

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Lithokolik Asitlerin Esterleşme Reaksiyonları

Murat Dönmez

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Yrd. Doç. Dr. H. R. Ferhat Karabulut

Edirne-2009

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LİTHOKOLİK
ASİTLERİN
ESTERLEŞTİRME
REAKSİYONLARI

Murat DÖNMEZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

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

EDİRNE-2009

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, steroidler, steroid türevi olan kolesterol ve bunların yükseltgenmesi ile elde edilen safra asitlerinden bahsedilmiştir. Safra asitlerinin yapısal, fiziksel ve kimyasal özellikleri ile farmakolojik uygulamaları anlatılmıştır.

Biz bu çalışmamızda safra kesesine yönelik ağrı kesiciler olabileceğini düşündüğümüz lithololik asidin, naproksen, diklofenak ve floribuprofen türevi esterlerini elde etmeye çalıştık. Bu amaçla ilk olarak siklizasyonu veya oligomerleşmeyi önlemek amacı ile lithokloik asidin metil esteri elde edildi. Bu esterleşme reaksiyonunda bazı analjezikler, disiklokarboksidiimid (DCC), Yamaguchi (2,6-diklorobenzoil klorür) ve benzoil klorür gibi reaktifler ve methyl lithocholate kullanıldı. Bu bileşikler, IR spektrumu, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları alınarak doğrulanmıştır.

SUMMARY

In this study, we talk about steroids, cholesterol that is a type of steroid and bile acids which are obtained by oxidation of these. conformational, physical, chemical properties of bile acids and their pharmacological activities are mentioned.

In our study, we planned to get specific analgesic for gallbladder so we tried to obtain lithocholic acid's esters which are produced from naproxen, diclofenac and fluoroibuprofen. We obtained first of all, methyl lithocholate to prevent forming of cyclic or oligomeric compounds. In this esterification reaction we used some analgesic drugs, different types of reagent like dicyclohexylcarbodiimide (DCC), Yamaguchi (2,6-dichlorobenzoyl chloride) and benzoyl chloride and methyl lithocholate. These compounds are confirmed by IR spectrum, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectrum.

İÇİNDEKİLER	
ÖNSÖZ	I
SUMMARY	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
1.STEROİDLER	1
1.1. Kolesterol	1
2. SAFRA ASİTLERİ	2
2.1. Safra Asitlerinin Yapısal, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
2.2.Safra Asitlerinin Biyolojik Fonksiyonları	4
2.3.Safra Asitlerinin Farmakolojik Uygulamaları	4
3. LİTOKOLİK ASİTLERİN REAKSİYON TİPLERİ	5
4. ESTERLEŞME REAKSİYONLARI	11
5. NONSTEROİDAL ANTİENFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİ)	15
5.1. NSAİ SINIFLANDIRMASI (Kimyasal Yapılarına Göre)	15
6. MATERYAL VE YÖNTEM	19
6.1. Kullanılan Kimyasallar	19
6.2. Kullanılan Alet Ve Gereçler	20
6.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler	21
7. BULGULAR	27
7.1. Deneysel Bölüm	27
7.2. IR ve NMR Spektrumları	36
8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	51
9. KAYNAKLAR	55
EK 1:Şekiller Dizini	58
EK 2:Tablolar Dizini	60
EK 3:Denklemler Dizini	61
EK 4: Deneyler Dizini	63
10. TEŞEKKÜR	64
11. ÖZGEÇMİŞ	65

SİMGELER VE KISALTIMA

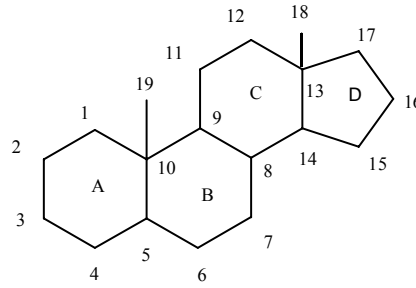
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
CHCl ₃	Kloroform
DCC	Disiklokarboksidiimid
Diklofenak	2-[2-(2,6-diklorofenil)aminofenil]etanoik asit
DMAP	Dimetilaminopridin
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DHU	Disiklo heksil üre
ESR	Elektron
Floribuprofen	2-(3-fluoro-4fenil-fenil) propanoik Asit
HCl	Hidrojen klorür
H ₂ SO ₄	Sülfürik Asit
Hz	Hertz
IR	İnfrared Rezonans
Naproksen	2-(6-metoksinaftalen-2-il) propanonik asit
Na ₂ SO ₄	Sodyum Sülfat
NaHCO ₃	Sodyum Bikarbonat
NaOH	Sodyum Hidroksit
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
SSA	Steroida Serum Antikorları
Salisilik Asit	2-hidroksibenzoik Asit
THF	Tetrahidrofuran
ppm	part per milion
m	mutiplet
s	singlet
t	triplet
d	doublet
dd	double dublet
dt	double triplet

1.STEROİDLER

Stereoidler, benzer fonksiyonlar gösterdiği için lipitler grubuna girer. Steroid grubunun bir üyesi olan sterollerin en önemli üyesi olan kolesterol, steran halkası içerir. İlk defa 1770 yılında izole edilmiştir.

Sterodilerin ortak yapıları steran halkası (Şekil 1.1) adı verilen üç tanesi altılı, bir tanesi beşli olan dört halkalı bir sistemdir. Siklopentanoperhidrofenantren halkası olarak bilinen steran sisteminde halkalar A, B, C ve D harfleri ile simgelenmektedir. Halka düzleminin üstünde yer alan gruplar β ile altında yer alan gruplar ise α ile gösterilmektedirler (Valkonen, 1993).

Steroidlerin hepsinin 3. karbon atomunda, hidroksil veya karbonil grubu bulunmaktadır. Daima β konumunda bulunan 10. ve 13. karbonlara eklenen metil grupları sırasıyla 18. ve 19. karbonlar olarak numaralandırılmaktadır. Bazı steroidlerin 11. karbonunda karbonil veya hidroksil grubu yer almaktadır. Bu sınıfta yer alan bileşiklerin 17. karbonunda 2 ile 10 karbondan oluşan bir yan zincir bulunur. Yan zincir yerine sadece karbonil veya hidroksil grubu bulunabilmektedir. 10. karbondaki metil grubu ile aynı tarafta bulunan süstitüentler cis konumunda olup β veya düz çizgi ile ters yönde bulunanlar ise trans konumunda olup α veya kesikli çizgi ile gösterilmektedirler (Imai, 1976).

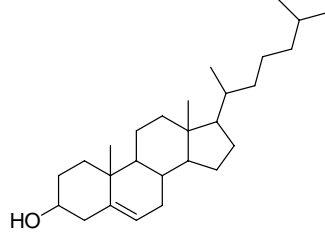


Şekil 1.1: Steran Halkası Yapısı

1.1.Kolesterol

İlk olarak 1754 yılında safra taşından elde edildiği için kolesterol adını alan streoid sınıfı bileşiğinin yapısında sekiz karbonlu bir yan zincir yer almaktadır. Kolesterol, hayvanların vücut dokularındaki hücre zarlarında bulunan ve kan plazmasında taşınan bir sterol (steroid) ve alkol birleşimidir (Şekil 1.2). Dört birleşik

halka, alfabenin ilk dört harfi ile gösterilir ve D halkasına bağlanmış, sekiz üyeli dallanmış hidrokarbon zincirinden oluşmuştur. Serbest yağ asitleri ile esterleşmiş halde bulunan kolesterol, hidrofobik bir yapıya sahiptir (Cronholm, 1970).



Şekil 1.2: Kolesterolün Yapısı

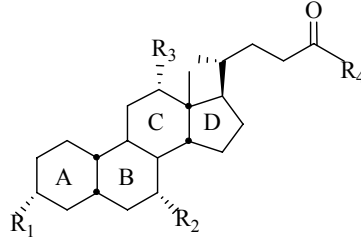
Kolesterol insan vücudunda fazla miktarda oluşturulmaktadır. Ancak kolesterolün biyolojik fonksiyonlarının tamamı henüz bilinmemektedir. Kolesterolün vücuttaki steroidlerin tamamının biyosentezinde bir ara ürün olarak işlev gördüğü kanıtlanmış bilgidir. Bu steroidler; safra asitleri, steroid hormonları, D₃ vitamini ve dışkı sterolleridir.

Diyet ile organizmaya alınabilen ve vücutta endojen olarak sentezlenen kolesterolden; safra asitleri, D vitamini, progesteron, kortizol, testosteron, östrojenler gibi steroid hormonları sentez edilmektedir.

Günde vücuttan feçesle atılan 1 gram kolesterolün yarısı safra asitleri, diğer yarısı ise nötral steroidler şeklindedir. Safra ile salgılanan kolesterolün çoğu geri emilmektedir. Feçeste bulunan steroidlerin bir bölümünün öncü maddesi, bağırsak mukozasında sentezlenen kolesteroldür. Deri yoluyla 0,1-0,3 gram kolesterol atılmaktadır.

2. SAFRA ASİTLERİ

Safra asitleri, kolanik asit (cholan-24-oik asit) yani 24 karbon atomundan oluşan halkalı bir steroid olan siklopentanoperhidrofenantren türevleridir (İkonen, 1977). Safra asitleri, karaciğerde kolesterol metabolizmasının en son ürünleri olarak oluşurlar (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Safra Asitlerinin Yapısı

Primer safra asitleri, sterol çekirdeğinin yan zinciri olan izopropil grubundan bazı grupların ayrılması ve birkaç hidroksilasyon meydana gelmesi ile oluşurlar. Primer safra asitlerinin en yaygın olanı kolik ve kenodeoksikolik asittir. Bu bileşiklerdeki birkaç değişiklik ile sekonder safra asitleri elde edilir. Bunlara örnek olarak deoksikolik asit, hidroseoksikolik asit ve lithokolik asidi verebiliriz. Ursodeoksikolik asit ise farmakolojik açıdan önemli olan bir safra asididir ve kolesterol taşlarını eritir (Tablo 2.1). Ayrıca bu ilaç, safra asitlerinin atılımını artırır ve bikişimi azaltır. Bu ilacın kenodeoksikolik aside üstünlüğü transminazları yükseltmeleri ve daha az diyare oluşturmasıdır. Kenodeoksikolik asit gibi kolonda bir heparotik madde olan lithokolik aside dönüşür.

		R¹	R²	R³	R⁴
primer safra asitleri	kolanik asit	H	H	H	H
	kolik asit	OH	OH	OH	OH
	kenodeoksikolik asit	OH	OH	H	OH
sekonder safra asitleri	deoksikolik asit	OH	H	OH	OH
	litokolik asit	OH	H	H	OH
	glikolan	OH	OH	OH	NHCH ₂ CO ₂ ⁻
	taurokolan	OH	OH	OH	NHCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻

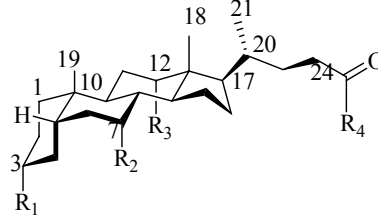
Tablo 2.1: Safra Asitlerinin Türevleri

Bu moleküllerin deterjan özellikleri olduğu görülmüştür. Safra asitlerinin amfifilik özelliği, dışbükey hidrofobik üst yüzeyi ve yan zincirdeki negatif yükü ile kombine içbükey hidrofilik α yüzeyi sayesinde ve bu da molekülün deterjan özelliğini açıklamaktadır (Barnes, 1977).

2.1. Safra Asitlerinin Yapısal, Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Safra asitleri, üzerindeki değişik fonksiyonel gruplar sayesinde çeşitli reaksiyonlar verebilir. Örneğin, karboksilik asit grubu esterleştirilebilir, amitleştirilebilir,

indirgenabilir veya alkolidler, organik bazlar ve metal iyonları ile reaksiyona girerek tuzlarını oluşturabilir. Hidroksil gruplarının oksidasyona karşı reaktivitesi 7-OH>12-OH>3-OH ve 6-OH>3-OH şeklindedir. Asetilasyon hidroliz ile karşılaştırıldığında indirgenme sırası 3-OH>7-OH>12-OH şeklinde olmaktadır (Gao, 1977) .



Şekil 2.4: Safra Asitlerinin Konformasyonel Yapısı

Safrada; primer safra asitleri, glisin veya taurine konjuge olarak bulunur. Safra pigmentleri, proteinler, kolesterol, fosfolipidler ve α -safra asitleri gibi çözünmeyen bileşiklerden ve sudan oluşan safra idrar kesesinde toplanmak yerine yemek alımından sonra ince bağırsağa boşalan safra kesesinde depolanır (Makino). İnsanda, safra kesesinde depo edildikten ve konsantre edildikten sonra safra asitleri, safra akımını stimüle eden yemek yemek veya kolesistokinin ve hepatokrinin hormonlarının salgılanması ile ince bağırsağa dökülürler (Şekil 2.4). Fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra % 90'ı ince bağırsak mukozasından (ileum) emilerek vena portali yoluyla karaciğere geri dönerler. Bu proses gün boyunca 6-15 kez gerçekleşir ve enterohepatik dolaşım¹ olarak adlandırılır (Laatikainen, 1978). Bununla beraber feçes içinde kaybolan miktara eşdeğer safra asidi karaciğer tarafından sentez edilir yani sabit büyüklükte bir safra asitleri birikintisi devam eder (Nair, 1986).

Safra asitlerinin başlıca görevleri; sindirime katılabilmeleri, yağda çözünülebilen vitaminleri ve yağ asitlerinin emilmesini sağlayabilmeleridir.

2.2.Safra Asitlerinin Biyolojik Fonksiyonları

¹ Barsak mukoz hücrelerinden portal damara aktif olarak taşınır ve karaciğer parenkim hücreleri tarafından etkin bir biçimde alınır. Karaciğer hem primer hem de sekonder safra asitlerini glisin veya taurin ile konjuge ederek safra tuzlarına dönüştürür ve böylece safraya salgılanmak için hazır hale gelirler (Simmonds, 1973).

Safra asitlerinin biyolojik fonksiyonları olarak 4 özelliği bilinmektedir.

- 1) Yüzey gerilimini azaltıcı etkileriyle suda çözünmeyen lipitlerin emülsiyonlaşmasını, böylece enzimlerin bağırsak lümenindeki lipitlere daha iyi etki yapmalarını sağlarlar.
- 2) Safra içindeki kolesterolün çökmesini önlerler,
- 3) İntestinal motiliteyi artırır,
- 4) Kolesterol esterazı ve ince bağırsağın üst kısımlarında lipazı aktive ederler.

2.3. Safra Asitlerinin Farmakolojik Uygulamaları

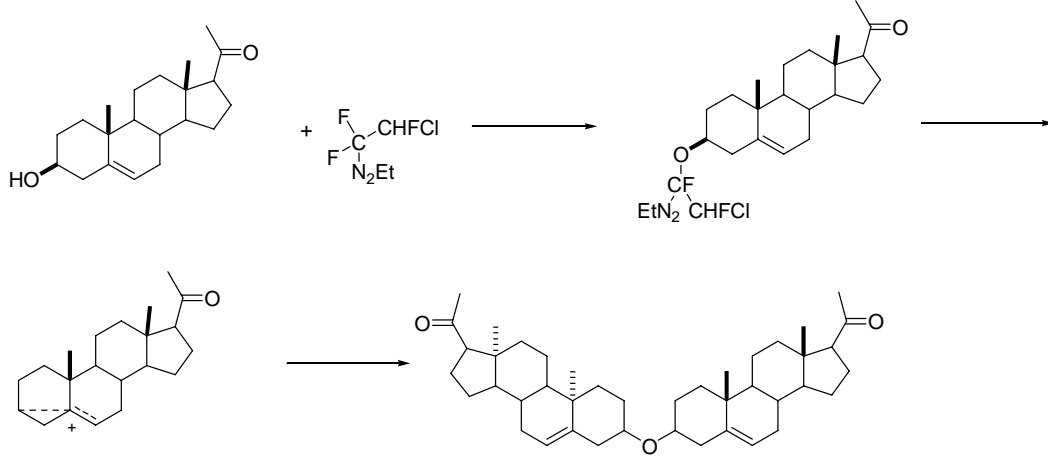
Kolesterol ve türevi bileşiklerinin farmakolojik uygulama alanları oldukça geniştir. Bunlara örnek olarak; safra taşlarının erimesinde, safra asidi eksikliğinin tedavisinde, safra asitleri ve türevlerinin karaciğer hastalıkları tedavisindeki kullanımlarını söyleyebiliriz. Karaciğere özgü ilaçların, potansiyel taşıyıcılar gibi davrandıkları, absorpsiyonu artırıcı oldukları ve kolesterol seviyesini düşüren bileşikler olduğuna da değinilmiştir (Guest, 1971).

Safra asit türevleri ve komplekslerinin tıp alanlarındaki uygulamaları olarak; ağrı kesicilerde, gram-negatif bakterilere duyarlı antibiyotiklerde, radyofarmasetiklarda kullanıldığı söylenebilir. Safra asidinden üretilen ilaçlar karaciğere özgü ilaç olarak tasarlanmıştır. İnce bağırsakta zayıf ya da az miktardaki emilimi arttırmak için kullanılabilir. Lithokolik asidin N-substitued amiti ve 3- α -hidroksi-24-amino-5- β kolanin türevleri, gram-pozitif bakterilere karşı aktivitesinin olduğu görülmüştür. Polimerik ve insülin türevi safra asitleri, şeker mellitus tedavisi için üretilen ilaçlarda kullanılabilir (Pepin, 1985).

SSA yönteminin serum safra asitlerinin karaciğer fonksiyonlarını göstermede önemli bir test olduğu anlaşılmış, ancak yöntemlerin pratik olmaması nedeniyle rutine sokulmamıştır. Geliştirilen enzimatik spektrofotometrik metodla kolay ve hassas olarak ölçülmüş ve diğer karaciğer fonksiyon testleri ile karşılaştırılarak klinik önemini ortaya koymak mümkün olmuştur (Nair, 1986).

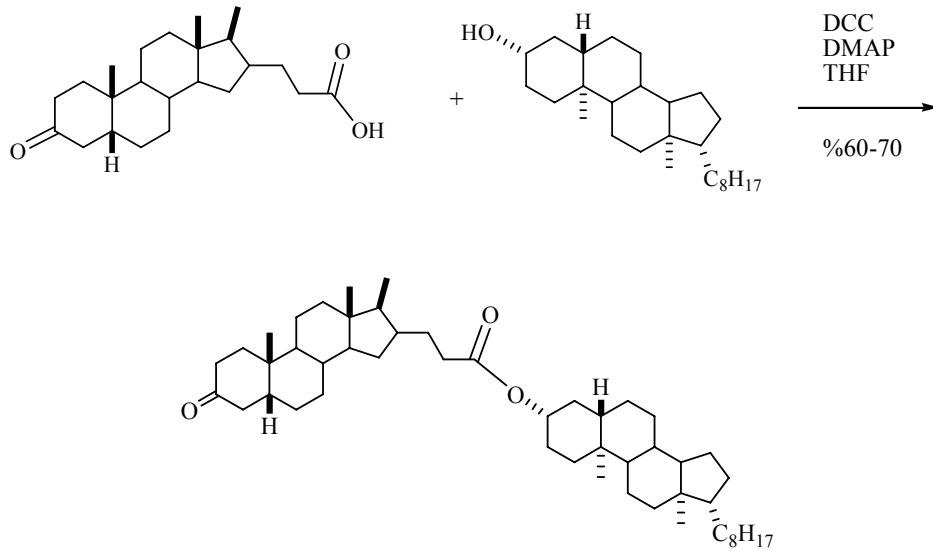
3. SAFRA ASİTLERİNİN REAKSİYON TİPLERİ

Burada 1,3,5(10)-estatrien-17-il enol eterler ile 3-keto steroid dimerlerinin sentezi ve uterotropik aktiviteleri incelenmiştir. 3-okso-5 β -kolanoik asit ve kolestanolün DCC, DMAP ve THF ortamında 24 saat refluks edilerek kolanoik asit dimeri elde edilmiştir (Şekil 3.5).



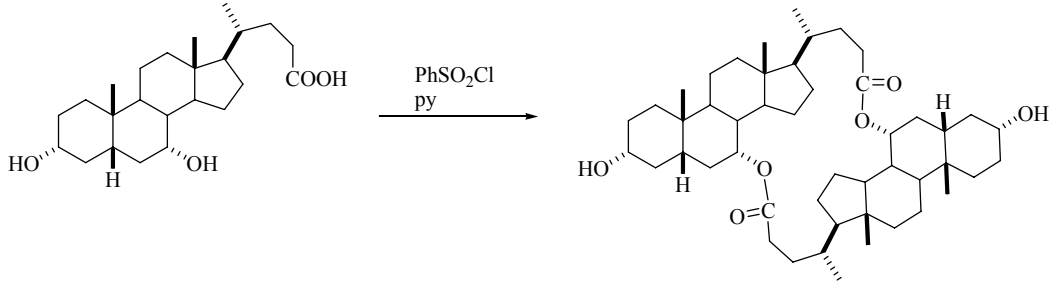
Şekil 3.5: Mc Kenna Yapısı Bisstroidler

Burada 1,3,5(10)-estatrien-17-il enol eterler ile 3-keto steroid dimerlerinin sentezi ve uterotropik aktiviteleri incelenmiştir. 3-okso-5 β -kolanoik asit ve kolestanoldan dimeri bulunmuştur (Şekil 3.6).



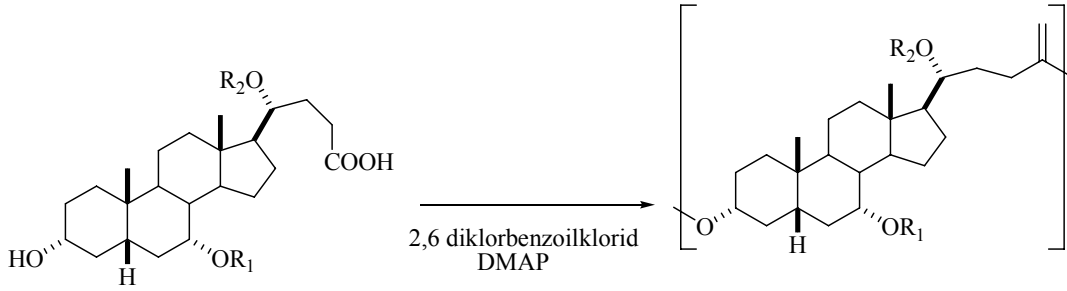
Şekil 3.6: Mukherjee Yapısı Dimerler

Burada kenodeoksikolik asidin pridin ve fenil sülfonil klorür ortamında 36 saat refluks edilmesi ile dilaktona dönüşmesini rapor edilmiştir (Şekil 3.7).



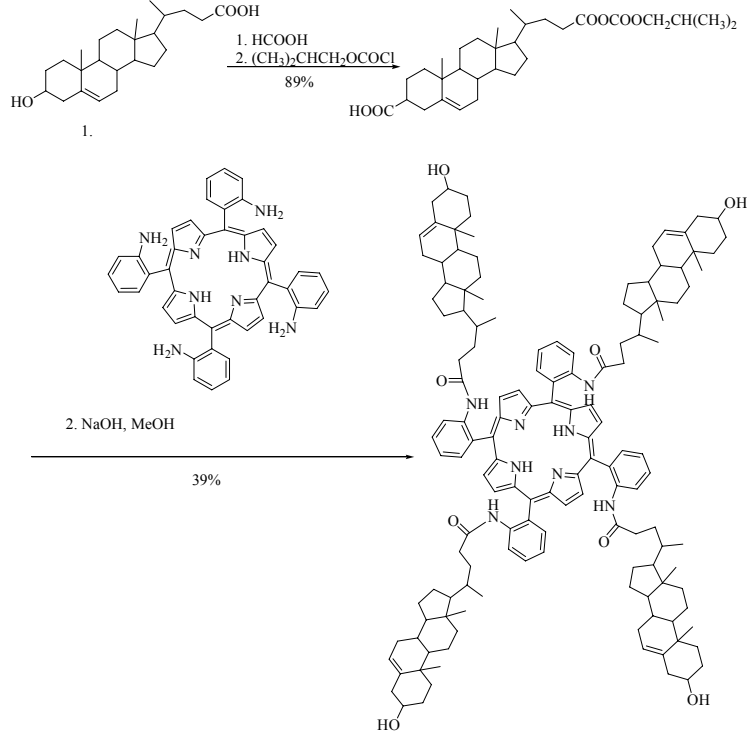
Şekil 3.7: Schulze Yapısı Dilaktonlar

Siklokolatların iyon bağlantı sentezini bulunmuştur. Kolik asit siklik poliesterler hidroksil asitlerinin laktanlaşmasını tek bir adımda çiftleşen eleman olarak 2,6 diklorobenzoil kloridinin kullanılmasıyla Yamaguchi, tarafından hazırlanmıştır (Şekil 3.8) (Bonar-Law ve Sanders, 1993).



Şekil 3.8: Bonar-Law ve Sanders Siklokolatların Yapıları

Zar köprüsü oluşturan porfirin sentezini bulunmuştur (Şekil 3.9). Bu sentez porfirinin 3 β -hidroksi-5-kolenik asit parçalarının $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ -meso-tetrakis porfirin bağlanması sentezidir.

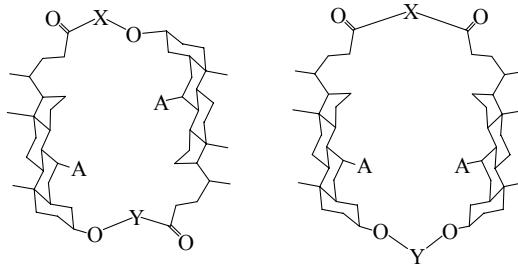


Denkem 3.9: Groves ve Neuman Zar Köprüsü Oluşturan Porphirin Yapıları

Safra asitlerinin porfirinlerle reaksiyonu sonucu zar köprüsü oluşturan porfirin yapıları elde edilmiştir.(Groves ve Neumann, 2001).

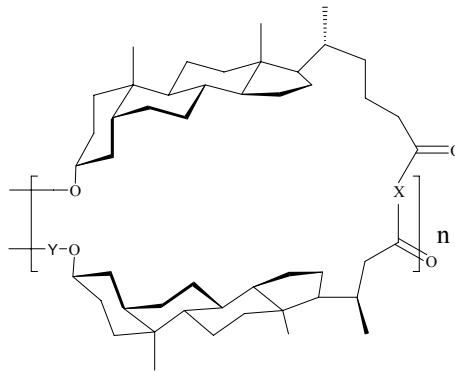
Kolafanlar, farklı boyutta boşluklar içeren moleküller olan iki veya dört safra asit biriminin birleşmesinden oluşan, makrosiklik bileşiklerdir. Kolafanlar, baş-kuyruk ya da baş-baş birleşmesinden elde edilebilir (Şekil 3.10). Bonar-Law ve Davis tarafından kolafanların karbonhidrat bağlama özellikleri araştırılmış, buna ek olarak onların sentezleri, NMR'ı ve moleküler modelleme karakterizasyonları da bulunmuştur (Virtanen, 2003).

Kolafanların yeni bir sınıfı olan siklokolamitleri sentezlemiş ve bunların çözünürlüğünü arttırarak, konformasyonel olarak daha kararlı olmalarını sağlamıştır (Davis, 1990).



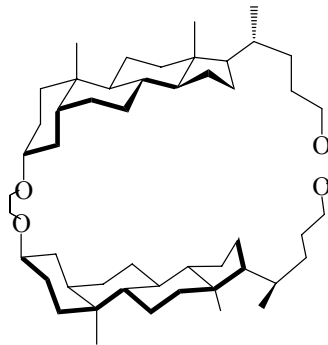
Şekil 3.10: Kolafanların Yapısı

Bu reaksiyonlar kullanılarak elde edilen halka kapanma reaksiyonlarında piperazin veya 1,2-etandiol köprü olarak kullanılmıştır. Lithokolik asit türevi olarak sentezlenen bu baş-baş tipi kolafanların süstitüent pozisyonuna bağlı olarak K^+ iyonu veya Na^+ iyonu bağlamak mümkündür. Tiyofen içeren kolafanlar, Ag^+ iyonlarına, alkalitesi yüksek olarak bilinen metaller, özellikle K^+ iyonlarına karşı bir bağlanma yeteneğine sahip olduğu ileri sürülmüştür. Kolafanlarda, X olarak belirtilen bölgede etilen glikol ya da piperazin halkası ile Y olarak gösterilen bölgede ise piridindikarbonil, benzendikarbonil ve tiyofendikarbonil grupları bağlanabilmektedir (Şekil 3.11) (Yamaguchi, 1971)



Şekil 3.11: Yamaguchi Makrolanilazyonunda Türetilen Kolafanın Yapısı

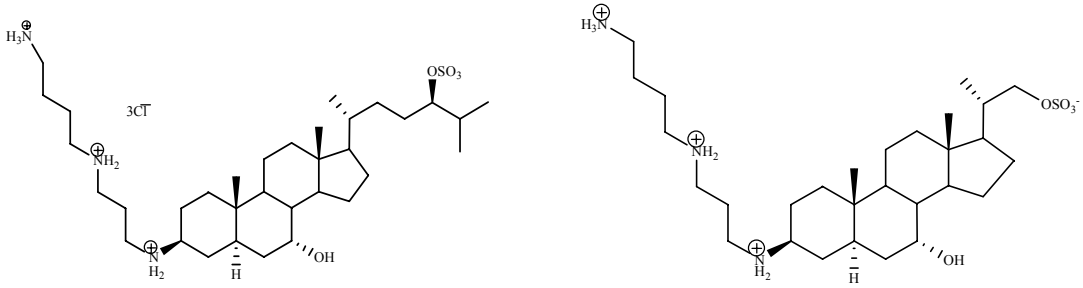
Pandey dimerik safra asit amidlerinin 3α -pozisyonunda seçici olarak bromoasetilasyonu için disikloheksilkarbodiimid (DCC) metodu kullanılmıştır. Bu reaksiyonda karşılaşılan sıkıntı düşük verim ve açığa çıkan silkoheksilürenin ortamdaki uzaklaştırılmasındaki zorluktur. Bu nedenle bu metodu geliştirmeye yönelik çalışmalar tasarlanmış ve bromoasetil bromür, susuz K_2CO_3 'ün varlığında kullanılarak istenilen ürün ekvatoriyal pozisyonu tercih ederek %70 verimle elde etmişlerdir. İki lithokolik asit türevi bileşik 1,2-etandiol kullanılarak birbirine bağlanmıştır (Şekil 3.12) (Bull, 2000).



Şekil 3.12: Pandey DCC Metoduyla Türetilen Kolafanın Yapısı

Bir antibiyotik sınıfı olan sterol poliamin bileşiklerine squalamini örnek olarak

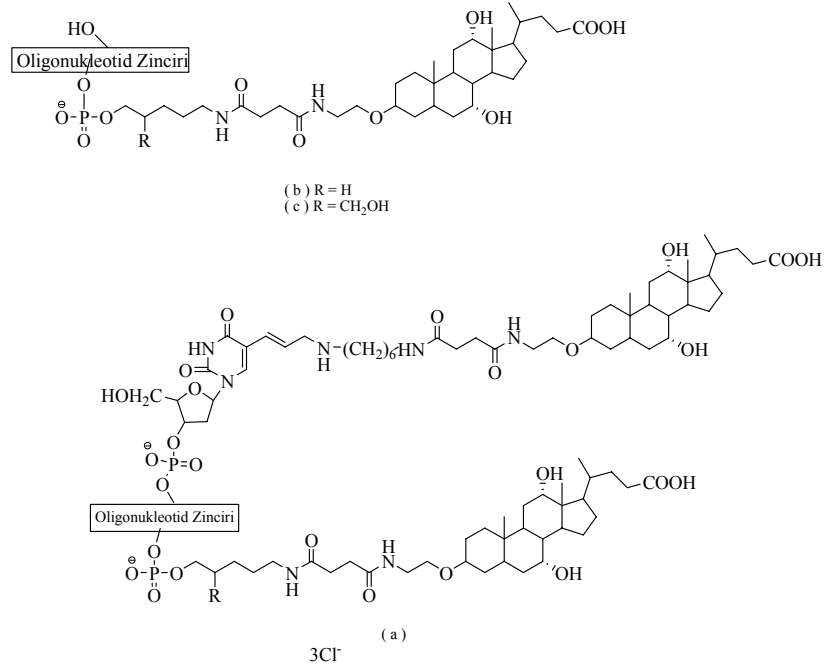
verebiliriz. Bu bileşimin analogları antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Şekil 3.13). Barrow'a göre poliamin türevi safra asitleri, poliamin uzantıları arasında kolombik çekimlerinden dolayı gen terapisinde kullanılabilen potansiyel taşıyıcılardır ve deoksiribonükleik asidin polifosfat iskeletidirler. Deoksikolik asit sentezleri ve lithokolik asit-esaslı poliaminler, DNA ile bağlanma benzerlikleri ile ilgili birkaç çalışma yapılmıştır (Smith, 1992).



Şekil 3.13: Squalamin Analogları

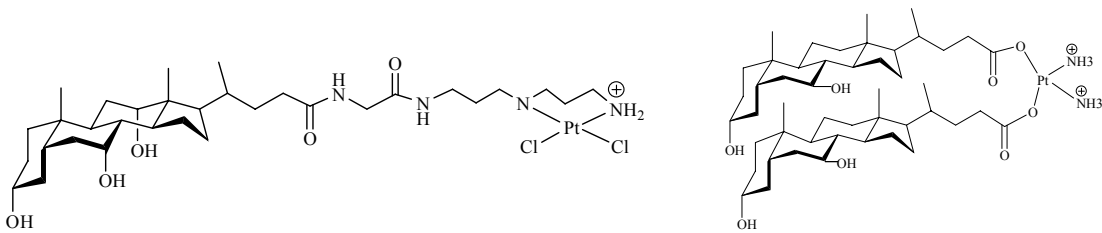
Blagbrough ve çalışma arkadaşları, dana thymusu DNA için stereokimyasal değişikliklerinin etkilerini ve kolanda alkollerin fonksiyonel gruplarının pozisyonunu, buna bağlı olarak nispi bağlanma eğilimlerini incelediler. Kolik asit bağlayıcıyla DNA'nın tanışması ile yararlı stereoid türlerinin özel bağlanma yetenekleri araştırılmış, yüksek benzerlikteki ligantların gelişmelerini teşhis eden cihazlara olanak sağlamıştır. (Choi, 2000).

Oligodeoksinükleotitler, kanser tedavisinde yeni bir yöntem oluşmasını sağlamışlardır. Aynı zamanda viral etki ederler (Şekil 3.14). Buradaki öneri, 24-pozisyonundaki seçici değişiklik sayesinde molekülerin çeşitli antitümör taşıyıcılarının yeni potansiyel sınıfı olabileceği düşünülmektedir (Starke, 2001).



Şekil 3.14: Oligodeksinükleotidlerin Yapısı

Platin, paladyum ve altın metallere safra asitleriyle oluşturdukları tuzların umut verici sitotatik taşıyıcılar olabileceği belirlenmiştir. Kanser tedavisinde safra asidinin *cis*-Platin türevlerinin kullanılabilirliği düşünülmektedir. Pt(II)'nin kinenodeksikoliglinato (CDGG) türevleri ve Au(III) ile safra asitlerinin oluşturduğu yapı karaciğer tümörlerinde sitotatik ilaçlar olarak davranırlar. Sitotik ve kemoterapatik etkileri, özellikle Pt(II) safra asidi Bamet ailesinde gözlenmektedir (Martinez-Diez,2000) (Şekil 3.15).

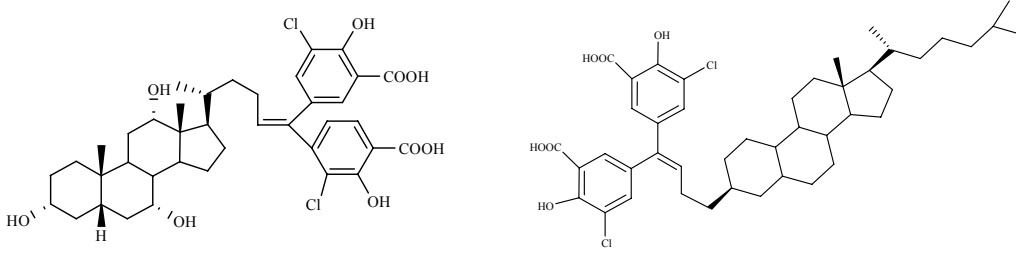


Şekil 3.15: Bamet Ailesi Bileşikleri

Kolik asit türevi bileşiklerin, Herpes Simplex Virüs Tipi'ne karşı aktivitesinin olduğu görülmüştür. Safra asit-esaslı ilaçlarla farelerde asiklovirinin biyolojik yollarla elde edilebileceği gözlenmektedir. Kosalanenin kolik asit analogu olan yeni anti-HIV taşıyıcısı, kosalanenin zayıf absorpsiyonunu artırması için sentezlenildi (Martinez-Diez, 2000).

Safra asitleri, ince bağırsaklarda yavaş emilen ilaçların emilim hızını artırır.

Safra asit türevi olan GABA (gama-aminobütirik asit) bileşikleri sara hastalığının tedavisinde aktif metabolittir, bu nedenle kronik ağrı ve davranış bozuklukları, L-DOPA (L-hidroksifenilalanin), AADC (L-aromatik amino asit dekarboksilaz) inhibitörleri veya COMT (katekol *o*-metil tranferaz) inhibitörleri olarak Parkinson hastalığının tedavisinde de kullanıldığı belirtilmiştir (Şekil 3.16).

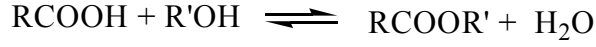


Şekil 3.16: GABA Bileşikleri

Moleküler izleme polimerleri, damar tıkanıklığı, karaciğer hastalıkları ve çeşitli hastalıkların tedavisinde olduğu gibi gastrointestinal cihazında sequestrants olarak kullanılabilirler ve çeşitli hastalıkları safra asidinin ve onların tuzlarının gastrointestinal cihazı ile karakterize edilebilmektedirler. Bu hastalıkların teşhis edilmesinde ve hastalıkların izlenmesinde kullanıldığında kombinasyon terapisinin ilerlemesi tespit edilmektedir. Safra asidinin seçici tanıma kısmı; Kitahara ve Oka yoluyla geliştirilen polimer taşıyıcı izleme molekülleri sayesinde bulundu (Kanan, 2001).

4. ESTERLEŞME REAKSİYONLARI

Organik ve anorganik asitlerin alkollerle tepkimesi sonucu esterler elde edilir.

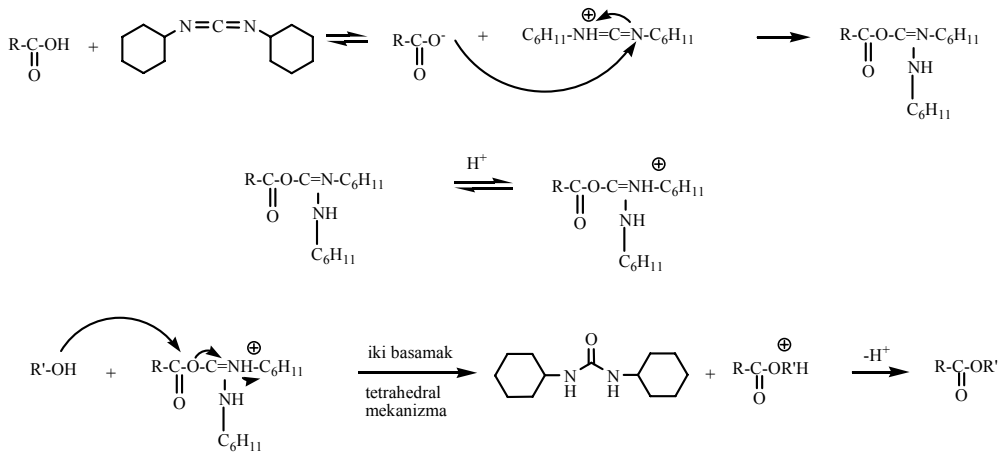


Karboksilik asitlerden esterlerin elde edilmesi bir denge reaksiyonu olduğundan, verimliliği çok düşüktür. Yüksek verim sağlamak için reaksiyon ürünleri içerisindeki suyun uzaklaştırılması gerekmektedir, bunun içinde dört farklı yöntem uygulanmaktadır.

- 1) Reaktantlardan birinin aşırısının eklenmesi,
- 2) Ester ya da suyun destilasyonla ayrıştırılması,
- 3) Suyun azeotropik destilasyonla ayrıştırılması,
- 4) Kurutucu madde kullanılarak suyun uzaklaştırılması gerekir.

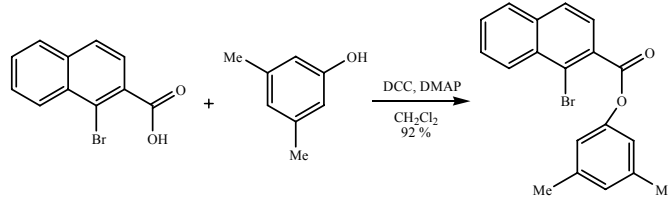
Alkil grubu metil olduğunda kullanılan en genel yol; metanol kullanılarak dengenin kaydırılmasıdır (Newman, 1972). Alkil grubu etil olduğunda ise azeotropik destilasyon ile suyun uzaklaştırılması tercih edilir. Bazı reaktif asitler katalizör gerektirmemesine rağmen; sülfürik asit en genel kullanılan katalizörlerdendir. Alkil grupları olarak, etil ve metil dışında diğer primer ve sekonder alkil gruplarında kullanılabilir fakat tersiyer alkoller genellikle karbokatyon oluşturur ve eliminasyona sebep olur. Fenollerden bazen fenolik esterler oluşturabilir fakat verim oldukça düşüktür (Johnston, 1979).

Karboksilik asitlerin esterleştirilmesinin başka bir yolu da DCC yöntemidir. DCC reaksiyon sonucunda disiklo heksil üreye (DHU) dönüşür (Smith, 1958). Mekanizma en genel nükleofilik kataliz mekanizmasıdır, karboksilik asit grubunu daha kolay ayrılan grup haline dönüştürür.



Şekil 4.17: DCC Reaksiyonunun Mekanizması

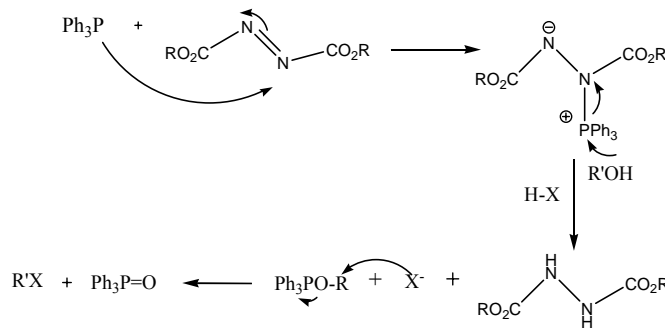
Bu reaksiyon sırasında C-O bağının bozulmadığı için dönüşüm tetrahedral bir mekanizma ile açıklanamamaktadır. Bu yöntemde DCC'nin kullanımı sınırlıdır, çünkü verimi değişkenlik göstermektedir (Şekil 4.17) (Kita, 1989).



Şekil 4.18: 3-bromo naftalen propanoik asidin DCC yöntemiyle ester eldesi

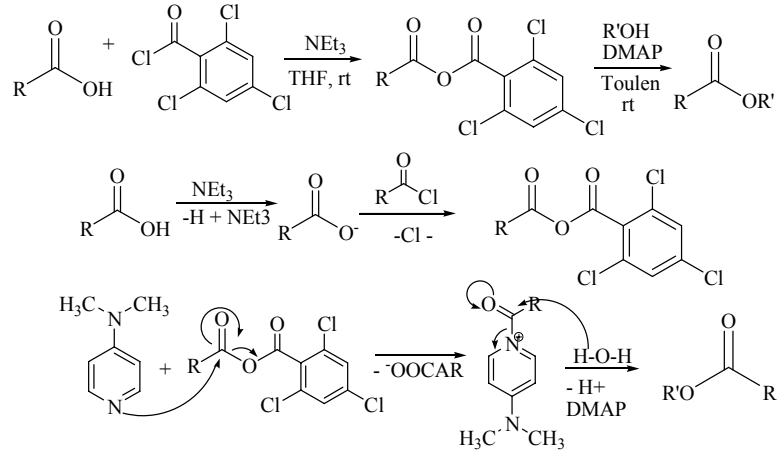
3-bromo naftalen propanoik asit DCC, DMAP ve CH₂Cl₂'in bulunduğu ortamda oda sıcaklığında 24 saat süreyle reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyon sonucunda 3-bromo naftalenin esteri elde edildiği gözlenilmiştir (Şekil 4.18) (Helmchen, 1995).

Bir diğer esterleşme reaksiyonu olan Mitsunobu esterleşme reaksiyonlarında ise Ph₃P molekülü kullanılmaktadır (Şekil 4.19) (Mitsunobu, 1967). Mekanizmada H-X olarak gösterilen nükleofilin zayıf bir asit olması gerekir. Çünkü H-X'in kuvvetli nükleofil olması durumunda X⁻ iyonları zayıf bir nükleofile karşı tepkime vermemektedir. H-X için olarak, fosforik asit esterleri, karboksolik asitler, fenol türevleri, imitler, azitler, ftalimitler, oksimler, hidroksimatlar, heterosiklik bileşikler, tiyoller, tiyoamitler kullanılabilir (Parker, 1972).



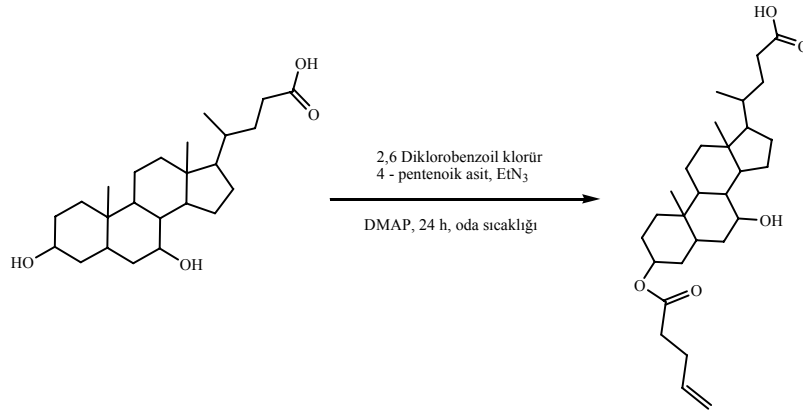
Şekil 4.19: Mitsunobu Reaksiyon Mekanizması

Karboksilli asitlerle bir diğer esterleşme yöntemi de 2-kloro-1,3,5-trinitrobenzen ve dimetilaminopiridin kullanıldığı Yamaguchi reaksiyonu yöntemiyle ester elde edildiği gözlenilmiştir (Takimoto, 1981).



Şekil 4.20: Yamaguchi Reaksiyon Mekanizması

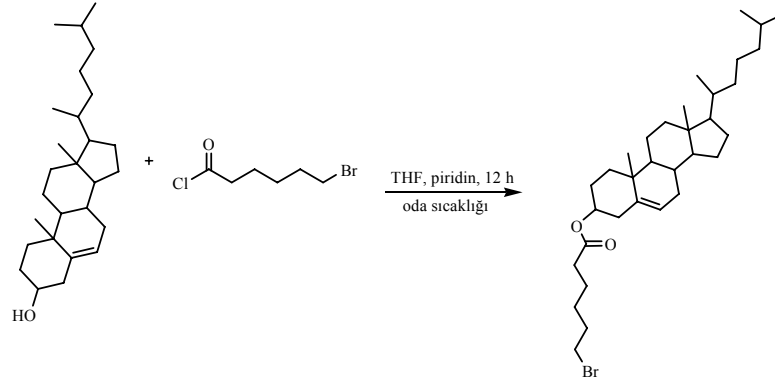
Yamaguchi esterleşme reaksiyonunda, fonksiyonel esterlerin orta derece sentezine izin verir. Yamaguchi reaksiyonunda; 2,4,6-triklorobenzoil klorit ve karboksilik asit arasında anhidriti oluşur. DMAP'ın miktarı stokimetric oranda bulunduğu ortamda, alkol ile anhidritin reaksiyonu sonucu istenilen esterler yüksek verimde elde edilir (Şekil 4.20).



Şekil 4.21: Kenodeoksi Kolik Asidin Yamaguchi Metoduyla Esterleşme Reaksiyonu

Kenodoksikolik asit 2,6 diklorobenzoil klorürün bulunduğu ortamda pentenoik asitle oda sıcaklığında 24 saat reaksiyona sokularak kenodoksikolik asidin esteri elde edildiği gözlenilmiştir (Şekil 4.21) (Sievanen, 2007).

Halojenürlerin varlığında başka bir esterleşme yöntemi olarak simetrik anhidritler kadar simetrik olmayanlar da, karboksilik asit tuzu ile açıl halojenürün varlığında reaksiyona sokulurlar (Fife, 1986). Metalik tuz olarak, Na^+ , K^+ veya Ag^+ kullanılır. Genelde piridin veya diğer tersiyer amin ile asit eklenmesi sonucunda, tuz açıl halojenür varlığında ester elde edilir (Plusquellec, 1988).



Şekil 4.22: Kolesterolün açıl halojenürle ester eldesi

Kolesterol, THF'nin bulunduğu ortamda açıl klorür grubu içeren 6-bromo-1-kloro-pentan-1-on bileşiği ile 12 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve %60 oranında kolesterolü esteri elde edildiği gözlenilmiştir (Şekil 4.22) (Kitzerow, 2002).

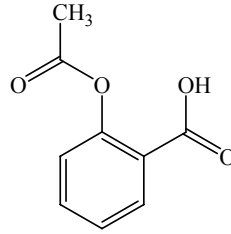
5. NONSTEROİDAL ANTIENFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

5.1. NSAİİ Sınıflandırması (Kimyasal Yapılarına Göre)

A) Asetil Salisilat: Aspirin bu grubun en önemli bileşigidir.

Aspirin (Asetil Salisilatlar)

Aspirinin pKa'sı 3,5'tur. Aspirin, analjezik olarak daha çok etkin olabilmesine rağmen, sodyum salisilat ve aspirin, aynı zamanda ateş düşürücü ilaçlardır. Aspirin, sık sık diğer hafif ağrı kesici ilaçlarla birlikte alınabilir ve bunun gibi 200 ürünün üstünde reçete olmadan satın alınabilen bir ilaçtır (Şekil 4.23).



Şekil 5.23: Asetil Salisilik Asidin Yapısı

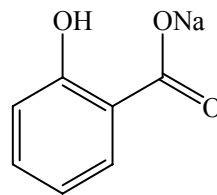
Aspirin ve diğer ağrı kesiciler iltihap giderici etkilerinin yanı sıra opioidler ile birleştirilerek, kanser tedavisi için yeni bir ağrı kesici olabilecekleri belirtilmiştir (Schiff, 1989).

Aspirinin Reye sendromunda kullanıldığında olumsuz etkilerinin olduğu gözlemlendi (Hurwitz, 1987).

B) Nonasetil Salisilatlar: Diflunisal, Mg trisalisilat, sodyum salisilat, salsalat, benarilat isimli bileşikler içermektedirler.

Sodyum Salisilat

Salisilatlar, ilk defa 1763'de söğüt ağacı kabuklarının ekstraksiyonundan elde edilip (söğüt ağacı kabuğundan elde edilen tuz $C_{13}H_{18}O_7$) ateş düşürücü olarak kullanılmışlardır (Şekil 5.24).



Şekil 5.24: Sodyum Salisilat Yapısı

Aspirin en önemli salisilatdır, 1899'da ateş düşürücü özellik kazanmış ve herkes tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Salisilik asit, pKa'sı 3 olan basit organik asittir (Schiff, 1989).

Salisilatlar; ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçların etken maddesi olarak kullanılmaktadır.

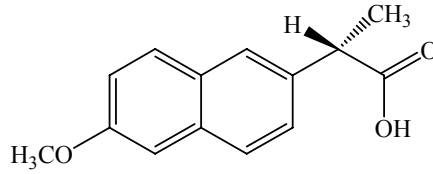
C) Asetik Asitler: Asetik asitler 3 gruba ayrılırlar.

İndol Asetik Asitler: İndometazin, tolmetin, asemetazin, sulindak isimli bileşikleri içermektedirler.

Fenilasetik Asitler (Aril Asetik Asitler): Diklofenak, fenklofenak, alklofenak isimli bileşikleri içermektedirler.

Naproksen

Oral yolla alınan naproksenin tamamı emilir (Şekil 5.25). İlacın emilmesi sırasında midede yiyeceğin bulunması emilme işlemi etkilenilmez. Plazmada en yoğun konsantrasyon sırasında 2 ile 4 saat içinde gerçekleşirler ve naproksen sodyumunun ilacının alınmasından sonra emilim biraz daha çabuklaşır.



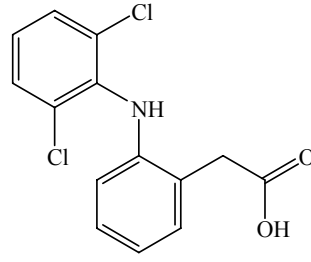
Şekil 5.25: Naproksenin Yapısı

İlacın emilmesi sodyum bikarbonat varlığında hızlandırılabilirken magnezyum oksit veya alüminyum hidroksit varlığında azaltılabilir. Naproksen doku veya organlar tarafından emildikten sonra hemen hemen tamamı idrar yoluyla çıkarılabilir.

Naproksen; ağrı kesici ilaçların etken maddesi olarak kullanılmaktadır.

Diklofenak

Diklofenak, hem florobiprofen hem de meklofenamata benzeyen basit fenilasetik asit türevidir (Şekil 5.26). Alışlagelmiş ateş düşürücü, analjezik ve ağrı kesici özelliklere sahip olurlar. İlaç, hızla oral yoldan emilir fakat onun vücuttaki biyolojik varlığı nedeniyle metabolizmaya ilk geçişi %30-70 kadardır. İlacın yarı ömrü 1-2 saat kadardır. Safrada atılması toplam vücuttan atılımının %30'u kadardır.



Şekil 5.26: Diklofenak Yapısı

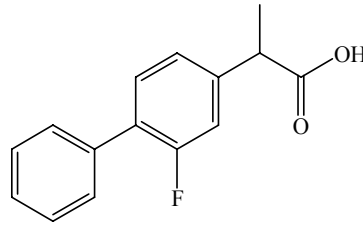
Diklofenak; ağrı kesici, ateş düşürücü gibi ilaçların yanı sıra iltihap kurutucu ilaçlarında etken maddesi olarak kullanılmaktadır.

D) Pranokarboksilik Asitler: Etodolak isimli bileşiği içermektedirler.

E) Propioyonik Asitler: İbuprofen, ketoprofen, naproksen, florbiprofen, tiaprofenik asit, oksaprozin isimli bileşikleri içermektedirler.

Florbiprofen

Florbiprofen, diğer ağrı kesicilerden daha etkileyici kompleks mekanizmaya sahip olan bir propioyonik asit türevidir (Şekil 5.27).



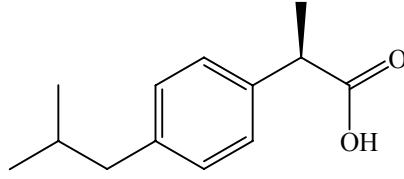
Şekil 5.27: Florbiprofen Yapısı

Florbiprofen, 0,5-4 saat arasında değişken bir yarı ömre sahiptir. Eklemlerdeki iltihaplanmalarda, omur veya omurga iltihaplanmalarında, gut (damla) hastalığı veya kemiklerdeki iltihaplanmalarında da aspirin gibi kullanılabilirler.

Florbiprofen; ağrı kesici ilaçların etken maddesi olarak kullanılmaktadır.

İbuprofen

İbuprofen, fenilpropionik asitinin basit bir türevidir (Şekil 3.28). Günlük 2400 mg dozdaki İbuprofen, ateş düşürücü etkideki aspirinin 4gramına eşittir. İbuprofen, ateş düşürmeye yarar ama analjezik özelliklere sahip olmadığı için 2400 mg/d'dan daha az dozlarda alınması gerektiği belirtilmiştir (Şekil 5.28).



Şekil 5.28: İbuprofen Yapısı

Lokal merhem hazırlığı için bağ ve kasların içine emilme özelliği gösteren *S*(+) formülasyonu test edilmiştir.

İbuprofen; iltihap giderici ve lokal analjezik etkisi gösteren ilaçların etken maddesi olarak kullanılmaktadır.

F) Fenomatlar (Antranilik Asitler): Mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit isimli bileşikleri içermektedirler.

G) Heteroaril Asetik Türevleri: Ketorolak isimli bileşiği içerirler.

H) Enolik Asitler: Enolik asitler 2 gruba ayrılırlar.

Oksikam Türevleri: (Enolik Asitler): Proksikam, sudoksikam, oksikam, tenoksikam isimli bileşikleri içermektedirler.

Prazolon Türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon isimli bileşikleri içermektedirler.

I) Nonasidik Türevler: Nabumeton, prokuazon, tinoridin, fluprokuazon isimli bileşikleri içermektedirler.

6. MATERYAL VE METODLAR

6.1. Kullanılan Kimyasallar:

Asetik Asit (Teknik)

Asetil Klorür (Merck)

Aseton (Teknik)

Benzoil Klorür (Teknik)

Diklorometan (Teknik)

Dietileter (Merck)

Dimetilaminopiridin (Fluka)

Disiklokarboksidiimid (Merck)

Etil Asetat (Teknik)

Heksan (Teknik)

Hidroklorik Asit (Merck)

Kalsiyum Klorür (Teknik)

Kloroform (Teknik)

Lithokolik Asit (Fluka)

Piridin (Merck)

Silikajel 60 (Aldirch)

Sodyum Bikarbonat (Teknik)

Sodyum Hidroksit (Teknik)

Sodyum Sülfat (Teknik)

Sülfirik Asit (Teknik)

Tetrahidrofuran (Teknik)

6.2. Kullanılan Alet Ve Gereçler

Azot tüpü

Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası

Buchi Labrotechnik AG, R-114a29 B-480 Rotevapatör

Chittern Scientific magnetik karıştırıcı; 4 kademe sıcaklık, 10 kademe karıştırıcı hız ayarı

Desaga Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası

Elektro-mag, 300°C termostatlı ısıtıcı

Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450°C termostatlı

Gec Avery dört haneli terazi

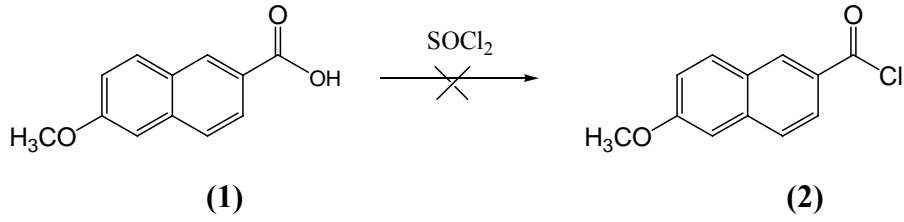
Nüve EV= (Vakum etüvü, 250°C, -760mmHg vakumetre)

Shimadzu IR 470 Infrared Spektrometresi

Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofometresi

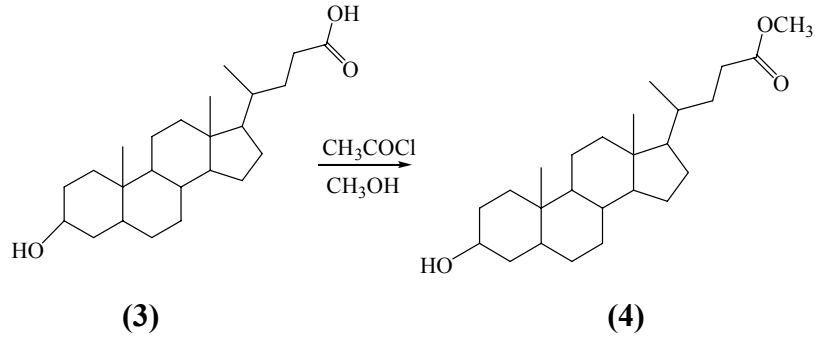
6.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

Yapılan çalışmalar, literatürdeki deneyler baz alınarak kendi maddelerimize uyarlanması şeklinde denendi. Keton sentezi için başlangıç maddesi olarak seçilen naproksen (1) SOCl_2 ile 4 saat süreyle 100°C de reaksiyona sokuldu. Fakat istenilen ürün olan naproksen klorür (2) elde edilemedi.



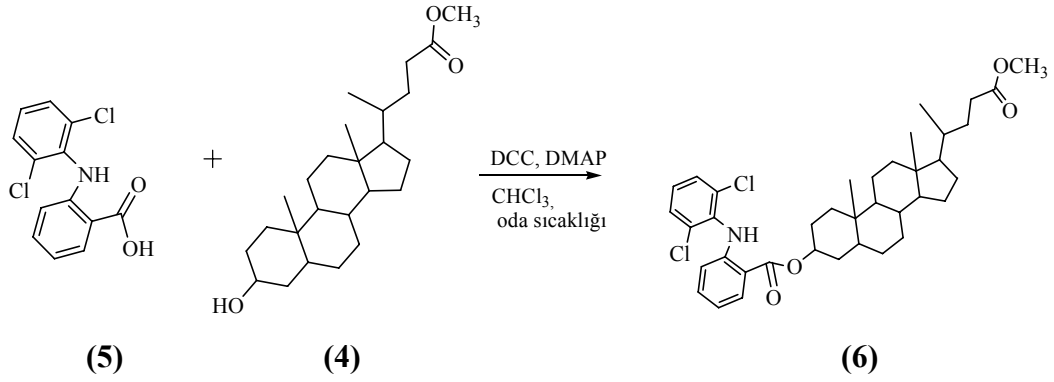
Şekil 6.1: Naproksen ile tiyonil klorürün reaksiyonu

Lithokolik asit (3), metil lithokolat esterini (4) elde etmek için metanollü ortamda buz banyosunda asetil klorürle 24 saat süreyle reaksiyonu sokuldu.



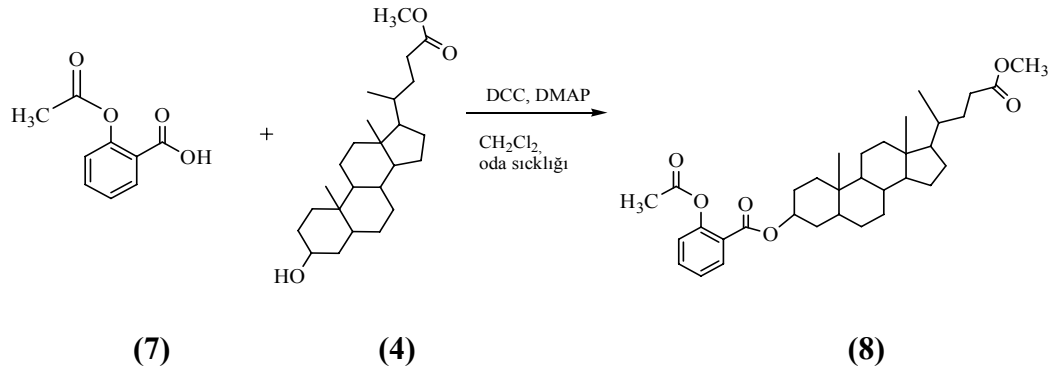
Şekil 6.2: Lithokolik asitten metil esterini eldesi

Diklofenak (5), DCC, DMAP, CHCl_3 'un bulunduğu ortamda oda sıcaklığında metil lithokolatla (4) 28 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve metil lithokolatın diklofenak esteri (6) elde edildi.



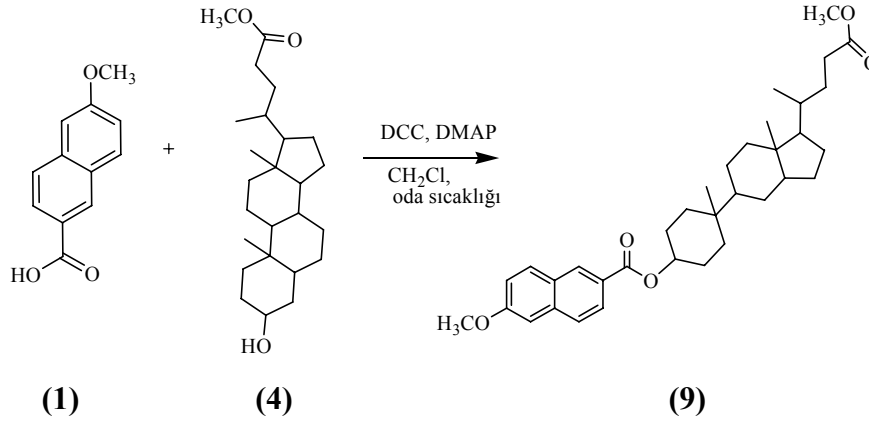
Şekil 6.3: Metil lithokolat İle Diklofenaktan DCC Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı

Asetil salisilik asit (7), DCC, DMAP ve CH_2Cl_2 'nin bulunduğu ortamda oda sıcaklığında metil lithokolat (4) ile 12 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve metil lithokolatın asetil salisilik asit esteri (8) elde edildi.



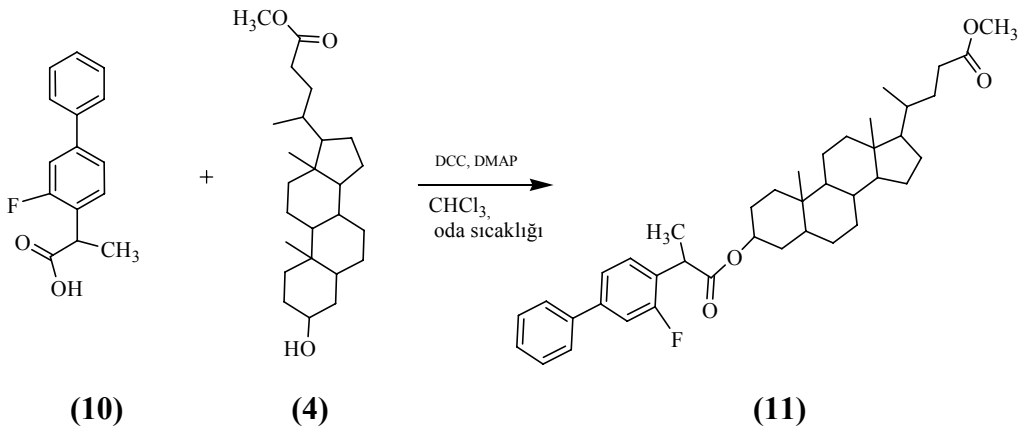
Şekil 6.4: Metil lithokolat ile Asetil Salisilik Asitten DCC Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı

Naproksen (**1**), DCC, DMAP ve CH_2Cl_2 'nin bulunduğu ortamda metil lithokolatla (**4**) oda sıcaklığında 24 saat reaksiyona sokuldu ve metil lithokolat naproksen esteri (**9**) elde edildi.



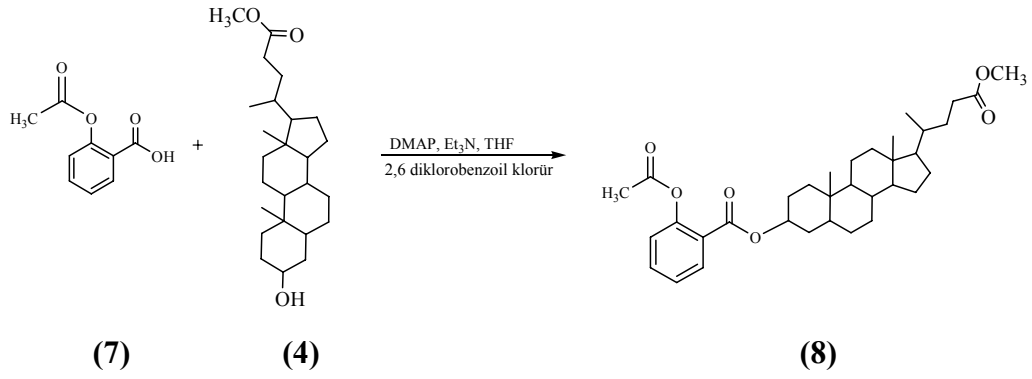
Şekil 6.5: Metil lithokolat İle Naproksenden DCC Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı

Floribuprofen (**10**), DCC, DMAP ve bulunduğu CHCl_3 'ün bulunduğu ortamda metil lithokolatla (**4**) 24 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve metil lithokolatın floribuprofen (**11**) esteri elde edildi.



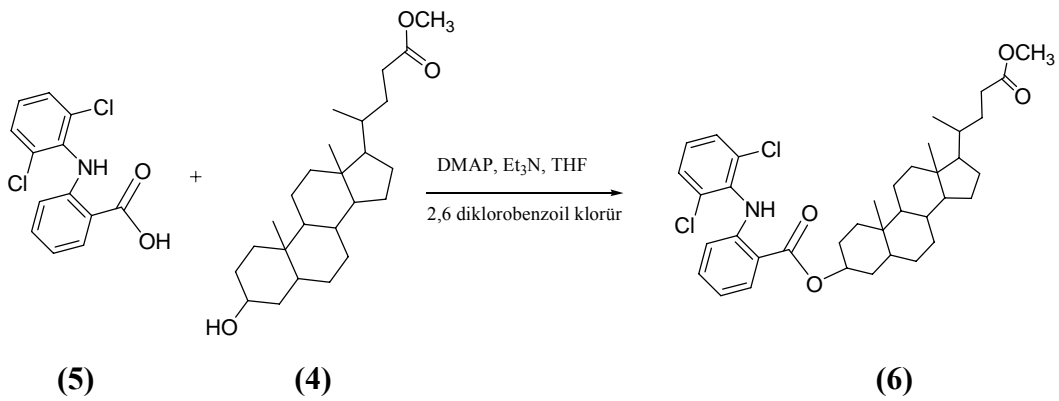
Şekil 6.6: Metil lithokolat İle Floribuprofenden DCC Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı

Asetil salisilik asit (**7**), DMAP, Et₃N, 2,6 diklorobenzoil klorür ve THF'nin bulunduğu ortamda refluks edilerek 24 saat süreyle metil lithokolatla (**4**) reaksiyona sokuldu ve metil lithokolatın asetil salisilik esteri (**8**) elde edildi.



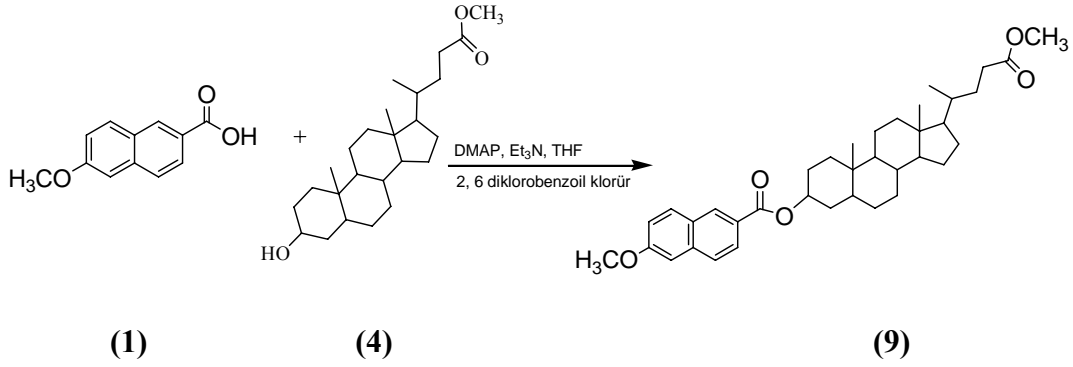
Şekil 6.7: Metil lithokolat İle Asetil Salisilik Asitten Yamaguchi Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı

Diklofenak (**5**), DMAP, Et₃N, 2,6 diklorobenzoil klorür ve THF'nin bulunduğu ortamda refluks edilerek 28 saat süreyle metil lithokolatla (**4**) reaksiyona sokuldu ve metil lithokolatın diklofenak esteri (**12**) elde edildi.



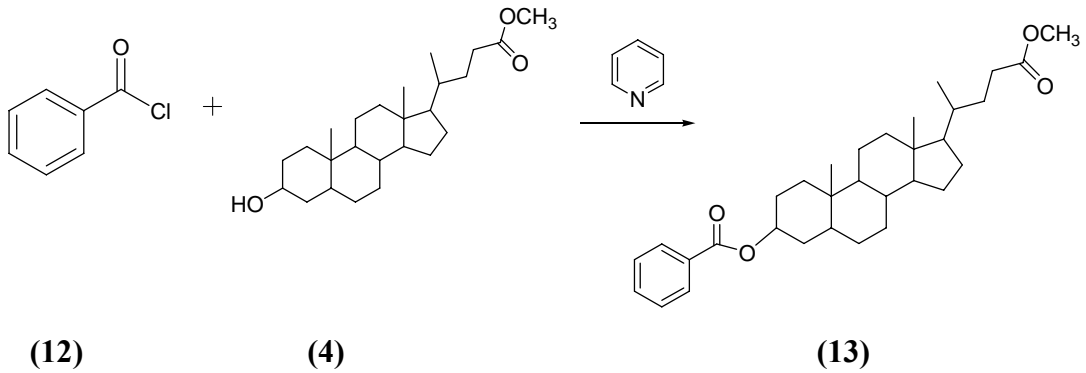
Şekil 6.8: Metil lithokolat İle Diklofenaktan Yamaguchi Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı

Naproksen (**1**), DMAP, Et₃N, 2,6 diklorobenzoil klorür ve THF'nin bulunduğu ortamda refluks edilerek 20 saat süreyle metil lithokolatla reaksiyona sokuldu ve metil lithokolatın naproksen esteri (**9**) elde edildi.



Şekil 6.9: Metil lithokolat İle Napsoksenden Yamaguchi Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı

Benzoil klorür (**12**), piridin'in bulunduğu ortamda oda sıcaklığında metil lithokolat (**4**) 32 saat süreyle reaksiyona sokuldu ve metil lithokolatın benzoil klorür esteri (**13**) elde edildi.

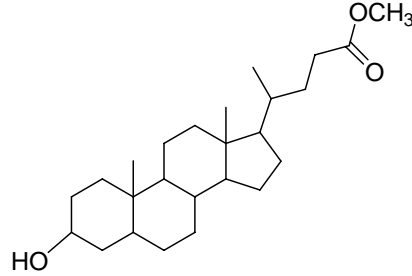


Şekil 6.10: Metil lithokolat ile Benzoil Klorürden Elde Edilen Ester Yapısı

7. BULGULAR

7.1 Deneysel Bölüm

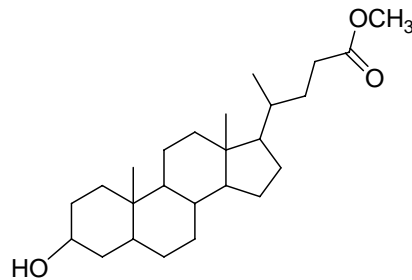
DENEY 1-a: Oda Sıcaklığında Metil Lithokolat Eldesi



(4)

0,76 gram (2 mmol) lithokolik asit üzerine 1,02 ml (14,34 mmol) asetil klorür eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı üzerine 20,76 ml metanol eklendikten sonra 12 saat karıştırıldı. Oluşan reaksiyon karışımı etanol-su yardımıyla kristallendirme yapılarak beyaz renkli ürün elde edildi. 0,46 gram (1,17 mmol) olarak elde edilen ürün beyaz renkli ve katıdır. Verimi %60 olarak hesaplandı. IR cm^{-1} ; 3361 (OH), 1753 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz); δ 1,0 (d,4H,2H, CH_2), 1,16 (s,3H, CH_3), 1,5 (d,2H, CH_2), 2,3 (d,2H, CH_2), 3,67 (s,3H, CH_3), 4,80 (OH). Erime noktasının kararlı halinin $132\text{ }^\circ\text{C}$ 'de eridiği ve kararsız halinin $91\text{ }^\circ\text{C}$ 'de eridiği gözlemlendi. [Lit. Kararlı halinin e.n.: $130\text{ }^\circ\text{C}$, kararsız halinin e.n.: $90\text{ }^\circ\text{C}$].

DENEY 1-b: Buz Banyosunda Metil Lithokolat Eldesi

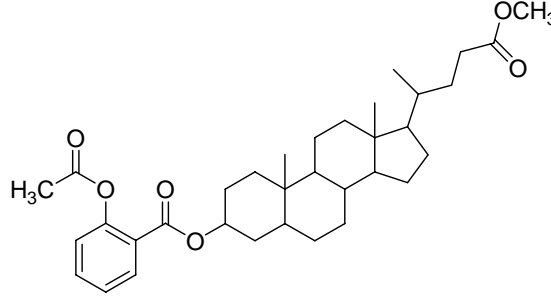


(4)

5 gram (13,3 mmol) lithokolik asit üzerine 10,38 ml metanol ve 0,51 ml (7,17 mmol) asetil klorür eklendi. $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'deki buz banyosunda 24 saat karıştırıldı. Oluşan beyaz renkli karışım süzgeç kağıdından süzülerek alındı. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. 4,5 gram (11,54 mmol) olarak elde edilen ürünümüz beyaz renkli ve katıdır. Verimi %90 olarak hesaplandı. IR cm^{-1} ; 3361 (OH), 1750 (C=O), 1670 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

300MHz); δ 1,0 (d,4H,2H,CH₂), 1,16 (s,3H,CH₃), 1,5 (d,2H,CH₂), 2,3 (d,2H,CH₂), 3,67 (s,3H,CH₃), 4,80 (OH). Erime noktasının 135-137 °C arasında olduğu görüldü.

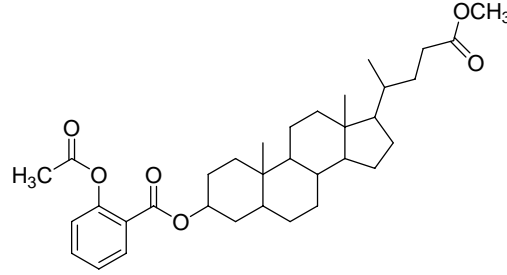
DENEY 2: Metil lithokolat İle Asetil Salisilik Asidin DCC Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu



(8)

0,390 gram (1 mmol) lithokolik asit üzerine 0,309 gram (1,5 mmol) DCC ve 0,183 gram (1,5 mmol) DMAP ile 30 ml CH₂Cl₂ alındı ve 1 saat karıştırıldı. Bu reaksiyon karışıma 0,267 gr (1,5 mmol) eklenerek oda koşullarında 18 saat karıştırıldı. Karışım süzüldü ve sikloheksilüre ortamdan ayrıştırıldı. Süzüntü 1N HCl ile iki defa yıkayıp NaHCO₃ çözeltisi ile nötrleştirildikten sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Etil asetat:heksan (1:6) oranındaki kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0,078 gram (0,2 mmol) olarak elde edilen ürünümüz kahverengi renkli ve katıdır. Verimi %20 olarak hesaplandı. IR cm⁻¹; 1728 (C=O), 1675 (C=O). ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz); δ 1,3 (d, 2H, CH₂), 2,6 (t, 2H, CH₂), (s, 3H, CH₃), 6,8 (d, 2H, arom.), 7,5 (t, H, arom), 8,2 (d, H, arom.), (CDCl₃, 75MHz); δ 25 (CH), 59 (OCH₃), 131 (CH, arom), 136 (CH, arom), 170 (C=O), 174 (C=O).

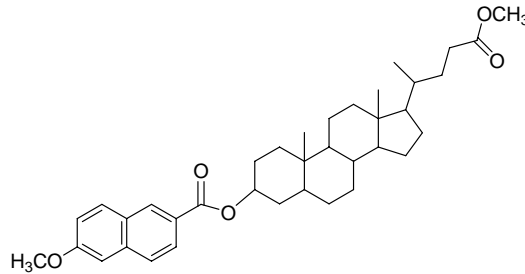
DENEY 3: Metil lithokolat İle Asetil Salisilik Asidin Yamaguchi Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu



(8)

0,540 gram (3 mmol) asetil salisik asit üzerine 0,430 ml (3 mmol) 2,6 dikloro benzoil klorür ve 0,303 gram (3 mmol) Et₃N eklenerek 3 saat boyunca 15 ml THF içerisinde reflüks edildi. Bu reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra üzerine 0,390 gram (1 mmol) metil lithokolat ve 0,122 gram (1 mmol) DMAP ile 10 ml THF eklenerek 20 saat reflüks edildi. Reaksiyon sonunda oluşan katı çökelek süzülerek alındı ve etil asetat:heksan (1:5) oranındaki kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. 0,297 gram (1,65 mmol) olarak elde edilen beyaz renkli ve katıdır. Verimi %55 olarak hesaplandı. IR cm⁻¹; 1744 (C=O), 1680 (C=O), 1644 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); δ 1,2 (s, 3H, CH₃), 2 (s, 3H, CH₃), 3,6 (s, 3H, CH₃) 4,6 (t, 1H, CH), 7,2(t, 2H, arom.), 7,6 (d, 2H, arom.). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz); δ 20 (CH₃), 30 (CH₂), 45 (CH), 50 (CH), 56 (CH), 170 (C=O), 174 (C=O).

DENEY 4: Metil lithokolat İle Naproksenden DCC Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu

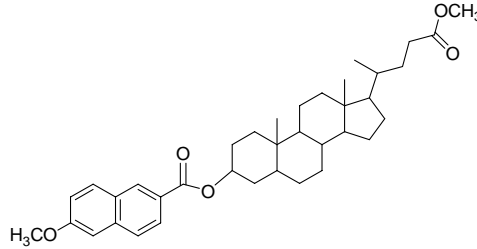


(9)

0,78 gram naproksenin üzerine 0,412 gram (2 mmol) DCC ve 0,244 gram (2 mmol) DMAP ile 20 ml CH₂Cl₂ alındı ve 1 saat karıştırıldı. Bu reaksiyon ortamına 0,390 gr metil lithokolat asit eklenerek oda koşullarında 24 saat karıştırıldı. Karışım süzüldü ve sikloheksilüre ortamdan ayrıştırıldı. Süzüntü 0,5 N HCl ile iki defa yıkayıp NaHCO₃

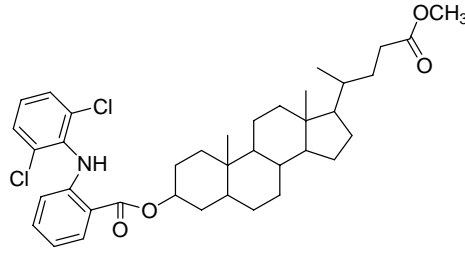
çözeltisi ile nötralleştirildi. Etil asetat: heksan (1:5) oranındaki kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. 0,33 gram (0,078 mmol) olarak elde edilen ürünümüz kahverengi renkli ve katıdır. Verimi %10 olarak hesaplandı. IR cm⁻¹; 1728 (C=O), 1680 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); δ 1,16 (s, 3H, CH₃), 2,2 (d, 2H, CH₂), 2,8 (d, 2H, CH₂), 3,8 (s, 3H, CH₃), 4,2 (s, 3H, CH₃), 7,6 (d, 1H, arom.) 7,8 (dd, 2H, arom.). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz); δ 30 (CH₂), 52 (CH₃), 56 (CH), 57(OCH₃), 73,5 (CH), 105 (CH, arom.), 159 (C, arom.) 166 (C, arom), 170 (C=O), 178 (C=O).

DENEY 5: Metil lithokolat İle Naproksenin Yamaguchi Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu

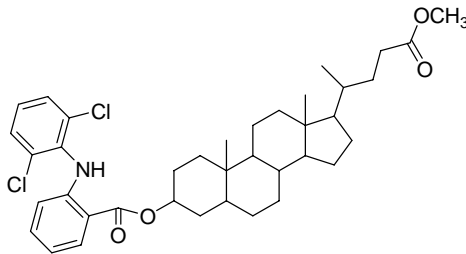


(9)

0,690 gram (3 mmol) naproksen üzerine 0,430 ml (3 mmol) 2,6 dikloro benzoil klorür ve 0,418 ml (3 mmol) Et₃N eklenerek 3 saat boyunca 20 ml THF içerisinde reflüks edildi. Bu reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra üzerine 0,390 gram (1 mmol) metil lithokolat ve 0,122 gram (1 mmol) DMAP ile 10 ml THF ilave edildi. Bu reaksiyon karışımı 20 saat reflüks edildi. Reaksiyon sonunda oluşan katı çökelek süzülerek alındı ve etil asetat: heksan (1:5) oranındaki kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Verimi %30 olan ürün 0,207 gram (0,9 mmol) olarak elde edildi ve kahverengi renkli katıdır. IR cm⁻¹; 1728 (C=O), 1654 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); δ 1,2 (s, 3H, CH₃), 2,2 (d, 2H, CH₂), 2,8 (d, 2H, CH₂), 3,8 (s, 3H, CH₃), 4,2 (s, 3H, CH₃), 7,6 (d, 1H, arom.) 7,8 (dd, 2H, arom.). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz); δ 30 (CH₂), 52 (CH₃), 56 (CH), 57(OCH₃), 74 (CH), 105 (CH, arom.), 159 (C, arom.) 166 (C, arom), 170 (C=O), 178 (C=O). Erime noktasının 493-494 °C arasında olduğu görüldü.

DENEY 6: Metil lithokolat İle Diklofenaktan DCC Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu**(6)**

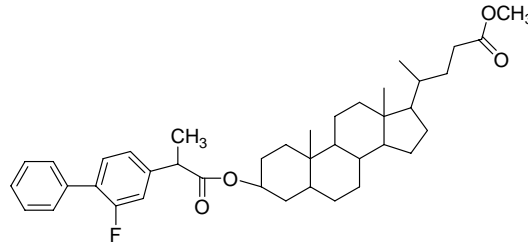
0,40 gram (1 mmol) diklofenak üzerine 0,40 gram (2 mmol) DCC ve 0,44 gram (3 mmol) DMAP ile 30 ml CHCl_3 eklenerek 4 saat karıştırıldı. Bu reaksiyon ortamına 0,390 gram metil lithokolat ilave edildikten sonra oda koşullarında 24 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığında reaksiyon gerçekleşmedi ancak $40-45^{\circ}\text{C}$ 'da 96 saat sonunda ürün oluşumu gözlemlendi. Karışım süzülde 1N HCl ile iki defa yıkandı. NaHCO_3 çözeltisi ile nötrleştirildikten sonra Na_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Beyaz çökelek olarak oluşan sikloheksilüre ortamdan uzaklaştırıldı. Etil asetat:heksan (1:7) oranındaki kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0,04 gram (0,1 mmol) olarak koyu kahverengi renkli ve katı ürün elde edildi. Verimi %10 olarak hesaplandı. IR cm^{-1} ; 1740 (C=O), 1690 (C=O), 1616 (C-N). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz); δ 1,6 (s, 3H, CH_3), 2,2 (d, 1H, CH), 3,6 (s, 3H, CH_3), 3,8 (s, 1H, CH), 6,4 (d, 1H, arom.), 7,2 (t, 3H, arom.), 7,6 (d, 1H, arom.). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz); δ 29 (CH_3), 35 (CH_2), 43 (CH), 75 (OCH_3), 130 (C-Cl), 170 (C, arom.) 174 (C=O), 176 (C=O).

DENEY 7: Metil lithokolat İle Diklofenaktan Yamaguchi Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu**(6)**

0,888 gram (3 mmol) diklofenak üzerine 0,430 ml (3 mmol) 2,6 dikloro benzoil klorür ve 0,418 ml (3 mmol) Et_3N eklenerek 2 saat boyunca 15 ml THF içerisinde reflux edildi. Bu reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra üzerine 0,390 gram (1 mmol) metil lithokolat ve 0,122 gram (1 mmol) DMAP ile 10 ml THF ilave edildi. Bu

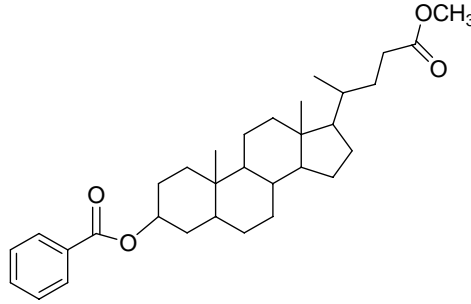
reaksiyon karışımı 30 saat refluks edildi. Reaksiyon sonunda oluşan katı çökelek süzülerek alındı. Elde edilen katı çökelek etil asetat:heksan (1:6) oranındaki kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve çözücüsü uzaklaştırıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. 0,36 gram (1,2 mmol) olarak elde edilen ürün beyaz renkli ve katıdır. Verimi %40 olarak hesaplandı. IR cm⁻¹; 1740 (C=O), 1690 (C=O), 1616 (C-N). ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); δ 1,6 (s, 3H, CH₃), 2,2 (d, 1H, CH), 3,6 (s, 3H, OCH₃), 3,8 (s, 1H, CH), 6,4 (d, 1H, arom.), 7,2 (t, 3H, arom.), 7,6 (d, 1H, arom.). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz); δ 29 (CH₃), 35 (CH₂), 43 (CH), 75 (OCH₃), 130 (C-Cl), 170 (C, arom.) 174 (C=O), 176 (C=O).

DENEY 8: Metil lithokolat İle Floribuprofenden DCC Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu

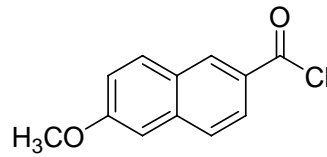


(11)

0,31 gram florbiprofen üzerine 0,330 gram (1,5 mmol) DCC ve 0,400 gram (3,2 mmol) DMAP ile 25 ml CHCl₃ eklenerek 24 saat karıştırıldı. Bu reaksiyon ortamına 0,390 gr metil lithokolat ilave edilerek oda koşullarında 24 saat karıştırıldı. Karışım süzüldü ve süzöntü 0,5N HCl ile iki defa yıkandı, NaHCO₃ çözeltisi ile nötrleştirildikten sonra Na₂SO₄ ile kurutuldu. Beyaz çökelek olarak sikloheksilüre ortamdan uzaklaştırıldı. Etil asetat:heksan (1:6) oranındaki kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0,047 gram (0,18 mmol) olarak elde edilen ürün sarı renkli ve katıdır. Verimi %15 olarak hesaplandı. IR cm⁻¹; 1731 (C=O), 1680 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃,300MHz); δ 1,2 (d, 2H, CH₂), 2 (s, 3H, CH₃), 3,6 (s, 3H, CH₃), 4 (t, 1H, CH), 7,2(t, 2H, arom.), 7,6 (d, 2H, arom.), 4 (t, 1H, CH), 7,2 (t, 2H, arom.), 7,6 (d, 2H, arom.). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz); δ 20 (CH₃), 30 (CH₂), 45 (CH), 58 (CH), 76 (CH), 115 (C-F), 125 (CH, arom.) 130 (C), 165 (C=O), 205 (C=O).

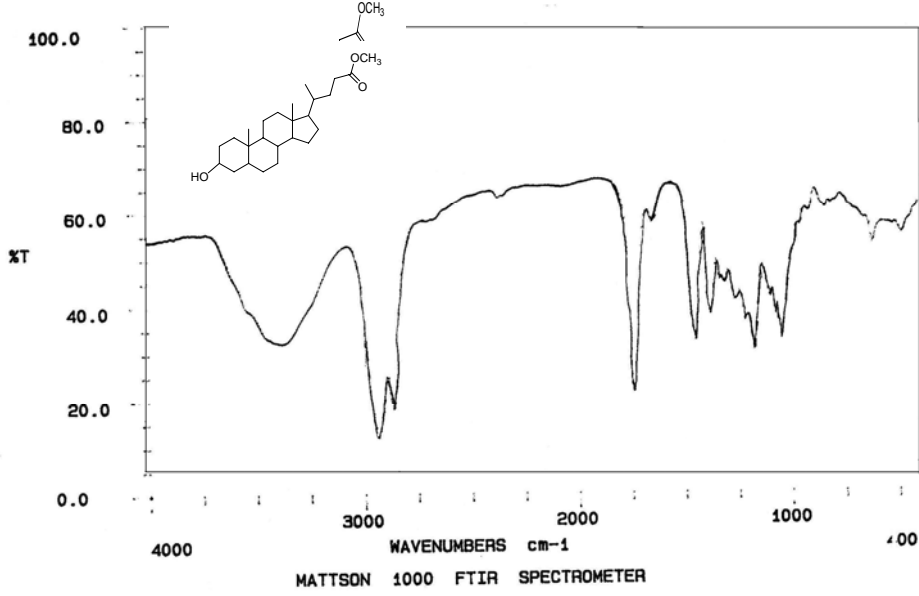
DENEY 9: Metil lithokolat İle Benzoil Klorürün Esterleşme Reaksiyonu**(13)**

0,5 gram (1,28 mmol) metil lithokolat üzerine 3,5 ml (16,58 mmol) benzoil klorür ve 2 ml (24,72 mmol) piridin eklenerek oda sıcaklığında 32 saat karıştırıldı. Üzerine %3'lük HCl çözeltisi eklendi ve soğuk su banyosunda bekletildiğinde balonun dibinde sarı renkli bir karışım oluştu. Üzerine 20 ml metanol ile 20 ml su eklendi ve beyaz çökelek oluştu. Eterle 2 defa ekstrakte edildi ve etil asetat:heksan (1:5) oranındaki kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. 0,05 gram (0,128 mmol) olarak elde edilen ürün sarı renkli ve katıdır. Verimi %10 olarak hesaplandı. ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); δ 1,2 (d, 2H, CH₂), 1,9 (d, 2H, CH₂), 3,9 (s, 3H, CH₃), 7,2 (d, 2H, arom), 7,8 (d, 2H, arom.). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz); δ 17 (CH₃), 41(CH₂), 127 (CH, arom.), 130 (CH, arom.), 166 (C=O), 208 (C=O). Erime noktasının 358-360 °C arasında olduğu görüldü.

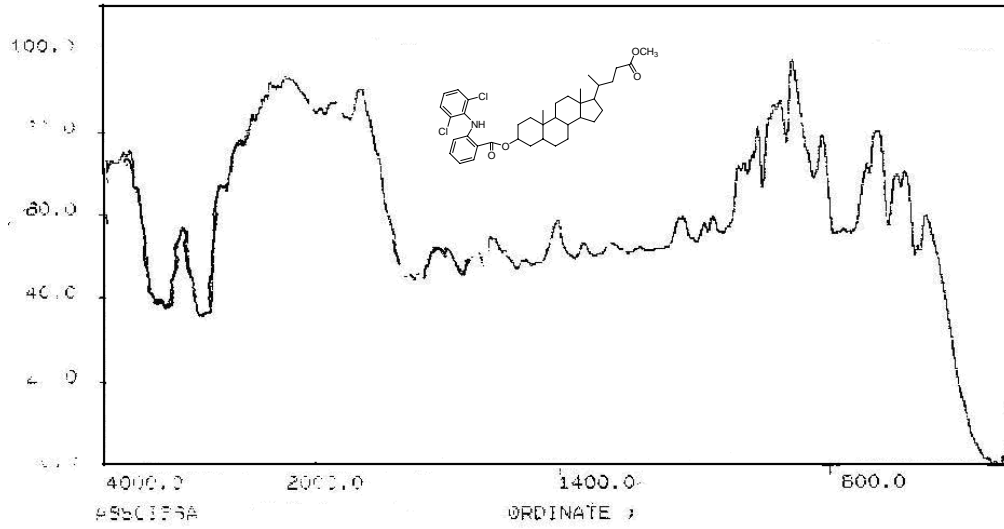
DENEY 10: Naproksen klorür

0,33 gr (1,3 mmol) naproksen üzerine 2,09 ml (28,75 mmol) SOCl₂ ve DMF eklenerek 100 °C'de 6 saat karıştırıldı. Alınan ilk TLC'de 3 spot olduğu görüldü ancak sonraki TLC'lerde ise spot arttığı 5 farklı spot olduğu görüldü. Destilasyonla saflaştırılmasına çalışılarak çözücüsü uzaklaştırıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Elde edilen bu ürünün ¹³C ve ¹H NMR spektrumları ile IR spektrumunun incelenmesi sonucunda istenilen elde edilemedi.

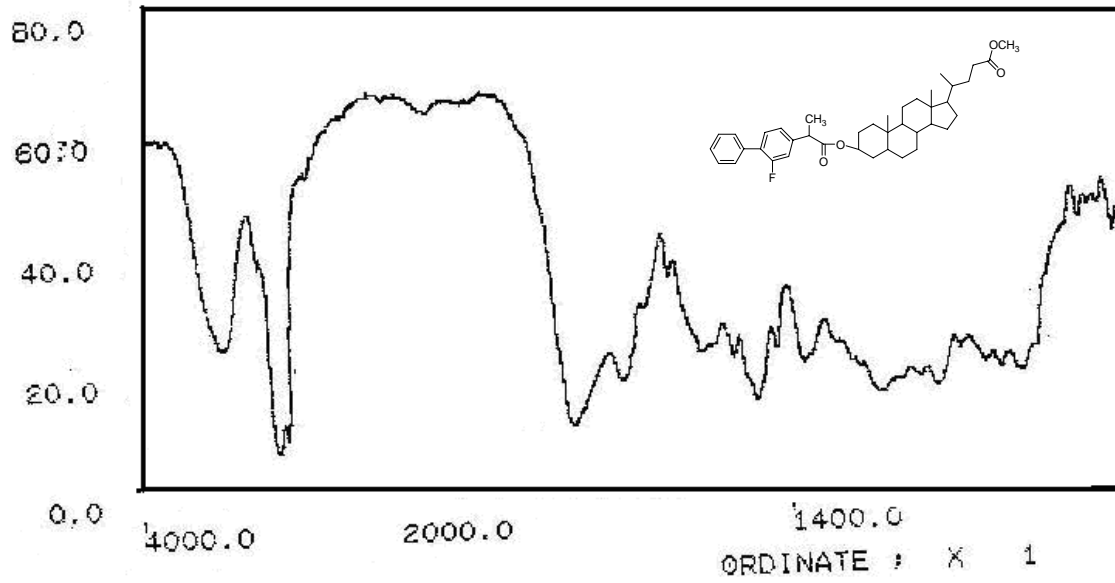
8. IR ve NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi



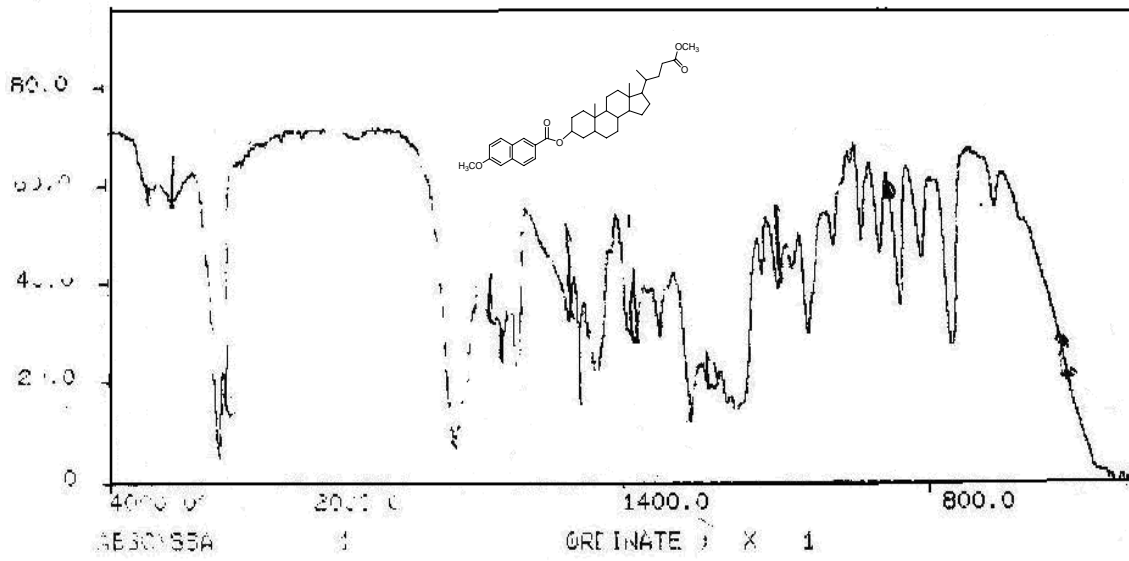
Figür 1: Metil lithokolat (4) ait IR Spektrumu



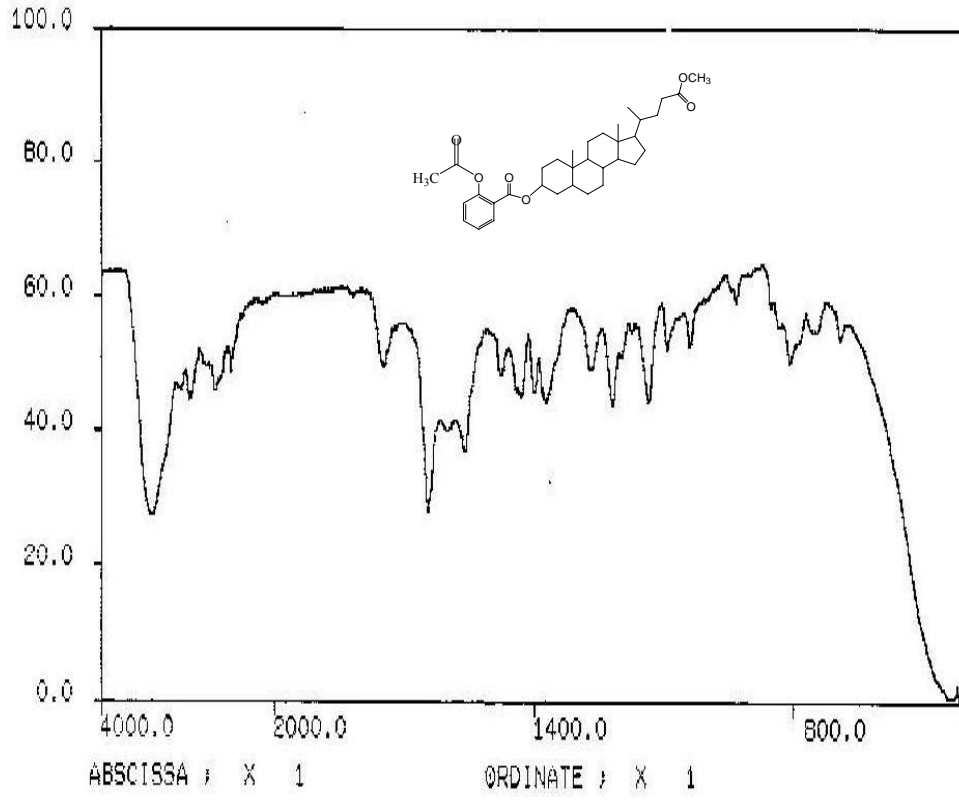
Figür 2: Metil lithokolat ile diklofenak esterine (6) ait IR Spektrumu



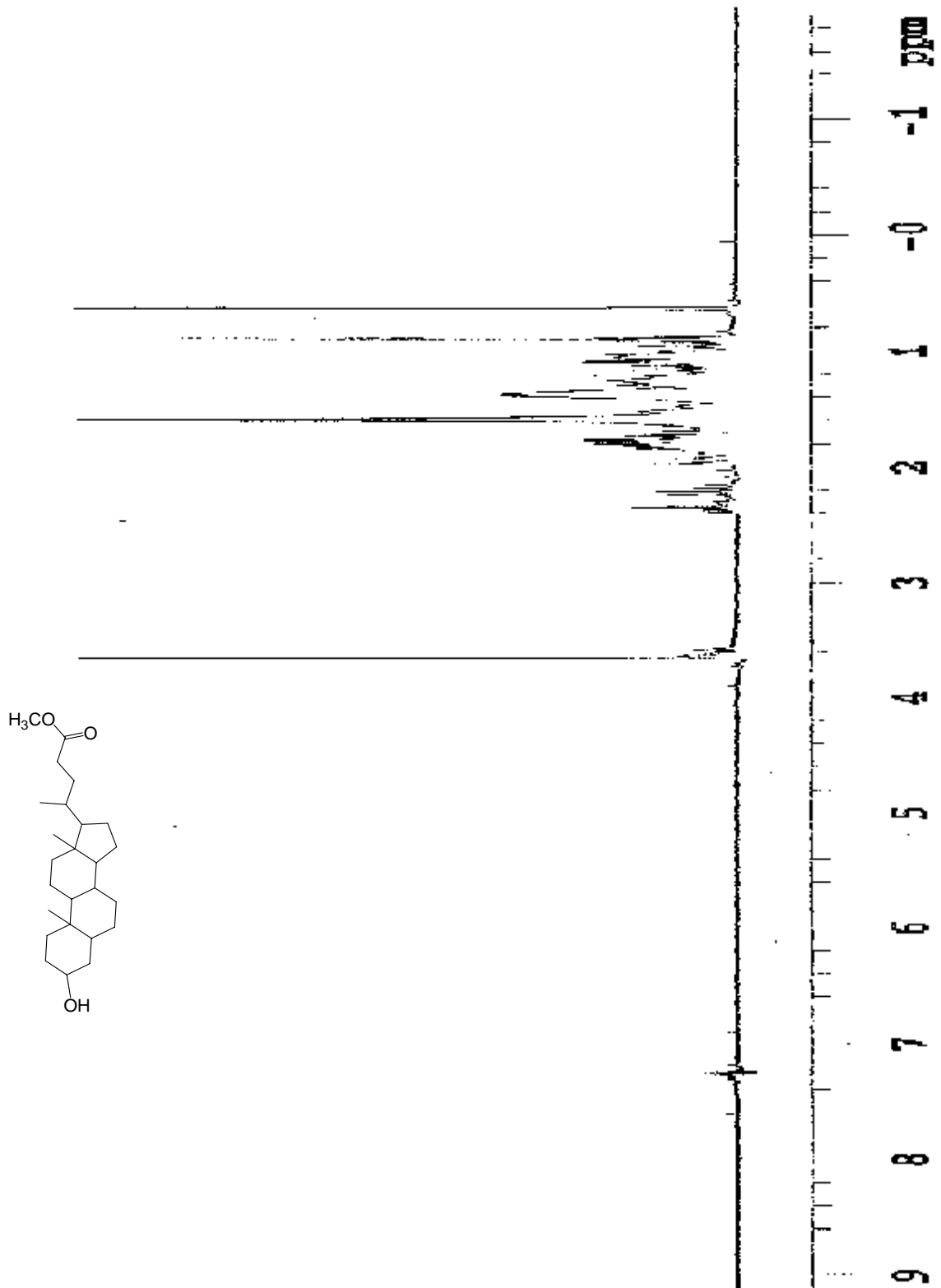
Figür 3: Metil lithokolat ile floribuprofen esterine (11) ait IR Spektrumu



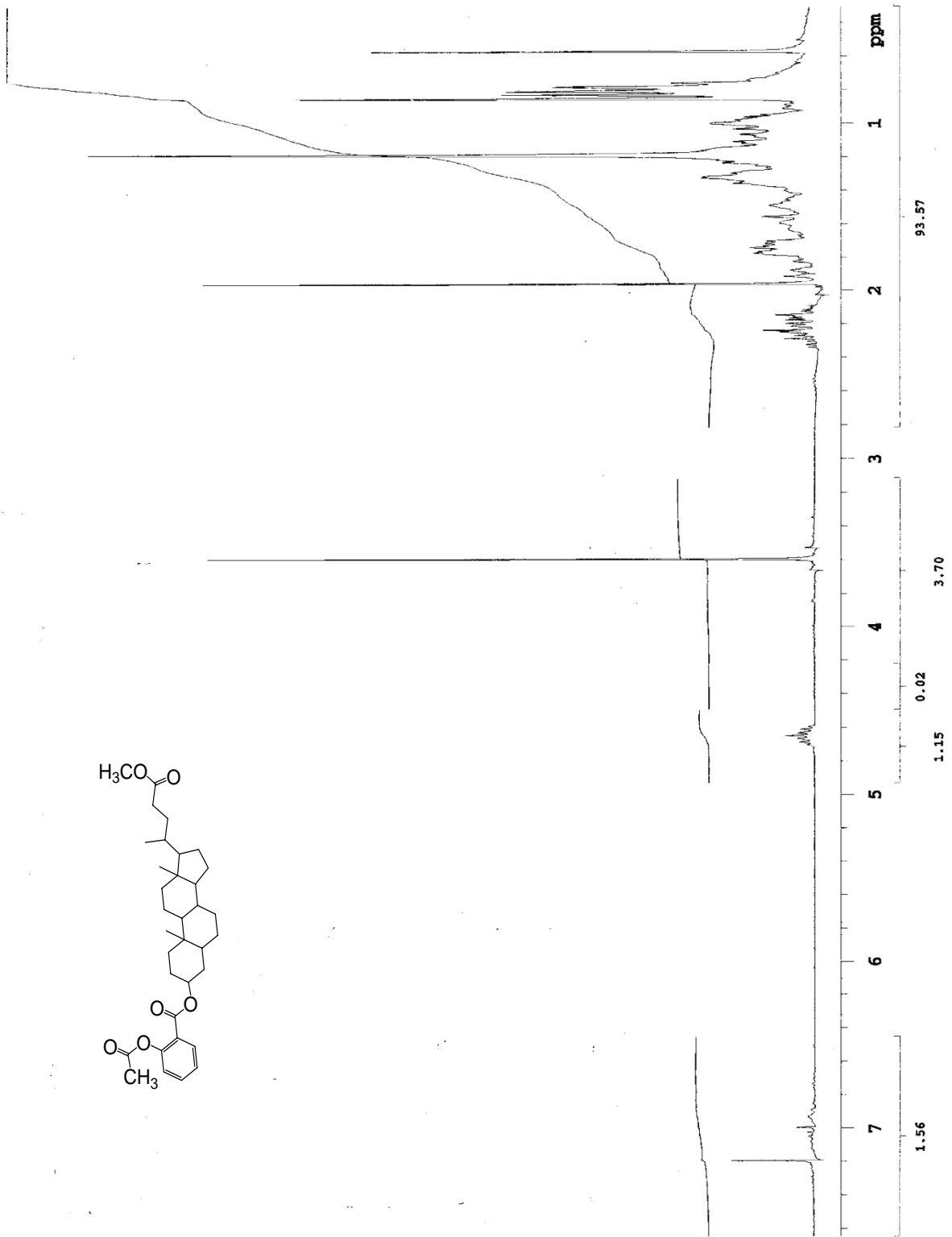
Figür 4: Metil lithokolat ile naproksen esterine (9) ait IR Spektrumu



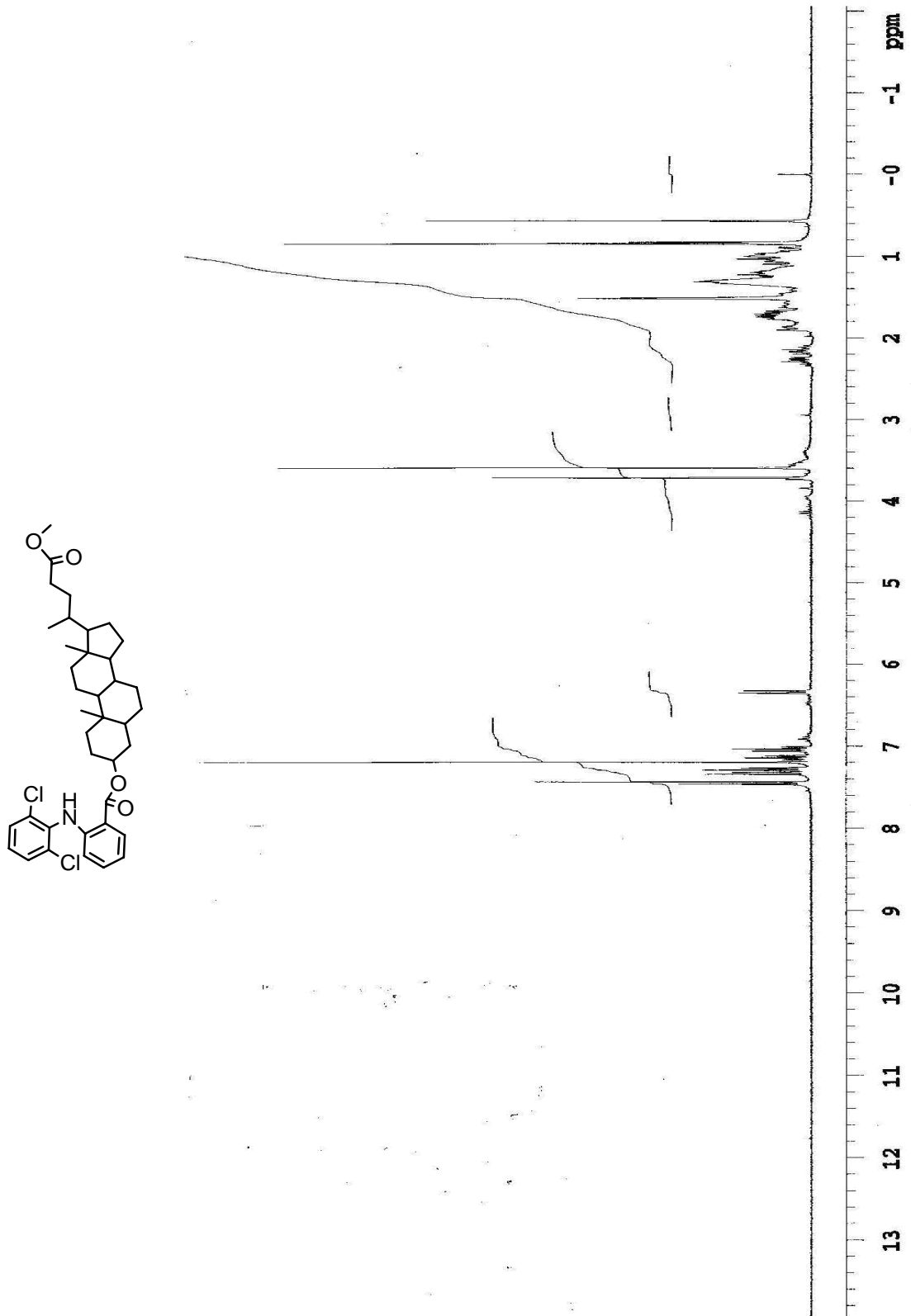
Figür 5: Metil lithokolat ile asetil salisilik asit esterine (8) ait IR Spektrumu



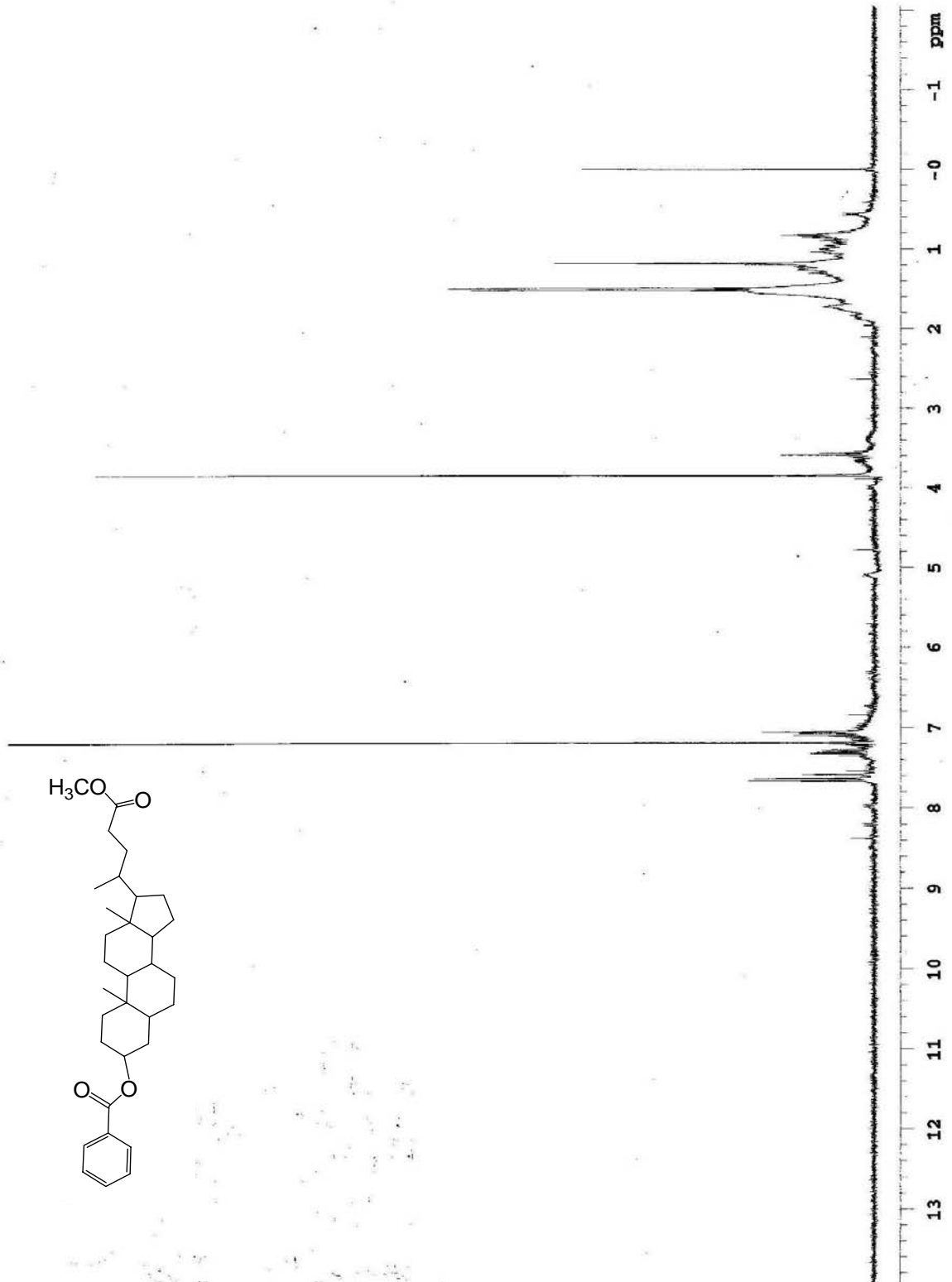
Figür 6: Metil lithokolat (4) ait NMR Spektrumu



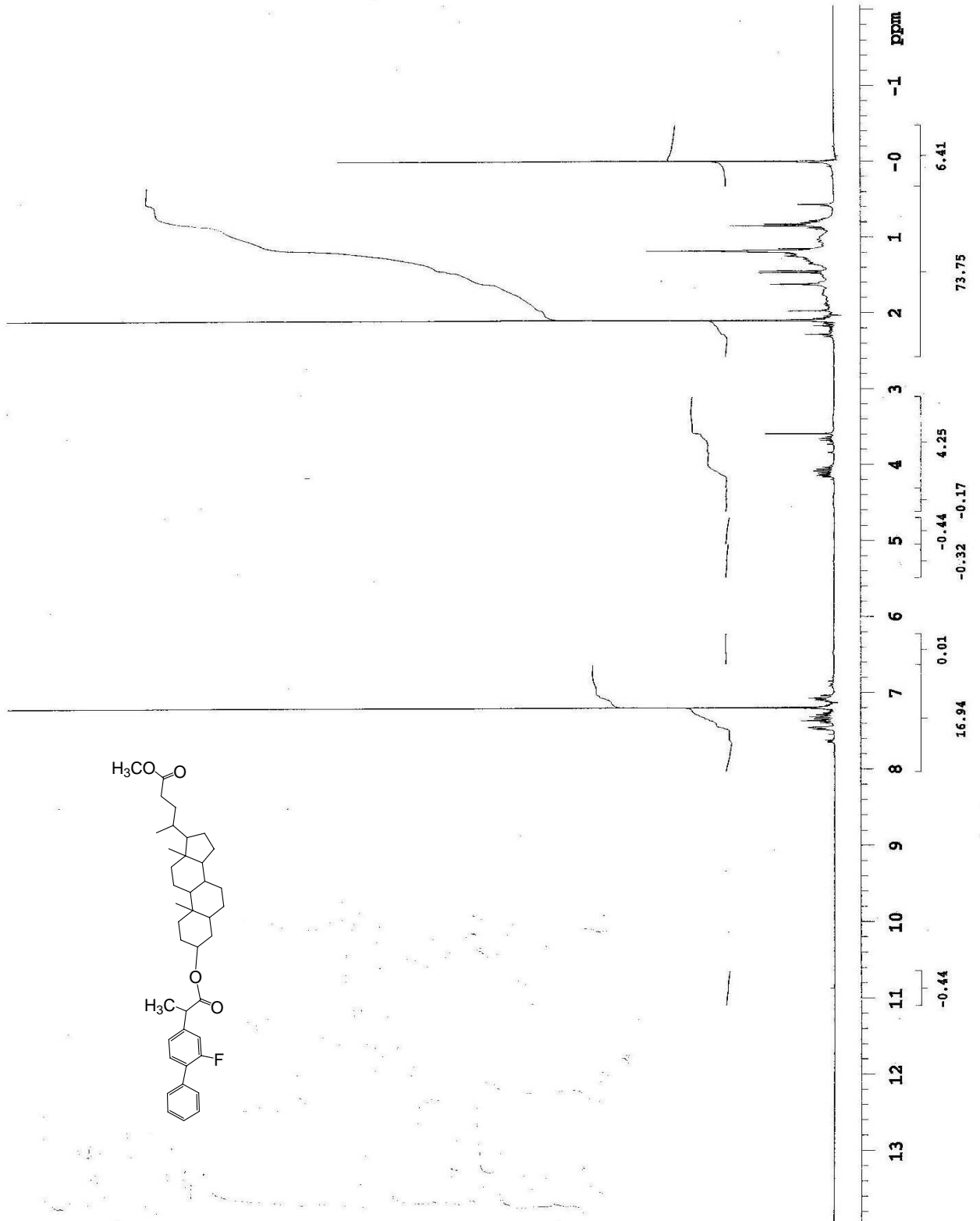
Figür 7: Metil lithokolat ile asetil salisilik asit esterine ait (8) NMR Spektrumu



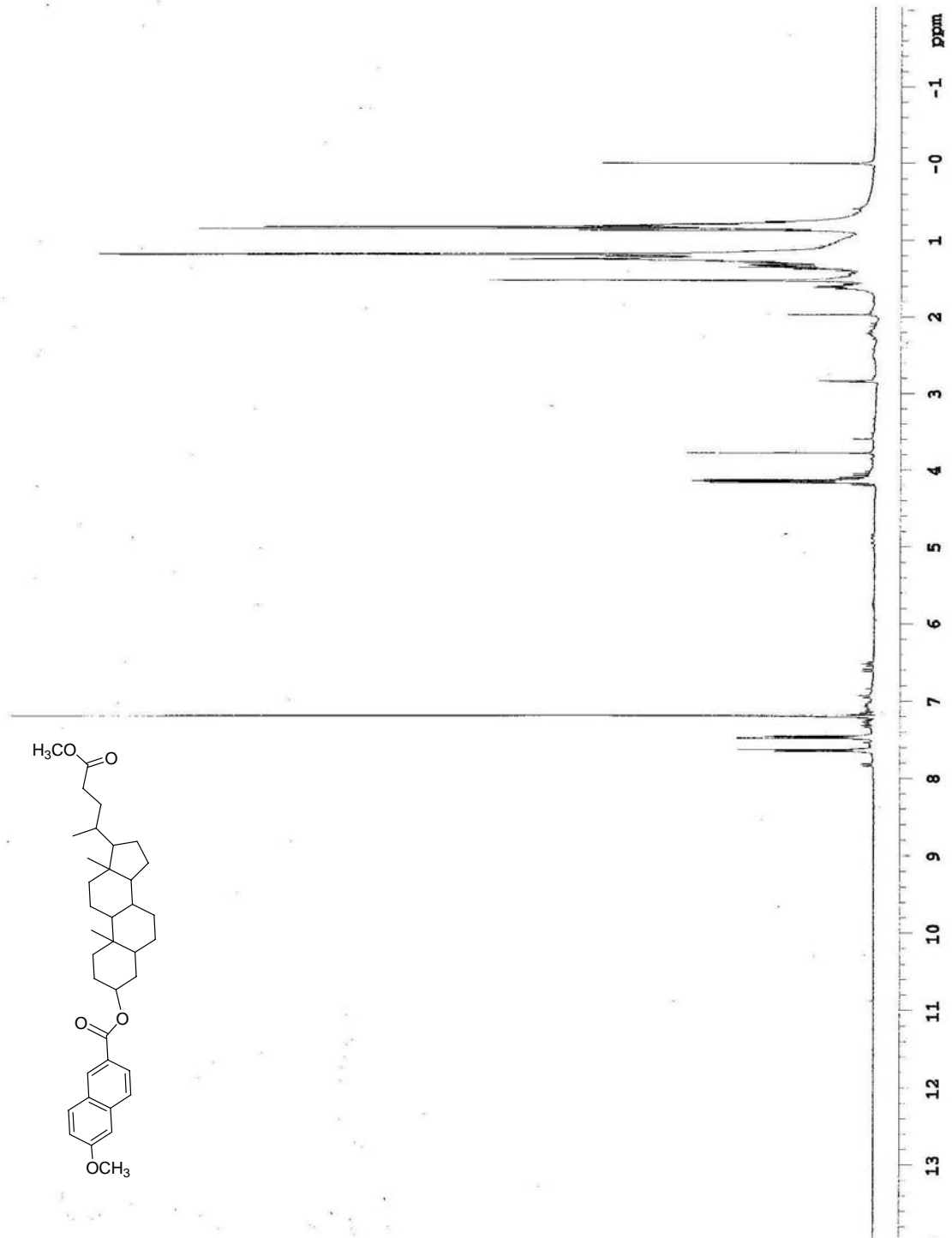
Figür 8: Metil lithokolat ile diklofenak esterine ait (6) NMR Spektrumu



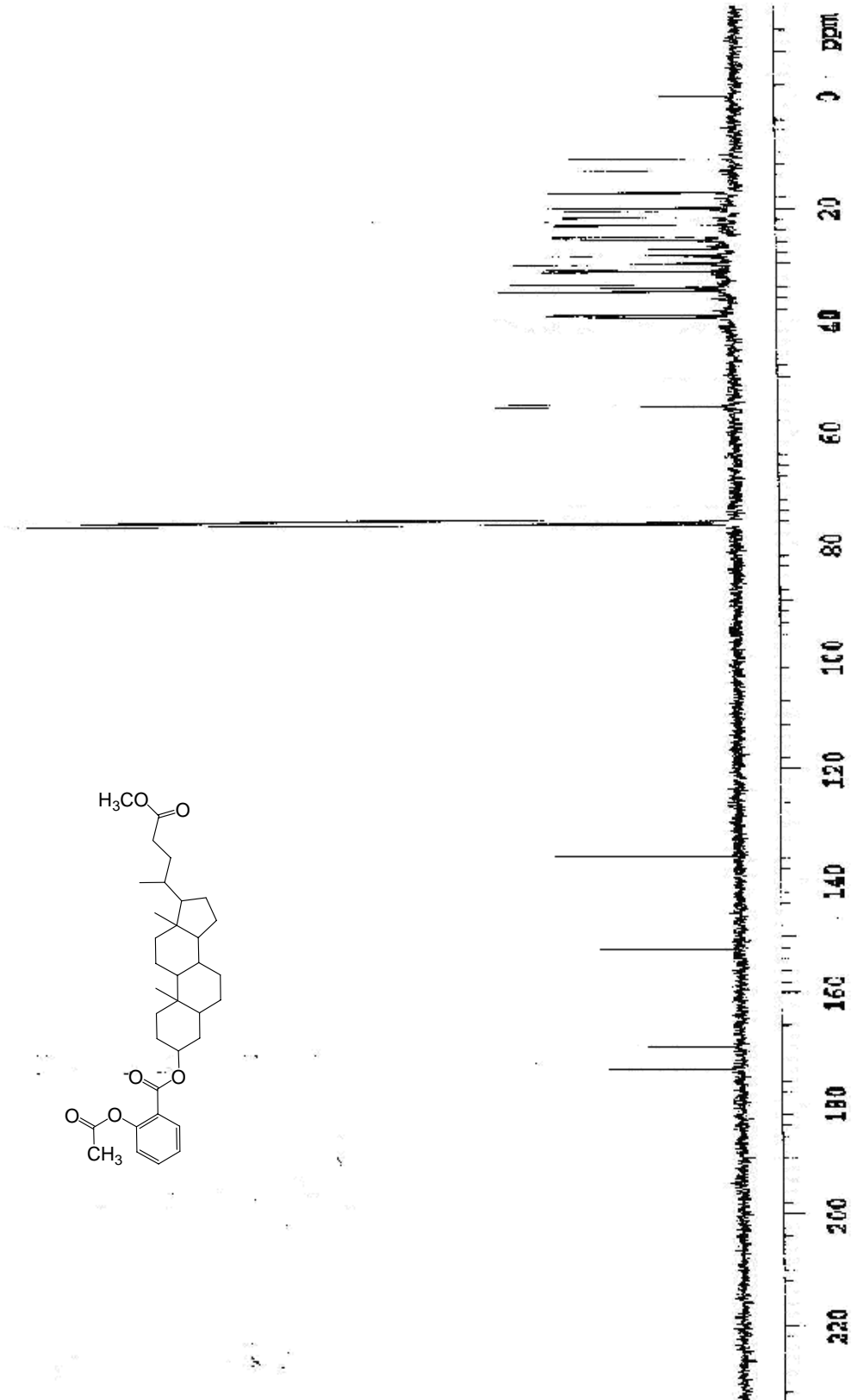
Figür 9: Metil lithokolat ile benzoil klorür esterine (12) ait NMR Spektrumu



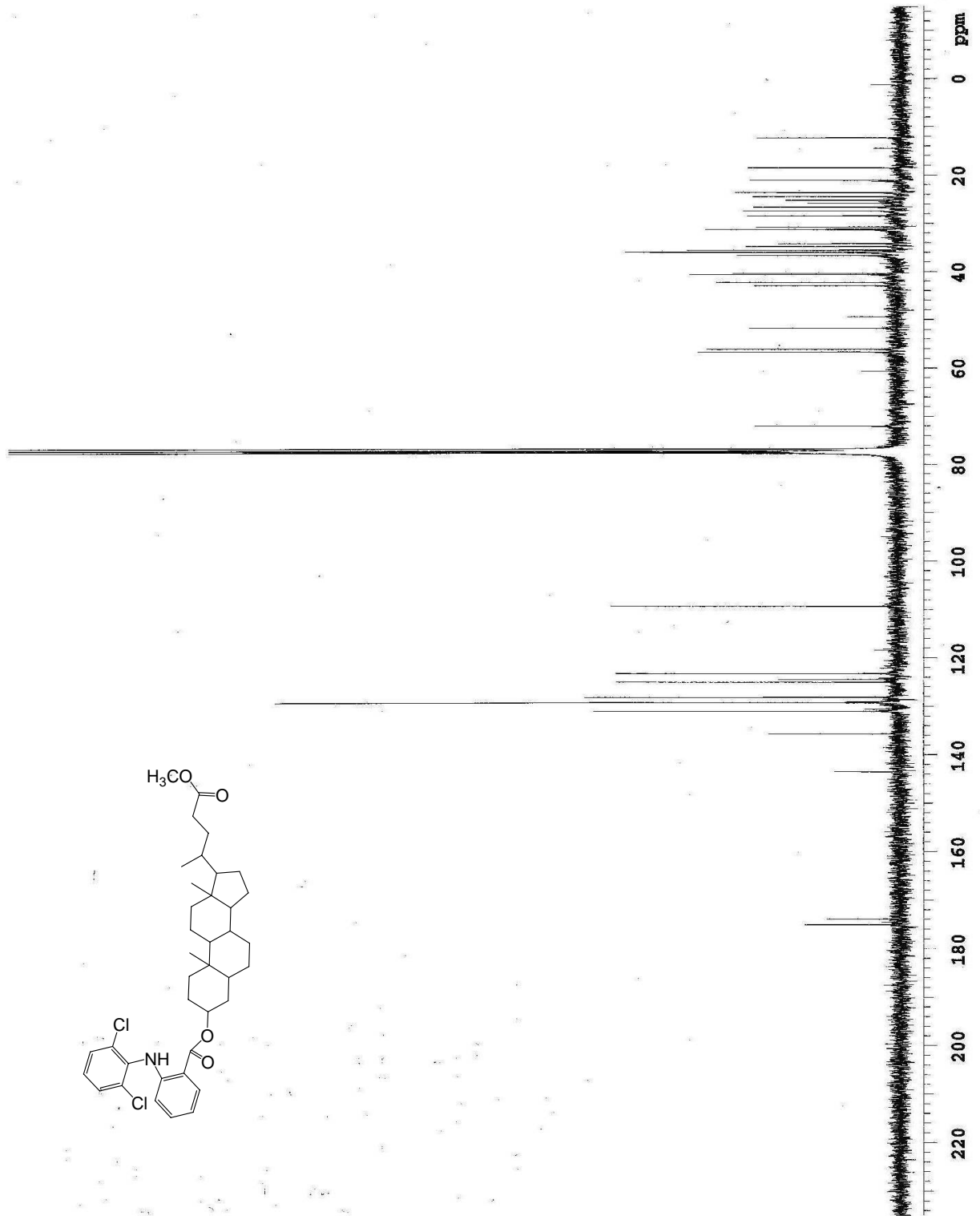
Figür 10: Metil lithokolat ile floribuprofen esterine (11) ait NMR Spektrumu



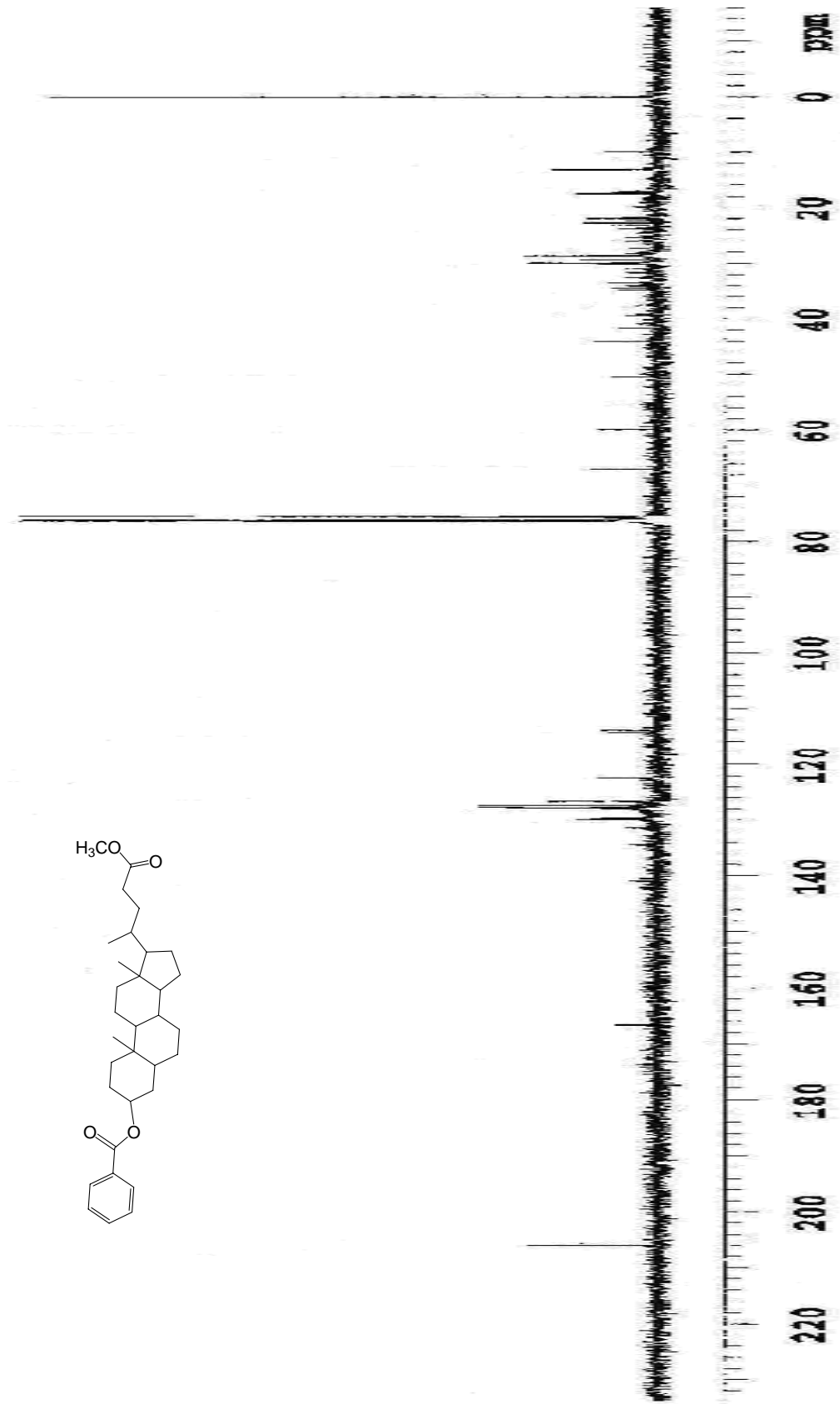
Figür 11: Metil lithokolat ile naproksen esterine (9) ait NMR Spektrumu



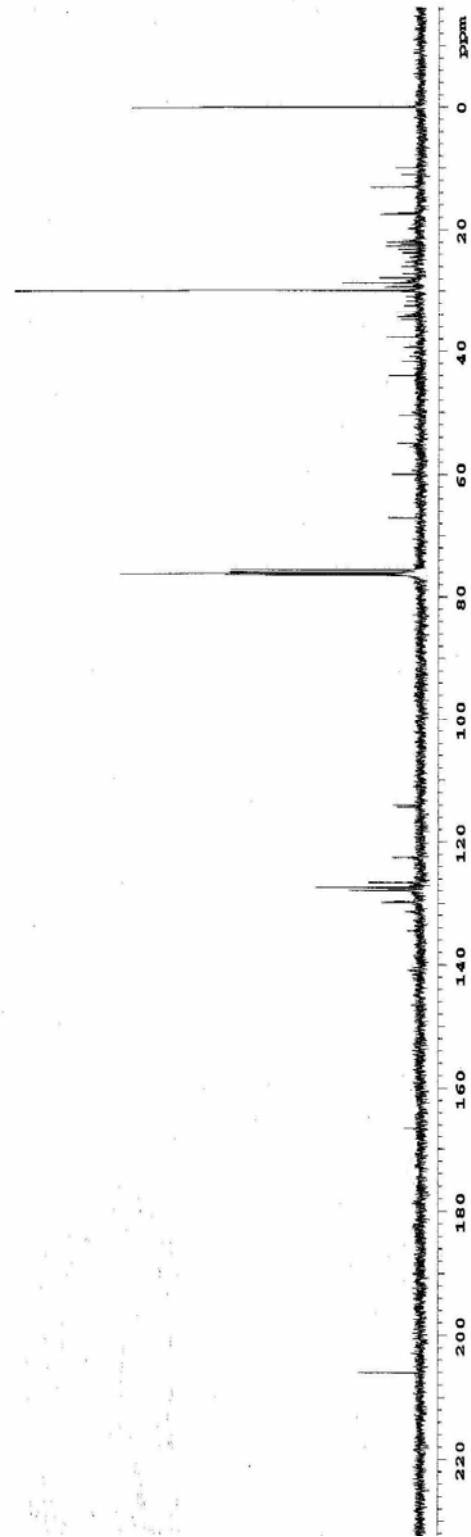
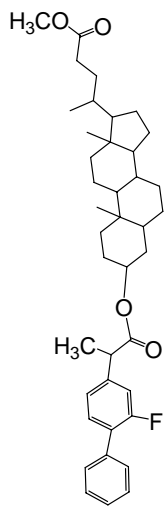
Figür 12: Metil lithokolat ile asetil salisilik asidin esterine (8) ait ^{13}C Spektrumu



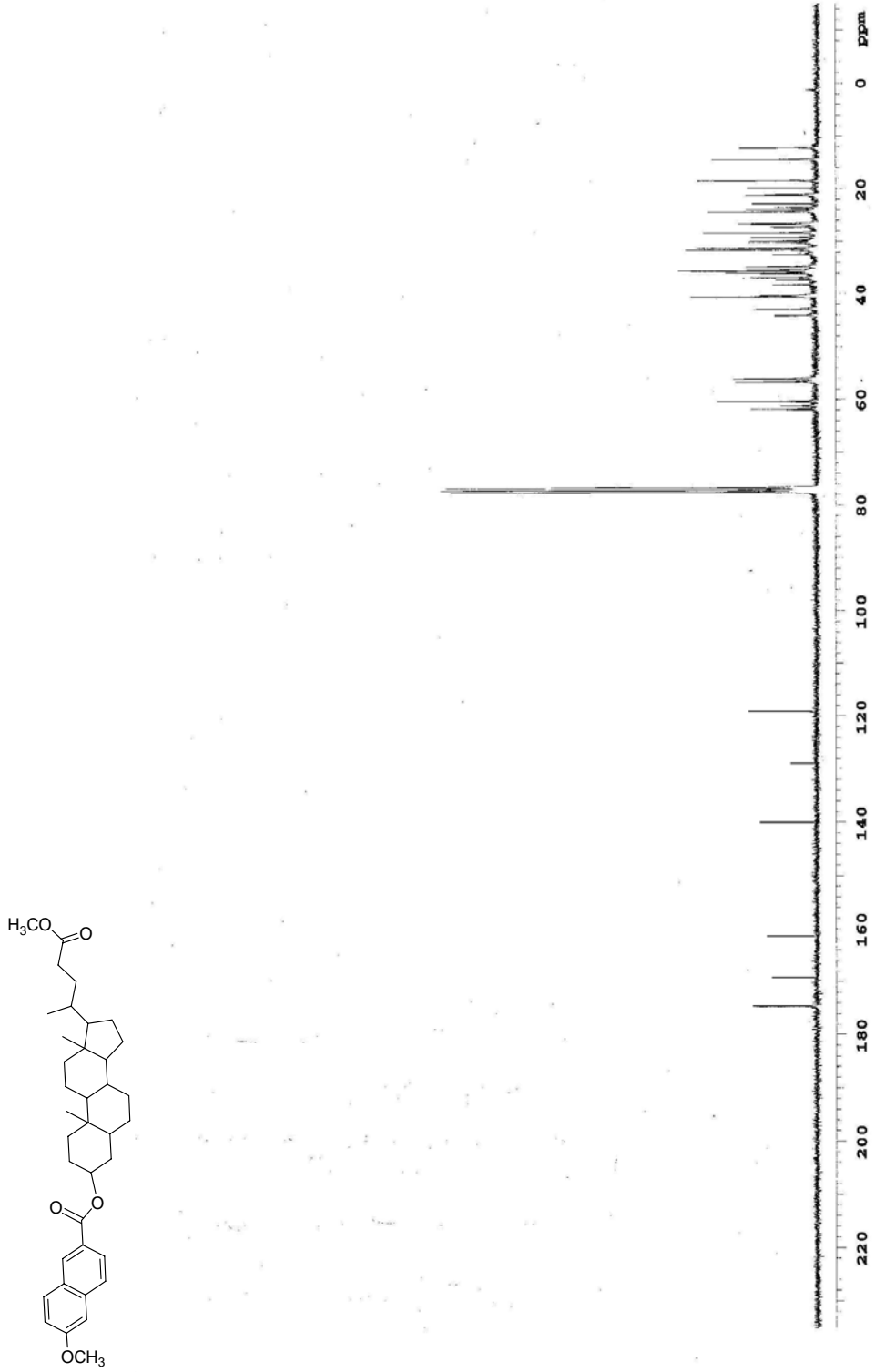
Figür 13: Metil lithokolat ile diklofenak esterine (6) ait ^{13}C Spektrumu



Figür 14: Metil lithokolat ile benzoil klorürün esterine (12) ait ^{13}C Spektrumu



Figür 15: Metil lithokolatın floribuprofen esterine (11) ait ^{13}C Spektrumu



Figür 16: Metil lithokolatın naproksen esterine (9) ait ^{13}C Spektrumu

9- SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Deneysel çalışmalarda, ticari olarak satılan lithokolik asit (**3**) kullanılmıştır. Bu lithokolik asit ilk olarak metanollü ortamda asetil klorür ile reaksiyona sokularak asetillenmesi sağlanarak esteri türevi (**4**) bileşikler sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Yapılan literatür çalışmaları sonucunda safra asitlerinin baş-baş, baş-kuyruk tipi reaksiyonlar vererek lineer veya siklik yapılar oluşturmak üzere kendi içerisinde reaksiyon verdiği görülmüştür. Bu durum bizim reaksiyonlarımızda verimin düşmesine sebep olacaktır ve bu nedenle lithokolik asidin karboksilli asit grubu metil esterine çevrilerek bu tip reaksiyonların oluşumu engellenmesine çalışılmıştır. Bu reaksiyon için lithokolik asit (**3**) ile oda sıcaklığında asetil klorür ve metanolün bulunduğu ortamda reaksiyona sokularak metil lithokolat esteri (**4**) elde edildi. IR spektrumunda 3641 cm^{-1} deki karboksilik asit grubunun hidroksil pikinin görülmemesi ve ^1H NMR spektrumunda ise 3,8 ppm de singlet bir metil pikinin varlığı bize metil esterini elde ettiğimizi gösterdi. Literatürde belirtildiği gibi kararlı (stable) $131\text{ }^\circ\text{C}$ deki erime noktası ve kararsız (label) $91\text{ }^\circ\text{C}$ deki erime noktaları gözlemlendi [Org. of Dic. Comp. **1953**, sf: 184] (**Deney1-a**) (**Şekil 6.2**). Bu iki formu ortadan kaldırmak ve tek bir ürün elde edebilmek için aynı işlemler buz banyosunda tekrar edildi ve sonuçta erime noktası tayini ve TLC ile tek bir maddenin elde edildiği görüldü. Lithokolik asidin (**3**) ^1H NMR spektrumunda 10 ppm deki hidroksil pikinin olmadığı ve ^{13}C NMR spektrumunda da 180 ppm deki karbonil pikini, IR spektrumunda 3650 cm^{-1} de hidroksil pikinin kaybolması bize istenilen yapının yüksek verimle (%90) elde edildiğini gösterdi (**Deney 1-b**).

Lithokolik asidin metil eseri elde edildikten sonra naproksen ile reaksiyona sokuldu. Bu sentezi gerçekleştirmek için naproksen (**1**) ile SOCl_2 , POCl_3 gibi halojenlendirme reaktifleri kullanılarak asit halojenür türevine çevrilmeye çalışıldı. Elde edilen asit halojenürün vakum destilasyonu ile yapılan saflaştırılma da ürünün bozunmasından dolayı verimin düştüğü gözlemlendi (**Şekil 6.1**). Diğer bir saflaştırma yöntemi olarak kolon kromatografisi denendi fakat ürünün hidroliz olması nedeniyle kolon kromatografisinde de amaçlanan verimle naproksen klorür (**2**) elde edilemedi (**Deney 10**).

Asetil salisilik asitin (**7**) metil lithokolat (**4**) reaksiyonundan metil lithokolatın asetil salisilik (**8**) esteri elde edilmeye çalışıldı (**Şekil 6.7**). Reaksiyon karışımında elde edilen sarı bir katı olarak çöken ürün için alınan TLC'de 4 farklı spot görüldü. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Alınan IR spektrumunda 1736 cm^{-1} ve 1685 cm^{-1} de karbonile, 1600 cm^{-1} karbon karbon çift bağına ait pikler görüldü. ^1H NMR spektrumunda 3,6 ppm de görülen singlet metil piki ile ^{13}C NMR spektrumunda da 174

ppm ve 180 ppm de iki farklı karbonil piki görüldü. Fakat 120 ppm 140 ppm arasında aromatik bölgeye ait karbon piklerinin olmaması istenilen ürünün elde edilmediğine şeklinde karar vermemize sebep oldu (**Deney 2-3**).

Naproksen (**1**) ile metil lithokolatın (**4**) DCC ve Yamaguchi yöntemleri ile reaksiyonundan metil lithokolatın naproksen esteri (**9**) elde edildi (**Şekil 6.5**). IR spektrumunda 1731 cm^{-1} de ve 1685 cm^{-1} karbonil pikinin yarılması ile ^1H NMR spektrumunda 4 ppm de singlet metil pikinin olduğu görüldü. ^{13}C NMR spektrumunda 178 ppm ve 165 ppm de iki farklı karbonil pikleri görülmüş fakat 120 ppm ie 140 ppmde aromatik bölgeye ait karbon pikleri görülmedi. Bu sonuçlara göre istenilen ürünün elde edilmediğine karar verildi (**Deney 4-5**).

Diklofenak (**5**) ile metil lithokolatın (**4**) DCC ve Yamaguchi yöntemleri ile reaksiyonundan metil lithokolatın diklofenak esteri (**12**) elde edildi (**Şekil 6.3**). Elde edilen ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. IR spektrumunda 3650 cm^{-1} de görülen hidroksil pikinin kaybolması, ^1H NMR spektrumundaki 3,8 ppm deki singlet metil pikinin varlığı, ^{13}C NMR spektrumunda 174 ppm ve 176 ppm de iki farklı karbonil piklerinin, 110 ppm e 140 ppm de aromatikliğe ait karbon piklerin görülmesi bize istenilen ürünün elde edildiğine karar verildi (**Deney 6-7**).

Floribuprofen (**10**) ile metil lithokolatın (**4**) DCC yöntemi ile reaksiyonundan metil lithokolatın floribuprofen (**11**) esteri elde edildi (**Şekil 6.6**). Alınan IR spektrumunda 1750 cm^{-1} de ve 1690 cm^{-1} karbonil piki ve ^1H NMR spektrumunda 3,8 ppm de singlet metil piki ile ^{13}C NMR spektrumunda da 205 ppm ve 165 ppm deki iki farklı karbonil piki ile 120 ppm ve 140 ppm de aromatik bölgeye ait karbon pikleri görüldü. Bu sonuçlara göre istenilen ürünün elde edildiğine karar verildi (**Deney 8**).

Benzoil klorür (**12**) ile metil lithokolatın (**4**) reaksiyonundan metil lithokolatın benzoil klorür (**13**) esteri elde edildi (**Şekil 6.10**). ^1H NMR spektrumunda 3,8 ppm de singlet metil piki ve ^{13}C NMR spektrumunda ise 166 ppm ve 200 ppm de iki farklı karbonil pikleri ile 120 ppm ve 140 ppm arasında aromatik bölgedeki karbon piklerinin görülmesi istenilen ürünün elde edildiğini düşündürdü (**Deney 9**).

Yapılan esterleşme reaksiyonlarında asit grubunun daha kolay ayrılıp hızlı bir şekilde esterleşme reaksiyonu gerçekleştirebilmesi için DCC ve Yamaguchi yöntemleri kullanıldı. Yapılan denemelerden sonra Yamaguchi yöntemi ile yapılan reaksiyonlardan daha iyi sonuçlar alındığı gözlemlendi. Bunun en önemli sebebi olarak DCC yönteminde açığa çıkan sikloheksilürenin saflaştırılma çalışmaları esnasında elde edilen ürünün de bu bileşikle beraber ortamdan uzaklaştığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; tezin amacı olan lithokolik asidin esterleşme reaksiyonları DCC, 2,6 diklorobenzoil klorür reaktifler kullanılarak ağrı kesici özelliğe sahip olan (naproksen, diklofenak, floribuprofen ve asetil salisilik asit) bileşiklerle esterleşme reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve naproksen, diklofenak ve floribuprofen ile yapılan deneylerden kabul edilebilir sonuçlar alınmıştır.

10-KAYNAKLAR

- 1- Barnes. M., Gollan J.: The role of tubuler reabsorbtion in the renal excretion of Bile Acids. *J. Biochem.* **1977**, 166-(65-73)
- 2- Bonar-Law, R. P.; Davis, A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 9829.
- 3- Cronholm T., Norman A.: Bile acids and steroid sulphates in serum of patients with infectious hepatitis. *Scandanivian Journal of Gastroenterology* 5- (297-303),**1970**.
- 4- Davis H., *Biophysical Journal*, Volume 96, Issue 2, 21 January **2009**, Pages 521-539.
- 5- Discombe G.: Flocculation tests. *Lancet* 1:1005, **1959**.
- 6- Furniss B. S., Hannaford A. J., Smith P. W. G., Tatchel A. R., **1989**, *Textbook of Organic Chemistry*, Revised by former and current members of The School Of Chemistry, Thames Polytechnic, London, Fifth Edition, 10158, 692-694.
- 7- Gao H. ; Dias, J. R. J. *Park. Chem.* **1997**, 339, in press.
- 8- Guest, I. G. ; Jones, J. G. ; Marples, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1979.
- 9- Good By, J. *Nature* **1989**, 337, 449.
- 10- Greih H. Trolzch D.: Bile Acids in human livers with or without biliary obstruction. *Gastroenterology* 63. (846-850), **1972**.
- 11- Hashimeto H.: Sulfated and non-sulfated bile acids in urine, serum and bile of patients with hepatobiliary disease. *Gastroenterology* 68 (543-553), **1975**.
- 12- Heilborn Sir Ian., Bunbury F. R. S. H. M., **1953**, *Dictionary of Organic Compounds*, London: Eyre & Spottiswoode, Vol III, 184.
- 13- Helmchen, G. In ‘Methods of Organic Chemistry (Houben Weyl)’, 4th ed.: Vol. E 21a; Helmchen, G.; R.W.; Mlzer, J.: Schoumann, E. Ed.; Thieme; Stuttgart, 1995; p 11.
- 14- Hoffman A.F.: A simple batch adsorbtion procedure for the isolation of sulfated and non-sulfated Bile Acide for serum. *Chim. Acta.* 73 (469-474), **1976**.
- 15- H.-S. Kim, B-S. Choi, K.-C. Kwon, S.-O. Lee, H. J. Kwak, C. H. Lee *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 2059-2065
- 16- Hurwitz E. S.: Public Healt Service Study of Reye’s syndrome and medications. Report of the main study. *JAMA* **1987**; 275:1905.
- 17- Imai K., Osuga T.: A simple and sensitive assay of total bile acids. *SBA Clin. Chim. Acto.* 70 (79-86) **1976**.
- 18- İkonen E.: SBA in cholestasis of pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* Vol.50, No: 3-**1977** (313-318)
- 19- Johnston; Knipe;Watts *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4225.

- 20- Kannan, E. De Clercq, Pannecouque C., Witvrouw M., Hartman T. L., Turpin J. A., R. W. Buckheit Jr., M. Cushman, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9385-9391.
- 21- Kita; Akai; Yamamoto; Taniguchi; Tamura *Synthesis* **1989**, 334.
- 22- Kitzerow, H. S.; bohr, Ch *Chirality in Liquid Crystals*; Springer: New York, NY, **2002**, 23, 45-49.
- 23- Laatikainen T.J., Pekka J.L.: Fetal sulfated and non sulfated bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J.Lab.Clin.Med.* August, **1978**.
- 24- Makino I., Natogawa S: Conjugated and unconjugated SBA levels in patients with hepatobiliary disease..
- 25- Martinez-Diez M. C., Larena M. G., Serrano M. A., Macias Izco-Basurko R. I. R., Marin J. J. G., *Anticancer Res.* 20, 3315-3322, **2000**.
- 26- Mashige F., Tanaka N. : Direct spectrophotometry of total bile acids in serum. *Clin.Chem.* 27, 1352-1356, **1981**.
- 27- Mitsunobu; Yamada *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380;
- 28- Murphy G.M., Billing B.H., Baron D.N.: A fluorometric and enzymatic method for the estimation of serum total bile acids. *J. Clin. Pathol.* 23 (594-598) **1970**.
- 29- Nair V., *Synth. Commun.* **1996**, 26, 697-702 V. Nair, J. Prabhakaran, G. K. Eigendorf, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3095-3012.
- 30- Newman *An advanced Organic Laboratory Course*; Macmillan: New York, **1972**, pp. 8-10.
- 31- Osuga T., Mikamuna K., Mashige F., Imai K.: Evaluation of fluorometrically estimated SBA in liver disease. *Clin.Chim.Acta.* 75 (81-90) **1977**.
- 32- Pepin, Y.; Husson, H. P. ; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 493.
- 33- Parker, *Adv. Org. Chem.* **1965**, 5, 1-46, p, 37; **1373**.
- 34- Plosquellec; Roulleau; Lefeuvre; Brown *Tetrahedron* **1988**, 44, 2471; Wang; Hu; Cui; *J. Chem. Res. (S)* **1990**, 84.
- 35- Schiff E.; The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies *N. Eng. J. Med.* **1989**; 321: 351.
- 36- Simmonds W.J., Korman M.G., Hoffman A.: RIA of conjugated bile acids in serum. *Gastroenterology* 65- (705-711) **1973**.
- 37- Smith; Moffat; Khorana *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6024; Balcon; Peterson *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1992.

- 38-** Starke D., Lischka K., P. Pagles, E. Uhlmann, W. Kramer, G. Wess, E. Petzinger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1253-1256
- 39-** Steewslan H. An automated method for the determination of total SBA. *Scand.J.Clin.Lab. Invest.* 38 (447-455) **1978**.
- 40-** S. S. Indi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2281–2283.
- 41-a)** Takimoto; Inanaga; Katsuki; Yamaguchi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1470. **b)** Kim; Yang *Synth. Commun.* **1981**, 11, 121; Takimoto; Abe; Kodea; Ohta *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 639.
- 42-** Valkonen A., Lahtinen M., Virtanen E., Kaikkonen S., Kolehmainen E., *Biosensors Bioelectronics*, **1993**, 583, 243-247.
- 43-** Virtanen E., Koivukorpi J., Tamminen J., Mänttari P., Kolehmainen E., *Organomet J., Chem.* **2003**, 668, 43-50.
- 44-** Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* **1999**, 12: 247-55.
- 45-** Yamanaka M.: A simple direct colorimetric determination of SBA. *Jpn. Clin. Chem.* 24, 1150-1154, **1978**.
- 46-** Yamaguchi K., *International Journal of Cardiology*, Volume 131, Issue 3, 24 January **2009**, Pages 370-377.
- 47- a)** Zhang J. *Org. Chem.* **1986**, 51, 3744. See also Fife: Zhang *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4933, 4937; **b)** Giumanini; Cauci *Tetrahedron* **1990**, 46, 1081-1118.

EK 1: FİGÜRLER DİZİNİ

Figür 1: Metil lithokolat (4) ait IR Spektrumu	35
Figür 2: Metil lithokolat ile diklofenak esterine(6) ait IR Spektrumu	35
Figür 3: Metil lithokolat ile floribuprofen esterine (11) ait IR Spektrumu	36
Figür 4: Metil lithokolat ile naproksen esterine (9) ait IR Spektrumu	36
Figür 5: Metil Lithokolat asit ile asetil salisilik asit esterine (8) ait IR Spektrumu	37
Figür 6: Metil Lithokolat (4) ait NMR Spektrumu	38
Figür 7: Metil lithokolat ile asetil salisilik asit esterine ait (14) NMR Spektrumu	39
Figür 8: Metil lithokolat ile diklofenak esterine ait (6) NMR Spektrumu	40
Figür 9: Metil lithokolat ile benzoil klorür esterine (20) ait NMR Spektrumu	41
Figür 10: Metil lithokolat ile floribuprofen esterine (11) ait NMR Spektrumu	42
Figür 11: Metil lithokolat ile naproksen esterine (9) ait NMR Spektrumu	43
Figür 12: Metil lithokolat ile asetil salisilik asidin esterine (8) ait ¹³ C Spektrumu	44
Figür 13: Metil lithokolat ile diklofenak esterine (6) ait ¹³ C Spektrumu	45
Figür 14: Metil lithokolat ile benzoil klorürün esterine (20) ait ¹³ C Spektrumu	46
Figür 15: Metil lithokolatın floribuprofen esterine (11) Ait ¹³ C Spektrumu	47
Figür 16: Metil lithokolatın naproksen esterine (9) Ait ¹³ C Spektrumu	48

EK 2: TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Safra Asitlerinin Türevleri

3

EK 3: ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Steran Halkası	1
Şekil 1.2: Kolesterolün Yapısı	2
Şekil 2.3: Safra Asitlerinin Yapısı	3
Şekil 2.4: Safra Asitlerinin Konformasyonel Yapısı	4
Şekil 3.5: Mc Kenna Yapısı Bisstreoidler	6
Şekil 3.6: Mukherjee Yapısı Dimerler	6
Şekil 3.7: Schulze Yapısı Dilaktonlar	7
Şekil 3.8: Bonar-Law ve Sanders Siklokolatların Yapılar	7
Şekil 3.9: Groves ve Neumann Zar Köprüsü Oluşturan Porfirin Yapıları	8
Şekil 3.10: Kolafanların Yapısı	8
Şekil 3.11: Yamaguchi Makrolanilazyonunda Türetilen Kolafanın Yapısı	9
Şekil 3.12: Pandey DCC Metoduyla Türetilen Kolafan Yapısı	9
Şekil 3.13: Squalamin Analogları	10
Şekil 3.14: Oligodeoksinükleotidlerin Yapısı	11
Şekil 3.15: Bamet Ailesi Bileşikleri	11
Şekil 3.16: GABA Bileşikleri	12
Şekil 4.17: DCC Reaksiyonun Mekanizması	13
Şekil 4.18: 3-bromonaftalen-propanoik asidin DCC yöntemiyle ester eldesi	14
Şekil 4.19: Mitsunobu Reaksiyon Mekanizması	14
Şekil 4.20: Yamaguchi Reaksiyonun Oluşum Basamakları	15
Şekil 4.21: Kenodeoksi Kolik Asidin Yamaguchi Metoduyla Esterleşme Reaksiyonu	15
Şekil 4.22: Kolesterolün açıl halojenürle ester eldesi	16
Şekil 5.23: Asetil Salisilik Asidin Yapısı	17
Şekil 5.24: Sodyum Salisilat Yapısı	17
Şekil 5.25: Naproksenin Yapısı	18
Şekil 5.26: Diklofenak Yapısı	19
Şekil 5.27: Florbiprofen Yapısı	19
Şekil 5.28: İbuprofen Yapısı	20
Şekil 6.1: Naproksen ile SOCl_2 reaksiyonu	23
Şekil 6.2: Lithokolik asitten metil esteri eldesi	23
Şekil 6.3: Metil lithokolat İle Diklofenaktan DCC Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı	24
Şekil 6.4: Metil lithokolat İle Asetil Salisilik Asitten DCC Yöntemi İle Elde Edilen Ester	

Yapısı	24
Şekil 6.5: Metil lithokolat İle Naproksenden DCC Yöntemi İle Elde Edilen Ester	
Yapısı	25
Şekil 6.6: Metil lithokolat İle Floribuprofenden DCC Yöntemi İle Elde Edilen Ester	
Yapısı	25
Şekil 6.7: Metil lithokolat İle Asetil Salisilik Asitten Yamaguchi Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı	26
Şekil 6.8: Metil lithokolat İle Diklofenaktan Yamaguchi Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı	26
Şekil 6.9: Metil lithokolat İle Napsoksenden Yamaguchi Yöntemi İle Elde Edilen Ester Yapısı	27
Şekil 6.10: Metil lithokolat ile Benzoil Klorürden Elde Edilen Ester Yapısı	27

EK 4: DENEYLER DİZİNİ

DENEY 1-a: Oda Sıcaklığında Metil Lithokolat Esteri Reaksiyonu	27
DENEY 1-b: Buz Banyosunda Metil Lithokolat Esteri Reaksiyonu	27
DENEY 2: Metil lithokolat İle Asetil Salisilik Asidin DCC Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu	28
DENEY 3: Lithokolik Asit İle Asetil Salisilik Asidin DCC Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu	29
DENEY 4: Metil lithokolat İle Naproksenden DCC Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu	29
DENEY 5: Metil lithokolat İle Diklofenaktan DCC Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu	30
DENEY 6: Metil lithokolat İle Floribuprofenden DCC Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu	31
DENEY 7: Metil lihokolat İle Asetil Salisilik Asidin Yamaguchi Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu	31
DENEY 8: Metil lihokolat İle Diklofenaktan Yamaguchi Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu	32
DENEY 9: Metil lithokolat İle Naproksenin Yamaguchi Yöntemiyle Esterleşme Reaksiyonu	33
DENEY 10: Metil lihokolat İle Benzoil Klorürün Esterleşme Reaksiyonu	33
DENEY 11: Naproksen klorür	34

9-TEŞEKKÜR

Bu semineri hazırlarken ve sunarken bana verdiği destekten dolayı sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT'a, Yrd. Doç. Dr. Hakan KOLANCILAR hocama, Kimyager Koray ÖZARAZ'a ve arkadaşım Sibel Onbaşı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

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

10-ÖZGEÇMİŞ

Murat DÖNMEZ

04.08.1980 Lüleburgaz doğumluyum. İlk ve ortaokulu Kırklareli'nin Lüleburgaz ilçesinde okudum. Lise eğitimini 1994-1997 yılları arasında Lüleburgaz Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında Trakya Üniversitesi Edirne MYO Tekstil Bölümü'ne başladım ve 2000 yılında mezun oldum. 2001 yılında Celal Bayar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandım ve buradan da 2005 yılında mezun oldum. 2006 yılında Trakya Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım ve hala eğitimime devam etmekteyim.