

KETALLER VE ASETALLER

YÖKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Mine HÖRRİYET

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 3 Şubat 1992

Tezin Savunulduğu Tarih : 20 Şubat 1992

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Olcay ANAÇ

Diğer Jüri Oyeleri : Doç.Dr.Naciye TALINLI

Prof.Dr.Yusuf YAĞCI

ÖNSÖZ

Bu çalışmada; terpen kökenli karbonil bileşikleri veya alkol-lerden çıkılarak, terpen kökenli veya terpen özelliği göstermeyen reaksiyon ortaklarıyla asetalleştirme ve ketalleştirme reaksiyonları incelenmiştir.

Çıkış karbonil bileşiğinin yapısına göre; kuvvetli asidik koşullarda asetalleşme yerine, halka kapanması reaksiyonları tercih edilmiştir. Daha zayıf asidik koşullarda (PTSA'li) bile halka kapanmasına ve çift bağ kaymasıyla eliminasyona rastlanmıştır.

Tüm bileşikler; parfüm, ilaç, gıda, plastik, insektisit endüstrilerinde kullanılabilirlik özellikleri taşımaktadırlar.

Bu çalışma boyunca bana her yönden destek olan Sayın Hocam Doç.Dr. Olcay ANAÇ'a; Doç.Dr.Naciye TALINLI'ya, Araştırma Görevlisi Özkan SEZER'e , beni yetiştiren anneme ve rahmetli babama; çalışmalarımda mali yönden destek sağlayan Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne; ayrıca tezimin daktilosunu özenle yapan Zekiye ŞERMET'e teşekkür ederim.

ŞUBAT, 1992

Mine HÖRRİYET

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SEMBOLLER	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2. TEORİK KISIM	2
2.1. Alkoller ve Aldehitlerden veya Asidik Ortamdaki Ketonlardan, Asetaller	2
2.2. Fiziksel Yöntemlerle, Reaksiyon Sırasında Oluşan Suyun Uzaklaştırılması	2
2.2.1. Direkt Yöntem	4
2.2.2. Gergin Halkalı Asetaller İçin Karışık Asetal Yöntemiyle, Kademeli Sentez	12
2.3. Kimyasal Yöntemlerle, Reaksiyon sırasında Oluşan Suyun Uzaklaştırılması	13
2.3.1. Ortoesterler ile	13
2.3.2. Dialkil Sülfid ile	17
2.3.3. Oluşan Asetallerden Daha Hızlı Hidroliz Olan Asetal ile	20
2.3.4. Formaldehit Di-t-bütil Asetal	20
2.3.5. Direkt Asetalleşme ve Ortoester Yönteminin Birleştirilmesi	22
2.4. Asit Katalizörleri	22
BÖLÜM 3. DENEYSEL KISIM	25
3.1. Genel Bilgiler	25
3.1.1. Azeotropik Distilasyon Yöntemi (Dean-Stark)	27
3.1.2. İyon Değiştirici reçine kullanılarak gerçekleştirilen Ketalizyon Yöntemi	29
3.2. Deneysel Sonuçlar	32
3.3. Azeotropik Distilasyon Yöntemi ile Yapılan Çalışmalar	32
3.3.1. Metilheptenonun Etilen Glikol ile Reaksiyonu= 6-Metil-5-hepten-2-on etilen glikol asetal(I)= 2-(4-Metil-3-Pentenil)-2-Metil-1,3-Dioksolan :	32
3.3.2. Metilheptenonun Propilen Glikol ile Reaksiyonu= 6-Metil-5-hepten-2-on propilen asetal (II) 2-(4-Metil-3-Pentenil)-2,4-Dimetil-1,3-Dioksolan:	33
3.3.3. Metilheptenonun Gliserin ile Reaksiyonu = 6-Metil-5-hepten-2-on gliserin asetal (III)=	33

3.3.4.	β -Iononun Etilen Glikol ile Reaksiyonu= β -Ionone etilen glikol asetal (IV) = (3E)-4-(2,6,6-Trimetil-1(2)-sikloheksenil)-3- büten-2-on-etilen asetal :	33
3.3.5.	β -Iononun Propilen Glikol ile Reaksiyonu = β -Ionone propilen glikol asetal (V)	34
3.3.6.	L-Mentonun Etilen Glikol ile Reaksiyonu= L-Menton etilen glikol asetal (VI)	34
3.3.7.	L-Mentonun Propilen Glikol ile Reaksiyonu= L-Menton propilen glikol asetal (VII)	35
3.3.8.	Heptadesilmetilketonun Etilen Glikol ile Reaksiyonu= Heptadesilmetilketon etilen glikol asetal(VIII)= 2-Heptadesil-2-Metil-1,3-Dioksolan :	35
3.3.9.	Heptadesilmetilketonun Propilen Glikol ile Reaksiyonu = Heptadesilmetilketon propilen glikol asetal(IX)= 2-Heptadesil-2,4-Dimetil-1,3-Dioksolan :	35
3.3.10.	(-)-Carvonun Etilen Glikol ile Reaksiyonu = (-)-Carvon etilen glikol asetal (X) =	35
3.3.11.	(-)-Carvonun Propilen Glikol ile Reaksiyonu= (-)-Carvone propilen glikol asetal (XI)	36
3.3.12.	Citral (cis+trans)'in Propilen Glikol ile Reaksiyonu = Citral (cis+trans) propilen glikol asetal(XII)=	36
3.4.	İyon Değiştirici Kullanılarak Yapılan Çalışmalar	37
3.4.1.	Metilheptenon ve Diollerle Gerçekleştirilen Asetalleşme Çalışmaları	37
3.4.2.	β -Ionon ve Diollerle Gerçekleştirilen Asetalleşme Çalışmaları	37
BÖLÜM 4.	TARTIŞMA	40
BÖLÜM 5.	SONUÇ	44
KAYNAKLAR		45

SEMBOLER

PTSA	: p-Toluensülfonik asit
GC	: Gaz Kromatografisi
IR	: Infrared Spektroskopisi
¹ H-NMR	: Hidrojen-Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi



ÖZET

Aldehit ve ketonların, alkollerle asit katalizörlüğünde oluşturdukları asetaller ve ketaller; çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Buna rağmen, asetal/ketal sentezlerindeki sorunlar çoktur ve çözümleri için araştırmalar zamanımızda da sürmektedir. Karbonilin ve alkolün cinsi, sübstitüentleri, katalizörün cinsi, kullanılan yöntemin özellikleri; amaçlanan asetalin oluşup oluşamamasına veya verimin azalıp/artmasına neden olmaktadır. Reaksiyonlarda optimum koşullar seçilememişse çok sayıda istenmeyen ürün oluşur. Bunlar enol-eterler, karbonil bileşiğinin kendisi ile reaksiyonundan oluşan olası aldol ve aldol eliminasyonu ürünleri, asit ortamda gerçekleşebilecek halka-kapanması ürünleri, karbonil bileşiğindeki olası karbon-karbon çoklu bağlarına alkol katılması ile oluşabilen ürünler ve benzeri reaksiyonlardır.

Bu çalışmada, terpen kökenli/kökensiz çok sayıda aldehit/keton ve alkol, iki farklı yöntem kullanılarak asetalleşme reaksiyonuna sokulmuştur.

- i) p-toluen sülfonik asit katalizörlüğünde çeşitli çözücülerdeki azeotropik su distilasyonu yöntemi (Dean-Stark).
- ii) Asidik katyon değişimi reçinesi/CaSO₄ yöntemi.

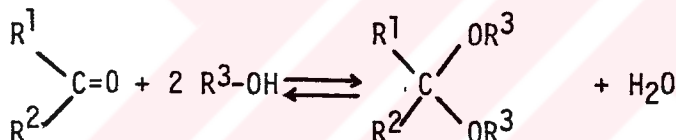
Çalışmada; C₄, C₅ ve C₇ düz zincirli aldehitlerin kokulu terpen alkolleriyle asetalleşmeleri başarısız olmuştur. Diğer taraftan terpenoid kökenli metilketonlar (metilheptenon, β -iyonon, heptadesilmetilketon), siklik ketonlar (l-menton, (-)-karvon) ve açık zincirli terpen aldehiti olan sitralin 1,2-diol ve 1,2,3-triollerle olan reaksiyonlarında başarılı sonuçlar alınabilmıştır. Zaman zaman farklı iki yöntemden farklı ürünler elde edilmiş veya farklı iki yöntemden elde edilen aynı ürünün verimi farklı olabilmıştır. Elde edilen ürünlerin bazıları orijinaldir ve hemen hepsi güzel kokusuyla dikkat çekmektedir. Bu nedenle; kosmetik, deterjan, sabun, gıda, ilaç endüstrilerinde kullanılabilirlik özelliği göstermektedirler.

SYNTHESIS OF ACETAL DERIVATIVES OF SOME TERPENOIDS

SUMMARY

Acetals are important in synthetic carbohydrate and steroid chemistry. In the pharmaceutical, phytopharmaceutical, fragrance and lacquer industries, acetals are used both as intermediates and as end products. Protection of the carbonyl group of aldehydes or ketones can be accomplished by acetalization. The use of an acetal (methylal) in the protection of the alcohol function is well known. Carboxylic acids can be prepared from protected aldehydes. Recently, asymmetric reductions of prochiral aromatic ketones in the presence of a hydroxymonosaccharide acetal have been described.

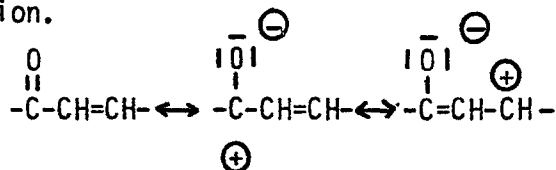
Although acetalization reactions occur in non-acidic medium, generally acetals from alcohols and aldehydes or ketones can be prepared in acidic medium. The reaction is generally believed to proceed through the formation of the corresponding hemiacetal. The equilibrium of the acid-catalyzed reaction is controlled by the nucleophilic addition of the alcohol to the carbonyl group and not by the conversion of the hemiacetal to the acetal.



$\text{R}^1 = \text{alkyl, aryl}$
 $\text{R}^2 = \text{H, alkyl, aryl}$

Acetals derived from aldehyde are more easily formed than acetals derived from the corresponding ketone and cyclic acetals are generally more easily formed than open-chain acetals.

Conjugation deactivates the carbonyl function towards acetal formation.



Obviously, sterically hindered alcohols react more slowly. Electron-withdrawing groups enhance and electron-donating substituents hinder acetal formation. The six-membered ring carbonyl function is more reactive in nucleophilic addition reactions than the five-membered. Acetal formation is also favoured by an increase

in pressure.

The main problem in the acetal formation in acidic medium is to shift the equilibrium to the right by reducing the water concentration. In some cases it suffices to keep the concentration of water low by the addition of a large excess of alcohol. However, in most cases it is necessary to remove the water formed by physical or chemical methods. In physical methods, there are two different ways to remove the water formed.

- i) Removal of the water by (continuous) azeotropic distillation with an inert solvent or by usual distillation, eventually under reduced pressure or aided by an inert gas stream.
- ii) Removal of the water by dehydrating agent such as calcium sulfate, aluminium oxide, copper sulfate, and molecular sieves.

In chemical methods, the water formed in the reaction reacts immediately with the ortoester or dialkyl sulfite.

The choice of the acid catalyst depends on its solubility, on the nature of the carbonyl compound and the alcohol, and on the reaction conditions. Acetalization of aldehydes can be performed in the presence of a weak acid such as ammonium chloride, ammonium nitrate, calcium chloride, zinc chloride, iron (III) chloride, tin (IV) chloride, or rare earth metal chlorides.

Ketones generally need stronger acids such as sulfuric, hydrochloric, or p-toluene sulfonic acids. A ketone also requires a larger amount of catalyst than the aldehyde. Conjugated ketones require a larger amount of catalyst than the non-conjugated ones.

Changes in the catalyst concentration influence the acetalization rate but do not affect the equilibrium. Mild reaction conditions are required when side reaction may be expected by acids.

In the preparation of α , β -unsaturated acetals, migration of the double bond can be prevented by use of a catalyst with a pKa value not lower than 3. However, to ensure an acceptable reaction rate, the pKa value may not exceed 4.

