.....	42
3.3.2. Blaise Reaksiyonunda Gerekli Başlangıç Maddelerin Sentezi.....	43
3.3.2.1. Dikarboksilik Asit Monometil Esterlerinin Hazırlanması.....	43
3.3.2.2. Dikarboksilik Asit Yarımestere Klorürlerinin Hazırlanması.....	43
3.3.3. Keto Esterlerin NaBH <sub>4</sub> ile Rasemik İndirgenmesi.....	44
3.3.4. Hidroksi Esterlerin Hidrolizi.....	44
3.3.5. Siyanürik Klorür (2,4,6-Trikloro-1,3,5-Triazin).....	45
3.4. RASEM LAKTONLARIN SENTEZİ.....	45
3.5. ENANTIYOMERİK LAKTONLARIN SENTEZİ.....	46
4. BULGULAR .....	48
4.1. RASEM KETO ALKANOİK ASİT METİL ESTERLERİNİN SENTEZ SONUÇLARI.....	48

<b>4.2. RASEM HİDROKSİ ALKANOİK ASİT METİL ESTERLERİNİ SENTEZ SONUÇLARI.....</b>	<b>49</b>
<b>4.3. RASEM HİDROKSİ ALKANOİK ASİTLERİN SENTEZ SONUÇLARI.....</b>	<b>50</b>
<b>4.4. RASEM HİDROKSİ ALKANOİK ASİTLERİN IR SPEKTRUMLARI...51</b>	<b>51</b>
<b>4.5. RASEM LAKTONLARIN SENTEZ SONUÇLARI.....</b>	<b>53</b>
<b>4.6. RASEM LAKTONLARIN IR SPEKTRUMLARI.....</b>	<b>55</b>
<b>4.7. RASEM LAKTONLARIN <sup>1</sup>H-NMR SPEKTRUMLARI.....</b>	<b>57</b>
<b>4.8. RASEM LAKTONLARIN <sup>13</sup>C-NMR SPEKTRUMLARI.....</b>	<b>59</b>
<b>4.9. RASEM LAKTONLARIN MS (ESI) SPEKTRUMLARI.....</b>	<b>61</b>
<b>4.10. ENANTİYOMER LAKTONLARIN SENTEZ SONUÇLARI.....</b>	<b>63</b>
<b>4.11. ENANTİYOMER LAKTONLARIN IR SPEKTRUMLARI.....</b>	<b>64</b>
<b>4.12. ENANTİYOMER LAKTONLARIN <sup>1</sup>H-NMR SPEKTRUMLAR.....</b>	<b>65</b>
<b>4.13. ENANTİYOMER LAKTONLARIN <sup>13</sup>C-NMR SPEKTRUMLARI.....</b>	<b>66</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>67</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>69</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>76</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 4.1.</b>	9-Hidroksi Tetradekanoik Asidin IR Spektrumu.....	<b>51</b>
<b>Şekil 4.1.</b>	9-Hidroksi Heptadekanoik Asidin IR Spektrumu.....	<b>52</b>
<b>Şekil 4.3.</b>	Rasem 9-Tetradekanolid'in IR Spektrumu.....	<b>55</b>
<b>Şekil 4.4.</b>	Rasem 9- Heptadekanolid'in IR Spektrumu.....	<b>56</b>
<b>Şekil 4.5.</b>	Rasem 9-Tetradekanolid'in <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	<b>57</b>
<b>Şekil 4.6.</b>	Rasem 9- Heptadekanolid'in <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	<b>58</b>
<b>Şekil 4.7.</b>	Rasem 9-Tetradekanolid'in <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	<b>59</b>
<b>Şekil 4.8.</b>	Rasem 9- Heptadekanolid'in <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	<b>60</b>
<b>Şekil 4.9.</b>	Rasem 9-Tetradekanolid'in MS Spektrumu.....	<b>61</b>
<b>Şekil 4.10.</b>	Rasem 9- Heptadekanolid'in MS Spektrumu.....	<b>62</b>
<b>Şekil 4.11.</b>	(9R)-(-)-9-Tetradekanolid'in IR Spektrumu.....	<b>64</b>
<b>Şekil 4.12.</b>	(9R)-(-)-9-Tetradekanolid'in <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	<b>65</b>
<b>Şekil 4.13.</b>	(9R)-(-)-9-Tetradekanolid'in <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	<b>66</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1</b>	: Laktonların Adlandırılmaları.....	<b>4</b>
<b>Tablo 2.2</b>	: Lipazla Katalizlenmiş Hidroliz ve Transesterleşme Reaksiyonlarının Bazı Endüstriyel Uygulamalar.....	<b>33</b>
<b>Tablo 3.1</b>	: Rasem Laktonların Sentezinde Kullanılan Madde Miktarları ve Reaksiyon Şartları .....	<b>46</b>
<b>Tablo 3.2</b>	: Porcine Pankreas Lipazı ile Yapılan Hidroliz Denemelerinde Kullanılan Madde Miktarları ve Reaksiyon Şartları.....	<b>47</b>
<b>Tablo 4.1</b>	: 9-Keto Tetradekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları.....	<b>48</b>
<b>Tablo 4.2</b>	: 9-Keto Heptadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları.....	<b>48</b>
<b>Tablo 4.3</b>	: 9-Hidroksi Tetradekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları.....	<b>49</b>
<b>Tablo 4.4</b>	: 9-Hidroksi Tetradekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları.....	<b>49</b>
<b>Tablo 4.5</b>	: 9-Hidroksi Tetradekanoik Asitlerin Sentez Sonuçları.....	<b>50</b>
<b>Tablo 4.6</b>	: 9-Hidroksi Tetradekanoik Asitlerin Sentez Sonuçları.....	<b>50</b>
<b>Tablo 4.7</b>	: Rasem 9-Tetradekanolid'in Sentez Sonuçları.....	<b>53</b>
<b>Tablo 4.8</b>	: Rasem 9-Heptadekanolid'in Sentez Sonuçları.....	<b>54</b>
<b>Tablo 4.9</b>	: (9R)-(-)-9-Tetradekanolid'in Sentez Sonuçları.....	<b>63</b>

## ÖZET

### FARKLI ALKİL SÜBSTİTUE LAKTONLARIN ASİMETRİK SENTEZLERİ

Bu çalışmada farklı alkil sübstitüe kiral 9-tetradekanolid ve 9-heptadekanolid lakton enantiyomerlerinin sentezi amaçlanmıştır. Başlangıç maddesi olan 9-hidroksi tetradekanoik ve 9-hidroksi heptadekanoik asitler eşdeğerleri olan keto esterlerin  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmeleri ve aside hidrolizleri sonucu sentezlenmişlerdir. Eşdeğer keto esterler Blaise yöntemine göre azelaik asidin monometil ester klorürün ( $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{I}$ ) pentil iyodür ve oktil iyodür ( $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{I}$ ) ile olan reaksiyonundan elde edilmişlerdir. Sentezlenen hidroksi asitler siyanürik klorür yöntemi ile rasemik laktonlarına dönüştürülmüşlerdir.

Rasemik laktonlar, porcine pankreas lipaz enzimi ile değişik tür karıştırma, ortam, mol oranları, pH, sıcaklık ve süre şartlarında enantiyoseçimli olarak hidroliz edilmişlerdir. Sentezlenen enantiyomerlerin yapıları Elementel Analiz, IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  ile aydınlatılmıştır ve çevirme açıları ölçülmüştür.

9-Heptadekanolid rasem laktonunun sentezi ilk kez bu çalışmada gerçekleştirilmiştir.

## SUMMARY

### ASYMMETRIC SYNTHESIS OF LACTONES WITH DIFFERENT ALKYL SUBSTITUENTS

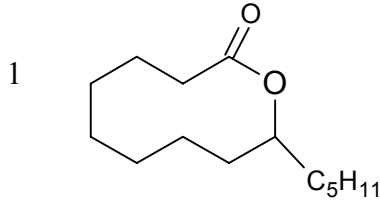
In this study, it is aimed to synthesize of different alkyl substituted chiral (R)-9-tetradecanolide and 9-heptadecanolide. The starting substances, namely 9-hydroxy tetradecanoic and 9-hydroxy heptadecanoic acids were synthesized by their corresponding keto esters', first, reduction by NaBH<sub>4</sub> and then hydrolysis to acids. The corresponding keto esters by the way, were synthesized via Blaise condensation reaction of monomethyl ester chloride of azelaic acid with pentyl and octyl iodide. These hydroxy acids were converted to their corresponding racemic lactones via cyanuric chloride method.

Racemic lactones were enantioselectively hydrolyzed by using porcine pancreas lipase, with varying values of stirring, medium, molar ratio, pH, temperature, and duration. Structures of the enantiomers synthesized were determined by Elemental Analysis, IR, NMR and chiral GC.

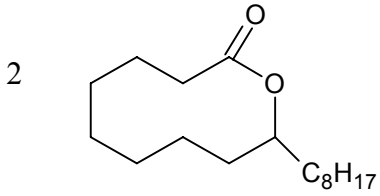
The synthesis of 9-heptadecanolide racem lactone was realized for the first time in this study.

## 1. GİRİŞ

Bu çalışmada orta büyüklükte farklı süstitüe kiral laktonların sentezi amaçlanmıştır. Bu laktonların önce rasem olarak sentezlenmesi düşünülmüştür. Rasem laktonların daha sonra lipaz enzimi yardımı ile enantio seçimli enzimatik hidroliz reaksiyonu ile enantiomerlerine dönüştürülmesi hedeflenmiştir.



9-Tetradekanolid



9-Heptadekanolid

Lakton yapısı aralarında güçlü biyolojik aktivite olan pek çok doğal üründe bulunur [1,2]. Ayrıca lezzet bileşikleri olarak yiyecek ve koku endüstrisinde çok önemli rol oynarlar.[2] Böceklerde karşı cinsi çeken feromon yapısında laktonlar bulunur ayrıca daha kompleks makro moleküllerin sentezinde yapı taşı olarak görev yaparlar [1]. Laktonlar tıp alanında antibiyotiklerin yapısında önemli tedavi edici ajanlardır. Bu nedenle çeşitli makrolaktonların çok sayıda türevleri sentezlenmiş ve yeni antibiyotik makrolidler keşfedildi [3].  $\omega$ - Hidroksi karboksilik asitlerin (seko-asitler) ya da onların aktifleştirilmiş türevlerinden halka kapanması için etkili yöntemlerin geliştirilmesiyle makrolaktonların kimyasal sentezinde büyük ilerleme kaydedildi [3].

Orta büyüklükte (8-12 üyeli) laktonlar ve siklik eterler biyolojik olarak ilgi çekici çok sayıda doğal ürünün karakteristik moleküler kısmını oluşturur. Brevetoksin A, laurencin, laurenin, oktalaktin A<sub>4</sub>, oktalaktin B, dekan-9-olid ve (Z)-dec-4-en-9-olid örnek olarak verilebilir [4].

Laktonlar molekül içi ester yapısında olan bileşiklerdir. Laktonlar halka büyüklüğüne göre küçük halkalı, orta halkalı ve büyük halkalı olarak sınıflandırılırlar. 3-7 üyeli laktonlar küçük halkalı, 8-11 üyeli olanlar orta halkalı ve 12 ve daha büyük üyeli laktonlar büyük halkalı olarak bilinmektedir. 3 üyeli bir halka ise  $\alpha$ -lakton, 4 üyeli bir halka ise  $\beta$ -lakton, 5 üyeli bir halka ise  $\gamma$ -lakton, 6 üyeli ise  $\delta$ -lakton ve 7 üyeli bir halka ise  $\epsilon$ -lakton olarak adlandırılır [5].

Yapılan kaynak araştırmalarına göre 9-tetradekanolid laktonunun rasem ve enantiomeri bu tezde uygulanan yöntemden farklı olarak sentezlenmişlerdir [6, 7, 8]. Rasemik 9-heptadekanolid laktonu ilk defa bu çalışmada sentezlenmiştir.

Bu çalışmada sözü edilen optikçe aktif lakton ucuz ve kısa yol ile sentez edilmiştir. Lakton yapıları C, H, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve kromatografi ile aydınlatılmıştır.

Bu laktonların kiral yapı taşları olarak doğal madde sentezlerinde ve analitik amaçlı kiral selektör olarak değerlendirilmesi düşünülmektedir. Besin, ilaç ve kozmetik sanayinde de uygulanabilirliği araştırılacaktır.

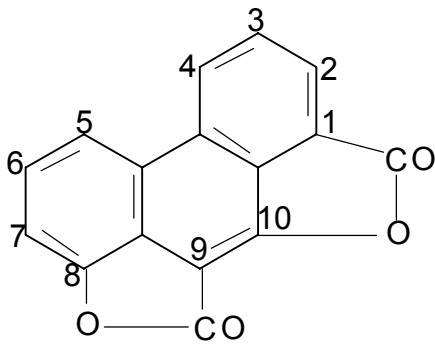
## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1. LAKTONLARIN ADLANDIRILMALARI

Laktonlar heterosiklik halka sistemlerine göre adlandırıldıkları gibi genellikle kendilerine tekabül eden hidroksi asit türevlerine göre de adlandırılırlar. Eğer hidroksi asidin bir yaygın adı varsa laktonun adı, asit adındaki «-ik asit» eki yerine «-olakton» sonekinin getirilmesiyle oluşturulur. Numaralamak gerekirse karbonil grubuna en küçük numara verilir.

Alifatik asitlerden türeyen laktonlar aynı sayıda karbon atomu içeren hidrokarbon adının sonuna «-olid» sonekinin eklenmesi ve halkanın kapanış şeklini gösteren bir numara kullanılarak adlandırılır. Bu az kullanılan bir adlandırma olup, Geneva ismi olarak bilinir.

Bir kaynaşmış halkalar sisteminin bir veya daha çok sayıda halkası, lakton halkaları iseler, her bir -O-CO- grubu yerine iki hidrojen atomunun konulması ile oluşan yapı adının sonuna, -O-CO- grubunu belirtmek için «-karbolakton» son ekinin katılmasıyla adlandırma yapılır. Gerekli ise «bis-», «tris-» vb önekleri kullanılır ve -CO- grubu -O- 'den önce söylenir [9].



1,10: 9,8-Fenantrenbiskarbolakton

**Tablo 2.1.** Laktonların Adlandırılmaları

Formül	Yaygın İsmi	Asit Türev İsmi	Kaynak Halka Sistem İsmi	Geneva İsmi
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ $\text{[ } \underline{\text{2}} \text{ } \underline{\text{2}} \text{]}$	$\beta$ -Propiolakton Propionolakton	Hidroakrilik asit $\beta$ -lakton	2-Oksetanon	Propanolid
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ $\text{[ } \underline{\text{2}} \text{ } \underline{\text{2}} \text{ } \underline{\text{2}} \text{ } \underline{\text{2}} \text{]}$	$\delta$ -Valerolakton	$\delta$ -Hidroksi-valerik asit $\delta$ -lakton	Tetrahidro-2-piron	Pentan-1,5-olid
$\text{OC}(\text{CH}_3)\text{:CHCH}_2\text{CO}$ $\text{[ } \underline{\text{3}} \text{ } \underline{\text{2}} \text{]}$	$\alpha$ - Angelikalakton	4-Hidroksi-3-pentenoik asit- $\gamma$ -lakton	5-metil-2(3H)-furanon	3-Penten-1,4-olid
$\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{21}\text{CH}_2\text{CO}$ $\text{[ } \underline{\text{2}} \text{ } \underline{\text{21}} \text{ } \underline{\text{2}} \text{]}$	14-Tetradekalakton	14-Hidroksi tetradekanoikasit laktonu	Oksasiklopentadekan-2-on	Tetradekan-1,14-olid

## 2.2. LAKTONLARIN ÖZELLİKLERİ

Laktonlar sulu sodyum karbonatta çözünmezler, fakat sodyum hidroksit çözeltisinde kendilerine tekabül eden hidroksi asidin tuzunu oluşturmak üzere halkanın açılması ile çözünürler. Lakton ve dilaktonların erime noktası, yüksek üyeli siklik hidrokarbonlar, ketonlar ve diketonlarda olduğu gibi, üye sayısının artmasıyla yükselir. Mono ve trilaktonların erime noktaları düşüktür. Dilaktonların erime noktaları ise yüksektir.

Laktonlar karakteristik koku özelliklerine sahiptir. 9 üyeli halkaya kadar olan düşük üyeli laktonların kokusu biraz karakteristiktir. 10-14 üyeli laktonlarda koku kuvvetlenir.  $\Omega$ -Undekalakton şarap küspesi gibi kokar. 14 üyeli halkadan sonra misk otu kokusu ortaya çıkar ve bu koku Exaltolide'de maksimuma erişir, 18 üyeli halkada pratik olarak kaybolur. Halkada bulunan metil grupları koku üzerinde etkiye sahiptir. Lakton grubu dışındaki oksijene bağlanmış eterler kokuyu zayıflatır. % 0.01'in aşağısındaki seyreltmelerde koku değişmeyip, parfümeri terminolojisinde "diffüzyon etkisi" olarak bilinir. Özellikle cilt kremlerinde bu özellik belirgin olarak ortaya çıkar. 14 ve 16 üyeli dilaktonlar hafif, hoş bir kokuya sahiptir. Yüksek üyeli dilaktonlar tamamen kokusuzdur.

Bir iç ester olan laktonlar, genel olarak esterlerin gösterdiği kimyasal özellikleri gösterirler. Örneğin; 2 mol grignard reaktifi ile reaksiyon verirler. Halka, potasyum siyanür tarafından sıcaklığının artırılmasıyla siyano asitleri vermek üzere açılır. Laktonlar, amonyak ya da primer aminlerle ısıtıldıklarında laktamları verirler. Birçok lakton ısıtıldığında su kaybederek doymamış siklik ketonları verirler.



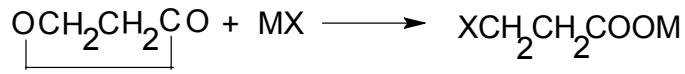


$\beta$ -Laktonlar doymamış asitlere, doymamış nitrillere, hidroksi asitlere, hidroksi esterlere ve çok sayıda diğer türevlerine dönüştürülebilir.

$\beta$ -Propiolakton halkası, çoğu reaktif tarafından kolaylıkla açılır. Açılmanın tarzı katalizörün tabiatına bağlıdır. Genelde oluşan ürünler  $\beta$ -süstitüe propionik asitlerdir.

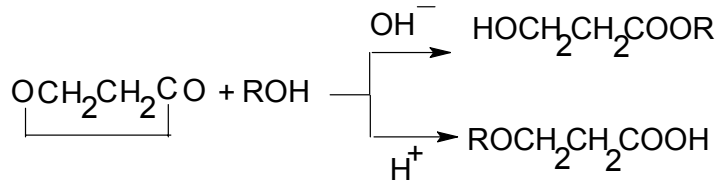
$\beta$ -Propiolakton reaksiyonlarına birkaç örnek aşağıda verilmiştir [10].

Tuzlar ile:

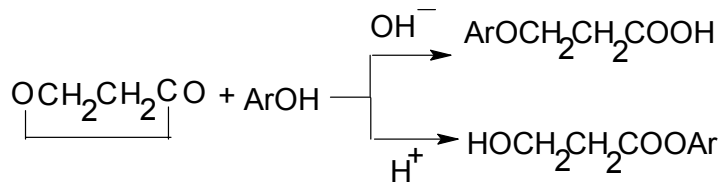


MX = Sodyum klorür, asetat veya sülfid, amonyum ditiyokarbomat veya magnezyum bromür

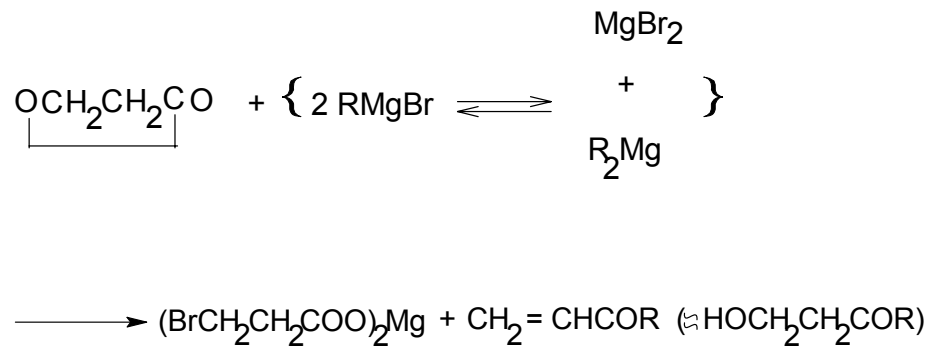
Alkoller ile :



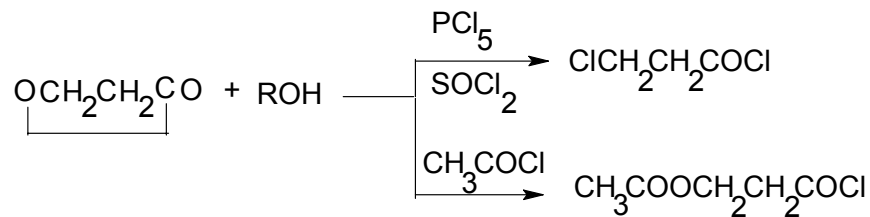
Fenoller ile:



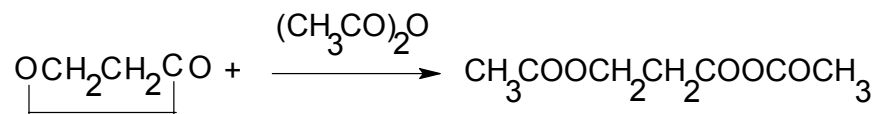
Grignard Reaktifi ile:



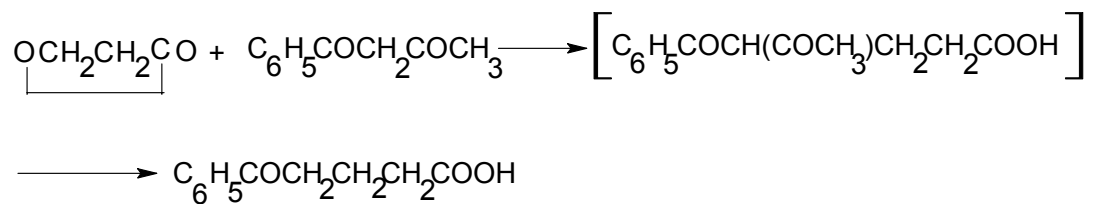
Asit klorürler ile:



Asit anhidritler ile:



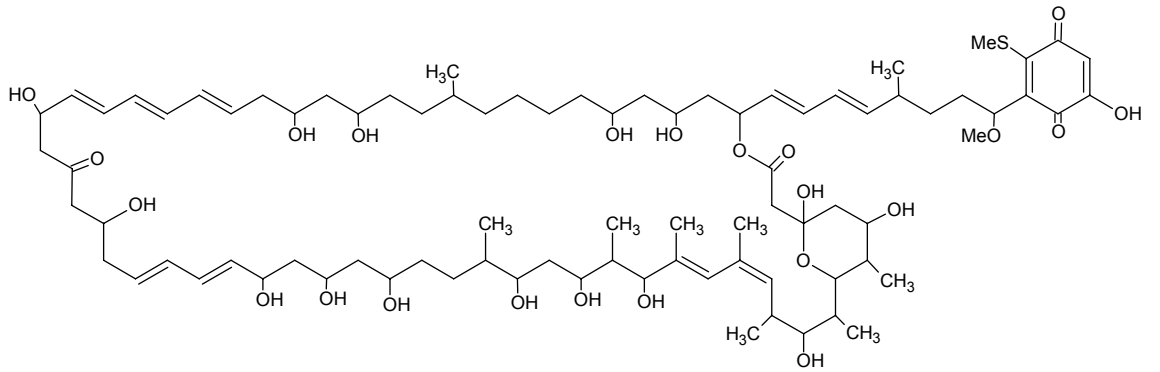
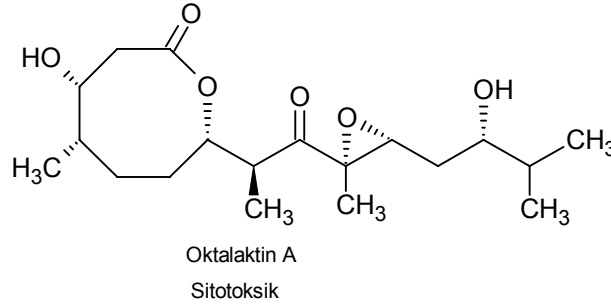
Aktif metilen bileşikleri ile:



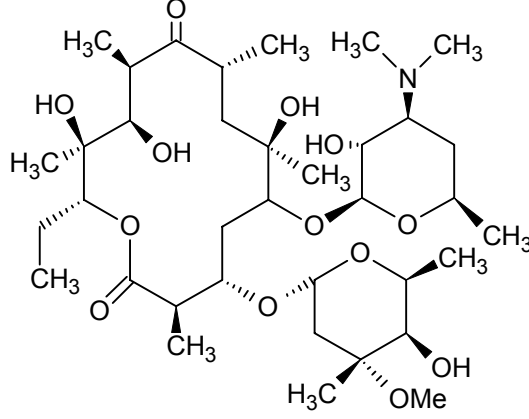
### 2.3. LAKTONLARIN KULLANIM ALANLARI

Laktonlar, doğada sıkça rastlanan tabii ürünlerden olup, ilaç sanayinde antibiyotiklerin yapısında, besin teknolojisinde katkı ve koruyucu madde olarak hayvan yemlerinde [11], deterjan ve yumuşatıcı emülsiyonları halinde yüzey aktif maddeler sanayinde, yapı taşları olarak organik sentezlerde ve kendilerine has koku özellikleri dolayısıyla parfüm endüstrisinde kullanılmaktadır.

8-üyelik oktalaktinlerden [12] 60-üyelik kuinolidomisinlere [13] kadar çok geniş bir yapı ile doğal makrosiklik laktonlar geniş bir spektrumda parfümeriden, fitotoksisiteye, feromonlardan, böcek öldürücülere ve tıpta (antibiyotik, sitotoksik, antiangiogenes) ilginç özellikler sergilerler.



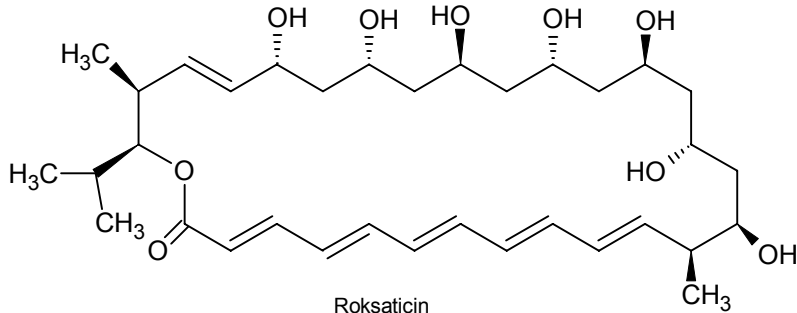
Eritromisin [14] gibi makrolid antibiyotikler güvenilir ve etkili olmasından dolayı boğaz enfeksiyonunun tedavisinde kullanılır.



Erythromycin A  
antibiyotik

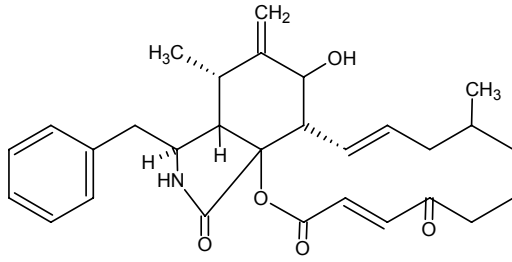
Polien makrolid antibiyotikleri güçlü antifungal (mantar önleyici) etkiye sahiptir. Bu oldukça kompleks maddeler kliniksel öneme sahip olup, polihidroksi (hidrofilik) ve polien (hidrofobik) bölgeler içerirler. Bunlar yapılarında şeker gurupları da içerebilirler [15].

200'den daha fazla polien makrolaktonlar bilinir. Bunlardan roksatisin, sistemik mantar enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır [16].

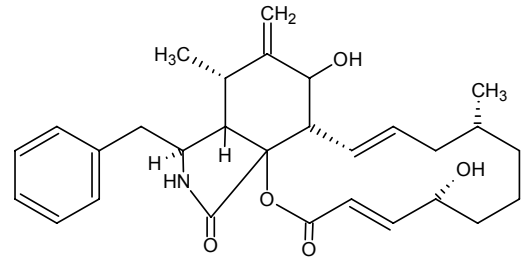


Roksatisin  
Antibiyotik

Aktif metabolitlerin oldukça ilginç sınıfı olan Sitoçalasan'lar son yıllarda bulunmuştur. Bunlar oldukça faydalı biyolojik özelliklere sahip olup antibiyotik, antitümör ve sitostatik (hücre gelişimini durduran) etkileri vardır. Ayrıca hücre çekirdeklerinin atılımına, polinükleer hücrelerin ve trombosit kümelerinin üretimine neden olurlar [15].

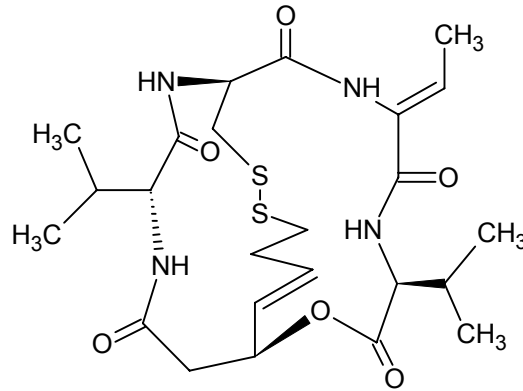


Cytochalasan A



Cytochalasan B

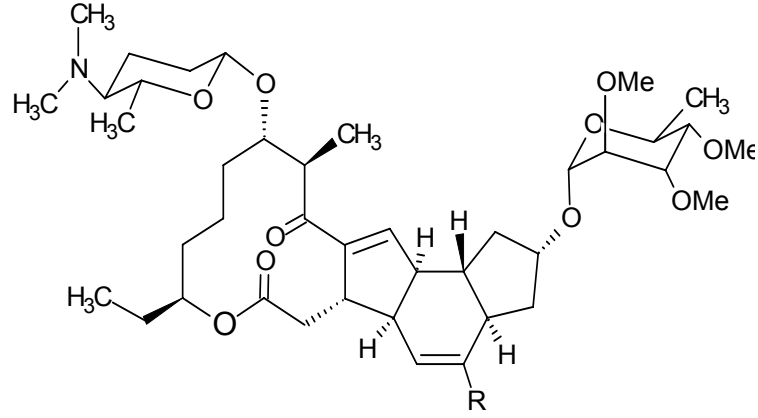
Makrolaktonların bir diğer önemli sınıfı geniş bir biyolojik aktiviteyle Siklodepsipeptid'lerdir [13]. Örneğin FK228, antikanser ilaç olarak klinik denemelerin ikinci fazındadır.



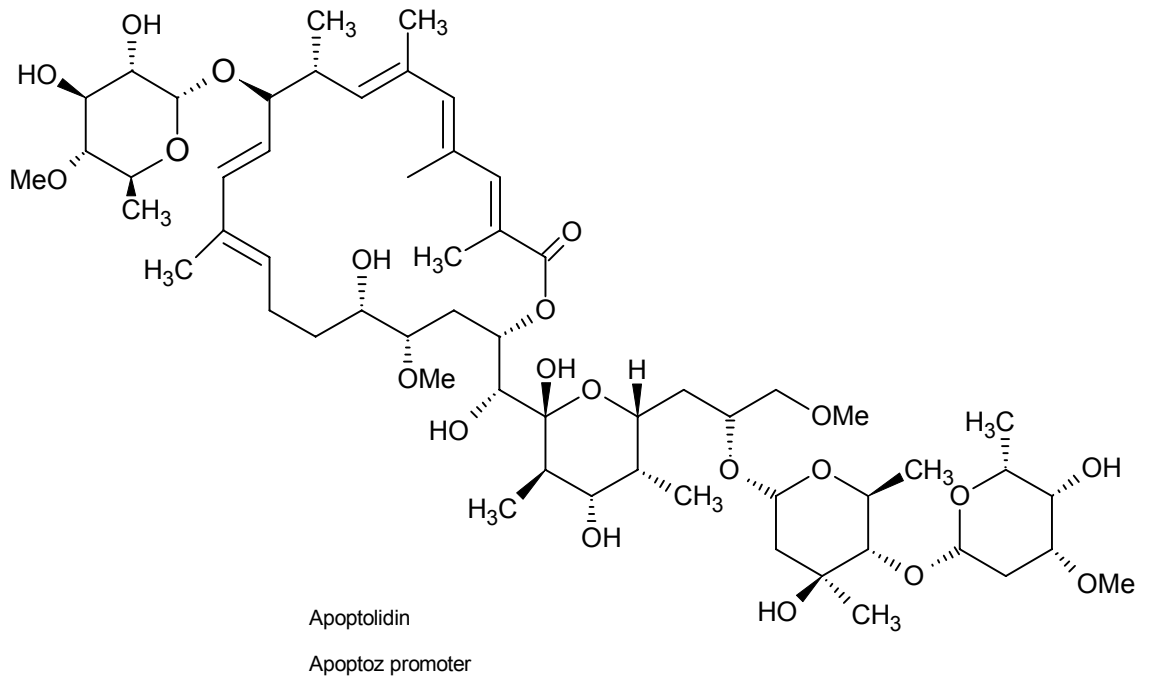
FK228

Anti-kanser(Faz II)

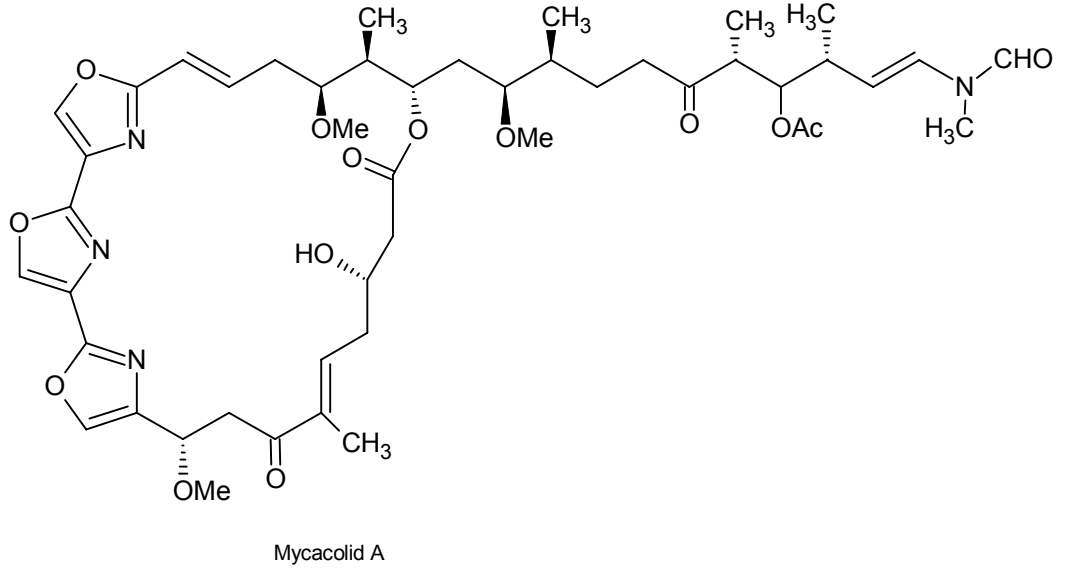
Spinosin A ve D 'nin karışımı olan biopeptid Spinosad'dır ve halen böceklerin geniş bir çeşidine karşı kullanılmaktadır [13].



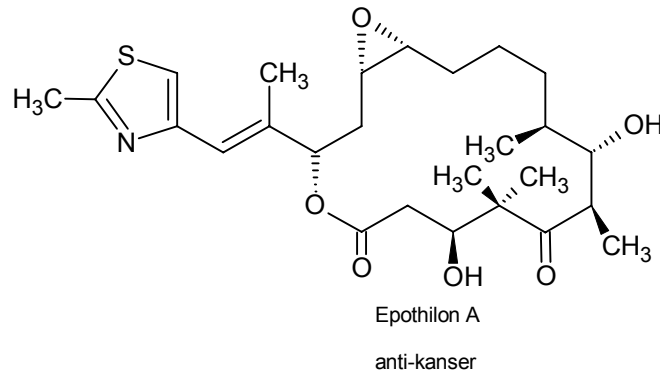
20-üyel Apoptolidin seçici olarak normal hücrelerin varlığında adenovirüs E<sub>2</sub>A onkogen ile dönüştürülmüş fare beyin bağ doku hücrelerinde apoptosisi indükler ve mitekondrial FoF1-ATPaze'ı inhibe eder [17, 18].



Aktin bağılı deniz makrosiklik laktonlar (örneğin mikalolide) sahip oldukları güçlü antitümör aktivitesi [17,18] ile doğal maddelerin geniş bir sınıfıdır.



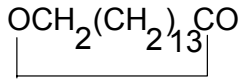
Epothilon 10; ilaç direncinin bilinen mekanizmalarının üstesinden gelmek için umut verici antikanser ilaç olarak düşünülür [19].



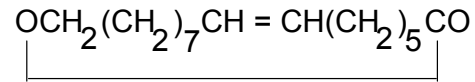
Makrosiklik glikolipidler [20] ve benzolakton enamidler [13] antibiyotik ve sitotoksik aktivite gösterirler.



Parfümeride daha büyük bir öneme sahip olan makrosiklik laktonlar 14-17 üyeli  $\omega$ -hidroksi asitlerin siklizasyonu ile hazırlanır. Siklopentadecalakton (15-pentadecalakton) melek otu kökünün yağında, ambrettolide (7-hekzedeseno-16-lakton) misk otu tohumu yağında bulunur. Bunlar sentetik olarak da hazırlanır. Fakat üretimindeki zorluklar nedeniyle çok pahalıdırlar. Genellikle son derece güçlü ve iyi kokuya sahip olan oksilaktonlar çok daha ucuzdurlar. Bunlar halkada ilave bir oksijen taşıyıp küçücük miktarları parfüm bileşimlerinin koku kalitesini artırır [21].



Siklopentadecalakton



Ambrettolide

## 2.4. LAKTONLARIN SENTEZİ

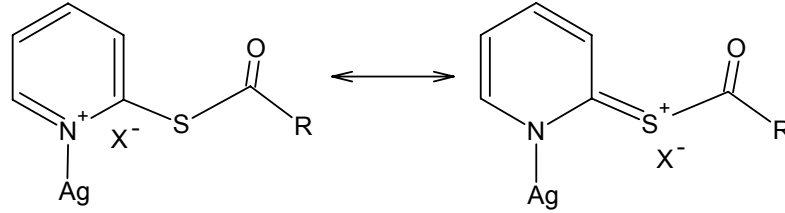
Açık zincir yapısı üzerinden büyük halkalı laktonların sentezinde moleküller arası reaksiyonlar molekül içi reaksiyonlardan daha çok oluşmaktadır. Bu sebepten esas ürün olarak elde edilecek lakton yanında birçok polimerizasyon ürünlerine ve yan reaksiyonlarına rastlanmaktadır. Bunun için seyreltme, fonksiyonel grupları türevleri halinde aktifleştirme veya değişik esterleştirme reaktiflerinin kullanılması gibi çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Başlangıç ürünü olarak hidroksi asitlerin kullanıldığı yöntemlerde, hidroksi asitlerin karboksi, hidroksi ya da her iki grup aktifleştirilerek laktonlaşma reaksiyonu yapılır.

### 2.4.1. Asit Aktivasyonu ile Makrolaktonlaşma

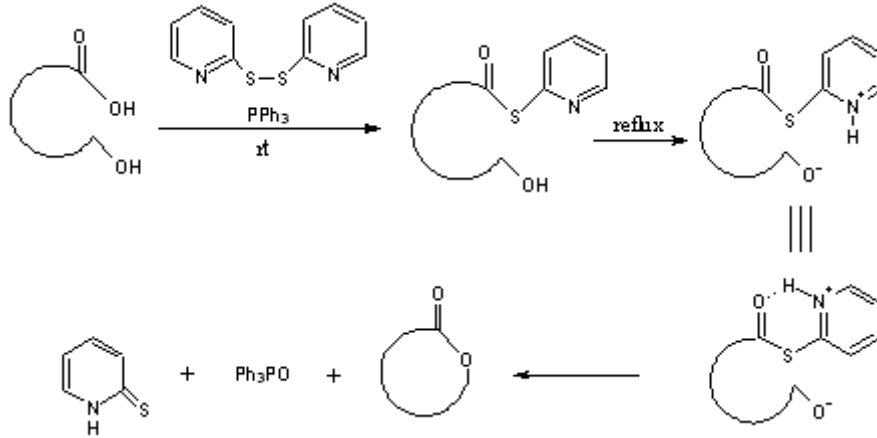
#### 2.4.1.1. Corey -Nicolaou Reaksiyonu;

1974'te Corey ve Nicolaou tarafından bildirilmiştir. Reaksiyonda hidroksi asitlerin karbonil ve OH kısmı tiyoesterler aracılığıyla aktifleştirilir [13].  $\omega$ -Hidroksi asitler,  $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  ( $n = 5, 7, 10, 11, 12$  ve  $14$ ) derişik ksilen çözeltisinde, 2,2'-dipiridildisülfid ve trifenilfosfinle reaksiyona sokularak 2-piridin tiyol esterlerine dönüştürülmüştür. Oluşan bu tiyol esterlerin ksilende reflüks edilmesinden kendilerine tekabül eden laktonlar ( $n = 5, 7, 10, 11, 12$  ve  $14$ ) iyi verimlerde sentez edilmiştir [ 22, 23]. 2,2'-dipiridil disülfid yerine, 5,5'-dinitro-2,2'-dipiridil disülfür ve bis-1-metil-2-imidazolil disülfür gibi heterosiklik disülfürler kullanılmıştır [24].

Benzer şekilde 2-piridin tiyol ester komplekslerini ile aktifleştirmek için gümüş iyonu ( $\text{AgClO}_4$  veya  $\text{AgBF}_4$ ) kullanılmıştır. Aktifleşen  $\omega$ -hidroksi alkanolik asit tiyol esterlerin benzen çözeltisinde oda sıcaklığında siklizasyona uğraması ile laktonlar elde edilmiştir [25].



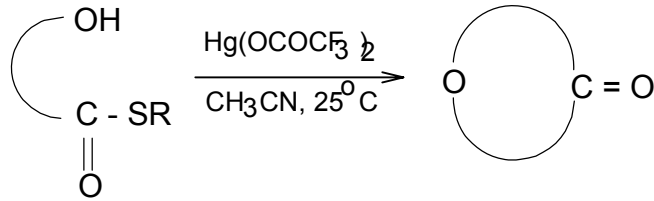
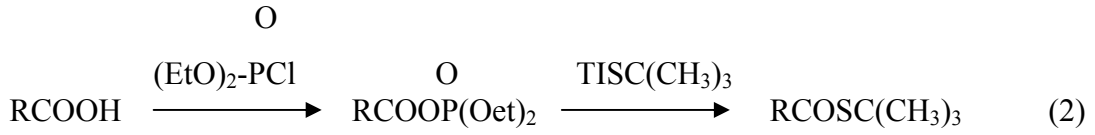
Reaksiyon mekanizması, PySSPy ve trifenilfosfin Mukaiyama yükseltgenme-indirgenme kondenzasyonu aracılığıyla  $\omega$ -hidroksi asidin 2-piridin tiyoesterlerinin başlangıç oluşumunu içerir [13].



#### 2.4.1.2. Masamune Reaksiyonu;

Bu reaksiyon Ag, Hg ve Cu gibi metallerin tiyofilik tuzlarının varlığında benzil ya da t-bütül tiyoesterlerle meydana gelir. Tiyoeesterler reaksiyon sırasında karboksil grubunu korunmakla görevlidir [13].

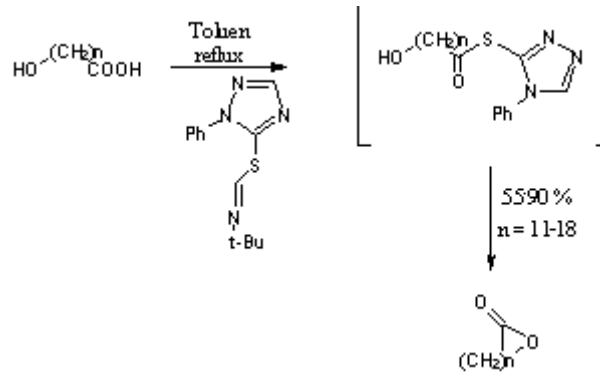
Bu yöntemde oda sıcaklığında ve seyreltik asetonitril çözeltisinde hidroksi asitlerin S-t-butiltiyol ve benzenitiyol esterlerinin civa-trifloroasetatla reaksiyona sokulmasından karşılık gelen laktonlar sentezlenmiştir. Aktifleştirici reaktifler olan tiyol esterler, denklem (1) ve (2)' de görüldüğü gibi karşılık gelen asit klorürlerin talyum tiyoatlarla (örneğin talyum 2-metil propan-2-tiyolat [ $\text{TISC}(\text{CH}_3)_3$ ] reaksiyonu veya asitlerin dietilfosforokloridat'la reaksiyonundan elde edilmiştir [26,27].



R = t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> veya Ph

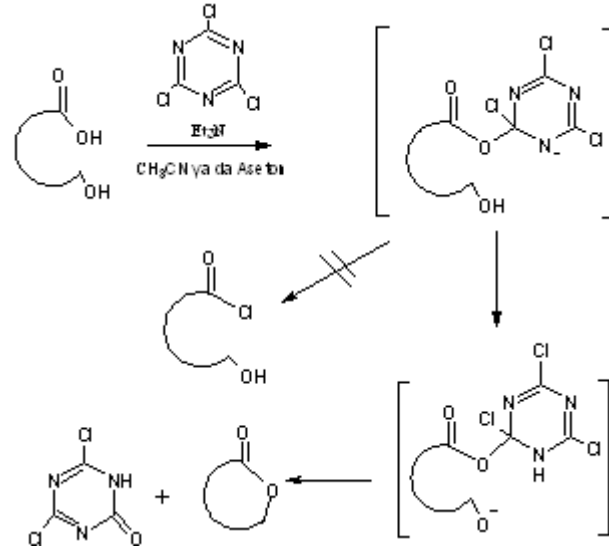
#### 2.4.1.3. Miscellaneous Reaksiyonu;

$\omega$ -Hidroksi asitlerin 1-fenil-2-tetraazoline-5-thione ve t-bütül izosiyanidin karışımının hazırlanması ile iyi verimlerde laktonlar ele geçer [13].



#### 2.4.1.4. Siyanürik Kloride Yöntemi (Çift aktivasyon yöntemi);

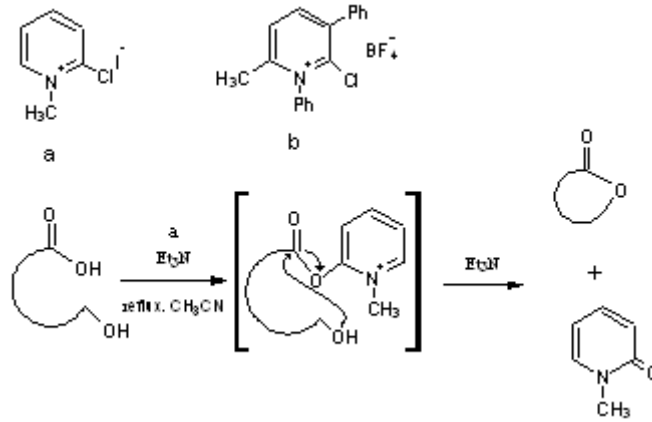
Siyanürik klorid ticari olarak kolay bulunabilir ve ucuz bir maddedir. Bu yöntemin mekanizması Corey-Nicolau reaksiyon mekanizmasıyla benzerdir. Burada da çift yönlü aktivasyon mevcuttur [28].



#### 2.4.1.5. Mukaiyama Metodu;

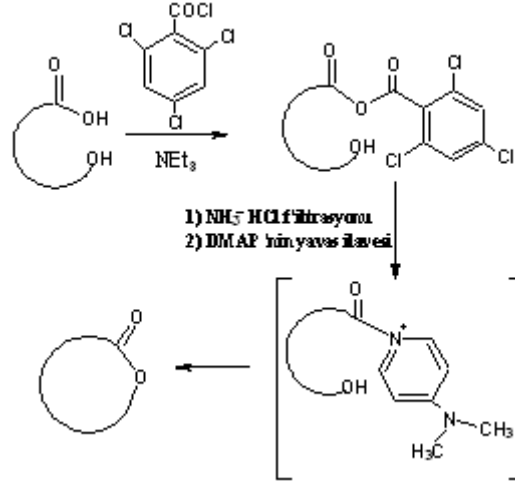
$\omega$ -Hidroksi asitlerin metilen klorür veya asetonitril içinde, trietil amin varlığında etkili siklizasyon reaktifi olan 1-metil-2-kloropiridinyum iyodür ile reaksiyonundan iyi verimlerde laktonlar ve bunun yanında diilidler elde edilmiştir [29].

Reaksiyon mekanizması aktive edilmiş alkoksipiridinyum türleri vermek için karboksilat iyonunun klorür ile yerdeğiştirmesini içerir. Böylece makrolaktonlaşma kolaylaşır. Mukaiyama halkalaşma koşullarında piridinyum tuzlarının bozunmasını baskılamak için bu reaktifi geliştirerek ikinci tuzu sentezledi. Piridinyum tuzları trietilamin eterin saldırısı ile bozunur. Bu da iki şekilde olur, 2-kloro –pidrin bileşiğindeki 1-metil grubu üzerine ya da ammoniopridinyum tuzlarındaki piridinyum halkasına. Böylece 2-kloro-6-metil-1,3-difenilpiridinyum tetraflorborat tuzunu kullanarak oluşan bu yan reaksiyonlardan kaçınılır [30].



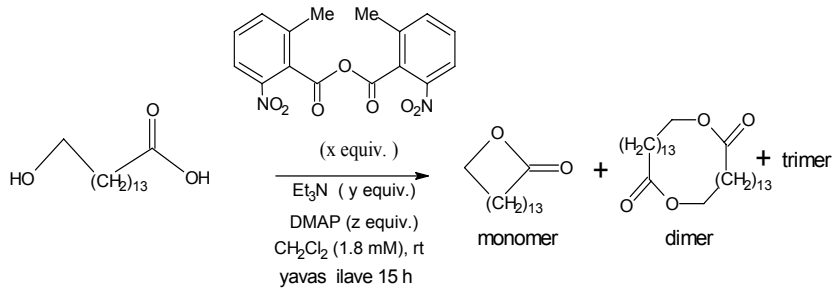
#### 2.4.1.6. Karışık Anhidritlerin Baz Aktivasyonu Yöntemi ile Laktonlaşması

**a. Yamaguchi-Yonemitsu Yöntemi:** Bu yöntemde 2,4,6-triklorobenzoil klorür reaktifi kullanılarak makrolaktonlaşma yapılır [31].



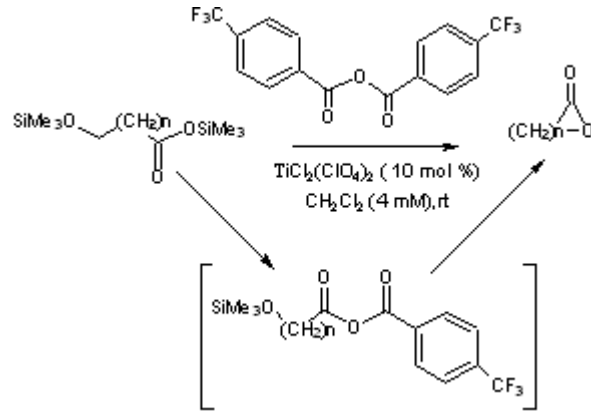
Anhidrit karışımı trietilamin varlığında THF içerisinde oluşturulur. Trietilamin-HCl tuzunun filtre edilmesinden çözücüsü evaporatörde uçurulduktan sonra karışık anhidritler toluende seyreltilir ve yavaşça şırınga pompası ile çok seyreltik DMAP çözeltisine yüksek sıcaklıkta (80 ya da reflü sıcaklığında) ilave edilir.

**b. MNBA (2-metil-6-nitrobenzoik anhidrit) ile Laktonlaşma:** Oda sıcaklığında onbeş saati aşkın bir sürede diklormetandaki 10 mol% DMAP ((dimetilamino)-pridinoksit), (2.2 mol) trietilamin ve (1.0 mol) MNBA 'nın reaksiyon karışımına yavaşça 15-hidroksipentadekanoik asid çözeltisi ilave edildiğinde ilgili monomerik lakton % 6 diolid % 6 ve triolid % 1 verimde elde edilir. Monomerik lakton verimini arttırmak için, sitokiometrik miktarlarda DMAP (2.4 mol) ve trietilamin yokluğunda MNBA (1.2 mol) kullanıldığında mükemmel bir seçicilikle yüksek verimlerde monomerik lakton elde edilir [32].

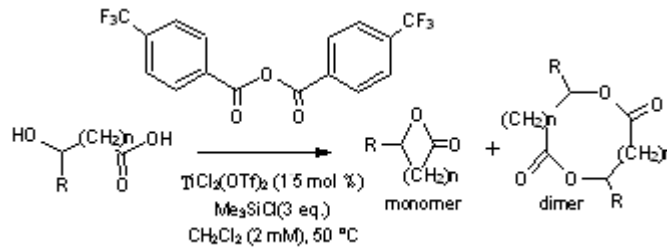


#### 2.4.1.7. Karışık Anhidritlerin Lewis Asit Aktivasyonu ile Laktonlaşması:

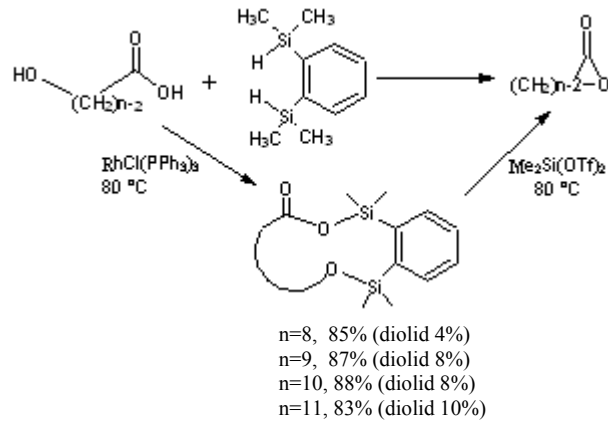
**a. Mukaiyama-Shiina Katalistleri:** 1993 yılında Shiina ve Mukaiyama tarafından  $\text{TiCl}_4$  ve  $\text{AgClO}_4$  'ün karıştırılarak hazırlanan Ti(IV) katalizörü (0.10 mol) ve p-triflorometilbenzoik anhidritin (TFBA) varlığında oda sıcaklığında sillil ω-siloksikarboksilatların makrolaktonlaşması tanımlandı [33].



