T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TAÇ ETER BAĞLI KOLESTANOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

BÜŞRA ERTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

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

EDİRNE-2017

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Murat YURTCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin **Yüksek Lisans** tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Mesut KAÇAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

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

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından **Kimya** Anabilim Dalında bir **Yüksek Lisans** tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri — İmza:

Prof. Dr. Ömer Zaim

Prof. Dr. Temine ŞABUDAK

Doç. Dr. H.R. Ferhat KARABULUT

Tarih:23.02.2017

Tarih: 23.02.2017

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

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

Büşra ERTAŞ



Yüksek Lisans Tezi

Taç Eter Bağlı Kolestanol Türevi Bileşiklerin Sentezi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Makrosiklik kimya son yıllarda önemli ölçüde gelişen bir dal olmakla birlikte özellikle fizik, kimya ve biyoloji bilim dallarında yaygın kullanım alanı bulunmaktadır. Biz bu tez çalışmamızda kloro asetil klorür, 4-4'bis(klorometil)-1,1'-bifenil, 5-hekzinoik asit, 6-heptinoik asit gibi farklı bağlayıcı gruplar kullanarak kolestanol türevi taç eterlerin sentezini gerçekleştirdik. Taç eter bağlı kolestanol eldesinde nükleofilik yer değiştirme reaksiyonunda kloro asetil klorür, 4-4'bis(klorometil)-1,1'-bifenil bileşikleri kullanılırken, 5-hekzinoik asit, 6-heptinoik asit bileşikleri klik reaksiyonunda kullanıldı. Bu çalışma sonunda toplam yedi yeni bileşik sentezlenmiş olup bunlardan dört taç eter türevi, ikisi de terminal alkin türevi olan kolestanol türevleri ve biri de 4-kolestanoksimetil-4'-klorometil-1,1'-bifenil'dir. Elde edilen bu bileşiklerin yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, kütle spektroskopisi gibi teknikler kullanılarak doğrulanmıştır.

Yıl : 2017

Sayfa Sayısı :87

Anahtar Kelimeler : Makrosiklik bileşikler, taç eter, kolestanol,

Master's Thesis

Synthesis of Crown Ether Linked Cholestanol Compounds

Trakya University Institute of Natural Sciences

Chemistry

ABSTRACT

Macrocyclic chemistry is an improved branch in recent years and it has been widely used especially at physical, chemical and biological areas. In this thesis, we synthesized crown ether linked cholestanol compounds by using linkers such as chloroacetylchloride, 4,4'-bis (chloromethyl)-1,1'-biphenil, 5-hexynoic acid and 6-heptynoic acid. As chloroacetylchloride and 4,4'-bis (chloromethyl)-1,1'-biphenil was used as linker in nucleophilic substitution reaction, 5-hexynoic acid and 6- heptynoic acid was used in click reaction to obtaining crown ether linked cholestanol compounds. In this study we synthesized 7 novel compounds, which four of them are crown ether derivatives and two of them are terminal alkyne derivatives. The structure of these synthesized compounds were elucited by using MS, ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy.

Year : 2017

Number of Pages : 87

Keywords : Macrocyclic compounds, crown ether, cholestanol

TEŞEKKÜRLER

Lisans ve yüksek lisans eğitimimde değerleri görüşlerinden faydalandığım, bitirme ve tez çalışmamı birlikte yürütme fırsatı bulduğum laboratuvar çalışmalarında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan her türlü sıkıntı ve zorlukta bana yardımcı olan ve manevi desteğini hiç bir zaman esirgemeyen tez danışmanım saygı değer hocam Doç. Dr. H.R.Ferhat KARABULUT'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarımda bana yardımcı olan bilgi ve emeğini esirgemeyen ve tez çalışmama olumlu katkı sağlayan Arş.Gör. Ali Osman KARATAVUK'a, Anıl DELİORMAN'a ve laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim öğretim hayatımda maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zorluk ve başarıda yanımda olan canım aileme teşekkür ederim.

TÜBAP-2014-73 NOLU proje ile sağlanan maddi destek sayesinde yüksek lisans tezimin tamamlanmasında katkısı olan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimine ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER iii
İÇİNDEKİLER iv
SİMGELER DİZİNİ vi
KISALTMALAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
BÖLÜM 1 1
GİRİŞ 1
BÖLÜM 2 2
TAÇ ETERLER VE STEROLLER 2
2.1 Taç Eterler 2
2.1.1 Taç Eterlerin Sınıflandırılması 4
2.1.1.1 Podandlar(Düz Zincirli Polieterler) 5
2.1.1.2 Makrosiklik Polieterler 5
2.1.1.2.1 Kriptantlar 5
2.1.1.2.2 Lariat Eterler 6
2.1.1.2.3 Seferandlar 7
2.1.1.2.4 Koronandlar 7
2.1.2 Taç Eterlerin Sentezi 8
2.1.2.1 Seyreltik Çalışma Yöntemi 8
2.1.2.2 Kalıp Etkisi 9
2.1.3 Taç Eterlerin Metal Kompleksleri 10
2.1.4 Taç Eterlerin Kullanım Alanları 12
2.1.4.1 Taç Eterlerin Faz Transfer Katalizörü Olarak Kullanılması 13
2.1.4.2 Taç Eterlerin Boyar Madde Olarak Kullanılması 14
2.1.4.3. Taç Eterlerin Kanser Tedavilerinde Kullanılması 14
2.1.4.4 Taç Eterlerin Hücre Zarından Alkali ve Toprak Alkali Katyonların Taşınmasında Kullanılması 15
2.2 Steroidler 15

2.2.1 Steroller ve Sınıflandırılması 16
2.1.1.1. Fitosteroller 17
2.1.1.2 Mikosteroller 17
2.2.1.3 Zoosteroller 17
2.3 Klik Kimyası 19
2.4 Taç Eter Bağlı Kolestanol Türevi Bileşik Örnekleri 21
BÖLÜM 3 23
MATERYAL VE METOD 23
3.1 Kullanılan Kimyasallar 23
3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler 26
3.3 Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler 27
BÖLÜM 4 34
DENEYSEL KISIM 34
4.1. Kolestanil-kloroasetat Sentezi 34
4.2 Kolestanil-N-(1,4,7-triazasiklononan)asetat Sentezi 37
4.3. 4-Kolestanoksimetil-4′-Klorometil-1,1′-Bifenil Sentezi 42
4.4. 4-Kolestanoksimetil-[4′-(1,4,7,10,13–tetraoksa-16-azasiklopentadesil)-N-metil]-1,1′-Bifenil Sentezi 44
4.5. Kolestanil-5-Heksinoat Sentezi 50
4.6. 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-butanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan Sentezi 53
4.7. Kolestanil-6-Heptinoat Sentezi 58
4.8 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-pentanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan Sentezi 61
BÖLÜM 5 65
SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR 65
KAYNAKLAR 70
ÖZGEÇMİŞ 74

SİMGELER DİZİNİ

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

KISALTMALAR DİZİNİ

DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMF	Dimetil Formamit
E.N.	Erime Noktası
IR	İnfrared
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
s	Singlet
d	Dublet
t	Triplet
m	Multiplet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromotografisi
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DCC	N,N'-disiklohegzilkarbodiimid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Bazı Podant yapıları 5
Şekil 2.2: Bazı kriptant yapıları 6
Şekil 2.3: N- privot lariat eter yapısı 6
Şekil 2.4: C- privot lariat eter yapısı 6
Şekil 2.5: Bible lariat eter yapısı 7
Şekil 2.6: Seferand yapısı 7
Şekil 2.7: Bazı koronand yapılar 7
Şekil 2.8: Pedersen'in ana ürün olarak gerçekleştirdiği reaksiyon 8
Şekil 2.9: Pedersenin yan ürün olarak gerçekleştirdiği reaksiyon 8
Şekil 2.10: Seyreltik çalışma yöntemi 9
Şekil 2.11: 18-taç -6 sentezine kalıp etkisi 9
Şekil 2.12: 15-taç-5'in sodyum kompleksi 10
Şekil 2.13: 12-taç-4'ün elektrik potansiyel yüzeyi 10
Şekil 2.14: 15-taç-5'in sodyum ile filling kompleksi 11
Şekil 2.15: 15-taç-5'in potasyum ile sandviç kompleksi 11
Şekil 2.16: 15-taç-5'in potasyum ile club sandviç kompleksi 12
Şekil 2.17: 1,13-Diazadihidroksi-24-taç-8'in potasyum kompleksi 12
Şekil 2.18.: Taç eterlerin katalizör olarak kullanıldığı bir sistem 13
Şekil 2.19: Taç eter boyaların sentetik elde edilme reaksiyonu 14
Şekil 2. 20: Taç eterin DNA yapısındaki fosfat grubu ile etkileşmesi 15
Şekil 2.21: Nonaktin yapısı 15
Şekil 2.25: Steran halka yapısı 16
Şekil 2.3: Sterollerin Sınıflandırılması 16
Şekil 2.26: Kolestanol ve Epikolestanol'ün yapıları 18
Şekil 2.27: Huisgen 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu 19
Şekil 2.29: Klik reaksiyonu ile sentezlenen kolestanol türevi polimer örneği 20
Şekil 2.30: N-(Kolesteriloksikarbonil)aza-18-taç-6 Sentezi 21
Şekil 2.31: Jong Hwa Jung, Yoshiyuki Ono ve Seiji Shinkai tarafından sentezlenen kolestanol türevi bileşiğin sentezi 22
Şekil 3.1: Haloasetil kolestanoat bileşiğinin sentez reaksiyonu 27
Şekil 3.2: Kolestanil-kloroasetat ' ın 1,4,7-triazasiklononan trihidroklorit bileşiği ile reaksiyonu 27
Şekil 3.3: Kolestanil-kloroasetat ' ın 1,4,7,10-tetraazasiklododekan ile reaksiyonu 28
Şekil 3.4: Kolestanil-kloroasetat ' ın 1,10-diaza ve 1-aza-18-taç-6 ile reaksiyonu 28

Şekil 3.5: Kolestanil-kloroasetatın 1,4,8,12-tetraazasiklopentadekan ile reksiyonu 29
Şekil 3.6: Kolestanil-kloroasetatın 4,4'-bis(klorometil)-1,1'bifenil ile reaksiyonu 29
Şekil 3.6: 4,4'-bis(klorometil)-1,1'bifenil-kolestanil eter bileşiğinin 1-aza-18-taç-6 ile reaksiyonu 30
Şekil 3.7: Kolestanolün 5-hekzinoik asit ve 6-heptinoik asit ile reaksiyonu.....31
Şekil 3.8: 1-aza-18-taç-6 bileşiğinden 2-(1-aza-18-taç-6)-etil azür sentezi 31
Şekil 3.9: Klik reaksiyonu ile taç eter türevi kolestanol sentezi.....32
Şekil 3.10: 1,4,7-Triazasiklononan trihidroklorit bileşiğinden 2-(1,4,7-Triazasiklononan)-etil azür sentezi 32
Şekil 3.11: Klik reaksiyonu ile taç eter türevi kolestanol sentezi.....33
Şekil 4.1: Kolestanil-kloroasetat ^{1}H NMR spektrumu 35
Şekil 4.2: Kolestanil-kloroasetat ^{13}C NMR spektrumu 36
Şekil 4.3: Kolestanil-kloroasetat IR spektrumu 37
Şekil 4.4: Kolestanil-N-(1,4,7-triazasiklononan)asetat ^{1}H NMR spektrumu 39
Şekil 4.5: Kolestanil-N-(1,4,7-triazasiklononan)asetat IR spektrumu 40
Şekil 4.6: Kolestanil-N-(1,4,7-triazasiklononan)asetat +TOF MS spektrumu.....41
Şekil 4.7: 4-Kolestanoksimetil-4′-Klorometil-1,1′-Bifenil ^{1}H NMR spektrumu.....43
Şekil 4.8: 4-Kolestanoksimetil-4′-Klorometil-1,1′-Bifenil ^{13}C NMR spektrumu.....44
Şekil 4.9: 4-Kolestanoksimetil-4′-Klorometil-1,1′-Bifenil ^{13}C NMR spektrumu.....45
Şekil 4.10: 4-Kolestanoksimetil-[4′-(1,4,7,10,13–tetraoksa-16-azasiklopentadesil)-N-metil]-1,1′-Bifenil ^{1}H NMR spektrumu 47
Şekil 4.11: 4-Kolestanoksimetil-[4′-(1,4,7,10,13–tetraoksa-16-azasiklopentadesil)-N-metil]-1,1′-Bifenil IR spektrumu.....48
Şekil 4.12: 4-Kolestanoksimetil-[4′-(1,4,7,10,13–tetraoksa-16-azasiklopentadesil)-N-metil]-1,1′-Bifenil +TOF MS spektrumu 49
Şekil 4.13: Kolestanil-5-Heksinoat ^{1}H NMR spektrumu 51
Şekil 4.14: Kolestanil-5-Heksinoat IR spektrumu.....52
Şekil 4.15: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-butanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan ^{1}H NMR spektrumu.....55
Şekil 4.16: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-butanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan IR spektrumu 56
Şekil 4.17: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-butanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan +TOF MS spektrumu.....57
Şekil 4.18: 17-(5-metilhekzil)hekzadekahidro-1H-siklopenta[α]fenantren-3-il hept-6-inoat ^{1}H NMR spektrumu 59
Şekil 4.19: 17-(5-metilhekzil)hekzadekahidro-1H-siklopenta[α]fenantren-3-il hept-6-inoat ^{1}H NMR spektrumu 60
Şekil 4.20: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-pentanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan ^{1}H NMR spektrumu.....63
Şekil 4.21: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-pentanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan +TOF MS spektrum.....64

BÖLÜM 1

GİRİŞ

IUPAC tarafından ‘‘büyük halkalı molekül veya bir molekülün büyük halkalı kısmı’’ olarak tanımlanan makrosiklik terimi koordinasyon kimyasında üç veya daha fazla donör atom bulunduran ve halkanın merkez kısmında metal bağlayabilen halkalı bir molekül olarak tanımlanmıştır.

Makrosiklik kimya birçok alanda aktif olarak gelişen bir daldır. Özellikle fizik, kimya ve biyolojide yaygın kullanım alanı bulunmaktadır. Makrosiklik yapılar hakkında 1960’lı yıllara kadar önemli bir çalışma olmamıştır. Yapılan çalışmalar ise çok az ve genellikle doğal makrosiklik bileşikler üzerinde olmuştur. Ancak 1960’lı yıllardan sonra sentetik makrosiklik bileşiklerle çalışılmaya başlanmıştır. Bu gelişime katkıda bulunmalarından dolayı yapmış oldukları çalışmaların bir sonucu olarak C. J. Pedersen, D. J. Cram ve J. M. Lehn bu alana öncülük etmişler ve Nobel Kimya ödülünü almışlardır. Yapılan bu çalışmalardan sonra makrosiklik bileşiklerin yeni türlerinin ve uygulama alanlarının sayısında günden güne artış olmuştur. Makrosiklik bileşiklerin metal kompleksleri hakkında bilinen ilk örnek doğal bileşiklerde gözlenmiştir ve doğal olanlarının yanı sıra bu bileşiklerin bazıları sentetik olarak da elde edilmiştir.[1]

Günümüzde de makrosiklik bileşikler ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Bunlardan bazıları makrosiklik Schiff bazları, laktonlar, makrosiklik polieterler ve eterlerdir.

Biz de bu çalışmamızda taç eter bağlı kolestanol bileşiklerini klik yöntemini kullanarak sentezlemeyi amaçladık.

BÖLÜM 2

TAÇ ETERLER VE STEROLLER

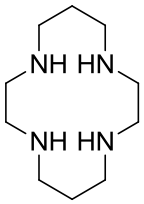
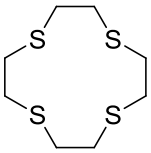
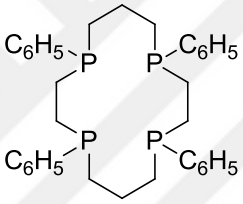
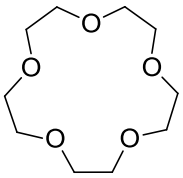
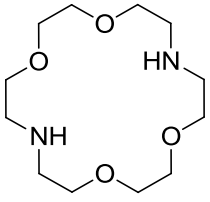
2.1 Taç Eterler

Makrosiklik kelimesi, makro (yunanca büyük anlamına gelen makros) ve siklik (yunanca halka anlamına gelen kyklos) sözcüklerinden türetilmiş olup, büyük halkalı anlamını taşımaktadır. Buna göre, makrosiklik bileşik denildiği zaman, hidrokarbonlar ve heteroatom içeren büyük halkalı bileşiklerin akla gelmesi son derece doğaldır. Fakat aromatik büyük halkalı bileşikler olan annülenler, aromatik kimya; alifatik büyük halkalı bileşikler ise, alisiklik kimya kapsamına girdiği için, kimya literatüründe makrosiklik bileşik kavramı daha çok heteroatom içeren büyük halkalı bileşiklere özgü bir terim olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde kimya araştırmalarında önemli bir yere sahip olan makrosiklik eterler 20. yüzyılın ikinci yarısında literatüre girmiştir. Makrosiklik bileşiklerin yapılarında başlıca azot, oksijen, kükürt ve fosfor heteroatomları bulunmaktadır.[2]

Makrosiklik bileşiklerin başka bir tanımı da dokuz veya daha fazla sayıda üye ve bu üyelerden en az üç tanesinin heteroatom olduğu halkalı bileşiklerdir. Makrosiklik bileşikler içerdikleri heteroatomun cinsine göre adlandırılır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Bazı makrosiklik bileşikler

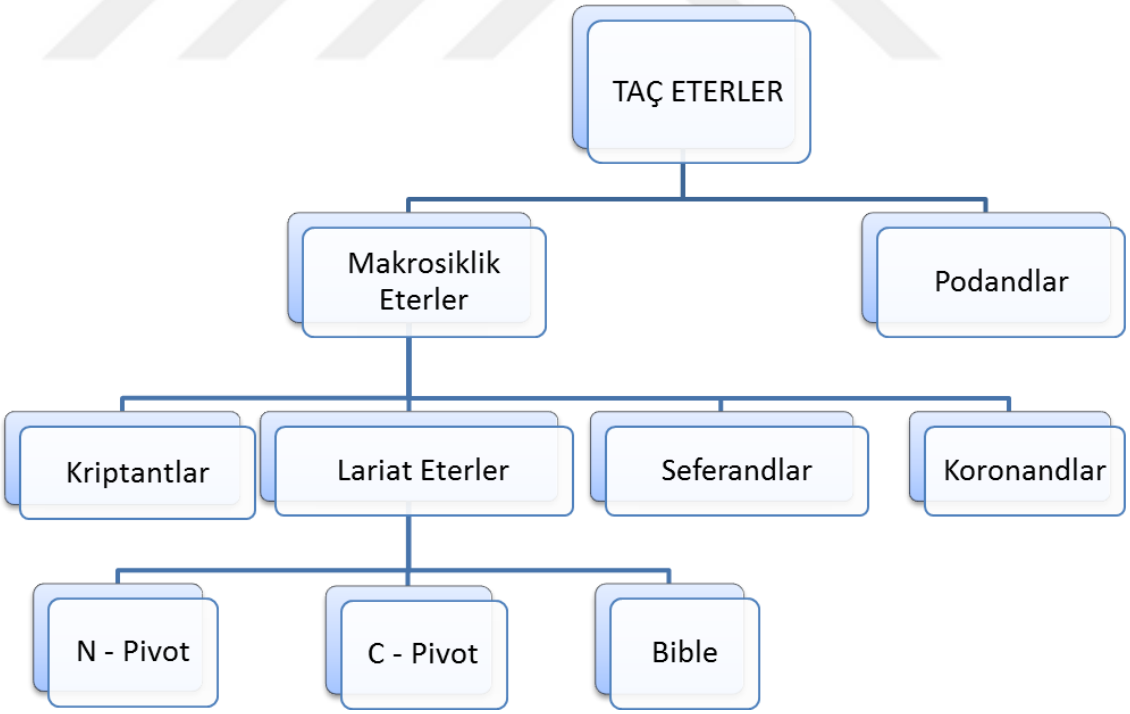
	Poliamin Yapısı: Heteroatom olarak Azot içeren makrosiklik bileşikler
	Politiyoeter Yapısı: Heteroatom olarak Kükürt içeren makrosiklik bileşikler
	Polifosfin Yapısı: Heteroatom olarak Fosfat içeren makrosiklik bileşikler
	Polieter (Taç eter) Yapısı: Heteroatom olarak Oksijen içeren makrosiklik bileşikler
	Karışık donör atomlu makrosiklik bileşik yapısı: Farklı heteroatom içeren makrosiklik bileşikler

Taç eterler alkali ve toprak alkali metaller ile kararlı kompleksler oluşturmaktadırlar. Bu kompleks oluşumu iyon-dipol etkileşimine dayanmaktadır.

Halka boşluğuna ve iyon çapına uygun olarak taç eterlerin alkali ve toprak alkali metaller ile kararlı kompleksler oluşturabilmeleri ve seçimli olarak bu katyonları bağlayabilmeleri bu tür bileşiklere olan ilgiyi arttırmaktadır. Radyoaktif ve toksik metallerin seçici olarak ortamdan uzaklaştırma özellikleri de bu bileşikleri canlılar için önemli kılmaktadır. Ayrıca reaksiyon hızını ve verimini artırmak için de reaksiyonlarda faz transfer katalizörü olarak, hücre zarından alkali ve toprak alkali katyonların taşınmasında, iyon seçici elektrot yapımında, hücrelerde Na/K seçimliliğinin düzenlenmesinde kullanılan önemli bileşiklerdir. Farklı biyolojik aktivitelerinin yanında taç eterlerin kanser tedavisinde de kullanım alanı bulunmaktadır.[2]

2.1.1 Taç Eterlerin Sınıflandırılması

Tablo 2.2: Taç eterlerin sınıflandırılması



2.1.1.1 Podandlar(Düz Zincirli Polieterler)

Düz zincir üzerinde hidroksil ve amino grubu bulunduran, iki veya daha çok heteroatom içeren polieterlere podantlar denir. Esnekliği diğer benzer moleküllere göre fazla olmasının yanı sıra daha az katyon çekicidirler.

Podantlar kan ve serumda bazı katyonların konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanılır.[3]



2,2'-((oksibis(etan-2,1-diil))bis(oksi))dietanamin 3,6,9,12,15-pentaokzaheptadekan-1,17-diol

Şekil 2.1: Bazı Podant yapıları

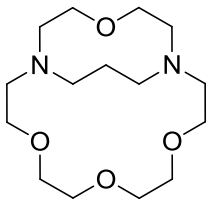
2.1.1.2 Makrosiklik Polieterler

Etilen veya propilen köprüleriyle dörtten yirmiye kadar heteroatomun birbirine bağlı olduğu halkalı bileşiklerdir. Yapılarında heteroatom olarak oksijen, azot, kükürt vb. atomlar bulundururlar. Makrosiklik polieterler, kriptandlar, lariat eterler, seferandlar ve koronandlar olarak dört gruba ayrılabilir.[3]

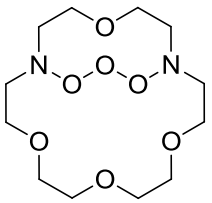
2.1.1.2.1 Kriptantlar

Yapılarında azot ve oksijen bulunduran iki halkalı (bisiklik) polieter bileşiklerine kriptant denir.

İçerdikleri azot atomundan dolayı taç eterlere göre farklı kaviteye sahiptirler. Uygun kaviteye sahip olmaları metal iyonlarının bu boşluğa daha iyi bağlanmalarını sağlar. Bu sebeble taç eterlere göre metal iyonlarıyla etkileşimleri daha fazladır.[3]



4,7,10,16-tetraoksa-1,13-diazabisiklo [11.5.3]henikosan



4,7,10,16,19,20,21-heptaoksa-1,13-diazabisiklo [11.5.3]henikosan

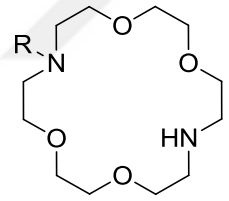
Şekil 2.2: Bazı kriptant yapıları

2.1.1.2.2 Lariat Eterler

Halkada hem oksijen hem de azot bulunduran tek halkalı bileşikler Lariat eterler olarak bilinir. Aza taç eterler olarak da adlandırılırlar.[4] Lariat eterler fonksiyonel grubun bağlı olduğu atoma göre üç farklı gruba ayrılırlar:

- *Privot Lariat Eterler*

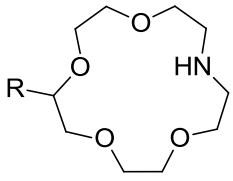
  Azot atomuna bağlı tek sübstitüent bulunmaktadır.



Şekil 2.3: N- privot lariat eter yapısı

- *C- Privot Lariat Eterler*

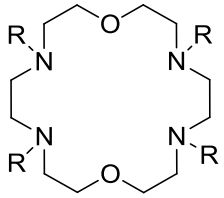
  Karbon atomuna bağlı tek sübstitüent bulunur.



Şekil 2.4: C- privot lariat eter yapısı

- *Bible Lariat Eterler*

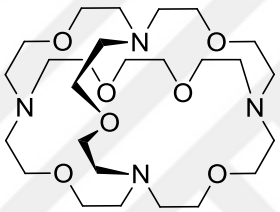
Bileşikteki tüm azot atomlarında fonksiyonel gruplar bulunmaktadır.



Şekil 2.5: Bible lariat eter yapısı

2.1.1.2.3 Seferandlar

Yapılarında azot ve oksijen bulunduran üç halkalı (trisiklik) bileşiklerdir.

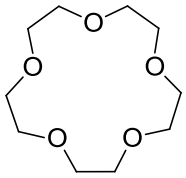


4,10,13,19,25,30,35-heptaoksa-1,7,16,22-tetraazatrisiklo[14.11.5.57,22]heptatriakontan

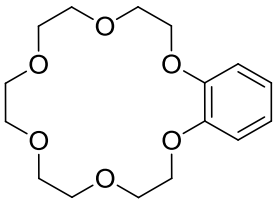
Şekil 2.6: Seferand yapısı

2.1.1.2.4 Koronandlar

Koronandlar tek halkalı (monosiklik) polieterlerdir. Bu yapılar koronand ya da korand diye adlandırılırlar.



1,4,7,10,13-pentaoksasiklopentadekan

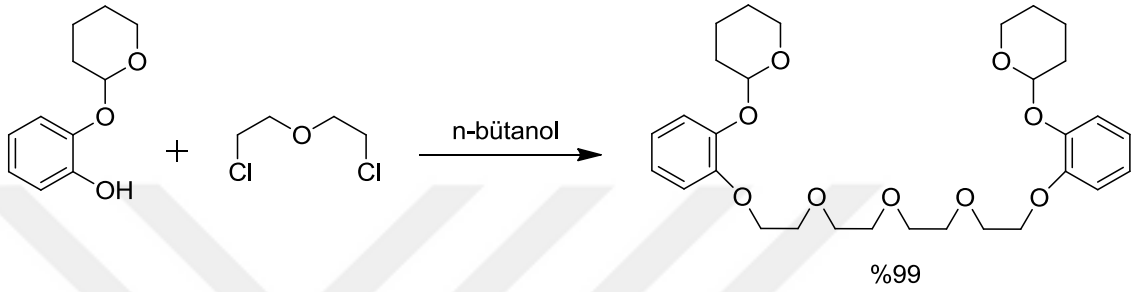


2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-dekahidrobenzo[*b*] [1,4,7,10,13,16]hekzaoksasiklooktadekin

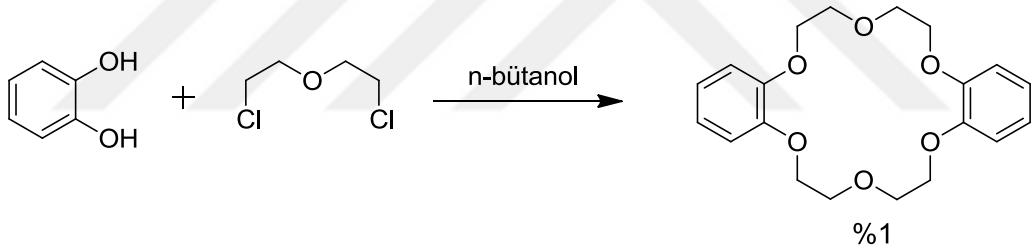
Şekil 2.7: Bazı koronand yapılar

2.1.2 Taç Eterlerin Sentezi

Pedersen Nobel ödülü aldığı çalışmasında kullanmak üzere bir hidroksil grubu aracılığıyla iki kateşolat grubunu birbirine düz zincirli olacak şekilde bağlamak istemiştir. Yaptığı bu reaksiyon sonucunda yan ürün olarak dibenzo-18-taç-6 bileşiğini izole etmiştir. Bunun sonucu olarak katyonları bağlama özelliğine sahip olan halkalı polieterlerin yeni bir sınıfını bulmuştur.



Şekil 2.8: Pedersen'in ana ürün olarak gerçekleştirdiği reaksiyon

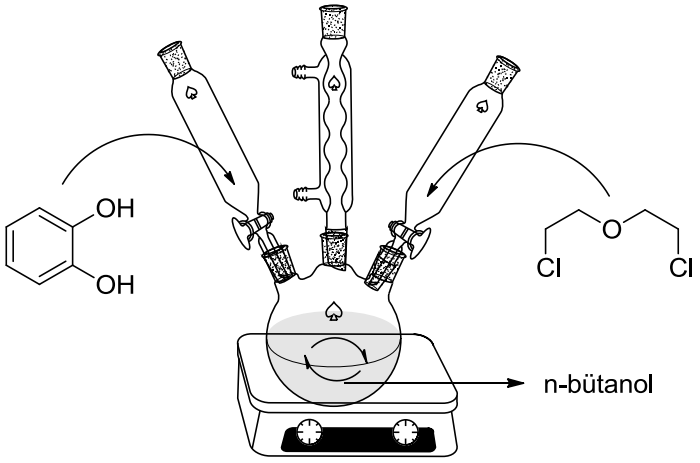


Şekil 2.9: Pedersenin yan ürün olarak gerçekleştirdiği reaksiyon

Pedersen, elde ettiği 50'ye yakın taç eterinin sentezinde seyreltik çalışma yöntemi ve kalıp etkisi olmak üzere iki farklı metot kullanmıştır.[5]

2.1.2.1 Seyreltik Çalışma Yöntemi

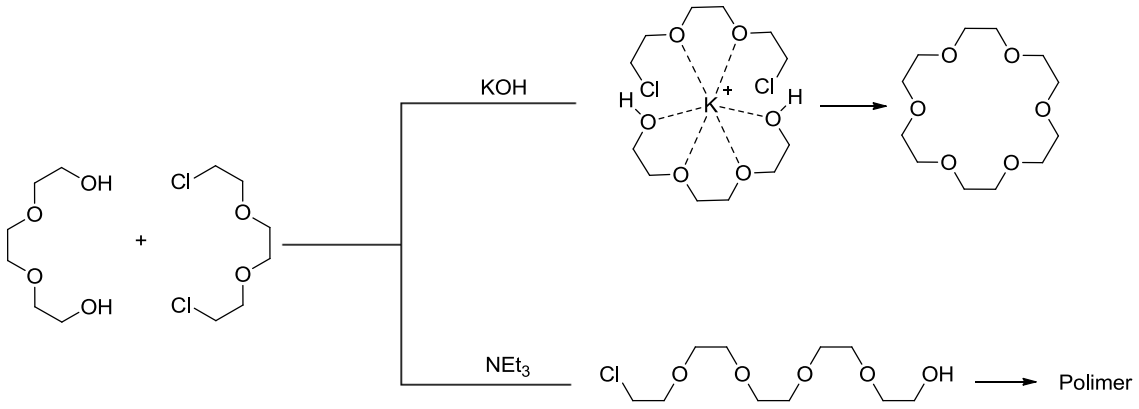
Taç eterlerin oluşumunda karşılaşılan en belirgin problem polimer oluşumudur. Polimerik ürünün oluşmaması için reaktiflerin seyreltik ortamda yavaş yavaş ve mümkün olduğunca sabit bir hızda damlatılması gerekir (Şekil 2.10). Bu yöntemin en büyük dezavantajı çok fazla miktarda çözücü kullanılmasıdır.



Şekil 2.10: Seyreltik çalışma yöntemi

2.1.2.2 Kalıp Etkisi

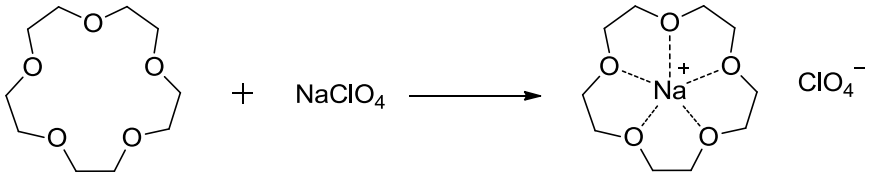
Seyreltik çalışma yönteminin polimerleşme ürünü de vermesinden dolayı bu dezavantajı aşabilmek için metal iyonları varlığında halkalaşma reaksiyonunun yapıldığı kalıp etkisi yöntemi daha fazla tercih edilir hale gelmiştir. Bu yöntemde metal iyonları iki reaktifin aktif uçlarının birbirine doğru yaklaştırarak istenilen ürünün daha kolay oluşmasını sağlar. Bu yöntemde alkali ve toprak alkali katyonlar kullanılır.



Şekil 2.11: 18-taç -6 sentezine kalıp etkisi

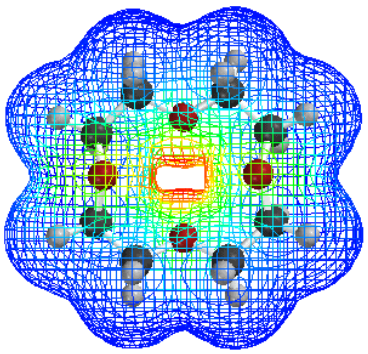
2.1.3 Taç Eterlerin Metal Kompleksleri

Kalıp etkisi yönteminden de anlaşılacağı üzere makrosiklik polieterler alkali ve toprak alkali metal katyonları ile kararlı yapıda kompleks oluştururlar. Bu komplekslerin oluşumu, heteroatomla merkezdeki metal iyonu arasındaki iyon-dipol etkileşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 2.12: 15-taç-5'in sodyum kompleksi

Elektrik potansiyel yüzey diyagramına bakılarak kompleks oluşumu daha iyi anlaşılabilir. Elektrik potansiyel yüzey, yük dağılımının bir ölçüsüdür. Kırmızıyla gösterilen bölge negatif yük alanını, yeşille gösterilen bölge nötral yük alanını ve mavi ile gösterilen bölge ise pozitif yük alanını göstermektedir. Şekil 2.13'den de görüldüğü gibi pozitif yük çok geniş bir alanı kaplarken, taç eterin merkezi negatif yüklenmiştir.

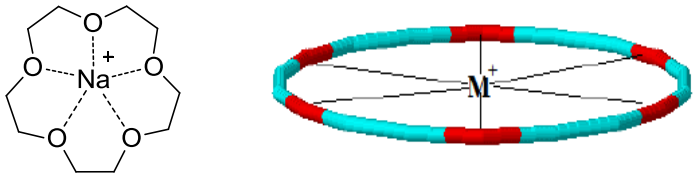


Şekil 2.13: 12-taç-4'ün elektrik potansiyel yüzeyi

Taç eterlerin kompleksleşmesi, makrosiklik halkanın boşluk büyüklüğü, katyon yarıçapı ile doğrudan alakalıdır. Ayrıca kullanılan çözücünün seçimi de önemlidir.[6]

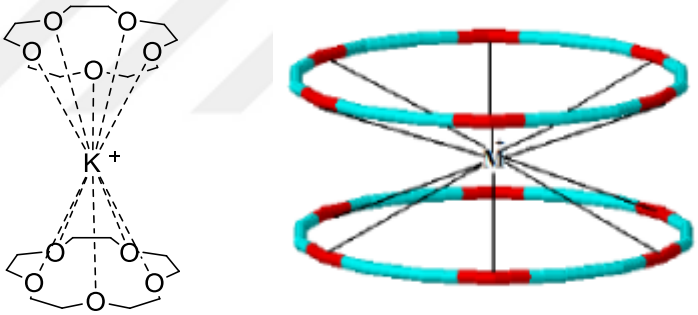
Çünkü metal iyonunun çözücü ile sarılması kompleks oluşumunun verimini düşürecektir.

Katyon çapı eter boşluğuna uygun ise, 1:1 (metal:ligand) "filling" kompleksi oluşmaktadır.[7]

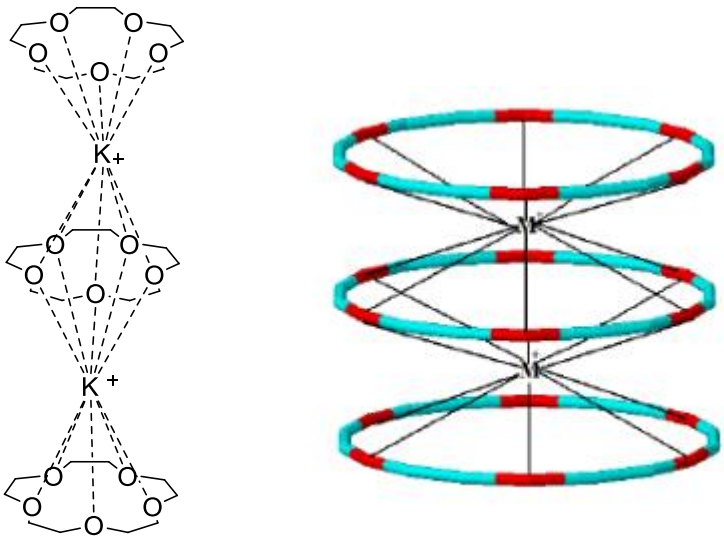


Şekil 2.14: 15-taç-5'in sodyum ile filling kompleksi

Katyon çapı boşluk büyüklüğünden daha büyük ise bu defa metal ile ligand arasında 1:2 (metal:ligand) sandviç türü (Şekil 2.15) veya 3:2 club sandviç türü (Şekil 2.16) kompleksler oluşmaktadır.[7]

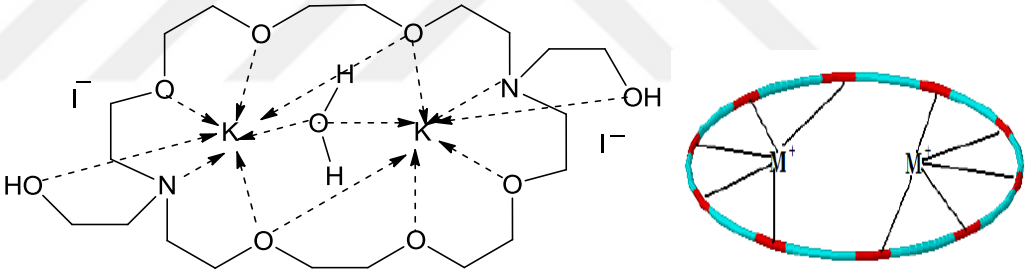


Şekil 2.15: 15-taç-5'in potasyum ile sandviç kompleksi



Şekil 2.16: 15-taç-5'in potasyum ile club sandviç kompleksi

Taç eter halkası çok geniş ve esnek ise halka boşluğu iki metal iyonunu da aynı anda bulundurabilir. Bunlar 2:1 tipi (metal:ligand) kompleksini meydana getirir.[7,8]



Şekil 2.17: 1,13-Diazadihidroksi-24-taç-8'in potasyum kompleksi

2.1.4 Taç Eterlerin Kullanım Alanları

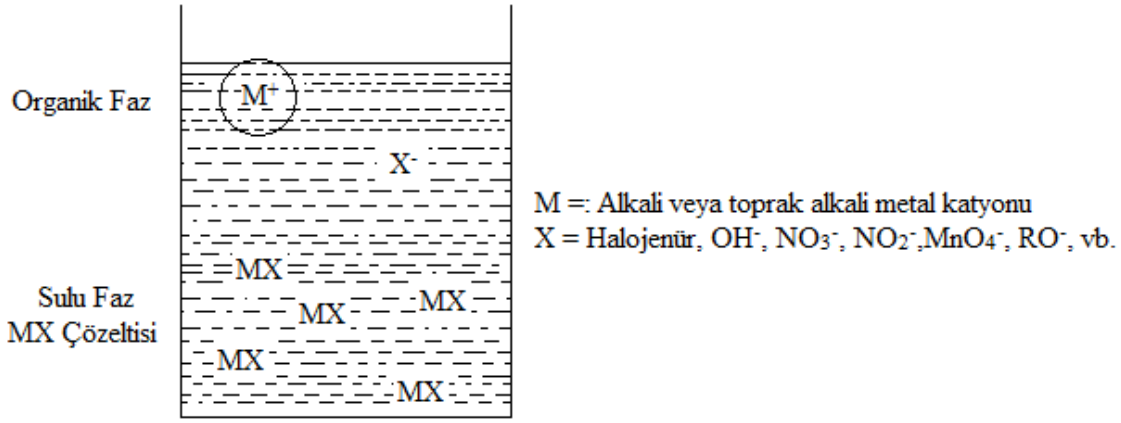
Taç eterler renksiz kristal bileşiklerdir ve kesin erime noktasına sahiptirler. Yüksek sıcaklıkta kararlı kompleksler oluşturmaktadırlar ve yapılarında hidrokarbon grupları taşıdıklarından benzen ve hekzan gibi apolar çözücülerde yüksek çözünürlüğe sahiptirler. Diğer önemli özellikleri ise metaller için yüksek seçiciliğe sahip olmalarıdır.

Taç eterlerin çeşitli alanlarda uygulanabilir pratik yararları araştırılmakta ve her geçen gün yeni kullanım alanları bulunmaktadır. Bu bileşikler günümüzde alkali, toprak

alkali ve geçiş metallerinin ayrıştırılmasında kullanılmaktadır. Seçimli katyon bağlama özellikleri doğa ve canlılar açısından büyük önem taşımaktadır. Toksik özelliğe sahip kurşun, stronsiyum, kadmiyum gibi zararlı iyonları ortamdan seçip uzaklaştırabilmektedir. Taç eterler, organik sentezlerde katalizör olarak kullanılıp kimyasal reaksiyonların mekanizma ve hızlarına etki edebilme yeteneğine sahiptirler.

2.1.4.1 Taç Eterlerin Faz Transfer Katalizörü Olarak Kullanılması

Taç eter kompleksleri hem organik çözücülerde hem de suda çözündüklerinden dolayı faz transfer katalizörü olarak kullanılmaktadır. Taç eterlerin kullanıldığı ortamda reaksiyon organik ve sulu fazın birleştiği sınırda meydana gelmektedir. Taç eter, nükleofili sulu fazdan organik faza taşıdığı için, bu tip katalizörlere "Faz Transfer Katalizörü" (FTK) adı verilir. Şekil 2.18 de taç eterlerin katalizör olarak kullanıldığı bir sistem görülmektedir.

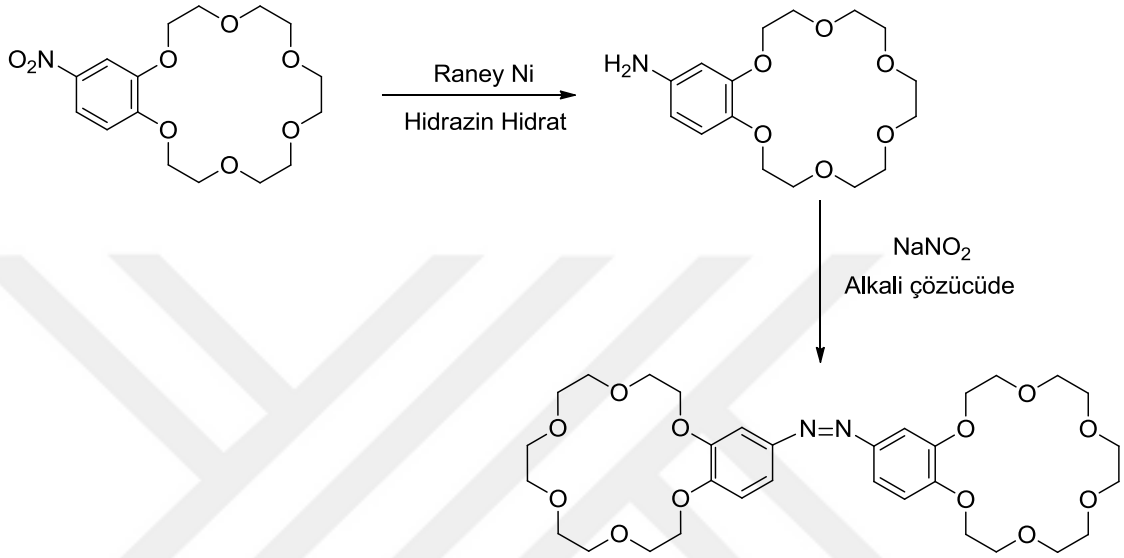


Şekil 2.18.: Taç eterlerin katalizör olarak kullanıldığı bir sistem

Burada en önemli faktör taç eterin organik faza geçirilmesi istenen katyona uygun olmasıdır. Faz transfer katalizörü ile yüksek verimde ve daha hızlı reaksiyon gerçekleşir. Böylelikle taç eterler pek çok tuzu organik çözücülerde çözünür hale getirirler.[7]

2.1.4.2 Taç Eterlerin Boyar Madde Olarak Kullanılması

Taç eterlerin molar absorbsiyon katsayısının yüksek olmasından dolayı az miktarda kullanılması bile yoğun renk vermesini sağlar. Bu nedenle boyar madde olarak da kullanılmaktadır. Şekil 2.19 de Pandya ve Agrawal tarafından sentezlenmiş taç eter azo boyar maddesi görülmektedir. Elde edilen bu boyar maddeler turuncudan kahverengiye kadar değişik renklerdedir.[9]

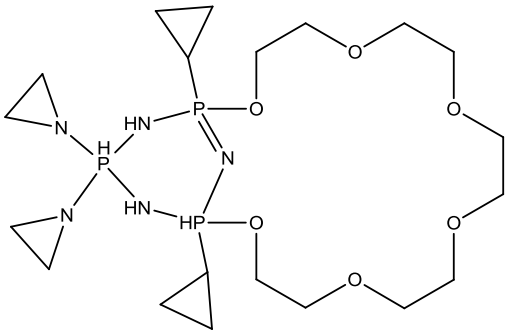


Şekil 2.19: Taç eter boyaların sentetik elde edilme reaksiyonu

2.1.4.3. Taç Eterlerin Kanser Tedavilerinde Kullanılması

Taç eterlerin önemli kullanım alanlarından biri de iyon sensörleridir. Taç eterler Na^+, K^+, Li^+, Ba^{+2} ve Ca^{+2} gibi katyonlara karşı sensör özelliği gösterebilir. Bunun sonucu olarak kanser hastalığının erken teşhisi gerçekleştirilebilir.

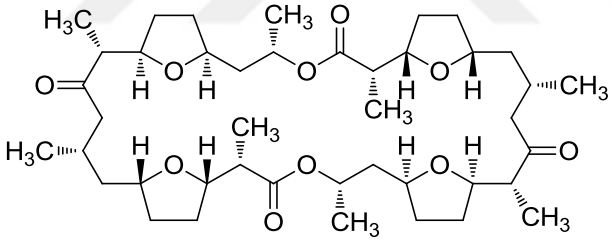
Ayrıca taç eterlerin, proteinler ve DNA gibi, birkaç biyolojik molekül ile etkileşimleri test edilmiştir. Na^+ ve K^+ katyonu içeren taç eter türevi bileşikler DNA yapısındaki fosfat grubu ile etkileşerek DNA' ya güçlü bir şekilde bağlanmaktadır (Şekil 2.20). Bu özelliklerinden dolayı taç eterler kanser teşhis ve tedavisinde de kullanılmaktadır.[10]



Şekil 2. 20: Taç eterin DNA yapısındaki fosfat grubu ile etkileşmesi

2.1.4.4 Taç Eterlerin Hücre Zarından Alkali ve Toprak Alkali Katyonların Taşınmasında Kullanılması

Nonaktin bileşiği (Şekil 2.21), sodyum ve potasyumun her ikisinin de bulunduğu bir ortamda seçici olarak potasyum iyonlarını tutup hücre duvarından geçişini sağlarken sodyum iyonlarının hücre dışında kalması sağlamaktadır[11].

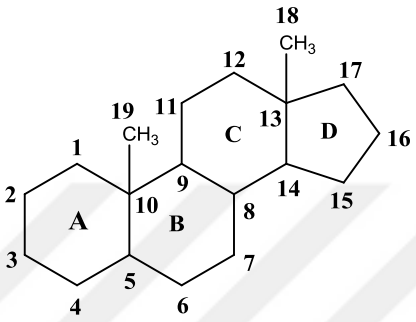


Şekil 2.21: Nonaktin yapısı

2.2 Steroidler

Sterodiler, steran halkası adı verilen üç tane altı üyeli bir tane beş üyeli birbirine kaynaşmış halde bulunan dört halkadan oluşmuş yapılardır (Şekil 2.25). Siklopentano-perhidrofenantren halkası olarak bilinen bu steran sisteminde fonksiyonel gruplar çoğunlukla 3, 4, 7, 11,12 ve 17 nolu karbonlarda bulunurlar. A halkasının aromatik olduğu steroidlerde bulunmaktadır. Steroidlerin hepsinin 3. karbon atomunda, hidroksil veya karbonil grubu bulunmaktadır.[12] Steran halkasının 10. ve 13. karbonlarında

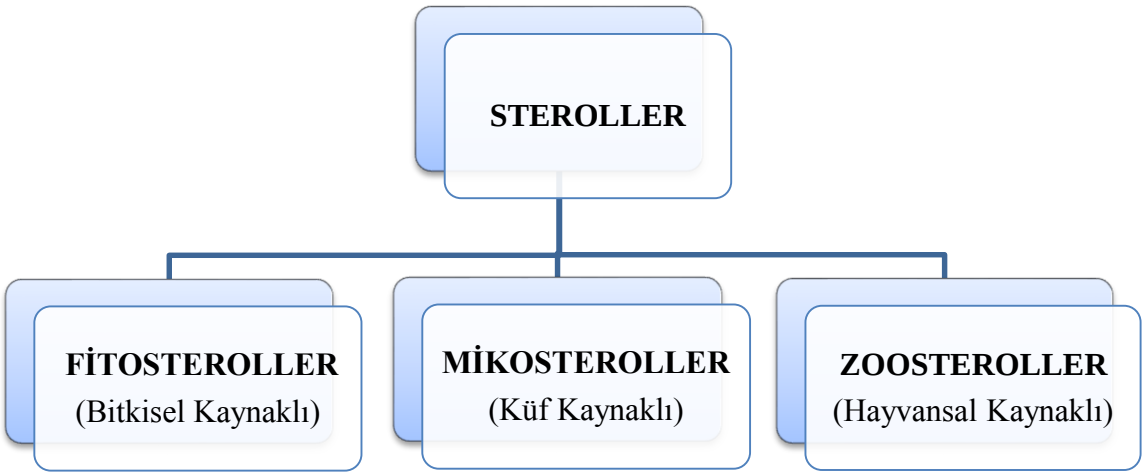
metil grupları vardır. Stereokimyasına bakıldığında, halka düzleminin üstünde yer alan gruplar β, altında yer alan gruplar ise α ile gösterilmektedir. Steroidler halkalara bağlı olan fonksiyonel gruplara göre sınıflandırılabilir. Literatürde farklı sınıflandırılmalara rastlanılmasına rağmen genel anlamda steroller, safra asitleri, hormonlar şeklinde sınıflandırılabilir. Biz tezimizde sterollerle ilgilendiğimiz için burada kısaca steroller hakkında bilgi verilecektir.[13]



Şekil 2.25: Steran halka yapısı

2.2.1 Steroller ve Sınıflandırılması

Alkol grubu içeren steroidler steroller olarak adlandırılmaktadır. Steroller, doğadan elde edildikleri kaynağa göre hayvansal, bitkisel ve küf kaynaklı olmak üzere üç ana sınıfa ayrılabilirler.



Şekil 2.3: Sterollerin Sınıflandırılması

2.1.1.1. Fitosteroller

Fitosteroller, doğal olarak bitkilerde oluşur ve yalnızca alkollerde çözünürler. Fitosterollerde kendi içinde steroller ve stanoller olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Steroller tipik olarak C-5 ve C-6 arasında çift bağ içermesine rağmen fitostanollerde bu karbonlar doymuş haldedirler. Hücre zarının önemli bileşenlerindendirler. Fitosterol terimi bütün bitki sterollerini kapsasa da, genelde steran halkasında çift bağ içerenleri ifade etmek için kullanılır.

Hiperkolesterolemik hastalarda, diyette fitosterollerin tüketilmesi; kan kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini dolayısıyla da koroner kalp hastalıkları riskini azaltmaktadır.

2.1.1.2 Mikosteroller

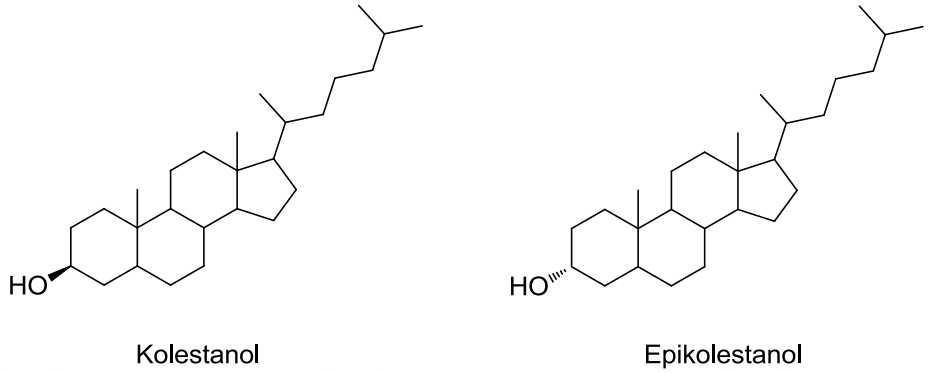
Mikosteroller grubunda tanımlanan sterollerin en çok bilineni hem D_2 vitamininin provitamini olması hem de doğada çok yaygın bulunması sebebiyle ergosteroldür. Ultraviyole ışık altında viasterole ve daha sonra D vitamininin bir formu olan ergokalciferole dönüşür. Ergosterol fungal hücre zarlarında bulunur ve kolesterolün hayvan hücresindeki fonksiyonlarına benzer fonksiyon gösterir. Antifungal ilaçların hedefinde ergosterol vardır. Bu ilaçlar fiziksel olarak ergosterolü hücre mebranına bağlar ve böylece membran içinde polar bir delik açar. Bu deliktende iyonlar ve diğer maddeler dışarı çıkarlar ve böylece hücre ölmüş olur.

2.2.1.3 Zoosteroller

Hayvansal kaynaklı steroller içerisinde en çok bilinen zoosterol türevi bileşik kolesteroldür. Kolesterol, bütün hayvanların hücre zarı ve kan plazmasında esterleşmiş veya serbest halde bulunmaktadır. Memelilerin hücre zarının geçirgenliğini ve akışkanlığını düzenler. Kolesterolün hidroksil grubu hücre zarının sphingolipid ve fosfolipid gruplarıyla etkileşim gösterirken, steroidin hidrokarbon kısmı, hücredeki diğer yağ asitlerinin polar olmayan uçları boyunca uzanır. Bu yapısal durumda kolesterolün görevi katyonlara (H ve Na iyonları) karşı hücre geçirgenliğini azaltmak ve hücreler arası sinyalleri iletmektir.

Kolestanol; kolesterol halkasındaki çift bağın doyurulmuş halidir. İnsan vücudunda kolesterolden çok daha küçük konsantrasyonlarda bulunur. Hidroksil

grubunun konfigürasyonuna göre yapı kolestanol veya epikolestanol olarak adlandırılır. Kolestanolde hidroksil grubu düzlemin önünde yer alırken, izomeri olan epikolestanolde hidroksil grubu düzlemin arkasında yer almaktadır.



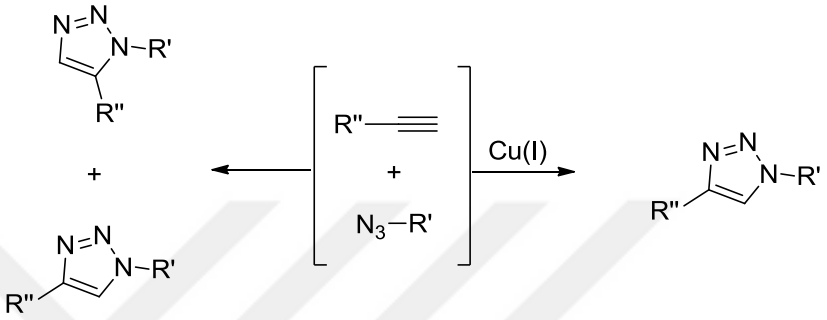
Şekil 2.26: Kolestanol ve Epikolestanol'ün yapıları

Kolestanolün biyosentez mekanizması tamamen kanıtlanamamıştır. Ancak bazı önemli bilgiler kolestanolün sentez mekanizması hakkında bazı ipuçları vermektedir. Serebrotendinöz ksantomatosis(CTX) hastalığı kolestanolün fazlalığında gözlenir. CTX nadir görülen ve kalıtsal bir hastalıktır. Hastalarda ksantomlar ve sinir sisteminde yüksek miktarda kolestanol birikmesi gözlemlenir. Bu hastalığın başlıca metabolik bozukluğu karaciğer mitokondrisinde sentezlenen 27-hidroksilaz (CYP-27) enziminin eksikliğidir. Bu enzim kolesterolden safra asitlerinin biyosentez ara basamağında yer alan 7α-hidroksil-4-kolesten-3-on'un katalizlemektedir. Burada bu enzimin çalışmaması bize kolestanolün dokularda fazla miktarda biriktiğine ve 7α-hidroksil-4-kolesten-3-on'dan sentezlendiğini göstermektedir. Bundan dolayı kolestanolünde 7α-hidroksil-4-kolesten-3-on üzerinden biyosentezinin gerçekleştiği düşünülmektedir. 7α-hidroksi-4-kolesten-3-on bağırsak mikroorganizmaları tarafından 4-kolesten-3-on'a dönüşür. Buradanda kolestanolün sentezlenebileceği düşünülmektedir.[14]

2.3 Klik Kimyası

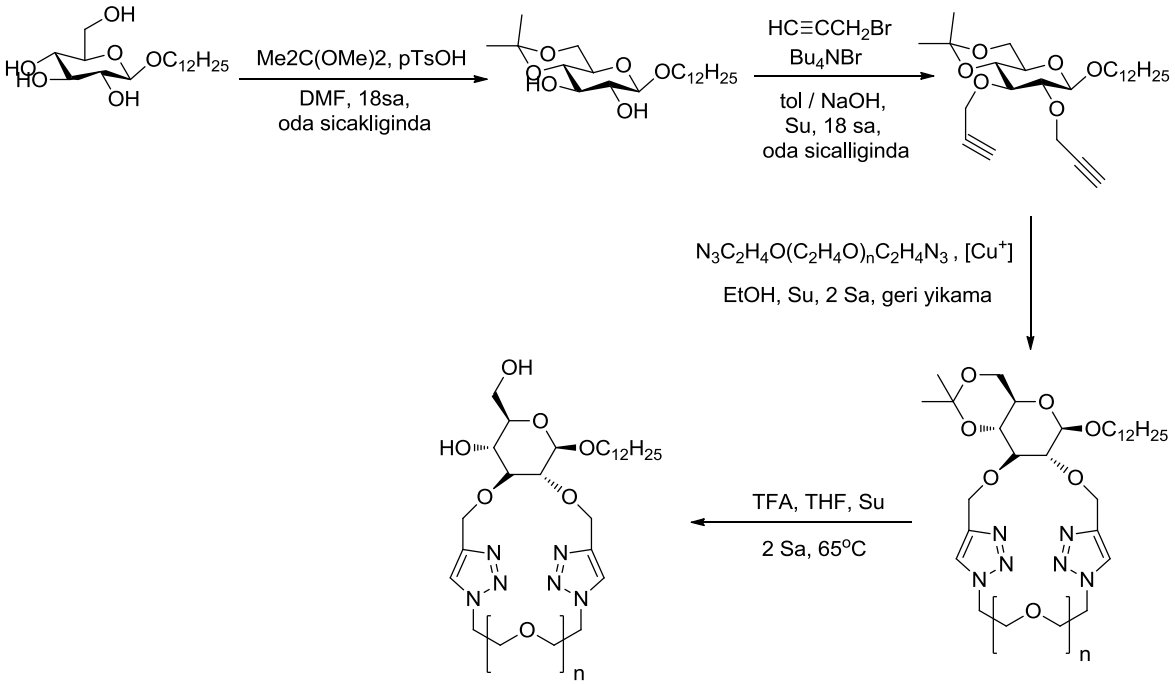
Klik reaksiyonları karbon ve heteroatom arasında saflaştırma gerektirmeden gerçekleşen, yüksek verimli ve basit reaksiyonlardır. Ayrıca bu reaksiyonlarda çok yönlü bağlanmalar da seçici olarak gerçekleştirilebilmektedir.

Klik reaksiyonları denince akla Huisgen 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu gelmektedir.



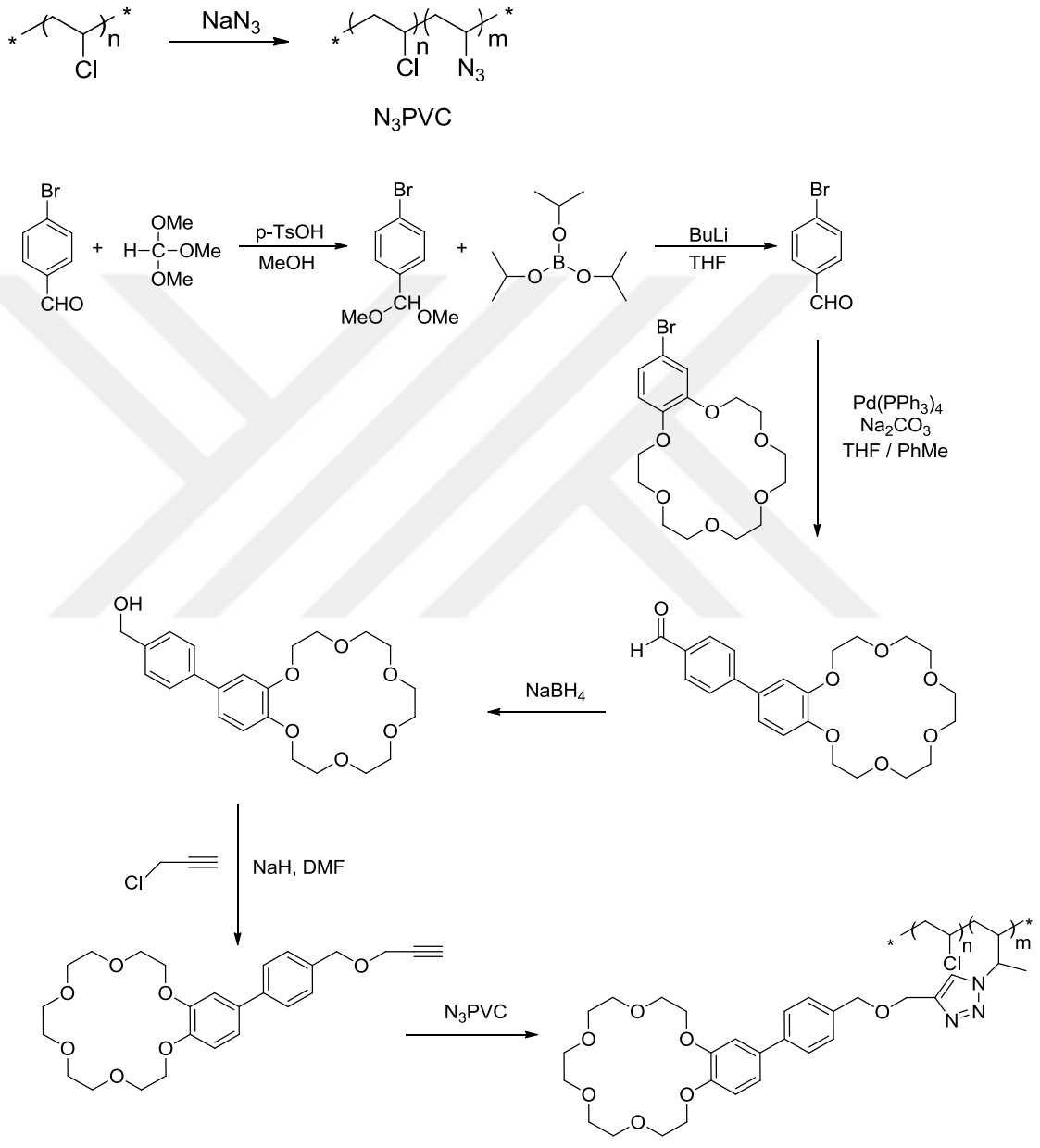
Şekil 2.27: Huisgen 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu

Bu reaksiyonda alkinler ve azidler Cu(I) katalizörlüğünde 1,2,3-triazol ve türevi olan bileşikleri oluştururlar[15].



Şekil 2.28: Klik reaksiyonu ile elde edilen glikolipid taç eter sentez örneği

Abbas Abdulameer Salman ve çalışma arkadaşları tarafından glikolipid taç eter örneği etilen glikol ve diazid kullanılarak sentezlenmiştir. Bu sentezde triazol linker olarak kullanılmış ve makrosiklik bir halka yüksek bir verimle elde edilmiştir[16].

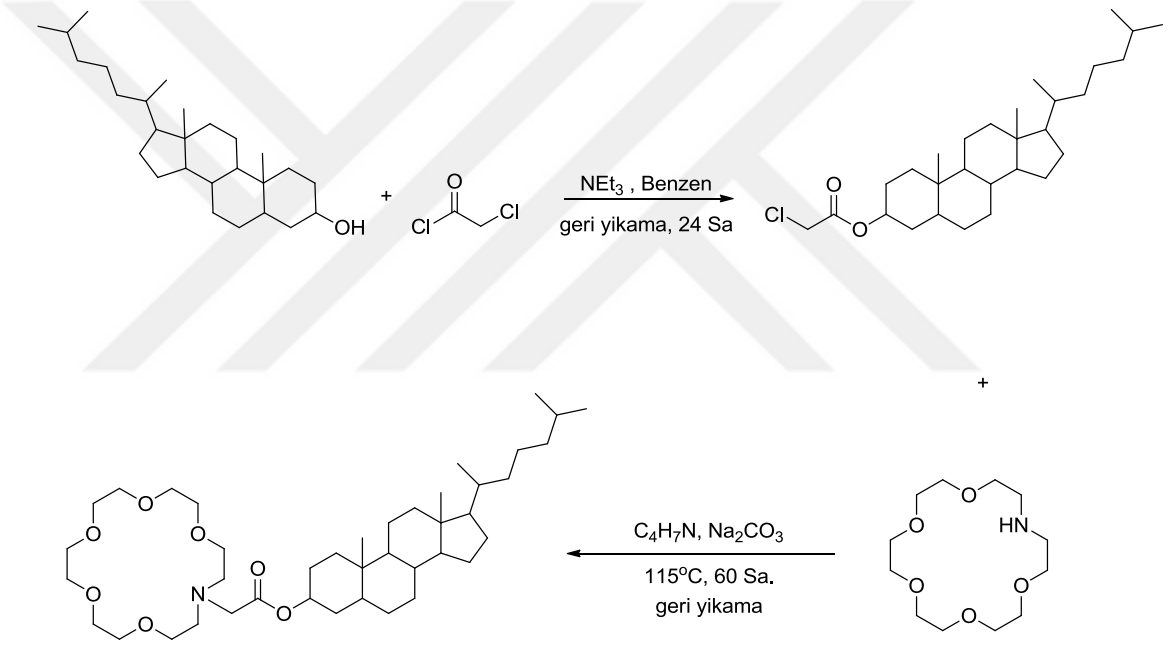


Şekil 2.29: Klik reaksiyonu ile sentezlenen kolestanol türevi polimer örneği

Yueling Liu ve arkadaşları tarafından sentezlenen bu polimer klik reaksiyonları arasında önemli yer tutar. Çünkü sentezlenen bileşik K^+ iyon seçici özelliğinden dolayı potansiyometrik ve optik sensör olarak görev yapar[17].

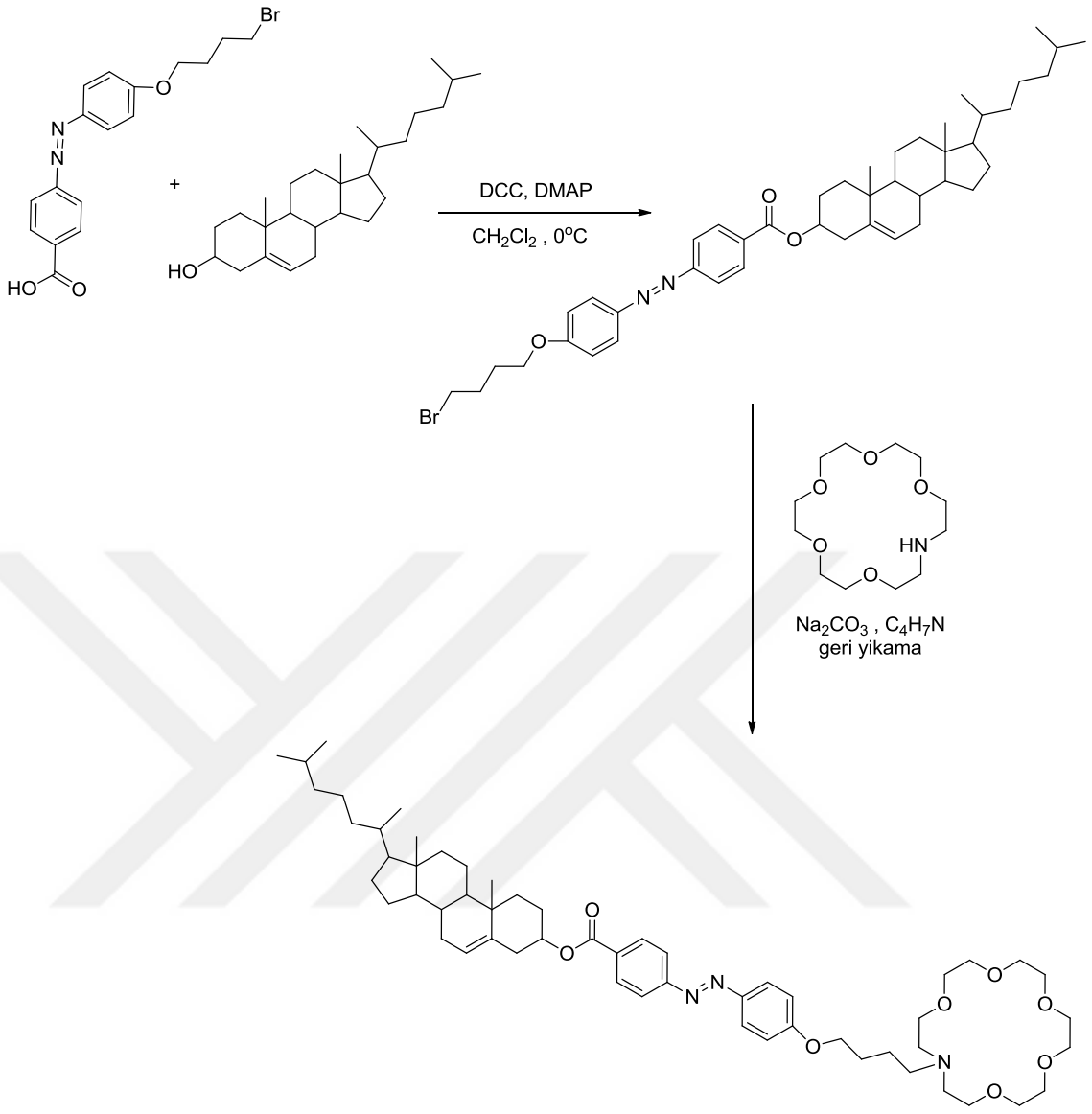
2.4 Taç Eter Bağlı Kolestanol Türevi Bileşik Örnekleri

George W. Gokel ve çalışma arkadaşları makrosiklik bileşiklerin yeni bir sınıfı olan steroidal lariat eter örnekleri sentezlemeyi ve bu bileşiklerin kristal yapısını aydınlatmayı amaçlamıştır. Bu nedenle N-(Kolesteriloksikarbonil)aza-18-taç-6 bileşiğini sentezlemişlerdir[18].



Şekil 2.30: N-(Kolesteriloksikarbonil)aza-18-taç-6 Sentezi

Jong Hwa Jung, Yoshiyuki Ono ve Seiji Shinkai tarafından sentezlenen kolestanol türevi bileşik yeni bir silika oluşturmak ve oluşturulan silikanın tabaka boşluklarında metal birikimini sağlamak amacıyla sentezlenmiştir[19].



Şekil 2.31: Jong Hwa Jung, Yoshiyuki Ono ve Seiji Shinkai tarafından sentezlenen kolestanol türevi bileşiğin sentezi

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOD

3.1 Kullanılan Kimyasallar

- Kolestanol (Aldrich)
- 1-Aza-18-Taç-6 (Aldrich)
- 1,4,10,13-Tetraokso-7,16-diazasiklooktadekan (Aldrich)
- 1,4,8,11-Tetraazasiklotetradekan (Cyclam) (Aldrich)
- 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan (Cyclen) (Aldrich)
- 1,4,7-Triazasiklononan trihidroklorit (Aldrich)
- 6-heptinoik asit (Aldrich)
- 5-hekzinoik asit (Aldrich)
- Kloro asetil klorür (Aldrich)
- p-Toluen sülfonil klorür (Merk)
- Sodyum azid (Merk)
- Bakır (II) sülfat pentahidrat (Aldrich)

- Sodyum L-askorbat (Aldrich)
- 4,4’-bis(klorometil)-1,1’ bifenil (Merk)
- 2- Bromo etanol (Aldrich)
- Diklorometan (Merk)
- Tetrahidrofuran (Merk)
- Dimetil Sülfoksit (Merk)
- Asetonitril (Merk)
- Metanol (Merk)
- Etilasetat (Teknik)
- Hekzan (Teknik)
- Aseton (Teknik)
- Trietilamin (Merk)
- N-N’-disiklohekzilkarbodiimid (DCC) (Merk)
- 4-dimetilaminopridin (DMAP) (Merk)
- Sodyumhidrür (Aldrich)
- Sodyumhidroksit (Merk)
- Sodyum bikarbonat (Merk)
- Potasyum karbonat (Merk)
- Kalsiyum Klorür (Merk)
- Potasyum permanganat (Merk)
- Serik Sülfat (Merk)

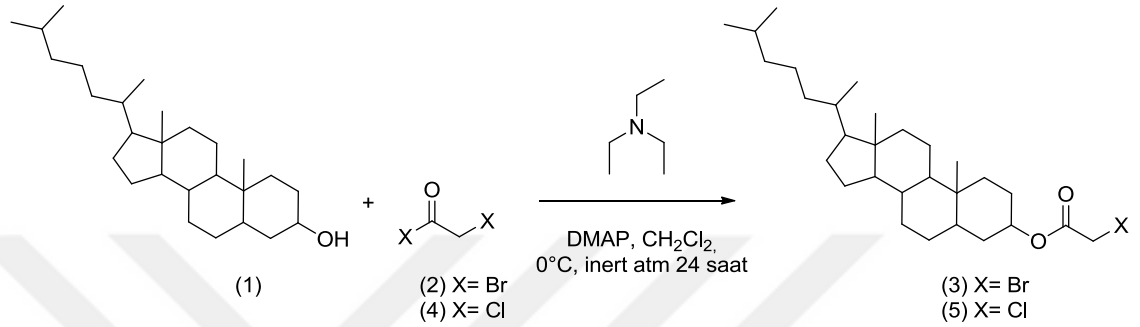
- Hidroklorik asit (Aldrich)
- Moleküler Sieves 4A (Aldrich)
- Moleküler Sieves 3A (Aldrich)
- Slika Jel (70-230mesh) (Aldrich)
- Dötero Kloroform (Merk)
- Dötero Metanol (Merk)
- Dötero Dimetil Sülfoksit (Merk)

3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

- Desega Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- LC-Q-TOF: Abi-Sciex
- Rotary evaporatör: Heidolph, 0-100 °C arası
- Vakum Pompası: Edwars E2M2
- Brook Crompton 2 kademeli vakum pompası
- Elektro-manyetik, 300 °C termostatlı ısıtıcı
- Varian 300 MHz Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı 450°C termostatlı ısıtıcı
- Etüv: Memmert 3-300 °C arası
- Erime noktası tayin cihazı
- Soğutmalı Su Devirdaim: Heidolph
- Pelkin Elmer Frontier İnfrared Spektrometresi
- Azot Tüpü
- Argon Tüpü
- Buz Makinası: Fiochetti

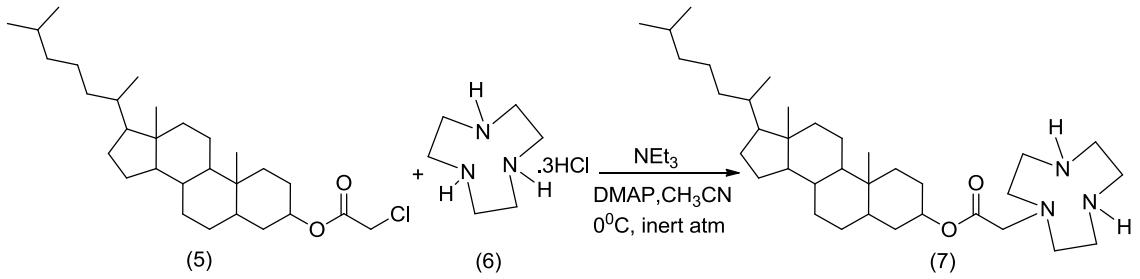
3.3 Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

Yapılan çalışmalar literatürde kullanılan yöntemler kullanılarak denenmiştir. İlk olarak bromoasetil bromür (2) ile kolestanol (1) kullanılarak % 97 verimle bromoasetilkolestanoat (3) sentezlendi. Kloroasetil klorür (4) ile kolestanol (1)'ün reaksiyonundan da kloroasetilkolestanoat (5) % 95 verimle elde edildi.



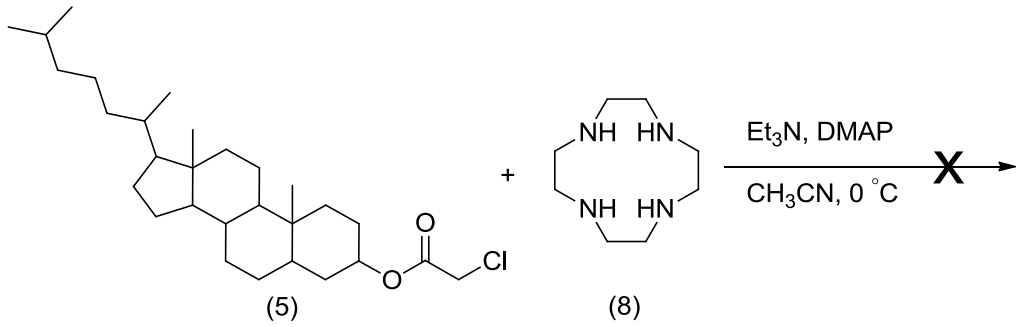
Şekil 3.1: Haloasetil kolestanoat bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bromoasetilkolestanoat, taç eterlere bağlama denemeleri başarısız olunca reaksiyonlar literatürde bağlayıcı grup olarak daha çok tercih edilen kloroasetilkolestanoat (5) türevleri üzerinden denendi. Bu amaçla 1,4,7-triazasiklononan trihidroklorit (6) bileşiği kloroasetilkolestanoat ile reaksiyona sokularak % 47 verimle 7 nolu bileşik elde edildi.[20]



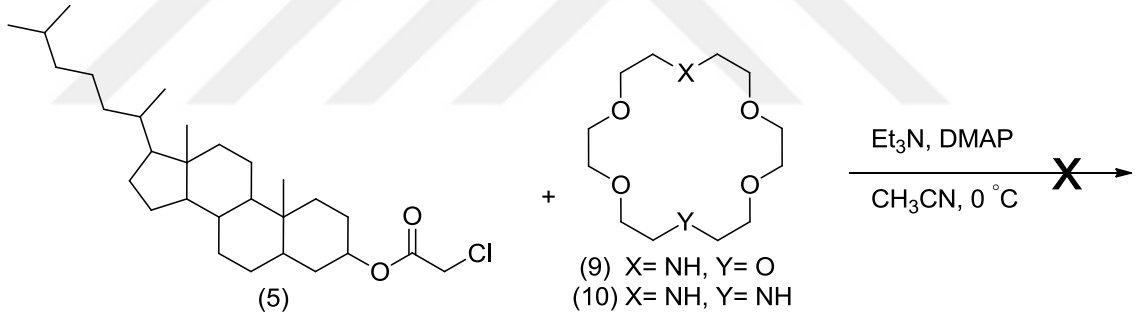
Şekil 3.2: Kolestanil-kloroasetat ' ın 1,4,7-triazasiklononan trihidroklorit bileşiği ile reaksiyonu

Aynı deneme 1,4,7,10-tetraazasiklododekan (8) bileşiğiyle denendiğinde istenilen ürün elde edilemedi.[21]



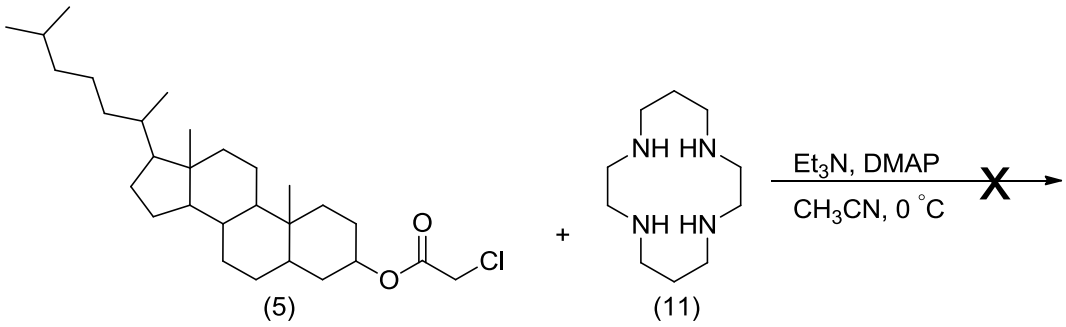
Şekil 3.3: Kolestanil-kloroasetat ' ın 1,4,7,10-tetraazasiklododekan ile reaksiyonu

Kolestanil-kloroasetat, 1-aza-18-taç-6 (9), 1,10-diaza-18-taç-6 (10) ile trietilamin ve DMAP varlığında CH_3CN içerisinde reaksiyona sokuldu. Fakat hedeflenen ürünler elde edilemedi.[22,23]



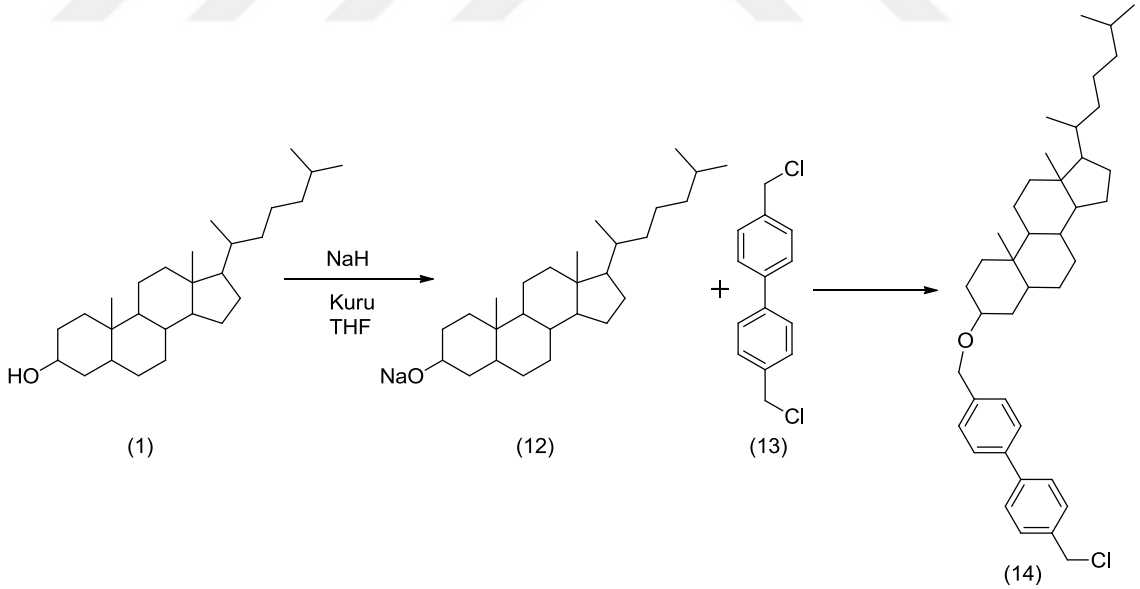
Şekil 3.4: Kolestanil-kloroasetat ' ın 1,10-diaza ve 1-aza-18-taç-6 ile reaksiyonu

Kloroasetilkolestanol son olarak 1,4,8,12-tetraazasiklopentadekan (11) ile reaksiyona sokuldu. Fakat reaksiyon sonunda kloroasetilkolestanolün hidroliz olarak kolestanole dönüştüğü ve amaçlanan ürünün elde edilemediği görüldü.[24]



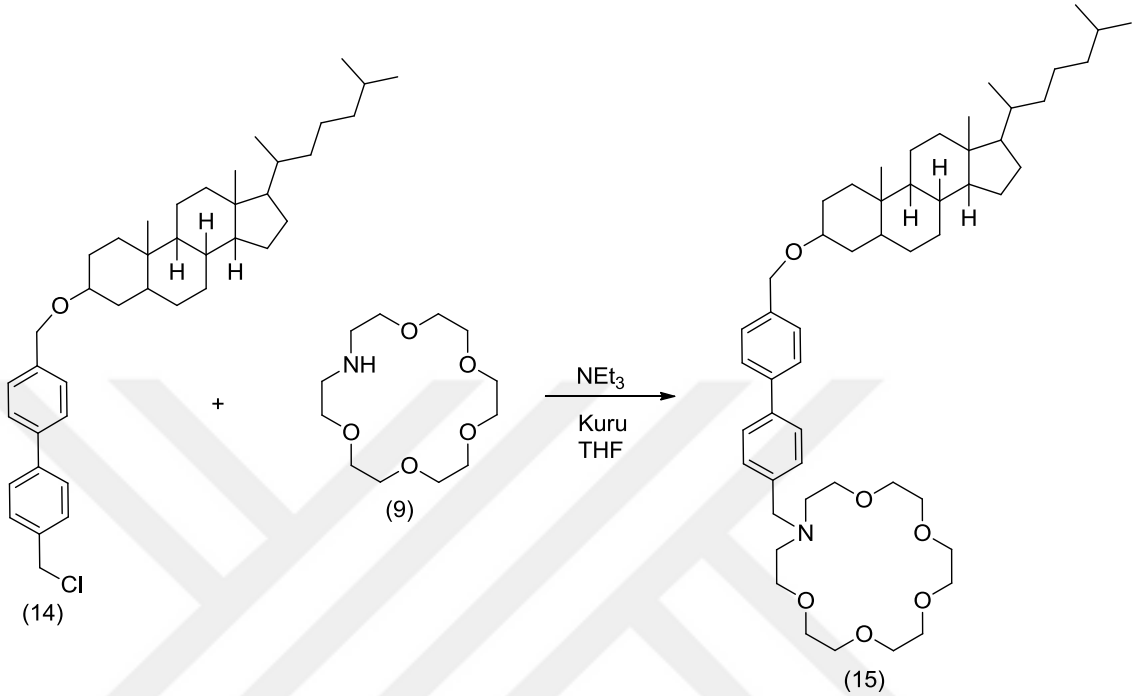
Şekil 3.5: Kolestanil-kloroasetatın 1,4,8,12-tetraazasiklopentadekan ile reksiyonu

Kloroasetil klorür ile yapılan reaksiyonlardan istenilen ürünlerin elde edilememesi ve elde edilen (7) nolu ürünün veriminin düşük olmasından dolayı farklı bir bağlayıcı grup olan 4,4'-bis(klorometil)-1,1'bifenil (12) ile reaksiyona devam edilmesine karar verildi. Bu reaksiyonu gerçekleştirmek için kolestanol ilk olarak sodyum hidrür ile reaksiyona sokulup daha sonra reaksiyon ortamına 4,4'-bis(klorometil)-1,1'bifenil ilave edildi. Hedeflenen ürün 4,4'-bis(klorometil)-1,1'bifenil-kolestanil eter (14) %71 verimle elde edildi.



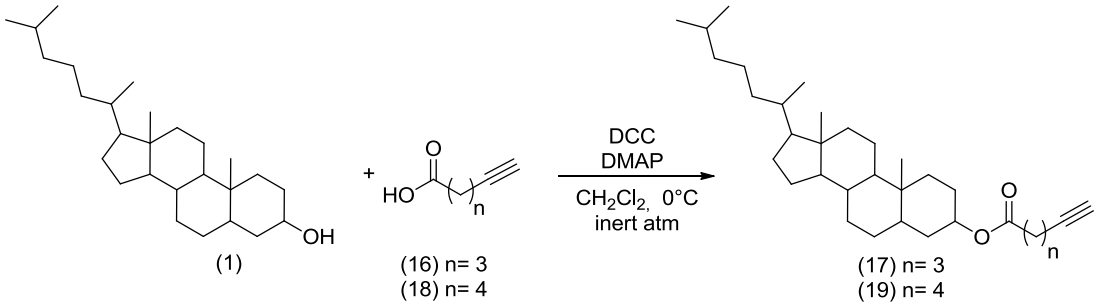
Şekil 3.6: Kolestanil-kloroasetatın 4,4'-bis(klorometil)-1,1'bifenil ile reaksiyonu

4,4’-bis(klorometil)-1,1’bifenil-kolestanil eter bileşiği 1-aza-18-taç-6 ile trietilamin varlığında THF içerisinde reaksiyona sokularak %48 verimle 4,4’-bis(1-aza-18-taç-6-metil)-1,1’bifenil-kolestanil eter (15) elde edildi.



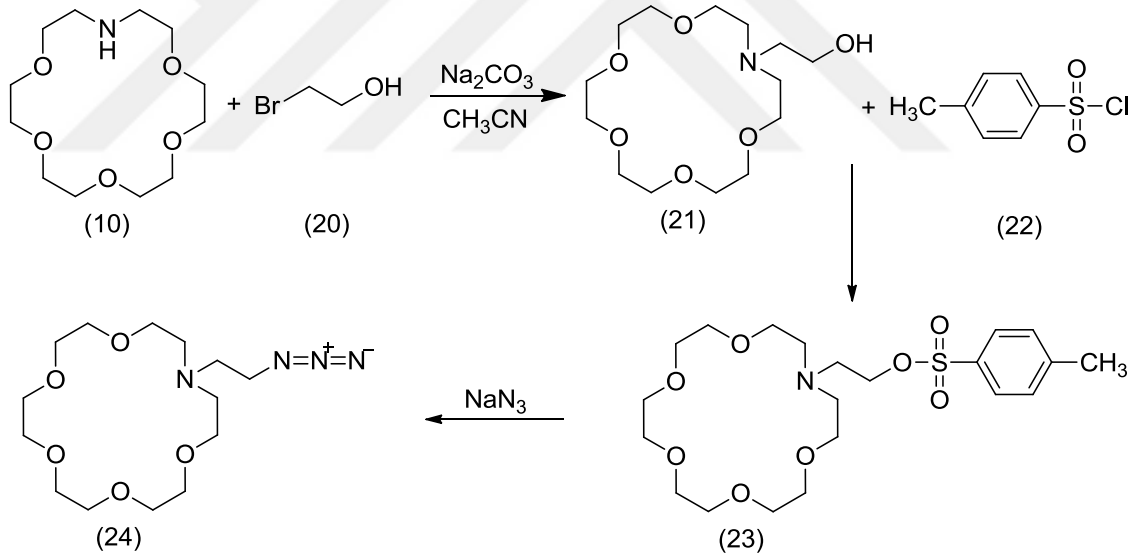
Şekil 3.6: 4,4’-bis(klorometil)-1,1’bifenil-kolestanil eter bileşiğinin 1-aza-18-taç-6 ile reaksiyonu

Kolestanolü taç etere bağlamak için kullanılan bir diğer yöntemde klik reaksiyonudur. Klik reaksiyonunda kullanılacak olan başlangıç maddesi olan alkin türevi kolestanol bileşiğini elde etmek için kolestanol, 5-hekzinoik asit (16) ve 6-heptinoik asit (18) ile DCC/DMAP varlığında reaksiyona sokuldu. Kolestan-5-hekzinoat (17) % 75 ve kolestan-6-heptinoat (19) % 75 verimle elde edildi.



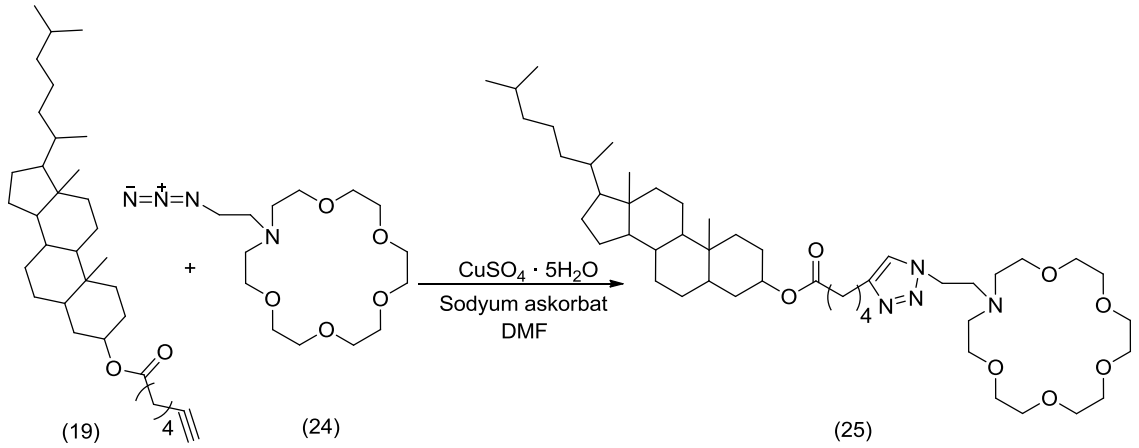
Şekil 3.7: Kolestanolün 5-hekzinoik asit ve 6-heptinoik asit ile reaksiyonu

1-Aza-18-Taç-6 (9) bileşiği 2-bromo etanol (20) ile Na_2CO_3 varlığında CH_3CN içinde reaksiyona sokuldu. Elde edilen bileşik (21) saflaştırma yapılmadan p-toluen sülfonil klorür (22) ile piridin varlığında p-toluen sülfonil türevine (23) dönüştürüldükten sonra reaksiyon ortamına sodyum azür ilave edilerek istenilen (24) nolu bileşik elde edildi.[25]



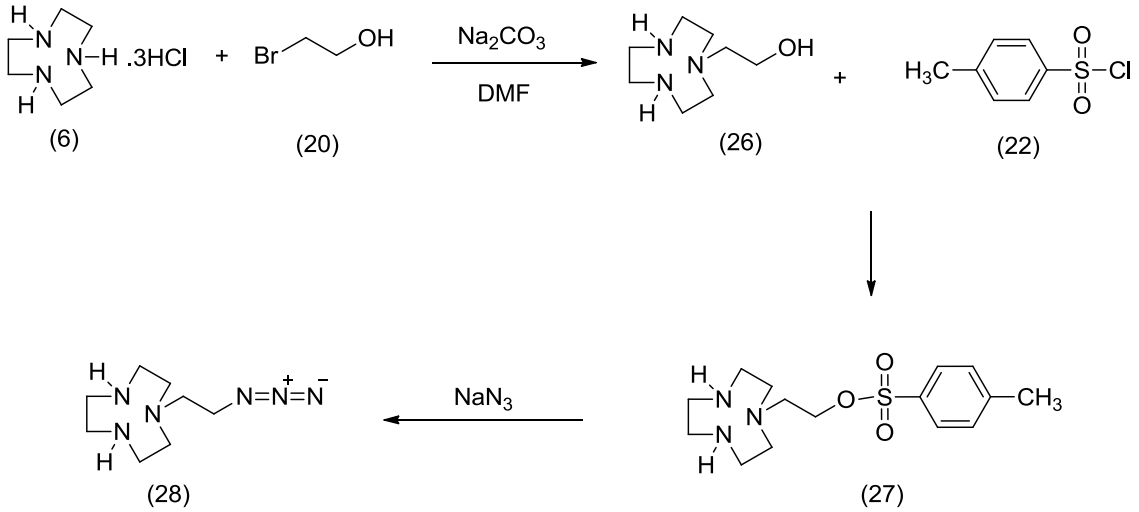
Şekil 3.8: 1-aza-18-taç-6 bileşiğinden 2-(1-aza-18-taç-6)-etil azür sentezi

Sentezlenen azür ve alkin türevi iki bileşik bakır (II) sülfat pentahidrat ve (+)-Sodyum L-askorbat varlığında DMF içerisinde reaksiyona sokuldu.[26,27]

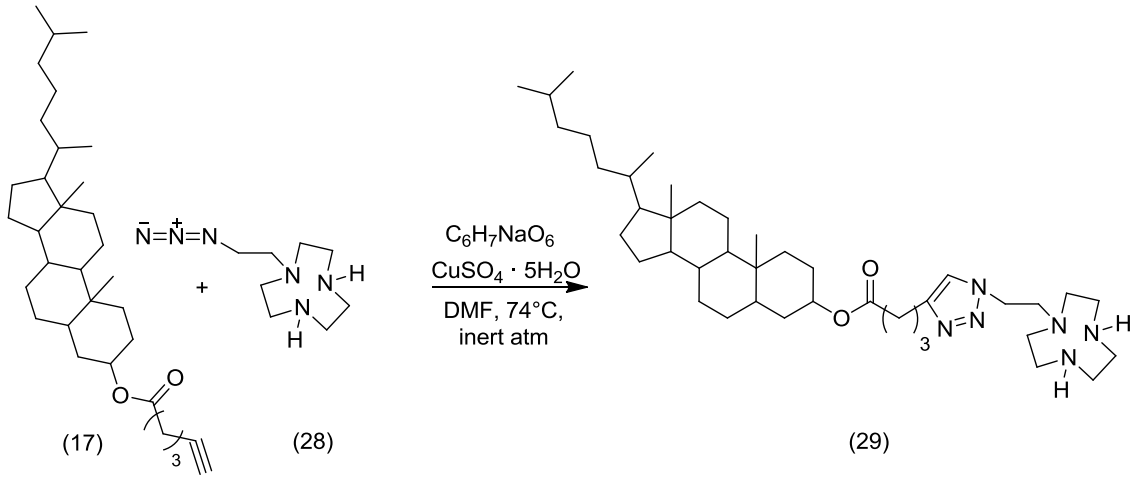


Şekil 3.9: Klik reaksiyonu ile taç eter türevi kolestanol sentezi

1,4,7-Triazasiklononan trihidroklorit (6) bileşiği 2-bromo etanol (20) ile Na_2CO_3 varlığında DMF içinde reaksiyona sokuldu. Elde edilen bileşik (26) saflaştırma yapılmadan p-toluen sülfonil klorür (22) ile piridin varlığında p-toluen sülfonil türevine (27) dönüştürüldükten sonra reaksiyon ortamına sodyum azür ilave edilerek istenilen (28) nolu bileşik elde edildi.[25]



Şekil 3.10: 1,4,7-Triazasiklononan trihidroklorit bileşiğinden 2-(1,4,7-Triazasiklononan)-etil azür sentezi

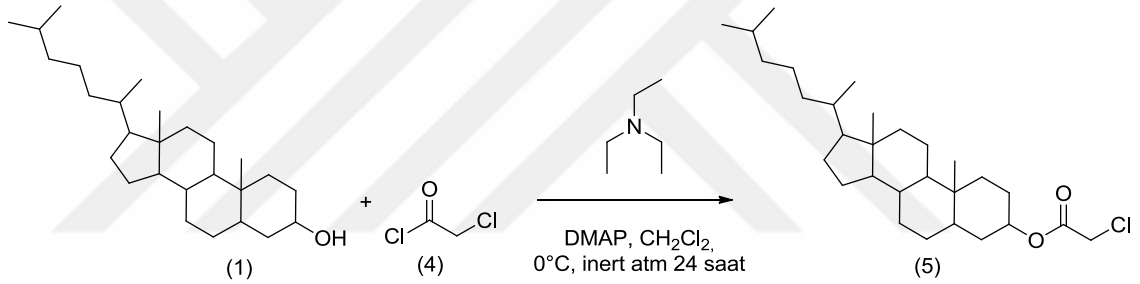


Şekil 3.11: Klik reaksiyonu ile taç eter türevi kolestanol sentezi

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

4.1. Kolestanil-kloroasetat Sentezi

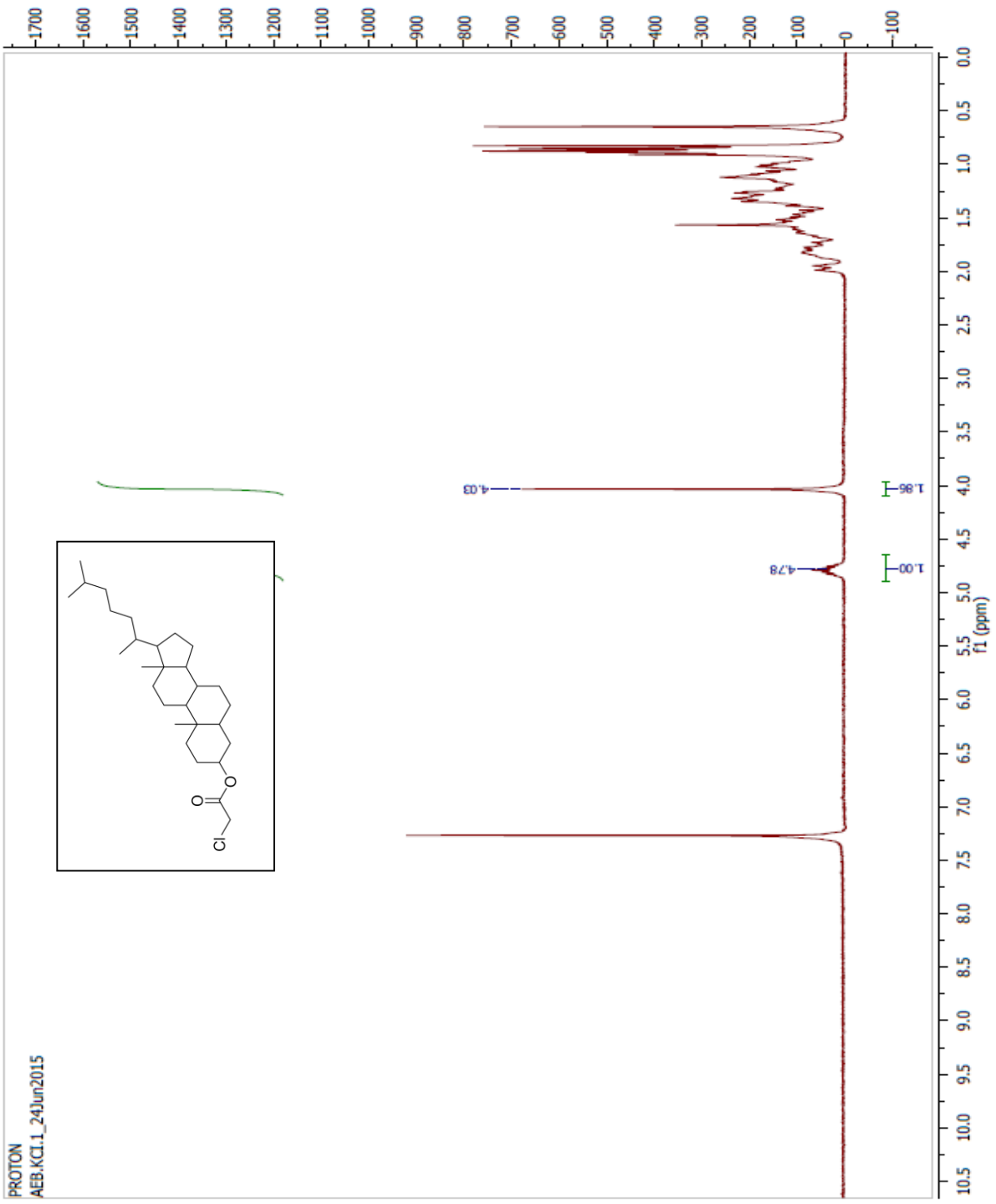


250mL'lik balona 0.583 g (1.5 mmol) kolestanol **(1)**, 0.018 g (0.15 mmol) DMAP, 0.2 mL (1.5 mmol) trietilamin ve 50 ml kuru CH_2Cl_2 konulup 0 °C' de azot gazı altında karıştırılarak çözüldü. Reaksiyon ortamına 10 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş kloroasetil klorür **(4)** ilave edildi. 2 saat 0 °C'de, 22 saatte oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra ekstraksiyon yapılıp organik faz $CaCl_2$ üzerinden kurutuldu ve çözücü uçurulduktan sonra kalan katı hekzan kullanılarak kristallendirildi. 0,676 g **(5)** nolu bileşik 97 % verimle beyaz renkli katı olarak elde edildi.

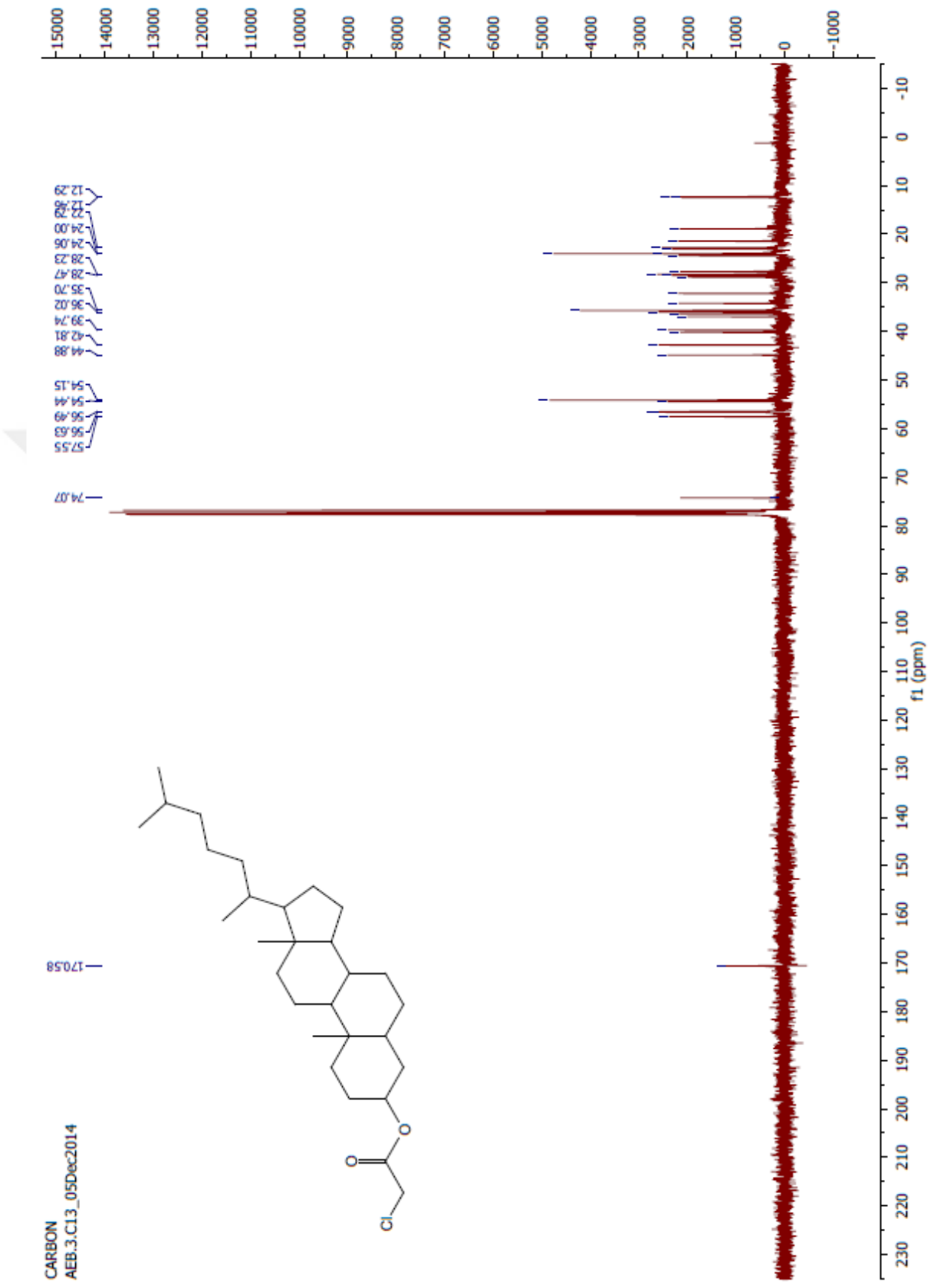
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: : 4.78 (m, 1H, O-CH), 4.03 (s, 2H Cl-CH_2-CO), 1.95-0.64 (m, 46H, CH, CH_2, CH_3)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.58 (CO), 74.07 (CH), 57.55, 56.63, 54.44, 54.15, 44.88, 44.81, 39.74, 36.02, 35.70, 28.47, 28.23, 24.06, 24.00, 22.79,12.90, 12.29

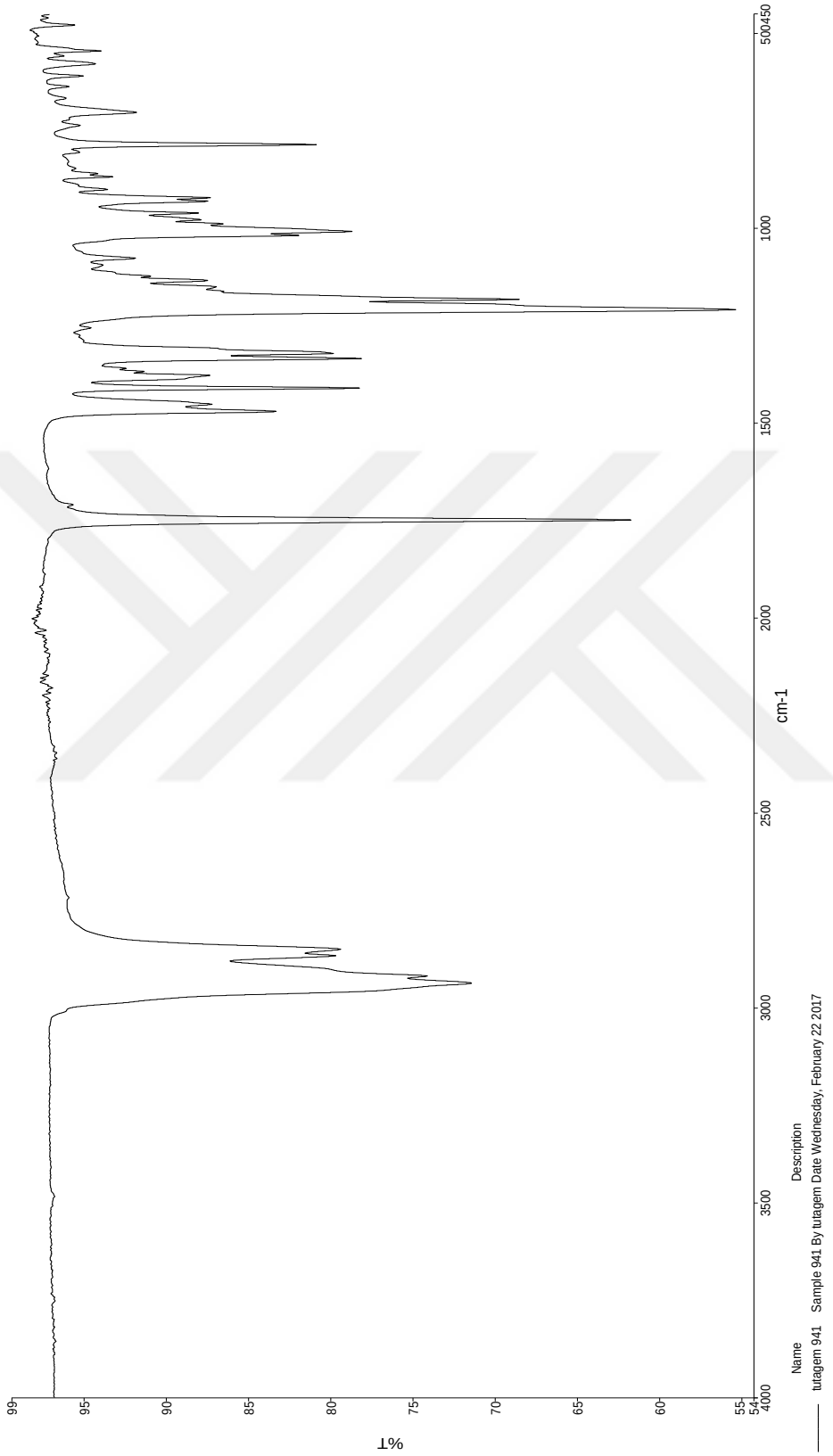
FAT-FT-IR (cm^{-1}): 1747



Şekil 4.1: Kolestanil-kloroasetat ^{1}H NMR spektrumu

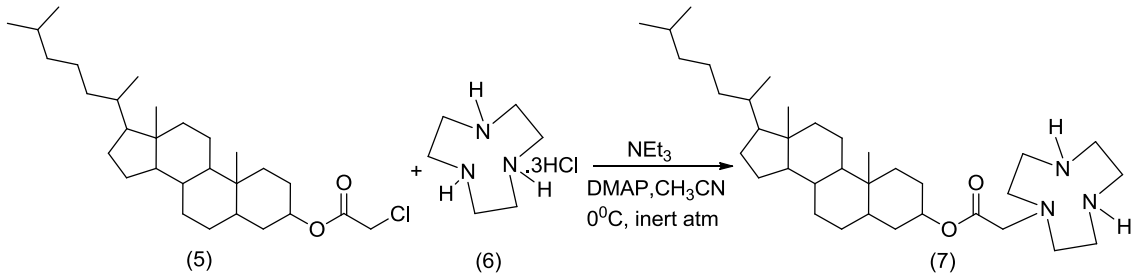


Şekil 4.2: Kolestanil-kloroasetat ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4.3: Kolestanil-kloroasetat IR spektrumu

