

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AZA SÜBSTİTÜE 16E-ARİLİDENSTEROİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Semra KARATAŞ

121117101

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 14 Nisan 2017

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

NİSAN-2017

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AZA SÜBSTİTÜE 16E-ARİLİDENSTEROİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Semra KARATAŞ
121117101

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 14 Nisan 2017

Tezin Savunulduğu Tarih: 5 Mayıs 2017

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Süleyman SERVİ (FÜ)	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Hülya TUNCER (FÜ)	
Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Murat GENÇ (ADYÜ)	

NİSAN-2017

ÖNSÖZ

Lisans ve lisansüstü eğitim hayatım boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Süleyman SERVİ'ye,

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde maddi destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek (FÜBAP) birimine teşekkür ederim.

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumların alımındaki katkılarından dolayı ve ayrıca lisans ve yüksek lisans hayatım boyunca benden hiçbir desteğini esirgemeyen Sayın Araştırma Görevlisi Dr. İrfan Çapan'a, Sayın Öğretim Görevlisi Dr. Kenan Koran'a, Yüksek Lisans öğrencileri, aynı zamanda sevgili arkadaşlarım Emine İpek ve Abubakar M. Kolo'ya,

Bu günlere gelmemde büyük pay ve emeği olan varlıklarıyla huzur bulduğum sevgili aileme ve değerli eşim Umut Karataş'a, büyük bir sabırla beni her koşulda destekleyen geniş aileme teşekkürlerimi sunarım.

SEMRA KARATAŞ

ELAZIĞ-2017

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
TABLolar LİSTESİ	X
SEMBOLLER VE KISALTMALARIN LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ	1
1.1. Steroit.....	2
1.1.1. Dehidroepiandrosteron (DHEA).....	6
1.1.1.1. DHEA'nın Bazı Reaksiyonları.....	6
1.1.2. Kolestrol.....	8
1.1.3. D vitamini.....	9
1.1.4. Adrenokortikol Hormonlar.....	10
1.1.5. Cinsiyet Hormonları.....	11
1.1.5.1. Estrojenler.....	11
1.1.5.2. Androjenler.....	11
1.1.5.3. Progestin.....	12
1.2. Williamson Eter Sentezi.....	13
1.3. Aldol Kondenzasyonu.....	13
1.4. Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları.....	15
1.4.1. Monomoleküler Sübstitüsyon Reaksiyonları S _N 1.....	16
1.4.2. Bimoleküler Sübstitüsyon Reaksiyonları S _N 2.....	16
2. MATERYAL VE METOT.....	18
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	18
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	18
2.3. Bileşiklerin Sentez Yöntemleri ve Yapısal Analizleri.....	20
2.3.1. O- Alkillenmiş Aromatik Aldehit Türevlerinin (2a-e) Genel Sentez Yöntemleri.....	21
2.3.2. 16E- Ariliden Sübstitüe Steroit Türevlerinin (3a-d) Genel Sentez Yöntemleri.....	27

2.3.3.	İndol (4a-c) ve Benzimidazol (5a-c) Sübstitüe 16E-Ariliden Steroit Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	32
3.	TARTIŞMA-SONUÇ.....	39
4.	EKLER (SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN IR ve NMR SPEKTRUMLARI)...	42
4.1.	2a Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	42
4.2.	2b Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	43
4.3.	2c Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	45
4.4.	2d Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	46
4.5.	2e Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	48
4.6.	3a Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	49
4.7.	3b Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	51
4.8.	3c Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	52
4.9.	3d Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	54
4.10.	4a Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	55
4.11.	4b Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	57
4.12.	4c Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	58
4.13.	5a Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	60
4.14.	5b Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	61
4.15.	5c Molekülünün IR ve NMR Spektrumları.....	63
6.	KAYNAKLAR.....	65
	ÖZGEÇMİŞ.....	67

ÖZET

Steroid türevleri ilginç yapısal ve stereokimyasal özelliklerinden dolayı organik kimyacılar için önemli moleküllerdir. Bu çalışmanın amacı indol ve benzimidazol halkalarına sahip yeni steroid türevleri sentezlemektir. Bu çalışmada, *O*-alkillenmiş aromatik aldehit türevleri 1-brom-3-klorpropan, 1-brom-2-kloretan ile aldehit fonksiyonel grubuna sahip farklı fenol türevlerinin nükleofilik süstitüsyon reaksiyonundan sentezlendi. *trans*-dehidroandrosteron ile *O*-alkillenmiş aromatik aldehitlerin baz katalizli Aldol kondenzasyon reaksiyonu oda sıcaklığında gerçekleştirildi ve 16E- ariliden süstitüe steroid türevleri yüksek verimle elde edildi. İndol ve benzimidazol süstitüe yeni 16E-ariliden steroid türevleri α,β - doymamış enon türevleri ile indol ve benzimidazol bileşiklerinin reaksiyonundan sentezlendi.

Anahtar kelimeler: *trans*-Dehidroandrosteron, 16E-ariliden steroid, indol, benzimidazol.

ABSTRACT

Synthesis of Aza Substituted 16*E*-arylidene steroid Derivatives

Steroid derivatives are important molecules for organic chemists due to their interesting structural and stereochemical properties. The aim of this work is to synthesize novel steroid derivatives, which have indole and benzimidazole rings. In this study, *O*-Alkylated aromatic aldehydes derivatives were synthesized from the nucleophilic substitution reaction of 1-bromo-3-chloropropane, 1-bromo-2-chloroethane and different phenol derivatives, which have aldehyde functional group. The base-catalyzed Aldol condensation reaction of *O*-alkylated aromatic aldehydes with *trans*-dehydroandrosterone was carried out at room temperature and 16*E*-arylidene substituted steroid derivatives were obtained with high yield. Benzimidazole and indole substituted novel 16*E*-arylidene steroid derivatives were synthesized from the reaction of α,β -unsaturated enone derivatives with benzimidazole and indole compounds.

Keywords: *trans*-Dehydroandrosterone, 16*E*-arylidene steroid, indole, benzimidazole.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1.	CYP17 inhibitörü olarak kullanılan imidazol ve benzimidazol süstitüe heterosiklik steroid yapıları.....	2
Şekil 1.2.	Genel steroid molekülünün numaralandırılması ve koltuk konformasyonu.....	3
Şekil 1.3.	Genel bir steroid yapısı ve A-B halkalarındaki stereokimyasal (cis/trans yapıları arasındaki ilişki).....	3
Şekil 1.4.	Steroidlerin 5 α serileri (bütün halka bağlantıları <i>trans</i> tır)	3
Şekil 1.5.	Steroidlerin 5 β serileri (A, B halka bağıntısı <i>cis</i> dir).....	4
Şekil 1.6.	<i>trans</i> ve <i>cis</i> dekalın'ın molekül yapıları.....	4
Şekil 1.7.	Steroidin <i>trans</i> ve <i>cis</i> yapıları.....	5
Şekil 1.8.	Steroidlerin yapı iskeletleri.....	5
Şekil 1.9.	DHEA'nın yapısı ve 3D gösterimi.....	6
Şekil 1.10.	Steroidin yer değiştirme reaksiyonu.....	6
Şekil 1.11.	Steroidin keton ürününe dönüşme reaksiyonu.....	7
Şekil 1.12.	Steroidin yükseltgenme reaksiyonu.....	7
Şekil 1.13.	Steroidten 17- <i>metil</i> türevi elde reaksiyonu.....	7
Şekil 1.14.	Steroidin 17- <i>açil</i> türevi elde reaksiyonu.....	8
Şekil 1.15.	Steroidten heteroaril elde reaksiyonu.....	8
Şekil 1.16.	Kolesterolün kimyasal yapısı.....	9
Şekil 1.17.	Kolesterolde Vitamin D3 elde reaksiyon mekanizması.....	10
Şekil 1.18.	Kortizon ve Kortikol kimyasal yapısı.....	10
Şekil 1.19.	Estron ve Estradiolün kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.20.	Androsteron ve Testosteronün kimyasal yapısı.....	12
Şekil 1.21.	Progesteronün kimyasal yapısı.....	12
Şekil 1.22.	Eter sentezi reaksiyon mekanizması.....	13
Şekil 1.23.	Enolün kimyasal yapısı.....	13
Şekil 1.24.	Aldol kondenzasyonu mekanizması.....	14
Şekil 1.25.	Steroidin Aldol Kondenzasyonu mekanizması.....	15
Şekil 1.26.	Nükleofilik Süstitüsyon reaksiyonu.....	16
Şekil 1.27.	S _N 1 reaksiyonu mekanizması.....	16
Şekil 1.28.	S _N 2 reaksiyonu mekanizması.....	17
Şekil 1.29.	Steroid türevinin S _N 2 reaksiyonu mekanizması.....	17

Şekil 2.1.	İndol ve Benzimidazol Sübstitüe 16E-Arilidensteroit Türevlerinin Genel Sentezi.....	20
Şekil 2.2.	O- Alkillenmiş Aromatik Aldehit Türevlerinin Sentezi (2a-e).....	21
Şekil 2.3.	2a Molekülünün Sentezi.....	22
Şekil 2.4.	2b Molekülünün Sentezi.....	23
Şekil 2.5.	2c Molekülünün Sentezi.....	24
Şekil 2.6.	2d Molekülünün Sentezi.....	25
Şekil 2.7.	2e Molekülünün Sentezi.....	26
Şekil 2.8.	16E- Ariliden Sübstitüe Steroid Türevlerinin (3a-d) Genel Sentezi.....	27
Şekil 2.9.	3a Molekülünün Sentezi.....	28
Şekil 2.10.	3b Molekülünün Sentezi.....	29
Şekil 2.11.	3c Molekülünün Sentezi.....	30
Şekil 2.12.	3d Molekülünün Sentezi.....	31
Şekil 2.13.	İndol (4a-c) ve Benzimidazol (5a-c) Sübstitüe Steroid Türevlerinin Sentezi...	32
Şekil 2.14.	4a Molekülünün Sentezi.....	33
Şekil 2.15.	4b Molekülünün Sentezi.....	34
Şekil 2.16.	4c Molekülünün Sentezi.....	35
Şekil 2.17.	5a Molekülünün Sentezi.....	36
Şekil 2.18.	5b Molekülünün Sentezi.....	37
Şekil 2.19.	5c Molekülünün Sentezi.....	38
Şekil 3.1.	16-(E)-Sübstitüe Benziliden-17-okza-5-androsten-3 β -ol türevlerinin (3a-c , 4a-c ve 5a-c) kimyasal yapısı ve adlandırmada kullanılan numaralandırma sistemi....	40
Şekil 4.1.1.	2a molekülünün IR spektrumu.....	42
Şekil 4.1.2.	2a molekülünün ¹ H NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.1.3.	2a molekülünün ¹³ C NMR spektrumu.....	43
Şekil 4.2.1.	2b molekülünün IR spektrumu.....	43
Şekil 4.2.2.	2b molekülünün ¹ H NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.2.3.	2b molekülünün ¹³ C NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.3.1.	2c molekülünün IR spektrumu.....	45
Şekil 4.3.2.	2c molekülünün ¹ H NMR spektrumu.....	45
Şekil 4.3.3.	2c molekülünün ¹³ C NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.4.1.	2d molekülünün IR spektrumu.....	46
Şekil 4.4.2.	2d molekülünün ¹ H NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.4.3.	2d molekülünün ¹³ C NMR spektrumu.....	47

Şekil 4.5.1.	2e molekülünün IR spektrumu.....	48
Şekil 4.5.2.	2e molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.5.3.	2e molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.6.1.	3a molekülünün IR spektrumu.....	49
Şekil 4.6.2.	3a molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.6.3.	3a molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.7.1.	3b molekülünün IR spektrumu.....	51
Şekil 4.7.2.	3b molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.7.3.	3b molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.8.1.	3c molekülünün IR spektrumu.....	52
Şekil 4.8.2.	3c molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.8.3.	3c molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.9.1.	3d molekülünün IR spektrumu.....	54
Şekil 4.9.2.	3d molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.9.3.	3d molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.10.1.	4a molekülünün IR spektrumu.....	55
Şekil 4.10.2.	4a molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.10.3.	4a molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.11.1.	4b molekülünün IR spektrumu.....	57
Şekil 4.11.2.	4b molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.11.3.	4b molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.12.1.	4c molekülünün IR spektrumu.....	58
Şekil 4.12.2.	4c molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.12.3.	4c molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.13.1.	5a molekülünün IR spektrumu.....	60
Şekil 4.13.2.	5a molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.13.3.	5a molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.14.1.	5b molekülünün IR spektrumu.....	61
Şekil 4.14.2.	5b molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.14.3.	5b molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.15.1.	5c molekülünün IR spektrumu.....	63
Şekil 4.15.2.	5c molekülünün ^1H NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.15.3.	5c molekülünün ^{13}C NMR spektrumu.....	64

Tablo 2.1. Kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firma ve saflık

dereceleri.....19



SEMBOLLER VE KISALTMALARIN LİSTESİ

CDCl₃: Döteryumlu kloroform

¹³C-NMR: Karbon Nükleer Magnetik Rezonans

¹H-NMR: Hidrojen Nükleer Magnetik Rezonans

IR: Infrared spektrofotometresi

e.n.: Erime noktası

g: Gram

mg: Miligram

mL: Mililitre

mmol: Milimol

DHEA: *trans*-Dehidroepiandrosteron

DMSO-d₆: Döteryumlu dimetil sülfoksit

KOH: Potasyum hidroksit

NMR: Nükleer Magnetik Rezonans

THF: Tetrahidrofuran

1a: Hidroksibenzaldehit

1b: 4-Hidroksi-2-metoksibenzaldehit

1c: 2-Etoksi-4-hidroksibenzaldehit

2a: 4-(3-Kloropropoksi)benzaldehit

2b: 4-(3-Kloropropoksi)-3-metoksibenzaldehit

2c: 4-(3-Kloropropoksi)-3-etoksibenzaldehit

2d: 4-(2-Kloroetoksi)-3-metoksibenzaldehit

2e: 4-(2-Kloroetoksi)-3-etoksibenzaldehit

3a: 16-((*E*)-[4-(3-Kloropropoksi)benziliden]-17-okza-5-androsten-3 β -ol

3b: 16-((*E*)-[4-(3-Kloropropoksi)-3-metoksibenziliden]-17-okza-5-androsten-3 β -ol

3c: 16-((*E*)-4-(3-Kloropropoksi)-3-etoksibenziliden) -17-okza-5-androsten-3 β -ol

3d: 16-((*E*)-[4-(2-Kloropropoksi)-3-metoksibenziliden]-17-okza-5-androsten-3 β -ol

4a: 16-((*E*)-4-[(1H-indol-1-yl)propoksi]benziliden]-17-okza-5-androsten-3 β -ol

4b: 16-((*E*)-4-((1H-indol-1-yl)propoksi)-3-metoksibenziliden)-17-okza-5-androsten-3 β -ol

4c: 16-((*E*)-4-((1H-indol-1-il)propoksi)-3-etoksibenzilidene)-17-okza-5-androsten-3 β -ol

5a: 16-((*E*)-4-((1H-indol-1-yl)propoksi)-3-etoksibenziliden)-17-okza-5-androsten-3 β -ol

5b: 16-((*E*)-4-((1H-benzimidazol-1-yl)propoksi)-3-benziliden)-17-okza-5androsten-3 β -ol

5c: 16-((*E*)-4-((1H-benzimidazol-1-yl)propoksi)-3-metoksibenziliden)-17-okza-5-androsten-3 β -ol

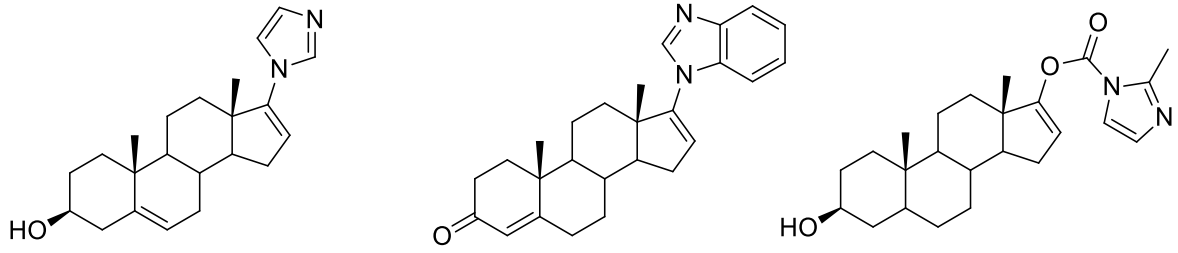


1. GİRİŞ

Steroidlerin bilinen farklı analogları arasında heterosteroidler ilginç ve farklı biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı çok daha fazla dikkate alınmaktadır. Heterosteroidler farklı biyolojik aktiviteli bileşiklerin geniş bir aralığını kapsamakta olup ilaç keşifleri için tıp kimyacıları tarafından da yıllardır çok büyük dikkatle incelenmektedirler. Bir steroid molekülünün heterosiklik bileşikler ile modifiye edilmesi steroidin kimyasal özelliğini etkiler ve onun biyolojik aktivitesinde yararlı bazı değişikliklere neden olur. Bu yüzden steroidal çatısına heterosiklik bir yapının takılması yeni ve genellikle yararlı reaksiyonları geliştirme isteğinde olan organik kimyacıların en önemli amaçlarından biridir [1-4].

Simetrik olmayan ikiz ilaç, bir molekülün biyolojik aktivitesinden sorumlu olan hidrofobik merkez, aromatik halka, H-bağ akseptör ve donör gibi gruplardan (farmakorlar) kaynaklanan bireysel farmakolojik aktivitelerinin her ikisini de gösterdiği (çift etki) tahmin edilmektedir. Hibrit yapılarda simetrik olmayan ikiz ilaç üretmek için iki molekülden farmakolojik olarak önemli yapısal elemanlar birleştirilir. Hibrit yapıların geliştirilmesi tedavi amacıyla kullanılacak yararlı molekülleri elde etmek için böyle bir metot mantıklı bir yaklaşımdır. Bu bileşikler aromataz inhibitör gibi yüksek seçicilik ve güçlü etkiye sahip olabilir [5].

Hetero-steroidler içinde azasteroidleri, iyi huylu prostat büyümesi (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) ve prostat kanseri gibi farklı hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmakta olup biyolojik aktiviteleri ortaya konulmuştur. Orijinal steroid molekülünün şeklini bozmayan [7,9] azasteroidlerinin içindeki metilen grubunun izosterik -NH gruplarının varlığından dolayı azasteroidlerin çoğu sentetik kökenlidir. Azasteroidlerin SAR çalışmaları farklı empirik metotlar ile yapılabilir[8]. Tıp uygulamaları için sentetik hedef olarak azasteroidlerinin uygun türünün seçimi günümüzde artmakta olan akılcı ilaç tasarımı için önemlidir. Şu ana kadar bilinen sentetik nükleo-hetero steroidlerin çoğu hetero steroid ve onların benzerlerinin total sentezini oluşturmaktadır. Steroid çekirdeğine hetero atomun girişinde Beckmann düzenlenmesi ve Schmidt reaksiyonu gibi farklı tekniklerin aşamalarından yararlanılmaktadır. Çeşitli sentetik hetero steroidin antifungal, antilipemik, nöromusküler bloke edici ajanlar, lokal anestezi, antimikrobiyal, antioksidan, 5 α reduktaz inhibitörleri ve anti-kanser aktivite gibi farklı aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir [6-8].



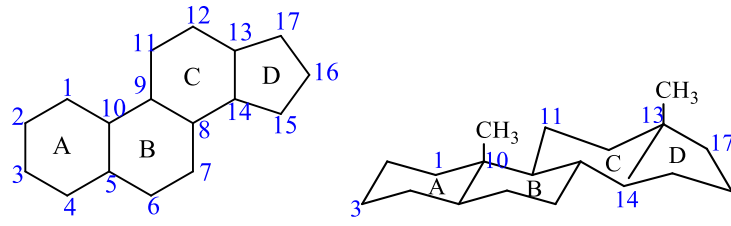
Şekil 1.1. CYP17 inhibitörü olarak kullanılan imidazol ve benzimidazol süstitüe heterosiklik steroid yapıları

D halkasında süstitüe olmuş steroidler çeşitli farmakolojik aktivite göstermekte olup yeni moleküller geliştirmek isteyen tıp kimyacıların ilgisini çekmektedir. 16 ya da 17-konumunda süstitüe olmuş pek çok güçlü biyolojik aktiviteye sahip steroid türevleri literatürde tanımlanmıştır [10-16]. Bu çalışmalarda 16E-arilidensteroidlerin potansiyel olarak güçlü anti-tümör etkiye sahip olduğu ve sitotoksik aktivite gösterdiği yer almaktadır. Son günlerde bazı ilginç 16E-ariliden steroid türevinin insan tümör hücrelerinin çoğunun büyümesini güçlü bir şekilde *in vitro* engellediği bulunmuştur [11-13]. Azol grupları steroid iskeleti ile modifiye edildiğinde C-17 azolil steroidler (Şekil 1.1) 17 β -hidrolaz-C17,20-liyaz'ın (CYP17 inhibitörleri) güçlü inhibitörü oldukları bulunmuştur [10,17,18]. Bu gözlemlerin ışığında indol ve benzimidazol gruplarına sahip yeni 16E-arilidenosteroid türevlerini hazırlamak bu tezin amacını oluşturmaktadır.

1.1. Steroid

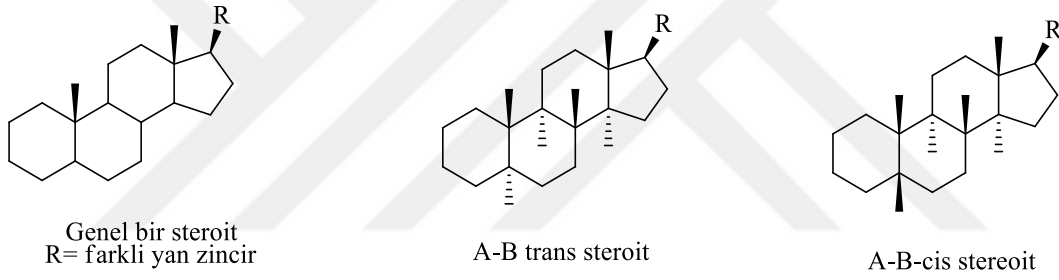
Doğada bol bulunan steroidlerin türevlerinden birçoğu fizyolojik etkiye sahiptir. Bu türevler, insan vücudundaki doğurganlığı, cinsel gelişmeyi ve diğer hayati işlevleri kontrol eden biyokimyasal prosesleri düzenleyen hormon görevi görürler. Bu özellikleri sayesinde prostat kanseri, meme kanseri, eklem iltihabı, beyin tümörü, doğum kontrollerinde, alerji tedavisinde ve doğuştan gelen bağışıklık hastalıklarında tedavi edici ilaç olarak kullanılır.

Steroidler yapısında üç tane altı üyeli halka ve bir tane beş üyeli halka bulunduran tetrasiklik sistemine sahip organik bir bileşiktir. Bu dört halka Şekil 1.2'de olduğu gibi A, B, C ve D kodlarıyla etiketlenir ve steroidlere özgü bir numaralandırma sistemi ile karbon atomları numaralandırılır[19].



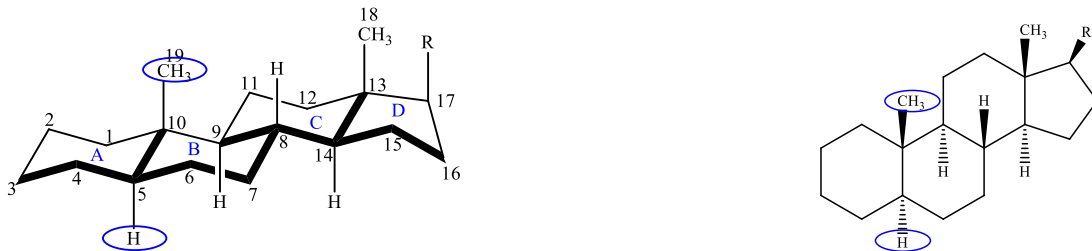
Şekil 1.2. Genel steroid molekülünün numaralandırılması ve koltuk konformasyonu

A ve B halkaları birbirine *cis* ya da *trans* olarak kaynaşmış olabilirken B-C ve C-D halkaları genellikle *trans* konumundadır. Steroitler, yapısında bulundurduğu bu dört halkaya bağlı fonksiyonel gruplar ve halkaların yükseltgenme aşamaları tarafından değişiklik gösterirler[20]. Şekil 1.3'te genel bir steroid yapısı ve A-B halkalarındaki stereokimyasal ilişkisi gösterilmiştir.

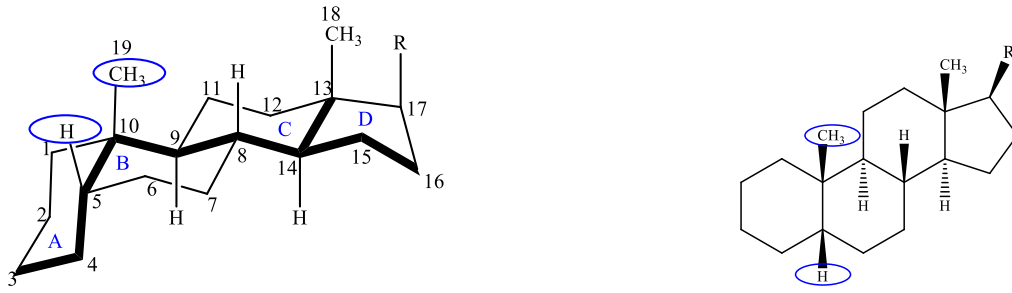


Şekil 1.3. Genel bir steroid yapısı ve A-B halkalarındaki stereokimyasal (cis/trans-steroid yapıları) ilişki

Şekil 1.4'te gösterildiği gibi A-B halkalarının *cis* ya da *trans* konumunda olması sonucu iki farklı steroid grubu oluşur. *trans* konumunda olmasıyla 5 α serisi, *cis* konumunda olmasıyla 5 β serisi elde edilir[21].



Şekil 1.4. Steroitlerin 5 α serileri (bütün halka bağlantıları *trans*tır)



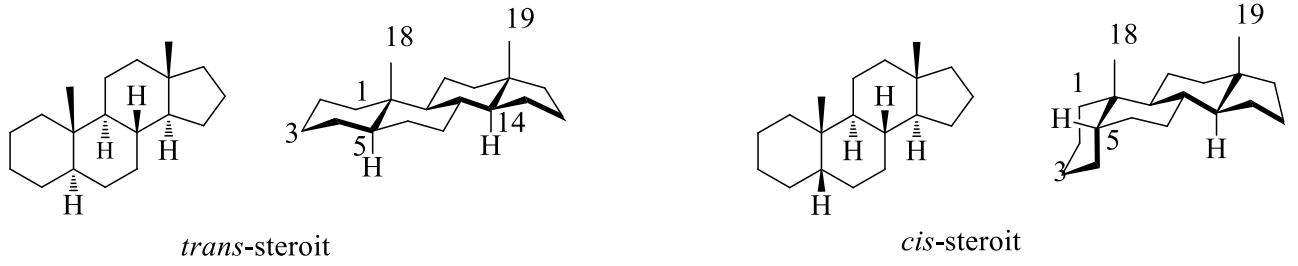
Şekil 1.5. Steroitlerin 5 β serileri (A, B halka bağlantısı *cis*dir)

Dekalin'in geometrik izomeri, steroid gibi kaynaşmış halka sistemlerinin stereokimyasını açıklamak için örnek olarak kullanılabilir. Örneğin androstandaki her halka birleşimi *trans* ya da *cis* stereoisomer içerebilir, bu dekalinin durumuna benzer. Şekil 1.6'da olduğu gibi *trans*-dekalin'de iki hidrojenen biri düzlemin üzerinde diğeri ise ters konumda yani düzlemin altındadır. *cis*-dekalin'de ise köprübaşı atomlarına bağlı hidrojenler halkanın aynı tarafındadır. *trans* ve *cis* dekalin farklı fiziksel özelliklere sahiptir.



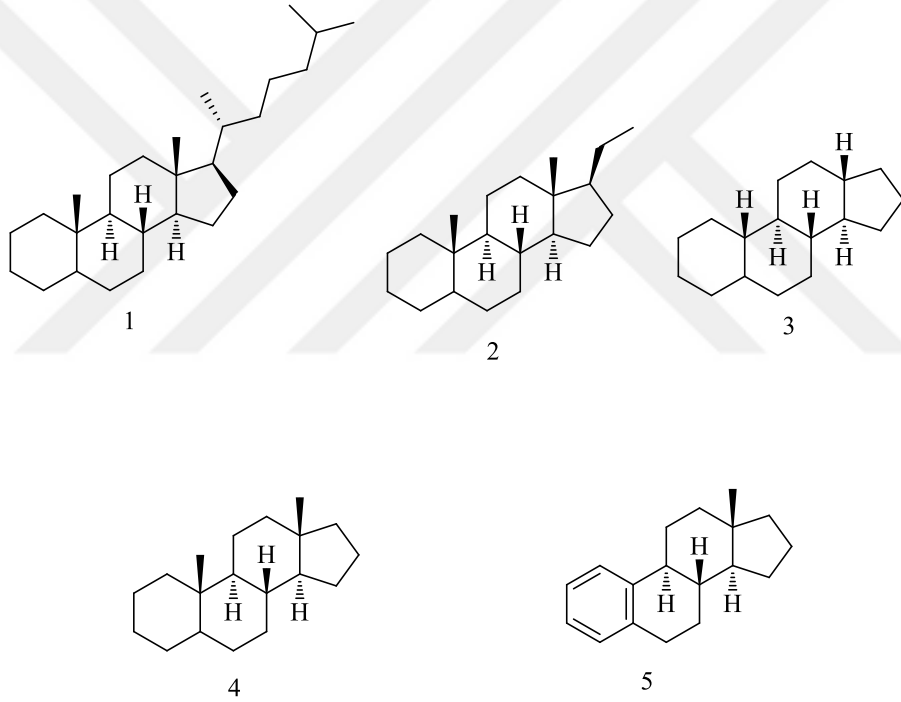
Şekil 1.6. *trans* ve *cis* dekalin'in molekül yapıları

Şekil 1.6.'da gösterilen yapı steroid gibi diğer kaynaşmış halkalara da uygulanabilir. Steroitin *trans* izomerleri daha gergin ve düzlemsel, *cis* izomerlerine ise nispeten daha esnektir. Steroit halkasındaki C-10 ve C-13'e bağlı (18 ve 19 numaralı olanlar) **açısıl metil grupları** olarak adlandırılır ve bunlar stereokimyasal adlandırmada önemli rol oynarlar. *trans* steroidlerde iki metil grubu (C-18 ve C-19) ile C5'deki hidrojen birbirine *trans* konumundadır. *cis* steroidlerinde metil grupları ile (C-18 ve C-19) ile C-5'teki hidrojen *cis* konumundadır ve bu durum A halkasının diğer halkalara göre aşağıda kalmasına sebep olur[21]. Şekil 1.7'de steroidin *trans* ve *cis* yapıları gösterilmiştir.



Şekil 1.7. Steroitin *trans* ve *cis* yapıları

Steroidlerin adlandırılmasında modifikasyonları tanımlamada beş yapı iskeletinden kolaylıkla yararlanılabilir.



Şekil 1.8. Steroitlerin yapı iskeletleri

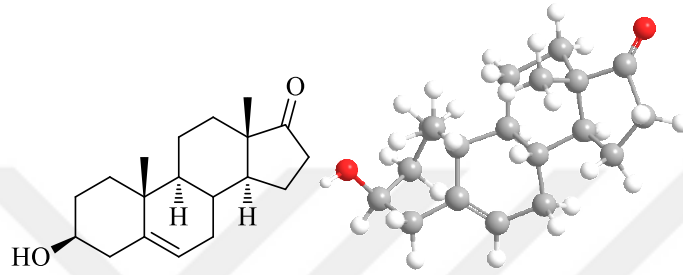
Cholestane **1**, *Pregnane* **2**, *Gonane* **3**, *Androstane* **4** ve *Estrane* **5**.

Steroidlerin yapıları Şekil 1.8’te gösterildiği gibi bu beş yapı iskeleti ile ilişkilidir. Yapı iskeletlerinin hepsinin aynı olmasına rağmen bağlı olan yan gruplar birbirinden farklıdır. *Cholestane* ve *Pregnane* bileşiklerindeki tek fark *Cholestane*deki yan zincirin daha uzun olmasıdır. *Gonane* ve *Androstane* arasındaki fark *Gonane* yapısında iki metil grubunun

eksikliğidir. *Estrane* yapısını *Androstane* yapısından ayıran özellik ise *Estrane*'nin aromatik halka taşımasıdır.

1.1.1. Dehidroepiandrosteron (DHEA)

Dehidroepiandrosteron (DHEA) vücudun böbrek üstü bezlerinden üretilen steroid hormondur. Aynı zamanda *3 β -hydroxyandrost-5-en-17-one* ya da *5-androsten-3 β -ol-17-one* olarak bilinir. DHEA'nın yapısı Şekil 1.9'daki gibidir.

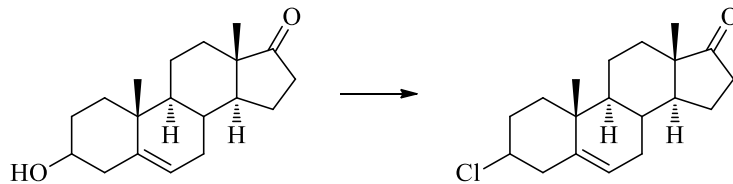


Şekil 1.9. DHEA'nın yapısı ve 3D gösterimi

Dehidroepiandrosteron çeşitli biyolojik işlevlerle pek çok steroid hormonlarının sentezi için başlangıç materyalidir. DHEA'nın halkaları modifikasyonlara uğratıldıklarında büyük oranda potansiyel biyolojik etkileri olan, sinir koruyucu, anti-apoptotik, anti-prostat kanseri gibi, yeni bileşikler olduğu rapor edilmiştir[22].

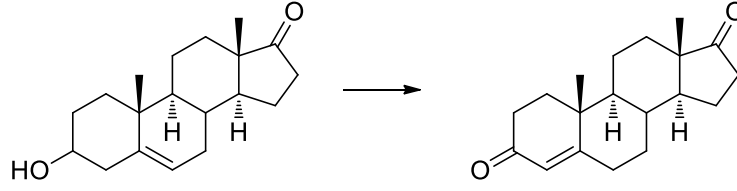
1.1.1.1 DHEA'nın Bazı Reaksiyonları

DHEA'nın PCl_5 ile reaksiyonunda C-3 konumundaki hidroksil grubu ile klorid iyonu yer değiştirebilir (Şekil 1.10).



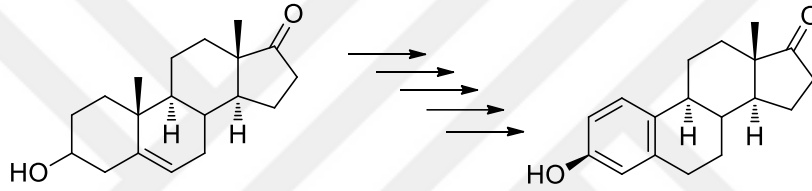
Şekil 1.10. Steroitin yer değiştirme reaksiyonu

DHEA'nın Oppenauer Reaksiyonu alüminyum izopropoksit ile 3 konumundaki hidroksil grubunun keton ürününe dönüştürülebilmesine imkân sağlar ve *androst-4-en-3,17-dion* bileşiği oluşur. Reaksiyon şeması Şekil 1.11'de gösterilmiştir.



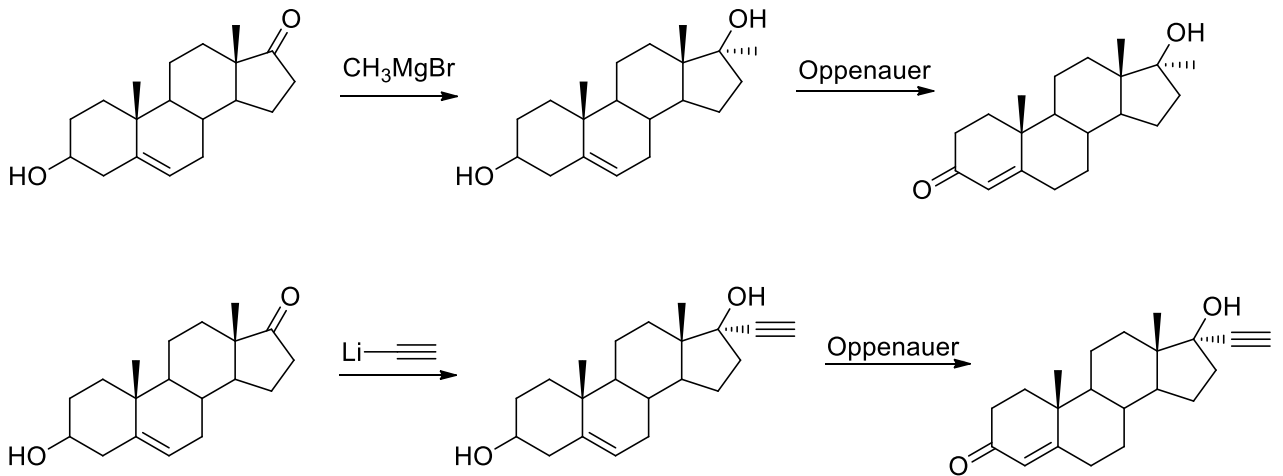
Şekil 1.11. Steroitin keton ürününe dönüşme reaksiyonu

DHEA *estranes*'in oluşumunda başlangıç maddesi olarak kullanılır. Bu dönüşüm Şekil 1.12'de gösterildiği gibi DHEA'nın Oppenauer Yükseltgenmesi ile birkaç adımda gerçekleşir.



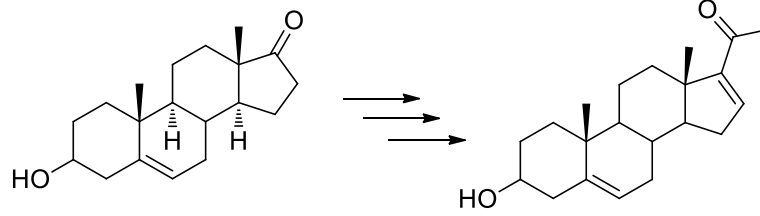
Şekil 1.12. Steroitin yükseltgenme reaksiyonu

DHEA ve $\text{CH}_3\text{-MgBr}$ 'ün fazlası ile yapılan reaksiyon sonucu *17-metil* türevi hazırlanabilir daha sonra Oppenauer yükseltgenmesi ile C-3 hidroksili bir karbonil grubuna dönüştürülür buna bağlı olarak B halkasında bulunan çift bağ konjugasyon sebebiyle yer değiştirir. Aynı yöntem Grignard reaktifi *etinin lityum* ile değiştirilerek *17-etinil* türevini hazırlamak için kullanılır. Reaksiyon şeması Şekil 1.13'de gösterilmiştir.



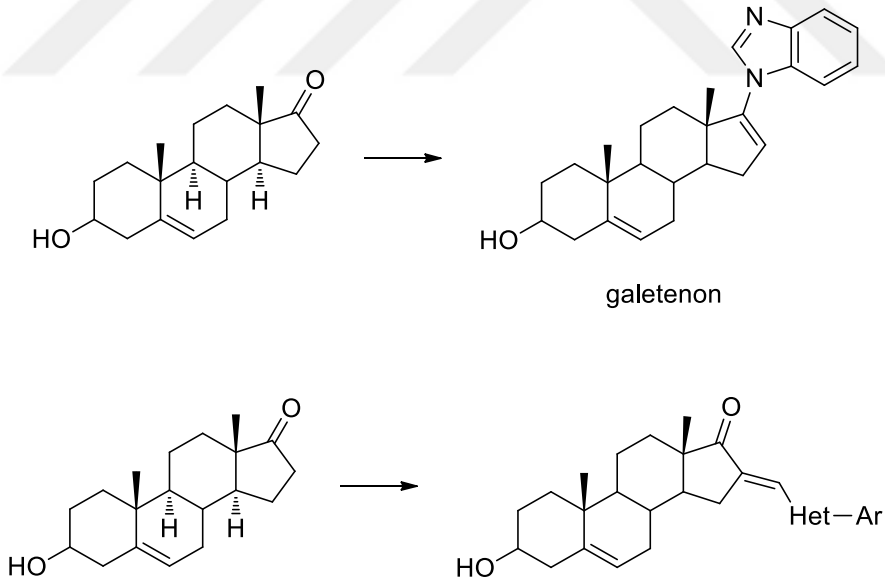
Şekil 1.13. Steroitin *17-metil* türevi sentez reaksiyonu

DHEA ile asetik asitin içinde çözünmüş KCN'nin reaksiyonu sonucu bir imin bileşiği oluşur ve bu bileşiğin siyanohidrin dehidrasyonunu için ürüne $\text{CH}_3\text{-MgBr}$ eklenerek 16-dehidropregnenolone bileşiği elde edilir (Şekil 1.14).



Şekil 1.14. Steroitin 17-açıl türevi sentez reaksiyonu

Birçok heterosiklik yapı içeren DHEA sentezlenmiş ve bunların biyolojik aktiviteleri açıklanmıştır. Örneğin 17 konumunda heteroaril grubunun olması ile *galetenon* (Şekil 1.15), 16 konumundaki metin köprüsü vasıtasıyla heteroaril (Şekil 1.15) oluşumu literatürde tarif edilmiştir[23,24].

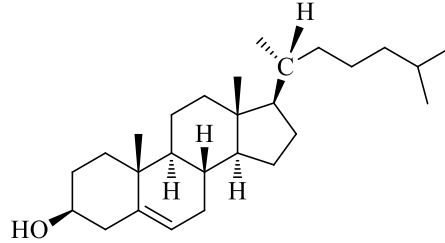


Şekil 1.15. Steroitin heteroaril sentez reaksiyonu

1.1.2. Kolesterol

Kolesterol (Şekil 1.16) vücudun düzenli çalışabilmesi için gereken, yaşamsal bir bileşiktir ve hücre duvarının yapı taşlarıdır. Özellikle sinir sistemi omurilik ve beyin sistemi

için gereklidir. Ayrıca diğer steroidlerin özellikle cinsiyet hormonlarının vücuttaki biyolojik üretiminde kullanılan kimyasal bir yapıdır. Bunun yanı sıra yüksek kolesterol düzeyi kalp krizine ve damar tıkanıklığına yol açar. Yetişkin bir insanda bulunması gereken kolesterol yaklaşık 150 gramdır.



Şekil 1.16. Kolestrolün kimyasal yapısı

Safra asitlerini üretmek içinde kolesterole ihtiyaç duyarız. Yediğimiz yağların vücutta parçalanmasına anahtar kimyasal olan safra asitleri aynı zamanda vücuttaki kalsiyumu kemik yapımında kullanılabilecek hale getirebilmek için ihtiyaç duyulan D vitamininin oluşumunda sağlar.

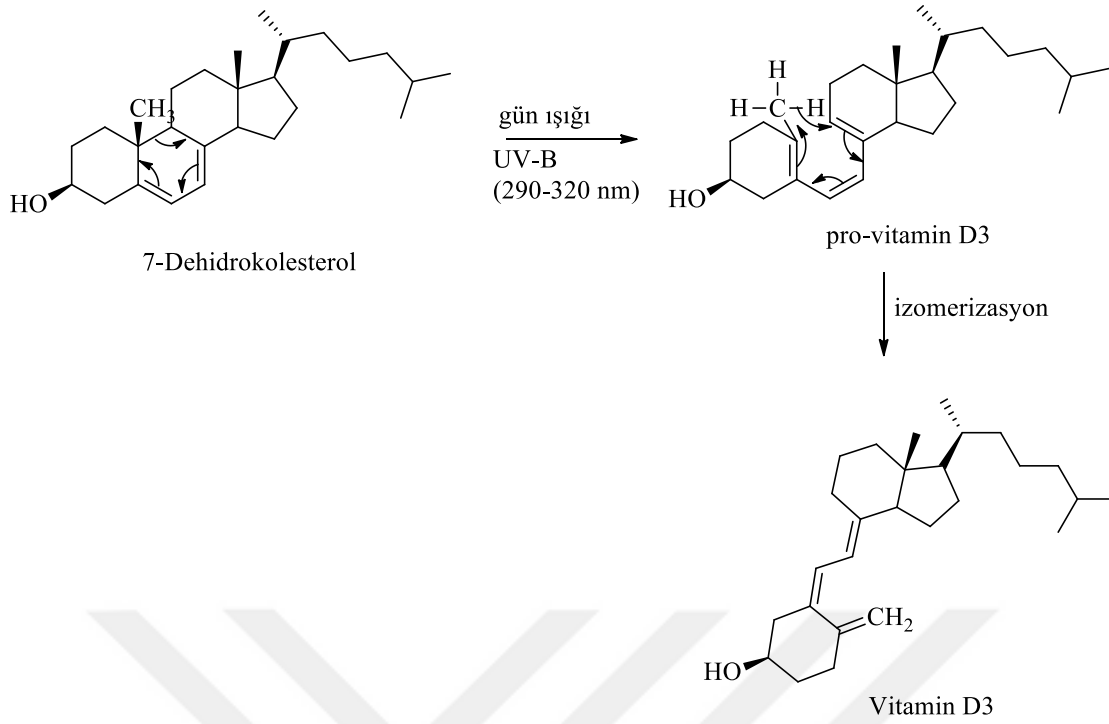
Kolesterolün çok az bir kısmı yiyeceklerden gelir. Vücudumuz, özellikle karaciğerimiz bir günde yaklaşık 1 gram kolesterol üretir ki bu miktar yüksek kolesterolü yiyeceklerin sağlayacağından dört kat daha fazladır.

Yüksek kolesterol seviyeli insanların beslenmelerine dikkat etmeleri gerekir. Çünkü kolesterolün ürettiği safra asitleri yağların sindirimi için kullanılır. Aşırı yağ alımı safra asidi üretimini uyarır, buna bağlı olarak kolesterol fazladan sentezlenmeye ihtiyaç duyulur ve böylece kandaki kolesterol oranı yükselir. Bu nedenle düşük yağ içerikli ve kolesterolsüz dengeli diyetler, önerilen kolesterol düzeyinin korunmasına yardımcı olur[19].

1.1.3. D vitamini

Vücudumuzdaki fosfor ve kalsiyum düzeyinin ayarlanmasında çok önemli rol oynayan D vitamini vücudumuz içerisinde üretilmektedir. D vitamininin üretimi için başlangıç maddesi kolesteroldür ve bunun yanında gerekli olan bileşen güneş ışınlarıdır[19].

D vitaminleri aynı zamanda deri dokularında bulunan 7-dehidrokolesterol'den elde edilen steroidlerin bir diğer grubudur. 7-dehidrokolesterol fotokimyasal reaksiyon sonucu vitamin D₃'e dönüştürülür. Bu reaksiyon iki basamakta gerçekleşir (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Kolestrolden Vitamin D3 elde reaksiyon mekanizması

Vitamin D₃ bağırsaklarda Ca⁺² in emilimi ve buna bağlı olarak sağlıklı kemik büyümesi için gereklidir. Vitamin D₃'ün vücuttaki yetersizliği kemik hastalığına yol açar[21].

1.1.4. Adrenokortikal Hormonlar

Adrenokortikal hormonlar adrenal korteks yani böbrek üstü bezleri tarafından salgılanır ve psikolojik açıdan önemli bir steroidtir[25]. *Kortizol* ve *kortizon* bunların bazılarıdır ve molekül yapılarındaki tek fark 11 konumunda kortizonun keto grubu kortizolün ise hidroksil grubu bulundurmasıdır. *Kortizol* ve *kortizon*'ün kimyasal yapısı Şekil 1.18'de gösterilmiştir.



Şekil 1.18. Kortizon ve Kortikol kimyasal yapısı

Adrenokortikal steroidler büyük oranda biyolojik aktiviteye sahiptirler. Protein, karbonhidrat ve lipid metabolizması adrenokortikal hormonlar tarafından düzenlenir. Kortizon aynı zamanda iltihaplı deri hastalıklarını, iltihaplı romatizma (romatoidartrit) hastalıklarını ve astım hastalığını tedavi etmede kullanılır[21].

1.1.5. Cinsiyet Hormonları

Memelilerde üreme işleminden sorumlu olan kimyasal yapılar cinsiyet hormonları olarak bilinirler. Bu yapılar Estrojenler (kadın cinsiyet hormonları), Androjenler (erkek cinsiyet hormonları) ve Progesteronlar (hamilelik hormonları) olmak üzere üç sınıfta kategorize edilir. Bu bileşiklerin biyolojik aktiflikleri ve yapıları birbirinden farklıdır[23].

1.1.5.1 Estrojenler

Önemli bir estrojen olan *estron*, ABD'deki Louis Üniversitesi'nden Edward Doisy ve Almanya'daki Göttingen Üniversitesi'nden Adolf Butenandt tarafından birbirinden bağımsız olarak yapmış oldukları çalışmalarda hamile kadınların idrarından ilk izole edilen hormondur. Daha sonra Doisy etkili bir estrojen olan *estradiol*'ü izole etmek için dişi domuz yumurtasını ekstrakte etti ve başarılı oldu. Fakat yalnızca 12 mg *estradiol* elde etmek için 4 ton dişi domuz yumurtası kullandı. *Estradiol* gerçek bir dişi seks hormonu olmasına karşın *estron*, salgılanan *estradiol*'ün metabolize olmuş halidir[21]. *Estron* ve *estradiol*'ün kimyasal yapısı Şekil 1.19'da gösterilmiştir.



Şekil 1.19. Estron ve Estradiolün kimyasal yapısı

1.1.5.2 Androjenler

İlk androjen olan *androsteron* Butenandt ve Kurt Tscherning tarafından 1931 yılında 15000 erkek idrarını ekstrakte ederek 15 mg olarak elde etmişlerdir. Hollanda'da Ernest Laquer

boğanın testisinden *testosteron*'u (Şekil 1.20) elde ettikten sonra gerçek erkek cinsiyet hormonunun *testosteron* olduğunu ve *androsteron*'un (Şekil 1.20) metabolize olmuş şekli olduğu anlaşıldı.

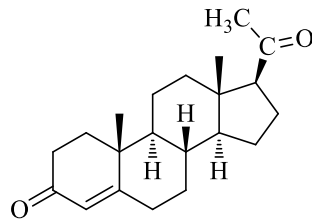


Şekil 1.20. Androsteron ve Testosteronün kimyasal yapısı

Erkeklik ve dişiliği düzenleyen hormonlar olan *testosteron* ve *estradiolün* kimyasal yapılarına bakıldığında aralarında çok az farklılık olduğu görülür. *Testosteronun* A-B halka kaynaşmasında var olan açıl metil grubu *estradiolde* yoktur. *Testosteronun* A halkası α,β -doymamış bir keto grubu iken *estradiol* 'ün A halkası aromatik bir yapı olan fenoldür[21].

1.1.5.3. Progestin

Diğer adı hamilelik hormonu olan *progestin* adet sirkülasyonu sürecinde geliştirilen kadın cinsiyet hormonudur. En önemli *progistin*, *progesterondur* (Şekil 1. 21) ve bunu *corpus luteum* adı verilen yumurta hücresinin parçalanmasından kalan kalıntılardan salgılanır. Bu hormon yumurta döllendikten sonra rahim astarında tutunmasını sağlar ve hamilelik boyunca salgılanması gerekir.

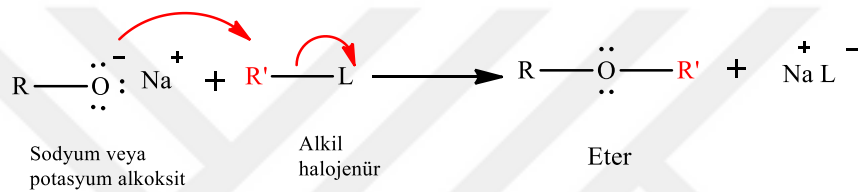


Şekil 1.21. Progesteronün kimyasal yapısı

Progesteron aynı zamanda gebelik dönemindeki kadının yumurtlamasını engelleyip hamile iken tekrar hamile kalmasını önleyen hormondur[21].

1.2. Williamson Eter Sentezi

Williamson eter sentezi yöntemi bir nükleofilik yer değiştirme tepkimesidir. Bu sentezde bir alkoksit ile bir alkil halojenür kullanılarak eter elde edilir. Şekil 1.22’de gösterildiği gibi tepkimede ilk olarak alkol sodyum metali veya sodyum hidrür ile tepkimeye girerek alkoksite dönüştürülür. Daha sonra ortama alkil halojenür eklenir. Tepkime genellikle S_N2 mekanizmasına göre ilerler[26].



Şekil 1.22. Eter sentezi reaksiyon mekanizması

S_N2 tepkimelerini sınırlandıran kurallar burada da geçerlidir. Çok kuvvetli baz olan alkoksitler sterik engeli olmayan birincil alkil (veya metil) halojenürler ile en iyi sonucu verirler. Diğer durumlarda önemli miktarda E2 ürünü oluşur[19].

1.3. Aldol Kondenzasyonu

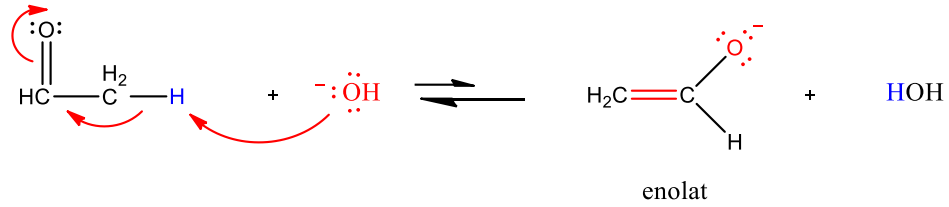
Karbonil grubu kendisine komşu olan α-karbonlarına bağlı hidrojenlerin asitliklerini artırır. Bu α-hidrojenlerin yapıdan uzaklaştırılması, enoller (Şekil 1. 23) ya da onların eşlenik bazı olan enolat iyonları gibi elektronca zengin yapının ortaya çıkmasını sağlar.



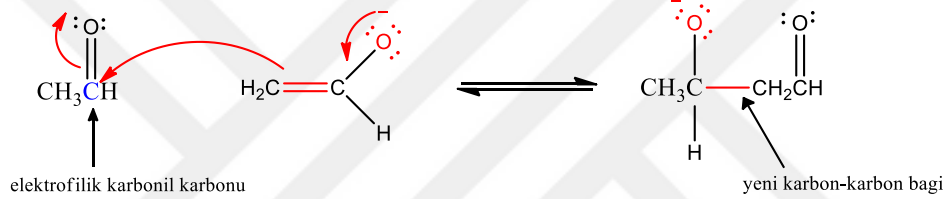
Şekil 1.23. Enolün kimyasal yapısı

Aldol kondenzasyonu enolat iyonları ile karbonil bileşikleri arasında gerçekleşen önemli bir tepkimedir. Bu tepkime hem laboratuvar ortamında hem de doğada karbon-karbon bağları oluşturmak için kullanılır. Tepkime üç basamakta gerçekleşir (Şekil 1.24).

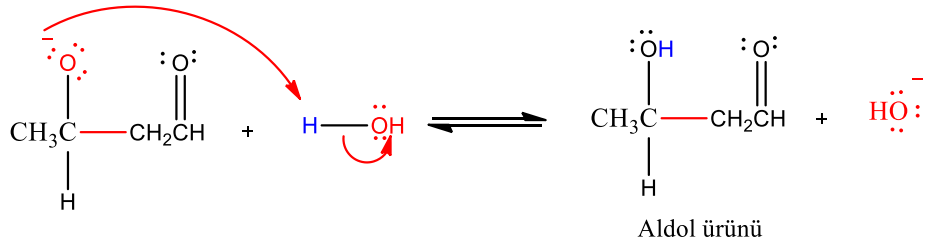
Basamak 1. Enolat oluşumu



Basamak 2. Nükleofilik saldırı



Basamak 3. Protonlanma



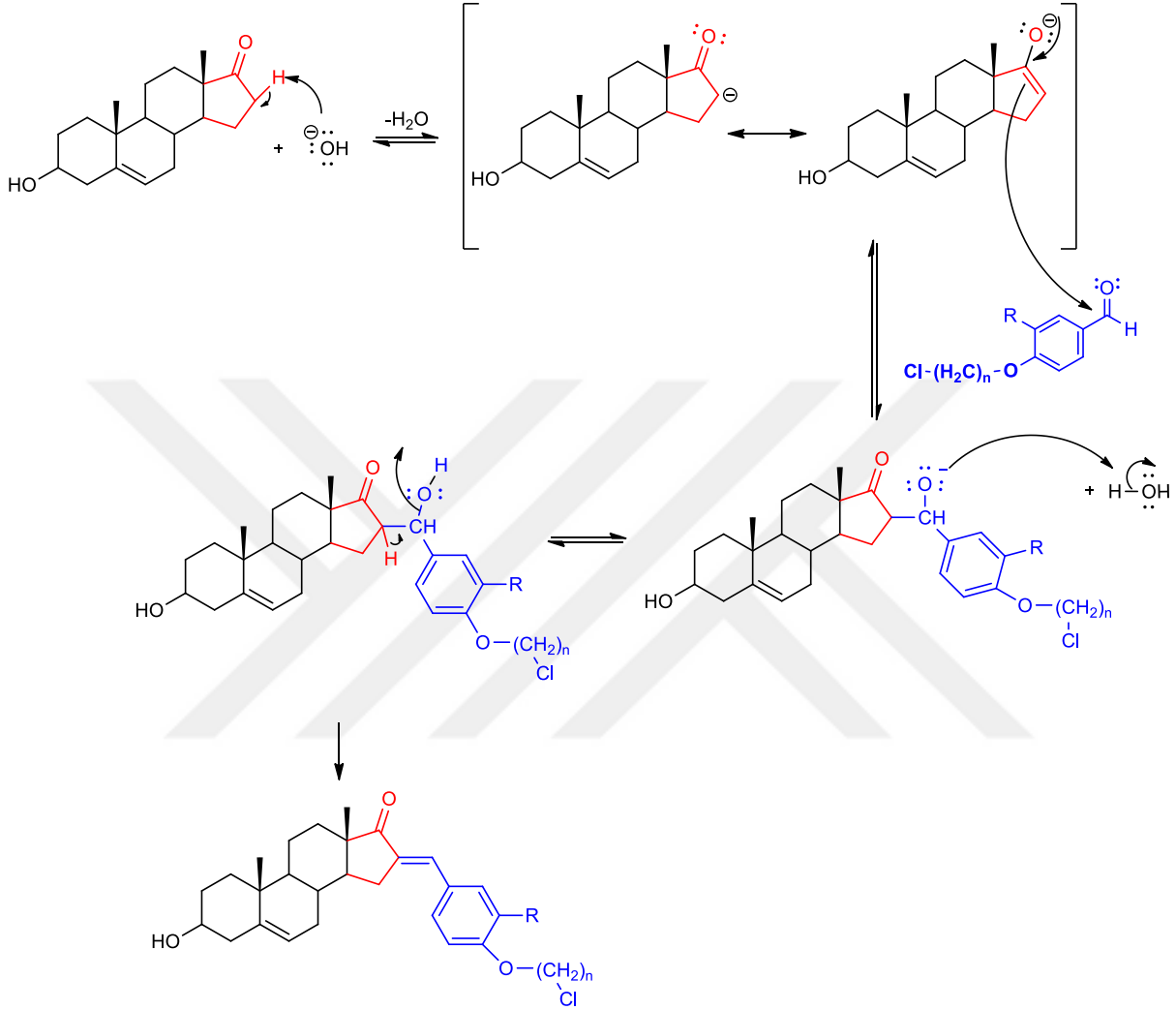
Şekil 1.24. Aldol kondenzasyonu mekanizması

Bu tepkimede hidroksit iyonu bir katalizör olarak görev yaptı. Son iki basamakta dengenin yönü ürünlere doğru kayar. Aldol ürünü %50-60 verimle oluşur ve eğer düşük sıcaklıklarda (5 °C) çalışılırsa tepkime daha ileri gitmez[26].

Reaksiyon mekanizması:

Diğer yandan hem enoller hem de enolat iyonları önemli nükleofillerdir. Halojen, haloalkan, proton ve diğer karbonil bileşikleri gibi elektrofillerle etkileşebilecek özelliktedir.

Ayrıca Aldol Katılma ürünü –OH ve CHO gibi iki önemli fonksiyonel grup içerir. Bütün bu özellikler bu bileşiklerin yeni türlere dönüşmesine imkan sağlar. Bu şekilde kondenzasyon bileşikleri bir çok yeni ürüne dönüştürülebilir (Şekil 1.25).

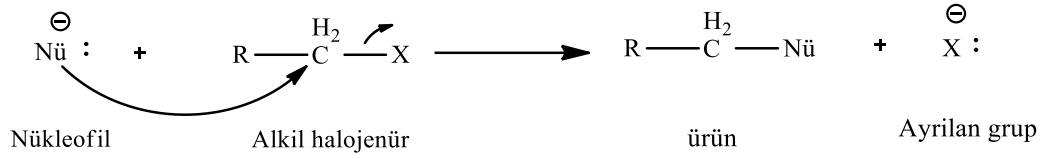


Şekil 1.25. *trans*-DHEA'nın Aldol Kondenzasyonu mekanizması

1.4. Nükleofilik Süstitüsyon Reaksiyonları

Nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları elektronegatif bir atomun veya elektron çekici bir grubun molekülden ayrılması ve yerine başka bir grubun bağlanması sonucu oluşan tepkimelerdir. Reaksiyon sonunda iki grup yer değiştirdiğinden bu reaksiyonlara yer değiştirme reaksiyonu da denir. Nükleofilik süstitüsyon adını, saldırının bir nükleofil tarafından pozitif yüklenmiş karbon atomuna doğru gerçekleşmesi ile alır. Tepkimeler sp^3 hibriti yapmış

(doymuş) karbon atomları üzerinde meydana gelir. Reaksiyonun mekanizması Şekil 1.26'da gösterilmiştir.

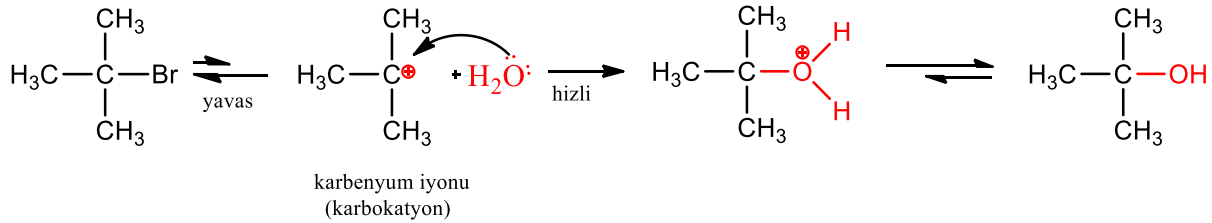


Şekil 1.26. Nükleofilik Süstitüsyon reaksiyonu

Yapılan detaylı araştırmalar sonucunda iki ayrı mekanizmayla nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarının mevcut olduğu belirlenmiştir.

1.4.1. Monomoleküler Süstitüsyon Reaksiyonu S_N1

İki aşamada gerçekleşen bu reaksiyonun birinci aşamasında karbon ile çıkan grup arasındaki bağ kopar, çıkan grup bağ elektronlarını alarak molekülden ayrılır ve karbenyum iyonu oluşur. Ortamda bulunan nükleofilin çıkan grubun ayrılmasında herhangi bir katkısı yoktur. Nükleofil ve oluşan karbenyum iyonu reaksiyona girerek süstitüsyon ürününü oluşturur (Şekil 1.27).

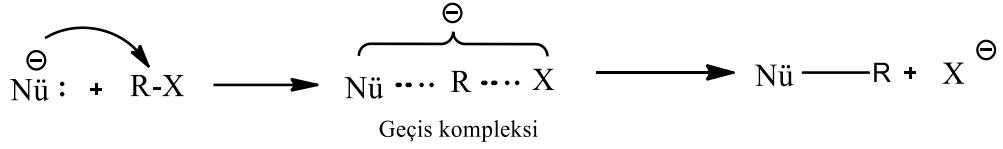


Şekil 1.27. S_N1 reaksiyonu mekanizması

Reaksiyonun moleküleritesi 1 olduğu için bu tür reaksiyonlara S_N1 reaksiyonu denir. Bir reaksiyonun moleküleritesi reaksiyon esnasında geçiş kompleksini oluşturan bileşiklerin sayısını ifade eder.

1.4.2. Bimoleküler Süstitüsyon Reaksiyonları S_N2

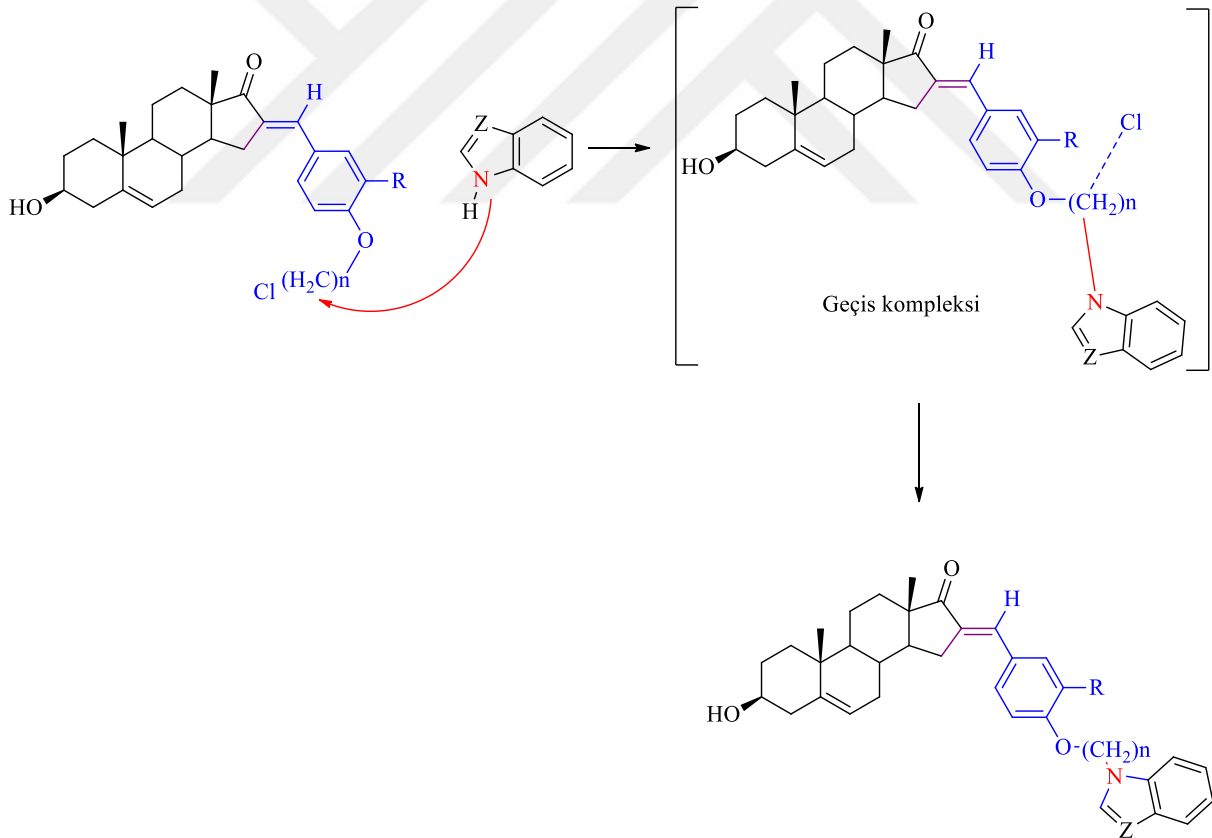
Bu reaksiyonun S_N1 reaksiyonundan farkı tek kademede gerçekleşmesidir. Burada çıkan grubun molekülden ayrılması ve nükleofilin karbon atomuna saldırması aynı anda gerçekleşir.



Şekil 1.28. S_N2 reaksiyonu mekanizması

S_N2 reaksiyonuna göre bir karbenyum iyonu oluşmaz. Çıkan grup ve nükleofilin kısmen karbon atomuna aynı anda bağlı olduğu bir geçiş kompleksi oluşur (Şekil 1.28). Bu geçiş kompleksinin oluşması için R-X grubu ile nükleofilin bir araya gelmesi şart olduğundan reaksiyonun moleküleritesi 2 olur. Bu tür reaksiyonlara S_N2 reaksiyonu denir[26]. 16E-arilidensteroit türevinin S_N2 reaksiyonu mekanizması Şekil 1.29’da gösterilmiştir.

Reaksiyon Mekanizması



Şekil 1.29. 16E-arilidensteroit türevinin S_N2 reaksiyonu mekanizması

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Tartım işlemleri için Denver APX-200 model terazi,
- Kurutma işlemi için NüveEv 018 model vakumlu etüv,
- KFN Neuberger D-79112 model vakum pompası,
- Karıştırma ve ısıtma işlemleri için ARE model manyetik karıştırıcılı ısıtıcı tabla,
- 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 Chem Draw Ultra 12.0 programı,
- Cam malzemeler: deney balonları, mezürler, deney tüpleri, ayırma hunileri, pipetler, bagetler, petri kapları, beherler, huniler, saat camları, erlenmayerler, termometreler
- Soğutucu olarak tuz-buzbanyosu,
- Spatüller, pisetler, damlalıklar, süzgeçkağıtları kullanıldı.

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kurutucular:

Magnezyum sülfat, sodyum sülfat, metalik sodyum, potasyum karbonat ve moleküler elek.

Çözücüler:

Aseton, etil alkol, metil alkol, dietil eter, su, asetonitril, kloroform, petrol eteri, DMSO ve DMF, NMR spektrumlarının alımında CDCl_3 , DMSO-d_6 kullanıldı.

Saflaştırma

Çalışmada kullanılan bütün çözücüler saflaştırılarak kullanıldı. Sentezlenen ürünler uygun çözücülerden kristallendirildi.

Reaktifler:

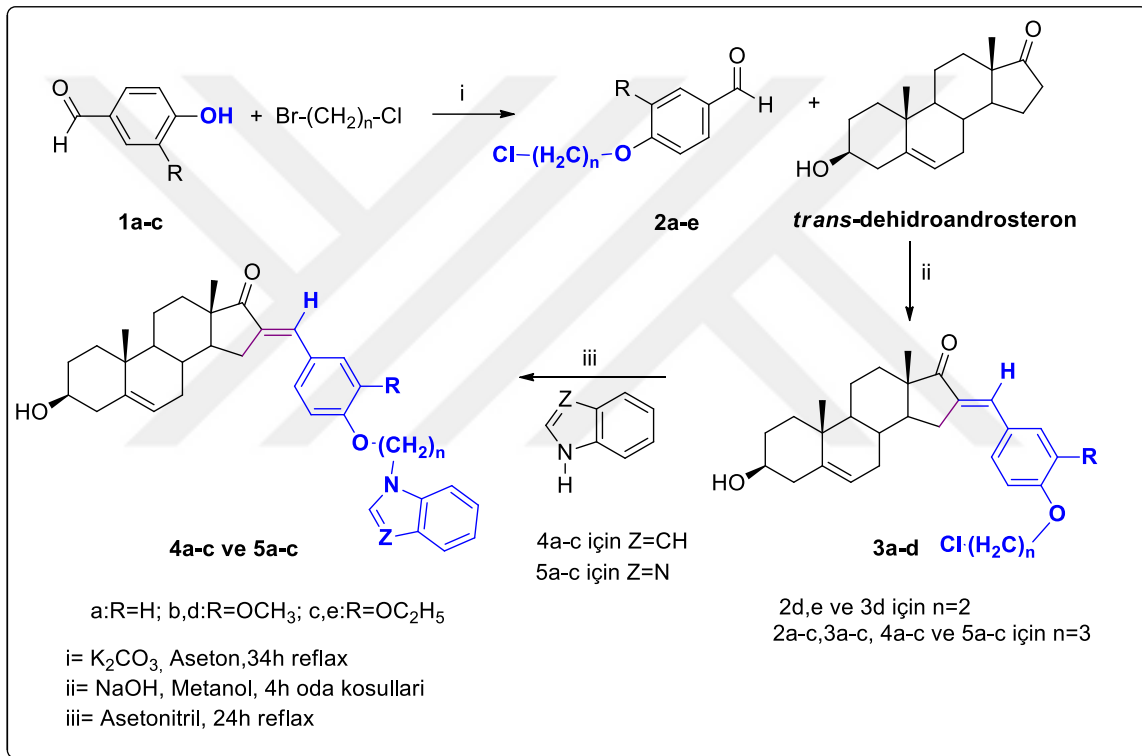
Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasal maddelerin temin edildikleri yerler ve saflık dereceleri Tablo 2.1’de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Bileşik ismi	Ticari Firma İsmi	Saflık derecesi (%)
Dehidroandrosteron	Alfa Aesar	≥97
4-Hidroksi-3-metoksibenzaldehit	Merck	≥99
3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehit	Aldrich	99
4-Hidroksibenzaldehit	Merck	98
1-Brom-2-kloretan	Aldrich	98
1-Brom-3-klorpropan	Aldrich	98
Imidazol	Merck	≥99
Benzimidazol	Alfa Aesar	99
Indol	Merck	≥99
Piridin	Carlo Erba	99
Asetanhidrit	Yerli	
Sodyum hidroksit	Merck	≥99
Potasyum karbonat	Yerli	

Tablo 2.1. Kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firma ve saflık dereceleri

2.3. BİLEŞİKLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ VE YAPISAL ANALİZLERİ

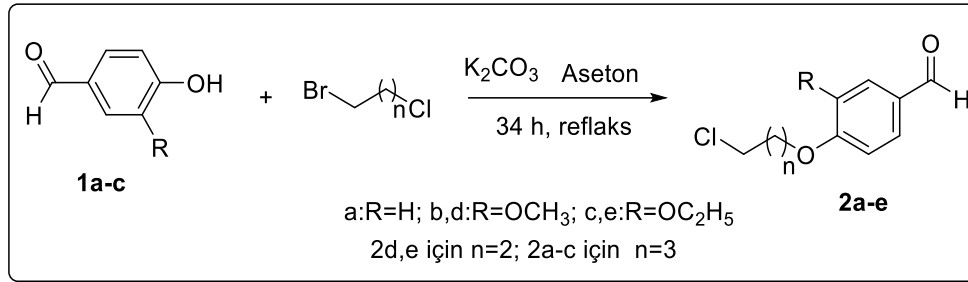
Bu tezde *trans*-dehidroandrosten'in indol ve benzimidazol sübtitüe türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. *trans*-Dehidroeandrosten (DHEA, % 97) saflaştırılmadan alındığı gibi kullanılmıştır. Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak *trans*-dehidroandrosteron ile birlikte dihalojen bileşiği olarak 1-brom-2-kloretan ve 1-brom-3-klorpropan, aldehit bileşiği olarak 4-hidroksibenzaldehit, 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit (vanilin), 3-etoksi-4-hidroksi benzaldehit kullanıldı.



Şekil 2.1. İndol ve Benzimidazol Sübtitüe 16E-Arilidensteroid Türevlerinin Genel Sentezi

Sentezlerin ilk aşamasında, 1-brom-2-kloretan ve 1-brom-3-klorpropan'ın bazik ortamda 3 farklı aromatik aldehit bileşiği (**1a-c**) ile nükleofilik sübtitüsyon reaksiyonundan O-alkillenmiş aromatik aldehit türevleri (**2a-e**) sentezlendi. Bu bileşiklerin *trans*-dehidroandrosteron ile baz katalizli Aldol kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilerek 16E-ariliden steroid türevleri (**3a-d**) elde edildi. **3a-d** bileşiklerinin benzimidazol ve indol gibi aza-heterosiklikleri reaksiyonundan indol sübtitüe steroid (**4a-c**) ve benzimidazol sübtitüe (**5a-c**) bileşikleri sentezlendi. Tez kapsamında sentezlenen farklı aza sübtitüe 16E-arilidensteroid türevlerinin genel sentez aşamaları Şekil 2.1' de verilmiştir.

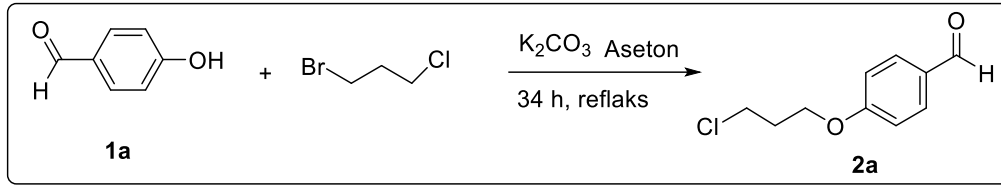
2.3.1. O- Alkillenmiş Aromatik Aldehit Türevlerinin (2a-e) Genel Sentez Yöntemi



Şekil 2.2. O- Alkillenmiş Aromatik Aldehit Türevlerinin Sentezi (2a-e)

25 mL aseton içerisinde 0,304 g susuz K₂CO₃ ve 4-hidroksibenzaldehit türevi (1.00 mmol, **1a-c**) bileşiği eklendikten sonra elde edilen süspansiyona dihalojen bileşiği (1.00 mmol, 1-bromo-3-kloropropan veya 1-bromo-2-kloroetan) ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı 30-34 saat kaynama noktası sıcaklığında karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğutuldu. Çözücü indirgenmiş basınçta döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Yağımsı sarı madde olarak ele geçen O- alkillenmiş aromatik aldehit türevleri uygun çözücünden kristallendirildi.

2.3.1.1. 4-(3-Kloropropoksi)benzaldehit (2a)



Şekil 2.3. 2a Molekülünün Sentezi

Kullanılan reaktifler: (i) Benzaldehit: 13.14 mmol (1.61 g)

(ii): 1-Brom-3-klorpropan: 13.14 mmol (1.3 mL), (iii) K_2CO_3 : 28.94 mmol (4.08 g)

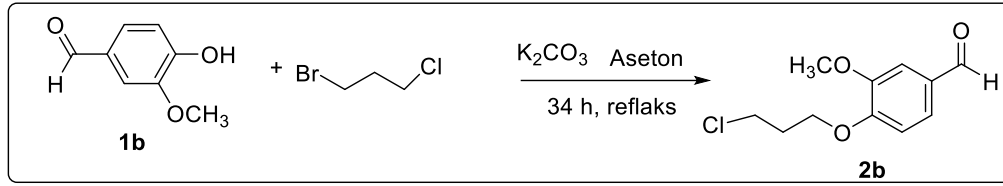
Kapalı formül: $C_{10}H_{11}ClO_2$, verim %: 75.6, erime noktası: 111-114 °C, Saflaştırılan çözücü: etil alkol

FT-IR v max (KBr): 3076 (aromatik C-H gerilmesi), 2965-2824 (alifatik C-H gerilmesi), 2742 (aldehit C-H gerilmesi), 1686 (C=O gerilmesi), 1600 (C=C gerilmesi), 1256 ve 1031 (C-O-C, aromatik gerilmesi, OCH_3 için), 1159 (alifatik C-O-C gerilmesi), 830 (C-Cl gerilmesi);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm): 2.22 (m, 2H, Cl-C-**CH₂**-C-O), 3.71 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_2Cl), 4.14 (t, 2H, $J = 8$ Hz, OCH_2), 6.95-6.97 (2H, d, $J = 8$ Hz, aromatik protonları), 7.77-7.79 (d, 2H, $J = 8$ Hz, aromatik protonları), 9.81 (s, 1H, CHO);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm): 32.2 (C- CH_2 -C), 41.16 (CH_2Cl), 64.65 (OCH_2), 114.42, 114.71, 127.13, 130.22, 131.98, 163.91 (aromatik karbonlar), 190.82 (C=O).

2.3.1.2. 4-(3-Kloropropoksi)-3-metoksibenzaldehit (2b):



Şekil 2.4. 2b Molekülünün Sentezi

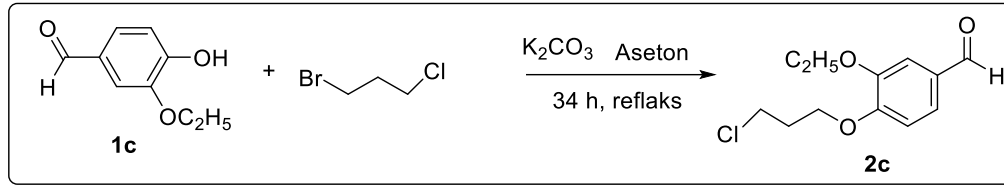
Kullanılan reaktifler: (i) Vanilin: 6.57 mmol (1 g), (ii): 1-brom-3-kloropropan: 6.57 mmol (0.65 mL), (iii) K_2CO_3 : 14.76 mmol (2.04 g), Kapalı formül: $C_{11}H_{13}ClO_3$, Verim%: 63.6, erime noktası: 207-210 °C, Saflaştırılan çözücü: aseton

FT-IR ν max (KBr): 3079 (aromatik C-H gerilmesi), 2961-2833 (alifatik C-H gerilmesi), 2738 (aldehit C-H gerilmesi), 1682 (C=O gerilmesi), 1597 (C=C gerilmesi), 1266 ve 1028 (aromatik C-O-C gerilmesi, OCH_3 için), 1135 (alifatik C-O-C gerilmesi), 729 (C-Cl gerilmesi)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm)= 2.37 (m, 2H, C- CH_2 -C, 2H), 3.82 (t, 2H, $J=8$ Hz, CH_2Cl), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (t, 2H, $J=8$ Hz, OCH_2), 7.03-7.05 (d, 1H, $J=8$ Hz, Ar-H), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.45-7.47-7.49 (dd, 1H, $J_{ab}=2$ Hz, $J_{ac}=1$ Hz, Ar-H), 9.88 (s, 1H, CHO);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm)= 31.93 (C- CH_2 -C), 41.38 (CH_2Cl), 56.02 (OCH_3), 65.47 (Cl-C- CH_2O), 109.24, 111.64, 126.82, 130.27, 149.88, 157.73 (aromatik karbonlar), 191.04 (C=O).

2.3.1.3. 4-(3-Kloropropoksi)-3-etoksibenzaldehit (2c):



Şekil 2.5. 2c Molekülünün Sentezi

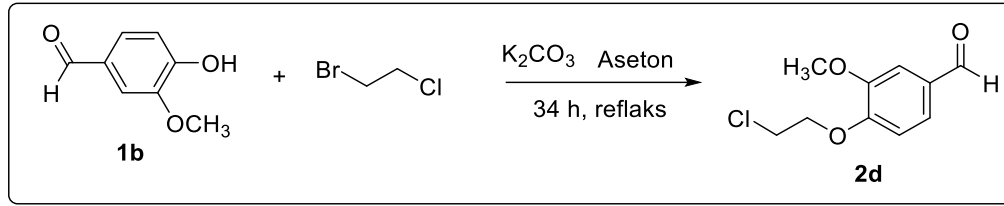
Kullanılan reaktifler: (i) etoksi vanilin: 60.17 mmol (10 g), (ii): 1-brom-3-kloropropan: 60.17 mmol (5 mL), (iii) K_2CO_3 : 135.16 mmol (18.68 g), Kapalı formül: $C_{12}H_{15}ClO_3$, Verim%: 30.8, erime noktası: 69-72 °C, Saflaştırılan çözücü: dietil eter.

FT-IR ν max (KBr): 3079 (aromatik C-H gerilmesi), 2979-2884 (alifatik C-H gerilmesi), 2745 (aldehit C-H gerilmesi), 1683 (C=O gerilmesi), 1596 (C=C gerilmesi), 1268 ve 1032 (=C-O-C, aromatik gerilmesi OCH_3 için), 1129 (alifatik C-O-C gerilmesi), 743 (C-Cl gerilmesi).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm): 1.49 (t, 3H, $J=8$ Hz, CH_3), 2.35 (m, 2H, C- CH_2 -C), 3.81(t, 2H, $J=8$ Hz, CH_2Cl), 4.16 (q, 2H, $J=8$ Hz, OCH_2), 4.27 (t, 2H, $J=8$ Hz, OCH_2 -C-C), 7.02 (d, 1H, $J=1$ Hz, Ar-H), 7.29 (1H, s, Ar-H), 7.42-7.44-7.46 (dd, 1H, $J_{ab}=8$ Hz, $J_{ax}=1$ Hz), 9.86 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm): 14.70 (CH_3), 31.99 (C- CH_2 -C), 41.41 (CH_2Cl), 64.52 (OCH_2 -C), 65.49 (Cl-C- CH_2O), 110.70, 112.08, 126.57, 130.30, 149.27, 153.97 (aromatik karbonlar), 191.04 (C=O).

2.3.1.4. 4-(2-Kloroetoksi)-3-metoksibenzaldehit (2d):



Şekil 2.6. 2d Molekülünün Sentezi

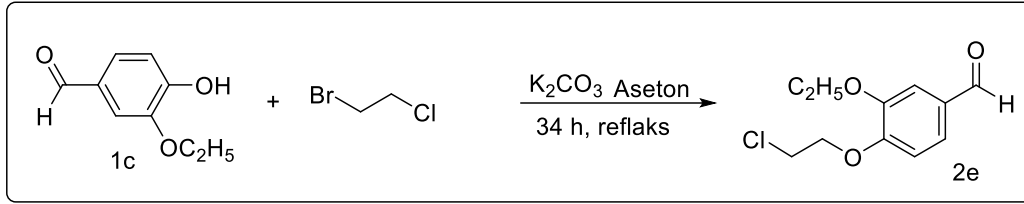
Kullanılan reaktifler: (i) Vanilin: 6.57 mmol (1 g), (ii): 1-brom-2-kloretan: 6.57 mmol (0.55 mL), (iii) K₂CO₃: 14.76 mmol (2.04 g), Kapalı formül: C₁₀H₁₁ClO₃, Verim%: 70.0, erime noktası: 47-49 °C, Saflaştırılan çözücü: dietil eter

FT-IR v max (KBr): 3074 (aromatik C-H gerilmesi), 2927-2825 (alifatik C-H gerilmesi), 2721 (aldehit C-H gerilmesi), 1678 (C=O gerilmesi), 1586 (C=C gerilmesi), 1277 ve 1025 (=C-O-C, aromatik gerilmesi, OCH₃), 1138 (alifatik C-O-C gerilmesi), 733 (C-Cl gerilmesi);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ (ppm): 3.90 (t, 2H, *J*=8 Hz, CH₂-Cl), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.37 (t, 2H, *J*=8 Hz, OCH₂), 7.00 (d, 1H, *J*=4 Hz, Ar-H), 7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.46-7.47 (d, 1H, *J*=4 Hz), 9.87 (1H, s, CHO);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃-d): δ (ppm): 41.93 (CH₂Cl), 56.09 (OCH₃), 68.86 (Cl-C-CH₂O), 109.68, 112.20, 126.46, 130.74, 149.94, 153.01 (aromatik karbonlar), 190.9 (C=O).

2.3.1.5. 4-(2-Kloroetoksi)-3-etoksibenzaldehit (2e):



Şekil 2.7. 2e Molekülünün Sentezi

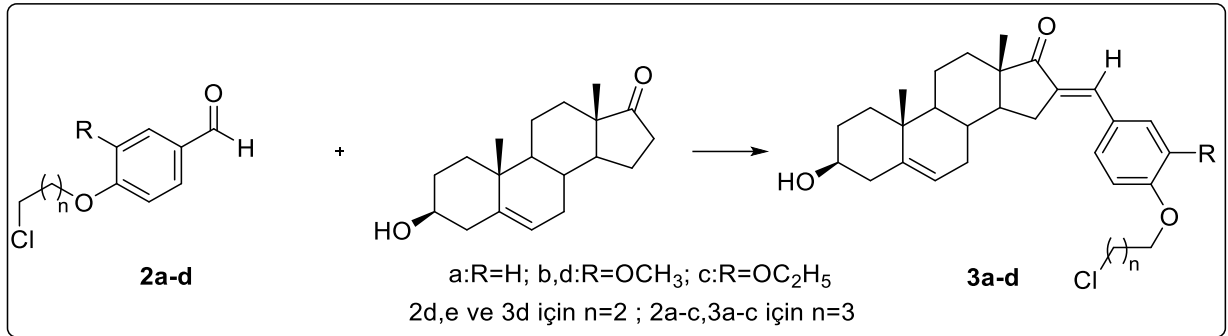
Kullanılan reaktifler: (i) etoksi vanilin: 60.17 mmol (10 g), (ii): 1-brom-2-kloretan: 60.17 mmol (5.49 mL), (iii) K_2CO_3 : 135.16 mmol (18.58 g), Kapalı formül: $C_{11}H_{13}ClO_3$, Verim %: 10.8, erime noktası: 57-59 °C, Saflaştırılan çözücü: etil alkol.

FT-IR ν max (KBr): 3083 (aromatik C-H gerilmesi vibration), 2982-2823 (alifatik C-H gerilmesi vibration), 2757 (aldehit C-H gerilmesi vibration), 1687 (C=O gerilmesi), 1587 (C=C gerilmesi), 1270 and 1030 (=C-O-C, aromatik gerilmesi, OCH_3 için), 1136 (alifatik C-O-C gerilmesi), 842 (C-Cl gerilmesi);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d), δ (ppm): 1.50 (t, 3H, $J=8$ Hz, CH_3), 3.90 (t, 2H, $J=8$ Hz, CH_2Cl), 4.18 (q, 2H, $J=8$ Hz, OCH_2-C), 4.38 (t, 2H, $J=8$ Hz, Ar- OCH_2), 7.03-7.01(d, 1H, $J=8$ Hz, Ar-H) 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.39-7.49 (m, 1H, Ar-H) 9.88 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ -d), δ (ppm): 14.69 (CH_3), 41.35 (CH_2Cl), 64.72 (OCH_2-C), 69.08 (Cl-C- CH_2O), 111.31, 113.02, 126.26, 130.91, 149.44, 153.32, (aromatik karbonlar), 191.00 (C=O).

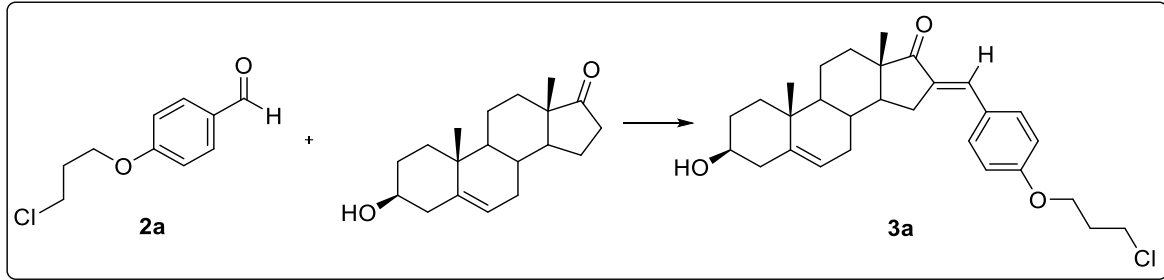
2.3.2. 16E- Ariliden Sübstütü Steroit Türevlerinin (3a-d) Genel Sentez Yöntemi



Şekil 2.8. 16E- Ariliden Sübstütü Steroit Türevlerinin (3a-d) Genel Sentezi

25 mL Metanol içerisinde çözölen *trans*-dehidroandrosteron (2,55 mmol), uygun O-alkillenmiş aromatik aldehit (4,18 mmol, **2a-c**) ve NaOH (1,00 g) karışımı oda sıcaklığında 3-4 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğuk suya dökölerek çöktüröldü ve süzöldü. Oluşan katı, pH=7 olana kadar saf su ile yıkandı. Reaksiyona girmemiş fazla benzaldehit türevi doygun sulu NaHSO₃ çözelti kullanılarak uzaklaştırıldı. Metanol'den kristallendirilen bileşikler karşılık gelen 16E-ariliden steroid türevleri (**3a-d**) olarak izole edildi.

2.3.2.1. 16-((E)-[4-(3-Kloropropoksi)benziliden]-17-oksa-5-androsten-3 β -ol (3a):



Şekil 2.9. 3a Molekülünün Sentezi

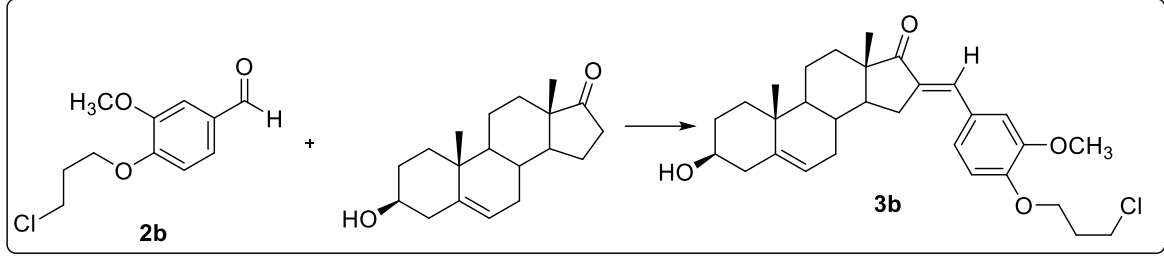
Kullanılan reaktifler: (i) DHEA: 3.99 mmol (1.14 g), (ii): 2a: 9.98 mmol (2.104 g), (iii) NaOH: 37.75 mmol (1.51 g), Kapalı formül: $C_{29}H_{37}ClO_3$, Verim%: 34.1, erime noktası: 83-86 °C. Saflaştırılan çözücü: etil alkol.

FT-IR ν max (KBr): 3394 (O-H gerilmesi), 2956-2858 (alifatik C-H gerilmesi), 1708 (C=O gerilmesi), 1619 (C=C gerilmesi), 1600 (C=C gerilmesi), 1253-1042 (=C-O-C, aromatik gerilmesi, OCH_3 için), 1173 (alifatik C-O-C gerilmesi), 829 (C-Cl gerilmesi);

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm): 1.00 (s, 3H, CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 1.25-2.48 (m, 19H steroid halkasına ait alifatik CH, CH_2 ve ekzosiklik alifatik C- CH_2 -C protonları), 2.86-2.91 (m, 1H, CH), 3.57 (m, 1H, CH-O), 3.77 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_2Cl), 4.19 (t, 2H, $J = 8$ Hz, OCH_2), 5.42 (s, 1H, endosiklik C=CH), 6.97-7.90 (m, 5H, aromatik ve ekzosiklik =CH protonları).

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$ -d), δ (ppm): 14.34, 19.52, 20.44, 29.36, 30.99, 31.17, 31.59, 32.11, 36.74, 37.14, 41.45, 42.22, 47.29, 49.96, 50.33, 64.31, 71.61, 114.72, 114.92, 120.90, 128.50, 130.16, 132.15, 132.87, 133.70, 141.18, 159.58, 210.00.

2.3.2.2. 16-((E)-[4-(3-Kloropropoksi)-3-metoksibenziliden]-17-oksa-5-androsten-3β-ol (3b):



Şekil 2.10. 3b Molekülünün Sentezi

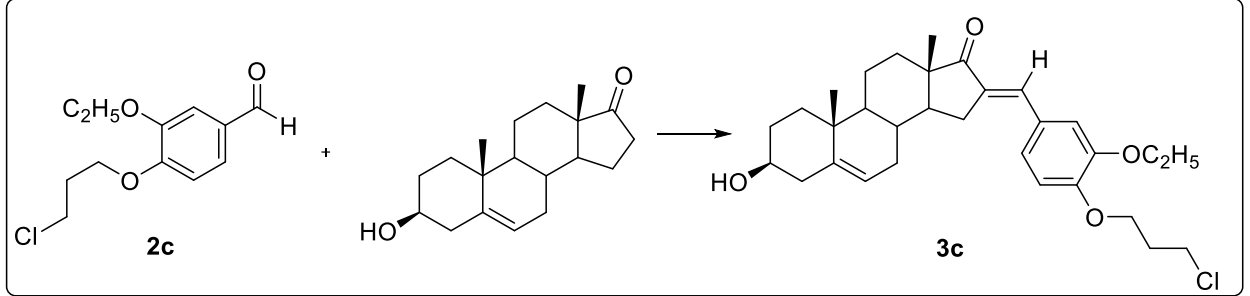
Kullanılan reaktifler: (i) DHEA: 2.55 mmol (0.73 g), (ii): 2b: 4.18 mmol (0.87 g) (iii) NaOH: 25 mmol (1 g), Kapalı formül: $C_{30}H_{39}ClO_4$, Verim %: 14.8, erime noktası: 188-191 °C. Saflaştırılan çözücü: aseton

FT-IR ν max (KBr): 3224 (O-H gerilmesi), 2963-2830 (alifatik C-H gerilmesi), 1709 (C=O gerilmesi), 1624 (C=C gerilmesi), 1594 (C=C gerilmesi), 1262-1057 (=C-O-C, aromatik gerilmesi OCH_3 için), 1142 (alifatik C-O-C gerilmesi), 872 (C-Cl gerilmesi).

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm): 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 1.36-2.50 (m, 17H, steroid halkasına ait alifatik CH, CH_2 ve ekzosiklik alifatik C- CH_2 -C protonları), 2.94-2.88 (m, 1H, CH), 3.57 (m, 1H, CH-O), 3.57 (m, 1H, CH-O), 3.81 (t, 2H, $J=8$ Hz, CH_2Cl), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.25 (t, 2H, $J=8$ Hz, CH_2O), 5.43 (s, 1H, endosiklik C=CH), 6.97-7.41 (m, 4H, aromatik ve ekzosiklik =CH protonları).

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$ -d), δ (ppm): 14.32, 19.51, 20.44, 29.32, 30.96, 31.18, 31.58, 32.09, 36.75, 37.13, 41.54, 42.53, 47.30, 49.96, 50.33, 56.01, 66.47, 71.62, 112.89, 133.92, 120.84, 123.79, 128.98, 133.10, 134.04, 141.22, 149.27, 149.36, 209.79

2.3.2.3. 16-((E)-4-(3-Kloropropoksi)-3-etoksibenziliden)-17-oksa-5-androsten-3 β-ol (3c)



Şekil 2.11. 3c Molekülünün Sentezi

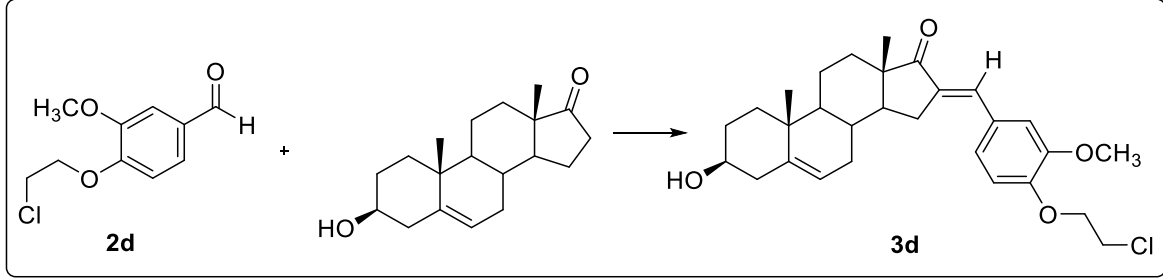
Kullanılan reaktifler: (i) DHEA:7.55 mmol (2.18 g) , (ii) 2c: 28.46 mmol (4.73 g)
(iii) NaOH: 72.5 mmol (2.9 g), Kapalı formül: C₃₁H₄₁ClO₄, Verim%: 33.2, erime noktası:
174-176 °C, Saflaştırılan çözücü: dietil eter.

FT-IR v max (KBr): 3254 (O-H gerilmesi), 2965-2821 (alifatik C-H gerilmesi), 1715 (C=O gerilmesi), 1630 (C=C gerilmesi), 1595 (C=C gerilmesi), 1264-1057 (=C-O-C, aromatik gerilmesi OCH₃ için), 1127 (alifatik C-O-C gerilmesi), 919 (C-Cl gerilmesi).

¹H-NMR: 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 1.37-2.45 (m, 22H, steroid halkasına ait alifatik CH, CH₂ ve ekzosiklik alifatik C-CH₂-C protonları), 3.39 (s, 1H, OH), 3.57 (m, 1H, CH-O), 3.81 (t, 2H, *J* = 8 Hz, CH₂Cl), 4.15-4.10 (q, 2H, *J* = 8 Hz, Ar-OCH₂), 4.23 (t, 2H, *J* = 8 Hz, OCH₂), 5.42 (m, 1H, endosiklik C=CH), 6.97-7.40 (m, 4H, aromatik ve ekzosiklik protonlar).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃-d), δ (ppm): 14.33, 14.88, 19.51, 20.43, 29.33, 30.96, 31.17, 31.59, 32.16, 36.74, 36.74, 37.12, 41.59, 42.22, 47.30, 49.93, 50.31, 64.67, 66.60, 71.61, 113.50, 115.09, 120.85, 123.93, 129.06, 133.17, 133.97, 141.21, 148.08, 148.74, 209.86.

2.3.2.4. 16-((E)-[4-(2-kloroetoksi)-3-metoksibenziliden]-17-oksa-5-androsten-3 β -ol (3d):



Şekil 2.12. 3d Molekülünün Sentezi

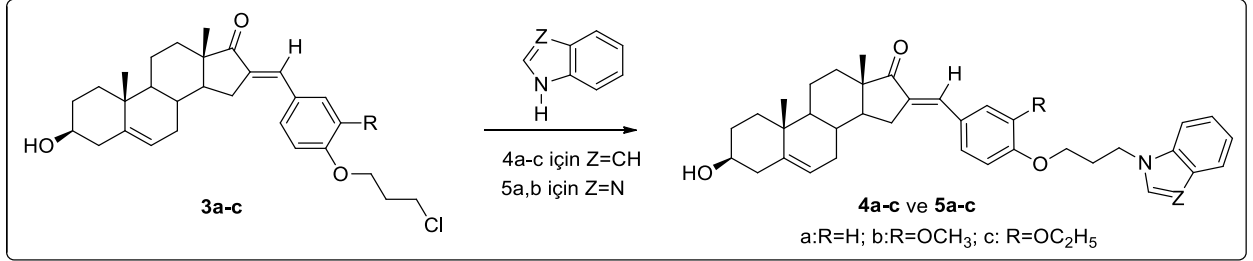
Kullanılan reaktifler: (i) DHEA: 1.8 mmol (0.52 g), (ii) 2d: 4.64 mmol (0.99 g), (iii) NaOH: 17.5 mmol (0.7 g), Kapalı formül: C₂₉H₃₇ClO₄, Verim %:19.8, erime noktası: 163-165 °C. Saflaştırılan çözücü: etil alkol.

FT-IR v max (KBr): 3220 (O-H gerilmesi), 2963-2829 (alifatik C-H gerilmesi), 1710 (C=O gerilmesi), 1626 (C=C gerilmesi), 1595 (C=C gerilmesi), 1263-1044 (=C-O-C, aromatik gerilmesi OCH₃ için), 1141 (alifatik C-O-C gerilmesi), 852 (C-Cl gerilmesi).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃-d): δ (ppm): 1.01 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 1.36-2.49 (m, 17H, alifatik CH ve CH₂ steroid halka protonları), 2.94-2.88 (m, 1H, CH), 3.58 (m, 1H, CH-O), 3.89 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH₂Cl), 3.93 (s, OCH₃, 3H), 4.35 (t, 2H, $J = 8$ Hz, OCH₂), 5.44 (s, 1H, endosiklik C=CH), 6.96-7.41 (m, 4H, aromatik ve ekzosiklik protonlar).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃-d), δ (ppm): 14.31, 19.50, 20.43, 29.30, 30.96, 31.18, 31.17, 31.60, 36.75, 41.49, 42.22, 47.31, 49.92, 50.32, 56.12, 69.06, 71.62, 113.77, 114.28, 120.82, 123.65, 129.75, 132.89, 134.40, 141.22, 148.67, 149.50, 209.74.

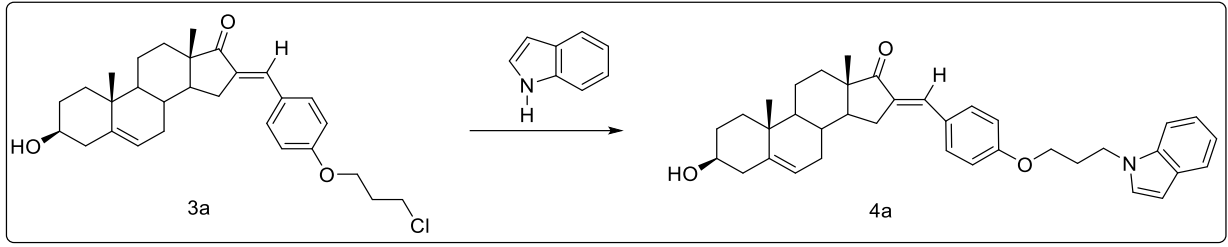
2.3.3. İndol (4a-c) ve Benzimidazol (5a-c) Süstitüe 16E-Ariliden Steroit Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi



Şekil 2.13.İndol (4a-c) ve Benzimidazol (5a-c) Süstitüe Steroit Türevlerinin Sentezi

3a-c (0.426 mmol) bileşiği ve (1.279 mmol) aza-heterosiklik bileşiği (benzimidazol ya da indol) 40 mL asetonitril’de çözüldü. Deney balonundan 30 dakika süresince argon gazı geçirildi ve reaksiyon karışımı kaynama noktası sıcaklığında 24 saat ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı soğuk suya dökülerek çöktürüldü ve süzüldü. Oluşan katı, pH=7 olana kadar saf su ile yıkandı ve sonrasında ham ürün vakumlu etüvde kurutuldu. Kloroform’dan kristallendirilen bileşikler açık sarı renkli (4a-c ve 5a-c) bileşikler olarak izole edildi.

2.3.3.1. 16-((E)-4-[(1H-indol-1-yl)propoksi]benziliden)-17-oksa-5-androsten-3β-ol (4a)



Şekil 2.14. 4a Molekülünün Sentezi

Kullanılan reaktifler: (i) 3a: 0.426 mmol (0.2 g); (ii): indol: 1.28 mmol (0.15 g);

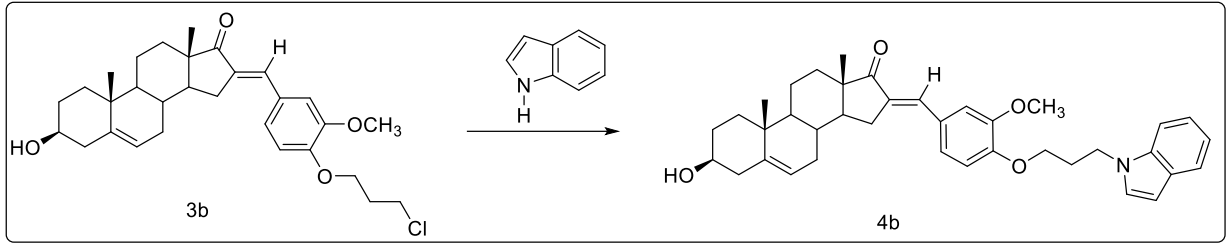
Kapalı formül: $C_{37}H_{43}NO_3$, Verim %: 48; erime noktası: viskozitesi yüksek sıvı, saflaştırılan çözücü: etil alkol.

FT-IR ν max (KBr): 3605-3088 (OH gerilmesi), 2966-2868 (alifatik C-H gerilmesi), 1704 (C=O gerilmesi), 1621 (C=C gerilmesi) ve 1598 (C=C gerilmesi), 1567 (C=C gerilmesi), 1250 (C-O-C gerilmesi), 1174 (C-O-C gerilmesi).

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm): 1.00 (s, 3H, steroid CH_3), 1.11 (s, 3H, steroid CH_3), 1.12-2.48 (m, 20H, steroid CH ve CH_2 ve ekzosiklik alifatik C- CH_2 -C), 3.79 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_2 -O), 3.57 (m, 1H, CH-O) 4.19 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_2 -N), 5.43 (s, 1H, endosiklik =CH), 6.62-8.31 (m, 11H, aromatik CH ve ekzosiklik =CH protonları).

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$ -d), δ (ppm): 14.34, 19.51, 20.45, 29.36, 29.75, 30.96, 31.17, 31.59, 32.11, 36.74, 37.13, 41.44, 42.22, 47.30, 49.96, 50.34, 64.32, 71.64, 76.75, 102.61, 111.05, 114.72, 119.80, 120.74, 120.93, 121.98, 124.17, 128.51, 132.15, 132.88, 133.70, 141.16, 159.59, 210.01.

2.3.3.2. 16-((E)-4-((1H-indol-1-il)propoksi)-3-metoksibenziliden)-17-oksa-5-androsten-3β-ol (4b)



Şekil 2.15. 4b Molekülünün Sentezi

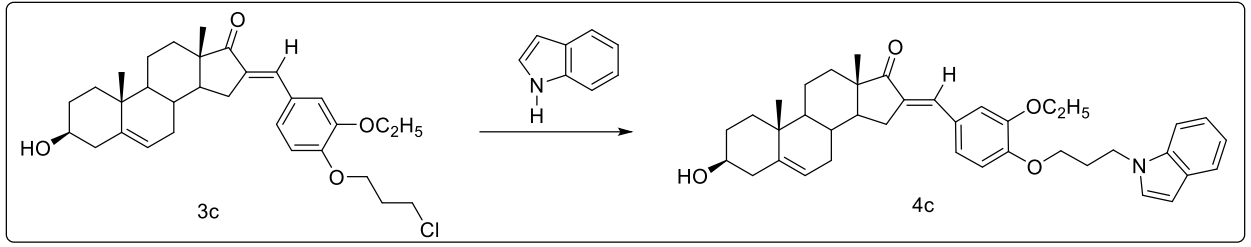
Kullanılan reaktifler: (i) 3b: 0.4 mmol (0.2 g) (ii) indol: 1.19 mmol (0.4 g)

Kapalı formül: $C_{38}H_{45}NO_4$, Verim %:32.8 erime noktası: 172-175 $^{\circ}C$, saflaştırılan çözücü: kloroform.

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm): 1.00 (s, 3H, steroid CH_3), 1.10 (s, 3H, steroid CH_3), 1.26-2.50 (m, 19, steroid CH ve CH_2 ve ekzosiklik C- CH_2 -C), 2.88-2.94 (m, 1H, CH) 3.60 (m, 1H, CH-O), 3.81 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_2 -O), 3.92 (s, 3H, OCH_3) 4.25 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_2 -N), 5.43 (s, 1H, endosiklik =CH), 6.57 (s, 1H, ekzosiklik =CH), 6.96- 7.70 (m, 9H, aromatik CH)

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$ -d), δ (ppm): 14.34, 19.52, 20.44, 29.33, 30.96, 31.17, 31.57, 31.60, 32.07, 36.75, 37.12, 41.57, 42.22, 47.32, 49.94, 50.31, 56.01, 65.44, 71.64, 102.63, 111.03, 112.82, 113.87, 119.81, 120.74, 120.86, 121.99, 123.78, 124.15, 128.95, 133.12, 134.03, 141.20, 149.23, 149.34, 210.01.

2.3.3.3 16-(E-4-((1H-indol-1-il)propoksi)-3-etoksibenziliden)-17-okza-5-androsten-3β-ol (4c)



Şekil 2.16. 4c Molekülünün Sentezi

Kullanılan reaktifler: (i): 3c: 0.29 mmol (0.15 g) (ii): indol: 0.3 mmol (0.1 g)

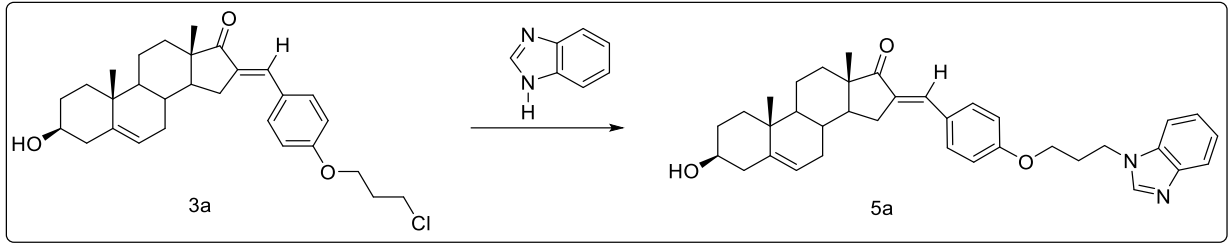
Kapalı formül: $C_{39}H_{48}NO_4$, Verim %: 45, erime noktası : 130-134 °C,

Saflaştırılan çözücü : etil alkol

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$ -d): δ (ppm): 1.00 (s, 3H, steroid CH_3), 1.10 (s, 3H, steroid CH_3), 1.26-2.50 (m, 19, steroid CH ve CH_2 ve ekzosiklik C- CH_2 -C), 1.32 (t, 3H, $J = 8$ Hz, CH_3 -C), 2.88-2.93 (m, 1H, CH) 3.56 (m, 1H, CH-O), 3.81 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_2 -O), 4.10 (s, 3H, OCH_3) 4.25 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_2 -N), 5.43 (s, 1H, endosiklik =CH), 6.59 (s, 1H, ekzosiklik =CH), 6.97- 7.70 (m, 9H, aromatik CH)

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$ -d), δ (ppm): 11.06, 14.32, 14.88, 19.50, 20.43, 29.33, 31.18, 31.60, 32.17, 36.75, 37.13, 41.57, 42.23, 47.31, 49.94, 50.32, 64.69, 65.62, 71.64, 102.62, 111.03, 113.54, 115.72, 119.80, 120.74, 120.86, 121.98, 123.93, 124.14, 127.84, 129.07, 133.17, 133.98, 135.77, 141.21, 148.70, 149.76, 209.86.

2.3.3.4. 16-((E)-4-((1H-benzimidazol-1-il) propoksi)-3-benziliden)-17-oksa-5-androsten-3β-ol (5a)



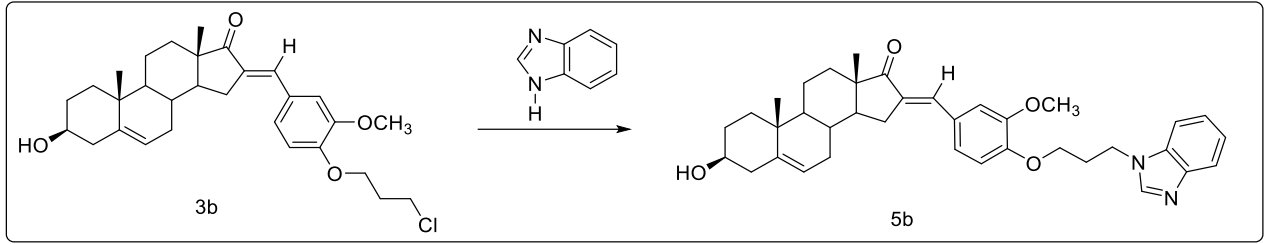
Şekil 2.17. 5a Molekülünün Sentezi

Kullanılan reaktifler: (i) 3a: 0.426 mmol (0,2 g) (ii): benzimidazol:1,279 mmol (0,152 g), Kapalı formül: C₃₆H₄₂N₂O₃, Verim%: 25.7, erime noktası: 105-106 °C, saflaştırılan çözücü: etil alkol.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃-d): δ (ppm): 1.00 (s, 3H, steroid CH₃), 1.10 (s, 3H, steroid CH₃), 1.29-2.46 (m, 19H, steroid CH ve CH₂ ve ekzosiklik C-CH₂-C), 2.88-2.92 (m, 1H, CH), 3.79 (t, 2H, *J* = 8 Hz, CH₂-O), 3.58 (m, 1H, CH-O), 4.19 (t, 2H, *J* = 8 Hz, CH₂-N), 5.44 (s, 1H, endosiklik =CH), 6.96-9.05 (m, 10H, ekzosiklik ve aromatik CH protonları).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃-d), δ (ppm): 14.20, 19.19, 20.27, 29.26, 30.72, 31.08, 31.08, 32.01, 36.58, 37.13, 41.36, 42.22, 47.41, 48.12, 49.78, 49.97, 50.51, 64.28, 71.64, 76.75, 114.08, 114.78, 115.30, 120.93, 121.62, 127.85, 126.11, 126.68, 128.46, 132.24, 132.96, 133.70, 135.70, 141.22, 159.78, 209.98.

2.3.3.5. 16-(E-4-((1H-benzimidazol-1-il) propoksi)-3-metoksibenziliden)-17-oksa-5-androsten-3β-ol (5b)



Şekil 2.18. 5b Molekülünün Sentezi

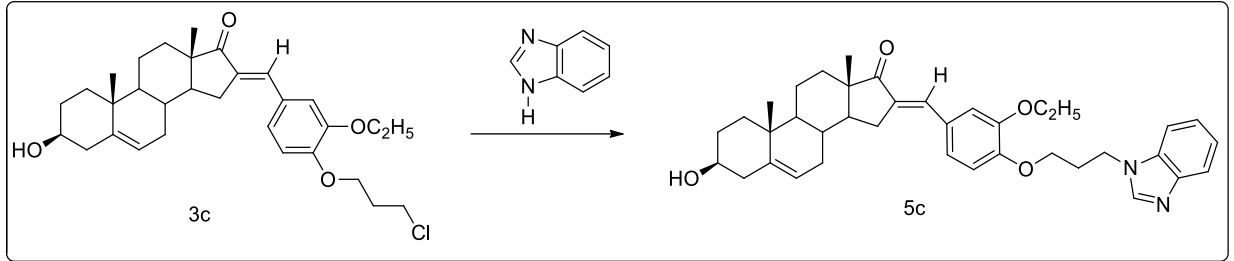
Kullanılan reaktifler: (i): 3b: 0.4 mmol (0.2 g) (ii):benzimidazol: 1.19 mmol (0.142 g)

Kapalı formül: C₃₇H₄₄N₂O₄, Verim%: 56.7, erime noktası: 145-146 °C, saflaştırılan çözücü: etil alkol.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃-d): δ (ppm): 1.01 (s, 3H, steroid CH₃), 1.09 (s, 3H, steroid CH₃), 1.12-2.34 (m, 18H, steroid CH ve CH₂ ve ekzosiklik C-CH₂-C), 2.88-2.93 (m, 1H, CH), 3.59 (m, 1H, CH-O), 3.81 (t, 2H, *J*= 8 Hz, CH₂-O), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (t, 2H, *J*= 8 Hz, CH₂-N), 4.52-5.19, (yayvan pik, 1H, OH), 5.43 (s, 1H, *J*= 8 Hz, endosiklik =CH), 6.57 (s, 1H, ekzosiklik =CH), 6.97- 7.72 (m, 7H, aromatik CH), 8.14 (s, 1H, benzimidazol CH).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃-d), δ (ppm): 14.35, 19.52, 20.43, 29.33, 30.95, 31.16, 31.59, 32.06, 36.75, 37.12, 41.56, 42.22, 47.34, 49.94, 50.30, 56.00, 65.44, 71.62, 76.75, 112.82, 113.88, 115.57, 120.84, 123.01, 123.82, 128.91, 133.21, 134.02, 137.50, 140.53, 141.21, 149.22, 149.36, 210.04.

2.3.3.6. 16-((E)-4-((1H-benzimidazol-1-il)propoksi-3-etoksibenziliden)-17-oksa-5-androsten-3 β -ol (5c)



Şekil 2.19. 5c Molekülünün Sentezi

Kullanılan reaktifler: (i) 3c: 0.38 mmol (0.2 g) (ii) benzimidazol: 1.08 mmol (0.13 g)

Kapalı formül: C₃₈H₄₆N₂O₄, Verim %:59.5 erime noktası:119-121 °C, saflaştırılan
çözücü: etil alkol.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃-d): δ (ppm): 1.01 (s, 3H, steroid CH₃), 1.09 (s, 3H, steroid CH₃), 1.26-2.48 (m, 21H, steroid CH ve CH₂ ve ekzosiklik CH₃ ve C-CH₂-C), 2.87-2.93 (m, 1H, CH) 3.60 (m, 1H, CH-O) 3.80 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH₂-O), 4.12 (q, 2H, $J = 8$ Hz, CH₂-O), 4.23 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH₂-N), 5.43 (s, 1H, endosiklik =CH), 6.84- 7.78 (m, 9H, aromatik ve ekzosiklik CH protonları), 8.21 (s, 1H, benzimidazol CH).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃-d), δ (ppm): 14.36, 14.87, 18.47, 19.51, 20.42, 29.33, 31.17, 31.59, 32.15, 36.75, 37.14, 41.56, 42.24, 47.36, 49.93, 50.31, 58.36, 64.71, 66.62, 71.62, 109.91, 113.53, 115.49, 120.82, 123.11, 124.00, 129.01, 133.19, 133.31, 133.97, 134.20, 137.21, 140.60, 141.24, 148.68, 149.79, 210.15.

3. TARTIŞMA-SONUÇ

O-alkillenmiş aromatik aldehit türevlerinden **2a-c** bileşikleri, 1-bromo-3-kloropropan'ın, 4-hidroksibenzaldehid, 3-metoksi-4-hidroksi benzaldehit ve 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehit gibi çeşitli süstitüe aromatik aldehit türevlerinin nükleofilik süstitüsyon reaksiyonundan sentezlendi. **2a,b** ve **3a,b** bileşiklerinin sentezi için literatürde bir yöntem bulunmaktadır. ^[15] Bu yöntemde, **2a,b** bileşikleri, metil etil keton çözücüsü içerisinde ısıtılarak viskoz sıvılar olarak elde edilmiştir ve saflaştırılıp karakterize edilmeden doğrudan bir sonraki basamakta kullanılmıştır. Bu tezde **2a-e** bileşikleri, daha düşük kaynama noktasına sahip bir çözücü olan aseton ile yaklaşık 34 saat ısıtılarak yüksek verimle sentezlendi, karakterize edildi ve bazı fiziksel özellikleri belirlendi. **2a,b** ve **3a,b** bileşikleri literatürde bilinmektedir. Bununla birlikte, **2c-e**, **3c**, **d**, **4a-c** ve **5a-c** bileşikleri bu çalışmada ilk defa sentezlendi.

O-Alkillenmiş aromatik aldehit türevlerinin (**2a-e**) IR spektrumlarında en belirgin değişim fenolik OH gerilme titreşimin kaybolup yerine aromatik ve alifatik C-O-C gerilme titreşimlerinin gözlenmesidir.

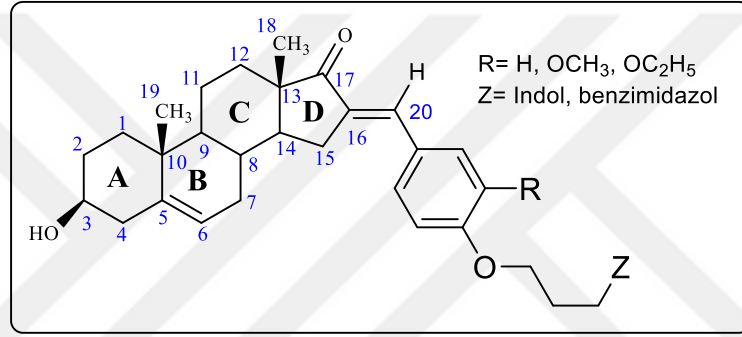
¹ H-NMR spektrumunda;				¹³ C-NMR spektrumunda;			
O- CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -Cl				O- CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -Cl			
2a:	4.4	2.2	3.71	2a:	64.7	32.2	41.2
2b:	4.3	2.4	3.80	2b:	65.5	31.9	41.4
2c:	4.2	2.4	3.80	2c:	64.5	32.0	41.4

ppm'de gözlenmiştir.

trans-Dehidroandosteron'un bazik ortamda oda sıcaklığında 4-(3-kloropropoksi)-3-süstitüe benzaldehitler ile Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonundan 16*E*-benziliden steroidal türevleri (**3a-d**) sentezlendi. Literatürde daha önceki yapılan çalışmalarda, C-16'daki ekzosiklik çift bağın C-17 deki keton grubuna göre konfigürasyonu, X-ışınları difraksiyon analizi ile *E* (*trans*) olarak ile belirlenmiştir. ^{21, 27} Aynı şekilde **4a-c** ve **5a-c** bileşiklerinde de yapılan modifikasyonlardan etkilenmediğinden, ekzosiklik çift bağın konfigürasyonu *E* olarak ifade edilmiştir.

trans-Dehidroepiandrosteron'un kimyasal yapısında çok sayıda CH ve CH₂ protonlarının varlığından dolayı ¹H-NMR spektrumunun 1.0-2.5 ppm aralığı oldukça

karışıktır. Ayrıca sikloheksan ve siklopentan halkalarındaki CH ve CH₂ protonlarının aksiyal ve ekvatoryal konumlarda bulunmaları farklı proton etkileşmelerinden dolayı ¹H-NMR spektrumunu beklenenden çok daha karışık hale getirmektedir. Bu bölgedeki CH ve CH₂ protonlarını ayrı ayrı yorumlama olanağı yoktur. Dolayısı ile bu tezde ¹H-NMR spektrumu yorumlarında bu bölge protonları toplu olarak verilmiştir. Bu tezdeki sentez çalışmalarındaki modifikasyonlar D halkasındaki C16 karbonundaki α hidrojeni üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu bölgede yapılan değişiklikler steroid halkasının A, B ve C halkalarında bulunan protonların kimyasal kaymalarında küçük değişikliklere yol açmakla birlikte çok ciddi bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür.



Şekil 3.1. 16-(E)-Süstitüe Benziliden-17-okza-5-androsten-3β-ol türevlerinin (3a-c, 4a-c ve 5a-c) kimyasal yapısı ve adlandırmada kullanılan numaralandırma sistemi.

Genel olarak steroid molekülünün C₁₀ ve C₁₃ karbonlarına bağlı CH₃'ler sırasıyla yaklaşık olarak 1.00 ve 1.10 ppm de gözlenmiştir. Stereoit molekülünün A halkasında OH'a bağlı C₃-H hidrojeni bir protona eşdeğer olarak yaklaşık 3.50 ppm'de multiplet olarak gözlemlendi ve bazı ¹H-NMR spektrumlarının integrasyonların alınmasında standart olarak bu sinyal alındı. Endosiklik C₅=C₆-H proton sinyali C₃-H proton sinyalinden daha karakteristiktir. Bu proton yaklaşık olarak 5.50 ppm'de bir protona eşdeğer olarak rezonansa gelmektedir. Bu tezdeki ¹H-NMR spektrumlarının integrasyonun alınmada genellikle bu sinyal referans olarak alınmıştır. Steroit moleküldeki A halkasında 3 no'lu karbona bağlı OH sinyali genel olarak CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan spektrumlarda gözlenmedi.

trans-Dehidroandrosteron ve türevlerinin ¹³C-NMR spektrumu ¹H-NMR spektrumu ile karşılaştırıldığından daha basit olup yorumlanması daha kolaydır. *trans*-Dehidroandrosteron bileşiği 19 adet farklı karbon içermektedir. Bu karbonlar spektrumda üç farklı bölgede gözlenmektedir. Alifatik CH₃ (C₁₈ ve C₁₉), alifatik CH₂ (C₁, C₂, C₄, C₇, C₁₁, C₁₂ ve C₁₅), alifatik CH (C₃, C₈, C₁₄ ve C₉) ve alifatik C (C₁₀ ve C₁₃) karbonları yaklaşık

olarak 15-71 ppm aralığında gözlenmektedir. Steroit'in B halkasındaki C₅-C₆ endosiklik çift bağ karbonları ise sırasıyla yaklaşık olarak 141 ve 121 ppm de gözlenmektedir. C₁₇ keton karbonu ise yaklaşık olarak 210-212 ppm aralığında gözlenmiştir.

3a-c bileşiklerinin indol ve benzimidazol bileşikleri ile reaksiyonundan literatürde bulunmayan yeni **4a-c** ve **5a-c** bileşikleri bu çalışmada sentezlenerek karakterize edilmiştir. Bu sentezlerde heteroaromatik indol ve benzimidazol bileşiklerinin N-H fonksiyonel grubu üzerinde **3a-c** bileşiklerinin C-Cl grubu arasındaki nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarından **4a-c** ve **5a-c** bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumunda C-N bağ oluşumu ve C-Cl bağının kaybolması önemli değişikliklerdir. Bu bağlara ait titreşimler parmak izi bölgesine düştüğünden FT-IR spektrumlarından çok önemli bilgi almak mümkün olmadığından yapı analizleri NMR spektrumları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 16E- ariliden stereoidler (**3a-c**), indol (**4a-c**) ve benzimidazol (**5a-c**) türevlerinin ¹H-NMR spektrumunda C₂₀-H yeni bir sinyal olarak yaklaşık gözlenmiştir. OCH₂ ve CH₂Cl gruplarına ait proton sinyalleri iki protona eşdeğer olarak triplet olarak gözlenmiştir. **4a-c** ve **5a-c** bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumunda ise alifatik O-CH₂ proton sinyalleri yüksek alanda gözlenirken, CH₂-N'ye ait proton sinyalleri daha düşük alanda gözlemlendi. O-C-CH₂-C-N alifatik CH₂ sinyali de steroid protonlarının gözlemlendiği 1.25-2.50 ppm aralığında gözlenmekte olup bu sinyali tek başına değerlendirmek mümkün olmamaktadır. **4a** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda indol halkası C₂-H (α-hidrojeni) ve C₃-H (β-hidrojeni) sinyalleri birbirleriyle eşleşerek sırasıyla 7.52-7.55 ppm ve 6.96-6.99 ppm (J=12 Hz) dublet olarak gözlenirken ¹³C-NMR spektrumunda ise indol halkası C₂ ve C₃ sinyalleri sırasıyla 128.79 ve 102.74 ppm de görüldü.

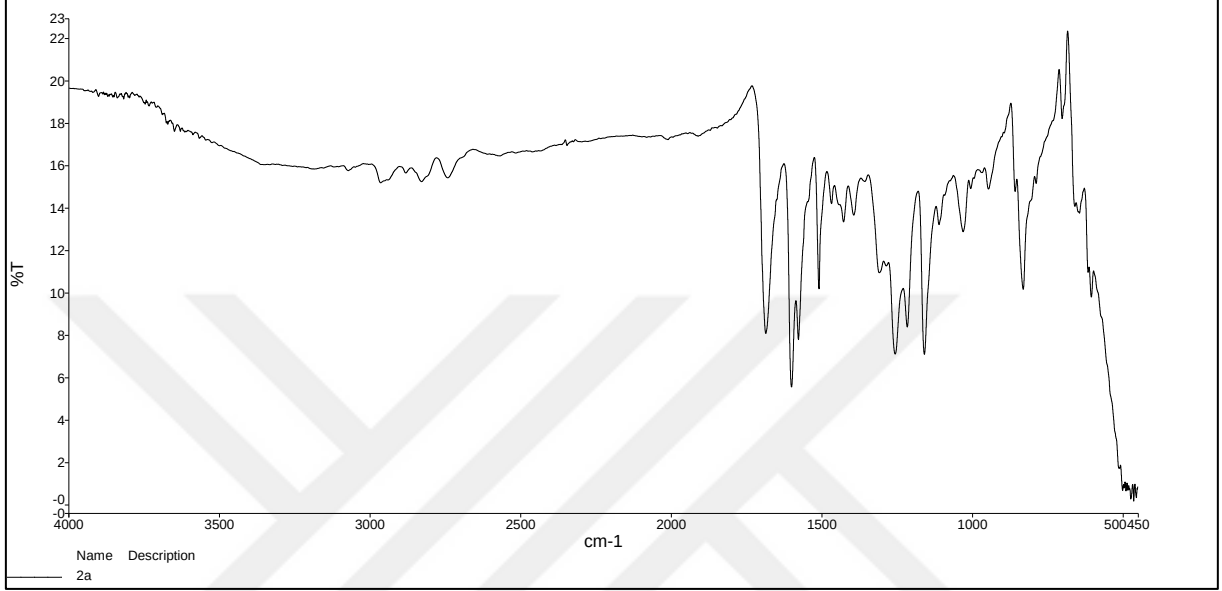
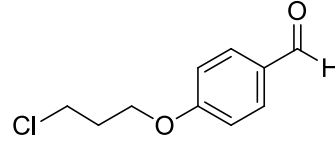
3a-c, **4a-c** ve **5a-c** bileşiklerin ¹H-NMR spektrumunda gözlenen bazı karakteristik sinyallerin değerleri aşağıda verilmiştir.

	O-CH ₂ -C-CH ₂ -Cl	O-CH ₂ -C-CH ₂ -N	O-CH ₂ -C-CH ₂ -N
3a:	4.20 - 3.77	4a:	3.79 - 4.19
3b:	4.25 - 3.81	4b:	3.81 - 4.25
3c:	4.23 - 3.81	4c:	3.80 - 4.25
		5a:	3.79 - 4.19
		5b:	3.81 - 4.25
		5c:	3.81 - 4.25

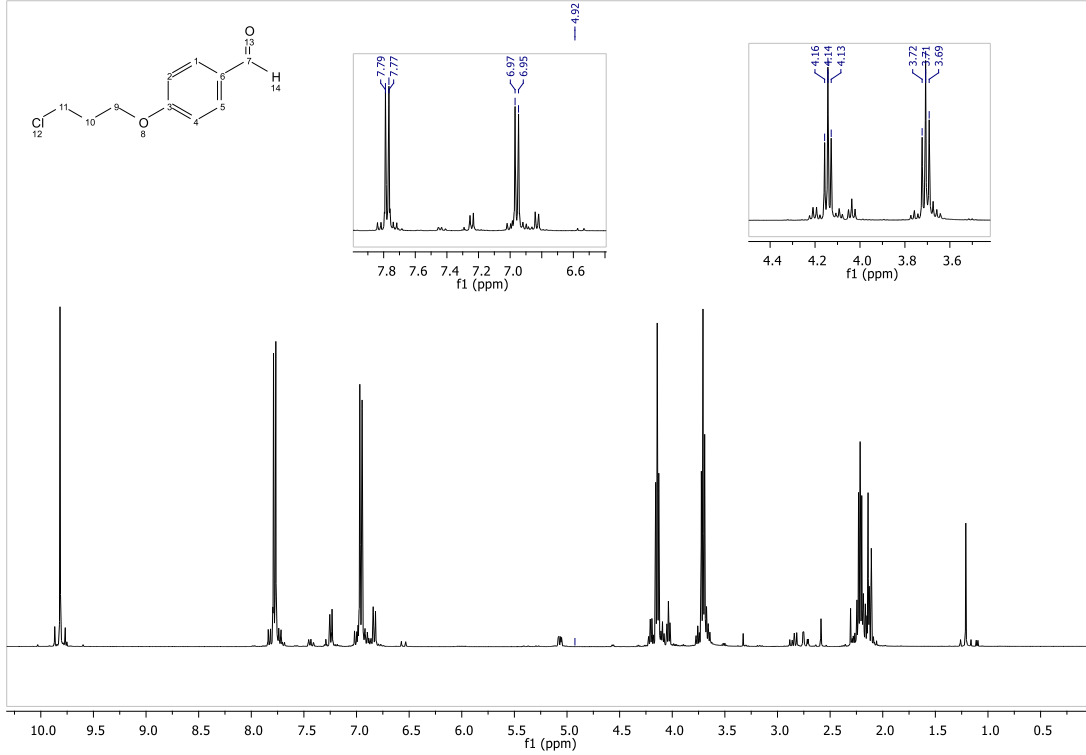
ppm'de gözlenmiştir. O-C-CH₂-C-Cl(N) protonları steroid molekülünün alifatik CH ve CH₂ ile çakıştığından dolayı net olarak gözlenememiştir.

4.EKLER. (SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN IR ve NMR SPEKTRUMLARI)

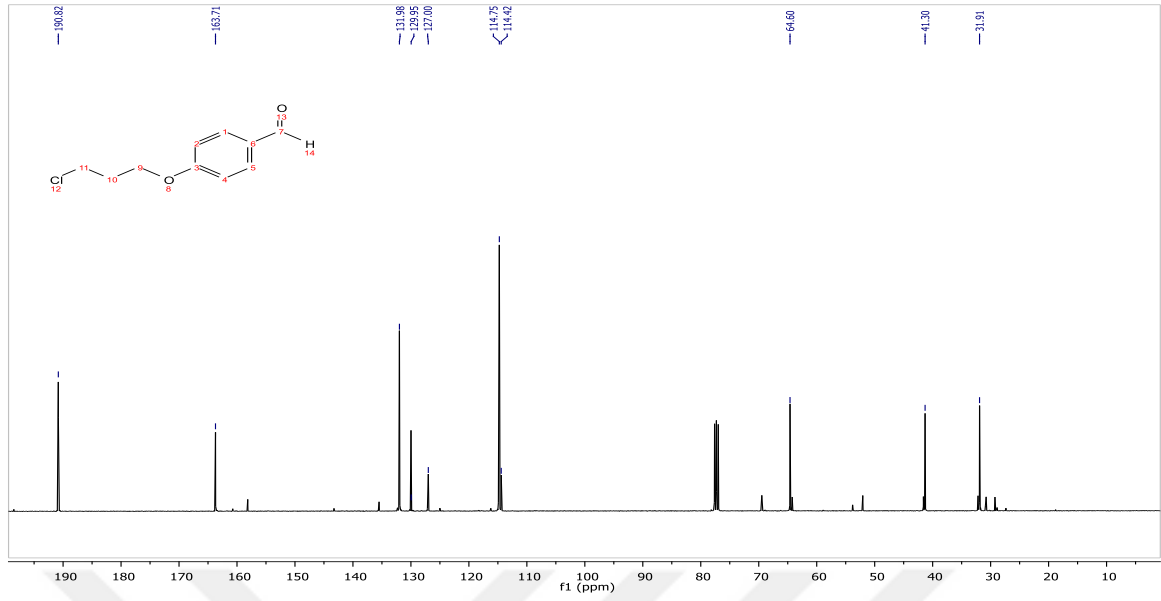
4.1. 2a Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.1.1 2a molekülünün IR (KBr disk) spektrumu

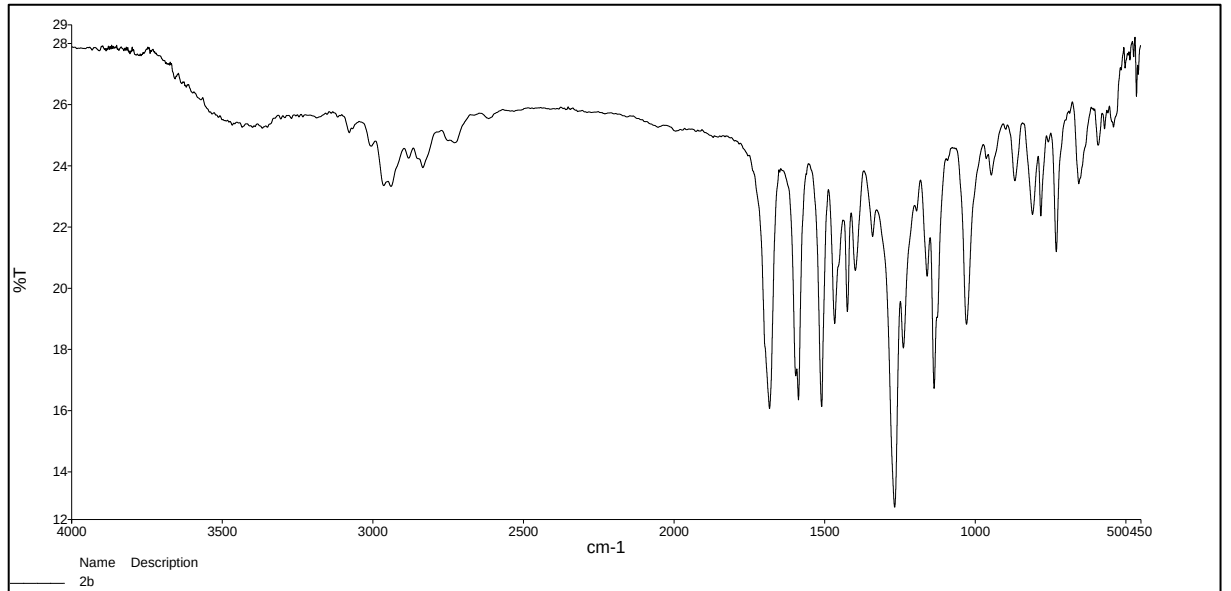
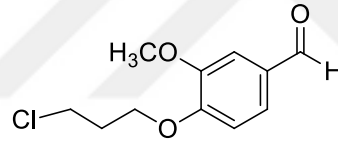


Şekil 4.1.2. 2a molekülünün 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) spektrumu

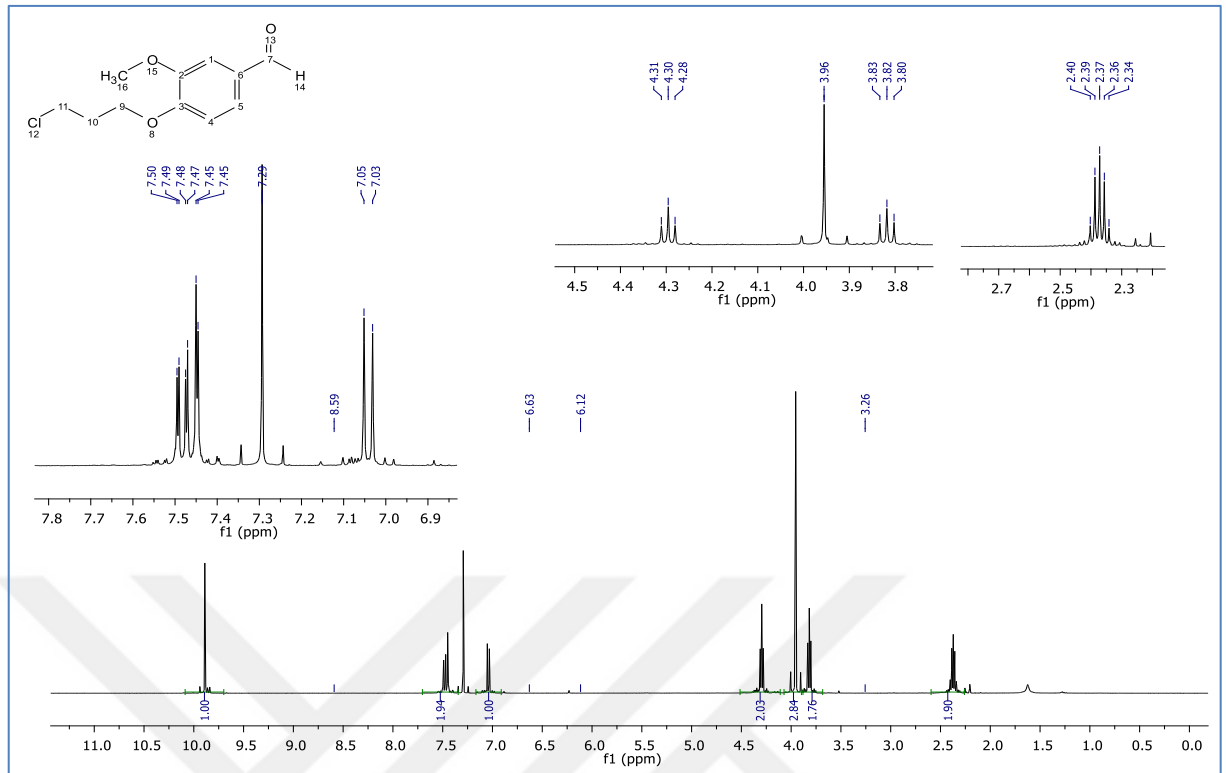


Şekil 4.1.3. 2a molekülünün 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) spektrumu

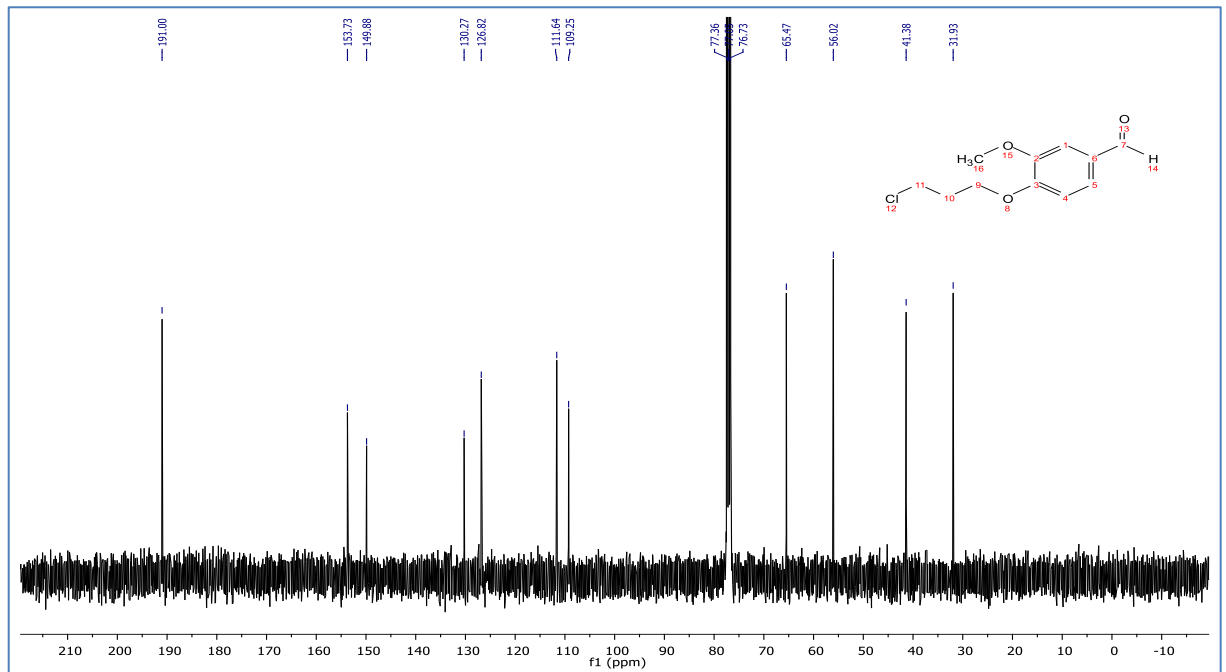
4.2. 2b Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.2.1. 2b molekülünün IR (KBr disk) spektrumu

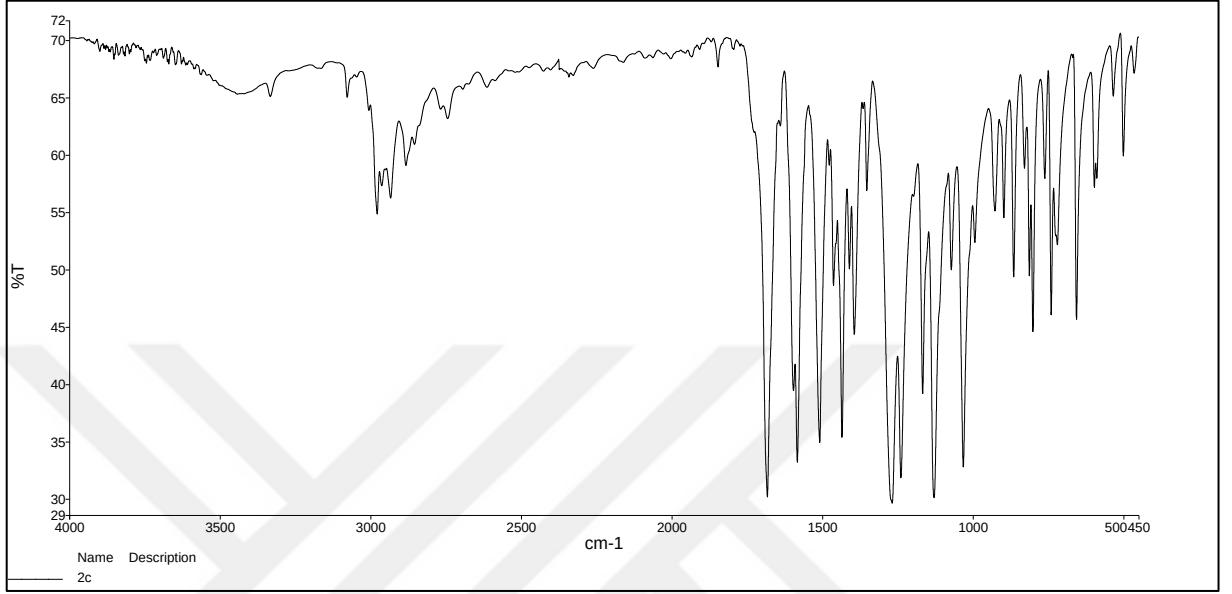
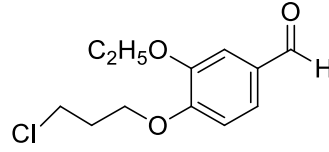


Şekil 4.2.2. 2b molekülünün 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) spektrumu

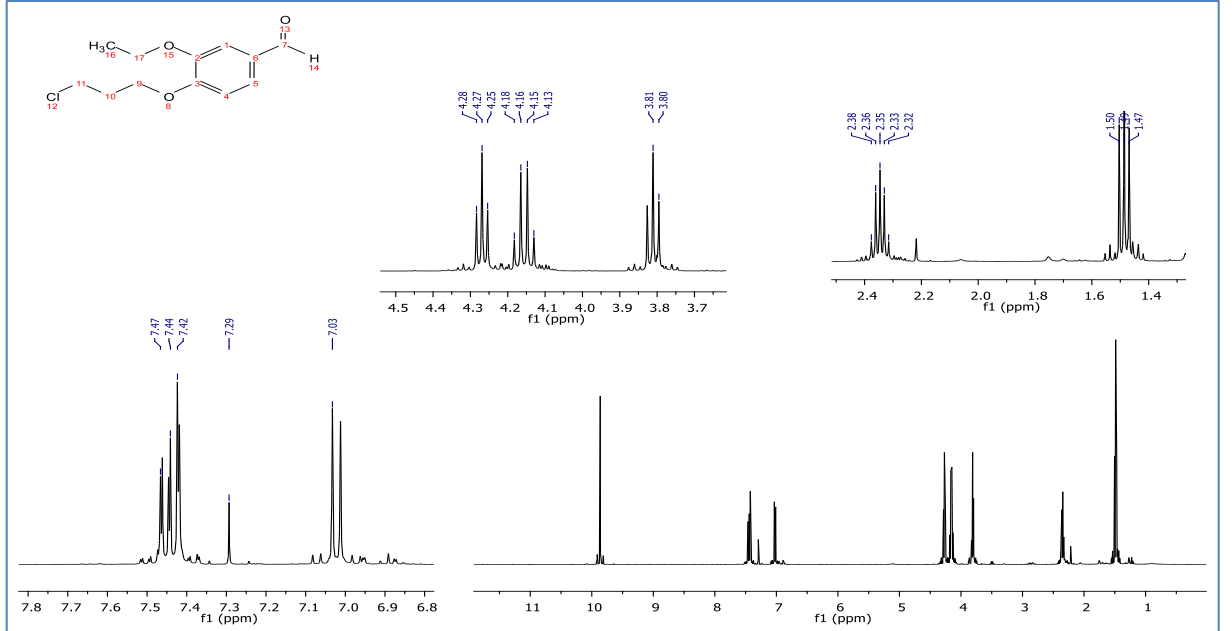


Şekil 4.2.3. 2b molekülünün 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

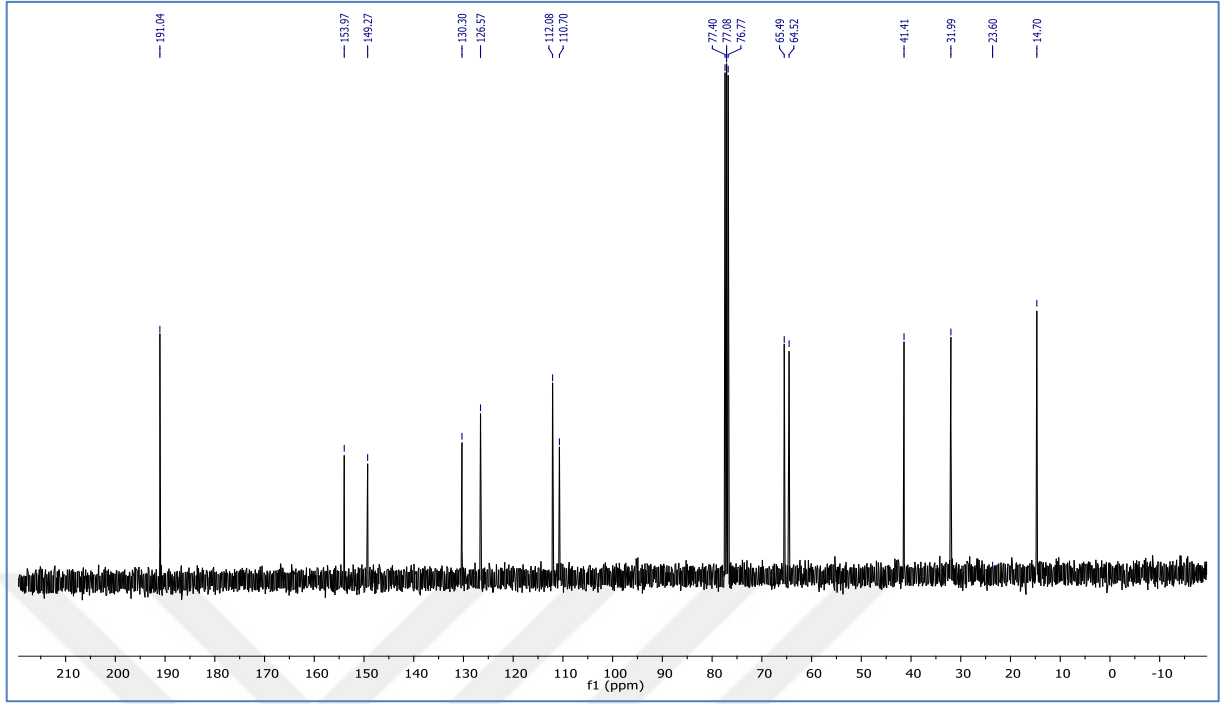
4.3. 2c Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.3.1. 2c molekülünün IR (KBr disk) spektrumu

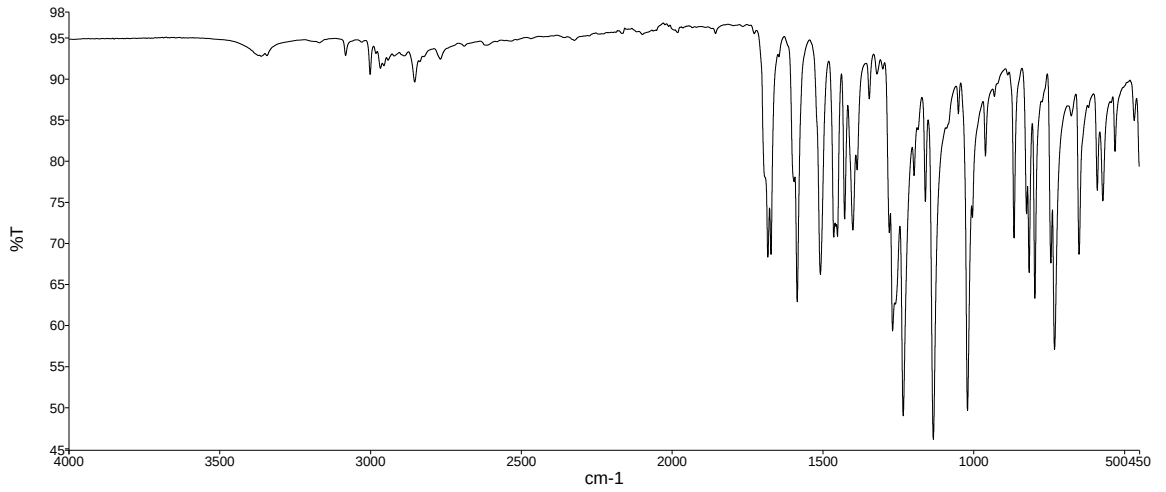
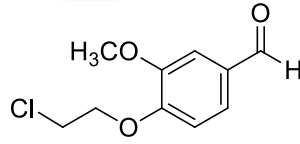


Şekil 4.3.2. 2c molekülünün 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) spektrumu

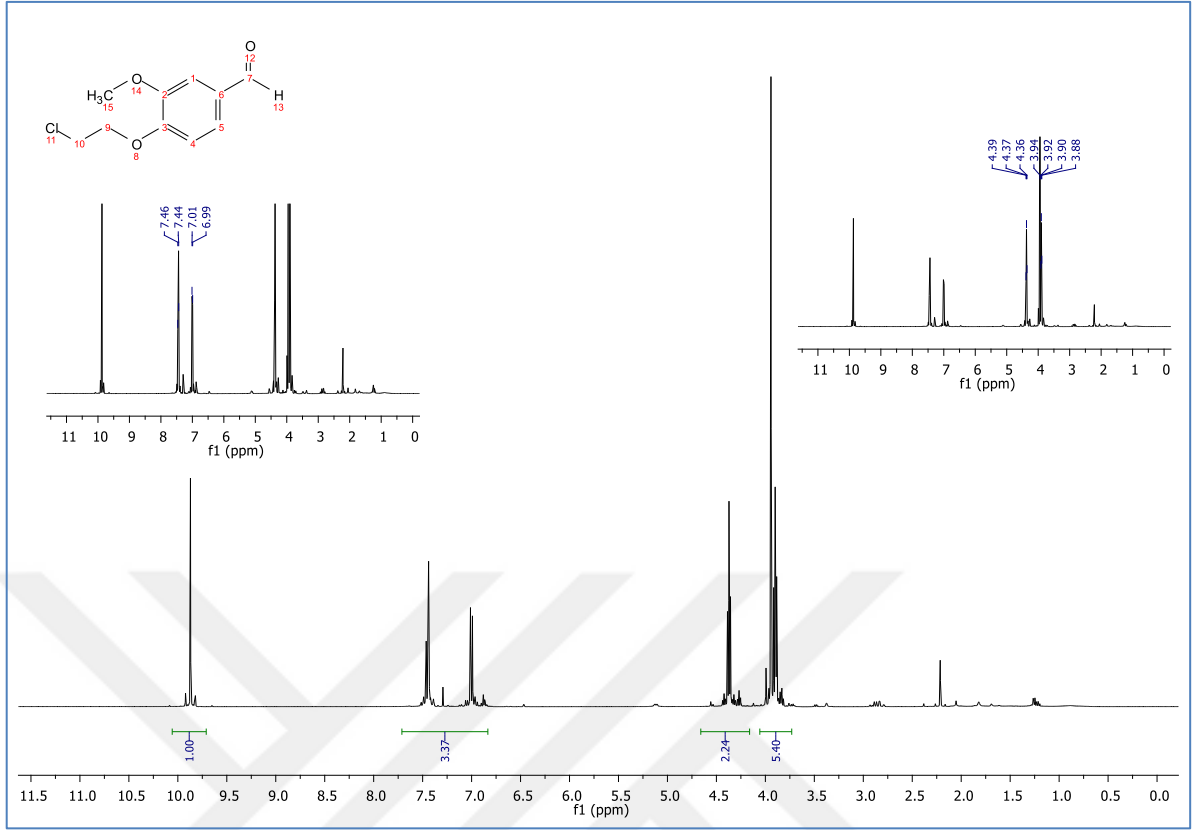


Şekil 4.3.3. 2c molekülünün 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

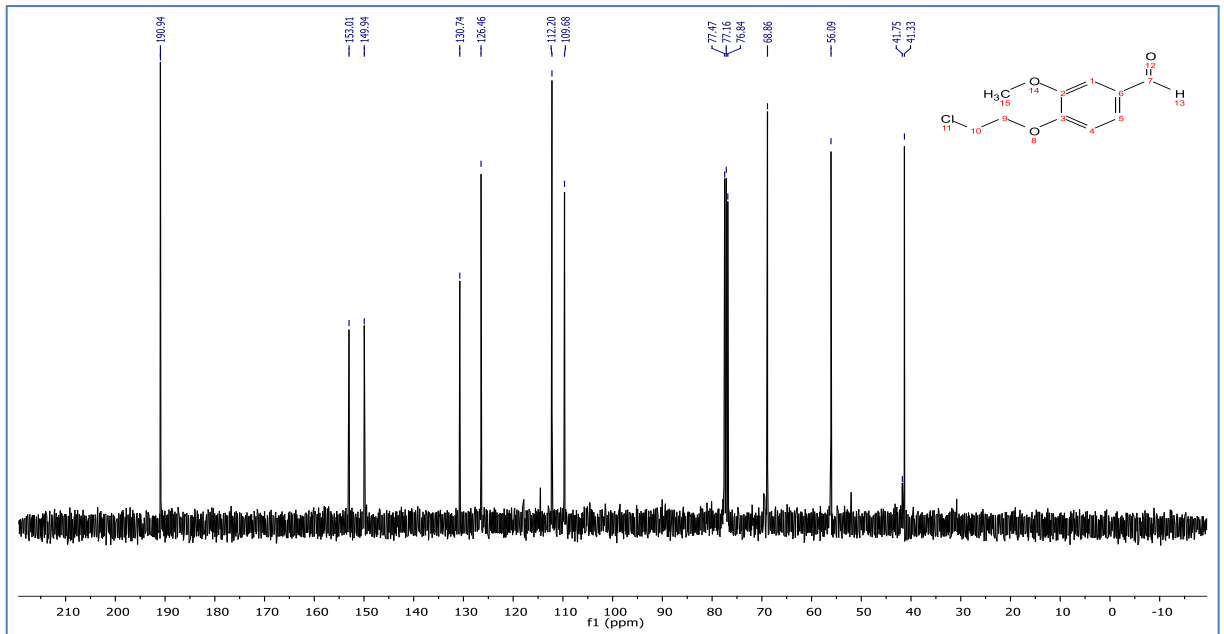
4.4. 2d Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.4.1. 2d molekülünün IR (ATR) spektrumu

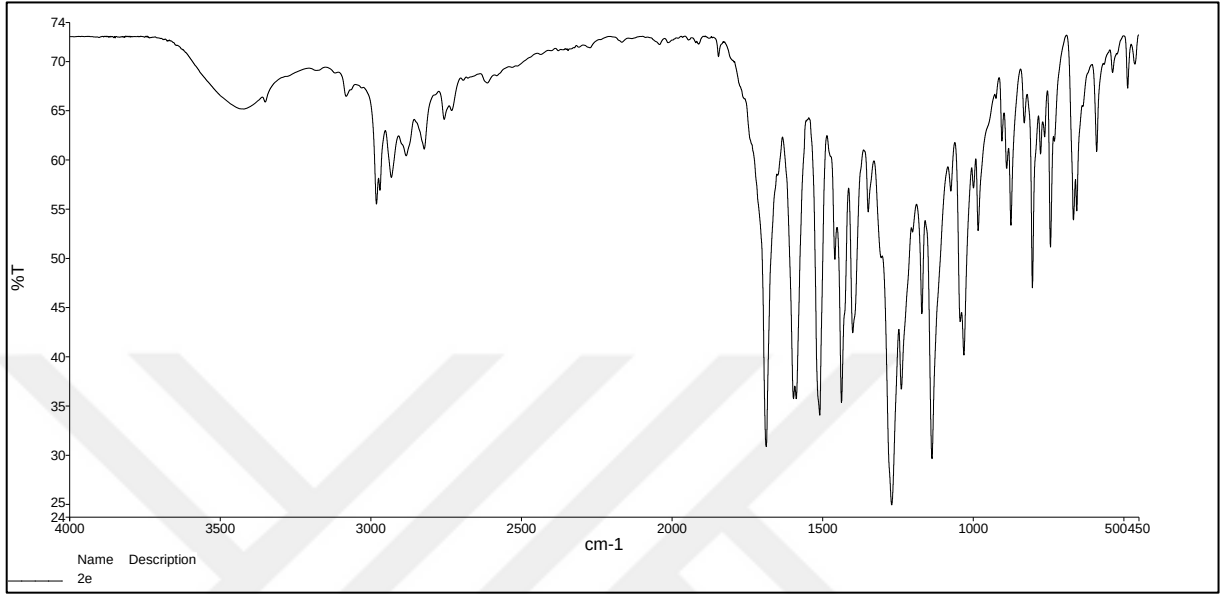
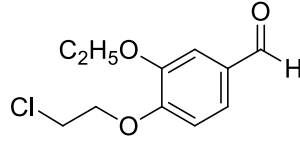


Şekil 4.4.2. 2d molekülünün 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) spektrumu

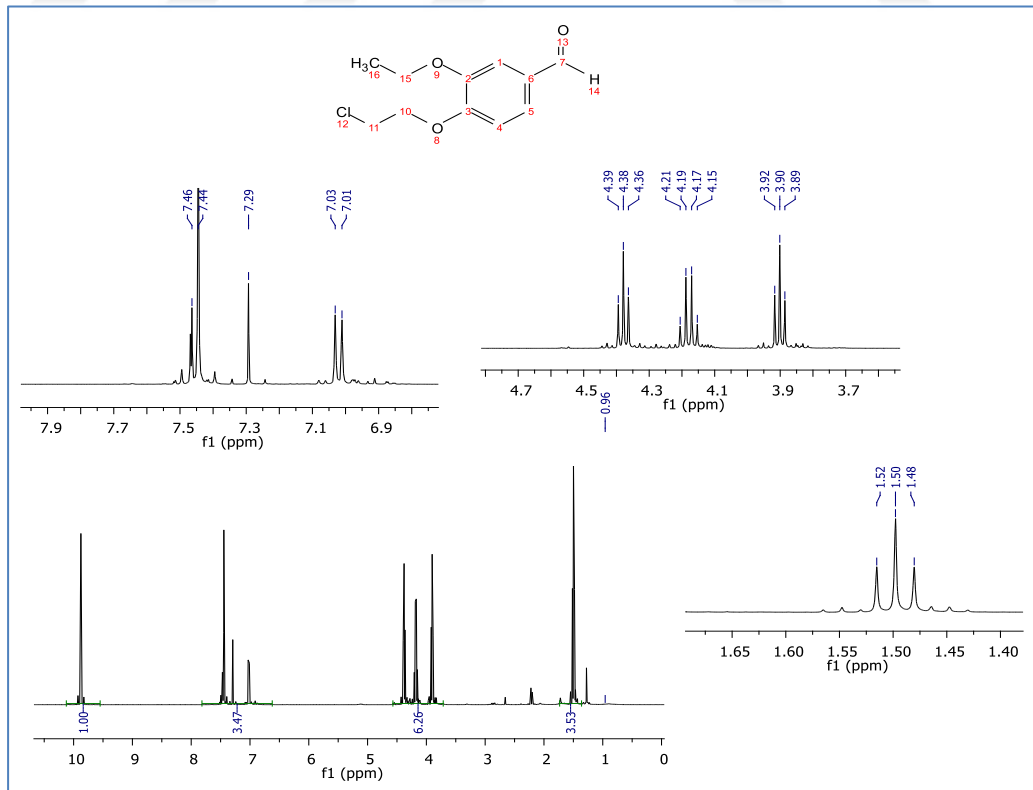


Şekil 4.4.3. 2d molekülünün 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) spektrumu

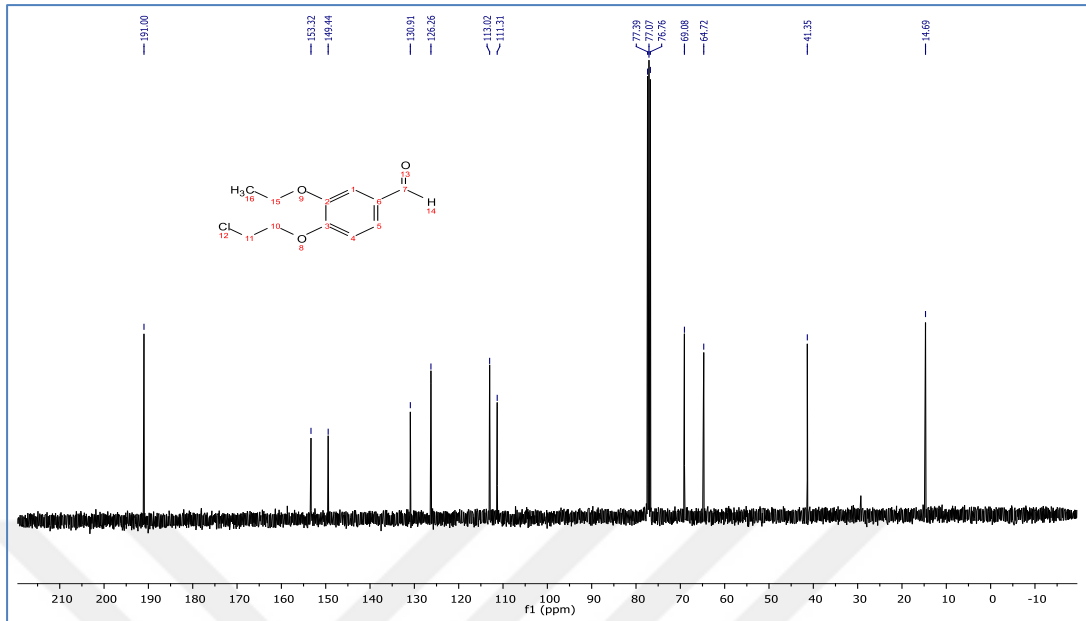
4.5. 2e Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



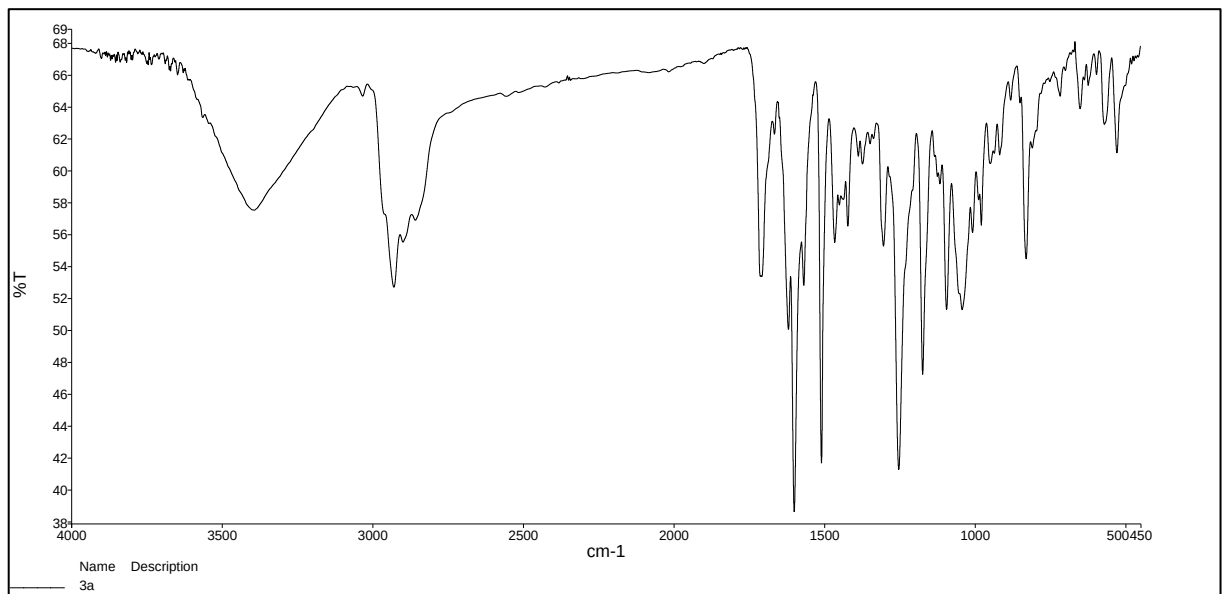
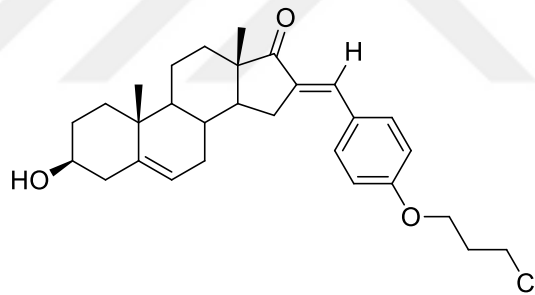
Şekil 4.5.1. 2e molekülünün IR (KBr disk) spektrumu

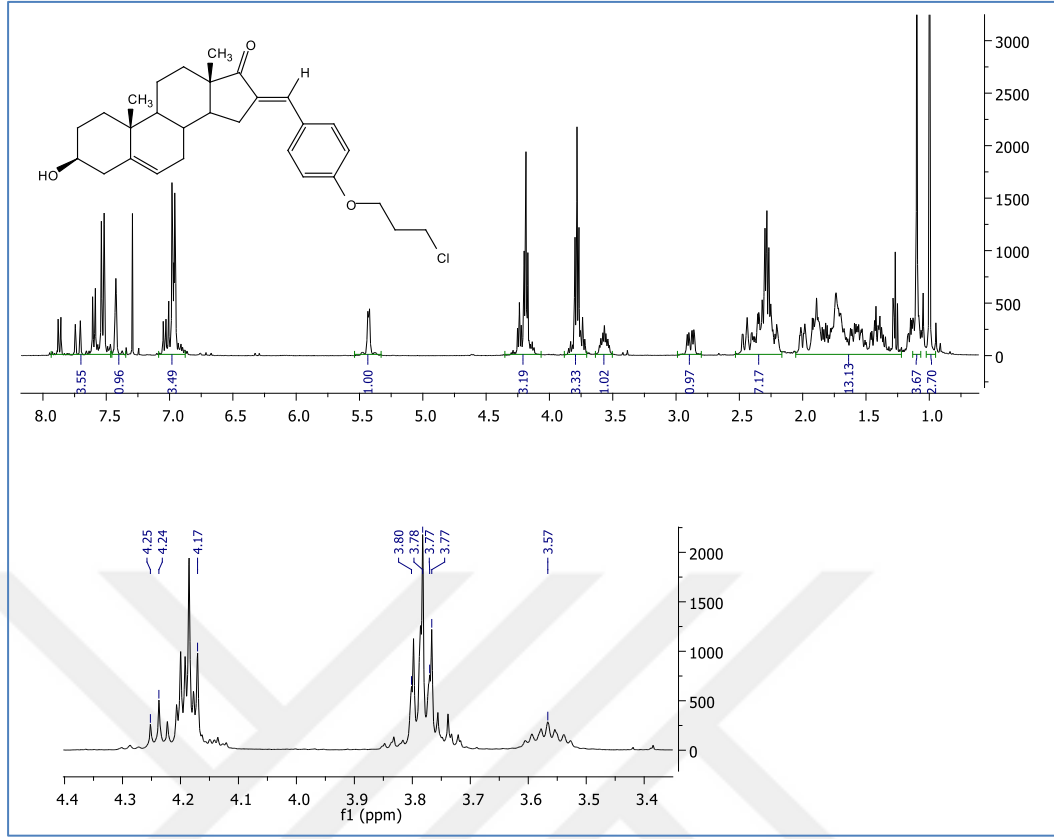


Şekil 4.5.2. 2e molekülünün 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) spektrumu

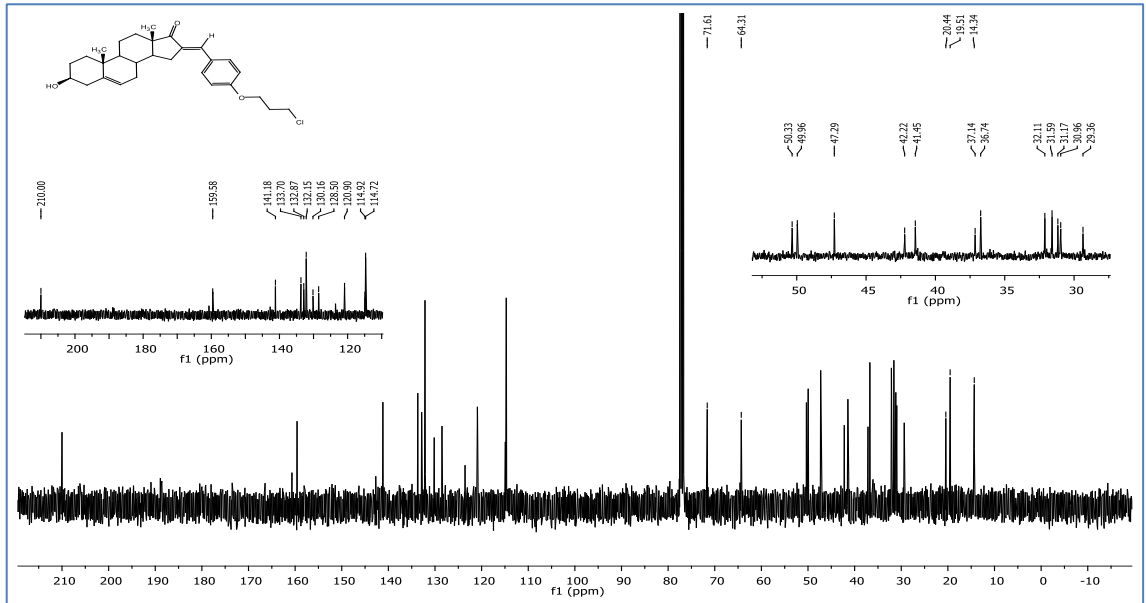


4.6. 3a Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



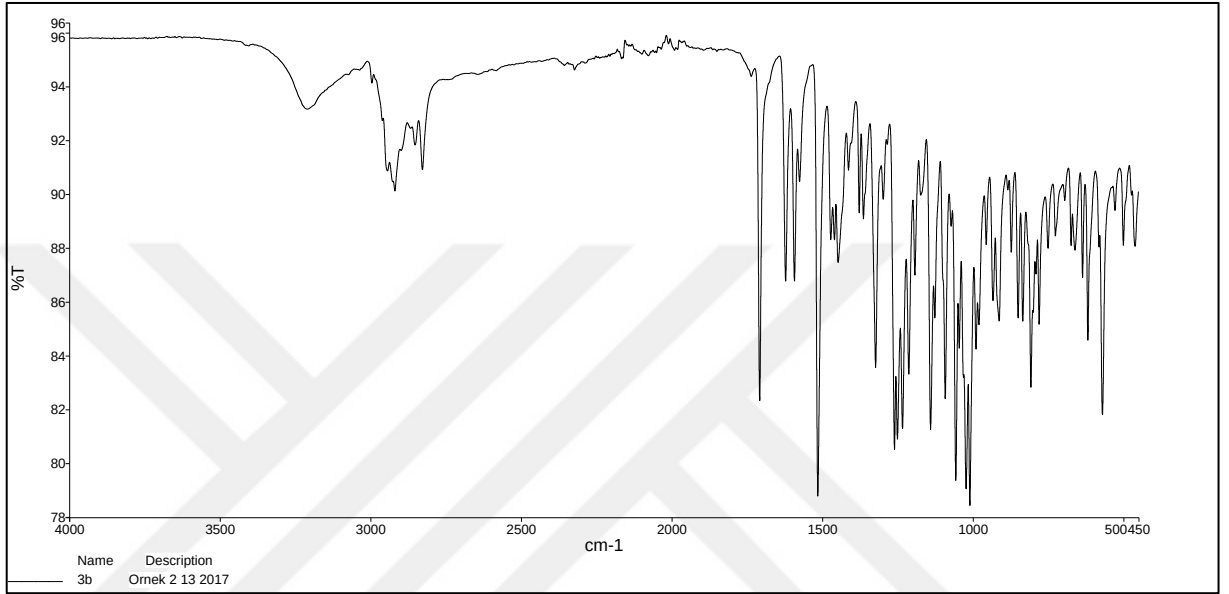
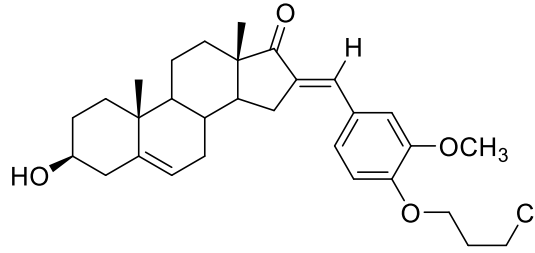


Şekil 4.6.2. 3a molekülünün 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) spektrumu

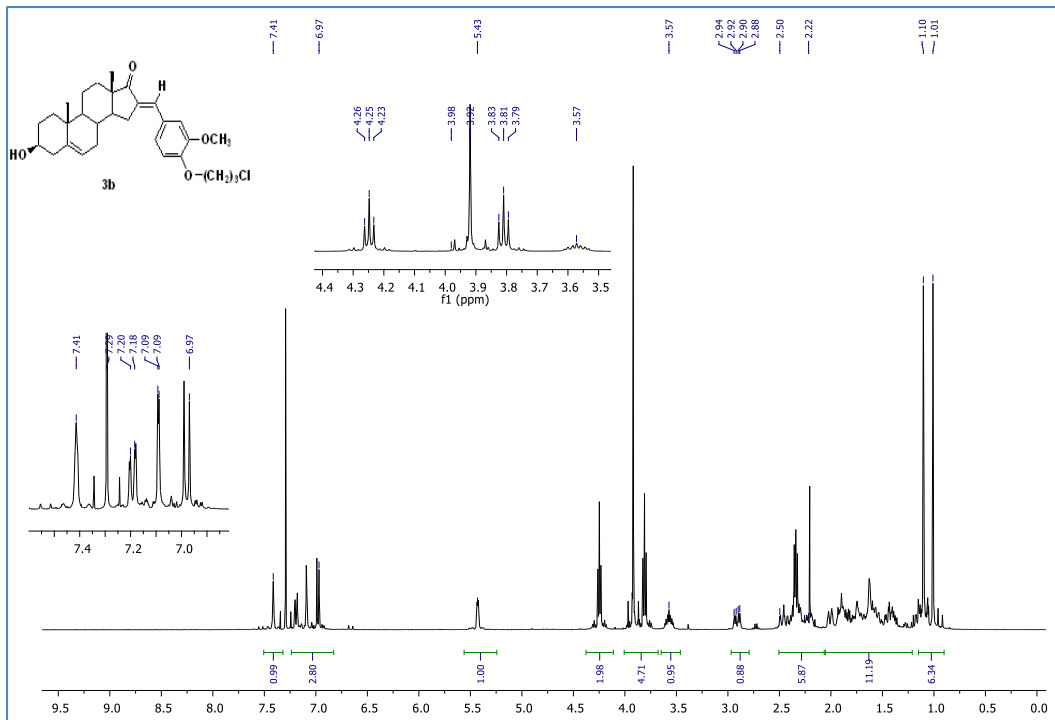


Şekil 4.6.3. 3a molekülünün 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) spektrumu

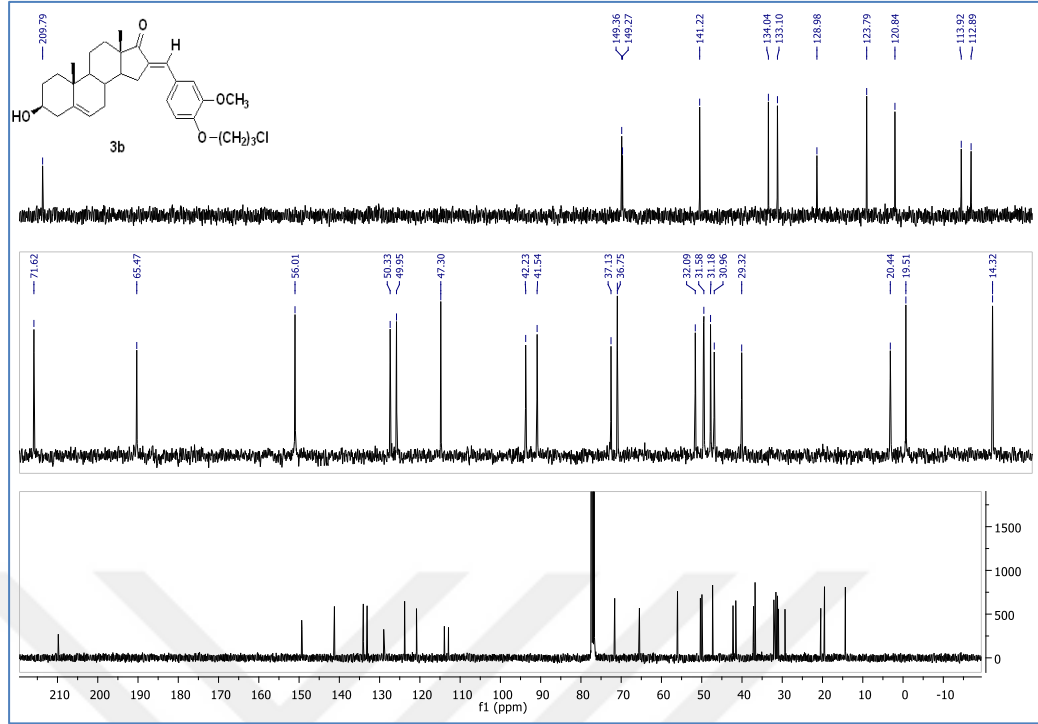
4.7. 3b Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.7.1. 3b molekülünün IR (ATR) spektrumu

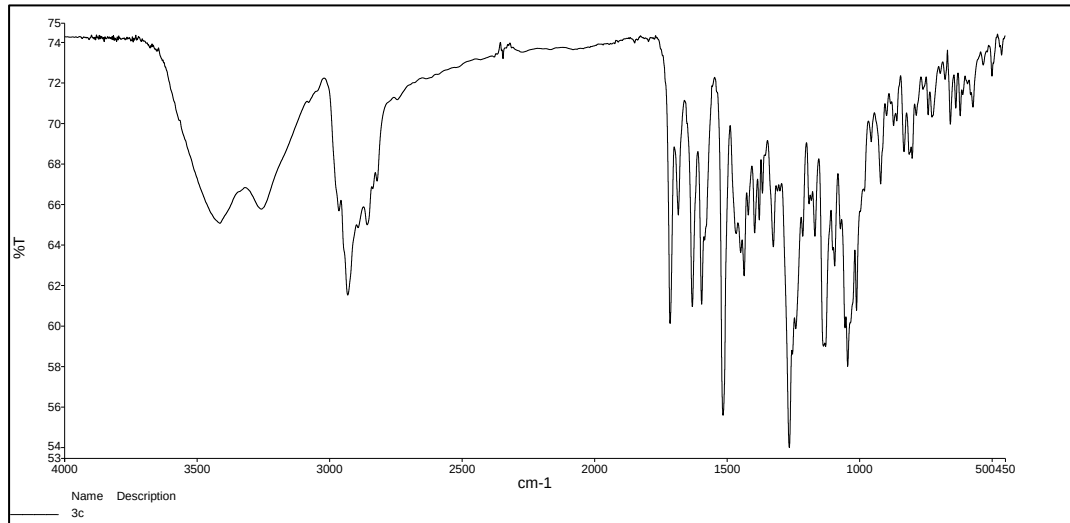
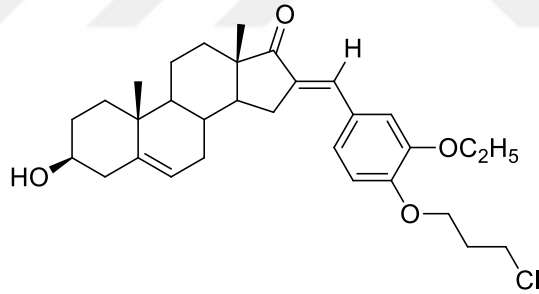


Şekil 4.7.2. 3b molekülünün 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) spektrumu

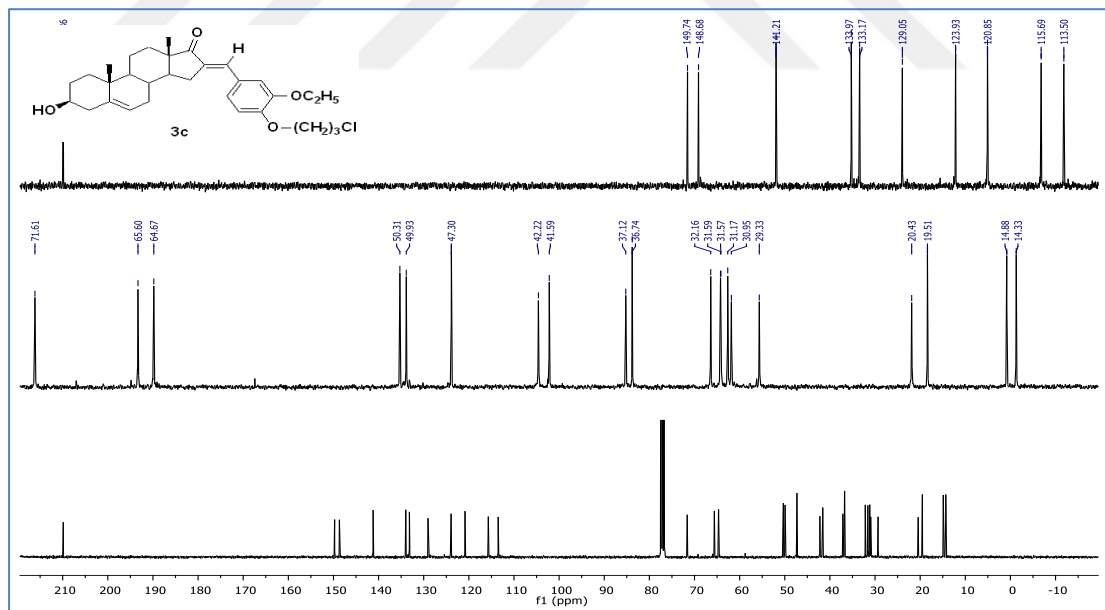
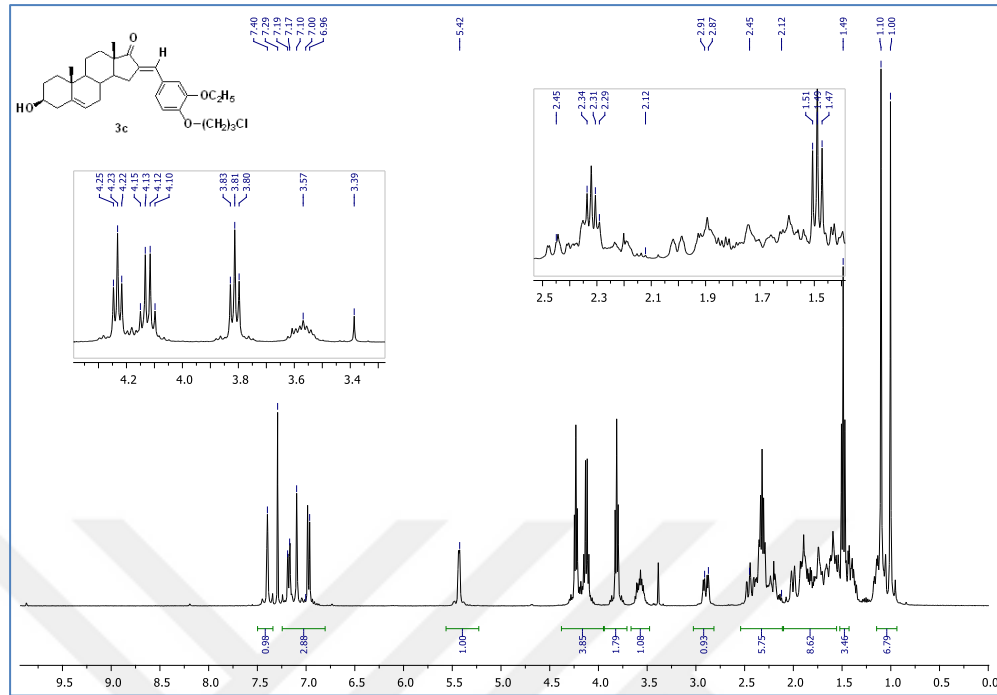


Şekil 4.7.3. 3b molekülünün 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

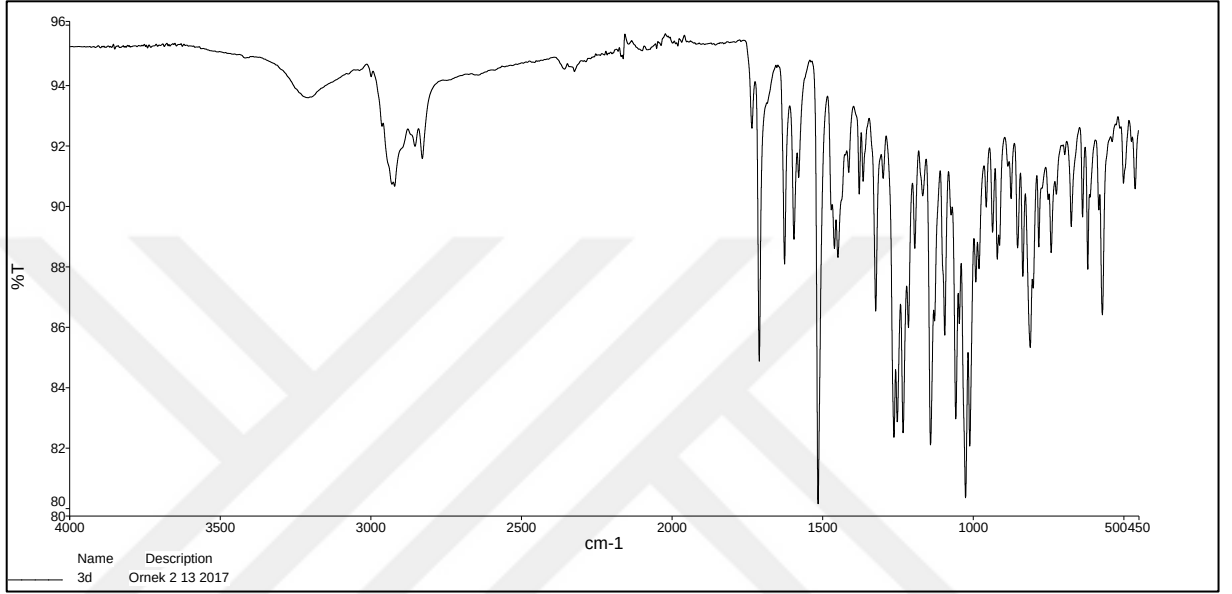
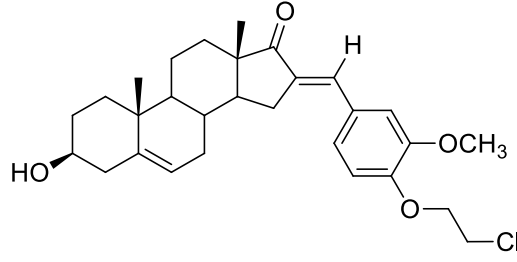
4.8. 3c Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



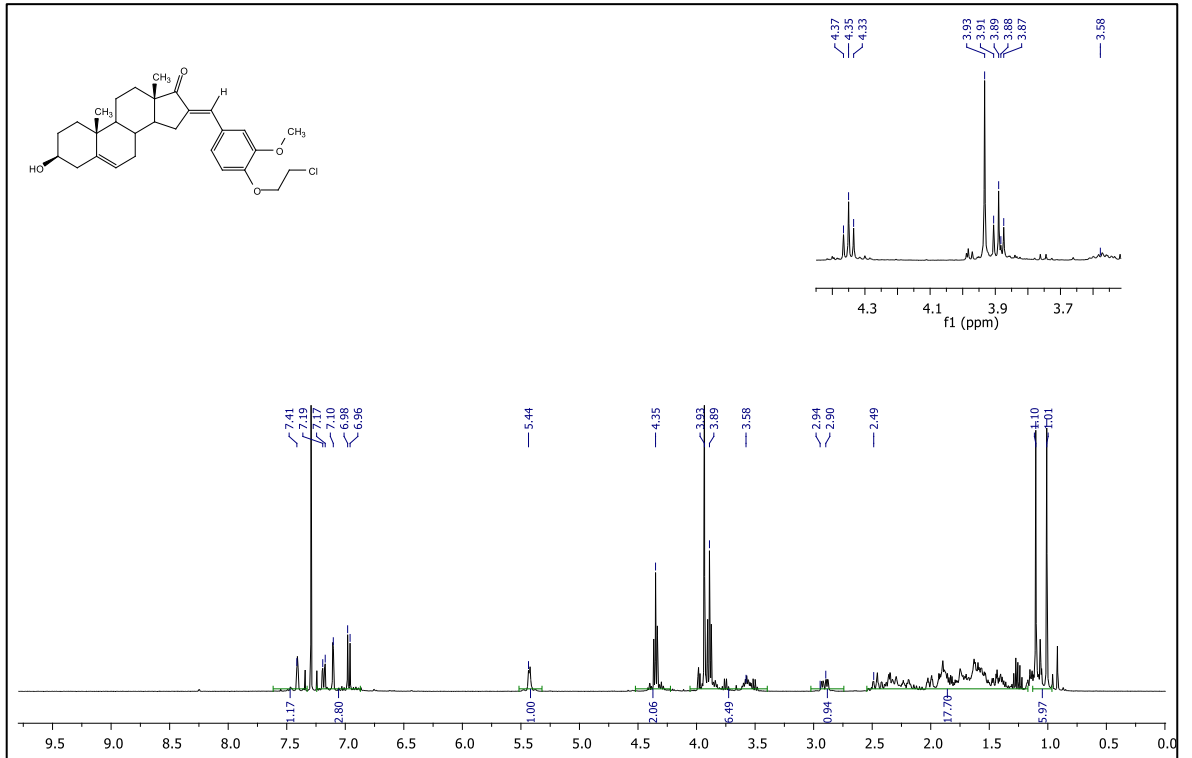
Şekil 4.8.1. 3c molekülünün IR (KBr disk) spektrumu



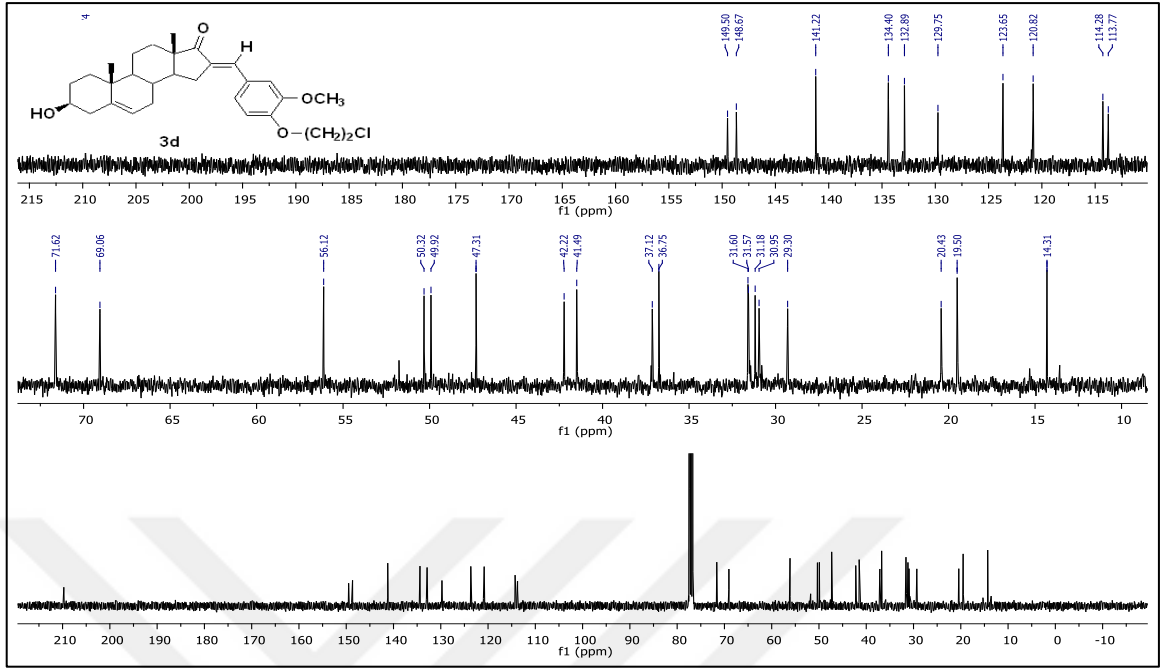
4.9. 3d Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.9.1. 3d molekülünün IR (ATR) spektrumu

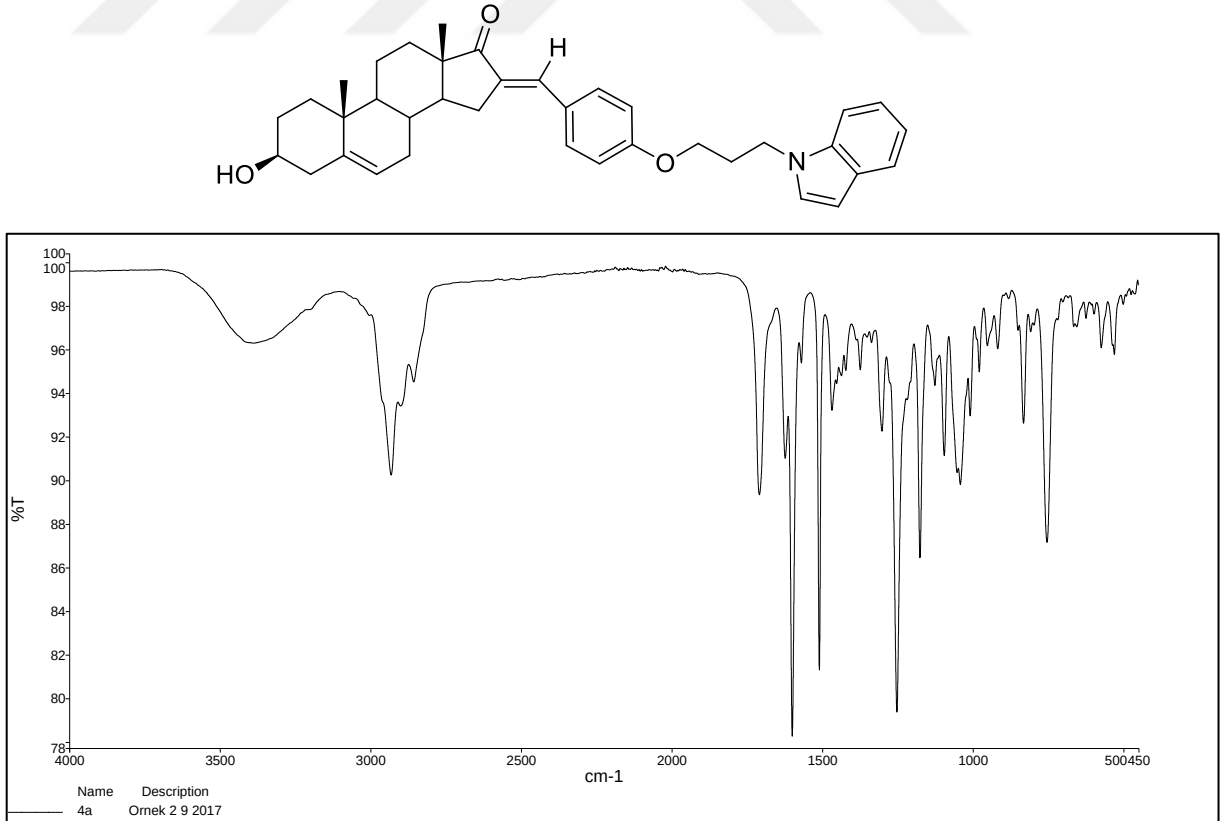


Şekil 4.9.2. 3d molekülünün 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) spektrumu

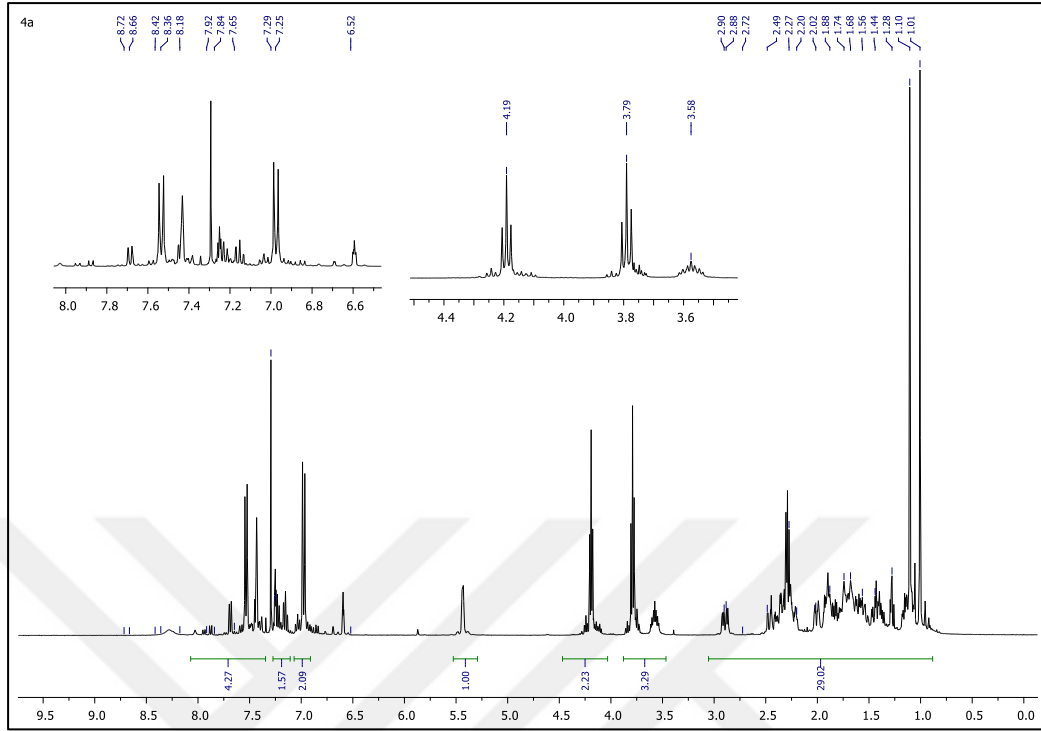


Şekil 4.9.3. 3d molekülünün 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) spektrumu

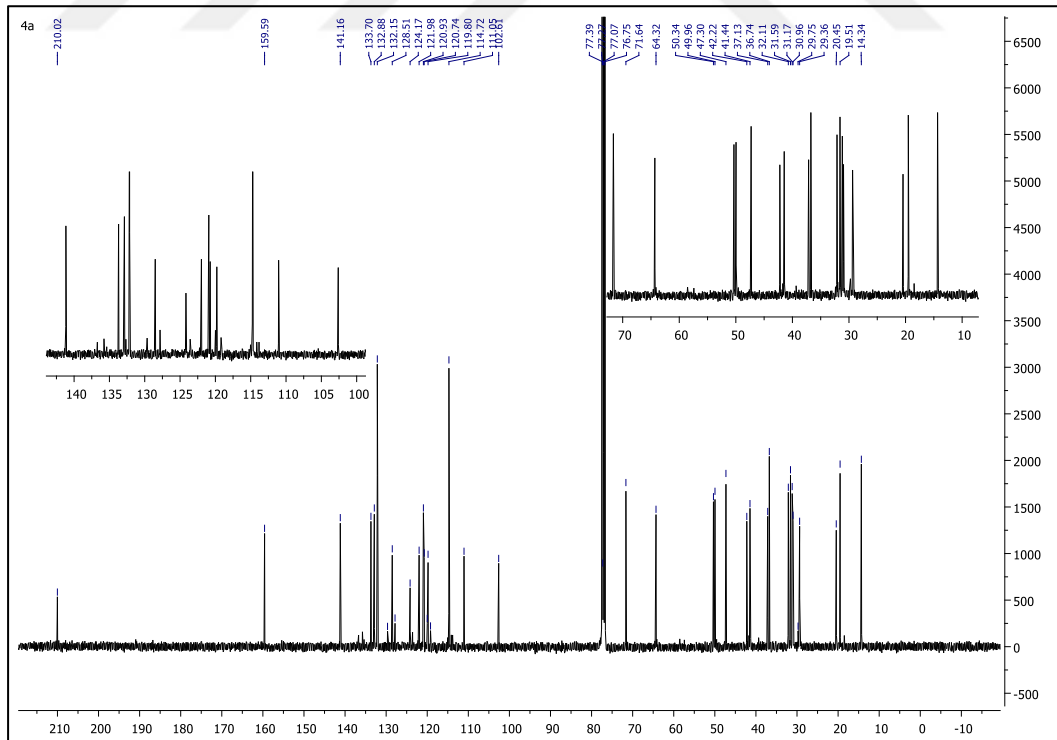
4.10. 4a Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.10.1. 4a molekülünün IR (ATR) spektrumu

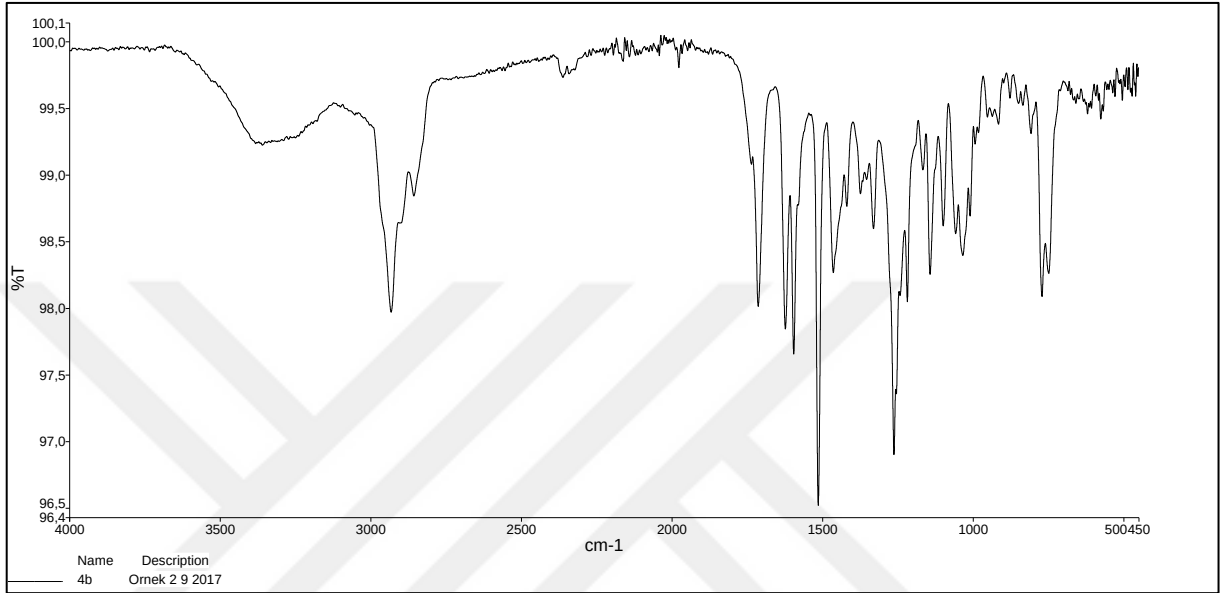
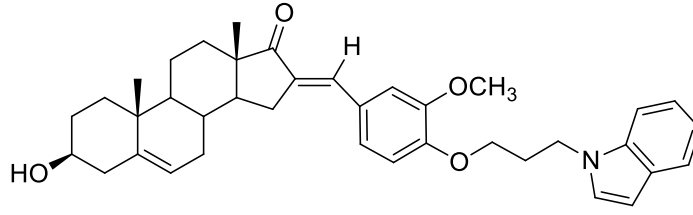


Şekil 4.10.2. 4a molekülünün 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) spektrumu

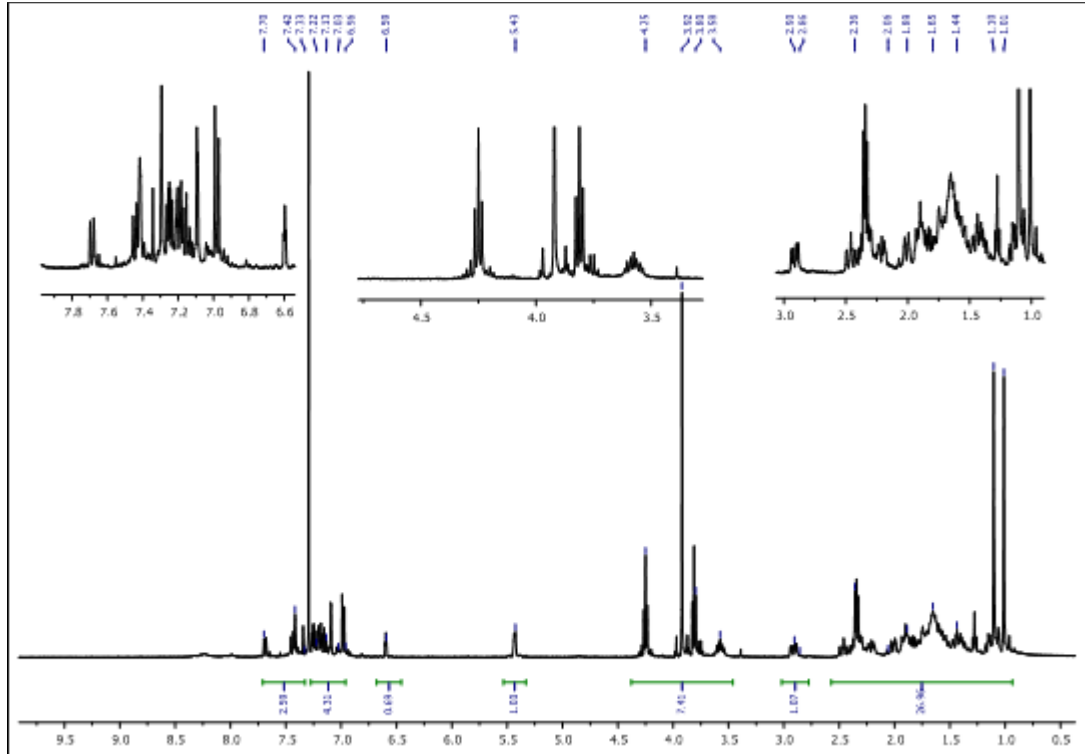


Şekil 4.10.3. 4a molekülünün 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

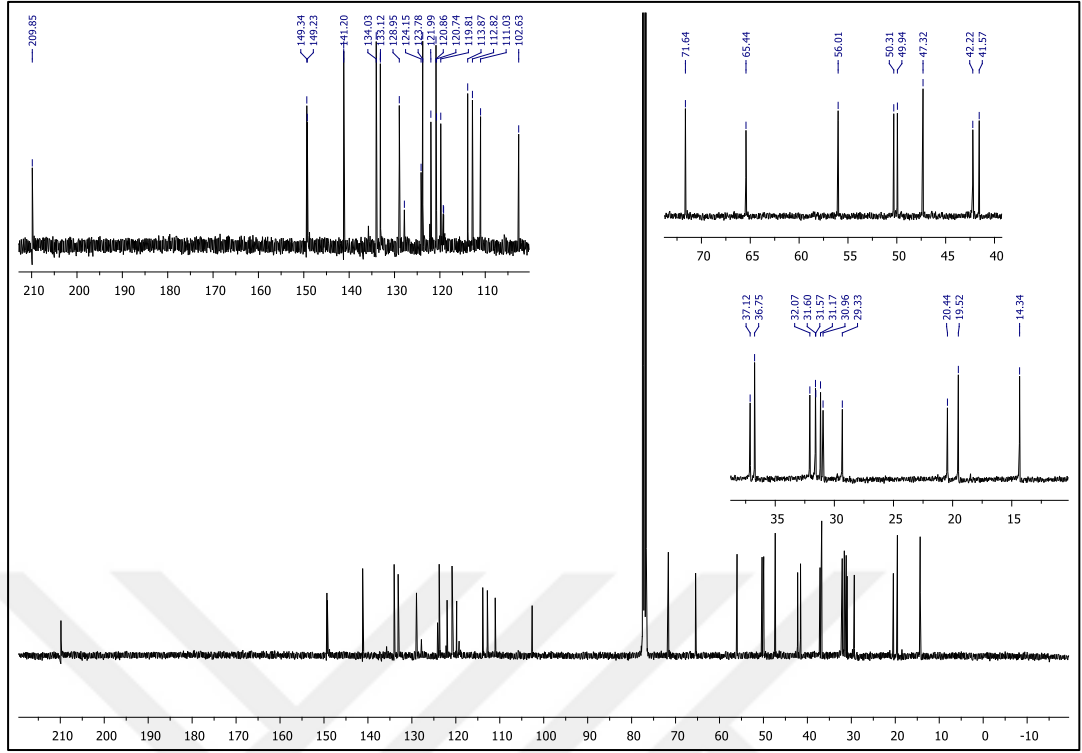
4.11. 4b Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.11.1. 4b molekülünün IR (ATR) spektrumu

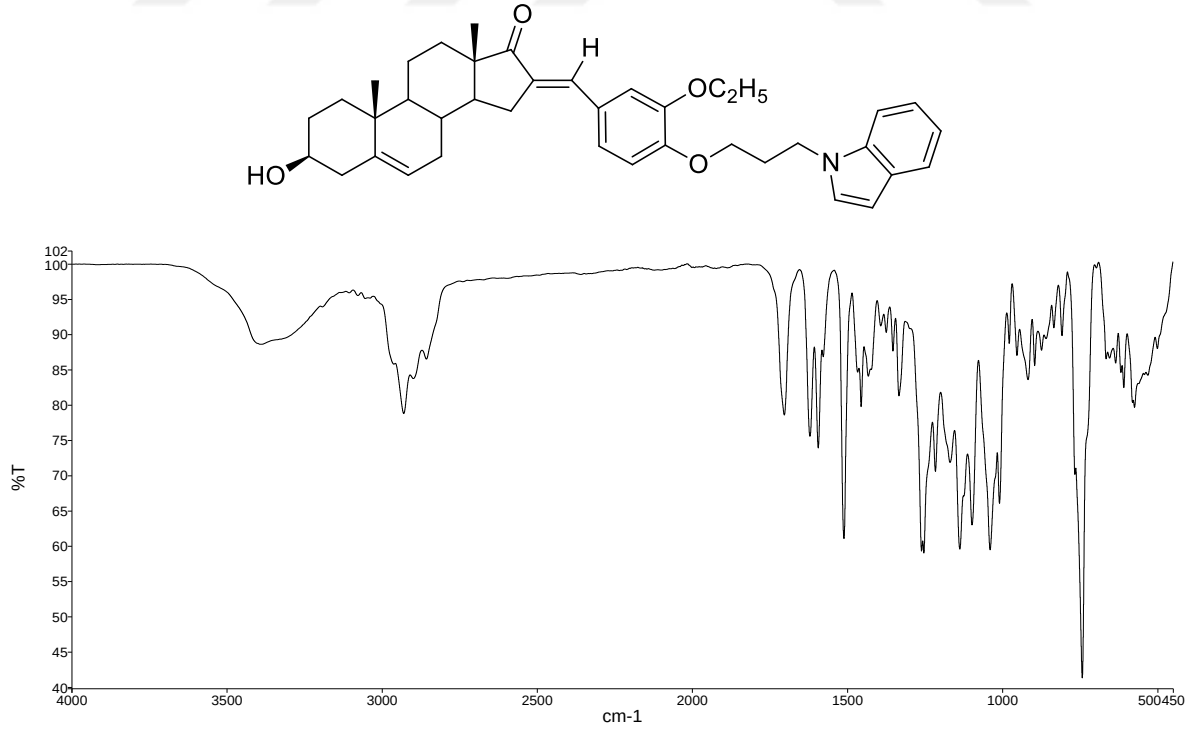


Şekil 4.11.2. 4b molekülünün 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) spektrumu

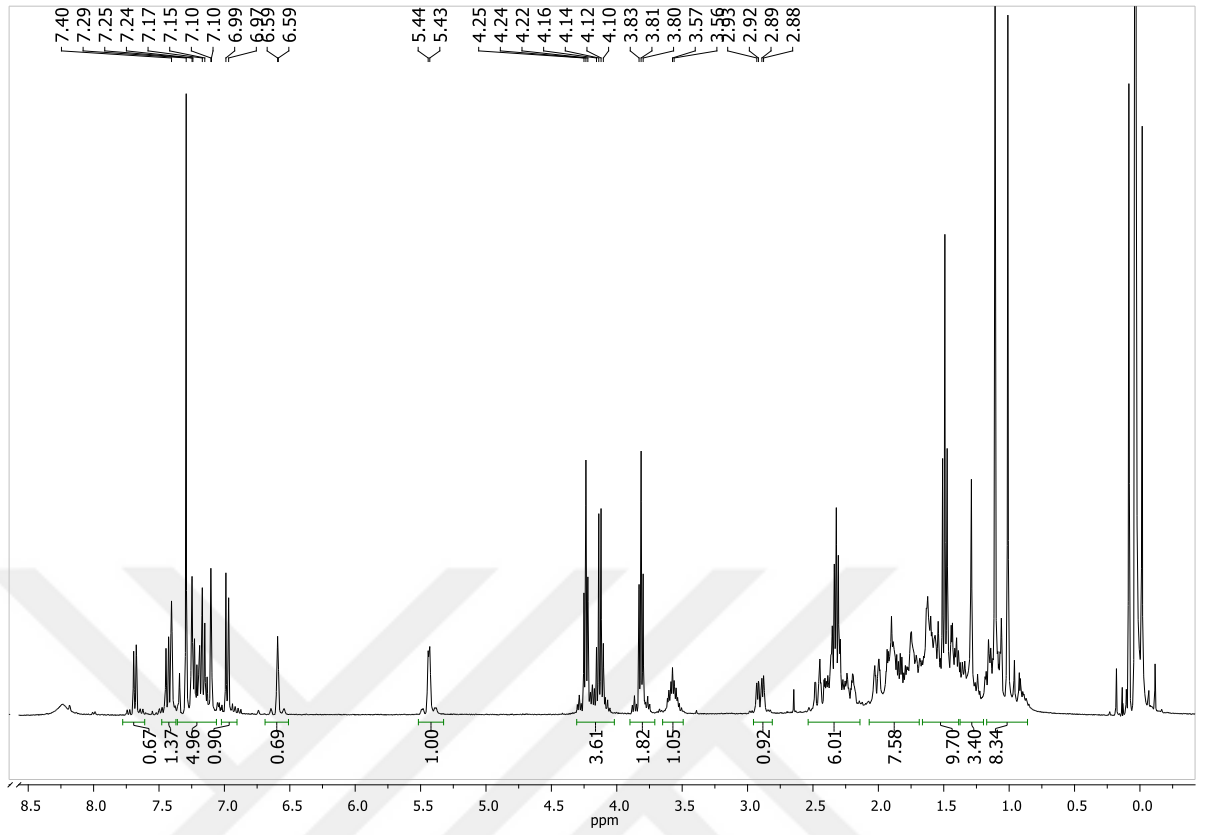


Şekil 4.11.3. 4b molekülünün 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

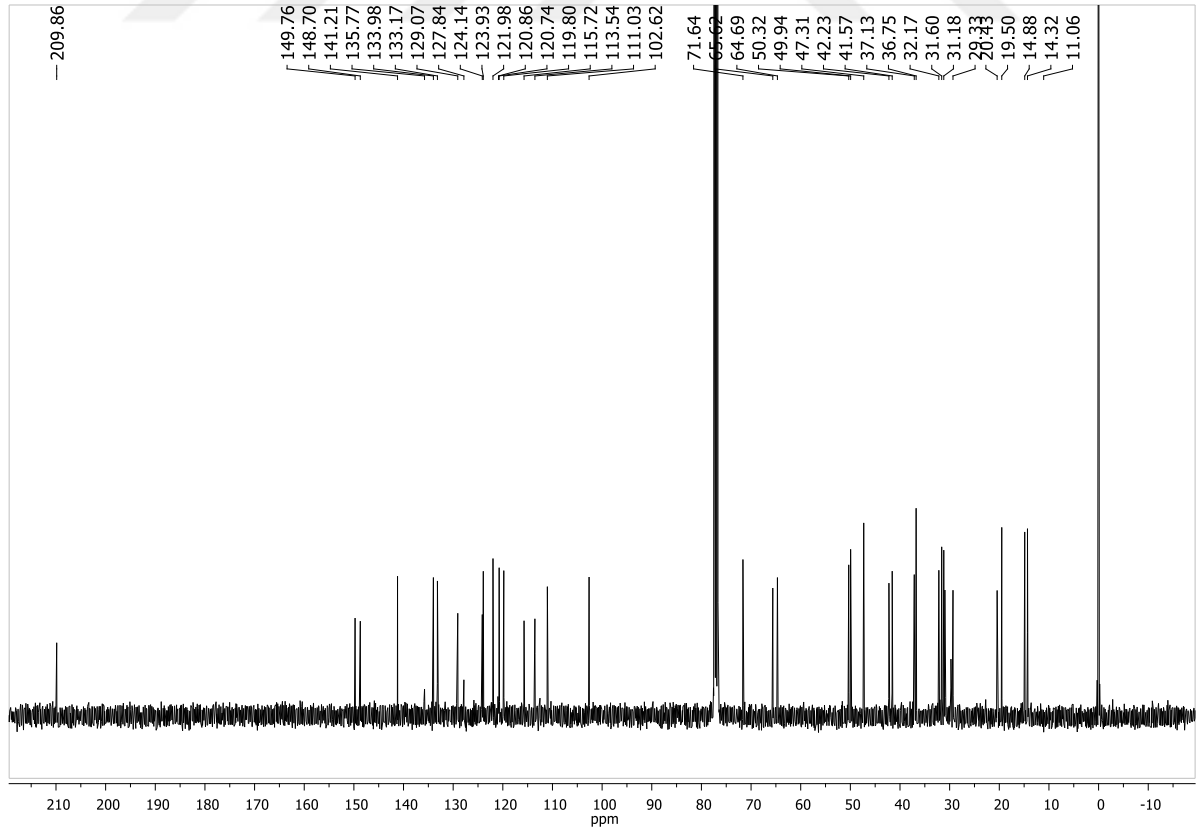
4.12. 4c Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.12.1. 4c molekülünün IR (ATR) spektrumu

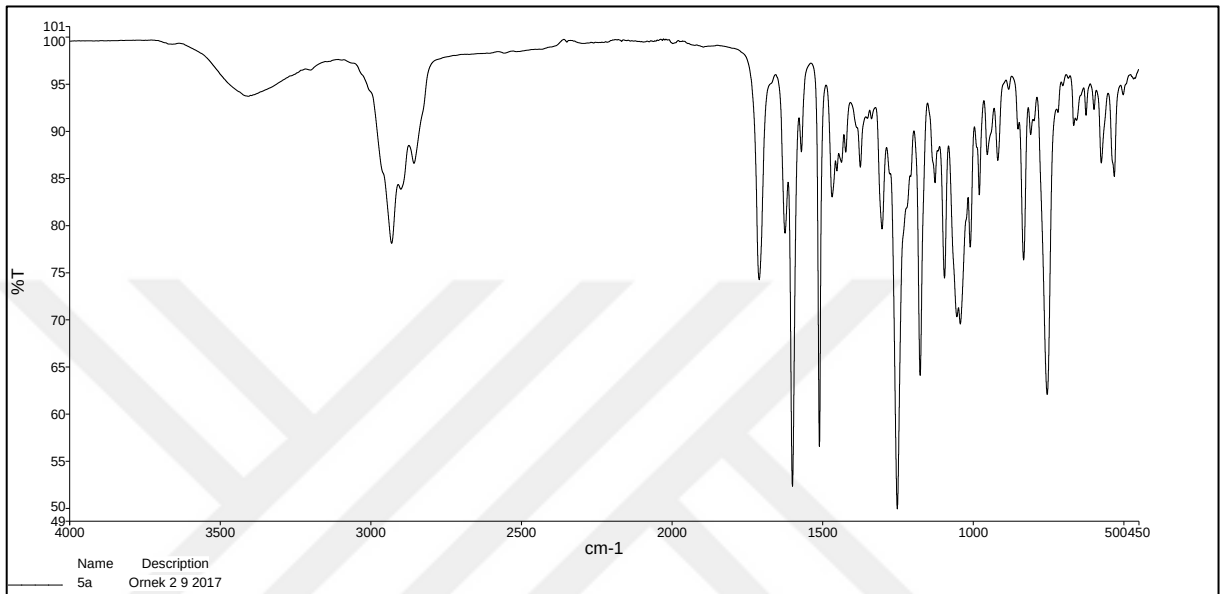
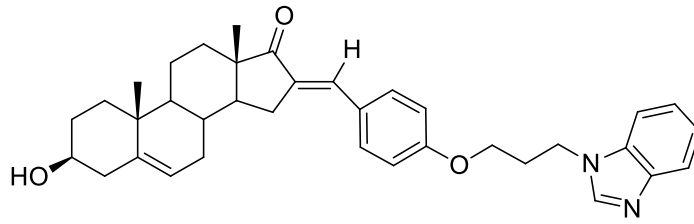


Şekil 4.12.2. 4c molekülünün 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) spektrumu

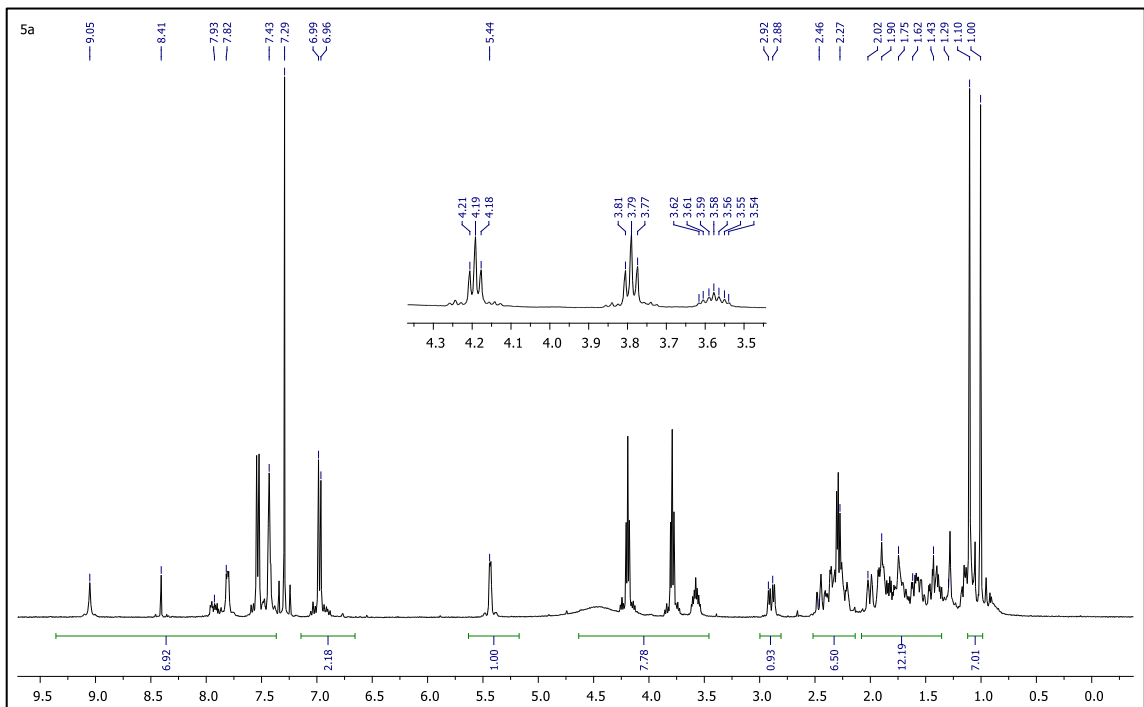


Şekil 4.12.3. 4c molekülünün 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

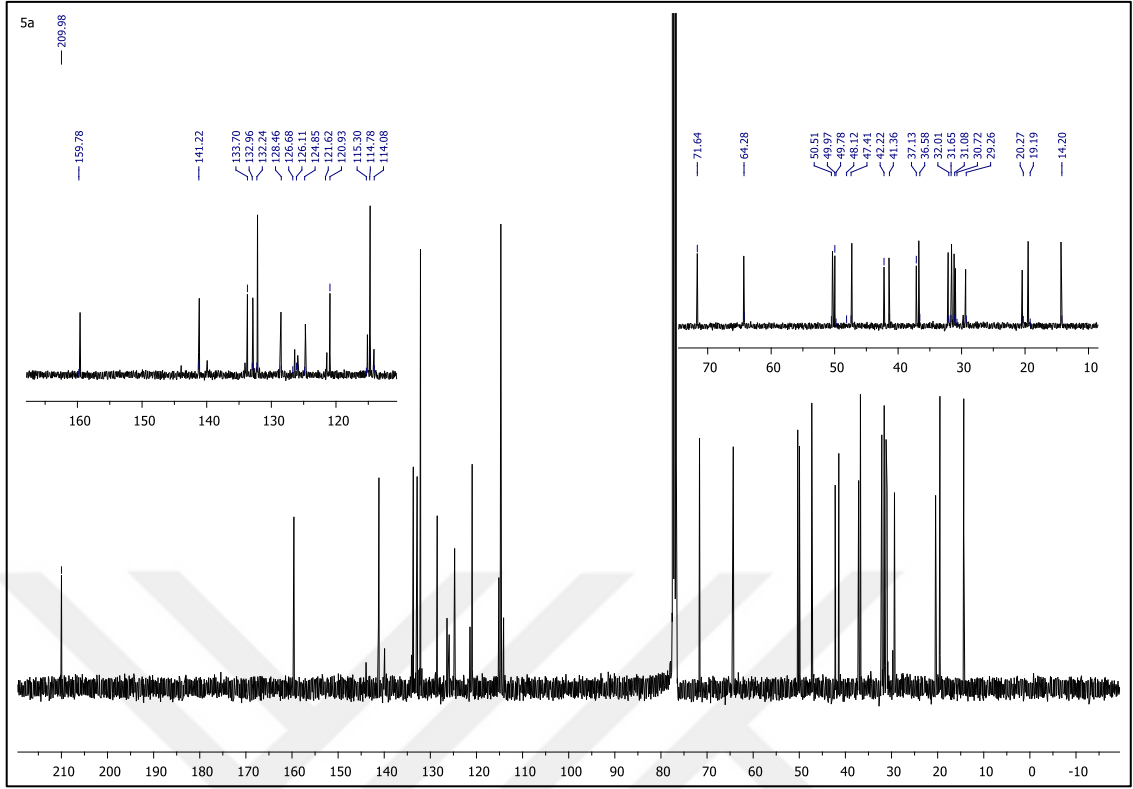
4.13. 5a Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.13.1. 5a molekülünün IR (ATR) spektrumu

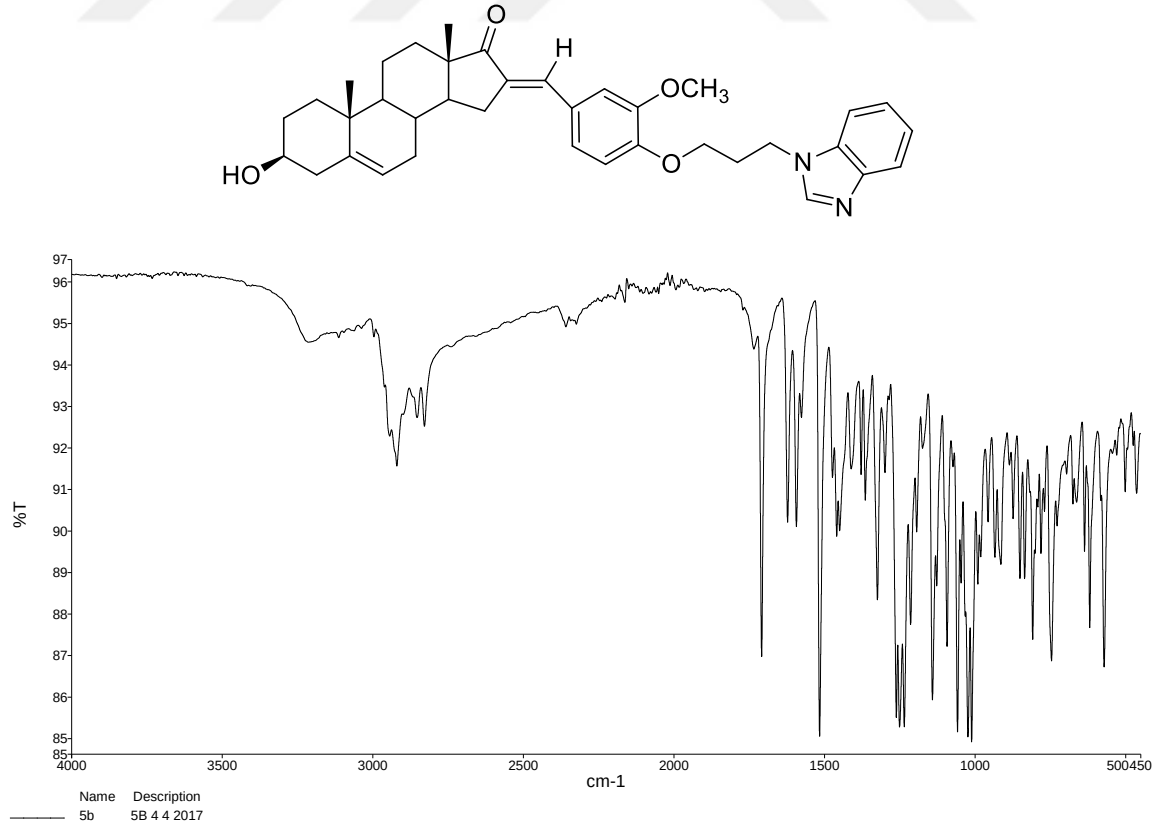


Şekil 4.13.2. 5a molekülünün 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) spektrumu

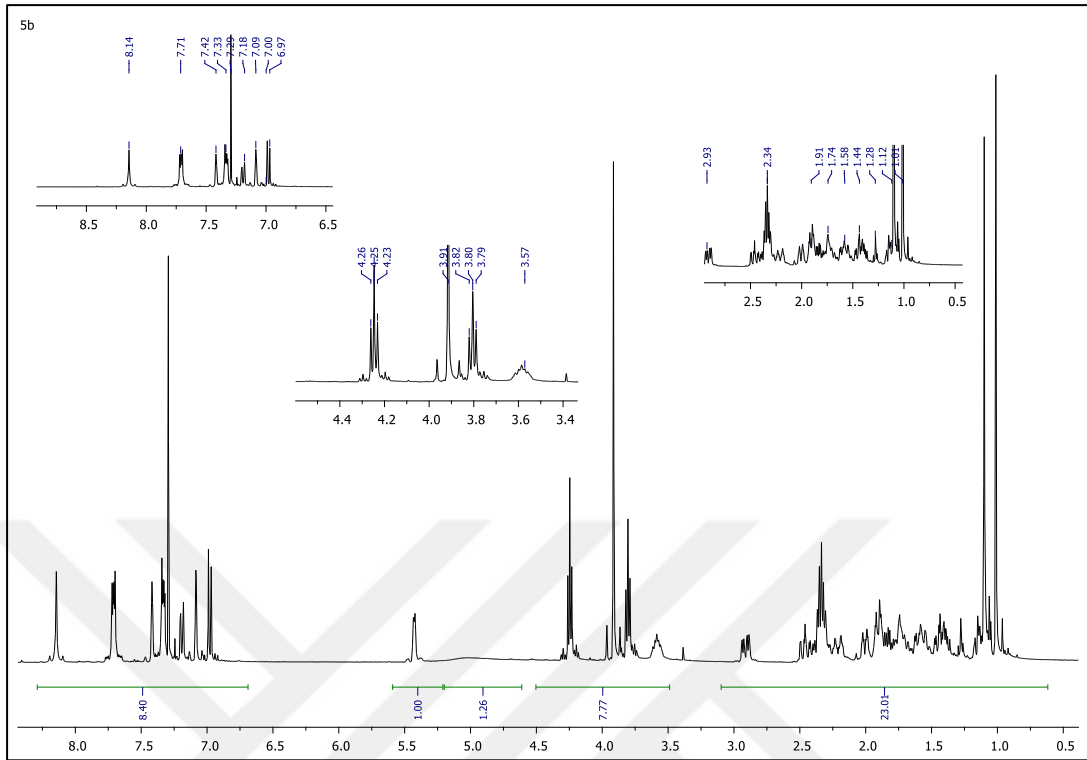


Şekil 4.13.3. 5a molekülünün 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

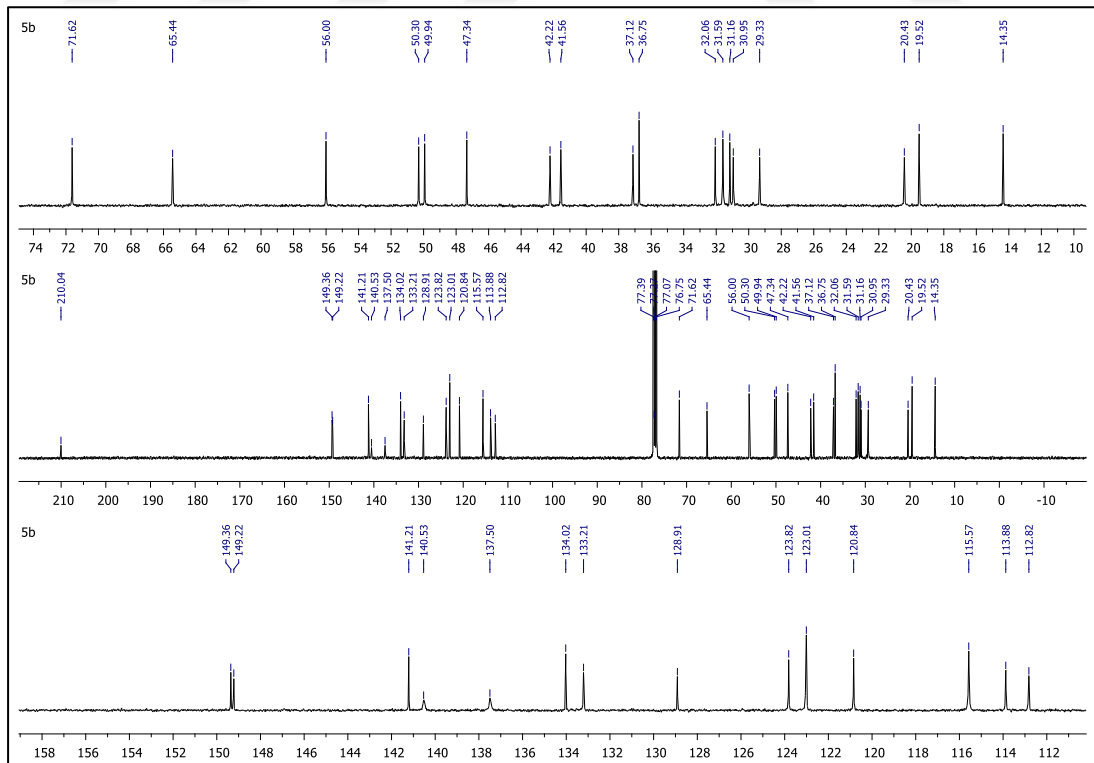
4.14. 5b Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.14.1. 5b molekülünün IR (ATR) spektrumu

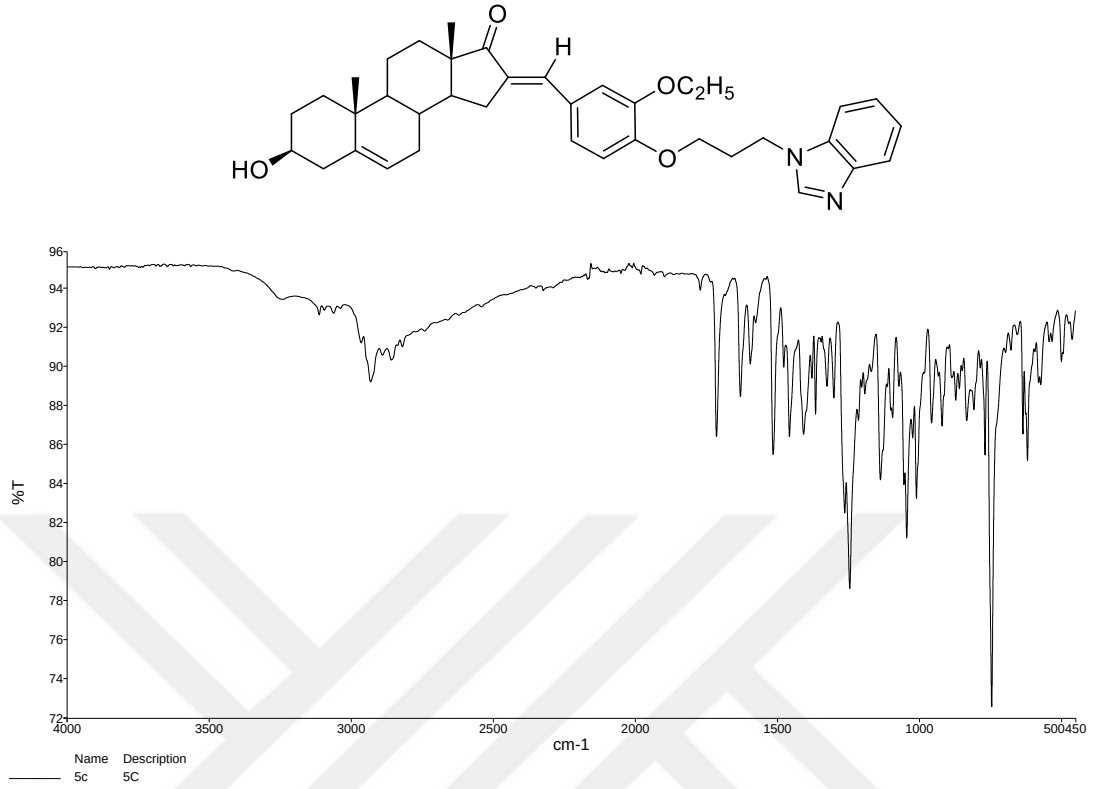


Şekil 4.14.2. 5b molekülünün 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) spektrumu

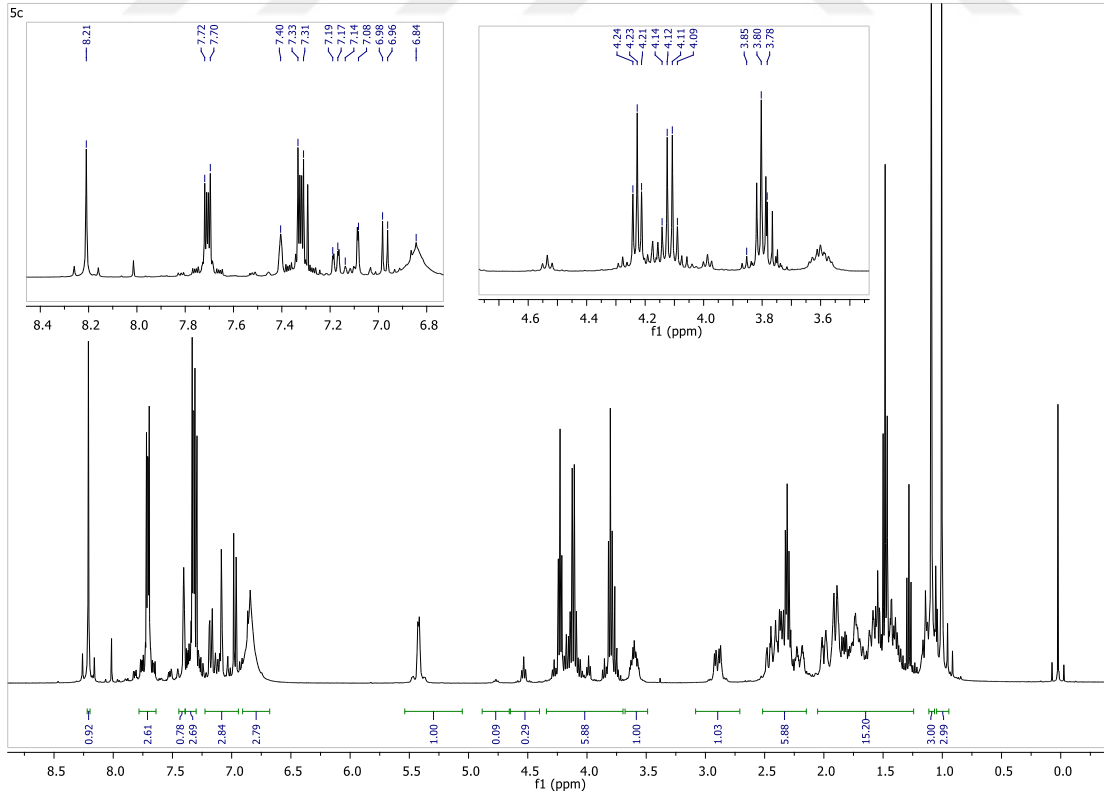


Şekil 4.14.3. 5b molekülünün 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

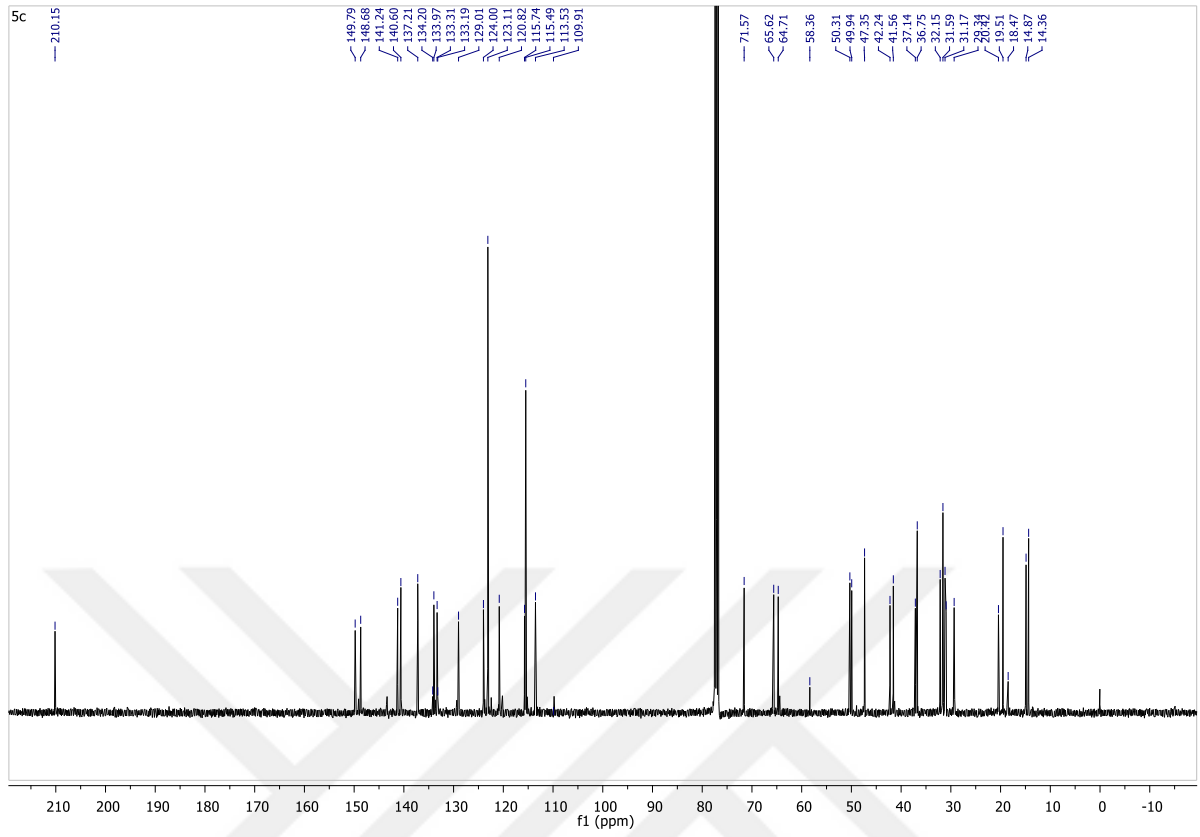
4.15. 5c Molekülünün IR ve NMR Spektrumları



Şekil 4.15.1. 5c molekülünün IR (ATR) spektrumu



Şekil 4.15.2. 5c molekülünün 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 4.15.3. 5c molekülünün 100 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

5. KAYNAKLAR

- [1] Ritesh Singh, Gautam Panda, *An over view of synthetic approaches for heterocyclic steroids*, Tetrahedron, 69, 14, 2853–2884, 2013.
- [2] Singh H, Kapoor VK, Paul D. *Heterosteroids and drug research*. In: Progress in Medicinal Chemistry, Vol. 16; Ellis GP, West GB. Eds.; Springer: Amsterdam, pp 35–150, 1979.
- [3] Tuba Z, Maho S, Vizi ES. *Synthesis and structure-activity relationships of neuromuscular blockingagents*. Curr Med Chem., 9, 1507–1536, 2002.
- [4] Ranju Bansal, Sheetal Guleria, Sridhar Thota, Subhash L. Bodhankar, Moreshwar R. Patwardhan, Christina Zimmer, Rolf W. Hartmann, Alan L. Harandy, *Design, synthesis and evaluation of noandl 16-imidazolil substituted steroidal derivatives possessing potent diversified pharmacological properties*, Steroids, 77 621–629, 2012.
- [5] Guo H, Wu H, Yang J, Xiao Y, Altenbach HJ, Qiu G, Hu H, Wu Z, Wu Z, He X, Zhou D, Hu X. *Synthesis, characterization and biological evaluation of some 16E-ariliden androstane türevleri as potential anticancer agents*. Steroids 76,709–723, 2011.
- [6] Manav Malhotra, Richa Dhingra, Rajiv Sharma, T.R. Bhardwaj; *17-Aza Steroids as 5 α -Reductase Inhibitors: A Review*; International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research., 5(2), 134-142, 2013.
- [7] Aggarwal S, Thareja S, Bhardwaj TR, Kumar M. *3D QSAR studies on unsaturated 4-azasteroids as human 5 α -reductase inhibitors: A self organizing molecular field analysis approach*. Eur. J. Med. Chem. 45(2), 476-481, 2010.
- [8] Nimomiya I. *Azasteroids. Their synthesis and biological activities*. Journal of Synthetic Organic Chemistry. 30(4), 318-342, 1972.
- [9] Hao Guo, Guolan Zhang, Tao Zhang, Xianran He, Zhongyuan Wu, Yuling Xiao, Yuanhu Pan, Guofu Qiu, Peng Liu, Xianming Hu, *Synthesis, characterization and biological evaluation of some 16 β -azolil-3 β amino-5 α -androstane türevleri as potential anticancer agents*, EuropeanJournal of Medicinal Chemistry, 46, 3662-3674, 2011
- [10] Numazawa M, Osawa Y. *Synthesis of 16-bromoacetoxy androgens and 17-bromoacetilamino-4-androsten-3-one: potential affinity labels of human placental aromatase*. Steroids 38,149–59, 1981.
- [11] Bansal R, Guleria S. *Synthesis of 16E-[3-metoksi-4-(2-aminoetoksi)-benzilidene]androstene türevleri as potent cytotoxic agents*. Steroids 73,1391–1399, 2008.
- [12] Chattopadhaya R, Jindal DP, Maninder M, Gupta R. *Synthesis and cytotoxic studies of hydroximino türevleri of some 16E-arilidenosteroids*. Arzneim Forsch/Drug Res., 54, 551–556, 2004.

- [13] Bansal R, Guleria S, Thota S, Hartmann RW, Zimmer C. *Synthesis and biological evaluation of 16E-arilidenosteroids as cytotoxic and anti-aromatase agents*. Chem Pharm Bull, 59, 327–331, **2011**.
- [14] Schenider F., Hamsher J., Beiler R. E., *Steroidal alkilating agents. I. Some 16-substituted androstanes and pregnanes*, Steroids, 8, 553—563, **1966**.
- [15] Burbiel J, Bracher F. *Azasteroids as antifungals*. Steroids. 68(7-8), 587-594, **2003**.
- [16] Singh H, Parashar VV, Mathur RB, Malhotra RK. *Some aspects of heterosteroids*. Ind. J. Pharm. 34,1-8, **1972**.
- [17] Banday AH, Singh S, Alam MS, Reddy DM, Gupta BD, Kumar HMS. *Synthesis of noan DL steroidal D-ring substituted isoxazoline türevleri of 17-oxoandrostanes*. Steroids, 73, 370–374, **2008**.
- [18] Ivanyi Z, Szabo N, Huber J, Wölfling J, Zupko I, Szecsi M, et al. Schneider Gy. *Synthesis of D-ring-substituted (50R)-and (50S)-17b pyrazolinilandrostenepimers and comparison of their potential anticancer activities*. Steroids, 77, 566–574, **2012**.
- [19] Uyar T. (Ed.), Sevin Düz F. (Ed), Organik Kimya Yapı ve İşlev, 6. baskı, Palme Yayıncılık, s 154-157; Ankara **2011**.
- [20] J. G. Smith; Organic Chemistry, 3 th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc; .New York, **2011**.
- [21] T.W.G. Solomons, C. B. Fryhle, Organic Chemistry, 1064-1072, 25 th, John Wiley & Sons **2002**.
- [22] Calogeropoulou T.,Avlonitis N., Minas V, Alexi X., Pantzou A., Charalampopoulos I., Zervou M., Vergou V., Katsanou,E. S., Lazaridis I.,Alexis M. N. and Gravanis,A. **2009**. Novel Dehydroepiandrosterone Derivativeswith Antiapoptotic, Neuroprotective Activity, *J. Med. Chem.*,52, 6569–6587.
- [23] Lednicer D., **2011**. Steroid Chemistry at a Glance, *John Wiley & Sons Ltd*.
- [24] Moreira V. Salvadora. M. J. Beja A. A. M. and Paixão, J. A. **2011**. The reaction of azoles with 17-chloro-16-formylandrosta-5,16-dien-3 β -yl-acetate: Synthesis and structural elucidation of novel 16-azolylmethylene-17-oxoandrostanes, *Steroids*, **76**, 582–587.
- [25] Wade L. G.,**2013**. Organic Chemistry Eighth Edition *Pearson Education, Inc.* USA.
- [26] Balcı M., Reaksiyon Mekanizmaları, 2. baskı, Türkiye Bilimler Akademisi, s 78-86; Ankara **2009**.

ÖZGEÇMİŞ

Semra (DOĞAN) KARATAŞ 1989 yılında Diyarbakır’da doğdu. İlk ve orta öğretimini Diyarbakır’da tamamladı ve lise eğitimine 2003 yılında Diyarbakır Ziya Gökalp Lisesinde başlayıp 2006 yılında Elazığ Mehmet Akif Ersoy Lisesinde tamamladı. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde başladığı lisans eğitiminden 2012 yılında mezun oldu ve aynı yıl Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2015 yılında Milli Eğitim Bakanlığında Kimya Öğretmeni olarak göreve başlayıp halen devam etmektedir ve evlidir.