As summarized above, there are many unsolved problems in acetalization reactions to obtain the desired products or to increase the yield of acetals. If the optimum conditions can not be chosen several by-products such as enol ethers, aldols, aldol-eliminations, cyclization products and addition products of alcohol used to the unsaturated carbon-carbon bonds present in the carbonyl compound may form.

In this study, the reactions of terpenic/non-terpenic aldehydes/ketones with terpenic/non-terpenic alcohols were investigated using two different methods.

- i) Azeotropic distillation in acidic medium having p-toluenesulfonic acid using Dean-Stark apparatus (Table 3).
- ii) Reaction in the presence of strong acidic ion-exchanger/anhydrous CaSO_4 (Table 4).

To compare the reaction rates of the side-reactions the two methods above were also applied on the starting compounds individually. (Table 1 and 2).

Table 1 Reaction of The Starting Compounds with PTSA (Dean-Stark) (method i)*

Aldehyde/Ketone/Alcohol	Reaction
n-Butanal	Aldol elimination
n-Pentanal	Aldol elimination
n-Heptanal	Aldol elimination
Citral(cis+trans)	Cyclization (p-cymene)
Vanillin	No reaction
Methylheptenone	No reaction
β -Ionone	No reaction
l-Menthone	No reaction
Heptadecylmethyl ketone	No reaction
(-)-Carvone	No reaction
(+)- β -Citronellol	No reaction
(-)-Menthol	No reaction
(+)-Fenchol	No reaction
Nerol	No reaction

*mol ratio of PTSA/Starting compound: 0.003, solvent=petroleum-benzine

Table 2 Reaction of Methylheptenone and β -Ionone with Strong Acid Ion Exchanger/ CaSO_4 (method ii)

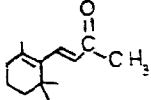
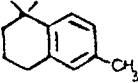
Carbonyl Compound	Reaction Product	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ Methylheptenone	 XIII A	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{array}$ XIII B
 β-Ionone	 XIV	

Table 3 Acetalization Reactions=Removal of Water by Azeotropic Distillation (Method i)

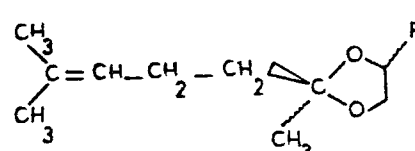
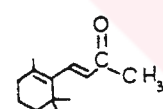
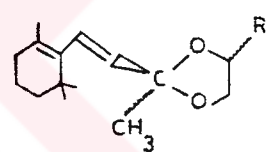
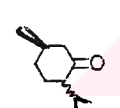
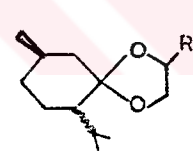
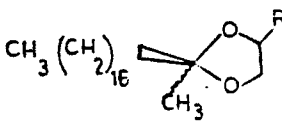
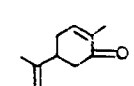
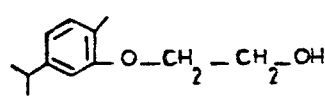
Carbonyl Compound	Alcohol	Reaction Product
n-Butanal	($\mp$)- β -Citronellol	Aldol elimination ^a
n-Pentanal	($\mp$)- β -Citronellol	Aldol elimination ^a
n-Pentanal	(-)-Menthol	Aldol elimination ^a
n-Pentanal	($\mp$)-Fenchol	Aldol elimination ^a
n-Heptanal	($\mp$)- β -Citronellol	Aldol elimination ^a
Citral(cis+trans)	($\mp$)- β -Citronellol	p-Cymene ^a
Citral(cis+trans)	Nerol	p-Cymene ^a
Vanillin	($\mp$)- β -Citronellol	No reaction ^a
Vanillin	Ethylene glycole	No reaction ^a
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	
Methylheptenone	R=H;CH ₃ ;CH ₂ OH	Ia-IIIa
	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	
β -Ionone	R=H;CH ₃	IVa-Va
	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	
L-Menthone	R=H;CH ₃	VI ^b -VII ^b
CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COCH ₃	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	
Heptadecylmethyl ketone	R=H;CH ₃	VIII ^b -IX ^b
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	
(-)-Carvone		X ^b

Table 3 (continued)

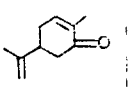
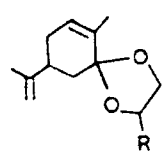
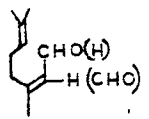
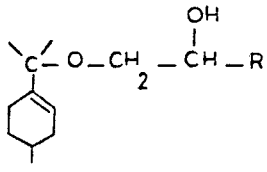
 (-)-Carvone	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \\ \text{R}=\text{CH}_3 \end{array}$	 XI ^b
 Citral(cis+trans)	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \\ \text{R}=\text{CH}_3 \end{array}$	 XII ^b
I ^a =R=H ^a [2] II ^a =R=CH ₃ ^a [3] III ^a =R=CH ₂ OH [3] IV ^a =R=H ^a [4]	V ^a =R=CH ₃ ^a VI ^b =R=H ^b VII ^b =R=CH ₃ ^b [5] VIII ^b =R=H ^b [6]	IX ^b =R=CH ₃ ^b X ^b =R=H ^b XI ^b =R=CH ₃ ^b XII ^b =R=CH ₃ ^b
a=Petroleum benzene(40-60°); b=Benzene		

Table 4 Acetalization Reactions=Removal of Water by Dehydrating Agent/Ion Exchanger (Method ii)

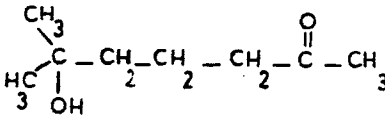
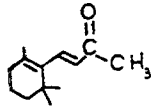
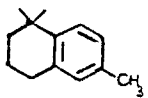
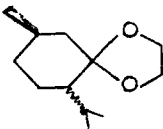
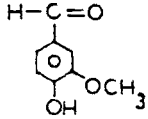
Carbonyl Compound	Alcohol	Reaction Product
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ Methylheptenone	-	 +  XIII _A XIII _B
 β-Ionone		 XIV

Table 4 (continued)

	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	
L-Menthone		VI ^b
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	No reaction ^a
Vanillin	a=Petroleum benzene (40-60°); b=Benzene	

Some of the products obtained are new compounds. The whole products having excellent sweet, fruity aromas, showed the properties of flavoring materials for cosmetic, detergent, polymers, soap and food industries. They also are useful as insect sex attractants and in the production of physiological active compounds such as steroids, prostaglandina and pharmaceutical skin penetration enhancers.

Reactions times and yields were also summarized in Table 2-5

Table 5

Compound	Reaction time(h)	Yield (%)
I	24	50
II	24	26
III	24	63.2
IV	120	88
V	48	80
VI	36	86.3
VI	29	61.3*
VII	66	74.3
VII	29	61.3*
VIII	34	85
IX	72	76
X	116	75
XI	48	91.5
XII	71	75.2
XIII _A	40	70*
XIII _B	42	75*
XIV	40	75*

*=Ion-exchanger

BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Asetaller; sentetik karbonhidrat ve stereoid, kimyasında önemlidir. Asetaller; eczacılıkta, bitki eczacılığında, parfümeride ve vernik endüstrilerinde, hem ara ürünler hem de son ürünler olarak kullanılmaktadır. Aldehitlerin veya ketonların karbonil grubunun korunması, asetalleşme ile başarılabilir. Alkol fonksiyonunun korunmasında, bir asetalin (metilal) kullanımı ünlüdür. Karboksilik asitler, korunmuş aldehitlerden hazırlanabilir. Son zamanlarda; bir hidroksimonosakkarid varlığında, prochiral ketonların asimetrik indirgenmeleri tanımlanmıştır.

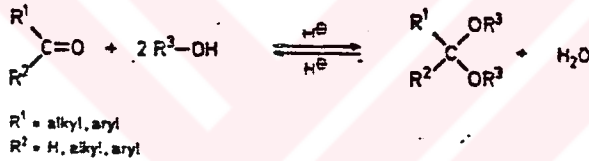
Aldehit ve ketonların; alkollerle çeşitli katalizörler varlığında, asetal ve ketalleri oluşturabildikleri 19. yüzyılın başından beri bilinmektedir. Fakat reaksiyonların amacına ulaşabilmesini engelleyen birtakım sorunlar bulunmaktadır ve bu sorunların çözümüne yönelik çalışmalar zamanımızda da süregelmektedir.

Çalışmada; terpen kökenli karbonil bileşikleri veya alkollerden çıkarak, terpen kökenli veya terpen özelliği göstermeyen reaksiyon ortaklarıyla asetalleştirme ve ketalleştirme reaksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu reaksiyonlarda, büyük olasılıkla koku özelliğinin geliştirildiği ürünlerin eldesi olasıdır.

BÖLÜM 2. TEORİK KISIM

2.1. Alkoller ile Aldehitler veya Ketonlardan, Asidik Ortamda Asetaller [1]

Genellikle; reaksiyonun, uygun hemiasetalin oluşumu üzerinde ilerlediğine inanılır. Asit-katalizli reaksiyonun dengesi; karbonil grubuna, alkolün nükleofilik katılmasıyla kontrol edilir, hemiasetalin asetale dönüşümüyle kontrol edilmez.

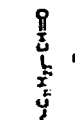
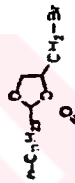
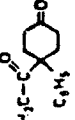
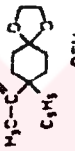
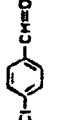
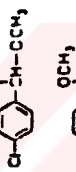
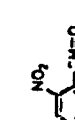
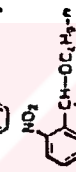
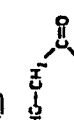
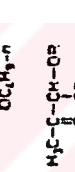
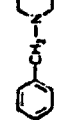
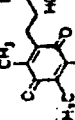
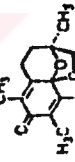


Aldehit kökenli asetaller; keton kökenlilere göre, çok daha kolay oluşur. Aynı şekilde; halkalı asetallerinde, açık zincirli asetallere göre daha kolay oluştuğu bilinmektedir.

Konjugasyon; asetal oluşumuna karşı karbonil fonksiyonunun aktifliğini giderir. Sterik olarak engellenmiş alkollerin, çok yavaş bir şekilde reaksiyon verdiği de açıktır. Elektron çekici gruplar asetal oluşumunu hızlandırırken, elektron verici gruplar asetal oluşumunu yavaşlatır. Karbonil fonksiyonlu altı üyeli halka; nükleofilik katılma reaksiyonlarında, beş üyeliden çok daha reaktiftir. Asetal oluşumu; basınçta bir artış ile de kolaylaşır.

Asetal oluşumunda ana problem; su konsantrasyonunun azalmasıyla dengenin sağa kaymasıdır. Bazı durumlarda, alkolün büyük miktarda aşırısının ilavesiyle, suyun konsantrasyonunu düşük tutmaya yeterli olur (Tablo 2-1). Ancak, çoğu durumlarda; fiziksel yada kimyasal yöntemlerle oluşan suyu uzaklaştırmak gerekir.

Tablo 2-1 Su Uzaklaştırmaksızın Direkt Asetalleştirme

Karbonil Bileşiği	Alkol	Katalizör	Çözücü	Asetal	Reaksiyon sıcaklığı Süre	Verim (%)
	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$	$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	C_6H_6		reflux/15 h	93
	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$ $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$	$\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	CH_2Cl_2		$-9^\circ\text{C}/25 \text{ min}$	99
	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ (1 equiv.)	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$		r.t./15 min	80 ^a
	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	1 normal HCl (1 equiv.)	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$		r.t./15 min	85
	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	1 normal $\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$ (1 equiv.)	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$		r.t./15 min	5
	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	C_6H_6		$96^\circ\text{C}/18 \text{ h}^b$	62
	$\text{R}-\text{CH}_2$ $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$ $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$ $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{13}$	Amberlyst 15 (acid form)	$\text{R}-\text{OH}$		$100^\circ\text{C}/4 \text{ h}^c$ $100^\circ\text{C}/4 \text{ h}$ $100^\circ\text{C}/4 \text{ h}$ $100^\circ\text{C}/4 \text{ h}$	82 92 90 85
	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	HCl (excess)	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$		reflux/24 h	84
	—	1 normal HCl	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$		r.t./18 h	85 ^a

a: Bazik fonksiyonlar içeren aldehitler, bu koşullar altında reaksiyon vermez.

b: İzolasyonlu kapta reaksiyon. c: Basıncılı kapta reaksiyon

d: Bu ürün; optikçe aktif E vitamininin sentezinde, yararlı bir ara haldir.

