T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİK REAKSİYONU İLE STEROL BAĞLI 1,2,3-TRİAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

ALİ OSMAN KARATAVUK

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

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

EDİRNE-2018

Ali Osman KARATAVUK'un hazırladığı "KLİK REAKSİYONU İLE STEROL BAĞLI 1,2,3-TRİAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ" başlıklı bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri :

İmza

Prof. Dr. Ömer ZAİM

Prof. Dr. Levent ARTOK

Prof. Dr. Temine ŞABUDAK

Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT

Dr. Öğr. Üyesi Hasan ÖZYILDIRIM



Tez Savunma Tarihi: 02 / 07 / 2018

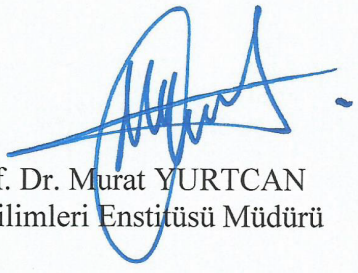
Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

İmza



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

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü onayı



Prof. Dr. Murat YURTCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

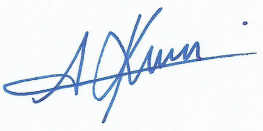
T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ KİMYA DOKTORA PROGRAMI DOĞRULUK BEYANI

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

02 / 07 / 2018

Ali Osman KARATAVUK

İmza



Doktora Tezi

Klik Reaksiyonu ile Sterol Bağlı 1,2,3-Triazol Türevi Bileşiklerin Sentezi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Bu tez çalışmasında kolesterol ve ergosterol gibi steroller ile tiyofen ve furan türevleri gibi bağlayıcı gruplar kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve 12 adet yeni dimer sentezlenmiştir. Dimerlerin sentezi aşamasında, literatürde bulunan 5 kolesterol ve 4 yeni ergosterol ester sentezlenmiştir. Ayrıca dimerlerin elde edilmesi için bağlayıcı olarak kullanılan iki bileşikten biri olan 2,5-bis(azürometil)tiyofen, yeni bir bileşik olarak literatüre kazandırılmıştır. Bu tez çalışması sonucunda onyedisi yeni bileşik olmak üzere toplam yirmiüç adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin, HT29 kanser hücrelerine ve MEF sağlıklı hücrelerine karşı biyolojik aktivitelerini kontrol etmek için incelenmiş ve sağlıklı hücrelere zarar vermezken, kanser hücrelerini inhibe ettikleri görülmüştür.

Yıl : 2018

Sayfa Sayısı : 250

Anahtar Kelimeler : Klik, 1,2,3-triazol, steroid, kolesterol, ergosterol, tiyofen, furan

PhD Thesis
Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivative Compounds by using Click Reaction
Trakya University Institute of Natural Sciences
Chemistry Department

ABSTRACT

In this study, click reaction was performed using sterols such as cholesterol and ergosterol and linkers such as thiophene and furan derivatives and 12 new dimers were synthesized. During the synthesis of the dimers, 5 known cholesterol and 4 new ergosterol esters were synthesized. In addition, 2,5-bis (azidomethyl) thiophene, one of the two compounds used as linkers for the preparation of dimers, was introduced as a new compound in the literature. In this study, 17 new out of totally 23 compounds were synthesized. FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and HRMS spectroscopic methods were used to elucidate the structures of these compounds.

The synthesized compounds have been examined to control their biological activity against HT29 cancer cells and MEF healthy cells and have been shown to inhibit cancer cells while not damaging healthy cells.

Year : 2018

Number of Pages : 250

Keywords : Click, 1,2,3-triazole, steroid, cholesterol, ergosterol, thiophene, furan

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tez çalışmamda bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan, her türlü sorunlarımla ilgilenen ve yardımcı olan sevgili hocam Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT'a çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımda ve tez izleme sunumlarımda sorunlarımı rahatça paylaşabildiğim ve bana çok yardımcı olan saygı değer hocalarım Prof. Dr. Ömer ZAİM'e ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan ÖZYILDIRIM'a çok teşekkür ederim. Laboratuvar imkanlarımızı genişletip, yenileyerek daha hızlı ve daha etkin deneyler yapmamıza olanak sağlayan Organik kimya anabilim dalı başkanım ve Bölüm başkanım saygı değer hocam Prof. Dr. Mesut KAÇAN'a çok teşekkür ederim. Doktora öğrenimim içerisinde bana laboratuvarında çalışma imkanı sağlayan ve deneyimlerini benimle paylaşan sayın Prof. Dr. Levent ARTOK'a çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımda ve Lisans laboratuvarlarında yardımlarını benden hiç esirgemeyen ve her zaman destek olan sevgili hocalarım Arş. Gör. Dr. Hafize ÖZCAN'a, Arş. Gör. Dr. Zuhal HOŞGÖR'e ve Arş. Gör. Dr. Ayşen ŞUEKİNCİ'ye çok teşekkür ederim. Sosyal yaşamımda bana arkadaşlık eden, çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Büşra DELİORMAN, Anıl DELİORMAN, Berk MERT, Ece ÇAYIR, Bedirhan KOLAY, Çağatay ALTINKÖK Ahmet YETKİN ve Övül TETİK'e çok teşekkür ederim.

2017-113 numaralı TÜBAP projesindeki desteklerinden dolayı Trakya Üniversitesine çok teşekkür ederim.

Doktora öğrenimim süresince 2211-A Yurt içi doktora bursu çerçevesinde destekde bulunan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı (BİDEB)'e çok teşekkür ederim.

Tanıştığımız ilk günden beri hayatıma renk katan ve bana eşlik eden dostum, sırdaşım ve canım sevdiğim Büşra AŞKIN'a çok teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren maddi ve manevi hiçbir desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, rahmetli babam Mehmet KARATAVUK'a, annem Mualla KARATAVUK'a ve kardeşim Merve KARATAVUK'a çok teşekkür ederim ve bu tezi onlara ithaf ederim.

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1 1
GİRİŞ 1
BÖLÜM 2 2
KAYNAK ARAŞTIRMASI 2
2.1. Klik Kimyası 2
2.1.1. 1,3-Dipolar Siklokatılma reaksiyonu 3
2.2. Steroidler 6
2.3. Tiyofen ve furan 11
2.3.1. Tiyofen 11
2.3.2. Furan 12
2.4. Triazol halkası, kolesterol, ergosterol, tiyofen ve furan türevlerinin uygulama Alanları 12
2.4.1. Tiyofen ve furan ile yapılan çalışmalar 12
2.4.2. Klik reaksiyonu ve uygulama alanları 13
2.4.3. Steroidler ve uygulama alanları 20
BÖLÜM 3 25
MATERYAL VE METOT 25
3.1. Kullanılan kimyasal maddeler 25
3.2. Kullanılan Cihazlar 27
3.3. Çalışmalarda kullanılan yöntemler 28
3.4. Antikanser-Sitotoksisite Test Yöntemi: 46
BÖLÜM 4 47
DENEYSEL KISIM 47
4.1. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3) Bileşiğinin Sentezi 47
4.2. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3) (Yamaguchi metodu) Bileşiğinin Sentezi 48
4.3. 3-(Buta-2,3-dieniloksi)-kolest-5-en (5) Bileşiğinin Sentezi 49
4.4. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7) Bileşiğinin Sentezi 53
4.5. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9) Bileşiğinin Sentezi 58

4.6. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11) Bileşiğinin Sentezi 63
4.7. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13) Bileşiğinin Sentezi 68
4.8. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) Bileşiğinin Sentezi 69
4.9. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15) Bileşiğinin Sentezi 70
4.10. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16) Bileşiğinin Sentezi 75
4.11. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17) Bileşiğin Sentezi 80
4.12. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3) Bileşiğinin Sentezi 85
4.13. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18) Bileşiğinin Sentezi 89
4.14. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13) Bileşiğinin Sentezi 93
4.15. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) ve 3-(Büta-2,3-dienoiloksi)ergosta-5,7,22-trien (19) Bileşiklerinin Sentezi 97
4.16. 2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (21) Bileşiğinin Sentezi 100
4.17. 2,5-Bis(p-toluensülfonoksimetil)tiyofen (22) Bileşiğinin Sentezi 102
4.18. 2,5-Bis(klorometil)tiyofen (23) Bileşiğinin Sentezi 104
4.19. 2,5-Bis(trifloroasetoksimetil)tiyofen (24) Bileşiğinin Sentezi 106
4.20. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25) Bileşiğinin Sentezi 108
4.21. 2,5-Bis(azürokarbonil)tiyofen (27) Bileşiğinin Sentezi 109
4.22. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-oksometil]tiyofen (28) Bileşiğinin Sentezi 111
4.23. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25) Bileşiğinin Sentezi 112
4.24. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29) Bileşiğinin Sentezi 116
4.25. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30) Bileşiğinin Sentezi 121
4.26. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31) Bileşiğinin Sentezi 126
(32) Bileşiğinin Sentezi 131
4.28. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33) Bileşiğinin Sentezi 136
4.29. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34) Bileşiğinin Sentezi 141
4.30. 2,5-Bis(hidroksimetil)furan (36) Bileşiğinin Sentezi 146
4.31. 2,5-Bis(hidroksimetil)furan (36) Bileşiğinin Sentezi 148
4.32. 2,5-Bis(azürometil)furan (39) Bileşiğinin Sentezi 149
4.33. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40) Bileşiğinin Sentezi 153

4.34. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41) Bileşiğinin Sentezi 154
4.35. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40) Bileşiğinin Sentezi 159
4.36. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42) Bileşiğinin Sentezi 164
4.37. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43) Bileşiğinin Sentezi 169
4.38. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44) Bileşiğinin Sentezi 174
4.39. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45) Bileşiğini Sentezi 179
4.40. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (46)'nın Sentezi 184
4.41. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (47)'nin Sentezi 188
4.42. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (48)'in sentezi 189
4.43. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan ... 193
(49)'un Sentezi 193
4.44. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan 198
(50)'nin Sentezi 198
4.45. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (51)'in Sentezi 199
BÖLÜM 5 203
SONUÇLAR VE TARTIŞMA 203
5.1. Anti-Kanser ve Sitotoksisite Test Sonuçları 232
KAYNAKLAR 246
ÖZGEÇMİŞ 250

ŞEKİLLER

Şekil 2. 1. Bakırsız gerçekleşen triazol sentezi ve bakırla yapılan triazol sentezi 3
Şekil 2. 2. Sharpless vd. (2005) tarafından önerilen mekanizma 4
Şekil 2. 3. Fokin vd. (2013) tarafından önerilen mekanizma 4
Şekil 2. 4. Rutenyum katalizli triazol eldesi 5
Şekil 2. 5. Monosübstitüe triazol sentezi 5
Şekil 2. 6. Steran halkasının numaralandırılması 6
Şekil 2. 7. Kolesterolün biyosentez şeması 8
Şekil 2. 8. *Aspergillus fumigatu*'daki tahmini Ergosterol biyosentezi 10
Şekil 2. 9. Oral tümör aktivitesi gösteren tiyofen türevi 13
Şekil 2. 10. (a) Gram negatif bakteriye karşı etkili olan bileşik (b) Gram pozitif bakteriye karşı etkili olan bileşik 13
Şekil 2. 11. Klik reaksiyonu ile sentezlenen grafen oksit katalizörü 14
Şekil 2. 12. Fe^{+3} sensörü olarak kullanılan klik bileşiği 15
Şekil 2. 13. Lignin molekülleri arasında gerçekleştirilen klik reaksiyonu 16
Şekil 2. 14. Afinite membranın içeriğinde kullanılan molekülün sentezi 17
Şekil 2. 15. Kanser hücresinin görüntülenmesinde kullanılan bakırsız klik reaksiyonu 18
Şekil 2. 16. Antiviral inhibisyon gösteren bileşiklerden bir tanesi 18
Şekil 2. 17. Antimikrobiyal özellik gösteren triazol türevi 19
Şekil 2. 18. Anti kanser özellik gösteren klik bileşiği 20
Şekil 2. 19. Kolesterolün ozon ve singlet oksijen ile gerçekleştirlen otooksidasyonu ... 21
Şekil 2. 20. Antioksidan olarak sentezlenen kolesterol türevi 22
Şekil 2. 21. Antimikrobiyal ve antifungal özellik gösteren bileşikler 23
Şekil 2. 22. Antimikrobiyal özellik gösteren klik ile sentezlenmiş kolesterol türevi 23
Şekil 2. 23. Anti-HIV özellik gösteren steroid türevler 24
Şekil 2. 24. Anti tümör özellikleri incelenen ergosterol türevleri 24
Şekil 3. 1. DCC ve DMAP kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon 29
Şekil 3. 2. Yamaguchi metodu kullanılarak yapılmış reaksiyon 29
Şekil 3. 3. 3-Bütinoik asit ile reaksiyonu socunda allen türevine dönüşen kolesterol ... 30
Şekil 3. 4. Kolesterol esterlerine dönüştürülen alkin türevleri 30
Şekil 3. 5. İzole edilemeyen üç karbonlu alkin türevinin sentezi 31
Şekil 3. 6. İzole edilemeyen dört karbonlu ergosterol türevi 31
Şekil 3. 7. Ergosterol esterlerine dönüştürülen alkin türevleri 32
Şekil 3. 8. Kolesterol ve ergosterolün üç ve dört karbonlu asit türevleriyle yapılan reaksiyonları 33
Şekil 3. 9. Tiyofen molekülündeki asit gruplarının indirgenmesi 34
Şekil 3. 10. Ayrılan grup oluşturulmak istenilen tosilleme reaksiyonu 34
Şekil 3. 11. Okzalil klorür ile gerçekleştirilen klorlama reaksiyonu 34

Şekil 3. 12. Trifilat esterine dönüştürülen tiyofen türevi 35
Şekil 3. 13. Azür gruplarının oluşturulduğu reaksiyon..... 35
Şekil 3. 14. Karboksilik asidin açilazürlere çevrilme reaksiyonu 35
Şekil 3. 15. Açil azür ile alkin arasında gerçekleşmeyen klik reaksiyonu..... 36
Şekil 3. 16. Yüksek verimle elde edilen azür türevinin reaksiyonu 37
Şekil 3. 17. Tiyofen ile beş, altı ve yedi karbonlu ergosterol esterlerinin reaksiyonu ... 38
Şekil 3. 18. Tiyofen türevi ile beş, altı ve yedi karbonlu kolesterol esterlerinin klik reaksiyonu 39
Şekil 3. 19. Karboksilik asit gruplarının alkole dönüştürülmesi 40
Şekil 3. 20. Yüksek verimlerle elde edilmiş 2,5-furandimetanol'ün eldesi..... 40
Şekil 3. 21. Elde edilen 2,5-bis(azürometil)furan'ın sentezi 40
Şekil 3. 22. Furan ve altı karbonlu ergosterol esteri ile gerçekleşmeyen klik reaksiyonu 41
Şekil 3. 23. Azürlü furan ile beş, altı ve yedi karbonlu ergosterol esterleri arasındaki klik reaksiyonu 42
Şekil 3. 24. Azürlü furan ile beş, altı ve yedi karbonlu kolesterol esterleri arasındaki klik reaksiyonu 43
Şekil 3. 25. Üç karbonlu kolesterol esterleri ile gerçekleştirilen klik reaksiyonu..... 44
Şekil 3. 26. Üç karbonlu ergosterol esteri ile gerçekleştirilen klik reaksiyonu..... 45
Şekil 4. 1. 3-(Buta-2,3-dieniloksi)-kolest-5-en (5)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 51
Şekil 4. 2. 3-(Buta-2,3-dieniloksi)-kolest-5-en (5)'in ^{13}C-NMR Spektrumu 52
Şekil 4. 3. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu..... 55
Şekil 4. 4. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin ^{13}C-NMR Spektrumu..... 56
Şekil 4. 5. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin IR Spektrumu..... 57
Şekil 4. 6. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin HR-MS Spektrumu..... 57
Şekil 4. 7. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un ^{1}H-NMR Spektrumu..... 60
Şekil 4. 8. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un ^{13}C-NMR Spektrumu..... 61
Şekil 4. 9. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un IR Spektrumu..... 62
Şekil 4. 10. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un HR-MS Spektrumu..... 62
Şekil 4. 11. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in 1H-NMR Spektrumu 65
Şekil 4. 12. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in 13C-NMR Spektrumu..... 66
Şekil 4. 13. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in IR Spektrumu 67
Şekil 4. 14. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in HR-MS Spektrumu 67
Şekil 4. 15. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 72
Şekil 4. 16. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in ^{13}C-NMR Spektrumu 73
Şekil 4. 17. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in IR Spektrumu..... 74
Şekil 4. 18. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in HR-MS Spektrumu 74
Şekil 4. 19. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın ^{1}H-NMR Spektrumu..... 77
Şekil 4. 20. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın ^{13}C-NMR Spektrumu 78
Şekil 4. 21. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın IR Spektrumu..... 79
Şekil 4. 22. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın HR-MS Spektrumu 79
Şekil 4. 23. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu..... 82
Şekil 4. 24. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin ^{13}C-NMR Spektrumu..... 83
Şekil 4. 25. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin IR Spektrumu 84
Şekil 4. 26. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin HR-MS Spektrumu..... 84

Şekil 4. 27. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu 86
Şekil 4. 28. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu 87
Şekil 4. 29. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün IR Spektrumu 88
Şekil 4. 30. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün HR-MS Spektrumu 88
Şekil 4. 31. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 90
Şekil 4. 32. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in ^{13}C-NMR Spektrumu 91
Şekil 4. 33. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in IR Spektrumu 92
Şekil 4. 34. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in HR-MS Spektrumu 92
Şekil 4. 35. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu 94
Şekil 4. 36. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu 95
Şekil 4. 37. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13)'ün IR Spektrumu 96
Şekil 4. 38. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13)'ün HR-MS Spektrumu 96
Şekil 4. 39. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) ve 3-(Büta-2,3-dienoiloksi)ergosta-5,7,22-trien (19)'un ^{1}H-NMR Spektrumu 98
Şekil 4. 40. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) ve 3-(Büta-2,3-dienoiloksi)ergosta-5,7,22-trien (19)'un ^{13}C-NMR Spektrumu 99
Şekil 4. 41. 2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (21)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 101
Şekil 4. 42. 2,5-Bis(p-toluensülfonoksimetil)tiyofen (22)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu ... 103
Şekil 4. 43. 2,5-Bis(klorometil)tiyofen (23)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu 105
Şekil 4. 44. 2,5-Bis(trifloroasetoksimetil)tiyofen (24)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu 107
Şekil 4. 45. 2,5-Bis(azürokarbonil)tiyofen (27)'in ^{1}H-NMR Spektrumu..... 110
Şekil 4. 46. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 113
Şekil 4. 47. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in ^{13}C-NMR Spektrumu 114
Şekil 4. 48. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in IR Spektrumu..... 115
Şekil 4. 49. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in HR-MS Spektrumu 115
Şekil 4. 50. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un ^{1}H-NMR Spektrumu 118
Şekil 4. 51. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un ^{13}C-NMR Spektrumu 119
Şekil 4. 52. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un IR Spektrumu..... 120
Şekil 4. 53. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un HR-MS Spektrumu 120
Şekil 4. 54. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un ^{1}H-NMR Spektrumu 123
Şekil 4. 55. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un ^{13}C-NMR Spektrumu 124
Şekil 4. 56. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un IR Spektrumu..... 125
Şekil 4. 57. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un HR-MS Spektrumu 125
Şekil 4. 58. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 128
Şekil 4. 59. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in ^{13}C-NMR Spektrumu 129

Şekil 4. 60. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in IR Spektrumu 130
Şekil 4. 61. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in HR-MS Spektrumu 130
Şekil 4. 62. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 133
Şekil 4. 63. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin ^{13}C-NMR Spektrumu 134
Şekil 4. 64. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin IR Spektrumu..... 135
Şekil 4. 65. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin HR-MS Spektrumu 135
Şekil 4. 66. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu 138
Şekil 4. 67. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu 139
Şekil 4. 68. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün IR Spektrumu..... 140
Şekil 4. 69. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün HR-MS Spektrumu 140
Şekil 4. 70. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu 143
Şekil 4. 71. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu 144
Şekil 4. 72. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün IR Spektrumu..... 145
Şekil 4. 73. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün HR-MS Spektrumu 145
Şekil 4. 74. 2,5-Bis(hidroksimetil)furan (36)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 147
Şekil 4. 75. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un ^{1}H-NMR Spektrumu 150
Şekil 4. 76. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un ^{13}C-NMR Spektrumu 151
Şekil 4. 77. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un IR Spektrumu..... 152
Şekil 4. 78. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un HR-MS Spektrumu 152
Şekil 4. 79. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 156
Şekil 4. 80. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in ^{13}C-NMR Spektrumu 157
Şekil 4. 81. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in IR Spektrumu 158
Şekil 4. 82. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in HR-MS Spektrumu 158
Şekil 4. 83. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın ^{1}H-NMR Spektrumu 161
Şekil 4. 84. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın ^{13}C-NMR Spektrumu 162

Şekil 4. 85. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın IR Spektrumu 163
Şekil 4. 86. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın HR-MS Spektrumu 163
Şekil 4. 87. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 166
Şekil 4. 88. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin ^{13}C-NMR Spektrumu 167
Şekil 4. 89. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin IR Spektrumu 168
Şekil 4. 90. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin HR-MS Spektrumu 168
Şekil 4. 91. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu 171
Şekil 4. 92. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu 172
Şekil 4. 93. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün IR Spektrumu 173
Şekil 4. 94. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün HR-MS Spektrumu 173
Şekil 4. 95. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu 176
Şekil 4. 96. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu 177
Şekil 4. 97. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün IR Spektrumu 178
Şekil 4. 98. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün HR-MS Spektrumu 178
Şekil 4. 99. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 181
Şekil 4. 100. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in ^{13}C-NMR Spektrumu 182
Şekil 4. 101. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in IR Spektrumu 183
Şekil 4. 102. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in HR-MS Spektrumu 183
Şekil 4. 103. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (46)'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 186
Şekil 4. 104. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (46)'nın IR Spektrumu 187
Şekil 4. 105. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (48)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 191
Şekil 4. 106. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (48)'in IR Spektrumu 192

Şekil 4. 107. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un ^{1}H-NMR Spektrumu 195
Şekil 4. 108. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un ^{13}C-NMR Spektrumu 196
Şekil 4. 109. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un IR Spektrumu 197
Şekil 4. 110. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (51)'in ^{1}H-NMR Spektrumu 201
Şekil 4. 111. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (51)'in IR Spektrumu 202
Şekil 5. 1. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün yapısı 203
Şekil 5. 2. 3-(Buta-2,3-dieniloksi)-kolest-5-en (5)'in yapısı 204
Şekil 5. 3. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin yapısı 204
Şekil 5. 4. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un yapısı 205
Şekil 5. 5. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in yapısı 206
Şekil 5. 6. 3-Propinoiloksi- ergosta-5,7,22-trien (13)'ün yapısı 206
Şekil 5. 7. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) ve 3-(Büta-2,3-dienoiloksi)ergosta-5,7,22-trien (19)'un yapısı 207
Şekil 5. 8. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in yapısı 208
Şekil 5. 9. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın yapısı 208
Şekil 5. 10. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin yapısı 209
Şekil 5. 11. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in yapısı 210
Şekil 5. 12. 2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (21)'in yapısı 210
Şekil 5. 13. 2,5-Bis(p-toluensülfonoksimetil)tiyofen (22)'nin yapısı 211
Şekil 5. 14. 2,5-Bis(klorometil)tiyofen (23)'ün yapısı 211
Şekil 5. 15. 2,5-Bis(trifloroasetoksimetil)tiyofen (24)'ün yapısı 212
Şekil 5. 16. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in yapısı 212
Şekil 5. 17. 2,5-Bis(azürokarbonil)tiyofen (27)'nin yapısı 213
Şekil 5. 18. Elde edilemeyen 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-oksometil]tiyofen (28)'in yapısı 213
Şekil 5. 19. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un yapısı 214
Şekil 5. 20. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un yapısı 215
Şekil 5. 21. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in yapısı 216
Şekil 5. 22. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin yapısı 217
Şekil 5. 23. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün yapısı 218
Şekil 5. 24. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün yapısı 219
Şekil 5. 25. 2,5-Bis(hidroksimetil)furan (36)'nın yapısı 220
Şekil 5. 26. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un yapısı 220

Şekil 5. 27. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın yapısı 221
Şekil 5. 28. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in yapısı 222
Şekil 5. 29. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin yapısı 223
Şekil 5. 30. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün yapısı 224
Şekil 5. 31. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün yapısı 225
Şekil 5. 32. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in yapısı 226
Şekil 5. 33. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (46)'nın yapısı 227
Şekil 5. 34. Elde edilemeyen 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (47)'nin yapısı 228
Şekil 5. 35. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (48)'in yapısı 229
Şekil 5. 36. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un yapısı 230
Şekil 5. 37. Elde edilemeyen 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (50)'nin yapısı 231
Şekil 5. 38. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (51)'in yapısı 232
Şekil 5. 39. HT29 hücre hattı ile **7**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 233
Şekil 5. 40. HT29 hücre hattı ile **9**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 234
Şekil 5. 41. HT29 hücre hattı ile **15**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 235
Şekil 5. 42. HT29 hücre hattı ile **16**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 235
Şekil 5. 43. HT29 hücre hattı ile **17**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 236
Şekil 5. 44. HT29 hücre hattı ile **29**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 237
Şekil 5. 45. HT29 hücre hattı ile **30**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 237
Şekil 5. 46. HT29 hücre hattı ile **31**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 238
Şekil 5. 47. HT29 hücre hattı ile **32**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 239
Şekil 5. 48. HT29 hücre hattı ile **40**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 240

Şekil 5. 49. HT29 hücre hattı ile **41**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 240
Şekil 5. 50. HT29 hücre hattı ile **43**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 241
Şekil 5. 51. HT29 hücre hattı ile **44**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 242
Şekil 5. 52. HT29 hücre hattı ile **45**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri 242
Şekil 5. 53. Sağlıklı fibroblast hücre serisi MEF'de 48 saat süreyle **7**, **9**, **11**, **15**, **16**, **17**, **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **40**, **41**, **42**, **43**, **44**, **45** nolu maddelerin uygulamasının hücre canlılığına etkisi, % canlılık ortalama, eğilim çizgisi, R2 denklemi. 244

SEMBOLLER LİSTESİ

α: Alfa

β: Beta

δ: Delta

R: Alkil

d: Dötoro

℃: Santigrat derece

KISALTMALAR LİSTESİ

FTIR: Fourier transform infrared

HRMS: Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi

^{1}H NMR: Proton Nükleer Manyetik rezonans

^{13}C NMR: Karbon 13 Nükleer Manyetik rezonans

DCC: N,N'-disikloheksilkarbodiimid

DMAP: Dimetil aminopiridin

DMSO: Dimetil sülfoksit

mL: Mililitre

mmol: Milimol

mg: Miligram

g: Gram

ppm: Milyonda bir

s: singlet

d: dublet

t: triplet

MHz: Mega hertz

Hz: Hertz

TLC: İnce tabaka kromatografisi

E.N.: Erime noktası

Lit.: Literatür değeri

ESI: Elektrosprey iyonizasyon

TOF: Uçuş zamanlı

MS: Kütle spektroskopisi

m/z: Kütle-yük oranı

EA: Etilasetat

DMF: Dimetil formamid

mDa: Mili dalton

o.s.: Oda sıcaklığı

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Günümüzde birçok adımda sentezlenmiş zor ve düşük verimlerle elde edilen ürünlerin sentezlenmesinden ziyade birkaç adımda sentezlenen bileşiklere yönelik eğilim oldukça artmıştır. Bu tür bileşiklerin en çok kullanıldığı uygulama alanlarından biri de biyolojik aktivite testleridir. Biyolojik aktivite testlerinde kullanılabilecek bileşiklerin sentez planı düşünülen yollardan biri aktivite gösteren doğal bileşiklere benzetilmesidir. Başka bir yol ise bu bileşikler üzerinde aktivite gösterdiği düşünülen grubun yapı üzerinde oluşturulması veya başka bir yapıya modifiye edilmesidir. Bu bileşiklerin sentezinde genellikle yüksek verimde oluşan reaksiyonlar kullanılmaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda kolesterol ve ergosterol gibi hayvansal veya mantarlardan izole edilebilen bileşikler seçildi. Çünkü sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite göstermeleri halinde doğada kolaylıkla ve bol bulunabilir olmaları ilaç ve sağlık sektörü adına oldukça önemlidir. Bu bileşiklerin sentezinde son yıllarda oldukça popüler olan ve oldukça yüksek verimlerde gerçekleşen 1,2,3-triazol oluşumu kullanılmaktadır. Ayrıca bu triazol kökünün kendisinin de bazı kanser ilaçlarında bulunduğu bilinmektedir. Triazol oluşumu kullanılarak kolesterol ve ergosterol türevlerinin dimer yapıları sentezlendi. Dimer yapısının oluşturulabilmesi için ise merkez grup olarak tiyofen ve furan halkaları seçildi.

Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları aydınlatıldıktan sonra antikanser özellikleri incelendi.

BÖLÜM 2

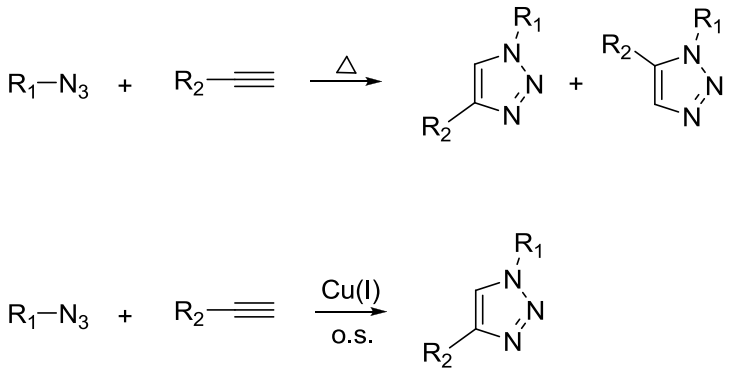
KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Klik Kimyası

Klik terimi ilk olarak Sharpless vd. tarafından 2001 yılında tanımlandı. Bir reaksiyonun klik reaksiyonu olarak tanımlanabilmesi için ürünlerin stereoseçici olarak yüksek verimle elde edilmesi ve yan ürünlerin kromatografik yöntemlere gerek kalmadan kristallendirme, destilasyon gibi basit saflaştırma yöntemleri ile ayrılması gerekmektedir. Ayrıca reaksiyonun basit reaksiyon şartları altında oksijen ve su varlığında bile gerçekleşmelidir. Klik reaksiyonlarına örnek olarak doymamış yapılara siklo katılma reaksiyonları (Diels-Alder, 1,3-dipolar katılma vb), epoksit ve aziridin gibi heterosiklik gergin halkalara nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları, aldol tipi olmayan karbonil reaksiyonları (oksim, hidrazon, amid vb), karbon-karbon çoklu bağlarına yapılan Katılmalar (epoksidasyon, Michael tipi katılmalar vb) verilebilir. Sonuç olarak yukarıdaki tanımdan anlaşılacağı üzere klik kimyası terimi tek bir reaksiyonu içermemekte, bugüne kadar literatüre geçmiş reaksiyon türlerinin yanında bundan sonra bulunabilecek farklı reaksiyon tipleri için de kullanılabilinecek bir terim olarak karşımıza çıkmaktadır. Klik kimyası denildiğinde akla ilk gelen reaksiyon 1,3-dipolarsiklo katılma reaksiyonudur ve bu reaksiyon sonucunda 1,2,3-triazol elde edilmektedir (Kolb, Finn & Sharpless, 2001).

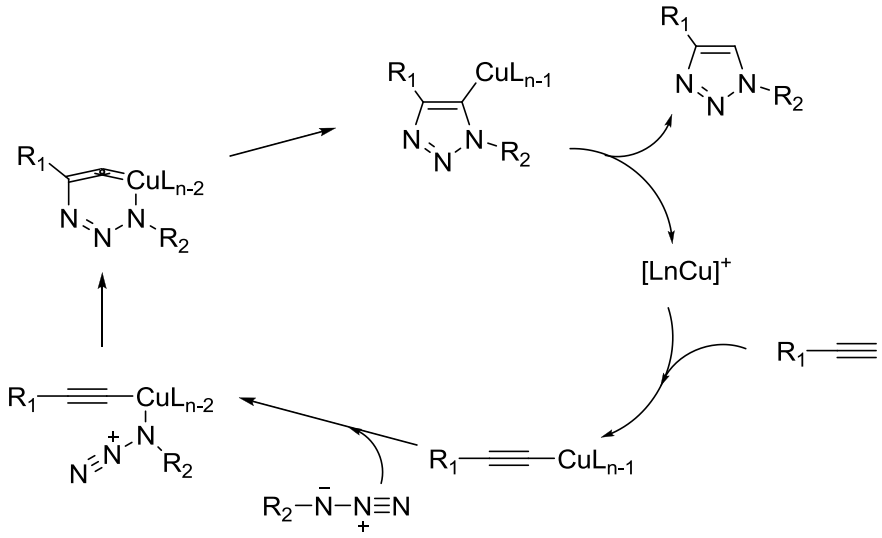
2.1.1. 1,3-Dipolar Siklokatılma reaksiyonu

İlk olarak Huisgen tarafından dikkat çekilen bu reaksiyonda terminal alkin ve azür arasında siklo katılma ile gerçekleşen 1,2,3-triazol oluşumuna dayanmaktadır (Huisgen, 1963). Azür molekülü, patlayıcı özelliğinden dolayı çoğunlukla sentetik olarak amin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılmıştır. Ayrıca azür ile 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu yapıldığında yüksek sıcaklık gerektirmesi ve ürün karışımı (1,4- ve 1,5-) vermesi azür ile yapılan reaksiyonların dezavantajları olarak görülüyordu. Sharpless'ın bakır (I) katalizörlüğünde gerçekleştirdiği 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonunu, oda sıcaklığında gerçekleştirmesi ve seçici olarak 1,4-sübstitüe triazol elde etmesi, azür ile yapılan bu reaksiyonu popüler hale getirmiştir (Şekil 2.1). Bakır (I) kaynağı olarak farklı bileşikler kullanılabilmesine rağmen bakır (II) tuzunun indirgenmesi ile daha saf ve daha düşük maliyetli bakır (I) tuzu elde ederek reaksiyonun gerçekleşebileceğini göstermişlerdir. Reaksiyonun çözücü olarak su kullanıldığında bile gerçekleşebileceği görülmektedir (Rostovtsev, Green, Fokin & Sharpless, 2002).



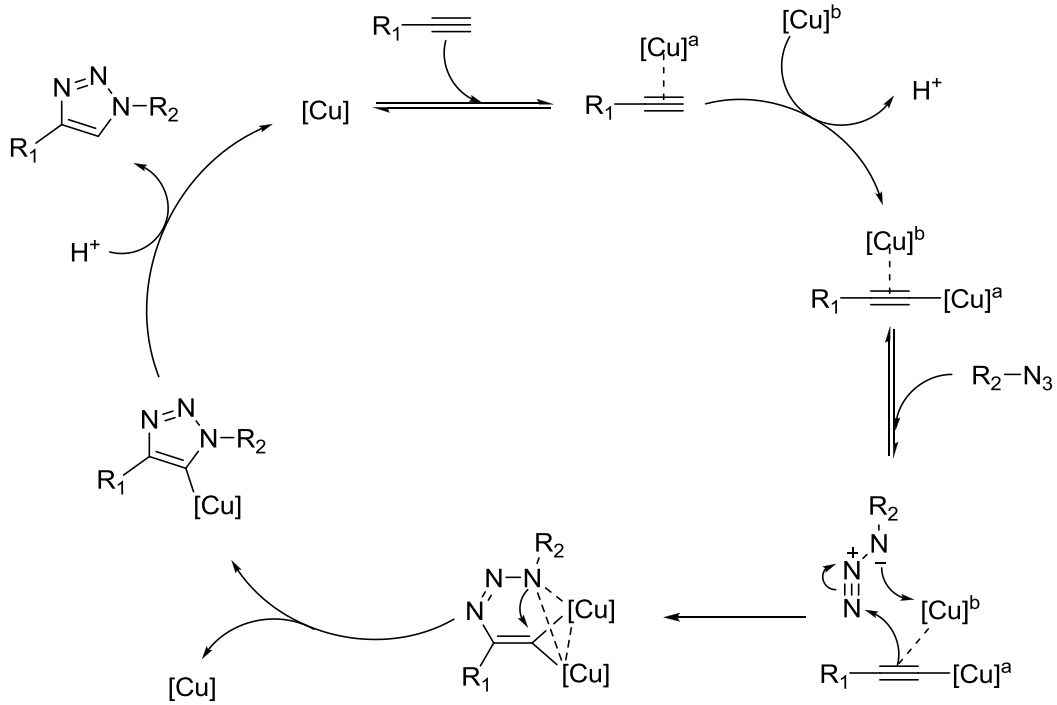
Şekil 2. 1. Bakırsız gerçekleşen triazol sentezi ve bakırla yapılan triazol sentezi

Klik reaksiyonu ile triazol oluşumu için şimdiye dek birkaç mekanizma önerilmektedir. Bunlardan ilki Sharpless, Fokin ve Noodleman tarafından önerilen ve halkalı bir yapıda allen oluşumuna dayanan mekanizmadır. Önerilen mekanizma Şekil 2.2'de görülmektedir (Himo vd., 2005).



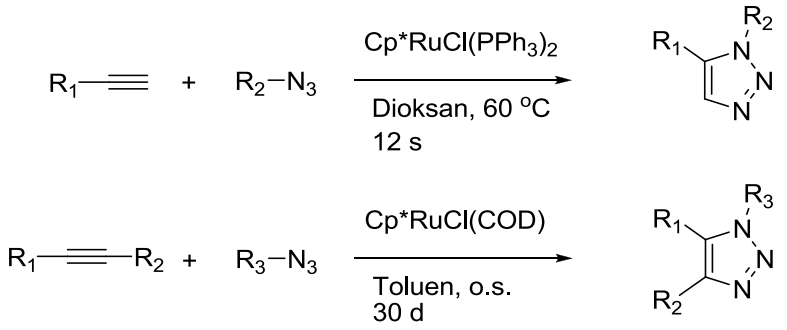
Şekil 2. 2. Sharpless vd. (2005) tarafından önerilen mekanizma

İlk mekanizmanın allen içeren altılı halka üzerinden gerçekleştiği görülmektedir. Fakat buradaki gerilimin fazla olması bilim insanlarını farklı mekanizma arayışlarına yöneltmiştir. Fokin vd. (2013) önerdiği mekanizmada iki bakır atomunun reaksiyon döngüsünde yer almaktadır (Şekil 2.3). Bu önerilen mekanizmayı ispatlamak için iki farklı bakır kaynağı kullanılmış ve bu iki bakırın da siklokatılma adımında rol aldığı görülmüştür (Worrell, Malik & Fokin, 2013).



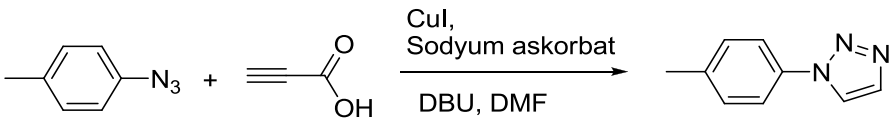
Şekil 2. 3. Fokin vd. (2013) tarafından önerilen mekanizma

Klik reaksiyonu genellikle biyoaktif bileşiklerin sentezi için kullanılmaktadır. Bakır (I) katalizli klik reaksiyonlarının geniş kullanım alanı olmasına rağmen özellikle biyokonjugatların sentezinde, geçiş metalleri için ligand olarak ve yeni maddelerin eldesinde kullanılmaktadır. Yapılan bu ilk klik çalışmalarında bakır katalizli reaksiyonların sadece terminal alkinlerle gerçekleştiği ve 1,4-disübstitüe ürün elde edildiği görülmektedir. Daha sonra bakır yerine rutenyum katalizörü kullanılarak yapılan çalışmalarda ise elde edilen triazolün 1,5-disübstitüe olduğu ve hem terminal hem de iç alkinlerle reaksiyon verdiği görülmektedir (Şekil 2.4) (Rasmussen, Boren & Fokin, 2007; Boren vd., 2008).



Şekil 2. 4. Rutenyum katalizli triazol eldesi

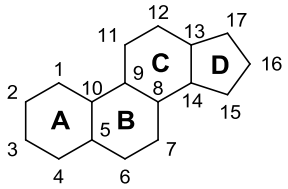
Disübstitüe birçok triazol türevi bileşik bulunmasına rağmen monosübstitüe triazol türevi bileşiklere literatürde oldukça az rastlanmaktadır. Şekil 2.5 teki reaksiyon monosübstitüe triazol türevi bileşiklere örnek olarak verilebilir. Burada aril azür, propinoik asit ile klik reaksiyonuna sokularak triazol türevi elde edildi ve daha sonra bu bileşik dekarboksilasyona uğrayarak monosübstitüe triazol türevine dönüştürüldü (Xu, Kuang, Wang, Yang & Jiang, 2010).



Şekil 2. 5. Monosübstitüe triazol sentezi

2.2. Steroidler

Steroidler yapı olarak 4 halkadan oluşan ve üzerinde bulunan grupların farklılığına göre isimler alan bileşiklerdir. Bu yapılardaki halkaların daha iyi bir şekilde tanımlanabilmesi için A, B, C ve D olarak adlandırılırlar. Şekil 2.6 da steroid karbonlarının numaralandırılması ve halkaların ifade edildiği harfler gösterilmiştir.



Şekil 2. 6. Steran halkasının numaralandırılması

Steroidler insan fizyolojisi ve birçok biyolojik olayın gerçekleşmesinde önemli bir yere sahiptir. Steroid iskeleti üzerinde yapılan değişiklikler, heteroatom veya başka bir grubun ilavesi ile elde edilecek yeni bileşiklerin biyolojik aktivite gösterme potansiyelinden dolayı ilgi çeken bir konu olmuştur (Zhang vd., 2016).

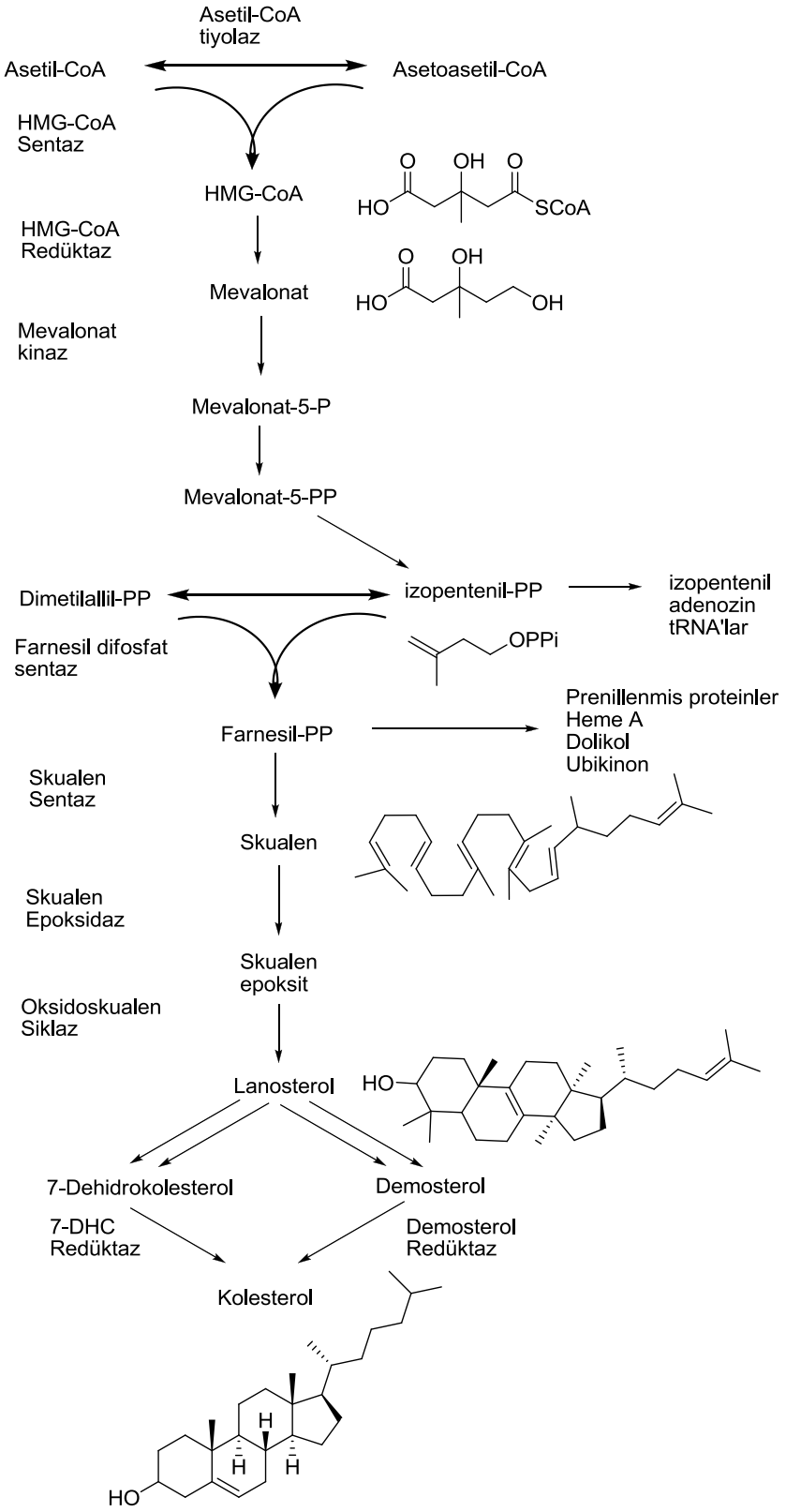
Kolesterolün üzerindeki fonksiyonel atomların modifikasyonu ile vücut içinde farklı biyolojik görevleri üstlenen bileşikler sentezlenmektedir. İnsanlardaki tüm steroid hormonlarının biyosentezinde kolesterol temel yapı taşı olarak görev almaktadır. Ayrıca safra asitlerinin ve D vitamininin biyosentezinde kolesterolün rolü büyüktür ve hücre zarını oluşturan temel bileşenlerden biridir (Özdemir vd., 2017).

Kolesterol ilk olarak 1815'de safra kesesi taşında M.E. Chevreul tarafından keşfedildi ve bu bileşiğe kolesterin adını verdi. Uzun bir süre bileşiğin ampirik formülü bulunamadı ve 20. Yüzyılın başında bileşiğin alkol grubu ve bir çift bağ içerdiği biliniyordu. Bu yüzden bileşiğin yapısının aydınlatılabilmesi için birçok çalışma yapılmalıydı. A. Windaus ve H. Wieland 1928 yılında yaptığı bir çalışmada tam olarak doğru olmasa da kolesterolün dört halkalı bir sistemden oluştuğunu belirttiler. H. Wieland ve E. Dane 1932 yılında yapıyı tam olarak aydınlattılar (Vance & Van den Bosch, 2000).

Kolesterol; yapı, akışkanlık ve membran yönetiminde etkin bir rol alarak ökaryotik hücrelerin genel bütünlüğünü korumasında önemli bir yere sahiptir ve hücre yapısında yaygın bir şekilde bulunabilir. Kolesterolün biyosentezinde meydana gelen ilk

sterol lanosteroldür. Lanosterolün, kolesterole dönüştüğü bilinmektedir. Bu dönüşüm basamakları arasında oluşan 7-dehidrokolesterol ve demostreol gibi sterollerin lipid membranlarının yoğunlaşması ve düzenlenmesinde kolesterol gibi bir etkiye sahip olmaması ise oldukça ilginçtir. Bu yüzden kolesterolün membran içerisindeki etkileşimleri tam olarak açıklanamamaktadır ve bu durum bu konuyu daha cazip bir hale getirmektedir (Mydock-McGrane, Rath & Covey, 2014).

Karaciğer dışındaki çoğu hücrelerde, kolesterol yeniden sentezlenerek elde edilmektedir. Kolesterol, izoprenoidler ile Asetil-CoA'dan sentezlenmektedir ve biyosentez yolu üzerinde en az dört enzim etkin olarak görev almaktadır. Kolesterolün biyosentezine bakacak olursak steroller, iki karbon üzerinden Asetil-CoA ile elde edildiği geldiği görülmektedir. Kolesterol biyosentezi Şekil 2.7 de verilmiştir (Vance & Vance, 2002).



Şekil 2. 7. Kolesterolün biyosentez şeması

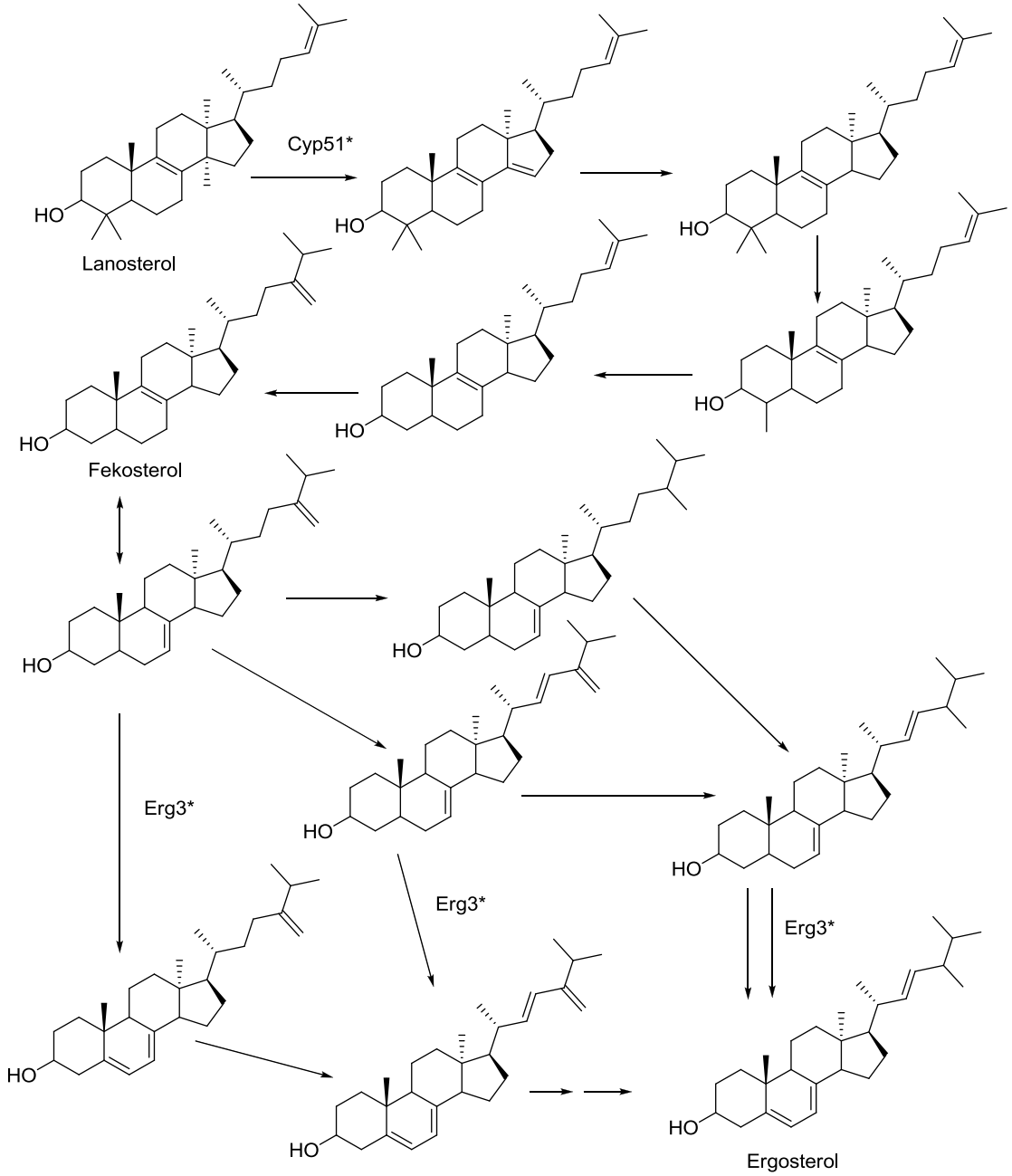
Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2008 yılında yapılan bir araştırmada ölüm nedenleri arasında iskemik kalp rahatsızlıklarının birinci sırada, inme ve diğer serebrovasküler rahatsızların ise ikinci sırada olduğu görülmekteydi. Bu hastalıkların ana nedenin kandaki yüksek kolesterol olması bu bileşiğe kötü bir ün kazandırdı. Yine de kolesterol birçok rahatsızlığın temeli gibi görünse de kötü bir bileşik olarak algılanmamalıdır. Çünkü kolesterolsüz bir yaşam düşünülemez. İçerik açısından iyi ve kötü huylu kolesterolün ayrımının yapılması gerekir. Kolesterol su bazlı olan kan dolaşımında çözünmez bunun için vücut kolesterol ve diğer yağları lipoprotein içerisine alarak kan ile karışabilir hale gelmesini sağlar. Lipoprotein içerisindeki kolesterol veya yağ oranı çok yüksek ise bu yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olarak adlandırılır. Genellikle bu terim iyi huylu kolesterol olarak kullanılır. Eğer lipoprotein içerisindeki yağ oranı düşük ise bu düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) olarak adlandırılır yani kötü huylu kolesteroldür. Eğer kanda HDL düşük LDL yüksek konsantrasyonda mevcut ise iskemik kalp rahatsızlığı ve serebrovasküler hastalıkların ana sebebi olan ateroskleroz'a sebebiyet verebilir. Ateroskleroz kan damarlarında kolesterol gibi yağların birikmesiyle oluşur. Ateroskleroz; safra asidi, membranlar ve steroid üretimi için ihtiyaç duyulan miktarı aşan gıdaların tüketimi veya düzensiz sentezi ile kandaki kolesterol miktarının artmasından meydana gelir (Cerqueira vd., 2016).

Başka bir steroid türevi ise mayalarda, küflerde, yenilebilir ve sağlıklı mantarlarda bulunabilen ergosteroldür. Ergosterol hammadde ve steroid içeren tıbbi kaynaklarda ara basamak olarak kullanıldığından önemli bir sterol türevidir. Progesteron, kortizon ve başka ilaç türevlerinin sentezinde kullanılmaktadır. Ergosterol hücre membranlarında akışkanlık, geçirgenlik ve bütünlük gibi önemli görevleri yerine getirmekte, alan genişlemesine karşı direnç ve sertlik eğilimini artırarak yağlı fosfolipid açil zincirinin moleküler hareketini kısıtlayarak akışkan lipid tabakalarının yoğunlaşmasını sağlar. Ayrıca kitin sentezinde de rol oynar. Bu bileşik üç numaralı karbon atomunda bulunan hidroksil grubu üzerinden fonksiyonlandırılmaktadır (Lin vd., 2017).

Ergosterol herhangi bir sterolün sentezlenemediği bilinen *Pythium* ve *Phytophthora* hariç çoğu mantarda baskın olarak bulunur. Ergosterol'de kolesterol gibi birçok enzimatik reaksiyon üzerinden Asetil-CoA'dan sentezlenir. Kolesterol sentezinde olduğu gibi skualenden sonra lanosterol oluşarak elde edilmektedir. Ergosterol ve

lanosterol arasındaki dönüşüm membran üzerindeki enzimler tarafından gerçekleştirilen birçok reaksiyon sonucunda elde edilir (Chung vd., 2000).

Ergosterolün biyosentez yolu aydınlatılarak yeni antifungal ilaçların sentezinde yararlı olabileceği düşünülmüş ve antifungal ilaç direnç mekanizmasının aydınlatılması için *Aspergillus fumigatus* mantar patojeninde ergosterol biyosentezi incelenmiştir. Bu biyosentez yolu Şekil 2.8 de gösterilmektedir (Alcazar-Fuoli vd., 2008).



Şekil 2. 8. *Aspergillus fumigatu*'daki tahmini Ergosterol biyosentezi

2.3. Tiyofen ve furan

Organik kimyanın gelişimi bilimin birçok alanına önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Genel olarak bakıldığında literatüre giren her yeni bileşiğin yapısında en az bir tane heterosiklik yapının varlığı görülmektedir. Bundan dolayı birçok uygulamada kullanılabilme potansiyeline sahip olan heterosiklik bileşikler araştırmalarda önemli bir yer tutmaktadır (Sysak & Obmińska-Mrukowicz, 2017). Çoğu ilacın yapısında beş halkalı heterosiklik bileşiğin mevcut olduğu görülmektedir. Tiyofen ve furan yapıları beş halkalı heterosiklik bileşiklerin en bilinen üyeleri arasındadır. Bu tarz bileşikler ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin geliştirilmesinde fenil gibi grupların biyoizosteri olarak kullanılmaktadır (Gramec, Mašič & Dolenc, 2014).

2.3.1. Tiyofen

Tiyofen molekülü önemli bir izoster olmakla birlikte ilaçların etkisini artırdığı görülmüştür. Öte yandan tiyofen halkasını içeren ilaçların bazı durumlarda metabolizmada reaktif moleküller üreterek toksik bir etki oluşturduğu bilinmektedir. Metabolizma içerisinde oluşan bu reaktif moleküller tiyofen-S oksit ve tiyofen epoksit gibi yapılardır. Bunlar oldukça reaktif moleküllerdir ve küçük moleküller ile reaksiyona kolaylıkla girebilirler. İstenilmeyen başka bir durum da bu tür yapıların protein kalıntıları ile reaksiyona girmesidir. Tiyofen içeren bazı ilaçlar bu ciddi yan etkilerinden dolayı piyasadan geri çekilmiştir. Bu toksik etkiyi oluşturmayan ve tiyofen grubunu içeren bazı ilaçların da olduğu bilinmektedir. Bu tür ilaçlara örnek olarak antidepresan olarak kullanılmış duloksetin verilebilir. Duloksetin tiyofen grubu içermesine rağmen toksik etki oluşturan reaktif moleküllere dönüşmemektedir. Ayrıca bu tarz ilaçların etki gösterebilmesinin tiyofen halkasına bağlı olduğu görülmüştür. Tiyofen halkası içeren bazı ilaçların ciddi yan etkileri olmasına rağmen bu yan etkilerin aynı zamanda günlük doz miktarı ile ilgili olduğu da bilinmektedir. Bu yüzden tiyofen halkası içeren ilaçlarda günlük doz miktarı çok önemlidir. Günlük doz miktarı düşük olan bu tür ilaçlarda reaktif moleküllerin oluşmadığı görülmektedir (Gramec vd., 2014). Bu bilgiler ışığında

tiyofen içeren bileşiklerin yan etkileri olabilmesine rağmen ilaç etken maddelerinde kullanılabileceği görülmektedir.

2.3.2. Furan

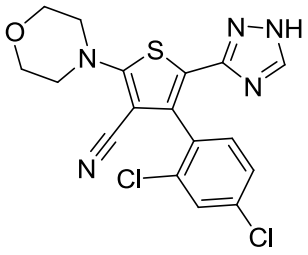
Doğal veya sentetik yollardan elde edilen furan türevlerinin, farmasötik uygulama alanlarının çokluğu bu tür bileşiklere olan ilgiyi arttırmıştır. Doğal yollardan elde edilmiş furan türevleri antitümör, antispazmodik ve antimikrobiyal gibi biyolojik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca zirai biyodüzenleyicilerde, fotohassaslaştırıcılarda, kozmetikte kullanılan bileşiklerde, uçucu yağlarda, uçucu ve aroma verici bileşiklerin de furan türevlerini içerdiği bilinmektedir (Zonatta vd., 2007).

Polisübstitüe veya dihidro furanlar doğal bileşiklerin çoğunda bulunabilen önemli bileşiklerdir. Furanların biyolojik aktivite gösterebilmesi ve organik moleküllerin inşasında yer alması sentez yapan organik kimyacıları cezbetmekte ve bu grubu popüler hale getirmektedir (Chen vd., 2017).

2.4. Triazol halkası, kolesterol, ergosterol, tiyofen ve furan türevlerinin uygulama Alanları

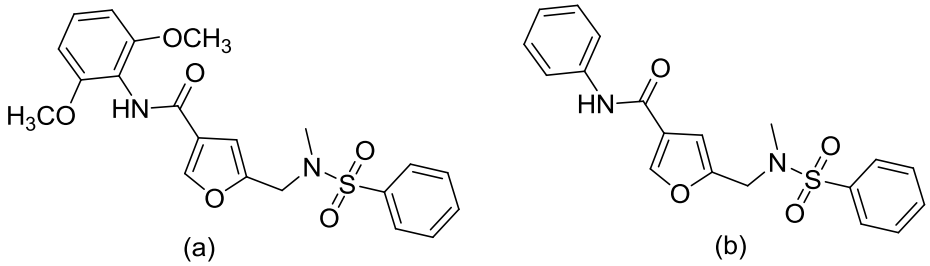
2.4.1. Tiyofen ve furan ile yapılan çalışmalar

Tiyofen halkası üzerinde yapılan değişiklikler sayesinde çoğu uygulamada bu tür bileşiklere rastlamak mümkündür. Özellikle tiyofen halkası içeren bileşiklerin biyolojik aktivite göstermesi oldukça önemli olan bir uygulama alanıdır. Bu uygulama alanındaki çalışmalardan bir tanesinde PI3K inhibisyonu yapılarak oral tümör aktivitesi gösteren tiyofen türevi bileşik tespit edilmiştir. Bu bileşik 7000 kattan daha fazla seçici ve inhibe ettiği bulunmuştur. Aynı zamanda bu bileşiğin nanomolardan daha küçük konsantrasyonda bile etkili olduğu bulunmuştur. Bu tiyofen türevinin in vivo ve in vitro çalışmalarda çok iyi sonuçlar gösterdiği açıklanmıştır. Aktivite gösteren bu bileşik Şekil 2.9 da görülmektedir (Liu vd., 2011).



Şekil 2. 9. Oral tümör aktivitesi gösteren tiyofen türevi

Oksijen içeren heterosiklik bileşikler biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı oldukça revaçta olan bir konudur. Furan halkası içeren bileşiklerin geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır. Bu bileşiklere hem zararlılarla mücadelede (böcek veya bitki öldürücü olarak) kullanılan hem de biyolojik aktivite gösteren bileşiklerde rastlanmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda bu tür bileşiklerin antimikrobiyal özellik gösterdiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada furan molekülü 2,4-konumundan fonksiyonlandırılmış ve elde edilen bileşiklerin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkinliği incelenmiştir. Çalışma sonucunda sentezlenen bu moleküllerin bazılarının gram pozitif bakterilere bazılarının ise gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu Şekil 2.10 da görülmektedir (Malladi, Nadh, Babu & Babu, 2017).

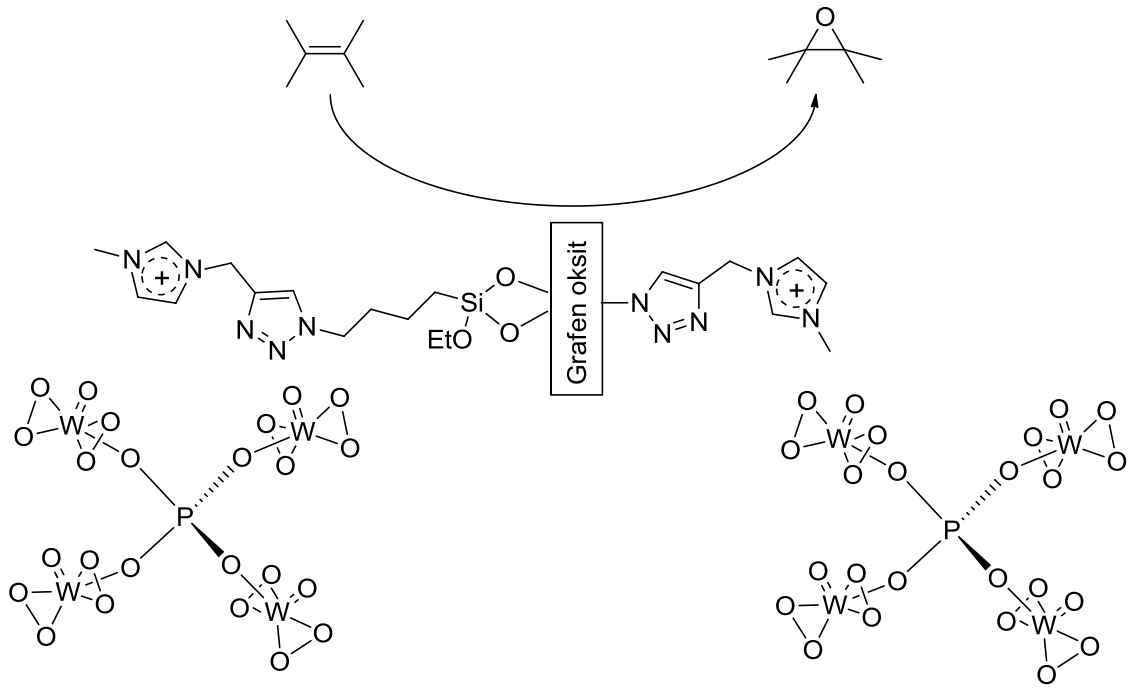


Şekil 2. 10. (a) Gram negatif bakteriye karşı etkili olan bileşik (b) Gram pozitif bakteriye karşı etkili olan bileşik

2.4.2. Klik reaksiyonu ve uygulama alanları

Klik reaksiyonu sonucunda elde edilen triazol türevi bileşiklerin farmakolojik alanlardan polimerik alanlara kadar geniş bir alanda kullanımı olduğu bilinmektedir. Bu kullanım alanlarından biri de klik reaksiyonu ile katalizör sentezidir. Bu sentezde grafen oksitteki –OH, –COOH, epoksit gibi gruplar azür gruplarına dönüştürülmüş ve alkin

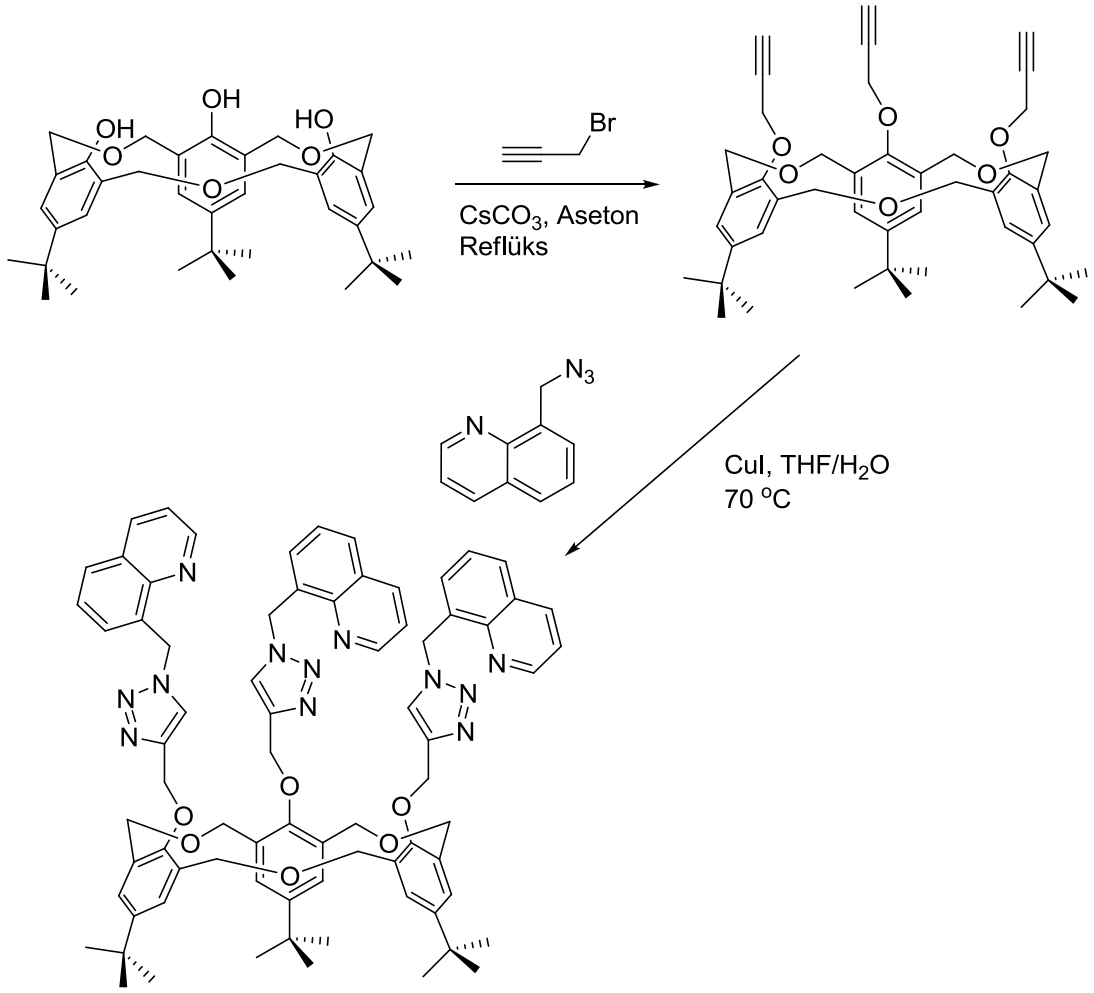
grubu bulunduran katyonik yapıdaki bir molekül ile klik reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu katyonik yapıya peroksofosfotungstat anyonları katılarak yapıya iyonik olarak tungsten bağlanmıştır (Şekil 2.11). Sentezlenen bu yapı olefinlerin epoksidasyonunda kullanılmaktadır. Katalizör olarak aktif olmasının yanında bu yapı önemli bir aktivite kaybı göstermeksizin tekrar tekrar kullanılabileceği görülmektedir (Masteri-Farahani & Modarres, 2017).



Şekil 2. 11. Klik reaksiyonu ile sentezlenen grafen oksit katalizörü

Birçok uygulama alanında yer bulan klik reaksiyonu sensör çalışmalarında da kullanılmaktadır. Metal iyonlarının tanınması ve belirlenmesi, biyolojik, çevre ve kimyasal süreçler için önemlidir. Gerekli iz elementleri arasında yer alan demir, enzim katalizinde, demir-oksijen metabolizmasında ve DNA sentezinde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca demir eksikliği veya fazlalığı sonucunda anemi, karaciğer, böbrek, şeker ve kalp hastalıkları gibi rahatsızlıkların oluştuğu bilinmektedir. Demir metalinin bu önemli görevlerinden dolayı belirlenmesi de önemlidir. Bu yüzden demir metalinin düşük konsantrasyonda bile varlığının ispatı için klik reaksiyonu kullanılarak yeni bir sensör geliştirilmiştir Bunun için Hekzahomotrioksokaliks[3]aren başlangıç maddesi

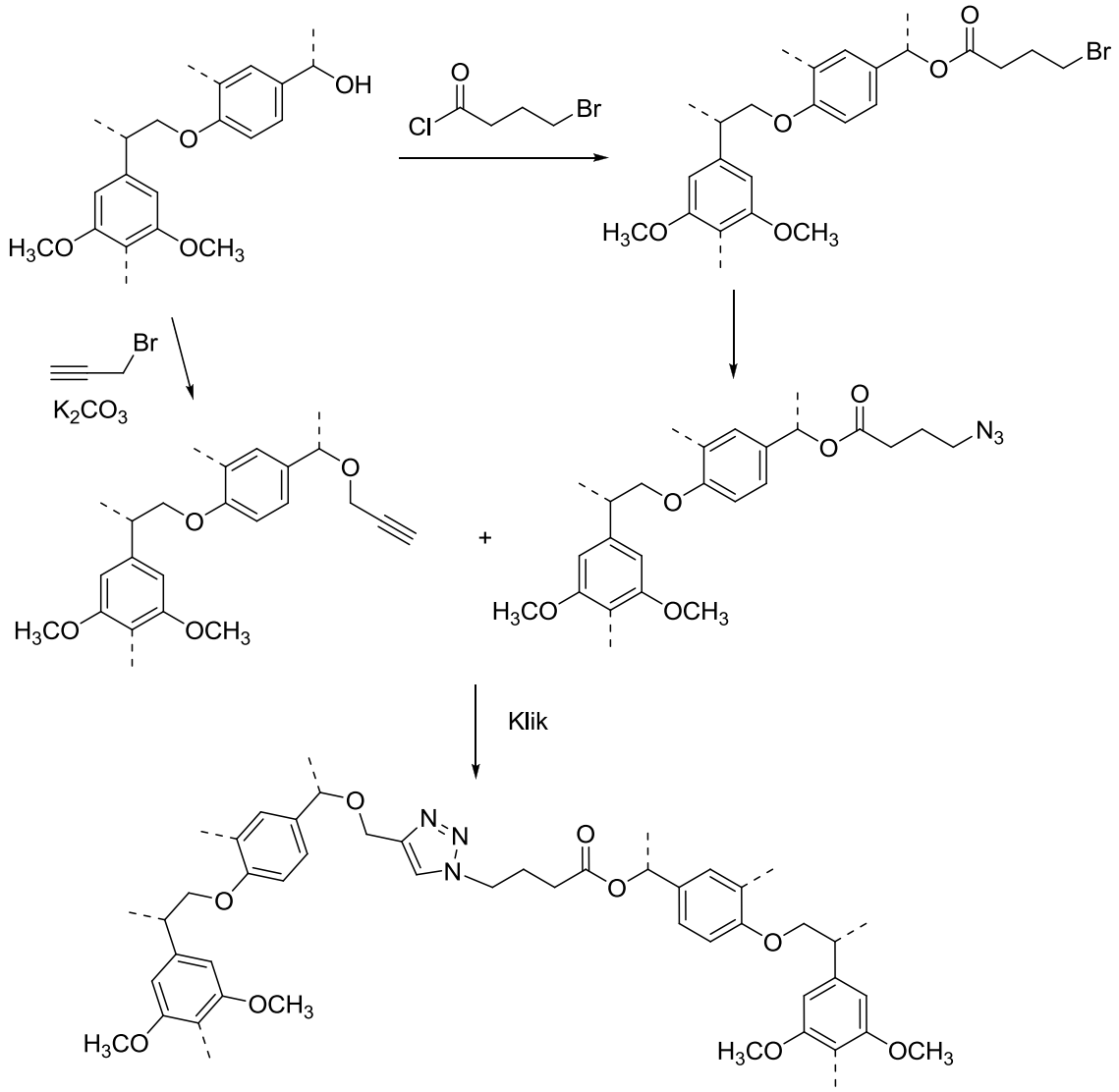
olarak kullanılıp hidroksil gruplarına proparjil bağlanmıştır. Yapı üzerinde terminal alkin oluşturulduktan sonra azid grubu içeren kinolin grubu ile klik reaksiyonu yapılmış ve elde edilen bileşik sensör olarak kullanılmıştır (Şekil 2.12). Bu çalışma sonucunda demir konsantrasyonu 10^{-7} M olsa bile sensörün cevap verebildiği görülmüştür (Wu vd., 2017).



Şekil 2. 12. Fe^{+3} sensörü olarak kullanılan klik bileşiği

Organik maddelere ve fosil yakıtlara olan bağımlılığı azaltmak için geri dönüştürülebilir maddelerin eldesi önemli bir işlemdir. Düşük maliyetleri, kolay elde edilebilmeleri, kendine özgü özellikleri ve doğada parçalanabildikleri için doğal ve yenilenebilir kaynaklardan elde edilen polimerler büyük ilgi çekmektedir. Lignin ağaçlarda ve bitkilerde bulunabilen doğal bir polimerdir. Lignin ucuz dolgu maddesi, yüzey aktif madde ve katkı maddesi gibi kullanım alanlarına sahiptir. Lignin kullanarak geri dönüştürülebilen polimerler sentezlenebileceği de literatürde gösterilmiştir (Şekil

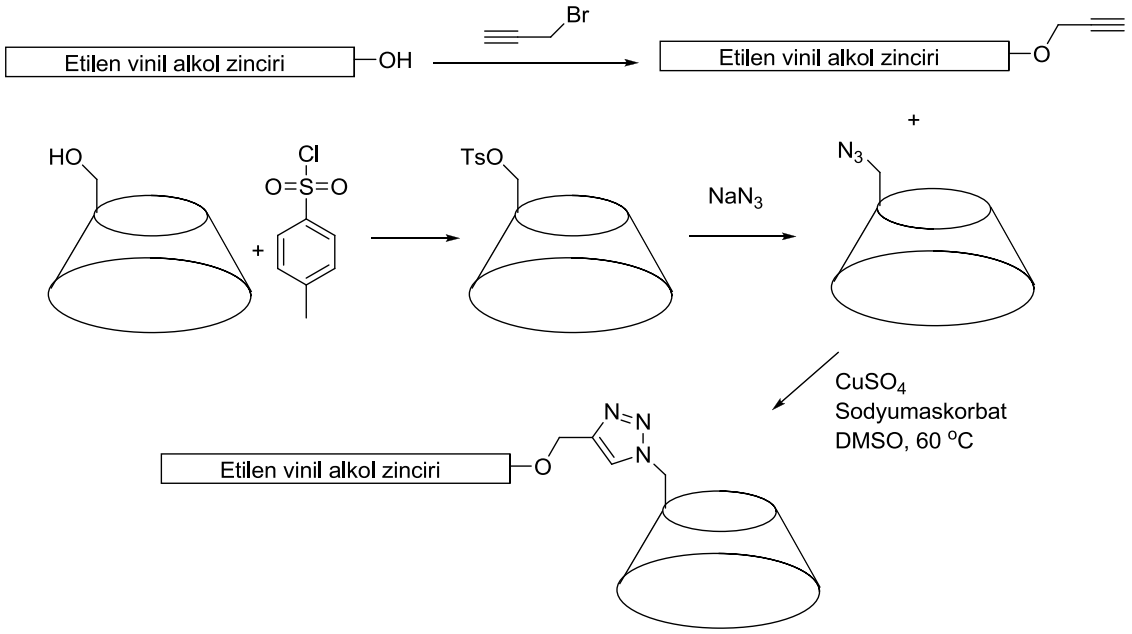
2.13). Örneğin Han vd. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, lignin üzerindeki hidroksil grubu proparjil türevine dönüştürülmüş ve başka bir lignin grubu da esterleştirildikten sonra azür türevine çevrilmiştir. Böylece terminal alkin ve azid grubu içeren lignin türevi bileşikler elde edilerek klik reaksiyonu ile geri dönüştürülebilir polimerler sentezlenmiştir (Han vd., 2016).



Şekil 2. 13. Lignin molekülleri arasında gerçekleştirilen klik reaksiyonu

Biyoteknolojinin hızlı gelişimi daha güçlü ve daha etkili ayırma yöntemleri gerektirmektedir. Kolon kromatografisi bu yöntemlerden biri olmakla beraber kolon kromotografisinde kolon kurulumu ve artan polarite ayarı yapmak gibi bazı zorluklar bulunmaktadır. Bu yüzden de afinite membranları geliştirilmiştir. Membran

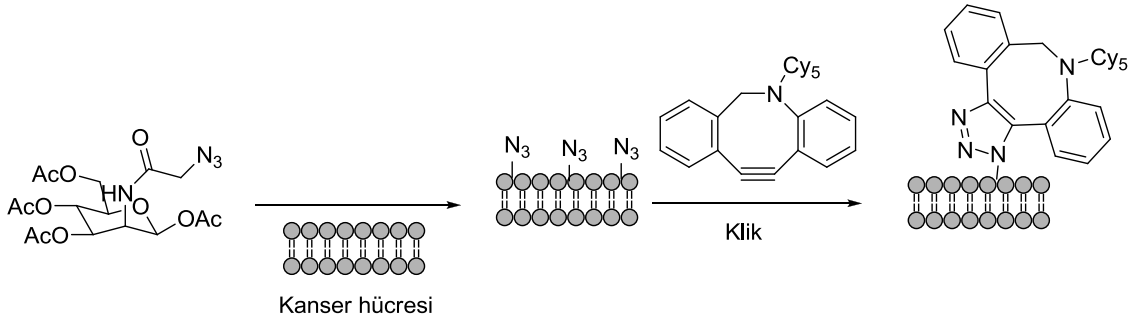
filtrasyonunda afinite membran içerindeki ligandlar çözeltide arzu edilen biyomolekülleri yapısına bağlayabilmektedir. Biyomoleküllerin hızlı bir şekilde ayırılabilmesinde önemli bir metottur. Yapılan çalışmalarda bovin serum albümin, protein, lizozim, insan immunoglobulini, laktoferrin, virüsler, triptofanlar ve DNA gibi biyomoleküllerin ayırımı yapılabilmiştir. Lizozim bağlaması için siklodekstrin bazlı afinite membran Şekil 2.14 de gösterildiği gibi klik reaksiyonu kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen bu membran etilen vinil alkol bazlı membrana göre üç kat daha fazla adsorpsiyon yapabildiği görülmüştür (Lin vd., 2017a).



Şekil 2. 14. Afinite membranın içeriğinde kullanılan molekülün sentezi

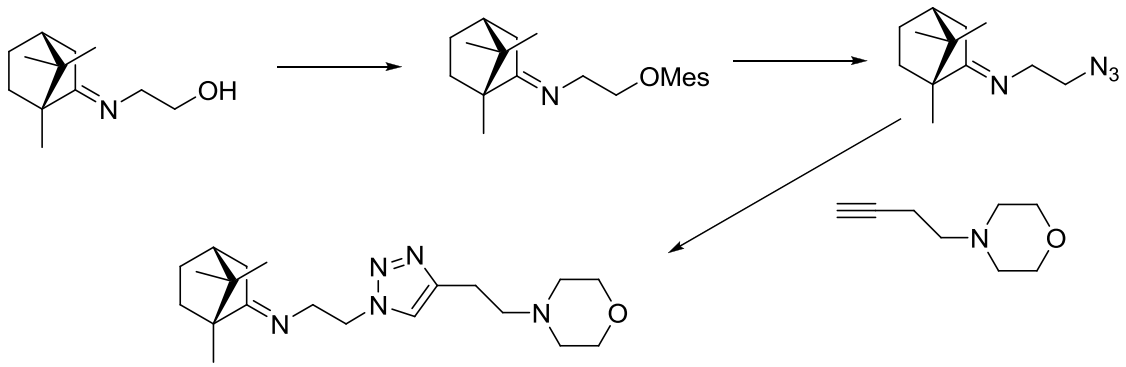
Klik reaksiyonu genel olarak polimerik ve biyolojik çalışmaların büyük bir kısmında etkin olarak kullanılmaktadır. Yaygın olarak biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezinde veya biyomoleküllerin etiketlenmesinde kullanılarak biyolojik olayların açıklanmasına yardımcı olur. Son yıllarda yapılan araştırmalarda kanser hücrelerinin etiketlenmesine duyulan ilginin arttığı görülmektedir. Etikteleme işlemi için üzerinde fonksiyonel grup bulunduran ve doğal olmayan şekerler kullanılmaktadır. Şekil 2.15 de gösterildiği gibi yapılan bir çalışmada tetraacetil N-azidoasetilmannozamin gibi yapay bir şeker önce kanserli hücreye yerleştirilmiş ve daha

sonra dibenzosiklooktin ile klik reaksiyonu gerçekleştirilerek kanserli hücre üzerinde etiketleme gerçekleştirilmiştir (Wang vd., 2016).



Şekil 2. 15. Kanser hücresinin görüntülenmesinde kullanılan bakırsız klik reaksiyonu

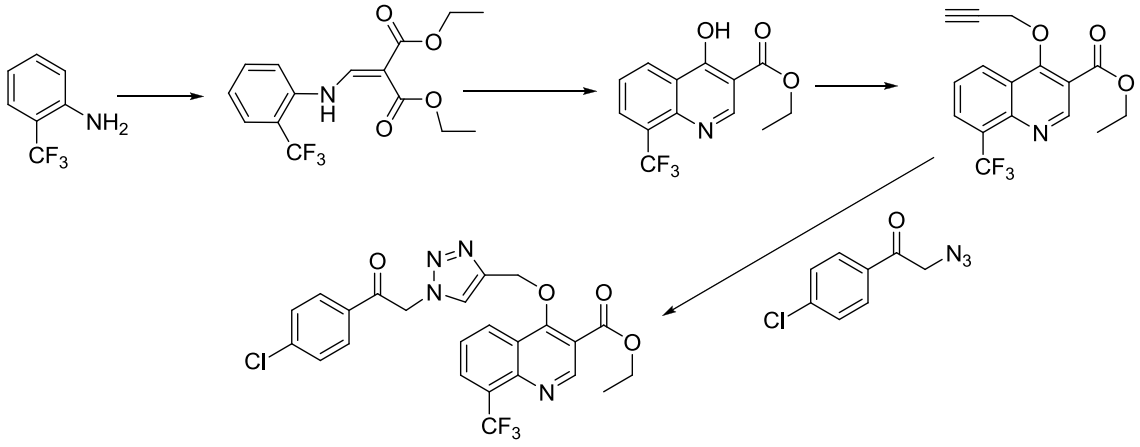
Grip virüsleri veya omurgalı hayvanlardan insanlara bulaşabilen (zoonotik) hastalıklarda virüsün antijenik alt tipi değişerek ülkeden ülkeye hızla yayılabildiği bilinmektedir. Bu hastalıkların engellenmesinde kullanılan antiviral ilaçların bazılarının bünyesinde triazol halkası içerdikleri bilinmektedir. Antiviral aktivite gösteren bu bileşiklerden bir tanesinin klik yöntemi kullanılarak sentezi Şekil 2.16 da gösterilmiştir (Artyushin vd., 2017).



Şekil 2. 16. Antiviral inhibisyon gösteren bileşiklerden bir tanesi

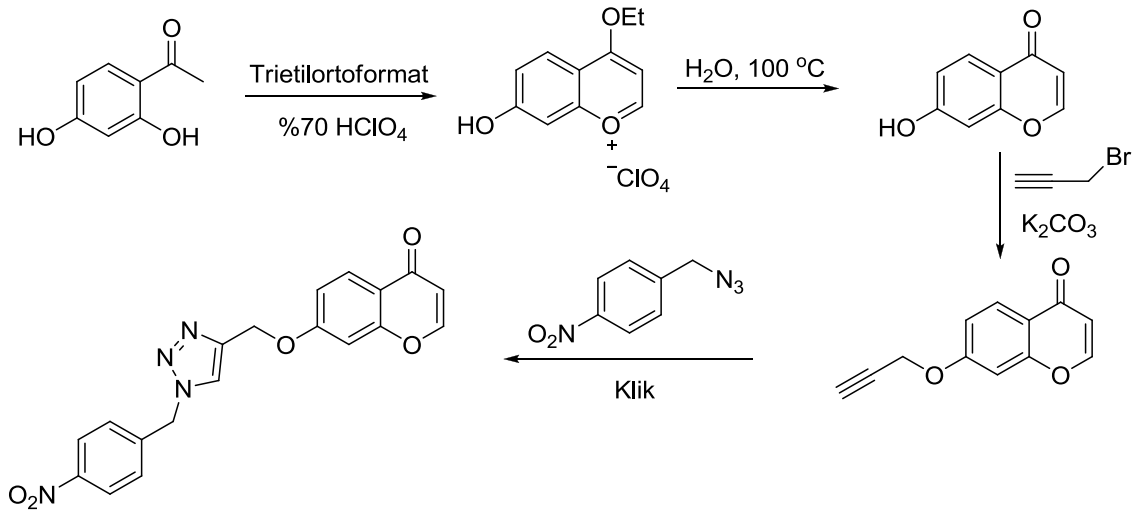
Son yıllarda artan bakteri direncinden dolayı yeni antimikrobiyal malzemelerin üretilmesine olan ihtiyaç artmıştır. Yapılan bir araştırmada klik reaksiyonu kullanarak yağda daha fazla çözünebilen ve hidrojen bağı akseptörü olarak görev yapan florürlü bir bileşik ile bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan kinolin türevi bileşiklerle yapılan

klik reaksiyonu sonucunda triazol türevi bileşikler elde edilmiştir. Bu bileşiklerin antimikrobiyal testlerde aktif oldukları görülmüştür. Aktiflik gösteren bileşiklerden bir tanesi Şekil 2.17 de gösterilmektedir (Garudachari, Isloor, Satyanarayana, Fun & Hegde, 2014).



Şekil 2. 17. Antimikrobiyal özellik gösteren triazol türevi

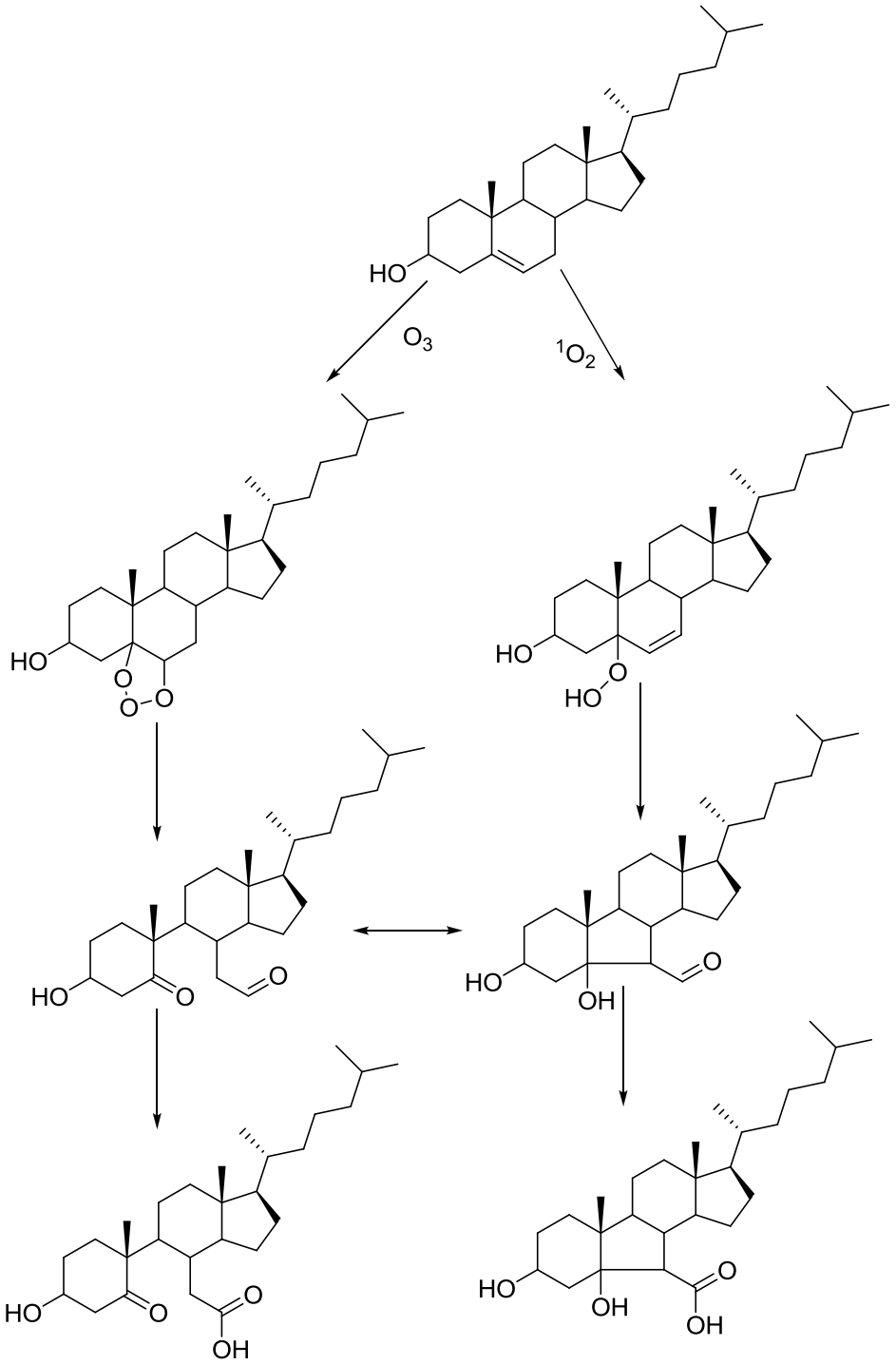
Antikanser özellik gösteren bileşiklerin sentezi için doğal bileşiklere benzetilerek yapılan yeni ilaçların dizaynı ilaç sentezinde kullanılan yollardan bir tanesidir. Benzopiran-2-on ve beş üyeli bir halkadan oluşan geiparvarin insan tümör hücrelerine karşı biyolojik aktivite gösteren bir bileşiktir. Bu bileşik en az yedi basamakta sentezlenmekte ve toplam verimi de yaklaşık %20'yi bulmaktadır. Bu yüzden geiperavin benzeri bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Klik reaksiyonu kullanarak en yüksek antikanser özelliği gösteren bileşiğin sentez şeması Şekil 2.18 de verilmiştir (Zhang vd., 2012).



Şekil 2. 18. Anti kanser özellik gösteren klik bileşiği

2.4.3. Steroidler ve uygulama alanları

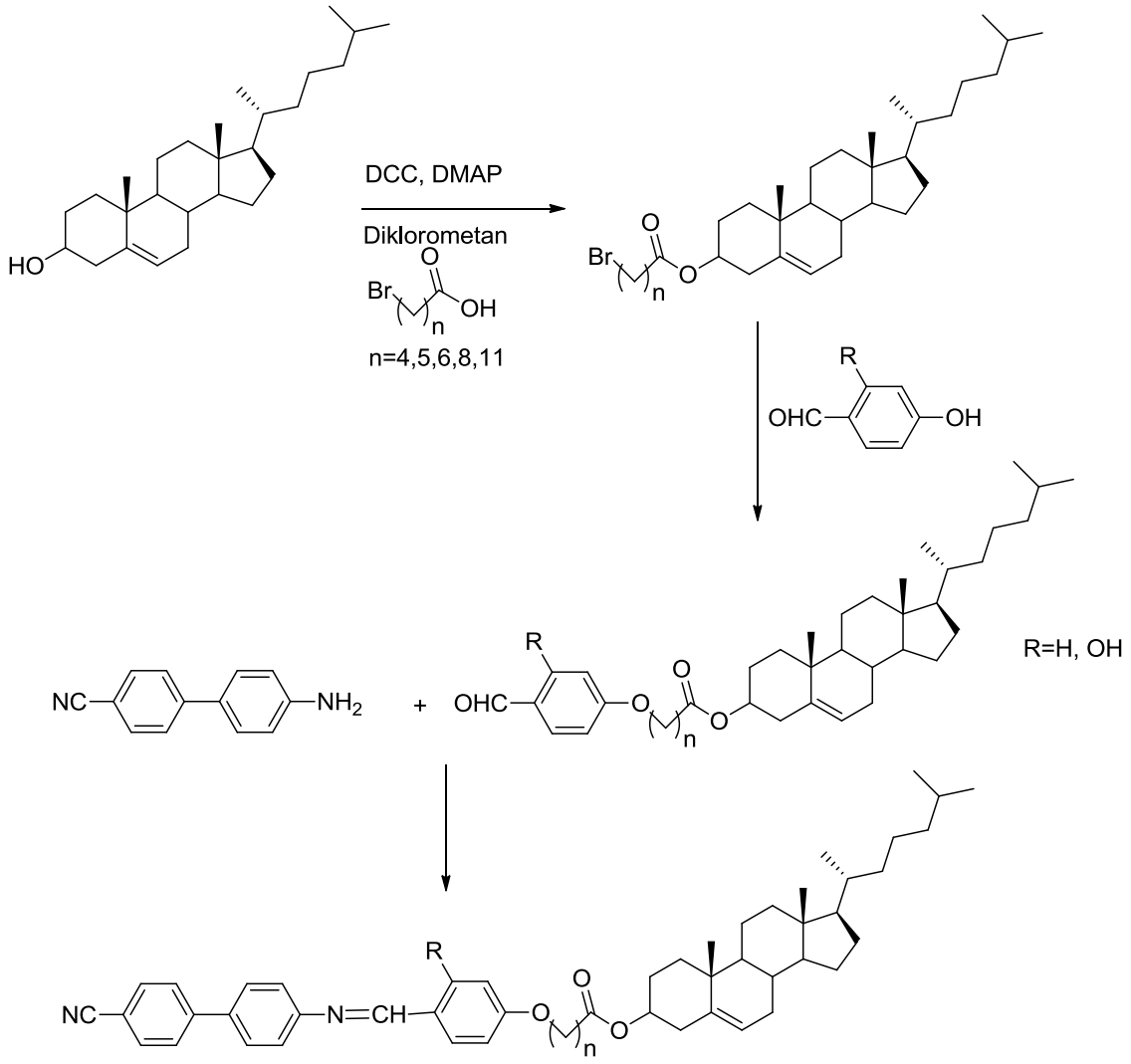
Ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar, bağışıklık sistemi ve kanser gibi klinik vakalarda oksisterollerin önemli bir görevi olduğu düşünülüyor. Oksisteroller enzimatik veya enzimatik olmayan yollardan elde edilebilirler. Enzimatik olarak oluşan oksisteroller, sterol metabolizmasında safra asidi, steroid hormonları oluşumlarının ara basamağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Enzimatik olmayan oksisteroller ise serbest radikallerin genellikle A ve B halkalarına saldırmasıyla oluşurlar. Otooksidasyon terimi enzimatik olmayan yükseltgenme reaksiyonları için kullanılmaktadır. Oksisteroller taşıdıklar potansiyel biyolojik aktivite ve biyoişaretleyici olarak kullanılabildiklerinden dolayı önem kazanmıştır. Bunun için yapılan bir araştırmada kolesterolün otooksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Yapılan oksidasyon reaksiyonlarından bir kısmı Şekil 2.19 da gösterilmektedir (Zerbinati & Iuliano, 2017).



Şekil 2. 19. Kolesterolün ozon ve singlet oksijen ile gerçekleştirlen otooksidasyonu

Günümüzde lipidler, DNA ve protein gibi biyolojik yapıların serbest radikal etkileşimleri ile ilgili çalışmalar büyük önem kazanmıştır. Reaktif radikallik yapıların çeşitli sağlık sorunlarına sebep olduğu bilinmektedir. Metal katalizli reaksiyonlar, atmosferdeki kirlilik ve UV, X-ray ve Gama ışınlarına maruz kalınması bu tür yapıların

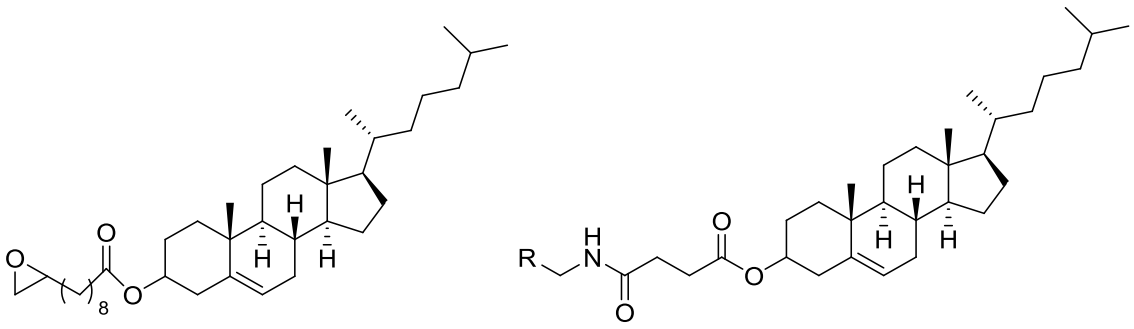
meydana gelmesine neden olmaktadır. Antioksidanlar bu tarz serbest radikallerin oluşumunu önlemektedir. Doğal olarak bulunan birçok antioksidan bulunmakla beraber en iyi bilinen antioksidan askorbik asittir. Yapılan bir çalışmada antioksidan özelliği gösterebilecek kolesterol türevleri sentezlenip (Şekil 2.20), antioksidan aktvitesi askorbik asit ile kıyaslandığında sentezlenen bu yapının çok iyi derecede antioksidan özellik gösterdiği görülmüştür (Kumar, Padmini & Ponnuvel, 2017).



Şekil 2. 20. Antioksidan olarak sentezlenen kolesterol türevi

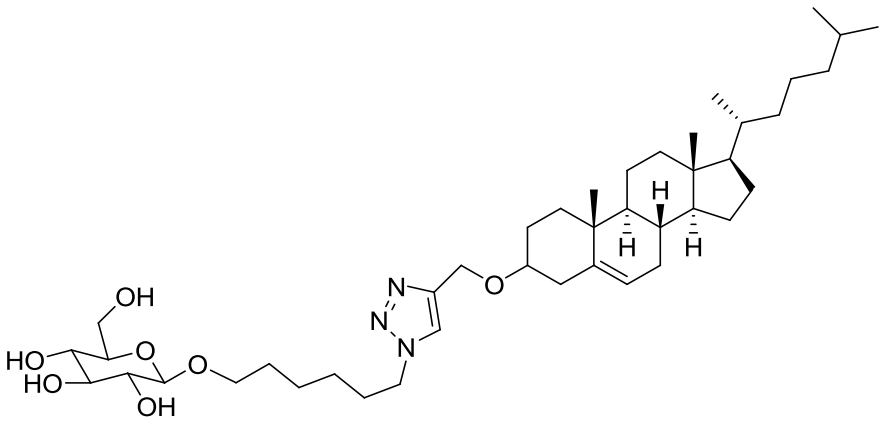
Steroid türevlerinin antimikrobiyal özellik gösterdiği bilinmekle beraber heterosiklik türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği de literatürde rapor edilmiştir. Antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini incelemek için yapılan bir çalışmada kolesterolün glisinat ve karboksilat türevleri sentezlendi. Gram negatif

bakteriler ve mantarlara karşı yapılan aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerin (Şekil 2.21) antimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdiği görülmüştür (Sribalan, Padmini, Lavanya & Ponnuvel, 2016).



Şekil 2. 21. Antimikrobiyal ve antifungal özellik gösteren bileşikler

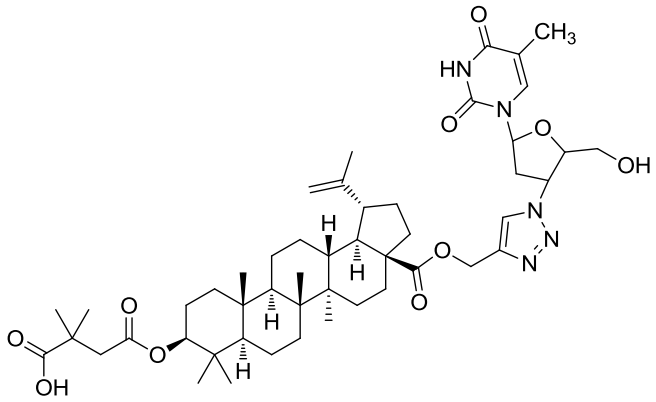
Kolesterol ve klik reaksiyonu kullanılarak kolesterolün triazol türevi oluşturulup antimikrobiyal aktivitesi ve sitotoksititesi incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin aktivitesinin steran halkasından kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlamak için farklı bileşikler de sentezlenmiştir. Fakat diğer bileşiklere göre kolesterol türevi triazol bileşiğinin en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Sentezlenen kolesterol türevi Şekil 2.22 de gösterilmektedir (Aly, Saad & Mohamed, 2015).



Şekil 2. 22. Antimikrobiyal özellik gösteren klik ile sentezlenmiş kolesterol türevi

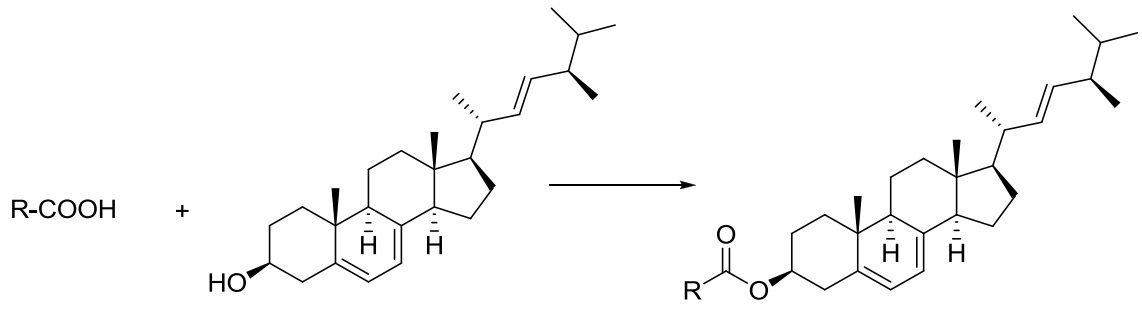
Farkındalık yaratmak için uygulanan çok sayıdaki HIV programları, dünya genelindeki HIV virüsü %19 oranında azaltmıştır. Yapılan çalışmalara rağmen bu virüsün farklı türleri oluşmaktadır. Ayrıca oluşan ilaç direnci nedeniyle de yeni tip

ilaçların sentezine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle yapılan bir çalışmada betulinik asitten başlanıp klik reaksiyonu kullanılarak triazol türevi etken madde sentezlenmiş (Şekil 2.23) ve bu bileşiğin Anti-HIV özelliği incelendiğinde aktivite gösterdiği görülmüştür (Bori vd., 2012).



Şekil 2. 23. Anti-HIV özellik gösteren steroid türevler

Ergosterol ile yapılan bir çalışmada ergosterol esterleri sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin in vitro ve in vivo antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Bu esterleri oluşturmak için ergesterol, 2-naftoik asit, furoik asit ve salisilik asit ile 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodimid ve dimetilaminopiridin(DMAP) katalizörlüğünde reaksiyona sokulmuştur. Yapılan aktivite testleri sonucunda elde edilen 2-Naftiloik asit türevi ergosterol esterinin in vivo ortamında en yüksek aktiviteyi gösterdiği görülmüştür. Sentezlenen ergosterol türevleri Şekil 2.24 de gösterilmektedir (Lin vd., 2017b).



Şekil 2. 24. Anti tümör özellikleri incelenen ergosterol türevleri

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan kimyasal maddeler

1. Kolesterol	(Sigma-Aldrich)
2. Ergosterol	(Sigma-Aldrich)
3. 2-Propinoik asit	(Sigma-Aldrich)
4. 3-Bütinoik asit	(Sigma-Aldrich)
5. 4-Pentinoik asit	(Sigma-Aldrich)
6. 5-Hekzinoik asit	(Sigma-Aldrich)
7. 6-Heptinoik asit	(Sigma-Aldrich)
8. Dimetilaminopiridin(DMAP)	(Sigma-Aldrich)
9. Disiklohekzilkarbodiimid(DCC)	(Sigma-Aldrich)
10. Trietilamin	(Merck)
11. 2,6-Diklorobenzoilklorür	(Sigma-Aldrich)
12. Okzalilklorür	(Acros)
13. 2,5-Tiyofendikarboksilik asit	(Sigma-Aldrich)
14. 2,5-Furandikarboksilik asit	(Sigma-Aldrich)
15. 5-(hidroksimetil)furfural	(Sigma-Aldrich)
16. Trifloroasetik anhidrid	(Sigma-Aldrich)
17. Sodyum hidroksit	(Merck)
18. Potasyum hidroksit	(Merck)
19. Lityum alüminyum hidrür	(Sigma-Aldrich)
20. Sodyum sülfat	(Merck)
21. Magnezyum sülfat	(Merck)
22. Tosilklorür	(Sigma-Aldrich)

23. Sodyum azür	(Sigma-Aldrich)
24. Bakır(II)sülfat pentahidrat	(Sigma-Aldrich)
25. Sodyum askorbat	(Sigma-Aldrich)
26. Sodyum borhidrür	(Merck)
27. Dimetilformamid	(Merck)
28. Tetrahidrofuran	(Merck)
29. Aseton	(Merck)
30. Asetonitril	(Merck)
31. Diklorometan	(Merck)
32. Metanol	(Merck)
33. Etilasetat	(TEKKİM)
34. n-Hekzan	(Merck)
35. TLC Silica gel 60 F_{254}	(Merck)
36. Silica gel 60 (70-230 Mesh ASTM)	(Merck)
37. Kloroform-D	(Merck)
38. Metanol-4D	(Merck)

3.2. Kullanılan Cihazlar

1. Analitik terazi: Pioneer, dört haneli

2. Azot tüpü

3. Argon tüpü

4. Buz Makinesi: Fiochetti

5. Ceketli Karıştırıcılı Isıtıcı: Elektrothermal, 450 ºC termostatlı ısıtıcı

6. Düz karıştırıcılı ısıtıcı: Heidolph; 450 ºC termostatlı ısıtıcı

7. Erime noktası tayini cihazi

8. Etüv: Memmert, 0-300 ºC arası

9. FAR FT-IR: Perkin Elmer

10. ESI-TOF-MS

11. NMR Spektrometresi: Oxford

12. Rotary evaporatör: Heidolph, 0-100 ºC arası

13. Sirkülasyon Ünitesi: Heidolph

14. Thermocouple ısıtıcı: Heidolph; 450 ºC termostatlı ısıtıcı

15. Uv kabin lamba: Uvp marka, 256/354 nm

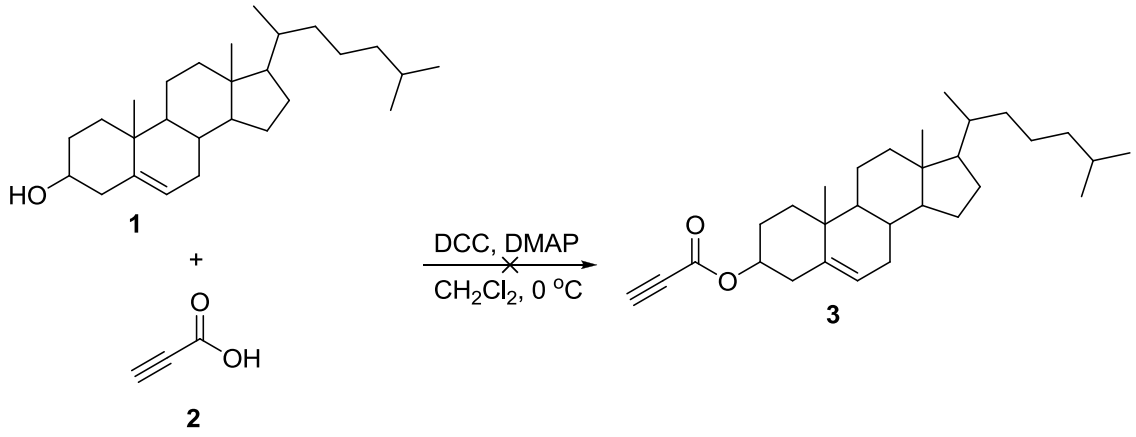
16. Vakum Etüvü: Vacucell, (-760 mmHg) (300 ºC)

17. Vakum Pompası: Edwars E2M2

3.3. Çalışmalarda kullanılan yöntemler

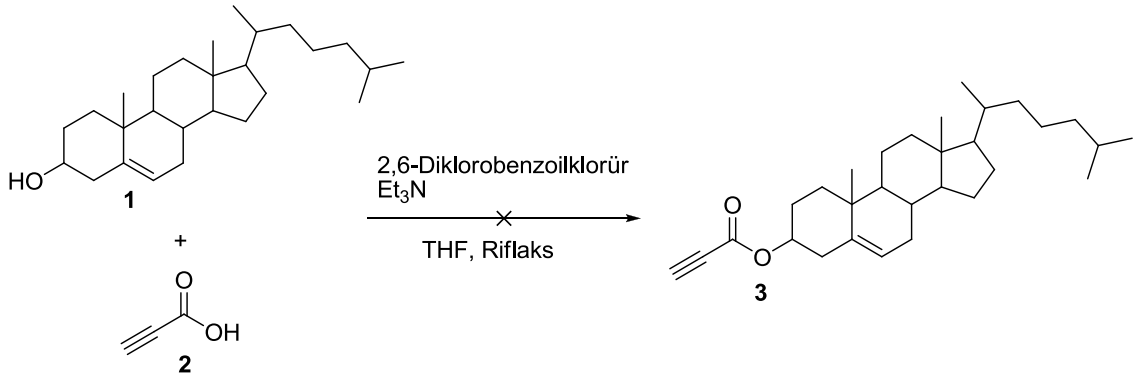
Hedeflenen bileşiklerin sentezi için ilk olarak esterleşme reaksiyonu gerçekleştirildi. Esterleşme reaksiyonu için başlangıç maddeleri olarak terminal alkin içeren karboksilik asitler ve alkol grubu bulunduran kolesterol ve ergosterol seçildi. DCC ve DMAP gibi reaktifler ve alkol ile asidin esterleşmesi sağlandı. DCC ve DMAP yöntemi ile yan ürünler veren karboksilli asitler okzalil klorür ile asit klorürlerine çevrilerek ergosterol ve kolesterole bağlandı. Ester türevlerinin sentezi tamamlandıktan sonra dimeri oluşturacak merkez yapının sentezine geçildi. İlk olarak 2,5-tiyofendikarboksilik asit $LiAlH_4$ gibi güçlü bir indirgen yardımı ile alkole indirgendi. Alkol grubunu iyi ayrılan grup haline getirebilmek için bazik ortamda tosilleme işlemi gerçekleştirildiğinde ürünün saf olmadığı ve çabuk bozunduğu gözlendi. Bu yüzden alkol grubu okzalil klorür yardımıyla klorürüne çevrildi. Fakat oluşan bu ürünün de saf olmadığı ve bozunduğu görüldü. Farklı bir metod denenerek trifloroasetik anhidrid yardımıyla hidroksil grubu trifilat köküne dönüştürülüp saflaştırılmadan NaN_3 ile reaksiyona sokularak azür türevine dönüştürüldü. Bağlayıcı grup olarak kullanılan diğer bileşiğin sentezi için 2,5-furandikarboksilik asit, $LiAlH_4$ ile alkole indirgendiğinde reaksiyon veriminin oldukça düşük olduğu görüldü. Bu yüzden 2,5-furandikarboksilik asit yerine kolay indirgenebilen 5-(hidroksimetil)furfural kullanılarak $LiAlH_4$'e göre daha ılımlı indirgen olan $NaBH_4$ kullanıldı. Oluşan hidroksil grupları trifilat türevine çevrildikten sonra NaN_3 ile reaksiyona sokuldu. Böylece klik reaksiyonu için gerekli olan başlangıç maddeleri olan azür ve terminal alkin türevi esterler elde edilmiş oldu. Elde edilen bu bileşikler $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat eşliğinde klik reaksiyonuyla triazol türevi dimerlere dönüştürüldü. Aşağıda bu tez çalışmasında gerçekleştirilen reaksiyonlar verilmiştir.

Kolesterol ve terminal alkin içeren karboksilli asitlerin esterleştirilmesinde DCC/DMAP metodu kullanılmıştır. Kolesterol **(1)** ve 2-propinonik asit **(2)** ilk olarak esterleştirilmeye çalışılmış fakat reaksiyon sonucunda kompleks ürün karışımı oluştuğu görülmüştür. (Şekil 3.1).



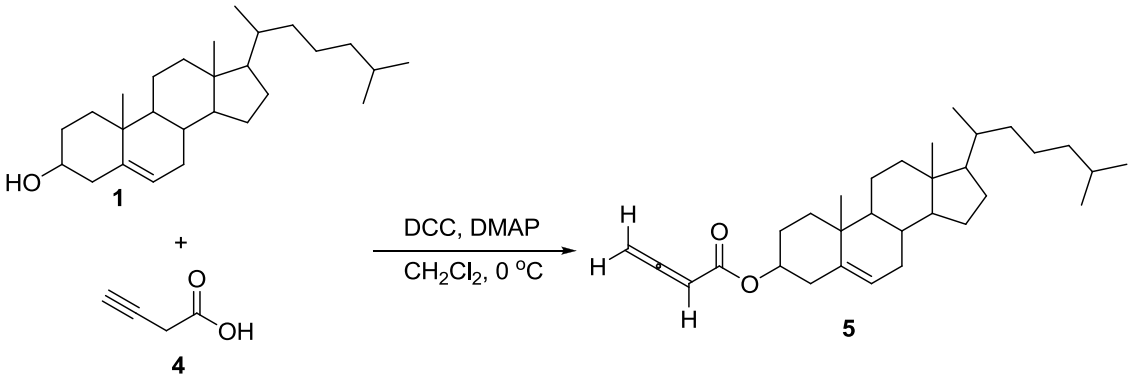
Şekil 3. 1. DCC ve DMAP kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon

Ürünün izole edilememesinden dolayı farklı esterleşme reaksiyonlarından biri olan Yamaguchi metodu kullanılmıştır. Bunun için 2-propinoik asit **(2)** ilk olarak 2,6-Diklorobenzoil klorür ile anhidridridine çevrilmiş daha sonrasında kolesterol ile ester türevine dönüştürülmesi çalışılmıştır. Fakat bu reaksiyon sonucunda da kompleks ürün oluşumundan dolayı istenilen bileşik elde edilememiştir (Şekil 3.2).



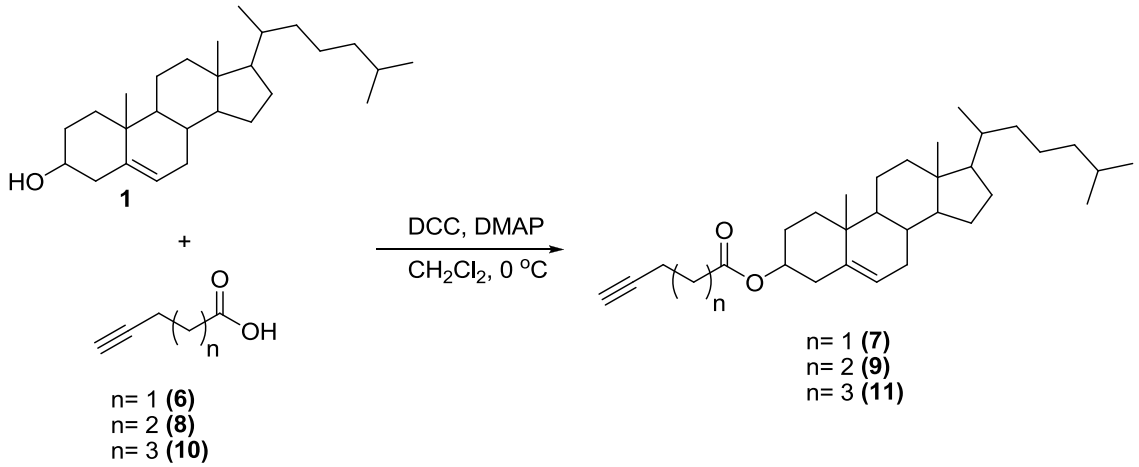
Şekil 3. 2. Yamaguchi metodu kullanılarak yapılmış reaksiyon

2-Propinoik asidin verdiği yan reaksiyonlardan dolayı 3-bütinoik asit **(4)** ile kolesterol esteri sentezlenmeye çalışılmıştır. Bu reaksiyon DCC/DMAP varlığında gerçekleştirilmiştir. İzole edilen ürünün istenilen ürün olmadığı kolesterolün allen esterine **(5)** dönüştüğü görülmüştür (Şekil 3.3).



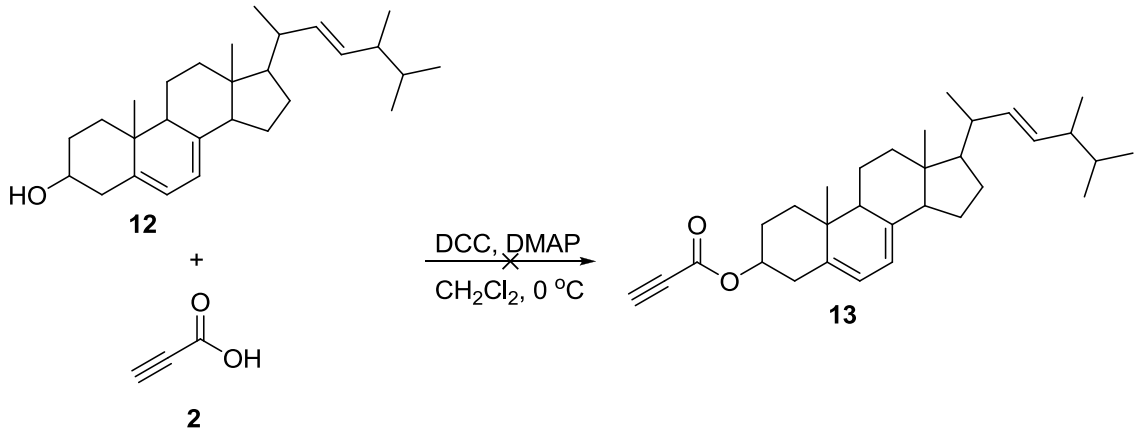
Şekil 3. 3. 3-Bütinoik asit ile reaksiyonu socunda allen türevine dönüşen kolesterol

Bu iki asidin reaksiyonu sonucunda izole edilemeyen alkin türevlerinden sonra 4-pentinoik asit **(6)**, 5-hekzinoik asit **(8)** ve 6-heptinoik asit **(10)** kullanılarak ester türevleri için reaksiyonlar yapıldı. Bu reaksiyonlar için DCC/DMAP metodu kullanıldı ve terminal alkin içeren kolesterol türevlerinin başarılı bir şekilde ester türevleri gerçekleştirildi (Şekil 3.4).



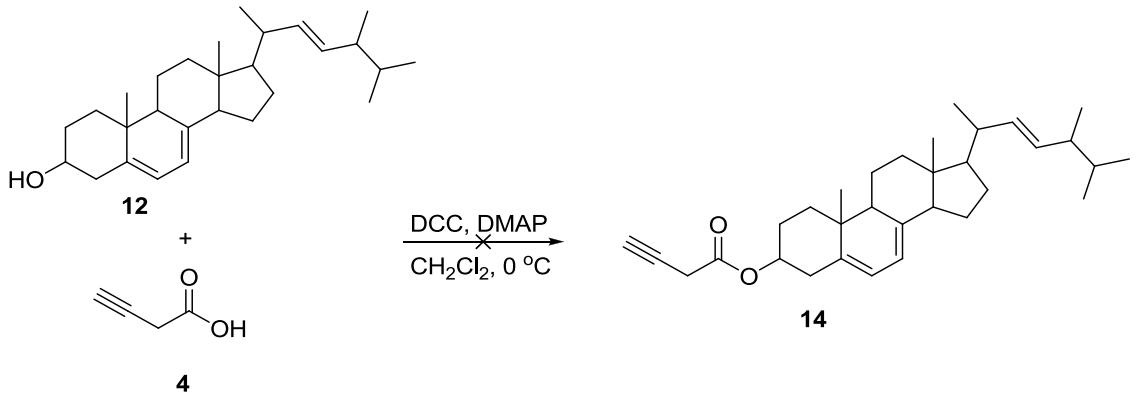
Şekil 3. 4. Kolesterol esterlerine dönüştürülen alkin türevleri

Alkin içeren kolesterol türevlerinin büyük bir kısmını sentezleledikten sonra ergosterol **(12)** türevlerinin sentezi için de denemeler yapıldı. Bunun için ilk olarak 2-propinoik asit **(2)** ile denemeler yapıldı. Yöntem olarak yine DCC/DMAP metodu kullanıldı. Kolesterolde olduğu gibi yine çok fazla spot oluştuğundan ürün izole edilemedi (Şekil 3.5).



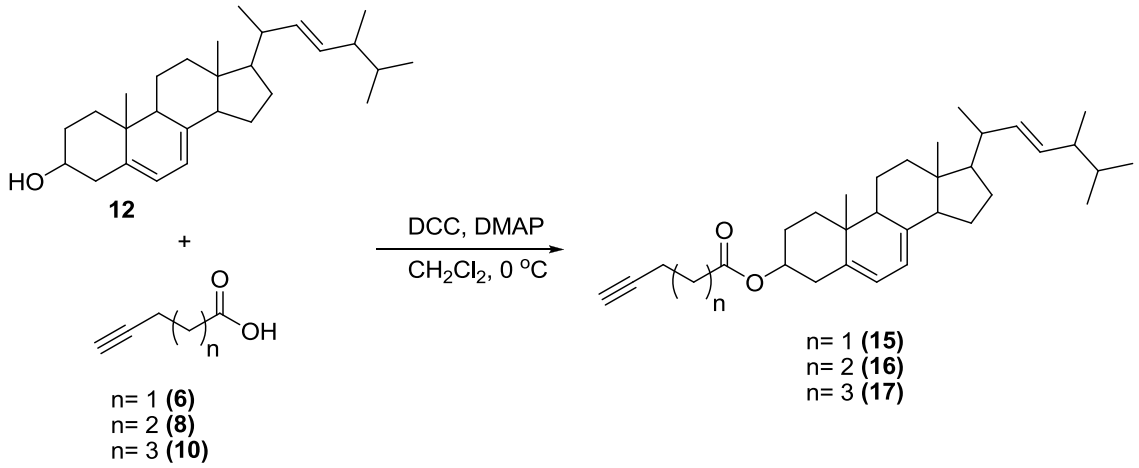
Şekil 3. 5. İzole edilemeyen üç karbonlu alkin türevinin sentezi

Kolesterolde olduğu gibi ergosterol içinde 3-bütinoik asit (4) ile esterleşmesi denendi. DCC/DMAP varlığında gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda çok fazla spotun olduğu herhangi bir allen veya alkin türevi esterin bile izole edilemediği görüldü (Şekil 3.6).



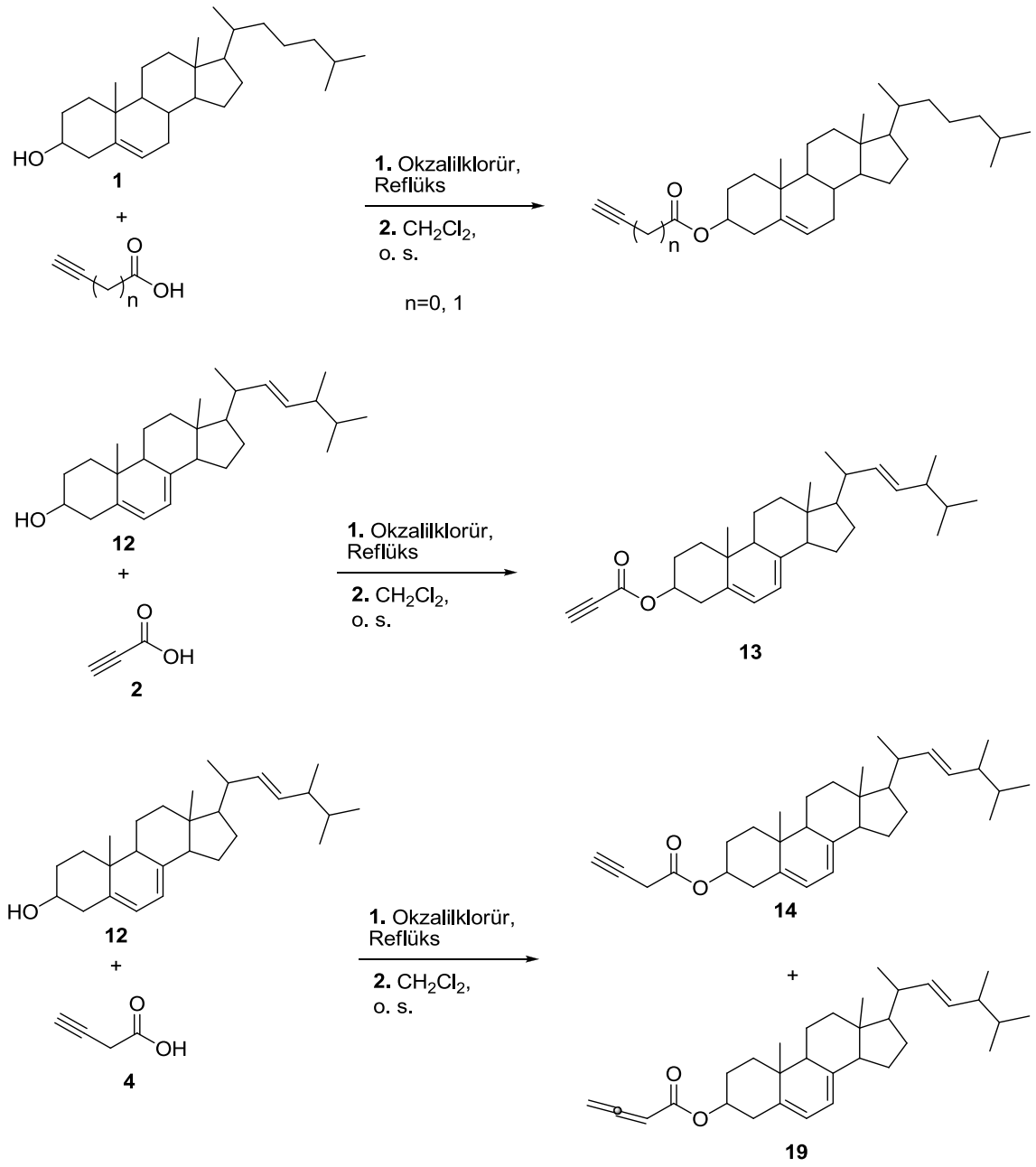
Şekil 3. 6. İzole edilemeyen dört karbonlu ergosterol türevi

Ergosterolün 2-propinoik asit **(2)** ve 3-bütinoik asit **(4)** ile olan reaksiyonu sonucunda oluşan ürünlerin ayrılamamasına rağmen 4-pentinoik asit, 5-hekzinoik asit ve 6-heptinoik asit ile aynı metod kullanılarak yapılan esterleşme reaksiyonlarından istenilen ürünler başarılı bir şekilde elde edildi (Şekil 3.7).



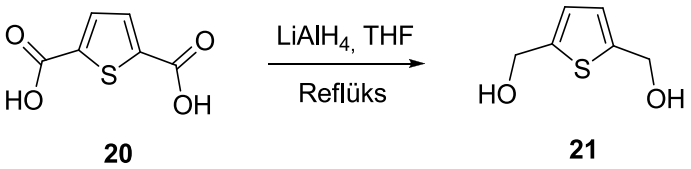
Şekil 3. 7. Ergosterol esterlerine dönüştürülen alkin türevleri

Kolesterol **(1)** ve ergosterolün **(12)** 5, 6 ve 7 karbon içeren asit türevleri ile esterleştirildikten sonra 3 ve 4 karbonlu asit türevleri üzerinde farklı metodlar denenerek ester türevleri sentezlendi. Bunun için ilk olarak 2-propinoik asit **(2)** ve 3-bütinoik asit **(4)** ilk olarak okzalil klorür ile reaksiyona sokularak asit klorürüne çevrilerek herhangi bir baz kullanılmadan esterleşme reaksiyonu gerçekleştirilmeye çalışıldı. Kolesterol türevleri çok az verimlerle de olsa elde edildiği görüldü. Ergosterolde ise üç karbonlu asit türevi elde edildi fakat dört karbonlu ester türevinin allen ve alkin türevi karışımı olduğu görüldü (Şekil 3.8).



Şekil 3. 8. Kolesterol ve ergosterolün üç ve dört karbonlu asit türevleriyle yapılan reaksiyonları

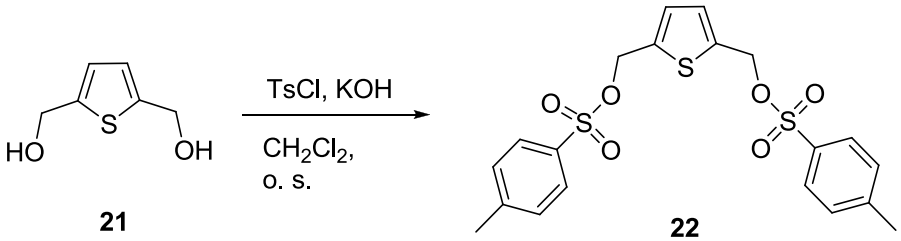
Terminal alkin türevlerinin eldesinden sonra iki steroid molekülünü bağlayabilmek için merkez grubun sentezine geçildi. İlk bağlayıcı grup olarak tiyofen kullanıldı. Tiyofen türevinin sentezi için başlangıç maddesi olarak 2,5-tiyofendikarboksilik asit **(20)** seçildi. Bu yapıdaki karboksilik asit grupları ilk olarak $LiAlH_4$ ile indirgenerek alkol gruplarına dönüştürüldü (Şekil 3.9).



20 **21**

Şekil 3. 9. Tiyofen molekülündeki asit gruplarının indirgenmesi

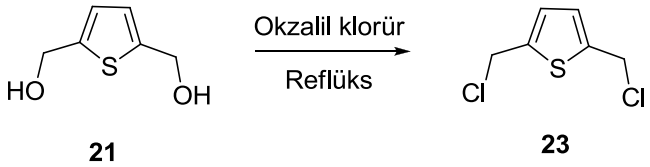
Tiyofen molekülü üzerinde alkol grupları oluşturulduktan sonra ayrılan grup oluşturulması için çalışmalar yapıldı. Bunun için ilk olarak tosil klorür kullanıldı (Şekil 3.10). Reaksiyon sonunda oluşan yapının hızlı şekilde bozunması ayrıca saflaştırma işleminde başlangıç maddesine dönmesinden dolayı başka metodlar denendi.



21 **22**

Şekil 3. 10. Ayrılan grup oluşturulmak istenilen tosilleme reaksiyonu

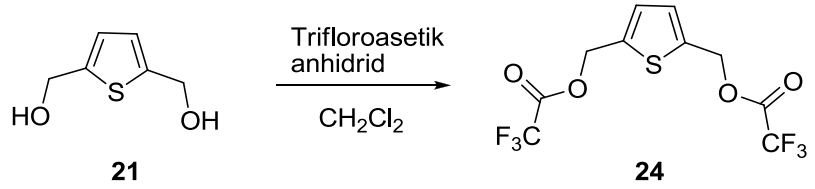
İkinci bir yol olarak klorlamaya çalışıldı bunun için 2,5-bis(hidroksimetil)tiyofen **(21)** molekülü okzalil klorür ile klorlanmaya çalışıldı (Şekil 3.11). Reaksiyon sonunda oluşan ürünün yine hızlı şekilde bozunmasından dolayı bu metoddan vazgeçildi.



21 **23**

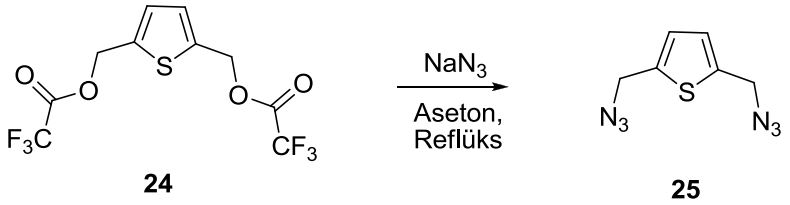
Şekil 3. 11. Okzalil klorür ile gerçekleştirilen klorlama reaksiyonu

Ayrılan grup oluşturmak için yapılan son çalışmada ise trifloroasetik anhidrid (TFAA) kullanılarak hidroksil grupları trifilat esterine dönüştürüldü (Şekil 3.12).



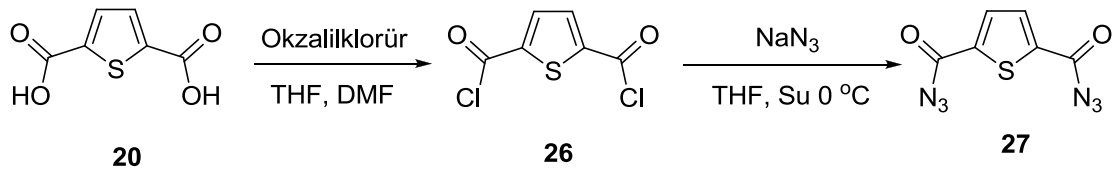
Şekil 3. 12. Trifilat esterine dönüştürülen tiyofen türevi

Ayrılan grup oluşturulduktan sonra 2,5-bis(trifloroasetiloksimetil)tiyofen **(24)** NaN_3 ile reaksiyona sokularak istenilen ürün olan azür grupları oluşturuldu (Şekil 3.13). Fakat elde edilen ürün verimi oldukça düşüktü.



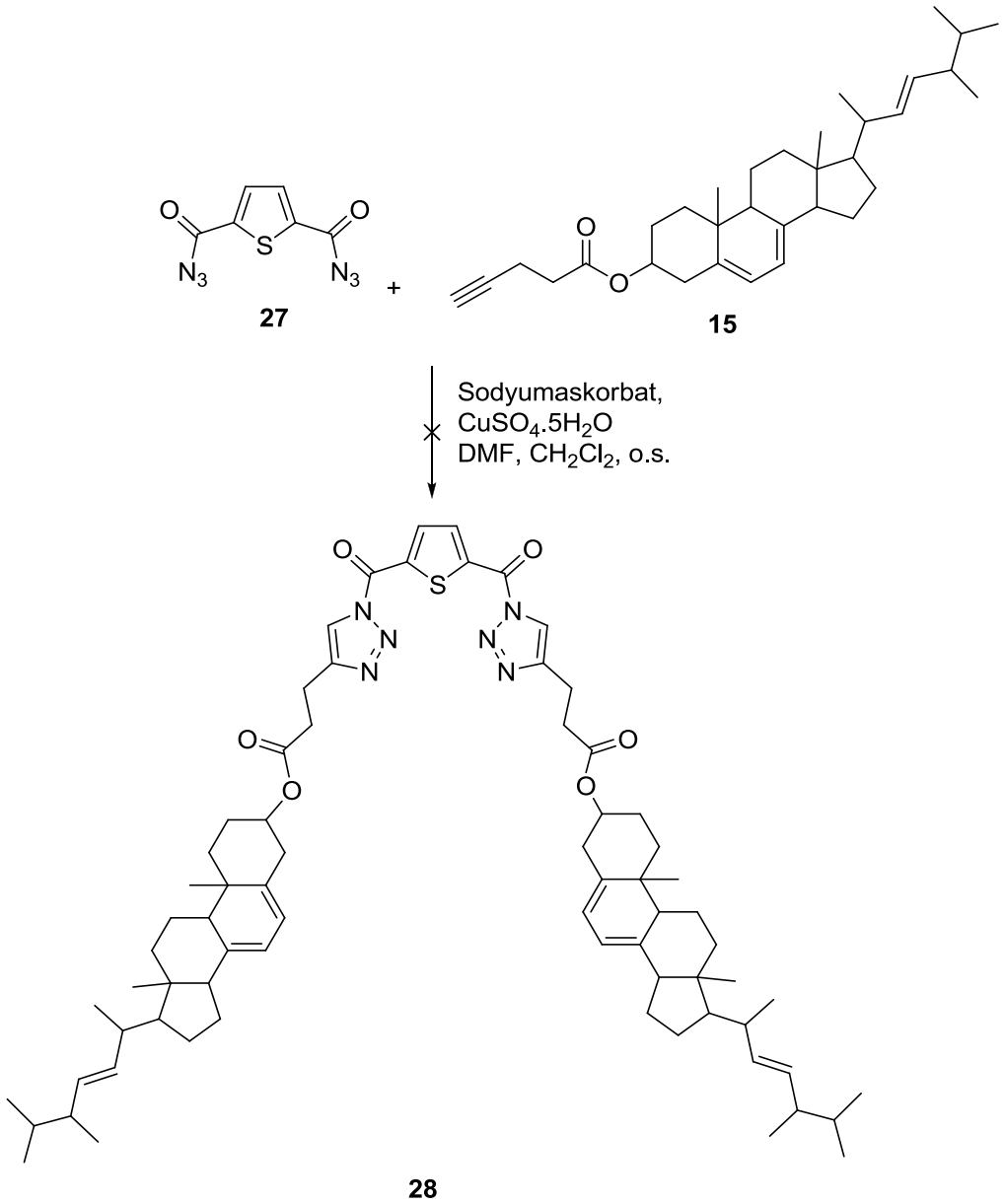
Şekil 3. 13. Azür gruplarının oluşturulduğu reaksiyon

İstenilen azür grubu oluşturuldu fakat reaksiyon verimi oldukça düşüktü. Bunun için bağlayıcı grup olarak açil azürler oluşturulmak istendi. Bu reaksiyon sentezi için 2,5-tiyofendikarboksilik asit **(20)** okzalil klorür ile asit klorürüne çevrildi daha sonrasında ise NaN_3 ile reaksiyona sokularak açil azür bileşiği **(27)** sentezlendi (Şekil 3.14).



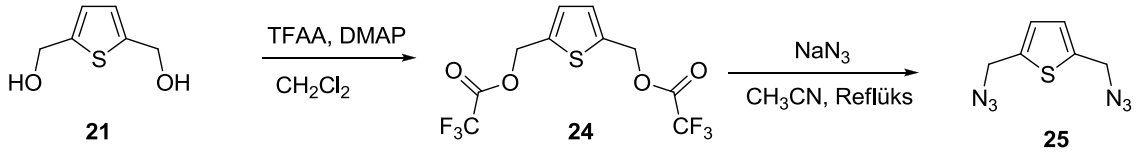
Şekil 3. 14. Karboksilik asidin açilazürlere çevrilme reaksiyonu

Açil azürün oluşturulmasından sonra bu yapı beş karbonlu ergosterol esteri **(15)** ile klik reaksiyonu denendi. Fakat reaksiyonda başlangıç maddeleri tükenmediği için reaksiyon gerçekleşmedi. Bu reaksiyon Şekil 3.15 de görülmektedir.



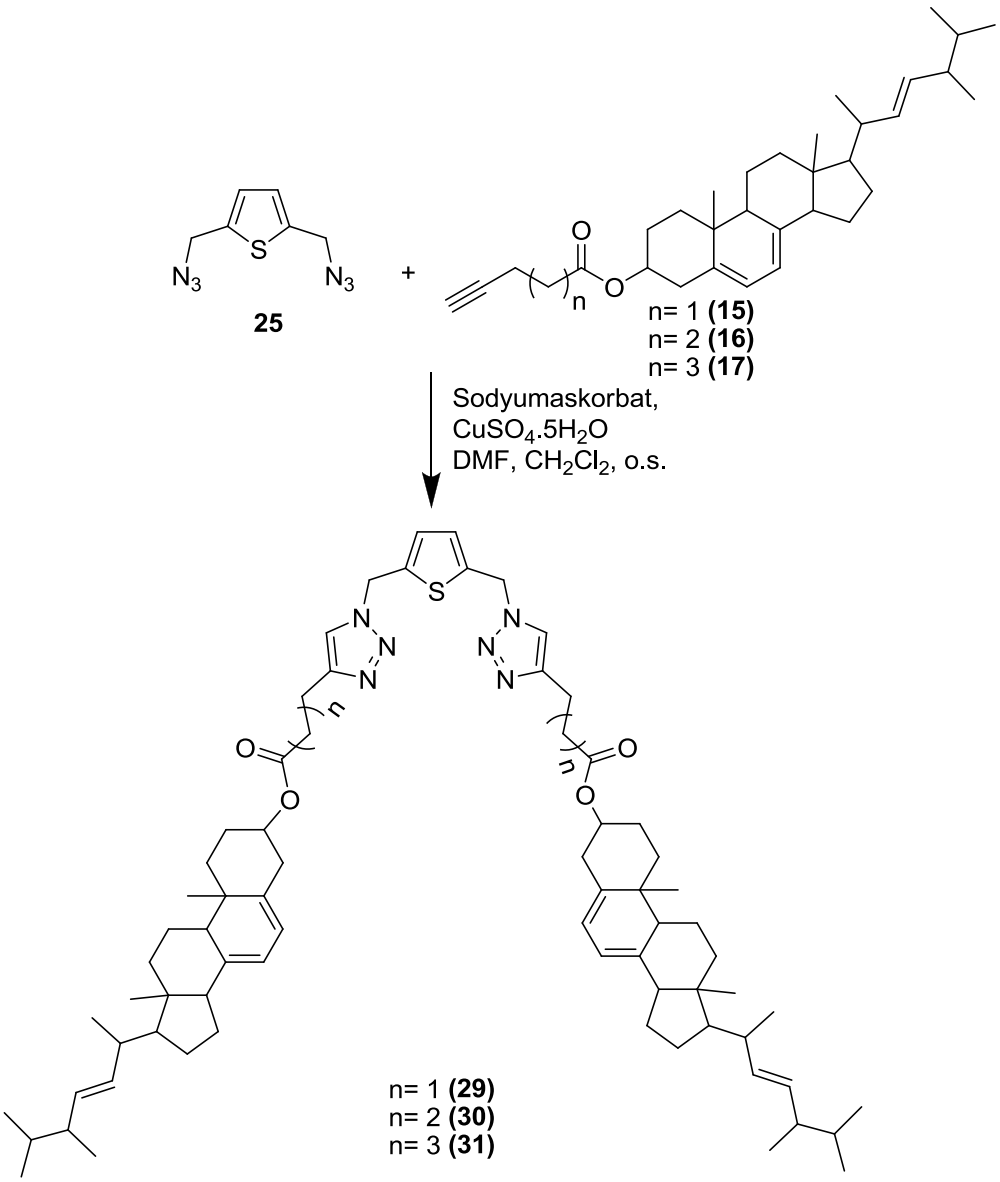
Şekil 3. 15. Açil azür ile alkin arasında gerçekleşmeyen klik reaksiyonu

Açil azürlerle istenilen ürün oluşmadığından az verimde gerçekleşen 2,5-bis(azürometil)tiyofen **(25)**'in verimini artırma çalışmaları yapıldı. Çözücü olarak aseton yerine asetonitril kullanıldığında reaksiyon veriminin oldukça arttığı görüldü ve bu sentez yolu üzerinden ilerleme yapıldı. Bu reaksiyonun sentez şeması Şekil 3.16 da gösterilmektedir.



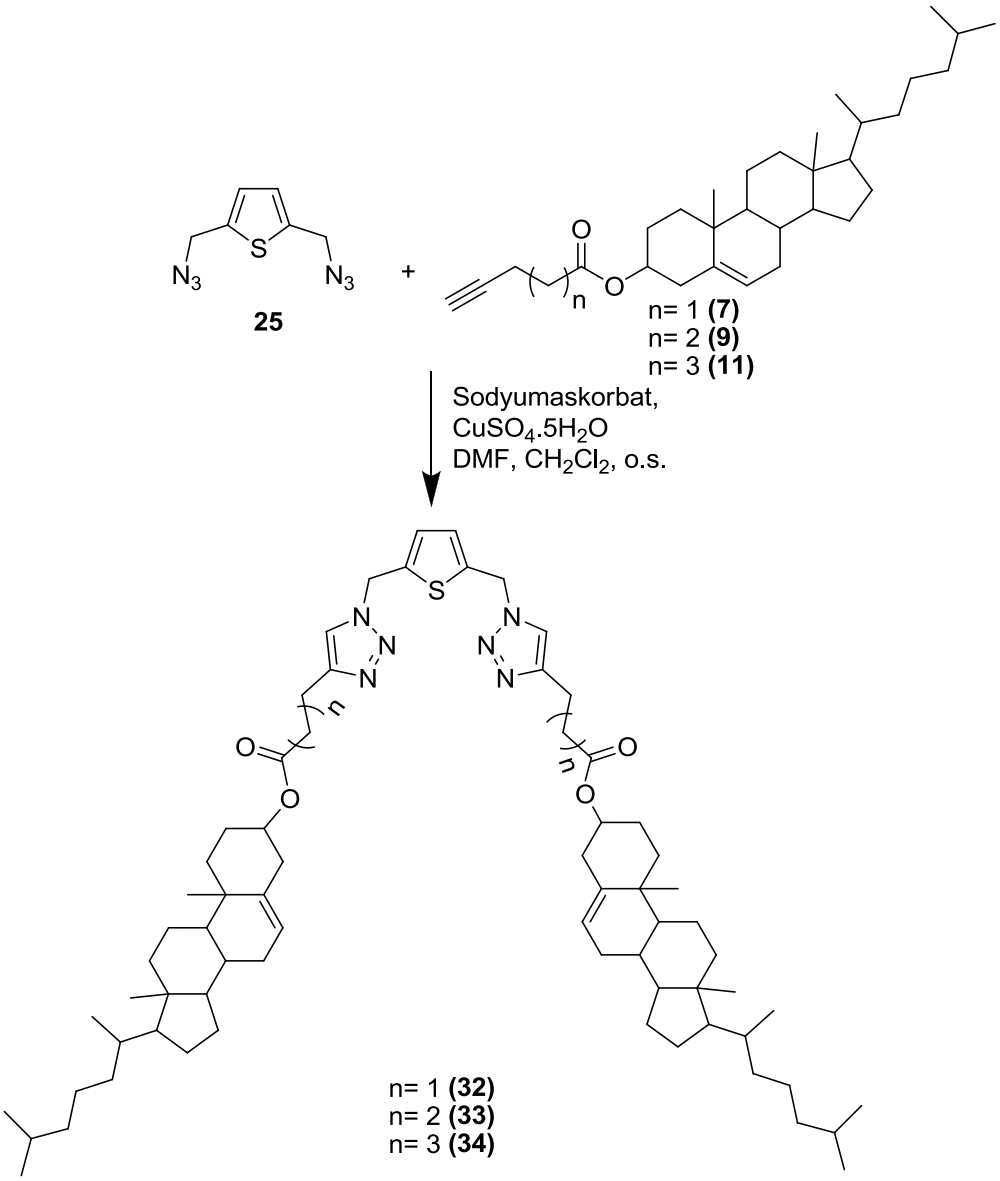
Şekil 3. 16. Yüksek verimle elde edilen azür türevinin reaksiyonu

Klik reaksiyonu için gereken alkin ve azür türevi sentezlendikten sonra $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak triazol kökü oluşturuldu. Tiyofen kökü ilk olarak ergosterol türevleri ile reaksiyona sokuldu ve istenilen dimer yapıların sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.17).



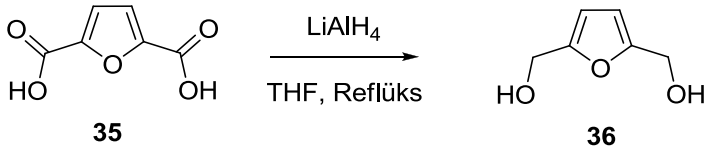
Şekil 3. 17. Tiyofen ile beş, altı ve yedi karbonlu ergosterol esterlerinin reaksiyonu

Ergosterol türevlerinin sentezinden sonra kolesterol türevlerinin sentezine geçildi. Bağlayıcı grup olarak yine 2,5-bis(azürometil)tiyofen **(25)** kullanıldı. $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat varlığında triazol kökü oluşturularak yapılar birbirlerine bağlandı (Şekil 3.18).



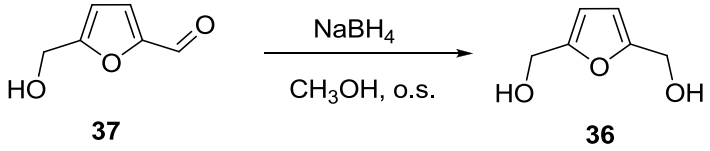
Şekil 3. 18. Tiyofen türevi ile beş, altı ve yedi karbonlu kolesterol esterlerinin klik reaksiyonu

Tiyofen ile gerçekleştirilen klik reaksiyonlarından sonra diğer bir bağlayıcı grupu olarak kullanılan furan türevinin sentezine geçildi. Bu bağlayıcı grubun sentezi için başlangıç maddesi olarak 2,5-furandikarboksilik asit seçildi. Bu asit grubu tiyofende olduğu gibi LiAlH4 ile indirgenerek alkol grupları oluşturuldu (Şekil 3.19).



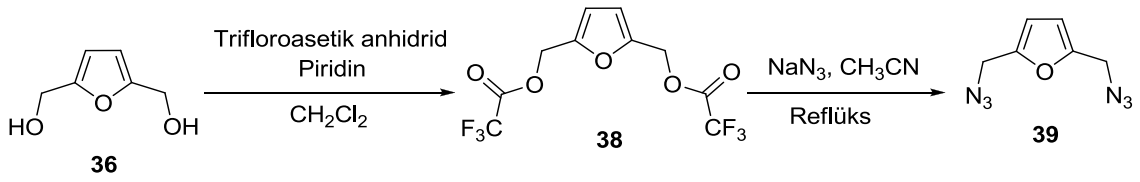
Şekil 3. 19. Karboksilik asit gruplarının alkole dönüştürülmesi

Yapılan bu reaksiyon sonucunda oluşan ürünün veriminin düşük olması nedeniyle başlangıç maddesi olarak 5-hidroksimetilfurfural **(37)** kullanıldı. Aldehid grubu $NaBH_4$ ile indirgenerek istenilen alkol grubu daha yüksek verimle elde edildi (Şekil 3.20).



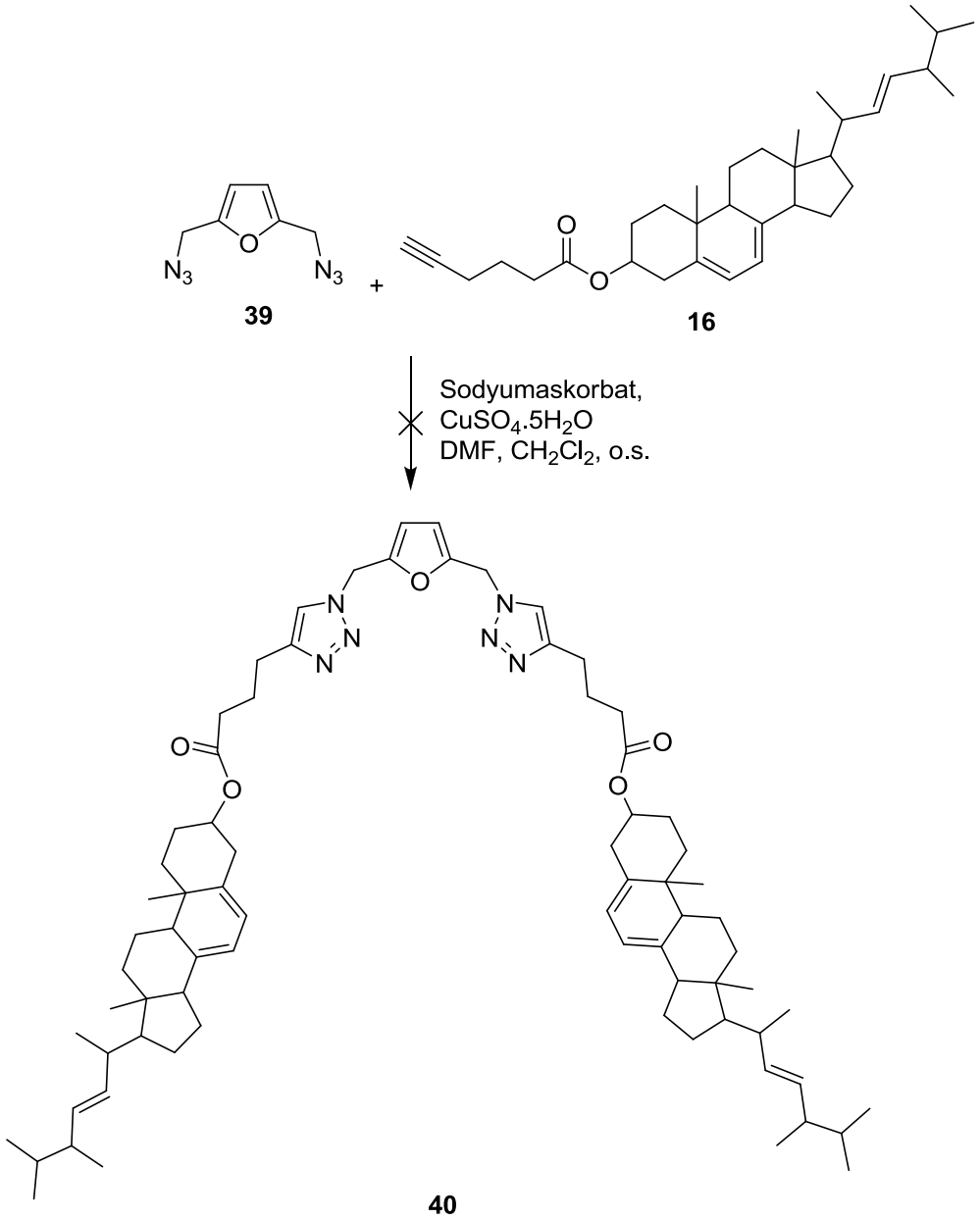
Şekil 3. 20. Yüksek verimlerle elde edilmiş 2,5-furandimetanol'ün eldesi

Elde edilen furan türevi üzerinde ayrılan grubu oluşturmak için tiyofendeki sentez yolu kullanıldı. İlk önce trifloroasetik anhidrid ile trifilat kökü oluşturuldu ve NaN_3 ile reaksiyona sokularak 2,5-bis(azürometil)furan **(39)** elde edildi (Şekil 3.21).



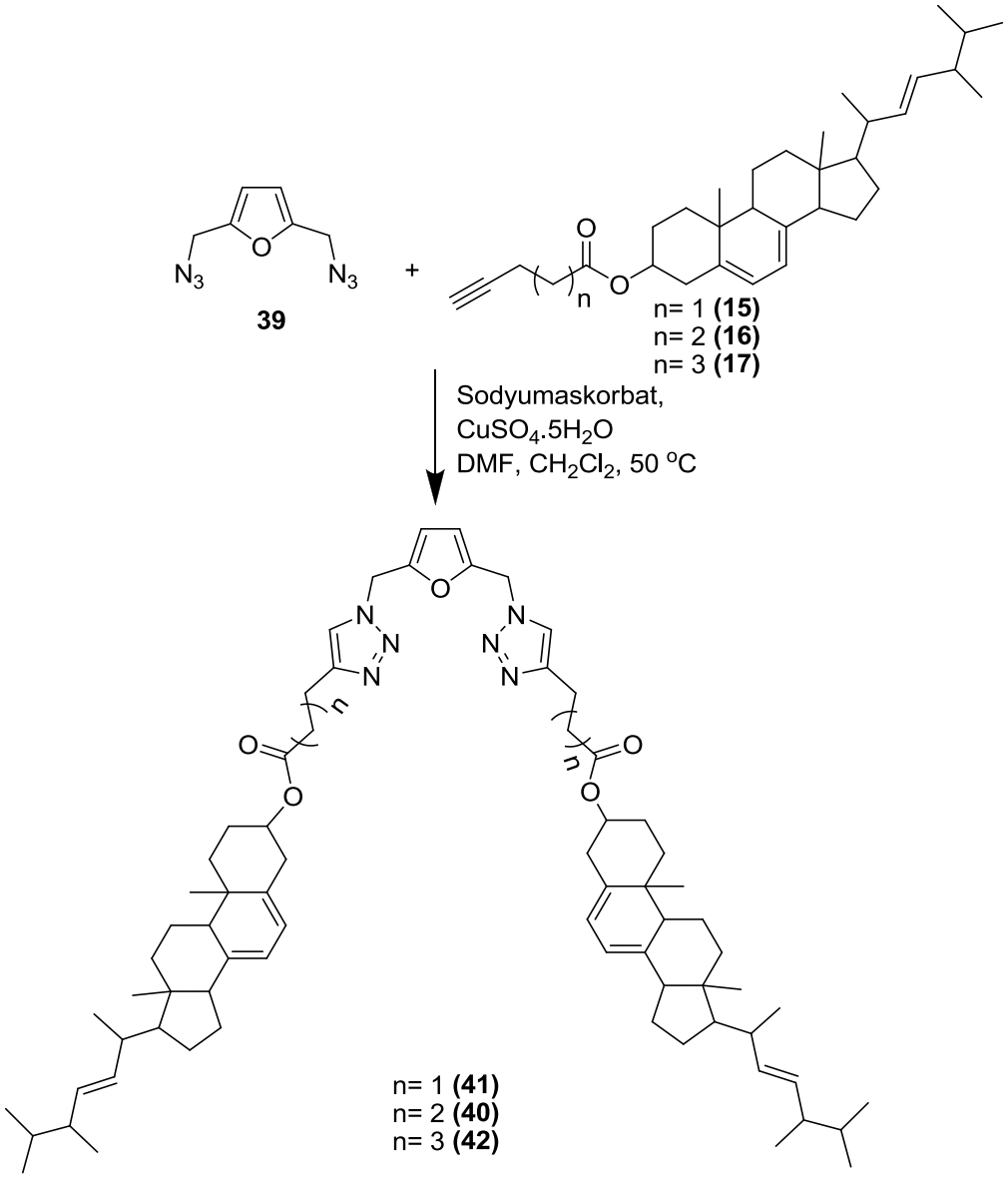
Şekil 3. 21. Elde edilen 2,5-bis(azürometil)furan'ın sentezi

Bağlayıcı grup olarak furan türevi bileşiğin sentezinden sonra tiyofende olduğu gibi klik reaksiyonu için denemeler yapıldı. Bunun için 2,5-bis(azürometil)furan ve elimizde fazla bulunun altı karbonlu ergosterol esteri ile reaksiyon yapıldı. Fakat oda sıcaklığında yapılan reaksiyonda herhangi bir ürünün oluşmadığı görüldü. Gerçekleştirilmeye çalışılan reaksiyon Şekil 3.22 de görülmektedir.



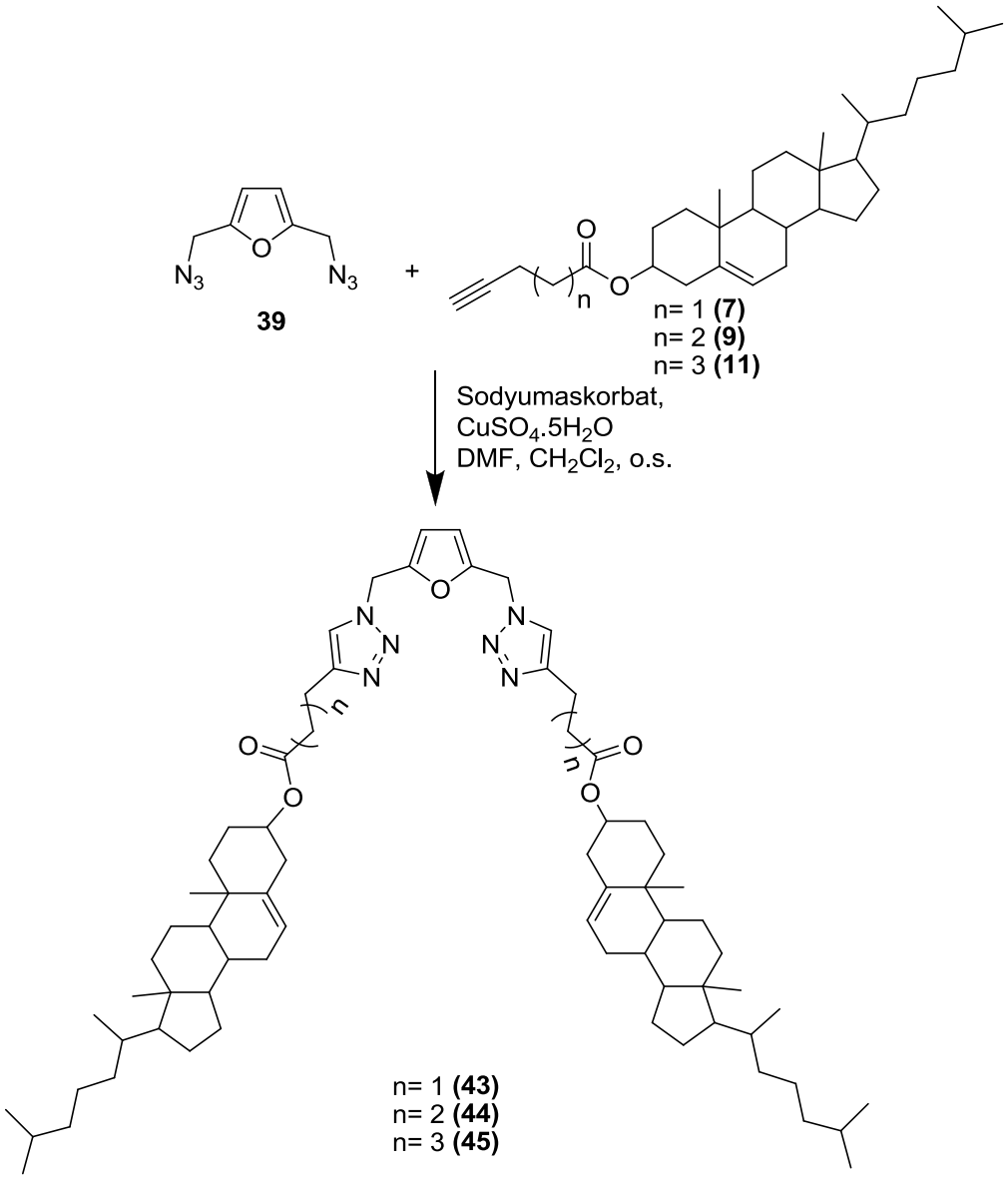
Şekil 3. 22. Furan ve altı karbonlu ergosterol esteri ile gerçekleşmeyen klik reaksiyonu

Oda sıcaklığında reaksiyonun gerçekleşmemesinden dolayı reaksiyon sıcaklığı artırılarak denemeler yapılmıştır. Reaksiyon sıcaklığının artırılması için çözücü olarak diklorometan yerine DMF kullanılarak reaksiyonun olduğu görüldü. Reaksiyon sonucunun olumlu olmasından dolayı beş, altı ve yedi karbonlu ergosterol esterleri ile klik reaksiyonu ürünleri elde edildi (Şekil 3.23).



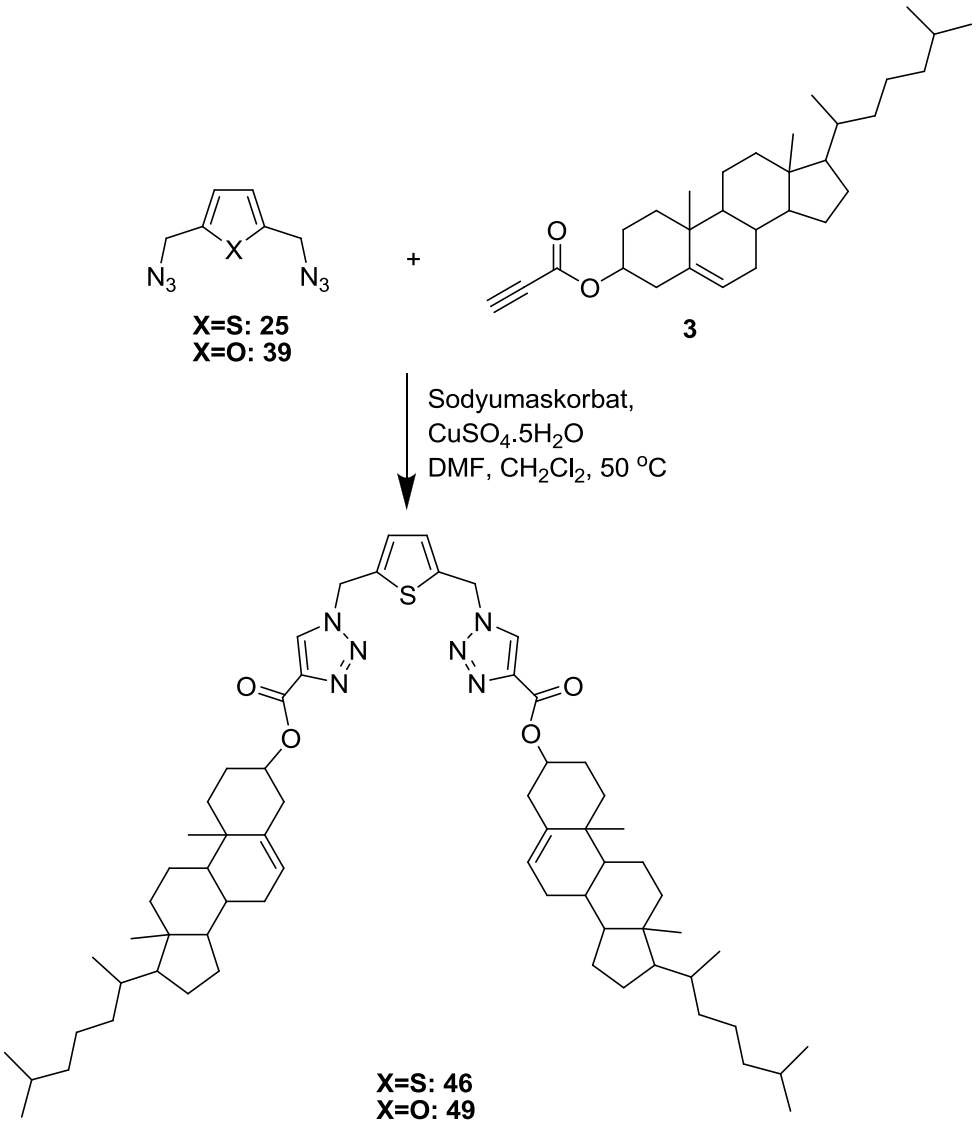
Şekil 3. 23. Azürlü furan ile beş, altı ve yedi karbonlu ergosterol esterleri arasındaki klik reaksiyonu

Ergosterolün furan türeviyle gerçekleştirilen klik reaksiyonundan sonra kolesterol dimerlerinin sentezine geçildi. Bu reaksiyon için ergosterolde olduğu gibi aynı ortam koşulları kullanıldı. Reaksiyon sonucunda beş, altı ve yedi karbonlu kolesterol esterleri ile klik reaksiyonu ürünleri elde edildi (Şekil 3.24).



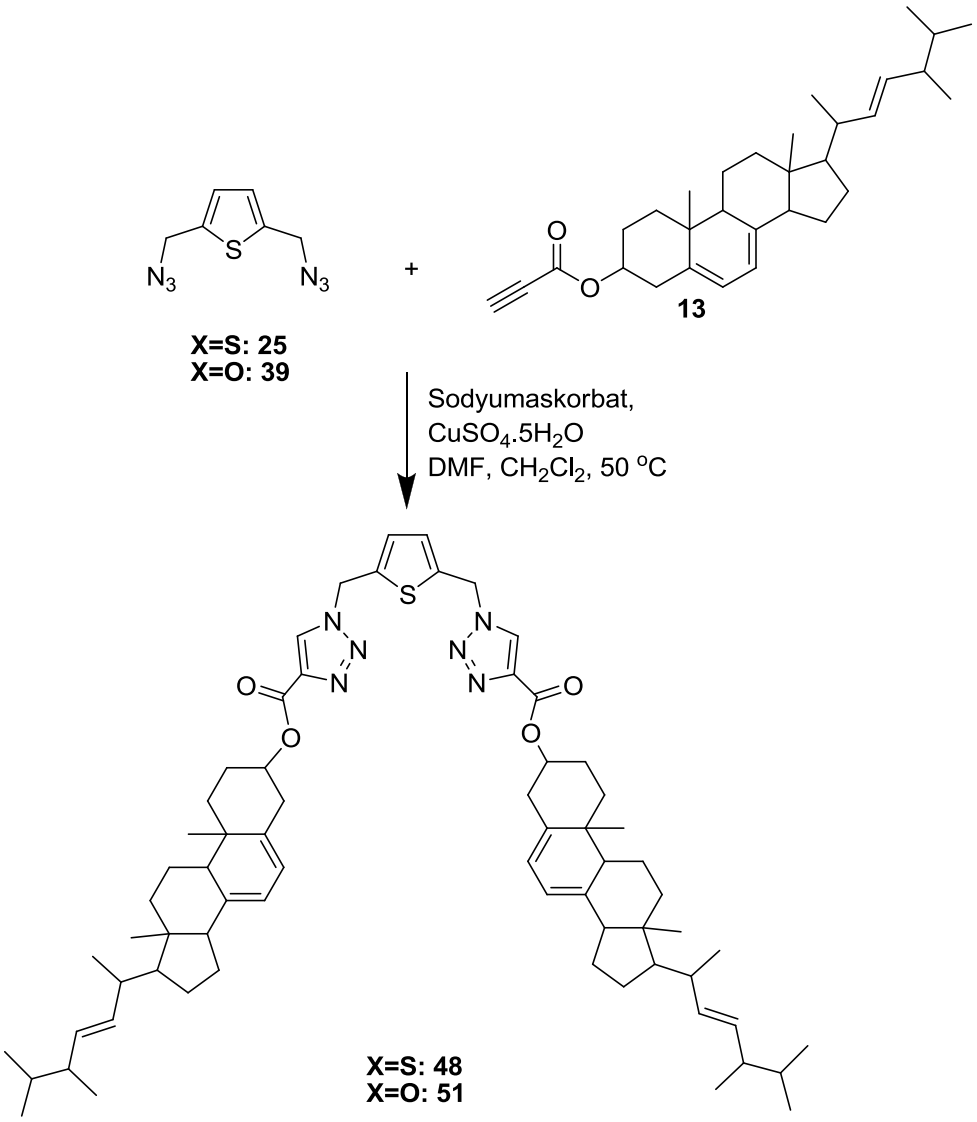
Şekil 3. 24. Azürlü furan ile beş, altı ve yedi karbonlu kolesterol esterleri arasındaki klik reaksiyonu

Çok az miktarda sentezlenen 3 karbonlu kolesterol esteri kullanılarak klik reaksiyonları yapıldı. Üç karbonlu kolesterol esterinden sentezlenen tiyofenli ürünün çözünürlüğünün iyi olmadığı görüldü. Bu yüzden sadece ^{1}H-NMR ve IR spektrumları alındı (Şekil 3.25).



Şekil 3. 25. Üç karbonlu kolesterol esterleri ile gerçekleştirilen klik reaksiyonu

Çok az miktarda sentezlenen 3 karbonlu ergosterol esteri kullanılarak klik reaksiyonları yapıldı. Üç karbonlu ergosterol esterinden sentezlenen furanlı ve tiyofenli ürünlerin çözünürlüklerinin iyi olmadığı görüldü. Bu yüzden sadece ^{1}H-NMR ve IR spektrumları alındı (Şekil 3.26).



Şekil 3. 26. Üç karbonlu ergosterol esteri ile gerçekleştirilen klik reaksiyonu

Dört karbonlu kolesterol esteri ile furan ve tiyofen türevleri kullanılarak klik reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon sonucunda herhangi bir ürünün oluşmadığı görüldü.

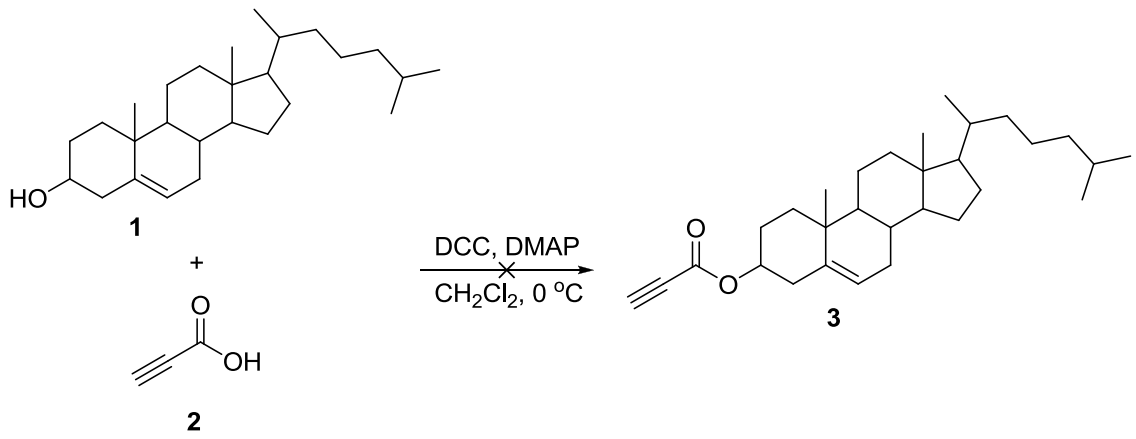
3.4. Antikanser-Sitotoksisite Test Yöntemi:

Çalışmada kolon kanseri HT29 ve fibroblast hücre hattı MEF hücre serileri kullanılmıştır. Antikanser ve sitotoksisite tesleri için hücreler pasajlama işlemine tabi tutulmuş flasklar yerine 96 kuyucuklu hücre kültürü plakalarına ekimleri yapılmıştır. (180 mikrolitre) ve 37 ºC' de % 5 CO_2 içeren ortamda inkübe edilmiş ve 24 saatin sonunda uygulanacak maddelerden her bir kuyuya 20 mikrolitre ekilerek (5 doz, 1 kontrol), inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda 20 mikrolitre MTT boyası ilave edilerek (5mg/ml suda hazırlanmış) 2-4 saat boyunca inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon bitiminde plakadaki tüm sıvı uzaklaştırılmış ve plaka içerisine 200 mikrolitre DMSO ilave edilerek spektrofotometre de 492 nm'de absorbansları belirlenmiştir. Belirlenen absorbanslardan IC_{50} değerleri Probit analizi ile bulunarak grafikleri çizilmiştir.

BÖLÜM 4

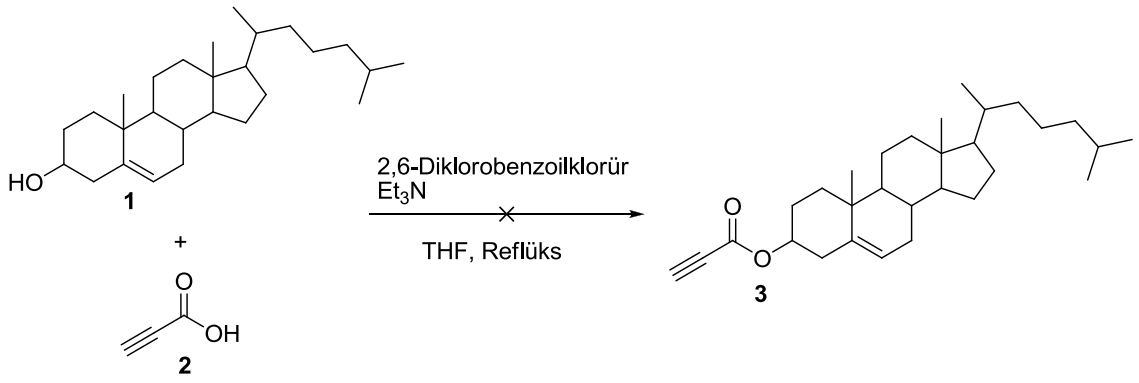
DENEYSEL KISIM

4.1. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3) Bileşiğinin Sentezi



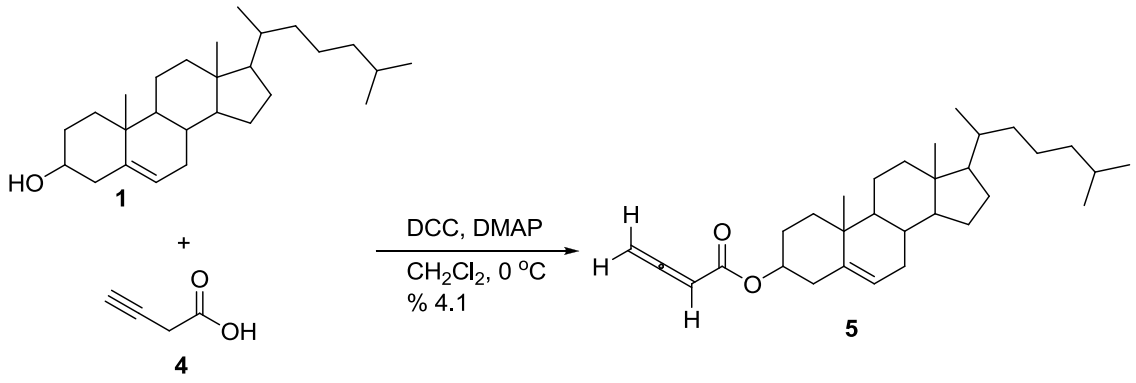
Üç boyunlu 100 mL'lik bir balona kolesterol (0.53 g, 1.29 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 20 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 2-propinoik asit (0.11 g, 1.53 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (31.5 mg, 0.26 mmol) ve DCC (0.532 g, 2.58 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosuna oturtularak 0 °C'ye getirildi. İlk olarak asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de 10 dakika karıştırıldıktan sonra balona su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçurulduğunda kompleks ürün karışımı olduğu görüldü.

4.2. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3) (Yamaguchi metodu) Bileşiğinin Sentezi



İki boyunlu balona 20 mL THF içinde 2-propinoik asit (0.1 mL, 1.54 mmol) ve trietilamin (0.21 mL, 1.54 mmol) eklendi. Üzerine 2,6-diklorobenzoilklorür (0.27 mL, 1.85 mmol) eklendi ve 2 saat riflaks yapıldı. Daha sonra 30 mL THF'de çözülmüş kolesterol (0.63 g, 1.54 mmol) ve trietilamin (0.21 mL, 1.54 mmol) eklenip 24 saat riflaks yapıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve deney su ile sonlandırıldı. Üzerine 50 mL CH_2Cl_2 eklenerek organik faz ayrıldı. Su fazı tekrar 50 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi. $MgSO_4$ ile kurutuldu. TLC de kompleks ürün karışımı görüldü.

4.3. 3-(Buta-2,3-dieniloksi)-kolest-5-en (5) Bileşiğinin Sentezi

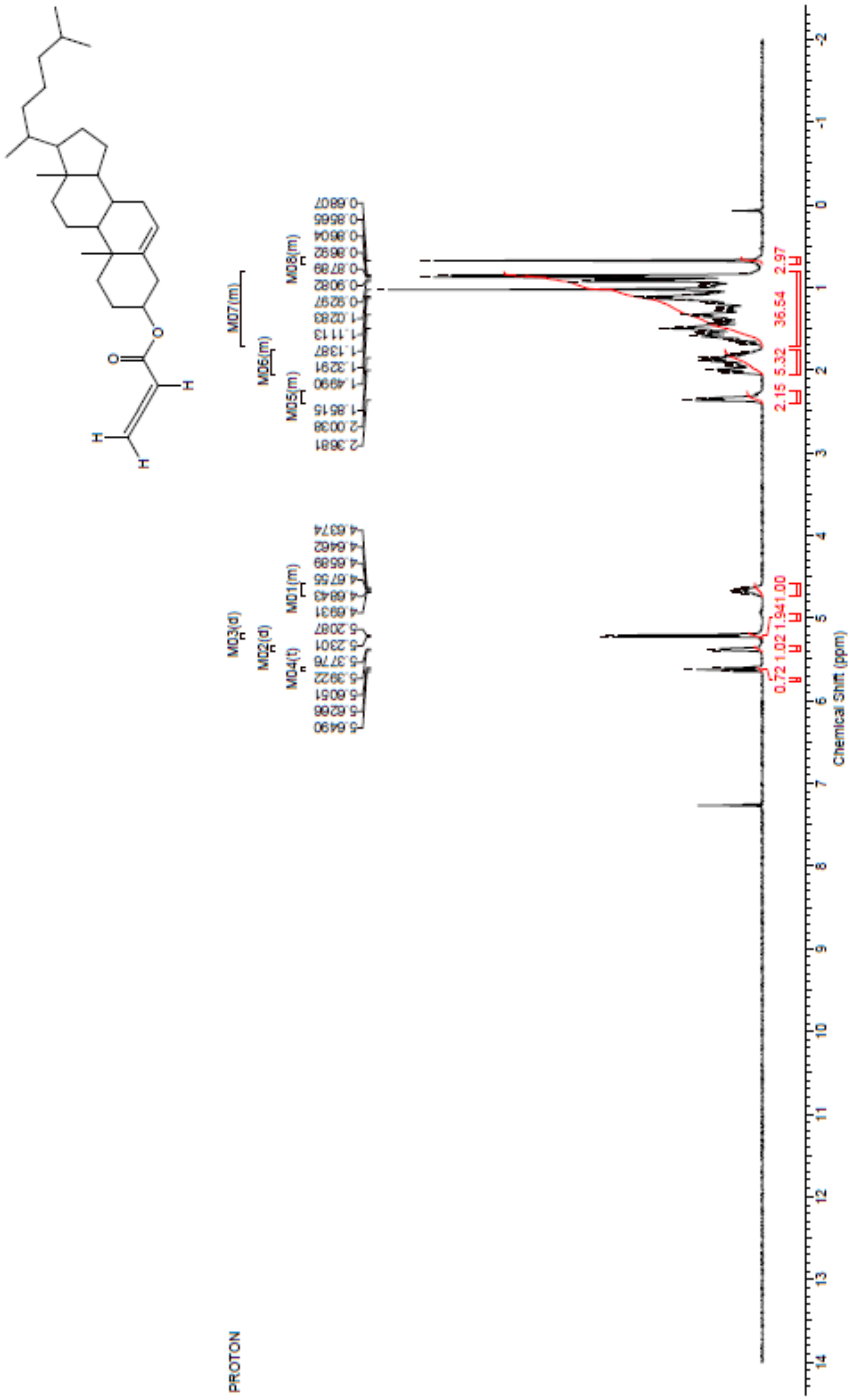


Üç boyunlu 100 mL'lik bir balona kolesterol (0.53 g, 1.29 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 20 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 3-bütinoik asit (0.14 g, 1.53 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (31.5 mg, 0.26 mmol) ve DCC (0.532 g, 2.58 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İlk olarak Asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçuruldu. Etil Asetat (EA)/n-Heksan (1/20) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (24 mg, %4.1).

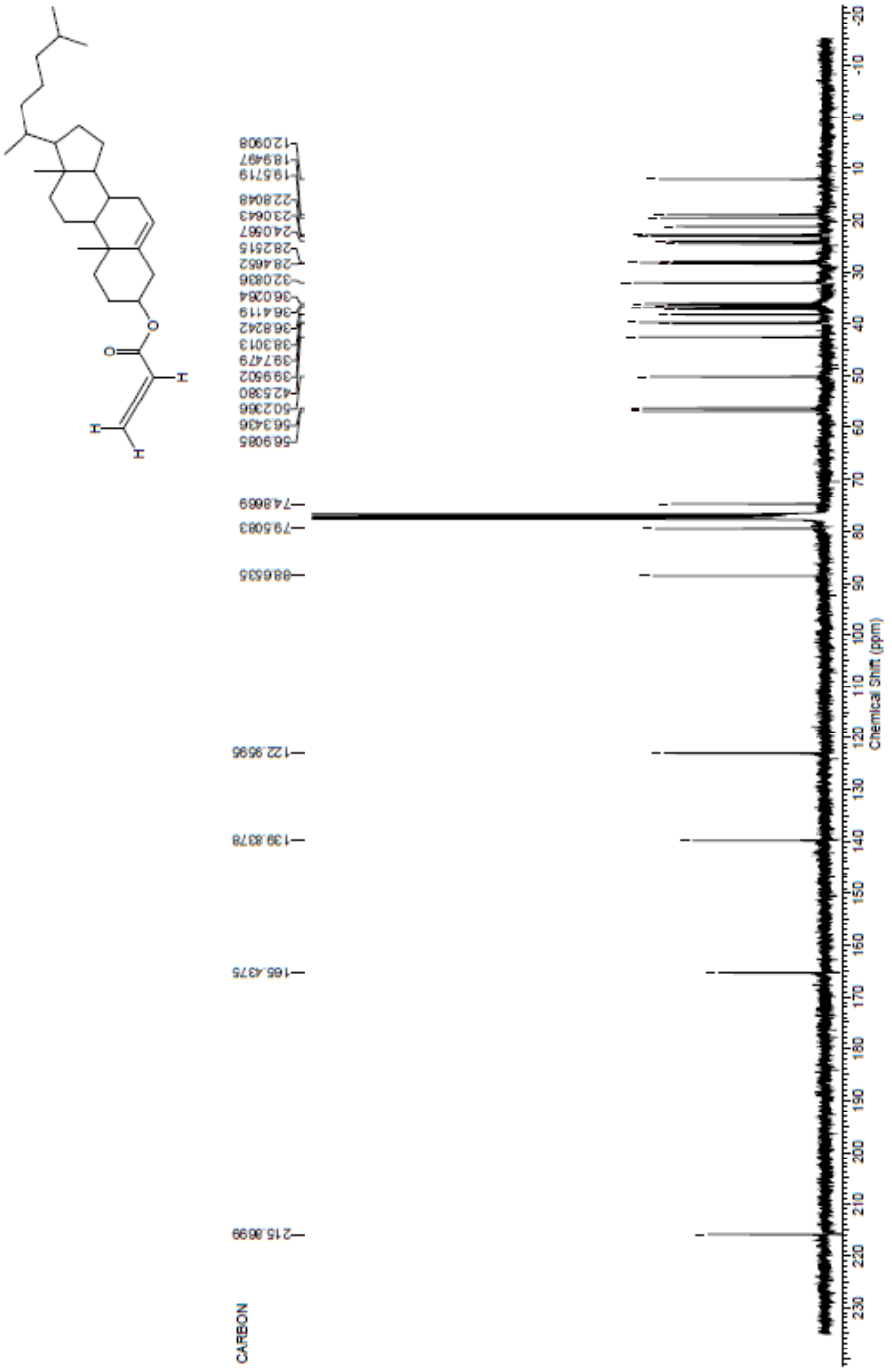
E.N.: 145-147°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 5.63 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 5.38 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.58 - 4.75 (m, 1H), 2.26 - 2.41 (m, 2H), 1.75 - 2.06 (m, 5H), 0.81 - 1.72 (m, 32H), 0.63 - 0.72 (m, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 215.9, 165.4, 139.8, 123.0, 88.7, 79.5, 74.9, 56.9, 56.3, 50.2, 42.5, 40.0, 39.7, 38.3, 37.2, 36.8, 36.4, 36.0, 32.1, 32.1, 28.5, 28.3, 28.0, 24.5, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 18.9, 12.1.

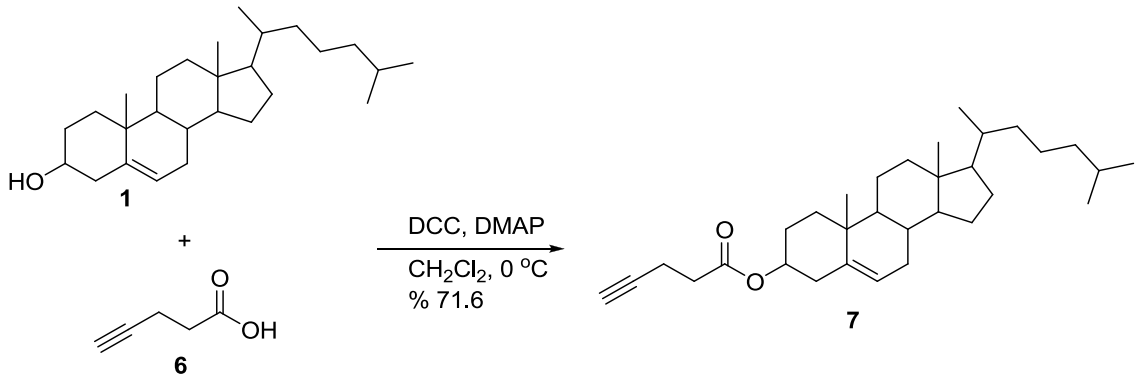


Şekil 4. 1. 3-(Buta-2,3-dieniloksi)-kolest-5-en (5)'in ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 2. 3-(Buta-2,3-dieniloksi)-kolest-5-en (5)'in ^{13}C-NMR Spektrumu

4.4. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7) Bileşiğinin Sentezi



Üç boyunlu 100 mL'lik bir balona kolesterol (0.53 g, 1.29 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 20 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 4-pentinoik asit (0.16 g, 1.53 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (31.5 mg, 0.26 mmol) ve DCC (0.532 g, 2.58 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İlk olarak Asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçuruldu. EA/n-Hekzan(1/20) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf:0.56, 0.43g, % 71.6).

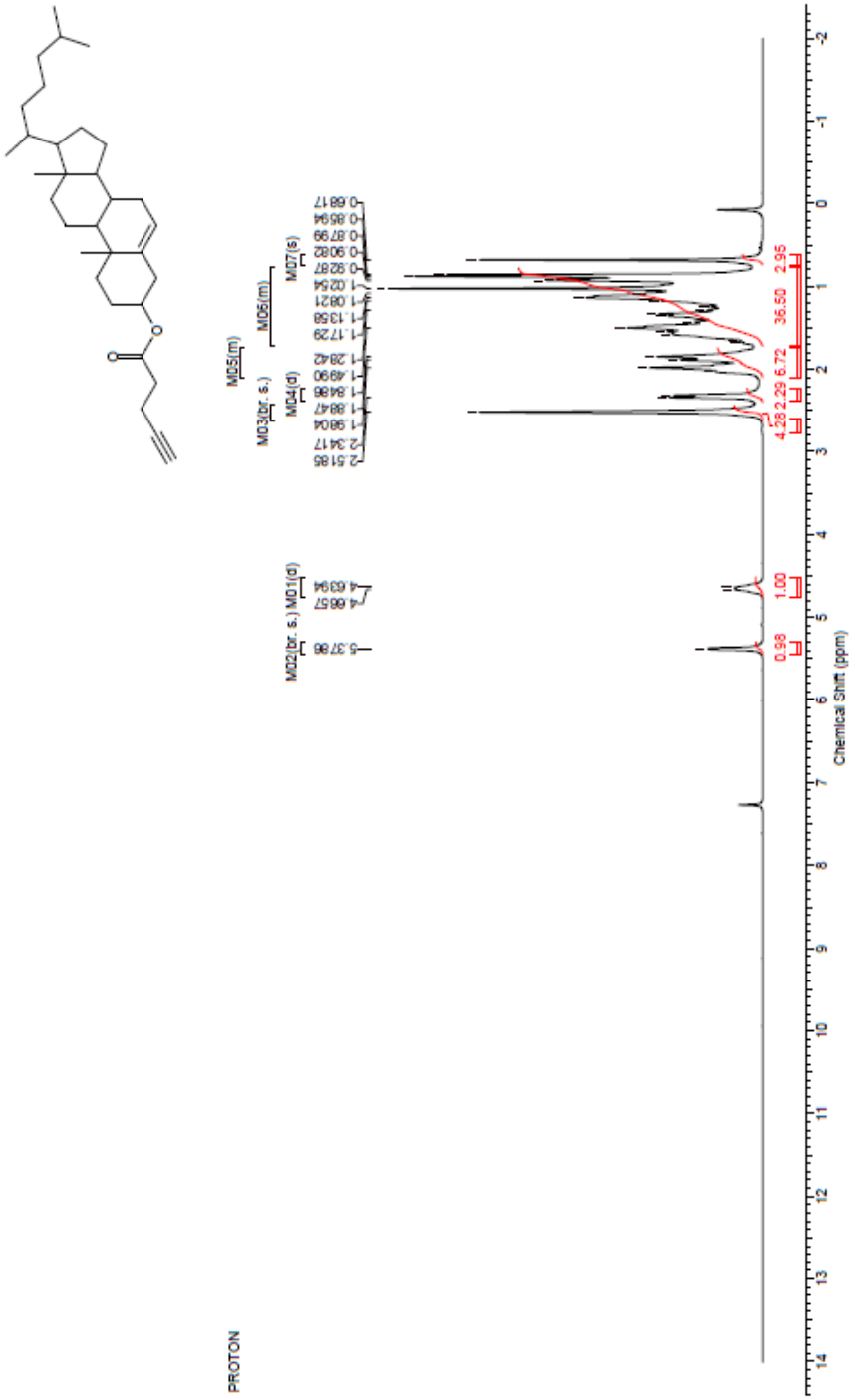
E.N.: 109-111°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 5.38 (br. s., 1H), 4.65 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 2.52 (br. s., 4H), 2.33 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.74 - 2.10 (m, 7H), 0.78 - 1.72 (m, 32H), 0.68 (s, 3H).

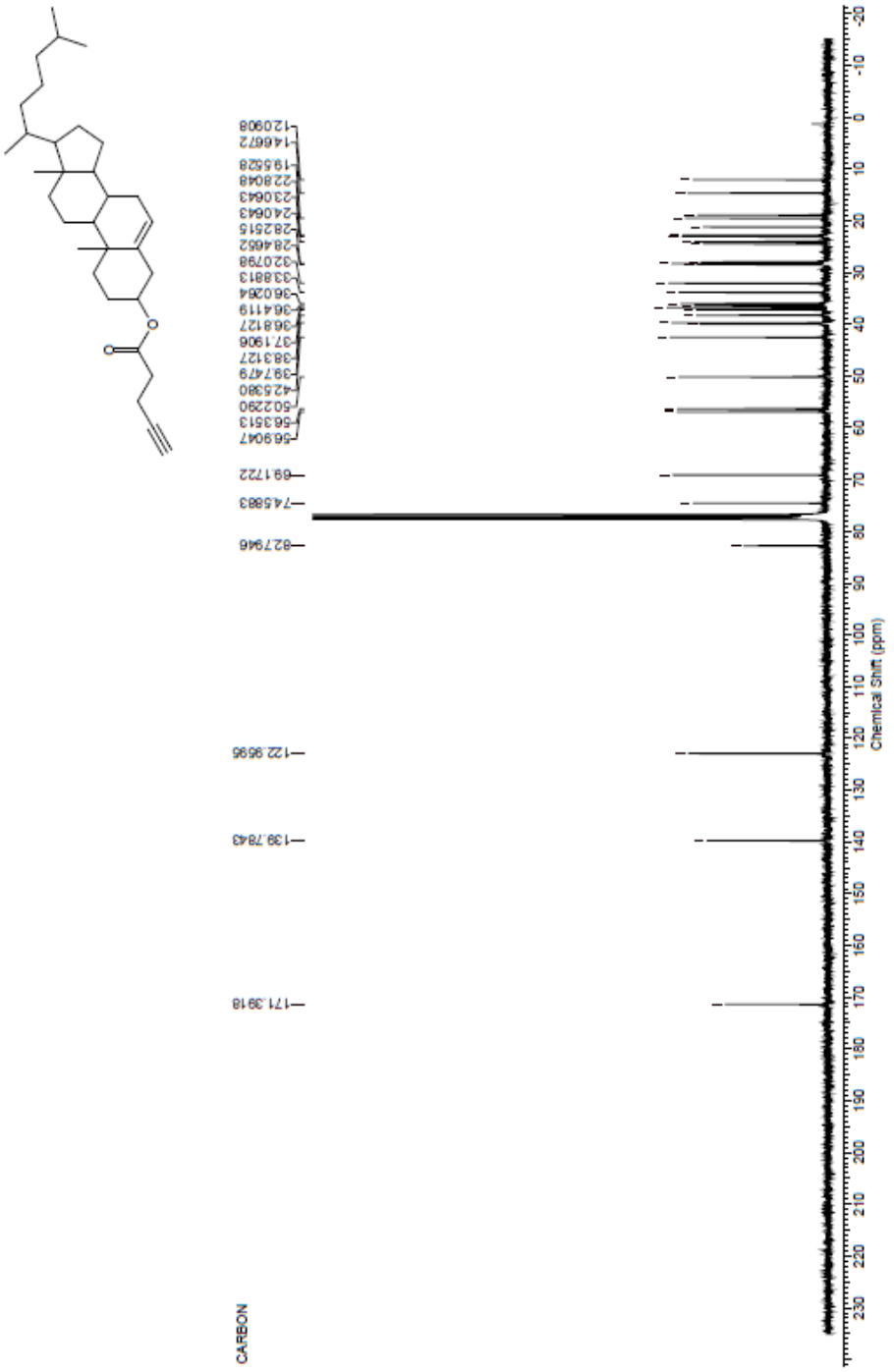
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 171.4, 139.8, 123.0, 82.8, 74.6, 69.2, 56.9, 56.4, 50.2, 42.5, 40.0, 39.7, 38.3, 37.2, 36.8, 36.4, 36.0, 33.9, 32.1, 32.1, 28.5, 28.3, 28.0, 24.5, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 18.9, 14.7, 12.1.

IR (cm^{-1}): 3294.9 (alkin); 2126.7 (monosübstitüe alkin); 1726.6 (ester karbonil).

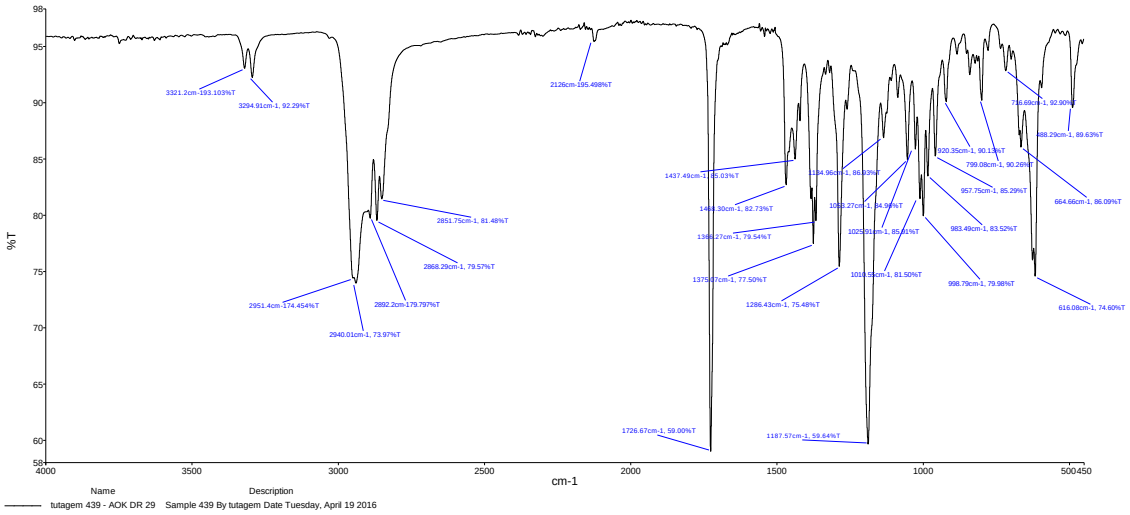
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{32}H_{50}O_2$ $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 489.3709; bulunan: 489.3707



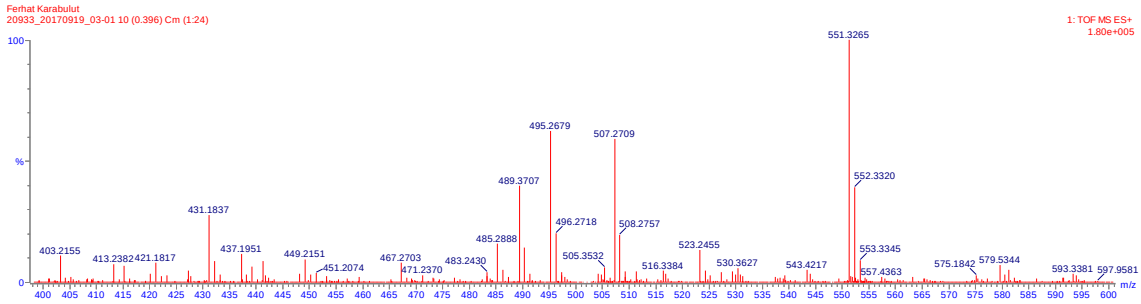
Şekil 4. 3. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 4. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin ^{13}C-NMR Spektrumu

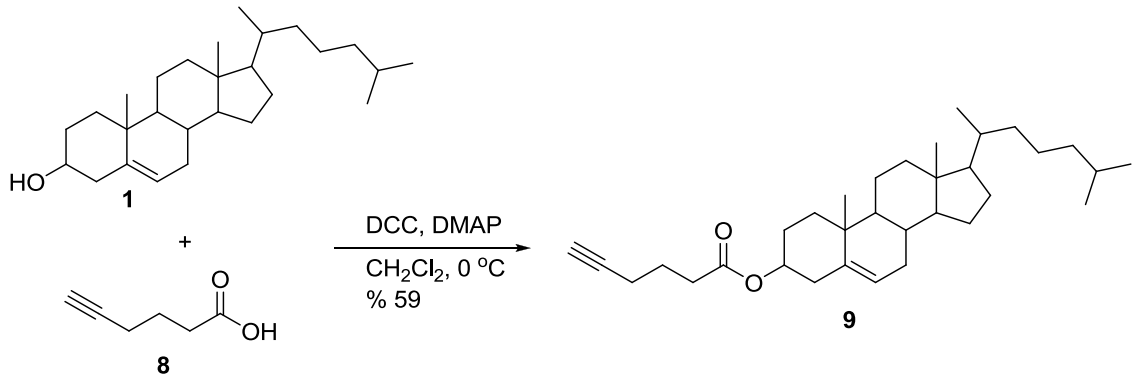


Şekil 4. 5. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin IR Spektrumu



Şekil 4. 6. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin HR-MS Spektrumu

4.5. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9) Bileşiğinin Sentezi



Üç boyunlu 100 mL'lik bir balona kolesterol (0.665 g, 1.72 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 20 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 5-Hekzinoik asit (0.24 mL, 2.06 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (42 mg, 0.35 mmol) ve DCC (0.71 g, 3.44 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İlk olarak Asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçuruldu. EA/n-Heksan(1/20) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.56, 0.47g, % 59).

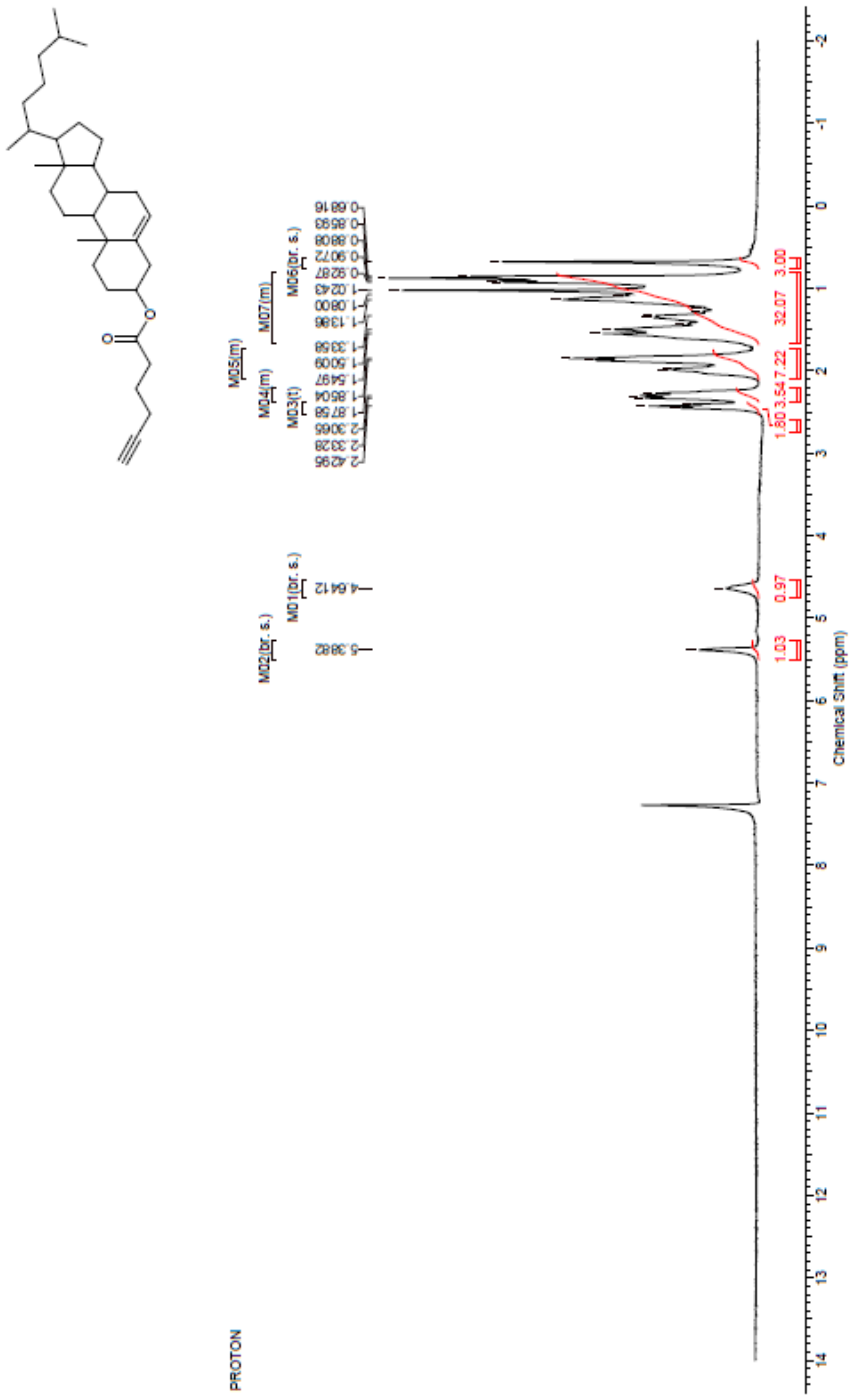
E.N.: 75,5-76,5°C (Lit.: 75-76 °C)(Boeck, Kribber, Xiao & Hintermann, 2011)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 5.39 (br. s., 1H), 4.64 (br. s., 1H), 2.43 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.21 - 2.38 (m, 4H), 1.74 - 2.11 (m, 7H), 0.82 - 1.68 (m, 34H), 0.68 (br. s., 3H).

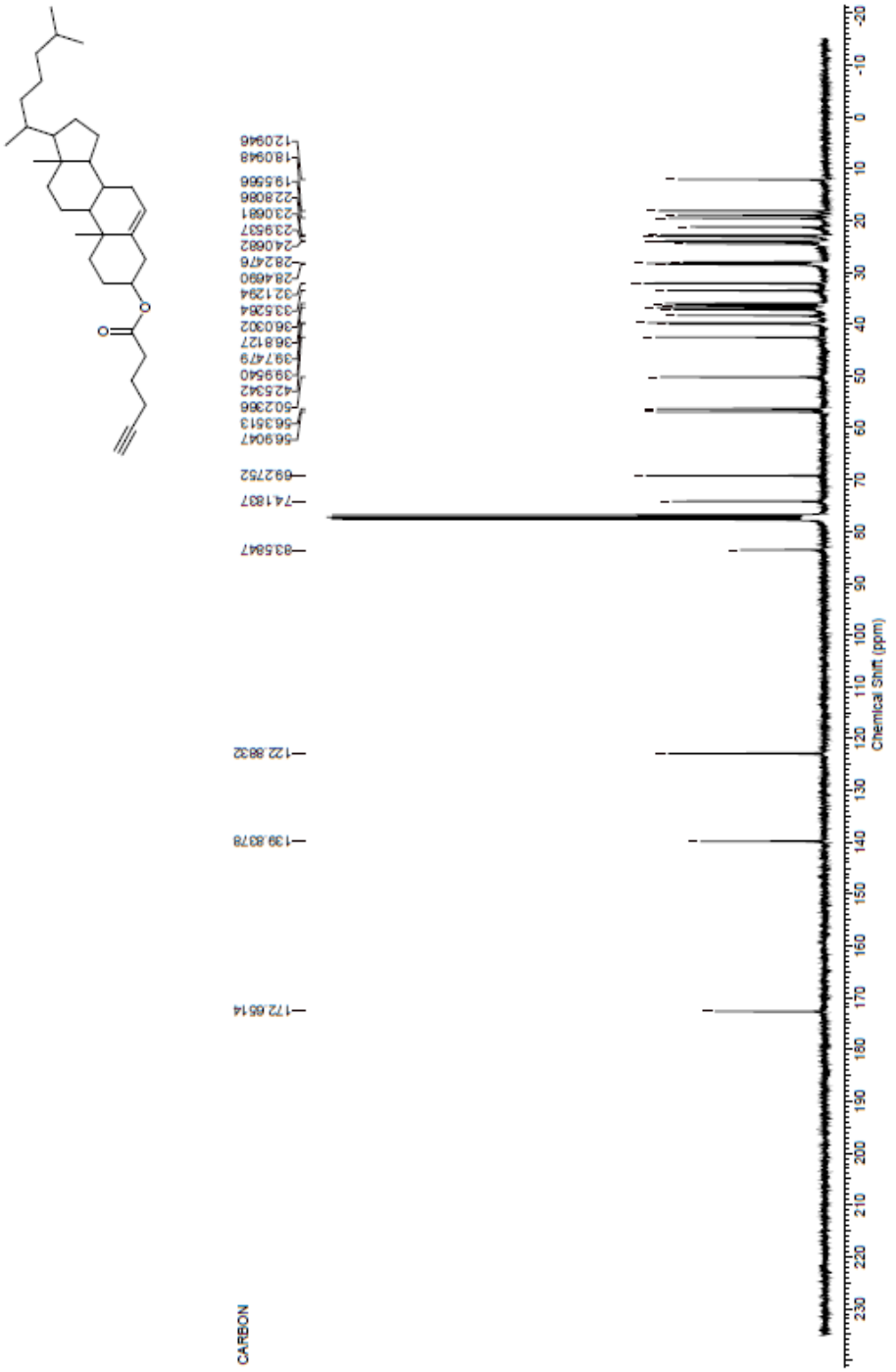
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 172.7, 139.8, 122.9, 83.6, 74.2, 69.3, 56.9, 56.4, 50.2, 42.5, 40.0, 39.7, 38.4, 37.2, 36.8, 36.4, 36.0, 33.5, 32.1, 32.1, 28.5, 28.2, 28.0, 24.5, 24.1, 24.0, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 19.0, 18.1, 12.1.

IR (cm^{-1}): 3265.8 (alkin); 1717.2 (ester karbonil).

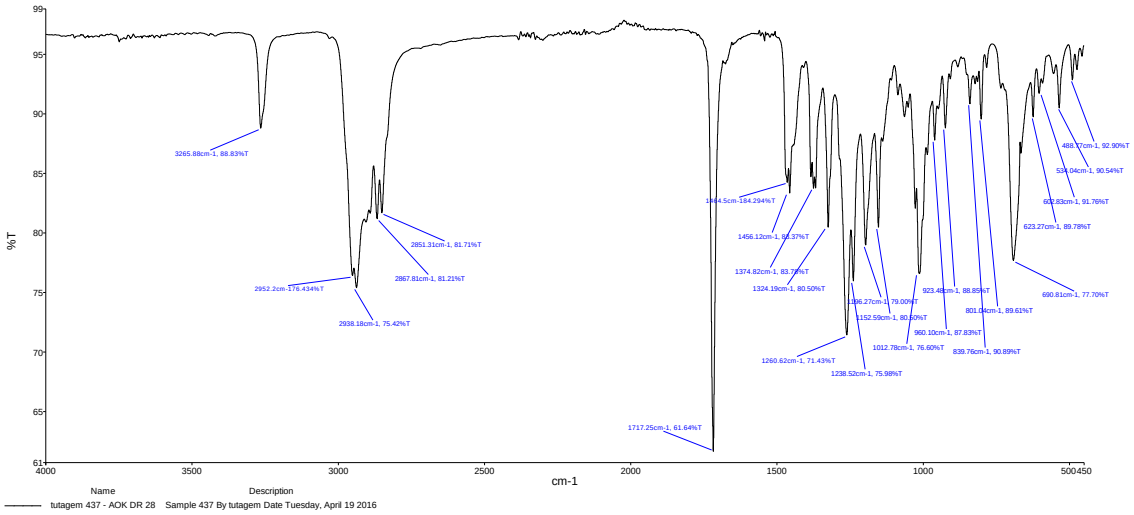
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{33}H_{52}O_2$ $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 503.3865; bulunan: 503.3865



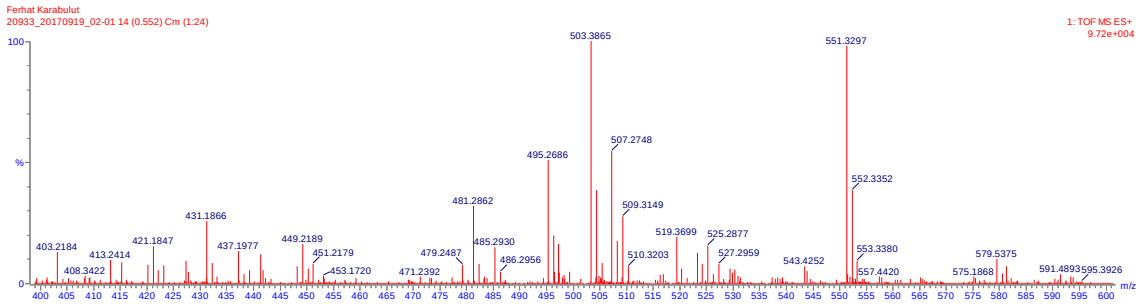
Şekil 4. 7. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 8. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un ^{13}C-NMR Spektrumu

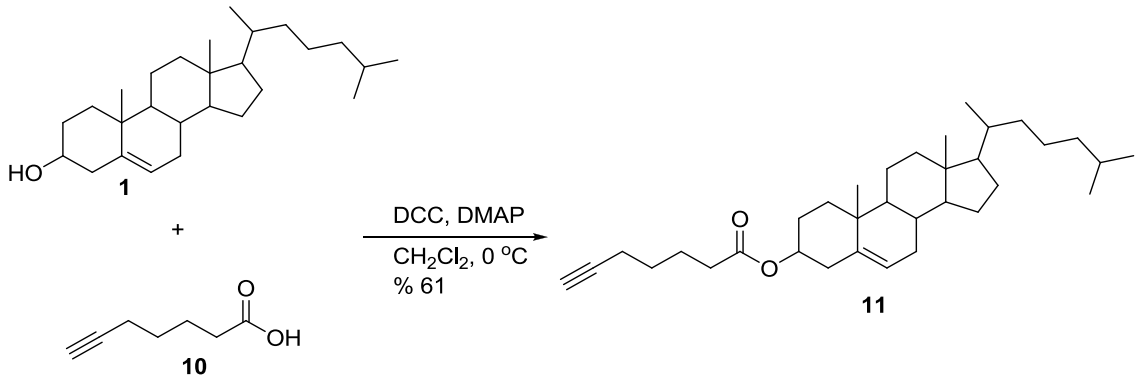


Şekil 4. 9. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un IR Spektrumu



Şekil 4. 10. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un HR-MS Spektrumu

4.6. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11) Bileşiğinin Sentezi



Üç boyunlu 100 mL'lik bir balona kolesterol (0.551 g, 1.43 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 20 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 6-Heptinoik asit (0.22 g, 1.72 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (35 mg, 0.29 mmol) ve DCC (0.59 g, 2.86 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İlk olarak Asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçuruldu. EA/n-Heksan(1/20) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf:0.56, 0.41g, % 61).

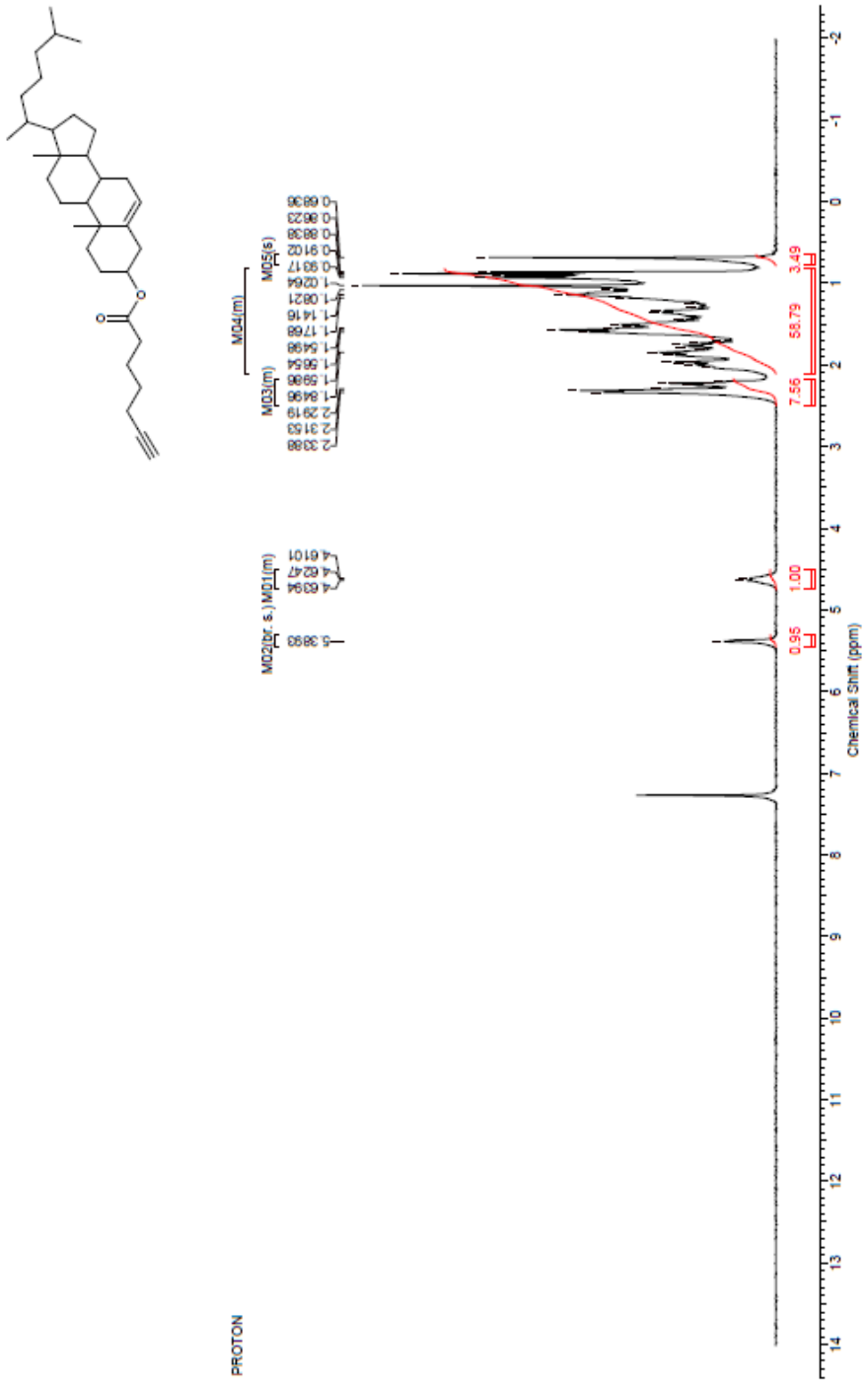
E.N.: 92,5-93,5°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 5.39 (br. s., 1H), 4.50 - 4.75 (m, 1H), 2.17 - 2.50 (m, 7H), 0.82 - 2.11 (m, 42H), 0.68 (s, 3H).

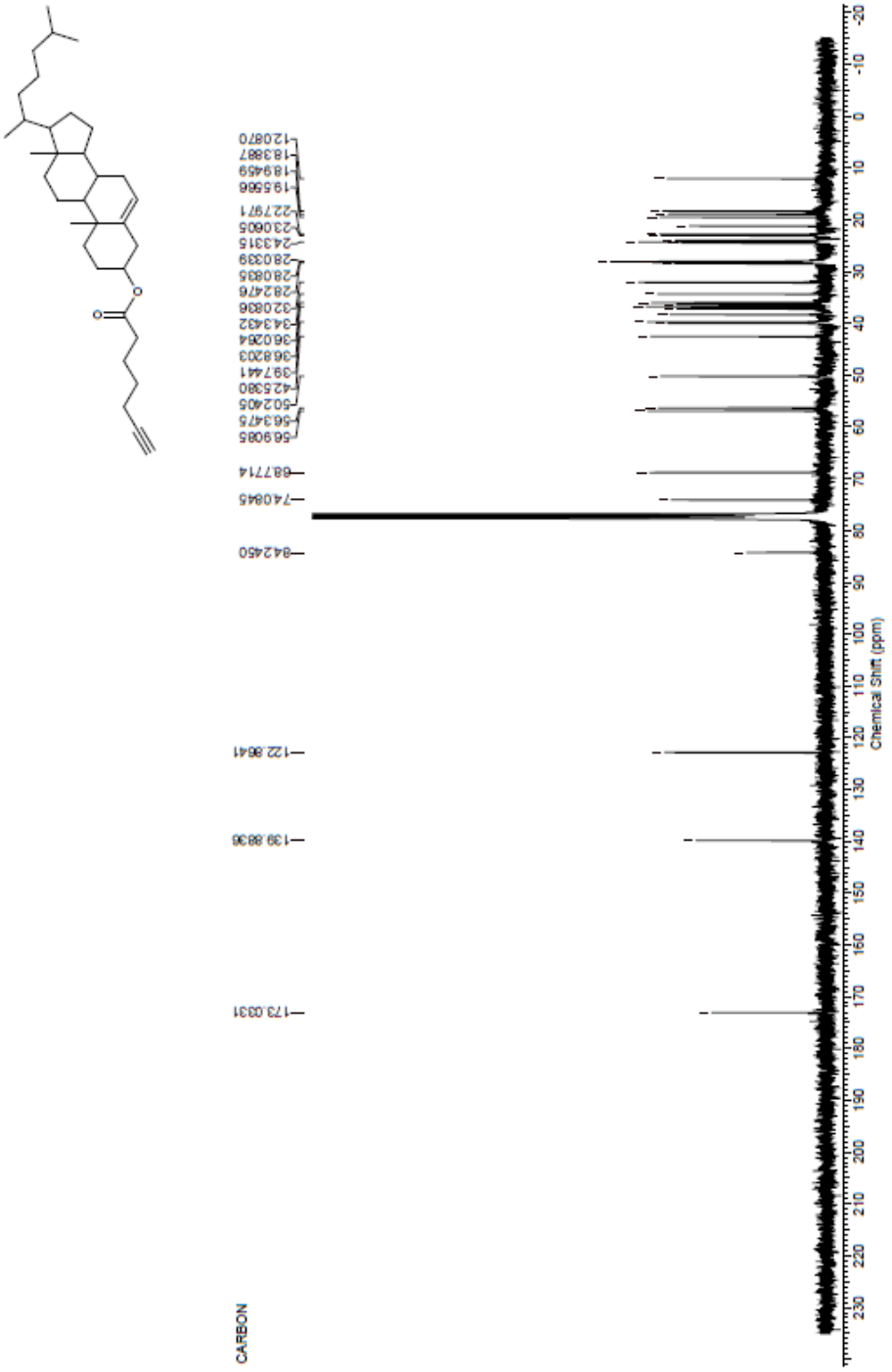
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 173.0, 139.9, 122.9, 84.2, 74.1, 68.8, 56.9, 56.3, 50.2, 42.5, 40.0, 39.7, 38.4, 37.2, 36.8, 36.4, 36.0, 34.3, 32.1, 32.1, 28.5, 28.2, 28.1, 28.0, 24.5, 24.3, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 18.9, 18.4, 12.1.

IR (cm^{-1}): 3313.8 (alkin); 2121 (monosübstitüe alkin); 1732.9 (ester karbonil).

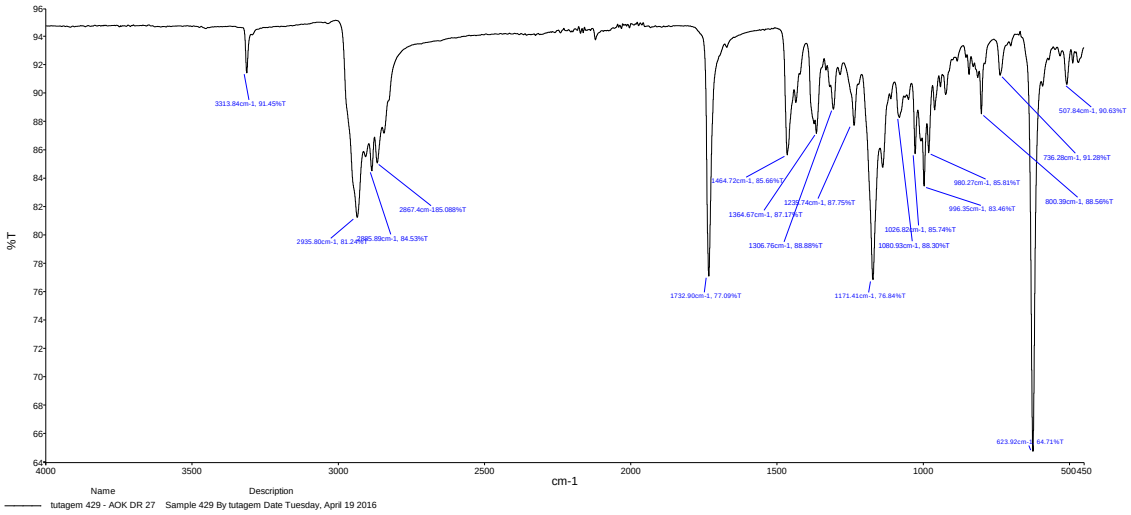
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{34}H_{54}O_2$ $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 517.4022; bulunan: 517.4040



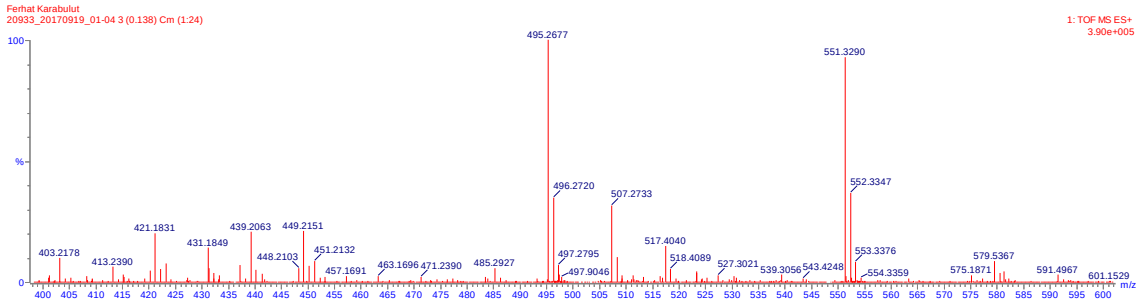
Şekil 4. 11. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in 1H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 12. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in 13C-NMR Spektrumu

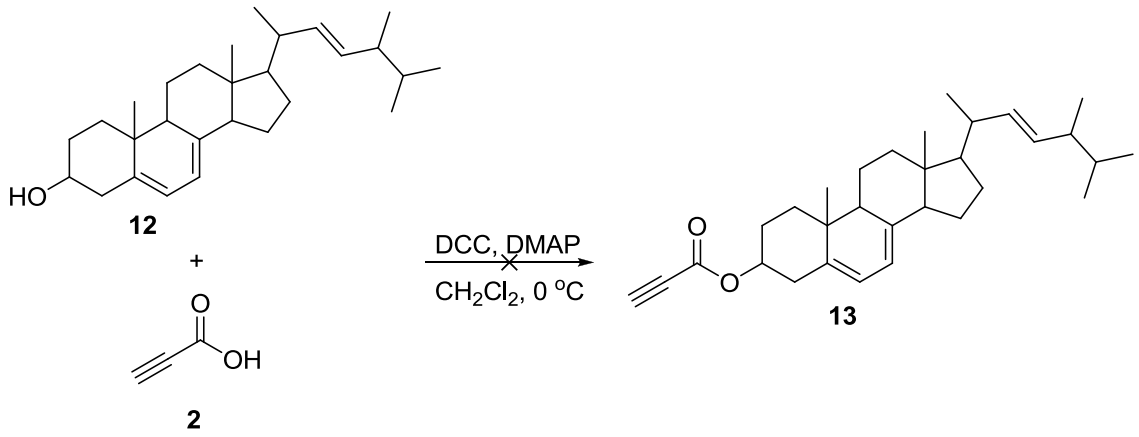


Şekil 4. 13. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in IR Spektrumu



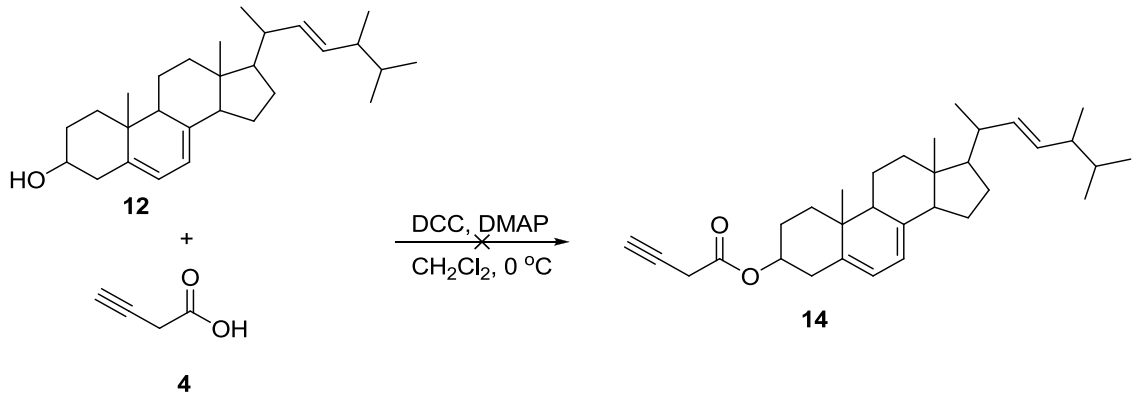
Şekil 4. 14. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in HR-MS Spektrumu

4.7. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13) Bileşiğinin Sentezi



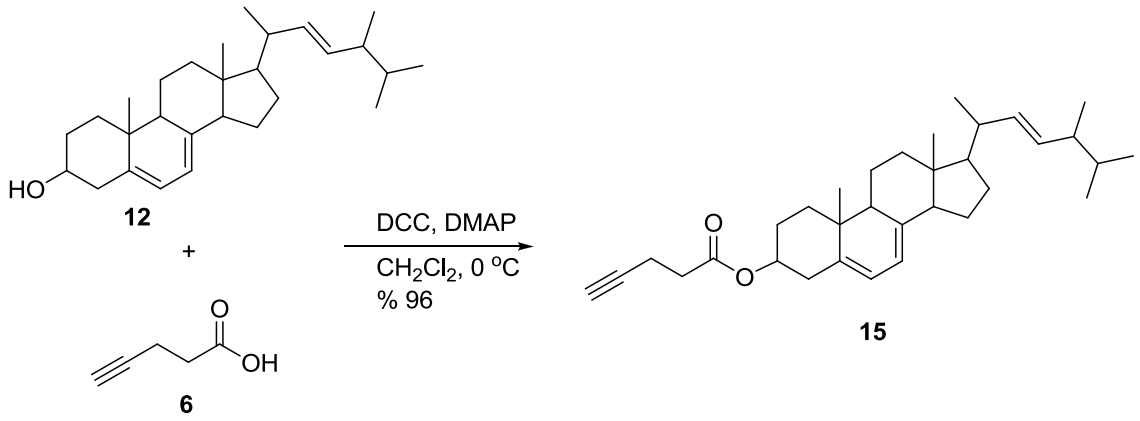
Üç boyunlu 100 mL'lik bir balona ergosterol (1.05 g, 2.52 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 30 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 2-propinoik asit (212.3 mg, 3.03 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (62 mg, 0.5 mmol) ve DCC (1.04 g, 5.04 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İlk olarak Asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de reaksiyon buz çerisinde 10 dakika karıştırıldı. Su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçuruldu. TLC'de kompleks ürün karışımı görüldü.

4.8. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) Bileşiğinin Sentezi



Üç boyunlu 100 mL'lik bir balona ergosterol (1.05 g, 2.52 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 30 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 3-bütinoik asit (254.7 mg, 3.03 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (62 mg, 0.5 mmol) ve DCC (1.04 g, 5.04 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İlk olarak Asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de reaksiyon buz çerisinde başlatıldı daha sonra oda sıcaklığına getirilerek 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçuruldu. TLC'de kompleks ürün karışımı görüldü.

4.9. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15) Bileşiğinin Sentezi



Üç boyunlu 100mL'lik bir balona ergosterol (1.05 g, 2.52 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 30 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 4-pentinoik asit (0.3 g, 3.03 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (62 mg, 0.5 mmol) ve DCC (1.04 g, 5.04 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İlk olarak Asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de reaksiyon buz çerisinde başlatıldı daha sonra oda sıcaklığına getirilerek 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçuruldu. EA/n-Heksan (1/20) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf:0.52, 1.15g, %96).

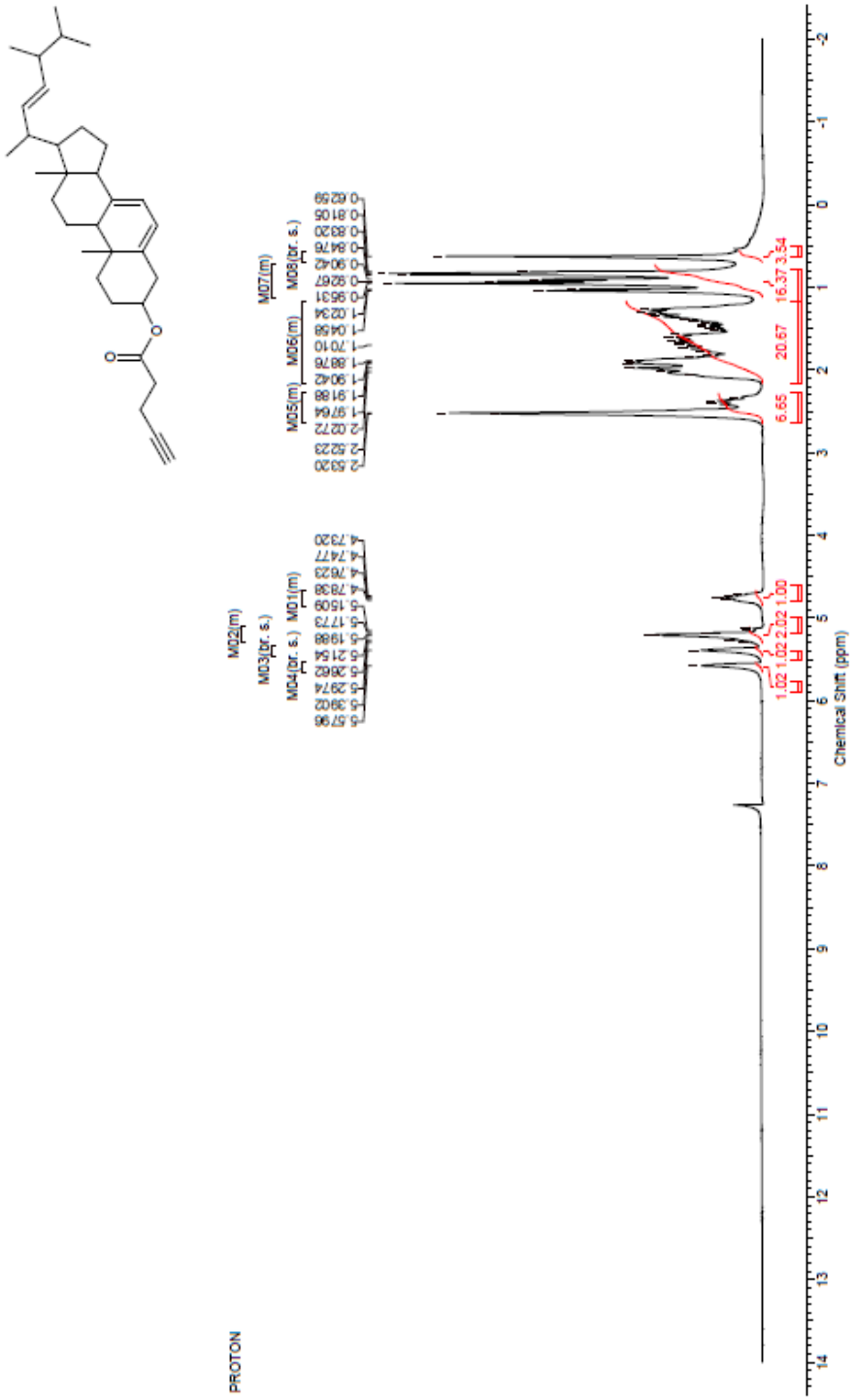
E.N.: 158-159 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 5.58 (br. s., 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.11 - 5.30 (m, 2H), 4.66 - 4.85 (m, 1H), 2.28 - 2.65 (m, 7H), 1.17 - 2.16 (m, 18H), 0.73 - 1.12 (m, 15H), 0.63 (br. s., 3H).

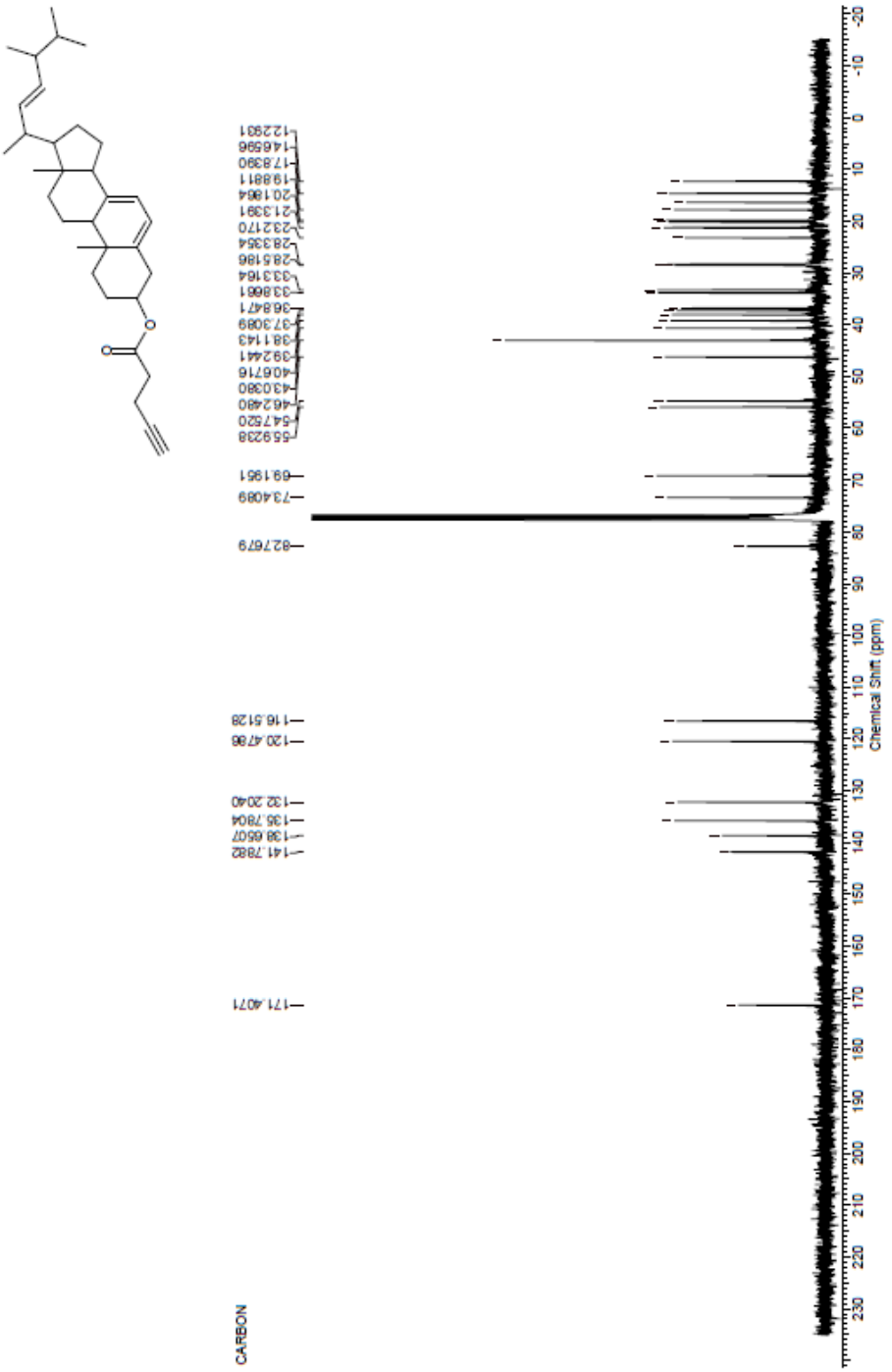
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 171.4, 141.8, 138.7, 135.8, 132.2, 120.5, 116.5, 82.8, 73.4, 69.2, 55.9, 54.8, 46.2, 43.0, 40.7, 39.2, 38.1, 37.3, 36.8, 33.9, 33.3, 28.5, 28.3, 23.2, 21.3, 21.3, 20.2, 19.9, 17.8, 16.4, 14.7, 12.3.

IR (cm^{-1}): 3299.1 (alkin); 2121.8 (monosübstitüe alkin); 1728.3 (ester karbonil).

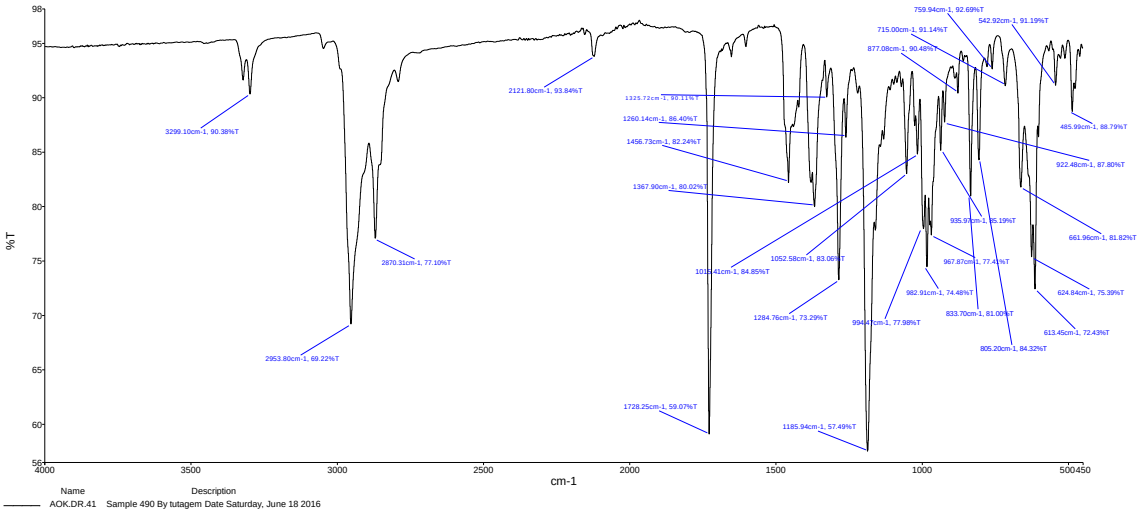
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{33}H_{49}O_2$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 477.3733; bulunan: 477.3734



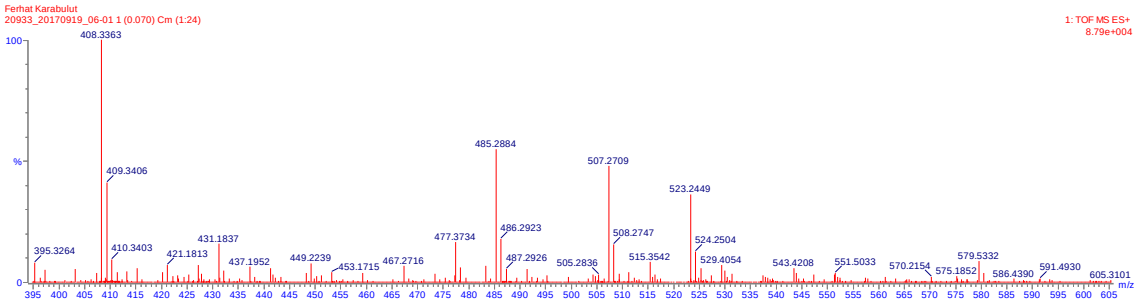
Şekil 4. 15. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 16. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in ^{13}C-NMR Spektrumu

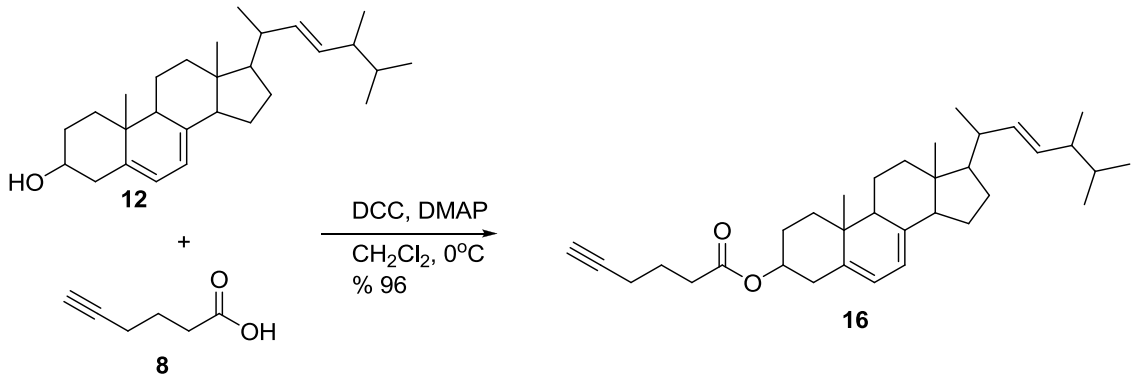


Şekil 4. 17. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in IR Spektrumu



Şekil 4. 18. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in HR-MS Spektrumu

4.10. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16) Bileşiğinin Sentezi



Üç boyunlu 100 mL'lik bir balona ergosterol (1.05 g, 2.52 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 30 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 5-hekzinoik asit (0.35 g, 3.03 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (62 mg, 0.5 mmol) ve DCC (1.04 g, 5.04 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İlk olarak Asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de reaksiyon buz çerisinde başlatıldı daha sonra oda sıcaklığına getirilerek 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçuruldu. EA/n-Heksan (1/20) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf:0.52, 1.19g, %96).

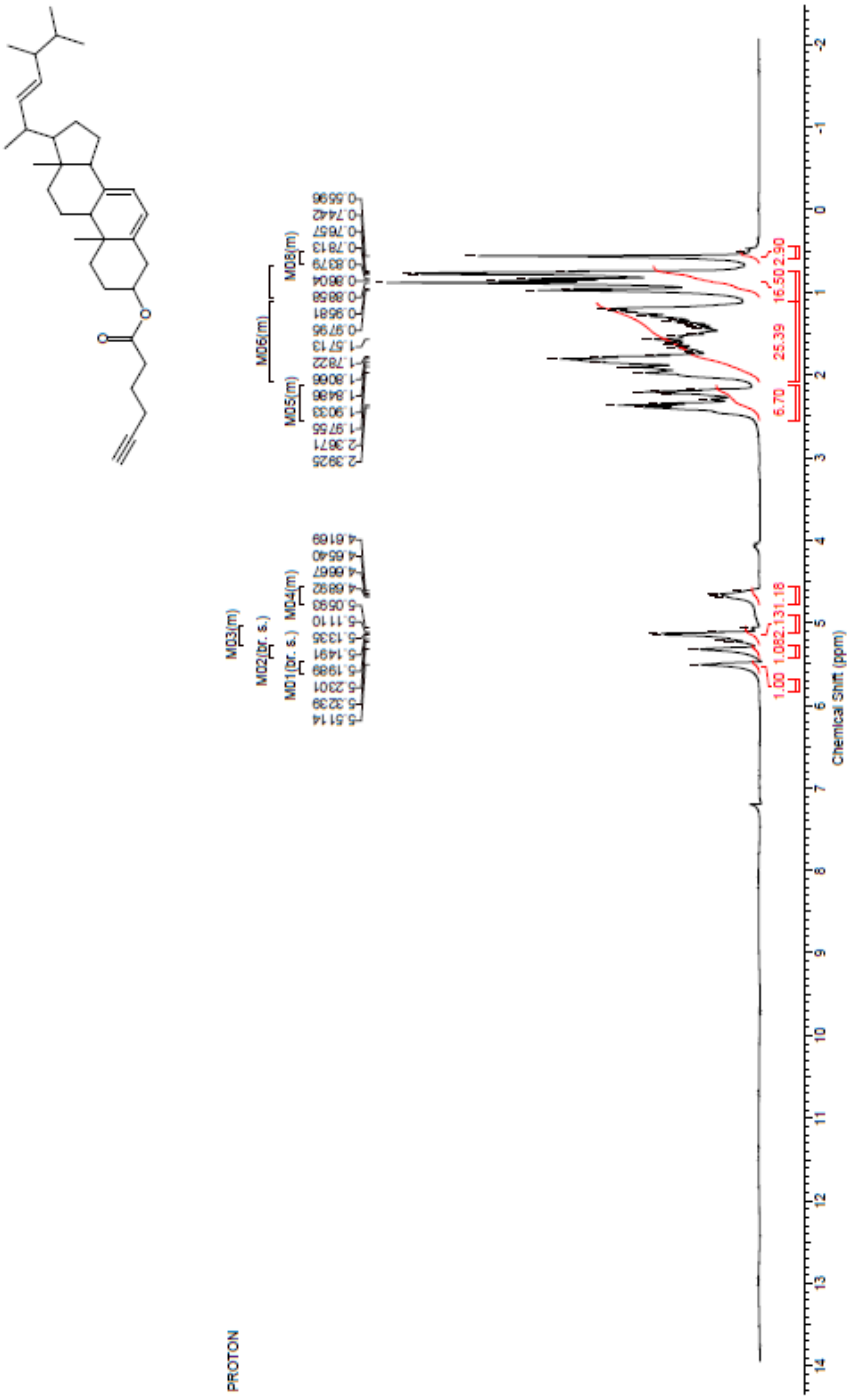
E.N.: 124-125 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 5.51 (br. s., 1H), 5.32 (br. s., 1H), 5.04 - 5.27 (m, 2H), 4.57 - 4.79 (m, 1H), 2.13 - 2.55 (m, 7H), 1.12 - 2.09 (m, 20H), 0.69 - 1.06 (m, 15H), 0.50 - 0.65 (m, 3H).

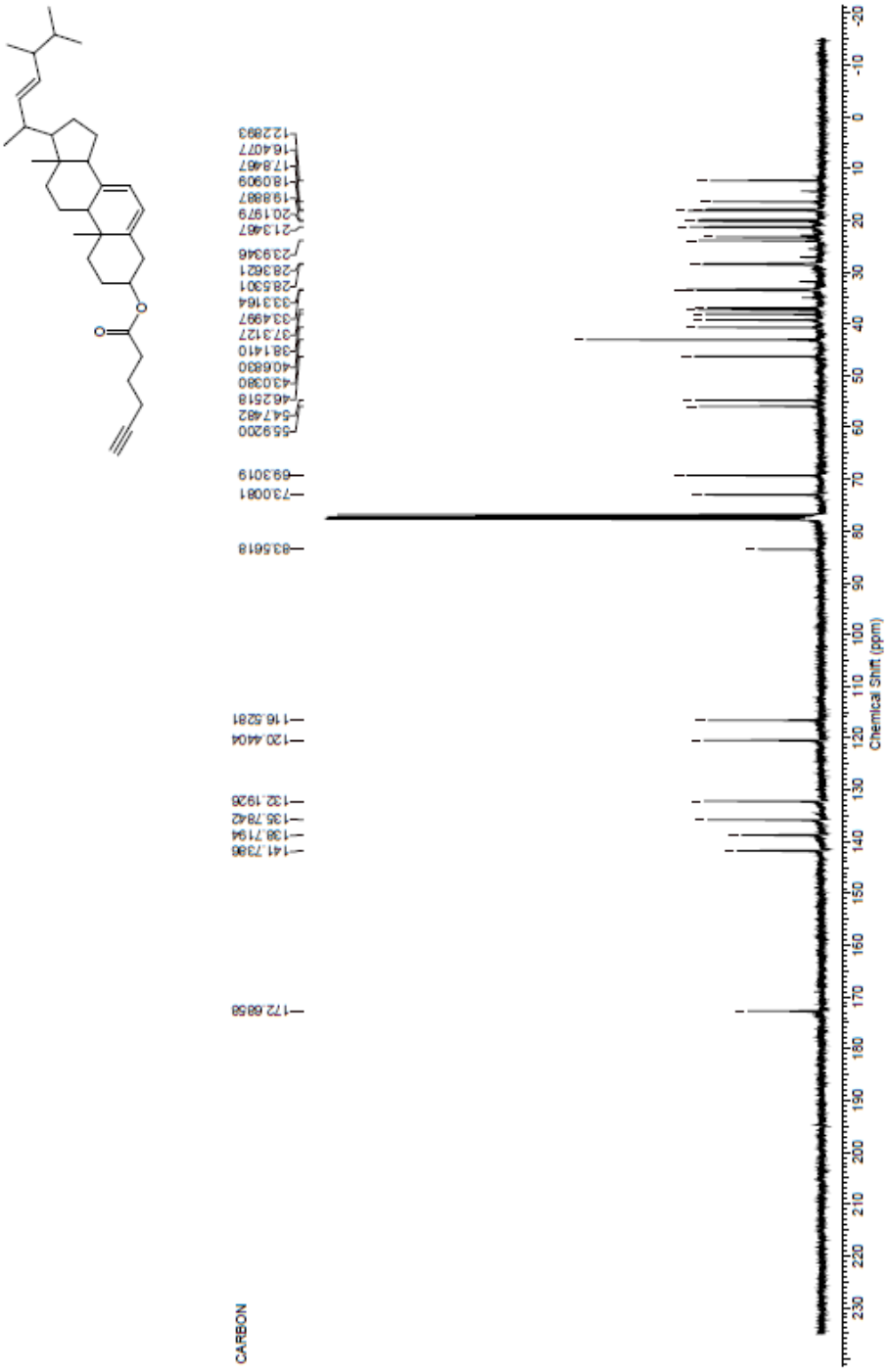
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 172.7, 141.7, 138.7, 135.8, 132.2, 120.4, 116.5, 83.6, 73.0, 69.3, 55.9, 54.7, 46.3, 43.0, 40.7, 39.3, 38.1, 37.3, 36.9, 33.5, 33.3, 28.5, 28.4, 23.9, 23.2, 21.3, 21.3, 20.2, 19.9, 18.1, 17.8, 16.4, 12.3.

IR (cm^{-1}): 3262.7 (alkin); 2118 (monosübstitüe alkin); 1727.7 (ester karbonil).

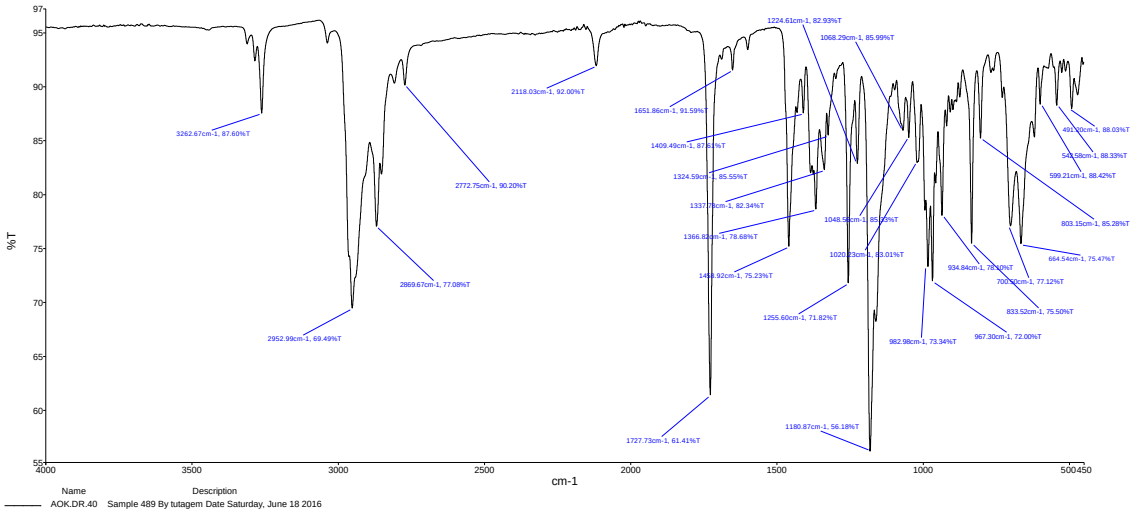
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{34}H_{51}O_2$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 491.3889; bulunan: 491.3912.



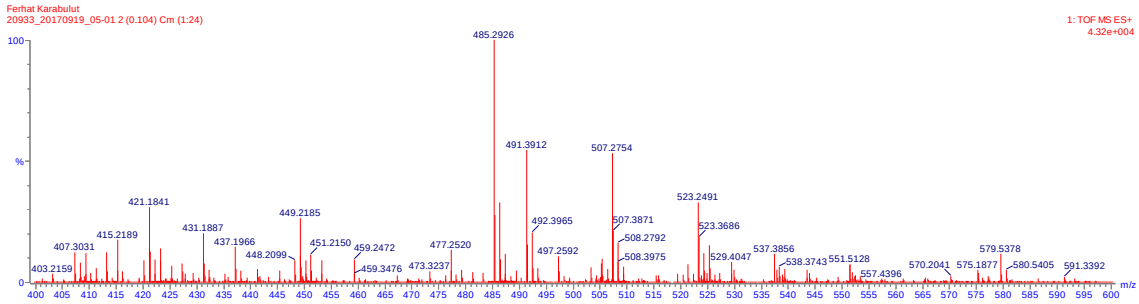
Şekil 4. 19. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 20. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın ^{13}C-NMR Spektrumu

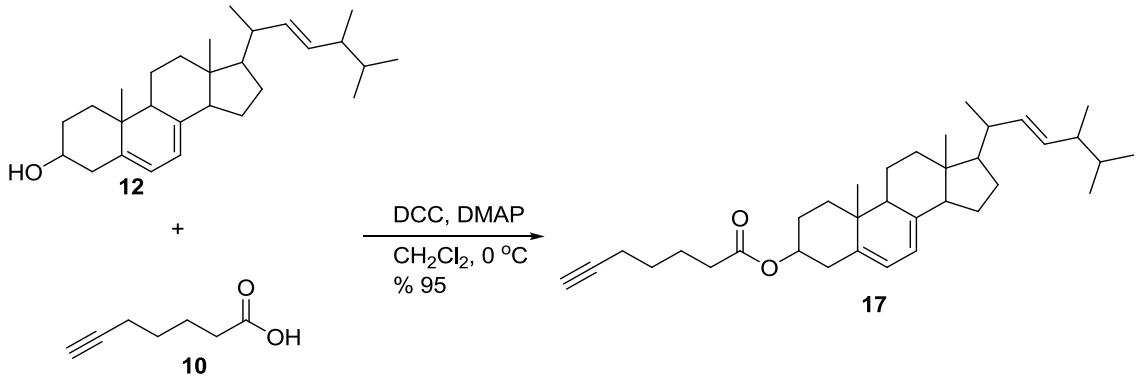


Şekil 4. 21. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın IR Spektrumu



Şekil 4. 22. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın HR-MS Spektrumu

4.11. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17) Bileşiğin Sentezi



Üç boyunlu 100 mL'lik bir balona ergosterol (1.05 g, 2.52 mmol) eklendi. Üzerine argon altında 30 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözüldü. Balonun diğer iki boynuna basınç borulu damlatma hunileri takıldı. Hunilerden bir tanesine 6-heptinoik asit (0.38 g, 3.03 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'deki çözeltisi eklendi. Diğer damlatma hunisine ise DMAP (62 mg, 0.5 mmol) ve DCC (1.04 g, 5.04 mmol) 20 mL kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İlk olarak Asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. 0 °C'de reaksiyon buz çerisinde başlatıldı daha sonra oda sıcaklığına getirilerek 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve su eklenerek deney sonlandırıldı. Organik faz ayrıldı. Su fazı iki defa 20 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü vakum altında uçuruldu. EA/n-hekzan (1/20) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf:0.52, 1.21g, %95).

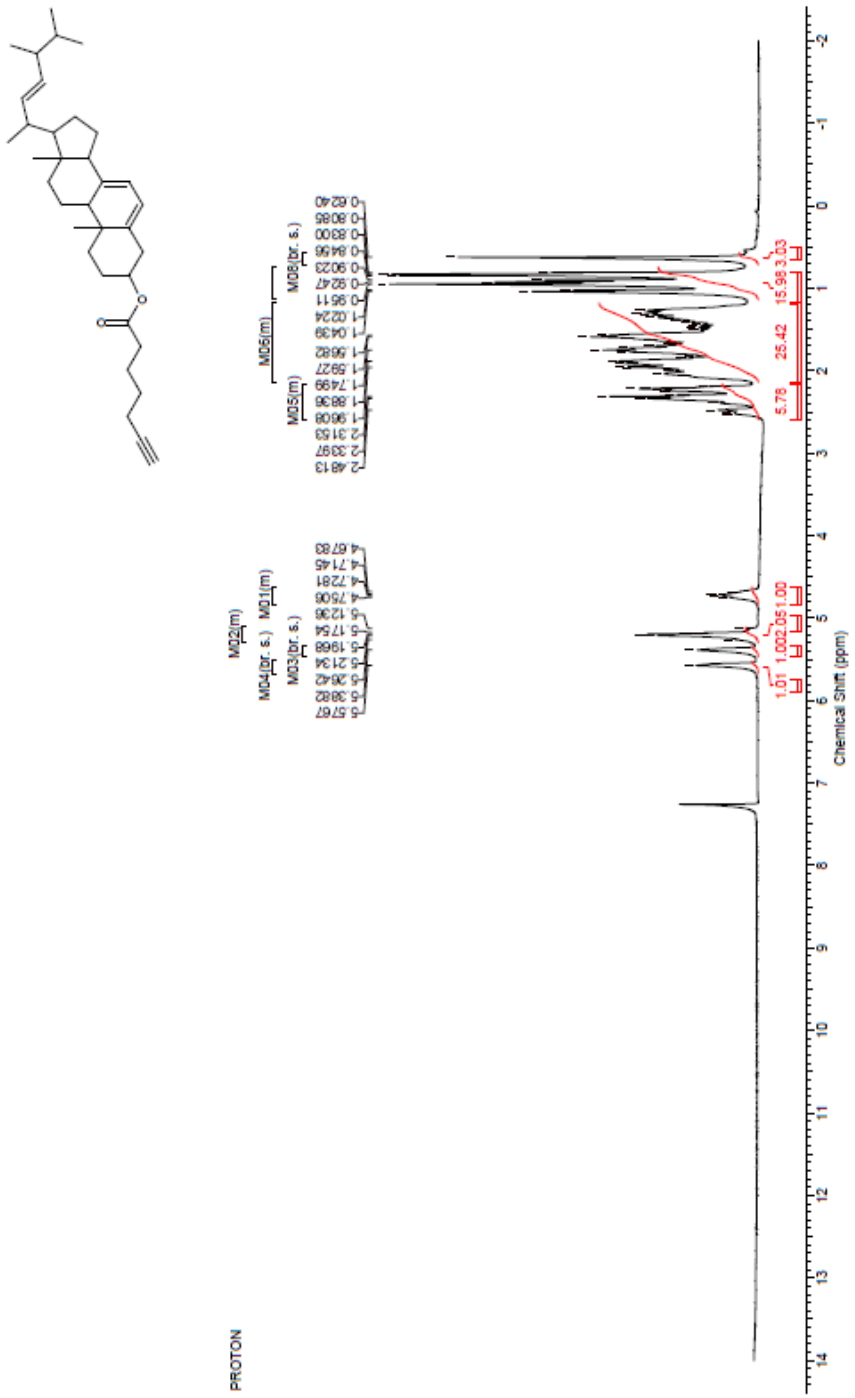
E.N.: 110-111 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 5.58 (br. s., 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.11 - 5.30 (m, 2H), 4.62 - 4.84 (m, 1H), 2.16 - 2.59 (m, 7H), 1.18 - 2.14 (m, 22H), 0.74 - 1.14 (m, 15H), 0.62 (br. s., 3H).

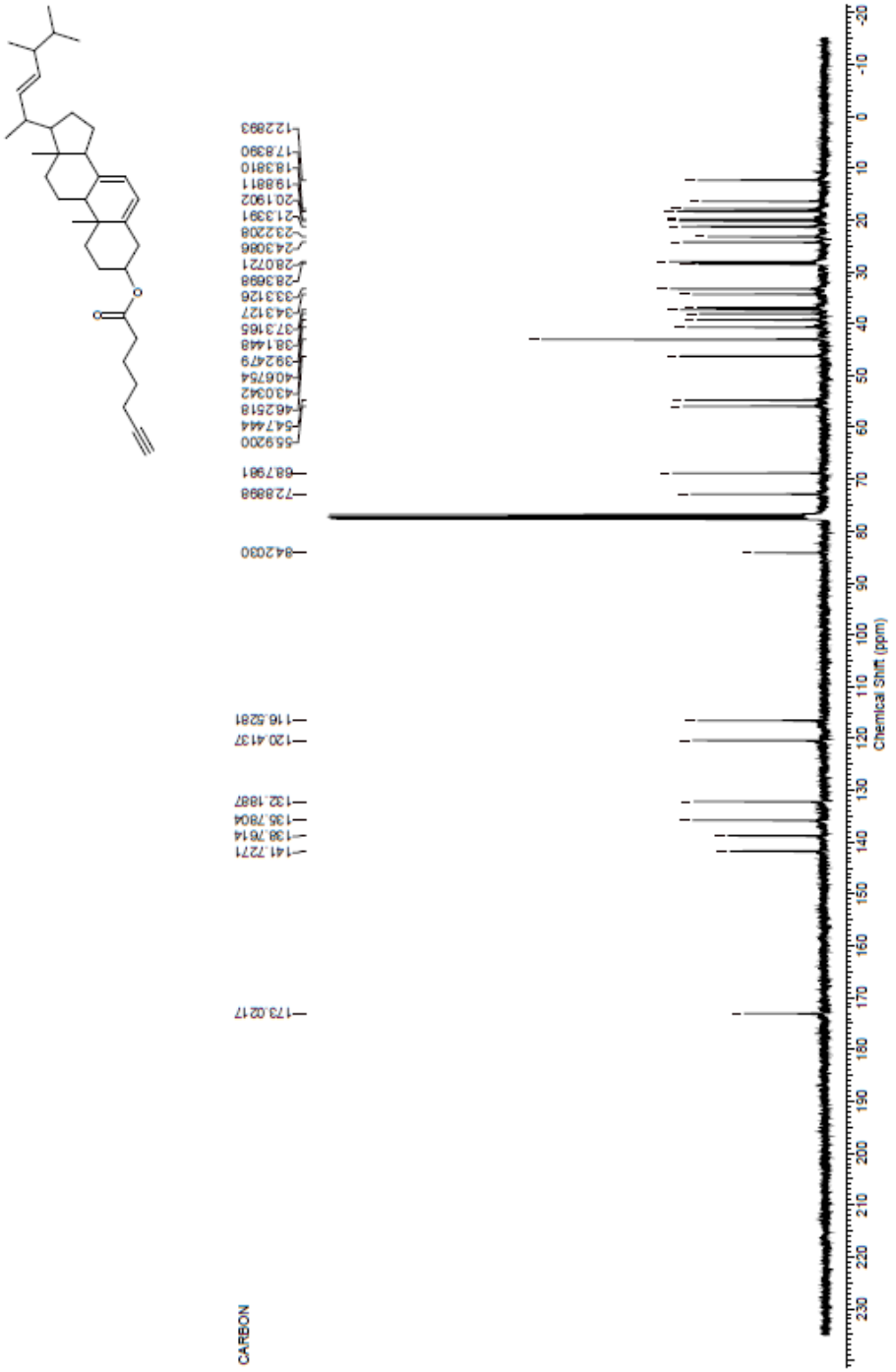
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 173.0, 141.7, 138.8, 135.8, 132.2, 120.4, 116.5, 84.2, 72.9, 68.8, 55.9, 54.7, 46.3, 43.0, 40.7, 39.2, 38.1, 37.3, 36.9, 34.3, 33.3, 28.5, 28.4, 28.1, 24.3, 23.2, 21.3, 21.2, 20.2, 19.9, 18.4, 17.8, 16.4, 12.3.

IR (cm^{-1}): 3310.9 (alkin); 2118.1 (monosübstitüe alkin); 1733.7 (ester karbonil).

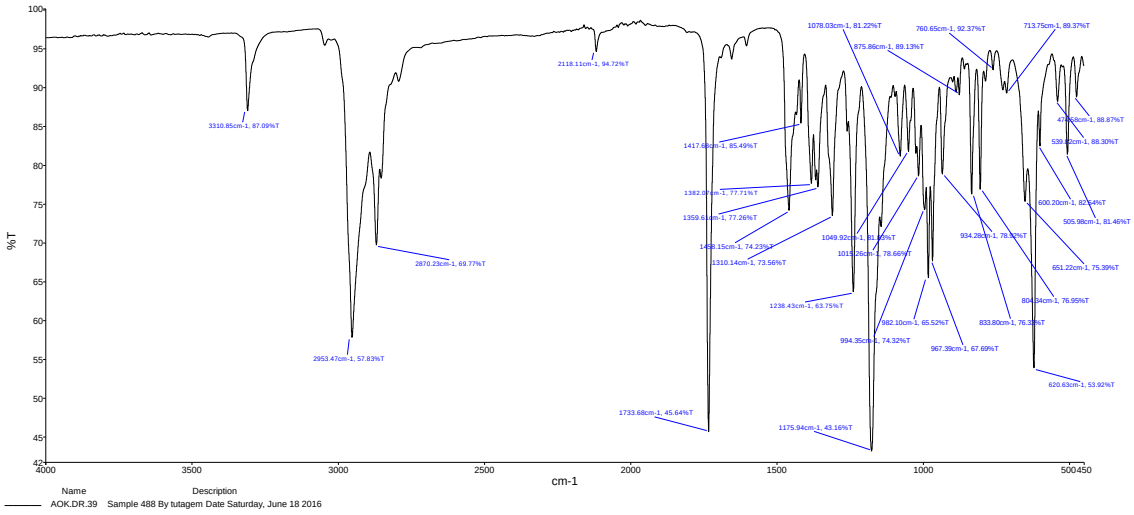
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{35}H_{53}O_2$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 505.4046; bulunan: 505.4051.



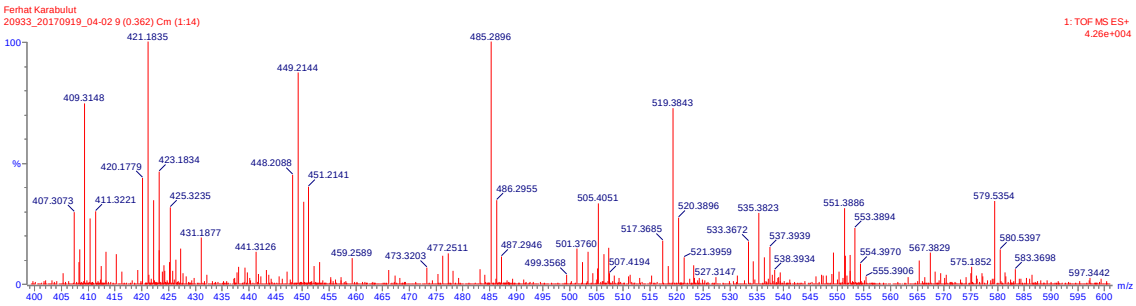
Şekil 4. 23. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 24. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin ^{13}C-NMR Spektrumu

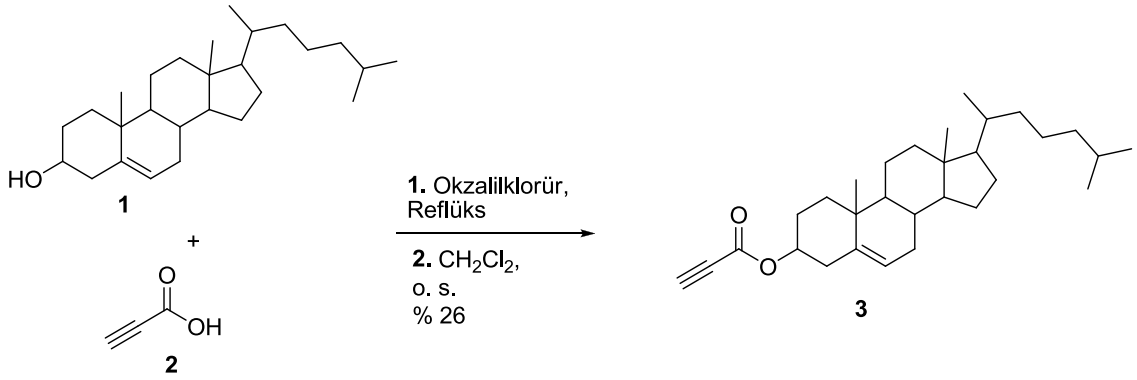


Şekil 4. 25. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin IR Spektrumu



Şekil 4. 26. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin HR-MS Spektrumu

4.12. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3) Bileşiğinin Sentezi



Propinoik asit (0.5 g, 7.1 mmol) ve okzalilklorür (5 mL, 7.4 g, 58.3 mmol) tek boyunlu balona alındı ve 24 saat riflaks yapıldı. Reaksiyon balonu oda sıcaklığına soğutulduktan sonra vakum altında reaksiyona girmeyen okzalilklorür uzaklaştırıldı. Azot altındaki başka bir balona kolesterol (0.5 g, 1.3 mmol) alındı ve 10 mL CH_2Cl_2'de çözüldü. Üzerine 20 mL CH_2Cl_2'de çözülmüş propinoilklorür ilave edildi ve oda sıcaklığında 7 gün karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve 50 mL su ile sonlandırıldı, organik faz iki kez 50 mL su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra n-hekzan/EA (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (0.15 g, %26).

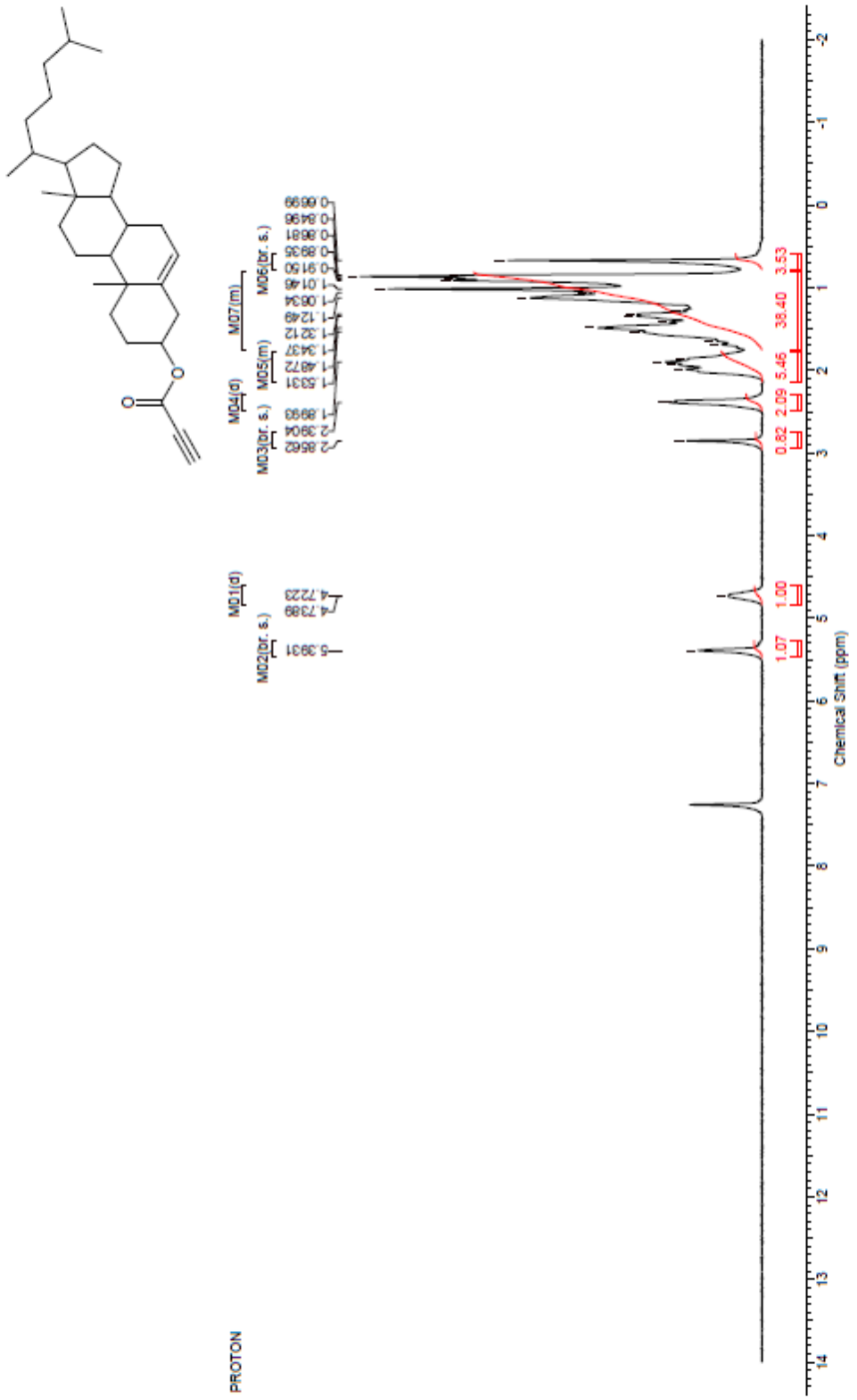
E.N.: 128-130 ºC (Lit.:129.8-130.7 ºC) (Kohrt, Santschi & Cvengroš, 2016)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 5.39 (br. s., 1H), 4.73 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.86 (br. s., 1H), 2.38 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 1.77 - 2.14 (m, 5H), 0.81 - 1.75 (m, 33H), 0.67 (br. s., 3H).

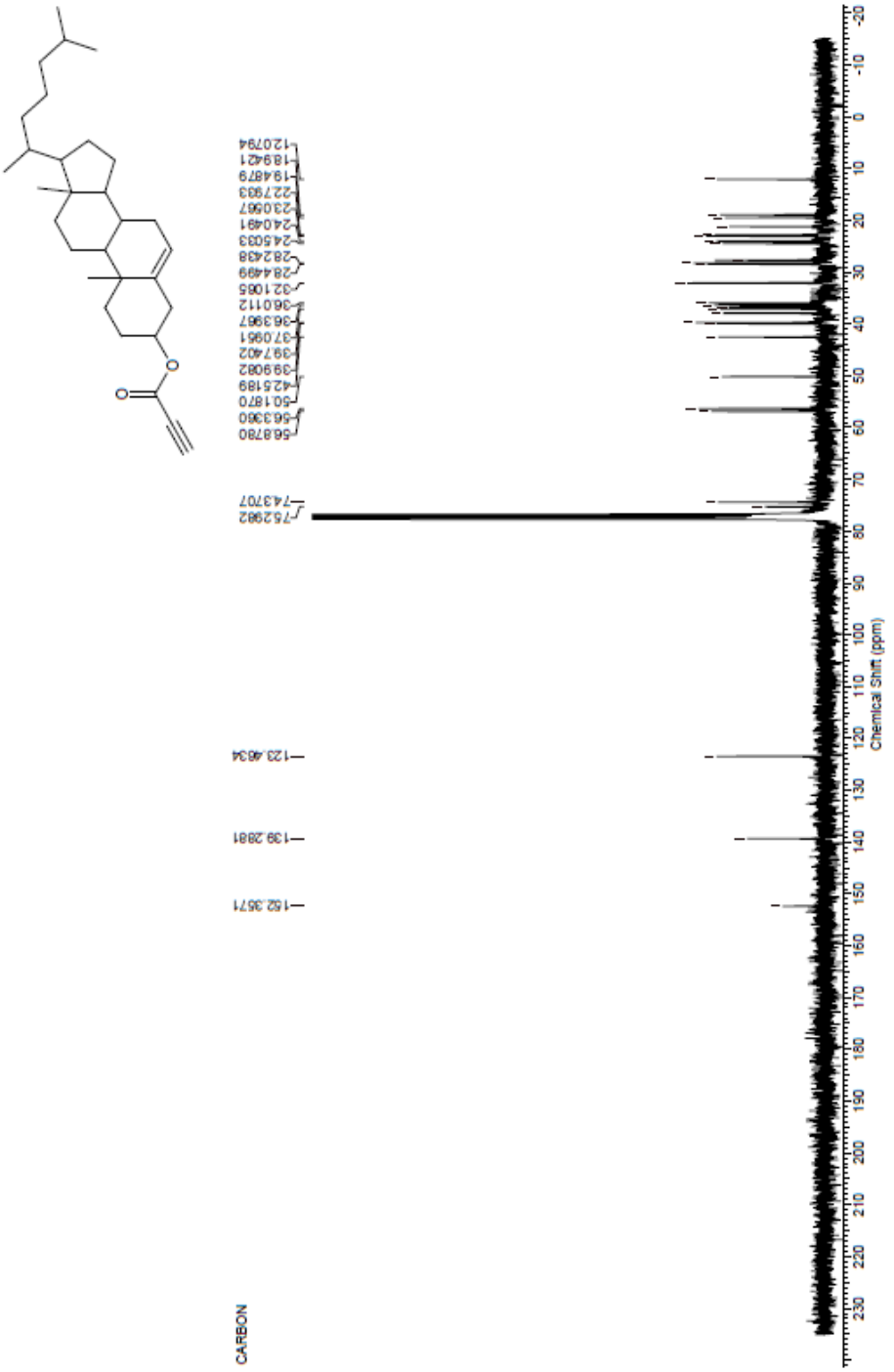
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 152.4, 139.3, 123.5, 75.3, 74.4, 56.9, 56.3, 50.2, 42.5, 39.9, 39.7, 38.0, 37.1, 36.8, 36.4, 36.0, 32.1, 32.0, 28.4, 28.2, 27.7, 24.5, 24.0, 23.1, 22.8, 21.3, 21.2, 19.5, 18.9, 12.1.

IR (cm^{-1}): 3250.7 (alkin); 2110.1 (monosübstitüe alkin); 1709.3 (ester karbonil).

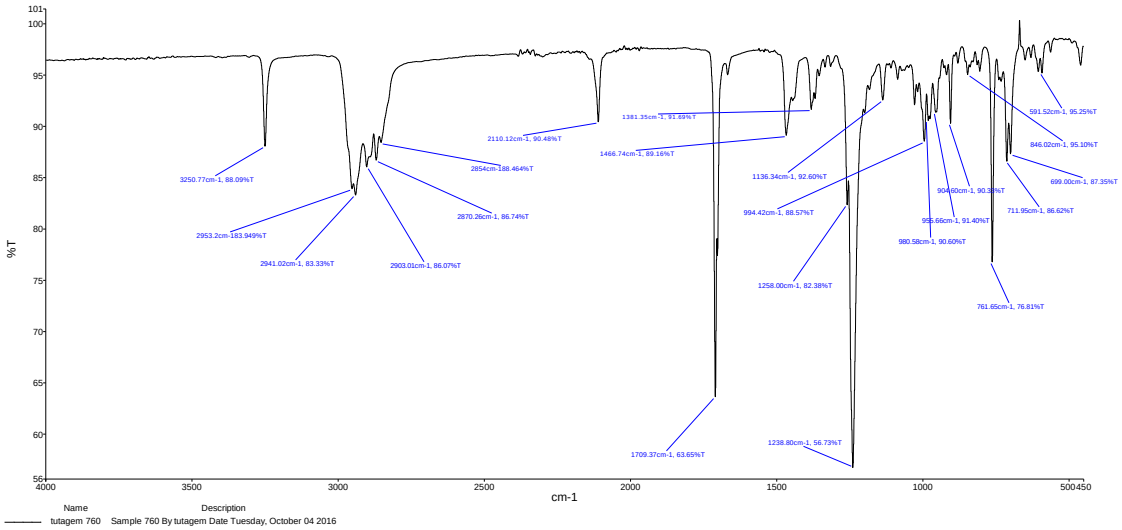
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{30}H_{46}O_2$ $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 461.3396; bulunan: 461.3399



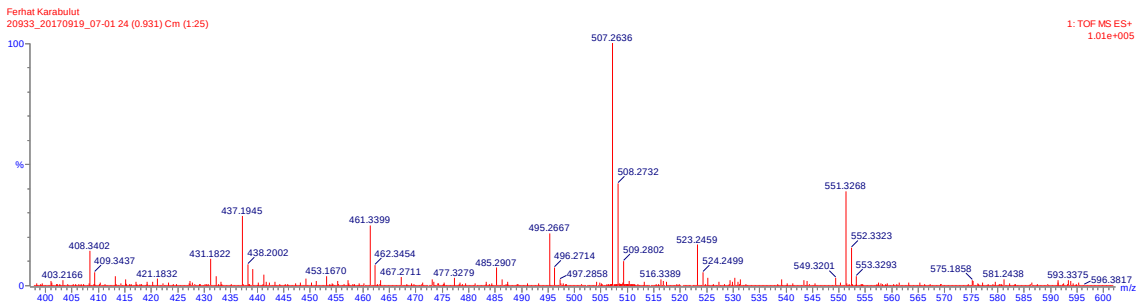
Şekil 4. 27. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 28. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu

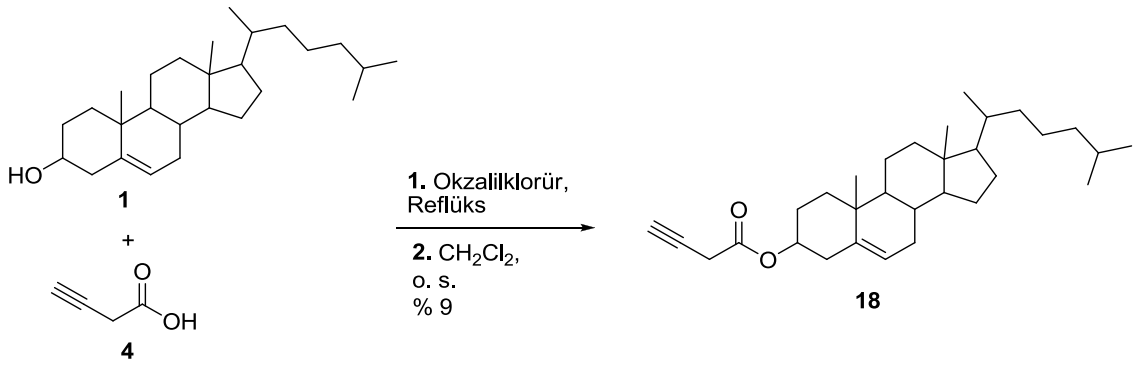


Şekil 4. 29. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün IR Spektrumu



Şekil 4. 30. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün HR-MS Spektrumu

4.13. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18) Bileşiğinin Sentezi



3-Bütinoik asit (0.5 g, 7.1 mmol) ve okzalilklorür (5 mL, 7.4 g, 58.3 mmol) tek boyunlu balona alındı ve 24 saat riflaks yapıldı. Reaksiyon balonu oda sıcaklığına geldikten sonra vakum altında okzalilklorür uzaklaştırıldı. Azot altındaki başka bir balona kolesterol (0.5 g, 1.3 mmol) alındı ve 10 mL CH_2Cl_2'de çözüldü. Üzerine 20 mL CH_2Cl_2'de çözülmüş 3-bütinoilklorür ilave edildi ve oda sıcaklığında 7 gün karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve 50 mL su ile sonlandırıldı, organik faz iki kez 50 mL su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra n-hekzan/EA (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (55 mg, %9).

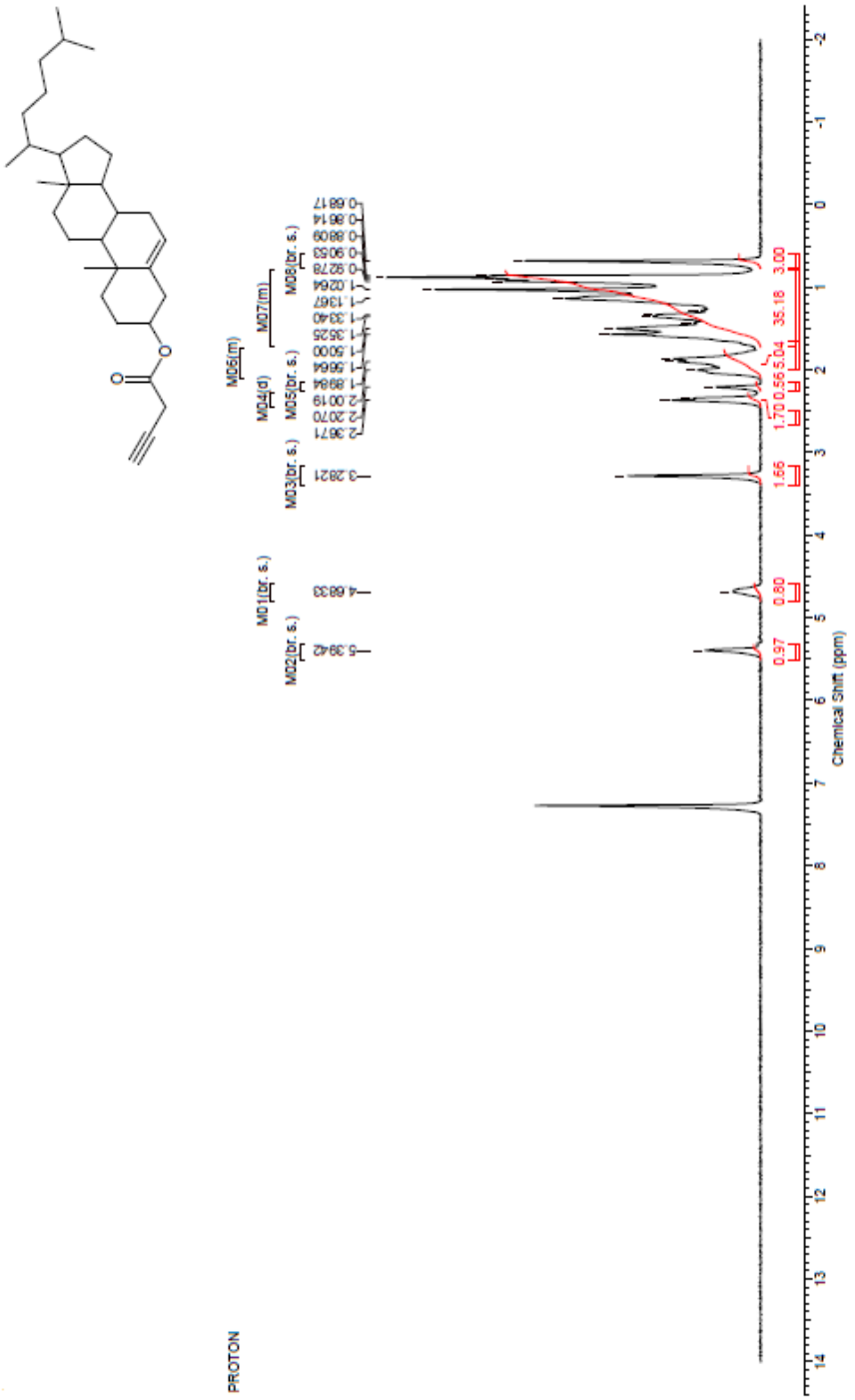
E.N.: 196-198 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 5.39 (br. s., 1H), 4.68 (br. s., 1H), 3.28 (br. s., 2H), 2.36 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.21 (br. s., 1H), 1.75 - 2.10 (m, 5H), 0.80 - 1.73 (m, 33H), 0.68 (br. s., 3H).

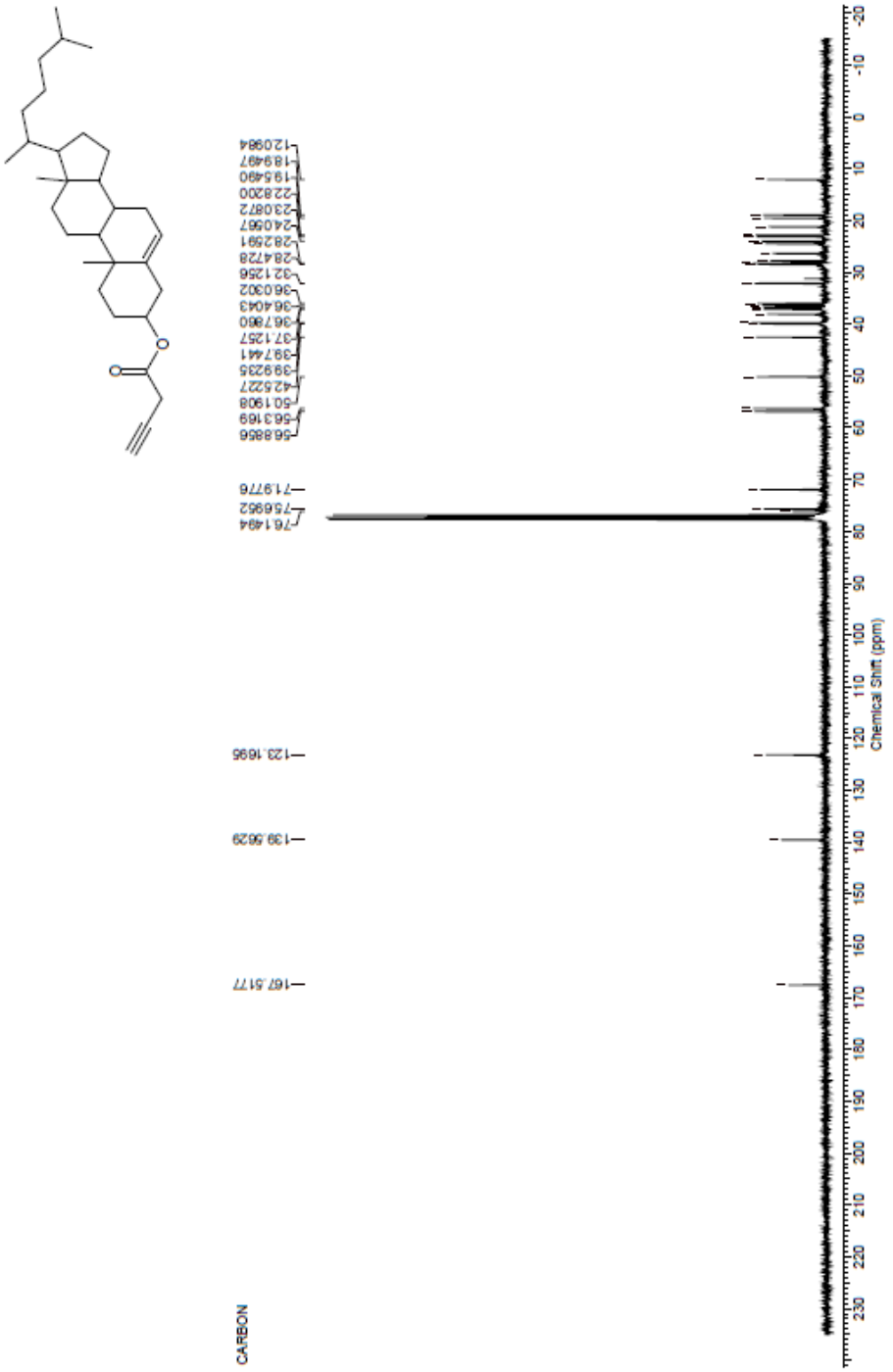
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 167.5, 139.6, 123.2, 76.1, 75.7, 72.0, 56.9, 56.3, 50.2, 42.5, 39.9, 39.7, 38.1, 37.1, 36.8, 36.4, 36.0, 32.1, 32.1, 28.5, 28.3, 27.8, 26.4, 24.5, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.5, 18.9, 12.1.

IR (cm^{-1}): 3266.4 (alkin); 2133.5 (monosübstitüe alkin); 1733.9 (ester karbonil).

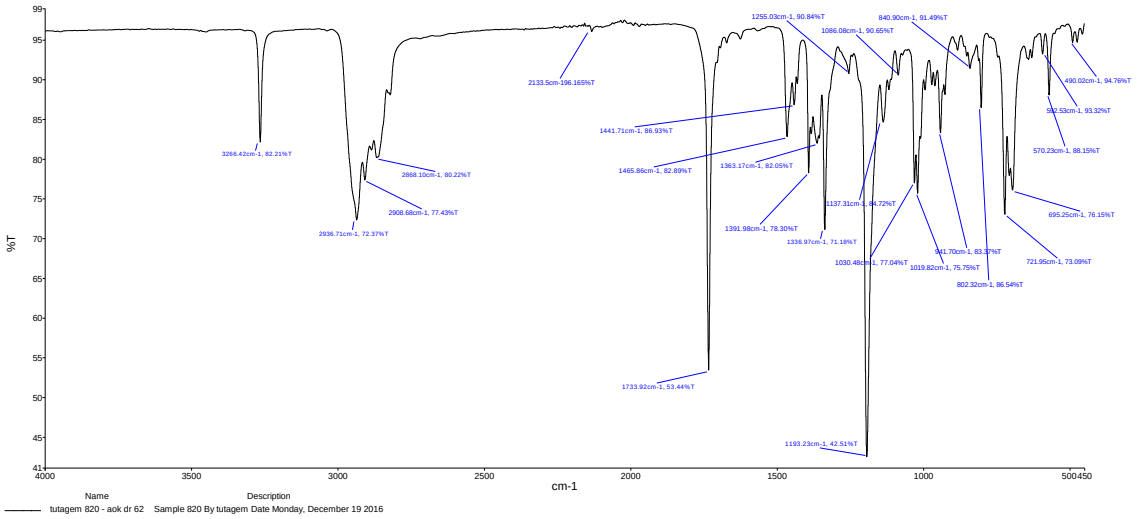
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z C31H48O2 $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 475.3552; bulunan: 475.3540



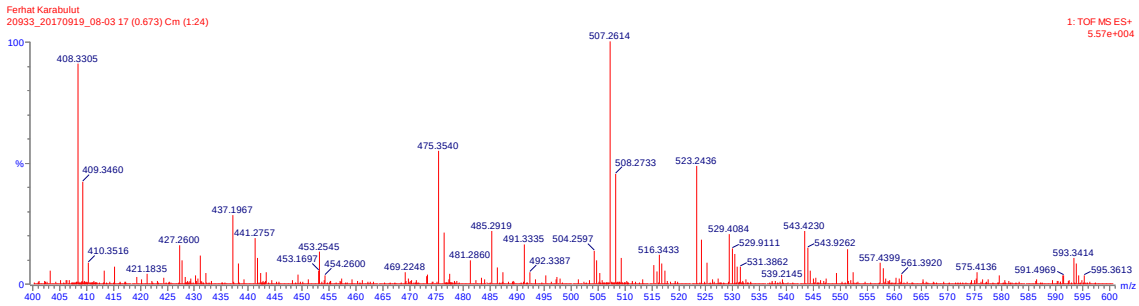
Şekil 4. 31. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 32. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in ^{13}C-NMR Spektrumu

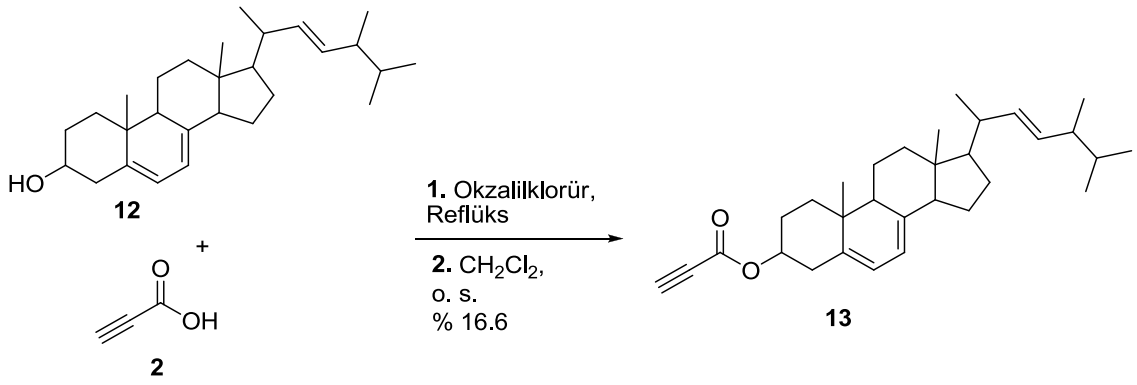


Şekil 4. 33. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in IR Spektrumu



Şekil 4. 34. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in HR-MS Spektrumu

4.14. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13) Bileşiğinin Sentezi



Propinoik asit (0.5 g, 7.1 mmol) ve okzalilklorür (5 mL, 7.4 g, 58.3 mmol) tek boyunlu balona alındı ve 24 saat riflaks yapıldı. Reaksiyon balonu oda sıcaklığına geldikten sonra vakum altında okzalilklorür uzaklaştırıldı. Azot altındaki başka bir balona ergosterol (0.5 g, 1.3 mmol) alındı ve 10 mL CH_2Cl_2'de çözüldü. Üzerine 20 mL CH_2Cl_2'de çözülmüş propinoilklorür ilave edildi ve oda sıcaklığında 7 gün karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve 50 mL su ile sonlandırıldı, organik faz iki kez 50 mL su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra n-hekzan/EA (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (95 mg, %16.6).

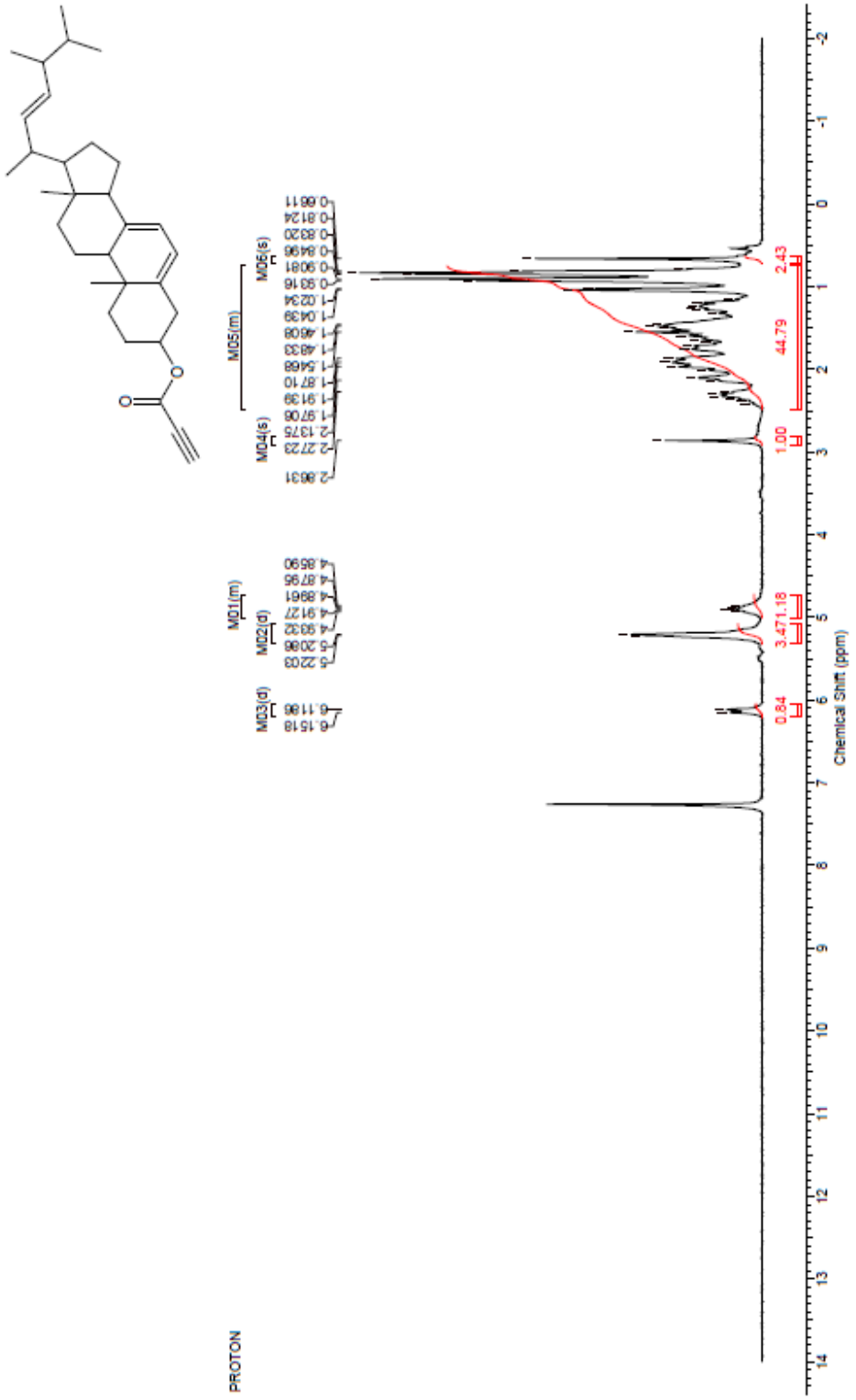
E.N.: 109-111 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 6.14 (d, *J*=9.96 Hz, 1 H), 5.21 (d, *J*=3.51 Hz, 3 H), 4.72 - 5.01 (m, 1 H), 2.86 (s, 1 H), 0.75 - 2.48 (m, 49 H), 0.66 (s, 3 H).

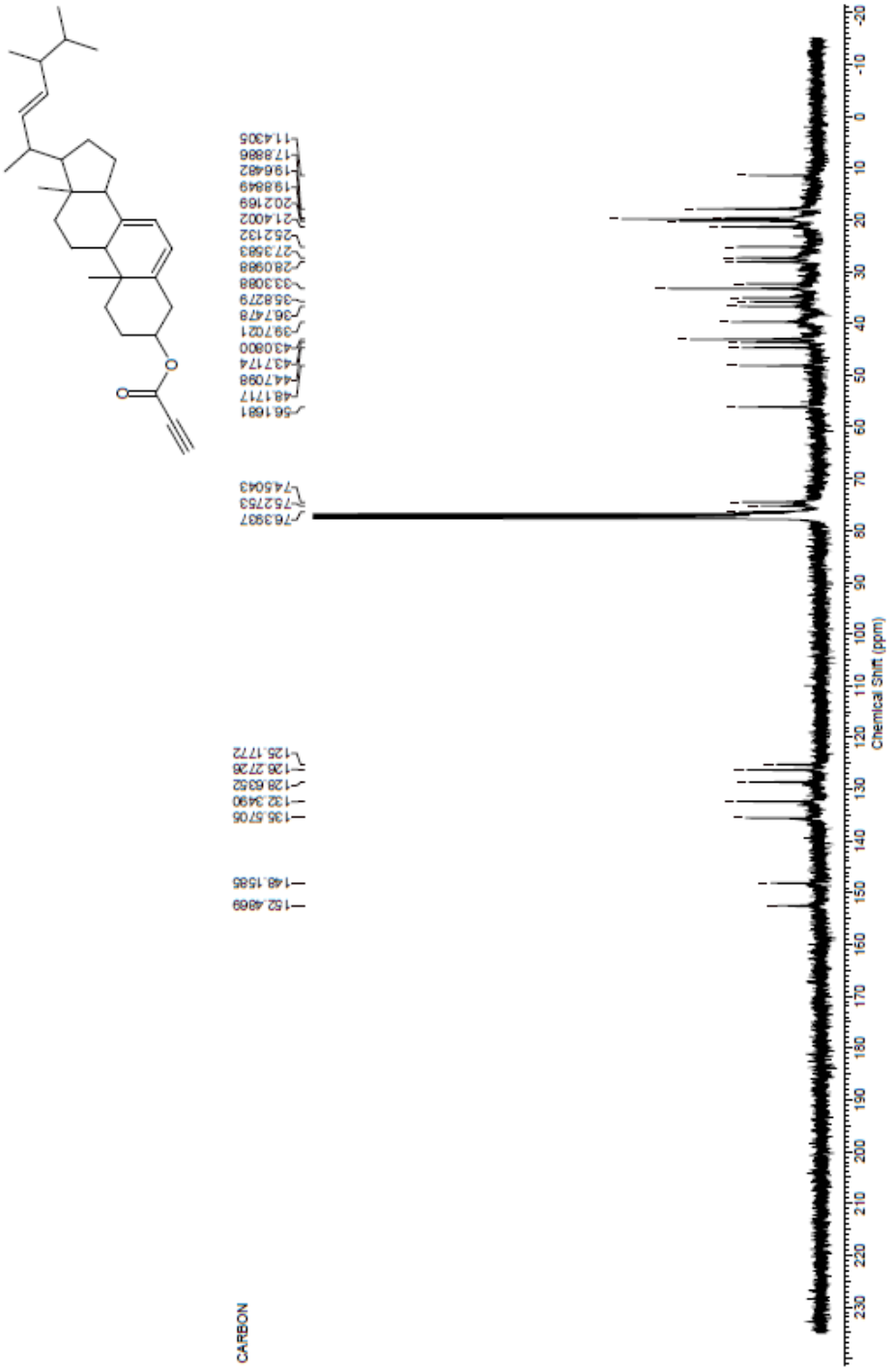
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 152.49, 148.15, 135.57, 132.35, 128.63, 126.27, 125.18, 76.40, 75.27, 74.50, 56.17, 48.17, 44.71, 43.71, 43.08, 39.70, 36.74, 35.82, 35.03, 33.31, 32.42, 28.10, 27.36, 25.21, 21.40, 20.21, 19.88, 19.65, 17.89, 11.43.

IR (cm^{-1}): 3284.5 (alkin); 2115.7 (monosübstitüe alkin); 1706.9 (ester karbonil).

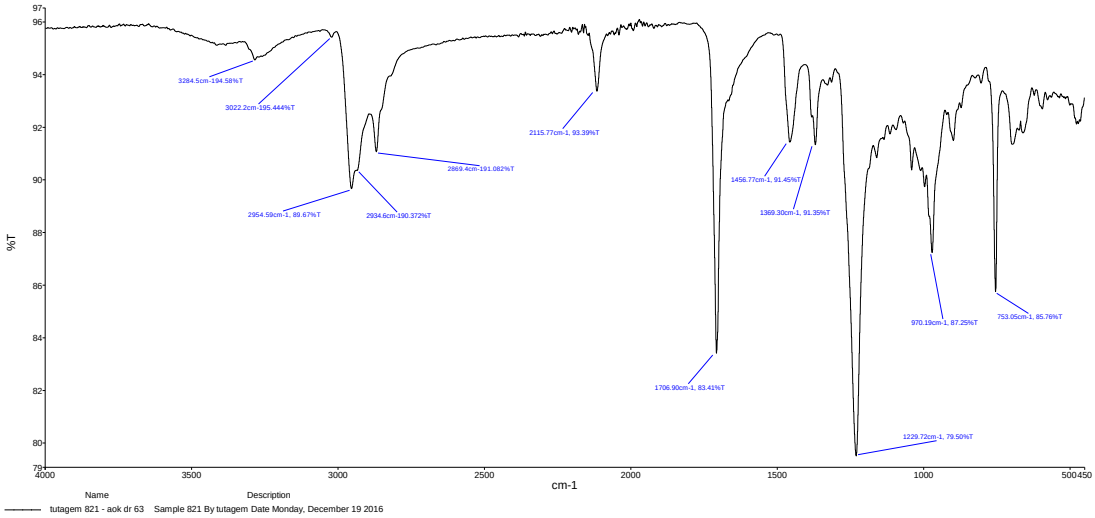
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{31}H_{45}O_2$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 449.3420; bulunan: 449.3419.



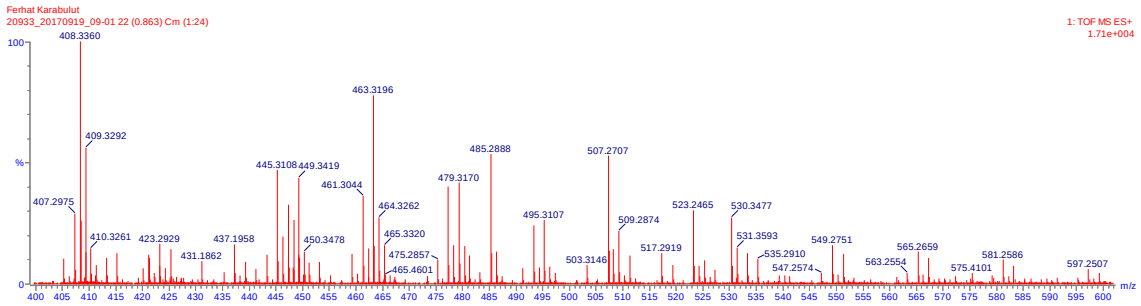
Şekil 4. 35. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 36. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu

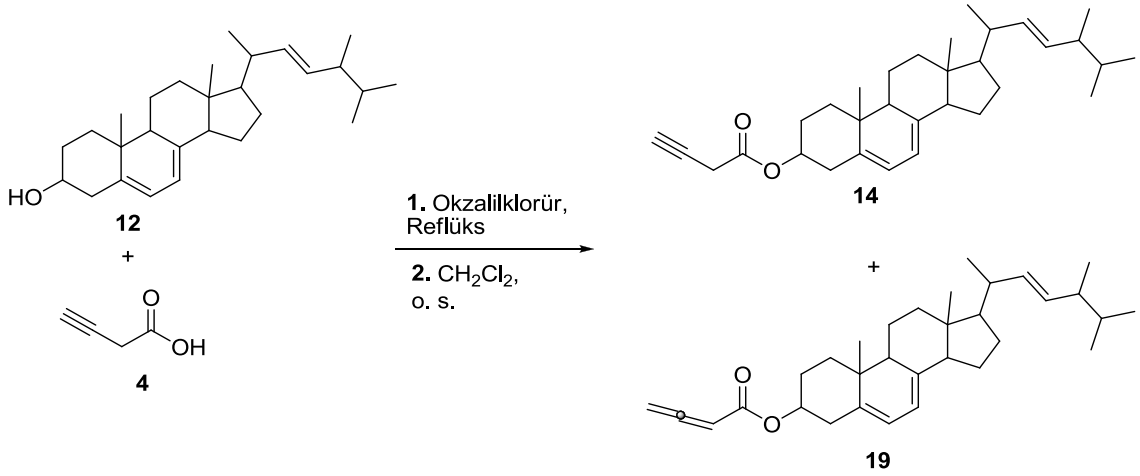


Şekil 4. 37. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13)'ün IR Spektrumu

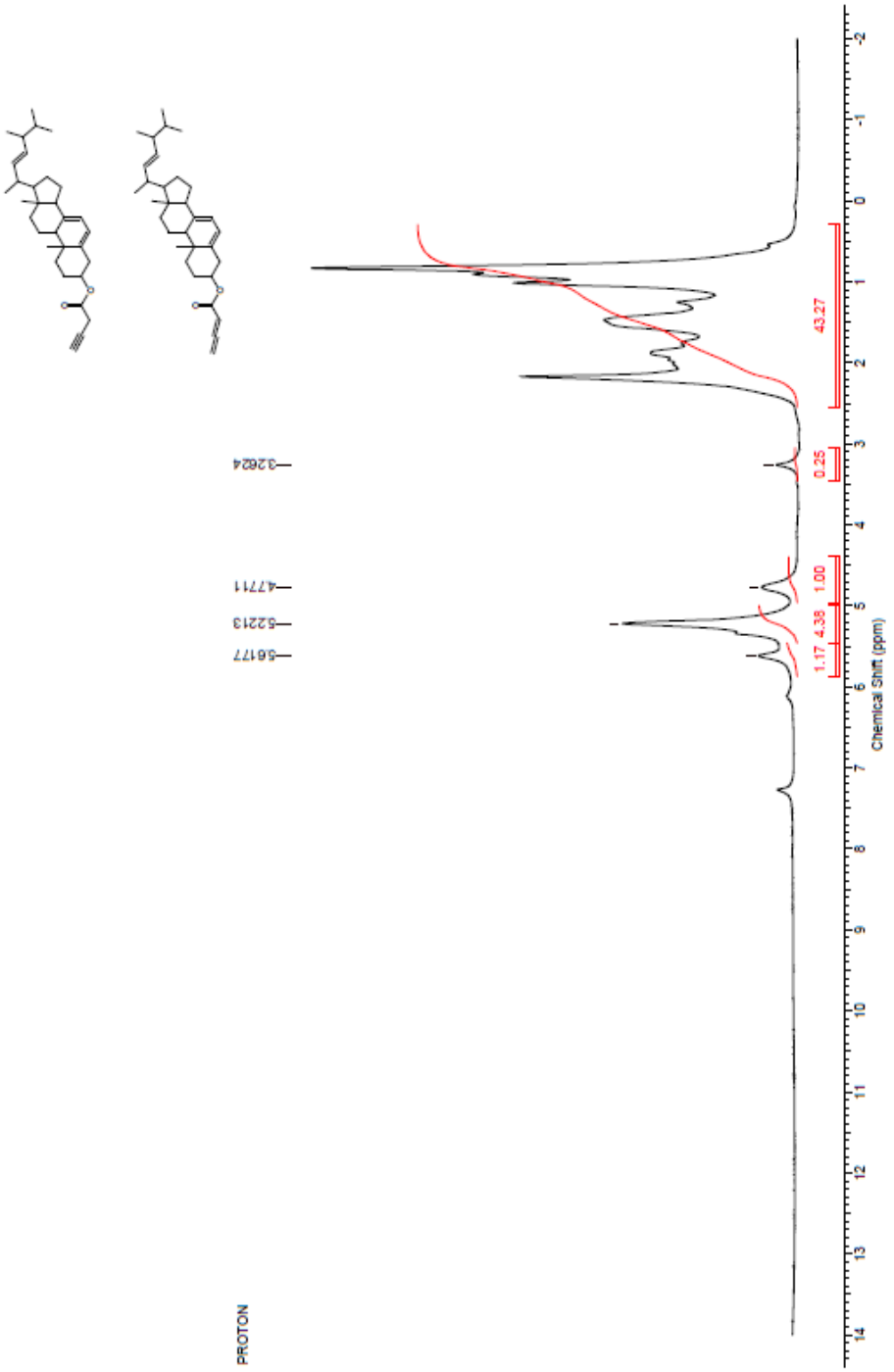


Şekil 4. 38. 3-Propinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (13)'ün HR-MS Spektrumu

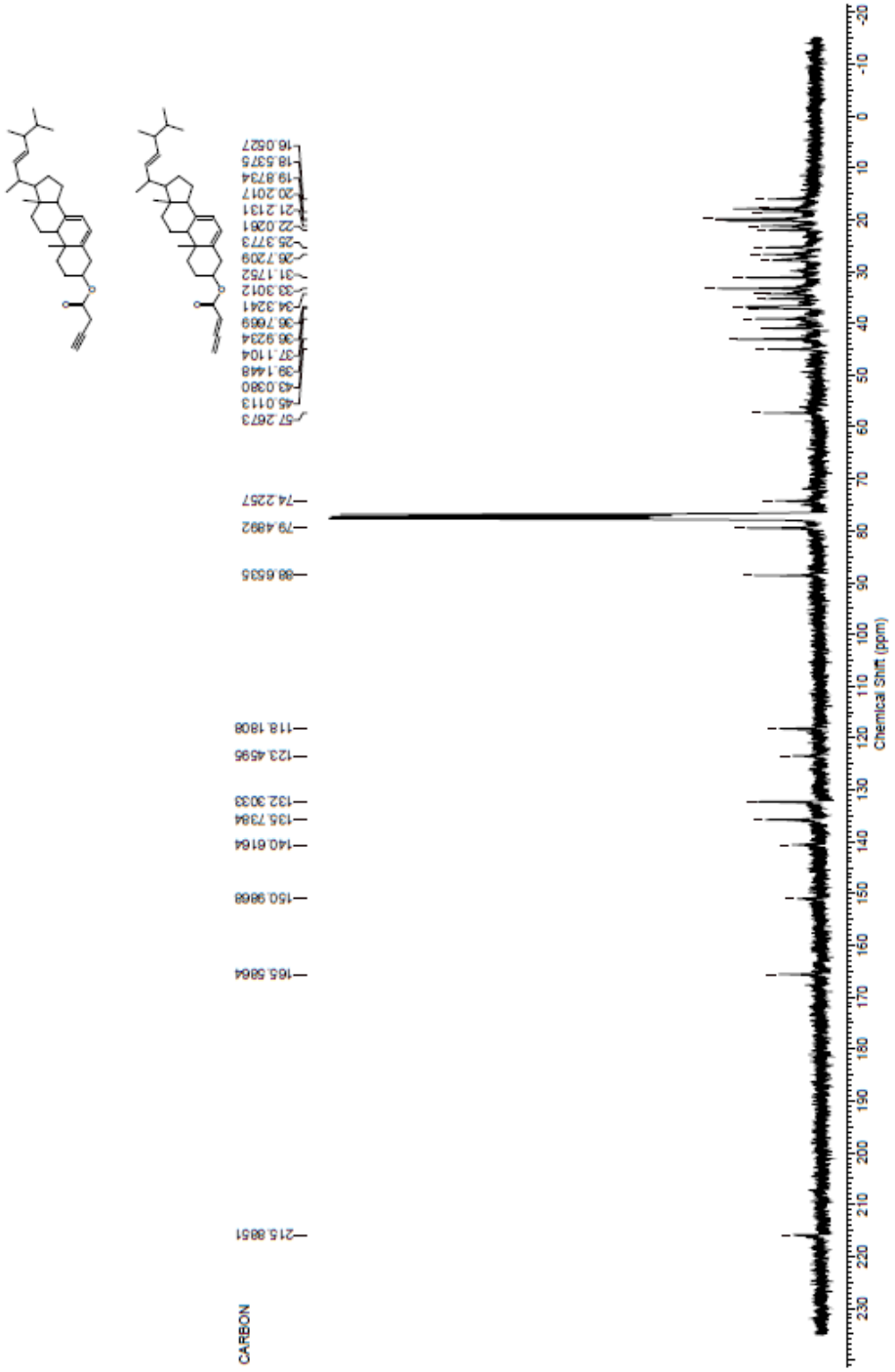
4.15. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) ve 3-(Büta-2,3-dienoiloksi)ergosta-5,7,22-trien (19) Bileşiklerinin Sentezi



3-Bütinoik asit (0.5 g, 7.1 mmol) ve okzalilklorür (5 mL, 7.4 g, 58.3 mmol) tek boyunlu balona alındı ve 24 saat riflaks yapıldı. Reaksiyon balonu oda sıcaklığına geldikten sonra vakum altında okzalilklorür uzaklaştırıldı. Azot altındaki başka bir balona ergosterol (0.5 g, 1.3 mmol) alındı ve 10 mL CH_2Cl_2'de çözüldü. Üzerine 20 mL CH_2Cl_2'de çözülmüş 3-bütinoilklorür ilave edildi ve oda sıcaklığında 7 gün karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve 50 mL su ile sonlandırıldı, organik faz iki kez 50 mL su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra n-hekzan/EA (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapıldı. Alkin ve allen türevlerinin oluştuğu ürün karışımı elde edildi.

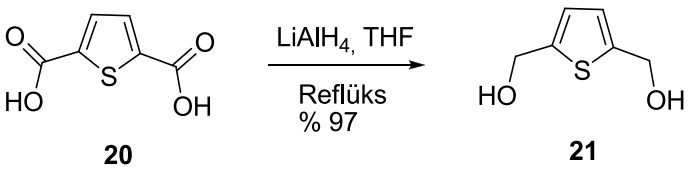


Şekil 4. 39. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) ve 3-(Büta-2,3-dienoiloksi)ergosta-5,7,22-trien (19)'un ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 40. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) ve 3-(Büta-2,3-dienoiloksi)ergosta-5,7,22-trien (19)'un ^{13}C-NMR Spektrumu

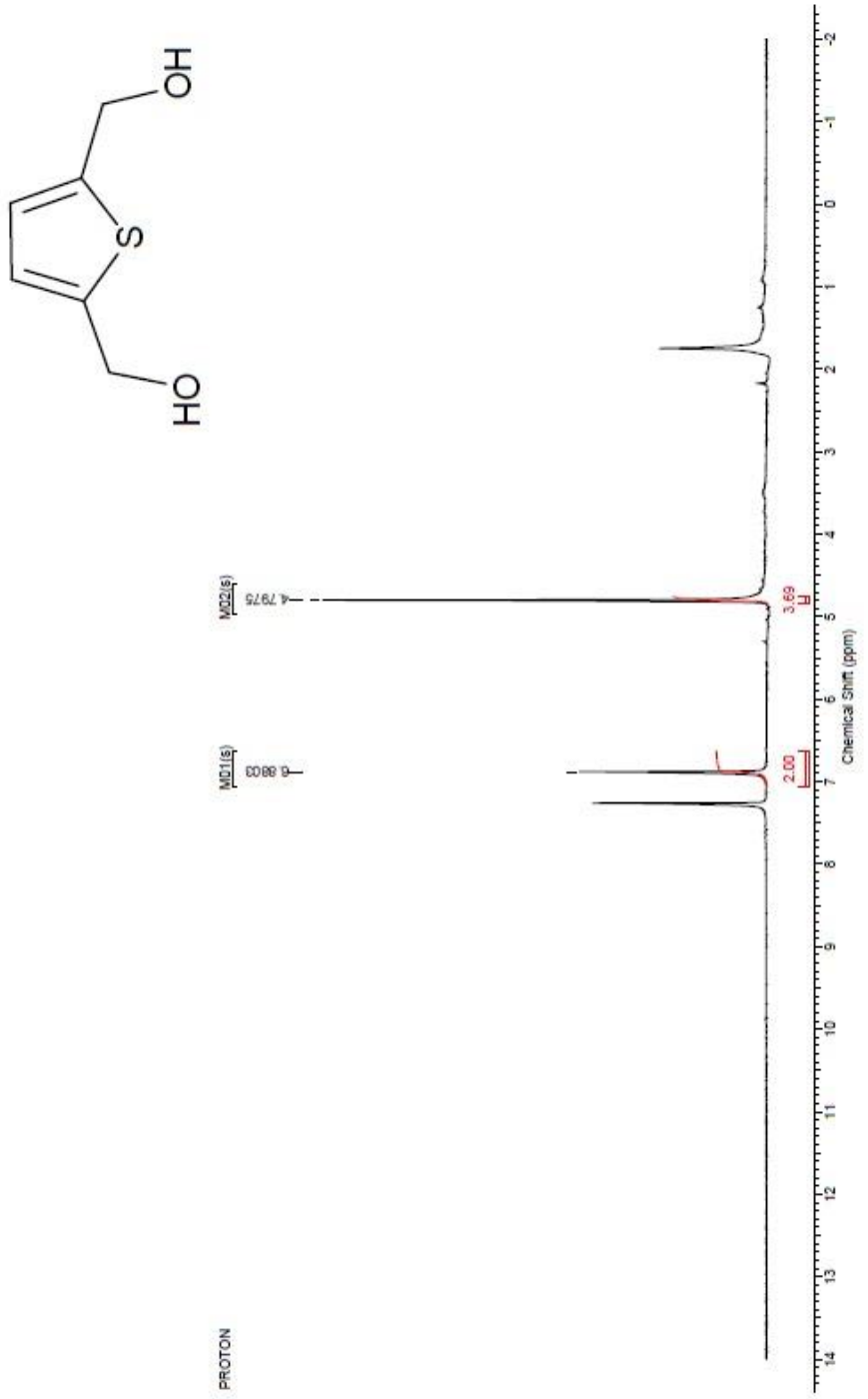
4.16. 2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (21) Bileşiğinin Sentezi



20 **21**

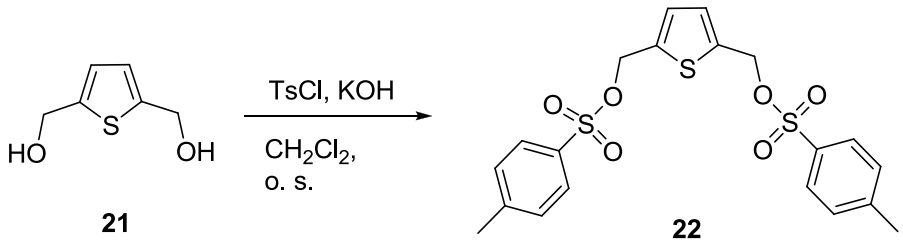
$LiAlH_4$ (0.55 g, 14.95 mmol) iki boyunlu bir balona alındı ve üzerine inert atmosferde 10 mL kuru THF eklendi. Reaksiyon balonu buz ile soğutuldu ve üzerine 50 mL kuru THF'de çözülmüş 2,5-tiyofendikarboksilik asit (0.5 g, 2.9 mmol) damla damla ilave edildi 15 dk karıştıktan sonra oda sıcaklığına getirildi 15dk daha karıştırıldı. Daha sonra 10 saat riflaks yapıldı ve TLC ile başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Reaksiyon balonu buz ile 0 $^{\circ}$C'ye getirildikten sonra damla damla 50 mL %10'luk NaOH çözeltisi ilave edildi. Karışım üzerine 50 mL etil asetat ilave edilerek 10 kez ekstraksiyon yapıldı. Çözücü vakum altında uçuruldu. Sıvı sarı renkli ürün elde edildi (0.41 g, %97).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 6.88 (s, 2H), 4.80 (s, 4H).



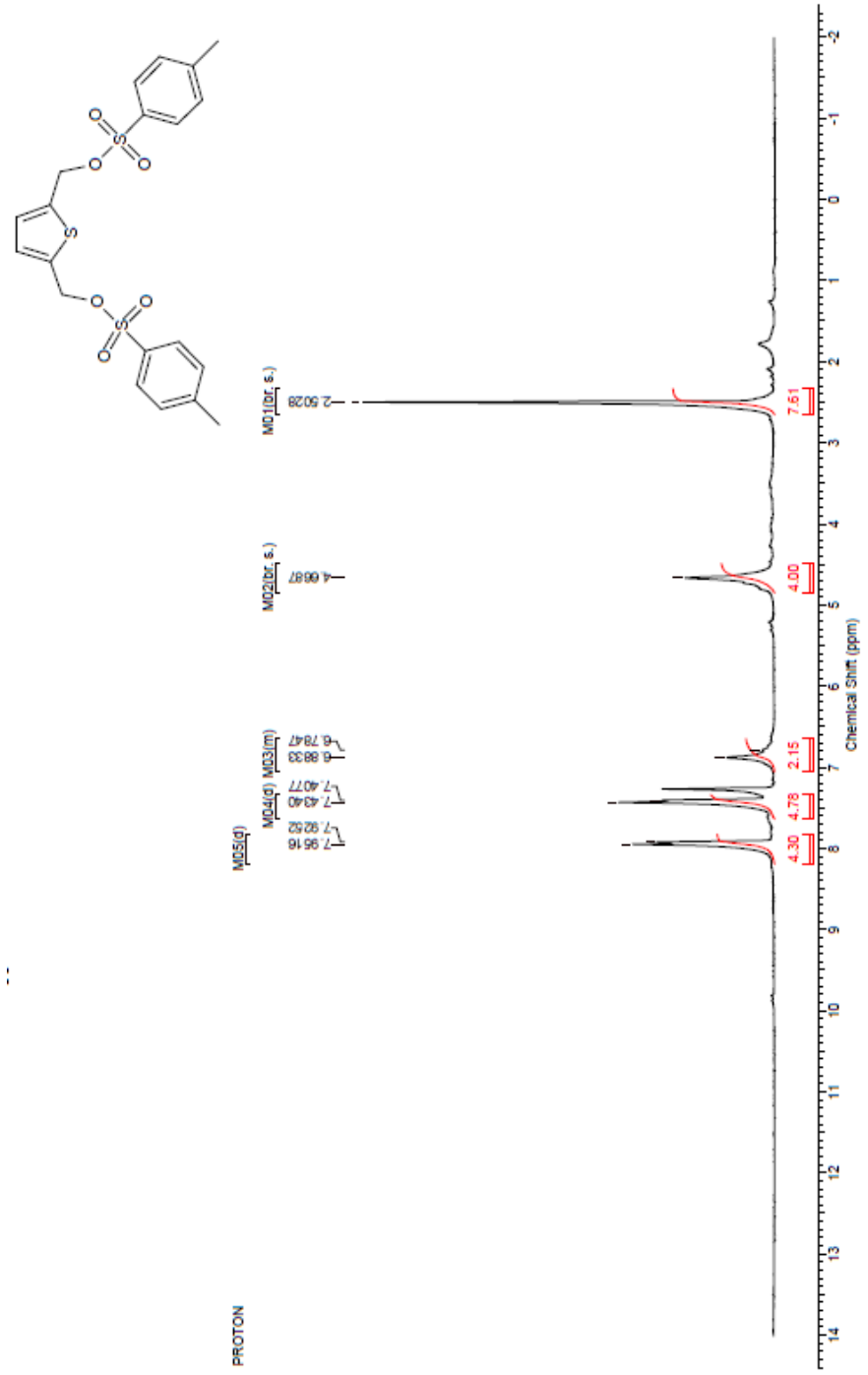
Şekil 4. 41. 2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (21)'in ^{1}H-NMR Spektrumu

4.17. 2,5-Bis(p-toluensülfonoksimetil)tiyofen (22) Bileşiğinin Sentezi



2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (0.25 g, 1.7 mmol) tek boyunlu bir balona alındı üzerine 20 mL CH_2Cl_2 ve KOH (0.24 g, 4.3 mmol) eklendi. Reaksiyon balonuna damla damla 30ml CH_2Cl_2'de çözülmüş tosilklorür (0.83 g, 4.3 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra TLC ile reaksiyonun bittiği görüldü. 50 mL su ile reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz ayrıldıktan sonra iki kez daha 50 mL su ile ekstraksiyon yapıldı ve organik fazlar birleştirilip Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Balon içerisindeki maddenin bir kısmı katılaştı. Diklormetan içersinde çözünen kısmı kolon kromotografisi ile saflaştırılmaya çalışıldı. Fakat ürünün kolon sonrası başlangıç maddesine parçalandığı görüldü.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 7.94 (d, *J*=7.9 Hz, 4H), 7.42 (d, *J*=7.9 Hz, 4H), 6.65 - 7.06 (m, 2H), 4.67 (br. s., 4H), 2.50 (br. s., 6H).



Şekil 4. 42. 2,5-Bis(p-toluensülfonoksimetil)tiyofen (22)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

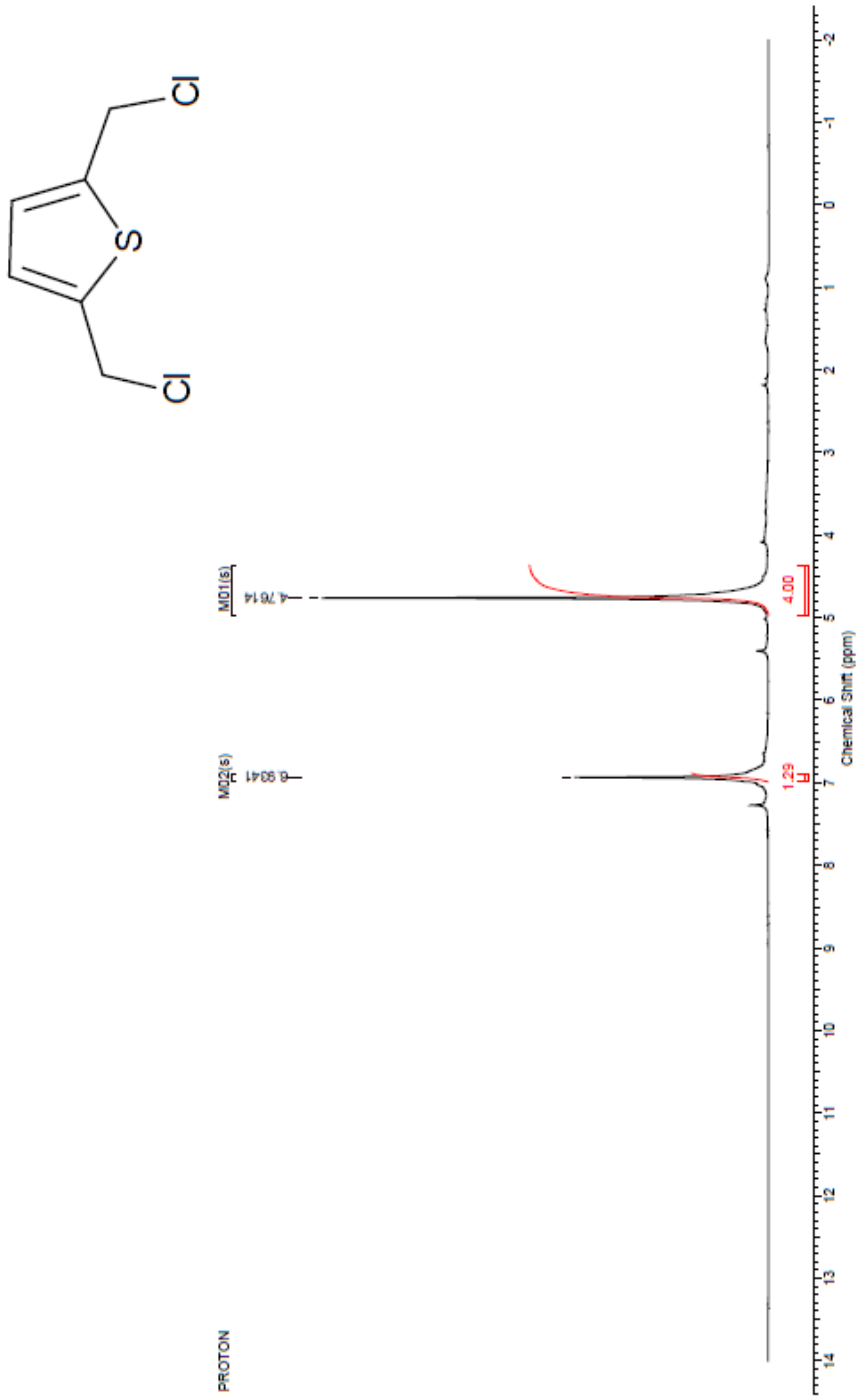
4.18. 2,5-Bis(klorometil)tiyofen (23) Bileşiğinin Sentezi



21 **23**

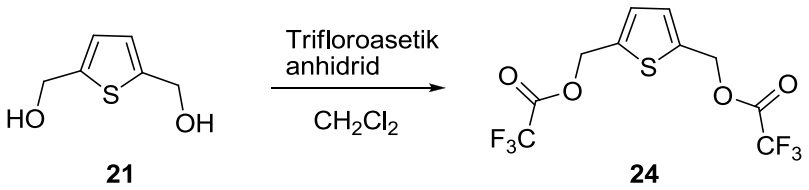
2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (0.2 g, 1.4 mmol) tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine okzalilklorür (5 mL, 7.4 g, 58.3 mmol) ilave edildi ve 24 saat riflaks yapıldı. TLC ile reaksiyon bittiği görüldü. Okzalilklorürün fazlası vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı etil asetat ile çözüldü 50 mL su ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uçurulduktan sonra n-hekzan/EA (10/1) karışımında kolon kromatografisi yapıldı. Ürün içerisinde farklı spotların olduğu ve zaman ile bozunduğu görüldü.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 6.93 (s, 2H), 4.76 (s, 4H).



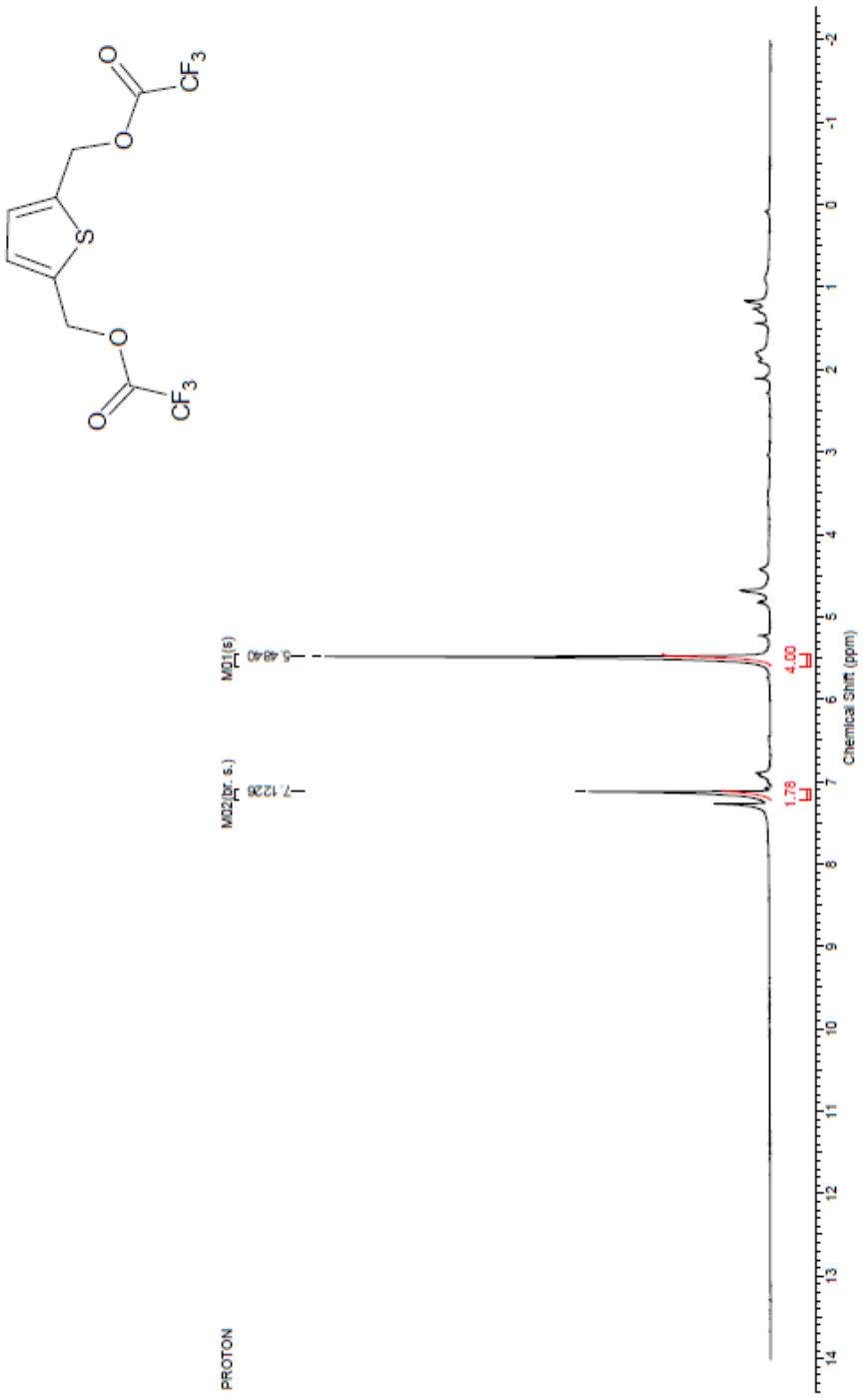
Şekil 4. 43. 2,5-Bis(klorometil)tiyofen (23)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu

4.19. 2,5-Bis(trifloroasetoksimetil)tiyofen (24) Bileşiğinin Sentezi



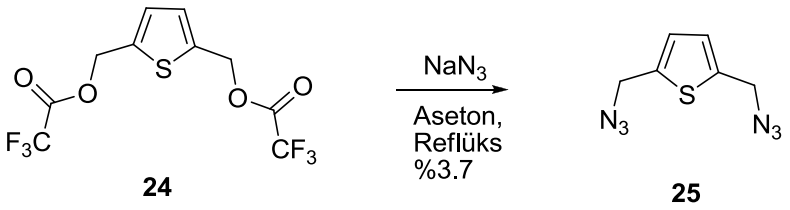
2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (0.2 g, 1.4 mmol) iki boyunlu bir balona alındı. Balon inert atmosferde buz ile 0 °C'ye getirildikten sonra üzerine damla damla trifloroasetikanhidrid (5 mL, 7.55 g, 35.9 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına geldikten sonra 24 saat karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun bittiği gözlendikten sonra reaksiyon balonu buz ile 0 °C'ye getirildi. Üzerine damla damla su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Karışım üzerine 100 mL etilasetat ilave edildi ve su fazı nötral olana kadar su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.12 (br. s., 2H), 5.48 (s, 4H).



Şekil 4. 44. 2,5-Bis(trifloroasetoksimetil)tiyofen (24)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu

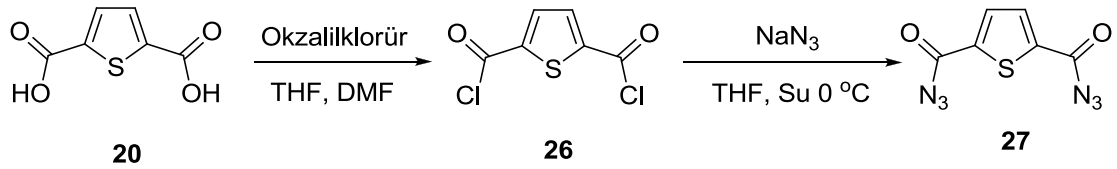
4.20. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25) Bileşiğinin Sentezi



24 **25**

Trifloroasetikanhidrid ile 2,5-bis(hidroksimetil)tiyofen'in reaksiyonundan elde edilen 24 nolu bileşik saflaştırılmadan 40 mL asetonda çözülüp üzerine NaN_3 (0.3 g, 4.6 mmol) eklendi. 24 saat riflaks yapıldıktan sonra reaksiyonda başlangıç maddesinin kalmadığı görüldü ve oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu. Kalıntı 50 mL CH_2Cl_2 ile çözüldü. Organik faz 3 kez 100 mL su ile ekstrakte edildi ve Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra n-hekzan/EA (10/1) karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı renkli sıvı ürün elde edildi (10 mg, toplam verim % 3.7 olarak bulundu).

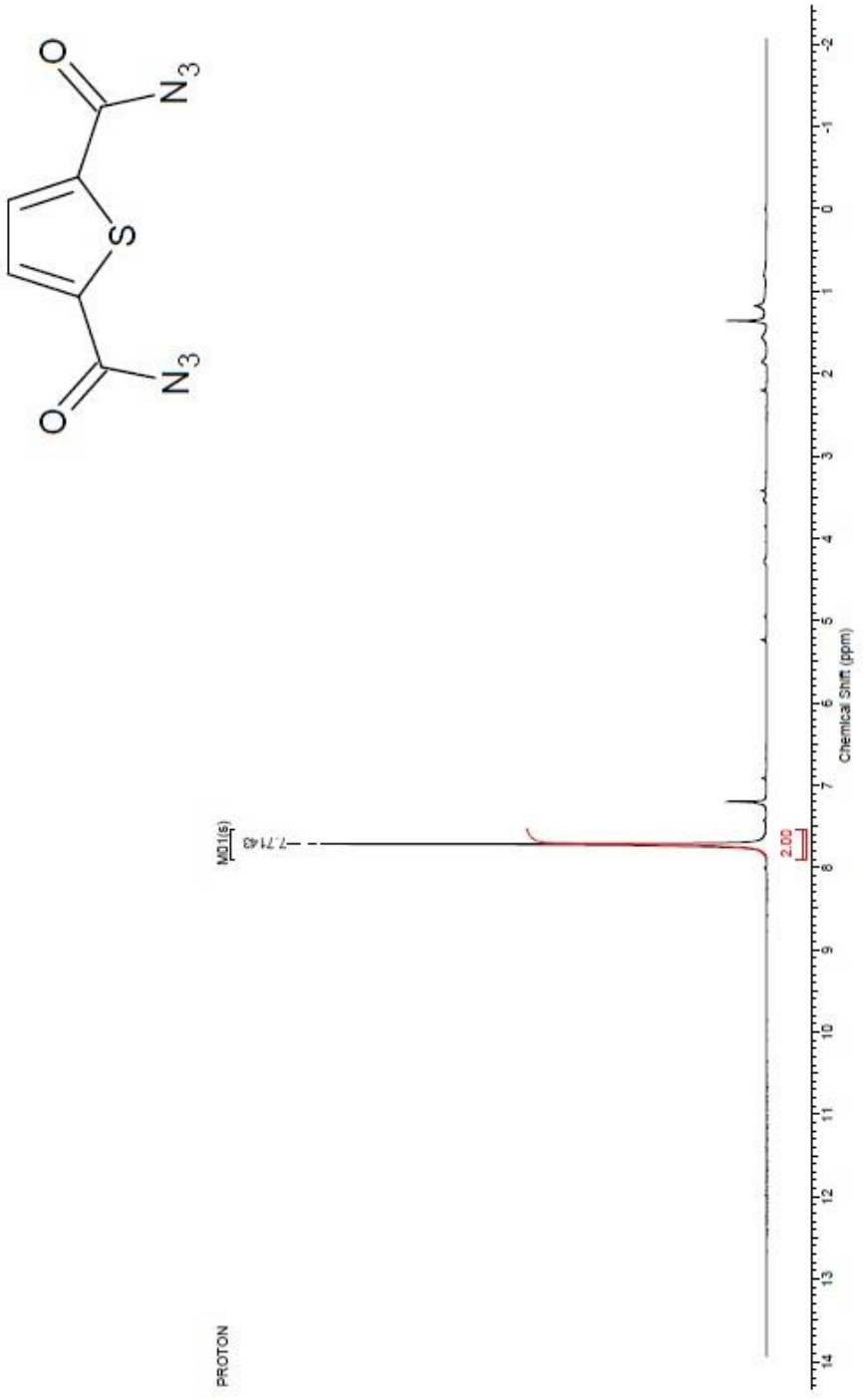
4.21. 2,5-Bis(azürokarbonil)tiyofen (27) Bileşiğinin Sentezi



20 **26** **27**

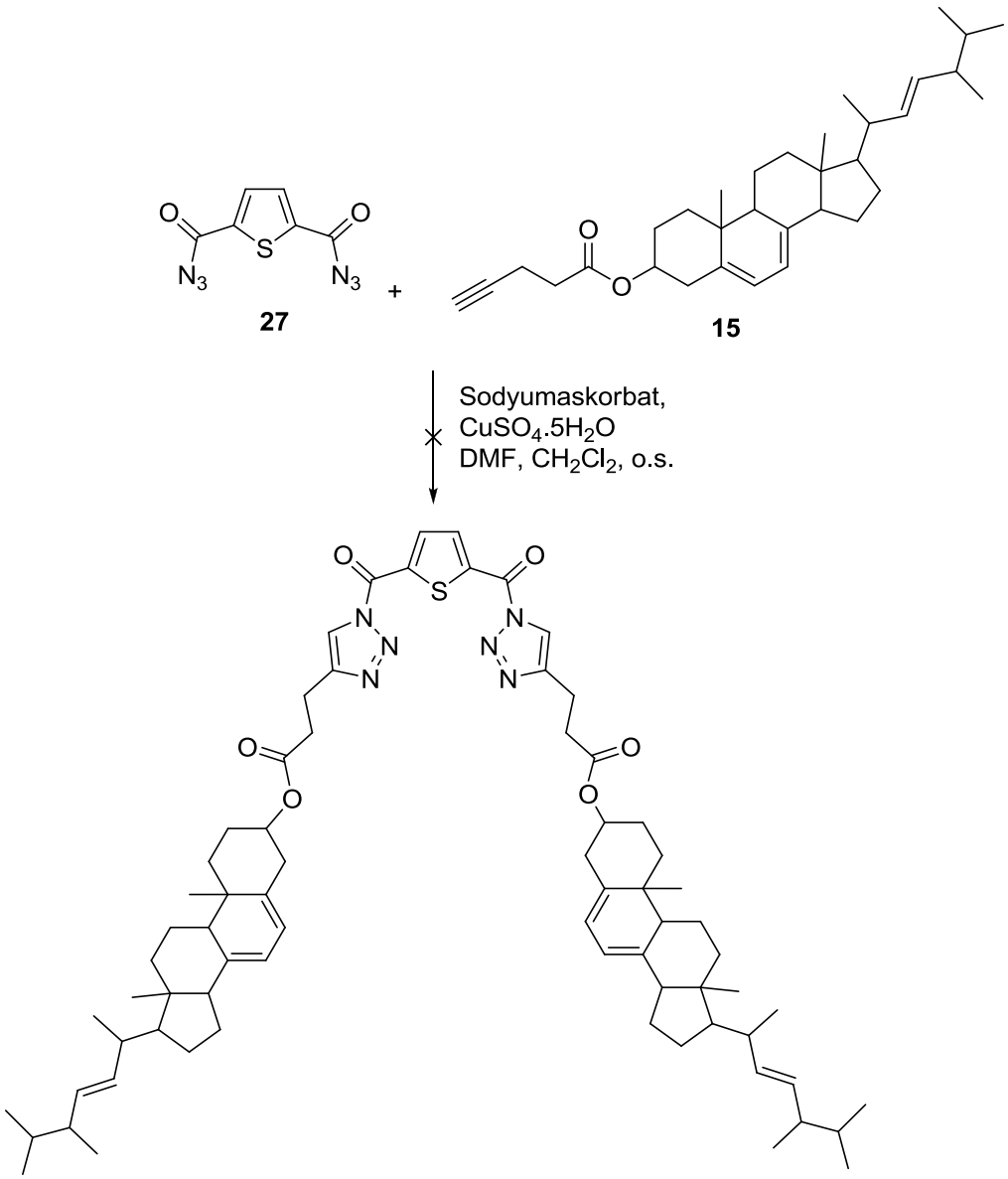
2,5-Tiyofendikarboksilik asit (0.2 g, 1.16 mmol) iki boyunlu bir balona alındı. Üzerine 10 mL kuru THF eklenerek çözüldü. Çözelti üzerine (0.4 mL, 4.65 mmol) okzalilklorür eklendi ve 1 damla DMF eklenerek oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı 15 mL kuru THF içerisinde çözüldü. Çözeltinin bulunduğu balon 0 °C'ye getirildi ve üzerine NaN_3'ün sudaki çözeltisi (0.6 g, 9.3 mmol, 20 mL sudaki çözeltisi) damla damla eklendi. Reaksiyon 1 saat karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve çözücünün büyük bir kısmı vakum altında uzaklaştırıldı. Daha sonra 50 mL CH_2Cl_2 ve 50 mL saf su eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz iki defa daha 50 mL su ile ekstrakte edildikten sonra Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.71 (s, 2H).



Şekil 4. 45. 2,5-Bis(azürokarbonil)tiyofen (27)'in ^{1}H-NMR Spektrumu

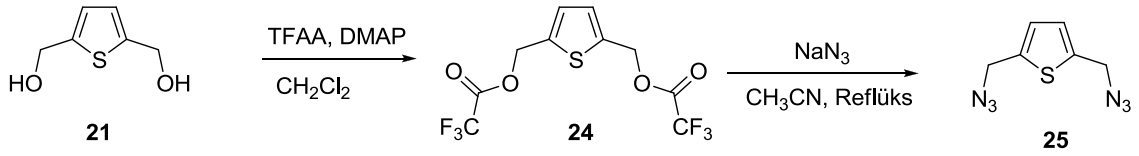
4.22. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-oksometil]tiyofen (28) Bileşiğinin Sentezi



27 + 15 → 28

2,5-Bis(azürokarbonil)tiyofen (36 mg, 0.16 mmol), bileşik **15** (170 mg, 0.36 mmol), sodyum askorbat (13 mg, 0.064 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (8.1 mg, 0.032 mmol) bir balona alındı. 20 mL DMF eklenerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Yapılan TLC'lerde başlangıç maddelerinin hiç eksilmediği ve reaksiyonun gerçekleşmediği görüldü.

4.23. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25) Bileşiğinin Sentezi



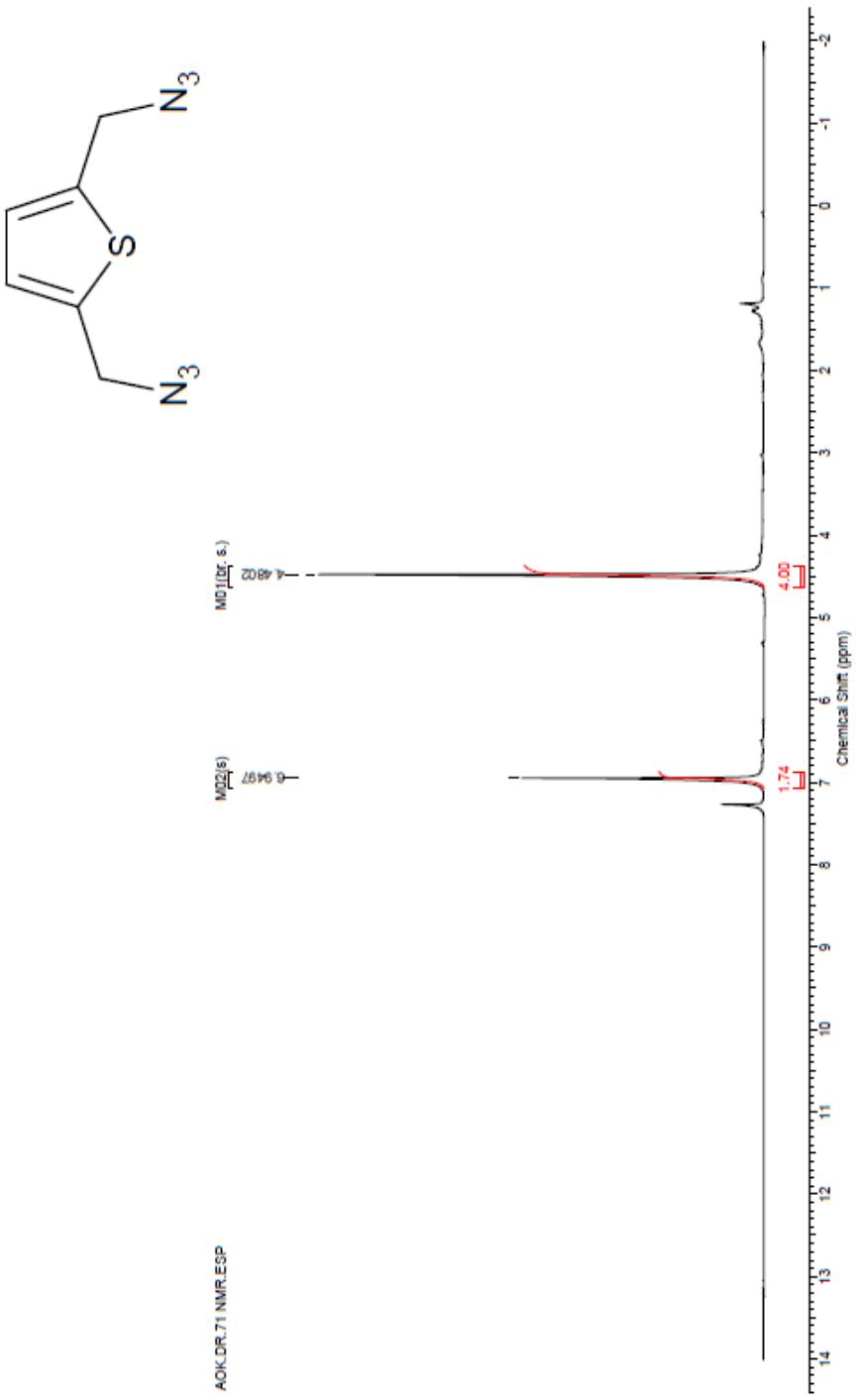
2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (0.66 g, 4.58 mmol) ve DMAP (1.23 g, 10.1 mmol) bir balona alındı. Üzerine 50 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek karıştırıldı. Reaksiyon balonu 0 °C'ye soğutuldu ve üzerine 20 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülmüş TFAA (1.59 mL, 11.4 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon balonu 1 saat 0 °C'de karıştırıldıktan sonra 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon balonuna damla damla su eklenerek sonlandırıldı. Organik faz 5 kez 100 mL su ile ekstraksiyon yapıldı. Na_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uçuruldu. Maddenin bulunduğu balona 100mL CH_3CN ve NaN_3 (2.38 g, 36.6 mmol) eklendi. 24 saat riflaks yapıldıktan sonra Reaksiyon TLC ile gözlendi ve balon oda sıcaklığına getirildi. Çözücü vakum altında uçuruldu. Kalıntı 100 mL CH_2Cl_2 ve 100 mL su eklenerek çözüldü. Organik faz iki defa daha 100 mL su ile ekstrakte edildi ve Na_2SO_4 ile kurutuldu. Ürün n-hekzan/EA (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Sarı renkli sıvı ürün elde edildi (0.42 g, %47).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 6.95 (s, 2H), 4.48 (br. s., 4H).

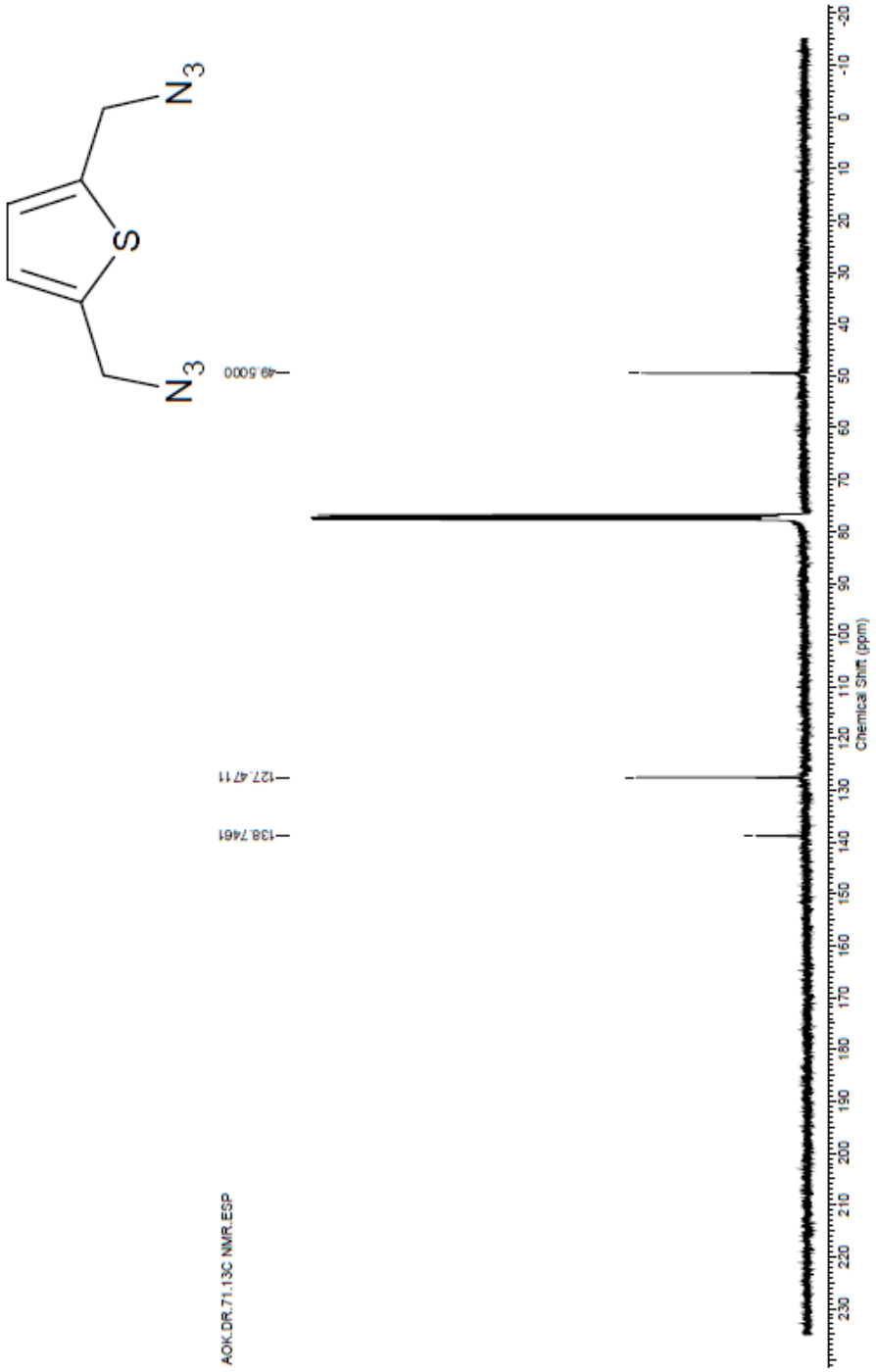
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 138.7, 127.5, 49.5.

IR (cm^{-1}): 2086.0 (azür)

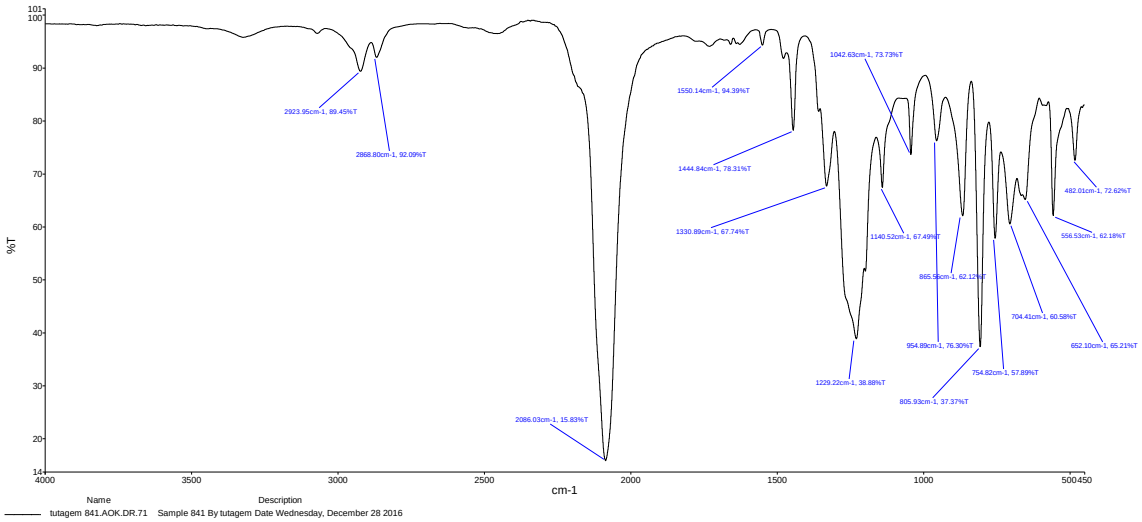
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_6H_7N_6S$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 195.0453; bulunan: 195.0440.



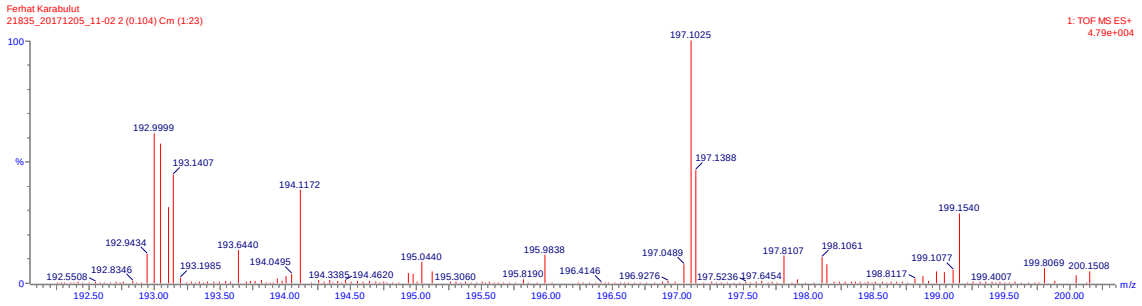
Şekil 4. 46. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 47. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in ^{13}C-NMR Spektrumu

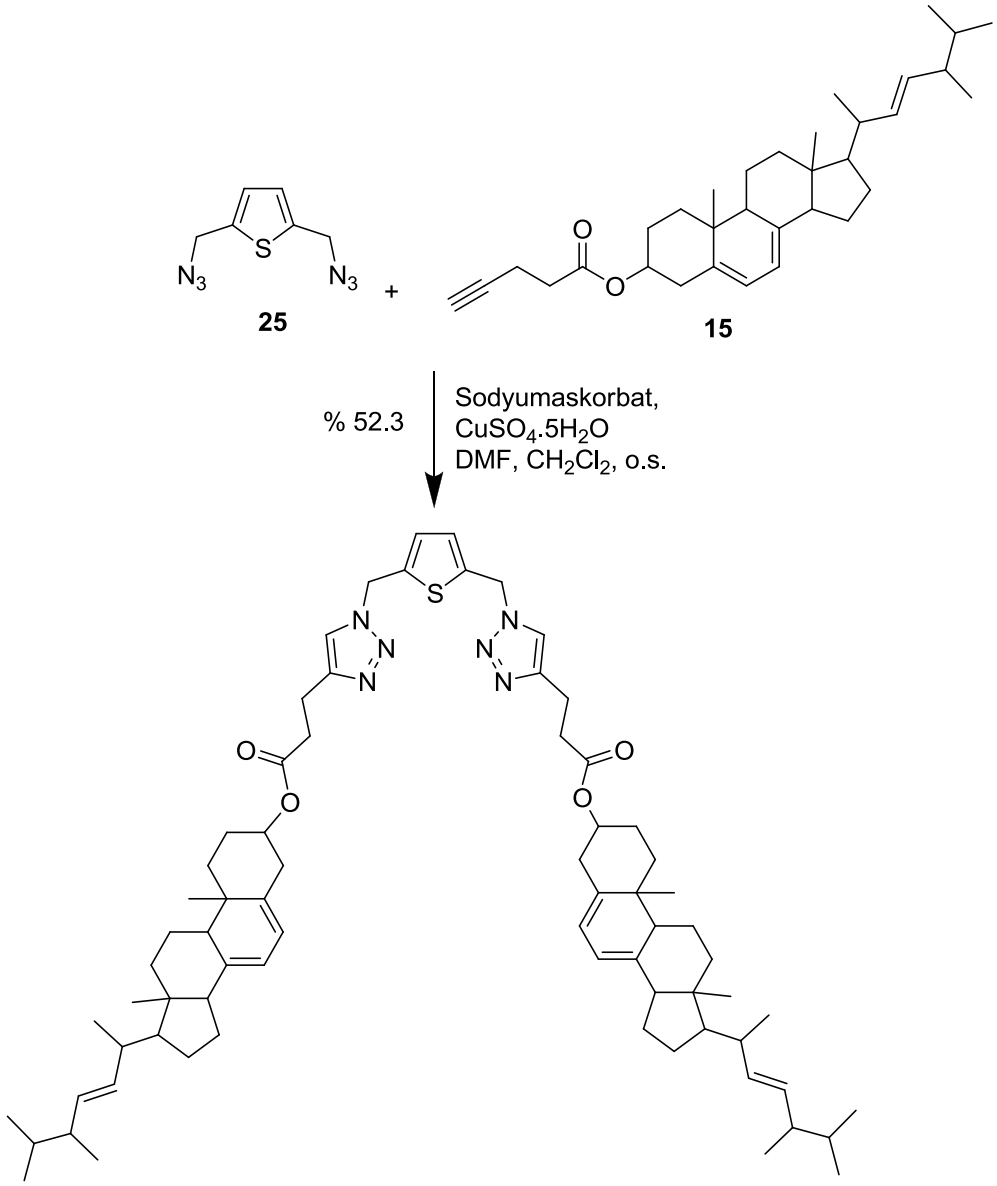


Şekil 4. 48. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in IR Spektrumu



Şekil 4. 49. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in HR-MS Spektrumu

4.24. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29) Bileşiğinin Sentezi



29

2,5-Bis(azürometil)tiyofen (50 mg, 0.26 mmol), bileşik **15** (258 mg, 0.54 mmol) ve 10 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (20 mg, 0.1 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (13 mg, 0.05 mmol) eklendi. Daha sonra 10 mL CH_2Cl_2 eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile gözlendi ve çözücülerin büyük bir kısmı (CH_2Cl_2 tamamen uçtuktan sonra) vakum altında uçurulduktan sonra 200 mL

su içerisine atılarak çöktürüldü. Çöken katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf:0.47, 156 mg, % 52.3).

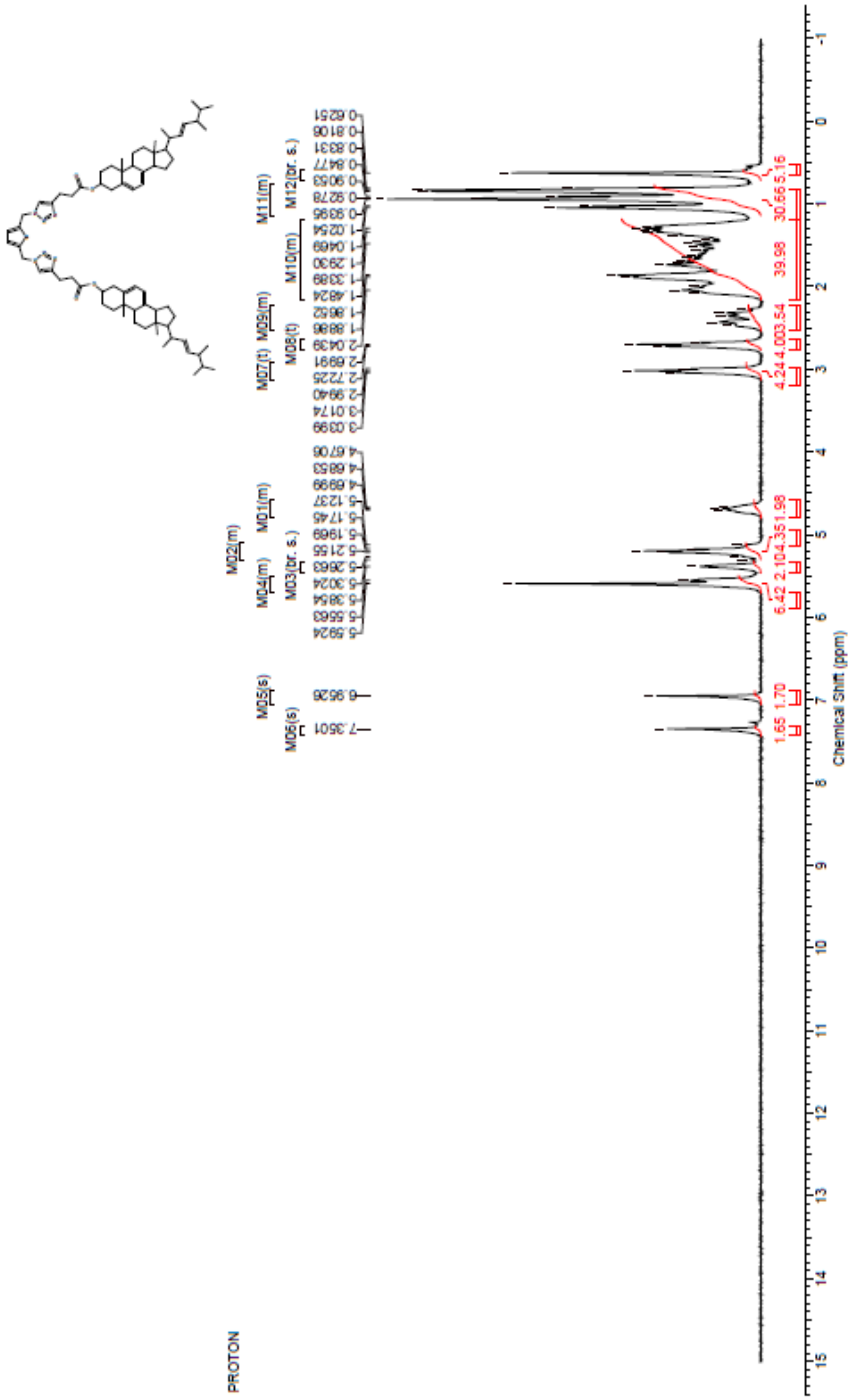
Bozunma sıcaklığı: 108 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.35 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.50 - 5.70 (m, 6H), 5.39 (br. s., 2H), 5.10 - 5.30 (m, 4H), 4.58 - 4.80 (m, 2H), 3.02 (t, *J*=6.9 Hz, 4H), 2.70 (t, *J*=7.0 Hz, 4H), 2.22 - 2.53 (m, 4H), 1.18 - 2.16 (m, 36H), 0.77 - 1.14 (m, 30H), 0.63 (br. s., 6H).

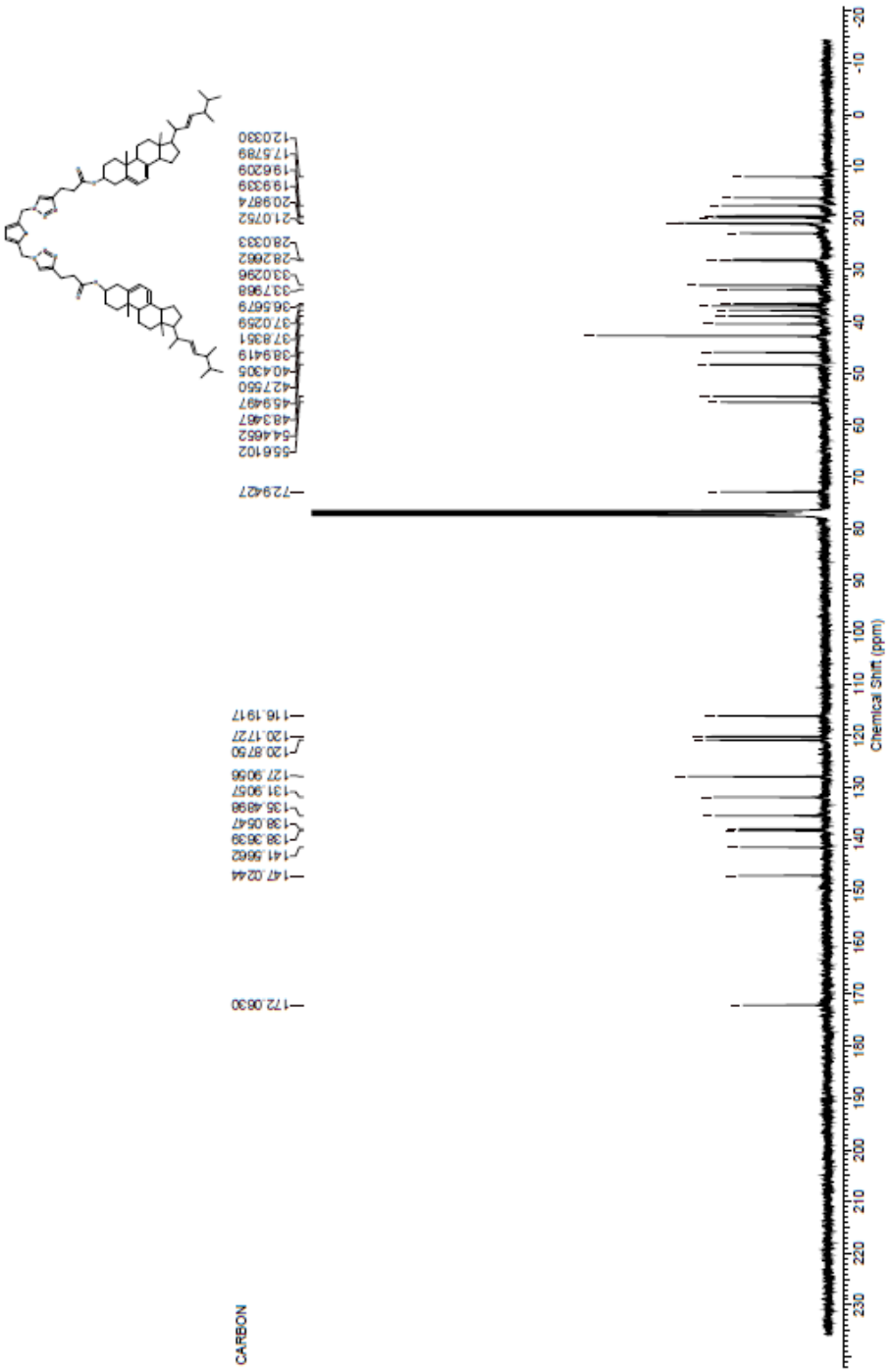
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 172.1, 147.0, 141.6, 138.4, 138.1, 135.5, 131.9, 127.9, 120.9, 120.2, 116.2, 72.9, 55.6, 54.5, 48.3, 45.9, 42.8, 40.4, 38.9, 37.8, 37.0, 36.6, 33.8, 33.0, 28.3, 28.0, 22.9, 21.1, 21.0, 19.9, 19.6, 17.6, 16.1, 12.0.

IR (cm^{-1}): 1728.3 (C=O); 1552.1 (C=C); 1337 (N=N), 1178.8 (C-O).

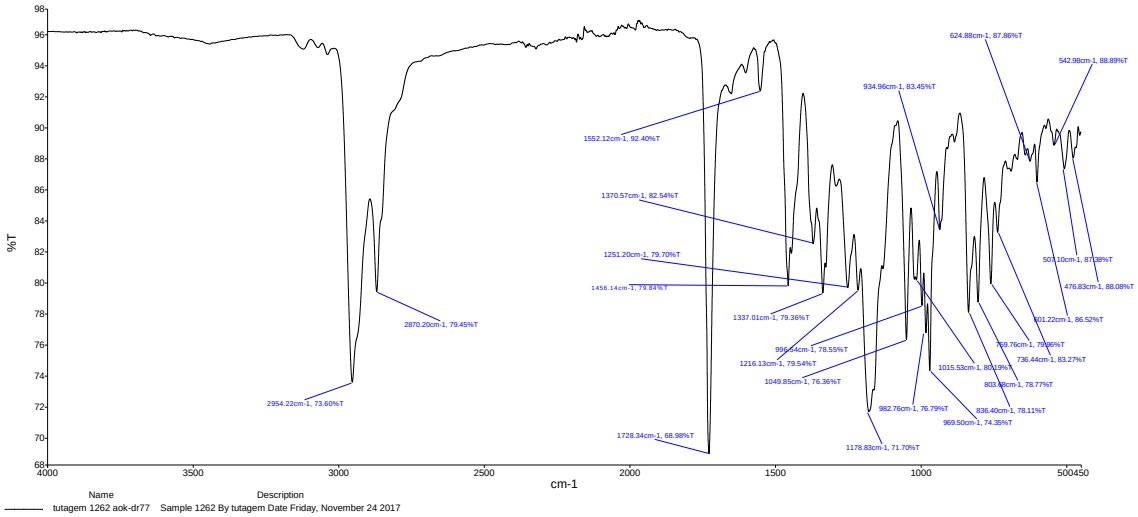
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{72}H_{103}N_6O_4S$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1147.7762; bulunan: 1147.7751.



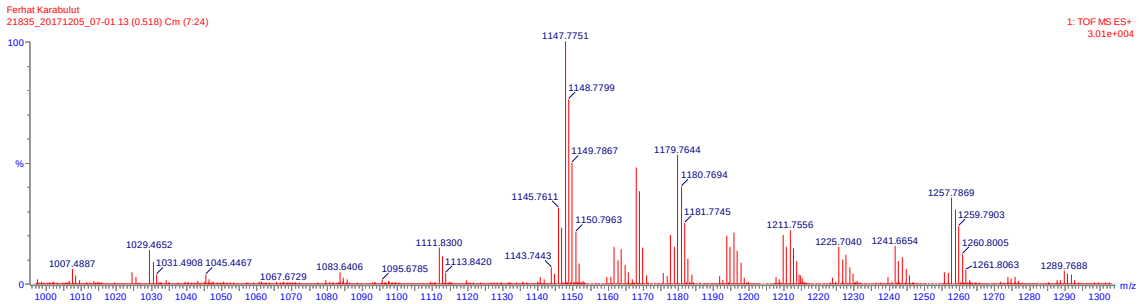
Şekil 4. 50. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 51. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un ^{13}C-NMR Spektrumu

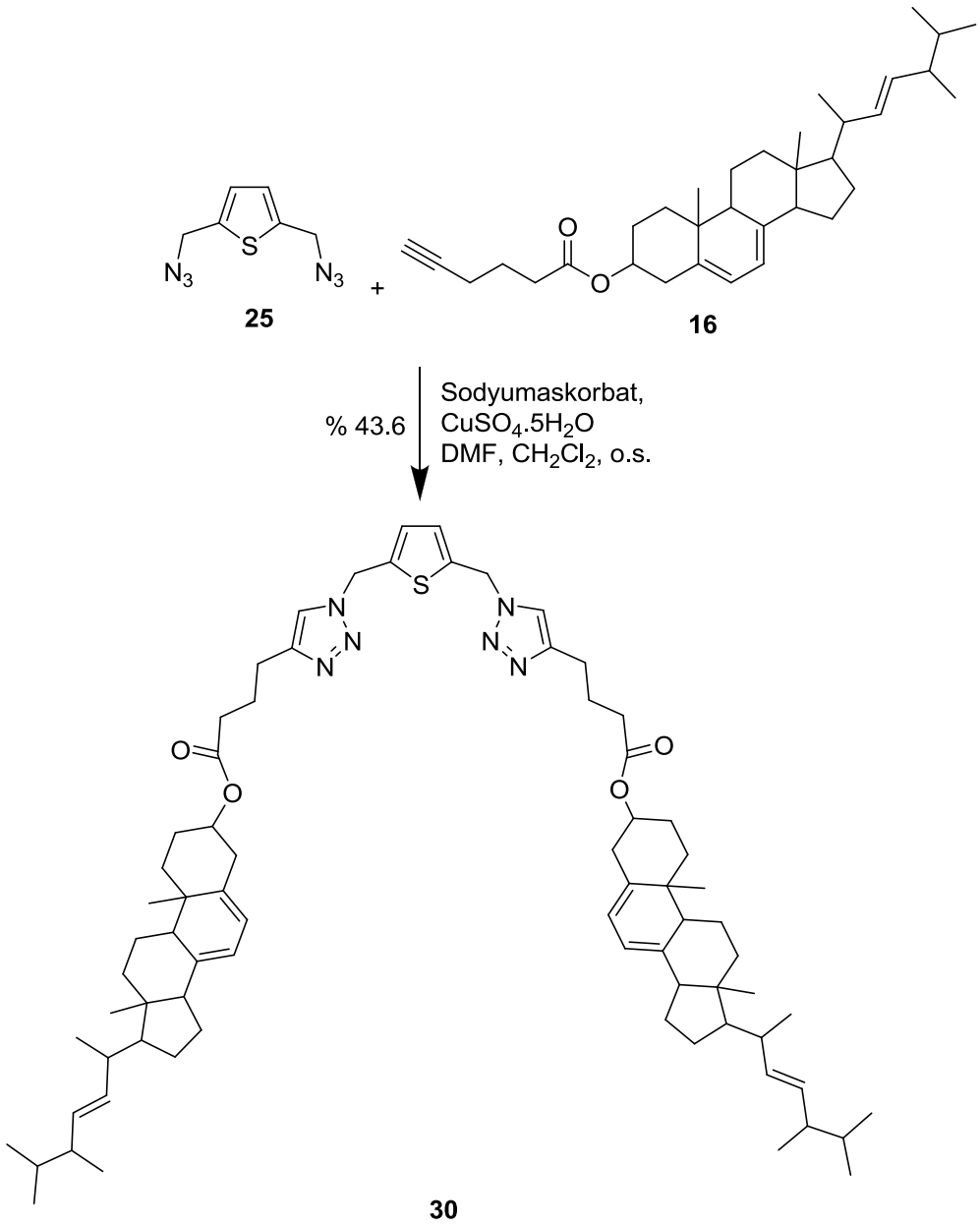


Şekil 4. 52. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un IR Spektrumu



Şekil 4. 53. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un HR-MS Spektrumu

4.25. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30) Bileşiğinin Sentezi



30

2,5-Bis(azürometil)tiyofen (50 mg, 0.26 mmol), bileşik **16** (265 mg, 0.54 mmol) ve 10 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (20 mg, 0.1 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (13 mg, 0.05 mmol) eklendi. Daha sonra 10 mL CH_2Cl_2 eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile gözlendi ve çözücülerin büyük bir kısmı (CH_2Cl_2 tamamen uçtuktan sonra) vakum altında uçurulduktan sonra 200 mL su içerisine atılarak çöktürüldü. Çöken katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH

(20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf:0.57, 132 mg, % 43.6).

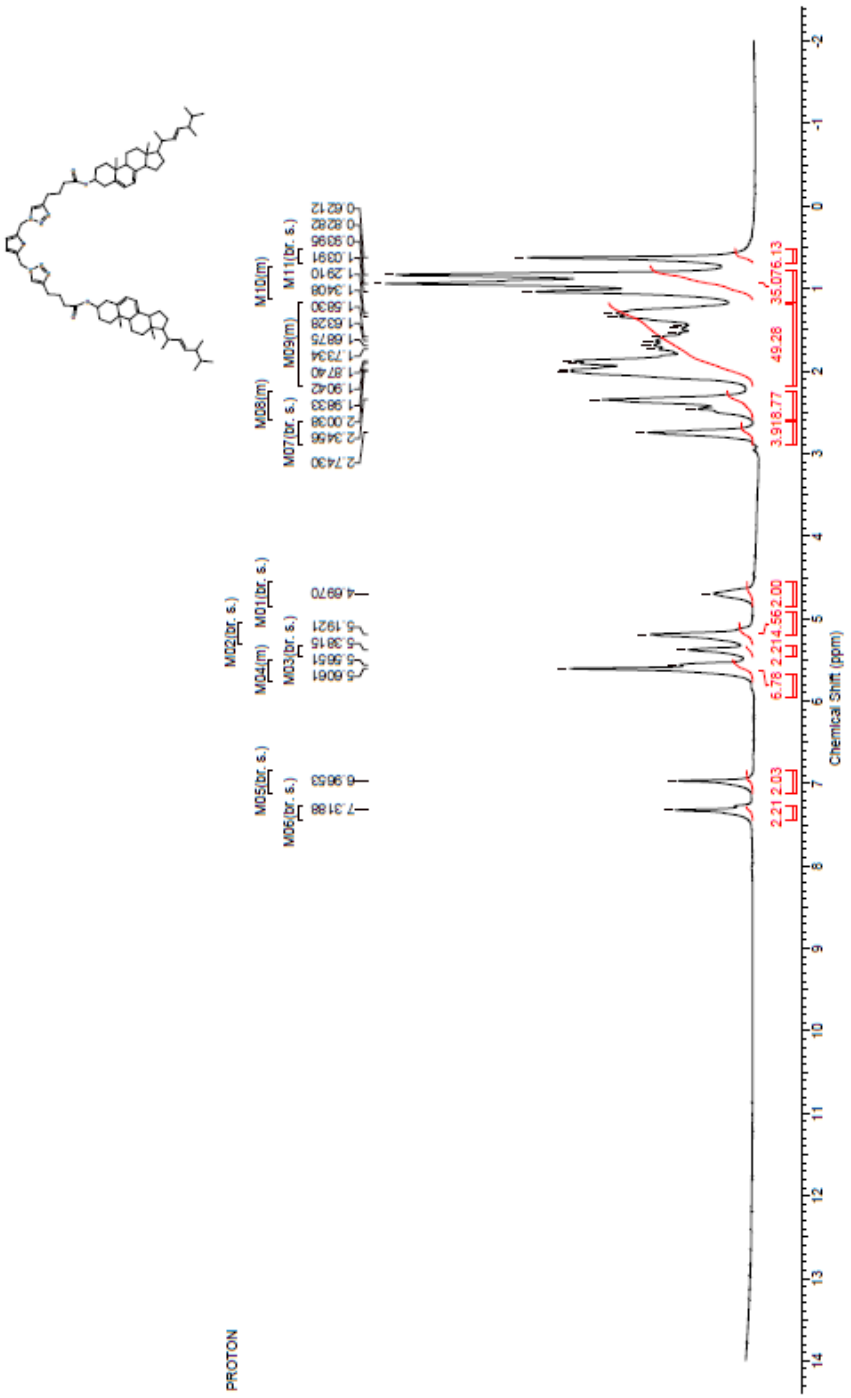
Bozunma sıcaklığı: 123 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.32 (br. s., 2H), 6.97 (br. s., 2H), 5.50 - 5.77 (m, 6H), 5.38 (br. s., 2H), 5.19 (br. s., 4H), 4.70 (br. s., 2H), 2.74 (br. s., 4H), 2.24 - 2.59 (m, 8H), 1.17 - 2.18 (m, 40H), 0.73 - 1.13 (m, 30H), 0.62 (br. s., 6H).

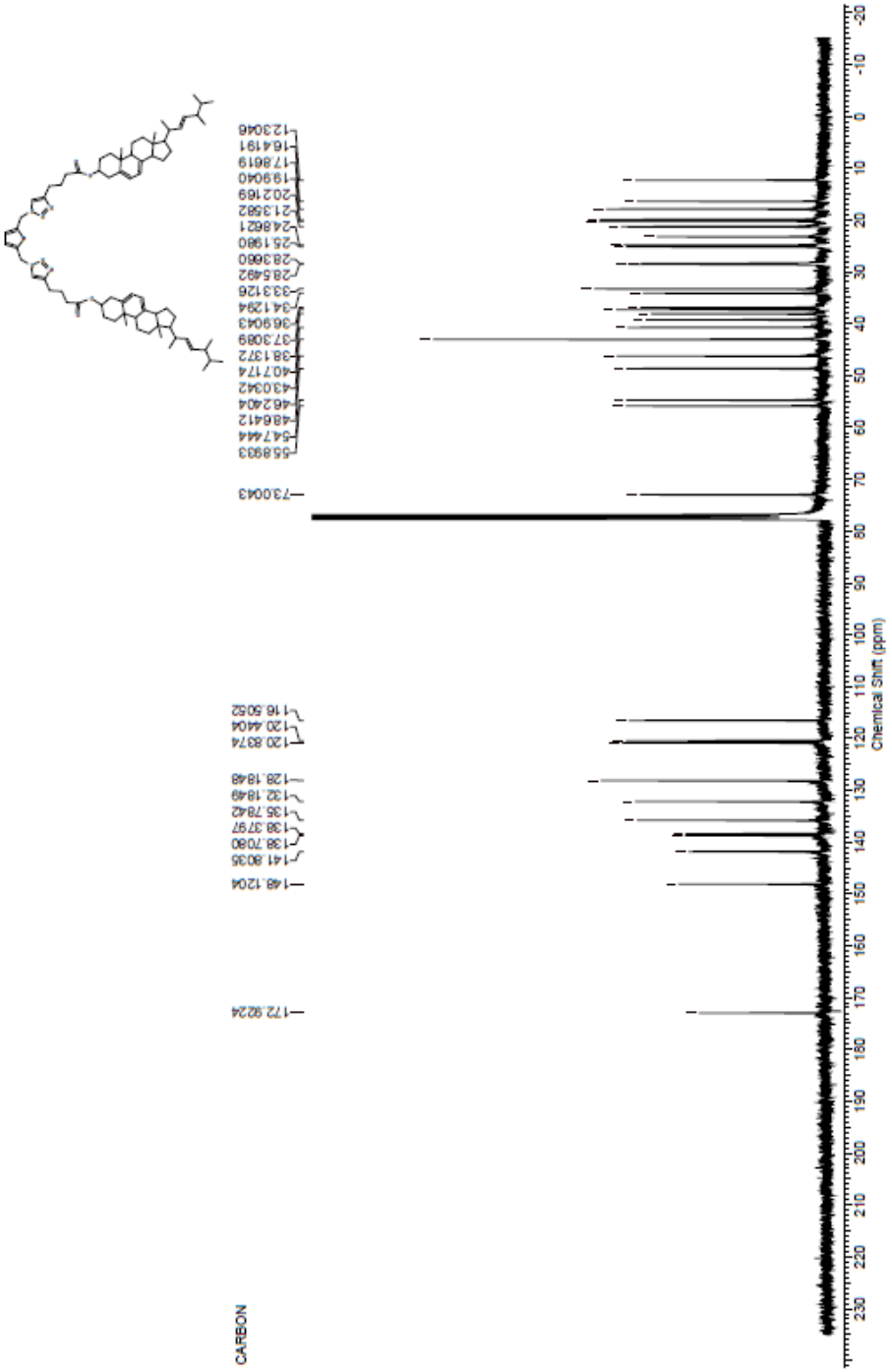
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 172.9, 148.1, 141.8, 138.7, 138.4, 135.8, 132.2, 128.2, 120.8, 120.4, 116.5, 73.0, 55.9, 54.7, 48.6, 46.2, 43.0, 40.7, 39.2, 38.1, 37.3, 36.9, 34.1, 33.3, 28.5, 28.4, 25.2, 24.9, 23.2, 21.4, 21.2, 20.2, 19.9, 17.9, 16.4, 12.3.

IR (cm^{-1}): 1728.5 (C=O); 1548.8 (C=C); 1324.8 (N=N), 1173.9 (C-O).

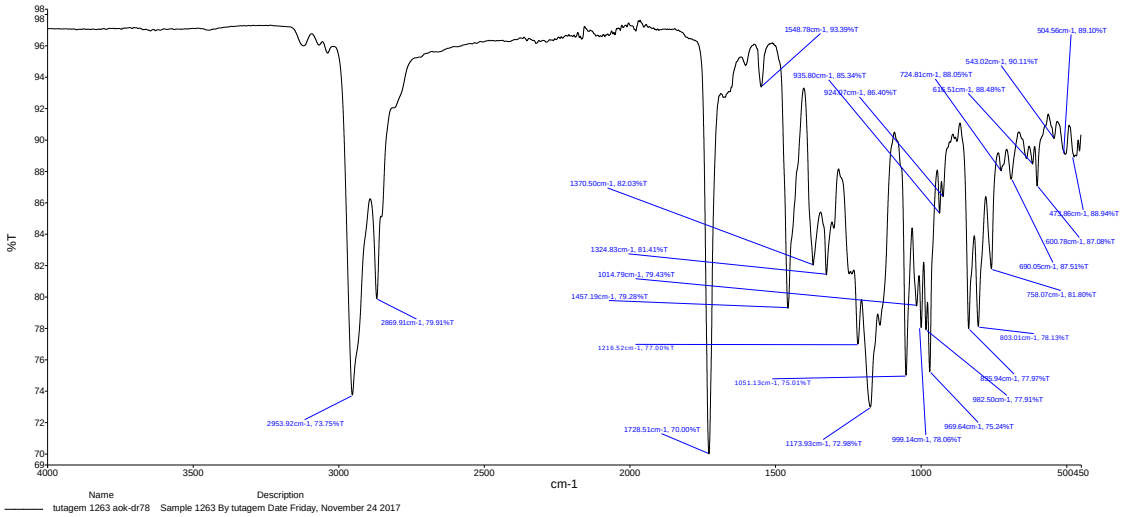
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{74}H_{107}N_6O_4S$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1175.8075; bulunan: 1175.8075.



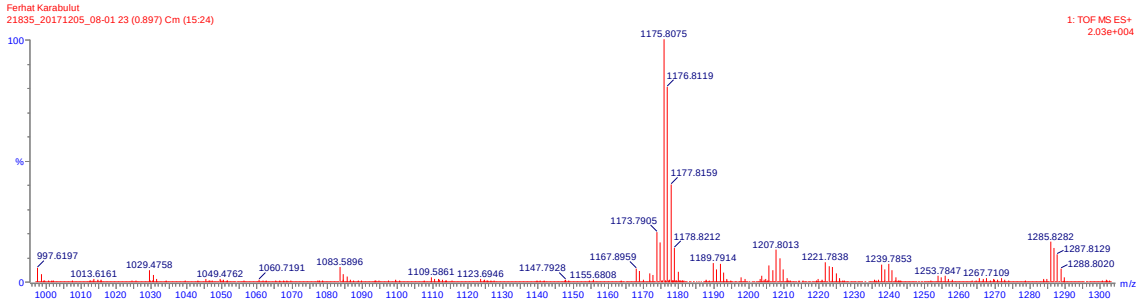
Şekil 4. 54. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 55. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un ^{13}C-NMR Spektrumu

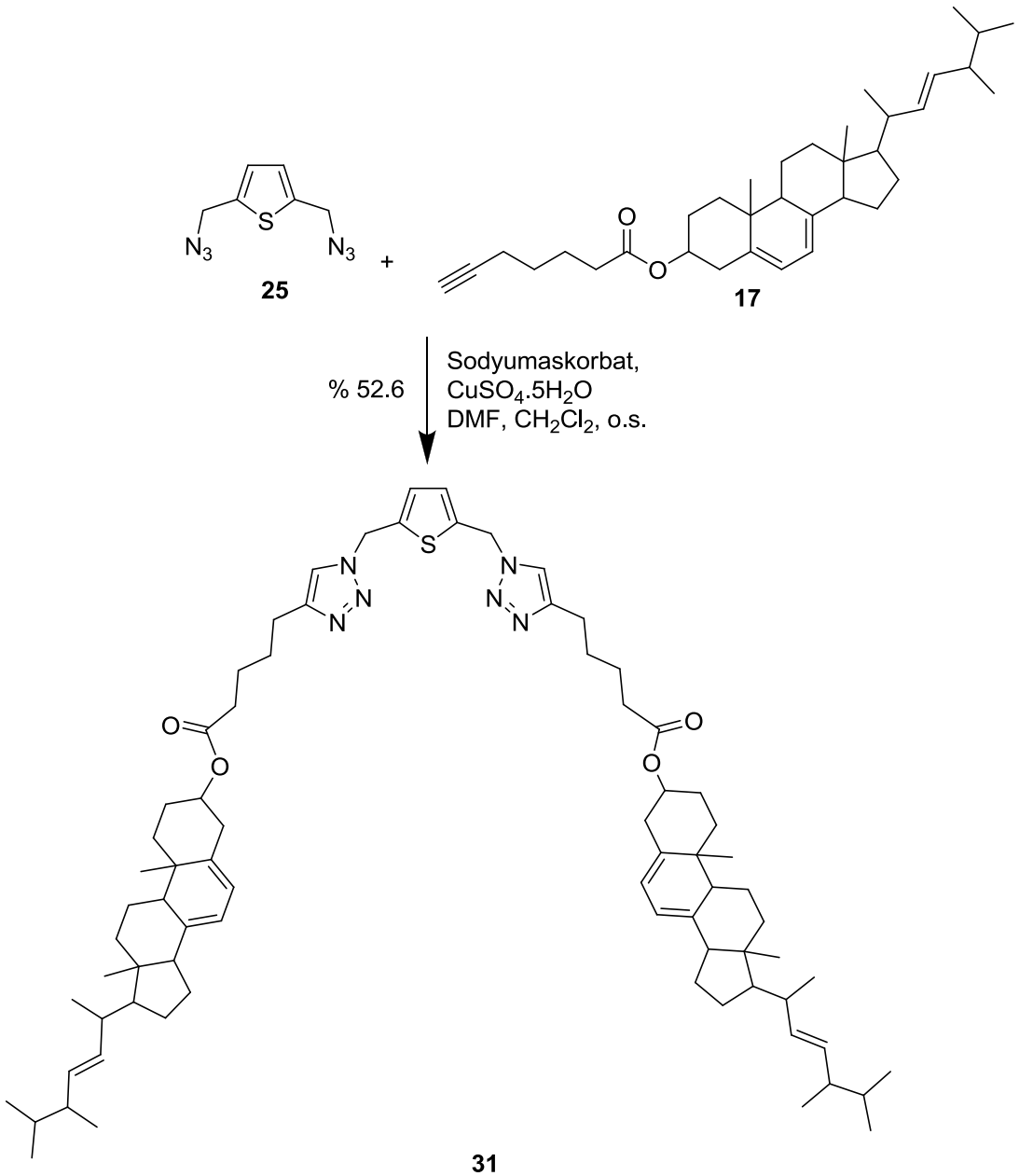


Şekil 4. 56. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un IR Spektrumu



Şekil 4. 57. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un HR-MS Spektrumu

4.26. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31) Bileşiğinin Sentezi



2,5-Bis(azürometil)tiyofen (50 mg, 0.26 mmol), bileşik **17** (273 mg, 0.54 mmol) ve 10 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (20 mg, 0.1 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (13 mg, 0.05 mmol) eklendi. Daha sonra 10 mL CH_2Cl_2 eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile gözlendi ve çözücülerin büyük bir kısmı (CH_2Cl_2 tamamen uçtuktan sonra) vakum altında uçurulduktan sonra 200 mL su içerisine atılarak çöktürüldü. Çöken katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH

(20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf:0.47, 163 mg, % 52.6).

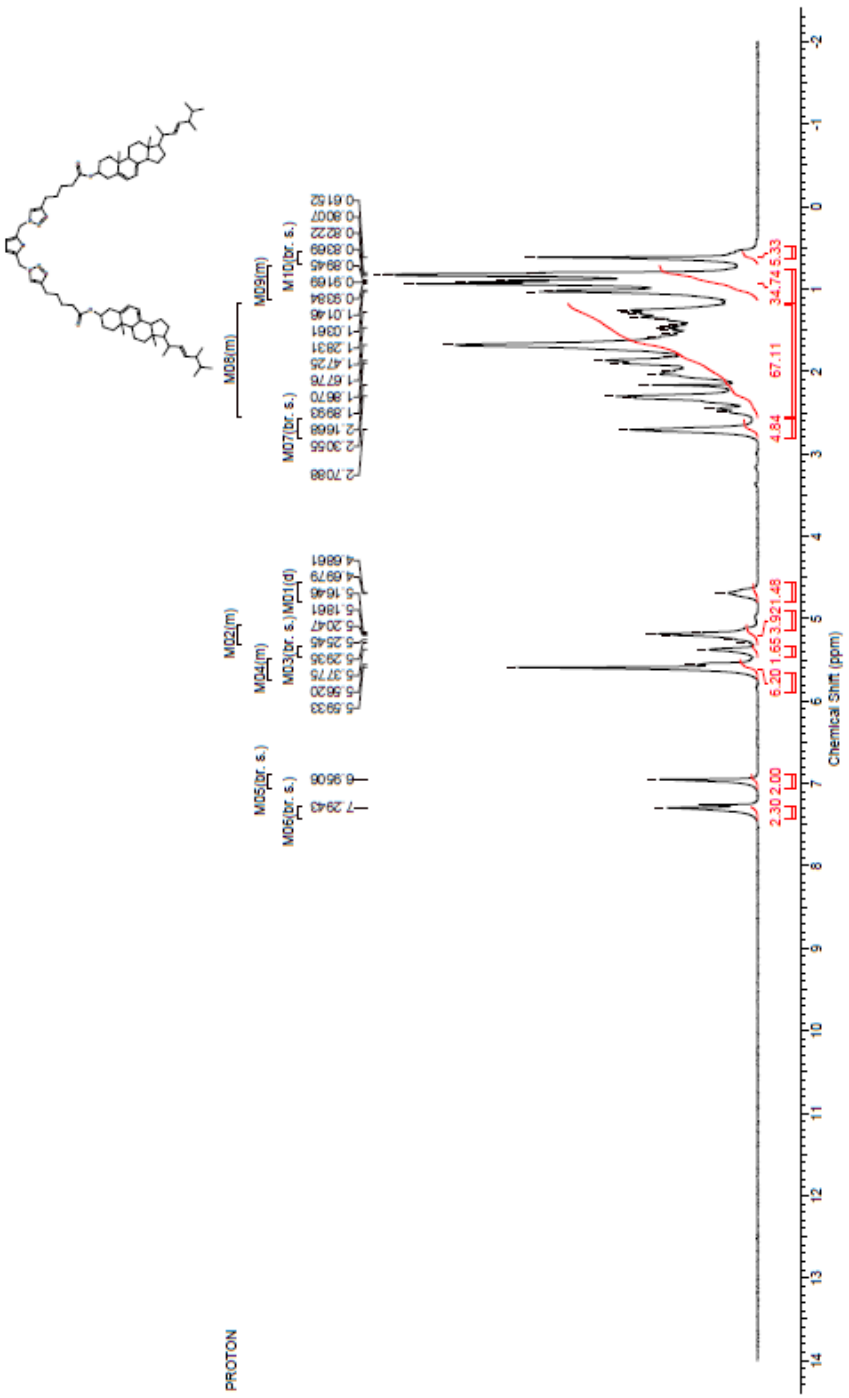
Bozunma sıcaklığı: 109 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.29 (br. s., 2H), 6.95 (br. s., 2H), 5.50 - 5.74 (m, 6H), 5.38 (br. s., 2H), 5.07 - 5.32 (m, 4H), 4.69 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 2.71 (br. s., 4H), 1.18 - 2.56 (m, 52H), 0.72 - 1.14 (m, 30H), 0.62 (br. s., 6H).

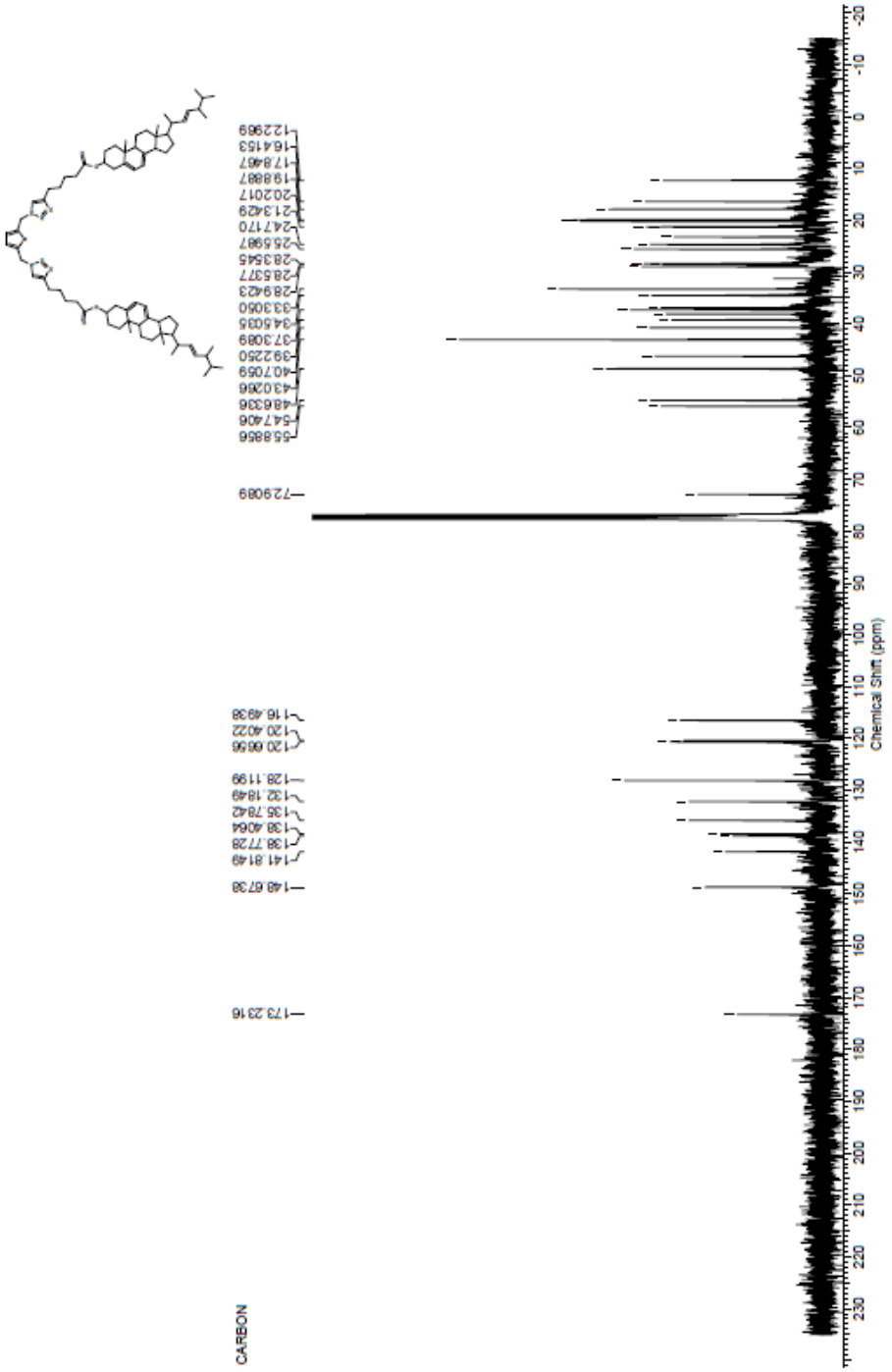
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 173.2, 148.7, 141.8, 138.8, 138.4, 135.8, 132.2, 128.1, 120.7, 120.4, 116.5, 72.9, 55.9, 54.7, 48.6, 46.2, 43.0, 40.7, 39.2, 38.1, 37.3, 36.9, 34.5, 33.3, 28.9, 28.5, 28.4, 25.6, 24.7, 23.2, 21.3, 21.2, 20.2, 19.9, 17.8, 16.4, 12.3.

IR (cm^{-1}): 1726.7 (C=O); 1549.9 (C=C); 1324 (N=N), 1173 (C-O).

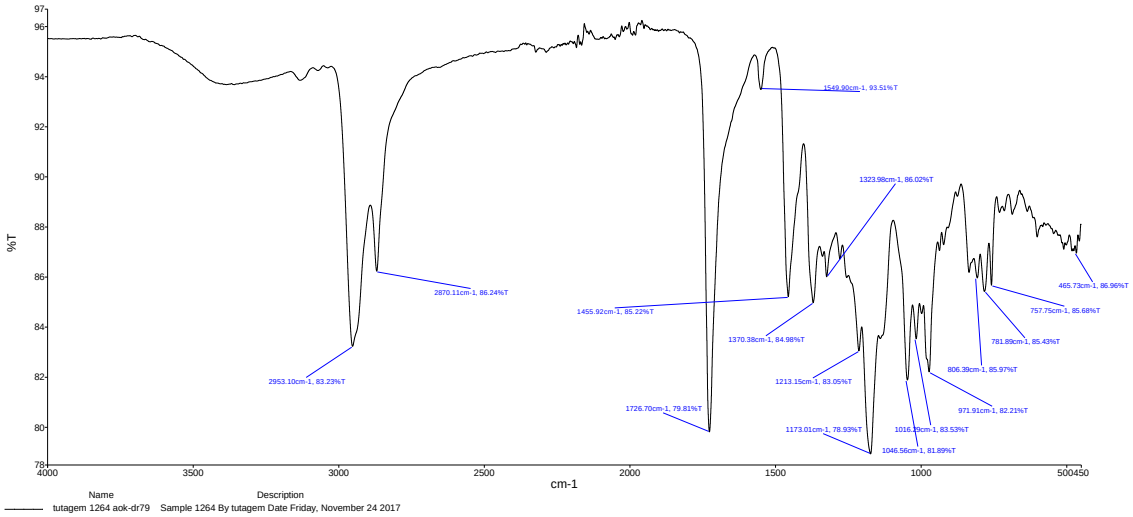
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{76}H_{111}N_6O_4S$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1203.8388; bulunan: 1203.8402.



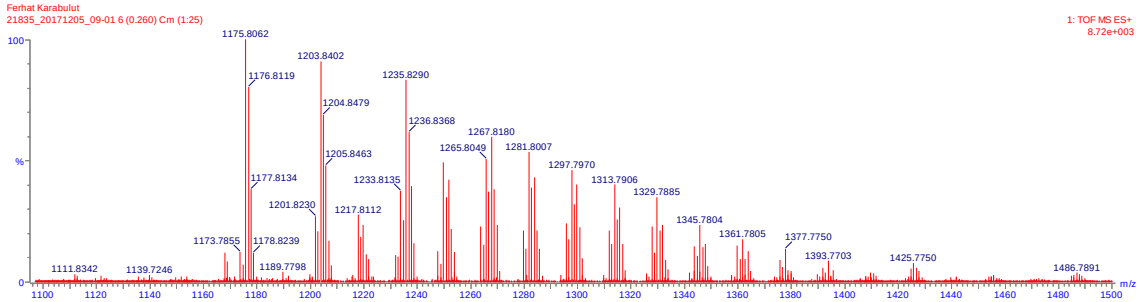
Şekil 4. 58. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 59. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in ^{13}C-NMR Spektrumu

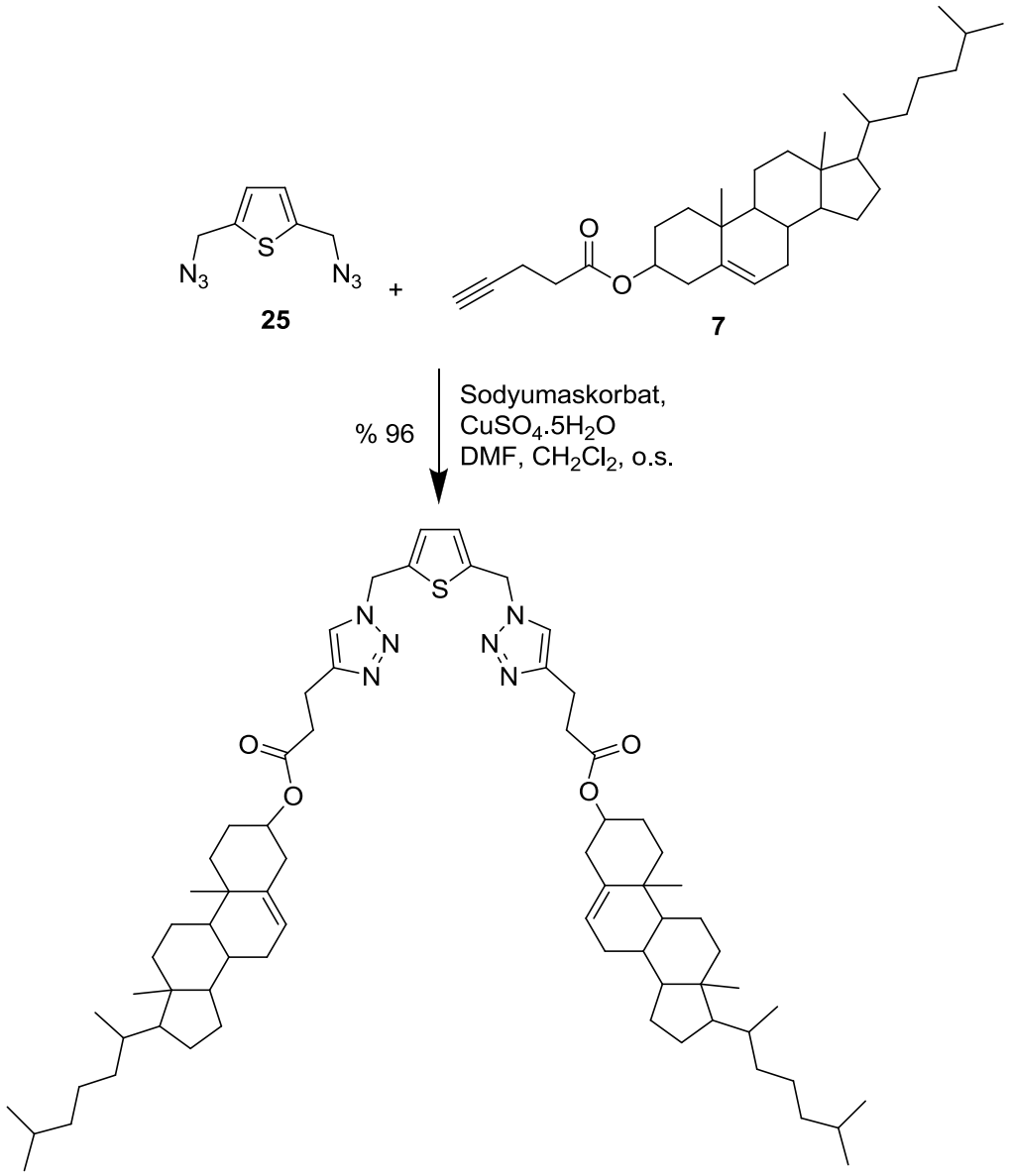


Şekil 4. 60. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in IR Spektrumu



Şekil 4. 61. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in HR-MS Spektrumu

4.27. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32) Bileşiğinin Sentezi



32

2,5-Bis(azürometil)tiyofen (50 mg, 0.26 mmol), bileşik **7** (252 mg, 0.54 mmol) ve 10 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (20 mg, 0.1 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (13 mg, 0.05 mmol) eklendi. Daha sonra 10 mL CH_2Cl_2 eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile gözlendi ve çözücülerin büyük bir kısmı (CH_2Cl_2 tamamen uçtuktan sonra) vakum altında uçurulduktan sonra 200 mL su içerisine atılarak çöktürüldü. Çöken katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.66, 279 mg, % 96).

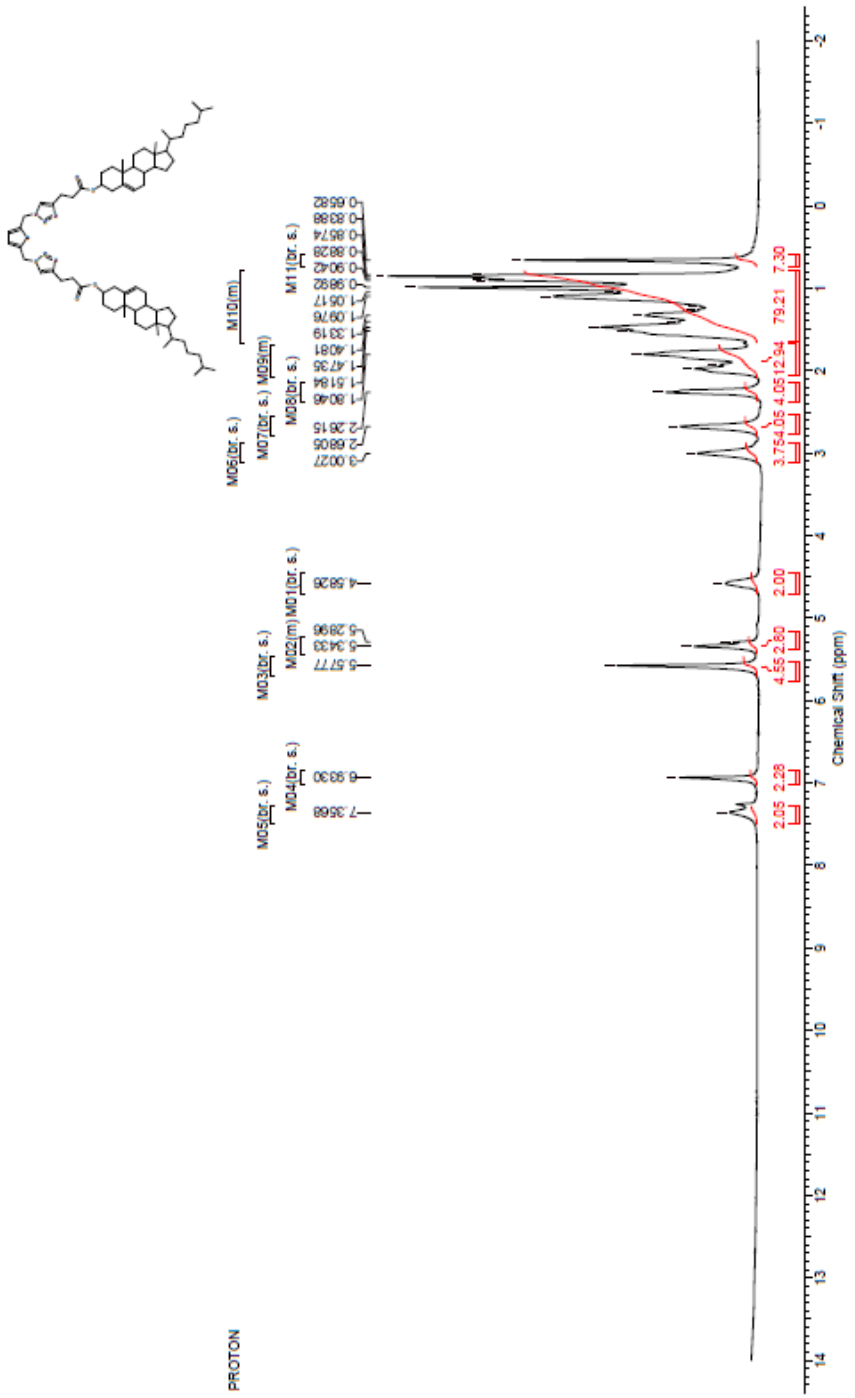
E.N.: 254-256 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.36 (br. s., 2H), 6.93 (br. s., 2H), 5.58 (br. s., 4H), 5.23 - 5.43 (m, 2H), 4.58 (br. s., 2H), 3.00 (br. s., 4H), 2.68 (br. s., 4H), 2.26 (br. s., 4H), 1.69 - 2.09 (m, 12H), 0.79 - 1.66 (m, 64H), 0.66 (br. s., 6H).

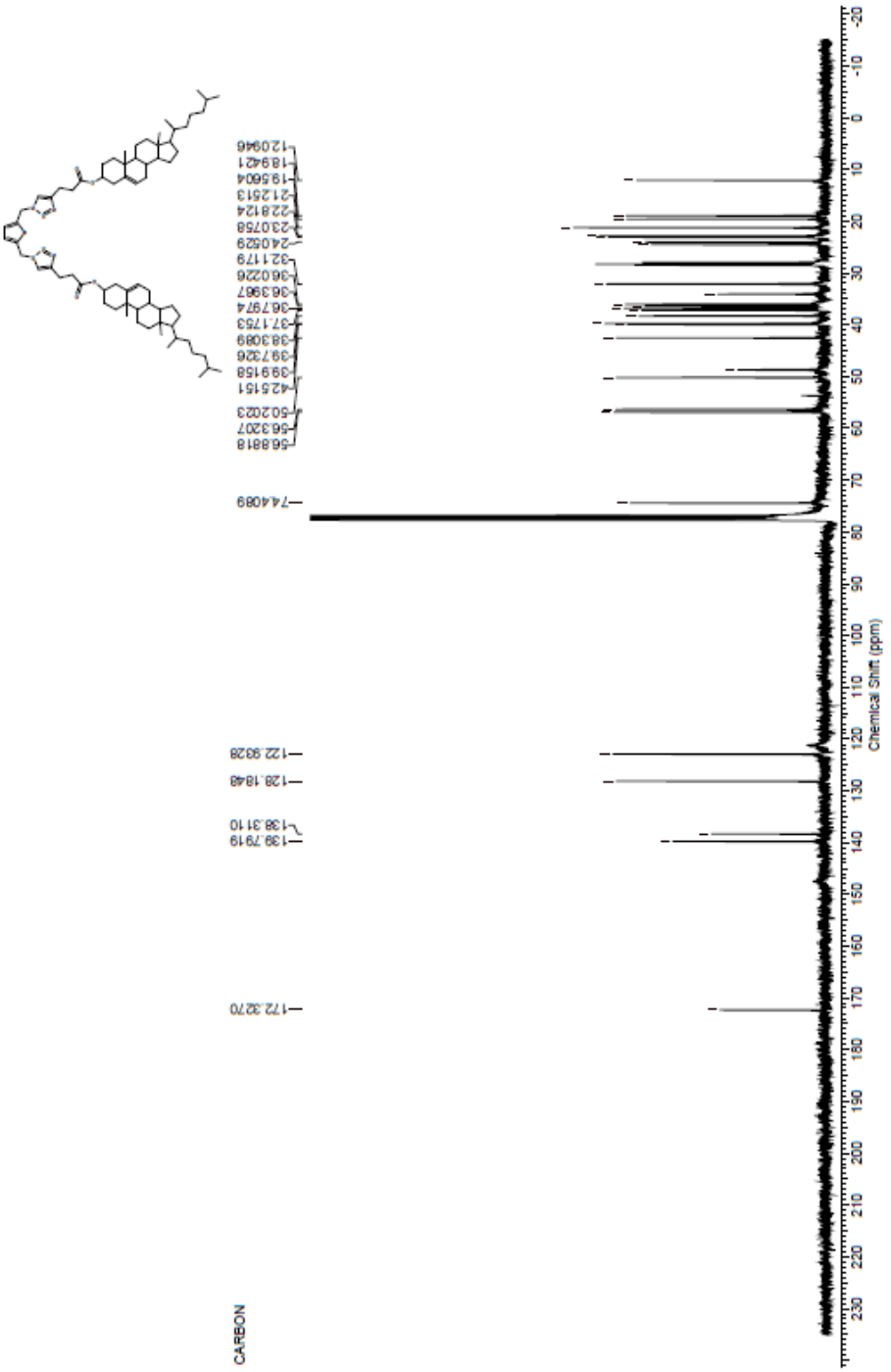
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 172.3, 139.8, 138.3, 128.2, 122.9, 74.4, 56.9, 56.3, 50.2, 48.7, 42.5, 39.9, 39.7, 38.3, 37.2, 36.8, 36.4, 36.0, 34.1, 32.1, 32.0, 24.5, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 18.9, 12.1.

IR (cm^{-1}): 1729.6 (C=O); 1551.6 (C=C); 1336.6 (N=N), 1171.5 (C-O).

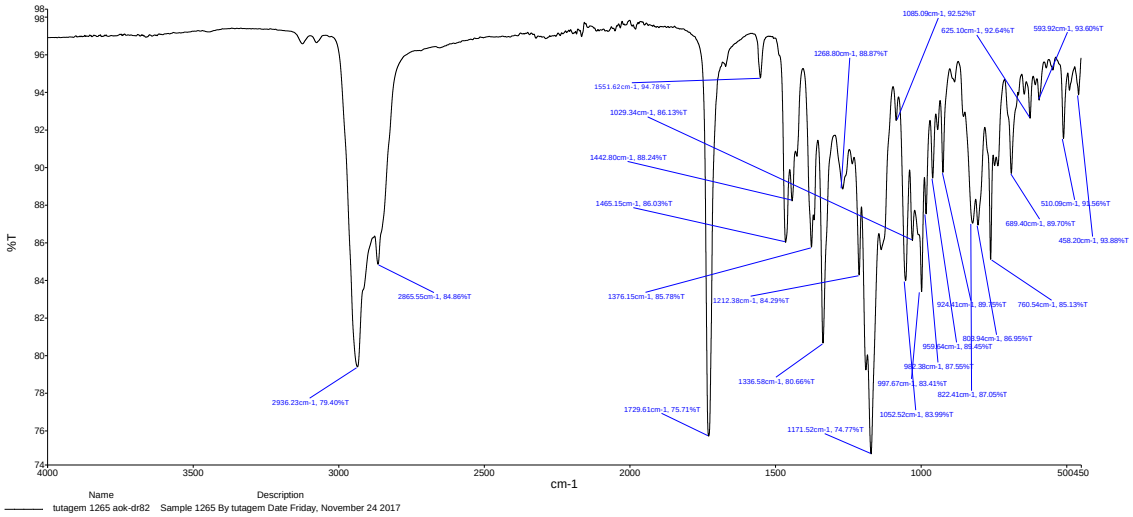
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{70}H_{107}N_6O_4S$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1127.8075; bulunan: 1127.8060.



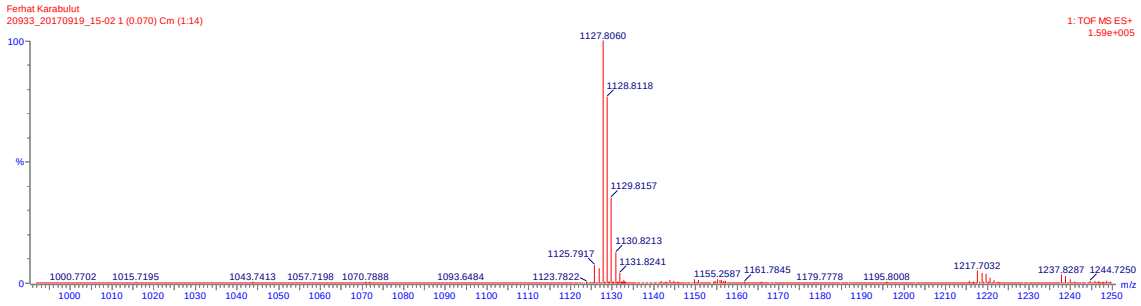
Şekil 4. 62. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 63. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin ^{13}C-NMR Spektrumu

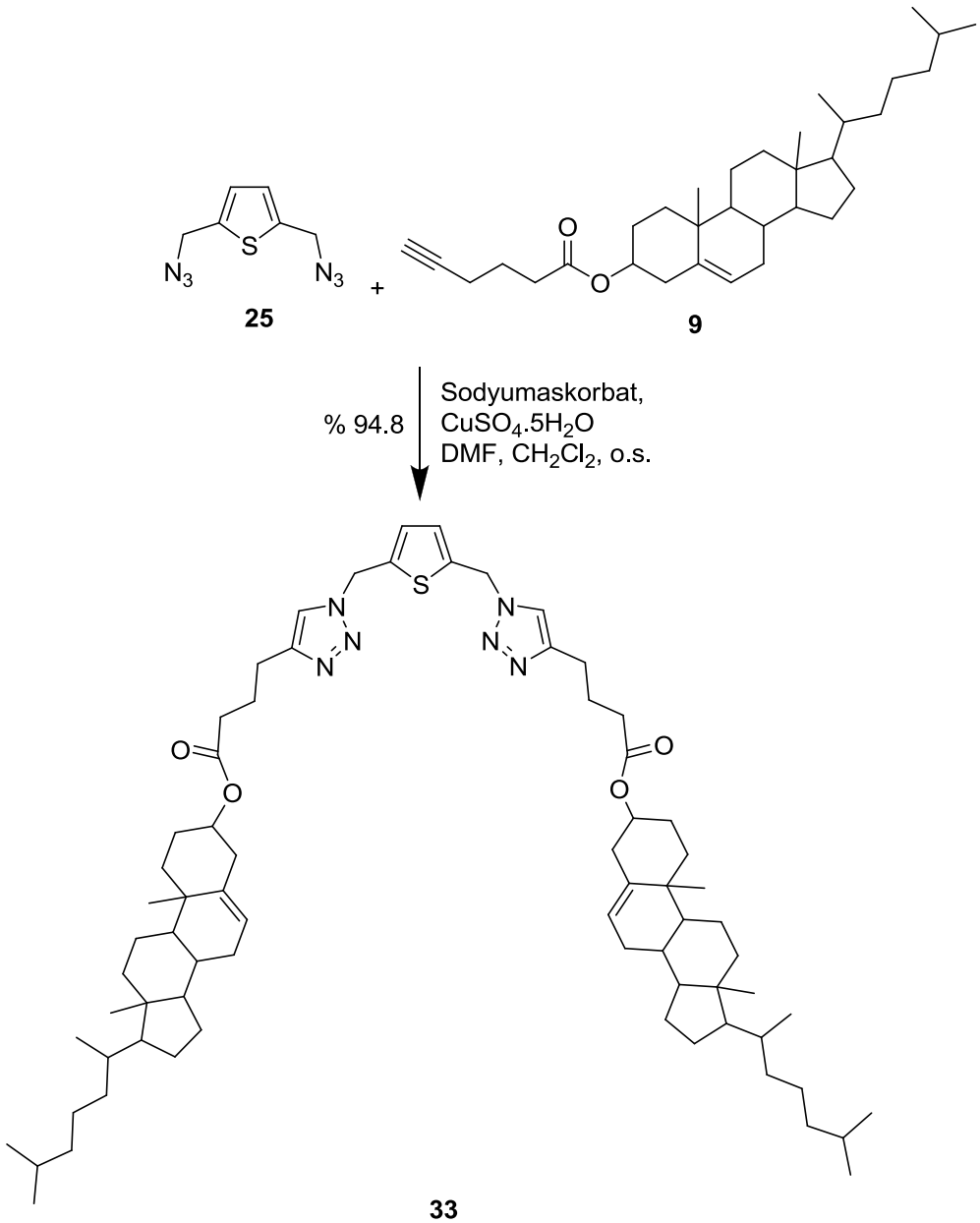


Şekil 4. 64. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin IR Spektrumu



Şekil 4. 65. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin HR-MS Spektrumu

4.28. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33) Bileşiğinin Sentezi



33

2,5-Bis(azürometil)tiyofen (50 mg, 0.26 mmol), bileşik **9** (260 mg, 0.54 mmol) ve 10 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (20 mg, 0.1 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (13 mg, 0.05 mmol) eklendi. Daha sonra 10 mL CH_2Cl_2 eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile gözlendi ve çözücülerin büyük bir kısmı (CH_2Cl_2 tamamen uçtuktan sonra) vakum altında uçurulduktan sonra 200 mL su içerisine atılarak çöktürüldü. Çöken katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH

(20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.49, 282 mg, % 94.8).

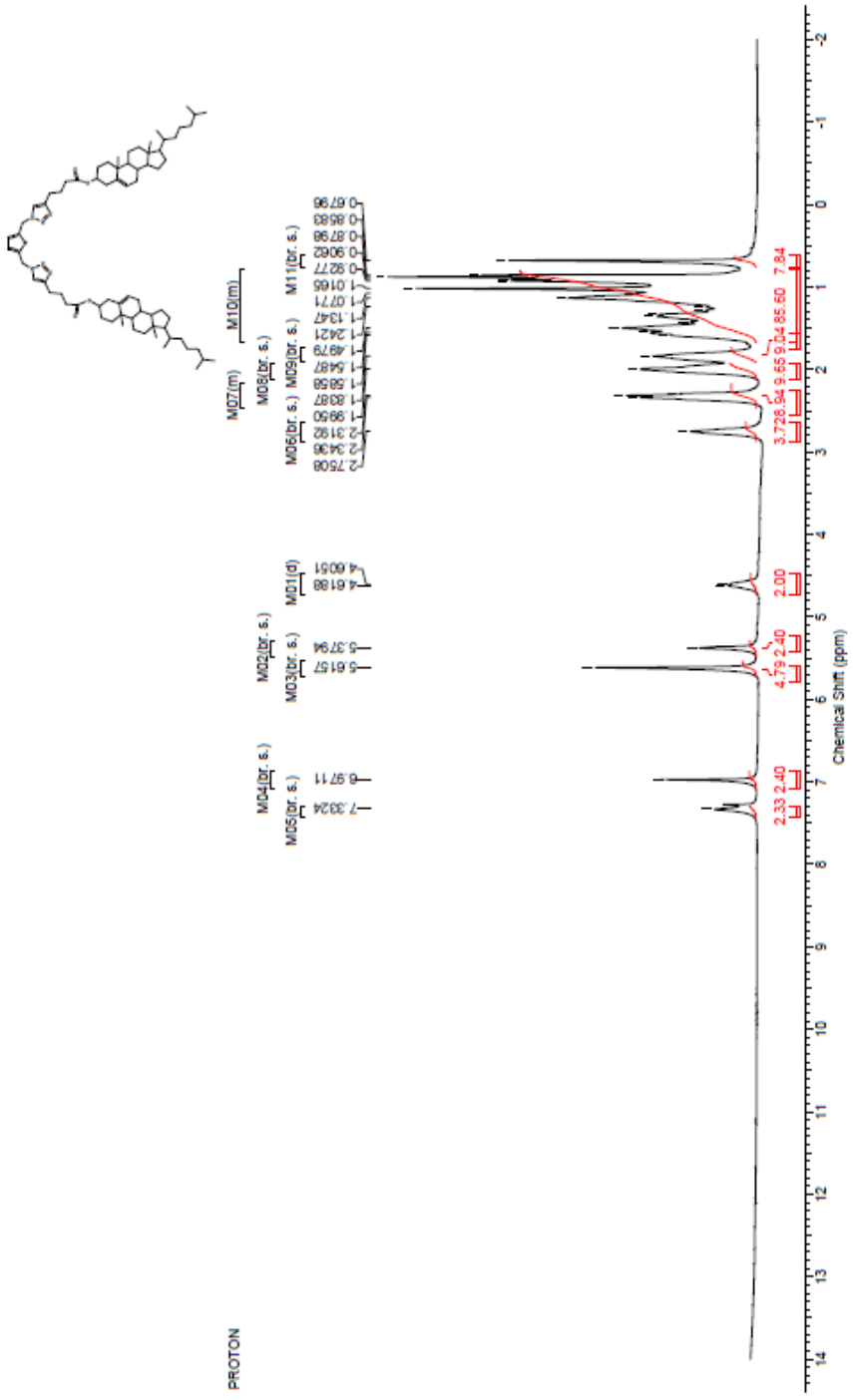
E.N.: 169-171 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.33 (br. s., 2H), 6.97 (br. s., 2H), 5.62 (br. s., 4H), 5.38 (br. s., 2H), 4.61 (d, *J*=4.1 Hz, 2H), 2.75 (br. s., 4H), 2.17 - 2.47 (m, 8H), 1.99 (br. s., 8H), 1.84 (br. s., 8H), 0.80 - 1.68 (m, 64H), 0.68 (br. s., 6H).

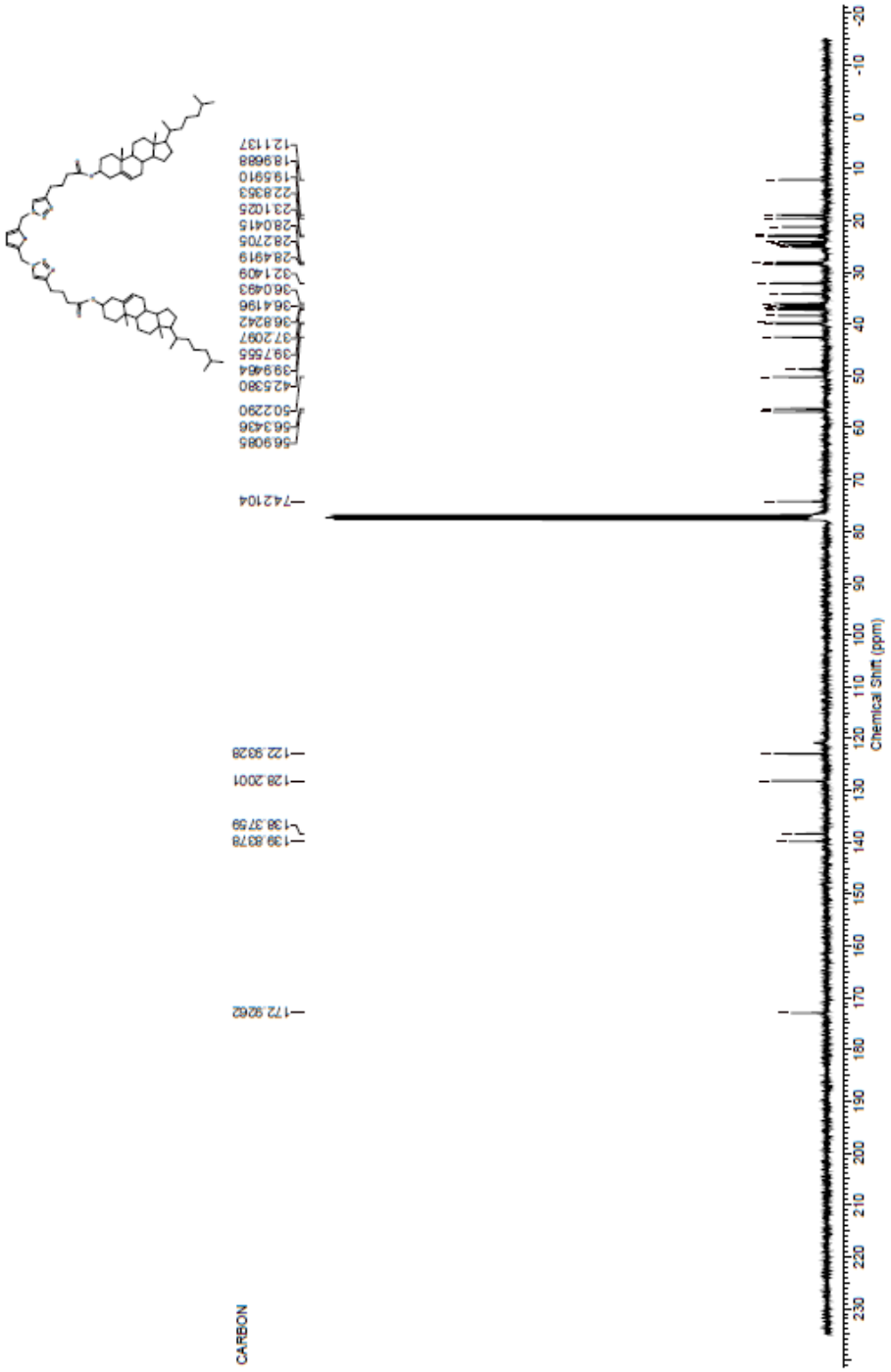
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 172.9, 139.8, 138.4, 128.2, 122.9, 74.2, 56.9, 56.3, 50.2, 48.7, 42.5, 39.9, 39.8, 38.4, 37.2, 36.8, 36.4, 36.0, 34.2, 32.1, 32.1, 28.5, 28.3, 28.0, 25.2, 24.9, 24.5, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 19.0, 12.1.

IR (cm^{-1}): 1721.1 (C=O); 1545.9 (C=C); 1353.2 (N=N), 1194.9 (C-O).

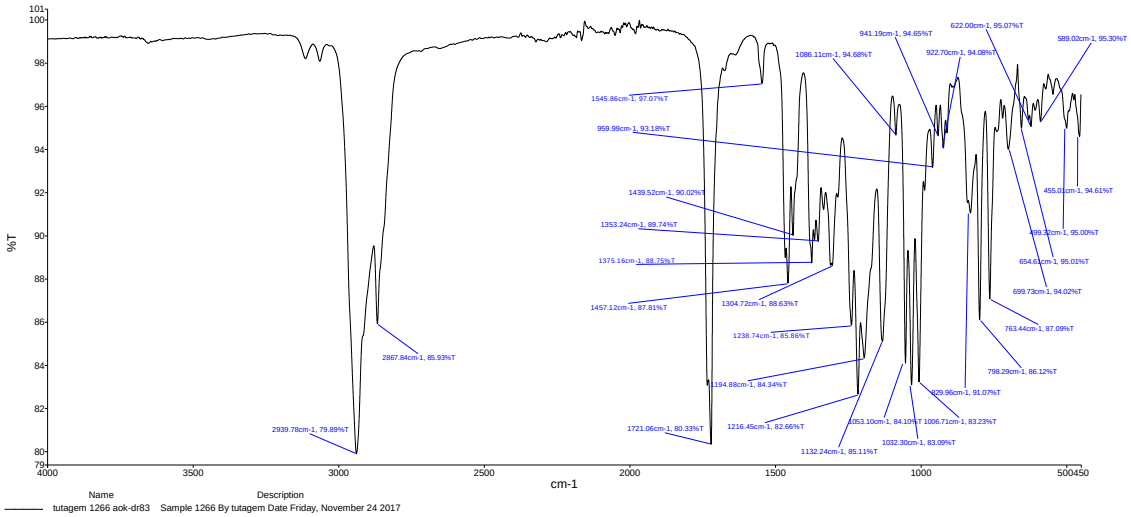
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{72}H_{111}N_6O_4S$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1155.8388; bulunan: 1155.8319.



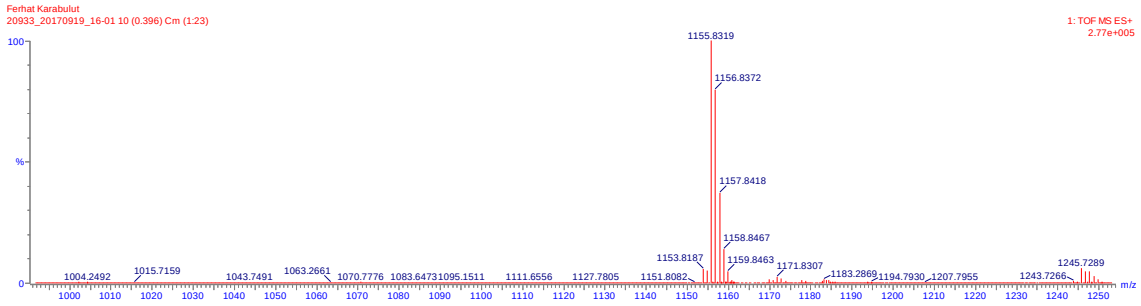
Şekil 4. 66. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 67. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu

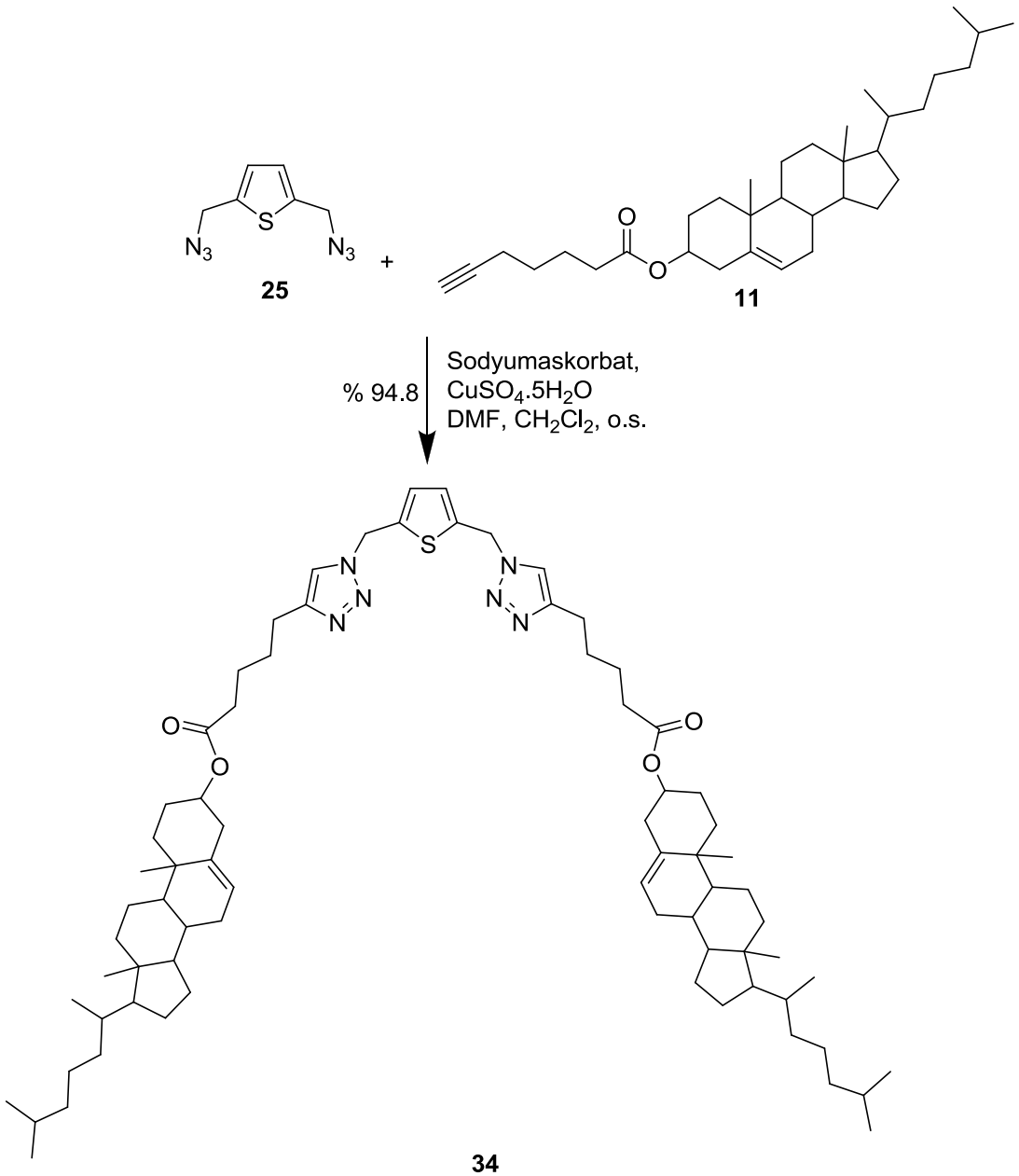


Şekil 4. 68. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün IR Spektrumu



Şekil 4. 69. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün HR-MS Spektrumu

4.29. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34) Bileşiğinin Sentezi



34

2,5-Bis(azürometil)tiyofen (50 mg, 0.26 mmol), bileşik **11** (267 mg, 0.54 mmol) ve 10 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (20mg, 0.1mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (13 mg, 0.05 mmol) eklendi. Daha sonra 10 mL CH_2Cl_2 eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile gözlendi ve çözücülerin büyük bir kısmı (CH_2Cl_2 tamamen uçtuktan sonra) vakum altında uçurulduktan sonra 200 mL su içerisine atılarak çöktürüldü. Çöken katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH

(20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.63, 289 mg, % 94.8).

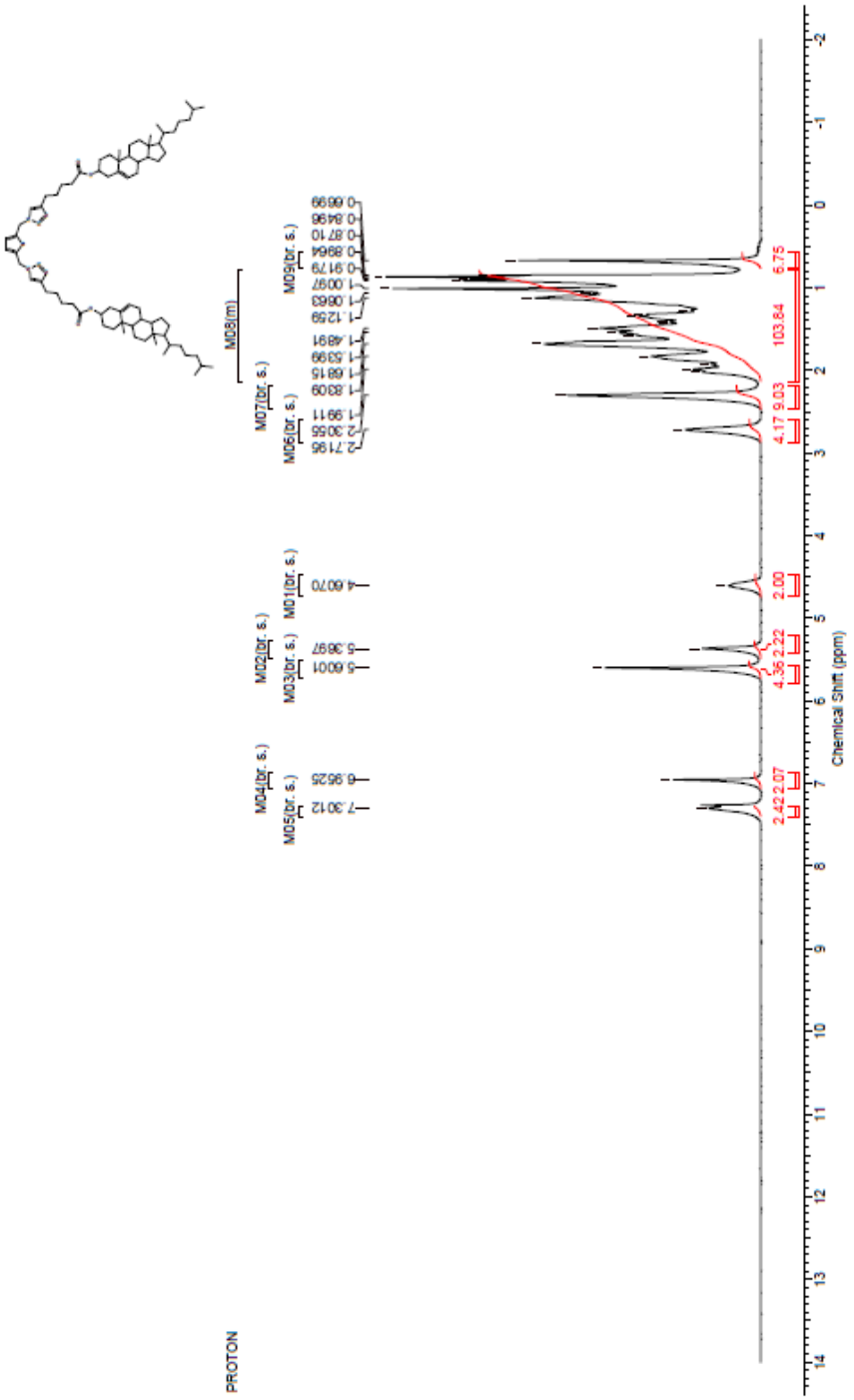
E.N.: 235-237 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.30 (br. s., 2H), 6.95 (br. s., 2H), 5.60 (br. s., 4H), 5.37 (br. s., 2H), 4.61 (br. s., 2H), 2.72 (br. s., 4H), 2.31 (br. s., 8H), 0.80 - 2.13 (m, 84H), 0.67 (br. s., 6H).

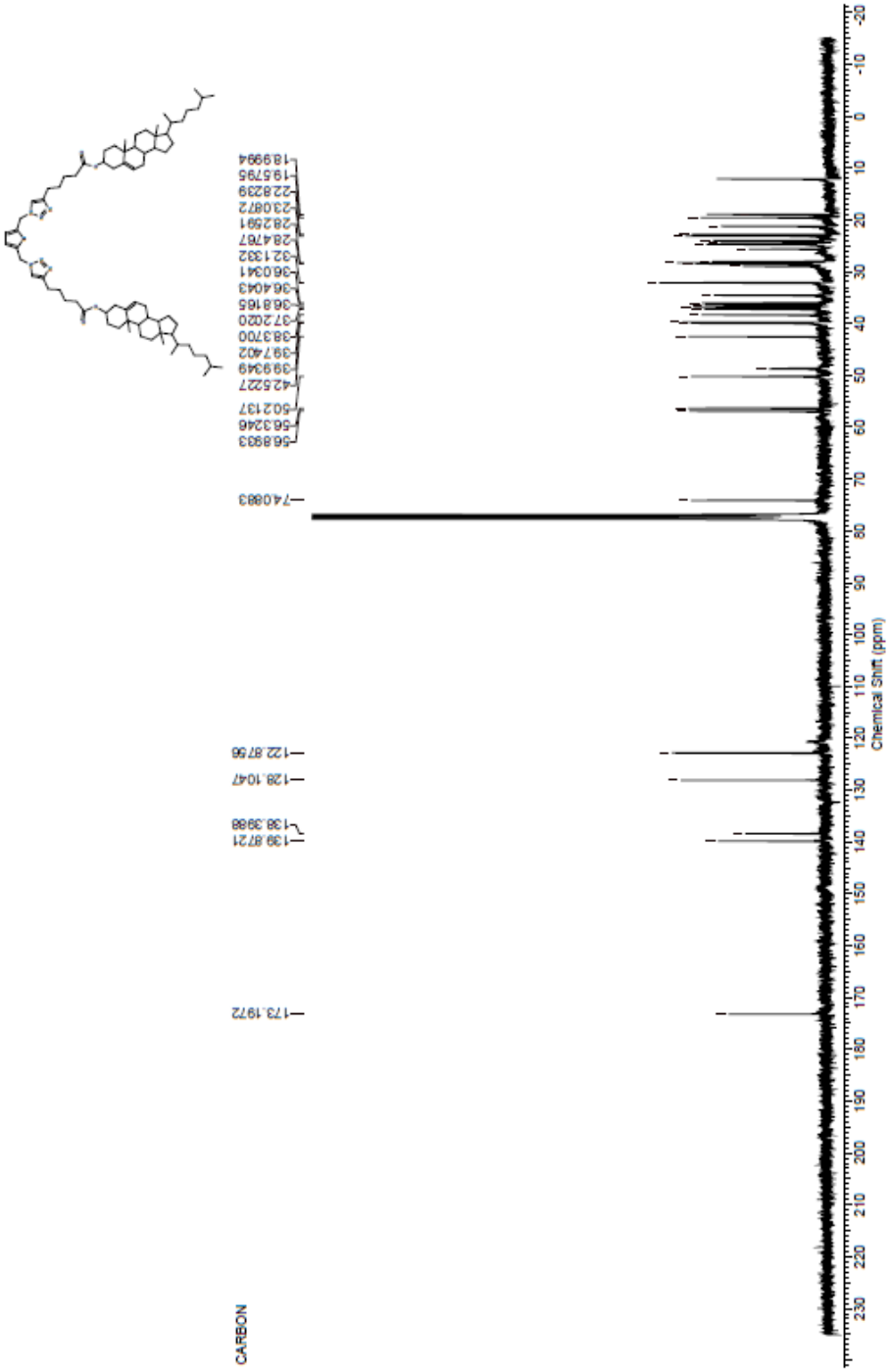
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 173.2, 139.9, 138.4, 128.1, 122.9, 74.1, 56.9, 56.3, 50.2, 48.7, 42.5, 39.9, 39.7, 38.4, 37.2, 36.8, 36.4, 36.0, 34.5, 32.1, 32.1, 28.9, 28.5, 28.3, 28.0, 25.6, 24.7, 24.5, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 19.0.

IR (cm^{-1}): 1725.8 (C=O); 1549.9 (C=C); 1320.3 (N=N), 1172 (C-O).

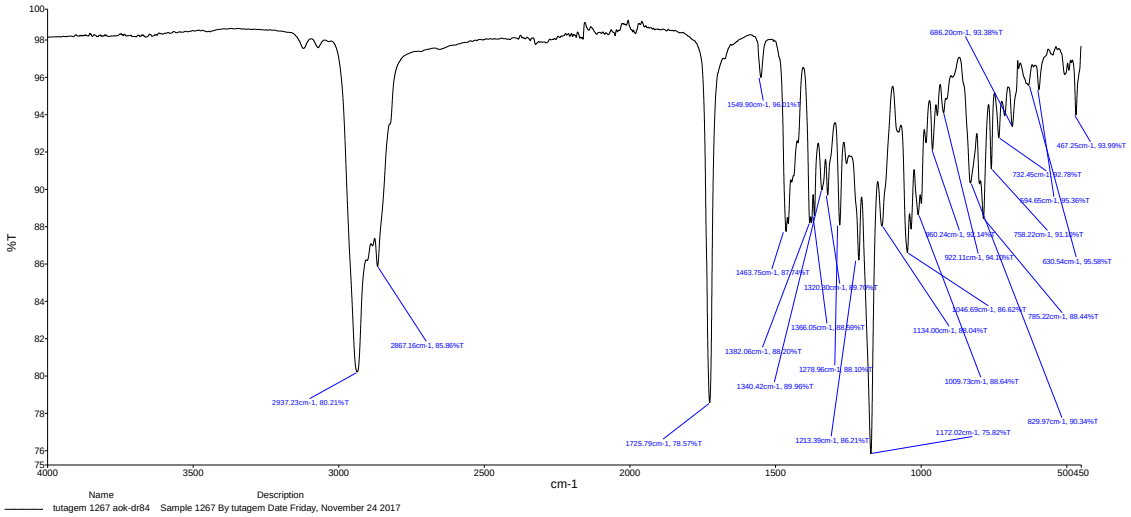
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{74}H_{115}N_6O_4S$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1183.8701; bulunan: 1183.8702.



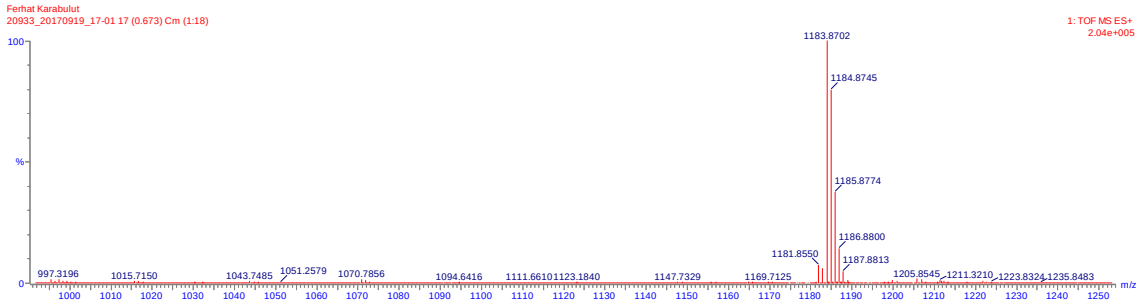
Şekil 4. 70. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 71. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu

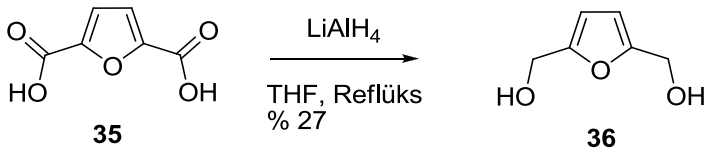


Şekil 4. 72. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün IR Spektrumu



Şekil 4. 73. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün HR-MS Spektrumu

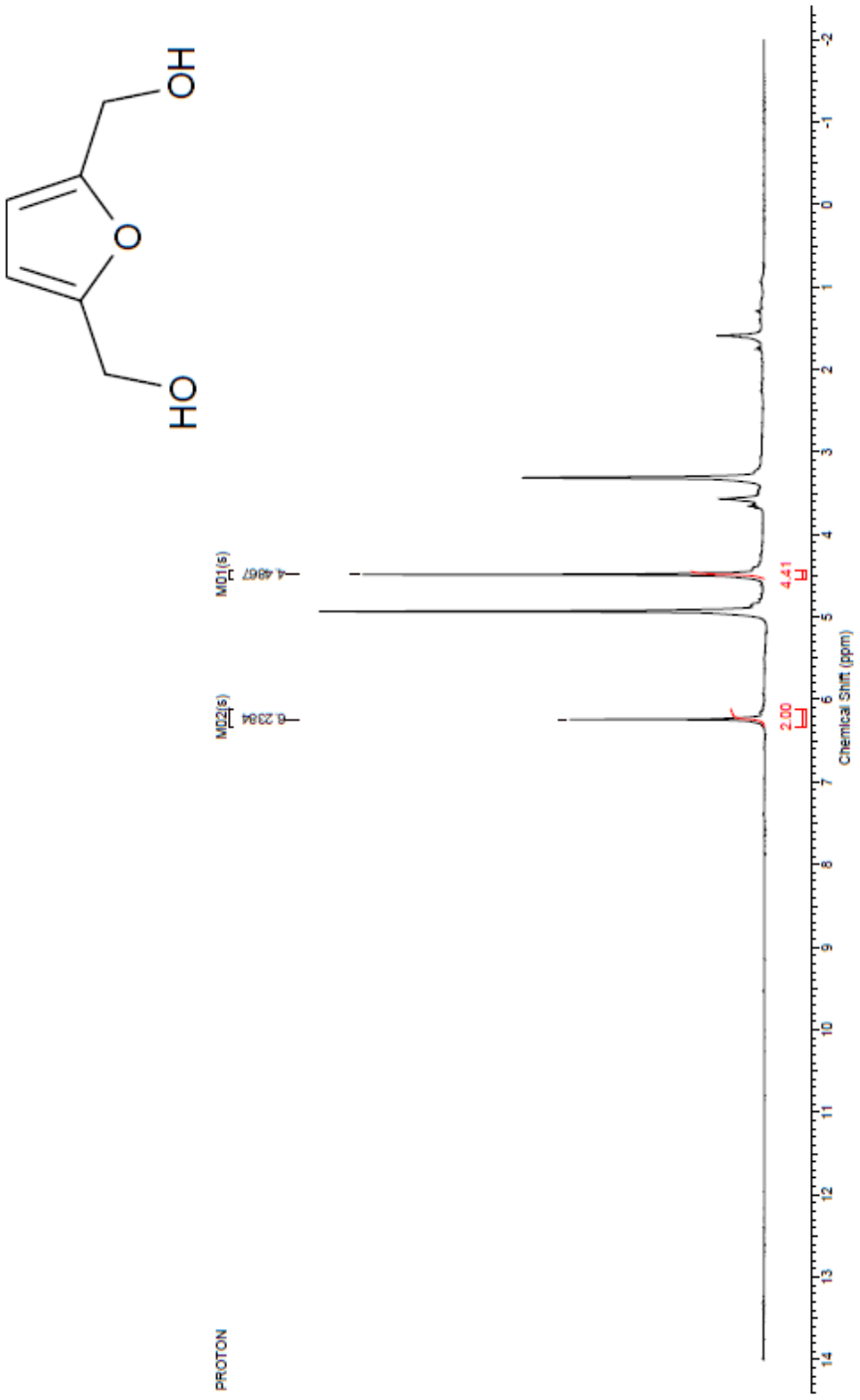
4.30. 2,5-Bis(hidroksimetil)furan (36) Bileşiğinin Sentezi



35 36

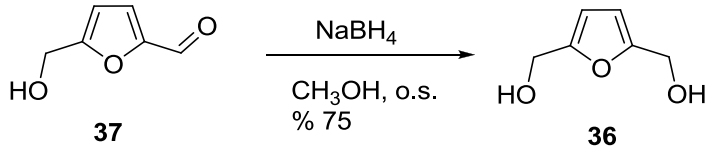
Azot atmosferi altındaki iki boyunlu bir balona $LiAlH_4$ (0.61 g, 16 mmol) alındı. Üzerine 40 mL kuru THF eklendi. Balon buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. İçerisine parça parça 2,5-furandikarboksilik asit (0.5 g, 3.2 mmol) eklendi. Ekleme bittikten sonra reaksiyon 24 saat riflaks yapıldı. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve başlangıç maddesinin tükendiği görüldü. Balon buz banyosu ile soğutuldu ve üzerine damla damla 15 mL doygun tuz çözeltisi eklendi. Su fazı 10 kez 50 mL etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uçurulduktan sonra beyaz katı elde edildi (0.11 g, %27).

^{1}H NMR (CD_3OD, 300MHz): δ (ppm) 6.24 (s, 2H), 4.49 (s, 4H).



Şekil 4. 74. 2,5-Bis(hidroksimetil)furan (36)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

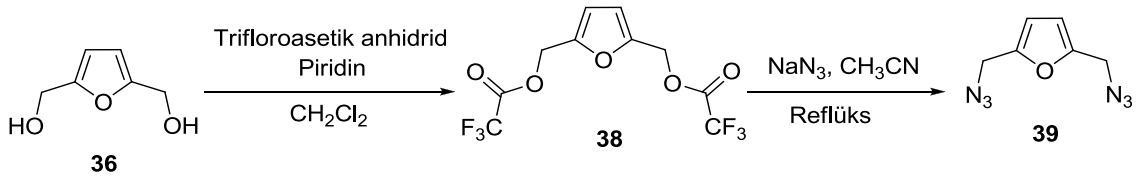
4.31. 2,5-Bis(hidroksimetil)furan (36) Bileşiğinin Sentezi



37 **36**

Azot atmosferi altındaki iki boyunlu bir balona 5-(hidroksimetil)furfural (1.07 g, 8.47 mmol) eklendi üzerine 70 mL metanol eklendi ve çözülmesi sağlandı. Deney buz banyosu ile 0 °C'ye getirildi. Balona kısım kısım $NaBH_4$ (2.24 g, 59 mmol) eklendi. Oda sıcaklığına getirilerek 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve deney buz banyosu ile tekrar 0 °C'ye getirildi. Üzerine 20 mL doygun tuz çözeltisi eklenerek deney bozuldu. Kalan metanol vakum altında uzaklaştırıldı. Su fazı 10 kez 50 mL etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplandı ve Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu. Kalıntı CH_2Cl_2'den kristallendirildi ve beyaz renkli katı ürün elde edildi (0.82 g, %75).

4.32. 2,5-Bis(azürometil)furan (39) Bileşiğinin Sentezi



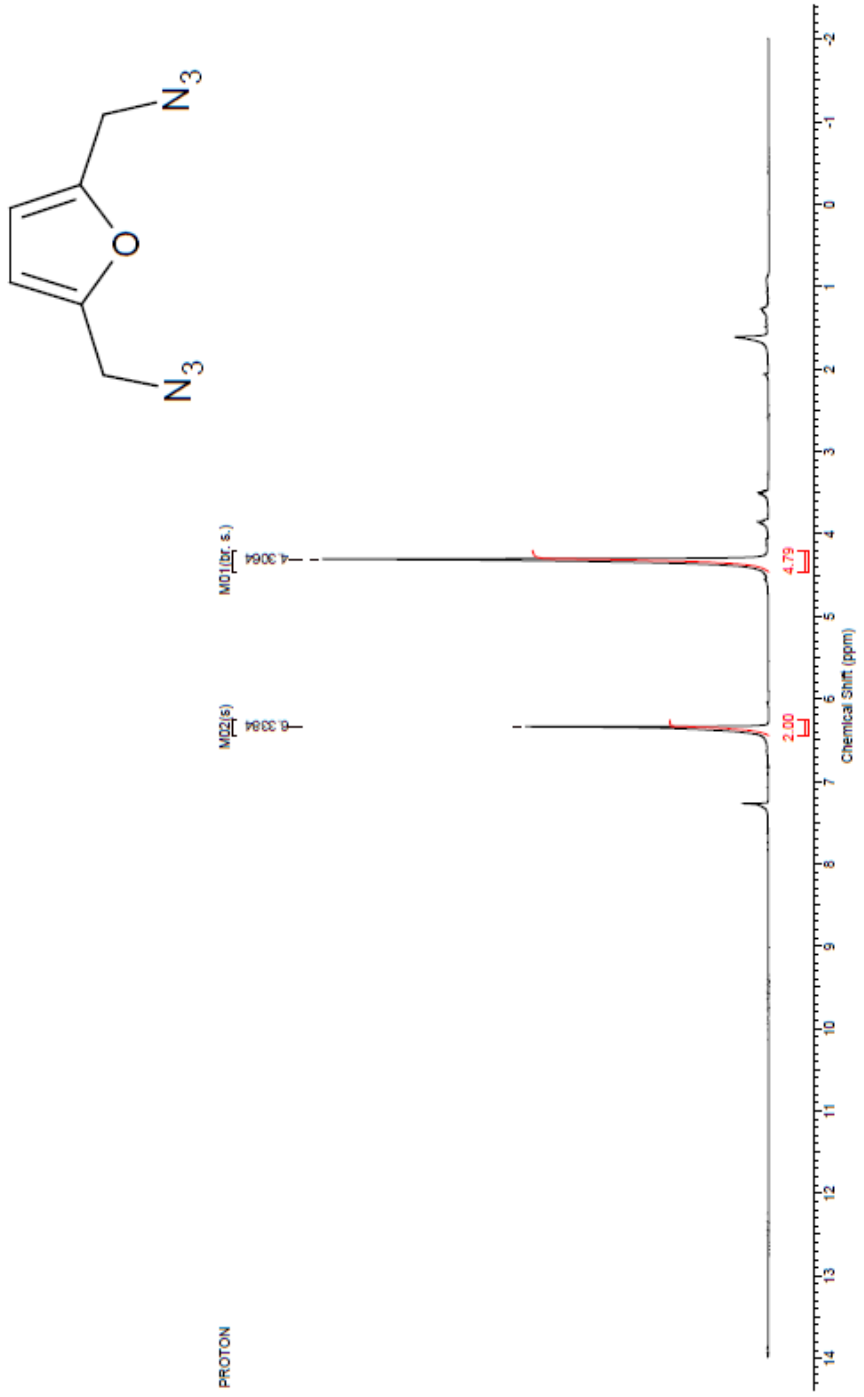
2,5-Bis(hidroksimetil)furan (0.39 g, 3.02 mmol) ve piridin (0.72 g, 9.05 mmol) bir balona alındı. Üzerine 50 mL kuru CH_2Cl_2 eklenerek karıştırıldı. Reaksiyon balonu 0 °C'ye soğutuldu ve üzerine 20 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülmüş TFAA (2.1 mL, 15 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon balonu 1 saat 0 °C'de karıştırıldıktan sonra 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile gözlendi ve balona damla damla su eklenerek durduruldu. Organik faz 5 kez 50 mL su ile ekstraksiyon yapıldı. Na_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uçuruldu. Maddenin bulunduğu balona 50 mL CH_3CN ve NaN_3 (1.57 g, 24.16 mmol) eklendi. 24 saat riflaks yapıldıktan sonra balon oda sıcaklığına getirildi. Çözücü vakum altında uçuruldu. Kalıntı 50 mL CH_2Cl_2 ve 50 mL su eklenerek çözüldü. Organik faz iki defa daha 50 mL su ile ekstrakte edildi ve Na_2SO_4 ile kurutuldu. Ürün n-hekzan/EA (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Sarı renkli sıvı ürün elde edildi (72.5 mg, %13.5).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 6.34 (s, 2H), 4.31 (br. s., 4H).

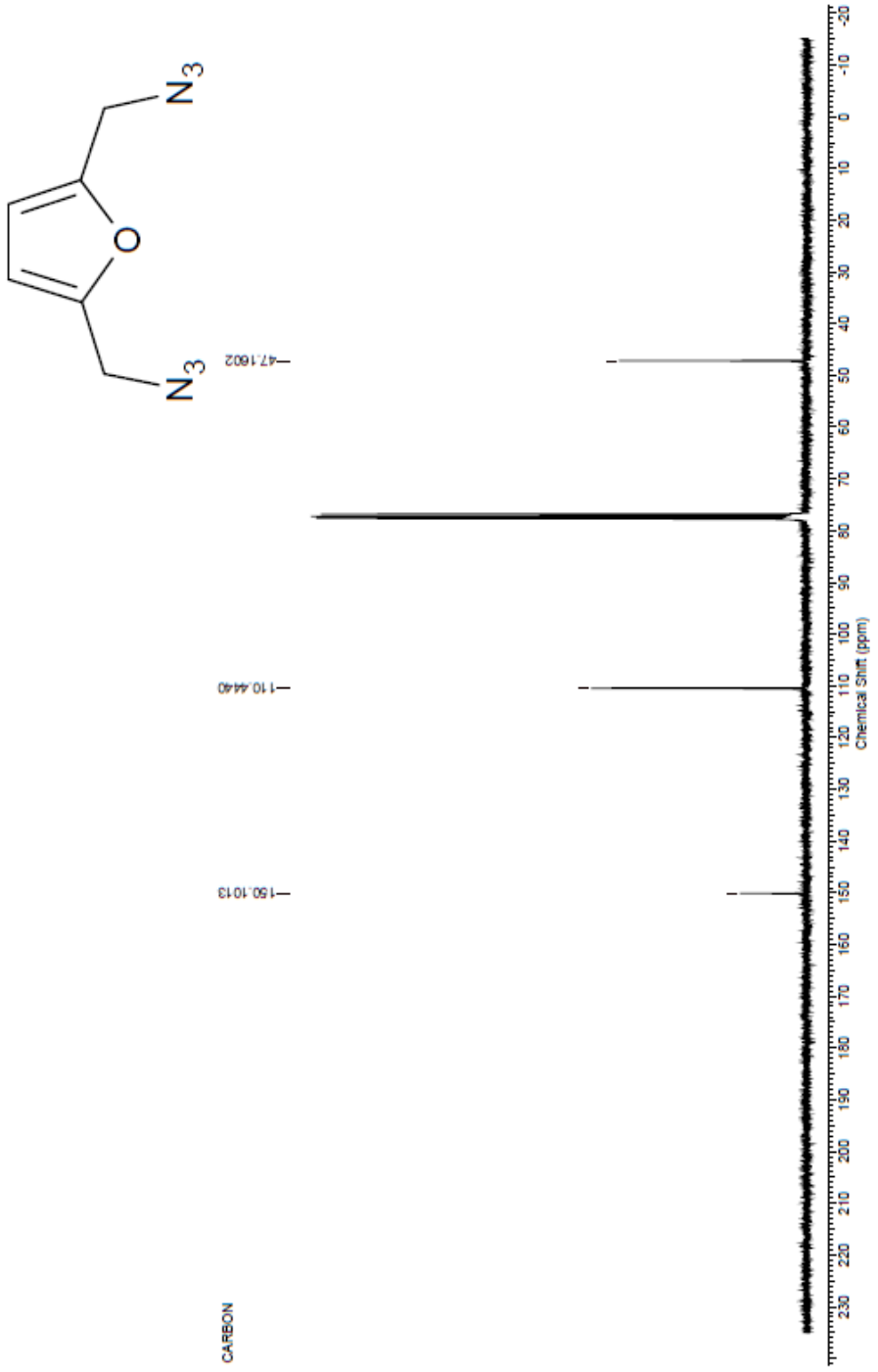
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 150.1, 110.4, 47.2.

IR (cm^{-1}): 2085.97 (azür)

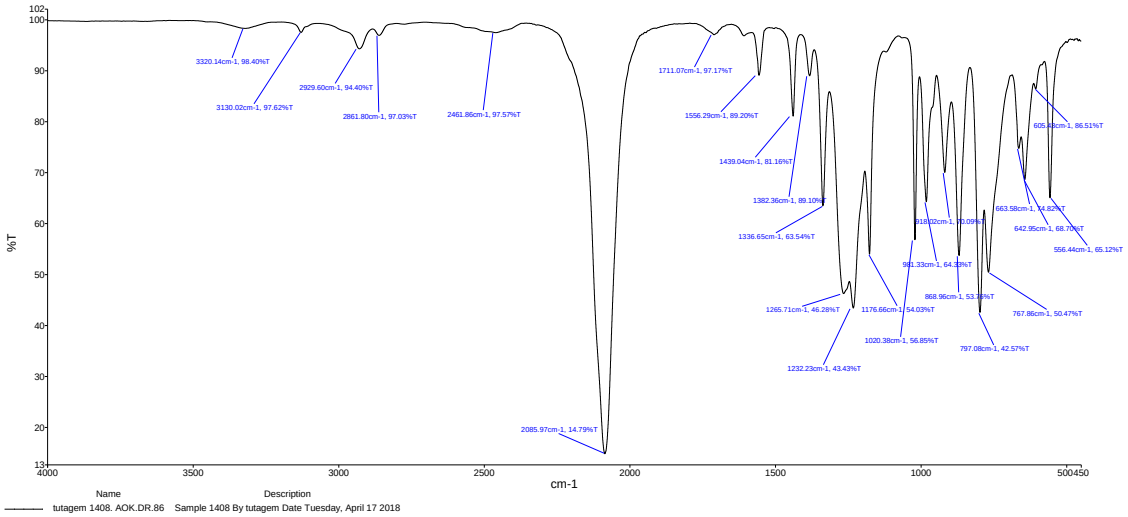
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_6H_7N_6O$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 179.0681; bulunan: 179.0717.



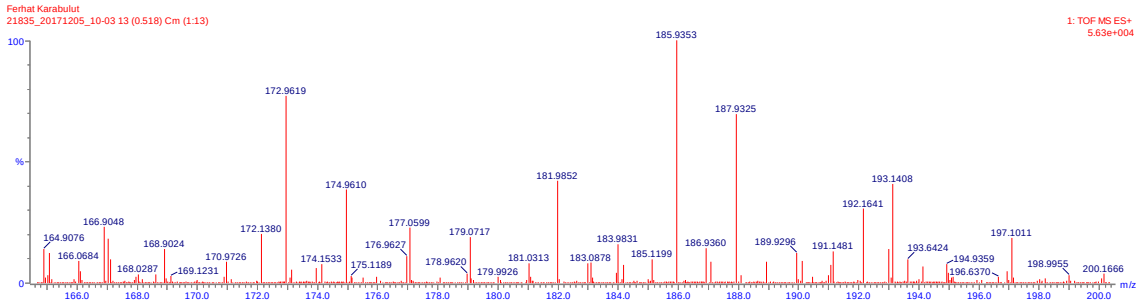
Şekil 4. 75. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 76. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un ^{13}C-NMR Spektrumu

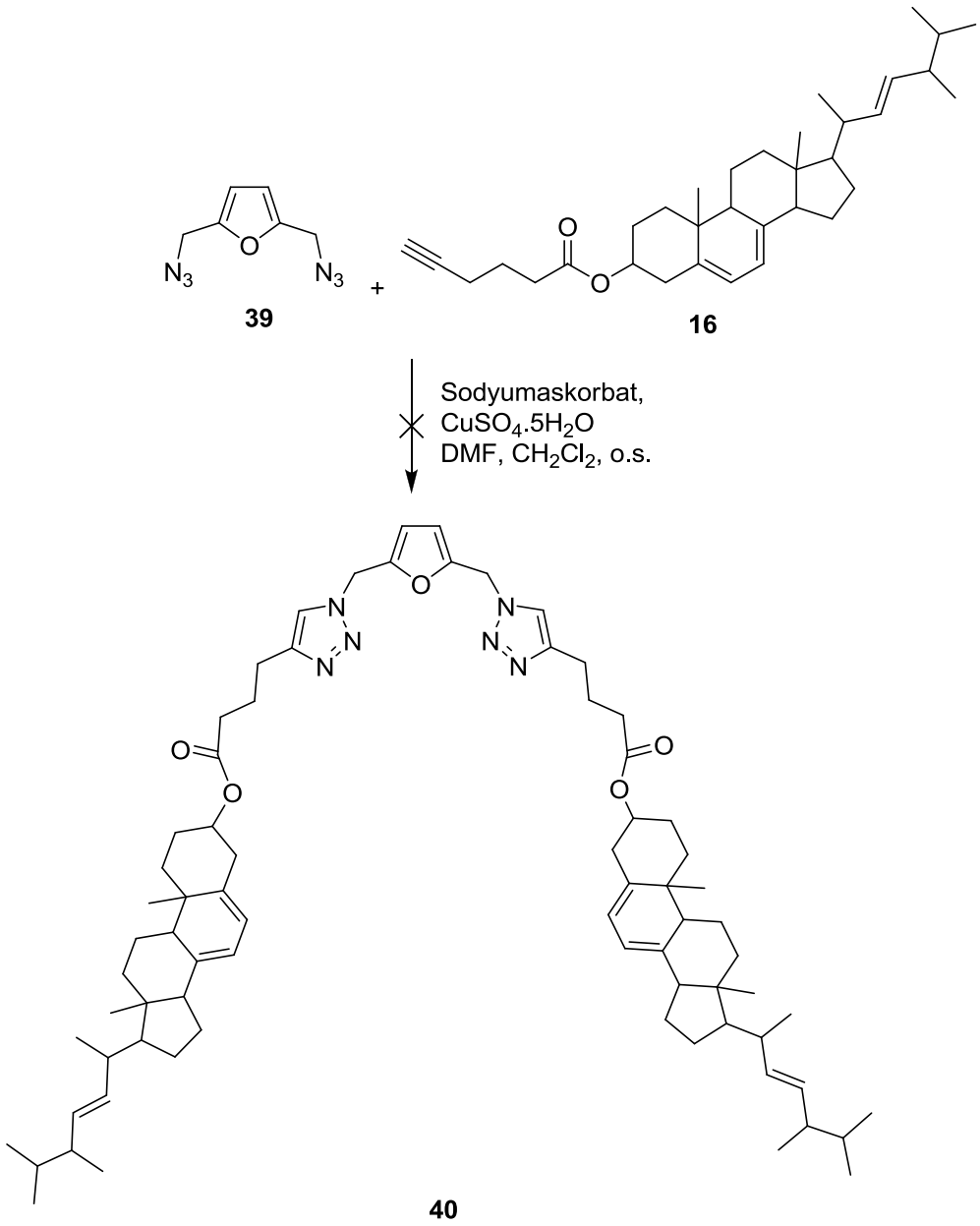


Şekil 4. 77. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un IR Spektrumu



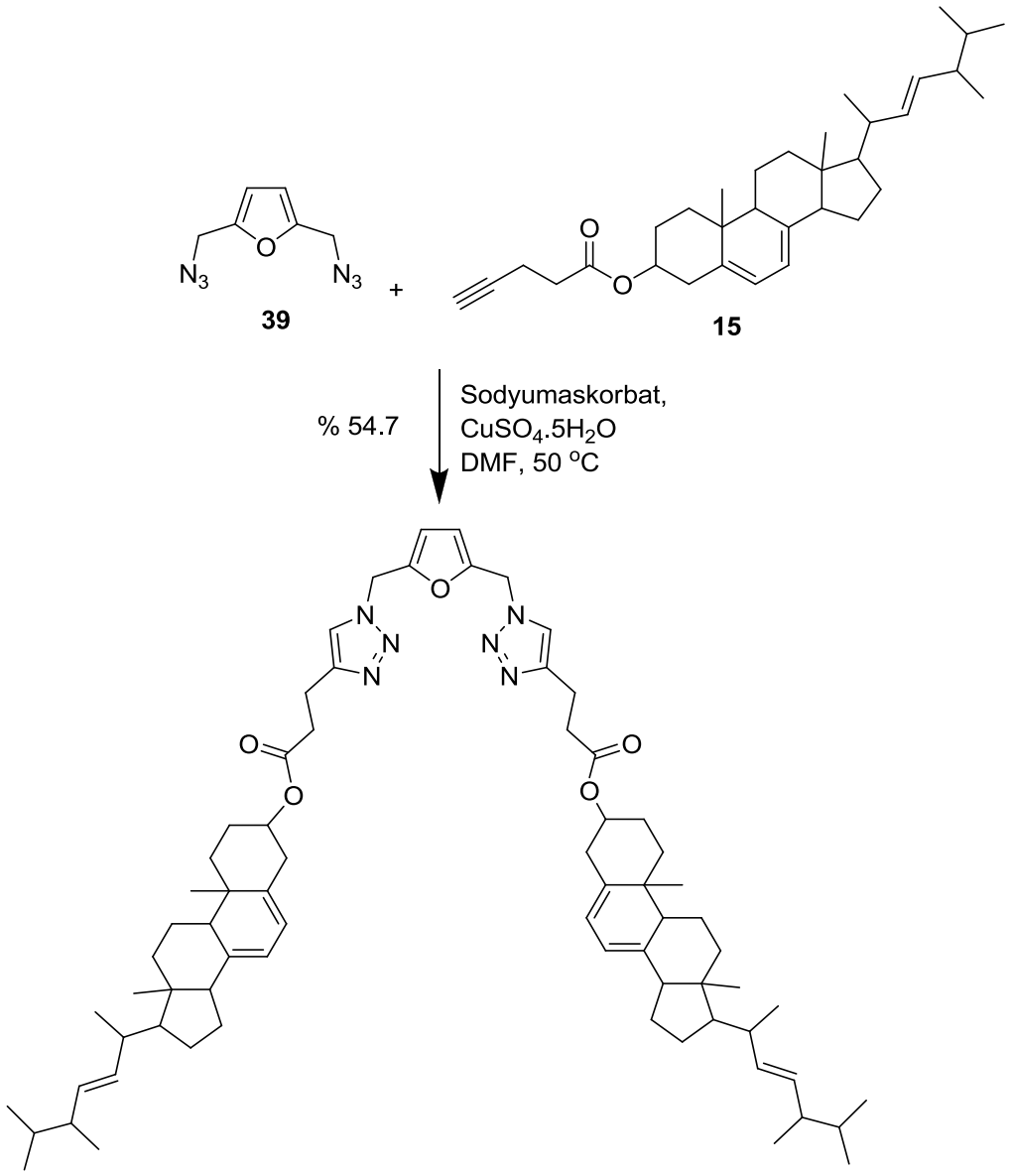
Şekil 4. 78. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un HR-MS Spektrumu

4.33. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40) Bileşiğinin Sentezi



2,5-Bis(azürometil)furan (50 mg, 0.28 mmol), bileşik **16** (303 mg, 0.62 mmol) ve 10 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (22.2 mg, 0.11 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (14 mg, 0.056 mmol) eklendi. Daha sonra 10 mL CH_2Cl_2 eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile incelendi fakat hiçbir ürün oluşmadığı görüldü.

4.34. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41) Bileşiğinin Sentezi



41

Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)furan (25 mg, 0.14 mmol), bileşik **15** (147.8 mg, 0.31 mmol) ve 20 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (11.1 mg, 0.055 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (7 mg, 0.028 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.55, 87 mg, %54.7).

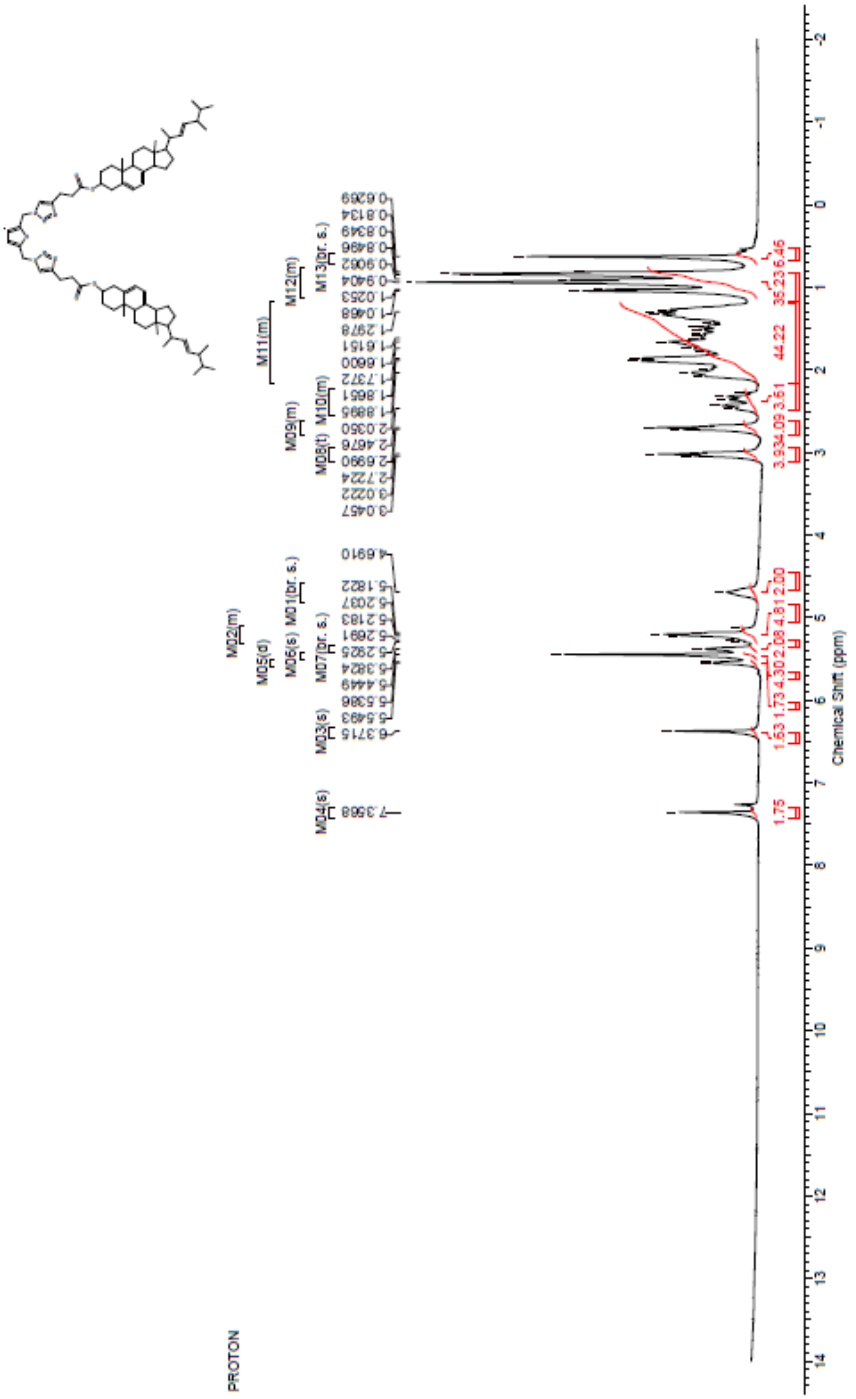
Bozunma sıcaklığı: 128 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.36 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 5.54 (d, *J*=3.2 Hz, 2H), 5.44 (s, 4H), 5.38 (br. s., 2H), 5.10 - 5.31 (m, 4H), 4.69 (br. s., 2H), 3.02 (t, *J*=7.0 Hz, 4H), 2.61 - 2.79 (m, 4H), 2.24 - 2.54 (m, 4H), 1.18 - 2.17 (m, 36H), 0.76 - 1.13 (m, 30H), 0.63 (br. s., 6H).

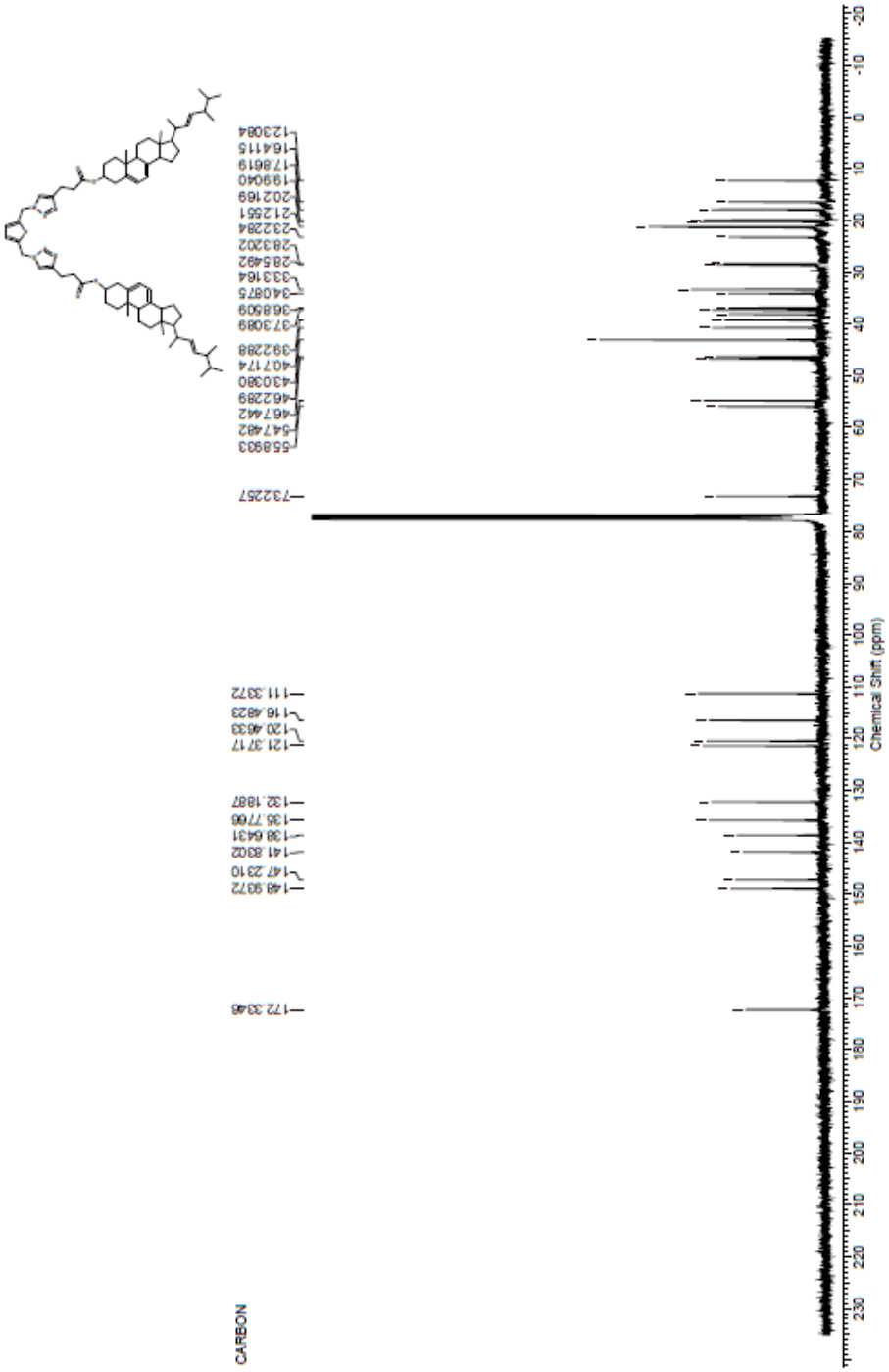
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 172.3, 148.9, 147.2, 141.8, 138.6, 135.8, 132.2, 121.4, 120.5, 116.5, 111.3, 73.2, 55.9, 54.7, 46.7, 46.2, 43.0, 40.7, 39.2, 38.1, 37.3, 36.9, 34.1, 33.3, 28.5, 28.3, 23.2, 21.4, 21.3, 20.2, 19.9, 17.9, 16.4, 12.3.

IR (cm^{-1}): 1730.4 (C=O); 1556.6 (C=C); 1326.5 (N=N), 1177 (C-O).

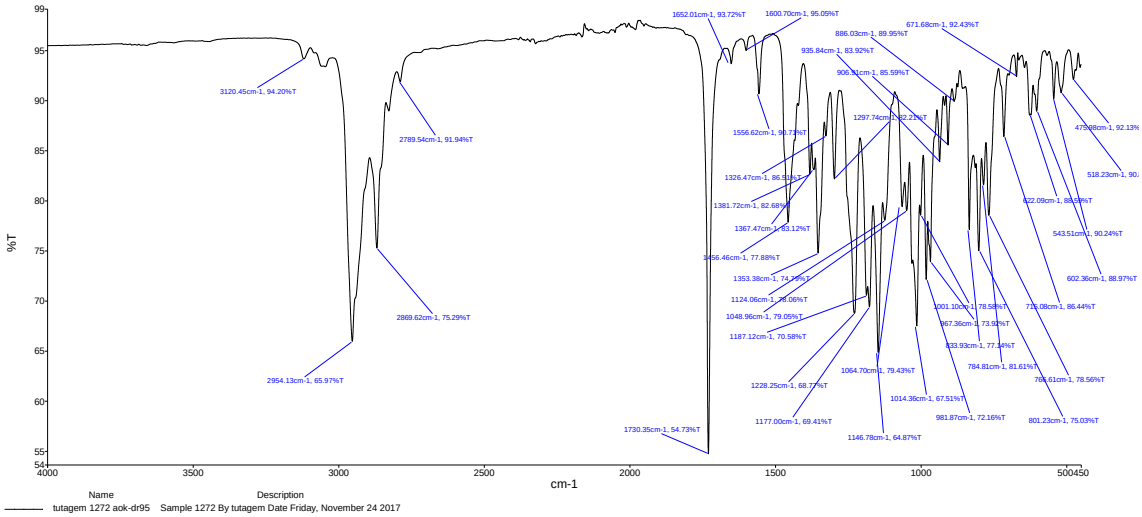
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{72}H_{103}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1131.7990; bulunan: 1131.7983.



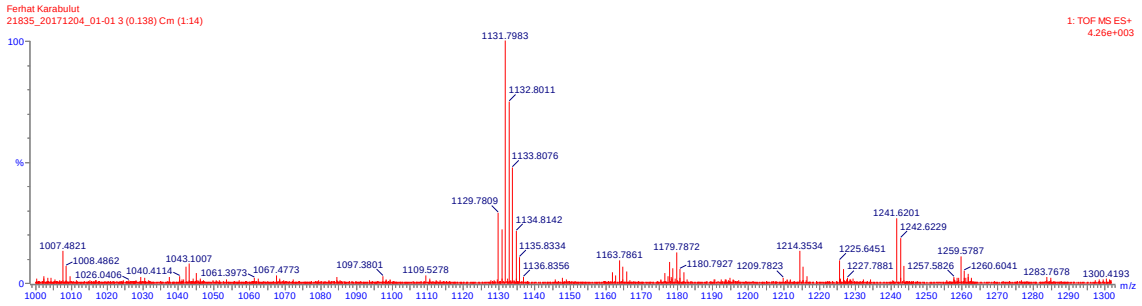
Şekil 4. 79. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 80. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in ^{13}C-NMR Spektrumu

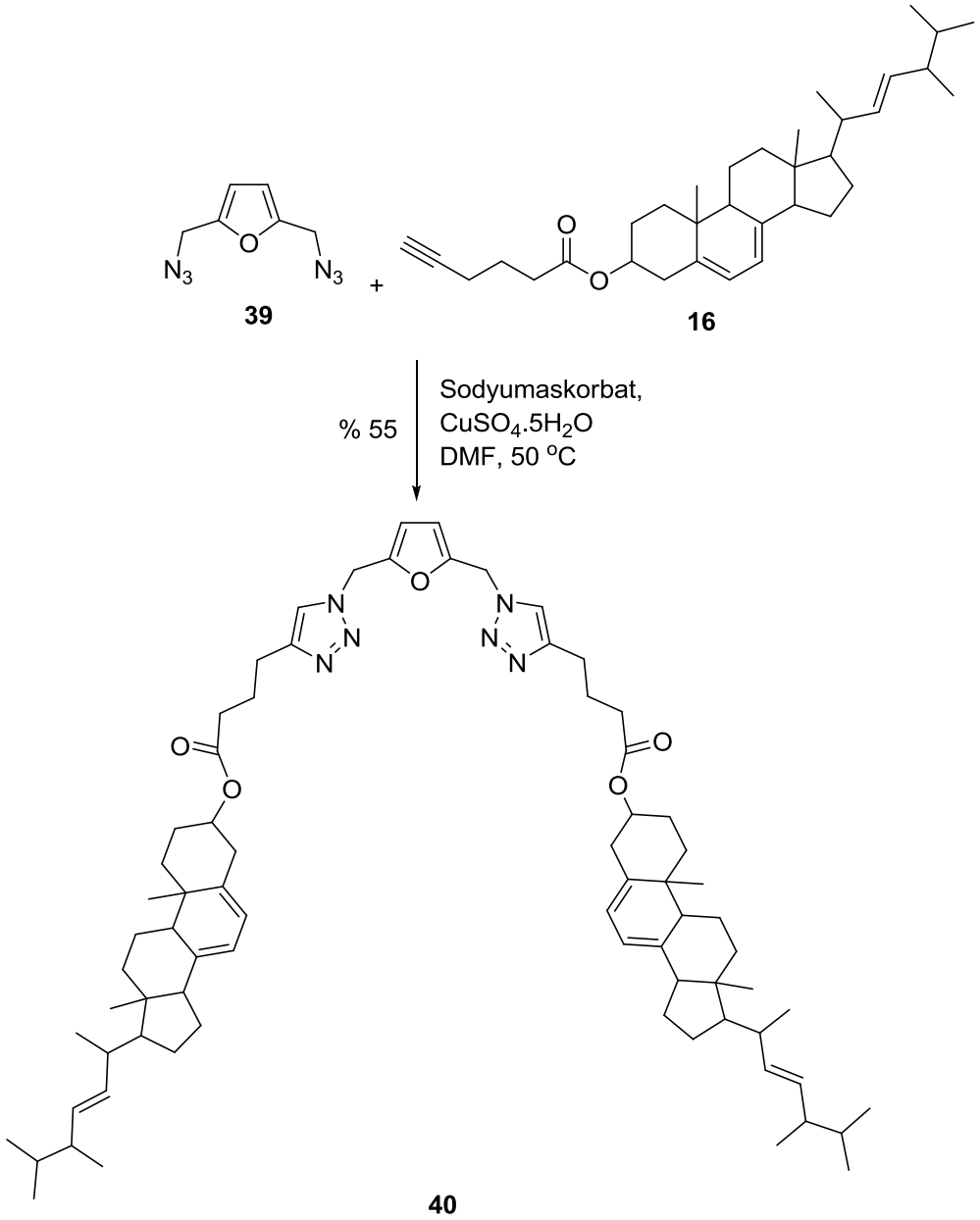


Şekil 4. 81. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in IR Spektrumu



Şekil 4. 82. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in HR-MS Spektrumu

4.35. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40) Bileşiğinin Sentezi



40

Azot atmosferi altında 2,5-Bis(azürometil)furan (25 mg, 0.14 mmol), bileşik **16** (151.5 mg, 0.31 mmol) ve 20 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (11.1 mg, 0.055 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (7 mg, 0.028 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200 mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon

kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.63, 90 mg, %55).

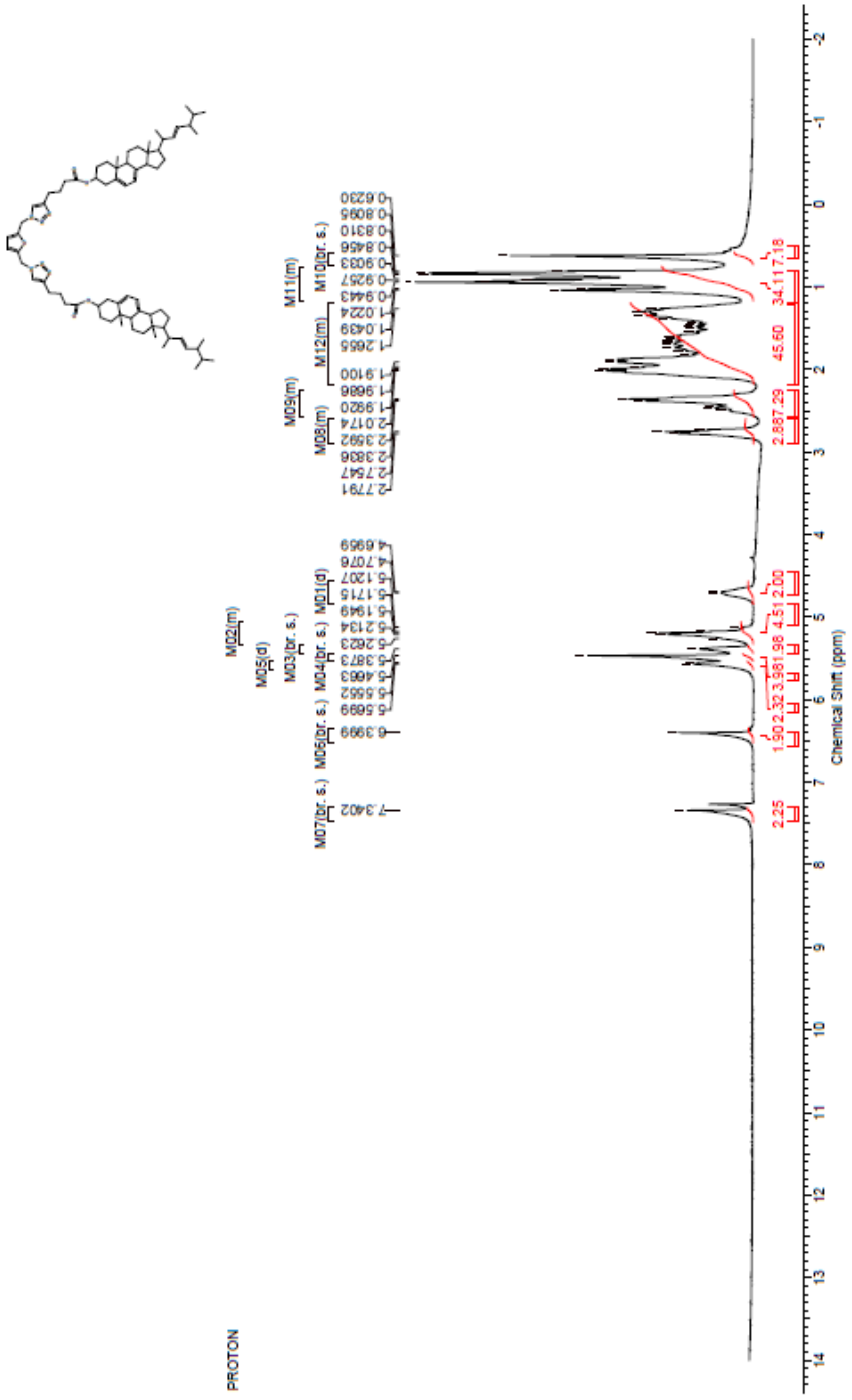
Bozunma sıcaklığı: 124 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.34 (br. s., 2H), 6.40 (br. s., 2H), 5.56 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 5.47 (br. s., 4H), 5.39 (br. s., 2H), 5.06 - 5.33 (m, 4H), 4.70 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 2.60 - 2.91 (m, 2H), 2.25 - 2.57 (m, 6H), 1.19 - 2.18 (m, 44H), 0.75 - 1.17 (m, 30H), 0.62 (br. s., 6H).

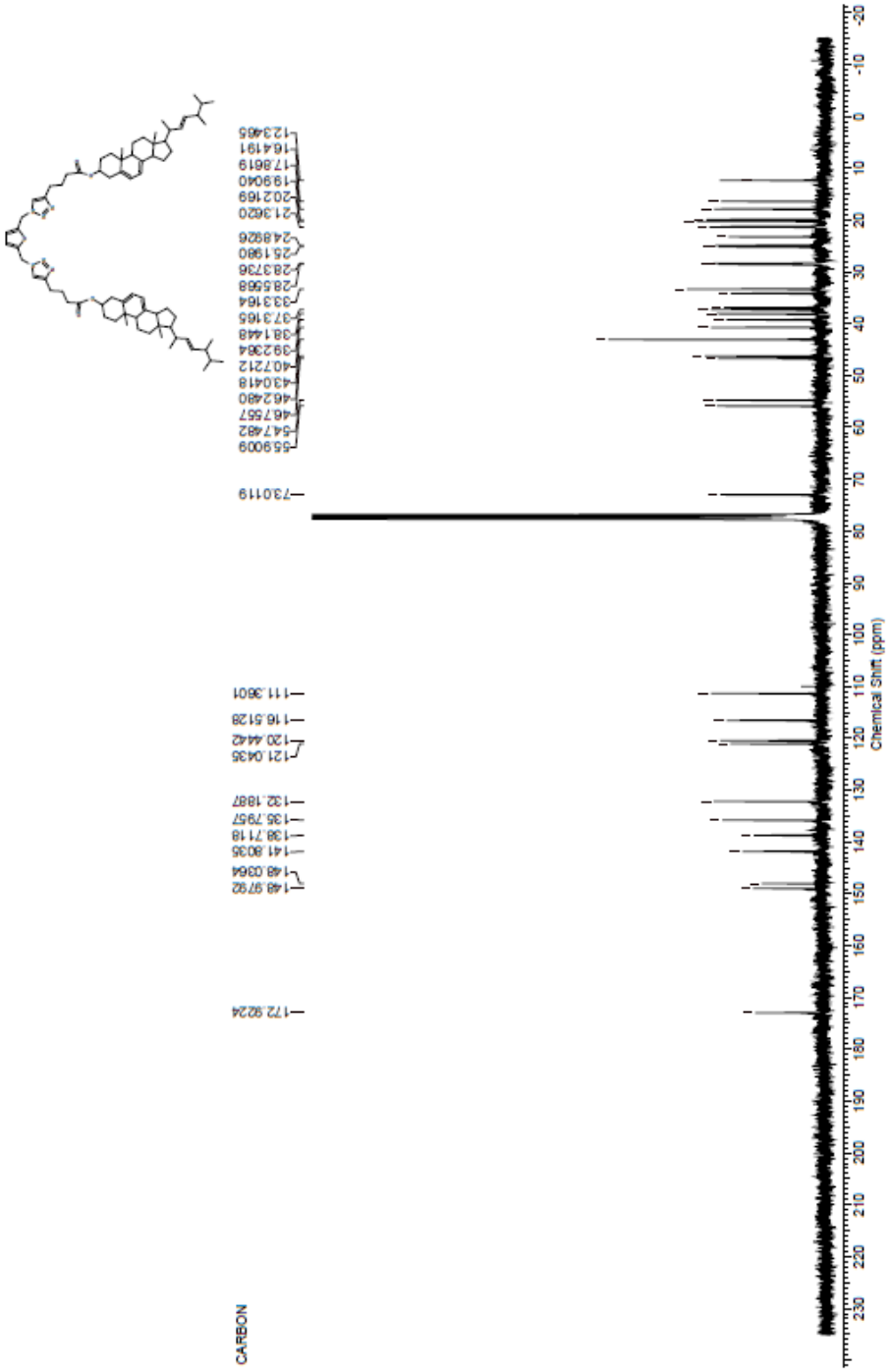
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 172.9, 149.0, 148.0, 141.8, 138.7, 135.8, 132.2, 121.0, 120.4, 116.5, 111.4, 73.0, 55.9, 54.7, 46.8, 46.2, 43.0, 40.7, 39.2, 38.1, 37.3, 36.9, 34.1, 33.3, 28.6, 28.4, 25.2, 24.9, 23.2, 21.4, 21.2, 20.2, 19.9, 17.9, 16.4, 12.3.

IR (cm^{-1}): 1729.9 (C=O); 1550.8 (C=C); 1339.3 (N=N), 1176.2 (C-O).

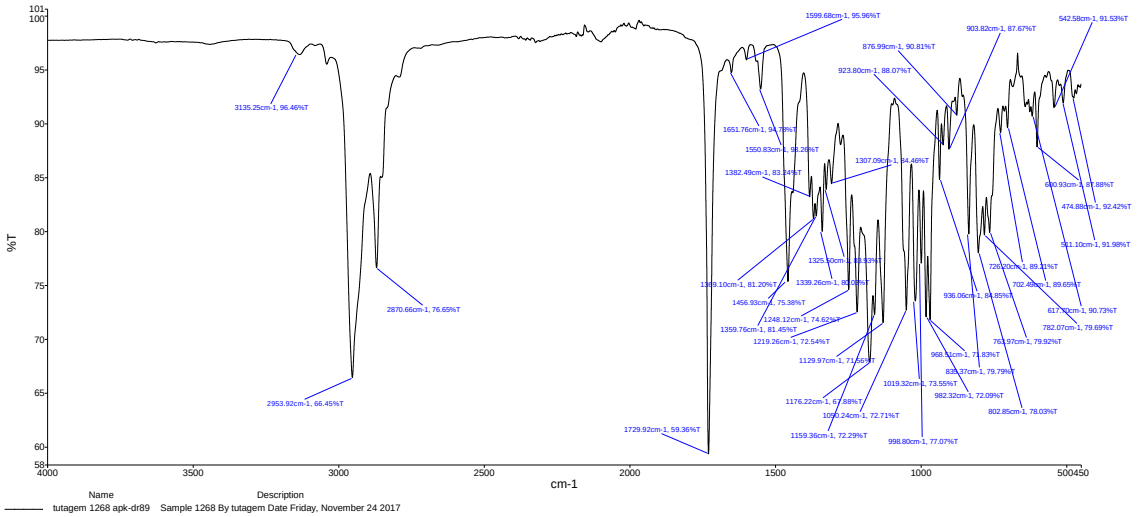
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{74}H_{107}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1159.8303; bulunan: 1159.8285.



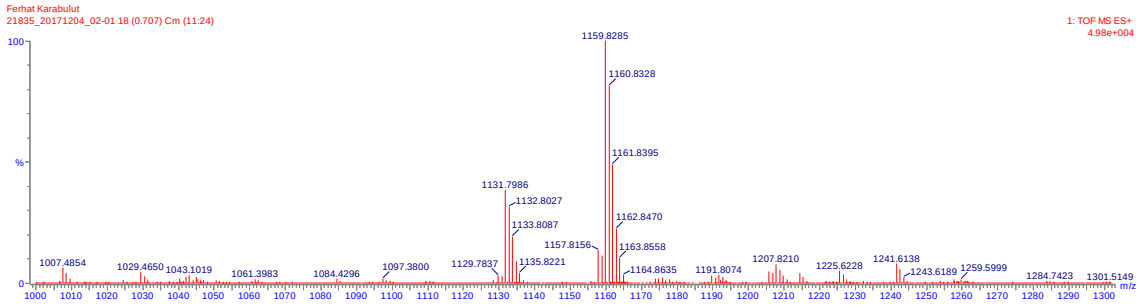
Şekil 4. 83. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 84. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın ^{13}C-NMR Spektrumu

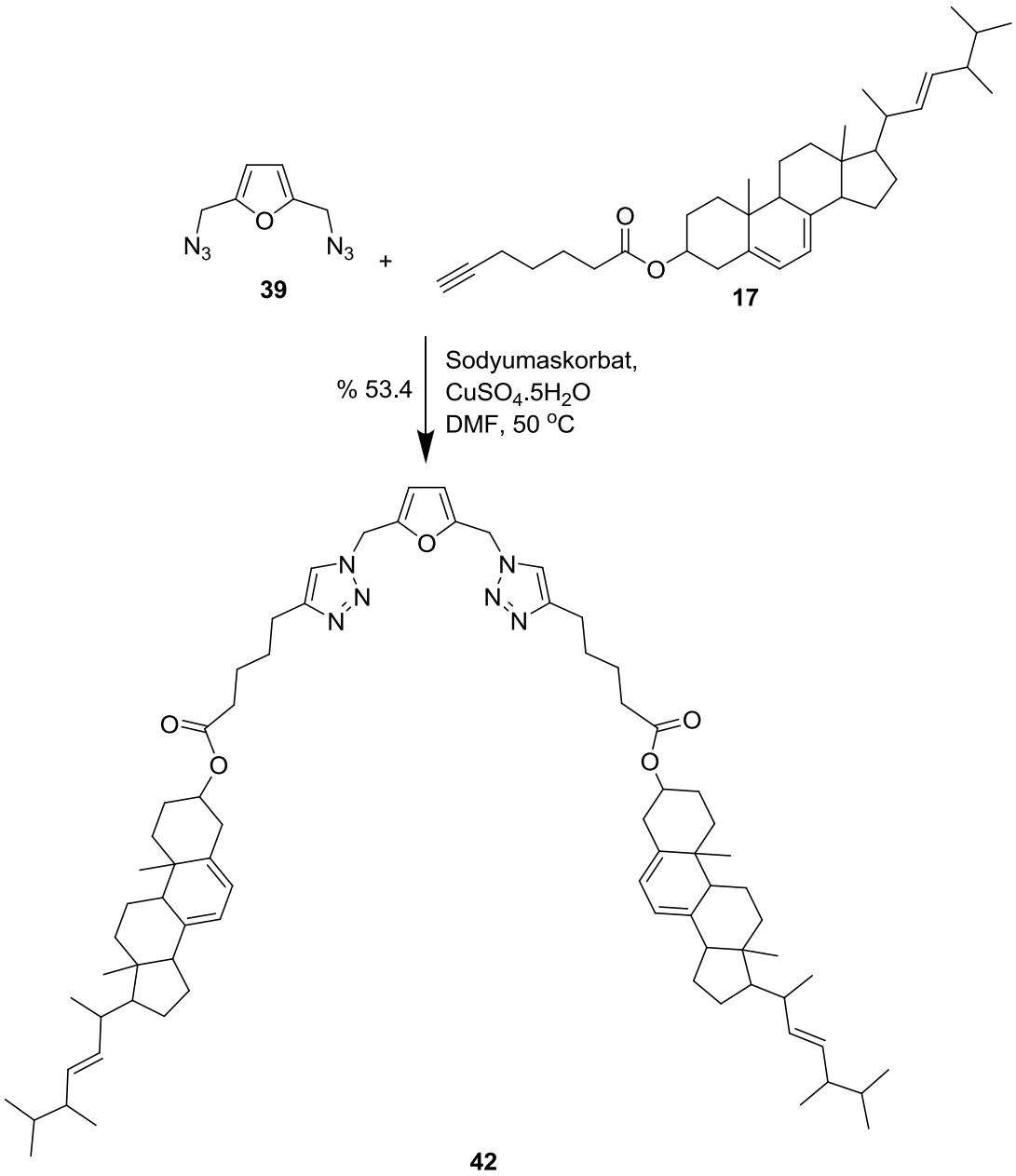


Şekil 4. 85. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın IR Spektrumu



Şekil 4. 86. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın HR-MS Spektrumu

4.36. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42) Bileşiğinin Sentezi



Azot atmosferi altında 2,5-Bis(azürometil)furan (25 mg, 0.14 mmol), bileşik **17** (156.5 mg, 0.31 mmol) ve 20 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (11.1 mg, 0.055 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (7 mg, 0.028 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200 mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon

kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.5, 89 mg, %53.4).

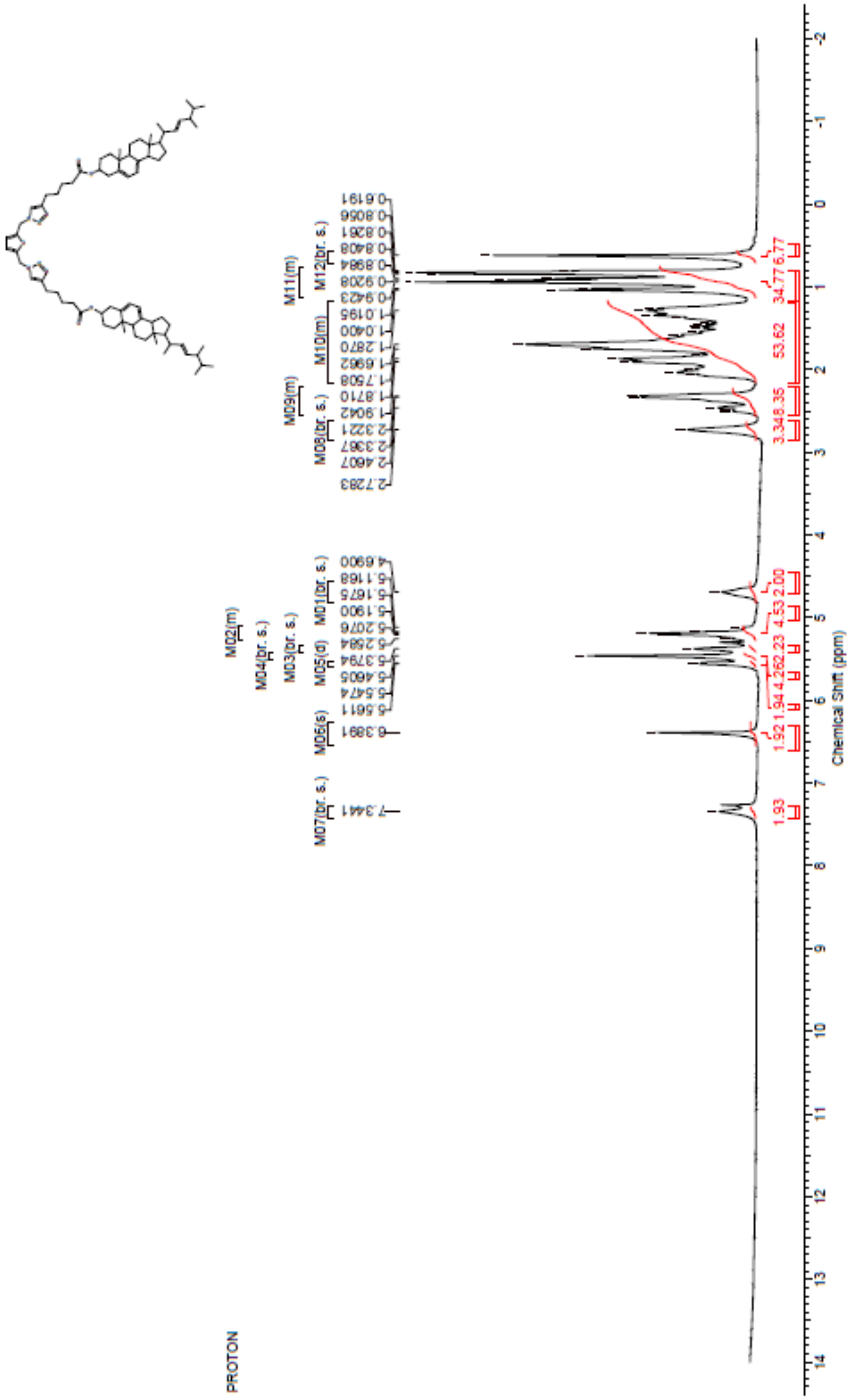
Bozunma sıcaklığı: 162 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.34 (br. s., 2H), 6.39 (s, 2H), 5.55 (d, *J*=4.1 Hz, 2H), 5.46 (br. s., 4H), 5.38 (br. s., 2H), 5.10 - 5.28 (m, 4H), 4.69 (br. s., 2H), 2.73 (br. s., 4H), 2.22 - 2.57 (m, 8H), 1.16 - 2.16 (m, 44H), 0.75 - 1.14 (m, 30H), 0.62 (br. s., 6H).

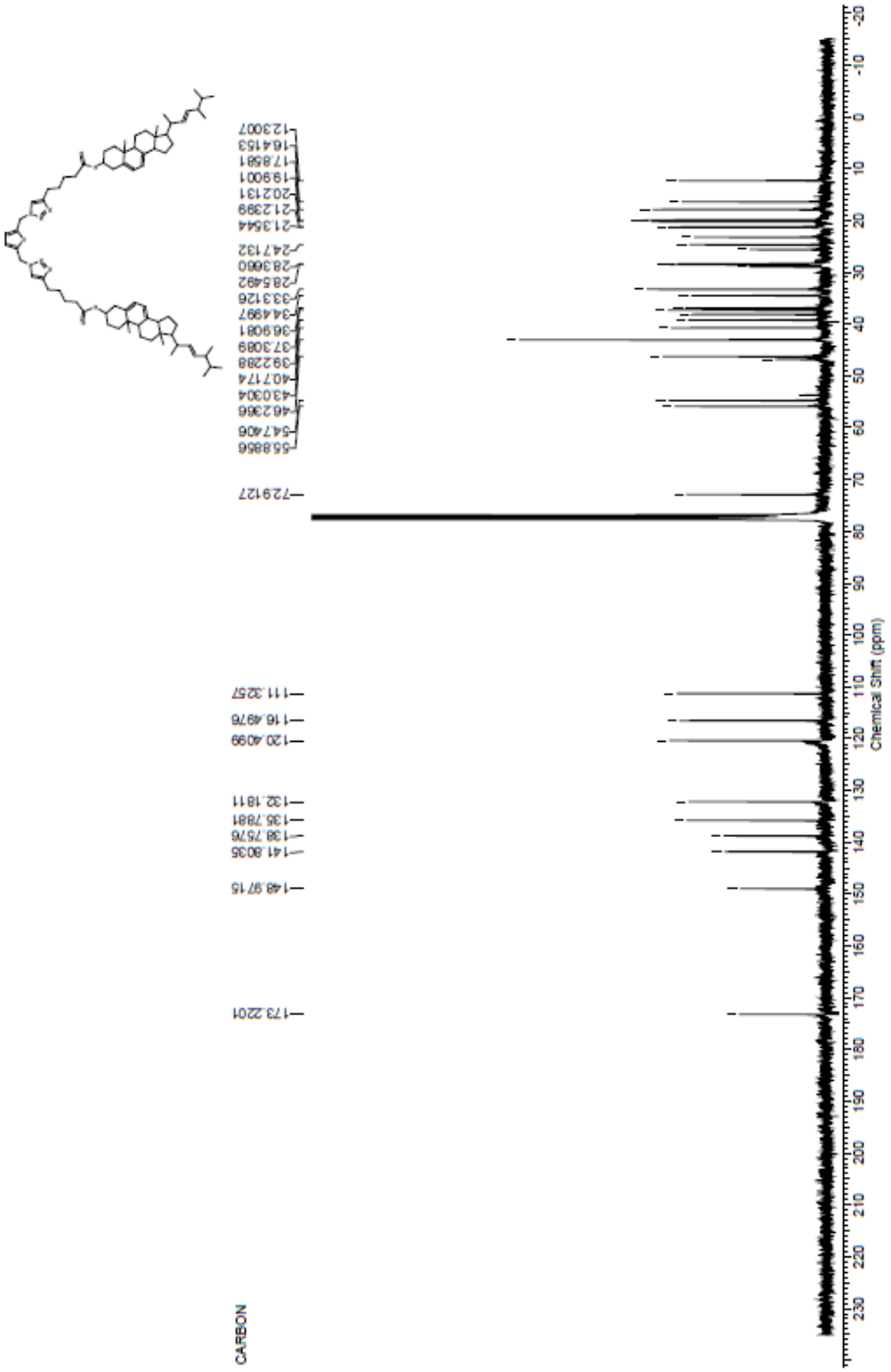
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 173.2, 149.0, 141.8, 138.8, 135.8, 132.2, 120.4, 116.5, 111.3, 72.9, 55.9, 54.7, 46.8, 46.2, 43.0, 40.7, 39.2, 38.1, 37.3, 36.9, 34.5, 33.3, 28.9, 28.5, 28.4, 25.6, 24.7, 23.2, 21.4, 21.2, 20.2, 19.9, 17.9, 16.4, 12.3.

IR (cm^{-1}): 1725.8 (C=O); 1552.4 (C=C); 1324 (N=N), 1170.8 (C-O).

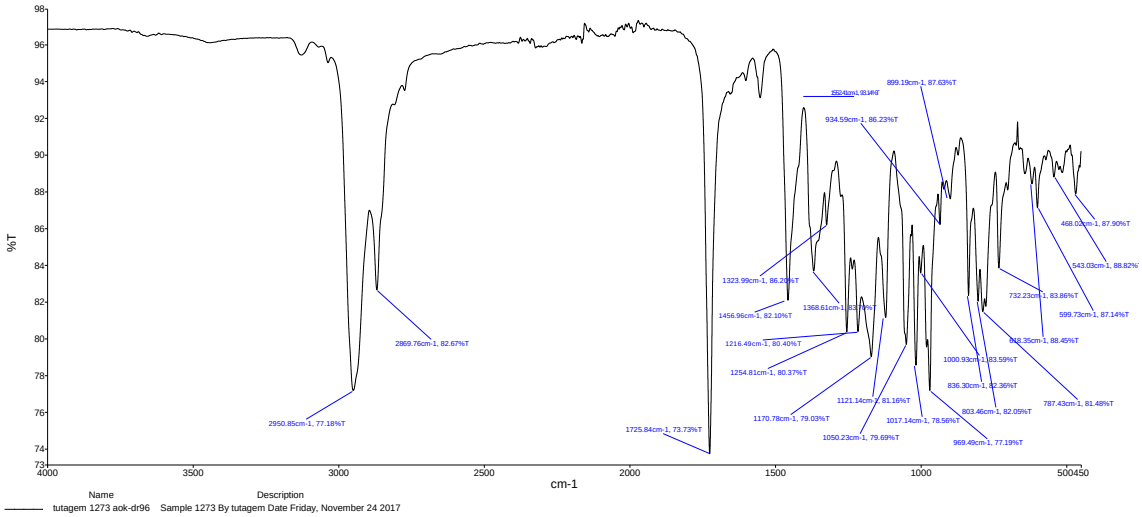
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{76}H_{111}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1187.8616; bulunan: 1187.8604.



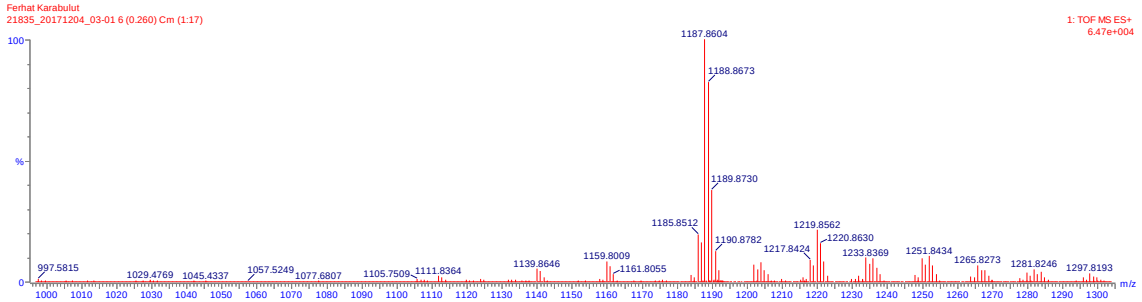
Şekil 4. 87. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 88. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin ^{13}C-NMR Spektrumu

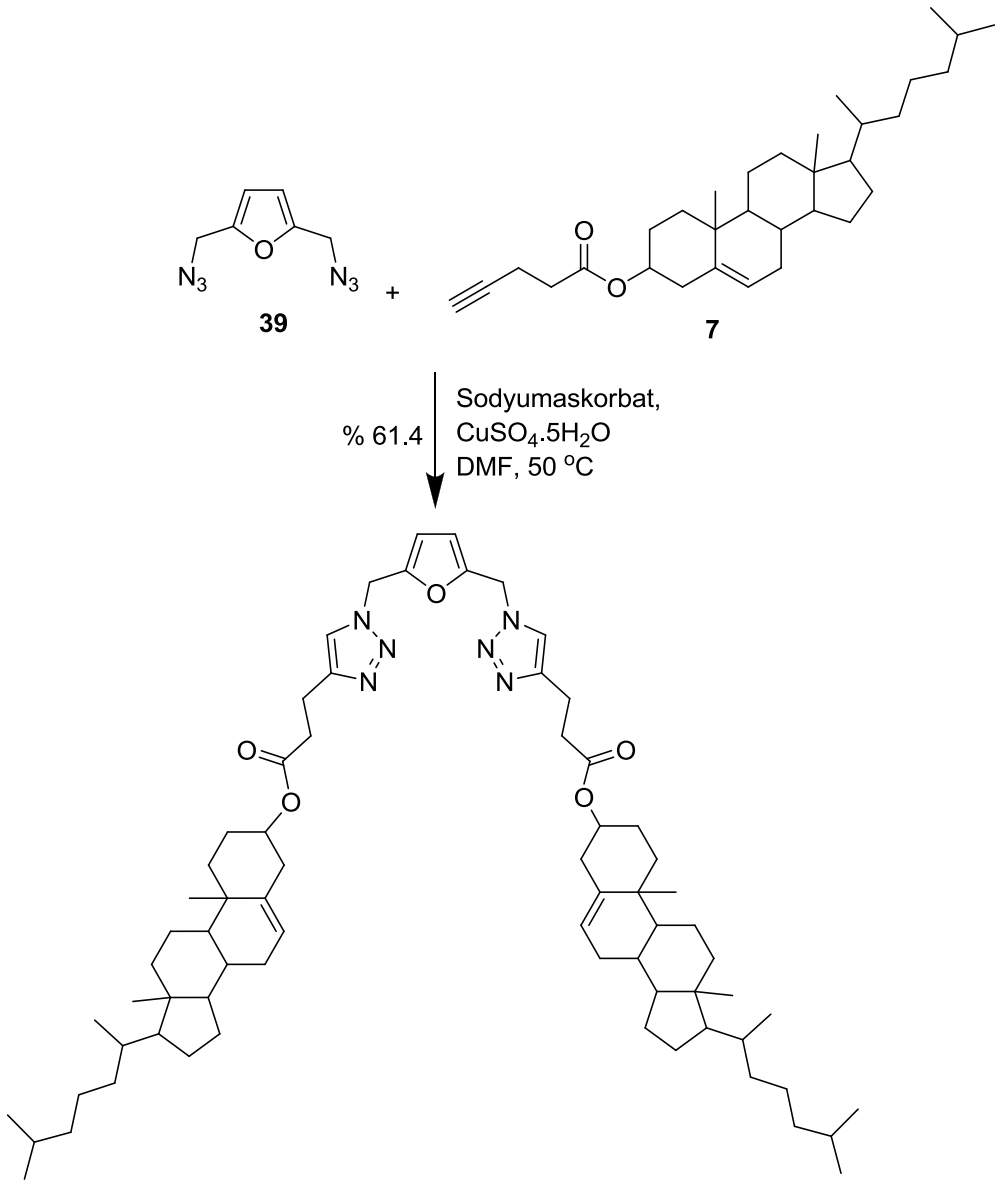


Şekil 4. 89. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin IR Spektrumu



Şekil 4. 90. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin HR-MS Spektrumu

4.37. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43) Bileşiğinin Sentezi



43

Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)furan (25 mg, 0.14 mmol), bileşik **7** (144.7 mg, 0.31 mmol) ve 20 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (11.1 mg, 0.055 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (7 mg, 0.028 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200 mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.49, 95.8 mg, %61.4).

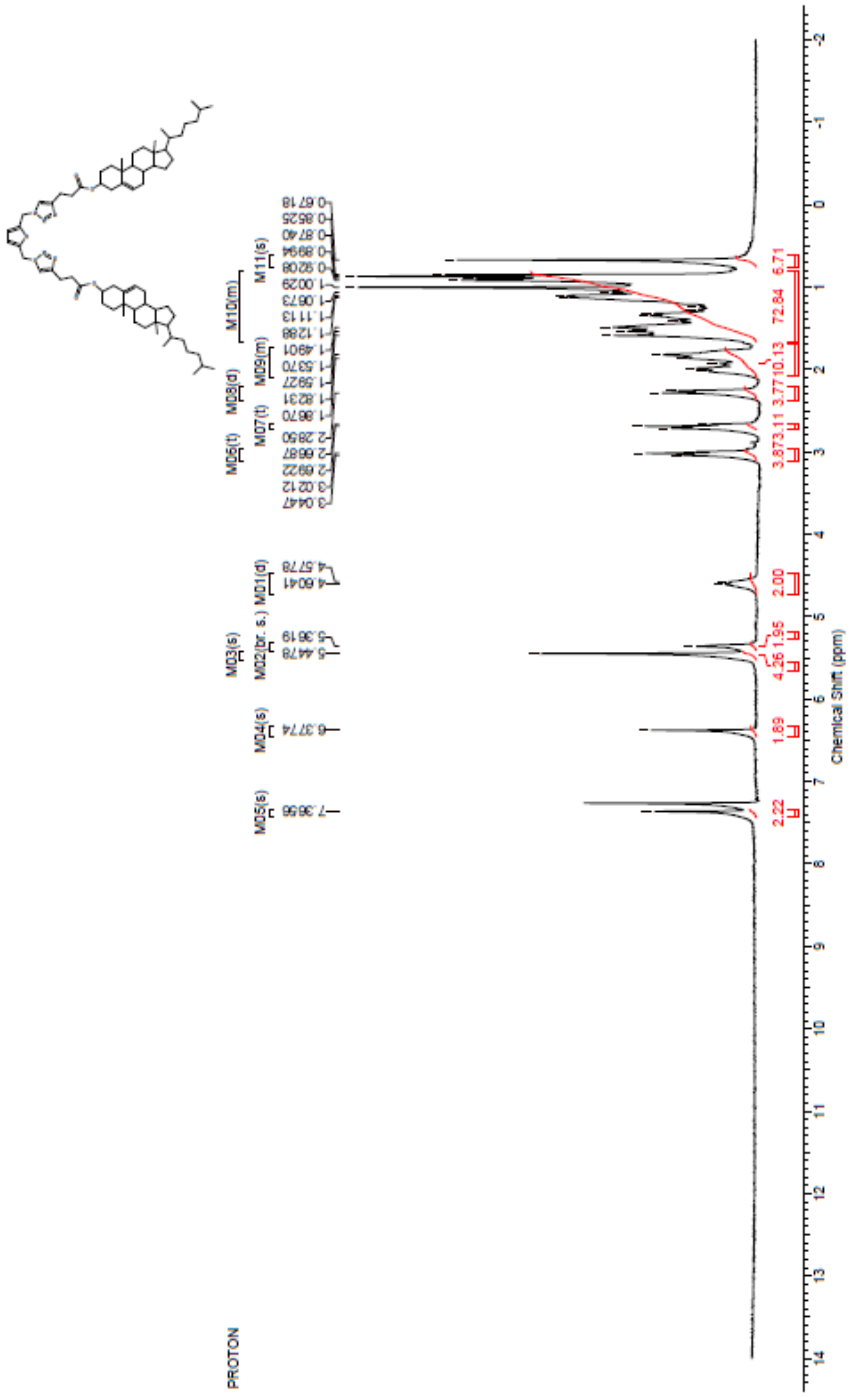
Bozunma sıcaklığı: 113 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.37 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.45 (s, 4H), 5.36 (br. s., 2H), 4.59 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.02 (t, *J*=7.0 Hz, 4H), 2.69 (t, *J*=7.0 Hz, 4H), 2.27 (d, *J*=7.6 Hz, 4H), 1.73 - 2.11 (m, 10H), 0.81 - 1.67 (m, 66H), 0.67 (s, 6H).

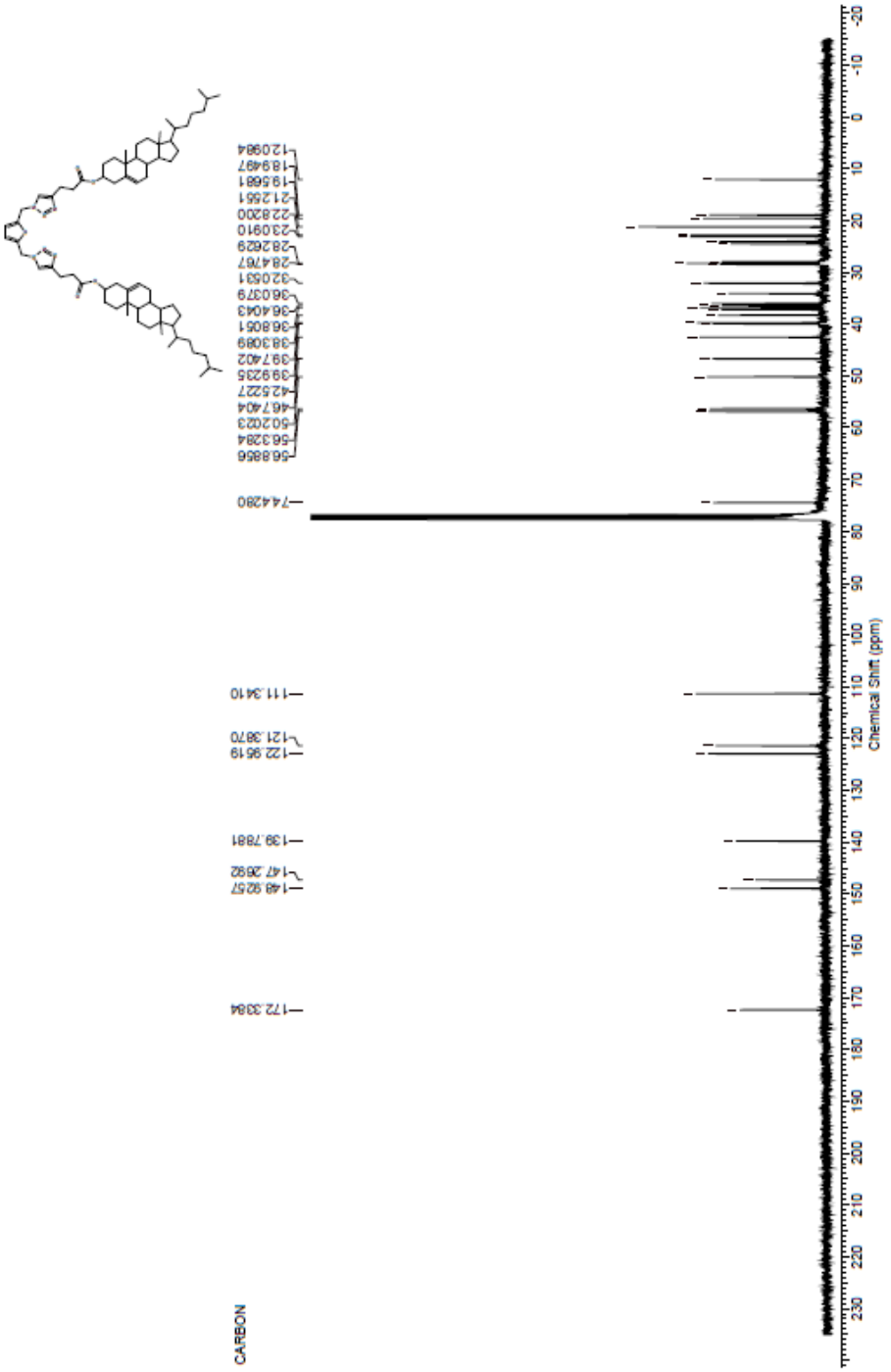
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 172.3, 148.9, 147.3, 139.8, 123.0, 121.4, 111.3, 74.4, 56.9, 56.3, 50.2, 46.7, 42.5, 39.9, 39.7, 38.3, 37.2, 36.8, 36.4, 36.0, 34.1, 32.1, 32.1, 28.5, 28.3, 28.0, 24.5, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 18.9, 12.1.

IR (cm^{-1}): 1731.2 (C=O); 1550.5 (C=C); 1338.2 (N=N), 1169 (C-O).

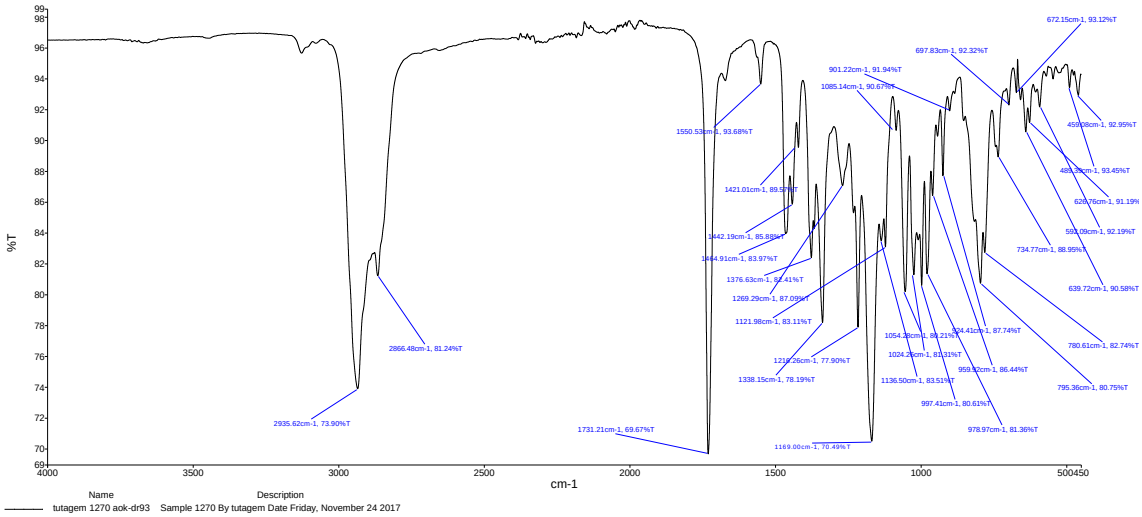
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{70}H_{107}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1111.8303; bulunan: 1111.8302.



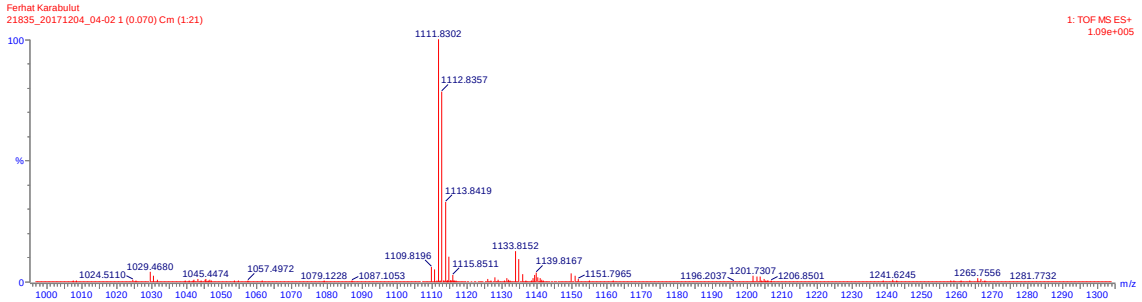
Şekil 4. 91. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 92. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu

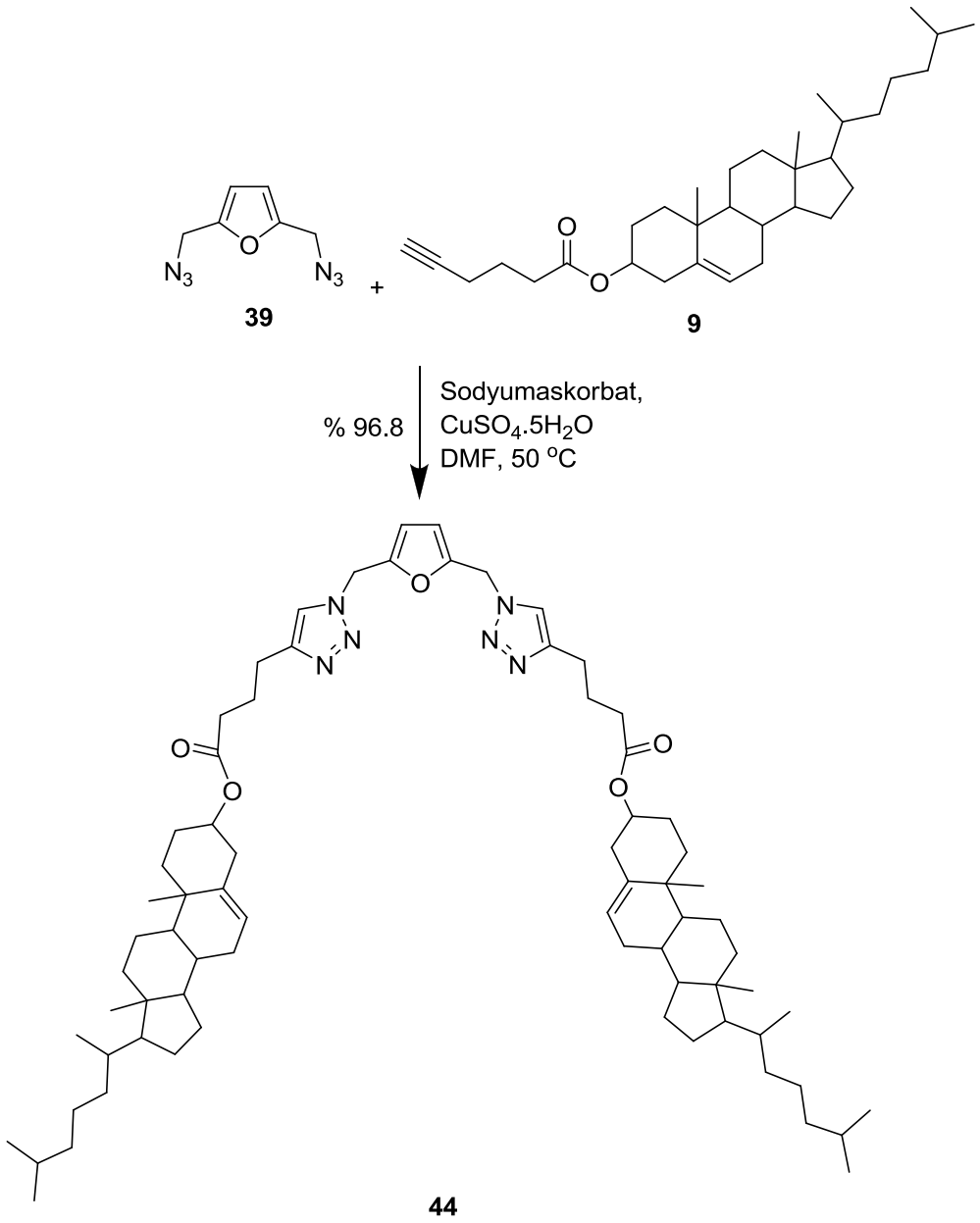


Şekil 4. 93. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün IR Spektrumu



Şekil 4. 94. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün HR-MS Spektrumu

4.38. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44) Bileşiğinin Sentezi



Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)furan (25 mg, 0.14 mmol), bileşik **9** (149 mg, 0.31 mmol) ve 20 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (11.1 mg, 0.055 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (7 mg, 0.028 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200 mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon

kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.44, 155.1 mg, %96.8).

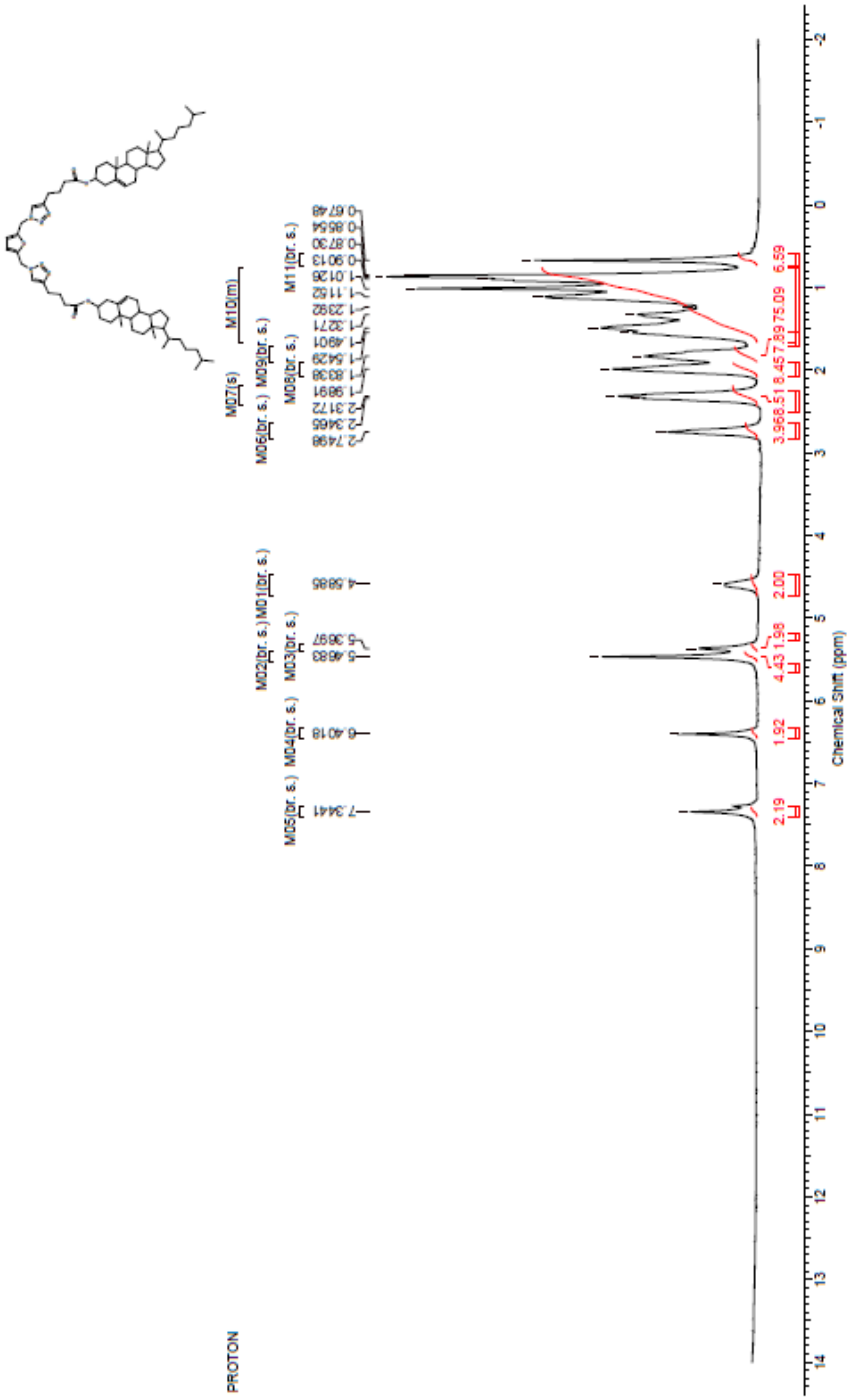
E.N.: 123-125 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.34 (br. s., 2H), 6.40 (br. s., 2H), 5.47 (br. s., 4H), 5.37 (br. s., 2H), 4.59 (br. s., 2H), 2.75 (br. s., 4H), 2.33 (s, 8H), 1.99 (br. s., 8H), 1.83 (br. s., 8H), 0.76 - 1.67 (m, 64H), 0.67 (br. s., 6H).

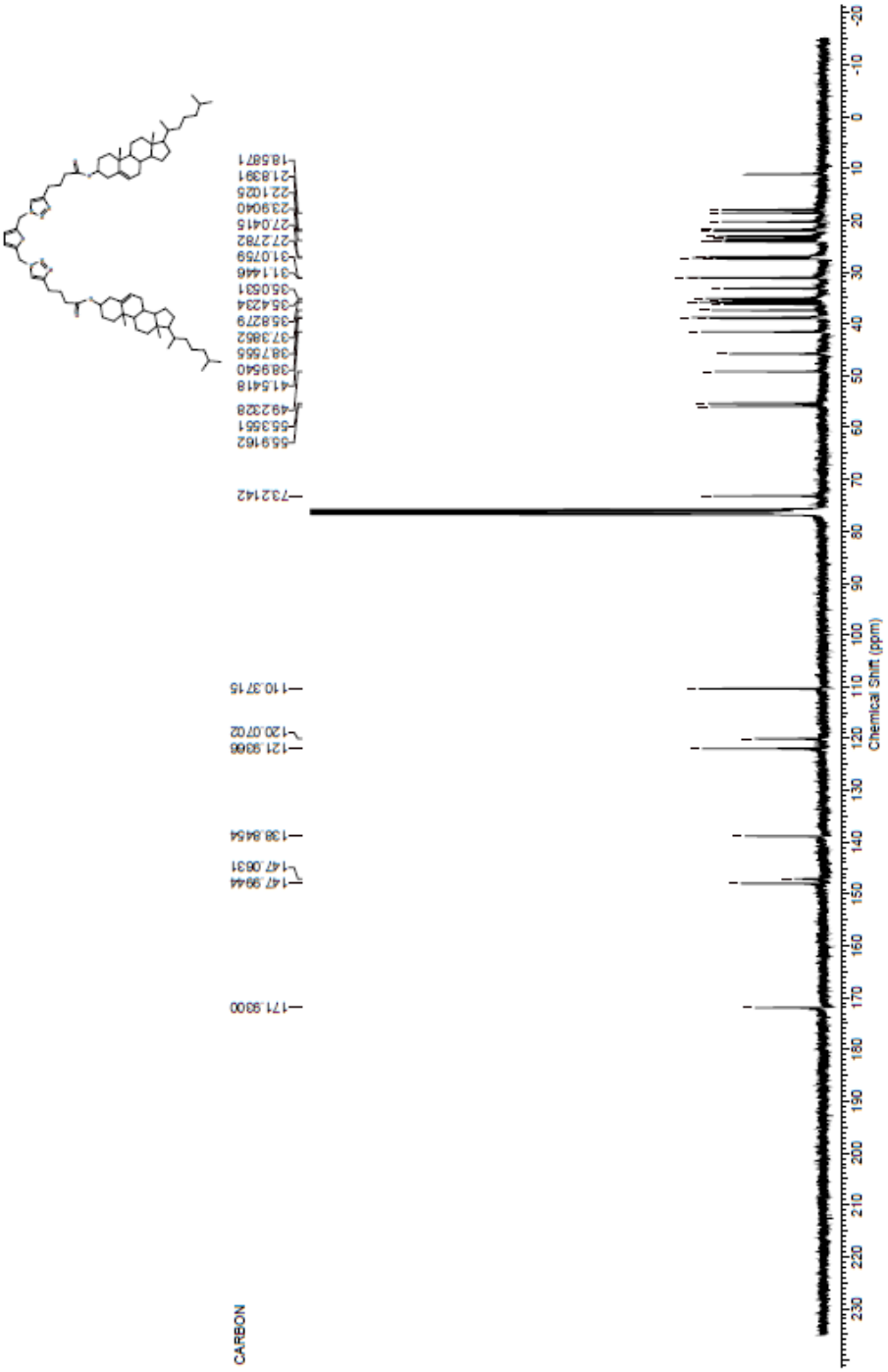
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 171.9, 148.0, 147.1, 138.8, 121.9, 120.1, 110.4, 73.2, 55.9, 55.4, 49.2, 45.8, 41.5, 39.0, 38.8, 37.4, 36.2, 35.8, 35.4, 35.1, 33.2, 31.1, 31.1, 27.5, 27.3, 27.0, 24.2, 23.9, 23.5, 23.1, 22.1, 21.8, 20.3, 18.6, 18.0.

IR (cm^{-1}): 1728.5 (C=O); 1551.2 (C=C); 1325.4 (N=N), 1172 (C-O).

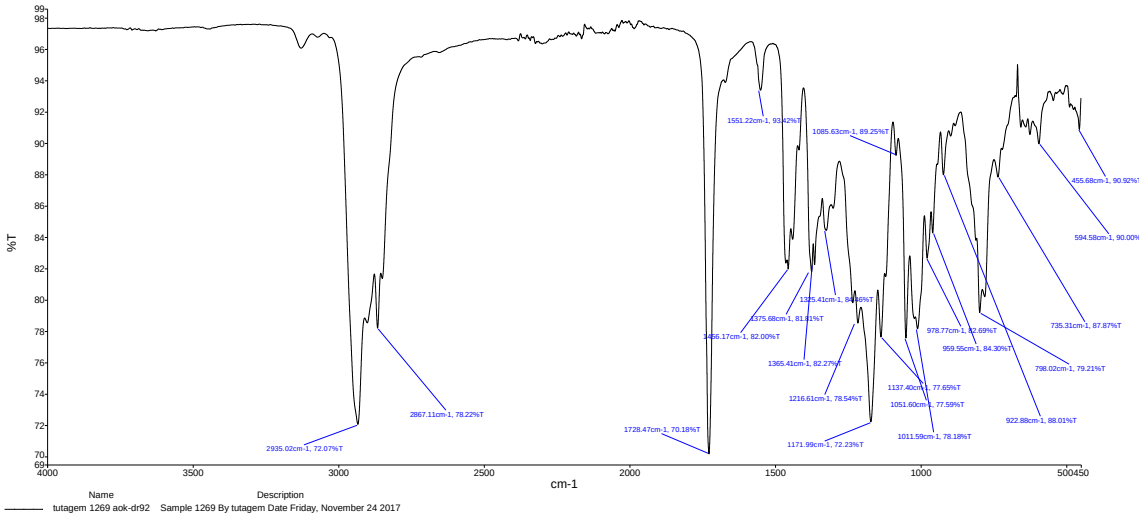
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{72}H_{111}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1139.8616; bulunan: 1139.8590.



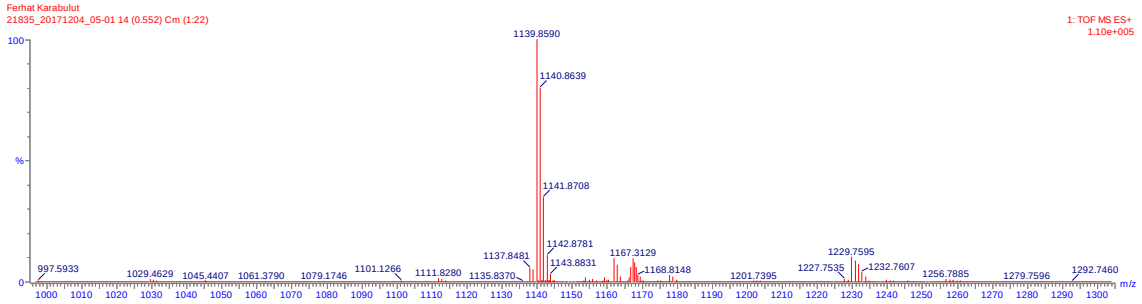
Şekil 4. 95. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 96. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün ^{13}C-NMR Spektrumu

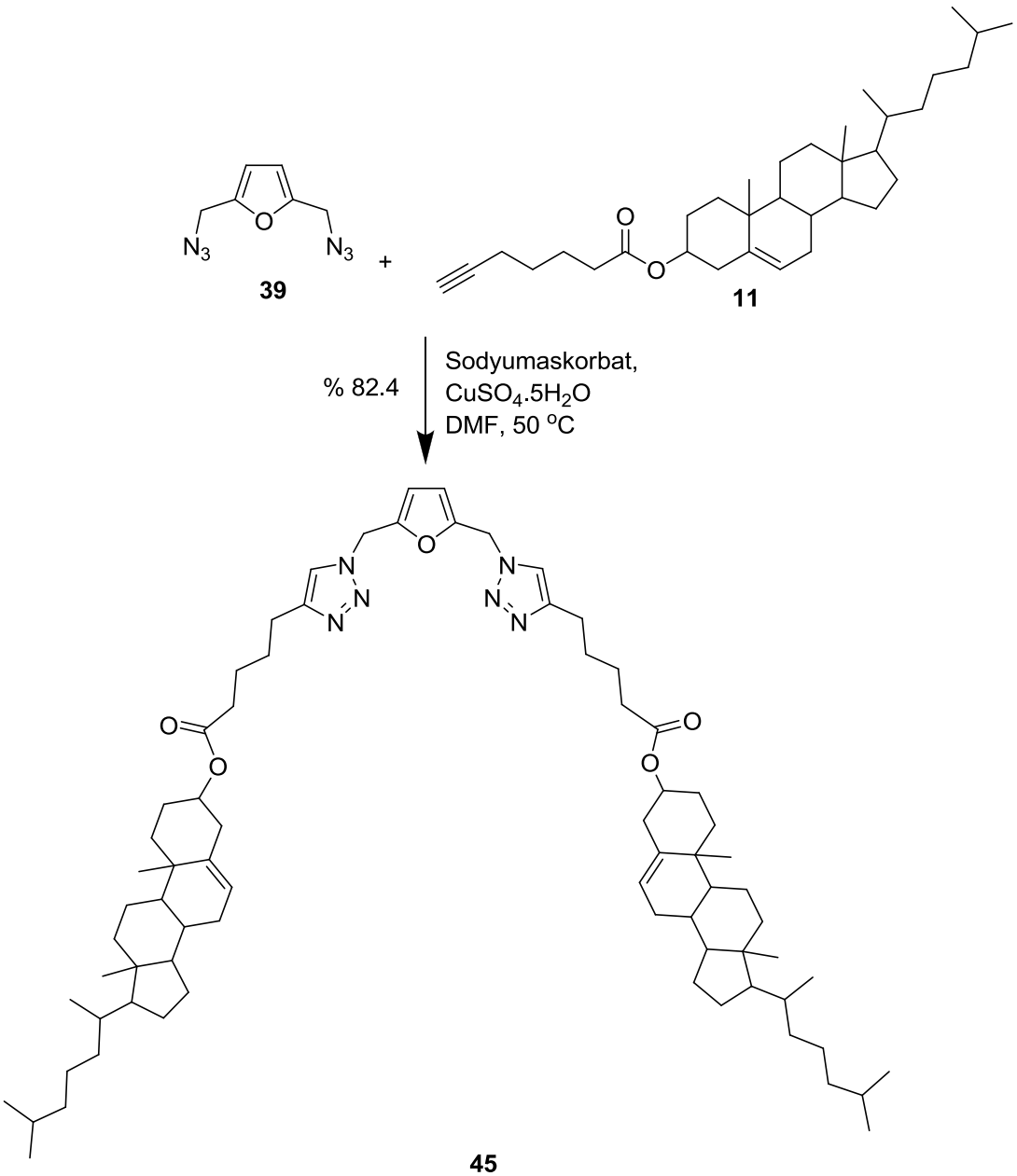


Şekil 4. 97. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün IR Spektrumu



Şekil 4. 98. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün HR-MS Spektrumu

4.39. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45) Bileşiğini Sentezi



45

Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)furan (25 mg, 0.14 mmol), bileşik **11** (153.4 mg, 0.31 mmol) ve 20 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (11.1 mg, 0.055 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (7 mg, 0.028 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200 mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon

kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. Beyaz renkli katı ürün elde edildi (Rf: 0.49, 135 mg, %82.4).

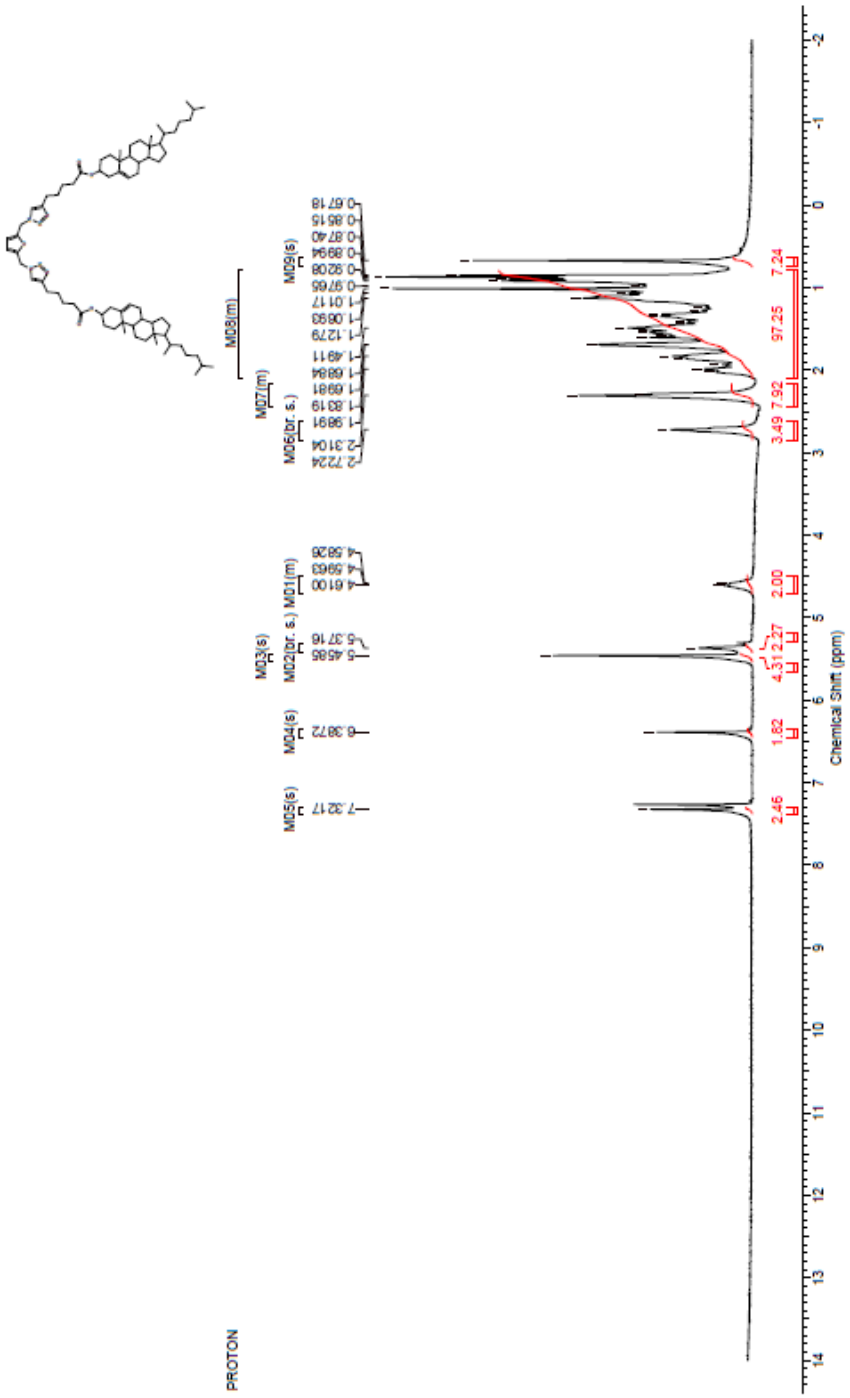
Bozunma sıcaklığı: 185 ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.32 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.46 (s, 4H), 5.37 (br. s., 2H), 4.49 - 4.71 (m, 2H), 2.72 (br. s., 4H), 2.17 - 2.45 (m, 8H), 0.80 - 2.10 (m, 84H), 0.67 (s, 6H).

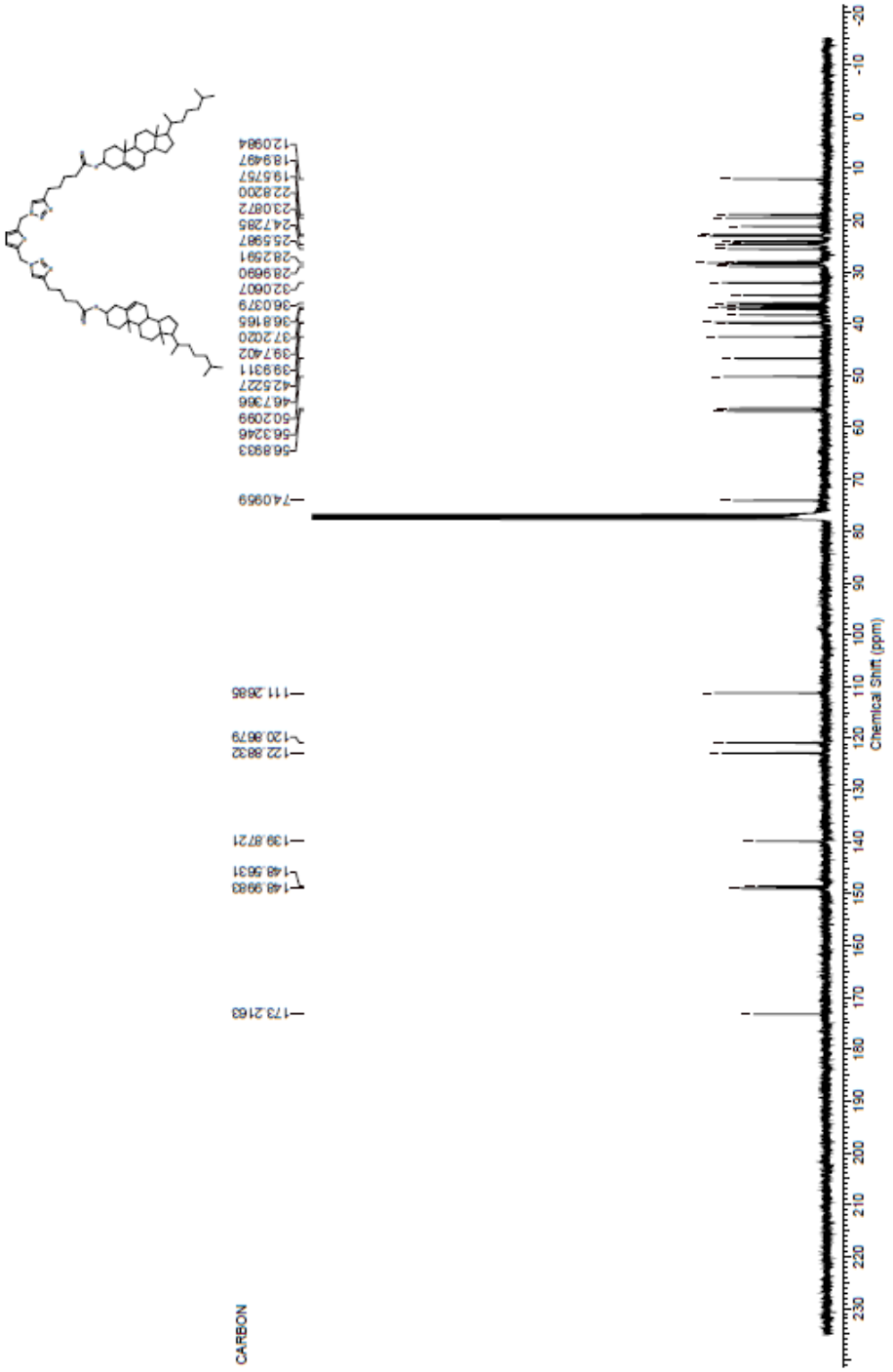
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 173.2, 149.0, 148.6, 139.9, 122.9, 120.9, 111.3, 74.1, 56.9, 56.3, 50.2, 46.7, 42.5, 39.9, 39.7, 38.4, 37.2, 36.8, 36.4, 36.0, 34.5, 32.1, 32.1, 29.0, 28.5, 28.3, 28.0, 25.6, 24.7, 24.5, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 18.9, 12.1.

IR (cm^{-1}): 1737.9, 1718.2 (C=O); 1551.8 (C=C); 1320.8 (N=N), 1172.3 (C-O).

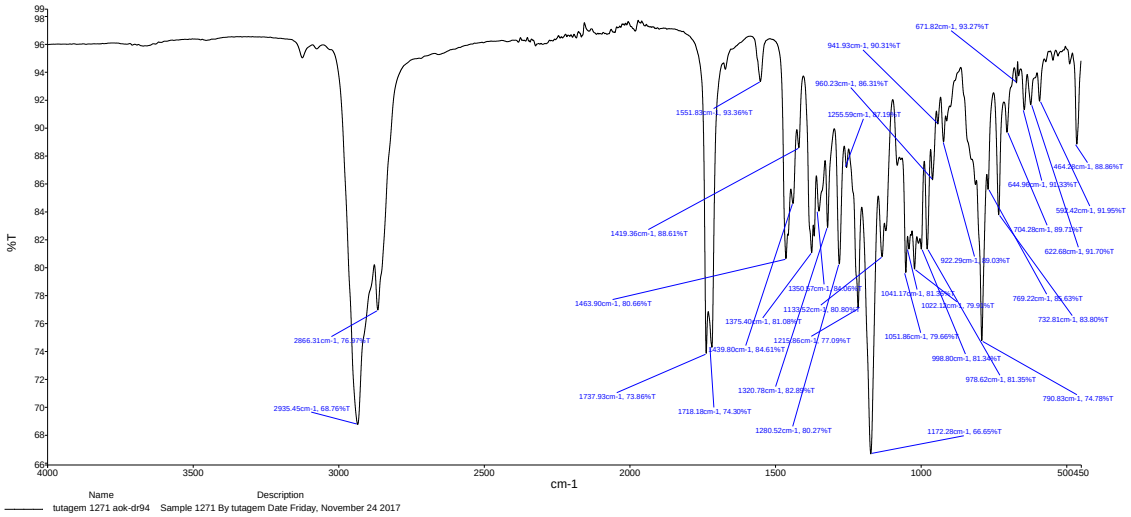
HRMS ESI (ESI-TOF-MS): m/z $C_{74}H_{115}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1167.8929; bulunan: 1167.8936.



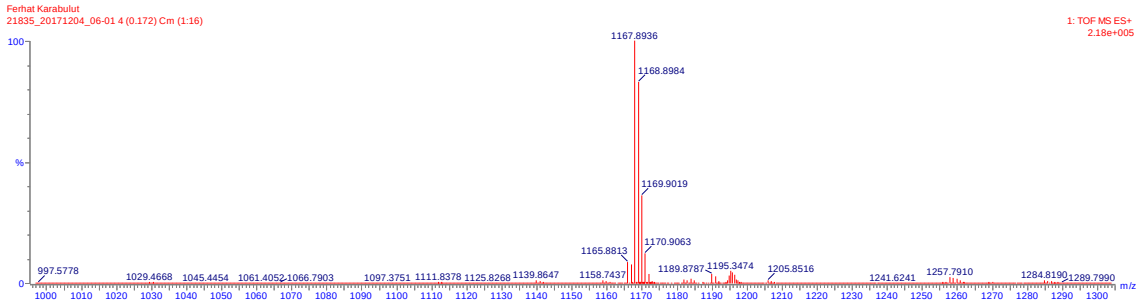
Şekil 4. 99. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 100. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in ^{13}C-NMR Spektrumu

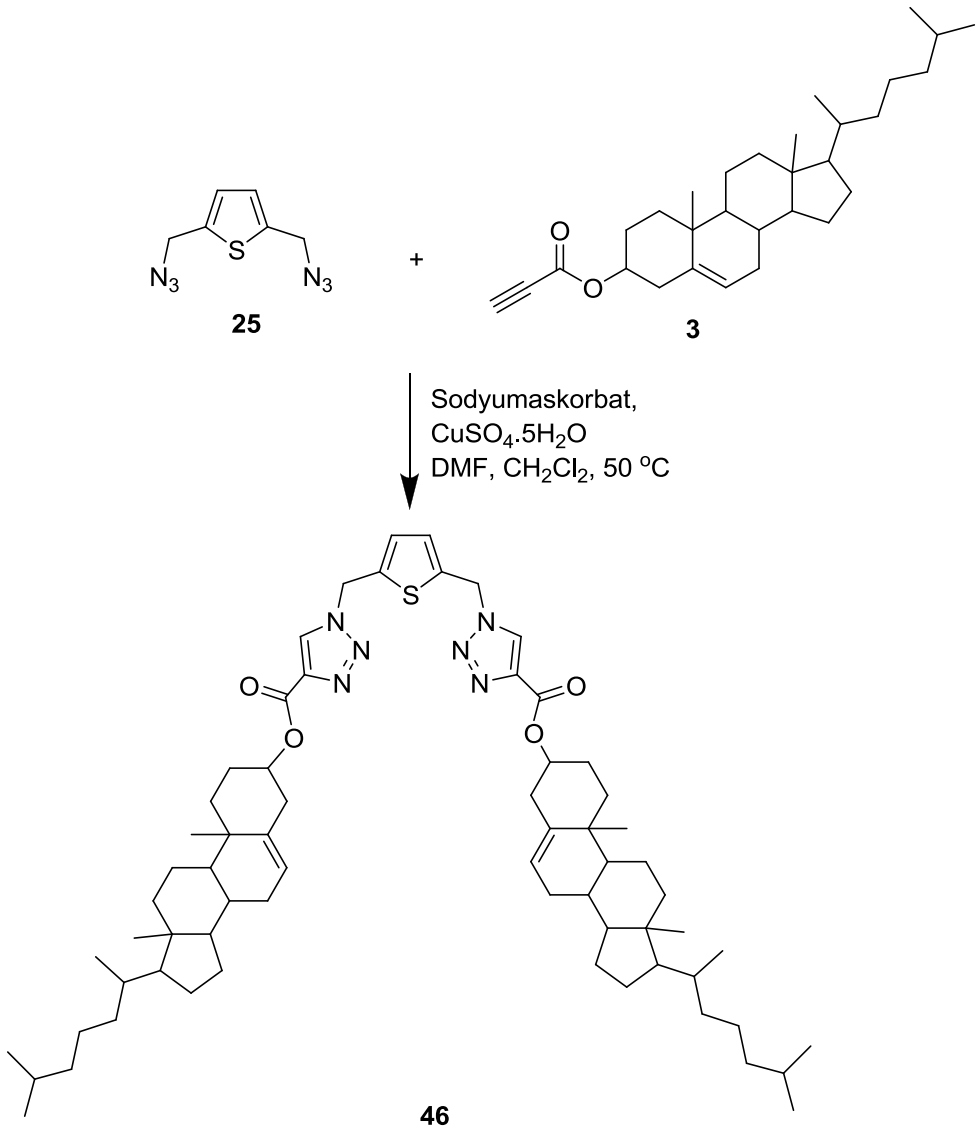


Şekil 4. 101. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in IR Spektrumu



Şekil 4. 102. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in HR-MS Spektrumu

4.40. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (46)'nın Sentezi

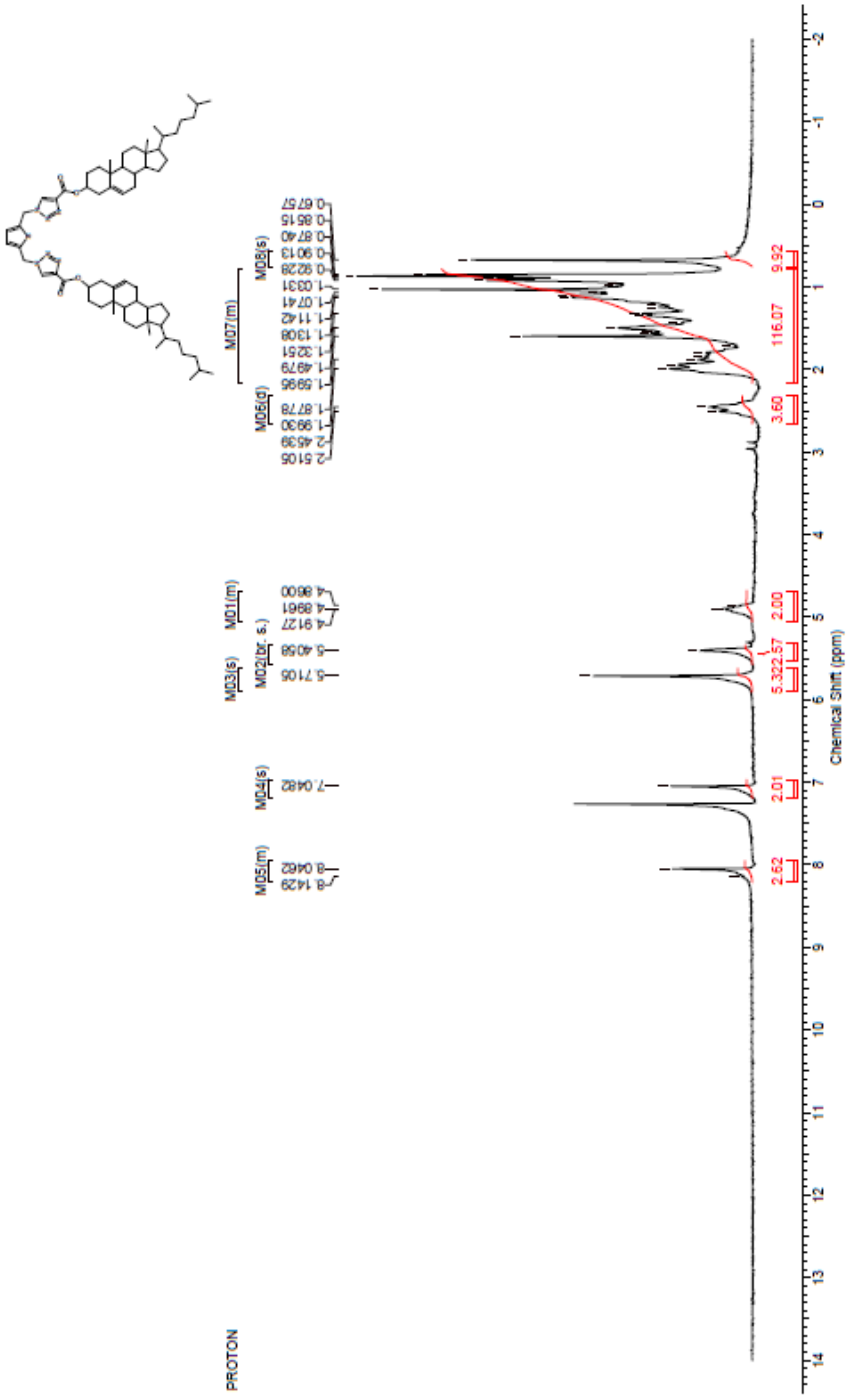


Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)tiyofen (15 mg, 0.077 mmol), bileşik **3** (67.8 mg, 0.155 mmol) ve 15 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (6.1 mg, 0.031 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (3.85 mg, 0.015 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200 mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon

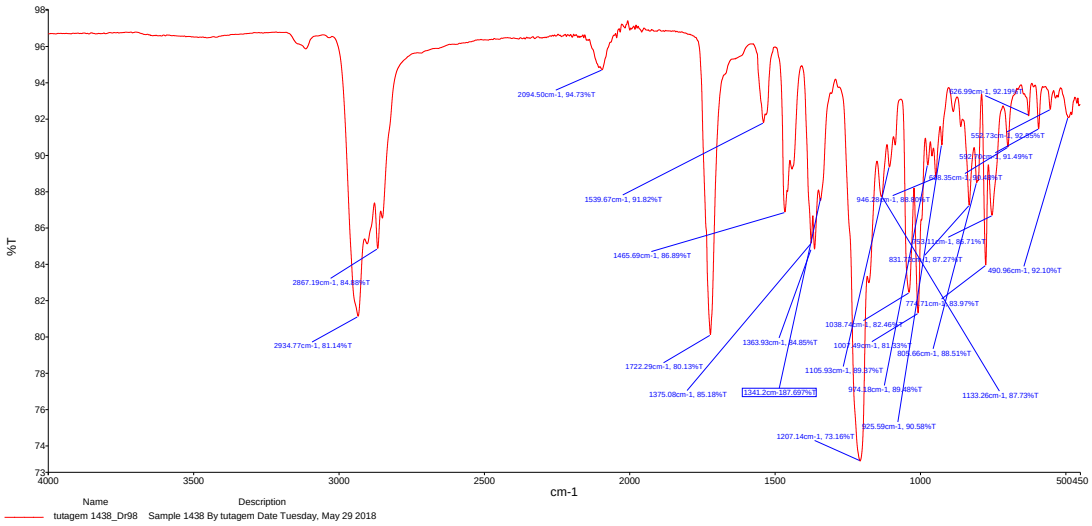
kromatografisi yapıldı. Fakat üründeki çözünürlük problemlerinden dolayı spektral analizi tam olarak yapılamadı.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 8.05 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.71 (s, 4H), 5.41 (br. s., 2H), 4.68 - 5.06 (m, 2H), 2.48 (d, *J*=17.0 Hz, 4H), 0.78 - 2.17 (m, 76H), 0.68 (s, 6H).

IR (cm^{-1}): 1722.3 (C=O); 1539.7 (C=C); 1341.2 (N=N), 1207.1 (C-O).

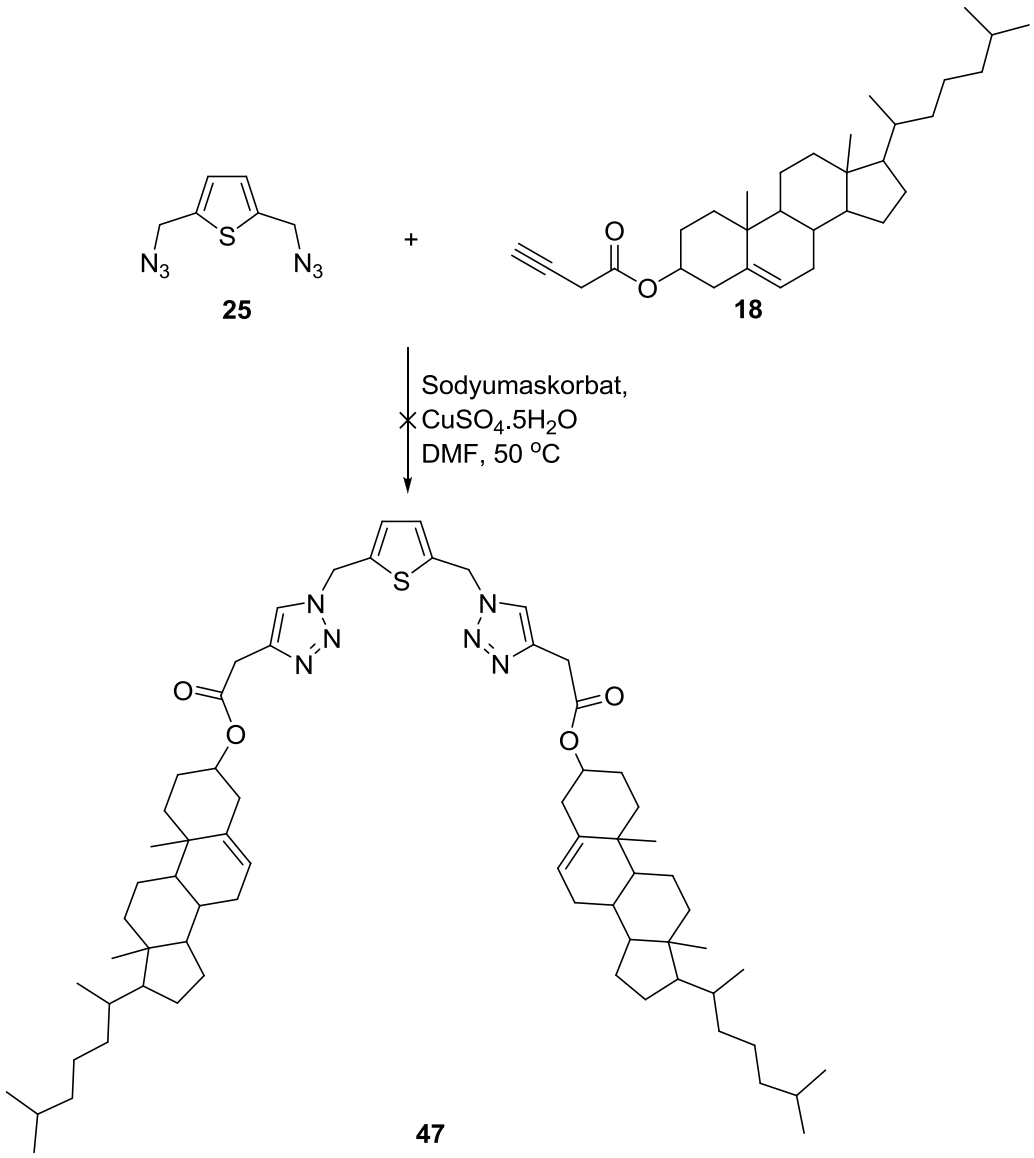


Şekil 4. 103. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (46)'nın ^{1}H-NMR Spektrumu



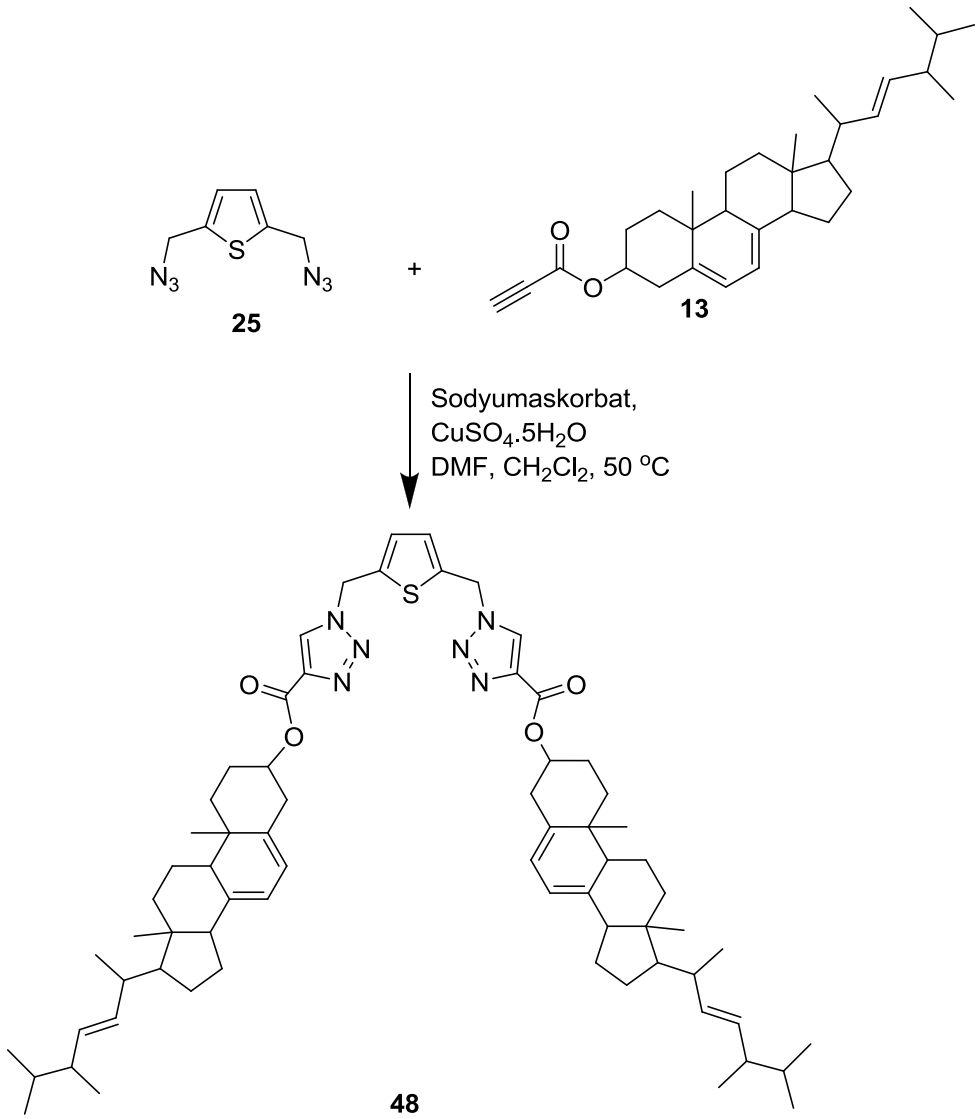
Şekil 4. 104. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (46)'nın IR Spektrumu

4.41. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (47)'nin Sentezi



Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)tiyofen (15 mg, 0.077 mmol), bileşik **18** (69.3 mg, 0.155 mmol) ve 15 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (6.1 mg, 0.031 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (3.85 mg, 0.015 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve reaksiyon sonucunda istenilen ürünün oluşmadığı görüldü.

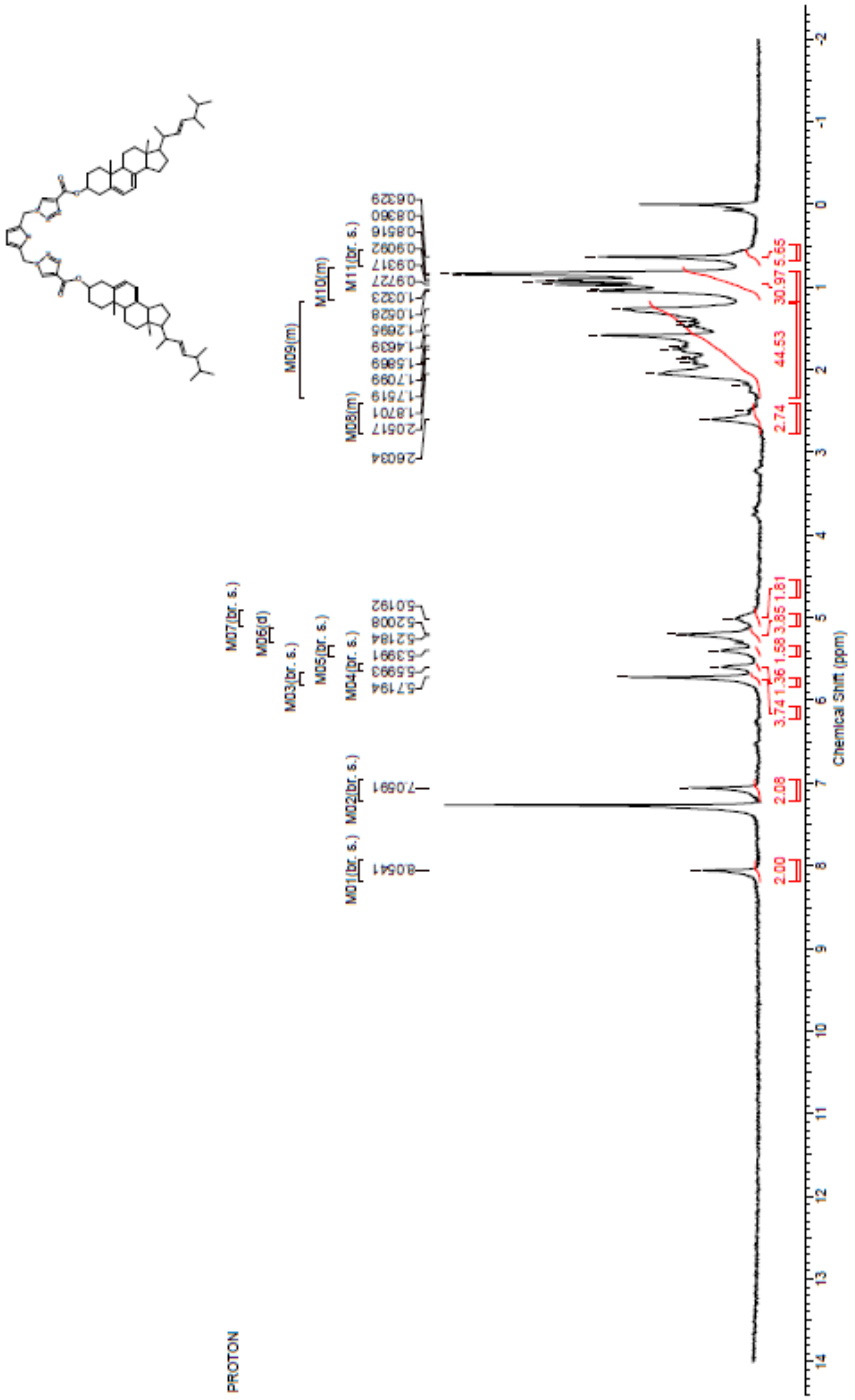
4.42. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (48)'in sentezi



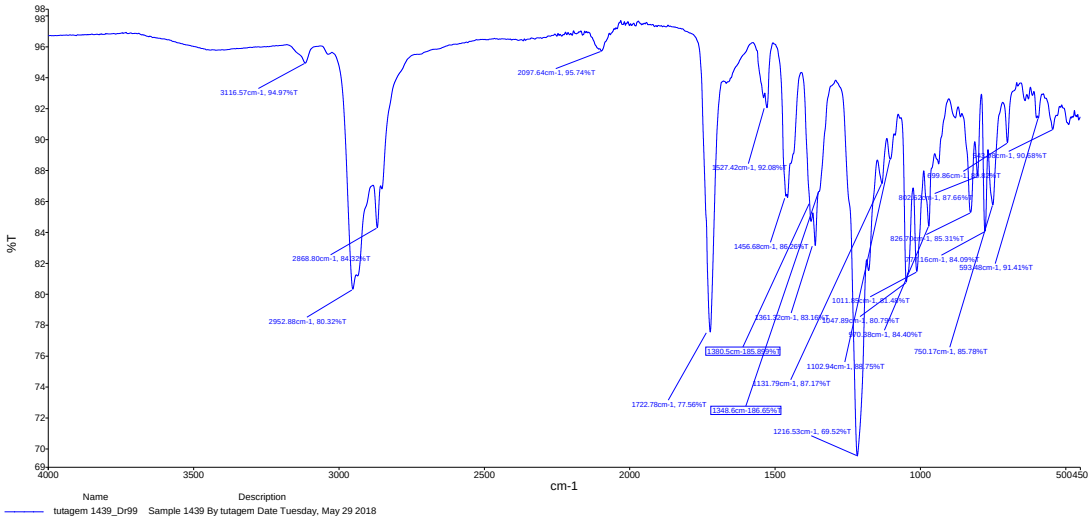
Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)tiyofen (15 mg, 0.077 mmol), bileşik **13** (69.3 mg, 0.155 mmol) ve 15 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (6.1 mg, 0.031 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (3.85 mg, 0.015 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200 mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapıldı. Fakat üründeki çözünürlük problemlerinden dolayı spektral analizi tam olarak yapılamadı.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 8.05 (br. s., 2H), 7.06 (br. s., 2H), 5.72 (br. s., 4H), 5.60 (br. s., 2H), 5.40 (br. s., 2H), 5.21 (d, *J*=5.3 Hz, 4H), 5.02 (br. s., 2H), 2.41 - 2.77 (m, 4H), 1.17 - 2.34 (m, 36H), 0.76 - 1.16 (m, 30H), 0.63 (br. s., 6H).

IR (cm^{-1}): 1722.8 (C=O); 1527.4 (C=C); 1348.6 (N=N), 1216.5 (C-O).

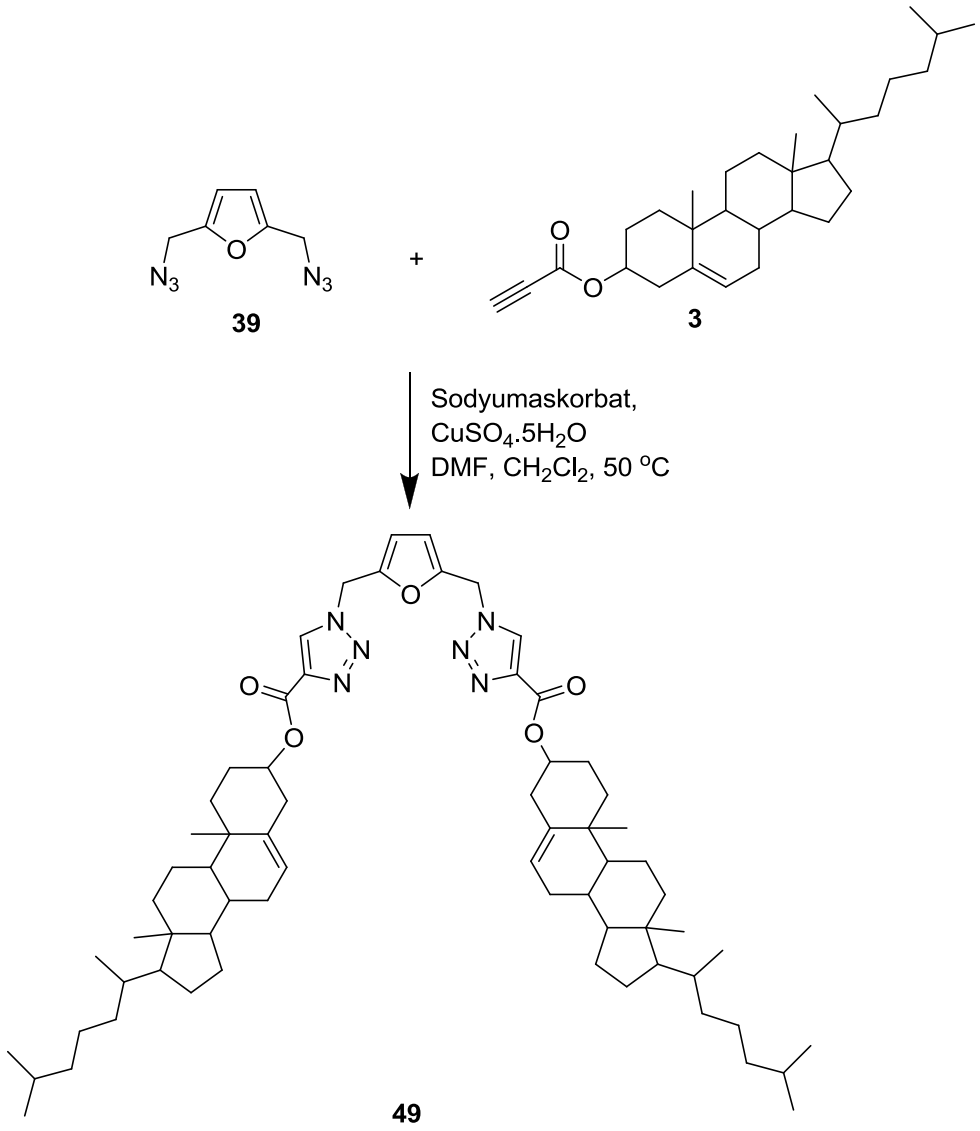


Şekil 4. 105. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (48)'in ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4. 106. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (48)'in IR Spektrumu

4.43. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un Sentezi

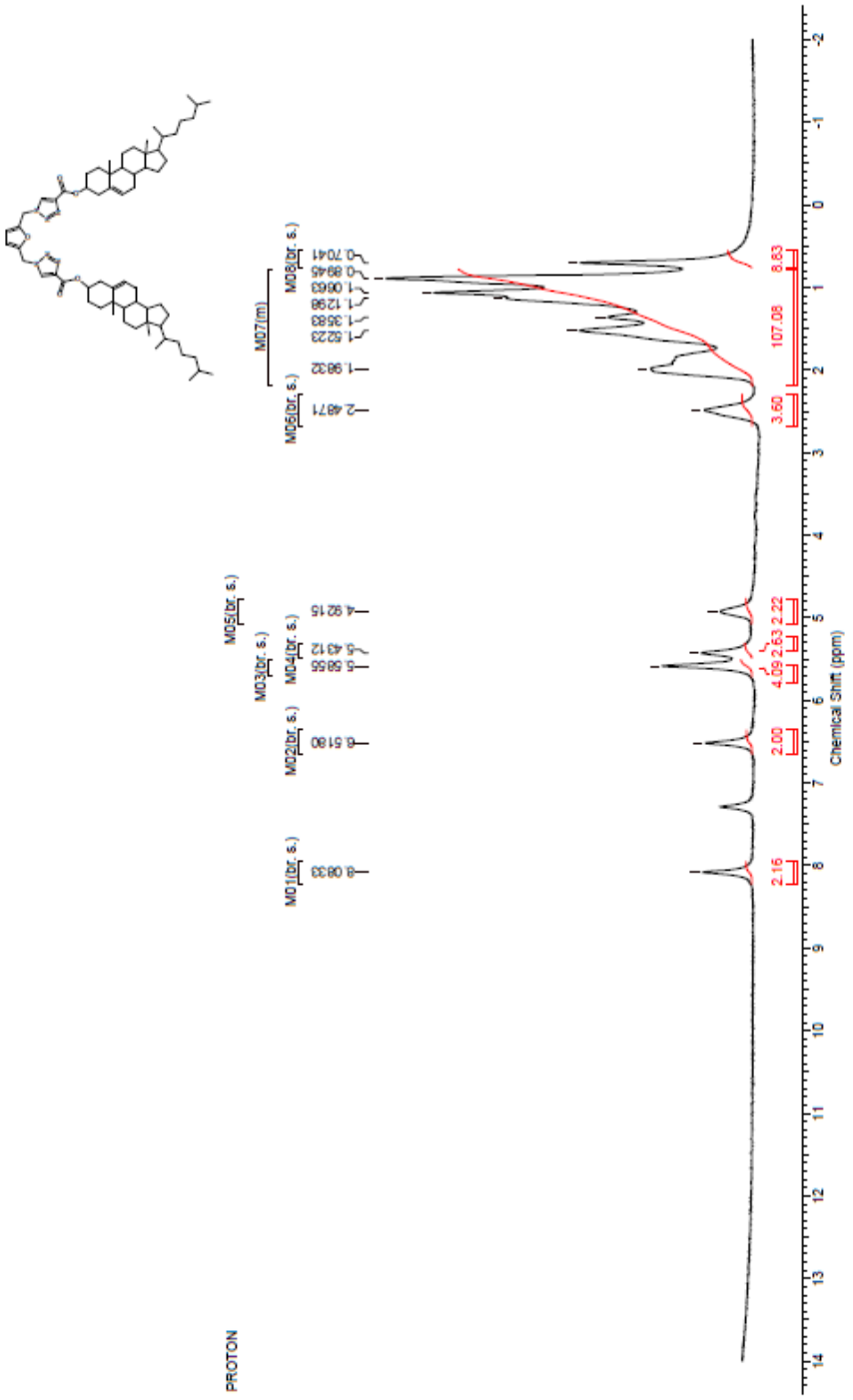


Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)furan (15 mg, 0.084 mmol), bileşik **3** (73.9 mg, 0.155 mmol) ve 15 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (6.7 mg, 0.031 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (4.2 mg, 0.015 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200 mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapıldı.

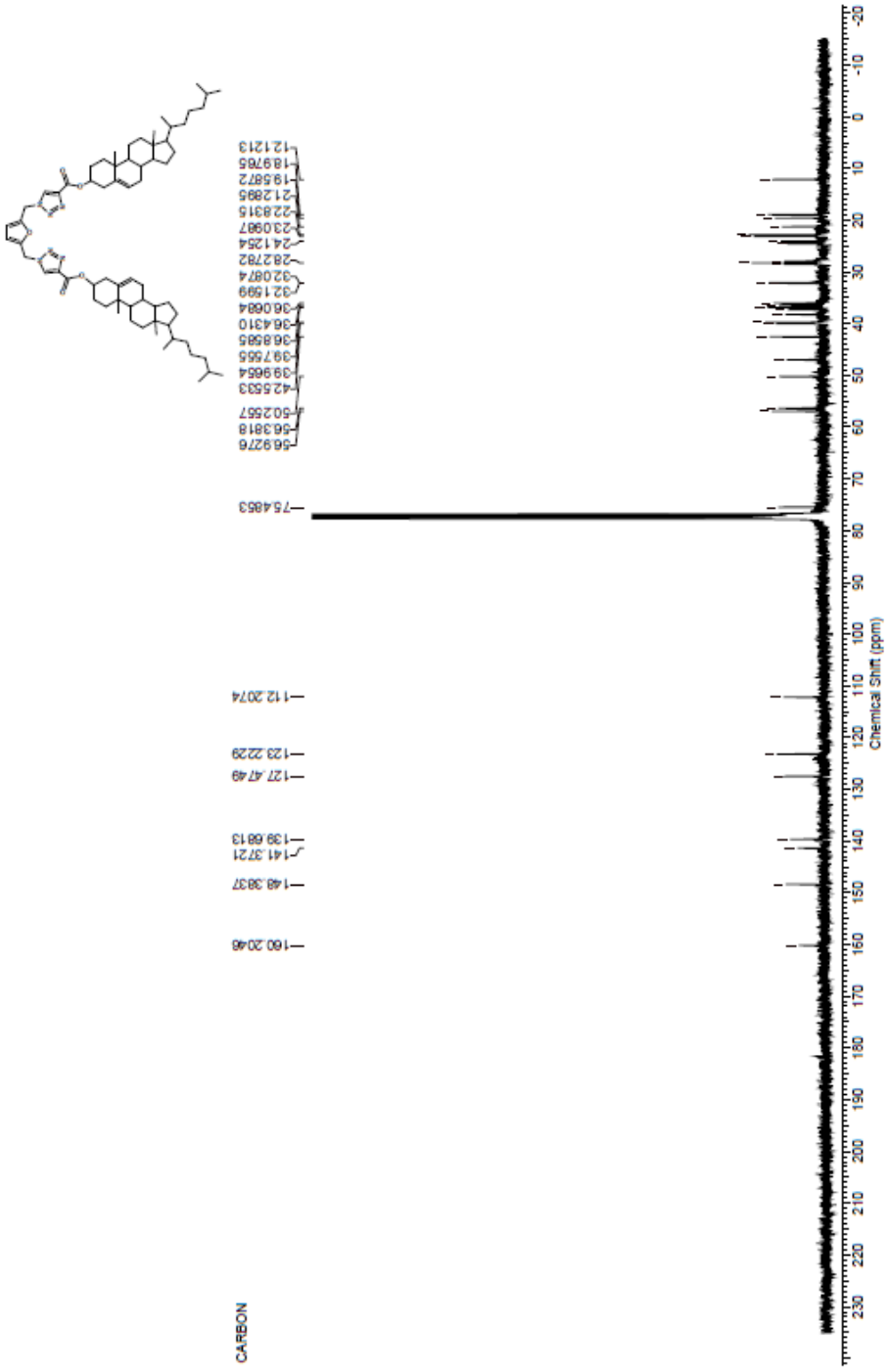
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 8.08 (br. s., 2H), 6.52 (br. s., 2H), 5.59 (br. s., 4H), 5.43 (br. s., 2H), 4.92 (br. s., 2H), 2.49 (br. s., 4H), 0.78 - 2.19 (m, 76H), 0.70 (br. s., 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ (ppm) 160.2, 148.4, 141.4, 139.7, 127.5, 123.2, 112.2, 75.5, 56.9, 56.4, 50.3, 47.0, 42.6, 40.0, 39.8, 38.3, 37.3, 36.9, 36.4, 36.1, 32.2, 32.1, 28.5, 28.3, 28.0, 24.6, 24.1, 23.1, 22.8, 21.3, 19.6, 19.0, 12.1.

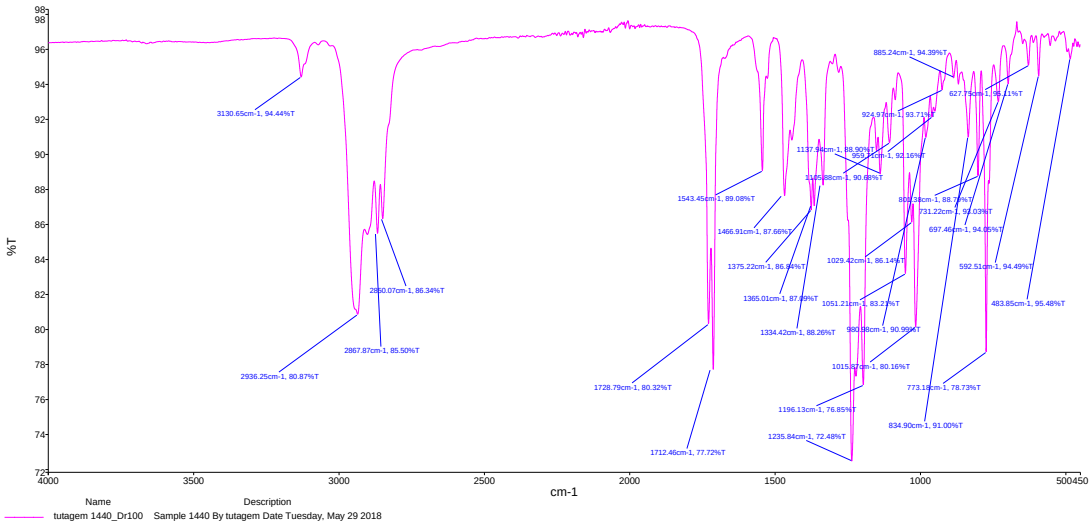
IR (cm^{-1}): 1728.8, 1712.5 (C=O); 1543.5 (C=C); 1334.4 (N=N), 1196.1 (C-O).



Şekil 4. 107. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un ^{1}H-NMR Spektrumu

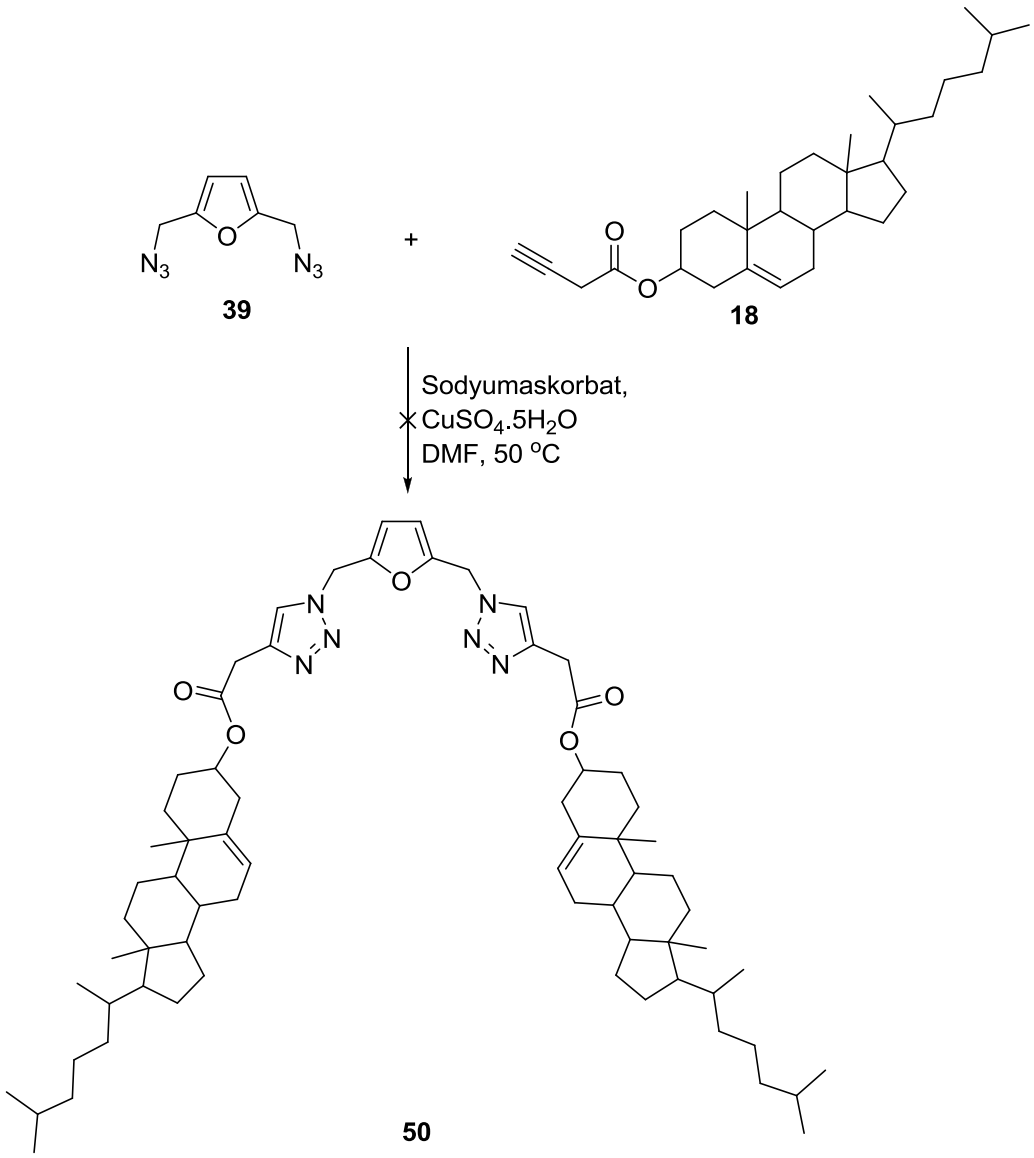


Şekil 4. 108. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un ^{13}C-NMR Spektrumu



Şekil 4. 109. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un IR Spektrumu

4.44. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (50)'nin Sentezi

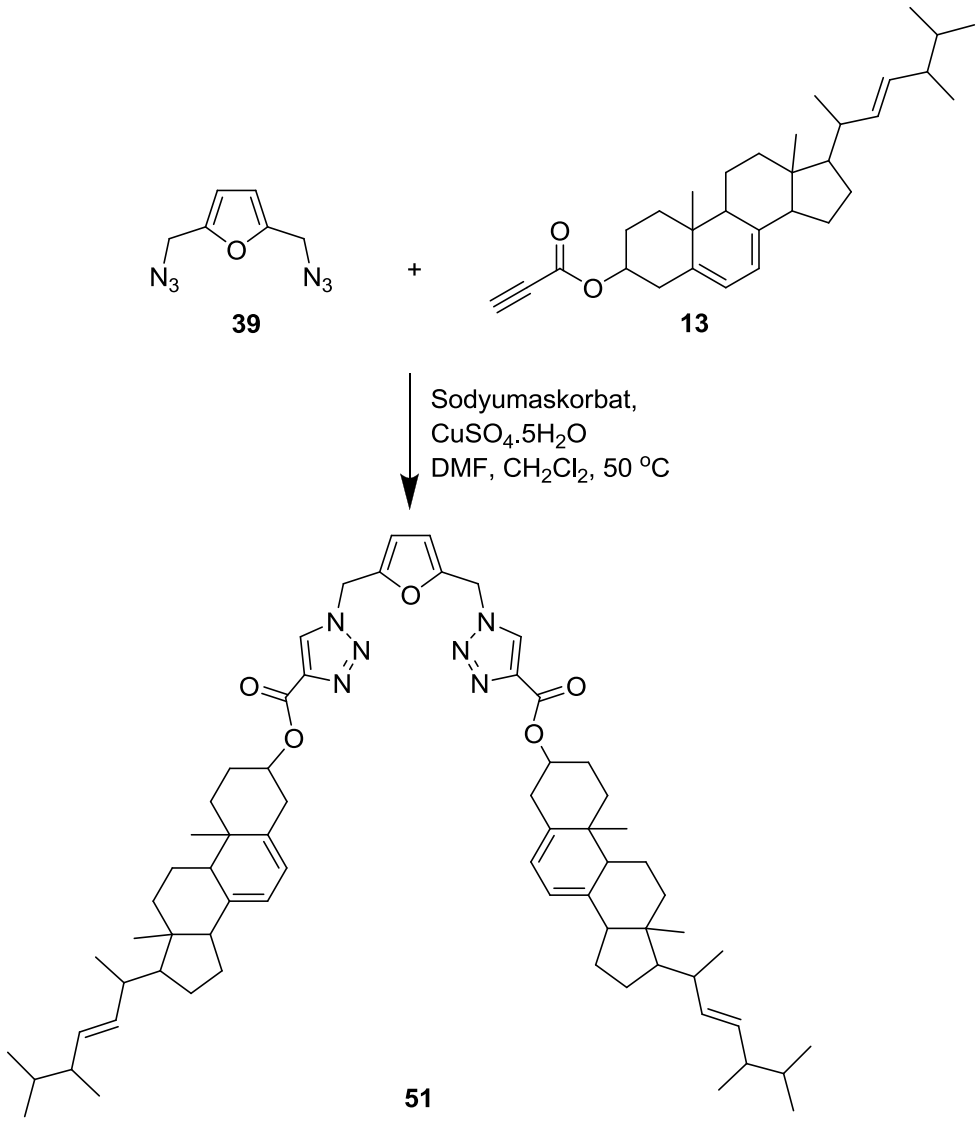


39 18

50

Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)furan (15 mg, 0.084 mmol), bileşik **18** (76.2 mg, 0.155 mmol) ve 15 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (6.7 mg, 0.031 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (4.2 mg, 0.015 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve reaksiyon sonucunda istenilen ürünün oluşmadığı görüldü.

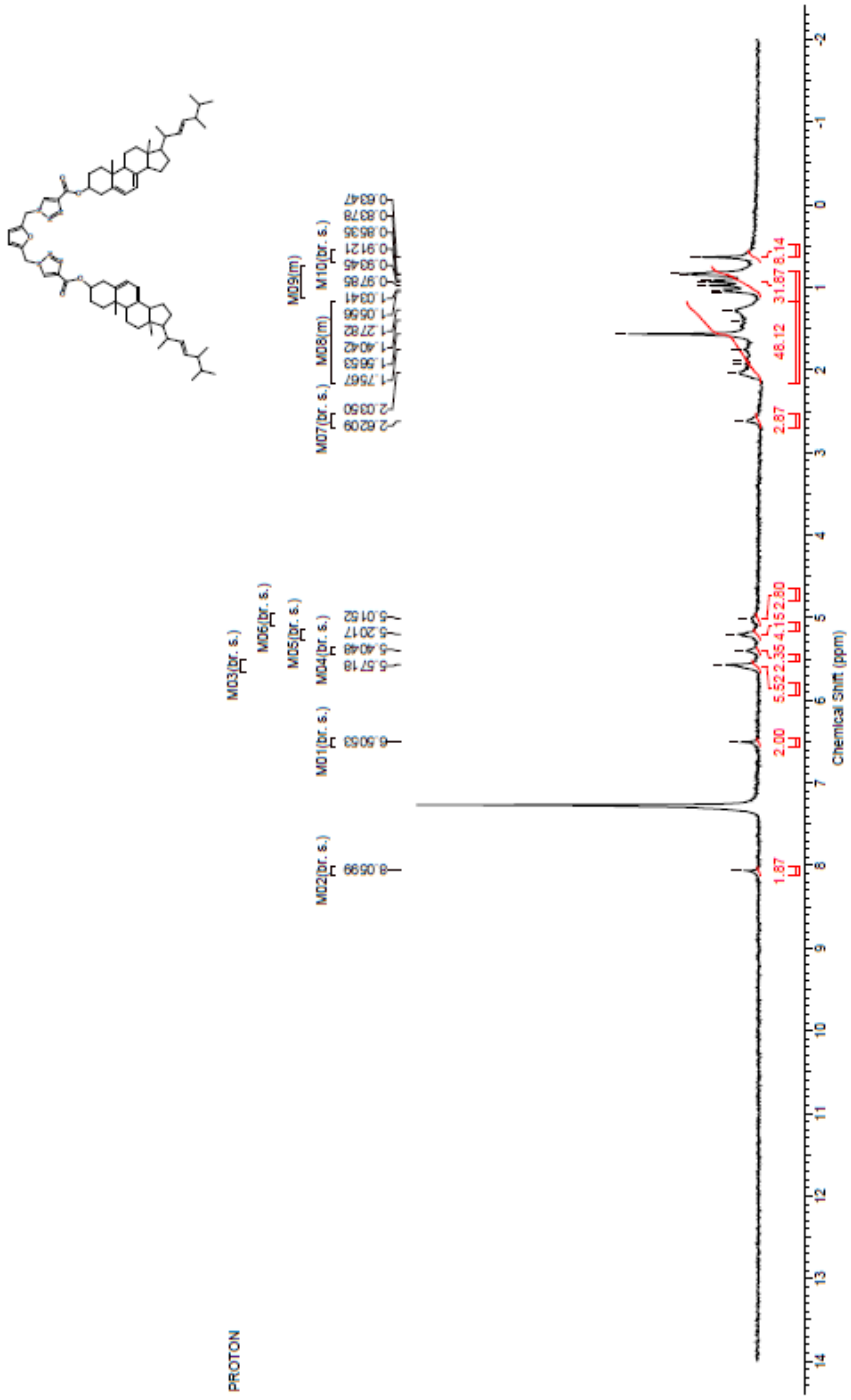
4.45. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (51)'in Sentezi



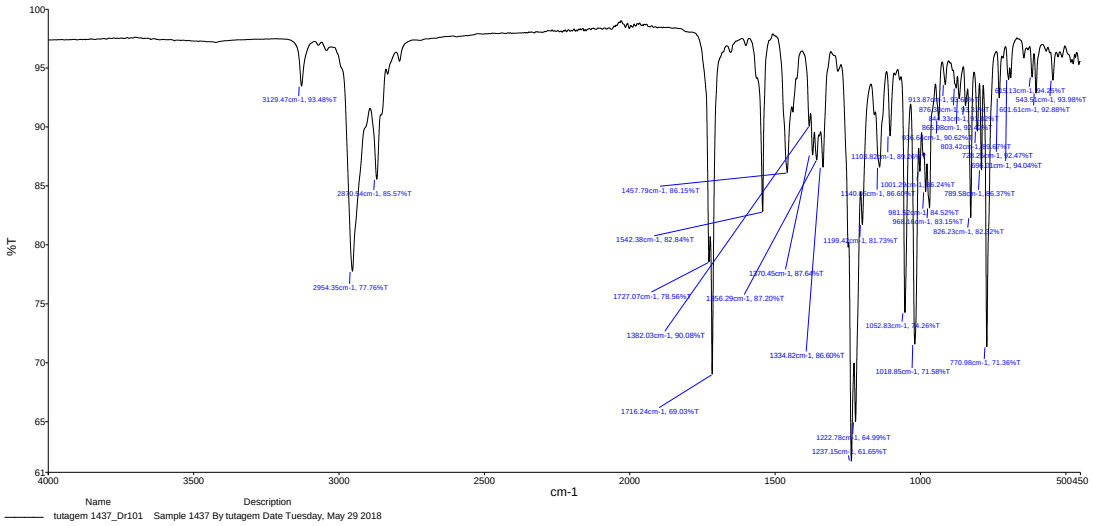
Azot atmosferi altında 2,5-bis(azürometil)furan (15 mg, 0.084 mmol), bileşik **13** (75.6 mg, 0.155 mmol) ve 15 mL DMF tek boyunlu bir balona alındı. Üzerine sodyum askorbat (6.7 mg, 0.031 mmol) ve $CuSO_4.5H_2O$ (4.2 mg, 0.015 mmol) eklendi. Daha sonra balon 50 °C'ye ısıtıldı. 24 saat 50 °C'de karıştırıldıktan sonra TLC ile gözlendi ve oda sıcaklığına getirildi. 200 mL saf su bulunan buz içindeki bir behere çözelti döküldü. Oluşan katılar süzüldü ve kurutuldu. CH_2Cl_2/CH_3OH (20/1) karışımında kolon kromatografisi yapıldı. Fakat üründeki çözünürlük problemlerinden dolayı spektral analizi tam olarak yapılamadı.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 8.06 (br. s., 2H), 6.51 (br. s., 2H), 5.57 (br. s., 6H), 5.40 (br. s., 2H), 5.20 (br. s., 4H), 5.02 (br. s., 2H), 2.62 (br. s., 4H), 1.15 - 2.13 (m, 36H), 0.73 - 1.11 (m, 30H), 0.63 (br. s., 6H).

IR (cm^{-1}): 1727.1, 1716.2 (C=O); 1542.4 (C=C); 1334.8 (N=N), 1199.4 (C-O).



Şekil 4. 110. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (51)'in ^{1}H-NMR Spektrumu

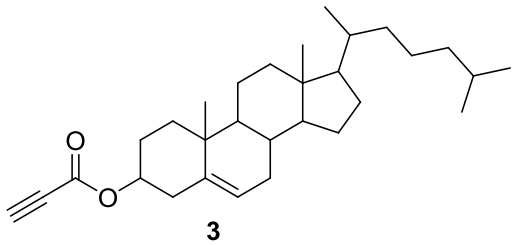


Şekil 4. 111. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (51)'in IR Spektrumu

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün sentezi:



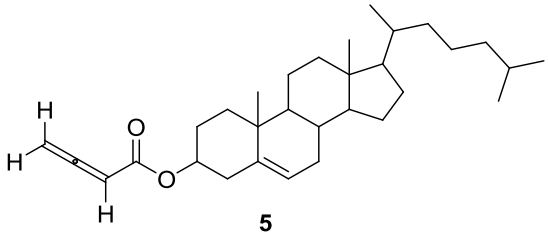
3

Şekil 5. 1. 3-Propinoiloksi-kolest-5-en (3)'ün yapısı

Yapılan ilk denemede kolesterol, 2-propinoik asit ile DCC/DMAP varlığında reaksiyona sokuldu. Fakat TLC ile kompleks ürün karışımının oluştuğu, ayrıca kolon kromatografisi ile de ürünlerin saf olarak izole edilemediği görüldü. Bunun üzerine Yamaguchi metodu olarak bilinen esterleşme reaksiyonu denendi, fakat yine çok fazla spot oluştuğu ve kromotografi sonrası bu spotların iyi ayrılamamasından dolayı saflaştırılamadı. DCC/DMAP ve Yamaguchi yöntemleriyle yapılan bu reaksiyonlarda oluşan yan ürünlerin, DMAP ve trietilamin gibi bazların 2-propinoat köküne Michael tipi katılma yaparak ve farklı mekanizmalar üzerinden birçok ürünün oluştuğunu tahmin ediyoruz. Bu sıkıntıları giderebilmek için 2-propinoik asit, okzalilklorür ile açil klorürüne dönüştürüldü. Daha sonra herhangi bir baz kullanmadan gerçekleştirilen esterleşme reaksiyonunda istenilen ürünün oluştuğu gözlendi. Ürün izole edildikten sonra; ^{1}H-NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun, 4,73 ppm civarına kayması ve 2.86 ppm'deki alkin pikinin varlığı esterleşmenin gerçekleştiğini ispatlamaktadır. ^{13}C-NMR'a bakıldığında

152.4'de karbonil ve 75.3 ile 74.4 ppm'de çıkan alkin karbonlarına ait pikler bize bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Infrared spektrumunda, 3250.7'de ve 2110'daki alkine ait pikler ve 1709.3'de karbonile ait pik görülmektedir. Kütle analizinde ise m/z $C_{30}H_{46}O_2$ $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 461.3396; bulunan: 461.3399'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.

3-(Buta-2,3-dieniloksi)-kolest-5-en (5)'in sentezi:

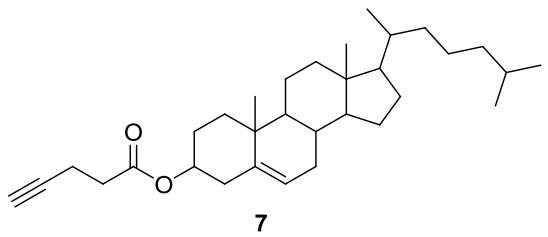


5

Şekil 5. 2. 3-(Buta-2,3-dieniloksi)-kolest-5-en (5)'in yapısı

Bu deneyde yine esterleşme reaksiyonu olan DCC/DMAP metodu kullanılmıştır. Ürün izole edilip proton ve karbon NMR'ı alındığında; ^{1}H-NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun 4.58-4.75 ppm civarına kayması ester türevi olduğunu ispatlamaktadır. 5.63 ppm'de görülen triplet ve 5.22 ppm'de görülen dublet pik yapının beklendiği gibi alkin türevi bir ester değil, bir allen yapısına sahip ester türevi olduğunu göstermektedir. ^{13}C-NMR'ına bakıldığında 165.4 ppm'deki pik karbonil varlığını, 215.9 ppm'deki pik allen yapısının merkez karbonuna ait olması ve 88.7 ppm ile 79.5 ppm'de çıkan allen karbonlarının varlığı da bize bu bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin sentezi:

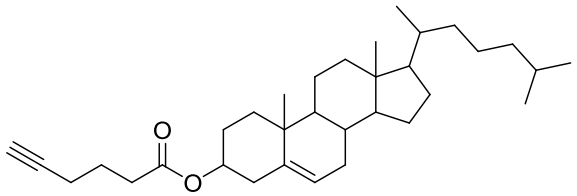


7

Şekil 5. 3. 3-(4-Pentinoiloksi)-kolest-5-en (7)'nin yapısı

Bileşik 7'nin esterleşme reaksiyonu da DCC/DMAP yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Oluşan ürün izole edildiğinde; ^{1}H-NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun 4.65 ppm civarına kayması terminal alkine sahip asidin bağlandığını ispatlamaktadır. ^{13}C-NMR'a bakıldığında 171.4 ppm'de karbonil varlığının görülmesi ve 82.8 ppm ile 74.6 ppm'de çıkan alkin karbonlarının varlığı da bize bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Infrared spektrumunda, alkine ait 3294.9 ve 2126.7'deki pikler ve 1726.6'da estere ait karbonil piki görülmektedir. Kütle analizinde ise m/z $C_{32}H_{50}O_2$ $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 489.3709; bulunan: 489.3707'dir. Bu veriler yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.

3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un sentezi:

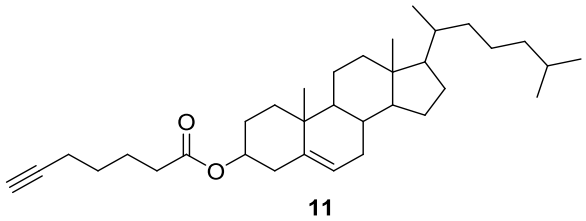


9

Şekil 5. 4. 3-(5-Heksinoiloksi)-kolest-5-en (9)'un yapısı

Deneyde DCC/DMAP kullanılarak esterleşme reaksiyonu gerçekleştirildi. Oluşan ürün izole edildiğinde; ^{1}H-NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun 4.64 ppm civarına kayması terminal alkine sahip asidin bağlandığını ispatlamaktadır. ^{13}C-NMR'a bakıldığında 172.7 ppm'de yeni bir karbonil varlığının görülmesi ve 83.6 ppm ile 74.2 ppm'de çıkan alkin karbonlarının varlığı da bize bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Infrared spektrumunda, alkine ait pik 3265.8 de, estere ait karbonil piki 1717.2 da görülmektedir. Kütle analizinde ise m/z $C_{33}H_{52}O_2$ $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 503.3865; bulunan: 503.3865'dir. Bu veriler yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.

3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in sentezi:

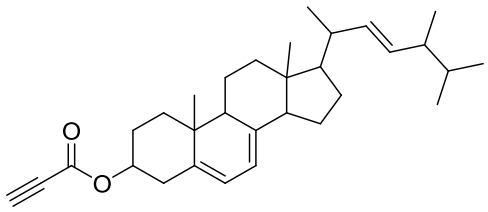


11

Şekil 5. 5. 3-(6-Heptinoiloksi)-kolest-5-en (11)'in yapısı

Deneyde DCC/DMAP kullanılarak esterleşme reaksiyonu gerçekleştirildi. Oluşan ürün izole edildiğinde; ^{1}H-NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun 4.50-4.75 ppm civarına kayması terminal alkine sahip asidin bağlandığını ispatlamaktadır. ^{13}C-NMR'a bakıldığında 173.0 ppm'de yeni bir karbonil varlığının görülmesi ve 84.2 ppm ile 74.1 ppm'de çıkan alkin karbonlarının varlığı da bize bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Infrared spektrumunda, alkine ait 3313.8, 2121'deki pikler ve estere ait karbonil piki 1732.9 da görülmektedir. Kütle analizinde ise m/z $C_{34}H_{54}O_2$ $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 517.4022; bulunan: 517.4040'dır. Bu veriler yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.

3-Propinoiloksi- ergosta-5,7,22-trien (13)'ün sentezi:



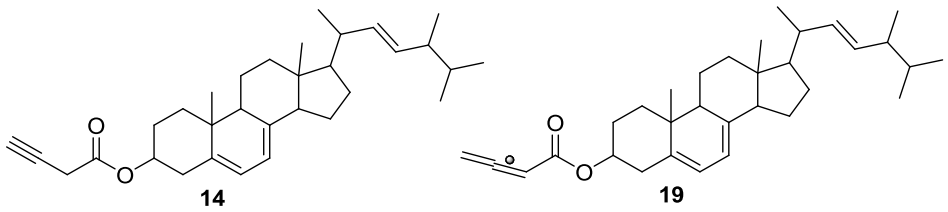
13

Şekil 5. 6. 3-Propinoiloksi- ergosta-5,7,22-trien (13)'ün yapısı

Ergosterol, 2-propinoik asit ile DCC/DMAP varlığında reaksiyona sokuldu. TLC ile çok fazla spotun oluştuğu, ayrıca kolon kromatografisi yapıldığında da ürünün saf olarak izole edilemediği görüldü. Bundan dolayı 2-propinoik asit önce okzalilklorür ile açil klorürüne çevrildi. Daha sonra Michael tipi katılma olmasını engellemek için baz kullanmadan esterleşme reaksiyonu gerçekleştirildi. Ürün izole edildikten sonra; ^{1}H-

NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun 4.72 - 5.01 ppm civarına kayması terminal alkine sahip asidin bağlandığını ispatlamaktadır. ^{13}C-NMR'a bakıldığında 152.5 ppm'de yeni bir karbonil varlığının görülmesi ve 76.4 ppm ile 75.3 ppm'de çıkan alkin karbonlarının varlığı da bize bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Infrared spektrumunda, alkine ait pikler 3284.5 ve 2115.7'de (monosübstitüe alkin), estere ait karbonil piki 1706.9'da görülmektedir. Kütle analizinde ise m/z $C_{31}H_{45}O_2$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 449.3420; bulunan: 449.3419'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.

3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) ve 3-(Büta-2,3-dienoiloksi)ergosta-5,7,22-trien (19)'un sentezi:

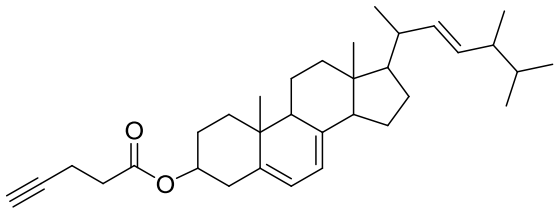


Şekil 5. 7. 3-Bütinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (14) ve 3-(Büta-2,3-dienoiloksi)ergosta-5,7,22-trien (19)'un yapısı

İlk olarak ergosterol, 3-Bütinoik asit ile DCC/DMAP varlığında reaksiyona sokuldu. TLC ile çok fazla spotun oluştuğu görüldü. Kolon kromatografisi yapıldığında da ürün saf olarak izole edilemedi. Bundan dolayı 2-propinoik asit önce okzalilklorür ile açil klorürüne dönüştürüldü. Daha sonra ise bir baz kullanılmadan esterleşme reaksiyonu gerçekleştirildi. Yapılan kolon kromotografisi sonucunda izole edilebilen ürününü TLC si alındığında ürünün iki spottan oluştuğu görüldü. Bu bileşiğin ^{1}H-NMR'ına bakıldığında 3.5 ppm civarındaki pikin 4.8 ppm'e kayması esterleşmenin varlığını göstermektedir. Ayrıca 3.2 ppm'deki pik bütin'e ait metileni göstermekle birlikle ^{13}C-NMR'ında 165.6 ppm'de karbonil piki haricinde 215.9 ppm'de görülen pikin allene ait olması hem alkin hem de allen türevi esterleşme ürünlerinin beraber izole edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte bütine ait metilendeki protonların integrasyon olarak 3 numaralı karbondaki protonla kıyaslandığında 2 katına denk

gelmemesi tek bir ürün değilde karışım olarak izole edildiğini gösteren diğer bir parametredir. İntegrallere bakıldığında az olan ürünün terminal alkin olduğu görüldü.

3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in sentezi:

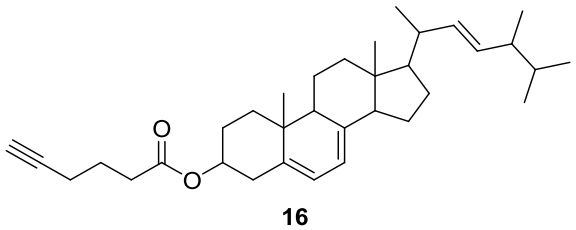


15

Şekil 5. 8. 3-Pentinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (15)'in yapısı

Deneyde DCC/DMAP kullanılarak esterleşme reaksiyonu gerçekleştirildi. Oluşan ürün izole edildiğinde; ^{1}H-NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun 4.66 - 4.85 ppm civarına kayması terminal alkine sahip asidin bağlandığını ispatlamaktadır. ^{13}C-NMR'a bakıldığında 171.4 ppm'de yeni bir karbonil varlığının görülmesi ve 82.8 ppm ile 73.4 ppm'de çıkan alkin karbonlarının varlığı da bize bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Infrared spektrumunda, alkine ait 3299.1, 2121.8'deki pikler ve estere ait karbonil piki 1728.3 da görülmektedir. Kütle analizinde ise m/z $C_{33}H_{49}O_2$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 477.3733; bulunan: 477.3734'dır. Bu veriler yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.

3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın sentezi:



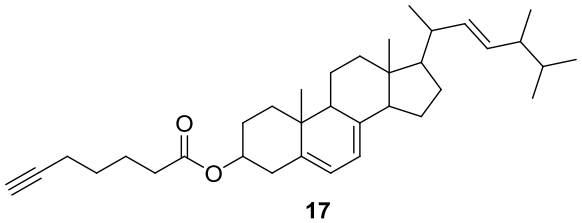
16

Şekil 5. 9. 3-Heksinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (16)'nın yapısı

Deneyde DCC/DMAP kullanılarak esterleşme reaksiyonu gerçekleştirildi. Oluşan ürün izole edildiğinde; ^{1}H-NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet

olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun 4.57 - 4.79 ppm civarına kayması terminal alkine sahip asidin bağlandığını ispatlamaktadır. ^{13}C-NMR'a bakıldığında 172.7 ppm'de yeni bir karbonil varlığının görülmesi ve 83.6 ppm ile 73.0 ppm'de çıkan alkin karbonlarının varlığı da bize bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Infrared spektrumunda, alkine ait 3262.7, 2118'deki pikler ve estere ait karbonil piki 1727.7 da görülmektedir. Kütle analizinde ise m/z $C_{34}H_{51}O_2$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 491.3889; bulunan: 491.3912'dır. Bu veriler yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.

3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin sentezi:

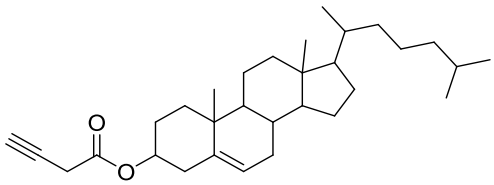


17

Şekil 5. 10. 3-Heptinoiloksi-ergosta-5,7,22-trien (17)'nin yapısı

Deneyde DCC/DMAP kullanılarak esterleşme reaksiyonu gerçekleştirildi. Oluşan ürün izole edildiğinde; ^{1}H-NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun 4.62 - 4.84 ppm civarına kayması terminal alkine sahip asidin bağlandığını ispatlamaktadır. ^{13}C-NMR'a bakıldığında 173.0 ppm'de yeni bir karbonil varlığının görülmesi ve 84.2 ppm ile 72.9 ppm'de çıkan alkin karbonlarının varlığı da bize bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Infrared spektrumunda, alkine ait 3310.9, 2118.1'deki pikler ve estere ait karbonil piki 1733.7 da görülmektedir. Kütle analizinde ise m/z $C_{35}H_{53}O_2$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 505.4046; bulunan: 505.4051'dir. Bu veriler yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.

3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in sentezi:

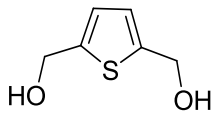


18

Şekil 5. 11. 3-(4-Bütinoiloksi)-kolest-5-en (18)'in yapısı

DCC/DMAP varlığında allen türevi bileşik elde edilmişti. Bu yüzden okzalil klorür ile açil kloürür üzerinden yine reaksiyon gerçekleştirildi. Oluşan ürün izole edildiğinde; ^{1}H-NMR spektrumunda 3.5 ppm civarındaki multiplet olarak gördüğümüz 3 numaralı karbondaki protonun 4.68 ppm civarına kayması, 2.21 (brs, 1H)' nin varlığı alkin protonunu ve (3.28 brs, 2H) terminal alkine sahip asidin bağlandığını ispatlamaktadır. ^{13}C-NMR'a bakıldığında 167.5 ppm'de yeni bir karbonil varlığının görülmesi ve 76.1 ppm ile 75.7 ppm'de çıkan alkin karbonlarının varlığı da bize bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Infrared spektrumunda, alkine ait 3266.4, 2135.5'deki pikler ve estere ait karbonil piki 1733.9 da görülmektedir. Kütle analizinde ise m/z $C_{31}H_{48}O_2$ $(M+Na)^+$ için hesaplanan: 475.3552; bulunan: 475.3540'dır. Bu veriler yapının oluştuğunu ispatlamaktadır.

2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (21)'in sentezi:

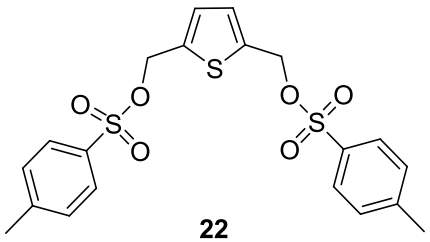


21

Şekil 5. 12. 2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen (21)'in yapısı

2,5-Tiyofendikarboksilik asit molekülünü $LiAlH_4$ ile indirgeyerek tiyofen grubu üzerinde alkol grupları oluşturuldu. Bileşiğin ^{1}H-NMR'ı alındığında 4.8 ppm'deki metilen protonlarının varlığı yapının oluştuğunu göstermiştir.

2,5-Bis(p-toluensülfonoksi metil)tiyofen (22)'nin sentezi:

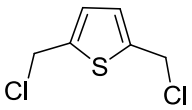


22

Şekil 5. 13. 2,5-Bis(p-toluensülfonoksimetil)tiyofen (22)'nin yapısı

2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen üzerinde ayrılan grup oluşturmak için Tosilklorür ile bazik ortamda reaksiyona sokuldu. Oluşan ham ürünün ^{1}H-NMR'ı alındığında 2.5 ppm'deki tosil köküne ait metillerin görülmesi, ve aromatik bölgede ise 7.94 ve 7.42 ppm'de iki adet dubletin görülmesi yapının oluştuğunu ispatlamaktadır fakat ürün NMR alındıktan hemen sonra çözünmez bir halde katılaştı. Çözünebilir katılar kolon kromatografisi ile saflaştırmaya çalışıldı fakat sadece başlangıç ürünü izole edilebildi.

2,5-Bis(klorometil)tiyofen (23)'ün sentezi:

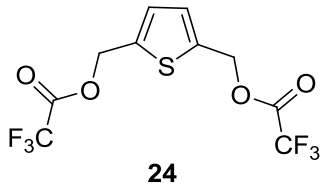


23

Şekil 5. 14. 2,5-Bis(klorometil)tiyofen (23)'ün yapısı

Tosil kökünün çok kararsız olması ve ürünün bozulmasından dolayı okzalil klorür ile klorlama reaksiyonu denendi. Reaksiyon sonunda oluşan ham ürün izole edildiğinde 6.93 ppm'de Tiyofen halkasına ait 2 proton ve metilen köprülerindeki protonların ise 4.76 ppm'de 4 proton olarak görülmesi ürünün oluştuğunu gösterdi. Fakat ürünün karışım halinde bulunmasından ve kolay bozunmasından dolayı kullanılamadı.

2,5-Bis(trifloroasetoksi metil)tiyofen (24)'ün sentezi:

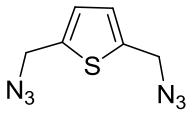


24

Şekil 5. 15. 2,5-Bis(trifloroasetoksimetil)tiyofen (24)'ün yapısı

2,5-Bis(hidroksimetil)tiyofen üzerinde ayrılan grup oluşturmak için Trifloroasetikanhidrid ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda oluşan ürün sadece saf su ile ekstrakta edildi. Ham ürünün ^{1}H-NMR'ı alındığında 7.12 ppm'de tiyofen halkasına ait 2 protonun olduğu, 5.48 ppm'de ise metilenlere ait 4 protonun olduğu görüldü. Oluşan ürün ekstra bir saflaştırma yapılmadan diğer reaksiyonda kullanıldı.

2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in sentezi:

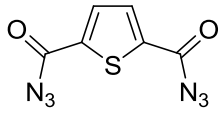


25

Şekil 5. 16. 2,5-Bis(azürometil)tiyofen (25)'in yapısı

Bileşik 24'ün üzerine NaN_3'ün aşırısı eklenip aseton içerisinde reaksiyona sokuldu. Ürünün oluştuğu fakat verimin oldukça düşük olduğu görüldü. Verimi artırmak için çözücü olarak asetonitril kullanıldığında verimin önemli derecede arttığı gözlendi. Oluşan ürün izole edildikten sonra; ^{1}H-NMR'ında 6.95 ppm'de tiyofene ait 2 proton ve 5.48 ppm'de çıkan trifilat bağlı metilenlerin 4.48 ppm'e kayması yapının oluştuğunu doğruladı. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise 138.7, 127.5 ve 49.5 ppm'de 3 karbonun olduğu görüldü. Ayrıca IR spektrumundaki 2086'daki azür piki yapının oluştuğunu göstermektedir. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_6H_7N_6S$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 195.0453; bulunan: 195.0440'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis(azürokarbonil)tiyofen (27)'nin sentezi:

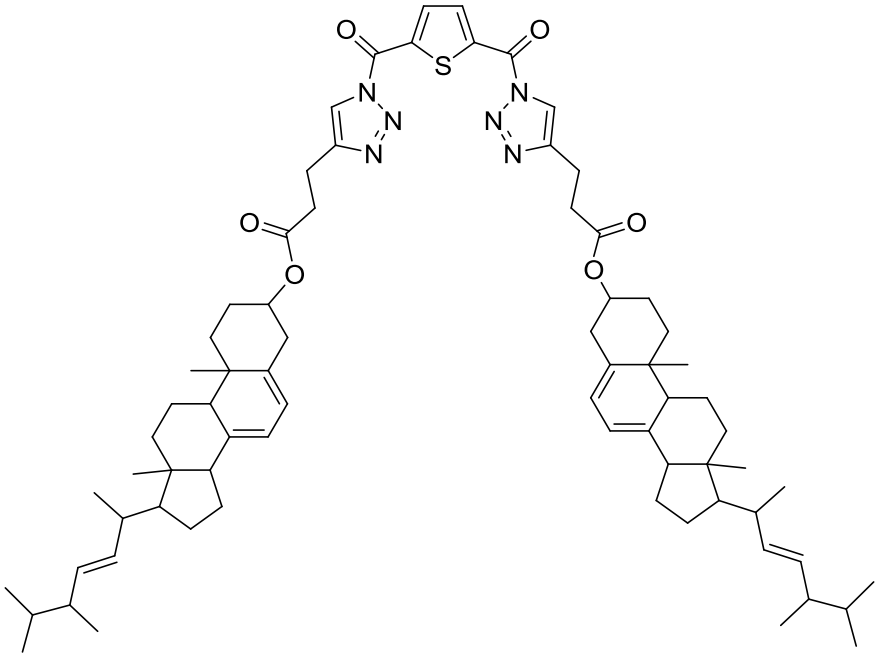


27

Şekil 5. 17. 2,5-Bis(azürokarbonil)tiyofen (27)'nin yapısı

2,5-Tiyofendikarboksilik asit ilk olarak okzalil klorür ile asit klorürüne çevrildi. Taze hazırlanmış açil klorür bekletilmeden NaN_3 ile reaksiyona sokuldu ve 2,5-Tiyofenkarbonilazür elde edildi. ^{1}H-NMR'ında 7.71 ppm'deki singlet pikin varlığı yapının oluştuğunu gösterdi.

2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-oksometil]tiyofen (28)'in sentezi:

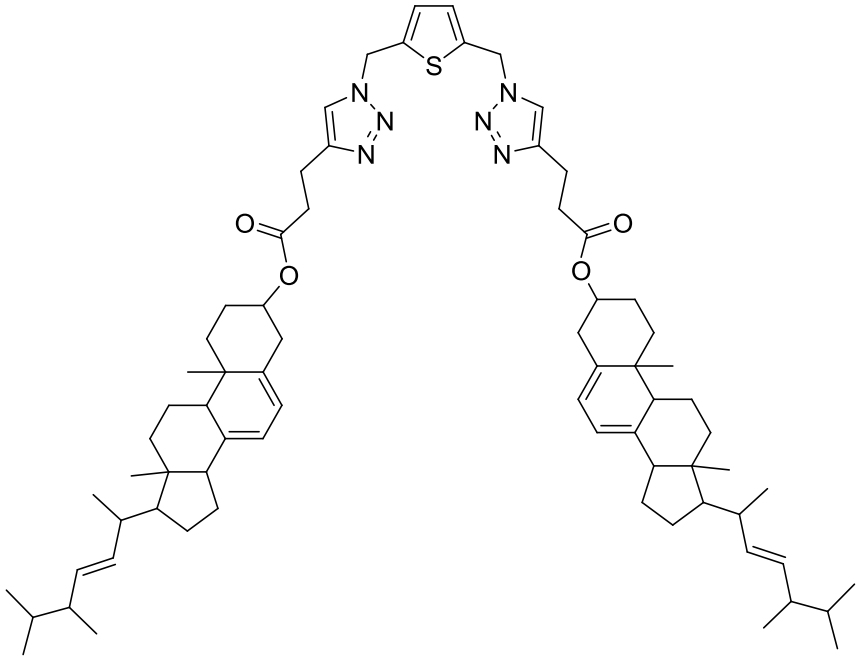


28

Şekil 5. 18. Elde edilemeyen 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-oksometil]tiyofen (28)'in yapısı

2,5-Tiyofendikarbonilazür sentezlendikten sonra klik reaksiyonu için deneme yapıldı. Fakat TLC'de başlangıç maddeleri dışında hiçbir spotun oluşmadığı görüldü.

2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un sentezi:



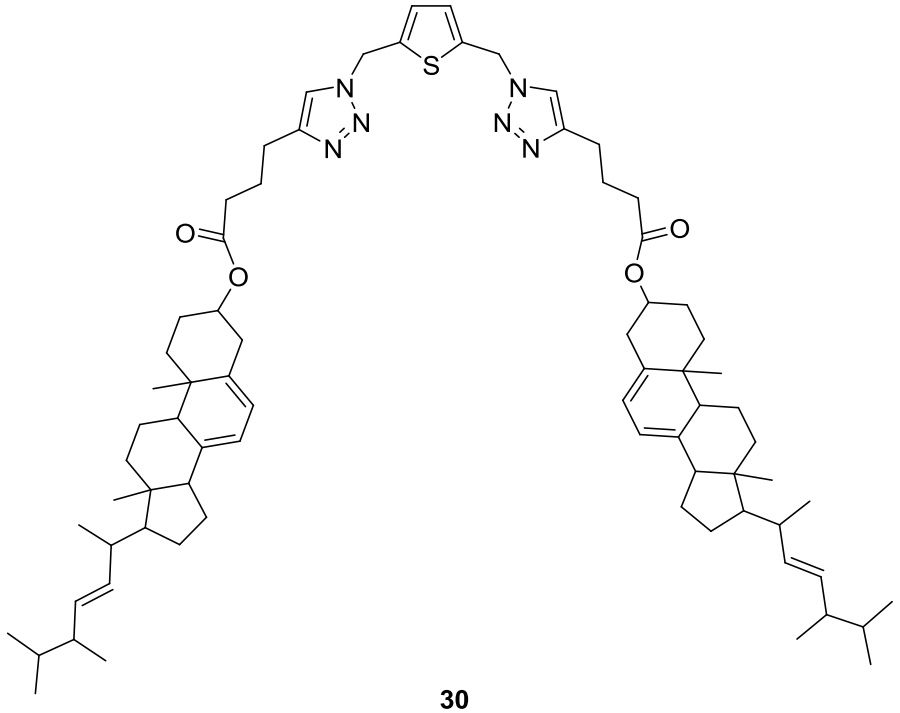
29

Şekil 5. 19. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (29)'un yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.35 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.48 ppm'de görülen tiyofen halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.59 ppm e kayarak ergosterolün vinilik protonları ile örtüştüğü proton integralinin artmasından anlaşılmıştır. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede ergosterol ve tiyofen yapılarına ait piklerin dışında triazol halkasına ait 147 ve 120.9 ppm'deki iki pikin ortaya çıktığı görüldü. IR spektrumunda 2086 daki azüre ait pikin kaybolması ve triazol halkasına ait N=N çiftli bağ pikinin 1337'de görülmesi yapıyı doğrulamaktadır. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{72}H_{103}N_6O_4S$

$(M+H)^+$ için hesaplanan: 1147.7762; bulunan: 1147.7751'dır. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un sentezi:



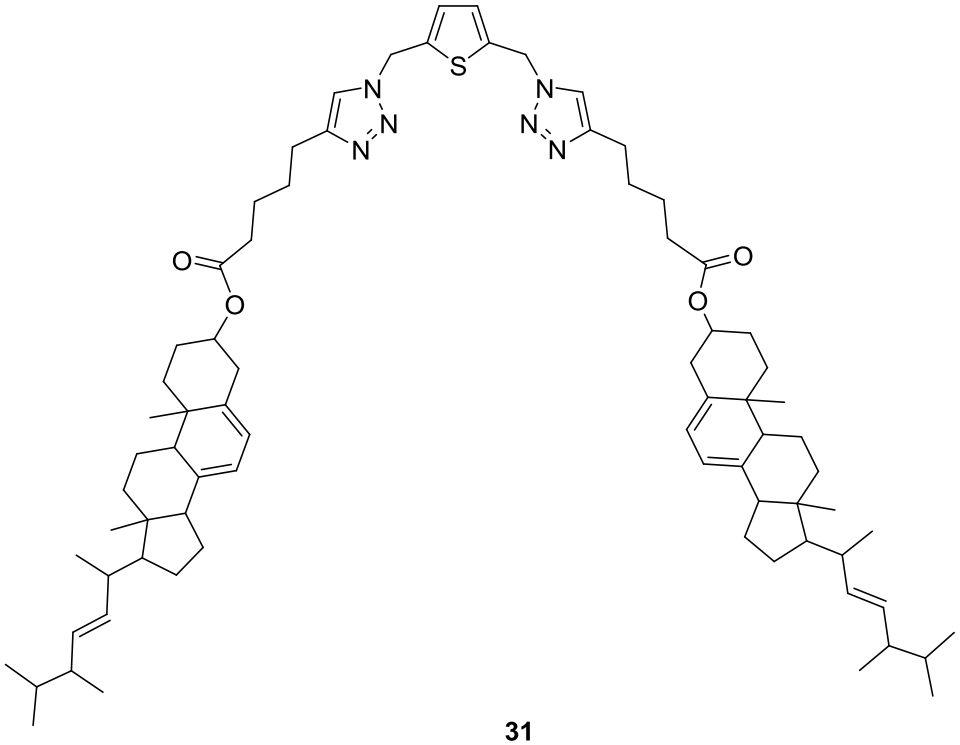
30

Şekil 5. 20. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (30)'un yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.32 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.48 ppm'de görülen tiyofen halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.61 ppm e kayarak ergosterolün vinilik protonları ile örtüştüğü proton integralinin artmasından anlaşılmıştır. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede ergosterol ve tiyofen yapılarına ait piklerin dışında triazol halkasına ait 148.1 ve 120.8 ppm'deki iki pikin ortaya çıktığı görüldü. IR spektrumunda 2086 daki azüre ait pikin kaybolması ve triazol halkasına ait N=N çiftli bağ pikinin 1324.8'de görülmesi yapıyı doğrulamaktadır. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{74}H_{107}N_6O_4S$

$(M+H)^+$ için hesaplanan: 1175.8075; bulunan: 1175.8075'dır. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in sentezi:



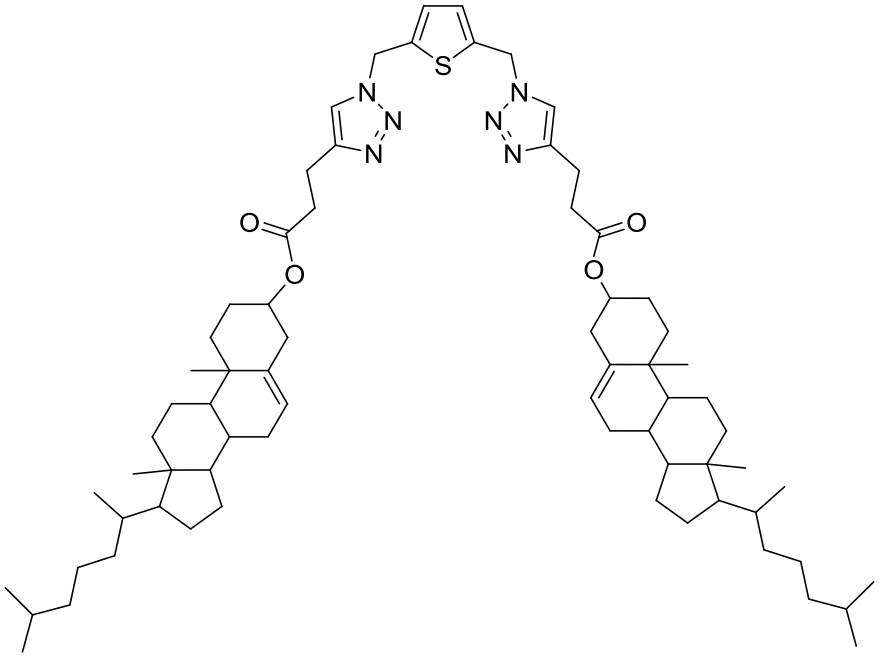
31

Şekil 5. 21. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (31)'in yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.29 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.48 ppm'de görülen tiyofen halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.59 ppm e kayarak ergosterolün vinilik protonları ile örtüştüğü proton integralinin artmasından anlaşılmıştır. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede ergosterol ve tiyofen yapılarına ait piklerin dışında triazol halkasına ait 148.7 ve 120.7 ppm'deki iki pikin ortaya çıktığı görüldü. IR spektrumunda 2086 daki azüre ait pikin kaybolması ve triazol halkasına ait N=N çiftli bağ pikinin 1324'de görülmesi yapıyı doğrulamaktadır. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{76}H_{111}N_6O_4S$

$(M+H)^+$ için hesaplanan: 1203.8388; bulunan: 1203.8402'dır. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin sentezi:



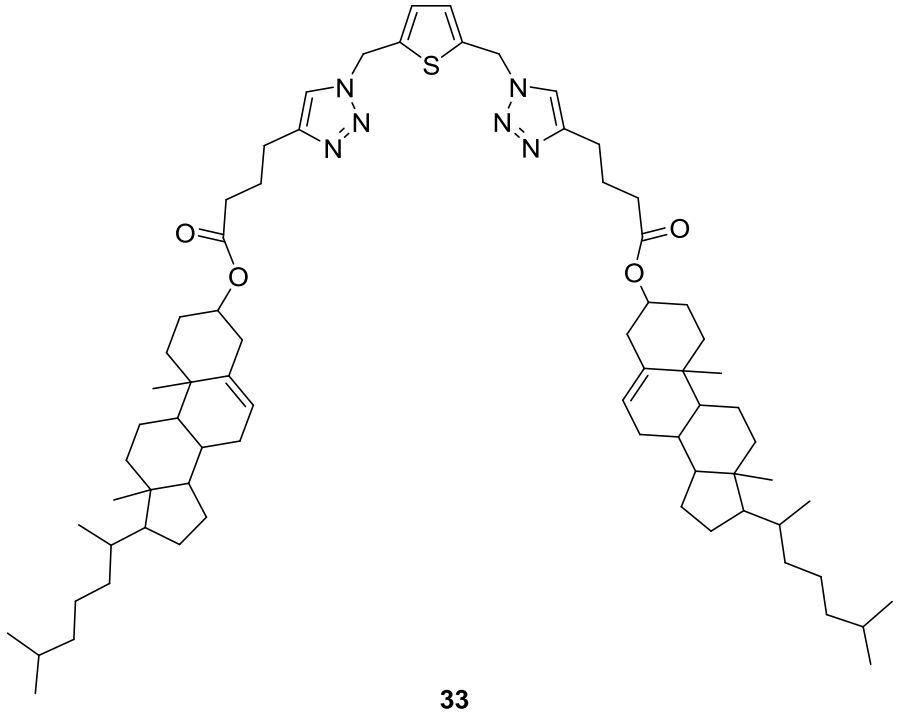
32

Şekil 5. 22. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (32)'nin yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.36 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.48 ppm'de görülen tiyofen halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.58 ppm'e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede kolesterol ve tiyofen yapılarına ait 5 pikin görülmesi iki pikin üst üste çakıştığını düşündürmektedir. IR spektrumunda 2086 daki azüre ait pikin kaybolması ve triazol halkasına ait N=N çiftli bağ pikinin 1336.6'da görülmesi yapıyı doğrulamaktadır. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{70}H_{107}N_6O_4S$ $(M+H)^+$ için

hesaplanan: 1127.8075; bulunan: 1127.8060'dır. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün sentezi:



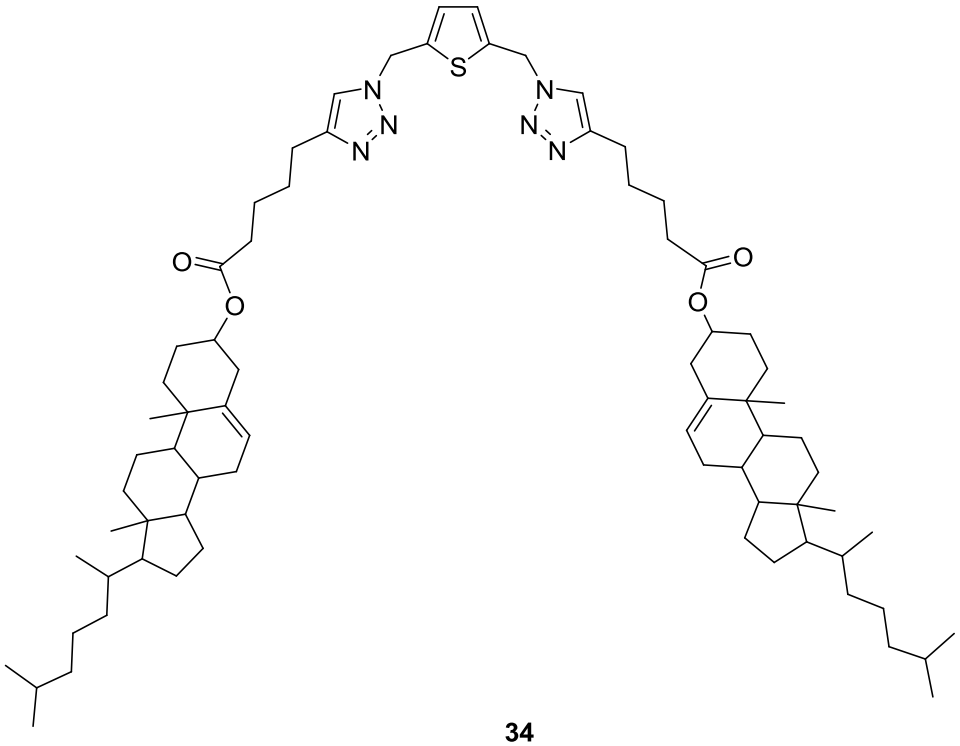
33

Şekil 5. 23. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (33)'ün yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve Sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.33 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.48 ppm'de görülen tiyofen halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.62 ppm'e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede kolesterol ve tiyofen yapılarına ait 5 pikin görülmesi iki pikin üst üste çakıştığını düşündürmektedir. IR spektrumunda 2086 daki azüre ait pikin kaybolması ve triazol halkasına ait N=N çiftli bağ pikinin 1353.2'de görülmesi yapıyı doğrulamaktadır. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{72}H_{111}N_6O_4S$ $(M+H)^+$ için

hesaplanan: 1155.8388; bulunan: 1155.8319'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün sentezi:



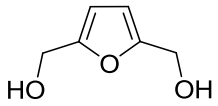
34

Şekil 5. 24. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (34)'ün yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve Sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.30 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.48 ppm'de görülen tiyofen halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.60 ppm'e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede kolesterol ve tiyofen yapılarına ait 5 pikin görülmesi iki pikin üst üste çakıştığını düşündürmektedir. IR spektrumunda 2086 daki azüre ait pikin kaybolması ve triazol halkasına ait N=N çiftli bağ pikinin 1320.2'de görülmesi yapıyı doğrulamaktadır. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{74}H_{115}N_6O_4S$ $(M+H)^+$ için

hesaplanan: 1183.8701; bulunan: 1183.8702'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis(hidroksimetil)furan (36)'nın sentezi:

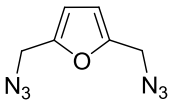


36

Şekil 5. 25. 2,5-Bis(hidroksimetil)furan (36)'nın yapısı

2,5-Furandikarboksilik asit $LiAlH_4$ ile THF içerisinde reflüks ile indirgendi, fakat ürün verimi çok düşüktü. Bu yüzden oda sıcaklığında daha ılımlı bir indirgen ve kolayca indirgenebilecek 5-(hidroksimetil)furfural kullanıldı. Reaksiyon sonunda izole edilen ürünün ^{1}H-NMR'ında 6.24 ppm'de furan halkasına ait 2 proton ve 4.49 ppm'de metilen köprülerinin oluştuğunu gösteren 4 proton görüldü.

2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un sentezi:

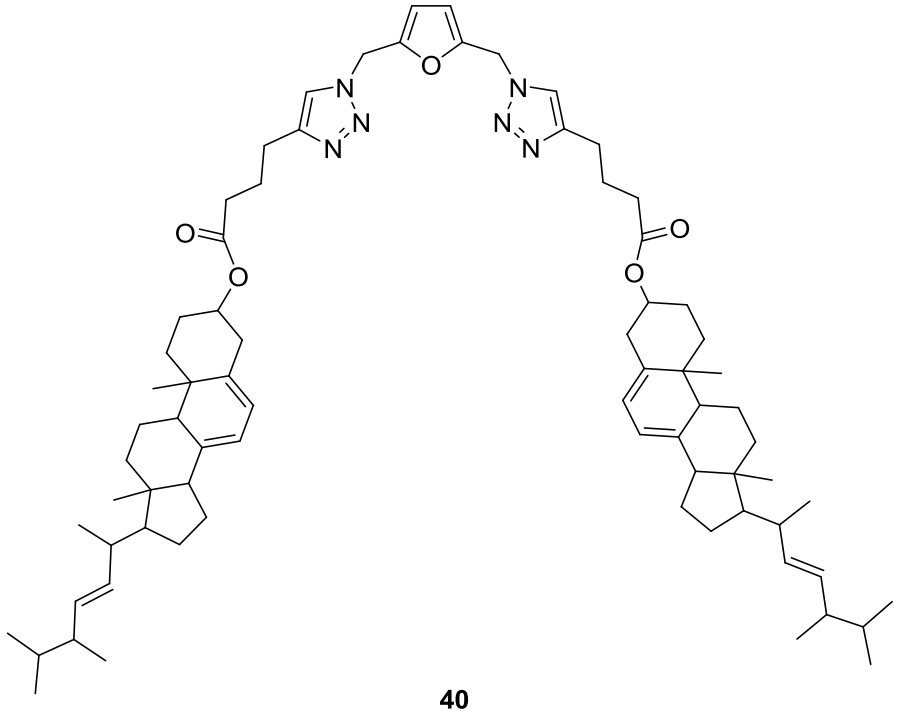


39

Şekil 5. 26. 2,5-Bis(azürometil)furan (39)'un yapısı

Tiyofen molekülünde olduğu gibi 2,5-Furandimetanol Trifloroasetikanhidrid ile reaksiyona sokuldu ve hemen ardından NaN_3 ile muamele edildi. Reaksiyon sonunda oluşan ürün izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 6.34 ppm'de furan halkasına ait 2 proton ve 4.31 ppm'de ise metilen protonlarına ait 4 proton görüldü. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise 150.1, 110.4 ve 47.2 ppm'de 3 karbonun olduğu görüldü. Ayrıca IR spektrumuna baktığımızda 2086'deki azür piki ise yapının oluştuğunu göstermektedir. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_6H_7N_6O$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 179.0681; bulunan: 179.0717'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın sentezi:

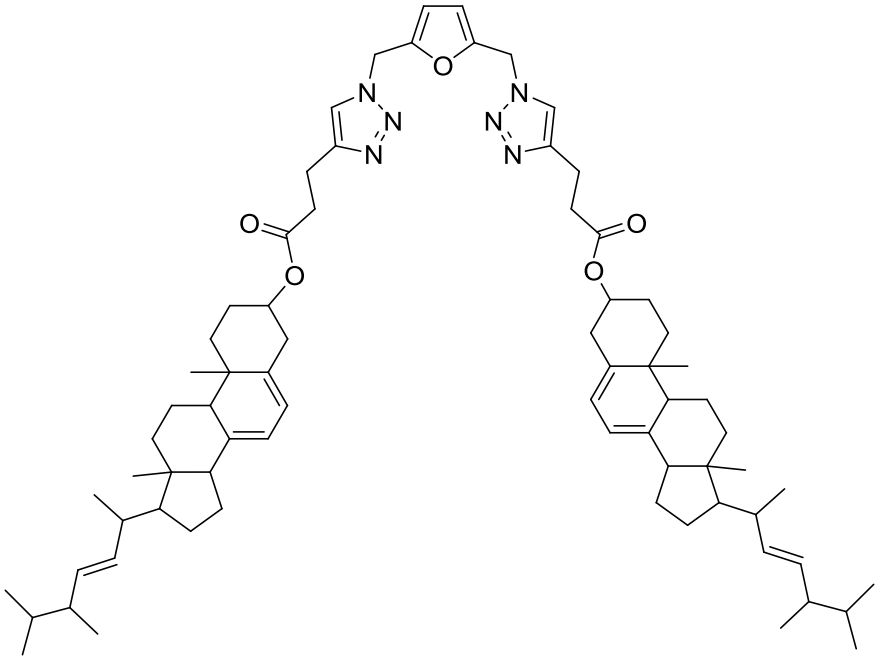


40

Şekil 5. 27. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (40)'ın yapısı

Diklorometan içerisinde oda sıcaklığında yapılan reaksiyonda ürün oluşmadığından sadece DMF kullanılarak reaksiyon 50 °C'de gerçekleştirildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.34 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.31 ppm'de görülen furan halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.47 ppm'e kayarak ergosterolün vinilik protonları ile örtüştüğü proton integralinin artmasından anlaşılmıştır. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede ergosterol ve furan yapılarına ait piklerin dışında triazol halkasına ait 148 ve 121 ppm'deki iki pikin ortaya çıktığı görüldü. IR spektrumuna bakıldığında 2086'daki azüre ait pikin kaybolması ve 1339.3'de triazol halkasına ait N=N bağına ait pikin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{74}H_{107}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1159.8303; bulunan: 1159.8285'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in sentezi:

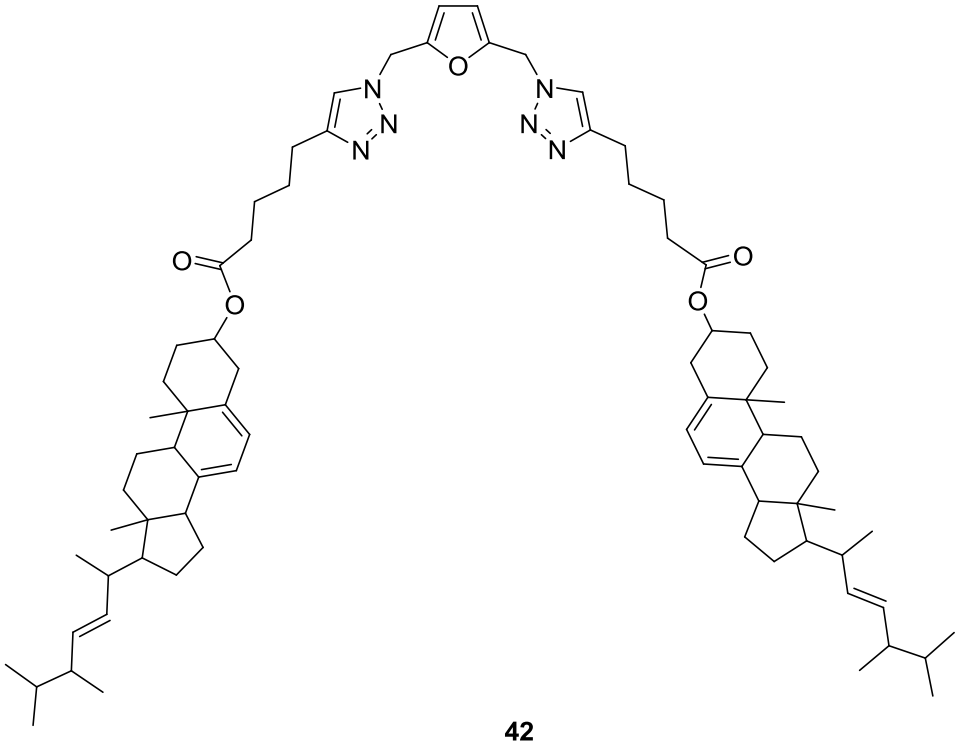


41

Şekil 5. 28. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (41)'in yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.36 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.31 ppm'de görülen furan halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.45 ppm'e kayarak ergosterolün vinilik protonları ile örtüştüğü proton integralinin artmasından anlaşılmıştır. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede ergosterol ve furan yapılarına ait piklerin dışında triazol halkasına ait 147.2 ve 121.4 ppm'deki iki pikin ortaya çıktığı görüldü. IR spektrumuna bakıldığında 2086'daki azüre ait pikin kaybolması ve 1326.5'de triazol halkasına ait N=N bağına ait pikin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{72}H_{103}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1131.7990; bulunan: 1131.7983'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin sentezi:

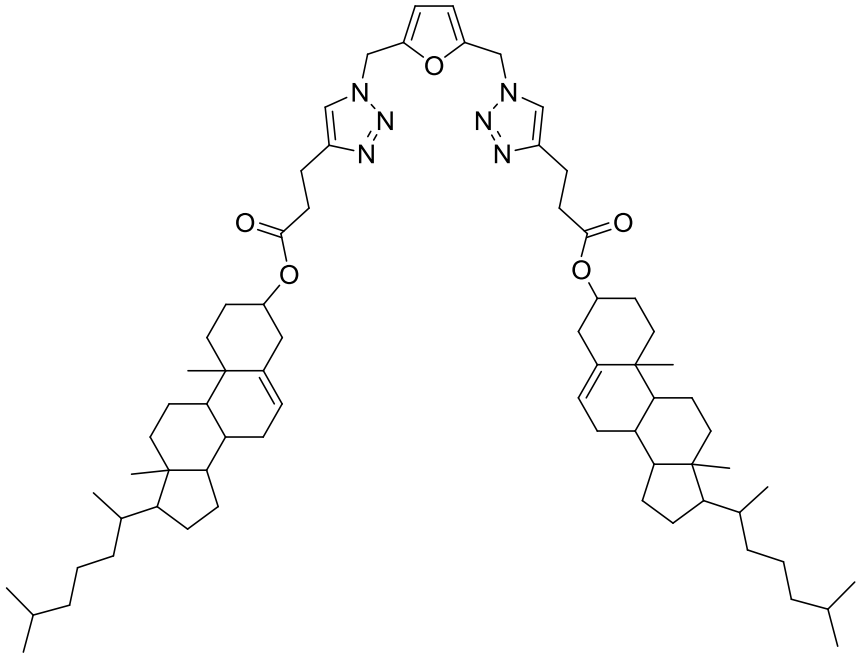


42

Şekil 5. 29. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (42)'nin yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.34 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.31 ppm'de görülen furan halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.46 ppm'e kayarak ergosterolün vinilik protonları ile örtüştüğü proton integralinin artmasından anlaşılmıştır. ^{13}C-NMR'a baktığımızda teoride 11 pikin görülmesi beklenmekteyken 9 pikin çıkması 2 pikin üst üste çakıştığın düşündürmektedir. IR spektrumuna bakıldığında 2086'daki azüre ait pikin kaybolması ve 1324'de triazol halkasına ait N=N bağına ait pikin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{76}H_{111}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1187.8616; bulunan: 1187.8604'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün sentezi:

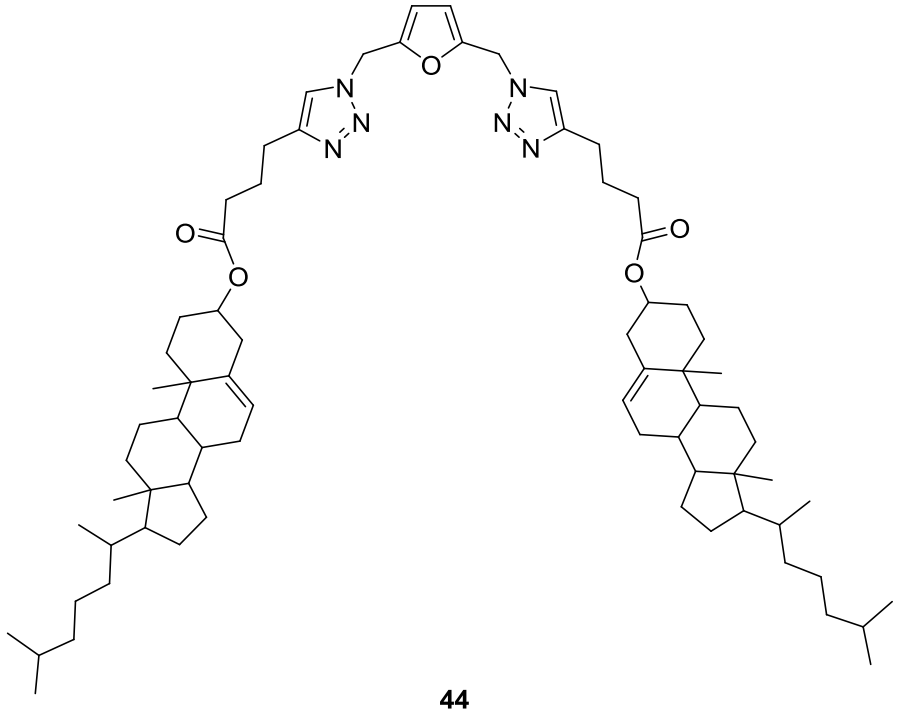


43

Şekil 5. 30. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-propanoat-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (43)'ün yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.37 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.31 ppm'de görülen furan halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.45 ppm'e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede kolesterol ve furan yapılarına ait piklerin dışında triazol halkasına ait 147.9 ve 121.4 ppm'deki iki pikin ortaya çıktığı görüldü. IR spektrumuna bakıldığında 2086'daki azüre ait pikin kaybolması ve 1338.2'de triazol halkasına ait N=N bağına ait pikin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{70}H_{107}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1111.8303; bulunan: 1111.8302 'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün sentezi:

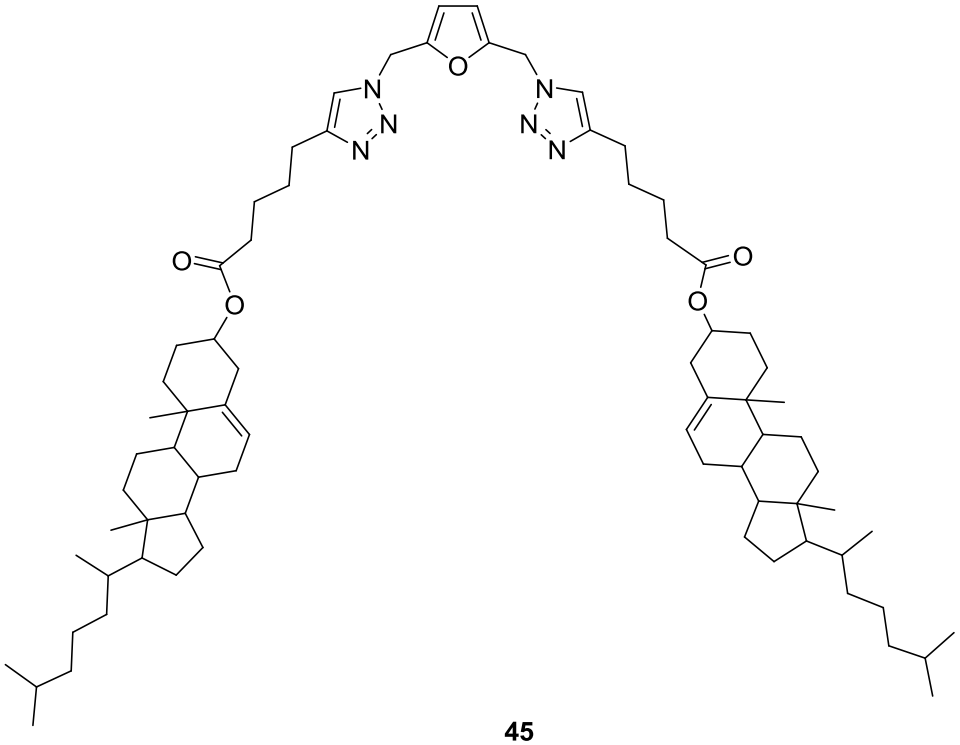


44

Şekil 5. 31. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-bütanoat-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (44)'ün yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.34 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.31 ppm'de görülen furan halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.47 ppm'e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede kolesterol ve furan yapılarına ait piklerin dışında triazol halkasına ait 147.1 ve 120.1 ppm'deki iki pikin ortaya çıktığı görüldü. IR spektrumuna bakıldığında 2086'daki azüre ait pikin kaybolması ve 1325.4'de triazol halkasına ait N=N bağına ait pikin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{72}H_{111}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1139.8616; bulunan: 1139.8590'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in sentezi:

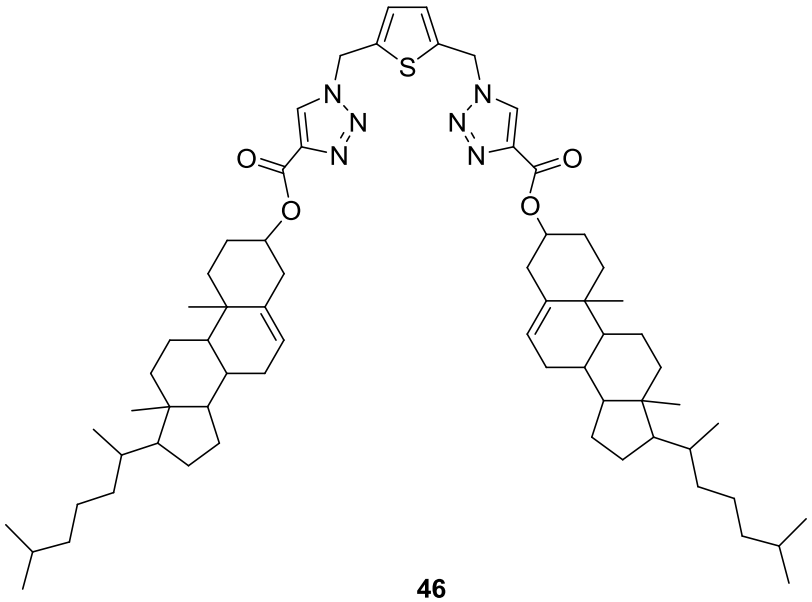


45

Şekil 5. 32. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-pentanoat-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (45)'in yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda sentezlenen bileşik izole edildi. İzole edilen bileşiğin ^{1}H-NMR'ında 7.32 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.31 ppm'de görülen furan halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.46 ppm'e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede kolesterol ve furan yapılarına ait piklerin dışında triazol halkasına ait 148.6 ve 120.9 ppm'deki iki pikin ortaya çıktığı görüldü. IR spektrumuna bakıldığında 2086'daki azüre ait pikin kaybolması ve 1320.8'de triazol halkasına ait N=N bağına ait pikin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir. Kütle spektrumuna bakıldığında m/z $C_{74}H_{115}N_6O_5$ $(M+H)^+$ için hesaplanan: 1167.8929; bulunan: 1167.8936'dur. Bu veriler yapının oluştuğunu saptamaktadır.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (46)'nın Sentezi

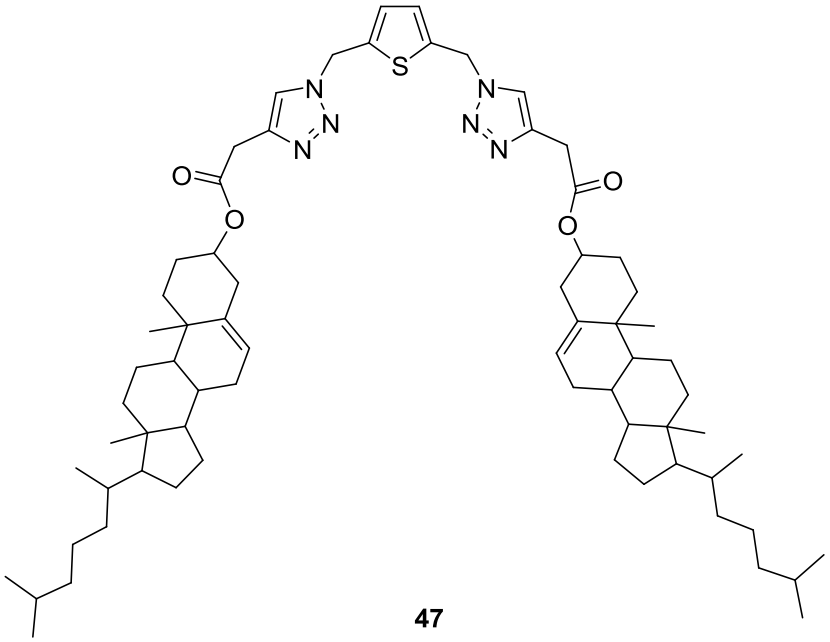


46

Şekil 5. 33. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (46)'nın yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. ^{1}H-NMR'ında 8.05 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.48 ppm'de görülen tiyofen halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.71 ppm e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'ı çok iyi çözünmediğinden alınamadı. IR spektrumunda 2086 daki azüre ait pikin çok az miktarda görülmesi kolesterolün hem iki hemde tek koldan bağlandığını göstermektedir. Ayrıca triazol halkasına ait N=N çiftli bağ pikinin 1341.2'da görülmesi yapıyı doğrulamaktadır.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (47)'nin Sentezi

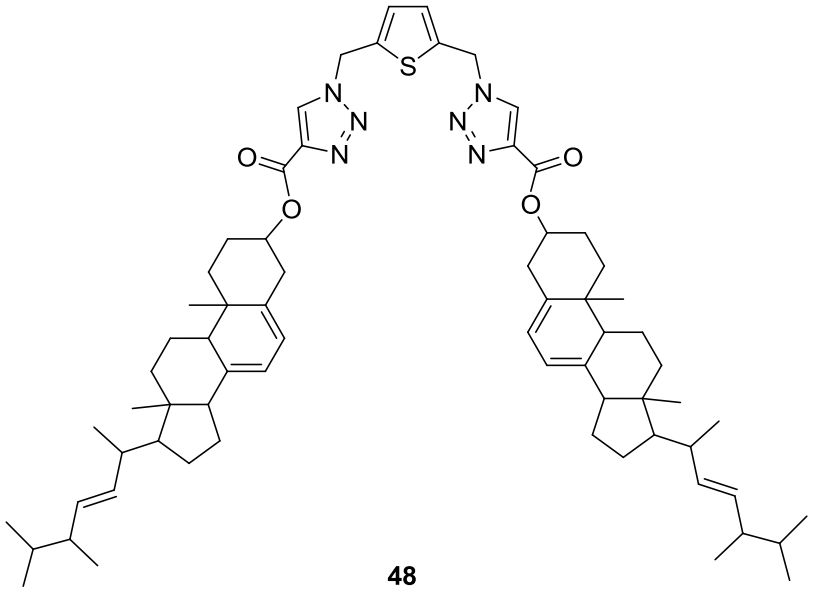


47

Şekil 5. 34. Elde edilemeyen 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (47)'nin yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Fakat herhangi bir ürünün olşmadığı görüldü.

2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (48)'in sentezi

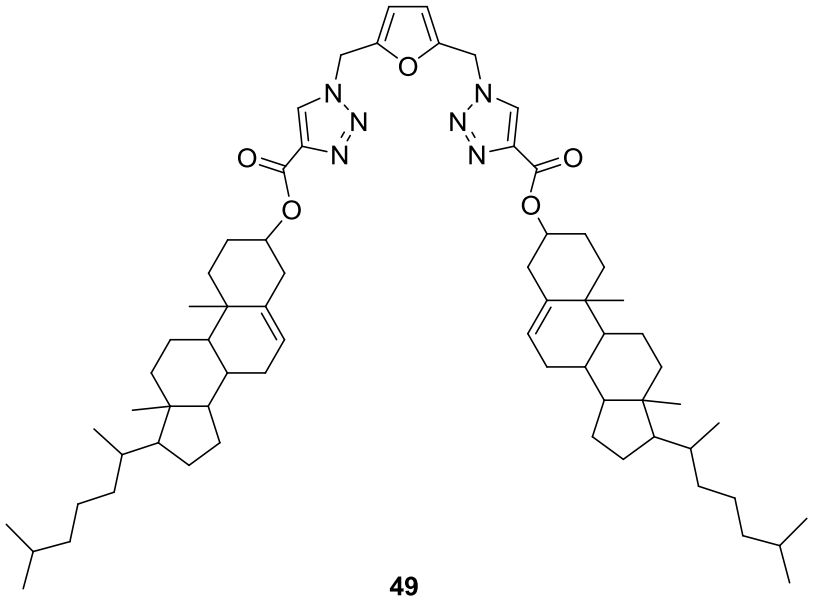


48

Şekil 5. 35. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]tiyofen (48)'in yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. ^{1}H-NMR'ında 8.05 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.48 ppm'de görülen tiyofen halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.72 ppm e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'ı ürünün çok iyi çözünmemesinden dolayı alınamadı. IR spektrumunda 2086 daki azüre ait pikin çok az miktarda görülmesi kolesterolün hem iki hemde tek koldan bağlandığını göstermektedir. Ayrıca triazol halkasına ait N=N çiftli bağ pikinin 1348.6'da görülmesi yapıyı doğrulamaktadır.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un Sentezi

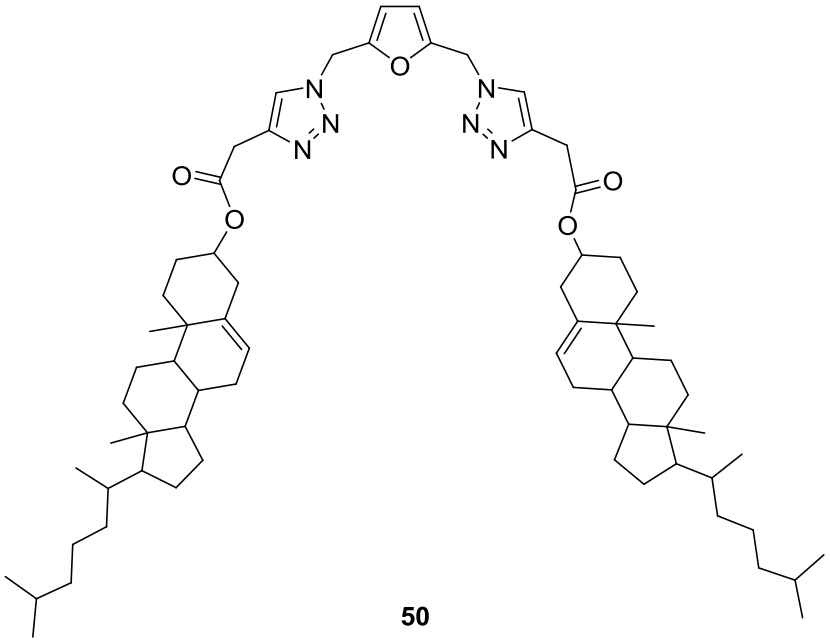


49

Şekil 5. 36. 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (49)'un yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. ^{1}H-NMR'ında 8.08 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.31 ppm'de görülen furan halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.59 ppm'e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'a baktığımızda ise aromatik bölgede kolesterol ve furan yapılarına ait piklerin dışında triazol halkasına ait 148.4 ve 123.2 ppm'deki iki pikin ortaya çıktığı görüldü. IR spektrumuna bakıldığında 2086'daki azüre ait pikin kaybolması ve 1334.4'de triazol halkasına ait N=N bağına ait pikin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir.

2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (50)'in Sentezi

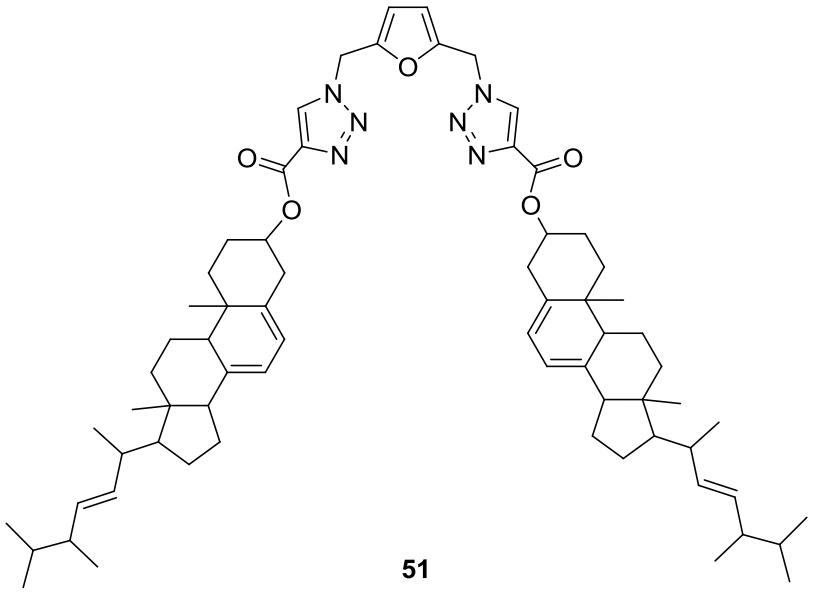


50

Şekil 5. 37. Elde edilemeyen 2,5-Bis[(4-(kolest-5-en-3-il-asetat-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (50)'nin yapısı

Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Fakat herhangi bir ürünün olşmadığı görüldü.

2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (51)'nin Sentezi



51

Şekil 5. 38. 2,5-Bis[(4-(ergosta-5,7,22-trien-3-il-format-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metil]furan (51)'in yapısı

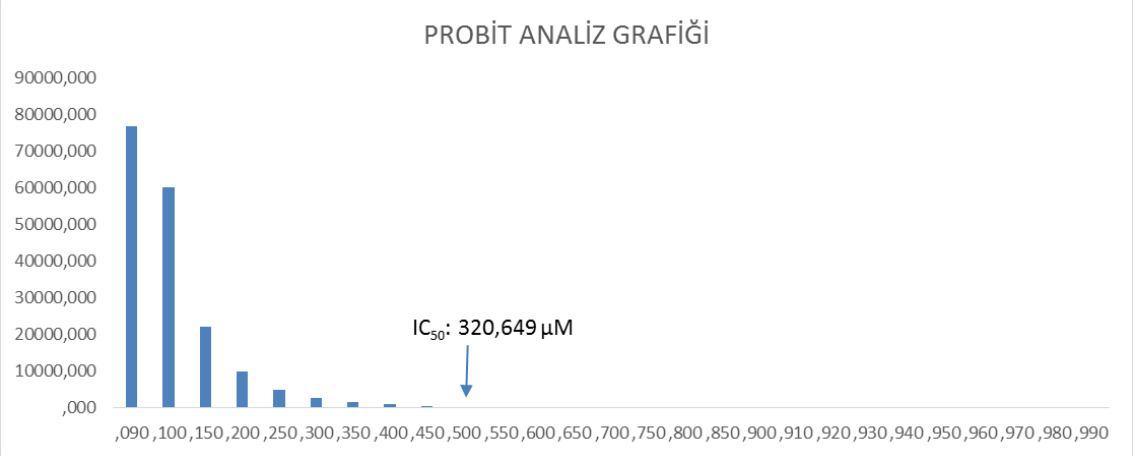
Deneyde $CuSO_4.5H_2O$ ve sodyum askorbat kullanılarak klik reaksiyonu gerçekleştirildi. ^{1}H-NMR'ında 8.06 ppm'de oluşan triazol halkalarına ait aromatik protonlar (2H) gözlendi. Başlangıç maddesinde daha önce 4.31 ppm'de görülen furan halkasına bağlı metilen protonlarının (4H) 5.57 ppm'e kaydığı görüldü. ^{13}C-NMR'ı çok iyi çözünmediğinden alınamadı. IR spektrumuna bakıldığında 2086'daki azüre ait pikin kaybolması ve 1334.8'de triazol halkasına ait N=N bağına ait pikin varlığı yapının oluştuğunu göstermektedir.

5.1. Anti-Kanser ve Sitotoksisite Test Sonuçları

7, **9**, **11**, **15**, **16**, **17**, **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **40**, **41**, **42**, **43**, **44**, **45** numaralı maddeleri HT29 insan kolon kanseri ve MEF fibroblast sağlıklı hücreler üzeridne test edilmiştir. Testlerin uygulanmasında metod kısmında belirtildiği şekilde maddeler 31,25-500 µM doz aralığında ve 5 farklı dozda test edilmiştir. Uygulama yapılan HT29

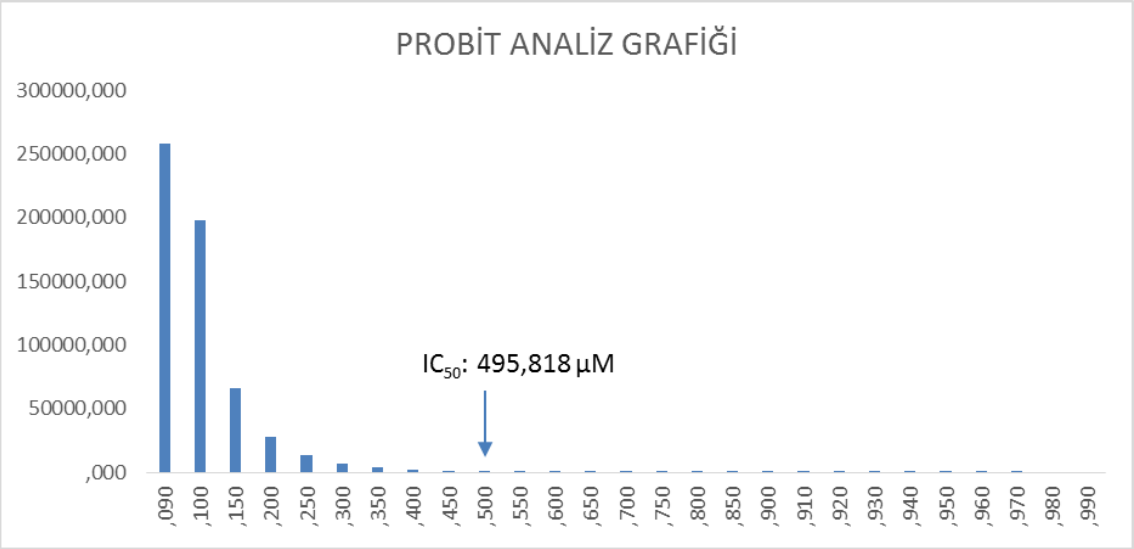
ve MEF hücreleri karbondioksitli ortamda kültüre alınmış ve maddelerin 48 saat sonunda hücreler üzerindeki canlılık oranı bulunmuştur.

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **7** numaralı maddenin 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 70,33 ±0,042 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 44,06 ±0,037' si canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 320,649 µM olduğu bulundu (Şekil 5.39).



Şekil 5. 39. HT29 hücre hattı ile **7**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

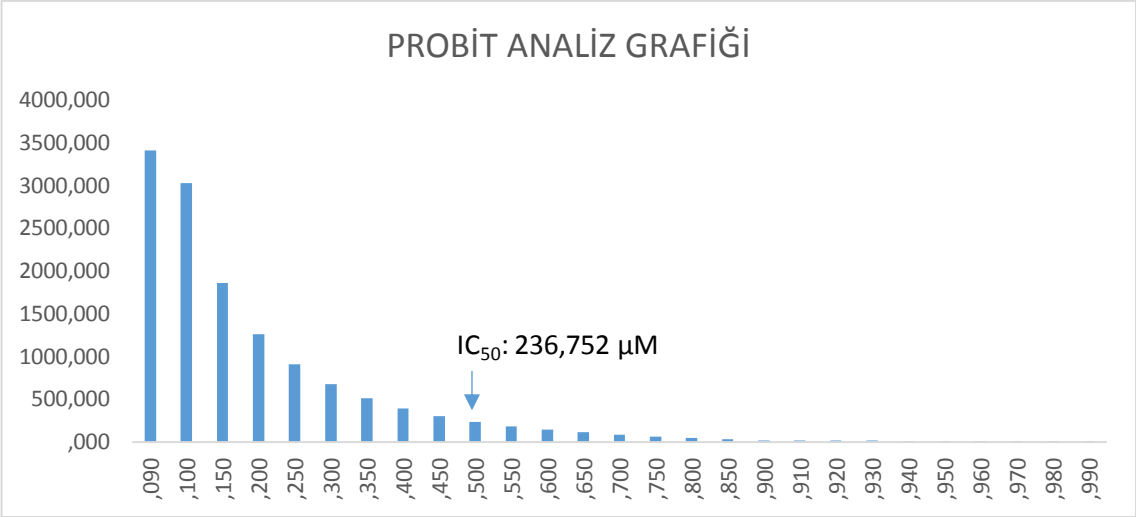
HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **9** numaralı maddenin 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonunda % 73,39 ±0,031 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 49,26±0,040' ı canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 495,818 µM olduğu bulundu (Şekil 5.40).



Şekil 5. 40. HT29 hücre hattı ile **9**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

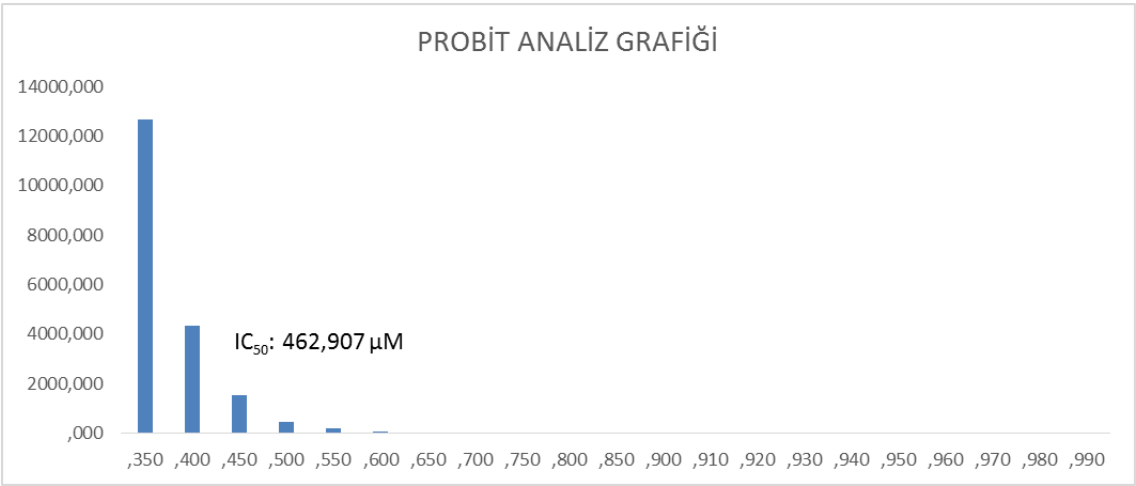
HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **11** numaralı maddenin yapılan çalışmada 48 saatlik uygulamada, probit analizi sonucunda uygulanan dozların etkisi gözlemlenememiştir.

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **15** numaralı madde 48 saat sonunda hücre canlılığını istatistik olarak anlamlı seviyede azaltmıştır ($p<0,0001$). Yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 84,22 ±0,042 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 36,37±0,014'ü canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 236,752 µM olduğu bulundu (Şekil 5.41).



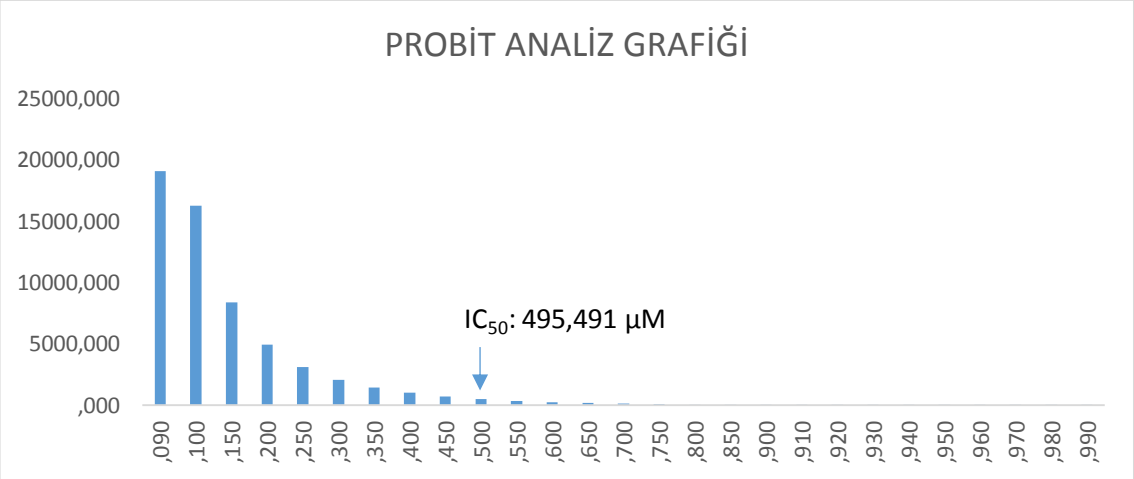
Şekil 5. 41. HT29 hücre hattı ile **15**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **16** numaralı maddenin 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonunda %63,60 ±0,090 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonda ortamdaki hücrelerin sadece % 49,59±0,033'ü canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 462,907 µM olduğu bulundu (Şekil 5.42).



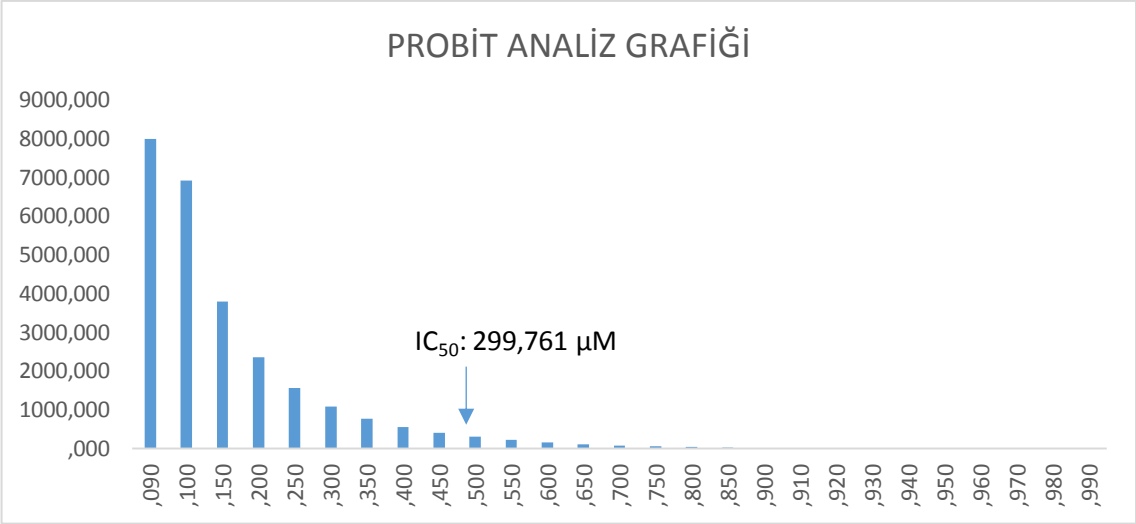
Şekil 5. 42. HT29 hücre hattı ile **16**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **17** numaralı maddenin 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonunda % 82,97 ±0,016 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonda ortamdaki hücrelerin sadece % 48,55±0,049'u canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 495,491 µM olduğu bulundu (Şekil 5.43).



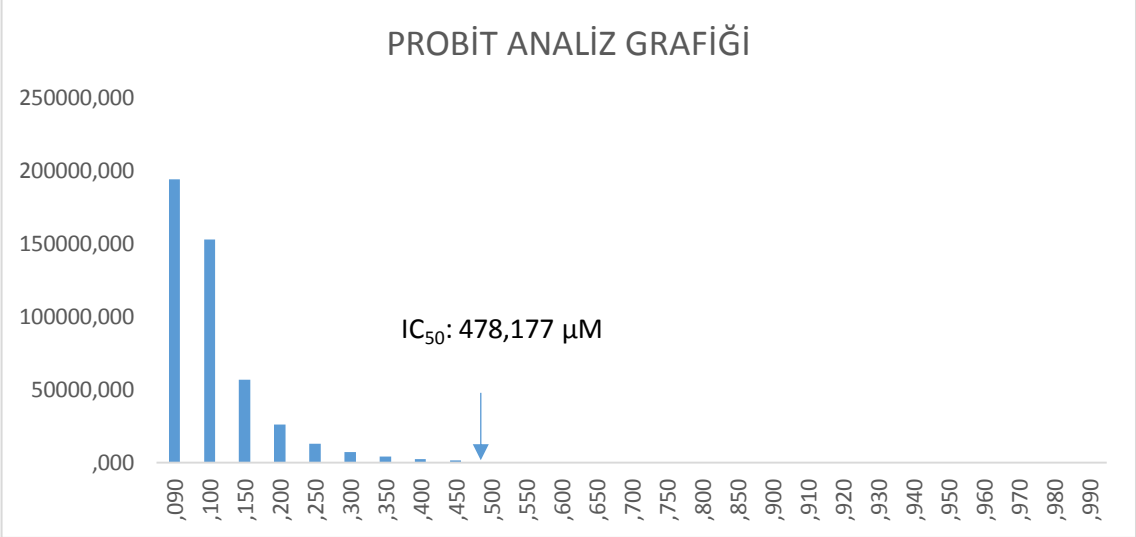
Şekil 5. 43. HT29 hücre hattı ile **17**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **29** numaralı maddenin yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 82,60 ±0,024 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 44,63±0,024'ü canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 299,761 µM olduğu bulundu ($p<0,0001$)(Şekil 5.44).



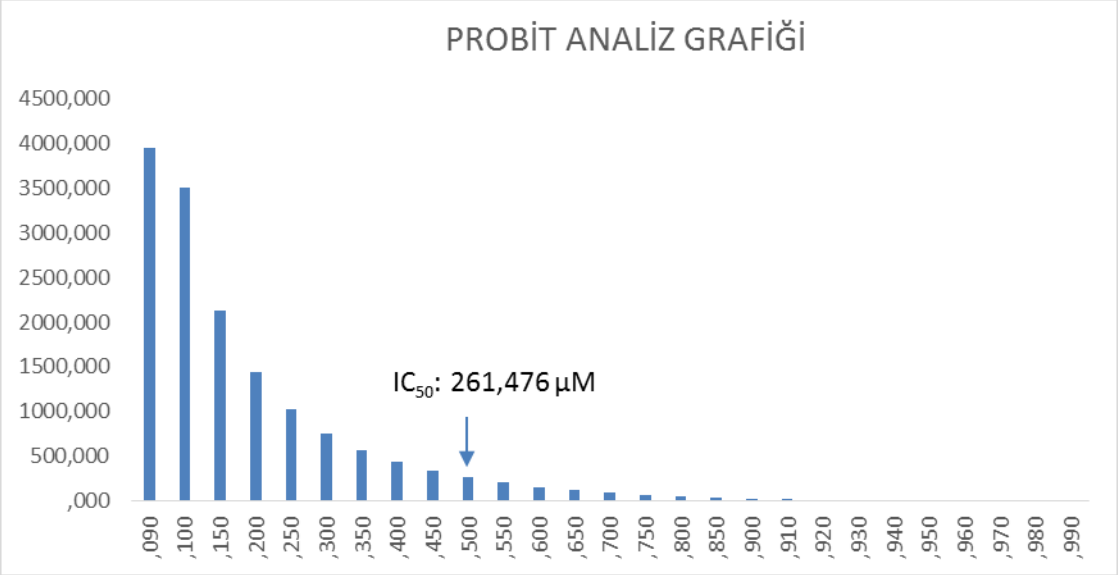
Şekil 5. 44. HT29 hücre hattı ile **29**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **30** numaralı madde 48 saat sonunda hücre canlılığını istatistik olarak anlamlı seviyede azaltmıştır ($p<0,0001$). Yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 75,37 ±0,085 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 47,58±0,024'ü canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 478,177 µM olduğu bulundu (Şekil 5.45).



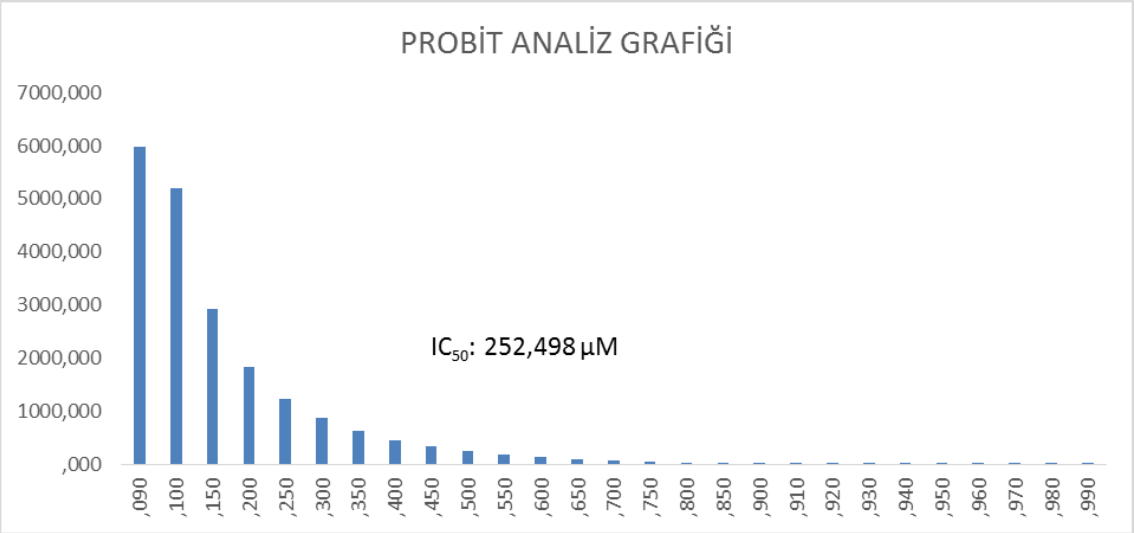
Şekil 5. 45. HT29 hücre hattı ile **30**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **31** numaralı madde 48 saat sonunda hücre canlılığını istatistik olarak anlamlı seviyede azaltmıştır ($p<0,0001$). Yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 81,51 ±0,082 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 37,71±0,038'ü canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 261,476 µM olduğu bulundu (Şekil 5.46).



Şekil 5. 46. HT29 hücre hattı ile **31**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

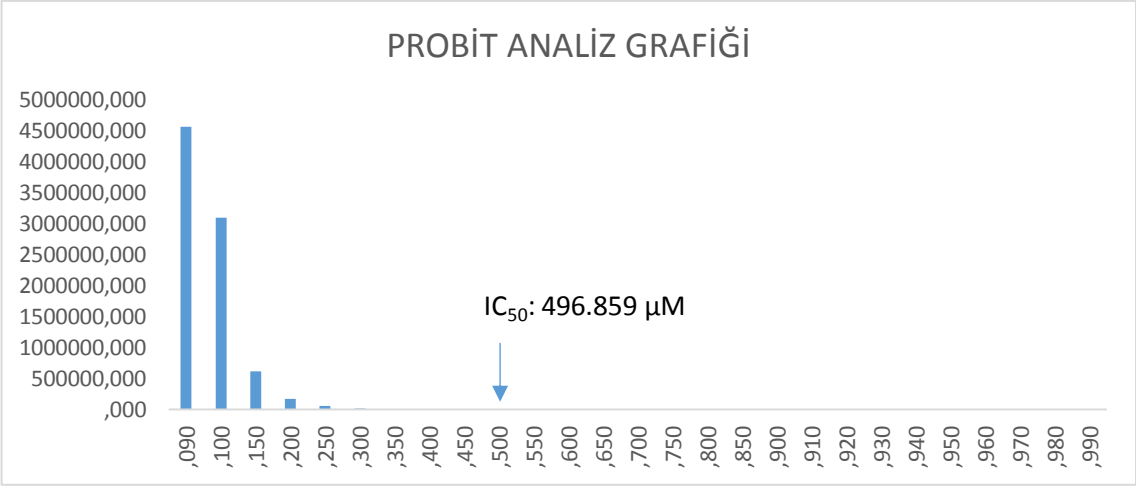
HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **32** numaralı madde 48 saat sonunda hücre canlılığını istatistik olarak anlamlı seviyede azaltmıştır ($p<0,0001$). Yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 79,79 ±0,082 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 39,54±0,026'sı canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 252,498 µM olduğu bulundu (Şekil 5.47).



Şekil 5. 47. HT29 hücre hattı ile **32**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

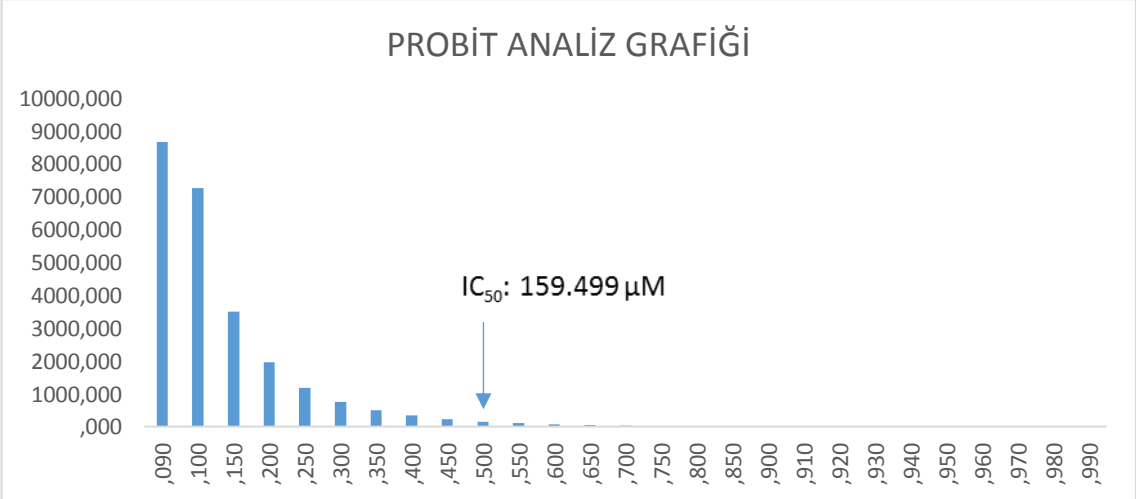
HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **33** ve **34** numaralı maddelerin yapılan çalışmada 48 saatlik uygulamada, probit analizi sonucunda uygulanan dozların etkisi gözlemlenememiştir.

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **40** numaralı maddenin yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 66,64 ±0,028 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 49,56±0,021'i canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 496,859 µM olduğu bulundu ($p<0,0001$) (Şekil 5.48).



Şekil 5. 48. HT29 hücre hattı ile **40**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

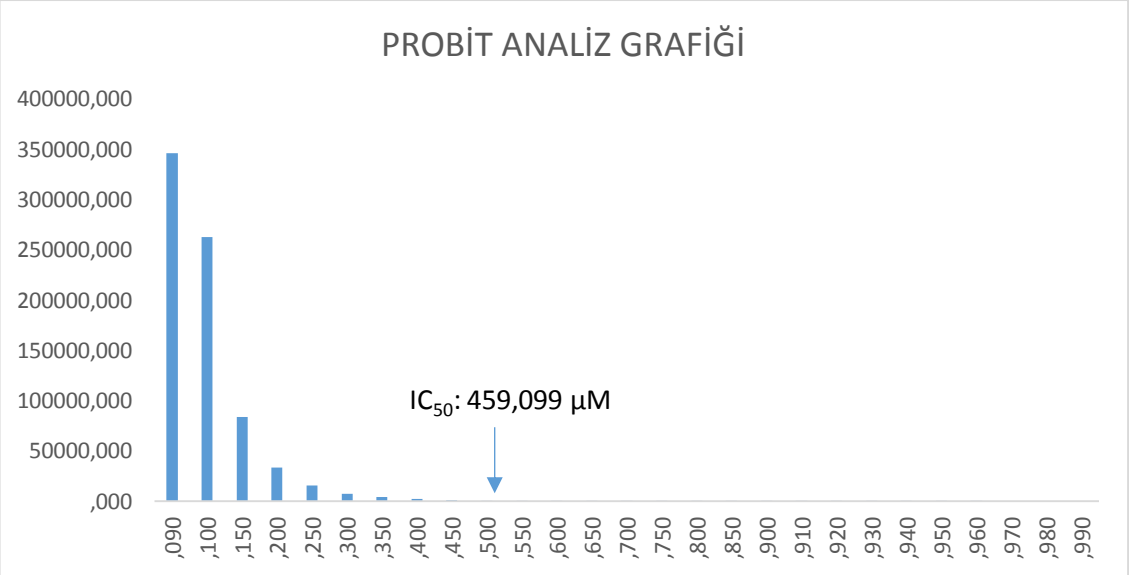
HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **41** numaralı madde 48 saat sonunda hücre canlılığını istatistik olarak anlamlı seviyede azaltmıştır ($p<0,0001$). Yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 69,01 ±0,064 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 37,52±0,036'sı canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 159,499 µM olduğu bulundu (Şekil 5.49).



Şekil 5. 49. HT29 hücre hattı ile **41**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

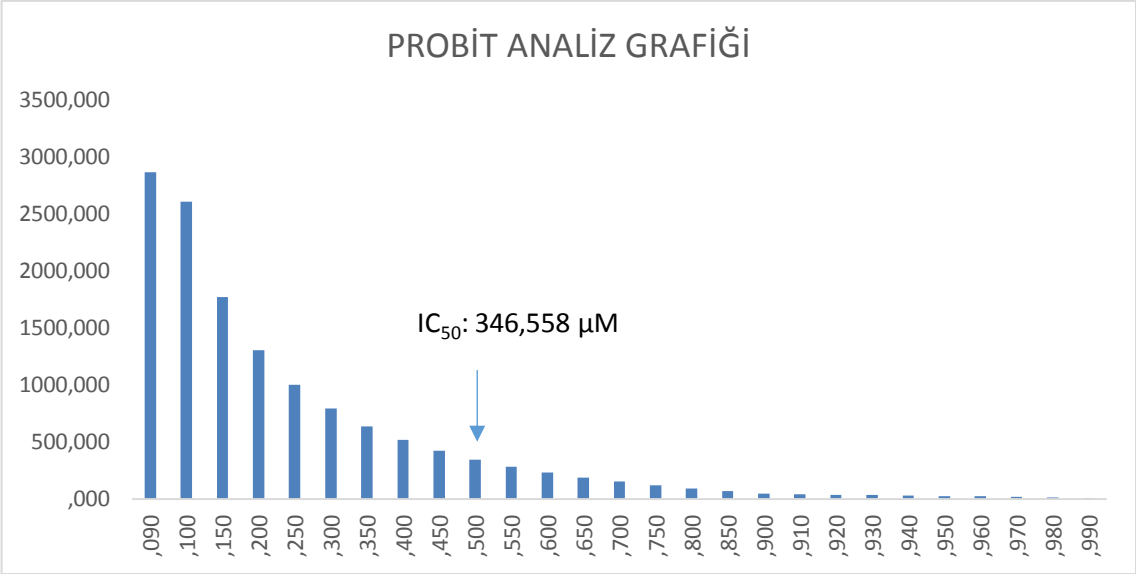
HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **42** numaralı maddenin yapılan çalışmada 48 saatlik uygulamada, probit analizi sonucunda uygulanan dozların etkisi gözlemlenememiştir.

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **43** numaralı maddenin yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 71,135 ±0,052 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 46,84±0,034'ü canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 459,099 µM olduğu bulundu ($p<0,0001$) (Şekil 5.50).



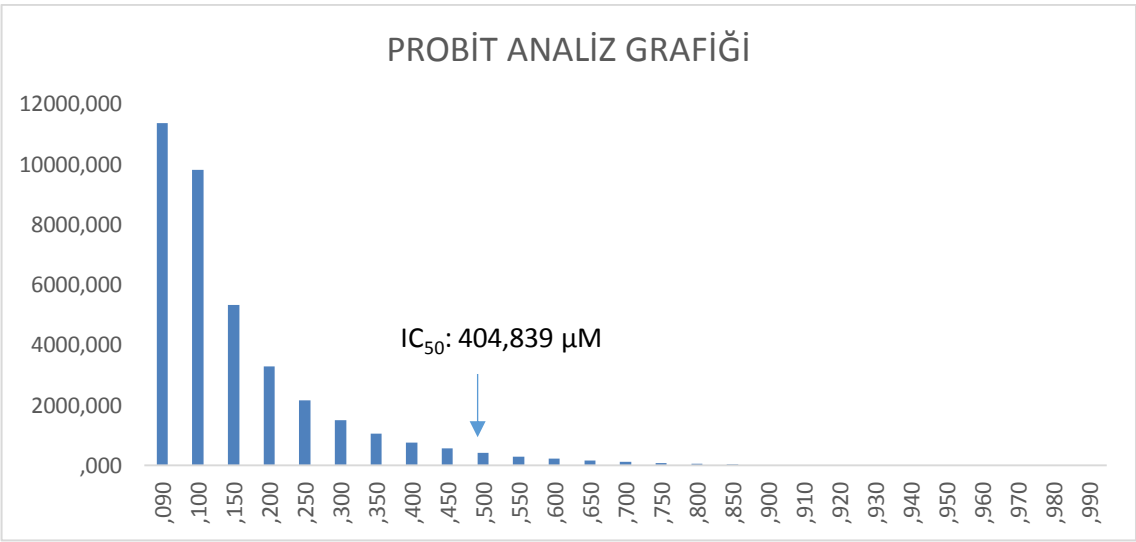
Şekil 5. 50. HT29 hücre hattı ile **43**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **44** numaralı maddenin yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda %91,48 ±0,061 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 40,32±0,039'u canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 346,558 µM olduğu bulundu ($p<0,0001$) (Şekil 5.51).



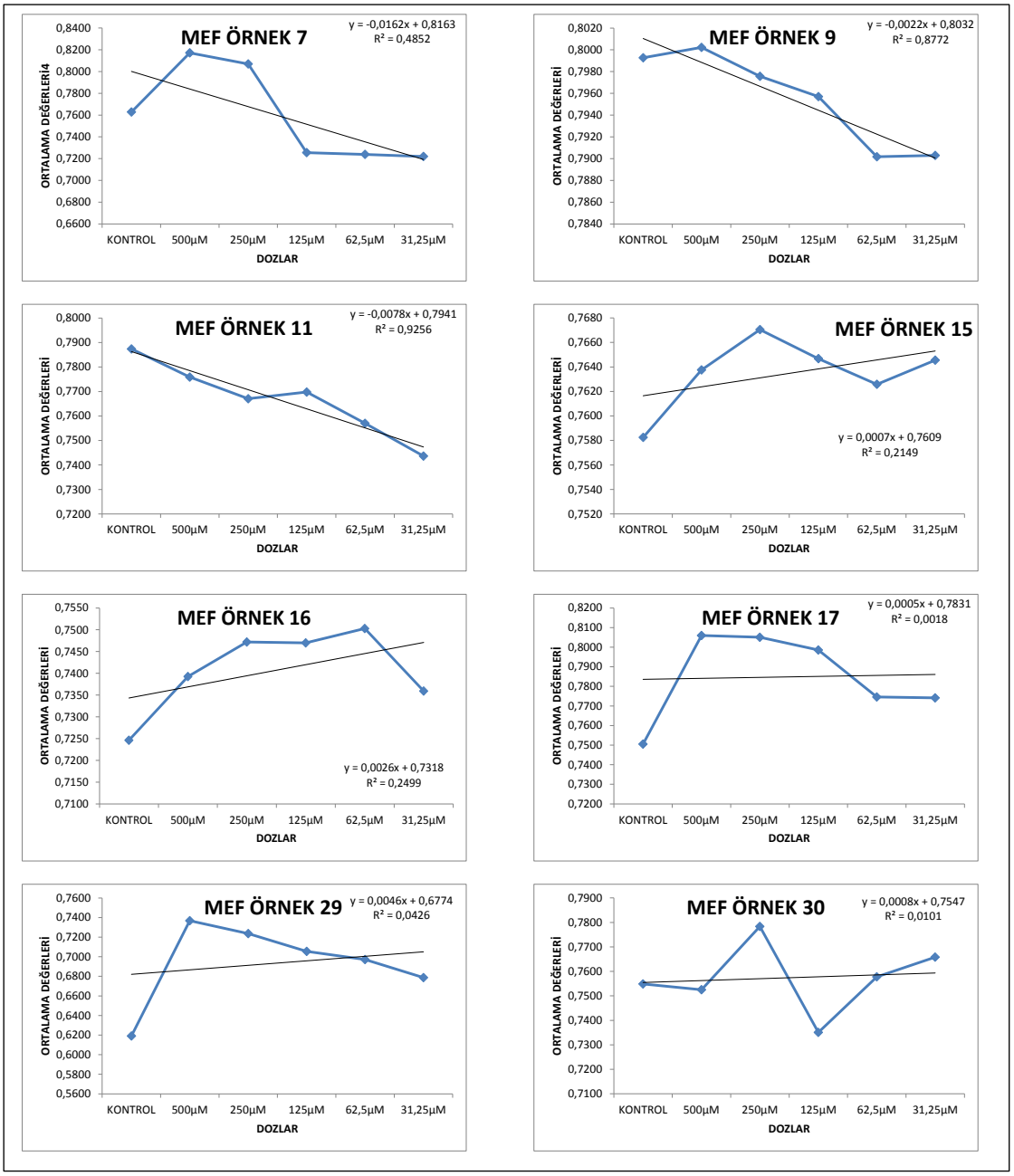
Şekil 5. 51. HT29 hücre hattı ile **44**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

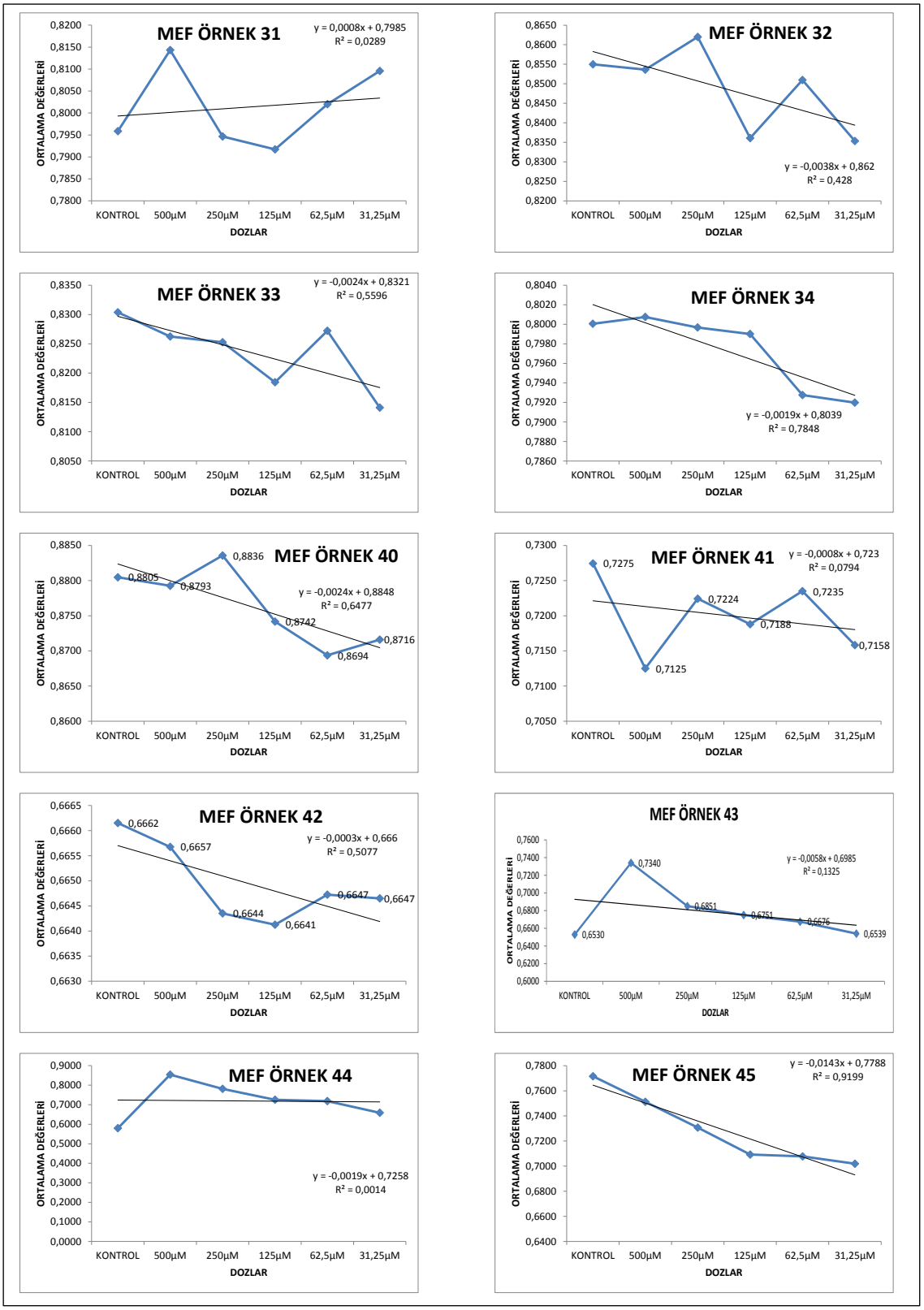
HT29 hücrelerinde beş farklı konsantrasyonda uygulanan **45** numaralı maddenin yapılan çalışmada 48 saat sonunda kontrol hücresi ile kıyaslandığında en fazla canlı hücre oranı 31,25 µM konsantrasyonda % 89,65 ±0,016 olarak bulunurken, 500 µM uygulama konsantrasyonunda ortamdaki hücrelerin sadece % 50,85±0,018'i canlı kaldı. Probit analizi sonucunda IC50 değeri 404,839 µM olduğu bulundu ($p<0,0001$) (Şekil 5.52).



Şekil 5. 52. HT29 hücre hattı ile **45**'nolu örneğin 48 saat sonundaki probit analizi ve IC50 değeri

MEF sağlıklı fibroblast hücre serisinde farklı konsantrasyonlar ile uygulanan **7**, **9**, **11**, **15**, **16**, **17**, **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **40**, **41**, **42**, **43**, **44**, **45** numaralı maddelerinin 48 saatlik uygulaması sonrasında hücre canlılığı üzerinde kontrole kıyasla istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir (Şekil 5.53). Bu maddelerin yapılan uygulama sonucu sağlıklı hücrelerde toksik etki oluşturmadığı saptanmıştır.





Şekil 5. 53. Sağlıklı fibroblast hücre serisi MEF'de 48 saat süreyle **7**, **9**, **11**, **15**, **16**, **17**, **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **40**, **41**, **42**, **43**, **44**, **45** nolu maddelerin uygulamasının hücre canlılığına etkisi, % canlılık ortalama, eğilim çizgisi, R2 denklemi.

Sonuç olarak bu tez çalışmasnda beş adet kolesterol esteri ve dört adet yeni ergosterol esteri sentezlendi. Ayrıca dimer gruplarının oluşturulmasında bağlayıcı grup olarak 2,5-bis(azürometil)furan ve yeni bir bileşik olan 2,5-bis(azürometil)tiyofen sentezlenilmiştir. Sentezlenen ergosterol ve kolesterol esterleri, elde edilen bağlayıcı gruplar ile klik yöntemi kullanılarak 1,2,3-triazol türevi dimerlerine dönüştürülmüş ve literatüre 12 adet yeni dimer kazandırılmıştır. Yapılan literatüre çalışması sonucunda tez süresince sentezlenen toplam 23 adet bileşikten 17 tanesinin yeni bir bileşik olduğu görülmüştür. Elde edilen beş, altı ve yedi karbonlu ergosterol ve kolesterol esterleri ve bu esterlerden elde edilen 12 adet dimerin HT29 (kolon kanseri) ve MEF (sağlıklı hücre) üzerinde sitotoksisitesi incelenmiştir. En yüksek biyolojik aktivite gösteren bileşiğin ise **41** numaralı bileşik olduğu görülmektedir. Aynı zamanda bu bileşiğin sağlıklı hücrelere zarar vermediği görülmüştür.

KAYNAKLAR

Alcazar-Fuoli, L., Mellado, E., Garcia-Effron, G., Lopez, J. F., Grimalt, J. O., Cuenca-Estrella, J. M. & Rodriguez-Tudela, J. L. (2008). Ergosterol biosynthesis pathway in Aspergillus fumigatus. *Steroids, 73*(3), 339–347. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.11.005

Aly, M. R. E. S., Saad, H. A. & Mohamed, M. A. M. (2015). Click reaction based synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of new 1,2,3-triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25*(14), 2824–2830. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.04.096

Artyushin, O. I., Sharova, E. V., Vinogradova, N. M., Genkina, G. K., Moiseeva, A. A., Klemenkova, Z. S., Orshanskaya, I. R., Shtro, A. A., Kadyrova, R. A., Zarubaev, V. V., Yarovaya, O. I., Salakhutdinov, N. F. & Brel, V. K. (2017). Synthesis of camphecene derivatives using click chemistry methodology and study of their antiviral activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *27*(10), 2181–2184. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.051

Boeck, F., Kribber, T., Xiao, L. & Hintermann, L. (2011). Mixed Phosphane η^5-$CpRuCl(PR_3)_2$ Complexes as AmbifunctionalCatalysts for Anti-Markovnikov Hydration of Terminal Alkynes. *Journal of American Chemical Society, 133*(21), 8138–8141. doi: 10.1021/ja2026823

Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., Jia, G. & Fokin, V. V. (2008). Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *Journal of American Chemical Society*, *130*(28), 8923–8930. doi: 10.1021/ja0749993

Bori, I. D., Hung, H. Y., Qian, K., Chen, C. H., Morris-Natschke, S. L. & Lee, K. H. (2012). Anti-AIDS agents 88. Anti-HIV conjugates of betulin and betulinic acid with AZT prepared via click chemistry. *Tetrahedron Letters, 53*(15), 1987–1989. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.02.022

Cerqueira, N. M. F. S. A., Oliveira, E. F., Gesto, D. S., Santos-Martins, D., Moreira, C., Moorthy, H. N., Ramos, M. J. & Fernandes, P. A. (2016). Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry, 55*(39), 5483−5506. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00342

Chung, S. K., Lee, K.W., Kang, H. I., Yamashita, C., Kudo, M. & Yoshida, Y. (2000). Design and Synthesis of Potential Inhibitors of the Ergosterol Biosynthesis as

Antifungal Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *8*(10), 2475-2486. https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00177-2

Garudachari, B., Isloor, A. M., Satyanarayana, M.N., Fun, H. K. & Hegde, G. (2014). Click chemistry approach: Regioselective one-pot synthesis of some new 8-trifluoromethylquinoline based 1,2,3-triazoles as potent antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *74*, 324-332. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.008

Gramec, D., Mašič, L. P. & Dolenc, M. S. (2014). Bioactivation Potential of Thiophene-Containing Drugs. *Chemical Research in Toxicology*, *27*(8), 1344-1358. doi: 10.1021/tx500134g

Han, Y., Yuan, L., Li, G., Huang, L., Qin, T., Chu, F. & Tang, C. (2016). Renewable polymers from lignin via copper-free thermal click chemistry. *Polymer, 83*, 92-100. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.12.010

Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B. & Fokin V. V. (2005). Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *Journal of American Chemical Society*, *127*(1), 210-216. doi: 10.1021/ja0471525

Huisgen, R. (1963). 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie International Edition*, *2*(10), 565-598. https://doi.org/10.1002/anie.196305651

Kohrt, S., Santschi, N. & Cvengroš, J. (2016). Accessing N-Stereogenicity through a Double Aza-Michael Reaction: Mechanistic Insights. *Chemistry – A European Journal*, *22*(1), 390-403. https://doi.org/10.1002/chem.201502670

Kolb, H. C., Finn, M. G. & Sharpless, K. B. (2001). Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, *40*(11), 2004-2021. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5

Kumar, M., Padmini, T. & Ponnuvel, K. (2017). Synthesis, characterization and antioxidant activities of Schiff bases are of cholesterol. *Journal of Saudi Chemical Society*, *21*(1), S322–S328. https://doi.org/10.1016/j.jscs.2014.03.006

Lin, L., Sun, H., Zhang, K., Zhong, Y. Cheng, Q., Bian, X., Xin, Q., Cheng, B., Feng, X. & Zhang, Y. (2017). Novel affinity membranes with macrocyclic spacer arms synthesized via click chemistry for lysozyme binding. *Journal of Hazardous Materials*, 327, 97–107. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.12.047

Lin, M., Li, H., Zhao, Y., Cai, E., Zhu, H., Gao, Y., Liu, S., Yang, H., Zhang, L. & Tang, G. (2017). 2-Naphthoic acid ergosterol ester, an ergosterol derivative, exhibits antitumor activity by promoting apoptosis and inhibiting angiogenesis. *Steroids*, *122*, 9–15. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.03.007

Liu, K. K. C., Zhu, J., Smith, G. L., Yin, M. J., Bailey, S., Chen, J. H., Hu, Q., Huang, Q., Li, C., Li, Q. J., Marx, M. A., Paderes, G., Richardson, P. F., Sach, N. W., Walls, M., Wells, P. A. & Zou A. (2011). Highly Selective and Potent Thiophenes as PI3K Inhibitors with Oral Antitumor Activity. *ACS Medicinal Chemistry Letters 2*(11), 809-813. doi: 10.1021/ml200126j

Malladi, S., Nadh, R. V., Babu, K. S. & Babu, P. S. (2017). Synthesis and antibacterial activity studies of 2,4-di substituted furan derivatives. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 6*(4), 345-353. http://dx.doi.org/10.1016/j.bjbas.2017.08.001

Mydock-McGrane, L., Rath, N. P. & Covey, D. F. (2014). Synthesis of a Smoothened Cholesterol: 18,19-Di-nor-cholesterol. *Journal of Organic Chemistry, 79*(12), 5636−5643. doi: 10.1021/jo500813n

Özdemir, Z., Bildziukevich, U., Šaman, D., Havlíček, L., Rárová, L., Navrátilová, L. & Wimmer, Z. (2017). Amphiphilic derivatives of (3β,17β)-3-hydroxyandrost-5-ene-17-carboxylic acid. *Steroids, 128*, 58–67. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.10.011

Rasmussen, L. K., Boren, B. C. & Fokin, V. V. (2007). Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Aryl Azides and Alkynes. *Organic Letters, 9*(26), 5337-5339. doi: 10.1021/ol701912s

Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V. & Sharpless K. B. (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition, 41*(14), 2596–2599. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4

Sribalan, R., Padmini, V., Lavanya, A. & Ponnuvel, K. (2016). Evaluation of antimicrobial activity of glycinate and carbonate derivatives of cholesterol: Synthesis and characterization. *Saudi Pharmaceutical Journal, 24*(6), 658–668. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.05.003

Sysak, A. & Obmińska-Mrukowicz, B. (2017). Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry, 137*, 292-309. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.002

Vance D. E. & Van den Bosch, H. (2000). Cholesterol in the year 2000. *Biochimica et Biophysica Acta, 1529*(1-3), 1-8. https://doi.org/10.1016/S1388-1981(00)00133-5

Vance, J. E. & Vance, D. (2002). Cholesterol Biosynthesis, Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (Vol.36, pp. 409-415). https://www.elsevier.com/books/biochemistry-of-lipids-lipoproteins-and-membranes/vance/978-0-444-51138-6.

Wang, H., Gauthier, M., Kelly, J. R., Miller, R. J., Xu, M., OÏBrien, W. D. Jr. & Cheng, J. (2016). Targeted Ultrasound-Assisted Cancer-Selective Chemical Labeling and

Subsequent Cancer Imaging using Click Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, *55*(18), 5452–5456. https://doi.org/10.1002/anie.201509601

Worrell, B. T., Malik, J. A. & Fokin, V. V. (2013). Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*, *340*(6131),457-460. doi: 10.1126/science.1229506.

Wu, C., Wang, C. Z., Zhu, Q., Zeng, X., Redshaw, C. & Yamato, T. (2018). Click synthesis of a quinoline-functionalized hexahomotrioxacalix[3]arene: A turn-on fluorescence chemosensor for Fe^{+3}. *Sensors and Actuators B*, *254*, 52–58. https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.07.048

Xu, M., Kuang, C., Wang, Z., Yang, Q. & Jiang, Y. (2011). A Novel Approach to 1-Monosubstituted 1,2,3-Triazoles by a Click Cycloaddition/Decarboxylation Process. *Synthesis*, (2), 223–228. doi: 10.1055/s-0030-1258357

Zanatta, N., Alves, S. H., Coelho, H. S., Borchhardt, D. M., Machado, P., Flores, K. M., Da Silva, F. M., Spader, T. B., Santurio, J. M., Bonacorso, H. G. & Martins M. A. P. (2007). Synthesis, antimicrobial activity, and QSAR studies of furan-3-carboxamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *15*(5), 1947-1958. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.003

Zerbinati, C. & Iuliano, L. (2017). Cholesterol and related sterols autoxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, *111*, 151–155. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.013

Zhang, Y. L., Li, Y. F., Shi, X. L., Yu, B., Shi, Y. K. & Liu, H. M. (2016). Solvent-free synthesis of novel steroidal 2-aminopyridines. *Steroids*, *115*,147–153. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.09.005

Zhang, Y., Lv, Z., Zhong, H., Geng, D., Zhang, M., Zhang, T., Li, Y. & Li, K. (2012). Convenient synthesis of novel geiparvarin analogs with potential anti-cancer activity via click chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *53*, 356-363. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.026

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Kastamonu'nun Tosya ilçesinde doğdu. Lise öğrenimini 2005 yılında Tosya lisesinde tamamladı. 2010 yılında Selçuk Üniversitesi Kimya Bölümünü bitirdi. 2010-2011 yıllarında Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında ders aşamasını bitirdi ve ÖYP programıyla Trakya Üniversitesi Kimya bölümüne yerleştirildi. Yüksek Lisans eğitimini 2013 yılında Trakya Üniversitesi Kimya Anabilim Dalında tamamladı. 2013 yılında Trakya Üniversitesi Kimya Anabilim Dalında başladığı doktora eğitimine devam etmektedir.