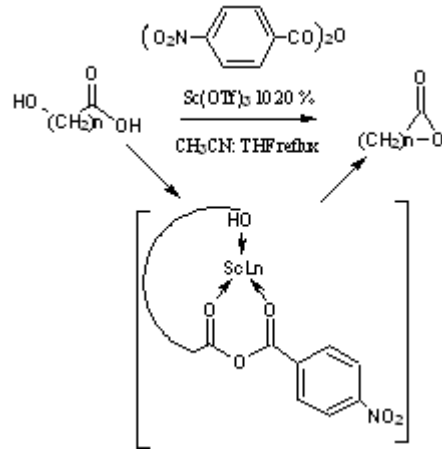
Seko asitlerin silliil türevlerini kullanarak Titanyum katalizörünün deaktivasyonu önlenir. Böylece diklormetanda reflux ile  $\text{TiCl}_2(\text{OTf})_2$  (1-5%) ve  $\text{TMSCl}$  (klorotrimetilsilan)'nın varlığında seko asitlerin iyi verimlerde direk makrolaktonlaşması gerçekleştirilir.



Bu yöntemle orta büyüklükte laktonlar genellikle düşük verimlerde oluşmuştur. Shiina ve Mukaiyama alternatif bir strateji ile ara basamakta siklik silliil siloksikarboksilatın oluşumu ile Rh-katalizlenmiş sırası ile  $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$  ile muamele edilerek yüksek verimlerde ilgili laktonlar ele geçer.



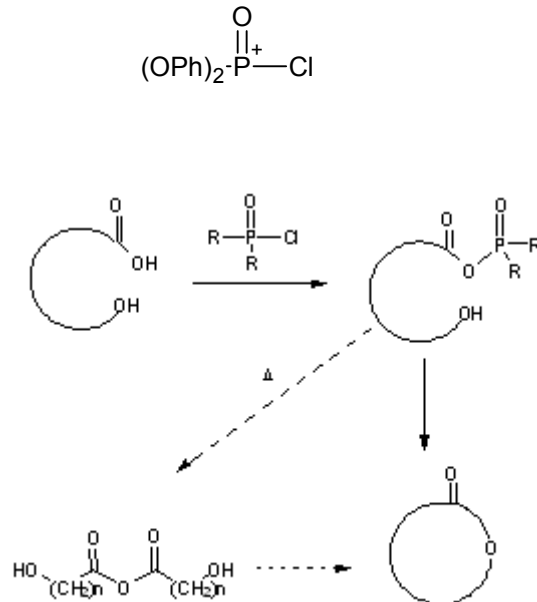
**b. Yamamoto Katalizi:** Katalitik miktarda (%10-20)  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  'ün kullanımı ile  $\omega$ -hidroksiasitler p-nitrobenzoik anhidrit varlığında laktonlaşır. Sonuçlar orta büyüklükteki ( $n= 8-10$ ) laktonlar için etkileyicidir [34].



n=6, 71% (diolid<1%)  
 n=7, 52%(diolid 3%)  
 n=8, 87% (diolid<1%)  
 n=14, 99% (diolid<1%)

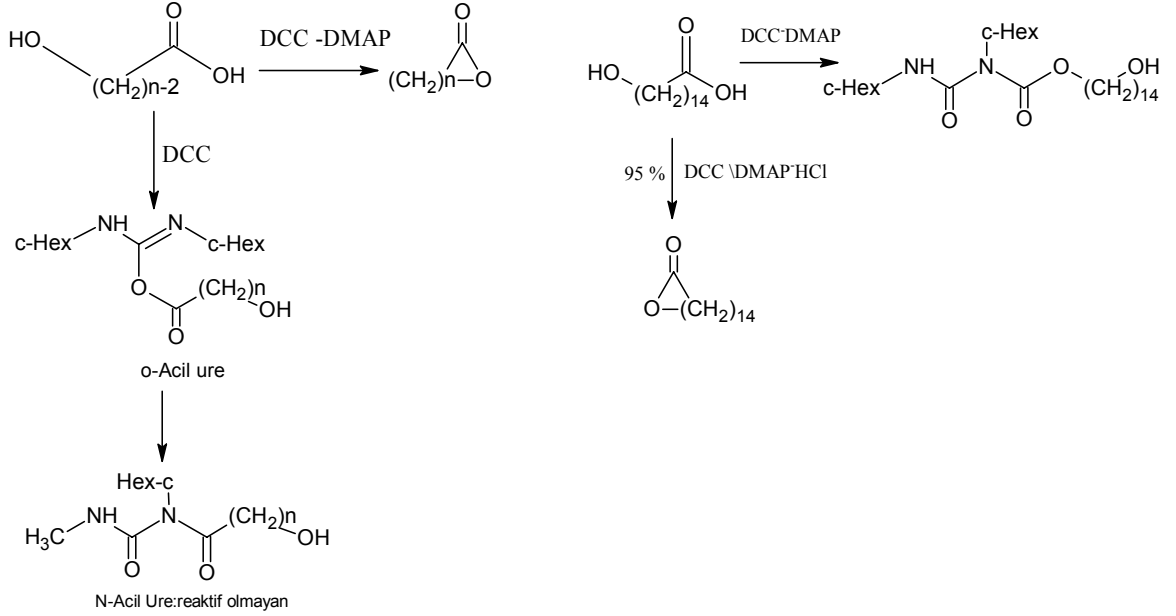
#### 2.4.1.8. Fosfor Bazlı Reaktifler:

Makrolaktonların sentezinde Masamune ve Corey ilk olarak karbo-fosfor anhidrit karışımlarının kullanımını tanımladı. Masamune tiyofilik metal katyonu narbonolidin sentezi süresince bir tiyol esterin halkalaşmasına yardımcı olduğu için narbonolidin sentezinde zorlanır ve aktive edici ajan olarak difenilklorofosfatın kullanımı ile anhidrit karışımı oluşur ve bu karışım aracılığıyla makrolaktonlaşma gerçekleşir. Karışık karbon-fosfor anhidritler ısı altında simetrik anhidrit verme eğilimindedirler [35, 36].



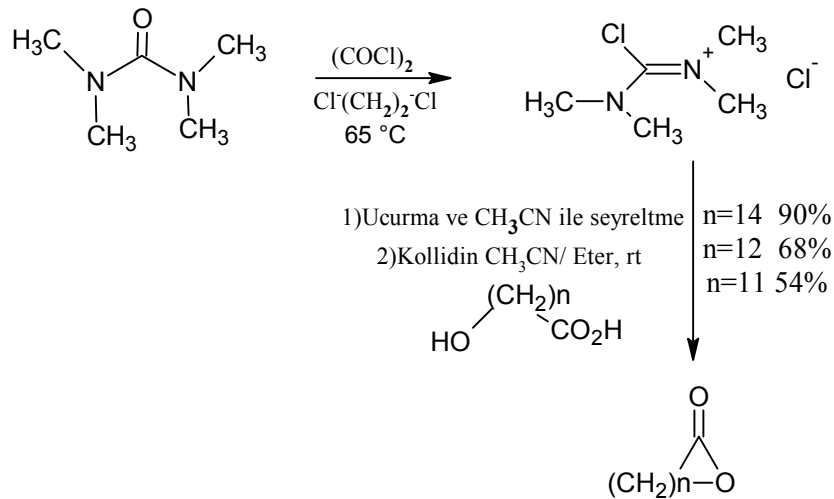
#### 2.4.1.9. Karbodiimidler ve İlgili Reaktifler:

Piridin varlığında disikloheksilkarbodiimid (DCC) laktonlaşma reaksiyonunda reaktif olarak kullanılır. DCC-DMAP'nin beraber kullanımı ile laktonlaşma yöntemi çok nadir kullanılan bir yöntemdir. Çünkü bu yöntemle reaktif olmayan üre yüksek verimde yan ürün olarak ele geçer. Örneğin ürün olarak 15-hidroksipentadekanolik asitin makrolaktonlaşmasında yan ürün olan N-açil üre ele geçer ve hegzadekanolid yalnızca % 4 verimde oluşur. En önemli adım olan proton transfer safhasında DMAP-HCl ve diğer amin hidroklorid tuzlarının kullanımı ile istenmeyen yan ürünlerin oluşumunu önlenir ve % 95 verimlerde hegzadekanolid ele geçer [37, 38].



#### 2.4.1.10. Klorodiimidazolinyum ve Kloroformamidiyüm Kloridler

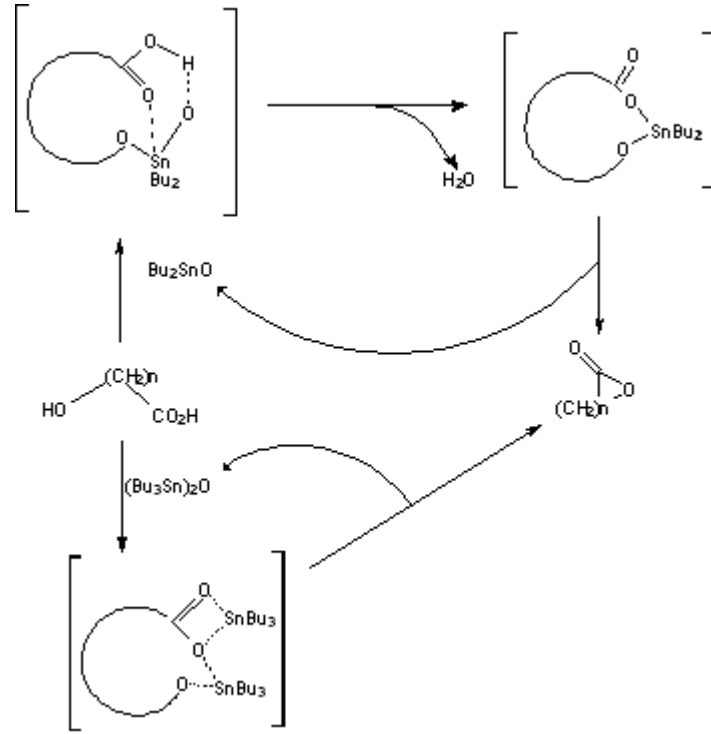
Dehidrat reaktifler, 1,3-dimetil-2-kloroimidazolinyum klorid (DMC), [39] ve N,N,N',N'-tetrametilkloroformamidiyüm klorid makrolaktonlaşmada kullanıldı. Bu reaktifler genellikle oxalil klorid ile ilgili ürenin 1,2-dikloretan çözeltisinin ısıtılmasıyla sentezlenir. Aşırı oksalil kloridin ve çözücünün uçurulmasından sonra, tortu (kalıntı) kollidin bir asetonitril ve asetonitril-eter çözeltisinde çözünür ve ilgili laktonları elde etmek için seko-asit oda sıcaklığında yavaşça ilave edilir.





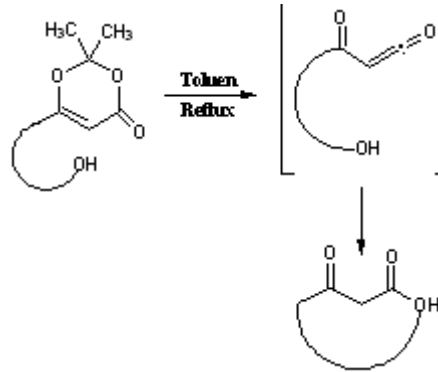
#### 2.4.1.11. Kalay Bazlı Reaktifler:

$Bu_2SnO$  ve  $(Bu_3Sn)_2O$ 'nun kullanımıyla makrolaktonlaşma yöntemidir ve bu yöntem iki farklı mekanizmaya sahiptir. Kalay türevli bu reaktifler çift yönlü aktivasyon yaparlar [40].



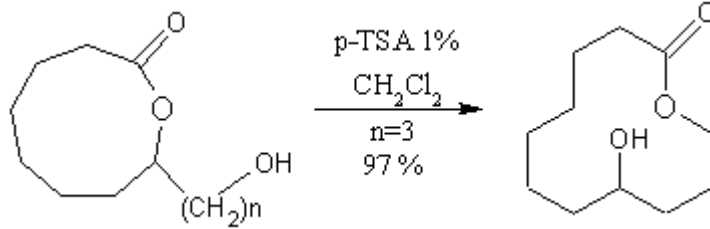
#### 2.4.1.12. Boeckman Yöntemi;

Ilıman şartlarda (toluende reflüks edilerek)  $\beta$ -asetil keten türevlerini elde etmede dioxolenone termolizi bilinen bir yöntemdir. Bu keten türevleri oksijen ve azot nükleofilleri tarafından yakalanarak sikloçevrilme ve makrolaktonlaşma ile ilgili makrolaktonları ve ya makrolaktamları verir [41].



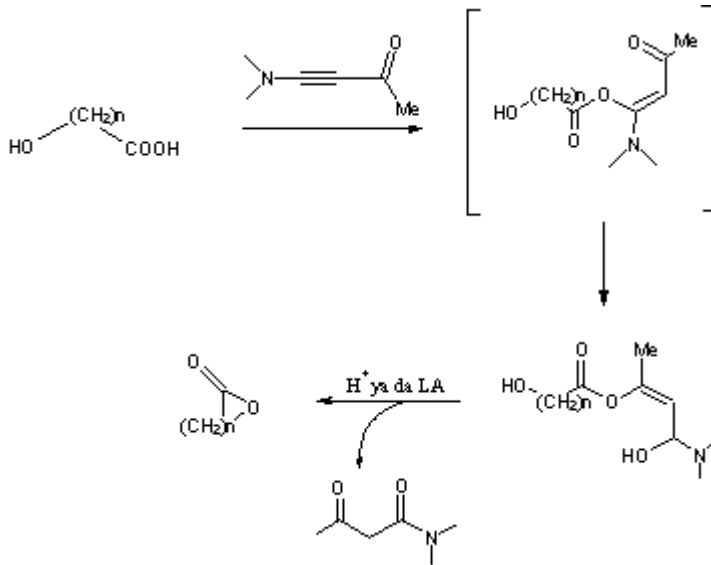
#### 2.4.1.13. Translaktonizasyon:

Corey ve Nikolaou asid katalizi ile termodinamik olarak translaktonlaşmanın gerçekleştiğini çalıştılar. Bu translaktonlaşma  $n=1,2$  ve  $3$  için yüksek verimlerde ilerler [42].

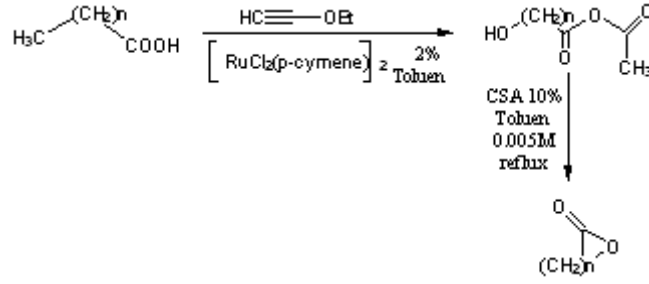


#### 2.4.1.14. Vinilik Esterlerin Oluşumuyla Laktonlaşma

**a. Gais Vinilik Esterler:** Bu yöntemde vinilik ester, 4-(dimetilamino)but-3-in-2-on ile karboksilik asitin açma-kapama reaksiyonuyla oluşur. Vinilik ester civa tuzu ya da magnezyum bromid varlığında ilgili laktonlara dönüşür [13].



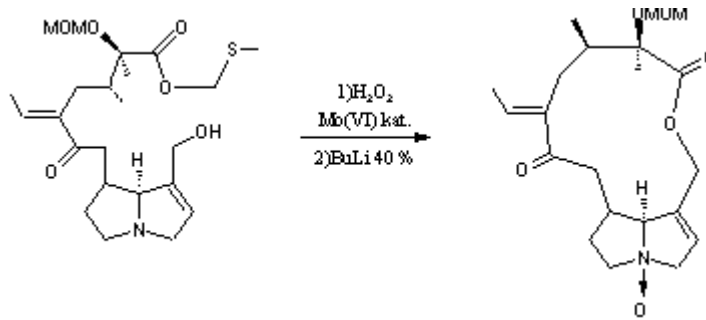
**b. Trost Vinilik Esterler:** Trost makrolaktonlaşmasında, vinilik ester ticari olarak uygun etoksiasetlen ile karboksilik asitin rutenyum ile katalizlenmiş reaksiyonu ile dönüştürülür [43, 44]. Kromotografi ile izole edilebilen vinilik ester asidik şartlar altında laktonlaşır [45].



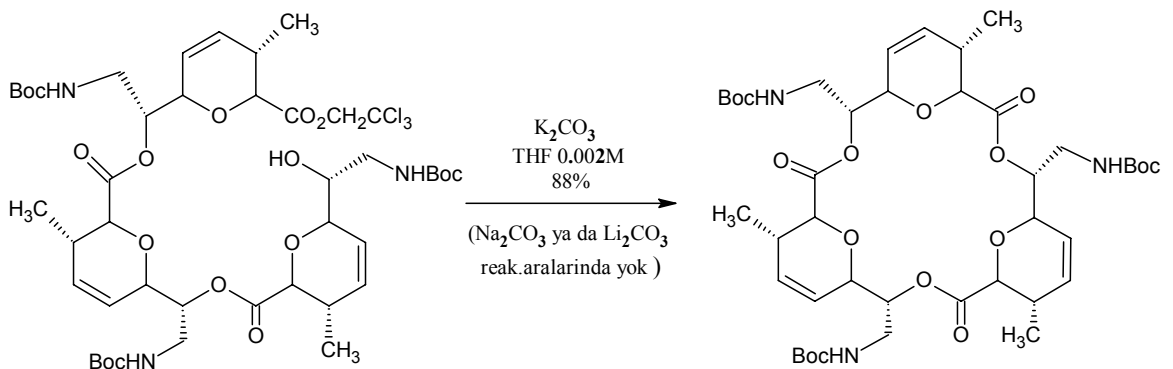
#### 2.4.1.15. Amitlerin ve Aktive Edilmiş Esterlerin Transesterleşmesi:

Bazı transesterleşmede aktive edilmemiş alkil esterlerin kullanımı makrolaktonlaşmanın nadir örneklerinde tanımlandı [46]. Aktive edilmiş esterler ve amitler bir kaç grup tarafından geliştirildi.

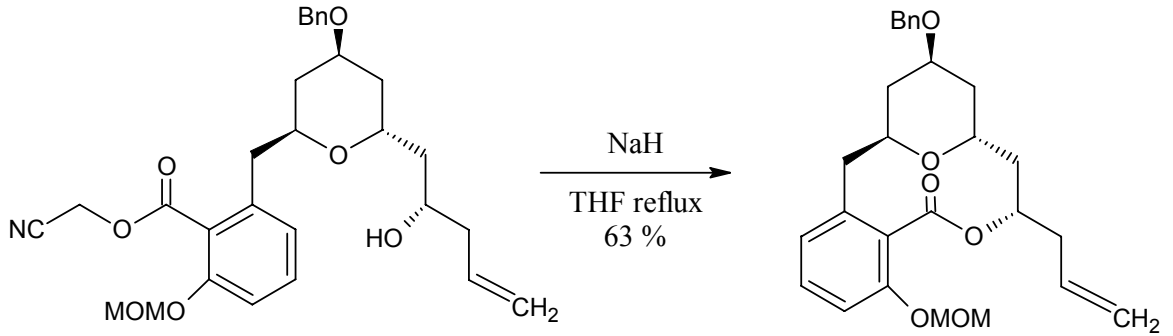
**a. Narasaka'nın Esterleri:** Narasaka makrolaktonlaşmada (metiltiyometil esterin kullanımını tanımladı. Ester oksidasyon ile aktifleştirilir ve ilgili makrolaktonların verimi için alkol deprotonlanır [13].



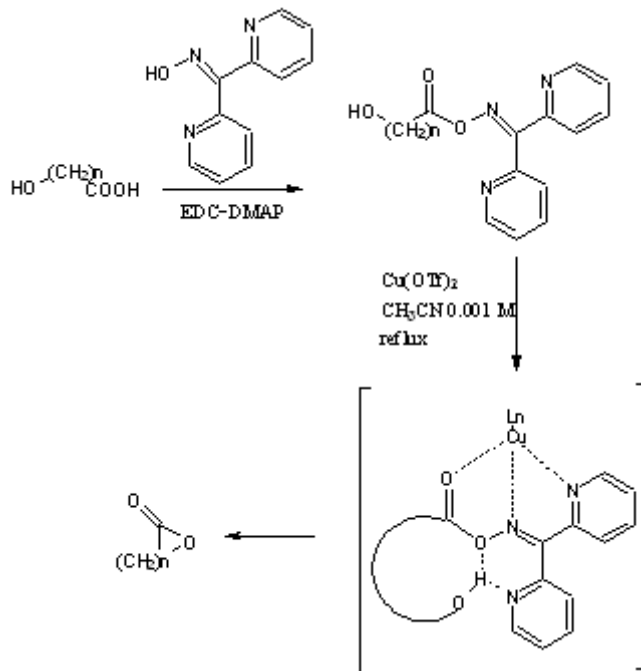
**b. Burke'nin Esteri:** Burke hidropiranic makrolaktonların sentezinde bir bazın varlığında trikloretil esterlerin kullanımını geliştirdi. Lityum karbonat ve sodyum karbonatın varlığında potasyum tuzlarının kullanımı makrolaktonlaşmayı kolaylaştırır [47].



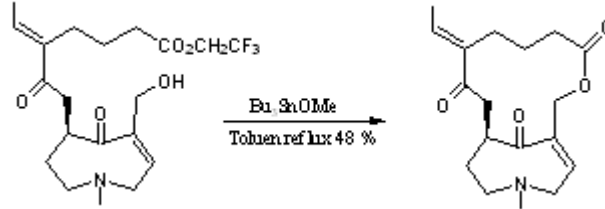
**c. Panek-Porco'nun Esteri:** Panek tarafından apikularenin sentezinde ilk olarak bir siyanometil esterin molekül içi transesterleşmesi kullanıldı [48, 49].



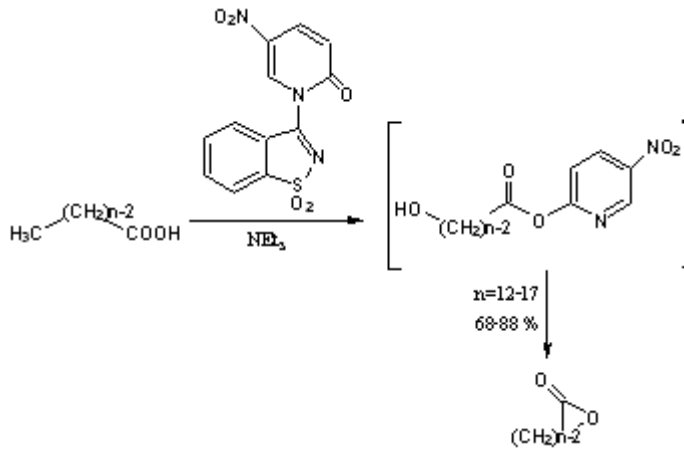
**d. Palomo'nun Reaktifi:** Palomo tarafından peptit yakalayan reaktif olarak tanımlanan di-2-piridil keton oksimester siklodepsipeptit sentezinde kullanıldı [50]. Katalitik miktarda DMAP ((dimetilamino)-pridinoksit)'nin varlığında diklormetan içerisinde N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorid (EDC) ve di-2-piridil keton oksim ile seko-asidin muamelesinden di-2-piridil keton oksim ester hazırlandı [51]. Bu ester sabittir ve aktive edilmeden laktonlaşma gerçekleşmez.



**e. Kalay Arayapılı Transesterleşme:** Kalay oksitler etkili transesterleşme reaktifidirler ve moleküli makrolaktonlaşmada uygulanır. Bir etil esterin transesterleşmesi ile laktonlaşma gerçekleşir [52].  $\text{Bu}_3\text{SnOMe}$  varlığında trifloroetil esterlerin etkili transesterleşmesi kolaylaşır [53]. Bu reaksiyon trifloroetanol eliminasyonundan termodinamik olarak yürür [54].

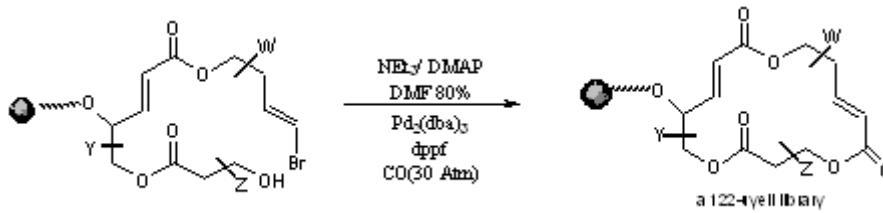


**f. Kinoshita Reaktifi:** Aktive edilmiş bir ester oluşumu ile iyi verimlerde çeşitli  $\omega$ -hidroksi asitlerin makrolaktonlaşmasında peptit-yakalayan reaktif BID-Npy kullanıldı [55].



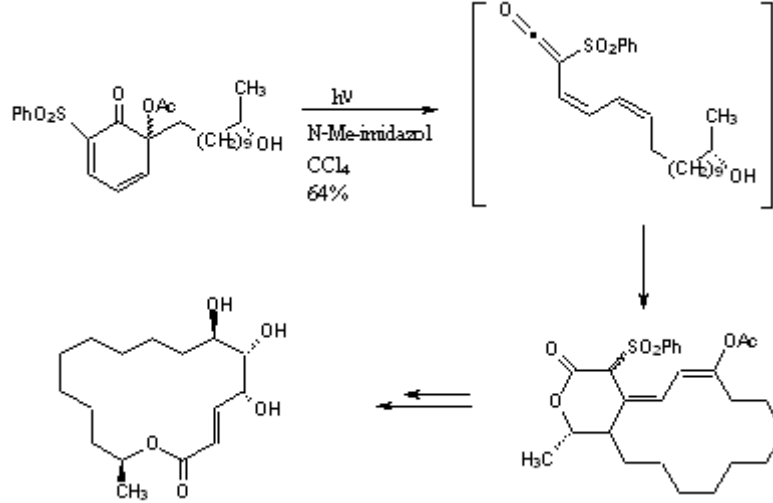
#### 2.4.1.16. Karbonilatif Makrolaktonizasyon:

Yoğun bir şekilde geliştirilen palladium katalizli karbonilasyona karşın bu yöntem nadir bir şekilde makrolaktonlaşmada kullanıldı. Terminal asetilenin orta verimlerde makrolaktonlaşması tanımlandı [56]. Çok sonralarda, 122-üyelik makrospelig polimer destekli palladium-katalizli siklokarbonilasyonu temelinde üretildi [57].



### 2.4.1.17. Fotokimya:

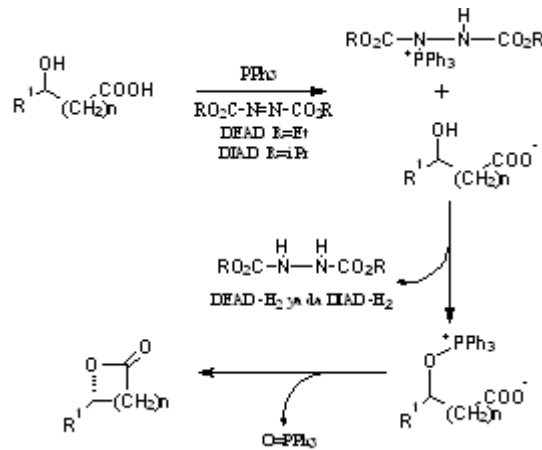
o-Kuinol asetatların fotolaktonlaşmasını kullanarak iyi verimlerde makrolaktonlar elde edilir. Bu da dien ara yapılarından geçer [58, 59].



### 2.4.2. Alkol Aktivasyonu ile Makrolaktonlaşma

#### 2.4.2.1. Mitsunobu Reaksiyonu:

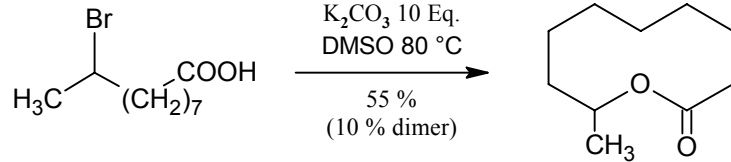
1976 da Mitsunobu orta ve büyük makrolaktonlar elde etmek için bir makrolaktonlaşma protokolü hazırlar. Bu yöntem trifenilfosfin ve dietil azodikarboksilat (DEAD) kullanımıyla seko-asit alkolün aktivasyonuna dayandırılır. İlk başlarda orta büyüklükteki halkalar için diolidler yüksek verimde oluşuyordu [60, 61, 62]. Klasik Mitsunobu protokolünde ana ürün olarak diolidler elde ediliyordu (diolid % 40, makrolakton % 2), ama DEAD-trifenilfosfineseko-asidlerin çok yavaş ilavesi ile ana ürün olarak makrolakton elde edilir (makrolakton % 59, diolid eser miktarda).



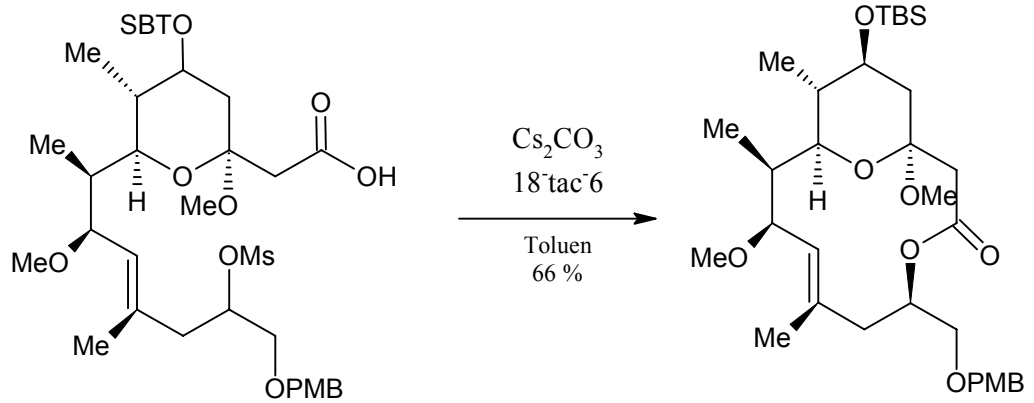
Reaksiyon mekanizması, kilit arayapıda alkoksifosfonium tuzlarının üretilmesi ve alkol konfigürasyonunun inversiyonu ile molekül içi  $\text{S}_{\text{N}}2$  reaksiyonu aracılığıyla makrolaktonlaşma ilerler.

#### 2.4.2.2 . Alkalidler, Mesilatlar ve Sülfonyumlarla Makrolaktonlaşma:

$K_2CO_3$  varlığında  $Br-(CH_2)_n-CO_2H$  bromo karboksilik asitlerin makrolaktonlaşması ilk olarak 1947 'de Hundsdiecker ve Erlbach [63] tarafından tanımlandı ve iyi verimlerde 9-17 üyeli makrolaktonlar sentezlendi. Bromo asit ile birlikte kloro ve iyodo karboksilik asitler de bu yöntemde kullanılır. Bu yöntem ile çok çalışma yapılmıştır bunlar birkaç kinetik çalışmayı da içerir [64]. Bu reaksiyon için genel şartlar DMSO (dimetil sülfoksit) ya da DMF (dimetilformat) içerisinde sezyum ya da potasyum karbonatların kullanımınıdır. Bu yöntem 10 üyeli lakton elde etmede en etkili yöntemdir [65].

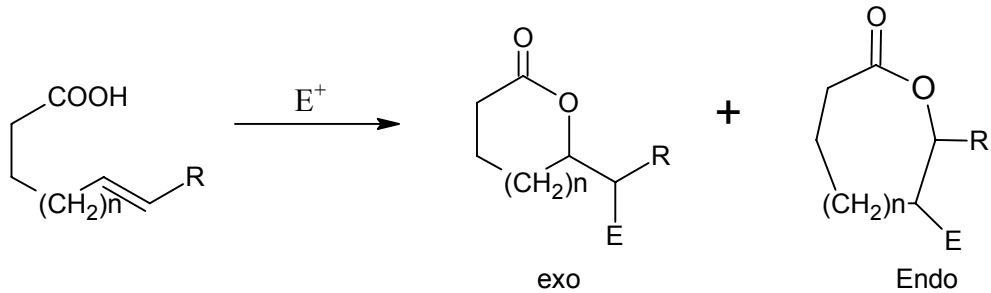


Mesilatlarla alkollerin aktivasyonu ve sezyum karbonat varlığında makrolaktonlaşma Kellogg tarafından ilk olarak geliştirildi.  $S_N2$  inversiyonu ile risinelaidik asit lakton ve zeralenone sentezlerinde gösterdi [66].



#### 2.4.2.3. İyodo Laktonlaşma:

İyodo laktonlaşma reaksiyonu küçük halkalı lakton elde etmede iyi bilinen bir yöntemdir. Orta ve büyük halkalı laktonlarda reaksiyonun çok yavaş olmasından dolayı nadiren kullanılır. Üstelik zincir büyüklüğüne bağlı enantioselektifliğin olmaması ve sübstitüentler endo/ekzo halka modellerinin yarışması gözlemlendiği için tercih edilen bir yöntem değildir [67, 68].



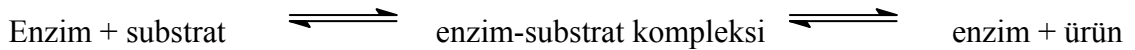
## 2.5. ENZİMLER

Canlı hücrelerde oluşan tepkimelerin hepsine *enzim* olarak adlandırılan biyolojik katalizörler etki ederler. Enzimler tepkime hızlarında büyük bir artışı da beraberinde getirme yeteneğine sahiptirler. Birçok durumda enzimle katalizlenmiş tepkimelerinin hızları, katalizlenmemiş tepkimelere göre  $10^6$ - $10^{12}$  kez daha fazladır. Canlı organizmalar için bu büyüklükteki hız artışları, canlı hücrelerde var olan ılımlı koşullar altında bile, tepkimelerin uygun hızlarda gerçekleşmesine fırsat verdikleri için önemlidir (Örneğin yaklaşık olarak nötr pH'da ve  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta).

Enzimler tepkimeye girenler (substratlar denir) için kaydedeğer bir özgüllük gösterirler. Bu özgüllük diğer kimyasal katalizörlerin gösterdiklerinden çok daha büyüktür. Örneğin, proteinlerin enzimatik sentezinde (ribozomlar üzerinden yürüyen tepkimelerle ) 1000 amino asit kalıntısından çok daha fazlasını içeren polipeptidlerin sentezi enzimlerce hatasız olarak gerçekleştirilir.  $\alpha$  ve  $\beta$ -glikozidik bağların ayırt edilmesinde enzimlerin rolü Emil Fischer tarafından 1894'te keşfedilmiş ve bu da onun, enzimlerin özgüllüğü için anahtar ve kilit varsayımını önermesine yol açmıştır. Bu varsayıma göre, bir enzimin (kilit) ve onun substratının (anahtar) özgüllüğü onların birbirlerini tamamlayıcı geometrik şekillerinden kaynaklanır [69].

### 2.5.1. Enzimlerin Yapısı ve Etki Mekanizması

Enzim ve substratı, bir enzim-substrat kompleksi oluşturmak üzere birleşirler. Bu kompleksin oluşumu için enzimde, enzimin substrata daha etkili bir şekilde bağlanabilmesini sağlayan konformasyonel değişimlerin olması gerekir. Buna *indüklenmiş uyum* denir. Substratın enzime bağlanması çoğunlukla substratın bağlarının daha gergin olmasına neden olur, bundan dolayı da bağlar daha kolay kırılırlar. Tepkimenin ürünleri genelde substrattan farklı şekillere sahiptir ve bu farklı şekiller veya diğer bir molekülün girdiği bazı durumlarda, bu kompleksin parçalanmasına yol açarlar. Enzim böylece substratın başka bir molekülünü de kabul edebilir ve bütün bu işlemler tekrarlanır.



Hemen hemen bütün enzimler proteindir. Substrat proteine bağlanır ve tepkime etkin taraf adı verilen yerde gerçekleşir. Substratı etkin tarafa yönlendiren kovalent olmayan kuvvetler, proteinlerin kendilerinin konformasyonlarından sorumlu olan kuvvetlerle aynıdır: van der Waals kuvvetleri, elektrostatik kuvvetler, hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler. Bu etkin tarafta yer alan amino asitler özel olarak substratla ilişkiye girecek şekilde sıralanmıştır.



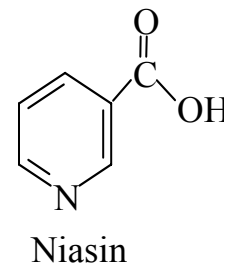
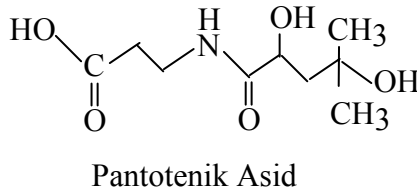
Enzimlerle katalizlenen tepkimeler stereoözgüdür ve tepkimelerin özgülüğü enzim ile substratın bağlanış şekillerinden kaynaklanır. Örneğin bir  $\alpha$ -glikosidaz sadece bir glikozitin  $\alpha$ - şekline bağlanır,  $\beta$ - şekline bağlanmaz. Şekerleri metabolize eden enzimler yalnızca D-şekerlerini bağlarlar; birçok proteini sentezleyen enzimler de sadece L- amino asitlerini bağlarlar.

Enzimler tam olarak stereoözgü olmalarına rağmen çoğu zaman geometrik özgülükleri ile oldukça farklılıklar gösterirler. Geometrik özgülük demekle, substratın kimyasal gruplarının özdeşlikleriyle ilgili özgülüğü kastetmiş oluruz. Bazı enzimler sadece bir bileşiği substratları olarak kabul ederler. Bazıları ise geniş bir alandaki benzer bileşikleri kabul edebilirler. Örneğin kimotripsin, peptid bağlarının hidrolizini katalizleyen bir sindirim enzimidir ve esterlerin hidrolizini de katalizler.

Bir enzimin etkinliğini olumsuz yönde etkileyen bir bileşiğe *inhibitör* denir. Etkin taraf için doğrudan substrat ile yarışan bir bileşik bir rakip inhibitör olarak bilinir. Örneğin sülfanilamid, p- amino benzoik asiti folik asite çeviren bakteri enziminin rakip inhibitörüdür.

Bazı enzimler bir yardımcı etkenin (*kofaktör*) varlığına ihtiyaç duyarlar. Bu yardımcı etken bir metal iyonu olabilir, insan karbonik anhidrazın çinko atomu gibi. Bazı diğer enzimler *koenzim* (yardımcı enzim) denilen NAD gibi bir organik molekülün varlığını gerektirebilirler. Koenzimler enzimatik tepkimelerde kimyasal olarak değişirler.  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADH}$ ' ye dönüşür. Bazı enzimlerde yardımcı etken enzime kalıcı olarak bağlanır. Buna da *prostetik* ( bir bileşiğe eklenen değişik türden ) *grup* denir.

Suda çözünen vitaminlerin çoğu koenzimlerin öncüsüdür. Örneğin, niasin (nikotonik asit)  $\text{NAD}^+$ 'nin öncüsüdür. Pantotenik asit ise koenzim A'nın öncüsüdür [69].



## 2.6. LİPAZLAR

Son yıllarda lipaz enzimlerinin, deterjan ve deri sanayinde yağların biyolojik hidrolizinde; yağ sanayinde istenilen özelliklerde sıvı yağ ve margarin üretimi için yağların modifikasyonunda ve kimyasal yolla başarısız olan çok çeşitli organik sentezlerin gerçekleştirilmesinde kullanılmış olması, lipaz enzimlerinin karakterizasyonu ve üretimi üzerine çalışmaların hızlanmasına neden olmuştur.

Lipazlar hidrolaz sınıfında esteraz grubunda yer almaktadır. Esterazlardan lipazlar yağların gliserin ve yağ asidine bölünmesini katalizlerler. Hidrolaz sınıfındaki lipazların numaralandırılması EC 3.1.1.3 şeklindedir. Lipazlar (Triaçilgliserol açilhidrolazlar), birbirlerine peptid bağları ile bağlanmış amino asitleri içeren çok büyük, kompleks protein molekülleridir. 20 ana amino asitten oluşurlar. Polipeptid zincirindeki amino asitlerin sayısı 100 ila birkaç bin arasında değişir.

Doğal olarak, lipaz enzimleri yaşayan her organizmada bulunur. Esas fonksiyonları, hücrelerde bulunan depo yağlarını gliserin ve yağ asitlerine parçalamaktır. Açığa çıkardıkları yağ asitleri daha sonra canlıların biyolojik çevrimlerinde önemli rol oynayan Asetil-CoA'nın sentezlenmesinde kullanılır. Doğada geniş çapta dağılmışlardır, hayvansal ve bitkisel orjinli sıvı ve dokularda mevcut olup fizyolojik olarak önemlidirler. Çünkü yağları hidrolize ederek serbest yağ asitleri ve kısmi gliseridlerin artışına neden olurlar. Bunlar ise yağ asidi taşınımı, oksidasyon, gliserid ve fosfolipidlerin yeniden sentezi gibi metabolik prosesler için zorunludurlar. Eğer uygun bir şekilde kontrol edilmezlerse lipazlar lipidleri hidrolizlerler ve et, balık, süt vb. yağ içeren gıdalarda istenmeyen acı lezzeti oluştururlar. Diğer taraftan, bu enzimler belirli gıdalarda istenen karakteristik lezzet üretimi için kullanılırlar.

Lipazlar üzerine çalışılan en eski enzim grubudur. Literatürler pankreasta lipaz aktivitesinin ilk defa 1846 yılında, bitkisel tohumlarda lipaz varlığının ise 1871 yılında kanıtlandığını gözler önüne sermektedir. Daha sonraki yıllarda lipazlar çeşitli kaynaklardan (fare pankreası, sığır pankreası, süt, *Penicillium roqueforti*, *Achromobacter lipolyticum* ve *Geotrichum candidum*) izole edilmişler ve saflaştırılmışlardır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda lipazların çeşitli memeli doku, organ ve sıvılarında, diğer omurgalı ve omurgasız kaynaklarda, bitki dokularında, yapraklarda, tohumlarda ve çok sayıda mikroorganizmada bulunduğu ortaya konulmuştur.

Lipaz enzimleri, canlı organizma dışında, sulu ortamda yağların hidrolizinde başarılı olduğu kadar, anhidrik koşullarda mono, di ve trigliseridlerin oluşumunu ve yağların esterleşme ve transesterleşme reaksiyonlarını etkin bir şekilde katalizlerler. Yağların bu enzimatik reaksiyonlarla kolaylıkla modifiye edilebilmesi, özellikle margarin sanayinde yağ formülasyonlarının çeşitlenmesine imkân sağlamıştır.

Alkali koşullarda, mikroemülsiyon ve solvent ortamında da lipaz reaksiyonlarının yüksek verimle gerçekleştirilebilmesi, yüksek erime noktalı yağların endüstriyel ürünlere dönüşümünü ve çok sayıda normal kimyasal proseslerle eldesi yapılamayan kıymetli kimyasal maddelerin sentezlenmesi imkânını ortaya çıkarmıştır.

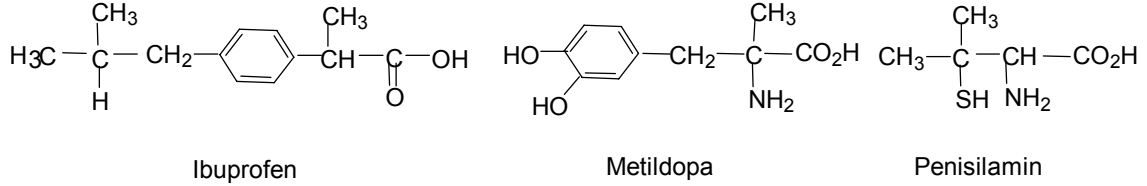
Bir tepkimenin enantioseçimli olabilmesi için kiral bir reaktif, çözücü veya katalizör, tepkime üzerinde etkili olmalıdır. Pek çok tepkimenin enantioseçimli olduğu doğada, kiral etki, enzim olarak adlandırılan protein moleküllerinden ileri gelir. Enzimler olağanüstü etkiye sahip biyolojik katalizörlerdir. Enzimler, yalnızca diğer yollarla yapılan tepkimeleri çok hızlı gerçekleştirmekle kalmazlar, aynı zamanda tepkime üzerinde etkileyici kiral bir etki de oluştururlar. Enzimler bunu kiral olmaları ve tepkimenin gerçekleşmesi sırasında reaktant moleküllerinin geçici olarak bağlandıkları aktif bölgeye sahip olmaları nedeniyle yaparlar. Enzimin aktif bölgesi kiraldır ve kiral reaktant enantiomerlerinden yalnızca bir tanesi bu bölgeye tam olarak uyar ve tepkimeye girebilir. Organik kimyacıların enantioseçimli tepkimeler gerçekleştirmek için, özelliklerinden yararlandığı pek çok enzimden biri de lipazdır. Lipaz enziminin kullanımıyla yapılan hidroliz, neredeyse saf enantiomerlerin elde edilmesine imkan sağlar.

Lipaz enzimlerinin en önemli özelliklerinden biri de reaksiyonlarda spesifikklik göstermeleridir. Substrat ve yağ asitleri spesifikkliği, pozisyon spesifikkliği ile stereo ve enantiospesifikklikleri lipaz enzimlerinin reaksiyon kabiliyetini, dolayısıyla önemini arttırmaktadır.

Balık yağlarında bulunan polidoymamış yağ asitlerinden aykosapentan-5-enoik asit (EPA) ve dokosaheksan-6-enoik asit (DHA)'ın, kalp hastalıklarını ve bağışıklık sistemi bozukluklarını önleyici ve tedavi edici etkilerinin saptanması, son 10 yılda balık yağlarından EPA ve DHA'nın izolesi ve konsantre edilmesi üzerindeki çalışmaları hızlandırmıştır. Bu polidoymamış yağ asitlerinin balık yağlarından kazanılması, kimyasal yöntemlerle mümkün olamamaktadır. Bazı lipaz enzimlerinin (candida rugosa, Mucor Michei) EPA ve DHA'ye negatif spesifikklik göstermesi, bu asitlerin balık yağlarından izole edilmesinde olumlu sonuçlar alınmasını sağlamıştır.

Lipaz enzimlerinin enantiospesifikkliği, en az yağ asitleri spesifikkliği kadar önemli olup, özellikle ilaç sanayinde son yıllarda büyük gelişmelere olanak sağlamıştır. Enantiospesifikklik, lipaz enziminin rasemik karışımlarda, karışımda bulunan molekül formülleri birbirine eşit, fakat atomların üç boyutlu yerleşimi birbirlerinin ayna aksi olan izomerlerden birine ilgi göstermesi ve onunla reaksiyona girebilmesidir. İlaç sanayinde, günümüzde 500'den fazla ilaç formülünde, rasemik karışımlar kullanılmaktadır. Enantioizomerlerin farmasötik aktiviteleri ve yan etkileri birbirlerinden farklı olup, kullanılan tüm rasem karışımları için bu özellikler tam olarak saptanmış değildir. İlaç endüstrisinin ve ABD Gıda ve İlaç Yönetiminin en çok ilgi duyduğu konulardan biri kiral ilaçların, yani bir rasemat yerine tek bir enantiomer içeren ilaçların, üretim ve satışlarıdır. Bazı ilaçlar, yalnızca bir enantiomer etkin madde olmasına rağmen yıllardan beri rasemat olarak pazarlanmaktadır. İltihap giderici bir madde olan ibuprofen (Advil, Motrin, Nuprin) böyle bir örnektir. İbuprofenin yalnızca (S) izomeri etkindir. (R) izomeri vücutta yavaş bir şekilde (S) izomerine dönüşmesine

rağmen iltihap önleyici bir etkiye sahip değildir; yalnızca (S) izomerlerinden oluşmuş bir ilaç rasemata göre çok daha hızlı bir etki gösterir. Yüksek tansiyona karşı kullanılan bir ilaç olan metildopa (Aldomet) da bu etkisini yalnızca (S) izomeriyle gösterir. En çarpıcı örnek ise penisilamindir. Penisilaminin (S) izomeri primer kronik eklem iltihapları için etkili tedavi edici bir madde olmasına rağmen, bileşiğin (R) izomerinin herhangi bir tedavi edici etkisi yoktur, üstelik son derece zehirlidir.



1992-2000 yılları arasında bu karışımlardan etkin izomerlerin ayrılması veya sadece o izomerin sentezlenmesi Amerika Birleşik Devletlerinde kanunlaşmıştır. Enantioizomerlerin ayrılması veya sentezlenmesinde bu enzimlerin kullanılabilmesi, lipazların enantiospesifik olarak üretilmesi yolundaki çalışmaların hızlanmasına yol açmıştır.

Lipazların ve fosfolipazların organik sentezlerde katalizör olarak kullanılmalarının avantajları vardır. Bu enzimler genelde stereo- ve regioselektivite gibi stereospesifite gösterirler. Enzim katalizli reaksiyonlarda şartlar ılımlıdır ve ürünler genellikle yüksek verimle elde edilir. Ayrıca bu enzimler hidrofilik-lipofilik arayüzeylerde çalışırlar ve bu nedenle inkübasyon karışımında organik solventlere toleranslı davranırlar. Hem enzimin aktivitesi hem de ürünün yapısı kullanılan organik solvente göre değişir.

Lipazların büyük bir kısmı ticari olarak mevcuttur. Yine bunların çoğu mikrobiyal kaynaklıdır ve oldukça düşük maliyetle büyük miktarlarda elde edilirler. Suni amaçlar için, basit enzim preparatları çoğunlukla uygundur. Kimyasal bir reaksiyonda katalizörün daima pahalı bir faktör olması nedeniyle, kullanılmış enzimlerin yeniden kullanılabilir hale getirilmesi için yöntemler geliştirilmektedir. Lipazların ya da fosfolipazların uygun materyaller üzerindeki immobilizasyonu, lipidlerin laboratuarda ya da endüstriyel ölçekte sürekli hazırlanması için gereken prosedürlere başlangıç olabilir [6].

### 2.6.1. Sulu Ortamlardaki Lipazla Katalizlenmiş Biodönüşümler

Sulu ortamlardaki lipazla katalizlenmiş reaksiyonlara tipik bir örnek ester hidrolizidir. Bu enzimatik dönüşüm, trigliserid ve fosfolipidlerin sentezinde kullanılabilir. Lipazların hidrolitik spesifitesinin diğer bir uygulaması, besin endüstrisinde trigliseridlerin di- ve monogliseridlere kısmi hidrolizidir. Di- ve monogliseridler, besin katkı maddeleri ve emülsiyon yapıcı görevi görürler. Lipazların endüstride ve bilimsel araştırmalardaki diğer uygulamaları Tablo 2.2'de özetlenmiştir [6]:

**Tablo 2.2.** Lipazla Katalizlenmiş Hidroliz ve Transesterleşme Reaksiyonlarının Bazı Endüstriyel Uygulamaları

ENDÜSTRİ	ETKİ MEKANİZMASI	ÜRÜN
Süt	Süt yağının hidrolizi Peynir olgunlaştırılması Tereyağının modifikasyonu	Lezzet ajanı Peynir Tereyağı
Fırıncılık	Lezzet artırma ve raf ömrü uzatma	Fırıncılık ürünleri
İçecek	Aroma artırma	İçecekler
Gıda sosları	Kalite artırma	Mayonez, sos
Sağlıklı gıda	Transesterleşme	Sağlıklı gıdalar
Et&Balık	Lezzet artırma&Yağ uzaklaştırma	Et&Balık ürünleri
Yağ&Margarin	Transesterleşme Hidroliz	Kakao yağı, Margarin Yağ asidleri, Gliserin, Mono ve Digliseridler
İlaç	Transesterleşme Hidroliz	Özel lipidler Sindirim yardımcısı
Kozmetik	Sentez	Emülsifiyer, nemlendirme ajanı
Deri	Hidroliz	Dericilik ürünleri
Kağıt	Hidroliz	Kağıt ürünleri
Temizlik	Hidroliz	Ajanların taşınması

### 2.6.2. Organik Ortamlardaki Lipazla Katalizlenmiş Biodönüşümler

Lipazların organik çözücülerdeki potansiyelinin farkına varılmış ve bundan sonra çalışmalarda buna yer verilmiştir. Bu gelişme için önemli olan ilk koşul, lipazların organik çözücülerde az miktarda su içeriği ile birlikte reaksiyonları katalizlediğini kabul etmektir. Lipazların organik kimyada esas uygulaması, enantiomerik bileşiklerin yarılmalarıdır. Lipazla katalizlenmiş yarılmalarda organik çözücü kullanımı, çözücü olarak su kullanımı ile karşılaştırıldığında dört esas avantaja sahiptir [6].

- a. Alkol ya da asidlerin rasemik karışımlarının enantiomerlere yarılmışından önce esterleştirilmesine gerek yoktur.
- b. Enzimler, organik çözücüler içinde suya göre daha stabildirler.
- c. Lipazların organik çözücülerde çözünmemesinden dolayı onların yeniden kazanılması için immobilize edilmesine gerek yoktur. Aktif haldeyken filtrasyon yoluyla elde edilebilirler.
- d. Ayrıca substrat ve ürünler sulu çözeltide stabil olmayabilirler. Bu durumda ürünün oluşması ve izolasyonu için reaksiyonun organik çözücü içinde gerçekleşmesi gerekir.

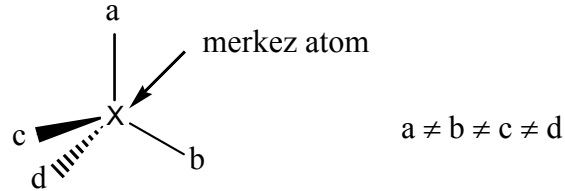
## 2.7. OPTİK İZOMERİ VE OPTİKÇE AKTİFLİK

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 stereoizomeriye de **optik izomeri** adı verilir [70].

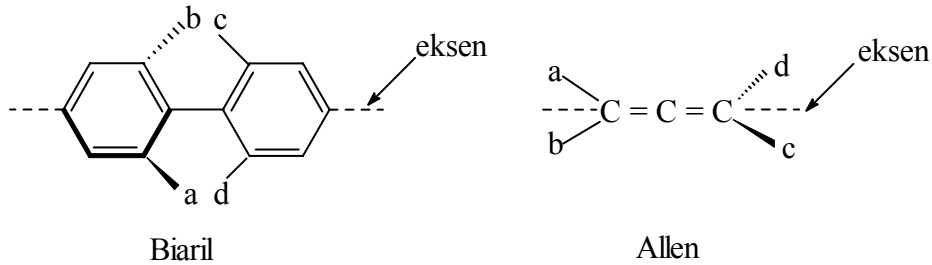
Doğal maddeleri yapay maddelerden ayıran en önemli özellik polarize ışığın düzlemini çevirmeleridir. Yapılan araştırmalarda bu özelliğin, maddelerin yapısında bulunan tek veya birçok sayıda asimetric atom merkezinden ileri geldiği saptanmış ve bu asimetric atomun sadece karbon atomu olmayıp, azot, fosfor, 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 [70].

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

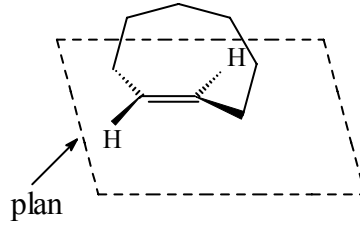
**Merkezi kiral molekül**; atom veya gruplar, kiral atoma uzayda tetrahedral düzene göre yer alıp bağlanmışlardır. Bu, kiral moleküller için en yaygın düzendir.



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



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



Asimetrik atoma, uzayda tetrahedral düzene göre yer alıp bağlanmış dört farklı süstitüent 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 [70].

## 2.8. ENANTIOMERİK SAFLIK

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

% 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 [70].

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 bileşiğin enantiomerik saflık derecesi aşağıdaki denklemler yardımıyla da hesaplanabilir.

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

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

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

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

## 2.9. 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 [70].

### 2.9.1. Polarimetrik Yöntem

Bir bileşiğin 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:

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

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

$\alpha$  = gözlenen çevirme açısı,  $t$  = sıcaklık,  $\lambda$  = 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

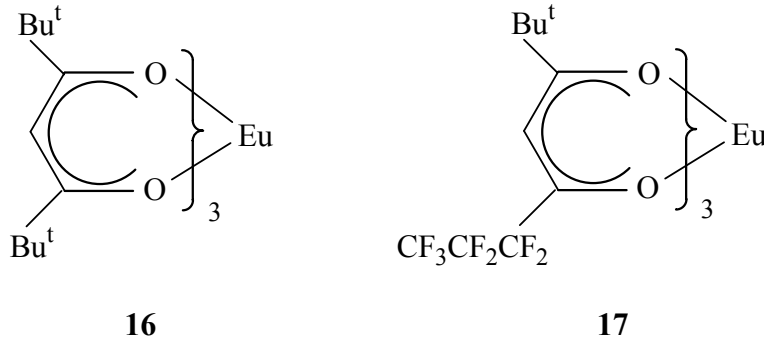


### 2.9.2. NMR Spektroskopi Yöntemi

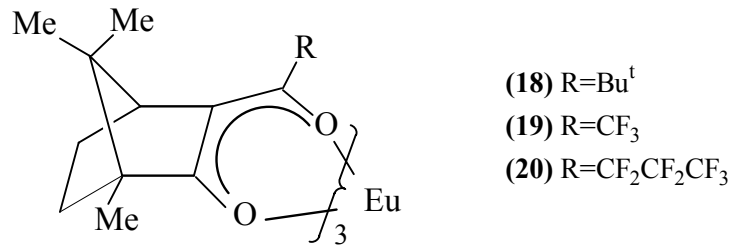
NMR spektroskopisi kullanılarak enantiomerik saflığın belirlenmesi, enantiomer karışımının kiral bir madde aracılığı ile diastereomer karışımına dönüştürülmesi ile olur. Gözlenen kimyasal kaymanın büyüklüğü, yarıma için yeterli ise uygun sinyallerin integrasyonu, diastereomerik bileşiklerin oranını verir.

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  $d_6$ -benzen ve  $d_8$ -toluen gibi aromatik çözücüler kullanılır.

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



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)<sub>3</sub>] (**19**) ve tris(3-heptafluorobutiril-hidroksimetilen(1R)-kamforato)europium(III) [Eu(hfc)<sub>3</sub>] (**20**) dir.



### 2.9.3. 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 [70].

## 2.10. ENANTIOMERLERİN AYRILMASI

Enantiomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri çevirme açısının işareti dışında aynı olduğundan, bunları birbirinden ayırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

### 2.10.1. Mekanik Ayırma

Kristalizasyon ile kendiliğinden yarıma 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 [71].

Bu yöntemin henüz çok kullanılmayan bir uygulamasında, rasemik karışımı içeren çözelti, sadece bir enantiomerin kristalizasyonuna izin verecek şekilde aşılacaktır [72].

### 2.10.2. 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 [73].

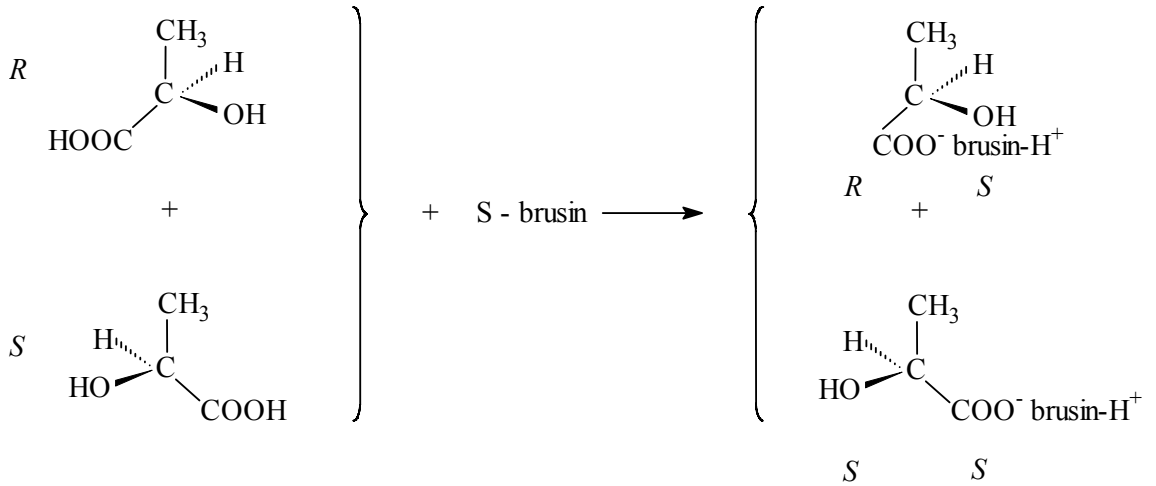
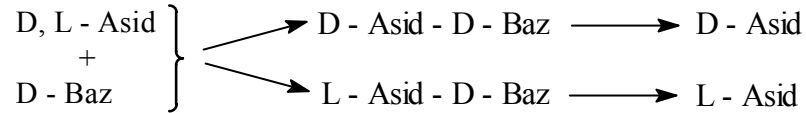
### 2.10.3. Diastereomerlere Dönüştürme

Enantiomerleri birbirinden ayırmak için genellikle kullanılan yöntem, bunları değişik fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip diastereomer karışımlarına dönüştürmektir [74].

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 asidlerle hidroliz edilerek tekrar serbest asidlere dönüştürülürler.

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



#### 2.10.4. Kromatografik Ayırma

Rasemik karışım, kiral bir madde ile doldurulmuş kromatografi kolonuna yerleştirildiğinde, enantiomerler diastereomerlere dönüşmeden kolonda farklı oranlarda ayrılırlar. Bu ayırım, kağıt, ince tabaka [75], kolon, gaz ve sıvı kromatografisi [76] ile yapılabilir.

## 2.11. LİPAZ ENZİMLERİ İLE ENANTIOMERİK LAKTONLARIN SENTEZİ

### 2.11.1. Kullanılacak Olan Lipaz Enziminin Seçimi

Yapılan literatür çalışmaları sonucu hidroliz [77, 78] için uygun olan enzimler içinde porcine pankreas lipazın uygun olacağı düşünülmüştür. Ayrıca bu enzim diğer enzimlere göre çok daha ekonomik olması büyük bir avantaj sağlamıştır.

#### 2.11.1.1. Enzimatik Hidroliz Reaksiyon Şartlarının Saptanması

Yapılan denemelerde optimum pH, süre, sıcaklık, enzim konsantrasyonu ve karıştırma şekli (manyetik, mekanik ve ultrasonik) saptanmıştır. Ultrasonik karıştırma modeli uygun bulunmuştur.

#### 2.11.1.2. Sulu Ortamda Enzimatik Hidroliz

Yapılan literatür araştırmasına göre porcine pankreas lipazı ile hidroliz reaksiyonu genelde sulu ortamda yapılmıştır. Bu çalışmada da enzimatik hidroliz reaksiyonu uygun koşulda sulu ortamda gerçekleşmiştir.

## 2.12. SAFLAŞTIRMA VE ANALİZ YÖNTEMLERİ

Başlangıç maddesi olarak sentezlenen hidroksi asitler kristalizasyon ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Saflikları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Saf halde elde edilen hidroksi asitlerin erime noktaları ve kırılma indisleri saptandı. IR spektroskopik yöntemi ile yapıları aydınlatıldı.

Elde edilen rasem laktonlar kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Saflikları, ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek, erime noktaları ve kırılma indisleri belirlendi. IR ve <sup>1</sup>H-NMR yöntemleri yardımı ile yapıları aydınlatıldı.

Sentezlenecek yüksek enantiomerik zenginlikteki kiral laktonlar kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saflikları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek  $r_f$  değerleri, erime noktaları ve çevirme açıları saptanmıştır. IR ve <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve C, H analizleri yardımı ile yapıları aydınlatılarak, enantiomerik zenginlik dereceleri (% ee) belirlenmiştir.

### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1. DENEYLERDE KULLANILAN ALETLER VE KİMYASAL MADDELER

IR spektrofotometresi, *Mattson 1000 Series FTIR*;  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrofotometresi, Spektrometer Bruker 500 MHz [  $\text{CDCl}_3$  çözücü,  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7.4$ ) internal standart]; Erime noktası cihazı, Gallenkamp; Refraktometre, *60/70 Abbe Refraktometer*; Çevirme Açısı, *Optical Activity AA-5 Otomatic Polarimeter Ltd.*

Lipaz (Sigma), Metil alkol (Merck), Metalik Sodyum (Merck), Etil asetoasetat (Merck),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Merck), 2- Pentanon (Merck), Aseton (Merck), Eter (Merck), Petroleter (Merck), Hekzan(Merck), HCl (Merck),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Merck),  $\text{NaBH}_4$  (Merck), KOH (Merck),  $\text{CHCl}_3$  (Merck), Azelaik Asit (Merck),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (Merck), Etilasetat (Merck), Toluen (Merck), Etil iyodür (Merck), Cıyanuric Klorür (merck), Trietil amin (Merck),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Merck), İyot (Merck),  $\text{AgNO}_3$  (Merck),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (Merck), DC-Alufolien-Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) ve Kieselgel 60 (0,063-0200 mm) (Merck)

(Çevirme açıları, IR Spektrofotometresi İ.Ü. Mühendislik, Kütle Spektrumları, Elementel Analizler,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı'nda yapılmıştır).

#### 3.2. SAFLAŞTIRMA VE ANALİZ ŞARTLARI

*Kristalizasyon için Kullanılan Çözücüler;*

A  $\Rightarrow$  Petrol eter ( 40-60° ) ( Keto ester ve hidroksi esterler için )  
B  $\Rightarrow$  Petrol eter ( 70-90° ) ( Hidroksi asidler için )

*Kullanılan Yürütücü Fazlar;*

A  $\Rightarrow$  Eter / Petrol eter (1:1)  
B  $\Rightarrow$  Kloroform/ Metanol / Asetik asit (100:10:1)  
C  $\Rightarrow$  Hekzan/ Etil Asetat (7:3)

*Kullanılan Belirteçler;*

A  $\Rightarrow$  % 5  $\text{H}_2\text{SO}_4$

### 3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİN SENTEZİ

Enzimatik hidroliz denemelerinde, başlangıç maddeleri olarak kullanılacak olan rasem laktonlar ve hidroksi asitler aşağıda belirtilen yöntemlerle sentez edilmişlerdir.

#### 3.3.1. 9- Keto Tetradekanoik ve 9-Keto Heptadekanoik Asit Metil Esterlerinin Hazırlanması

0,15 mol	<i>Alkil iyodür (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>I, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>I)</i>
4,5 mL	<i>Etil asetat ( su ile yıkanmış, CaCl<sub>2</sub> ile kurutulmuş ve destile edilmiş ve alkolden arındırılmış.)</i>
9,8 mL	<i>Mutlak toluen (Na üzerinde kurutulmuş ve destile edilmiş.)</i>
10,3 g	<i>Zn-Cu Alaşımı</i>
0,12 mol	<i>Alkanoik asit monometil ester monoklorür</i>

Zn-Cu alaşımının hazırlanması: 20 g küçük taneli Zn ve 1,5 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<sub>2</sub> 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 içindikiler ayırma hunisine alınır ve eter ile ekstrakte edilir. Eterli faz seyreltik HCl, % 10 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve su ile yıkanır, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulur. Eter ve toluen evaporatörde uzaklaştırılır [79].

Bu yöntemle 9- keto tetradekanoik asit ve 9- keto heptadekanoik metil esterleri saf ürün üzerinden % 60 verimlerle elde edildi.

### 3.3.2. Blaise Reaksiyonunda Gerekli Başlangıç Maddelerin Sentezi

#### 3.3.2.1. Dikarboksilik Asit Monometil Esterlerinin Hazırlanması

0,53 mol Dikarboksilik Asit (Azelaik asit)  
22,3 mL Metanol  
6,6 mL Derişik HCl

Yukarıda miktarları verilen karışım, yuvarlak dipli bir balonda CaCl<sub>2</sub> tübü takılı geri soğutucu altında 12 saat reflüx edilir [80, 81]. Reflüx işlemi bittikten sonra normal destilasyon yapılarak su ve metanol reaksiyon ortamından uzaklaştırılır. Daha sonrada vakum destilasyonu yapılır.

Bu yöntemle nonandioik asit monometilesterleri % 25 verimle elde edildi.

#### 3.3.2.2. Dikarboksilik Asit Yarımester Klorürlerinin Hazırlanması

0,124 mol Dikarboksilikasid mono metil ester  
0,15 mol Tiyonil klorür

500 ml'lik kuru claisen balonuna CaCl<sub>2</sub> tüpü takılmış geri soğutucu ve damlatma hunisi yerleştirilir. Balona hesaplanan miktarda SOCl<sub>2</sub> konur ve yarı metil ester damlatma hunisinden yavaş yavaş damlatılır. 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, önce ısıtmadan, daha sonra ısıtılarak su trombu yardımı ile uzaklaştırılır. Geri kalan ham yarı ester klorürü vakum destilasyonu ile saflaştırılır [82, 83].

Bu yöntemle nonandioik asit monometilester mono klorürleri % 95 verimle elde edildi.

### 3.3.3. Keto Esterlerin NaBH<sub>4</sub> ile Rasemik İndirgenmesi

*0,027 mol Keto Ester*  
*0.027 mol NaBH<sub>4</sub>*  
*125 mL Metil Alkol*

Reaksiyonda 500 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, metil alkol karışımında çözülür. Karışım tuz-buz banyosunda -10 °C veya -5 °C 'ye soğutulur. NaBH<sub>4</sub> ortama balonun yan kolundan katı olarak 20-25 dakika içinde katılır. Bu arada karışım iyice karıştırılır. Balona katılan NaBH<sub>4</sub> yavaş yavaş çözünür, yavaş fakat sürekli hidrojen çıkışı olur. Hidrojen çıkışını yavaşlatmak, böylelikle hidrojen kaybını önlemek için soğukta çalışılır. Reaksiyon yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir yürütücü faz (A) kullanıldı 1,5-2 saat sonra hidrojen çıkışı oldukça yavaşlar. Karışım % 10 HCl çözeltisi ile asidlendirilir. Metil alkolün büyük bir kısmı düşük basınçta destilasyon ile ortamdaki uzaklaştırılır. Balonun içindekiler ayırma hunisine aktarılır, eter ile ekstrakte edilir. Eterli faz, % 10 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve su ile yıkanır. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulur, eter uçurulur [84, 85].

Bu yöntemle göre rasem 9- hidroksi tetradekanoik ve 9-hidroksi heptadekanoik asit metil ester saf ürün üzerinden % 75-80 arası verimle elde edildi.

### 3.3.4. Hidroksi Esterlerin Hidrolizi

*0,012 mol Hidroksi ester*  
*0,06 mol KOH*  
*4 mL Destile su*  
*12 mL Metanol*

100 mL'lik bir balona oranlardaki maddeler konur ve tepesinde CaCl<sub>2</sub> tüpü bulunan bir geri soğutucu altında 24 saat kaynatılır. Ortamdaki metanolün büyük bir kısmı düşük basınçta destilasyon ile uzaklaştırılır. Balonda kalan kısım destile su ilavesi ile seyreltilir, hidroliz olmamış ester iki defa eter ile çekilerek uzaklaştırılır ve asidin potasyum tuzunu oluşturan sulu faz, %10 HCl ile asitlendirilir. Hidroksi asit eter ile çekilir, sulu faz birkaç defa eter ile ekstrakte edilir ve eterli fazlar birleştirilir, destile su ile yıkanır, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulur. Eterin evaporatörde uzaklaştırılmasından sonra kalan hidroksi asit kristallendirilerek saflaştırılır.

Bu hidroliz yöntemi ile; 9- hidroksi tetradekanoik ve 9- hidroksi heptadekanoik asit saf ürün üzerinden % 55-45 arası verimle elde edildi. Bu asitler yürütücü faz (B) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

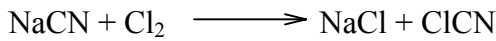


### 3.3.5. Siyanürük Klorür (2,4,6-Trikloro-1,3,5-Triazin)

Siyanürük klorürün, klorsiyan (ClCN)'ın trimerizasyonu ile elde edildiği bilinmektedir. Hidroksi asitlerin laktonlara dönüşümü için kullanılır.

Kn: 190 °C, En: 144-146°C Alkol, kloroform ve karbonditriklorürde çözünür. Su ile bozunur [86].

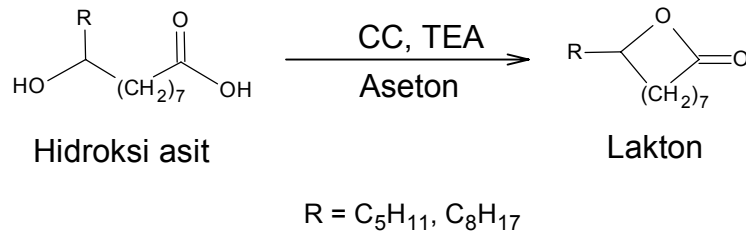
Klorsiyan ise siyanür asidi veya sodyum siyanürün klor gazı ile reaksiyonundan elde edilir.



### 3.4. RASEM LAKTONLARIN SENTEZİ

Manyetik karıştırıcı bulunan iki boyunlu bir reaksiyon balonuna CaCl<sub>2</sub> borusu bulunan bir geri soğutucu takılır. Balona 0,01 mol hidroksi asit konur. 100 mL asetonla su banyosunda ısıtılarak çözülür, tekrar oda sıcaklığına soğutulur. Üzerine 0,01 mol siyanürük klorür (2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin) ilave edilir. Berrak bir çözelti elde edildiğinde 0,02 mol trietilamin damlatma pompası aracılığı ile eklenir. Yaklaşık 20 dakika sonra bir çökelti meydana gelir ve azar azar artar. Damlatma işleminin bitmesiyle oluşan klorhidroksi triazin ve trietilamin hidroklorür çökeltisi süzülerek uzaklaştırılır. Süzüntü su ile seyreltilir, kloroformla ekstrakte edilir. Kloroform fazı %10'luk NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ve su ile yıkanır, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulur ve kloroform evaporatörde uzaklaştırılır [87, 28].

Reaksiyonun yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. 9-tetradekanolid ve 9- heptadekanolid yürütücü faz (C) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bu rasem laktonlar % 60-65 verimlerle elde edildi.



**Tablo 3.1.** Rasem Laktonların Sentezinde Kullanılan Madde Miktarları ve Reaksiyon Şartları

No	R	n	Çözücü (mL) Aseton	Aseton + Diklormetan	Aseton+ THF	% Verim	Reaksiyon Süresi (Saat)
1	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	7	30	-	-	60	24
2	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	7	30	4	-	-	24
3	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	7	30	-	4	-	24
4	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	7	30	-	-	65	24
5	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	7	30	4	-	-	24
6	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	7	30	-	4	-	24

a: Koşullar, hidroksi asit 1 mmol, Siyanurik klorür 1 mmol , Trietil amin 2 mmol  
t= 25 °C, Çözücü olarak CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> kullanıldığında verimler oldukça düşük ve çok fazla yan ürün oluşur.

### 3.5. ENANTİYOMERİK LAKTONLARIN SENTEZİ

Şilifli bir erlene rasem lakton, lipaz süspansiyonu, destile su ve pH=7,6 olacak şekilde fosfat-sitrat tamponundan konur. Hazırlanan karışımlar 7 saat ve 36 °C' de ultrasonik banyoda karışır. Reaksiyon yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir (Yürütücü faz : C). Süre bitiminde reaksiyonu durdurmak için karışıma kendi hacmi kadar metilen klorür eklenir. Karışım, celite üzerinden vakum ile süzülerek enzimden ayrılır. Süzüntü ayırma hunisine alınır. Metilen klorürle ekstrakte edilerek kalan lakton ve oluşan hidroksi asit organik faza alınır. Organik faz ayrılır, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulur. Metilen klorür evaporatörde uzaklaştırılır [88].

Ele geçen enantiomer hidroksi asit ve enantiomer lakton karışımı, özel olarak yaptırılan 2,5 cm çapında ve 80 cm boyundaki kolonda rf değerleri farkına dayanarak ayrılır (Yürütücü faz: C).

**Tablo 3.2.** Porcine Pankreas Lipazı ile Yapılan Hidroliz Denemelerinde Kullanılan Madde Miktarları ve Reaksiyon Şartları

No	Rasem Lakton	Lipaz Süspansiyonu	Reaksiyon Süresi (saat)	Destile Su (mL)	pH	Sıcaklık (°C)	% Verim
1	1 mmol 9-Tetradekanolid	1/3 (4.81 mL)	7	15	7.6	36	54
2	1mmol 9-Heptadekanolid	–	7	15	7.6	36	–

## 4. BULGULAR

### 4.1. RASEM KETO ALKANOİK ASİT METİL ESTERLERİNİN SENTEZ SONUÇLARI

**Tablo 4.1.** 9-Keto Tetradekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

Adı	9-Keto tetradekanoik asit metil ester	
Açık Formülü	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}(\text{CH}_2)_7\text{COOCH}_3$	
Kapalı Formülü	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	
Molekül Kütlesi (g.mol <sup>-1</sup> )	256	
n <sub>D</sub> <sup>70</sup>	1,4270 (Bulunan)	1,4275 (Lit [89]) 1.4270 (Lit [6])
Erime Noktası (°C)	26-27 (Bulunan)	26-27 °C (Lit [89, 6])
Verim (%)	60	
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	1745 (C=O, ester), 1720 (C=O, keton), 1175 (C-O)	

**Tablo 4.2.** 9-Keto Heptadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

Adı	9-Keto heptadekanoik asit metil ester
Açık formülü	$\text{CH}_3\text{OOC}(\text{CH}_2)_7\text{CO}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
Kapalı formülü	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>
Mol Tartısı(g.mol <sup>-1</sup> )	298.46
Erime Noktası (°C)	39-40 (Bulunan)
Verim (%)	60
IR (KBr)(cm <sup>-1</sup> )	1745 (C=O), 1727 (C=O), 1185 (C-O)

## 4.2. RASEM HİDROKSİ ALKANOİK ASİT METİL ESTERLERİNİN SENTEZ SONUÇLARI

**Tablo 4.3.** 9-Hidroksi Tetradekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

Adı	9-Hidroksi tetradekanoik asit metil ester	
Açık Formülü	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_7\text{COOCH}_3$	
Kapalı Formülü	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	
Molekül Kütlesi(g.mol <sup>-1</sup> )	258	
Erime Noktası (°C)	31-32 (Bulunan)	35-36 °C ( Lit. [ 89] )
n <sub>D</sub> <sup>70</sup>	1,4330 (Bulunan)	1,4330 ( Lit. [89] )
Verim (%)	85	
IR (KBr)(cm <sup>-1</sup> )	3430 (-OH), 1754 (C=O), 1160 (C-O)	

**Tablo 4.4.** 9-Hidroksi Heptadekanoik Asid Metil Esterinin Sentez Sonuçları

Adı	9- Hidroksi heptadekanoik asit metil ester	
Açık Formülü	$\text{H}_3\text{COOC}(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	
Kapalı Formülü	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub>	
Molekül Kütlesi(g.mol <sup>-1</sup> )	300.48	
Erime Noktası (°C)	48-49 (Bulunan)	
Verim (%)	72	
IR (KBr)(cm <sup>-1</sup> )	3484 (-OH), 1723(C=O), 1161(C-O)	

### 4.3. RASEM HİDROKSİ ALKANOİK ASİTLERİN SENTEZ SONUÇLARI

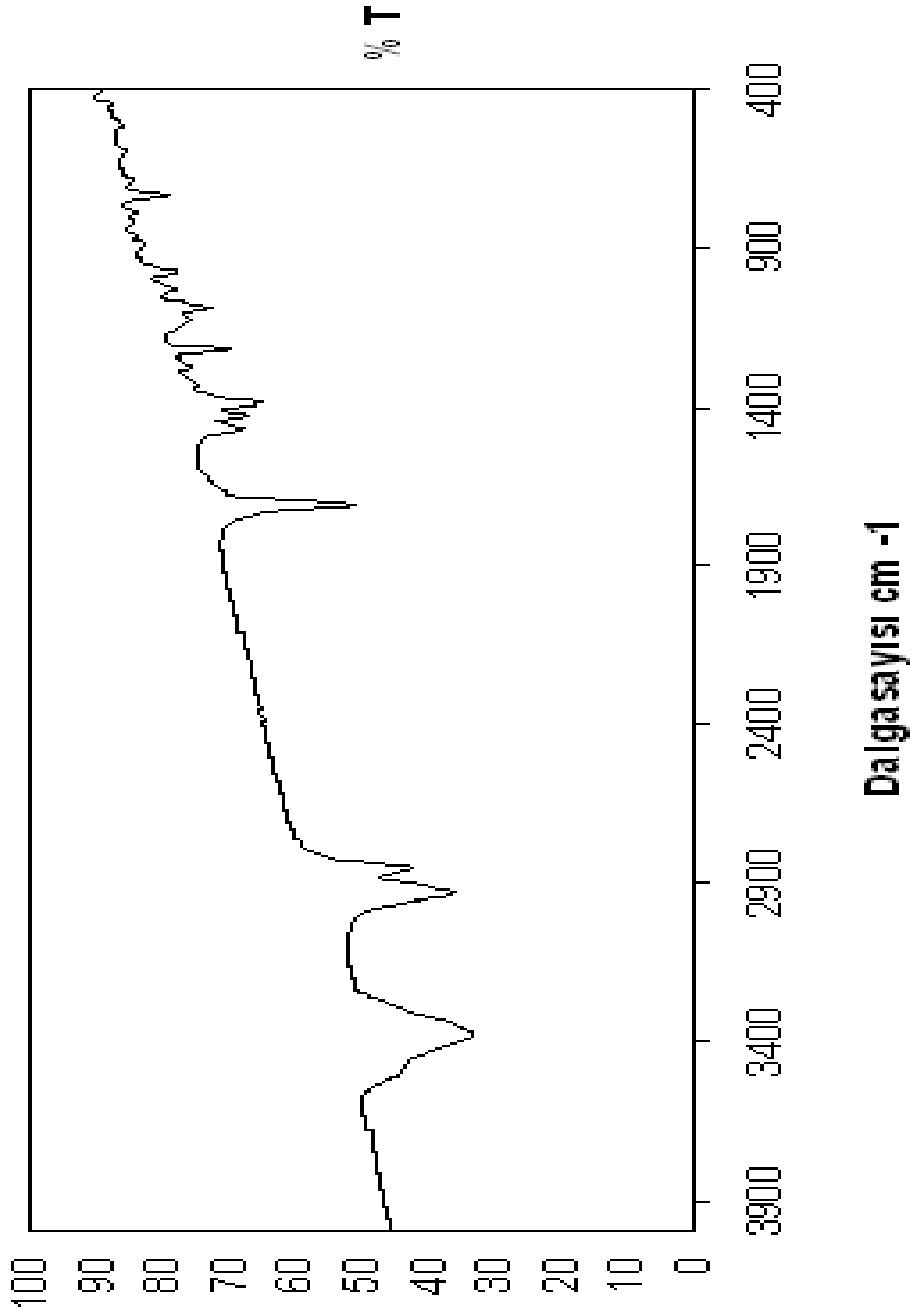
**Tablo 4.5.** 9- Hidroksi Tetradekanoik Asitin Sentez Sonuçları

Adı	9-Hidroksi tetradekanoik asit	
Açık Formülü	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	
Kapalı Formülü	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	
Molekül Kütlesi(g.mol <sup>-1</sup> )	244	
Erime Noktası (°C)	57-58 (Bulunan)	57-58 °C ( Lit. [89, 6] )
n <sub>D</sub> <sup>80</sup>	1,4410 (Bulunan)	1,4412 ( Lit. [89] ) 1,4410 (Lit [6])
Verim (%)	55	
IR (KBr)(cm <sup>-1</sup> )	3395 (-OH), 1731 (C=O), 1194 (C-O)	

**Tablo 4.6.** 9- Hidroksi Heptadekanoik Asitin Sentez Sonuçları

Adı	9-Hidroksi heptadekanoik asit	
Açık Formülü	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	
Kapalı Formülü	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	
Molekül Kütlesi(g.mol <sup>-1</sup> )	286.45	
Erime Noktası (°C)	71-72 (Bulunan)	
Verim (%)	45	
IR (KBr)(cm <sup>-1</sup> )	3365 (-OH), 1715(C=O), 1215 (C-O)	

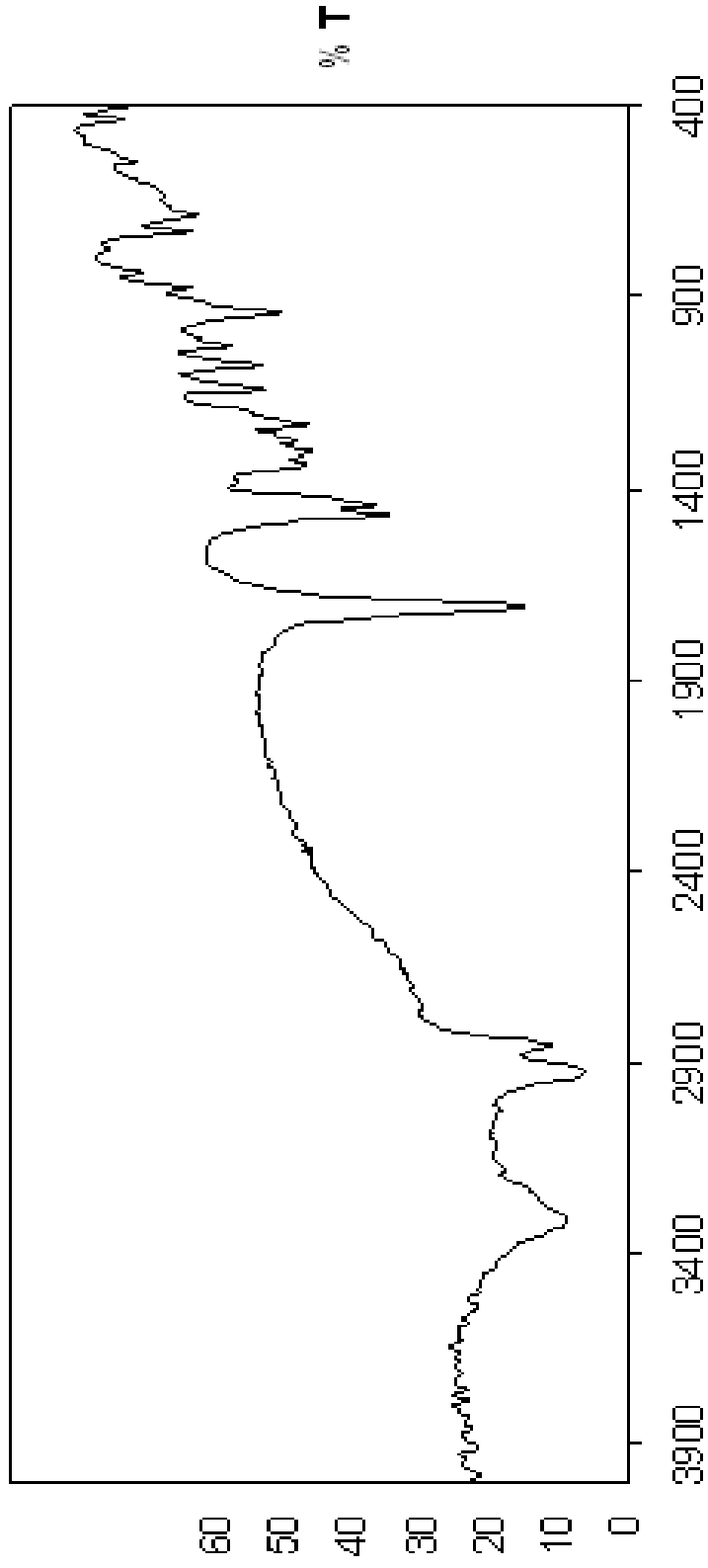
#### 4.4. RASEM HİDROKSİ ALKANOİK ASİTLERİN IR SPEKTRUMLARI



**Şekil 4.1.** 9-Hidroksi Tetradekanoik Asidin IR Spektrumu



IR(cm<sup>-1</sup>) : 3395 (-OH), 2930, 2840 (C-H), 1731 (C=O), 1194 (C-O)



### Dalgası sayısı cm -1

Şekil 4.2. 9-Hidroksi Heptadekanoik Asidin IR Spektrumu

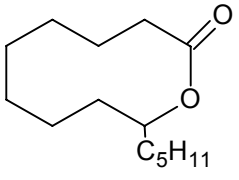
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3365 (-OH), 2930, 2853 (C-H), 1715 (C=O), 1215 (C-O)

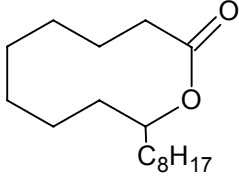


#### 4.5. RASEM LAKTONLARIN SENTEZ SONUÇLARI

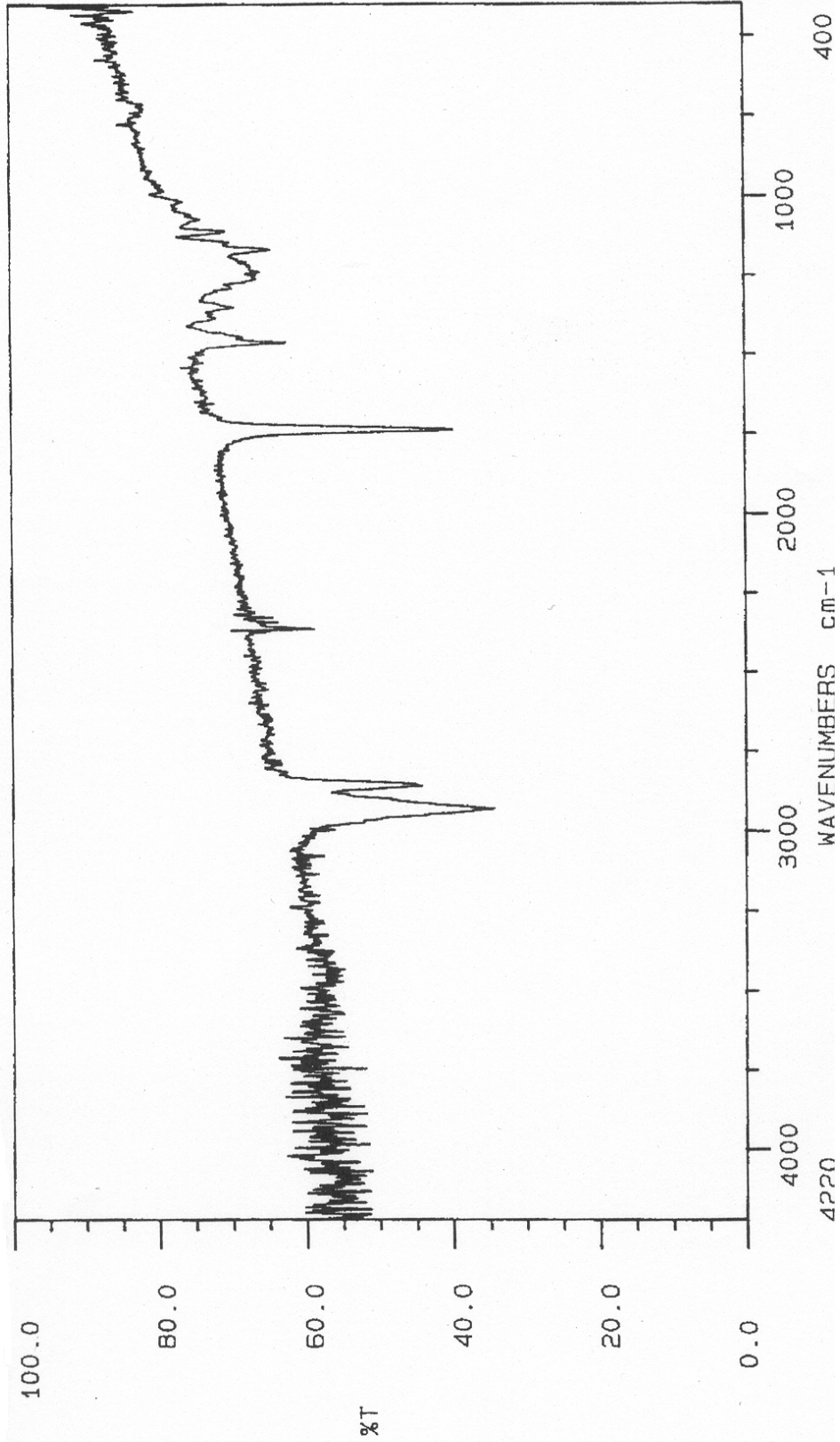
**Tablo 4.7.** Rasem 9-Tetradekanolid'in Sentez Sonuçları

Adı	9-Tetradekanolid		
Açık Formülü			
Kapalı Formülü	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub>		
Molekül kütlesi (g.mol <sup>-1</sup> )	226		
Rf	0.75 (Yürütücü faz: C) (Bulunan)	0.46 (Pentan:Eter (20:1) (Lit.12) 75 (C) (Lit. 6)	
Kaynama Noktası (°C)	160-162 °C 5 mmHg		
Verim(%)	65		
Elementel Analiz	C	H	O
Teorik (%)	74.29	11.58	14.13
Bulunan (%)	73.95	11.02	15.03
IR (KBr)	2946, 2865 (C-H), 1727 (C=O, ester), 1184 (C-O)		
MS(ESI) m/z	227[100 (M+1) <sup>+</sup> ]		
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz), (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 14-CH <sub>3</sub> ), 0.98 -1.1 ( m, 2H, 13-CH <sub>2</sub> ), 1.2 – 1.33 (m, 14H, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-10- CH <sub>2</sub> ), 1.46-1.7 (m, 4H, 3-, 11- CH <sub>2</sub> ), 2.27 (m, 2H, 2- CH <sub>2</sub> ), 4.82 (m, 1H, 12-CH).		
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	9.9 (C-14), 24.2, 24.6, 26.4, 28.1, 28.4 28.6, 28.7, 28.9, 32.6, 34.00. 40.2 (C-2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -11, -13), 74.00 (C-12), 172.75 (C-1)		

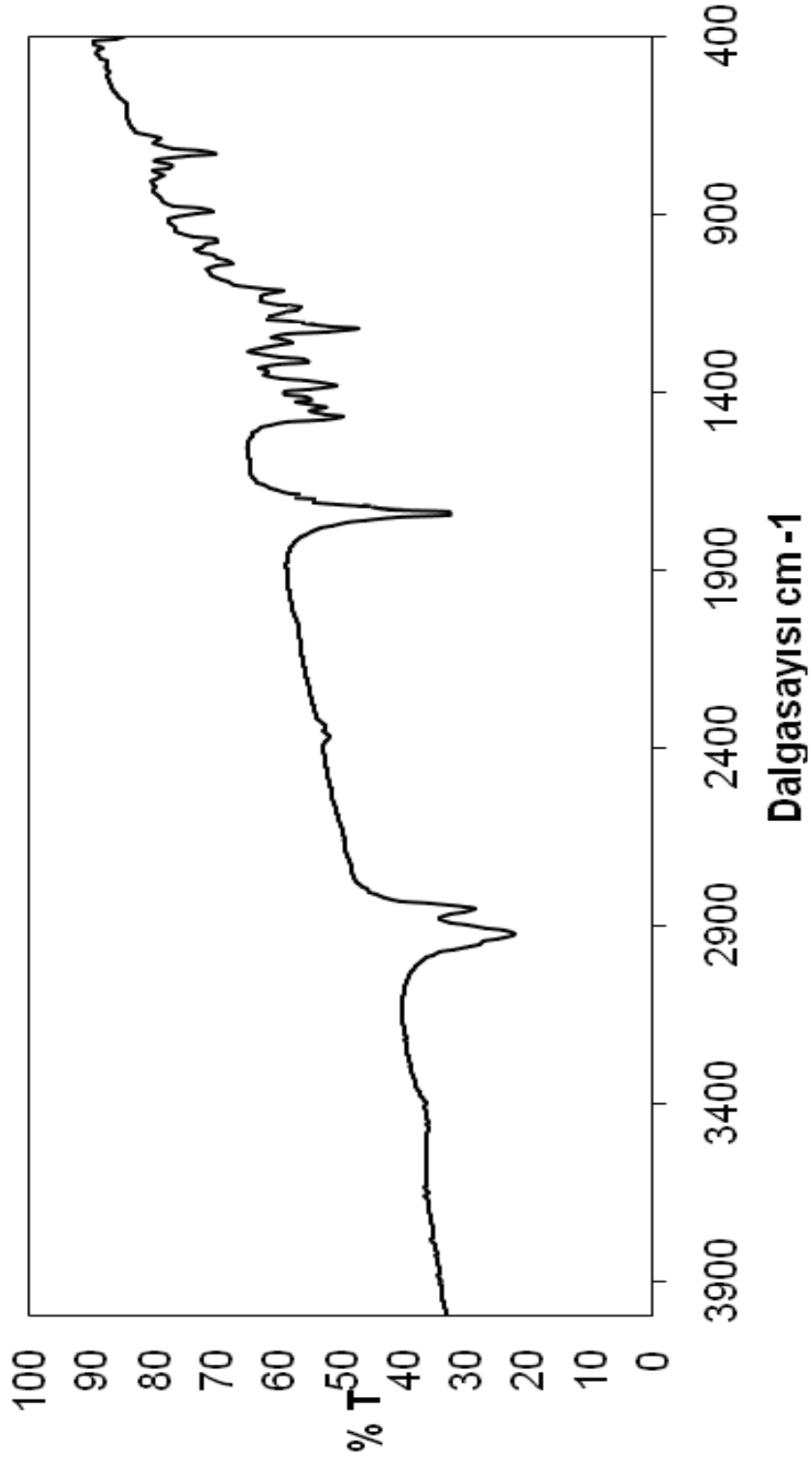
**Tablo 4.8.** Rasem 9- Heptadekanolid'in Sentez Sonuçları

Adı	9- Heptadekanolid		
Açık Formülü			
Kapalı Formülü	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>		
Mol Tartısı (g.mol <sup>-1</sup> )	268		
Rf	0.84 (Yürütücü faz C)		
Verim(%)	60		
Elementel Analiz	C	H	O
Teorik (%)	75.56	12.37	12.07
Bulunan (%)	76.05	12.01	11.92
IR Spektrumu	2938, 2892 (C-H), 1746 (C=O,ester), 1223 (C-O)		
MS(ESI) m/z	269.1 [ 100 (M+1) <sup>+</sup> ]		
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz), (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	0,7 – 0,9 (m, 11H, 13-, 14-, 15-, 16- <u>CH</u> <sub>2</sub> , 17- <u>CH</u> <sub>3</sub> ), 1.10-1.4 (m, 18H, 3-,4-,5-,6-,7-,8-,10-,11-,12- <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 1.60 (m, 2H, 2- <u>CH</u> <sub>2</sub> ), 4.25 (m, 1H, 9- <u>CH</u> ).		
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	3.32 (C-17), 9.95, 13.02, 21.98, 22.78, 27.94, 28.69, 29.39, 37.77, 50.02, 52.14, 56.08, 67.16 (C-16, -15, -14, -13, -12, -11, -6, -7, -5, -4, -8, -3, ), 76.27, 76.02, 75,76 (C-9, -2, -10), 166.722 (C-1)		

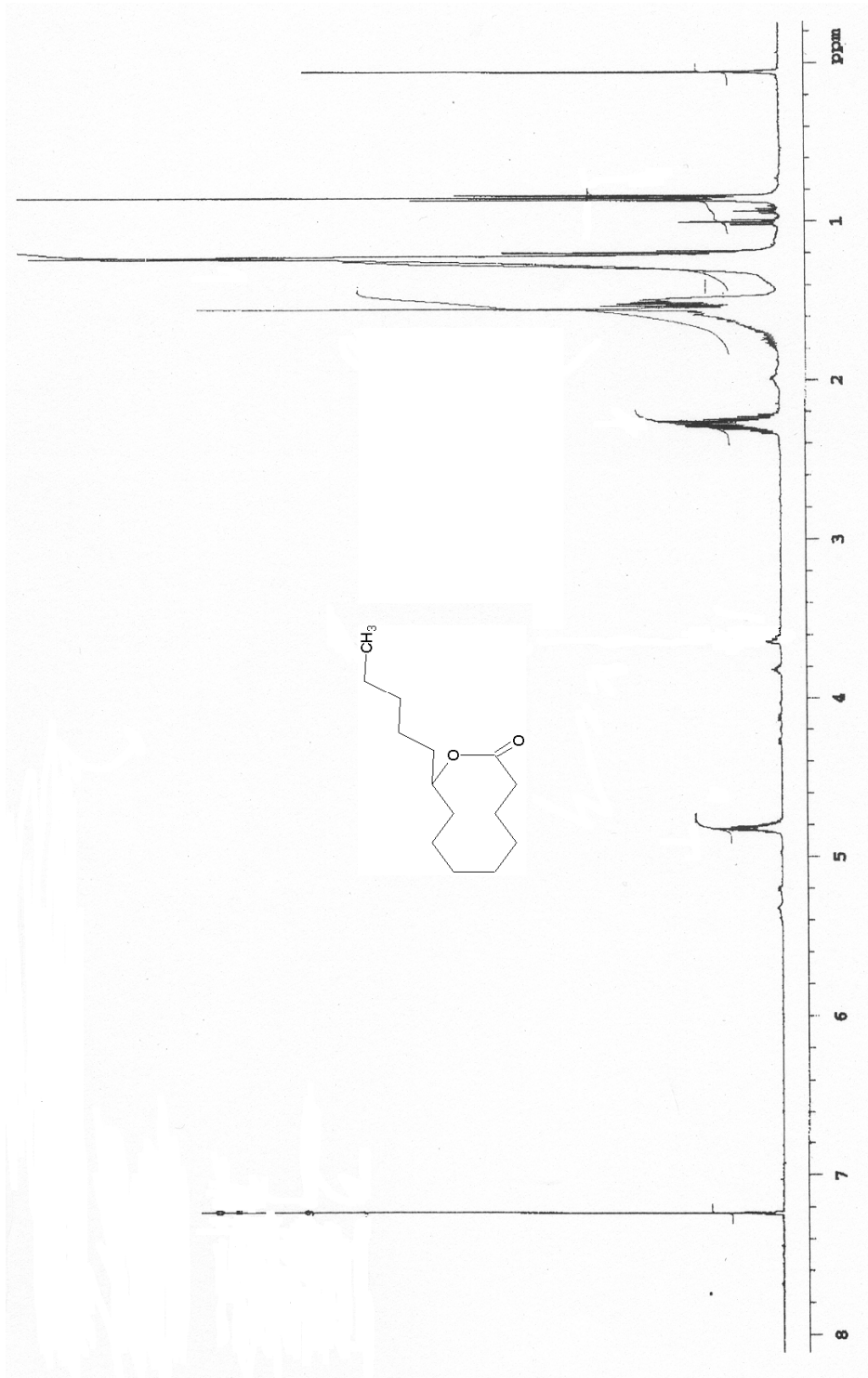
## 4.6. RASEM LAKTONLARIN IR SPEKTRUMLARI

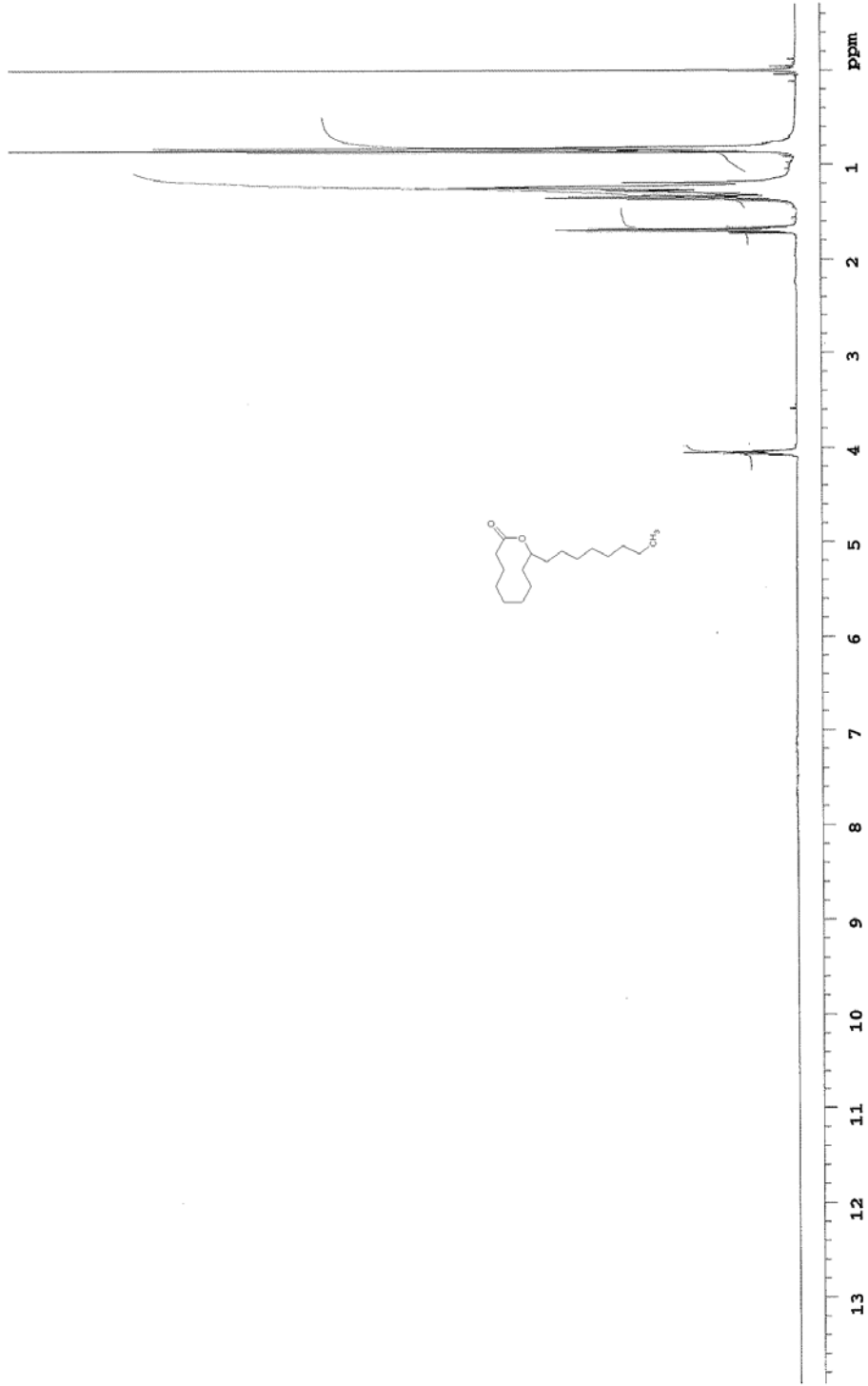


**Şekil 4.3.** Rasm 9-Tetradekanolid'in IR Spektrumu  
IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 2946, 2865 (C-H), 1727 (C=O), 1184 (C-O)

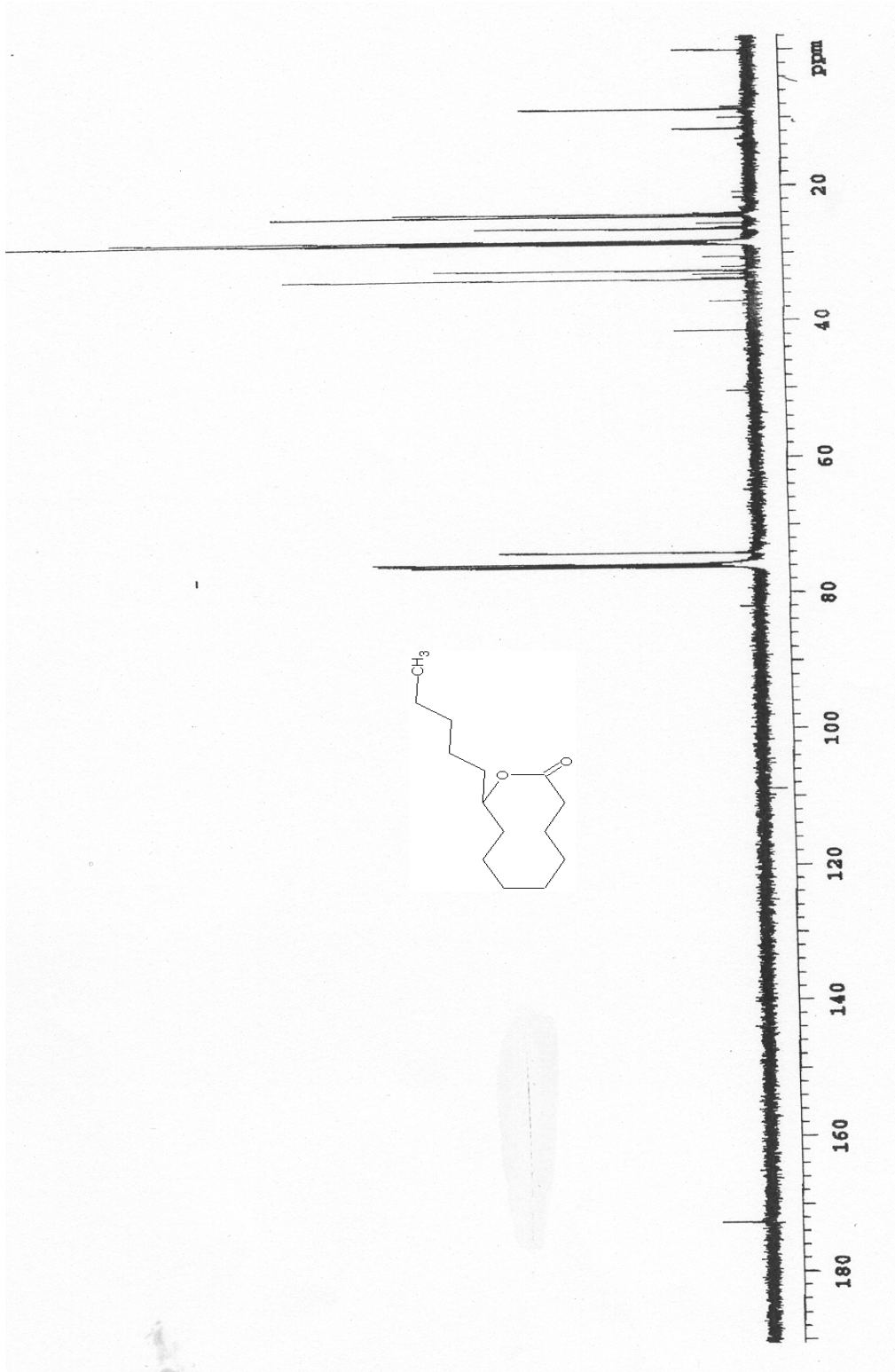


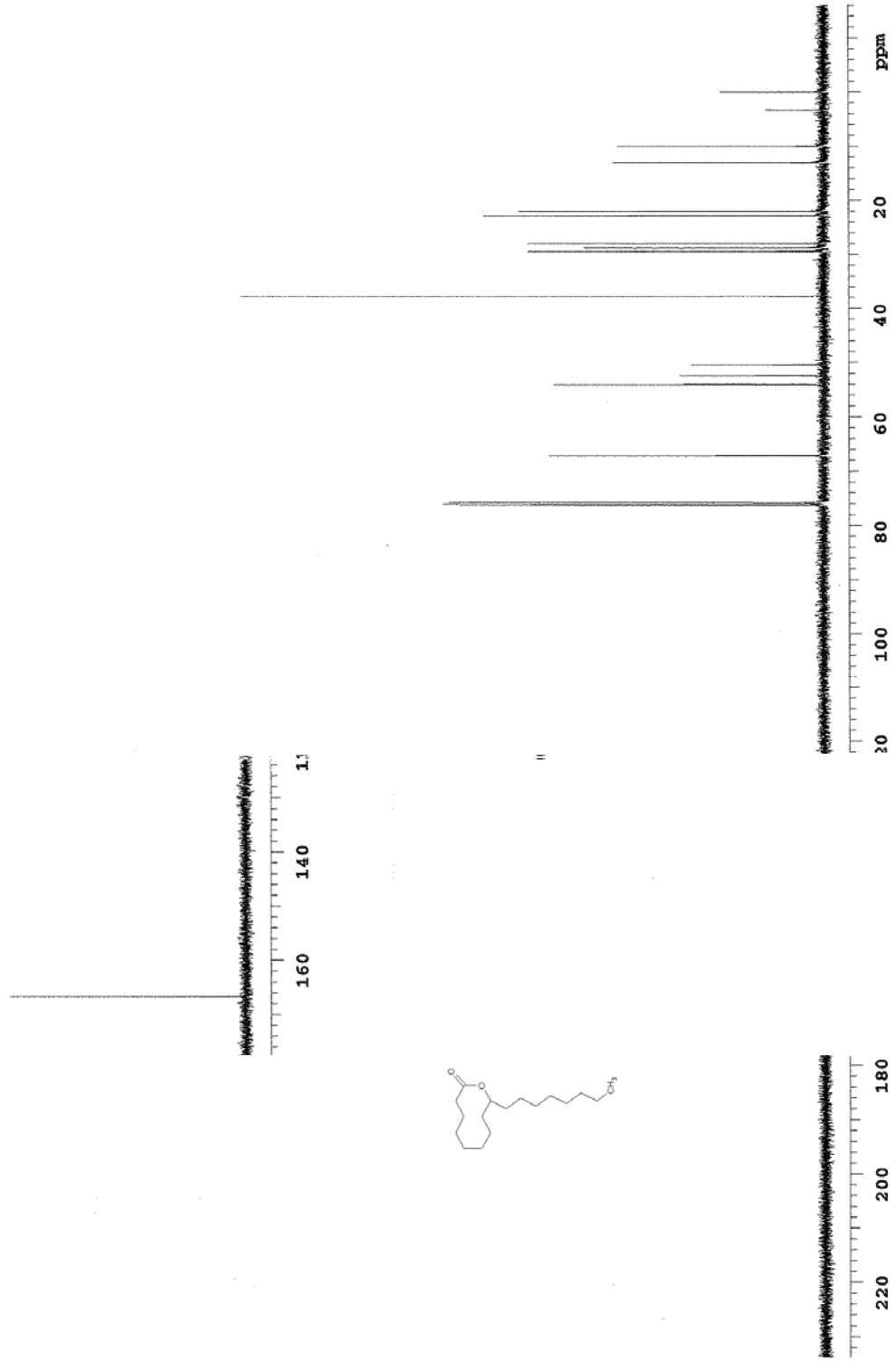
**Şekil 4.4.** Rasem 9- Heptadekanolid'in IR Spektrumu  
IR(cm-1): 2938-2892 (C-H), 1746 (C=O, ester), 1223 (C-O)

4.7. RASEM LAKTONLARIN  $^1\text{H-NMR}$  SPEKTRUMLARIŞekil 4.5. RaseM 9- Tetradekanolid'in  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



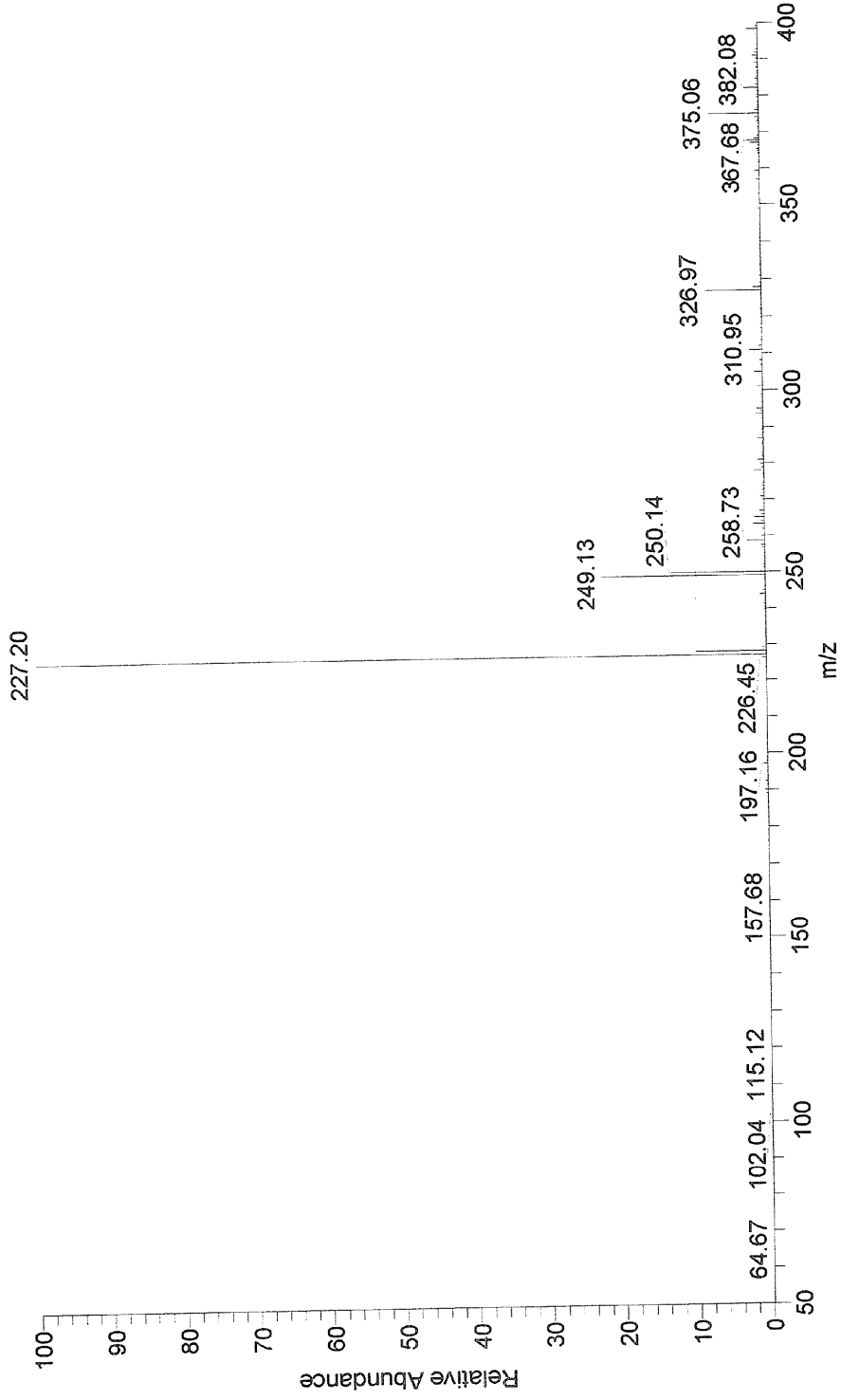
Şekil 4.6. Rasem 9-Heptadekanolid'in  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

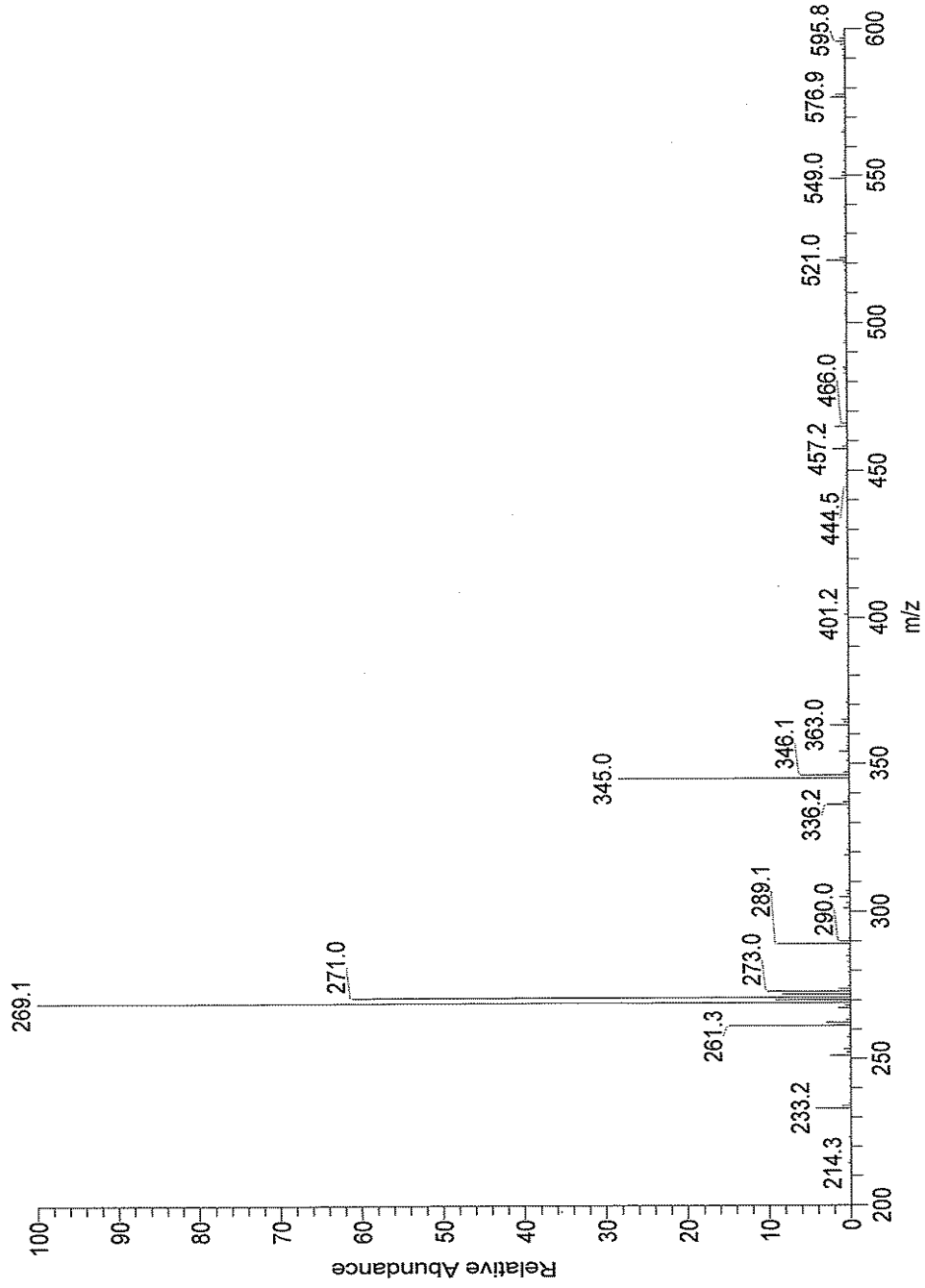
4.8. RASEM LAKTONLARIN  $^{13}\text{C}$ -NMR SPEKTRUMLARIŞekil 4.7. RaseM 9-Tetradekanolid'in  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektumu



Şekil 4.8. Rasem 9- Heptadekanolid'in  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



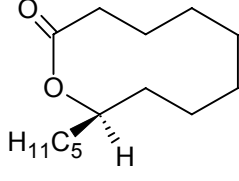
**4.9. RASEM LAKTONLARIN MS(ESI) SPEKTRUMLARI****Şekil 4.9.** Rasem 9- Tetradekanolid'in MS (ESI) Spektrumu



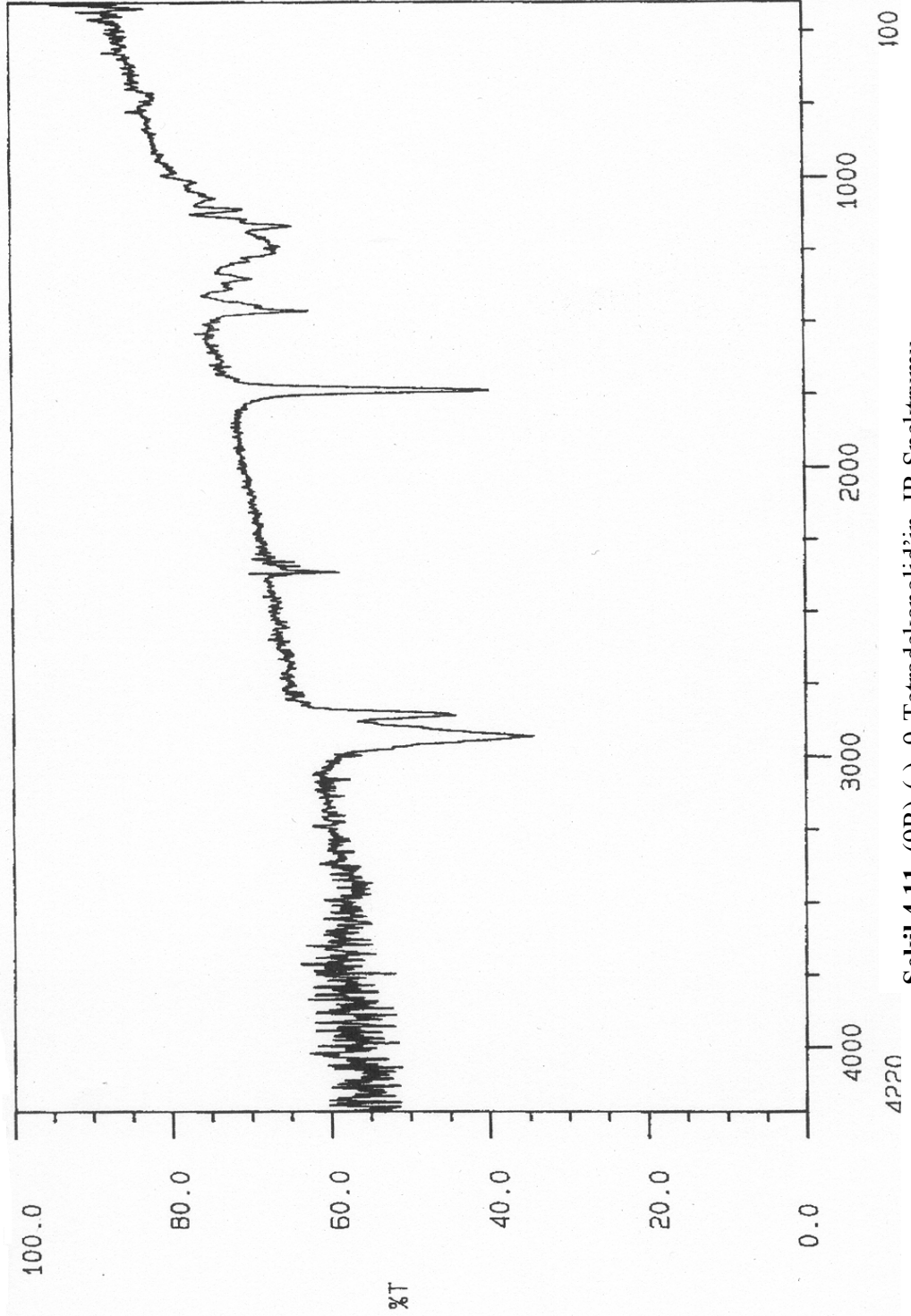
Sekil 4.10. Rasem 9-Heptadekanolid' in MS (ESI) Spektrumu

#### 4.10. ENANTIYOMER LAKTONLARIN SENTEZ SONUÇLARI

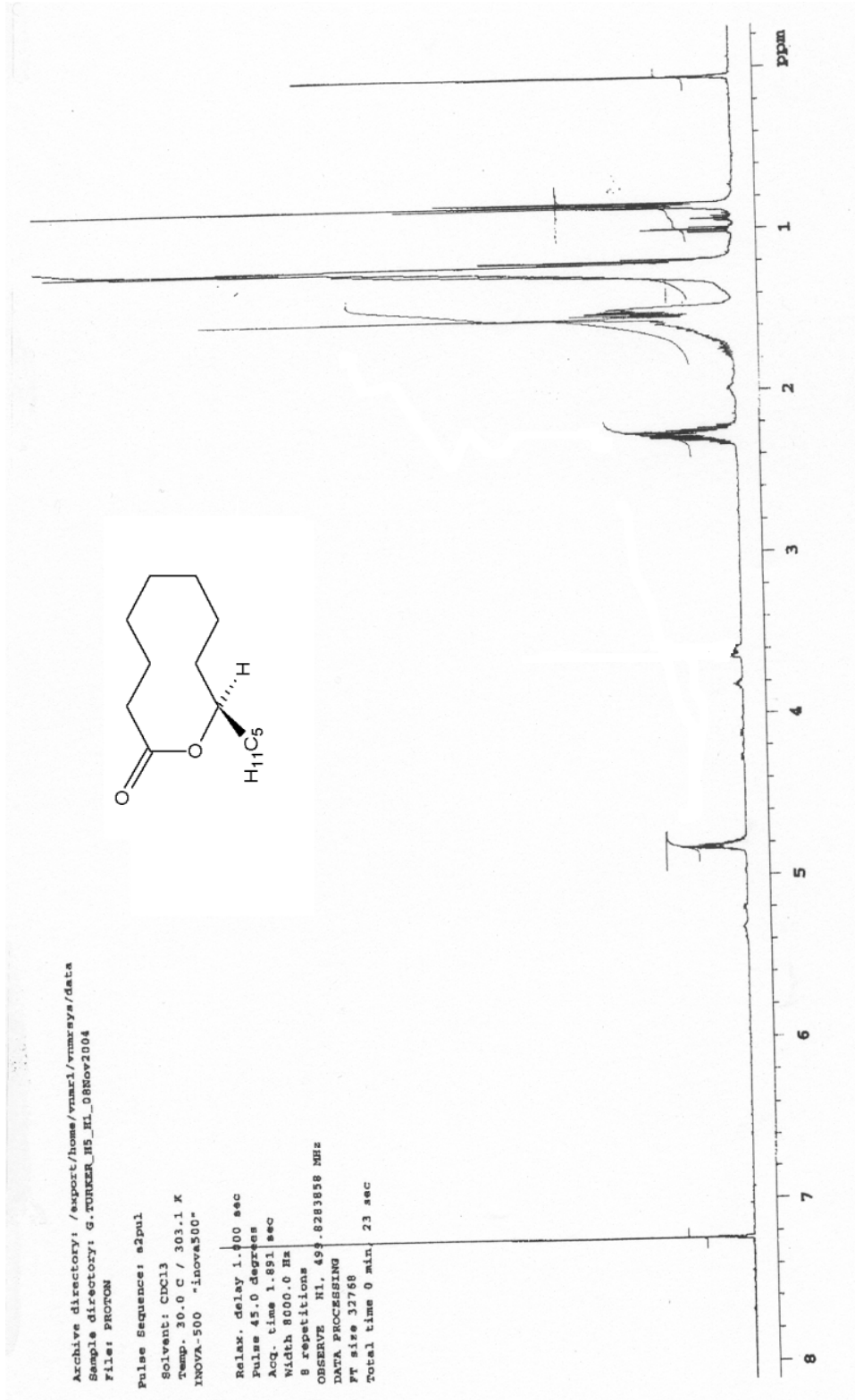
**Tablo 4.9.** (9R) –(-)-9-Tetradekanolid'in Sentez Sonuçları

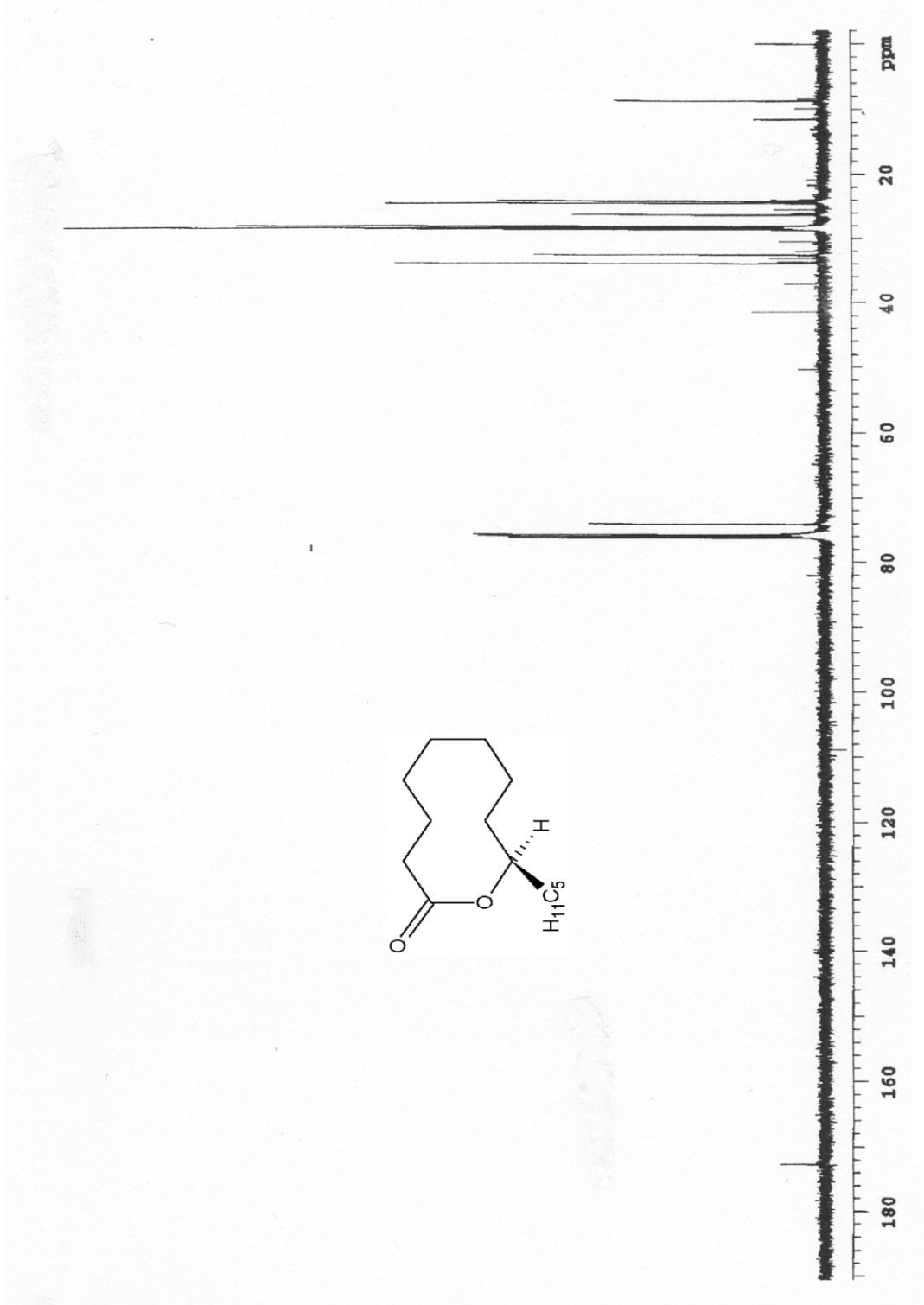
Adı	(9R) - (-)-9-Tetradekanolid		
Açık Formülü			
Kapalı Formülü	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub>		
Mol Tartısı (g.mol <sup>-1</sup> )	226		
[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	-22° (c 0.24, CHCl <sub>3</sub> )	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -27.6 ° (Lit.[12,6])	
Rf	0.75 (Hekzan:Eter 5:1)		
Kaynama Noktası (°C)	160-162 °C 5 mmHg		
Elementel Analiz	C	H	O
Teorik (%)	74.29	11.58	14.13
Bulunan (%)	73.95	11.02	15.03
IR (KBr)(cm <sup>-1</sup> )	2930(C-H), 1730 (C =O, ester), 1184 (C-O)		
MS(EI,70ev) m/e	227[ 100 (M+1) <sup>+</sup> ]		
<sup>1</sup> H-NMR (500 MHz), (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 14-CH <sub>3</sub> ), 0.98 -1.1 ( m, 2H, 13-CH <sub>2</sub> ), 1.2 – 1.33 (m, 14H, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-10- CH <sub>2</sub> ), 1.46-1.7 (m, 4H, 3-, 11- CH <sub>2</sub> ), 2.27 (m, 2H, 2- CH <sub>2</sub> ), 4.82 (m, 1H, 12- CH).		
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ(ppm)	9.9 (C-14), 24.2, 24.6, 26.4, 28.1, 28.4 28.6, 28.7, 28.9, 32.6, 34.00. 40.2 (C-2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -11, -13), 74.00 (C-12), 172.75 (C-1)		

## 4.11. ENANTIYOMER LAKTONLARIN IR SPEKTRUMLARI



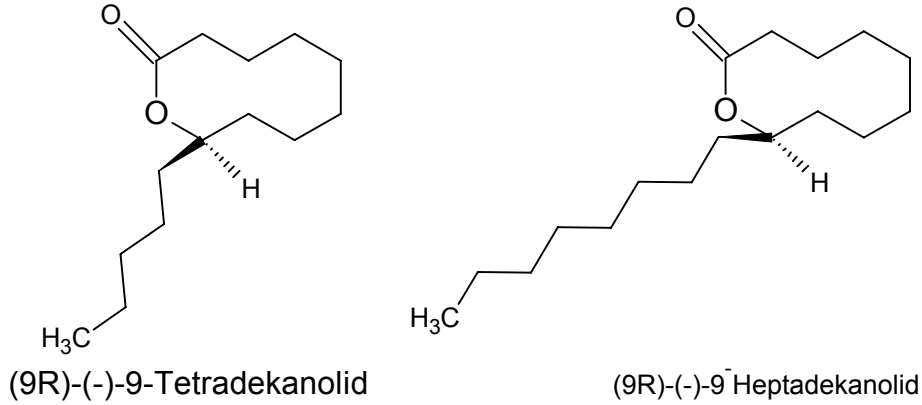
Şekil 4.11. (9R)-(-)- 9-Tetradekanolid'in IR Spektrumu  
IR(cm<sup>-1</sup>) : 2930(C-H), 1730 (C=O, ester), 1184 (C-O)

4.12. ENANTIYOMER LAKTONLARIN  $^1\text{H-NMR}$  SPEKTRUMLARIŞekil 4.12. (9R)-(-)-9-Tetradekanolid'in  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

4.13. ENANTIYOMER LAKTONLARIN  $^{13}\text{C}$ -NMR SPEKTRUMLARIŞekil 4.13. (9R)-(-)- 9-Tetradekanolid'in  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada optikçe aktif farklı alkil süstitüe ve 10 üyeli 9-tetradekanolid ve 9-heptadekanolid laktonlarının sentezi amaçlanmıştır.



Yapılan kaynak araştırmaları sonucu rasemik ve optikçe aktif 9-tetradekanolid daha önceleri bu tezde uygulanan yöntemden farklı olarak sentezlenmiştir [6,7,8]. Rasemik ve kiral 9-heptadekanolid laktonlarının sentezi literatürde yoktur. Rasemik 9-heptadekanolid lakton ilk defa bu tez çalışmasında sentezlenmiştir.

Değişik lakton sentez yöntemleri vardır. Bunların arasında siyanurik klorür yöntemi [28] ılımlı reaksiyon koşulları ve laktonun yüksek verimi nedeniyle tercih edilmiştir.

Bu laktonların biyolojik öneme sahip hidroksi asitlerden çıkılarak sentez edilmesi düşünülmüştür, çünkü kaynak araştırmaları sırasında doğada lakton ve hidroksi asit arasında bir dengenin söz konusu olabileceği anlaşılmıştır. Başlangıç maddesi olan 9-hidroksi tetradekanoik ve 9-hidroksi heptadekanoik asitler eşdeğerleri olan keto esterlerin  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmeleri ve aside hidrolizleri sonucu sentezlenmişlerdir. Eşdeğer keto esterler Blaise yöntemine göre azaleik asidin monometil ester klorürün pentil iyodür ( $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{I}$ ) ve oktil iyodür ( $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{I}$ ) ile olan reaksiyonundan elde edilmişlerdir. Bu hidroksi asitlerin saflık dereceleri laktonlaşma basamağından önce kontrol edilmiştir. Bunların spektroskopik özellikleri ile fiziksel sabitleri literatür verileri ile uyum içindedir.

Rasemik lakton reaksiyonu oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiştir. Reaksiyon ürünlerini daha iyi tespit edebilmek için çeşitli yürütücü fazlar denenmiştir. Laktonlaşma reaksiyonu değişik çözücülerde ve değişik derişimlerde reaksiyon verimini arttırmak amacı ile denenmiştir. Sonuçlar Tablo3.1. de toplanmıştır.

Reaksiyona ortamdaki hidroksi asit bitene kadar devam edilmiştir. Reaksiyona açıklık getirmek amacı ile lakton reaksiyonu sıcakta da denenmiştir. Reaksiyon daha kısa sürmüştür, fakat sonuçta reaksiyon ürün sayısının arttığı saptanmış ve reaksiyonun oda sıcaklığında yapılma gerekliliği kesinlik kazanmıştır. Reaksiyon ürünlerinin cinsini saptamak için, elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Birbirinden ayrılan ürünlerin IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları alınmıştır. Lakton reaksiyonu oluşmaktadır, çünkü elde edilen bu spektrumlarda OH piki gözlenmemekte ve IR karbonil sinyalinde lakton yönünde kayma olmaktadır. Lakton reaksiyon verimleri % 60-65 arasında değişmektedir. Yan ürün olarak da az miktarda dilakton ve trilakton oluşmaktadır. Oluşan dilaktonlar ve trilaktonlar da uygulanan kromatografik yöntemlerle ortamdan ayrıştırılmaktadır. Saflaştırılan laktonlar LC-MS ile analiz edilmiştir.

Enantiyomerik lakton eldesi için enantiyoseçimli domuz pankreas lipaz enzimi ile enantiyo seçimli hidroliz reaksiyonu kullanılmıştır. Enzimatik hidroliz reaksiyonu, rasemik (9-tetradekanolid) laktonu ile ılımlı koşullar altında yapılmıştır. Bir günlük süre yeterli olmuştur ve %50-60 verim elde edilmiştir. Ölçülen çevirme açısı işaretinden sentezlenen laktonun R konfigürasyonunda olduğu anlaşılmaktadır [7]. Çünkü literatür verilerine göre R konfigürasyonundaki laktonların çevirme açıları (-) değerdedir.

Sentezi amaçlanan 10 üyeli pentil substitue ve 10 üyeli oktil substitue laktonlar ileride yapılacak sentez çalışmalarına ışık tutacaktır ve verileri literatürde eksik olan data boşluğunu dolduracaktır. Elde edilecek kiral lakton enantiyomerleri kiral başlangıç maddeleri olarak tabii maddelerin sentezinde kullanılacaktır. Son yıllarda kiral laktonlar tabii polimer eldesinde monomer olarak tercih edilmektedirler. Besin, ilaç, kozmetik ve parfüm sanayiinde yararlılıkları için incelenmeye sunulacaktır. Analitik amaçlı kiral dolgu madde olabilirlikleri araştırılacaktır.



## KAYNAKLAR

- 1- ZARBİN, P.H.G., OLIVEIRA, A.R.M., SIMONELLI, F., 2004, An easy and versatile approach to the synthesis of chiral pheromone lactones via 4,4-dimethyl-2-oxazoline derivatives, *Tetrahedron Lett.*, 45, 7399.
- 2- ONAKUNLE, O.A., KNOWLES, C.J., BUNCH, A.W., 1997, The formation and substrate specificity of bacterial lactonases capable of enantioselective resolution of racemic lactones, *Enzyme and Mic. Tech.*, 21, 245.
- 3- SHIINA, I., 2004, an effective method for the synthesis of carboxylic esters and lactones using substituted benzoic anhydrides with Lewis acid catalysts, *Tetrahedron Lett.*, 60, 1587.
- 4- LAI, M.L., CHANG, S.C., HWU, C.C., 1996, A Novel Synthetic Approach to Medium Ring Lactones via Dienetricarbonyliron Complexes, *Tetrahedron Lett.*, 37, 6149.
- 5- KIRK-OTHMER, 1952, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 8, 181-182.
- 6- HAYRİOĞLU, H., 2004, *Yüksek Enantiomerik Saflıkta Kiral Lakton Sentezleri*, Doktora Tezi, İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- 7- WASSERMAN, H.H., GAMBALE, R.J., PULWER, M.J., 1981, Activated Carboxylates From The Photooxygenation of Oxazoles. Application to The Synthesis of Recifeiolide and Other Macrocyclic Lactones, *Tetrahedron Lett.*, 22,18,1737-1740.
- 8- BOLLBUCK, B., KRAFT, P., ve TOCHTERMANN, W., 1996 Nature-like Odorants by Stereoselective Ring Enlargement of Cyclohexanone and Cyclododecanone, *Tetrahedron Lett.*, 52, 13, 4581.
- 9- Türkçe Kimya Terimleri *El Kitabı*, 1981, İ.Ü. Müh. Fak. Yayınları, 181-182
- 10- DAŞDEMİR, Y.,1996, *Büyük Halkalı Laktonların Sentezi*, Yüksek Lisans Tezi, İ.Ü. Fen Bilimleri Fakültesi.
- 11- ADAMS, R., 1954, *Organic Reactions*, John Wiley and Sons Inc., New York, Vol.VIII, 318-361.
- 12- DIANNE, M., TAPIOLAS, M. R., WILLIAM, F., THOMAS, J., STOUT, J. C., 1991, Octalactins A and B: cytotoxic eight-membered-ring lactones from a

- marine bacterium, *Streptomyces* sp, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 4682-4683.
- 13- PARENTY, A., MOREAU, X., CAMPAGNE, J.-M., 2006, Macrolactonizations in the Total Synthesis of Natural Products, *Chem. Rev.*, 106, 911-915.
  - 14- HENNINGER, T.C., 2003, Recent progress in the field of macrolide antibiotics, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 13, 787-805.
  - 15- NICOLAOU, K.C., 1977, Synthesis of Macrolides, *Tetrahedron Lett.*, 33, 683.
  - 16- RYCHNOVSKY, S.D., 1995, Oxo Polyene Macrolide Antibiotics, *Chem. Rev.*, 95, 2021-2040.
  - 17- YOUNG, K. S.; PATERSON, I., 2002, Actin-Binding Marine Macrolides: Total Synthesis and Biological Importance *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 41, 4632-4653.
  - 18- NORCROSS, R.D., PATERSON, I., 1995, Studies in marine macrolide synthesis: Stereocontrolled synthesis of the AB-spiroacetal subunit of spongistatin 1 (altohyrtin A), *Chem. Rev.*, 95, 2041-2047.
  - 19- NICOLAOU, K.C., RITZEN, A., NAMOTO, K., 2001, Recent developments in the chemistry, biology and medicine of the epothilones, *Chem. Comm.*, 10, 1523-1535.
  - 20- FURSTNER, A., 2004, Total Syntheses of Ipomoeassin B and E, *Eur. J. Org. Chem.*, 129, 943-944.
  - 21- KIRK-OTHMER, 1952, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 10, 26.
  - 22- COREY, E.J., NICOLAOU, K.C., 1974, Efficient and mild lactonization method for the synthesis of macrolides, *J. Am. Chem. Soc.*, 16, 5614-5617.
  - 23- MUKAIYAMA, T., 1979, New Synthetic Methods Based on the Onium Salts of Aza-Arenes, *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.*, 18, 707-808.
  - 24- COREY, E.J., BRUNELLE, D.J., 1976, New reagents for the conversion of hydroxy acids to macrolactones by the double activation method, *Tetrahedron Lett.*, 23, 3409.
  - 25- GERLACH, H., THALMANN, A., 1974, Bildung von Estern und Lactonen durch Silberionen-Katalyse, *Helv. Chim. Acta*, 57, 293.
  - 26- MASAMUNE, S., YAMAMOTO, H., KAMATA, S., FUKUZAWA, A., 1975, Syntheses of macrolide antibiotics, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3513.

- 27- MASAMUNE, S., KAMATA, S., SCHIILING, W., 1975, Syntheses of macrolide antibiotics. III. Direct ester and lactone synthesis from S-tert-butylthioate, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3515.
- 28- VENKATARAMAN, K., WAGLE, D.R., 1980, Cyanuric chloride a useful reagent for macrocyclic lactonization, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1893-1896.
- 29- HALVORSEN, K., ADER, J.C., RICO, I., LATTES, A., 1991, Analyse par chromatographie en phase gazeuse de la réaction de macrolactonisation de Mukaiyama *J. Chromat.*, 57, 501-505.
- 30- MUKAIYAMA, T.; USUI, M.; SAIGO, K. 1976, Facile Synthesis Lactones, *Chem. Lett.*, 1, 49.
- 31- INANAGA, J., HIRATA, K., SAEKI, H., KATSUKI, T., YAMAGUCHI, M., 1979, A Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-ring Lactonization, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 52, 1989.
- 32- SHIINA, I., KUBOTA, M., IBUKA, R., 2002, A novel and efficient macrolactonization of  $\omega$ - hydroxycarboxylic acids 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride (MNBA), *Tetrahedron Lett.*, 43, 7536.
- 33- MUKAIYAMA, T., IZUMI, J., MIYASHITA, M., SHIINA, I., 1993, Facile Synthesis of Lactones from Silyl  $\omega$ -Siloxycarboxylates Using *p*-Trifluoromethylbenzoic Anhydride and a Catalytic Amount of Active Lewis Acid, *Chem. Lett.*, 22, 907.
- 34- ISHIHARA, K., KUBOTA, M., KURIHARA, H., YAMAMOTO, H., 1996, Scandium Trifluoromethanesulfonate as an Extremely Active Lewis Acid Catalyst in Acylation of Alcohols with Acid Anhydrides and Mixed Anhydrides, *J. Org. Chem.* 61, 4560-4567.
- 35- KAIHO, T., MASAMUNE, S., TOYODA, T., 1982, Macrolide synthesis: narbonolide, *J. Org. Chem. Soc.*, 47, 1612.
- 36- COREY, E.J., HUA, D.H., PAN, B.C., SEITZ, S.P., 1982, Total synthesis of aplasmomycin. Stereocontrolled construction of the C(3)-C(17) fragment, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6818.
- 37- WOODWARD, R.B., BADER, F.E., BICKEL, H., FREY, A.J., KIERSTEAD, R.W., 1958, The total synthesis of reserpine *Tetrahedron Lett.*, 2, 1.
- 38- BODEN, E.P., KECK, G.E., 1985, Proton-transfer steps in Steglich esterification: a very practical new method for macrolactonization, *J. Org. Chem.*, 50, 2394-2395.

- 39- FUJISAWA, T.; MORI, T.; FUKUMOTO, K.; SATO, T. 1982, N,N,N',N'-Tetramethylchloroformamidinium chloride as an efficient condensation reagent for a novel esterification applicable to the macrolide synthesis, *Chem. Lett.*, 12, 1891.
- 40- STELIO, K., POUPART, M.A.J., 1983, Reagents for organic synthesis Tin-mediated esterification in macrolide synthesis, *Am. Chem. Soc.*, 105, 7130-7138.
- 41- HYATT, J.A., FELDMAN, P.L., CLEMENS, R.J., 1984, Ketenes Thermal decomposition of 2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one and 1-ethoxybutyn-3-one. Acetylketene, *J. Org. Chem.*, 49, 5105-5108.
- 42- COREY, E.J., BRUNELLE, D.J., NICOLAO, K.C., 1997, A translactonization route to macrocyclic lactones, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 7359-7360.
- 43- RUPPIN, C., DIXNEUF, P.H., 1986, Synthesis of enol esters from terminal alkynes catalyzed by ruthenium complexes, *Tetrahedron Lett.*, 27, 6323-6324.
- 44- KITA, Y., MEADE, H., OMARI, K., OKUNO, T., TAMURA, Y., 1993, A Novel Efficient Synthesis of 1-Ethoxyvinyl Esters and Their Use in Acylation of Amines and Alcohols: Synthesis of Water-Soluble Oxaunomycin Derivatives, *Syn.*, 10, 273.
- 45- TROST, B.M., CHISHOLM, J.D., 2002, An Acid-Catalyzed Macrolactonization Protocol, *Org. Lett.*, 4, 3743-3745.
- 46- DURET, P., FIGADERE, B., HOCQUEMILLER, R., CAVE, A., 1997, Epimerization of annonaceous acetogenins under basic conditions, *Tetrahedron Lett.*, 38, 8849.
- 47- BURKE, S.D., MCDERMOTT, T.S., O'DONNELL, C.J., 1998, Template Macrolactonization of Trichloroethyl Ester Derivatives Catalyzed by Potassium Salts, *J. Org. Chem.*, 63, 2715-2718.
- 48- SHEN, R., LIN, C.T., PORCO, J.A., 2002, Total Synthesis and Stereochemical Assignment of the Salicylate Antitumor Macrolide Lobatamide C, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 5650-5651.
- 49- SU, Q., PANEK, J.S.J., 2004, Total Synthesis of (-)-Apicularen A, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 2425-2430.
- 50- PALOMO, C., PALOMO, A. L., PALOMO, F., MIELGO, A., 2002, Soluble  $\alpha$ -Amino Acid Salts in Acetonitrile: Practical Technology for the Production of Some Dipeptides, *Org. Lett.*, 4, 4005.
- 51- PALOMO, C., OIARBIDE, M., GARCIA, J.M., GONZALEZ, A., PAZOS, R., ODRIOZOLA, J.M., BANUELOS, P., TELLO, M., LINDEN, A., 2004, A Practical Total Synthesis of Hapalysin, a 12-Membered Cyclic Depsipeptide

with Multidrug Resistance-Reversing Activity, by Employing Improved Segment Coupling and Macrolactonization, *J. Org. Chem.*, 69, 4126-4134.

- 52- SHIMUZU, I., NAKAGAWA, H., 1992, Synthesis of (±)-jasmine ketolactone by transannular Michael Reaction, *Tetrahedron Lett.*, 33, 4957.
- 53- WHITE, J.D., GREEN, N.J., FLEEMING, F.F., 1993, Tin(IV)-catalyzed lactonization of ω-Hydroxy trifluoroethyl esters, *Tetrahedron Lett.*, 34, 3515-3518.
- 54- NIWA, H., SAKATA, T., YAMADA, K., 1994, An Improved Synthesis of (±)-Otonecine and a Synthesis of a 12-Membered Otonecine Diester, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67, 2345-2347.
- 55- AHMED, A., TANIGUCHI, N., FUKUDA, H., KINOSHITA, H., INOMOTA, K., KOTAKE, H., 1984, A new and effective synthetic method for the preparation of the esters, peptides, and lactones using 3-(5-nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide. Synthesis of (±)-(E)-8-dodecen-11-olide, ricifeiolide, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57, 781-786.
- 56- SETOH, M., YAMADA, O., OGASAWARA, K., 1995, Palladium-Mediated Carbomacrolactonization of Terminal Hydroxyacetylenes and Its Utilization For A Synthesis Of Exaltolide, *Heterocyc.*, 40, 539-542.
- 57- TAKAHASHI, T., KUSAKA, S., DOI, T., SUNAZUKA, T., OMURA, S., 2003, A Combinatorial Synthesis of a Macrosphelide Library Utilizing a Palladium-Catalyzed Carbonylation on a Polymer Support, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 5230-5234.
- 58- QUINKERT, G., BILLHARDT, U.M., JAKOB, H., FISHER, G., GLENNEBERG, J., NAGLER, P., AUTZE, V., HEIM, N., WACKER, 1987, Photolactonisierung: Ein neuer synthetischer Zugang zu Makroliden, *Helv. Chim. Acta*, 70, 771-861.
- 59- QUINTKERT, G., FISCHER, G., BILLHARDT, U.M., GLENNEBERG, J., HERTZ, U., DUERNER, G., PAULUS, E.F., BATS, J.W., 1984, A Photochemical Entry to Macrocyclic Mono- and Dilactones, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 23, 440-442.
- 60- OHTA, K., MIYAGAWA, O., TSUTSUI, H., MITSUNOBU, O., 1993, Total Synthesis of Grahamimycin A<sub>1</sub>, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 66, 523-535.
- 61- OHTA, K., MITSUNOBU, O., 1991, Formal total synthesis of grahamimycin A<sub>1</sub> *Tetrahedron Lett.* 32, 517-520.
- 62- BOGER, D.L., SAKYA, S.M., YOHANNES, D., 1991, Total synthesis of combretastatin D-2: intramolecular Ullmann macrocyclization reaction, *J.*

*Org. Chem.*, 56, 4204- 4207.

- 63- HUNSDIECKER, H., ERLBACH, H., 1947, Beiträge zur Kenntnis makrocyclischer Ringsysteme, V, Mitteil.: Eine besonders ergiebige Darstellung der Lactone mit 10-18 Ringgliedern sowie einiger Ketolactone und eines Isoambrettolids, *Chem. Ber.*, 80, 129- 37.
- 64- DAVIES, A.G., DAVIES, M., STOLL, M., 1954, Etude de la cinétique d'une réaction de cyclisation simple, *Helv. Chim. Acta*, 37, 1357-1360.
- 65- SHONO, T., SHIGE, O., UYAMA, H., KASHIMURA, S., 1986, A novel base useful for synthesis of esters and macrolides, *J. Org. Chem.*, 51, 546-549.
- 66- KRUIZINGA, W.H., KELLOGG, R.M., 1981, Preparation of macrocyclic lactones by ring closure of cesium carboxylates, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5183.
- 67- SIMONOT, B., ROUSSEAU, G., 1993, *Gem*-dimethyl effect in the formation of seven to eleven-membered ring lactones by iodolactonisation, *Tetrahedron Lett.*, 34, 4527- 4530.
- 68- ROUX, M.-C., PAUGAM, R., ROUSSEAU, G., 2001, Evaluation of *exo-endo* Ratios in the Halolactonization of  $\omega$ -Unsaturated Acids, *J. Org. Chem.*, 66, 4304- 4310.
- 69- T.W.GRAHAM SOLOMONS, CRAIG B. FRYHLE, 2002, *Organic Chemistry*, Seventh Edition, ISBN: 975-8431-87-0, 1212-1213.
- 70- AITKEN, R. A., KILENYI, S. N., 1995, *Asymmetric Synthesis*, ISBN 0-7514-0190-0, Blackie Academic and Professional, London.
- 71- PASTEUR, L., 1848, Mecanic Separation, *Ann. Chim.*, 24 (3), 442.
- 72- SECOR, 1963, Resolution of Optical Isomers by Crystallization Procedures *Chem. Rev.*, 63, 297.
- 73- PASTEUR, L., 1858, Biochemical Separation, *Compt. Rend.*, 46, 615.
- 74- PASTEUR, L., 1853, Diastereomer Salts, *Ann. Chim.*, 38 (3), 437.
- 75- WEINSTEIN, 1984, Resolution of optical isomers by thin layer chromatography, *Tetrahedron Lett.*, 25, 985.
- 76- BLASCHKE, 1980, Chromatographic Resolution of Racemates, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 13-24.

- 77- KONDAVETI, L., AL-AZEMI, T.F., BISHT, K., 2002, Lipase-catalyzed solvent-free kinetic resolution of substituted racemic  $\epsilon$ -caprolactones, *Tetrahedron Asym.*, 13, 129.
- 78- KAMAL, A., SANDBHOR, M., SHAIK, A.A., 2003, Application of a one-pot lipase strategy for the synthesis of chiral  $\gamma$ - and  $\delta$ -lactones, *Tetrahedron Asym.*, 14, 1575.
- 79- BLAISE, E. E., 1913, Blaise Reaction *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 157, 1440.
- 80- DURHAM, J., McLEOD, J.D., CASON, J., 1958, *Organic Syntheses*, Vol. 38, United States of America.
- 81- SIGNER, R., SPRECHER, P., 1947, Die Synthese von w-Bromodokosanol, *Helv. Chim. Acta*, 30, 2, 1001-4.
- 82- VOGEL, A. I., 1961, *Prac. Org. Chem.*, Chp. III, 3. Ed., Spattswode, Ballantyne and Co. Ltd., Great Britain.
- 83- GAYLORD, N. G., 1956, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience Publishers, Inc., New York.
- 84- SCHENKER, E., 1966, *Neuere Methoden der Preparativen Organischen Chemie*, Vol. 4, Germany
- 85- ROMPP, H., 1966, Franckh'sche Verlagshandlung Stuttgart I, *Chem. Lex.*, 44, 1302.
- 86- VENKATARAMAN, K., WAGLE, D.R., 1979, Cyanuric Chloride a Useful for Converting Carboxylic Acids, *Tetrahedron Lett.*, 32, 3037.
- 87- COSSY, J., PETE, J.P., 1986, A Three Step Synthesis of Exaltolide and Phoracantholide I, *Tetrahedron Lett.*, 27, 2369.
- 88- BAŞPINAR, H., 2003, *Lipaz Enzimi İle Hidroksi Asidlerin Sentezi*, Yüksek Lisans Tezi, İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- 89- YANARDAĞ, R., BAPÇUM, A., 1996, Die in Vivo und in Vitro Reaktion Durch Lipase Von Den mit Synthetisierten Monohydroxytetradecansauren Dargestellten Triglyceriden, *Chim. Acta Turcica*, 24, 15-22.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1984 yılında Tunceli`nin Karşılar Köyü`nde doğdu. Atatürk İlkokulu`nda mezun oldu. Ortaokulu Fatih İlköğretim okulu`nda okudu. Lise eğitimini 1998-2001 yılları arasında Milas Lisesi`nde tamamladı. 2003 yılında İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazanarak 2007 yılında Kimyager olarak mezun oldu. 2009 yılında İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında yüksek lisans eğitimine başladı.