1-Fenilmetil-4-Piperidinon Dimetil Asetal :

1-Fenilmetil-4-piperidinon (568 g, 3 mol) metanol (1.8 lt) ve HCl'ün 2-propanol içindeki 4.2 N çözeltisi (853 ml, 3.6 mol) 24 saat süresince bir reaksiyon kabında kaynatılır. Reaksiyon karışımı; oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, Na_2CO_3 (382 g, 3.6 mol) ilave edilerek, nötürleştirilir. Daha sonra reaksiyon karışımı; süzülür ve çözücüler uçurulur. Sodyum hidrojen sülfidin (312 g, 3 mol) 3 lt sudaki çözeltisi, bakiyeye ilave edilir. 16 saat süresince karıştırıldıktan sonra, asetal; toluenle (1x3 lt; 1x1.5 lt) ekstrakte edilir. Toluene ekstraktı kurutulur (MgSO_4). Çözücü uçurulunca dimetil asetal ele geçer.

Verim = 592 g (% 84); G.L.C analiz = % 96; HCl'ün e.n = 175°C

2.2. Fiziksel Yöntemlerle, Reaksiyon Sırasında Oluşan Suyun Uzaklaştırılması

2.2.1. Direkt Yöntem

Reaksiyon sırasında oluşan suyu uzaklaştırmak için, iki farklı fiziksel yöntem vardır.

-İnert bir çözücüyle sürekli azeotropik distilasyonla suyun uzaklaştırılması, şüphesiz en yaygın kullanılan asetalleşme yöntemidir (Tablo 2-2).

Ancak bu yöntem; azeotrop amaçlı çözücünün çalışma koşullarında, yan reaksiyonlar vermesi durumunda kullanılmamalıdır (örneğin; gliserin 140°C de p-Tos OH varlığında, ksilenle Friedel-Crafts tepkimesi verir). Bu durumda, suyun normal distilasyonu ile (vakumda veya inert bir gazla sürükleyerek) uzaklaştırılması mümkündür.

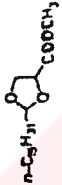
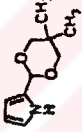
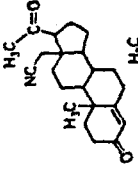
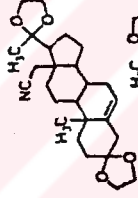
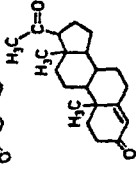
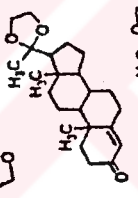
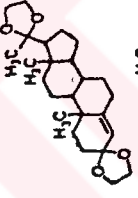
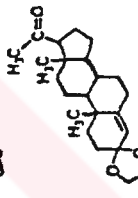
Tablo 2-2 Direkt Asetalleşme: Azeotropik Distilasyonla Suyun Uzaklaştırılması

Karbonil Bileşiği	Alkol	Katalizör	Çözücü	Asetal	Reaksiyon Süresi(saat)	Verim (%)
$n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}\text{-CHO}$	$\text{H}_3\text{C-OH}$	sulfonik asit	xylene	$n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}\text{-CH(OCH}_3\text{)-CH}_3$	3	88
$\text{H}_3\text{C-C(=CH-CHO)-CH}_3$	$\text{H}_3\text{C-C(=CH-CH}_2\text{-OH)-CH}_3$	55% HNO_3		$\text{H}_3\text{C-C(=CH-CH(O-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_3\text{)-CH}_3$ $\text{H}_3\text{C-C(=CH-CH(O-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_3\text{)-CH}_3$	4.5	99 ^a
		OsO_4	xylene		3	95
$\text{H}_3\text{C-C(=O)-CH}_3$	$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	C_6H_6		30	65 ^b
$\text{H}_3\text{C-C(=O)-C}_2\text{H}_5$	$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	C_6H_6		30	78 ^b
	$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	C_6H_6		2	23 ^c
					24	76 ^d
					48	69 ^e

Tablo 2-2 (devam)

$(C_6H_5)_2N-C(=O)-C(=O)-C_2H_5$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	TosOH (1.4 equiv)	C_6H_6	$(C_6H_5)_2N-C(=O)-C(=O)-C_2H_5$	6	60
$H_3CO-CO-(CH_2)_2-C(=O)-C_2H_5$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	TosOH	C_6H_6	$H_3CO-CO-(CH_2)_2-C(=O)-C_2H_5$	—	—
$NC-C_6H_4-C(=O)-C(=O)-C_2H_5$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	TosOH	Toluene	$NC-C_6H_4-C(=O)-C(=O)-C_2H_5$	12	97
$C_6H_5-C(=O)-C(=O)-C_2H_5$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	TosOH	C_6H_6 or toluene	$C_6H_5-C(=O)-C(=O)-C_2H_5$	—	76
$n-C_{15}H_{31}-CH=O$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	TosOH	C_6H_6	$n-C_{15}H_{31}-CH=O$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	2	86
$HS-CH_2$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	TosOH	C_6H_6 or toluene	$HS-CH_2$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	2-5	75
$C_6H_5-C(=O)-C(=O)-C_2H_5$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	TosOH	C_6H_6	$C_6H_5-C(=O)-C(=O)-C_2H_5$	—	—
$HOOC-(CH_2)_n-C(=O)-C_2H_5$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	TosOH	C_6H_6	$HOOC-(CH_2)_n-C(=O)-C_2H_5$	36	49
$Cl-CH_2$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	TosOH	C_6H_6	$Cl-CH_2$ $HO-CH_2$ $HO-CH_2$	66	72

Tablo 2-2 (devam)

$n-C_{15}H_{31}-CH=O$	$\begin{array}{c} HO-CH_2 \\ \\ HO-CH \\ \\ COOCH_3 \end{array}$	TosOH	C_8H_8		2	89
	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_3 \\ \\ HO-CH_2-CH_3 \end{array}$	TosOH	C_8H_8		—	20
	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_3 \\ \\ HO-CH_2-CH_3 \end{array}$	TosOH	C_8H_8		—	70
$t-C_4H_9-C(=O)$	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_3 \\ \\ HO-CH_2-CH_3 \end{array}$	TosOH	C_8H_8		—	89
$n-C_7H_{15}-CHO$	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_3 \\ \\ HO-CH_2-CH_3 \end{array}$	TosOH	C_8H_8		—	92
	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_3 \\ \\ HO-CH_2-CH_3 \end{array}$	TosOH	C_8H_8		5	60
	$\begin{array}{c} HO-CH_2-CH_3 \\ \\ HO-CH_2-CH_3 \end{array}$	$(COOH)_2 \cdot 2 H_2O$	C_8H_8		17	21
						30
						6

Tablo 2-2 (devam)

a=	Bir kolondan (30 teorik raf) distilasyonla suyun uzaklaştırılması.
b=	Damıtılmış ürünün verimi.
c=	8 ekivalent alkol.
d=	1 ekivalent alkol.
e=	4 ekivalent alkol.
f=	verilmemiş.
g=	karşılık gelen 4-klorofenil türevi de %48 verimle elde edilmiştir.
h=	Bir Dean-Stark cihazında, suyun teorik miktarı toplanıncaya dek devam eden reaksiyon.
i=	p-toluen sülfonik asidin benzenli çözeltisi, reaksiyon karışımına, suyun azeotropik uzaklaşması sabit hızda devam edecek şekilde, damlatılır. Katalizör eklenmesi; karbonil/asetal oranının artık sabit kaldığı zamandan sonra durdurulur. Geleneksel yöntem kullanıldığında ise, esas ürün olarak kıymızı polimerik bir madde ele geçer, asetal miktarı eser düzeyde kalır.
j=	4 izomerin bir karışımı; 1,3 dioksolan (5'li halka) ve 1,3-dioksan-5-ol(6'lı halka). Bu izomerlerden termodinamiksel olarak kararlı olanlar, cis-konfigürasyonuna sahip olanlardır.

-Kalsiyum sülfat, alüminyum oksid, bakır sülfat gibi su tutucu maddeler ve moleküler elekler; özellikle yüksek sıcaklıkların gerekmediği zaman, küçük skala deneylerinde suyu tutmak için de kullanılır (Tablo 2-3).

2-Klorometil-2-(2,4-diklorofenil)-1,3-dioksolan:

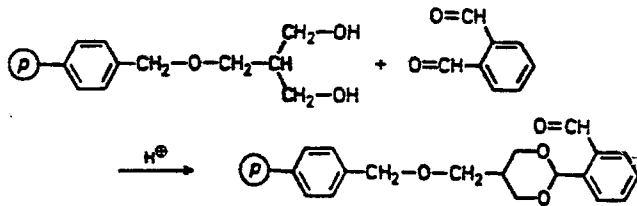
2,4-Diklorofenasilklorür (335.3 g, 1.5 mol), etilen glikol (557 g, 9 mol), toluen (670 ml) ve p-toluen sülfonik asit monohidrat (2 g) karıştırılır ve ısıtılır. Reaksiyon sırasında oluşan su ve etilen glikolde mevcut olan su; 40 saatten 60 saate kadar azeotropik olarak (Dean-Stark düzeneği) uzaklaştırılır. Reaksiyon karışımı; NaOH ile (%50; 2 ml) alkali yapılan 4 lt suya, dökülür ve toluenle (1.2 lt) ekstrakte edilir. Eğer bir emülsiyon oluşursa, ılık su ilave edilir. Organik tabakanın kurutulup, uçurulmasından sonra bakiye, 2-propanolden (390 ml) kristallendirilir ve asetal elde edilir.

Verim = 288 g (%72) e.n.= 51.5°C

U.V. (i-C₃H₇OH'de %10 0.1 N HCl):

$\lambda_{\max}$ = 263 ($\epsilon=210$); 269 (232); 275 (158); 279 nm (143)

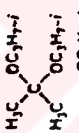
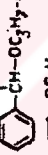
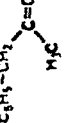
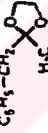
Simetrik aromatik dialdehitler (terefitalaldehit ve o-fital aldehit); 1,3 diol gruplarına sahip çapraz bağlanmış divinil benzen-stiren kopolimerleriyle muamele edilip, mono-asetalize edilir.



Mono-bloke edilmiş dialdehit; bir aldehit grubu üzerinde seçici bir senteze götüren başka bir reaksiyona maruz kalabilir. Ancak; simetrik alifatik dialdehitler ve simetrik ketonların mono-korunması, bu metotla başarısızdır.

Tahmin edildiği gibi; mono substitüe edilmiş metoksi asetofenonlar; suyun eliminasyonu tamamlanıncaya dek bir Dean-Stark

Tablo 2-3 Direkt Asetalleşme: Su Tutucu Maddelerle Suyun Uzaklaştırılması

Karbonil Bileşiği	Alkol	Katalizör su tutucu madde	Çözücü	Asetal	Reaksiyon Sıcaklığı süre	Verim (%)
	$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{-OH}$	TsOH/ molecular sieve	$n\text{-C}_3\text{H}_8$		$0^\circ\text{C}/2\text{ h}$	62*
	$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{-OH}$	TsOH/ molecular sieve	$n\text{-C}_3\text{H}_8$		$0^\circ\text{C}/2\text{ h}$	94
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-OH}$	HA - LVP* / molecular sieve	$n\text{-C}_3\text{H}_8$		r.t./45 min	87
	$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	ion exchanger / CaSO_4	—		r.t./6 h	74-89
	$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	ion exchanger / CaSO_4	—		r.t./—*	23
	$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	ion exchanger / CaSO_4	—		r.t./—*	70
	$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	ion exchanger / CaSO_4	—		r.t./—*	68

Tablo 2-3 (devam)

		ion exchanger / CaSO ₄		r.t./— ^s	83
		ion exchanger / CaSO ₄		r.t./— ^s	51
		ion exchanger / CaSO ₄		r.t./— ^s	74
		CaSO ₄		r.t./28 b	45
		CaSO ₄		r.t./28 b	5
		CaSO ₄		r.t./28 b	98
		CaSO ₄		r.t./28 b	10
		CaSO ₄		reflux/9 b	72

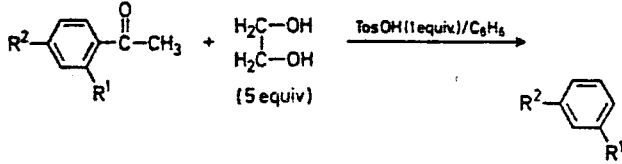
a= 5 A tipi toz moleküler elek kullanılmıştır.

b= Dönüşüm %82

c= Verilmemiş

d= Silika-alümina kraking katalizörü.

cihazında; benzen, p-toluen sülfonik asid, etilen glikol ve metoksi asetofenonun kaynatılması sonucu 1,3-dioksolan (%70-90) ürünü verir. Ancak; yukarıda tanımlandığı gibi aynı koşullar altında; sübstitüentlerin sayısına, pozisyonuna ve yapısına bağlı olarak substitüe asetofenonun deaçilasyonu meydana gelebilir (Tablo 2-4).



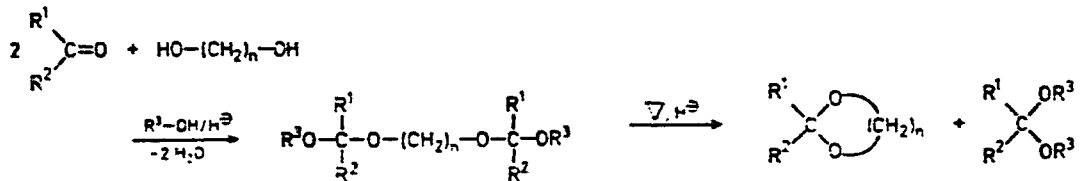
Tablo 2-4 Sübstitüe Asetofenonların Deaçilasyonu

R ¹	R ²	Reaksiyon süresi (saat)	Verim (%) ^a
OH	OH	48	63
OCH ₃	OH	24	85
OCH ₃	OCH ₃	100	87
CH ₃	OH	48	83
H	OH	48	33

^a= Distilasyon yada kromatografi ile saflaştırmadan sonra deaçile edilmiş ürünün verimi, asetaller oluşmamıştır.

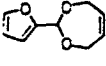
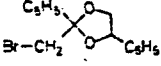
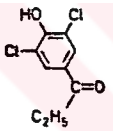
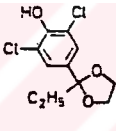
2.2.2. Gergin Halkalı Asetaller İçin Karışık Asetal Yöntemiyle Kademeli Sentez

Asidik koşullar altında, basit bir alkolün aşırısında polialkol-ler ve karbonil bileşikleri karıştırıldığında, karışık asetaller oluşur. Suyun ve fazla alkolün azeotropik uzaklaştırılmasından sonra, bakiye ısıtılır ve açık zincirli asetal ile halkalı asetal oluşur.



Yazarlara göre; bu metodun başarısı tersinir oluşum koşullarından ileri gelmektedir. Kinetik olarak kontrol edilen bir reaksiyondur. Tablo 2-5 de birkaç örnek verilmektedir.

Tablo 2-5 Karışık Asetal Yöntemi

Karbonil Bileşiği	Diol	Asetal	Verim (%)
$\text{H}_2\text{C}=\text{O}$	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		98
$\text{H}_2\text{C}=\text{O}$			90
	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$		70
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_5$		88
	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$		93

2-Bromometil-2,4-difenil-1,3-dioksolan :

Halkali asetallerin çok yüksek verimi; piroliz sonucu oluşan açık zincirli asetalin ortamdaki fazla diolle, asit ortamda alkol değişimi yapmasına bağlanabilir (Tablo 2-5).

2.3. Kimyasal Yöntemlerle Reaksiyon Sırasında Oluşan Suyun Uzaklaştırılması

2.3.1. Ortoesterler ile

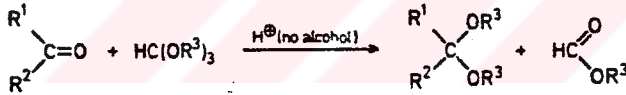
Aldehit ve ketonların bir alkolle olan reaksiyonlarında oluşan su; reaksiyon karışımında bulunan ortoesterle (örneğin, trietil ortoformat), bir alkol ve bir ester oluşturmak üzere reaksiyona girer ve neticede reaksiyon dengesi sağ tarafa yönelir. Tablo 6'da örnekler verilmektedir. Scheeren ve arkadaşlarına göre, ortoesterin

rolü sadece su ile reaksiyonla sınırlı değildir, ayrıca asetalleşme reaksiyonunda da rol alır.

Trimetil, trietil ortoformat ve trietil ortoasetat; sıkça kullanılır. Seçim; kaynama noktasına ve istenen reaksiyon sıcaklığına bağlıdır. Ortoesterin bazıları, asit katalizörüyle bozunabilir. Bu düşük bir verime neden olabildiği için, buna çare olarak ortoesterin biraz fazlası kullanılabilir. Bu nedenle; reaksiyonun sonunda yeterli miktarda ortoesteri katmak, daha iyi bir yöntem olabilir. Bir iminoester yada, aromatik yada alifatik nitril reaksiyon sırasında, reaksiyon karışımına ilave ederek, ortoesterin sentez edilmesi de mümkündür. Ortoesterle, asidin ekimolar miktarının kullanımı; 2,6-disübstitüe pirilium tuzlarının oluşumuna yol açar.

4,4-Dimetoksitetrahidro-4 H-piran :

Bir karbonil bileşiği ve bir ortoesterden (aşırısı), asetal oluşumu mümkündür (Tablo 2-7). Ancak; alkolün katılması, reaksiyonun hızını artırır.



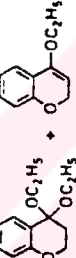
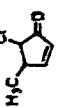
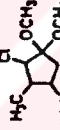
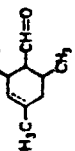
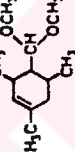
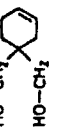
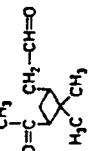
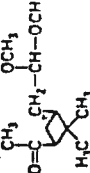
Ortoesterlerden; alkoksi veya ariloksi siklik asetallerin hazırlanması, burada söz konusu değildir.

3- Bromobenzaldehyt Dimetil Asetal:

Trimetil ortoformat (106 g, 1.05 mol) ve p-toluen sülfonik asidin (1 g) karışımına; 3-bromobenzaldehyt (184 g, 1 mol) damlatma yoluyla, (30 dak.) ilave edilir. Reaksiyon, biraz ekzotermiktir. Reaktanlar distile edilirken, reaksiyon karışımı 150°C'ye ısıtılır. Düşük basınç altında bakiyenin distilasyonundan sonra, saf asetal elde edilir.

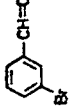
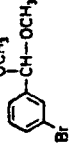
Verim = 205 g (%89); k.n.= 120°C/17 torr, G.L.C. analiz %97

Tablo 2-6 Ortoester Yöntemiyle Asetalleşme

Karbonil Bileşiği	Alkol	Katalizör ^a	HC(OR) ₃ deki R	Asetal	Reaksiyon sıcaklığı/süre	Verim (%)
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Girdler KSF	C_2H_5	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$	40 °C/3 h	80 ^b
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Girdler KSF	C_2H_5		40 °C/3 h	75
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Girdler KSF	C_2H_5	 +  20%	62 °C/3 h	75
	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	Girdler KSF	C_2H_5		62 °C/6 h	65
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	Girdler KSF	C_2H_5		40 °C/6 h	46
	$\text{H}_2\text{C}-\text{OH}$	TesOH	CH_3		38 °C/3 h	70
	$\text{H}_2\text{C}-\text{OH}$	conc HCl	CH_3		40 °C/— ^c	— ^c
	$\text{H}_2\text{C}-\text{OH}$	TesOH	CH_3		reflux/15 min	92
$\text{R}-\text{CH}=\text{O}$ $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 	TesOH	C_2H_5		r.t./16 h	80–90 ^d
	$\text{H}_2\text{C}-\text{OH}$	$\text{LnCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	CH_3		r.t./15 min	— ^c

a= Girdler KSF = aktive edilmiş montmorillonite($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$). b= Asetalin kararsızlığından dolayı enol eterlerin oluşumu. c=Verilmemiş. d=Diastereoizomerik karışım.

Tablo 2-7 Karbonil Bileşiklerinden ve Ortoesterlerden, Asetaller

Karbonil Bileşiği	HC(OR ³) ₃ deki R ³	Asetal	Katalizör	Çözücü	Verim (%)	Reaksiyon sıcaklığı/süre
	C ₆ H ₅		graphite/hydrogen sulfate Amberlyst 15 ^a	cyclohexane	65	0°C/6 h
	CH ₃		KSF ^b K-10 ^c	hexane — hexane	100 78 97	r.t./3 h 40–50°C/3 h r.t./2 min
	CH ₃		TosOH	—	89	24–150°C/0.5 h

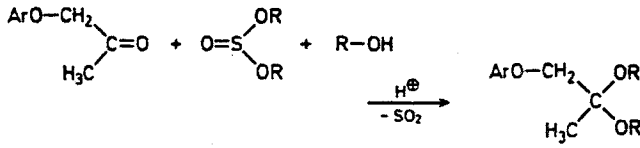
a= iyon-değiştirme reçinesi, asid oluşumu.

b= Girdler katalizörü = Al₂O₃.4SiO₂.nH₂O

c= Girdler katalizörü = K-10 montmorillonite kili; ortoesterlerden adsorbe edilir.

2.3.2. Dialkil Sülfid ile

Dialkil sülfid; ortoester gibi aynı yöntemle, su ile reaksiyona girer. Hesse ve Förderreuther; dialkil sülfitle reaksiyonların daha kompleks olduğunu söyler. Çünkü asetalleşme, alkolün yokluğunda yine de mümkündür fakat verimlerin daha düşük olduğu gözlenir. Aşağıdaki projeye göre; birkaç örnek, Tablo 2-8'de verilmektedir.



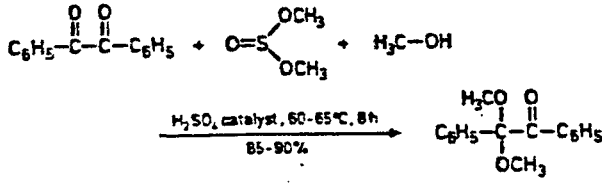
Tablo 2-8 Karbonil Bileşikleri ve Dialkil Sülfidlerden Asetaller

Ar	R	Verim (%)
	C ₂ H ₅	67
	i-C ₃ H ₇	9
	C ₂ H ₅	64

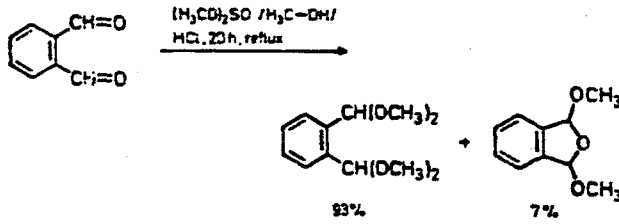
Karbonil Bileşikleri ve Dialkil Sülfidlerden Asetaller, Genel Yöntem:

Ariloksiaseton ve dialkil sülfidin (%50 aşırısı) uygun alkoldeki (fazlası) çözeltisi; HCl'ün uygun bir alkoldeki %10'luk çözeltisinin katalitik bir miktarıyla 3 saat boyunca azot akımında ısıtılır. Alkali ile işlem sonrası, eterle ekstraksiyon yapılır, ekstraktaki çözünün giderilmesi ile ele geçen ürün kromatografiyle saflaştırılır.

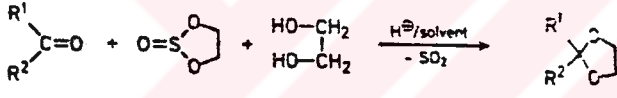
Benzilin seçici asetalleşmesi; dimetil sülfitle (yada metanol ve ve tionil klorür) mümkündür.



Fitalaldehitin her iki karbonil grubu; dimetil sülfid varlığında, asetallenir. 1,3-dimetoksifitalanın küçük bir miktarı (%7) oluşur.



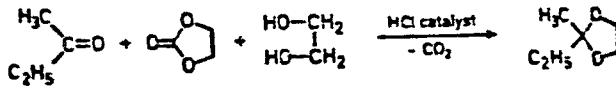
Aşağıdaki projeye göre; siklik sülfidlerin kullanımının bazı örnekleri Tablo 2-9'da verilmektedir.



Fenil-1,3-dioksolan:

Dioksan (50 ml), etilen glikol (30 ml), HCl gazı ve etilen sülfid (30 g); kısa bir süre sonrasında, benzaldehitin çözeltisine (26.5 g, 0.25 mol), konulur. Reaksiyon karışımı; 3 saat boyunca (sülfür dioksitin buharlaşması) riflaks altında karıştırılır. Soğutulduktan sonra, sodyum metoksit çözeltisiyle nötürleştirilir ve KOH ile muamele edilir, ürün eterle ekstrakte edilir. Çözücünün giderilmesinden sonra, ürün distile edilir; verim=27 g (%73) k.n. 103°C/14 torr.

Etilen karbonat ile karbonil bileşiğinin asetalleşmesi, reaksiyonun bu türüne aittir.

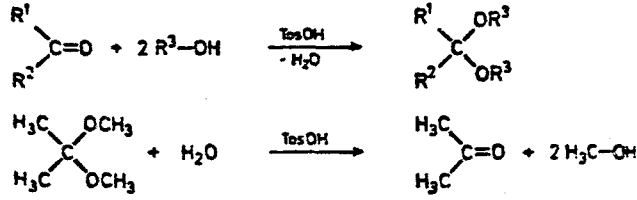


Tablo 2-9 Karbonil Bileşikleri ve Sıkkık Sülfidlerin Asetalleri

Karbonil Bileşiğı	Asetal	Çözücü	Katalizör	Reaksiyon Sıcaklığı	Verim (%)
		dioxan	HCl gas	105 °C/3 h	73
		dioxan	HCl gas	105 °C/3 h	70
		—	HCl gas	105 °C/3 h	76
		—	HCl gas	100 °C/3 h	58

2.3.3. Oluşan Asetalden Daha Hızlı Hidroliz Olan Asetal ile

Bu tür reaksiyonlar aşağıdaki reaksiyonlara göre gerçekleşir.

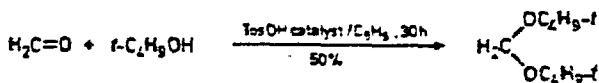


Asetofenon Dipropil Asetal:

Asetofenon (108 g, 1 mol), n-propil alkol (480 g, 8 mol), 2,2-dimetoksiopropan (156 g, 1.5 mol), p-toluensülfonik asit (0.2 g) ve hekzandan (300 ml) oluşan karışım; kolonun tepe sıcaklığı 50°C altında kalacak şekilde kontrol edilen dolgulu kolonda, reflaks altında distile edilir. Her 150-200 ml distilatın toplanmasından sonra, 530 ml distilat toplanıncaya dek, kaynayan çözeltiye, distilata eşit miktarlarda hekzan ilave edilir. Daha sonra, kolonun tepe sıcaklığı, 64°C'ye (distilat=770 ml) yavaşça yükseltilir. Reaksiyon karışımı; CH₃ONa'nın bir çözeltisiyle (10 ml de 0.2 g), bazık yapılır. Dolgulu kolondan iki kez distilasyonla asetofenon dipropil asetal bakiyesi ele geçer.

2.3.4. Formaldehit Di-t-bütil Asetal

Formaldehit di-t-bütil asetalin hazırlanmasında; reaksiyon karışımından suyun etkin bir biçimde uzaklaştırılması, özel bir düzenekle sağlanır. Bu düzenekte, ürünlerin sodyum üzerindeki distilasyonla, su ve bir miktar t-bütanol giderilir. Kalan malzeme, reaksiyon kabında tekrar distile edilir.



2.3.5. Direkt Asetalleşme ve Ortoester Yönteminin Birleştirilmesi

Suyun azeotropik uzaklaştırılması, çok yaygın bir şekilde kullanılır. Çoğu durumlarda; dönüşüm Dean-Stark düzeneğinin yetersizliğinden dolayı tamamlanmaz. Reaksiyonun sonunda, ortoesterin küçük bir miktarının ilave edilmesi, reaksiyonun tamamlanması için, oldukça yeterlidir,

Reaksiyonun tamamlanması için, diğer olasılıklar:

- a) Dean-Stark düzeneğinden reaksiyon ortamına dönen çözücünün su tutucu maddelerle kurutulması.
- b) Çözücünün geri akımı olmadan suyun azeotropik giderilmesi (gerekirse susuz çözücü ilave edilebilir.).

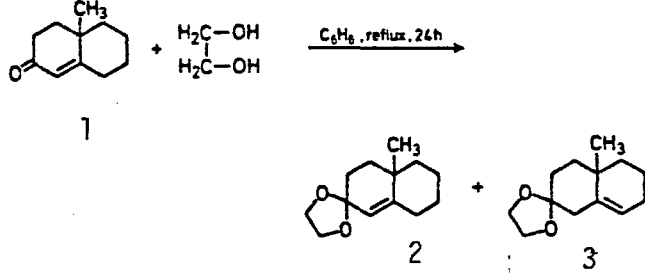
2.4. Asit Katalizörleri

Asit katalizörünün seçimi; çözünürlüğüne, karbonil bileşiğinin ve alkolün yapısına ve reaksiyon koşullarına bağlıdır. Aldehitlerin asetalleşmesi; amonyum klorür, amonyum nitrat, kalsiyum klorür, çinko klorür, demir (III) klorür, kalay (IV) klorür veya nadir toprak metal klorürleri gibi zayıf bir asidin varlığında yapılabilir.

Genellikle ketonlar; sülfirik, hidroklorik veya p-toluen-sülfonik asit gibi, daha güçlü asitlere gereksinim duyarlar. Bir keton; aldehitinkinden daha büyük bir miktarda, katalizör de gerektirir. Konjuge olan ketonlar; konjuge olmayanlarından daha büyük bir miktarda katalizör gerektirir.

Katalizör konsantrasyonundaki değişiklikler, asetalleşme oranını

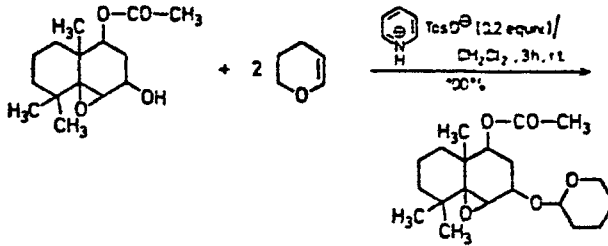
etkiler fakat dengeyi etkilemez. Asit ile yan reaksiyonların söz konusu olduğu durumlarda daha zayıf reaksiyon koşulları gerekir. α , β -doymamış asetallerin hazırlanmasında, çift bağın göçü; pKa'sı 3'ten daha düşük olmayan bir katalizörün katılmasıyla önlenabilir. Ancak; uygun bir reaksiyon hızı sağlamak için, pKa değeri 4'ü aşmamalıdır.



Tablo 2-10 1'in Asetalleşmesine Katalizörün Etkisi

Katalizör	Asidin pKa'sı	2'nin verimi (%)	3'ün verimi (%)	Dönüşüm (%)
adipic acid	4.43	-	-	0
fumaric acid	3.03	100	0	90
oxalic acid	1.23	80	20	93
p-toluenesulfonic acid	1.00	0	100	100

Aside hassas gruplar içeren alkollerin korunmasında ve korunmamasında; uygun ve etkin bir katalizör olarak, piridinyum p-toluen sülfonat başarılı bir şekilde kullanılır.



Ortoester metodunu kullanan asetalleşmelerde sülfirik asit varlığında, daha yüksek sıcaklıklarda ortoester bozunduğu için, katalizör olarak sülfirik asidin kullanılmasından kaçınmak gerekir. Asidik ortamda, özellikle asetaller sekonder alkoksi gruplar içerdiği zaman, asetallerin doymamış eterlere bozunması meydana gelir. Maksimum dönüşümde, reaksiyon karışımına; sodyum alkoksit, piridin, trietilamin yada potasyum karbonat gibi bazların ilavesiyle, asit

katalizörü nötürleştirilir. Eğer asetal bu ortamda stabil ise; sulu bazık    zeltiler kullanılabilir. Bazı durumlarda, reaksiyon karışımının nötralizasyonu için, bazık bir iyon değiştirici kullanılabilir. Bentonit gibi bir zeolit veya katalizör olarak asit formunda bir iyon değiştirici kullanarak, reaksiyon karışımı; katalizörün basit bir şekilde süzülmesiyle nötürleştirilir.



BÖLÜM 3. DENEYSEL KISIM

3.1. Genel Bilgiler

Infrared spektrumları JASCO, FT/IR-5300 model cihazda kaydedilmiş ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden bildirilmiştir. Aksi belirtilmediği takdirde spektrumlar bileşiklerin NaCl pencereleri arasındaki filmlerinden alınmıştır.

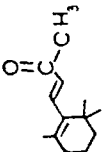
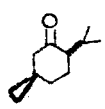
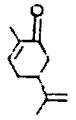
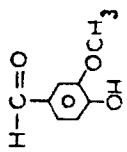
^1H -NMR spektrumları Bruker 200 MHz cihazında, çözücü CDCl_3 kullanılarak kaydedilmiştir. Veriler iç standart TMS'e göreceli olarak ppm (δ) cinsinden verilmiştir.

Analitik gaz kromatografisi Shimadzu GC-5 A model cihazda FID dedektör, ITG-4 A integratör ve %3 OV-17 kolonu (Chromosorb. W, 100-120 mesh üzerinde, 3 mm iç çap x 3 m kullanılarak gerçekleştirilmiş. Hava ve hidrojen akım hızları 45 ve 500 ml/dak'dır. Analizlerdeki taşıyıcı azot gazının akım hızı ve kolon sıcaklıkları değişkendir. Analitik gaz kromatografisi sonuçlarından yararlanarak benzer koşullardaki preparatif gaz kromatografisi ile ürünlerin ayırımı ve saflaştırılması gerçekleştirilmiştir. PGC için PU 4400 model cihaz kullanılmıştır.

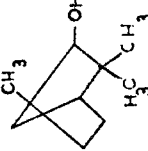
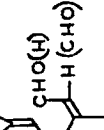
Çalışmada kullanılan reaktanların bazılarının formülleri ve IUPAC okunuşları Tablo 3-1 de gösterilmektedir.

Asetalleşme Yöntemleri: Çalışmada, iki temel yöntemden yararlanılmıştır.

Tablo 3-1 Bazı Reaktanların Formülleri ve IUPAC Okunuşları

Formülü	Türkçe Okunuşu	İngilizce Okunuşu
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Metilheptenon=6-Metil-5-hepten-2-on	Methylheptenone=6-Methyl-5-hepten-2-one
	β-Iyonon 4(2',6',6'-Trimetilsikloheks-1'-enil)-3-büten-2-on	β-Ionone 4(2',6',6'-Trimethylcyclohex-1'-enyl)-3-buten-2-one
	L-Menton=trans-menton 5-Metil-2-(1-metiletil)-sikloheksanon	L-Menthone=trans-menthone 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexanone
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COCH}_3$	Heptadesilmetilketon Nonadekanon-2	Heptadecylmethylketone Nonadecanone-2
	(-)-Karvon 2-Metil-5-(1-Metiletetil)-2-sikloheksen-1-on	(-)-Carvone 2-Methyl-5-(1-Methylethenyl)-2-cyclohexen-1-one
	Vanilin	Vanillin

Tablo 3-1 (devam)

	(-) Mentol (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-sikloheksanol	(-) Mentol (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-sikloheksanol
	(+)-β-Sitronellol	(+)-β-Citronellol
	(+)-Fenkol	(+)-Fenkol
	Sitral (sis+trans)	Citral (cis+trans)

3.1.1. Azeotropik Distilasyon Yöntemi (Dean-Stark)

Çalışmalarda kullanılan karbonil bileşikleri ve alkoller önce tek tek 0.003 mol bileşik / mol p-toluen sülfonik asit oranıyla uygun çözücülerde Dean-Stark düzeneğine konulmuş ve tek başlarına bu koşullarda ürün verip vermedikleri tesbit edilmiştir (Tablo 3-2).

Tablo 3-2 Kullanılan Reaktantların Tek Başlarına PTSA ile Reaksiyonları (Dean-Stark)

Aldehit/keton/alkol	Reaksiyon
n-Bütanal	Aldol eliminasyonu
n-Pentanal	Aldol eliminasyonu
n-Heptanal	Aldol eliminasyonu
Sitral	Halka kapanması(p-simen oluşumu)
Vanilin	Reaksiyon yok
Metil heptenon	Reaksiyon yok
β -iyonon	Reaksiyon yok
Heptadesilmetilketon	Reaksiyon yok
L-Menton	Reaksiyon yok
(-)-Karvon	Reaksiyon yok
($\mp$)- β -Sitronello	Reaksiyon yok
(-)-Mentol	Reaksiyon yok
(+)-Fenkol	Reaksiyon yok
Nerol	Reaksiyon yok

Kendi başına ürün verenlerde dahil olmak üzere tüm bileşikler yeniden reaksiyona sokulmuştur (Tablo 3-3).

Teorik mol sayılardaki karbonil ve alkol bileşikleri (1:2 veya diollerde 1:1) 0.003 mol p-toluen sülfonik asit/mol karbonil oranındaki katalizör varlığında uygun bir çözücüyle (petrol eteri 40-60⁰, benzen) bir Dean-Stark düzeneğinde reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon süresi zaman zaman reaksiyon karışımından alınan örneklerin GC analizleri ile tesbit edilmiştir. Reaksiyonun bitiminde karışım sulu sodyum karbonat çözeltisi ile nötralize edilmiş, su ile üç kez yıkanmış, alınan çözücü fazı susuz sodyum sülfat üzerinden kurutulup çözücü

giderilmiştir. Ele geçen ham ürünün GC analizi ve bu verilerden yararlanılarak PGC'si gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 3-3'te özetlenmiştir.

Tablo 3-3 Asetal Reaksiyonları: Suyun Azeotropik Distilasyonla Çıkarılması (Dean-Stark Yöntemi)

Aldehit	Alkol	Reaksiyon
n-Bütanal	(+)-β-Sitronello1	Aldol eliminasyonu
n-Pentanal	(+)-β-Sitronello1	Aldol eliminasyonu
n-Pentanal	Mentol	Aldol eliminasyonu
n-Pentanal	(+)-Fenkol	Aldol eliminasyonu
n-Heptanal	(+)-β-Sitronello1	Aldol eliminasyonu
Sitral	Nerol	Halka kapanması (p-Simen oluşumu)
Sitral	(+)-β-Sitronello1	Halka kapanması (p-Simen oluşumu)

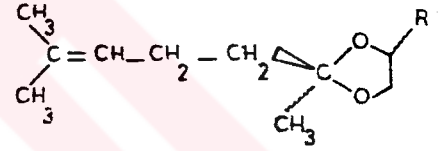
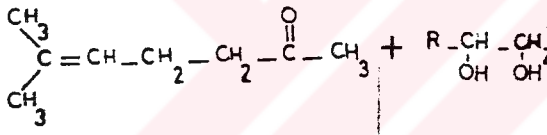
Karbonil Bileşiği

Vanilin (+)-β-Citronello1

Reaksiyon yok^a

Vanilin etilen glikol

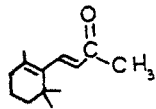
Reaksiyon yok^a



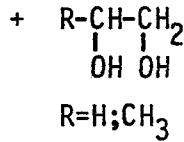
Metilheptenon

R=H;CH₃;CH₂OH

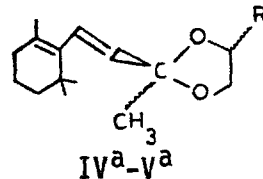
Ia-III^a



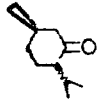
β-Ionone



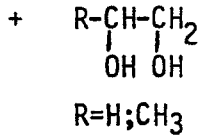
R=H;CH₃



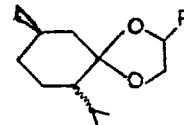
IV^a-V^a



L-Menthone

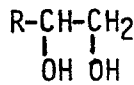


R=H;CH₃

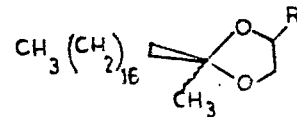


VI^b-VII^b

CH₃(CH₂)₁₆CO CH₃

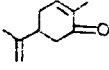
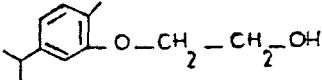
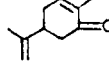
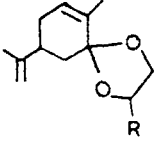
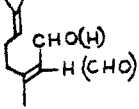
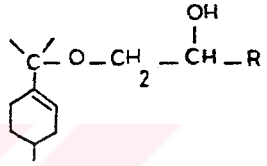


Heptadesilmetilketon R=H;CH₃



VIII^b-IX^b

Tablo 3-3 (Devam)

	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	
(-)-Carvone		X ^b
	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \\ \text{R}=\text{CH}_3 \end{array}$	
(-)-Carvone		XI ^b
	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \\ \text{R}=\text{CH}_3 \end{array}$	
Citral(cis+trans)		XII ^b
I ^a =R:H ^a [2]	VI ^b =R:H ^b	XI ^b =R:CH ₃ ^b
II ^a =R:CH ₃ ^a [3]	VII ^b =R:CH ₃ ^b [5]	XII ^b =R:CH ₃ ^b
III ^a =R:CH ₂ OH ^a [3]	VIII ^b =R:H ^b [6]	
IV ^a =R:H ^a [4]	IX ^b =R:CH ₃ ^b	
V ^a =R:CH ₃ ^a	X ^b =R:H ⁶	
a=Petrol eteri (40-60°); b=Benzen		

3.1.2. İyon Değiştirici Reçine Kullanılarak Gerçekleştirilen Ketali- zasyon Yöntemi [7, 8]

a) İyon Değiştirici Reçinenin Hazırlanması:

Kullanılan iyon değiştirici Dowex, MSC=1 (Makro gözenekli kuvvetli asit katyon değiştirici), Na⁺ formunda olduğundan uygun yöntemle H⁺ formuna çevrilmiştir.

Uç kısmı cam pamuğu ile kapatılmış bir bürete önce bir miktar deionize su konur. Su ile çamur kıvamına getirilmiş iyon değiştirici

reçine, büretin yarısını aşmayacak bir miktarda, bürete doldurulur. Kolonda kalan fazla su, vana açılarak alınır. Bu esnada, su seviyesinin daima iyon değiştirici reçinelerin üzerinde olmasına dikkat edilmelidir. Doldurma işlemi yapıldıktan sonra, büretin alt kısmından, aşağıdan yukarıya doğru deionize su akımı verilir. Bu işleme kolonda hiç hava kalmayınca ve kolondaki bütün tanecikleri hareket ettirinceye dek devam edilir. Bu işlemle taneciklerin boyutlarına göre, küçükten büyüğe sıralanması amaçlanır. Fazla su yine alınır ve reçinelerin üzerinde 1-2 cm su olmasına dikkat edilir.

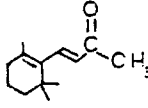
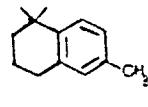
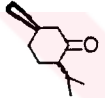
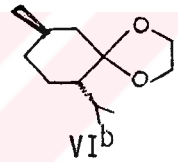
Büret içindeki iyon değiştirici reçine miktarına, yatak hacmi denir. Büretten; yatak hacminin 1.5 katı kadar H_2SO_4 içeren, %15'lik H_2SO_4 çözeltisi, 4 yatak hacmi/saat hızla geçirilir. Bütün çözelti geçirildikten sonra, 1 yatak hacmi kadar deionize su, aynı hızla kolondan geçirilerek reçineler yıkanır. Bu işlemden sonra, yıkama suyunun pH'ı 4 civarında oluncaya kadar, 12 yatak hacmi/saat hızla tekrar deionize su geçirilir. Yıkama işlemleri bitince bütün su boşaltılır, süzülür ve havada kurutulur. İstenirse toluen ile azeotropik distilasyon yapıp, tamamen kurutulur.

b) Kullanılan $CaSO_4$ susuz olup, 200^0 de 24 saat kurutulmuş ve desikatörde korunmuştur.

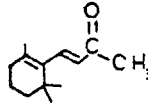
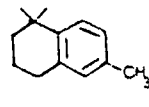
c) Kuru bir reaksiyon balonuna; mekanik karıştırıcı ve $CaCl_2$ kurutma tübü içeren bir geri soğutucu, takılır. Reaktöre 0.025 mol karbonil, 0.165 mol diol, 1.5 g iyon değiştirici reçine, 4 g susuz kalsiyum sülfat konur. Viskoz karışım, uzun süre 120^0 deki sıcaklıkta karıştırılır. Soğutulan karışıma; 30 ml kloroform ilave edilerek, 10 dakika daha karıştırmaya devam edilir. Daha sonra karışıma; 30 ml su ilave edilir ve çökelek su trampunda süzülür. Çökelek bol kloroform ile yıkanır. Süzüntüler ayırma hunisinde fazlarına ayrılır. (Kloroformlu faz alt faz). Alınan kloroformlu faz, üç kez su ile yıkanır ve kalsiyum sülfat üzerinden kurutulur, süzülür. Kloroform giderilir. Sonuçlar; Tablo 3-4'de özetlenmektedir.

d) Metilheptanon ve β -iyonon terpenoidleri tek başlarına yukarıdaki koşullarda (c şıkkı) reaksiyona sokulmuş ve sonuçlar Tablo 3-5 de özetlenmiştir.

Tablo 3-4 Asetal Deneyleri (iyon Değiştirici ile)

Karbonil Bileşiği	Alkol	Reaksiyon
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ Metilheptenon	-	 $+\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ XIII A XIII B
 β-Ionone	-	 XIV
 L-Menton	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	 VI b
$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ Vanilin	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	Reaksiyon yok ^a
a=Petroleum benzene (40-60°); b=Benzene		

Tablo 3-5 Metilheptenon ve β -iyonon'un Tek Başlarına Kuvvetli Asidik İyon Değiştirici ile Reaksiyonları

Karbonil Bileşiği	Reaksiyon Ürünü
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ Metilheptenon	 $+\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ XIII A XIII B
 β-Ionone	 XIV

3.2. Deneysel Sonuçlar

Tablo 3-6 Çalışmada Ele Geçen Bileşiklerin Reaksiyon Süreleri ve Verimleri

Bileşik	Reaksiyon Süresi(saat)	Verim (%)
I	24	50
II	24	26
III	24	63.2
IV	120	88
V	48	80
VI	36	86.3
VI	29	61.3*
VII	66	74.3
VII	29	61.3*
VIII	34	85
IX	72	76
X	116	75
XI	48	91.5
XII	71	75.2
XIII _A	40	70*
XIII _B	42	75*
XIV	40	75*
*iyon değiştirici ile yapılan çalışmalar		

3.3. Azeotropik Distilasyon Yöntemi ile Yapılan Çalışmalar

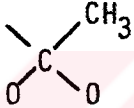
3.3.1. Metilheptenonun Etilen Glikol ile Reaksiyonu=
 6-Metil-5-hepten-2-on etilen glikol asetal (I)=
 2-(4-Metil-3-Pentenil)-2-Metil-1,3-Dioksolan;

IR(cm^{-1})=2980, 2932, 2881, 1450, 1377, 1344, 1251, 1219, 1138, 1059,
 979, 947, 864, 522, 428.

3.3.2. Metilheptenonun Propilen Glikol ile Reaksiyonu=
 6-Metil-5-hepten-2-on propilen glikol asetal (II)
 2-(4-Metil-3-Pentenil)-2,4-Dimetil-1,3-Dioksolan:

IR(cm^{-1})=2978, 2932, 2874, 2731, 1674, 1450, 1375, 1342, 1319, 1248,
 1205, 1134, 1099, 1084, 1053, 862.

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ = 5.34 (m, 1H, vinyl), 4.5-4 (m, 3H, -O-CH₂-CH-O),
 1.6(s, 6H, (CH₃)₂C=), 1.35-1.28 (m, 4H, -CH₂-CH₂)

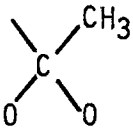
1.25 (s, 3H, , 0.89-0.86 (d, CH₃).

3.3.3. Metilheptenonun Gliserin ile Reaksiyonu=
 6-Metil-5-hepten-2-on gliserin asetal (III)=

IR(cm^{-1})= 3450, 3000, 2950, 2900, 1650, 1460, 1380, 1330, 1240, 1190,
 1120, 1040, 880, 780.

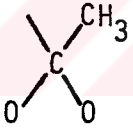
3.3.4. β -Iononun Etilen Glikol ile Reaksiyonu =
 β -Ionone etilen glikol asetal (IV) =
 (3E)-4-(2,6,6-Trimetil-1(2)-siklohekzenil)-3-büten-2-on-
 etilen asetal :

IR(cm^{-1})= 2970, 2920, 1670, 1480, 1455, 1210, 1125, 1050, 950, 860.

$^1\text{H-NMR}(\delta) = 6.02$ (d, 1H, 7-H), 5.89 (d, 1H, 8-H),
 $3.99-3.97$ (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$),
 $1.99-1.90$ (m, 2H, 4-H), $1.99-1.77$ (m, 3H, 5- CH_3),
 $1.4-1.3$ (m, 4H), 1.24 (s, 3H, ),
 1.18 (s, 3H, CH_3), 1.12 (s, 3H, CH_3).

3.3.5. β -Iononun Propilen Glikol ile Reaksiyonu =
 β -Ionone propilen glikol asetal (V) =

$\text{IR}(\text{cm}^{-1}) = 2968, 2920, 2866, 1674, 1456, 1373, 1253, 1211, 1084, 1041,$
 $876, 868, 758, 731, 694.$

$^1\text{H-NMR}(\delta) = 6.02$ (m, 1H, 7-H), 5.89 (m, 1H, 8-H), (CH_3-C , 3H,d) 0.9
 $4.0-4.3$ (m, 2H, OCH_2), $3.9-3.4$ (m, 1H, OCH),
 1.77 (s, 3H, 5- CH_3), $1.4-1.3$ (m, 6H),
 1.29 (s, 3H, ) , 1.14 (s, 6H, gem. 2CH_3)

3.3.6. L-Mentonun Etilen Glikol ile Reaksiyonu =
L-Menton etilen glikol asetal (VI) =

$\text{IR}(\text{cm}^{-1}) = 2960, 2940, 2870, 1460, 1385, 1365, 1310, 1285, 1215, 1170,$
 $1110.$

$^1\text{H-NMR}(\delta) = 3.94$ (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), $2.06-2.16$ (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$),
 $1.8-1.6$ (m, 6H), 1.38 (m, 1H), 1.0 (m, 1H),
 0.95 (d, 3H, CH_3), $0.92-0.89$ (d, 6H, gem. 2CH_3).

3.3.7. L-Mentonun Propilen Glikol ile Reaksiyonu =
L-Menton propilen glikol asetal (VII) =

IR(cm^{-1})= 2953, 2932, 2870, 1458, 1305, 1263, 1242, 1213, 1167, 1138,
1107, 1042, 1026, 1005, 972, 933, 846.

3.3.8. Heptadesilmetilketonun Etilen Glikol ile Reaksiyonu =
Heptadesilmetilketon etilen glikol asetal (VIII) =
2-Heptadesil-2-Metil-1,3-Dioksolan:

IR(cm^{-1})= 2800, 2750, 2670, 1625, 1375, 1285, 1220, 1180, 1130, 980,
875, 765, 630.

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ = 3.91 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.37 (s, 3H, CH_3),
1.30-0.87 (m, 35 H).

3.3.9. Heptadesilmetilketonun Propilen Glikol ile Reaksiyonu =
Heptadesilmetilketon propilen glikol asetal (IX) =
2-Heptadesil-2,4-Dimetil-1,3-Dioksolan :

IR(cm^{-1})= 2926, 2854, 1466, 1375, 1315, 1245, 1210, 1140, 1097, 1051,
858, 758, 667.

3.3.10. (-)-Carvonun Etilen Glikol ile Reaksiyonu =
(-)-Carvon etilen glikol asetal (X) =

IR(cm^{-1})= 1610, 1580, 1510, 1490, 1460, 1420, 1380, 1360, 1340, 1250,
1180, 1120, 1080, 1060, 1050, 1000, 960, 900, 850, 810, 640.

$^1\text{H-NMR}(\delta) = 6.77-7.02$ (m, 3H, aromatik), 4.19 (1H, -OH),
 4.09 (t, 2H, OCH_2), 3.95 (t, 2H, CH_2OH),
 2.85 (m, 1H, benziik H), 2.2 (s, 3H, CH_3),
 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3).

3.3.11. (-)-Carvonun Propilen Glikol ile Reaksiyonu =
 (-)-Carvone propilen glikol asetal (XI) =

$\text{IR}(\text{cm}^{-1}) = 3080, 1760, 1740, 1650, 1440, 1380, 1250, 1180, 1140, 1105.$

$^1\text{H-NMR}(\delta) = 5.39$ (m, 1H, vinil), 4.69 (s, 2H, $=\text{CH}_2$),
 4.4-3.4 (m, 3H, $\text{OCH}_2\text{-CHO}$), 1.71 (s, 3H, CH_3),
 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.6-2.4 (m, 3H, diğeri).

3.3.12. Citral (cis+trans)'in Propilen Glikol ile Reaksiyonu =
 Citral (cis+trans) propilen glikol asetal (XII) =

$\text{IR}(\text{cm}^{-1}) = 3600, 2980, 2925, 2880, 1680, 1450, 1380, 1345, 1140, 1040,$
 990, 935, 830, 780.

$^1\text{H-NMR}(\delta) = 5.05-5.25$ (m, 1H, vinil protonu), 4.0-4.2 (m, 2H, OCH_2),
 3.9-4 (m, 1H, $-\text{CH-OH}$), 3.4 (m, 1H, OH),
 1.37(s, 3H, CH_3), 1.39(s, 3H, CH_3) 1.33-1.25 (m, 10H),
 1.17 (d, 3H, CH_3).

3.4. İyon Değişirici Reçine Kullanılarak Yapılan Çalışmalar

3.4.1. Metilheptenon ve Diollerle Gerçekleştirilen Asetalleşme Çalışmaları

Metilheptenonun sırasıyla etilen glikol, propilen glikol ve gliserin ile yukarıdaki koşullarda gerçekleştirilen reaksiyonlarda ele geçen ürün karışımlarının glc analizi ile metilheptenonun tek başına iyon değışirici ile verdiği reaksiyon ürününün glc analizi tam bir benzerlik göstermiştir. (%70 XIII_A; %30 XIII_B). Bu nedenle, metilheptenonun reaksiyon ortakları olan diollerle reaksiyon vermediğı gözlenmiştir.

(XIII_A) IR(cm⁻¹)= 1660 (w), 1525, 1475 (s), 1380 (s), 1350, 885, 800, 760.

(XIII_A) ¹H-NMR(δ)= 5.6-5.4 (m, 1H, vinyl), 2.0-1.87 (m, 2H, allyl), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 6H, gem. 2CH₃), 0.85 (t, 2H, CH₂).

(XIII_B) IR(cm⁻¹)= 3600, 1740 (s), 1600 (w), 1480 (s), 1380, 1250.

(XIII_B) ¹H-NMR(δ)= 3.87 (s, 1H, OH), 2.3 (s, 3H, COCH₃), 1.25 (s, 6H, gem. 2CH₃), 1.57 (t, 2H, CH₂CO), 0.88-0.82 (m, 4H, CH₂CH₂).

3.4.2. β-Ionon ve Diollerle Gerçekleştirilen Asetalleşme Çalışmaları

β-Iononun sırasıyla etilen glikol ve propilen glikol ile yukarıdaki koşullarda gerçekleştirilen reaksiyonlarda verdiği ürünün glc

analizi; β -Iononun tek başına iyon değıştirici ile verdiği ürünün glc analiziyle tamamen aynıdır. Sözü geçen bu reaksiyonların hepsinde aynı XIV bileşiği ele geçmiştir. Yani β -Ionone reaksiyon ortakları diollerle reaksiyon vermemiştir.

(XIV) $\text{IR}(\text{cm}^{-1}) = 3000, 2955, 2928, 2825, 1672, 1610, 1498, 1458, 1380, 1361, 1355, 1290, 1240, 1205, 1145, 1080, 1055, 995, 825, 645, 563.$

(XIV) $^1\text{H-NMR}(\delta) = 7.4-6.8 \text{ (m, 3H, aromatik)}, 2.31 \text{ (s, 3H, aromatik CH}_3\text{)}, 2.4-1.4 \text{ (m, 6H)}, 1.37-1.31 \text{ (d, 3H, CH}_3\text{)}, 1.26-1.21 \text{ (d, 3H, CH}_3\text{)}.$

Deneylerde Kullanılan Maddeler

n-Bütanal	: Merck
n-Pentanal	: Fluka (purum)
n-Heptanal	: Fluka (purum)
Citral (cis+trans)	: Fluka (pract)
Vanilin	: Fluka (puriss.p.a.)
(+)- β -Citronello	: Fluka (pract)
(-)-Mentol	: Fluka (puriss)
(+)-Fenkol	: Fluka (purum)
Nerol	: Terpen products
(-)-Carvon	: Fluka (puriss)
β -Ionone	: Fluka (pract)
L-Menton	: Terpene Products
Heptadesilmetilketon	: Fluka (purum)
Metilheptenon	: Fluka (purum)
Etilen glikol	: Pet-kim
Propilen glikol	: Riedel deHäen
Gliserin	: Merck

Çözücüler

Kloroform	: Merck
Petrol eteri	: Merck
Benzen	: Merck

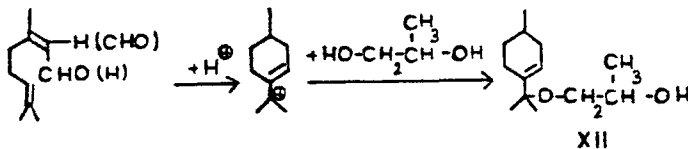
BÖLÜM 4. TARTIŞMA

Deneyisel sonuçlardan görüldüğü gibi asetalleşme reaksiyonlarının başarılı olabilmesi için optimum koşulların çok dikkatle seçilmesi gerekmektedir:

i) Düz zincirli non-terpenoid aldehitlerle (C_4 , C_5 , C_7 aldehitleri) büyük hacimli terpen alkolleri (citronellool, menthol, fenchol) asetal ürünü verememiştir. Bunun nedeni sterik engellemidir ve aldehitler kendi kendilerine önce aldol eliminasyonu ürünü vermişlerdir.

ii) Vanilin terpen aldehiti ne citronellool terpen alkolu ile ne de etilen glikol ile asetal ürünü verememiştir. Citronellool ile asetal oluşamaması yine sterik engelleme ile açıklanabilirken, etilen glikol ile ürün alınamaması oluşan asetalin çok kolay hidroliz olabilmesinden kaynaklanmış olabilir [9].

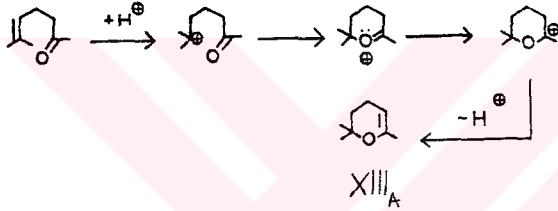
iii) Literatürde citralin ketal türevlerine ait veriler bulunmaktadır [10]. Bu çalışmada gerçekleştirilen citral + nerol deneyi, citral + citronellool deneyi gibi sterik nedenlerden dolayı başarısız olmuş ve citral asidik ortamda halka kapanması ile literatürde sıkça rastlandığı gibi p-cymene vermiştir. PTSA'li ortamda, citral + propilen glikol deneyinde yine asetal ürünü elde edilememiştir. %40 oranındaki p-cymenin yanı sıra %60 oranında XII nolu bileşik ele geçmiştir. Bileşiğin formülünden de anlaşılacağı gibi; çıkış citralin halka kapanması sonucunda oluşan karbokatyon, propilen glikol ile reaksiyon vermiştir. Literatürde çok kuvvetli asidik ortamlarda (HSO_3F-SO_2ClF) benzer sonuçlar alınmışsada [11] daha zayıf asidik koşullar olan çalışma koşullarımızda bu ürüne rastlanmamıştır.



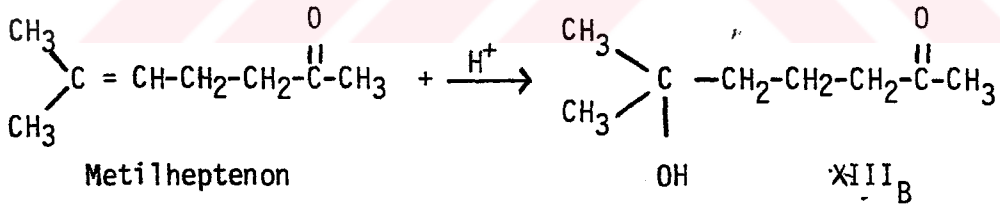
p-Cymene oluşumunun engellenebilmesi için daha zayıf asidik koşullarda çalışma gerçekleştirilir.

iv) Metilheptenon ve β -Ionon PTSA ile uygun diollerle olan reaksiyonlarda beklenen asetal ürünleri verirken, her iki keton iyon değiştirici ile aynı diollerle olan reaksiyonlarda, reaksiyon ortakları ile reaksiyon vermemiştir. Bunun yerine çıkış ketonlarda yapı değişikliği olmuştur. XIII_A, XIII_B ve XIV. Bu durum iyon-değiştirici reçinenin kuvvetli asitliği ve çıkış bileşiklerinin uygun yapılarda olması nedeniyle gerçekleşmiştir.

Metilheptenonun asidik ortamda halka kapanması ile piran türevi oluşturabildiği bilinmektedir [12].

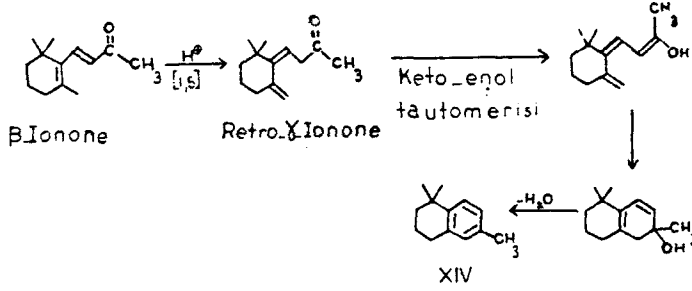


Diğer taraftan yine asitli ortamda metilheptenonun çift bağına katılma reaksiyonu olabilir [13].



Çalışma koşullarımızda bu iki ürünün birlikte oluştuğu gözlenmiştir.

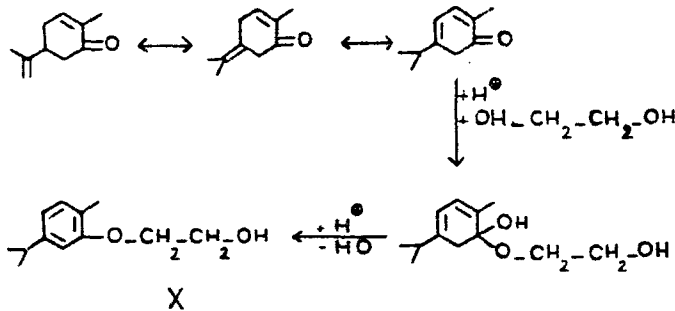
β -Iononun kuvvetli asit ortamda [1,5] sigmatropik hidrojen göçü ile retro- γ -Ionon verebildiği [14, 15], bunda önce keto-enol tautomerisi ve sonrada halka kapanması ile aromatik ürün verebildiği bilinmektedir.



Çalışma koşullarının XIV nolu bileşiğin sentezi için uygun olduğu söylenebilir.

v) L-Menton terpeni hem PTSA'li hemde iyon-değiştirici reçineli ortamda aynı asetal ürününü vermiştir. Nedeni sikloheksanon yapısının kararlılığıdır.

vi) (-)-Carvonun propilen glikol ve etilen glikol ile PTSA varlığındaki reaksiyonları çok farklı ürünler ele geçmiştir. Propilen glikol ile reaksiyonda beklenen asetal ürün XI ele geçmiştir. Etilen glikol ile olan reaksiyonda beyaz kristaller halinde ele geçen ürün asetal yapısında değildir. $^1\text{H-NMR}$ ve IR yorumlarıyla yapının X olduğu görülmüştür. Olası reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekilde açıklanabilir.



Aynı koşullarda yürütülen (-)-Carvon + etilen glikol ve (-)-Carvon + propilen glikol reaksiyonlarında farklı ürün elde edilmesi çok ilginçtir. Propilen glikolün sterik olarak daha hacimli olması

X benzeri yapının oluşmasına engel olmuş olabilir.

(-)-caryondan elde edilen her iki bileşiğe veya benzerlerine ait literatür verisi bulunamamıştır.



BÖLÜM 5. SONUÇ

Çalışmada elde edilen veriler ışığında asetal sentezlerine yeni detaylı veriler eklenmiştir. Çıkış karbonil bileşiğinin yapısı uygunsa kuvvetli asidik koşullarda asetalleşme yerine halka kapanması reaksiyonları tercih edilmiştir. (XIII_A, XIV). Daha zayıf asidik koşullarda (PTSA'lı) bile halka kapanmasına (XII) ve çift bağ kaymasıyla eliminasyona (X) rastlanmıştır.

Çalışmada çok sayıda bileşik sentez edilmiştir. Bunlardan V, VI, IX, X, XI ve XII nolu bileşikler orijinaldir. Diğerlerinin bazıları da literatürden farklı koşullarda, farklı verimlerde elde edilmişlerdir.

Tüm bileşikler; parfüm, ilaç, gıda, plastik, insektisit endüstrilerinde kullanılabilirlik özellikleriyle dikkat çekmektedirler.

KAYNAKLAR

- [1] MESKENS, F.A.J., Methods for the Preparation of Acetals from Alcohols or Oxiranes and Carbonyl Compounds; *Synthesis*, 501-522, (1981) (A review with 111 refs.).
- [2] a) TAYLOR, W.G., COUTTS, R.T., Preparation of Two Metabolites of Isometheptene; *Can.J.Chem.*, 57 (16), 2103-7, (1979).
- b) NAZAROV, I.N., MAKIN, S.M., KRUPTSOV, B.K., MIRONOV, V.A., Synthesis of Acetals and Ketals with the Aid of Tetraalkoxysilanes; *Zhur. Obshchei Khim.*, 29, 106-11, (1959).
- c) KULESZA, J., GORA, J., PODLEJSKI, J., ANTCZAK, U., BRUD, W., PILECKI, M., WOLINSKI, A., Cyclic Ketals, *Pol. 79*, 082, (Cl. C07D317/2), 31 May 1977, *Appl.* 157, 900, (1972).
- d) BIERVACKI, W., SOBOTHA, W., Juvenile Hormon Analogs Part XIV. Synthesis of Ethyl 4- 5-Methoxy-1,5-Dimethylhexylidenaminoxyl-3-Methyl-2-Butenoate; *Pol.J.Chem.*, 53(6), 1283-6, (1979).
- e) CARR, G., DEAN, C., WHITTAKER, D., The Cyclization of Geraniol in Super Acids; *J.Chem.Soc.Perkin Trans II*, 71, (1989).
- [3] ZHONG, X., HE, J., LIANG, M., Synthesis of Some Flavorous Cyclic Ketals Compounds; *Beijing Inst. Light Ind.*, Beijing, *Peop.Rep.China*, 8(4), 375-7, (1988) (Ch).
- [4] MUELLER, E.P., Synthesis of 5,6-Epimino-5,6-Dihydro- β -Ionone; *Helv.Chim.Acta*, 65(5), 1617-26, (1982).
- [5] a) HARADA, T., KUROKAWA, H., OKU, N., Resolution of 1,3 Alkenediols via Chiral Spiroketal from L-Menthone; *Tetrahedron Lett.*, 28 (41), 4843-6, (1987).
- b) HARADA, T., HAYASHIYA, T., WADA, I., IWA-AKE, N., OKU, A., Eantio-selective Functionalization of Prochiral Diols via Spiroketal; *J.Am.Chem.Soc.*, 109, 527-32, (1987).
- c) HOWARD, W.L., BURGER, J.D., Resolution of Optically Active Propylene Glycol and Certain Ketones; *u.s.*, 3, 737, 463 (CL.260-587; C07C) 05 Jun.1973, *Appl.* 771, 666, (1968).

- d) ABE, I., MUSHI, S., BUNSEKI, K., GC Chrom. Resolution of (+)-Menthone via its (+)-Tartaric Acid Derivatives; *Kagaku*, 23(7), 755-9, (1974).
- [6] a) BROQUET, C., AUCLAIR, E., BLAVET, N., TOUVAY, C., BRAQUET, P., Aminocylates and Aminocarbamates of 2-Substituted 4-Hydroxymethyl-1,3-dioxolanes as Ammonium Salts. A New Series of PAF Antagonists, *Eur. J. Med. Chem.*, 25(3), 235-40, (1990).
- b) BROQUET, C., BRAQUET, P., Preparation and Testing of 4- N-Heterocyclyalkanoyloxymethyl -1,3-dioxolane Salts as PAF Antagonists, *Ger. Offen. DE 3,819, 829* (CL.C07D405/12), (1988), *GB Appl.* 87113, 745, (1987).
- [7] STENBERG, V. I., KUBIK, D. A., Catalytic Dehydrator. A Simplified Isolation Procedure for Acetals and Ketals; *J. Org. Chem.*, 39 (18), 2815-2816, (1974).
- [8] GUPTA, S. K., New Reactions and Reagents; *J. Org. Chem.*, 41 (15), 2642-2645, (1976).
- [9] YANG, W., KING, C., Synthesis of PVA-Vanillin Acetal an Auxin with Prolonged Realsing Power and Determination of Its Property; *Huadong Huagong Xueyuen Xuebao*, 12 (1), 79-85, (1986).
- [10] a) ODERA, J., Distamoxanes-catalyzed Preparation of Aldehydes and Ketones from Acetals or Ketals; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP. 63, 41, 437* (88 41, 437), (1988).
- b) GIERSCHE, W., Synthesis of Enantiomeric 3-oxa-analogs of Rose-Oxide and of Some Sesquiterpenoid Homologs; *Helv. Chim. Acta*, 63 (6), 403 (1980).
- c) MICHAÏLOW, P., Citral Diethylacetal; *Z. Obsc. Chim.*, 29, 2048-50, (1959).
- d) PITTED, A. O., VOCK, M. H., COURTNEY, T. F., THOMAS, F., MURALIDHARA, R., U.S., 4, 464, 408, *Appl.* 563, 667 Uses of Methyl Substituted-2-(2,6-Dimethyl-1,5-Heptadienyl)-1,3-dithiolanes in Augmenting or Enhancing the Aroma or Taste of Foodstuffs, (1984).
- e) CAMPS, F., COLL, J., PARENTE, A., Selenium Dioxide Oxidation of Substrates with Acid Labile Groups; *Synthesis, Commun.*, 215-216, (1978).
- [11] GAVRILYUK, O. A., KORCHANIGA, D. V., OSADCHII, S. A., BARKHASH, V. A., Cyclization of Acyclic Isoprenoids; *Zh. Org. Khim.*, 24(5), 966-82, (1988).
- [12] MEINWALD, J., YANKEELOW, J. A., The Synthesis and Acid-Catalyzed Cyclization of α -Methylheptenone; *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 15266, (1959).

- [13] BABLER,J.H., Phosphorous Tribromide Promoted Allylic Rearrangement of a Tertiary Vinyl Carbinol; J.Org.Chem., 41(7), 1262-4, (1976).
- [14] RAMAMURTY,V., LIV,R.S.H., Sigmatropic Hydrogen Migration and Electrocyclization Processes in Compounds in the Vitamin A Series. Photochemistry of Polyenes. 10; J.Org.Chem., 41 (10), 1862-1867, (1976).
- [15] SING,A.K., Rearrangement of β -Ionone to 1,1,6-Trimethyltetralin; Ind.J.Chem., Sect. B 23B (1), 87-8 (1984).



ÖZGEÇMİŞ

28.9.1965'de İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamlayarak 1984'te İ.T.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne girmiştir. 1988'de lisans öğrenimini tamamlayıp 1989'da master çalışmalarına başlamıştır.

