



**OKSİJEN VE KÜKÜRT SÜBSTİTÜE
1,4-NAFTAKİNONLARIN
SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

HASAN KILINÇ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI
YRD. DOÇ. DR. KIYMET BERKİL AKAR**

**Ekim - 2016
Her hakkı saklıdır**

**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OKSİJEN VE KÜKÜRT SÜBSTİTÜE 1,4-NAFTAKİNONLARIN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

HASAN KILINÇ

**TOKAT
Ekim - 2016**

Her hakkı saklıdır

Hasan KILINÇ tarafından hazırlanan “Oksijen ve Kükürt Sübstitüe-1,4-Naftakinonların Sentezi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 13 Ekim 2016 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Ana Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR



Üye
Yrd. Doç. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE
Gaziosmanpaşa Üniversitesi



Üye
Yrd. Doç. Dr. Hayreddin GEZEĞEN
Cumhuriyet Üniversitesi



Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun tarih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Ebubekir ALTUNTAŞ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

19/12/2016

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

HASAN KILINÇ

13 Ekim 2016

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

OKSİJEN VE KÜKÜRT SÜBSTİTÜE 1,4-NAFTAKİNONLARIN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

HASAN KILINÇ

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI:YRD. DOÇ. DR. KIYMET BERKİL AKAR)

Bu çalışmada, yeni 2-sübstitüe-1,4-naftakinon bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları karşılık gelen O- veya S- nükleofiliyle bir baz varlığında (K_2CO_3 ve TEA) gerçekleştirilmiş ve 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34 bileşikleri % 75-99 verimlerle elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısı IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, Kütle ve Elementel Analiz ile aydınlatılmıştır. Yapılar tüm metotlar tarafından doğrulanmıştır. Elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite testleri *P.vulgaris*, *B.subtilis*, *C.utilis*, *C.albicans*, *E.aerogenes*, *B.cereus*, *S.pyogenes* mikroorganizmalarına karşı agar spot metodu kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre tüm organizmalar üzerinde bakteriyosidal değil bakteriyostatik etkiye sahiptir.

2016, 89 SAYFA

ANAHTAR KELİMELER: Naftakinon, Yerdeğiştirme, Antimikrobiyal aktivite

ABSTRACT

MASTER THESIS

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF OXYGEN AND SULPHUR SUBSTITUTED 1,4-NAPHTHOQUINONES

HASAN KILINÇ

GAZIOSMANPASA UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOENGINEERING

(SUPERVISOR:)**ASST. PROF. DR. KIYMET BERKİL AKAR**

In this study, a series of novel 2-substituted-1,4-naphthoquinones were synthesized and evaluated for their antimicrobial activities. Nucleophilic substitution reactions of 2,5,8-tribromo-1,4-naphthoquinone (**24**) were realized with related O- or S- nucleophiles in the presence of a base (K_2CO_3 or TEA) in yield of % 75-99 and **25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34** were obtained. The structures of the compounds were confirmed by IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, MS and elemental analysis. All these methods confirmed the structure of the compounds. The antimicrobial activity tests of the obtained compounds were examined against *P.vulgaris*, *B.subtilis*, *C.utilis*, *C.albicans*, *E.aerogenes*, *B.cereus*, *S.pyogenes* using agar spot technique. According to the results obtained in these studies showed that all compounds don't have bacteriocidal effect and they have bacteriostatic effect on the organism.

2016, 89 PAGE

KEYWORDS: Naphthoquinone, Substituted, Antimicrobial activity.

ÖNSÖZ

Çalışmalarım boyunca sabrı, bilgisi ve deneyimleriyle bana her konuda yardımcı olan sevgili danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR' a,

NMR ve Kütle spektrumlarının alımında yardımlarını gördüğüm BALAB çalışanlarına,

Antimikrobiyal testlerdeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Bilge Hilal ÇADIRCI ve grup elemanlarına,

Tez çalışmalarım boyunca bana bilgileriyle katkıda bulunan Arş. Gör. Osman Nuri ASLAN' a,

Çalışmalarım boyunca bana yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Oğuz ÖZBEK' e,

Çalışmalarım boyunca her türlü desteklerinden dolayı laboratuvar arkadaşlarım Barış ERAN ve Eda MERCAN' a,

Manevi olarak yanımda bulunan arkadaşım Oğuz KABATAŞ' a,

Tez çalışmam boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme ve abim Emrah KILINÇ' a,

Sonsuz Teşekkürler...

HASAN KILINÇ

13 Ekim 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı ve Önemi.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	13
3. MATERYAL ve YÖNTEM	21
3.1. Araç ve Malzemeler.....	21
3.1.1. Çözücüler ve Kimyasal Maddeler	21
3.1.2. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi Dolgu Maddeleri.....	22
3.1.3. Mueller Hinton Besiyeri	23
3.1.4. Kullanılan Cihazlar.....	24
3.2. Deneysel Kısım.....	25
3.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) Sentezi	25
3.2.1.1. Naftalin'in (6) elektrofilikbrominasyonu	25
3.2.1.2. Dibromnaftalin'in (75) fotobromlanması	26
3.2.1.3. Hegzabromür'ün (76) gümüş destekli hidrolizi.....	27
3.2.1.4. Dihidroksinaftalin'in (77) PCC ile tepkimesi	28
3.2.2. 2,5,8-Tribromo-1,4-Naftakinon'un O- ve S- Nükleofilleriyle Yerdeğiştirme Reaksiyonları	29
3.2.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) metanol ile reaksiyonu	29
3.2.2.2. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) etanol ile reaksiyonu	30
3.2.2.3. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) fenol ile reaksiyonu	31
3.2.2.4. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) p-kresol ile reaksiyonu	32
3.2.2.5. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) 4-bromofenol ile reaksiyonu	33

3.2.2.6.	2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) <i>p</i> -klorofenol ile reaksiyonu	35
3.2.2.7.	2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) <i>p</i> -metoksifenol ile reaksiyonu	36
3.2.2.8.	2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) naftol ile reaksiyonu	37
3.2.2.9.	2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) tiyofenol ile reaksiyonu	38
3.2.2.10.	2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) <i>n</i> -bütantiyol ile reaksiyonu.....	39
3.2.3.	Elde edilen 1,4-Naftakinon Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi.....	40
3.2.3.1.	Sentezlenen 1,4-naftakinon türevlerinin antimikrobiyal aktivite testleri için hazırlanması.....	40
3.2.3.2.	Sentezlenen 1,4-naftakinon türevlerinin antimikrobiyal aktivitesinin incelenmesi	41
4.	BULGULAR ve TARTIŞMA	42
4.1.	2,5,8-Tribromo-1,4-Naftakinon'un (24) Sentezi	42
4.2.	2,5,8-Tribromo-1,4-Naftakinon (24) Bileşiğinin O- ve S- Nükleofilleri İle Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları.....	46
4.2.1.	5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion'un (25) Sentezi	49
4.2.2.	5,8-Dibromo-2-etoksinaftalin-1,4-dion'un (26) Sentezi	51
4.2.3.	5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion'un (27) Sentezi	53
4.2.4.	5,8-Dibromo-2-(<i>p</i> -tolioksi)naftalin-1,4-dion'un (28) Sentezi	55
4.2.5.	5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion'un (29) Sentezi.....	57
4.2.6.	5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion'un (30) Sentezi.....	59
4.2.7.	5,8-Dibromo-2-(4-fenoksimetoksi)naftalin-1,4-dion'un (31) Sentezi.....	61
4.2.8.	5,8-Dibromo-2-(naftalin-2-oksi)naftalin-1,4-dion'un (32) Sentezi.....	63
4.2.9.	5,8-Dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion'un (33) Sentezi.....	64
4.2.10.	5,8-Dibromo-2,3-bis(bütultiyo)naftalin-1,4-dion'un (34) Sentezi	66
4.3.	Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları	71
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	73
	KAYNAKLAR	75
	EKLER	79
	ÖZGEÇMİŞ	89

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

Açıklama

J	Etkileşme Sabiti
δ	Kimyasal Kayma

Kısaltmalar

Açıklama

İTK	İnce tabaka kromatografisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
IR	İnfrared
s	Singlet
d	Dublet
m	Multiplet
UV	Ultraviyole
THF	Tetrahidrofur
mmol	Milimol
mL	Mililitre
mg	Miligram
R _f	İnce tabakada maddenin hareket ettiği uzaklık
ppm	Milyonda bir (Kimyasal kayma birimi)
¹³ C-NMR	Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
W	Watt
Hz	Hertz
PCC	Piridinyum kloro kromat
MİK	Minimum inhibisyon konsantrasyonu

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Kinon bileşiklerinin temel kimyasal yapıları	1
Şekil 1.2. Naftalin (6) ve naftakinon' un (2) kimyasal yapıları	2
Şekil 1.3. Kına bitkisi ve etken maddesi Lawson'un 7 kimyasal yapısı	2
Şekil 1.4. Lapachol 8, juglon 9 ve plumbagin 10 bileşiklerinin kimyasal yapıları	4
Şekil 1.5. <i>Impatiensbalsamina</i> bitkisi ve meyvesi ve bu bitkiden izole edilen naftakinon türevlerinin kimyasal yapısı	5
Şekil 1.6. Menadion 13 bileşiğinin kimyasal yapısı	5
Şekil 1.7. 1,4-Naftakinon farmakoforu içeren Streptonigrin 14 ve Mitomycin 15 ilaçlarının yapısı.....	6
Şekil 1.8. Mitoxantrone 16 ve Saintopin 17 bileşiklerinin kimyasal yapıları	6
Şekil 1.9. Atovaquone 18 bileşiğinin kimyasal yapısı	6
Şekil 1.10. K Vitamininin türevleri	7
Şekil 1.11. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (24) bileşiği	11
Şekil 2.1. Antifungal etkisi yüksek 35, 36 ve 37 bileşikleri	13
Şekil 2.2. S-4-Hidroksi-(1,4-naftakinon-2-il)-merkaptokonik asit ile 2-feniltiyo-1,4 naftakinon bileşikleri	13
Şekil 2.3. S atomu içeren 2-amino-3-arilsülfanil-1,4-naftakinon (41, 42) bileşikleri..	14
Şekil 2.4. 2-(N-propenil)amino-1,4-naftakinon (43) ve 2-(N-1-bütenil)amino-1,4- naftakinon (44) bileşiklerinin kimyasal yapısı	15
Şekil 2.5. <i>Conospermum sp.</i> bitkisi ve bu bitkiden izole edilen conocurvone 49 bileşiği.....	16
Şekil 4.1. 1,4-Dibromonaftalin'in (75) ¹ H NMR spektrumu.....	43
Şekil 4.2. Hekzabromnaftalin'in (76) ¹ H NMR spektrumu	44
Şekil 4.3. Dihidroksinaftalinin (77) ¹ H NMR spektrumu	45
Şekil 4.4. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (24) bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	46
Şekil 4.5. 5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion (25) bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	50

Şekil 4.6. 5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion (25) bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.7. 5,8-Dibromo-2-etoksinaftalin-1,4-dion'un (26) ¹ H NMR spektrumu	52
Şekil 4.8. 5,8-Dibromo-2-etoksinaftalin-1,4-dion'un (26) ¹³ C NMR spektrumu	53
Şekil 4.9. 5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion (27) bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.10. 5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion (27) bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.11. 5,8-Dibromo-2-(<i>p</i> -tolioksi)naftalin-1,4-dion (28) bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.12. 5,8-Dibromo-2-(<i>p</i> -tolioksi)naftalin-1,4-dion (28) bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.13. 5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (29) bileşiğinin ¹ H NMRspektrumu.....	58
Şekil 4.14. 5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (29) bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.15. 5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion (30) bileşiğinin ¹ H NMRspektrumu	60
Şekil 4.16. 5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion (30) bileşiğinin ¹³ C NMRspektrumu.....	61
Şekil 4.17. 5,8-Dibromo-2-(4-fenoksimetoksi)naftalin-1,4-dion (31) bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.18. 5,8-Dibromo-2-(4-fenoksimetoksi)naftalin-1,4-dion (31) bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	63
Şekil 4.19. 5,8-Dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion (33) bileşiğinin ¹ H NMR ¹ H NMRspektrumu	65
Şekil 4. 20. 5,8-Dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion (33) bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	66
Şekil 4.21. 5,8-Dibromo-2-bütilyol-1,4-naftakinon (34) bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	67

Şekil 4.22. 5,8-Dibromo-2-bütilyo-1,4-naftakinon (34) bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	68
Şekil 5.1. Sentezlenen 2-O ve 2-S-süstitüe-1,4-naftakinon bileşikleri	73
Şekil E.1. 5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion (25) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu	80
Şekil E.2. 5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon'un (26) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu	81
Şekil E.3. 5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion (27) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu	82
Şekil E.4. 5,8-Dibromo-2-(<i>p</i> -tolioksi)naftalin-1,4-dion (28) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu	83
Şekil E.5. 5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (29) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu.....	84
Şekil E.6. 5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion (30) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu.....	85
Şekil E.7. 5,8-Dibromo-2-(4-fenoksimetoksi)naftalin-1,4-dion (31) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu.....	86
Şekil E.8. 5,8-Dibromo-2-(fenilyo)naftalin-1,4-dion (33) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu.....	87
Şekil E.9. 5,8-Dibromo-2-bütilyo-1,4-naftakinon (34) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu.....	88

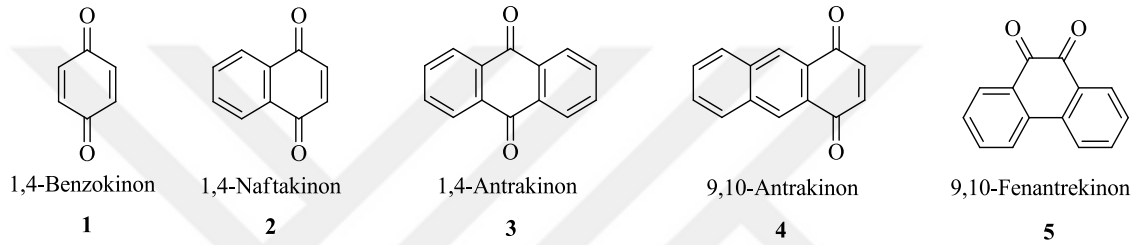
ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1. Biyolojik aktivite gösteren 2-sübstitüe1,4-naftakinon bileşiklerine örnekler	9
Çizelge 3.1. Kullanılan cihazlar, özellikleri, markaları ve bulunduğu kurum.....	24
Çizelge 3.2. Antimikrobiyal aktivite testi için kullanılan maddelerin konsantrasyonları ..	41
Çizelge 4.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) nükleofillerle reaksiyonları	48
Çizelge 4.2. Sentezlenen bileşiklere ait NMR verileri örnekler	69
Çizelge 4.3. Sentezlenen ürünlerin MİK değerleri	71
Çizelge 4.4. Sentezlenen ürünlerin 1 µg için ölçülen değerleri	72

1. GİRİŞ

1.1. Tezin Amacı ve Önemi

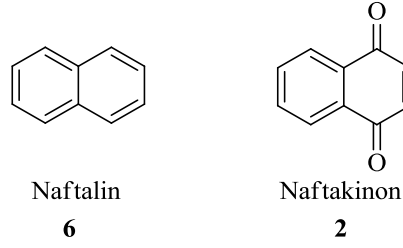
Kinonlar doğada çok yaygın olarak bulunan aromatik bileşiklerdir. Pek çok bitki familyasına ait bitkilerde bulunmakla birlikte fungi, alg ve bakteriden de izole edilmişlerdir. Kinonlar kimyasal yapılarından dolayı benzokinonlar, antrakinonlar, naftakinonlar ve fenantrekinonlar olmak üzere sınıflandırılırlar (Şekil 1.1) (Lopez ve ark., 2014).



Şekil 1.1. Kinon bileşiklerinin temel kimyasal yapıları

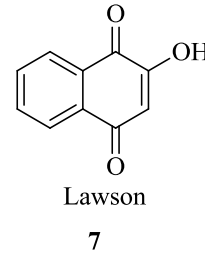
Kinonlar doğada çok sık rastlanan bileşiklerdir ve kanser tedavisinde kullanılan anthracyclinler, danorubicin, doxorubicin, mitomycin, mitoxantronlar ve saintopin gibi pek çok ilacın yapısında bulunurlar. Kinonların sitotoksik etkisi DNA topoisomerez-II'nin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. 1,4-Naftakinon (2) kinon ailesinin önemli bir üyesidir. Endüstride 1,4-naftakinonlar, farmasötiklerin, zirai kimyasalların ve diğer fonksiyonel kimyasalların üretiminde ham madde olarak kullanılmaktadır. 1,4-Naftakinonlar iki adet keton grubu içerdiği için elektron kabul etme potansiyelleri çok yüksektir (Verma, 2006).

Naftakinonlar kinon ailesinin önemli bir sınıfıdır. Naftakinonlar yapısal olarak naftaline 6 benzerler ve 1,4-pozisyonlarındaki iki karbonil grubuyla karakterize edilirler (Şekil 1.2). Bu nedenle 1,4-naftakinonlar olarak adlandırılırlar. Karbonil grupları aynı zamanda 1 ve 2 pozisyonlarında da bulunabilir fakat bunlar 1,4-naftakinonlar'a oranla çok daha az bulunmaktadır (Lopez ve ark., 2014).



Şekil 1.2. Naftalin (6) ve naftakinon' un (2) kimyasal yapıları

Naftakinonlar son derece reaktif organik bileşiklerdir. Bu bileşikler renkleri sarı-kırmızı aralığında olan doğal ve sentetik boyalar olarak kullanılmaktadır. Bu bileşikler ve türevleri doymamış karbonil bileşikleridir. Karbonil gruplarıyla çift bağlar arasındaki konjugasyon nedeniyle 1,4-naftakinonlar şiddetli renklere sahiplerdir (Lopez ve ark., 2014). Endüstride bu amaçla çok yaygın olarak kullanılmaktadırlar. 1,4-Naftakinonlar yüzyıllardır saç ve deri boyamada boya olarak kullanılmaktadır. Bir naftakinon bileşiği olan lawson (2-hidroksi-1,4-naftakinon) (7) geleneksel boya olarak 5000 yıldan fazla bir süredir kullanılan kına olarak bilinen *Lawsonia alba* bitkisinin verdiği renkten sorumlu olan bileşiktir (Şekil 1.3). Aynı zamanda naftakinonlar boya ve farmasötiklerin üretiminde önemli aracı bileşiklerdir (Verma, 2006).



Şekil 1.3. Kına bitkisi ve etken maddesi Lawson'un 7 kimyasal yapısı

Naftakinonlar son derece reaktif küçük moleküller olup, doğadan monomerler, dimerler, trimerler ve tetramerler olarak izole edilmişlerdir. Bu bileşikler aynı zamanda furano ve pirano türevleri olarak da bulunabilirler (Hook ve ark., 2014). Aynı zamanda bitkilerde ve mikroorganizmlarda sekonder metabolitler olarak bulunurlar (Lopez ve ark., 2014).

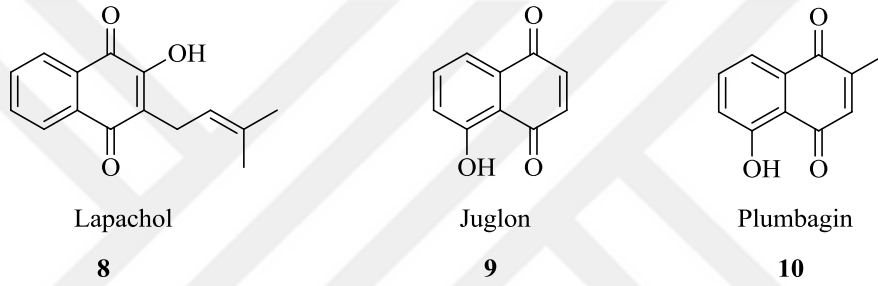
Doğal olarak bulunan 1,4-naftakinonlar doğada ve özellikle de yüksek yapılı bitkilerde oldukça yaygındır. Naftakinonların en yoğun şekilde görüldüğü bitkiler *Plumbaginaceae*, *Juglandaceae*, *Ebenaceae*, *Boraginaceae*, *Dioncophyllaceae*,

Ancistrocladaceae, Iridaceae, Verbenaceae, Scrophulariaceae, Avicenniaceae, Balsaminaceae, Bignoniaceae, Gentianaceae, Droseraceae, Nepenthaceae, Lythraceae ve *Euphorbiaceae* olarak sayılabilir. Bitkilerin yanı sıra naftakinonlar alg, fungi, bazı hayvanlar ve bazı bakterilerin metabolizma ürünlerinde de bulunmaktadır (Lopez ve ark., 2014).

Naftakinon bileşikleri asetat ve malonat metabolik yolu (plumbagin **10**), shikimate/succinylCoA birleşik metabolik yolu (lawson **7**), shikimate/mevalonate metabolik yolu ve shikimatenon mevalonat emetabolik (*Sesamum indicum* saçak kök kültürlerinden elde edilen izoprenlenmiş naftakinonlar için) olmak üzere çeşitli metabolik yollarla biyosentezlenirler. Bunlar insan vücudunda örneğin kan pıhtılaşması için hayati öneme sahip vitaminler K1 ve K2 vitaminlerinin yapısal öncüsü olan Vitamin K3 (menadion **13**) olarak bulunurlar. Bu vitaminin doğal olarak meydana gelen yapısal analogu (plumbagin **10**) birçok bitki familyasında bulunur ve bu bileşiğin hücre üremesini, hücre ölümlerini ve kanser oluşumunu inhibe etmesi dolayısıyla biyoaktif olduğu bilinmektedir. Çeşitli karbon iskeletlerine sahip olan naftakinonlar aynı zamanda mantar, likenler, bakteri, su yosunları ve deniz organizmalarında da bulunmaktadır. Bunlara ilave olarak artropodlar, kırkayaklar, kınkanatlılar, örümcekgiller ve beyaz karıncalar naftakinonları kimyasal savunma ajanları olarak kullanmaktadırlar. 1,4-Naftakinonlar aynı zamanda *Leiobunum nigripalpi* ile akraba bir böcek tarafından üretildiği de bilinmektedir (Hook ve ark., 2014).

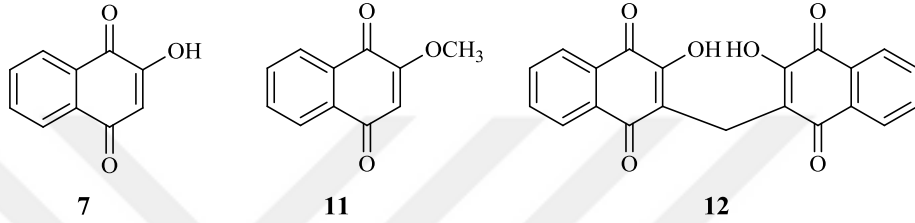
Naftakinonlar biyolojik aktiviterleri ve yapısal özellikleri nedeniyle tıbbi kimyada çok özel bileşiklerdir. Metabolik olaylarda elektron transport zincirlerinde hayati roller üstlenirler. Kinon kimyasının temel özelliği, kinonların kolay indirgenmesi ve bu nedenle bir oksitleme veya dehidrohalojenleme ajanı olarak hareket etme kabiliyeti kazanmasıdır. Bu redoks özelliği tam aromatik bir sistemin oluşumu sayesinde gerçekleşir (Pinto ve de Castro, 2009).

Naftakinonlar son 30 yılda pek çok taksonomik, fitokimyasal ve farmakolojik çalışmanın konusu olmuşlardır (Hook ve ark., 2014). Naftakinonları içeren bitkiler geleneksel Çin tıbbı, ayurvedik tıp, kempo, sub-Saharan geleneksel tıbbı gibi çeşitli tıplarda tedavi amaçlı olarak yoğun şekilde kullanılmaktadır (Hook ve ark., 2014). Lapachol [2-hidroksi-3-(3-metil-2-bütenil)-1,4-naftakinon] **8**, lawson **7**, juglon (5-hidroksi-1,4-naftakinon) **9** ve plumbagin (2-metil-5-hidroksi-1,4-naftakinon) **10** bitkilerden izole edilen doğal naftakinonlara örnek olarak verilebilir (Şekil 1.3 ve Şekil 1.4). Bu bitkiler geleneksel Hint tıbbında tedavi amaçlı kullanılmaktadır (Lopez ve ark., 2014).



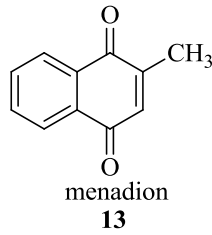
Şekil 1.4. Lapachol **8**, juglon **9** ve plumbagin **10** bileşiklerinin kimyasal yapıları

Balsaminaceae familyasına ait *impatiensbalsamina* bitkisi lawson **7**, 2-metoksi-1,4-naftakinon (**11**) ve metilen-3,3'-bilawson (**12**) bileşiklerini içermektedir (Şekil 1.5). Bu bitki geleneksel tıpta özellikle deri ağrılarının giderilmesinde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Yapraklarından elde edilen su siğiller ve yılan sokmasının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bitki Asya'da romatizma, kırık ve diğer rahatsızlıkların tedavisinde, Kore'de bu bitki kabızlık ve gastrit tedavisinde, Çinde zehirli balık yiyen ve yılan sokan hastaların tedavisinde Vietnamda ise bu bitkinin ekstresi saç uzamasını hızlandırmak amacıyla kullanılmıştır (Anonim, 2015).



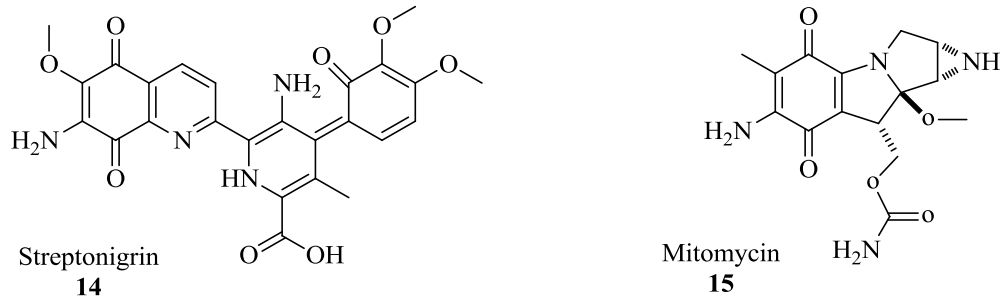
Şekil 1.5. *Impatiensbalsamina* bitkisi ve meyvesi ve bu bitkiden izole edilen naftakinon türevlerinin kimyasal yapısı

Menadion (2-metil-1,4-naftakinon) (**13**) (Şekil 1.6), plumbagin **10** ve lapachol **8** (Şekil 1.4) gibi bazı naftakinon bileşikleri Chagas ve Kala-azar gibi hastalıkların tedavisinde tripanosomları yok edici aktiviteleri nedeniyle kullanılmaktadır (Verma, 2006).



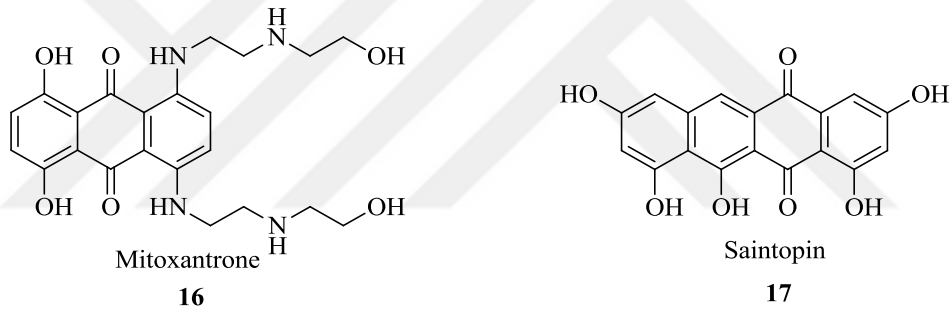
Şekil 1.6. Menadion **13** bileşiğinin kimyasal yapısı

1,4-Naftakinon farmakoforunu içeren streptonigrin (McBride ve ark., 1966), mitomycinler (Keyes ve ark., 1991) (Şekil 1.7), actinomycinler (Reich ve ark., 1962) gibi birçok ilaçların ve alkanninlerin, 2-hidroksinaftaninon türevlerinin ve 1,4-furano naftakinonların antifungal ve sitotoksik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Tandon ve ark., 2004).



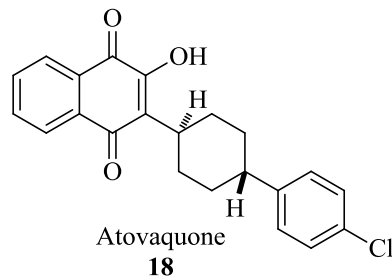
Şekil 1.7. 1,4-Naftakinon farmakoforu içeren Streptonigrin **14** ve Mitomycin **15** ilaçlarının yapısı

Antracyclineler, mitoxantroneler ve saintopin (Şekil 1.8) gibi pek çok önemli antitümör ilaç bir kinon çekirdeği içerir (Kim ve ark., 2006). Bu bileşikler lösemi, lenfoma, meme, rahim, yumurtalık, mesane kanseri ve akciğer kanseri de dâhil olmak üzere pek çok kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır (Anonim, 2015).



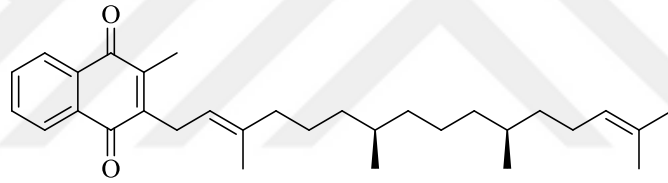
Şekil 1.8. Mitoxantrone **16** ve Saintopin **17** bileşiklerinin kimyasal yapıları

Bir hidroksi-1,4-naftakinon türevi olan atovaquone **18** ticari olarak satılan geniş spektrumlu bir anti-protozoal ilaçtır (Valente ve ark., 2007). Aynı zamanda naftakinon farmakoforunun antitümör, antimikrobiyal, antiinflamatory, antialerjik, antimalaryal ve antileşmanyal aktiviteler gösterdikleri de bilinmektedir (Paengsri ve Baramee, 2013) (Şekil 1.9).



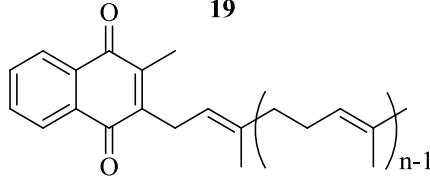
Şekil 1.9. Atovaquone **18** bileşiğinin kimyasal yapısı

En önemli biyoaktif naftakinon türevleri olan Vitamin K lipofilik ve hidrofobik vitaminlerdir. Çoğunlukla kanın pıhtılaşması için gerekli proteinlerin post-translasyonel modifikasyonu için gereklidir. K Vitamini tek bir bileşik değildir. K Vitaminleri 2-metil-1,4-naftakinon (**13**) türevi bileşiklerdir (Şekil 1.10). Bu bileşikler ayrıca 3-pozisyonunda alifatik yan zincir buldurlar. Bütün K vitaminlerinin etki mekanizması aynı olduğundan naftakinon yapısı bu vitaminlerin ana fonksiyonel grubu olarak kabul edilmektedir (Skattebol ve ark., 2011). K Vitaminleri, kan pıhtılaşması, kemik metabolizması ve hücre büyümesini de içerisinde bulunduran hayati öneme sahip birtakım biyokimyasal prosesler K vitaminleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Aynı zamanda K vitaminlerinin bazı tümör hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği de bilinmektedir (Danies ve ark., 2003). K Vitaminlerinin keşfinden sorna bir terapötik ajan olarak 1,4-naftakinonların sentezi ve geliştirilmesi önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir (Tandon ve Kumar, 2013).



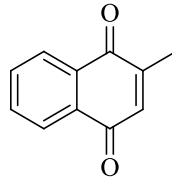
Vitamin K₁ (Phylloquinone)

19



Vitamin K₂ (Menaquinone)

20



Vitamin K₃ (Menadione)

13

Şekil 1.10. K Vitamininin türevleri

Polifonksiyonel naftakinonların sentezi son yüzyılda üzerinde çok çalışılan bir konu olmuştur. Naftakinon türevlerinin sentezinde pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler genel olarak Dötz reaksiyonu, Hauser-Krasuannulasyonu ve Diels-Alder reaksiyonu şeklinde sayılabilir.

Kinon bileşikleri çok özel ve ayrıcalıklı bileşikler olup kimya, materyal bilimi, nanoteknoloji ve tıpta çok önemli bir yere sahiptir.

2-Arilsülfanil-1,4-naftakinonlar ilaç olarak kullanılmaktadır (Singh ve Baruah, 2009). 1,4-Naftakinonların tiyoeter türevlerinin son derece zengin biyoaktiviteye sahip olmaları onların yüksek redoks potansiyellerinden kaynaklanmaktadır. Bu naftakinon türevlerinin antiviral (Ganapaty ve ark., 2006), molluscidal (Silva ve ark., 2005), antimalarial (Biot ve ark., 2004), antileşmanyal (Mantyla ve ark., 2004), antiproliferatif (Tandon ve ark., 2009), antibakteriyel ve antifungal (Tandon ve ark., 2009) aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir (Tandon ve ark., 2009).

Bakteriyel enfeksiyonların görülme sıklığının son yıllarda ciddi şekilde artış göstermiştir (Tandon ve ark., 2009). Antibakteriyel ilaçların yaygın şekilde kullanımı ve bunların bakteriyel enfeksiyonlara karşı direnç kazanması ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlarda görülen bu durum yeni antibakteriyel ilaçların keşfine yol açmıştır.

Naftakinonlar ilaç, tarım ilacı, boya ve diğer fonksiyonel kimyasalların endüstriyel olarak üretiminde hammadde olarak yoğun şekilde kullanılmaktadır (Ambrogi ve ark., 1970). Kinonlar enerji üretimine katkıları ve elektron-transport sisteminde hayati bağlantılar oluşturmaları sebebiyle biyokimyada son derece önemli bileşiklerdir (Hodnett ve ark., 1983). Bu nedenle bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri onların prokaryotik ve ökaryotik hücreler üzerine etkilerini de içerecek şekilde geniş bir alanda incelenmiştir (Riffel ve ark., 2002).

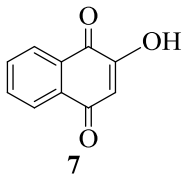
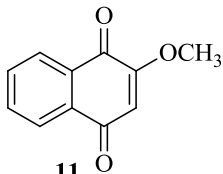
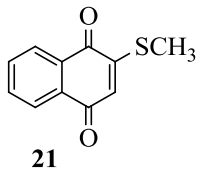
1,4-Naftakinonlarda elektron verici veya elektron çekici grupların varlığı radikal anyon oluşumuna etki etmektedir (Tran ve ark., 2004). Bu nedenle naftakinon yapısında heteroatomların varlığı ilginç biyolojik aktivite profilleri oluşturmaktadır (Tandon, 2004). Bu konuda yapılan çalışmalar doğal biyolojik aktif naftakinonlarda en çok

bulunan heteroatomlar olmaları nedeniyle daha çok S, N ve O atomu içeren 1,4-naftakinon türevlerinin sentezi üzerine yoğunlaşmıştır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda halojen atomu içeren naftakinon türevlerinin etkili birer antifungal bileşik oldukları ispatlanmıştır (Anderson, 2005).

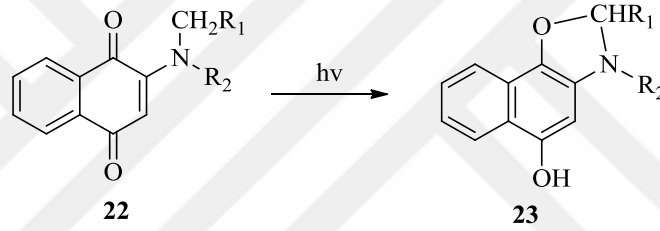
2-Sübstitüe-1,4-naftakinon türevleri naftakinonlar içerisinde önemli bir yere sahiptir. Sübstitüe naftakinonlar genel olarak çok aktif bileşikler olmakla birlikte özellikle naftakinon çekirdeğinin 2-konumunda bir sübstitüentin bulunmasının çekirdeğe son derece önemli biyolojik aktiviteler kazandırdığı önemli bir gerçektir (Çizelge 1.1) (Aeken ve ark., 2011). 1,4-Naftakinonların antimikrobiyal aktiviteleri üzerine yapılan bir çalışmada 1,4-naftakinonların 2- veya 3-pozisyonlarında en az bir tane elektron verici veya zayıf elektron çekici gruba sahip olmaları gerektiğini göstermiştir (Gershon ve Shanks, 1975). Böylece hidrojen bağlama kapasitesi arttığından etkin bölgesine daha kuvvetli bağlanmayı sağlamaktadır (Riffel ve ark., 2002).

2-Sübstitüe-1,4-naftakinonların doğal türevlerinin izolasyonu ve sentezine yönelik sayısız çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen naftakinon türevlerinin biyolojik aktivitelerinin incelenmesine yönelik yapılan çalışmalar bu bileşiklerin çok çeşitli ve yüksek biyolojik aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu nedenle bu alanda yapılan çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır.

Çizelge 1.1. Biyolojik aktivite gösteren 2-sübstitüe-1,4-naftakinon bileşiklerine örnekler

Bileşiğin Yapısı			
İsmi	Lawson	2-Metoksi-1,4-naftakinon	2-Tiyometil -1,4-naftakinon
Gösterdiği Biyolojik Aktivite	<ul style="list-style-type: none"> • Antitümör • Antimikrobiyal • Anti-inflammatory • Antiparazitik • Sitotoksik vd. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antisitma • Antifungal • Antigastrikadenokarsinom • Antimikrobiyal • Antitümör 	<ul style="list-style-type: none"> • Antisitma • Antianjiyojenik • Antimikrobiyal

Bir hidroksinaftakinon bileşiği olan Lawson **7** ve diğer naftakinonların amino asitlerle renkli ürünler verdikleri bilinmektedir. Sübstitüe naftakinonlar bu nedenle potansiyel parmak izi reaktifi olarak önemli bir bileşik sınıfı oluşturmaktadır (Jelly ve ark., 2010). 1,4-Naftakinon türevi boyalar aynı zamanda radikalik polimerleşme reaksiyonlarında foto başlatıcı olarak da kullanılmaktadır. Bu naftakinon türevi başlatıcıların etkinliği boyadan hidrojen donörüne elektron transfer prosesinde meydana gelen serbest enerji değişimiyle açıklanmaktadır (Szymczak ve ark., 2012). Amino naftakinonlar aynı zamanda fotoğraf alanında da çeşitli kullanımlara sahiptir. Dialkilamino-1,4-naftakinonlardan (**22**) fotosensitiv moleküller olarak gümüş içermeyen fotoğrafik materyallerde fiziksel imaj geliştirici olarak ve fotorezist materyallerde yararlanılmaktadır (Şema 1.1) (Russkikh, 1992).



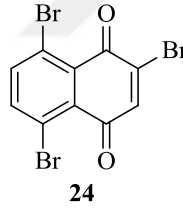
Şema 1.1. 2-Dialkilamino-1,4-naftakinonun (**22**) fotodönüşümü

Çeşitli kromoforlara ve floroforlarakovalenet olarak bağlanmış α -naftakinonlar eşsiz “switching-anahtarlama” özellikleri göstermesine neden olan tersinir redoks fonksiyonlarına sahiplerdir (Illos ve ark, 2006). Moleküler anahtarlar pH, ışık, sıcaklık, bir elektrik akımı veya bir ligand gibi bir uyarıcının varlığında iki veya daha fazla kararlı konformasyon arasında değişim gösterirler. Bu bileşikler moleküler bilgisayarlar ve biyolojik makineler gibi nanoteknolojide geniş uygulamalara sahiptir (Joachim ve Gimzewski, 2001).

Doğal naftakinonların ve onların sentetik analoglarının özellikle biyolojik aktif bileşiklerin ve ilaçların eldesinde önemli birer başlangıç bileşiği (Wooand Kim, 2012) olmaları sebebiyle bu bileşiklerin sentezinde yeni metodolojilerin geliştirilmesi son derece önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir (da Silva ve ark., 2009). Doğal ve sentetik 1,4-naftakinon türevlerine olan ilgi son yıllarda giderek artmış bu konuda sayısız çalışma yapılmıştır (Tandon ve ark., 2009).

Bu bileşiklerin tedavi edici özelliğe sahip olmaları sebebiyle sitotoksik, antitümör, antiviral, molluscidal, antiinflammatory, antiplatelet (Lien ve ark., 1997), antialerjik, antimalarial, antileishmanial, antibakteriyel, antifungal ve antiproliferatif aktivitesi gibi biyolojik etkinliklerini çeşitlendirmek amacıyla çok sayıda 1,4-naftakinon türevi bileşik sentezlenmiştir (Tandon ve ark., 2009). Doğal ürün türevleri olan ilaçların sentezi bu alandaki çalışmalarda özellikle dikkat çekmektedir (Bolognesi ve ark., 2008).

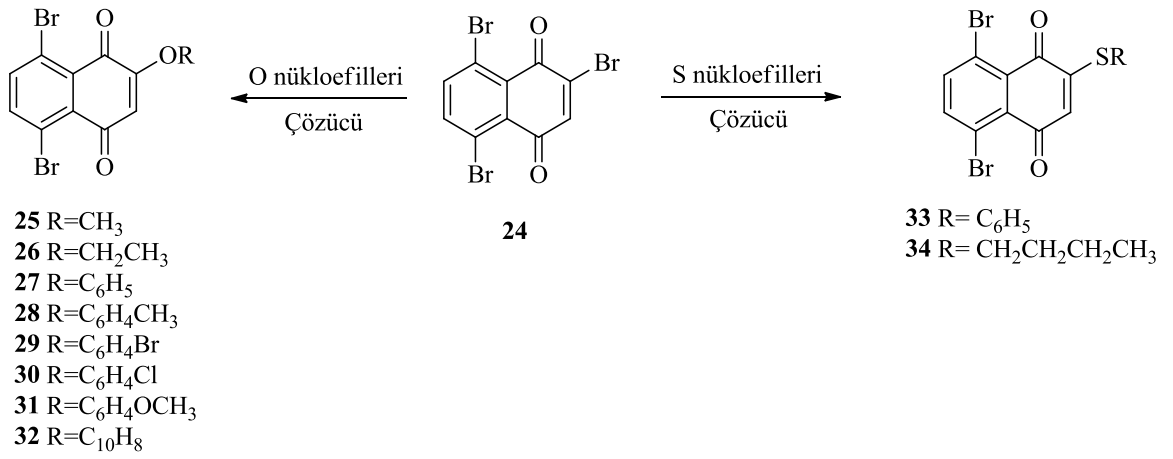
Bu tez çalışmasında başlangıç maddesi olarak 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**24**) (Şekil 1.11) bileşiği kullanılacaktır (Çakmak ve ark., 2012). 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinde 2- konumunda bulunan brom atomunun O ve S- nükleofilleriyle yer değiştirme tepkimeleri gerçekleştirilerek 2- O ve S süstitüe-1,4-naftakinon bileşikler sentezlenecektir. Böylece elde edilmesi planlanan bileşiklerde 2- konumunun yanı sıra 5,8- konumları da süstitüedir ve dolayısıyla bu bileşiklerde yeni naftakinonların sentezi için önemli aracı bileşiklerdir. Daha sonra aromatik halkadaki brom atomlarının yerine bir çok farklı grup takılabilir ve polifonksiyonolize naftakinonon türevleri sentezlenebilir.



Şekil 1.11. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiği

O- ve S- süstitüe 1,4-naftakinonların son derece önemli biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. Elde edilmesi planlanan naftakinon türevlerinin her biri potansiyel biyoaktif bileşiklerdir ve ilaç sentezi ve doğal ürün sentezi çalışmalarında çok önemli birer anahtar bileşik konumundadır. Bu nedenle bu çalışmanın bir sonraki aşamasında elde edilen saf bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak bu tez kapsamında yapılması amaçlanan çalışmalar şu şekilde özetlenebilir (Şema 1.2):

1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin O- ve S-nükleofilleriyle reaksiyonu ile 2- süstitüe-1,4-naftakinonların eldesi
2. Elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi

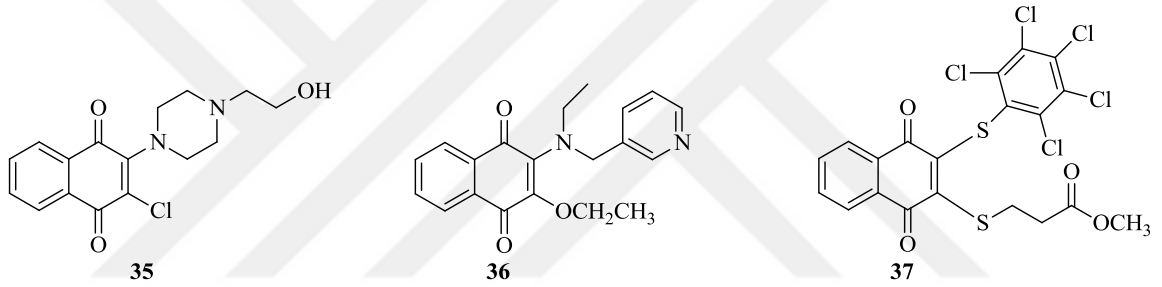


Şema 1.2. Tez çalışmasında hedeflenen sentezler

2. KAYNAK ÖZETLERİ

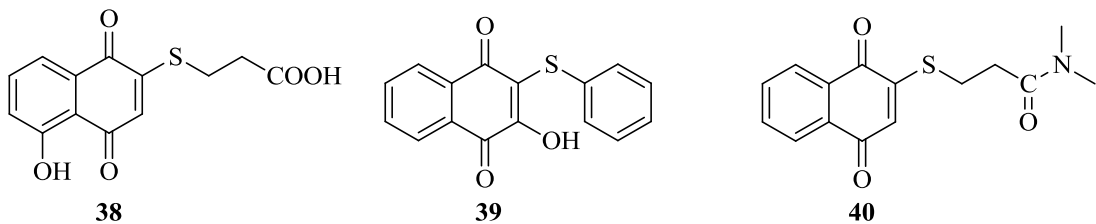
İbiş ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada 2,3-dikloro-1,4-naftakinon bileşiğinden çıkılarak iki basamakta N,S-süstitüe-1,4-naftakinon bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve sentezlenen bileşikler arasından seçilen süstitüe naftakinon bileşiklerinin foto- ve elektrokimyasal özellikleri incelenmiştir (İbiş ve ark., 2014).

Yine aynı grup tarafından yapılan bir çalışmada S-, S,S-, N- ve N,S- süstitüe 1,4-naftakinon bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler içerisinde **35** ve **36** bileşiklerinin antibakteriyel veya antifungal ajanlar olduğu **37** bileşiğinin ise *M. luteum*'a karşı en etkili potansiyel bir antifungal olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.1) (Sayıl ve ark., 2013).



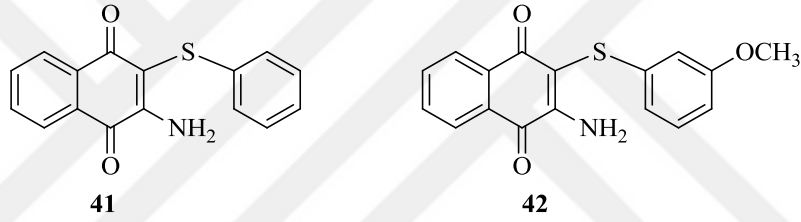
Şekil 2.1. Antifungal etkisi yüksek **35**, **36** ve **37** bileşikleri

Tandon ve çalışma arkadaşları yaptıkları çalışmada sentezledikleri bileşikler içerisinde Şekil 2.2' de görülen S-4-hidroksi-(1,4-naftakinon-2-il)-merkaptoalkonik asit ile 2-feniltiyo-1,4-naftakinon bileşiklerinin *Inflenza-A* ve *Herpes Simplex* virüslerine karşı antiviral aktivite gösterdiklerini ve merkaptoalkonoik asit türevlerinin ise *Lymphoid Leukaemia P388*' e karşı antikanser aktivitesi gösterdiklerini tespit etmişlerdir (Tandon ve ark., 2004 b).



Şekil 2.2. S-4-Hidroksi-(1,4-naftakinon-2-il)-merkaptoalkonik asit ile 2-feniltiyo-1,4-naftakinon bileşikleri

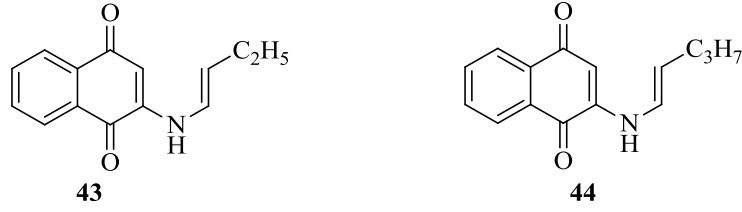
Tandon ve arkadaşları tarafından 2009 yılında gerçekleştirildiği bir çalışmada iseyine heteroatom içeren bir seri 1,4-naftakinon türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antifungal ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir. Antifungal aktivite *C. albicans*, *C. Neoformans*, *S.schenckii*, *Tmentagrophytes*, *A. Fumigatus* ve *C. Parapsilosis*'e karşı incelenirken antimikrobiyal aktivite, *E. coli*, *S. aureus* ve *K. Pneumoniae*'e karşı incelenmiştir. Bu bileşikler içerisinde S atomu içeren bileşiklerden 2-amino-3-arilsülfanil-1,4-naftakinon (**41**, **42**) bileşiklerinin (Şekil 2.3) özellikle *A. fumigatus*' a karşı bir antifungal ilaç olan Miconazole den daha yüksek antifungal aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Antimikrobiyal aktivite testlerinde ise bu bileşiklerin özellikle *K. Pneumoniae*'ye karşı bir antimikrobiyal ilaç olan Kanamycin'den daha yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Tandon ve ark., 2009).



Şekil 2.3. S atomu içeren 2-amino-3-arilsülfanil-1,4-naftakinon (**41** ve **42**) bileşikleri

Sulu ortamda N, O ve S nükleofilleriyle 1,4-kinonların yer değiştirme tepkimleri incelendiğinde bu ortamda N ve S- nükleofillerine kıyasla O- nükleofillerinin daha iyi tepkime vermediği belirlenmiştir. Bunun üzerine reaksiyon karışımına sürfaktan olarak sıradan çamaşır deterjanı veya soydum dodesil sülfat eklenmiş ve yeni şartlar altında oksijen içeren nükleofillerin 1,4-naftakinonlarla çok yüksek verimlerle reaksiyona girdiği belirlenmiştir (Tandon ve Maurya, 2010).

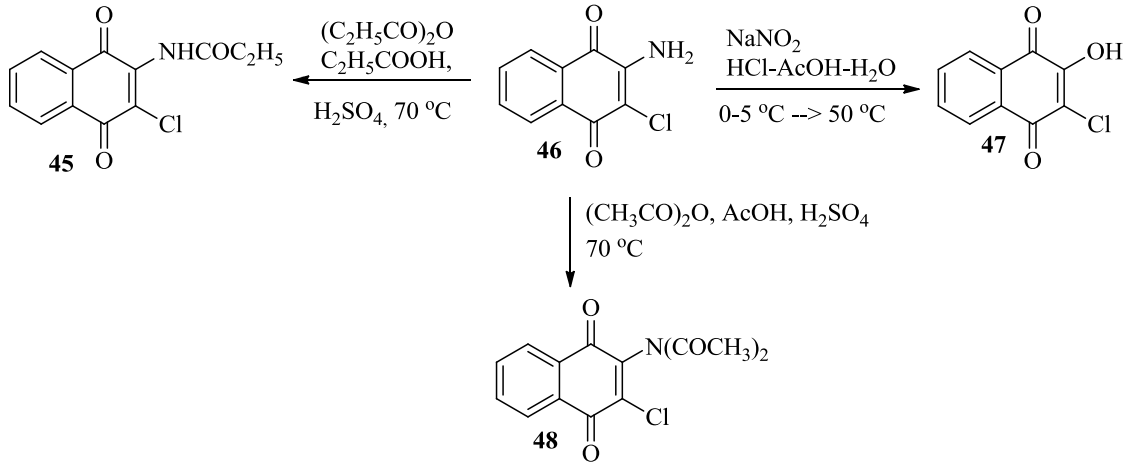
2-(N-propenil)amino-1,4-naftakinon (**43**) ve 2-(N-1-bütenil)amino-1,4-naftakinon (**44**) bileşiklerinin (Şekil 2.4) sentezlendiği diğer bir çalışmada bu bileşikleri Sn iyonları için seçici PVC-bazlı membran sensörlerin üretiminde iyonoforlar olarak kullanımını incelemiştir. Her iki bileşiğin de Sn iyonlarının miktarını belirlemede iyi seçiciliğe sahip olduklarını rapor edilmiştir. En iyi sonuç 1.4×10^{-7} - 1.0×10^{-2} M çalışma aralığı ile 2-(N-propenil)amino-1,4-naftakinon (**43**) bileşiğinden elde edilmiştir (Hamdan, 2010).



Şekil 2.4. 2-(N-propenil)amino-1,4-naftakinon (**43**) ve 2-(N-1-bütenil)amino-1,4-naftakinon (**44**) bileşiklerinin kimyasal yapısı

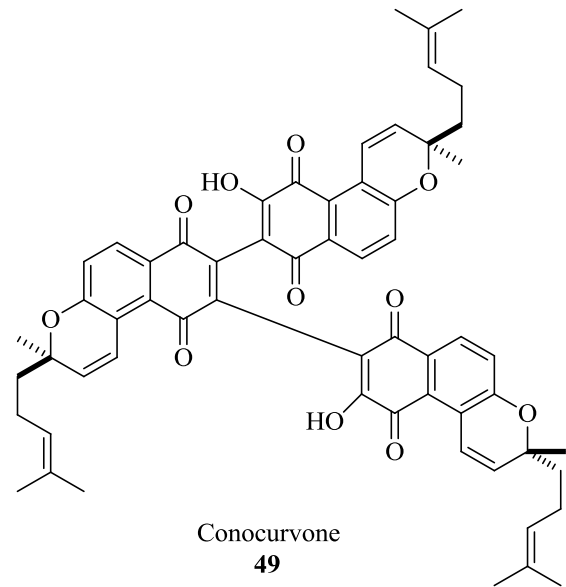
Huskinson (2014) tarafından yapılan bir çalışmada akışlı bataryalarda kinon bromürlerin kullanımı incelenmiş ve kinonların sulu çözeltilerdeki çözeltilerinin ayarlanabilirlik ve tersinirlik özelliklerinin yanı sıra düşük maliyeti ile de iyi bir elektrot malzemesi olduğu bildirilmiştir (Huskinson, 2014).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar bir halojen atomu içeren naftakinon türevlerinin özellikle mantarlara karşı aktif olduklarını göstermiştir. Bu nedenle halojen süstitüe naftakinon türevlerinde yapı-aktivite ilişkisini incelemek amacıyla Tran ve grubu (2009) pek çok halojen süstitüe naftakinon bileşikleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Çalışmada elde edilen sonuçlar 2-amino-3-kloro-1,4-naftakinon (**46**) bileşiğinden yola çıkılarak sentezlenen 2-hidroksi-3-kloro-1,4-naftakinon (**47**), 2-(N-asetil)-asetamido-3-kloro-1,4-naftakinon (**48**) ve 2-etilkarboksamido-3-kloro-1,4-naftakinon (**45**) bileşiklerinin (Şema 2.1) antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Bu bileşikler içerisinde özellikle 2-hidroksi-3-kloro-1,4-naftakinon (**47**) ve 2-etilkarboksamido-3-kloro-1,4-naftakinon (**45**) bileşiklerinin *C. Albicans ATCC10231*'e ve ilaca dirençli *C. Albicans 955*'e karşı bir antifungal ilaç olan clotrimazole'den daha yüksek antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Tran ve ark., 2009).



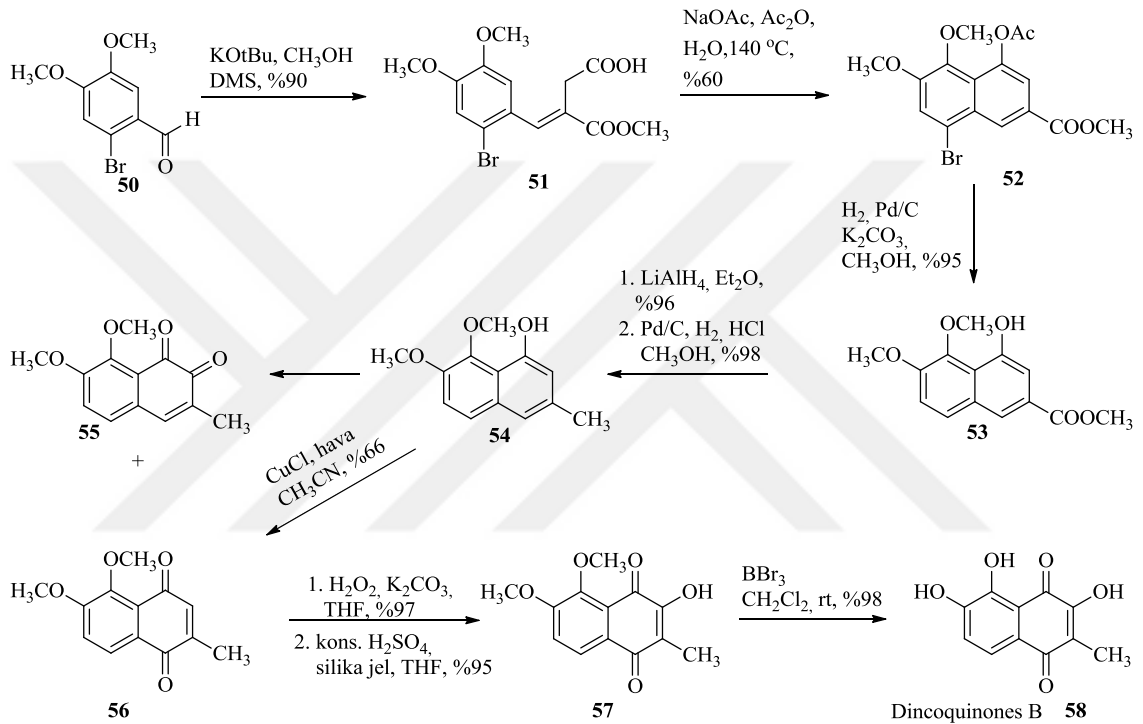
Şema 2.1. 2-amino-3-kloro-1,4-naftakinon (**46**) bileşiğinden yola çıkılarak sentezlenen 2-süstitüe bileşikleri

Yine bir 2,3-süstitüe-1,4-naftakinon türevi olan trimerik naftakinon türevi conocurvone bileşiği *Conospermum incurvum*'dan izole edilmiştir ve anti-HIV aktivitesi gösterdiği bilinmektedir (Emadi ve ark., 2001). Bu nedenle bilim insanlarının son derece dikkatini çekmiş olan bu bileşiğin keşfinden sonra potansiyel anti-HIV özelliğe sahip yeni naftakinon türevlerinin sentezine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Şekil 2.5).



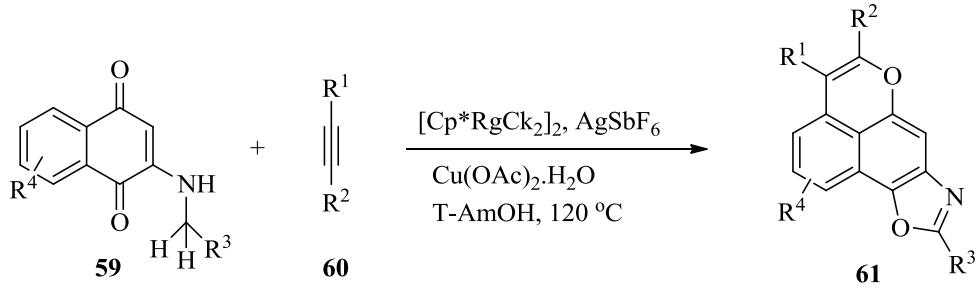
Şekil 2.5. *Conospermum sp.* bitkisi ve bu bitkiden izole edilen conocurvone **49** bileşiği

Dincoquinones B **58** bileşiğinin sentezinde ilk olarak bromo veratrum aldehitten çıkılarak 5 basamaklı bir reaksiyon neticesinde bir 1,4-naftakinon bileşiği olan 2-metil-7,8-dimetoksi-1,4-naftakinon (**56**) bileşiğine ulaşılabilmiş ve daha sonra bu bileşiğin epoksitlenmesi ve takiben halka açılması ile alfa hidroksi bileşiği sentezlenmiştir. Alfa hidroksi bileşiğinin *o*-demetilasyonu ile hedef bileşik olan Dincoquinones B **58** bileşiği toplam 7 basamak neticesinde sentezlenebilmiştir (Şema 2.2) (Zhang, 2012).



Şema 2.2. Dincoquinones B **58** bileşiğinin sentezinin şematik gösterimi

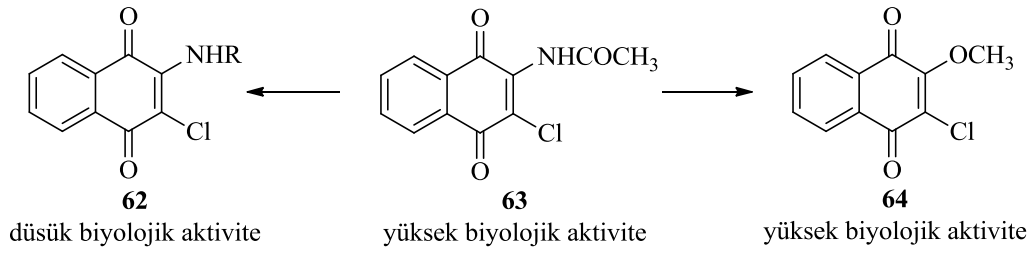
Wang ve arkadaşları biyoaktif doğal ürünler olan naftaksazollerin eldesi amacıyla 2-sübstitüe-1,4-naftakinon türevlerini aracı bileşikler olarak kullanmışlardır. Yapılan çalışmada 1,4-naftakinonların alkinlerle Rh(III)-katalizli C-H aktivasyonu ve C_{sp3}-H bağ kopması ile elde etmişlerdir (Şema 2.3) (Wang ve ark., 2014).



Şema 2.3. 1,4-Naftakinonların alkinlerle Rh(III)-katalizli C-H aktivasyonu ve C_{sp3}-H bağ kopmasının şematik gösterimi

Bazı tiyokinon molekülleri organik lineer olmayan optik malzeme (NLO) ve organik fotoiletken (OPC) olarak da bilinirler. Yapıda heteroatomların varlığı ilginç biyolojik aktivite profilleri oluşturmaktadır (Tandon, 2005). Bu konuda yapılan çalışmalar doğal biyolojik aktif naftakinonlarda en çok bulunan heteroatomlar olmaları nedeniyle daha çok S, N ve O atomu içeren 1,4-naftakinon türevlerinin sentezi üzerine yoğunlaşmıştır. (Anderson, 2005). Son yıllarda fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar önemli ölçüde artmıştır (Perea ve Patterson, 2002). Anti-fungal ve anti-bakteriyel ilaçların yaygın olarak kullanımı, fungal ve bakteriyel enfeksiyonların direnç kazanmasıyla ciddi sağlık tehlikelerini beraberinde getirmiştir. Geniş spektrumlu antifungal ve antibakteriyel ilaçların kullanılmasıyla gelişen direnç yeni antifungal ve antibakteriyel ilaçların keşfini başlatmıştır. 1,4-Naftokinonların indirgenme potansiyelleri bu bileşikleri zengin birer biyolojik aktivite ajanı yapmaktadır (Tandon, 2009).

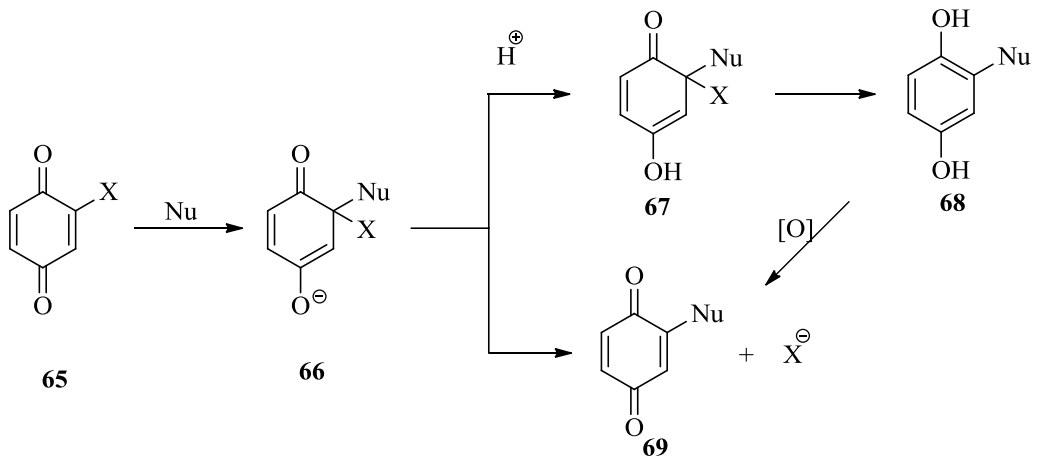
1,4-Naftakinon çekirdeğinde 2- pozisyonundaki süstitüent grup biyolojik aktivitede önemli rol oynamaktadır. Örneğin N-(3-kloro-1,4-diokso-1,4-dihidronaftalin-2-il)asetamit (**63**) bileşiğinde asetamido grubu bir alkil amino grubuyla yer değiştirdiğinde biyolojik aktivite dramatik bir şekilde düşmektedir. Ancak asetamido grubu bir alkoksi grubuyla yer değiştirdiğinde biyolojik aktivite hala çok yüksektir (Huang ve ark., 1998) (Şema 2.4).



Şema 2.4. Biyolojik aktiviteye süstitüent etkisi

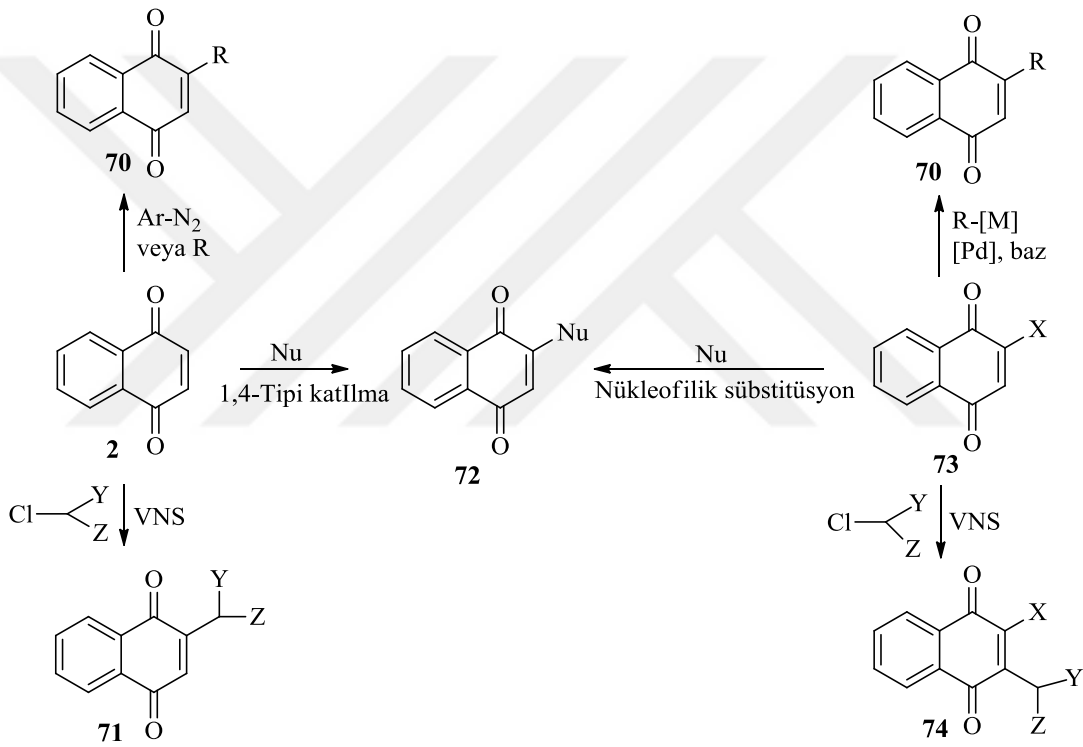
Tüm kinon bileşikleri α,β -doymamış karbonil bileşikleri olarak düşünülebilir. Fakat kinon sistemi kesinlikle bu şekilde karbonil konjuge bir yapı olarak kabul edilerek kimyasal özellikleri α,β -doymamış karbonil bileşikleri baz alınarak incelenemez (Kutyrev ve Moskva, 1991). Araştırmacılar kinon türevlerini elde edebilmek için kinonların öncelikli olarak halojenli türevlerinin eldesi ve müteakip palladyum katalizli kenetlenme ve radikalik kenetlenme reaksiyonunu da içeren farklı metotlara yönelmişlerdir. Ancak halojenleme reaksiyonlarında genellikle kemo- ve regioselektivite sorun olduğundan halojenlenmiş kinonların eldesi zordur (Fujiwara ve ark., 2011).

Naftakinon çekirdeği son derece reaktiftir. Naftakinon türevi bileşikler radikalik katılma, Diels-Alder reaksiyonları, aromatik yer değiştirme reaksiyonları, foto-kimyasal reaksiyon ve nükleofilik katılma gibi pek çok farklı türde reaksiyonu gerçekleştirme potansiyeline sahiptir. Nükleofilik reaksiyonlar genel bir şemayla aşağıdaki gibi özetlenebilir (Şema 2.5). 1,4-Kinonlar gibi 1,4-naftakinonların da reaksiyonları aynı yolu izlemektedir (Kutyrev ve Moskva, 1991).



Şema 2.5. 2-Halo-1,4-Kinonların nükleofillerle yerdeğiştirme reaksiyonunun mekanizması

2-Sübstitüe-1,4-naftakinon türevlerini sentezleyebilmek için kullanılan iki temel yöntem vardır. Bunlardan birincisi halojen sübstitüe naftakinonların nükleofillerle sübstitüsyon reaksiyonlarıdır. İkinci yöntem ise asidik şartlarda nükleofillerin naftakinonlara 1,4-tipi katılma tepkimesidir (Liu ve Ji, 2008) (Şema 2.6). Bahsedilen yöntemlerin dışında Br ve Cl gibi halojen atomları içeren nükleofillerle naftakinon halkasının Vicarious Nükleofilik Sübstitüsyon (VNS) reaksiyonu da literatürde 2-sübstitüe-1,4-naftakinonların sentezinde kullanılan diğer bir yöntemdir (Mahosza ve Nizamov, 2001). (Şema 2.6).



Şema 2.6. 2- ve/veya 3-Sübstitüe-1,4-naftakinon bileşiklerinin bilinen sentez yöntemleri

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Tez projesi kapsamındaki çalışmalar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.1. Araç ve Malzemeler

Manyetik karıştırıcı, döner buharlaştırıcı, cam malzemeler.

3.1.1. Çözücüler ve kimyasal maddeler

Reaktifler

Naftalin (Merck, 8.20846.1000 \geq % 99), Br₂ (Merck, 1.01945.0250, \geq % 99), AgClO₄ hidrat (Fluka, 85271, \geq % 97), piridinyum kloro kromat (PCC), NaOH (Merck, 1.06462.1000, \geq % 97), trietilamin (Sigma-Aldrich, 101332173, \geq % 99), K₂CO₃ (Sigma-Aldrich, 10123283, \geq % 99)

Kurutucu Maddeler

Mavi silikajel, Na₂SO₄,

Kullanılan Çözücüler ve Saflaştırılması

Deneysel çalışmalarda kullanılan çözücüler literatürde belirtilen yöntemlerle saflaştırıldı (Armarego ve Perrin, 1997). Dötereo kloroform (\geq % 99.8) (Merck, 103420.0500)ve diğer çözücülerin bir kısmı yüksek saflıkta temin edildiğinden tekrar saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı.

Metilenklorür (Merck, 8.22271, % 99)

Sulu tabaka renksiz olana kadar derişik H₂SO₄ ile birkaç kere çalkalandı. Daha sonra sırasıyla su, % 5' lik NaOH çözeltisi ve tekrar su ile yıkandı. Susuz CaCl₂ üzerinden kurutulduktan sonra uzun fraksiyon kolonu takılı düzenekte destillendi (39 °C).

Karbontetraklorür (Riedel-deHaen, 32215, \geq % 99.8)

CCl_4 'ün bulunması muhtemel karbon disülfür, doymun KOH çözeltisi ile kuvvetli bir şekilde çalkalanarak uzaklaştırıldı. CCl_4 derişik H_2SO_4 ile renksiz olana kadar çalkalandı. Daha sonra suyla yıkandı. CaCl_2 üzerinden kurutuldu. Uzun fraksiyon kolonu bulunduran düzenekten CCl_4 destillenerek saflaştırıldı (76.5 °C). Daha hızlı bir saflaştırma işleminin gerektiği durumlarda çözücü (CCl_4), SiO_2 kolonundan geçirildi.

Hekzan (Merck, 1.04368, % 95)

Çözücü derişik H_2SO_4 ile birkaç kez yıkandıktan sonra bulunması muhtemel aromatik bileşikleri ve doymamış hidrokarbonları içeren hidrokarbon safsızlıklarını uzaklaştırmak için derişik KMnO_4 çözeltisiyle orjinal permanganat rengi görülünceye kadar birkaç kez yıkandı. Daha sonra sırasıyla su, sulu Na_2CO_3 ve tekrar su ile yıkandı. Sodyum sülfat üzerinden kurutulup fraksiyonlu olarak destillendi (67 °C).

Aseton (Sigma-Aldrich 24201, \geq % 99)

Aseton yüksek saflıkta temin edildiğinden tekrar saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı.

Etil Asetat (Sigma-Aldrich 27227, \geq % 99.5)

Etil asetat yüksek saflıkta temin edildiğinden tekrar saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı.

3.1.2. Kolon ve ince tabaka kromatografisi dolgu maddeleri

Dolgu maddesi kolon kromatografisi için silika jel 60 (70–230 mesh ASTM, 230–400 mesh ASTM) kullanıldı. Reaksiyon takibinde ise 25 DC-Alufolien Silika jel 60 F₂₅₄ tabakalar kullanıldı.

3.1.3. Mueller hinton besiyeri

Meat infusion 2.0 g/L; Kazein hidrolizat 17.5 g/L; Nişasta 1.5 g/L; Agar-agar 13.0 g/L. Dehidre besiyeri, 34.0 g/L konsantrasyonda damıtık su içinde ısıtılarak eritilir, otoklavda 121 °C'da 15 dakika sterilize edilip, steril petri kutularına 20' şer mL dökülür. Besiyeri pH' ı, 25 °C'da 7.4±0.2' dir.

Kullanılan mikroorganizmalar

Proteus vulgaris

Gram (-) bir bakteridir. Memelilerin sindirim sistemine etki etmektedir.

Candida albicans

Eşeyli çoğalan, diploit, maya tipi bir mantar türüdür.

Candida utilis

Eşeyli çoğalan, diploit, maya tipi bir mantar türüdür.

Bacillus subtilis

Oksijenli solunum yapan, 20-30 derecede üreyen gram (+) bakteri cinsidir.

Enterobakter aerogenes

Gram (-) bir bakteri olup patojenik etkisi yüksektir.

Bacillus cereus

Gram (+) bir bakteridir. Besin zehirlenmesine neden olur.

Streptococcus pyogenes

Gram (+) bir bakteridir. Memelilerin solunu sistemlerine etki etmektedir.

3.1.4. Kullanılan Cihazlar

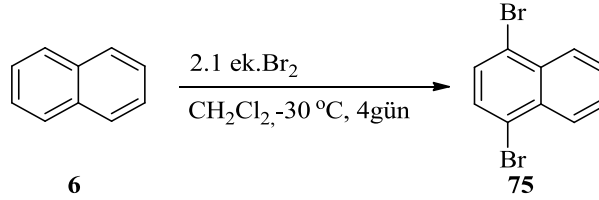
Çizelge 3.1. Kullanılan cihazlar, özellikleri, markaları ve bulunduğu kurum

Kullanılan Cihaz	Cihazın özelliği, markası ve bulunduğu kurum
UV Lambası	CAMAG (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi)
Döner Buharlaştırıcı	HEİDOLPH (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi)
Çeker Ocak	TEZSAN (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi)
¹ H-NMR Spektrometresi (400 MHz)	Bruker (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)
¹³ C-NMR Spektrometresi (100 MHz)	Bruker (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)
FT/IR Spektrofotometresi	Jasco FT/IR 430 (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)
Kütle Spektrometresi	GC-MS, Perkin Elmer Clarus 500 (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi) HPLC TOF, Agilent Technologies 1260 Infinity HPLC System coupled with 6210 Time of Flight (TOF) LC/MC (Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)
Erime Noktası Tayin Cihazı	Elektrotermal 1A-9100 (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)
Elementel Analiz Cihazı	Thermo Scientific Flash 2000 (Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)

3.2. Deneysel Kısım

3.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) Sentezi

3.2.1.1. Naftalin'in (6) elektrofilik brominasyonu



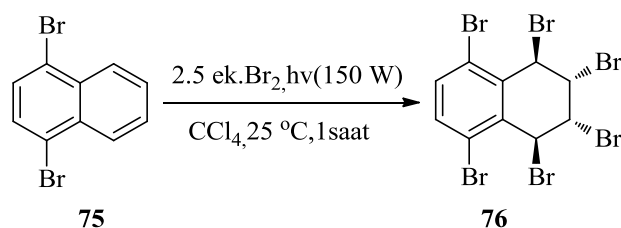
Şema 3.1. 1,4-Dibromnaftalin'in (75) eldesi

Dibi yuvarlak bir balonda (100 mL) naftalin (6) (4 g, 0.0312 mmol) CH₂Cl₂ (40 mL) içerisinde çözüldü ve bu çözelti buzdolabı buzlukunda (-30 °C) soğumaya bırakıldı. Başka bir balonda 2.1 ekivalent Br₂'nin (10.47 g, 0.065 mmol, 3.368 mL) CH₂Cl₂ (10 mL) çözeltisi hazırlanarak -30 °C'de soğumaya bırakıldı. -30 °C'deki Br₂ çözeltisi yine aynı sıcaklıktaki naftalin (6) çözeltisine bir defada aktarıldı. Reaksiyon balonu buzdolabının buzluk kısmına koyuldu ve reaksiyon İTK ile takip edildi. Reaksiyon esnasında oluşan 1,4-dibromnaftalin'in (75) büyük çoğunluğu kristallenerek dipte toplandı. Reaksiyon tamamlandığında (4 gün) dipte toplanan kristal (7.72 g) ve kristal üstü (0.68 g) birbirinden ayrıldı. İTK incelemesinde kristalin saf olduğu ve kristal üstünün az miktarda safsızlık içerdiği tespit edildi. Kristal üstünün tekrar kristallendirilmesi neticesinde toplamda 8.03 g (% 90 izole verim) ürün saf olarak elde edildi. Yapılan spektroskopik incelemeler neticesinde elde edilen ürünün 1,4-dibromnaftalin (75) olduğu tespit edildi (Şema 3.1).

1,4-Dibromnaftalin (75): Beyaz iğne kristaller, 8.03 g, % 90 verim, E.N: 77-78°C, R_f= 0.84 (hekzan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.29-8.26 (AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, H₅ ve H₈),
7.69-7.66 (AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, H₆ ve H₇),
7.66 (s, 2H, H₂ ve H₃).

3.2.1.2. Dibromnaftalin'in (75) fotobromlanması



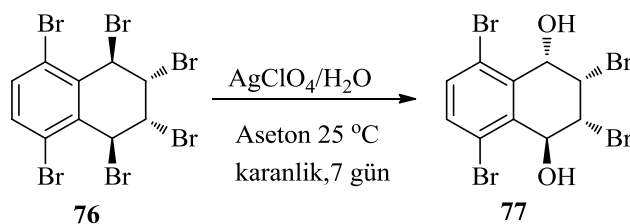
Şema 3.2. Dibromnaftalin'in (75) fotobromlanması

1,4-Dibromnaftalin (75) (1 g, 3.5 mmol) CCl₄ (10 mL) içerisindeki oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan ve dışardan projektör lambası ile dıştan ışınlandırılan (150 W) çözeltisine brom (0.1 mmol, 8.99 mL) bir defada eklendi. Balona kurutma tüpü takılarak bu şartlar altında manyetik olarak karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon 1 saatin sonunda tamamlandı. Oluştukça dipte toplanan katı ürün (0.89 g, saf) sıvı kısımdan ayrıldı ve sıvı kısımda bulunan aşırı brom doymun sodyum metabisülfid çözeltisi ile ekstrakte edilerek uzaklaştırıldı ve organik kısım su ile yıkandı. Çözücüsü uzaklaştırılan organik kısım CH₂Cl₂ (8 mL) ve hekzan (1.5 mL) karışımında buzdolabının buzluk kısmında gece boyunca kristallendirildi. Kristallendirme neticesinde 2.44 g daha saf ürün daha elde edildi. Elde edilen saf ürünün (toplamda 3.33 g) ¹H NMR incelemesi neticesinde yapının *trans,cis,trans*-1,2,3,4,5,8-hekzabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (76) bileşiği olduğu tespit edildi (Şema 3.2).

***trans,cis,trans*-1,2,3,4,5,8-Hekzabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (76):** Beyaz çubuk kristaller, 3.33 g, % 90 verim, E.N: 130-132°C, R_f= 0.91 (hekzan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.52 (s, 2H, H₆ ve H₇), 5.55 (AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, H₁ ve H₄), 5.40 (AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, H₂ ve H₃).

3.2.1.3. Hegzabromür'ün (76) gümüş destekli hidrolizi



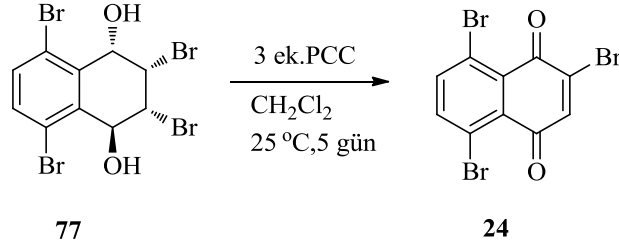
Şema 3.3. Hegzabromür'ün (76) gümüş destekli hidrolizi

Hegzabromür'ün (76) (4 g) saf aseton (40 mL) içerisindeki buz banyosundaki ışıktan korunan çözeltilisine AgClO₄'ün (5.5 g) aseton-su karışımındaki (10 mL aseton + 15 mL su) çözeltisi damlatma hunisi ile damla damla 5 dakikada ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. 7 gün sonunda başlangıç maddesinin tükendiği ve tek bir ürün olduğu gözlemlendi (İTK). Reaksiyon balonunun dibinde oluşan gri çökelek (AgBr), süzgeç kâğıdı ile süzülerek uzaklaştırıldı. Ham ürünün üzerine CH₂Cl₂ (60 mL) eklendi ve su ile (3x20 mL) ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün küçük silikajel kolonundan süzüldü ve *cis, cis, trans*-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,4-diol (77) saf olarak % 87 izole verimle (2.77 g) elde edildi (Şema 3.3).

***cis, cis, trans*-2,3,5,8-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,4-diol (77):** Beyaz iğne kristaller, 2.77 g, % 87 verim, E.N: 175-177 °C, R_f= 0.42 (1:19 etil asetat/hekzan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.58 (AB sisteminin A kısmı), 7.53 (AB sisteminin B kısmı), 5.51 (dd, 1H, H₁), 5.12 (dd, 1H, H₃), 5.06 (dd, 1H, H₄), 4.72 (dd, 1H, H₂), 3.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H, OH), 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H, OH).

3.2.1.4. Dihidroksinaftalin'in (77) PCC ile tepkimesi



Şema 3.4. Dihidroksinaftalin'in (77) PCC ile tepkimesi

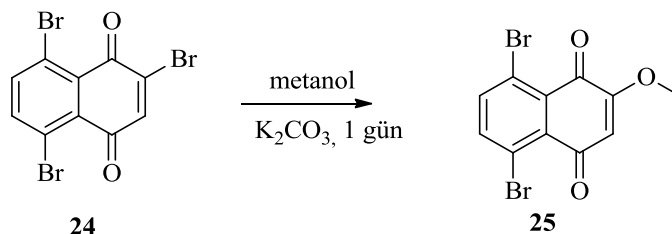
Tuz-buz banyosundaki manyetik olarak karıştırılan PCC'nin (2.69 g, 12.5 mmol) diklormetan (30 mL) içerisindeki çözeltisine (tam çözünme gerçekleşmedi) dihidroksinaftalin'in (77) (2 g, 4.16 mmol) diklormetan (60 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla 13 dakikada eklendi. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve 5 gün boyunca oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Elde edilen ham ürünün (1.734 g) silikajel (25 g) içeren küçük kromatografi kolonundan metilenklorür-hekzan (1:9) karışımı kullanılarak süzüldü. Sonuçta 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (24) (1.615 g, % 97) saf olarak elde edildi (Şema 3.4).

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (24): Turuncu yaprak kristaller, 1.615 g, % 97 verim, E.N: 188-190°C, R_f= 0.6 (1:9 etil asetat/hekzan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.83 (s, 2H, H₆ ve H₇), 7.52 (s, 1H, H₃).

3.2.2. 2,5,8-Tribromo-1,4-Naftakinon'un O- ve S-Nükleofilleriyle Yerdeğiştirme Reaksiyonları

3.2.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) metanol ile reaksiyonu



Şema 3.5. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) metanol ile reaksiyonu

Dibi yuvarlak bir balonda (100 mL) 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (24) bileşiği (0.600 g, 1.52 mmol) metanol (80 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına 2.5 eşdeğer mol K₂CO₃ (0.525 g, 3.8 mmol) eklendikten sonra kurutma tüpü takılarak oda sıcaklığında manyetik olarak karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile takip edildi. Reaksiyon 24 saatte tamamlandı. Reaksiyon esnasında oluşan ürünün büyük çoğunluğu oluştuğu dipte toplandı. Süzüntüde kalan madde ise çözücüsü bir miktar uzaklaştırıldıktan sonra kristallendirilerek saf olarak elde edildi. Elde edilen ürünün yapısının yapılan ¹H NMR incelemesi neticesinde 5,8-dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion'un (25) (480 mg, % 91 verim) olduğu tespit edildi (Şema 3.5).

5,8-Dibromo-2-metoksi-1,4-naftakinon (25): Açık sarı yaprak kristaller, 480 mg, % 91 verim, E.N: 196-197 °C, R_f= 0.14 (1:9 etilasetat/hekzan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.79 (AB sisteminin A kısmı, J= 8.6 Hz, 1H, H₆), 7.76 (AB sisteminin B kısmı, J= 8.6 Hz, 1H, H₇), 6.19 (s, 1H, H₃), 3.92 (s, 3H, CH₃).

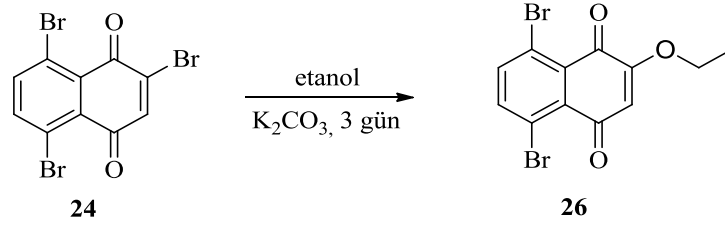
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) : δ 181.9, 178.0, 159.4, 141.0, 140.0, 131.6, 131.1, 122.2, 121.3, 109.7, 56.6.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3100, 3060, 2954, 2923, 2852, 1729, 1685, 1654, 1631, 1542, 1454, 1428, 1357, 1313, 1268, 1253, 1209, 1132, 1089, 1045, 877, 831, 727, 511, 410.

HRMS (HPLC-TOF/MS) (m/z) : 344.8141[M+H]⁺

Elementel Analiz(C₁₁H₆Br₂O₃) :Hesaplanan: C, 38.19; H, 1.75. Bulunan: C, 38.02; H, 1.75.

3.2.2.2. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) etanol ile reaksiyonu



Şema 3.6. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) etanol ile reaksiyonu

Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (24) (0.400 g, 1.01 mmol) absolüt etanol (50 mL) içerisindeki çözeltisine 3 eşdeğer mol K₂CO₃ (0.420 g, 3.04 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında manyetik olarak karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (3 gün) reaksiyon karışımına su (50 mL) ve metilenklorür (100 mL) eklenerek reaksiyon karışımı ekstrakte edildi. Ekstraksiyon sonunda elde edilen sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x50 mL) ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirilerek organik kısım sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün kristallendirilmesi neticesinde 5,8-dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (26) bileşiği saf olarak (350 mg, % 95 verim) elde edildi (Şema 3.6).

5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (26): Kahverengi-kırmızı kristaller, 350 mg, % 95 verim, E.N: 219-220 °C, R_f= 0.19 (1:9 etilasetat/hekzan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.78 (AB sisteminin A kısmı, J= 8.8 Hz, 1H, H₆), 7.75 (AB sisteminin B kısmı, J= 8.8 Hz, 1H, H₇), 6.16 (s, 1H, H₃), 4.10 (q, J= 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

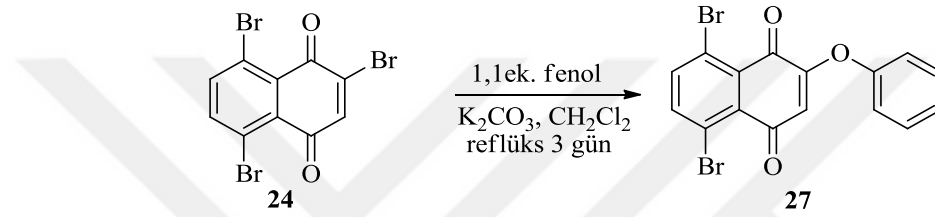
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 182.1, 178.2, 158.8, 140.9, 140.0, 131.6, 131.2, 122.2, 121.2, 110.1, 65.1, 13.9.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3100, 3064, 2977, 1683, 1654, 1631, 1542, 1430, 1407, 1375, 1353, 1315, 1257, 1213, 1133, 1093, 1043, 906, 879, 821, 736, 624, 580, 516, 480, 458, 441, 418, 404.

HRMS (HPLC-TOF/MS) (m/z): 358.9205 [M+H]⁺

Elementel Analiz (C₁₂H₈Br₂O₃): Hesaplanan: C, 40.04; H, 2.24. Bulunan: C, 40.18; H, 2.26.

3.2.2.3. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) fenol ile reaksiyonu



Şema 3.7. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) fenol ile reaksiyonu

Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan fenol'ün (0.079 g, 0.84 mmol) diklormetan (15 mL) içerisinde çözeltisine 3 eşdeğer mol K₂CO₃ (0.32 g, 2.28 mmol) eklendi ve bu karışıma 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (24) (0.3 g, 0.76mmol) diklormetan (10 mL) içerisindeki bir damlatma hunisiyle 1 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı reflüks sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (3 gün) reaksiyon karışımı süzgeç kâğıdından süzüldü ve süzüntü sırasıyla su (2x50 mL), sodyumbikarbonat (50 mL) ve tekrar su (50 mL) ile ekstrakte edildi organik fazlar sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (310 mg) küçük silikajel kolonundan etil asetat-hekzan (1:9) karışımı ile süzüldü. 5,8-dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion (27) (306 mg, % 99 verim) saf olarak elde edildi (Şema 3.7).

5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion (27): Turuncu iğne kristaller, 306 mg, % 99 verim, E.N: 122-124°C, R_f= 0.37 (1:9 etil asetat/hekzan)

¹H NMR (400 MHz, ppm) : δ 7.80 (s, 2H, H₆ ve H₇), 7.49 (m, 2H, H_b), 7.35 (m, 1H, H_c), 7.15 (m, 2H, H_a), 5.97 (s, 1H, H₃).

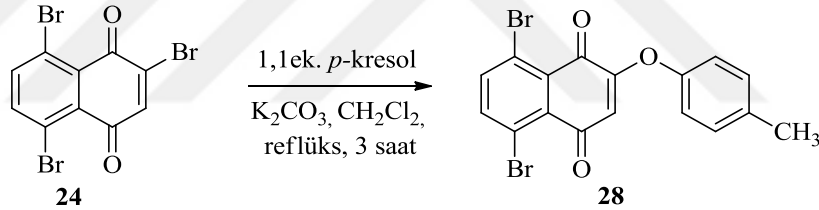
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 182.1, 177.8, 159.3, 152.5, 141.1, 140.2, 131.6, 131.0, 130.5 (2C), 126.8, 122.4, 121.4, 121.0 (2C), 113.1.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3091, 3064, 2954, 2923, 2854, 1741, 1691, 1648, 1633, 1585, 1542, 1486, 1454, 1432, 1349, 1309, 1261, 1205, 1159, 1122, 1087, 1018, 993, 871, 848, 819, 804, 771, 725.

HRMS (HPLC-TOF/MS) (m/z) : 406.8221 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$

Elementel Analiz ($\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_3$): Hesaplanan: C, 47.10; H, 1.98. Bulunan: C, 47.17; H, 1.99.

3.2.2.4. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) *p*-kresol ile reaksiyonu



Şema 3.8. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) *p*-kresol ile reaksiyonu

Manyetik karıştırıcı ile karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (24) (0.200 g, 0.51 mmol) diklormetan (5 mL) içerisindeki buz banyosundaki çözeltisine K_2CO_3 (0.104 g, 0.76 mmol) ve *p*-kresol (0.06 g, 0.55 mmol) diklormetan (2 mL) içerisindeki çözeltisi 5 dakikada damla damla ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve reaksiyon karışımı çözücünün kaynama sıcaklığında reflüks yapıldı. Reaksiyon 3 saatte (İTK) tamamlandı. Reaksiyon karışımına su (50 mL) ve metilenklorür (70 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x70 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (0.350 g) küçük SiO_2 (5 g) kolonundan diklormetan (50 mL) ile süzüldü. 5,8-dibromo-2-(*p*-toliloksi)naftalin-1,4-dion (28) (212 mg, % 99) saf olarak elde edildi (Şema3.8).

5,8-Dibromo-2-(*p*-toliloksi)naftalin-1,4-dion (28):Sarı toz, 0.212 g, % 99 verim, E.N: 150-152°C, Rf= 0.61 (2:8 etilasetat/hekzan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.79 (s, 2H, H₆ ve H₇), 7.27 (AB sisteminin A kısmı, J_{a,b} = 8 Hz, 2H, H_a), 7.02 (AB sisteminin B kısmı, J_{a,b} = 8 Hz, 2H, H_b), 5.97 (s, 1H, H₃), 2.41 (s, 3H, CH₃).

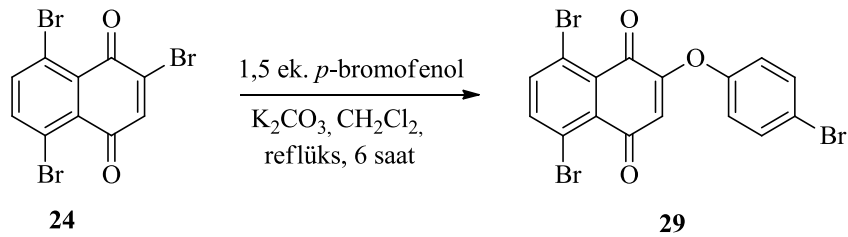
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 182.1, 177.9, 159.5, 150.3, 141.1, 140.2, 136.6, 131.7, 131.1, 130.9 (2C), 130.0, 122.4, 121.4, 120.6 (2C), 115.1, 113.0, 20.9 (CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3102, 3058, 3029, 2958, 2921, 2856, 1681, 1635, 1542, 1504, 1430, 1351, 1311, 1265, 1216, 1205, 1160, 1122, 1087, 730, 482.

HRMS (HPLC-TOF/MS) (m/z) : 420.9378 [M+H]⁺

Elementel Analiz (C₁₇H₁₀Br₂O₃): Hesaplanan: C, 48.38; H, 3.39. Bulunan: C, 48.55; H, 2.40.

3.2.2.5. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) 4-bromofenol ile reaksiyonu



Şema 3.9. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) *p*-bromofenol ile reaksiyonu

Manyetik olarak oda sıcaklığında karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (24) (0.200 g, 0.5mmol) etanol (10 mL) içerisindeki çözeltisine 1.5 eşdeğer mol K₂CO₃ (0.109 g, 0.79 mmol) eklendi. Bu karışıma 1.5 eşdeğer mol *p*-bromofenol'ün (0.136 g, 0.79 mol) diklormetan (5 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla 15 dakikada ilave edildi ve reaksiyon karışımı çözücünün reflüks sıcaklığında manyetik olarak

karıştırılmaya başlandı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (6 saat) reaksiyon karışımına su (50 mL) ve metilen klorür (50 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x50 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürün (193 mg) metilen klorür-hekzan (3:1) çözücü karışımında kristallendirildi ve 5,8-dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (**29**) saf olarak (0.180 g) % 75 verimle elde edildi (Şema 3.9).

5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (29): Sarı toz, 0.180 g, % 75 verim, E.N: 167-169 °C, R_f: 0.35 (1:9 etilasetat/ hekzan)

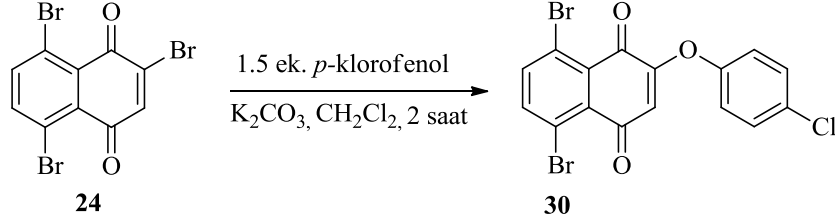
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.80 (s, 2H, H₆ ve H₇), 7.61 (AB sisteminin A kısmı, J_{a,b} = 8.8 Hz, 2H, H_b), 7.05 (AB sisteminin B kısmı, J_{a,b} = 8.8 Hz, 2H, H_a), 5.99 (s, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 181.8, 177.5, 158.7, 151.6, 141.2, 140.3, 133.6 (2C), 131.6, 131.0, 122.7 (2C), 122.5, 121.5, 119.9, 113.5.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3063, 2956, 2918, 2850, 1733, 1684, 1635, 1578, 1541, 1482, 1456, 1431, 1351, 1310, 1213, 1123, 1086, 1007, 862, 827.

Elementel Analiz(C₁₆H₇Br₃O₃): Hesaplanan: C, 39.47; H, 1.45. Bulunan: C, 39.61; H,1.47.

3.2.2.6. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) *p*-klorofenol ile reaksiyonu



Şema 3.10. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) *p*-klorofenol ile reaksiyonu

Manyetik olarak karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (24) (0.2 g, 0.5 mmol) dikolmetan (5 mL) içerisindeki çözeltisine 1.5 eşdeğer mol K_2CO_3 (0.109 g, 0.79 mmol) eklendi. Bu karışıma diklormetan içerisindeki (2 mL) *p*-klorofenol (0.102 g, 0.79 mol) damla damla 10 dakikada ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandığında (İTK, 2 saat) reaksiyon karışımına su (50 mL) ve metilen klorür (90 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x30 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürünün (445 mg) metilen klorür-hekzan (3:1) çözücü karışımında kristallendirilmesi neticesinde 5,8-dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (30) (435 mg, % 99) saf olarak elde edildi (Şema 3.10).

5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion (30): Koyu sarı toz, 435 mg, % 99 verim, E.N: 176-177°C, $R_f = 0.38$ (1:9 etilasetat/ hekzan)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.79 (s, 2H, H_6 ve H_7), 7.45 (AB sisteminin A kısmı, $J_{a,b} = 8.8$ Hz, 2H, H_b), 7.10 (AB sisteminin B kısmı, $J_{a,b} = 8.8$ Hz, 2H, H_a), 5.97 (s, 1H, H_3).

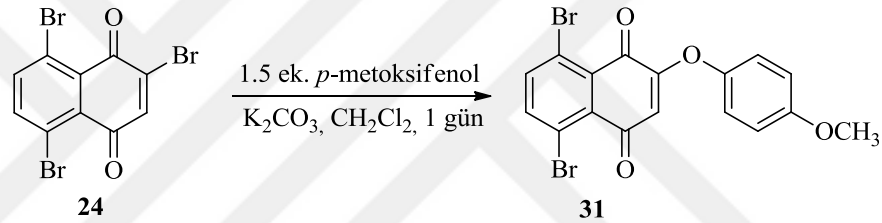
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 181.9, 177.5, 158.8, 151.0, 141.2, 140.3, 132.3, 130.6 (2C), 129.4, 122.5, 122.3 (2C), 121.5, 116.7, 113.4.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3090, 3077, 3041, 1683, 1649, 1637, 1543, 1485, 1428, 1353, 1304, 1262, 1213, 1159, 1123, 1085, 1013, 997, 868, 860, 833, 740, 698, 575, 536, 493, 418.

HRMS (HPLC-TOF/MS) (m/z) : 444.8124 [M+2+H]⁺

Elementel Analiz(C₁₆H₇Br₂ClO₃): Hesaplanan: C, 43.43; H, 1.59. Bulunan: C, 43.56; H, 1.59.

3.2.2.7. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) *p*-metoksifenol ile reaksiyonu



Şema 3.11. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) *p*-metoksifenol ile reaksiyonu

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) (0.200 g, 0.5 mmol) diklormetan (5 mL) içerisindeki çözeltisine 1.5 eşdeğer mol K₂CO₃ (0.79 mmol, 0.109 g) eklendi. Daha sonra bu karışıma *p*-metoksifenol'ün (98 mg, 0.79 mmol) diklormetan (5 mL) içerisindeki çözeltisi 10 dakikada basınç dengeli damlatma hunisi ile ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında banyosunda manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandığında (1 gün) reaksiyon karışımına su (50 mL) ve metilen klorür (50 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x50 mL) ekstrakte edildi ve sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün ¹H-NMR incelemesinde saf 5,8-dibromo-2-(4-metoksifenoksi)naftalin-1,4-dion (31) (199 mg, %90 verim) olduğu tespit edildi (Şema 3.11).

5,8-Dibromo-2-(4-metoksifenoksi)naftalin-1,4-dion (31): Koyu sarı toz, 199 mg, % 90 verim, E.N: 150-151 °C, R_f= 0.29 (1:9 etilasetat/ hekzan)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) : δ 7.76 (s, 2H, H_6 ve H_7), 7.04 (AB sisteminin A kısmı, $J_{a,b} = 7.8$ Hz, 2H, H_b), 6.95 (AB sisteminin B kısmı, $J_{a,b} = 7.8$ Hz, 2H, H_a), 5.94 (s, 1H, H_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3).

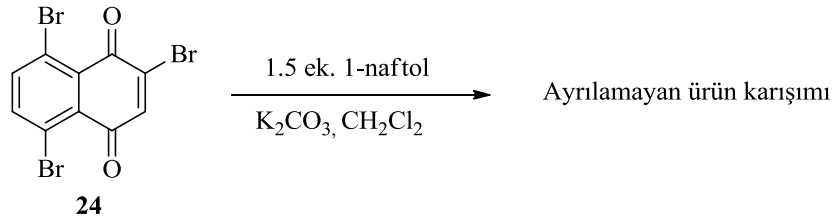
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) : δ 182.0, 177.8, 159.7, 158.0, 145.8, 141.0, 140.1, 131.7, 131.0, 122.3, 121.8 (2C), 121.3, 115.4 (2C), 112.8, 55.7.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3104, 3053, 2922, 2841, 1683, 1655, 1625, 1541, 1505, 1469, 1349, 1306, 1255, 1200, 1117, 1087, 1022, 991, 890, 827, 731, 503, 427.

HRMS (HPLC-TOF/MS) (m/z) : 436.9348 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Elementel Analiz($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_4$) : Hesaplanan C, 46.61; H, 2.30. Bulunan: C, 46.41; H, 2.28.

3.2.2.8. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) naftol ile reaksiyonu

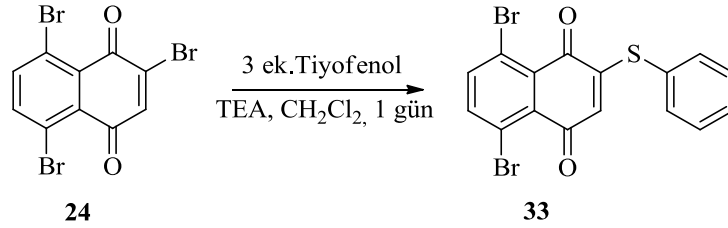


Şema 3.12. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) 1-naftol ile reaksiyonu

Manyetik olarak karıştırılan 1-naftol'ün (0,080 g, 0.56 mmol) metilen klorür (10 mL) içerisindeki çözeltisine K_2CO_3 (0.210 g, 1.68 mmol) eklendi ve bu karışıma 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (24) (0.200 g, 0.56 mmol) metilen klorür (10 mL) içerisindeki çözeltisine damla damla 10 dakikada ilave edildi. Oda sıcaklığındaki reaksiyon karışımı manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (30 dakika) reaksiyon karışımına su (30 mL) eklendi ve metilenklorür (4x30 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirildi ve sırasıyla doymuş NaHCO_3 ve su ile ekstraksiyon yapıldı, Na_2SO_4 üzerinden

kurutuldu ve süzülerek çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün İTK incelemesinde 4 üründen ibaret bir karışım olduğu belirlendi. Ürünleri kristallendirme ve kromatografik yöntemlerle saflaştırma çabaları sonuç vermedi (Şema 3.12).

3.2.2.9. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) tiyofenol ile reaksiyonu



Şema 3.13. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) tiyofenol ile reaksiyonu

Manyetik olarak karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (24) (0.2 g, 0.5 mmol) metilen klorür (50 mL) içerisindeki çözeltisine 3 eşdeğer mol TEA (0.153 g, 1.52 mmol) ve tiyofenol (0.167 g, 1.52 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı reflüks sıcaklığında manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (2 gün) reaksiyon karışımına su (100 mL) ve metilenklorür (50 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x30 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün ¹H-NMR incelemesinde saf 5,8-dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion (33) (215 mg, %98 verim) olduğu tespit edildi (Şema 3.13).

5,8-Dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion (33): Turuncu iğne kristaller, 215 mg, % 98 verim, E.N: 197-198 °C, R_f= 0,41 (1:9 etilasetat/ hekzan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.74 (s, 2H, H₆ ve H₇), 7.54-7.50 (m, 5H, ArH), 7.51-6.09 (s, 1H, H₃).

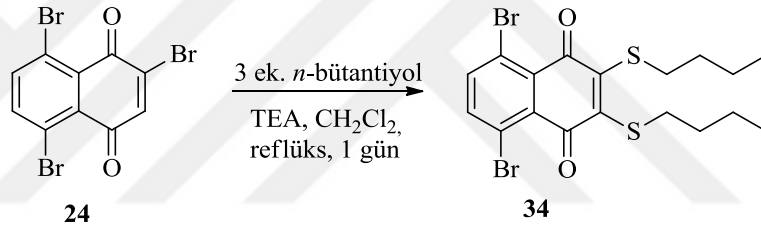
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 180.2, 179.4, 156.2, 140.9, 140.0, 135.7 (2C), 131.9, 131.6, 130.7, 130.4 (2C), 128.2, 127.2, 122.3, 121.7.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3098, 3054, 2922, 2851, 1741, 1669, 1643, 1585, 1540, 1471, 1436, 1369, 1303, 1258, 1212, 1068, 872, 827, 783, 748, 706, 687, 641, 536, 517, 427.

MS (GC-MS/EI) (m/z) : 421.96/424.05/426.00 (M⁺), 344.94/346.89/348.77 (M⁺ - C₆H₅), 314.93, 300.94, 259.99/261.94/263.96, 236.14, 208.17, 180.20, 153.00, 109.23, 85.14, 74.13, 51.01, 44.02.

Elementel Analiz(C₁₆H₈Br₂O₂S) : Hesaplanan: C, 45.31; H, 1.90; S, 7.56. Bulunan: C, 45.32;H, 1.88; S, 7.59.

3.2.2.10.2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) *n*-bütantiyol ile reaksiyonu



Şema 3.14. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) *n*-bütantiyol ile reaksiyonu

Manyetik olarak karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (24) (0.2 g, 0.5 mmol) etanol (20 mL) içerisindeki çözeltisine 3 eşdeğer mol TEA (0.154 g, 1.52 mmol) ve *n*-bütantiyol (0.137 g, 1.52 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı çözücünün reflüks sıcaklığında manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (1 gün) reaksiyon karışımına su (40 mL) ve klorür (30 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x30 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı.

Elde edilen ham ürün'ün (0.213 mg) NMR incelemesinde 5,8-dibromo-2,3-bis(bütantiyo)naftalin-1,4-dion (34) bileşiğinin tek ürün halinde oluştuğu tespit edildi. Ham ürünün diklormetan-hekzan (3 mL:2 mL) karışımında kristallendirilmesi neticesinde bileşik (202 mg, % 99) saf olarak elde edildi (Şema3.14).

5,8-Dibromo-2,3-bis(bütilyo)naftalin-1,4-dion (34): Koyu kırmızı iğne kristaller, 202 mg, % 99 verim, E.N: 92-93 °C, R_f= 0.8 (1:9 etilasetat/ hekzan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.66 (s, 2H, H₆ ve H₇); 3,16 (t, J_{6,7} = 7.2 Hz, 4H, H_a), 1.57 (m, 4H, H_b), 1.45 (m, 4H, H_c), 0.92 (t, J_{6,7} = 7.2 Hz 6H, H_d).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 177.3 (2C), 146.9 (2C), 138.9 (2C), 134.4 (2C), 120.2 (2C), 33.2 (2C), 32.9 (2C), 21.9 (2C), 13.6 (2C).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3091, 3064, 2923, 2854, 1947, 1886, 1799, 1741, 1691, 1648, 1633, 1585, 1542, 1486, 1454, 1432, 1349, 1309, 1261, 1205, 1159, 1122, 1087, 1018, 993, 871, 848, 835, 819, 804, 788, 771, 725, 692, 588, 553, 489, 443.

HRMS (HPLC-TOF/MS) (m/z) : 490.9602 [M+H]⁺

Elementel Analiz(C₁₈H₂₀Br₂O₂S₂) : Hesaplanan: C, 43.92; H, 4.09; S, 13.03. Bulunan: C, 43.87; H, 4.07; S, 13.09.

3.2.3. Elde edilen 1,4-Naftakinon Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

3.2.3.1. Sentezlenen 1,4-naftakinon Türevlerinin antimikrobiyal aktivite testleri için hazırlanması

Sentezlenen 1,4-naftakinon türevlerinin minimum inhibisyon konsantrasyonunu saptamak amacıyla sırasıyla 15.3125, 30.625, 61.250, 125, 250, 500, 1000 µg/mL konsantrasyon değerleri kullanılmıştır (Çizelge 3.1). Aktivite testleri yapılacak bileşikler DMSO' da çözünerek 7 farklı konsantrasyonda hazırlanmıştır. Testler bu 7 konsantrasyon, bir negatif kontrol ve bir pozitif kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir. Negatif kontrol olarak DMSO kullanılmıştır. Pozitif kontrol için ampisilin kullanılmıştır.

Çizelge 3.2. Antimikrobiyal aktivite testi için kullanılan maddelerin konsantrasyonları

No	Konsantrasyon ($\mu\text{g/ mL}$)
1	1000
2	500
3	250
4	125
5	61.25
6	30.625
7	15.3125

3.2.3.2. Sentezlenen 1,4-naftakinon türevlerinin antimikrobiyal aktivitesinin incelenmesi

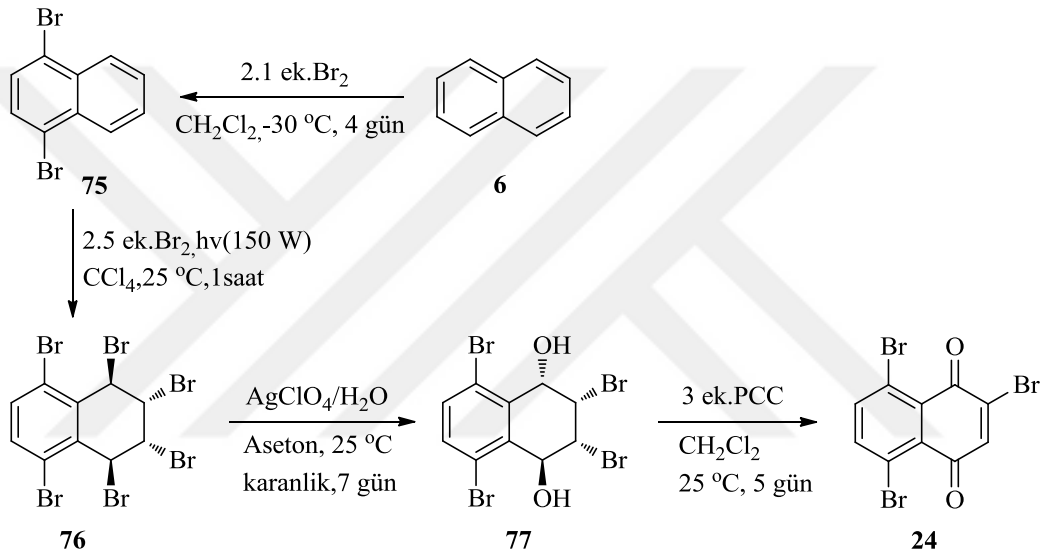
Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34) minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenmiştir. Bunun için bir gece boyunca (18 saat) *P.vulgaris*, *B.subtilis*, *C.utulis*, *C.albicans*, *E.aerogenes*, *B.cereus*, *S.pyogenes* kültürleri Müller Hinton besiyerinde büyütülmüştür. Bu besiyerinin hazırlanması için; Müller Hinton Agar dehidre besiyeri 500 mL destile su içinde 17.0 g tartılıp (34.0 g/L) gerekirse ısıtılarak eritilir ve otoklavda 115 °C' da 10 dakika sterilize edilip, 50 °C 'a soğutulur. Gerekirse daha önceden hazırlanmış ve jelleşmiş besiyeri daha sonra kaynatılarak eritilir ve 50 °C' a soğutulur. Petri kutularına dökülür. Müller Hinton besiyerine (100 mL) kültürlerin ekimi drigalski özesi yardımıyla yüzeye yayma yöntemi kullanılarak yapılmış ve yüzey kuruduktan sonra DMSO içerisinde çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan, sentezlenen 1,4-naftakinon'un türevleri 10 μL olacak şekilde petrilere eklenerek 37 °C' de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır.

Minimum inhibe edici konsantrasyonları üremenin olmadığı en düşük, sentezlenen 1,4-naftakinon'un türevleri konsantrasyonunun bulunmasıyla belirlenmiştir. Minimum inhibisyon konsantrasyonu zon bakılarak belirlenmiştir. Kimyasalımızı çözmek için kullandığımız çözücü olan DMSO negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Pozitif kontrol grubu olarak ise ampisilin kullanılmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-Naftakinon'un (24) Sentezi

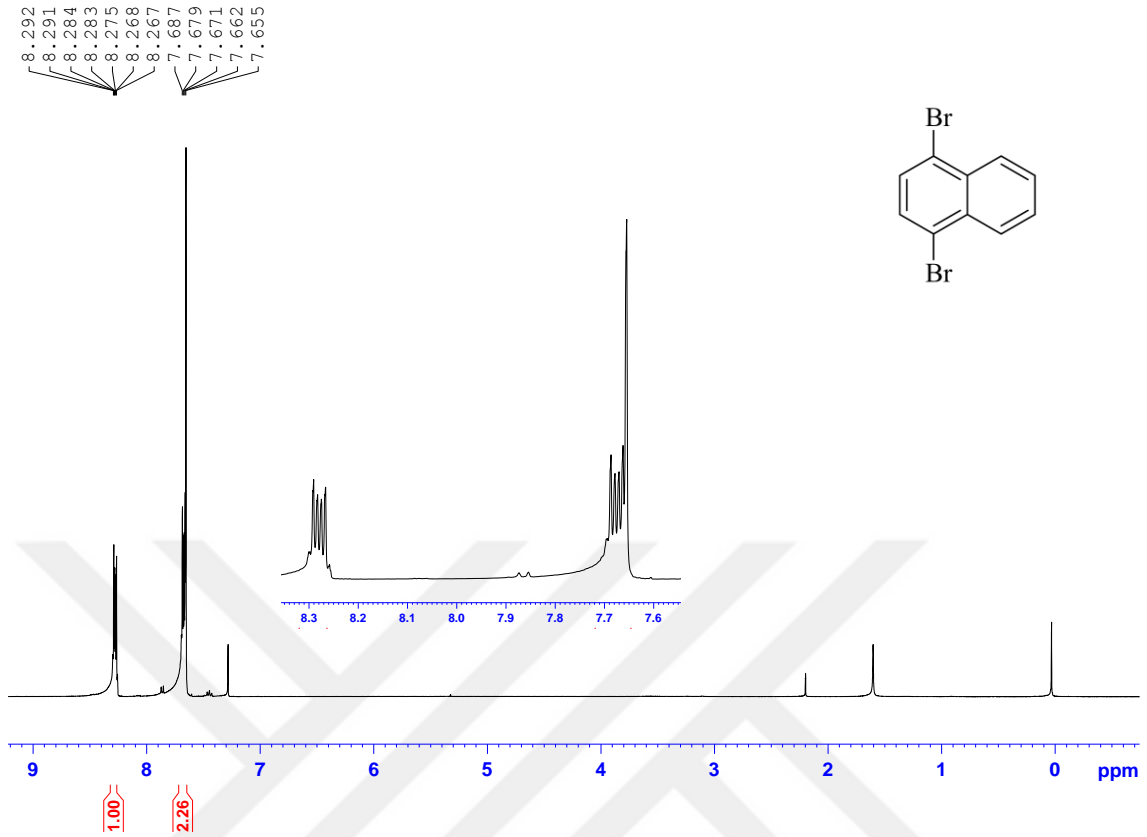
Grubumuzda daha önce gerçekleştirilen bir çalışmada (Çakmak ve ark., 2012) 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (24) bileşiği için etkili bir sentez yöntemi gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında çıkış bileşiği olarak kullandığımız 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (24) bileşiği literatür yöntemleri kullanılarak naftalinden yola çıkılarak 4 basamakta sentezlenmiştir (Şema 4.1).



Şema 4.1.2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (24) bileşiğinin sentezi

Şema 4.1' de görüldüğü gibi naftalin başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve naftalinin metilen klorür içerisinde 2.1 ekivalent brom ile soğukta (-30 °C) 4 gün boyunca etkileştirilmiştir. Reaksiyon neticesinde dibromnaftalin 75 % 90 verimle izole edilmiştir.

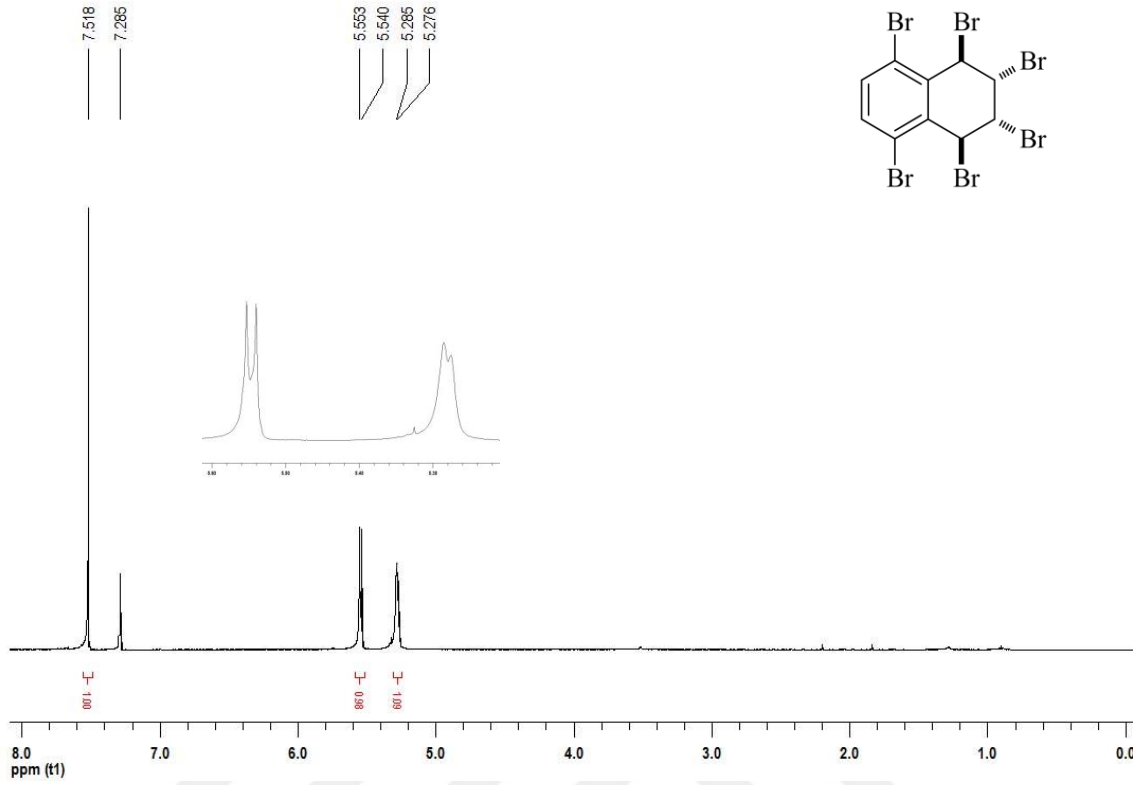
1,4-Dibromonaphthalin'in (75) ¹H NMR spektrumu literatür değerleriyle uyum sağlamaktadır. Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (Şekil 4.1) bir AA'BB' sistemi ve bir singletten oluşmaktadır. H₅, H₆, H₇ ve H₈ protonlarına ait olan AA'BB' sisteminde brom atomlarının γ -gauch etkisi nedeniyle H₅ ve H₈ protonlarının oluşturduğu sistemin A kısmı aşağı alanda δ 8.29-8.26 aralığında rezonans olurken H₆ ve H₇ protonlarının oluşturduğu sistemin B kısmı δ 7.69-7.66'de rezonans olmaktadır. Spektrumda δ 7.66' da gözlenen singlet ise H₂ ve H₃ protonlarına aittir.



Şekil 4.1. 1,4-Dibromonaftalin'in (**75**) ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

trans,cis,trans-Hekzabromür (**76**) ürününün eldesi için dibromürün **75** minimum miktardaki CCl₄ içerisinde çözülerek 2.5 eşdeğer mol moleküler brom ile 150 W'lık projeksiyon ışığı altında gerçekleşen reaksiyonu 1 saatte tamamlandı. Hekzabromür **76** tek ürün halinde % 90 verimle elde edildi.

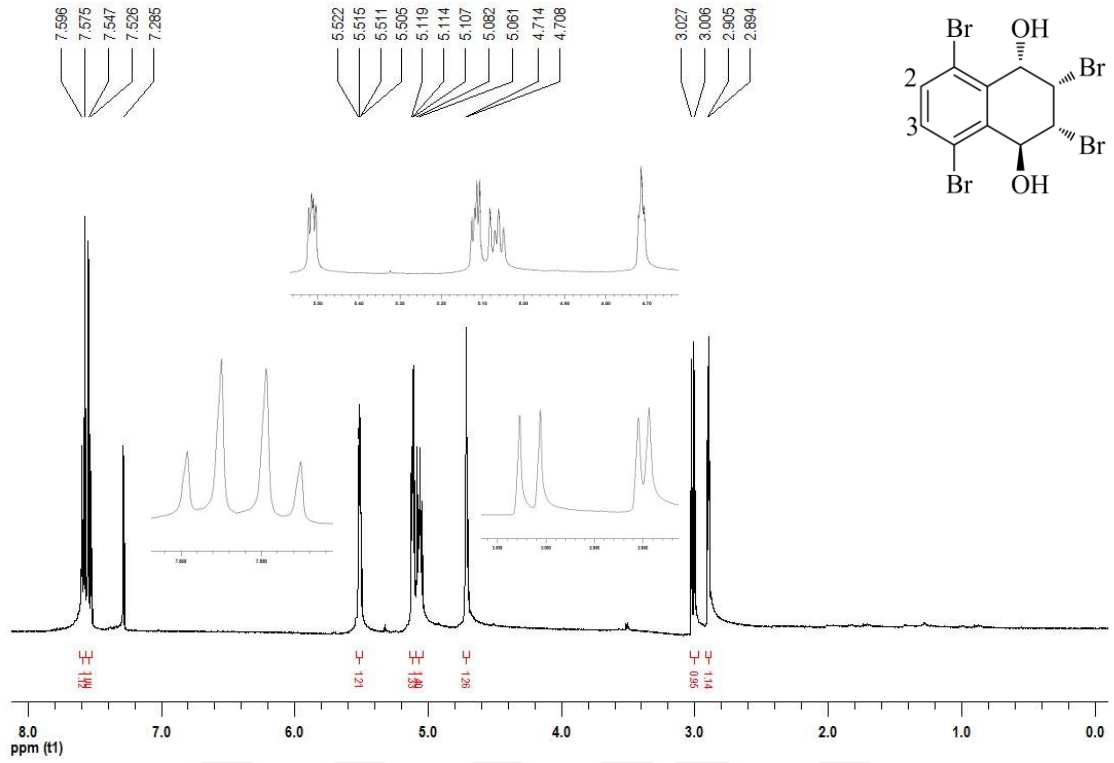
Bileşiğin ¹H NMR spektrumu (Şekil 4.2) yapıdaki simetri nedeniyle bir singlet ve AA'BB' sisteminden ibarettir. Aromatik H₆ ve H₇ protonlarına ait singlet δ 7.52' de rezonans olmaktadır. H₁ ve H₄ protonlarının oluşturduğu sistemin A kısmı aşağı alanda δ 5.55' te H₂ ve H₃ protonlarının oluşturduğu sistemin B kısmı δ 5.40' de görülmektedir. ¹H NMR spektrumdan elde edilen veriler literatür (Çakmak ve ark., 2012) değerleriyle uyum içerisindedir.



Şekil 4.2. Hekzabromnaftalin'in ${}^1\text{H}$ NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

Elde edilen hekzabromnaftalin bileşiği aseton içerisinde AgClO_4 katalizörü varlığında hidroliz edildi. Reaksiyon karanlıkta ve oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Yedi gün sonunda dihidroksinaftalin **77** bileşiği tek ürün olarak % 87 verimle elde edildi.

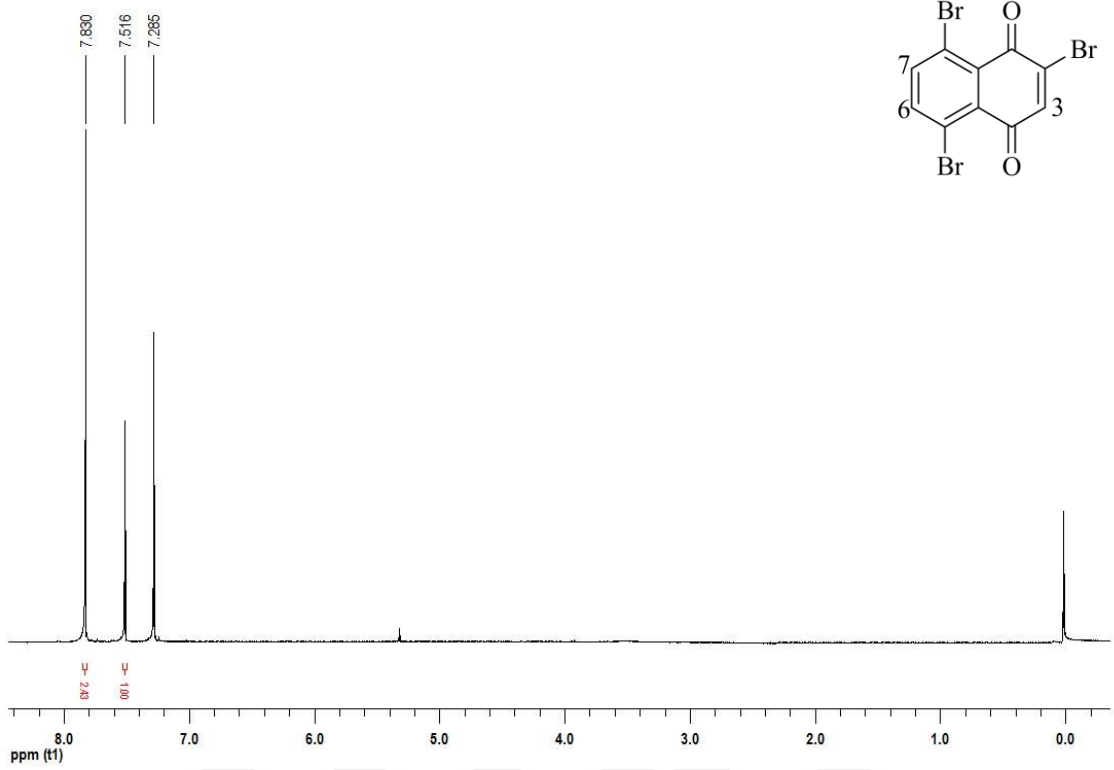
Bileşiğin yapılan ${}^1\text{H}$ NMR analizinde asimetri nedeniyle hidroksit protonları ve bütün alifatik protonlar farklı bölgelerde rezonans olmuşlardır. ${}^1\text{H}$ NMR spektrumunda (Şekil 4.3) aromatik protonlar asimetri nedeniyle δ 7.58 (AB sisteminin A kısmı) ve δ 7.53 (AB sisteminin B kısmı) bir AB sistemi vermişlerdir. H_1 , H_3 , H_4 ve H_2 protonları sırasıyla δ 5.51, 5.12, 5.06 ve 4.72'de rezonans olmuşlardır. OH gruplarına ait sinyaller ise δ 3.01 ($J= 8.4$ Hz) ve δ 2.90' de ($J= 4.4$ Hz) birer dublet sinyal olarak görülmektedir.



Şekil 4.3. Dihidroksinaftalin'in ${}^1\text{H}$ NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

Dihidroksinaftalin **77** bileşiğinin PCC ile muamelesi neticesinde 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiği elde edilmiştir. Bu amaçla PCC'nin metilen klorür içerisindeki tuz-buz banyosundaki süspansiyonuna dihidroksinaftalin'in **77** metilen klorür içerisindeki çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyon 5 gün sonunda reaksiyon tamamlandı. Tek ürün halinde elde edilen bileşiğin 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiği (% 97 izole verim) olduğu belirlenmiştir.

Bileşiğin ${}^1\text{H}$ NMR spektrumu iki singletten ibarettir. Aromatik H_6 ve H_7 protonlarına ait singlet δ 7.83' de ve H_3 protonuna ait singlet ise δ 7.52' de görülmektedir.



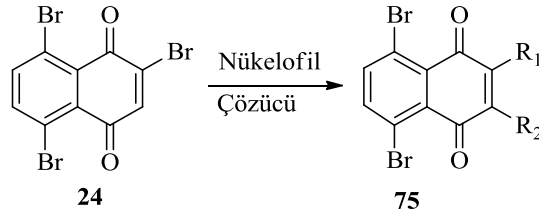
Şekil 4.4. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

4.2. 2,5,8-Tribromo-1,4-Naftakinon (**24**) Bileşiğinin O- ve S- Nükleofilleri İle Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları

O- ve S- süstitüe 1,4-naftakinonlar yüksek derecede biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle bu çalışmada sentezi hedeflenen O ve S süstitüe naftakinonlar potansiyel biyoaktif bileşiklerdir. Bu bileşiklerin aynı zamanda çok çeşitli ve yüksek aktiviteyle sahip olmaları beklenebilir. Bu nedenle bu çalışmanın bir sonraki aşamasında elde edilen saf bileşiklerin ilk olarak antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu bileşiklerin diğer biyolojik aktivitelerinin incelenmesi daha sonraki çalışmalara bırakılmıştır.

Bu çalışmada 2-süstitüe-1,4-naftakinonların sentezi için çıkış bileşiği olarak 2,5,8-tribromonaftalin-1,4-naftakinon (**24**) bileşiği kullanılmıştır. Bu bileşiğin sentezi literatüre (Çakmak ve ark., 2012) uygun olarak dört basamakta gerçekleştirilmiştir.

2,5,8-Tribromonaftalin-1,4-naftakinon'un (**24**) metanol, etanol ve metilen klorür çözücülerinde farklı sıcaklıklarda O veya S içeren nükleofiller ile yer değiştirme tepkimeleri gerçekleştirilmiş ve **25**, **26**, **27**, **28**, **29**, **30**, **31**, **33** ve **34** bileşikler yüksek verimle saf olarak elde edilmiştir (Şema 4.2).

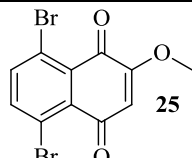
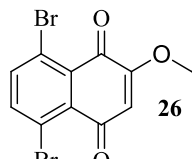
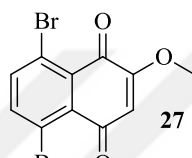
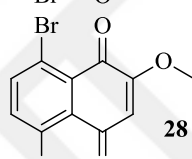
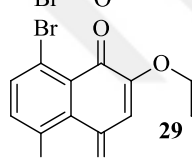
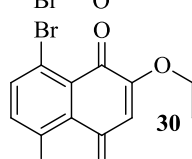
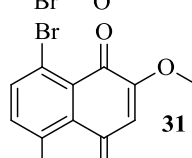
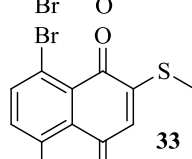
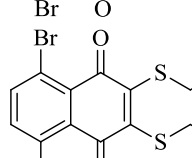


R₁= OCH₃, OCH₂CH₃, OC₆H₅, OC₆H₄CH₃, OC₆H₄Br, OC₆H₄Cl, OC₆H₄OCH₃, SC₆H₅, SCH₂CH₂CH₂CH₃
R₂= H, SCH₂CH₂CH₂CH₃ (**34** no'lu bileşik için)

Şema 4.2. 2,5,8-Tribromonaftalin-1,4-naftakinon'un (**24**) O veya S içeren nükleofiller ile yer değiştirme tepkimeleri

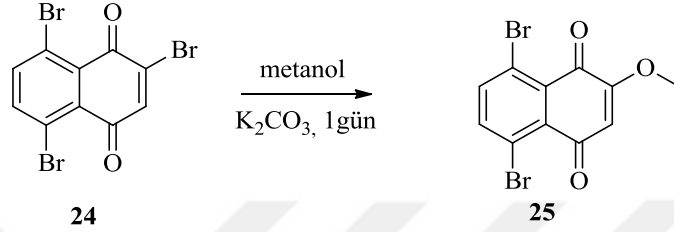
Bu amaçla 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin çözücü (metilen klorür, metanol veya etanol) içerisinde (metanol, etanol, fenol, *p*-kresol, *p*-bromofenol, *p*-klorofenol, *p*-metoksifenol, tiyofenol, bütiltiyo ve 1-naftol) nükleofilleri ile reaksiyonu baz (K₂CO₃ veya TEA) varlığında belirlenen sıcaklıkta (oda sıcaklığı 25 °C) veya reflüks sıcaklığı) gerçekleştirildi. Reaksiyonların ilerleyişi İTK ile takip edildi. Bu reaksiyonlar içerisinde 1-naftol ile gerçekleştirilen reaksiyonda ayrılamayan bir ürün karışımı oluştu ve hedeflenen **32** bileşiğinin saf olarak eldesi mümkün olmadı. 1-Naftol dışındaki tüm nükleofillerle yapılan reaksiyonlarda tek ürün oluşumu gözlemlendi. Elde edilen ürünlerin izole edilmesi ve saflaştırılmasında ekstraksiyon, kristallendirme ve kromatografik yöntemler kullanıldı. Sonuç olarak tüm bu işlemler neticesinde hedeflenen bileşikler % 75-99 izole verimlerle saf olarak elde edildi (Çizelge 4. 1).

Çizelge 4.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (24) nükleofillerle reaksiyonları

	Nükleofil	Baz	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi	Ürünün Yapısı	İzole Verim
1	Metanol	K ₂ CO ₃	Oda sıcaklığı	1 gün		%91
2	Etanol	K ₂ CO ₃	Oda sıcaklığı	3 gün		%95
3	Fenol	K ₂ CO ₃	Reflüks sıcaklığı	3 gün		%99
4	<i>p</i> -kresol	K ₂ CO ₃	Reflüks sıcaklığı	3 saat		%99
5	<i>p</i> -bromofenol	K ₂ CO ₃	Reflüks sıcaklığı	6 saat		%75
6	<i>p</i> -klorofenol	K ₂ CO ₃	Oda sıcaklığı	2saat		%99
7	<i>p</i> -metoksifenol	K ₂ CO ₃	Oda sıcaklığı	1 gün		%90
8	Tiyofenol	TEA	Reflüks sıcaklığı	1 gün		%98
9	<i>n</i> -bütantiyol	TEA	Reflüks sıcaklığı	1 gün		%99
10	1-naftol	K ₂ CO ₃	Oda sıcaklığı	30 dakika	Ayrılamayan ürün karışımı	---

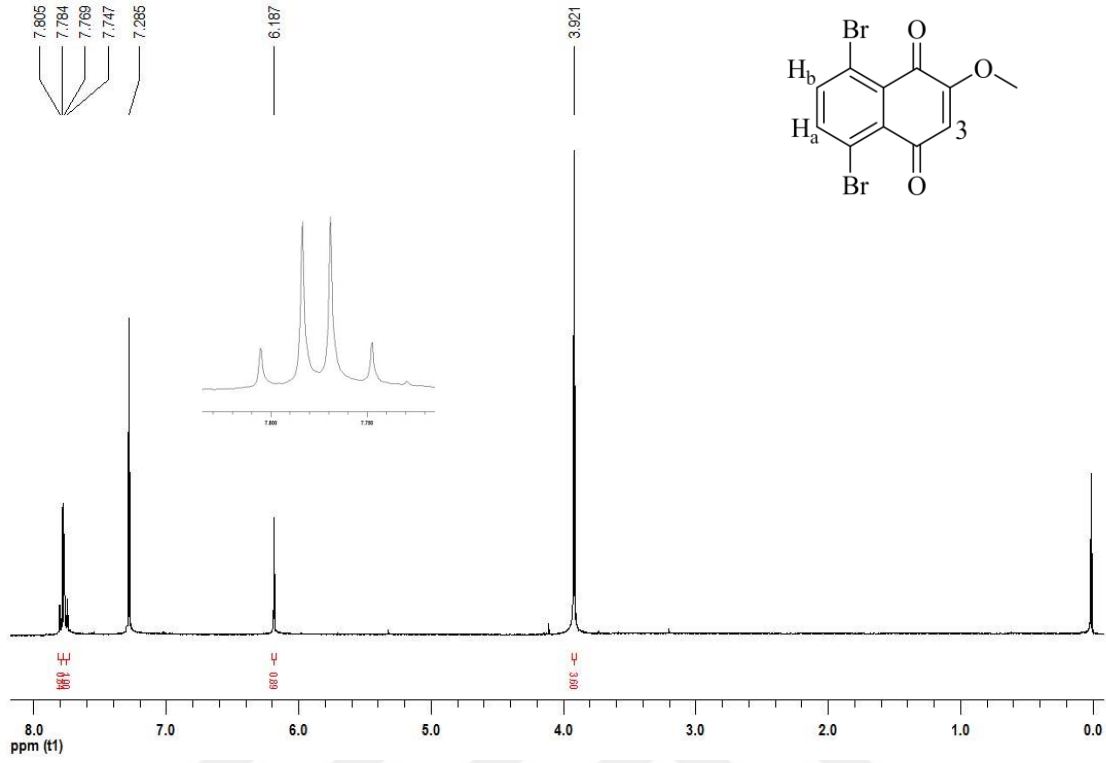
4.2.1. 5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion'un (25) Sentezi

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiminin metanoldeki çözeltisine K_2CO_3 eklenerek oda sıcaklığında 1 gün süreyle oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. 5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion (**25**) basit saflaştırma işlemlerinin neticesinde % 91 verimle izole edildi (Şema 4.3).



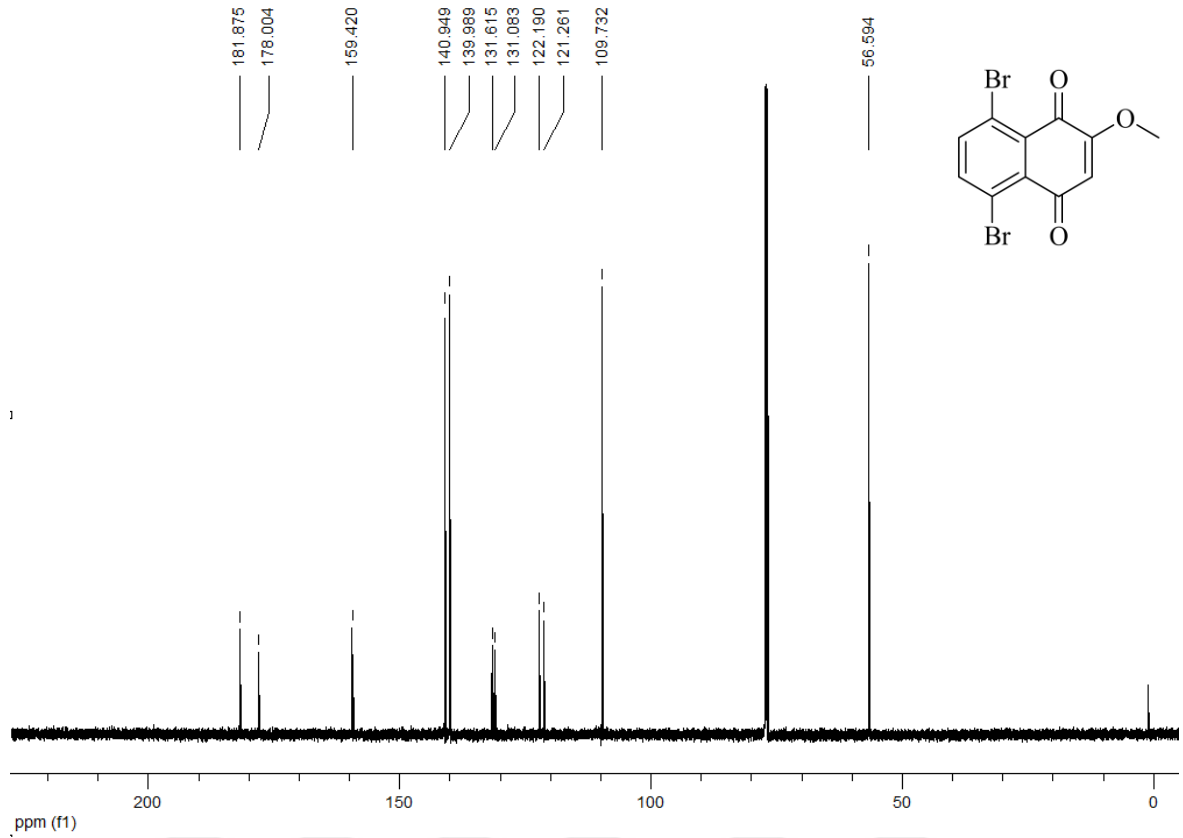
Şema 4.3. 5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion'un (25) sentezi

Bileşimin **25** ^1H NMR spektrumu (Şekil 4.5) incelendiğinde 4 sinyal grubu gözlenmektedir. Aromatik H_6 ve H_7 protonları metoksit grubunun elektronik etkisiyle bir AB sistemi vermiştir. H_6 protonu daha aşağı alanda δ 7.79' de AB sisteminin A kısmını ($J= 8.6$ Hz) oluştururken, H_7 protonuna ait AB sisteminin B kısmı δ 7.76' da ($J= 8.6$ Hz) rezonans olmuştur. H_3 protonuna ait singlet δ 6.19' da görülmektedir. Metoksit grubundaki metil protonları ise beklendiği gibi δ 3.92' de bir singlet vermiştir.



Şekil 4.5. 5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion (**25**) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

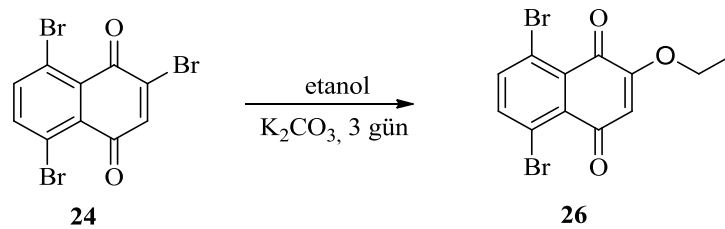
Bileşiğin **25** ¹³C NMR spektrumu (Şekil 4.6) 2 adet karbonil sinyali, 8 adet aromatik karbon sinyali ve 1 adet alifatik karbon sinyali olmak üzere toplam 11 adet sinyalden oluşmaktadır ve yapı ile uyum içerisindedir. Bu sinyaller sırasıyla δ 181.9, 178.0, 159.4, 141.0, 140.0, 131.6, 131.1, 122.2, 121.3, 109.7, 56.6'da rezonans olmuştur.



Şekil 4.6. 5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion (**25**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

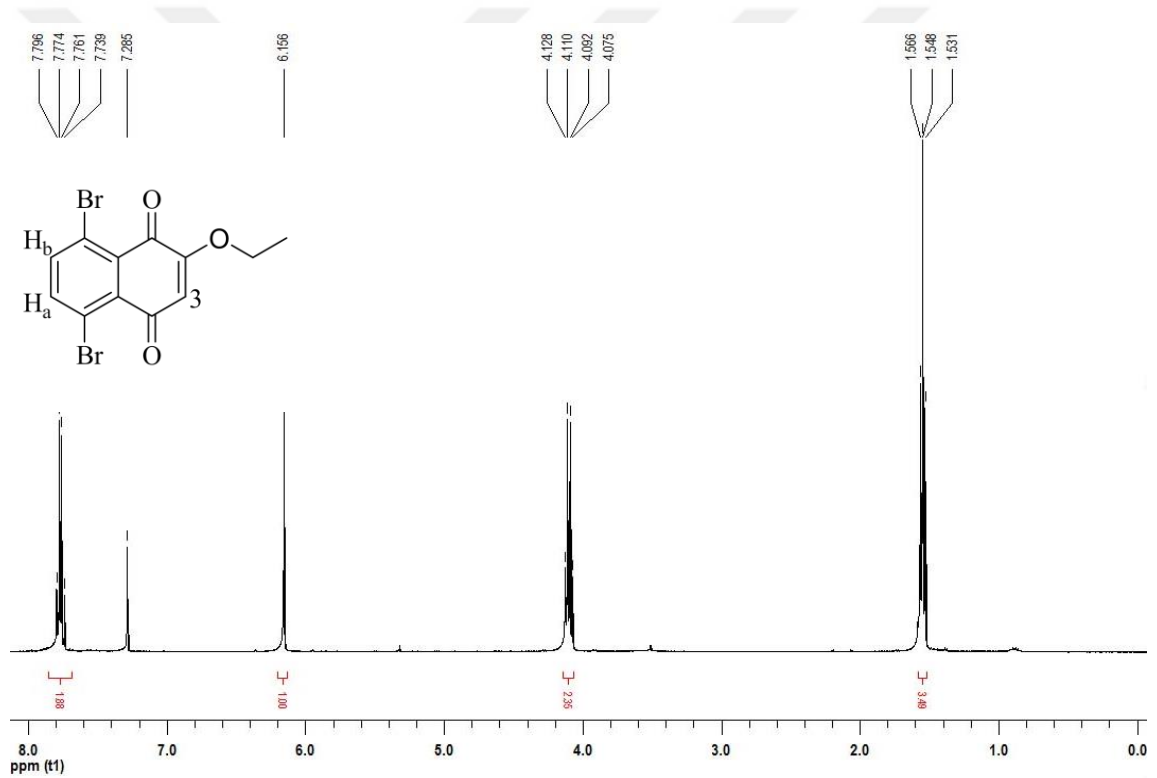
4.2.2. 5,8-Dibromo-2-etoksinaftalin-1,4-dion'un 26 Sentezi

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**24**) K_2CO_3 varlığında çözücü ve nükleofil olarak absöüt etanolün kullanıldığı reaksiyon 3 günün sonunda tamamlanmıştır. Reaksiyon sonucunda 5,8-dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (**26**) bileşiği % 95 verimle izole edilmiştir.



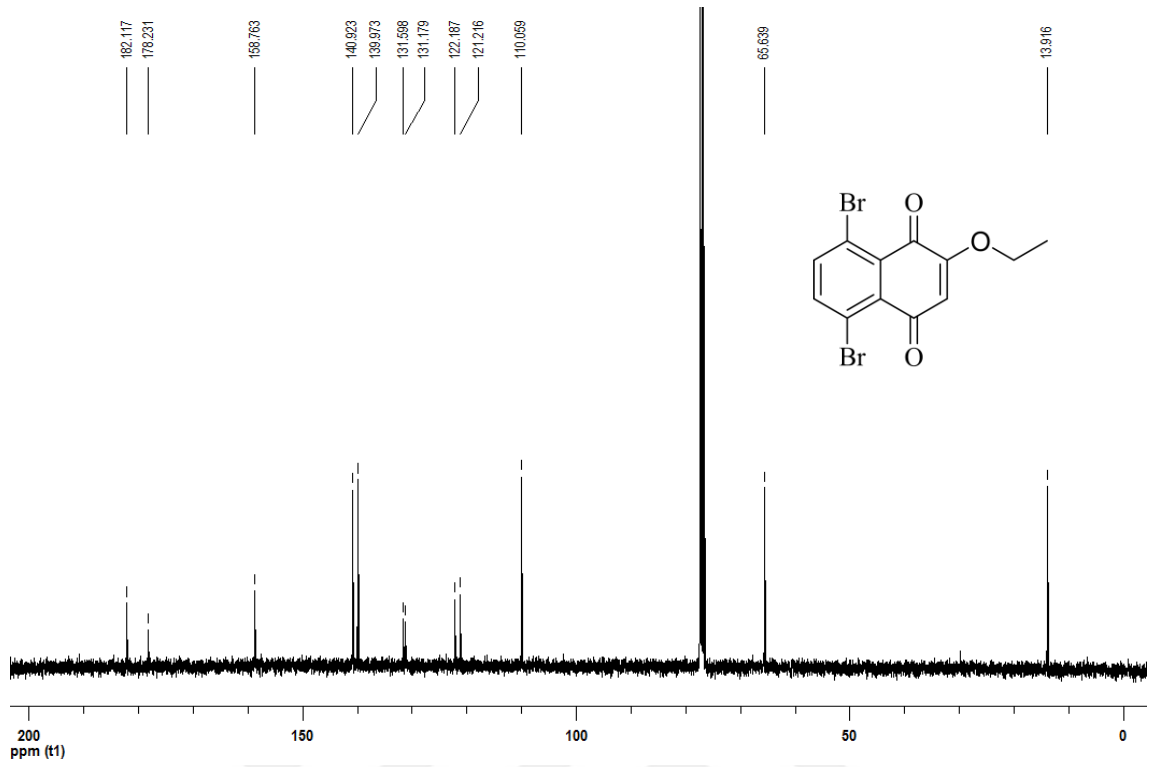
Şema 4.4. 5,8-Dibromo-2-etoksinaftalin-1,4-dion'un (**26**) sentezi

5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (**26**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.7) H_6 ve H_7 aromatik protonları 5,8-dibromo-2-metoksi-1,4-naftakinon (**26**) bileşiğinde olduğu gibi bir AB sistemi vermişlerdir. H_6 protonuna ait AB sisteminin A kısmı δ 7.78' de ($J= 8.8$ Hz) rezonans olurken H_7 protonuna ait olan AB sisteminin B kısmı δ 7.75' de ($J= 8.8$ Hz) rezonans olmuştur. H_3 protonuna ait singlet δ 6.16' da görülmektedir. Etoksit grubuna ait CH_2 protonları beklendiği gibi δ 4.10' da bir kvartet vermiştir. Yine etoksit grubuna ait CH_3 protonlarına ait triplet sinyal ise δ 1.56' da görülmektedir.



Şekil 4.7. 5,8-Dibromo-2-etoksinaftalin-1,4-dion'un (**26**) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

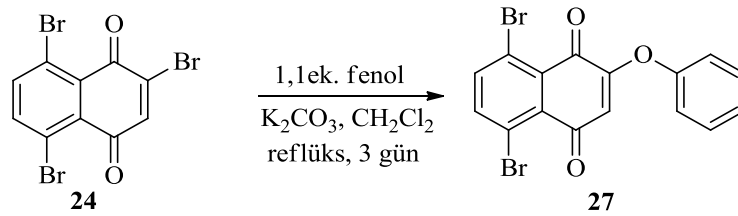
Bileşiğin **26** ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 4.8) 2 adet karbonil sinyali, 8 adet aromatik karbon sinyali ve 2 adet alifatik karbon sinyali olmak üzere toplam 12 adet sinyalden oluşmaktadır ve yapı ile uyum içerisindedir. Bu sinyaller sırasıyla δ 182.1, 178.2, 158.8, 140.9, 140.0, 131.6, 131.2, 122.2, 121.2, 110.1, 65.1 ve 13.9' de rezonans olmuştur.



Şekil 4.8. 5,8-Dibromo-2-etoksinaftalin-1,4-dion'un (26) ¹³C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)

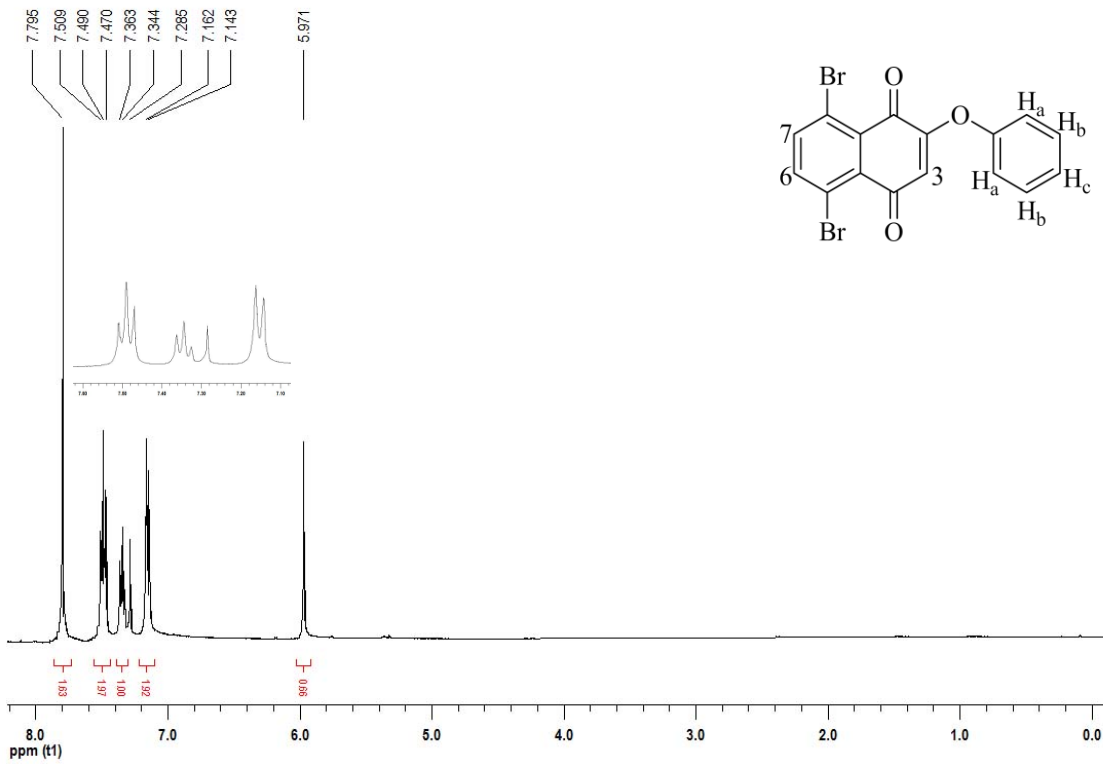
4.2.3. 5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion'un 27 Sentezi

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (24) bileşiğinin metilen klorür içerisinde fenol nükleofili ile reaksiyonu K₂CO₃ bazı varlığında reflüks sıcaklığında gerçekleştirildi. Reaksiyon 3 gün sonunda tamamlandı ve tek ürün halinde % 99 verimle 5,8-dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion (27) bileşiği elde edildi.



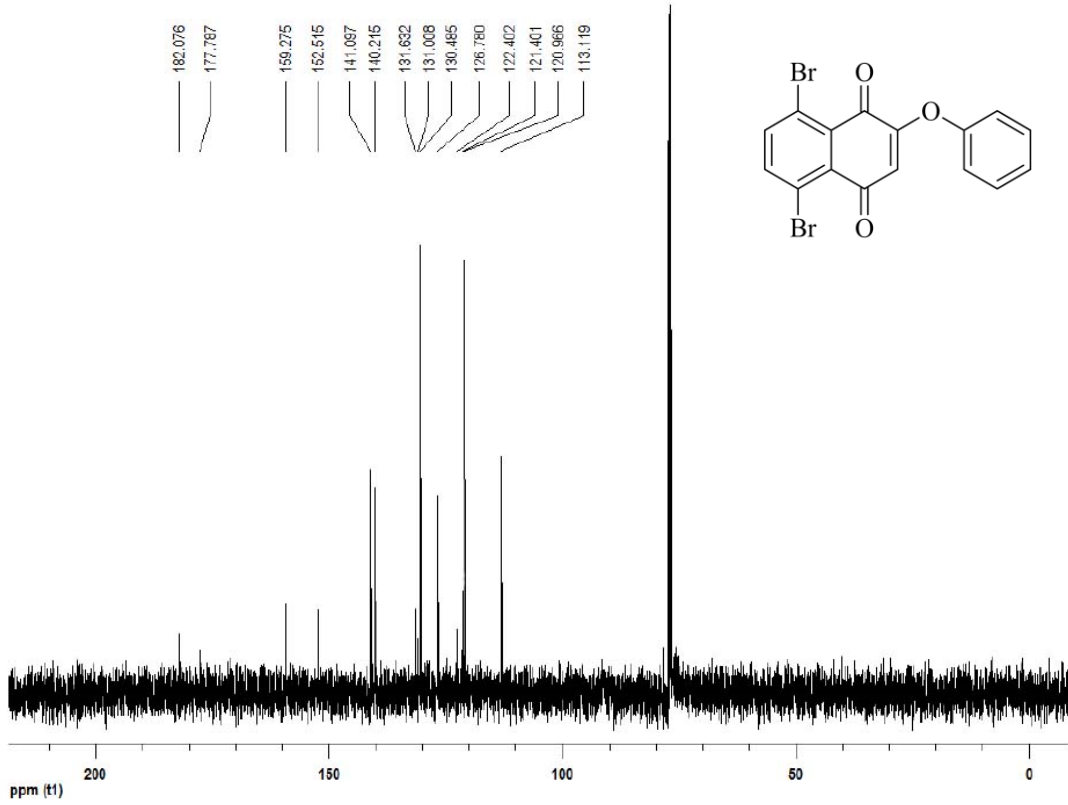
Şema 4.5. 5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion'un (27) sentezi

Bileşiğin **27** ^1H NMR (Şekil 4.9) incelemesi yapıyı doğrulamaktadır. Naftakinon çekirdeğindeki aromatik H_6 ve H_7 protonları δ 7.80' de singlet olarak rezonans olmuşlardır. Fenol grubuna ait aromatik protonlar beklendiği gibi üç pik grubu oluşturmuştur. Bu protonlardan H_b protonları aşağı alanda δ 7.49' da komşu H_a ve H_c protonlarının etkisiyle bir multiyet vermiştir. H_c protonu δ 7.35' de H_b protonlarının etkisiyle multiyet şeklinde rezonans olmuştur. H_a protonları ise beklendiği gibi yukarı alanda δ 7.15' de bir multiyet vermiştir.



Şekil 4.9. 5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion (**27**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

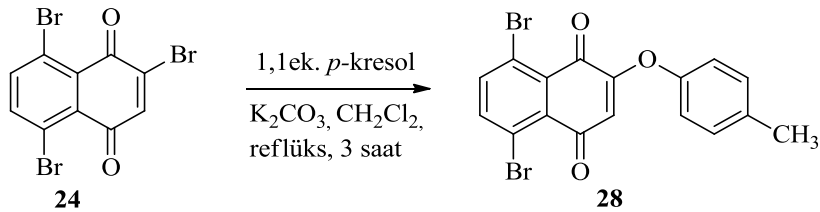
Bileşiğin **27** ^{13}C spekturumunda (Şekil 4.10) 2 adet karbonil piki, 12 adet aromatik karbon piki olmak üzere toplam 14 pik görülmekte olup spektrum yapı ile uyum içerisindedir.



Şekil 4.10. 5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion (27) bileşiminin ¹³C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)

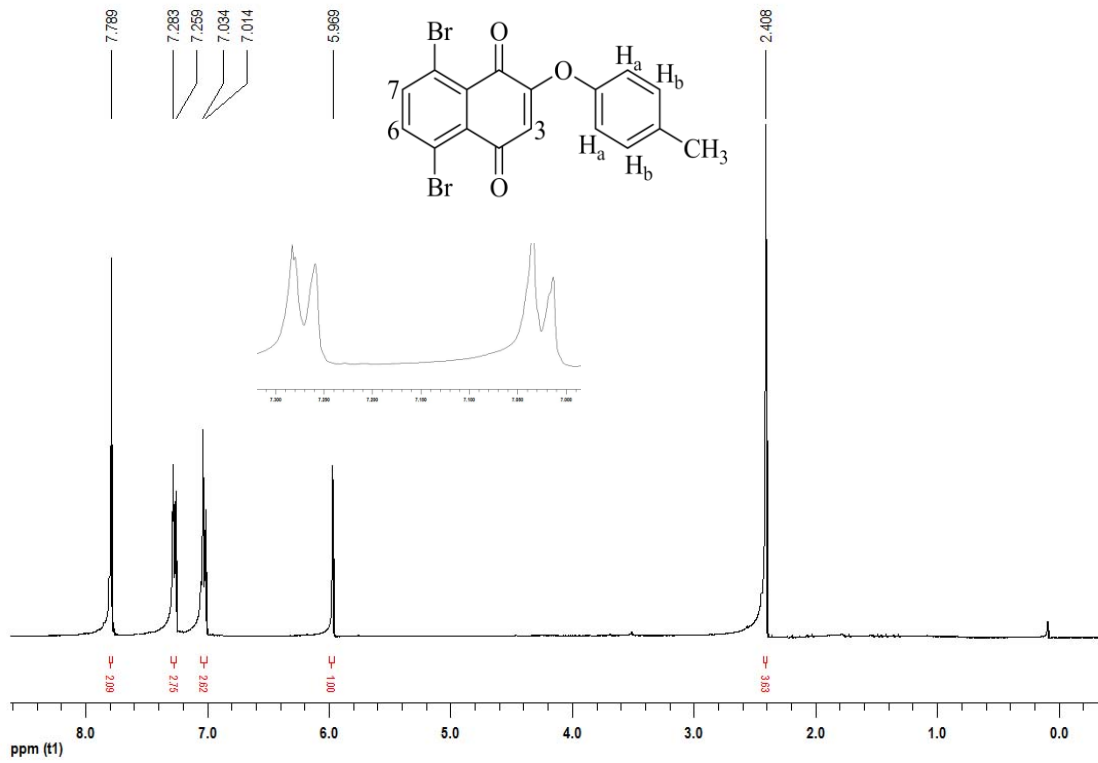
4.2.4 5,8-Dibromo-2-(*p*-tolioksi)naftalin-1,4-dion'un (28) sentezi

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (24) bileşiminin metilen klorür içerisinde *p*-kresol nükleofili ile reaksiyonu K₂CO₃ bazı varlığında reflüks sıcaklığında gerçekleştirildi. Reaksiyon 3 saat sonunda tamamlandı ve tek ürün halinde % 99 verim ile 5,8-dibromo-2-(*p*-tolioksi)naftalin-1,4-dion (28) bileşiği elde edildi.



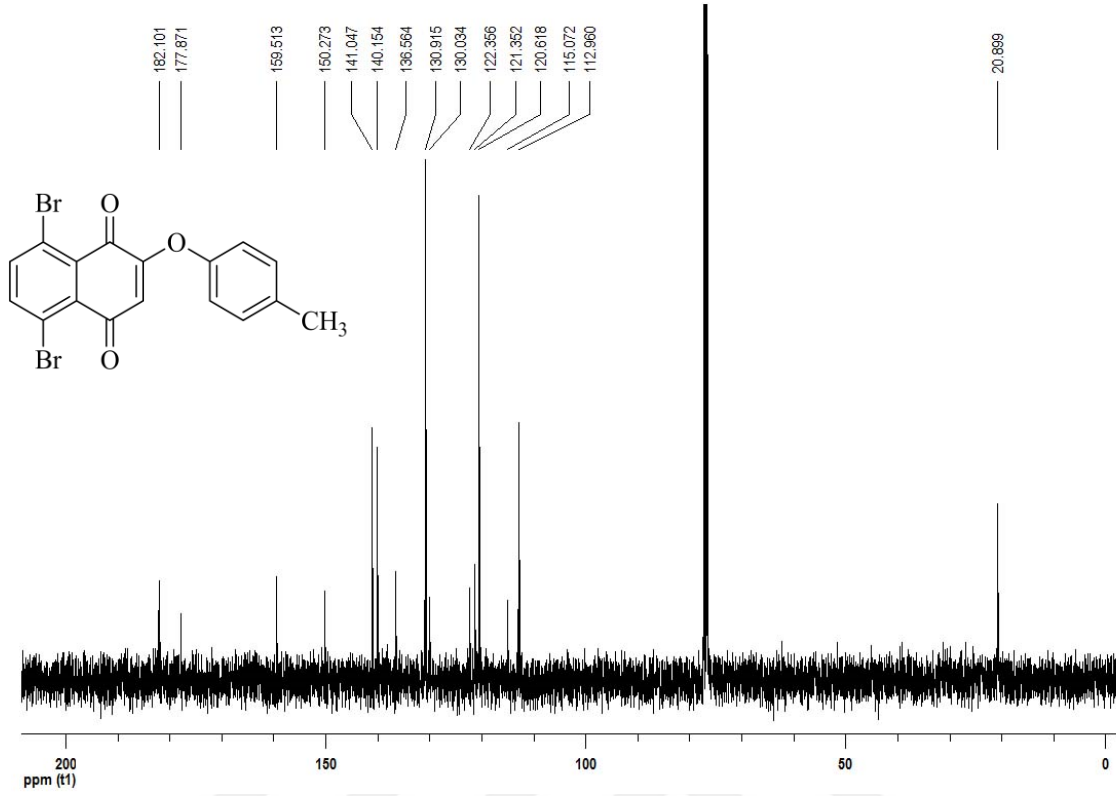
Şema 4.6. 5,8-Dibromo-2-(*p*-tolioksi)naftalin-1,4-dion'un (28) sentezi

Bileşğin **28** ^1H NMR'ı (Şekil 4.11) incelendiğinde naftakinon çekirdeğindeki aromatik H_6 ve H_7 protonları δ 7.79' da bir singlet vermiştir. Yine naftakinon halkasındaki H_3 protonu ise δ 5.97' de singlet olarak rezonans olmuştur. Fenil halkasındaki protonlar ise simetri nedeniyle bir AB sistemi vermiştir. AB sisteminin A kısmı (H_a) δ 7.27' da ($J_{a,b} = 8$ Hz) rezonans olurken, AB sisteminin B kısmı (H_b) ise δ 7.02' da ($J_{a,b} = 8$ Hz) rezonans olmuştur. Bileşikteki metil grubu ise δ 2.41' de singlet olarak rezonans olmuştur.



Şekil 4.11. 5,8-Dibromo-2-(*p*-tolioksi)naftalin-1,4-dion (**28**) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

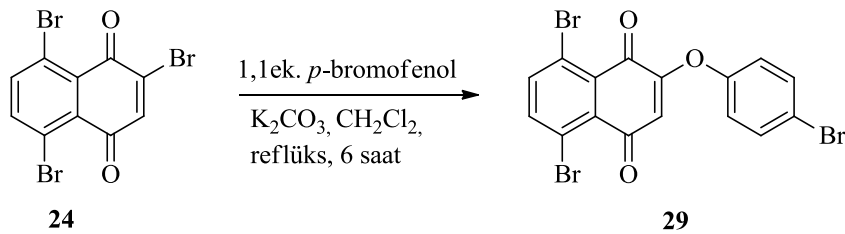
Bileşğın **28** ^{13}C spekturumunda (Şekil 4.12) görülen toplam 15 adet pik (2 adet karbonil piki, 12 adet aromatik karbon piki ve bir adet metil karbonuna ait pik) yapı ile uyum içerisindedir.



Şekil 4.12. 5,8-Dibromo-2-(*p*-tolioksi)naftalin-1,4-dion (**28**) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)

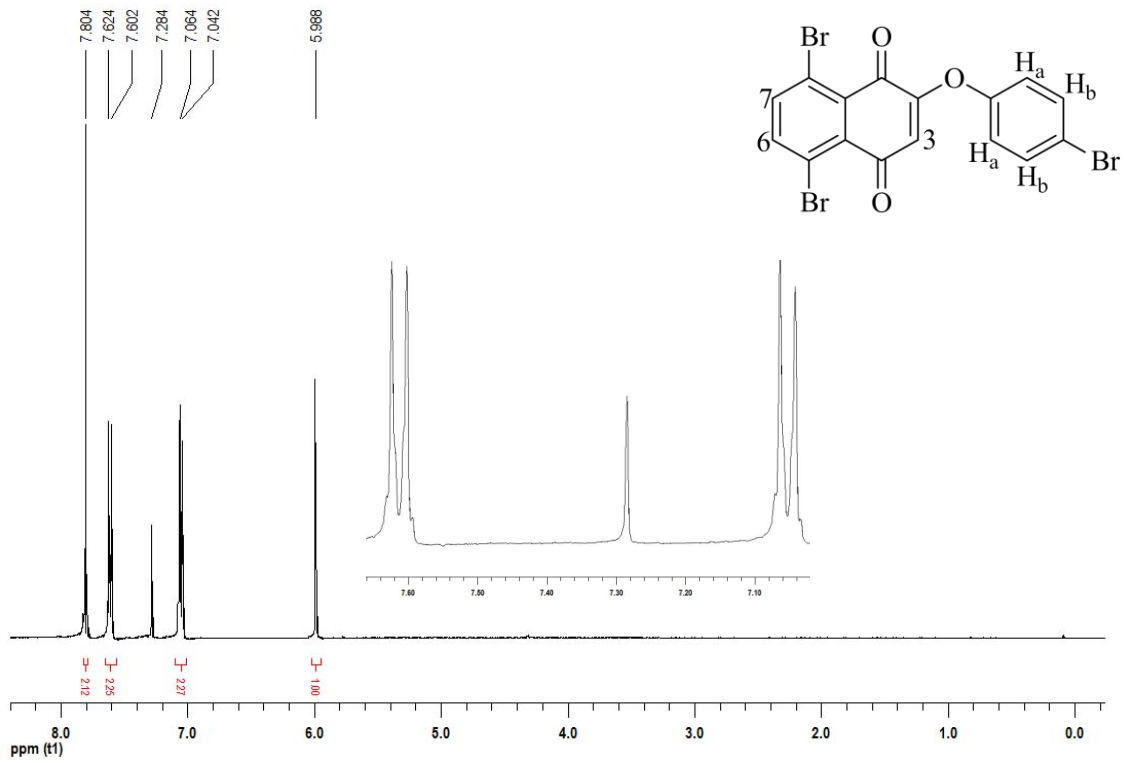
4.2.5. 5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion'un (**29**) Sentezi

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin metilen klorür içerisinde *p*-bromofenol nükleofili ile reaksiyonu K₂CO₃ bazı varlığında reflüks sıcaklığında gerçekleştirildi. Reaksiyon 6 saat sonunda tamamlandı ve tek ürün halinde % 75 verim ile 5,8-dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (**29**) bileşiği izole edildi.



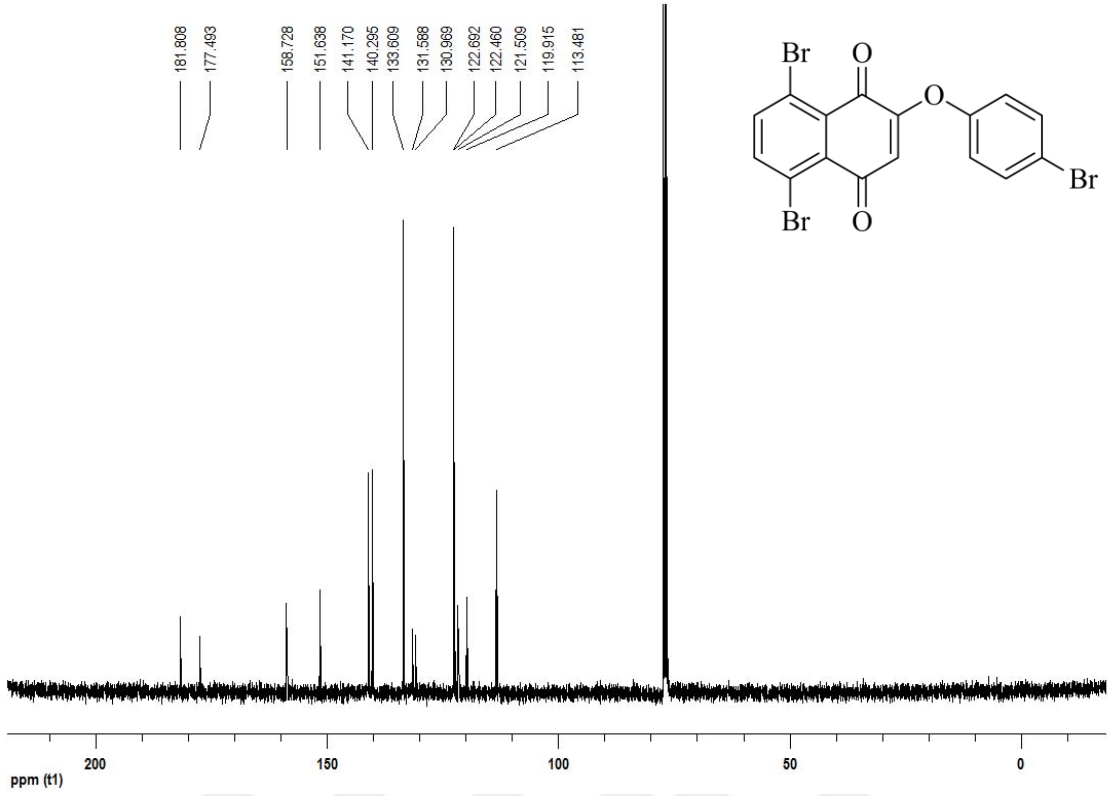
Şema 4.7. 5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion'un (**29**) sentezi

Bileşiğin **29** ^1H NMR' ı (Şekil 4.13) yapıyı doğrulamaktadır. Naftakinon çekirdeğindeki aromatik H_6 ve H_7 protonları δ 7.80' de bir singlet vermiştir. Bileşikteki H_3 protonu δ 5.99' da yine singlet olarak rezonans olmuştur. Fenil halkasındaki aromatik protonlar simetrisinin etkisiyle bir AB sistemi vermiştir. Fenil halkasındaki H_b protonları AB sisteminin A kısmını oluşturmuştur ve sinyal δ 7.61' de ($J_{a,b} = 8.8$ Hz) görülmektedir. Fenil halkasındaki H_a protonları ise δ 7.05' te ($J_{a,b} = 8.8$ Hz) AB sisteminin B kısmı olarak rezonans olmuştur.



Şekil 4.13. 5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (**29**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

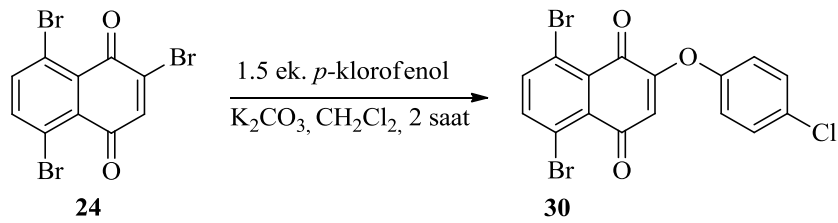
Bileşiğin **29** ^{13}C spektrumunda (Şekil 4.14) 2 adet karbonil piki, 12 adet aromatik karbon piki olmak üzere toplam 14 pik yapı ile uygunluğu görülmektedir.



Şekil 4.14. 5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (**29**) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)

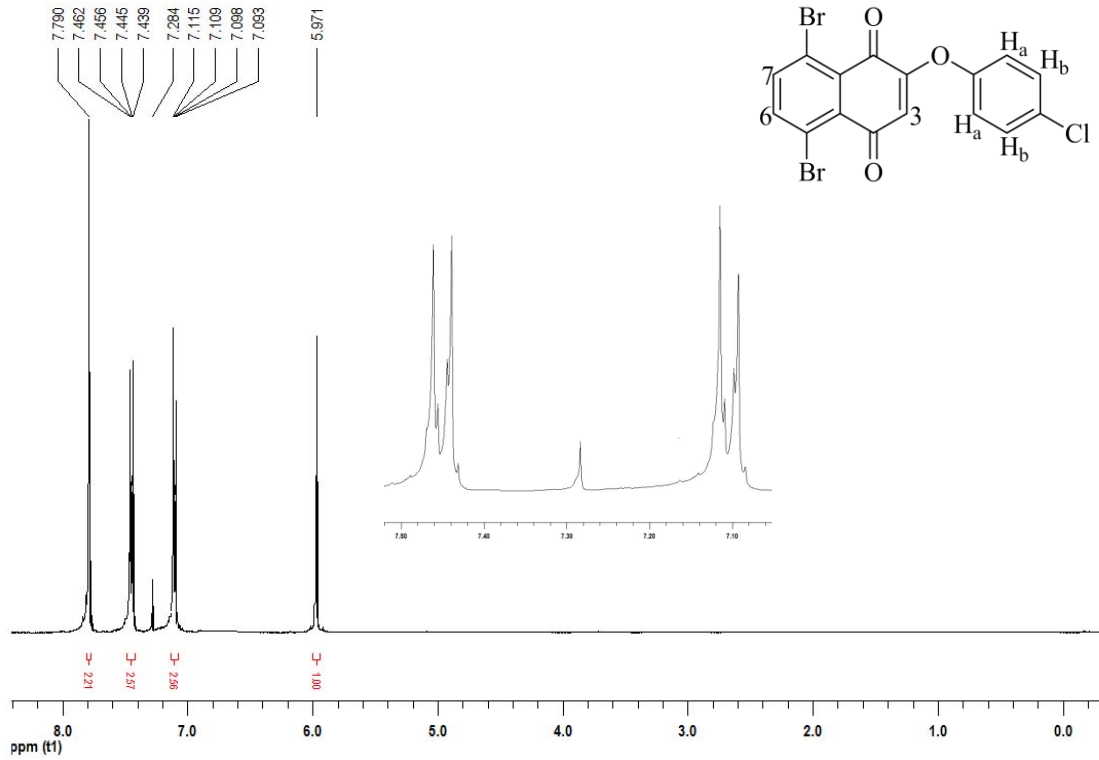
4.2.6. 5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion'un (**30**) Sentezi

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin metilen klorür içerisinde *p*-klorofenol nükleofili ile reaksiyonu K₂CO₃ bazı varlığında oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Reaksiyon 2 saat sonunda tek ürün halinde % 99 verim ile 5,8-dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion (**30**) bileşiği izole edildi.



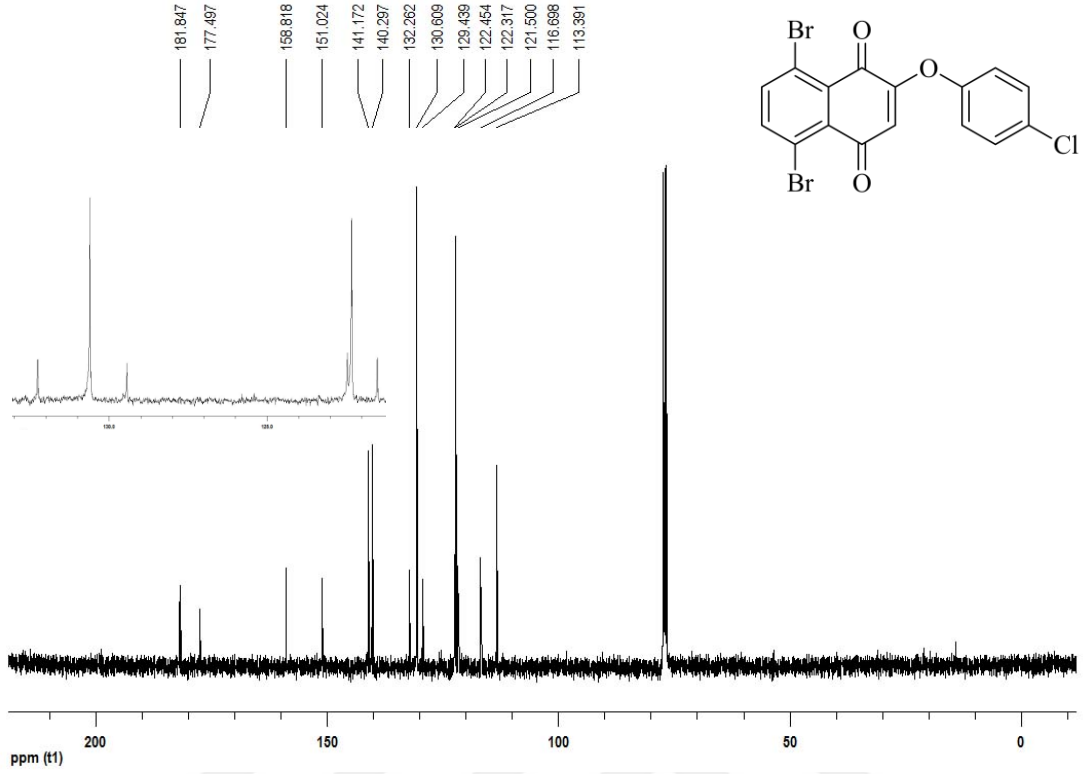
Şema 4.8. 5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion'un (**30**) sentezi

Bileşğin **30** ^1H NMR'ında (Şekil 4.15) görüldüğü gibi naftakinon çekirdeğindeki aromatik H_6 ve H_7 protonları bir singlet vermişlerdir. H_3 protonuna ait singlet δ 5.97' de görülmektedir. Fenil grubuna ait protonlar simetriden dolayı yine bir AB sistemi vermiştir. AB sisteminin A kısmını oluşturan H_b protonu δ 7.45' de ($J_{a,b} = 8.8$ Hz) rezonans olurken AB sisteminin B kısmını oluşturan H_a protonu ise δ 7.10' da ($J_{a,b} = 8.8$ Hz) rezonans olmuştur.



Şekil 4.15. 5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion (**30**) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

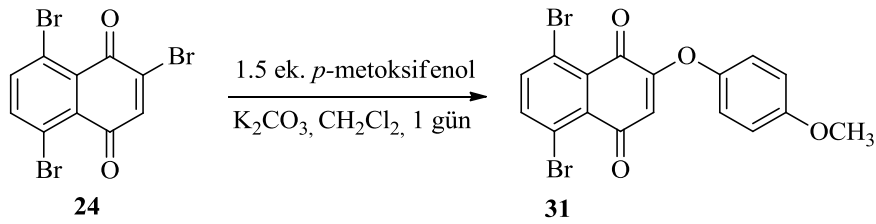
Bileşğın **30** ^{13}C spektrumu (Şekil 4.16) 2 adet karbonil piki ve 12 adet aromatik pik olmak üzere toplam 14 pikten ibaret olup yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.16. 5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion (**30**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

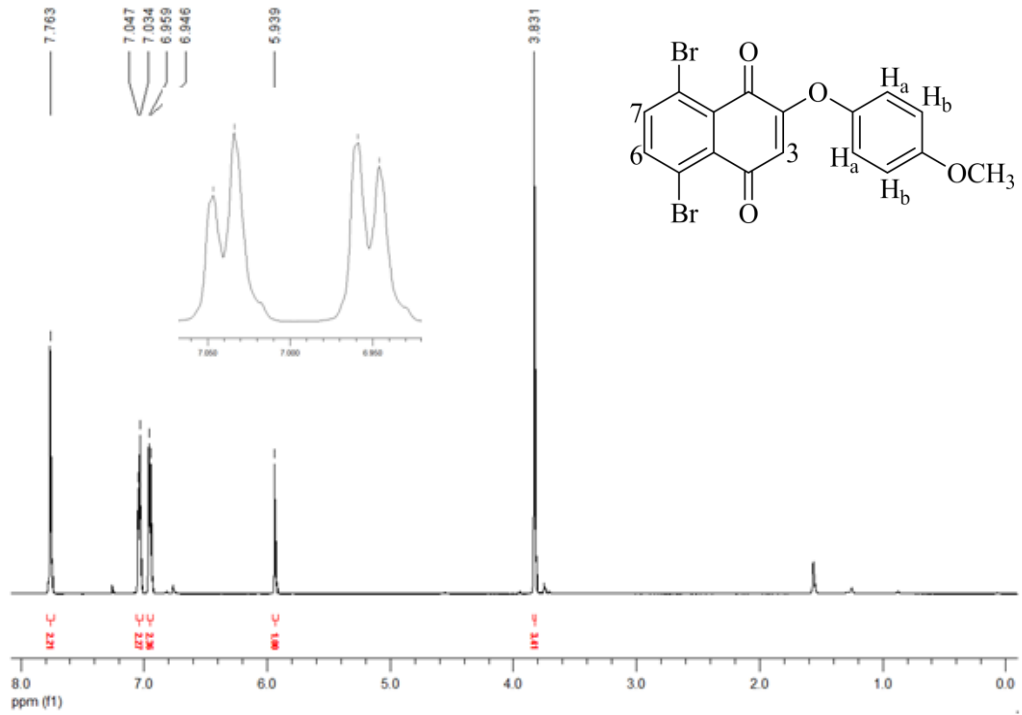
4.2.7. 5,8-Dibromo-2-(4-fenoksimetoksi)naftalin-1,4-dion'un (**31**) Sentezi

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin metilen klorür içerisinde *p*-metoksifenol nükleofili ile K_2CO_3 bazı varlığında oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyon 1 günde tamamlandı ve tek bir ürün oluşumu gözlemlendi. Yapılan spektroskopik incelemeler neticesinde % 90 izole verim ile elde edilen bileşiğin yapısının 5,8-dibromo-2-(4-metoksifenoksi)naftalin-1,4-dion (**31**) olduğu tespit edildi.



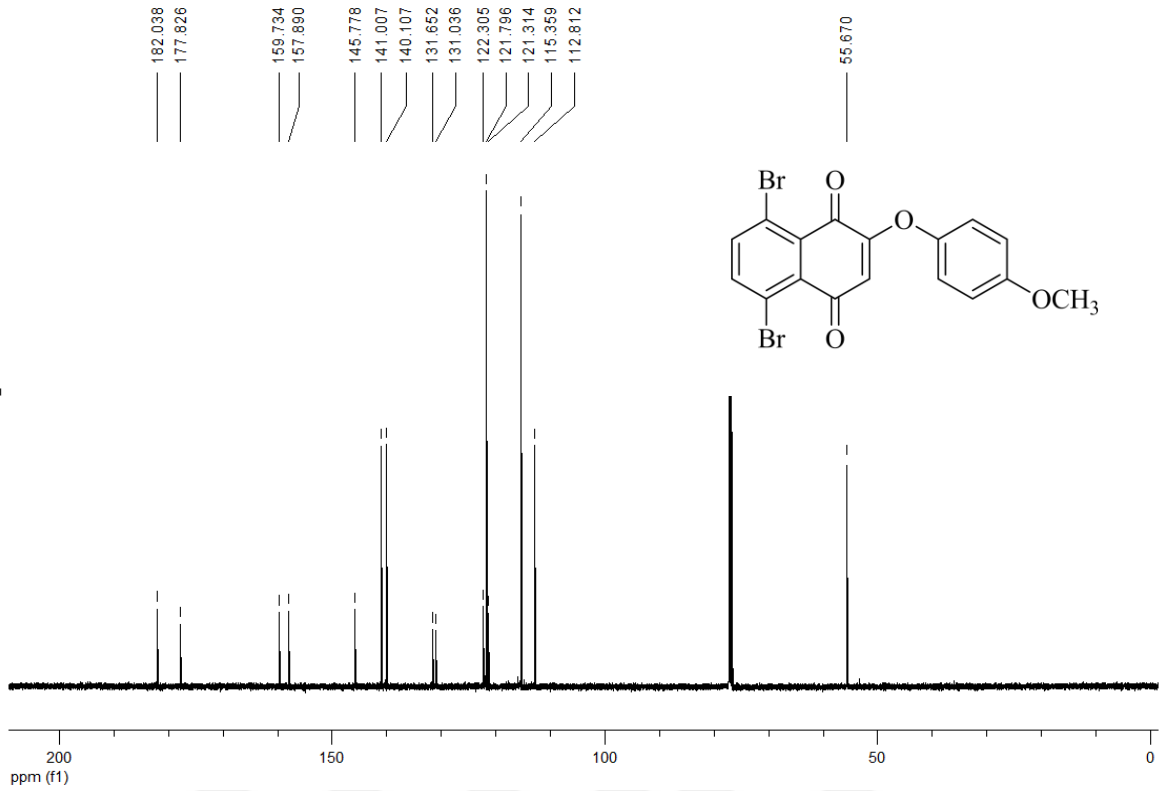
Şema 4.9. 5,8-Dibromo-2-(4-fenoksimetoksi)naftalin-1,4-dion'un (**31**) sentezi

Bileşiğin **31** ^1H NMR'ı (Şekil 4.17) incelendiğinde beklenildiği gibi H_6 ve H_7 protonları δ 7.76' da singlet olarak sinyal vermiştir. Fenolik halkada bulunan aromatik protonlar AB sistemi vermişlerdir. AB sisteminin A kısmını oluşturan proton δ 7.04' te dublet ($J_{a,b} = 8.8$ Hz) olarak pik vermektedir. AB sisteminin B kısmında rezonans olan protonlar δ 6.95' te ($J_{a,b} = 8.8$ Hz) sinyal vermiştir. H_3 protonu δ 5.93' te singlet vermiş. Yapıdaki metoksi protonları δ 3.83' te singlet olarak sinyal vermiştir.



Şekil 4.17. 5,8-Dibromo-2-(4-fenoksimetoksi)naftalin-1,4-dion (**31**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

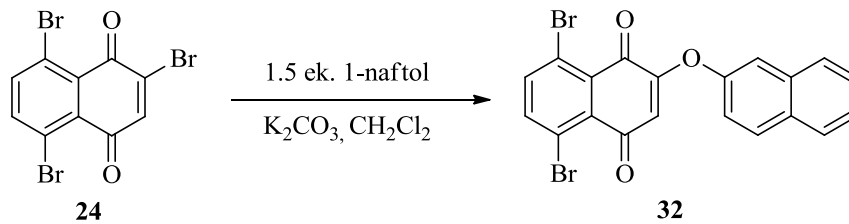
5,8-Dibromo-2-(4-metoksifenoksi) naftalin 1,4-dion (**31**) ^{13}C spekturumunda (Şekil 4.18) 2 adet karbonil karbonuna ait pik, 12 adet aromatik karbona ait pik, 1 adet OCH_3 karbonuna ait pik olmak üzere toplam 15 pik molekülün yapısı ile uyum içerisinde olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.18. 5,8-Dibromo-2-(4-fenoksimetoksi)naftalin-1,4-dion (**31**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

4.2.8. 5,8-Dibromo-2-(naftalin-2-oksi)naftalin-1,4-dion'un (**32**) Sentezi

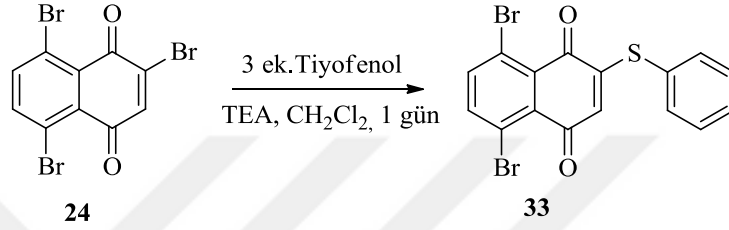
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin metilen klorür içerisinde 1-naftol nükleofili ile reaksiyonu K_2CO_3 bazı varlığında oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Reaksiyonun İTK incelemesinde ürün karışımında çok sayıda ürünün varlığı tespit edildi. Ayrıca ham ürünün ^1H NMR incelemesinde hedef bileşiğimiz olan 5,8-dibromo-2-(4naftilinoksil)naftalin-1,4-dion' un (**32**) varlığı tespit edildi. Fakat bu ürünün tüm kristallendirme ve saflaştırma çabaları sonuçsuz kalmıştır.



Şema 4.10. 5,8-Dibromo-2-(naftalin-2-oksi)naftalin-1,4-dion'un (**32**) sentezi

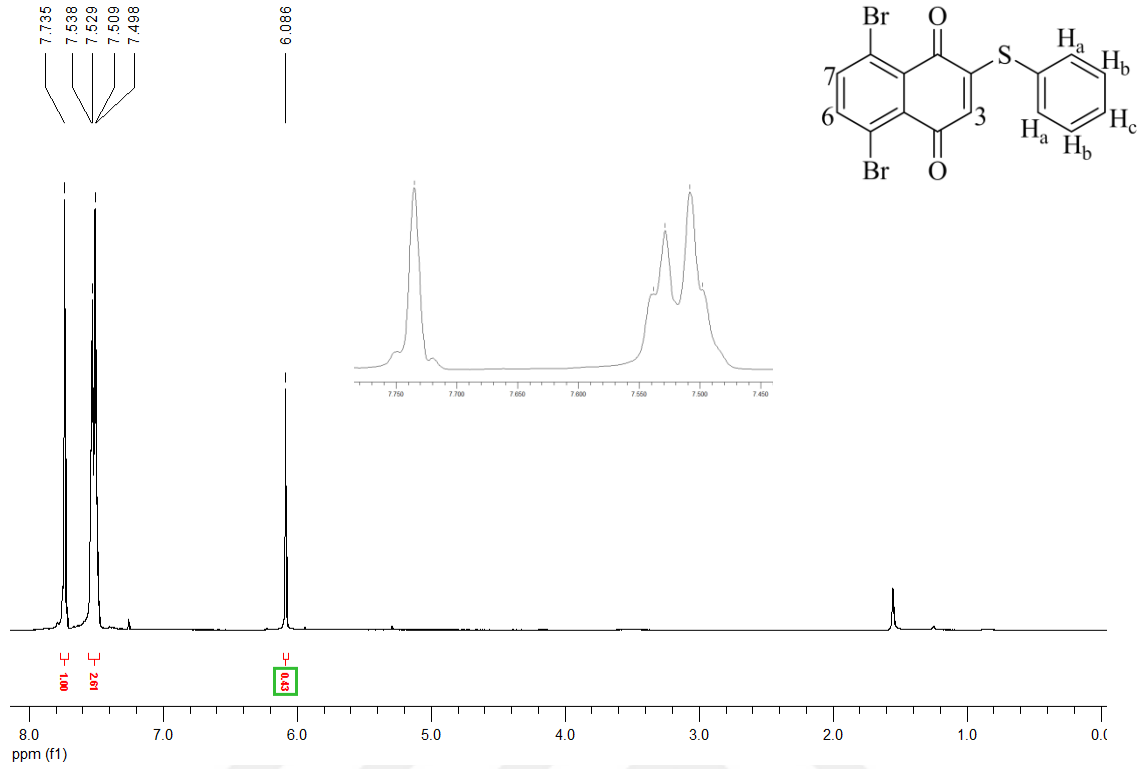
4.2.9. 5,8-Dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion'un (33) Sentezi

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşğinin metilen klorür çözücü içerisinde tiyofenol nükleofili ile reaksiyonu TEA bazı varlığında reflüks sıcaklığında 1 gün sonunda İTK ile kontrol edilen reaksiyon tek ürün olarak görüldü ekstraksiyon yapıp sulu faz ve organik faz ayrıldıktan sonra organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutulup % 98 verimle saf olarak 5,8-dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion (**33**) elde edildi.



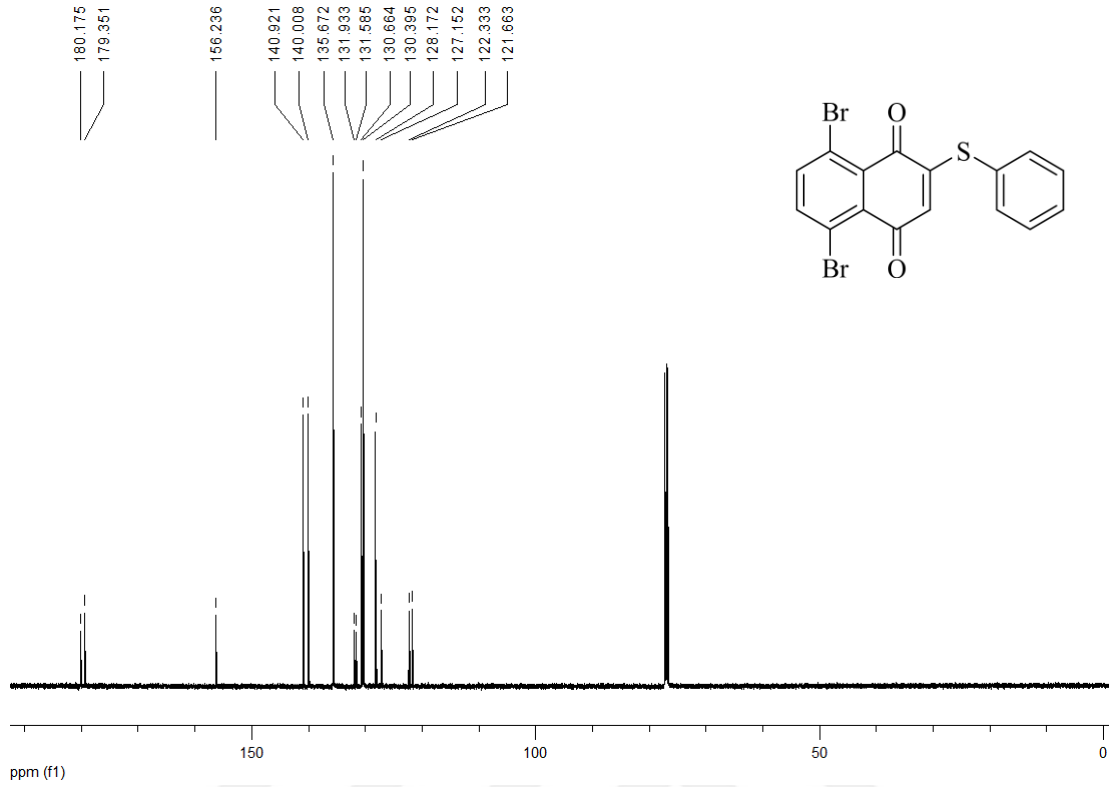
Şema 4.11. 5,8-Dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion'un (33) sentezi

Bileşğın **33** ¹H NMR'ı (Şekil 4.19) incelendiğinde beklenildiği gibi H₆ ve H₇ protonları δ 7.74' te singlet olarak sinyal vermiştir. Tiyofenol halkada bulunan aromatik protonlar δ 7.54-7.50 aralığında multipler sinyal vermektedir. H₃ protonu ise δ 6.08' de singlet olarak rezonans olmuştur.



Şekil 4.19. 5,8-Dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion (**33**) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

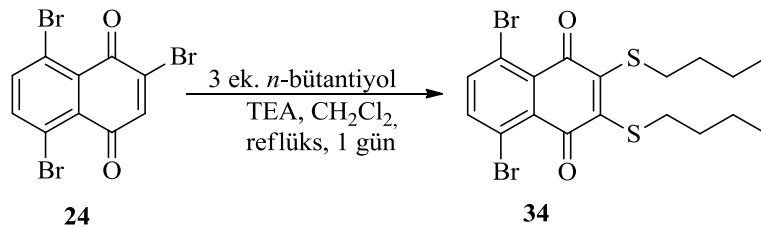
5,8-Dibromo-2-(feniltiyo) naftalin-1,4-dion (**33**) bileşiğinin ¹³C spekturumunda (Şekil 4.20) 2 adet karbonil karbonuna ait pik, 12 adet aromatik karbona ait pik olmak üzere toplam 14 pik molekülün yapısı ile uyum içerisinde olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.20. 5,8-Dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion (**33**) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)

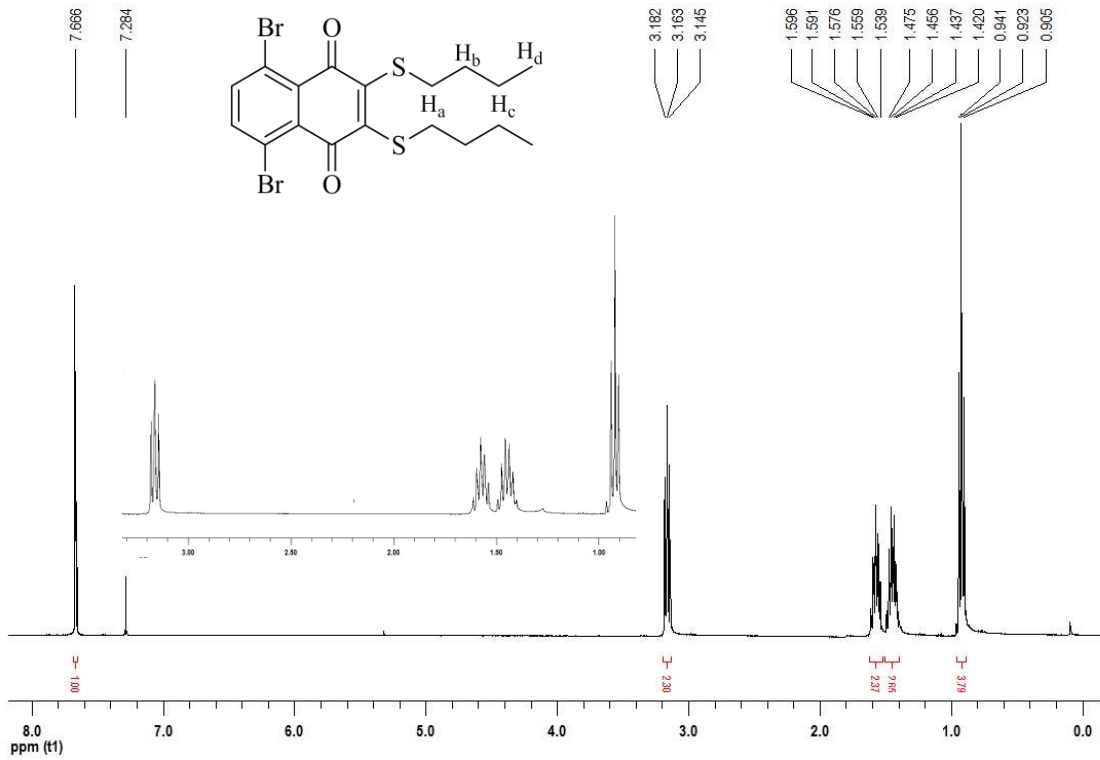
4.2.10. 5,8-Dibromo-2,3-bis(bütiltiyo)naftalin-1,4-dion'un (**34**) Sentezi

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin metilen klorür çözücü içerisinde *n*-bütantiyol nükleofili ile reaksiyonu TEA bazı varlığında reflüks sıcaklığında gerçekleştirildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi. 1 gün sonunda İTK ile kontrol edilen reaksiyon tek ürün olarak görüldü ekstraksiyon yapıp sulu faz ve organik faz ayrıldıktan sonra organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutulup % 99 verimle saf olarak 5,8-dibromo-2,3-bis(bütiltiyo)naftalin-1,4-dion (**34**) elde edildi.



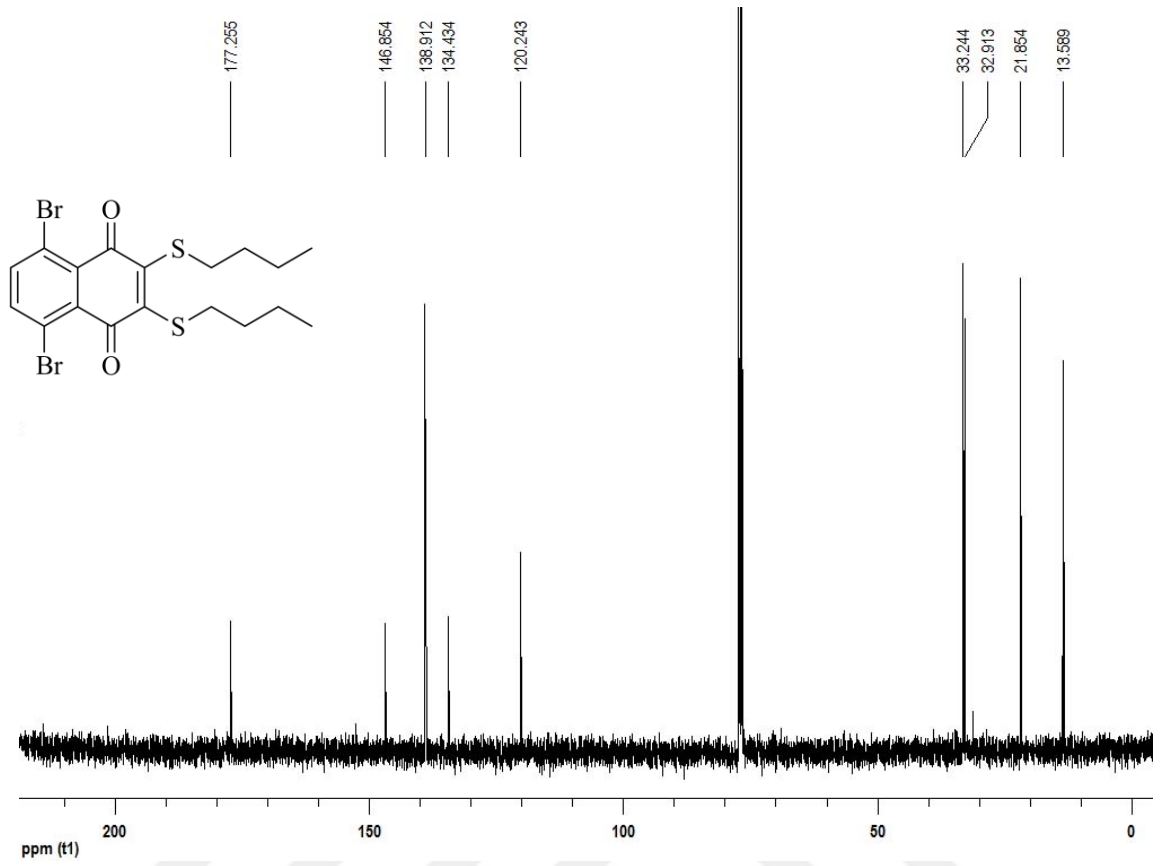
Şema 4.12. 5,8-Dibromo-2,3-bis(bütiltiyo)naftalin-1,4-dion'un (**34**) sentezi

Bileşiğin **34** ^1H NMR'ı (Şekil 4.21) incelendiğinde beklenildiği gibi H_6 ve H_7 protonları δ 7.66' da singlet olarak sinyal vermiştir. Kükürt atomuna komşu CH_2 protonları δ 3.16' da triplet olarak sinyal verirken diğer CH_2 protonları sırasıyla δ 1.57, δ 1.45' te multiplet olarak sinyal vermektedir. Yapıdaki CH_3 protonları δ 0.92' de triplet olarak rezonans olmaktadır.



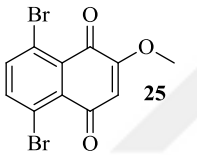
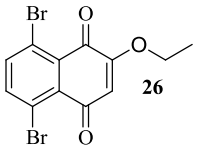
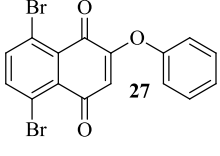
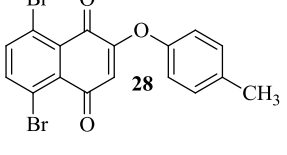
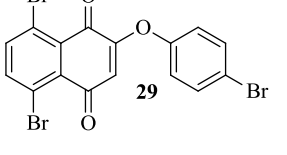
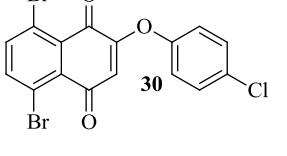
Şekil 4.21. 5,8-dibromo-2-bütiltiyol-1,4-naftakinon (**34**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

Bileşiğin **34** ^{13}C spektrumunda (Şekil 4.22) simetriden kaynaklanan 1 adet karbonil karbonuna ait pik, 4 adet aromatik karbon piki 4 adet *n*-bütantiyol' a ait karbon piki görülmektedir. Toplamda 9 karbon piki yapıyı doğrulamaktadır.

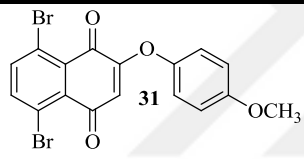
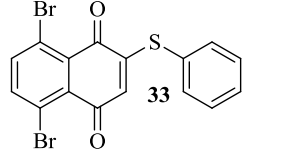
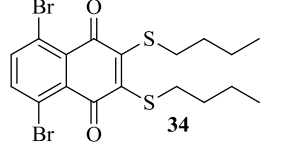


Şekil 4.22. 5,8-Dibromo-2-bütüliyo-1,4-naftakinon (**34**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

Çizelge 4.2. Sentezlenen bileşiklere ait NMR verileri

	Bileşiğin yapısı	¹ H NMR (δ)				¹³ C NMR (δ)		
		H ₆ ve H ₇	H ₃	Fenil halkasına ait protonlar	Alifatik protonlar	Karbonil karbonları	Aromatik ve Olefinik karbonlar	Alifatik karbonlar
1		7.79 (H _a) 7.76 (H _b)	6.19	---	3.92 (CH ₃)	181.9, 178.0	159.4, 141.0, 140.0, 131.6, 131.1, 122.2, 121.3, 109.7, 56.6.	56.6 (OCH ₃)
2		7.78 (H _a) 7.75 (H _b)	6.16	---	4.10 (CH ₂) 1.56 (CH ₃)	182.1, 178.2	158.8, 140.9, 140.0, 131.6, 131.2, 122.2, 121.2, 110.1	65.1 (CH ₂) 13.9 (CH ₃)
3		7.80	5.97	7.49 (H _a) 7.35 (H _b) 7.15 (H _c)	---	182.1, 177.8,	159.3, 152.5, 141.1, 140.2, 131.6, 130.5 (2C), 126.8, 122.4, 121.4, 121.0 (2C), 113.1.	---
4		7.79, 7.27	5.97	7.27 (H _a) 7.02 (H _b)	2.41 (CH ₃)	182.1, 177.9	159.5, 150.3, 141.1, 140.2, 136.6, 131.7, 131.1, 130.9 (2C), 130.0, 122.4, 121.4, 120.6 (2C), 115.1, 113.0	20.9 (CH ₃)
5		7.80	5.99	7.61 (H _a) 7.05 (H _b)	---	181.8, 177.5	158.7, 151.6, 141.2, 140.3, 133.6 (2C), 131.6, 131.0, 122.7 (2C), 122.5, 121.5, 119.9, 113.5	---
6		7.79	5.97	7.45 (H _a) 7.10 (H _b)	---	181.9, 177.5	158.8, 151.0, 141.2, 140.3, 132.3, 130.6 (2C), 129.4, 122.5, 122.3 (2C), 121.5, 116.7, 113.4	---

Çizelge 4.2. Sentezlenen bileşiklere ait NMR verileri (devamı)

Bileşiğin yapısı	¹ H NMR (δ)			¹³ C NMR (δ)			
	H ₆ ve H ₇	H ₃	Fenil halkasına ait protonlar	Alifatik protonlar	Karbonil karbonları	Aromatik ve Olefinik karbonlar	Alifatik karbonlar
7  <p>31</p>	7.76	5.94	7.04 (H _a) 6.95 (H _b)	3.83 (OCH ₃)	182.0, 177.8	159.7, 158.0, 145.8, 141.0, 140.1, 131.7, 131.0, 122.3, 121.8 (2C), 121.3, 115.4 (2C), 112.8	55.7 (OCH ₃)
8  <p>33</p>	7.74	6.08	7.54 - 7.50 (H _a , H _b ve H _c)	---	180.2, 179.4	156.2, 140.9, 140.0, 135.7 (2C), 131.9, 131.6, 130.7, 130.4 (2C), 128.2, 127.2, 122.3, 121.7	---
9  <p>34</p>	7.66			3.16 (CH ₂) 1.57 (CH ₂) 1.45 (CH ₂) 0.92 (CH ₃)	177.3	146.9 (2C), 138.9 (2C), 134.4 (2C), 120.2 (2C)	33.2 (CH ₂) (2C) 32.9 (CH ₂) (2C) 21.9 (CH ₂) (2C) 13.6 (CH ₃) (2C)

4.3. Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları

Sentezlenen bileşiklere yapılan antimikrobiyal testler sonucu (Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4) *P.vulgaris*, *B.subtilis*, *C.utilis*, *C.albicans*, *E.aerogenes*, *B.cereus*, *S.pyogenes*'nin üzerinde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Çizelge 4.3. Sentezlenen ürünlerin MİK değerleri

Bileşikler	R	MIC ($\mu\text{g mL}^{-1}$)						
		<i>C. Albicans</i>	<i>C. utilis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>B. cereus</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>S. pyogenes</i>
31	OC ₆ H ₄ OCH ₃	1000+	1000+	500	1000+	125	500	125
33	SC ₆ H ₅	1000+	125	125	1000+	125	500	1000+
34	SCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1000+	61.25	1000+	1000+	125	125	1000+
28	OC ₆ H ₄ CH ₃	1000+	125	500	1000+	61.25	250	1000+
29	OC ₆ H ₄ Br	1000+	500	250	1000+	1000+	1000+	1000+
30	O C ₆ H ₄ Cl	1000+	250	1000	125	1000+	1000+	1000+
25	OCH ₃	250	125	125	1000+	1000+	61.25	1000+
26	OCH ₂ CH ₃	500	1000+	1000+	1000+	61.25	1000+	500
27	OC ₆ H ₅	500	125	61.25	125	61.25	500	125

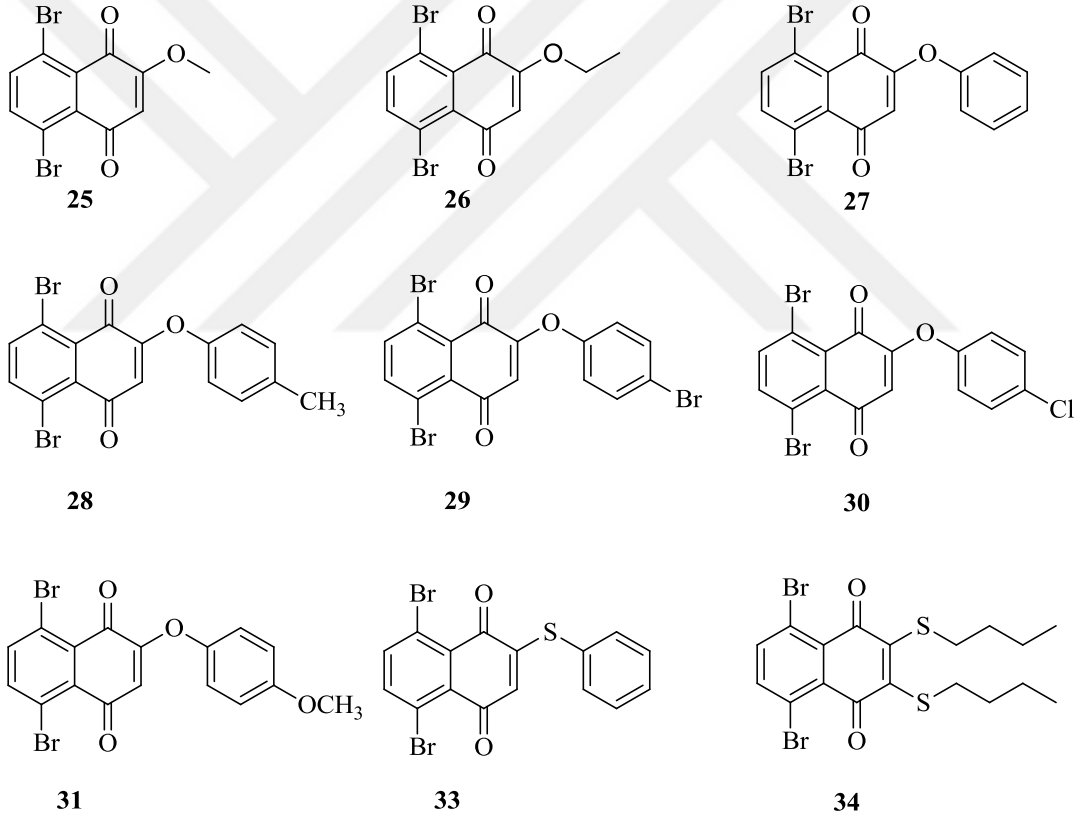
Çizelge 4.4. Sentezlenen ürünlerin 1 µg için ölçülen değerleri

Bileşikler	R	1 µg için çap (mm)						
		<i>C. albicans</i>	<i>C. utilis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>B. cereus</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>S. pyogenes</i>
31	OC ₆ H ₄ OCH ₃	7	3	5	-	7	7	7
33	SC ₆ H ₅	-	3	8	-	4	10	-
34	SCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	8	-	-	7	6	-
28	OC ₆ H ₄ CH ₃	7	3	5	-	14	7	9
29	O C ₆ H ₄ Br	-	4	3	-	5	9	-
30	O C ₆ H ₄ Cl	7	9	-	4	-	-	-
25	OCH ₃	3	5	5	-	-	7	-
26	OCH ₂ CH ₃	3	6	-	-	5	-	3
27	OC ₆ H ₅	5	6	7	6	7	5	6
DMSO	Negatif Kontrol	3	1	-	-	-	-	-
AMP	Pozitif Kontrol	≥20	≥20	≥20	≥20	≥20	≥20	≥20

AMP: AMPİSİLİN

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmanın ilk aşamasında yerdeğiştirme 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin O- ve S- nükleofilleriyle nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar K_2CO_3 veya TEA bazlarından birinin varlığında belirlenen sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonlar neticesinde 9 adet 2-süstitüe-1,4-naftakinon bileşiği saf olarak % 75-99 verimlerle elde edilmiştir (Şekil 5.1). 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**24**) bileşiğinin 1-naftol nükelofili ile gerçekleştirilen reaksiyonunda tüm denemelere rağmen seçilik sağlanamamış ve hedeflenen ürünün saf olarak eldesi mümkün olmamıştır.



Şekil 5.1. Sentezlenen 2-O ve 2-S-süstitüe-1,4-naftakinon bileşikleri

Çalışmanın ikinci aşamasında yerdeğiştirme reaksiyonları sonucunda elde edilen ürünlerin antimikrobiyal testleri gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla seçilen organizmalar *P.vulgaris*, *B.subtilis*, *C.utilis*, *C.albicans*, *E.aerogenes*, *B.cereus*, *S.pyogenes*' tir. Çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan maddelerin maya ve bakteriler üzerinde etkileri

incelenmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar tüm bileşiklerin kullanılan tüm organizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Yüksek biyolojik aktivite sahip olmaları nedeniyle ileriye dönük ilgi çeken bir konu olacaktır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar (**25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33** ve **34**) bileşiklerinin antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan organizmalar üzerinde bakteriyosidal değil bakteriyostatik etkisi olduğu tespit edilmiştir. MIC değerleri agar spot yöntemi ile belirlenmiştir. *E.aerogenes* organizmasına sadece **27** ve **30** bileşikleri antimikrobiyal etki göstermiştir. Hedeflenen bileşikler arasında en yüksek etkileri **34** 61.25 µg/mL MIC değerine karşı *C.utilis*, **27** 61.25 µg/mL MIC değerine karşı *B.subtilis* e, **28, 26, 27** 61.25 µg/mL MIC değerine karşı *B.cereus*, **25** 61.25 µg/mL MIC değerine karşı *P.vulgaris* üzerinde sergilemiştir.

Sentezlenen bu bileşiklerin testi gerçekleştirilmiş mikroorganizmalar dışında test edilmeye açıktır ve bu bileşikler diğer mikroorganizmalar üzerinde yüksek etki gösterme potansiyeline sahip bileşiklerdir.

KAYNAKLAR

- Anonim, 2015. Impatiens balsamina, https://en.wikipedia.org/wiki/Impatiens_balsamina
- Anonim, 2015. Anthracycline, <https://en.wikipedia.org/wiki/Anthracycline>
- Aeken, S.V., Deblander, J., Houwer, J.D., Mosselmans, T., Tehrani, K.A., Unexpected reaction of 2-amino-1,4-naphthoquinone with aldehydes: new synthesis of naphtho[2,1-d]oxazole compounds, *Tetrahedron*, 67, 512-517, (2011).
- Ambrogi, V., Artini, D., De Carneri, I., Castellino, S., Dradi, E., Logermann, W., Meinardi, G., Di Somma, M., Tosolini, G., Studies on the antibacterial and antifungal properties of 1,4-naphthoquinones, *Br. J. Pharmac.*, 40, 871-880, (1970).
- Anderson, J.B., Evolution of antifungal-drug resistance: mechanisms and pathogen fitness, *Nature Reviews Microbiology*, 3, 547-556, (2005).
- Biot, C., Bauer, H., Schirmer, R.H., Davioud-Charret, E., 2004. 5-Substituted tetrazoles as bioisosteres of carboxylic acids. Bioisosterism and mechanistic studies on glutathione reductase inhibitors as antimalarials, *J. Med. Chem.* 47, 5972-5983.
- Bolognesi, M.L., Lizzi, F., Perozzo, R., Brun, R., Cavalli, A., Synthesis of a small library of 2-phenoxy-1,4-naphthoquinone and 2-phenoxy-1,4-anthraquinone derivatives bearing anti-trypanosomal and anti-leishmanial activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 2272-2276, (2008).
- Çakmak, O., Berkil Akar, K., Kaplan, N., 2012. Functionalization of naphthalene: a novel synthetic route to brominated naphthoquinones, *Arkivoc*, vii, 274-281.
- Danies, A.M., Payne, R.J., Humphries, M.E., Abell, A.D., The Synthesis of Naturally Occurring Vitamin K and Vitamin K Analogues, *Current Organic Chemistry*, 7, 1-15, (2003).
- Emadi, A., Harwood, J.S., Kohanim, S., Stagliano, K.W., Regiocontrolled Synthesis of the Trimeric Quinone Framework of Conocurvone, *Organic Letters*, 4 (4), 521-524, (2001).
- Fujiwara, Y., Domingo, V., Seiple, I.B., Gianatassio, R., Bel, M.D., Baran, P.S., Practical C-H Functionalization of Quinones with Boronic Acids, *Journal of American Chemical Society*, 133, 3292-3295, (2011).
- Ganapaty, S., Thomas, P.S., Karagianis, G., Waterman, P.G., Brun, R., 2006. Antiprotozoal and cytotoxic naphthalene derivatives from *Diospyros assimilis*., *Phytochemistry*, 67, 1950-1956.
- Gershon, H., Shanks, L., Fungitoxicity of 1,4-naphthoquinones to *Candida albicans* and *Trichophyton menthagrophytes*, *Canadian Journal of Microbiology*, 21, 1317-1320, (1975).
- Hamdan, A.J., Sn(II) selective 2-Amino-1,4-Naphthoquinone Derived poly(vinyl chloride) Membrane Sensors, *International Journal of Electrochemical Science*, 5, 215-231, (2010).
- Hodnett, E.M., Wongwiechintana, C., Dunn III, W.J., Marrs, P., Substituted 1,4-Naphthoquinones vs. the Ascitic Sarcoma 180 of Mice, *J. Med. Chem.*, 26, 570-574, (1983).
- Hook, I., Mills, C., Sheridan, H., 2014. Bioactive Naphthoquinones from Higher Plants, *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier, 119-160.

- Huskinson, B.T., 2014. Novel Chemistries and Materials for Grid-Scale Energy Storage: Quinones and Halogen Catalysis. Doctoral dissertation, Harvard University.
- Ibis, C., Tuyun, A.F., Bahar, H., Şahinler Ayla, S., Stasevych, M.V., Musyanovych, R., Ya., Komarovska-Porokhnyavets, O., 2014. Nucleophilic substitution reactions of 1,4-naphthoquinone and biologic properties of novel S-, S,S-, N-, and N,S-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives, *Med. Chem. Res.*, 23, 2140-2149.
- Illos, R.A., Shamir, D., Shimon, L.J.W., Zilbermann, I., Bittner, S., *N*-Dansyl-carbazoloquinone; a chemical and electrochemical fluorescent switch, *Tetrahedron Lett.*, 47 (31), 5543-5546, (2006).
- Joachim, C., Gimzewski, J. K., *Molecular Machines and Motors*, ed. J.-P. Sauvage, Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, Editon edn., vol. 99, p. 307, (2001).
- Keyes, S.R., Loomis, R., DiGiovanna, M.P., Pritsos, C.A., Rockwell, S., Sartorelli, A.C., 1991. Cytotoxicity and DNA crosslinks produced by mitomycin analogs in aerobic and hypoxic EMT6 cells, *Cancer Commun.*, 3, 351.
- Kim, B.H., Yoo, J., Park, S-H., Jung, J-K., Cho, H., Chung, Y., 2006. Synthesis and Evaluation of Antitumor Activiyty of Novel 1,4-Naphthoquinone Derivatives (IV), *Arch Pharm Res*, 29 (2), 123-130.
- Kutyrev, A.A., Moskva, V.V., Nucleophilic reactions of quinones, *Russian Chemical Reviews*, 60, 1, 72-88, (1991).
- Liu, B., Ji, S.-J., Facile Synthesis of 2-Amino-1,4-naphthoquinones catalyzed by Molecular Iodine under Ultrasonic Irradiation, *Synthetic Communications*, 38, 1201-1211, (2008).
- Lopez Lopez, L.I., Nery Flores, S.D., Silva Belmares, S.Y., Sanenz Galindo, A., 2014. Naphthoquinones: Biological Properties and Synthesis of Lawsone and Derivatives- A Structured Review, *Vitae, Revista de la Facultad de Quimica Farmaceutica*, 21 (3), 248-258.
- Mahosza, M., Nizamov, S., Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen (VNS) in 1,4-naphthoquinone derivatives-competition between VNS and vinylic nucleophilic substitution (S_NV), *Tetrahedron*, 57, 9615-9621, (2001).
- Mantyla A., Garnier Rautio, J. T., Nevalainen, T., Vepsalainen, J., Koskinen, A., Croft, S.I., Jarvinen, T., 2004. Synthesis, in vitro evaluation, and antileishmanial activity of water-soluble prodrugs of buparvaquone, *J. Med. Chem.* 47, 188–195.
- McBride, T.J., Oleson, J.J., Woolf, D., 1966. The activity of streptonigrin against the Rauscher murine leukemia virus in vivo, *Cancer Res.*, 26A, 727.
- Paengsri, W., Baramée, A., Synthesis and Evaluation of Anti-tuberculosis and Anti-cancer Activities of Hydroxynaphthoquinone Derivatives, *Chiang Mai J. Sci.*, 40 (1), 70-76, (2013).
- Peara, S., Pattersonü, T.F., 2002. Antifungal resistance in pathogenic fungi., *Clin. Infect. Dis.*, 35, 1073-1080.
- Pinto, A.V., de Castro, S.L., 2009. The Trypanocidal activity of naphthoquinones: A review, *Molecules*, 14, 4570-4590.
- Reich, E., Goldbreg, I.H., Rabinowitz, M., 1962. Structure-Activity Correlations of Actinomycins and their Derivatives, *Nature*, 196, 743.
- Riffel, A., Medina, L.F., Stefani, V., Santos, R.C., Bizani, D., Brandelli, A., In vitro antimicrobial activity of a new series of 1,4-naphthoquinones, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, m 35, 811-818, (2002).

- Russkikh, V.V., Synthesis and efficiency of photolysis of methylated 2-dialkylamino- and 2-piperidino-1,4-naphthoquinones, *Russ. Chem. Bull.*, 41 (3), 555-561, (1992).
- Sayil, Ç., Kurban, S., Ibis, C., 2013. Synthesis and Characterization of Nitrogen and Sulfur Containing 1,4-Naphthoquinones, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 188(12), 1855-1867.
- Silva, T.M.S., Camara, C.A., Barbosa, T.P., Soares, A.Z., da Cunha, L.C., Pinto, A.C., Vargas, M.D., 2005. Molluscicidal activity of synthetic lapachol amino and hydrogenated derivatives, *Bioorg. Med. Chem.* 13, 193–196.
- Singh, W.M., Baurah, J.B., 2009. Synthesis of Mixed Aryl 2,3-Diarylsulphonyl-1,4-naphthoquinones, *Synthetic Communications*, 39, 1433-1442.
- Skattebo, L., Aukrust, I., Sandberg, M., 2011. Process for the preparation of vitamin K2, United States Patent Application Publication, US 2011/0207967 A1.
- Szymczak, A.M., Podsiadly, R., Podemska, K., Sokolowska, J., 2012. Dyes based on a 1,4-naphthoquinone skeleton as new type II photoinitiators for radical polymerisation, *Coloration Technology*, 129, 284-288.
- Tandon, V.K., Maurya, H.K., Mishra, N.N., Shukla, P.K., Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3130-3137, (2009).
- Tandon, V.K., Maurya, H.K., Tripathi, A., ShivaKesva, G.B., Shukla, P.K., Srivastava, A., Panda, D., 2009. 2,3-Disubstituted-1,4-naphthoquinones, 12*H*-benzo[*b*]phenothiazine-6,11-diones and related compounds: synthesis and biological evaluation as potential antiproliferative and antifungal agents, *Eur. J. Med. Chem.* 44, 1086–1092.
- Tandon, V.K., Chhor, R.B., Singh, R.V., Rai, S., Yadav, D.B., Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1079-1083, (2004). **a**
- Tandon, V.K., Singh, R.V., Yadav, D.B., 2004. Synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antiviral, antifungal and anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 2901-2904, (2004). **b**
- Tandon, V.K., Maurya, H.K., 2010. Water-promoted unprecedented chemoselective nucleophilic substitution reactions of 1,4-quinones with oxygen nucleophiles in aqueous micelles, *Tetrahedron Letters*, 51, 3843-3847.
- Tandon, V.K., Kumar, S., 2013. Recent development on naphthoquinone derivatives and their therapeutic applications as anticancer agents, *Expert Opin. Ther. Patents*, 23 (9), 1087-1108.
- Tran, N-C., Le, M-T., Nguyen, D-N., Tran, T-D., 2009. Synthesis and Biological Evaluation of Halogen Substituted 1,4-Naphthoquinones as Potent Antifungal Agents, *ECSOC-13*.
- Valente, C., Moreira, R., Guedes, R.C., Iley, J., Jaffar, M., Douglas, K.T., The 1,4-naphthoquinone scaffold in the design of cysteine protease inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 5340-5350, (2007).
- Verma, R.P., Anti-Cancer Activities of 1,4-Naphthoquinones: A QSAR Study, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 6, 489-499, (2006).

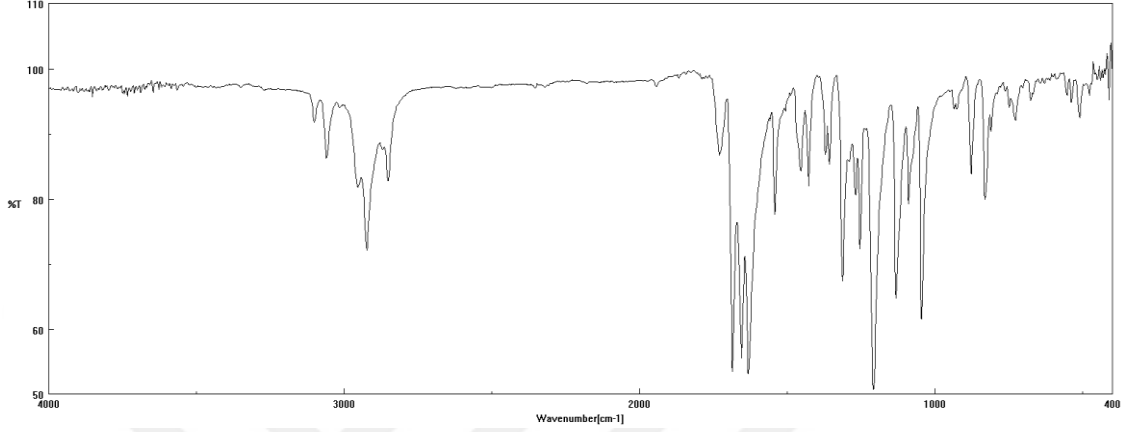
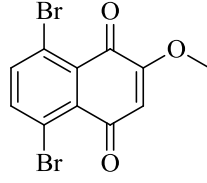
- Wang, M., Zhang, C., Sun, L-P., Ding, C., Zhang, A., 2014. Naphthoquinone-Directed C-H Annulation and C_{sp3}-H Bond Cleavage: One-Pot Synthesis of Tetracyclic Naphthoxazoles, *The Journal of Organic Chemistry*, 79, 4553-4560.
- Woo, S.b., Kim, D.Y., Enantioselective Michael addition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones to nitroalkenes catalyzed by binaphthyl-derived organocatalysts, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 8, 699-704, (2012).
- Zhang, G., 2012. Phytochemical Research on Two *Acistocladus* Species, Semi-Synthesis of Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids, and Structure Optimization of Antitumoral Naphthoquinones, *Doktora Tezi*, Würzburg Üniversitesi, China.



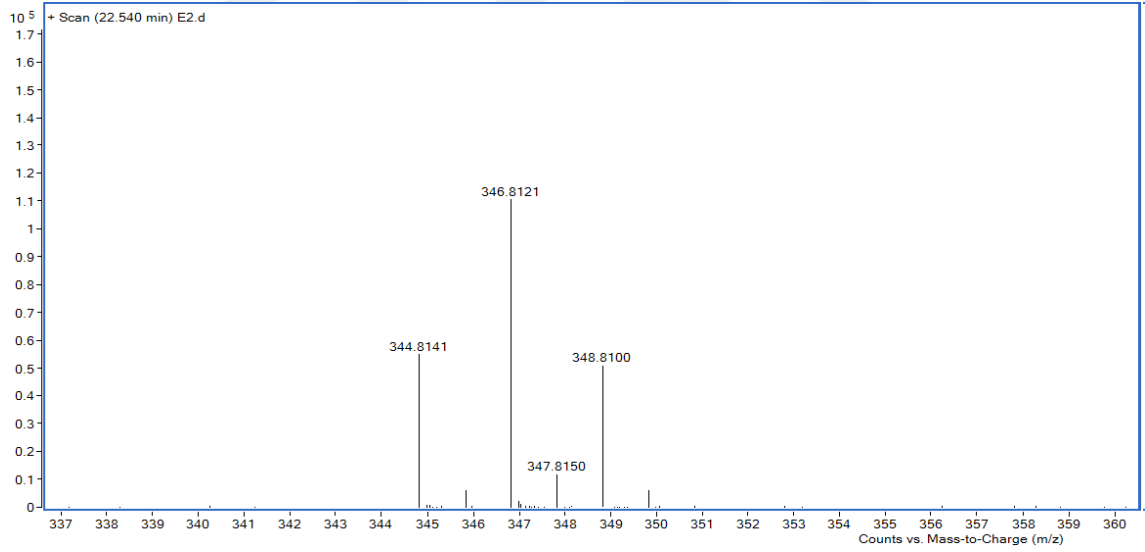


EKLER

SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN IR ve KÜTLE SPEKTRUMLARI

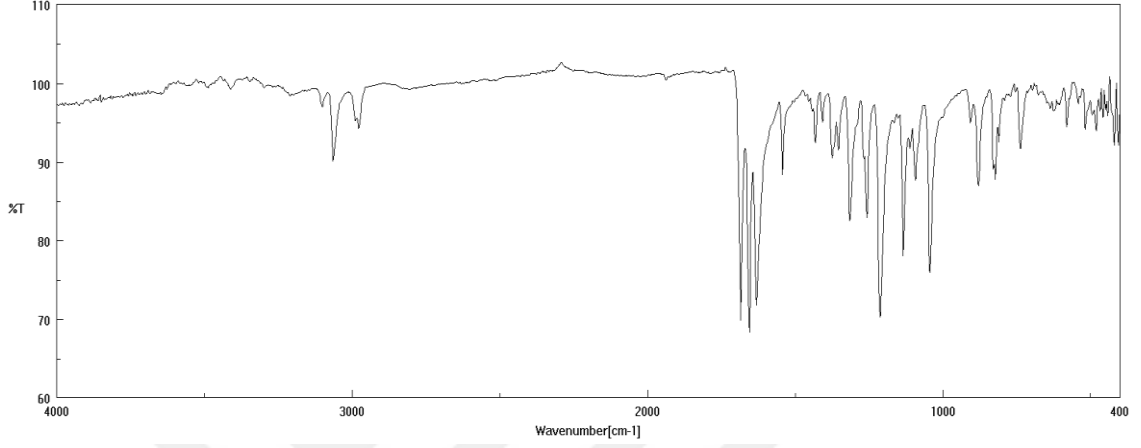
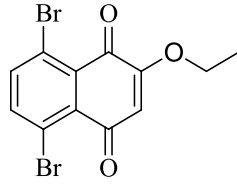


(a)

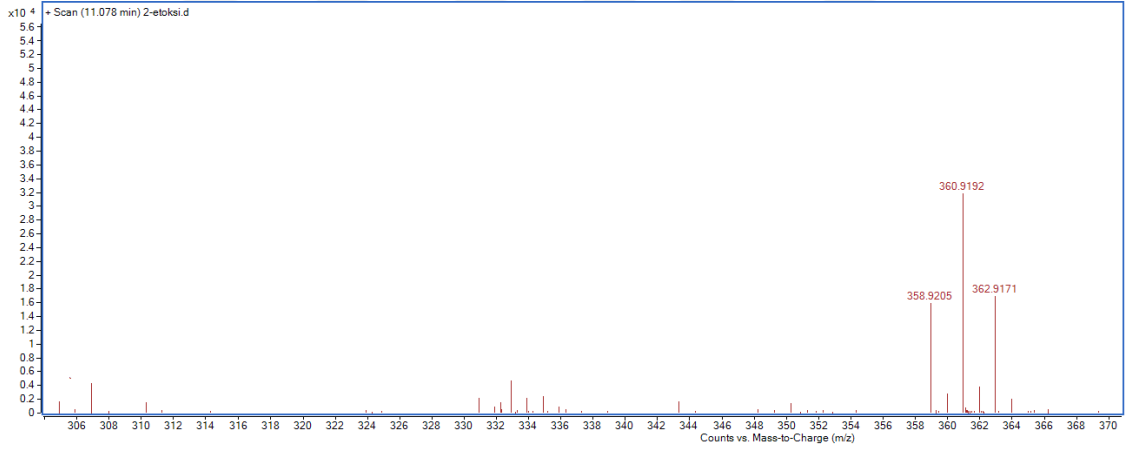


(b)

Şekil E.1. 5,8-Dibromo-2-metoksinaftalin-1,4-dion (**25**) bileşiğinin **a)** IR spektrumu, **b)** Kütle spektrumu

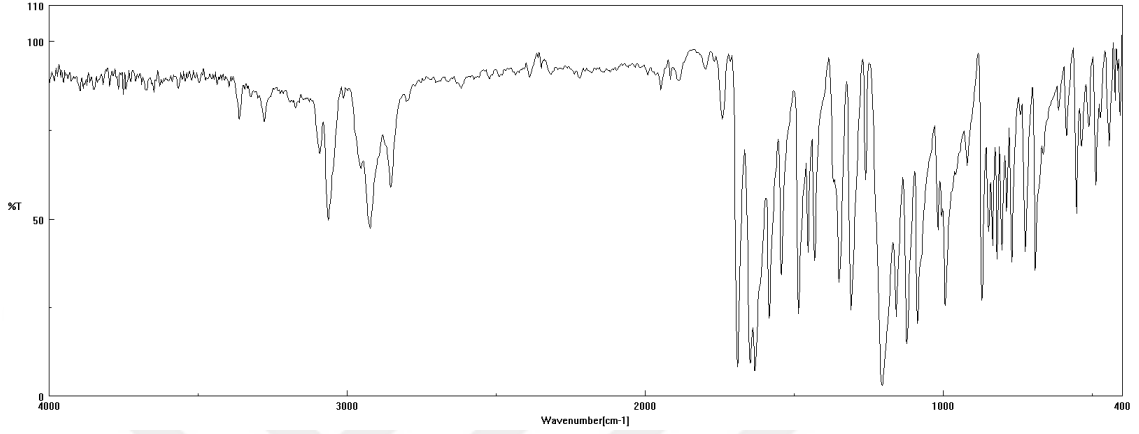
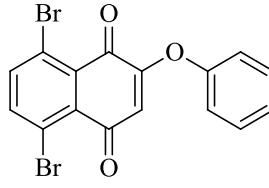


(a)

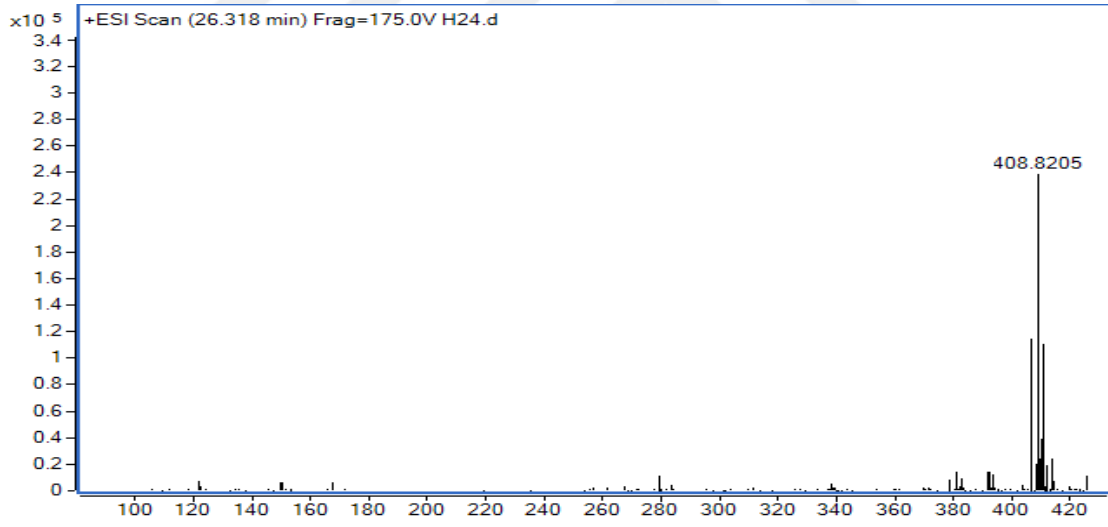


(b)

Şekil E.2. 5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon'un (26) bileşiğinin **a)** IR spektrumu, **b)** Kütle spektrumu

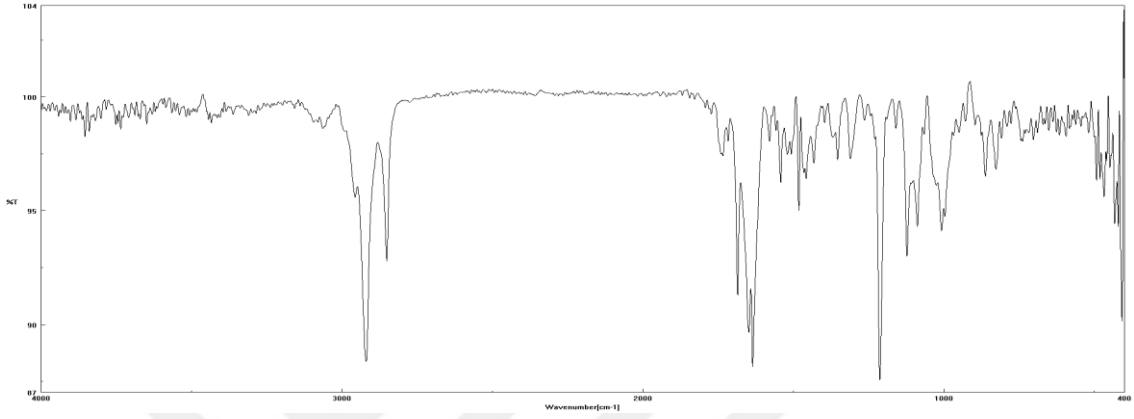
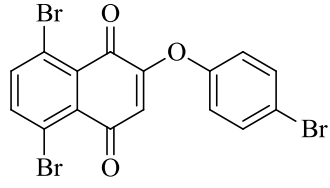


(a)

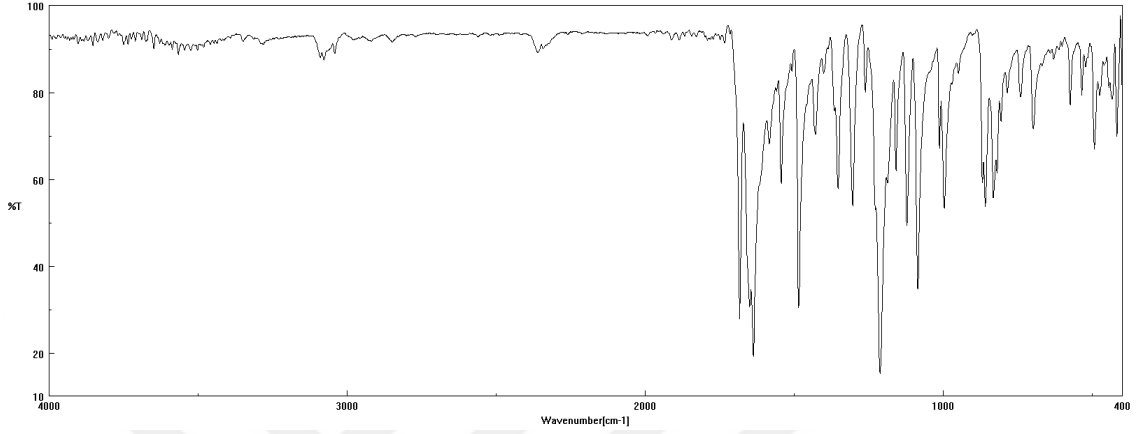
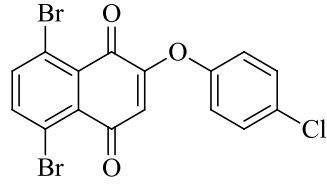


(b)

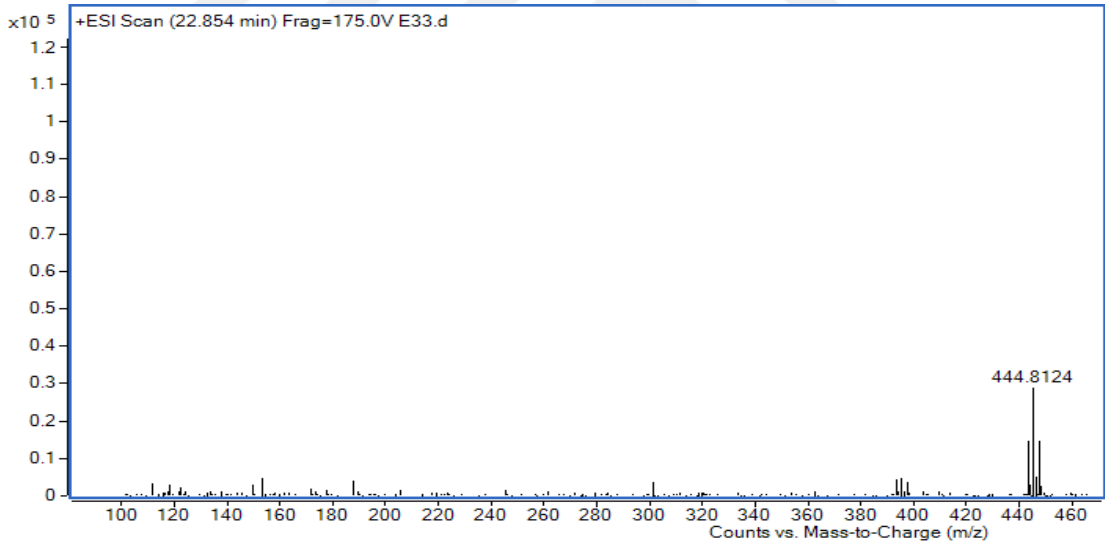
Şekil E.3. 5,8-Dibromo-2-fenoksinaftalin-1,4-dion (**27**) bileşiğinin **a)** IR spektrumu, **b)** Kütle spektrumu



Şekil E.5. 5,8-Dibromo-2-(4-bromofenoksi)naftalin-1,4-dion (29) bileşğinin IR spektrumu

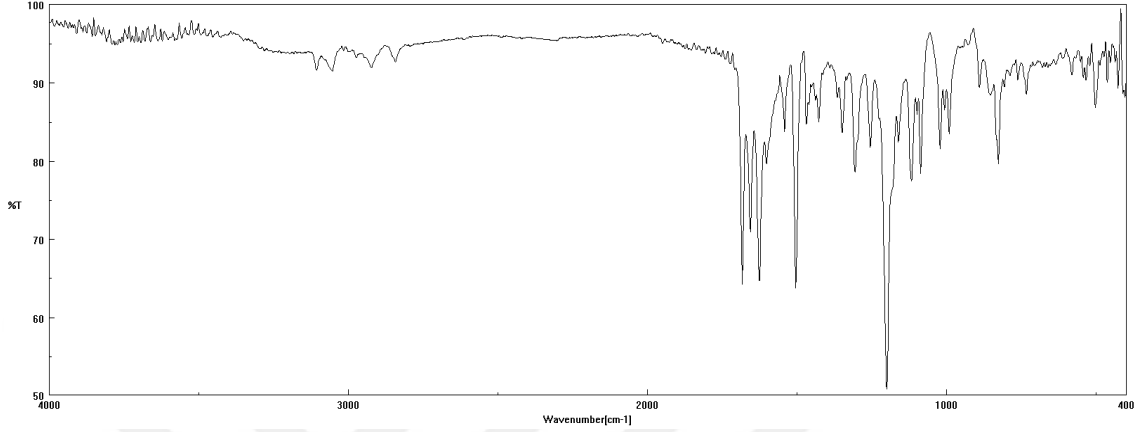
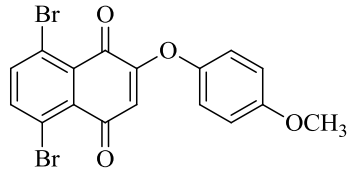


(a)

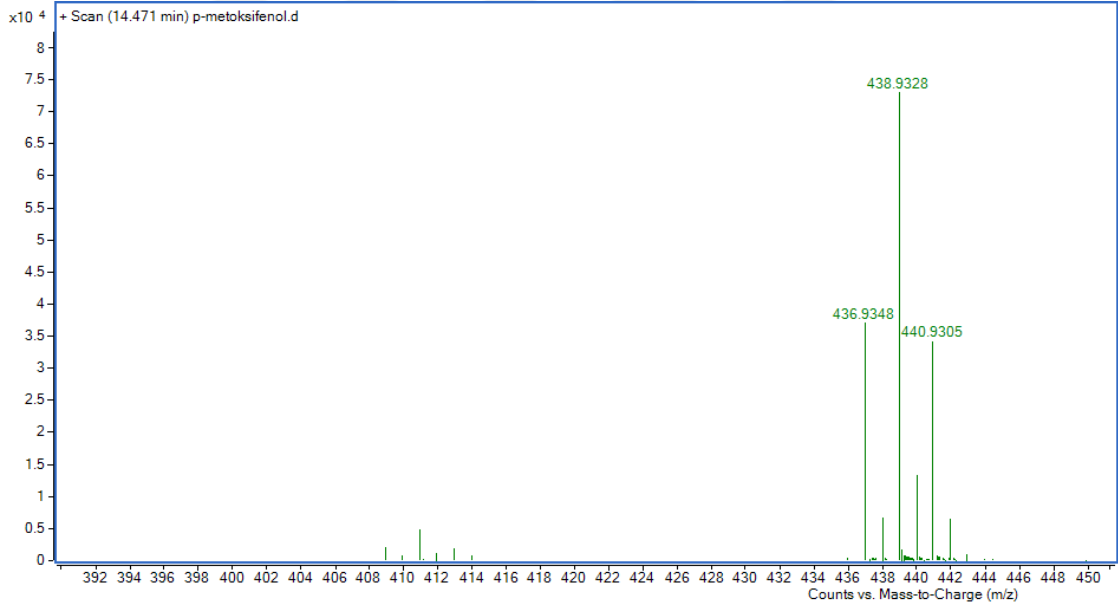


(b)

Şekil E.6. 5,8-Dibromo-2-(4-klorofenoksi)naftalin-1,4-dion (30) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu

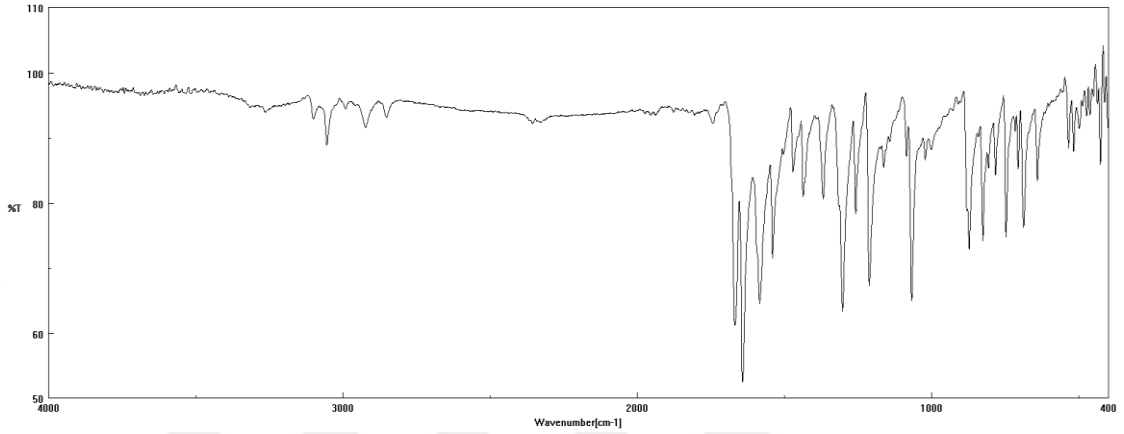
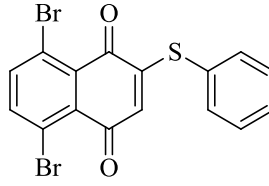


(a)

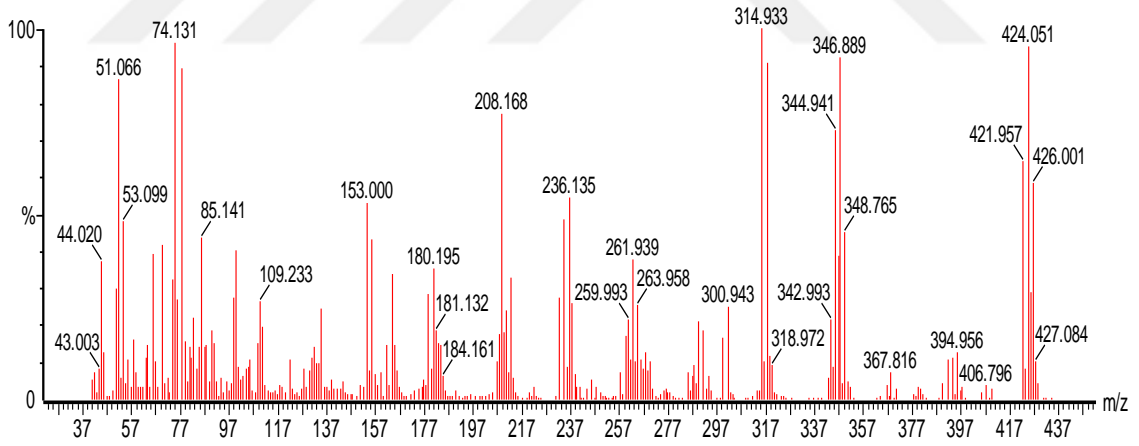


(b)

Şekil E.7. 5,8-Dibromo-2-(4-fenoksimetoksi)naftalin-1,4-dion (**31**) bileşiğinin **a)** IR spektrumu, **b)** Kütle spektrumu

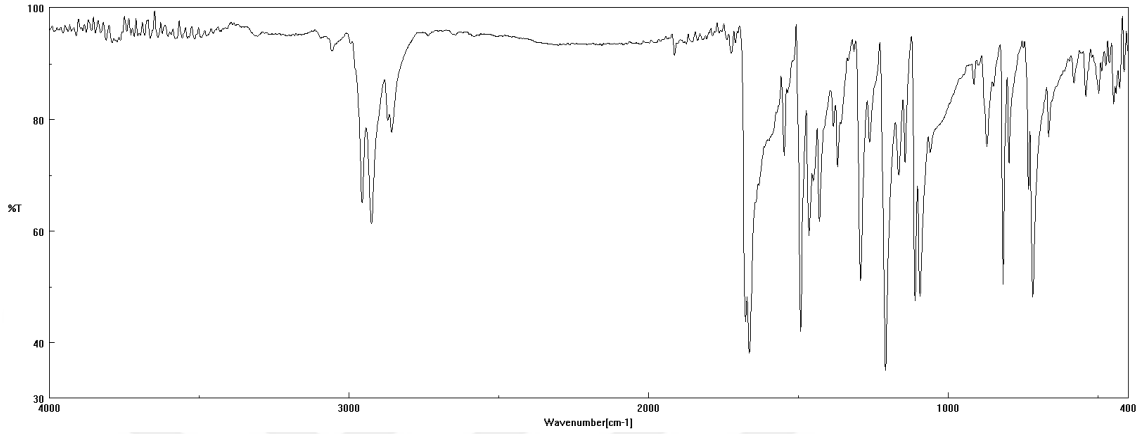
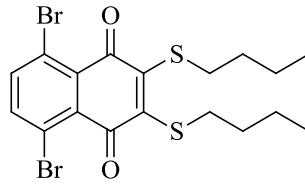


(a)

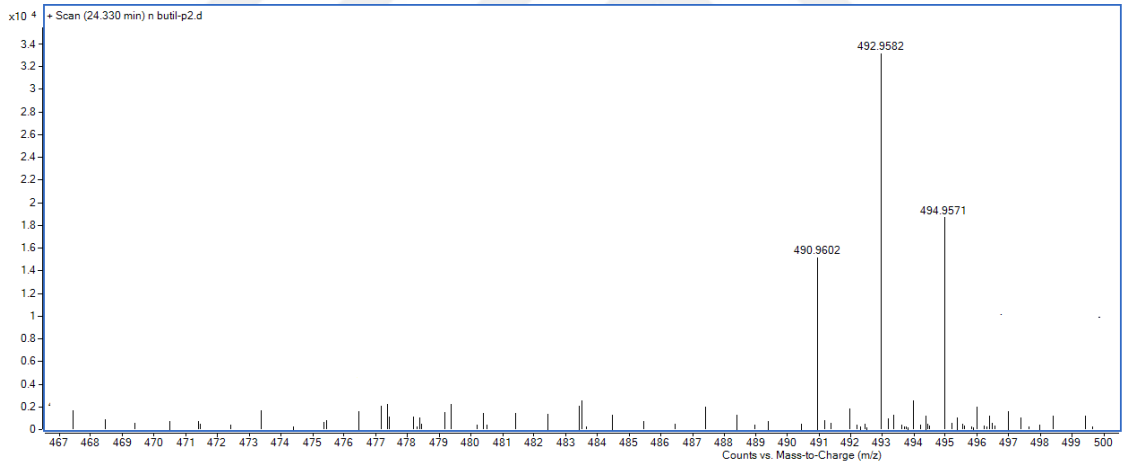


(b)

Şekil E.8. 5,8-Dibromo-2-(feniltiyo)naftalin-1,4-dion (**3**) bileşiğinin **a)** IR spektrumu, **b)** Kütle spektrumu



(a)



(b)

Şekil E.9. 5,8-Dibromo-2-bütüliyo-1,4-naftakinon (**34**) bileşiğinin a) IR spektrumu, b) Kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

İLETİŞİM BİLGİLERİ	
Adres	İstanbul/TÜRKİYE
Gsm	90 (537) 942 09 98
E-Mail	hasan.klnc@ymail.com
EĞİTİM BİLGİLERİ	
Lise (2005)	Süleyman Nazif Lisesi
Lisans (2011)	Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Kimya Bölümü
Yüksek Lisans (2016)	Gaziosmanpaşa Üniveristesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü