T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİK YÖNTEMİYLE KOLAFAN ELDESİ

ECE ÇAYIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

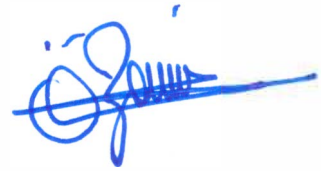
KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT

EDİRNE-[2019]

Ece ÇAYIR'ın hazırladığı "KLİK YÖNTEMİYLE KOLAFAN ELDESİ" başlıklı bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri: İmza



Prof. Dr. Ömer ZAİM.



Doç. Dr. Aydan DAĞ



Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT

Tez Savunma Tarihi: 26/08/2019

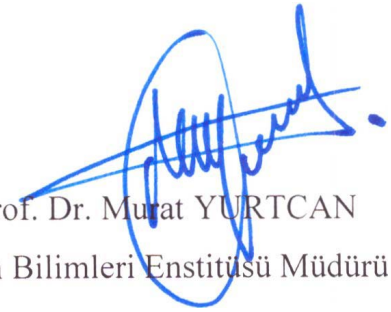
Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

İmza



Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT
Tez Danışmanı

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü onayı



Prof. Dr. Murat YURTCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

T.Ü.FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
DOĞRULUK BEYANI

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında, tüm verilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini, kullanılan verilerde tahrifat yapılmadığını, tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını, kullanılan tüm literatür bilgilerinin bilimsel normlara uygun bir şekilde kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını ve bu tezin tamamı ya da herhangi bir bölümünün daha önceden Trakya Üniversitesi ya da farklı bir üniversitede tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

26/08/2019
Ece ÇAYIR



Yüksek Lisans Tezi
Klik Yöntemiyle Kolafan Eldesi
T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Lineer ve halkalı safra asidi türevleri, safra asitlerinin rijit iskelet yapısı, amfifilik özellikleri ve geniş bir kullanım alanlarından dolayı araştırmacılar için ilgi çekici bir konu olmuştur. Biz de bu tez çalışmasında, iki steroid birimini, 2,6-Bis(azidometil) piridin bağlayıcı grubu kullanılarak klik yöntemiyle halkalaştırdık. Kolafan olarak adlandırılan bu halkalı yapının sentezi, başlangıç maddesi olarak litokolik asit ve kenodeoksikolik asit kullanılarak gerçekleştirildi. Kolik asit ile yapılan denemeden istenilen sonuç elde edilemedi. Kolafan sentezi için lithokolikasit ve kenodeoksikolik asit önce lityum aluminyumhidrür ile indirgendi, sonra 4-pentinoik asit kullanılarak DCC/DMAP yöntemiyle terminal alkin türevi esterlerine dönüştürüldü. Son olarak bu bileşikler, 2,6-Bis(azidometil) piridin ile klik yöntemi kullanılarak halkalaştırıldı. Halkalaşma sonucunda steroid birimi ve triazol içeren iki yeni kolafan bileşiği sentezlenmiş oldu. Elde edilen bileşiklerin yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, ESI ve IR spektroskopi gibi yöntemler kullanılarak doğrulandı.

Yıl : 2019

Sayfa Sayısı : 81

Anahtar Kelimeler : Safra asidi, klik yöntemi, kolafan

Master Thesis
Synthesis of Cholaphane by using Click Chemistry
Trakya University Institute of Natural Sciences
Chemistry Department

ABSTRACT

Linear and cyclic bile acid derivatives have been of interest to researchers because of their rigid skeletal structure, amphiphilic properties, and a wide range of uses. In this thesis, we performed the cyclization of two steroid units by using the 2,6-Bis (azidomethyl) pyridine linker group. The synthesis of this cyclic structure called cholaphane was carried out using lithocholic acid and chenodeoxycholic acid as starting material. The desired result was not obtained from the experiment with colic acid. For cholaphane synthesis, lithocholic acid and chenodeoxycholic acid were first reduced with lithium aluminum hydride, then converted to terminal alkyne derivative esters by DCC / DMAP using 4-pentinoic acid. Finally, these compounds were cyclized with 2,6-Bis (azidomethyl) pyridine using the click method. Cyclization resulted in the synthesis of two new cholaphane compounds containing steroid units and triazole. The structures of the compounds obtained were verified using methods such as ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, HRMS ESI and IR spectroscopy.

Year : 2019

Number of Pages : 81

Keywords : Bile acid, click method, cholophane

TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans çalışmamda, konumun belirlenmesinden, yürütülmesine ve tabi ki sonuçlanmasına kadar sabır ve özveriyle bana yürekten destek olan, hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan, tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT' a sonsuz teşekkür ederim.

Çok değerli Dr. Öğr. Üyesi Derya KARABULUT' a bu süreçte bana destek olduğu için çok teşekkür ederim.

Laboratuvardaki bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli saygıdeğer hocalarım sayın Dr. Öğr. Üyesi Hasan ÖZYILDIRIM ve Prof. Dr. Ömer ZAİM' e yürekten teşekkür ederim.

Yine çalışmalarım boyunca özellikle laboratuvar ortamında bana büyük sabır gösteren ve bilgileriyle bana ışık olan sayın hocam Arş. Gör. Dr. Ali Osman KARATAVUK' a sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarımda yardımcı olan sayın hocalarım, Arş. Gör. Dr. Ayşen ŞUEKİNCİ YILMAZ, Arş. Gör. Dr. Hafize ÖZCAN ÇALIŞKAN ve Arş. Gör. Dr. Zuhal HOŞGÖR' e çok teşekkür ederim.

Ayrıca, her zaman yanımda olan, dostluklarını, desteklerini benden esirgemeyen, çok değerli arkadaşlarım, Anıl DELİORMAN, Büşra DELİORMAN, Çağatay ALTINKÖK, Betül ERKUŞ, Gülce ÖZCAN, İsmail TÜCCAR, Övül TETİK, İsmail Mert KOÇ, Berk MERT, ve T. Egemen GİRGİN' e çok teşekkür ederim.

Varlıklarına minnettar olduğum, maddi, manevi her anlamda yardımlarını eksik etmeyen ve bu yolda beni yüreklendiren, canım babam Himmet ÇAYIR, biricik annem Şenay ÇAYIR, ablam Eda ÇAYIR KÖK, yeğenim Yağmur Ela KÖK, eniştem Murat KÖK ve nişanlım Bedirhan KOLAY' a sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak, hayatıma sayısız emeği geçen, bana her zaman doğru yolu gösteren rahmetli babaannem Zühra ÇAYIR, bu tezi sana ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET iv
ABSTRACT v
TEŞEKKÜRLER vi
İÇİNDEKİLER vii
SİMGELER DİZİNİ ix
KISALTMALAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ xi
ÇİZELGELER DİZİNİ xiv
BÖLÜM 1 1
GİRİŞ 1
BÖLÜM 2 2
STEROLLER ve SAFRA ASİTLERİ 2
2.1. Steroidler ve Steroller 2
2.2. Safra Asitleri ve Özellikleri 4
2.2.1. Primer Safra Asitleri 4
2.2.2. Sekonder Safra Asitleri 5
2.2.3. Safra Asitlerinin Yapısal ve Fizikokimyasal Özellikleri 5
2.3. Safra asidi Türevlerinin Kullanım Alanları 6
2.4. Kolafanların Kullanım Alanları ve Sentez Yöntemleri 8
2.5. Klik Kimyasına Genel Bir Bakış 14
2.6. Triazol Halkası İçeren Safra Asidi Türevi Bileşikler ve Uygulamaları 15
BÖLÜM 3 18

MATERYAL VE METOD 18
3.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Malzemeler 18
3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler 19
3.3. Çalışmalarda kullanilan yöntemler 20
BÖLÜM 4 24
DENEYSEL KISIM 24
4.1. 3,24-Dihidroksi Kolan Sentezi 24
4.2. 3,24-Di(4-Pentinoiloksi) Kolan Bileşiğinin Sentezi 29
4.3. 2,6-Bis(Bromometil)Piridin Sentezi 33
4.5. Litokolik Asit Türevi Kolafan Bileşiğinin Sentezi 35
4.6. 3,7,24-Trihidroksi Kolan Sentezi 40
4.7. 3,24-Di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan bileşiğinin sentezi 44
4.8. Kenodeoksikolik Asit Türevi Kolafan Bileşiğinin Sentezi 48
4.9. 3,7,12,24-Tetrahidroksi Kolan Sentezi 54
4.10. 3,24-Di(4-Pentinoiloksi)-7,12-Dihidroksi Kolan Bileşiğin Sentezi 58
BÖLÜM 5 59
SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR 59
KAYNAKLAR 64
ÖZGEÇMİŞ 67

SİMGELER DİZİNİ

°C	: Celsius derece
cm^{-1}	: Dalga sayısı birimi
δ	: Kimyasal kayma
mmol	: Milimol
mL	: mililitre

KISALTMALAR DİZİNİ

E.N.	: Erime Noktası
m	: Multiplet
s	: Singlet
d	: Dublet
THF	: Tetrahidrofuran
LCA	: Litokolik Asit
CDCA	: Kenodeoksikolik Asit
CA	: Kolik Asit
FTIR	: Fourier transform infrared
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi
^{1}H NMR	: Proton Nükleer Manyetik rezonans
^{13}C NMR	: Karbon 13 Nükleer Manyetik rezonans
DCC	: *N,N'*-disikloheksilkarbodiimid
DMAP	: Dimetil aminopiridin
DMSO	: Dimetil sülfoksit
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
mg	: Miligram
g	: Gram
ppm	: Milyonda bir

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Bazı steroid hormonlarının gösterimi 2
Şekil 2. 2. Kolesterol ve kenodeoksikolik asidin yapısı 3
Şekil 2. 3. Steran halkasının gösterimi 3
Şekil 2. 4. Primer safra asidi yapıları 5
Şekil 2. 5. Sekonder safra asidi yapıları 5
Şekil 2. 6. A/B cis ve A/B trans sistemlerinin gösterimi 6
Şekil 2. 7. Asiklovir türevi kenodeoksikolatın yapısı 7
Şekil 2. 8. Dimerik steroid 7
Şekil 2. 9. *N1,N3*-dietilentriaminbis [kolik asit amit] ve. N1, N2-Etilendiaminbis [deoksikolik asit amit] moleküllerinin yapıları 8
Şekil 2. 10. Siklokolat gösterimi 9
Şekil 2. 11. Metateziz reaksiyonuyla kolafan eldesi 9
Şekil 2. 12. Kolofan A ve Kolofan B'nin yapısı 10
Şekil 2. 13. Bağlayıcı grup olarak disülfür içeren kolafan sentezi 11
Şekil 2. 14. Kolik asitten yola çıkarak Bhattari ve arkadaşları tarafından kolafan gerçekleştirilen kolofan sentezi 11
Şekil 2. 15. Oksamid türevi kolafan eldesi 12
Şekil 2. 16. Etilendiamin ve tereftalat bağlı kolafan sentezi 13
Şekil 2. 17. Volkanen ve arkadaşları tarafından sentezlenen kolofan bileşiği 14
Şekil 2. 18. Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu 15
Şekil 2. 19. Klik yöntemi ile sentezlenen safra asit polimeri 16
Şekil 2. 20. Triazol halkası ile bağlı flukanazol türevi safra asitleri 16
Şekil 2. 21. Dimerik, oligomerik kolapodlar 17
Şekil 2. 22. Triazol içeren safra asidi türevi bileşikler 17
Şekil 3. 1. 3,24-dihidroksi kolan bileşiğinin sentezi 20
Şekil 3. 2. 3,24-di(4-pentinoiloksi) kolan bileşiğinin sentezi 20
Şekil 3. 3. 3,7,24-trihidroksi kolan bileşiğinin sentezi 21

Şekil 3. 4. 3,24-di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan sentezi 21
Şekil 3. 5. 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan bileşiğinin sentezi 21
Şekil 3. 6. 3,24-di(4-pentinoiloksi)-7,12-dihidroksi kolan bileşiğinin sentezi 22
Şekil 3. 7. 2,6-Bis(bromometil)piridin bileşiğinin sentezi 22
Şekil 3. 8. Litokolik asit türevi kolofan bileşiğinin sentezi 22
Şekil 3. 9. Kenodeoksikolik asit türevi kolofan bileşiğinin sentezi 23
Şekil 4. 1. 3,24-Dihidroksi kolan bileşiğinin infrared spektrumu 26
Şekil 4. 2. 3,24-Dihidroksi kolan bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 27
Şekil 4. 3. 3,24-Dihidroksi kolan bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 28
Şekil 4. 4. 3,24-Di(4-pentinoiloksi) kolan bileşiğin infrared spekturumu 30
Şekil 4. 5. 3,24-Di(4-pentinoiloksi) kolan bileşiğine ait ^{1}H NMR spekturumu 31
Şekil 4. 6. 3,24-Di(4-pentinoiloksi) kolan bileşiğin ^{13}C spekturumu 32
Şekil 4. 7. 2,6-Bis(bromometil)piridin İnfrared spekturumu 33
Şekil 4. 8. 2,6-Bis(bromometil)piridin ^{1}H NMR spektrumu 34
Şekil 4. 9. Litokolik asit türevi kolafan bileşiğine ait infrared spekturumu 36
Şekil 4. 10. Litokolik asit türevi kolafan bileşiğine ait ^{1}H NMR spekturum 37
Şekil 4. 11. Litokolik asit türevi kolafan bileşiğine ait ^{13}C NMR spekturumu 38
Şekil 4. 12. Litokolik asit türevi kolafan bileşiğine ait kütle spekturumu 39
Şekil 4. 13. 3,7,24-Trihidroksi Kolan Bileşiğinin İnfrared spekturumu 41
Şekil 4. 14. 3,7,24-Trihidroksi kolan ^{1}H NMR spekturumu 42
Şekil 4. 15. 3,7,24-Trihidroksi kolan ^{13}C Spekturumu 43
Şekil 4. 16. 3,24-Di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan bileşiğine ait infrared spekturumu 45
Şekil 4. 17. 3,24-Di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan bileşiğine ait ^{1}H NMR spekturumu 46
Şekil 4. 18. 3,24-Di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan bileşiğine ait ^{13}C NMR spekturumu 47
Şekil 4. 19. Kenodeoksikolik asit türevi kolafan bileşiğine ait infrared spekturumu 50
Şekil 4. 20. Kenodeoksikolik asit türevi kolafan bileşiğine ait ^{1}H NMR spekturumu 51
Şekil 4. 21. Kenodeoksikolik asit türevi kolafan bileşiğine ait ^{13}C NMR spekturumu 52
Şekil 4. 22. Kenodeoksikolik asit türevi kolafan bileşiğine ait kütle spekturumu 53
Şekil 4. 23. 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan infrared spektrumu 55

Şekil 4. 24. 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan ^{1}H NMR spektrumu 56
Şekil 4. 25. 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan ^{13}C NMR spektrumu 57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Safra asitlerinin gösterimi 4

BÖLÜM 1

GİRİŞ

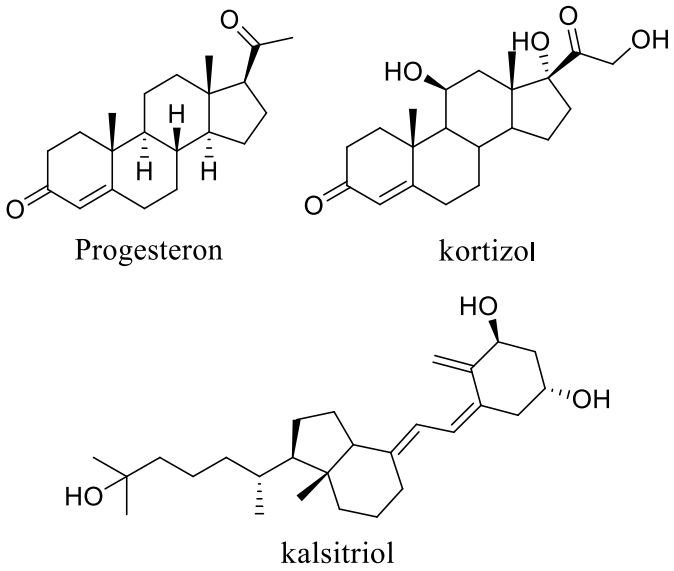
Safra asitleri supramoleküler kimya da konak (host) moleküllerin dizaynında kullanılan bileşiklerden biridir. Ayrıca safra asitlerinin yapısına bağlı fonksiyonel gruplardaki küçük değişimler, biyolojik aktivitelerinde büyük ölçüde değişiklere sebep olmaktadır. Bu da araştırmacıları bu tarz bileşiklerin sentezine ve yapısal anlamda farklı türlerini elde etmeye yöneltmiştir. Safra asit türevleri bileşiklerinden biri de kolafanlardır. Kolofanlar, iki veya daha fazla safra asidi biriminin bağlayıcı gruplar kullanılarak halkalaştırılmasından elde edilen bileşiklerdir. Kolofanların, farklı bağlayıcılar kullanılarak elde edilmiş olması onların kavitelerindeki farklılıklara sebep olurken bu da farklı kullanım alanları bulmasına yardımcı olmaktadır. Kolafanların sentezinde kullanılan farklı yöntemler olmasına rağmen literatürde klik yöntemi ile eldesi oldukça az görülmektedir. Azür ve alkinler arasında gerçekleştirilen klik reaksiyonu sonucunda elde edilen triazoller hidrojen bağı yapma, iyon tutma kapasiteleri ve kararlılıklarından dolayı bulundukları bileşikler ayrı fiziksel ve kimyasal özellikler kazandırmaktadır. Bu yüzden biz de bu tez çalışmasında, safra asitlerinden yola çıkarak klik reaksiyonu ile triazol halkası içeren lithokolik ve kenodeoksi kolik asit türevi kolofanların sentezini gerçekleştirmeyi hedefledik.

BÖLÜM 2

STEROLLER ve SAFRA ASİTLERİ

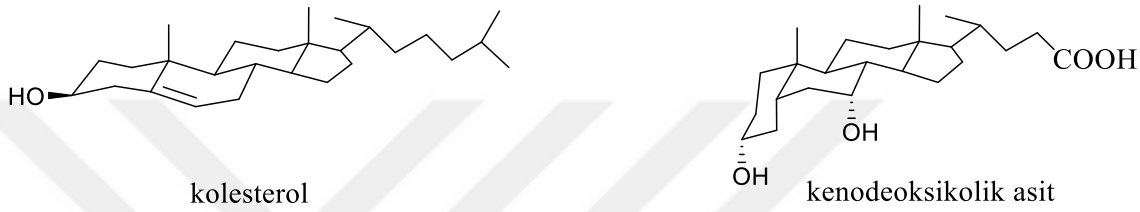
2.1. Steroidler ve Steroller

Steroidler bitki ve hayvanlarda ayrıca hormonların bazılarında (östrojen, androjen vb.) bulunan bileşik sınıfıdır (Dönmez, 2009). Steroid hormonları metabolizmayı, büyümeyi ve üremeyi düzenleyen bir grup lipofilik maddedir. İnsanlarda altı steroid hormonu vardır. Bunlar progesteron, kortizol, aldosteron, testosteron, estradiol ve kalsitriol. Kalsitriol hariç, bu steroidlerin ya yan zinciri yoktur ya da sadece iki karbondan oluşan yan zinciri vardır (Koolman & Roehm, 2005) (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1. Bazı steroid hormonlarının gösterimi

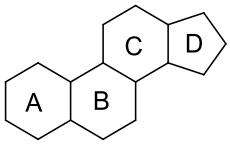
Steroidlerin, alkol grubu içeren türevleri steroller olarak sınıflandırılır. Hayvanlarda ve insanlarda bulunan en önemli sterollerden biri kolesteroldür (Koolman & Roehm, 2005). Kolesterolün karaciğerdeki bir dizi reaksiyonuyla sterol sınıfı bileşik olan safra asitleri sentezlenir (Şekil 2.2). Sentezlenen bu safra asitleri, safra kesesinde depolanır ve ince bağırsakta yağların sindirilmesine yardımcı olurlar (Chakrabarty & Maitra, 2013). Bağırsak sisteminde safra asitleri, safra tuzları, lesitin ve kolesterolden oluşan karışık miseller formundadır. Böylece safra asidi karaciğerden bağırsak içine önemli miktarda kolesterol taşınmasını ve organizmadan atılmasını sağlar.



kolesterol kenodeoksikolik asit

Şekil 2. 2. Kolesterol ve kenodeoksikolik asidin yapısı

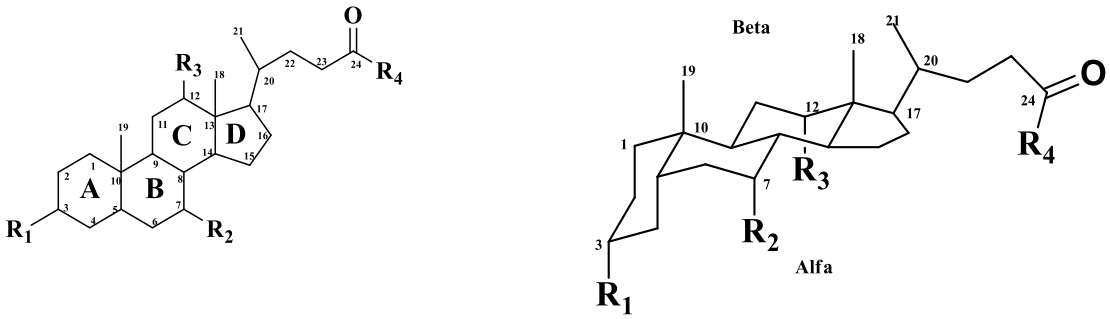
Tüm safra asitleri, steran halkası olarak adlandırılan üç adet altı üyeli (A, B ve C) ve bir adet beş üyeli halkadan (D) oluşan bir iskelet içerir (Şekil 2.3).



Şekil 2. 3. Steran halkasının gösterimi

Safra asitleri 3, 7 ve 12 nolu karbonlarında içerdikleri hidroksil gruplarının sayısı ve pozisyonuna göre adlandırılmaktadır (Koolman & Roehm, 2005). Çizelge 2.1'de bu şekilde adlandırılan bazı safra asidlerinin yapıları görülmektedir.

Çizelge 2.1. Safra asitlerinin gösterimi



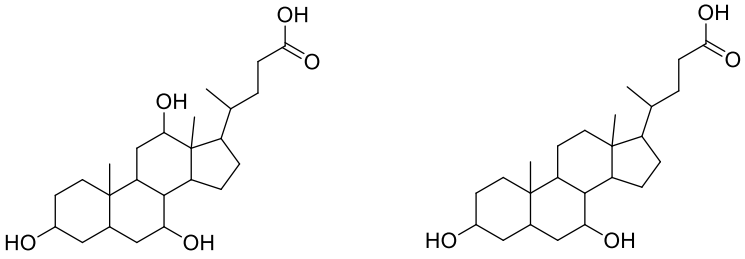
Safra Asidi	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**
Kolanik Asit	H	H	H	OH
Kolik Asit	OH	OH	OH	OH
Kenodeoksikolik Asit	OH (α)	OH (α)	H	OH
Deoksikolik Asit	OH	H	OH	OH
Ursodeokikolik Asit	OH (α)	OH (β)	H	OH
Litokolik Asit	OH	H	H	OH
Glikokolik Asit	OH	OH	OH	$NHCH_2COOH$
Taurokolik Asit	OH	OH	OH	$NHCH_2CH_2SO_3H$

2.2. Safra Asitleri ve Özellikleri

Safra asitleri primer ve sekonder safra asitleri olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır.

2.2.1. Primer Safra Asitleri

Primer safra asitleri karaciğerdeki kolesterol tarafından sentezlenir ve safra ile bağırsaklara salgılanır (Björkhem, 1985). Şekil 2.4'de primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asittir**.** (Önür ve Beyler, 2001)

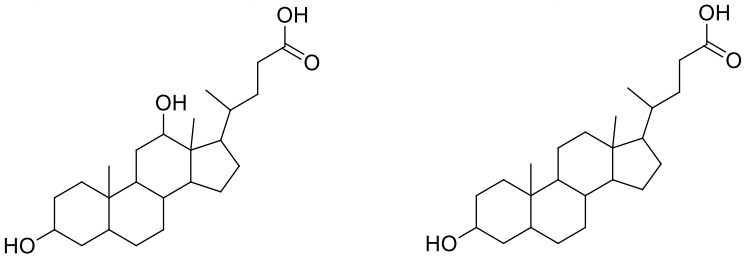


Kolik asit Kenodeoksikolik asit

Şekil 2. 4. Primer safra asidi yapıları

2.2.2. Sekonder Safra Asitleri

Safra sitlerinin suda çözünürlükleri iyi değildir. Safra asitleri, taurin veya glisin ile konjuge edildikten sonra safra tuzu görevi görürler ve suda çözünürlükleri artarak bağırsağa geçer. Daha sonra burada mikroorganizmalar yardımıyla primer safra asitleri dekonjugasyona ve dehidroksilasyona uğrayarak deoksikolik asit ve litokolik asit gibi sekonder safra asitlerine dönüşür (Mukhopadhyay & Maitra, 2004; Björkhem, 1985) (Şekil 2.5).



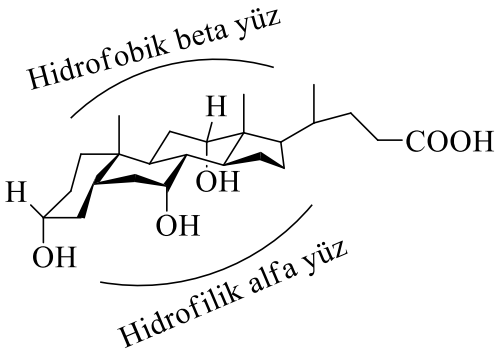
Deoksikolik asit Litokolik asit

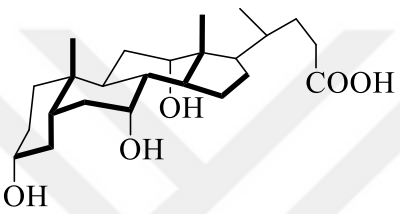
Şekil 2. 5. Sekonder safra asidi yapıları

2.2.3. Safra Asitlerinin Yapısal ve Fizikokimyasal Özellikleri

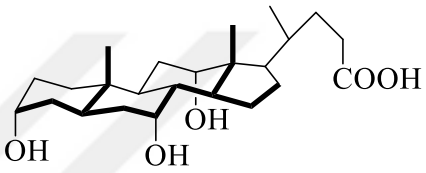
Şekil 2.6 da gösterilen steroid çekirdeğinin A/B halkalarının cis ya da trans konfigürasyonuna bağlı olarak safra asitleri düz ya da kavisli bir yapı almaktadır.

Memelilerde, steroid çekirdeğinin 5 pozisyonu β konumundayken, daha düşük omurgalılarda alfa konumunda olmayı (allo-safra asitleri) tercih etmektedir.





5-beta kolik asit A/B cis



5-alfa kolik asit A/B trans

Şekil 2. 6. A/B cis ve A/B trans sistemlerinin gösterimi

Safra asitleri hem hidrofobik hem de hidrofilik yüzeylere sahip amfifilik moleküllerdir. Steran halkasının 10 ve 13 nolu karbonlarına bağlı metil gruplarının bulunduğu yüz hidrofobik yüzünü temsil ederken, hidroksil gruplarının bağlı olduğu yüz hidrofilik kısmı oluşturur.

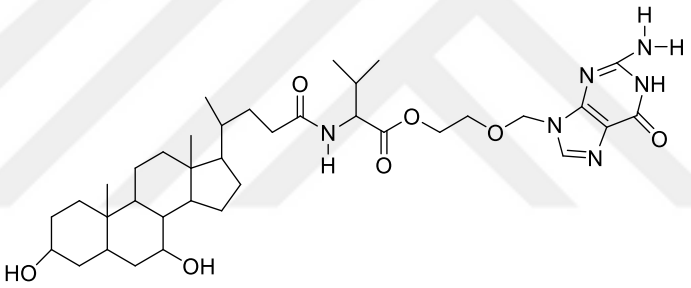
Safra asitleri konsantrasyonları, genellikle kritik misel konsantrasyonu (CMC) olarak adlandırılan belirli bir konsantrasyonun üstünde olduğu sürece miselleri oluşturan sulu çözeltilerde kendi kendine birleşme eğilimi gösterirler. Yapılan bir araştırmada daha fazla hidrofobik karakter taşıyan safra asitlerinin hidrofilik olanlara göre çok fazla sitotoksik olduğu gözlenmiştir (Danic v.d., 2018).

2.3. Safra asidi Türevlerinin Kullanım Alanları

Safra asitleri hem kolesterolün metabolik bir ürünüdür hem de kolesterolün atılımı için safra içerisinde çözünmesini sağlar. Ayrıca safra asitlerinin kimyasal olarak eşdeğer olmayan hidroksil gruplarının varlığı ve bir karboksilik asit grubu içeren yan

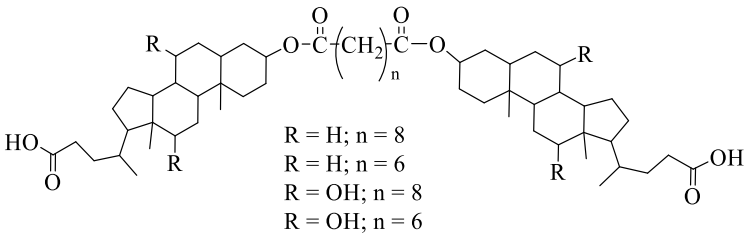
zincirin fonksiyonlandırılabilir olması, safra asitlerine kendilerine özgü fiziksel-kimyasal özellikler kazandırmaktadır. Safra asitleri farmakolojide (Savage, Li, Taotafa, Ding & Guan, 2002; Savage, 2002), katyon ve anyon reseptörü (Nath & Maitra, 2006; Davis, 2006), yapay iyon kanalları (Chattopadhyay, 2007; Yoshii, Yamamura, Satake & Kobuke, 2004), kombinatoryal kimyada (del Amo vd., 2004), sürfaktanlarda (Alcalde vd., 2008) ve iyon tanıma reaksiyonlarında (Virtanen, 2002) ve benzeri farklı alanlarda kullanım alanı bulmaktadır. Bunlara birkaç örnek aşağıda verilmiştir.

Safra asidinin yağ ve vitaminleri emülsiyon haline getirip sindirmesi görevi iyi bilinmektedir. Bununla birlikte safra asitleri metabolizma sürecinde de önemli rol oynar. Yani metabolizma hastalıklarının tedavisinde ilacın safra asidine konjuge edilmesi hücre geçirgenliğini arttırıcı etki eder. hASBT'yi hedef alan kenodeoksikolik asite asiklovirin bağlanması, bağırsak geçirgenliğinin konjugasyon yoluyla geliştirilebileceğinin bir başka örneğidir (Bai, 2011) (Şekil 2.7).



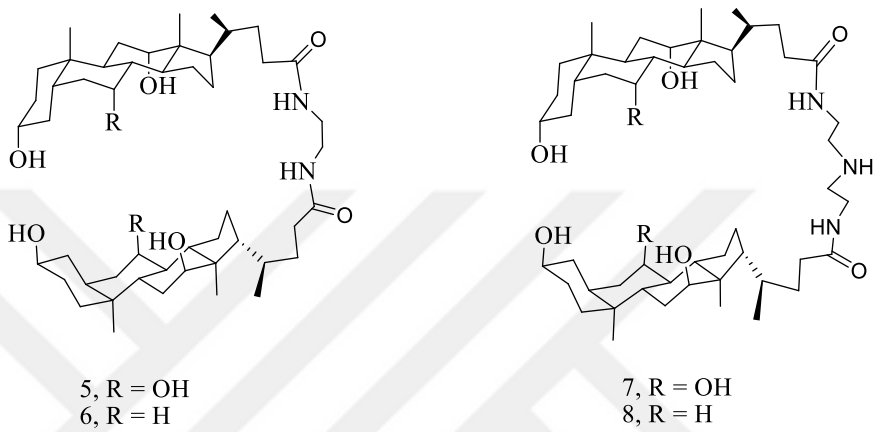
Şekil 2. 7. Asiklovir türevi kenodeoksikolatın yapısı

Aher ve arkadaşları (2005) yaptıkları bir çalışmada, safra asitlerinin bir ester ile reaksiyona sokulup dimerleştirilebileceğini ve elde edilen bileşiklerin kontrollü salım sistemleri olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir (Aher & Pore, 2005) (Şekil 2.8).



Şekil 2. 8. Dimerik steroid

Salunke ve ark. (2004) yaptıkları bir çalışmada elde ettikleri dimerlerin, in vitro koşullarda antifungal ve antiproliferatif aktivitelerini test etmişlerdir. Yaptıkları testler sonucunda *N1,N3*-dietilentriaminbis [kolik asit amit], C. albicans, Y. lipolytica ve B. poitrassi'ye karşı nanomolar konsantrasyonda aktif olduğunu tespit etmişlerdir. N1, N2-Etilendiaminbis [deoksikolik asit amit], insan oral kanseri (HEp-2) ve insan meme kanseri (MCF-7) hücrelerinin büyümesini tamamen inhibe ettiğini görmüşlerdir (Şekil 2.9).



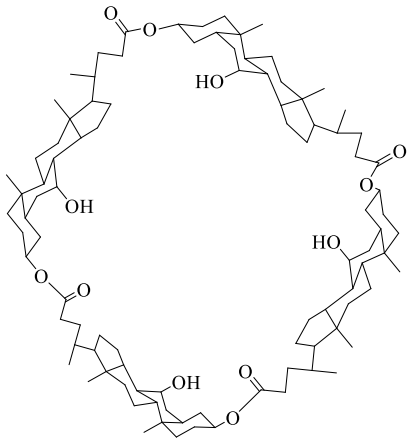
5, R = OH
6, R = H

7, R = OH
8, R = H

Şekil 2. 9. *N1,N3*-dietilentriaminbis [kolik asit amit] ve. N1, N2-Etilendiaminbis [deoksikolik asit amit] moleküllerinin yapıları

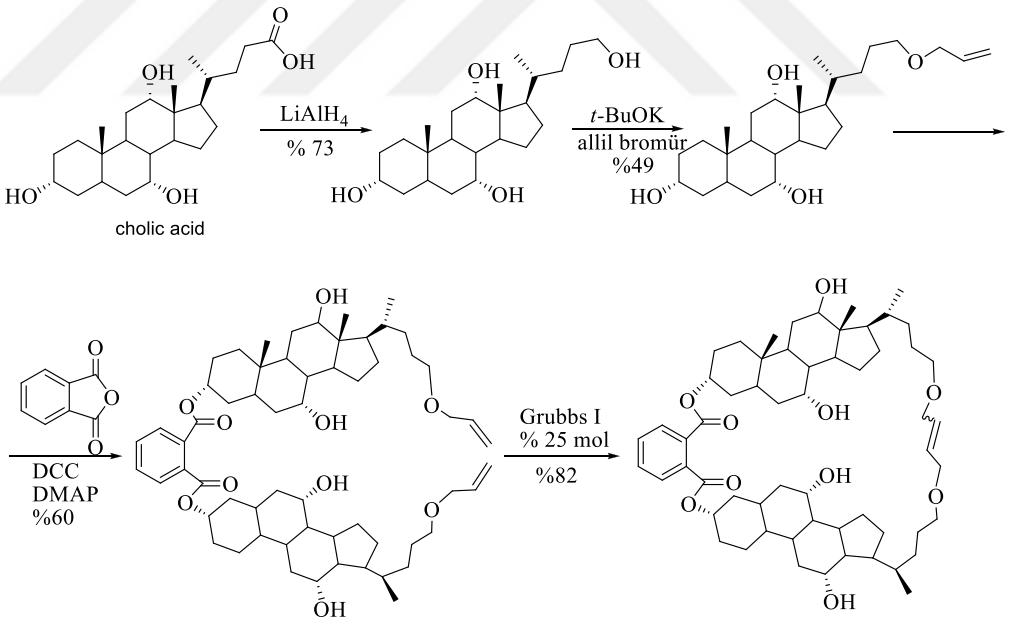
2.4. Kolafanların Kullanım Alanları ve Sentez Yöntemleri

Kolafanlar, iki ile dört safra asidi biriminden farklı atomlar içeren bağlayıcı gruplar ile halkalaşmasından kolofanlar elde edilmektedir (Tomkiel, 2018; Virtanen & Kolehmainen, 2004) (Şekil 2.10). Kolafanların, siklokolatlardan farkı bağlayıcı gruplar yardımıyla halkalaşmasıdır. Bu da elde edilen kolafanların, siklokolatlardan daha geniş kaviteye sahip olmalarına ve bağlayıcı grupların özelliklerine göre farklı alanlarda kullanılmalarını sağlamaktadır.



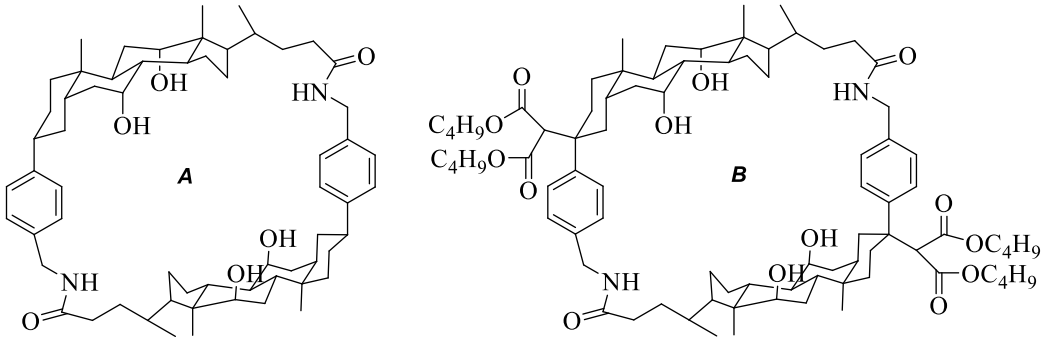
Şekil 2. 10. Siklokolat gösterimi

Kolafanlar, baş-baş veya baş-kuyruk bağlanmasıyla farklı reaksiyonlardan yararlanarak sentezlenebilmektedir. Bunlardan biri de metateziz reaksiyonudur**.** Şekil 2.11 da Czajkowska ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları kolik asitten başlayarak indirgenme, esterifikasyon, metazteziz gibi bir seri reaksiyonu kapsayan sentez yöntemi gösterilmektedir.



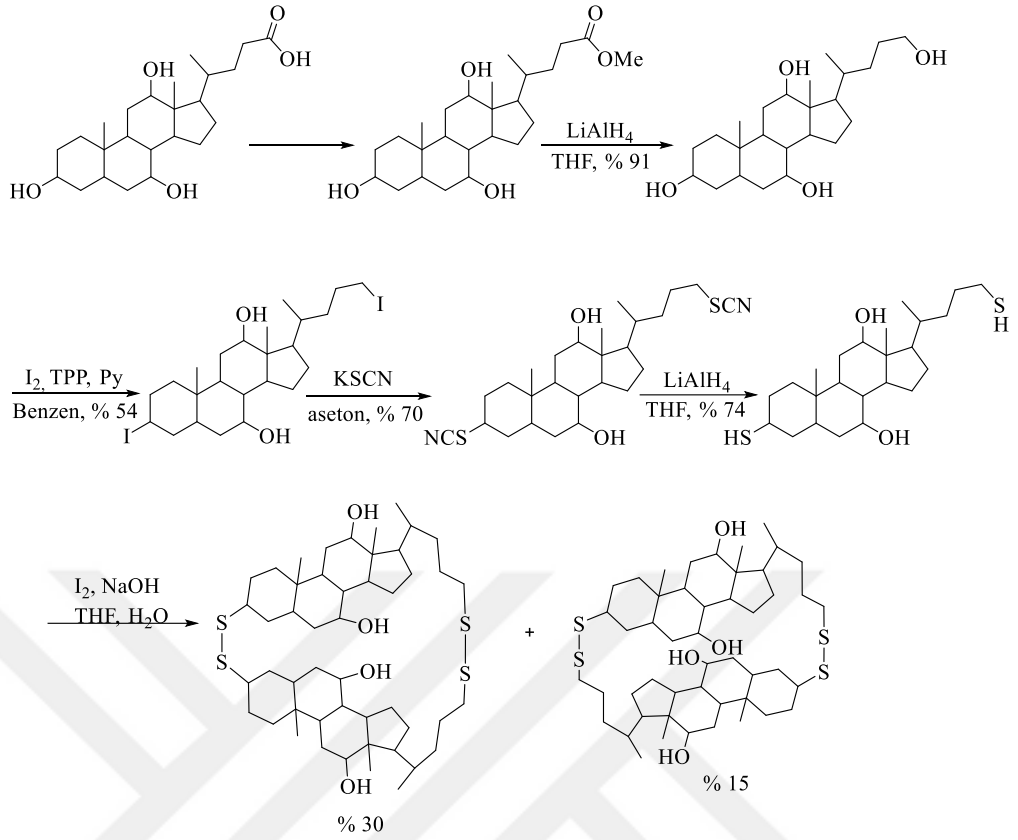
Şekil 2. 11. Metateziz reaksiyonuyla kolafan eldesi

A ve B kolafanlarının (Şekil 2.12) kloroform içindeki monosakkaritlerin seçici bir şekilde bağlanması için iyi reseptörler olduğu bulunmuştur. (Bonar-Law, Davis, 1989; Bhattarai, Davis, Perry & Walter, 1997).



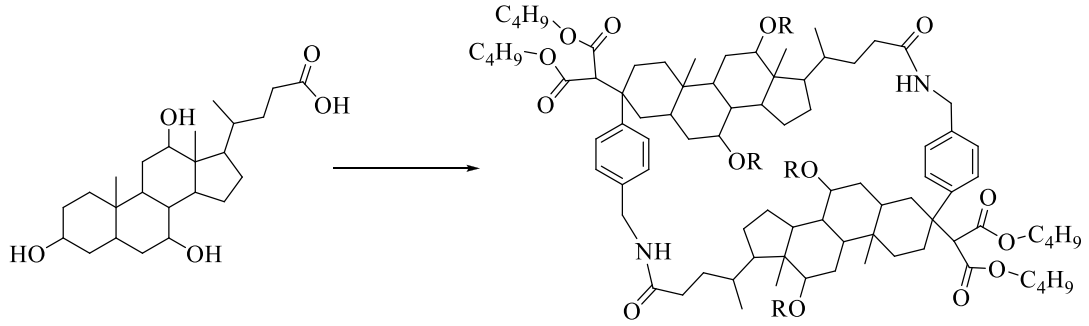
Şekil 2. 12. Kolofan A ve Kolofan B'nin yapısı

Tomkiel ve arkadaşlarının (2018) yılında yaptıkları bir çalışma da kolik asit ve bağlayıcı grup olarak disülfür kullanarak biyolojik sistemlerde önemli rol oynayan kolafanları dört basamakta baş-baş ve baş-kuyruk bağlanmasıyla elde etmişlerdir (Şekil 2.13). Bu bileşiklerin metal iyonlarıyla kompleks oluşturabileceği ve küçük molekülleri bağlayıp tanıma da kullanılabileceği düşünülmektedir.



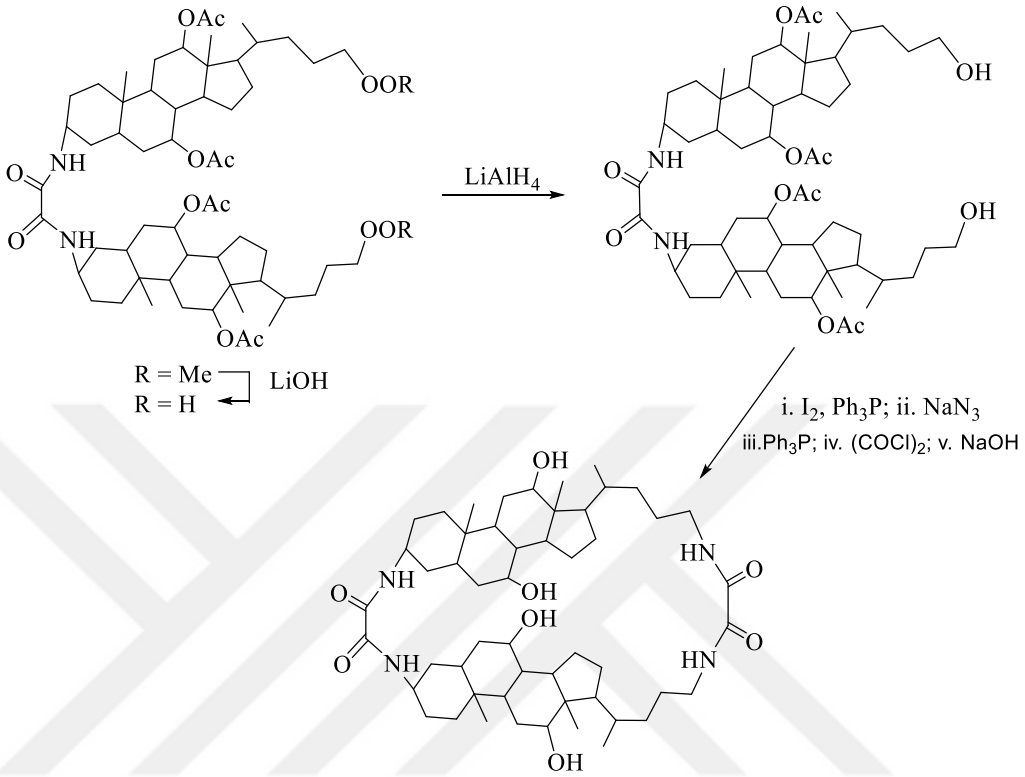
Şekil 2. 13. Bağlayıcı grup olarak disülfür içeren kolafan sentezi

Bhattari ve arkadaşları bir seri reaksiyon sonucunda polar olmayan ortamdaki karbonhidratlar gibi polar moleküllerin bağlanmasında kullanılabilecek yeni kolafanların sentezini gerçekleştirmişlerdir. (Bhattarai, Davis, Perry & Walter, 1997) (Şekil 2.14).



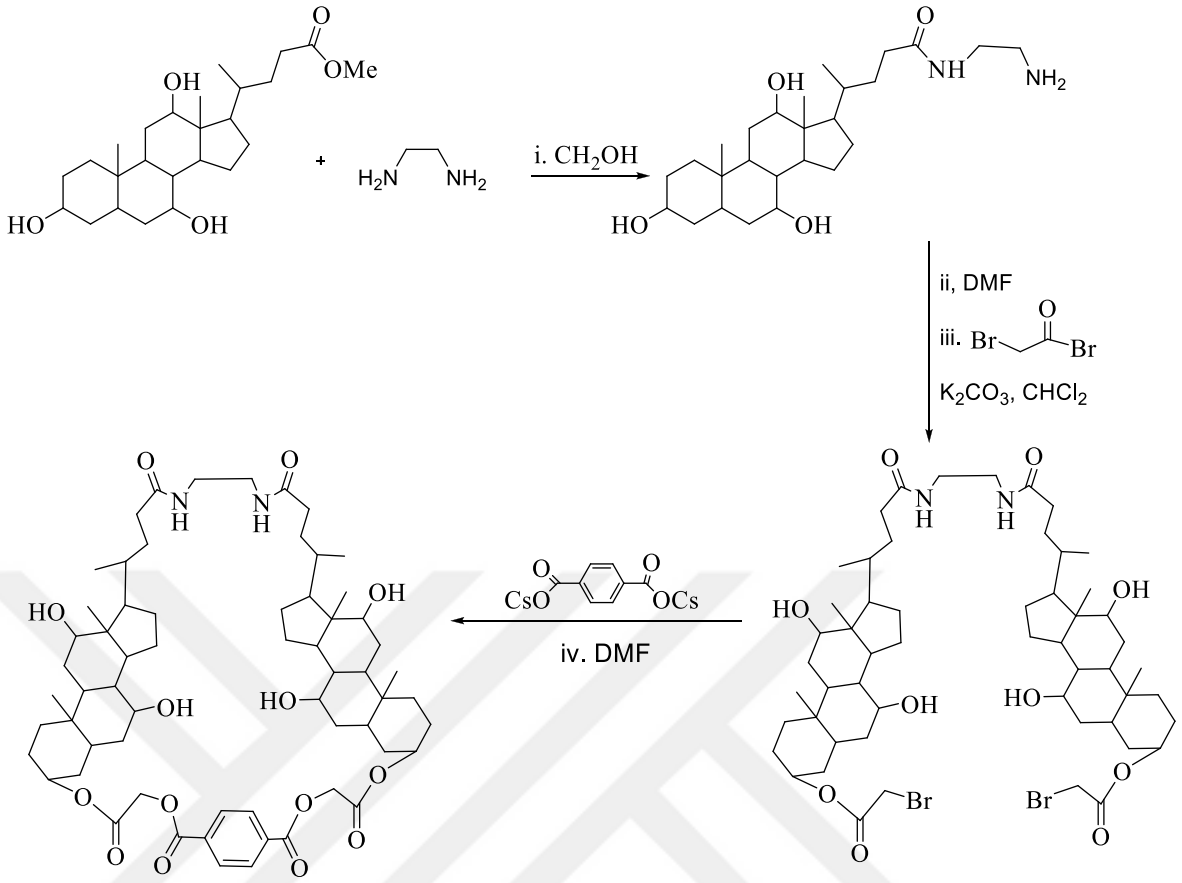
Şekil 2. 14. Kolik asitten yola çıkarak Bhattari ve arkadaşları tarafından kolafan gerçekleştirilen kolofan sentezi

Lotowski ve arkadaşları (2008) küçük moleküller ve bazı iyonlar için seçici olabilecek oksamid bağlayıcı grubu içeren dimerik kolafanları elde etmişlerdir (Şekil 2.15).



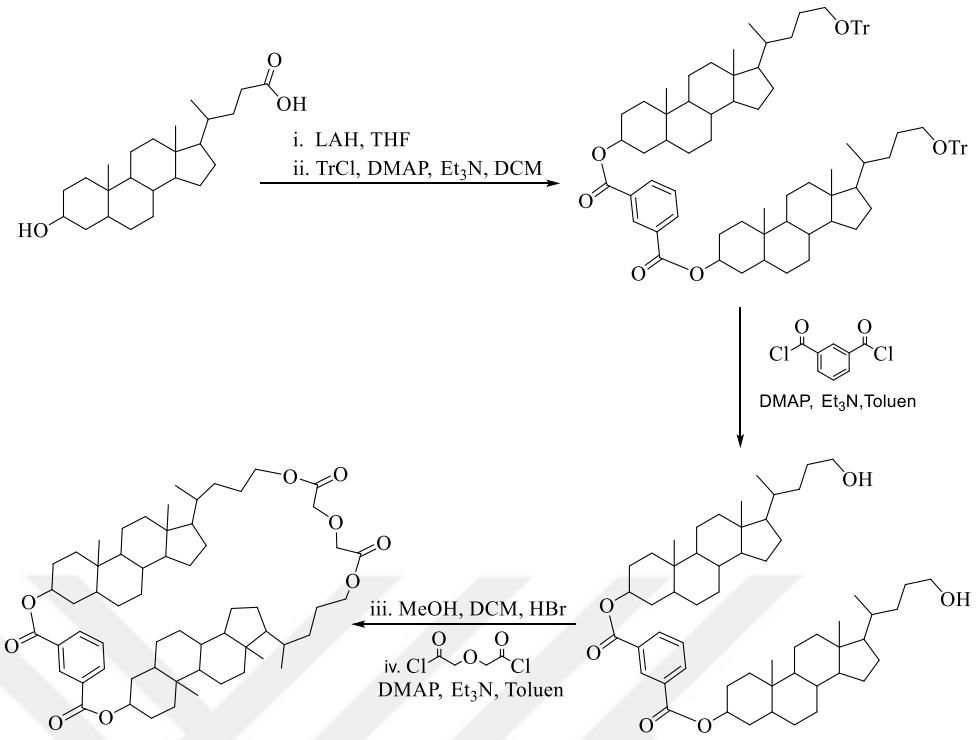
Şekil 2. 15. Oksamid türevi kolafan eldesi

Pandey ve arkadaşları (2002) etilendiamin ve teraftalat bağlayıcı grubu içeren kolik asit türevi kolafanı % 95 verimle sentezlemişlerdir (Şekil 2.16).



Şekil 2. 16. Etilendiamin ve tereftalat bağlı kolafan sentezi

Valkonen ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları bir çalışma da baş-baş bağlanmasıyla yeni kolafanlar sentezlemiş bu kolafanları lityum, sodyum, potasyum ve rubidyum katyonlarını tutma özelliklerini inelemişlerdir (Şekil 2.17).



Şekil 2. 17. Volkanen ve arkadaşları tarafından sentezlenen kolofan bileşiği

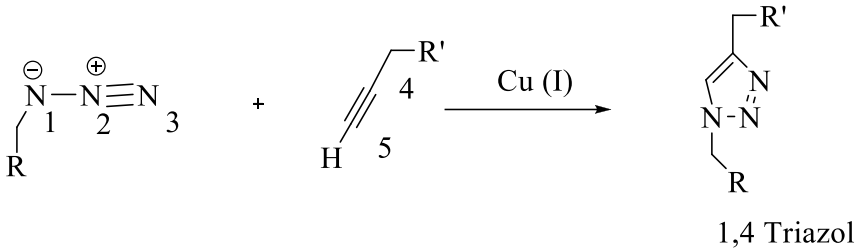
2.5. Klik Kimyasına Genel Bir Bakış

Klik kimyası 2001 yılında Sharpless tarafından bilim dünyasına tanıtılan bir terimdir. (Kolb, Finn, & Sharpless, 2001). Yüksek verimlilik, seçicilik, basit reaksiyon koşulları ve kolay ürün izolasyonu gibi belirli koşulları yerine getiren bu reaksiyon türü sayesinde karbon-heteroatom bağı oluşturulmaktadır (Pospieszny, 2015). Klik reaksiyonları arasında siklokatılma reaksiyonları, aldol tipi olmayan karbonil kimyası, ve karbon-karbon çoklu bağlarına tiyol ilaveleri söylenebilir. Bunların içinde en dikkat çekici olanları Diels-Alder ve bakır (I) katalizli azür-alkin (CuAAc) reaksiyonları olduğunu söyleyebiliriz (Dedeoğlu, 2012).

2001 yılında organik azürlerin ve alkinlerin Cu (I) katalizli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları büyük ilgi toplamıştır. (Kolb, Finn & Sharpless, 2001). Cu (I) katalizi ile organik azürlerin ve terminal alkinlerin 1,2,3-triazolün 1,4-regioizomeri tek ürün olarak oluşturmak için birleştirilmesi Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonudur. Cu (I) sayesinde hem reaksiyon hızı arttırılmış hem de seçicilik kazandırılmıştır. Cu (I) türleri ya önceden oluşturulmuş kompleksler olarak

kullanılmakta veya one-pot reaksiyon olarak elde edilebilen Cu (II) tuzunun sodyum askorbat varlığında Cu (I)'e indirgenmesi ile kullanılmaktadır (Shirame & Bhosale, 2018).

Huisgen 1,-dipolar siklokatılma reaksiyonu şekil 2.18 de verilmiştir (Dedeoğlu, 2012).



Şekil 2. 18. Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu

Klik kimyasının avantajlarından en önemlileri;

1. Reaksiyon yüksek verimle gerçekleşir.
2. İstenilen ürün basit bir şekilde elde edilir.
3. Yüksek enerjili bağlanmalara neden olur.

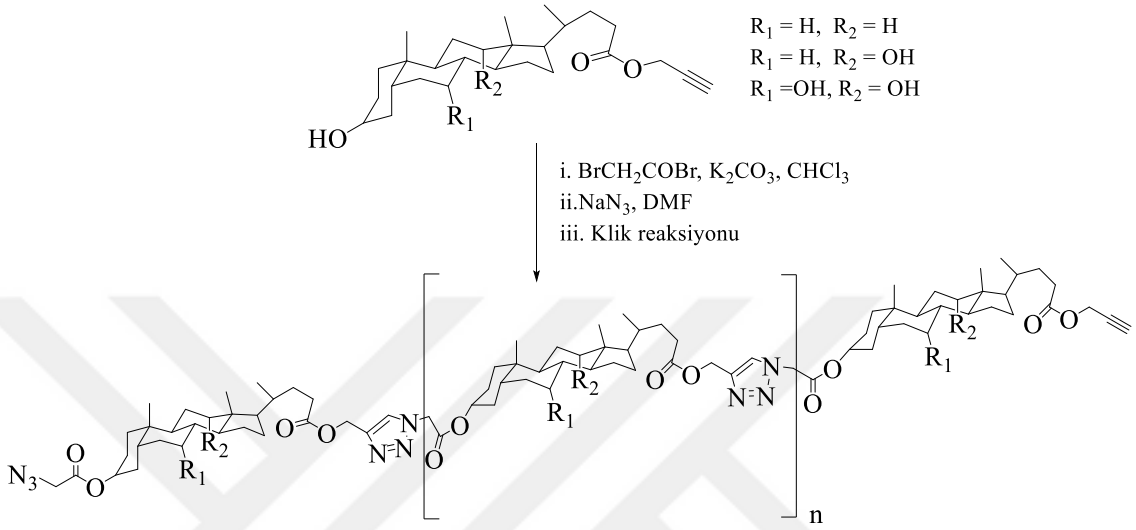
Ayrıca reaksiyon işlemi ve ürün saflaştırılması basittir (Shirame & Bhosale, 2018)

2.6. Triazol Halkası İçeren Safra Asidi Türevi Bileşikler ve Uygulamaları

1,2,3-Triazol kısımları metabolik bozulmaya karşı stabildirler ve biyomoleküler hedeflerin bağlanmasında ve çözünürlük için elverişli olabilecek hidrojen bağlanma yeteneğine sahiptirler. Supramoleküler kimyada, ilaç adaylarında ve malzeme biliminde kullanım alanları bulunmaktadır. Triazol sentez yöntemlerinden biri de alkin ve azidden klik metodu ile sentezdir. Klik kimyası, mikroelektronikten virüs etiketlenmesine ve kanser tedavisine kadar birçok araştırmada büyük ilgi uyandırmıştır. Azot içeren heterosiklik bileşikler, zirai ilaç ve farmakolojide önemli bir rol oynamaktadır. 1,2,3-triazol türevlerinin anti-HIV, anti alerjik, antimikrobiyal, anti-enflamatuar ve anti-bakteriyel aktiveteler gösterdiği bulunmuştur. Triazoller ayrıca obezite ve osteoartrit tedavisi için çalışılmaktadır (Shirame & Bhosale, 2018).

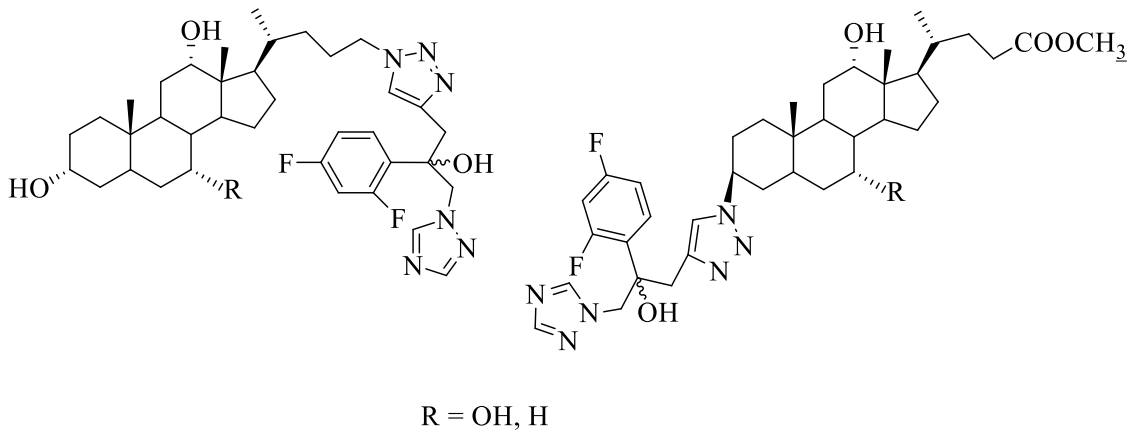
Safra asitlerinin, amfifilik yapısı sayesinde biyomedikal uygulamalar için kullanılan polimerik malzemelerin tasarımı için de uygun olduğu görülmüştür. Bir azid

ve bir alkin arasında 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu içeren Cu(I) katalizli klik reaksiyonunu sonucunda doğrusal yapıya sahip polimerlerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Böylece ana zincirde safra asit bazlı polimerlerin sentezine yönelik çalışmalar ortaya çıkmıştır. (Şekil 2.19). (Kumar, Chhatra, Pandey, 2010)



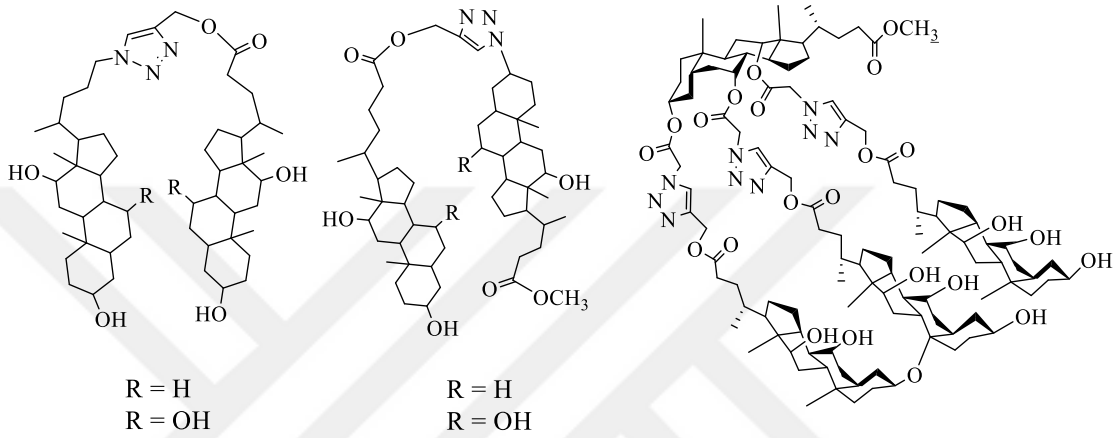
Şekil 2. 19. Klik yöntemi ile sentezlenen safra asit polimeri

Yapılan diğer bir çalışmada flukanazolün safra asidi türevi moleküller arası 1,3-dipolar siklokatılma ile elde edildi. Bu moleküllerin *Candida* türlerine karşı iyi antifungal aktivite gösterdikleri görülmüştür (Pore, Aher, Kumar & Shukla, 2006) (Şekil 2.20).



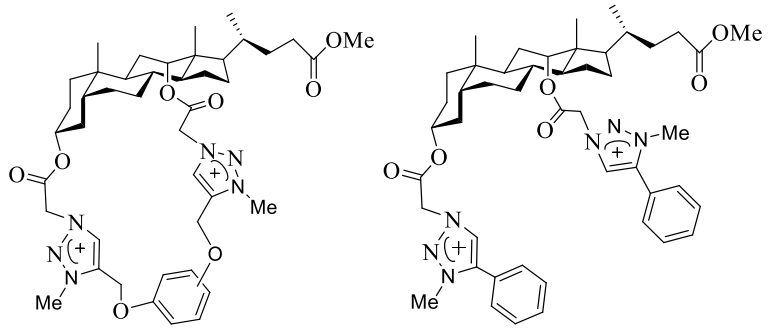
Şekil 2. 20. Triazol halkası ile bağlı flukanazol türevi safra asitleri

Aher ve arkadaşları (2007) yaptıkları bir çalışmada klik metodu kullanarak triazol bağlayıcı grubu içeren dimerik ve oligomerik steroidleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin apolar çözücülerde reverse misel özelliği sergilediği görülmüştür. Bu, dimerik bileşiklerin, hidrofilik boyayı, polar olmayan çözücüler içinde enkapsüle edebildiği görülmüştür. Bunun 1,2,3-triazol halkasının hidrojen bağı yapma kapasitesi ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (Aher, Pore & Patil, 2007) (Şekil 2.21).



Şekil 2. 21. Dimerik, oligomerik kolapodlar

Kumar ve arkadaşları (2007) 1,2,3-triazol içeren siklik ve asiklik safra asidi türevi bileşikleri klik reaksiyonu kullanarak sentezlemişlerdir. Bu çalışma sonucunda 1,2,3-triazole halkasının anyon algılayıcı kısım olarak çalıştığı ve asiklik bileşiğin H_2PO_4 iyonuna karşı halojenür ve asetat iyonlarından çok daha yüksek seçicilik gösterdiği görülmüştür (Şekil 2.22).



Şekil 2. 22. Triazol içeren safra asidi türevi bileşikler

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOD

3.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Malzemeler

- Litokolik Asit (Acros)
- Kenodioksikolik Asit (Sigma Aldrich)
- Kolik Asit (Acros)
- 4-Pentinoik asit (Sigma Aldrich)
- $LiAlH_4$ (Lityum alüminyum hidrür) (Merk)
- Hekzinoik asit (Sigma Aldrich)
- Diklorometan (Merk)
- Trietilamin (Merk)
- Tetrahidrofuran (Merk)
- Moleküler Sieves 3A$^{\circ}$ (Aldrich)
- Moleküler Sieves 4A$^{\circ}$ (Aldrich)
- Etilasetat (Teknik)
- Dimetilformamid (Merk)
- Piridin (Merk)
- Hekzan (Teknik)
- Sodyumhidroksit (Merk)
- Slika Jel (70-230 mesh) (Aldrich)
- Dötero Kloroform (Merk)
- Dötoro Metanol (Merk)

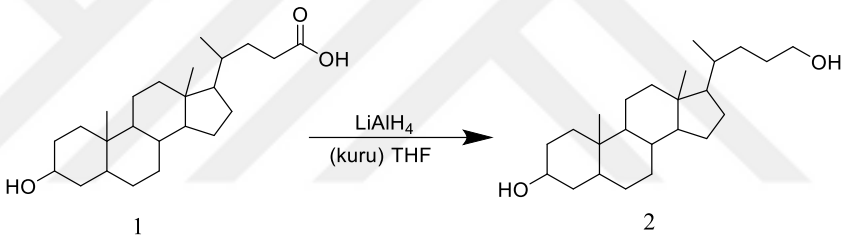
3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

- Rotary evaporatör: Heidolph, 0-100 °C arası
- Buz Makinası: Fiochetti
- Vakum pompası (Brook Crompton 2 kademeli)
- Varian 300 MHz Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi
- Soğutmalı Su Devirdaim: Heidolph
- Etüv: Memmert
- Pelkin Elmer Frontier İnfrared Spektrometresi
- Elektro-manyetik, 300 °C termostatlı ısıtıcı
- Erime noktası tayin cihazı
- Ceketli ısıtıcı (Elektrothermal 450 °C)
- Vakum Pompası: Edwards E2M2

3.3. Çalışmalarda kullanilan yöntemler

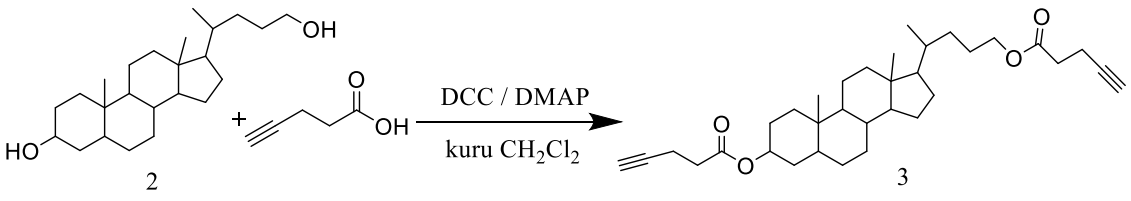
Bu tez esnasında yapılan çalışmalar, literatürdeki örnekler göz önüne alınıp kendi bileşiklerimize uyarlanması şeklinde yapılmıştır. Hedef kolafanların sentezi için önce safra asitleri $LiAlH_4$ ile indirgendi. Daha sonra klik reaksiyonunda kullanılmak üzere elde edilen indirgenme ürünleri 4-pentinoik asit ile DCC/DMAP yöntemi kullanılarak gerekli olan terminal alkinlerin türevi esterlerine çevrildi. Bağlayıcı olarak kullanılacak olan 2,6-bis(azidometil)piridin 2,6-bis(bromometil)piridinden elde edildi. Son olarak alkin ve azü türevi bileşiklerden $CuSO_4.5H_2O$, sodyumaskorbat eşliğinde klik reaksiyonu sokularak hedeflenen ürünler elde edildi.

Litokolik asit (1), susuz tetrahidrofuran (THF) içinde 0 °C'de 15 dakika $LiAlH_4$ ile karıştırıldıktan sonra 1 gün süre ile riflaks yapılarak indirgenip 3,24-dihidroksi kolan (**2**) bileşiği elde edildi.



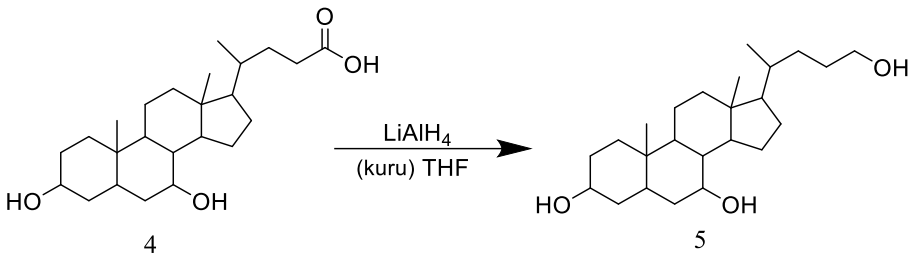
Şekil 3. 1. 3,24-dihidroksi kolan bileşiğinin sentezi

3,24-dihidroksi kolan (**2**), susuz diklorometan içinde 4-pentinoikasit ile disikloheksilkarbodiimid (DCC) / N,N-dimetil aminopiridin (DMAP) varlığında esterleştirilerek 3,24-di(4-pentinoiloksi) kolan (**3**) bileşiği elde edildi.



Şekil 3. 2. 3,24-di(4-pentinoiloksi) kolan bileşiğinin sentezi

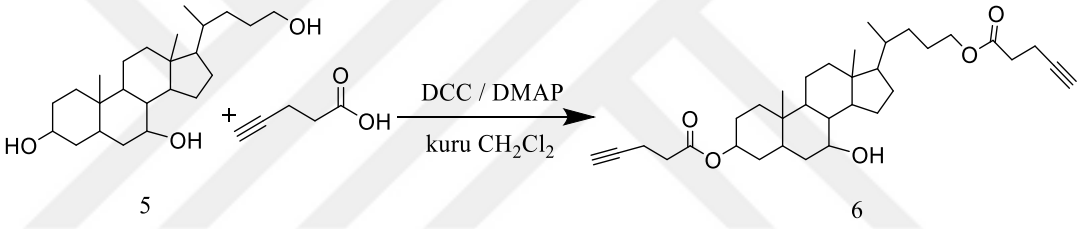
Kenodioksikolik asit (**4**), susuz THF içinde $LiAlH_4$ ile indirgenerek 3,7,24-trihidroksi kolan (**5**) bileşiği sentezlendi.



4 5

Şekil 3. 3. 3,7,24-trihidroksi kolan bileşiğinin sentezi

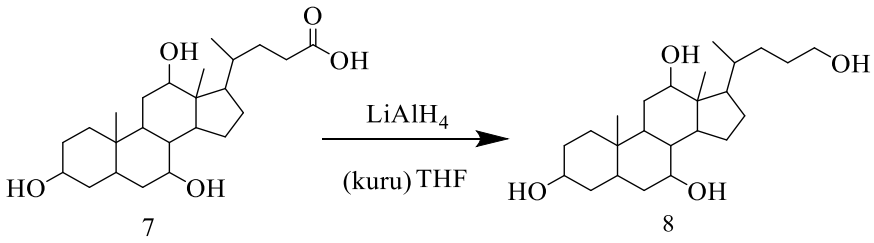
3,7,24-trihidroksi kolan (**5**) bileşiği susuz diklorometan içinde 4-pentinoik asit ile DCC/DMAP varlığında reaksiyona sokularak 3,24-di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan (**6**) bileşiği elde edildi.



5 6

Şekil 3. 4. 3,24-di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan sentezi

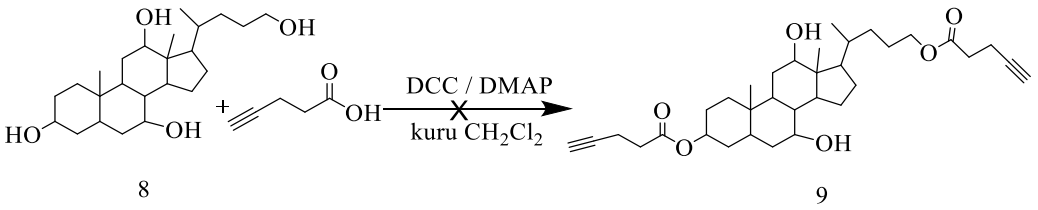
Benzer şekilde kolik asit (**7**), susuz THF içinde $LiAlH_4$ ile indirgenerek 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan (**8**) sentezlendi.



7 8

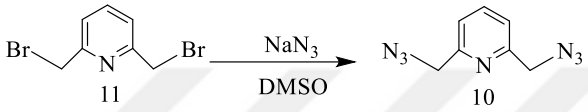
Şekil 3. 5. 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan bileşiğinin sentezi

3,24-di(4-pentinoiloksi)-7,12-dihidroksi kolan (**9**) bileşiğinin sentezi için 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan (**8**) susuz diklorometan içinde 4-pentinoik asit ile DCC/DMAP varlığında reaksiyon sokuldu. Fakat reaksiyon sonucunda elde edilen ürün karışımı kolondan istenilen saflıkta ayrılamadığından istenilen ürün elde edilemedi.



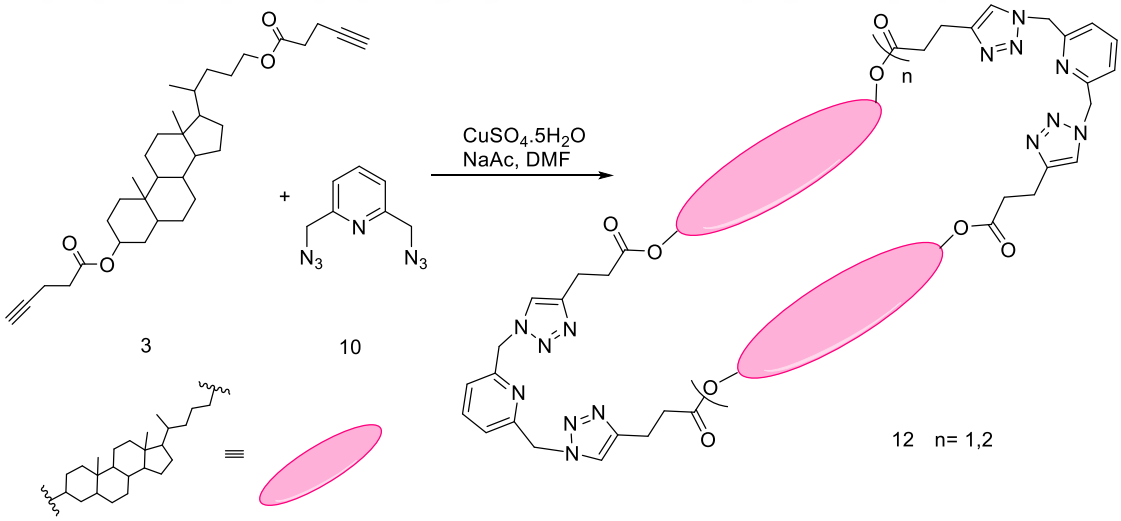
Şekil 3. 6. 3,24-di(4-pentinoiloksi)-7,12-dihidroksi kolan bileşiğinin sentezi

2,6 bis(bromometilpridin) (**9**) ve sodyum azür (NaN_3) dimetilsülfoksit (DMSO) içinde 2,6 bis(azidometilpiridin) (**10**) elde etmek üzere 1 gün boyunca inert ortamda reaksiyona sokuldu.



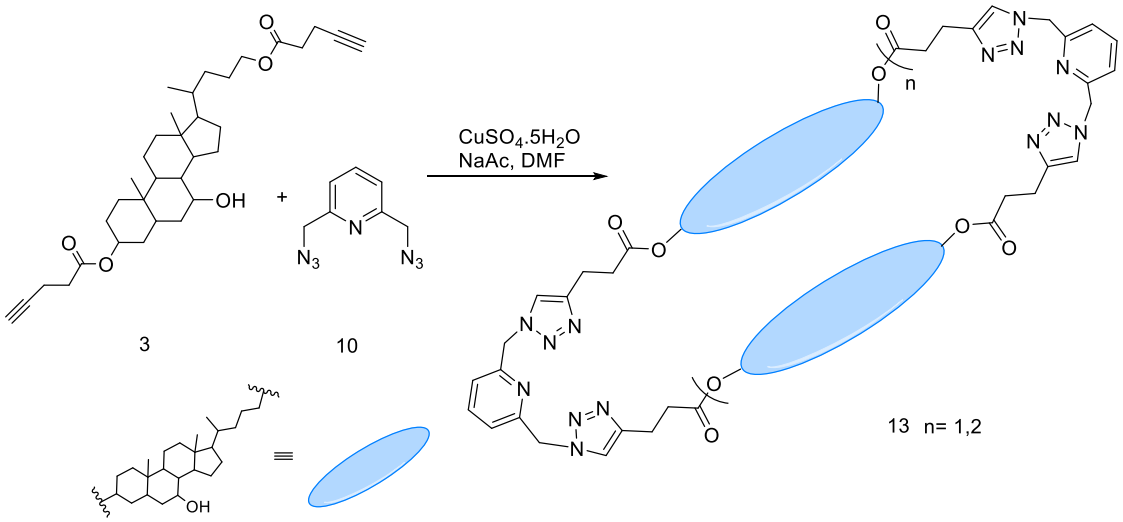
Şekil 3. 7. 2,6-Bis(bromometil)piridin bileşiğinin sentezi

3,24-Di(4-pentinoiloksi) kolan (**3**), bileşiği ile 2,6 bis(azidometilpiridin) (**10**) bakır sülfat pentahidrat $CuSO_4.5H_2O$, sodyum askorbat ve DMF eşliğinde 50 ºC'de reaksiyona sokuldu. Hedeflenen litokolik asit türevi kolofan (**12**), yapılan iki kolon kromatografisi sonunda elde edildi.



Şekil 3. 8. Litokolik asit türevi kolofan bileşiğinin sentezi

3,24-di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan (**6**), 2,6 bis(azidometilpiridin) (**10**), $CuSO_4.5H_2O$, sodyum askorbat ve DMF eşliğinde 50 ºC'de reaksiyona sokuldu. Ürün kolon kromatografisi sonucunda elde edildi.



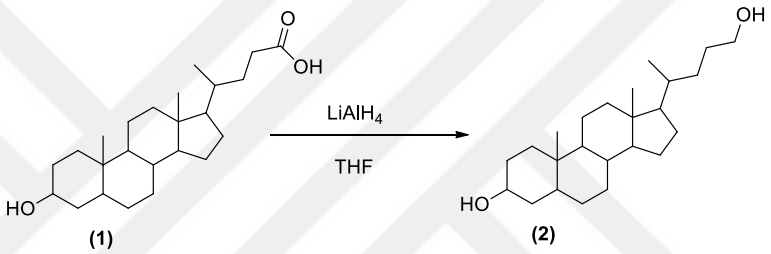
Şekil 3. 9. Kenodeoksikolik asit türevi kolofan bileşiğinin sentezi

.

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

4.1. 3,24-Dihidroksi Kolan Sentezi



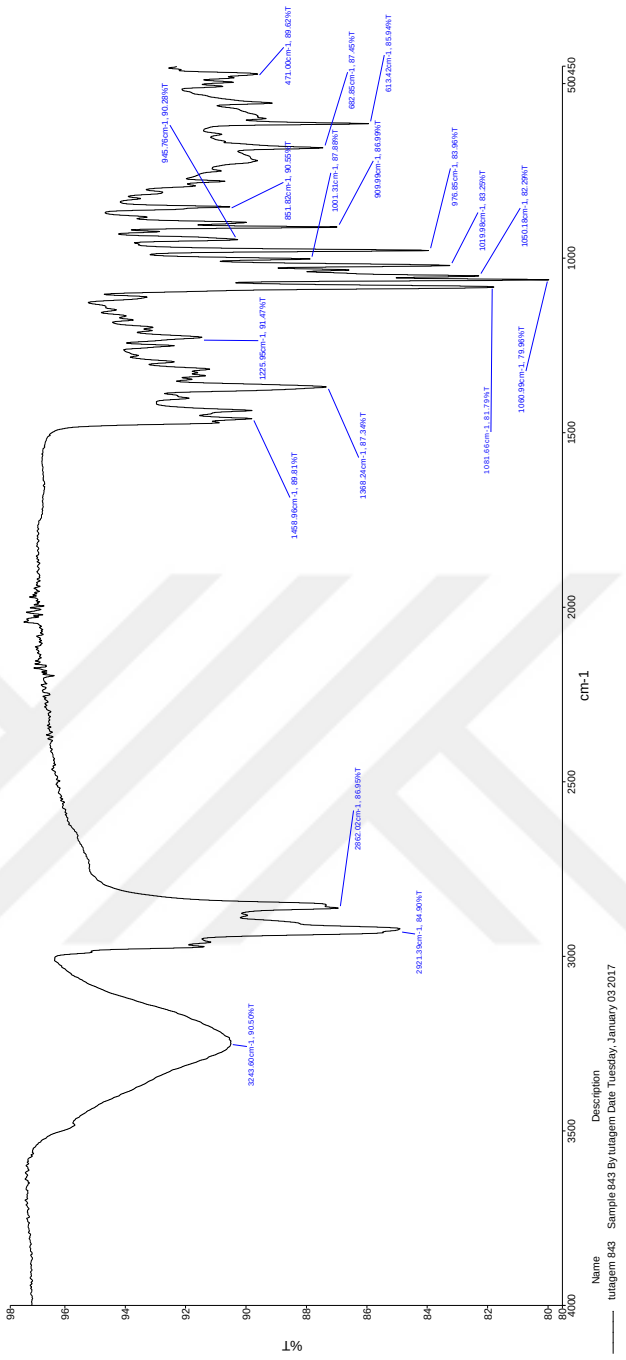
Üç boyunlu balon buz banyosu içinde 0 °C ye soğutuldu. İçerisine $LiAlH_4$ (1 g, 26 mmol) ve 50 mL kuru THF konuldu. Balonun bir boynuna takılan basınç borulu damlatma hunisi yardımıyla 100 mL kuru THF içerisinde çözülmüş litokolik asit **(1)** (1 g, 2,65 mmol) azot gazı altında damla damla ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika 0 °C de karıştırıldı daha sonra 24 saat refluks yapıldı. Ardından balon soğutulduktan sonra üzerine 20 mL saf su ve sonrasında 20 mL %10'luk NaOH çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü rotary evaporatörde vakum altında uçuruldu. Beyaz renkli katı madde **(2)** % 98 verim ile elde edildi.

Erime Noktası: 176-177 °C (Literatür: 172–173°C) (Averina, Ranyuka, Lukasheva, Buryakb, Beletskayaa, 2009)

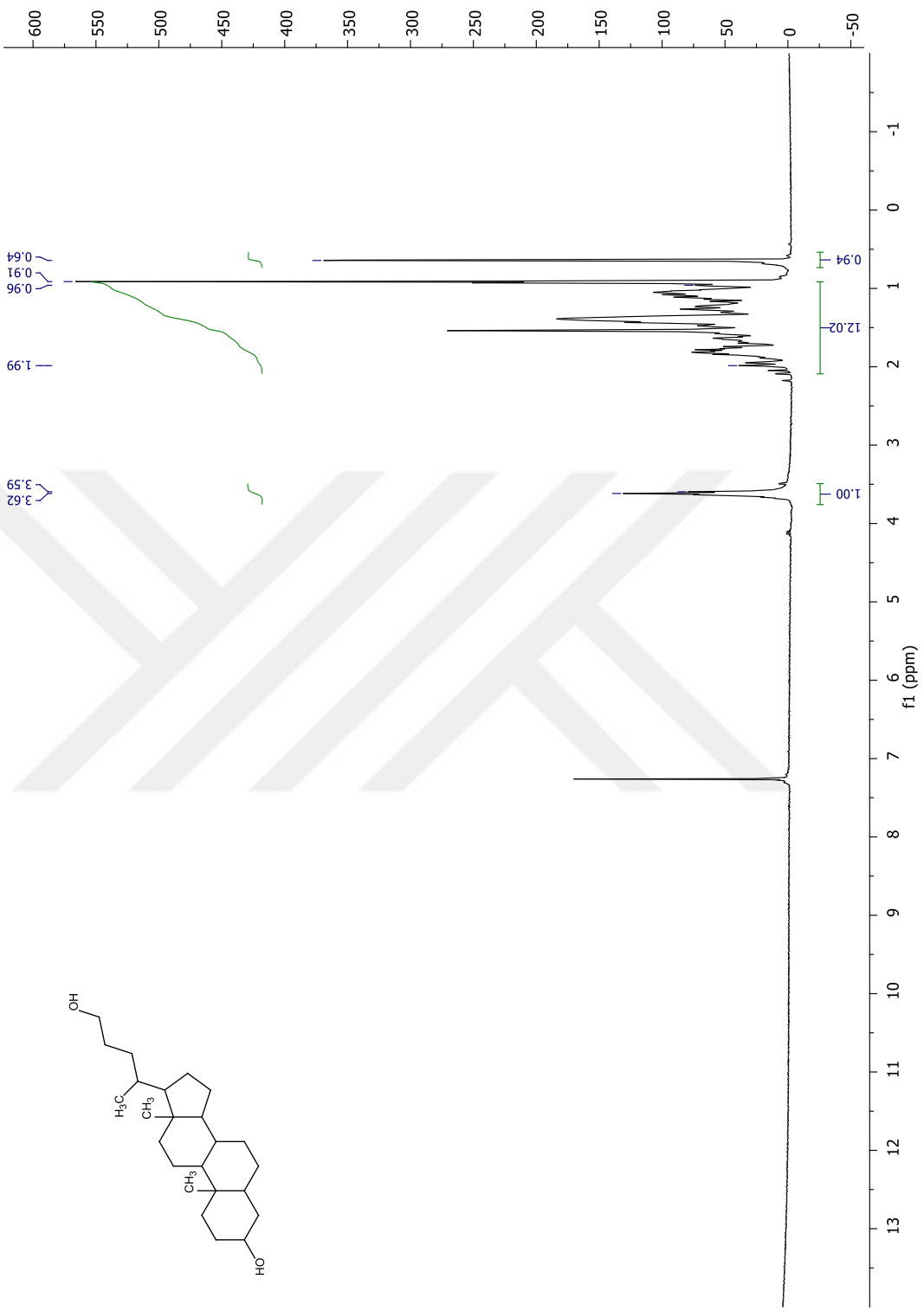
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.60–3.63 (m, 3H), 1.98–0.96 (m, 33H), 0.92 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 72.13, 63.88, 56.72, 56.36, 42.92, 42.30, 40.63, 40.40, 36.65, 36.06, 35.83, 35.56, 34.80, 32.03, 30.76, 29.62, 28.56, 27.43, 26.66, 24.46, 23.62, 21.05, 18.87, 12.28.

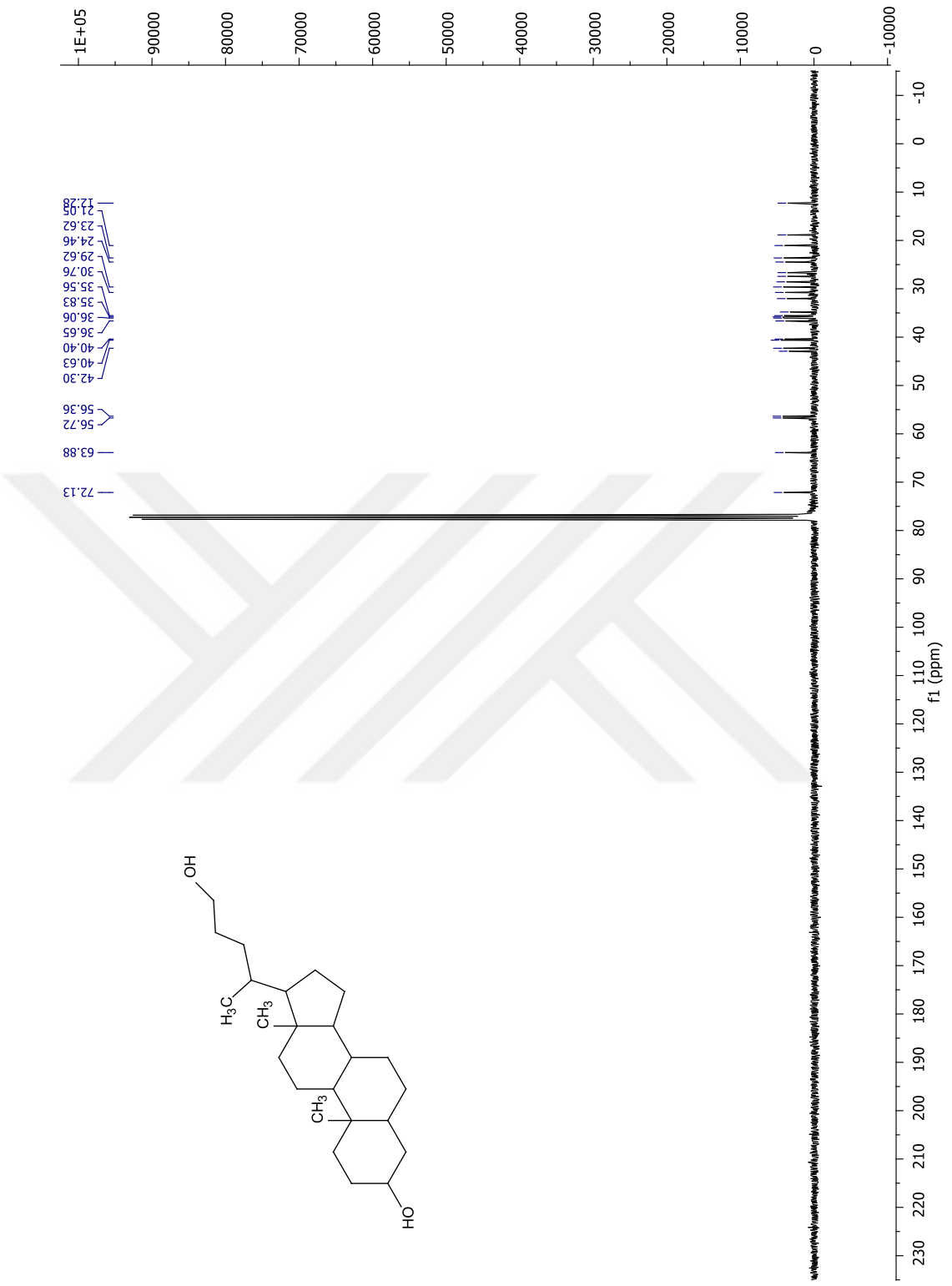
IR (cm^{-1}): 3243, 2921, 2862



Şekil 4. 1. 3,24-Dihidroksi kolan bileşiğinin infrared spektrumu

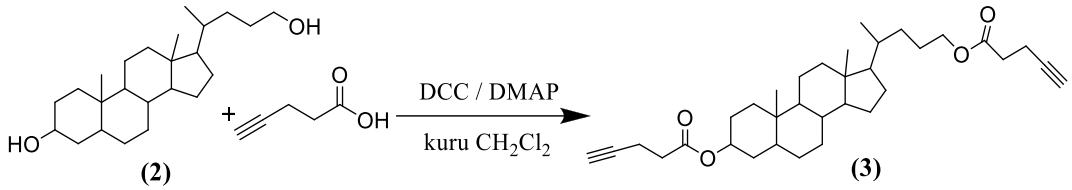


Şekil 4. 2. 3,24-Dihidroksi kolan bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4. 3. 3,24-Dihidroksi kolan bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.2. 3,24-Di(4-Pentinoiloksi) Kolan Bileşiğinin Sentezi



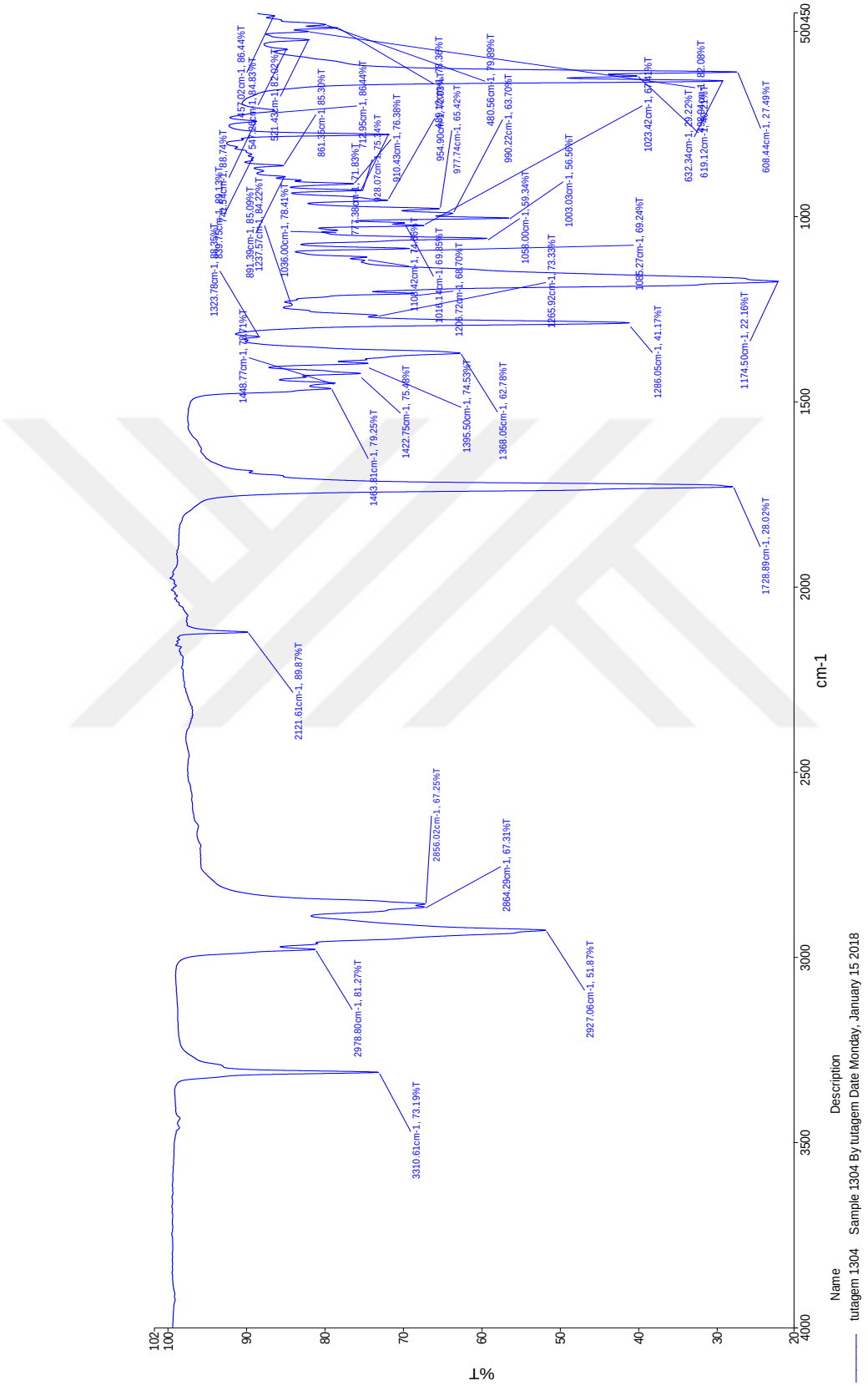
(2) **(3)**

Üç boyunlu balonun içerisine 3,24-dihidroksi kolan (**2**) (0.82 gr, 2.27 mmol), 10 mL kuru CH_2Cl_2 eklendi. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesinin içerisine 4-pentinoik asit (0,49 gr, 4,99 mmol) ve 10 mL kuru CH_2Cl_2 karışımı konuldu. Diğer damlatma hunisi içerisine DCC (0,77 mL, 4,99 mmol) ve DMAP (0.244 gr, 1,2 mmol) ve 10 mL kuru CH_2Cl_2 karışımı ilave edildi. 0 ºC azot altında 4–pentinoik asit ve CH_2Cl_2 çözeltisinin yarısı yavaşça damla damla ilave edildi. 10 dakika sonra DCC ve DMAP, CH_2Cl_2 çözelti karışımının 5 mL kadarı yavaşça damlatıldı. Reaksiyon 10 dakika karıştırıldı ve geri kalan asit çözeltisi damlatıldı. Daha sonra kalan DCC ve DMAP karışımı damlatıldı. 24 saatin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. CH_2Cl_2 (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü rotary evaporator ile uzaklaştırıldı. Elde edilen madde Hekzan:Etilasetat (4:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. % 40 verimle şeffaf yağımsı madde elde edildi.

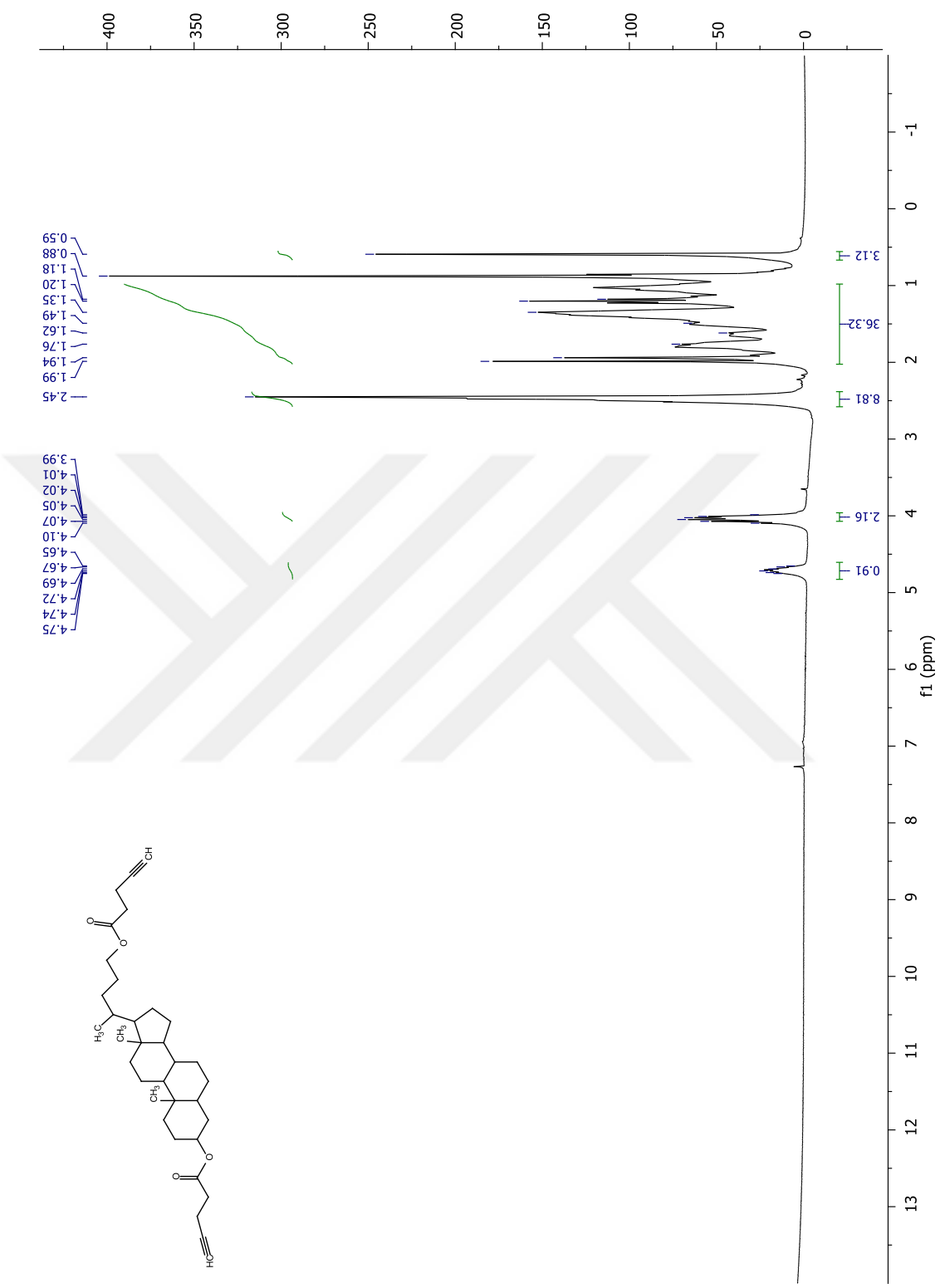
^{1}H NMR ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.86 – 4.58 (m, 1H), 4.13 – 3.96 (m, 2H), 2.74 – 2.27 (m, 8H), 2.07 – 0.82 (m, 36H), 0.59 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.93(karbonil), 171.38 (karbonil), 82.75(alkin karbonu), 77.83, 77.40, 76.98, 74.91, 69.23 (alkin karbonu), 65.48, 60.55, 56.68, 56.30, 42.90, 42.09, 40.63, 40.35, 35.98, 35.57, 35.22, 34.77, 33.87, 33.58, 32.43, 32.12, 28.47, 27.23, 26.84, 26.55, 25.38, 24.40, 23.55, 22.88, 21.06, 18.77, 14.64, 12.26.

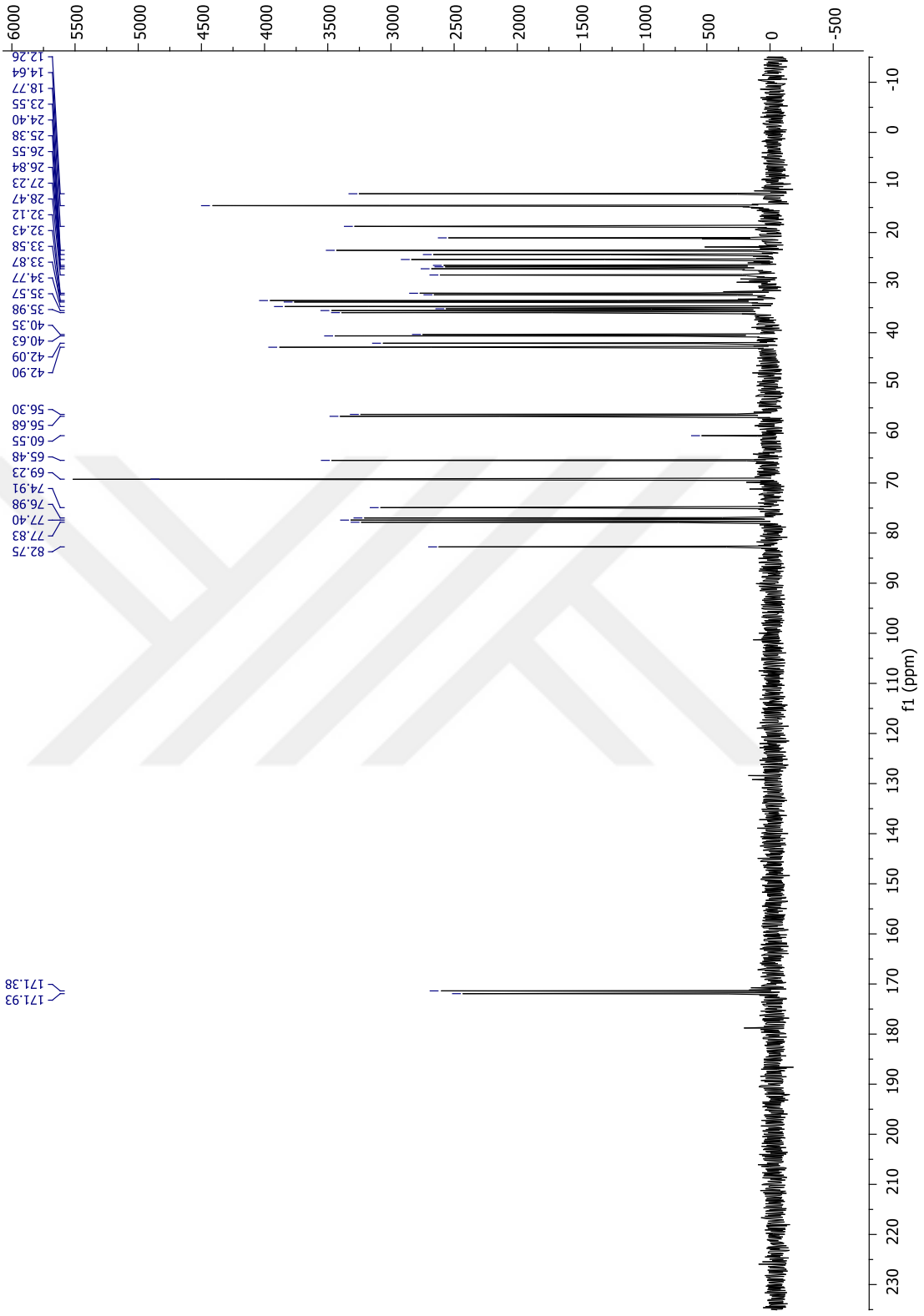
IR (cm^{-1}): 3310 (alkin), 2978, 2927, 2864, 2856, 2121(monosübtitüe alkin), 1728 (Karbonil)



Şekil 4. 4. 3,24-Di(4-pentinoiloksi) kolan bileşiğin infrared spekturumu

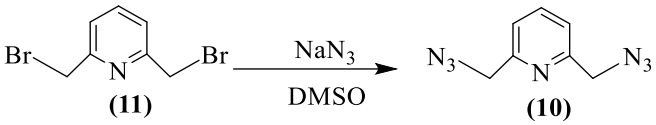


Şekil 4. 5. 3,24-Di(4-pentinoiloksi) kolan bileşiğine ait ^{1}H NMR spekturumu



Şekil 4. 6. 3,24-Di(4-pentinoiloksi) kolan bileşiğin ^{13}C spekturumu

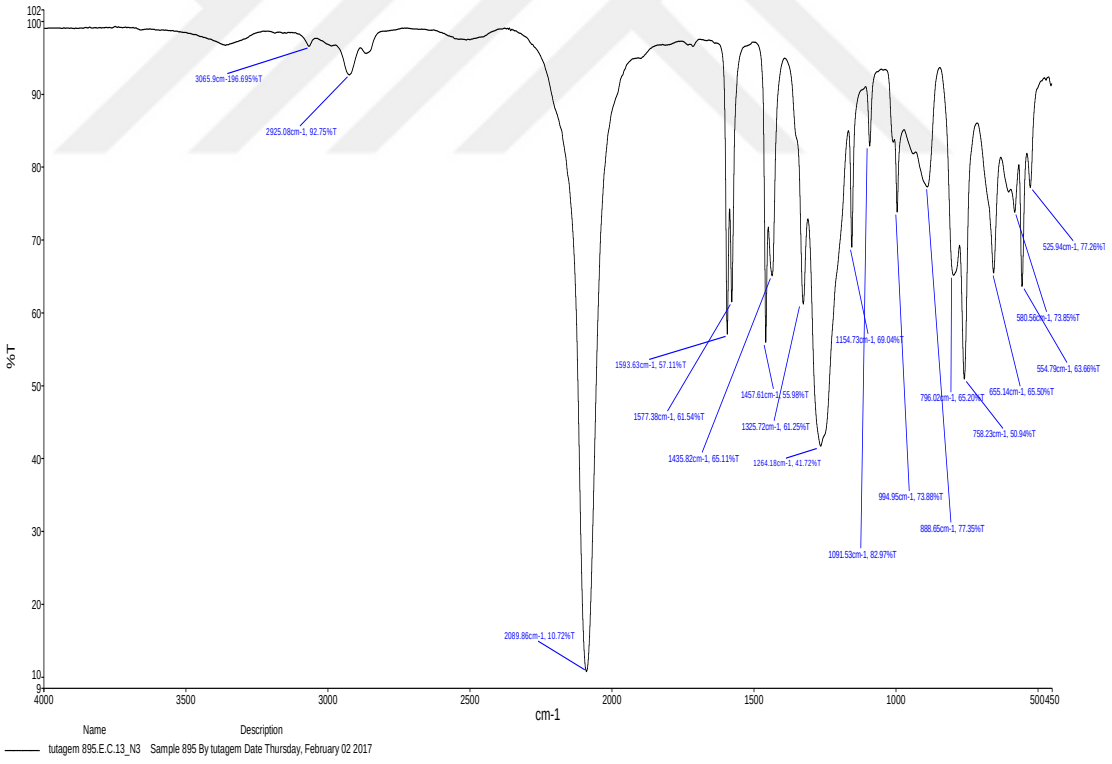
4.3. 2,6-Bis(Bromometil)Piridin Sentezi



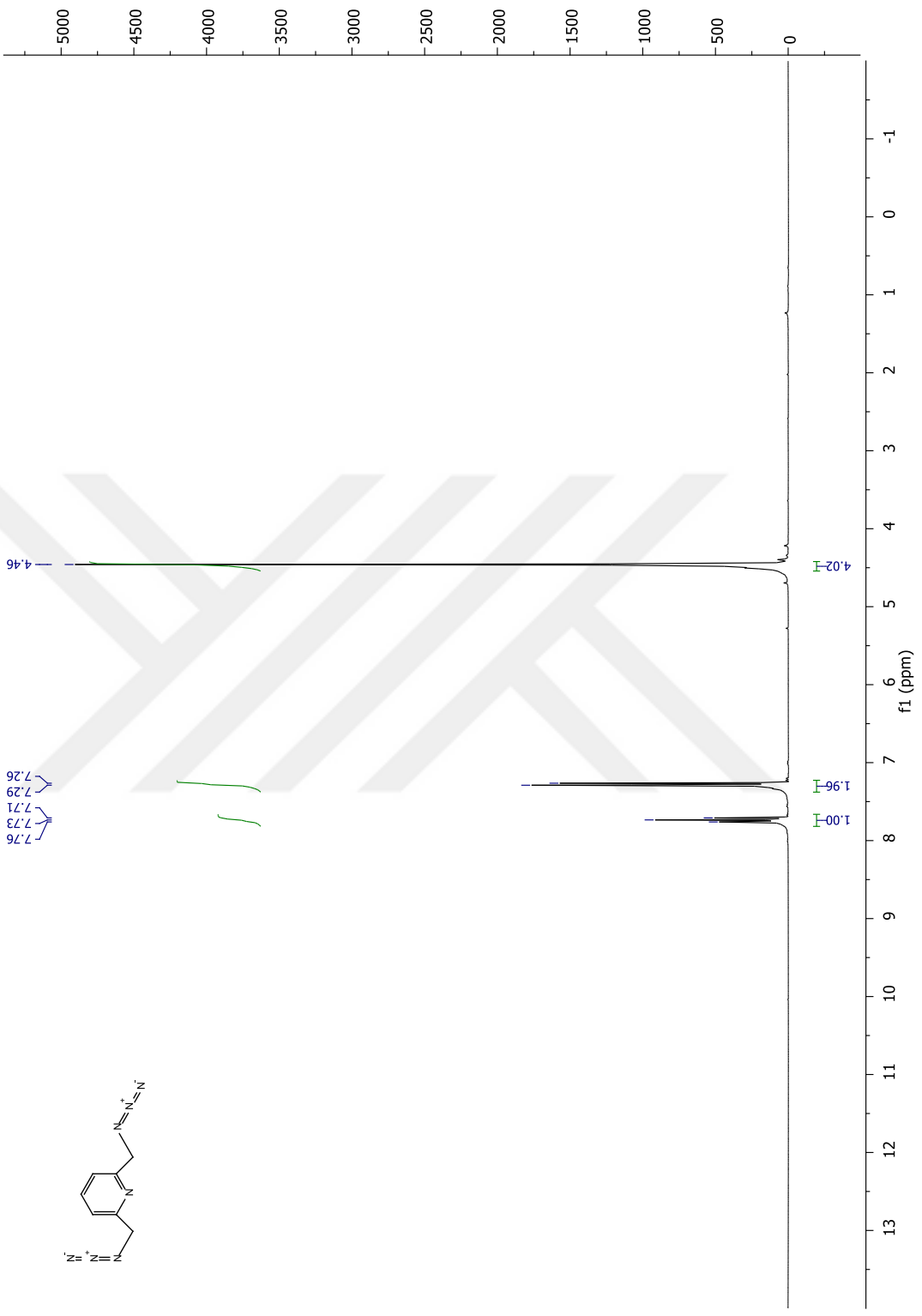
100 mL'lik tek boyunlu balona 2,6-bis(bromometil)piridin (0.24 g, 0,918 mmol), 15 mL DMSO ve (0,238 g, 3,672 mmol) NaN_3 ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat azot gazı altında karıştırıldı. 50 mL saf su eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Etilasetat (3x50 mL) ve sonrasında tuzlu su (2x50 mL) ile yıkandı. Çözücü rotary evaporator ile uzaklaştırıldı. %73,7 verimle sarı yağımsı madde elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.46 (s, 4H).

IR (cm^{-1}): 2925, 2089 (N_3)

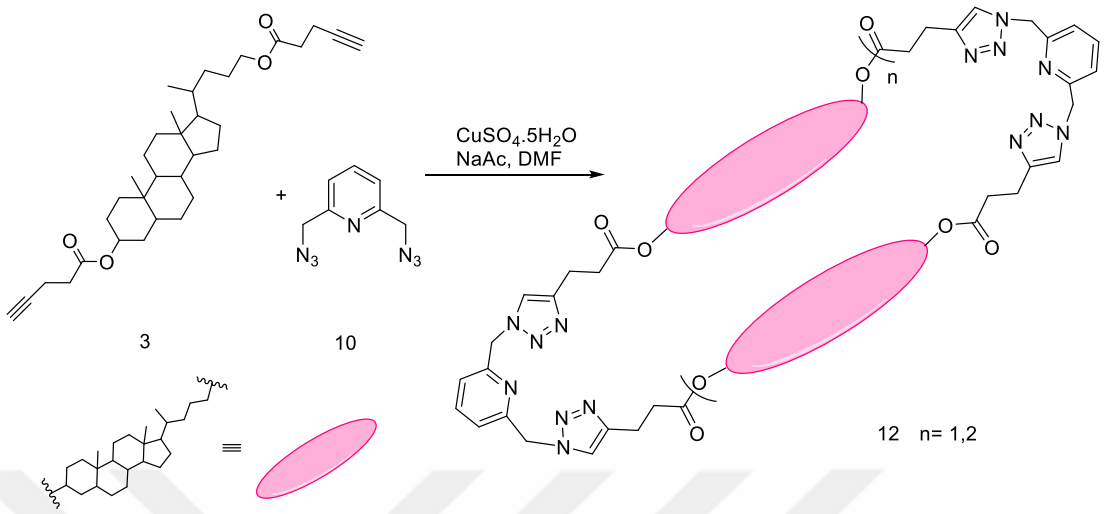


Şekil 4. 7. 2,6-Bis(bromometil)piridin İnfrared spekturumu



Şekil 4. 8. 2,6-Bis(bromometil)piridin ^{1}H NMR spektrumu

4.5. Litokolik Asit Türevi Kolafan Bileşiğinin Sentezi



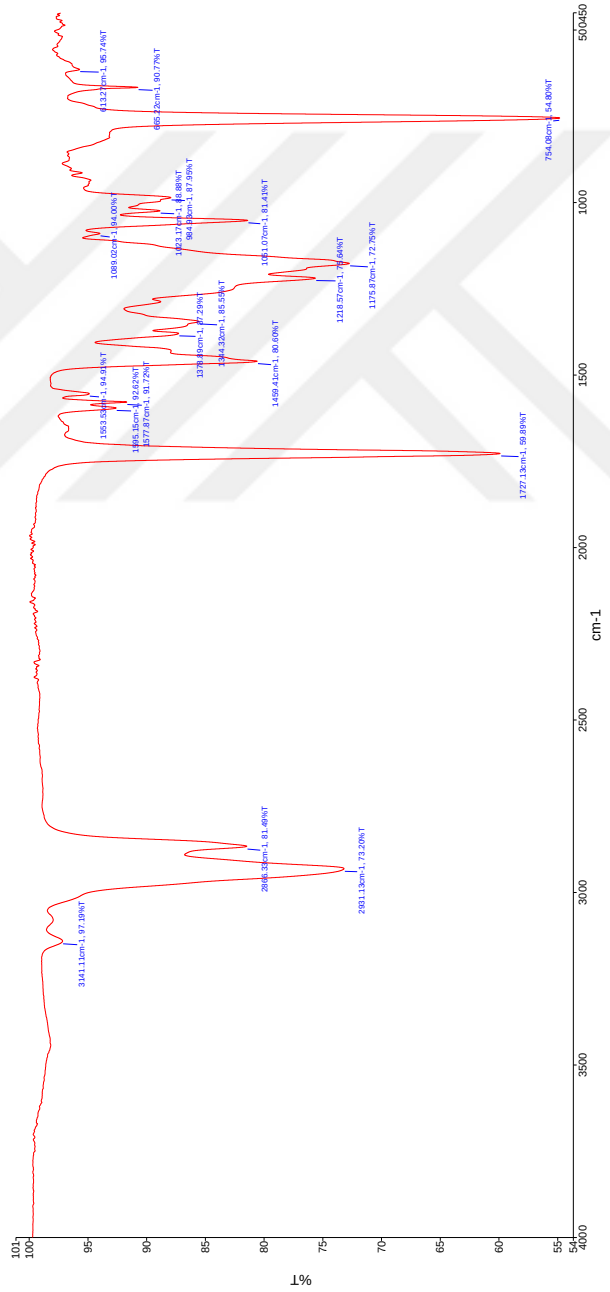
Üç boyunlu balona 50 mL DMF, $CuSO_4.5H_2O$ (0,184 g, 0,918 mmol) ve sodyum askorbat (0,293 g, 1,5 mmol) eklendi. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Damlatma hunilerinden birine 75 mL DMF ve 2,6 bis(azidometil)piridin (0,14 g, 0,74 mmol) konuldu. Diğer damlatma hunisine ise, yine 75 mL DMF ve 3,24-di(4-pentinoiloksi) kolan **(3)** (0,38 g, 0,74 mmol) eklendi. Yağ banyosu 50 °C'ye ayarlandıktan sonra aynı anda ve yavaş yavaş damlatıldı. 48 saat sonunda reaksiyon karışımı 800 mL buzlu suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan 24 saat sonra çöken madde süzüldü ve kurutuldu. Daha sonra saf olmayan ürün 100-1 diklorometan-metanol ile kolon kromatografisi yapıldı. Kolondan alınan madde tekrar önce 100-1 diklorometan-metanol sonra 50-1 diklorometan-metanol de kolon kromatografisi yapıldı. Kolondan alınan ürünün rotary evaprotorde çözücüsü uçuruldu. %14 verimle ürün elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (t, 2H), 7.48 (s, 4H), 7.05 (s, 4H), 5.56 (s, 8H), 4.80 – 4.56 (m, *J* = 34.4 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 4.1 Hz, 4H), 3.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 8H), 2.69 (t, *J* = 21.4, 13.9 Hz, 8H), 2.18 – 0.80 (m, 68H), 0.60 (s, 6H).

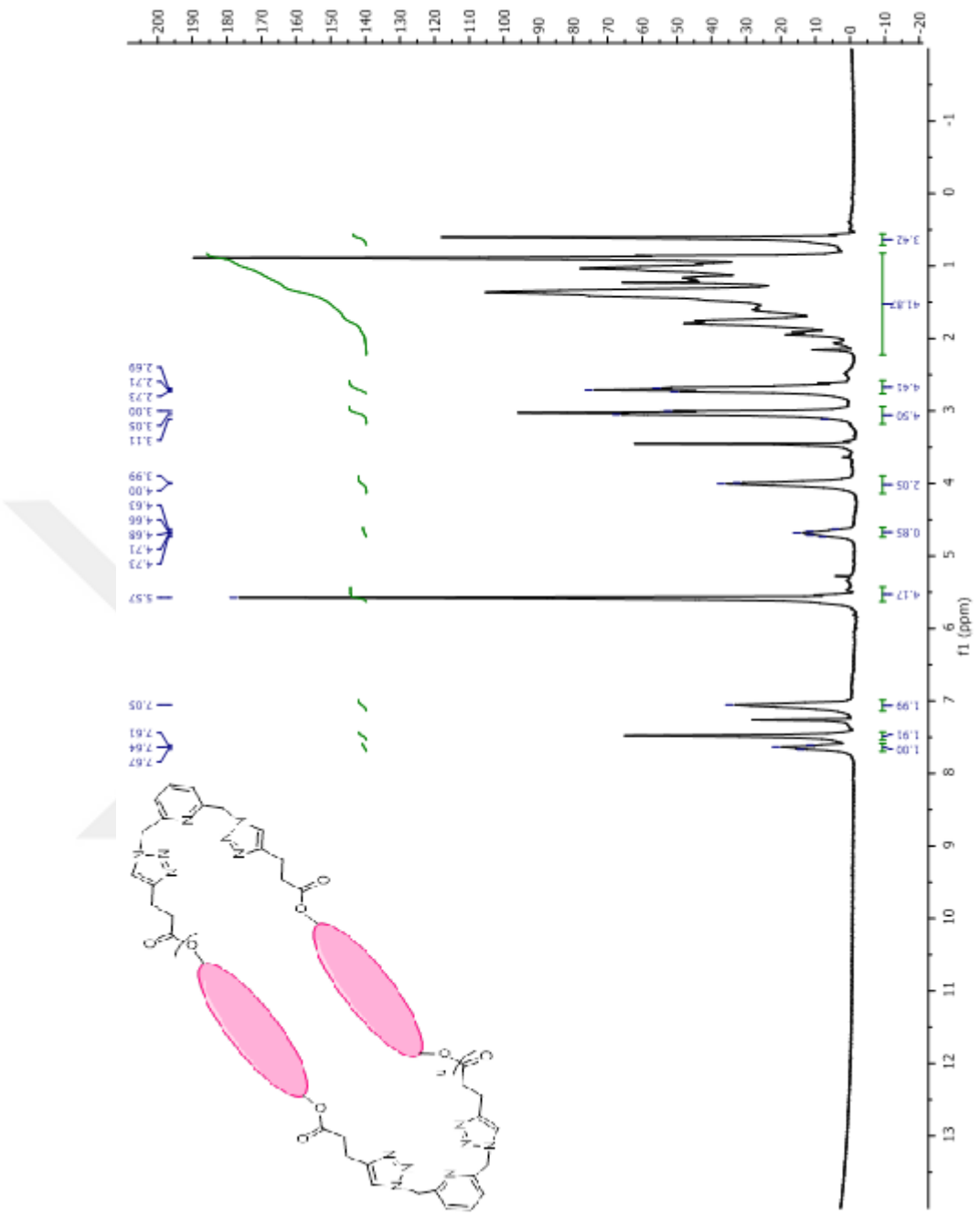
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.99, 172.43, 155.05, 147.26, 138.79, 122.23, 121.82, 74.79, 65.43, 56.67, 56.25, 55.36, 53.73, 42.09, 40.61, 40.33, 35.96, 35.60, 34.79, 33.85, 23.56, 21.25, 18.79, 12.19.

IR (cm^{-1}): 3141, 2931, 2866, 1727.

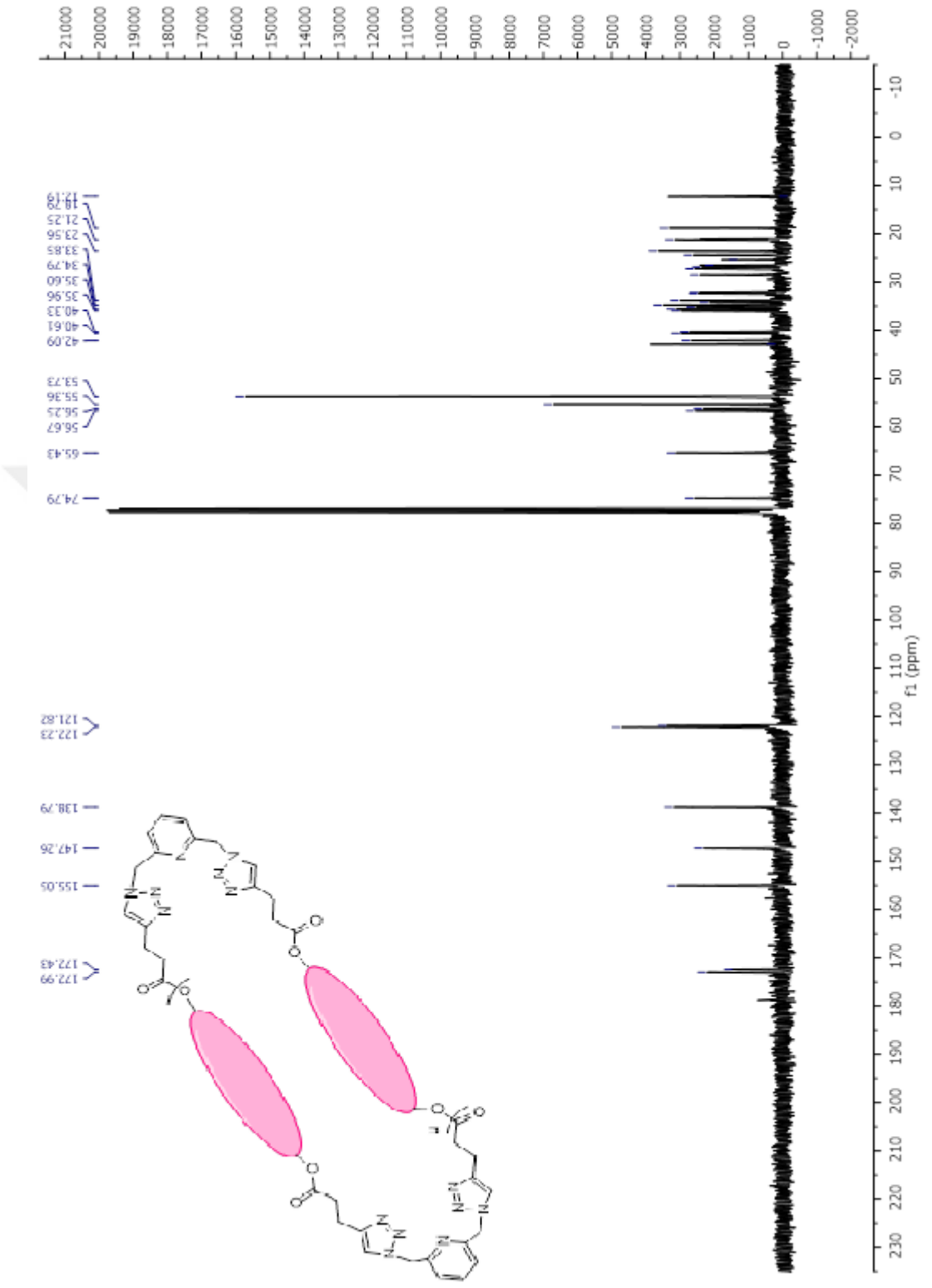
HRMS ESI: Halkalı dimer için m/z $C_{82}H_{114}N_{14}O_8$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1423,9022; bulunan: 1423,9413 halkalı trimer için m/z $C_{123}H_{171}N_{21}O_{12}$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 2135,3494; bulunan: 2135,5405.



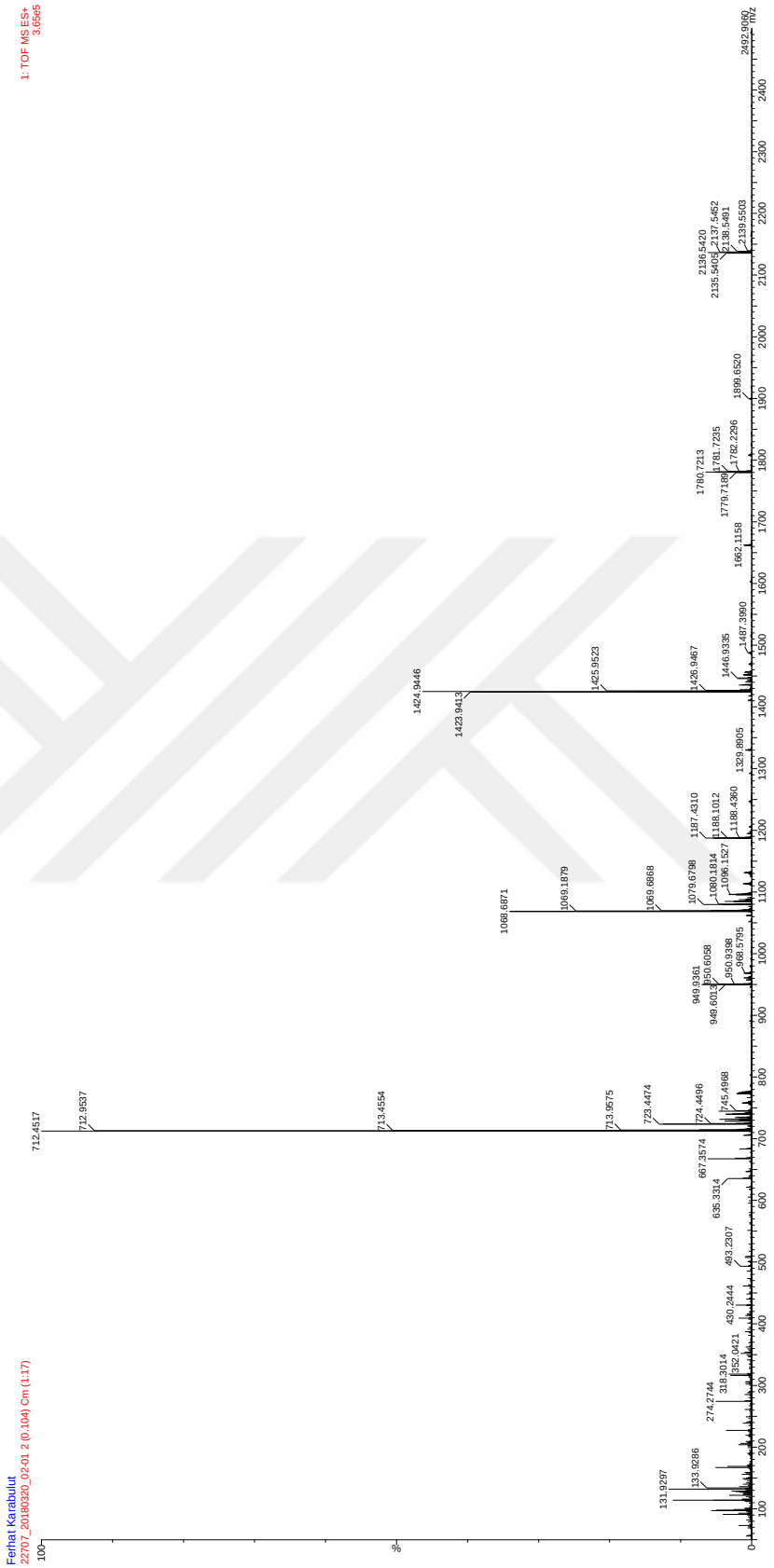
Şekil 4. 9. Litokolik asit türevi kolafan bileşiğine ait infrared spekturumu



Şekil 4. 10. Litokolik asit türevi kolafan bileşiğine ait ^{1}H NMR spekturum

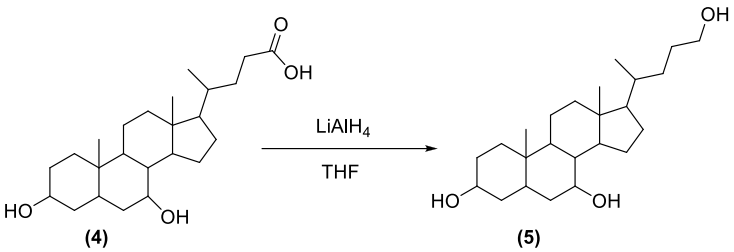


Şekil 4. 11. Litokolik asit türevi kolafan bileşiğine ait ^{13}C NMR spekturumu



Şekil 4. 12. Litokolik asit türevi kolafan bileşiğine ait kütle spekturumu

4.6. 3,7,24-Trihidroksi Kolan Sentezi



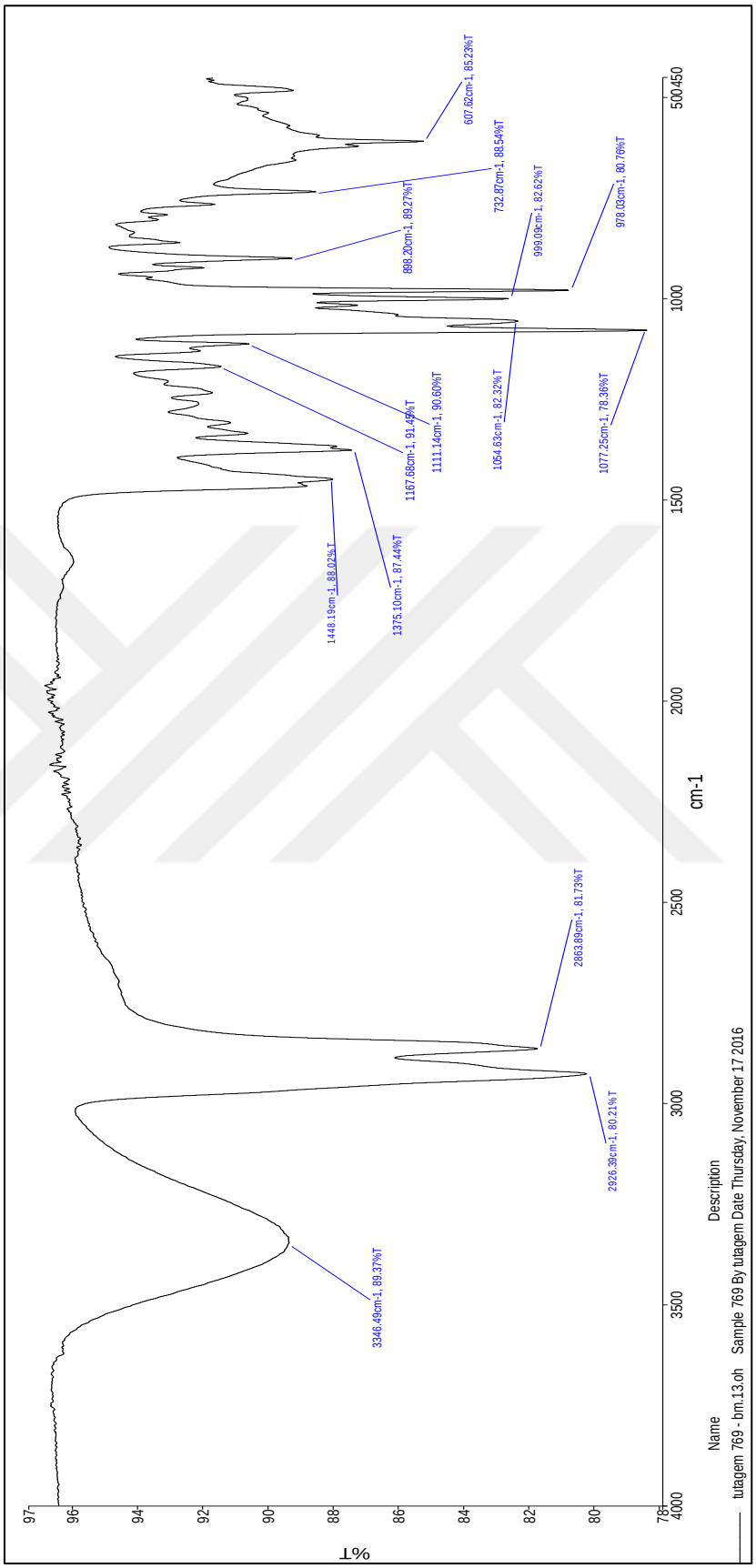
Üç boyunlu balona $LiAlH_4$ (1.14 gr, 29.3 mmol) ve 50 mL kuru THF konuldu. Buz banyosuna oturtulmuş balona 50 mL kuru THF içerisinde çözülmüş kenodeoksikolik asit **(4)** (2 gr, 5.31 mmol) azot gazı altında damla damla ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika 0 °C de karıştırıldıktan sonra reaksiyonun 24 saat riflaks yapıldı. Ardından balon soğutulduktan sonra üzerine 20 mL saf su ve sonrasında 20 mL %10'luk NaOH çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü rotary evaporatörde vakum altında uçuruldu. Beyaz renkli katı 3,7,24-trihidroksi kolan **(5)** bileşiği %99 verim ile elde edildi.

Erime Noktası: 100 - 101 °C (Litaretür: 103-104 °C) (Kano, Tatemoto & Hashimoto, 1991)

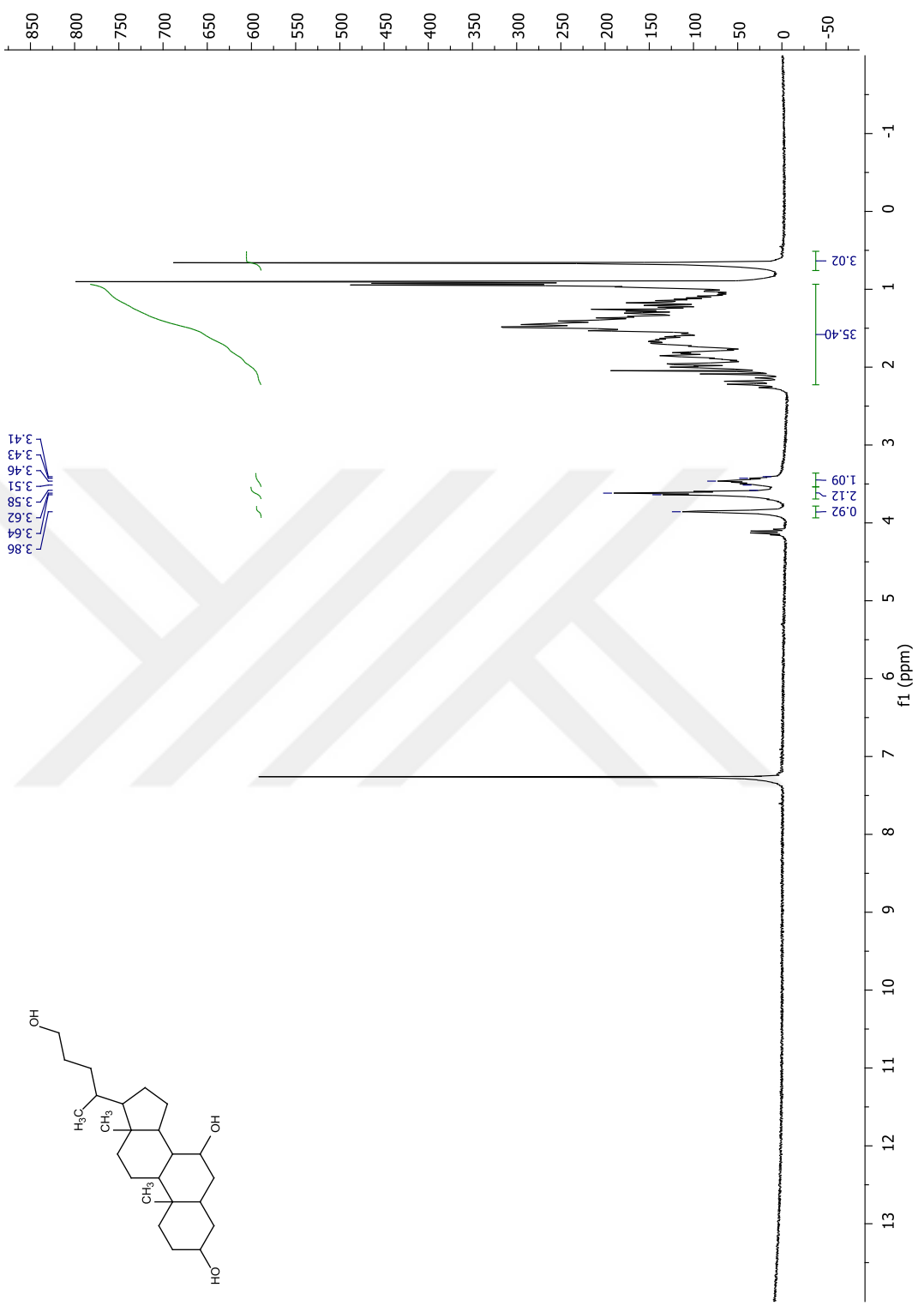
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.86 (s, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.54 – 3.36 (m, 1H), 2.25 – 0.84 (m, 35H), 0.66(s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 72.26, 68.75, 63.81, 56.20, 50.58, 42.89, 41.68, 40.08, 39.86, 39.63, 35.86, 35.54, 35.27, 34.78, 33.06, 32.06, 30.87, 29.61, 28.53, 23.97, 23.02, 20.81, 18.87, 12.02.

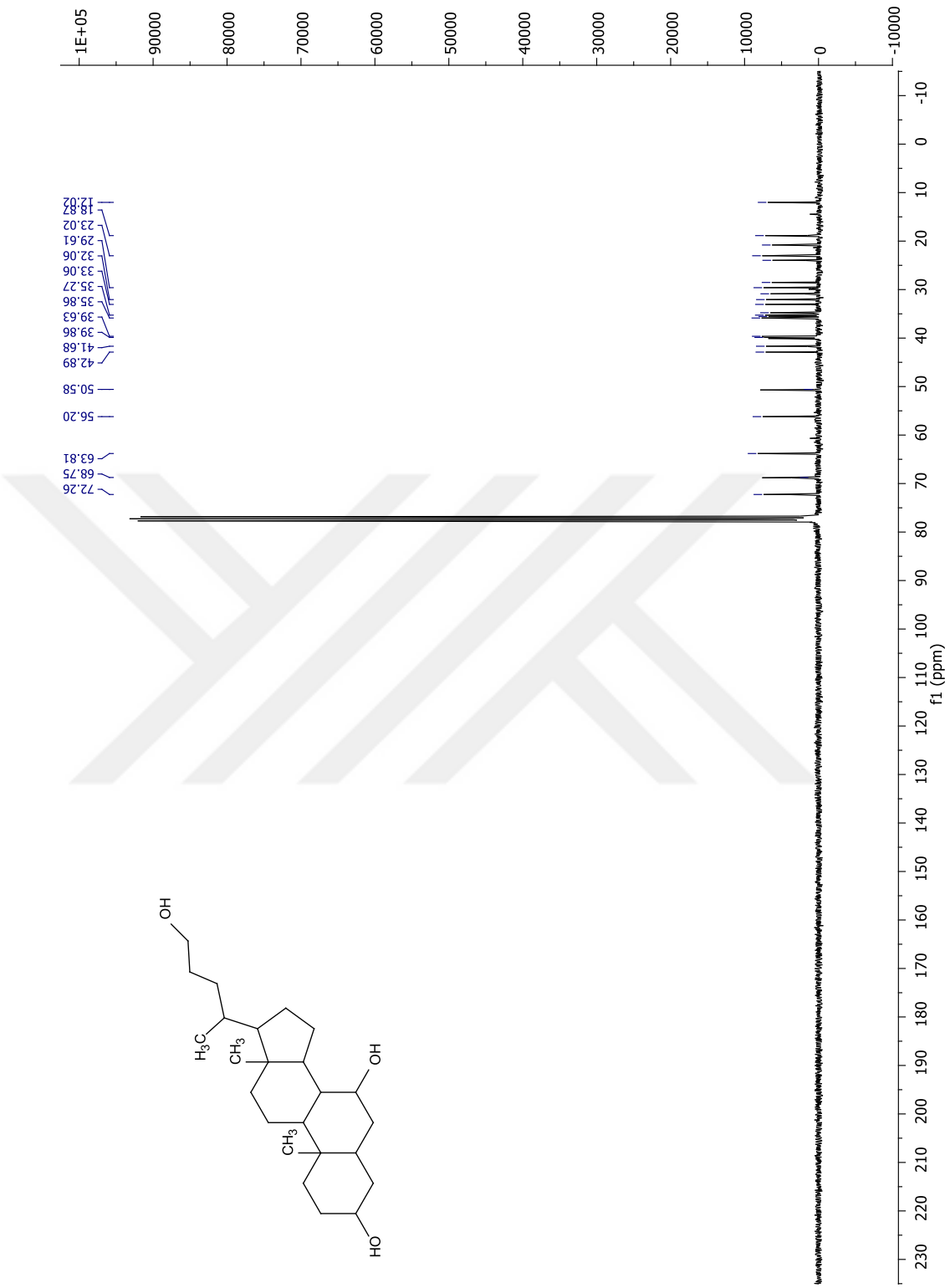
IR (cm^{-1}): 3338, 1710.



Şekil 4. 13. 3,7,24-Trihidroksi Kolan Bileşiğinin İnfrared spekturumu

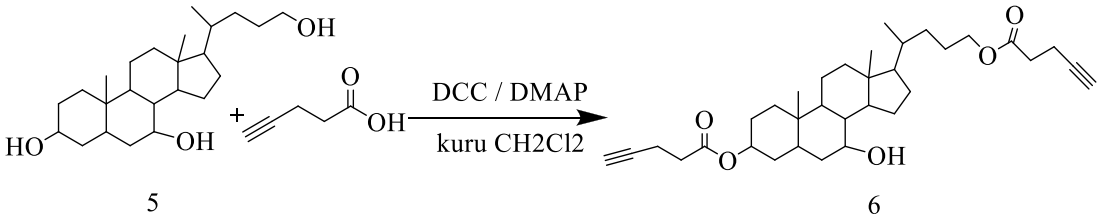


Şekil 4. 14. 3,7,24-Trihidroksi kolan ^{1}H NMR spekturumu



Şekil 4. 15. 3,7,24-Trihidroksi kolan ^{13}C Spekturumu

4.7. 3,24-Di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan bileşiğinin sentezi



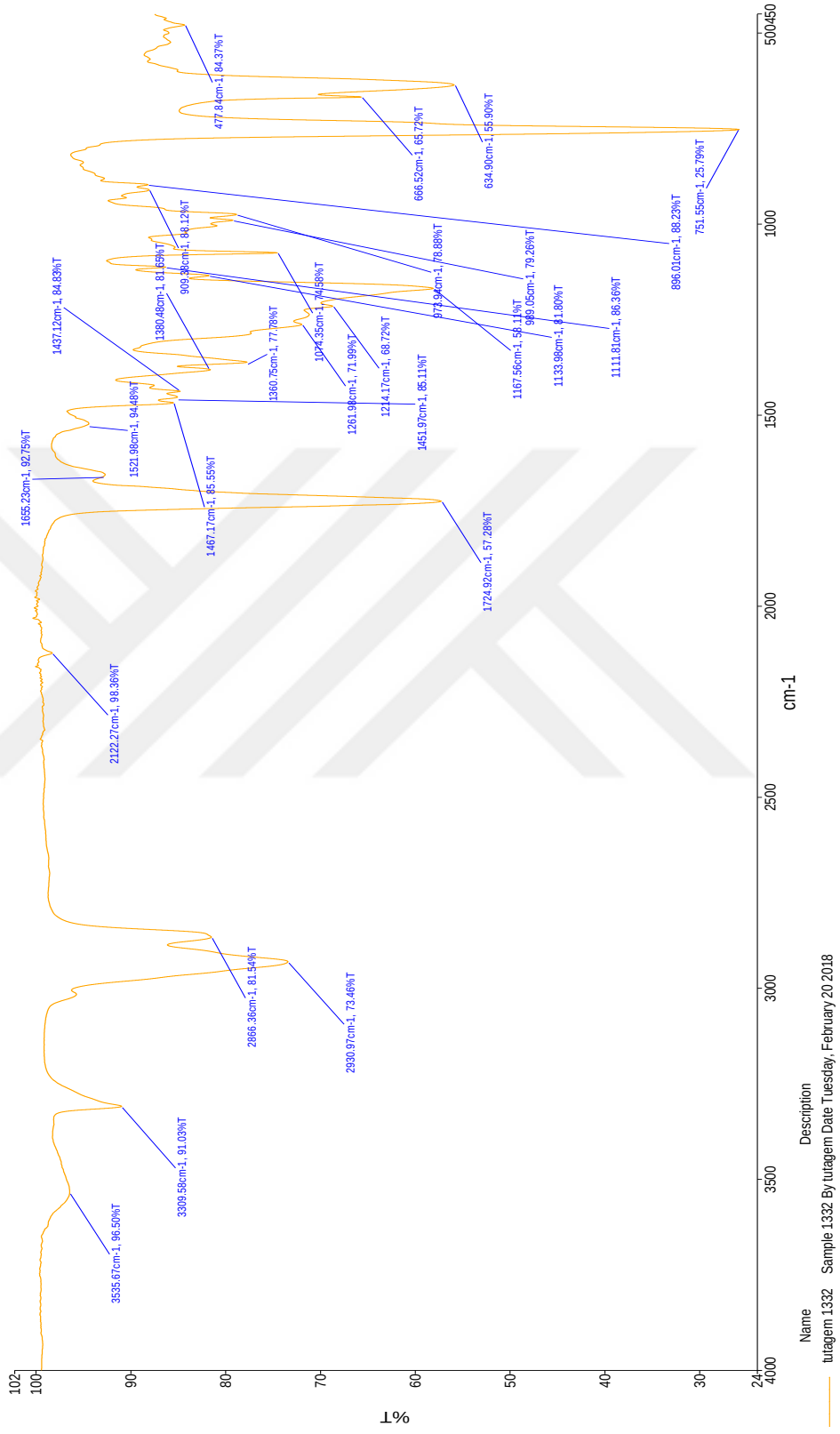
5 6

3 boyunlu balonun içerisine 3,7,24-trihidroksi kolan (0.2 g 0,53 mmol), 10 mL kuru CH_2Cl_2 eklendi. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Damlatma hunilerinden birine 4- pentinoik asit (0,114 g, 1,16 mmol) ve 10 mL kuru CH_2Cl_2 karışımı konuldu. Diğer damlatma hunisine DCC (0,18 mL,1,16 mmol), DMAP (0.025 g, 0,203 mmol) ve 10 mL kuru CH_2Cl_2 karışımı ilave edildi. 0 $^{\circ}$C azot altında 4–pentinoik asit ve CH_2Cl_2 çözeltisinin yarısı yavaşça damla damla ilave edildi. 10 dakika sonra DCC ve DMAP, CH_2Cl_2 çözelti karışımının 5 mL kadarı yavaşça balona ilave edildi. Reaksiyon 10 dakika karıştırıldı ve geri kalan asit çözeltisi damlatıldı. Daha sonra kalan DCC ve DMAP karışımı damlatıldı. 24 saatin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. CH_2Cl_2 (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz toplandı Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü rotary evaporator ile uzaklaştırıldı. Elde edilen madde diklorometan-metanol (9.5:0.5) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi yapıldı. Daha sonra gradient kolon sistemi kuruldu ve kolondan ilk olarak hekzandan geçirildi. % 2.5 etilasetat-hekzanla devam edilerek en son %25 lik Etilasetat-hekzan çözücü sistemi ile kolona devam edildi. Elde edilen madde daha sonra diklorometan-metanol (9.5:0.5) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Hedeflenen ürün 3,24-Di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan bileşiği %35 verimle şeffaf yağımsı madde olarak elde edildi.

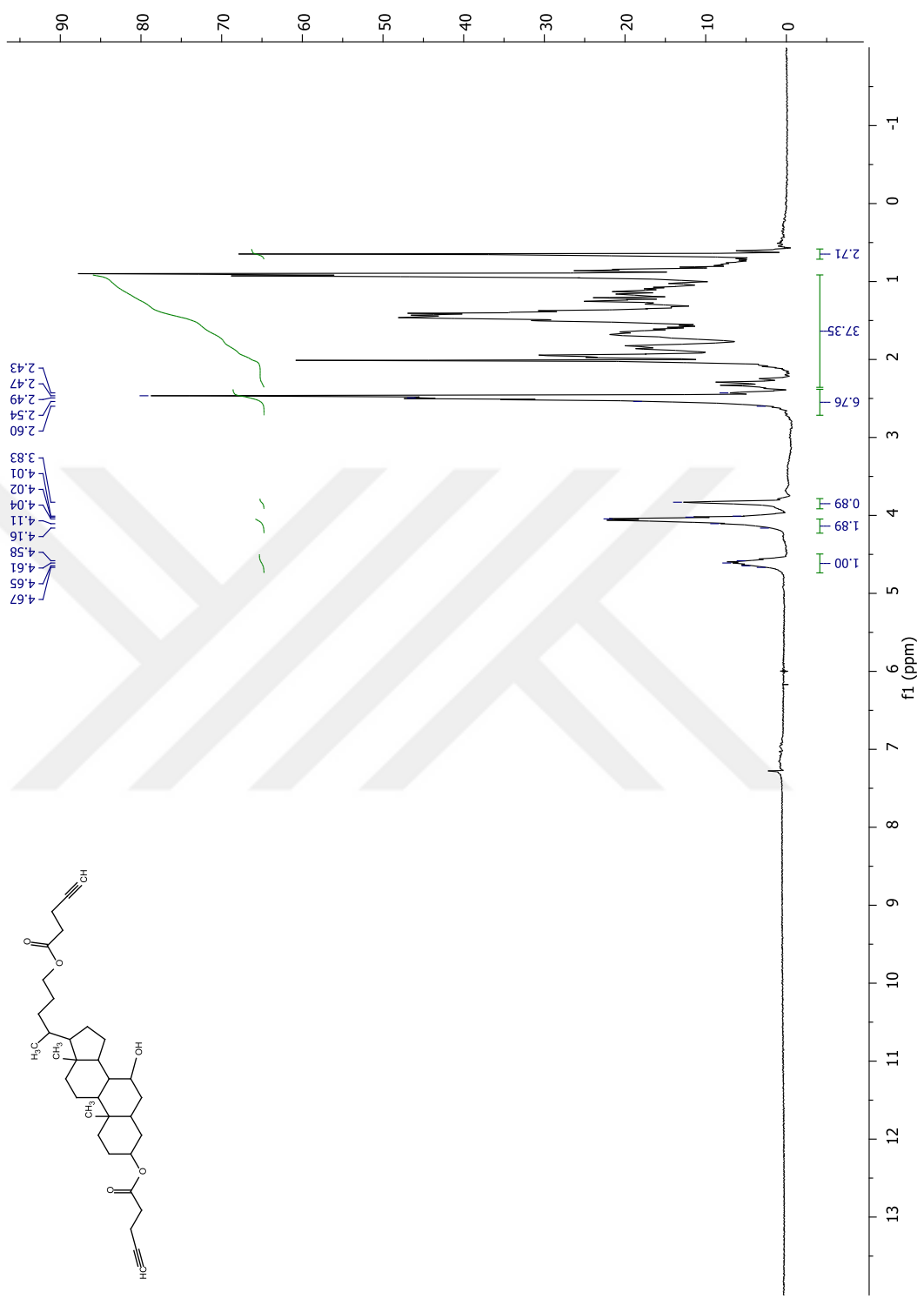
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.67 – 4.56 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 2.62 – 2.40 (m, 8H), 2.12 – 0.84 (m, 35H), 0.65 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.04, 171.56, 82.85, 75.01, 69.26, 68.58, 65.52, 64.57, 55.87, 50.64, 42.62, 41.46, 35.61, 35.46, 34.97, 34.67, 33.90, 33.61, 33.01, 32.13, 30.85, 28.47, 26.94, 25.38, 23.91, 22.96, 21.25, 20.82, 19.35, 18.77, 14.63, 13.96, 12.00.