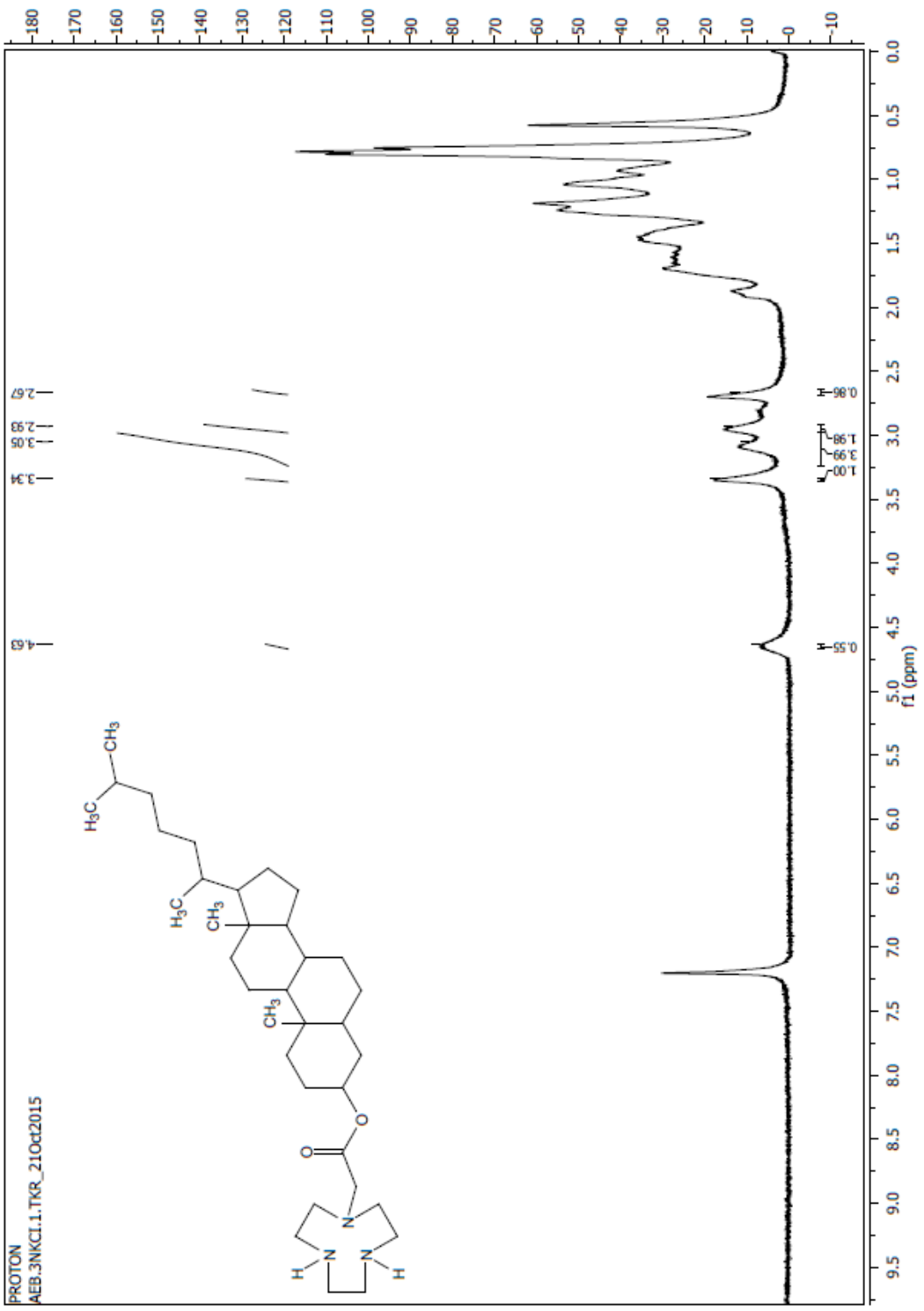
4.2 Kolestanil-N-(1,4,7-triazasiklononan)asetat Sentezi



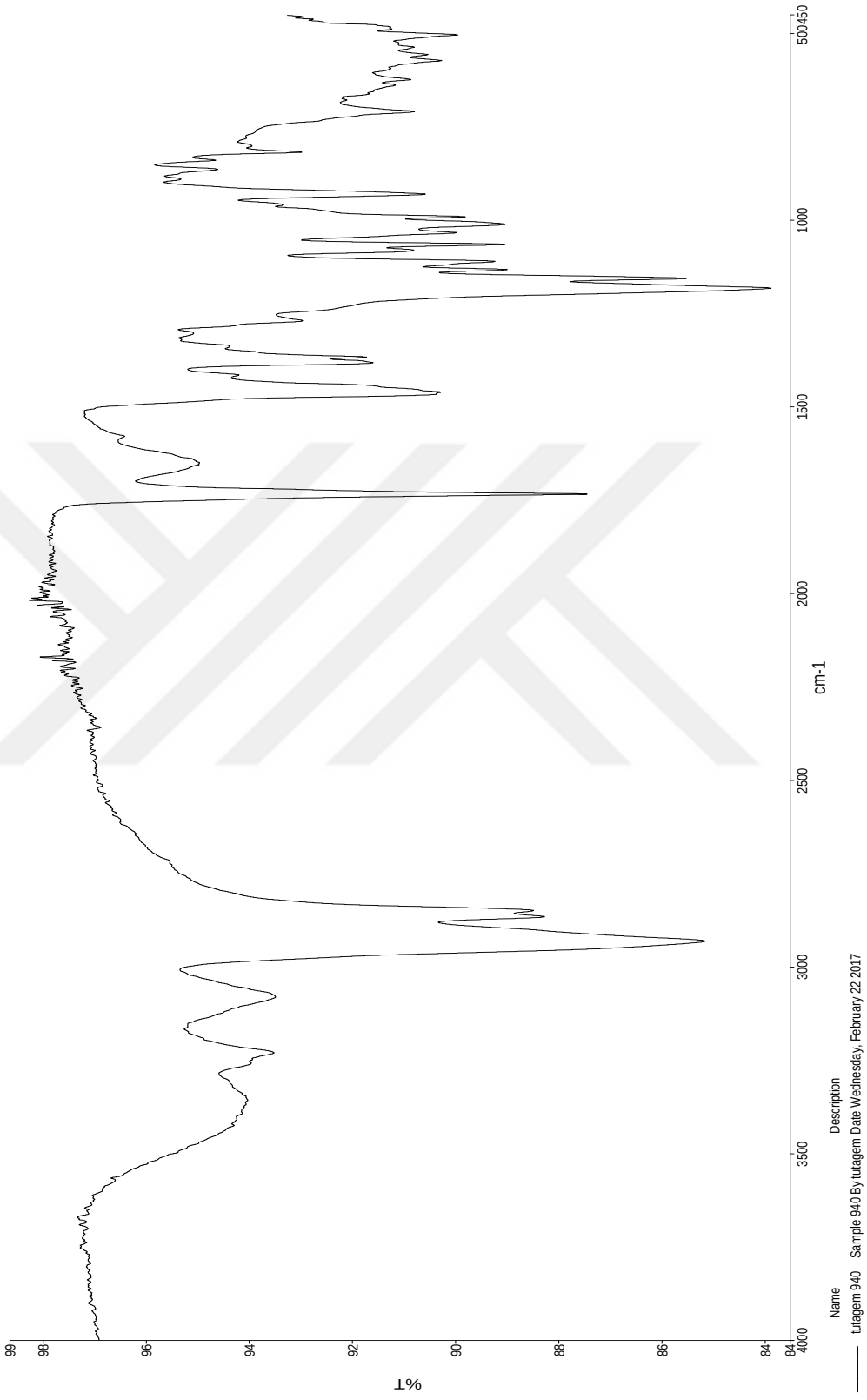
(5) (6) (7)

100 mL'lik balonuna 1,54 g. (0.6450 mmol) 1,4,7-Triazasiklononan trihidroklorit **(6)**, 1.49 g. (1.08mmol) K_2CO_3 kuru CH_3CN içerisinde 40-45 °C de 2 saat boyunca azot altında karıştırıldı. Daha sonra kolestanil-kloroasetat **(5)** kuru CH_3CN içerisinde çözülerek damla damla balona ilave edildi. Reaksiyon ortamına 2 mL DMF ve 1 mL trietilamin ilave edilip 13 gün boyunca geri yıkama yapıldı. Reaksiyon sonunda oluşan katı filtre edilerek uzaklaştırıldı. Kalan sıvı faz rotary evaporator ile uzaklaştırılıp elde edilen katı haldeki ürün, metanol ile yıkandı. Metanol uçurulduktan sonra saf olarak 0.17 g pembe renkli katı ürün **(7)** % 47 verimle elde edildi.

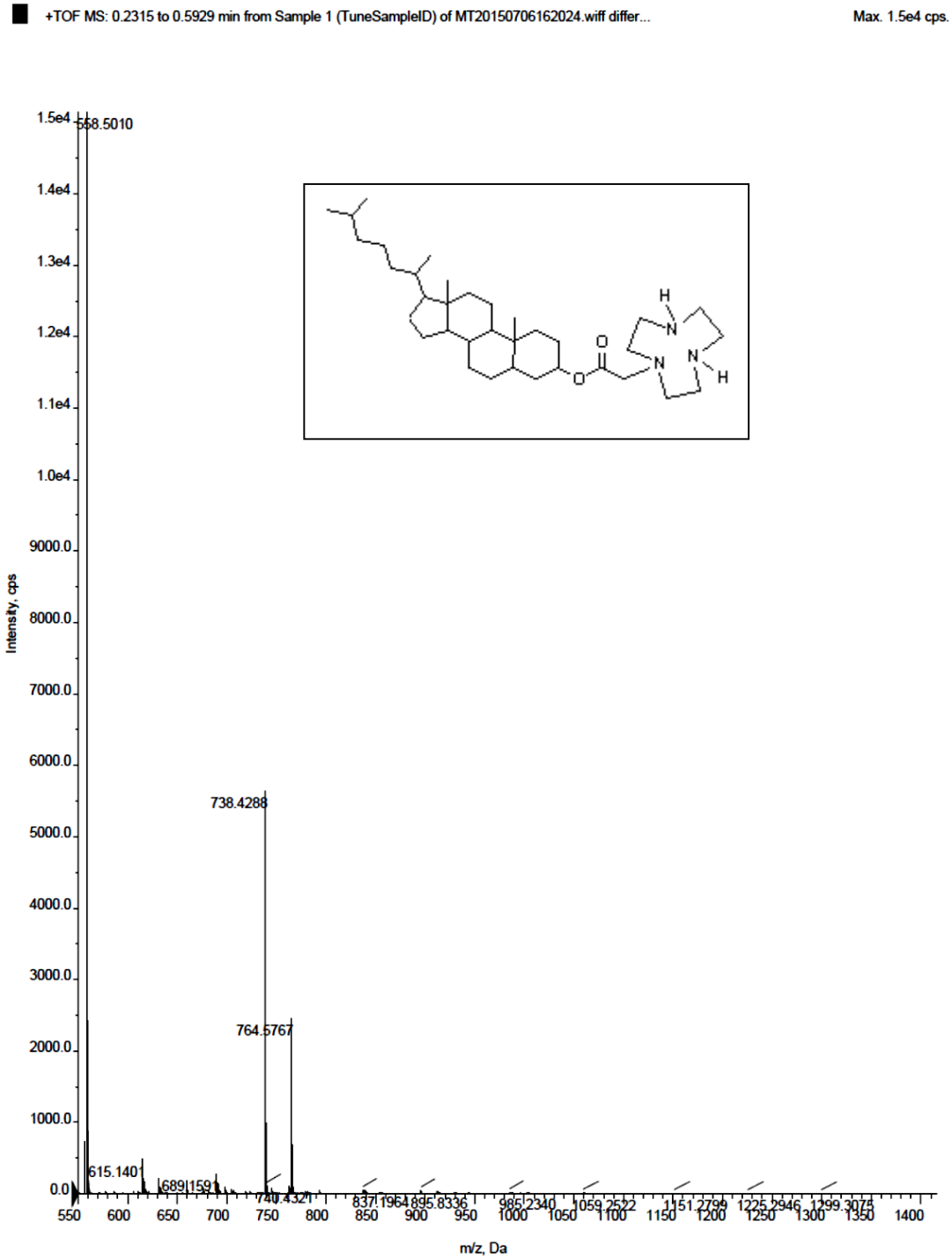
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.63 (m, 1H, CH), 3.34 (s, 2H, CH_2), 3.05 (t, 8H, CH_2), 2.93 (t, 4H, CH_2), 2.67 (s, 2H, NH), 1.95-0.64 (m, 46H CH, CH_2, CH_3)
FAT-FT-IR (cm^{-1}): 3233, 3084,1733
Hesaplanan, $C_{35}H_{63}N_3O_2$ $(M+H)^+$, 558.4998; **Bulunan**, 558.5010.



Şekil 4.4: Kolestanil-N-(1,4,7-triazasiklononan)asetat ^{1}H NMR spektrumu

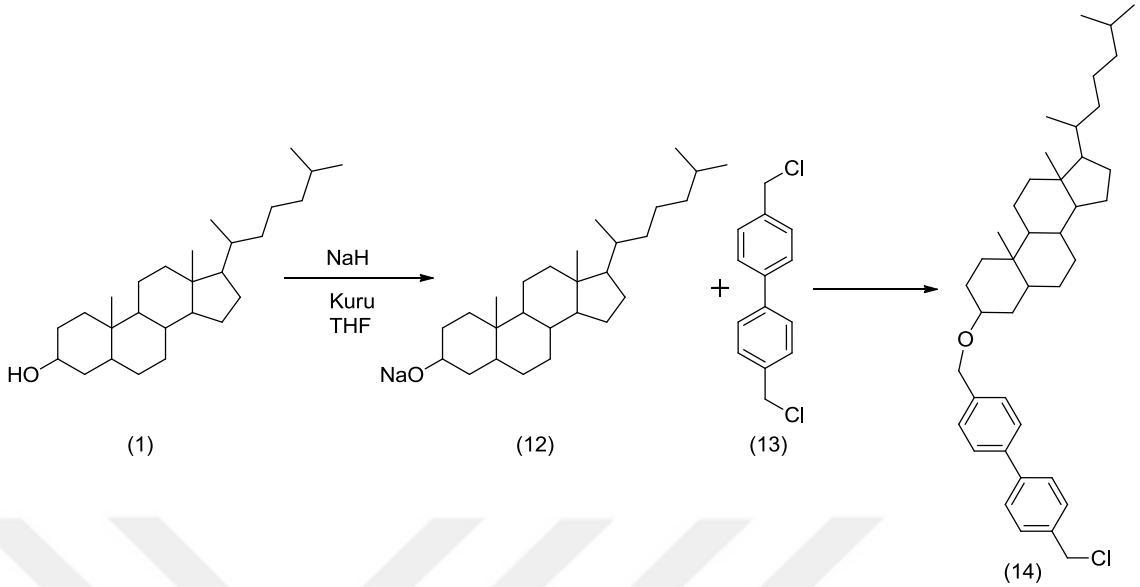


Şekil 4.5: Kolestanil-N-(1,4,7-triazasiklononan)asetat IR spektrumu



Şekil 4.6: Kolestanil-N-(1,4,7-triazasiklononan)asetat +TOF MS spektrumu

4.3. 4-Kolestanoksimetil-4′-Klorometil-1,1′-Bifenil Sentezi

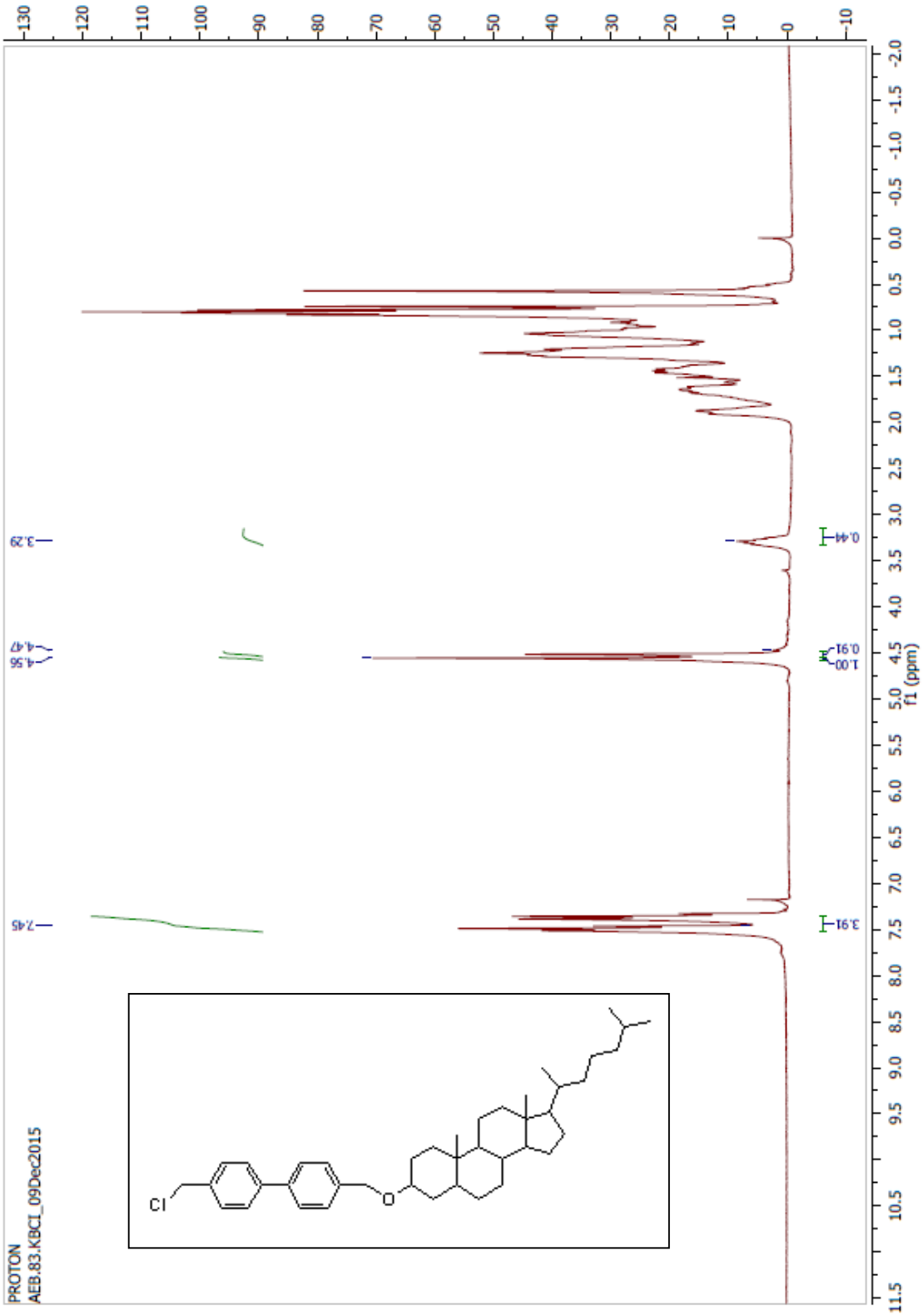


100 mL'lik balona 1.0 g (2.57 mmol) kolestanol **(1)** 50 mL kuru THF içinde çözüldükten sonra çözeltiye 0.062 g (2.57 mmol) NaH ilave edilip 4 saat geri yıkama yapıldı. Ardından reaksiyon ortamına 0.71 g (2.82 mmol) 4-4'bis(klorometil)-1,1'-bifenil **(13)** ilave edilerek 48 saat daha geri yıkama yapıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulduğunda oluşan katı reaksiyon ortamından süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü rotary evaporator ile uzaklaştırıldı. Kalan karışım hekzan:etilasetat (2:1) çözücü karışımından kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Saflaştırma sonunda 1.1 g %71 verimle beyaz renkli katı ürün (14) elde edildi.

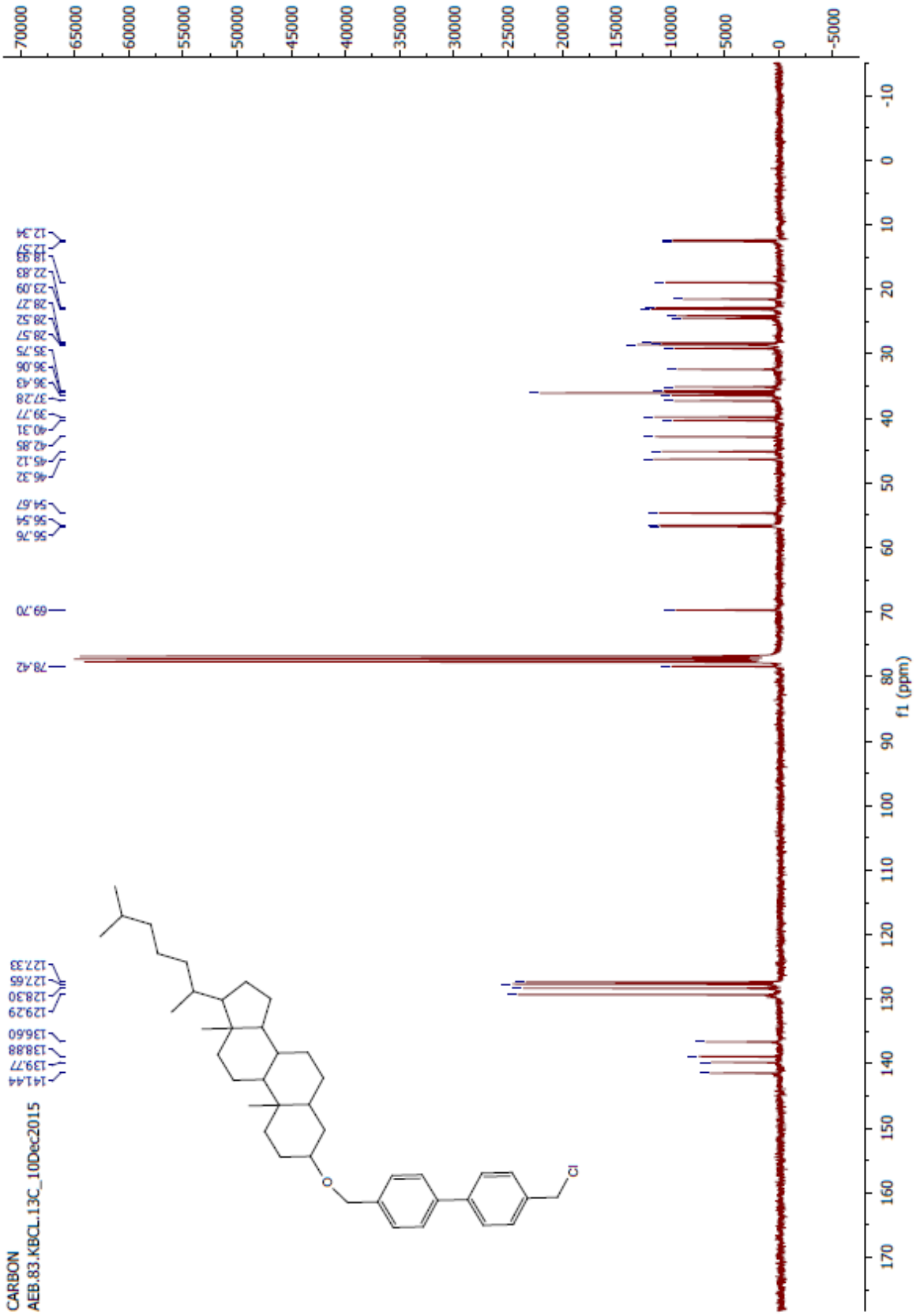
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.45(m, 8H), 4.56 (s, CH_2, 2H), 4.47 (s, 2H, CH_2), 3.29 (m, 1H, CH) 1.95-0.56 (m, 46H CH, CH_2, CH_3)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 141.44(1C, C), 139.77(1C, C), 138.88(1C, C), 136.60(1C, C), 129.29(2C, CH), 128.30(2C, CH), 127.60(2C, CH), 127.33(2C, CH), 78.42(1C, CH), 69.70 (1C, CH_2), 56.76, 56.54, 54.67, 46.32, 45.12, 42.85, 40.31, 39.77, 37.28, 36.43, 36.06, 35.75, 35.11, 32.39, 29.34, 28.57, 28.52, 28.27, 24.48, 24.30, 23.09, 22.83, 21.50, 18.98, 12.57, 12.34

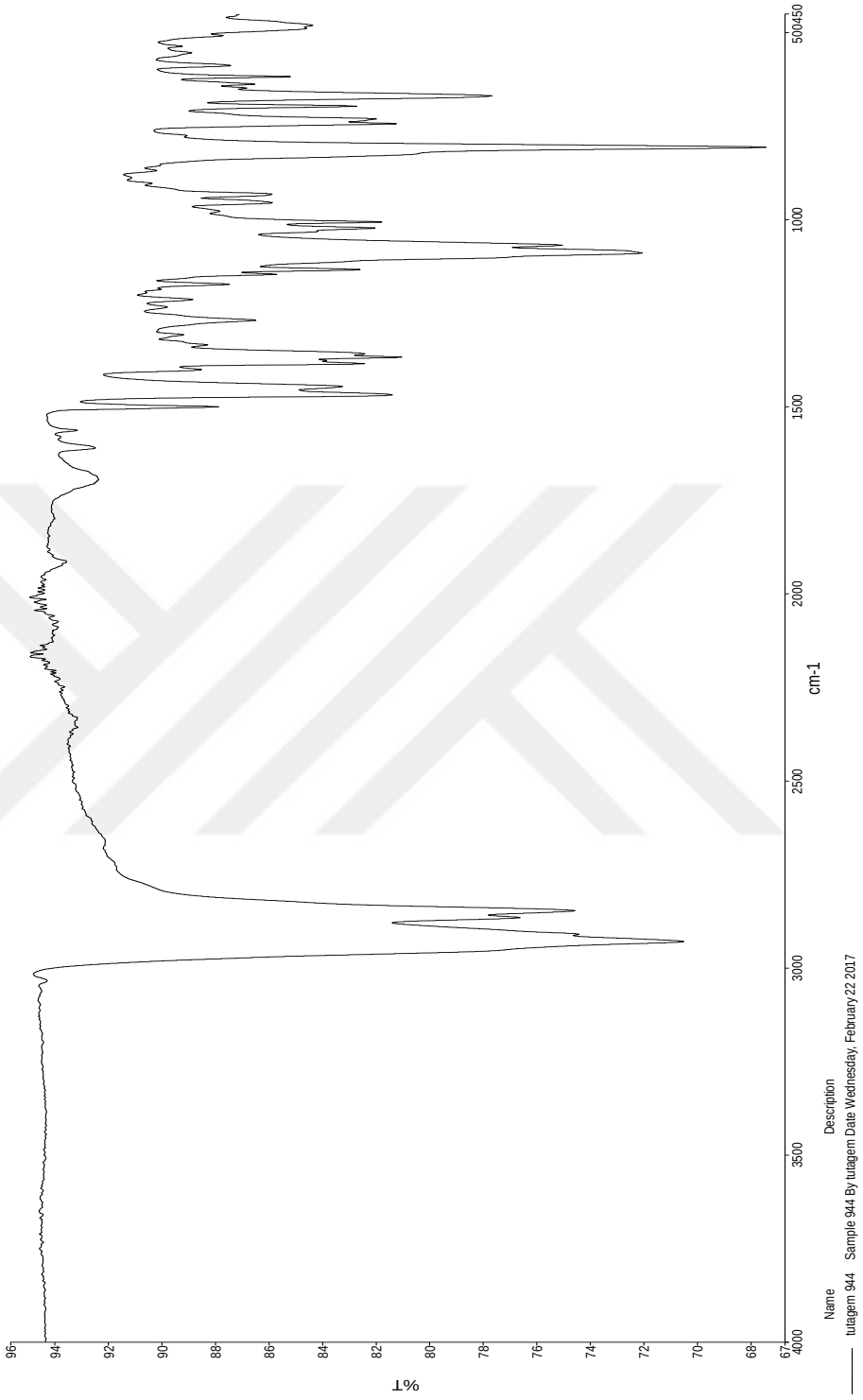
FAT-FT-IR (cm^{-1}): 1610, 1563



Şekil 4.7: 4-Kolestanoksimetil-4′-Klorometil-1,1′-Bifenil ^{1}H NMR spektrumu

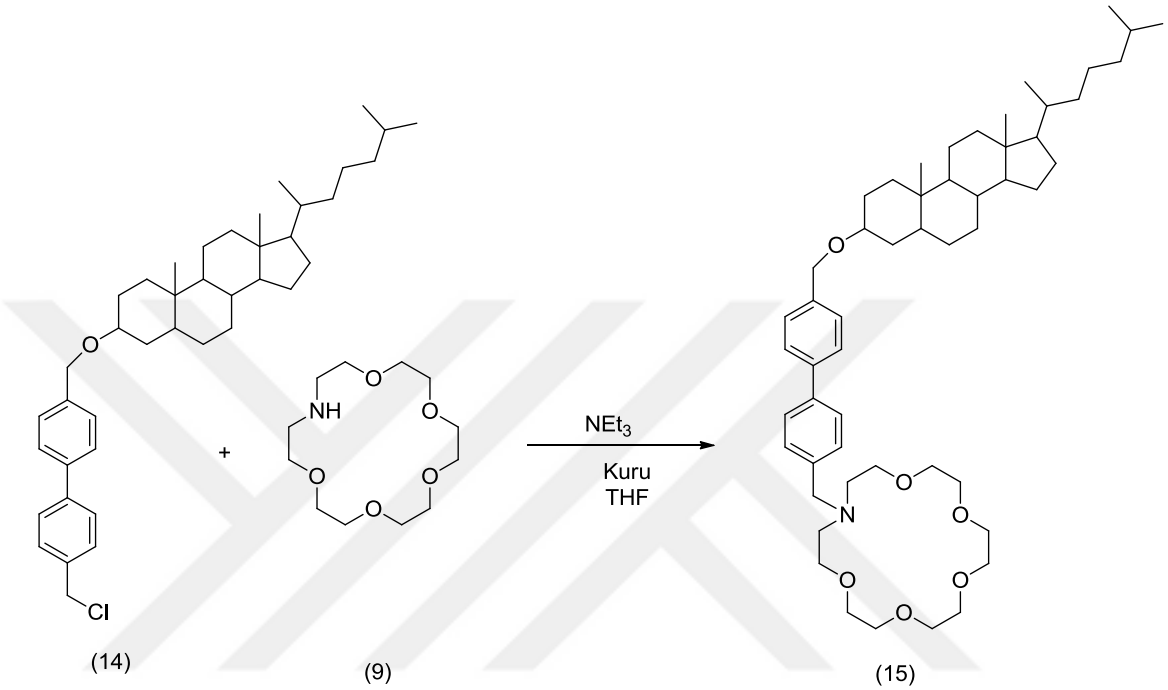


Şekil 4.8: 4-Kolestanoksimetil-4′-Klorometil-1,1′-Bifenil ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4.9: 4-Kolestanoksimetil-4′-Klorometil-1,1′-Bifenil ^{13}C IR spektrumu

4.4. 4-Kolestanoksimetil-[4′-(1,4,7,10,13–tetraoksa-16-azasiklopentadesil)-N-metil]-1,1′-Bifenil Sentezi



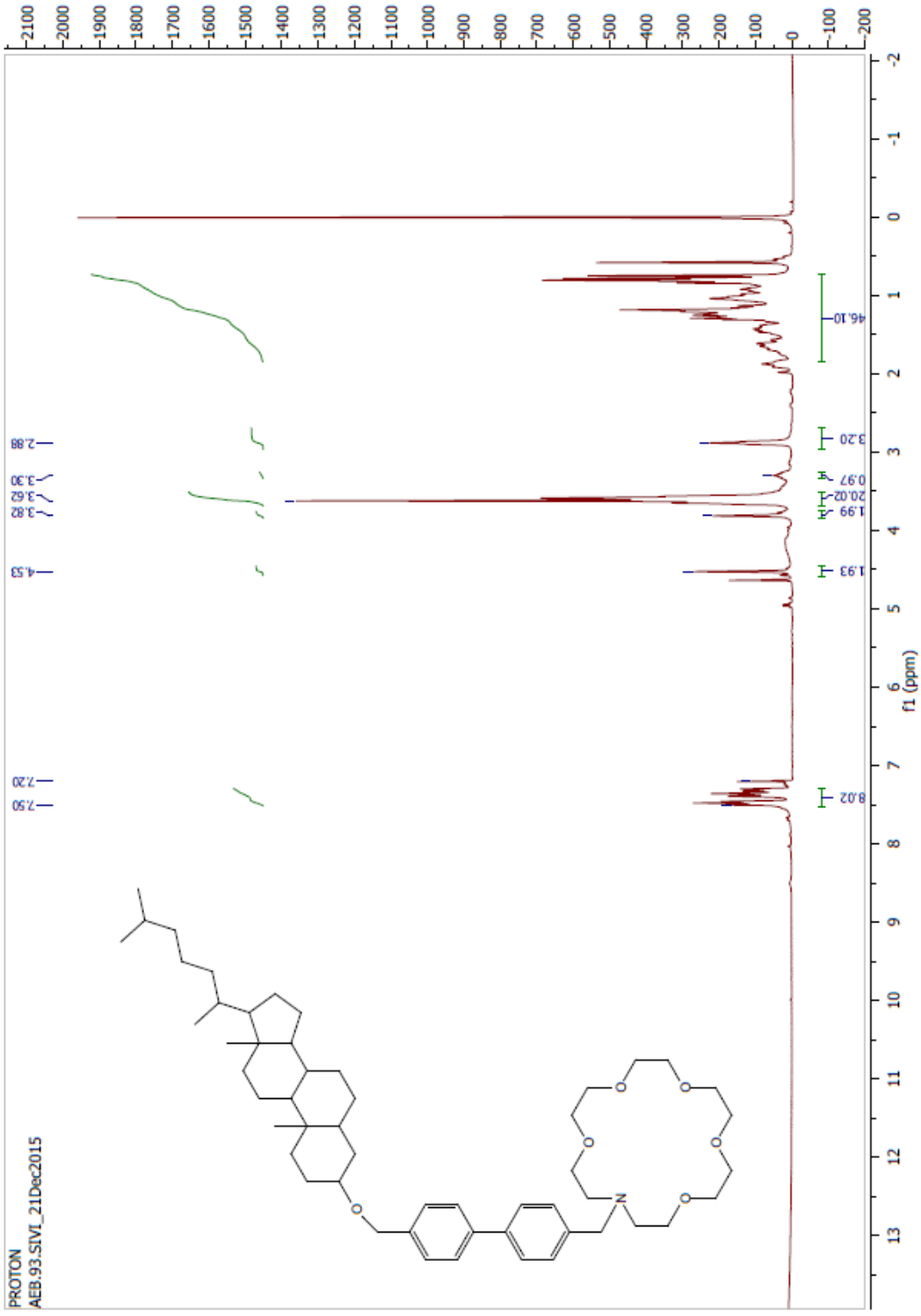
50 mL'lik reaksiyon balonuna 3-((4'-(klorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoksi)-10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)hekzadekahidro-1H-siklopenta[α]fenantren **(14)** 0.25 g (0.42 mmol) 15 mL kuru THF içerisinde çözülüp üzerine 0.11 g (0.42 mmol) 1-aza-18-taç-6 **(19)** ve 0,05 ml trietilamin ilave edilerek 3 gün geri yıkama yapıldı. Oluşan katı süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı ve süzüntü rotevaporator ile uzaklaştırıldıktan sonra hedeflenen ürün **(15)** % 48 verimle 0.16 g sarı renkli katı olarak elde edildi.

Kapalı Formül: $C_{53}H_{83}NO_6$

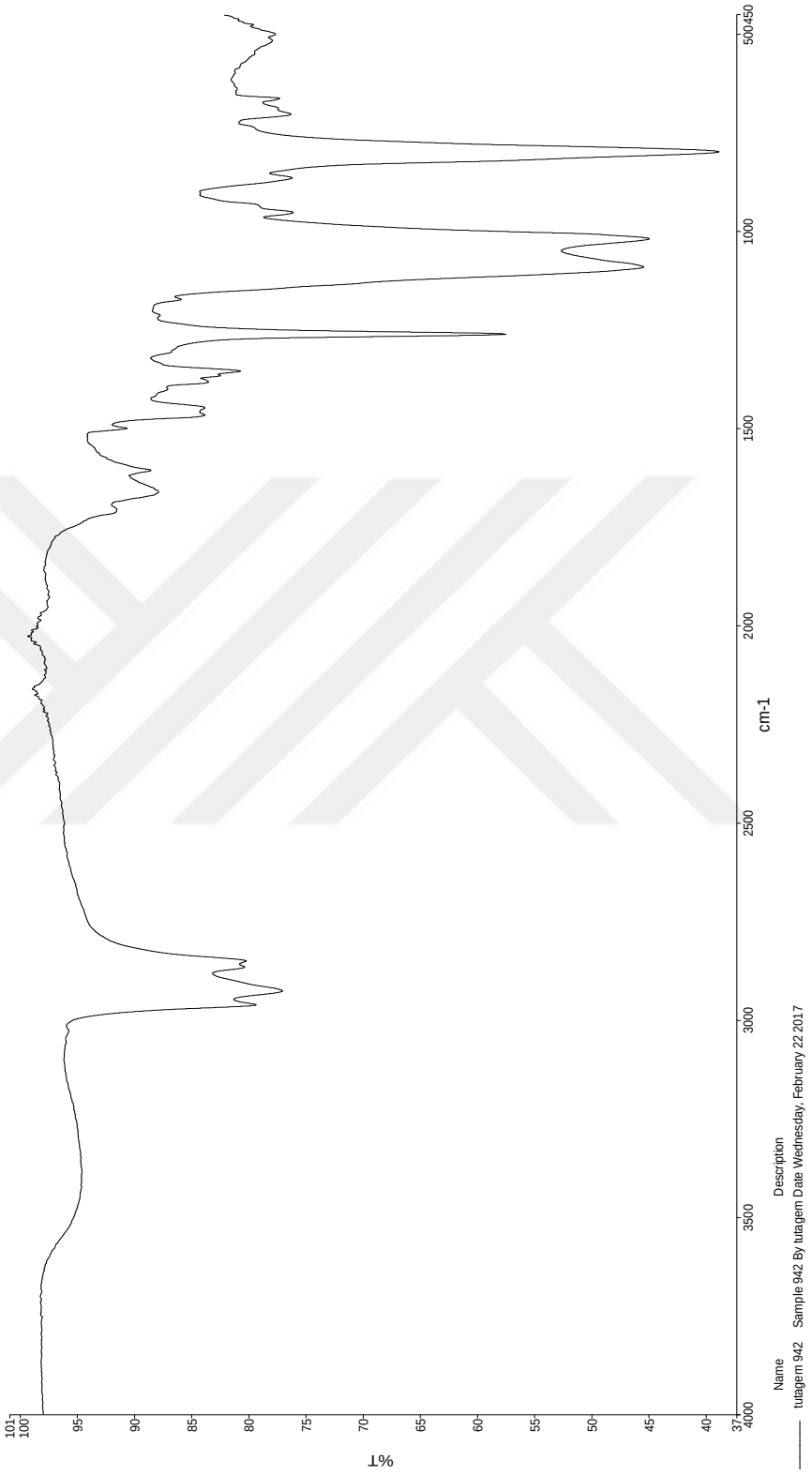
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.41 (m, 8H, HC=CH), 4.53 (s, 2H, O-CH_2), 3.80 (s, 2H, CH_2-N), 3.62 (s, 20H), 3.30 (s, 1H O-CH), 2.88 (s, 4H, N-CH_2) 1.95-056 (m, 46H CH_3, CH_2, CH).

FAT-FT-IR (cm^{-1}):1659, 1521

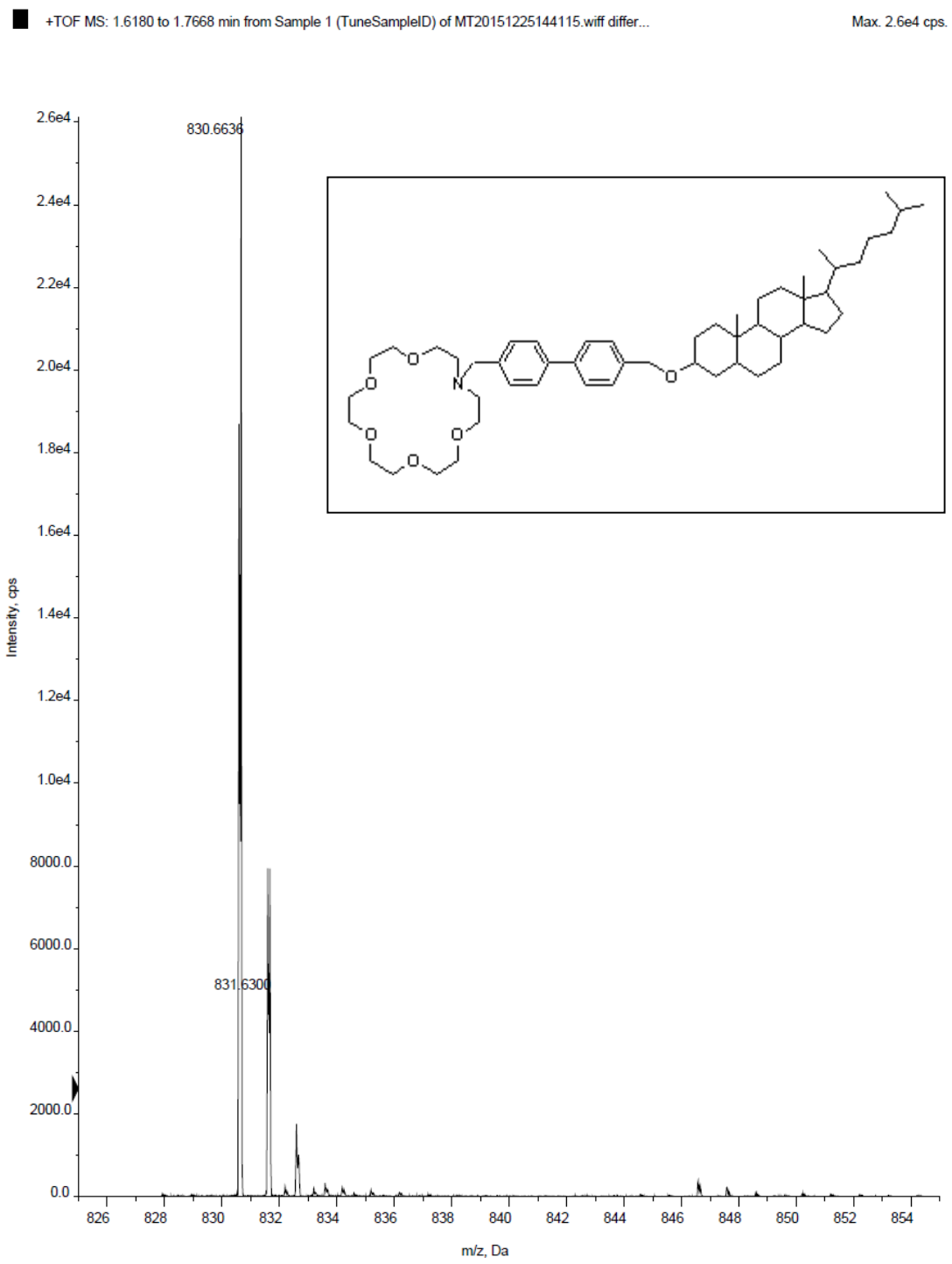
Hesaplanan, $C_{53}H_{83}NO_6$ $(M+H)^+$, 830.6298; **Bulunan,** 830.6636.



Şekil 4.10: 4-Kolestanoksimetil-[4′-(1,4,7,10,13–tetraoksa-16-azasiklopentadesil)-N-metil]-1,1′-Bifenil ^{1}H NMR spektrumu

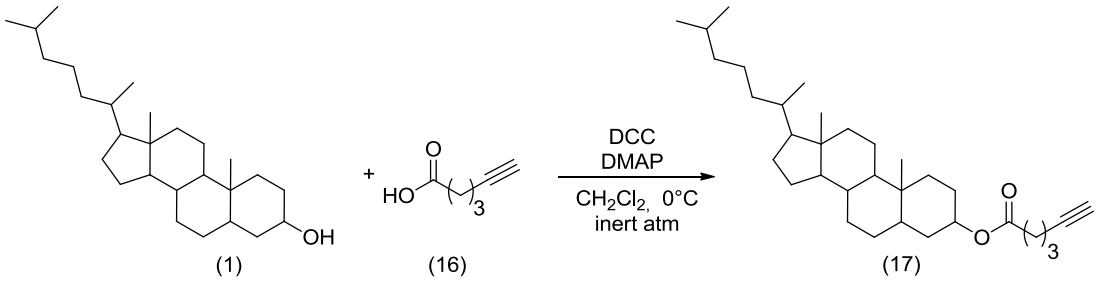


Şekil 4.11: 4-Kolestanoksimetil-[4′-(1,4,7,10,13–tetraoksa-16-azasiklopentadesil)-N-metil]-1,1′-Bifenil IR spektrumu



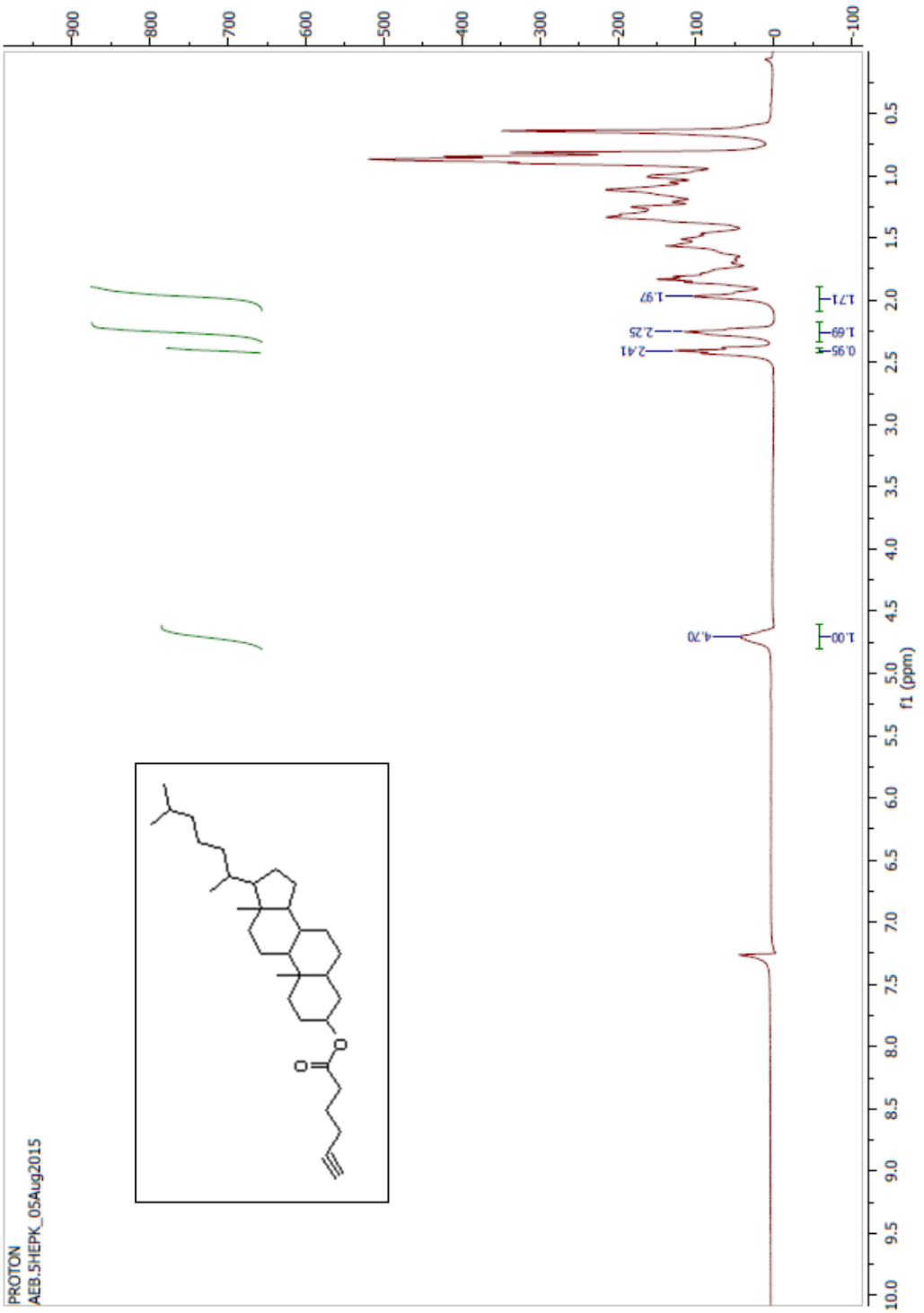
Şekil 4.12: 4-Kolestanoksimetil-[4′-(1,4,7,10,13–tetraoksa-16-azasiklopentadesil)-N-metil]-1,1′-Bifenil +TOF MS spektrumu

4.5. Kolestanil-5-Heksinoat Sentezi

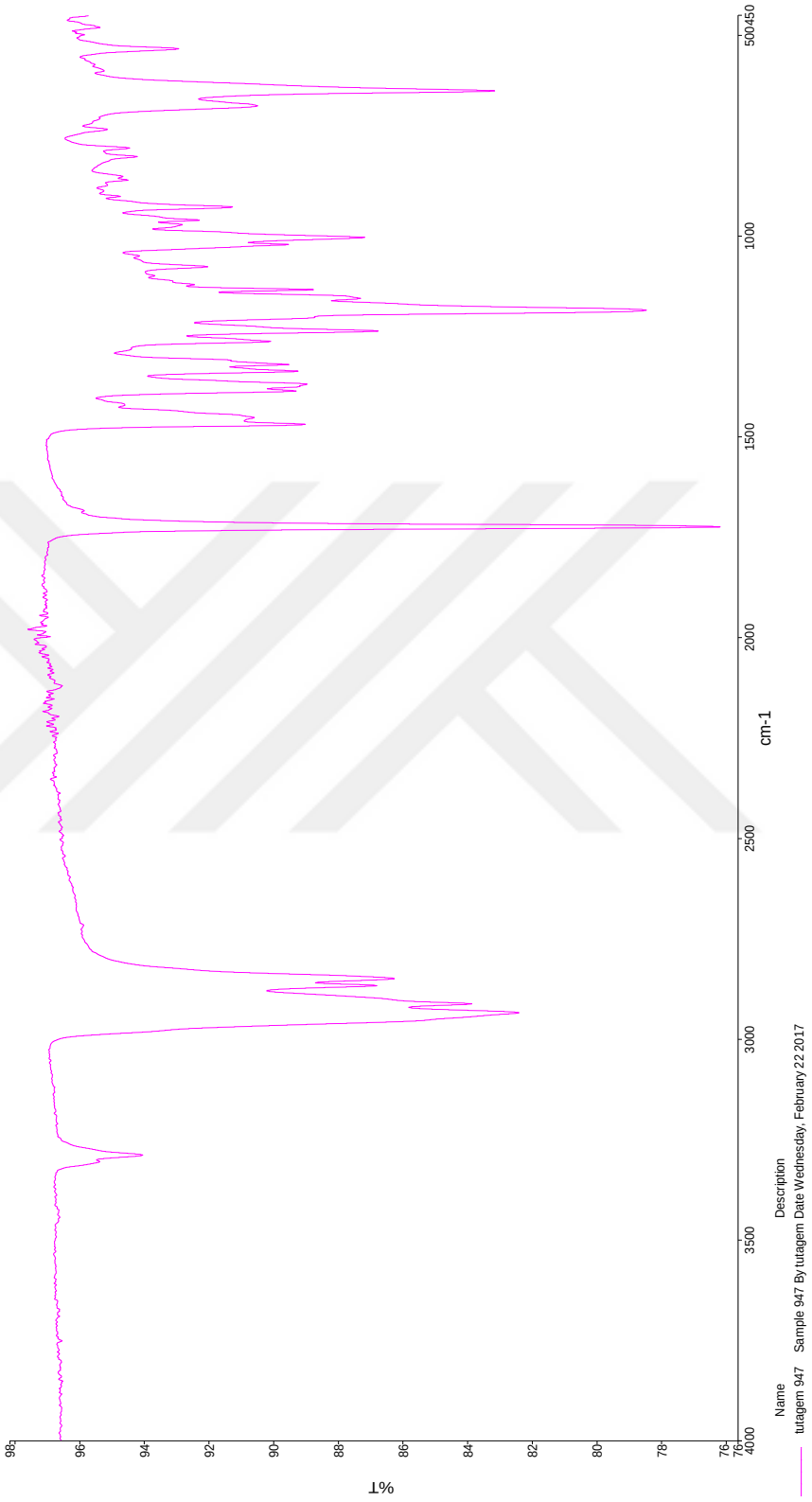


Üç boyunlu balonun içine kolestanol **(1)** 0.46 g (1.19 mmol) 10 mL kuru CH_2Cl_2 konuldu. Damlatma hunilerinden birine 2 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş 6-hekzinoik asit **(16)** 0.27 g (2.38 mmol) eklendi. Diğerine ise 4 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş DCC 0.37 mL (2.4 mmol) ve DMAP 0.03 g (0.24 mmol) çözelti karışımı eklendi. 0 °C'de azot altında 6-heptinoik asit çözeltisinin yarısı hızlıca kolestanol çözeltisinin üzerine ilave edildi. Ardından DCC-DMAP çözelti karışımının yarısı damla damla ilave edildi. 5 dk 0 °C'de karıştırılmaya devam edildi. Ardından asit çözeltisinin geri kalanı hızlıca eklendi. Ardından DCC-DMAP çözelti karışımının geri kalanı ilave edildi ve 5 dk karıştırıldı. Oluşan katı süzüldü. Süzüntü rotary evaporator ile uzaklaştırıldı. Elde edilen beyaz katı hekzan:etilasetat (4:1) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 78 verimle 0.45 g beyaz renkli katı **(17)** elde edildi.

Kapalı Formül: $C_{33}H_{54}O_2$
^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.70 (m, 1H, O=C-O-CH), 2.41 (s, 1H, HC≡C), 2.25 (t, 2H, ≡C-CH_2), 1.97 (t, 2H, H_2C=CO), 1.92-0.54 (m, 48H, CH, CH_2, CH_3)
FAT-FT-IR (cm^{-1}): 3306, 3289, 1723,

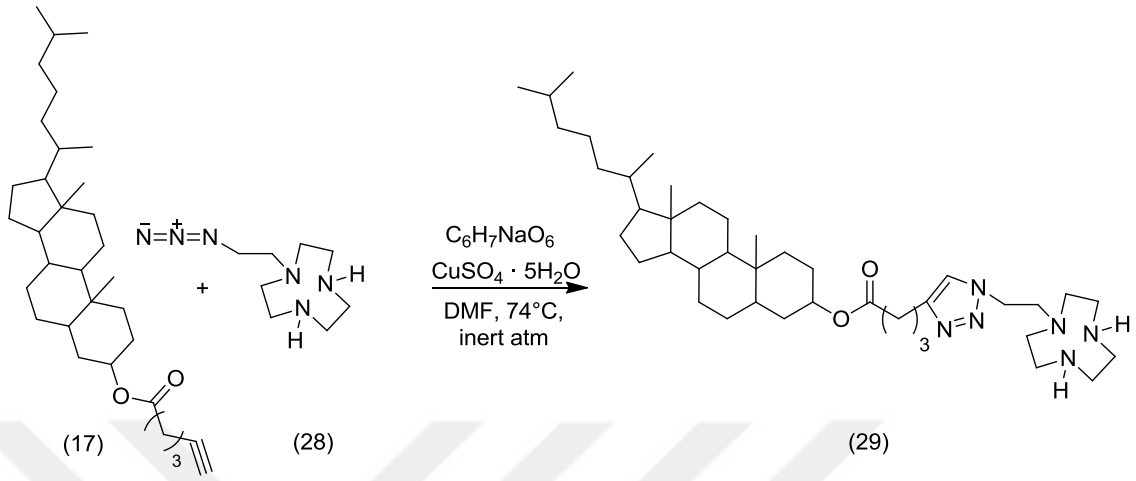


Şekil 4.13: Kolestanil-5-Heksinoat ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.14: Kolestanil-5-Heksinoat IR spektrumu

4.6. 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-butanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan Sentezi

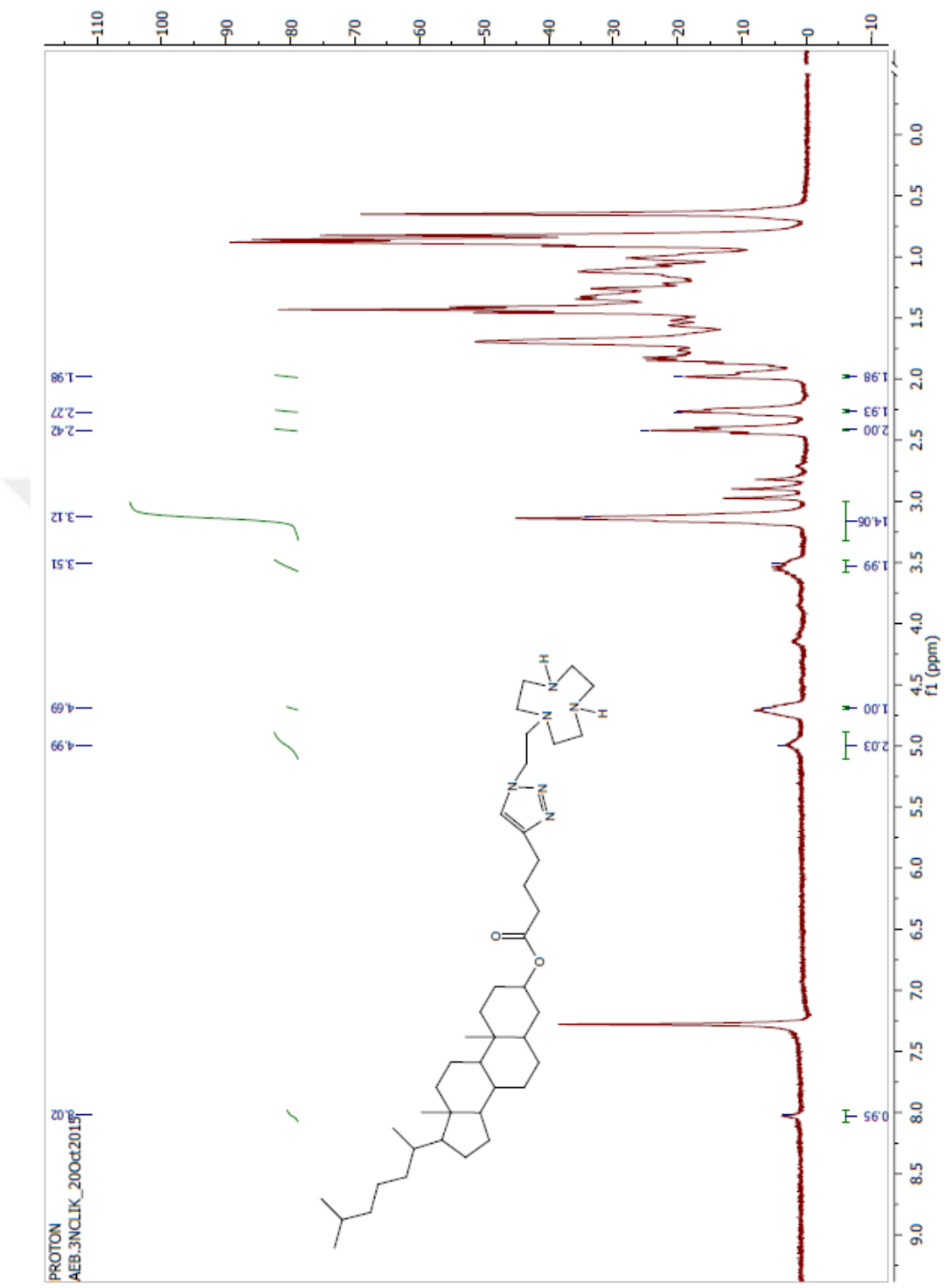


100 mL'lik reaksiyon balonuna 1,4,7-Triazasiklononan trihidroklorür **(6)** 0.2 g (0.76 mmol) azot altında 20 mL kuru DMF içerisinde çözüldü. Üzerine Na_2CO_3 0.24 g (2.28 mmol) ilave edilip 2 saat karıştırıldıktan sonra 5 mL kuru DMF içerisinde çözülerek hazırlanan 2-bromo etanol 0.1 g (0.76 mmol) çözeltisi reaksiyon kabına damla damla ilave edilerek reaksiyon tamamlanana kadar geri yıkama yapıldı. Çözücü rotevaporatör yardımıyla uçuruldu. Saflaştırma işlemi yapılmadan elde edilen katı DMF içerisinde çözülerek üzerine 0 °C'de p-toluen sülfonil klorür **(22)** 0.16 g (0.84 mmol) ilave edildi. Sonra Piridin 0.092 mL (1.14 mmol) ilave edilerek 25 dk 0 °C'de karıştırılmaya devam edildi. Oda sıcaklığında 1 gece karışmaya bırakıldı. Hidroksil grubunun iyi ayrılan grup haline getirilmesinden sonra reaksiyon kabına sodyum azür 0.054 g (0.84 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Karışımın üzerine 10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)hekzadecahidro-1H-siklopenta[α]fenantren-3-il-hekza-5-inoat **(17)** 0.37 g (0.76 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında reaksiyon sürdürülerek takip edildi. Reaksiyon karışımı süzüldü ve çözücü rotary evaporator yardımıyla uzaklaştırldıktan sonra metanol:Diklorometan (1:1-10:1) kolon kromotagrafisi yardımıyla saflaştırıldı. 0.20 g pembemsi katı **(29)** elde edildi. Verim % 38.

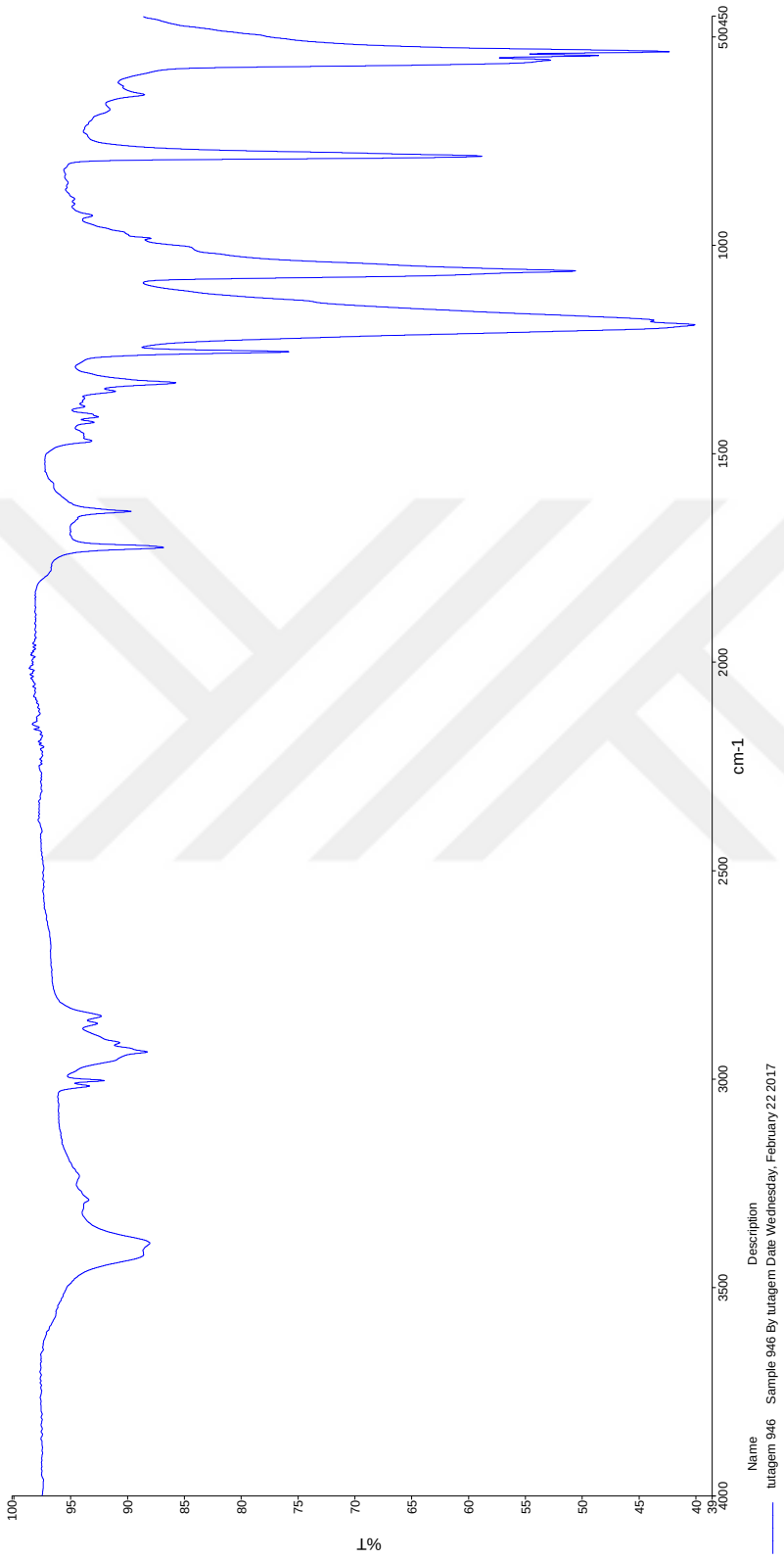
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.02 (s, 1H, HC=C) 4.97 (t, 2H, N-CH_2) 4.69 (m, 1H, O=C-O-CH) 3.54 (t, 2H, N-CH_2) 3.34 (s, 12H, N-CH_2) 2.44 (t, 2H, C=C-CH_2), 2.26 (t, 2H, O=C-CH_2) 1.96 (q, 2H, CH_2), 1.96-0.56 (m, 46H, CH, CH_2, CH_3,)

Hesaplanan, $C_{41}H_{72}N_4O_2$ $(M+H)^+$,; **Bulunan,**.

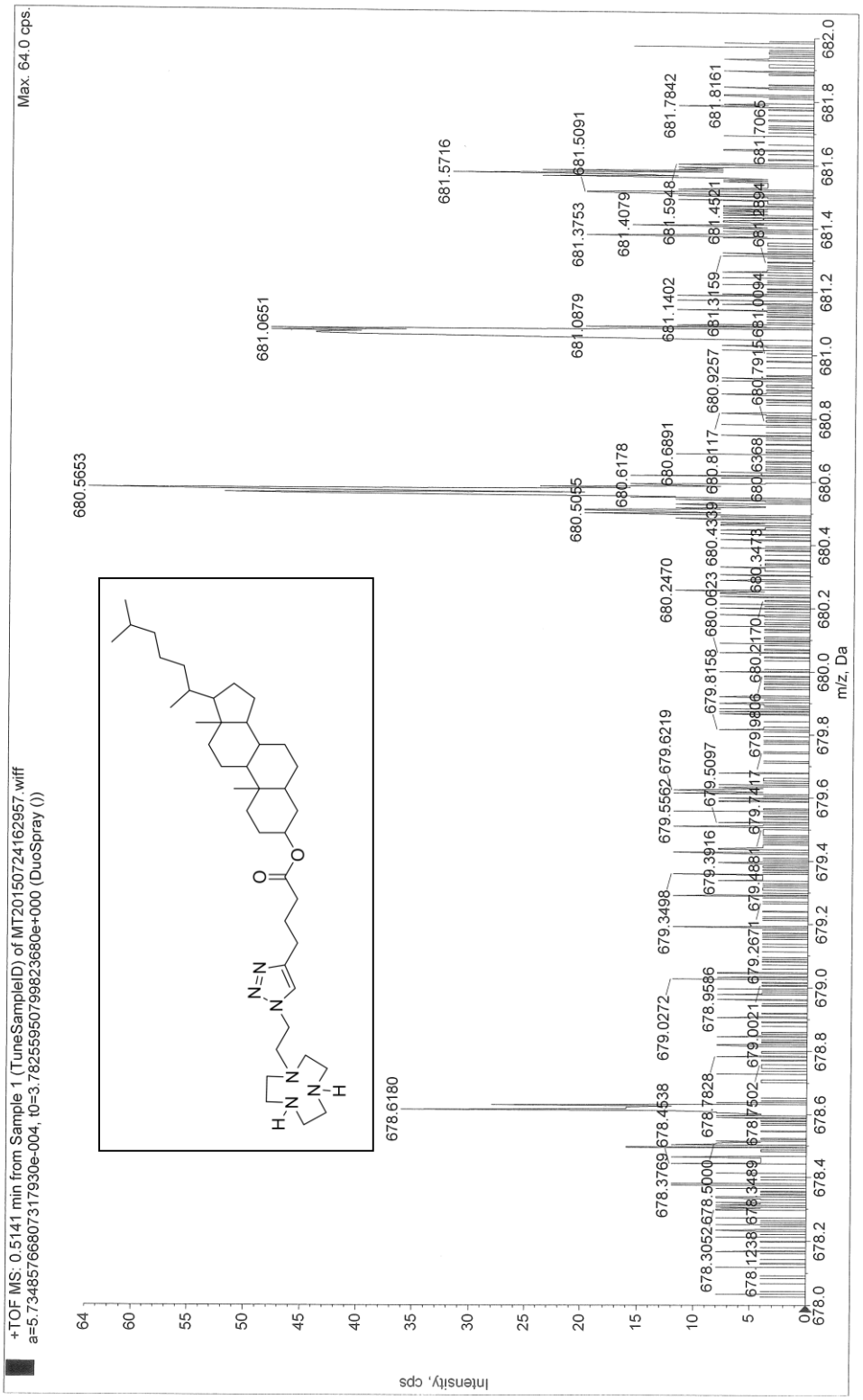
FAT-FT-IR (cm^{-1}): 3394, 3042, 1724



Şekil 4.15: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-butanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan ^{1}H NMR spektrumu

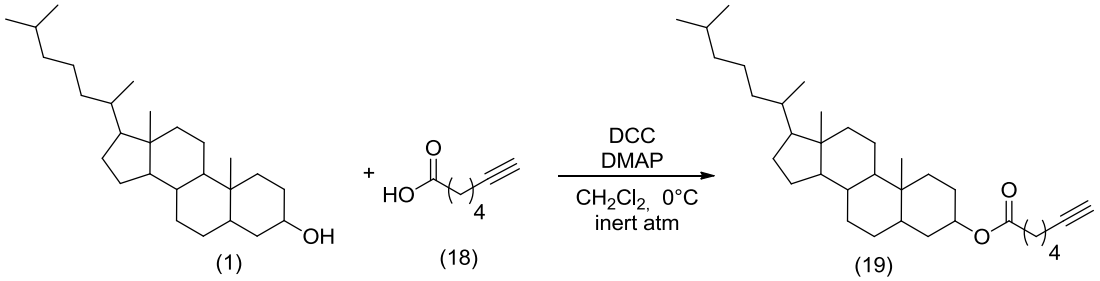


Şekil 4.16: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-butanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan IR spektrumu



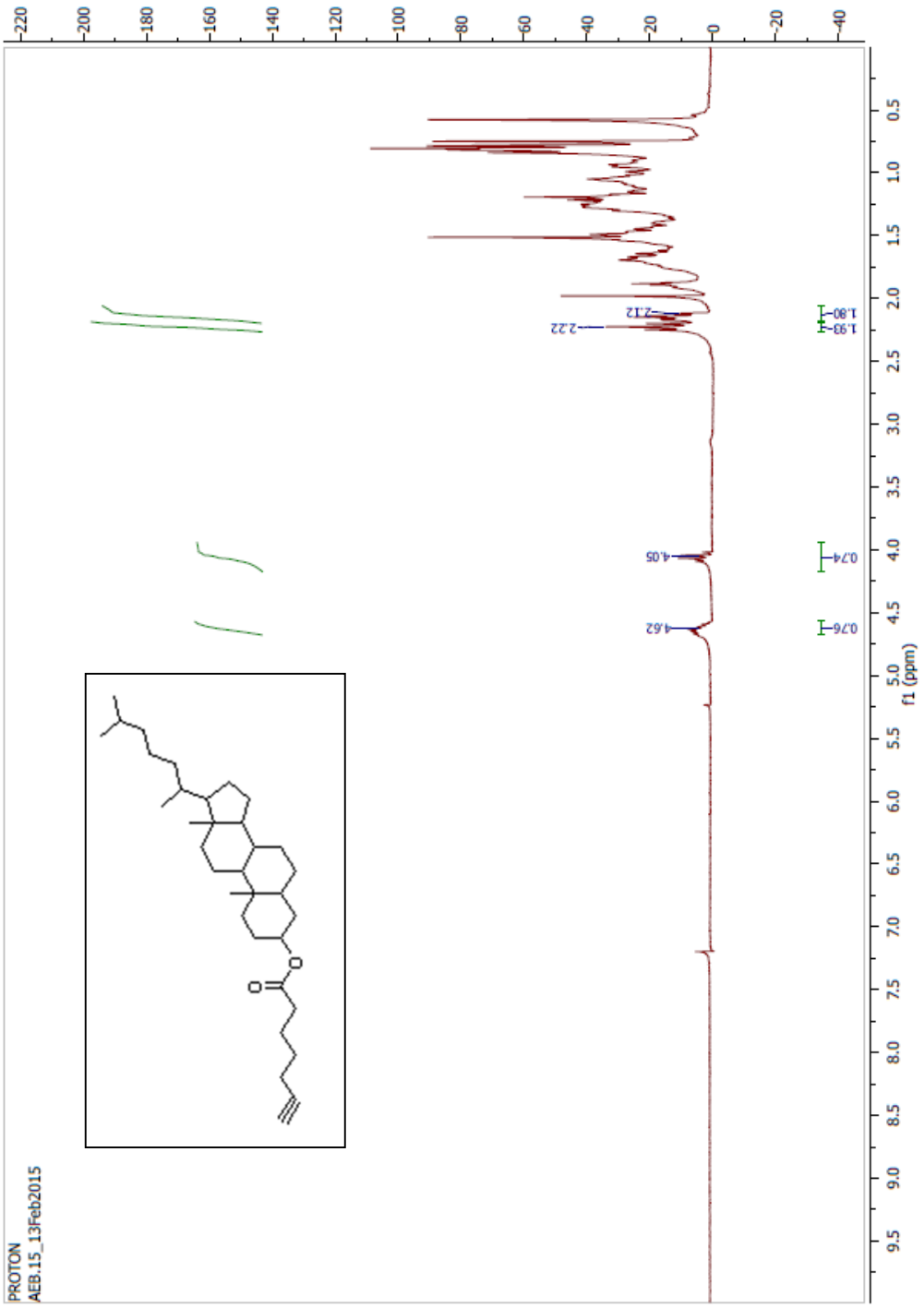
Şekil 4.17: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-butanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan +TOF MS spektrumu

4.7. Kolestanil-6-Heptinoat Sentezi

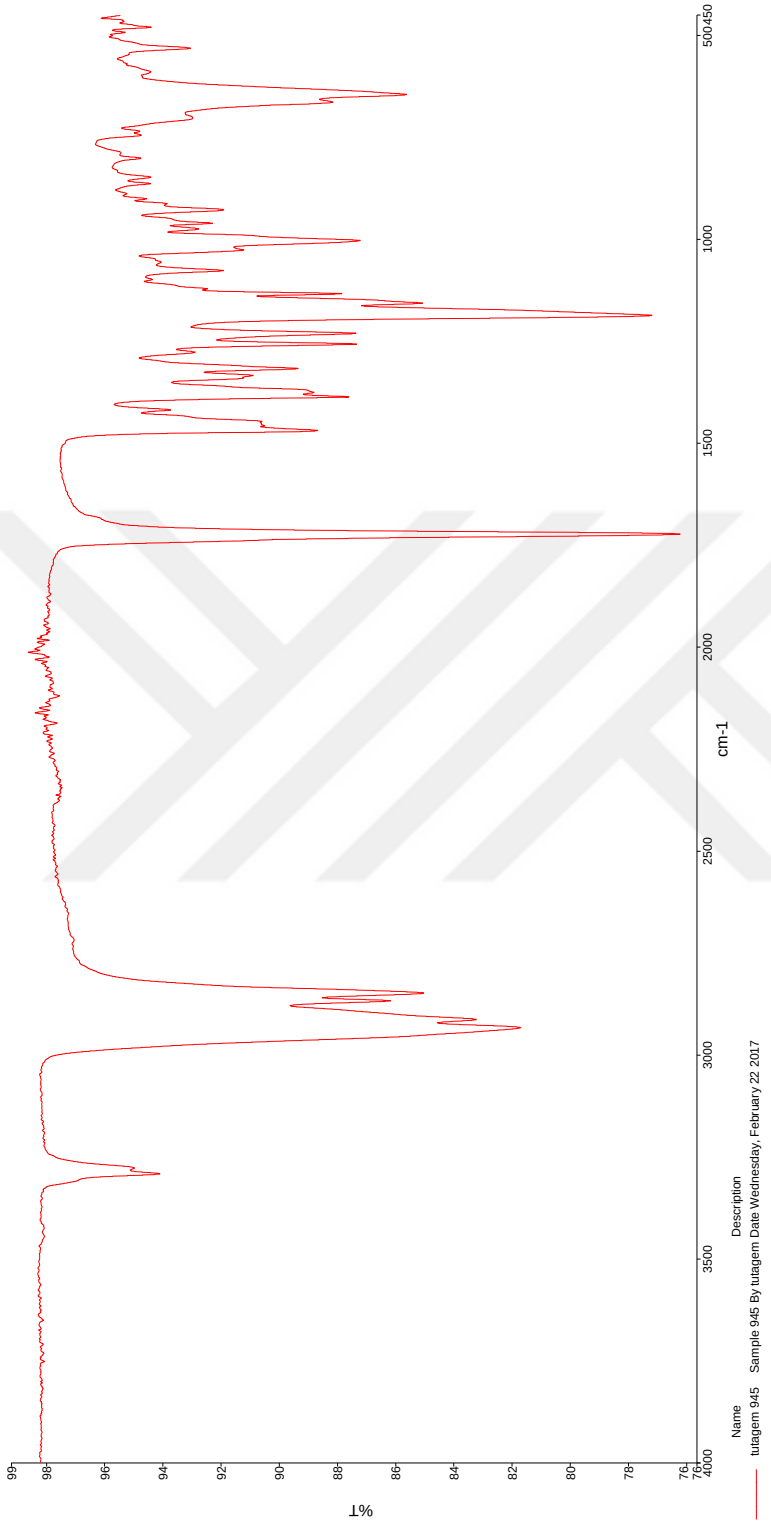


Üç boyunlu balonun içine kolestanol **(1)** 0.46 g (1.19 mmol) 10 mL kuru CH_2Cl_2 konuldu. Damlatma hunilerinden birine 2 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş 6-heptinoik asit **(18)** 0.3g (2.38 mmol) eklendi. Diğerine ise 4 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş DCC 0.37 mL (0.24 mmol) ve DMAP 0.03 g (0.24 mmol) çözelti karışımı eklendi. 0 °C'de azot altında 6-heptinoik asit çözeltisinin yarısı hızlıca kolestanol çözeltisinin üzerine ilave edildi. Ardından DCC-DMAP çözelti karışımının yarısı damla damla ilave edildi. 5 dk 0 °C de karıştırılmaya devam edildi. Ardından asit çözeltisinin geri kalanı hızlıca eklendi ve DCC-DMAP çözelti karışımının geri kalanı ilave edilerek 5 dk karıştırıldı. Oluşan katı süzüldü. Süzüntü rotary evaporator ile uzaklaştırıldı. Elde edilen beyaz katı hekzan:etilasetat (4:1) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 75 verimle 0.44 g beyaz renkli katı **(19)** elde edildi.

Kapalı Formül: $C_{34}H_{56}O_2$
^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.62 (m, 1H, O=C-O-CH), 4.05 (s, 1H, HC≡C), 2.22 (t, 2H, ≡C-CH_2), 2.12 (t, 2H, H_2C=CO), 1.95-0.64 (m, 50H, CH, CH_2, CH_3)
FAT-FT-IR (cm^{-1}): 3291, 3277, 1722

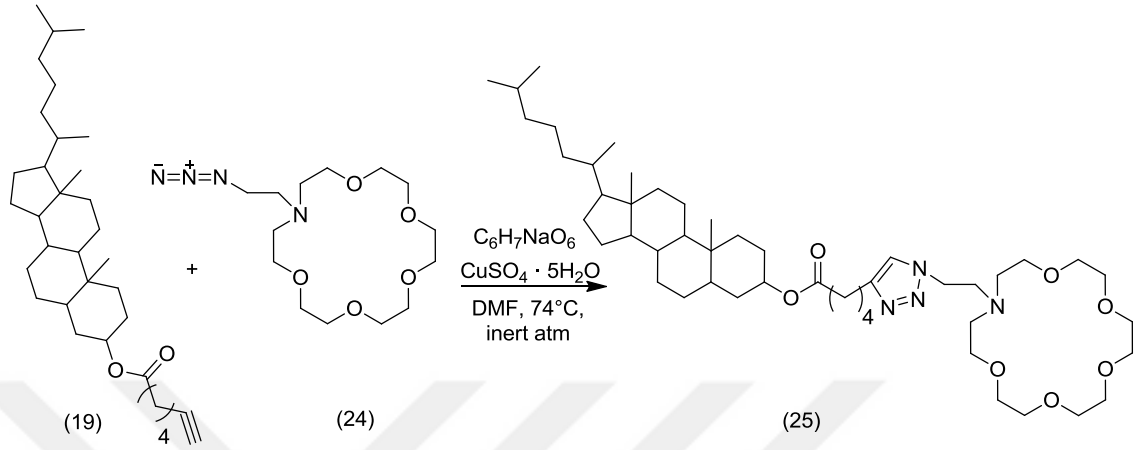


Şekil 4.18: 17-(5-metilhekzil)hekzadekahidro-1H-siklopenta[α]fenantren-3-il hept-6-inoat ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.19: 17-(5-metilhekzil)hekzadekahidro-1H-siklopenta[α]fenantren-3-il hept-6-inoat ^{1}H NMR spektrumu

4.8 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-pentanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan Sentezi

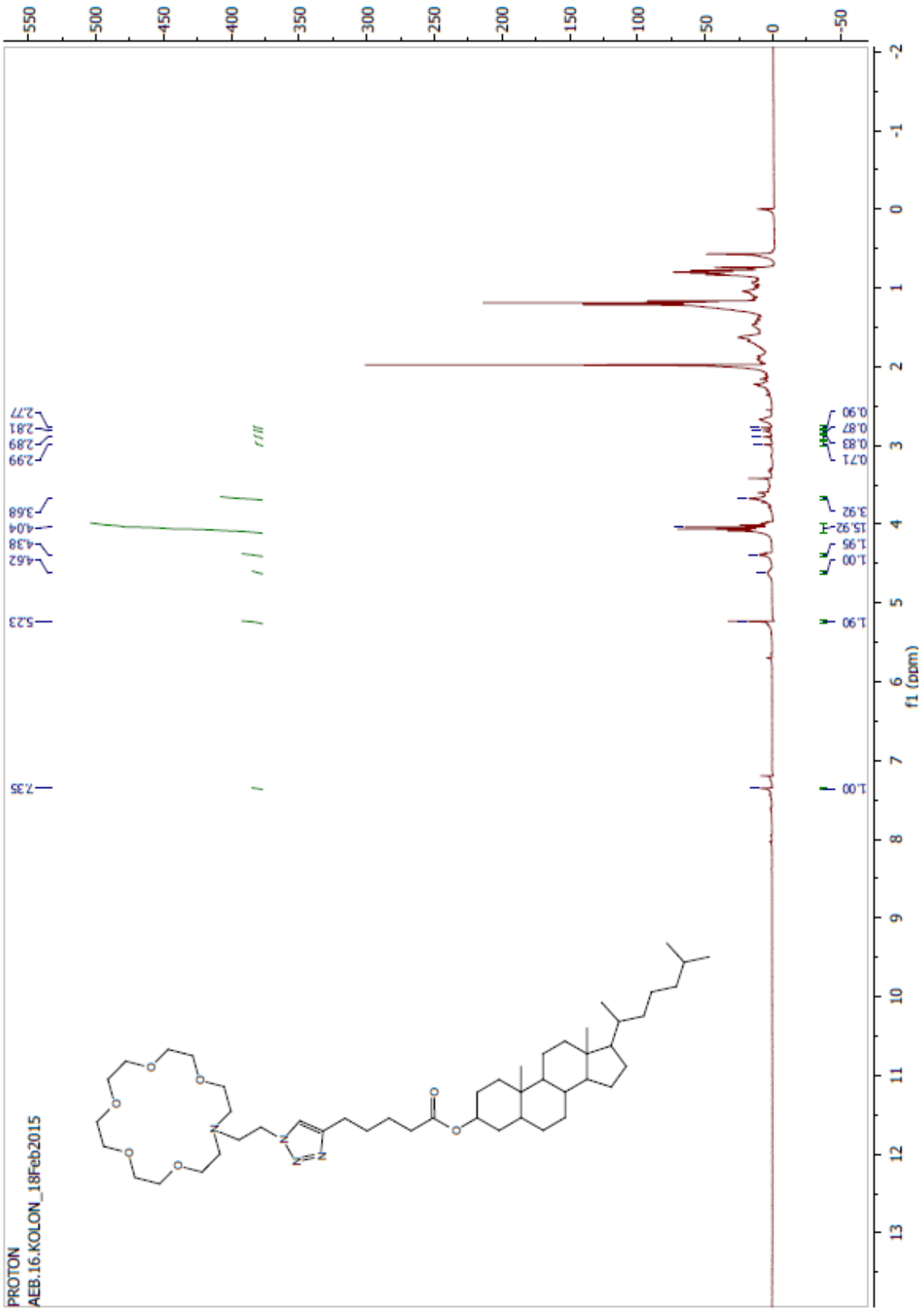


100 mL'lik reaksiyon balonuna 1-aza-18-taç-6 **(9)** 0.1 g (0.38 mmo)l bileşiği azot altında 10 mL kuru DMF içerisinde çözüldü. Üzerine Na_2CO_3 0.04 g (0.38 mmol) ilave edilip 10 dk karıştırıldıktan sonra 5 mL kuru DMF içerisinde çözülerek hazırlanan 2-bromo etanol **(21)** çözeltisi reaksiyon kabına damla damla ilave edilerek reaksiyon tamamlanana kadar (1 gün) geri yıkama yapıldı. Çözücü rotary evaporator yardımıyla uçuruldu. Saflaştırma işlemi yapılmadan elde edilen katı DMF içinde çözülerek üzerine 0 °C'de p-toluen sülfonil klorür **(22)** 0.08 g (0.42 mmol) ilave dildi. Ardından piridin 0.046 mL (0.57 mmol) ilave edilerek 10 dk 0 °C'de karıştırılmaya devam edildi ve oda sıcaklığında 1 gece karışmaya bırakıldı. Hidroksil grubunun iyi ayrılan grup haline getirilmesinden sonra reaksiyon kabına sodyum azür 0.027 g (0.42 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 1 gün daha karıştırılmaya devam edildi. Bu karışıma 17-(5-metilhekzil)hekzadekahidro-1H-siklopenta[α]fenantren-3-il hept-6-inoat **(18)** 0.19 g (0.38 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında tekrar 1 gün karıştırıldı ve sonra da 1 gün de geri yıkama yapıldı. Oluşan karışım süzüldü ve süzüntü rotary evaporator yardımıyla uzaklaştırldıktan sonra metanol:diklorometan (1:1-10:1) kolon kromotagrafisi yardımıyla saflaştırıldı. % 17 verimle 0.05 g sarımsı katı **(25)** elde edildi.

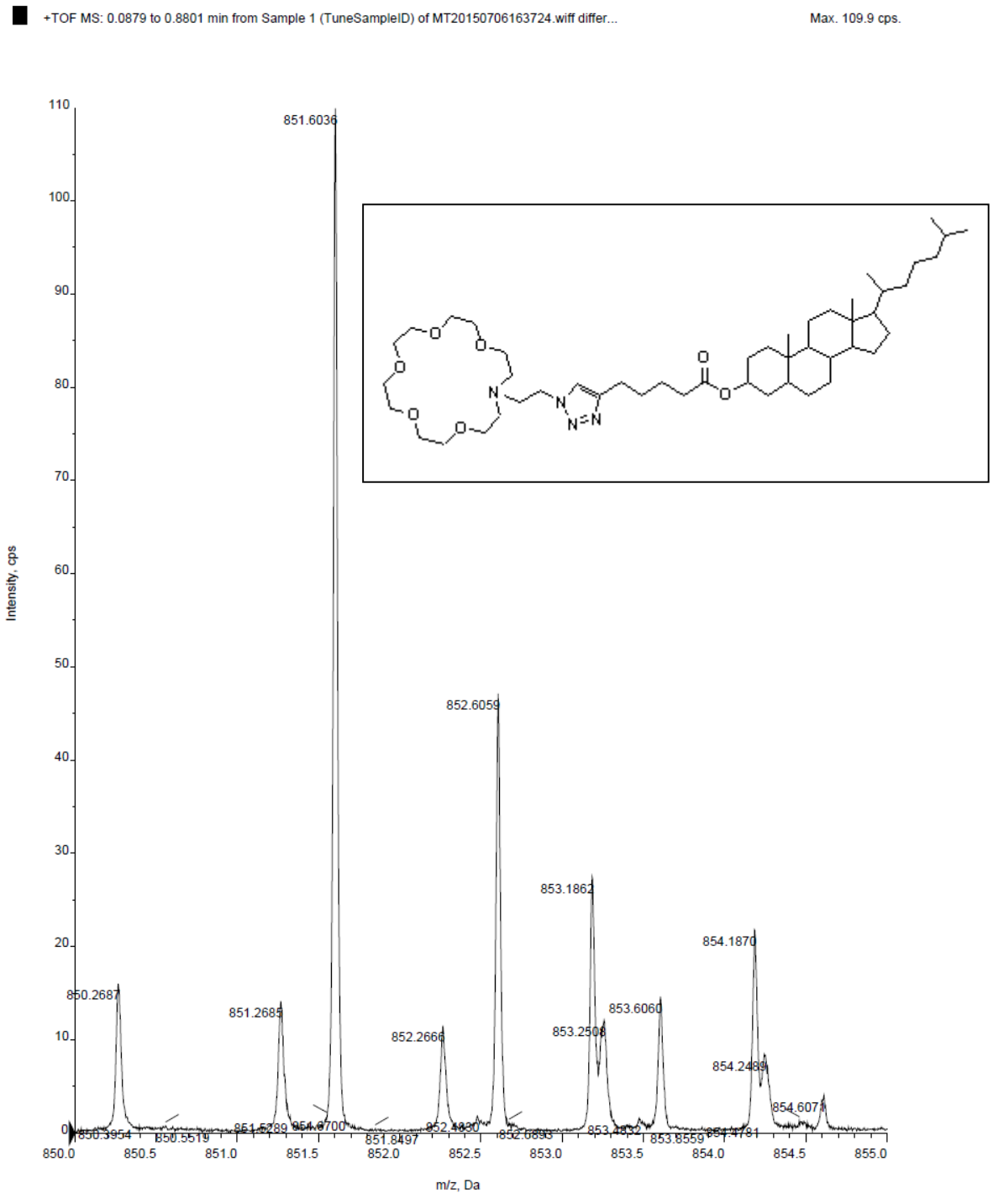
Kapalı formül: $C_{48}H_{84}N_4O_7$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37 (s, 1H, HC=C) 5.23 (t, 2H, N-CH_2) 4.62 (m, 1H, O=C-O-CH) 4.37 (t, 2H, N-CH_2) 4.01 (s, 16H, O-CH_2) 3.65 (s 4H, O-CH_2) 3.39 (s, 4H N-CH_2) 2.99 (t, 2H, C=C-CH_2) 2.89 (t, 2H, O=C-CH_2) 2.81(t, 2H CH_2) 2.77 (q, 2H, CH_2) 1.95-0.64 (m, 46H, CH, CH_2, CH_3,)

Hesaplanan, $C_{48}H_{84}N4O_7$ $(M+H)^+$, 851.6237; **Bulunan,** 851.6036.



Şekil 4.20: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-pentanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan ^{1}H NMR spektrumu

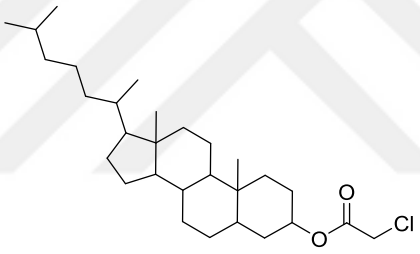


Şekil 4.21: 1-[(1H-1,2,3-triazol-4-pentanoiloksi)-kolestanil]-2-1,4,7-triazasiklononan etan +TOF MS spektrum

BÖLÜM 5

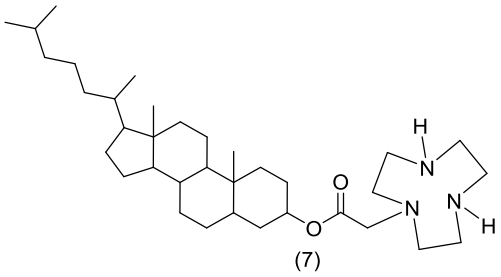
SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Bu tez çalışmasında kolestanol ve farklı taç eterler kullanılarak dördü taç eter olmak üzere toplam yedi yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR, Kütle spektroskopisi ile doğrulanmıştır.



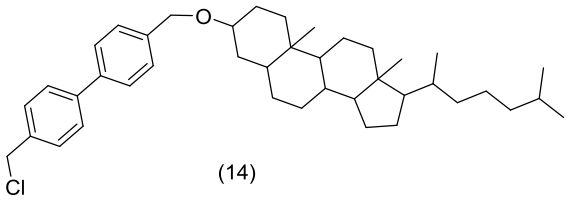
(5)

Kolestanil-kloroasetat **(5)**; kolestanol **(1)** ve trietilaminin CH_2Cl_2 içerisindeki reaksiyonundan elde edildi. Elde edilen **(5)** numaralı bileşiğin ^{1}H NMR'ı incelendiğinde 3,60 ppm de kolestanoldeki hidroksil grubunun bağlı olduğu HO-C**H** pikinin kaybolup 4.78 ppm de yeni pik oluşması ve 4.03 ppm de singlet -C**H**$_2$Cl pikinin varlığı yapıya kloroasetil klorürün bağlandığını göstermektedir. Ayrıca 0.6-2.0 ppm arasında steran halkasına ait pikler de kolestanol ile esterleştiğini doğrulamaktadır. ^{13}C NMR spekturumunda 74.27 ppm deki pik ester oksijenine bağlı **C**H'ı ve 170.58 ppm deki pik karbonil karbonunun varlığını göstermektedir.



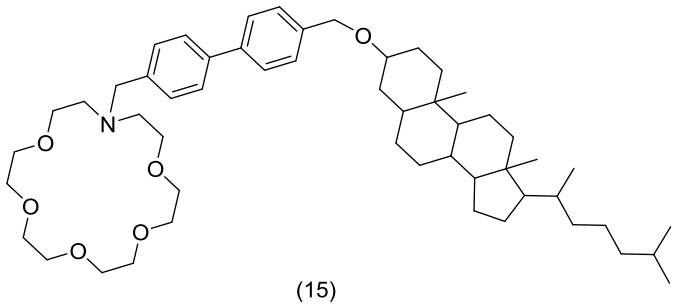
(7)

(7) nolu bileşiğik, 1,4,7-triazasiklononan trihidroklorit **(6)** nötral hale getirildikten sonra kolestonil-kloroasetat **(5)** CH_3CN içinde reaksiyona sokularak elde edildi. Elde edilen **(7)** numaralı bileşiğin ^{1}H NMR'ı incelendiğinde O-C**H** pikinin 4.78 ppm den 4.63 ppm e kayması, 3.34 ppm' de O=C-C**H**$_2$-N pikinin oluşması, 3.05 ppm'deki triplet 8H içeren C**H**$_2$–NH-CH_2 ait piki, 2.93 ppm'deki triplet 4H içeren pik CH_2-N-CH_2 ve 2.67 ppm'deki singlet 2H içeren pik ise N-**H** ait hidrojenlerin varlığını göstermektedir. Ayrıca 0.64-1.95 ppm aralığındaki pikler ise kolestanol bileşiğine ait hidrojenlerin varlığını göstermektedir. Bileşiğin kütle spektrumuna bakıldığında teorik olarak hesaplanan değerin 558.4998 olduğu ve deneysel olarak ölçülen değerin 558.5010 olduğu görülmektedir. Deneysel ve teorik değerler arasındaki 0,0012 fark bileşiğin varlığını kanıtlamaktadır.



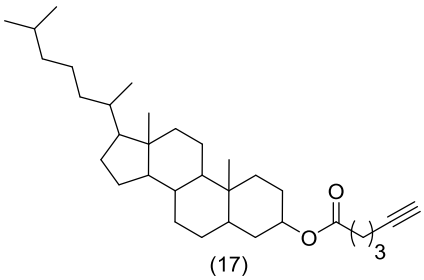
(14)

(14) nolu bileşik; kolestanolün 4,4'-bis(klorometil)-1,1'bifenil ile reaksiyonundan elde edildi. Elde edilen bileşiğin ^{1}H NMR'ı incelendiğinde 7.2-7.5 ppm'deki multiplet 8H içeren pik aromatik C-**H** lara, 4.56 ppm'deki singlet 2H piki klora bağlı hidrojenleri (Ar-C**H**$_2$-Cl), 4.47 ppm'deki singlet 2H piki ise oksijenin bağlı olduğu metilendeki hidrojeni (O–C**H**$_2$-Ar**)**, 3.29 ppm'deki multiplet 1H piki kolestanol halkası üzerinde bulunan oksijenin bağlı olduğu karbondaki hidrojenin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spekturumunda ise 69.50 ppm de piki oksijene bağlı olan -CH_2 karbonunun, 78,35 ppm'deki pik kolestanol halkasının oksijene bağlı olan –CH karbonunun, 127.33, 127.65, 128.30, 129.29, 136.41, 138.83, 139.77, 141.44 ppm pikleri bifenil halkası üzerindeki aromatik karbonların varlığını göstermektedir.



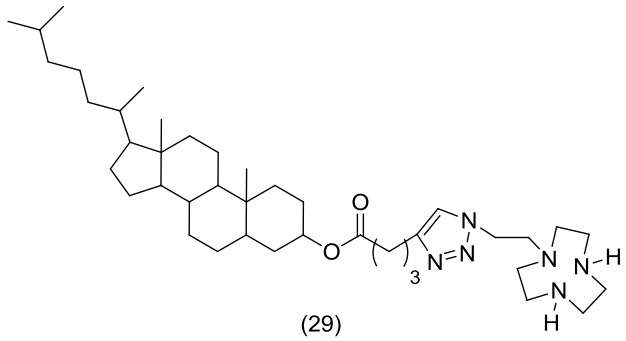
(15)

(14) nolu bileşiğin 1-aza-18-taç-6 ile reaksiyonu sonucunda hedeflenen **(15)** nolu bileşiğin ^{1}H NMR'ı incelendiğinde 7.2-7.5 ppm'deki multiplet 8H piki benzen halkası üzerinde bulunan aromatik hidrojenleri, 4.53 ppm'deki singlet 2H piki oksijene bağlı olan O-C**H**$_2$-Ar'nin, 3.82 ppm'deki singlet 2H piki azota bağlı bulunan N–C**H**$_2$-Ar'nin, 3.62 ppm'deki singlet 20H piki 1-aza-18-taç-6 halkası üzerinde bulunan oksijene bağlı olan -C**H**$_2$-O–C**H**$_2$-'in, 3.30 ppm'deki multiplet 1H kolestanol halkası üzerinde bağlı bulunan -O–C**H**'ın, 2.88 ppm'deki singlet 4H azota bağlı C**H**$_2$-N-C**H**$_2$'in, 1.95-0.62 ppm'deki multiplet 46H kolestanol bilesiği üzerinde yer alan C**H**, C**H**$_2$, C**H**$_3$ lerin varlığını göstermektedir. Bileşiğin kütle spektrumuna bakıldığında teorik olarak hesaplanan değerin 830.6298 olduğu ve deneysel olarak ölçülen değerin 830.6636 olduğu görülmektedir. Bu değerlerin birbirine yakın olması bileşiğin varlığını kanıtlamaktadır.



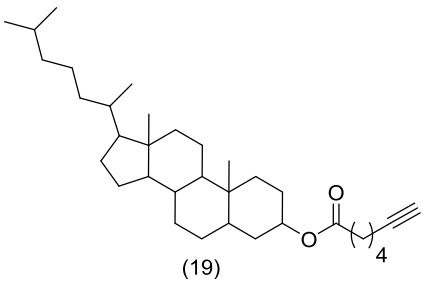
(17)

(17) nolu bileşik; **(1)** numaralı bileşik ile **(16)** numaralı bileşik CH_2Cl_2 çözücüsünde reaksiyona sokarak elde edildi. Elde edilen **(17)** numaralı bileşiğin ^{1}H NMR'ı incelendiğinde başlangıç maddesinde 3.60 ppm de görülen O-C**H** pikinin 4.70 ppm'e kayması, 2.41 ppm'deki singlet 1H piki uç alkinin ≡C**H**'ını, 2.25 ppm'deki triplet 2H piki uç alkine bağlı bulunan –CH_2'nin, 1.97 ppm'deki 2H piki karbonil grubuna bağlı olan –CH_2'nin varlığını göstermektedir.



(29)

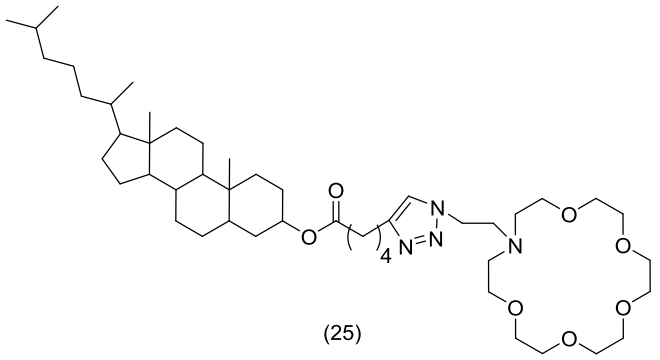
(29) nolu bileşik; **(28)** numaralı bileşik ile **(17)** numaralı bileşik DMF içerisinde reaksiyona sokarak elde edildi. Elde edilen **(27)** numaralı bileşiğin ^{1}H NMR'ı incelendiğinde 8.02 ppm'deki singlet 1H piki triazol halkası üzerinde bulunan C=C**H**'a, 4.99 ppm'deki 2H piki triazol halkasına komşu olan N-C**H**$_2$'ye, 4.69 ppm'deki multiplet 1H piki kolestanol halkası üzerinde bulunan oksijene bağlı O–C**H**'a, 3.51 ppm'deki 2H piki taç eter üzerinde bulunan CH_2-N**H**'ı, 3.12 ppm'deki 14H içeren pikin 1,4,7-triazasiklononan halkası üzerinde bağlı bulunan -HN–C**H**$_2$-C**H**$_2$-NH ve taç etere komşu olan N-C**H**$_2$'nin , 2,44 ppm'deki singlet 2H piki triazole bağlı =C–C**H**$_2$'ye, 2.26 ppm'de görülen 2H içeren pik CH_2-C**H**$_2$-CH_2'ye, 1.99 ppm'deki 2H karbonil karbonuna bağlı bulunan -C**H**$_2$-C=O'ye ait olduğu anlaşılmıştır. Bileşiğin kütle spektrumuna bakıldığında teorik olarak hesaplanan değerin 681.5716 olduğu ve deneysel olarak ölçülen değerin 681.5716 olduğu görülmektedir. Bu değerlerin aynı olması bileşiğin varlığını kanıtlamaktadır.



(19)

(19) nolu bileşik; **(18)** numaralı bileşik ile **(1)** numaralı bileşik CH_2Cl_2 çözücüsünde reaksiyona sokarak elde edildi. Elde edilen **(19)** numaralı bileşiğin ^{1}H NMR'ı incelendiğinde 4.6-4.8 ppm'deki multiplet 1H piki kolestanol üzerinde bulunan

oksijene bağlı O-C**H**'ın, 2.20-2.09 ppm'deki multiplet 8H piki 6-heptinoik asit kökünden gelen CH_2'lerin, 1.98 ppm'deki uç alkinin –CH'ın varlığını göstermektedir.



(25)

(25) nolu bileşik; **(19)** numaralı bileşik ile **(24)** numaralı bileşik CH_3CN içerisinde reaksiyona sokularak elde edildi. Elde edilen **(25)** numaralı bileşiğin ^1H NMR'ı incelendiğinde 7.35 ppm'deki singlet 1H piki triazol halkasındaki C=C**H**'ın, 5.23 ppm'deki 2H piki triazol halkasına komşu olan N-C**H₂**'nin, 4.62 ppm'deki multiplet 1H piki kolestanol halkası üzerinde bulunan oksijene bağlı O-C**H**'ın, 4.38 ppm'deki triplet 2H piki taç eter halkasına komşu olan N–CH_2'in, 4.04 ppm'deki singlet 16H ve 3.68 ppm'deki triplet 4H taç eterdeki oksijene bağlı O–C**H₂**-CH_2-N'lerin, , 2.77-2.99 ppm'deki arasındaki 4H içeren pikler taç eterdeki C**H₂**-N-C**H₂**'nin varlığını göstermektedir. Bileşiğin kütle spektrumuna bakıldığında teorik olarak hesaplanan değerin 851.6237 olduğu ve deneysel olarak ölçülen değerin 851.6036 olduğu görülmektedir. Bileşiğin NMR spektrumuna bakıldığında yapının değerlerin birbirine yakın olması bileşiğin varlığını kanıtlamaktadır.

Bu tez çalışması sonucunda literatürde oldukça az çalışılmış olan kolestanolden taç eter türevi (7, 15, 25, 27) yeni bileşikler elde edilmiştir. Ayrıca kolestanol türevi taç eterlerin sentezinde kullanılan 14, 17 ve 19 nolu bileşiklerin sentezi ilk defa yapılmış olup, literatüre kazandırılmıştır. Sentezlenen 7, 15, 25 ve 27 nolu bileşiklerin taç eter türevi olması bu bileşiklere metal tutma özelliği katabileceği ve kolestanlün transmembran özelliği düşünüldüğünde çalışmaya ayrı bir önem kazandırmaktadır.

KAYNAKLAR

[1] Daniel W. Fitzpatrick, Henry J. Ulrich, ***Macrocyclic Chemistry New Research Developments,*** Nova Science Publisher İnc. New York, the United States, 2010

[2] Erol AÇIKKALP ***''Taç Eterlerin Özellikleri'',*** Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, 1986.

[3] Mehmet KAZAYLEK ***''Kiral Lariat Taç Eterlerin Sentezi ve Moleküler Tanıma Özelliklerinin İncelenmesi''*** Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, 2011.

[4] George W. Gokel, W. Matthew Leevy, Michelle E. Weber, ***Crown Ethers: Sensors for Ions and Molecular Scaffolds for Materials and Biological Models,*** Chem. Rev., 104, 5, 2723-2750, 2004

[5] İsmet BAŞARAL ***''Yeni Coumarin Taç Eterlerin Sentezi ve Kompleksleşme Sabitinin Saptanması'',*** Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, 2007.

[6] Aşkın KİRAZ ***''Yeni Tür Schıff Bazı Taç Eter Ligandlarının Sentezi, Kompleksleri ve Yapılarının İncelenmesi''*** Doktora Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Çanakkale, 2008.

[7] Hüseyin GÜLER ***'' Yeni 4-Siyanobenziloksibenzaldehit Türevleri ile 4-Aminoantipirin ve 4'-Aminobenzo-15-Taç-5'in Kondensasyon Reaksiyonları ve Sentezlenen Taç eterlerin Alkali Metal Kompleksleri''*** Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Ankara, 2011.

[8] Pınar KÖKSAL ***''Aldehit Grubu Bulunduran Crown Eterlerin Sentezi, Kondensasyon Reaksiyonları ve Kompleksleri''*** Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Ankara, 2011.

[9] B. R. Pandya, Y. K. Agrawal, ***Synthesis and Characterisation of Crown Ether Based Azo Dyes,*** Dyes and Pigments, 52, 161-168, 2002

[10] Sean Micheal Kerwin, ***Synthesis of a DNA-Cleaving Bis(propargylic) Sulfone Crown Ether,*** Tetrahedron Letters, 35, 7, 1023-1026, 1994

[11] Sedat Semih BAŞTÜRK ***''Faz Transfer Katalizörleri ve Organik Sentezlerde Kullanımı''*** Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Trakya, 2011.

[12] Imai K., Osuga T., ***A Simple and Sensitive Assay of Total Bile Acids,*** SBA Clin. Chim. Acto., 70, 79-86, 1976

[13] T. Verleyen, U.Sosinska, S. Iannidou, R. Verhe, K. Dewettinck, A. Huyghebaert, W. D. Greyt, ***Influence of the Vegatable Oil Refining Process on Free and Esterified Sterols,*** JAOCS, 79, 10, 947-953, 2002

[14] Caner UYSALCAN ***"Grubbs Reaksiyonlarının İncelenmesi",*** Yüksek Lisans. Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Edirne, 2011

[15] John E. Moses, Adam D. Moorhouse, ***The Growing Applications Of Click Chemistry,*** Chem. Soc. Rev., 36, 1249-1262, 2007

[16] Abbas Abdulameer Salman, Mojtaba Tabandeh, Thorsten Heidelberg, Rusnah Syahila Duali Hussen, ***Functional Glycolipid-Crown-Ethers By Click Chemistry,*** Carbohydrate Research, 406, 41-45, 2015

[17] Yueling Liu, Yahong Xue, Huifen Tanga, Mi Wang, Yu Qin, ***Click-İmmobilized K^+-Selective İonophore For Potentiometric And Optical Sensors,*** Sensors and Actuators B, 171-172, 556-562, 2012

[18] George W. Gokel, Jeanette C. Hernandez, Anthony M. Viscariello, Kristin A. Arnold, Charles F. Campana, Luis Echegoyen, Frank R. Fronczek, Richard D. Gandour, Charles R. Morgan, John E. Trafton, Steven R. Miller, Carlo Minganti, Doan Eiband, Rose Ann Schultz, and Melody Tamminen, ***Steroidal Lariat Ethers: A New Class Of Macrocycles And The Crystal, Structure of N-(Cholesteryloxycarbonyl)aza-15-crown-5,*** J. Org. Chem., 52, 14, 2963-2968, 1987

[19] Jong Hwa Jung, Yoshiyuki Ono, Seiji Shinkai, ***Novel Preparation Method For Multi-Layered, Tubular Silica Using,*** J. Chem. Soc., 2, 1289-1291, 1999

[20] William J. Kerr, Michael Middleditch, Allan J. B. Watson, ***New Potentially Chelating Chiral Magnesium Amide Bases for Use in Enantioselective Deprotonation Reactions,*** Synlett, 2, 177-180, 2011

[21] Julien Massue, Sally E. Plush, Celia S. Bonnet, Doireann A. Moore, Thorfinnur Gunnlaugsson, ***Selective mono N-alkylations of Cyclen in One Step Syntheses,*** Tetrahedron Letters, 48, 8052-8055, 2007

[22] Oscar Murillo, Iwao Suzuki, Ernesto Abel, Clare L. Murray, Eric S. Meadows, Takashi Jin, George W. Gokel, ***Synthetic Transmembrane Channels: Functional Characterization Using Solubility Calculations, Transport, Studies, and Substituent Effects,*** J. Am. Chem. Soc., 119, 24, 5540-5549, 1197

[23] George W. Gokel, Jeanette C. Hernandez, Anthony M. Viscariello, Kristin A. Arnold, Charles F. Campana, Luis Echegoyen, Frank R. Fronczek, Richard D. Gandour, Charles R. Morgan, John E. Trafton, Steven R. Miller, Carlo Minganti, Doan Eiband, Rose Ann Schultz, Melody Tamminen, ***Steroidal Lariant Ethers: A New Class of Macrocycles and the Crystal Structure of N-(Cholesteryloxycarbonyl)aza-15-crown-5,*** J. Org. Chem., 52, 14, 2963-2968, 1987

[24] Lourdes E. Echegoyen, Jeanette C. Hernandez, Angel E. Kaifer, George W. Gokel, Luis Echegoyen, ***Aggregation of Steroidal Lariat Ethers: The First Example of Nonionic Liposomes (Niosomes) formed from Neutral Crown Ether Compounds,*** J. Chem. Soc.,Chem Commun, 836-837, 1988

[25] George R. Newkome, Charles R. Marston, ***Nicotinic Acid Lariat Ethers: Syntheses, Complexation, and Reduction,*** J. Org. Chem., 50, 22, 4238-4245, 1985

[26] Emilliano Tamanini, Arna Katewa, Lisa M. Sedger, Matthew H. Todd, Michael Watkinson, ***A Synthetically Simple, Click-Generated Cyclam-Based Zinc(II) Sensor,*** Inorganic Chemistry, 48, 1, 319-324, 2009

[27] Pedro Ramirez-Lopez, Maria C. de la Torre, Hector E. Montenegro, Maria Asenjo, Miguel A. Sierra, ***A Straightforward Synthesis of Tetrameric Estrone-Based Macrocycles,*** Org. Letters, 10, 16, 3555-3558, 2008

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında İstanbulda ilinde doğdum. İlk ve orta öğretimimi Peyami Safa İlköğretim okulunda, lise öğrenimimi Tuzla Lisesisinde tamamladım. 2008 yılılnda Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümüne başladım ve 2012 senesinde Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım.