T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI SAFRA ASİTLERİNİN AMİN TÜREVLERİNE ÇEVRİLMESİ

TALİP YILDIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

YRD. DOÇ. DR. H.R. FERHAT KARABULUT

EDİRNE 2014

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof.Dr. Mustafa ÖZCAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof.Dr. Ayten SAĞIROĞLU

Kimya Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd.Doç.Dr. H.R.Ferhat KARABULUT

Tez Danışmanı

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 ZAİM

Yrd.Doç.Dr. Hasan ÖZYILDIRIM

Yrd.Doç.Dr. H.R.Ferhat KARABULUT

Tarih: 14/02/2014

TEZ DOĞRULUK BEYANI

T.Ü.FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORGANİK 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.

14/02/2014

Talip YILDIZ

İmza

Yüksek Lisans Tezi

Bazı Safra Asitlerinin Amin Türevlerine Çevrilmesi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Literatürde pek çok çalışma yapılmasına rağmen geniş bir kullanım alanına sahip olmasından dolayı hala popülerliğini kaybetmeyen konulardan biri de safra asitleridir. Biz de bu tez çalışmamızda ilerideki projelerimizde başlangıç maddesi olarak kullanacağımız 3-amino lithokolik asit metil esterinin ve 3-amino kenodeoksikolik metil esterinin sentezine yönelik reaksiyon koşullarının optimizasyonunu gerçekleştirip bileşikleri sentezledik. Reaksiyon, asit ucunun metil esterine çevrilmesi, 3 numaralı karbonda bulunan hidroksil grubunun mesil türevine dönüştürülüp kolay ayrılan grup haline getirilmesi, mesilin sodyum azür ile yer değiştirmesi ve azürün indirgenerek amine çevrilmesi olmak üzere toplam dört basamakta olup hem lithokolik asit hem de kenodeoksikolik asit bileşiklerinden başlanarak yapılmıştır. Bu tez esnasında toplam sekiz adet bileşik başarıyla sentezlenmiş olup bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR gibi spektroskopi tekniklerinden yararlanarak aydınlatılmıştır. Spektroskopik yöntemlerle elde edilen veriler literatürlerle de kıyaslanarak yapılar doğrulanmıştır.

Ayrıca ileride yapmayı düşündüğümüz çalışma olan polioksometalatın safra asidi türevlerine yönelik ön çalışma niteliğinde, sanayide geniş bir kullanım alanına sahip polioksometalatlarla da çalışma yapılmıştır. Bu amaçla polioksometalat olan tetrabütilammonyum hekzamolibdatın kompleksi sentezlenerek bu kompleks elde edilen 3-amino lithokolik asit metil ester ve 3-amino kenodeoksikolik asit metil esteri ile reaksiyona sokulmuştur. Fakat hedeflenen imino tarzı bileşiklerin hekzamolibdat kompleksine bağlanamadıkları yapılan X-Ray analizleri sonucunda anlaşılmıştır.

Yıl:2014

Sayfa Sayısı:83

Anahtar Kelimeler: Safra asidi, lithokolik asit, kenodeoksikolik asit, 3-amino lithokolik asit metil esteri, 3-amino kenodeoksikolik asit metil esteri.

Master's Degree Thesis

Translation of Some the Bile Acids to Amine Derivatives

Trakya UniversityInstitute of Natural Sciences

Department of Chemistry

ABSTRACT

Althoughtherearemanystudies in theliterature, the bile acidsareone of thesubjectshaving still popularitybecause they have many applicationareas. Inthisthesis, thereactionconditions of 3-amino lithocholicacidmethyl ester and 3-amino chenodeoxycholic acid methyl ester which will be used as a starting material in our next projectswere optimized and them the synthesis of the compoundswerecarriedout. Reactions were complated forboth lithocholic acidandchenodeoxycholicacid at totallyfour steps; theconverting acidendtomethyl ester, them converting hydroxygroup at carbon 3- tomesylderivativeandgenerating good leavinggroup, after that placingmesylwithazide andthe finally convertingazidto amine bybeing reduction. In this thesis, totally eightcompoundsweresuccessfullysynthesizedandthestructures of compoundswereconfirmedbyutilizing spectroscopic techniquessuch asIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR.

Also, we studied thereactions withthepolyoxometalates were not in the plan of the, in ordertoenhance our experienceandenrich our thesis. For this purpose, the tetrabütylammonium hexamolybdate complexbeingpolyoxometalatewassynthesizedandthiscomplexwasreactedwiththe 3-amino lithocholic acidmethyl ester and 3-amino chenodeoxycholicacidmethyl ester. Itwasunderstoodthattargetiminostylecompoundscouldn't be linkedtohexamolybdate complex.

Year : 2014

Pagenumber : 83

Keywords: Bileacids, lithocholic acid, chenodeoxycholicacid, 3-amino lithocholic acidmethyl ester, 3-amino chenodeoxycholic acid methyl ester.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, engin bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla yol gösteren, her türlü sıkıntı ve zorlukta çözüm yolları bulmamda bana yardımcı olan tez danışmanım, çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT'a derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında bilgi ve emeğini esirgemeyen Yrd.Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ, NMR analizinde bana yardımcı olan Tahir BAKKAL, Organik Lab arkadaşlarım Onur GÖKSU, Nur SEYHAN, Alper DİKMEN, Ömer GÜL, Halide Özlem KARAAĞAÇ ve diğer labaratuvar arkadaşlarıma, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Elçin KÜRLEYEN ve aileme çok teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Ayrıca "Bazı Safra Asitlerinin Amin Türevlerine Çevrilmesi" başlıklı TUBAP projesi ile tezime finansal olarak destek veren Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkürlerimi sunarım.

Sayfa

ÖZET i

ABSTRACT ii

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİvi

ŞEKİLLER DİZİNİviii

BÖLÜM 1……..1

GİRİŞ..... 1

BÖLÜM 2 2

GENEL BİLGİLER..... 2

2.1.Steroller 2

2.2. Kolesterol 3

2.3. Safra Asitleri..... 4

2.4. Safra asitlerinin Kullanım Alanları..... 6

2.5. Hidroksil Grubunun Amin Grubuna Çevrilmesi İçin Yapılmış Çalışmalar..... 6

2.6. Amin Türevi Safra Asitleri İle Literatürde Yapılan Çalışmalar 10

2.7. Polioksometalatlar (POM)..... 19

2.8. Polioksometalat Komplekslerinin Uygulama Alanları 21

2.9. Amin Türevi Polioksometalat Kompleksleri ile Litaratürde Yapılan Çalışmalar 21

BÖLÜM 3 25

MATERYALLER ve YÖNTEMLER 25
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 25
3.2. Kullanılan Cihazlar 27
3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler 28
BÖLÜM 4 32
DENEYSEL KISIM 32
4.1. Lithokolik asit metil ester (2) bileşiğinin eldesi 32
4.2. 3-mesil lithokolik asit metil ester (3) bileşiğinin eldesi 36
4.3. 3-azür lithokolik asit metil ester (4) bileşiğinin eldesi 40
4.4. 3-amino lithokolik asit metil ester (5) bileşiğinin eldesi 44
4.5. Kenodeoksikolik asit metil ester (7) bileşiğinin eldesi 48
4.6. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (8) bileşiğinin eldesi 52
4.7. 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (9) bileşiğinin eldesi 56
4.8. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester (10) bileşiğinin eldesi 60
4.9. Tetrabütilamonyum hekzamolibdat (12) bileşiğinin eldesi 64
4.10. 3-amino lithokolik asit metil esterden POM (13) eldesi 67
4.11. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester POM eldesi 70
BÖLÜM 5 73
SONUÇLAR VE TARTIŞMA 73
KAYNAKLAR 79
ÖZGEÇMİŞ 83

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1.Kısaltmalar

TGA	Termogravimetrik analiz
CoA	Koenzim A
LDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
UDCA	Ursodeoksikolik asit
TUDCA	Tauroursodeoksikolik asit
DPPA	Difenilfosforil azür
DEAD	Dietil azodikarboksilat
THF	Tetrahidrofuran
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	Dimetilformamit
MeOH	Metanol
HOBt	Hidroksibenzotriazol
DIPEA	Diizopropiletilamin
FMOC	Flüorenilmetiloksikarbonil
TBTU	O- Benzotriazol tetrametiluronyum tetrafuloroborat
LAH	Lityum alüminyum hidrür
DCM	Diklorometan
DMAP	Dimetilamonyum piridin
TFA	Trifuloroasetik asit

EDCI	Karbodiimid
LiOH	Lityum hidroksit
NBS	N-bromosüksinimid
NBD-CI	4-Kloro-7-nitrobenzofuran
DIAD	Diizopropil azodikarboksilat
BOP	Peptit
POM	Polioksometalat
HPOM	Heteropolioksometalat
DCC	Disiklohekzilkarbidiimid
AcCI	Asetil klorür
MsCI	Metansülfonil klorür
TsCI	p- toluensülfonil klorür
BOC	Ditersiyer bütil karbonat

ŞEKİLLER DİZİNİ **Sayfa No**

Şekil 2.1. Sterol halkası yapısı 2

Şekil 2.2. Kolesterol yapısı 3

Şekil 2.3. Bazı primer ve sekonder safra asit yapıları 4

Şekil 2.4. Glisin ve taurin türevi kolik asitlerin sodyum tuzları..... 5

Şekil 2.5 Siklohekzil amin eldesi 7

Şekil 2.6. Rutenyum kompleksi ile siklohegzil amin eldesi 7

Şekil 2.7. 3-amino kolik asit metil ester sentezi..... 8

Şekil 2.8. 3-amino 12-hidroksi kolan-24-oik asit metil ester eldesi 8

Şekil 2.9. 3β-amino 5α-kolestan eldesi..... 9

Şekil 2.10. 3-amino lithokolik asit metil ester eldesi..... 10

Şekil 2.11. 3-amino lithokolik asit eldesi..... 10

Şekil 2.12. Nükleer manyetik rezonans rezonans görüntülemede kullanılan bileşiğin sentezi..... 11

Şekil 2.13. Lipoproteinlerin oluşması için tasarlanan karaciğer asialoglikoprotein reseptörü 12

Şekil 2.14. 3α safra asidi türevlerinden 3β analog oluşumu 13

Şekil 2.15. Tetrapeptit bağı kolik asit türevi bileşiklerin sentezi 14

Şekil 2.16. Floresans safra asitleri kullanılarak hücresel taşıma 15

Şekil 2.17. Oligomerlerin polar ve apolar çözücü içerisindeki yapıları 16

Şekil 2.18. Oligomerik kolat sentezi..... 17

Şekil 2.19. Kolik asitin guanidinyum reseptörü tarafından enantiyo seçici taşınımı 18

Şekil 2.20. Amino asit ve dikarboksilatlara karşı kolik asit merkezli bağlanma 18

Şekil 2.21. $[V_{10}O_{28}]^{6-}$anyonunun yapısı 20

Şekil 2.22. Keggin yapısı 20

Şekil 2.23 $[GeMo_{12}O_{42}]^{8-}$ HPOM anyonunun MoO_6 oktahedralllerinin bağlantıları ile gösterimi 21

Şekil 2.24. 2,6 dimetil anilinin polioksometalat ile verdiği reaksiyon 22

Şekil 2.25. 2-amino naftalinin polioksometalat ile verdiği reaksiyon 23

Şekil 2.26. Aromatik aminlerin POM ile verdiği reaksiyon 24

Şekil 3.1. Lithokolik asitten litokolik asit metil ester sentezi 28

Şekil 3.2. Kenodeoksikolik asitten kenodeoksikolik asit metil ester sentezi 28

Şekil 3.3. Lithokolik asit metil esterden 3-mesil lithokolik asit metil ester sentezi 29

Şekil 3.4. Kenodeoksikolik asit metil esterden 3-mesil kenodeoksikolik metil ester sentezi 29

Şekil 3.5. 3-mesil lithokolik asit metil esterden 3-azür lithokolik asit metil ester sentezi 30

Şekil 3.6. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil esterden 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester sentezi 30

Şekil 3.7. 3-azür lithokolik asit metil esterden 3-amino lithokolik asit metil ester sentezi 31

Şekil 3.8. 3-azür kenodeoksikolik asit metil esterden 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester sentezi 31

Şekil 4.1. Lithokolik asit metil ester bileşiğinin eldesi 32

Şekil 4.2. Lithokolik asit metil ester (2) bileşiğinin IR spektrumu 33

Şekil 4.3. Lithokolik asit metil ester (2) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 34

Şekil 4.4. Lithokolik asit metil ester (2) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 35

Şekil 4.5. 3-mesil lithokolik asit metil ester bileşiğinin eldesi 36

Şekil 4.6. 3-mesil lithokolik asit metil ester (3) bileşiğinin IR spektrumu 37

Şekil 4.7. 3-mesil lithokolik asit metil ester (3) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 38

Şekil 4.8. 3-mesil lithokolik asit metil ester (3) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrum 39

Şekil 4.9. 3-azür lithokolik asit metil ester bileşiğinin eldesi 40

Şekil 4.10. 3-azür lithokolik asit metil ester (4) bileşiğinin IR spektrumu 41

Şekil 4.11. 3-azür lithokolik asit metil ester (4) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 42

Şekil 4.12. 3-azür lithokolik asit metil ester (4) bileşiğinin^{13}C NMR spektrumu 43

Şekil 4.13. 3-amino lithokolik asit metil ester bileşiğinin eldesi 44

Şekil 4.14. 3-amino lithokolik asit metil ester (5) bileşiğinin IR spektrumu 45

Şekil 4.15. 3-amino lithokolik asit metil ester (5) bileşiğinin^{1}H NMR spektrumu 46

Şekil 4.16. 3-amino lithokolik asit metil ester (5) bileşiğinin^{13}C NMR spektrumu 47

Şekil 4.17. Kenodeoksikolik asit metil ester (3,7-dihidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi 48

Şekil 4.18. Kenodeoksikolik asit metil ester (7) bileşiğinin IR spektrumu 49

Şekil 4.19. Kenodeoksikolik asit metil ester (7) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 50

Şekil 4.20. Kenodeoksikolik asit metil ester (7) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 51

Şekil 4.21. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (3-mesil,7-hidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi..... 52

Şekil 4.22. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (8) bileşiğinin IR spektrumu..... 53

Şekil 4.23. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (8) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 54

Şekil 4.24. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (8) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 55

Şekil 4.25. 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (3-azido,7-hidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi..... 56

Şekil 4.26. 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (9) bileşiğinin IR spektrumu..... 57

Şekil 4.27. 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (9) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu ..... .58

Şekil 4.28 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (9) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu ..... .59

Şekil 4.29. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester (3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi..... 60

Şekil 4.30. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester (10) bileşiğinin IR spektrumu..... 61

Şekil 4.31. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester (10) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 62

Şekil 4.32. Kenodeoksikolatın amin türevinin (10) bileşiğinin^{13}C NMR spektrumu.... 63

Şekil 4.33. Tetrabütilamonyum hekzamolibdat eldesi..... 64

Şekil 4.34. Tetrabütilamonyum hekzamolibdatın (12) IR spektrumu 65

Şekil 4.35. Tetrabütilamonyum hekzamolibdatın (12) TGA spektrumu 65

Şekil 4.36. Tetrabütilamonyum hekzamolibdatın (12) X-ray sonucu 66

Şekil 4.37 . 3-amino lithokolik asit metil esterden POM eldesi..... 67

Şekil 4.38 3-amino lithokolik asit metil esterden POM eldesi (13) IR spektrumu..... 68

Şekil 4.38. 3-amino lithokolik asit metil esterden POM eldesi (13) TGA spektrumu. . 69

Şekil 4.39. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester POM eldesi..... 70

Şekil 4.40. 3-amino kenodeoksikolik asit metil esterden POM eldesi (14) IR spektrumu 71

Şekil 4.41. 3-amino kenodeoksikolik asit metil esterden POM eldesi (14) TGA spektrumu 72

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Safra asitlerinin 3, 7, 12 numaralı karbonlarında hidroksil grupları olabildiği gibi 17. karbonunda bir yan zincir ve karboksilli asit kökü içeren 24 karbonlu steroid türevi bileşiklerdir. Doğal safra asitlerine bağlı tüm hidroksil grupları halka düzleminin altında olup metil grupları ise düzlemin üzerinde yer almaktadır. Safra asitleri sterol türevi bileşiklerdir ve kolesterolün parçalanması sonucu oluşurlar. Bu asitler safrada serbest halde bulunmayıp amino asit türevleri şeklinde bulunurlar.

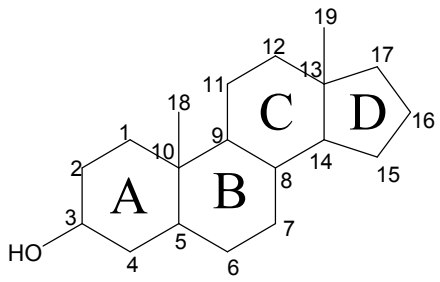
Safra asit türevleri ve kompleksleri tıpta ağrı kesicilerde, gram-negatif bakterilerde duyarlı antibiyotiklerde, radyofarmasetik olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda safra asitleri ve bunların türevleri ile yapılan çalışmalar hepetaloglar tarafından genişletilmiştir. Pek çok safra asidinin fizyolojik işlemler sonucu karaciğer, bağırsak patolojisi ve farmakolojik açıdan önemli sonuçlarının olduğu görülmüştür. Ayrıca son on yılda supramoleküler kimyada, malzeme kimyasında ve nanoteknolojide kullanımı yaygınlaşmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1.Steroller

Steroller veya steroid alkoller steroidlerin bir alt grubu olup, üç tane altılı bir tane beşli halka olmak üzere dört halkadan (A, B, C, D) oluşan, A halkasının 3-pozisyonunda bir hidroksil grubu bulunduran ve 17 karbonlu steran halkasına sahip bileşiklerdir [1]. Sterol halka yapısı aşağıda gösterildiği gibidir.



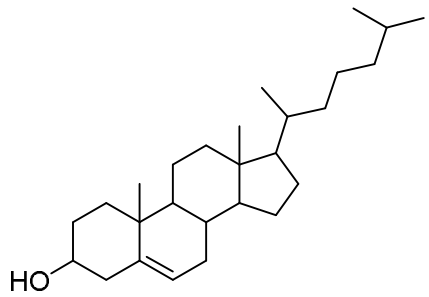
Şekil 2.1. Sterol halkası yapısı

Steroller Asetilkoenzim A'dan sentezlenen amfipatik lipitlerdir ve yapılar ucu suyu seven (hidrofilik) ve suyu sevmeyen (hidrofobik) gruplar bulunmaktadır. Steroller, ökaryotik organizmaların fizyolojisinde önemli bir yere sahiptirler ve hücre zarında yer alarak onun akışkanlığını düzenler. Ayrıca ikincil haberci olarak gelişim sürecine katkıda bulunurlar [1].

Farklı organizmalarda farklı steroller bulunabilir. En önemlileri hayvanlarda kolesterol, fitosterol ve steroid hormonlar; mantarlarda (fungus) ergosterol, bitkilerde kampesterol, sitosterol ve stigmasteroldur[1]. En iyi bilinen sterol türevi bileşik kolesteroldür.

2.2. Kolesterol

Kolesterol ilk defa 1754 yılında safra taşlarında bulunduğu için bu maddenin ismi, Yunanca chole- (safra) ve steros- (katı) sözcükleri ile kimyadaki –ol ekinden türetilmiştir. Kolesterol, hayvanların vücut dokularındaki hücre zarlarında bulunan ve kan plazmasında taşınan bir steroldür [2]. Genelde petrol eteri, aseton, eter, kloroform gibi organik çözücülerde çözünür. Hava ve ışıkla temas edince oksitlenir.



Şekil 2.2. Kolesterol yapısı

Kolestrolün yapısı ve görevleri hakkında bilgi verecek olursak; kolestrol hücre zarlarının yapımı ve inşaası için gereklidir. Yağların sindirimine yardımcı olan safranın sentezinde kullanılır. Kanda serbest halde ya da esterleri halinde bulunur. Kolestrolün parçalanması sonucu safra asitleri elde edilir. Kolesterolün sudaki çözünürlüğünün az olmasından dolayı kanın sulu kısmında taşınamaz. Ancak kolesterolün kandaki taşınması lipoproteinler aracılığı ile olur. Ayrıca kolesterol safra asitleri, steroid hormonları ve D vitamini için vücutta öncü madde görevi üstlenmektedir [3].

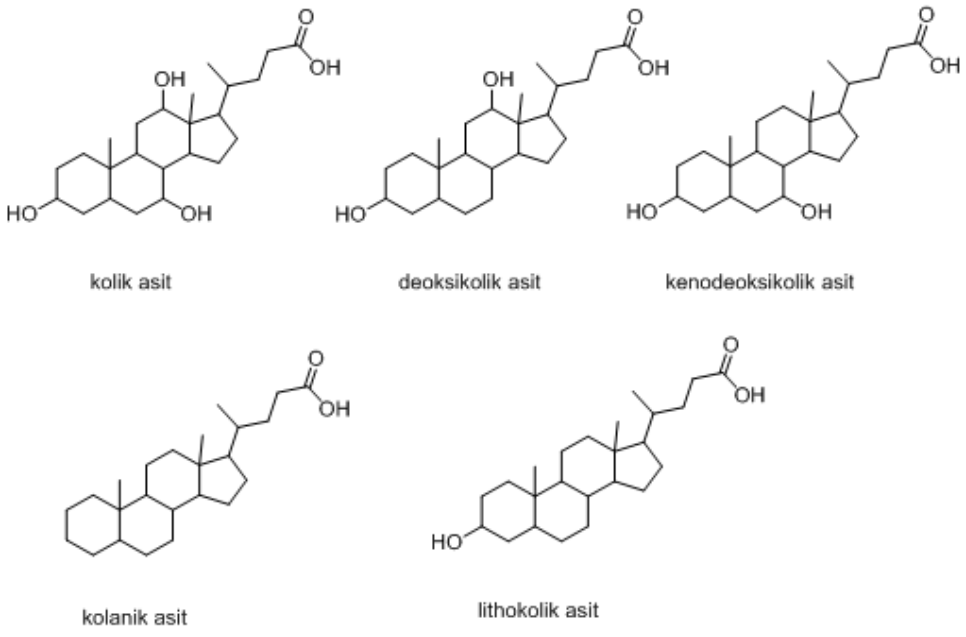
2.3. Safra Asitleri

Safra asitleri, safranın ana bileşenleridir. Safra asitlerinin 3, 7, 12 numaralı karbonlarında hidroksil grupları olabildiği gibi 17. karbonunda bir yan zincir ve karboksilli asit kökü içeren 24 karbonlu steroidlerdir. Safra asitlerinin %90'ı 24 karbonlu ve türevi olmasına rağmen 20-23 karbonlu safra asitleri de bulunmaktadır[4].

Taurokolik asit ve glikokolik asit izole edilen ilk safra asidi türevleri olup Strecker tarafından 1848 yılında öküz safrasından elde edilmiştir[5]. İnsanda bulunan en önemli safra asitleri kolik asit, kenodeoksikolik asit ve bunların taurin (taurokolat) ve glisin (glikokolat) türevleridir. Bu asitler safrada serbest halde bulunmayıp amino asit türevleri şeklinde bulunurlar. Safra asitleri primer ve sekonder safra asitleri olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Primer safra asitleri: Kolanik, kolik, kenodeoksikolik asit

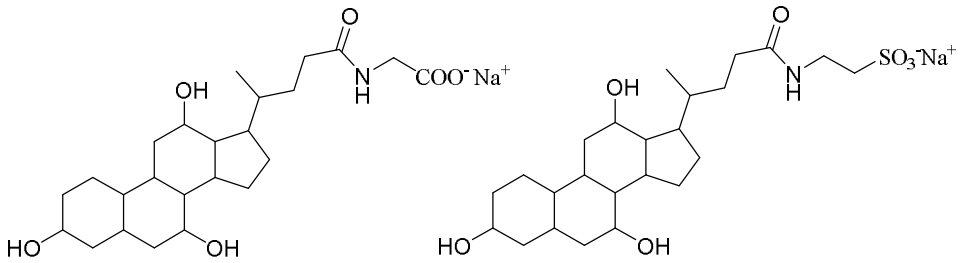
Sekonder safra asitleri: Deoksikolik, lithokolik, taurokolik ve glikokolik asittir.



Şekil 2.3. Bazı primer ve sekonder safra asitleri yapıları

Primer safra asitleri, sterol çekirdeğinin yan zinciri olan izopropil grubundan bazı grupların ayrılması ve birkaç hidroksilasyonun meydana gelmesi ile oluşurlar. Primer safra asitlerinin insan vücudunda bakteriler tarafından birkaç değişikliğe uğratılması sonucunda sekonder safra asitleri oluşur. Bunlara örnek olarak lithokolik asit ve deoksikolik asit verilebilir. Safra asitlerinin çözünürlükleri,üzerinde bağlı olan hidroksil grup sayısına göre değişir. Lithokolik asit sadece 3-pozisyonunda hidroksil grubu içerdiğinden diğerleri ile kıyaslandığında çözünürlüğü en az olan safra asididir[4].

Kolesterolün karaciğerde parçalanması ile oluşan safra asidi safra kesesi içine salgılanır. Safra asitleri, insan safrasında serbest halde bulunmazlar. Bunlar glisin veya bir taurin türevlerinin sodyum tuzları şeklinde bulunurlar.



Şekil 2.4. Glisin ve taurin türevi kolik asitlerin sodyum tuzları

İnsan vücudunda günde 800 mg kolesterol sentezlenir ve bunun yaklaşık yarısı safra asidi üretimine gider. Günde toplam 20-30 gram safra asit tuzları bağırsağa salgılanır, safra asitlerinin %90'ı geri emilir ve tekrar kullanılır.

Son yıllarda safra asitleri ve bunların türevleri ile yapılan çalışmalar hepetaloglar tarafından genişletilmiştir. Pek çok safra asidinin fizyolojik işlemler sonucu karaciğer, bağırsak patolojisi ve farmakolojik açıdan önemli sonuçlarının olduğu görülmüştür. Ayrıca son yıllarda supramoleküler kimyada, malzeme kimyasında ve nanoteknolojide kullanımı yaygınlaşmıştır[6].

2.4. Safra asitlerinin Kullanım Alanları

Safra asitleri kolesterol atılımı için tek ve en önemli mekanizmadır. Safra asitleri hem kolesterolün metabolik bir ürünüdür hem de kolesterolün atılımı için safra içerisinde çözünmesini sağlar[4].

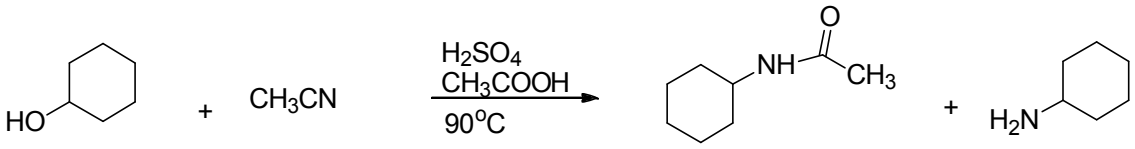
Safra asitleri, apolar kısımlara apolar kuvvetlerle bağlanarak yüzey gerilimini azaltıcı etki gösterip emülsiyonlaşmayı kolaylaştırırlar. Böylece hem yağların hem de yağda çözünen vitaminlerin miseller halinde emilmelerini sağlarlar. Ayrıca deterjan etkisi ile misel oluşturarak kolesterolün karaciğerden atılımını kolaylaştırır[4]. Safra asitleri, karaciğerde reseptöre bağlı LDL akımını arttırır. Böylece kolesterolün safra geçişi ve bağırsaktan kolesterol emilimi azalır. Sonuçta kolesterol düşürücü bir etki gösterirler [7].

Sentetik safra asitlerinden olan ursodeoksikolik asit (UDCA) son senelerde primer biliyer siroz ve bazı kolestatik hastalıklar tedavisinde kullanılmaktadır [4]. Safra akımının yavaşlaması normalde safra ile atılan safra asitlerinin, bilirubinin, kolesterolün, Cu, Mn gibi iz elementlerin karaciğerde birikmesine yol açar ve siroz hastalığının oluşmasına neden olur. UDCA siroz hastalığının ilerlemesini yavaşlatarak sağ kalımı arttırdığı bilinmektedir [7]. Ayrıca UDCA ve tauroursodeoksikolik asit (TUDCA) safra asitlerinin safraya geçişini ve safra akışını güçlendirerek hepatosit membran stabilizasyonunu sağlar ve mitokondriyel oksidatif fosforilasyonu düzenler [7].

UDCA ilaç sanayisinde kullanılmış, reflü ve gastrit hastalarına verilmiştir. 14 gün süreyle (150 mg günde 2 kez) UDCA verilmiş ve reflüyü azaltmaya yardımcı olup septomların düzelmesine rağmen histolojik düzelme göstermediği belirlenmiştir. Sonuç olarak, yan etkisinin düşük olması ilacın avantajıdır.

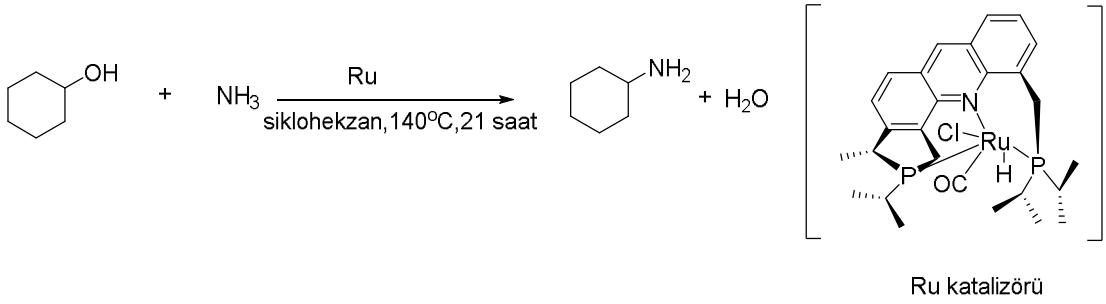
2.5. Hidroksil Grubunun Amin Grubuna Çevrilmesi İçin YapılmışÇalışmalar

Safra asitlerinin A halkasına benzer bir yapı olan siklohekzanolün amin türevinin çevrilmesi için yapılan çalışmada Brandt ve çalışma arkadaşlarının 2010 yılında siklohekzanolü asetonitrilde çözerek sülfrik asit ve asetik asitle reaksiyona sokup kısa sürede ve yüksek verimle siklohekzil amin elde etmişlerdir [12].



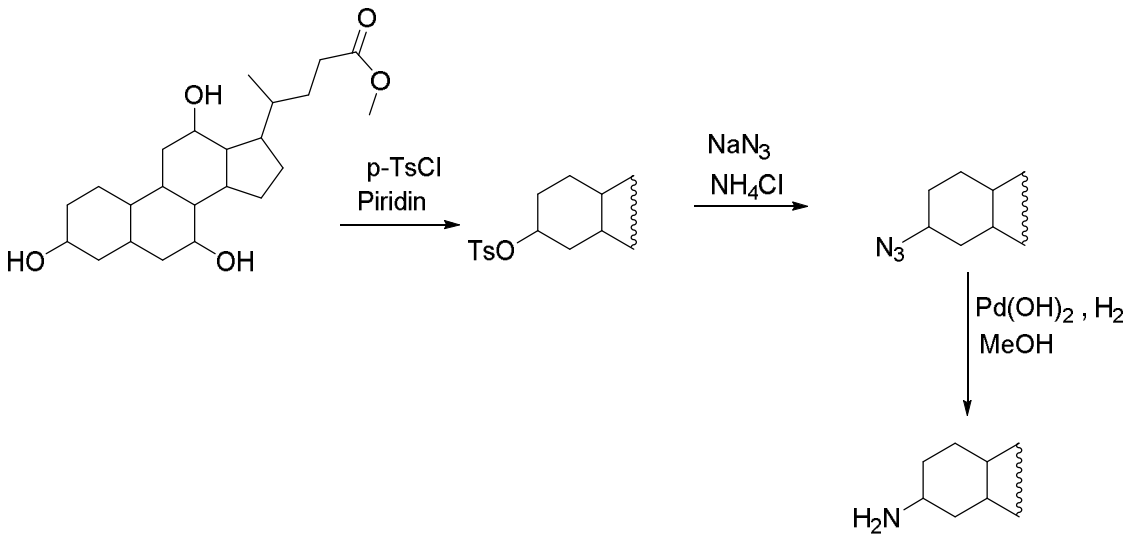
Şekil 2.5. Siklohekzil amin eldesi

Dennis ve çalışma arkadaşlarının 2010 yılındaki çalışmasında siklohekzanolü amonyak ve rutenyum katalizörü ile reaksiyona sokarak yüksek verimle siklohekzil amin elde etmişlerdir[13].



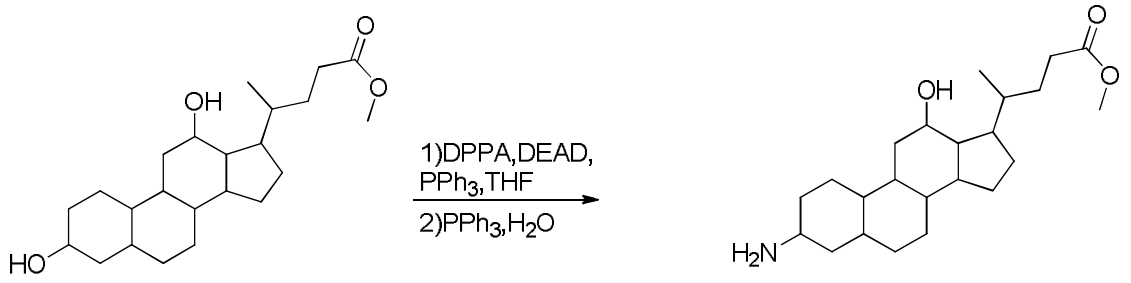
Şekil 2.6. Rutenyum kompleksi ile siklohekzil amin eldesi

Denike ve arkadaşları 1995 yılındaki çalışmasında 3α-kolik asitten, Pearlman's katalizörü yardımıyla 3-amino kolik asit metil ester sentezlemişlerdir. Kolik asit metil ester p-toluensülfonil klorürle reaksiyona sokulup kolay ayrılan grup haline dönüştürülmüştür. Bu bileşik daha sonra amonyum klorür içerisinde sodyum azür reaksiyona sokulup azür türevi bileşik elde edilmiştir. Azür grubu daha sonra metanol içerisinde hidrojen gazı altında $Pd(OH)_2$ katalizörü yardımıyla indirgenerek 3-amino kolik asit metil esterine dönüştürülmüştür[8].



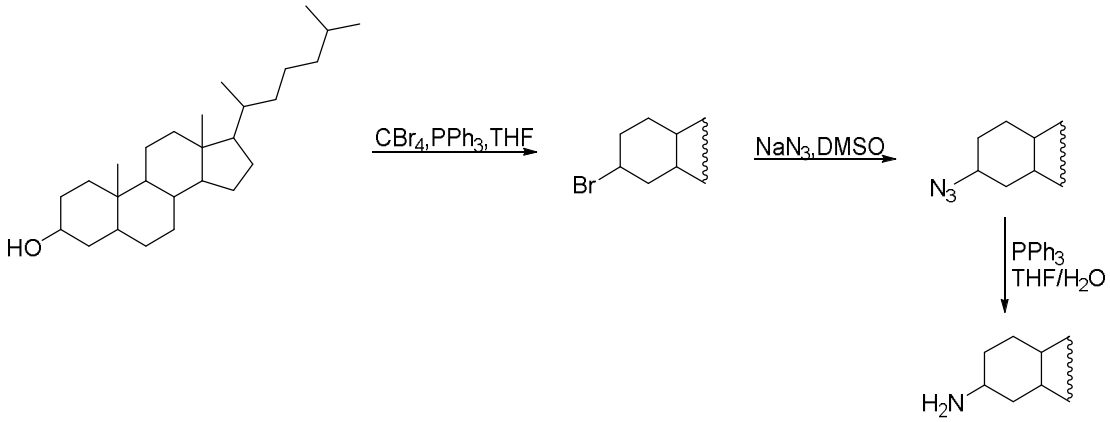
Şekil 2.73-amino kolik asit metil ester sentezi

Pier Lucio Anelli ve arkadaşları 1998 yılındaki çalışmasında 3,12-dihidroksi kolan-24-oik asit metil esterden Mitsunobu-Staudinger reaksiyonu yardımı ile 3-amino 12-hidroksi kolan-24-oik asit metil ester elde etmişlerdir. İlk olarak 3,12-dihidroksi kolan-24-oik asit metil ester THF içerisinde çözünerek difenilfosforil azür (DPPA), dietilazodikarboksilat (DEAD), trifenilfosfin (PPh_3) ile etkileştirilmiştir. Oluşan ürün üzerine su ilave edilerek 3-amino 12-hidroksi kolan-24-oik asit metil ester elde edilmiştir[9].



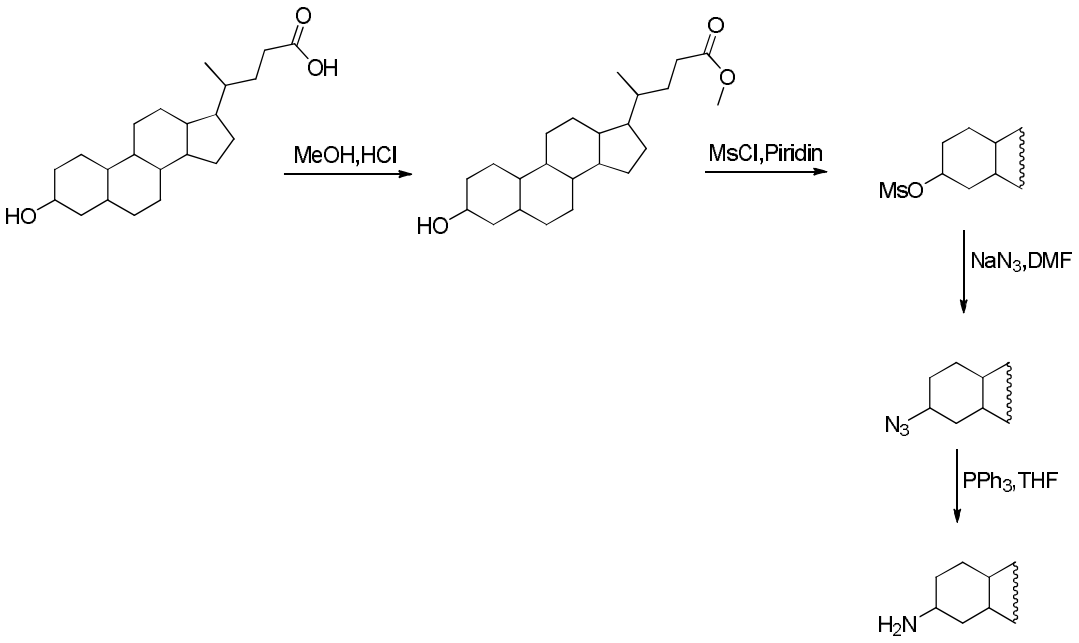
Şekil 2.8. 3-amino 12-hidroksi kolan-24-oik asit metil ester eldesi

Scott ve arkadaşları 2006 yılındaki çalışmasında 3β-hidroksi-5α-kolestandan 3β-amino-5α-kolestan elde ettiler. İlk olarak 3β-hidroksi-5α-kolestan THF içerisinde çözülerek PPh_3 ve CBr_4 ile reaksiyona sokuldu. Elde edilen 3α-bromo-5α-kolestan bileşiği DMSO'da çözülerek üzerine NaN_3ilavesi ile 3β-azido-5α-kolestan dönüştürüldü. Bu bileşik THF içerisinde çözünerek PPh_3 ile reaksiyona sokularak 3β-amino-5α-kolestan elde edilmiştir[10].



Şekil 2.9. 3β-amino 5α-kolestan eldesi

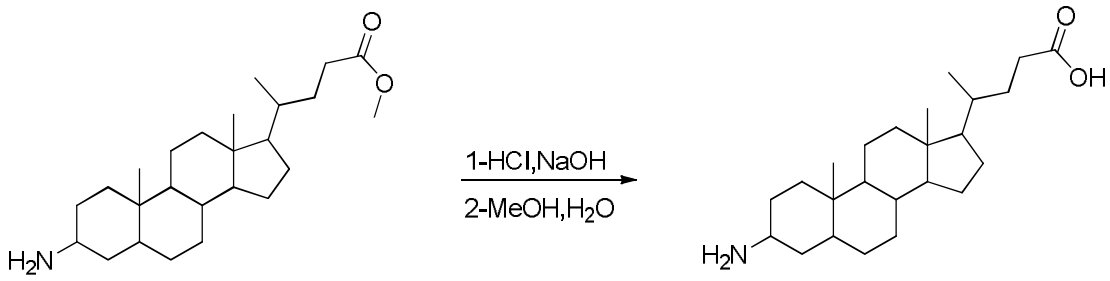
Patrick ve arkadaşları2004 yılındaki çalışmasında lithokolik asiti, 3-amino lithokolik asit metil esterine dönüştürdüler. Lithokolik asit metanol içerisinde hidrojen klorür ile metil esterine dönüştürüldükten sonra piridin ve metansülfonil klorür ile reaksiyona sokulup3 pozisyonundaki hidroksil grubu mesil türevine çevrilmiştir. Elde edilen mesil türevi bileşik, DMF içerisinde NaN_3 ile reaksiyona sokularak mesil grubunun yer değiştirmesi sağlanmıştır. Bu azür bileşiği THF içerisinde PPh_3 ile indirgenip 3-amino lithokolik asit metil ester bileşiği elde edilmiştir[11].



Şekil 2.10. 3-amino lithokolik asit metil ester eldesi

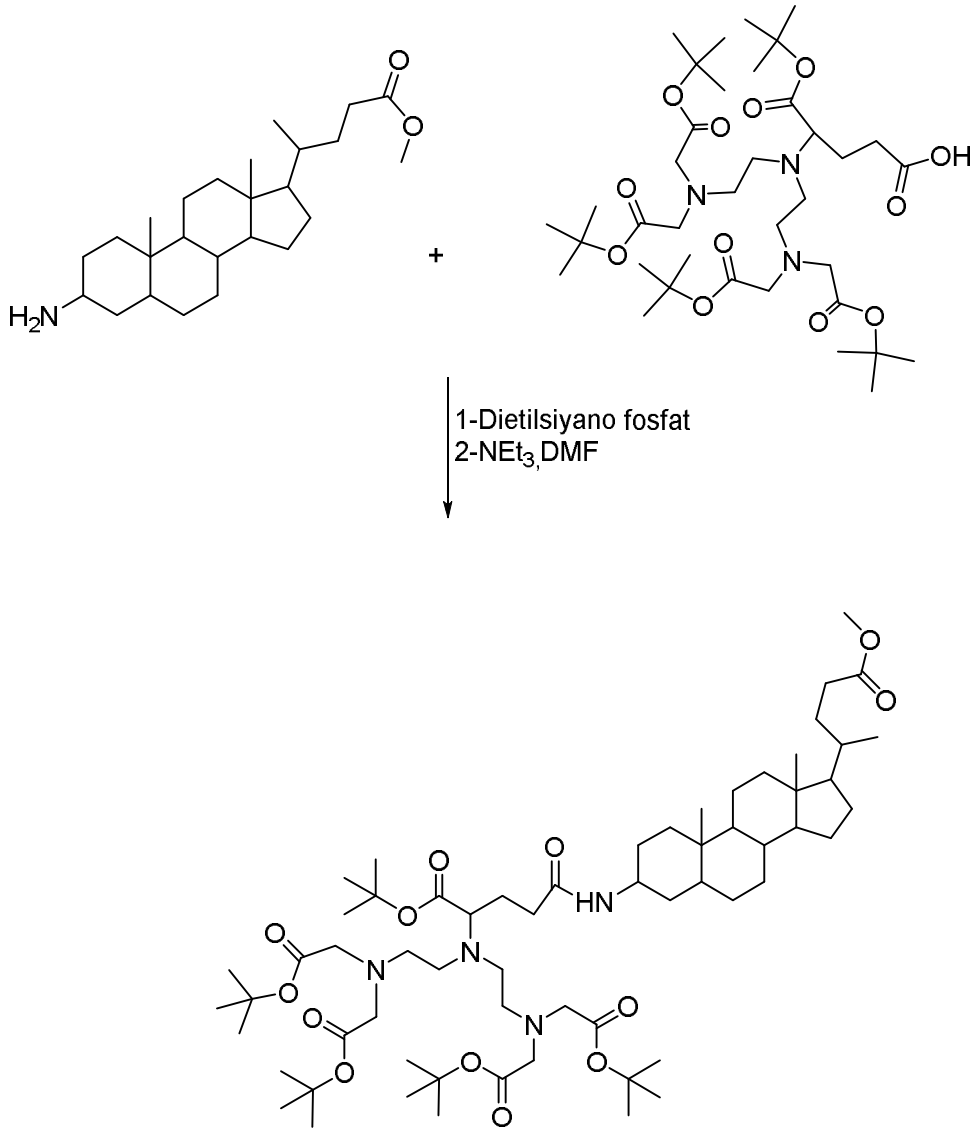
2.6. Amin Türevi Safra Asitleri ile Literatürde Yapılan Çalışmalar

Cappelletti ve arkadaşları, 2004 yılındaki çalışmasında metanol içinde 3-aminolithokolik asitin metil esterini 3-aminolithokolik aside dönüştürmüşlerdir. Elde edilen 3-amino lithokolik asit, radyolojik görüntüleme veya metal kenetleme maddesi olup, kısaca M-N-O-P-G'ye şeklinde gösterilmiştir. Burada M radyonükleid ile metal kenetleme maddesi; N safra asidi; O alfa olmayan aminoasit; P alfa yada alfa olmayan bir aminoasit; G peptidi hedef alan reseptör yani gastrin peptit hormonudur. Elde edilen bu bileşik radyoterapide kullanılmak üzere geliştirilmiştir [14].



Şekil 2.11. 3-amino lithokolik asit eldesi

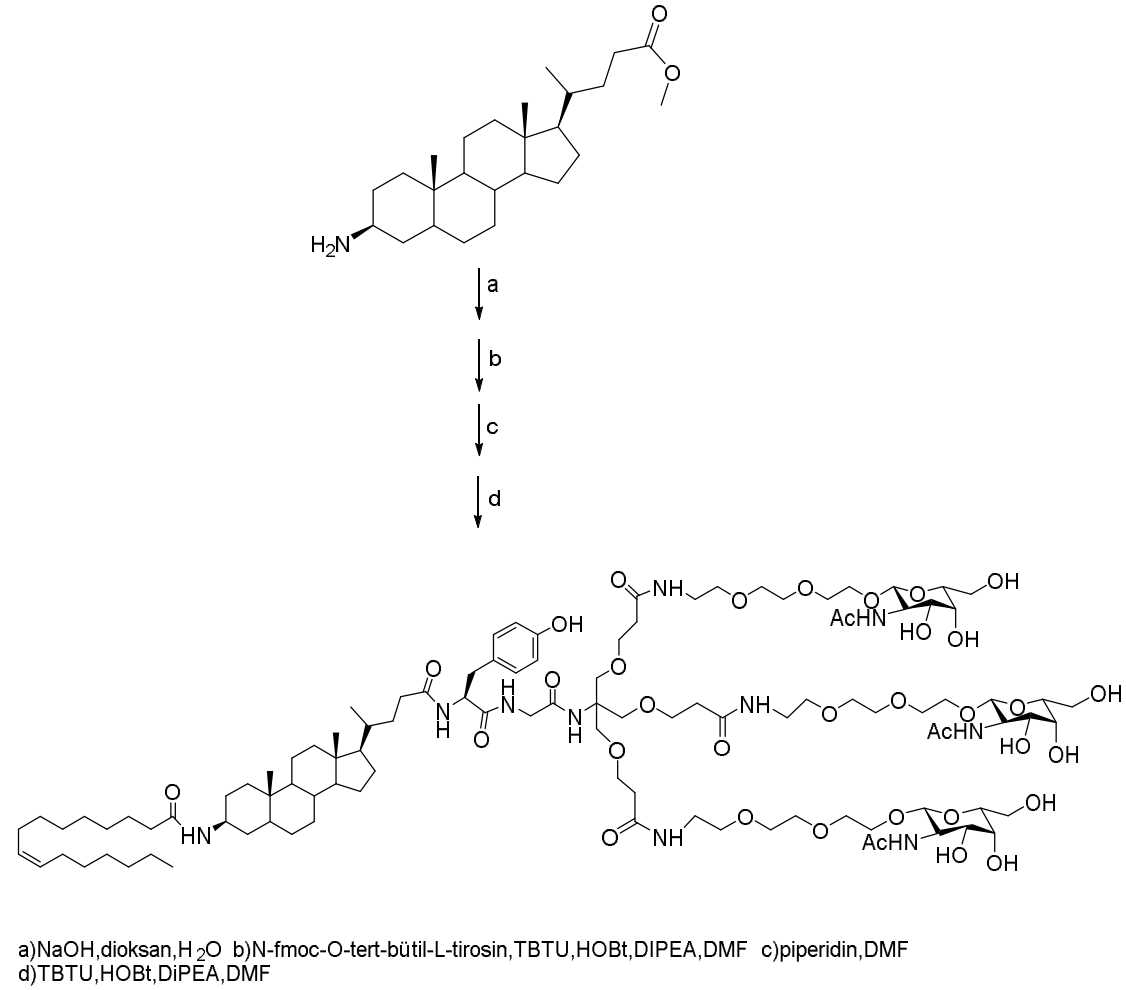
Bracco ve arkadaşları, 2008 yılındaki çalışmasında3-amino litokolik asit metil ester bileşiğini THF'de çözerek dietilsiyanofosfat ile reaksiyona sokmuş ve bunların gadolinyum ve mangan türevlerini görüntüleme tekniklerinde kontrast madde ajanıolarak kullanmışlardır. Bu bileşikler kana verildiğinde hastalıklı hücreyi boyayarak manyetik rezonans görüntülemesinde etkin hale gelmektedir[9].



Şekil 2.12. Nükleer manyetik rezonansgörüntülemede kullanılan bileşiğin sentezi

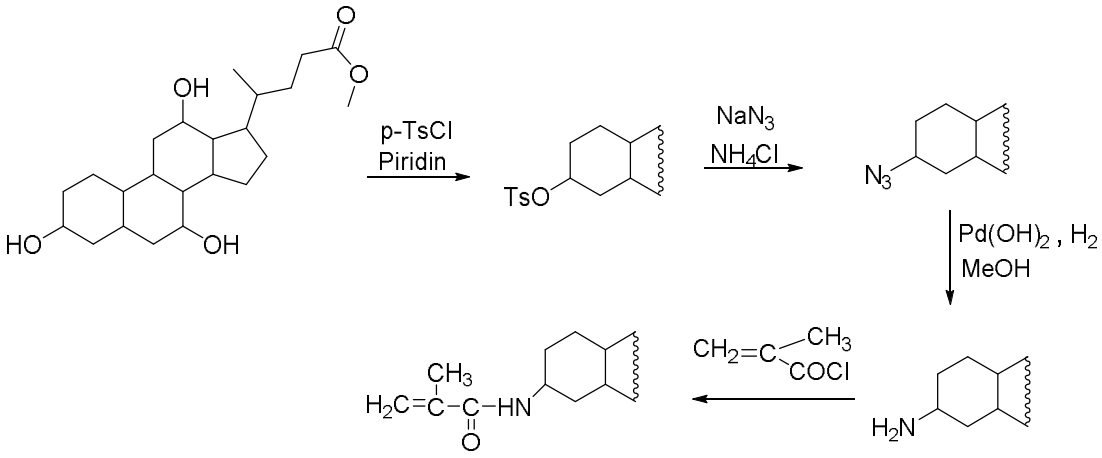
2004 yılında Patrik ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lithokolik asitten başlayarak amin türeviglikolipid bileşikleri sentezlenmiştir. Glikolipidler, insan

ve fare plazmasındakidüşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ile bağlantılıdır. Farelerle yapılan denemeler de sentezlenen glikolipidin, kolestrol düşürücüetkisi yeterli olmayan mevcut tedavilerde umut verici bir alternatif olabileceğini göstermiştir [11].



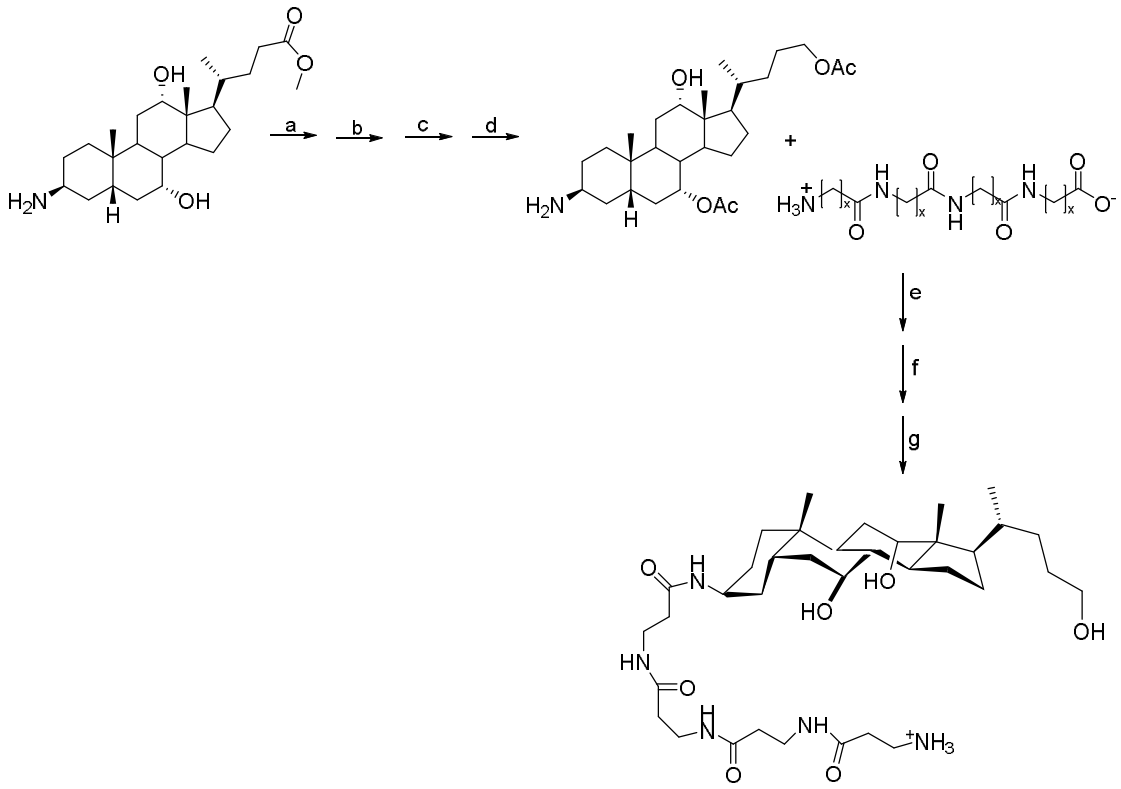
Şekil 2.13. Lipoproteinlerin oluşması için tasarlanan karaciğer asialoglikoprotein reseptörü

Denike ve arkadaşları 1995 yılındaki çalışmasında, safra asitleri ve türevlerini monomer olarak dizayn edip polimerleşme reaksiyonlarında kullanmışlardır. Bu amaçla kolik asit metil esterinden başlayarak Mitsunobu reaksiyonu ile 3-amino kolik asit metil ester sentezlemiş ve daha sonra bu bileşik metakrilamid türevine çevrilmiştir[8].



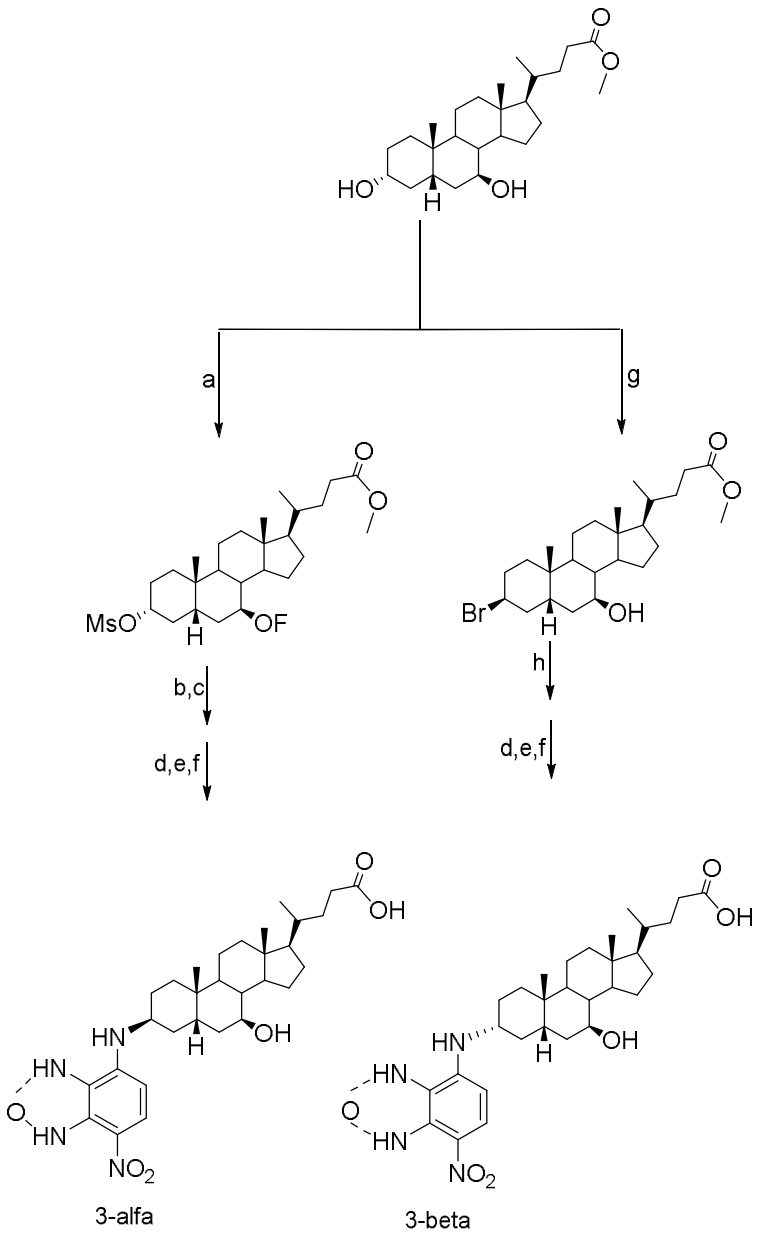
Şekil 2.14. 3α safra asidi türevlerinden 3β analog oluşumu

Sudhir ve arkadaşları 2008 yılındaki çalışmasında, tetrapeptid türevi glisin ve β-alaninden kolik asit türevlerine 3 pozisyonundan bağlanarak tetrapeptit bağlı yeni kolik asit türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşikler gram pozitif, gram negatif ve mantar gibi mikroorganizmalara karşı test edilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin sitotoksisitesi insan embriyonik böbreğine karşı ve insan meme adenokarsinoma hücre hatlarına karşı değerlendirilmiştir. Kendileri inaktif bileşikler iken, bu bileşikler flukanazol ve eritromisin gibi antiyobiyotiklerle karşılıklı olarak birbirlerini etkileyerek mantar ve bakteri büyümesini inhibe ettiği gözlenmiştir [16].



Şekil 2.15. Tetrapeptit bağı kolik asit türevi bileşiklerin sentezi

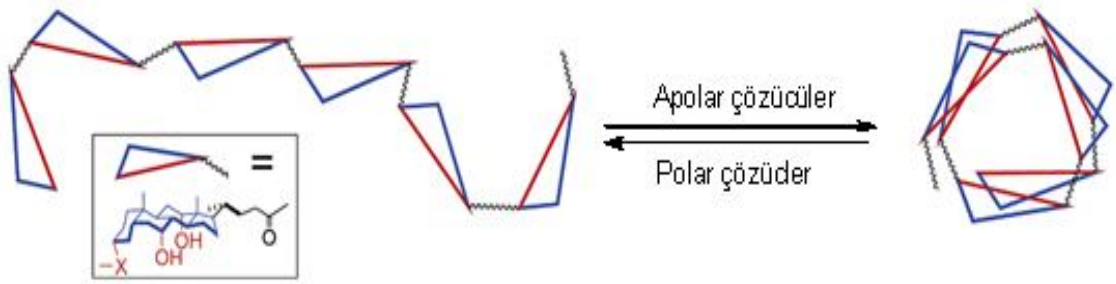
Frenc ve arkadaşları 2012 yılındaki çalışmasında, deoksikolik asit (DCA) ve ursodeoksikolik asit (UDCA)'nın 3α ve 3β amino analogları hazırlanmıştır. Türevlerininin floresans özellikleri incelenmiştir. Bu bileşiklerin 465-475 nm aralığında absorbe olduğu ve yaklaşık 535nm'de floresans özelliği gösterdiği belirlenmiştir. Yeni floresans safra asitlerinin yeteneğini belirlemek için Caco bitkisi hücrelerikullanılmış ve DCA'nın β-analogları taşınmazken, α-analoglarının aktif bir şekilde taşındığı gözlenmiştir [17].



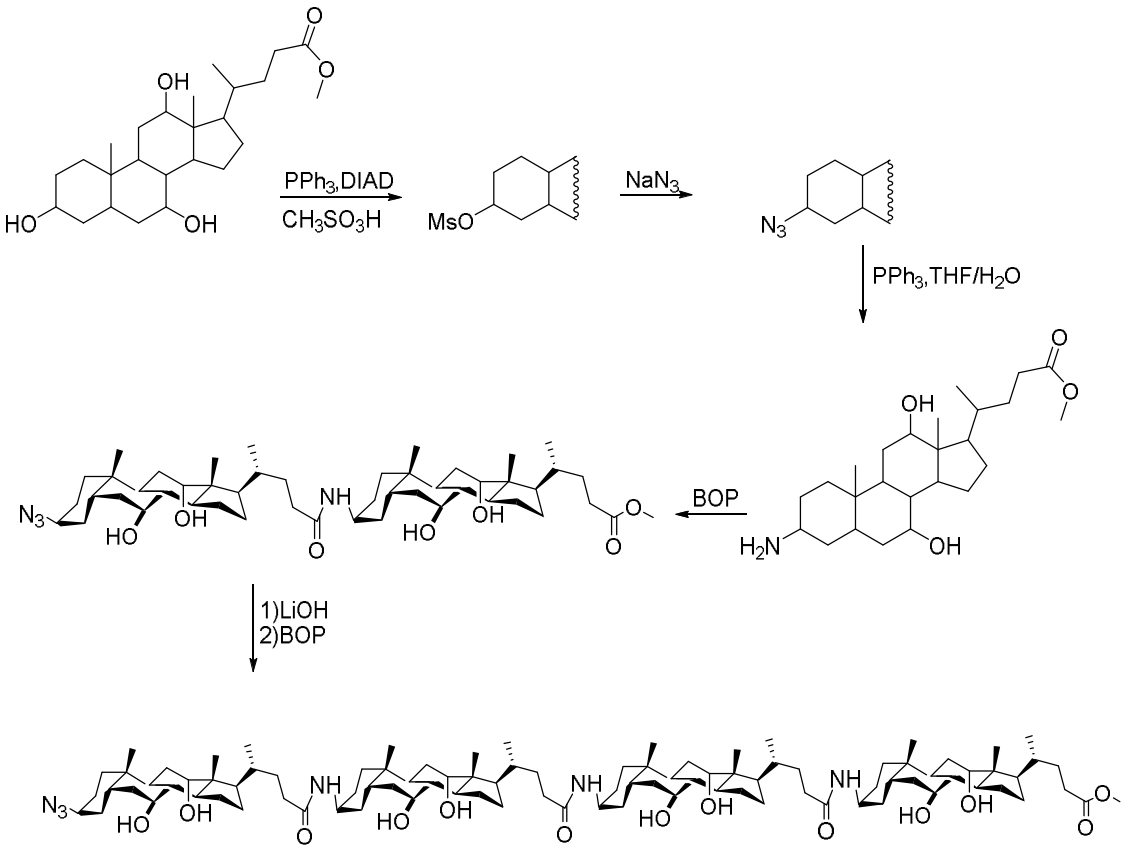
a)MsCl,NEt_3,DCM,0^oC,20 dk b)NaN_3,DMPU,50^oC,8dk c)AcCl,MeOH,0^oC,1gün d)Pd/C,$(BOC)_2O$ EtOAc,1gün e)TFA/DCM,1gün NBD-Cl,$NaHCO_3$,MeOH,5dk refluks f)2M NaOH/MeOH 40^oC,4 saat g)PPh_3,NBS,THF h)NaN_3,DMPU

Şekil 2.16. Floresans safra asitleri kullanılarakhücresel taşıma

2005 yılındaZhao ve arkadaşları tarafından, kolik asitin 3 numaralı karbonundaki hidroksil grubu amino grubuna dönüştürülmüş ve elde edilen bu bileşik amidköprülü oligomerlerihazırlamak için monomer olarak kullanılmıştır. Bu kolatoligomerler, çoğunlukla karbon tetraklorür veya etil asetat/hekzan gibi apolarçözücüler kullanıldığında hidrofilik iç kısmındaki nanometre boyutundaki boşluklar sayesinde katlanarak helikal bir yapı oluşturduğunu ve metanol ya da DMSO gibi polar çözücüler içinde ise hidrojen bağları sayesinde yapının tekrar açıldığını tespit etmişlerdir. Foldomerlerin konformasyonu UV, floresan, floresans rezonans enerji transferleri kullanılarak incelenmiştir [18].

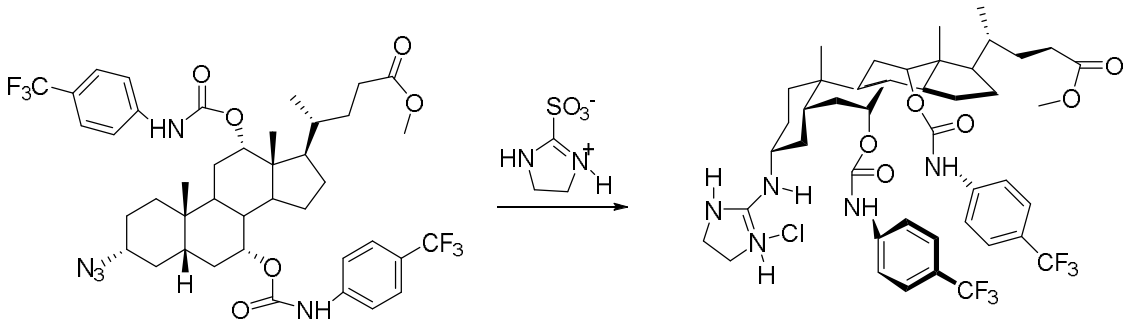


Şekil 2.17. Oligomerlerin polar ve apolar çözücü içerisindeki yapıları



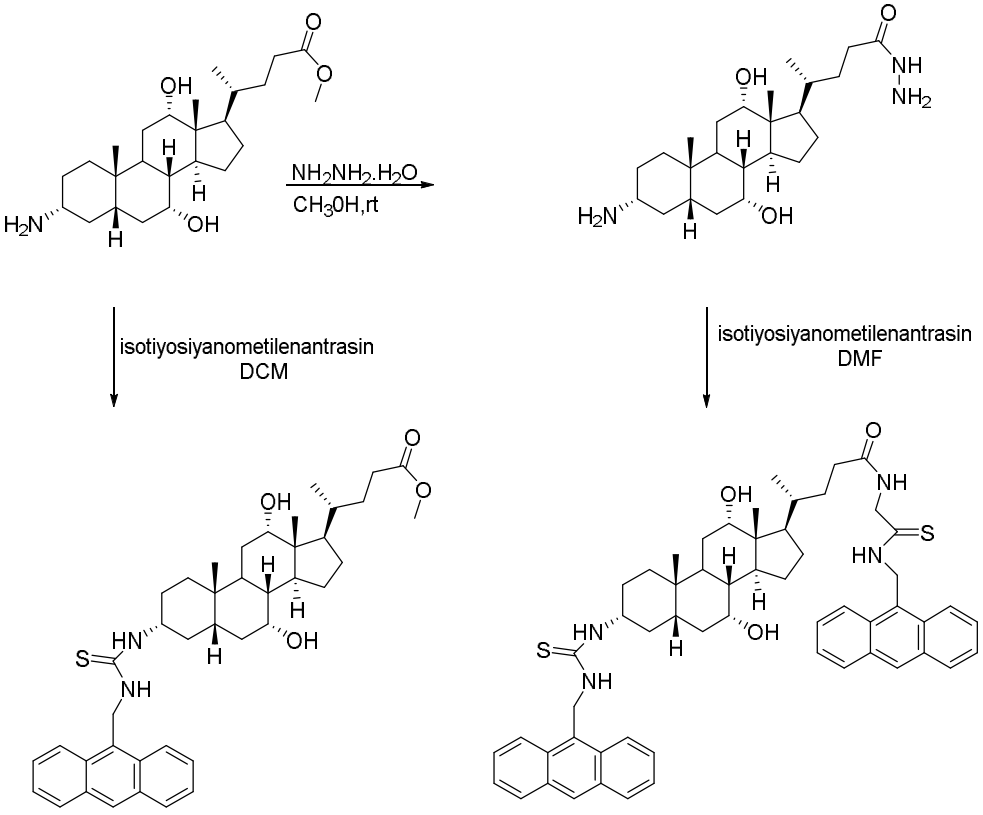
Şekil 2.18. Oligomerik kolat sentezi

Adrian G. Blackburn ve arkadaşlarının 2002 yılındaki çalışmasında, kolik asitten yola çıkarak katyoniksteroid reseptörler sentezlemiştir. Sentezlenen reseptör ekstratlarısulu ortamdan N-asetil-α-aminoasidi kloroform fazına 7-10:1 enantiyoseçicilikle ekstrakte etmiştir [19].



Şekil 2.19. Kolik asitin guanidinyum reseptörü tarafından enantiyo seçici taşınımı

Shun-Ying Liu ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında, floresans türevi kolikasit nötral reseptörler geliştirilmiş ve bu bileşiklerin amino asit ve dikarboksilatlara karşı olan bağlanma yeteneğini CH_3OH/H_2O sisteminde (1:1, 0.01M HEPES tamponu, pH:7.4) floresanstitrasyon deneyleriyle incelemişlerdir [20].



Şekil 2.20. Amino asit ve dikarboksilatlara karşı kolik asit merkezli bağlanma

2.7. Polioksometalatlar (POM)

Birden çok metal atomu içeren oksoanyonapolioksimetalat (POM) denir[21]. İlk olarak 1826 yılında Berzelius tarafından amonyum fosfo molibdat elde edilmiştir. POM bileşikleri tıp, malzeme bilimi, kataliz, biyokimyasal ayırma alanlarında kullanılmaktadır[22]. Bunlara ek olarak polioksometalatlar (POM) elektronik, manyetik ve topolojik özelliklere sahip yeni malzemelerin tasarımı için önemli bir rol oynamaktadır.

Periyodik cetvelde 5 ve 6. grup geçiş metalleri genellikle oksidasyon sonucu POM'u meydana getirirler. Bunlar vanadatlar, molibdatlar, tungsdatlar, silikatlar, fosfatlar ve boratlardır [23]. Vanadat, tungstat ve molibdat iyonlarının izopolianyonik türleri,ilgi çeken kimyasal türlerdir. Bu türlerin polihedral yapılarının bağlanma biçimleri zincir şeklinin aksine, köşe paylaşımı (tepe-paylaşımı), kenar paylaşımı ve çok nadirde yüzey paylaşımı şeklinde gerçekleşmektedir. Polioksoanyon kümesinde oktahedrallerin kenar paylaşımı gerçekleştiğinde, metal atomlarının birbirini elektrostatik itmesiyle oktahedral yapı düşük derecede mükemmellikten saparak kararlı hale gelmektedir. Periyodik cetvelde d-bloğunun elementlerinden olan molibdatlar ve tungsdatlar polimerleşerek çok sayıda izopolianyonik türler oluşturur ve polimerleşme gösterirler.Bu polimerleşme basamağında metalin kordinasyon sayısı 4'ten 6'ya yükselir ve tetrahedral yapıdan oktahedral yapıya geçiş söz konusu olur[24].

Mo ve W'ın +6 yükseltgenme basamağındaki olası istisna yarıçaplarındaki belirsizlikten kaynaklanmaktadır. Örneğin $W_{12}O_{42}^{12-}$ ve $H_2W_{12}O_{40}^{6-}$ gibi büyük polioksoanyonların kenar paylaşımı yerini köşe-tepe paylaşımı almıştır(10 tane oktahedralden oluşan $V_{10}O_{28}^{6-}$ dekavanadat anyonu en fazla kenar paylaşımı içeren polioksometalat olarak örneklendirilebilir) [23].



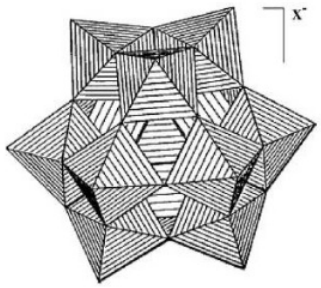
Şekil 2.21. $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ anyonunun yapısı

Molibdat türlerinin açıklamaları üzerinde belirli araştırmalar yapılsa da, en önemlileri dört tanedir.

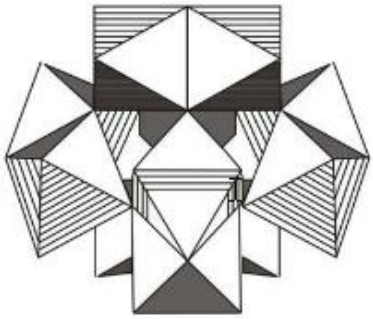
- Basit molibdat, MoO_4^{2-} yüksek pH'larda kararlıdır.
- Heptamolibdat(paramolibdate), MoO_{24}^{6-} pH 4-5'in altında molibdat ile dengededir [25].
- Oktamolibdat, MoO_6^{4-} daha asidik çözeltilerde bulunmaktadır [26].
- Bilinen en büyük izopolianyon $[Mo_{36}O_{112}(H_2O)_{16}]^{8-}$pH'ı 1.8 civarında olan çözeltilerde bulunmaktadır.

Ayrıca heteropolianyonlar olarak bilinen heteropolioksometalatlarda bulunmaktadır.

Bunlara aşağıda birkaç örnek verilmiştir:



Şekil 2.22. Keggin yapısı,$[XM_{12}O_{40}]^{x-}$burada X merkez atom olup Si(VI), P(V), Ge(IV) vb.



Şekil 2.23 $[GeMo_{12}O_{42}]^{8-}$ HPOM anyonunun MoO_6oktahedrallerinin bağlantıları ile gösterimi

Sonuç olarak birçok polioksometalat kompleksleri ile çalışmalar yapılmış ve polioksometalat komplekslerinin birçok alanda aktif olarak kullanıldığı belirlenmiştir.

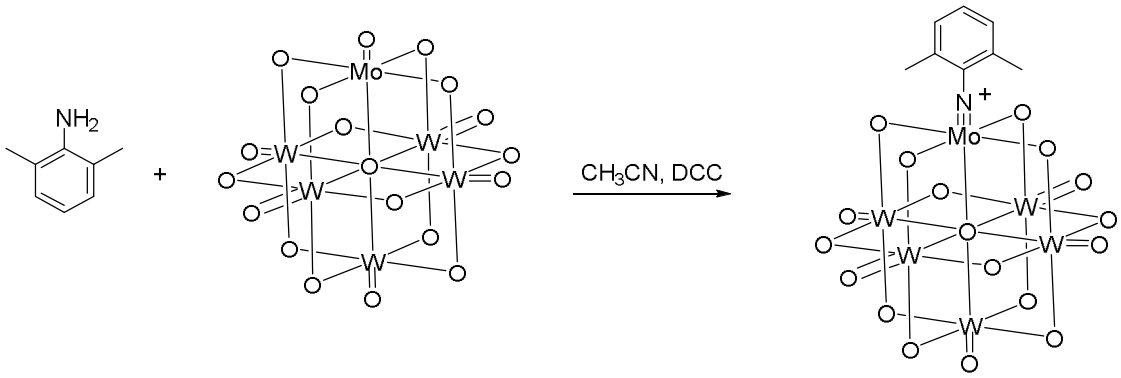
2.8. Polioksometalat Komplekslerinin Uygulama Alanları

Polioksometalatın özellikleri ticari olarak uygun olduğundan Çin ve Hindistan gibi hızla büyüyen ülkelerde polioksometalat üzerinde birçok araştırmalar yapılmıştır. Polioksometalatlar; korozyona dirençli kaplamalar, boyalar, pigmentler ve mürekkepler, fotokopi ve tonerler, optik film öncüleri, seçici elektrotlar, elektrokimyasal yakıt hücreleri, ahşap hamur beyazlatma, radyoaktif atıkların işlenmesi ve anti tümör etkisi gibi uygulama alanları mevcuttur. Bu uygulama alanlarından en ilgi çekici çalışma anti tümör etkisi olmuştur. Polioksomolibdatın biyolojik aktivitesi tıpta son yıllarda kullanılan en önemli komplekslerden biridir. Yapılan çalışmalarda heptamolibdat bileşiğinin insan pankreas kanser hücresini inhibe ettiği belirlenmiştir.

2.9. Amin Türevi Polioksometalat Kompleksleri İle Litaratürde Yapılan Çalışmalar

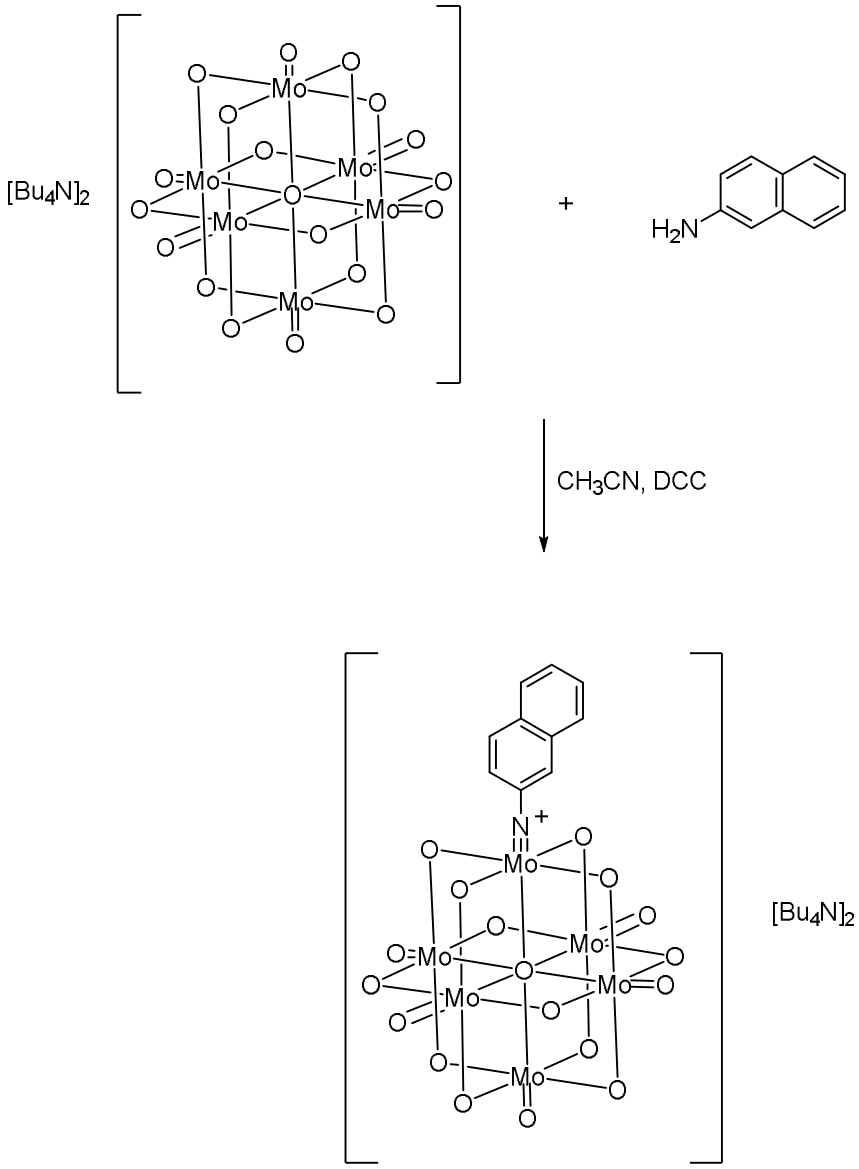
Peng ve arkadaşlarının 2001 yılındaki çalışmasında aromatik amin olan 2,6-dimetil anilini asetonitrilde çözerek DCC ve polioksometalatlardan olan molibdenyum

iyonu $[MoW_5O_{19}]^{2-}$ ile reaksiyona sokmuş ve polioksometalat kompleksini %50 verimle elde etmişlerdir[27].



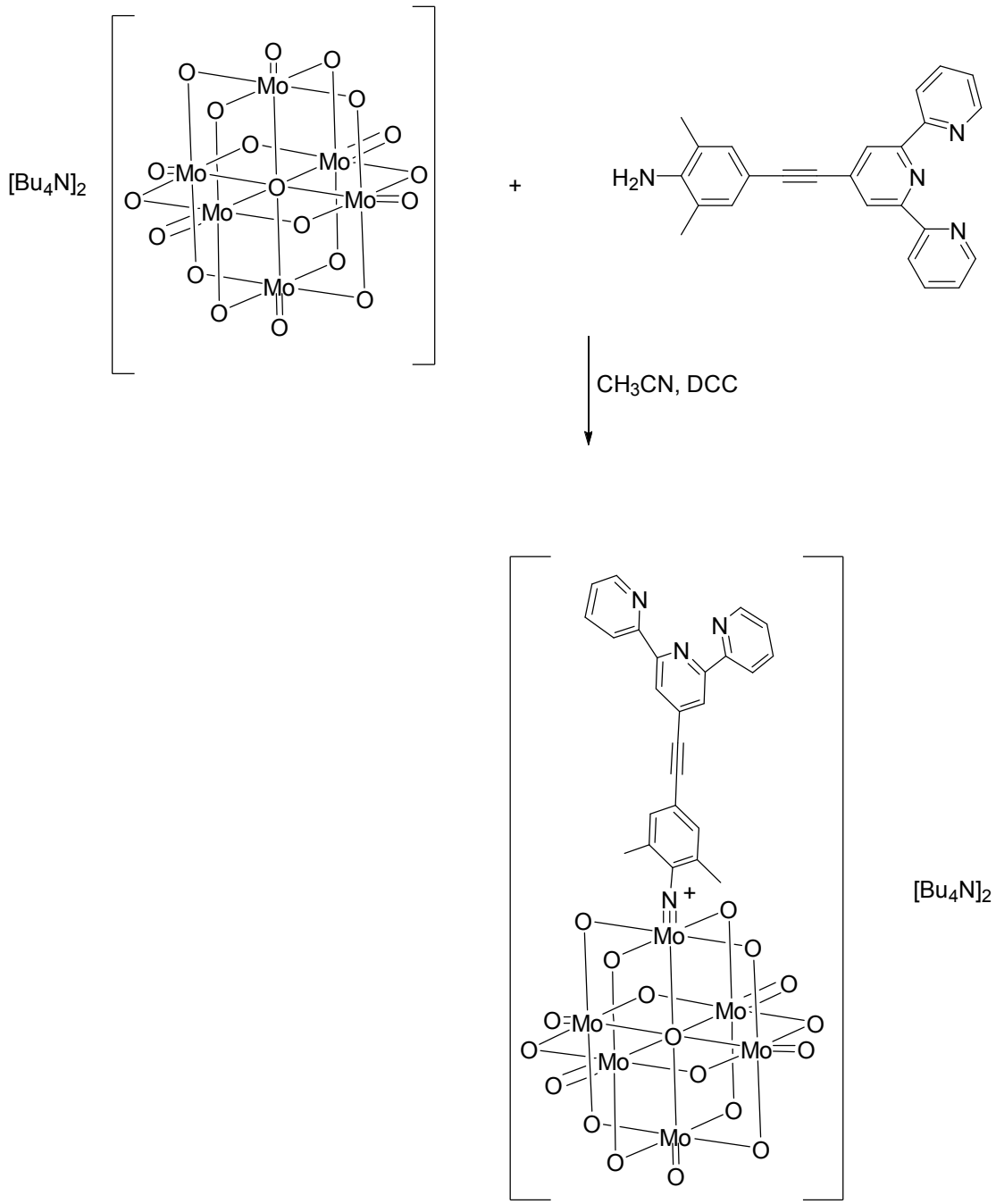
Şekil 2.24. 2,6-dimetil anilinin polioksometalat ile verdiği reaksiyon

Zu Liu ve arkadaşlarının 2011 yılındaki çalışmasında 2-amino naftalini asetonitrilde çözerek DCC ve tetrabütilamonyumhegzamolibdatı reaksiyona sokup yüksek verimde polioksometalat kompleksini sentezlemişlerdir[28].



Şekil 2.25. 2-amino naftalinin polioksometalat ile verdiği reaksiyon

Peng ve arkadaşlarının 2003 yılındaki çalışmasında aromatik amin grubuna sahip bileşiği asetonitrilde çözerek DCC ve polioksometalatlardan olan molibden ile reaksiyona sokmuş ve polioksometalat kompleksini sentezlemişlerdir[29].



Şekil 2.26. Aromatik aminlerin POM ile verdiği reaksiyon

BÖLÜM 3

MATERYALLER ve YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Lithokolik asit	Aldrich
Kenodeoksikolik asit	Aldrich
Tetrabütil amonyum bromür	Merck
Sodyum molibdat dihidrat	Merck
HCI	Merck
Disiklohekzil karbidiyamid	Aldrich
Sodyum Hidroksit	Merck
Metanol	Merck
Asetil klorür	Merck
Piridin	Merck
Metan sülfonil klorür	Merck
Diklorometan	Teknik
N,N-dimetil formamit	Merck

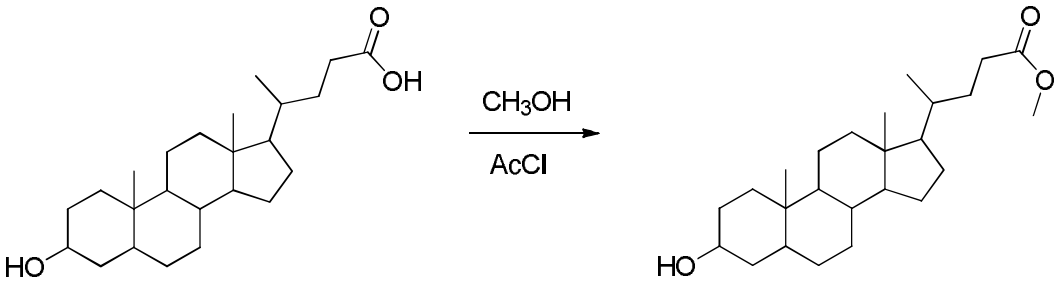
Sodyum azür	Merck
Trifenil fosfin	Merck
Tedrahidrofuran	Merck
Lityum aliminyum hidrür	Merck
Etanol	Merck
Trietilamin	Merck
Asetonitril	Merck
Hekzan	Teknik
Etil Asetat	Teknik
Silikajel	Merck
Sodyum Sülfat	Merck
Aseton	Merck

3.2. Kullanılan Cihazlar

1. ETÜV: Mido / 2 / Al marka 0 - 240 °C termostatlı.
2. ISITICILI MANYETİK KARIŞTIRICI: Chittern Scientiffic firması yapımı 4 kademeli sıcaklık, 10 kademeli hız ayarlı.
3. DÖNER BUHARLAŞTIRICI: Buchi Laboratoriumstechnik AGCH 9200.
4. CEKETLİ ISITICI: Electrothermal marka maksimum 450 °C'lık termostatlı ısıtıcı.
5. IR SPEKTROFOTOMETRESİ: Shimatzu IR-470 InfraredSpectrofotometre.
6. VAKUM POMPASI: Edwards E2M2 iki kademeli yüksek vakum pompası BS 2212.
7. NMR: Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometresi.
8. TERAZİ: GecAvery 4 haneli hassas terazi.
9. FIRIN: SFL (Advenced High Temparature) maksimum 1200 ℃'lik termostatlı fırın.
10. VAKUM ETÜVÜ: Nüve EV 018 (-760 mmHg) Vakummetre (250 ℃).
11. ERİME NOKTASI TAYİN CİHAZI: Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı.
12. ULTRASONİK BANYO: Elma E 30 H Elmasonic marka ultrasonik banyo.
13. UV LAMBASI: VilberLourmat marka uv lambası.

3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

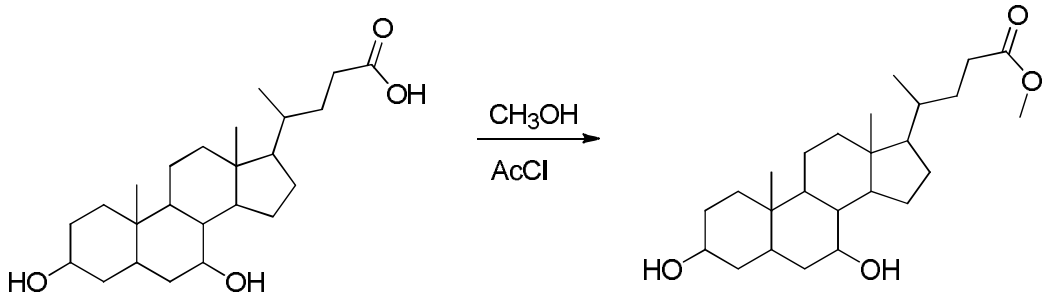
Yapılan denemeler literatürdeki çalışmalar veya örnekler baz alınarak denendi. Lithokolik asit metil ester **(1)** metanol içerisinde asetil klorür ile 0℃'de 24 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve %98 verimle lithokolik asit metil ester **(2)** bileşiği elde edildi.



(1) **(2)**

Şekil 3.1. Lithokolik asitten litokolik asit metil ester sentezi

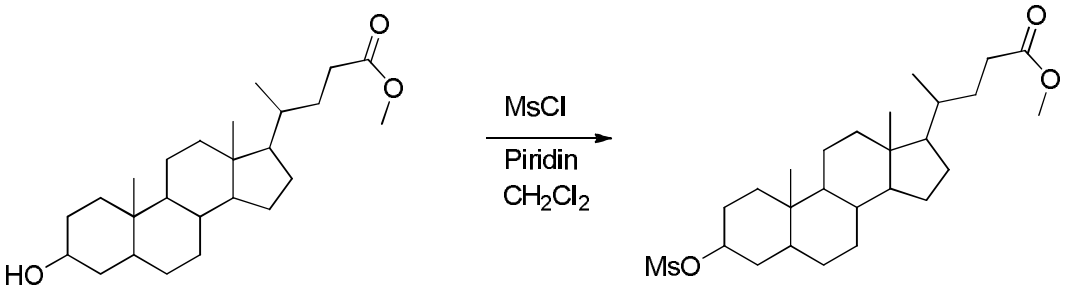
Kenodeoksikolik asit **(6)** metanol içerisinde asetil klorür ile 0℃'de 24 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve %75 verimle kenodeoksikolik asit metil ester **(7)** bileşiği elde edildi.



(6) **(7)**

Şekil 3.2. Kenodeoksikolik asitten kenodeoksikolik asit metil ester sentezi

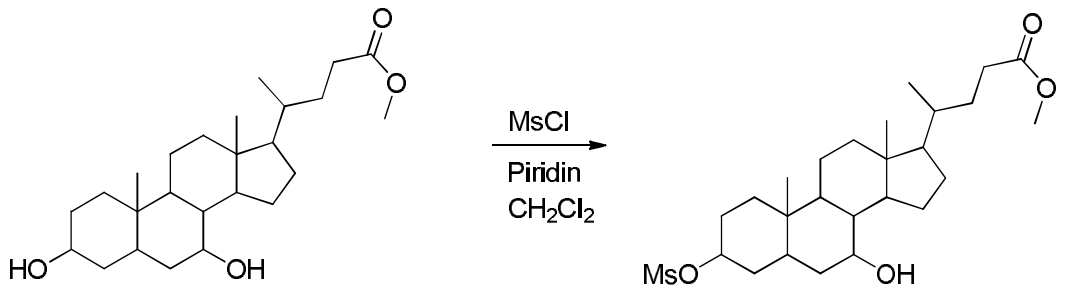
Lithokolik asit metil ester **(2)** diklorometan içerisinde metansülfonil klorür, piridin ile 0℃'de 72 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve %83 verimle 3-mesil lithokolik asit metil ester **(3)** bileşiği elde edildi.



(2) **(3)**

Şekil 3.3. Lithokolik asit metil esterden 3-mesil lithokolik asit metil ester sentezi

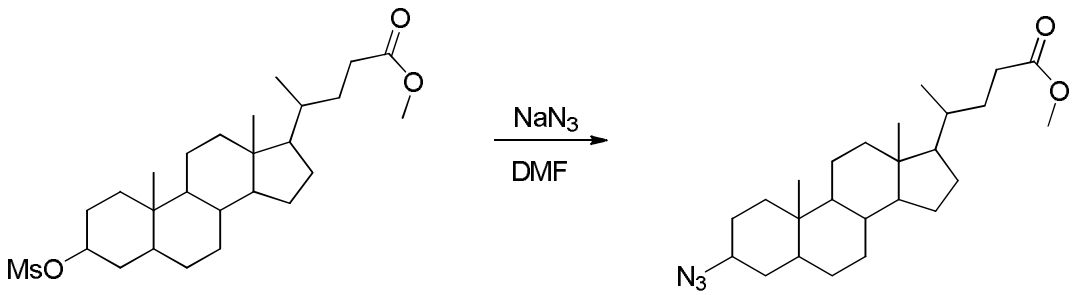
Kenodeoksikolik asit metil ester **(7)** diklorometan içerisinde metansülfonil klorür, piridin ile 0℃'de 1 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve %78 verimle 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester **(8)** bileşiği elde edildi.



(7) **(8)**

Şekil 3.4. Kenodeoksikolik asit metil esterden 3-mesil kenodeoksikolik metil ester sentezi

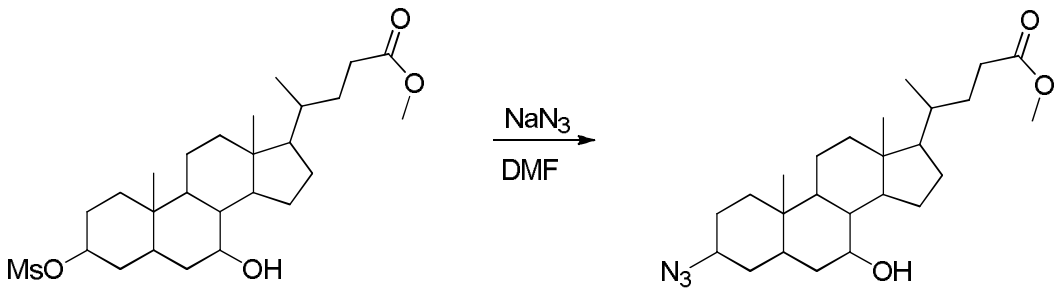
3-mesil lithokolik asit metil ester **(3)** dimetilformamit içerisinde sodyum azür ile 24 saat süreyle refluks yapılarak reaksiyona sokuldu ve %75 verimle 3-azür lithokolik asit metil ester **(4)** bileşiği elde edildi.



(3) **(4)**

Şekil 3.5. 3-mesil lithokolik asit metil esterden 3-azür lithokolik asit metil ester sentezi

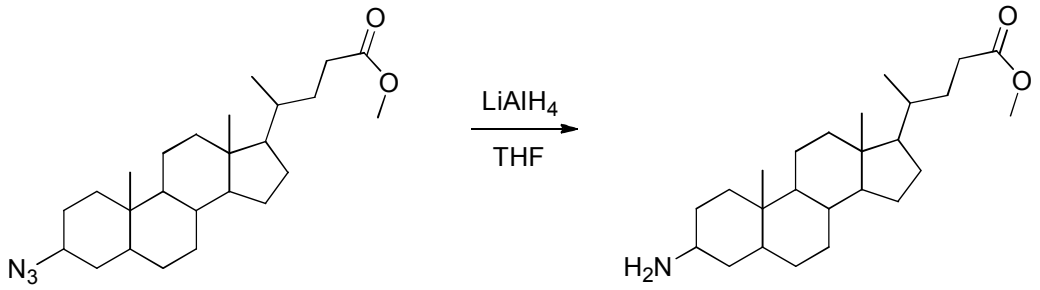
3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester **(8)** dimetilformamit içerisinde sodyum azür ile 100℃'de 24 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve %75 verimle 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester **(9)** bileşiği elde edildi.



(8) **(9)**

Şekil 3.6. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil esterden 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester sentezi

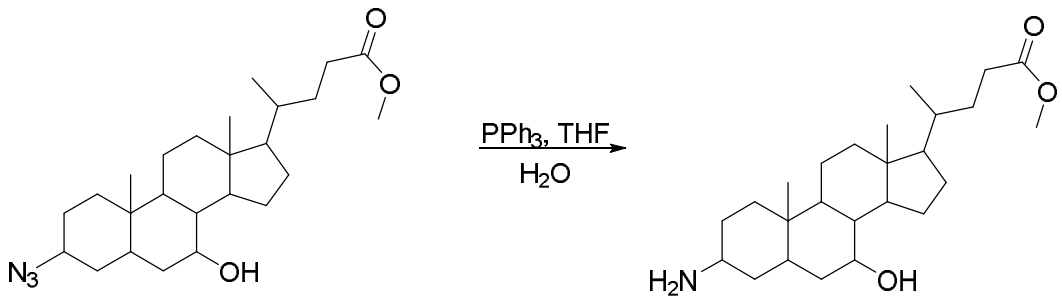
3-azür lithokolik asit metil ester **(4)** tetrahidrofuran içerisinde lityum alüminyum hidrür ile 25℃'de 48saat süreyle reaksiyona sokuldu ve %20 verimle 3-amino lithokolik asit metil ester **(5)** bileşiği elde edildi.



(4) **(5)**

Şekil 3.7. 3-azür lithokolik asit metil esterden 3-amino lithokolik asit metil ester sentezi

3-azür kenodeoksikolik asit metil ester **(9)** tetrahidrofuran içerisinde trifenilfosfin40℃'de 24 saat süreyle reaksiyona sokuldu, 24 saat sonuda reaksiyon ortamına su ile edildive %77verimle 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester **(10)** bileşiği elde edildi.



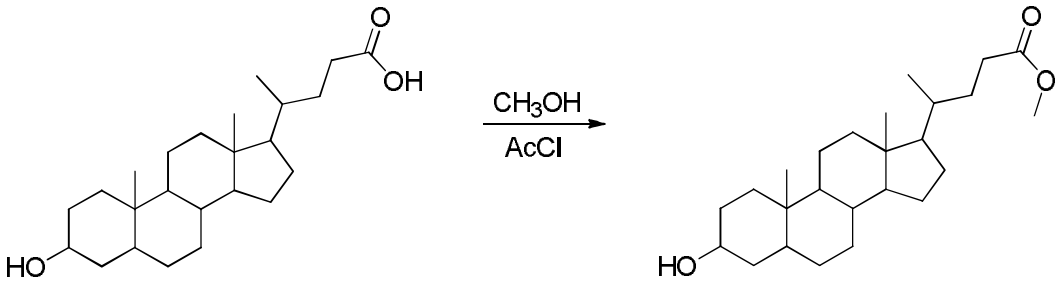
(9) **(10)**

Şekil 3.8. 3-azür kenodeoksikolik asit metil esterden 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester sentezi

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

4.1. Lithokolik asit metil ester (2) bileşiğinin eldesi



(1) **(2)**

Şekil 4.1. Lithokolik asit metil ester bileşiğinin eldesi

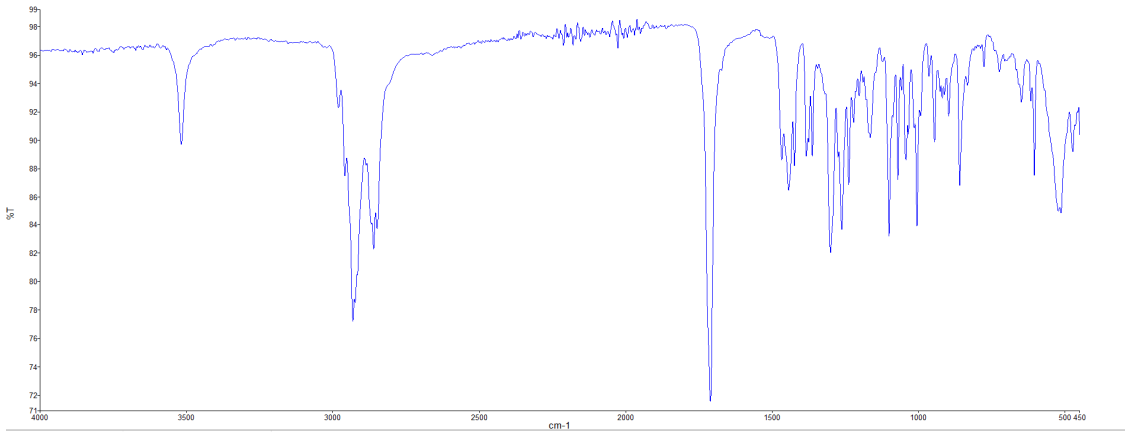
İki boyunlu 250 mL'lik cam balona 1.07 mL (15 mmol) asetil klorür konulup üzerine 10 mL metanolde çözülmüş1.17 g (3.0 mmol) litokolik asit **(1)** damla damla katıldı. Reaksiyon buz banyosunda 24 saatte tamamlandı. Cam balondaki karışıma su

ilave edilerek ürün kristallendirildi. Elde edilen beyaz renkli kristaller süzülüp kurutulduktan sonra lithokolik asit metil ester **(2)**bileşiği %98 verimle tek spot olarak elde edildi. Bileşiğin yapısıerime noktası ve NMR, IR spektrumları yardımı ile doğrulandı. E.N:128.9-129.2℃ (Lit. E.N:129℃) TLC çözücü karışımı (3:1)hekzan:etilasetat.

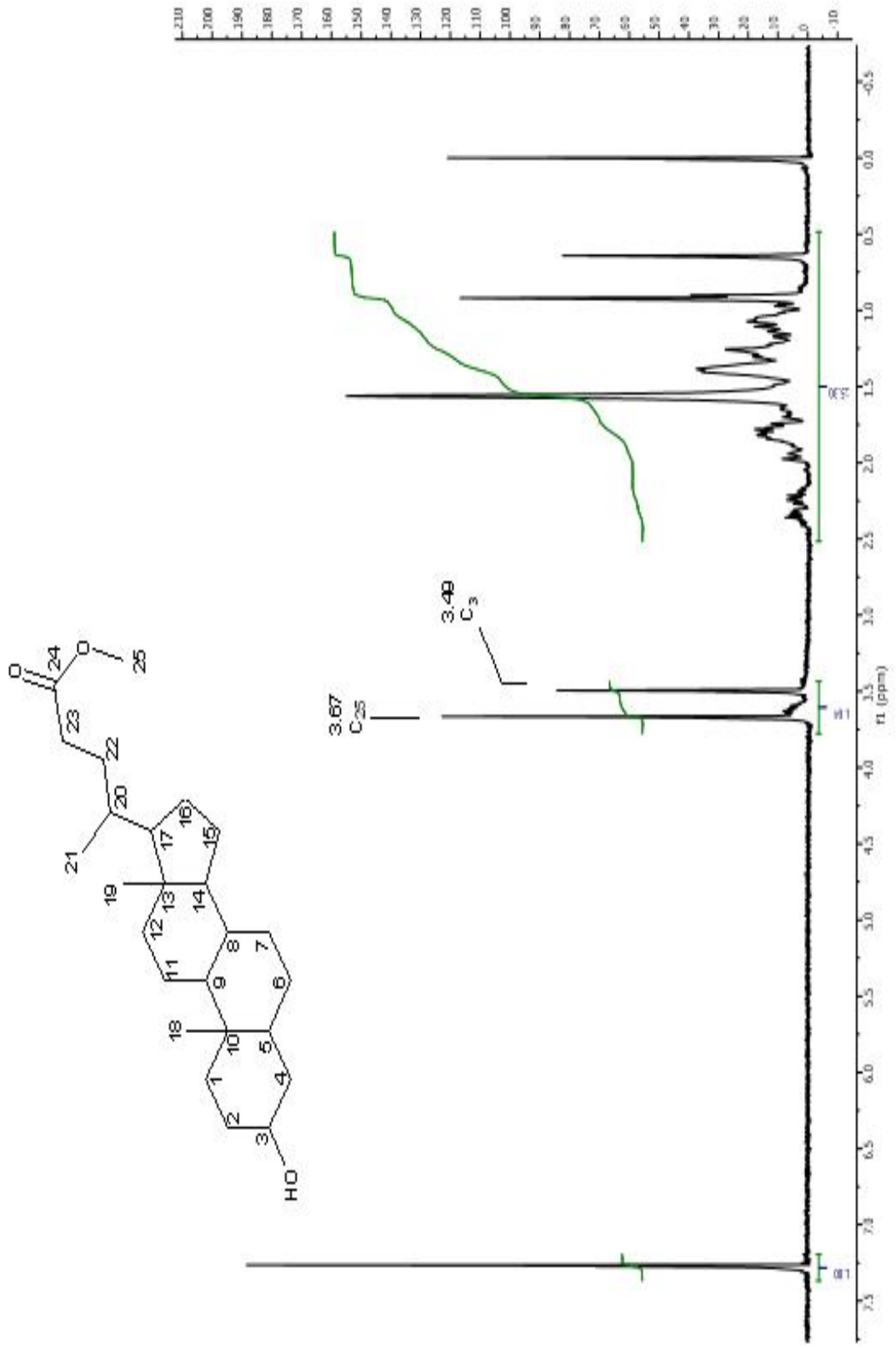
IR (cm^{-1}-KBr tablet): 3475 (-OH); 1728 (C=O); 1165 (C-O-C).

^{1}H NMR (300MHz,$CDCI_3$): δ 3.67 (s, 3H, -OCH_3), 3.49 (m, 1H, OH), 2.35 (m, 2H, CH_2C=O), 1.98-0.97 (m, 27H, CH, CH_2), 0.92(d, j=6.5 Hz, 3H, CH_3), 0.9 (s, 3H, CH_3), 0.64 (s, 3H, CH_3).

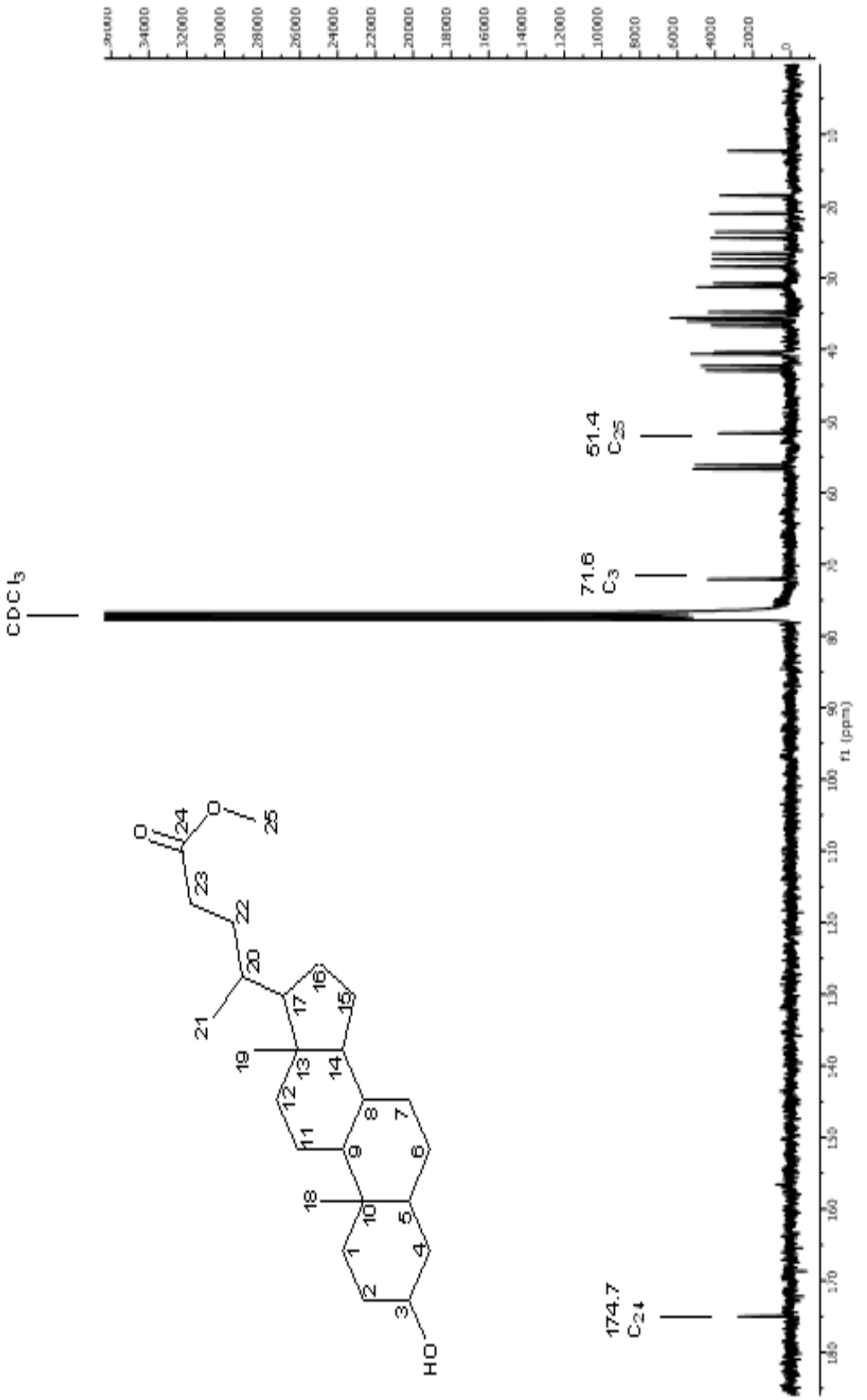
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCI_3$): δ 174.7 (C=O), 71.6 (CHOH), 56.3 (CH), 55.8 (CH), 51.4 (OCH_3), 42.6 (C), 42.0 (CH), 40.3 (CH), 40 (C), 35.7 (CH), 35.2 (CH), 35.3 (CH), 34.4 (CH), 30.9 (CH), 30.8 (CH), 30.4 (CH), 28.0 (CH), 27.1 (CH), 26.3 (CH), 24.1 (CH), 23.3 (CH_3), 20.7 (CH_2), 18.1 (CH_3), 11.9 (CH_3).



Şekil 4.2. Lithokolik asit metil ester (2) bileşiğinin IR spektrumu

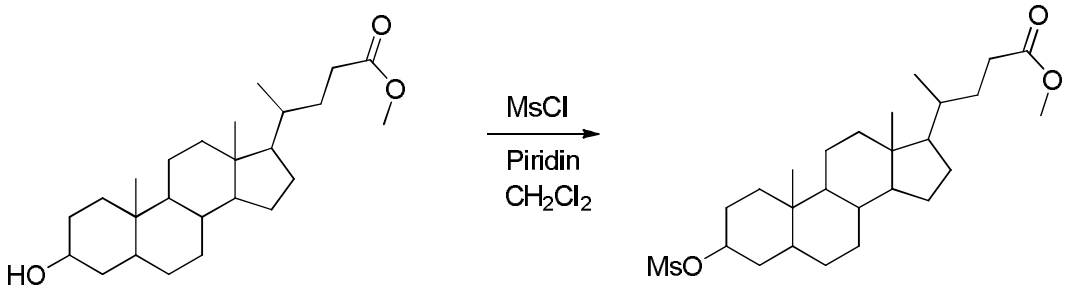


Şekil 4.3. Lithokolik asit metil ester (2) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.4. Lithokolik asit metil ester (2) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.2. 3-mesil lithokolik asit metil ester (3) bileşiğinin eldesi



(2) **(3)**

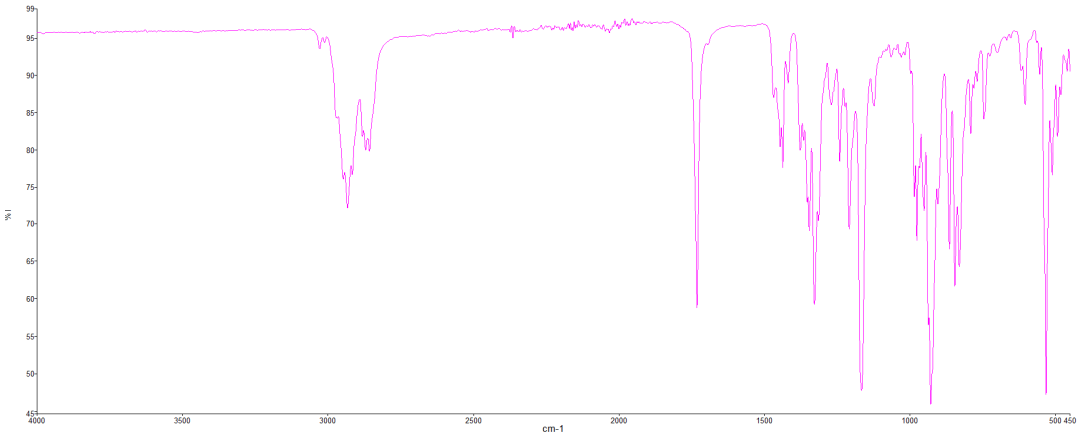
Şekil 4.5. 3-mesil lithokolik asit metil esterbileşiğinin eldesi

Buz banyosundaki250 mL'lik üç boyunlu cam balona azot gazı altında 1.17 g (2.5 mmol) lithokolik asit metil ester **(2)** ve 6 mLkuru CH_2CI_2 eklenip üzerine 1 mL kuru piridin ilave edilip karıştırıldı. Daha sonra bu karışımın bulunduğu balona damla damla 0.5 mL (6.25 mmol) metansülfonilklorür ilave edildi. Reaksiyon 72 saat boyunca buz banyosunda karıştırıldı. 72 saat sonunda reaksiyonhekzan:etilasetat (3:1) karışımından TLC ile takip edilerek sonlandırıldı. Tepkime sonunda oluşan tuzlar süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Süzüntüye su ilave edilip, 3 kez metilen klorür ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. CH_2CI_2 rotevaparatörde uçurulduktan sonra alınan TLC de ürünün 2 spot olduğu görüldü.Ürün karışımı hekzan:etilasetat (3:1) çözücü sisteminde kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. 3-mesil lithokolik asit metil ester**(3)** %83 verimlebeyaz parlak renkli kristaller halinde elde edildi. E.N: 130.2-131.2℃ (Lit. E.N: 129.5-132℃) TLC çözücü karışımı (3:1) hekzan:etilasetat.

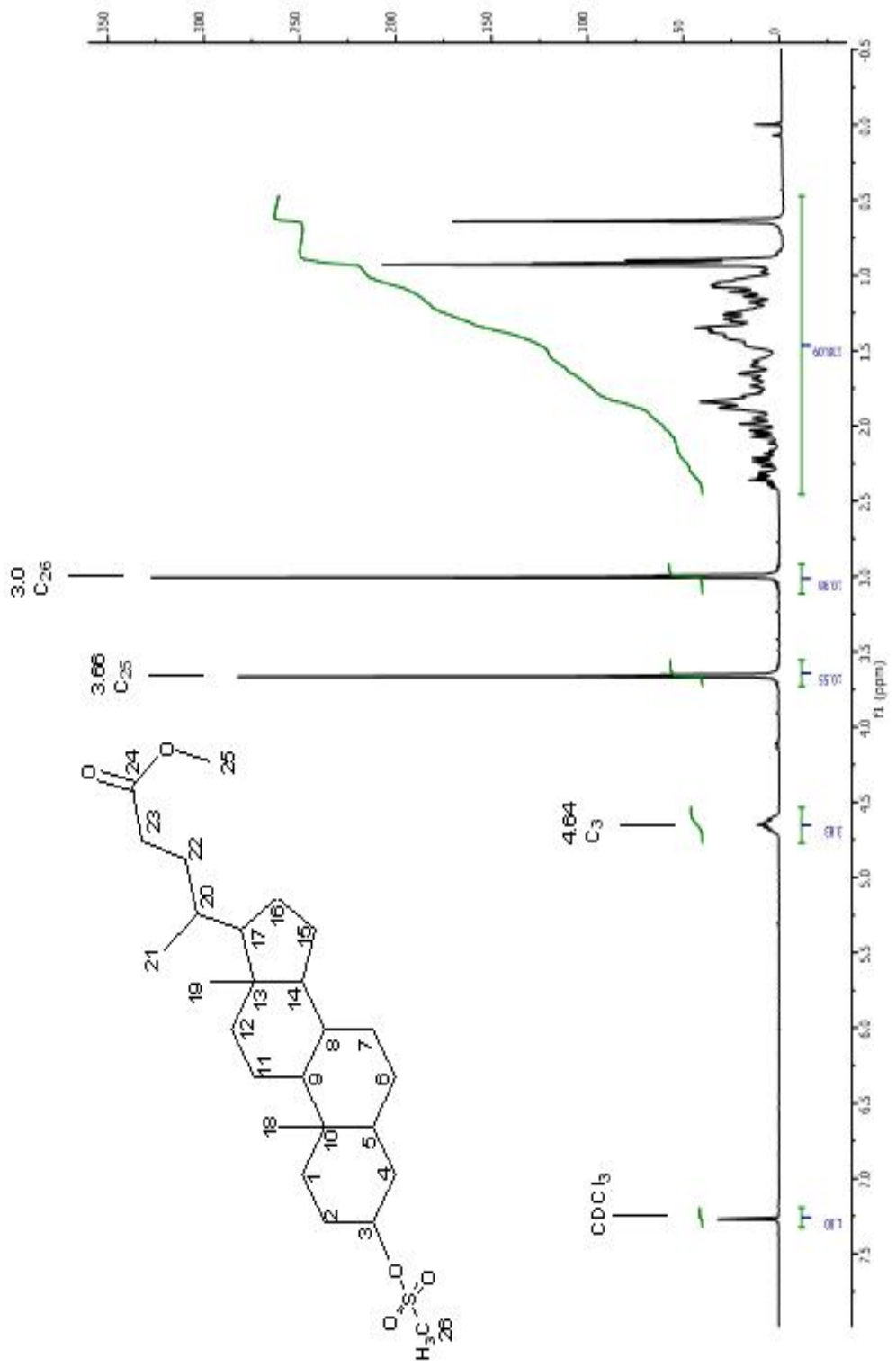
IR (cm^{-1}-KBr tablet): 1728 (C=O); 1250 (C-O-C); 1166 ($-SO_3$).

^1H NMR (300MHz, $CDCI_3$) δ 4.64 (m, 1H, 3-CH), 3.66 (s, 3H,-OCH_3), 3.0 (s, 3H,-OSO_2CH_3), 2.29 (m, 3H), 2.0-1.0 (m, 22H), 0.99 (m, 1H), 0.93 (d, j=6.6 Hz, 3H, H-21), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18).

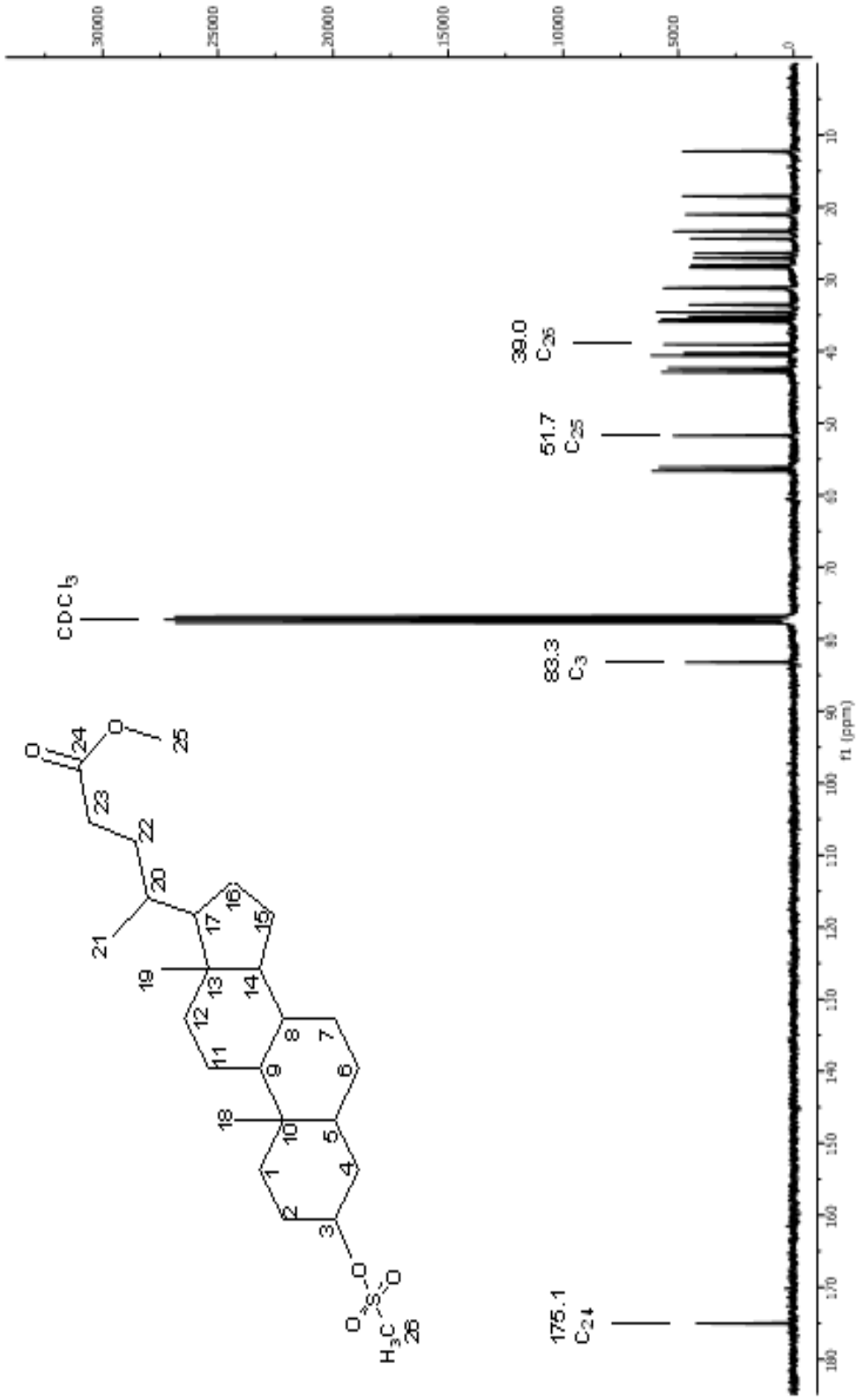
^{13}C NMR (75MHz, $CDCI_3$): δ 175.1 (C=O), 83.3 (CH), 56.6 (CH), 56.1 (CH_2) 51.7 (OCH_3), 50.5 (CH), 42.9 (C), 42.3 (CH_2), 40.5 (CH), 40.33 (-OSO_2CH_3), 35.9 (CH_2), 35.4 (CH_2), 35.1 (C), 34.5 (CH_2), 33.5 (CH), 31.3 (CH_2), 28.5 (CH_2), 26.93 (CH_2), 26.41 (CH_2), 24.48 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.3 (CH_2), 21.0 (CH_3), 18.5 (CH_3), 12.2 (CH_3).



Şekil 4.6. 3-mesil lithokolik asit metil ester (3) bileşiğinin IR spektrumu

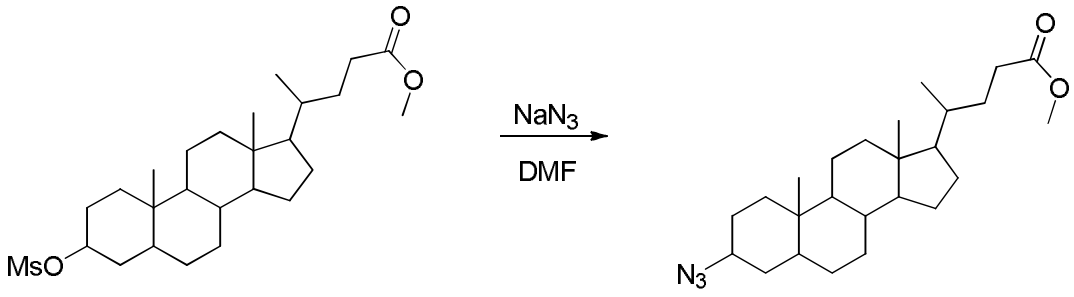


Şekil 4.7. 3-mesil lithokolik asit metil ester (3)bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.8. 3-mesil lithokolik asit metil ester (3) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrum

4.3. 3-azür lithokolik asit metil ester (4) bileşiğinin eldesi



(3) **(4)**

Şekil 4.9. 3-azür lithokolik asit metil ester bileşiğinin eldesi

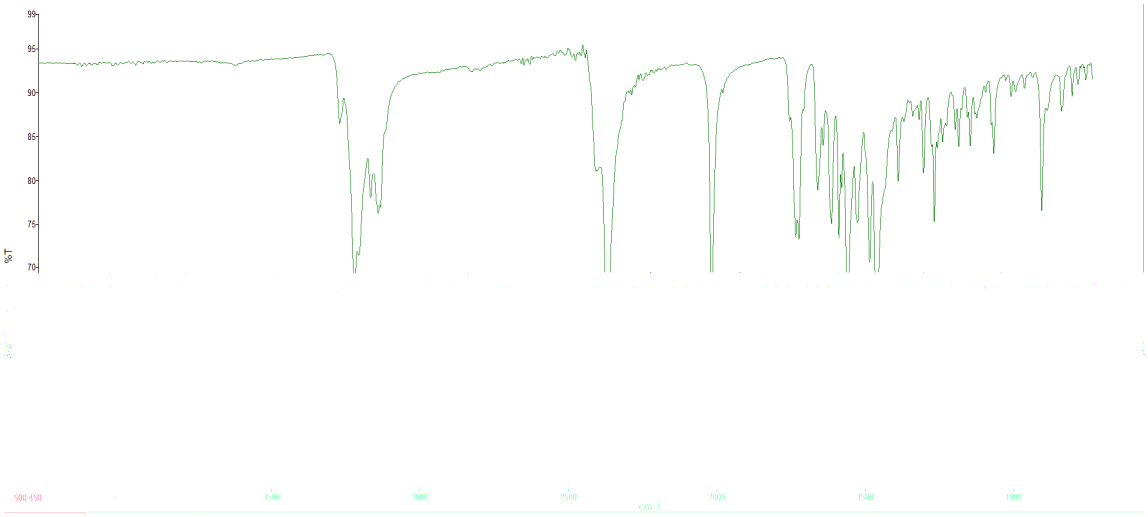
10 mL dimetilformamit iki boyunlu balona konulup sıcaklık 100℃ olarak ayarlandı ve daha sonra üzerine 0.6 g (9.3 mmol) sodyum azür ilave edildi. Sodyum azürün tamamı çözündükten sonra balona 3-mesil lithokolik asit metil ester**(3)** bileşiğinden 0.87 g (1.86 mmol) ilave edilip bir gün boyunca karıştırıldı. Tepkime karışımı soğutulduktan sonra su eklenerek seyreltildi. Oluşan beyaz katı Buchner hunisi yardımıyla süzüldü. Elde edilen katı CH_2CI_2 içinde çözülüp su ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon işlemi üç kez tekrarlandı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve CH_2CI_2 rotevaparatorde uçuruldu. Oluşan ürünün hekzan:etilasetat(5:1) karışımından TLC alındıktan sonra 3 spot olduğu gözlendi ve aynı çözücü karışımı ile kolon kromotografisi yapılarak saflaştırıldı. %75 verimle3-azür lithokolik asit metil ester bileşiği**(4)** beyaz renkli parlak kristaller halinde elde edildi. E.N: 125.8 126.6℃ (Lit. E.N: 125.8-126.4℃) TLC çözücü karışımı (5:1) hekzan:etilasetat.

IR (cm^{-1}-KBr tablet): 2090 ($-N_3$); 1720 (C=O); 1260 (C-O-C).

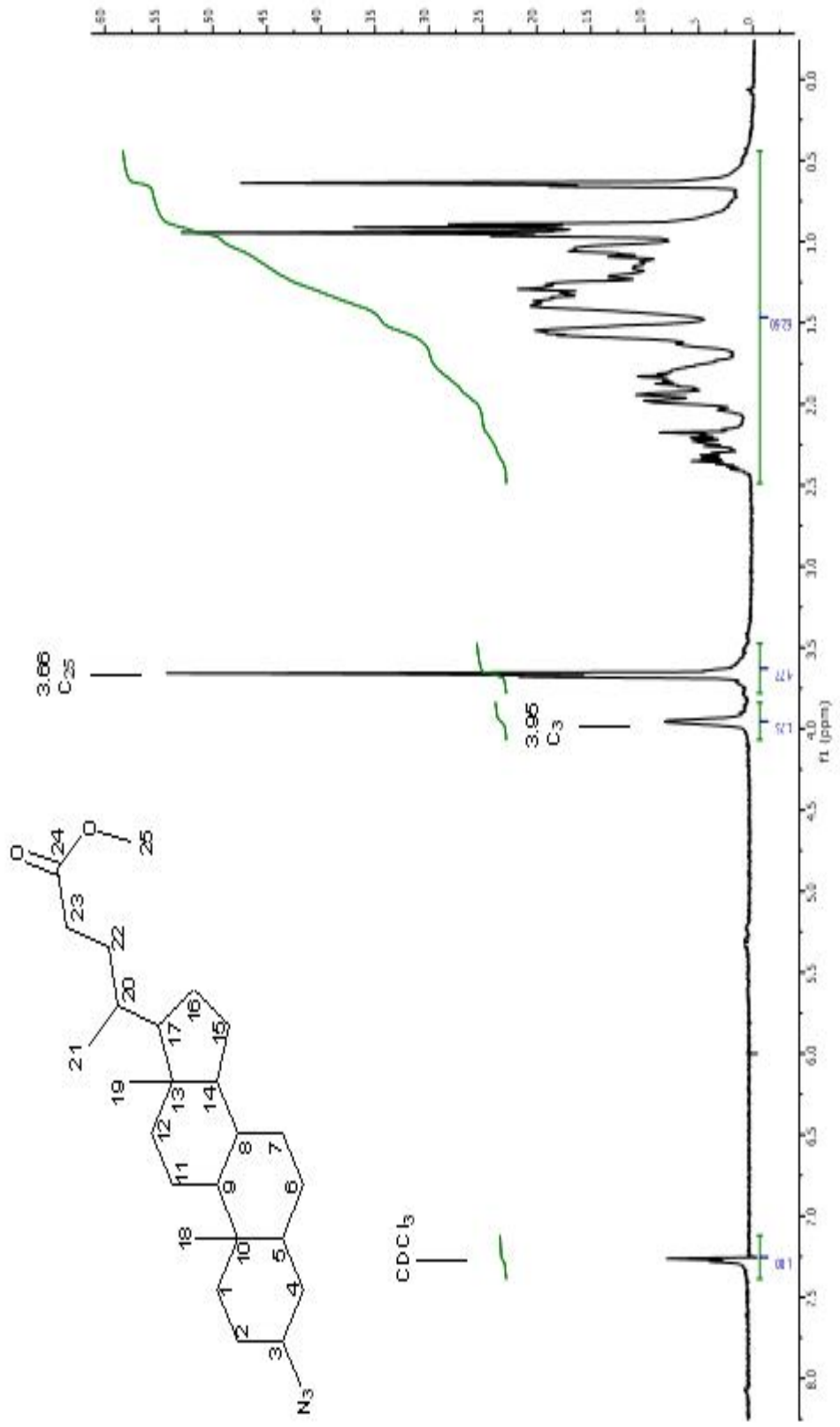
^{1}H NMR (300MHz, $CDCI_3$) : δ 3.95 (m, 1H, 3-CH), 3.66 (s, 3H,-OCH_3), 2.28 (m, 2H),2.0-1.03 (m, 26H), 0.95 (s, 3H, H-19), 0.93 (d, j=6.4Hz, 3H, H-21), 0.64 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75MHz,$CDCI_3$): δ 174.9 (C=O), 58.9 (CH-N_3), 56.7 (OCH_3), 56.2 (CH), 51.7 (CH), 42.9 (C), 40.4 (C), 40.3 (C), 40.1 (CH), 37.5 (CH), 35.8 (CH), 35.6 (CH),

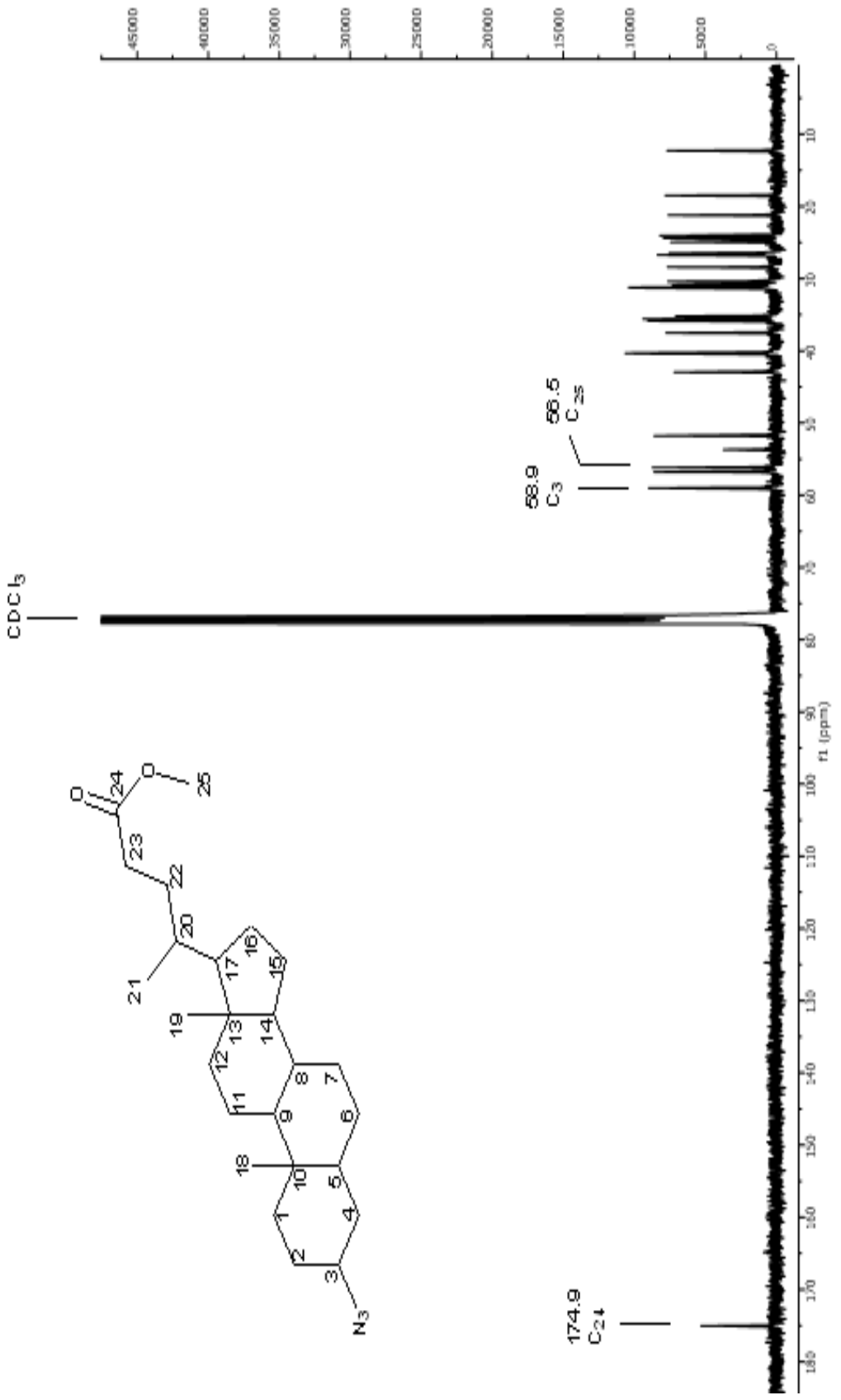
35.1 (CH_2), 31.2 (CH_2), 30.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 28.4 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.6 (CH_2), 23.9 (CH_3), 21.1 (CH_2), 18.4 (CH_3), 12.3 (CH_3).



Şekil 4.10. 3-azür lithokolik asit metil ester (4) bileşiğininIR spektrumu

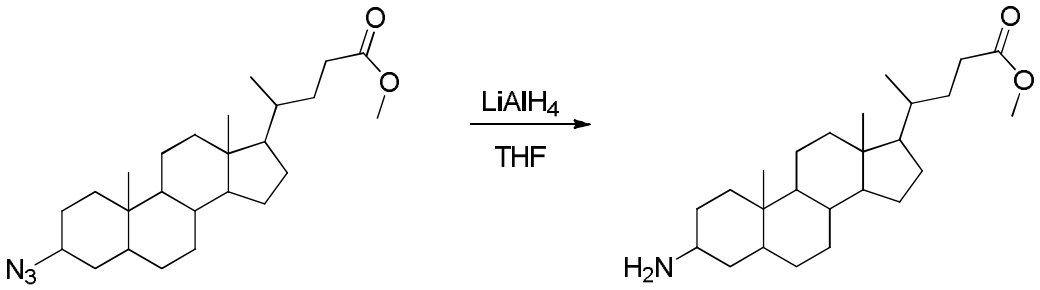


Şekil 4.11. 3-azür lithokolik asit metil ester (4) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.12. 3-azür lithokolik asit metil ester (4) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.4. 3-amino lithokolik asit metil ester (5) bileşiğinineldesi



(4) **(5)**

Şekil 4.13. 3-amino lithokolik asit metil ester bileşiğinin eldesi

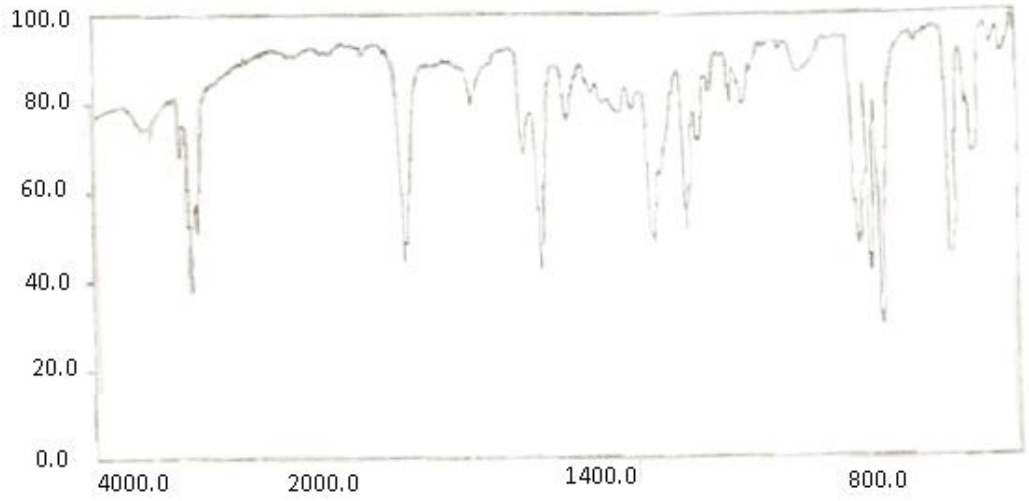
Buz banyosunda 250 mL'lik iki boyunlu balona 0.16 g (4 mmol) $LiAlH_4$, 5 mL kuru tetrahidrofuran 0.4 g (1 mmol) 3-azido lithokolik asit metil ester **(4)** ilave edilerek azot gazı altında oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyona 48 saat boyunca devam edildi ve reaksiyon hekzan:etilasetat(10:1) karışımından alınan TLC ile takip edilerek sonlandırıldı. İki gün sonunda balona oda sıcaklığında 5 mL THF eklendi ve balon tekrar buz banyosuna oturtuldu. Tepkime ortamına sırasıyla 2.5 mL su 2 mL 10M NaOH ilave edildi. Karışım süzüldü, organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Karışım içindeki THF rotevaparatörde uçuruldu. Ham ürünün 3 spot olduğu belirlendi ve hekzan:etilasetat (10:1) çözücü sisteminden kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra beyaz renkli parlak kristaller vakum etüvünde kurutuldu ve %20 verimle3-amino lithokolik asit metil ester **(5)**bileşiği elde edildi. E.N: 123.1-123.7℃ (Lit. E.N: 123-124℃) TLC çözücü karışımı (10:1) hekzan:etilasetat.

IR (cm^{-1}-KBr tablet): 3440, 3330 (-NH_2); 1728 (C=O); 1200(C-O-C).

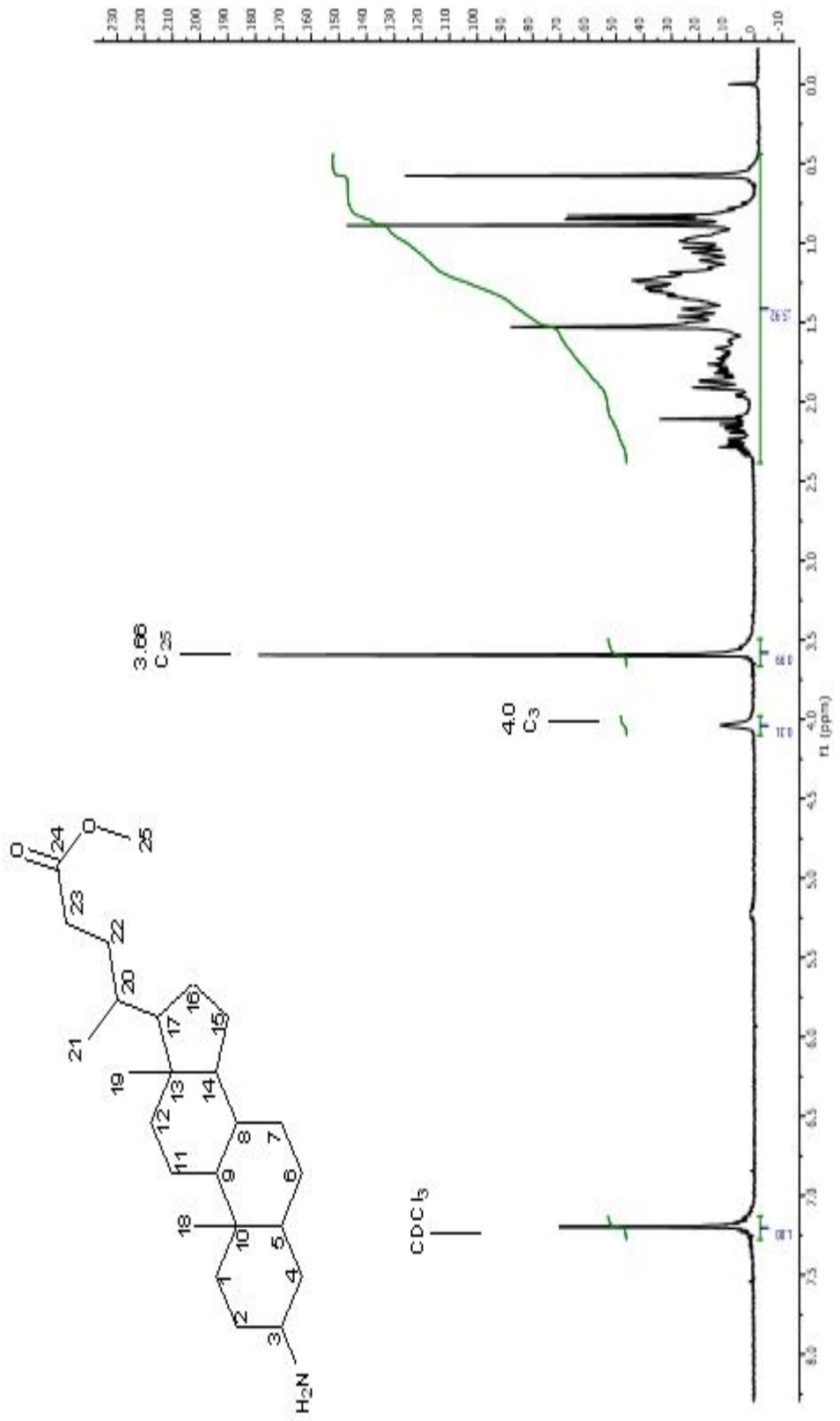
^{1}H NMR (300MHz, $CDCI_3$) δ 4.0 (m, 1H, 3-CH), 3.6 (s, 3H, -OCH_3), 2.3-2.0 (m, 6H), 1.95-1.61 (m, 12H), 1.52-1.03 (m, 12H), 0.90 (s, 3H,H-19), 0.84 (d, j=6.3 Hz, 3H,H-21), 0.57 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75MHz,$CDCI_3$): δ 175.0 (C=O), 67.32 (CH-NH_2), 56.7 (CH), 56.0 (CH), 51.7 (OCH_3), 42.8 (C), 40.4 (C), 39.9 (CH), 36.7 (CH_2), 35.9 (CH), 35.8 (CH), 35.4

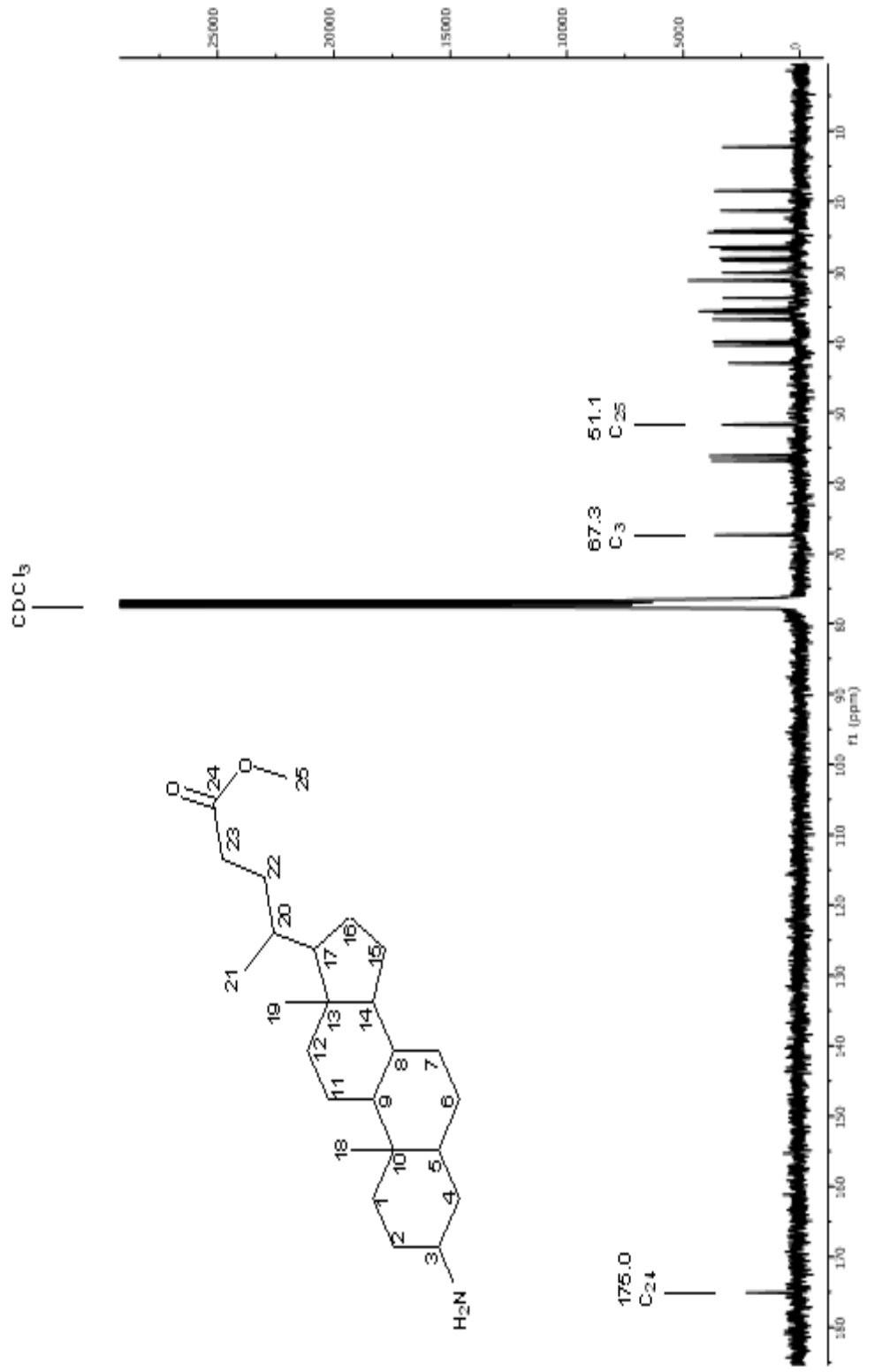
(CH), 33.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.2 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.07 (CH_2), 26.5 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.2 (CH_2), 21.3 (CH_3), 18.4 (CH_3), 12.3 (CH_3).



Şekil 4.14. 3-amino lithokolik asit metil ester (5) bileşiğinin IR spektrumu

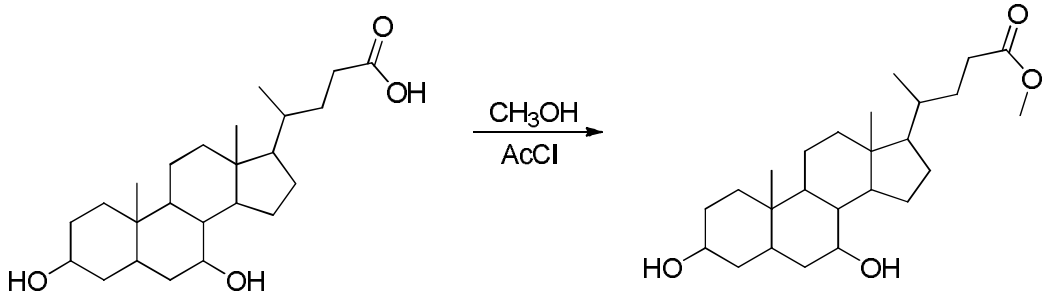


Şekil 4.15. 3-amino lithokolik asit metil ester (5) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.16. 3-amino lithokolik asit metil ester (5) bileşiğinin^{13}C NMR spektrumu

4.5. Kenodeoksikolik asit metil ester (7) bileşiğinin eldesi



(6) **(7)**

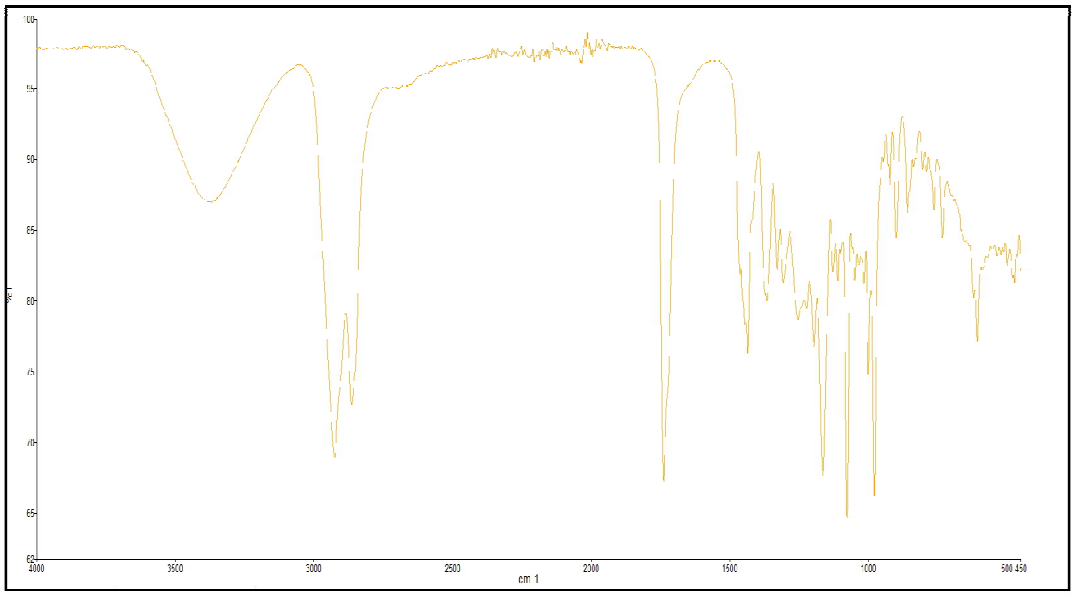
Şekil 4.17. Kenodeoksikolik asit metil ester (3,7-dihidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi

Buz banyosunda 250 ml'lik iki boyunlu cam balona 0.2 mL (1.0 mmol) asetil klorür konulup üzerine 10 mL metanolde çözülmüş 1.0 g (1.0 mmol) kenodeoksikolik asit**(6)** damla damla katıldı. Reaksiyon buz banyosunda 24 saatte tamamlandı. Balondaki karışıma su ilave edilerek ürün kristallendirildi. Elde edilen beyaz renkli kristaller süzülüp kurutulduktan sonra kenodeoksikolik asit metil ester **(7)** %75 verimle tek spot olarak elde edildi. Bileşiğin yapısı erime noktası ve NMR, IR spektrumları ile doğrulandı. E.N: 85-86.2℃ (Lit. EN: 85.2-86 ℃). TLC çözücü karışımı (1:3) hekzan:etilasetat.

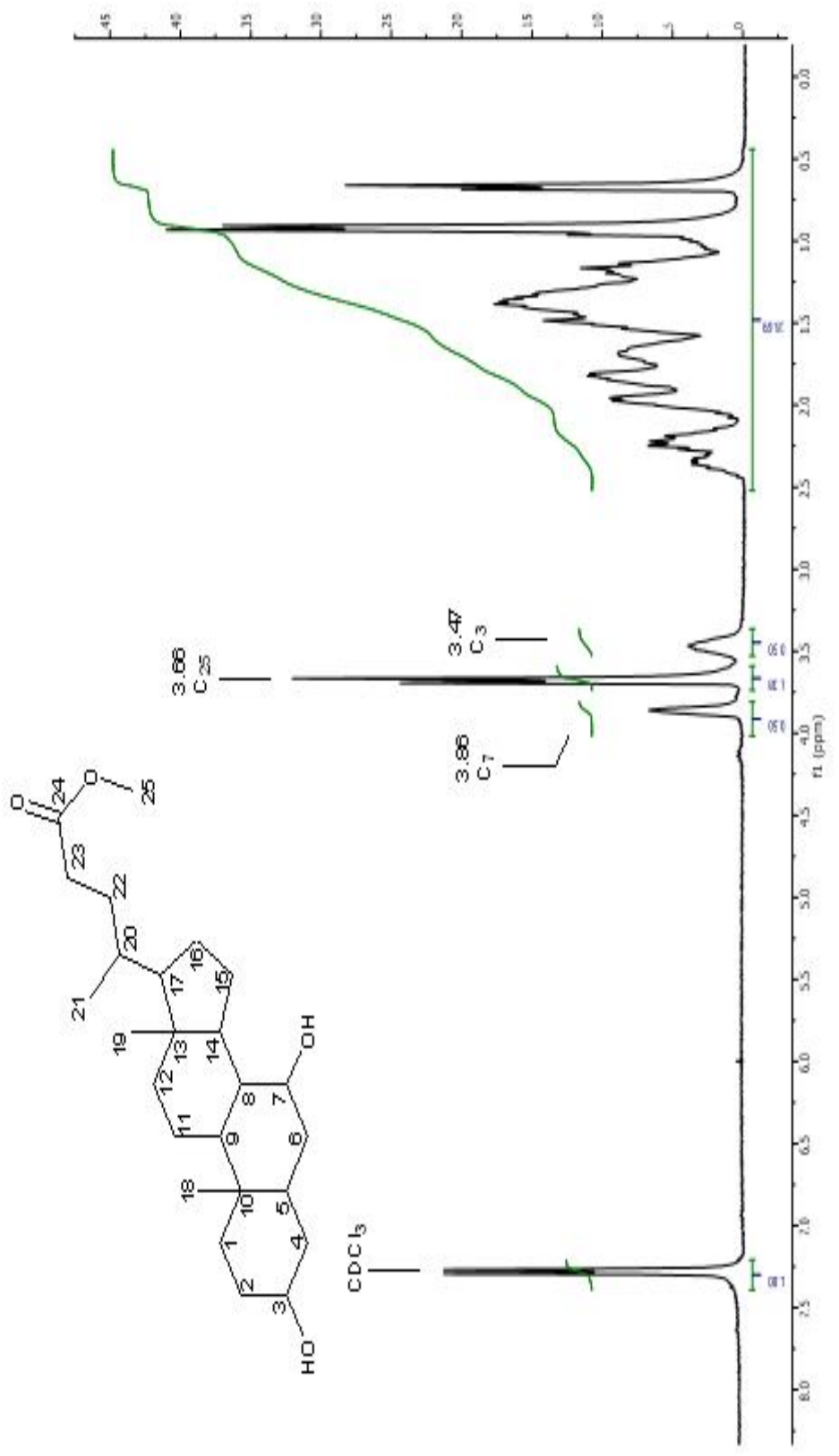
IR (cm^{-1}-KBr tablet): 3405 (-OH); 1734 (C=O); 1163 (C-O-C).

^{1}H NMR (300MHz,$CDCI_3$): δ 3.80 (m, 1H,7-CH), 3.62 (s, 3H, -OCH_3), 3.36 (m, 1H, 3-CH), 2.23 (m,3H), 1.94-1.61 (m, 8H), 1.51-1.21 (m, 11H), 1.12 (m, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.89 (d,j=6.60 Hz, 3H, H-21), 0.86 (s,3H, H-19), 0.62 (s, 3H, H-18).

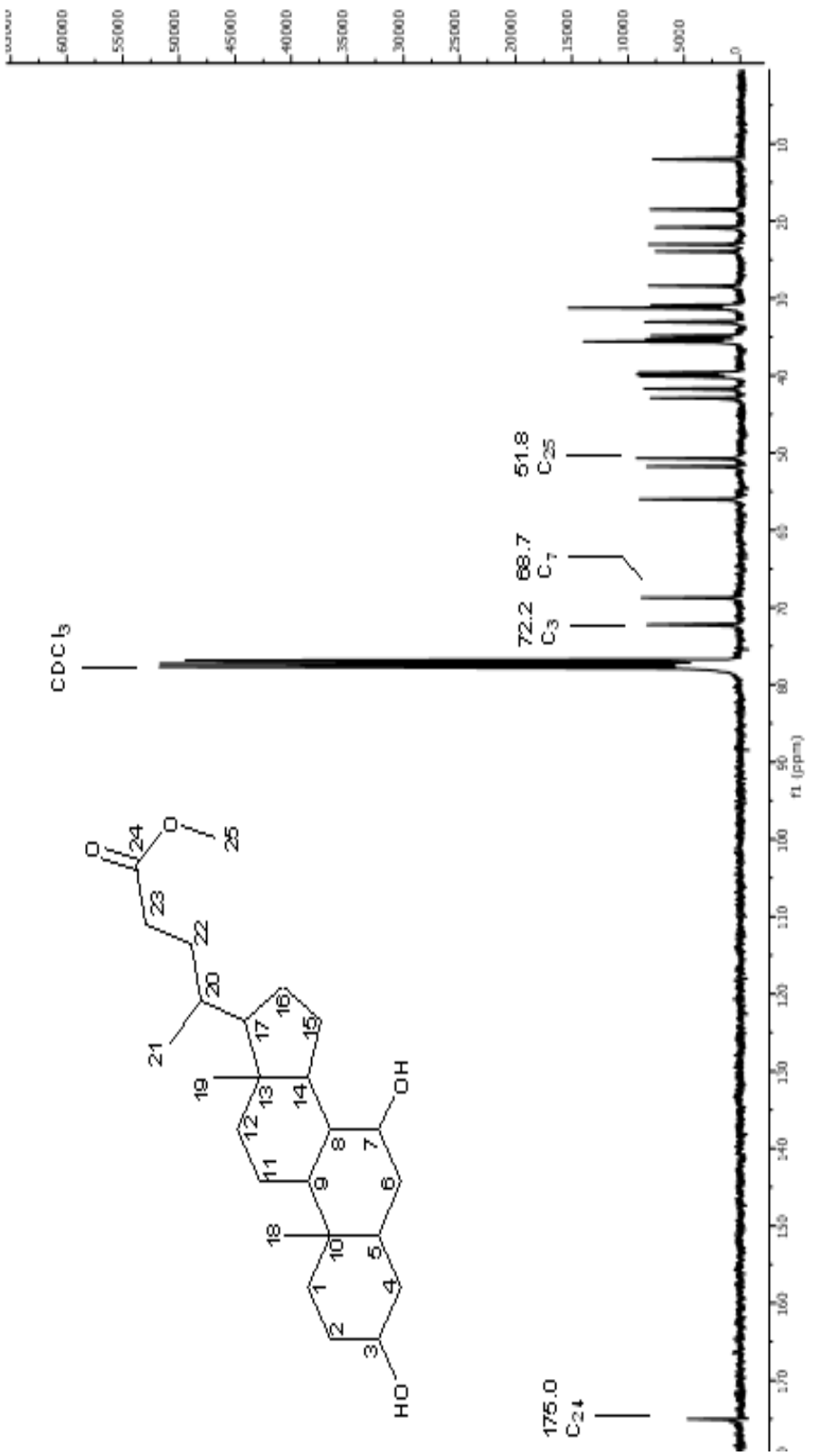
^{13} C NMR (75 MHz, $CDCI_3$): δ 175.0 (C=O), 72.0 (CH), 68.5 (CH), 56.0 (CH), 51.7 (OCH_3), 50.6 (CH), 42.8 (C), 41.7 (CH), 39.8 (CH_2), 39.5 (CH), 35.5 (CH_2x2), 35.2 (CH), 34.8 (CH_2), 33.0 (CH), 31.1 (CH_2x2), 30.7 (CH_2), 28.3 (CH_2), 23.8 (CH_2), 23.0 (CH_2), 20.8 (CH_3), 18.4 (CH_3), 11.9 (CH_3).



Şekil 4.18. Kenodeoksikolik asit metil ester (7) bileşiğinin IR spektrumu

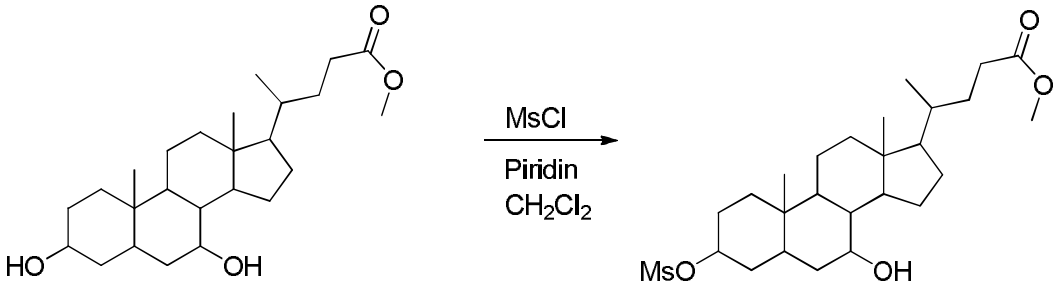


Şekil 4.19. Kenodeoksikolik asit metil ester (7) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.20. Kenodeoksikolik asit metil ester (7) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.6. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (8)bileşiğinin eldesi



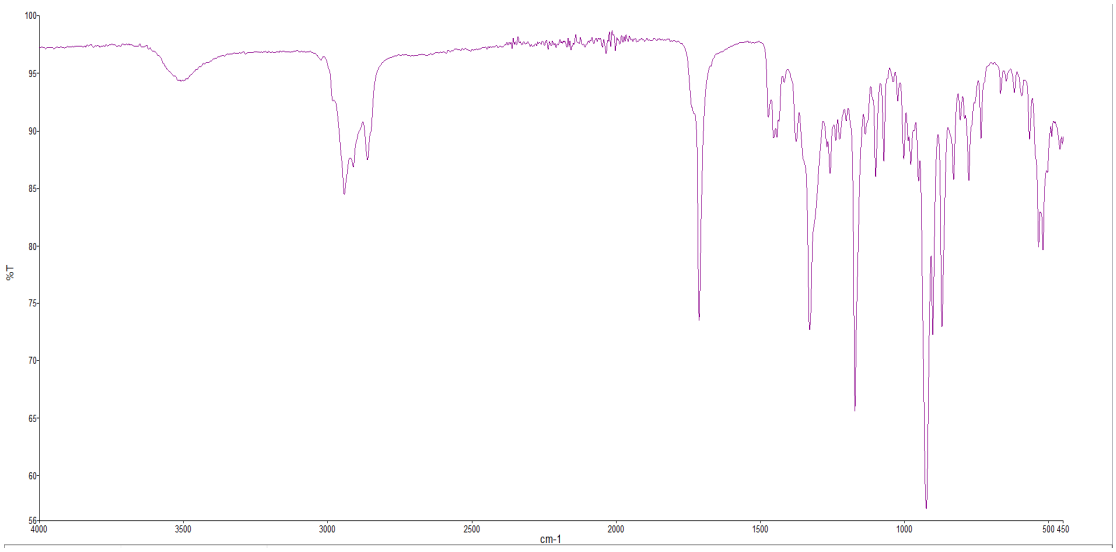
(7) **(8)**

Şekil 4.21. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (3-mesil,7-hidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi

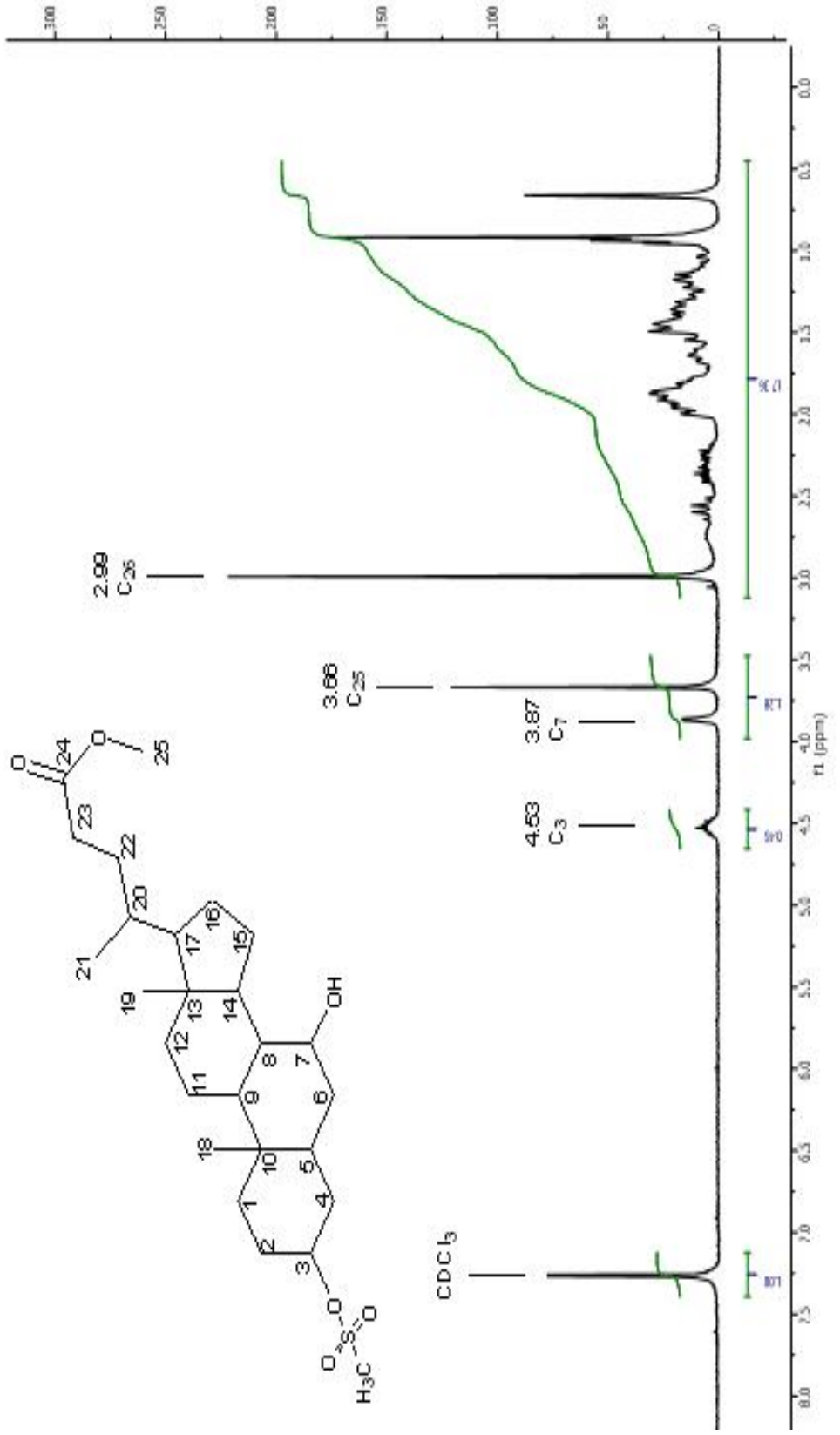
Buz banyosuna üç boyunlu cam balona azot gazı altında 1.0 g (2.5 mmol) kenodeoksikolik asit metil ester **(7)** ve 6 mL kuru CH_2CI_2 eklenip üzerine 1 mL kuru pridin ilave edilip karıştırıldı. Daha sonra bu karışımın bulunduğu balona damla damla 0.5 mL (6.25 mmol) metansülfonilklorür ilave edildi. Reaksiyon 3 saatboyunca buz banyosunda karıştırıldı. Üç saat sonunda hekzan:etilasetat (1:3) karışımında TLC alınarak kontrol edildi. Tepkime sonunda oluşan tuzlar süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Süzüntüye su ilave edilip, 3 kez metilen klorür ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. CH_2CI_2 rotevaparatörde uçurulduktan sonra alınan TLC de ürünün 3 spot olduğu görüldü. Ürün karışımı hekzan:etilasetat (1:3) çözücü sisteminde kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Saflaştırma sonucunda 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester **(8)**%78 verimle beyaz parlak renkli kristaller halinde elde edildi. E.N: 133-134.2℃ (Lit. E.N: 133-134℃) TLC çözücü karışımı (1:3) hekzan:etilasetat

IR (cm^{-1}-KBr tablet): 3507 (-OH); 1712 (C=O); 1258 (C-O-C); 1172 ($-SO_3$).
^{1}H NMR (300MHz, $CDCI_3$) δ 4.53 (m, 1H, 3-CH), 3.87 (m, 1H, 7-CH), 3.66 (s, 3H,-OCH_3), 2.99 (s, 3H,-OSO_2CH_3), 2.25 (m, 3H), 2.07-1.06 (m, 22H), 0.99 (m, 1H), 0.92 (d, j=6.6 Hz,3H,H-21), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18).

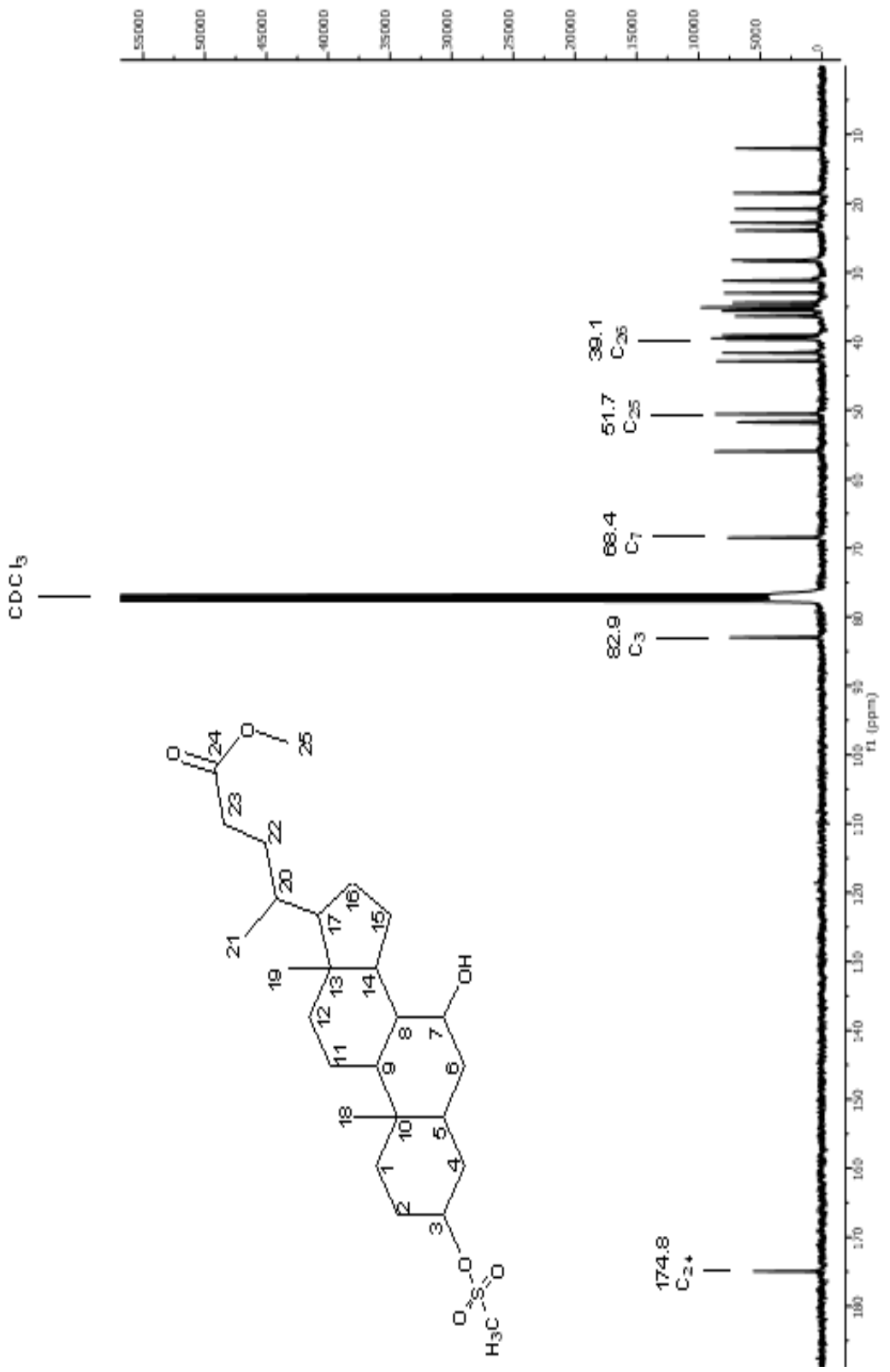
^{13}C NMR (75MHz,$CDCl_3$): δ 174.8 (C=O), 82.9 (CH), 68.4 (CH), 55.9 (CH), 51.7 (OCH_3), 50.5 (CH), 42.8 (C), 41.6 (CH), 39.5 (CH), 39.1 ($-OSO_2CH_3$), 36.3 (CH_2), 35.5 (CH_2), 35.1 (C), 35.0 (CH), 34.3 (CH_2), 32.9 (CH), 31.2 (CH_2), 31.1 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 23.9 (CH_2), 22.7 (CH_2), 20.8 (CH_3), 18.5 (CH_3), 12.0 (CH_3).



Şekil 4.22. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (8) bileşiğinin IR spektrumu

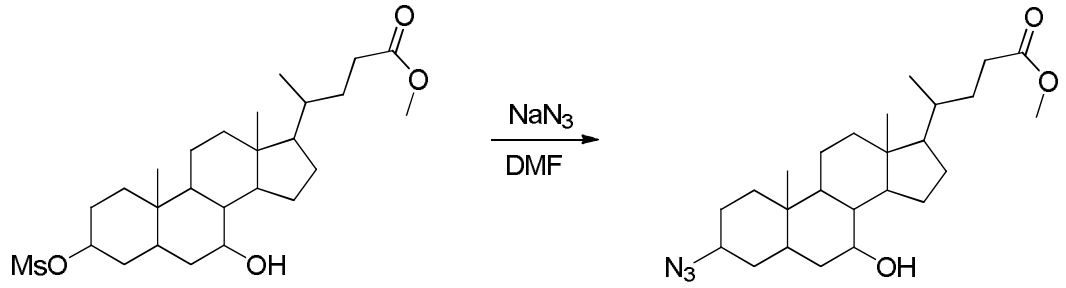


Şekil 4.23. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (8) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.24. 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester (8) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.7. 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (9) bileşiğinin eldesi



(8) **(9)**

Şekil 4.25. 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (3-azido,7-hidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi

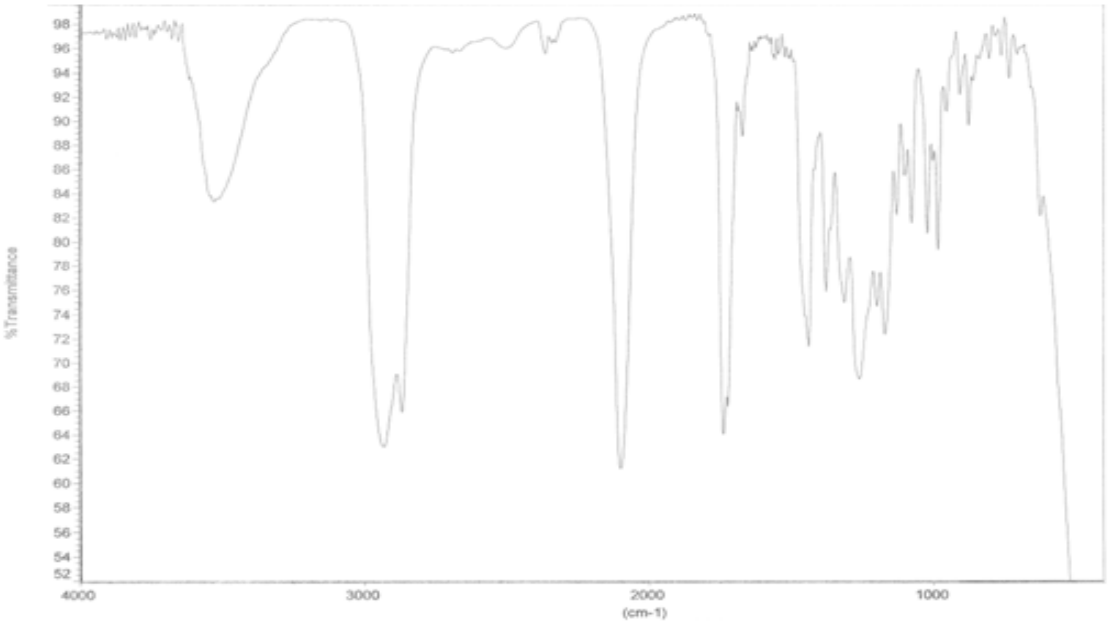
10 mL dimetilformamit iki boyunlu balona konulup reflukssıcaklığı ayarlandı ve daha sonra üzerine 0.6 g (9.3 mmol) sodyum azür ilave edildi. Sodyum azürün tamamı çözündükten sonra balona 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester **(8)**0.9 g (1.86 mmol) ilave edilip 24 saat boyunca refluks yapıldı. Tepkime karışımı soğutulduktan sonra su eklenerek seyreltildi. Oluşan beyaz katı Buchner hunisi yardımıyla süzüldü. Elde edilen katı CH_2CI_2 içinde çözülüp su ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon işlemi üç kez tekrarlandı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve CH_2CI_2 rotevaparatorde uçuruldu. Oluşan ürünün hekzan:etilasetat (1:3) karışımından TLC alındıktan sonra 3 spot olduğu gözlendi ve aynı çözücü karışımından kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester %75 verimle 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester **(9)** bileşiği vizkoz halde elde edildi. TLC çözücü karışımı (1:3) heksan:etilasetat.

IR (cm^{-1}-KBr tablet): 3530 (-OH); 2095 ($-N_3$); 1732 (C=O); 1258(C-O-C).

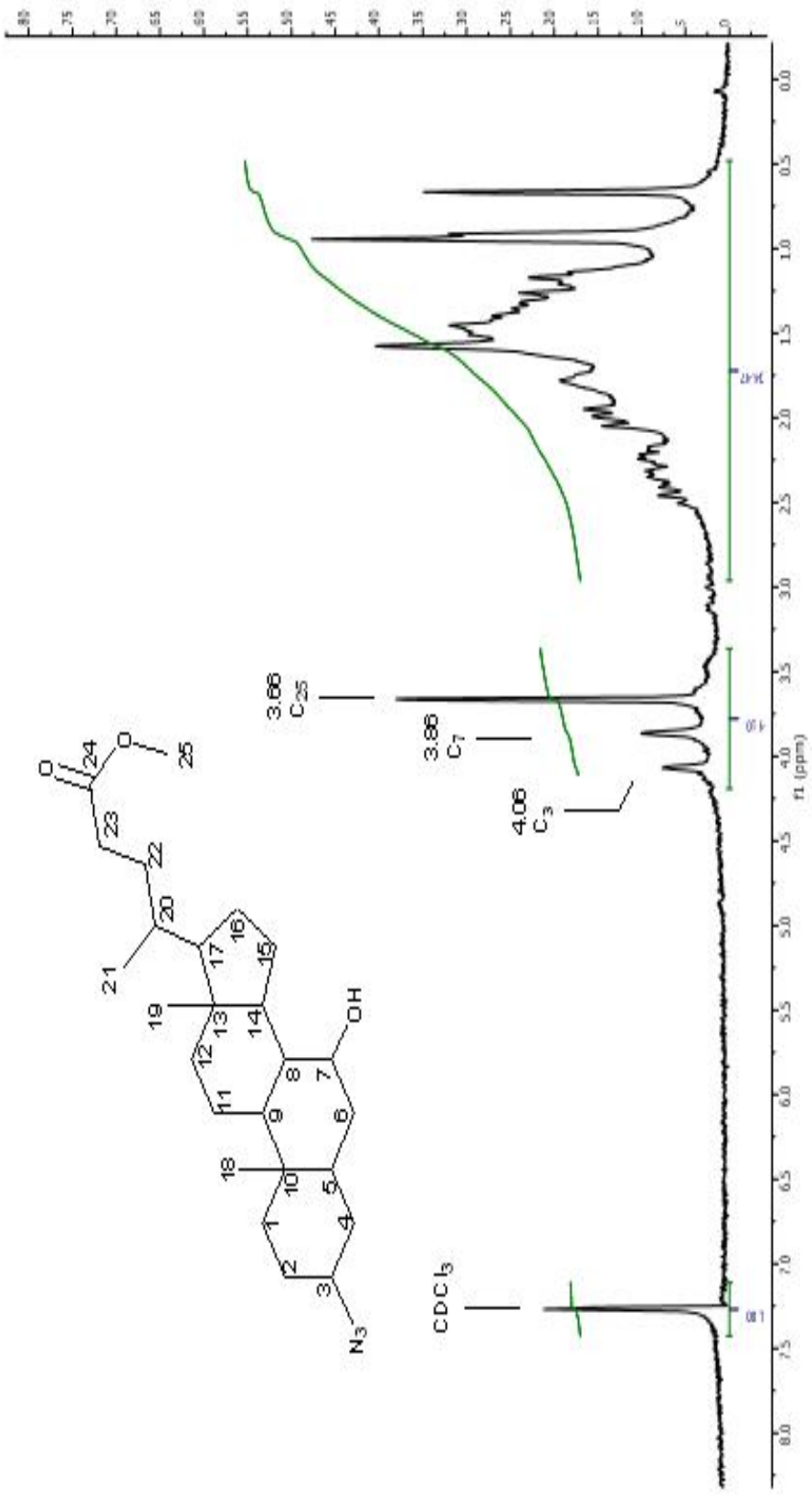
^{1}H NMR (300MHz, $CDCI_3$) δ4.06 (m, 1H, 3-CH), 3.86 (m, 1H, 7-CH), 3.66 (s, 3H,-OCH_3), 2.46 (m, 3H), 2.03-1.66 (m, 6H), 1.63-1.01 (m, 17H), 0.87 (s, 3H,H-19) 0.83(s, j=6.3 Hz, 3H,H-21), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.66 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR (75MHz,$CDCI_3$): δ 175.0 (C=O), 68.6 (CH), 58.9 (CH-N_3), 55.8 (CH), 51.7 (OCH_3), 50.6 (CH), 42.7 (C), 39.8 (CH), 39.5 (CH_2), 36.9 (CH_2), 35.5(CH_2), 35.4

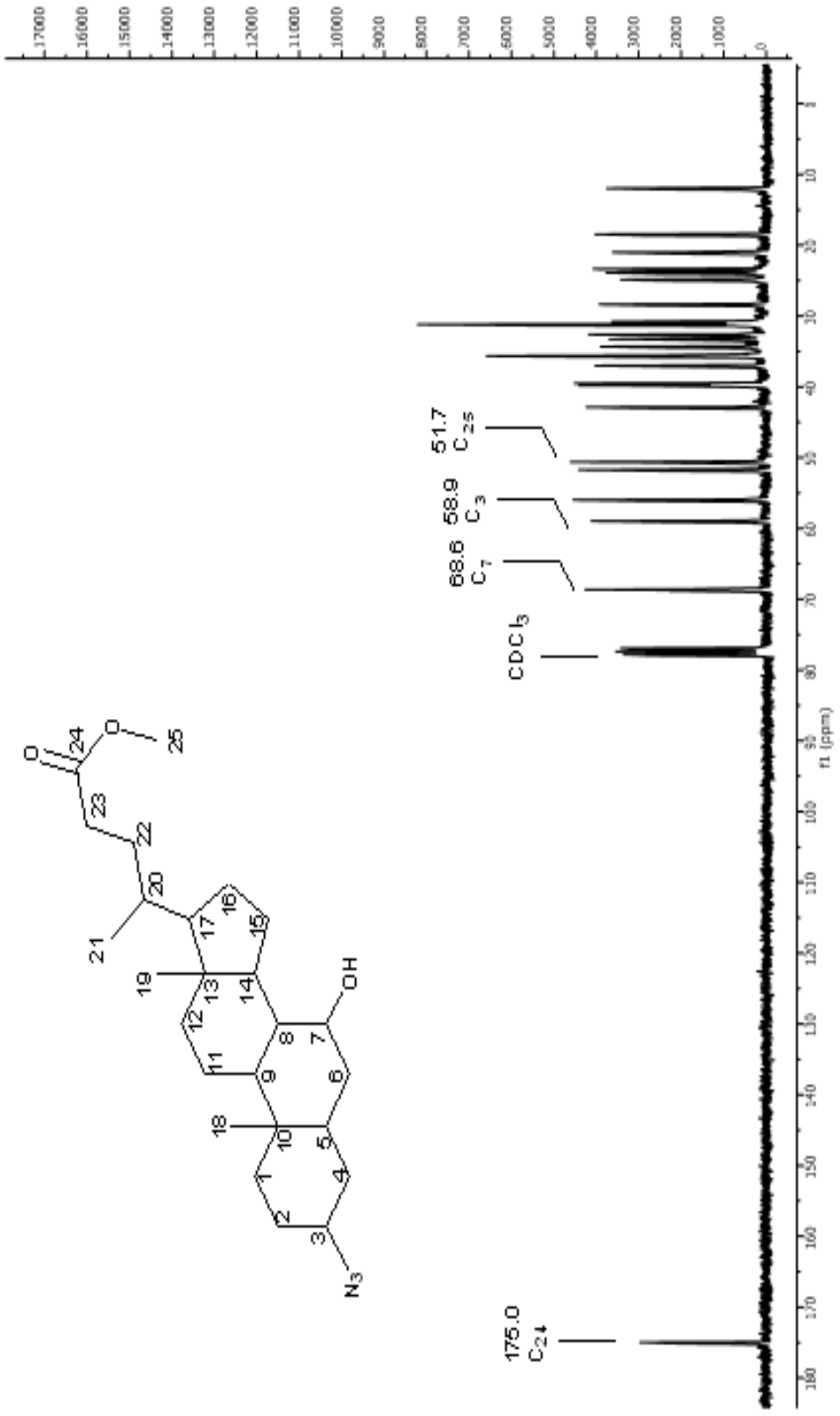
(CH_2), 34.2 (C), 33.4 (CH), 32.6 (CH_2), 31.2 (CH), 30.8 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.3 (CH_2), 20.9 (CH_3), 18.4 (CH_3), 11.9 (CH_3).



Şekil 4.26. 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (9)bileşiğinin IR spektrumu

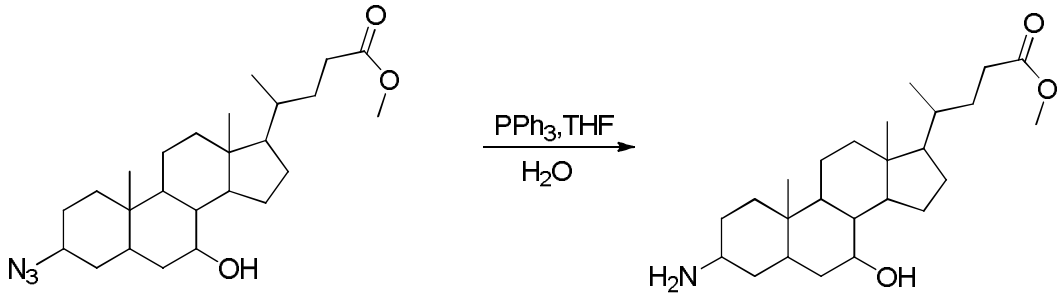


Şekil 4.27. 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (9) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.28 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester (9)bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.8. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester (10) bileşiğinin eldesi



(9) **(10)**

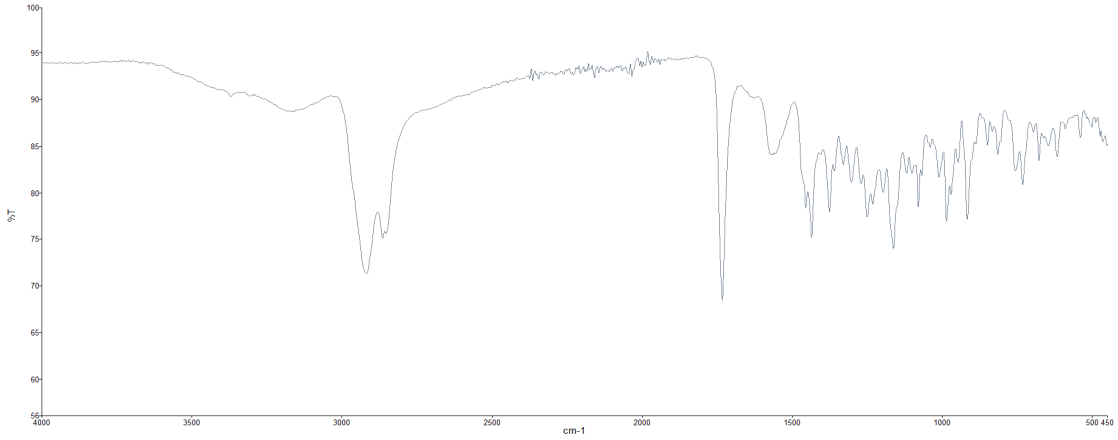
Şekil 4.29. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester (3-amino,7-hidroksi kolanik asit metil ester) bileşiğinin eldesi

250 mL'lik balona geri soğutucu takılarak 0.6 g (1.4 mmol) 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester **(9)** konuldu. Üzerine 7 mL tetrahidrofuran ilave edilerek magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözünmesi sağlandı. 40 ^{o}C ye ısıtılan çözeltiye 1 g (4.2 mmol) trifenilfosfin ilave edildi. Bir saat sonunda tepkime ortamına 3.6 mL destile su konularak reaksiyon karışımı bir gün süreyle refluks yapıldı. Bu işlem sonunda karışım içindeki THF rotevaparatörde uçuruldu. Oluşan ürünün 2 spot olduğu belirlendi ve ham ürün metanol:trietilamin (19:1) çözücü sisteminden yararlanılarak kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Oluşan parlak beyaz renkli kristaller vakum etüvünde kurutuldu ve %77 verimle 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester **(10)** bileşiği elde edildi. E.N: 118.1-119℃ (Lit. E.N: 119℃) TLC çözücü karışımı (19:1) metanol:trietilamin.

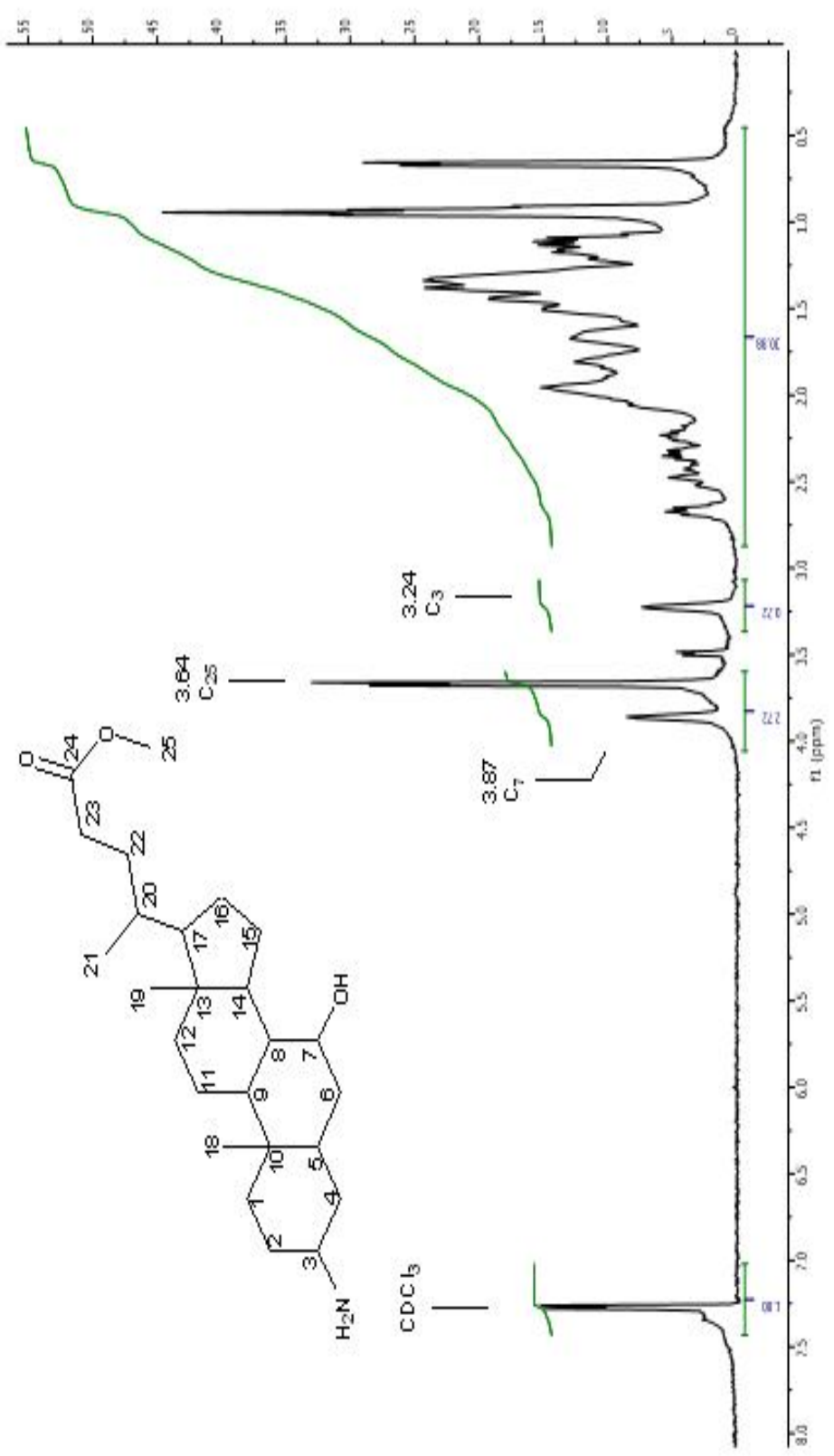
IR (cm^{-1}-KBr tablet): 3545, 3203 (-OH); 3371, 3302 ($-NH_2$); 1732 (C=O); 1320 (C-O-C).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCI_3$) δ 3.87 (m, 1H, 7-CH), 3.64 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.22 (m, 1H, 3-CH), 2.69-2.12 (m, 6H), 1.94-1.60 (m, 8H), 1.55-1.03 (m, 12H), 0.93 (s, 3H,H-19), 0.91 (d, j=5.7 Hz, 3H,H-21), 0.64 (s, 3H, H-18).

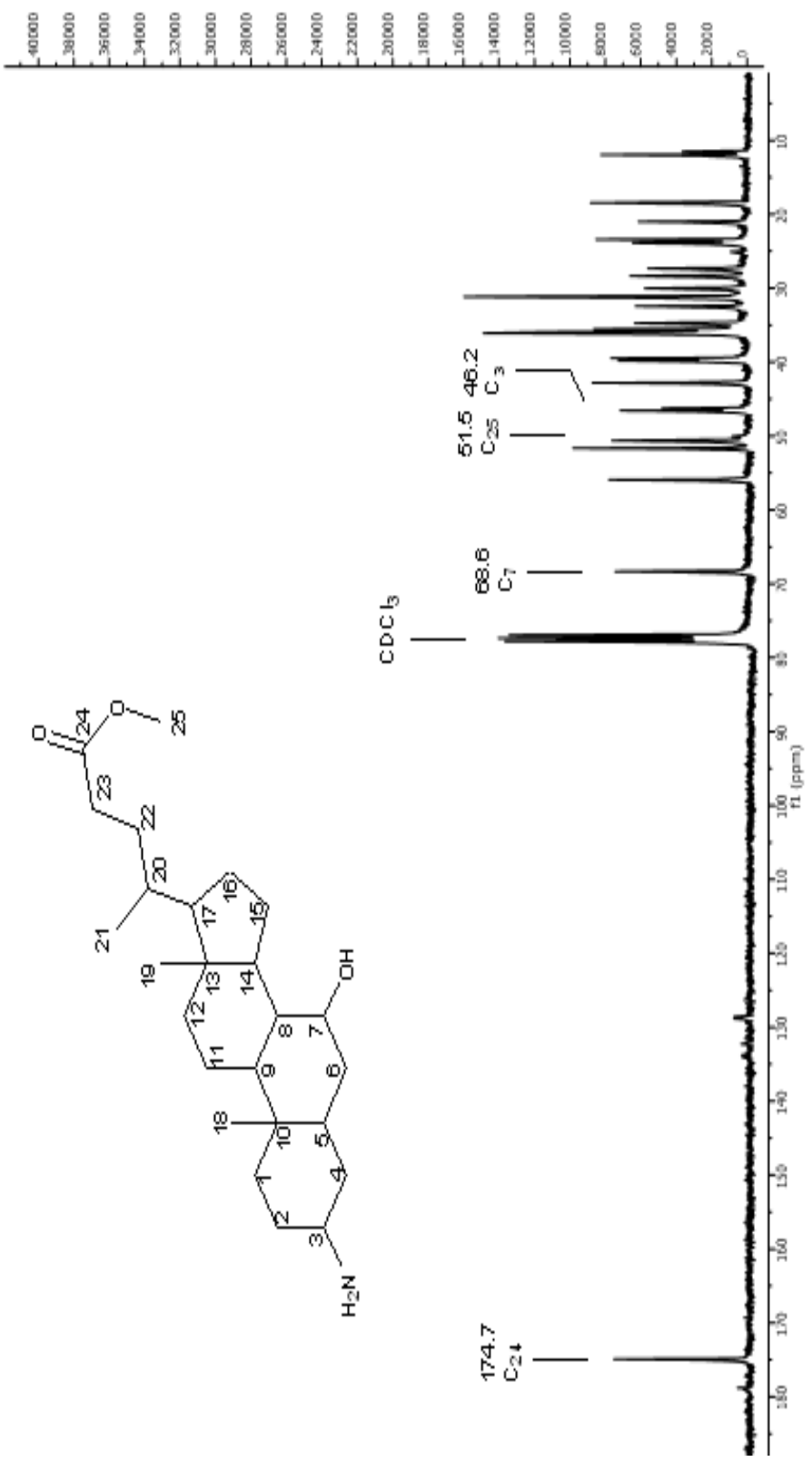
^{13}C NMR (75MHz,$CDCI_3$): δ 174.7(C=O), 68.3 (CH), 55.8 (CH), 51.5 (OCH_3), 50.6 (CH), 46.2 (CH), 42.6 (C), 39.8 (CH), 39.4 (CH_2), 36.11 (CH_2), 36.0 (CH), 35.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.7 (CH), 34.2 (C), 31.1 (CH), 30.0 (CH_2), 28.3 (CH_2x2), 27.3 (CH_2), 23.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 21.0 (CH_3), 18.4 (CH_3), 12.0 (CH_3).



Şekil 4.30. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester (10) bileşiğininIR spektrumu

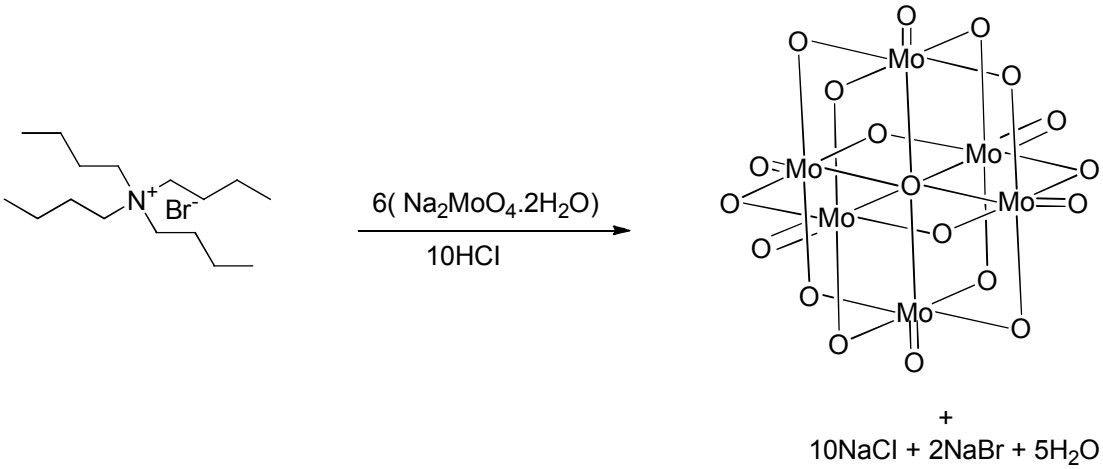


Şekil 4.31. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester (10) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4.32. Kenodeoksikolatın amin türevinin (10) bileşiğinin^{13}C NMR spektrumu

4.9. Tetrabütilamonyum hekzamolibdat (12)bileşiğinin eldesi

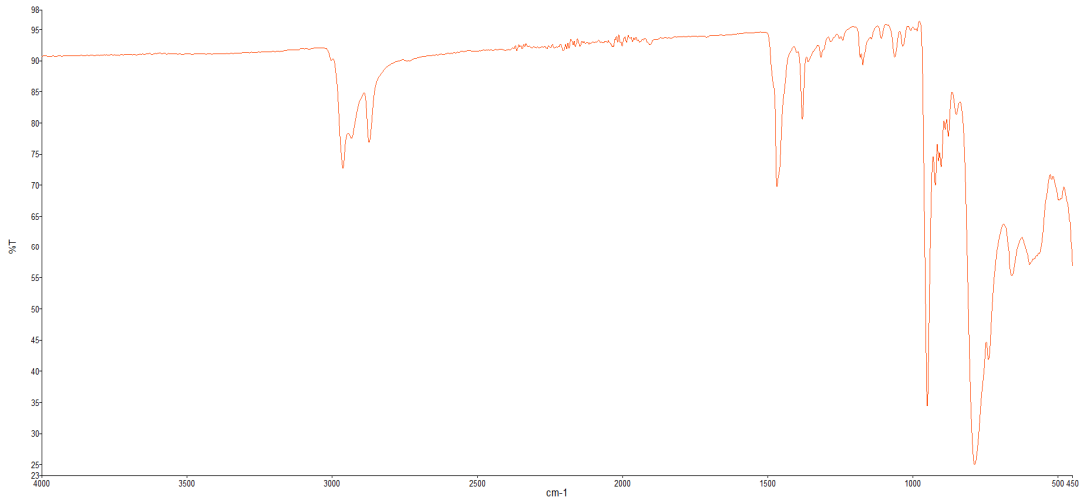


(11) **(12)**

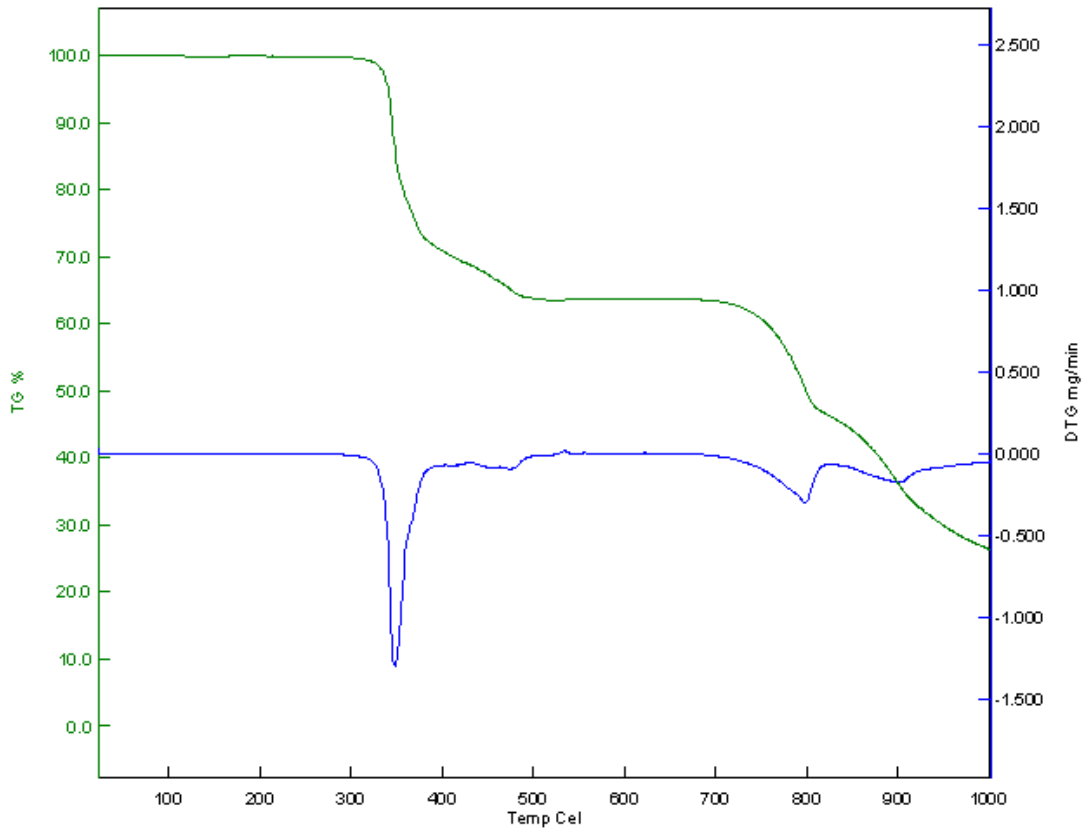
Şekil 4.33. Tetrabütilamonyum hekzamolibdat eldesi

250 mL'lik iki boyunlu cam balonda2.5 g (10.3 mmol) sodyummolibdat dihidrat 10 mL destile suda çözüldü.Üzerine 3 mL 6N HCI ilave edildi, oda sıcaklığında bir dakika boyunca hızlıca karıştırıldı. Ayrı bir beherde 1.21 g (3.75 mmol) tetrabütil amonyum bromür 2 mL destile suda çözülerek balona hızlıca ilave edildi. Isıtıcının sıcaklığı ortalama 75-80℃ olarak ayarlandı ve 45 dakika süreyle karışım ısıtıldı. Beyaz renkli katı bu süre sonunda sarı renge dönüştü. Sarı renkli katı süzülerek ayrıldı, asetonda kristallendirildi, %80 verimle tetrabütilamonyum hekzamolibdat **(12)** elde edildi. Bileşiğin yapısı IR, TGA ve X-ray spektroskopik tekniklerden yararlanılarak aydınlatıldı.

IR (cm^{-1}-KBr tablet): 739, 787, 878, 902, 950, 988



Şekil 4.34. Tetrabütilamonyum hekzamolibdatın (12) IR spektrumu



Şekil 4.35. Tetrabütilamonyum hekzamolibdatın (12) TGA spektrumu

BIBXAL01

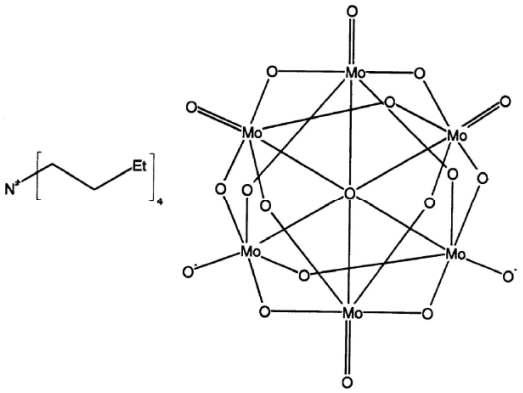
Reference: A.L.Rheingold, C.B.White, B.S.Haggerty, E.A.Maatta (1993) *Acta Crystallogr.,Sect.C:Cryst.Struct.Commun.* ,**49**,756

Formula: $2(C_{16}H_{36}N_1{}^{1+}),Mo_6O_{19}{}^{2-}$

Compound Name: bis(Tetra-n-butylammonium) nonadecaoxo-hexa-molybdenum(vi)

Space Group: C2/c **Space Group No.:** 15 **Cell:** (Å,°) **a** 16.280(3) **b** 17.204(3) **c** 17.738(4) α 90.00 β 101.42(2) γ 90.00

R-Factor (%): 6.33 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm³):** 1.861



BIBXAL02

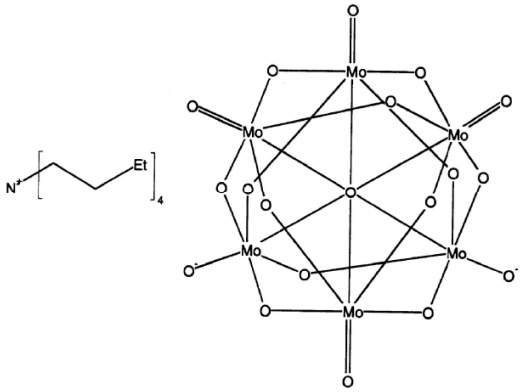
Reference: P.D.Boyle, T.C.Stauffer, J.I.Wirgau, C.R.Comman (1998) *Acta Crystallogr.,Sect.C:Cryst.Struct.Commun.* ,**54**,9800011

Formula: $2(C_{16}H_{36}N_1{}^{1+}),Mo_6O_{19}{}^{2-}$

Compound Name: bis(Tetra-n-butylammonium) nonadecaoxo-hexa-molybdenum(vi)

Space Group: C2/c **Space Group No.:** 15 **Cell:** (Å,°) **a** 15.994(0) **b** 17.338(0) **c** 17.507(0) α 90.00 β 101.54(0) γ 90.00

R-Factor (%): 3.50 **Temperature(K):** 148 **Density(g/cm³):** 1.906



BIBXAL03

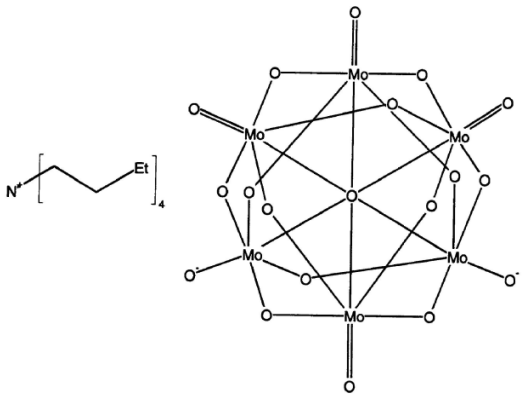
Reference: Li Jiagui, Wang Ping, Bi Xianshu, Chen Zhenfeng, Liang Hong (1998) *Guangxi Shifan Daxue Xuebao Ziran Kexueban(Chin.)(J.Guangxi Normal University)* , **16**,33

Formula: $2(C_{16}H_{36}N_1{}^{1+}),Mo_6O_{19}{}^{2-}$

Compound Name: bis(Tetra-n-butylammonium) nonadecaoxo-hexamolybdate(vi)

Space Group: C2/c **Space Group No.:** 15 **Cell:** (Å,°) **a** 16.280(2) **b** 17.206(2) **c** 17.754(2) α 90.00 β 101.51(1) γ 90.00

R-Factor (%): 2.55 **Temperature(K):** 295 **Density(g/cm³):** 1.860



BIBXAL05

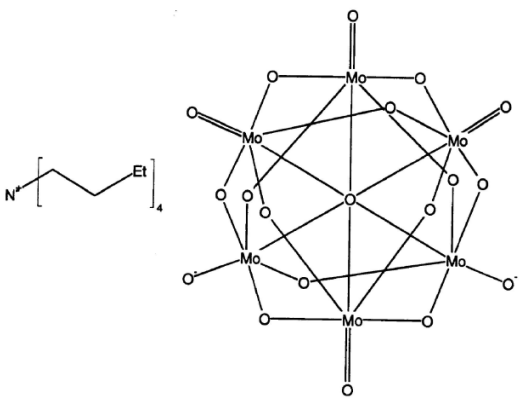
Reference: Pu Su Zhao, Zhan Ru Zhao, Fang Fang Jian, Lu De Lu (2003) *J.Korean Chem.Soc.* ,**47**,553

Formula: $2(C_{16}H_{36}N_1{}^{1+}),Mo_6O_{19}{}^{2-}$

Compound Name: bis(Tetra-n-butylammonium) hexamolybdate(vi)

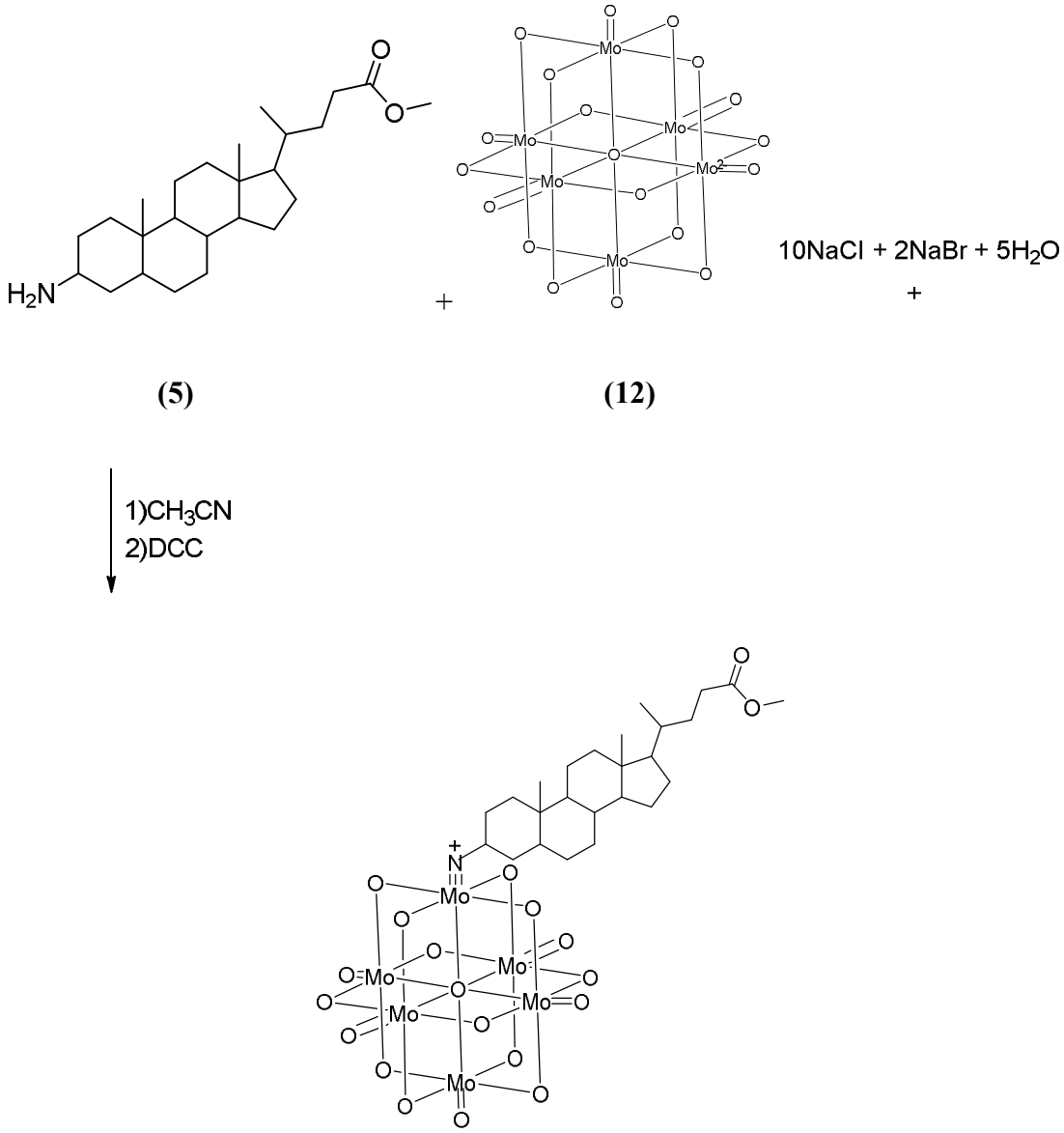
Space Group: C2/c **Space Group No.:** 15 **Cell:** (Å,°) **a** 16.314(5) **b** 17.288(5) **c** 17.776(4) α 90.00 β 101.47(3) γ 90.00

R-Factor (%): 3.34 **Temperature(K):** 293 **Density(g/cm³):** 1.845



Şekil 4.36. Tetrabütilamonyum hekzamolibdatın (12) X-ray sonucu

4.10. 3-amino lithokolik asit metil esterden POM (13) eldesi



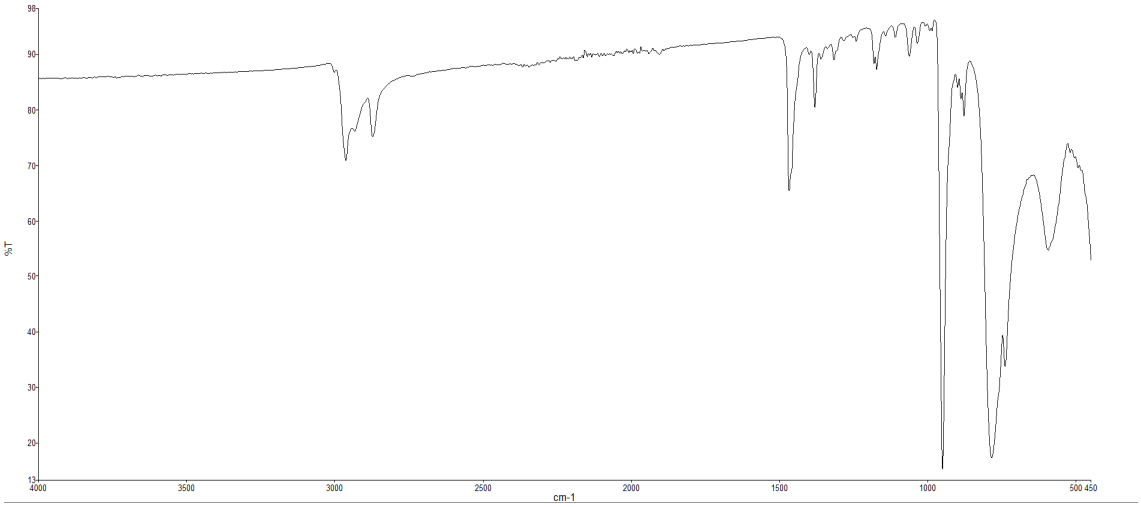
(5) **(12)**

(13)

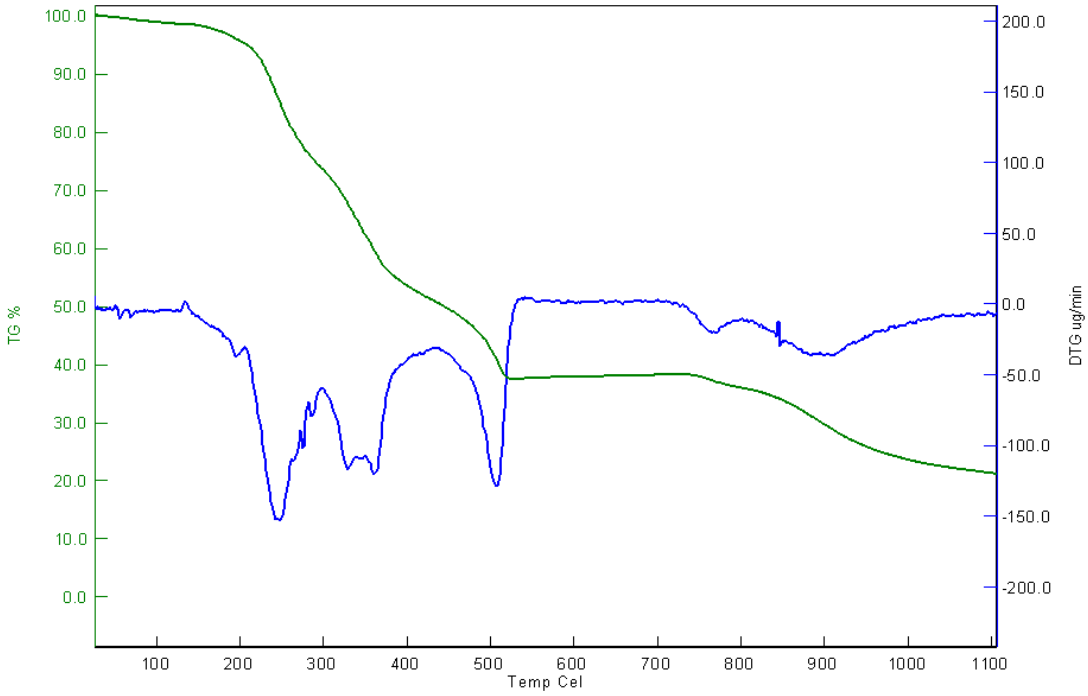
Şekil 4.37.3-amino lithokolik asit metil esterden POM eldesi

100 mL 'lik üç boyunlu cam balona azot gazı altında 0.2 g (5 mmol) 3-amino lithokolik asit metil ester **(5)** konuldu. Üzerine 20 mL asetonitril ilave edilerek çözünmesi sağlandı. Çözünme sağlandıktan sonra 0.1 g (5 mmol) DCC ve yaklaşık 0.75

g tetrabütilamonyum molibdat reaksiyon ortamına konuldu ve 12 saat boyunca refluks yapıldı. On iki saat sonunda reaksiyon sonlandırıldı ve süzüldü, süzüntüye 20 mL kuru etanol ilave edildi. Oluşan sarı renkli katı, eter-etanol (1:5) karışımı ile üç kez yıkandı. Bileşiğin yapısı IR,TGA, X-ray spektroskopik yöntemlerle belirlendi.

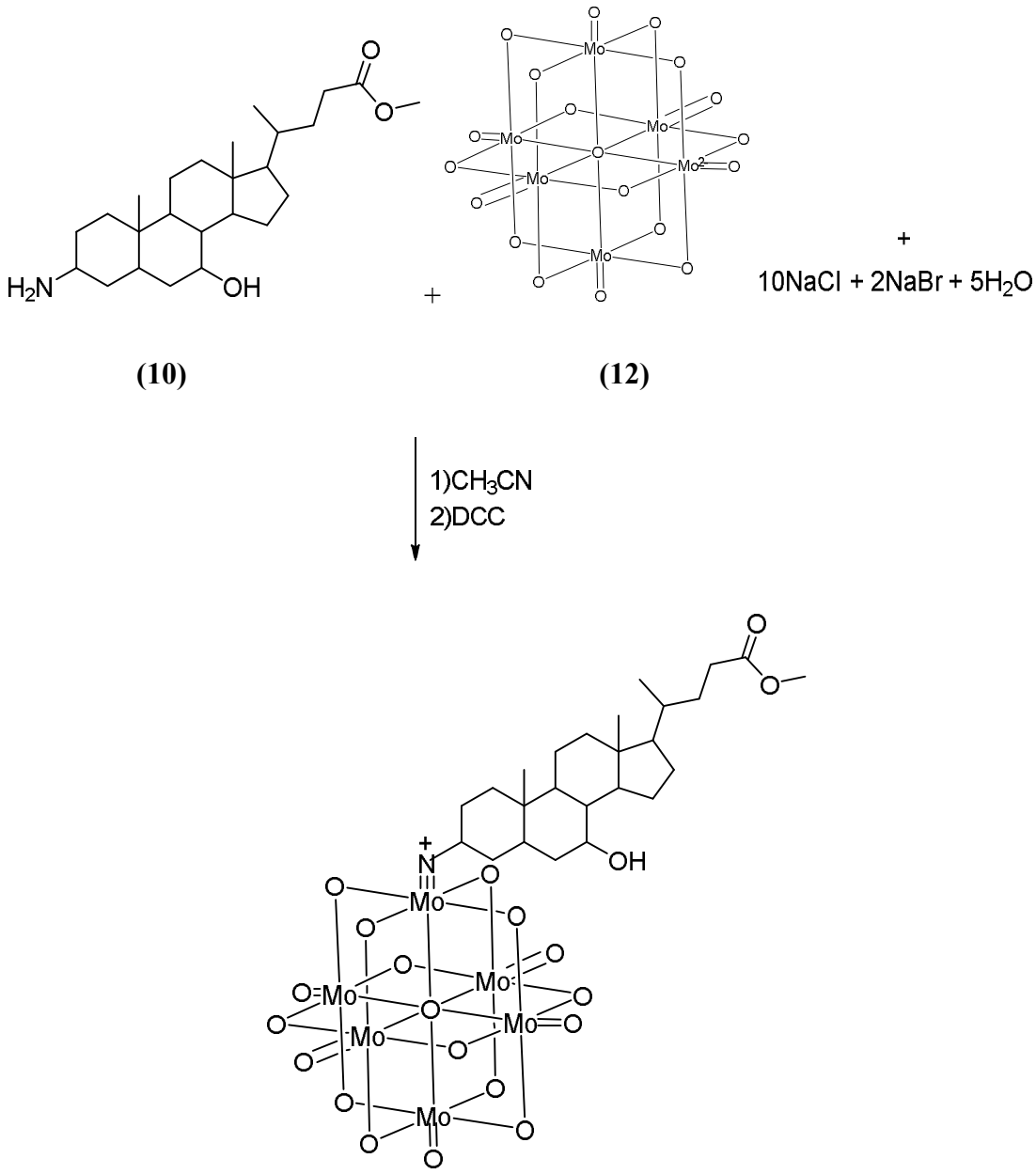


Şekil 4.38 3-amino lithokolik asit metil esterden POM eldesi (13) IR spektrumu



Şekil 4.38. 3-amino lithokolik asit metil esterden POM eldesi (13) TGA spektrumu

4.11.3-amino kenodeoksikolik asit metil ester POM eldesi



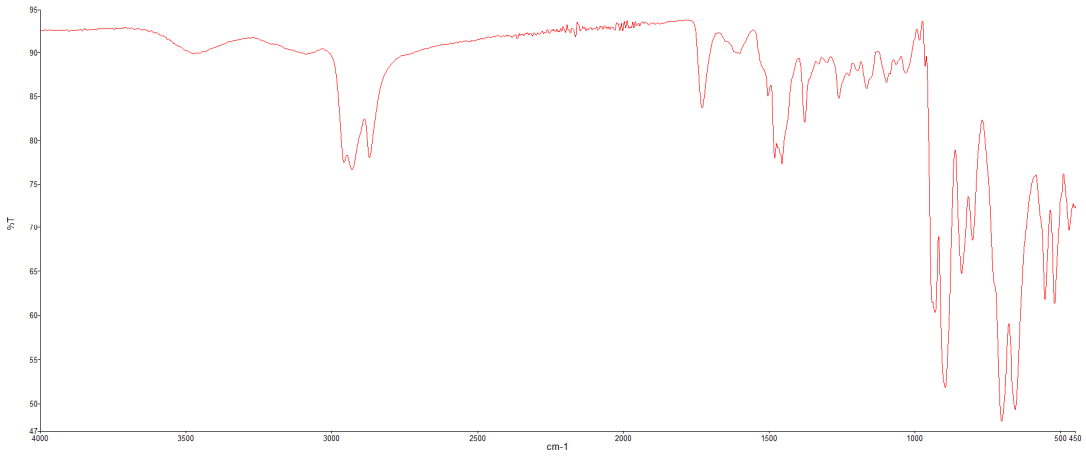
(10) **(12)**

(14)

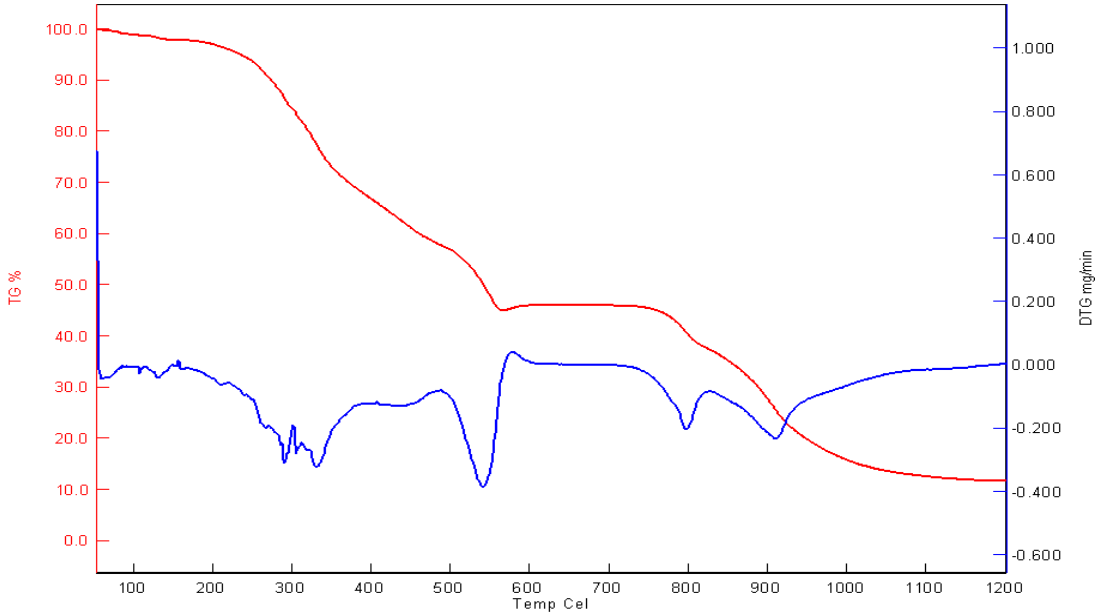
Şekil 4.39. 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester POM eldesi

100 mL 'lik üç boyunlu cam balona azot gazı altında 0.2 g (5 mmol) 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester **(10)** konuldu. Üzerine 20 mL asetonitril ilave

edildiçözünme sağlandıktan sonra 0.1 g (5 mmol) DCC ve yaklaşık 0.75 g tetrabütilamonyum molibdat reaksiyon ortamına konuldu ve 12 saat boyunca refluks yapıldı. Reaksiyon sonlandırıldı ve süzüldü. Süzüntüye 20 mL kuru etanol ilave edildi ve oluşan sarı renkli katı, etilasetatla yıkandı. Daha sonra oluşan ürünsu, aseton, metanol, hegkzan-etilasetat gibi çözücüle ile kristallendirilmeye çalışıldı. Ancak oluşan sarı renkli **(14)** numaralı bileşik hiçbir çözücü karışımında kristallendirilemedi. Bileşiğin yapısı IR ve TGA spektroskopik yöntemler ile belirlendi.



Şekil 4.40. 3-amino kenodeoksikolik asit metil esterden POM eldesi (14) IR spektrumu



Şekil 4.41. 3-amino kenodeoksikolik asit metil esterden POM eldesi (14) TGA spektrumu

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Safra asitleri ve türevleri kimyada geniş bir uygulama alanına sahiptir.Bu çalışmada primer safra asitlerinden kenodeoksikolik asit ve sekonder safra asitlerinden litokolikasidin; metil esteri, mesil, azür ve amin türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen bu amin türevi bileşikleri hibrit metallerden biri olan hekzamolibdat kompleksi ile reaksiyona sokuldu.

Sekonder safra asitlerinden lithokolik asidin amin türevinin sentezlenmesi için ilk olarak lithokolik asidin iki fonksiyonel grubundan biri olan karboksilik asitreaksiyon vermemesi için metil esterine dönüştürüldü. Lithokolik asit**(1)**metanoliçindeasetil klorür ile etkileştirilerek %98 verimlelithokolik asit metil ester**(2)** bileşiği elde edildi. Elde edilenbileşiğin yapısıIR, ^{1}H NMR,^{13}C NMRspektroskopikteknikleri kullanılarak aydınlatıldı. IR spektrumu incelendiğinde, karboksilik asite ait karbonil grubunun (C=O) 1706cm^{-1}'den 1710cm^{-1}'e kaydığı ve 1262 cm^{-1}'de estere aitC-O-C asimetrik gerilmeninoluştuğu gözlendi. Ürünün ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 3.67 ppm'dekisinglet pik yapıya bağlı olan ester grubunun metil hidrojenlerini, ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında ise,51.4 ppm'de ester grubundaki metile ait karbonu göstermektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda karboksilik asite ait karbonil karbonunun (C=O) 179.2ppm'den 174.7 ppm'e kayması ve diğer spektral veriler yapının sentezlendiğini doğrulamaktadır.

Lithokolik asit metil ester bileşiğindeki –OH grubu iyi ayrılan grup olmadığından **(2)**numaralı bileşiğe ait hidroksil grubunun amin türevine çevrilebilmesi için hidroksil grubunun iyi ayrılan bir grup haline getirilmesi gerekmekteydi. Bu yüzden DCC/DMAP, Yamaguchi gibi metodlar yerine daha ucuz ve daha kolay saflaştırılabilen mesilleme yönteminin kullanılmasına karar verildi. Bu amaçla üç numaralı karbona bağlı olan hidroksil grubu azot gazı altında metansülfonil klorür ile reaksiyona sokularak %83 verimle 3-mesil lithokolik asit metil estere**(3)**dönüştürüldü.YapınınIR spektrumunda3517 cm^{-1}'deki lithokolik asit metil estere ait –OH gerilmesinin kaybolması, 1166 cm^{-1}' de ise $–SO_3$gerilme pikinin oluşması, ^1H NMR spektrumunda, 3.00 ppm'dekimesil grubundaki metil hidrojenlerine ait singlet pikin varlığı, üç nolu karbona ait multiplet pikin ise 3.49 ppm'den 4.64 ppm'e kayması bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir.Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda, 3 nolu karbonun fonksiyonlandırılması sonucunda 71.6ppm'den 83.3ppm'e kaydığı ve 39.0 ppm'demesildeki metile ait($-OSO_2\mathbf{C}H_3$) karbonun oluştuğu gözlendi.

3-mesil lithokolik asit metil esterin azür türevine dönüştürülmesi için N,N-dimetilformamit içerisinde sodyum azür ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon koşullarını optimize edebilmek için farklı sıcaklıklar (60,80,100℃) denendi. Reaksiyon veriminin sıcaklıkla doğrudan tespit edildi. Sıcaklık 60℃ de iken verimin %30, 80℃ de %42, 100℃ de olduğu zaman verimin %75 olduğu gözlendi. Elde edilen 3-azürlithokolik asit metil ester **(4)** yapısı^1H, ^{13}C NMR, IR spektroskopikyöntemler ile aydınlatılmıştır. IR spekturumu değerlendirildiğinde, 1166 cm^{-1}'demesil grubunun $–SO_3$gerilme pikinin kaybolduğu, 2086 cm^{-1} 'de N_3 grubunun gerilmesine ait keskin pikin oluştuğu gözlendi. ^1H NMR spektrumuna bakıldığında, 3.0ppm'dekisinglet pik olan mesil grubundakimetil hidrojenlerinin kaybolduğu,üç numaralı karbona ait hidrojenin 4.64 ppm'deki pikinin 3.95 ppm'ekaydığı gözlendi. ^{13}C NMR spektrumunda ise39.0ppm'dekimesile ait metil karbonunun kaybolduğu, üç numaralı karbonda83.3 ppm'den 58.9 ppm'e kaydığı mesil grubuna ait piklerin kaybolduğu gözlendi. Yukarıda belirttiğimiz verilere dayanarak azür türevi steroidin elde edildiğine karar verildi.

3-amino lithokolik asit metil ester eldesi için 3-azürlithokolik asit metil ester **(4)**tetrahidrofuranda çözülerek trifenilfosfin ile reaksiyona sokuldu.Kolon kromotorgrafisi sonucunda elde edilen ürününspektral analizleri incelendiğinde

yapıdaki trifenilfosfinoksitingiderilemediği ve bu yüzden de bileşiğin saf olarak elde edilemediği anlaşıldı. Trifenilfosfinoksiti uzaklaştırmak için literatürde verilen yöntemlerden bir diğeri de kristallendirmeydi. Fakat bu yöntemle de saflaştırma gerçekleştirilemediği için farklı bir yöntemin uygulanmasına karar verildi.Diğer yöntem trifenilfosfin yerine lityum alüminyum hidrür kullanıldı ve %20 verimle hedeflenen bileşik olan 3-amino lithokolik asit metil ester **(5)** sentezi gerçekleştirildi. Bileşiğin yapısını aydınlatmak için IR spekturumu değerlendirildiğinde, üç numaralı karbona ait 2086 cm^{-1}'deki N_3 grubunun gerilmesine ait keskin pikin kaybolduğu, 3340 cm^{-1} ve 3330 cm^{-1}'de üç numaralı karbona bağlı olan amin grubunun N-H gerilmesinin oluştuğu,^{1}H NMR spektrumuna bakıldığında ise üç numaralı karbonun hidrojenlerine ait multiplet pikin 3.95 ppm'den 4.0 ppm'e kaydığı gözlendi. Ayrıca bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, üç numaralı karbona ait pikin 58.90ppm'den 67.32 ppm'e kayması yapının oluştuğunu doğrulamaktadır.

Kenodeoksikolik asidin amin türevinin sentezlenmesi için, ilk olarak kenodeksikolik asit metil esterine dönüştürüldü. Kenodeoksikolik asit **(6)**metanol içinde asetil klorür ile etkileştirilerek %75 verimle kenodeoksikolik asit metil ester **(7)** bileşiği elde edildi. Elde edilen bileşiğin ve diğer bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H, ^{13}C NMR spektroskopi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. IR spektrumu incelendiğinde, karboksilik asite ait karbonil grubunun (C=O) 1714 cm^{-1}'den 1738cm^{-1}'e kaydığı ve 1262 cm^{-1}'de estere ait C-O-C asimetrik gerilmenin oluştuğu gözlendi. Ürünün ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 3.66 ppm'dekisinglet pik yapıya bağlı olan ester grubunun metil hidrojenlerini, ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında ise, 51.8 ppm'de ester grubundaki metile ait karbonu göstermektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda karboksilik asite ait karbonil karbonunun (C=O) 178.3ppm'den 175.0 ppm'e kayması ve diğer spektral veriler yapının sentezlendiğini doğrulamaktadır.

Kenodeoksikolik asit metil ester**(7)** bileşiğinin eldesi için litokolik asit metil esterinde kullandığımızmesilleme yöntemi ile 3-hidroksil grubu iyi ayrılan grup haline getirildi. Kenodeoksikolik asit yapı itibarı ile yedi numaralı karbonunda da hidroksil grububulundurmasına rağmen daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi 3 numaralı hidroksil grubu ortamda tamamen tükenmeden7 numaralı hidroksil grubu reaktif hale gelmemektedir. Bu yüzden de sadece 3 numaralı hidroksilin mesillenmesi için en

önemli faktörün ekivalent miktarda metansülfonil klorür alınması gerektiği bilinerek reaksiyon koşulları optimize edilmiştir. Reaksiyon koşullarının optimizasyon için yapılan denemelerde maksimum 1 saat içinde reaksiyonun sonlandırılması gerektiği görüldü. Yapılan denemeler sonucunda %78 verimle 3-mesil kenodeoksikolik asit metil ester **(8)** elde edildi. Elde edilen bileşiğinIR spektrumunda, 1171 cm^{-1}'de $-SO_3$gerilme pikinin oluşması, ^1H NMR spektrumunda, 2.99ppm'dekimesil grubundaki metil hidrojenlerine ait singlet pikin varlığı, üç nolu karbona ait multiplet pikin ise 3.47ppm'den 4.53ppm'e kayması bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir.Ayrıca^{13}C NMR spektrumunda, 3 nolu karbonun fonksiyonlandırılması sonucunda 72.2ppm'den82.9ppm'e kaydığı ve 39.1 ppm'demesildeki metile ait($-OSO_2\mathbf{C}H_3$) karbonun oluştuğu gözlendi.

3-mesil kenodeoksikolik metil ester **(8)**azür türevine dönüştürülmesi için N,N-dimetilformamit içerisinde sodyum azür ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon koşullarını optimize edebilmek için farklı sıcaklıklar (60,80,100℃) denendi. Reaksiyon veriminin sıcaklıkla değiştiği tespit edildi. Sıcaklık 60℃ de iken verimin %32, 80℃ de %50, 100℃ de olduğu zaman verimin %75 olduğu gözlendi. Elde edilen 3-azür kenodeoksikolik asit metil ester **(9)** yapısı^1H, ^{13}C NMR, IR spektroskopikyöntemler ile aydınlatılmıştır. IR spekturumu değerlendirildiğinde, 1171 cm^{-1}'demesil grubunun $-SO_3$gerilme pikinin kaybolduğu, 2095 cm^{-1}'de N_3 grubunun gerilmesine ait keskin pikin oluştuğu gözlendi. ^1H NMR spektrumuna bakıldığında, 2.95 ppm'dekisinglet pik olan mesil grubundakimetil hidrojenlerinin kaybolduğu,üç numaralı karbona ait hidrojeni4.53ppm'deki pikin 4.06ppm'ekaydığı gözlendi.^{13}C NMR spektrumunda ise, 39.1ppm'dekimesile ait metil karbonunun kaybolduğu, üç numaralı karbonda 82.9ppm'den 58.9 ppm'e kaydığı mesil grubuna ait piklerin kaybolduğu gözlendi. Yukarıda belirttiğimiz verilere dayanarak azür türevi steroidin elde edildiğine karar verildi.

3-amino kenodeoksikolik asit metil ester eldesi için 3-azürkenodeoksikolik asit metil ester **(9)**tetrahidrofuranda çözülerek lityum alüminyum hidrür ile reaksiyona sokuldu.Kolon kromotografisi sonucunda elde edilen ürünün spektral analizleri incelendiğinde yapıdaki karbonil grubuna ait metil esterinin parçaladığı görüldü. Farklı bir prosedürün uygulanmasına karar verildi. Diğer prosedür de lityum alüminyum hidrür

yerine trifenilfosfin kullanıldı. Sentezlenen **(9)** numaralı bileşik THF içerisinde çözülerek trifenilfosfin ile reaksiyona sokuldu. Farklı çözücü karışımları denenerek en uygun çözücü karışımı belirlendi ve %77 verimle 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester **(10)** elde edildi.Bileşiğin yapısını aydınlatmak için IR spekturumu değerlendirildiğinde, üç numaralı karbona ait 2095 cm^{-1}'deki N_3 grubunun gerilmesine ait keskin pikin kaybolduğu, 3371 cm^{-1} ve 3302 cm^{-1}'de üç numaralı karbona bağlı olan amin grubunun N-H gerilmesinin oluştuğu,^{1}H NMR spektrumuna bakıldığında ise üç numaralı karbonun hidrojenlerine ait multiplet pikin 4.06ppm'den3.24ppm'e kaydığı gözlendi. Ayrıca bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, üç numaralı karbona ait pikin 58.90ppm'den46.2ppm'e kayması yapının oluştuğunu doğrulamaktadır.

Tez çalışma planında hedeflenen bileşikler olan 3-amino lithokolik asit metil ester **(5**) ve 3-aminokenodeoksikolik asit metil ester **(10)**bileşikleri başarıyla sentezlendikten sonra polioksometalatlardan olan hekzamolibdat ile ön deneme niteliğinde çalışma yaptık.

Bu amaçla hekzamolibdatkompleksini elde edebilmek için sodyum molibdat-dihidrat**(11)** suda çözülüptetrabütilamonyum bromür ile reaksiyona sokuldu ve %80 verimle tetrabütilamonyum hekzamolibdat**(12)** elde edildi. Bu bileşiğin **(12)** yapısı IR, TGA ve X-rayspektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı. IR spektrumuna bakıldığında 739, 787, 878, 902, 950, 988 cm^{-1}'deki piklerinliteratür ile uyumlu olduğu görüldü. Tetrabütilamonyum hekzamolibdatın**(12)** TGA ile ligand ve komplekslerintermik kararlılıkları incelendi. Ligant ve komplekslerdeki bozulmaların üç basamakta olduğu belirlendi. 450℃ de organik kısımınparçlanmaya başladığı ve MoO_3'ün %28 sinin kaldığı görüldü.^{1}H, ^{13}C NMR alındığında yapı hakkında yeterli bilgialınamadı.

Sentezlenen 3-amino lithokolik asit metil ester**(5**)ve 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester **(10)** ayrı ayrı asetonitrilde çözülerek tetrabütilamonyum hekzamolibdat**(12)**ile reaksiyona sokuldu. Yapılan TermoGravimetrik Analiz ileligant ve komplekslerin üç basamakta bozunduğu ve**(13)** numaralı bileşiğin organik kısmının 510℃ de parçalandığı,MoO_3 'ün %26 sının kaldığı, **(14)** numaralı bileşiğin organik kısmının ise 550℃ de parçalandığı, MoO_3'ün %12 sinin kaldığı görüldü.Yapılan X-ray analizleri sonucunda tetrabütilammonyum hekzamolibdatkompleksine amino türevi bileşiklerinin bağlanamadığı gözlendi. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür çalışmalarında

da görüldüğü gibi siklohekzil amin türevlerinin hibrit metallerle zor reaksiyon verdiği yönündedir. Bu yüzden de literatürde düzlemsel olan aromatik aminlerle daha çok çalışmaya rastlanmaktadır.

Sonuç olarak tez çalışma planında sentezlenmesi gereken ve diğer çalışmalarımızda kullanılacak olan sekiz adet bileşik başarıyla sentezlenmiş olup bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak belirlenmiştir ve bu veriler de literatürle doğrulanmıştır. Ayrıca, ileride yapmayı düşündüğümüz çalışma olan polioksometalatın safra asidi türevinin sentezine yönelik ön çalışma niteliğinde denemeler yapılması için, 3-amino lithokolik metil ester ve 3-amino kenodeoksikolik asit metil ester tez çalışma planında olmamasına rağmen denendi. Bu ön çalışma sonunda deneyimi arttırmak amacı ile polioksometalat olan hekzamolibdat kompleksi başarıyla sentezlenmiş ve elde edilen amin türevi bileşiklerle reaksiyona sokulmuş, fakat başarılı sonuç alınamamıştır.

KAYNAKLAR

[1] http://tr.wikipedia.org/wiki/Sterol, (2012).

[2] Caner Uysalcan, ***" Grubbs Reaksiyonlarının İncelenmesi"***, Trakya Üni., (2011).

[3] Arif Altıntaş, ***"Kolesterol Metabolizması-Kontrol ve Düzenleme"***,Ankara Üni., (2008).

[4] Neriman D., Ali Reşit B., ***"Safra Asitleri Metabolizması"***, Ankara Üni., 54, 65-76, (2001).

[5]Heinricho Wielland, ***"The chemistry of the bile acids"***, Nobel Lecture, (1928).

[6] Maria J Monte, Jose JG Marin, Alvaro Antelo, Jose Vazquez-Tato, ***"Bile acids: Chemistry, physiology and pathophysiology"***World Journal of Gastroenterology 804-816, (2009).

[7] Semet Kalender, ***"Kolesistektomi Sonrası Hastalarda Alkalen Reflü Gastrit Gelişimi ve Tedavisinde Ursodeoksikolik asitin Etkinliği"*** Şişli Etfal Has., Uzmanlık Tezi, (2005).

[8] K. Denike, M.Moskova, X.X. Zhu, ***"Stereoselective synthesis of 3β-bile acid derivatives from the 3α-analog"***, Chemistry and Physics of Lipids, 77, 261-267, (1995).

[9] Pier Lucio Anelli, Luciano Lattuada, Fulvio Uggeri, ***"One-Pot Mitsunobu Staudinger Preparation of 3-Aminocholan-24-oic Acid Esters from 3-Hydroxycholan-24-oic Acid Esters"***,Syntetic Communications, 28, 109-117, (1998).

[10] Siwarutt Boonyarattanakalin, Scott E. Martin, Qi Sun, Blake R. Peterson, ***"A Synthetic Mimic of Human Fc Receptors: Defined Chemical Modification of Cell Surfaces Enables Efficient Endocytic Uptake of Human Immunoglobulin-G"***,J. Am. Chem. Soc., 128, 11463-114709, (2006).

[11] Patrick C. N. Rensen, Steven H. vanLeeuwen, Leo A. J. M. Sliedregt, Theo J. C. Van Berkel, Erik A. L. Biessen, ***"Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor"***,J. Med. Chem.,47, 5798-5808, (2004).

[12]Brandt, Johan C., Elmore, Simon C., Wirth, Thomas, Robinson, Richard I.***"Safe and efficient ritter reactions in flow"***,20, 3099-3103, (2010).

[13] Dennis Pingen, Christian Müller, Dieter Vogt ***"Direct Amination of Secondary Alcohols Using Ammonia"*** Angew. Chem. Int. Ed., 49, 8130 –8133, (2010).

[14]Cappelletti, Enrico, Lattuada, Luciano, Linder, Karen E., Marinelli Ed., Nanjappan, Palaniappa Raju, Natarajan, Swenson, Rolf E., Tweedle, Michael,***"Gastrin Releasing Peptide Compounds"***, (2004).

[15] Bracco Imaging, ***"Blood Pool Agents for Nuclear Magnetic Resonance Diagnostics"***18-19, (2008).

[16] Sudhir N. Bavikar, Deepak B. Salunke, Braja G. Hazra, Vandana S. Pore, Robert H. Dodd Josiane Thierr, Fazal Shirazi, Mukund V. Deshpande, Sreenath Kadreppa, Samit Chattopadhyay,***"Synthesis of Chimeric Tetrapeptide-linked Cholic Acid derivatives: Impending Synergisticagents''***,Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, 5512–5517, (2008).

[17] Ferenc Majer, Johanna J. Salomon, Ruchika Sharma, Simona V. Etzbach, Mohd Nadzri Mohd Najib, Ray Keaveny, Aideen Long, Jun Wang, Carsten Ehrhardt, John F. Gilmer,***"New fluorescent bile acids: Synthesis, chemical characterization, And disastereoselective up take by Caco-2 cells of 3-deoxy 3-NBD-aminoDeoxycholic and ursodeoxycholic acid''***,Bioorganic & Medicinal Chemistry 20, 1767–1778, (2012).

[18] Yan Zhao and Zhenqi Zhong,***"Oligomeric Cholates: Amphiphilic Foldamers with Nanometer–Sized Hydrophilic Cavities''***, J. Am. Chem. Soc.,127, 17894-17901, (2005).

[19] Beatriz Baragana, Adrian G. Blackburn, Perla Breccia, Anthony P. Davis, Javier de Mendoza, Jose M. Padron Carrillo, Pilar Prados, Jens Riedner, Ohannes G.,**"*Enantioselective Transport by a Steroidal Guanidinium Receptor''*** , Chem. Eur. J., 8, 132931-2936, (2002).

[20] Shun-Ying Liu, Lei Fang, Yong-Bing He, Wing-Hong Chan, Kai-Tai Yeung Yuen-Kit Cheng, Rong-Hua Yang,***"Cholic-Acid-Based Fluorescent Sensor for Dicarboxylatesand Acidic Amino Acids in Aqueous Solutions''***,Org. Lett., 26, 5825-5828, (2005).

[21] Shriver, F., Atkins, P.W., ***"Anorganik Kimya"***, Bilim Yayıncılık, (2003).

[22] Hill, L.C.,***"Multicomponent Molecular Vehicles to Probe Fundamental Issues and Practicals Problems"***, Chemical Reviews, 98, (1998).

[23] Huheyy J.E., Ellen, A.K., Keiter, R.L., ***"Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity. Harper Collins College Publisher"***,4. Edition, NewYork. (1993).

[24] Lee, J.D.,***"Concise Inorganic Chemistry"***, Chapmen and Holl, (1997).

[25] Wang, J.P., Du, X.D., Niu, J.Y.,**"*A Novel 1D Organic-Inorganic Hybrid Based on Alternating Heteropolyanions [$GeMo_{12}O_{40}$] $^{-4}$ and Isopolyanions [Mo_6O_{22}] $^{-8}$"***,Journal of Solid State Chemistry, 179, 3260-3264, (2006).

[26] . Tian, C., Sun, Z., Li, J., Zheng X., Liang, H., Zhang, L., You W., Zhu Z., ***"Synthesis and Crystal Structures of Two New Inorganic-Organic HybridPolyoxomolybdate Complexes: [Himi]$_4$[{Co(imi)$_2$(H_2O)$_2$}Mo_7O_{24}] . 4H_2O and[Zn(imi)$_4$]$_2$[(imi)$_2$$Mo_8O_{26}$] . 6$H_2O$"***, Inorganic Chemistry Communications, 10, 757-761, (2007).

[27] Yongge Wei, MengLu, Calida Fung-chi Cheung, Charles L. Barnes, Zhonghua Peng,***"Functionalization of [MoW_5O_{19}]$^{2-}$ with AromaticAmines: Synthesis of the First Arylimido Derivatives of Mixed-Metal Polyoxometalate''***, Inorg. Chem., 40, 5489-5490, (2001).

[28] QianLiu, LeiHu, HuiFu, JunYang, Qiao-MinFu, LiLiu, Shi-Zhong Liu, Zu-LiangDu, Cheuk-Lam Ho, Feng-Rong Dai, Wai-Yeung Wong,***"Langmuir–Blodgett Films of Hexamolybdate and Naphthylamine Preparedby Two Different Approaches: Synthesis, Characterization and Materials Properties"***,Eur. J. Inorg. Chem., 684–694, (2012).

[29] Zhonghua Peng, ***"Rational Synthesis of Covalently Bonded Organic– Inorganic Hybrids''***, Angew. Chem. Int. Ed.,43, 930 –93,(2004).

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Bulgaristan'ın Harmanlı ilinde doğdu. İlköğretimini Şükrü Paşa İlköğretim Orta Okulunda tamamladıktan sonra 80. Yıl Cumhuriyet Lisesini bitirdi. 2007 yılında Balıkesir Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2011 yılında mezun olup aynı yıl Trakya Üniversitesi Kimya Bölümünde Organik Kimya'da Yüksek Lisansa başladı.