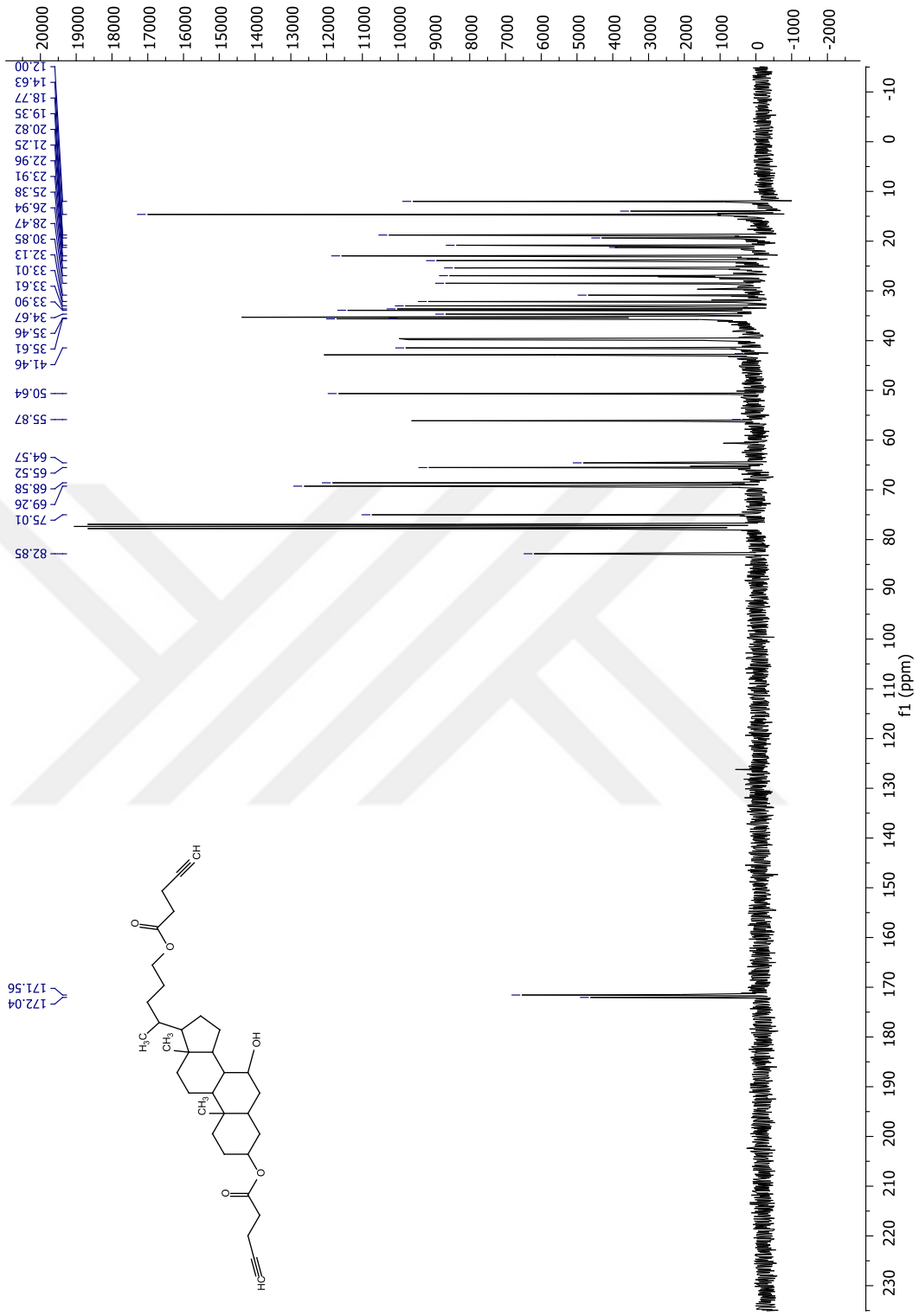
IR (cm^{-1}):3535 (OH), 3309(Alkin), 2122(alkin), 1724 (karbonil)



Şekil 4. 16. 3,24-Di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan bileşiğine ait infrared spekturumu

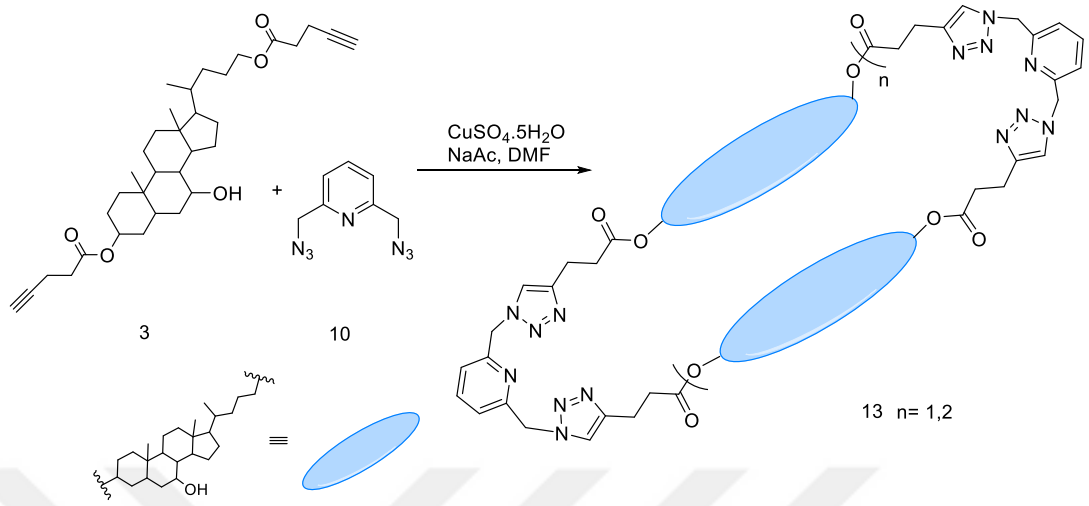


Şekil 4. 17. 3,24-Di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan bileşiğine ait ^{1}H NMR spekturumu



Şekil 4. 18. 3,24-Di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan bileşiğine ait ^{13}C NMR spekturumu

4.8. Kenodeoksikolik Asit Türevi Kolafan Bileşiğinin Sentezi



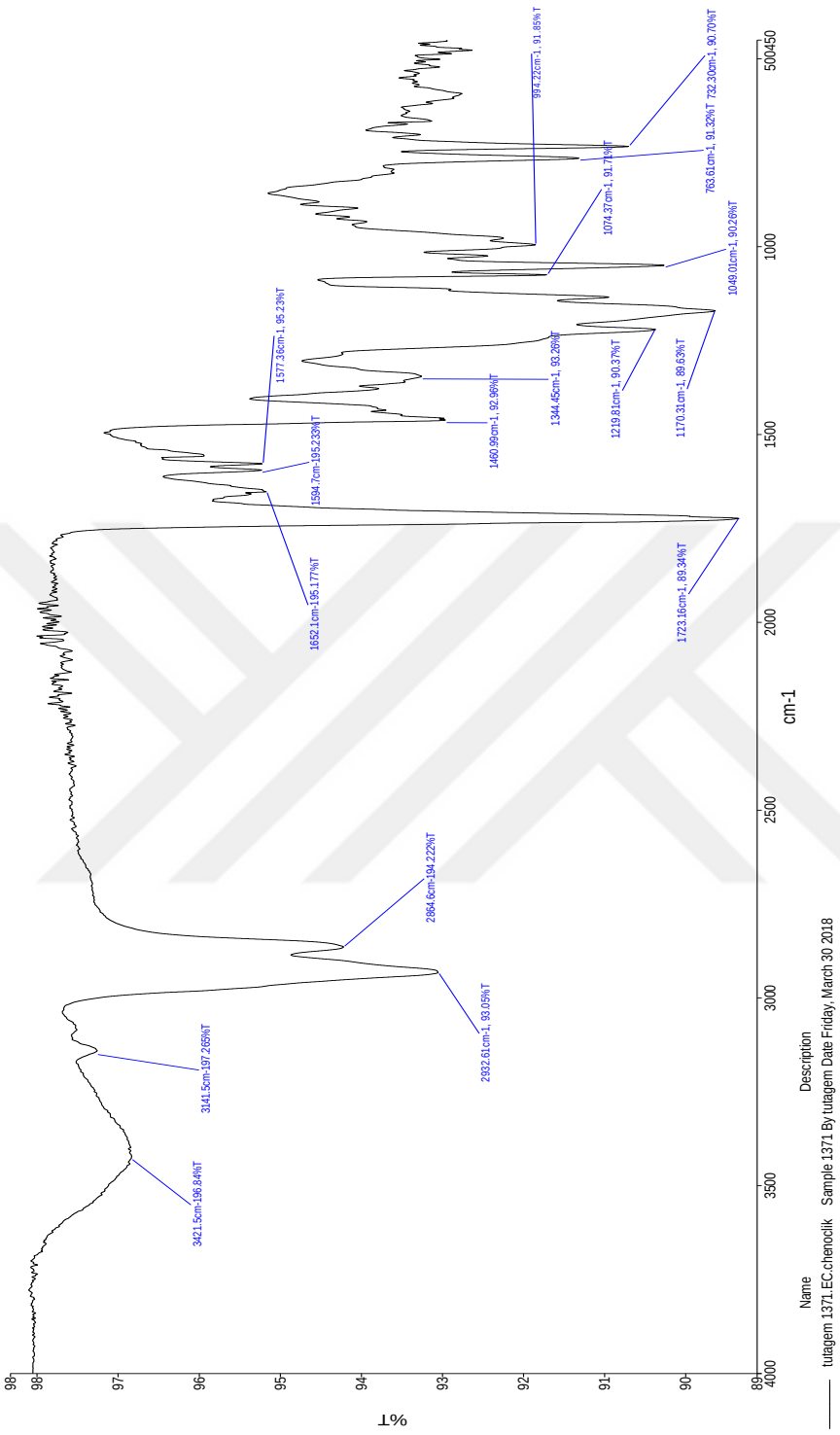
Üç boyunlu balona 50 mL DMF, (0,083 g, 0,333 mmol) $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat (0,132 g, 0,667 mmol) ilave edildi. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Damlatma hunilerinden birine 75 mL DMF ve 2,6 bis(azidometil)piridin (0,063 g, 0,33 mmol) konuldu. Diğerine ise, 75 mL DMF ve (0,1 g, 0,33 mmol) 3,24-di(4-pentinoiloksi)-7-hidroksi kolan (**6**) bileşiği eklendi. Her iki karışımda balona sıcaklık 50 °C'ye geldikten sonra yavaşça karışıma damlatıldı. 48 saat sonunda reaksiyon karışımı 800 mL buzlu saf suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan 24 saat sonra çöken madde süzüldü ve kurutuldu. Ürün karışımı önce iki kez 100:1 diklorometan-metanol sonra 50:1 diklorometan-metanol çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisiyle. %34 verimle kenodeoksikolik asit türevi kolafan bileşiği elde edildi.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 7.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 5.58 (s, 8H), 4.65 – 4.48 (m, *J* = 20.8 Hz, 2H), 4.12 – 3.94 (m, *J* = 27.1, 7.4 Hz, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 2.85 – 2.58 (m, 12H), 2.38 – 0.82 (m, 62H), 0.63 (s, 6H).

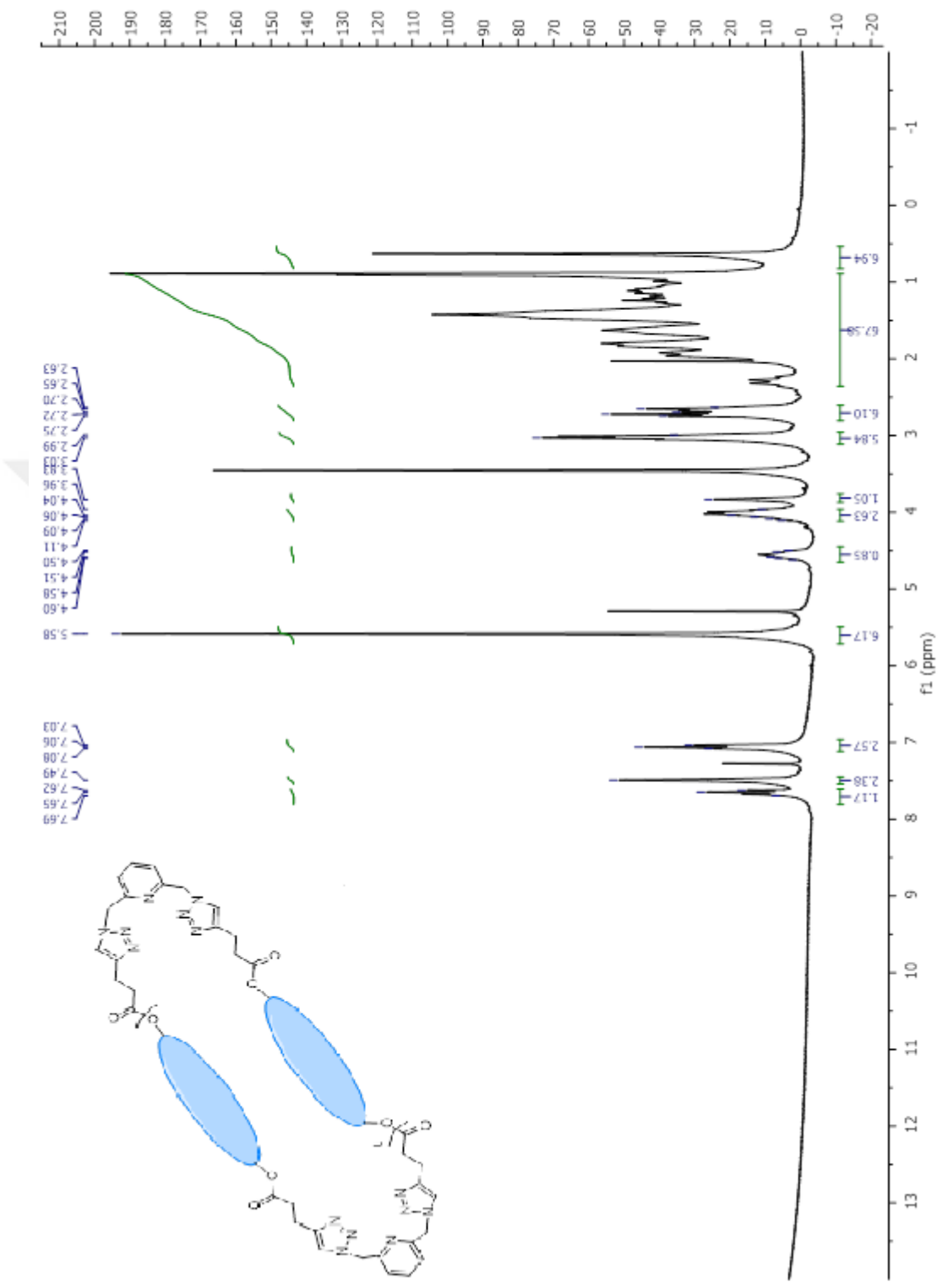
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.01, 172.39, 154.99, 147.30, 138.84, 122.30, 121.86, 74.86, 68.48, 65.38, 56.02, 55.33, 54.14, 50.62, 42.82, 41.46, 39.59, 35.58, 35.28, 34.63, 34.26, 33.81, 32.97, 32.11, 28.62, 26.91, 25.37, 23.91, 22.96, 21.35, 20.80, 18.76, 11.85.

IR: 3421, 3141, 1723;

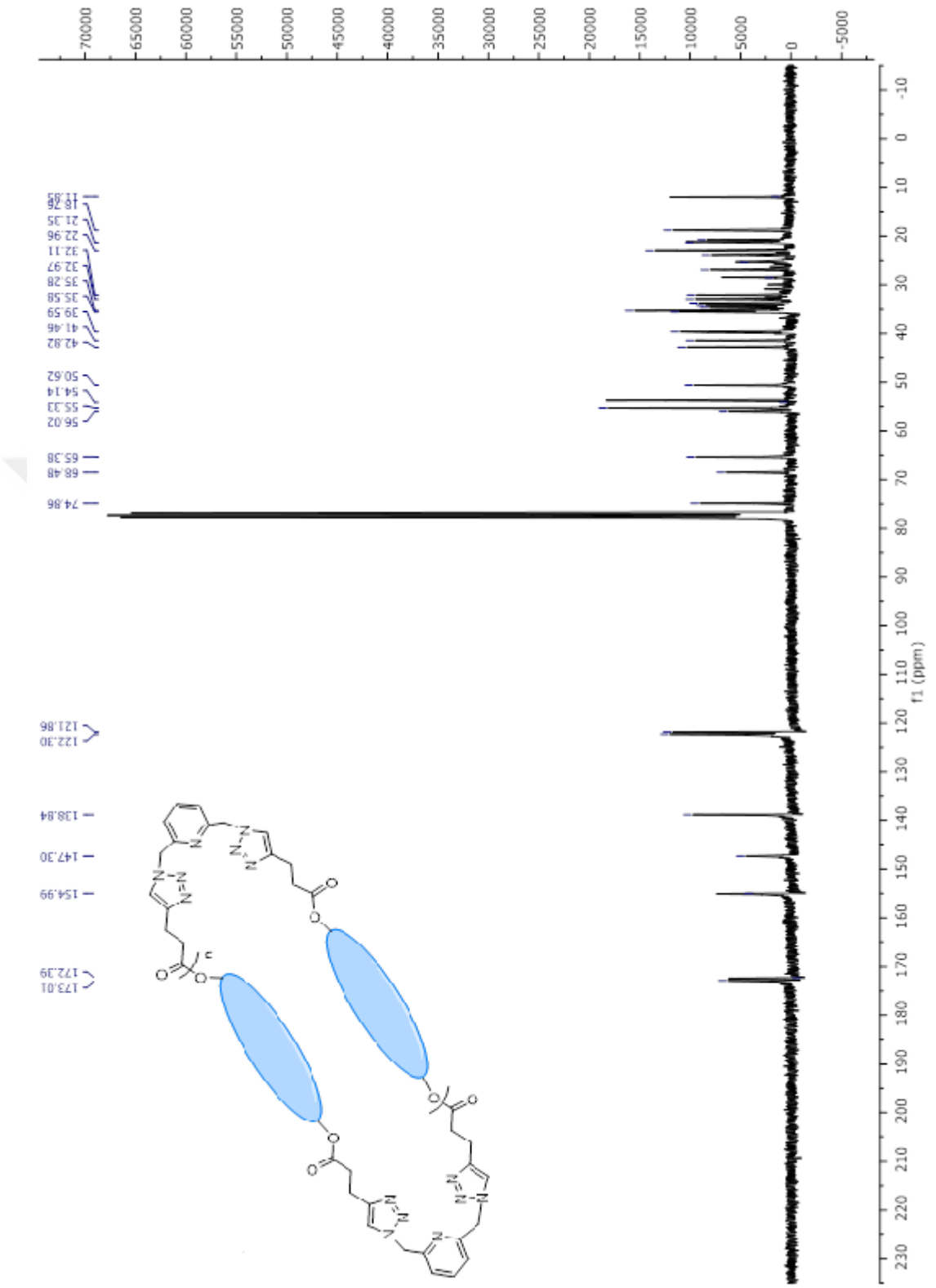
HRMS ESI: Halkalı dimer için m/z $C_{82}H_{114}N_{14}O_{10}$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1455,8920; bulunan: 1455,9294 halkalı trimer için m/z $C_{123}H_{171}N_{21}O_{15}$ (M+H) + için hesaplanan: 2183,3342; bulunan: 2183,5361.



Şekil 4. 19. Kenodeoksikolik asit türevi kolafan bileşiğine ait infrared spekturumu



Şekil 4. 20. Kenodeoksikolik asit türevi kolafan bileşiğine ait ^{1}H NMR spekturumu

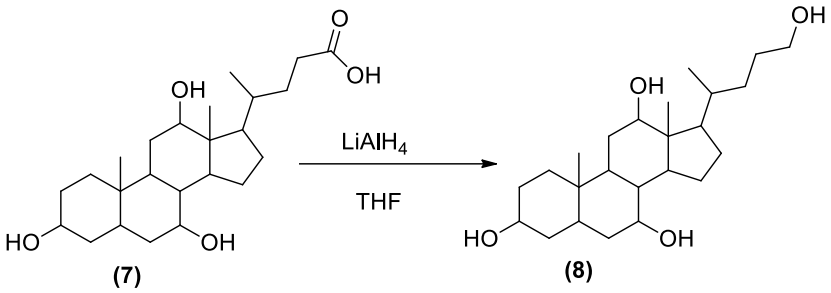


Şekil 4. 21. Kenodeoksikolik asit türevi kolafan bileşiğine ait ^{13}C NMR spekturumu



Şekil 4. 22. Kenodeoksikolik asit türevi kolafan bileşiğine ait kütle spekturumu

4.9. 3,7,12,24-Tetrahidroksi Kolan Sentezi



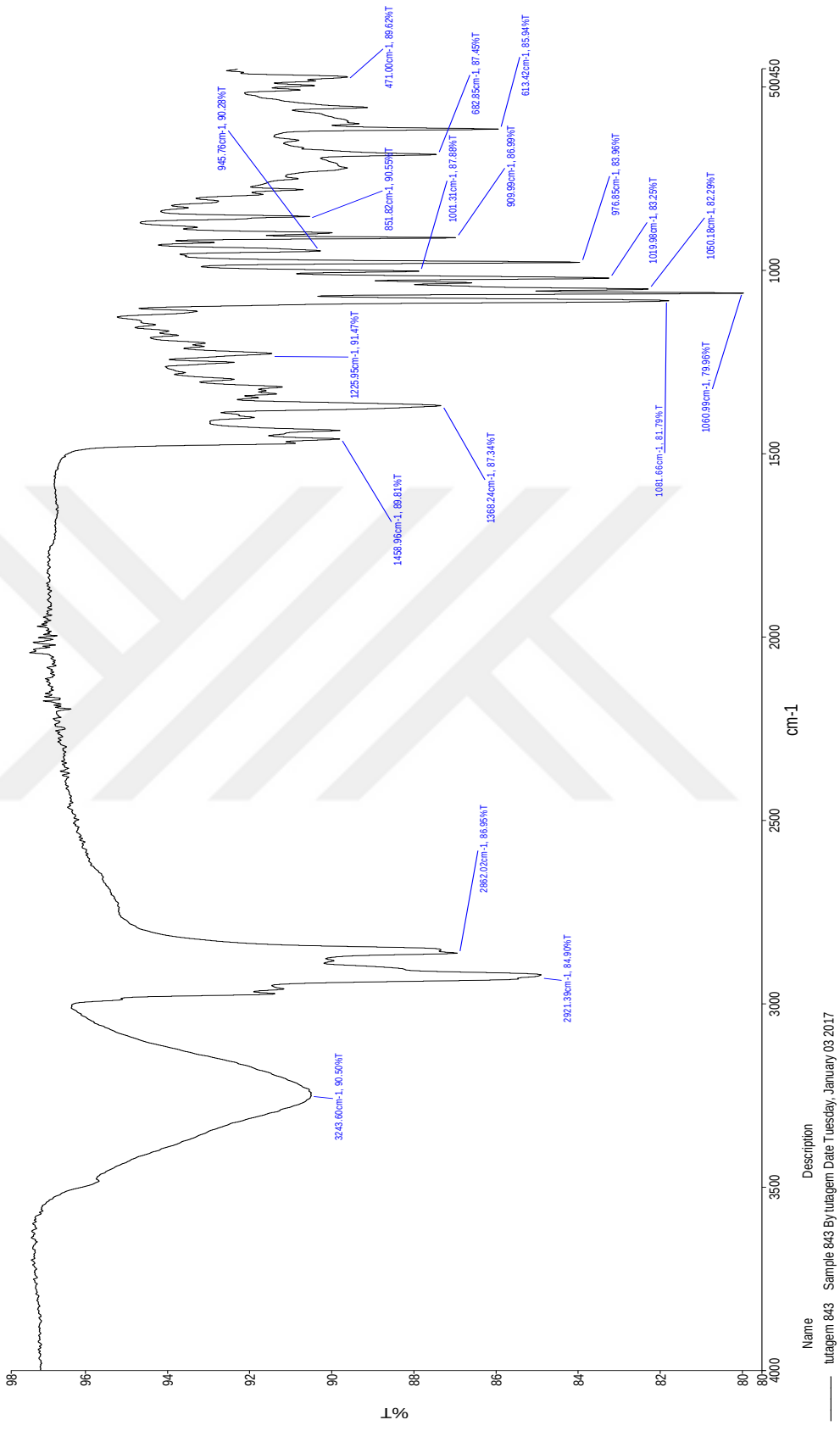
Üç boyunlu balona $LiAlH_4$ (1.38 gr, 36.6 mmol) ve 50 mL kuru THF konuldu. Buz banyosuna oturtulmuş balona 50 mL kuru THF içerisinde çözülmüş kolik asit (**7**) (1 gr, 2.44 mmol) azot gazı altında damla damla ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika 0°C'de karıştırıldıktan sonra reaksiyonun 24 saat refluks yapıldı. Ardından balon soğutulup üzerine 20 mL saf su ve sonrasında 20 mL %10'luk NaOH çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat (3x50 mL) ile yıkandı. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü rotary evaporatörde vakum altında uçuruldu. Beyaz renkli katı 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan **(8)** bileşiği %99 verim ile elde edildi.

Erime Noktası : 230.5-231.5°C (lit: 234.5-235.5°C) (Kuramoto, Kihira, Matsumoto & Hoshita, 1981).

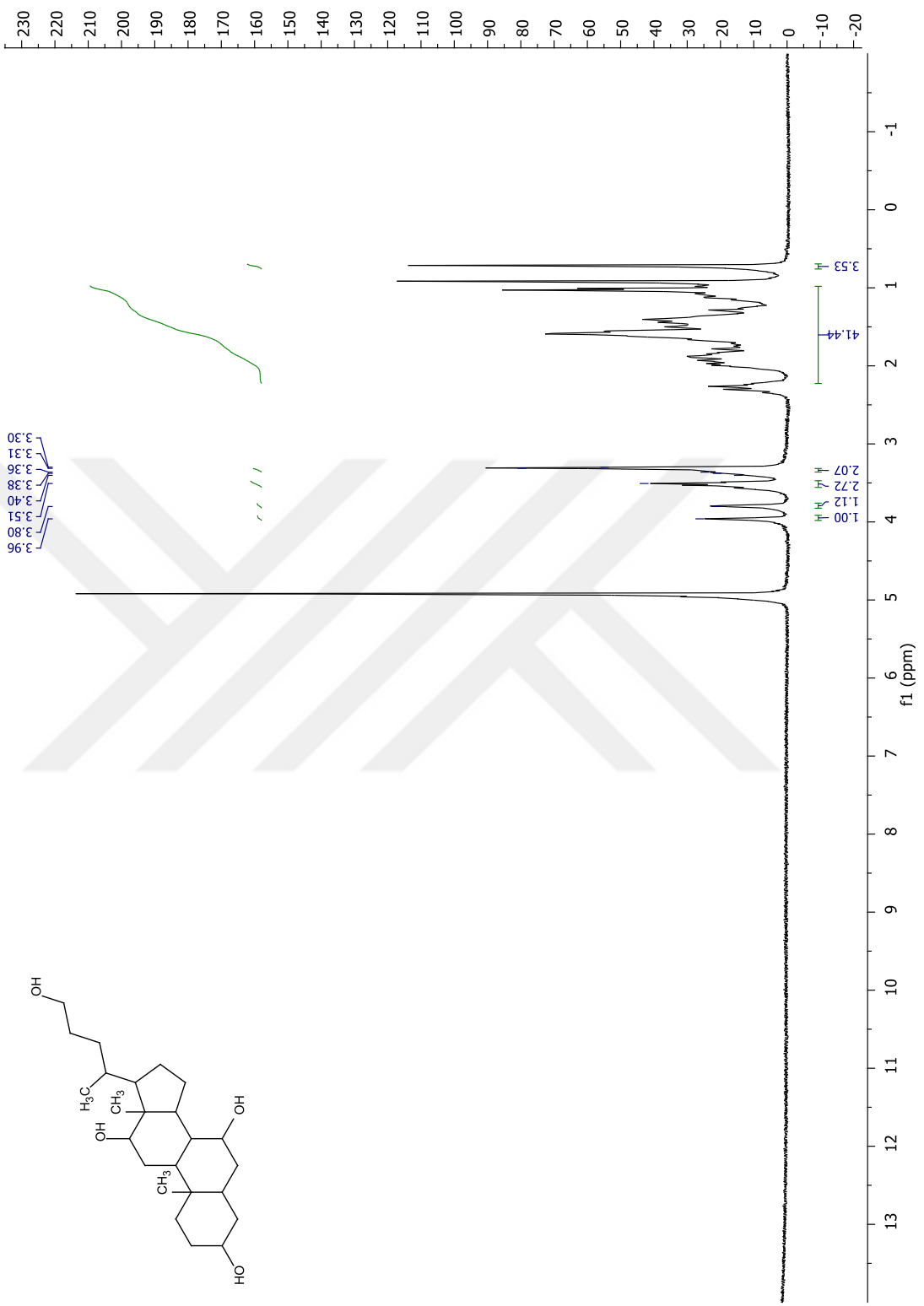
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : δ 3.96 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.45 – 3.25 (m, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.38 – 0.89 (m, 34H), 0.71 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ : 72.89, 71.68, 67.87, 62.41, 42.00, 41.79, 39.83, 39.26, 36.01, 35.34, 34.66, 32.03, 29.99, 29.21, 28.41, 27.63, 26.69, 23.07, 21.92, 16.84, 11.87

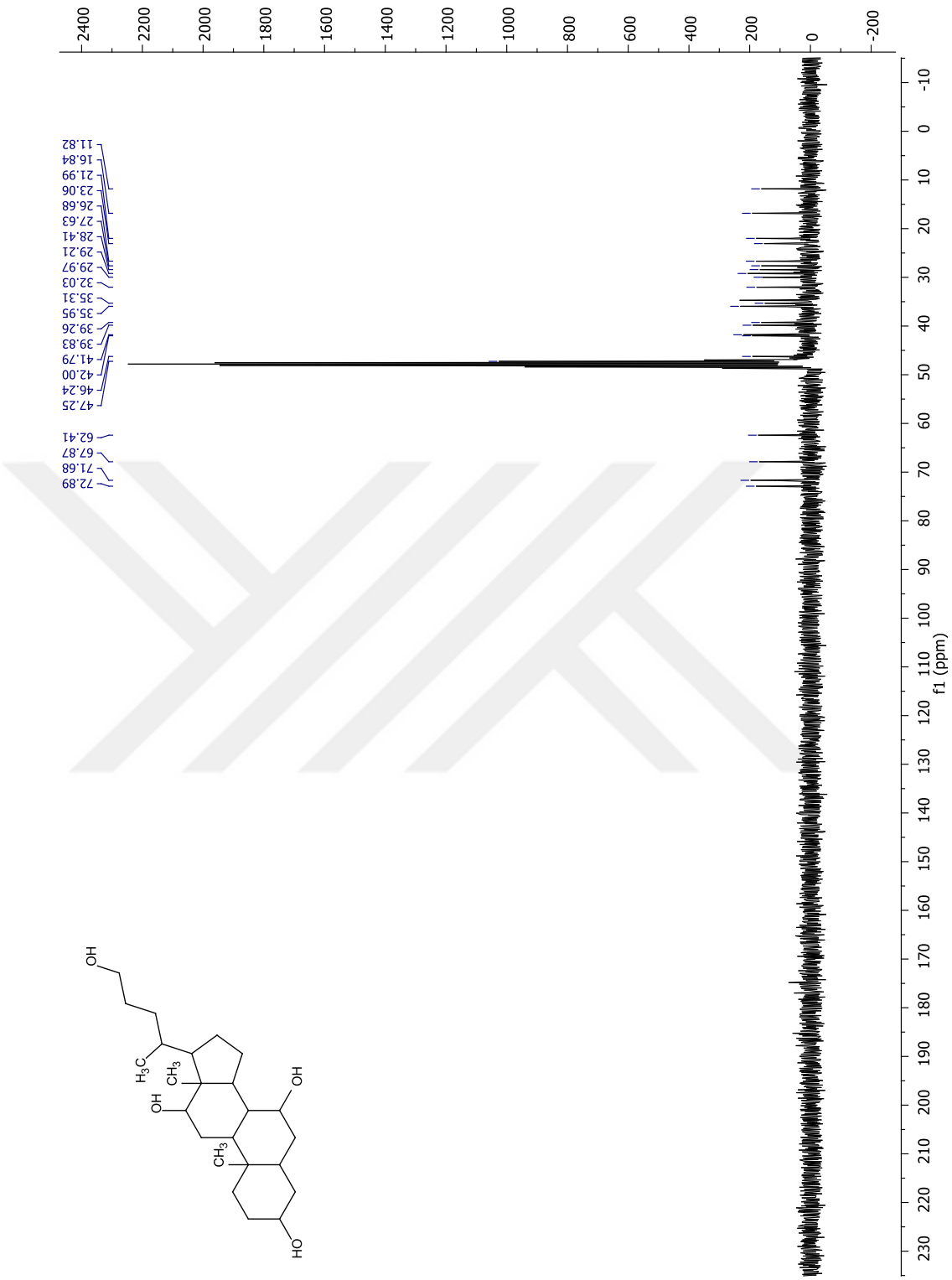
IR: 3243, 2921, 2862.



Şekil 4. 23. 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan infrared spektrumu

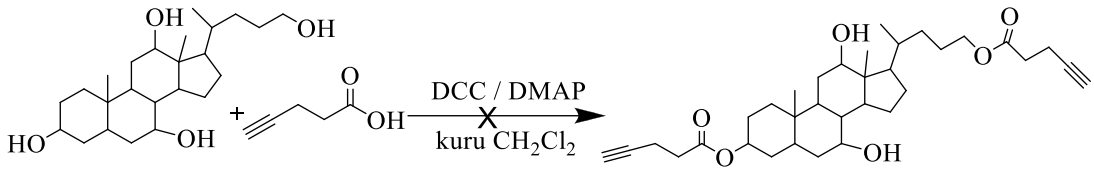


Şekil 4. 24. 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4. 25. 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan ^{13}C NMR spektrumu

4.10. 3,24-Di(4-Pentinoiloksi)-7,12-Dihidroksi Kolan Bileşiğin Sentezi



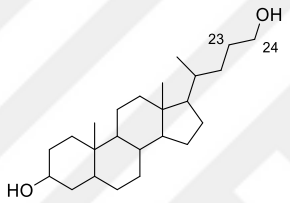
8 9

3 boyunlu balonun içerisine 3,7,24-trihidroksi kolan **(**0.8 g 2,03 mmol), 10 mL kuru CH_2Cl_2 eklendi. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Damlatma hunilerinden birisinin içerisine 4-pentinoik asit (0,44 g 4,46 mmol) ve 10 mL kuru CH_2Cl_2 karışımı konuldu. Diğer damlatma hunisine DCC (0,7 mL, 4,46 mmol) ve DMAP (0.1 g 0,81 mmol) ve 10 mL kuru CH_2Cl_2 karışımı ilave edildi. 0 $^{\circ}$C'de azot altında 4–pentinoik asit ve CH_2Cl_2 çözeltisinin yarısı yavaşça ilave edildi. 10 dakika sonra DCC, DMAP ve CH_2Cl_2 çözelti içeren karışımın 5 mL kadarı yavaşça damlatıldı. Reaksiyon 10 dakika karıştırıldıktan sonra geri kalan asit çözeltisi ve DCC/DMAP karışımı damlatılıp reaksiyon 24 saat sonunda sonlandırıldı. Karışım CH_2Cl_2 (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz toplandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kolondan istenilen saflıkta ayrılmadı.

BÖLÜM 5

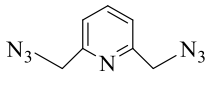
SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Bu çalışmada safra asitleri türevinden elde edilen bileşiklerin yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, Infrared ve kütle spektroskopisi ile doğrulanmıştır. Kolafan yapılarının eldesi için öncelikle litokolik asit, kenodeoksikolik asit ve kolik asit $LiAlH_4$ ile indirgenmiştir.



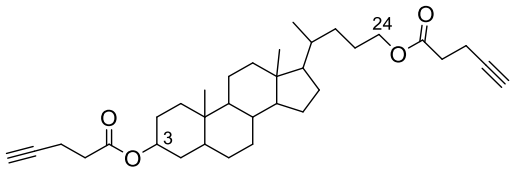
(2)

Tezin ilk kısmında litokolik asitten başlayarak 3,24-dihidroksi kolan **(2)** bileşiği elde edildi. ^{1}H-NMR sonuçlarındaki, litokolik asitin 23 numaralı karbonundaki hidrojenlere ait (-C**H**$_2$CO$_2$H) 2.36 ppm deki pikin kaybolması ve 3.60 ppm'de (C**H**$_2$OH) 24 nolu karbonda bulunan hidrojenlere ait yeni pikin oluşması litokolik asidin indirgendiğini göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda 178.4 ppm deki karbonil grubuna ait karbon pikinin yerine 63.88 ppm deki indirgenme sonrasında oluşan OH grubuna komşu (C**H**$_2$-OH) 24 numaralı karbon pikinin varlığı ve IR spektroskopisindeki karbonile ait pikin 1705 cm^{-1} pikinin kaybolması 3,24-dihidroksi kolan **(2)** bileşiğinin sentezlendiğini göstermektedir.



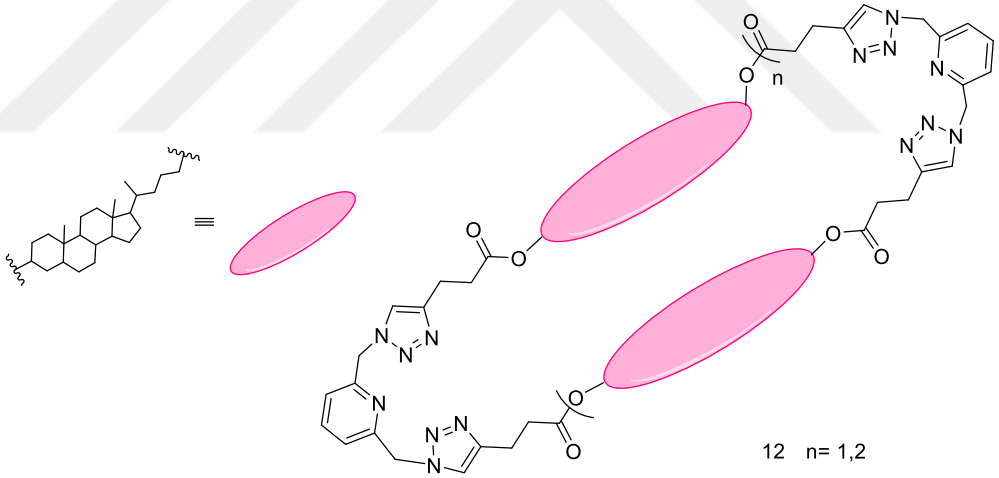
(10)

Nükleofilik yer değiştirmeyle elde edilen 2,6-Bis(azidometil)piridin (**10**) bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda 4.46 ppm' de görülen (-C**H**$_2$N$_3$) pikin varlığı ve IR deki azür grubuna bağlı 2089 cm^{-1} görülen pik bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



(3)

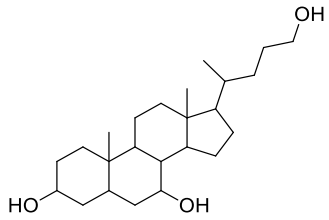
3,24-dihidroksi kolan **(2)** 4-pentinoik asit, kuru DCM içinde DCC/DMAP ile reaksiyona sokularak alkin uçlu ester yapıldı. Elde edilen bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumundan da anlaşılacağı üzere 3.60 ppm deki 24 nolu hidrojenlerin 4.13 ppm'e ve 3.63 ppm deki 3 nolu karbona bağlı hidrojenlerin 4.86 ppm e kayması yapının elde edildiğini düşündürmektedir. ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında 171,93-171,38 deki karbonil karbonuna ait piklerin varlığı ve 82.75 ile 69.23 ppm'deki alkine ait karbonların görülmesi bu maddenin sentezlendiğini doğrulamaktadır. IR spektrumunda görülen 3310, 2121 deki alkin pikleri ve 1728 cm^{-1}'deki estere bağlı karbonil pikleri yapının elde edildiğini göstermektedir.



12 n= 1,2

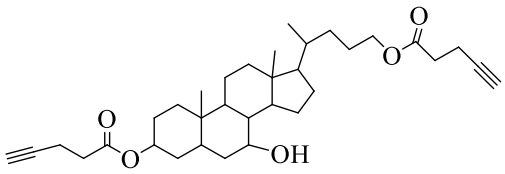
3 ve 10 numaralı bileşiklerden yola çıkarak, DMF içinde $CuSO_4.5H_2O$, sodyum askorbat ile reaksiyondan triazol ve steroid birimlerinden oluşan kolafan (**12**) elde edildi. Elde edilen bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde, 4.46 ppm de azüre bağlı C**H**$_2$ deki hidrojenlerin (N_3-C**H**$_2$) 5.58ppm'e kayması, 7.63 ve 7.06 ppm de piridine ait hidrojen pikleri ve 7.48 ppm de triazol halkasındaki çift bağ üzerinde bulunan hidrojen pikinin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir. ^{13}C-NMR spekturumuna bakıldığında, 173.00, 172.42 ve 138.80 ppm'deki piridine ait karbon atomlarının varlığı ayrıca 155.06 ve 121.86 ppm'de triazol halkasındaki (-**C**=**C**-) karbonuna ait piklerinin görülmesi klik reaksiyonunun oluştuğunu göstermektedir. IR

spekturumunda ise 3310, 2121 cm^{-1}'deki alkin, ^{1}H-NMR spektrumundaki 4.46 ppm de C**H**$_2$-N$_3$,'nin ^{13}C-NMR spektrumuna görülen 82.75 ile 69.23'deki alkine ait karbonların piklerinin kaybolması yapının halkalaştığını göstermektedir. Azüre ve alkine ait piklerin kaybolması halkalaşmanın gerçekleştiğini göstermektedir.



(5)

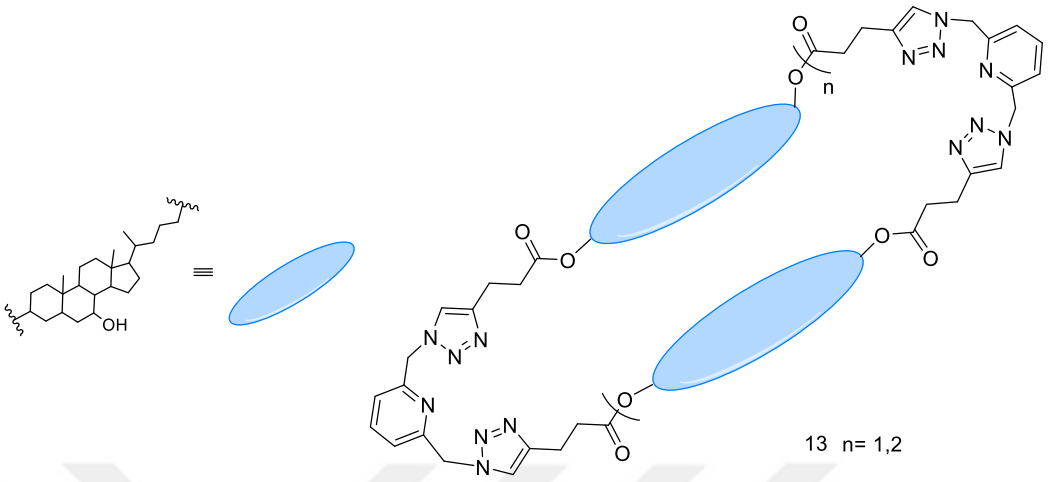
Kenodioksikolik asit ve kuru THF içerisindeki $LiAlH_4$ indirgenerek 3,7,24-trihidroksi kolan **(5)** elde edildi. Bu bileşiğin ^{1}H NMR'ına bakıldığında 2.36 ppm de kenodeoksikolik asitteki karbonil grubuna komşu 23 nolu karbondaki hidrojenlere ait (C**H**$_2$CO$_2$H) pikin kaybolması ve karbonil grubunun indirgenmesi sonucu oluşan 24 nolu karbondaki hidrojenlere ait (C**H**$_2$-OH) pikin 3.62 ppm de oluşması yapının indirgendiğini göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda 179.3 ppm deki karbonil karbonuna ait pikin kaybolup yerine 63.81 ppm de hidroksil grubunun bağlı olduğu 24 nolu karbona ait (**C**H$_2$-OH) pikin oluşması da yapıyı doğrulamaktadır. Ayrıca IR spektroskopisinde 1710 cm^{-1} deki karbonil pikinin kaybolması (**5**) nolu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir.



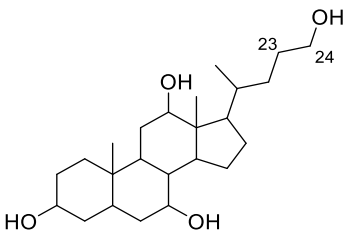
6

3,7,24-trihidroksi kolan 4-pentinoik asit kuru DCM içinde DCC/DMAP ile reaksiyona sokularak terminal alkin içeren ester türevine (**6**) dönüştürüldü. Elde edilen bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumundan da anlaşılacağı üzere 3.62 ppm deki 24 nolu hidrojenlerin 4.14 ppm'e, 3.46 ppm deki 3 nolu karbona bağlı hidrojenlerin 4.67 ppm'e kayması esterleşme reaksiyonunun gerçekleştiğini doğrulamaktadır. Ayrıca 3.83 ppm'de görülen 7 numaralı karbona ait hidrojen pikinin varlığı yapının iki koldan (3C ve 24C) esterleştiğini göstermektedir. ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında 172.04, 171.56 ppm'deki pikler karbonil varlığını ve 82.75 ve 69.23'deki pikler alkin varlığını

doğrular niteliktedir. IR spektrumundaki 3309, 2122 cm^{-1}'deki alkin pikleri ve 1724 cm^{-1}'deki estere bağlı karbonil piklerinin varlığı yapıyı doğrulamaktadır.



6 ve 10 numaralı bileşiklerden yola çıkarak, DMF içinde $CuSO_4.5H_2O$, sodyum askorbat ile reaksiyondan triazol ve steroid birimlerinden oluşan kolafanlar (**13**) elde edildi. Elde edilen bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde, 4.46 ppm de azüre bağlı CH_2 deki hidrojenlerin (N_3-C**H**$_2$) 5.58 ppm e kaydığı, aynı zamanda 7.65 ve 7.06 ppm de piridine ve 7.49 ppm de triazol halkasındaki çift bağ üzerinde bulunan hidrojene ait pikler yapıyı doğrulamaktadır. .^{13}C-NMR spekturumuna bakıldığında 173.01ppm, 172.39 ppm ve 138.84 ppm de piridine ait karbon atomları, 154.99 ppm ve 122.30 ppm de triazol halkasındaki (-**C**=**C**-) karbonların varlığını göstermektedir. Başlangıç maddelerinin ^{1}H-NMR spektrumundaki C**H**$_2$-N_3'e ait 4.46 ppm'deki pikin kaybolması azidin tamamının reaksiyona girdiğini, IR spekturumundaki 3309 ve 2122 cm^{-1} deki alkin piklerinin kaybolması ve ^{13}C-NMR spektrumundaki 82.75 ile 69.23 ppm'deki alkine ait karbon piklerinin kaybolması alkinlerin reaksiyon verdiğini ve halkalaşmanın gerçekleştiğini göstermektedir.



(8)

Kolik asit (7) $LiAlH_4$ indirgenerek 3,7,12,24-tetrahidroksi kolan **(8)** bileşiği elde elde edildi. Bu bileşiğin ^{1}H NMR'ına bakıldığında 2.36 ppm de kolik asitteki karbonil

grubuna komşu 23 nolu karbondaki hidrojenlere ait (C**H**$_2$CO$_2$H) pikin kaybolması ve karbonil grubunun indirgenmesi sonucu oluşan 24 nolu karbondaki hidrojenlere ait (C**H**$_2$-OH) pikin 3.45 ppm de oluşması yapının indirgendiğini göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda 177,1 ppm deki karbonil karbonuna ait pikin kaybolup yerine 62.41 ppm de hidroksil grubunun bağlı olduğu 24 nolu karbona ait (**C**H$_2$-OH) pikin oluşması da yapıyı doğrulamaktadır. Ayrıca IR spektroskopisinde 1724 cm^{-1} deki karbonil pikinin kaybolması (**8**) nolu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir.

Bu tez çalışması sonucunda iki yeni kolafan türevi bileşik sentezlenmiştir. Ancak farklı çözücü karışımları ve belirteç çözeltiler denenmesine rağmen TLC de tek spot olarak gözüken bu bileşiklerin kütle analizleri yapıldığında hem dimerik hem de trimerik bileşiklere ait değerler görülmüştür. Bununda kolafanların sahip olduğu boşluklar yüzünden iç içe geçmiş yapılardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kolafan eldesindeki bağlanma düzeni (baş-baş, baş-kuyruk) tespit edilememiştir. Bu bahsettiğimiz sorunlar çözüldükten sonra elde edilen bileşiklerin steroid ve triazol türevlerinde olduğu gibi iyon taşıma, iyon tanıma gibi farklı alanlarda kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kenodeoksikolik asitten elde edilen kolafandaki serbest hidroksil gruplarının varlığı kaliksaren, siklodekstrin gibi bileşiklere benzer fonksiyonlandırılmalara açık olduğunu ve farklı alanlarda kullanılmak üzere başlangıç maddesi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

Aher, G., & Pore, S. V., (2005). Synthesis of bile acid dimers linked with 1,2,3 triazole ring at C-3, C-11, and C-24 positions. *Letter.14*, 2155-2158. Doi: 10.1055/s-2005-872223

Aher, G., N., Pore, S., V. & Patil, P., S. (2007). Design, synthesis, and micellar properties of bile acid dimers and oligomers linked with a 1,2,3-triazole ring. *Tetrahedron. 63*(52), 12927-12934. https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.10.042

Alcalde, A., M., Jover, A., Meijide, F., Galantini, L., Pavel, V., N., Antelo, A. & Tato, V., J. (2008). Synthesis and characterization of a new gemini surfactant derived from 3α,12α-Dihydroxy-5ß_-cholan-24-amine (Steroid Residue) and Ethylenediamintetraacetic Acid (Spacer). *Langmuir. 27*(10), 2181-2184. Doi: 10.1016 / j.bmcl.2017.03.051.

Bandyopadhyaya, K., A., Sangeetha, M., N. & Maitra, U. (2000). Highly diastereoselective synthesis of the 1,1'-Binaphthol unit on a bile acid template. *Journal Of Organic Chemistry, 65*(24), 8239-8244. Doi: 10.1021/jo000703z

Bai, X., (2011). *The synthesis of chenodeoxycholic acid (CDCA) Based Macrocycles And CaGe Compounds*, University Of Missouri Kansas City, Kansas City.

Björkhem, İ. (1985), Mechanism of Bile Acid Biosynthesis in Mammalian Liver 231-278.

Bhattarai, M. K., Davis, P. A., Perry, J. J. & Walter, J. C. (1997). A new generation of "cholaphanes": Steroid-derived macrocyclic hosts with enhanced solubility and controlled flexibility. *Journal of Organic Chemistry, 62,* 8463-8473.

Bonar-Law, P. R. & Davis, P. A. (1989). Synthesis of steroidal cyclodimers from cholic acid; a molecular framwork with potential for recognition and catalysis. *Journal of The Chemical Society, Chemical Communications.* 1050-1052. Doi: 10.1039/C39890001050

Chakrabarty, A. & Maitra, U. (2013). Organogels from dimeric bile acid esters; In situ formation of gold nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry, 26,* 117. Doi: 0.1021/jp4029497

Danic, M., Stonimirov, B., Pavlovic, N., Golocorbin-Kon, S., Al-Salami, H., Stankov, K. & Mikov, M., (2018). Pharmacological applications of bile acids and their derivatives in the treatment of metabolic syndrome. *Frontier in Pharmocology, 9,* doi: 10.3389/fphar.2018.01382

Davis, P., A. (2006). Anion binding and transport by steroid-based receptors. *Coordination Chemistry Reviews, 250,* 2939-2951. doi: 10.1016/j.ccr.2006.05.008

Davis, P., A. (2007). Bile acid scaffolds in supramolecular chemistry: The interplay of desing and synthesis. *Molecules, 12,* 2106-2122.

Dedeoğlu, T., (2012). *Synthesis of tad-pole polymers via triple click reactions.* İstanbul Technical University/Graduate School Of Science Engineering And Technology, İstanbul

Del Amo, V., Siracusa, L., Markidis, T.,Baragana, B., Bhattarai, M., K., Galobardes, M., Naredo, G., Payan-Perez, N., M. & Davis, P., A. (2004). Differentially-protected steroidal triamines; scaffolds with potential for medicinal, supramolecular, and combinatorial chemistry. *The Royal Society of Chemistry, 2*(22), 3320-3328. doi: 10.1039/b412298d

Dönmez, M., (2009). *Litokolik Asitlerin esterleşme reaksiyonları.* Yüksek Lisans Tezi,Trakya Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne

Koolman, J. & Roehm, K., H., (2005). *Color Atlas Of Biochemistry,* Stutgart, New York

Kumar, A., Chhatra, K., R. & Pandey, S., P., (2010). Synthesis of click bile acid polymers and their application in stabilizetion of silver nanoparticles showing iodide sensing property. *Organic Letters, 12,* 24-27.

Kolb, C. H., Finn, G. M. & Sharpless B. K. (2001). Click chemistry diverse chemical function from a few good reactions, *Angewandte Chemie, 40,* 2004-2021.

Monte, J., M., Marin, J., J., Antelo, A. & Tato-Vazquez. (2009). Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World Journal of Gastroenterology, 15*(7), 804-816. doi:10.3748/wjg.15.804

Mukhopadhyay, S. & Maitra, U. (2004). Chemistry and biology of bile acids. *Current Science, 87*(12).

Nath, S. & Maitra, U.(2006). A simple and general strategy fort he desing of fluorescent cation sensor beads. *Organic Letters, 8*(15), 3239-3242. Doi: 10.1021/ol061082k

Önür, D., N., Beyler, R., A., (2001). *Safra Asitleri Metabolizması,.* Ankara Üniversitesi Tıp Fakül*tesi* Mecmuası, 65-76

Nonappa & Maitra, U. (2008). Unlocking the potential of bile acids in synthesis, supramolecular/materials chemistry and nanoscience. *The Royal Society of Chemistry, 6,* 657-669.

Pore, S., V., Aher, G., N., Kumar, M. & Shukla, K., P. (2006). Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugate using click reaction. *Tetrahedron, 62*(48), 11178-11186. https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.021

Pospieszny, T., (2015). Steroidal conjugates: Synthesis, spectroscopic, and biological studies. *Studies in Natural Products Chemistry.46* Doi: 10.1016/B978-0-444-63462-7.00006-3

Savage, B., P. (2002). Design, synthesis and characterization of cationic peptide and steroid antibiotics. European Journal of Organic Chemistry, 759-768.

Savage, B. P., Li, C., Taotafa, U., Ding, B. & Guan, Q., (2002). Antibacterial properties of cationic steroid antibiotics. *FEMS Microbiology Letters, 1(* 217), 1-7. doi: 10.1111 / j.1574-6968.2002.tb11448.x

Shirame, P. S., & Bhosale, B. R., (2018). *Green Approach in Click Chemistry*. Doi: 10.5772 / intechopen.72928

Tomkiel, M. A., Kielczewska, U., Seroka, B. & Lotowski, Z. (2018). Dimeric cholaphanes with disulfide spacers. *Journal of Sulfur Chemistry, 39*(3), 252-266. https://doi.org/10.1080/17415993.2017.1414820

Virtanen, E., Kolehmainen, E., (2004), Use of bile acids in pharmacological and supramolecular applications. *Journal Of Organic Chemistry*, 3385-3399 Doi: 10.1002/ejoc.200300699

Yoshii, M., Yamamura, M., Satake, A. & Kobuke, Y.(2004). Supramolecular ion channels from a transmembrane bischolic acid derivative showing two discrete conductances. *The Royal Society of Chemistry, 2*, 2619-2623. Doi: 10.1039/b406819j

Zhao, Y.(2007). Facial amphiphiles in molecular recognition: From unusual aggregates to solvophobically driven foldamers. *Current Opinion in Colloid & İnterface Science, 12*(2), 92-97. https://doi.org/10.1016/j.cocis.2007.05.001

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında İstanbul'da doğdum. İlk ve orta öğretimimi Bağcılar İlköğretim Okulunda, liseyi ise Bahçelievler Kemal Hasoğlu Lisesinde okudum. 2011 yılında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde 4 yıllık eğitimimin ardından 2015 yılında Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalında yüksek lisansa başladım.