TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sterollerden İmin Tipi Dimer Eldesi

Koray Özaraz

Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Yrd. Doç. Dr. H. R. Ferhat Karabulut

Edirne-2010

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STEROLLERDEN İMİN TİPİ DİMER ELDESİ

Koray ÖZARAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman
Yrd. Doç. Dr. H.R.Ferhat Karabulut

EDİRNE-2010

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STEROLLERDEN İMİN TİPİ DİMER ELDESİ

Koray ÖZARAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez 11 / 02 /2009 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından kabul edilmiştir.

EDİRNE-2010

ÖZET

Bu çalışmada, steroidler, bir steroid türevi olan kolesterol, yükseltgeyici reaktifler, hedef bileşik olan imin moleküllerinin yapıları, bunların safra kesesine etkileri ve kullanım alanları hakkında bilgi verilmiştir.

Kolesterol ve kolestanolün son yıllarda popülaritesi artmış olan IBX bileşiği ile yükseltgenme reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve elde edilen verimler daha basit bir yükseltgeyici olan kromik asitle yapılan denemeden elde edilen sonuçlarla kıyaslamıştır. Yükseltgenme ürünü olarak elde edilen kolesteron ve kolestanon bileşikleri, 1,2-etilendiamin, 1,4-diaminobutan, 1,8-diaminooktan, 1,5-diaminonaftalin ile reaksiyona sokularak bu bileşiklerden imin tipi dimerler elde edilmiştir. Elde edilen moleküllerin yapıları, erime noktası, IR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR, DEPT spektrumları kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kolesterol, Kolestanol, İmin, Dimer, IBX.

SUMMARY

In this study, we mentioned about steroids and its derivatives, some oxidative reagents, imine compounds which are main target, effects on the gallbladder and uses of steroids.

Cholestrole and cholestanol has been reacted with IBX which is used as an oxidative reagent in the last two decades and this reaction's yield was compared with that of chromic acid which is a simplier oxidative reagent. Cholestrone and cholestanone compounds which are oxidation products were reacted with 1,2-ethylenediamine, 1,4-diaminobutane, 1,8-diaminooktane and 1,5-diaminonaphthalene respectively and we obtained imine typed dimers. The structwres of these were confirmed by melting points, IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and DEPT spectrums.

Keywords: Cholestrole, Cholestanole, Imine, Dimer and IBX

İÇİNDEKİLER

1.STEROİDLER 1
2. SAFRA ASİTLERİ 2
2.1. Safra Asitlerinin Biyosentezi 3
2.2. Safra Asitlerinin Yapısal, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 5
2.3. Safra Asitlerinin Farmakolojik Uygulamaları 6
2.4. Safra Asitlerinin Reaksiyonları 6
3. KOLESTEROL 8
3.1. Yiyeceklerdeki Kolesterol 9
3.2. Kolesterol Biyosentezinin Safhaları 9
3.3. Kolesterol Esteri 10
3.4. Kolesterolün Reaksiyonları 10
4. YÜKSELTGENME 13
4.1. Yükseltgenme reaktifleri 13
4.2. Yükseltgenme Reaksiyonları: 14
4.2.1. Corey-Kim Oksidasyonu: 14
4.2.2. Jones Oksidasyonu: 15
4.2.3. CTADC (setiltrimetil amonyum dikromat) İle Yükseltgenme: 16
4.2.4. Dess-Martin Oksidasyonu: 17
5. IBX 18
5.1. IBX' in eldesi 18
5.2. IBX' in reaksiyonları 19
6. İMİN ELDESİ 21
6.1. İminlerin Kullanım Alanları ve Önemi 22
6.2. İmin Sentezi 23
7. MATERYAL VE YÖNTEM 26
7.1. Kullanılan Kimyasallar 26
7.2. Kullanılan Araç ve Gereçler 27
7.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler 28
8. BULGULAR 33
8.1. Deneysel Bölüm 33
9. IR ve NMR Spektrumları 41

10. SONUÇLAR VE TARTIŞMA **60**
11. KAYNAKLAR **64**
EK 1:Şekiller Dizini **67**
EK 2:Tablolar Dizini **69**
EK 3:Figürler Dizini **70**
EK 4: Deneyler Dizini **71**
12. ÖZGEÇMİŞ **72**
13. TEŞEKKÜR **73**

SİMGELER VE KISALTMA

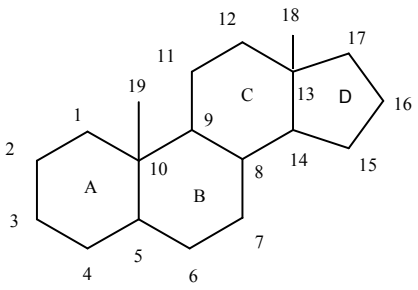
DMP	Dess-Martin Periyodin
Hz	Hertz
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
SSA	Steroidal Serum Antikorları
ppm	part per milion
m	mutiplet
s	singlet
t	triplet
d	dublet
m	multiplet
dd	duble dublet
IBX	2-iyodobenzoik asit
NCS	N-klorosüksinimit
DMS	Dimetil sülfit
CTADC	setiltrimetil amonyum dikromat
[bmim]BF_4	1-butil-3-metil imidazoliyumtetrafloroborat
[bmim]PF_6	1-butil-3-metil imidazoliyumhekzaflorofosfat
DCC	Disikloheksilkarbondimid
DMAP	Dimetilaminopridin
THF	Tetrahidrofuran
CoA	Koenzim A
TLC	İnce tabaka kromatografisi

1.STEROİDLER

Stereoidler, benzer fonksiyonlar gösterdiği için lipit grubuna girer. Steroid grubunun bir üyesi olan sterollerin en önemli türevi steran halkası içeren kolesteroldür ve bu bileşik ilk defa 1770 yılında izole edilmiştir.

Sterodiler, steran halkası (Şekil 1.1) adı verilen üç tane altılı, bir tane beşli olmak üzere dört halkalı sistemdir. Siklopentanoperhidrofenantren halkası olarak bilinen bu steran sisteminde halkalar A, B, C ve D harfleri ile simgelenmektedir. Halka düzleminin üstünde yer alan gruplar β, altında yer alan gruplar ise α ile gösterilmektedirler.

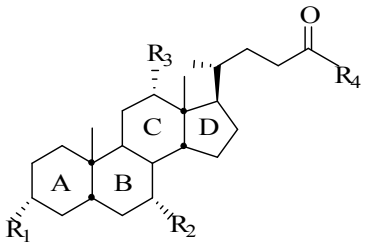
Steroidlerin hepsinin 3. karbon atomunda, hidroksil veya karbonil grubu bulunmaktadır. Diama β konumunda bulunan 10. ve 13. karbonlara eklenen metil grupları sırasıyla 19. ve 18. karbonlar olarak numaralandırılmaktadır. Bazı steroidlerin 12. karbonunda karbonil veya hidroksil grubu yer almaktadır. Bu sınıfta yer alan bileşiklerin 17. karbonunda 2 ile 10 karbondan oluşan bir yan zincir bulunabilir. Yan zincir yerine sadece karbonil veya hidroksil grubu da bulunabilmektedir. 10. karbondaki metil grubu ile aynı tarafta bulunan sübstitüentler cis konumunda olup β veya düz çizgi ile ters yönde bulunanlar ise trans konumunda olup α veya kesikli çizgi ile gösterilmektedirler (Imai, 1976).



Şekil 1.1: Steran Halkasına ait Yapı

2. SAFRA ASİTLERİ

Safra asitleri, 24 karbonlu steroidler olup kolanik asidin oksi türevleridirler. Safra asitleri, yapılarındaki steran halkasında bir veya daha fazla hidroksil grubu ve 5 karbondan oluşan yan zincirinde bir karboksil grubu bulundurur (Şekil 2.1) (İkonen, 1977).



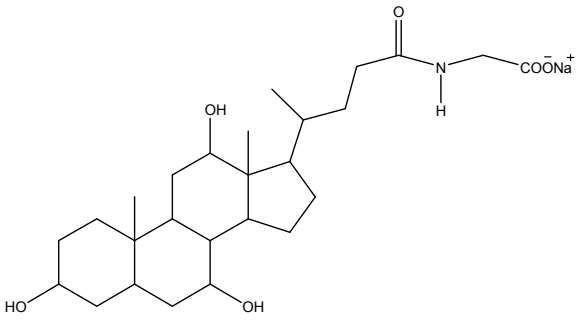
Şekil 2.1: Safra Asitlerinin Yapısı

Primer safra asitleri, sterol çekirdeğinin yan zinciri olan izopropil grubundan bazı grupların ayrılması ve birkaç hidroksilasyonun meydana gelmesi ile oluşurlar. Primer safra asitlerinin en yaygın olanı kolik ve kenodeoksikolik asittir. Bu bileşiklerdeki birkaç değişiklik ile sekonder safra asitleri elde edilir. Bunlara örnek olarak deoksikolik asit ve litokolik asidi verebiliriz (Tablo 2.1).

		R^1	R^2	R^3	R^4
primer safra asileri	kolanik asit	H	H	H	H
	kolik asit	OH	OH	OH	OH
	kenodeoksikolik asit	OH	OH	H	OH
sekonder safra asitleri	deoksikolik asit	OH	H	OH	OH
	litokolik asit	OH	H	H	OH
	glikolan	OH	OH	OH	$NHCH_2CO_2^-$
	taurokolan	OH	OH	OH	$NHCH_2CH_2SO_3^-$

Tablo 2.1: Safra Asitlerinin Türevleri

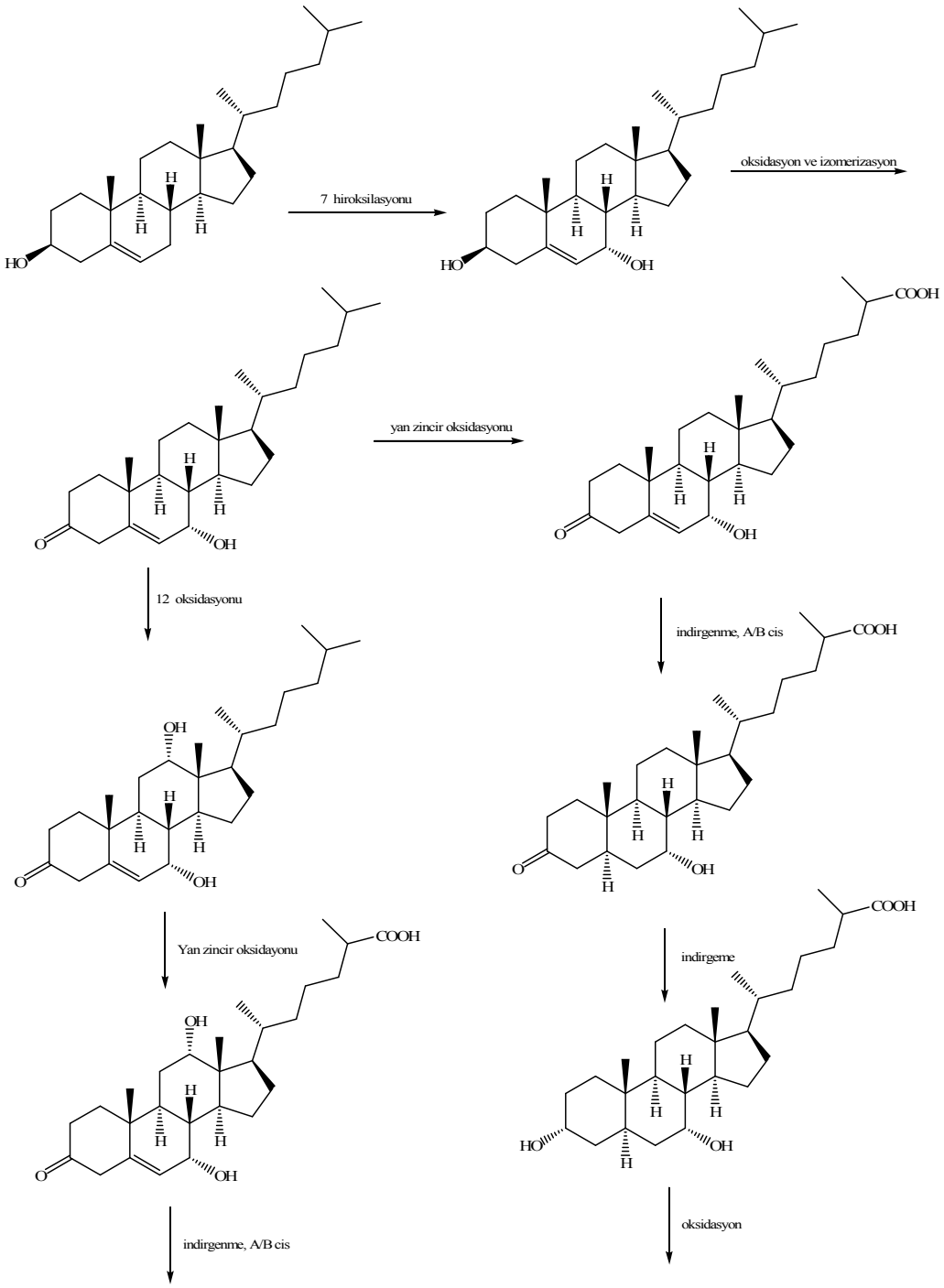
Safra asitleri, insan safrasında serbest halde bulunmazlar; ya glisin konjugelerinin ya da bir sistein türevi olan taurin konjugelerinin sodyum tuzları şeklinde bulunurlar.

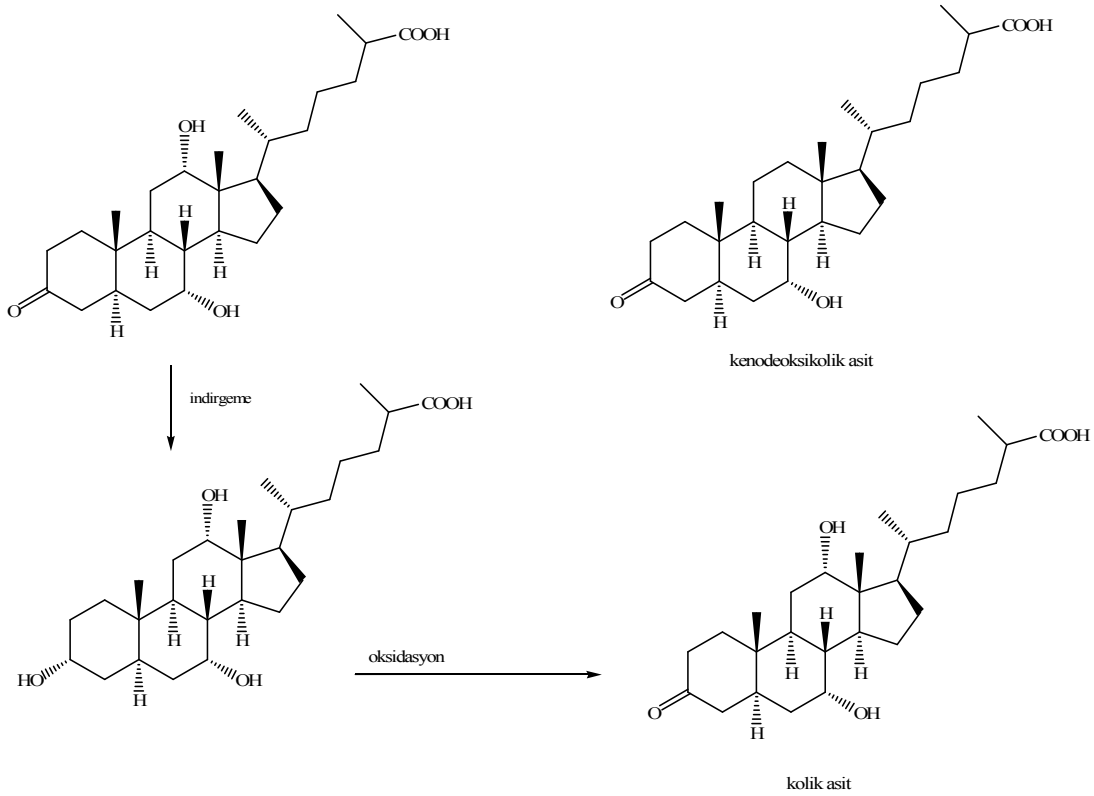


Şekil 2.2: Taurin Konjugelerinin Sodyum Tuzları

2.1.Safra Asitlerinin Biyosentezi:

Karaciğerde kolesterol katabolizma sonu ürünler olarak safra asitlerini oluşturur. Safra asit biyosentezi, steroid çekirdeğinin ve yan zincirin reaksiyonları sonucu birkaç adımda oluşur. Klasik biyosentez yolu 7-α hidroksilaz tarafından katalizlenen kolesterolün 7-α hidroksilasyonu ile başlar. Bu adımın safra asitlerinin biyosentezinde sınırlı bir adım olduğu düşünülmektedir. Oksidasyon ve izomerizasyondan sonra elde edilen 7-α hidroksikolestanone anahtar bileşiktir. Safra asitlerinin biyosentezinde ikinci anahtar metabolik adım olan yan zincir oksidasyonudur (Elina 2007).


7 hiroksilasyonu
oksidasyon ve izomerizasyon
yan zincir oksidasyonu
12 oksidasyonu
indirgenme, A/B cis
Yan zincir oksidayonu
indirgeme
indirgenme, A/B cis
oksidasyon
HO
OH
O
COOH
H



Şekil 2.3: Safra Asitlerinin Biyosentezi

2.2. Safra Asitlerinin Yapısal, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri:

Safra asitleri, apolar yapılara moleküller arası kuvvetlerle bağlanarak yüzey gerilimini azaltmasının yanı sıra üzerindeki değişik fonksiyonel gruplar sayesinde çeşitli reaksiyonlar da verebilirler. Örneğin, karboksilli asit grubu, esterleştirilebilir, amidleştirilebilir, indirgenebilir veya alkolidler, organik bazlar ve metal iyonları ile reaksiyona girerek tuzlarını oluşturabilirler. Hidroksil gruplarının oksidasyona karşı reaktivitesi 7-OH>12-OH>3-OH ve 6-OH>3-OH şeklindedir. Asetilasyon, hidroliz ile karşılaştırıldığında indirgenme sırası 3-OH>7-OH>12-OH şeklinde olmaktadır.

Safra asitleri; sindirime katılabilmeleri ve yağda çözünülebilen vitaminleri hatta yağ asitlerinin emilmesini sağlayabilmeleri açısından önemli görevlere sahiptir (Gao,1977).

2.3. Safra Asitlerinin Farmakolojik Uygulamaları

Kolesterol ve türevi bileşiklerin, farmakolojik uygulama alanları oldukça geniştir. Safra taşlarının eritilmesi, safra asidi eksikliğinin tedavisi, safra asitleri ve türevlerinin karaciğer hastalıkları tedavisindeki kullanımları farmakolojik uygulamalara örnek olarak verilebilir. Safra asitlerinin antiviral özelliği olduğu gibi bazı safra asit esterlerinin mantar hastalığı tedavisinde kullanıldıkları da bilinmektedir. Karaciğere özgü ilaçların, potansiyel taşıyıcılar gibi davrandıkları, absorpsiyonu arttırma özelliğinin olduğu ve kolesterol seviyesini düşürdüğü de tespit edilmiştir (Guest, 1971).

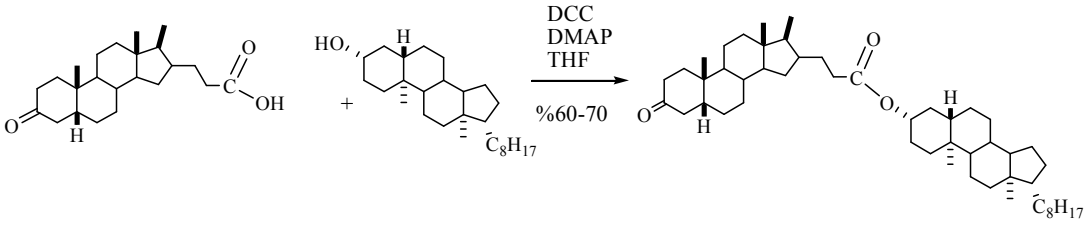
Safra asit türevleri ve bunların kompleksleri tıp alanında; ağrı kesicilerde, gram-negatif bakterilere duyarlı antibiyotiklerde, radyofarmasötiklerde kullanılmaktadır. Safra asidinden üretilen ilaçlar karaciğere özgü ilaç olarak tasarlanmıştır. İnce bağırsakta zayıf olan ya da az miktardaki emilimi arttırmak için kullanılabilir. Litokolik asidin N-sübstitüe amidi ve 3α-hidroksi-24-amino-5β-kolanın türevleri, gram-pozitif bakterilere karşı aktivitesinin olduğu görülmüştür. Polimerik ve insülin türevi safra asitleri, şeker hastalığı tedavisi için üretilen ilaçlarda kullanılmaktadır (Pepin, 1985).

Steroidal serum antikorları (SSA) yönteminin, serum safra asitlerinin karaciğer fonksiyonlarını göstermede önemli bir test olduğu anlaşılmış, ancak yöntemlerin pratik olmaması nedeniyle rutine sokulmamıştır.

Geliştirilen enzimatik spektofotometrik metotla kolay bir şekilde hassas olarak ölçülmüş ve diğer karaciğer fonksiyon testleri ile karşılaştırıldığında klinik önemi anlaşılmıştır (Nair, 1986).

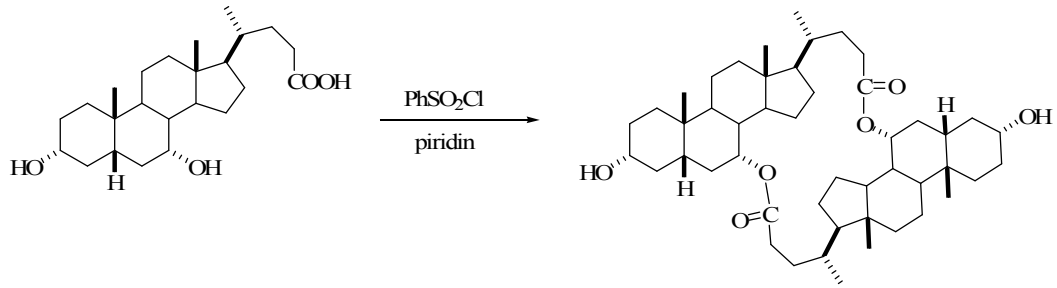
2.4. Safra Asitlerinin Reaksiyonları

Mukherjee ve arkadaşları, 1,3,5(10)-estatrien-17-il enol eterler ile 3-keto steroid dimerlerinin sentez ve uterotropik aktivitelerini incelenmiştir. 3-okso-5β-kolanoik asit ve kolestanoldan dimeri bulunmuştur (Şekil 2.4) (Mukherjee, 1997).



Şekil 2.4: Mukherjee Yapısı Dimerler

Schulze ve arkadaşları tarafından kenodeoksikolik asidin piridin ve fenil sülfonil klorür ortamında 36 saat refluks edilmesi ile dilakton formu elde edilmiştir (Şekil 2.5) (Yuexian Li and Jerry Ray Dias, 1997).



Şekli 2.5: Schulze Yapısı Dilaktonlar

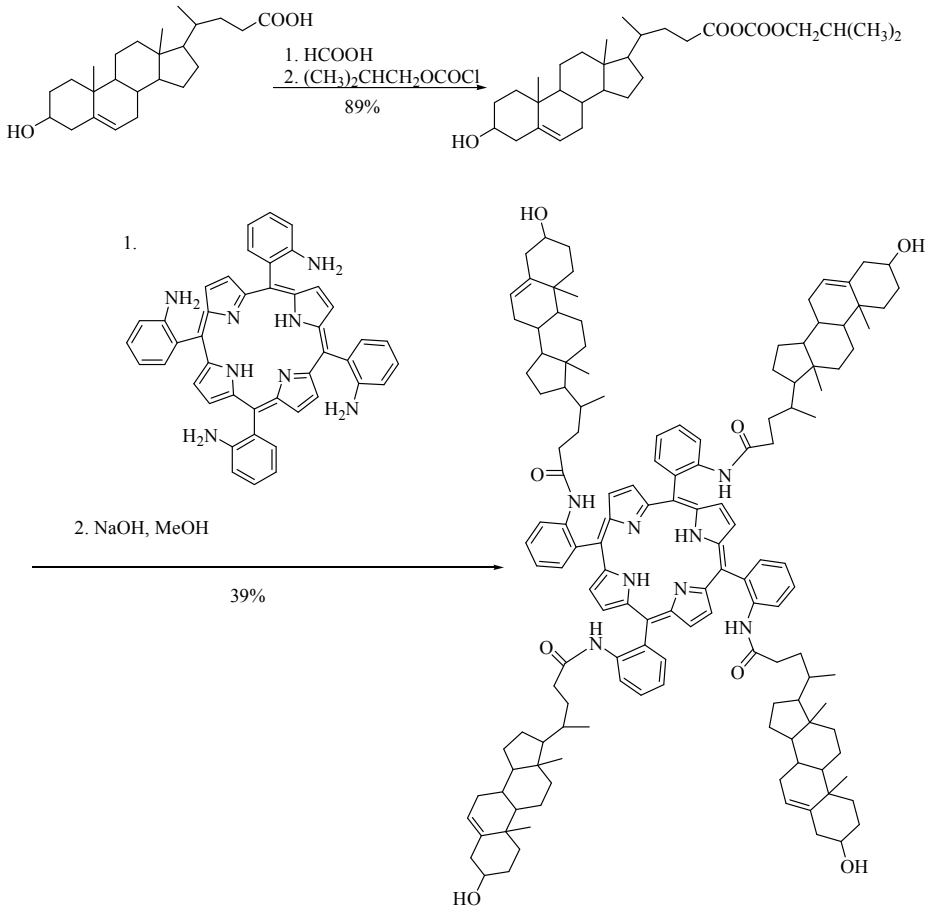
Bonar-Low ve Sanders kolik asit köklerinden tek bir adımda baş kuyruk bağlanması olarak 2,6-diklorobenzoil klorür kullanılarak Yamaguchi yöntemi ile poliester siklokolatların laktonlaşmasını rapor etmişlerdir. (Şekil 2.6) (Yuexian Li and Jerry Ray Dias, 1997).



Şekil 2.6: Bonar-Law ve Sanders Siklokolatların Yapıları

Kolesterolün diğer bir reaksiyonunda ise Groves ve Neumann zar köprüsü oluşturan porfirini sentezlemiştir (Şekil 2.7). Bu sentez, porfirinin 3β-hidroksi-5-kolenik

asit parçalarının α,β,α,β-meso-tetrakis porfirin bağlanması sentezidir (Groves ve Neumann, 1997).

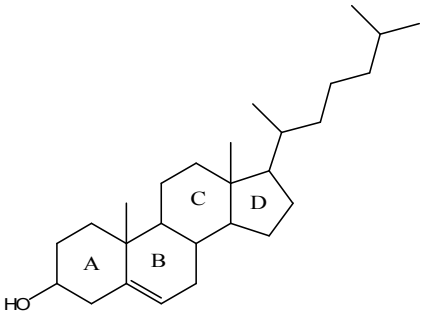


Şekil 2.7: Groves ve Neuman Zar Köprüsü Oluşturan Porfirin Yapıları

Safra asitlerinin porfirinlerle reaksiyonu sonucu zar köprüsü oluşturan porfirin yapıları elde edilmiştir.

3. KOLESTEROL:

İlk olarak 1754 yılında safra taşından elde edildiği için kolesterol adını alan streoid sınıfı bileşiğinin yapısında sekiz karbonlu bir yan zincir yer almaktadır. Kolesterol, insan ve hayvanların dokularında hücre zarı yapısında bulunan ve kan plazmasında taşınan bir sterol (steroid) ve alkol bileşimidir (Şekil 3.1). Dört birleşik halka, alfabenin ilk dört harfi ile gösterilir ve D halkasına bağlanmış, sekiz üyeli dallanmış hidrokarbon zincirinden oluşmuştur. Serbest yağ asitleri ile esterleşmiş halde bulunan kolesterol, hidrofobik bir yapıya sahiptir (Cronholm, 1970).



Şekil 3.1: Kolesterolün Yapısı

3.1. Yiyeceklerdeki Kolesterol

Bitkisel ve hayvansal besinler sterol içerir, fakat kolesterol ise et, yumurta, balık, kümes hayvanları ve mandıra ürünleri gibi hayvansal gıdalarda bulunur.

Karaciğer, böbrek gibi organlar ve yumurta kolesterol bakımından oldukça zengindir. Peynir ve diğer etler daha az kolesterol içerir. Bir yumurta 200 mg'ın üzerinde kolesterol içerir ve tamamı yumurtanın sarısındadır.

3.2. Kolesterol Biyosentezinin Safhaları

Çoğu canlı hücreleri, kolesterol sentezi yapılabildiği halde esas olarak kolesterolün sentezlendiği yer karaciğer hücreleridir. Karaciğerde sentezlenen ve besinlerle alınan kolesterol, lipoproteinlerin bünyesinde vücut hücrelerine taşınır.

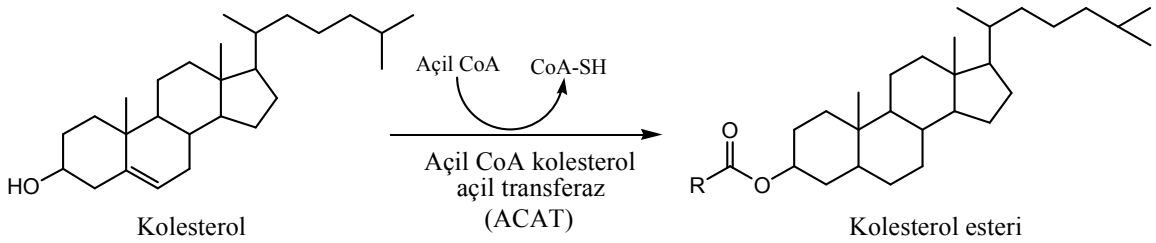
Kolesterol, sitozolik asetil CoA'lardan meydana gelir. Asetil CoA'ların senteze katıldığı radyoizotop denemelerle anlaşılmıştır. Anlaşılan diğer bir kısım ise lineer 30 karbona sahip olan ve kolesterol biyosentezinde ara madde olan squalendir. Squalen şekillenirken beş karbonlu izopren ile birleşir. Kolesterolün oluşumu şu sırayı takip eder:

Asetat (5C) $\rightarrow$ İzoprenoid $\rightarrow$Squalen(30C) $\longrightarrow$ Kolesterol (27C)

Squalen ile kolesterol arasındaki bu safha çok detaylı ve komplekstir. Ana madde olan lanosterol, yaklaşık olarak hücrede aktif olarak sentezlenen kolesterol miktarı kadar birikebilir. Squalen ve lanosterol arasındaki safhada dört tane steroid çekirdeği oluşturmak için bir oksijen atomuna ihtiyaç vardır. Halkalaşma işlemi, komşu çift bağlardan alınan elektronlarla tek basamakta gerçekleşir. Lanosterolün kolesterole çevrilmesi, metil grubu çıkması, oksidasyon ve dekarboksilasyon gerektiren çok safhalı bir yolla olur. Lanosterol ve kolesterol arasında birçok farklı enzimin rol aldığı sanılmaktadır.

3.3. Kolesterol Esterleri

Kolesterol esterleri açil transferaz enziminin varlığında karaciğerde sentezlenir. Bu enzim, yağ asitlerinin CoA'dan kolesterolün hidroksil grubuna transferini ve hidrofobik gruplara dönüşümünü katalizler. Kolesterol esterleri, lipoprotein zerrelerini kolesterolün kullanıldığı diğer dokulara taşınmasını gerçekleştirir ya da karaciğerde depolanır (Şekil 3.2).

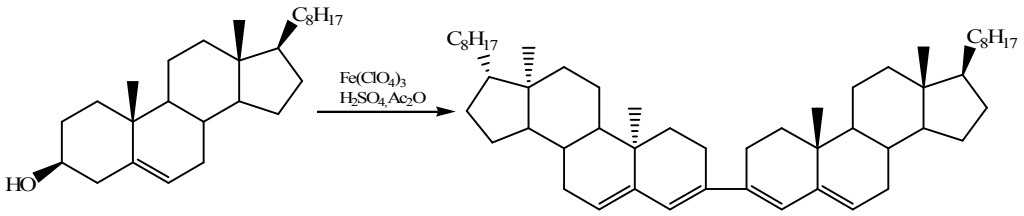


Şekil 3.2: Kolesterol esterinin sentezi

Bütün gelişen hayvansal dokular ve membran sentezinde, kolesterole ihtiyaç vardır. Ayrıca bazı organlar kolesterolü kullanır. Örneğin steroid hormonu gibi ürünlerde çok önemlidir. Ayrıca D vitamini sentezinde de kullanılır.

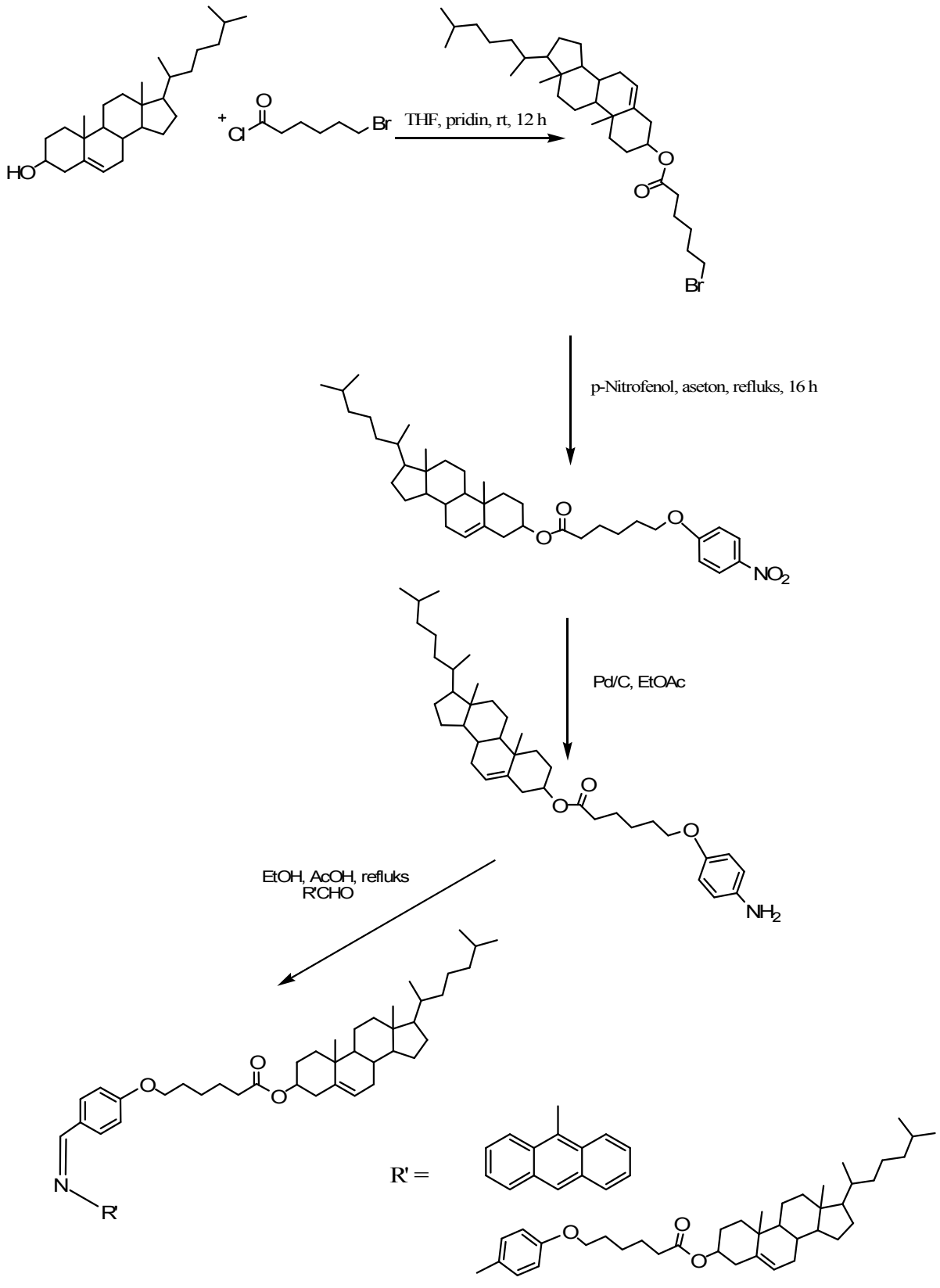
3.4. Kolesterolün Reaksiyonları

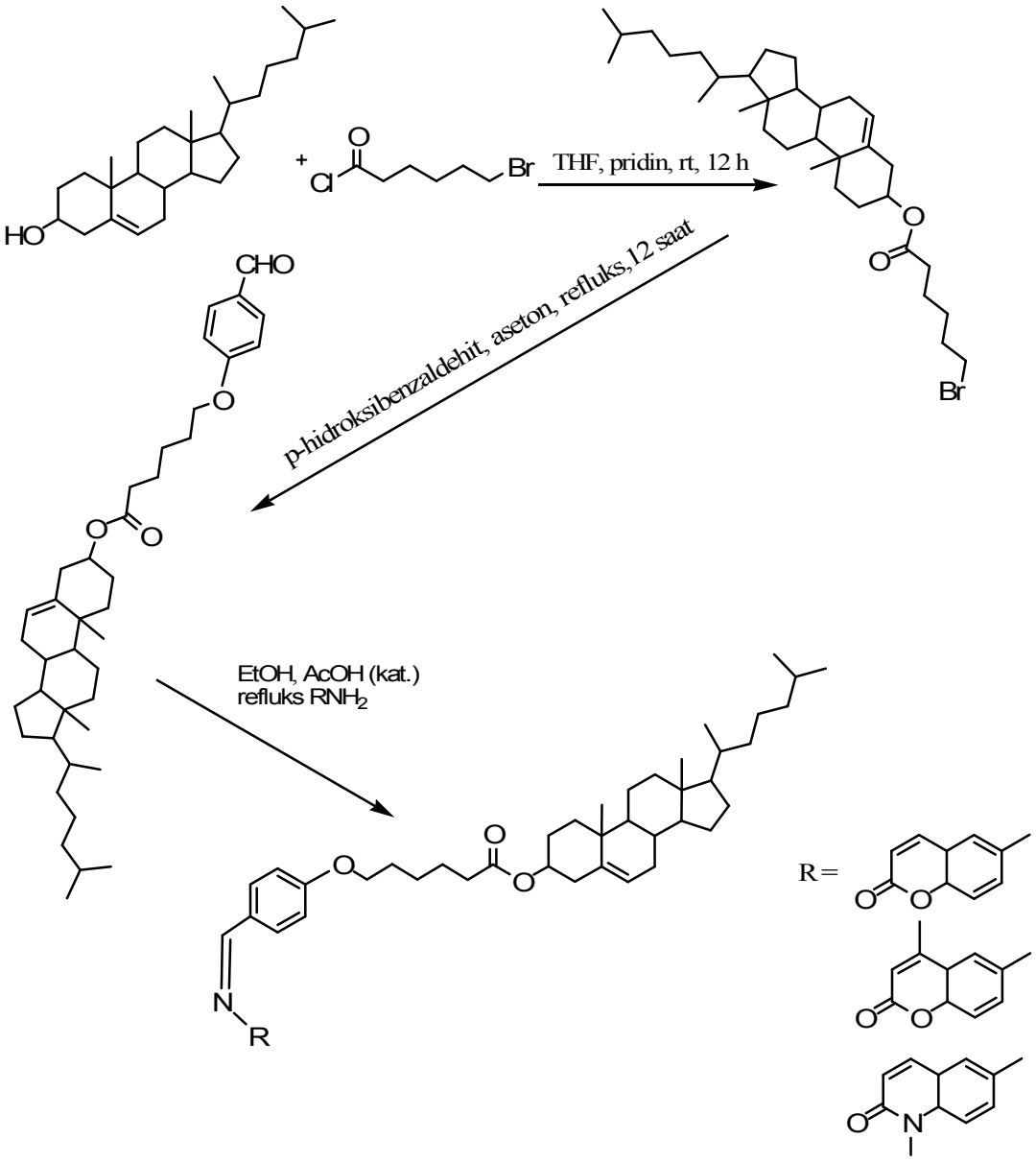
Martin ve Hartney demir (III) klorat ile sülfirik asit ortamında oksitlenen kolesterolden biskolestrenil elde edildiğini rapor etmişlerdir (Şekil 3.3) (Yuexian Li and Jerry Ray Dias, 1997).



Şekil 3.3: Kolesterolden biskolestrenil sentezi

K.C. Majumdar ve çalışma arkadaşları kolesterol ile 6-bromoheksanoil klorürü THF ortamında reaksiyona sokarak ilgili ester türevini sentezlemişlerdir. Daha sonra bu ester türevini önce p-nitro fenol ile refluks ederek nitro bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşik Pd/C ile indirgenerek bileşiğin amin türevini elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen bileşik aldehit ile reaksiyona sokularak aldimin sentezlemişlerdir. Yine ester türevi p-hidroksibenzaldehit ve ardından bir amin ile reaksiyona sokularak, istedikleri aldiminleri sentezlemişlerdir (Şekil 3.4) (K.C. Majumdar 2009).


HO
Cl
Br
THF, pridin, rt, 12 h
Br
p-Nitrofenol, aseton, refluks, 16 h
NO2
Pd/C, EtOAc
NH2
EtOH, AcOH, refluks
R'CHO
N
R'
R' =



Şekil 3.4: Kolesterolden aldimin sentezi

4. YÜKSELTGENME:

4.1. Yükseltgenme Reaktifleri:

Laboratuarda kullanılan yükseltgeyiciler genellikle primer alkolleri karboksilli asitlere sekonder alkolleri ketonlara yükseltger.

Bu tip reaksiyonlarda kullanılan bazı yükseltgeyiciler şunlardır:

- Bazik potasyum permanganat çözeltisi: $KMnO_4$ / ^-OH

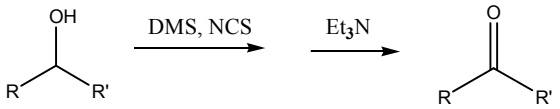
- Sıcak, derişik HNO_3
- Kromik asit: H_2CrO_4
- Krom (III) oksit: CrO_3

Bu yükseltgeyicilerin yanı sıra seçiciliği olan veya reaksiyonu daha iyi kontrol etme olanağı sağlayan yükseltgeyiciler geliştirilmiştir.

4.2. Yükseltgenme Reaksiyonları:

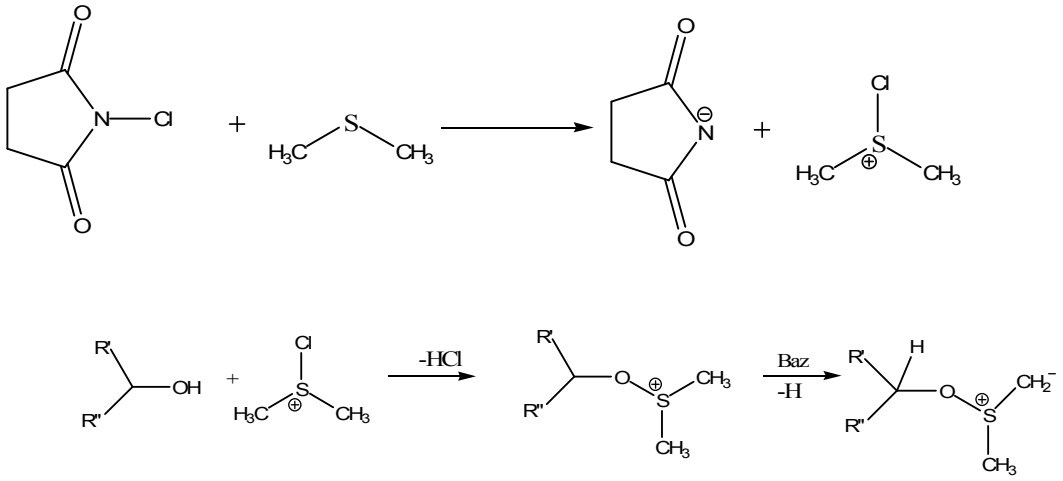
4.2.1. Corey-Kim Oksidasyonu:

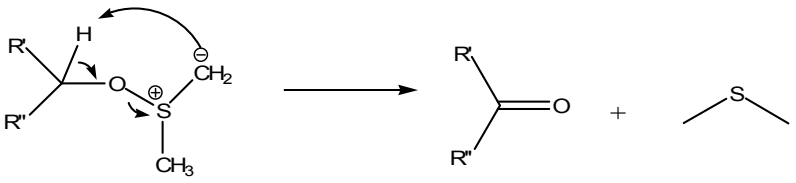
Corey-Kim oksidasyonu ile sırasıyla primer alkoller ve sekonder alkollerden aldehitler ve ketonlar elde edilir (Şekil 4.1) (S.-I. Ohsugia, 2003). Corey-Kim oksidasyonunda önce dimetiltiyoeter ile N-klorosüksinimit reaksiyona girerek klorodimetilsülfür katyonunu yani Corey-Kim reaktifini oluşturmaktadır. Daha sonra bu katyon alkolle baz ortamında reaksiyona girerek karbonil bileşiğine dönüşümü gerçekleştirmektedir.



Şekil 4.1: Corey-Kim Oksidasyonu

Corey-Kim oksidasyonunun mekanizması aşağıdaki gibidir (Şekil 4.2).





Şekil 4.2: Corey-Kim Oksidasyonunun Mekanizması

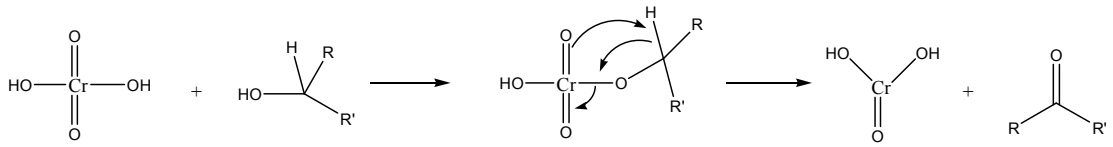
4.2.2. Jones Oksidasyonu:

Cr_2O_3 ve H_2SO_4'ün reaksiyonundan elde edilen reaktif Jones reaktifi olarak bilinir. İyi bir verimle alkol oksidasyonunu sağlayan ve sık kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemle, ikili veya üçlü bağ varlığında bile doymamış bağlar etkilenmeden primer ve sekonder alkoller yükseltgenebilir (Şekil 4.3) (Tojo and Fernández,2006).



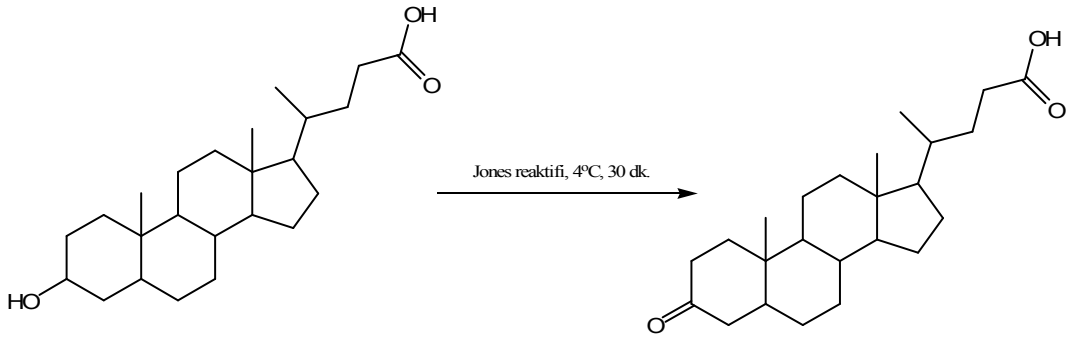
Şekil 4.3: Jones Oksidasyonu

Alkol ve kromik asit, kromat esterini oluşturur. Herhangi bir tepkimede reaksiyon içinde kromat esteri bulunması durumunda, ilgili karbonil bileşiği elde edilir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Jones Oksidasyonuyla keton eldesi

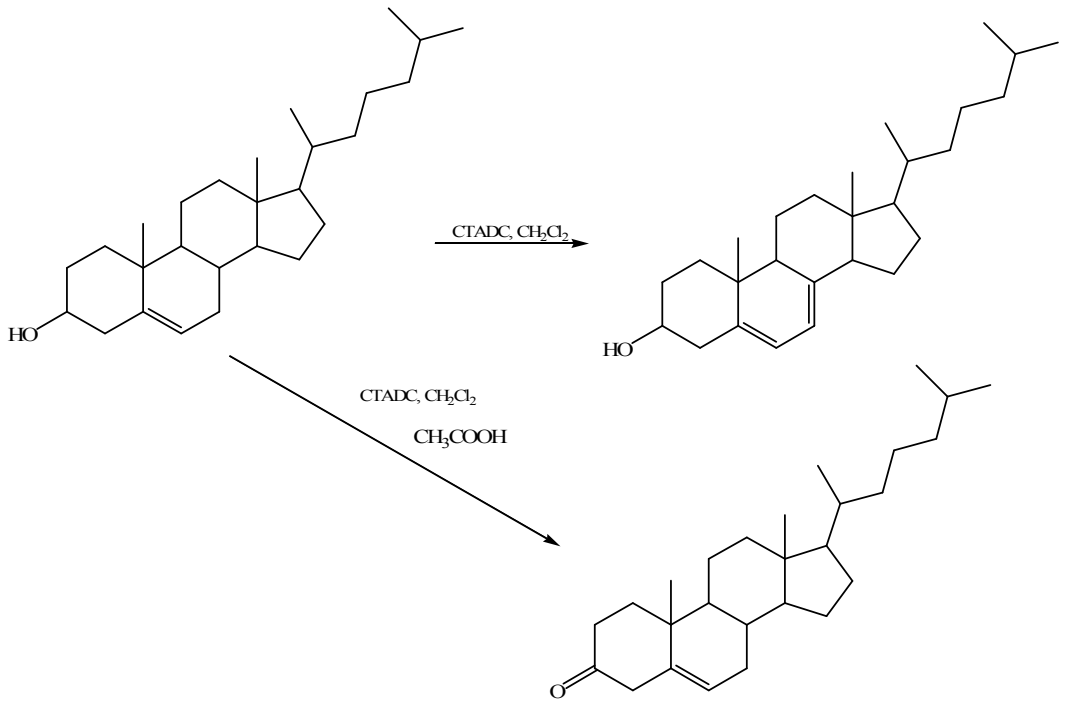
Lutfun Nahar ve Alan B. Turner tarafından Jones reaktifi kullanılarak litokolik asidin yükseltgenmesi gösterilmiştir(Şekil 4.5) (Nahar ve Turner 2003).



Şekil 4.5: Litokolik asidin Jones Oksidasyonuyla Yükseltgenmesi

4.2.3. CTADC (setiltrimetil amonyum dikromat) İle Yükseltgenme:

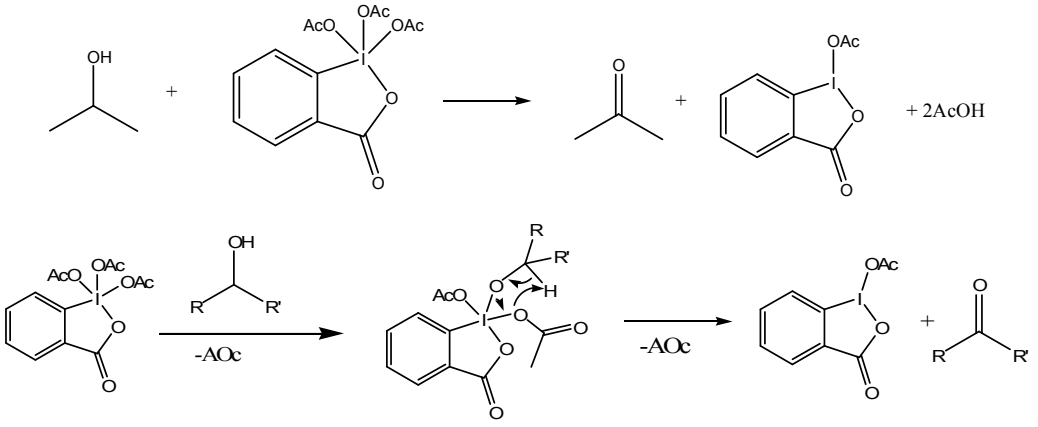
Kolesterolün yükseltgenmesinde CTADC ile diklorometan ortamında yapıldığında ürünün 7-dehidrokolesterol olduğu gözlenmiş. Fakat ortama asetik asit ilave edildiğinde kolesterolün yükseltgenerek kolesterone oluştuğu görülmüştür (Şekil 4.6) (Patel 2006).



Şekil 4.6: Kolesterolün CTADC ile yükseltgenmesi

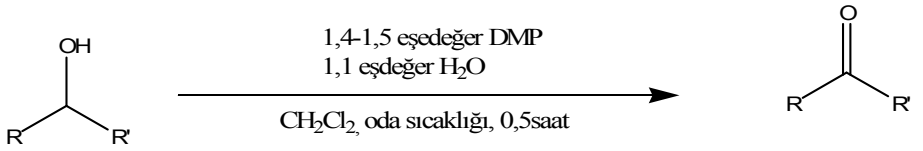
4.2.4. Dess-Martin Oksidasyonu:

Dess-Martin Periyodin (DMP), yüksek değerli iyot bileşikleri olarak adlandırılan yükseltgeyicilerden biridir ve alkollerin aldehitler veya ketonlara seçici olarak yükseltgenmesini sağlar. Oksitlenme oda sıcaklığında diklorometan veya kloroformun bulunduğu ortamda gerçekleşir ve reaksiyon genellikle 0,5-2 saat içersinde tamamlanır. (Şekil 4.7).



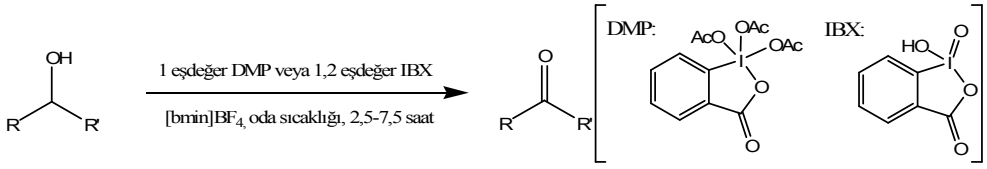
Şekil 4.7: Dess-Martin oksidasyonu

Kullanılan saf DMP, reaksiyon bitiminde hemen eşdeğeri oranında su ile ayrıştırılabilir (Şekil 4.8) (S. D. Meyer, 1994).



Şekil 4.8: Dess-Martin oksidasyonu örneği

Alkollerden yüksek seçicilikle karbonil bileşiklerine, iyodoksibenzoik asit (IBX) veya Dess-Martin-Periyodin ile [bmim]BF_4 ve [bmim]PF_6 gibi iyonik sıvılar ortamında oda sıcaklığında yüksek verimle oksitlenebilirler. Bu oksidasyon reaksiyonundaki iyonik sıvılarla klasik çözücüler karşılaştırıldığında iyonik sıvıda reaksiyonun daha hızlı gerçekleştirildiği görülür (Şekil 4.9) (J. S. Yadav, 2004).



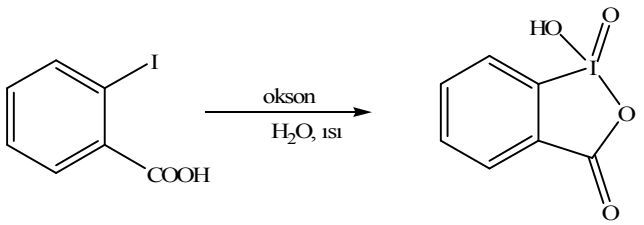
Şekil 4.9: Dess-Martin oksidasyonunun iyonik sıvı ortamında gerçekleşmesi

5. IBX (İyodoksibenzoik asit)

+5 değerlikli iyot bileşiği olan IBX, yükseltgeyici olarak kullanılmaktadır. Esas olarak çok eski bir iyot bileşiği olarak bilinen IBX, çözünürlük probleminden dolayı uzun yıllar kadar organik kimyada kullanım alanı bulamamıştır. Dess ve Martin' in 1990 lı yıllarda bulduğu yöntem sonucunda IBX in çözünürlüğü DMSO ile aşılmış ve alkolleri yükseltgeme özelliğiyle organik kimyada geniş bir kullanım alanı yaratılmıştır.

5.1. IBX' in eldesi

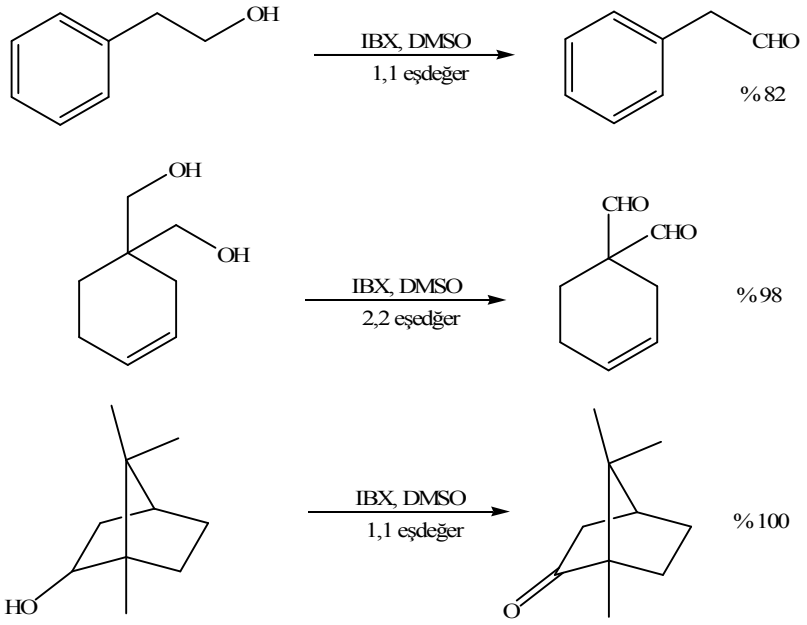
IBX, önceleri 2-iyodo benzoik asitin H_2SO_4 içinde $KBrO_3$ ile reaksiyonundan % 93 verimle elde edilmişti (Dess ve Martin 1993). Fakat bu reaksiyonda kullanılan $KBrO_3$' ün karsinojen maddeler sınıfına girmesi ve reaksiyon esnasında açığa çıkan brom buharlarının hem analizciye hem de çevreye zararlı olmasından dolayı araştırmacıları IBX in sentezi için başka yöntemler bulmaya yönlendirmiştir. Sonuç olarak iyodobenzoik asidin 70-75 $^{\circ}C$ de sulu ortamda 3 saat okson ($2KHSO_5$-$KHSO_4$-K_2SO_4) ile reaksiyonundan IBX %79-81 lik bir verimle yaklaşık %95 saflıkla elde edilmektedir (Şekil 5.1) (Frigerio vd. 1999).



Şekil 5.1: IBX Eldesi

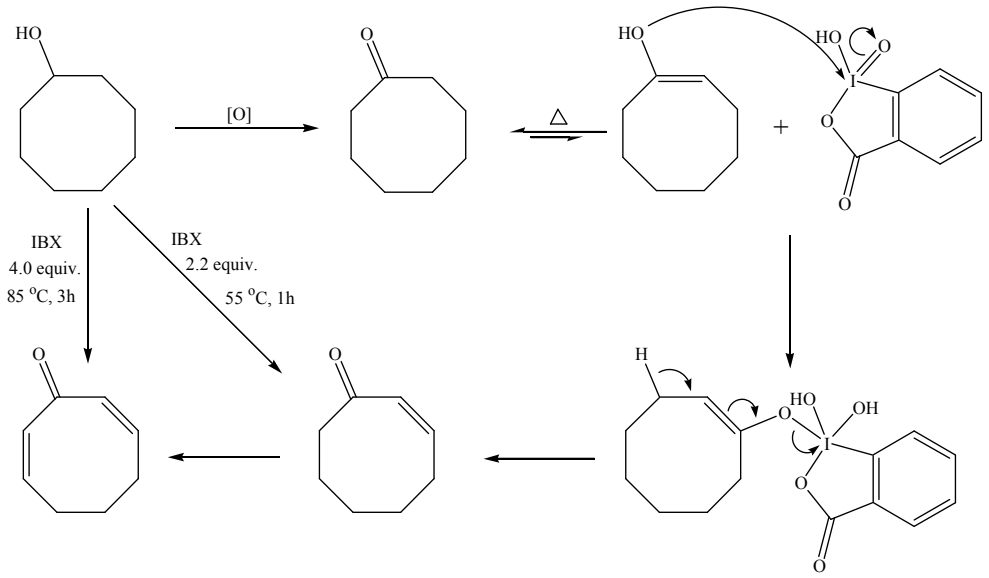
5.2. IBX' in reaksiyonları

IBX sekonder alkolleri ketona yükseltgerken, primer alkolleri aldehit basamağında tutar. IBX in ekivalent miktarı değiştirildiğinde birden fazla alkolü yükseltgeme olanağı da vardır (Şekil 5.2) (Frigerio ve Santagostino 1994).



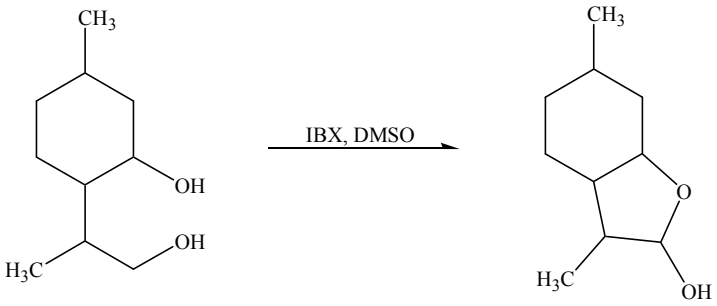
Şekil 5.2: IBX'in reaksiyonları

α,β-doymamış karbonil bileşiklerinin sentezi organik kimyada her zaman sıkıntı yaratan bir konu olmuş ve bu sentezi gerçekleştirmek için pek çok çalışmalar yapılmıştır. Bu yöntemlerden birisi, oldukça toksik olan selenyum reaktifleriyle gerçekleştirilirken, başvurulan bir diğer yöntemde karbonil bileşiklerinden elde edilen enol-eterlerin palladyum katalizörüyle oksidasyonunu içermektedir. Bu yöntemlerin dışında keto-enol tautomerisi gösteren karbonil bileşikleri IBX ile reaksiyona sokularak α,β-doymamış karbonil bileşikleri elde edilir. IBX ile yapılan bu çalışmanın önerilen mekanizması aşağıda verilmiştir (Şekil 5.3) (Nicalaou vd. 2000).



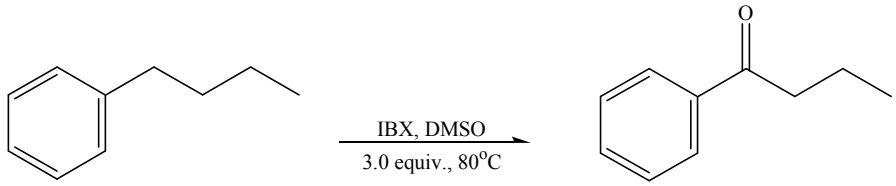
Şekil 5.3: Farklı ekivalentlerde alınan IBX reaksiyonları ve mekanizması

DMSO içinde IBX in 1,4-primer-sekonder diollerle reaksiyonundan γ-laktoller elde edilir. Aynı koşullarda Cr(VI), MnO_2, NBS gibi oksidantlarla reaksiyon yapıldığında daha düşük verimlerle γ-laktollerin elde edildiği gözlenmiştir (Şekil 5.4) (Corey ve Palani 1995).



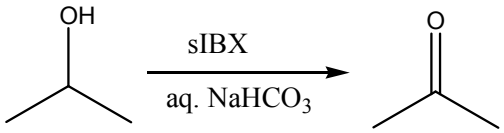
Şekil 5.4: IBX in diollerle reaksiyonu

Karbonil bileşiklerinin IBX ile yükseltgenmesi elektronca zengin enol tautomeri üzerinden ilerlediği düşünülmektedir. Aynı prensiple, benzilik gruplar gibi elektronca zengin diğer bölgelerinde okside edilebileceği yapılan deneylerle ispatlanmıştır (Şekil 5.5) (Nicalaou 2002).



Şekil 5.5: Benzilik grupların IBX ile yükseltgenme reaksiyonu

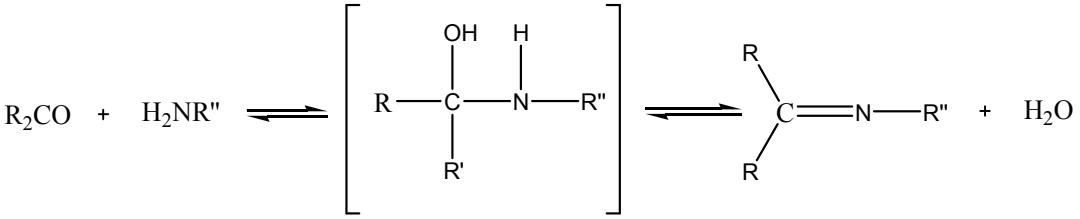
Son yıllarda IBX'in farklı formları sentezlenmiştir. Bunlardan biri sIBX'tir. sIBX, IBX'in patlayıcı olmayan formudur. Benzoik asit (%22), isoftalikasit (%29) ve o-iyodoksibenzoik asitden (%49) oluşturulmuştur. sIBX, EtOAC ve THF gibi çeşitli organik çözücülerde çözülmesi daha etkin kullanılmasına imkan sağlamıştır. Bu şekilde sIBX kullanılarak alkoller aldehitlere ve ketonlara yükseltgenmiştir. Verimleri ise IBX ve DMP deki yükseltgenme verimleri ile kıyaslanabilecek düzeydedir(Şekil 5.6).



Şekil 5.6: sIBX'in reaksiyonları

6. İMİN ELDESİ

İminlerin sentezi için kullanılan en yaygın yöntem, aldehit ve ketonların aminlerle reaksiyonudur. Bu yöntem Schiff tarafından keşfedilmiştir ve iminler schiff bazı olarak adlandırılır (Şekil 6.1) (Schiff, 1864).



Şekil 6.1: İmin mekanizması

Genel formülleri $RR^1C=NR^2$ olan bu bileşikler karbon veya azot atomuna bağlı R gruplarından en az birinin aril olması durumunda daha kararlıdırlar. Schiff bazlarına

azometinler de denilmektedir. Kullanılan karbonil bileşiği aldehit ise aldimin, keton ise ketimin olarak adlandırılmaktadır. En yaygın olarak adlandırması alkilinden amin şeklindedir.

Schiff bazları genellikle kristal yapılı bileşiklerdir. Fakat bazı alifatik aminlerden elde edilen iminler yağımsıdır.

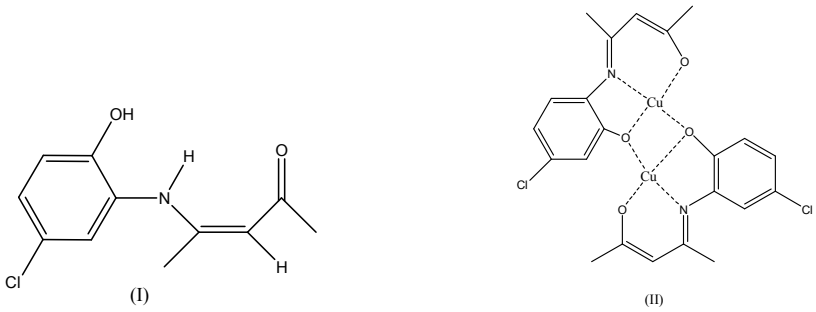
6.1. İminlerin Kullanım Alanları ve Önemi

Schiff bazları biyokimyasal tepkimelerde, özellikle pek çok enzimde bulunan amino grubuna karbonil bileşiklerinin bağlanmasında önemli ara ürünler olup, pek çok organik bileşiğin sentezinde de kullanılmaktadır.

Schiff bazları, birçok metalle kararlı kompleksler oluşturmak suretiyle koordinasyon kimyasının gelişiminde önemli rol oynamışlardır ve makrosiklik kimyanın kurulmasında temel oluşturmuşlardır.

Çeşitli geçiş metali Schiff bazı komplekslerinin ve bazı bileşiklerin Schiff bazı türevlerinin anti-bakteriyel ve anti-tümör aktivite gibi ilginç biyolojik özellikler içerdiği de zamanla keşfedilmiştir.

Schiff bazı ligandları, yeni organometalik bileşiklerin ve yeni boyar maddelerin sentezinde de yaygın olarak kullanılmıştır. Aşağıda bu amaçla yeni sentezlenmiş bir Schiff bazı (I) ve onun boyar madde olarak kullanılan çift oksijen köprülü dimerik bakır(II) kompleksi yer almaktadır (Şekil 6.2).



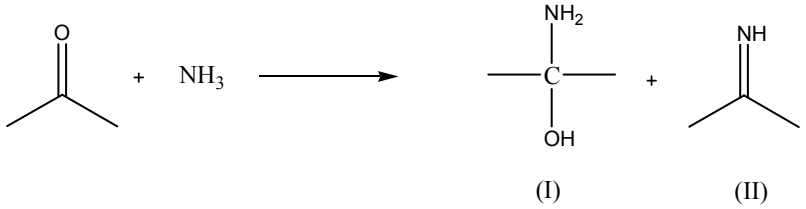
Şekil 6.2: Schiff bazı (I) ve onun boyar madde olarak kullanılan çift oksijen köprülü dimerik bakır(II) kompleksi

Yine Schiff bazı reaksiyonu, amino ve karbonil grubunun teşhisinde kullanabilir. Ayrıca Schiff bazları endüstride kauçuğun vulkanizasyonunda hızlandırıcı olarak da kullanılabilmektedir (Özdamar 2005).

6.2. İmin Sentezi

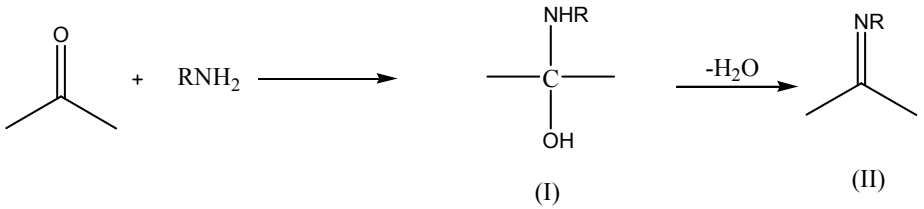
Aldehit ve ketonlar azometin C=N bağı ve su içeren ürünler vermek üzere primer aminlerle tersinir kondenzasyon reaksiyonları verirler.

Amonyağın aldehit veya ketonlara katılması ile hemiaminler (I) ve/veya iminler (II) elde edilir (Şekil 6.3).



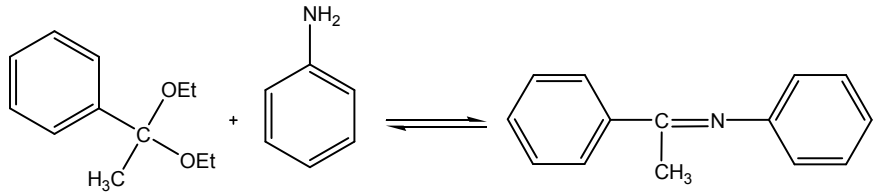
Şekil 6.3: Ketonlardan İmin eldesi

N-sübstitüe iminlerin yaygın adı olan Schiff bazları, primer aminler ve karbonil bileşiklerinin kondenzasyon ürüdür. Bu reaksiyon, onları hazırlamanın en iyi yoludur. Reaksiyon, ortamdan su uzaklaştırıldığı sürece tek yönlüdür ve yüksek verimle gerçekleşir. Başlangıçta oluşan N-sübstitüe hemiaminaller kararlı Schiff bazları vermek üzere su kaybederler (Şekil 6.4).



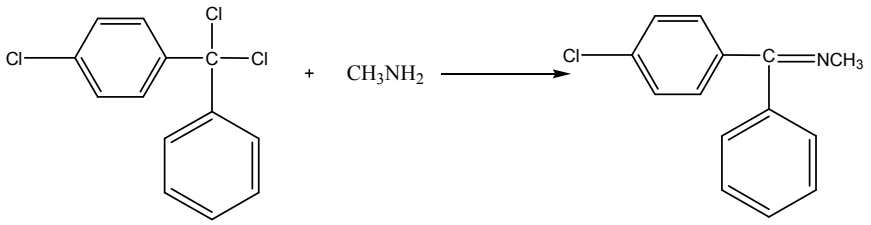
Şekil 6.4:Primer aminlerle ketonların reaksiyonundan imin eldesi

İminler, karbonil bileşikleri dışında, dietil ketallerin primer aminlerle geri soğutucu altında kaynatılmalarıyla da elde edilir. Ayrıca aromatik aminler alifatik aminlerden çok daha iyi ürünler verir (Şekil 6.5) (Patai 1968).



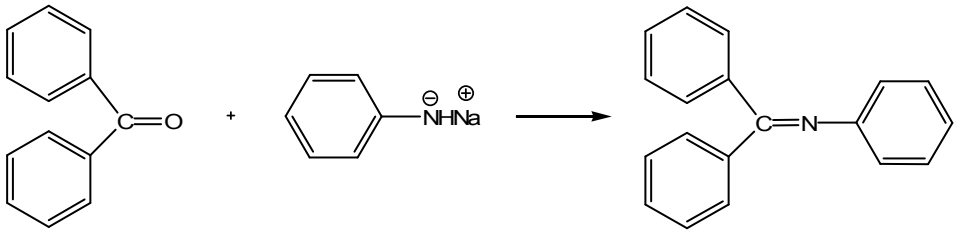
Şekil 6.5: Dietil ketallerin primer aminlerle reaksiyonu sonucu imin eldesi

Schiff bazları primer aminlerin geminal-dikloro bileşikleri ile kondenzasyonlarından da elde edilebilir (Şekil 6.6) (Patai 1968).



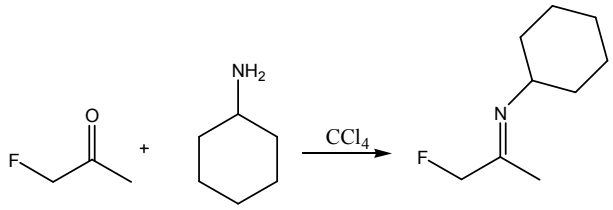
Şekil 6.6: Geminal-dikloro bileşiklerinden imin sentezi

Aromatik ketonlar, primer aminlerin sodyum tuzları ile Schiff bazlarını vermek üzere reaksiyona girerler (Şekil 6.7) (Patai 1968).



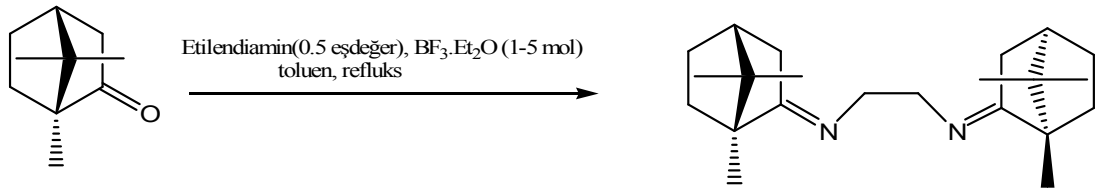
Şekil 6.7: Primer aminlerin sodyum tuzlarının karbonil grubu ile reaksiyonu sonucu imin eldesi

Schiff bazları, karbontetraklorür içerisinde siklohekzilamin ile floroasetonun 0°C deki reaksiyonu sonucunda da elde edilebilir. Bu reaksiyonda oluşan suyu ortamdan uzaklaştırmak için azeotropik destilasyon veya moleküler sieve kullanılmaktadır (Şekil 6.8) (J. John T. Welch, 1988).



Şekil 6.8: Floroasetonun aminle reaksiyonundan imin eldesi

Caselli ve arkadaşları, (1*R*)-(+)-camphor bileşiğini, 1,2-etilendiamin, bortriflorür dietileter ve toluen ortamında 12 saat refluks edip ortamdan suyu uzaklaştırarak hedefledikleri imin tipi dimeri elde etmişlerdir (Şekil 6.9) (Caselli 2003)



Şekil 6.9: Camphorun etilendiamin ile reaksiyonu sonucu oluşan dimer

7. MATERYAL VE YÖNTEM

7.1. Kullanılan Kimyasallar:

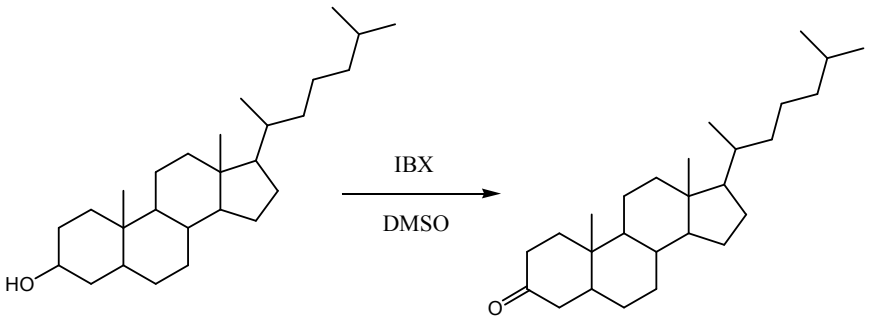
- Asetik asit (Teknik)
- Aseton (Teknik)
- Bütanol (Teknik)
- Diklormetan (Teknik)
- Dietileter (Merck)
- 1,4-Diamino bütan (Fluka)
- 1,5-Diamino naftalin (Fluka)
- Etanol (Merck)
- 1,2-Etilendiamin (Sigma-Aldrich)
- Etil asetat (Teknik)
- Hekzan (Teknik)
- % 35'lik Hidroklorik asit (Merck)
- 2-İyodobenzoik asit (Fluka)
- Kalsiyum klorür (Teknik)
- Kolesterol (Fluka)
- Kolestanol (Fluka)
- Kloroform (Teknik)
- Moleküler sieve 4A (Fluka)
- Metanol (Merck)
- Piridin (Merck)
- Silika jel 60 (70-230 mesh) (Aldirch)
- Sodyum bikarbonat (Teknik)
- Sodyum hidroksit (Teknik)
- Sodyum sülfat (Teknik)
- Sülfürik asit (Teknik)
- Tetrahidrofuran (Teknik)
- Titanyum tetra klorür (Merck)
- 1,8-Diamino oktan (Aldrich)

7.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Azot tüpü
- Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası
- Buchi Labrotechnik AG, R-114a29 B-480 Rotevaporatör
- Chittern Scientific magnetik karıştırıcılı ısıtıcı; 4 kademe sıcaklık, 10 kademeye kadar hız ayarılı karıştırıcı
- Desaga Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elekto-mag, 300°C termostatlı ısıtıcı
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450°C termostatlı ısıtıcı
- Gec Avery dört haneli terazi
- Nüve EV= (Vakum etüvü, 250°C, -760mmHg vakumetre)
- Shimadzu IR 470 İnfrared Spektrofotometresi
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi

7.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

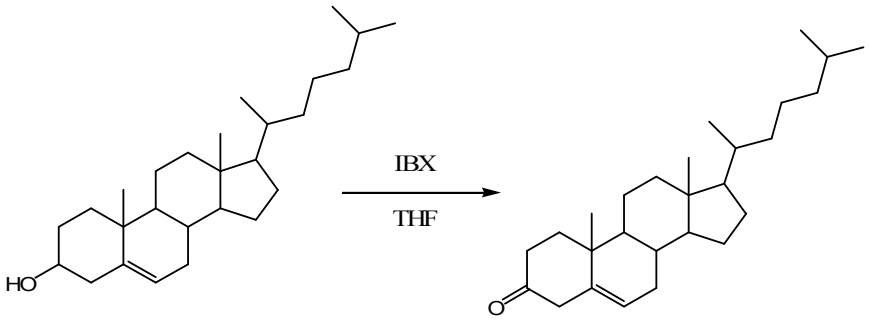
Yapılan çalışmalar literatürdeki deneyler baz alınarak, kendi bileşiklerimize uyarlanması şeklinde denendi. Kolestanol **(1),** IBX reaktifi ile DMSO çözücüsü kullanılarak 70°C'de 4 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve kolestanon **(2)** elde edildi (Şekil 7.1).



(1) **(2)**

Şekil 7.1: Kolestanolden kolestanon eldesi.

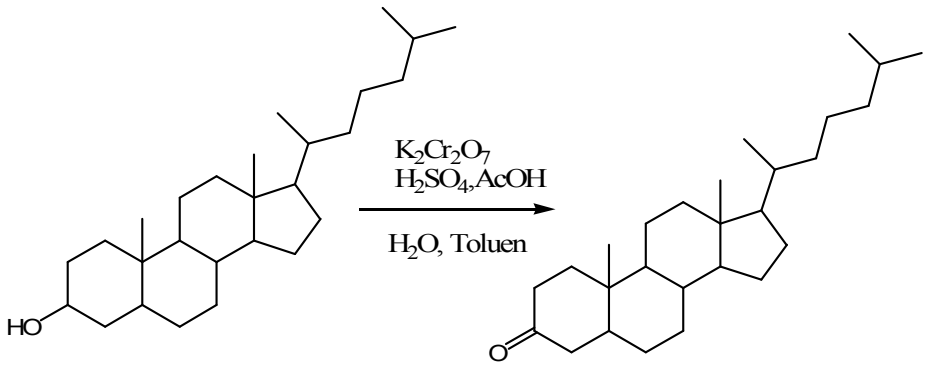
Kolesterol **(3),** IBX ve THF' in bulunduğu ortamda 70°C'de 3,5 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve kolesteron **(4)** elde edildi (Şekil 7.2).



(3) **(4)**

Şekil 7.2: Kolesterolden kolesteron eldesi.

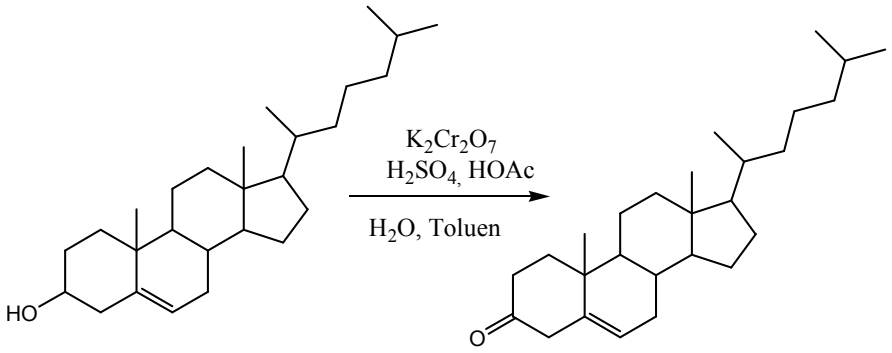
Kolestanol **(1),** $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, AcOH, H_2O ve toluenin bulunduğu ortamda 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve kolestanon **(2)** elde edildi (Şekil 7.3).



(1) **(2)**

Şekil 7.3: Kolestanolden kolestanon eldesi.

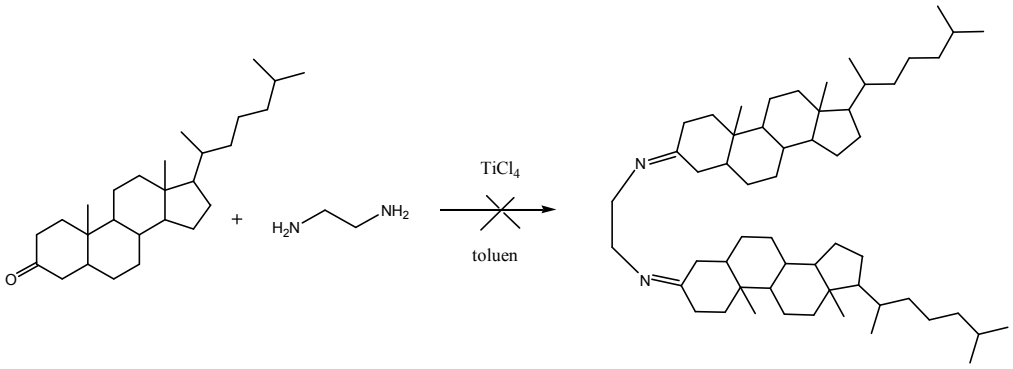
Kolesterol **(3)** ile $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, AcOH, H_2O ve toluenin bulunduğu ortamda 6 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve kolesteron **(4)** elde edildi (Şekil 7.4).



(3) **(4)**

Şekil 7.4: Kolesterolden kolesteron eldesi.

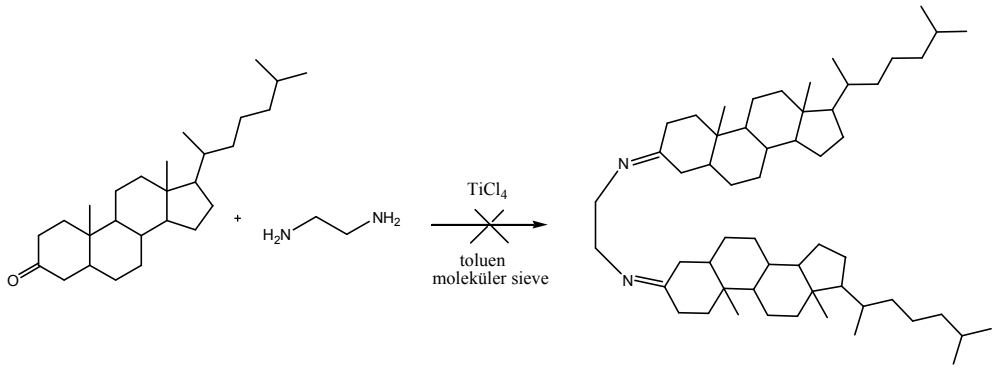
Kolestanon **(2),** $TiCl_4$ ve toluenin ortamında 1,2-etilen diamin **(5)** ile 110°C'de 24 saat reaksiyona sokulduğunda istenilen ürün olan ketimin tipi dimerin **(6)** elde edilmediği gözlendi (Şekil 7.5).



(2) **(5)** **(6)**

Şekil 7.5: Kolestanonun etilen diamin ile, $TiCl_4$ varlığında reaksiyonu.

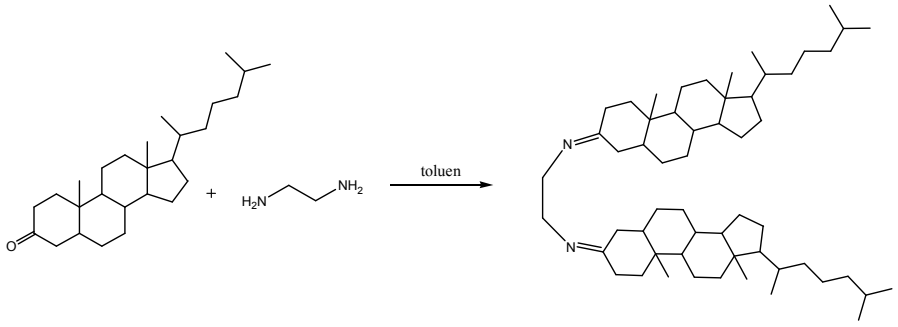
Aynı işlem $TiCl_4$ ile reaksiyon süresi uzatılarak (48 saat) ve açığa çıkan suyu tutması için moleküler sieve kullanılarak tekrarlandığında da istenilen ürün olan **6** numaralı bileşiğin elde edilemediği tespit edildi (Şekil 7.6).



(2) **(5)** **(6)**

Şekil 7.6: Kolestanon ile etilen diaminden elde edilen ketimin yapısı.

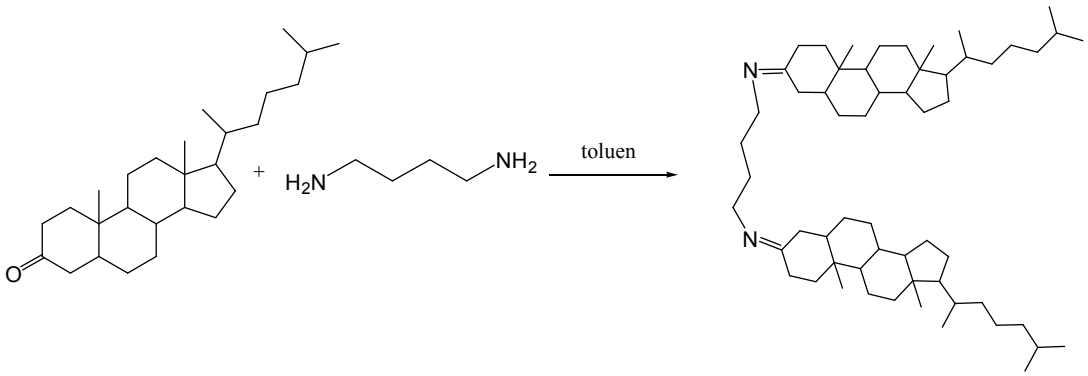
Kolestanon **(2)** ve 1,2-etilen diamin **(5)** toluen ortamında Dean-Stark düzeneği kullanılarak geri yıkandı ve **(6)** numaralı ketimin tipi dimer elde edildi (Şekil 7.7).



(2) **(5)** **(6)**

Şekil 7.7: Kolestanon ile 1,2-etilen diaminden elde edilen ketimin yapısı.

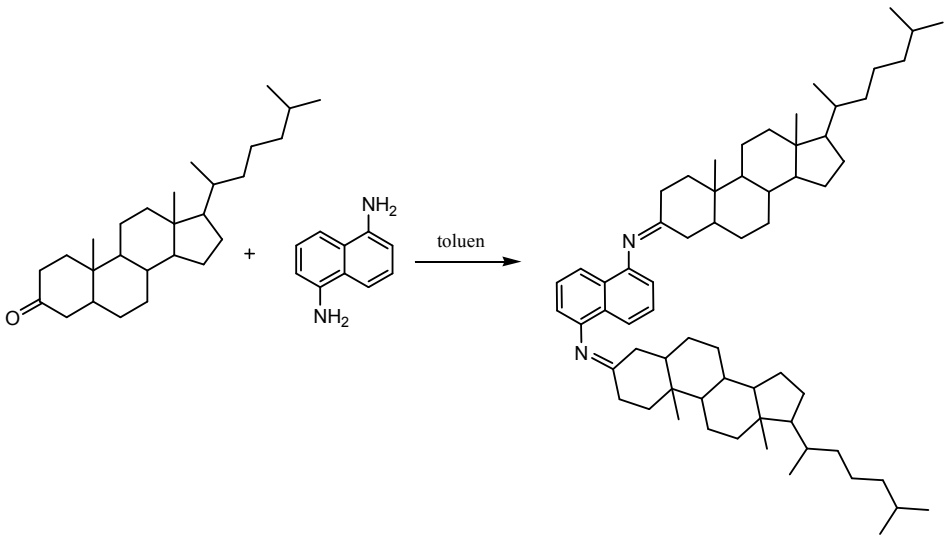
Kolestanon **(2)**, 1,4-diamino bütan **(7)** toluen ortamında Dean-Stark düzeneği kullanılarak 3 saat geri yıkandı ve 8 numaralı bileşik sentezlenmiş oldu (Şekil 7.8).



(2) **(7)** **(8)**

Şekil 7.8: Kolestanon ile 1,4 diamino bütandan elde edilen ketimin yapısı.

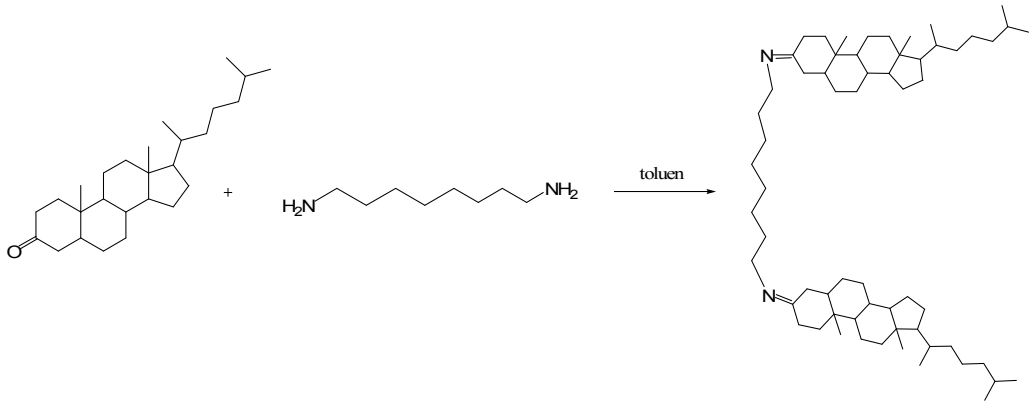
Kolestanon **(2)** ile 1,5-diamino naftalin **(9)** toluen ortamında Dean-Stark düzeneği kullanılarak 3 saat geri yıkandı ve 10 numaralı ketimin tipi dimer elde edildi (Şekil 7.9).



(2) **(9)** **(10)**

Şekil 7.9: Kolestanon ile 1,5 diamino naftalinden elde edilen ketimin yapısı.

Kolestanon **(2)** ile 1,8-diamino oktan **(11)** toluen ortamında Dean-Stark düzeneği kullanılarak 3 saat geri yıkandı. Yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda ürünün elde edilemediği anlaşıldı (Şekil 7.10).



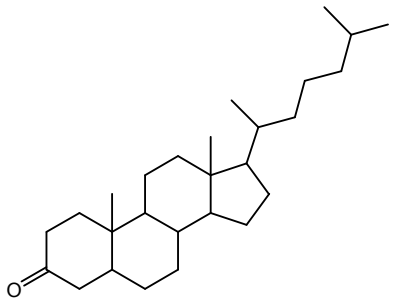
(2) **(11)** **(12)**

Şekil 7.10: Kolestanon ile 1,8 diamino oktandan elde edilen ketimin yapısı.

8. BULGULAR

8.1. Deneysel Bölüm

DENEY 1: Kolestanolun IBX ile yükseltgenmesi

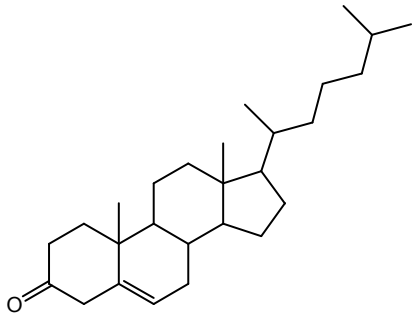


(2)

1.98 gram (7.04 mmol) IBX 15 mL DMSO da 10 dakikada çözüldü. Üzerine 2.5 gram (6.4 mmol) kolestanol **(2)** ilave edildi ve 4 saat 70°C de karıştırıldı. Karışım süzüldü. Kristaller hekzan ile yıkandı. Hekzan fazı 20 mL doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi, 20 mL doymuş $Na_2S_2O_3$ çözeltisi, 20 ml doymuş tuz çözeltisi ile ikişer defa yıkandı. Hekzan fazı Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü rotevaporatörde uçuruldu. Kristallerin etil asetat:heksan (1:5) karışımından TLC si alındığında 4 spot olduğu tespit edildi. Kristaller, etil asetat:heksan (1:5) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 70.4 verimle 1.76 gram beyaz renkli ve kristal elde edildi.

IR cm^{-1}; 1715.2 (C=O).^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz); δ 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.8 (s, 3H, CH_3), 0.9 (m, 6H, CH_3), 1.25-2.31 (m, 24H, CH_2), 1.4-1.9 (m, 2H, CH). ^{13}C NMR, ($CDCl_3$, 75MHz), δ 11.7 (CH_3), 12.2 (CH_3), 18.8 (CH_3), 21.6 (CH_2), 22.8 (CH_2), 23 (CH_2), 24 (CH_3), 24.4 (CH_3), 28.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 29.1 (CH), 31.9 (CH_2), 35.5 (CH_2), 35.8 (CH_2), 36 (CH), 36.3 (CH), 38.4 (CH_2), 38.7 (CH_2), 39.7 (CH_2), 40.1 (C), 42.8 (C), 44.9 (CH_2), 46.9 (CH), 53.9 (CH), 56.4 (CH), 56.4 (CH), 212 (C=O). Erime noktasının 128-129 ^{o}C arasında olduğu görüldü. [Literatürdeki erime noktası 128-129 ^{o}C]

DENEY 2: Kolesterolün IBX ile yükseltgenmesi

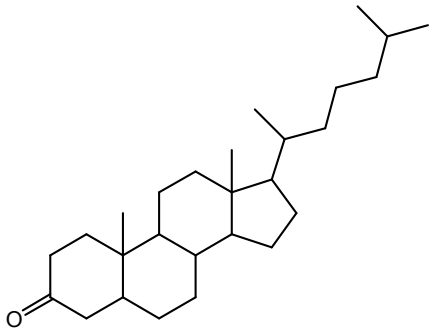


(4)

2.5 gram (6.4 mmol) kolesterol **(4)** 12 mL THF de çözüldü. Üzerine 1.98 gram (7.04 mmol) IBX ilave edildi ve 4 saat 70°C de karıştırıldı. Çözücü rotevaporatörde uçuruldu. Kristaller etil asetat:heksan (1:5) karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1.72 gram beyaz renkli kristal % 68.9 verimle elde edildi.

IR cm^{-1}; 1715 (C=O). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz); δ 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.8 (s, 3H, CH_3), 0.9 (m, 6H, $2CH_3$), 2.8 (d, 1H, j=12 Hz), 3.7 (d, 1H, j=12 Hz) 1.25-3.17 (m, 20H, CH_2), 5.5 (t, 1H, CH). ^{13}C NMR, ($CDCl_3$, 75MHz), δ 12.1 (CH_3), 18.9 (CH_3), 19.4 (CH_3), 21.5 (CH_2), 22.7 (CH_2), 23 (CH_2), 24 (CH_3), 24.4 (CH_3), 28.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 32 (CH_2), 32.1 (CH), 36 (CH), 36.3 (CH_2), 37.1 (CH_2), 37.9 (C), 39.7 (CH_2), 39.8 (CH_2), 42.5 (CH_2), 42.6 (C), 48.6 (CH_2), 49.3 (CH_2), 56.3 (CH), 56.8 (CH), 123.1 (C=C), 138.7 (C=C), 210.7 (C=O). Erime noktasının 125-127 ^{o}C arasında olduğu görüldü. [Literatürdeki erime noktası 125-127 ^{o}C]

DENEY 3: Kolestanolün $K_2Cr_2O_7$ ile yükseltgenmesi

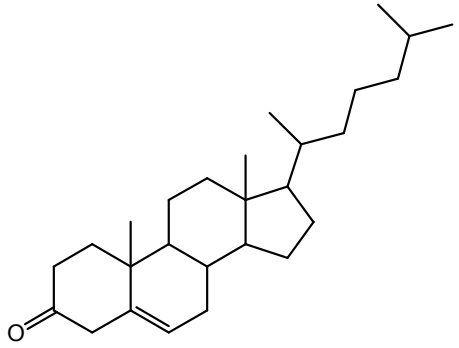


(2)

0.5 gram (1.3 mmol) kolestanol (2) 15 mL toluende çözüldü. Karışım buz banyosuna oturtulup üzerine 0.5 mL asetik asit ilave edildi. Daha sonra damlatma balonundaki 3 mL suda çözülmüş olan 0.9 mL sülfürik asit hızlı bir şekilde karışıma ilave edildi. Karışım 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra toluen fazı rotevaporatörde uçuruldu. Kalan bakiye 10 mL su, 20 mL % 5'lik KOH çözeltisi ve tekrar 10 ml su ile yıkandı. Elde edilen katı etanolden kristallendirildi. 0.351 gram beyaz renkli kristal, % 70.2 verimle sentezlendi.

IR cm^{-1}; 1715.2 (C=O).^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz); δ 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.8 (s, 3H, CH_3), 0.9 (m, 6H, CH_3), 1.25-2.31 (m, 26H, CH_2), 1.4-1.9 (m, 2H, CH). ^{13}C NMR, ($CDCl_3$, 75MHz), δ 11.7 (CH_3), 12.2 (CH_3), 18.8 (CH_3), 21.6 (CH_2), 22.8 (CH_2), 23 (CH_2), 24 (CH_3), 24.4 (CH_3), 28.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 29.1 (CH), 31.9 (CH_2), 35.5 (CH_2), 35.8 (CH_2), 36 (CH), 36.3 (CH), 38.4 (CH_2), 38.7 (CH_2), 39.7 (CH_2), 40.1 (C), 42.8 (C), 44.9 (CH_2), 46.9 (CH), 53.9 (CH), 56.4 (CH), 56.4 (CH), 212 (C=O). Erime noktasının 128-129 ^oC arasında olduğu görüldü. [Literatürdeki erime noktası 128-129 ^oC]

DENEY 4: Kolesterolün $K_2Cr_2O_7$ ile yükseltgenmesi

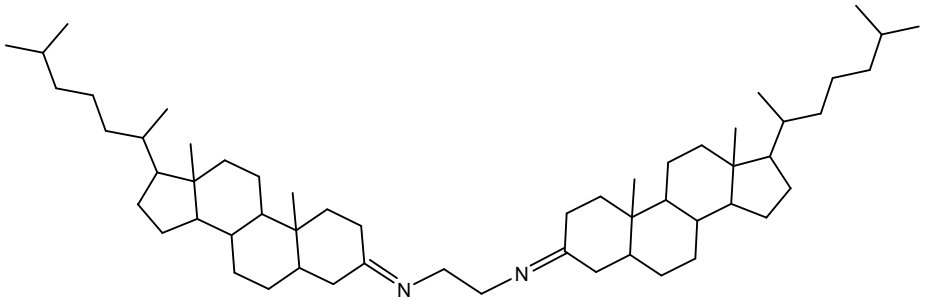


(4)

0.5 gram (1.3 mmol) kolesterol (4) 15 ml toluende çözüldü. Karışım buz banyosu kullanılarak üzerine 0.5 mL asetik asit ilave edildi. Damlatma balonundaki 3 mL su ve 0.9 mL sülfürik asit karışımı hızlı bir şekilde balondaki çözeltiye eklendi. Karışım 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Toluen fazı rotevaporatörde uçuruldu. Kristaller 10 mL su, 20 mL % 5'lik KOH çözeltisi ve tekrar 10 mL su ile yıkandı. Kalan bakiye etanolden kristallendirildi. 0.319 gram olarak elde edilen ürünümüz beyaz renkli kristal yapıdaydı. Verimi % 63.8 olarak hesaplandı.

IR cm^{-1}; 1715 (C=O). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz); δ 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.8 (s, 3H, CH_3), 0.9 (m, 6H, $2CH_3$), 2.8 (d, 1H, j=12 Hz), 3.7 (d, 1H, j=12 Hz) 1.25-3.17 (m, 20H, CH_2), 5.5 (t, 1H, CH). ^{13}C NMR, ($CDCl_3$, 75MHz), δ 12.1 (CH_3), 18.9 (CH_3), 19.4 (CH_3), 21.5 (CH_2), 22.7 (CH_2), 23 (CH_2), 24 (CH_3), 24.4 (CH_3), 28.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 32 (CH_2), 32.1 (CH), 36 (CH), 36.3 (CH_2), 37.1 (CH_2), 37.9 (C), 39.7 (CH_2), 39.8 (CH_2), 42.5 (CH_2), 42.6 (C), 48.6 (CH_2), 49.3 (CH_2), 56.3 (CH), 56.8 (CH), 123.1 (C=C), 138.7 (C=C), 210.7 (C=O). Erime noktasının 125-127 ^oC arasında olduğu görüldü. [Literatürdeki erime noktası 125-127 ^oC]

DENEY 5: Kolestanone ile 1,2-etilen diaminin dimerleşme reaksiyonu

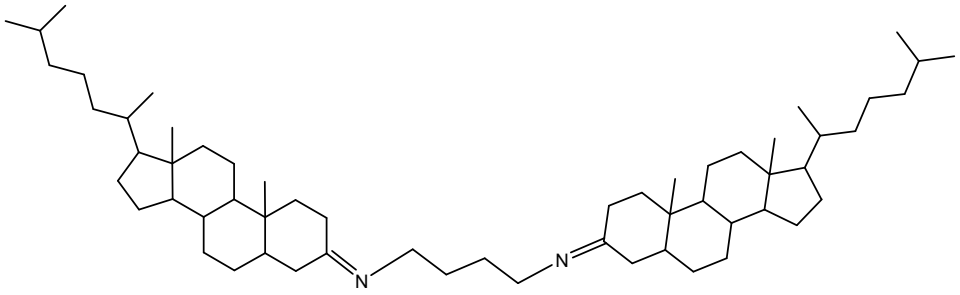


(6)

0.5 gram (1.3 mmol) kolestanone (4) 10 mL toluen'de çözüldü. Karışımın üzerine 0.05mL (0.715 mmol) 1,2-etilen diamin (8) ilave edildi. Karışım, azot altında Dean-Strak düzeneği kurularak 3 saat geri yıkandı. Toluen rotevaporatörde uçurulduktan sonra tamamen kurutuldu. Kristaller 25 mL metanol ile iki defa yıkandı. Metanol fazı rotevaporatörde uçuruldu. 0.105 gram olarak elde edilen ürün sarı renkli ve kristal yapıdaydı. Verimi % 21 olarak hesaplandı.

IR cm^{-1}; 1638 (C=N). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz); δ 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.8 (s, 3H, CH_3), 0.9 (m, 6H, CH_3), 1.25-2.35 (m, 26H, CH_2), 1.4-1.9 (m, 2H, CH), 2.6 (s, 2H, -N-CH_2). ^{13}C NMR, ($CDCl_3$, 75MHz), δ 11 (CH_3), 11.6 (CH_3), 18.3 (CH_3), 21.1 (CH_2), 22 (CH_3), 22.3 (CH_3), 24 (CH_2), 24.2 (CH_2), 28 (CH), 28.3 (CH_2), 28.6 (CH_2),31.7 (CH_2), 32 (CH_2), 35.7 (CH), 36 (CH), 36.3 (CH_2), 38 (CH_2), 39.6 (CH_2), 40.2 (CH_2), 42.6 (C), 43.1 (CH), 44.2 (CH_2), 45.2 (CH_2), 54.3 (CH), 56.5 (CH), 56.7 (CH), 174.8 (C=N).

DENEY 6: Kolestanone ile 1,4-diamino bütanın dimerleşme reaksiyonu

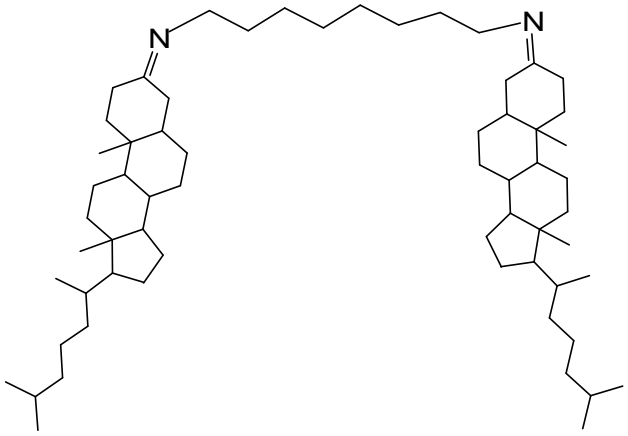


(8)

0.5 gram (1.3 mmol) kolestanon (4) 10 mL toluen'de çözüldü. Karışıma 0.07 mL (0.715 mmol) 1,4-diamino bütan (10) ilave edildi. Karışım, azot altında Dean-Strak düzeneği kurularak 3 saat geri yıkandı. Toluen fazı rotevaporatörde uçurulduktan sonra tamamen kurutuldu. Kristaller 25 mL bütanol ile iki defa yıkandı. Süzüntü rotevaporatörde uçuruldu. 0.088 gram olarak elde edilen ürün sarı renkli ve yağımsı halde elde edildi. Verimi % 17.6 olarak hesaplandı.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz); δ 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.8 (s, 3H, CH_3), 0.9 (m, 6H, CH_3), 1.25-2.38 (m, 24H, CH_2), 1.4-1.9 (m, 2H, CH), 2.6 (t, 2H, CH_2), 3.2 (t, 2H, CH_2). ^{13}C NMR, ($CDCl_3$, 75MHz), δ 11.8 (CH_3), 12.2 (CH_3), 18.8 (CH_3), 21.3 (CH_2), 23 (CH_2), 24 (CH_3), 24.4 (CH_3), 25 (CH_2), 28.1 (CH), 28.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 31.3 (CH_2), 32 (CH_2), 35.5 (CH), 35.8 (CH), 36.3 (CH_2), 40 (CH_2), 42 (CH_2), 46 (CH), 47.6 (C), 50 (C), 54.2 (CH), 54.3 (CH_2), 56.4 (CH), 56.5 (CH), 173 (C=N).

DENEY 7: Kolestanone ile 1,8-diamino oktanın dimerleşme reaksiyonu

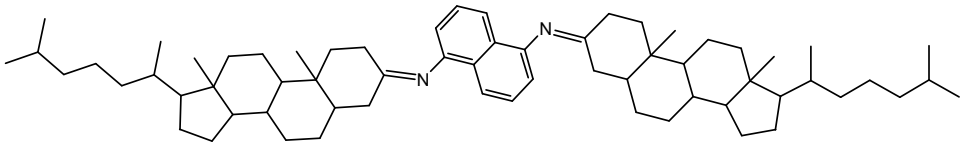


(12)

0.5 gram (1.3 mmol) kolestanon (4) 10 mL toluen'de çözüldü. Karışıma 0.102 gram (0.715 mmol) 1,8-diamino oktan (14) ilave edildi. Karışım, azot altında Dean-Strak düzeneği kurularak 3 saat geri yıkandı. Toluen fazı rotevaporatörde uçurulduktan sonra tamamen kurutuldu. Kristaller 25 mL hekzanol ile iki defa yıkandı. Süzüntü rotevaporatörde uçuruldu. 0.073 gram olarak elde edilen ürünümüz beyaz renkli ve katı halde elde edildi. Verimi % 14.6 olarak hesaplandı.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz); δ 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.8 (s, 3H, CH_3), 0.9 (m, 6H, CH_3), 1.25-2.38 (m, 32H, CH_2), 1.3-1.9 (m, 2H, CH). ^{13}C NMR, ($CDCl_3$, 75MHz), δ 11.9 (CH_3), 12.3 (CH_3), 18.9 (CH_3), 18.7 (CH_2), 19.1 (CH_2), 21.5 (CH_2), 23 (CH_2), 24.1 (CH_3), 24.7 (CH_3), 25 (CH_2), 28.1 (CH), 28.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 31.3 (CH_2), 32 (CH_2), 35.5 (CH), 35.8 (CH), 36.3 (CH_2), 38.6 (CH_2), 40 (CH_2), 42 (CH_2), 46 (CH), 47.6 (C), 50 (C), 52.4(CH_2), 54.2 (CH), 54.3 (CH_2), 56.4 (CH), 56.5 (CH), 168 (C=N).

DENEY 8: Kolestanone ile 1,5-diamino naftalinin dimerleşme reaksiyonu

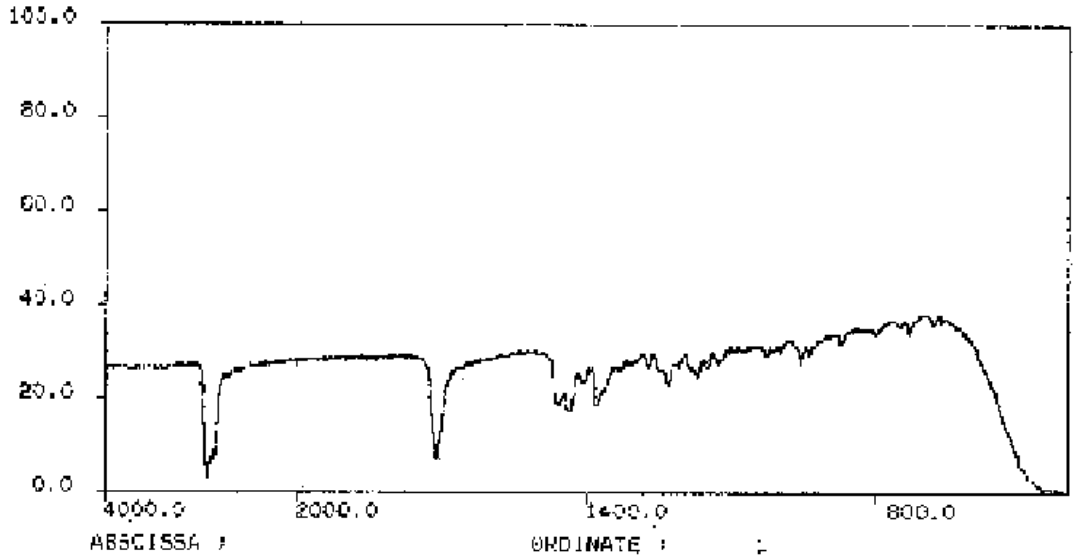


(10)

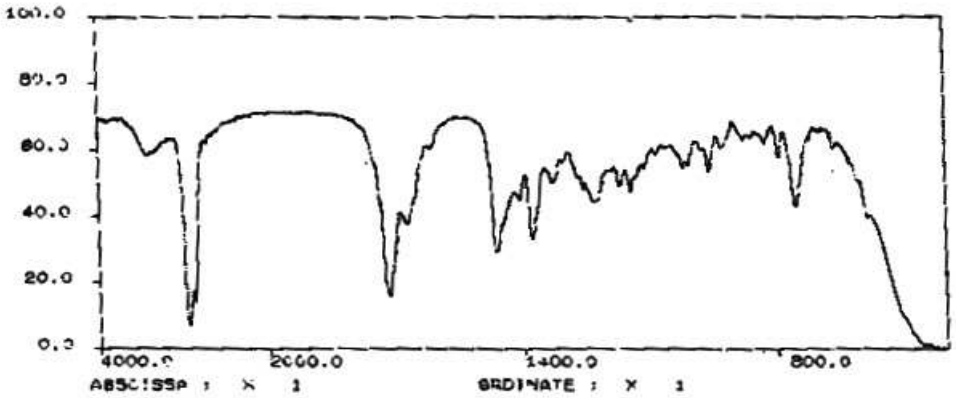
0.5 gram (1.3 mmol) kolestanon (4) 10 mL toluen'de çözüldü. Karışıma 0.255 gram (0.715 mmol) 1,5-diamino naftalin (12) ilave edildi. Karışım, azot altında Dean-Strak düzeneği kurularak 3 saat geri yıkandı. Toluen fazı rotevaporatörde uçurulduktan sonra vakum etüvünde tamamen kurutuldu ve kalan bakiye dietil eterden kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı. 0.156 gram kahverengi renkli kristal % 31.2 verimle elde edildi.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz); δ 0.65 (s, 3H, CH_3), 0.8 (s, 3H, CH_3), 0.9 (m, 6H, CH_3), 1.25-1.5 (m, 24H, CH_2), 1.4-1.8 (m, 2H, CH), 6.7 (d, 1H, arom.), 7.3 (t, 1H, arom.), 7.6 (d, 1H, arom.). (C13, 75MHz), δ 11 (CH_3), 12.2 (CH_3), 18.8 (CH_3), 21.5 (CH_2), 22.7 (CH_3), 23 (CH_3), 24 (CH_2), 24.4 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 29.1 (CH), 31.9 (CH_2), 35.3 (CH_2), 35.5 (CH_2), 35.8 (CH), 36 (CH), 36.2 (CH_2),36.3 (C) 39.7 (CH_2), 40.1 (CH_2), 42.8 (CH_2), 45.8 (C), 47.5 (CH), 48.1 (CH), 54 (CH), 56.5 (CH), 114 (C=C), 118 (C=C), 125 (C=C), 129 (C=C), 147 (C=C), 173 (C=N).

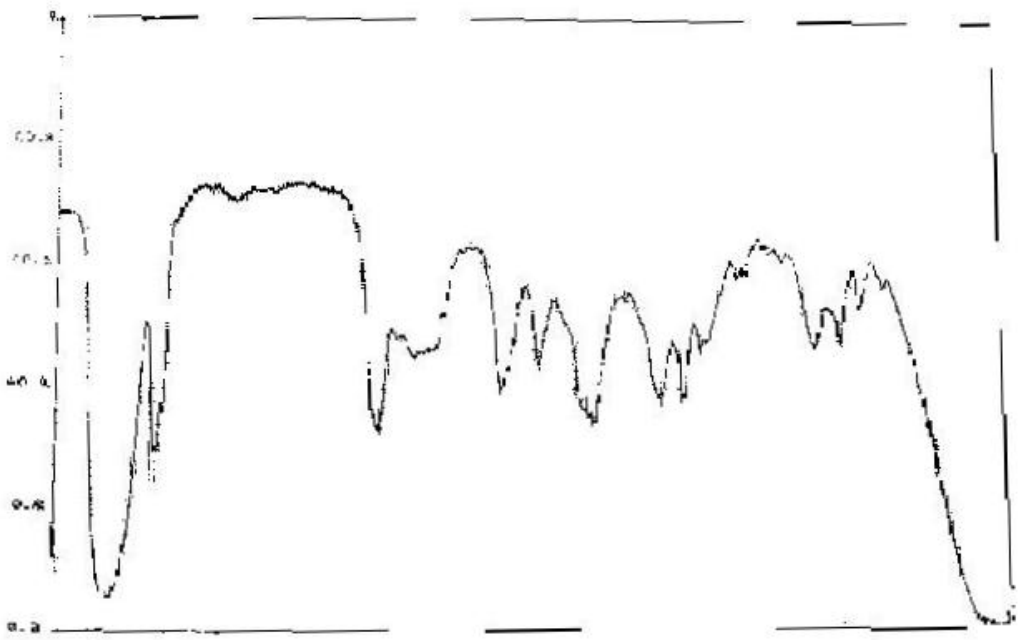
9. IR ve NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi



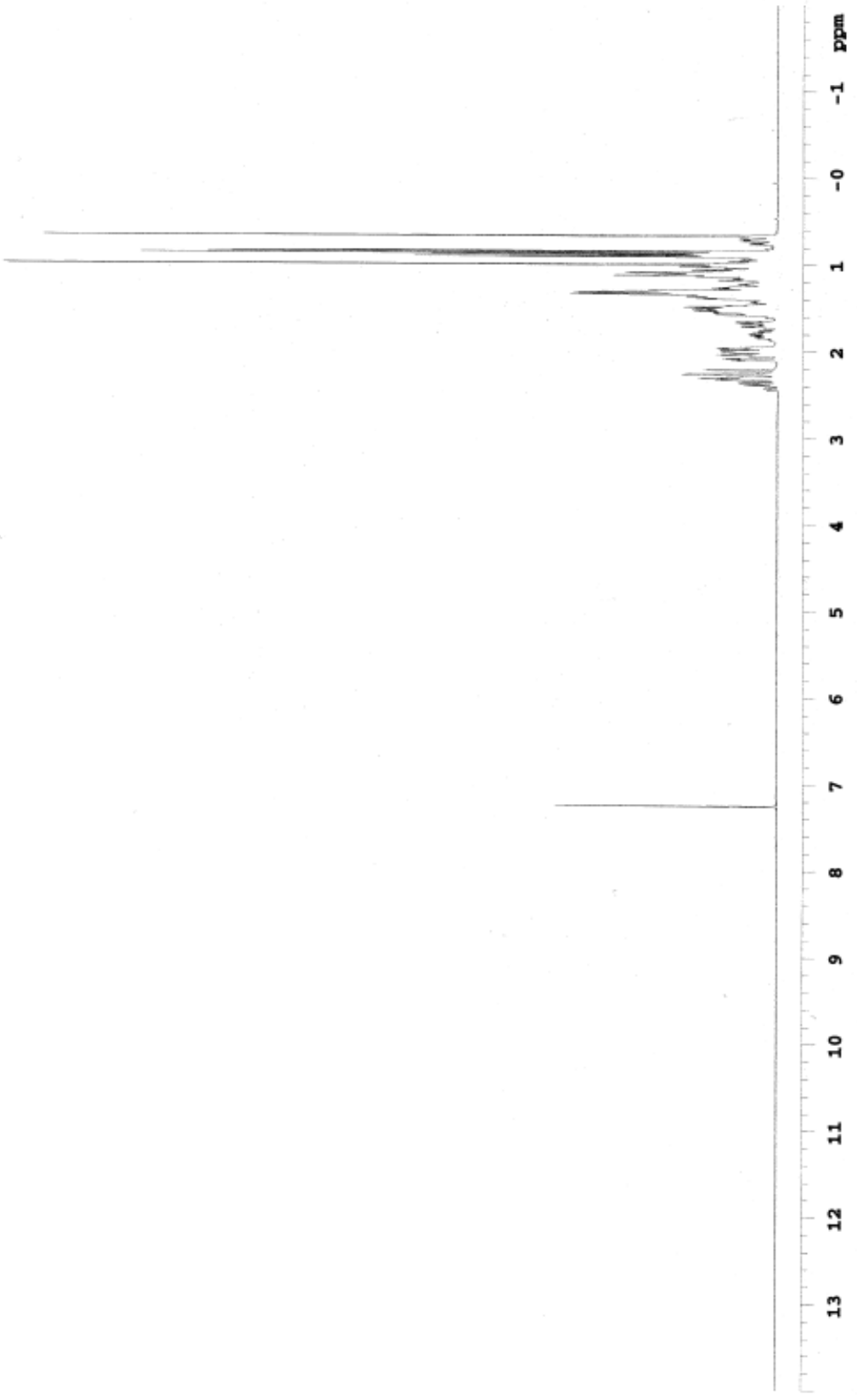
Figür 1: Kolestanon (2) ait IR Spektrumu



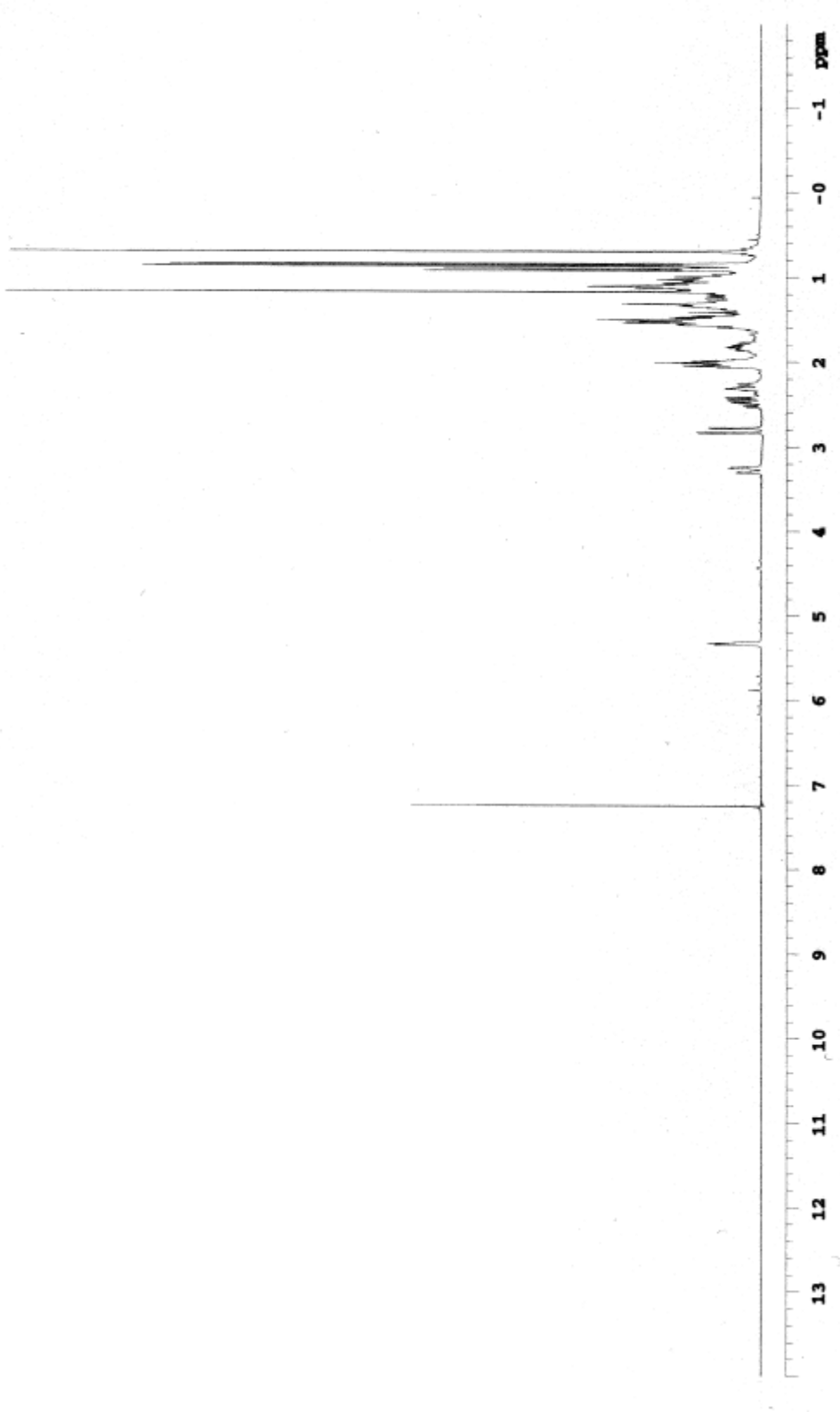
Figür 2: Kolesteron (4) ait IR Spektrumu



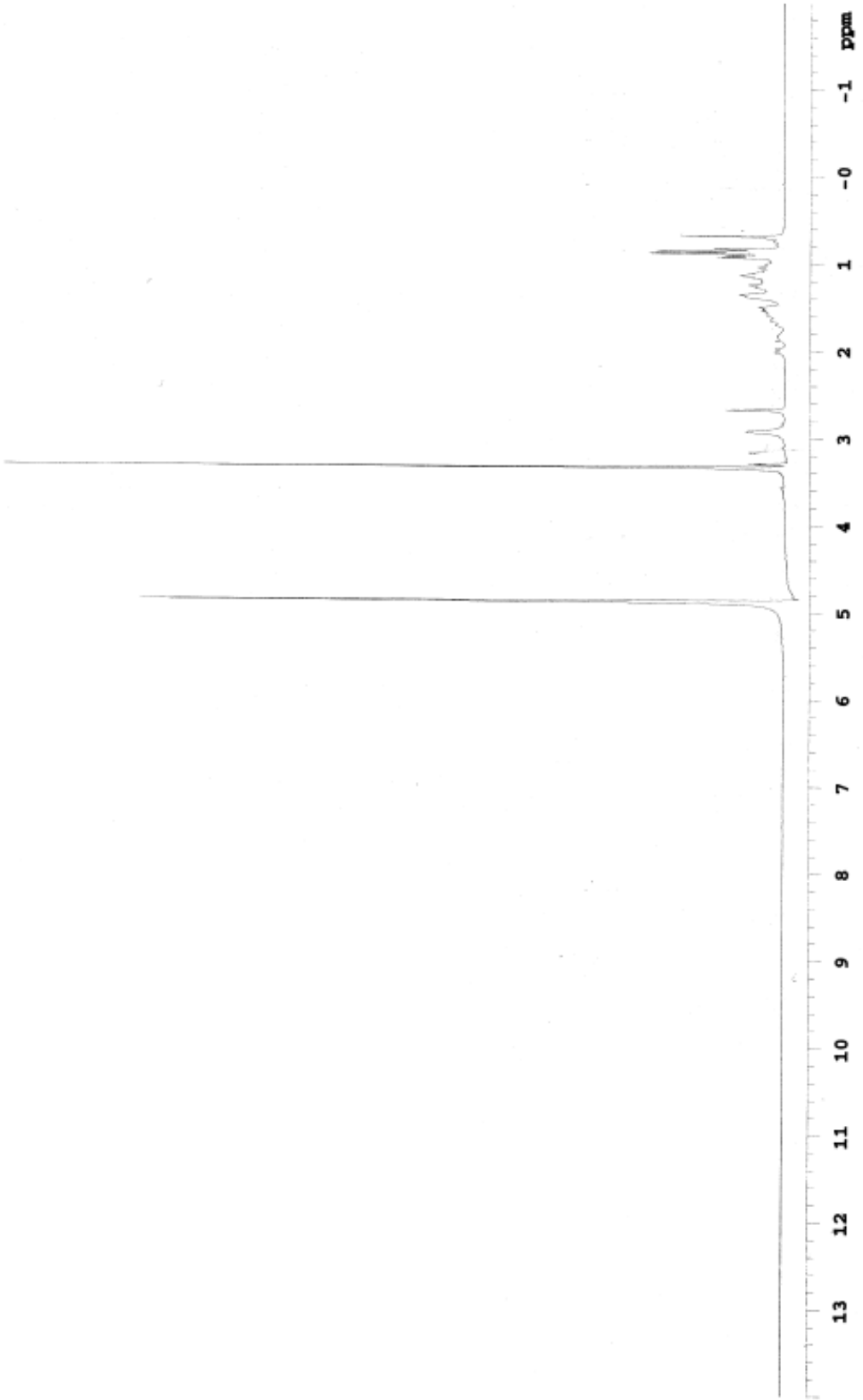
Figür 3: Kolestanon ile 1,2-etilen diaminin dimerleşmesine (9) ait IR spektrumu



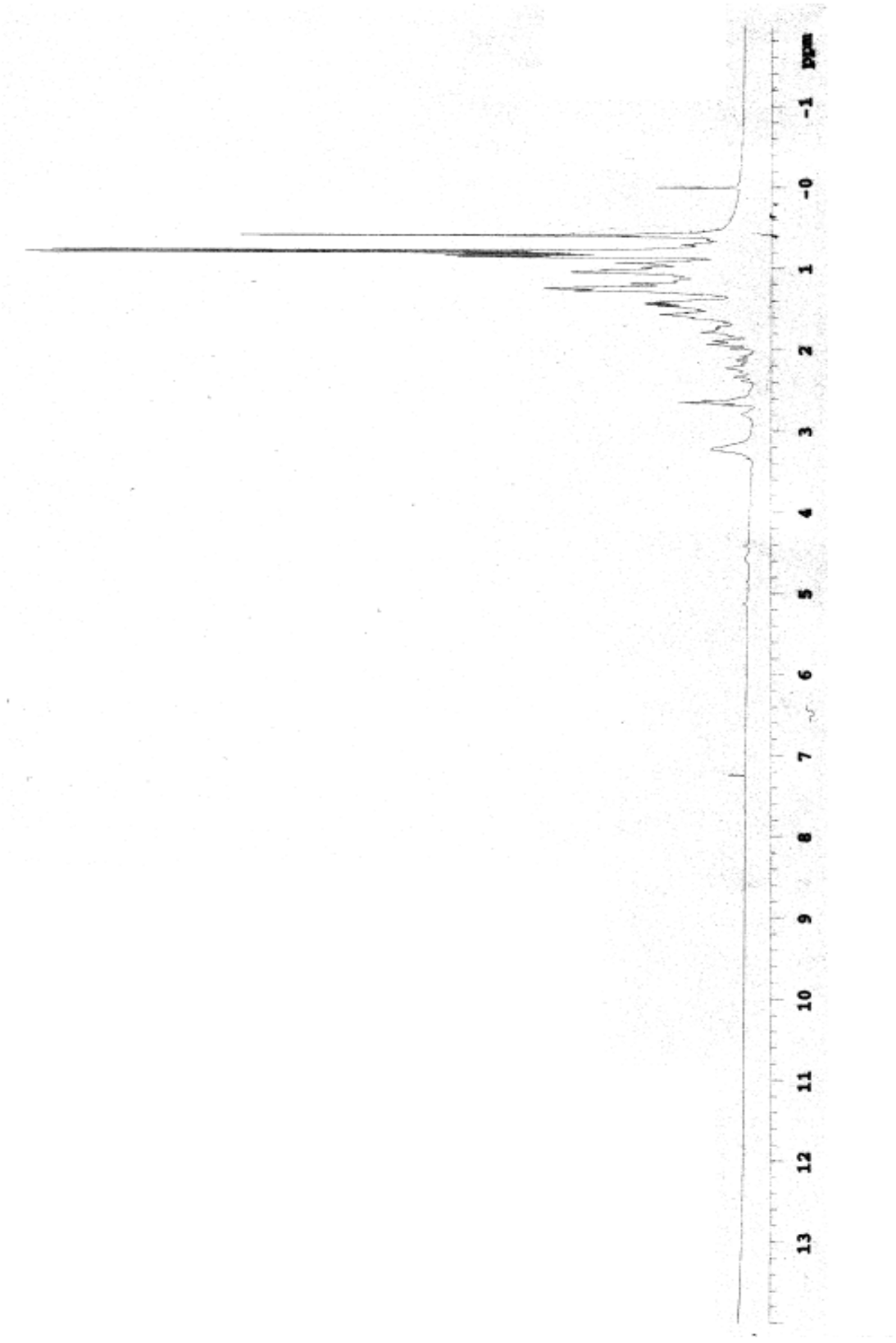
Figür 4: Kolestanon (2) ait NMR spektrumu



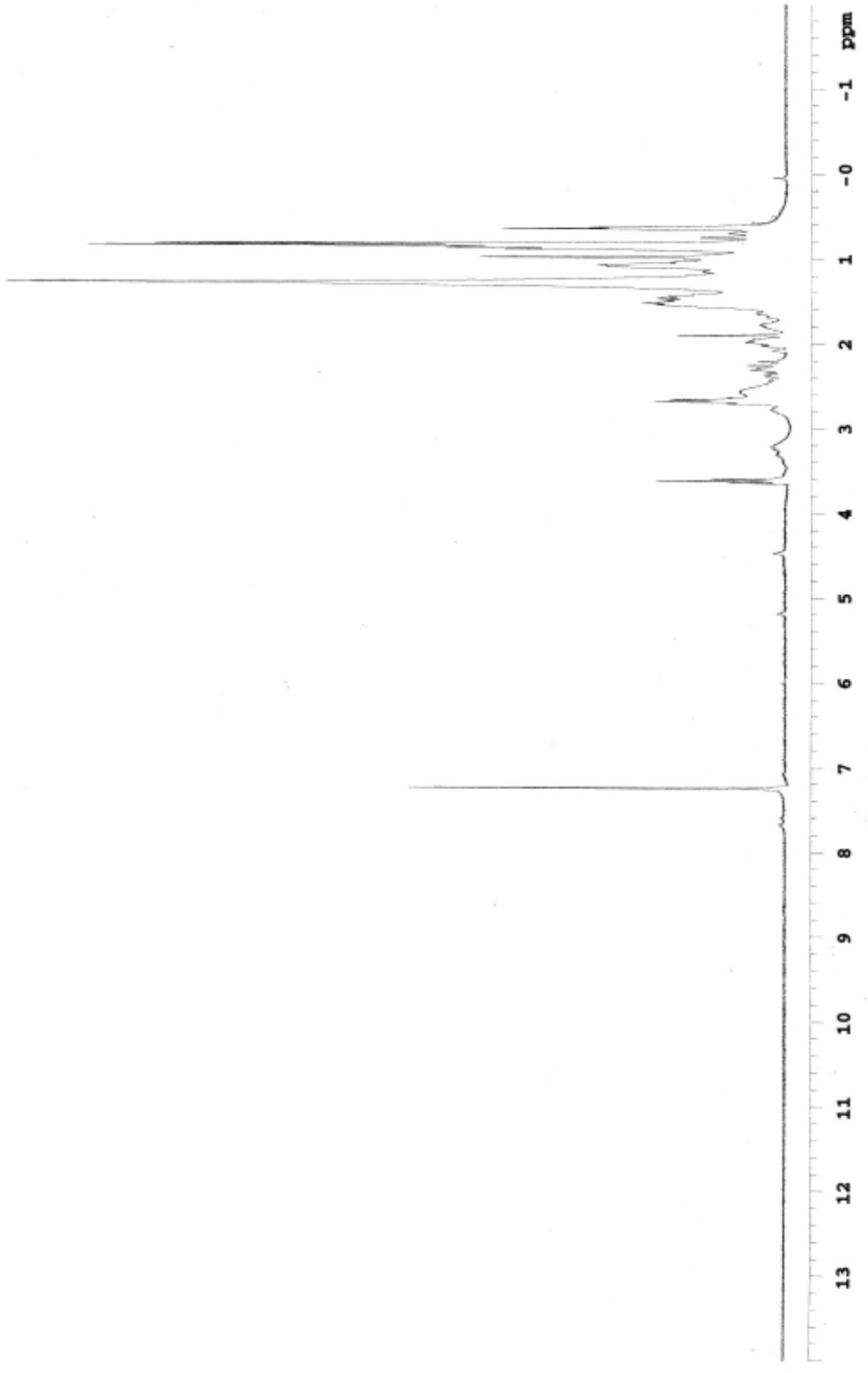
Figür 5: Kolesteron (4) ait NMR spektrumu



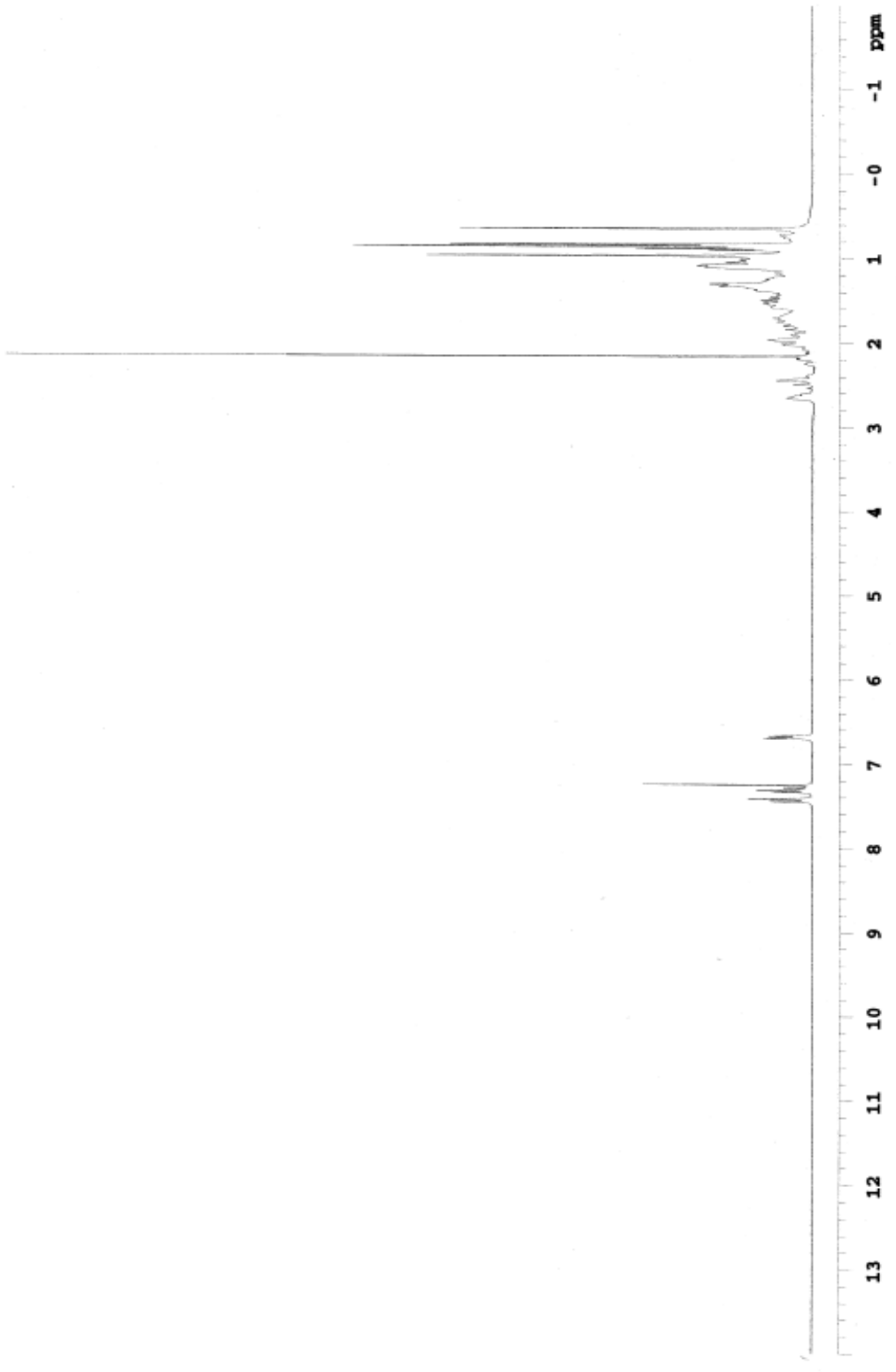
Figür 6: Kolestanon ile 1,2-etilen diaminin dimerine (9) ait NMR spektrumu



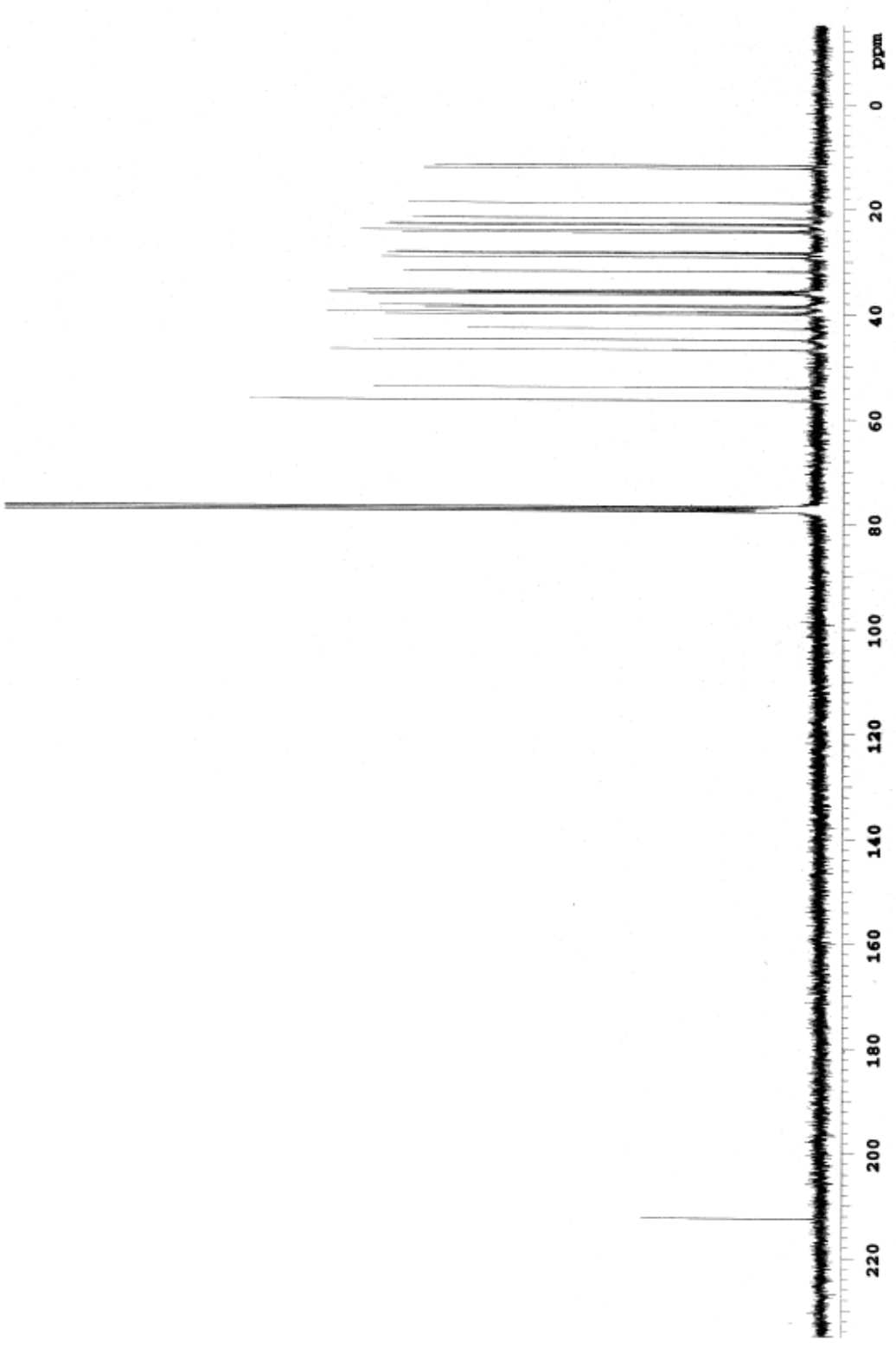
Figür 7: Kolestanon ile 1,4-diamino bütan dimerine (11) ait NMR spektrumu



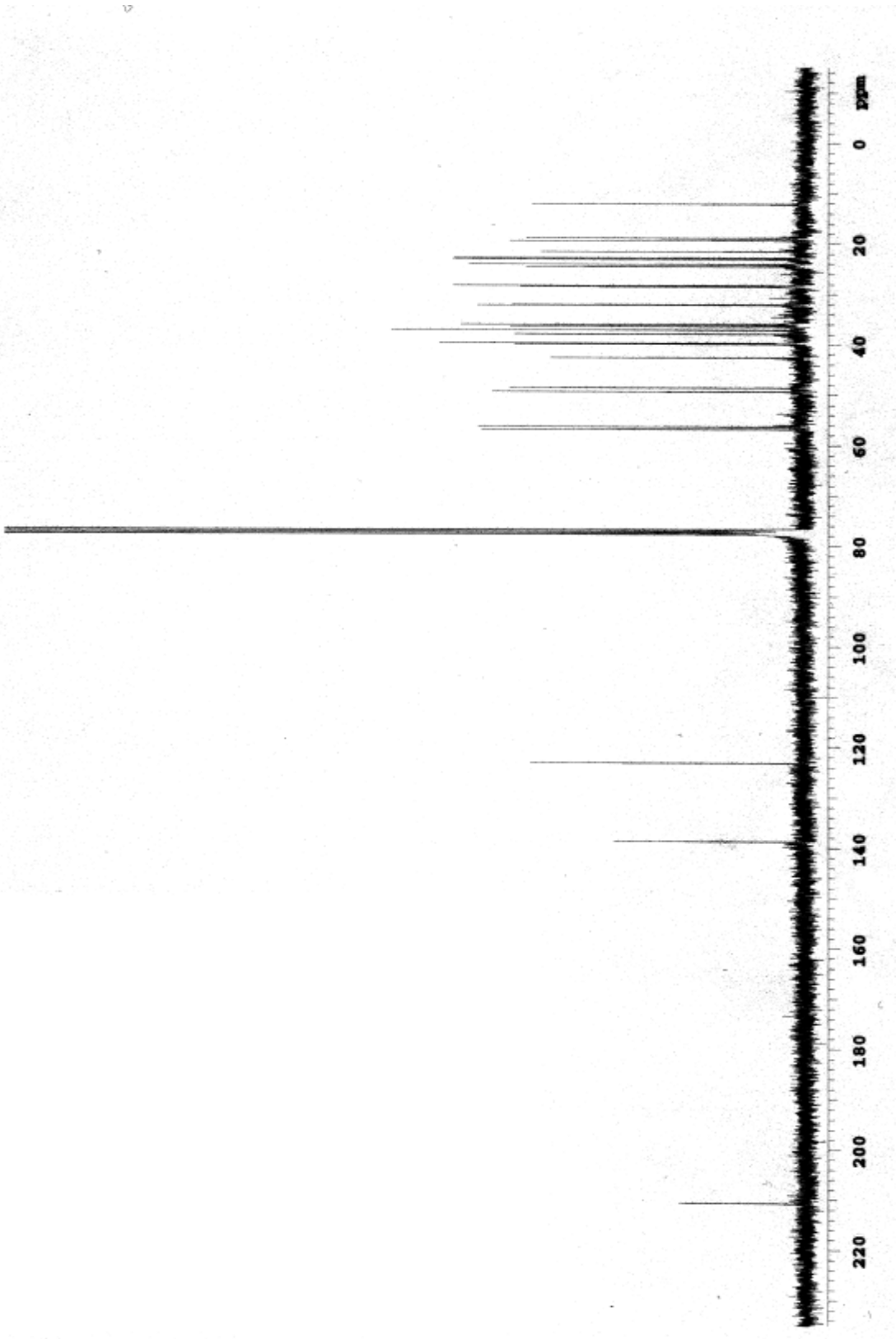
Figür 8: Kolestanon ile 1,8-diamino oktan dimerine (15) ait NMR spektrumu



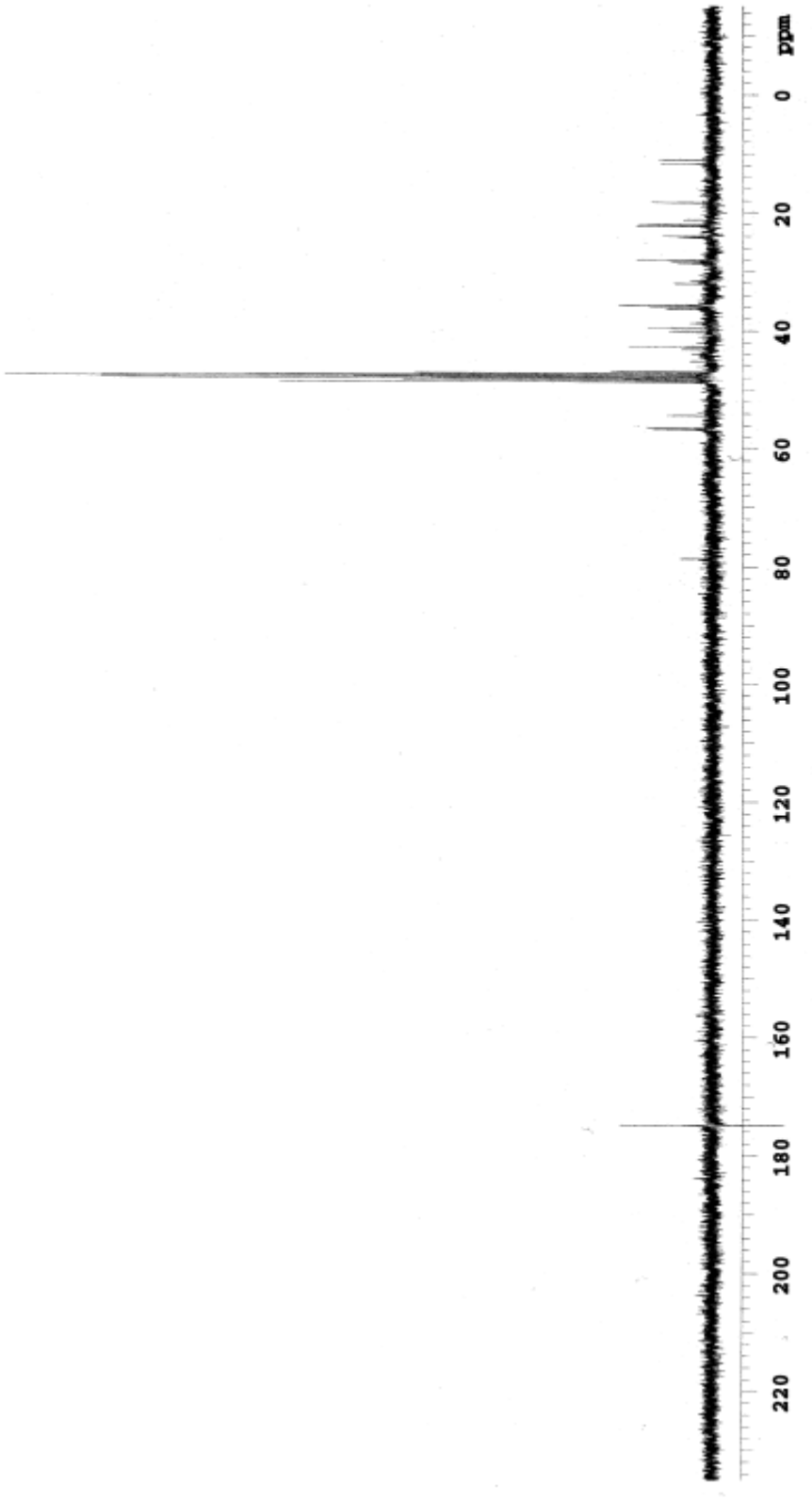
Figür 9: Kolestanon ile 1,5-diamino naftalin dimerine (13) ait NMR spektrumu



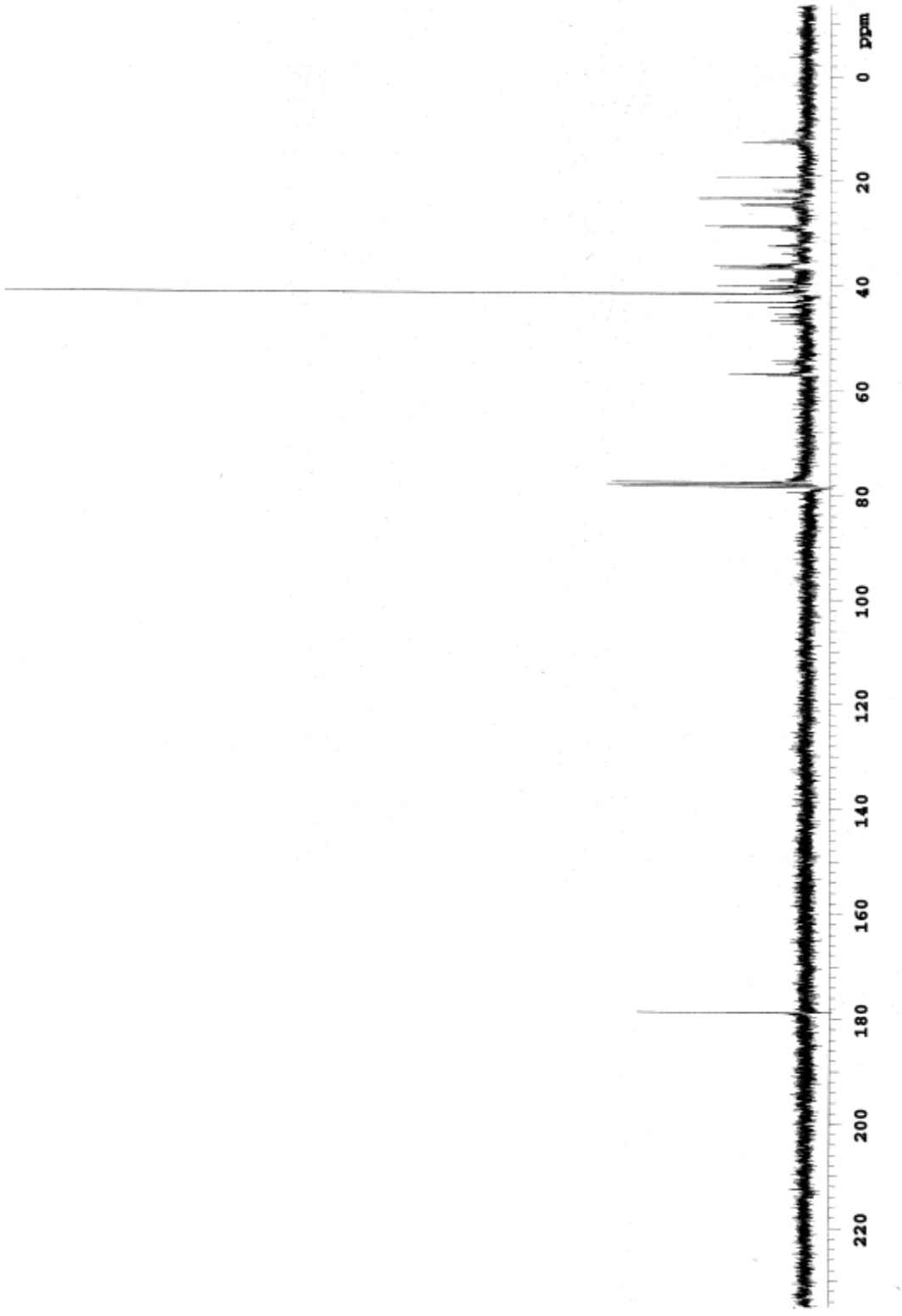
Figür 10: Kolestanon (2) ait ^{13}C spektrumu



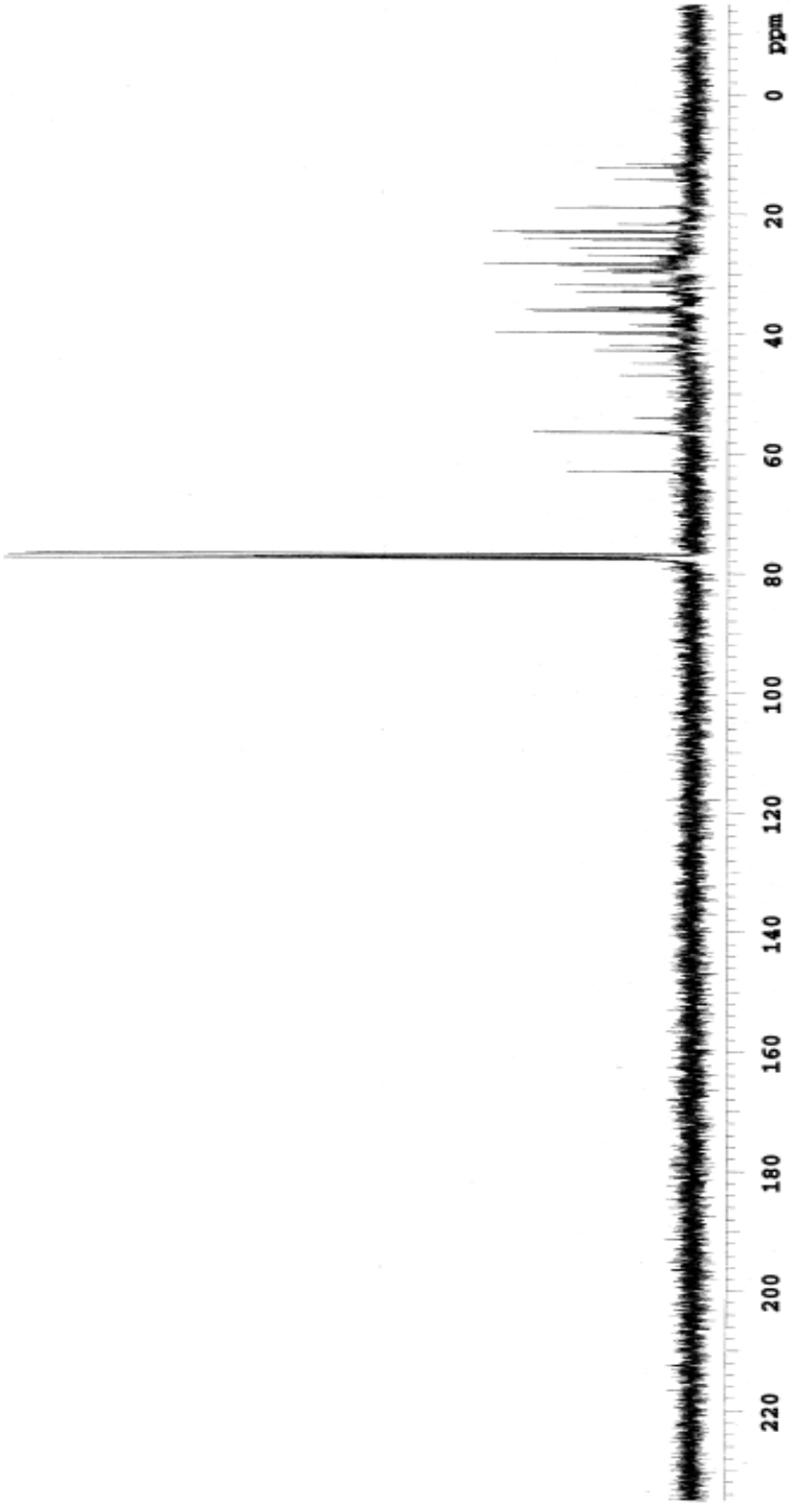
Figür 11: Kolesteron (4) ait ^{13}C spektrumu



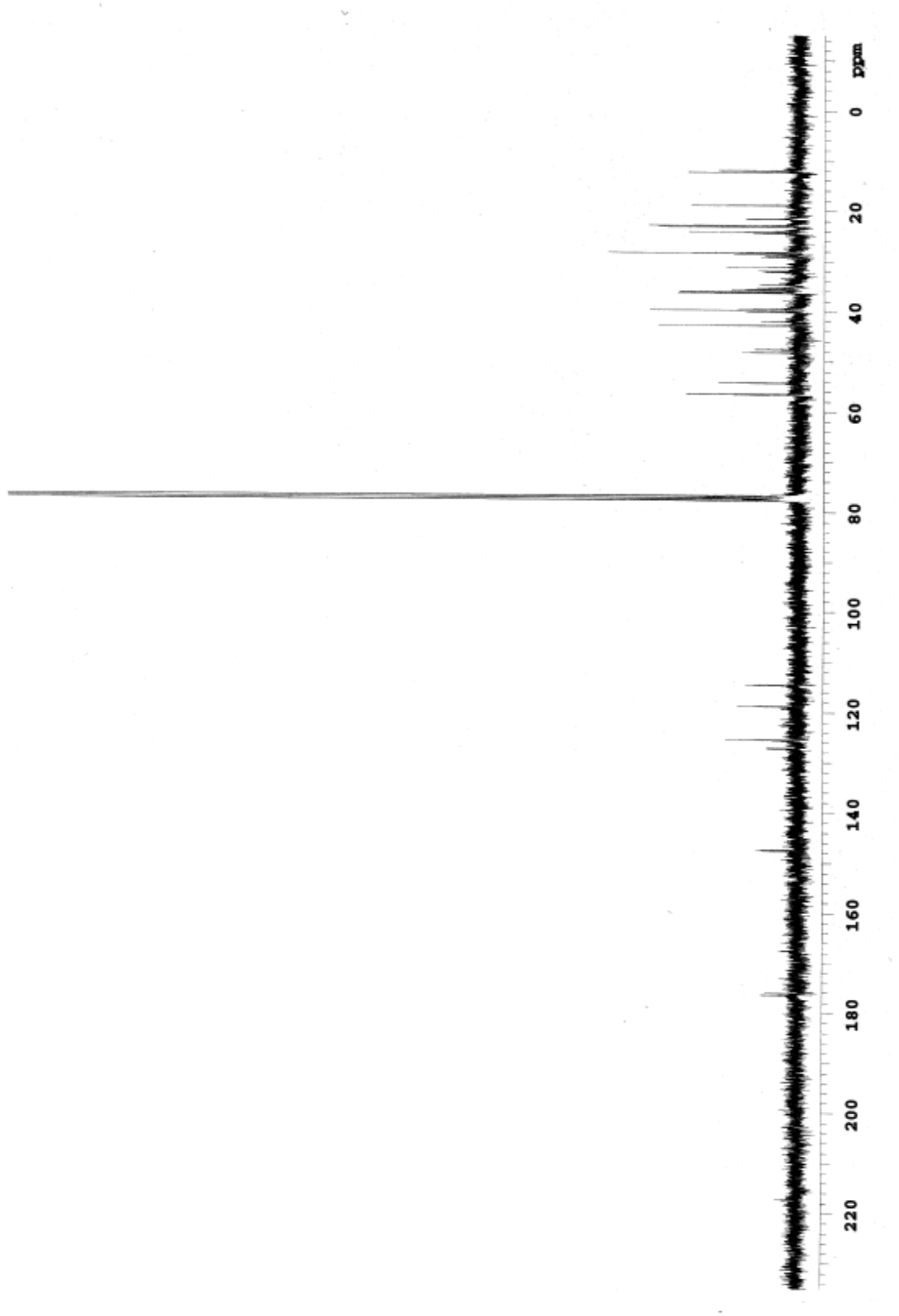
Figür 12: Kolestanon ile 1,2-etilen diaminin dimerine (9) ait ^{13}C spektrumu



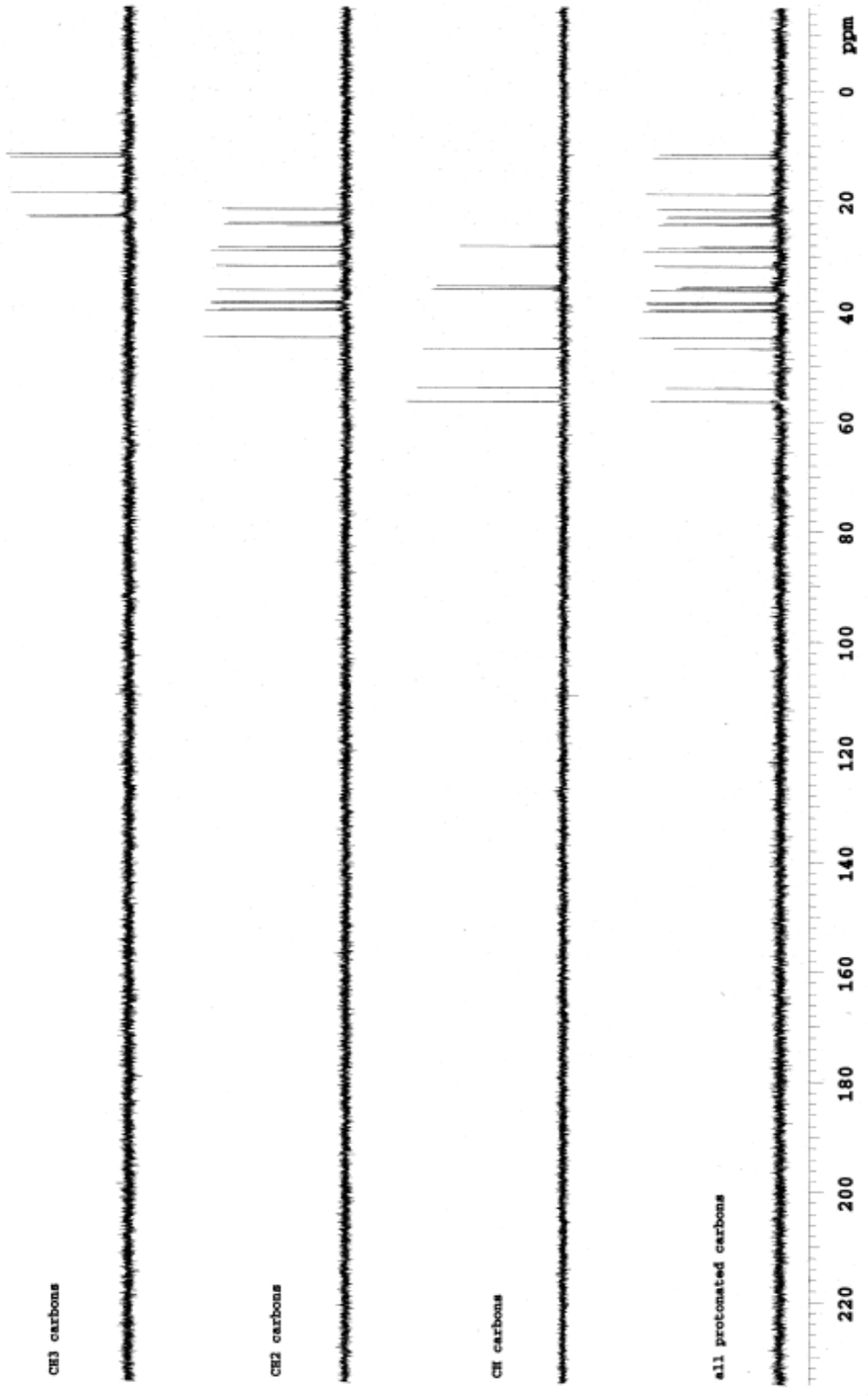
Figür 13: Kolestanon ile 1,4-diamino bütan dimerine (11) ait ^{13}C spektrumu



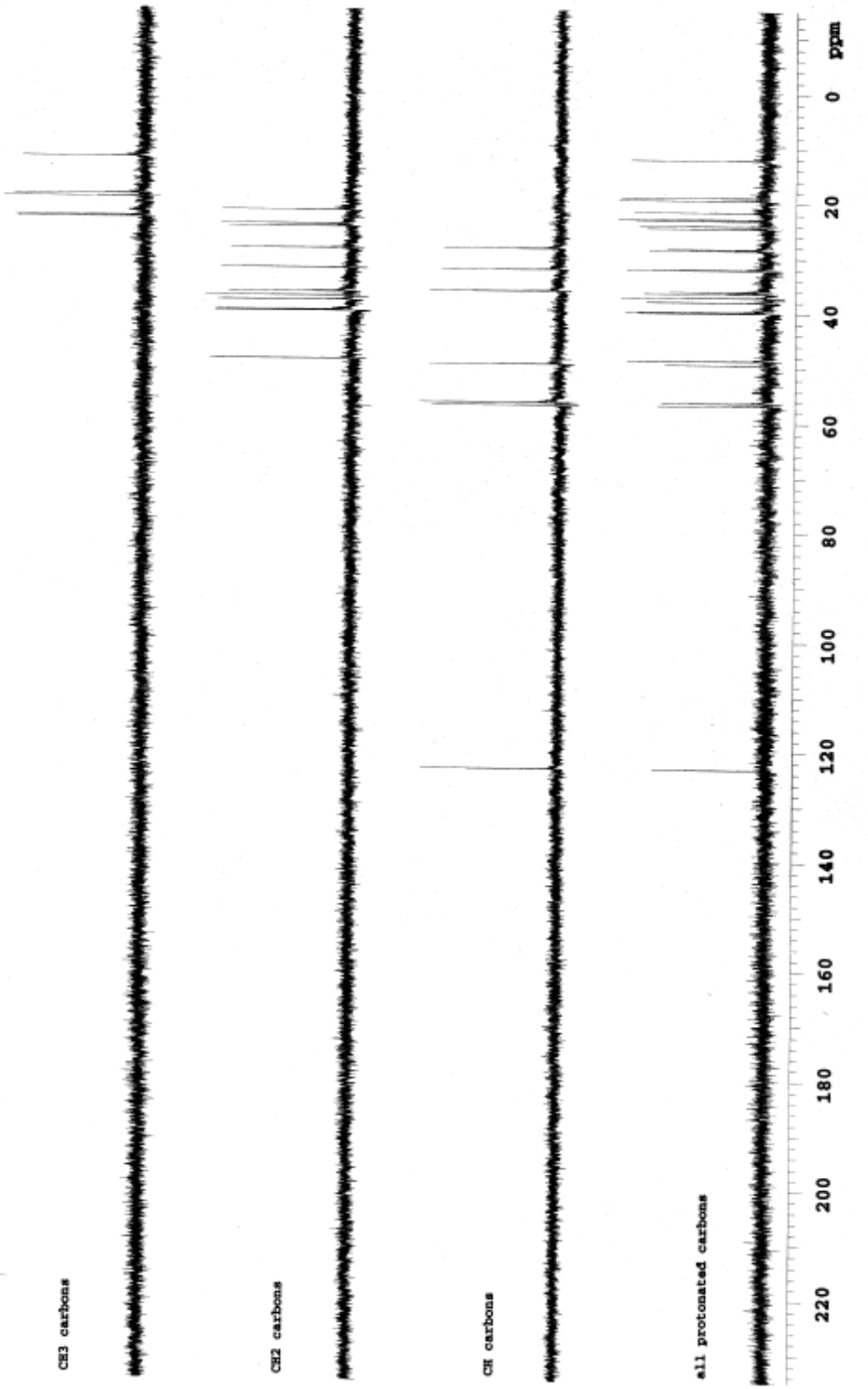
Figür 14: Kolestanon ile 1,8-diamino oktan dimerine (15) ait ^{13}C spektrumu



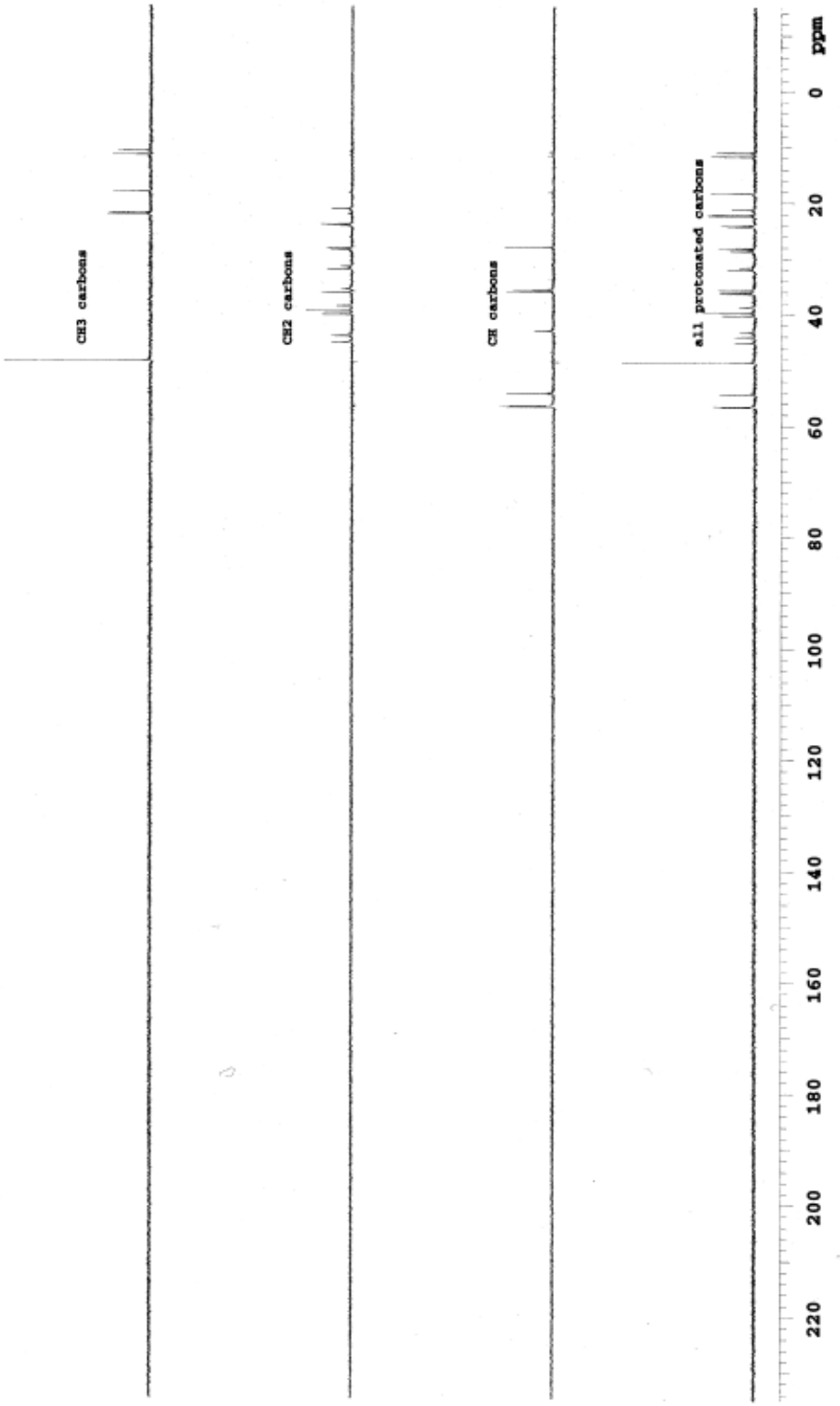
Figür 16: Kolestanon ile 1,5-diamino naftalin dimerine (13) ait ^{13}C spektrumu



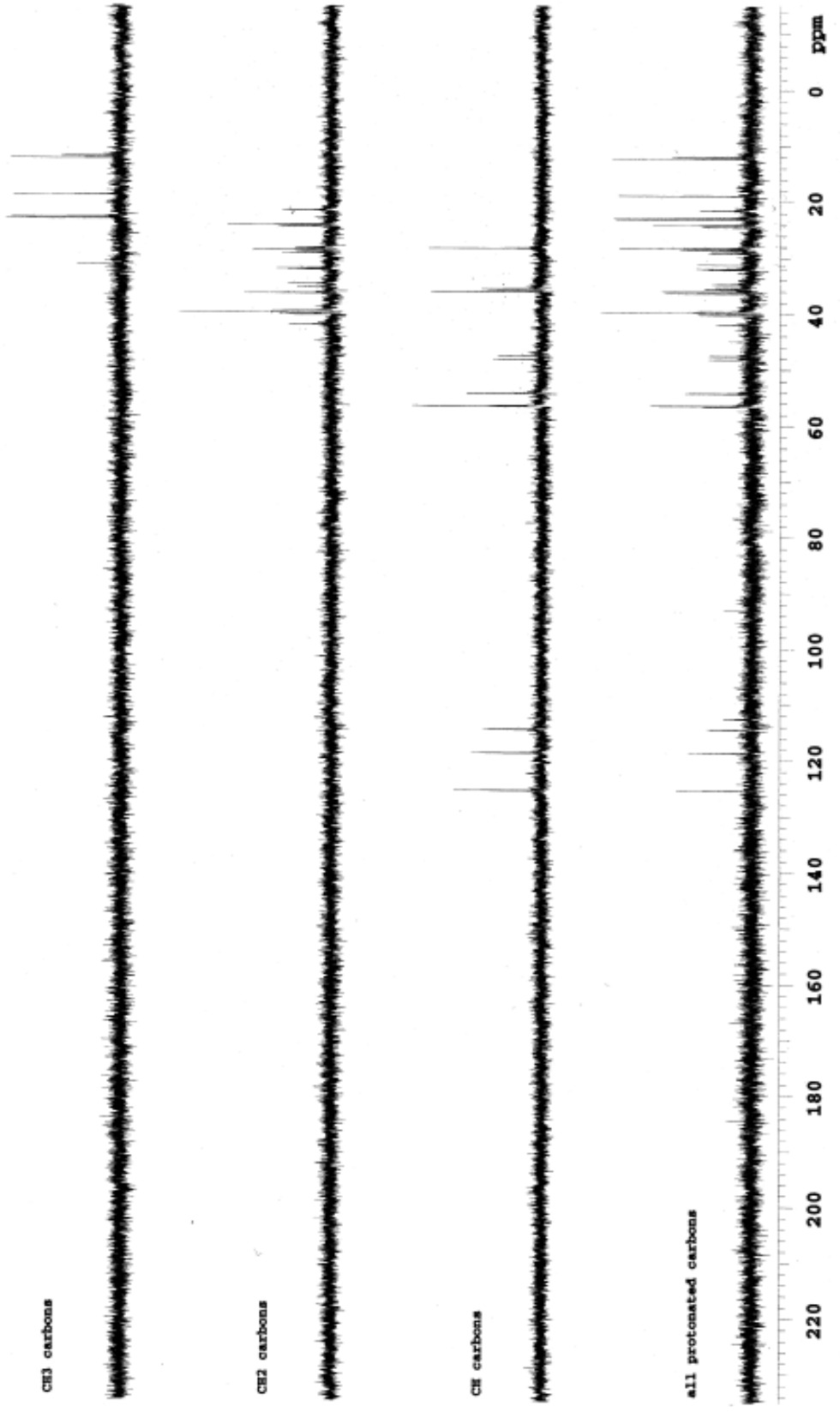
Figür 16: Kolestanon (2) ait DEPT spektrumu



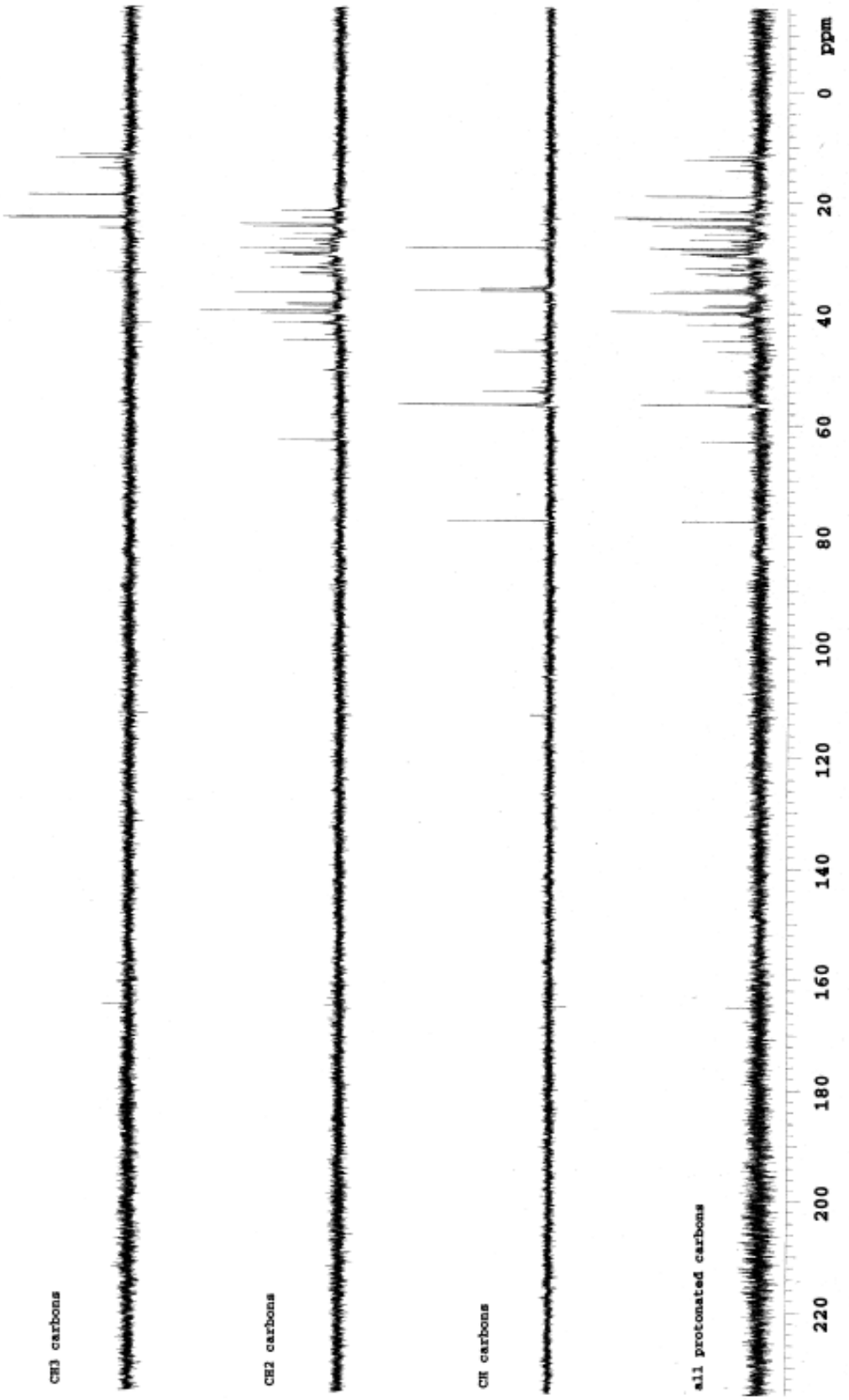
Figür 17: Kolesteron (4) ait DEPT spektrumu



Figür 18: Kolestanon ile 1,2-etilen diaminin dimerine (9) ait DEPT spektrumu



Figür 19: Kolestanon ile 1,5-diamino naftalin dimerine (13) ait DEPT spektrumu



Figür 20: Kolestanone ile 1,8-diamino oktan dimerine (13) ait DEPT spektrumu

10. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR:

Deneysel çalışmalarda, ticari olarak satılan kolesterol (1) ve kolestanol (3) kullanıldı. Bu bileşikler IBX ve $K_2Cr_2O_7$ ile reaksiyona sokularak, yükseltgenme ürünleri (sırasıyla 2 ve 4) sentezlendi.

İlk olarak kolestanol **1**, DMSO ortamında IBX ile reaksiyona sokularak kolestanon **2** elde edildi. IR spektrumunda 3600 cm^{-1} deki hidroksil pikinin kaybolup, 1715 cm^{-1} de karbonil pikinin görülmesi ve ^{13}C NMR spektrumunda 212 ppm de C=O pikinin varlığı bize yükseltgenmenin gerçekleştiğini gösterdi. Ayrıca DEPT spektrumunda 5 tane CH_3, 12 tane CH_2, 7 tane CH ın bulunması yapımızın doğruluğunu kuvvetlendirdi. Literatürde belirtildiği gibi 128-129 °C de erime noktası gözlenmesi yapının sentezlendiğini ispatlamış oldu. [Dictionary of Organic Compounds syf: 575] (Deney 1). İkinci denememiz ise aynı bileşiğin $K_2Cr_2O_7$ ile toluen ortamında yükseltgenme reaksiyonuydu. Bu reaksiyon sonucunda kolestanon (2) elde edildi. Bu iki deneyin verimleri birbirine çok yakın olmasına rağmen IBX ile yapılan deneyin daha kısa sürmesi bizim için bir avantajdır.

Normalde IBX in yarım saat içinde DMSO da tamamen çözündüğü ve diğer çözücülerde çözünürlülüğünün iyi olmadığı daha önceki çalışmalarda rapor edilmişti. Fakat kolesterolün yükseltgenmesi için yaptığımız çalışmalar sonucunda; kolesterolün DMSO da çok az çözünmesinin verimin düşmesine sebep olduğu görüldü. Bu nedenle çözücü olarak IBX i daha az çözmesine rağmen kolesterolü (3) daha iyi çözen THF kullanılarak reaksiyon yapıldı ve elde edilen ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak ürünümüz, kolesteron **4** elde edildi. IR spektrumunda 3600 cm^{-1} deki hidroksil pikinin kaybolup, 1715 cm^{-1} de karbonil piki ve ^{13}C NMR spektrumunda 210 ppm de C=O pikinin varlığı bize yükseltgenmenin olduğunu gösterdi. Ayrıca DEPT spektrumunda 5 tane CH_3, 11 tane CH_2, 7 tane CH ın bulunması yapımızın doğruluğunu kuvvetlendirdi. Erime noktası 125-127 °C de erime noktası gözlendi [Literatürdeki erime noktası 125-127 ^oC] (Deney 2). Aynı reaksiyon $K_2Cr_2O_7$ kullanılarak gerçekleştirildi ve kolesteron **4** elde edildi. IBX kullanılarak yapılan deneyde hem veriminin biraz fazla olması hem de daha kısa sürede gerçekleşmesi bu reaksiyonun bilinen reaktiflerden daha avantajlı olduğunu gösterdi.

Yükseltgenme ürünleri elde edildikten sonra kolestanon bazı diaminler ile reaksiyona sokulup ketimin tipi dimerler elde edildi. Bunun için ilk önce etilen diamini kolestanon ile toluen ortamında geri yıkama yapılarak reaksiyon denendi, fakat istenilen ürün elde edilemedi. Sonra $POCl_3$ kullanarak karbonil grubunun kısmi pozitifliğini arttırmayı ve böylece reaksiyonu gerçekleştirmeyi amaçladık. Yaptığımız denemede ürün elde edilemedi. Yaptığımız literatür taramalarında bu işlem için $TiCl_4$ kullanıldığını tespit ettik. Literatürdeki bilgiler doğrultusunda kolestanone $TiCl_4$ katalizörlüğünde etilen 1,2-etilen diaminle reaksiyona sokuldu ve yapılan bu denemeden de ürün elde edilemedi. Yapılan çalışmalar sonucunda ortamda su uzaklaştırılmadığı sürece ürünün hidroliz olarak başlangıç maddesine döndüğü gözlendi. Ortama moleküler sieve koyarak suyu tutmak amaçlandı. Saedece moleküler sieve kullanılması reaksiyon için yeterli gelmeyince azeotropik destilasyon yaparak suyun uzaklaştırılmasına karar verildi.

Kolestenon (2) 1,2-etilen diamin ile toluen ortamında reaksiyona sokulup azeotropik destilasyonla su ortamdan uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü uçuruldu ve kalan bakiye metanol ile yıkanıp, oluşan kristaller süzüldü. Metanol fazı uçuruldu ve istenilen dimerleşme ürünü (9) elde edildi. ^{13}C NMR spektrumunda 210 ppm de kolestenone ait C=O pikinin yok olması, 174.8 ppm de C=N pikinin varlığı ve DEPT spektrumunda 5 tane CH_3, 13 tane CH_2, 7 tane CH ın bulunması ürünümüzün oluştuğuna karar vermemize sebep oldu. (Deney 5).

2 numaralı bileşik kolestanon 1,4-damino bütan (10) ile toluen ortamında reaksiyona sokulup su ortamdan uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü uçuruldu ve bütanolden kristallendirildi ve istenilen dimerleşme ürünü (11) elde edildi. Elde edilen ürün hızlı hidroliz olduğundan dolayı maddenin DEPT spektrumu alınamadı. ^{13}C NMR spektrumu baz alınarak sonuç değerlendirilmiş oldu. Buna göre ^{13}C NMR spektrumunda 210 ppm deki C=O pikinin yok olması ve 173 ppm de C=N pikinin oluşmasından dolayı ürünümüzün oluştuğuna karar verildi (Deney 6).

Kolestanon 1,8-diamino oktan ile toluen ortamında Dean-Stark tuzağı kullanılarak reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımının çözücüsü uçurulduktan sonra kalan bakiye hekzanol ile iki defa yıkandı. Hekzanol fazı uzaklaştırılarak elde edilen ürünün (15) spektral analizi yapıldı. ^{13}C NMR spektrumunda 210 ppm deki C=O pikinin

yok olduğu fakat ^{13}C NMR spektrumunda C=N pikinin gözükmemesi yapının elde edilmediğini gösterdi (Deney 7).

Kolestanon toluende çözüldü, karışıma 1,5-diamino naftalin (12) ilave edildi ve azeotropik destilasyon ile su ortamdan uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü uçuruldu ve dietil eter ile kristallendirildi ve istenilen dimerleşme ürünü (13) elde edildi. ^{13}C NMR spektrumunda 210 ppm deki karbonil piki kayboldu ve 176 ppm de C=N piki, 148 ppm de C=C piki, 127 ppm de C=C piki, 126 ppm de C=C piki, 119 ppm de C=C piki, 115 ppm de C=C pikinin bulunması ürünümüzün oluştuğuna karar vermemize sebep oldu (Deney 8).

Yaptığımız dimerleşme reaksiyonlarında bazı sorunlarla karşılaştık. Elde ettiğimiz ketiminde aromatik yapı olmadığında havada ve kloroformda çok hızlı bir şekilde bozulduğunu ve başlangıç maddesine dönüştüğünü gördük. Bu yüzden ^{13}C NMR spektrumunu alırken 15, 25, 45 dakikalık taramalar yapıldı. 15 dakikalık taramada 170 lerde gözüken singlet C=N pikinin 20 ve 25 dakikalık taramalarda kaybolduğunu, 210 ppm de C=O pikinin oluştuğunu gözledik. Kolestanon ile 1,4-diamino bütanın ve 1,8-diamino oktanın reaksiyonundan oluşan dimerin DEPT spektrumları alınamadı. IR spektrumu almadan önce TLC de tek spot gözüken maddenin IR spektrumu alındıktan sonra iki spot olması ve IR spektrumunda 1715 cm^{-1} de C=O ve 1638 cm^{-1} de C=N pikinin beraber gözükmesi bileşiğin havada bozulduğunun diğer bir kanıtıdır. Bileşiklerin havada ve kloroform içinde bozunduğunu tespit ettikten sonra farklı çözücüler içersindeki kararlılıklarını inceledik ve metanol içinde daha uzun süre bozunmadan kaldığını tespit ettik. Bu sayede metanol içinde istediğimiz spektrumlar alabildik. Fakat metanol sentezlediğimiz her bileşiği düzgün bir şekilde çözmediğinden daha uzun zincirli alkoller de kullanmamız gerekti. 1,2-etilen diamin için metanol kullanırken, 1.4-diamino bütan için bütanol, 1,8-diamino oktan için hekzanol kullanmamız gerekti. Bu çözücü değişikliği bize, elde edilen bileşikteki bağlayıcı grubun karbon sayısındaki artışa paralel olarak daha büyük hidrokarbon zincirine sahip alkol kullanımı gerekliliğini göstermiş oldu. Elde edilen ürünlerin kararlılığını kıyasladığımızda düz zincirli aminler yerine aromatik aminler kullanıldığında elde edilen ürünün daha kararlı olduğu görüldü.

Sonuç olarak kolesterol ve kolestanolün yükseltgenmesi sonucu kolesteron ve

kolestanon başarıyla elde edildi. Kolestanon sırası ile 1,2-etilen diamin, 1,4-diamino bütan, 1,8-diamino oktan, 1,5-diamino naftalin ile reaksiyona sokuldu ve bunlardan 1,8-diamino oktan türevi dimer hariç istenilen ketimin tipi dimerler elde edilmiş oldu.

11. KAYNAKLAR

1- Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, "Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination ProceduresREF 2 Synthesis and NMR study of pyridinocholaphanes" J. Org. Chem., 1996, 61, 3849-3862.

2-Alessandro Caselli, Giovanni B. Giovenzana,, Giovanni Palmisano, Massimo Sistic, and Tullio Pilatid, "Synthesis of *C*2-symmetrical diamine based on (1*R*)-(+)-camphor and application to oxidative aryl coupling of naphthols" Tetrahedron: Asymmetry 14 (2003) 1451–1454

3- Z. El Malki, K. Hasnaoui Chemical Reviews, "Chemical Synthesis, Electronic Study, and Vibrational Analysis of a New Organic Copolymer Based on PVK and 3-nhexylthiophene" 1997, Vol. 97, No:1

4- Cronholm T., Norman A. "Bile acids and steroid sulphates in serum of patients with infectious hepatitis Scandanivian Journal of Gastroenterology 5" ,1970, 297-303.

5- D. B., Martin, J. C. "Pyronin antibacterials, process and novel intermediates thereto" J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7277-7287.

6- Elina Sievänen, "Exploitation of Bile Acid Transport Systems in Prodrug Design" *Molecules* 2007*, 12,* 1859-1889

7- Frigerio, M., Santagostino, M. "A mild oxidizing reagent for alcohols and 1,2-diols: o-iodoxybenzoic acid (IBX) in DMSO" Tetrahedron Lett. 1994, 35, 8019- 8022.

8- Frigerio, M., Santagostino, M., Sputore "A User-Friendly Entry to 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX)" J. Org. Chem. 64 : 4537-4538, 1999

9- Gao, H., Dias, J. R. J. Parkt. "Notable chenodeoxycholic acid oligomers—synthesis, characterization, and 7α-OR steric hindrance evaluation" Chem. 1997, 339. 11- Guest, I. G. ; Jones, J. G. ; Marples, B. A. Tetrahedron Lett. 1971, 1979.

10- Hammett, L. P., "Physical Organic Chemistry," McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, N. Y., 1940, p. 333

11- Hartman, C., Mayer, V. Chem. Ber. "IBX was first prepared over 100 years ago" 1893, 26, 1727.

12- Imai K., Osuga T. "A simple and sensitive assay of total bile acids". SBA Clin. Chim. Acto. 70 (79-86) 1976.

13- İkonen E. “SBA in cholestasis of pregnancy. Obstetrics and gynecology” Vol.50, No: 3-1977 (313-318)

14- Jencks, W. P. “Computer-assisted automated synthesis I: computer-controlled reaction of substituted N-(carboxyalkyl)amino acids” J. Am. Chem. SOC.81, 475 (1959).

15- J. John T. Welch and Karl W. Seper. “Synthesis, regioselective deprotonation, and stereoselective alkylation of fluoro ketimines” Org. Chem. 1988,53, 2991-2999

16- J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah, “Recyclable 2nd generation ionic liquids as green solvents for the oxidation of alcohols with hypervalent iodine reagents” Tetrahedron, 2004, 60, 2131-2135

17- K.C. Majumdar, S. Chakravorty, N. Pal, Nandiraju V.S. Rao “Synthesis and thermal behavior of chiral oligomers derived from cholesterol” Tetrahedron 65 (2009) 152-157

18- Lutfun Nahar, Alan B. Turner, “Synthesis of ester-linked lithocholic acid dimers” Science Direct, 2003, Steroids 68, 1157–1161

19- Marco Frigerio, Marco Santagostino, and Simona Sputore (1999). "A User-Friendly Entry to 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX)" (abstract). J. Org. Chem. 64 (12): 4537–4538.

20- Mukherjee, J. Master Thesis, “ Syntheses of α- and β- dimers of lithocholic acid esters” University of Missouri-Kansas 1986

21- Ooe, M., Murata, M.; Mizugaki, T., Ebitani, K., Kaneda, K. “Supramolecular Catalysts by Encapsulating Palladium Complexes within Dendrimers” J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1604.

22- Özdemir Ö. “1,3-dikarbonil bileşiklerinden bazı imin ve hidrazon türevlerinin sentezi” Yüksek Lisans Tezi 2005, 15

23- Patai, S. “The Chemistry of the Amino Group, Intersience Publishers” 1968, London.

24- Robert K. Boeckman, Jr., Pengcheng Shao, and Joseph J. Mullins “Dess-Martin periodinane: 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one [1,2-Benziodoxol-3(1H)-one, 1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-]”. Organic Syntheses, (2000), 77: 141. (in the Collective Volume (2004) 10:696 (PDF)).

25- Schiff, H., Ann., 131, 118 (1864).

26- S. D. Meyer, S. L. Schreiber, “Acceleration of the Dess-Martin Oxidation by Water” J. Org. Chem., 1994, 59, 7549-7552.

27- S.I. Ohsugia, K. Nishidea, K. Oonob, K. Okuyamab, M. Fudesakaa, S. Kodamaa, M. Node, “New odorless method for the Corey–Kim and Swern oxidations utilizing dodecyl methyl sulfide” Tetrahedron, 2003, 59, 8393-8398.

28- Sabita Patel and B. K. Mishra, “Oxidation of Cholesterol by a Biomimetic Oxidant, Cetyltrimethylammonium Dichromate” Joc Article, 2006, 20

29- Tojo ve Fernández “Alkollerin Oksidasyonu Aldehitler ve Ketonlar” Springer Berlin, 2006, 1-97.

30- V. Nair, Synth. Commun. 1996, 26, 697-702 V. Nair, J. Prabhakaran, G. K. Eigendorf, Synth. Commun. 1997, 27, 3095-3012.

31- Wirth, T. Angew. “ IBX has also found use in several other oxidative transformations”. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2812-2814.

32- Yuexian Li and Jerry Ray Dias “Dimeric and Oligomeric Steroids” Chem. Rev., 1997, 97 (1), pp 283–304

EK 1: Şekiller Dizini

Şekil 1.1: Steran Halkasına ait Yapı

Şekil 2.1: Safra Asitlerinin Yapısı

Şekil 2.2: Taurin Konjugelerinin Sodyum Tuzları

Şekil 2.3: Safra Asitlerinin Biyosentezi

Şekil 2.4: Mukherjee Yapısı Dimerler

Şekli 2.5: Schulze Yapısı Dilaktonlar

Şekil 2.6: Bonar-Law ve Sanders Siklokolatların Yapıları

Şekil 2.7: Groves ve Neuman Zar Köprüsü Oluşturan Porfirin Yapıları

Şekil 3.1: Kolesterolün Yapısı

Şekil 3.2: Kolesterol esterinin sentezi

Şekil 3.3: Kolesterolden biskolestrenil sentezi

Şekil 3.4: Kolesterolden aldimin sentezi

Şekil 4.1: Corey-Kim Oksidasyonu

Şekil 4.2: Corey-Kim Oksidasyonunun Mekanizması

Şekil 4.3: Jones Oksidasyonu

Şekil 4.4: Jones Oksidasyonuyla keton eldesi

Şekil 4.5: Litokolik asidin Jones Oksidasyonuyla Yükseltgenmesi

Şekil 4.6: Kolesterolün CTADC ile yükseltgenmesi

Şekil 4.7: Dess-Martin oksidasyonu

Şekil 4.8: Dess-Martin oksidasyonu örneği

Şekil 4.9: Dess-Martin oksidasyonunun iyonik sıvı ortamında gerçekleşmesi

Şekil 5.1: IBX Eldesi

Şekil 5.2: IBX'in reaksiyonları

Şekil 5.3: Farklı ekivalentlerde alınan IBX reaksiyonları ve mekanizması

Şekil 5.5: Benzilik grupların IBX ile yükseltgenme reaksiyonu

Şekil 5.6: sIBX'in reaksiyonları

Şekil 6.1: İmin mekanizması

Şekil 6.2: Schiff bazı (I) ve onun boyar madde olarak kullanılan çift oksijen köprülü dimerik bakır(II) kompleksi

Şekil 6.3: Ketonlardan İmin eldesi

Şekil 6.4:Primer aminlerle ketonların reaksiyonundan imin eldesi

Şekil 6.5: Dietil ketallerin primer aminlerle reaksiyonu sonucu imin eldesi

Şekil 6.6: Geminal-dikloro bileşiklerinden imin sentezi

Şekil 6.7: Primer aminlerin sodyum tuzlarının karbonil grubu ile reaksiyonu sonucu imin eldesi

Şekil 6.8: Floroasetonun aminle reaksiyonundan imin eldesi

Şekil 6.9: Camphorun etilendiamin ile reaksiyonu sonucu oluşan dimer

Şekil 7.1: Kolestanolden kolestanon eldesi.

Şekil 7.2: Kolesterolden kolesteron eldesi

Şekil 7.3: Kolestanolden kolestanon eldesi.

Şekil 7.4: Kolesterolden kolesteron eldesi.

Şekil 7.5: Kolestanonun etilen diamin ile, $TiCl_4$ varlığında reaksiyonu.

Şekil 7.6: Kolestanon ile etilen diaminden elde edilen ketimin yapısı.

Şekil 7.7: Kolestanon ile etilen diaminden elde edilen ketimin yapısı.

Şekil 7.8: Kolestanon ile 1,4 diaminobütandan elde edilen ketimin yapısı.

Şekil 7.9: Kolestanon ile 1,4 diaminonaftalinden elde edilen ketimin yapısı.

Şekil 7.10: Kolestanon ile 1,8 diaminooktandan elde edilen ketimin yapısı.

EK 2: Tablolar Dizini

Tablo 2.1: Safra Asitlerinin Türevleri

EK 3: Figürler Dizini

Figür 1: Kolestanone (2) ait IR Spektrumu

Figür 2: Kolesterone (4) ait IR Spektrumu

Figür 3 : Kolestanone ile etilen diaminin dimerleşmesine (9) ait IR spektrumu

Figür 4: Kolestanone (2) ait NMR spektrumu

Figür 5: Kolesterone (4) ait NMR spektrumu

Figür 6: Kolestanone ile etilen diaminin dimerine (9) ait NMR spektrumu

Figür 7: Kolestanone ile 1,4 diamino bütan dimerine (11) ait NMR spektrumu

Figür 8: Kolestanone ile 1,8 diamino oktan dimerine (15) ait NMR spektrumu

Figür 9: Kolestanone ile 1,5 diamino naftalin dimerine (13) ait NMR spektrumu

Figür 10: Kolestanone (2) ait ^{13}C spektrumu

Figür 11: Kolesterone (4) ait ^{13}C spektrumu

Figür 12: Kolestanone ile 1,2-etilen diaminin dimerine (9) ait ^{13}C spektrumu

Figür 13: Kolestanone ile 1,4 diamino bütan dimerine (11) ait ^{13}C spektrumu

Figür 14: Kolestanone ile 1,8 diamino oktan dimerine (15) ait ^{13}C spektrumu

Figür 15: Kolestanone ile 1,5 diamino naftalin dimerine (13) ait ^{13}C spektrumu

Figür 16: Kolestanone (2) ait DEPT spektrumu

Figür 17: Kolesterone (4) ait DEPT spektrumu

Figür 18: Kolestanone ile etilen diaminin dimerine (9) ait DEPT spektrumu

Figür 19: Kolestanone ile 1,5 diamino naftalin dimerine (13) ait DEPT spektrumu

Figür 20: Kolestanone ile 1,8 diamino oktan dimerine (13) ait DEPT spektrumu

EK 4: Deneyler Dizini

DENEY 1: Kolestanolun IBX ile yükseltgenmesi

DENEY 2: Kolesterolün IBX ile yükseltgenmesi

DENEY 3: Kolestanolün $K_2Cr_2O_7$ ile yükseltgenmesi

DENEY 4: Kolesterolün $K_2Cr_2O_7$ ile yükseltgenmesi

DENEY 5: Kolestanone ile 1,2 etilen diaminin dimerleşme reaksiyonu

DENEY 6: Kolestanone ile 1,4 diaminin bütanın dimerleşme reaksiyonu

DENEY 7: Kolestanone ile 1,8 diamino oktanın dimerleşme reaksiyonu

DENEY 8: Kolestanone ile 1,5 diamino naftalinin dimerleşme reaksiyonu

12. ÖZGEÇMİŞ

19.07.1985 Kırklareli doğumluyum. İlk ve ortaokulu İstanbul Mehmetçik İlköğretim okulunda okudum. Lise eğitimini 1999 – 2003 yılları arasında Süleyman Nazif Lisesi'nde (Y.D.A) tamamladım. 2003 yılında Trakya üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünü kazandım ve buradan 2007 yılında mezun oldum. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım ve hala eğitimime devam etmekteyim.

13. TEŞEKKÜRLER

Bu semineri hazırlarken ve sunarken hiçbir desteğini esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT'a, yine aynı şekilde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan ÖZYILDIRIM'a, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Özlem DEMİRKIRAN'a, Yüksek Kimyager Murat DÖNMEZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, benim bugünlere gelmemi sağlayan ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, beni yalnız bırakmayan arkadaşlarıma ve herkesten çok üzerimde emeği olan bugüne kadar maddi manevi her türlü gereksinimim için varıyla yoğuyla çalışan aileme de sonsuz teşekkürler ederim.