

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**3,4 -KETO VE HİDROKSİ AYKOSANOİK ASİDLERİN  
SENTEZLERİ VE İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hasniye HAYRİOĞLU**

**Kimya Anabilim Dalı  
(Organik Kimya Programı)**

**Danışman : Prof. Dr. Süheyla ÖZERİŞ**

**AĞUSTOS - 1995**

## ÖNSÖZ

" 3,4-Keto ve hidroksi aykosanoik asidlerin sentezleri ve incelenmesi adli yüksek lisans tezimin hazırlanması sırasında büyük ilgi ve yardımlarını gördüğüm tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. Süheyla ÖZERİŞ 'e teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Ayşe YUSUFUĞLU ve Ar. Gör. Dr. Hülya ÇELİK 'e teşekkür ederim.

Ağustos 1995

Hasniye HAYRİOĞLU

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZ VE ABSTRACT	IV
I. GİRİŞ	
1.1. Keto Yağ Asidlerinin Özellikleri	2
1.1.1. $\alpha$ -Keto Yağ Asidleri	3
1.1.2. $\beta$ -Keto Yağ Asidleri	3
1.1.3. $\gamma$ - ve Diğer Keto Yağ Asidleri	4
1.2. Monoketo Alkanoik Asidlerin Sentez Yöntemleri	5
1.2.1. $\beta$ -Keto Asidlerin Sentez Yöntemleri	5
1.2.1.1. Claisen Ester Kondensasyonu	5
1.2.1.2. Asetoasetester Kondensasyon Reaksiyonu	6
1.2.1.3. Malon Ester Kondensasyon Reaksiyonu	7
1.2.1.4. Organometalik Bileşiklerin Kollanıldığı Kondensasyon Reaksiyonları	7
1.2.1.5. Yapısında Üçlü Bağ İçeren Asidlerin Hidrasyonu	8
1.2.2. $\gamma$ - Keto Alkanoik Asidlerin Sentez Yöntemleri	8
1.2.2.1. Süksinik Asid Türevleri İle Metal Alkileri Arasındaki Reaksiyonlar	8
1.2.2.2. $\beta$ -Keto Esterler İle $\alpha$ -Halogeno Asidlerin Reaksiyonu	9
1.2.2.3. Blaise Kondensasyonu	9
1.3. Hidroksi Yağ Asidlerinin Özellikleri	9
1.3.1. $\alpha$ -Hidroksi Yağ Asidleri	10
1.3.2. $\beta$ -Hidroksi Yağ Asidleri	11
1.3.3. $\gamma$ - ve $\delta$ -Hidroksi Yağ Asidleri	11
1.3.4. Diğer Hidroksi Yağ Asidleri	12
1.4. Monohidroksi Alkanoik Asidlerin Sentez Yöntemleri	12
1.4.1. $\beta$ -Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri	12
1.4.1.1. Reformatsky Reaksiyonu	12
1.4.1.2. Keto Ester veya Keto Asidlerin İndirgenmesi	13
1.4.2. $\gamma$ - ve $\delta$ -Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri	14
1.4.2.1. $\gamma$ - ve $\delta$ -Halogenli Karboksilik Asidlerin Hidrolizi	14
1.4.2.2. Alkenoik Asidler Üzerinden	14
1.4.2.3. Karbonil Bileşikleri Üzerinden	15
II. MATERYAL VE METOD	
2.1. 3-Keto Aykosanoik Asid Sentezi	16
2.1.1. Asetoasetester Kondensasyonu	16

2.1.2.	3-Keto Aykosanoik Asid Metil Esterinin Hidrolizi	17
2.1.3.	Stearik Asid Klorürü Hazırlanması	18
2.2.	4-Keto Aykosanoik Asid Sentezi	18
2.2.1.	Blaise Reaksiyonu	18
2.2.2.	4-Keto Aykosanoik Asid Metil Esterinin Hidrolizi	19
2.2.3.	Blaise Reaksiyonunda Gerekli Başlangıç Maddelerinin Sentezi	20
2.2.3.1.	Süksinik Asid Yarı Metil Esterinin Hazırlanması	20
2.2.3.2.	Süksinik Asid Yarı Metil Ester Klorürü Hazırlanması	21
2.2.3.3.	Finckelstein Yöntemine Göre Hekzadesilyodür Hazırlanması	22
2.3.	3-, 4-Hidroksi Aykosanoik Asidlerin Sentezi	22
2.3.1.	$\text{NaBH}_4$ İle İndirgeme Yöntemi	22
2.3.1.1.	Reaksiyon Mekanizması	23
2.3.1.2.	Uygun Çözücü ve Sıcaklık	24
2.3.1.3.	Keto Esterlerin $\text{NaBH}_4$ ile İndirgenmesi	25
2.3.2.	Meerwein-Ponndorf-Verley İndirgeme Yöntemi	25
2.3.2.1.	Reaksiyon Mekanizması	26
2.3.2.2.	Uygun Çözücü ve Sıcaklık	27
2.3.2.3.	Alüminyum İzopropilatın Hazırlanması	28
2.3.2.4.	Aseton Belirteci	29
2.3.2.5.	Keto Esterlerin Meerwein-Ponndorf-Verley Yöntemi İle İndirgenmesi	29
2.3.2.6.	Hidroksi Asidlerden Hidroksimetilester Hazırlanması	30
2.4.	Keto Aykosanoik Asidlerin Semikarbazon Türevlerinin Hazırlanması	30
2.5.	Keto Aykosanoik Asidlerin Anilid Türevlerinin Hazırlanması	31
III	BULGULAR	
3.1.	Keto ve Hidroksi Asid ve Metilesterlerinin Sentez Sonuçları	32
3.2.	3-Keto Asidin IR Spektrumu	33
3.3.	3-Hidroksi Asidin IR Spektrumu	34
3.4.	Keto Aykosanoik Asid Türevlerinin Sentez Sonuçları	35
3.5.	3-Keto Aykosanoik Asid Türevlerinin IR Spektrumları	36
IV.	TARTIŞMA VE SONUÇ	38
V.	ÖZET	40
V.	SUMMARY	41
VI.	KAYNAKLAR	42
VII.	ÖZGEÇMİŞ	45

## ÖZ

### " 3,4-Keto ve hidroksi aykosanoik asidlerin sentezleri ve incelenmesi "

Bu çalışmada; 3-Keto aykosanoik asid metil esteri, asetoasetester yöntemine, 4-Keto aykosanoik asid metil esteri ise Blaise kondensasyon reaksiyonuna göre sentez edilmişlerdir. Hidroksi aykosanoik esterleri ise keto esterlerin  $\text{NaBH}_4$  ve Meerwein-Ponndorf-Verley yöntemleriyle indirgenmesi sonucu elde edilmişlerdir. Sentezlenen esterler hidroliz reaksiyonu ile asidlerine çevrildiler. Ayrıca keto asidlerin semikarbazon ve anilid türevleri yapıldı.

Elde edilen bu bileşikler incelendi, fiziksel ve kimyasal özellikleri saptandı.

## ABSTRACT

### " The synthesis and investigation of 3,4-keto and hydroxy eicosanoic acids "

In this study, 3-Keto eicosanoic acid methyl ester and 4-keto eicosanoic acid methyl ester were synthesized by the acetoacetic ester and Blaise condensation reaction respectively. Hydroxy eicosanoic esters were obtained by reducing with  $\text{NaBH}_4$  and Meerwein-Ponndorf-Verley methods of keto esters. The synthesized esters were hydrolyzed to acids. In addition, the semicarbazon and anilide derivatives of these keto acids were obtained.

Their physical and chemical properties were investigated.

## GİRİŞ

Yağlarda esterleri halinde bulunan yüksek moleküllü doymuş ve doymamış alifatik karboksilik asidlere " yağ asidleri " denir. Doğal olarak bulunan yağ asidleri, genellikle düz zincirli ve çift karbon sayılı olanlardır. Bu asidler gliserin esterleri halinde katı ve sıvı yağlarda, yüksek alkollerle verdikleri esterleri halinde vakslarda ve küçük moleküllü alkollerle verdikleri esterleri halinde eterik yağlarda bulunurlar. Tek karbon sayılı monokarboksilik asidlere, doğal olarak bazı hayvansal yağlarda, eterik yağlarda ve bitkisel vakslarda eser miktarlarda rastlanmıştır. (1)

Karboksilik asidlerin ilk üç üyesi renksiz, keskin kokulu, su ile her oranda karışan sıvılardır. Karbon sayısı 4' ten 9' a kadar olanlar ekşi kokulu sıvılardır. Karbon sayısı 9' dan yüksek üyeler, katı halde bulunurlar ve parafinlere benzerler. Çift karbon sayılı yağ asidlerin erime noktaları komşu tek karbonlu asidlerden yüksektir. Küçük moleküllü karboksilik asidler, molekül ağırlığından beklenenden daha az uçucudurlar. (1)

Yağ asidleri sınıflarından olan monoketo ve monohidroksi yağ asidleri; alifatik zincirde bir keto veya hidroksil grubu içeren düz zincirli alifatik monokarboksilik asidlerdir. Bunlar doymuş veya doymamış olabilirler.

Yapılan literatür araştırmasına göre, tez konumuz olan 3-,4-Keto ve hidroksi aykosanoik asidlerden doğal olarak bulunanlar ve buldukları yerler şöyledir :

4-Keto aykosanoik asid; cheddar peynirinde (2)

3- Hidroksi aykosanoik asid; Legionella pneumophila mikroorganizmasında (3), Citrus iadaniferus bitkisinde (4), Nocardia asteroides bitkisinde (5), Mycobacterium tuberculosis mikroorganizmasında (6) , Nocardia rubra bitkisinde (7), Centaurea aspera bitkisinde (8) rastlanmıştır.

Literatüre geçen sentetik 3-,4-Keto ve hidroksi aykosanoik asidlerin sentezinde ise aşağıdaki yöntemler uygulanmıştır:

3-Keto aykosanoik asid; 3-keto aykosanoik asid metil esterinin asidik hidroliziyle sentez edilmiştir. (9)

4-Keto aykosanoik asid; oktadesil bromür ile 1-metil pıralon'un reaksiyonundan elde edilen ürünün hidrolizinden (10) ve oktadesilmagnezyumiyodür ile süksinik asid mono etil mono klorür' ün reaksiyonundan oluşan esterin hidrolizinden (11) sentez edilmiştir.

3-Hidroksi aykosanoik asid; 3-Keto aykosanoik asid metil esterinin Raney Ni ile indirgenmesinden (12) ve heptadekanal ile asetik asid dianyonunun reaksiyonundan (13) sentez edilmiştir.

Keto yağ asidleri doğal kaynaklarda eser miktarlarda rastlanmışlardır ve ticari önemleri yoktur. Düşük molekül ağırlıklı keto asidler biyolojik bakımdan önemlidirler ve organik sentezlerde önemli ara ürünlerdir.

Hidroksi yağ asidleri çeşitli teknik alanlarda çıkış maddesi olarak önem kazanmışlardır. Bu asidlerin, alifatik poliaminler ve hidroksi etan sodyum sülfonatlar ile verdiği reaksiyon ürünlerinin yüzey gerilimini artırıcı özellikleri vardır. Bu nedenle deterjan, tekstil yumuşatıcıları, dispersiyon ve emülsiyon maddeleri yapımında kullanılmaktadırlar. (14)

Hidroksi yağ asidleri biyolojik bakımdan da önem taşımaktadırlar. Doymuş ve doymamış yağ asidlerinin keto ve hidroksi türevleriyle, metil esterlerinin antitümör etkileri araştırılarak bazı hidroksi asidlerin "Ehrlich" tümörüne, "Gardner" akkan tümörüne ve TA<sub>3</sub> meme kanserine karşı nötrral ve asidik pH değerlerinde antitümör etkisi gösterdikleri açıklanmıştır. (15, 16, 17)

### 1.1 Keto Yağ Asidlerinin Özellikleri

Keto yağ asidleri (ilk üç üyesi hariç) beyaz kristalize solidlerdir, suda çözünmezler, sıcak organik çözücülerde çözünürler. Keto asidlerin erime noktaları normal yağ asidlerinkinden 10-20 °C daha yüksektir.

Keto yağ asidleri genelde kararlı bileşiklerdir. Bunu karbonil grubunun yeri önemli derecede etkiler. Ayrıca keto yağ asidlerin karbonil grubunun bulunduğu yere bağlı olarak reaktiviteleri ve fiziksel özellikleri de değişir.

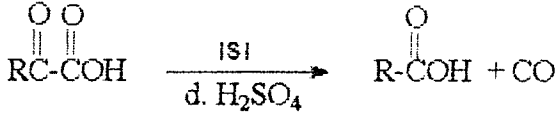
Keto karboksilik asidler, genelde hem keto hem de karboksil grubunun karakteristik özelliklerini gösterirler. Keto grubu; hidroksil amin, fenilhidrazin gibi karbonil grubu reaktifleriyle türevler oluşturur. Karboksil grubu da uygun reaktiflerle tuz, ester, anhidrit, amid vb. lerine dönüştürülebilir.  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - ve diğer keto asidler genelde kendilerine tekabül eden hidroksi asidlerin oksidasyonu ile hazırlanabilirler.

### 1.1.1 $\alpha$ -Keto Yağ Asidleri

$\alpha$ -Keto asidler, normal karboksilik asidlerden daha fazla asidiktirler ve normal olarak bazlarla titre edilebilirler.

$\alpha$ -Keto asidlerin pirolizi, piroliz atmosferindeki oksijen miktarına bağlı olarak karbondioksit, dehidrasyon ürünleri ve bir eksik sayıda karbon içeren aldehid veya asidleri verirler. (18)

$\alpha$ -Keto asidler, asid ve alkalilere karşı oldukça dayanıklıdırlar. Fakat derişik  $H_2SO_4$  ile ısıtıldıklarında dekarboksilasyon sonucu, karbon sayısı bir eksik olan asidlere dönüşürler.  $\alpha$ -Keto esterle de aynı dekarboksilasyonu verirler.



$\alpha$ -Keto asidler kendilerine tekabül eden hidroksi asidlere indirgenebilirler. Pratikte bu ya katalitik ya da sodyum borhidrür ile yapılır.

$\alpha$ -Keto asidler, hidroksil amin sulu çözeltisiyle reflüks edildiğinde nitrillerine dönüşürler. (19)



### 1.1.2 $\beta$ -Keto Yağ Asidleri

$\beta$ -Keto asidler hem serbest halde hem de tuzları halinde çok kararsızdırlar. Bu asidler ısıtıldıkları zaman kolaylıkla dekarboksilasyona uğrayarak ketonları verirler. Özellikle düşük molekül ağırlıklı yağ asidlerinden oluşan metil ketonlar bazı yağların (örneğin; hindistan cevizi, palmiye çekirdeği) ekşiliğine neden olurlar.

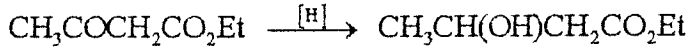
Bu sınıfın en basit temsilcisi asetoasetik asiddir. Asetoasetik asid dayanıksızlığı nedeniyle önemli bir bileşik değil ise de, biyolojik bakımdan önemlidir ve hayvan metabolizmasında önemli rol oynar.



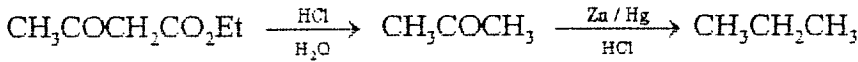
$\beta$ -Keto esterler ise kararlıdır, bızunmadan destile edilebilirler ve bir çok organik sentezlerde önemli ara ürünlerdir. Asetoasetesteri özellikle aktif metilen grubu nedeniyle organik bileşiklerin sentezlerinde çok geniş olarak kullanılan bir reaktiftir.

Asetoasetesteri çeşitli metodlarla indirgenebilir.

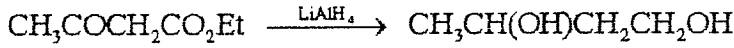
a. Katalitik indirgenmeyle  $\beta$ -hidroksi butirik esteri verir. (20)



b. Clemmenson indirgenmesiyle karbon sayısı bir eksik olan alkanı verir. (21)

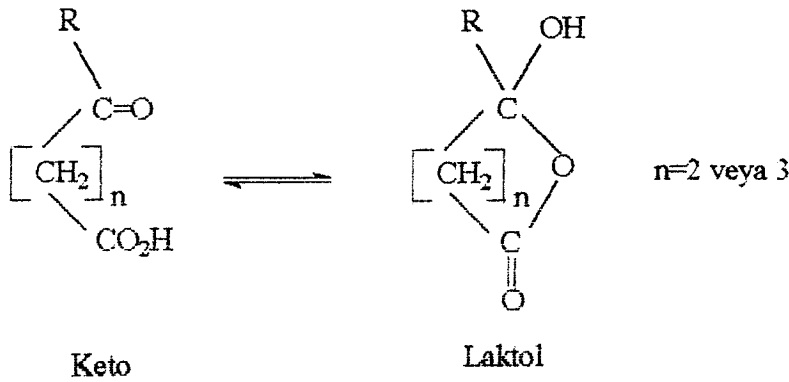


c. Lityum alüminyum hidrür ile 1,3-diol' u verir. (22)

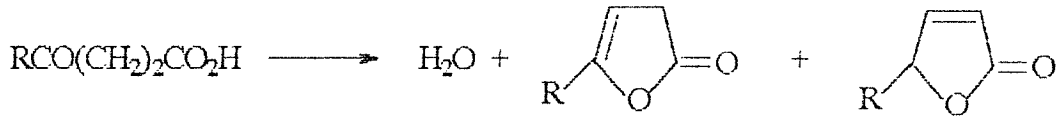


### 1.1.3 $\gamma$ - ve Diğer Keto Yağ Asidleri

Prensipte, hem  $\gamma$ - hem  $\delta$ - keto asidler keto-laktol tautomerisini gösterirler.



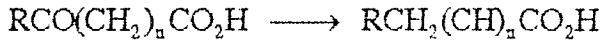
$\gamma$ - ve  $\delta$ - keto asidler atmosferik basınçtaki destilasyonla su kaybederek doymamış laktonları verirler.



$\gamma$ - ve diğer keto asidler çeşitli reaktiflerle indirgenebilirler.

a. Metal hidrürler, hafif alkali koşullar altında bile  $\gamma$ -keto asidleri  $\gamma$ -laktonlara çevirirler, diğer keto asidleri ise kendilerine tekabül eden hidroksi asidlere indirgerler.

b. Keto asidler kırmızı fosfor ve iyot ile 150-200 °C ' de reaksiyona girerek normal asidlere indirgenirler. Bu Wolf-Kishner indirgemesiyle de yapılabilir. (23)



c.  $\gamma$ - ve diğer keto asidlerin katalitik hidrojenasyonu; katalizörün aktivitesine, temperatüre ve basınca bağlı olarak ya hidroksi asid ya da normal asid verebilir.

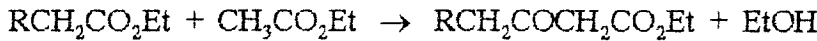
## 1.2 Monoketo Alkanoik Asidlerin Sentez Yöntemleri

Keto alkanoik asidler, aşağıda verilen sentez yöntemleri ile çeşitli başlangıç maddeleri üzerinden sentez edilebilirler.

### 1.2.1 $\beta$ -Keto Asidlerin Sentez Yöntemleri

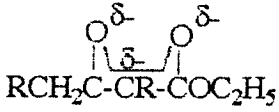
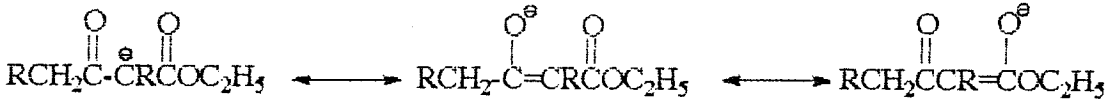
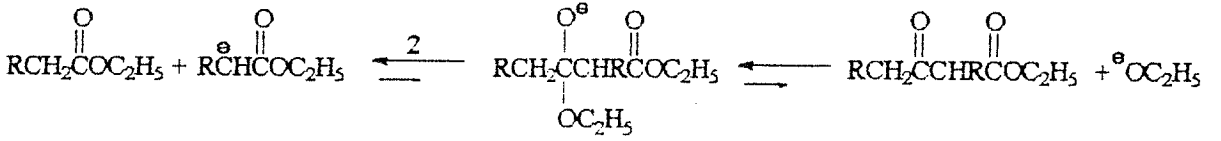
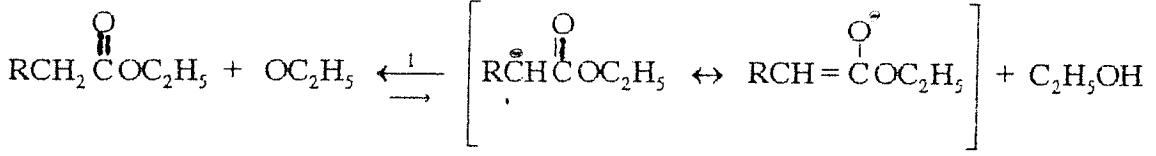
#### 1.2.1.1 Claisen ester kondensasyonu

$\alpha$ -Hidrojen atomuna sahip bir ester, ya aynı esterle ya da farklı bir esterle uygun bir bazın varlığında reaksiyona girerek  $\beta$ -keto esterleri verirler.

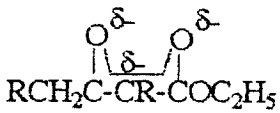


Reaksiyonda kullanılan bazlar; sodyum alkoksidler, sodyum amid, sodyum hidrür, trifenilmetil sodyum (24, 25) ve mesitilmagnezyum bromür (26), diisopropilaminomagnezyum bromür (27) gibi bazı Grignard reaktifleridir. Sodyum alkoksidlerden genelde sodyum etoksit kullanılır, fakat uygun olmadığı durumlarda trifenilmetilsodyum da kullanılır.

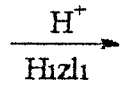
Reaksiyon Mekanizması :



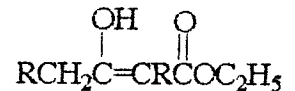
Rezonans hibrid



Rezonans hibrid



Keto şekli

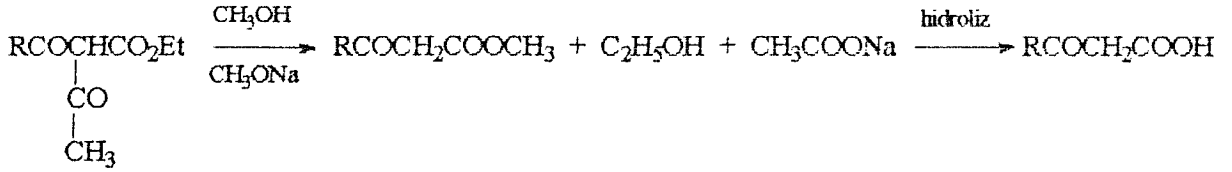
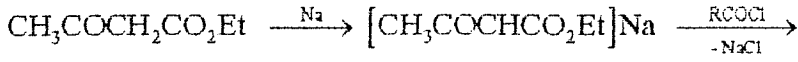


Enol şekli

Reaksiyonun bütün basamakları tersinirdir ve ilk ikisinde denge sol tarafın lehindedir. Üçüncü basamakta etoksid iyonu, β-keto esterlere saldırır ve protonu kopararak konjuge bazına dönüştürür. Bu anyon rezonansa sahip olduğundan kararlı olup denge sağ tarafın lehine olur ve böylece reaksiyonun tümü sağ taraf lehine sonuçlanır.

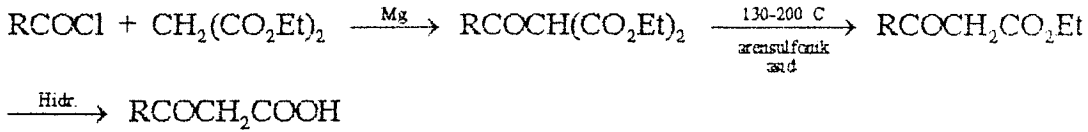
### 1.2.1.2 Asetoasetester kondensasyon reaksiyonu

Asetoasetesteri ile asid klorürün reaksiyonundan oluşan esterın hidroliziyle sentez edilmiştir. (13)



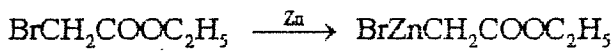
### 1.2.1.3 Malon ester kondensasyon reaksiyonu

Malonik esterin asid klorürlerle reaksiyonundan oluşan esterin hidrolizinden sentez edilmiştir. (28, 29)



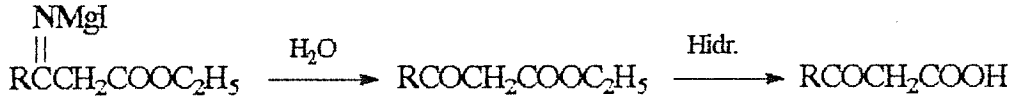
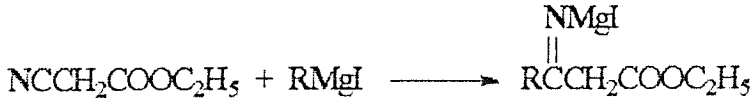
### 1.2.1.4 Organometalik bileşiklerin kullanıldığı kondensasyon reaksiyonları

a. Reformatsky reaksiyonu : Nitril veya asid klorür gibi bileşikler  $\alpha$ -bromo esterlerin metalik çinko beraberliğinde verdiği kondensasyon reaksiyonundan (30, 31) elde edilen esterlerin hidrolizi ile sentez edilmiştir.



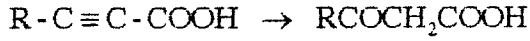
Bu reaksiyon, çinko yerine trifenilmetilsodyum kullanılarak da yapılabilir. (32)

b. Siyanoaset esteri üzerine Grignard reaktifinin etkisiyle oluşan keto esterlerin (33) hidrolizi ile;



### 1.2.1.5 Yapısında üçlü bağ içeren asidlerin hidrasyonu

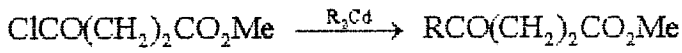
Burada asetilen-2-karboksilik asidlerin alkollü KOH ile kaynatılmasından 3-keto asidler elde edilir. (34)



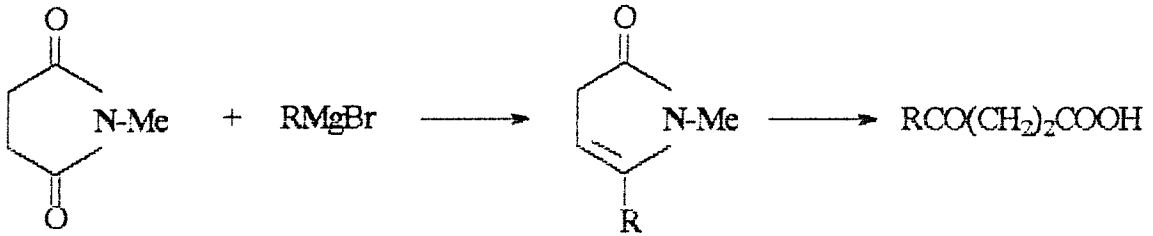
### 1.2.2 $\gamma$ -Keto Asidlerin Sentez Yöntemleri

#### 1.2.2.1 Süksinik asid türevleri ile metal alkileri arasındaki reaksiyonlar

a. Süksinik asid yarı ester klorürü ile kadmiyum alkilerin reaksiyonundan; (35)



b. N-metil süksinimid üzerine Grignard reaktiflerinin etkisiyle; (36, 37)



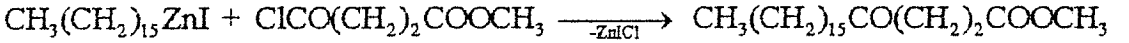
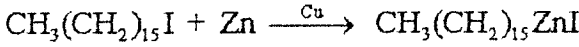
### 1.2.2.2 $\beta$ -keto esterler ile $\alpha$ -halojeno asidlerin (38, 39) reaksiyonu

Bu reaksiyondan açıl süksinik esterleri oluşur. Bunun da hidrolizinden  $\gamma$ -keto asidler meydana gelir.



### 1.2.2.3 Blaise Kondensasyonu (40)

Bu sentezde, alkil iyodürlerin Zn-Cu alaşımıyla reaksiyona girmesiyle elde edilen alkil çinko iyodürlerin, dikarboksilik asidlerin yarı ester klorürleriyle olan reaksiyonu sonucu elde edilen keto esterlerin hidrolizi ile keto asidler elde edilir.



Bu tez çalışmasında 4-Keto aykosanoik asid Blaise reaksiyonu ile sentez edildi.

## 1.3 Hidroksi Yağ Asidlerinin Özellikleri

Hidroksil grubunun varlığı, hidroksi asidlerin su ve alkoldeki çözünürlüğünün artmasına, hidrokarbondaki çözünürlüğünün azalmasına neden olur. Hidroksi asidlerin erime noktaları kendilerine tekabül eden asidlerinkinden yüksektir.

Hidroksi monokarboksilik asidler, hem alkol hem de karboksil grubuna özgü reaksiyonlar verirler. Karboksil grubu uygun reaktiflerle tuz, ester, anhidrid, amid, nitril ve açıl halojenürüne dönüştürülebilir. Hidroksil grubu da açillendirilebilir ve alkali metallerle protonu uzaklaştırılabilir. Bazı reaksiyonlarda ise her iki fonksiyonel grup ta etkilenir. Örneğin; hidroksi asidin  $\text{PCl}_5$  ile reaksiyonunda  $-\text{OH}$  grubu,  $-\text{Cl}$  grubu ile yer değiştirirken, karboksil grubu da açilklorür verir.

Hidroksi karboksilik asidlerin oksidasyon ürünleri hidroksil grubunun primer, sekonder veya tersiyer olmasına bağlıdır. Hidroksil grubu primerse oksidasyon, bir aldehid asid

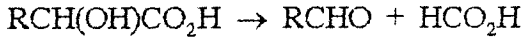
üzerinden bir diaside kadar gidebilir. Eğer sekonderse bir keto asid oluşur. Tersiyer hidroksil grubu ise karbon zincirinde parçalanmaya neden olur.

### 1.3.1 $\alpha$ -Hidroksi yağ asitleri

$\alpha$ -Hidroksi ve  $\alpha$ -alkoksi asitler genelde eşdeğer yağ asitlerinden daha asidiktirler. (41)

		pKa <sup>25</sup>
Asetik asid	CH <sub>3</sub> COOH	4.756
Glikolik asid	HOCH <sub>2</sub> COOH	3.830
Metoksi asetik asid	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	3.530

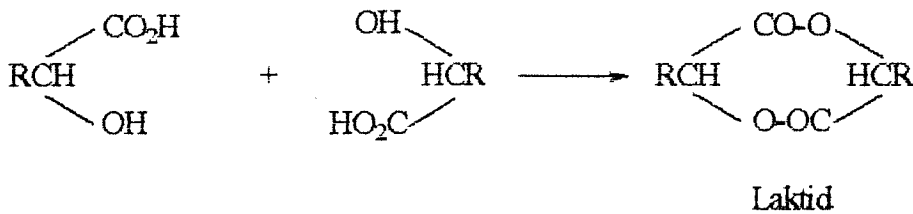
$\alpha$ -Hidroksi asitler, seyreltik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> veya HCl ile ısıtıldıklarında karbonil bileşiklerine çevrilirler. (42)



$\alpha$ -Hidroksi asitler, kurşun tetra asetat, sodyum bizmutat gibi reaktiflerle karbonil türevlerine okside olurlar. Bu reaksiyon  $\alpha$ -hidroksi asitlerin kantitatif tayininde kullanılır. (43)

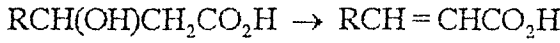


$\alpha$ -Hidroksi asitler, özellikle dehidratasyon reaktifleri yanında ısıtıldıkları zaman laktidleri verirler. Laktidler, iki molekül hidroksi asidin bimoleküler esterleşmesi ile oluşan 6 üyeli halka içeren siklik esterlerdir. (44)



### 1.3.2 $\beta$ -Hidroksi Yağ Asidleri

$\beta$ -Hidroksi yağ asidler ve esterleri ısıtıldıklarında su kaybederek  $\alpha,\beta$ -doymamış asid ve esterleri oluştururlar.

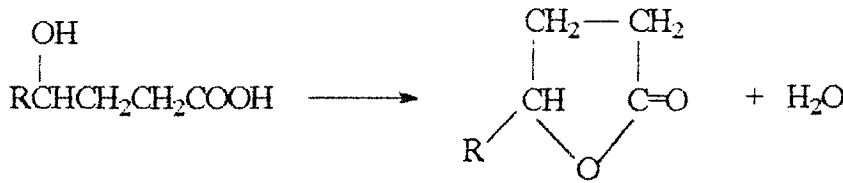


Yukarıdaki reaksiyonda  $\beta,\gamma$ -doymamış asidler de oluşabilir. Kon ve Nargund' a göre;  $\beta$ -hidroksi esterler  $POCl_3$  varlığında dehidrasyona uğrayarak yüksek verimle  $\alpha, \beta$ -doymamış esterleri,  $P_2O_5$  veya  $SOCl_2$  varlığında ise  $\beta,\gamma$ -doymamış esterleri oluştururlar ve ısıtılmakla laktonlarına dönüşmezler. (45)

$\beta$ - Hidroksi ve  $\beta$ -alkoksi esterler bakır-kromoksit katalizörü üzerinde 160-180 °C' de hidrojenlendirilerek 1,3-glikol veya 1,3-glikol etere çevrilirler. (46)

### 1.3.3 $\gamma$ -ve $\delta$ -Hidroksi Yağ Asidleri

$\gamma$ - ve  $\delta$ -Hidroksi asidler oda temperaturünde bile su kaybederek  $\gamma$ - ve  $\delta$ -laktonlara dönüştürler.



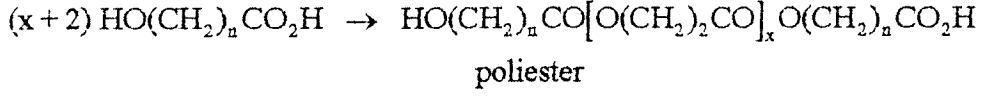
Lakton

Laktonlar, hidroksi asidin hidroksil grubu ile karboksil grubunun bir intramoleküler açılasyonundan oluşan siklik esterlerdir.  $\gamma$ - ve diğer laktonlar genellikle sıvıdırlar, daha düşük üyeleri su, alkol ve eterde çözünürler. Laktonlar hafif aromatik kokuludurlar ve bozunmadan destile edilebilirler.  $\gamma$ -Hidroksi asidler, destilasyon veya seyreltik asidlerle muamele edilerek laktonlarına dönüştürler.  $\gamma$ -Hidroksi esterler ise asidik şartlarda sabunlaştırılarak laktonlarını oluştururlar.

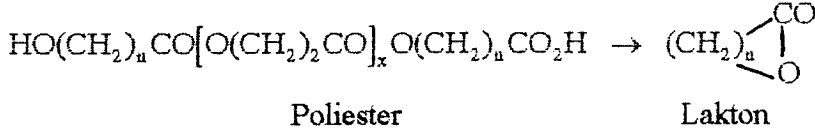


### 1.3.4 Diğer Hidroksi Yağ Asitleri

$\omega$ -Hidroksi asitler ısıtıldıklarında poliesterleri verirler.



Bu poliesterler  $\text{MgCl}_2$  varlığında depolimerize olarak makrosiklik laktonlara dönüşürler. (47)



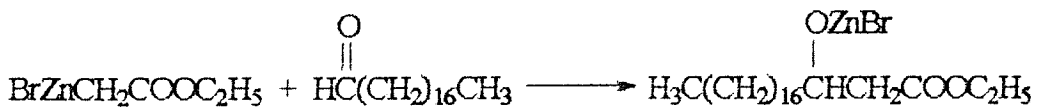
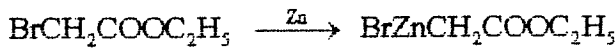
## 1.4 Monohidroksi Alkanoik Asitlerin Sentez Yöntemleri

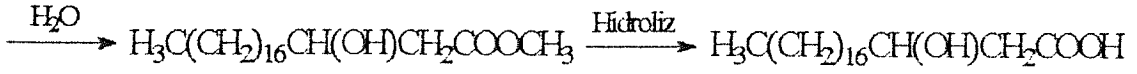
Monohidroksi alkanoik asitler, hidroksil grubunun yerine aşağıda verilen genel sentez yöntemleri yardımı ile çeşitli başlangıç maddeleri üzerinden sentez edilebilirler.

### 1.4.1 Hidroksi Asitlerin Sentez Yöntemleri

#### 1.4.1.1 Reformatsky Reaksiyonu (48)

$\alpha$ -Brom asetik asid esterinin çinko bileşiği hazırlanır ve çinko bileşiğinin aldehid ile reaksiyonu sonucu düz zincirli  $\beta$ -hidroksi ester oluşur.  $\beta$ -Hidroksi esterin hidrolizi ile  $\beta$ -hidroksi asid elde edilir.

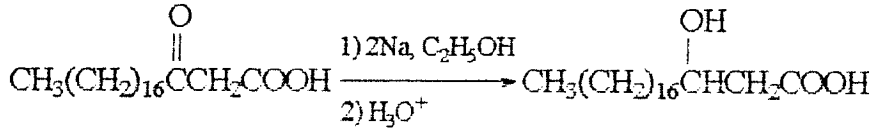




#### 1.4.1.2 Keto ester veya keto asidlerin indirgenmesi

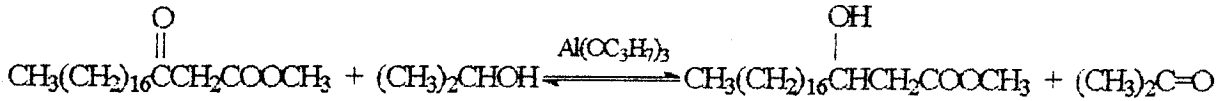
##### a. Etkin metal-alkol ile indirgeme:

Keto ester veya asiddeki keto grubu etkin metal olarak sodyum malgaması ile mutlak etilalkolde veya metalik çinko ile kuvvetli bazik çözeltide sekonder alkol grubuna indirgenir, verim yüksektir.



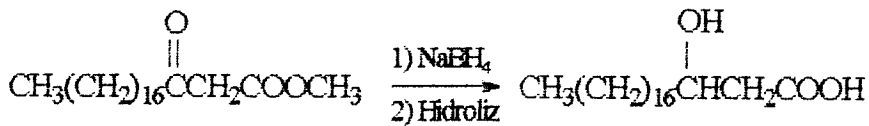
##### b. Meerwein-Ponndorf-Verley indirgeme yöntemi ile:

Keto ester veya asiddeki keto grubunun Alüminyum izopropilat ve izopropil alkol ile sekonder alkol grubuna indirgeme reaksiyonudur. Bileşikteki çifte bağ, ester, nitro ve halojen grupları bu indirgenmeden etkilenmez.



##### c. Seçimli İndirgeme:

İndirgeme reaktifi olarak kullanılan  $\text{NaBH}_4$ , keto esterin yalnız keto grubuna etki etmesi, ester ve asid gruplarını indirgememesi nedeni ile hidroksi ester ve hidroksi asid eldesi için uygundur.



#### d. Katalitik İndirgeme: (50, 51)

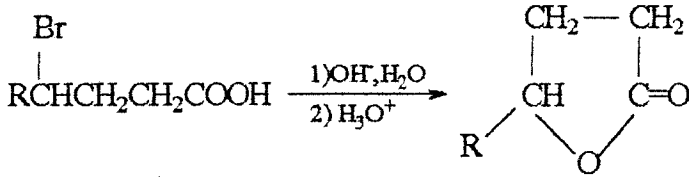
Keto ester veya asiddeki keto grubunun katalitik hidrojenlendirilmesi ile hidroksi ester veya asid elde edilebilir. Kullanılan katalizörler Raney Ni, Platin, Palladyum, Karbon üzerinde Rutenyum ve Radyumdur. Platin asidik, Rutenyum ve Radyum ise nötral veya bazik çözeltilerde etkilidir.



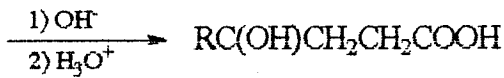
#### 1.4.2 $\gamma$ - ve $\delta$ -Hidroksi Asidlerin Sentez Yöntemleri

##### 1.4.2.1 $\gamma$ - ve $\delta$ -Halojenli Karboksilik Asidlerin Hidrolizi. (49)

$\gamma$ - ve  $\delta$ - yerinde halojen içeren asidler sulu alkali ortamda hidroliz sonucu laktonlara dönüşürler. Oluşan laktonlar fazla miktarda NaOH ile kaynatılıp seyreltik HCl ile asidlendirilerek hidroksi asid elde edilir.

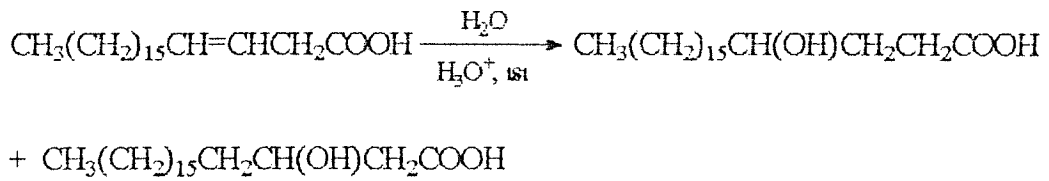


Lakton



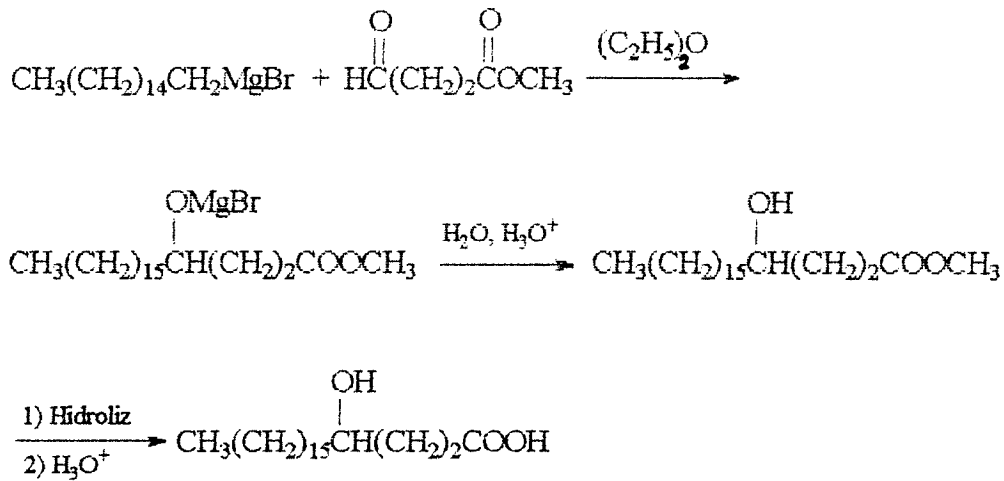
##### 1.4.2.2 Alkenoik Asidler Üzerinden:

Alkenoik asidlerdeki çifte bağa su katılması ile; alkenoik asidlerdeki çifte bağa katalitik su katılması Markownikoff kuralına göre gerçekleşir ve oluşan katılma bileşiğinin hidrolizi ile hidroksi asid ele geçer, izomerlerin oluşumu da mümkündür.



#### 1.4.2.3 Karbonil Bileşikleri Üzerinden: (50)

Alkil magnezyum bileşiklerinin, ω-aldo karboksilik asit esterleri ile Grignard reaksiyonundan elde edilen hidroksi asit esterlerin hidrolizi ile hidroksi asit ele geçer. Bu yöntem yardımı ile karbon zincirinin istenilen yerine hidroksil grubu sokulabilir.



## II. MATERYAL VE METOD

### 2.1 3-Keto Aykosanoik Asid Sentezi

3-Keto aykosanoik asid, asetoasetester sentez yöntemine göre stearyl klorür üzerinden elde edilen esterin hidrolizi ile sentez edildi.

#### 2.1.1 Asetoasetester Kondensasyonu

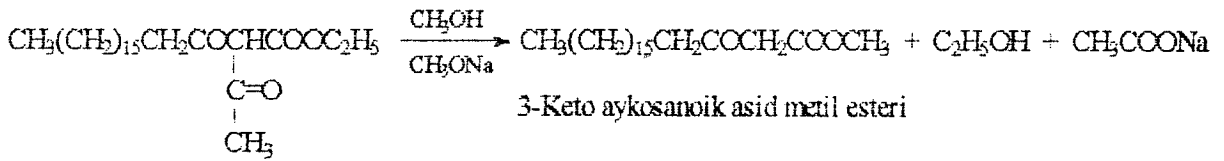
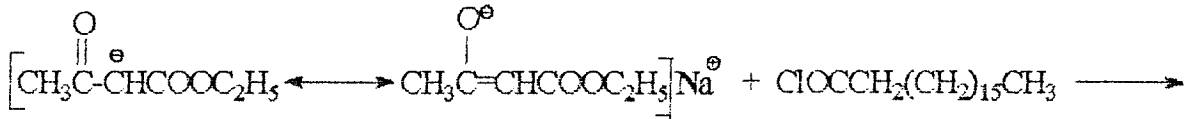
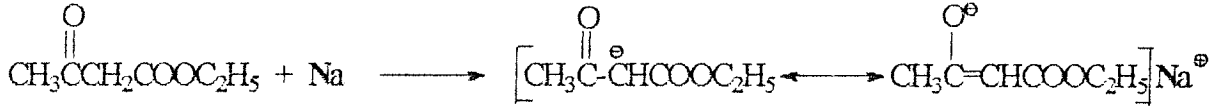
8.5 g	Etilasetoasetat
1.25 g	Metalik sodyum
70 ml	Kuru benzen (Merck)
0.05 mol	Stearil klorür
45 ml	Metil alkol (Merck)
1.5 g	Metalik sodyum

Üç boyunlu bir reaksiyon balonuna mekanik karıştırıcı,  $\text{CaCl}_2$  borusu bulunan geri soğutucu ve damlatma hunisi takılır. Balona benzen konur, metalik sodyum parça parça ilave edilir, karıştırılarak 2 saat ısıtılır, üzerine hesaplanan miktarda etilasetoasetat damlatılır, metalik sodyum çözünene kadar (~ 2.5 saat) reflüks ettirilir ve soğutulur. % 5' lik  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ile asidlendirilen sulu buzun içine dökülür. Faz ayrılmasını sağlamak için karışıma etil alkol ilave edilir, ayrılan benzen fazı üç kere % 10' luk etil alkol ile çalkalanır,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulur ve benzen evaporatörde uzaklaştırılır.

Balonda kalan 2-asetil-3-keto aykosanoik asid esterine, metalik sodyum ve metil alkolden hazırlanmış olan sodyum metoksit çözeltisi katılır. Karışım,  $\text{CaCl}_2$  borusu bulunan geri soğutucu altında oda temperaturünde 8 saat bekletilir ve %5' lik  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ile asidlendirilen sulu buzun içine dökülür. Çözelti eterle ekstrakte edilir, eterli faz destile su ile yıkanır,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulur ve eter evaporatörde uzaklaştırılır.

Elde edilen keto ester, oluşan yan ürünler, reaksiyona girmeyen başlangıç maddeleri nedeniyle saf değildir. Metil alkol ve petrol eterinden fraksiyonlu kristallendirmeye saflaştırılır ve saflığı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir. Kullanılan ince tabaka alüminyum folyo

üzerine çekilmiş analitik ince tabaka olup, yürütücü faz olarak eter-petrol eteri (1:1) kullanılmıştır.

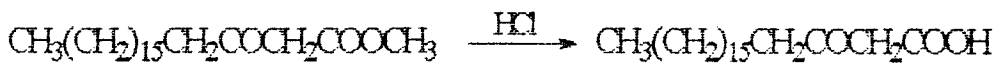


3-Keto aykosanoik asid metil esteri saf ürün üzerinden %45 verimle elde edildi.

### 2.1.2 3-Keto Aykosanoik Asid Metil Esterinin Hidrolizi (9)

0.5 g 3-Keto ester  
10 ml CH<sub>3</sub>COOH  
1.5 ml d. HCl

Bir erlene keto ester konur, üzerine çözünene kadar CH<sub>3</sub>COOH ilave edilir, hafif bulanıklık oluşuncaya kadar (1-5 ml) derişik HCl damla damla katılır ve oda temperaturünde 48 saat kendi haline bırakılır. Oluşan keto asid kristalleri süzülür, vakumda P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinden kurutulur ve asetondan kristallendirilerek saflaştırılır. 3-Keto aykosanoik asidin saflığı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir. Kullanılan ince tabaka alüminyum folya üzerine çekilmiş analitik ince tabaka olup, yürütücü faz olarak Hekzan-eter-asetik asid (20:80:1) kullanılmıştır.



Bu hidroliz yöntemiyle 3-keto aykosanoik asid saf ürün üzerinden % 42 verimle elde edildi.

### 2.1.3 Stearik Asid Klorürü Hazırlanması

1 mol Stearik asid

1 mol SOCl<sub>2</sub>

Claisen balonuna hesaplı miktarda stearik asid, tiyonil klorür konur, CaCl<sub>2</sub> borulu geri soğutucu takılır ve bir gece kendi haline bırakılır. Reaksiyon tamamlanınca geri soğutucu alınarak adaptör takılır, tiyonil klorür fazlası su trombundan önce ısıtmadan sonra ısıtılarak uzaklaştırılır ve geriye kalan asid klorürü vakum destilasyonuyla saflaştırılır.



Bu yöntemle stearik asid klorürü % 44.5 verimle elde edildi.

K<sub>p<sub>6</sub></sub> = 203 °C      n<sub>D</sub><sup>24</sup> = 1.45 (Bulunan)

K<sub>p<sub>6</sub></sub> = 202-203 °C      n<sub>D</sub><sup>24</sup> = 1.4523 (Lit.62)

## 2.2 4-Keto Aykosanoik Asid Sentezi

4-Keto aykosanoik asid, Blaise reaksiyonuna göre hegzadesil iyodür ile süksinik asid yarı ester klorürün Cu-Zn alaşımı beraberliğindeki reaksiyonundan elde edilen keto esterin hidrolizi ile sentez edildi.

### 2.2.1 Blaise Reaksiyonu (40)

0.05 mol Hekzadesil iyodür

1.4 g Etilasetat (su ile yıkanarak alkolden arındırılmış ve CaCl<sub>2</sub> ile kurutularak destile edilmiş)

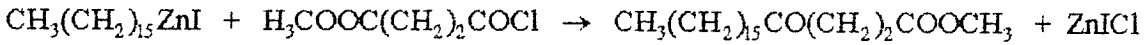
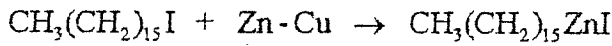
2.9 g Mutlak toluen (Na üzerinde kurutulmuş ve destile edilmiş)

3.5 g Zn-Cu alaşımı

0.04 mol Süksinik asid mono metil mono klorür

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

Kondensasyon Reaksiyonu: Kondensasyon reaksiyonunun yapılacağı sistem kuru olmalıdır. Tepesinde  $\text{CaCl}_2$  tüpü bulunan bir geri soğutucu, damlatma hunisi ve karıştırıcı takılan üç boyunlu bir balona etilasetat, Zn-Cu alaşımı konur, üzerine damlatma hunisinden alkil iyodür ve toluen karışımı yavaş yavaş damlatılır ve karıştırılarak hafifçe ısıtılır. Reaksiyonun başlaması sis oluşumundan anlaşılır. Reaksiyon, alkil iyodürün karbon zincir uzunluğuna bağlı olarak 10-30 dakika arasında başlar ve reaksiyona yine alkil zincir uzunluğuna bağlı olarak 1-3 saat devam edilir. Reaksiyon sonunda balon buzlu su ile soğutulur, asid klorür damlatma hunisinden yavaşça ilave edilir ve karışım bir saat kadar karıştırılır. Tekrar soğutulan balona sırasıyla 20 ml su ve 20 ml % 10' luk HCl yavaş yavaş ilave edilir. Balon içindekiler ayırma hunisine alınır ve eter ile çekilir. Eterli faz seyreltik HCl, % 10' luk  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  çözeltisi, su ile yıkanır,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulur ve eter ile toluen uzaklaştırılır. Elde edilen keto ester oluşan yan ürünler, reaksiyona girmeyen başlangıç maddeleri nedeniyle saf değildir. Metil alkol ve petrol eterinden (40-60 °C) saflaştırıldı. Saflaştırmaya erime noktası değişmeyene kadar devam edildi ve saflığı ince tabaka ile kontrol edildi. Kullanılan ince tabaka alüminyum folyo üzerine çekilmiş analitik ince tabaka olup, yürütücü faz olarak eter-petrol eteri (1:1) kullanılmıştır.



4-Keto aykosanoik asid metil esteri saf ürün üzerinden % 20 verimle elde edildi.

### 2.2.2 4-Keto Aykosanoik Asid Metil Esterinin Hidrolizi

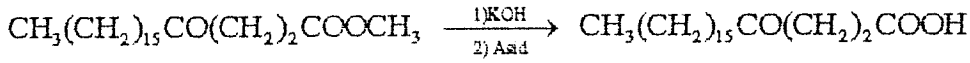
0.1 mol 4-Keto aykosanoik asid metil esteri  
 0.5 mol KOH  
 30 ml Destile su  
 100 ml Metanol



250 ml' lik bir balona yukarıda belirtilen oranlarda maddeler konur ve tepesinde  $\text{CaCl}_2$  tüpü bulunan bir geri soğutucu altında 24 saat kaynatılır. Ortamdaki metil alkolün 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' luk HCl ile asidlendirilir. Keto asid eter ile çekilir, sulu faz bir kaç defa eter ile ekstrakte edilir, eterli fazlar birleştirilir, destile su ile yıkanır ve susuz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$



veya MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Eter evaporatörde uzaklaştırılır, 4-keto aykosanoik asid petrol eteri (60-80 °C) ile kristallendirilerek saflaştırılır ve saflığı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilir. Kullanılan ince tabaka alüminyum folyo üzerine çekilmiş analitik ince tabaka olup, yürütücü faz olarak Hekzan-eter-asetik asid (20:80:1) kullanılmıştır.



Bu hidroliz yöntemi ile 4-keto aykosanoik asid saf ürün üzerinden % 85 verimle elde edildi.

### 2.2.3 Blaise Reaksiyonunda Gerekli Başlangıç Maddelerinin Sentezi

#### 2.2.3.1 Süksinik Asid Yarı Metil Esterinin Hazırlanması (52, 53)

Anhidrid Sentezi:

1 mol Süksinik asid

1 mol (235 gram=215 ml) asetil klorür

Yukarıda miktarı verilen maddeler, 1 litrelik yuvarlak dipli balona konur, CaCl<sub>2</sub> tüpü takılı geri soğutucu altında 1.5-2 saat kaynatılır, soğutulur oluşan kristaller Büchner hunisinden süzülür, iki defa 75 ml eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulur.

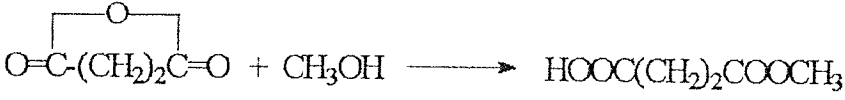
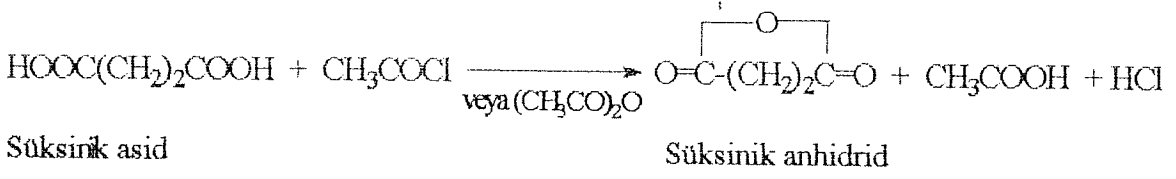
Reaksiyonda asetil klorür yerine asetik anhidrid de kullanılabilir. Çalışmamızda süksinik asid anhidridi bu yöntemle % 75.5 verimle elde edildi.

Yarı metil ester sentezi :

1 mol süksinik anhidrid

1.2 mol metil alkol (48.5 ml)

Gerekli maddeler 500 ml' lik yuvarlak dipli bir balona konur ve CaCl<sub>2</sub> tüpü takılmış geri soğutucu altında 1.5 saat kaynatılır. Metil alkol düşük basınçta destilasyon ile uzaklaştırılır, geriye kalan metil ester kristalizasyon veya destilasyon ile saflaştırılır ve vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinden kurutulur.



Çalışmamızda süksinik asid monometil esteri bu yöntemle % 78 verimle elde edildi.

En = 56 - 57.5 °C (Bulunan)

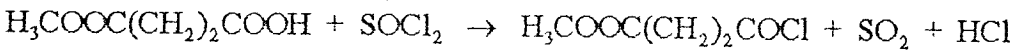
En = 56 °C (Lit.63)

### 2.2.3.2 Süksinik asid yarı metil ester klorürü hazırlanması (54)

1 mol Süksinik asid yarı metil ester

1.2 mol Tiyonil klorür

500 ml' lik kuru Claisen balonuna, CaCl<sub>2</sub> tüpü takılmış geri soğutucu ve damlatma hunisi yerleştirilir, hesaplanan miktarda tiyonil klorür konur ve yarı metil ester damlatma hunisinden yavaş yavaş damlatılır. Sıvı halde olmayan yarı esterler, sodyum üzerinden kurutulmuş benzendeki çözeltileri halinde kullanılırlar. Karışım su banyosunda 30-40 °C' de 1-2 saat ısıtılır. Reaksiyon tamamlanınca geri soğutucu ve damlatma hunisi alınarak adaptör takılır ve tiyonil klorür fazlası ile çözücü su trombundan önce ısıtmadan sonra ısıtılarak uzaklaştırılır. Geri kalan ham yarı ester klorürü vakum destilasyonu ile saflaştırılır.



Bu yöntemle süksinik asid monometil ester klorürü % 80 verimle elde edildi.

K<sub>p,10</sub> = 88 °C

n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.4397 (Bulunan)

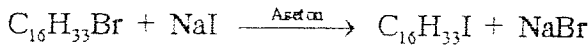
K<sub>p,18</sub> = 93 °C

n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.4412 (Lit.64)

### 2.2.3.3 Finckelstein yöntemine göre hegzadesil iyodür hazırlanması

1 mol Hekzadesil bromür  
200 g susuz NaI  
400 ml Aseton

Yukarıda miktarları verilen maddeler 1 litrelik yuvarlak dipli balona konur, geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak 1 saat kaynatılır. Reaksiyon sonunda çöken NaBr süzülerek uzaklaştırılır, geri kalan çözelti ayırma hunisine alınır ve alkil iyodür fazı ayrılır. Alkil iyodürde kalabilecek olan aseton evaporatörde uzaklaştırılır, kalan alkil iyodür  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulur ve vakum destilasyonu ile saflaştırılır.



Hekzadesil iyodür saf ürün üzerinden % 60 verimle elde edildi.

$K_{p8} = 178 \text{ }^\circ\text{C}$        $n_D^{20} = 1.4791$  (Bulunan)  
 $K_{p10} = 202 \text{ }^\circ\text{C}$        $n_D^{20} = 1.4817$  (Lit.65)

### 2.3 3-,4-Hidroksi Aykosanoik Asitlerin Sentezi

3-,4-Hidroksi aykosanoik asitler asetoasetester ve Blaise kondensasyonundan sentezlenen keto esterlerin,  $\text{NaBH}_4$  veya Meerwein-Ponndorf-Verley yöntemine göre indirgenmesinden elde edilen hidroksi esterlerin hidrolizi ile sentez edildi.

#### 2.3.1 $\text{NaBH}_4$ ile indirgeme yöntemi (55, 56)

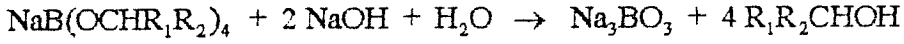
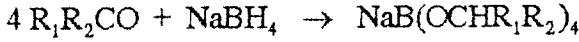
Keto ester bileşiğindeki keto grubunun sekonder alkol grubuna indirgenmesinde, son yıllarda büyük önem kazanan kompleks metal hidrürlerinden  $\text{NaBH}_4$  tercih edilmektedir.  $\text{NaBH}_4$  diğer metal hidrürlerden farklı olarak asit, ester, asit tuzu, nitril, alkol, epoksi gruplarına ve çifte bağlara etki etmez. Yalnız karbonil grubunu indirger.

Ticari  $\text{NaBH}_4$  % 90-95 saflıkta olup, indirgemelerde saflaştırılmadan kullanılabilir. Su veya izopropilaminden kristallendirilebilir. Sudan kristallendirildiğinde dihidratına dönüşür, fakat vakumda ısıtılarak parçalanmadan hidrat suyu uzaklaştırılabilir. Aktifliğini kontrol etmek

için NaBH<sub>4</sub> asid ile muamele edilir ve çıkan hidrojenin hacmi ölçülür. Normal şartlarda 1 gram saf NaBH<sub>4</sub>, 2.34 litre H<sub>2</sub> gazı verir. Katı NaBH<sub>4</sub> kuru havada 300 °C' ye kadar dayanıklıdır.

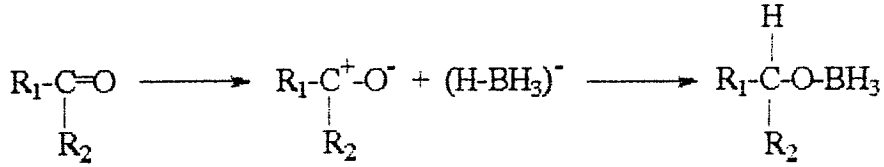
### 2.3.1.1 Reaksiyonun Mekanizması

NaBH<sub>4</sub> ' ün indirgeme mekanizması üzerine çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bir çok araştırmacıya göre, indirgeme aşağıdaki reaksiyonlara göre olur.



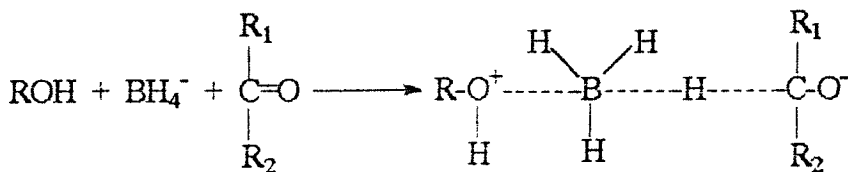
Önce kompleks katılma bileşiği oluşmakta, daha sonra bu kompleksin hidrolizi ile hidroksi bileşikleri serbest hale geçmektedir.

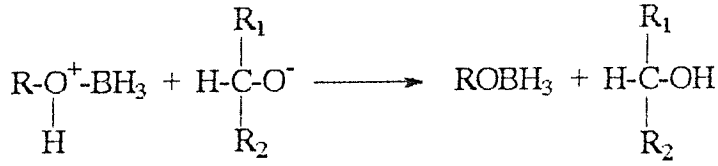
Hidrür anyonu, aktif hale geçmeyen karbonil bileşiğine hidrür iyonu verir. Hidrür iyonu pozitifleşen karbona, bor ise negatifleşen oksijene bağlanır.



Çeşitli araştırmacılara göre NaBH<sub>4</sub>' ün dört hidrojeni de indirgemedede aynı şekilde etkindir. Yukarıda oluşan kompleks katılma bileşiği daha üç tane karbonil grubu ile reaksiyon verebilir. Fakat çözücü olarak su kullanıldığında tetrakarbonil bor hidrür katılma bileşiği oluşmaz, monokarbonil bor hidrür katılma bileşiği hidroliz olur.

NaBH<sub>4</sub>' ün indirgeme mekanizması için ileri sürülen diğer bir yorum, kullanılan çözücünün indirgemeye katıldığı şeklindedir.





### 2.3.1.2 Uygun Çözücü ve Sıcaklık

$\text{NaBH}_4$ , metanol ile oldukça şiddetli reaksiyon verir. İndirgenecek madde metil alkolde çözünüyorsa ve indirgeme düşük sıcaklıkta yapılacaksa metil alkol çözücü olarak kullanılabilir. Çünkü yüksek sıcaklıktaki metanol içinde  $\text{NaBH}_4$  dayanıklı değildir. Etil alkolde reaksiyon daha yavaştır, izopropanol veya tersiyer butanolde hidrojen çıkışı hemen hemen hiç olmaz.  $\text{NaBH}_4$ 'ün etilalkol ve izopropilalkolde çözünürlüğü azdır, ancak yüksek sıcaklıkta yapılacak indirgemeler için kullanılır.

Eğer indirgenecek madde suda çözünüyorsa, su  $\text{NaBH}_4$  için de çok iyi bir çözücüdür,  $\text{NaBH}_4$  eterde çözünmez. Tetrahidrofur, dioksan ve dimetoksi etan çok kullanılan çözücülerdendir.

Kullanılacak miktar  $\text{NaBH}_4$ 'ün indirgeme gücüne göre ayarlanır.  $\text{NaBH}_4$ 'ün indirgeme gücü de eski ve taze olmasına göre değişir. Teorik olarak metal hidrür/karbonil bileşiği oranı 1/4 'tür.

İndirgenecek madde ve kompleks bor hidrür aynı cins veya değişik çözücülerde çözünebilirler. Çözücü karışımı da kullanılabilir. Bor hidrür çözeltisine indirgenecek maddenin çözeltisi ilave edilir veya bunun tersi de uygulanabilir. Çok uygulanan başka bir uygulama şekli de, indirgenecek maddenin çözeltisine bor hidrürün katı toz halinde kısım kısım eklenmesidir.

$\text{NaBH}_4$  ile indirgemelerde ortam bazik olduğundan, uzun süre ve sıcaklıkta yapılacak reaksiyonda ester grubunun hidrolizi mümkündür. Soğukta veya oda sıcaklığında kısa sürede gerçekleştirilebilen indirgemelerde hidroliz olmaz. Ayrıca keto esterlerin indirgenmesinde çözücü olarak alkol kullanılacaksa, ester değişimini önlemek için esterin alkolü tercih edilmelidir.

### 2.3.1.3 Keto Esterlerin NaBH<sub>4</sub> ile İndirgenmesi

0.005 mol keto ester  
0.005 mol NaBH<sub>4</sub>  
25 ml tetrahidrofuran  
25 ml metil alkol

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

Geri soğutucu takılı balonda keto ester, tetrahidrofuran ve 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. 1.5-2 saat sonra hidrojen çıkışı oldukça yavaşlar. Karışım %10 'luk HCl çözeltisi ile asidlendirilir. Tetrahidrofuran ve metilalkolün büyük bir kısmı düşük basınçta destilasyon ile ortamdan 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 ve eter uzaklaştırılır. Hidroksi metil ester, petrol eterinden (40-60 °C) fraksiyonlu kristalizasyon ile saflaştırılır.

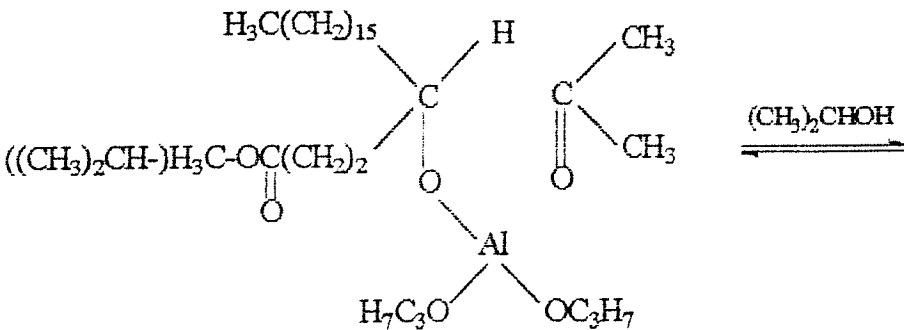
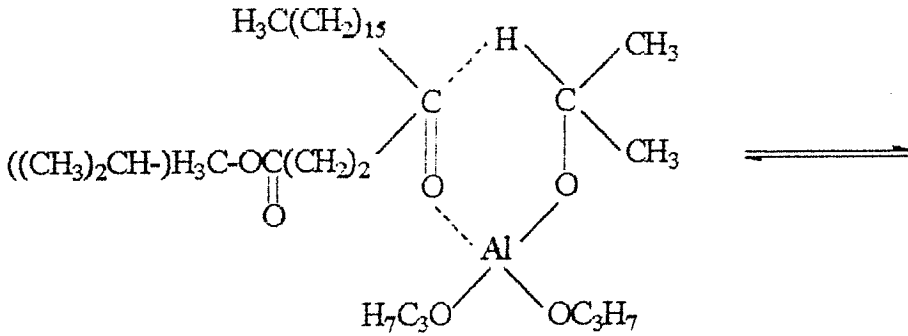
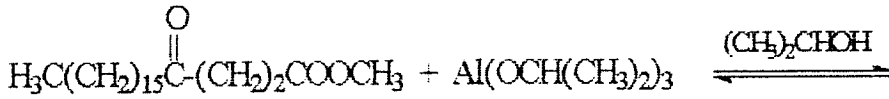
3-Hidroksi aykosanoik asid metil esteri bu yöntemle saf madde üzerinden % 75 verimle elde edildi.

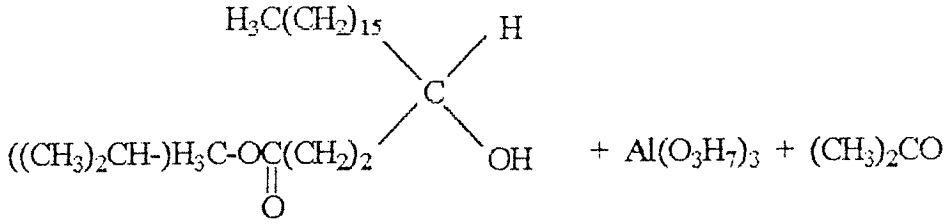
### 2.3.2 Meerwein-Ponndorf-Verley İndirgeme Yöntemi (57, 58, 59)

Karbonil grubunu metal alkoksitleri ile alkol grubuna indirgeme yöntemidir. Okso ve oksi bileşikleri olarak aldehit-primer alkol veya keton-sekonder alkol çiftleri değişik potansiyel ve reaksiyon hızındaki redoks sistemlerini oluştururlar. Her iki sistem arasındaki reaksiyon iki yönlüdür. İki sistem arasındaki reaksiyon hızı küçük veya sıfır ise, dönüşümünü sağlamak için her iki sistemle reaksiyona girebilecek bir redoks katalizörü gereklidir. Böyle sistemler için metal alkolatlar uygun katalizörlerdir. Önceleri katalizör olarak magnezyum etoksit, klor magnezyum etoksit, iyodo ve bromo magnezyum alkoksitler, sodyum, kalay alkoksitler kullanılmış, daha sonra alüminyum alkoksitlerin daha uygun olduğu anlaşılmıştır.

### 2.3.2.1 Reaksiyon Mekanizması

Genellikle izopropil alkollü ortamda alüminyum izopropilat ile yapılan indirgeme reaksiyonu iki yönlüdür. Kolay yükseltgenen sekonder alkollerin alüminyum tuzları, karbonil grubuna hidrür iyonu transfer ederler. Alüminyum izopropilattan sağlanan hidrür iyonu, karbonil bileşiğine katılır ve onu alkole indirger. Reaksiyon siklik yapıli kompleks bir ara ürün üzerinde yürür. Reaksiyona giren karbonil bileşiği ve alüminyum izopropilat ile indirgeme sonucunda oluşan alkolat ve aseton arasında bir denge söz konusudur. Sistem her an geri dönüşlüdür. Reaksiyon ürünleri arasında en düşük kaynama noktasına sahip asetonun destilasyon ile ortamdan uzaklaştırılması sonucu denge sağ tarafın lehine kayar. Böylece indirgeme reaksiyonunun verimi artar. İndirgeme sonucu oluşan hidroksi bileşiği, izopropil alkolün aşırısı ile alkolat halinden serbest hale geçirilir. Çözücü olarak izopropil alkol kullanıldığında, alüminyum izopropoksit daima yenilendiğinden bir katalizör gibi hareket etmektedir.





### 2.3.2.2 Uygun Çözücü ve Sıcaklık

Kullanılacak çözücü gerek karbonil, gerekse alkoksit bileşiğinin kolayca çözünebileceği bir madde olmalıdır.

Meerwein-Ponndorf-Verley indirgemesi çözücü kullanılmadan da yapılabilir, fakat verim düşük olur. Bu tip indirgemede yüksek sıcaklığa ısıtmak gerekir, bu da sıcaktan etkilenen maddelerin bozunmasına neden olur.

Çözücü olarak primer alkol kullanıldığında indirgeme verimi düşük olmuştur. Bu durum ester değişmesi sonucu indirgeme gücü zayıf olan normal alkoksitin oluşumuyla açıklanmıştır.

Benzen, toluen, ksilen, n-propil alkol, izopropil alkol gibi çözücüler denenmiş ve en yüksek verim izopropil alkol ile elde edilmiştir. Yüksek kaynayan çözücülerle çalışıldığında polimerizasyon, dehidrasyon gibi yan reaksiyonlar sonucu indirgeme veriminin azaldığı saptanmıştır.

Kaynar izopropil alkolün sıcaklığı, iyi ve hızlı bir indirgeme reaksiyonu için yeterlidir. Ayrıca bu sıcaklıkta polimerizasyon ve dehidrasyon türü yan reaksiyonlar önlenmektedir. İzopropil alkol varlığında alüminyum izopropoksit, alkoksit grubu değişimine uğramış olsa bile yenilenebilmekte ve böylece hem indirgen, hem katalizör olarak hareket etmektedir. Hidroksi bileşiği de izopropil alkol fazlası ile alüminyum alkolat halinden kolaylıkla izole edilebilmekte, izopropoksitin ayrıca izolasyonuna gerek kalmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı karbonil bileşiklerinin alüminyum izopropilat ile indirgenmesinde izopropil alkolün kaynama sıcaklığında çalışmak genellikle yeterlidir. Yaklaşık bir saat ısıtmadan sonra aseton destilasyonunun başlamadığı durumlarda, daha yüksek sıcaklıkta kaynayan çözücü olarak toluen ilave edilir ve izopropil alkol destilasyon ile uzaklaştırılır. İndirgeme yine olmuyorsa, ortama ksilen ilave edilir. Eğer indirgeme izopropil alkol varlığında 12-24 saat içinde



tamamlanabiliyorsa, daha saf madde eldesi için kaynama noktası yüksek çözücüler tercih edilmemelidir.

### 2.3.2.3 Alüminyum İzopropilatın Hazırlanması

Alüminyum alkoksit olarak genellikle kolay okside olabilecek sekonder alkollerin alüminyum alkolatları primerlerinkine göre daha kuvvetli indirgendir. Sekonder alkoksitler arasından alüminyum izopropilatın en iyi indirgeme aracı olduğu saptanmıştır.

Keto esterlerin indirgenmesinde kullandığımız alüminyum izopropilat aşağıdaki reçeteye uygun olarak hazırlanmıştır.

27 g	(1 mol)	Alüminyum rendesi
300 ml		Mutlak izopropil alkol
0.5 g		HgCl <sub>2</sub>
2 ml		CCl <sub>4</sub>

Mutlak izopropil alkol, izopropil alkolün (Merck) içindeki su oranına göre hesaplanan miktardaki CaO üzerinde ve geri soğutucu altında 4 saat kaynatılıp, destile edilmesiyle hazırlanır. Tel veya rende şeklinde kullanılan alüminyum ise temiz, kuru ve aktif olmalıdır.

Temizlenmiş, kurutulmuş 27 gram (1 mol) alüminyum rendesi 1 litrelik kuru bir balona konur. Üzerine 300 ml mutlak izopropil alkol ve 0.5 g HgCl<sub>2</sub> ilave edilir. Balona CaCl<sub>2</sub> tüpü içeren geri soğutucu takılır. Karışım yavaş yavaş ısıtılır, kaynama başlayınca soğutucu üzerinden 2 ml CCl<sub>4</sub> ilave edilir. CCl<sub>4</sub>; alkol ve alüminyum arasındaki reaksiyonda katalizör ödevini görür. Reaksiyon karışımının rengi griye döner ve bir kaç dakika içinde şiddetli hidrojen çıkışı başlar. Isıtma durdurulur ve gerekirse balon dıştan soğutur. Reaksiyon yavaşlayınca ısıtmaya devam edilir ve reaksiyon karışımının süspansiyon halinde bulunması nedeniyle koyu siyah bir görünüm alır. Alüminyumun tamamı reaksiyona girene kadar, karışım geri soğutucu altında kaynatılır. Kaynama süresi 6-12 saat arasında değişir. Reaksiyon karışımı sıcakken Claisen destilasyon balonuna aktarılır. Önce izopropil alkol düşük basınçta uzaklaştırılır, sonra alüminyum izopropilat vakumda destillenir. Verim % 90-95 ' tir. Alüminyum izopropilat nemden etkilendiği için iyi kapaklı bir şişede veya izopropil alkoldeki çözeltisi halinde saklanır. Çözeltisinden zamanla kristallenir, fakat 60-70 °C' ye ısıtılınca tekrar çözünür.

#### 2.3.2.4 Aseton Belirteci

Meerwein-Ponndorf-Verley indirgenmesinde açığa çıkan asetonun kontrolü için % 0.1 2,4-Dinitrofenilhidrazin çözeltisi hazırlanır. 0.12 gram 2,4-Dinitrofenilhidrazin, 25 ml destile su ve 21 ml derişik HCl karışımında ısıtılarak çözündürülür. Sarı renkli çözelti soğutulur ve destile su ile 125 ml 'ye tamalanır. Bu reaktifin bir kaç damlası aseton-izopropil alkol destilatının bir kaç damlası ile karıştırıldığında, sarı çökelti veya sarı süspansiyon oluşması, aseton 2,4-Dinitrofenilhidrazonun meydana gelmesinin kanıtıdır.

#### 2.3.2.5 Keto Esterlerin Meerwein-Ponndorf-Verley Yöntemi İle İndirgenmesi

- 0.1 mol keto ester
- 0.3 mol alüminyum izopropilat
- 100 ml mutlak izopropil alkol

Yuvarlak dipli ve iki boyunlu balonun boyunlardan bir tanesinin üzerine içinden su geçirilmeyen geri soğutucu ve bunun tepesine de aseton destilasyonu için düz soğutucu bağlanır veya bunun yerine balona "Hahn" soğutucusu takılır. Hahn soğutucusunun iç tüpüne izopropil alkol ve kaynama taşı konur. Bunun tepesine de geri soğutucu takılır. Hahn soğutucusunun dış kısmı asbest bezi ile sarılır. Sadece düşük kaynama noktalı aseton yan koldan geçerek destillenir. Karışımı ısıtmak, aynı zamanda karıştırmak için ısıtıcıli magnetik karıştırıcıdan yararlanılır.

İndirgeme sistemi kuru olmalıdır. Hahn soğutucusu takılan balona keto ester, mutlak izopropil alkol ve alüminyum izopropilat konur. Aseton destilasyonu için hahn soğutucusunun tepesine takılan düz soğutucu ile toplama kabını birleştiren adaptörün yan koluna  $CaCl_2$  tüpü takılır. Keto ester, oda sıcaklığında izopropil alkolde çözünür fakat alüminyum izopropilat çözünmez. Bu nedenle karışım, ısıtıcıli magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak ısıtılır. Alüminyum izopropilat ısı etkisi ile çözünür. Kaynamanın başlamasından yarım saat sonra aseton destilasyonu başlar. Aseton, izopropil alkol ile karışık geçer. İndirgeme reaksiyonunun başlaması ve sonu 2,4-Dinitrofenilhidrazin çözeltisi ile aseton kontrolü yapılarak saptanır. Bu arada izopropil alkolün büyük bir kısmı aseton ile beraber destillenir. 50-60 ml 'den fazla izopropil destilatı geçmişse, ortama 20-30 ml izopropil alkol konur, karışım kaynatılır ve aseton kontrolü yapılır. Aseton testi negatif çıkana kadar reaksiyona devam edilir. İndirgeme yaklaşık 2.5-3 saat sürer. Ortama tekrar 20 ml izopropil alkol ilave edilir. Karışım 15-20 dakika daha kaynatılır ve tekrar aseton kontrolü yapılır. Sonuç yine negatif çıkarsa, indirgeme tamamlanmış demektir.

İndirgeme reaksiyonunun yürüyüşü aseton testi ile beraber ince tabaka kromatografisi ile de takip edilmiştir. Yürütücü faz olarak eter-petrol eter (1:1) kullanılmıştır.

İndirgeme bittikten sonra izopropil alkol fazlası düşük basınçta uzaklaştırılır. Balonda geriye kalan kısım soğuk seyreltik HCl (35 ml derişik HCl ve 175 ml destile su) ile asidik reaksiyon verene kadar hidroliz edilir. Hidrolizin tamamlanması için karıştırılır. Karışım ayırma hunisine aktarılır, eter ile ekstrakte edilir. Eterli faz seyreltik HCl, destile su ile yıkanır,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulur ve eteri uzaklaştırılır. Oluşan hidroksi ester; alüminyum izopropilatın alkoksit grubu ile ester alkoksit grubunun yer değiştirilmesi sonucu, metil ve izopropil esterler karışımıdır. Hidroksi ester karışımı, hidroksi aside hidroliz edilir. Hidroksi asidler, petrol eter (60-80 °C) veya asetondan fraksiyonlu kristalizasyon ile saflaştırılır.

Bu yöntemle göre, 4-Hidroksi aykosanoik asid saf ürün üzerinden % 65 verimle elde edildi.

#### 2.3.2.6 Hidroksi Asidlerden Hidroksimetil Ester Hazırlanması

60 ml esterleştirme karışımı (1 hacim benzen + metil alkolden ibaret 230 ml' lik çözeltiye 2 ml derişik  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ilave edilerek hazırlanır.)

2 g Hidroksi asid

Kuru bir balona 2 gram hidroksi asid konur. Üzerine 60 ml esterleşme karışımı ilave edilir ve karışım geri soğutucu altında 2-2.5 saat kaynatılır. Soğutulan karışım ayırma hunisine aktarılır, üzerine 100 ml su ilave edilir, eter veya petrol eteri ile bir kaç defa ekstrakte edilir. Organik faz, % 10  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ve su ile yıkanır. Susuz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulur. Eter ve petrol eteri uzaklaştırılır. Hidroksi metil esterler kristalizasyon yöntemi ile saflaştırılır.

#### 2.4 Keto Aykosanoik Asidlerin Semikarbazid Türevlerinin Hazırlanması (60)

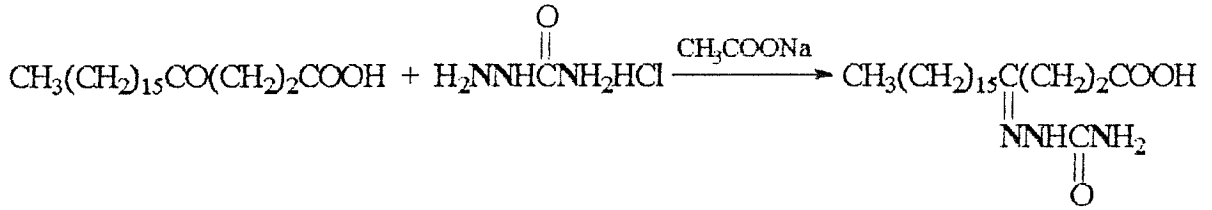
1 g Semikarbazid hidroklorür

1.5 g Sodyum asetat

0.5-1 g Keto yağ asidi

500 ml' lik bir behere konan semikarbazid hidroklorür ve sodyum asetat 10 ml suda bir bagetle karıştırılarak çözülür. Karışıma keto yağ asidi konur, bulanıklık gidinceye kadar asetonsuz metanol eklenir, karıştırılarak su banyosunda alkol kaynayıncaya kadar ısıtılır ve

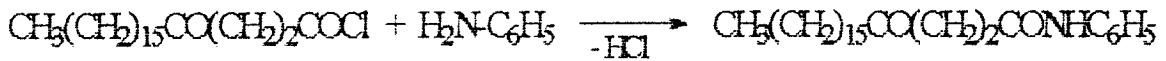
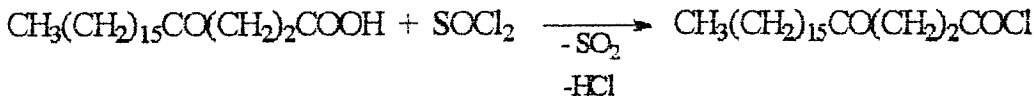
soğumaya bırakılır. Kristallenme hemen başlar ve 1 saat kadar bekletilir. Nuçeden süzülen kristaller vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinden kurutulur. Semikarbazon türevleri metanolden kristallendirilerek saflaştırılır.



Bu metod ile 3-,4-Semikarbazono aykosanoik asidler sentez edildi.

### 2.5 Keto Aykosanoik Asidlerin Anilid Türevlerinin Hazırlanması (61)

1 gram asid veya asidin sodyum tuzu, 2 ml SOCl<sub>2</sub> ile bir deney tüpünde karıştırılır ve karışım 30 dakika geri soğunucu altında kaynatılır. Karışım soğutulur, 1-2 gram anilinin 30 ml benzende çözeltisi ilave edilir ve karışım 2 dakika kadar buhar banyosunda ısıtılır. Benzenli çözelti bir ayırma hunisine alınır ve benzenli faz sırasıyla 2 ml su, 5 ml derişik HCl, 5 ml % 5 NaOH çözeltisi ve 2 ml su ile yıkanır. Benzen evaporatörde uzaklaştırılır ve anilid su ya da etil alkolden kristallendirilerek saflaştırılır.



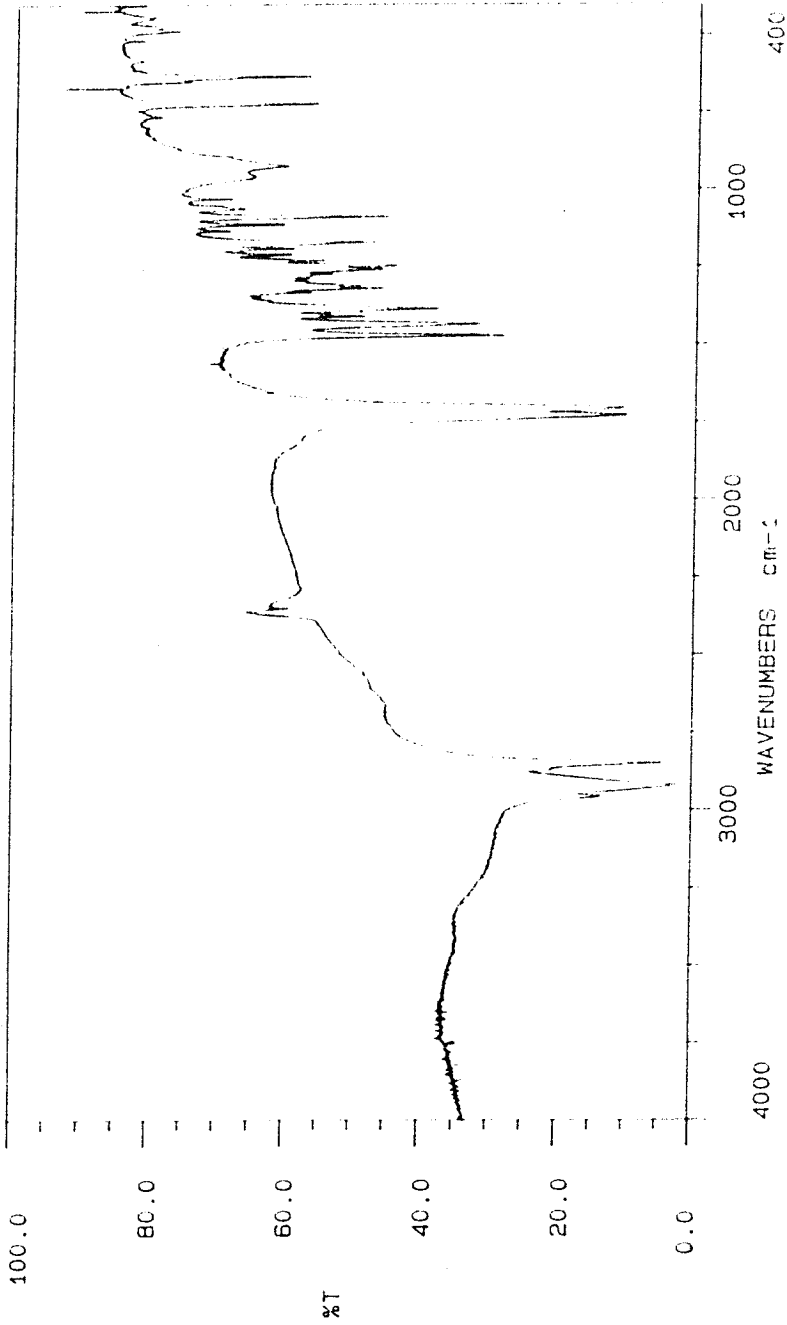
### III. BULGULAR

#### 3.1 Keto ve Hidroksi Asid İle Metilesterlerinin Sentez Sonuçları

Tablo 3.1 : 3,4-Keto ve Hidroksi Aykosanoik Asid İle Metilesterlerinin Sentez Sonuçları

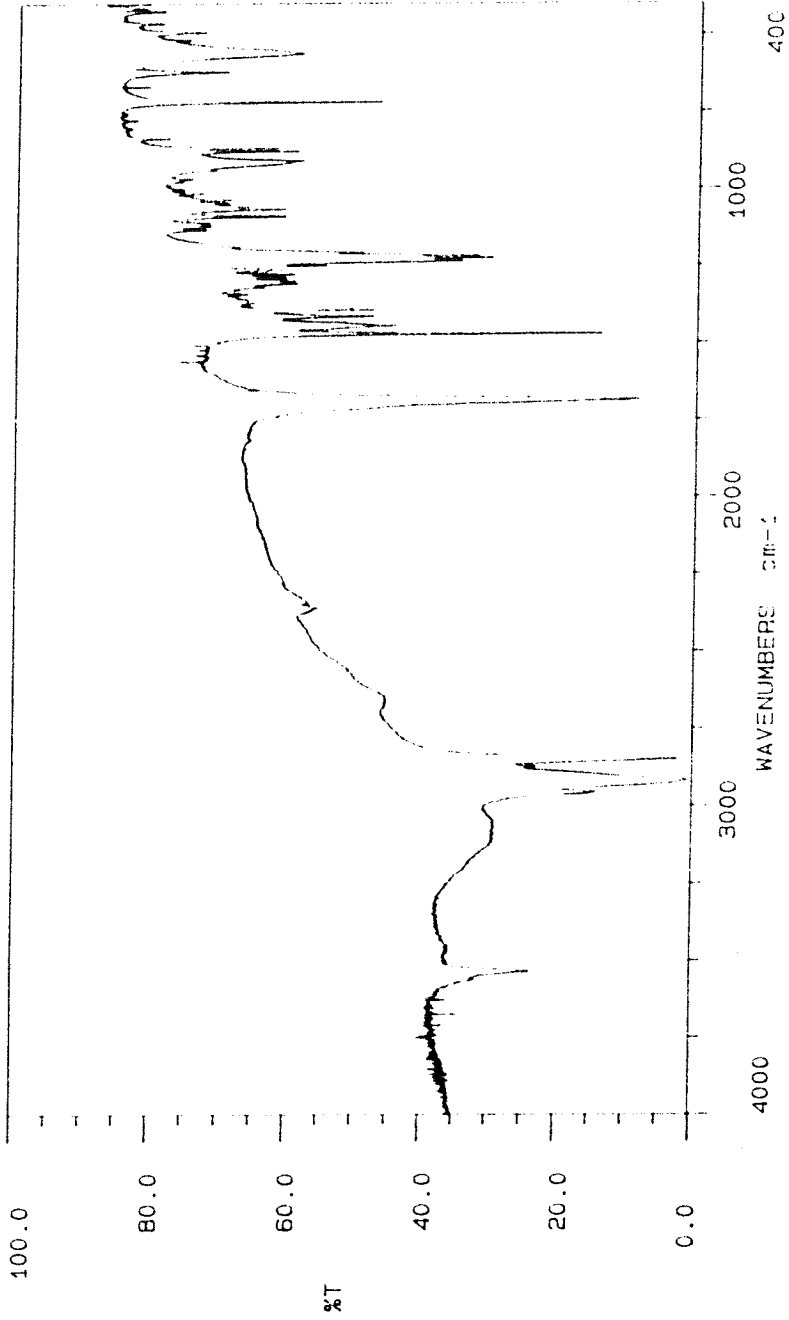
Sentezlenen Madde	Sentez Sonuçları		R <sub>f</sub>
	Erime noktası ( °C)		
3- Keto aykosanik asid	97-98	(Lit. <sup>9</sup> 104-105)	0.58
3- Keto aykosanik asid metil ester	51.5-53	(Lit. <sup>13</sup> 56.5)	0.85
3- Hidroksi aykosanoik asid	91-92.5	(Lit. <sup>12,13</sup> 93.2-93.4)	0.50
3- Hidroksi aykosanoik asid metil ester	56.5-57.5		0.71
4- Keto aykosanik asid	98-99	(Lit. <sup>11</sup> 97.5)	0.52
4- Keto aykosanik asid metil ester	53.5-54.5		0.70
4- Hidroksi aykosanoik asid	88-88.5		0.41
4- Hidroksi aykosanoik asid metil ester	56.57		0.66

### 3.2 3-Keto Asidin IR Spektrumu



Şekil 3.1: 3-Keto aykosanoik asidin IR Spektrumu  
IR (cm<sup>-1</sup>); 1707, 1730 (C=O), 1244 (C-O)  
2963, 2851 (C-H)

### 3.3 3-Hidroksi Asidin IR Spektrumu



Şekil 3.2 : 3-Hidroksi aykosanoik asidin IR Spektrumu  
IR (cm<sup>-1</sup>); 3540 (O-H), 1702 (C=O), 1230 (C-O),  
2928, 2851 (C-H)

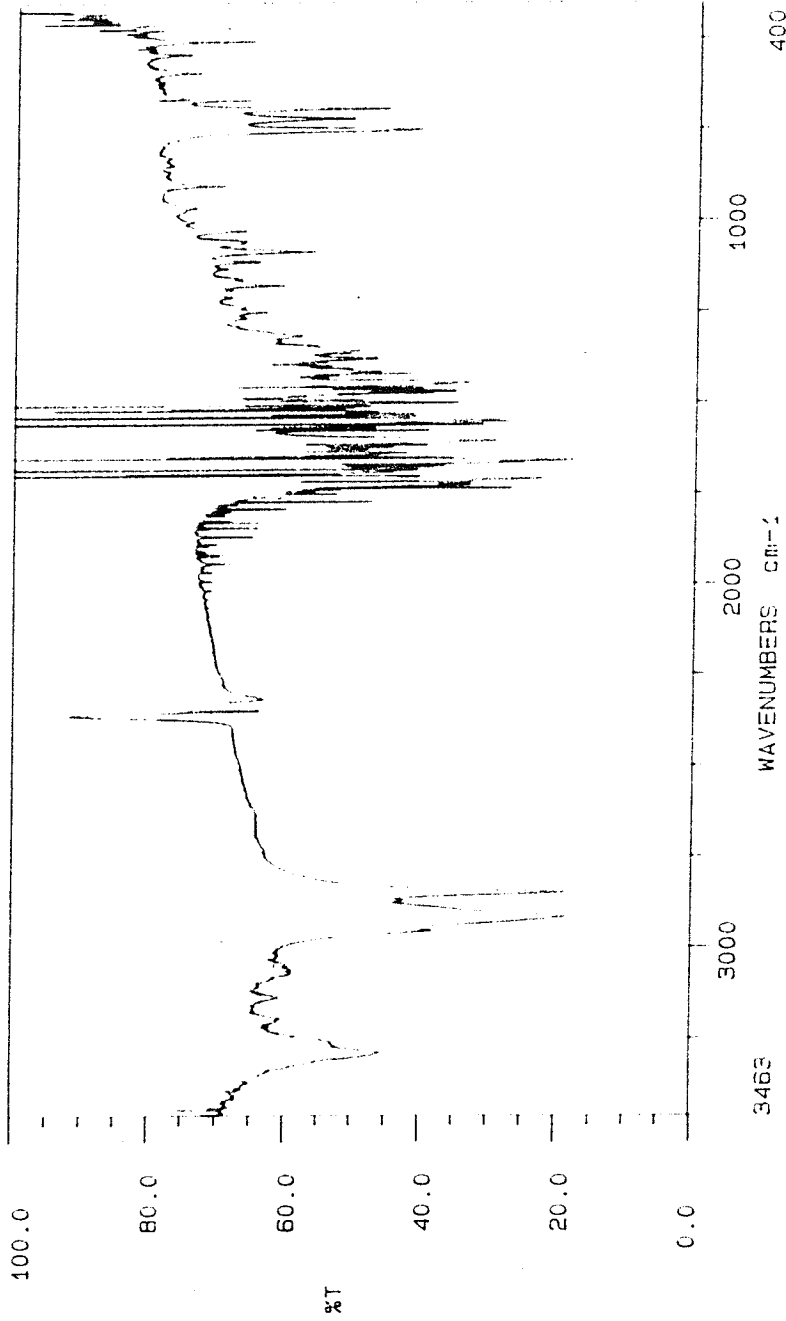
### 3.4 Keto Aykosanoik Asid Türevlerinin Sentez Sonuçları

Tablo 3.4 : 3-,4-Keto Aykosanoik Asidin Semikarbazon ve  
3,4-Keto Aykosanoik Asidin Anilid Sonuçları

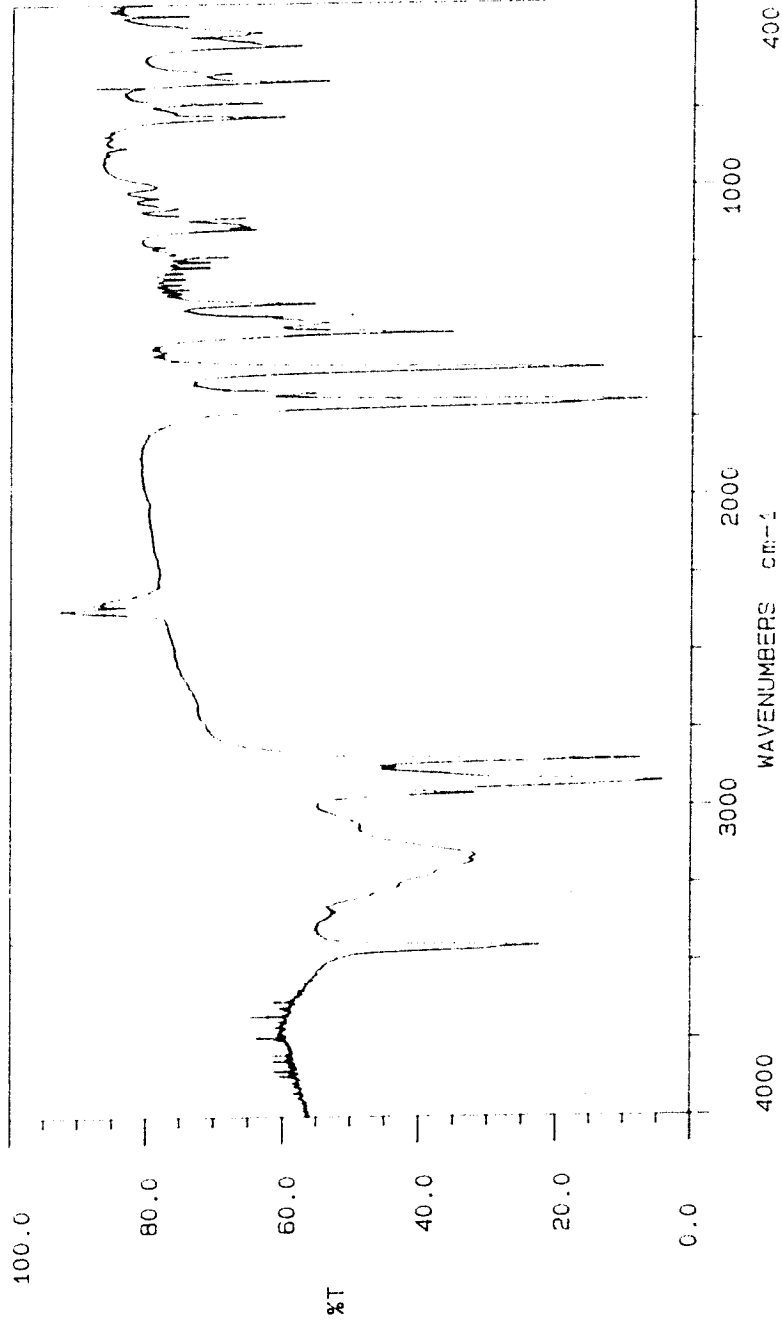
Sentezlenen Madde	Sentez Sonuçları
	Erime Noktası ( °C)
3- Keto aykosanoik anilid	83 - 84
3- Semikarbazonoaykosanoik asid	122 - 124
4- Ketoaykosanoik anilid	101.5 - 102.5
4- Semikarbazono aykosanoik asid	124.5 - 126



### 3.5 Keto Aykosanoik Asid Türevlerinin IR Spektrumları



Şekil 3.3 : 3-Keto aykosanoik asid anilid IR spektrumu  
IR (cm<sup>-1</sup>); 3289, 1573 (N-H), 1660 (-N-CO-), 1616 (ArC-C),  
762, 693 (ArC-H), 1725 (C=O), 2942, 2855 (C-H)



**Şekil 3.4:** 3-Semikarbazono aykosanoik asidin IR spektrumu  
IR (cm<sup>-1</sup>); 3464 (O-H), 3183 (-NH), 1717 (N-H), 1697 (C=O),  
1595 ( N, -NH<sub>2</sub>-C=O), 2928, 2851 (C-H)

#### IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada amacımız; 3,4-Keto ve hidroksi aykosanoik asid ile metilesterlerinin sentezi ve incelenmesidir. 3-Keto aykosanoik asid metilester, asetoasetester sentez yöntemine göre saf madde üzerinden % 45 verimle stearyl klorür ile asetoasetesterin reaksiyonundan elde edildi. Elde edilen keto ester saf madde üzerinden % 42 verimle asidine hidroliz edildi. 4-Keto aykosanoik asid, Blaise reaksiyonuna göre hegzadesil iyodür ile süksinik asid yarı ester klorürün Cu-Zn alaşımı beraberliğindeki reaksiyonundan elde edilen keto esterin hidrolizi ile sentez edildi. Blaise reaksiyon verimi saf madde üzerinden % 20' dir.

3,4-Hidroksi aykosanoik asid metilesterler, tarafımızdan sentez edilen keto esterlerin NaBH<sub>4</sub> veya Meerwein-Ponndorf-Verley yöntemiyle indirgenmesinden elde edilmişlerdir. Meerwein-Ponndorf-Verley indirgeme yöntemiyle izopropil ve metil ester karışımı ele geçtiği için saf madde üzerinden % 65, NaBH<sub>4</sub> 'de ise ester değişmesi olmadığından % 75 verim alınmıştır. NaBH<sub>4</sub> ile indirgemenin faydaları; Meerwein-Ponndorf-Verley yöntemine göre daha kısa sürede tamamlanması ve verimin daha yüksek olmasıdır. Sakıncası ise maliyetinin daha yüksek oluşudur.

Sentezlenen 3,4-Keto ve hidroksi asid ve esterlerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiş, saptanan R<sub>f</sub> değerleri ve erime noktaları Tablo 3.1'de (sayfa 32 ) verilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde asidler için yürütücü faz: Hekzan:eter:asetik asid (20:80:1), esterler için yürütücü faz: eter:petrol eter (1:1), belirteç olarak da % 5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kullanılmıştır. 3-Keto ve hidroksi asidlerin IR spektrumları Şekil 3.1, 3.2 (sayfa 33, 34 ) ' de verilmiş ve yorumları aşağıda yapılmıştır.

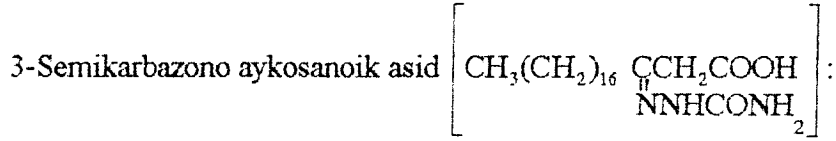
3-Keto aykosanoik asid [CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COCH<sub>2</sub>COOH]:

IR (cm<sup>-1</sup>); 1707, 1730 (C=O), 1244 (C-O), 2963, 2851 (C-H)

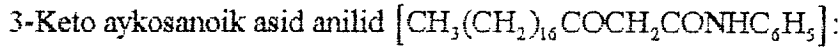
3-Hidroksi aykosanoik asid [CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CHOHCH<sub>2</sub>COOH]:

IR (cm<sup>-1</sup>); 3540 (O-H), 1702 (C=O), 1230 (C-O), 2928, 2851 (C-H)

Sentez edilen keto asidlerin semikarbazon ile anilid türevleri elde edildi ve erime noktaları saptandı. Türevlerin erime noktaları Tablo 3.4 (sayfa 35) 'de verilmiştir. Şekil 3.3 ve 3.4 (sayfa 36, 37) ' de 3-Keto aykosanoik asidin anilid ve semikarbazon türevlerinin IR spektrumları şu şekilde yorumlanmıştır.



IR (cm<sup>-1</sup>); 3464 (O-H), 3183 (-NH), 1471 (N-H), 1697 (C O),  
1595 ( N, -NH<sub>2</sub>-C O), 2928, 2851 (C-H)



IR (cm<sup>-1</sup>); 3289, 1573 (N-H), 1660 (-N-CO-), 1616 (ArC-C),  
762, 693 (ArC-H), 1725 (C O), 2942, 2855 (C-H)

## V. ÖZET

### 3,4-Keto ve Hidroksi Aykosanoik Asidlerin Sentezleri ve İncelenmesi

Bu çalışmada; 3-Keto aykosanoik asid metil esteri, asetoasetester sentez yöntemine göre stearyl klorür ile asetoaset esterin reaksiyonundan elde edildi. 4-Keto aykosanoik asid metil esteri ise Blaise reaksiyonuna göre, hegzadesil iyodür ile süksinik asid yarı metil klorürün reaksiyonundan sentez edildi. Keto esterler, hidroliz reaksiyonu ile keto asidlere çevrildiler. Sentezlenen ester ve asidler, kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldılar ve saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi.

3,4-Hidroksi aykosanoik asid metil esterleri; sentezle elde ettiğimiz uygun keto esterlerin,  $\text{NaBH}_4$  veya Meerwein-Ponndorf-Verley yöntemiyle indirgenmesinden elde edildiler. Hidroksi esterler de keto esterler gibi hidroliz reaksiyonu ile asidlerine çevrilip, kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldılar. Saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi.

Ayrıca keto asidlerin semikarbazon ve anilid türevleri sentez edildi.

Sentez edilen ester, asid ve türevlerinin erime noktaları saptandı ve IR spektroskopisi yöntemi yardımıyla yapıları aydınlatıldı.

## V. SUMMARY

" The synthesis and investigation of 3,4-Keto and hydroxy eicosanoic acids. "

In this study, 3-Keto eicosanoic acid methyl ester was synthesized by reaction of acetoacetic ester with stearyl chlorid, according to the acetoacetic ester method. 4-Keto eicosanoic acid methyl ester was synthesized, according to Blaise condensation reaction, by reaction of hexadecyl iodide with succinic acid monoester chlorid. Keto esters were hydrolyzed to keto acids. Synthesized keto acids and esters were purified by the crystallization method. Their purification degree was controlled by thin layer chromatography.

3,4-Hydroxy eicosanoic acid methyl esters were obtained by the reduction of keto esters. The corresponding keto esters were reduced by  $\text{NaBH}_4$  or Meerwein-Ponndorf-Verley methods. Hydroxy esters also were hydrolyzed to keto acids like keto esters. These esters and acids were purified by crystallization method. Their purification degree was controlled by thin layer chromatography. Furthermore, the semicarbazone and anilide derivatives of these keto acids were synthesized.

Melting points of the synthesized compounds were determined and their structures were identified by using IR spectroscopy.

## VI. KAYNAKLAR

1. ÖZERİŞ, S. (1993) : Temel Organik Kimya, 3. Baskı, ISBN 975-404-314-8, İ. Ü. İletişim Fakültesi Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul.
2. BRECHANY, Elizabeth Y., CHRISTIE, William W. (1992): J. Dairy Res., 59(1), 57-67,
3. MAYBERRY, W. R. (1981) : Dihydroxy and Monohydroxy Fatty Acids in Legionella Pneumophila, J. Bacterial., 147(2), 373-81
4. TERESA, J. P., JIMENEZ, B. B. (1966) : Anales Real. Soc. Espan. Fis. Quim, Ser, B 62(4-5), 569-82, Fac. Cien., Salamanca, Spain
5. GUINAND, M., MICHEL, G. (1966): Biochim. Biophys. Acta 125(1), 75-91 Lab. Chim. Biol., Fac. Catholique Sci., Lyons, France.
6. LONEELLE, M. A., PROMÉ, D., LONEELLE, G., PROMÉ, J. C. (1990): J. Gen. Microbiol., 136(4), 773-8, Cent. Biochim. Genet. Cell., CNRS, 31062 Toulouse, France
7. MAMORU, F., FUMIKO, S., SHIGETAKA, K., TSUTOMU, Y. (1989): Nippon Iyo Masu Supekutonu Gakkai Koenshu, 14, 201-4, Anal. Res. Lab., Fujisama Pharm. Co. LTD., JAPAN
8. TERESA, P. M., ELISOE, S., AMPARO, T. (1984): Waxes, Triterpenes, Steroids and Free and Bound Acids in Leaves and Stems Centaurea Aspera, J. Nat. Prod., 47(1), 184-5
9. MITZ, M. A., AXELROD, A. E., HOFMANN, K. (1950): J. Am. Chem. Soc., 72, 1231-2, Univ. of Pittsburgh, Pa.
10. LUKEŠ, R., CERNY, M. (1957): Chem. Listy, 51, 1327-32, Czechoslov. akad. věd, prague
11. OURA, H., HASE, J., HONDA, K., FUKAI, S. (1956): J. Pharm. Soc. Japan 76, 1433-5, Univ. Toyama
12. SKOGN, M. (1962): Acta Chem. Scand. 6, 809-17, Univ. Uppsala, Sweden
13. STENHAGEN, S. S. (1945): Arkiv Kemi, Mineral. Ged. A20, No.19, 17 pp, Univ. Uppsala, Sweden
14. HOLMAN, R. T., LUNDBERG, W. D., MALKIN, T. (1955): Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids, Vol. 3, Pergamon Press, London.
15. TOLNAI, S., MORGAN, J. F. (1962): Can. J. Biochem. Physiol., 40, 1367
16. ibid, 869-75
17. TOWNSEND, G. F., BROWN, W. H. (1961): Can. J. Biochem. Physiol. 39, 1765-70, 713-19
18. HURD, C. D., RATERINK, M. R. (1934): J. Amer. Chem. Soc., 56, 1348

19. AHMAD, A., SPENSER, I. D. (1961): *Canad. J. Chem.*, 39, 1340
20. ADKINS, H. et al., (1930): *J. Amer. Chem. Soc.*, 52, 5192
21. SHIRLEY, D. A., SCHMIDT, D. A. (1951): *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 5493
22. BUCHTA, E., BAYER, M. (1951): *Ann.*, 573, 227
23. HÜNIG, S., LÜCKE, E., BENZING, E. (1939): *Ber.*, 91, 129
24. HUDSON, B. E., HAUSER, C. R. (1939): *J. Amer. Chem. Soc.*, 61, 3567
25. SWAMER, F. W., HAUSER (1950): *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1352
26. SPIELMAN, M. A., SCHMIDT, M. T. (1937): *ibid*, 59, 2009
27. FROSTICK, F. C. and HAUSER (1949): *ibid*, 71, 1350
28. RIEGEL, B. and LILIENFELD, W. M. (1945): *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1273
29. BRESLOW, D. S. et al (1944): *ibid*, bb, 1286
30. BLAISE, E. E. (1901): *Compt. rend.*, 132, 478
31. BAYLESS, P. L. and HAUSER. (1954): *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 2306
32. THOMPSON, D. F., BAYLESS and HAUSER (1954): *J. Org. Chem.*, 19, 1490.
33. BLAISE (1901): *Compt. rend.*, 132, 978
34. MOUREU, C. and DELANGE, R. (1903): *Compt. rend.*, 136, 753
35. CASON, J. and PROUT, F. S. (1944): *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 46.
36. LUKES, R. (1930): *Chem. Listy.*, 24, 197
37. CASON and REIST, E. J. (1958): *J. Org. Chem.*, 23, 1668.
38. FRIEDMANN, E. (1936): *J. pr. Chem.*, [ii], 146, 159
39. LAWESSON, S. et al (1962): *Acta. Chem. Scand.*, 16, 1191
40. BLAISE, E. E. (1913): *C. R. Hebd. Seacens Acad Sci.*, 157, 1440
41. ALBERT, A., SERJEANT, E. P. (1962): *Ionisation Constants of Acids and Bases*, Methuen, London.
42. KRAFFT, F., ROSINY, W. (1900): *Ueber Reindarstellung der Hochmdekularen Saureanhydride*, *Ber.*, 33, 3577.
43. RIGBY, W. (1950): *J. Chem. Soc.*, 1907
44. AUTENRICHT, W. (1901): *Ueber Einfache und Gemischte Saureanhydride*, *Ber.*, 34, 168
45. COFFEY, S. (1965): *Rodd's Chemistry of Carbon Compound*, Vol. 1, Part U, Elsevier Publishing Company, New York, 121-8
46. MOZINGO, R., FOLKERS, K. (1948): *Hydrogenalysis of  $\beta$ -oxygenated Esters to Glycols*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 227.
47. SPANAGEL, E. W., CAROTHER, W. H. (1936): *Preparation of Macrocyclic Lactones by Depolymerization*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 38, 654
48. REFORMATSKY, S. (1895): *Die Einwirkung Eines Gemenges Von Zink und Bromisobuttersaureester auf Isobutyraldehyd.*



49. HOUSTON, D. F. (1947):  $\gamma$ -Palmitolactone and  $\gamma$ -Hydroxypalmitic Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 517
50. DAVIES, L. A., ADAMS, R. (1928): The Structure of Convolvulinol and Jalapinic Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 50, 1752
51. FORDYCE, C. R., JOHNSON, J. R. (1933): Branched Chain Aliphatic Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3370
52. DURHAM, J., McLEOD, J. D., CASON, J. (1958): *Organic Syntheses*, Vol 38, United States of America.
53. SINGER, R., SPRECHER, P. (1947): Die Synthese von  $\omega$ -Bromdokosanol, *Helv. Chim. Acta*, 30(2), 1001-4
54. VOGEL, A. I. (1961): *Prac. Org. Chem.*, Chp. III., 3. baskı, Spottiswoode, Ballantyne and Co. Ltd., Great Britain
55. GAYLORD, N. G. (1956): *Reduction with Complex metal Hydrides*, Interscience Publishers, Inc., New York
56. SCHENKER, E. (1966): *Neuere Methoden der präparativen organischen chemie*, Vol 4, Germany.
57. WILDS, A. L. (1944): *Organic Reactions*, 2. baskı, John Wiley and Sons Inc., United States of America.
58. HILGETAG, W., MARTINI, A. (1972): *Preparative Organic Chemistry*, 4. Baskı, ISBN 0-471-93749-5, John Wiley and Sons, German Democratic Republic.
59. VOGEL, A. I. (1961): *Prac. Org. Chem.* chp. 3, 3. baskı, Spottiswoode, Ballantyne and Co. Ltd. Great Britain
60. VOGEL, A. I. (1961): *Prac. Org. Chem.* Vol III, 3, Printed in Great Britain by Spottiswoode, Ballantyne and Co. Ltd. Londra and Colchester.
61. SHRIDNER, L., FUSON, R. C., CURTIN, D. (1964): *The Systematic Identification of Organic Compounds*, John Wiley and Inc. New York.
62. RICHTER, F. (1940): *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie* 2, 384, I 176, II 360, III 1039
63. RICHTER, F. (1940): *Ibid*, 2, 608, I 263, II 549, III 1660
64. RICHTER, F. (1940): *Ibid*, 2, 612, II 553, III 1669
65. RICHTER, F. (1940): *Ibid*, 1, 172, I 68, II 138, III 560

## VII. ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında İstanbul 'da doğdu. İlk öğrenimini Bayrampaşa İlkokulu 'nda, orta öğrenimini Yıldırım Ortaokulunda ve Sağmalcılar Lisesi 'nde 1989 yılında tamamladı. Aynı yılda İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü 'nü kazandı ve 1993 yılında Kimyager olarak mezun oldu. 1993 yılında İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Organik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı.