

***trans*-DEHİDROEPIANDROSTERON'UN
BAZI TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Emine İPEK

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Süleyman SERVİ
ARALIK-2015**

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

***trans*-DEHİDROEPIANDROSTERON’UN BAZI TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emine İPEK

(121117102)

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Organik Kimya

Danışman: Prof. Dr. Süleyman SERVİ

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 01.12.2015

ARALIK-2015

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***trans*-DEHİDROEPIANDROSTERON’UN BAZI TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emine İPEK

(121117102)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 01.12.2015

Tezin Savunulduğu Tarih : 31.12.2015

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman SERVİ (F.Ü)

Diğer Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Hülya TUNCER (F.Ü)

Yrd. Doç. Dr. Murat GENÇ (A.Ü)

ARALIK-2015

ÖNSÖZ

Tez sürecinde benden destek ve ilgisini esirgemeyen yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Süleyman SERVİ'ye,

Çalışmalarım süresince ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocalarım Arş. Gör. İrfan ÇAPAN'a ve Dr. Kenan KORAN'a,

Yüksek lisansım boyunca her an destek olup yanımda bulunan arkadaşım Gülden KILIÇASLAN'a,

Sürekli bana destek olup yalnız olmadığımı hissettiren arkadaşlarım İnci ARMAĞAN ve Hülya ŞAHİN'e,

Çalışmamda destek olup yardım eden laboratuvar arkadaşım Semra DOĞAN'a,

Ve bu hayattaki tek vazgeçilmezim olan hayatımın her anında yanımda olan her şeye rağmen arkamda dimdik durup benimde dik durmamı sağlayan Annem, Babam başta olmak üzere geniş ailemin tüm üyelerine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Emine İPEK

2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	4
İÇİNDEKİLER	5
ŞEKİLLER LİSTESİ	7
TABLolar LİSTESİ	9
ÖZET	11
SUMMARY	12
SEMBOLLER VE KISALTMALARIN LİSTESİ	13
1. GİRİŞ	1
1.1. Steroit	4
1.1.1. Kolesterol ^[27]	6
1.1.2. Adrenokortikal Hormonlar ^[27]	7
1.1.3. D Vitaminleri ^[27]	7
1.1.4. Diğer Steroitler ^[27]	8
1.1.4.1. Cinsiyet Hormonları ^[27]	10
1.1.5. Steroitlerin Reaksiyonları	12
1.2. Aldol Kondenzasyonu	14
1.3. Oppenauer Yükseltgenmesi	16
1.4. <i>trans</i> -Dehidroepiandrosteron ile İlgili Litaratür Çalışmaları	17
2. MATERYAL VE METOT	19
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	19
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
2.3. DeneySEL Kısım	21
2.3.1. 1 (a-f) Bileşiklerinin Genel Sentezi	21
2.3.2. 2 (a-f) Bileşiklerinin Genel Sentezi	22
2.3.3. (3) Bileşiğinin Sentezi	22
3. BULGULAR	23
3.1. 1a Molekülünün Karakterizasyonu	23
3.2. 1b Molekülünün Karakterizasyonu	25
3.3. 1c Molekülünün Karakterizasyonu	27
3.4. 1d Molekülünün Karakterizasyonu	29
3.5. 1e Molekülünün Karakterizasyonu	32

3.6. 1f Molekölünün Karakterizasyonu	34
3.7. 2a Molekölünün Karakterizasyonu	36
3.8. 2b Molekölünün Karakterizasyonu	38
3.9. 2c Molekölünün Karakterizasyonu	41
3.10. 2d Molekölünün Karakterizasyonu	43
3.11. 2e Molekölünün Karakterizasyonu	45
3.12. 2f Molekölünün Karakterizasyonu	47
3.13. 3 Molekölünün Karakterizasyonu	49
4. TARTIŞMA-SONUÇ	52
4.1. Olumlu Sonuçlar Alınamayan Reaksiyonlar	54
4.1.1. Antraldehit ile Yapılan Reaksiyonlar	54
4.1.2. Michael Katılma Reaksiyonları	55
5. KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Genel bir steroid yapısı ve A-B halkalarındaki stereokimyasal (cis/trans-steroid yapıları) ilişkisi	1
Şekil 1.2. Androsteron, trans-Dehidroepiandrosteron ve aromatoz inhibitörü (I, II) olarak etki gösteren steroid bileşiklerin yapıları	2
Şekil 1.3. Genel steroid moleküllerinin numaralandırılması	4
Şekil 1.4. A ve B halka bağlantılarının cis veya trans bağlanma şekilleri	4
Şekil 2.1. Tez kapsamında sentezlenen Aldol Kondenzasyonu ve Açıl türevleri	21
Şekil 2.2. Sentezlenen Oppenauer yükseltgenme ürünü	21
Şekil 3.1. 1a molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	23
Şekil 3.2. 1a molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	24
Şekil 3.3. 1b molekülünün IR spektrumu	25
Şekil 3.4. 1b molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	26
Şekil 3.5. 1b molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	27
Şekil 3.6. 1c molekülünün IR spektrumu	27
Şekil 3.7. 1c molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	28
Şekil 3.8. 1c molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	29
Şekil 3.9. 1d molekülünün IR spektrumu	30
Şekil 3.10. 1d molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	30
Şekil 3.11. 1d molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	31
Şekil 3.12. 1e molekülünün IR spektrumu	32
Şekil 3.13. 1e molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	33
Şekil 3.14. 1e molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	34
Şekil 3.15. 1f molekülünün IR spektrumu	34
Şekil 3.16. 1f molekülünün ^1H -NMR spektrumu	35
Şekil 3.17. 1f molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu	35
Şekil 3.18. 2a molekülünün IR spektrumu	36
Şekil 3.19. 2a molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	37
Şekil 3.20. 2a molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu	37
Şekil 3.21. 2b molekülünün IR spektrumu	39
Şekil 3.22. 2b molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	39
Şekil 3.23. 2b molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu	40

Şekil 3.24. 2c molekülünün IR spektrumu	41
Şekil 3.25. 2c molekülünün ¹ H-NMR spektrumu	42
Şekil 3.26. 2c molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu	42
Şekil 3.27. 2d molekülünün IR spektrumu	43
Şekil 3.28. 2d molekülünün ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 3.29. 2d molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu	44
Şekil 3.30. 2e molekülünün IR spektrumu	45
Şekil 3.31. 2e molekülünün ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 3.32. 2e molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu	46
Şekil 3.33. 2f molekülünün IR spektrumu	47
Şekil 3.34. 2f molekülünün ¹ H-NMR spektrumu	48
Şekil 3.35. 2f molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu	48
Şekil 3.36. 3 molekülünün IR spektrumu	49
Şekil 3.37. 3 molekülünün ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	50
Şekil 3.38. 3 molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu	51
Şekil 4.1. <i>trans</i> -Dehidroepiandrosteron molekülünün IR spektrumu	52
Şekil 4.2. <i>trans</i> -Dehidroepiandrosteron molekülünün ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 4.3. <i>trans</i> -Dehidroepiandrosteron molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu	53
Şekil 4.4. Antraldehitlerle Aldol kondenzasyonu denendi	54
Şekil 4.5. 9-Antraldehitin Diels-Alder reaksiyonuyla konjugasyonu bozuldu	55

TABLÖLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Sentezde kullanılan kimyasallar	20
Tablo 3.1. 1a molekülünün ^1H -NMR sonuçları	24
Tablo 3.2. 1a molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	24
Tablo 3.3. 1b molekülünün IR spektrumu sonuçları	25
Tablo 3.4. 1b molekülünün ^1H -NMR sonuçları	26
Tablo 3.5. 1b molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	26
Tablo 3.6. 1c molekülünün IR spektrumu sonuçları	28
Tablo 3.7. 1c molekülünün ^1H -NMR sonuçları	28
Tablo 3.8. 1c molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	29
Tablo 3.9. 1d molekülünün IR spektrumu sonuçları	30
Tablo 3.10. 1d molekülünün ^1H -NMR sonuçları	31
Tablo 3.11. 1d molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	31
Tablo 3.12. 1e molekülünün IR spektrumu sonuçları	32
Tablo 3.13. 1e molekülünün ^1H -NMR sonuçları	33
Tablo 3.14. 1e molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	33
Tablo 3.15. 1f molekülünün IR spektrumu sonuçları	35
Tablo 3.16. 1f molekülünün ^1H -NMR sonuçları	36
Tablo 3.17. 1f molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	36
Tablo 3.18. 2a molekülünün IR spektrumu sonuçları	37
Tablo 3.19. 2a molekülünün ^1H -NMR sonuçları	38
Tablo 3.20. 2a molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	38
Tablo 3.21. 2b molekülünün IR spektrumu sonuçları	39
Tablo 3.22. 2b molekülünün ^1H -NMR sonuçları	40
Tablo 3.23. 2b molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	40
Tablo 3.24. 2c molekülünün IR spektrumu sonuçları	41
Tablo 3.25. 2c molekülünün ^1H -NMR sonuçları	42
Tablo 3.26. 2c molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	43
Tablo 3.27. 2d molekülünün IR spektrumu sonuçları	43
Tablo 3.28. 2d molekülünün ^1H -NMR sonuçları	45
Tablo 3.29. 2d molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	45
Tablo 3.30. 2e molekülünün IR spektrumu sonuçları	46

Tablo 3.31. 2e molekülünün ^1H -NMR sonuçları	47
Tablo 3.32. 2e molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	47
Tablo 3.33. 2f molekülünün IR spektrumu sonuçları.....	48
Tablo 3.34. 2f molekülünün ^1H -NMR sonuçları.....	49
Tablo 3.35. 2f molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları.....	49
Tablo 3.34. 3 molekülünün IR spektrumu sonuçları	50
Tablo 3.37. 3 molekülünün ^1H -NMR sonuçları	51
Tablo 3.38. 3 molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları	51

ÖZET

Stereodin (D) halkasında süstitüe olmuş farklı türevleri çeşitli farmakolojik aktiviteler göstermektedirler. Androsteron türevleri potansiyel olarak anti-kanser özelliğe sahip stereodial sınıfı bileşiklerdir.

trans-Dehidroepiandrosteron ile farklı aromatik aldehytlerin Aldol kondenzasyon reaksiyonu ile sterolün D halkasında α,β -doymamış enonlar elde edildi ve bu bileşikler *O*-açıl türevlerine dönüştürüldü. Oppenauer yükseltgenmesiyle steroidin A halkasında yeni bir α,β -doymamış enon yapısı elde edildi.

SUMMARY

Synthesis of Some *trans*-Dehydroepiandrosterone Derivatives

Steroid derivatives have various pharmacological activities, especially with different substituents on the D-ring. Androsterone derivatives are potent anti-cancer properties with steroid class compounds.

α,β -unsaturated enones were obtained from the Aldol Condensation reaction of *trans*-dehydroepiandrosterone with different aromatic aldehydes. These compounds were converted to their O-acyl derivatives. The new α,β -unsaturated enone structure was obtained on the A ring of steroid with Oppenauer oxidation reaction.

SEMBOLLER VE KISALTMALARIN LİSTESİ

- 1a** : (10R,13S,E)-3-hidroksi-10,13-dimetil-16-(kinolin-2-ilmetilen)-
1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradekahidro-17H-siklopenta[a]fenantren-17-on
- 2a** : (10R,13S,E)-3-hidroksi-10,13-dimetil-16-(piridin-4-ilmetilen)-
1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradekahidro-17H-siklopenta[a]fenantren-17-on
- 3a** : (10R,13S,E)-3-hidroksi-10,13-dimetil-16-(piridin-3-ilmetilen)-
1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradekahidro-17H-siklopenta[a]fenantren-17-on
- 4a** : (10R,13S,E)-3-hidroksi-10,13-dimetil-16-(piridin-2-ilmetilen)-
1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradekahidro-17H-siklopenta[a]fenantren-17-on
- 5a** : (10R,13S,E)-3-hidroksi-10,13-dimetil-16-(tiyofen-3-ilmetilen)-
1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradekahidro-17H-siklopenta[a]fenantren-17-on
- 6a** : (10R,13S,E)-3-hidroksi-10,13-dimetil-16-(tiyofen-2-ilmetilen)-
1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradekahidro-17H-siklopenta[a]fenantren-17-on
- 2a** : (10R,13S,E)-10,13-dimetil-17-okso-16-(kinolin-2-ilmetilen)-
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-siklopenta[a]fenantren-3-il
asetat
- 2b** : (10R,13S,E)-10,13-dimetil-17-okso-16-(piridin-4-ilmetilen)-
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-siklopenta[a]fenantren-3-il
asetat
- 2c** : (10R,13S,E)-10,13-dimetil-17-okso-16-(piridin-3-ilmetilen)-
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-siklopenta[a]fenantren-3-il
asetat
- 2d** : (10R,13S,E)-10,13-dimetil-17-okso-16-(piridin-2-ilmetilen)-
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-siklopenta[a]fenantren-3-il
asetat
- 2e** : (10R,13S,E)-10,13-dimetil-17-okso-16-(tiyofen-3-ilmetilen)-
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-siklopenta[a]fenantren-3-il
asetat

2f : (10R,13S,E)-10,13-dimetil-17-okso-16-(tiyofen-2-ilmetilen)-
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradekahidro-1H-siklopenta[a]fenantren-3-il
asetat

3 : (10R,13S)-10,13-dimetil-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodekahidro-
3H-siklopenta[a]fenantren-3,17(2H)-dion

CDCl₃ : Döteryumlu kloroform

¹³C-NMR : Karbon Nükleer Magnetik Rezonans

DHEA : *trans*-Dehidroepiandrosteron

DMSO-d₆ : Döteryumlu dimetil sülfoksit

e.n. : Erime noktası

g : Gram

¹H-NMR : Hidrojen Nükleer Magnetik Rezonans

IR : İnfrared spektrofotometresi

KOH : Potasyum hidroksit

mg : Miligram

mL : Mililitre

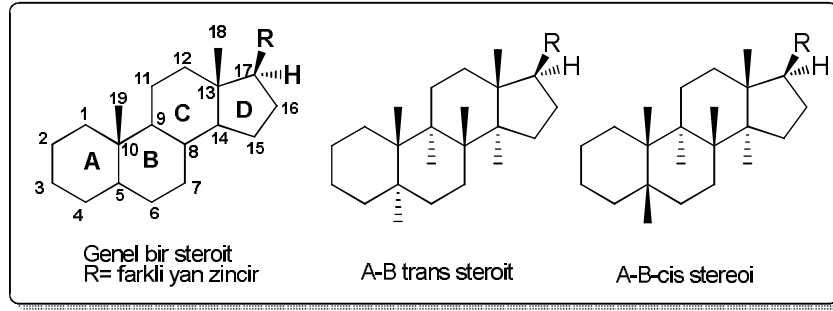
mmol : Milimol

NMR : Nükleer Magnetik Rezonans

THF : Tetrahidrofur

1. GİRİŞ

Steroidler siklopenta[a]fenantren iskeletine sahip tetrasiklik bileşiklerdir. Üç tane sikloheksan (A, B ve C) halkası ve bir siklopentan (D) halkası taşır (Şekil 1.1.). Steroitler, bu dört halkaya bağlı fonksiyonel gruplar ve halkaların yükseltgenme aşamaları tarafından değişiklik gösterirler. A ve B halkaları birbirine cis ya da trans olarak kaynaşmıştır.^[1]



Şekil 1.1. Genel bir steroid yapısı ve A-B halkarındaki stereokimyasal (cis/trans-steroid yapıları) ilişki.

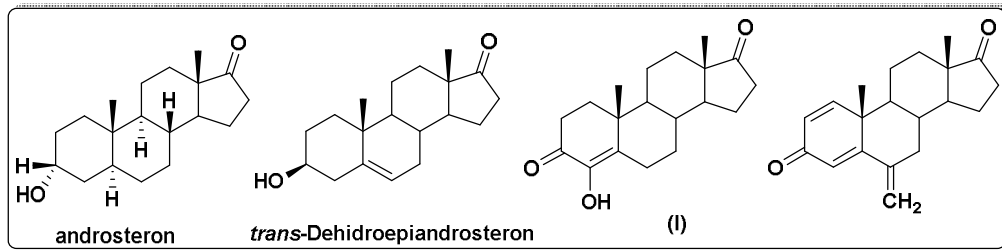
Steroidler özel biyolojik aktivitelerinden dolayı oldukça fazla dikkat çekmektedir. Bu bileşikler değişik biyolojik prosesleri düzenler ve doğuştan gelen bağışıklık hastalıkları, beyin tümörü, meme kanseri, prostat kanseri ve osteoartrit gibi hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanımı araştırılmaktadır^[2]. Doğal olarak oluşan maddeler hariç, steroid ilaçların çoğu bir steroidin çekirdek yapısına özel bir işlevsellik katarak hazırlanan yarı-sentetik bileşiklerdir.

Önemli farmakolojik etkiye sahip çeşitli heterosiklik steroidlerin sentezi literatürde yer almaktadır^[3-5]. Heterosiklik bileşikler güçlü reseptör bağlama özelliklerinden dolayı steroid çekirdeği ile birleştirilen en önemli organik bileşiklerin başında gelmektedir. Hidrofobik steroid ünitesine sahip olmanın avantajı bu bileşiklerin hücre membranı ile etkileşebilme yeteneğidir ve hibrit moleküllerin biyolojik aktivitelerini artırmaktadır. Tedavide bu yaklaşım tarzı yeni ilaçların klinik kullanımları ile ilgili problemlerin üstesinden gelme avantajına sahiptir^[6-8].

Steroller, steroidlerin 3-konumunda hidroksil grubu taşıyan özel bir alt türü olup steroid alkol olarak da bilinmektedir. Steroller organik moleküllerin önemli bir sınıfını

oluşturmaktadır. Steroller ve ilgili bileşikler ökaryotik organizmaların fizyolojisinde önemli roller üstlenmektedirler.

trans-Dehidroepiandrosteron bir sterol olup IUPAC ismi “3 β -Hidroksi-5-androsten-17-on” ya da “5-androsten-3 β -ol-17-on” olup *androstenolon* ya da *prasteron* olarakta bilinir ^[9,10] (Şekil 1.2.) ve önemli bir endojen steroid hormon olup böbrek üstü bezlerde ve beyinde üretilen bu hormon insan vücudu içinde en çok dolaşan hormondur. Bu hormon genel olarak androgenin biyosentezinde metabolik ara ürün olarak çalışır. Dehidroepiandrosteron kendi başına dahi hücre yüzey reseptörü ve nörosteroit olarak farklı biyolojik aktiviteye sahiptir.^[11-14]



Şekil 1.2. Androsteron, *trans*-Dehidroepiandrosteron ve aromatoz inhibitörü (I, II) olarak etki gösteren sterodial bileşiklerin yapıları.

Bazı biyolojik aktif bileşiklere azol grubu yerleştirildiğinde çok özel biyolojik aktivite göstermektedir. Teorik olarak bir azolün hidrofilik ve bazikliği bir steroidin biyolojik fonksiyonunu değiştirebilir. Ayrıca bütün bir ilacın bir parçası olarak azol fonksiyonel grubu *sitokrom P450* gibi bazı enzimlerle etkileşebilir. Stereodial azoller, *progesteron* ve *pregnenolon*’nun androgenlere dönüşümünü katalizleyen bir enzim olan *17 α -hidrolaz-C17,20-Liyaz*’ın da güçlü inhibitörü olduğu bulunmuştur ^[15]. Androjenler prostat kanseri gibi androjen bağımlı hastalıkların birçoğunun oluşmasından sorumlu olduğundan, bu tür enzim inhibitörleri bu tür hastalıkların tedavisinde oldukça yararlıdır. Sterodial azollerin 5 α -reduktazlar üzerinde güçlü inhibitör etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu etki azol grubu ile modifiye edilen steroidleri çeşitli tümör türlerine karşı biyolojik aktivite gösteren umut verici bir ilaç yapmaktadır ^[16].

Aromataz, estrogen biyosentezinin son aşamasında androgenin estrogene dönüşümünü katalizleyen *sitokrom P450* enzimidir ^[17]. Aromatazı inhibe eden bileşikler endometrial kanseri, meme kanseri ve prostat kanseri gibi ilerlemiş estrogen bağımlı tümörlerin tedavisinde potansiyel uygulamaya sahiptir ^[18,19]. Son yirmi yılda güçlü

aromataz inhibitörlerini geliştirme yönünde önemli çabalar mevcuttur. Başlangıçtaki klinik çalışmalar göstermiştir ki birinci nesil *aminoglutethimid* inhibitörün uygulaması kadınlarda hormona bağımlı meme kanserinde gerilemeye neden olmuş ve daha sonraki yıllarda bu *aminoglutethimid*'den daha güçlü 2. ve 3. nesil inhibitörlerin geliştirilmesi için önemli motivasyon olmuştur ^[20,21]. Steroit maddeler arasında *formestan (I)* 1990 yılların başında yaygın olarak kullanıldı, fakat kas içine enjeksiyon uygulamasına gerek duyulduğundan günümüzde artık kullanılmamaktadır. Bu yüzden steroitoral *exemestan (II)* günümüzde yaygın olarak aromataz inhibitörü olarak kullanılmaktadır (**Şekil 1.2.**) ^[20,22]. Aromataz dahil güçlü *sitokrom P450* inhibitörleri ve çok özel azol gruplarının önemi göz önüne alındığında ^[23] androstan temel yapısı ile imidazol veya benzimidazol gruplarını biraraya getirilmiş moleküllerinin sentezinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Kanser tüm dünyada tedavisi en zor hastalıklardan ve insan ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kanser için yeni anti kanser ilaçları ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. ^[24]

Yeni hedefler, tıbbi kimyagerler tarafından kanser tedavisi için yeni çok özel ve güçlü ilaçlar elde etmektir. ^[12] Steroit kullanımı kanser tedavisi için yaygın bir uygulamadır.

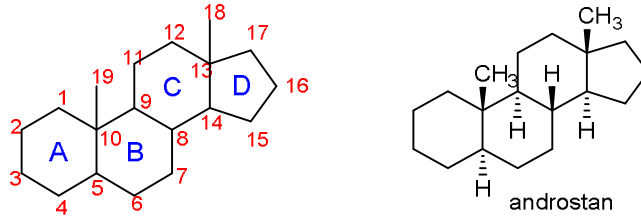
Steroidler özel biyolojik aktivitelerinden dolayı oldukça fazla dikkat çekmektedir. Bu bileşikler değişik biyolojik prosesleri düzenler ve doğuştan gelen bağışıklık hastalıkları, beyin tümörü, meme kanseri, prostat kanseri ve osteoartrit gibi hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanımı araştırılmaktadır. Doğal olarak oluşan maddeler hariç, steroid ilaçların çoğu bir steroidin çekirdek yapısına özel bir işlevsellik katarak hazırlanan yarı-sentetik bileşiklerdir. ^[2]

İlaç keşfi için heterosteroidler tıbbi kimyagerler tarafından son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Steroit çekirdeğin ilginç yapısal ve stereokimyasal özellikleri araştırmacıların dikkatini çekmiş ve böylece steroid iskeletinde değişiklikler geleceğin bazı umut verici ilaç potansiyeli olan yeni kimyasal maddelerin keşfi için öngörülmüştür. Bir heterosiklik halka ya da steroid iskeletine bir heteroatom dahil edilmesi steroidin kimyasal özelliklerini etkiler ve çoğu zaman biyolojik aktiviteler olarak faydalı değişiklikler ile sonuçlanır. Steroit çekirdeğine heteroatom getirilmesi ile elde edilen ürünler, nükleer heterosteroidler olarak adlandırılır. ^[25]

Steroidin farklı biyolojik aktivitelerinden dolayı steroid endokronolog ve biyokimyacılar dışında organik kimyacılarında ilham kaynağı olmuştur.

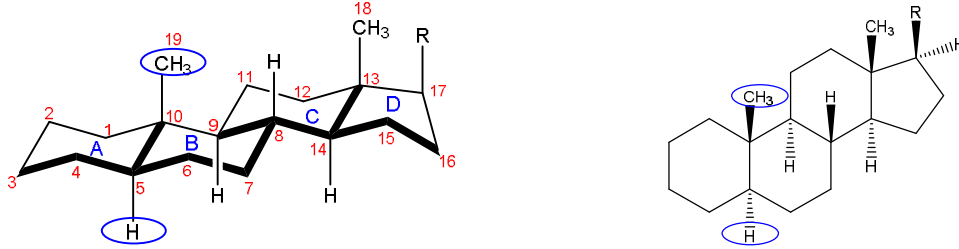
1.1. Steroit

Steroidler tüm bitki ve hayvanlarda bulunan karmaşık polisiklik moleküllerdir. Bunlar basit lipidler olarak sınıflandırılır çünkü onlar katı ve sıvı yağlar gibi hidroliz ve mumlar oluşturmazlar. Steroitler hormonlar, emülsiyon yapıcılar ve membran bileşenleri de dahil olmak üzere geniş bir yelpazede yer alırlar. Steroitler tetrasiklik androstan halka sistemine dayalı bileşiklerdir. Dört halka sol alt halkadan başlayarak A, B, C, ve D harfleri ile belirlenir ve karbon atomları A halkası ile başlayıp ve iki "açılı" (aksiyal) metil grupları ile biterek numaralandırılır.^[26]

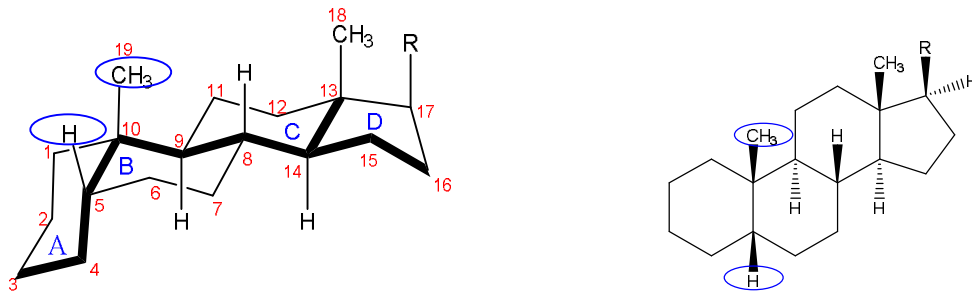


Şekil 1.3. Genel steroid moleküllerinin numaralandırılması

Birçok steroid de B, C ve C, D halka bağlantıları *trans* konumundadır. A, B halka bağlantısı *cis* ya da *trans* olabilir ve (Şekil 1.4.)'de gösterilen üç boyutlu yapılarla sahip steroidler iki genel grubu oluştururlar.



Steroidlerin 5 α serileri
(bütün halka bağlantıları *trans*'tir)



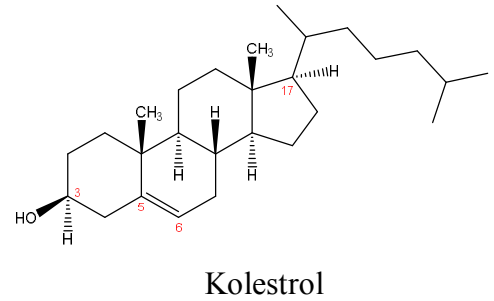
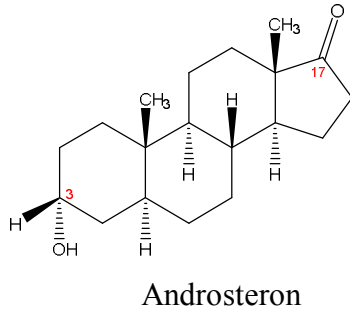
Steroidlerin 5 β serileri
(A, B halka bağlantısı *cis*'dir)

Şekil 1.4. A ve B halka bağlantılarının *cis* veya *trans* bağlanma şekilleri

Halka bağlantılarındaki metil gruplarına (yani 18 ve 19 numaralı olanlar) **açısal metil grupları** denir ve sterokimyasal adlandırmada önemli referans noktaları olarak kullanılırlar. Açısal metil grupları, **Şekil 1.4.**'de gösterildiği gibi yazıldıklarında, halka sisteminin genel düzleminin üstünde dik şekilde dururlar. Genel olarak, bu moleküllerde açısal metil grupları ile aynı tarafta bulunan diğer gruplar β -süstitüentler olarak ve açısal metil grupları ile zıt tarafta bulunan diğer gruplar α -süstitüentler olarak isimlendirilir. α ve β adlandırmaları 5 numaralı konumdaki hidrojen atomuna uygulandığında **A, B** halka bağlantısındaki *trans* halka sistemi 5α serisi, **A, B** halka bağlantısındaki *cis* halka sistemi de 5β serisi olur.

Sistemik adlandırmada 17 numaralı konumdaki R grubu her bir steroidin temel adını belirler.^[27]

Genellikle steroidler C3 konumunda bir oksijen fonksiyonel gruba (=O ya da -OH) ve C17 konumunda yan zincir ya da oksijen fonksiyonel gruba sahiptir. Birçoğu da C5 ile C4 ya da C6 konumlarında bir çift bağa sahiptir. Androsteron ve kolesterol yapıları örnek olarak verilebilir. Androsteron, bir erkek cinsiyet hormonudur ve basit androstan halka sistemine dayanmaktadır. Kolesterol ortak biyolojik ara maddedir ve diğer steroidlerin biyosentetik ön-maddesi olduğuna inanılmaktadır.



Safra kesesinin içinde ki bu taşları çoğunlukla kolesterol oluşturmaktadır.

Steroid hormonlar ilk izole edildiğinde, insanlar hiçbir sentetik hormonun doğal steroidlerin şaşırtıcı gücüne rakip olabileceğine inanamıyordu. Ancak geçtiğimiz 50 yıl

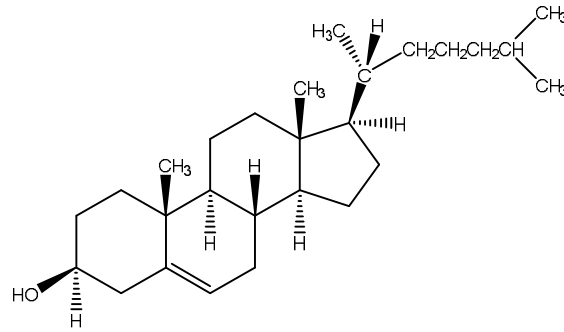
içinde birçok sentetik steroidler geliştirilmiştir. Bu sentetik hormonların bazıları doğal steroidlerden yüzlerce veya binlerce kat daha güçlüdür.^[5]

1.1.1. Kolesterol^[27]

En yaygın olarak bilinen steroidlerden biri olan kolesterol hemen hemen bütün hayvan dokularından izole edilebilir. Safra taşları kolesterol için zengin bir kaynaktır.

Kolesterol ilk olarak 1770 yılında izole edildi. 1920'lerde iki Alman kimyacı, Adolf Windaus (Göttingen Üniversitesi) ve Heinrich Wieland (Münih Üniversitesi), kolesterolün yapısını aydınlatmıştır. Bu nedenle 1927 ve 1928 yıllarında Nobel ödülü almışlardır.

Windaus ve Wieland tarafından önerilen kolesterolün yapısı yanlıştı. Bu durumu İngiliz fizikçi J. D. Bernal, 1932'de X-ışınları difraksiyon çalışmasıyla ortaya koydu. 1932 yılının sonunda İngiliz bilim adamı Wieland, Bernal'ın sonuçlarından yararlanarak kolesterolün doğru yapısını buldu. Kolesterolün yapısının aydınlatılmasındaki zorluk, sekiz tane stereomerkez içermesinden kaynaklanmıştır. Bu basit yapının 2^8 veya 256 tane stereoizomere sahip olduğu anlamına gelir ve kolesterol bu 256 yapıdan sadece biridir.

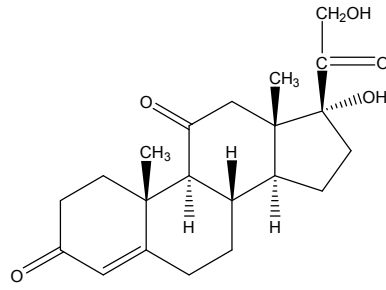


Kolesterol insan vücudunda fazlaca sentezlenmektedir, fakat kolesterolün biyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Kolesterolün vücuttaki steroidlerin hepsinin biyosentezinde bir ara ürün olarak işlev gördüğü bilinmektedir. Yiyeceklerimizin kolesterol içermesine ihtiyaç yoktur, çünkü vücudumuz tarafından sentezlenmektedir. Kolesterol dışarıdan alındığında vücudumuz hiç yemediğimiz zamankinden daha az sentezler, ancak toplam kolesterol seviyesi hiç yemediğimiz zamankinden daha fazladır. Vücutta, steroid biyosentezi için gerekenden daha fazla kolesterol vardır. Kandaki kolesterol seviyesinin yüksek olması damar sertleşmelerine ve

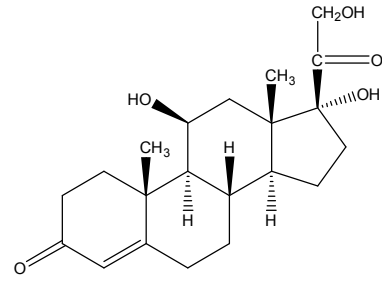
kalp krizine neden olur. Kalp krizi, kolesterol içeren tabakanın kalp damarlarını tıkamasından oluşur. Diyetle ve ilaçlarla kolesterol seviyesinin düşürülebileceği ümidiyle kolesterol metabolizması alanında oldukça fazla çalışma yapılmaktadır.

1.1.2. Adrenokortikal Hormonlar^[27]

En az 28 farklı hormon, adrenal korteksten yani böbreklerin üstünde duran böbreküstü bezlerinin bir kısmından izole edilmiştir. Kortizon ve kortikol bu hormonlardan sadece iki tanesidir.



Kortizon



Kortizol

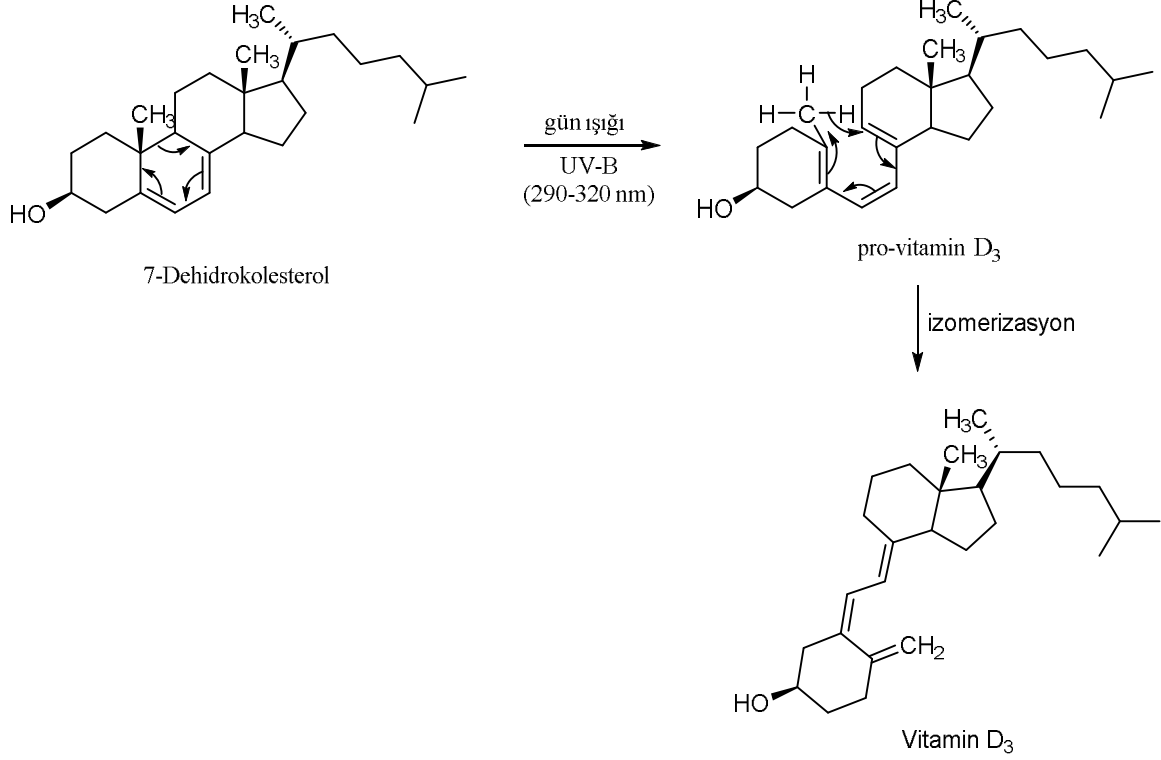
Adrenokortikal steroidler çoğu 11 nolu pozisyonda bir oksijen fonksiyonel grubuna (örneğin kortizonda bir keto ve kortizolde bir β -hidroksil grubu) sahiptir. Kortizol, insan adrenal korteks tarafından sentezlenen önemli bir hormondur.

Adrenokortikal steroidler karbonhidrat, protein ve lipit metabolizması; su ve elektrolit dengesi, alerjik ve iltihap yol açan reaksiyonlarda dahil olmak üzere bir çok sayıda biyolojik aktivitelerin düzenlenmesinde rol oynar. 1949 yılında kortizonun anti-inflamatuar (iltihap giderici) etkisi ve romatoid artrit (iltihaplı romatizma) tedavisinde yararlılığı bu alanda kapsamlı araştırmalara yol açtı. Bir çok 11 konumunda oksijen bulunduran steroid Addison hastalığı, astım ve cilt iltihapları gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

1.1.3. D Vitaminleri^[27]

1919 yılında güneş ışığının zayıf kemik ile kendini gösteren bir çocukluk hastalığı olan raşitizmin tedavisine yardımcı olduğu anlaşıncaya bu konu üzerinde yoğun araştırmalar başladı. Daha sonraki araştırmalar D vitaminlerinin dahil olduğunu gösterdi ve sonunda çeşitli D vitaminlerden biri olan D₃ vitamini olarak adlandırılan vitaminin

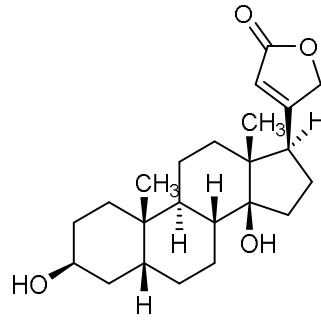
yararlı olduğu anlaşıldı. D₃ vitamini deride meydana gelen iki tepkime ile 7-dehidrokolesterolden oluşur.



Vitamin D₃ sağlık için gereklidir, çünkü kemik büyümesi için gerekli olan Ca²⁺'nin bağırsakta emilimini sağlar. Kişinin bulunduğu coğrafi enlem ve yılın sezonu gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanan güneş ışığı eksikliği, vitamin D₃ eksikliğine neden olabilir. Güneş ışığı seviyeleri, aşırı kuzey ve güney enlemlerinde düşüktür ve kış aylarında çok daha düşüktür. Birçok ülkede çocuklar ve yaşlı insanlar için diyetler önerilir ve vitamin D₃ ile takviye edilir. Ciltte D₃ vitamini üretimini etkileyebilecek diğer faktörler cilt rengi, bulut ve güneş kremlerinin kullanımıdır.

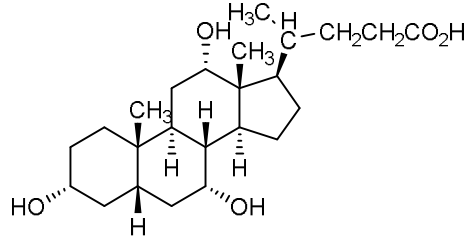
1.1.4. Diğer Steroitler^[27]

Diğer önemli steroidlerden bazılarının yapı, kaynakları ve fizyolojik özellikleri şöyledir.



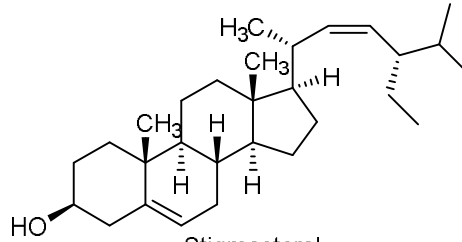
Dijitoksijenin

Digitoxigenin yüksükotunun hidrolizi ile izole edilebilir 1785 yılından bu yana kalp hastalığını tedavi etmek için kullanılmıştır. Yüksük otunda, şeker molekülleri steroidin 3-OH grubuna asetal bağlantılar olarak birleşmiştir. Küçük dozlarda yüksük otu kalp kasını güçlendirirken daha büyük dozlarda kalb için zehirdir.



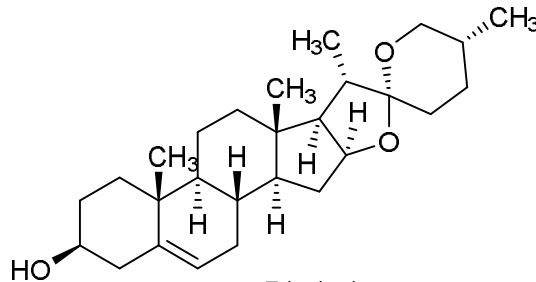
Kolikasit

Kolik asit, insan ya da öküz safrasının hidrolizinden elde edilen en bol asittir. Safra, karaciğer tarafından üretilir ve safra kesesinde depolanır. İnce bağırsağa salgılandığı zaman safra lipidlere bir sabun gibi davranarak sindirimlerine yardımcı olur.



Stigmasterol

Stigmasterol soya fasulyesi yağından ticari olarak elde edilen, yaygın bir fitosteroldür.



Diosjenin

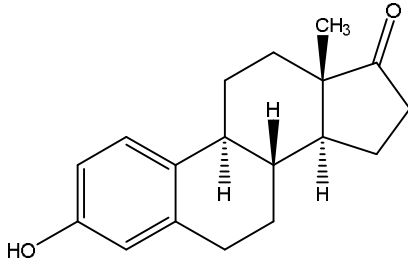
Diosjenin, Meksika şarabı, *cabeza de negro*, *Dioscorea* cinsinden elde edilir. Bu steroid kortizon ve cinsiyet hormonlarının ticari olarak sentezi için başlangıç malzemesi olarak kullanılır.

1.1.4.1. Cinsiyet Hormonları^[27]

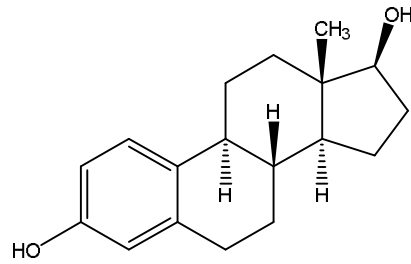
Cinsiyet hormonları üç gruba ayrılır:

1. Kadın cinsiyet hormonları (**estrogenler**)
2. Erkek cinsiyet hormonları (**androjenler**)
3. Hamilelik hormonları (**projestinler**)

İlk izole edilen cinsiyet hormonu bir estrogen olan *estron*'dur. Almanya'daki Göttingen Üniversitesi'nden Adolf Butenandt ve ABD'deki Louis Üniversitesi'nden Edward Doisy birbirinden bağımsız olarak yapmış oldukları çalışmalarda hamile kadınların idrarından estronu izole etmişlerdir. Bu araştırmacılar elde ettikleri sonuçları 1929 yılında yayınladılar. Daha sonraki yıllarda Doisy, etkili bir estrogen olan *estradiol*'ü izole etmeyi başardı. Doisy bu araştırmada yalnızca 12 mg *estradiol* elde etmek için 4 ton dişi domuz yumurtasını ekstraksiyon işleminde kullanmıştır. Estradiol gerçek bir dişi seks hormonudur ve estron, salgılanan estradiolün metabolize olmuş şeklidir.

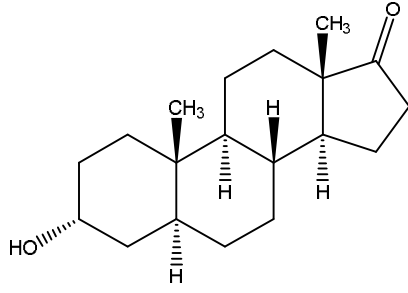


Estron

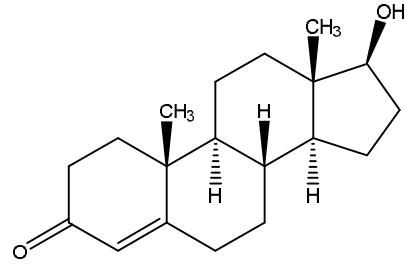


Estradiol

1931'de Butenandt ve Kurt Tscherning ilk androjen olan *androsteronu* 15.000 erkek idrarını ekstrakte ederek, bu homondan 15 mg elde etmeyi başardılar. Ernest Laquer (Hollanda'da) boğanın testisinden, başka bir cinsiyet hormonu olan *testosteronu* elde etti. Daha sonra *testosteronun* gerçek erkek cinsiyet hormonu olduğu ve *androsteronun* metabolize olmuş şekli olduğu anlaşıldı.

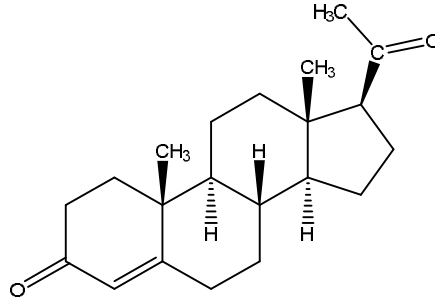


Androsteron



Testosteron

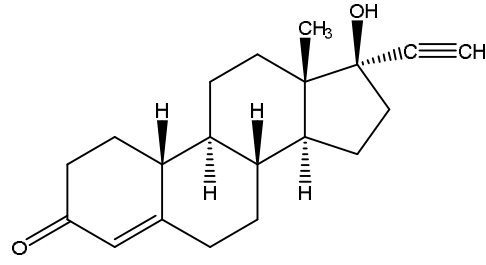
Testosteron ve estradiol “erkeklik” ve “dişiliği” düzenleyen kimyasal bileşiklerdir. Yapısal formüllerini incelediğimizde bu iki bileşiğin ne kadar az bir farklılık içerdiği görülmektedir. Testosteronun A, B halka bağlantılarında açılmal metil grupları yer alırken estradiolde yer almamaktadır. Estradiolün A halkası benzendir ve bu durumda estradiol bir fenoldür. Testosteronun A halkası ise α , β -doymamış bir keto grubudur.



Progesteron

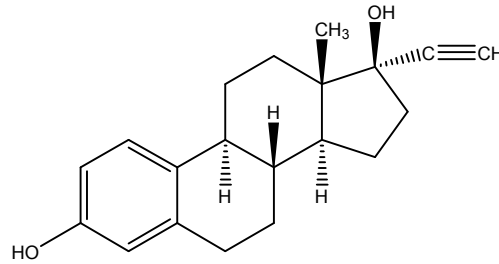
Progesteron en önemli *progestin* (gebelik hormonu)’dir. Yumurtlama oluştuktan sonra yumurta hücresi (*corpus luteum*)’nin parçalanmasından kalan kalıntılar progesteron salgılamaya başlar. Bu hormon rahim astarını döllenmiş yumurtanın tutunması için hazırlar ve sürekli progesteron salgılanması gebeliğin tamamlanması için gereklidir. (Progesteronun *corpus luteum* tarafından salgılanması düştüğünde plasenta tarafından salgılanır.)

Progesteron aynı zamanda yumurtlamayı engeller ve görünüşe göre hamile kadının hamile iken tekrar gebe kalmasını engelleyen kimyasal ajandır. Bu gözlem doğum kontrol hapı olarak kullanılabilecek sentetik progestin için araştırmalara yol açtı. Ağızdan alınan progesteron yumurtlamayı bastırmada etkili olması için çok büyük dozlar gerektirir çünkü bağırsak yolunda ayrışabilirler. Bu gibi bileşiklerden bir seri geliştirilmiştir ve şimdi yaygın olarak kullanılmaktadır. Noretinodrele ek olarak, bir başka yaygın olarak kullanılan sentetik progestin de çift bağı izomer, noretindrondur.



Noretindron

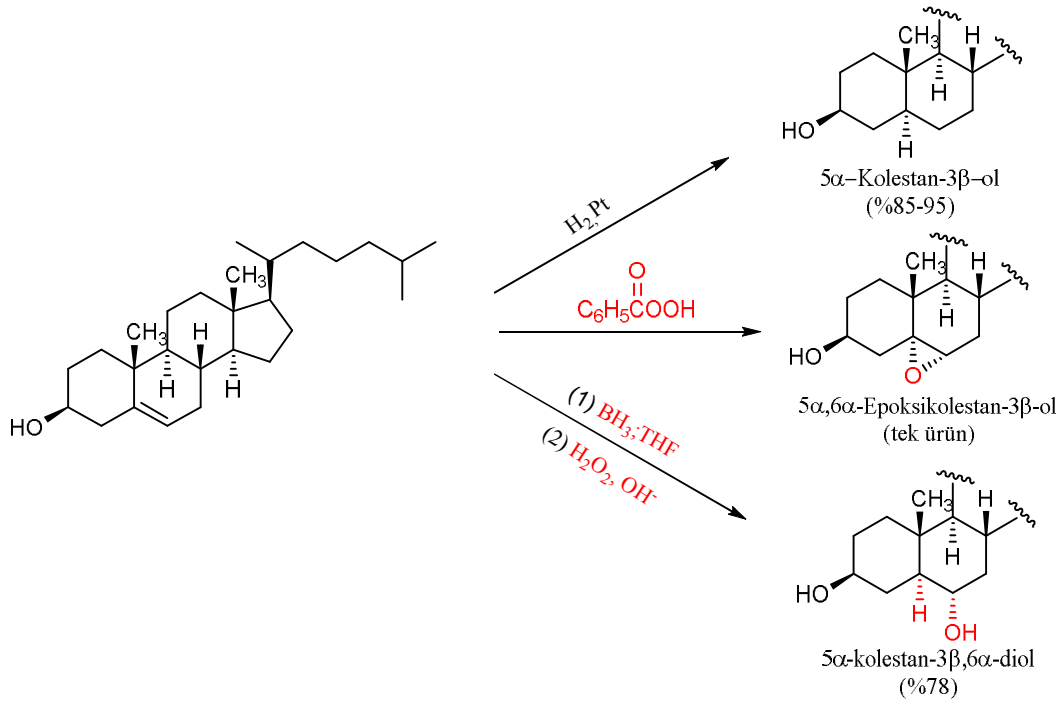
Sentetik estrogenler de geliştirilmiştir ve bunlar genellikle sentetik progestin ile kombinasyon halinde, doğum kontrol hâpi olarak kullanılmaktadır. *Etinilestradiol* veya *novestrol* olarak adlandırılan bileşik çok güçlü sentetik östrojenlerden biridir.



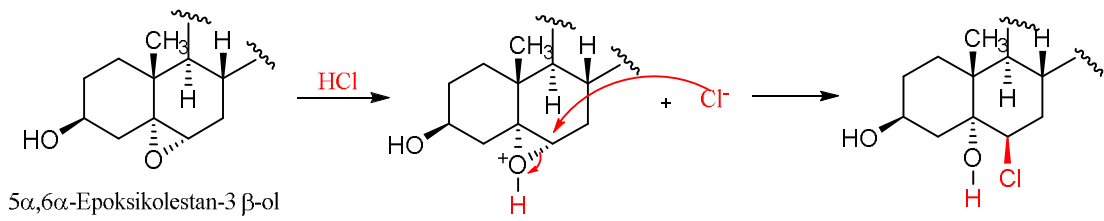
Etinilestradiol

1.1.5. Steroitlerin Reaksiyonları

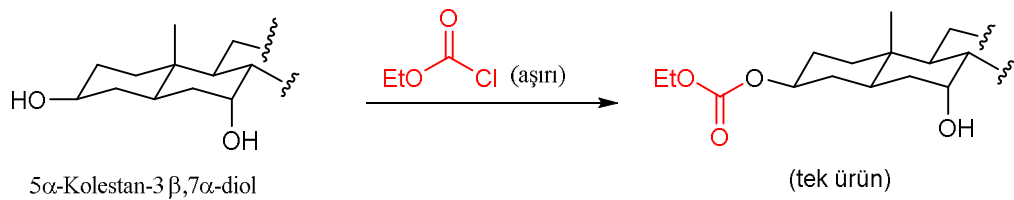
Steroidler çift bağlar, hidroksil grupları, keto grupları içerdiğinden benzeri fonksiyonel grup bulunduran moleküllerde gözlenen reaksiyonlar steroidlerden de beklenir. Steroit reaksiyonlarının stereokimyası çok karmaşık olabilir, ancak bunlar β yüzünde bulunan açılal metil gruplarının sterik engelinde çok güçlü bir şekilde etkilenirler. Birçok reaktif reaksiyon için, özellikle reaksiyon açılal metil grubuna yakın bir fonksiyonel grupla oluşuyorsa ve reaksiyona giren reaktif sterik engele sahip ise nispeten daha engelsiz olan α yüzünü tercih eder. Bu eğilimi gösteren örnekler aşağıdaki reaksiyonlarda gösterilmiştir:



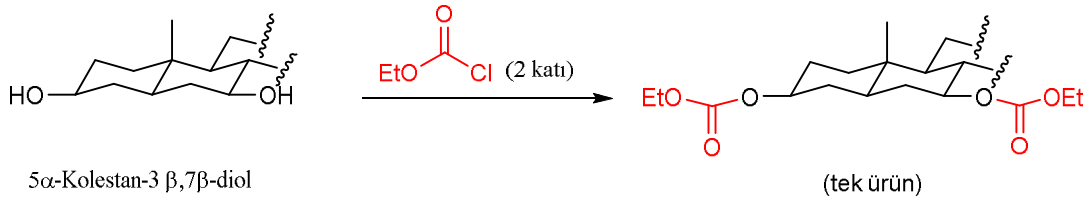
5α,6α-epoksikolestan-3β-olün epoksit halkası açıldığında klorür iyonunun atağı β-yüzeyinden olmalıdır, ancak reaksiyon daha açık olan 6 nolu konumdan gerçekleşir. Üründeki 5 ve 6 nolu substitüentlerin diaksiyal olduğuna dikkat edilmelidir.



Ekvatoryal grupların bağıl açıklığı (aksiyal gruplara kıyasla) steroid reaksiyonlarının stereokimyasal seyrini etkiler. 5α-kolestan-3β,7α-diol fazla etil kloroformat (EtOCOCl) ile muamele edildiğinde, yalnızca ekvatoryal 3β-hidroksil esterlenmiş olur. Aksiyal 7α-hidroksil grubu reaksiyondan etkilenmez.

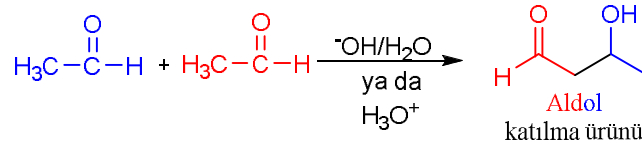


Buna karşılık, 5α-kolestan-3β,7β-diol fazla etil kloroformat ile muamele edilirse her iki hidroksil grubu da esterleşir. Bu durumda, her iki grup ekvatoryaldir.

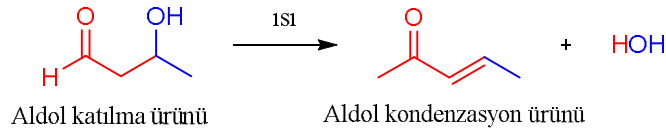


1.2. Aldol Kondenzasyonu

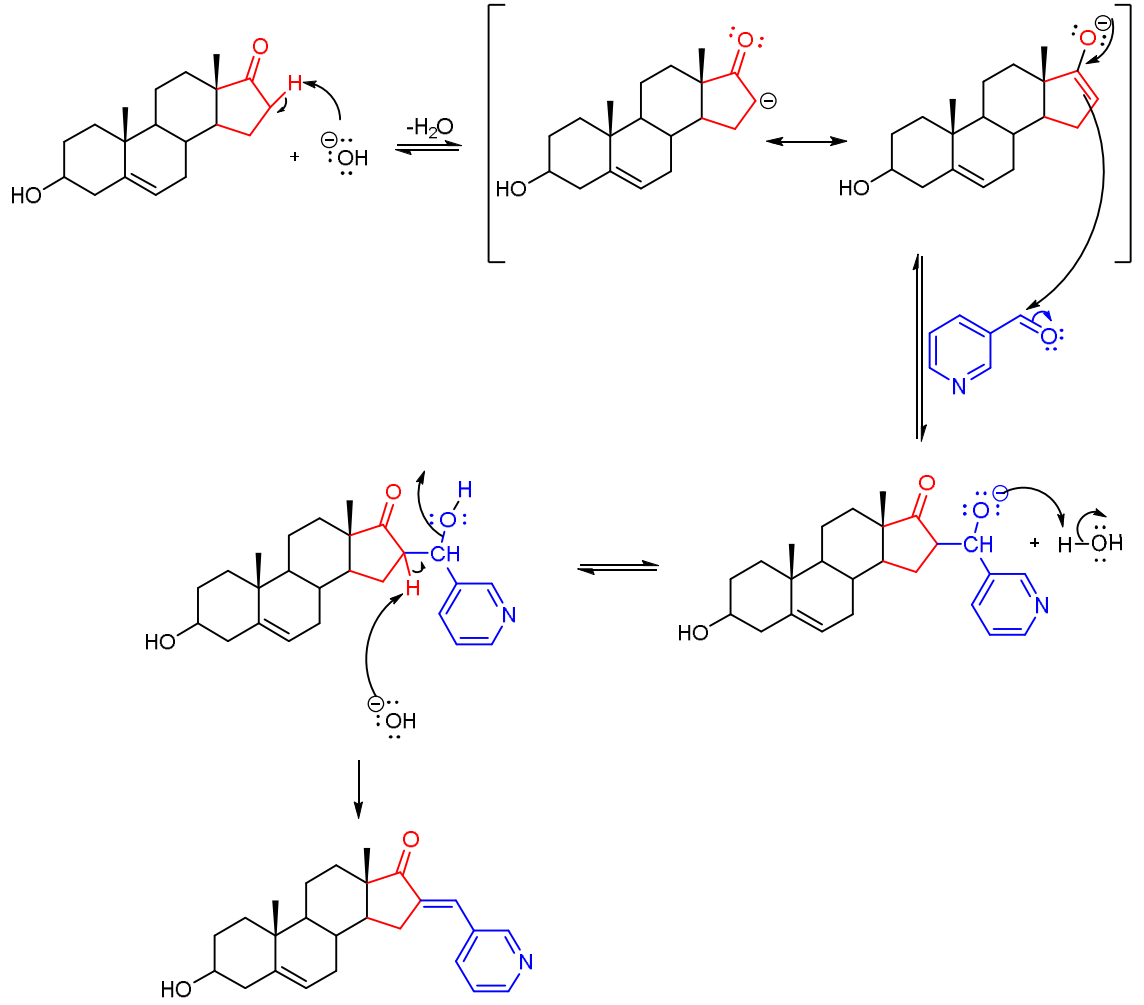
Aldol Kondenzasyon reaksiyonu, α -hidrojeni olan aldehit ve ketonların asidik veya bazik ortamda verdikleri, karbonil bileşiğinin karbon zincirinin büyütüldüğü reaksiyonlardır. Yeni karbon-karbon bağı oluştuğu için bu reaksiyonların sentetik önemi oldukça fazladır. Karbonil bileşiği olarak α -hidrojeni olan bir aldehit kullanıldığında ilk ürün, bir aldehit molekülünün α -karbonundan diğer bir aldehit molekülünün karbonil grubuna katıldığı bir katılma ürünüdür. Bu ürünün bir ucu aldehit (**ald**), diğer ucu da alkol (**ol**)'dür. Bu nedenle bu ürüne **Aldol katılma ürünü** denir.



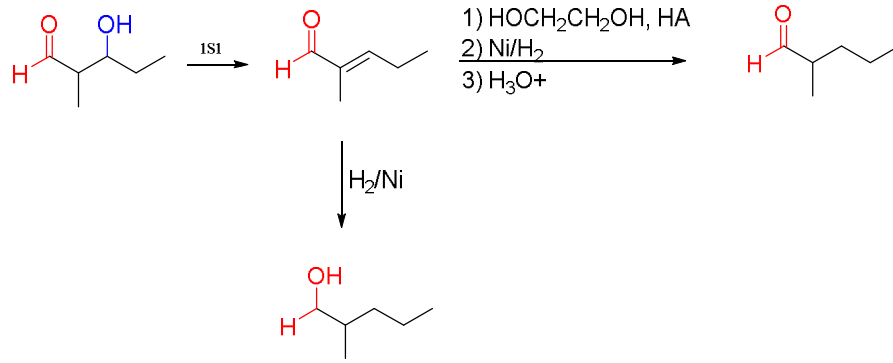
Reaksiyonun ilk ürünü olan aldol katılma ürünü ısıtılırsa (çoğu zaman ısı gerekmeyebilir) bir mol su kaybederek bir konjuge enon bileşiğine (α,β -doymamış bir karbonil bileşiğine) dönüşür. Bu ürüne **Aldol kondenzasyon ürünü** denir.



Reaksiyon mekanizması;



Diğer yandan, Aldol katılma ürünü $-\text{OH}$ ve CHO gibi iki önemli fonksiyonel grup içerir ve bu bileşikler yeni türlere dönüştürülebilirler. Örneğin, aldehit grubu indirgenerek 1,3-dioller elde edilebilirken yükseltgenme reaksiyonu sonucu hem aldehit hem de alkol grubu yükseltgenerek 2-oksokarboksilik asitler oluşacaktır. Benzer şekilde kondenzasyon ürünleri de çok farklı bileşiklere dönüştürürler.



Aldol reaksiyonları tersinir reaksiyonlardır. Bu reaksiyonları ketonlar da verebilirler, fakat bazık ortamda yürütülen bu reaksiyonda denge daha çok ketona geri dönüş yönündedir. Ters yönde olan bu Aldol reaksiyonları **retro-aldol** reaksiyonları olarak bilinir.^[28]

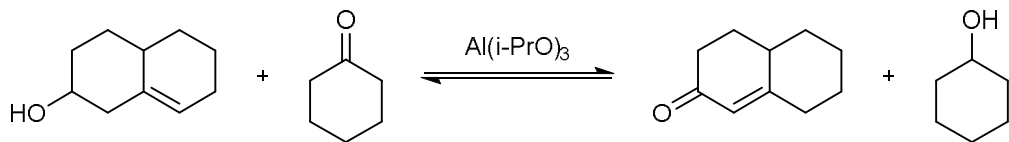
1.3. Oppenauer Yükseltgenmesi

Adını **Rupert Viktor Oppenauer**'dan alan Oppenauer yükseltgenmesi, sekonder alkollerin ketonlara yükseltgenmesi için seçici ve ılıman bir yöntemdir.^[29]

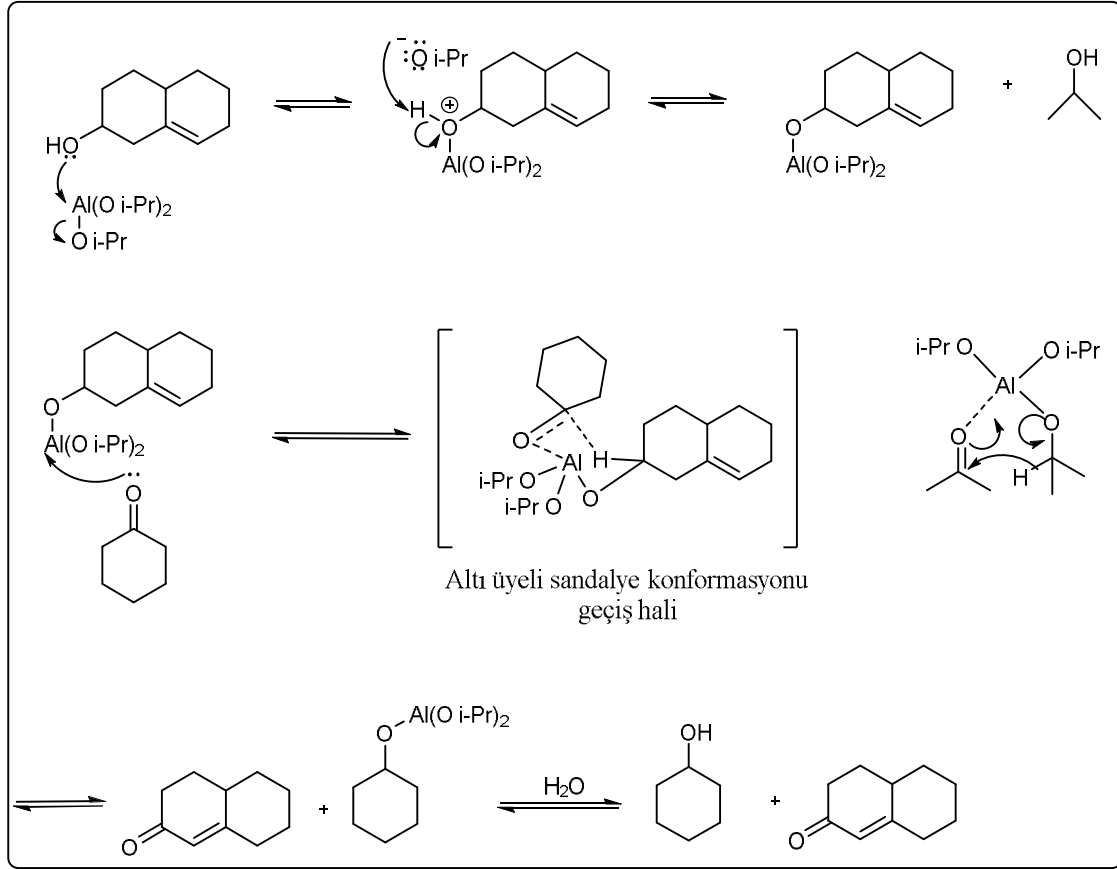
Alkol, asetonun fazlası içinde alüminyum izopropoksit ile yükseltgenir. Bu durum dengeyi ürün tarafına doğru değiştirir. Yükseltgenme, sekonder alkoller için son derece seçicidir, aminler ve sülfidler gibi diğer hassas fonksiyonel grupları yükseltgemez.

Oppenauer yükseltgenmesi genellikle çeşitli endüstriyel işlemlerde örneğin steroidler, hormonlar, alkaloidler, terpenler gibi moleküllerin sentezinde kullanılır.

Oppenauer yükseltgenmesinin bir avantajı, nispeten pahalı olmayan ve toksik olmayan reaktiflerin kullanılmasıdır. Reaktifler, genel olarak aseton / benzen karışımları içinde ısıtıldıkları için reaksiyon şartları ılımandır.



Reaksiyon mekanizması;



1.4. *trans*-Dehidroepiandrosteron ile İlgili Litaratür Çalışmaları

Selvaraj ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada ilk olarak aromatik aldehitlerle oda sıcaklığında 1 saat KOH ile etkileştirilerek 16-(E)-arilden-*trans*-dehidroandrosteron sentezlenmiştir. Daha sonra asenaftilen-1,2-dion ve 1,3 tiazolan-4-karboksilik asit ile 16-spiro steroidler sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlar stereospesifik olarak, yüksek verimle gerçekleşmiş 16-spiro steroid tek bir izomer vermiştir. Bu yeni 16-spiro steroidlerin sitotoksisite, AChE engelleme çalışmaları ve TBC aktiviteleri incelenmiştir.^[30]

Çalışmamız da Selvaraj ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak aromatik aldehitler yerine heteroaromatik aldehitler kullanıldı ve ikinci değişiklik A halkasındaki hidroksi grubunu açilleyerek yapıldı, fakat Selvaraj ve arkadaşları çalışmasında reaksiyon devamı aldol kondenzasyonu ile elde edilen α , β -doymamış enon yapısı üzerinden halkalaşma reaksiyonu ile spiro steroidler elde edilmiştir.

Sonal ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada ilk olarak DHEA, pikonaldehit (2-piridinkarboksaldehit) ve nikonaldehit (3-piridin-karboksaldehit) ile Aldol kondenzasyonu gerçekleştirilmiştir. Sikloheksanon-toluen sistemi kullanılarak Oppenauer oksidasyonu ile kondenzasyon ürünleri yükseltgenmiştir. 4-en-3-on türevleri, metanol içinde taze damıtılmış pirolidin ile reflaks edilerek enaminler sentezlenmiş ve daha sonra sodyum bor hidrür ile indirgenmiş. 17-ol türevleri asetikanhidrit ile açillenerek 17-asetoksi türevlerine dönüştürülmüştür. Hedeflenen bis-kuaterner steroital aminler sentezlenmiştir.^[31]

Çalışmamızda Sonal ve arkadaşlarından farklı olarak dört tane daha heteroaromatik aldehit kullanıldı, çalışmada A halkasındaki hidroksil grubunu Oppenauer yükseltgenmesi ile yükseltgenmiş daha sonra kuaterner aminler sentezlenmiştir. Biz çalışmadan farklı olarak Oppenauer yükseltgenmesini DHEA üzerinde yaptık ve Aldol kondenzasyonu yapılan α , β -doymamış enon yapılarında A halkasındaki hidroksil grubunu açillendi.

Ranju ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada DHEA'dan yola çıkarak 16 α -bromo-17-okso-androsten-3 β -ol sentezlenmiş, brom elimine edilerek yerine imidazol bağlanmış, hidroksil grubu yükseltgenerek veya hidroksil grupları açillenerek çeşitli türevler sentezlenmiştir. Türevlerin biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve dokuz kanser tipinde (lösemi, akciğer, kolon, merkezi sinir sistemi, melanom, yumurtalık, böbrek, prostat, göğüs kanserleri) orta dereceli anti kanser özellik gösterdiği görülmüştür.^[25]

Çalışmamızda 17 konumunda aldol kondenzasyonu ile α , β -doymamış enon yapısı elde ettikten sonra hidroksil grubunu açillendi Ranju ve arkadaşları ise 17 konumuna imidazol halkası takmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Cam malzeme olarak deney balonları, deney tüpleri, ayırma hunileri, mezürler, beherler, termometreler, huniler, erlenmayerler, bagetler, pipetler, petri kapları, cam saatleri.
- Pisetler, damlalıklar, spatüller, süzgeç kağıtları ve numune şişeleri
- Karıştırma ve ısıtma işlemleri için ARE model magnetik karıştırıcılı ısıtıcı tabla
- Tartım işlemleri için Denver APX-200 model terazi
- Kurutma işlemi için Nüve Ev 018 model vakumlu etüv
- KNF Neuberger D-79112 model vakum pompası
- Çözücü uzaklaştırmada Heidolp 4001 model döner buharlaştırıcı
- Erime noktası tayini için Electrothermal IA 9100 model erime noktası tayin cihazı
- IR spektrumları için PERKIN ELMER FT-IR Spektroskopisi
- ^1H ve ^{13}C - NMR spektrumları için BRUKER 400 MHz-NMR cihazı
- Molekül çizimleri ve adlandırmalar için ChemBioDraw Ultra 14.0 programı kullanıldı.

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Reaktifler:

Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasal maddelerin temin edildikleri yerler ve saflık dereceleri **Tablo 2.1**'de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Tablo 2.1. Sentezde kullanılan kimyasallar

Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi	Saflık Derecesi (%)
2-Piridinkarboksialdehit	Acros	99
3- Piridinkarboksialdehit	Acros	98
4- Piridinkarboksialdehit	Acros	98
2-Kinolinkarboksialdehit	Acros	99
2-Tiyofenkarboksialdehit	Alfa Aesar	≥98
3-Tiyofenkarboksialdehit	Alfa Aesar	≥98
5-Androsten-3β-ol-17-ol	Sigma Aldrich	≥99
Sodyum Hidroksit	Merck	≥99
Amonyak Çözeltisi	Merck	≥32
Piridin	Carlo Erba	99

Kurutucular:

Magnezyum sülfat, sodyum sülfat, metalik sodyum.

Çözücüler:

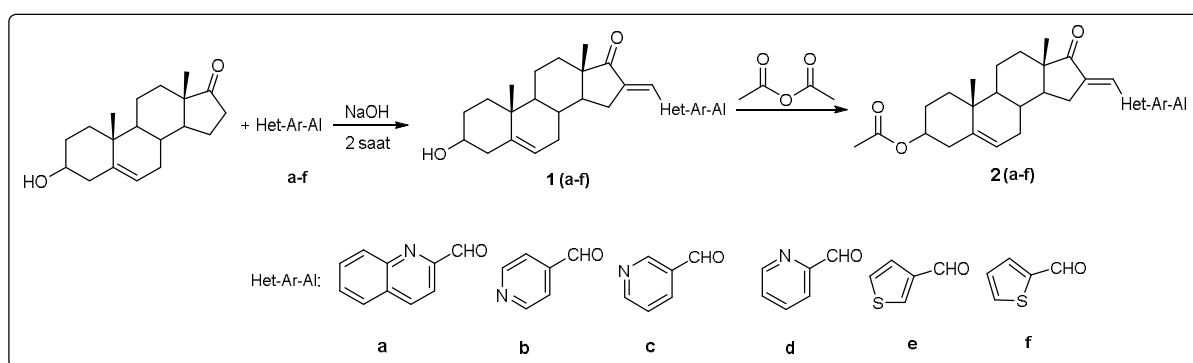
Metil alkol, etil alkol, toluen, sikloheksanon, aseton, hekzan NMR spektrumlarının alımında CDCl₃, DMSO-d₆ kullanıldı.

Saflaştırma:

Sentezlenen ürünlerin bazıları uygun çözücülerde kristallendirildi, bazı ürünler ise çöktürme yoluyla saflaştırıldı. Çalışmada kullanılan bütün çözücüler literatürde belirtildiği gibi saflaştırıldı.^[32]

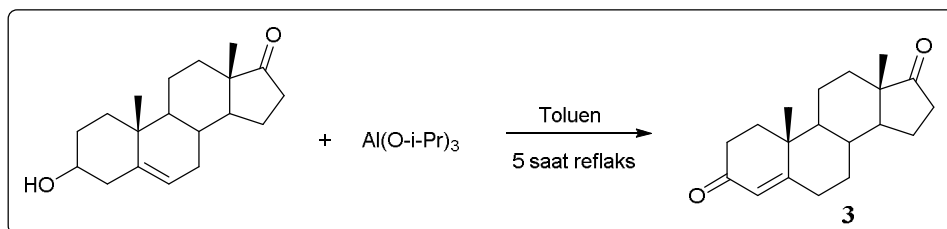
2.3. Deneyisel Kısım

Tez kapsamında *trans*-Dehidroepiandrosteron (DHEA) ile hetero-aromatik aldehitlerin bazik ortamda Aldol kondenzasyon reaksiyonundan *sterol* (steroit alkol) yapısında α,β -doymamış enon fonksiyonel grubuna sahip stereodial türevleri (**1 a-f**) elde edildi. Bu bileşiklerin açılme reaktifleri ile reaksiyonundan ise 3-asetoksi stereodial türevleri (**2 a-f**) sentezlendi (**Şekil 2.1.**). Elde edilen bu türevler IR ve ^1H ve ^{13}C -NMR gibi spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterize edildi.



Şekil 2.1. Tez kapsamında sentezlenen Aldol Kondenzasyonu ve Açıl türevleri

trans-Dehidroepiandrosteron (DHEA), sikloheksanon ve toluen çözücü karışımında, alüminyum izopropoksit ile 5 saat reflaks edilerek yükseltgendi (**Şekil 2.2.**). Elde edilen yükseltgenme ürünü IR ve ^1H ve ^{13}C -NMR gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edildi.



Şekil 2.2. Sentezlenen Oppenauer yükseltgenme ürünü

2.3.1. 1 (a-f) Bileşiklerinin Genel Sentezi

3.47 mmol DHEA 30 mL etil alkolde çözöldü ve 43.75 mmol sodyum hidroksit eklenerek oda sıcaklığında 5 dakika karıştıktan sonra 7.47 mmol heteroaromatik aldehit

eklendi. Oda sıcaklığında devam eden reaksiyon 2 saat sonra durdurularak buzlu suda çöktürüldü. pH=7 olana kadar çökelek soğuk su ile yıkandı ve kurutuldu. Kuruyan ham ürün susuz etil alkol ile kristallendirilerek saf ürün elde edildi.

1a: Verim: % 69.80, e.n.: 205-207 °C

1b: Verim: % 51.82, e.n.: 263-265 °C

1c: Verim: % 53.54, e.n.: 249-252 °C

1d: Verim: % 46.06, e.n.: 157-160 °C

1e: Verim: % 51.20, e.n.: 224-226 °C

1f: Verim: % 61.90, e.n.: 219-222 °C

2.3.2. 2 (a-f) Bileşiklerinin Genel Sentezi

Tek boyunlu deney balonuna 1 mmol aldol ürünü (**1 (a-f)**) 10.39 mmol asetanhidrit 24.82 mmol piridin eklenerek balonun ağzı kapatılarak 2 saat buhar banyosunda ısıldı. Başta süspansiyon şeklinde olan karışım ısıtıldıkça berraklaşıp homojenize oldu. 2 saatin sonunda reaksiyon durdurularak buzlu suda çöktürüldü ve pH=7 olana kadar damla damla amonyak eklendi. Daha sonra çökelek süzülerek saf suyla birkaç defa yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Kuruyan ham ürün kloroform ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2a: Verim: % 71, e.n.: 209-212 °C

2b: Verim: % 59, e.n.: 226-229 °C

2c: Verim: % 65, e.n.: 257-259 °C

2d: Verim: % 64, e.n.: 202-204 °C

2e: Verim: % 59, e.n.: 237-240 °C

2f: Verim: % 67, e.n.: 220-223 °C

2.3.3. (3) Bileşiğinin Sentezi

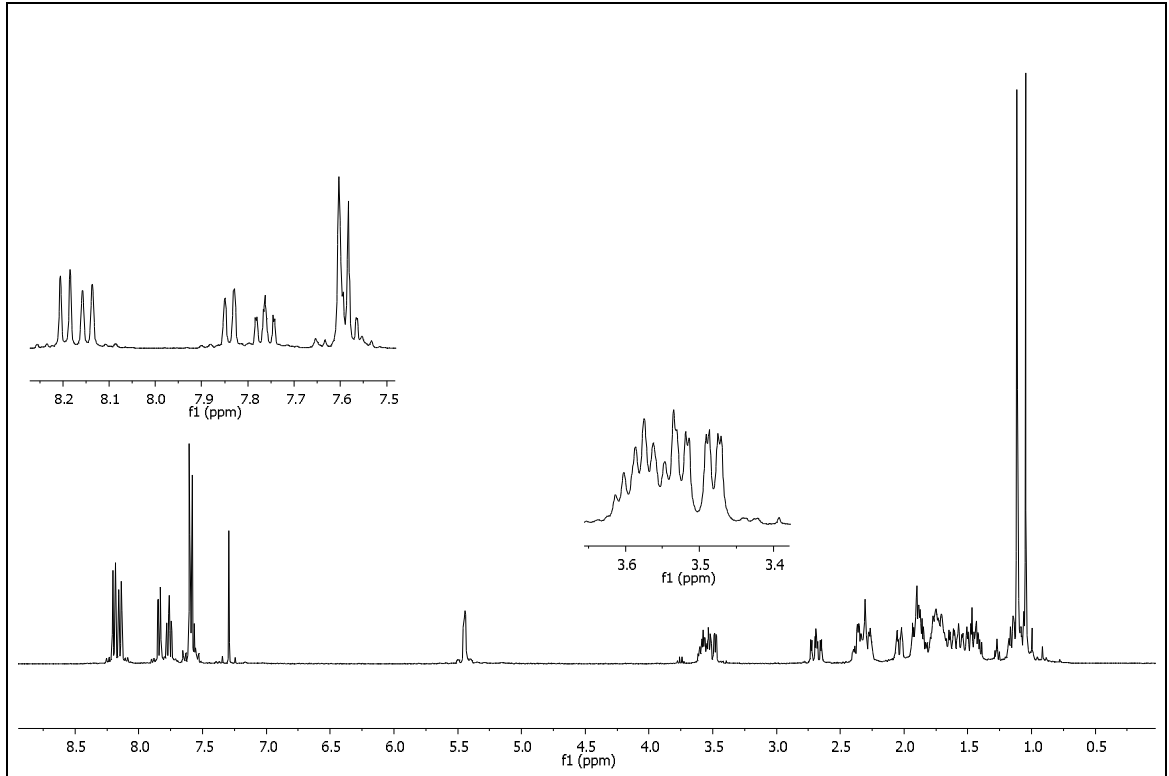
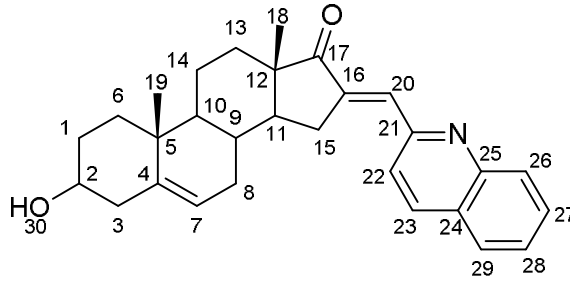
1.73 mmol (0.5 gr) DHEA, 50 mL kuru toluende çözöldü ve 5 mL sikloheksanon eklenerek azeotropik destilasyon yapılarak reflaksa başlandı. 0.64 gr alüminyum isopropoksit 20 mL kuru toluende çözölerek reaksiyona damla damla ilave edildi. Şeffaf olan renk sarıya dönmeye başladı. 5 saat reflaks sonunda reaksiyon durduruldu ve bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Reaksiyon karışımından jölemsi katı süzölerek alındı ve süzöntü su buharı destilasyonu ile çözöcü kalmayana dek destile edildi. Elde edilen katı aseton/hekzan karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 51 e.n.: 165-169 °C

3. BULGULAR

Çalışmada sentezlenen DHEA türevleri, çöktürme ve kristallendirme metotlarıyla saflaştırıldı. Bileşiklerin yapıları; IR, ^1H ve ^{13}C -NMR gibi enstrümental analiz metodları ile aydınlatıldı.

Yapıları verilen bileşiklere ait numaralandırma sistemi, sadece NMR spektrumlarını değerlendirmek için kullanılmıştır. Bileşiklerin adlandırılması ile ilgili bir numaralandırma değildir.

3.1. 1a Molekülünün Karakterizasyonu



Şekil 3.1. 1a molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

Tablo 3.1. 1a molekülünün ^1H -NMR sonuçları

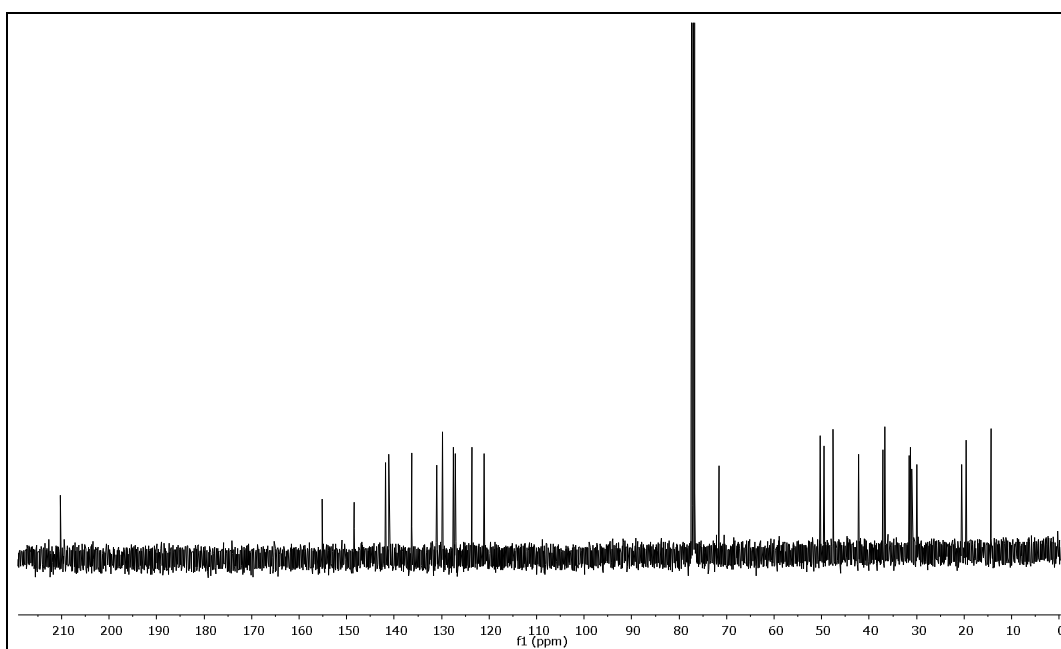
^1H -NMR (ppm)							
H ₂	3,575 (m)	H ₇	5.44	H ₁₈	1.113	H ₁₉	1.047
H _{20,28}	7.583	H ₂₃	8.184	H ₂₆	7.829	H ₂₇	7.766
H ₂₉	8.136	H _{1-15,30} *	0.99-2.73	**	7.294		

* H₂ ve H₇ hariç

** CDCl₃ proton kalıntısı

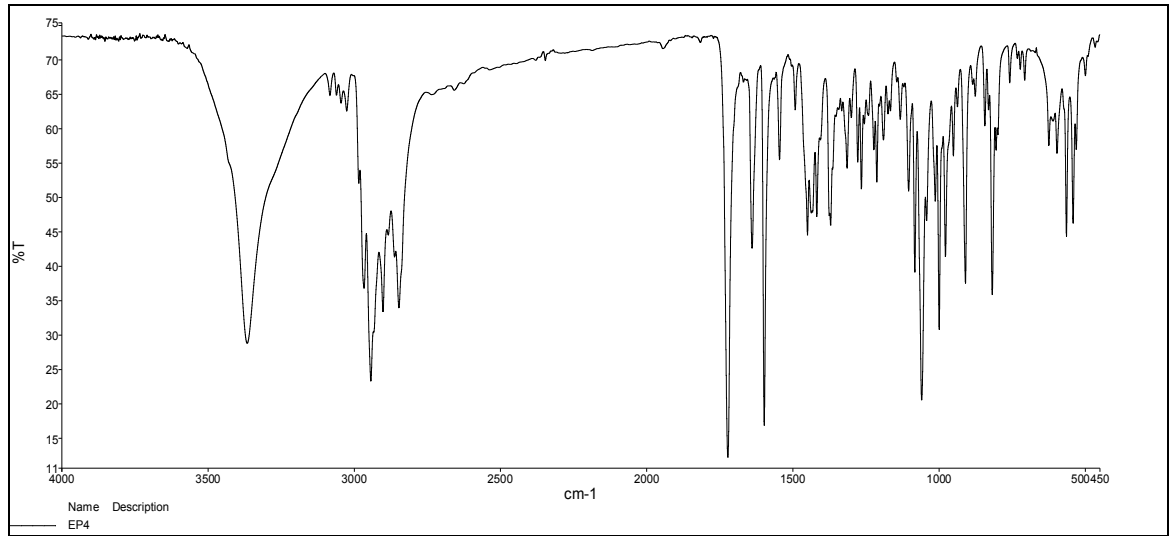
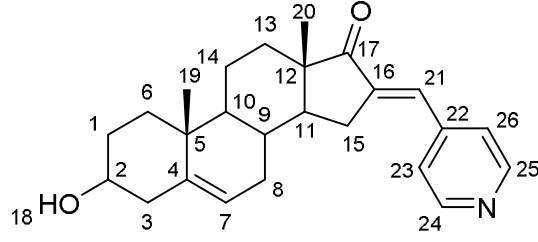
Tablo 3.2. 1a molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C ₂	71.63	C ₄	141.09	C ₇	121.02	C ₁₆	148.38
C ₁₇	210.21	C ₁₈	14.29	C ₁₉	19.53	C ₂₀	127.54
C ₂₁	155.10	C ₂₃	136.27	C ₂₄	127.16	C ₂₅	141.74
C ₂₆	129.87	C ₂₇	131.08	C ₂₈	123.64	C ₂₉	127.12
C ₁₋₁₅	19.5-50.5						



Şekil 3.2. 1a molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl₃)

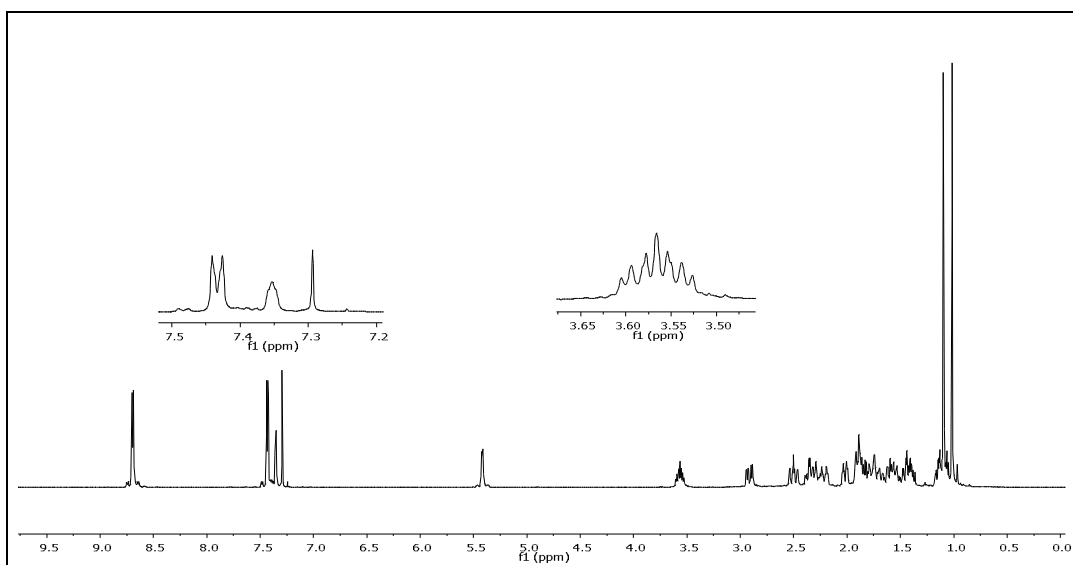
3.2. 1b Molekülünün Karakterizasyonu



Şekil 3.3. 1b molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.3. 1b molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
-OH	3366 -OH gerilme titreşimi
C-H (piridin halkasındaki)	3025 C-H gerilme titreşimi
C=O	1722 C=O gerilme titreşimi
-C=N	1639 C=N gerilme titreşimi
-C=C-	1598 C=C gerilme titreşimi



Şekil 3.4. **1b** molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

Tablo 3.4. **1b** molekülünün ^1H -NMR sonuçları

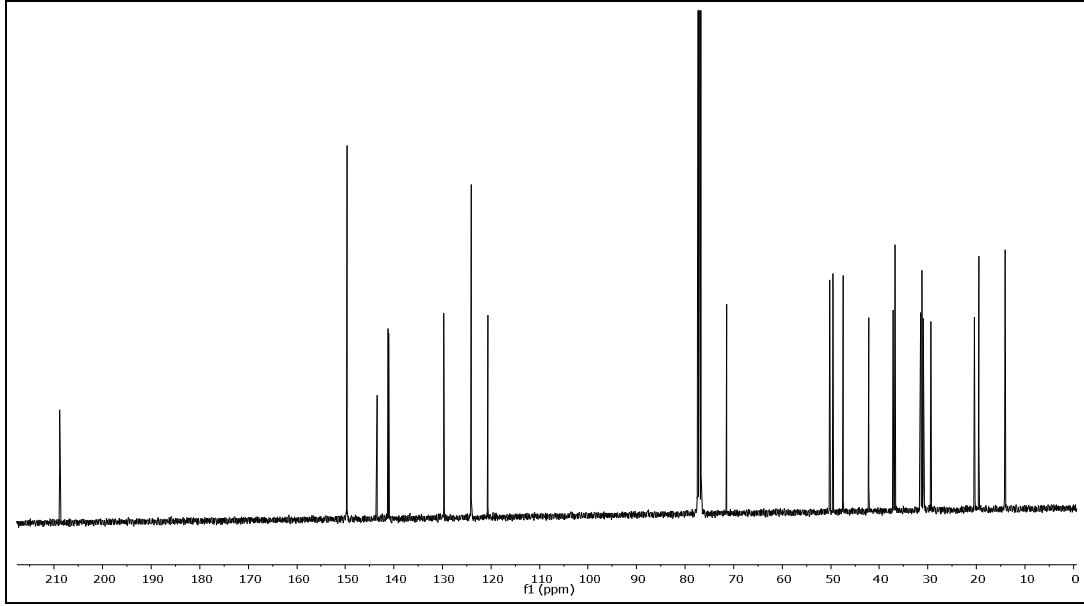
^1H -NMR (ppm)							
H ₂	3.566 (m)	H ₇	5.417	H ₁₉	1.015	H ₂₀	1.098
H ₂₁	7.353 (s)	H _{23,26}	7.441 (d)	H _{24,25}	8.68 (d)	H _{1-15,18} *	0.9-3.0
**	7.293						

* H₂ ve H₇ hariç

** CDCl_3 proton kalıntısı

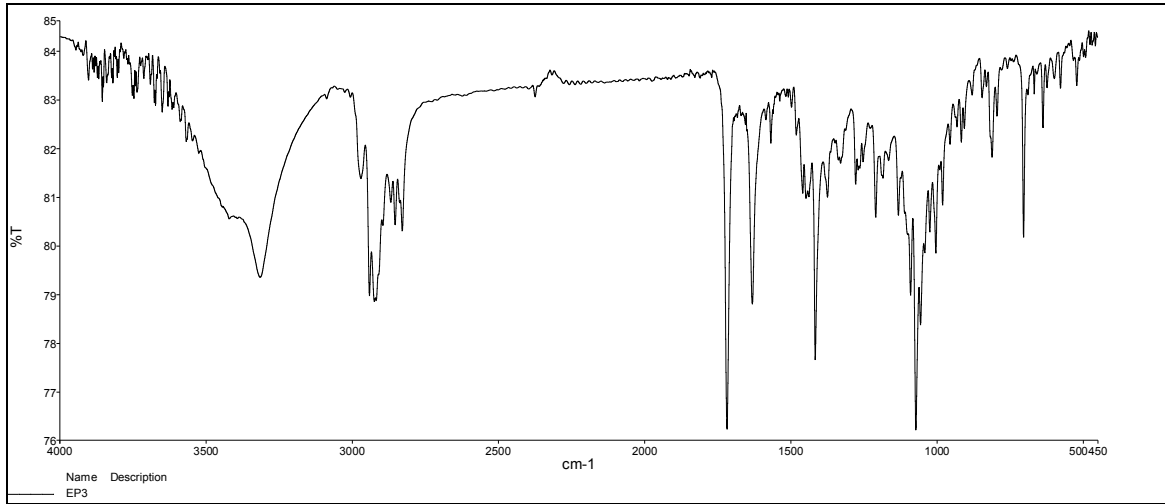
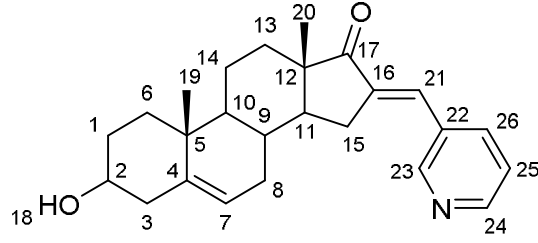
Tablo 3.5. **1b** molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C ₂	71.49	C ₄	141.04	C ₇	120.62	C ₁₆	149.64
C ₁₇	208.81	C ₁₉	19.51	C ₂₀	14.15	C ₂₁	129.71
C ₂₂	141.25	C _{23,26}	124.1	C _{24,25}	143.51	C ₁₋₁₅	20.4-50.3



Şekil 3.5. 1b molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

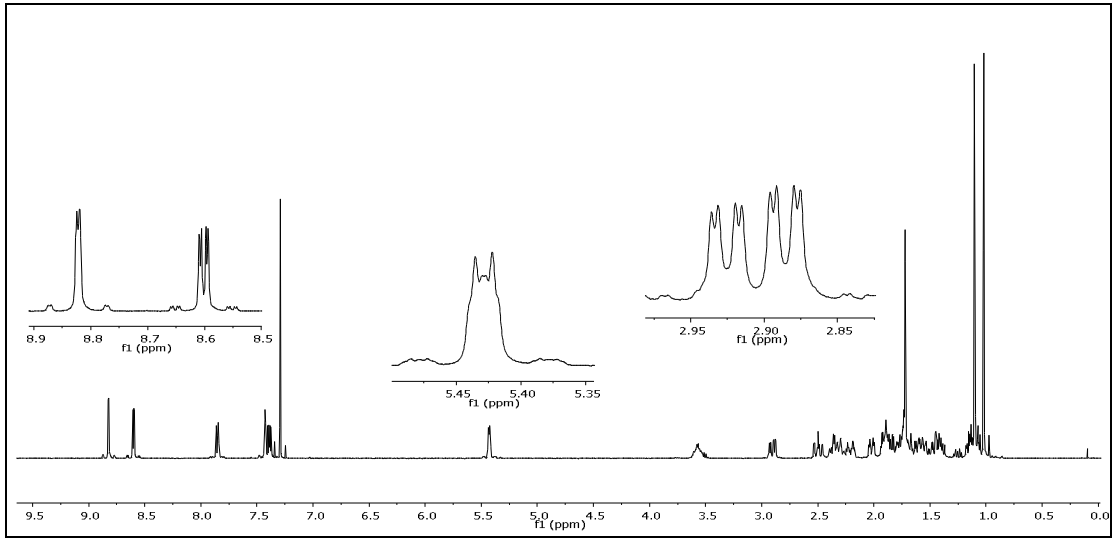
3.3. 1c Molekülünün Karakterizasyonu



Şekil 3.6. 1c molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.6. 1c molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
-OH	3315 –OH gerilme titreşimi
C-H (piridin halkasındaki)	3086 C-H gerilme titreşimi
C=O	1718 C=O gerilme titreşimi
-C=N	1631 C=N gerilme titreşimi
-C=C-	1584 C=C gerilme titreşimi



Şekil 3.7. 1c molekülünün ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Tablo 3.7. 1c molekülünün ¹H-NMR sonuçları

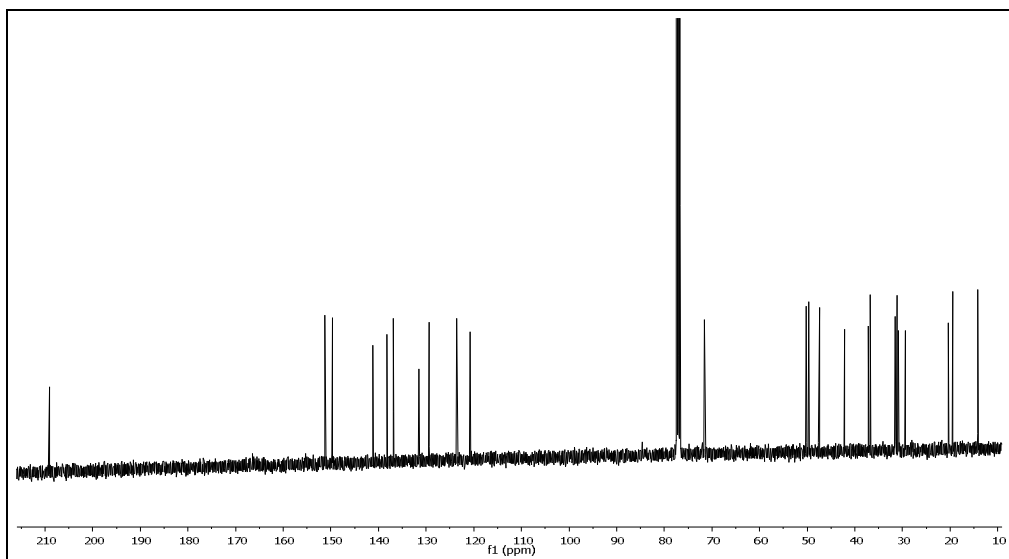
¹ H-NMR (ppm)							
H ₂	3.56 (m)	H ₇	5.42	H ₁₉	1.022	H ₂₀	1.104
H ₂₁	7.243 (s)	H ₂₃	8.82	H ₂₄	8.60	H ₂₅	7.42
H ₂₆	7.85	H _{1-15,18} *	0.9-2.9	**	7.293		

* H₂ ve H₇ hariç

** CDCl₃ proton kalıntısı

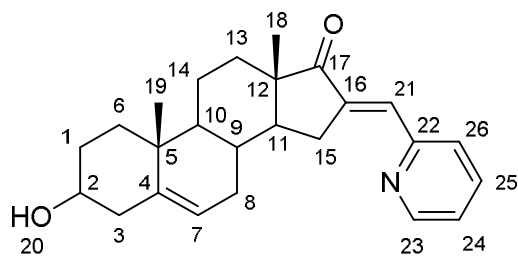
Tablo 3.8. 1c molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

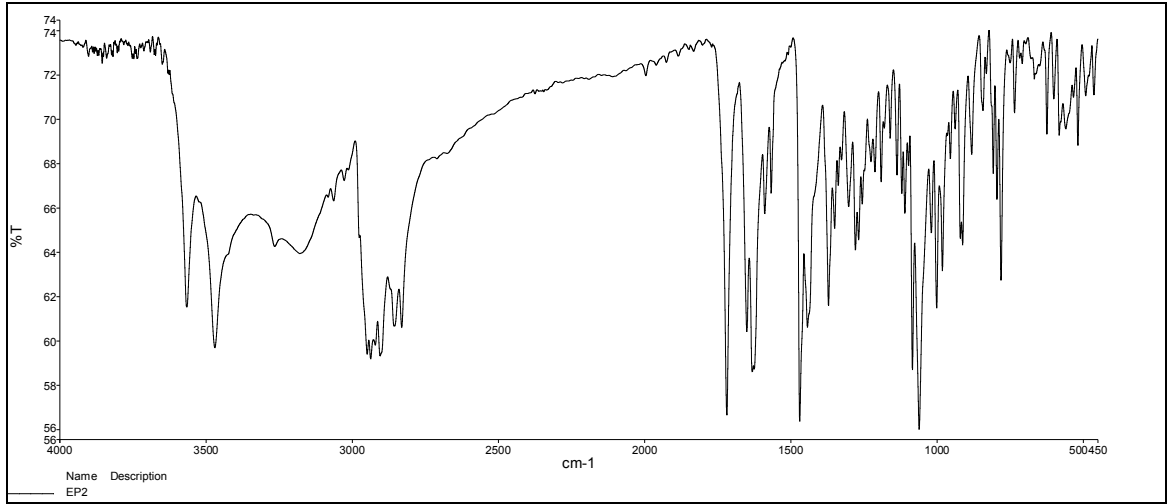
^{13}C -NMR (ppm)							
C_2	71.56	C_4	138.18	C_7	120.75	C_{16}	151.23
C_{17}	209.05	C_{19}	19.50	C_{20}	14.22	C_{21}	136.84
C_{22}	131.53	C_{23}	141.19	C_{24}	149.71	C_{25}	123.61
C_{26}	129.33	C_{1-15}	20.4-50.3				



Şekil 3.8. 1c molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

3.4. 1d Molekülünün Karakterizasyonu

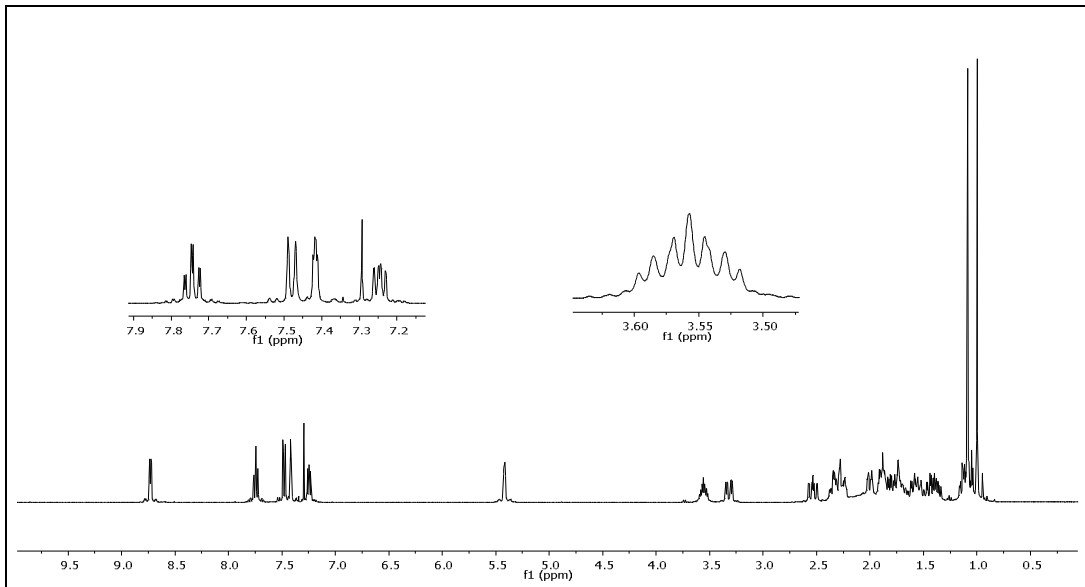




Şekil 3.9. 1d molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.9. 1d molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
-OH	3566 –OH gerilme titreşimi
C-H (piridin halkasındaki)	3175 C-H gerilme titreşimi
C=O	1719 C=O gerilme titreşimi
-C=N	1650 C=N gerilme titreşimi
-C=C-	1631 C=C gerilme titreşimi



Şekil 3.10. 1d molekülünün ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Tablo 3.10. 1d molekülünün ^1H -NMR sonuçları

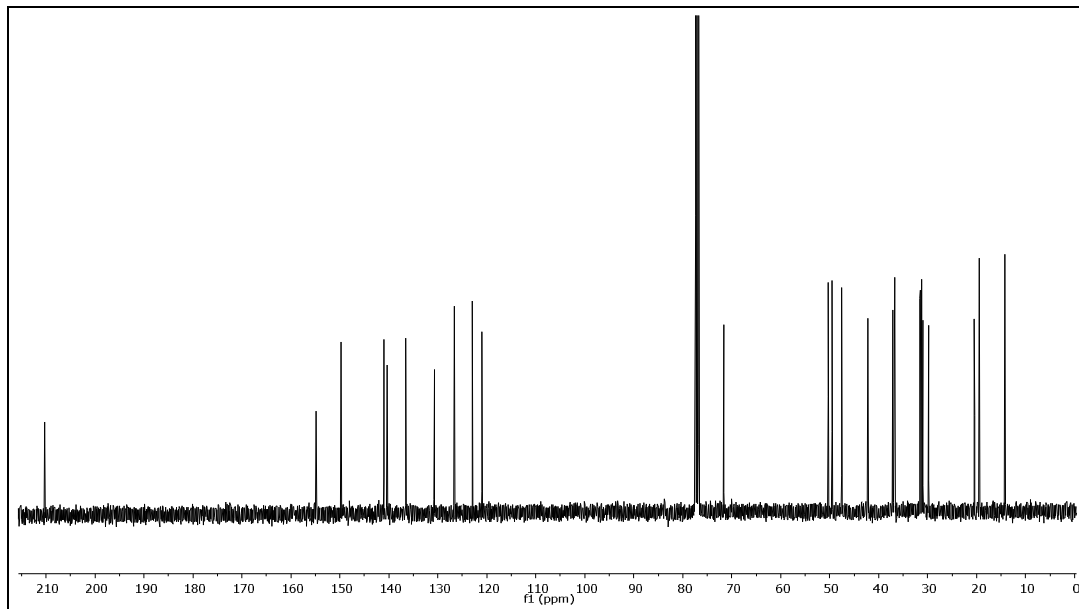
^1H -NMR (ppm)							
H ₂	3.557 (m)	H ₇	5.417	H ₁₈	1.087	H ₁₉	0.998
H ₂₁	7.489	H ₂₃	8.722	H ₂₄	7.411	H ₂₅	7.418
H ₂₆	7.423	H _{1-15,20} *	0.9-3.4	**	7.293		

* H₂ ve H₇ hariç

** CDCl₃ proton kalıntısı

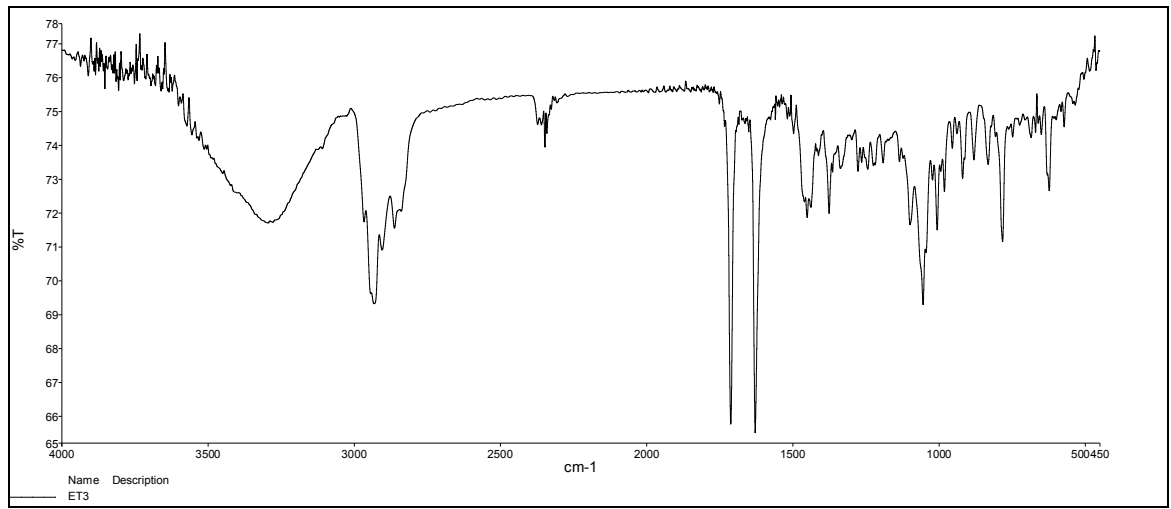
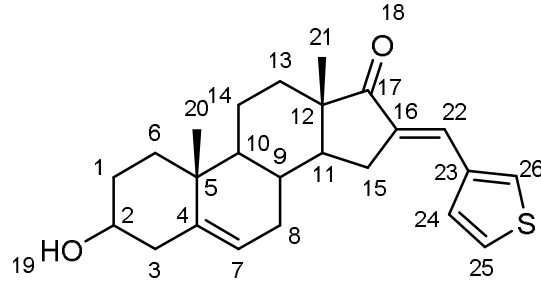
Tablo 3.11. 1d molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C ₂	71.58	C ₄	140.4	C ₇	121.02	C ₁₆	149.81
C ₁₇	210.29	C ₂₁	130.71	C ₂₂	154.84	C ₂₃	141.03
C ₂₄	122.93	C ₂₅	136.54	C ₂₆	126.65	C ₁₋₂₀	14.2-50.3



Şekil 3.11. 1d molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl₃)

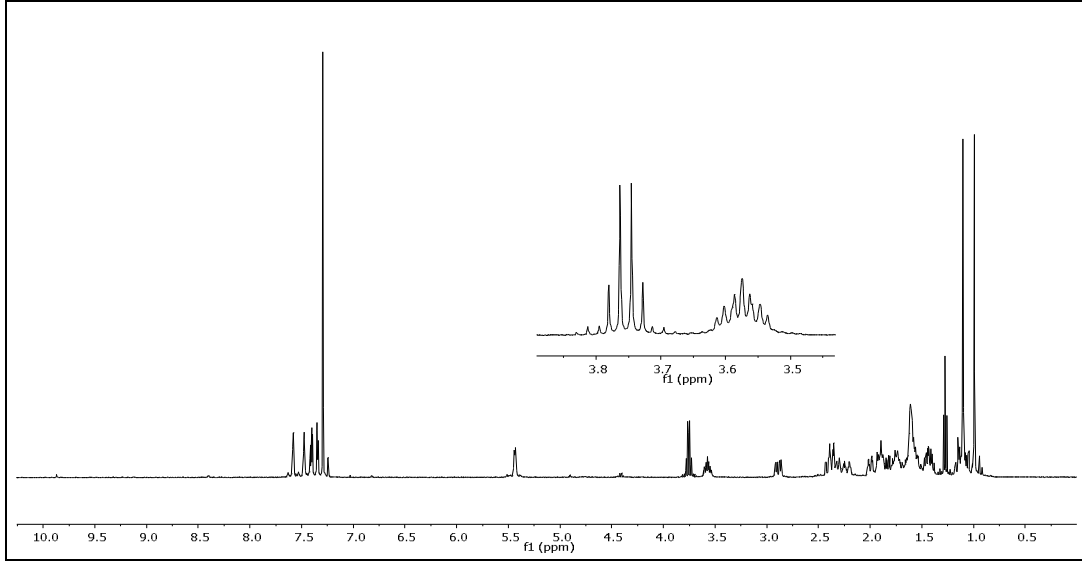
3.5. 1e Molekölünün Karakterizasyonu



Şekil 3.12. 1e molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.12. 1e molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
-OH	3295 gerilme titreşimi
C=O	1712 gerilme titreşimi
C=C	1628 gerilme titreşimi
C-S-C	623.24 gerilme titreşimi



Şekil 3.13. 1e molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

Tablo 3.13. 1e molekülünün ^1H -NMR sonuçları

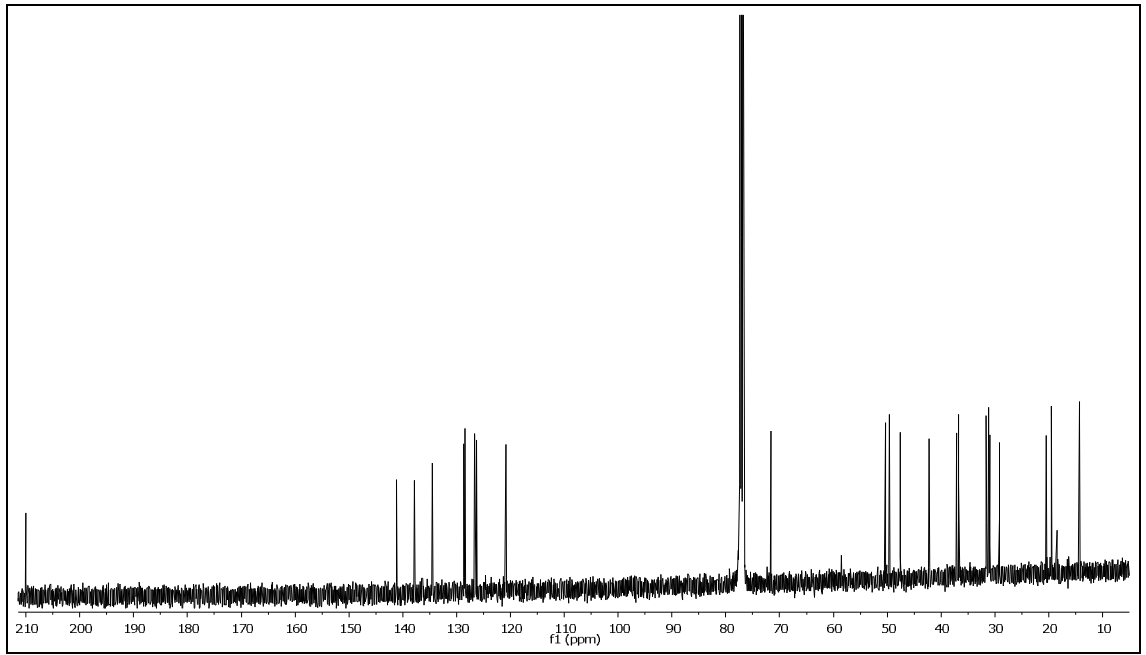
^1H -NMR (ppm)							
H_2	3.575 (m)	H_7	5.435 (t)	H_{22}	7.244	H_{24}	7.395
H_{25}	7.585	H_{26}	7.476	H_{20}	0.994	H_{21}	1.102
$\text{H}_{1-15,19}^*$	0.9-2.9	**	7.294				

* H_2 ve H_7 hariç

** CDCl_3 proton kalıntısı

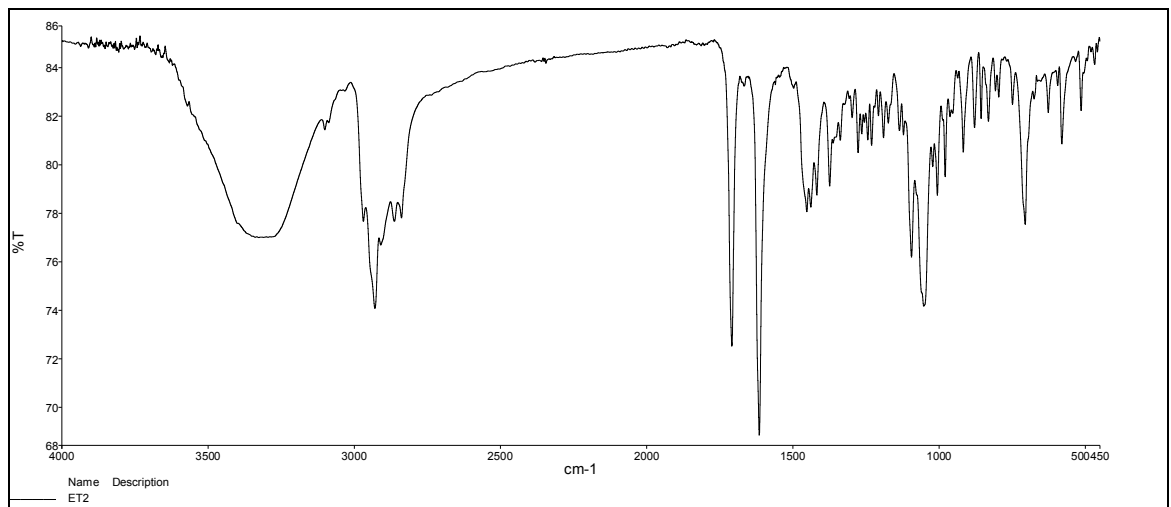
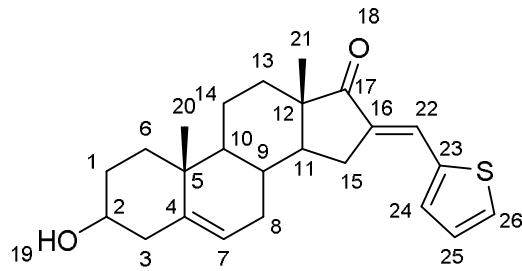
Tablo 3.14. 1e molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C_2	71.63	C_4	137.82	C_7	120.87	C_{16}	141.18
C_{17}	209.98	C_{22}	134.53	C_{23}	128.63	C_{24}	126.61
C_{25}	126.28	C_{26}	128.44	C_{1-15}	14.3-50.3		



Şekil 3.14. 1e molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

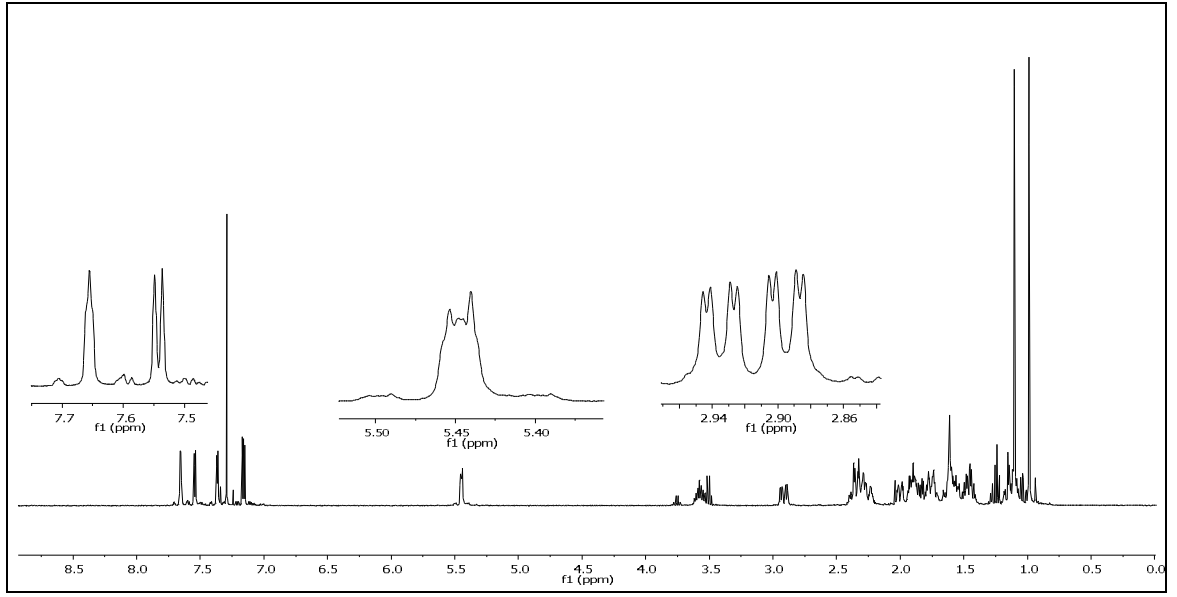
3.6. 1f Molekülünün Karakterizasyonu



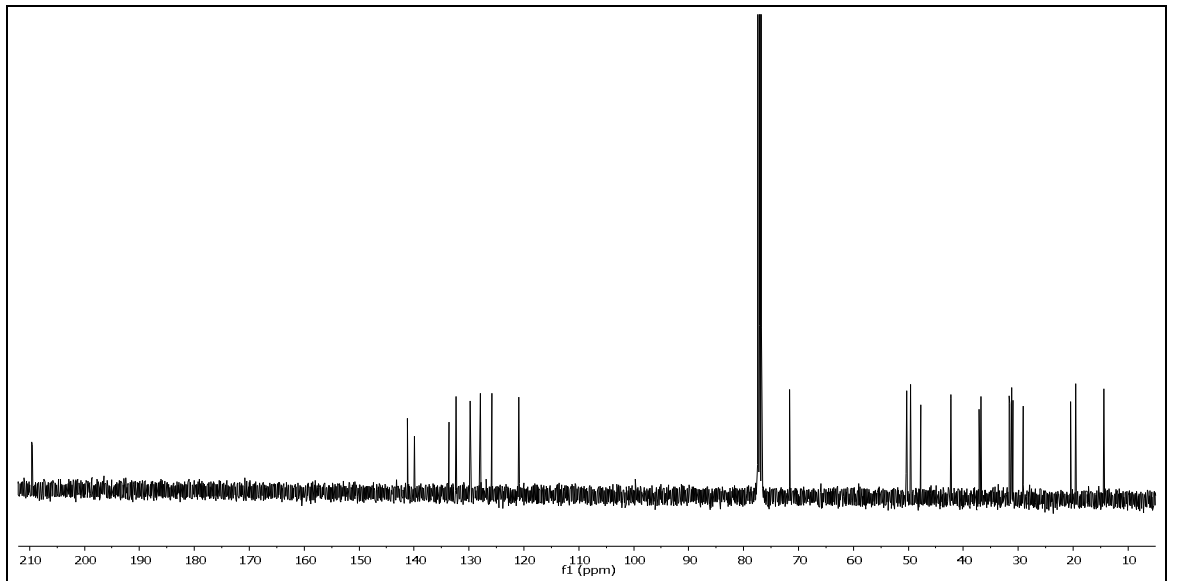
Şekil 3.15. 1f molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.15. 1f molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
-OH	3326 gerilme titreşimi
C=O	1708 gerilme titreşimi
C=C	1614 gerilme titreşimi
C-S-C	580.24 gerilme titreşimi



Şekil 3.16. 1f molekülünün ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 3.17. 1f molekülünün ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

Tablo 3.16. 1f molekülünün ^1H -NMR sonuçları

^1H -NMR (ppm)							
H ₂	3.577	H ₇	5.445	H ₂₂	7.243	H ₂₄	7.549
H ₂₅	7.343	H ₂₆	7.656	H ₂₀	0.987	H ₂₁	1.102
H _{1-15,19} *	0.9-2.4	**	7.293				

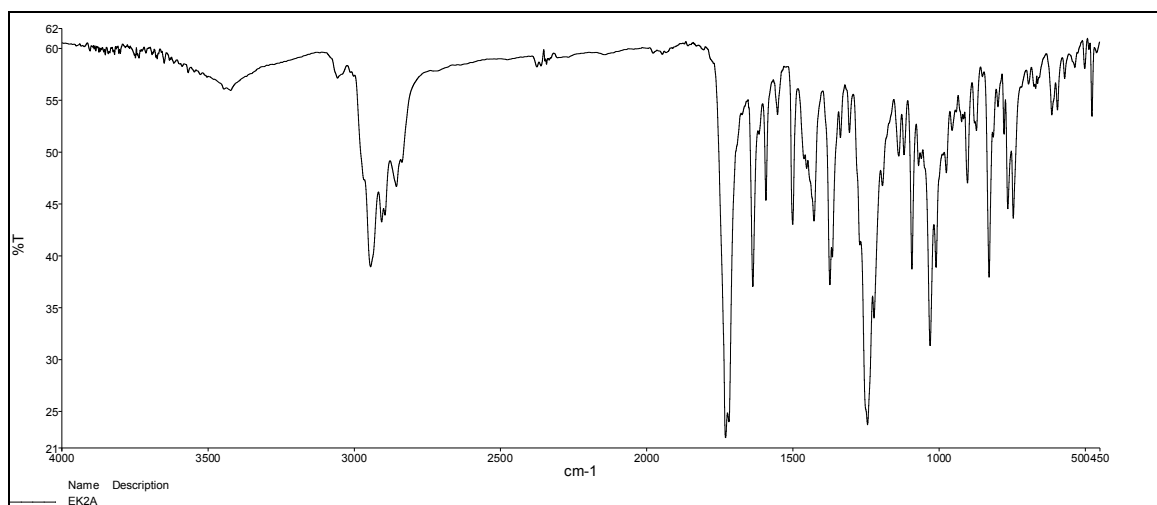
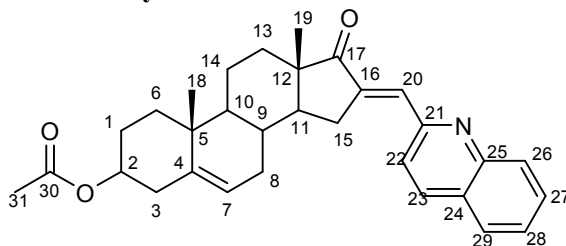
* H₂ ve H₇ hariç

** CDCl₃ proton kalıntısı

Tablo 3.17. 1f molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C ₂	71.63	C ₄	139.98	C ₇	120.9	C ₁₆	141.15
C ₁₇	209.55	C ₂₂	132.38	C ₂₃	133.68	C ₂₄	127.93
C ₂₅	125.83	C ₂₆	129.73	C ₁₋₁₈	14.4-50.3		

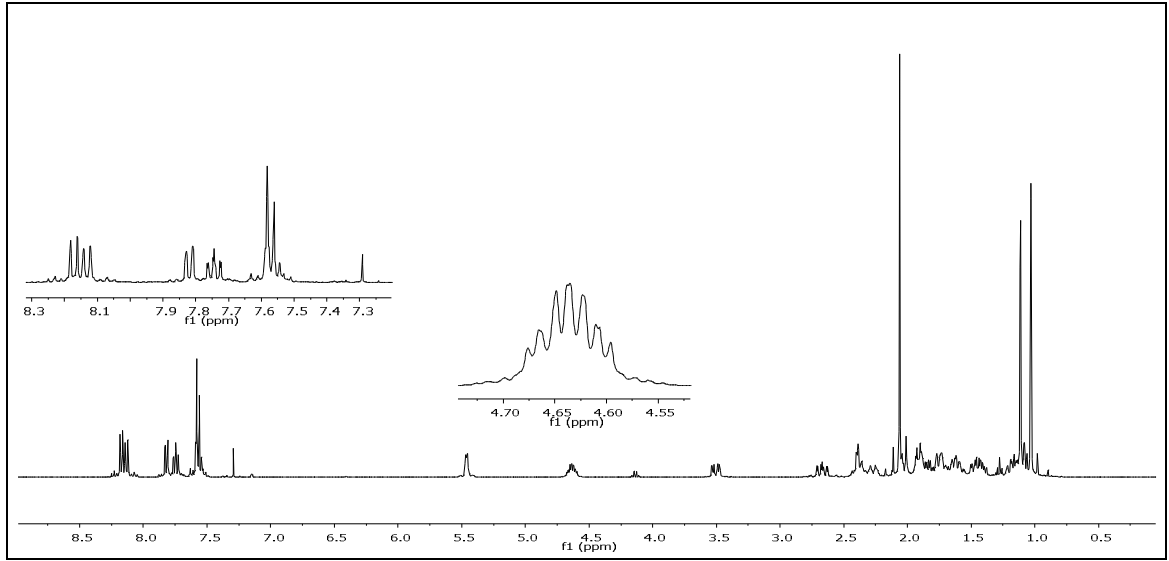
3.7. 2a Molekülünün Karakterizasyonu



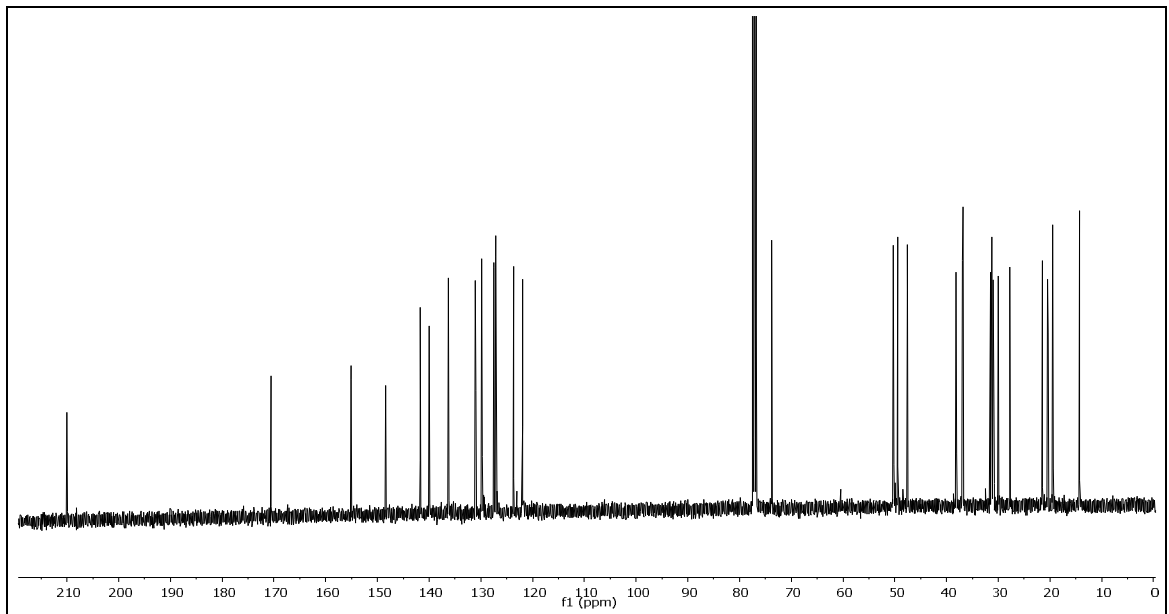
Şekil 3.18. 2a molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.18. 2a molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
C=O (ester)	1726 gerilme titreşimi
C=O (keton)	1719 gerilme titreşimi
C=C	1636 gerilme titreşimi
C=N	1592 gerilme titreşimi



Şekil 3.19. 2a molekülünün ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



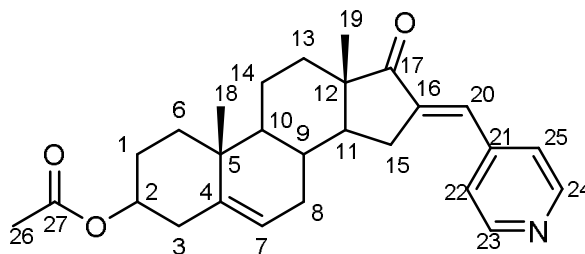
Şekil 3.20. 2a molekülünün ¹³C-NMR spektrumu

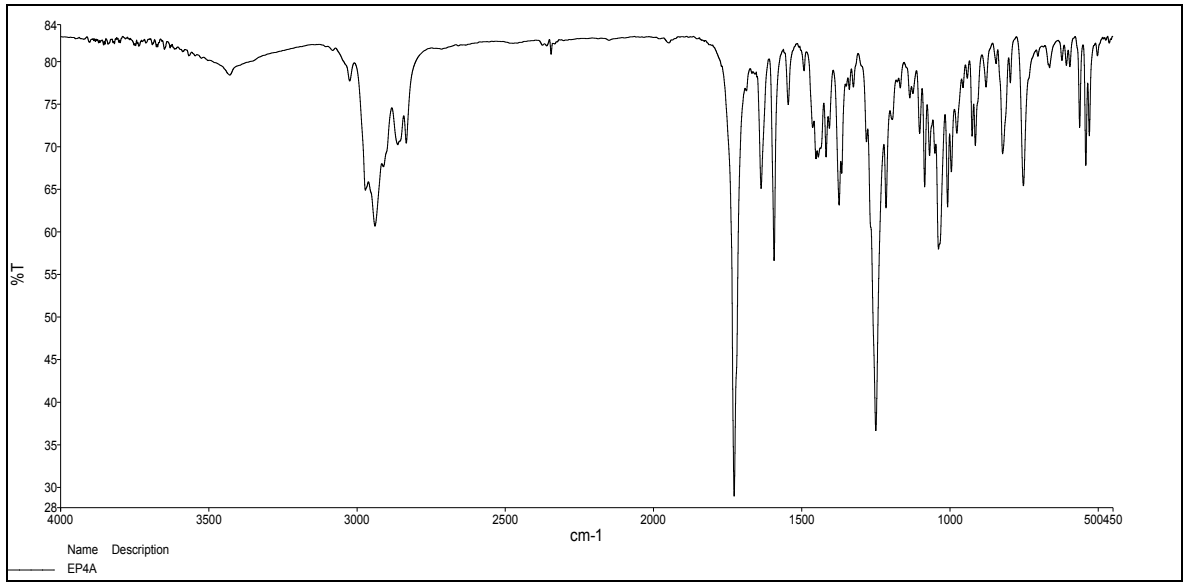
Tablo 3.19. 2a molekülünün ¹H-NMR sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₂	4.63	H ₇	5.47	H ₁₈	1.03	H ₁₉	1.113
H ₂₀	7.583	H ₂₃	8.184	H ₂₆	7.83	H ₂₇	7.76
H ₂₈	7.749	H ₂₉	8.143	H ₃₁	2.063	H ₁₋₁₅ *	0.9-2.7
**	7.292						

* H₂ ve H₇ hariç** CDCl₃ proton kalıntısı**Tablo 3.20. 2a** molekülünün ¹³C-NMR sonuçları

¹³ C-NMR (ppm)							
C ₂	73.76	C ₄	139.96	C ₇	123.65	C ₁₆	148.38
C ₁₇	210.06	C ₂₀	129.81	C ₂₁	155.08	C ₂₂	121.96
C ₂₃	136.23	C ₂₄	127.52	C ₂₅	141.69	C ₂₆	129.88
C ₂₇	131.03	C ₂₈	126.88	C ₂₉	127.12	C ₃₀	170.54
C ₁₋₁₈	14.1-60.4						

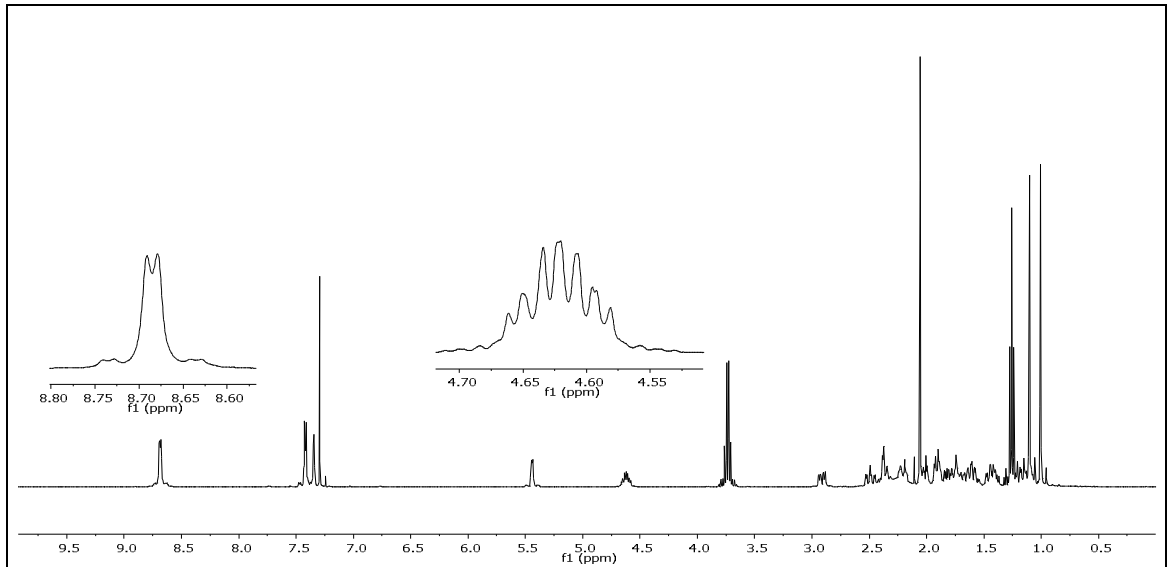
3.8. 2b Molekülünün Karakterizasyonu



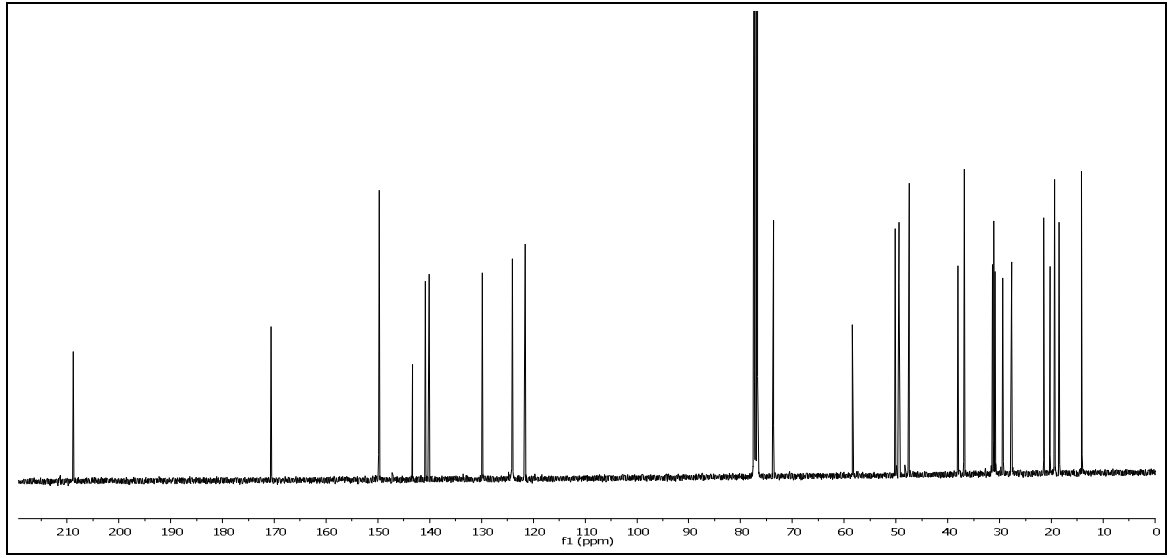
Şekil 3.21. **2b** molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.21. **2b** molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
C-H (piridin halkasındaki)	3024 C-H gerilme titreşimi
C=O (ester)	1727 C=O gerilme titreşimi
-C=N	1636 C=N gerilme titreşimi
-C=C-	1593 C=C gerilme titreşimi
C-O-C	1250 C-O gerilme titreşimi



Şekil 3.22. **2b** molekülünün ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 3.23. **2b** molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Tablo 3.22. **2b** molekülünün ^1H -NMR sonuçları

^1H -NMR (ppm)							
H_2	4.607	H_7	5.434	H_{18}	1.006	H_{19}	1.103
H_{20}	7.243	$\text{H}_{22,25}$	7.412	$\text{H}_{23,24}$	8.691	H_{26}	2.058
H_{1-15}^*	0.9-2.5	**	7.293				

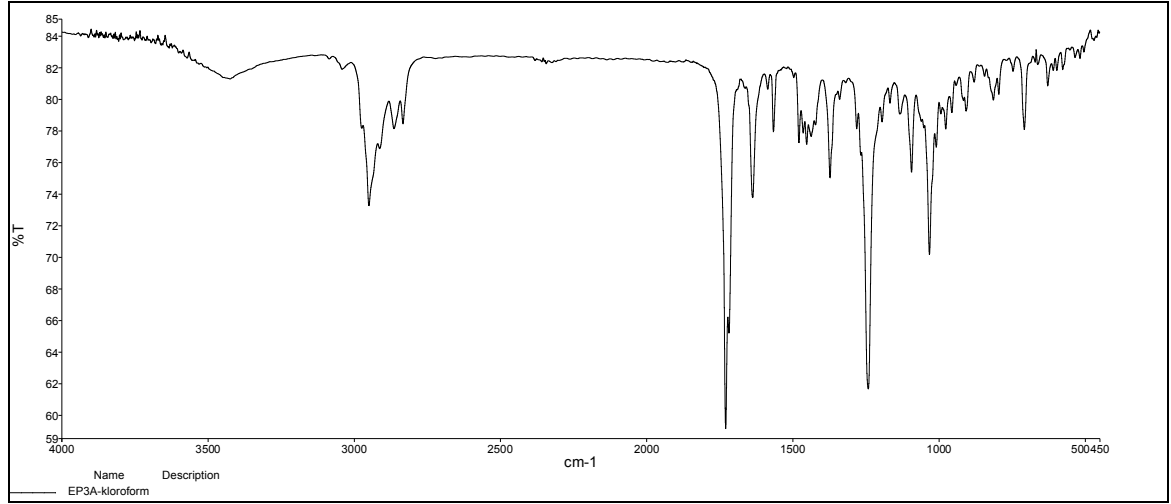
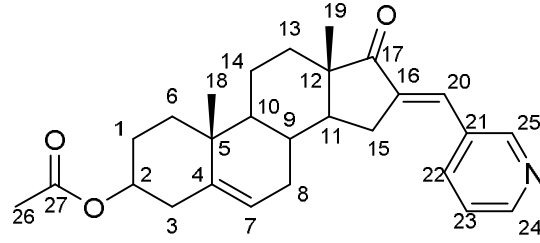
* H_2 ve H_7 hariç

** CDCl_3 proton kalıntısı

Tablo 3.23. **2b** molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C_2	73.66	C_4	140.07	C_7	121.61	C_{16}	149.78
C_{17}	208.8	C_{20}	129.81	C_{21}	140.87	$\text{C}_{22,25}$	124.07
$\text{C}_{23,24}$	143.32	C_{27}	170.61	C_{1-19}	14.1-58.3		

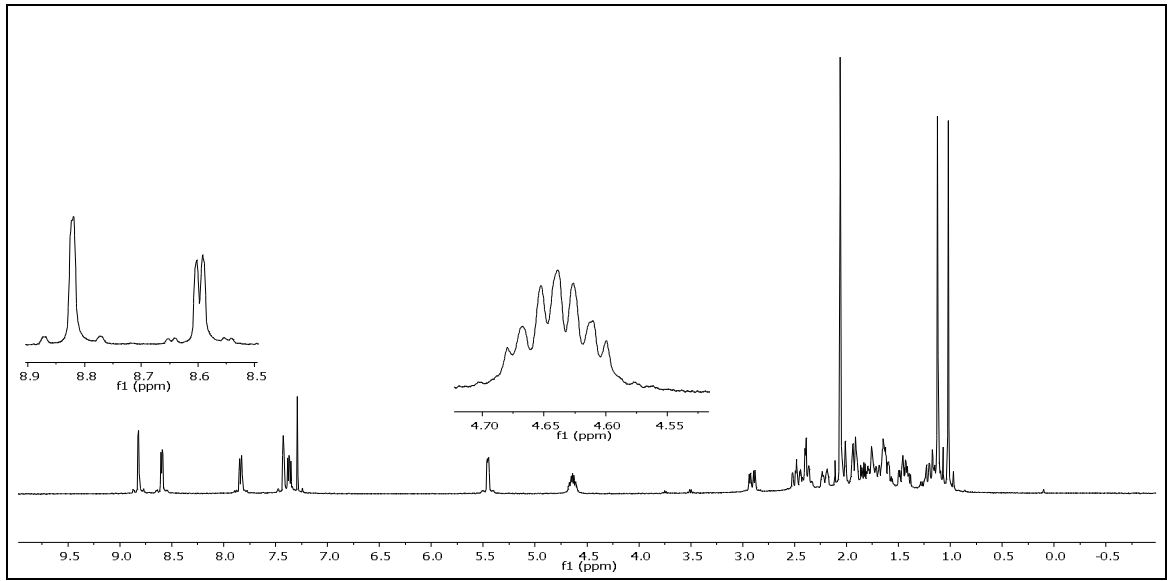
3.9. 2c Molekülünün Karakterizasyonu



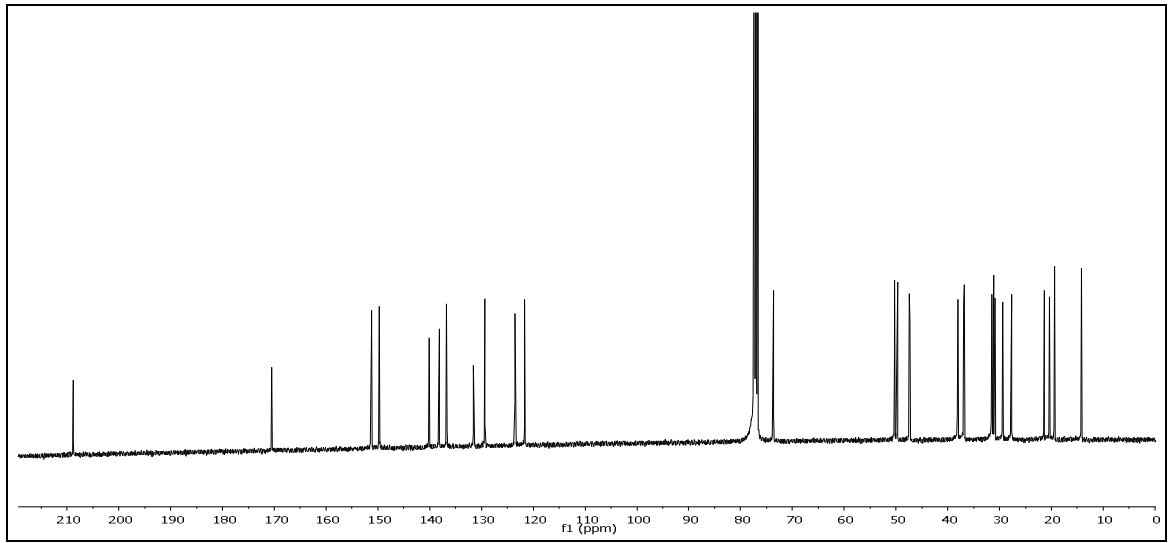
Şekil 3.24. 2c molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.24. 2c molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
C-H (piridin halkasındaki)	3042 C-H gerilme titreşimi
C=O (ester)	1729 C=O gerilme titreşimi
C=O (keton)	1719 C=O gerilme titreşimi
-C=N	1637 C=N gerilme titreşimi
C-O-C	1242 C-O gerilme titreşimi



Şekil 3.25. 2c molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 3.26. 2c molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Tablo 3.25. 2c molekülünün ^1H -NMR sonuçları

^1H -NMR (ppm)							
H ₂	4.639 (m)	H ₇	5.448	H ₁₈	1.020	H ₁₉	1.121
H ₂₀	7.425	H ₂₂	7.846	H ₂₃	7.372	H ₂₄	8.601
H ₂₅	8.819	H ₂₆	2.059	H ₁₋₁₅ *	0.9-2.9	**	7.290

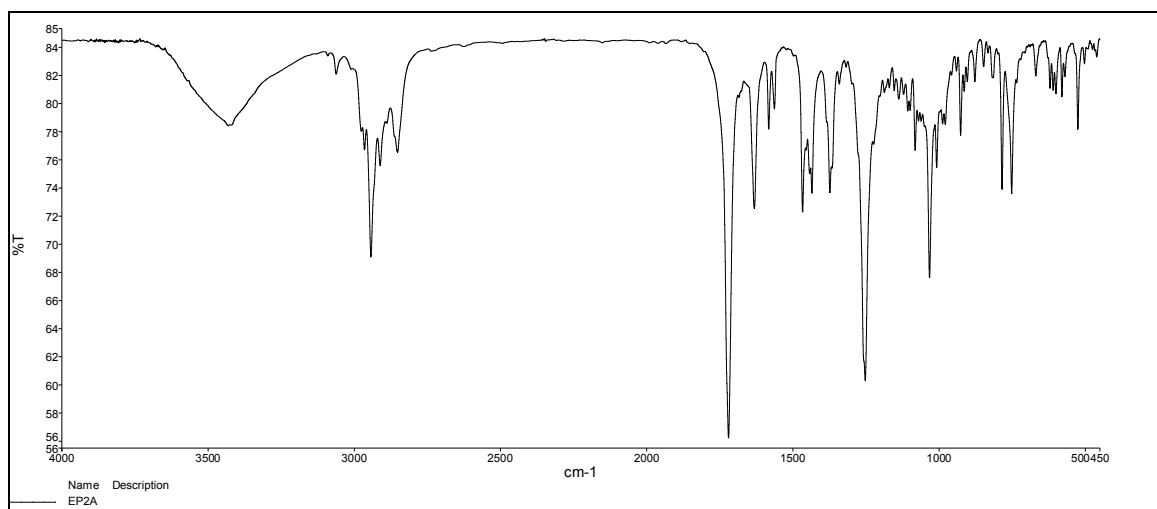
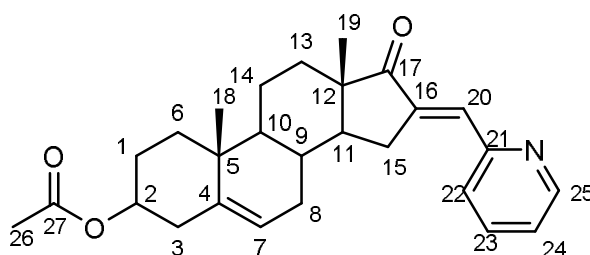
* H₂ ve H₇ hariç

** CDCl_3 proton kalıntısı

Tablo 3.26. 2c molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C ₂	73.67	C ₄	138.15	C ₇	121.65	C ₁₆	151.26
C ₁₇	208.78	C ₂₀	136.71	C ₂₁	131.51	C ₂₂	129.32
C ₂₃	123.52	C ₂₄	149.72	C ₂₅	140.12	C ₂₇	170.47
C _{1-19,26}	14.2-50.2						

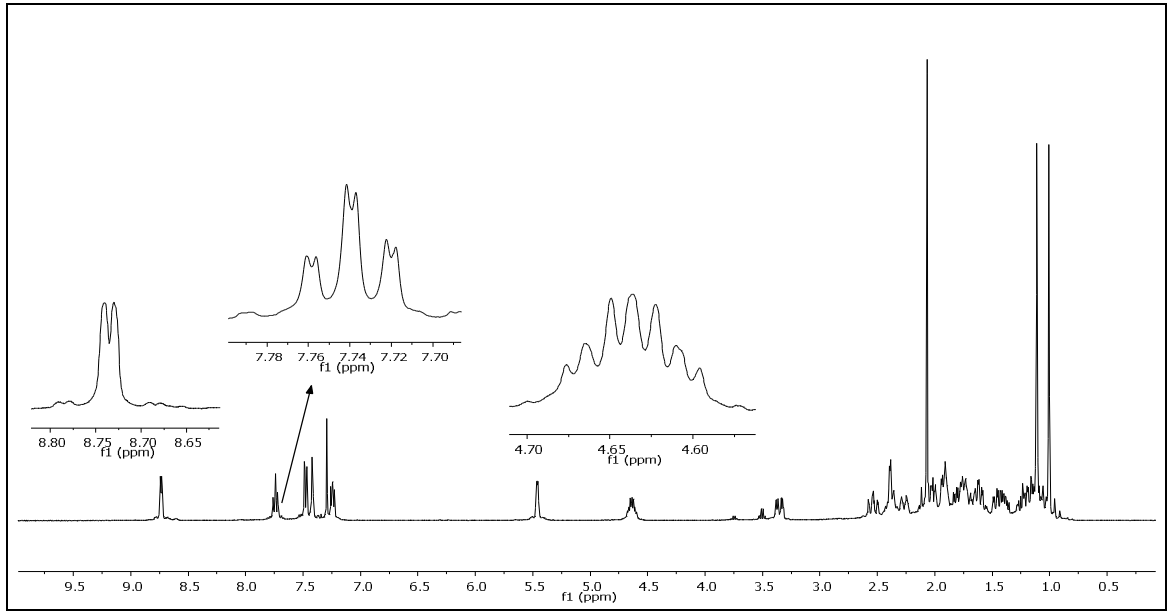
3.10. 2d Molekülünün Karakterizasyonu



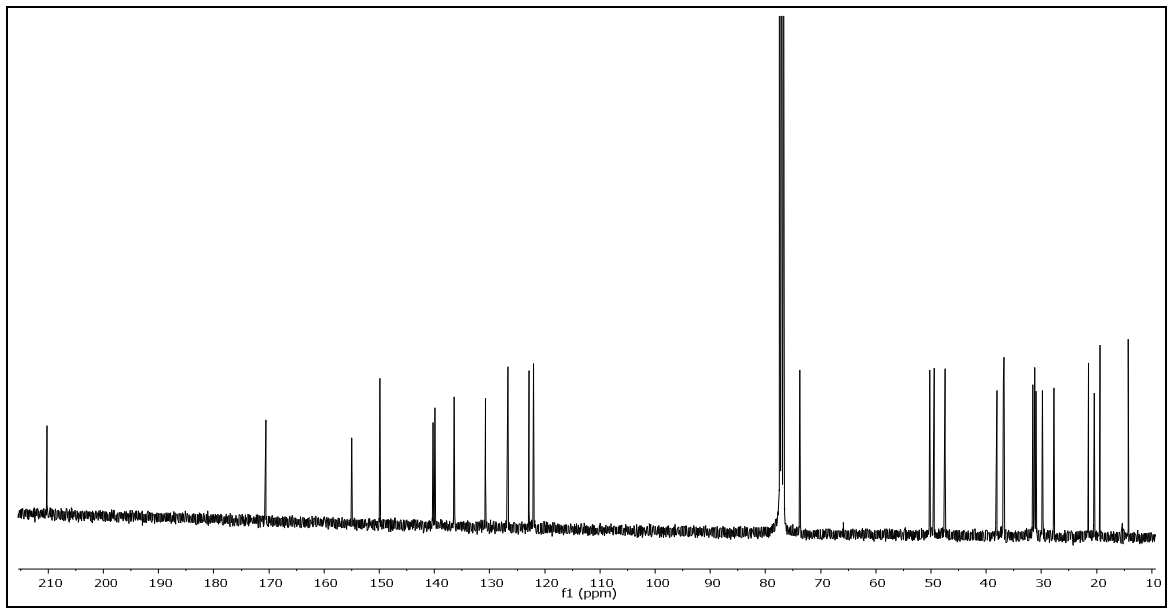
Şekil 3.27. 2d molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.27. 2d molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
C-H (piridin halkasındaki)	3061 C-H gerilme titreşimi
C=O (ester)	1720 C=O gerilme titreşimi
-C=N	1631 C=N gerilme titreşimi
C-O-C	1252 C-O gerilme titreşimi



Şekil 3.28. **2d** molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 3.29. **2d** molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Tablo 3.28. 2d molekülünün ^1H -NMR sonuçları

^1H -NMR (ppm)							
H ₂	4.636	H ₇	5.453	H ₁₈	1.005	H ₁₉	1.110
H ₂₀	7.419	H ₂₂	7.486	H ₂₃	7.467	H ₂₄	7.258
H ₂₅	8.740	H ₂₆	2.066	H ₁₋₁₅ *	0.9-2.6	**	7.293

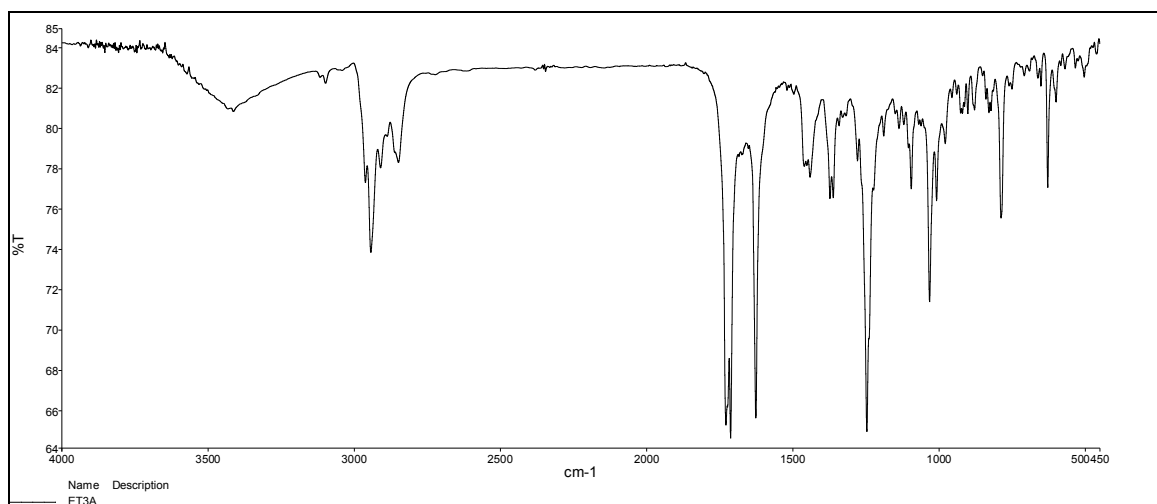
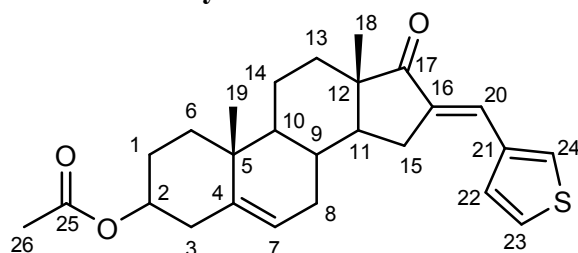
* H₂ ve H₇ hariç

** CDCl₃ proton kalıntısı

Tablo 3.29. 2d molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C ₂	73.77	C ₄	139.89	C ₇	122.02	C ₁₆	149.89
C ₁₇	210.21	C ₂₀	130.76	C ₂₁	154.94	C ₂₂	126.70
C ₂₃	136.41	C ₂₄	122.86	C ₂₅	140.30	C ₂₇	170.58
C _{1-15,26}	14.2-50.2						

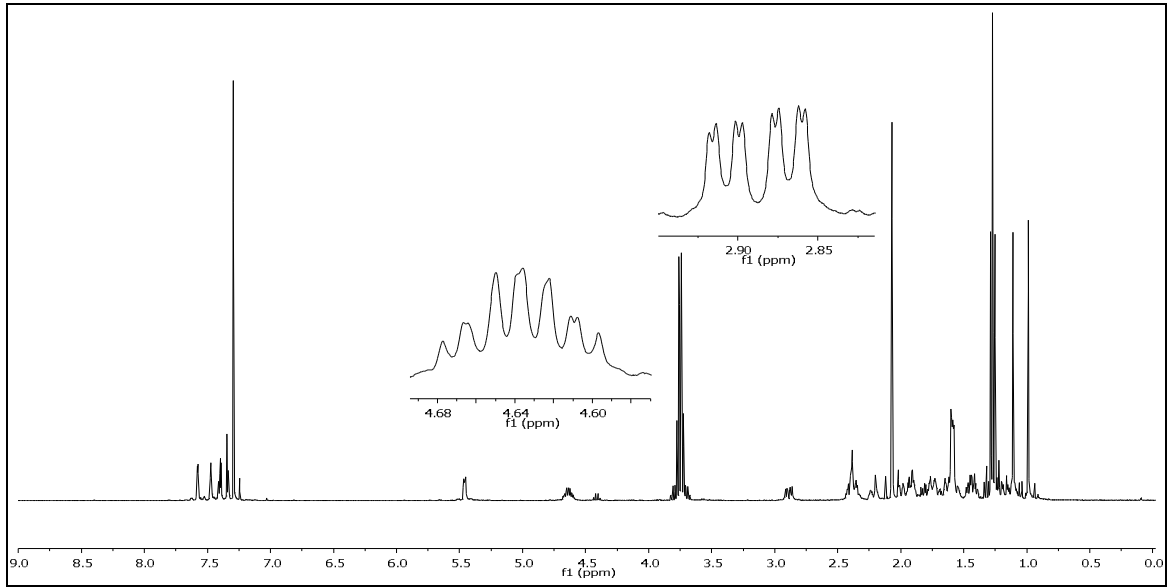
3.11. 2e Molekülünün Karakterizasyonu



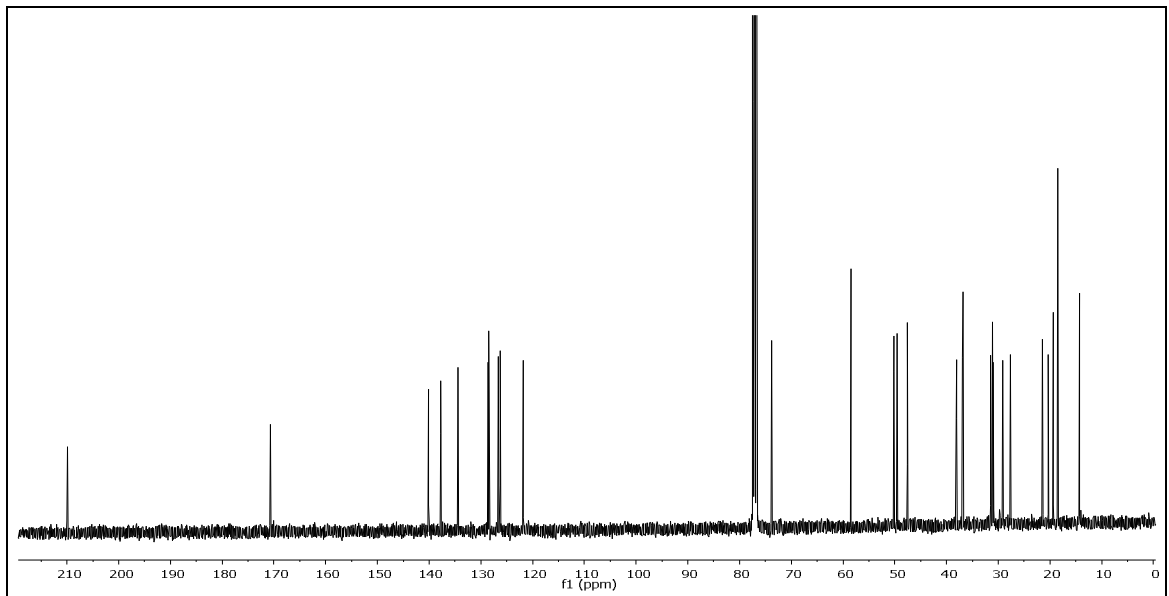
Şekil 3.30. 2e molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.30. 2e molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
C=O (ester)	1728 C=O gerilme titreşimi
C=O (keton)	1712 C=O gerilme titreşimi
C=C	1626 C=C gerilme titreşimi
C-S-C	628.33 gerilme titreşimi



Şekil 3.31. 2e molekülünün ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 3.32. 2e molekülünün ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

Tablo 3.31. 2e molekülünün ^1H -NMR sonuçları

^1H -NMR (ppm)							
H ₂	4.636	H ₇	5.466	H ₁₈	1.109	H ₁₉	0.988
H ₂₀	7.410	H ₂₂	7.334	H ₂₃	7.581	H ₂₄	7.472
H ₂₆	2.070	H ₁₋₁₅ *	0.9-2.4	**	7.293		

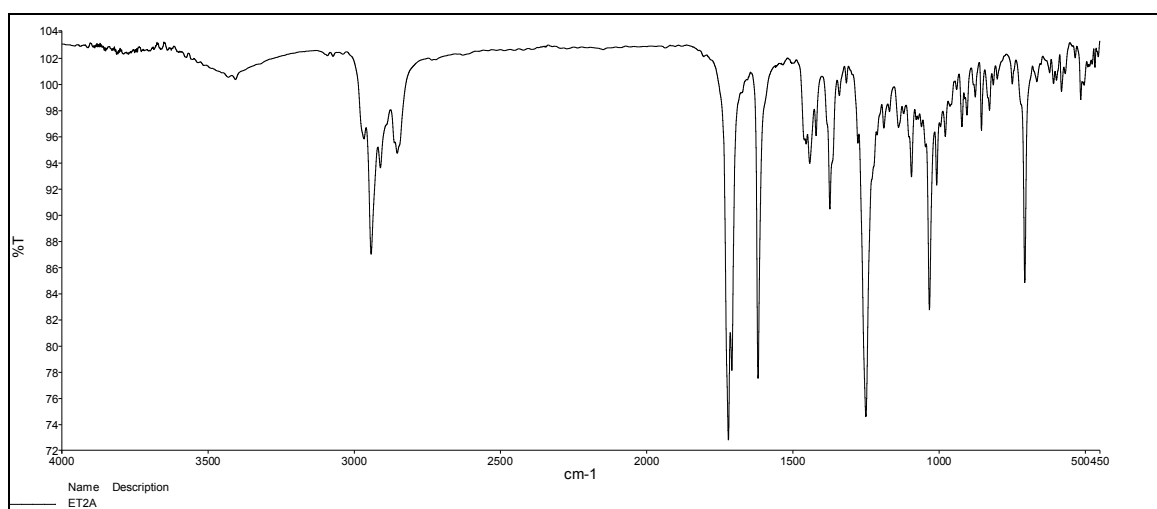
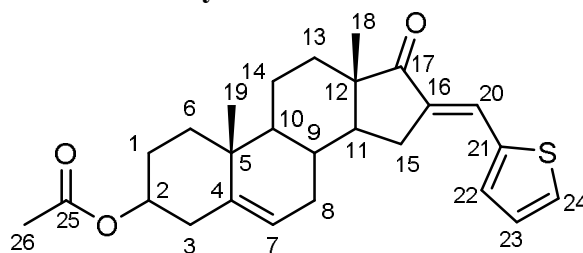
* H₂ ve H₇ hariç

** CDCl₃ proton kalıntısı

Tablo 3.32. 2e molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C ₂	73.75	C ₄	137.80	C ₇	121.80	C ₁₆	140.08
C ₁₇	209.94	C ₂₀	134.47	C ₂₁	128.65	C ₂₂	126.65
C ₂₃	126.28	C ₂₄	128.42	C ₂₅	170.62	C ₁₋₁₉	14.3-58.4

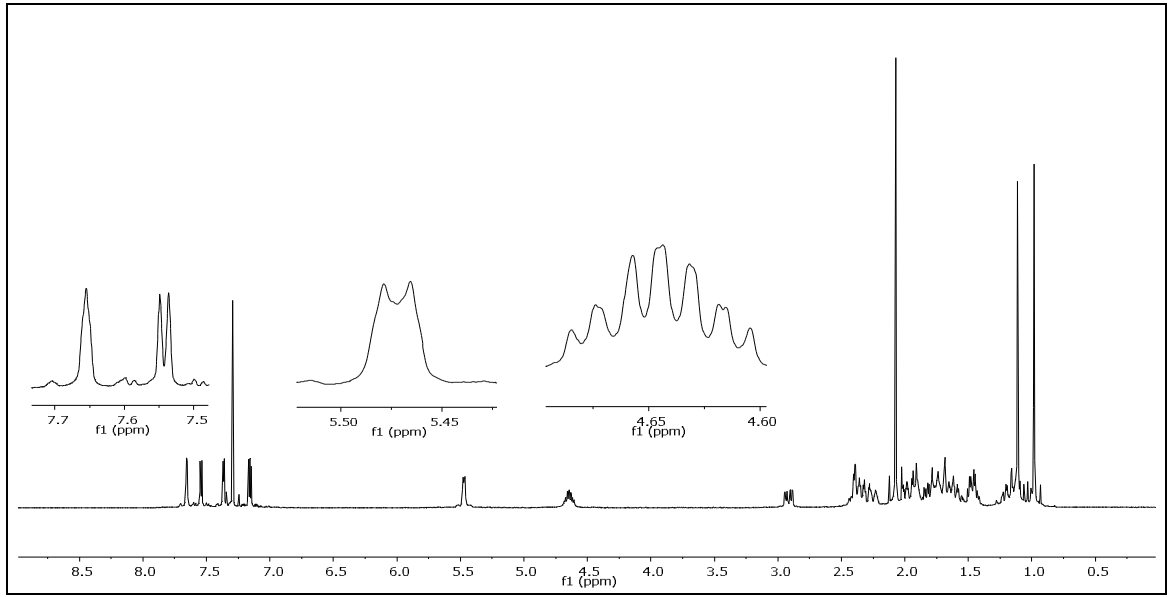
3.12. 2f Molekülünün Karakterizasyonu



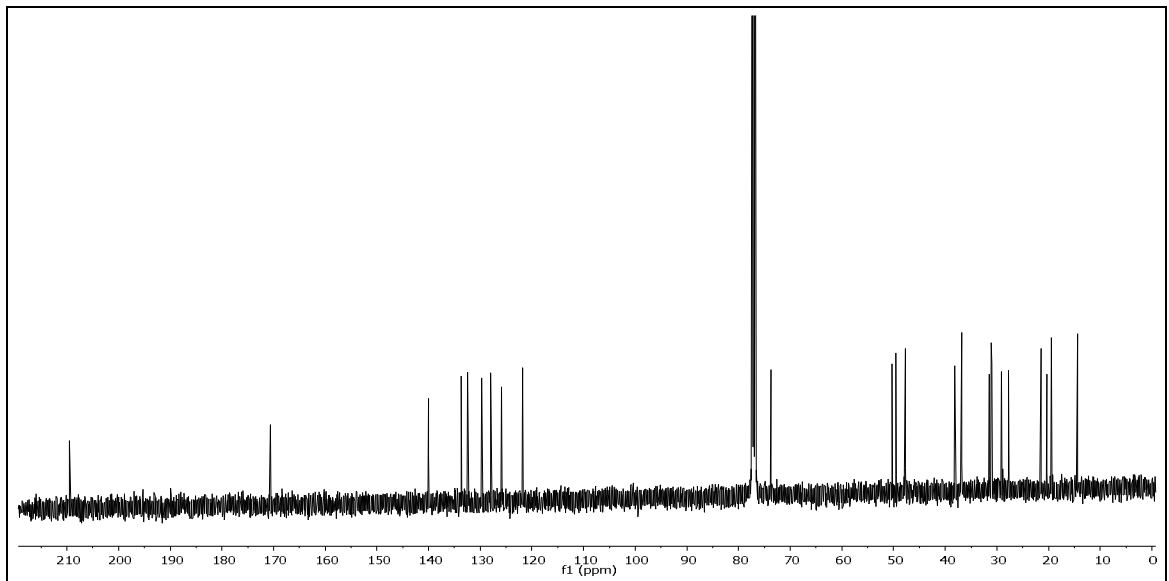
Şekil 3.33. 2f molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.33. 2f molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm ⁻¹)
C=O (ester)	1720 C=O gerilme titreşimi
C=O (keton)	1708 C=O gerilme titreşimi
C=C	1618 C=C gerilme titreşimi
C-S-C	581.37 gerilme titreşimi



Şekil 3.34. 2f molekülünün ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 3.35. 2f molekülünün ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

Tablo 3.34. 2f molekülünün ^1H -NMR sonuçları

^1H -NMR (ppm)							
H ₂	4.644	H ₇	5.466	H ₁₈	1.111	H ₁₉	0.982
H ₂₀	7.244	H ₂₂	7.536	H ₂₃	7.359	H ₂₄	7.655
H ₂₆	2.073	H ₁₋₁₅ *	0.9-2.9	**	7.293		

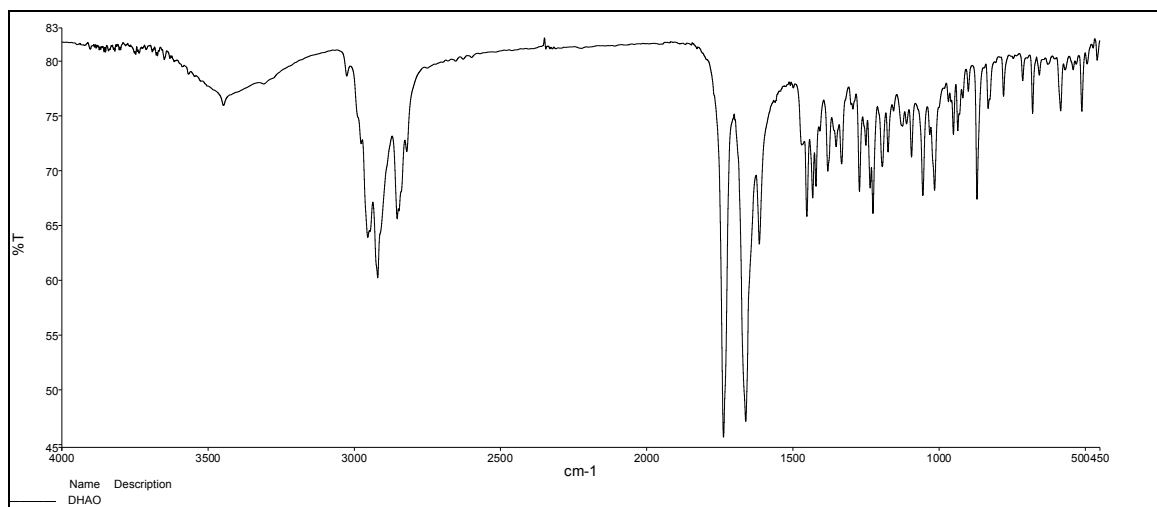
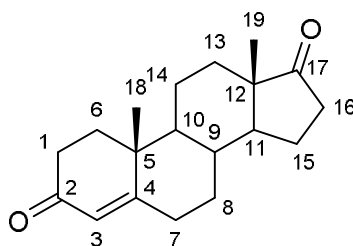
* H₂ ve H₇ hariç

** CDCl₃ proton kalıntısı

Tablo 3.35. 2f molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

^{13}C -NMR (ppm)							
C ₂	73.75	C ₄	139.96	C ₇	121.84	C ₁₆	140.05
C ₁₇	209.47	C ₂₀	132.39	C ₂₁	133.63	C ₂₂	127.93
C ₂₃	125.86	C ₂₄	129.73	C ₂₅	170.60	C ₁₋₁₉	14.4-50.2

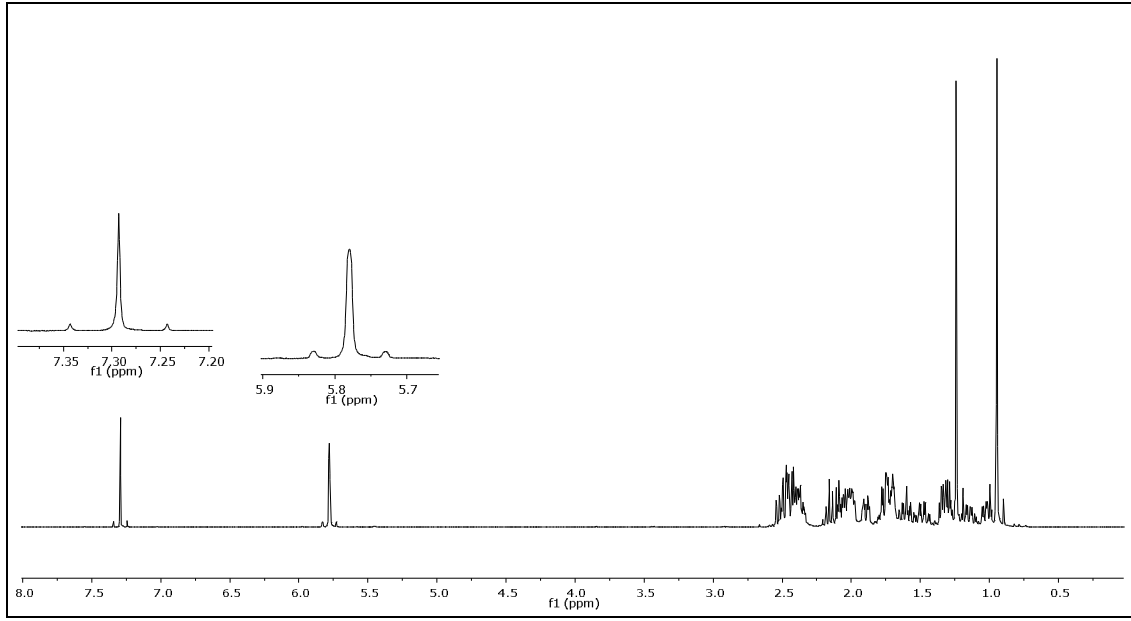
3.13. 3 Molekülünün Karakterizasyonu



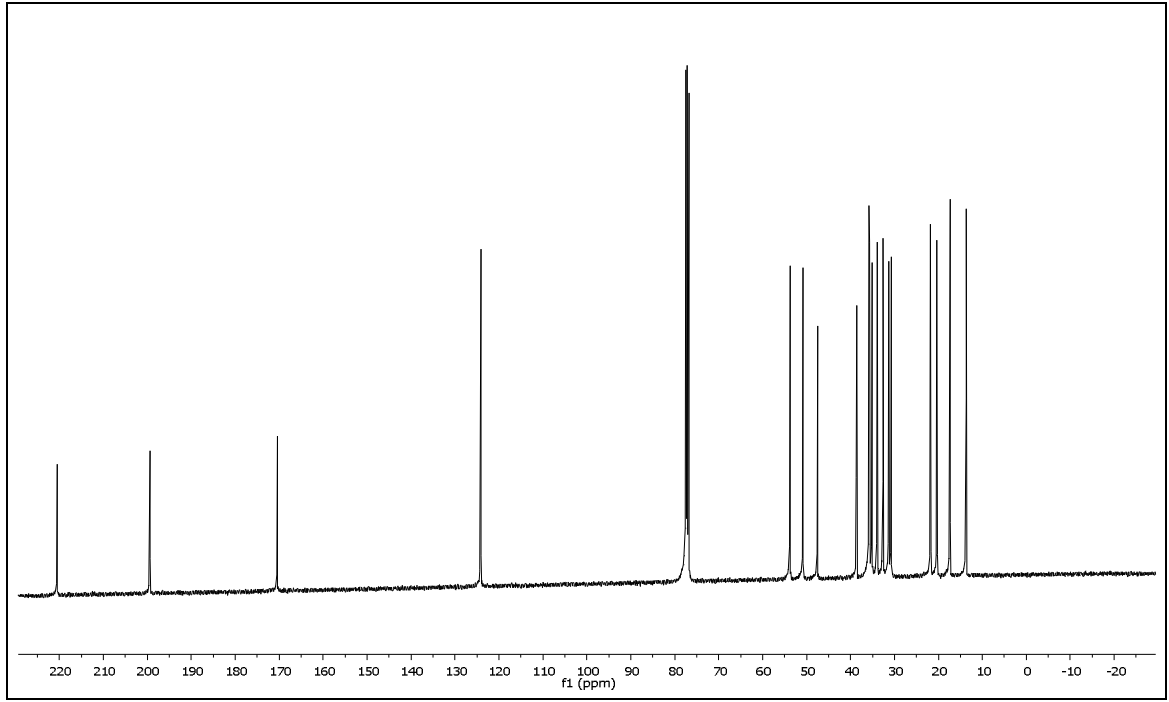
Şekil 3.36. 3 molekülünün IR spektrumu

Tablo 3.34. 3 molekülünün IR spektrumu sonuçları

Fonksiyonel Grup	Frekans (cm^{-1})
C=O (5'li halka)	1737 C=O gerilme titreşimi
C=O (6'lı halka)	1661 C=O gerilme titreşimi
C=C	1614 C=C gerilme titreşimi



Şekil 3.37. 3 molekülünün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 3.38. 3 molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Tablo 3.37. 3 molekülünün ^1H -NMR sonuçları

^1H -NMR (ppm)							
H_3	5.779	H_{18}	1.240	H_{19}	0.946	H_{1-16}^*	0.89-2.64
**	7.293						

* H_3 hariç

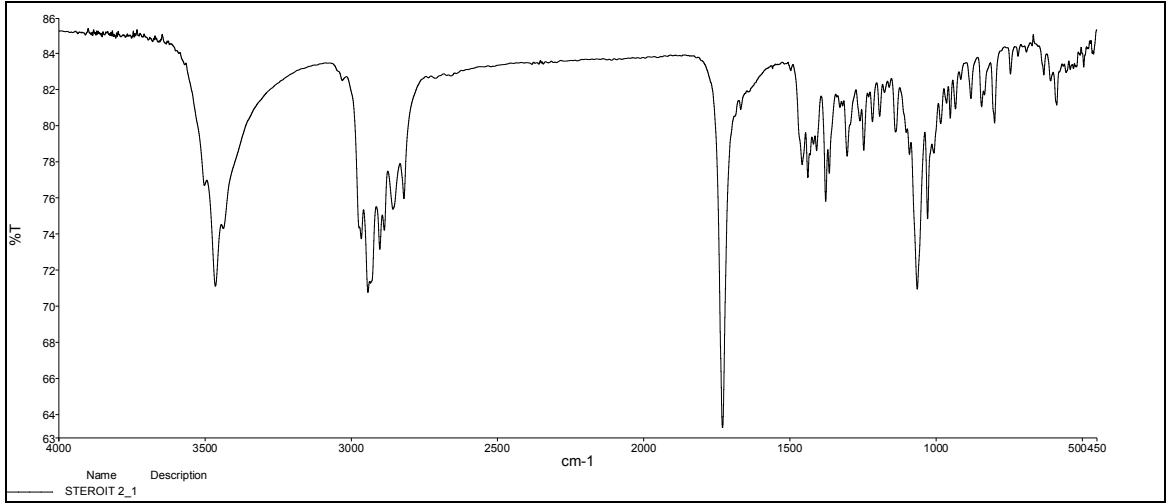
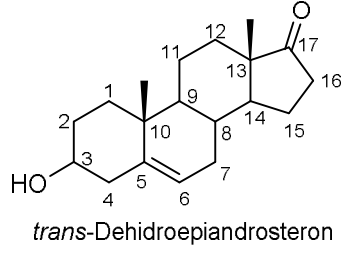
** CDCl_3 proton kalıntısı

Tablo 3.38. 3 molekülünün ^{13}C -NMR sonuçları

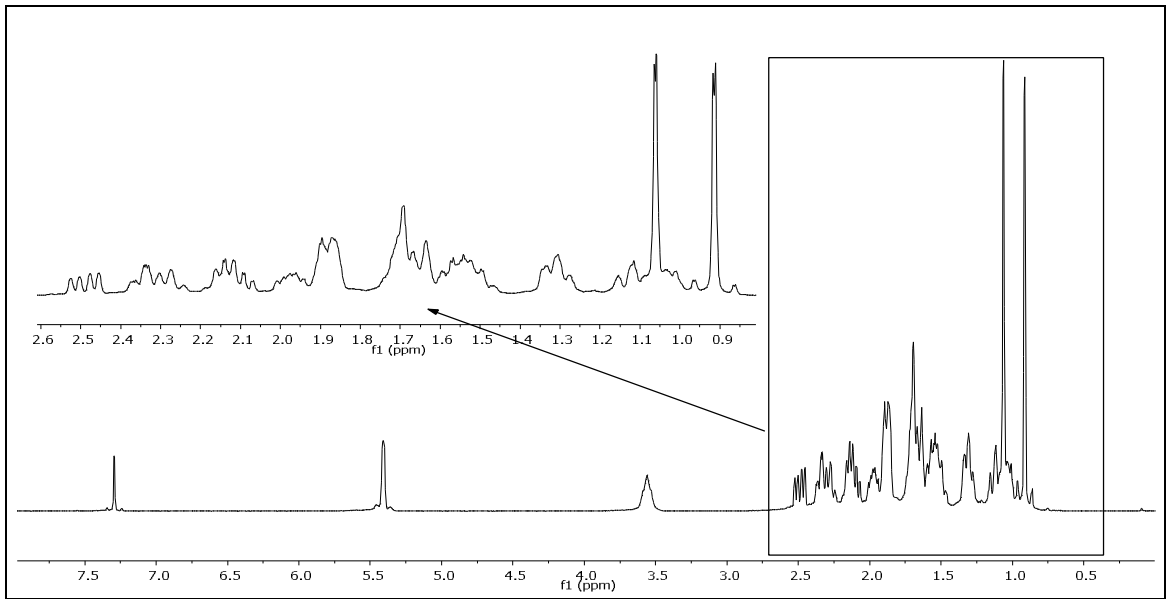
^{13}C -NMR (ppm)							
C_2	199.41	C_3	124.13	C_4	170.45	C_{17}	220.55
C_{18}	17.39	C_{19}	13.73	C_{1-16}	20.3-53.8		

4. TARTIŞMA-SONUÇ

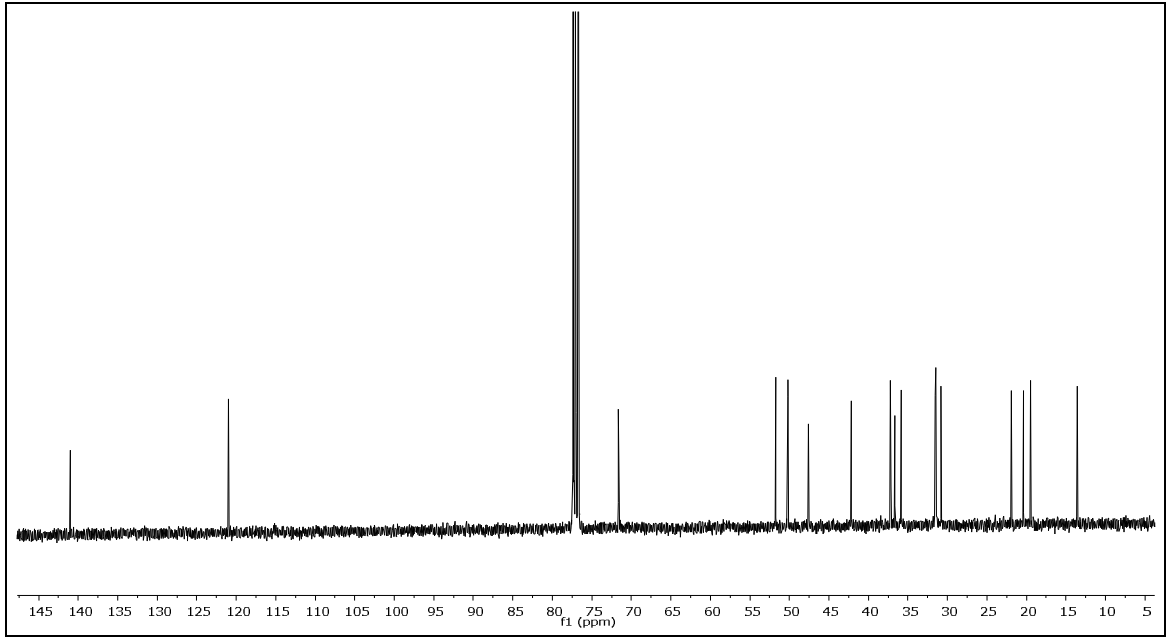
Bu çalışmada tıpta farmakolojik amaçla kullanılan *trans*-Dehidroepiandrosteron'un türevleri sentezlenmiştir.



Şekil 4.1. *trans*-Dehidroepiandrosteron molekülünün IR spektrumu



Şekil 4.2. *trans*-Dehidroepiandrosteron molekülünün ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.3. *trans*-Dehidroepiandrosteron molekülünün ^{13}C -NMR spektrumu

Sentezler de çıkış maddesi olarak kullanılan steroid *trans*-Dehidroepiandrosteron (DHEA) molekülünün ticari adı olarak kullanılırken IUPAC ismi, (10R,13S)-3-hidroksi-10,13-dimetil-1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradecahidro-17H-siklopenta[a]fenantren-17-on veya 3β -Hidroksi-5-androsten-17-on'dur. DHEA molekülünün ^1H ve ^{13}C -NMR'larda her atomun birebir yorumlanması ve ayırt edilmesi oldukça zordur. Özellikle ^1H -NMR'da proton piklerinin yerleri ve şekilleri net olmadığından ayırt edilmeleri oldukça güçtür. En net gözlenen çok şiddetli çıkan pikler halka bağlantılarındaki açılal metil gruplarındaki proton pikleridir.

İlk olarak, steroidden (DHEA) heteroaromatik aldehitlerle aldol ürünleri literatürde ki sentez yöntemi kullanılarak sentezlendi.^[31] Reaksiyon ortam sıcaklığında yapılırken bazı türev sentezleri sırasında çökme meydana geldiği ve balığın dönüşünü engellediği için çözücü eklemesi yapıldı. Sentezlenen ürünlerin karakterizasyonu gerçekleştirilirken heteroaromatik aldehitlerin karakteristik pikleri takip edildi. Heteroaromatik aldehitlerin karakteristik C=O ve C-H aldehit pikleri kaybolarak C=C piki oluştu. Türevlerde ^{13}C -NMR'da yaklaşık olarak 130-135 ppm civarlarında C=C karakteristik piki gözlemlendi. Örneğin bu pik **1a** molekülünde 129.85 ppm'de gözlemlendi.

İkinci basamakta *trans*-Dehidroepiandrosteron'un 3 konumundaki hidroksil grubu açillenerek estere dönüştürüldü. IR spektrumunda spesifik ester karbonili pikleri takip edildi bu pikler 1720-1730 cm^{-1} civarlarında gözlemlendi. **2b** ve **2d** moleküllerinin IR

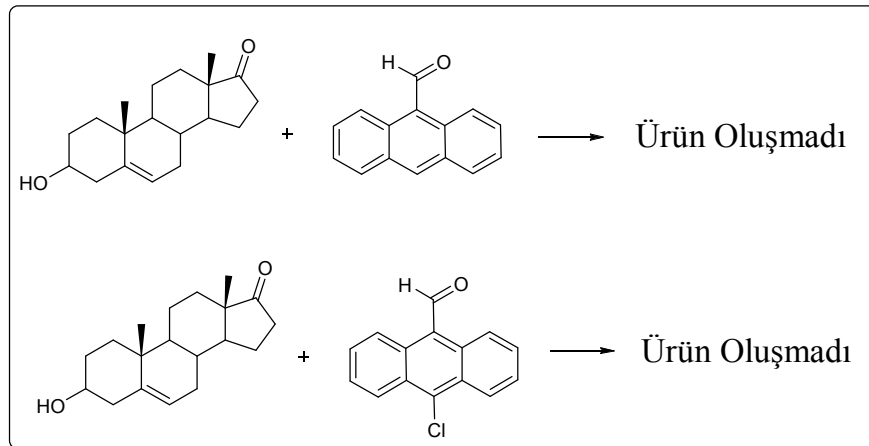
spektrumlarında ikinci karbonil piki gözlemlenmemiştir fakat ^1H ve ^{13}C -NMR'da ester karbonili net olarak gözlenmiştir. Buda moleküllerin sentezinin gerçekleştiğinin kanıtıdır. Örneğin **2a** molekülünde ester karbonili piki 1726 cm^{-1} 'de çıktı. ^{13}C -NMR'da da yine ester karbonilinin karbonu takip edildi, 170 ppm civarında karakteristik pik gözlemlendi. ^1H -NMR'da da hidroksil grubunun protonu kaybolarak açıl grubunun proton pikleri oluştu.

trans-Dehidroepiandrosteron sikloheksanon/toluen karışımında Oppenauer yükseltgenmesi ile hidroksil grubu literatürdeki gibi yükseltgendi.^[25] Su buharı destilasyonu yapıldıktan sonra elde edilen beyaz katı aseton/heksan karışımında kristallendirildi. IR spektrumunda iki karbonil piki (1661 ve 1737 cm^{-1}) gözlemlendi. ^{13}C -NMR'da ise 199.41 ppm'de A halkasında oluşan yeni karbonil karbonu gözlemlendi.

4.1. Olumlu Sonuçlar Alınamayan Reaksiyonlar

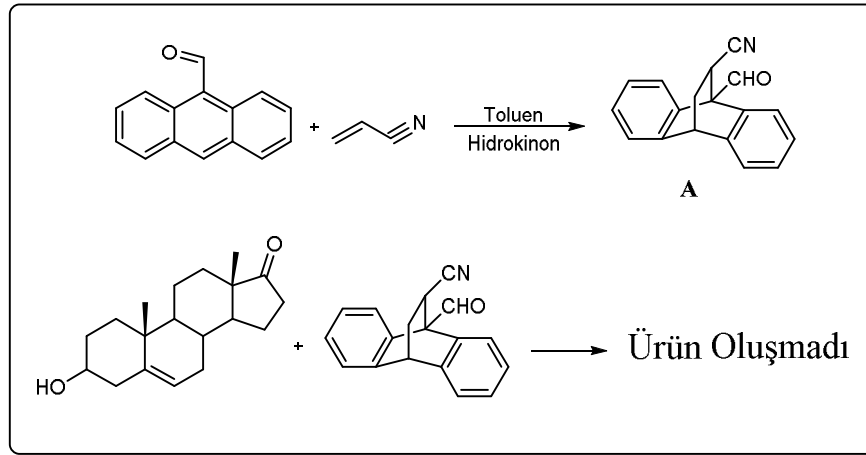
4.1.1. Antraldehit ile Yapılan Reaksiyonlar

trans-Dehidroepiandrosteron (DHEA) ile 9-Antraldehit ve 10-klor-9-Antraldehitlerin bazik ortamda Aldol kondenzasyon reaksiyonundan *sterol* yapısında α,β -doymamış enon fonksiyonel grubuna sahip stereodiyal türevleri sentezlenmeye çalışıldı, fakat olumlu sonuç alınamadı. Reaksiyonlar literatürde belirtilen yöntemler kullanılarak farklı reaktif oranları ve değişik sıcaklıklarda yapıldı,^[31] fakat hedeflenen aldol ürünü elde edilemedi.



Şekil 4.4. Antraldehitlerle Aldol kondenzasyonu denendi

9-Antraldehitin ve akrilonitril reaksiyonundan elde edilen ürünün (**A**) aldol kondenzasyonu tekrar denendi fakat yine olumlu bir sonuç alınamadı.

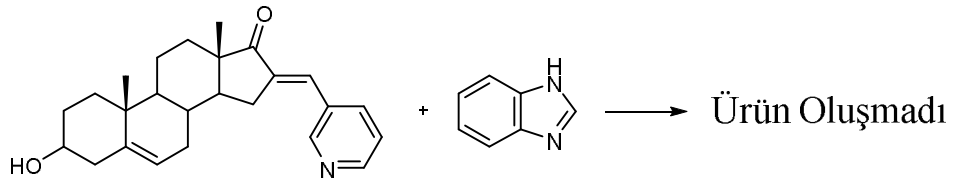


Şekil 4.5. 9-Antraldehitin Diels-Alder reaksiyonuyla konjugasyonu bozuldu

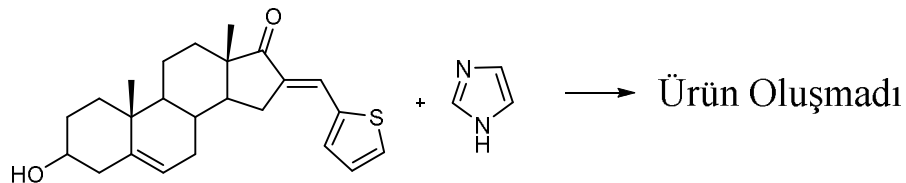
4.1.2. Michael Katılma Reaksiyonları

2 (a-f) ve 3 bileşikleri Michael akseptörü niteliğine sahip olup imidazol ve benzimidazol gibi Michael donörü olarak davranan bileşikler ile reaksiyona girebileceği düşünüldü ve bu aza heterosiklik bileşiklerin α,β -doymamış enon fonksiyonel grubuna sahip stereodial bileşikleri ile (2 a-f) Michael katılma reaksiyonları literatürde belirtilen yöntemler, farklı bazlar, çözücüler ve deney şartları kullanılarak sentezler gerçekleştirilmeye çalışıldı,^[33,34] fakat olumlu bir veri elde edilemedi.

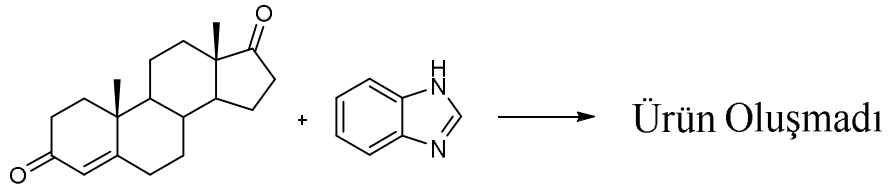
- 0.5 mmol **1c** 1.2 mmol benzimidazol 25 ml kuru toluene eklendi oda sıcaklığında çözünmeyen karışım ısıtıldı 60 °C’de 72 saat ve 24 saat reflax yapıldı,



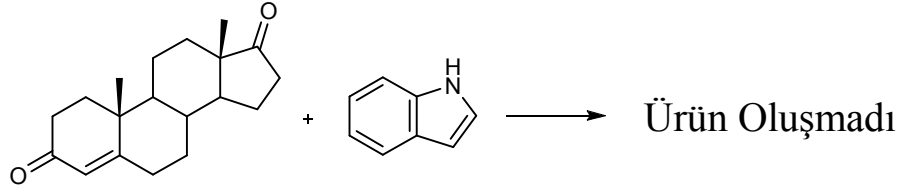
- 0.5 mmol **1f** 1.2 mmol imidazol mikrodalgada 150 °C çözücüsüz ve etil alkolde reflaks edildi,



- 0.5 mmol **3** 1.2 mmol benzimidazol 25 ml toluende 32 saat reflaks edildi,



- 0.0835 gr indol 0.4 ml asetik asit ve 0.28 ml asetanhidritte çözüldü. 0.2 gr **3** eklendi ve 24 saat reflaks edildi,



5. KAYNAKLAR

- [1] J. G. Smith; Organic Chemistry, 3 th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc; .New York, **2011**.
- [2] F. F. Wong, C-Y. T-H. Chen, J.-J. Chen, H-P. Huang, Fang, M-Y. Yeh. *Synthesis of 3 β -hydroxy-21-(1-imidazolyl)-3 β -methoxymethyl-5 α -pregnan-20-one via lithium imidazole with 17 α -acetylbromopreg nanone*, **Steroids**, 71, 77–82, **2006**.
- [3] M. Watanabe, S. Mataka, T. Thiemann. *Benzothieno and benzofurano annelated estranges*. **Steroids** 70, 856–866, **2005**.
- [4] J. Wolfling, L. Hackler, E. Mernyak, G. Schneider, I. Toth, M Szecsi, J Julesz, P Sohár, A Csámpai *Stereoselective synthesis of some steroidal tetrahydrooxazin-2-ones as novel presumed inhibitors of human 5-reductase*, **Steroids**, 69, 451–460, **2004**.
- [5] E. Frank, B. Kazi, K. Ludanyi, G. Keglevichd. *Synthesis of some novel D-ring fused dioxo and oxazaphosphorinanes in the estrone series*, **Tetrahedron Letters** 47, 1105–1108, **2006**.
- [6] A. Tanitame, Y. Oyamada, K. Ofuji, M. Fujimoto, K. Suzuki, T. Ueda, H. Terauchi, M. Kawasaki, K. Nagai, M. Wachi, J. Yamagishi, *Synthesis and antibacterial activity of novel and potent DNA gyrase inhibitors with azole ring*, **Bioorg Med Chem** 12, 5515–5524, **2004**
- [7] C.A. Clausen, VM Yang. *Azole-based antimycotic agents inhibit mold on unseasoned pine*. **Int Biodeterior Biodegrad.**, 55, 99–102, **2005**.
- [8] J. C. Hackett, Y.W. Kim, B Su, R.W. Brueggemeier. *Synthesis and characterization of azole isoflavone inhibitors of aromatase*, **Bioorg Med Chem** 13, 4063–4070, 2005.
- [9] P. Y. Bruice, Organic Chemistry, 4 th edition, Prentice Hall, **2005** 36
- [10] F. A. Carey ve R. M. Giuliano, **Organic Chemistry**, 8 th ed. The McGraw-Hill Companies New York, **2011**
- [11] H. Guo, H. Wu, J. Yang, Y. Xiao, H.J. Altenbach, G. Qiu, H. Hu, Z. Wu, Z. Wu, X. He, D. Zhou, X. Hu., *Synthesis, characterization and biological evaluation of some 16E-arylidene androstane derivatives as potential anticancer agents*, **Steroids**; 76, 709–723, **2011**.
- [12] R. Bansal, S. Guleria, S. Thota, R.W. Hartmann, C. Zimmer, *Synthesis and biological evaluation of 16E-arylidensteroids as cytotoxic and anti-aromatase agents*. **Chem Pharm Bull.**, 59, 327–331, **2011**.

- [13] Schulman, Robert A., M.D.; Dean, Carolyn, M.D. *DHEA (Dehydroepiandrosterone) is a common hormone produced in the adrenal glands, the gonads, and the brain*, Solve It With Supplements. New York City: Rodale, Inc. p. 100. **2007**.
- [14] E. Friess, T. Schiffelholz, T. Steckler, A. Steiger. *Dehydroepiandrosterone-a neurosteroid*, **Euro. J. Clinical Investigation.**, 30 Suppl 3: 46–50, **2000**.
- [15] VC Njar, K Kato, IP Nnane, DN Gringoryev, BJ Long, AM Brodie. *Novel 17-azolyl steroids, potent inhibitors of human cytochrome 17-alpha-hydroxylase-C-17,20-lyase (P450(17) alpha): Potent agents for the treatment of prostate cancer*, **J. Med. Chem.**, 41, 902–912, **1998**.
- [16] A. H. Banday, A. Shameem. B.D. Shameem, H.M. Gupta., S. Kumar., *D-ring substituted 1,2,3-triazolyl 20-keto pregnenanes as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation*, **Steroids**, 75 801–804, **2010**
- [17] S. Chumsria, T. Howesb, T. Baoa, G. Sabnisc, A. Brodiec., *Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer*, **J. Steroid Biochem Mol Biol** 125,13–22, **2011**.
- [18] K.M.P. Gasi, S.M. Stankovic, J.J. Csanadi, E.A. Djurendic, M.N. Sakac, L.M. Mijacevic, O.N. Arcson, S.Z. Stojanovic, S. Andric, D.M. Gabor, R. Kovacevic, *New D-modified androstane derivatives as aromatase inhibitor*, **Steroids** 66, 645–653, **2001**
- [19] WR Miller, J Jackson *The therapeutic potential of aromatase inhibitors*, **Expert Opinion on Investigational Drugs**, 12, 337–352, **2003**
- [20] R.W. Brueggemeier, J.C. Hackett, E.S. Diaz-Cruz. *Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer*, **Endo Rev** 26,331–345, **2005**.
- [21] M.R. Saberi, T.K. Vinh, S.W. Yee, B.J.N. Griffiths, P.J. Evans, C. Simons. *Potent CYP19 (aromatase) 1-[(benzofuran-2-yl)(phenylmethyl) pyridine,-imidazole, and - triazole inhibitors: Synthesis and biological evaluation*, **J Med Chem** 49, 1016–1022, **2006**. 37
- [22] P. Lombardi. *Exemestane, a new steroidal aromatase inhibitors of clinical relevance*, **Biochim Biophys Acta**, 1587, 326–337, **2002**.
- [23] M.P. Leze, M.L. Borgne, P. Pinson, A. Paluszczak, M. Duflos, G.L. Baut, R.W. Hartmann *Synthesis and biological evaluation of 5-[(aryl)(1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-indoles: potent and selective aromata se inhibitors*, **Bioorg Med Chem Lett** 16, 1134–1137, **2006**.

- [24] W. Chen, X. Deng, Y. Li, L. Yang, W. Wan, X. Wang, H. Zhang, X. Yang, *Synthesis and cytotoxic activities of novel hybrid 2-phenyl-3-alkylbenzofuran and imidazole/triazole compounds*, **Bioorg Med Chem Lett** 23, 4297–4302, **2013**
- [25] R. Bansal, S. Guleria, S. Thota, S. L. Bodhankar, M. R. Patwardhan, C. Zimmer, R.W. Hartmann, A. L. Harvey, *Design, synthesis and evaluation of novel 16-imidazolyl substituted steroidal derivatives possessing potent diversified pharmacological properties*, **Steroids** 77, 621–629, **2012**.
- [26] L. G. Wade, J.R., 8 th edition, **Organic Chemistry**, 1210-1211, Pearson Education.
- [27] T.W.G. Solomons, C. B. Fryhle, **Organic Chemistry**, 1064-1072, 25 th, John Wiley & Sons.
- [28] Yıldırım, Y. (2011). **Organik Kimya**. Ankara: Bilim Yayıncılık
- [29] Oppenauer, R. V. (1937) Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 56, 137–144.
- [30] S. Kanchithalaivan, R. R. Kumar, S. Perumal, *Synthesis of novel 16-spiro steroids: Spiro-7'-(aryl)tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]thiazolo-trans-androsterone hybrid heterocycles*, **Steroids** 78, 409–417, **2013**
- [31] S. Dubey, A. K. Sharma, D.P. Jindal, A. Harveyd, R. Singh, S.L. Bodhankar, *Synthesis and neuromuscular blocking activity of 16-(2- and 3-pyridylmethylene) dehydroepiandrosterone derivatives*, **Steroids** 75, 323–329, **2010**.
- [32] Erdik, E., 1997, **Denel Organik Kimya**, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Ankara.
- [33] M. Gandelman, E. N. Jacobsen, *Highly Enantioselective Catalytic Conjugate Addition of N-Heterocycles to α,β -Unsaturated Ketones and Imides*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 2393-2397, **2005**
- [34] R. Rodriguez, B. Insuasty, R. Abonia, J. Quiroga, *Preparation of some light-sensitive 2-nitrophenyl-2,3-dihydro-1H-benzodiazepines*, *Arkivoc*, 67-71, **2004**

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Emine İPEK
Doğum Yeri: Elazığ
Doğum Tarihi: 02.07.1990
Medeni Hâli: Bekâr

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise: Elazığ Mehmet Akif Ersoy Lisesi (2004-2007)
Lisans: Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2008-2012)
Yüksek Lisans: Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Ana Bilim Dalı (2012-2015)
Yabancı Dil: İngilizce