T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AZA/TİYOL-MICHAEL KATILMA REAKSİYONLARI SONUCU YENİ SÜBSTİTÜE DİON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Zeynep ÖZYILDIZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN

KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

İSTANBUL 2020

Bu çalışma, 9.10.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Zeliha GÖKMENI(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Mehmet ALTUN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Zuhal TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen -Edebiyat Fakültesi

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve ÖğretimYönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin FYL-2019-33459 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimime başladığımdan bu yana gerek geniş akademik bilgisi ve tecrübesiyle, disiplin anlayışıyla beni aydınlatan ve bana yeni şeyler katan, her konuda desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım sırasında bana büyük yardımları dokunan Prof. Dr. Çiğdem SAYIL ve Doç. Dr. Nahide Gülşah DENİZ 'e çok teşekkür ederim.

Laboratuvar ortamında yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen iyi ki tanımışım dediğim okul arkadaşlarım Gülay PAŞAOĞLU GÖNÜL, Dilan GEZER ve Feyzanur EKŞİ 'ye teşekkür ederim.

Yaklaşık üç senelik bu yüksek lisans maratonumda maddi ve manevi destekleriyle arkamda duran, başta annem Makbule DİKİŞÇİ olmak üzere ablam ve eniştem Mina KAPLAN ve Ayhan Kaplan'a, teyzem Hande DİKİŞÇİ, anneannem Fatma DİKİŞÇİ ve babam Ali Rıza ÖZYILDIZ 'a minnettarım.

Ayrıca, 9 yıldır yanımda olan ve bilgi birikimiyle tezime katkı sağlayan Ali TUNA'ya ve canım dostum Buket ÖZTÜRK 'e manevi desteği için teşekkür ederim.

2020

Zeynep ÖZYILDIZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **i**
ŞEKİL TABLOSU ..... **vi**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xi**
ÖZET ..... **xii**
SUMMARY ..... **xiv**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **3**
2.1. KİNONLAR **3**
2.1.1. GİRİŞ 3
2.1.2. Kinonların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 3
2.1.3. Kinonların Adlandırılması 4
2.1.4. Kinonların Genel Sentez Yöntemleri 5
2.1.4.1. Kuinik Asidin Oksidasyonundan *5*
2.1.4.2 Hidrokinonların Oksidasyonundan *6*
2.1.4.3 Anilin Bileşiğinin Serbest Radikal Kondenzasyonundan *6*
2.1.4.4 4-Sübstitüe Fenol Türevlerinin Rutenyum ve $TiCl_4$ Katalizörlüğünde Oksidasyonundan *7*
2.1.4.5 Fenol Türevlerinin Fremy Tuzu İle Yükseltgenmesinden *7*
2.1.4.6 Metoksiaren Bileşiklerinin Serik Amonyum Nitrat ile Oksidasyonundan *8*
2.1.4.7 Aktif Özellik Göstermeyen Aren Bileşiklerinin Sentezinden *9*
2.1.4.8 Diels-Alder [4+2] Katılma Reaksiyonundan *9*
2.1.4.9 Siklobütendion Bileşiklerinden *10*
2.1.4.10 Ftalik Anhidritten *10*
2.1.5. Kinonların Reaksiyonları 11
2.1.5.1 İndirgenme reaksiyonu: *11*
2.1.5.2 Keto-Enol Tautomerisi *11*
2.1.5.3 Halojen Katılma Reaksiyonları *12*
2.1.5.4 Nükleofilik O-, S- ve N- Katılma Reaksyonları *12*
2.1.5.5 Nükleofilik O-, S-, N- Sübstitüsyon Reaksiyonları *13*
2.1.5.6 Grignard Reaktifleri İle Reaksiyonları *14*
2.1.5.7 Thiele Reaksiyonu ile Kinoların Asetilasyonu *14*
2.1.5.8 Diels-Alder Siklokatılma Reaksiyonu *15*
2.1.5.9 Kondenzasyon Reaksiyonu *15*
2.1.5.10 Diazonyum Tuzları ile Reaksiyonu *16*

2.1.5.11 Hidrazinler ile Reaksiyonu ... 16
2.1.6. Kinonların Kullanım Alanları ve Doğada Kinonlar ... 17
2.2. MALEİMİDLER ... 25
2.2.1. Maleimidlerin Adlandırılması ... 25
2.2.2. Maleimidlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri ... 26
2.2.3. Maleimid Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri ... 27
2.2.3.1 Maleik Anhidritlerin Amin Bileşikleri ile Reaksiyonu ... 27
2.2.3.2 Fenilasetamidin Sodyum Hidrür ile Hidrolizi ... 28
2.2.3.3 Asetilendikarboksilatın Dietilamin İle Reaksiyonudan ... 28
2.2.3.4 2-Dietoksimetil-4-bromofuraldehit ve Bis(pinacolato)Boron Bileşiğinin Reaksiyonundan ... 29
2.2.3.5 Bismaleimid Sentezi ... 29
2.2.4. Maleimidlerin Reaksiyonları ... 30
2.2.4.1 Arillenme Reaksiyonu ... 30
2.2.4.2 Diels-Alder ile Siklokatılma Reaksiyonu ... 30
2.2.4.3 Halojelenmiş Maleimid Sentezi ... 31
2.2.4.4 1,4-Katılma (Michael Katılma) Reaksiyonları ... 31
2.2.4.5 İndirgenme Reaksiyonu ... 32
2.2.4.6 Grignard Reaktifleri İle Reaksiyonu ... 33
2.2.4.7 Maleimidlerden 3-Sübstitüe 3-Aminooksindol Sentezi ... 33
2.2.4.8 Sübstitüsyon Reaksiyonları ... 34
2.2.5. Maleimidlerin Kullanım Alanları ve Doğada Maleimidler ... 35
3. MALZEME VE YÖNTEM ... 41
3.1. YENİ N- SÜBSTİTÜE KİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ ... 41
3.1.1. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonu: ... 41
3.1.2. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 4-benzilpiperidin reaksiyonu ... 44
3.1.3. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonu ... 48
3.1.4. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonu ... 51
3.1.5. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile trietilentetraamin reaksiyonu ... 55
3.1.6. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-(2-etoksietil)piperazin reaksiyonu ... 60
3.2. YENİ S-SÜBSTİTÜE KİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ ... 63
3.2.1. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-etilhekzantiyol reaksiyonu ... 63
3.2.2. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-feniletantiyol reaksiyonu ... 67
3.2.3. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-klorobenzenmetantiyol reaksiyonu ... 70
3.2.4. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 4-metoksitoluentiyol reaksiyonu ... 73
3.2.5. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2,2'-etilendioksietantiyol reaksiyonu ... 76
3.3. YENİ N- SÜBSTİTÜE MALEİMİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ ... 79

3.3.1. 2,3-dikloro-N-fenil-maleimid ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonu 79
3.3.2. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 3-amino-1-propanol reaksiyonu 82
3.3.3. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonu 86
3.3.4. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonu 90
3.4. YENİ S- SÜBSTİTÜE MALEİMİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ 95
3.4.1. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 2,2'-etilendioksietantiyol reaksiyonu 95
3.4.2. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 4-hidroksibütantiyol reaksiyonu 98
4. BULGULAR 103
4.1. DENEYSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN ALETLER VE KİMYASAL MADDELER 103
4.2. ÇALIŞMA METODU A: *N*-, *S*- SÜBSTİTÜE KİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ 104
4.3. ÇALIŞMA METODU B*: N*-, *S*- SÜBSTİTÜE KİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ 104
4.4. ÇALIŞMA METODU C*: N*-, *S*- SÜBSTİTÜE MALEİMİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ 104
4.5. ÇALIŞMA METODU D: *N*-, *S*- SÜBSTİTÜE MALEİMİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ 105
4.6. DENEMELER 106
4.6.1. Deneme 1 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonu: 106
4.6.2. Deneme 2 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 4-benzilpiperidin reaksiyonu: 106
4.6.3. Deneme 3 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonu: 106
4.6.4. Deneme 4 2,3-Dibromo-1,4-naftakinon ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonu: 107
4.6.5. Deneme 5 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile trietilentetraamin reaksiyonu: 107
4.6.6. Deneme 6 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-(2-etoksietil)piperazin reaksiyonu: 108
4.6.7. Deneme 7 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-etilhekzantiyol reaksiyonu: 108
4.6.8. Deneme 8 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-feniletantiyol reaksiyonu: 108
4.6.9. Deneme 9 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-klorobenzenmetantiyol reaksiyonu: 109
4.6.10. Deneme 10 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 4-metoksitoluenyitol reaksiyonu: .. 109
4.6.11. Deneme 11 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2,2'-etilendioksietantiyol reaksiyonu: 109
4.6.12. Deneme 12 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonu: .. 110
4.6.13. Deneme 13 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 3-amino-1-propanol reaksiyonu: . 110
4.6.14. Deneme 14 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonu: 110
4.6.15. Deneme 15 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonu: 111
4.6.16. Deneme 16 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 2,2'-etilendioksietantiyol reaksiyonu: 111

4.6.17. Deneme 17 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 4-hidroksibütantiyol reaksiyonu: 112
4.7. BAŞLANGIÇ MADDELERİN TOPLU ŞEKİLDE SUNUMU 113
4.8. YENİ SENTEZLENEN N- VE S,S-SUBSTİTÜE SİKLİK DİONLARIN TOPLU ŞEKİLDE SUNUMU 114
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 117
6. KAYNAKLAR 121
7. ÖZGEÇMİŞ 130

ŞEKİL TABLOSU

Sayfa No

Şekil 2.1: Kinonların adlandırılması. 4
Şekil 2.2 : Sübstitüe kinon türevlerinin adlandırılması. 5
Şekil 2.3: Kuinik asidin okidasyonu. 5
Şekil 2.4 : Hidrokinon bileşiğinin oksidasyonu. 6
Şekil 2.5 : Anilin bileşiğinin oksidasyonu. 6
Şekil 2.6 : Fenol türevlerinin oksidasyonu. 7
Şekil 2.7 : Fremy tuzu. 7
Şekil 2.8 : Fremy tuzu ile fenolün kinon bileşiğine dönüşmesi. 8
Şekil 2.9 : CAN varlığında fenolün oksidasyonu. 8
Şekil 2.10 : Aren bileşiklerinden kinon sentezi. 9
Şekil 2.11 : Diels-Alder [4+2] katılma reaksiyonu. 9
Şekil 2.12 : Siklobütendion bileşiğinden kinon sentezi. 10
Şekil 2.13 : Antrakinon sentezi. 10
Şekil 2.14 : Kinonların indirgenmesi. 11
Şekil 2.15 : Keto-enol tautomerisi. 11
Şekil 2.16 : Benzokinonun halojelenmesi. 12
Şekil 2.17 : Nükleofilik katılma genel reaksiyon. 12
Şekil 2.18 : Nükleofilik *O*- katılma reaksiyonu. 12
Şekil 2.19 : Nükleofilik *S*- katılma reaksiyonu. 13
Şekil 2.20 : Nükleofilik *N*- katılma reaksiyonu. 13
Şekil 2.21: Nükleofilik *O*- sübstitüsyon reaksiyonu. 13
Şekil 2.22 : Nükleofilik *S*- sübstitüsyon reaksiyonu. 14
Şekil 2.23 : Nükleofilik *N*- sübstitüsyon reaksiyonu. 14
Şekil 2.24 : Kinonlardan kinol bileşiğinin oluşumu. 14
Şekil 2.25 : Kinonların asetilasyonu. 15
Şekil 2.26 : Diels-Alder siklokatılma reaksiyonu. 15
Şekil 2.27 : Kinonların kondenzasyon reaksiyonu. 15
Şekil 2.28 : Diazonyum tuzu ile arilleme işlemi. 16
Şekil 2.29 : Kinonların hidrazinler ile reaksiyonu. 16
Şekil 2.30 : K vitamini çeşitleri. 17

Şekil 2.31 : Adriamisin ve Daunomisin yapıları. 18
Şekil 2.32 : Oksauomisin yapısı. 18
Şekil 2.33 : Mitomisin C. 19
Şekil 2.34 : Kinolinkinon sentezi. 19
Şekil 2.35 : Plastokinon yapısı. 20
Şekil 2.36 : Plumbagin yapısı. 20
Şekil 2.37 : Şikonin ve türevi. 20
Şekil 2.38 : Lawsone. 21
Şekil 2.39 : Antibakteriyel etkili kinon türevi. 21
Şekil 2.40 : C. neoformans'a karşı antifungal özellik gösteren molekül. 22
Şekil 2.41 : Ubikinon bileşiği. 22
Şekil 2.42 : Lapakolden β-lapakol sentezi. 23
Şekil 2.43 : Fumigatin pigmenti. 23
Şekil 2.44 : Spinulosin pigmenti. 24
Şekil 2.45 : Echinochrome A pigmenti. 24
Şekil 2.46 : Karmin pigmenti. 25
Şekil 2.47 : Maleimid yapısı 25
Şekil 2.48 : Maleimidlerin adlandırılması. 26
Şekil 2.49 : Maleimid bileşiğinin rezonans formları. 26
Şekil 2.50 : Maleimid bileşiğindeki H bağı. 27
Şekil 2.51 : Maleik anhidritten maleimid oluşumu. 27
Şekil 2.52 : Fenilasetamid bileşiğinden maleimid sentezi. 28
Şekil 2.53 : Asetilendikarboksilat bileşiğinden maleimid sentezi. 28
Şekil 2.54 : 2-dietoksimetil-4-bromofuraldehitten maleimid sentezi. 29
Şekil 2.55 : Bismaleimid sentezi. 29
Şekil 2.56 : Maleimidlerin arillenme reaksiyonu. 30
Şekil 2.57 : Maleimidlerin siklokatılma reaksiyonu. 30
Şekil 2.58 : Halojelenmiş maleimid sentezi. 31
Şekil 2.59 : Maleimidlerin katılma reaksiyonunun genel gösterimi. 31
Şekil 2.60 : Maleimidlere tiyol katılması. 31
Şekil 2.61 : Maleimidlere izosiyanoasetat katılması. 32
Şekil 2.62 : Maleimidlerin indirgenmesi. 32
Şekil 2.63 : Maleimidlerin Grignard reaktifleri ile reaksiyonu. 33

Şekil 2.64 : Maleimidlerden 3-aminooksindol sentezi. 33
Şekil 2.65 : Maleimidlerin Sübstitüsyon reaksiyonunun genel gösterimi. 34
Şekil 2.66 : Rebekkamisin yapısı. 36
Şekil 2.67: 1-(4-(3-ter-bütil-1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil)-1H-pirol-2,5-dion bileşiği 36
Şekil 2.68: 3,5-dikloroanilin-3,4-dimetil-maleimid yapısı. 36
Şekil 2.69 : Maleimid ve N-(4-florofenil)-maleimid yapıları. 37
Şekil 2.70 : Floresans özellik gösteren maleimid türevi. 37
Şekil 2.71 : Ezetimib olarak kullanılan maleimid türevi bileşikler. 38
Şekil 2.72 : Antinosiseptif özellik gösteren maleimid türevi bileşik. 38
Şekil 2.73 : Sitotoksik özellikler gösteren maleimid türevleri. 39
Şekil 2.74 : Maleimid türevinden fotoindüklenmiş radikal polimerizasyon yoluyla polimer sentezi. 39
Şekil 2.75: Maleimid türevinden serbest radikal eş-polimerizasyon yoluyla polimer sentezi. 40
Şekil 2.76 : Anti-layşmanyal etki gösteren maleimid türevleri. 40
Şekil 3.1 : 3 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 42
Şekil 3.2 : 3 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 42
Şekil 3.3 : 3 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 43
Şekil 3.4 : 3 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 44
Şekil 3.5 : 4 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 45
Şekil 3.6 : 4 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 46
Şekil 3.7 : 4 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 47
Şekil 3.8 : 4 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 48
Şekil 3.9 : 5 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 49
Şekil 3.10 : **5** nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 49
Şekil 3.11 : 5 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 50
Şekil 3.12 : 5 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 51
Şekil 3.13 : 6 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 52
Şekil 3.14 : 6 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 53
Şekil 3.15 : 6 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 54
Şekil 3.16 : 6 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 55
Şekil 3.17 : 7 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 57
Şekil 3.18 : **7** nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (DMSO). 58
Şekil 3.19 : **7** nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO). 59

Şekil 3.20 : 8 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 60
Şekil 3.21 : 8 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 61
Şekil 3.22 : 8 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 62
Şekil 3.23 : 8 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 63
Şekil 3.24 : 9 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 64
Şekil 3.25 : **9** nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 65
Şekil 3.26 : 9 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 66
Şekil 3.27 : 9 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 67
Şekil 3.28 : 10 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 68
Şekil 3.29 : 11 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 70
Şekil 3.30 : 11 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 71
Şekil 3.31 : **11** nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 72
Şekil 3.32 : 11 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 73
Şekil 3.33 : **12** nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 74
Şekil 3.34: 12 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 74
Şekil 3.35 : 12 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 75
Şekil 3.36 : 12 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 75
Şekil 3.37 : 13 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 76
Şekil 3.38 : 13 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 77
Şekil 3.39 : 13 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 78
Şekil 3.40 : 13 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 78
Şekil 3.41 : 14 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 80
Şekil 3.42 : 14 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 81
Şekil 3.43 : 14 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 81
Şekil 3.44 : 14 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 82
Şekil 3.45 : 15 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 83
Şekil 3.46 : 15 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 84
Şekil 3.47 : 15 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 85
Şekil 3.48 : 15 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 86
Şekil 3.49 : **16** nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 87
Şekil 3.50 : 16 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 88
Şekil 3.51 : 16 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 89
Şekil 3.52 : 16 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 90

Şekil 3.53 : 17 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 91
Şekil 3.54 : 17 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 92
Şekil 3.55 : 17 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 93
Şekil 3.56 : **17** nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 94
Şekil 3.57 : 18 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 95
Şekil 3.58 : 18 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 96
Şekil 3.59 : 18 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 97
Şekil 3.60 : 18 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 98
Şekil 3.61 : **18** nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR). 99
Şekil 3.62 : 19 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu. 100
Şekil 3.63 : 19 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 101
Şekil 3.64 : 19 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$). 102

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar	Açıklama
EtOH	Etil Alkol
Na_2CO_3	Sodyum Karbonat
$CHCl_3$	Kloroform
CH_2Cl_2	Diklorometan
MnO_2	Manganez (IV) Dioksit
H_2SO_4	Sülfürik Asit
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
$TiCl_4$	Titanyum Tetraklorür
Cat.	Katalizör
CAN	Serik Amonyum Nitrat
H_2NNH_2	Hidrazin
$NaNO_2$	Sodyum Nitrat
MeCN	Metil Siyanür
Nü	Nükleofil
BF_3	Bor Triflorür
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
Ac_2O	Asetik Anhidrit
EtOAc	Etil Asetat
TEA	Trietanolamin
DMF	Dimetilformamid
$NaBH_4$	Sodyum Bor Tetrahidrür
DMSO	Dimetilsülfoksit

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AZA/TİYOL-MICHAEL KATILMA REAKSİYONLARI SONUCU YENİ SÜBSTİTÜE DİON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Zeynep ÖZYILDIZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Zeliha GÖKMEN

Bu çalışmada çeşitli kinon ve maleimid bileşiklerinin amin ve tiyollerle belirli koşullar altındaki reaksiyonları incelenmiştir.

Çalışmalarımızın ilk aşamasında başlangıç maddesi olarak kullanılan 2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiği ile amin ve tiyol türevlerinin reaksiyonlarından *N*- ve *S,S*- sübstitüe dion bileşikleri elde edilmiştir.

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** ve 1-piperonilpiperazin, 4-benzilpiperidin, 1-(2-furoil) piperazin, 2-piridinilpiperazin, trietilenteraamin, 1-(2-etoksietil)piperazin, 2-etilhekzantiyol, 2-feniletantiyol, 2-klorobenzenmetantiyol, 4-metoksitoluentiyol, 2,2'etilendioksietantiyol ile reaksiyonu sonucu sırasıyla; 2-(4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3-bromonaftalen-1,4-dion**(3)**, 2-(4-benzilpiperidin-1-il)-3-bromonaftalen-1,4-dion **(4)**, 2-bromo-3-(4-(furan-2-karbonil)piperazin-1-il)naftalen-1,4-dion **(5)**, 2-bromo-3-(4-(pyridin-2-il)piperazin-1-il)naftalen-1,4-dion **(6)**, 3,3'-(((etan-1,2-diilbis(azanediil))bis(etan-2,1-diil))-bis(azanediil))bis(2-bromonaftalen-1,4-dion) **(7)**, 2-bromo-3-(4-(2-etoksietil)piperazin-1-il)naftalen-1,4-dion **(8)**, 2,3-bis((2-etilhekzil)tiyo)naftalen-1,4-dion **(9)**, 2,3-bis(fenetiltiyo)-naftalen-1,4-dion **(10)** 2,3-bis(2-klorobenziltiyo)naftalen-1,4-dion **(11),** 2,3-bis((4-metoksi-benzil)tiyo)naftalen-1,4-dion **(12),** 2,3,5,6,8,9-hekzahidronafto[2,3H][1,4]dioksa[7,10]ditiya-siklododesin-11,16-dion **(13)** bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise 2,3-dikloro-*N*-fenil maleimid **(2)** bileşiğinin amin ve tiyol türevlerinin reaksiyonları ile yeni *N*- ve *S,S*- sübstitüe dion bileşikleri sentezlenmiştir.

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid **(2)** ile ile 2-piridinilpiperazin, 3-amino-1-propanol, 1-piperonil piperazin, 1-(2-furoil)piperazin, 2,2'-etilendioksietantiyol, 4-hidroksibütantiyol reaksiyonu sonucu sırasıyla; 3-kloro-1-fenil-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirol-2,5-dion **(14)**, 3-kloro-4-((2-hidroksietil)amino)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **(15)**, 3-(4-(benzo[d][1,3]dioksol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-4-kloro-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **(16)**, 3-kloro-4-(4-(furan-2-karbonil)-piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **(17)**, 12-fenil-2,3,5,6,8,9-hekzahidro-11H-[1,4]di-oksa[7,10]ditiyasiklododesino[8,9-c]pirol-11,13(12H)-dion **(18)**, fenil-2,3,4,5,7,8,9,10-okta-hidro-12H-[1]oksa[6,9]ditiyasiklotridesino[7,8-c]pirol-12,14(13H)-dion **(19)** bileşikleri sentezlenmiştir.

Sentezlenmiş olan on yedi adet bileşik kromatografik metodlar ile saflaştırıldı. Yapıları spektroskopik yöntemlerle (IR, MS, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR… v.b) ortaya çıkarılmıştır.

Anahtar kelimeler: 1,4-Naftakinon; Maleimid; Amin; Tiyol.

SUMMARY

M.Sc. THESIS

SYNTHESIS OF NEW SUBSTITUTED DIONE COMPOUNDS AS A RESULT OF AZA / THIOL-MICHAEL ADDITION REACTIONS

Zeynep ÖZYILDIZ

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN

In this work the reactions of some quinone and maleimide compounds with thiols and amines under various reaction conditions were investigated.

In the first stage of our study, *N*- and *S*,*S*- sübstitued dione compounds synthesized by the reaction of amine and thiol derivates with 2,3-dibromo-1,4-naphtoquinone, which was used as starting material.

2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl) piperazin-1-yl)-3-bromonaphthalene-1,4-dione **(3)**, 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-3-bromo-naphthalene-1,4-dione **(4)**, 2-bromo-3-(4-(furan-2-carbonyl)piperazin-1-yl) naphthalene-1,4-dione **(5)**, 2 -bromo-3-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)naphthalene-1,4-dione **(6)**, 3,3'- (((ethane-1,2-diylbis(azanediyl)))bis(ethane-2,1-diyl))bis(azanediyl)bis(2-bromonaphthalene-1,4-dione) **(7)**, 2-bromo-3-(4-(2-ethoxyethyl)piperazine-1-yl)naphthalene-1,4-dione **(8)**, 2,3-bis((2-ethylhexyl)thio)naphthalene-1,4-dione **(9)**, 2,3-bis(phenethylthio)naphthalene-1,4-dione **(10)**, 2,3-bis(2-chlorobenzylthio)naphthalene-1,4-dione **(11)**, 2,3-bis((4-methoxy-benzyl)thio)naphthalene-1,4-dione **(12)**, 2,3,5,6,8,9-hexahydronaphtho[2,3H][1,4]-dioxa-[7,10]dithiasyclo-dodecine-11,16-dione **(13)** were synthesized by the reaction of compounds 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone **(1)** and 1-piperonylpiperazine, 4-benzylpiperidine, 1-(2-furoyl)piperazine, 2-pyridinylpiperazine, triethyleneteraamine, 1-(2-ethoxyethyl)piperazine,

2-ethylhexanthiol, 2-phenylethanethiol, 2-chlorobenzenethiol, 4-methoxytoluenthiol, 2,2'ethylenedioxyethanethiol respectively.

In the second stage of our study, new *N*- and *S, S*-substituted dione compounds were synthesized by the reaction of 2,3-dichloro-*N*-phenyl-maleimide **(2)** with amines and thiol derivates.

3-chloro-1-phenyl-4-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione **(14)**, 3-chloro-4-((2-hydroxyethyl)amino)-1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione **(15)**, 3- (4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)-4-chloro-1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione **(16)**, 3-chloro-4-(4-(furan-2-carbonyl)piperazin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione **(17)**, 12-phenyl-2,3,5,6,8,9-hexahydro-11H-[1,4]dioxa[7,10]dithiasyclododecino[8,9-c]pyrrole-11,13(12H)-dione **(18)**, phenyl-2,3,4,5,7,8,9,10-octahydro-12H-[1]oxa[6,9]dithia-syclo-tridecino[7,8-c]pyrrole-12,14(13H)-dione **(19)** were synthesized by the reaction of compounds 2-pyridinylpiperazine, 3-amino-1-propanol, 1-piperonylpiperazine, 1-(2-furoyl)piperazine, 2,2'-ethylenedioxyethanethiol, 4-hydroxybutanthiol with 2,3-dichloro-*N*-phenyl-maleimide respectively.

Seventeen compounds synthesized were purified by chromatographic methods. Its structures were revealed by spectroscopic methods (IR, MS, ^{1}H NMR and ^{13}C NMR… etc).

Keywords: 1,4-Naphthoquinone; Maleimide; Amine; Thiol.

1. GİRİŞ

Kinon bileşikleri, yapısında barındırdıkları konjuge bağlar sayesinde renkli bileşikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kinonların doğal olarak bulunan ve sentetik olan türevlerinin birçok faydalı etkileri kanıtlanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda kinonların biyolojik aktif maddeler oldukları günyüzüne çıkmıştır. Kinonlar fotosentez sırasında elektron taşıyıcı olarak görev üstlendiği de görülmüştür. Tıbbi alanda ise içinde kinon yapısını barındıran bileşikler kemik erimesi ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.[1]

Kinonların amin ve tiyollerle belirli reaksiyon ortamlarında kolayca reaksiyona girdiklerini gözlemleyebiliriz. Bilindiği üzere tiyoller ve aminler güçlü nükleofiller olduklarından kinonlar ile reaksiyona girip ürün oluşturması zor değildir. Kinonların tiyoller ile reaksiyonundan oluşan ürüne tiyokinon, aminler ile reaksiyonundan oluşan ürüne ise aminokinon adı verilmektedir.[2]

Maleimidler α,β-doymamış karbonil ve imit gruplarını bir arada bulunduran 5'li heterosiklik bir yapı olduğundan çok reaktif bileşiklerdir. Maleimidlerin çalışmalarla kanıtlanmış biyolojik aktivite gösteren birçok türevi bulunmaktadır. Bazı maleimidler ise çeşitli enzimlerin yüksek aktivite gösteren inhibitörleri olarak görev görmektedir. Buna denk protein kinaz örnek olarak gösterilebilir. Protein kinaz haricinde inhibitör sınıfına giren antibakteriyel, antitümör ve antitüberküloztatik aktivite gösteren maleimid türevleri de mevcuttur.[3] Maleimidlerin çeşitli tiyollerle oluşturduğu türevlerinin dayanıklılığı, seçiciliği ve yüksek verimi sayesinde biyokonjugasyon çalışmalarında çok sık kullanılmaktadır. [4]

Bu tezde gerçekleştirdiğimiz reaksiyonlarda görülmüştür ki, maleimidler de tıpkı kinon bileşikleri gibi *N*- ve *S*- nükleofiller ile belirli reaksiyon ortamında kolayca reaksiyona girmektedirler. Tiyoller mono-, ditiyo- ve halka kapanması şeklinde, aminler ise mono-, diamin ve halka kapanması şeklinde maleimidler ile ürün oluşturabilir.

Bu çalışmada yeni *N*-, *S,S*-sübstitüe kinon ve maleimid bileşikleri sentezlenmiştir. Yeni kinon ve maleimid bileşiklerinin sentezinde 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ve 2,3-dikloro-*N*-fenil maleimid bileşiği kullanılmıştır. Söz konusu bileşiklerin *N*- ve *S*- nükleofilleri ile reaksiyonu sonucu yeni *N*-, *S,S*-sübstitüe kinon ve maleimid bileşikleri sentezlenmiştir. Elde edilen *N*- ve *S,S*-sübstitüe maleimid ve kinon bileşikleri kolon kromatografisi kullanılarak ayrıldı ve saflaştırıldı. Bileşiklerin yapıları mikro analiz, FT-IR, ^{1}H NMR, 13C NMR, MS gibi yöntemler ile aydınlatıldı. Bu çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin organik kimya literatürüne katkısı olacağı düşünülmektedir. Sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik aktivite göstereceği tahmin edilmektedir. Tezin ilk bölümünde; kinon ve maleimid bileşiklerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, sentez yöntemleri, reaksiyonları ve kullanım alanları yer almaktadır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. KİNONLAR

2.1.1. GİRİŞ

Kinon bileşikleri geçmişten günümüze birçok bilimsel araştırmalarda yerini almıştır. Yapısında iki tane eşlenik çifte bağ ve dion bulundurması, kendisine elektron yoğunluğu kazandırdığından aktif bileşikler olarak bilinmektedir.[5]

2.1.2. Kinonların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kinonlar doymamış benzen halkasında iki oksijen atomunun bağlı olduğu karbonil grubundan oluşurlar.[6] Kinon bileşiğinde iki karbonil grup arasında kalan doymamış karbon zinciri pozitif (+) yük yoğunluğu bakımından aktif olup, özellikle nükleofilik sübstitüsyon ve katılma reaksiyonları için büyük önem arz eder. Elektrofilik reaksiyonlara çoğunlukla elverişli değildirler.

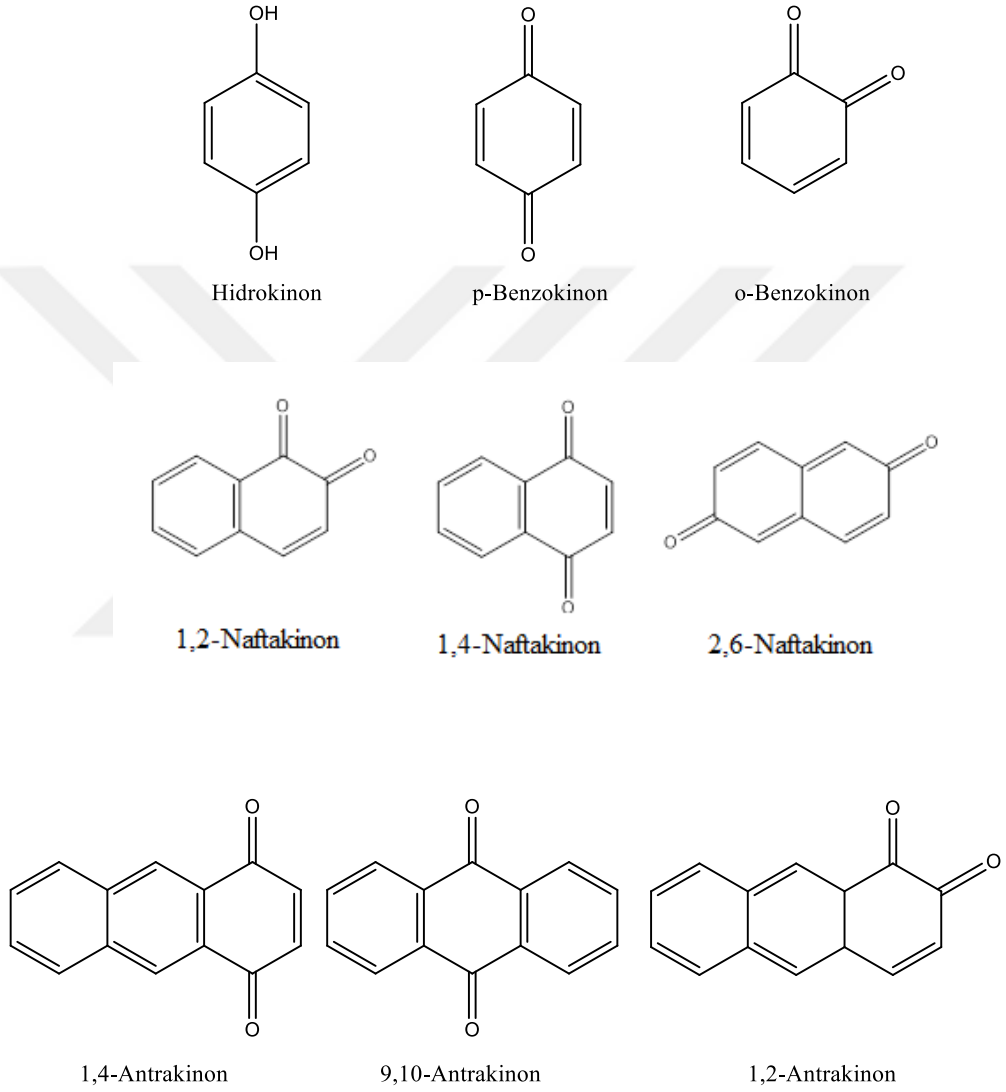
p-benzokinon bileşiği, soluk bir sarı renginde kristal halde bulunur. Klor kokusu gibi batıcı bir kokuya sahiptir.[7] Alkali çözücülerde kolayca çözünebilir. Petrol eterinde sıcak olmak koşulu ile çözünebilirler.[8] Sudaki çözünürlüğü düşüktür.

o-benzokinon (3,5-Siklohekzadien-1,2-dion) ise p-benzokinon ile aynı molekül kütlesine ve kapalı formülüne sahiptir. Kırmızı renkli uçucu bir katıdır. 1,4-benzokinon bileşiğinden ziyade petrol eterinde ve suda daha rahat çözünür.[9]

Naftakinonlar, diğer adı ile naftalen-1,4-dion' lar, tıpkı bir *p*-benzokinon gibi kanarya sarısı renginde kristal şeklindedirler. [10] Petrol eterinde ve soğuk suda az çözünmekte olup alkol, kloroform gibi organik çözücülerde kolayca çözünebilmektedir.[11]

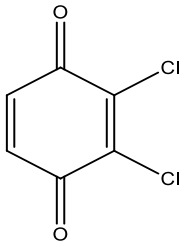
2.1.3. Kinonların Adlandırılması

Kinonlar, kendi yapılarını oluşturan aromatik bileşiklerin hidrojenine göre adlandırılmaktadır. Basit bir şekilde örnekleyecek olursak; benzen yapısından türetilen kinon bileşikleri benzokinon, naftalen ve antrasen türevlerinden oluşturulan kinonları ise naftakinon ve antrakinon şeklinde adlandırabiliriz. [12]

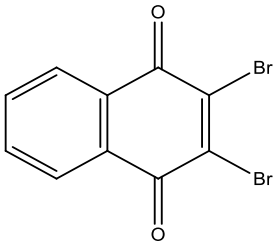


Şekil 2.1: Kinonların adlandırılması.

Sübstitiüe kinon bileşiklerini adlandırırken, önce sübstitüenin adı belirtilir ve daha sonra kinon türevi ile adlandırılır.



2,3-dikloro-1,4-benzokinon



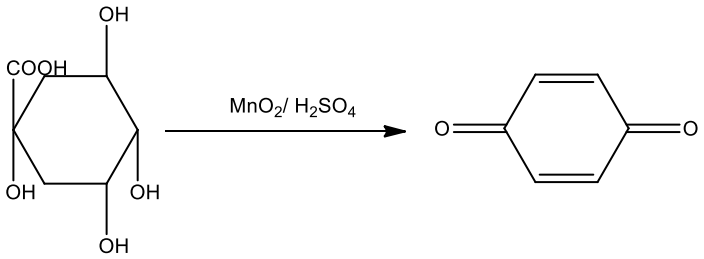
2,3-dibromo-1,4-naftakinon

Şekil 2.2 : Sübstitüe kinon türevlerinin adlandırılması.

2.1.4. Kinonların Genel Sentez Yöntemleri

2.1.4.1. Kuinik Asidin Oksidasyonundan

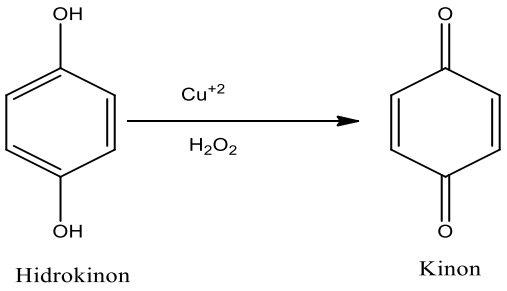
Kinonların en eski olarak bilinen sentez yöntemlerinden biri, kuinik asidin sülfürik asit ile mangan dioksit varlığında oksidasyona uğratılarak kinon bileşiğine dönüştürülmesidir.[13]. Kuinik asit beyaz renkte bir katı olarak kahve çekirdeğinin içinde bulunmaktadır.[14]



Şekil 2.3: Kuinik asidin okidasyonu.

2.1.4.2 Hidrokinonların Oksidasyonundan

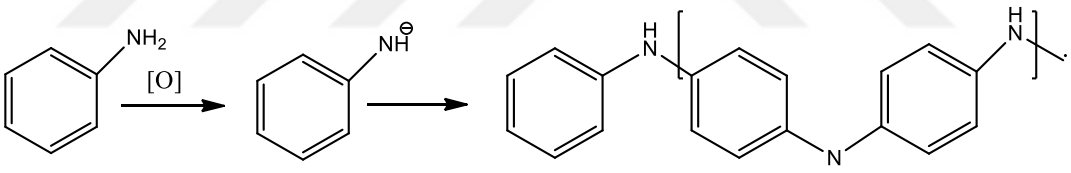
Hidrokinonlar, hidrojen peroksit katalizörlüğünde belirli metal iyonlarının varlığında (Co^{+2}, Fe^{+3}, Fe^{+2}, Mn^{+2} ve Cu^{+2}) kinonlara yükseltgenebilmektedir.[15]



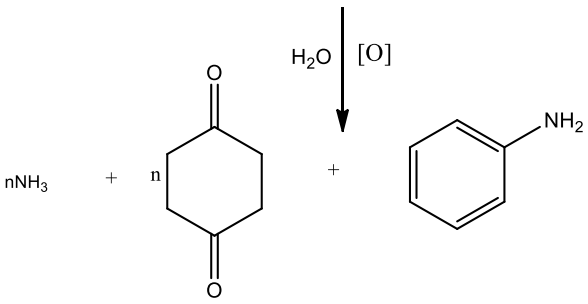
Şekil 2.4 : Hidrokinon bileşiğinin oksidasyonu.

2.1.4.3 Anilin Bileşiğinin Serbest Radikal Kondenzasyonundan

Sülfürik asit içinde mangan dioksit eşliğinde anilinin yükseltgenmesiyle başta ara ürün olarak bilinen anilin siyahı oluşur. Daha sonraki basamakta bu ara ürünün hidrolizi sonucu kinon meydana gelmektedir. [16]



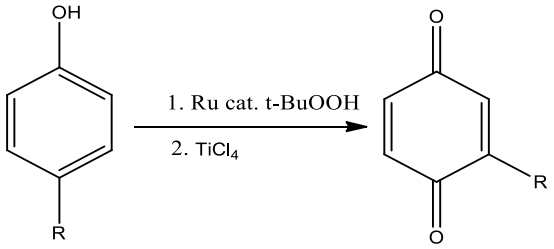
Anilin Anilin siyahı (Ara ürün)



Şekil 2.5 : Anilin bileşiğinin oksidasyonu.

2.1.4.4 4-Sübstitüe Fenol Türevlerinin Rutenyum ve $TiCl_4$ Katalizörlüğünde Oksidasyonundan

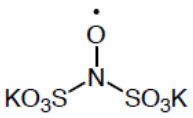
4-sübstitiüe fenol bileşikleri etil astetat veya benzen içinde *t*-bütilhidroperoksit varlığında, Rutenyum ve Titanyumtetraklorür katalizörleri varlığında kinon türevleri oluştururlar. [17]



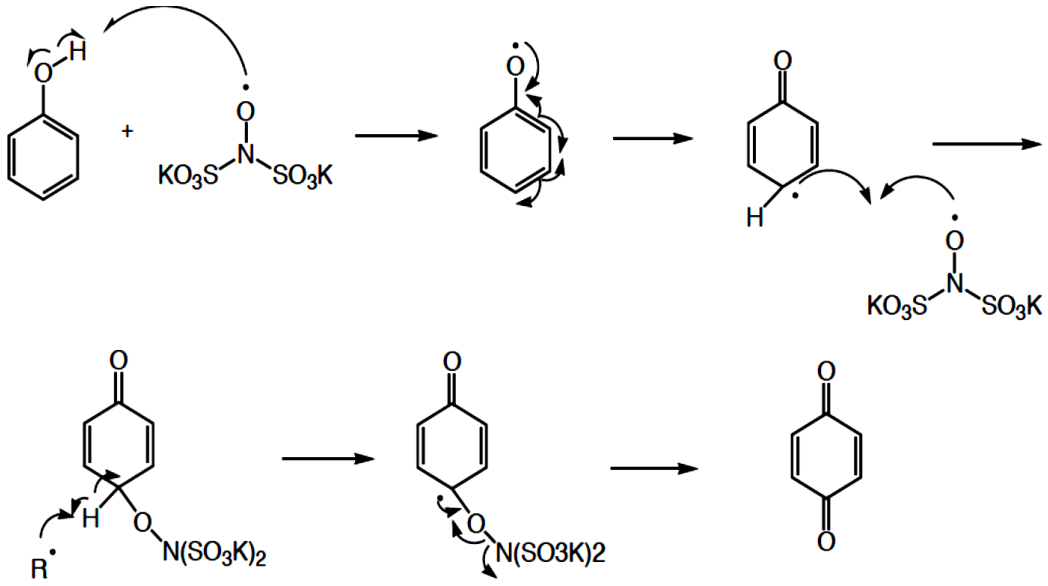
Şekil 2.6 : Fenol türevlerinin oksidasyonu.

2.1.4.5 Fenol Türevlerinin Fremy Tuzu İle Yükseltgenmesinden

Fenol bileşiği yapısında para konumunda herhangi bir sübstitüent bulundurmuyor ise, Fremy tuzu fenol bileşiklerini kolayca kinon yapılarına dönüştürebilme yeteneğine sahiptir. Yüksek verimlerde kinon bileşiği oluşur. Bu tuz serbest radikal mekanizması ile fenol bileşiklerini yükseltger.[18]



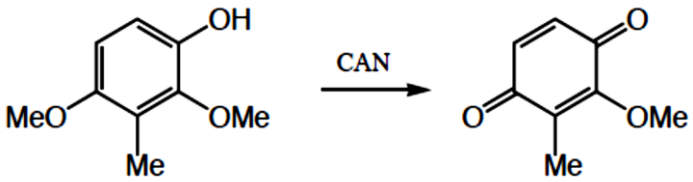
Şekil 2.7 : Fremy tuzu.



Şekil 2.8 : Fremy tuzu ile fenolün kinon bileşiğine dönüşmesi.

2.1.4.6 Metoksiaren Bileşiklerinin Serik Amonyum Nitrat ile Oksidasyonundan

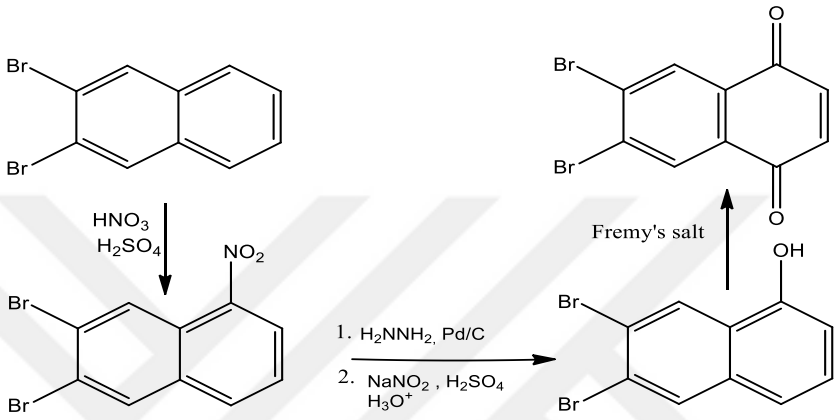
Metoksiaren bileşikleri, CAN (serik amonyum nitrat) $[(NH_4)_2Ce(NO_3)_6]$ varlığında asetonitril ve su karışımı içerisinde muamele edildiğinde demetilasyon yoluyla yüksek verimde kinon bileşiği sentezlenir. [18]



Şekil 2.9 : CAN varlığında fenolün oksidasyonu.

2.1.4.7 Aktif Özellik Göstermeyen Aren Bileşiklerinin Sentezinden

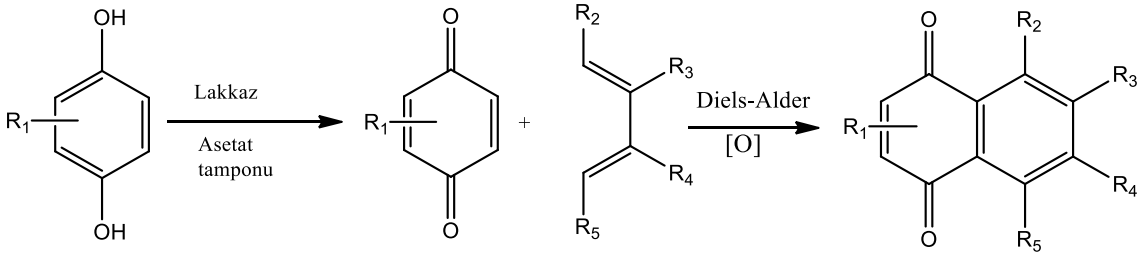
Bu sentez yöntemi çok düşük verimle sonuçlanmakla birlikte birden fazla basamak içerdiği için çok fazla tercih edilmemektedir. İlk basamakta aren bileşiği nitrolama işlemine tabi tutulur. Daha sonra Pd/C katalizörlüğünde indirgeme uygulanır. Diazolama işlemi ara basamağı üzerinden oluşan fenol bileşiğinden Fremy tuzu mevcudiyetinde kinon bileşiği oluşur.[18]



Şekil 2.10 : Aren bileşiklerinden kinon sentezi.

2.1.4.8 Diels-Alder [4+2] Katılma Reaksiyonundan

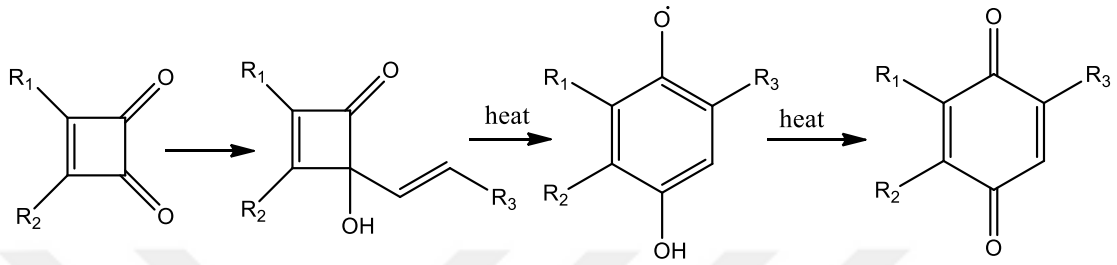
Asiklik 1,3-bütadien bileşiğinin lakkaz ve asetat tamponu varlığında ılıman koşullarda p-benzokinon ile katılma reaksiyonu sonucu sübstitüe 1,4-naftakinon yapısı meydana gelir.[19]



Şekil 2.11 : Diels-Alder [4+2] katılma reaksiyonu.

2.1.4.9 Siklobütendion Bileşiklerinden

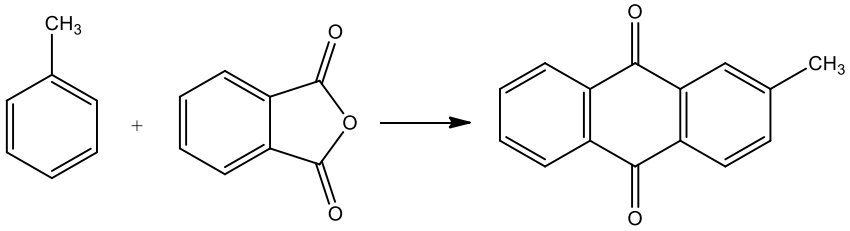
Siklobütendion bileşiği ilk kademede karbonil gruplarından biri hidroksi grubuna dönüştürülerek ısı ile muamele edilir. Bu muamele sonucu radikalik aren bileşiği meydana gelir. Daha sonra oluşan radikalik aren molekülü tekrar ısıya maruz bırakılarak sübstitüe kinon bileşiğine dönüştürülür. [20]



Şekil 2.12 : Siklobütendion bileşiğinden kinon sentezi.

2.1.4.10 Ftalik Anhidritten

Ftalik anhidrit ve toluenin sulu potasyum alumina katalizörlüğünde ($KAl(SO_4)_2.12H_2O$) muamele edilmesi sonucu antrakinon bileşiği meydana gelir.[21]

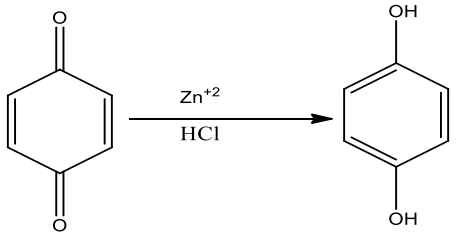


Şekil 2.13 : Antrakinon sentezi.

2.1.5. Kinonların Reaksiyonları

2.1.5.1 İndirgenme reaksiyonu:

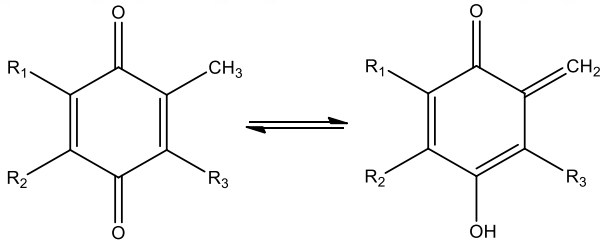
Kinonlar, çinko ve asetik asit varlığında indirgenerek hidrokinonları oluşturmaktadır.[22]



Şekil 2.14 : Kinonların indirgenmesi.

2.1.5.2 Keto-Enol Tautomerisi

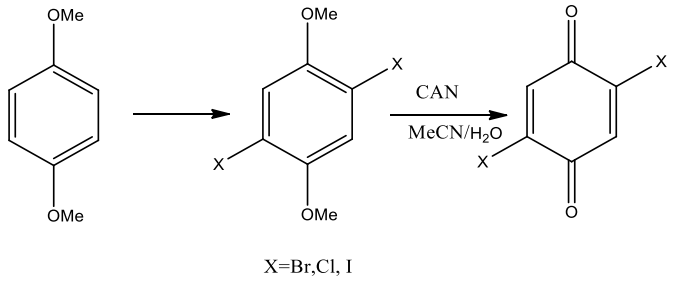
Zincirinde alkil sübstitüent bulunduran kinonlar tautomerleşerek tautomerik metid kinon formuna dönüşebilirler. [23]



Şekil 2.15 : Keto-enol tautomerisi.

2.1.5.3 Halojen Katılma Reaksiyonları

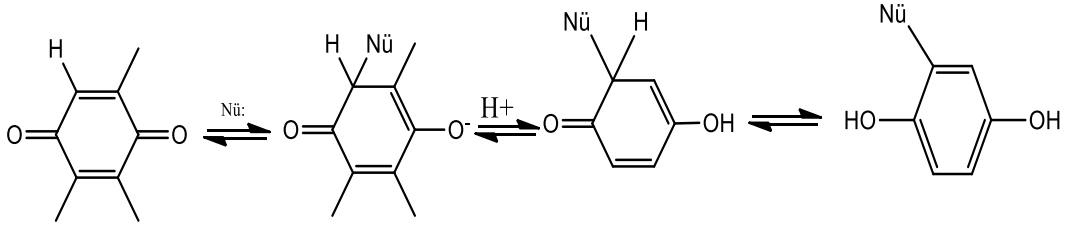
Kinonların yapısında bulunduğu çift bağların bromlanması veya klorlanması sonucu 2,5-dibromo ya da 2,5 dikloro-p-benzokinon bileşiği oluşur. [24]



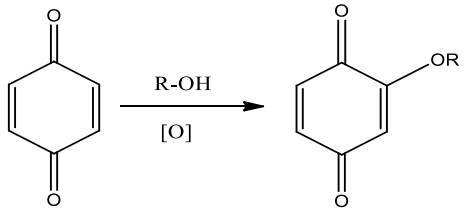
Şekil 2.16 : Benzokinonun halojelenmesi.

2.1.5.4 Nükleofilik O-, S- ve N- Katılma Reaksyonları

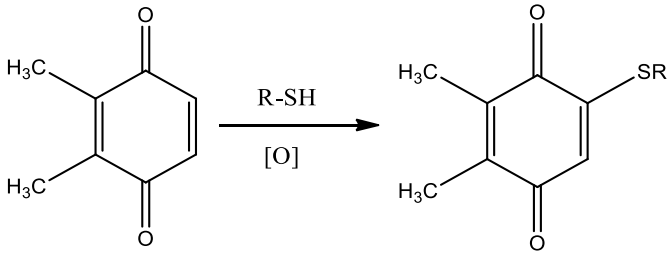
Kinon bileşiğinde nükleofilik katılmalar çifte bağların kurulduğu karbon atomlarında gerçekleşir. p-benzokinon yapısındaki nükleofilik katılmalar $C_5 > C_2 > C_6$ aktivite sırasına göre oluşmaktadır. Bu aktivite sırası molekül orbital teorisi baz alınarak belirlenmiştir. Aynı şekilde 1,4-naftakinon için katılmalar C_2 ve C_3 'da meydana gelmektedir. [25]



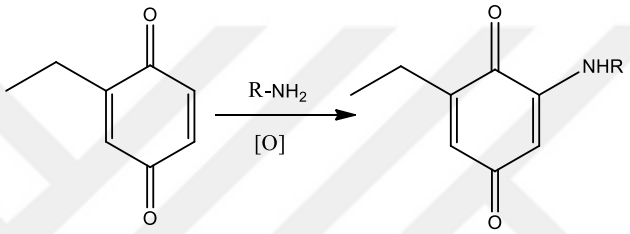
Şekil 2.17 : Nükleofilik katılma genel reaksiyon.



Şekil 2.18 : Nükleofilik *O*- katılma reaksiyonu.



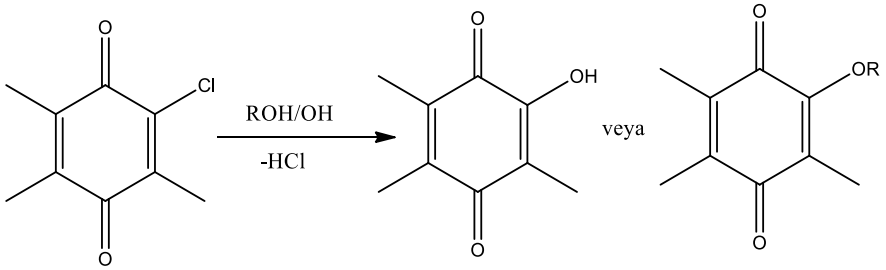
Şekil 2.19 : Nükleofilik *S*- katılma reaksiyonu.



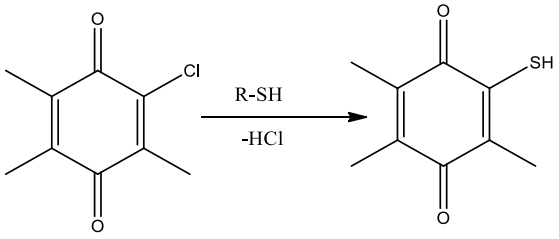
Şekil 2.20 : Nükleofilik *N*- katılma reaksiyonu.

2.1.5.5 Nükleofilik O-, S-, N- Sübstitüsyon Reaksiyonları

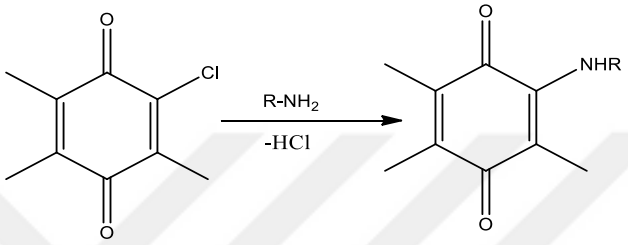
Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarında halojenür içeren kinon türevleri yer almaktadır. Kinon türevleri bu reaksiyon sırasında kolay bir şekilde aromatik veya semikinoidal biçimine dönüşebilir ve kinoidal şeklinin bozulmadan sübstitüent değişimi gerçekleşir. S_N ve Ad_N (addition nucleophile) mekanizmaları takiben nükleofilin karbon atomuna yerleşmesi ve son olarak yükseltgenme gerçekleşerek reaksiyon son bulur. [25]



Şekil 2.21: Nükleofilik *O*- sübstitüsyon reaksiyonu.



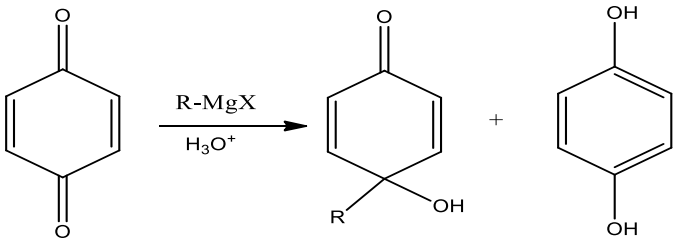
Şekil 2.22 : Nükleofilik *S*- sübstitüsyon reaksiyonu.



Şekil 2.23 : Nükleofilik *N*- sübstitüsyon reaksiyonu.

2.1.5.6 Grignard Reaktifleri İle Reaksiyonları

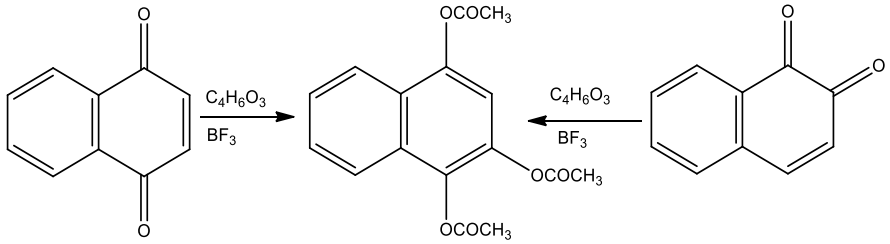
Kinon bileşikleri güçlü bir nükleofil olan organometalik yapıdaki Grignard reaktifleri ile reaksiyona girdiğinde kinolleri ve yan ürün olarak hidrokinonu meydana getirirler.[26]



Şekil 2.24 : Kinonlardan kinol bileşiğinin oluşumu.

2.1.5.7 Thiele Reaksiyonu ile Kinoların Asetilasyonu

1,2-naftakinon ve 1,4-naftakinonlar sülfürik asit veya bor triflorür katalizörü eşliğinde asetik anhidrit ile reaksiyona sokulduğunda %78-81 verimle naftahidrokinontriasetat bileşiğini oluştururlar. [27]

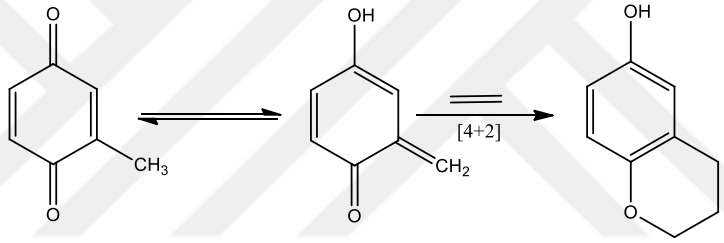


2-Hidroksi-1,4-naftahidrokinon triasetat

Şekil 2.25 : Kinonların asetilasyonu.

2.1.5.8 Diels-Alder Siklokatılma Reaksiyonu

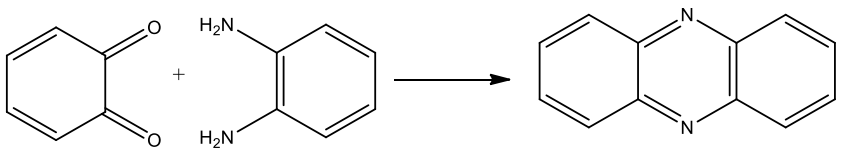
2-metil-1,4-benzokinon bileşiğinin tautomeri olan o-kinonmetilen bileşiğinin, etilen ile reaksiyonu siklokatılma ürünü verir.[28]



Şekil 2.26 : Diels-Alder siklokatılma reaksiyonu.

2.1.5.9 Kondenzasyon Reaksiyonu

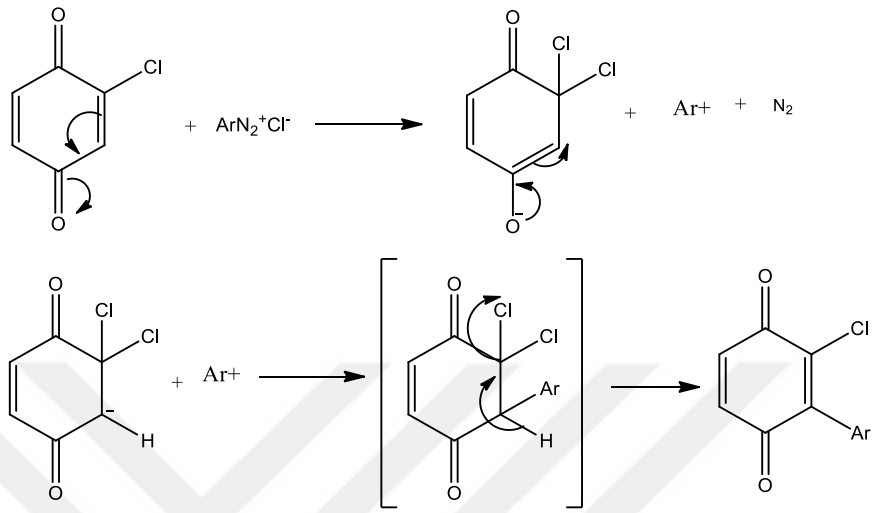
1,2-benzokinonlar o-fenilendiamin ile reaksiyona sokulduğunda su çıkışı ile fenazin türevini oluştururlar. Bu reaksiyon için 1,4-benzokinon yapıları uygun değildir. [29] [30]



Şekil 2.27 : Kinonların kondenzasyon reaksiyonu.

2.1.5.10 Diazonyum Tuzları ile Reaksiyonu

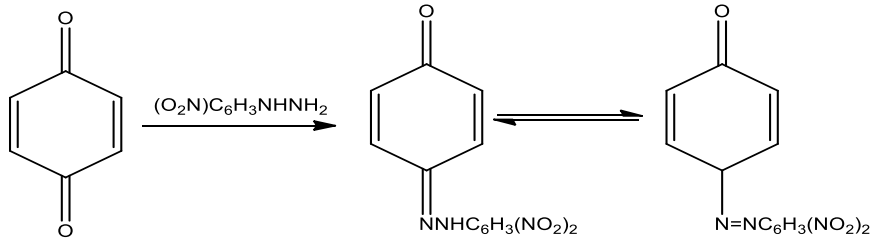
Kinon bileşiklerini arillendirmesi için diazonyum tuzları kullanılmaktadır. Bu reaksiyonda iyonik mekanizma gerçekleşmektedir. [31]



Şekil 2.28 : Diazonyum tuzu ile arilleme işlemi.

2.1.5.11 Hidrazinler ile Reaksiyonu

1,4-benzokinonlar nitrofenilhidrazin ile reaksiyona sokulduğunda, imin-enamin tautomerizmi ile yürüyen arilazofenol yapılarını meydana getirirler. [32]

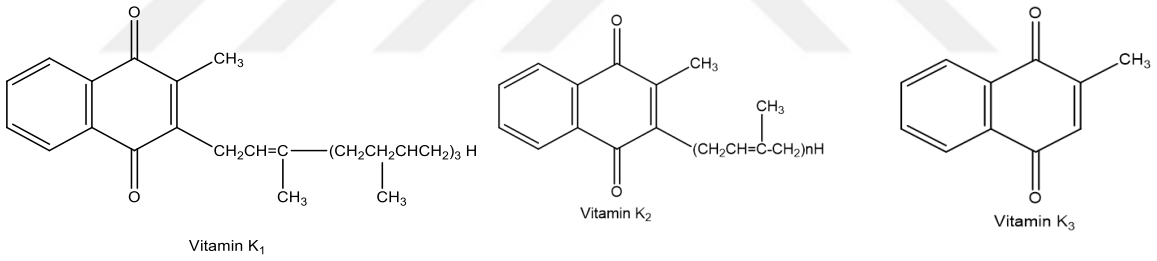


Şekil 2.29 : Kinonların hidrazinler ile reaksiyonu.

2.1.6. Kinonların Kullanım Alanları ve Doğada Kinonlar

Kinon sınıfından biri olan 1,4-naftakinonların antifungal, antimalaryal, antiviral antiproliferativ gibi biyolojik aktif özellik gösteren birçok doğal ve sentetik türevleri bulunmaktadır.[33] Kinonlar boya endüstrisinde de kullanılmış olup pirolilkinon bileşikleri boyarmadde olarak karşımıza çıkmaktadır. [34]

Kinonlar, vücudumuzdaki önemli görevlerden birine sahip olan, kanın pıhtılaşmasından sorumlu K vitaminin yapısında yer alırlar. K vitamini üç çeşit yapıda karşımıza çıkmaktadır. K_1 vitamini bitkilerde doğal olarak yer alan çeşididir. K_2 vitamini bağırsakta bakteriler sayesinde oluşturulur. K_3 vitamini ise K vitamininin sentezlenerek elde edilen diğer yapısıdır. Yeşil sebzelerde bolca bulunmaktadır. En çok etkene sahip olan K_1 vitaminidir. Kendisi yeşil renkte bir pigmenttir. K_1 vitamini kemikte yer alan protein yapılarını inaktif halden aktif hale geçirir. Ayrıca K_1 vitamini, osteokalsin proteininin kalsiyum ile birlikte hareket etmesinde görevlidir ve kalsiyumu kemik içinde muhafaza edilmesini sağlamaktadır. [35]

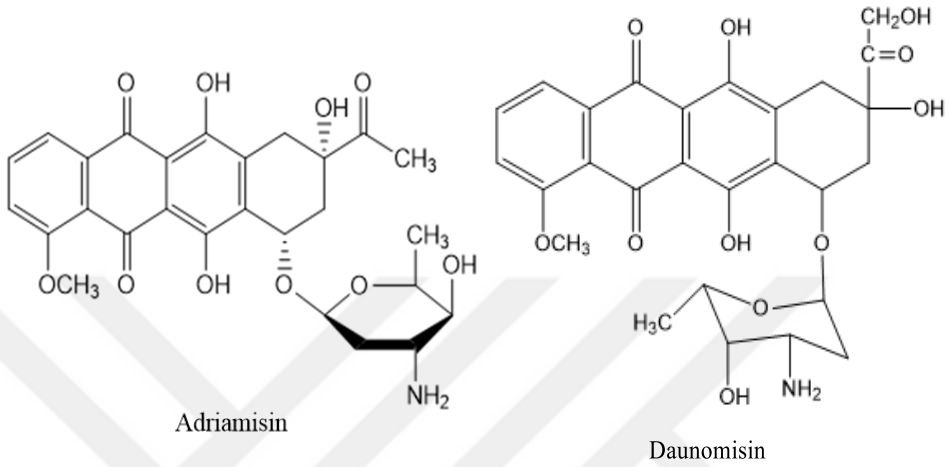


Şekil 2.30 : K vitamini çeşitleri.

Antikanser özellikleri incelendiği zaman karşımıza antrasiklin türevleri olan Adriamisin (Doksorubisin), ve Daunomisin çıkmaktadır. Bu bileşiklerin antitümör özellikleri çok baskın olup kemoterapide kullanılmaktadır. Doğal ve sentetik türevleri aromatik aglikon kromofor grubu ve amino şeker bulundurur. [36]

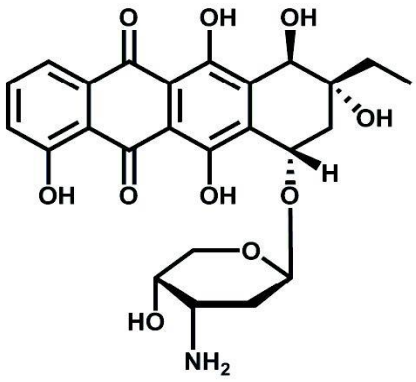
Adriamisin birçok kanser türüne karşı kemoterapik ilaç olarak kullanılmaktadır fakat kronik toksik ve akut kalp hastalığında kullanmımı sınırlıdır. Adriamisin ve daunomisin hem sentetik olarak hem de *Streptomyces peucetius* bakterisinden de izole işlemi uygulanarak elde edilir. Fakat kullanımında akut ve kronik olarak mide bulantısı, kusma, kalpte aritmik hareketler gibi

yan etkiler de yaratmaktadır.[37] Daunomisin bazı nöroblastom, retikulum hücre sarkomu ve rabdomiyosarkom vakalarında geçici olarak etkilidir. Daunomisin DNA ile reaksiyona girerek farklı kompleksler oluşturur ve RNA üretimini engeller. Fazla kullanımında lökopeni, anemi ve ülser gibi olumsuz etkiler görülmektedir. [38]



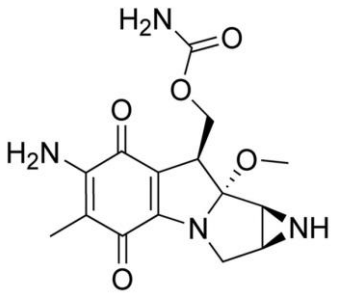
Şekil 2.31 : Adriamisin ve Daunomisin yapıları.

Ayrıca Adriamisin ve Daunomisin yapılarından daha fazla sitotoksik özelliğe sahip olan Oksaunomisin, kan kanseri hücrelerine karşı antikanser aktivitesi yüksek bir moleküldür.[39]



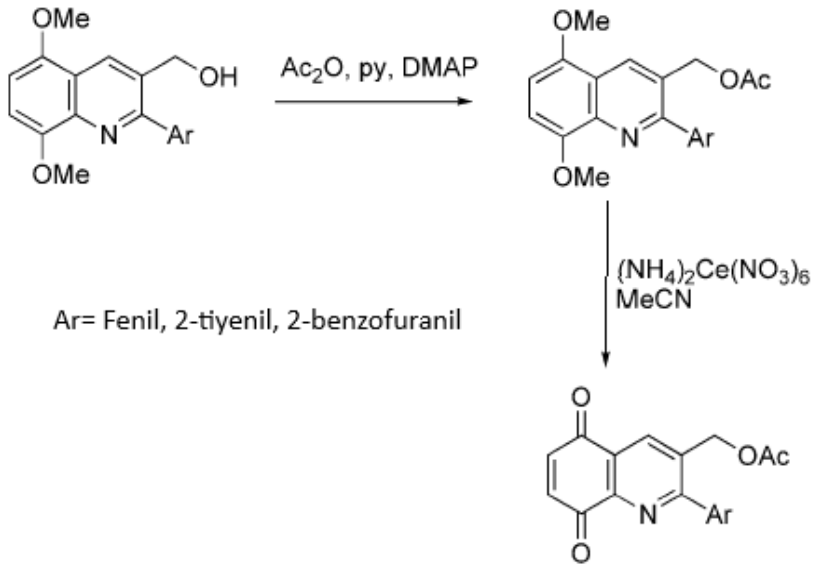
Şekil 2.32 : Oksauomisin yapısı.

Mitomisin C hem antikanser ilaç hem de antibiyotik olarak 1950 yılında *Stveptomyces Caespitosus* mikroorganizmasının fermente kültüründen elde edilmiştir. Memeli hücrelerinde kromozom kırılması ve kardeş kromatid değişiminin uyarılması, bunun yanı sıra bakteri hücrelerinde DNA onarımı gibi kendine has biyolojik özelliklere sahiptir. [40]



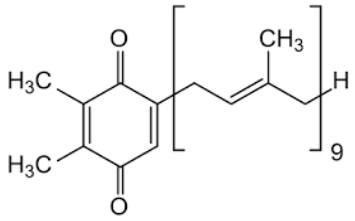
Şekil 2.33 : Mitomisin C.

Yapılan bir çalışmada sentezlenen kinolinkinonların kinonoksidoredüktaz enzimi üzerinde inhibisyon etkisi gözlemlenmiştir. Sentezlenen 3-asetoksimetil-2-(benzofuran-2-il)kinolin-5,8-dion, 3-asetoksimetil-2-(2-tiyenil)kinolin-5,8-dion, 3-asetoksimetil-2-(fenil)kinolin-5,8-dion bileşiklerinin enzimi %63-78 oranında inhibe ettiğini ve nedeninin bileşikte yer alan asetat'ın kolay ayrılan grup olmasından ötürü inhibisyonun daha kolay gerçekleştiği saptanmıştır. [41]



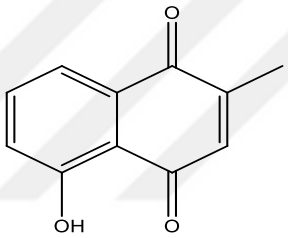
Şekil 2.34 : Kinolinkinon sentezi.

Plastokinonlar, alglerin ve bitkilerin kloroplastında yer alan ve fotosentez işleminde elektron taşıma görevinde bulunan, dokuz izoprenil yapısının yan zincirini bünyesinde bulunduran bir kinon türevidir.[42]



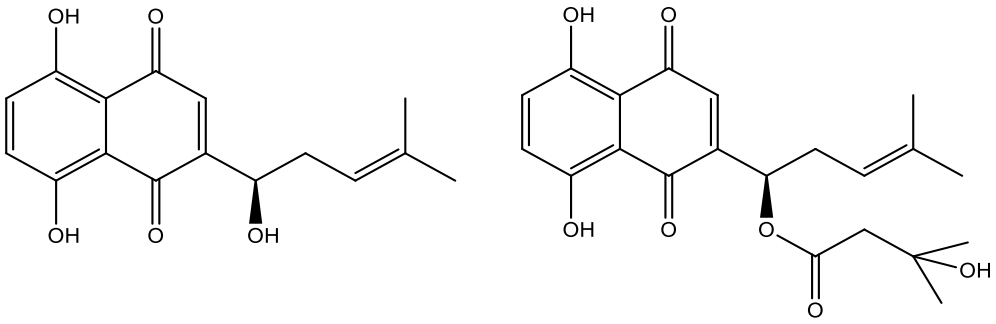
Şekil 2.35 : Plastokinon yapısı.

Plumbaginaceae bitki familyasından izole edilen naftakinon türevi Plumbagin, C.*albicans* mantar türüne karşı antifungal özellik göstermektedir. [43]



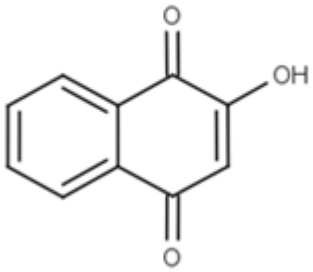
Şekil 2.36 : Plumbagin yapısı.

Litospermum eritrorhizon kökünden ekstrakte edilebilen şikonin ve onun türevleri olan naftakinon yapıları *C. albicans, C. alabrata, C. krusei ve C. tropicalis* mantar çeşitlerine karşı antifungal özelliği saptanmıştır.[43]



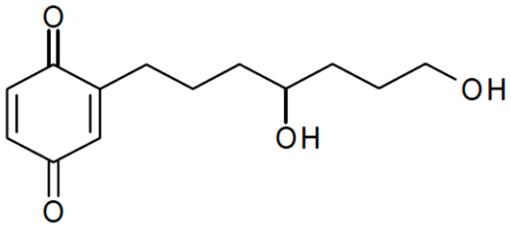
Şekil 2.37 : Şikonin ve türevi.

Yaygın adı ‘’Lawsone’ olan 2-hidroksi-1,4-naftakinon (korntannik asit) bileşiği doğal bir naftakinon türevi özelliği taşıyıp ‘’*Juglans regia*’’ adı verilen büyük bir ceviz türünün ekstraksiyonundan elde edilmektedir. Rengi kırmızıdır. Eski mısırlılar 5000 yıl önce saçlarını boyamak için bu maddeyi kullanmışlardır. [44]



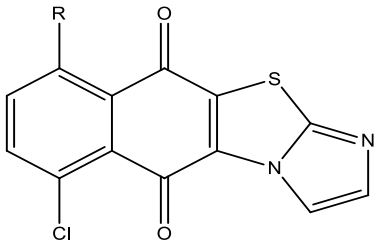
Şekil 2.38 : Lawsone.

Yapılan bir çalışmada incelenen, daha çok Hindistan civarlarında bulunan ipek otugiller familyasına ait bir bitki olan *Pergularia daemianın* içinde kinon türevi bulunmaktadır. Bu kinon türevi etil asetat ile ekstrakte edilmiş haliyle *B. subtilis, S. aureus ve P. vulgaris* bakterilerini inhibe ettiği kanıtlanmıştır. [45]



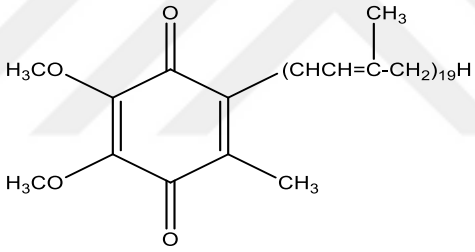
Şekil 2.39 : Antibakteriyel etkili kinon türevi.

Lucknow Üniversitesi’nde yapılan bir araştırmada *S*- ve *N*- sübstitüent çeşitleri kullanılarak sentezlenen türevlerin *C. neoformans* bakterilerine karşı antifungal etkisini kanıtlamışlardır. [46]



Şekil 2.40 : C. neoformans'a karşı antifungal özellik gösteren molekül.

Günümüzde genel tabiri ile ''Koenzim Q'' olarak bilinen Ubikinon bileşiği ökaryortik canlılarda ve bütün hücrelerde bulunan lipofilik bir moleküldür. Redoks-aktif benzokinon iskeleti, bünyesinde yağ bakımından zengin poliizopreniod yan zinciri bulundurur. Mitokondri membranında enerji üretimi, bu bileşiğin en önemli görevlerinin başında gelmektedir. İndirgenmiş ubikinon (ubikinol) çok önemli bir antioksidant olup ayrıca yaşlanma karşıtı olarak piyasada pazarlanmaktadır. [47]



Ubikinon 10 veya Koenzim Q10

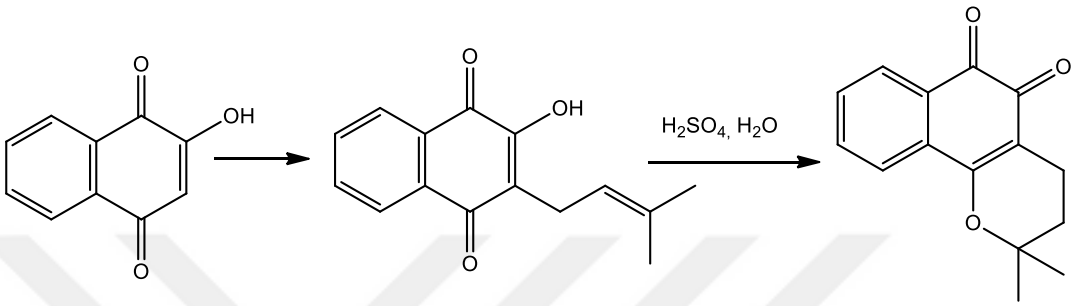
Şekil 2.41 : Ubikinon bileşiği.

Bir naftakinon türevi olan lapakol *Tabebuia avellanedae* bitkisinden izole edilmiştir. *Verbenaceae, Proteaceae, Leguminosae, Sapotaceae, Scrophulariaceae* ve *Malvaceae* gibi diğer bitki familyalarından da elde edilebilir. Sarı renkli bir bileşik olup antimikrobiyal, antikanser etkilere sahiptir. [48]

Beta lapakon (β-lapakon), lapakol bileşiğinin elde edildiği Güney Amerika'da bulunan *Tabebuia avellanedae* bitkisinden izole edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, insan hücrelerindeki tümörlere karşı β-lapakonun yardımıyla serbest oksijen radikalleri oluşturulması ilk strateji olarak gözükebilir fakat bu çalışmanın biyolojik sisteme karşı etkisi çok toksik olduğu

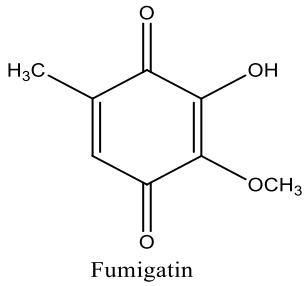
gözlemlenmiştir. Docampo'nun gerçekleştirdiği bir çalışmada; eşsiz ve doğal bir bileşik olan β-lapakonun anti-tripanosomal etkisinin olduğunu ortaya çıkarmıştır. [48]

Lapakol bileşiğinden yola çıkarak çeşitli yollarla β-lapakon türevleri sentezlenebilir. β-lapakon, lapakol bileşiğinin oda koşullarında suyun içinde sıcak sülfürik asitle reaksiyonundan elde edilmektedir. [49]



Şekil 2.42 : Lapakolden β-lapakol sentezi.

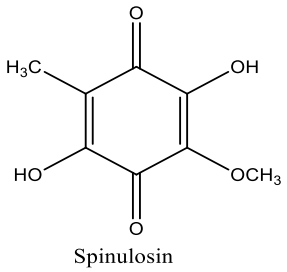
Doğada bulunan veya sentetik olarak bazı pigmentler kinon türevlerini yapılarında barındırırlar. Bunlardan biri olan Fumigatin (kahve rengi) Oxford Üniveristesi'nde 1938 yılında *Aspergillus* adındaki bir mantar çeşidinden izole edilmiştir. Bu maddenin izolasyonu sırasında hidrokinon türeviyle birlikte elde edilmesi, bu pigmentin organizmada oksidasyon-redüksiyon işleminde görev aldığı öne sürülmüştür.[50]



Fumigatin

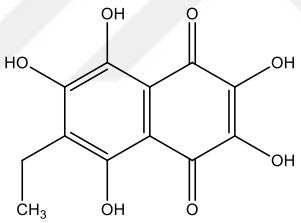
Şekil 2.43 : Fumigatin pigmenti.

Spinulosin (mor-bronz), penisilyum mantar türünden izole edilmiş bir pigmenttir. Sentetik olarak ise Fumigatinin Thiele asetilasyon reaksyonundan elde edilir. Ayrıca bu bileşik bazı peynirlerin yapımında ve belirli bakteri türlerine karşı antibiyotiklerde kullanılmaktadır. [50]



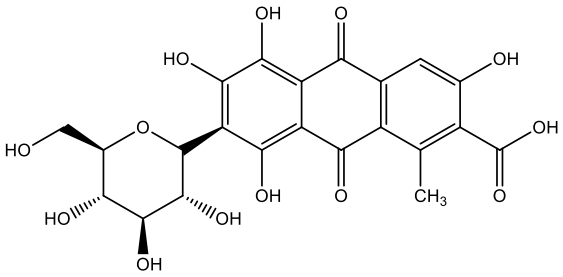
Şekil 2.44 : Spinulosin pigmenti.

Echinochrome A pigmenti koyu kırmızı renginde olup deniz kestanesi yumurtasından izole edilmiştir. Kimyasal olarak suda çözünebilen bir yapıda değildir. Antioksidant, antimikrobiyal, anti-inflammator etkileri de kanıtlanmıştır. [51]



Şekil 2.45 : Echinochrome A pigmenti.

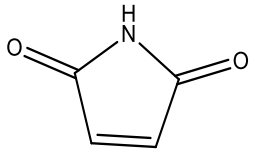
Karmin (karminik asit) dişi koşinil böceğinin alkolik ekstraksiyonundan elde edilen kırmızı bir pigmenttir. Yapısında hidroksiantrakinon bulundurmaktadır. Bu koşinil böcek türü genel olarak Güney Amerika'da yer almaktadır. Boya ve kozmetik sektöründe kullanılmaktadır. [52]



Şekil 2.46 : Karmin pigmenti.

2.2. MALEİMİDLER

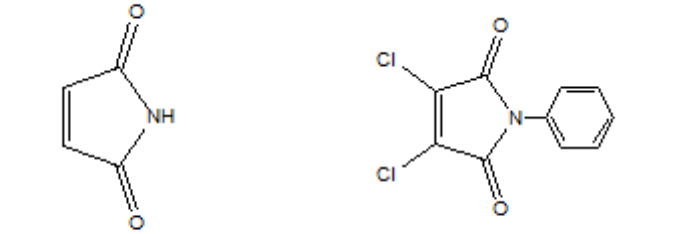
Maleimidler $CH_2(CO)_2NH$ kapalı formülüne sahip olup α,β-doymamış karbonil ve imid gruplarını tek bir yapıda barındıran bileşiklerdir. Hem doymamış karbonil gruplarının hem de heterosiklik bileşiklerinin özelliklerini gösterdiklerinden oldukça yüksek reaktiviteye sahip bileşiklerdir. Özellikle imid grubunun varlığı, yüksek termal stabiliteye katkısı çok büyük olduğundan makromoleküler çalışmalarda tercih edilen bileşiklerin başında gelmektedir. [53]



Şekil 2.47 : Maleimid yapısı.

2.2.1. Maleimidlerin Adlandırılması

Maleimidlerin IUPAC adlandırması ‘’1[H]-pirol-2,5-dion’’ gibidir. Eğer 2. ve 3. karbonda herhangi bir sübstitüent veya halojen grup bulunursa isimlendirilirken ilk başta bu sübstitüent adları yazılır. Daha sonra azot grubuna bağlı herhangi bir sübstitüent varsa N-aril/alkil veya 1-Aril/alkil pirol olarak 2. sıraya yazılır. En son karbonil gruplarının (keton bileşiği olduğundan -on eki getirilir) isimleri eklenir. En son adlandırma şekli ise, varsa C_2, C_3 ve N- sübstitüentler belirtildikten sonra en sona ‘’maleimid’’ eklenir.

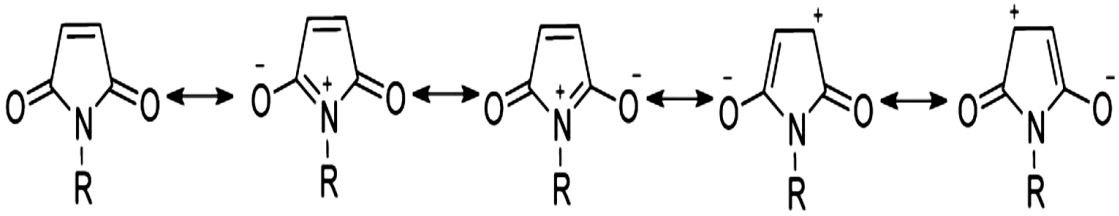


1[H]pirol-2,5-dion 2,3-dikloro- N-fenil maleimid

Şekil 2.48 : Maleimidlerin adlandırılması.

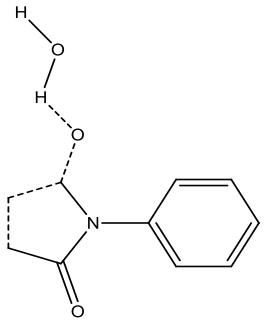
2.2.2. Maleimidlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Maleimidlerin yapısında bulundurdukları α,β-doymamış çift bağlar ve bu çifte bağların elektronca fakir olmasıyla, nükleofilik ve siklokatılma (Diels-Alder vb.) reaksiyonları için kendilerini oldukça ideal kılmaktadır. Bu çifte bağların delokalizasyonuyla birlikte molekülün kararlılık derecesi yükselir. [54]



Şekil 2.49 : Maleimid bileşiğinin rezonans formları.

Maleimidler soluk açık sarı renkli olup oda sıcaklığında katı halde bulunurlar. Genel anlamda piridin, etanol, diklorometan gibi organik çözücülerde kolayca çözünürler. Sudaki çözünürlükleri iyi derecededir çünkü su molekülündeki hidrojenler ile maleimid yapısındaki karbonilde bulunan oksijen arasında H bağı oluşmaktadır ve bu durum β karboundaki elektrofilliği arttırarak nükleofillerin daha rahat β karbonuna saldırmasını sağlamaktadır.[55]

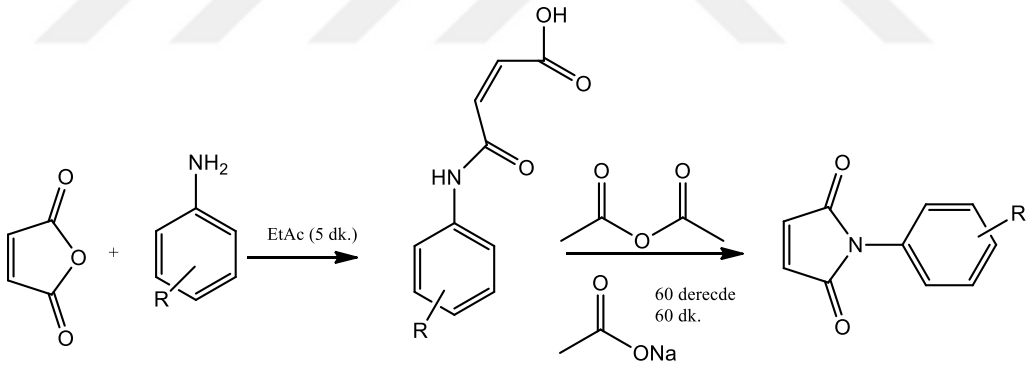


Şekil 2.50 : Maleimid bileşiğindeki H bağı.

2.2.3. Maleimid Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

2.2.3.1 Maleik Anhidritlerin Amin Bileşikleri ile Reaksiyonu

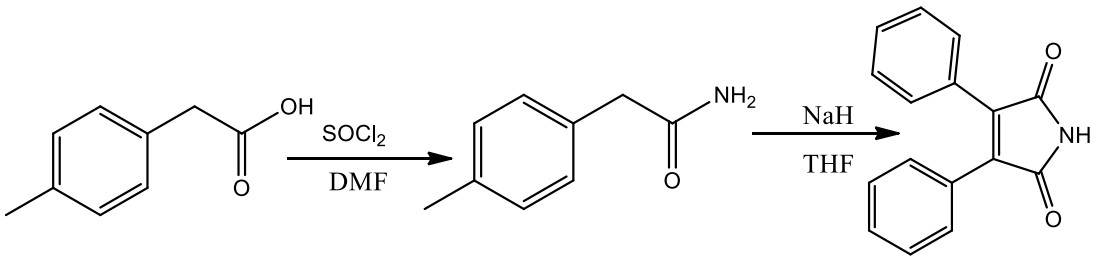
Maleimidlerin en genel sentez yöntemlerinden biri olarak bilinir. Maleik anhidritin EtAc varlığında amin bileşiği ile reaksiyonu sonucu maleanilik asit meydana gelir. Daha sonra oluşan ürün asetik anhidrit ile reaksiyona sokularak maleimid bileşiği elde edilir. [56]



Şekil 2.51 : Maleik anhidritten maleimid oluşumu.

2.2.3.2 Fenilasetamidin Sodyum Hidrür ile Hidrolizi

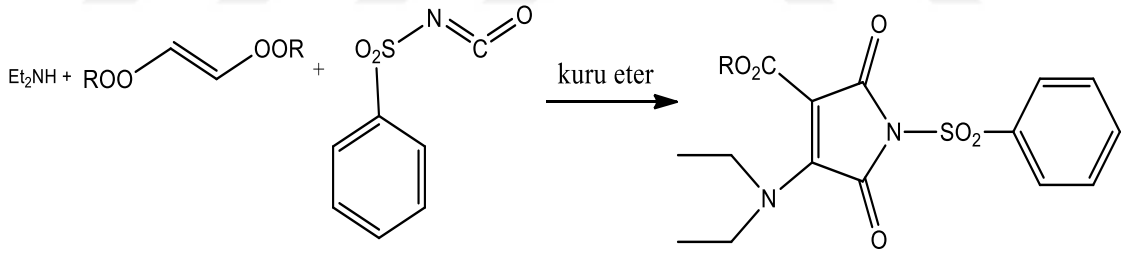
Fenilasetik asit DMF içinde $SOCl_2$ varlığında reflüks edilerek fenilasetamide dönüştürülür. Fenilasetamid 0°C THF içinde NaH ile hidroliz edilerek maleimid bileşiği elde edilir. [57]



Şekil 2.52 : Fenilasetamid bileşiğinden maleimid sentezi.

2.2.3.3 Asetilendikarboksilatın Dietilamin İle Reaksiyonudan

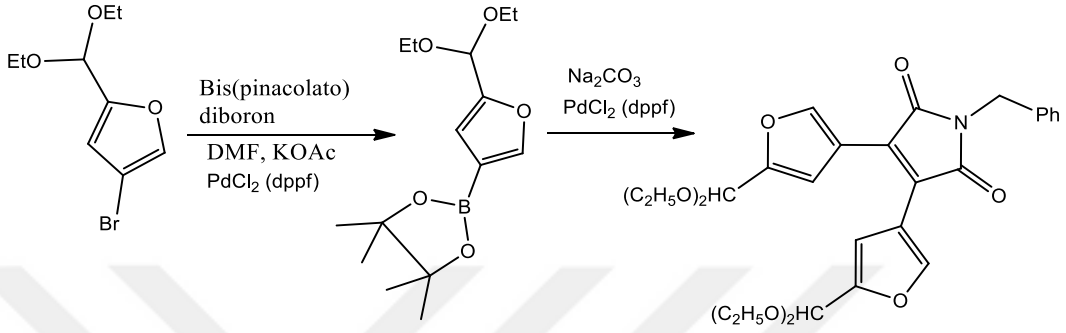
Arilsülfonilizosiyanat varlığında nötral koşullarda kuru eter içinde asetilendikarboksilat ve dietilaminin reaksiyonu sonucu maleimid türevleri sentezlenir. [58]



Şekil 2.53 : Asetilendikarboksilat bileşiğinden maleimid sentezi.

2.2.3.4 2-Dietoksimetil-4-bromofuraldehit ve Bis(pinacolato)Boron Bileşiğinin Reaksiyonundan

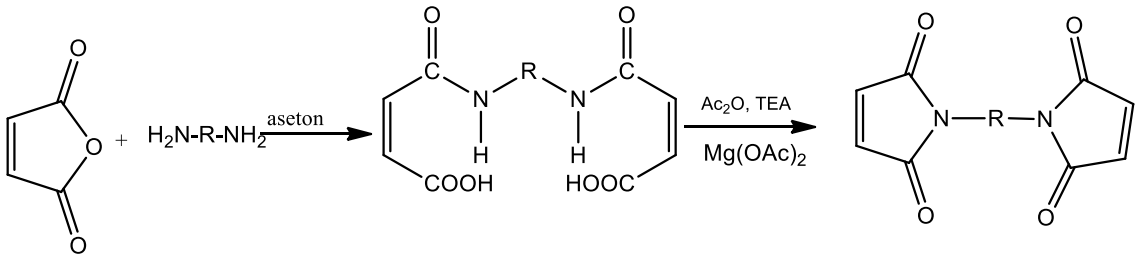
Susuz DMF içinde [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum (II) varlığında 2-dietoksimetil-4-bromouraldehit ve bis(pinacolato)boron bileşiği bazik ortamda azot atmosferinde reaksiyona sokulduğunda maleimid türevi elde edilir. [59]



Şekil 2.54 : 2-dietoksimetil-4-bromofuraldehitten maleimid sentezi.

2.2.3.5 Bismaleimid Sentezi

Çapraz bağlı polimer çalışmalarında çok önemli bir yere sahip olan bismaleimid yapısı çok esnek yapılı ve yüksek sıcaklığa, suya, ateşe, korozyona ve radyasyona karşı dayanıklı olması, sahip olması ve ekonomik olarak ucuz olmasından ötürü çokça tercih edilir. Bismaleimid ve türevleri diamin bileşiklerinin aseton içinde maleik anhidrit ile TEA ve magnezyum asetat varlığında kondenzasyona uğratılmasıyla sentezlenirler. [60]

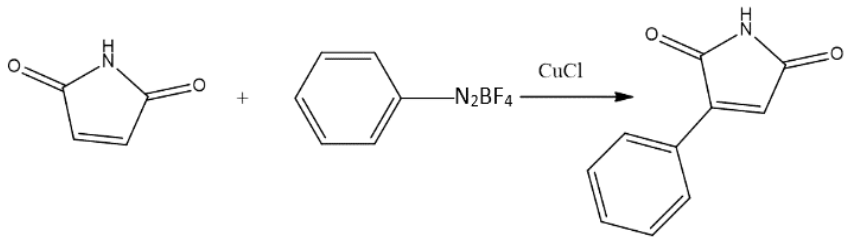


Şekil 2.55 : Bismaleimid sentezi.

2.2.4. Maleimidlerin Reaksiyonları

2.2.4.1 Arillenme Reaksiyonu

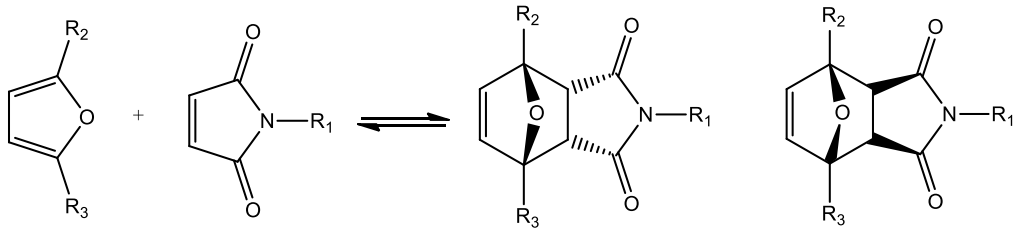
Maleimid bileşiği CuCl katalizörlüğünde arendiazonyumtetrafloroborat ile reaksiyona sokulduğunda arillenir.[61]



Şekil 2.56 : Maleimidlerin arillenme reaksiyonu.

2.2.4.2 Diels-Alder ile Siklokatılma Reaksiyonu

Diels-Alder siklokatılma reaksiyonu ile endo- ve ekzo- ürünlerin karışımı şeklinde diastomerler meydana gelmektedir. Deneysel koşullarda sıcaklık, çözücü vb. gibi parametrelerin değişkenliği ile endo- ve ekzo- ürünlerin oranları değişir. Maleimidlerin furan halkasıyla verdikleri siklokatılma reaksiyonu Diels-Alder reaksiyonuna bir örnektir.[62]

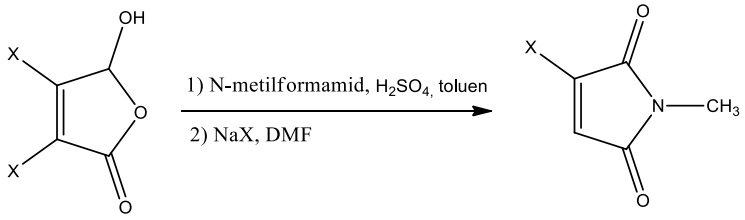


-endo ürün -ekzo ürün

Şekil 2.57 : Maleimidlerin siklokatılma reaksiyonu.

2.2.4.3 Halojelenmiş Maleimid Sentezi

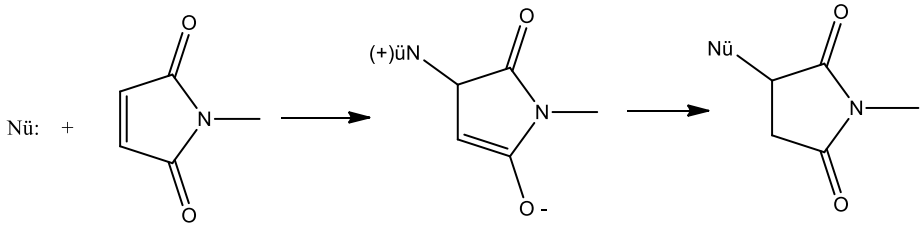
İlk basamakta halojelenmiş furanon ürünü elde edildikten sonra ikinci basamakta monohalojelenmiş maleimid ürünü oluşmaktadır. Aslında reaksiyonun temeli maleik anhidritten maleimid sentezlenmesine dayanmaktadır. [63]



Şekil 2.58 : Halojelenmiş maleimid sentezi.

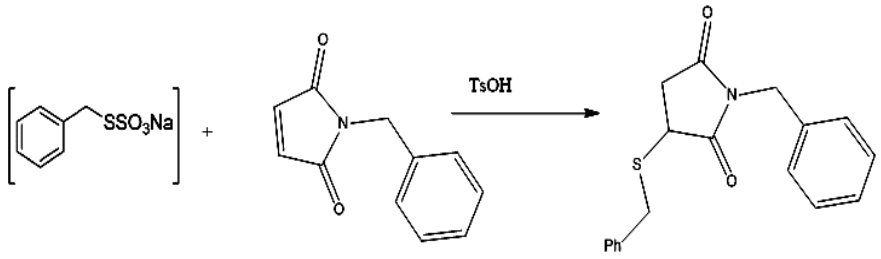
2.2.4.4 1,4-Katılma (Michael Katılma) Reaksiyonları

Maleimidlerin katılma reaksiyonları aslında bir -en bileşiğine nükleofilik katılmadır. Bu tip katılmalara ‘’Michael katılmaları’’denir. Maleimid bileşiğinde bulunan iki karbonil grubu ‘’elektron çekici‘’görevi gördüğünden nükleofillerin katılmaları daha kolay hale gelebilmektedir. [64]



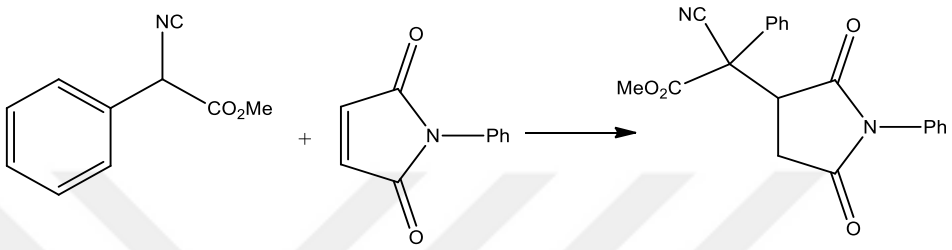
Şekil 2.59 : Maleimidlerin katılma reaksiyonunun genel gösterimi.

Bunte tuzu katalizörlüğünde maleimidlere tiyol katılması, sözü geçen katılmaya örnektir. [65]



Şekil 2.60 : Maleimidlere tiyol katılması.

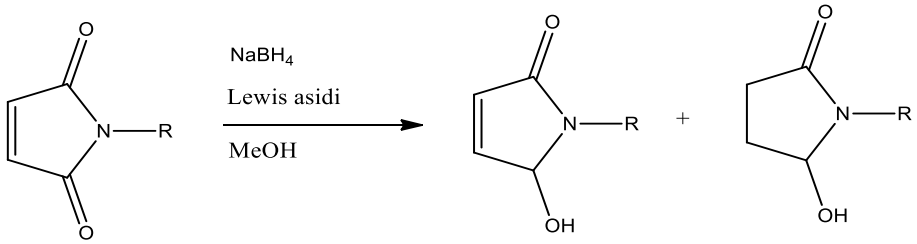
Bir karik asit türevi olan skaramit katalizörlüğünde maleimid bileşiğine α-sübstitüe izosiyanoasetat eklenmesi de bir Michael katılmasına örnektir. [66]



Şekil 2.61 : Maleimidlere izosiyanoasetat katılması.

2.2.4.5 İndirgenme Reaksiyonu

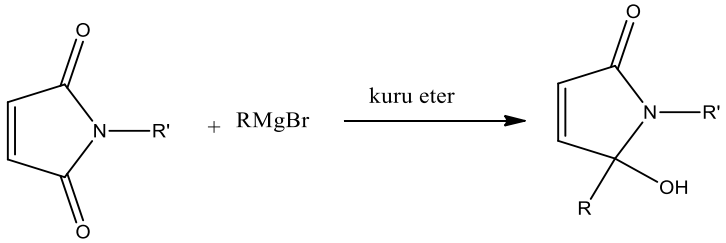
N-alkil/aril maleimidin sodyumbortetrahidrür ve buna benzer indirgen ajanlar kullanılarak indirgenmesi sonucu 5-hidroksi-1,5-dihidropirol-2-on ve doymuş hidroksilaktam meydana gelir.[67]



Şekil 2.62 : Maleimidlerin indirgenmesi.

2.2.4.6 Grignard Reaktifleri İle Reaksiyonu

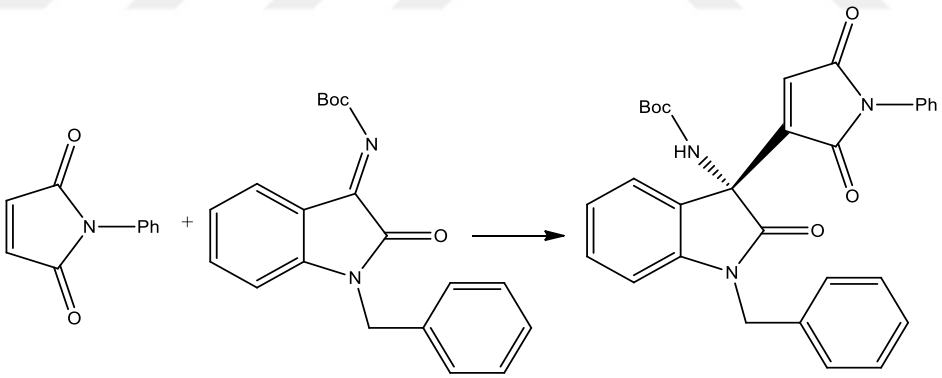
N-sübstitüe maleimid bileşiğinin eter içerisinde aril magnezyum bromür ile muamele edilmesi sonucu N-sübstitüe-5-aril-5-hidroksi-2-pirolinon elde edilmektedir. [68]



Şekil 2.63 : Maleimidlerin Grignard reaktifleri ile reaksiyonu.

2.2.4.7 Maleimidlerden 3-Sübstitüe 3-Aminooksindol Sentezi

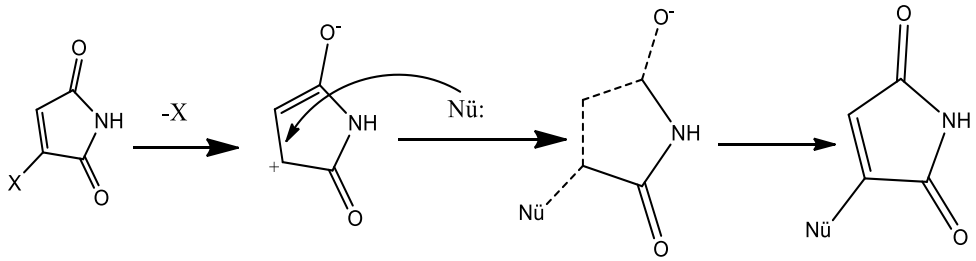
Morita-Baylis-Hillman reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde β-Isocupreidine katalizörlüğünde izatin ve maleimid türevlerinin reaksiyona sokulmasıyla 3-sübstitüe-3-aminooksindol bileşiği sentezlenir. [69]



Şekil 2.64 : Maleimidlerden 3-aminooksindol sentezi.

2.2.4.8 Sübstitüsyon Reaksiyonları

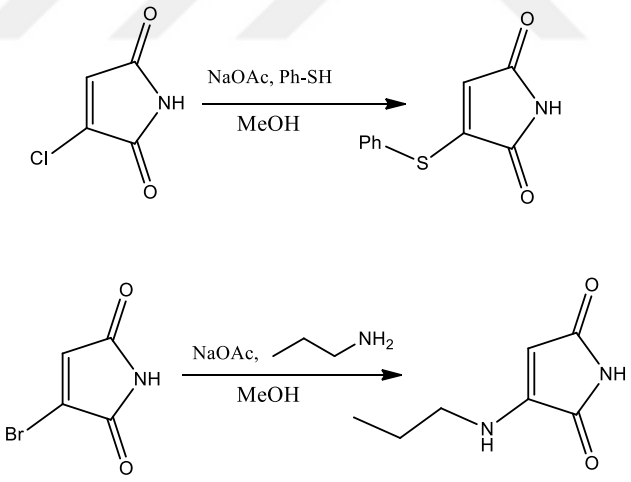
Maleimidlerin yerdeğiştirme reaksiyonunda karbon atomuna bağlı halojenin yerine nükleofilin atak yapmasıyla halojenin molekülden ayrılması ile sonuçlanır. [70]



X: Halojen Nü: Nükleofil

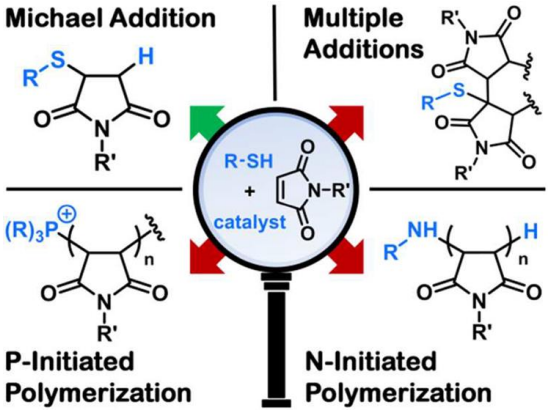
Şekil 2.65 : Maleimidlerin Sübstitüsyon reaksiyonunun genel gösterimi.

Yerdeğiştirme reaksiyonlarına örnek olarak tiyomaleimid ve aminomaleimid sentezleri gösterilebilir. [71]



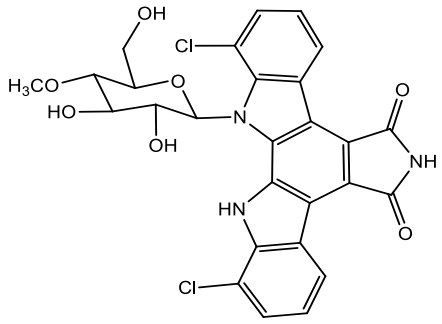
Şekil 2.65 : Maleimidlerin çeşitli nükleofillerle yerdeğiştirme reaksiyonları.

2.2.5. Maleimidlerin Kullanım Alanları ve Doğada Maleimidler



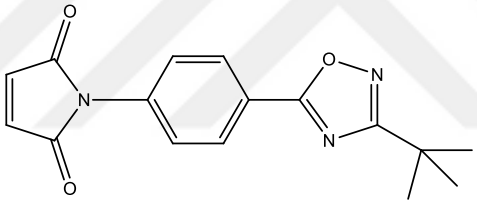
Gerçekleştirilen çalışmalarda maleimid bileşiklerinin, yatıştırıcı, hipnotik, hipotansif, karsinostatik, antimitotik, antinosiseptif gibi tedavi edici özellikleri olduğu ortaya çıkarılmıştır. [72] Bismaleimid yapısı, yüksek stabilite nem-sıcaklık mukavemetleri ve esneklik özellikleri sayesinde polimer çalışmalarında çok sık kullanılmaktadır. [73] Michael katılmasıyla oluşan maleimid ve amin reaksiyonları oda sıcaklığında gerçekleşmektedir. Tersiyeramin varlığında tiyol ve maleimidlerden epoksi materyalleri elde edilmektedir. [74] Maleimidler pH=6.5-7.5 aralığında tiyoller ile tiyoeter bağları kurabilmektedir. [75] Ayrıca maleimidlerin bazı türevleri antikanser, antifungal, herbisit veya pestisit özelliklere sahip olduğu günyüzüne çıkarılmıştır. [76]

Rebekkamisin *Saccharothrix Aerocolonigenes* kültüründen elde edilen bir mikrobik metabolittir. Rebekkamisin ve onların türevlerinin topoizomeraz 1 ve kinaz enzimlerini inhibe ettiği ve antiproliferatif etki gösterdiği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. [77]



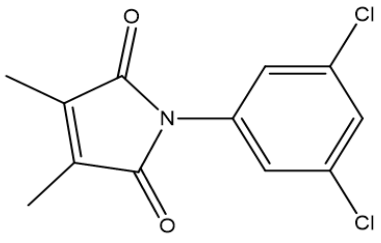
Şekil 2.66 : Rebekkamisin yapısı.

Yapılan bir çalışmada sentezlenen maleimid türevi bir bileşiğin, antitümör özellik gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu maleimid bileşiğinin dolaşımdaki albüminin sistein pozisyonuna kolayca bağlanması ve dokulara çabukça yayıldığı gözlemlenmiştir. [78]



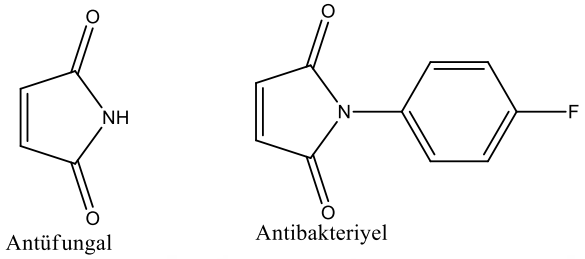
Şekil 2.67: 1-(4-(3-ter-bütil-1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil)-1H-pirol-2,5-dion bileşiği.

Maleimid bileşiklerinin antifungal özelliklerinden birini gösteren türevi ise yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu malemid türevi ‘’gri küf’’ olarak adlandırılan mantar türüne karşı antifungal özellik göstermiştir. [79]



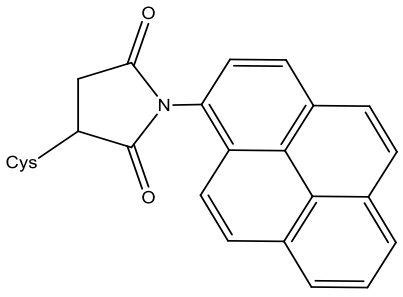
Şekil 2.68: 3,5-dikloroanilin-3,4-dimetil-maleimid yapısı.

Yapılan bir çalışmada iskelet maleimid yapısının tomurcuklanan bir maya türü olan *Saccharomyces cerevisiae 'e* karşı antifungal özellik gösterdiği kanıtlanmıştır. Diğer sentezlenen N-(4-florofenil)-maleimid türevi ise *E. coli* bakterisinine karşı antibakteriyel özellik göstermiştir. [80]



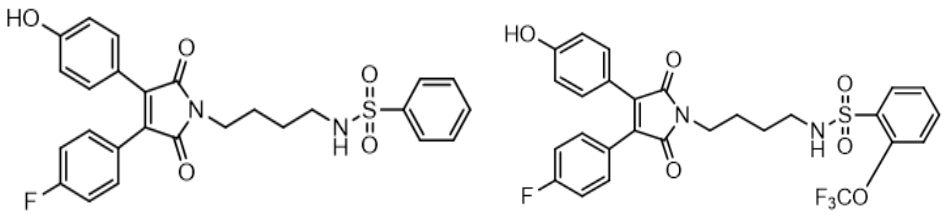
Şekil 2.69 : Maleimid ve N-(4-florofenil)-maleimid yapıları.

Maleimidlerin bazı çeşitleri floresans özellik göstermektedir. Gerçekleştirilen bir çalışmada, biyolojik tiyollerin (sistein, sistin vb.) ve sentetik tiyollerin maleimid yapısına Michael katılmasıyla, sentezlenen bileşiklerin floresans özellik gösterdiği ortaya çıkarılmıştır. Sentezlenen maleimid bileşiklerinde *N*- pozisyonunda piren halkasının bulunması molekül içindeki çifte bağların konjugasyonundan dolayı fotofiziksel özelliklerin daha yükseldiği gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşik sulu metanol içerisinde fotoindükleme elektron transfer mekanizmasına göre floreans özellik göstermiştir. [81]



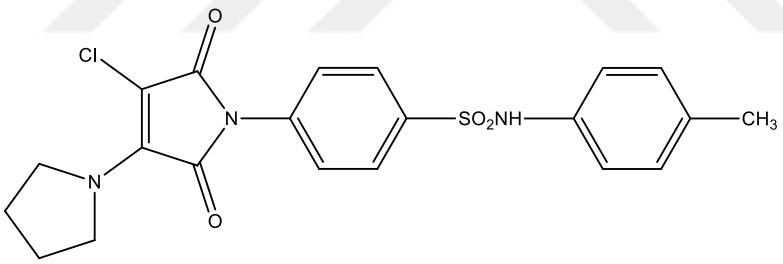
Şekil 2.70 : Floresans özellik gösteren maleimid türevi.

Yapılan çalışmalarda maleimid türevlerinin bazıları ezetimib (yüksek kan kolestrolü ve normal olmayan lipit ölçümlerinde kullanılan ilaç) özellikleri araştırılmıştır. Bu bileşikler kolesterol absorpsiyon inhibitörü olarak test edilip kanıtlanmıştır. [82]



Şekil 2.71 : Ezetimib olarak kullanılan maleimid türevi bileşikler.

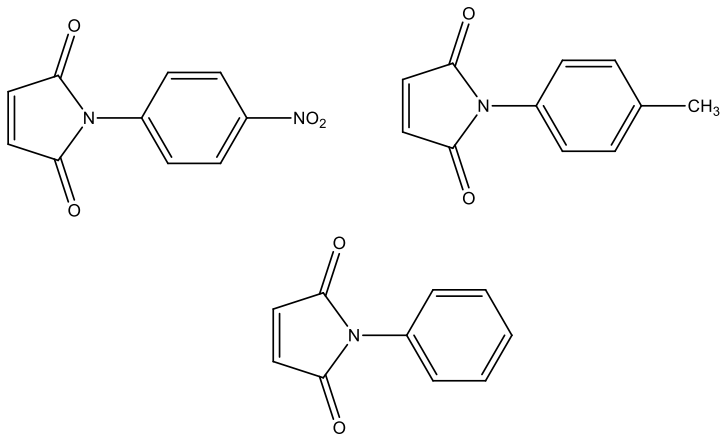
Fareler üzerinden yapılan biyolojik bir araştırmada klorosülfon maleimid türevlerinin antinosiseptiv özellikleri birtakım referanslarla karşılaştırılmıştır. 4-(3-kloro-2,5-diokso-4-pirolidin-1-il-2,5-dihidro-1H-pirol-1-il)-N-(4-metilfenil) benzensülfonamid molekülü, aspirin referansından daha fazla antinosiseptif özellik göstermiştir. [83]



4-(3-Chloro-2,5-dioxo-4-pyrrolidin-1-yl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-N-(4-methylphenyl) benzenesulphonamide

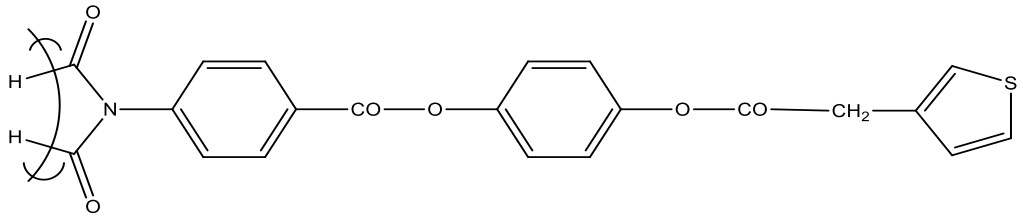
Şekil 2.72 : Antinosiseptif özellik gösteren maleimid türevi bileşik.

Maleimid türevlerinin ‘’sitotoksik’’ özelliklerinin incelenmesinde yürütülen bir çalışmada, *melanoma* kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdikleri ortaya çıkmıştır. [84]



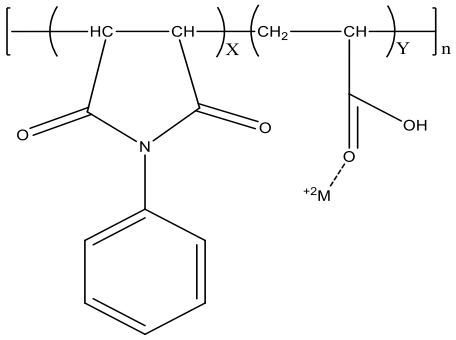
Şekil 2.73 : Sitotoksik özellikler gösteren maleimid türevleri.

Gerçekleştirilen bir çalışmada, 4-malemidobenzoik asit’ten yola çıkılarak fotoindüklenmiş radikal polimerizasyon yoluyla sentezlenen N-(4-{[2-(3-tienil)asetil]oksifenil} oksikarbonilfenil)maleimid polimeri üretilmiştir. [85]



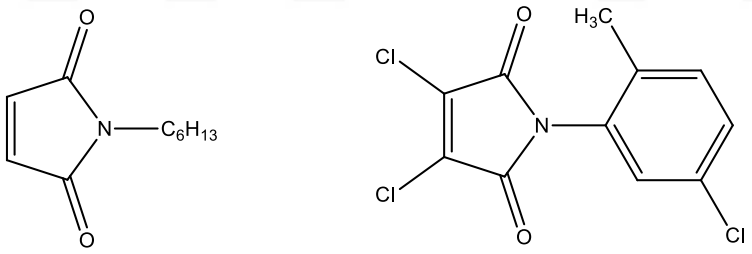
Şekil 2.74 : Maleimid türevinden fotoindüklenmiş radikal polimerizasyon yoluyla polimer sentezi.

Gerçekleştirilen başka bir polimer çalışmasında; serbest radikal eş-polimerizasyon yoluyla N-fenil maleimid ve akrilik asit sentezinden polimer üretilmiştir. Cu (II) ve Co (II) (M^{+2}) iyonları ve sentezlenen polimer yapının bir araya getirilmesiyle ultrafiltrasyon tekniği uygulanarak fonksiyonel olarak eş-polimer ve pH davranışları araştırılmıştır. Ayrıca termal davranışları gözlemlenmiştir. [86]



Şekil 2.75: Maleimid türevinden serbest radikal eş-polimerizasyon yoluyla polimer sentezi.

Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ tarafından en önemli tropikal hastalığı olarak tanımlanan ‘Layşmanyazis (Şark çıbanı)’’ *leishmania* cinsine ait bir parazitin neden olduğu bir hastalıktır. Bu hastalığa karşı Amforetisin B ve Paromomisin gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Bazı maleimid türevlerinin de anti-layşmanyal etkilerinin Amforetisin B ilacından daha fazla olduğu saptanmıştır. [87]



Şekil 2.76 : Anti-layşmanyal etki gösteren maleimid türevleri.

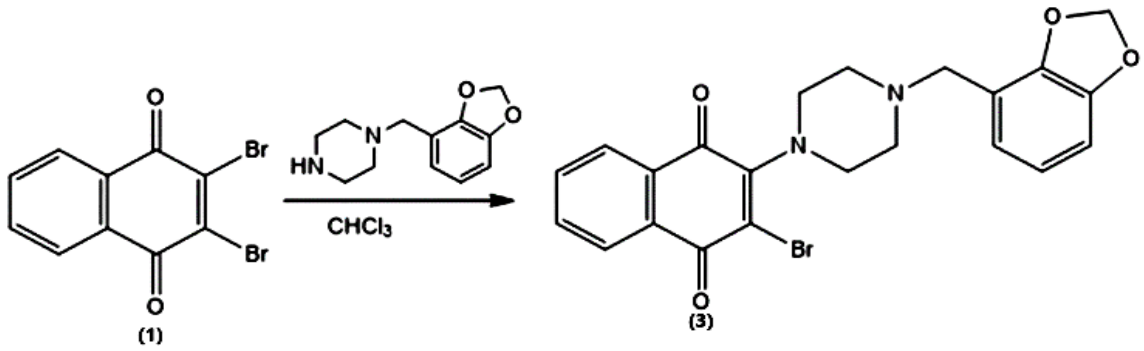
3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. YENİ N- SÜBSTİTÜE KİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

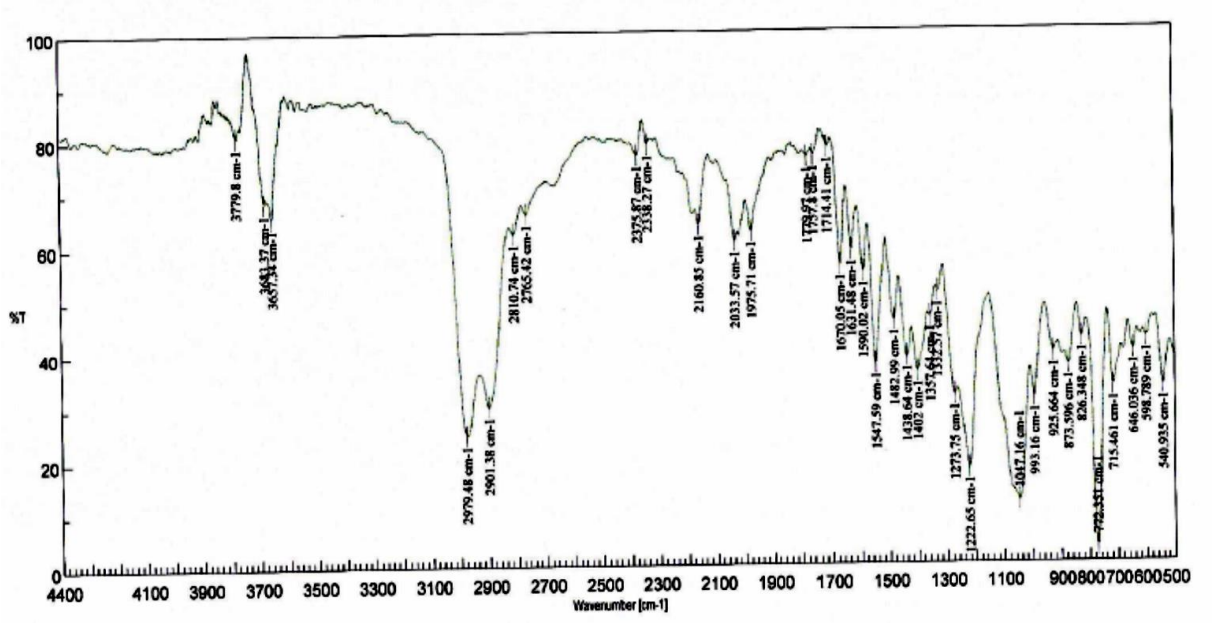
Bu çalışmada 2,3-dibromo-1,4-naftakinon bileşiği **1** başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır.

3.1.1. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 1-piperonilpiperazinin oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 2-(4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3-bromonaftalen-1,4-dion **3** bileşiği sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

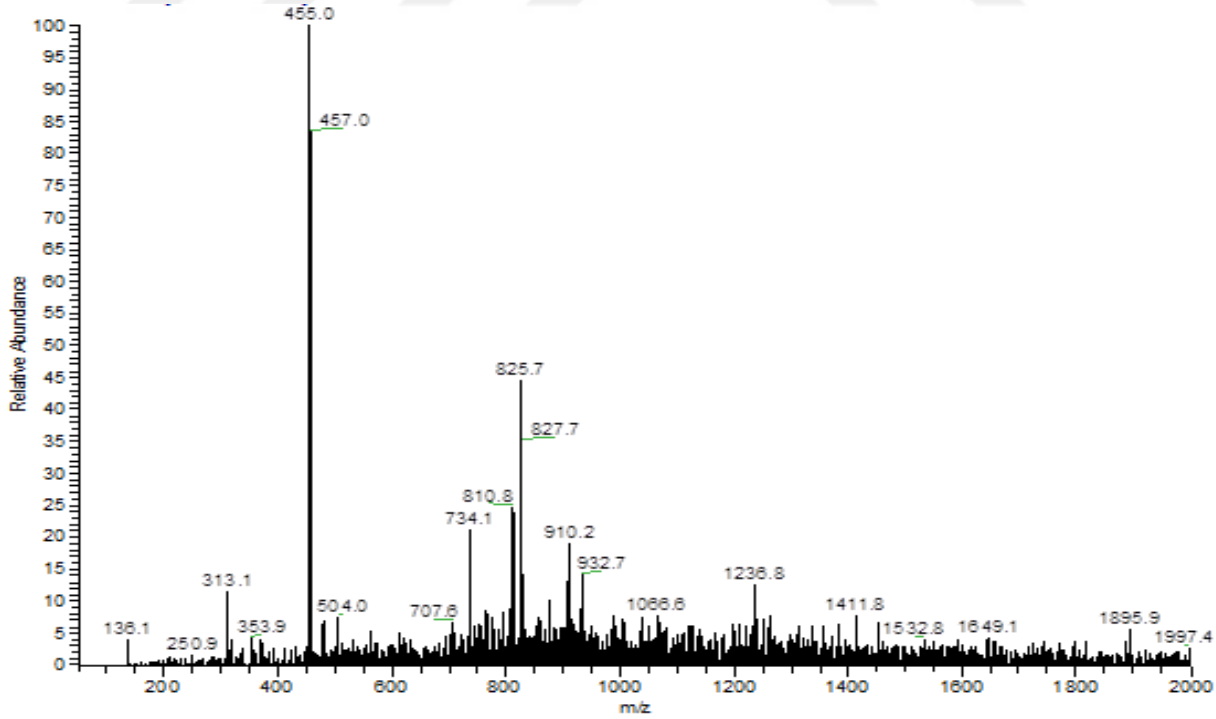


3 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ ait gerilme bandları v= 2980 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandları v= 2765 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandları v=1670, 1632 cm^{-1}, C=C gerilme bandları ν= 1590, 1548 cm^{-1} 'de görülmüştür.



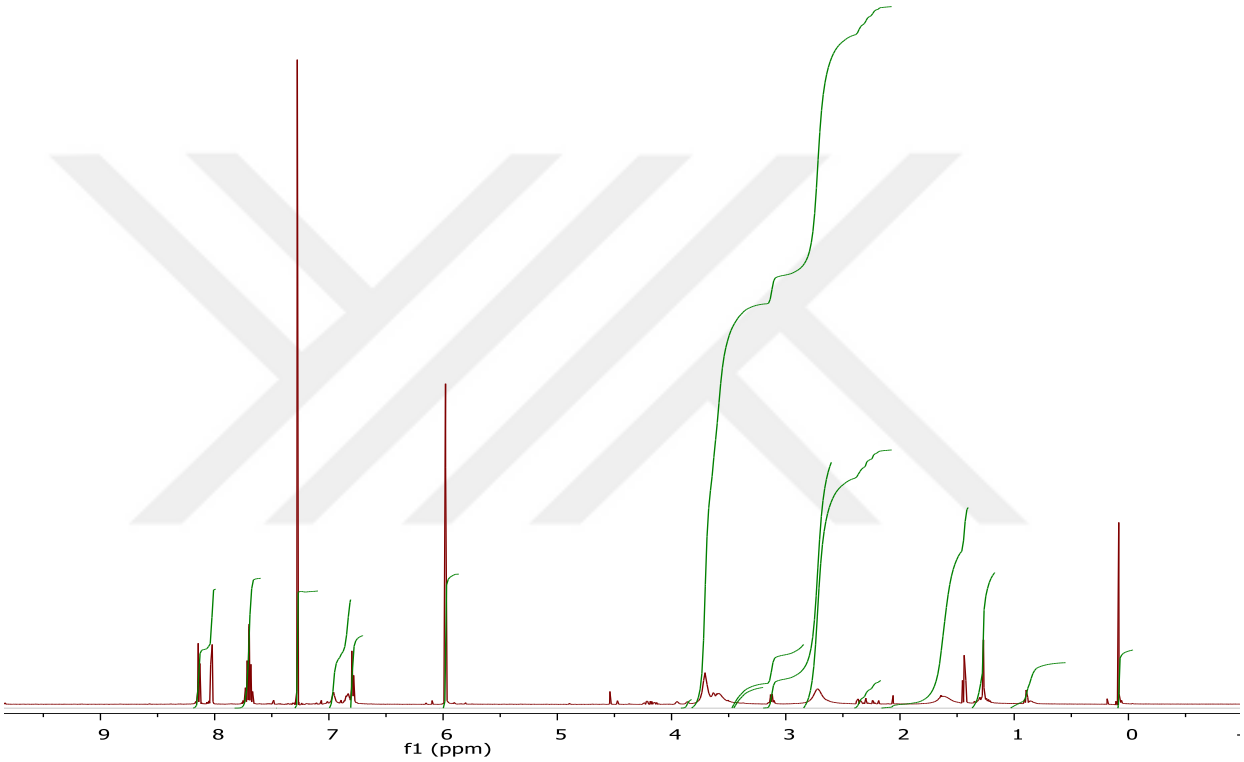
Şekil 3.1 : 3 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{22}H_{19}BrN_2O_4$ (M_A= 455.31 g/mol) olan **3** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **3** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 455.0 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



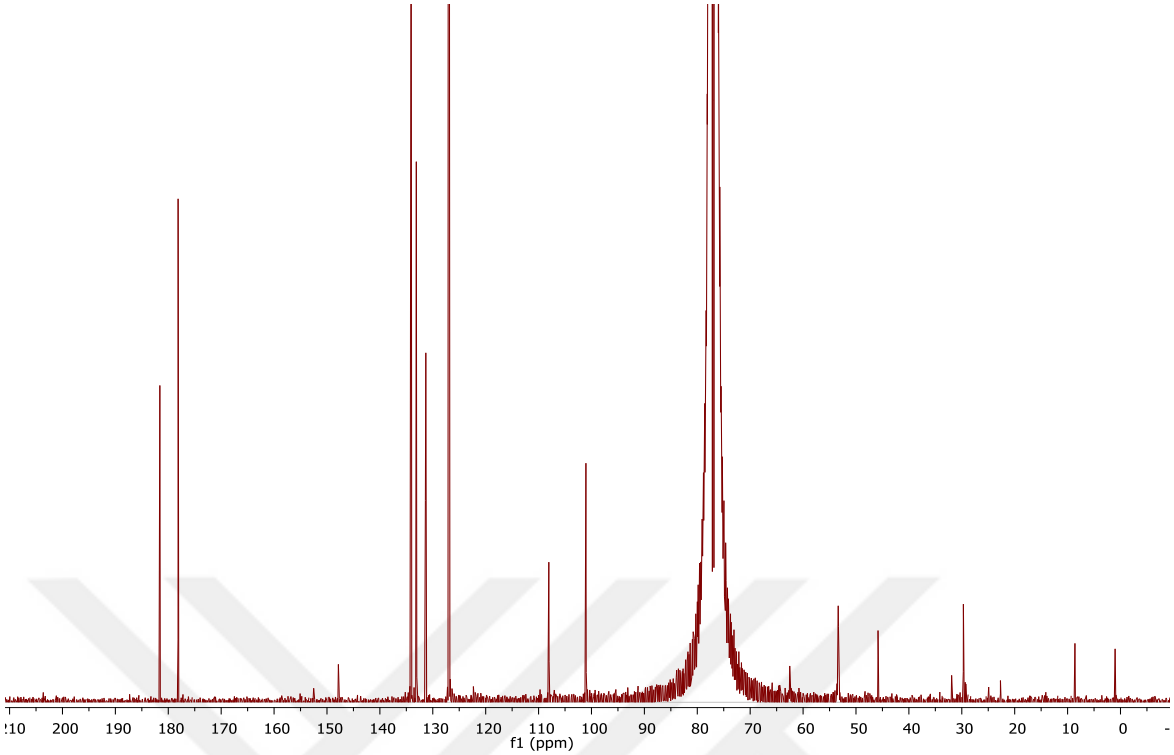
Şekil 3.2 : 3 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

3 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; Piperazin halkasına ait protonlar δ= 2.61 ppm'de broad singlet pik, δ= 3.86 ppm'de dublet pik vermiştir. N-C**H**$_2$ protonları δ=3.47 ppm'de dublet pik vermiştir. O-C**H**$_2$-O protonları δ=5.87 ppm'de multiplet pik vermiştir. Piperonil yapısına ait protonlar δ= 6.66-6.74 ppm'de multiplet, δ=6.85 ppm'de singlet pik vermiştir. Naftakinon yapısındaki aromatik halkaya ait protonlar δ= 7.56-7.62, δ=7.91-7.92 ve δ=8.01-8.04 ppm'lerde multiplet pik vermiştir.



Şekil 3.3 : 3 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

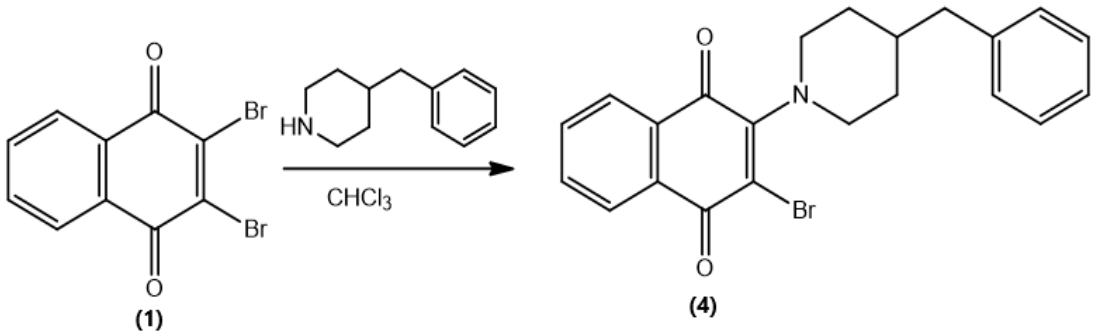
3 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; piperazindeki karbonlar δ= 45.83, 62.5 ppm'de, N-**C**H$_2$-Ph δ= 53.53 ppm'de, O-**C**H$_2$-O δ=101.06 ppm'de, aromatik yapıdaki karbonlar δ=126.94, 126.99, 131.31, 131.40, 133.13, 134.08 ppm'de, =C-Br karbonu δ= 148 ppm'de, C=O yapısı 178.14 ve 181.59 ppm'de gözlemlenmiştir.



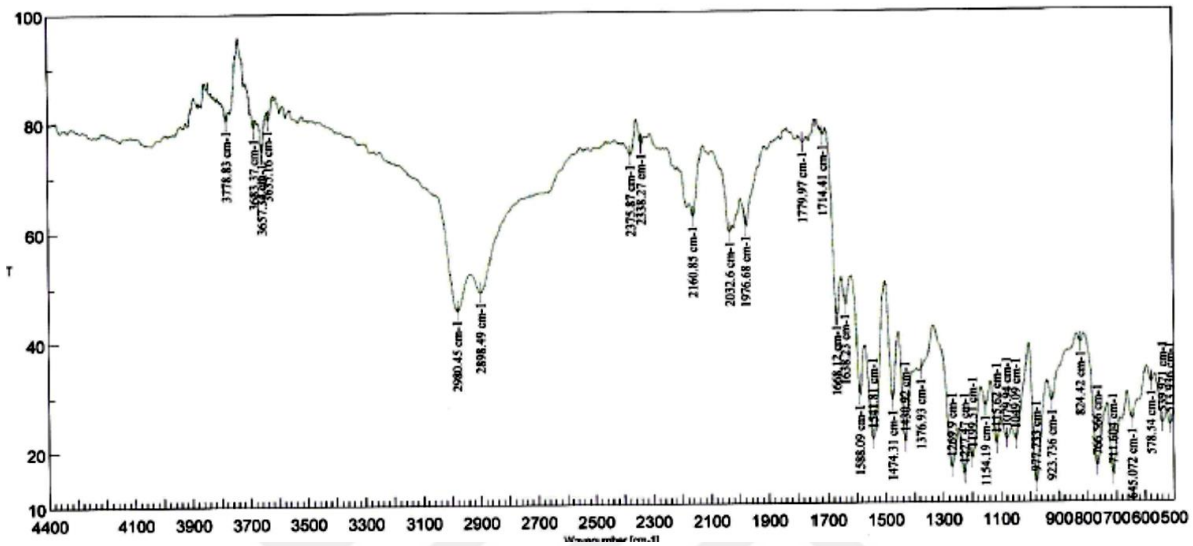
Şekil 3.4 : 3 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.1.2. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 4-benzilpiperidin reaksiyonu

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 4-benzilpiperidin oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamında reaksiyona sokulduğunda yeni 2-(4-benzilpiperidin-1-il)-3-bromonaftalen-1,4-dion bileşiği **4** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

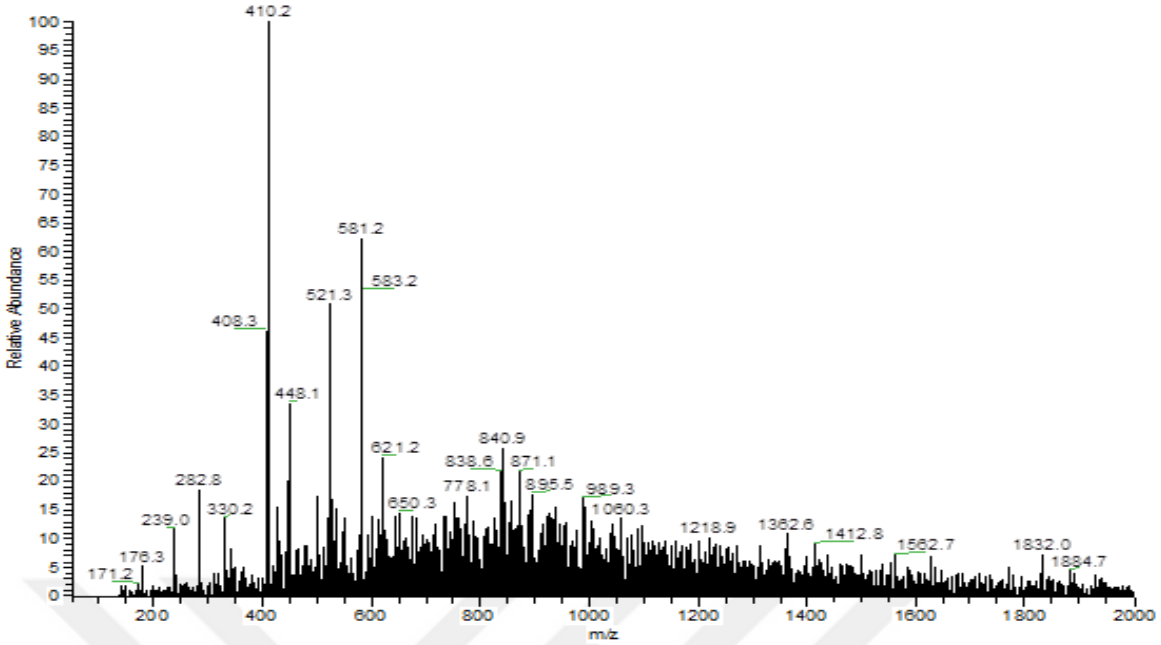


4 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ ait gerilme bandı ν= 2980 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandı ν= 2899 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandı ν=1680 cm^{-1}, C=C gerilme bandları ν= 1588, 1541 cm^{-1} 'de görülmüştür.



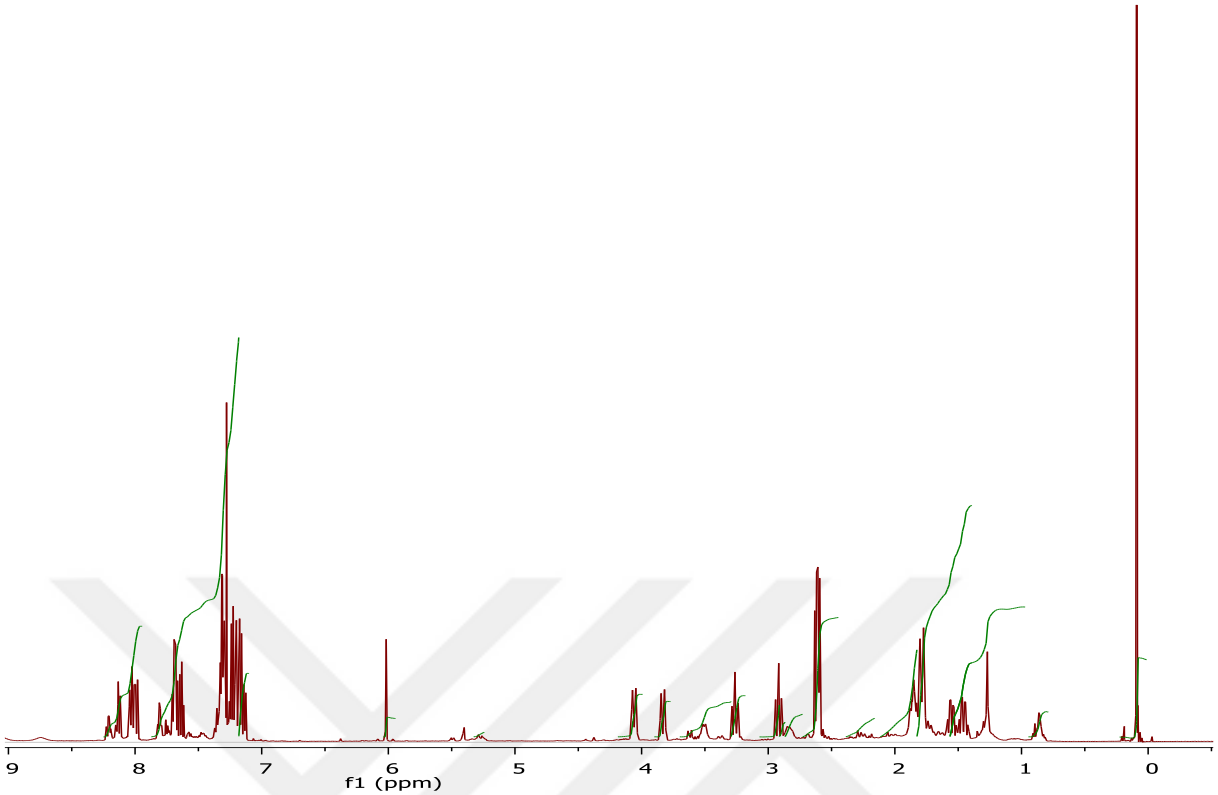
Şekil 3.5 : 4 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{21}H_{19}BrNO_2$ (M_A = 410.30 g/mol) olan **4** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **4** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 410.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



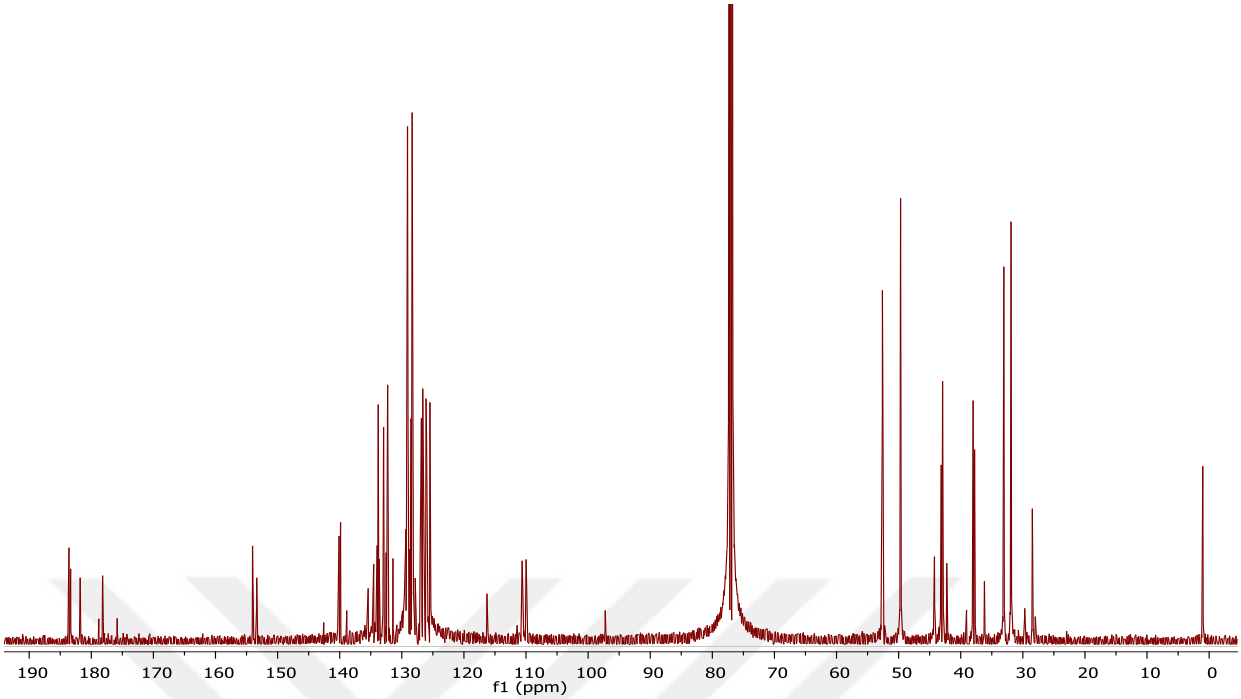
Şekil 3.6 : 4 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

4 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; Piperonil yapısındaki protonlar δ= 1.68 ppm, δ=1.70-2.03 ppm ve 3.60-4.48 ppm'lerde multiplet pik vermiştir. N-C**H**$_2$-Ph protonları δ=2.83 ppm'de multiplet pik vermiştir. Benzil halkasına ait protonlar δ=7.00-7.50 ppm'de multiplet pik vermiştir. Naftakinon yapısına ait aromatik halkanın protonları δ=7.50-7.78 ppm ve δ=8.00-8.20 ppm'de multiplet pik vermiştir.



Şekil 3.7 : 4 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

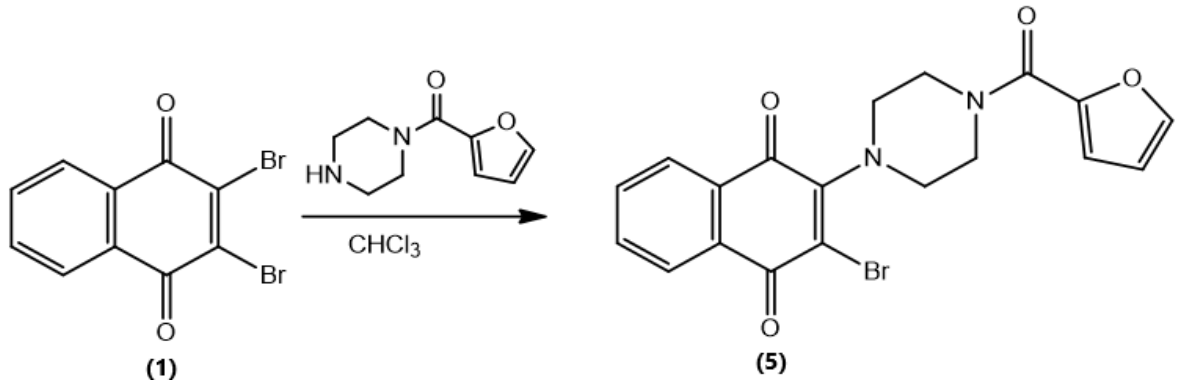
4 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; piperidin halkasındaki karbonlar δ=49.99 ve 50.61 ppm'de, benzil halkasına bağlı -CH_2 karbonu δ=28.05 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar δ=126.02, 126.10, 126.63, 126.84, 126.91, 128.30, 128.34, 128.52, 129.00 ppm'de, =C-Br karbonu δ=153.36 ve 154.06 ppm, C=O yapısına ait karbon δ=181.79 ve δ=183.59 ppm'de gözlemlenmiştir.



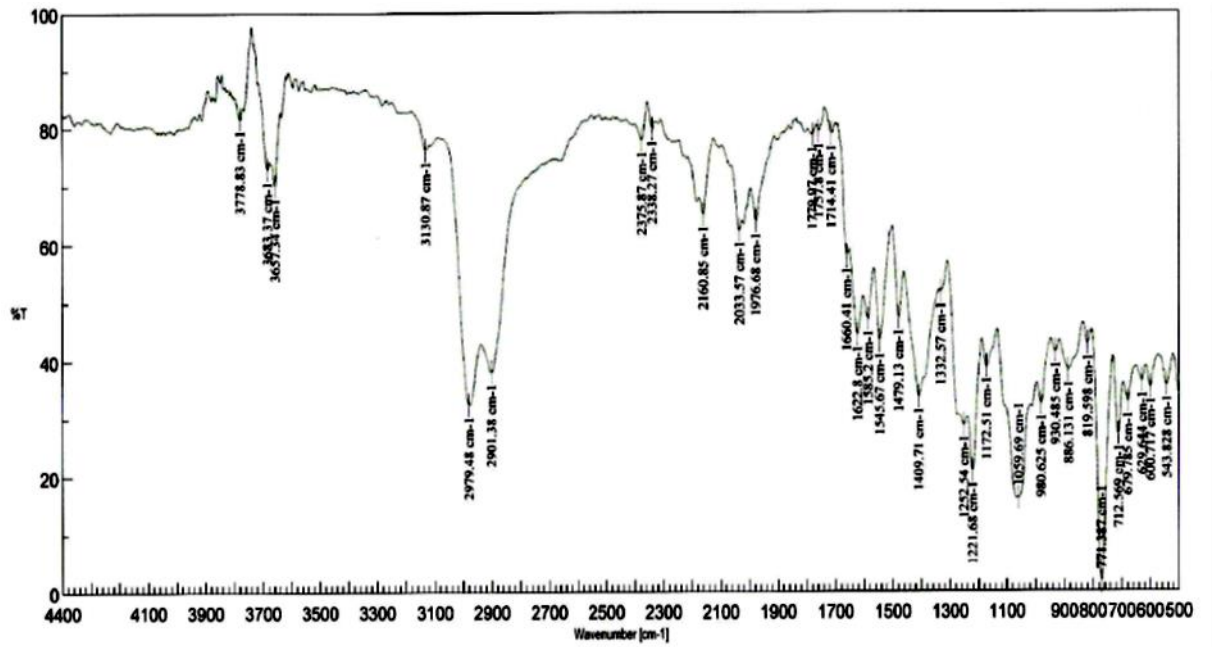
Şekil 3.8 : **4** nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.1.3. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonu

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 1-(2-furoil)piperazin oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamında reaksiyona sokularak yeni 2-bromo-3-(4-(furan-2-karbonil)piperazin-1-il) naftalen-1,4-dion **5** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

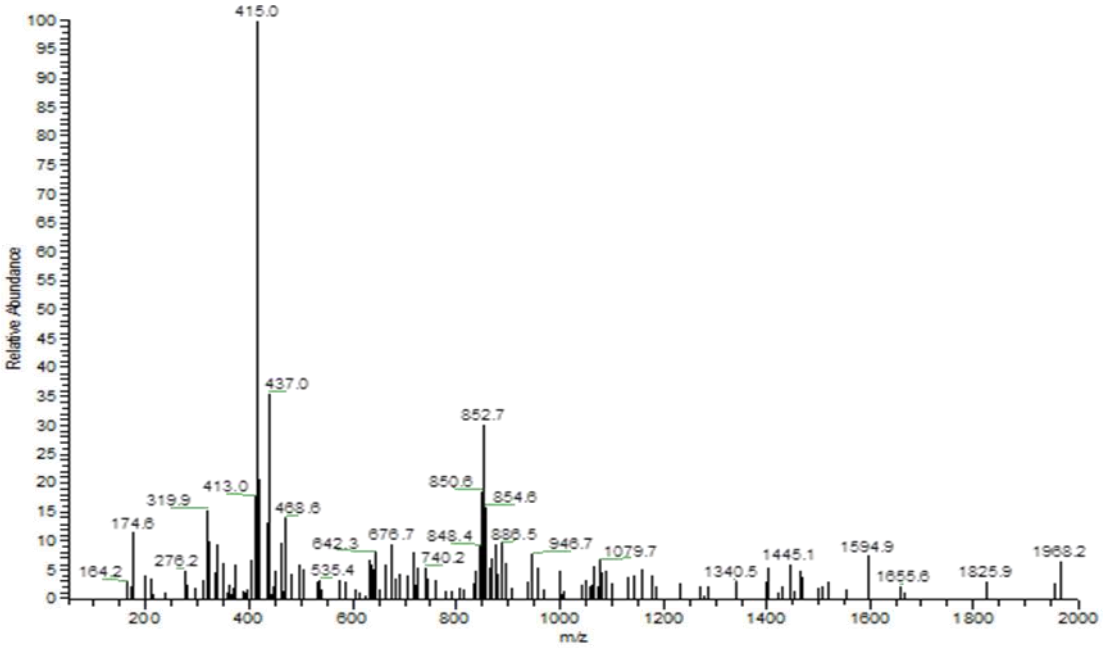


5 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ ait gerilme bandları ν=3131, 2979 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandı ν= 2901 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O ve C=$O_{furoil(amid)}$ gerilme bandları ν=1660, 1682 cm^{-1}, C=C gerilme bandı ν=1545 cm^{-1}, C=C_{furoil} konjuge gerilme bandı 1545 cm^{-1} 'de görülmüştür.



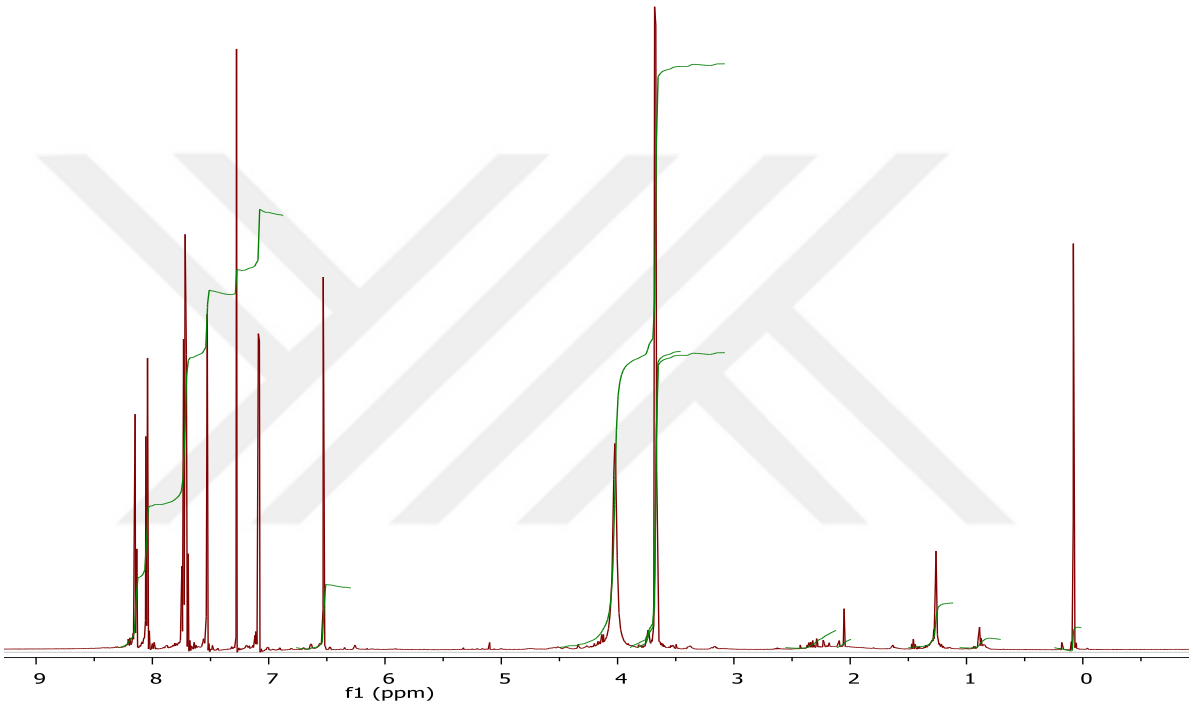
Şekil 3.9 : 5 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{19}H_{15}BrN_2O_4$ (M_A= 415.24 g/mol) olan **5** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **5** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 415.0 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



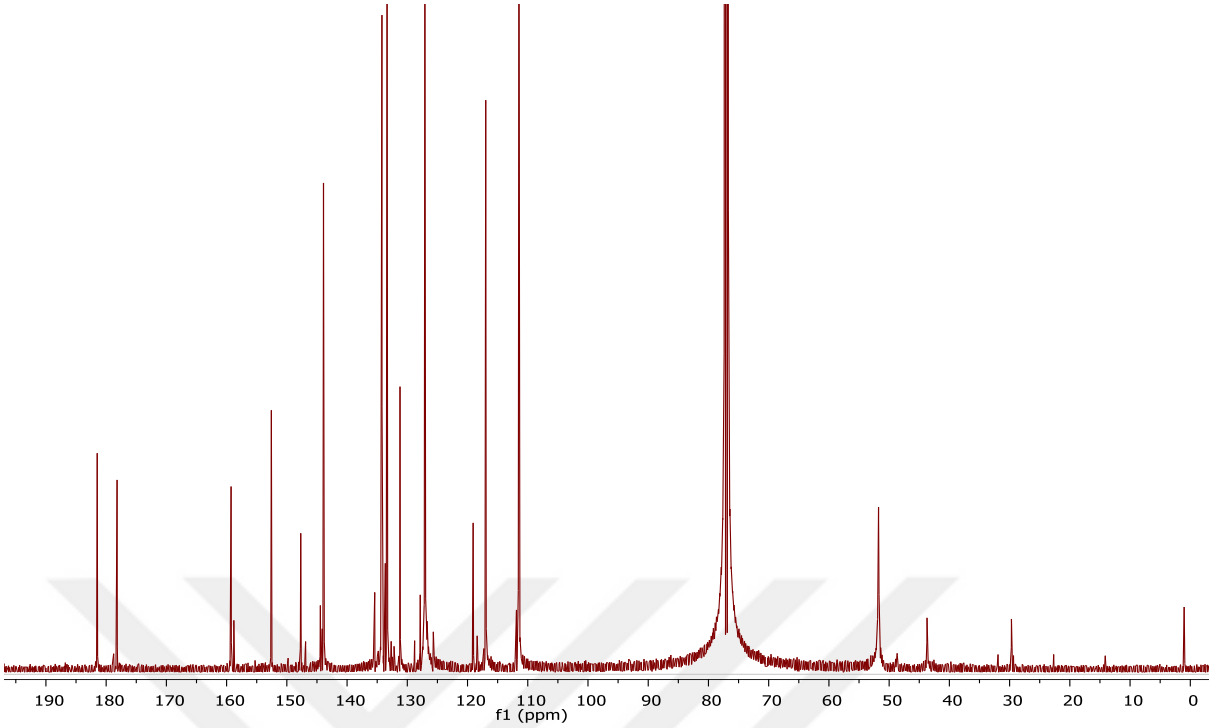
Şekil 3.10 : **5** nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

5 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; Piperazin halkasına ait protonlar δ=3.69 ppm'de triplet, δ=3.95-4.10 ppm'de broad singlet pik vermiştir. Furoil halkasına ait protonlar δ=6.47 ppm'de triplet, δ=7.02-7.03 ppm'de dublet, δ=7.46 ppm'de quartet pik vermiştir. Naftakinon yapısına ait aromatik halkanın protonları δ=7.65-7.68 ppm'de multiplet, δ=7.97-7.99 ve δ=8.07-8.09 ppm'de dublet pik vermiştir.



Şekil 3.11 : 5 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

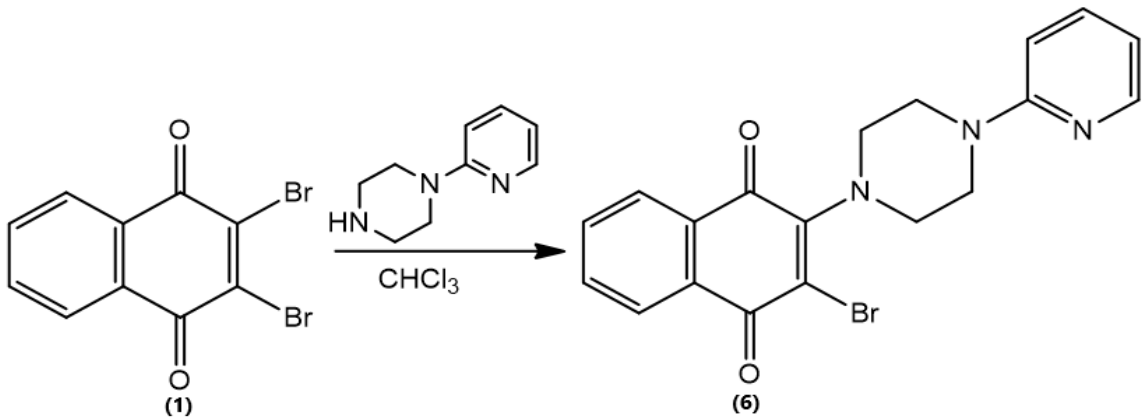
5 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; piperazin halkasına ait karbonlar δ= 43.71 ppm, aromatik halkaya ve furoil yapısına ait karbonlar δ111.47, 118.40, 119.07, 127.05, 127.85, 131.21, 133.65, 134.21, 143.91, 146.89, 147.69 ppm, =C-Br karbonu δ= 152.57' de gözlemlenmiştir. C=O yapısı δ=178.12, 178.2 ve 181.48 ppm'de görülmüştür.



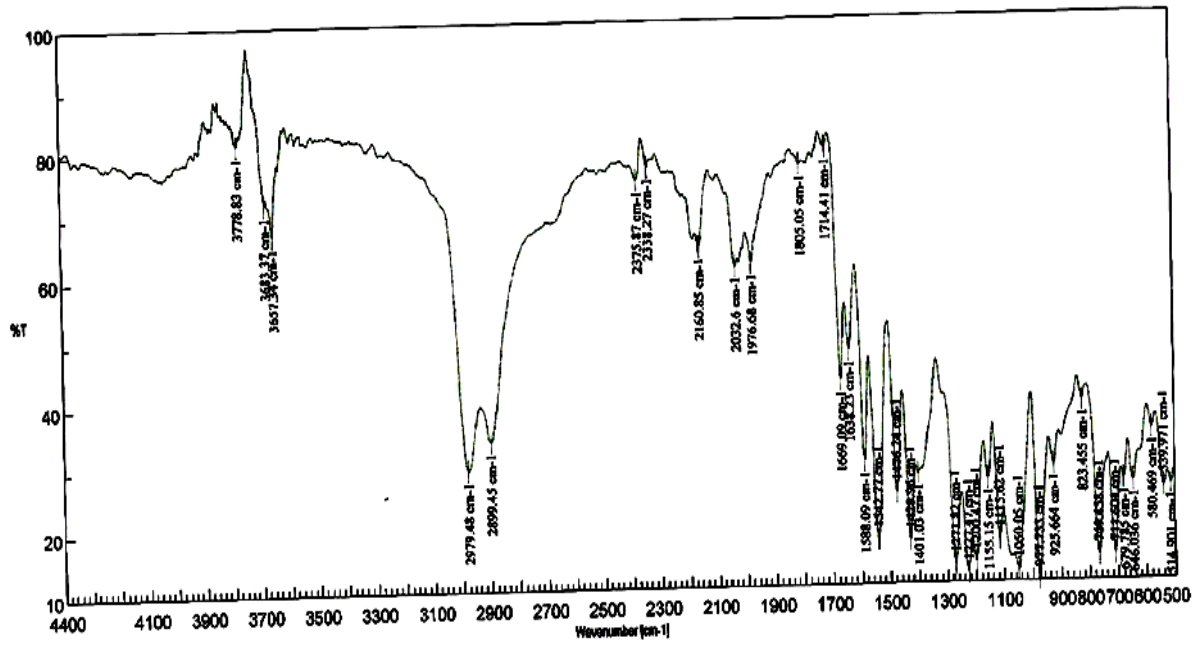
Şekil 3.12 : 5 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.1.4. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonu

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 2-piridinilpiperazin oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamında reaksiyona sokularak 2-bromo-3-(4-(pyridin-2-il)piperazin-1-il)naftalen-1,4-dion **6** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

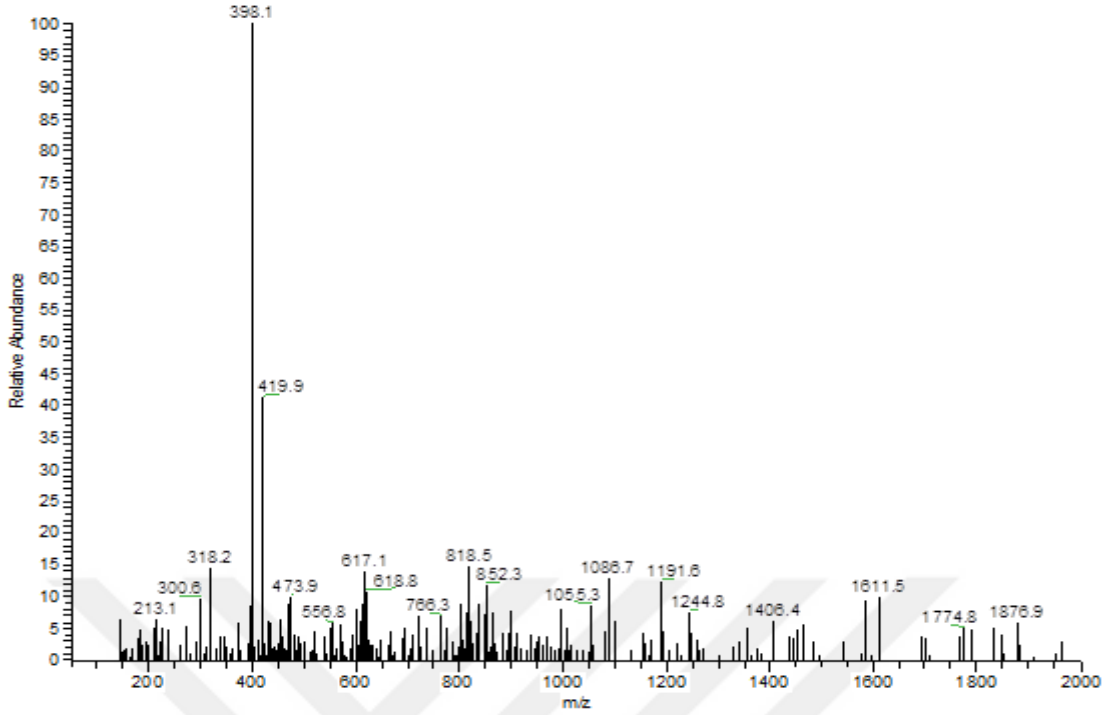


6 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ ait gerilme bandı ν= 2979 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandı ν= 2899 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandı ν=1669 cm^{-1}, C=C gerilme bandları ν= 1588, 1542 cm^{-1} 'de görülmüştür.



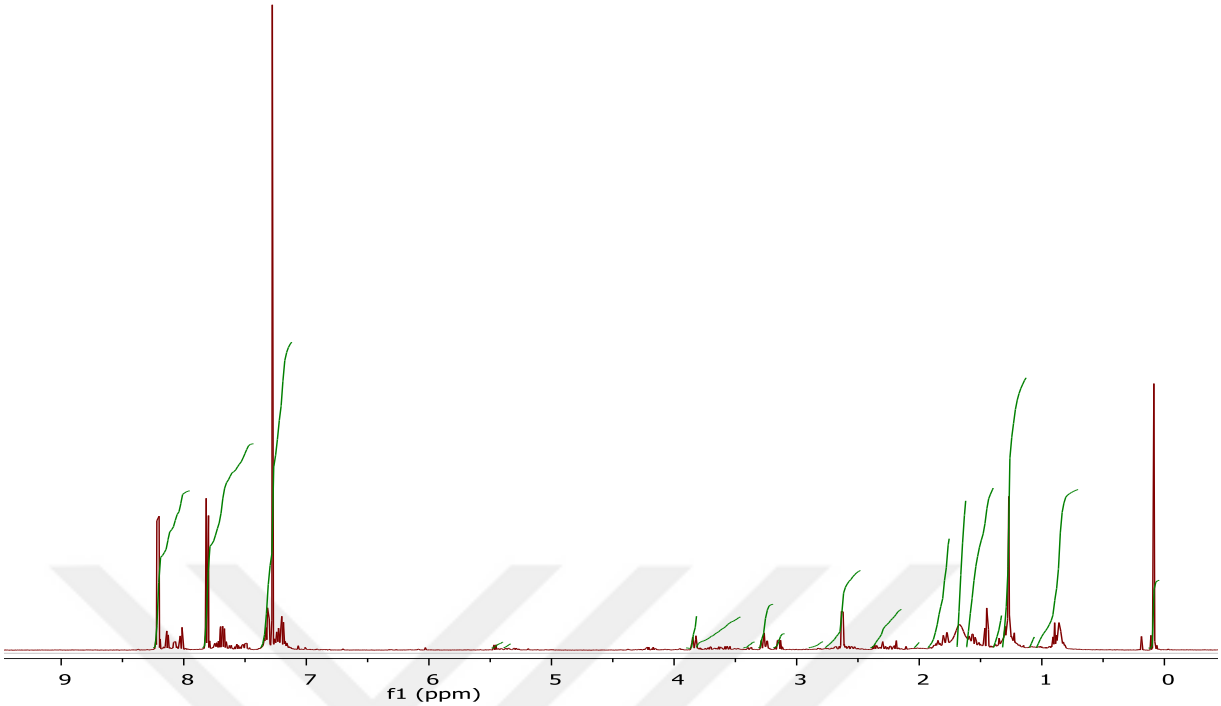
Şekil 3.13 : 6 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü). $C_{19}H_{16}BrN_3O_2$ (M_A= 398.25 g/mol) olan **6** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **6** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 398.1 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



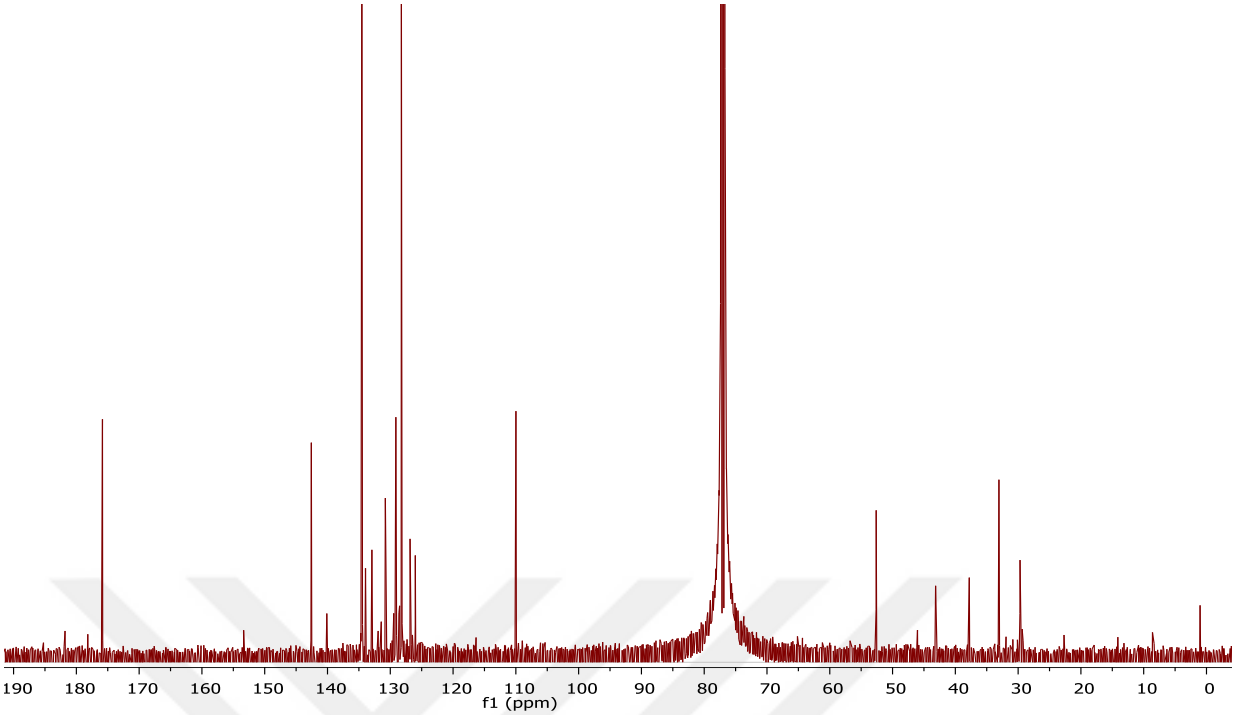
Şekil 3.14 : 6 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

6 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; Piperazin halkasına ait protonlar δ=2.53 ppm ve δ=3.14-3.76 ppm'de multiplet pik vermiştir. Piridin halkasına ait protonlar δ= 7.08-7.18 ppm ve δ=7.22-7.25 ppm'de multiplet pik vermiştir. Naftakinon halkasına ait aromatik halkanın protonları δ=7.70-7.73 ppm ve δ=8.11-8.13 ppm'de multiplet pik vermiştir.



Şekil 3.15 : 6 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

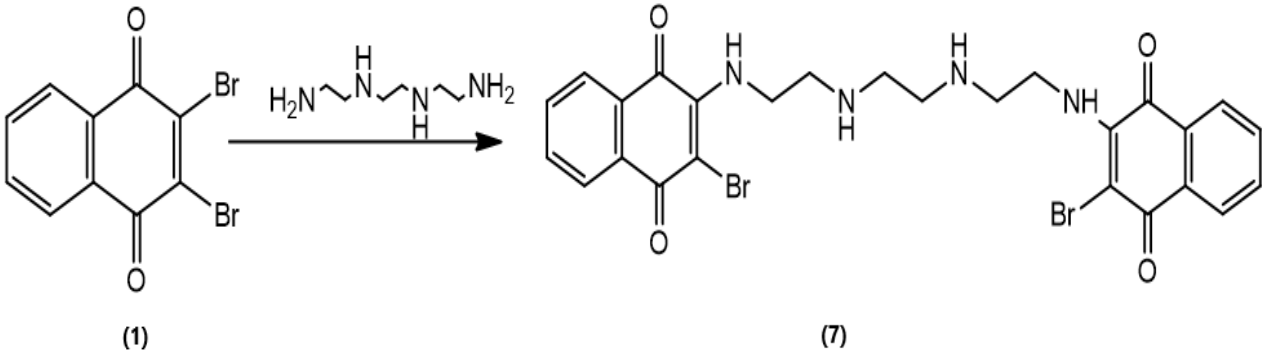
6 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; piperazin yapısına ait karbonlar δ= 43.15 ve 52.60 ppm'de, aromatik halkanın ve piridin halkasının karbonları δ=110.00, 126.90, 128.29, 128.62, 129.45, 130.79, 131.44, 132.92, 133.95, 134.52, 140.11, 142.57 ppm'lerde, =C-Br karbonu δ=155.85 ppm, C=O yapısına ait karbon δ=175.84 ppm'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.16 : 6 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

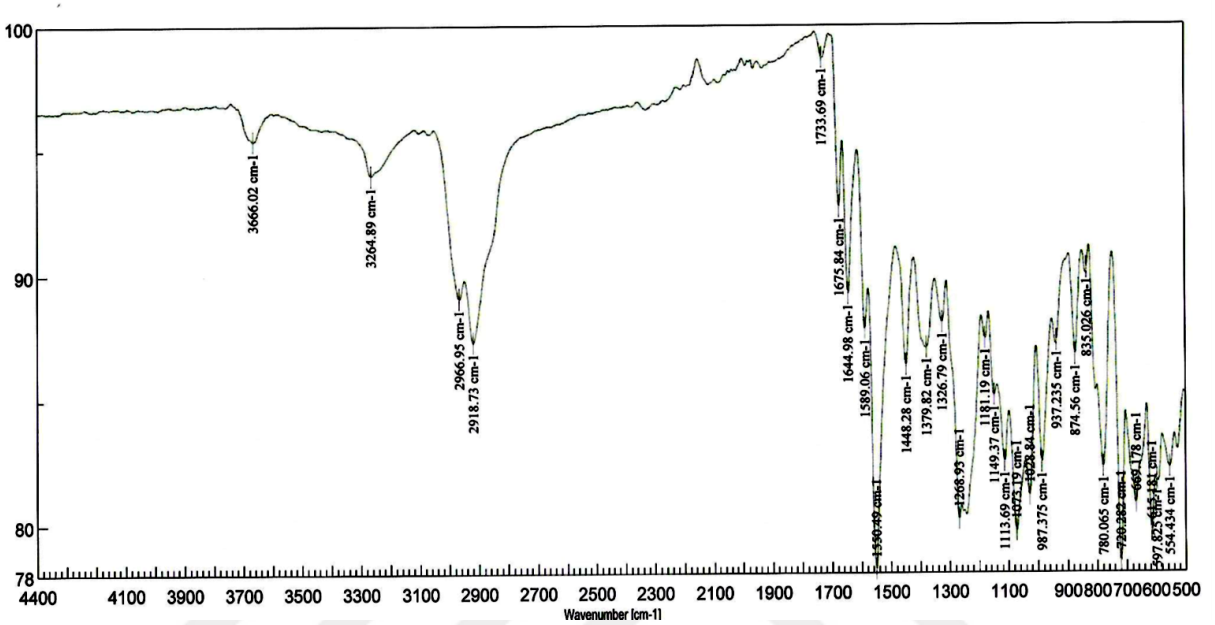
3.1.5. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile trietilentetraamin reaksiyonu

2,3-Dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile trietilentetraamin oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamında reaksiyona sokularak 3,3'-(((etan-1,2-diilbis(azanediil))bis(etan-2,1-diil))bis(azanediil))bis(2-bromonaftalen-1,4-dion **7** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.



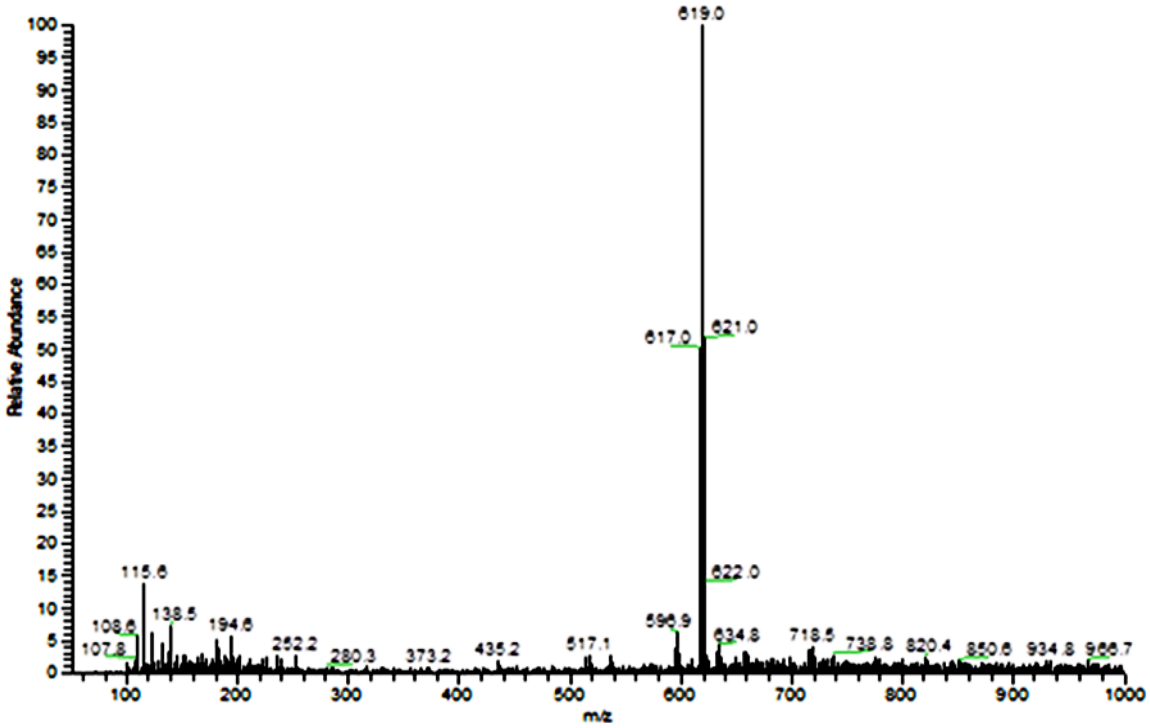
(1) (7)

7 nolu bileşiğin IR spektrumu N-$H_{(amin)}$ ait gerilme bandı v=3260 cm^{-1}, C-$H_{arom.}$ ait gerilme bandı v= 2966 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandı v= 2918 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandları v=1675 ve 1645 cm^{-1}, C=C gerilme bandları ν= 1589, 1550 cm^{-1} de görülmüştür.



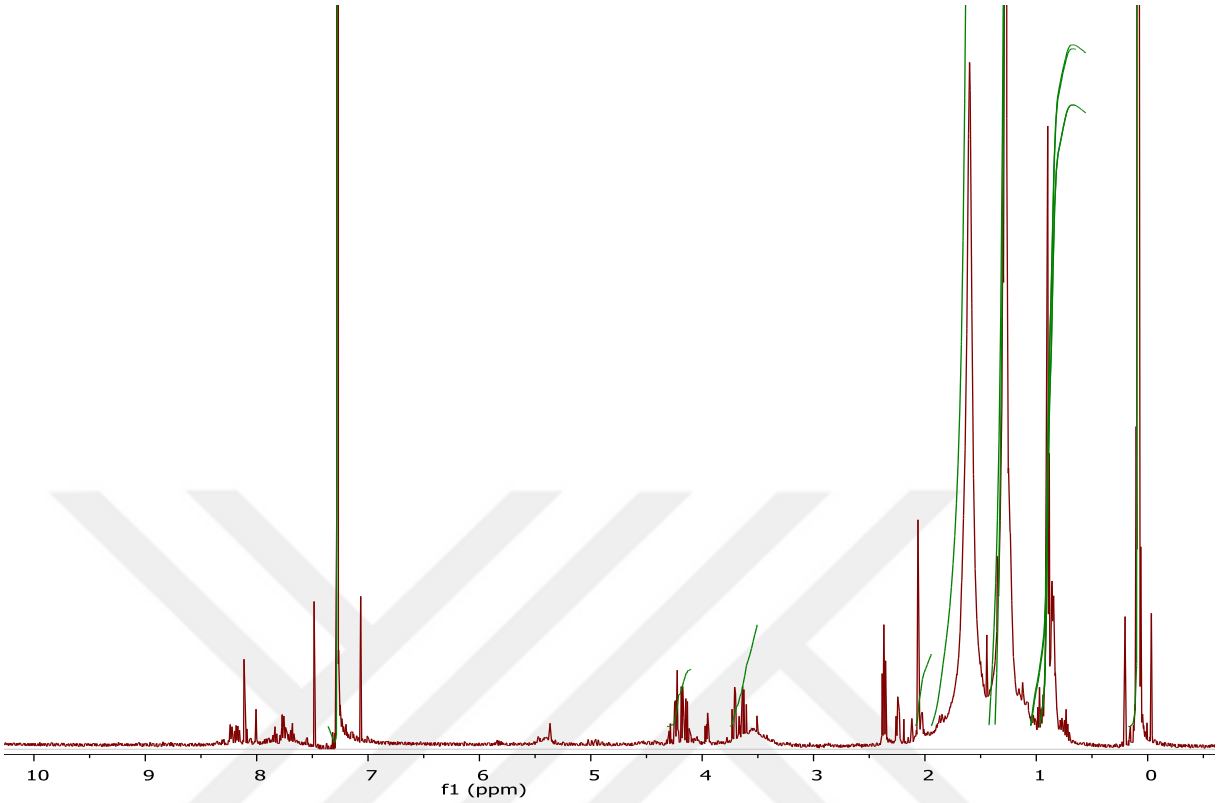
Şekil 3.17: 7 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{26}H_{24}Br_2N_4O_4$ (M_A=616.31 g/mol) olan **7** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **7** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 619.0 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi.



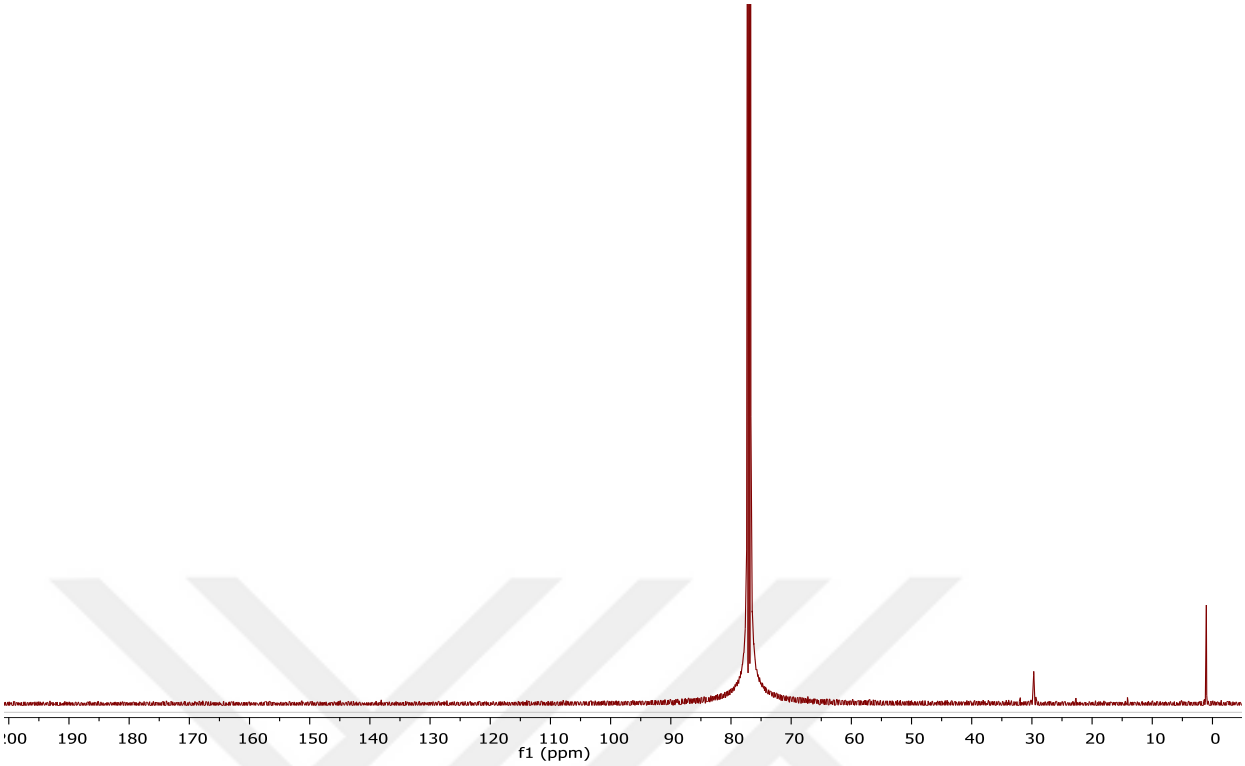
Şekil 3.17 : 7 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

7 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; Alifatik -NH-C**H**$_2$-C**H**$_2$-NH- protonları δ=3.60-3.73 ve 4.12-4.30 ppm'lerde multiplet pik vermiştir. Azot atomuna bağlı proton (N-**H**) δ= 5.37 ppm'de singlet pik vermiştir. Aromatik halkalara ait protonlar δ= 8.09-8.10 ve δ=8.22-8.24 ppm'de dublet, δ= 8.15-8.20 ppm'de quartet pik vermiştir.



Şekil 3.18 : **7** nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (DMSO).

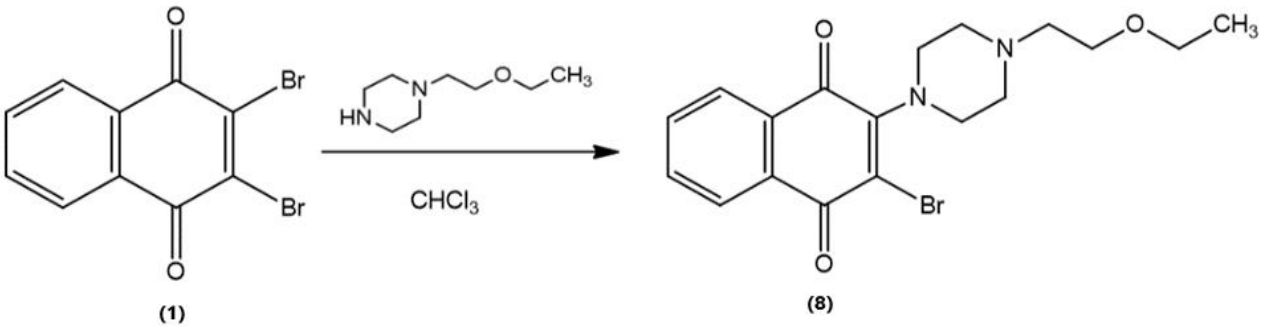
7 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; 63.10 ppm de NH-**C**H_2-CH_2-NH karbonu, 65.95 ppm ‘de HN-**C**H_2-**C**H_2-NH karbonları, 69.75 ppm ‘de **C**H_2-N-naftil karbonu ve 110.51ppm de =C-Br karbonu ve 122.41, 123.54, 127.10, 132.56, 138.17 ppm’lerde aromatik halkanın karbonları ve C=O yapısına ait karbon δ=177.03 ppm’de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.19 : **7** nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO).

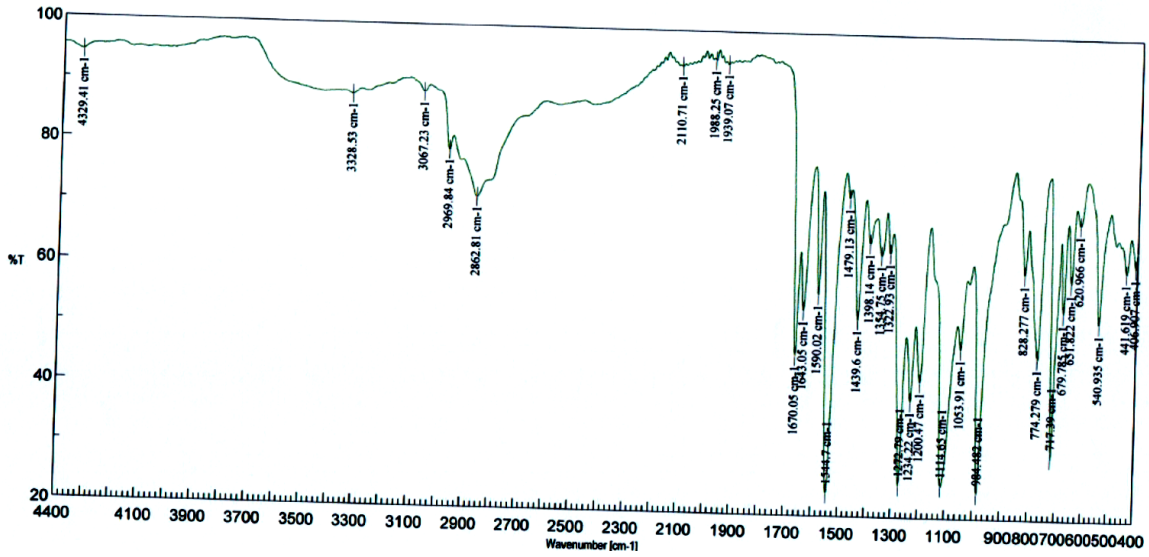
3.1.6. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-(2-etoksietil)piperazin reaksiyonu

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 1-(2-etoksietil)piperazin oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamında reaksiyona sokularak 2-bromo-3-(4-(2-etoksietil)piperazin-1-il)naftalen-1,4-dion **8** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.



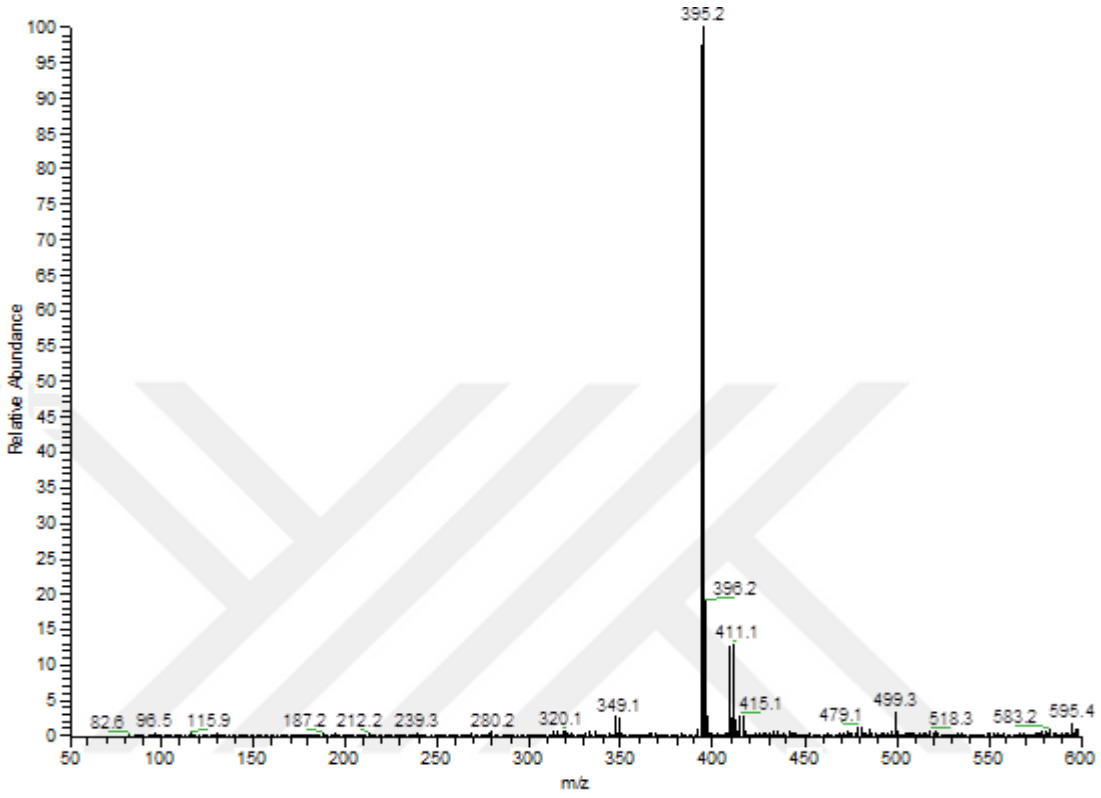
(1) (8)

8 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ ait gerilme bandları ν= 3067 ve 2969 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandı ν= 2862 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandları ν=1670 ve 1643 cm^{-1}, C=C gerilme bandları ν= 1590, 1544 cm^{-1}, C-$O_{(eter)}$ gerilme bandı ν=1114 cm^{-1} de görülmüştür.



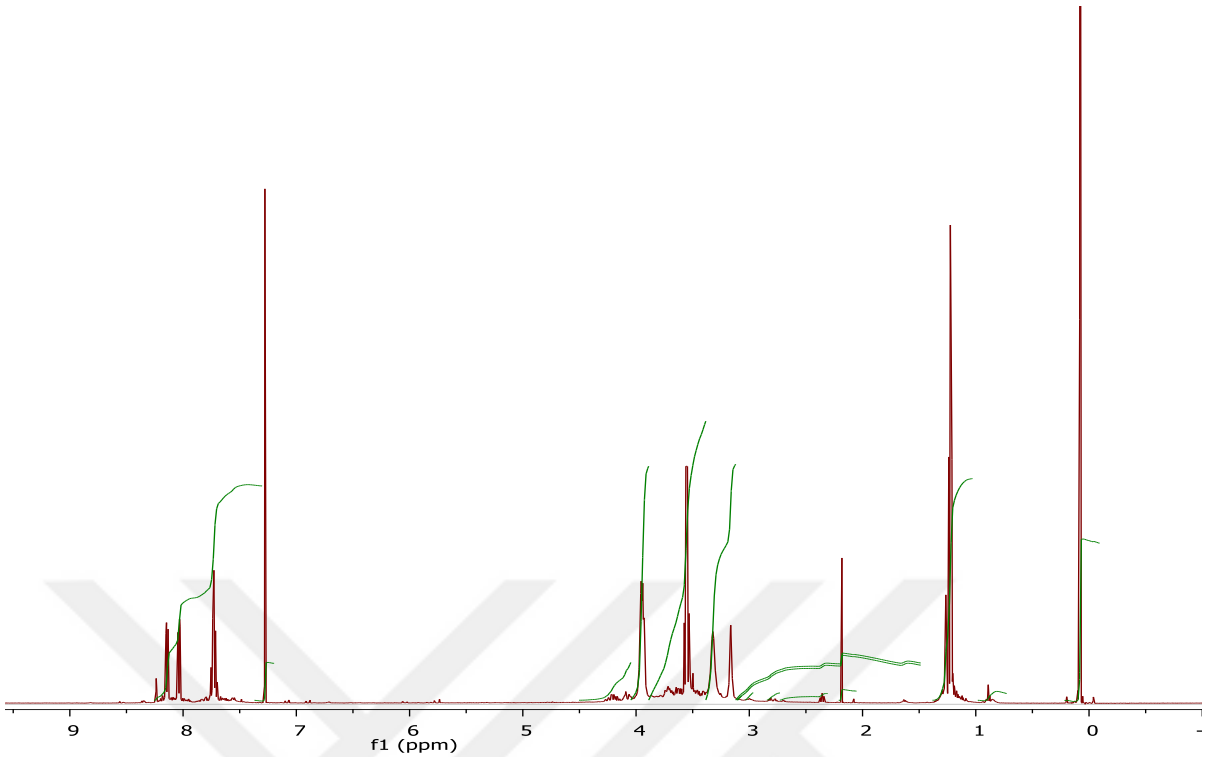
Şekil 3.20 : 8 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{18}H_{21}BrN_2O_3$ (M_A= 393.28 g/mol) olan **8** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **8** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 395.2 $[M+2H]^+$ olarak belirlendi.



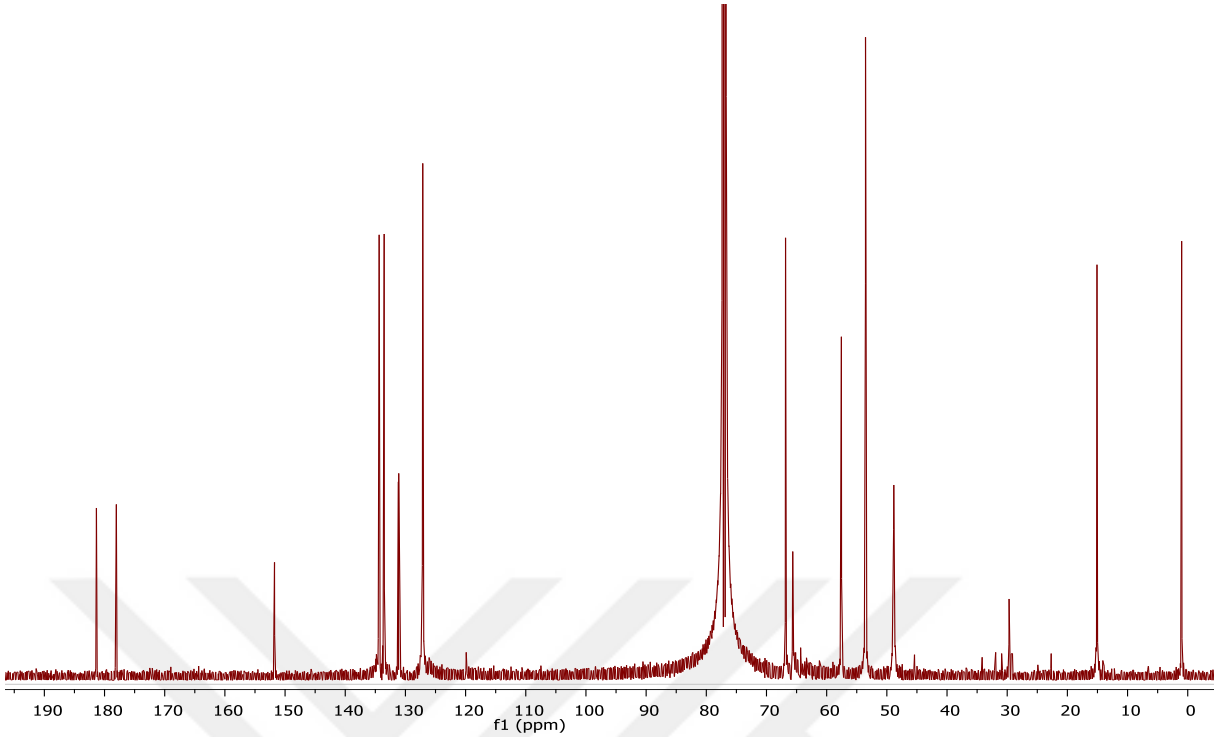
Şekil 3.21 : 8 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

8 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; C**H$_3$** yapısına ait protonlar δ=1.21-1.24 ppm'de triplet pik vermiştir. Piperazin halkasına ait protonlar δ=3.15-3.20 ppm'de broad singlet pik, δ=3.53-3.57 ppm'de quartet pik vermiştir. N-C**H$_2$**-CH$_2$ yapısına ait protonlar δ=3.25-3.35 ppm'de singlet pik vermiştir. C**H$_2$**-O-C**H$_2$** yapısına ait protonlar δ= 3.92-3.96 ppm'lerde quartet pik vermiştir. Naftakinon yapısına ait aromatik halkanın protonları δ=7.65-7.78 ppm'de multiplet, δ=8.02-8.06 ve δ=8.12-8.15 ppm'de dublet pik vermiştir.



Şekil 3.22 : 8 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

8 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; aromatik halkaya ait karbonlar δ=119.89, 127.16, 131.11, 133.53, 133.77, 134.36 ppm, C=O yapısına ait karbonlar δ=178.03 ve 181.35 ppm'de, **-C**H_3 yapısındaki karbon δ=15.08 ppm, **-C**H_2-O-**C**H_2 yapısındaki karbonlar δ=65.64 ve δ=66.83 ppm, -N-**C**H_2 yapısında karbon δ=48.85 ppm, piperazin halkasındaki karbonlar δ=53.54 ve δ=57.55 ppm'de gözlemlenmiştir.

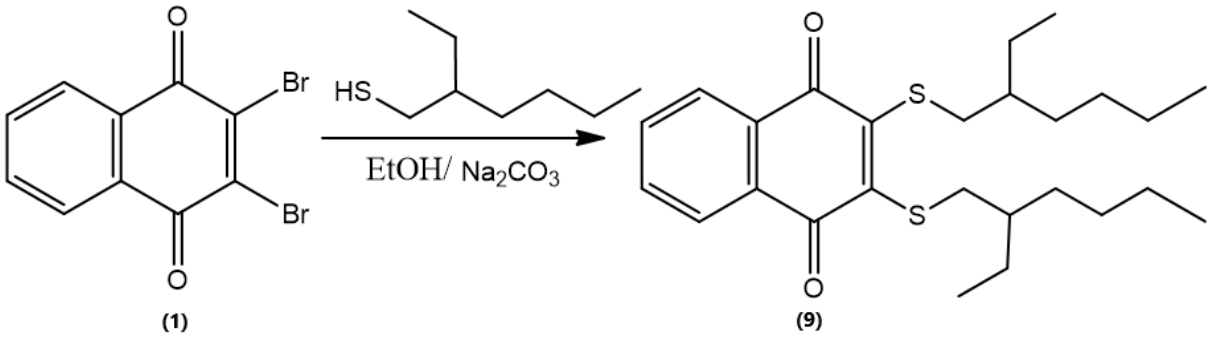


Şekil 3.23 : 8 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

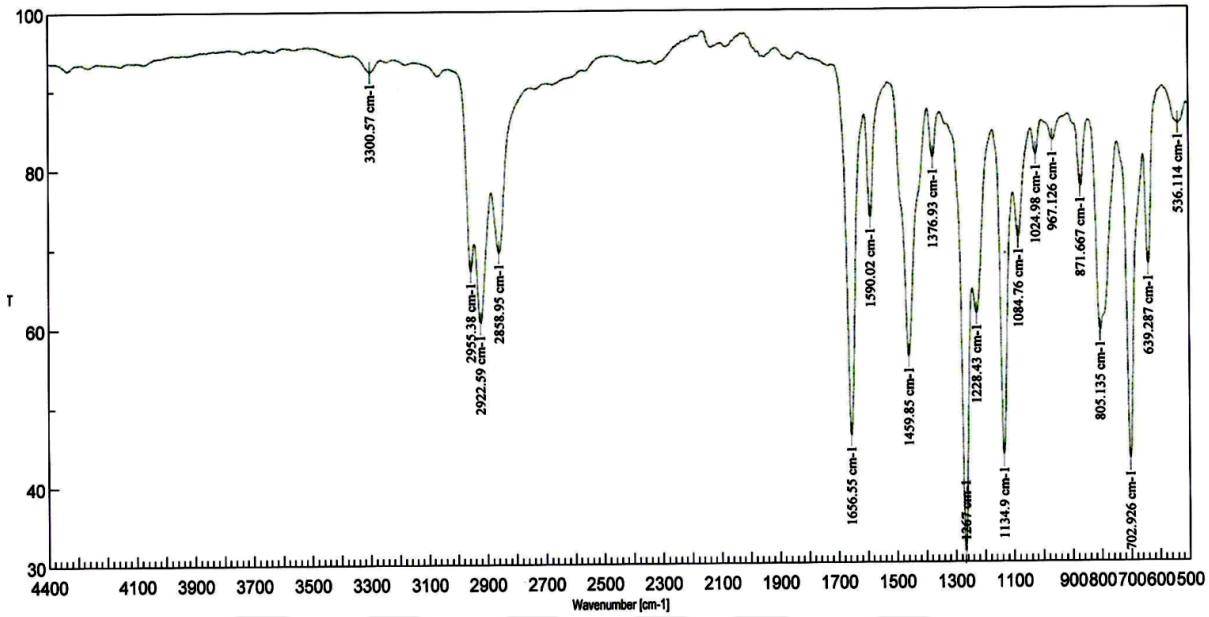
3.2. YENİ S-SÜBSTİTÜE KİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

3.2.1. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-etilhekzantiyol reaksiyonu

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 2-etilhekzantiyol oda sıcaklığında Na_2CO_3 / EtOH varlığında reaksiyona sokularak yeni 2,3-bis((2-etilhekzil)tiyo)naftalen-1,4-dion **9** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

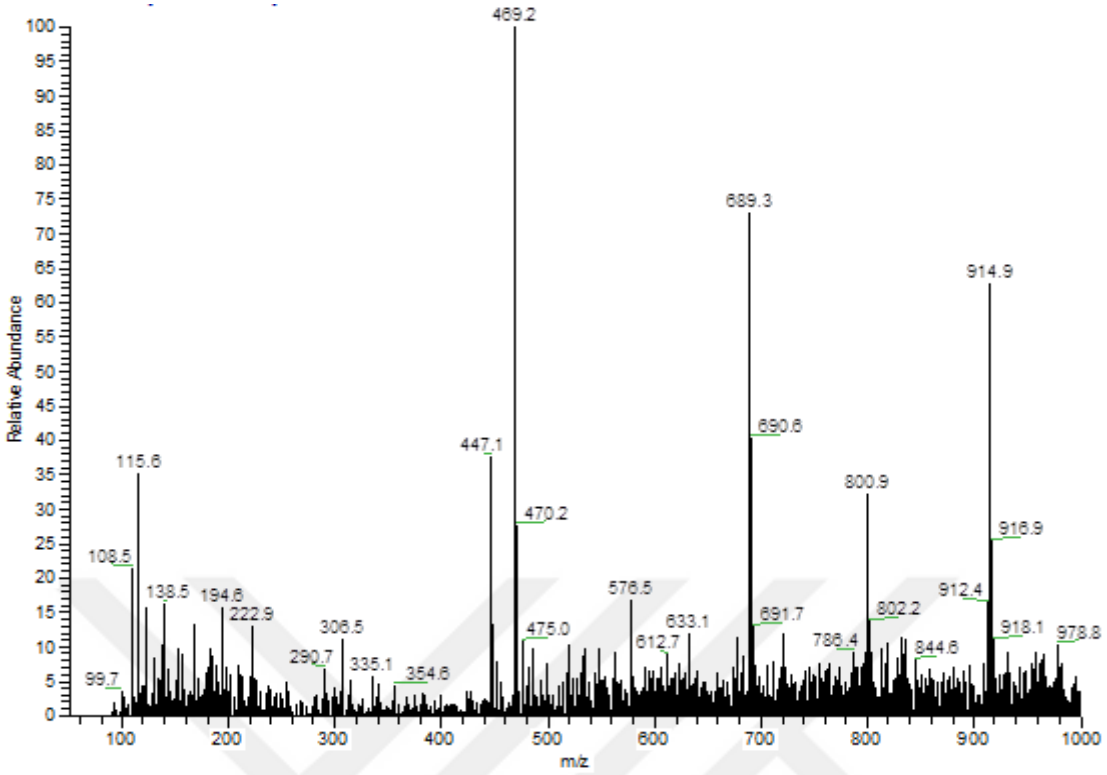


9 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ ait gerilme bandları ν= 2955, 2923 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ gerilme bandı ν= 2859 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandı ν=1656 cm^{-1}, C=C gerilme bandı ν= 1590 cm^{-1} 'de görülmüştür.



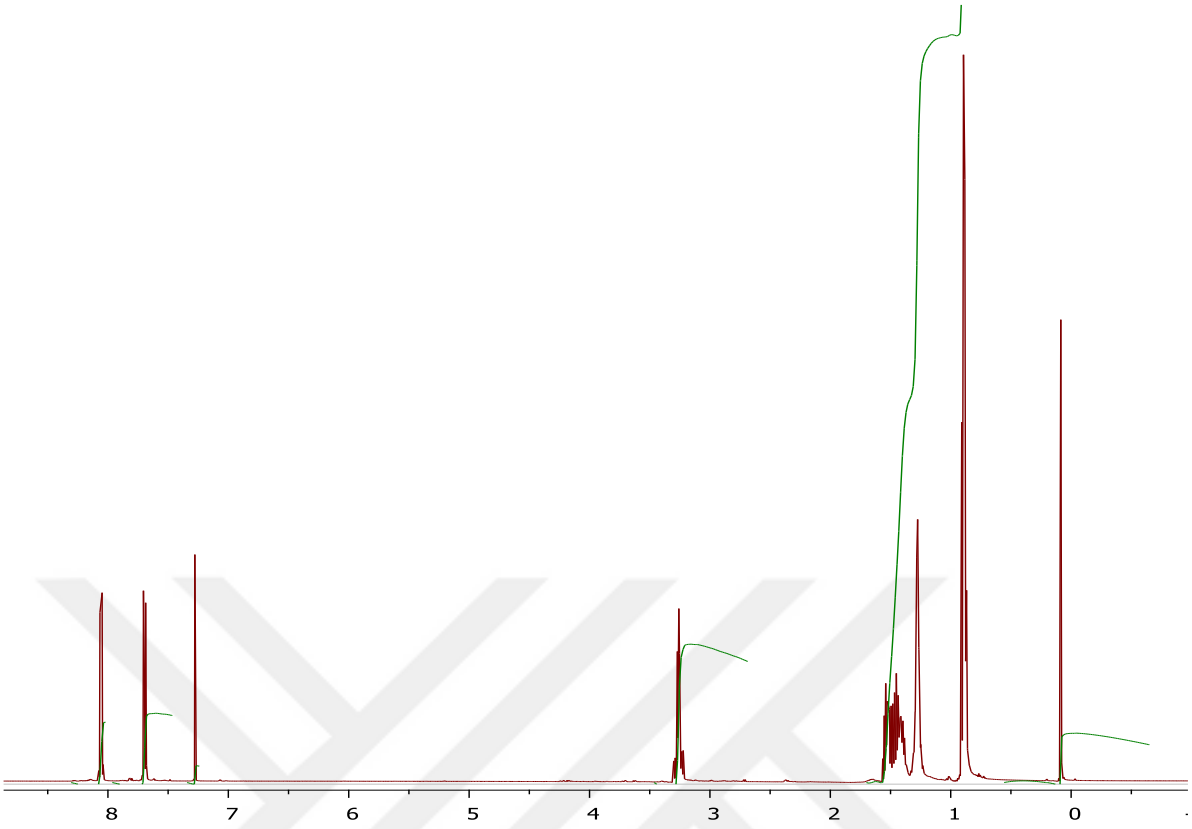
Şekil 3.24 : 9 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü). $C_{26}H_{38}O_2S_2$ (M_A= 446.20 g/mol) olan **9** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **9** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 469.2 $[M+Na]^+$olarak belirlendi.



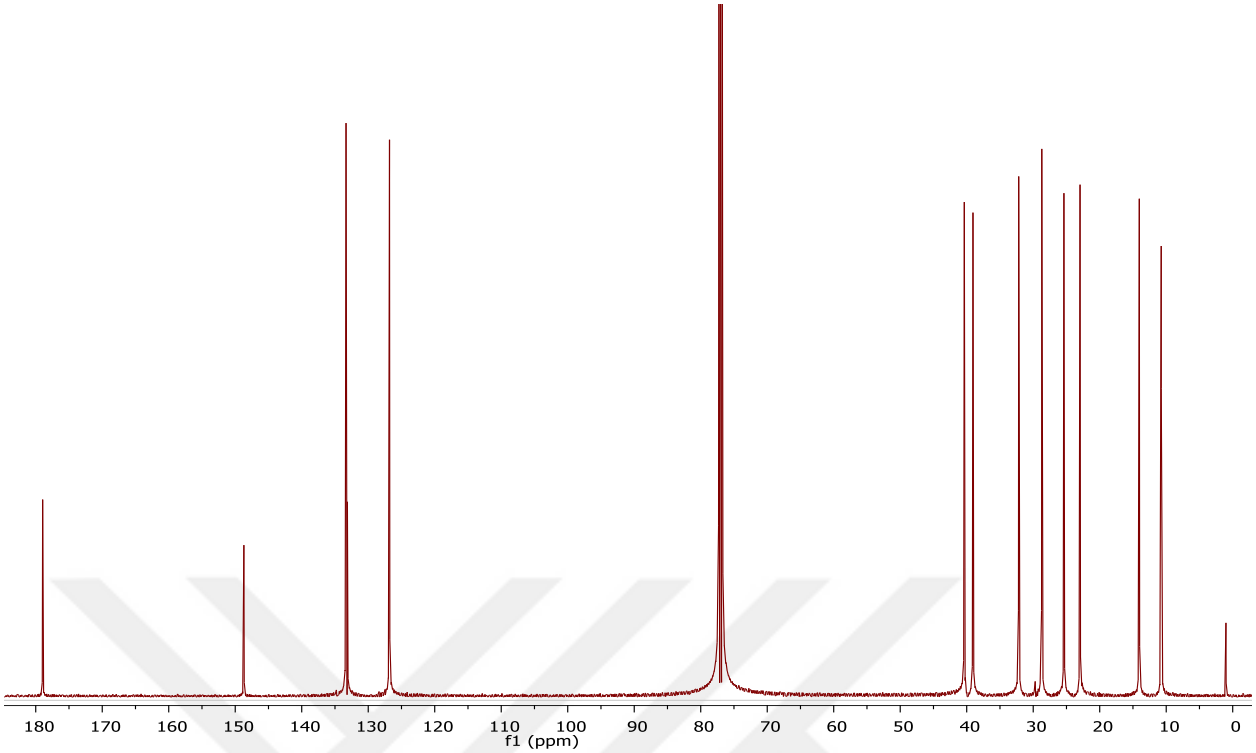
Şekil 3.25 : **9** nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

9 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; C**H**$_3$ yapısına ait protonlar δ=0.87-0.91 ppm'de quartet, alifatik -C**H**$_2$ δ= 1.26- 1.32 ppm'de quartet, S-C**H**$_2$ ve C**H** protonları δ=3.22-3.30 ppm'lerde multiplet pik vermiştir. Aromatik protonlar δ=7.67-7.71 ve δ=8.04-8.08 ppm'lerde quartet pik vermiştir.



Şekil 3.26 : 9 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

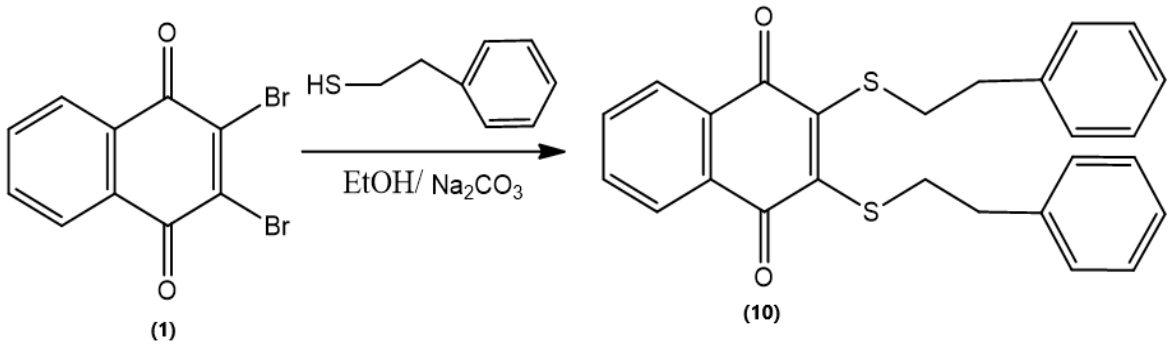
9 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; **C**H_3 grubuna ait karbonlar δ= 10.75 ve 14.04 ppm, -CH_2 grubuna ait karbonlar δ=22.96, 25.38, 28.71, 29.70, 32.18 ppm, -**C**H_2-S karbonu δ=39.06 ve 40.36 ppm, aromatik halkadaki karbonlar δ= 126.80, 133.13, 133.34 ppm, =**C**-S karbonu δ=148.70 ppm, C=O karbonu δ=178.96 ppm'de gözlemlenmiştir.



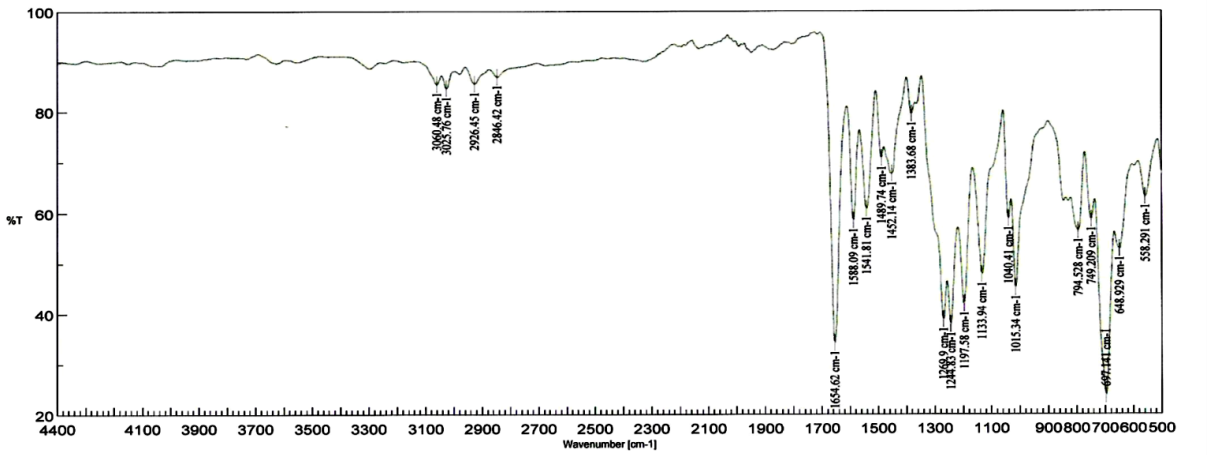
Şekil 3.27 : 9 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.2.2. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-feniletantiyol reaksiyonu

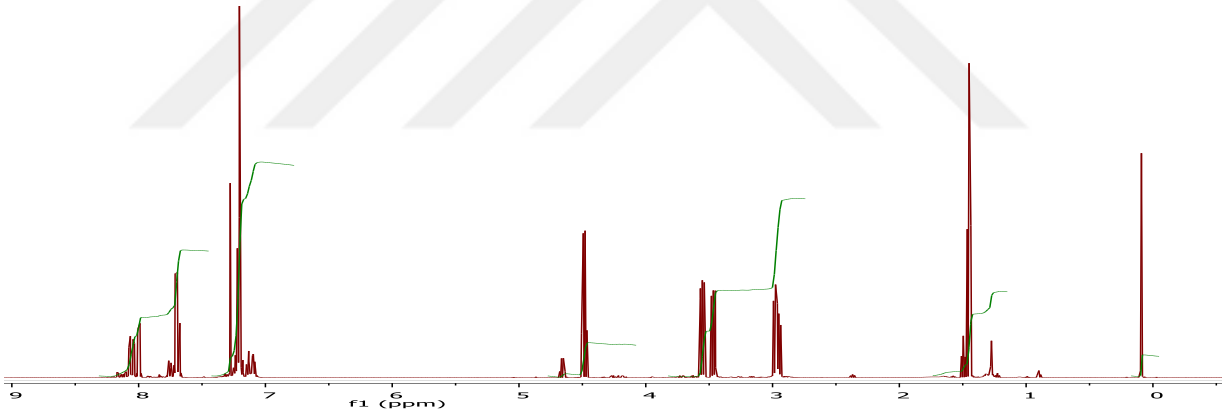
2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 2-feniletantiyol oda sıcaklığında Na_2CO_3 / EtOH varlığında reaksiyona sokularak farklı metod ve farklı dion bileşiğinden yola çıkılarak 2,3-bis(fenetiltiyo)naftalen-1,4-dion **10** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.



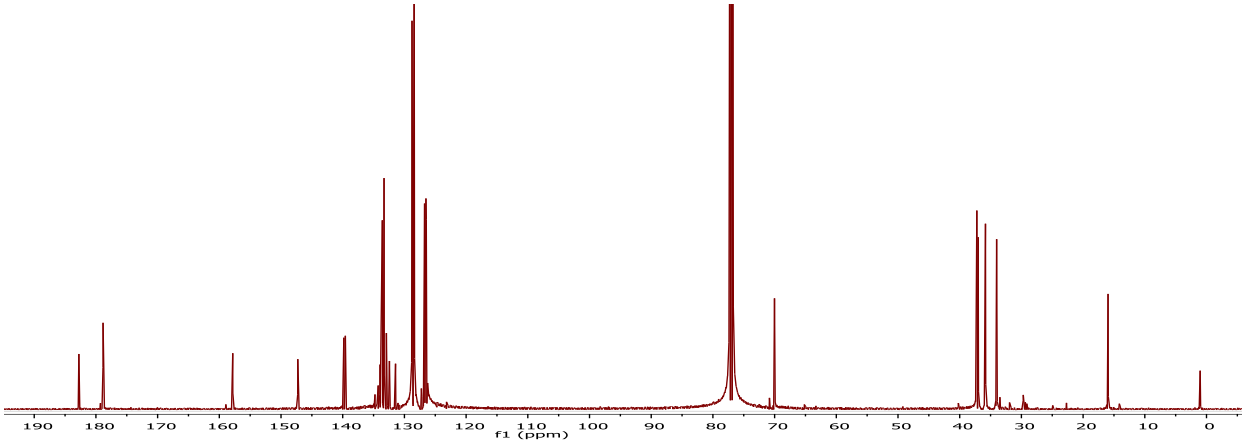
Sentezlenen **10** nolu bileşiğin IR, NMR ve fiziksel verileri literatür [88] ile uyumludur.



Şekil 3.28 : 10 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

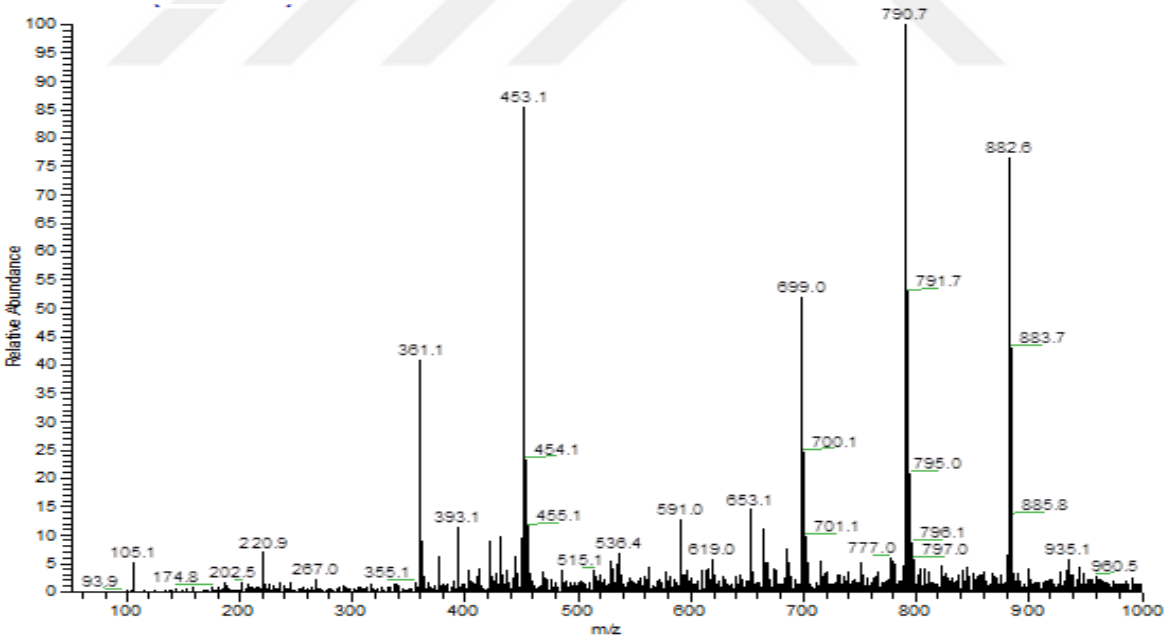


Şekil 3.29: 10 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 3.30 : **10** nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

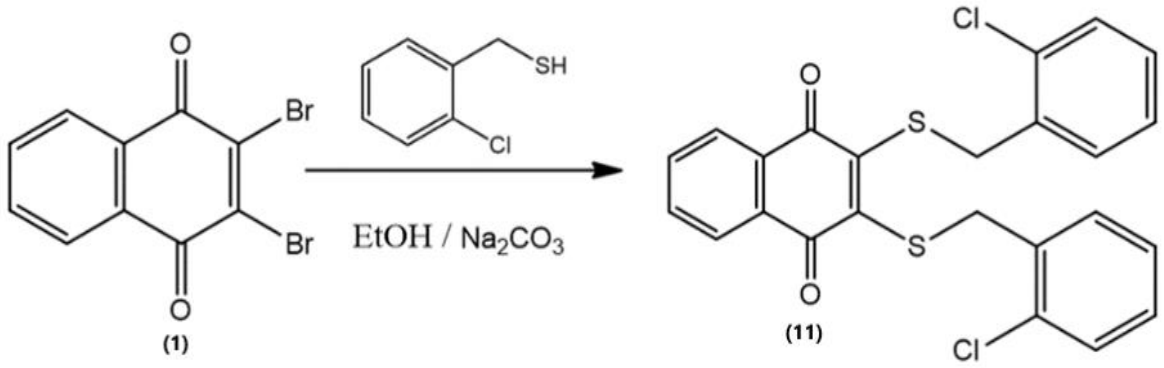
Sentezlenen bileşiğin MS verisine lk kez yer verilmektedir. Kapalı formülü $C_{26}H_{22}O_2S_2$ (M_A= 430.58 g/mol) olan **10** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **10** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki %85, m/z: 453.1 $[M+ Na]^+$ olarak belirlendi.



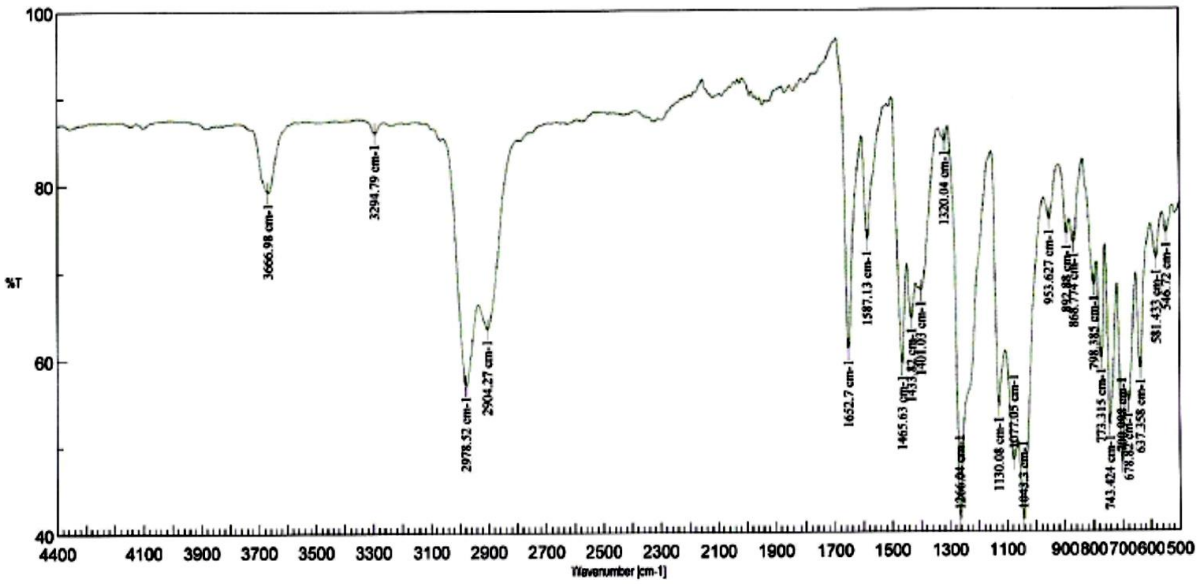
Şekil 3.31 : 10 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

3.2.3. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-klorobenzenmetantiyol reaksiyonu

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 2-klorobenzenmetantiyol oda sıcaklığında Na_2CO_3 / EtOH varlığında reaksiyona sokularak 2,3-bis(2-klorobenziltiyo)naftalen-1,4-dion **11** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

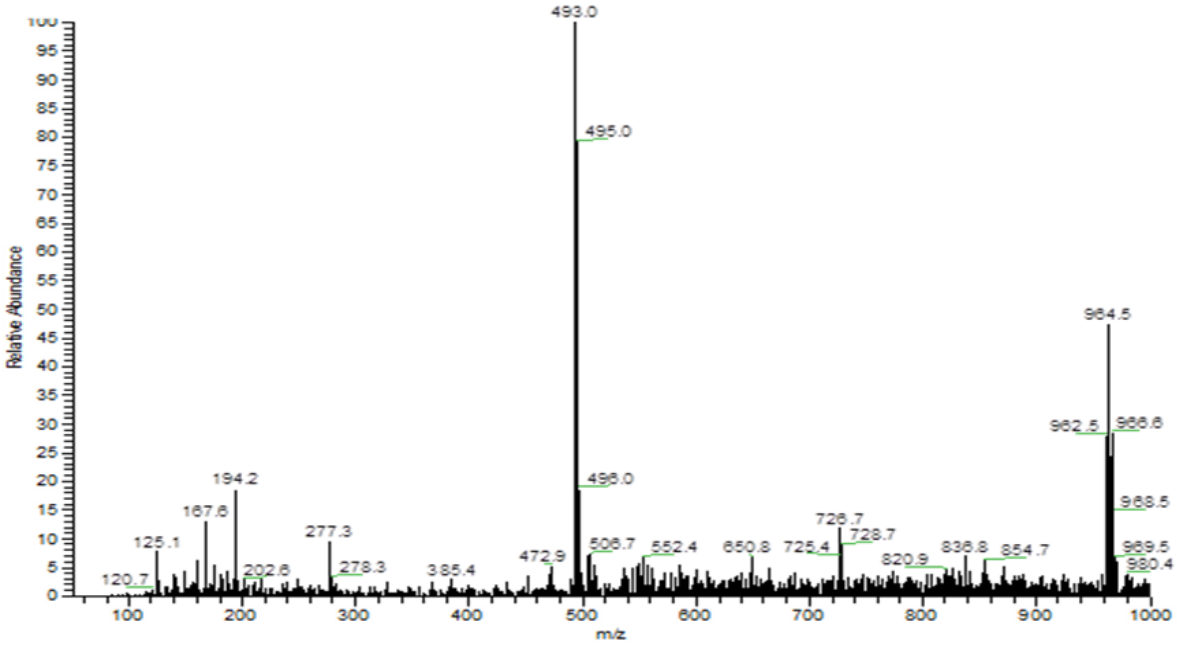


11 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ ait gerilme bandları ν= 2978 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ gerilme bandı ν= 2904 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandı ν=1653 cm^{-1}, C=C gerilme bandı ν= 1587cm^{-1} 'de görülmüştür.



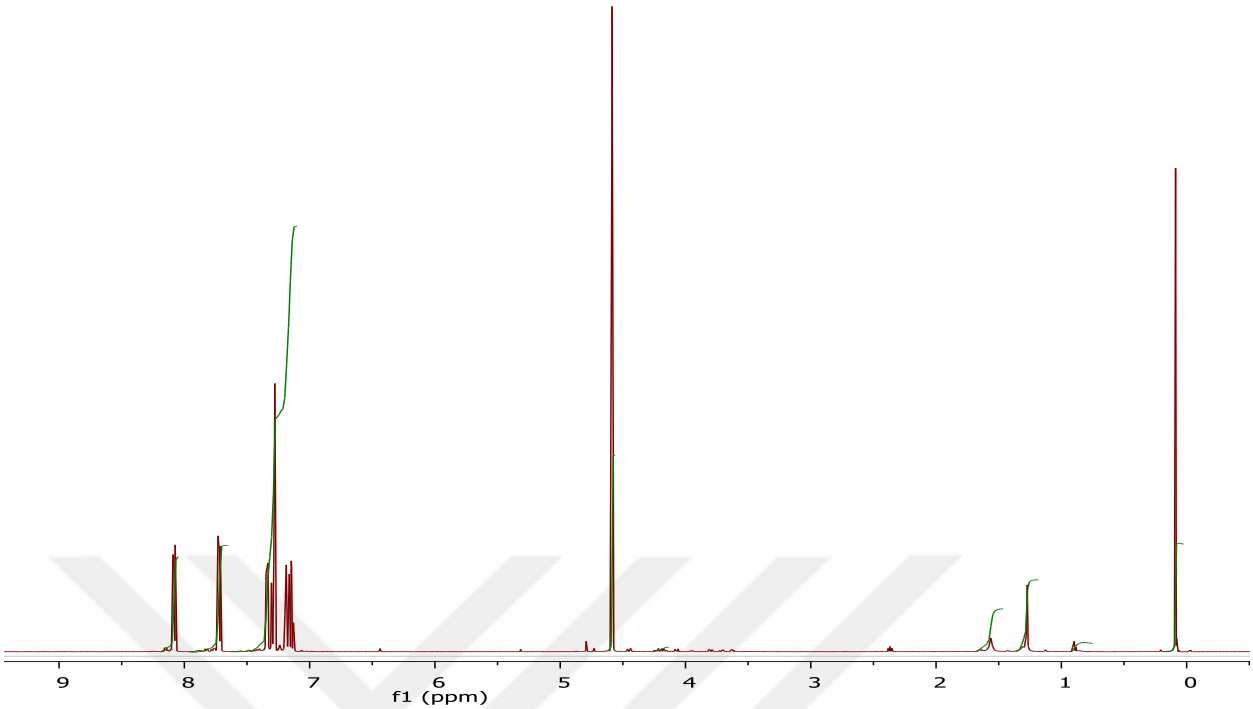
Şekil 3.29 : 11 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{24}H_{16}Cl_2O_2S_2$ (M_A= 471.41 g/mol) olan **11** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **11** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 493.0 $[M+Na]^+$ olarak belirlendi.



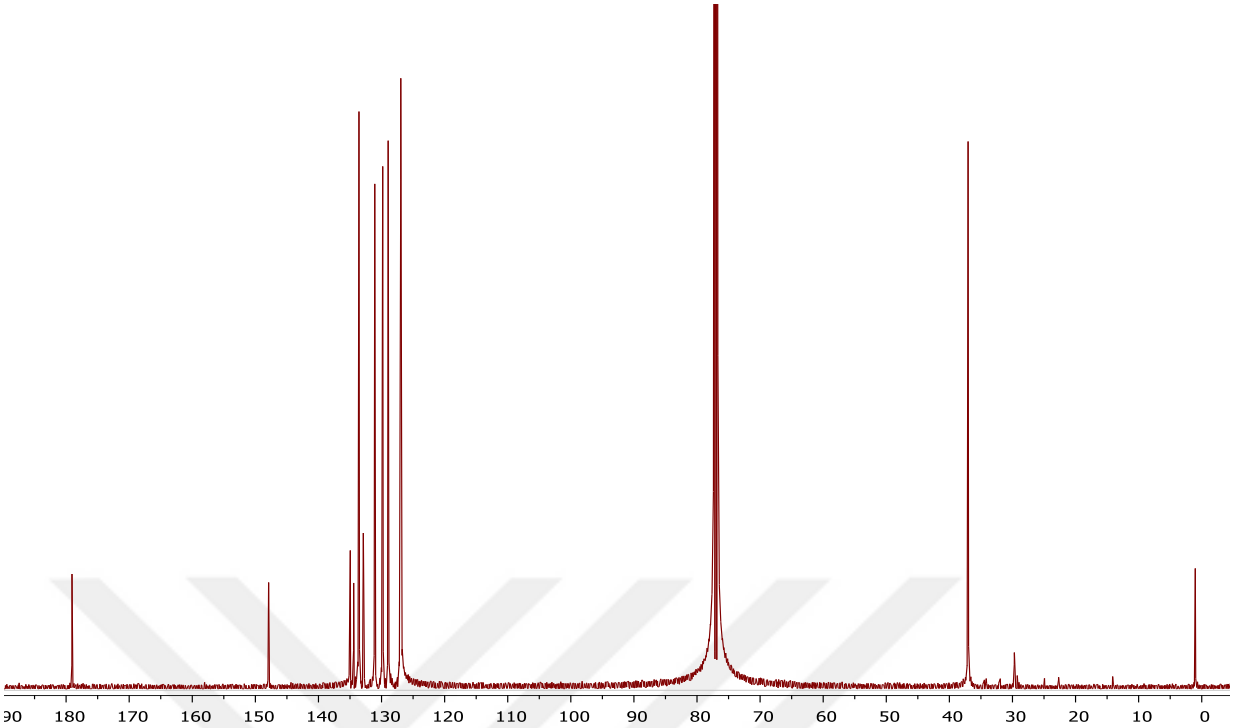
Şekil 3.30 : 11 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

11 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; -S-C**H**$_2$ protonları δ=4.59 ppm'de singlet pik vermiştir. Klorobenzen halkasının aromatik protonları δ=7.29-7.31 ve δ=7.33-7.35 ppm'lerde dublet, δ=7.13-7.20 ppm'lerde ise multiplet pik vermiştir. Naftakinon yapısına ait aromatik halkanın protonları δ= 7.70-7.74 ve δ=8.06-8.10 ppm'lerde multiplet pik vermiştir.



Şekil 3.31 : **11** nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

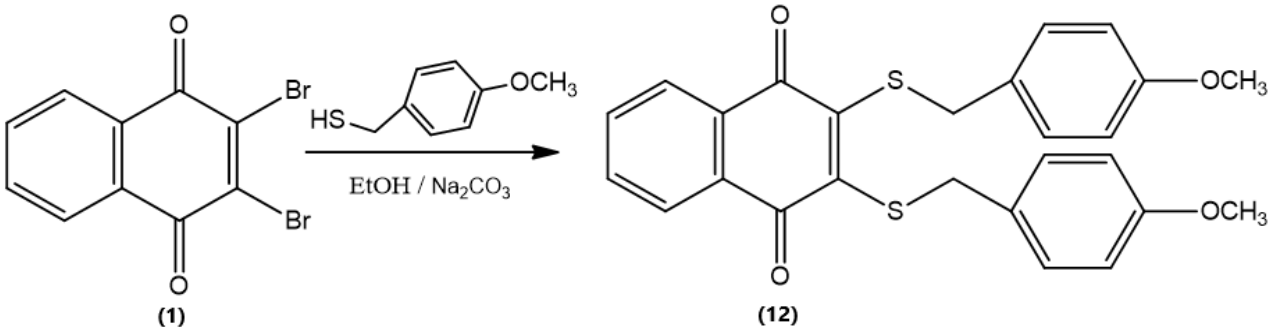
11 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu: Kükürt atonu bağlı metilen karbonu δ=37.08 ppm, aromatik halkalara ait karbonlar δ=126.93, 126.95, 128.95, 129.82, 131.08, 132.89, 133.58, 133.77, 134.42, 134.96 ppm, =C-S karbonu δ=147.90 ppm ve C=O karbonu δ=179.06 ppm'de gözlemlenmiştir.



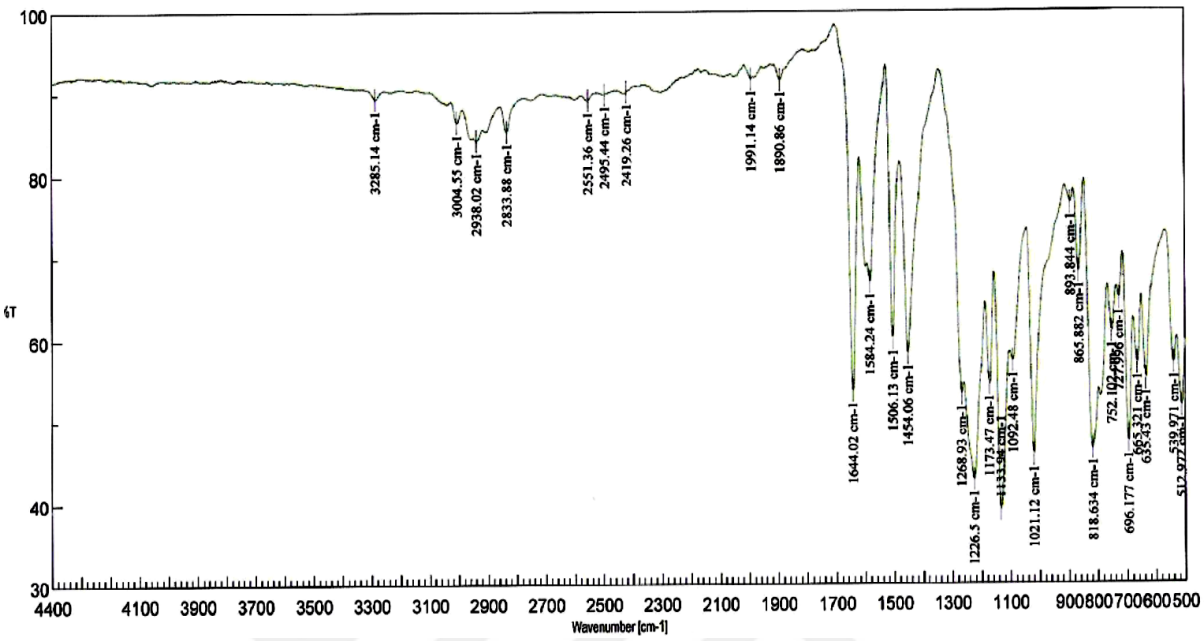
Şekil 3.32 : 11 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.2.4. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 4-metoksitoluentiyol reaksiyonu

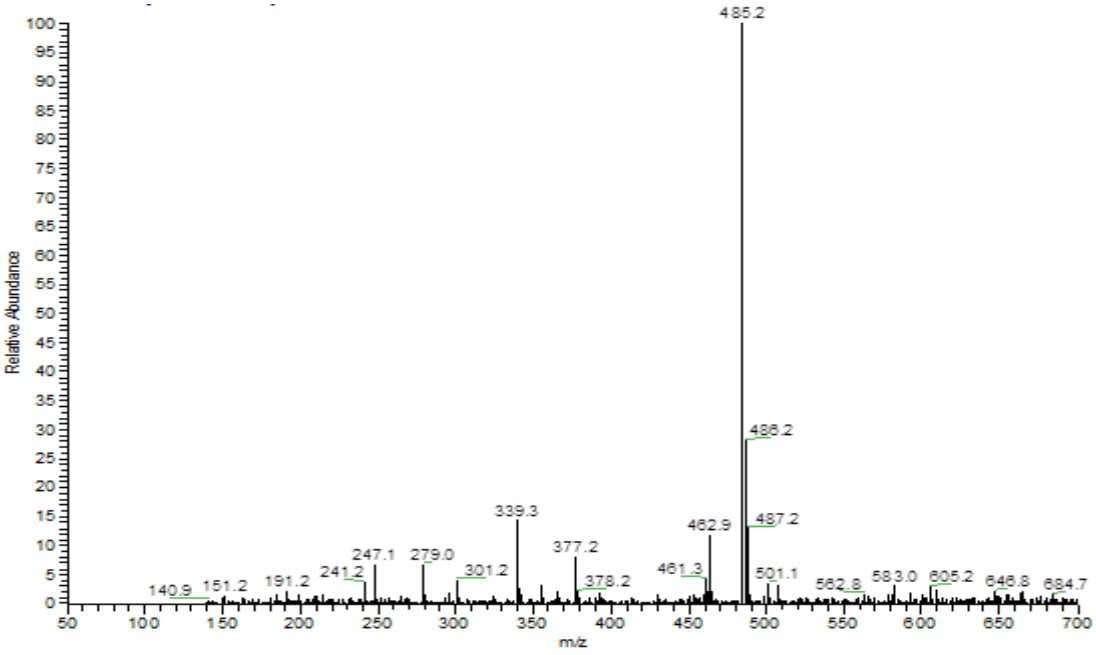
2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 4-metoksitoluentiyol oda sıcaklığında Na_2CO_3 / EtOH varlığında reaksiyona sokularak farklı dion bileşiğinden yola çıkılarak 2,3-bis((4-metoksibenzil)tiyo)naftalen-1,4-dion **12** [89] sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.



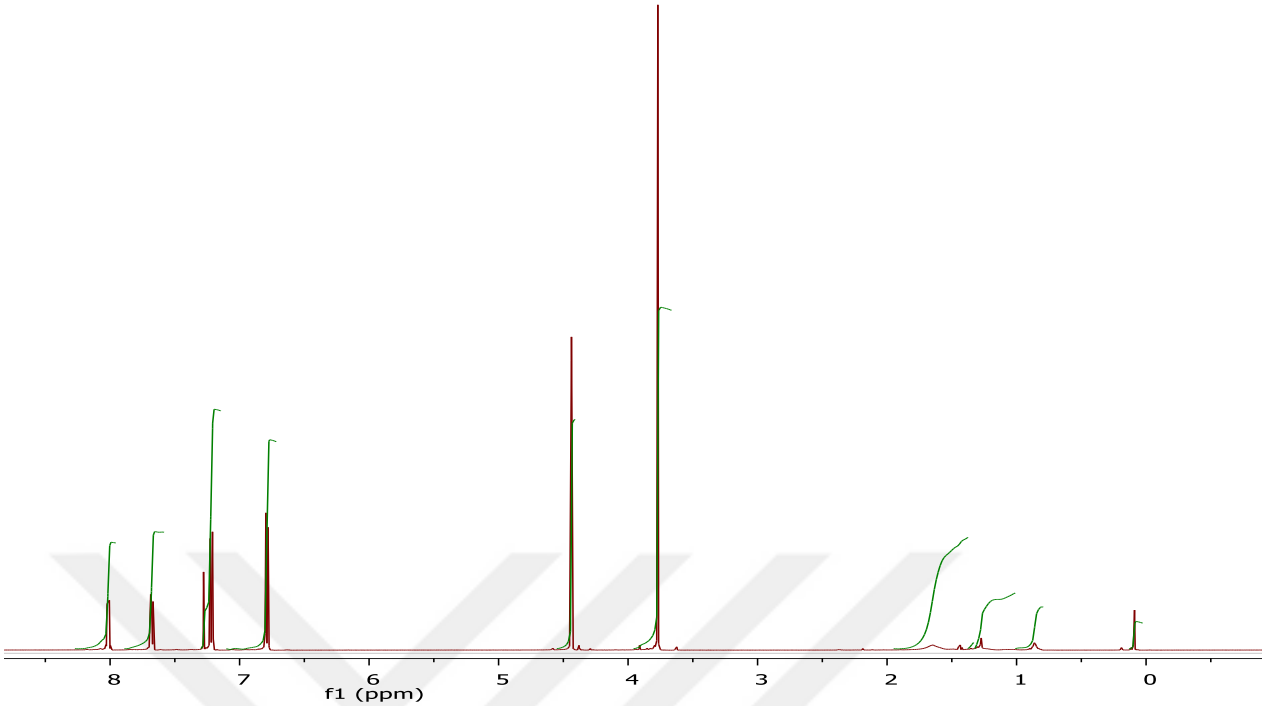
Sentezlenen **12** nolu bileşiğin IR, NMR , MS ve fiziksel verileri literatür [89] ile uyumludur.



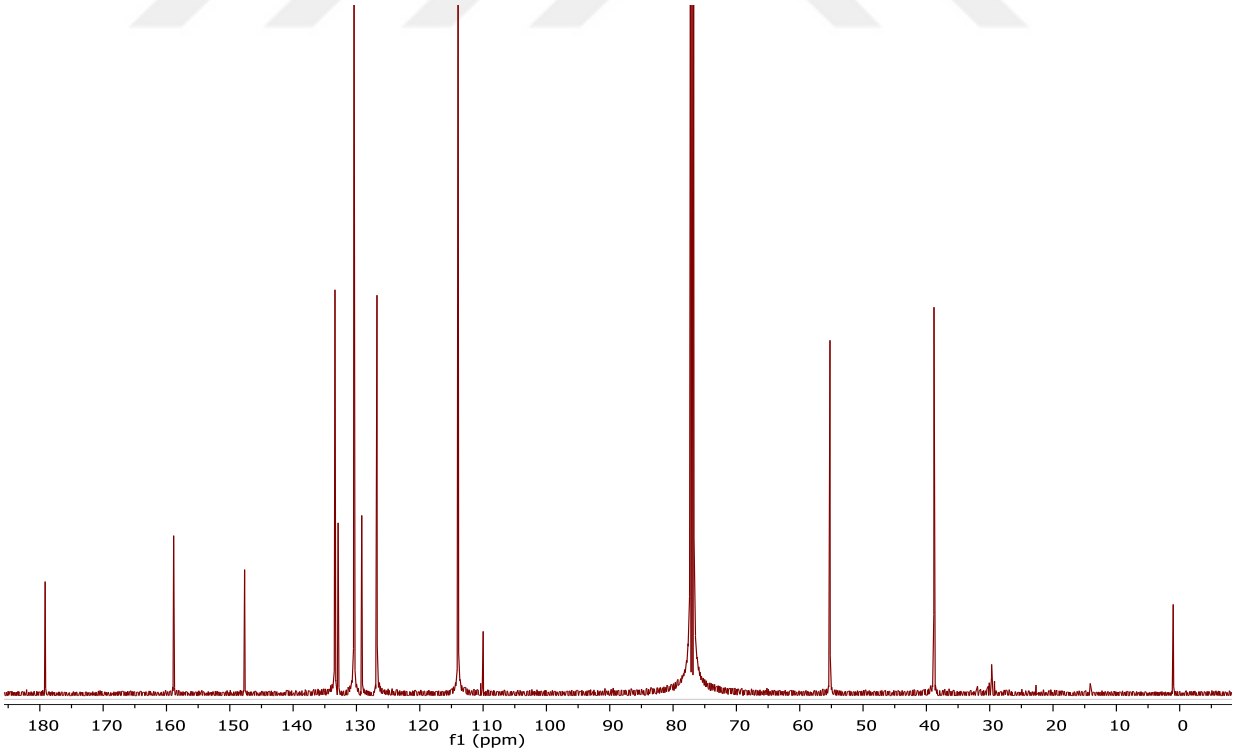
Şekil 3.33 : **12** nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).



Şekil 3.34: 12 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.



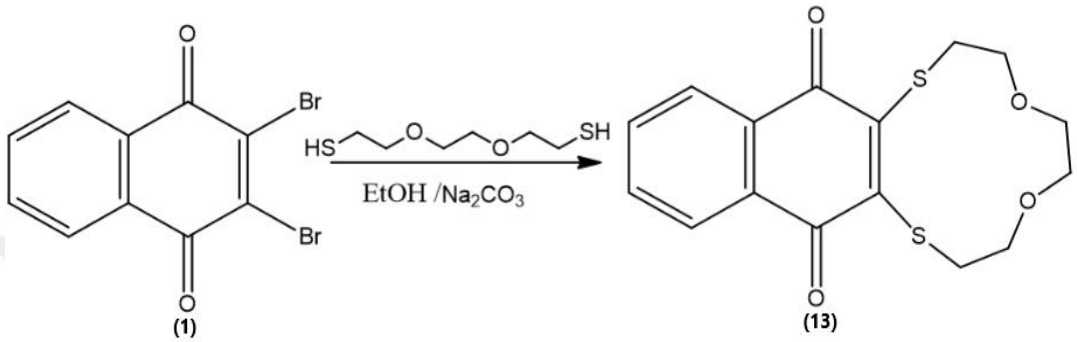
Şekil 3.35 : 12 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).



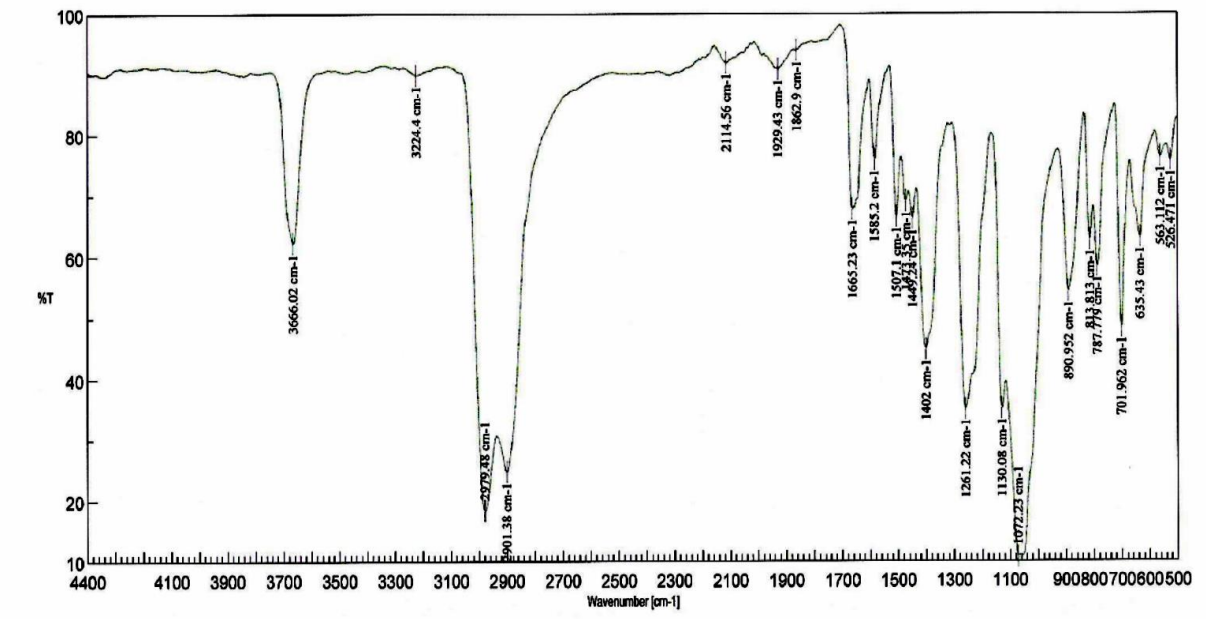
Şekil 3.36 : 12 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.2.5. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2,2'-etilendioksietantiyol reaksiyonu

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **1** bileşiği ile 2,2'-etilendioksietantiyol oda sıcaklığında Na_2CO_3 / EtOH varlığında reaksiyona sokularak farklı bir dion bileşiğinden farklı bir metodla yola çıkılarak 2,3,5,6,8,9-hekzahidronafto[2,3h] [1,4] dioksa [7,10] ditiyasiklododesin-11,16-dion **13** [90] sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

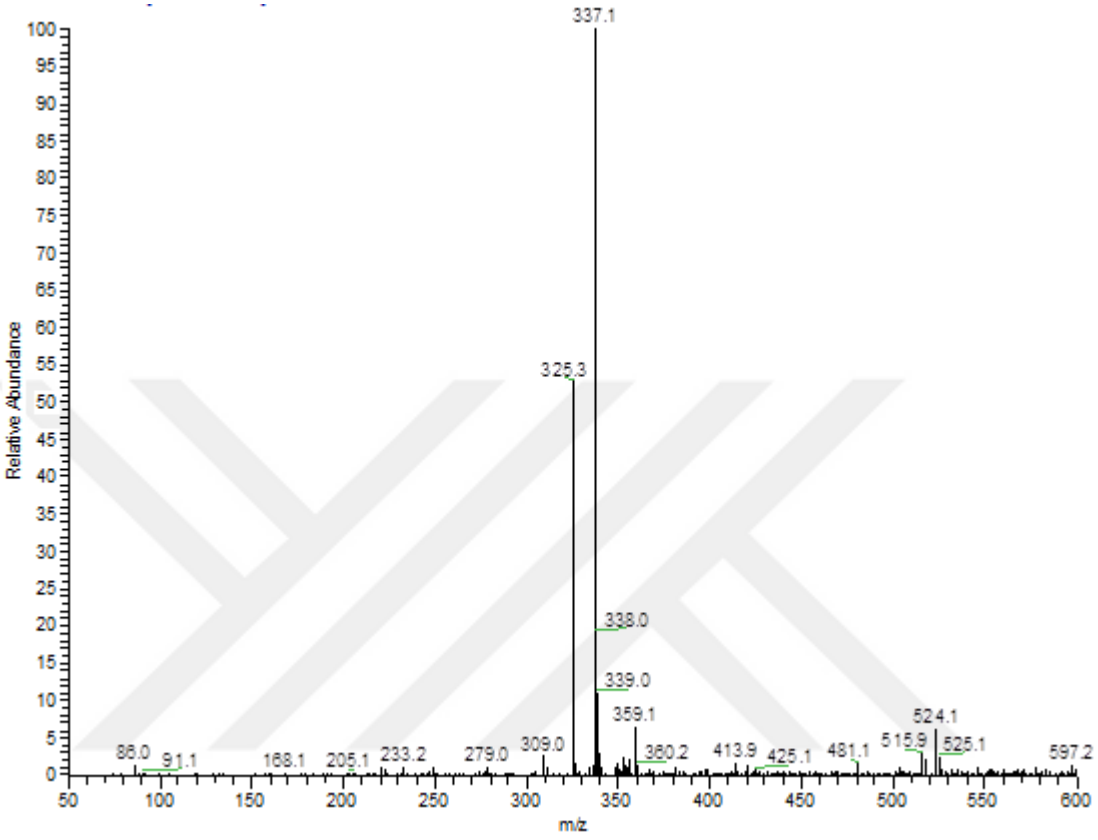


Sentezlenen **13** nolu bileşiğin IR, NMR , MS ve fiziksel verileri literatür [90] ile uyumludur.

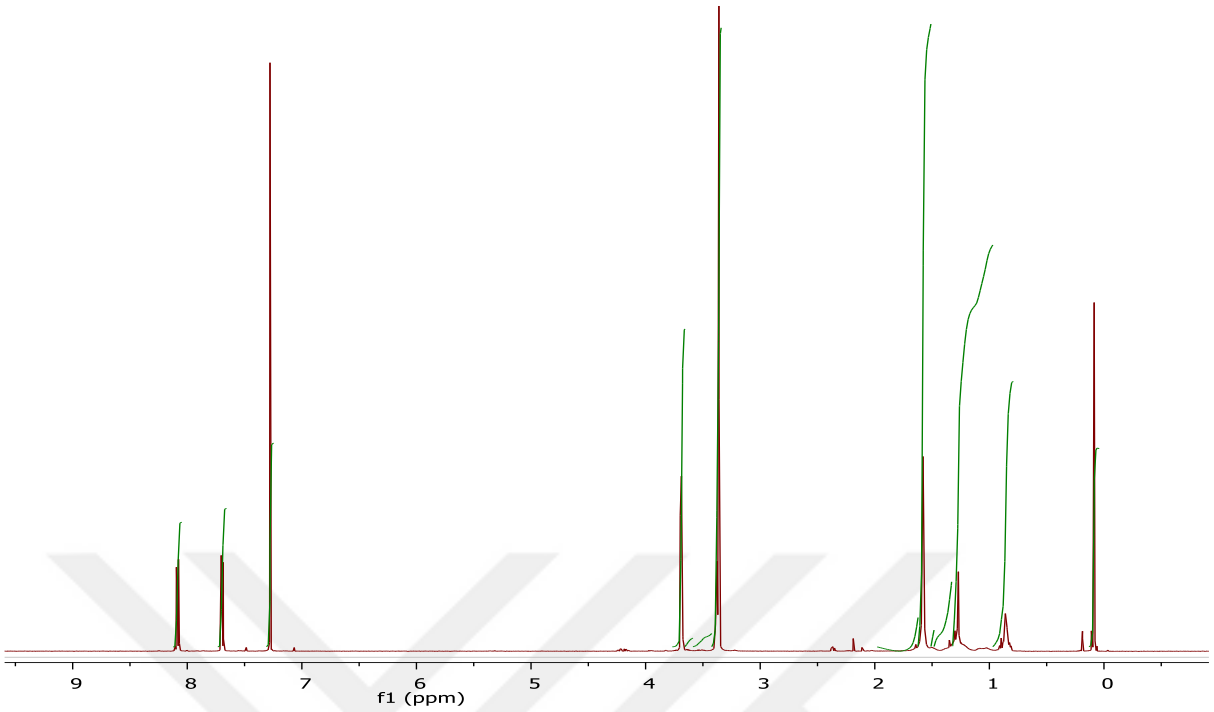


Şekil 3.37 : 13 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

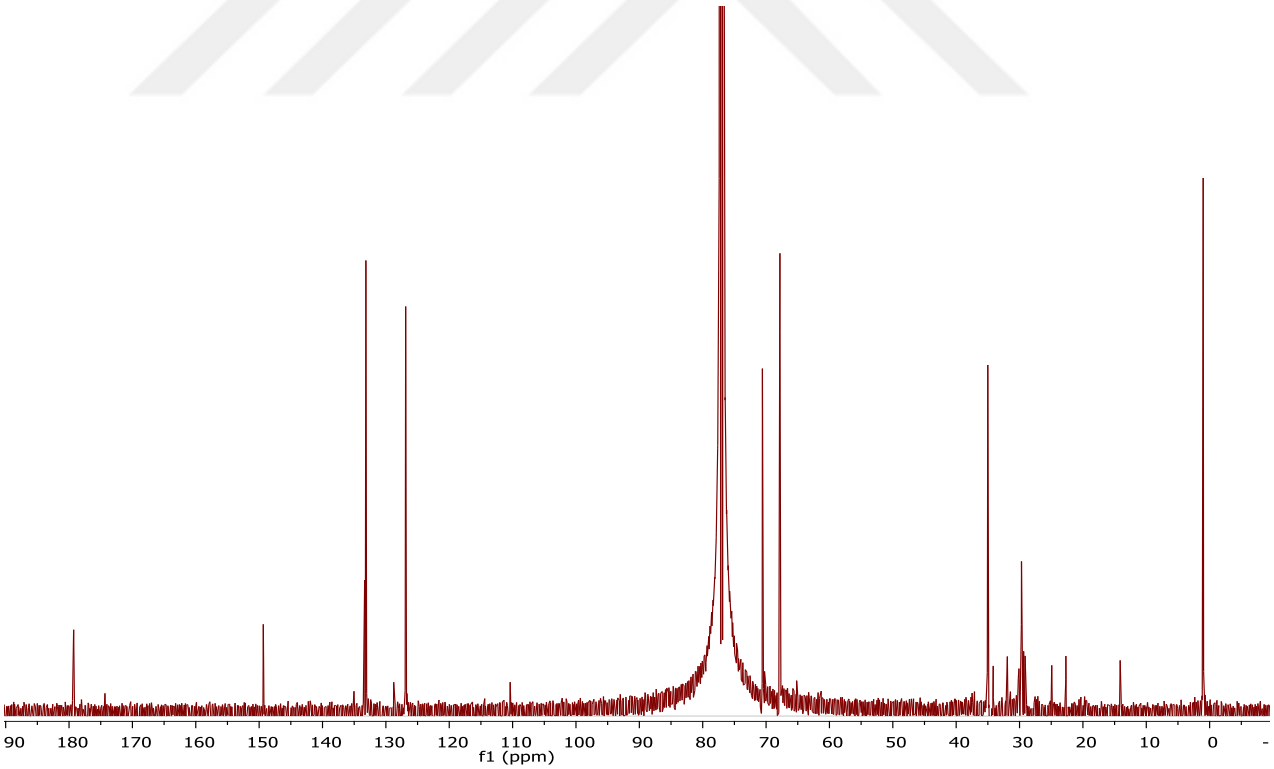
Kapalı formülü $C_{16}H_{16}O_4S_2$ (M_A= 336.42 g/mol) olan **13** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **13** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 337.1 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



Şekil 3.38 : 13 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.



Şekil 3.39 : 13 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).



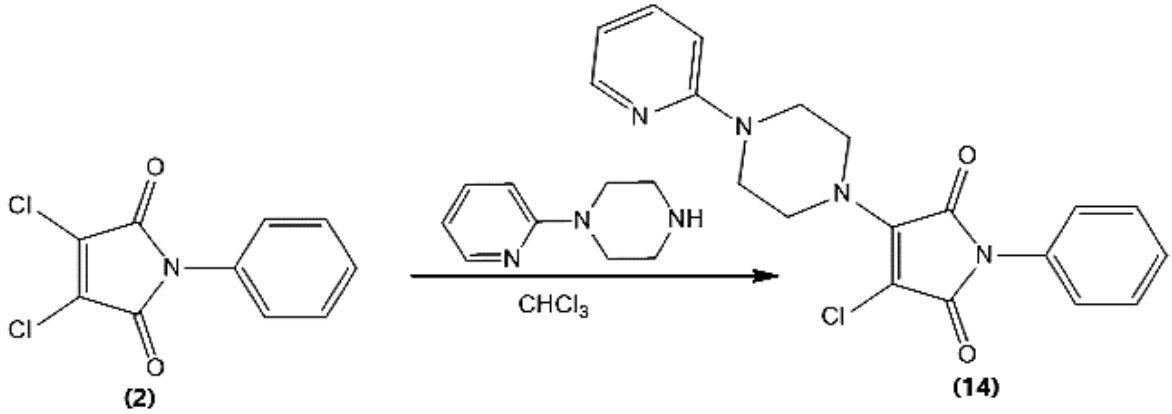
Şekil 3.40 : 13 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.3. YENİ N- SÜBSTİTÜE MALEİMİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

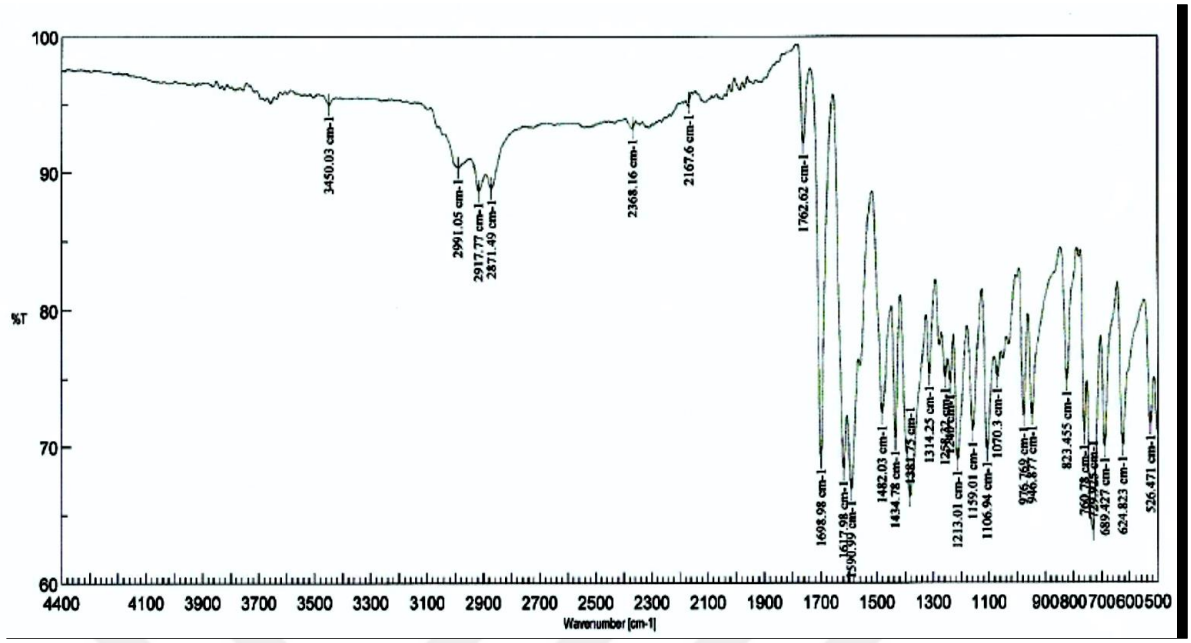
Bu çalışmada 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid **2** bileşiğinden yola çıkılmıştır

3.3.1. 2,3-dikloro-N-fenil-maleimid ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonu

2,3-dikloro-*N*-fenil maleimid **2** bileşiği ile 2-piridinilpiperazinin oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-kloro-1-fenil-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirol-2,5-dion **14** bileşiği sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

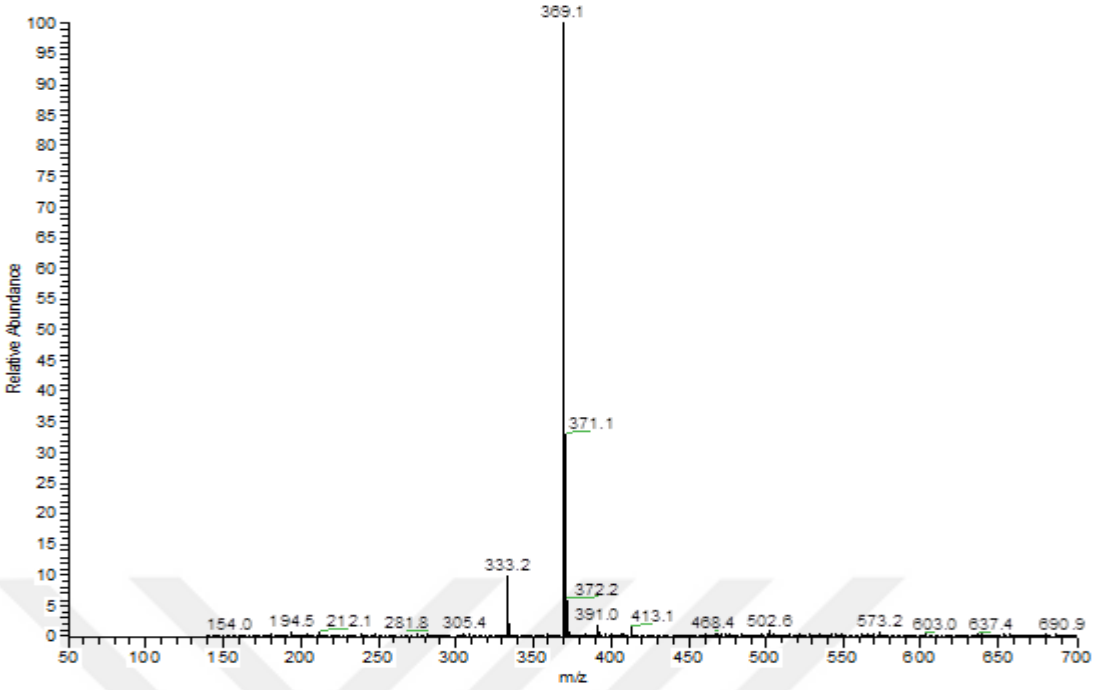


14 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ ait gerilme bandları ν= 2991, 2917 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ yapısına ait gerilme bandı ν= 2871 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandı ν=1698 cm^{-1} (C=C) gerilme bandı ν= 1590 cm^{-1}, $(C=N)_{piridin}$ gerilme bandı ν=1762 cm^{-1} ve (C-N) gerilme bandı ν=1213 cm^{-1}'de görülmüştür.



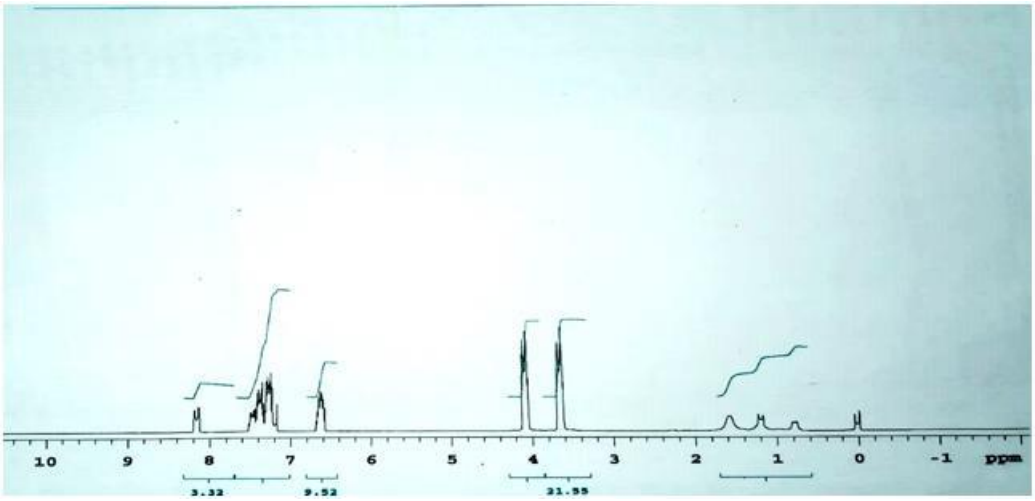
Şekil 3.41 : 14 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{19}H_{17}ClN_4O_2$ (M_A=368.82g/mol) olan **14** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **14** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 369.1 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



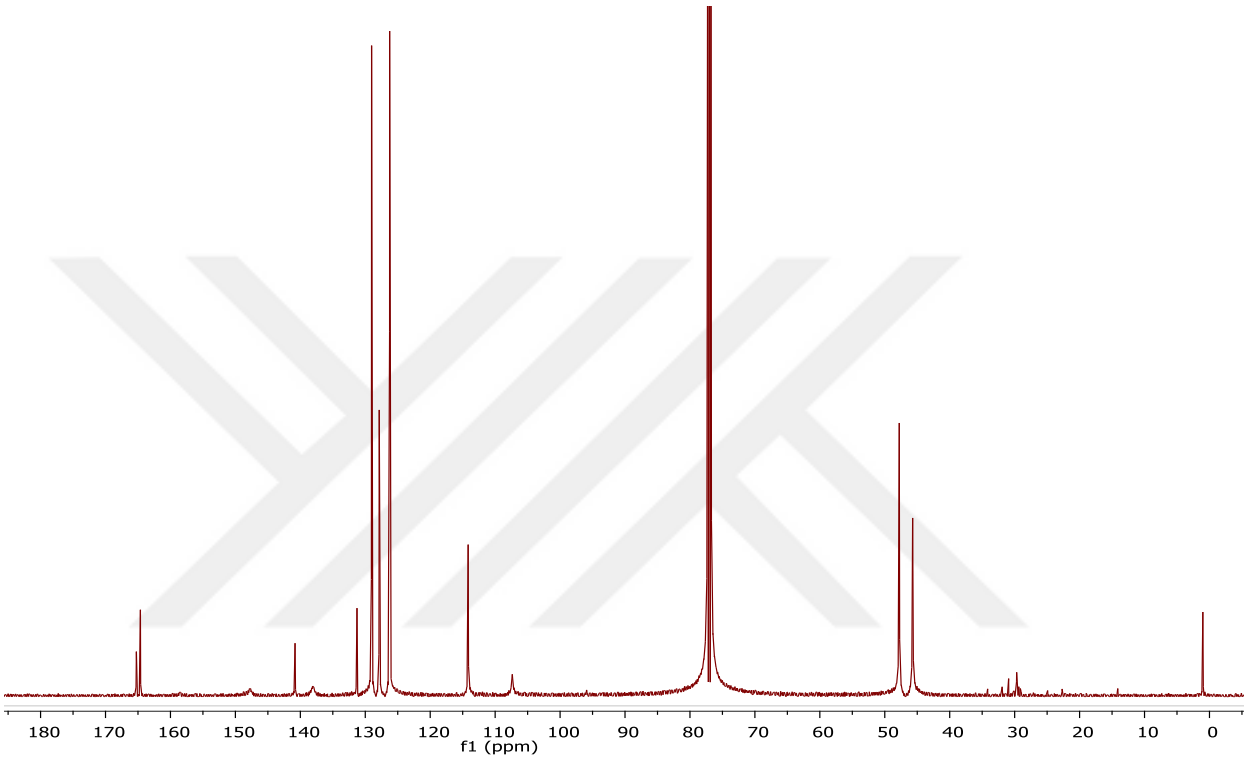
Şekil 3.42 : 14 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

14 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; piperazin halkasındaki protonlar δ=3.72-3.78 ve δ=4.15-4.21 ppm'lerde dublet pik vermiştir. Piridin halkasına ait protonlar δ=6.68- 6.79 ppm'lerde multiplet, δ=8.23-8.29 ppm'de dublet pik vermiştir. N-fenil aromatik halka protonları δ=7.27-7.63 ppm'lerde multiplet pik vermiştir.



Şekil 3.43 : 14 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

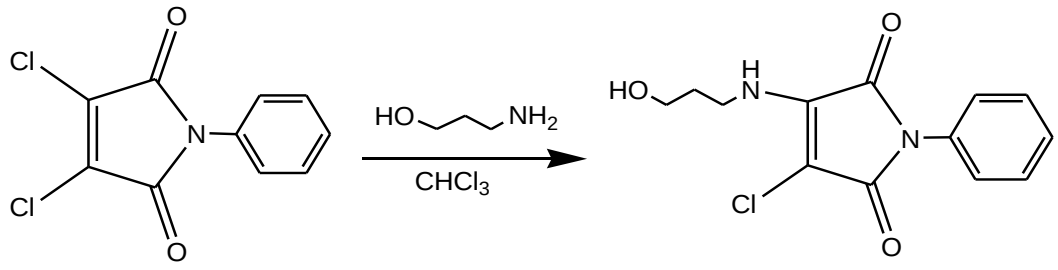
14 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; aromatik ve piridin halkasına ait karbonlar δ= 126.25, 127.95, 129.03, 131.28, 138.12, 140.81 ppm, =C-Cl karbonu δ=147.84 ppm, C=O karbonu δ=164.63 ve δ=165.25 ppm, piperazin halkasındaki karbonlar δ=45.71 ve δ=47.77 ppm'de gözlemlenmiştir.



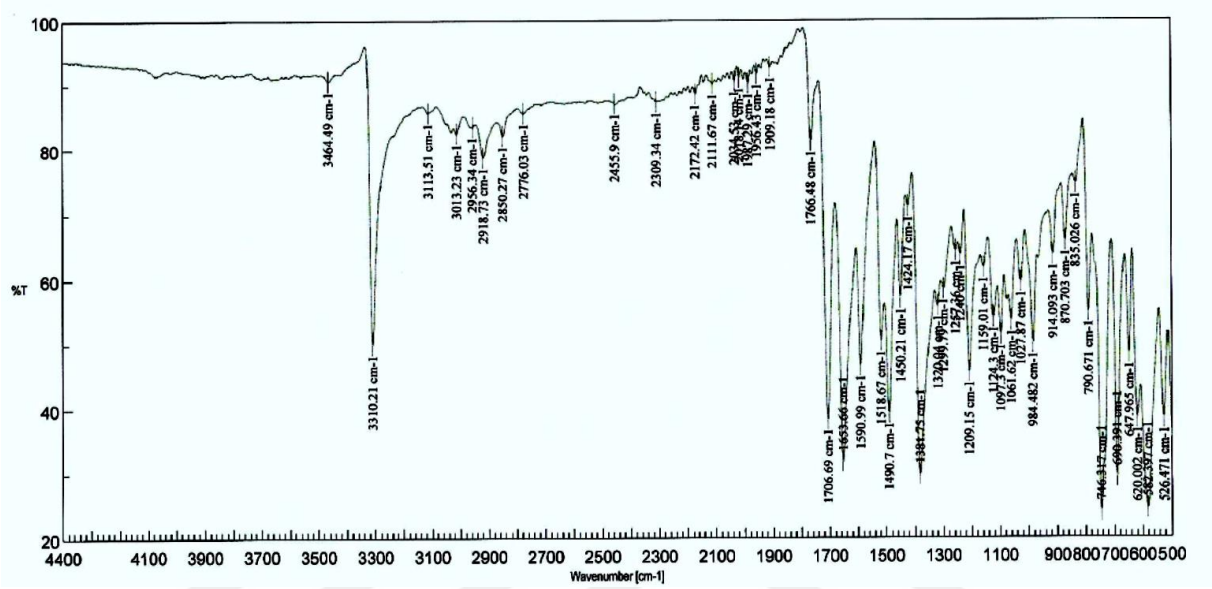
Şekil 3.44 : 14 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.3.2. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 3-amino-1-propanol reaksiyonu

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid **2** bileşiği ile 3-amino-1-propanol oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-kloro-4-((2-hidroksietil)amino)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **15** bileşiği sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

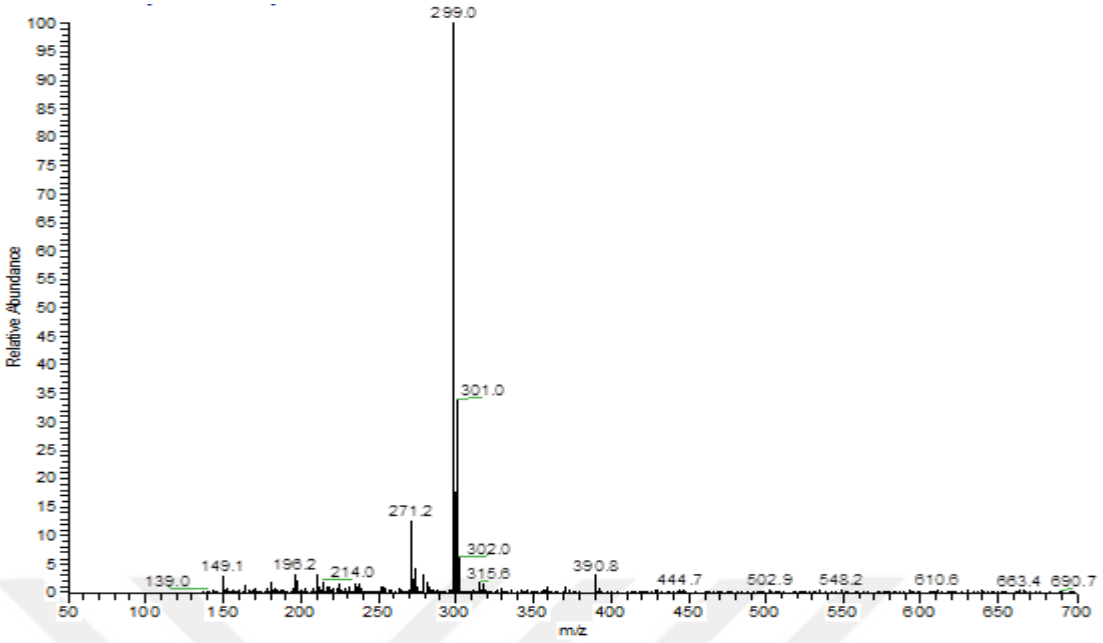


15 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ yapısına ait gerilme bandları ν= 3013, 2956 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandları ν= 2918, 2850 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandı ν=1653 cm^{-1}, C=C gerilme bandları ν= 1590, 1518 cm^{-1} ve C-N gerilme bandı ν=1209 cm^{-1} , $(O-H)_{alkol}$ ve $(N-H)_{amin}$ gerilme bandları ν=3310 cm^{-1} ve 3464 cm^{-1} 'de görülmüştür.



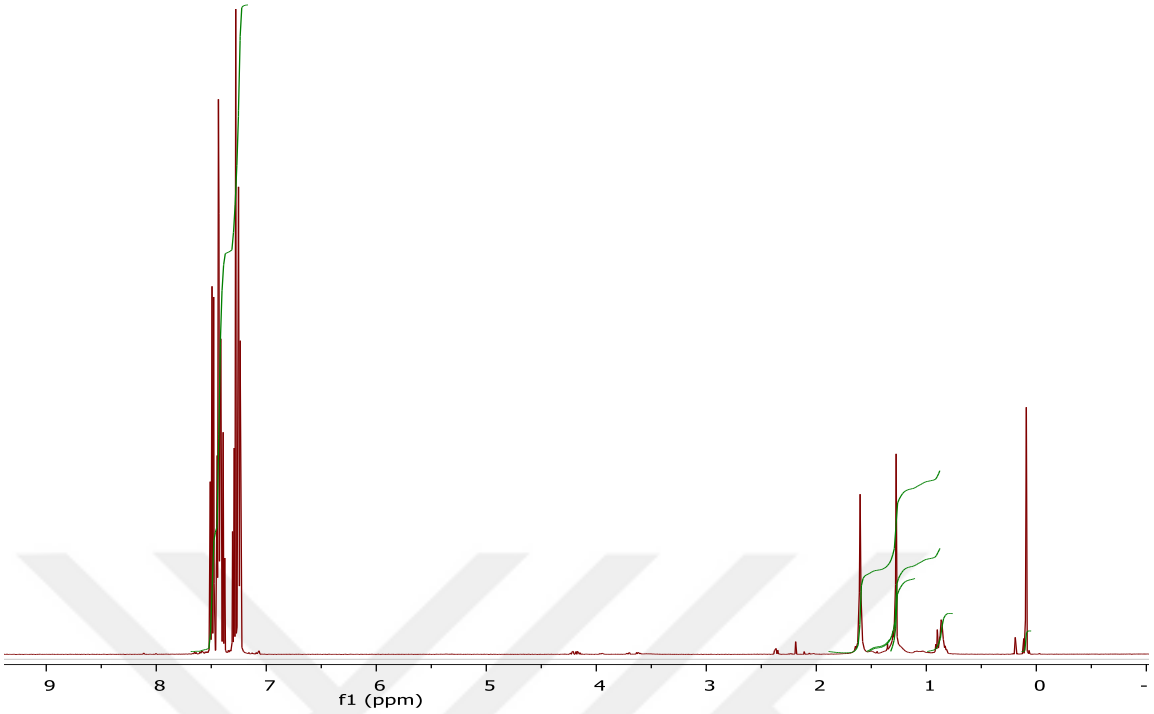
Şekil 3.45 : 15 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{12}H_{11}ClN_2O_3$ (M_A=280.06/mol) olan **15** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **15** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 299.0 $[M+H_2O+H]^+$ olarak belirlendi.



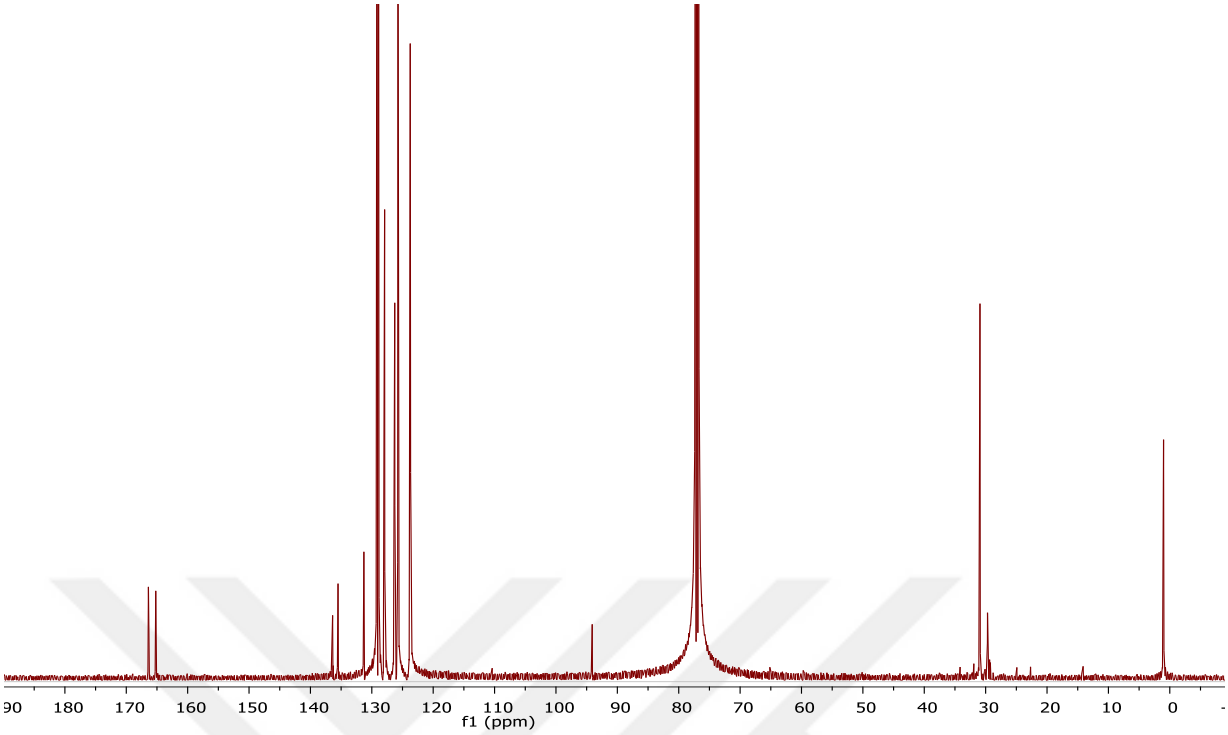
Şekil 3.46 : 15 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

15 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; OH-CH_2-C**H**$_2$ δ= 3.60-3.63 ppm'de quartet pik vermiştir. N-C**H**$_2$ protonu δ= 3.70-3.72 ppm'de quartet, O-**H** protonu 3.97 ppm'de singlet pik vermiştir. OH-C**H**$_2$ protonu δ=4.14-4.24 ppm'de quartet pik vermiştir. Fenil halkasına ait protonlar δ=7.23-7.25 ve δ=7.29-7.31 ppm'de dublet, δ=7.48-7.51 ppm'de triplet, δ=7.37-7.45 ppm'lerde multiplet pik vermiştir.



Şekil 3.47 : 15 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

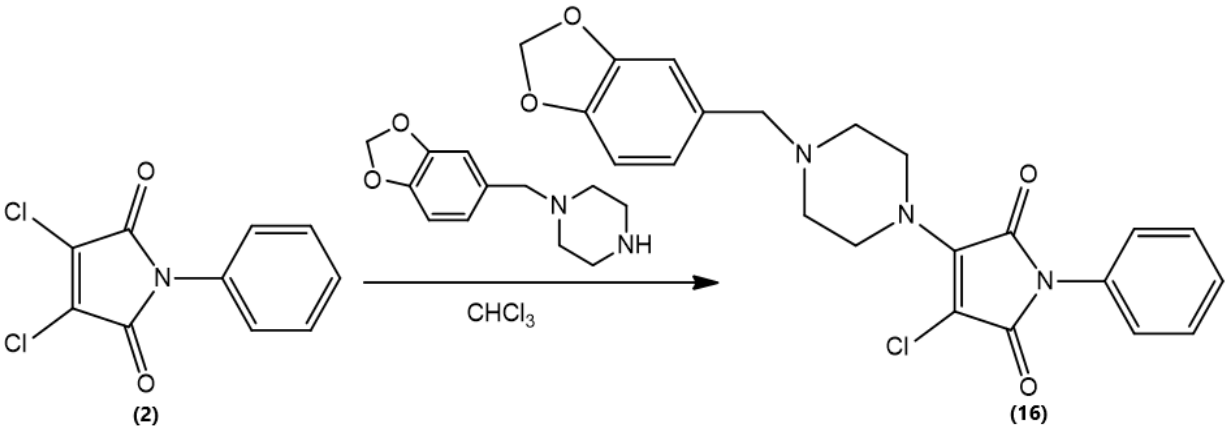
15 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; NH-CH_2-C**H**$_2$-CH_2-O karbonu δ=29.69, **C**H_2-OH karbonu 31.92, **C**H_2-NH karbonu δ= 30.92 ppm, fenil halkasının karbonları δ= 123.74, 126.27, 128.89, 129.25, 131.29, 135.50, C=O karbonları δ=165.50, 166.39 ppm'de gözlemlenmiştir.



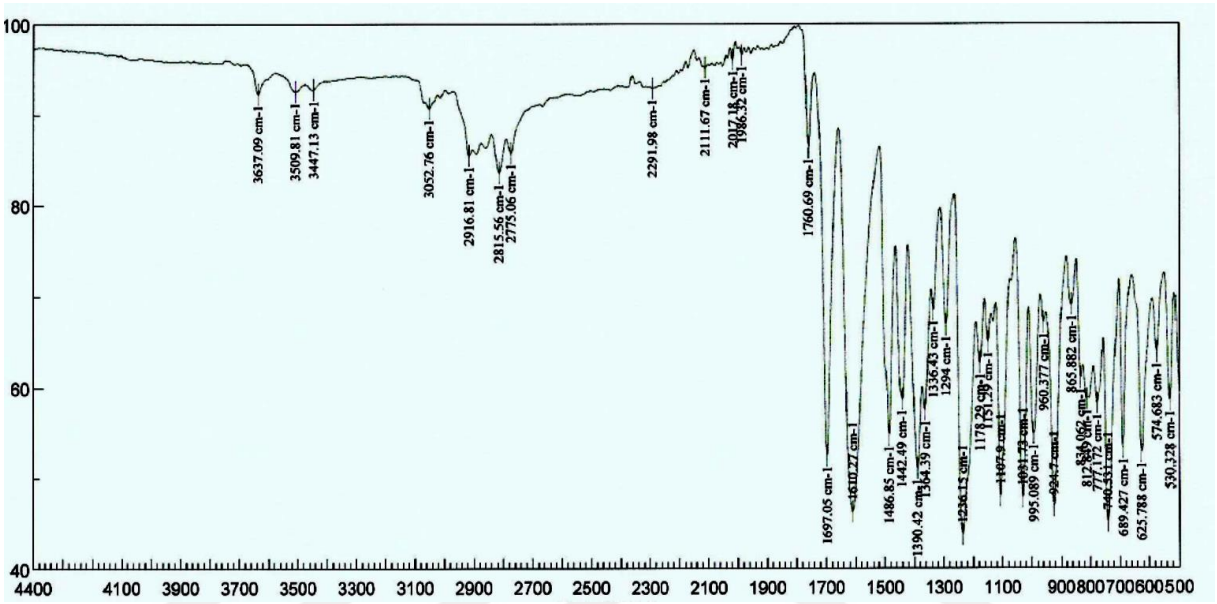
Şekil 3.48 : 15 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.3.3. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonu

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimit **2** bileşiği ile 1-piperonilpiperazin oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-(4-(benzo[d][1,3]dioksol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-4-kloro-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **16** bileşiği sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

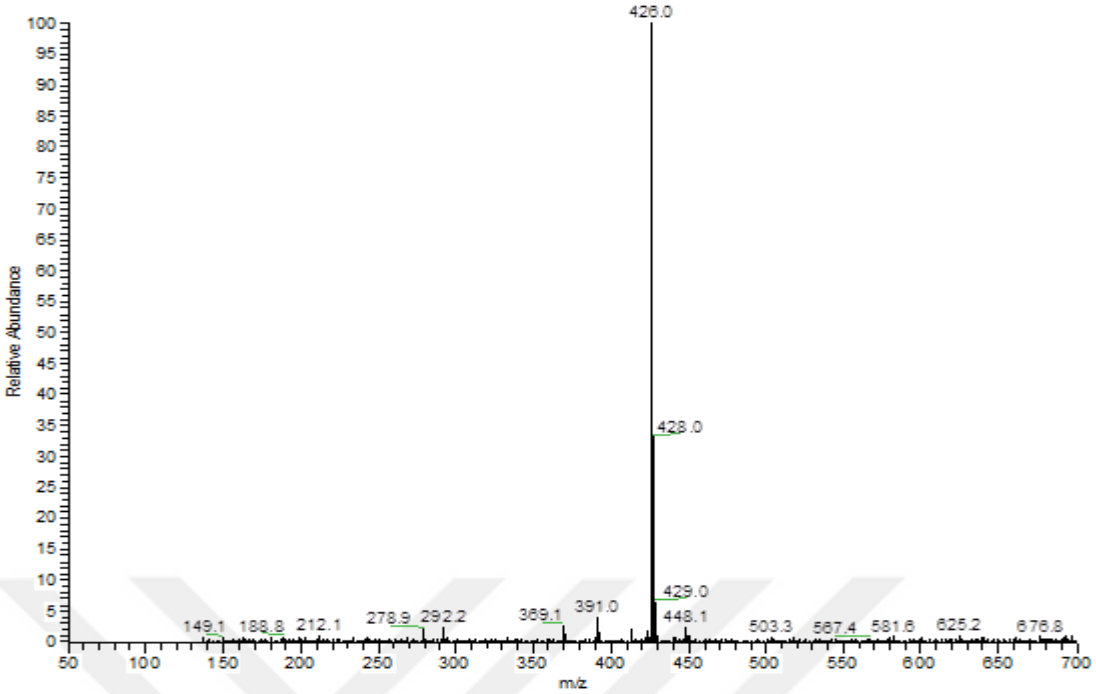


16 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ yapısına ait gerilme bandları v= 3052, 2916 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandları v= 2815, 2775 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandı v=1697cm^{-1}, C=C gerilme bandı v= 1610 cm^{-1} ve C-N gerilme bandı v=1236 cm^{-1}, C-O gerilme bandı ise 1107 cm^{-1} 'de görülmüştür.



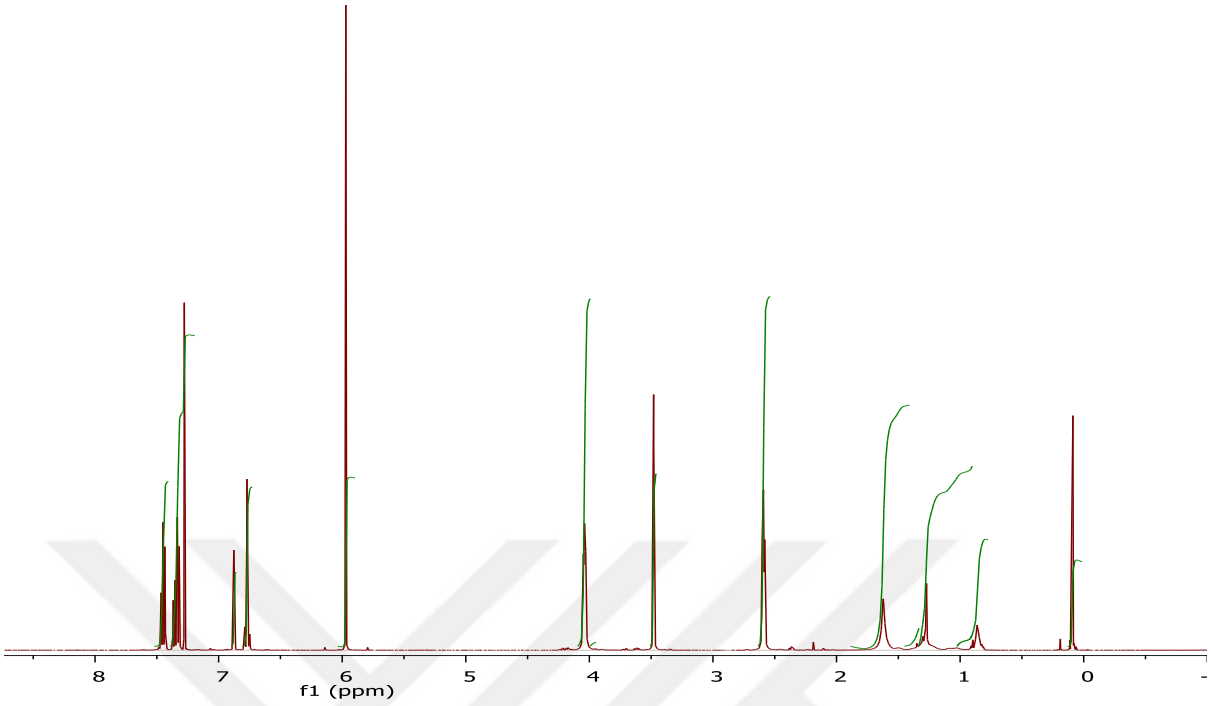
Şekil 3.49 : **16** nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{22}H_{20}ClN_3O_4$ (M_A=425.86g/mol) olan **16** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **16** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 426.0 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



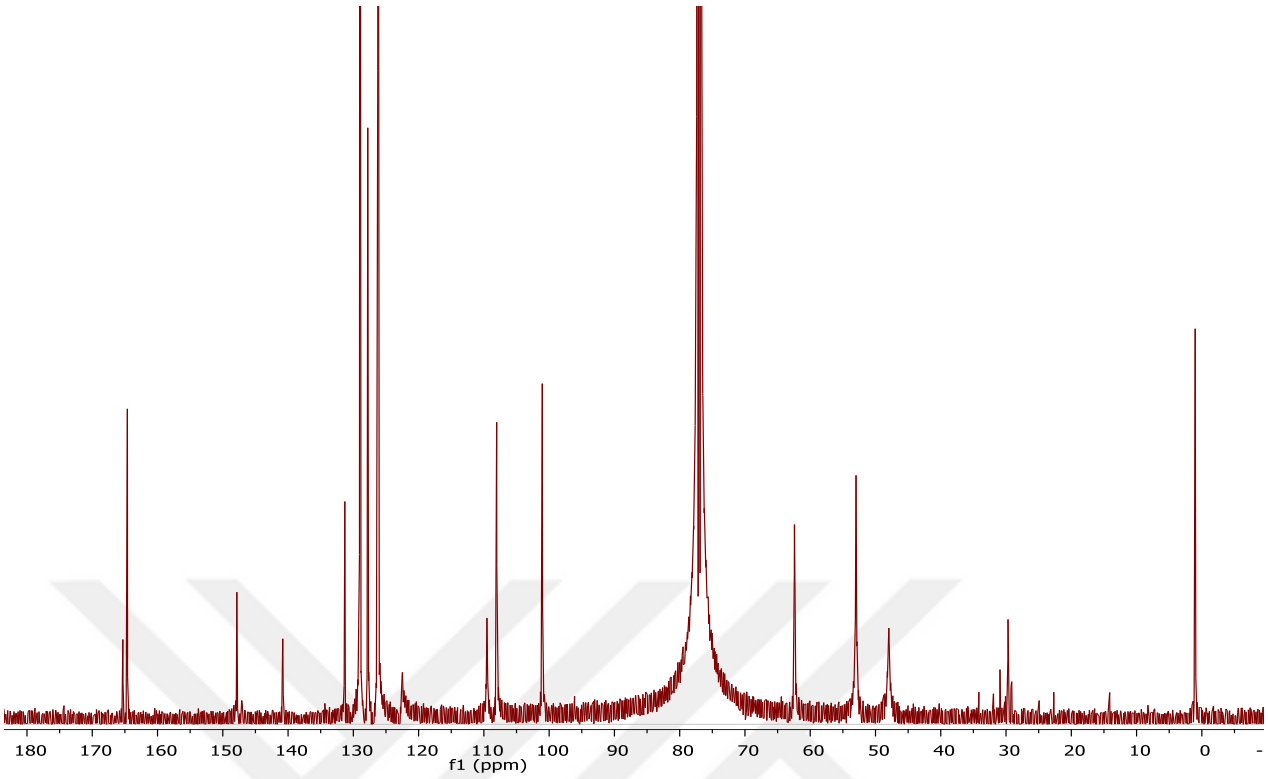
Şekil 3.50 : 16 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

16 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu: Piperazin halkasına ait protonlar δ=2.58-2.60 ppm ve δ=4.03-4.05 ppm'de triplet pik vermiştir. C**H**$_2$-N-piperazin protonları δ=3.48 ppm'de singlet pik vermiştir. O-C**H**$_2$-O protonları δ=5.97 ppm singlet ve piperonil halkasının aromatik protonları δ=6.88 ppm'de singlet ve δ=6.75-6.79 ppm'de triplet pik vermiştir. N-fenil aromatik halka protonları δ=7.32-7.37 ppm'de multiplet, δ=7.43-7.47 ppm'de triplet pik vermiştir.



Şekil 3.51 : 16 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

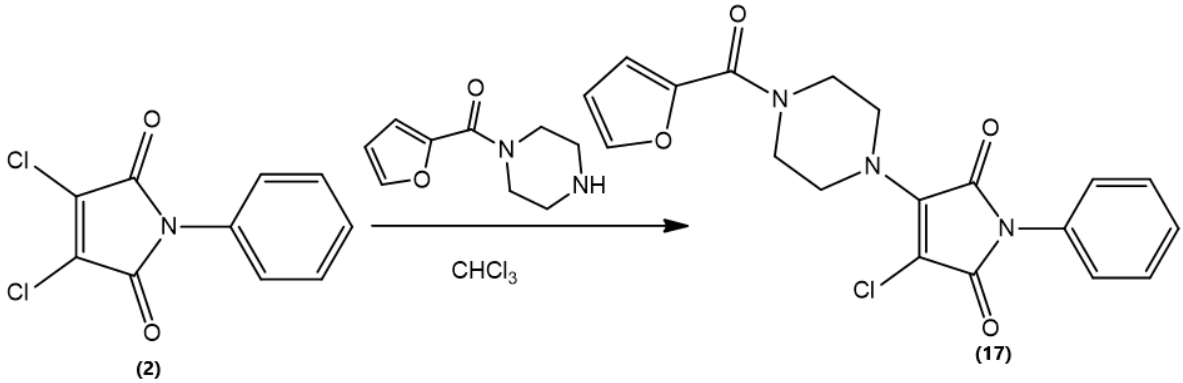
16 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; N-**C**H_2 karbonu δ=47.96 ppm, piperazin halkasının karbonları δ=53.00 ve 62.41 ppm, dioksolan halkasının -O-**C**H_2-O- karbonu δ=101.05 ppm, aromatik halkaların karbonları δ=108.04, 109.53, 122.47, 126.24, 127.79, 128.99, 133.31, 140.82 ppm, =C-Cl karbonu δ=147.86 ppm, C=O karbonu δ=164.62 ve δ=166.31 ppm'de pik vermiştir.



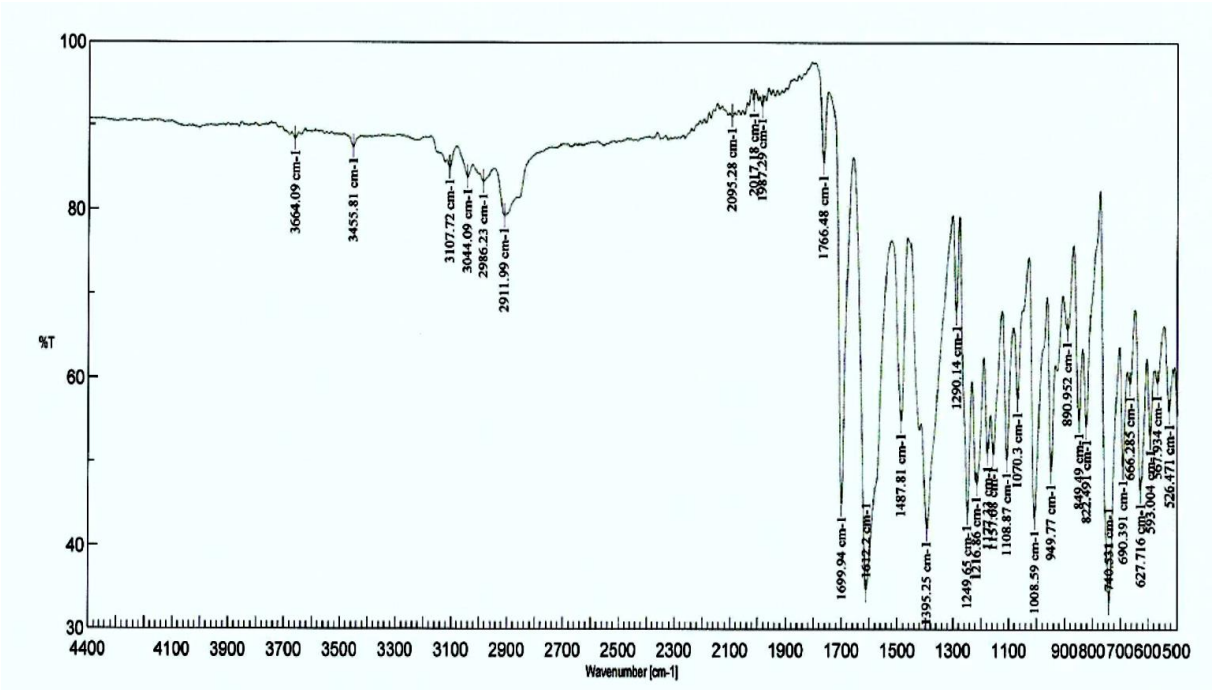
Şekil 3.52 : 16 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.3.4. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonu

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid **2** bileşiği ile 1-(2-furoil)piperazin oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-kloro-4-(4-(furan-2-karbonil)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **17** bileşiği sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

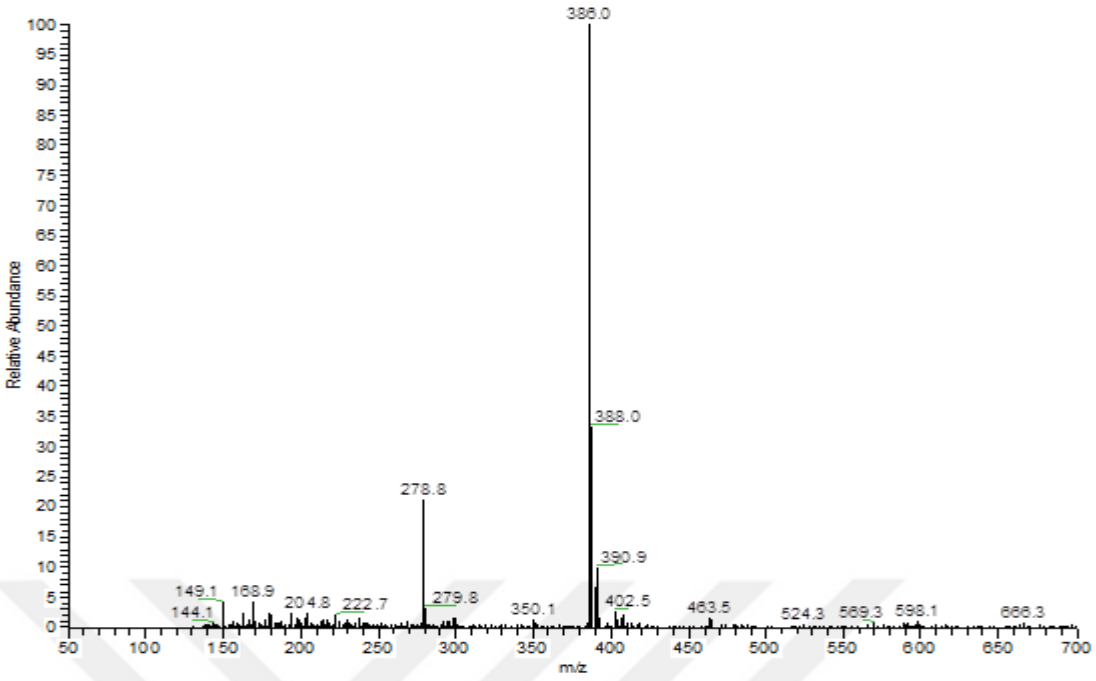


17 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ yapısına ait gerilme bandları ν= 3107, 3044, 2986 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandı ν= 2911 cm^{-1}, karbonil karakteristik C=O gerilme bandı ν=1699cm^{-1}, C=C gerilme bandı ν= 1622 cm^{-1} ve C-N gerilme bandı ν=1290 cm^{-1} de görülmüştür.



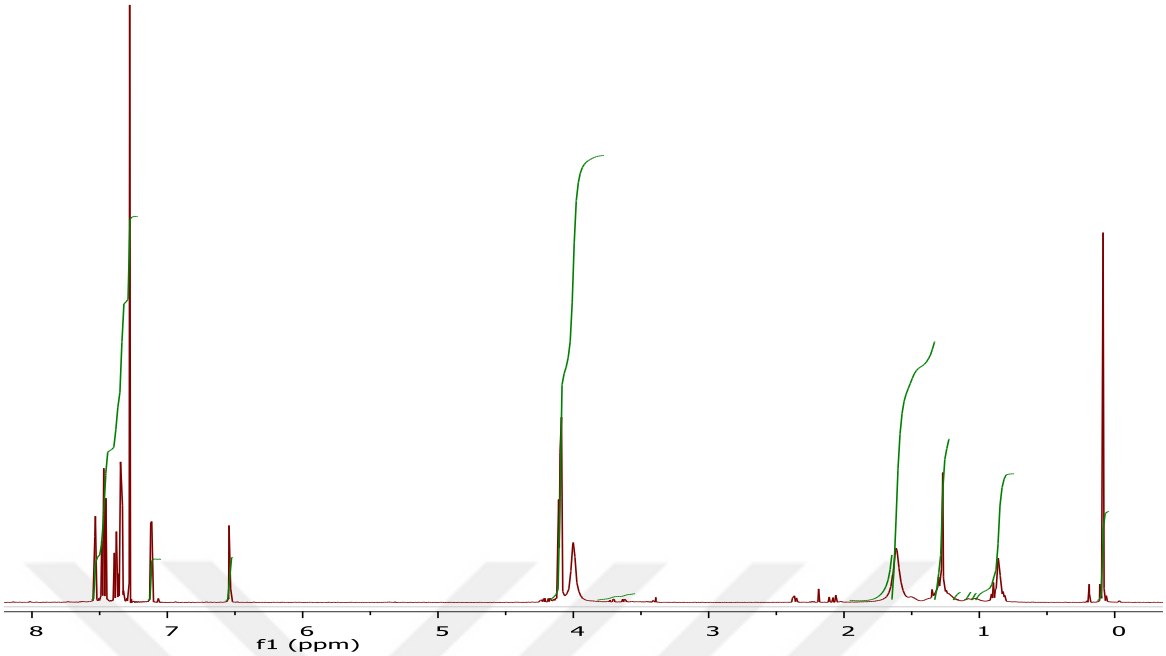
Şekil 3.53 : 17 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{19}H_{16}ClN_3O_4$ (M_A=385.80/mol) olan **17** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **17** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 386.0 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



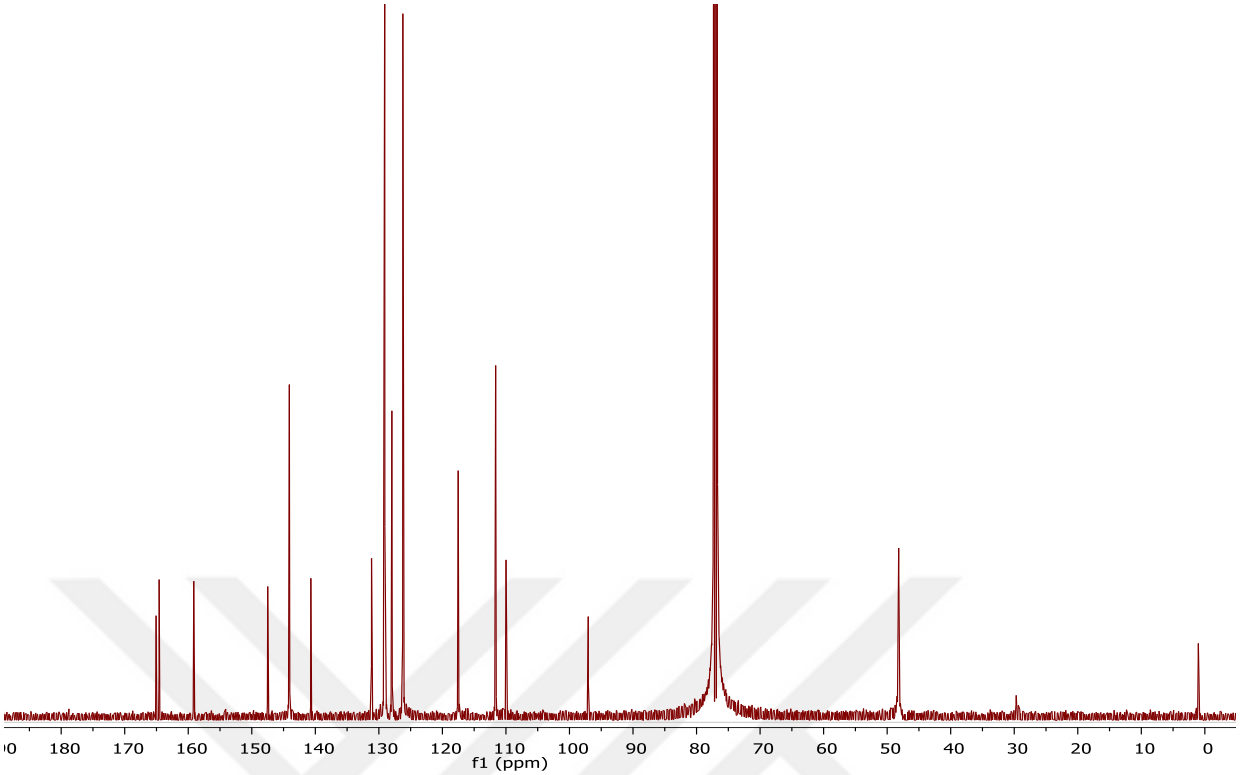
Şekil 3.54 : 17 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

17 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; Piperazin halkasına ait protonlar δ=4.00 ppm'de broad singlet pik, 4.09-4.11 ppm'lerde quartet pik vermiştir. Furoil halkasının protonları δ=6.53-6.56 ppm'lerde quartet pik, 7.12 ppm'de dublet ve 7.53-7.54 ppm'de quartet pik vermiştir. N-fenil halkasının aromatik protonları δ=7.33-7.39 ppm'lerde multiplet, 7.45-7.49 ppm'de triplet pik vermiştir



Şekil 3.55 : 17 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

17 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; Piperazin halkasının karbonları δ=48.18 ppm, aromatik ve furoil halkasının karbonları δ=97.04, 109.99, 111.62, 117.51, 126.22, 127.96, 129.07, 131.15, 140.70 ppm, =C-O karbonu δ=144.09 ppm, =C-Cl karbonu δ=147.49 ppm, C=O karbonları δ=159.13, 164.58 ve 165.06 ppm'de pik vermişlerdir.

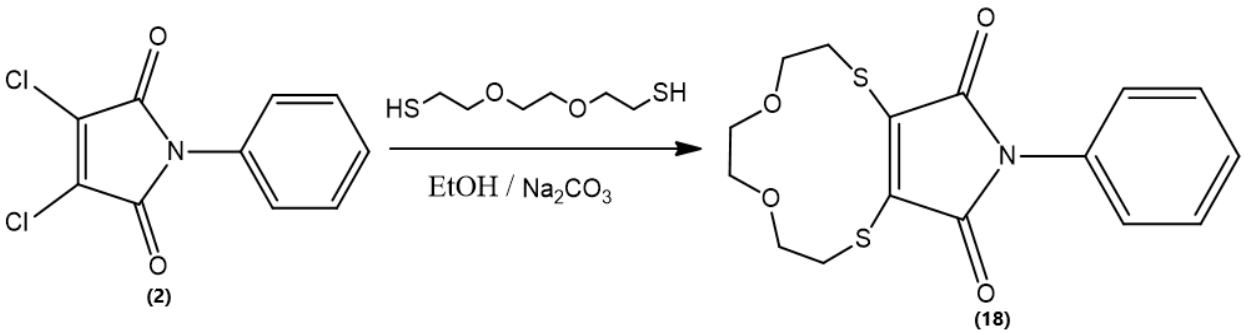


Şekil 3.56 : **17** nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

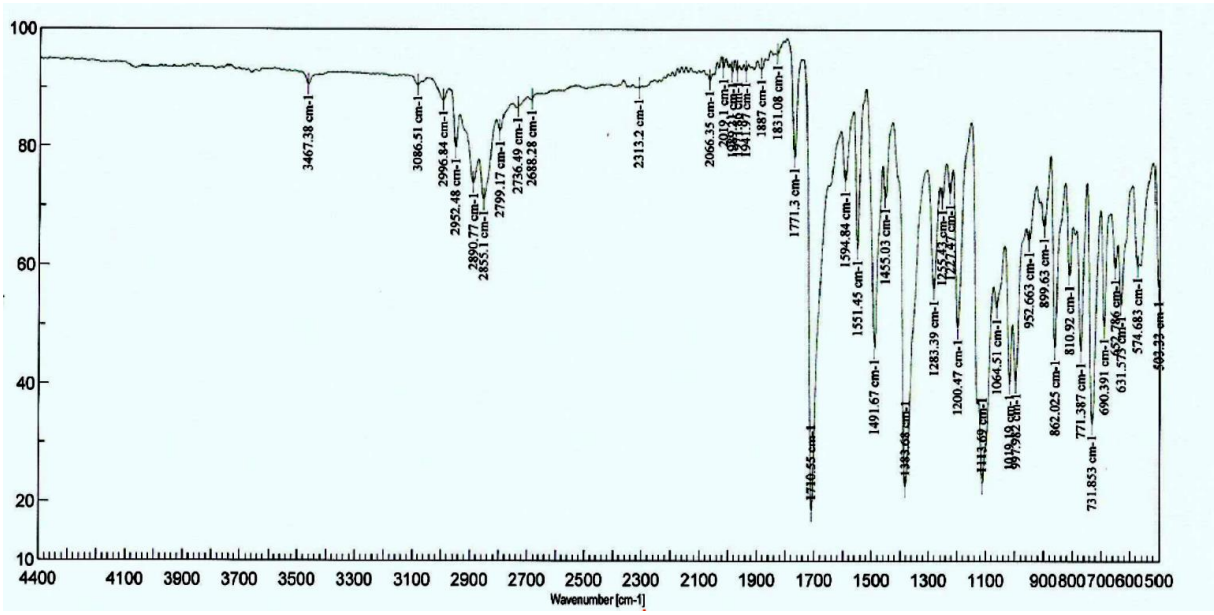
3.4. YENİ S- SÜBSTİTÜE MALEİMİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

3.4.1. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 2,2'-etilendioksietantiyol reaksiyonu

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid **2** bileşiği ile 2,2'-etilendioksietantiyol oda sıcaklığında Na_2CO_3 / EtOH varlığında reaksiyona girerek yeni 12-fenil-2,3,5,6,8,9-hekzahidro-11H-[1,4] dioksa[7,10]ditiyasiklododesino[8,9-c]pirol-11,13(12H)-dion **18** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

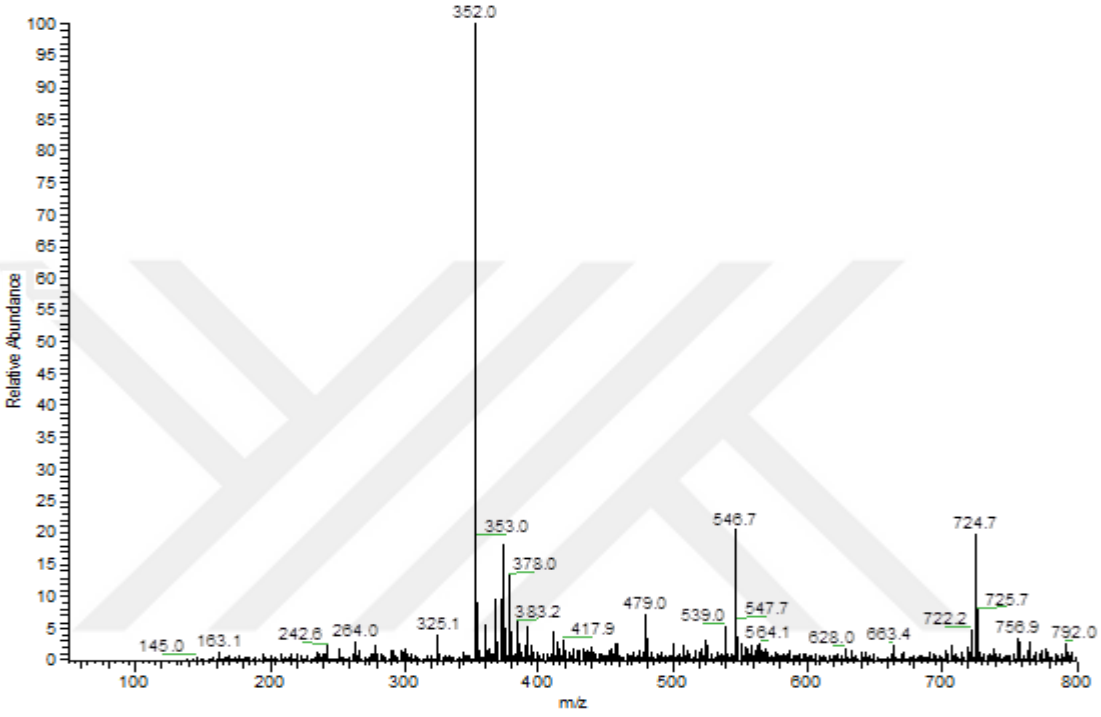


18 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{arom.}$ yapısına ait gerilme bandları ν= 3086, 2996 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandları ν= 2952, 2890, 2851 cm^{-1} karbonil karakteristik C=O gerilme bandı ν=1710 cm^{-1}, C=C gerilme bantları ν= 1594, 1551 cm^{-1}, C-N gerilme bandı ν=1284 cm^{-1} C-O gerilme bandı ν= 1113 cm^{-1} 'de görülmüştür.



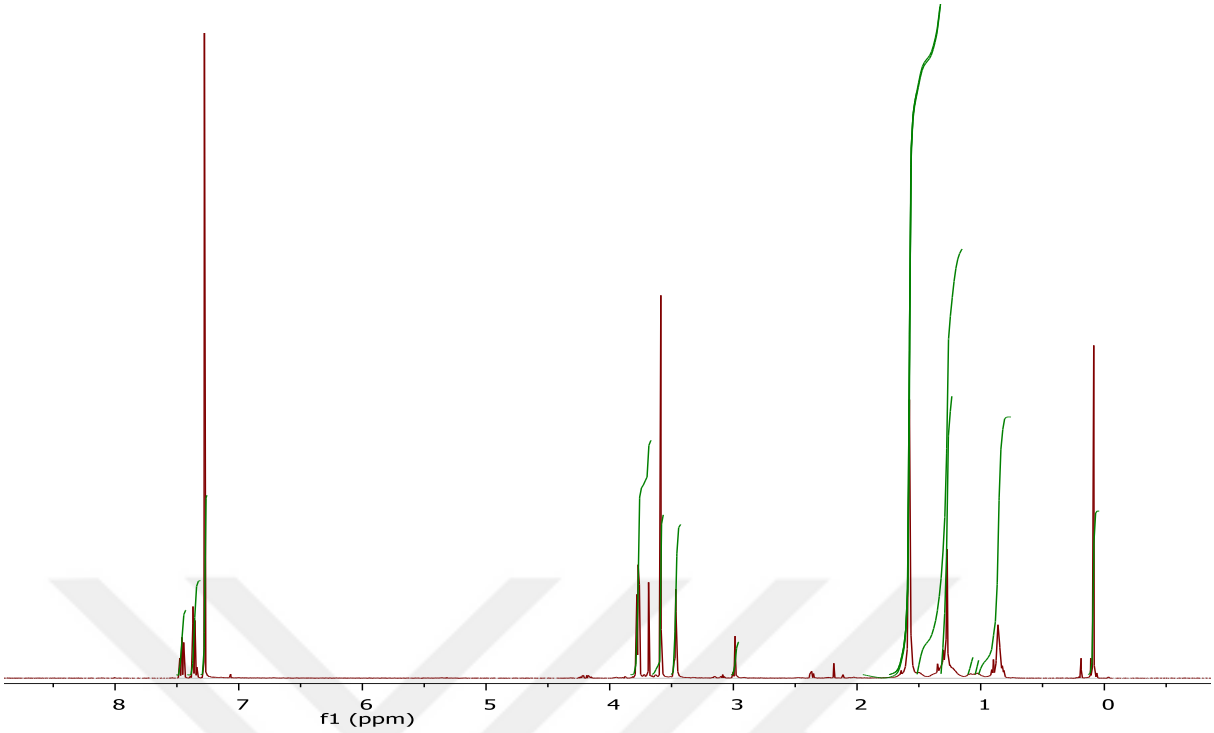
Şekil 3.57 : 18 nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

Kapalı formülü $C_{16}H_{17}NO_4S_2$ (M_A=351.44 g/mol) olan **18** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **18** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 352.0 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



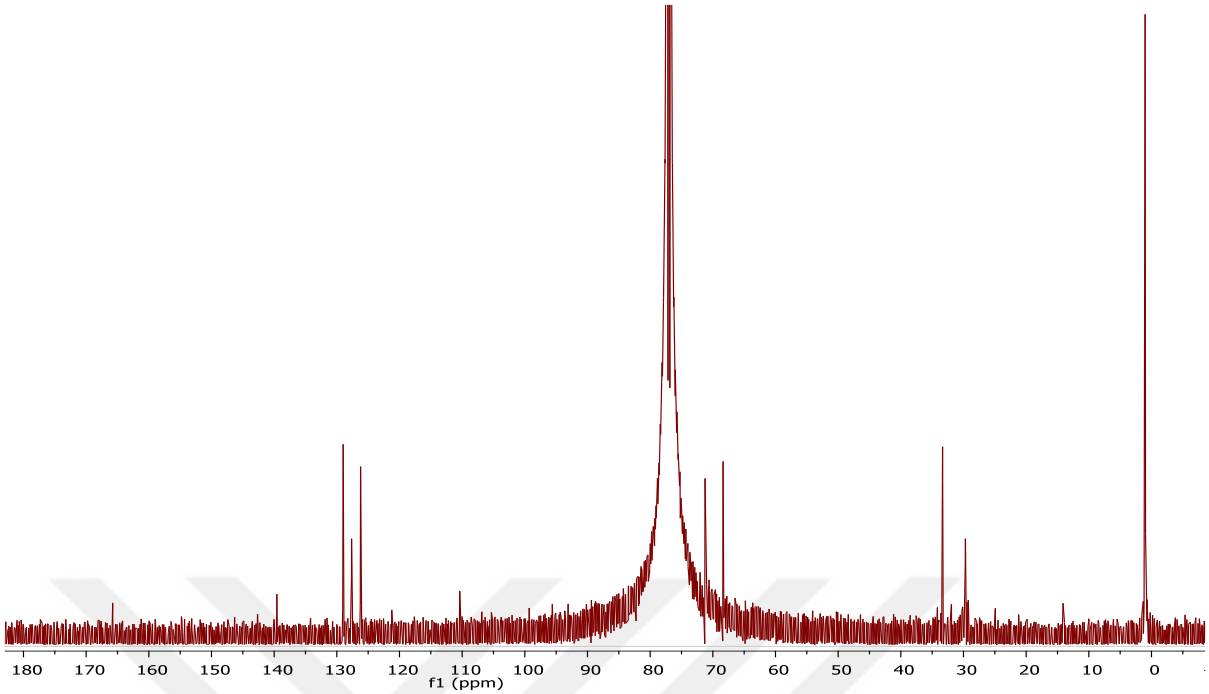
Şekil 3.58 : 18 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

18 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; S-C**H**$_2$ protonları δ=3.46-3.48 ppm'lerde triplet, δ=3.59 ppm'de singlet pik vermiştir. O-C**H**$_2$-C**H**$_2$-O protonları δ=3.69 ppm'de singlet pik vermiştir. O-C**H**$_2$-CH$_2$-S protonları δ=3.72-3.81 ppm'de quartet pik vermişlerdir. N-fenil aromatik halka protonları δ=7.34-7.39 ppm'de triplet δ=7.45-7.48 ppm'lerde quartet pik vermiştir.



Şekil 3.59 : 18 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

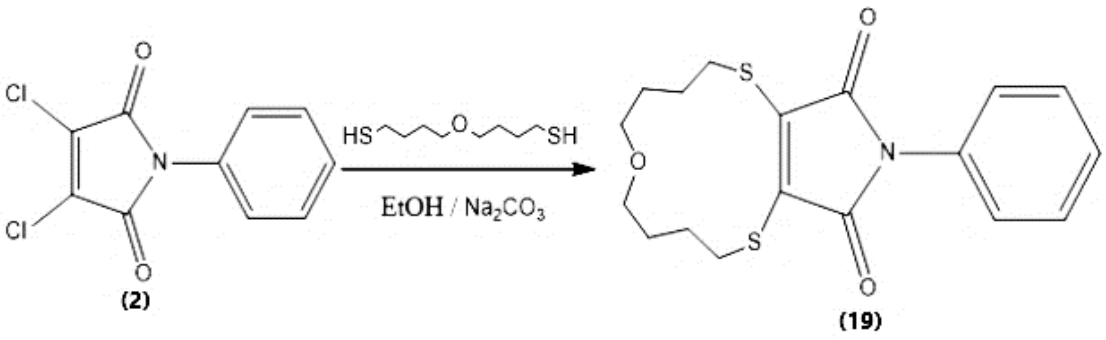
18 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; aromatik halkanın protonları δ=110.50, 126.21, 127.65, 128.99 ppm, =C-S karbonu δ=140.00 ppm, C=O karbonu δ=166.40 ppm, S-**C**H_2 karbonları δ=29.69 ve δ=33.34 ppm, O-**C**H_2 karbonları δ=68.37 ve δ=71.25 ppm'de pik vermiştir.



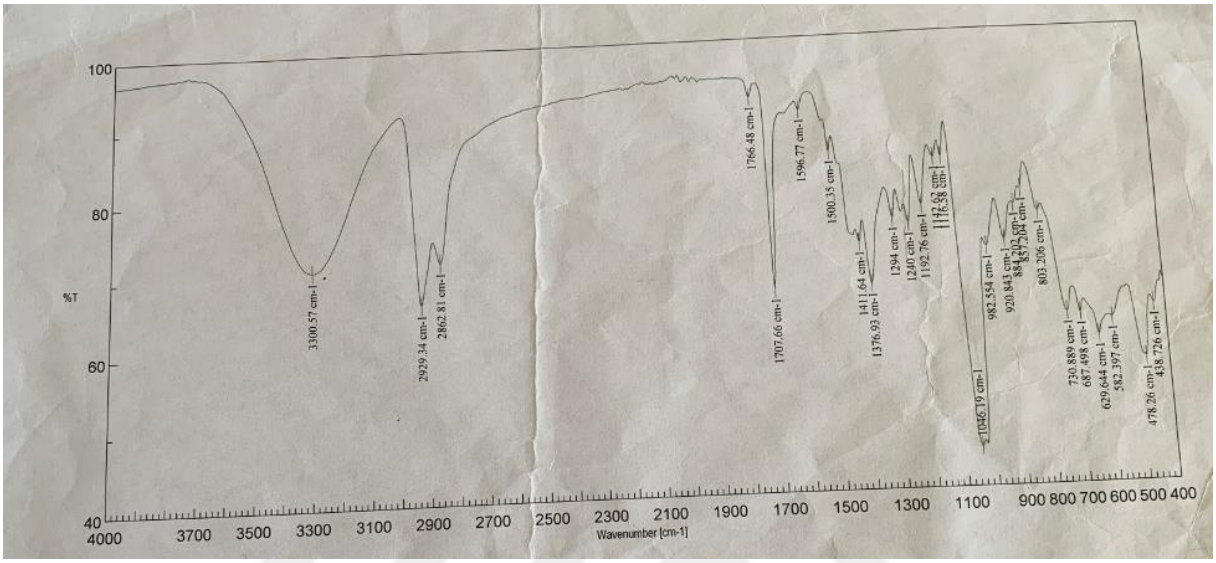
Şekil 3.60 : 18 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

3.4.2. 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 4-hidroksibütantiyol reaksiyonu

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid **2** bileşiği ile 4-hidroksibütantiyol oda sıcaklığında Na_2CO_3 / EtOH varlığında reaksiyona girerek yeni fenil-2,3,4,5,7,8,9,10-oktahidro-12H-[1]oksa[6,9]ditiyasiklotridesino [7,8-c]pirol-12,14(13H)-dion **19** sentezlenmiş olup kolon kromatografisinde saflaştırılarak elde edilmiştir.

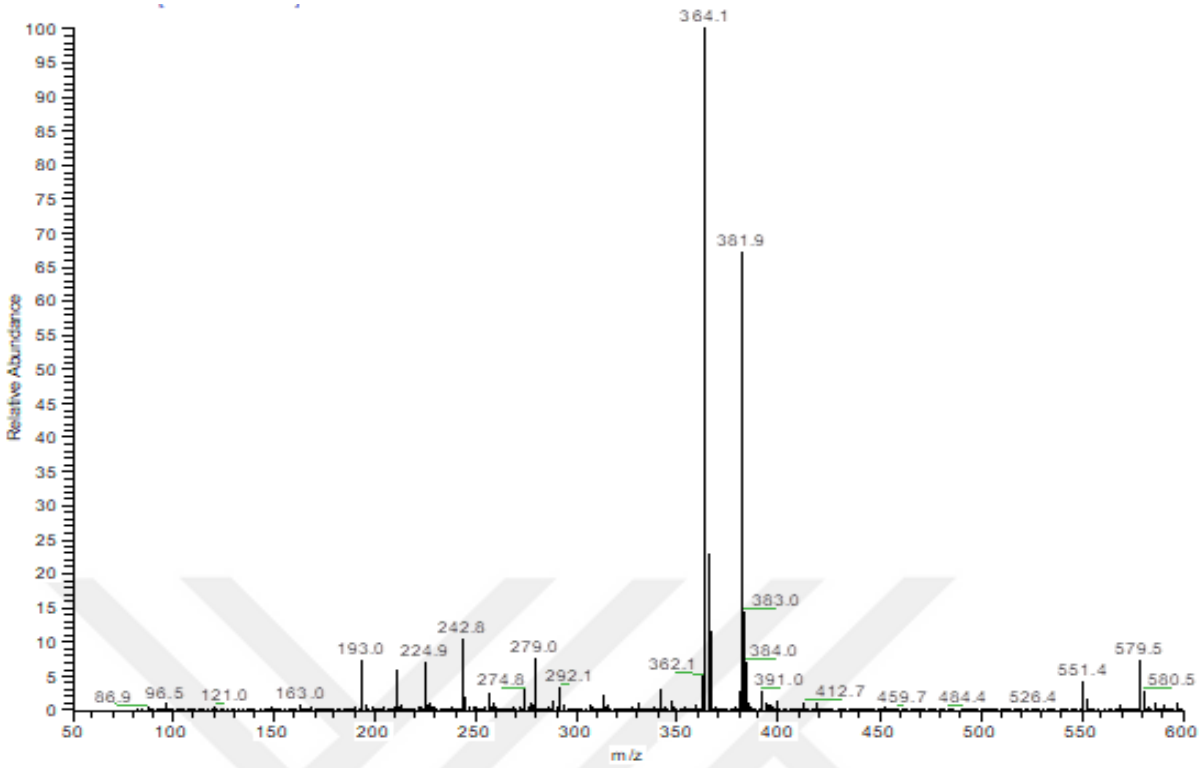


19 nolu bileşiğin IR spektrumu C-$H_{alifatik}$ ait gerilme bandları ν= 2929, 2864, cm^{-1} karbonil karakteristik C=O gerilme bandı ν=1708 cm^{-1}, C=C gerilme bantları ν= 1597, 1500 cm^{-1} cm^{-} ‘de görülmüştür.



Şekil 3.61 : **18** nolu bileşiğin IR Spektrumu (ATR).

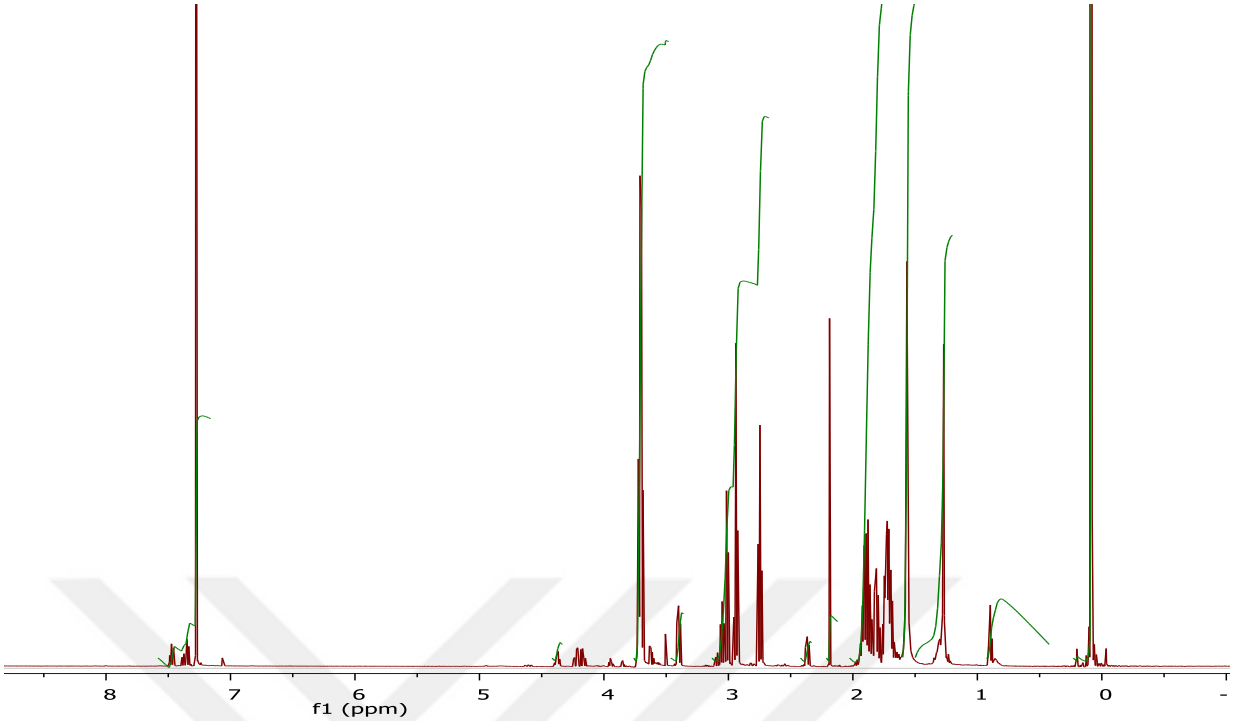
Kapalı formülü $C_{18}H_{21}NO_3S_2$ (M_A=363.50 g/mol) olan **19** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **19** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z: 364.1 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



Şekil 3.62 : 19 nolu bileşiğin +ESI modundaki full MS Spektrumu.

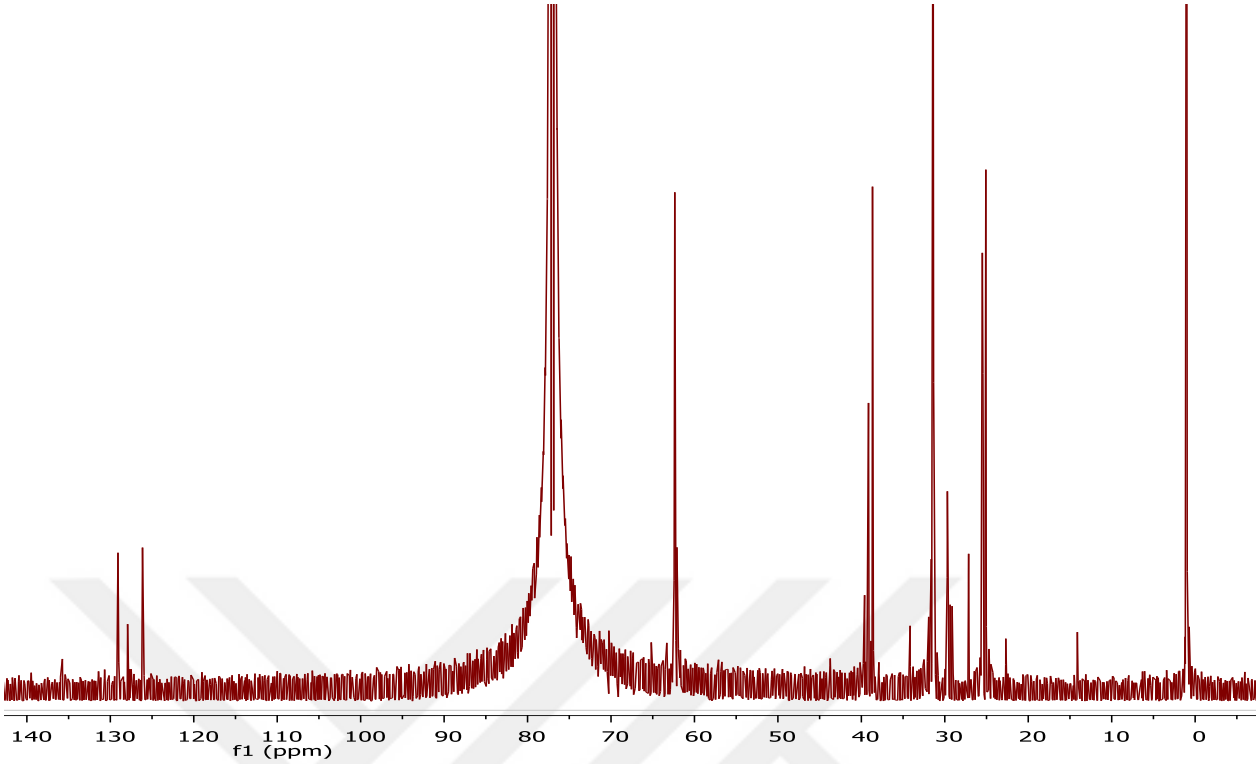
19 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; Alifatik -CH_2 protonları ve δ=1.66-1.74 ppm'lerde multiplet pik vermişlerdir. -S-C**H**$_2$ protonları δ=2.73-2.76 ve δ=2.93-2.95 ppm'lerde triplet, O-C**H**$_2$ protonları δ=3.69-3.74 ppm'lerde multiplet pik vermiştir. N-fenil aromatik halka protonları δ=7.33-7.39 ppm'lerde multiplet, δ=7.46-7.49 ppm'de triplet pik vermişlerdir.

.



Şekil 3.63 : 19 nolu bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

19 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; Alifatik -CH_2 karbonları δ=25.08, 25.24, 25.43, 25.50 27.74, 29.69 ppm, S-**C**H_2 karbonları δ=39.14, 39.61 ppm, O-**C**H_2 karbonları δ=62.32, 62.36 ppm, aromatik halkanın karbonları δ=126.14, 127.98, 129.08, 136.00 ppm'de pik vermiştir.



Şekil 3.64 : 19 nolu bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$).

4. BULGULAR

4.1. DENEYSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN ALETLER VE KİMYASAL MADDELER

Kurutma cihazı; Chem-Dry-Laboratory Devices Inc., USA. Erime noktası cihazı; Büchi SMP 20 (B-540). NMR spektrometresi: Varian UNITY INOVA 500. F-TIR spektrometresi: The JASCO 4700. Kütle spektrometresi: Thermo Finnigan TRACE DSQ GC/MS. İnce tabaka kromatografisi; DC-Alufolien Kieselgel 60 F254 (Merck). Kieselgel 60 (63-200 μm) (Fluka). Rotavapor; Büchi Heating Bath B-490.

Kloroform, etil asetat, hekzan, etil alkol ve diklorometan teknil çözücüleri literatür bilgilerine dayanarak saflaştırılıp kullanılmıştır. Sentez sırasında kullanılan diğer kimyasal maddelerin tümü belirtilen markalarda kullanılmıştır: $MgSO_4$ (Merck), Na_2SO_4 (Merck), 1-piperonil piperazin (Aldrich), 4-benzilpiperidin (Aldrich), 1-(2-furoil)piperazin, 2-piridinilpiperazin (Aldrich), 2-etil hekzan tiyol (Aldrich), trietilentetraamin (Aldrich), 2-fenil-etantiyol (Fluca), 2-klorobenzenmetantiyol (Aldrich), 4-metoksitoluentiyol (Aldrich), 2,2'-Etilendioksietantiyol (Aldrich), 3-amino-1-propanol (Aldrich), 1-(2-etoksietil)piperazin (Aldrich), 4-hidroksi-bütantiyol (Aldrich), 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid (Aldrich), 2,3-dibromo-1,4-naftakinon (Aldrich).

4.2. ÇALIŞMA METODU A: *N*-, *S*- SÜBSTİTÜE KİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

2,3-dibromonaftalen-1,4-dion bileşiği ile *N*-nükleofiller eşit mol oranlarında (1:1) alındı, oda sıcaklığında, 60 mL kloroformda, 12-24 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Daha sonra reaksiyon karışımına kloroform ve 120 (4×30) mL destile su ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz destile suyla yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde geri kazanıldıktan sonra ham ürün karışımı kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Ürünler vakum etüvünde kurutuldu.

4.3. ÇALIŞMA METODU B*: N-, S-* SÜBSTİTÜE KİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

2,3-dibromonaftalen-1,4-dion bileşiği ile *S*-nükleofiller eşit mol oranlarında (1:1) alındı, oda sıcaklığında, 60 mL etanolde sodyum karbonat varlığında 12-24 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Daha sonra reaksiyon karışımına kloroform ve 120 (4×30) mL destile su ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz destile suyla yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde geri kazanıldıktan sonra ham ürün karışımı kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Ürünler vakum etüvünde kurutuldu.

4.4. ÇALIŞMA METODU C*: N-, S-* SÜBSTİTÜE MALEİMİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

2,3-dikloro-*N*-fenil maleimid bileşiği ile *N*-nükleofiller eşit mol oranlarında (1:1) alındı, oda sıcaklığında, 60 mL kloroformda, 12-24 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Daha sonra reaksiyon karışımına kloroform ve 120 (4×30) mL destile su ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz destile suyla yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde geri kazanıldıktan sonra ham ürün karışımı kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Ürünler vakum etüvünde kurutuldu.

4.5. ÇALIŞMA METODU D: *N*-, *S*- SÜBSTİTÜE MALEİMİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

2,3-dikloro-*N*-fenil maleimid bileşiği ile *S*-nükleofiller eşit mol oranlarında (1:1) alındı, oda sıcaklığında, 60 mL etanolde sodyum karbonat varlığında 12-24 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Daha sonra reaksiyon karışımına kloroform ve 120 (4×30) mL destile su ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz destile suyla yıkandı, sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde geri kazanıldıktan sonra ham ürün karışımı kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Ürünler vakum etüvünde kurutuldu

4.6. DENEMELER

4.6.1. Deneme 1 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (1 g, 3.17 mmol) ile 1-piperonilpiperazinin (0.70 g, 3.17 mmol) **çalışma metodu A**'ya göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni, 2-(4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3-bromonaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği sentezlendi.

3: Kırmızı katı. Verim: 0.45 g, % 65. R_f: 0.71 (Hekzan: EtAc 2:1) Erime noktası: 132.9-133.2 ^oC. ***FT-IR (***ATR ,cm^{-1}***): ν=*** 2980, ($CH_{arom.}$), 2765 ($CH_{alif.}$), 1670, 1632 (C=O), 1590 , 1548 (C=C); ***^{1}H NMR (ppm): δ=*** 2.61 (sbr, 4H, $2CH_{2piper.}$), 3.47 (d, 2H, N-CH_2), 3.86 (d, 4H, $2CH_{2piper.}$), 5.87 (m, 2H, O-CH_2-O), 6.66-6.74 (m, 2H, $2CH_{piperonil}$), 6.85 (s, 1H, $CH_{piperonil}$), 7.56-7.62 (m, 2H, $2CH_{naftil}$), 7.91-7.92 (m, 1H, CH_{naftil}), 8.01-8.04 (m, 1H, CH_{naftil}); ***^{13}C NMR (ppm):*** 45.83, 62.5 (C_{piper}), 53.33 (N-**C**H_2), 101.06 ($C_{piperonil}$), 126,94, 126.99, 131.31, 131.40, 133.13, 134.08 ($C_{naftil.,}$ $C_{piperonil}$), 148.00 (=C-Br), 178.14, 181.59 (C=O). $C_{22}H_{19}BrN_2O_4$ (M_A= 455.31 g/mol) MS[+ESI] *m/z* (%) (100) 455.0 $[M+H]^+$.

4.6.2. Deneme 2 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 4-benzilpiperidin reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (1 g, 3.17 mmol) ile 4-benzilpiperidin (0.55 g, 3.17 mmol) **çalışma metodu A**'ya göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 2-(4-benzilpiperidin-1-il)-3-bromonaftalen-1,4-dion **(4)** bileşiği sentezlendi.

4: Bordo katı. Verim: 0.5 g, % 92. R_f : 0.69 (Hekzan :EtAc 3:1). Erime noktası: 84.6-84.9 ^oC. ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν=*** 2980 (CH_{arom}), 2898 ($CH_{alif.}$), 1668,1638 (C=O), 1588, 1541 (C=C); ***^{1}H NMR (ppm): δ=*** 1.68 (m, 1H, CH), 1.70-2.03 (m, 4H, $2CH_{2piper}$), 2.83 (m, 2H, N-C**H**$_2$-Ph), 3.60-4.48 (m, 4H, $2CH_{2piper}$), 7.00-7.50 (m, 5H, $5CH_{benzil}$), 7.50-7.78 (m, 3H, $3CH_{naftil}$), 8.00-8.20 (m, 1H, CH_{naftil}); ***^{13}C NMR (ppm):*** 28.05 (-**C**H_2), 49.99, 50.61 ($C_{piper.}$), 126.02, 126.10, 126.63, 126.84, 126.91, 128.30, 128.34, 128.52, 129.00 (C_{benzil}, C_{naftil}), 153.36, 154.06 (=C-Br), 181.79, 183.59 (C=O). $C_{22}H_{20}BrNO_2$ (M_A= 410.30 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100) 410.0 $[M+H]^+$.

4.6.3. Deneme 3 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (1 g, 3.17 mmol) ile 1-(2-furoil)piperazin (0,570 g, 3.17 mmol) **çalışma metodu A**'ya göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 2-bromo-3-(4-(furan-2-karbonil)piperazin-1-il) naftalen-1,4-dion **(5)** bileşiği sentezlendi.

5: Kırmızı katı. Verim: 0.53 g, % 70. R_f : 0.764 ($CHCl_3$:EtAc 2:1). Erime noktası 156.3- 156.5 ^oC. ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 3131, 2979 (CH_{arom}), 2901 ($CH_{alif.}$), 1660, 1682 (C=O), 1545 (C=C); ***^{1}H NMR (ppm): δ*=*** 3.69 (t, 4H, $2CH_{2piper}$), 3.95-4.10 (sbr, 4H, $2CH_{2piper}$), 6.47 (t, 1H, CH_{furoil}), 7.02-7.03 (d, 1H, CH_{furoil}), 7.46 (q, 1H, CH_{furoil}), 7.65-7.68 (m, 2H, $2CH_{naftil}$), 7.97-7.99 (d, 1H, CH_{naftil}), 8.07-8.09 (d, 1H, CH_{naftil}); ***^{13}C NMR (ppm):*** 43.71 ($C_{piper.}$), 111.47, 118.40, 119.07, 127.05, 127.85, 131.21, 133.65, 134.21, 143.91, 146.89, 147.69 ($C_{naftil.,}$ C_{furoil}), 152.57 (=C-Br), 159.26 (=C-O), 178.12, 178.2, 181.48 (C=O). $C_{19}H_{15}BrN_2O_4$ (M_A= 415.24 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100) 415.0 $[M+H]^+$.

4.6.4. <u>Deneme 4</u> 2,3-Dibromo-1,4-naftakinon ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (1 g, 3.17 mmol) ile 2-piridinilpiperazin (0,52 g, 3.17 mmol) **çalışma metodu A**'ya göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 2-bromo-3-(4-(pyridin-2-il)piperazin-1-il)naftalen-1,4-dion **(6)** bileşiği sentezlendi.

6: Kırmızı katı. Verim: 0.57 g, % 27. R_f :0.46 (Hekzan :EtAc 3:1). Erime noktası 100.9-101.1 ^oC. ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 2979 (CH_{arom}), 2899 ($CH_{alif.}$), 1669 (C=O), 1588, 1542 (C=C); ***^{1}H NMR (ppm):*** 2.53 (m, 6H, $3CH_{2piper}$), 3.14-3.76 (m, 2H, CH_{2piper}), 7.08-7.18 (m, 2H, $2CH_{piridinil}$), 7.22-7.25 (m, 2H, $2CH_{piridinil}$), 7.70-7.73 (m, 2H, $2CH_{naftil}$), 8.11-8.13 (m, 2H, $2CH_{naftil}$); ***^{13}C NMR (ppm):*** 43.15, 52.60 ($C_{piper.}$), 110.00, 126.90, 128.29, 128.62, 129.45, 130.79, 131.44, 132.92, 133.95, 134.52, 140.11, 142.57 ($C_{naftil.}$, $C_{piridinil.}$), 155.85 (=C-Br), 175.84 (C=O). $C_{19}H_{16}BrN_3O_2$ (M_A= 398.25 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100) 398.1 $[M+H]^+$.

4.6.5. <u>Deneme 5</u> 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile trietilentetraamin reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (1 g, 3.17 mmol) ile trietilentetraamin (0,46 g, 3.17 mmol) **çalışma metodu A**'ya göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni3,3'-(((etan-1,2-diilbis (azanediil))bis(etan-2,1-diil))bis(azanediil))bis(2-bromonaftalen-1,4-dion) **(7)** bileşiği sentezlendi.

7: Mor sıvı. Verim: 0.15 g. % 30. R_f :0.8 ($CHCl_3$ EtAc 2:1). ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 2966 (CH_{arom}), 2918 ($CH_{alif.}$), 1675, 1645 (C=O), 1589, 1550 (C=C), 3260 (N-H) ; ***^{1}H NMR (ppm):*** 3.60-3.73 (m, 6H, $3CH_{2alif.}$), 4.12-4.30 (m, 6H, $3CH_{2alif.}$), 5.37 (s, 1H, NH), 7.67-7.85 (m, 4H, CH_{naftil}), 8.09-8.10 (d, 1H, CH_{naftil}), 8.15-8.20 (q, 2H, CH_{naftil}), 8.22-8.24 (d, 1H, CH_{naftil}); ***^{13}C NMR (ppm):*** 63.10 (NH-**C**H_2-CH_2-NH), 65.95 ppm (HN-**C**H_2-**C**H_2-NH), 69.75 (**C**H_2-N-

naftil), 110.51 (=C-Br), 122.41, 123.54, 127.10, 132.56, 138.17 ($C_{naftil.}$), 177.03 (C=O) $C_{26}H_{24}Br_2N_4O_4$ (M_A=616.31 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100) : 619.0 $[M+3H]^+$.

4.6.6. <u>Deneme 6</u> 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 1-(2-etoksietil)piperazin reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (0.75 g, 2.4 mmol) ile 1-(2-etoksietil)piperazin (0.37 g, 2.4 mmol) **çalışma metodu A**'ya göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 2-bromo-3-(4-(2-etoksietil)piperazin-1-il)naftalen-1,4-dion **(8)** bileşiği sentezlendi.

8: Kırmızı sıvı. Verim: 0.25 g. % 32. R_f : 0.38 ($CHCl_3$:EtAc 1:1). ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 3067, 2969 (CH_{arom}), 2899 ($CH_{alif.}$), 1670, 1643 (C=O), 1590, 1544 (C=C); ***^{1}H NMR (ppm):*** 1.21-1.24 (t, 3H, CH_3), 3.15-3.20 (sbr, 4H, $2CH_{2piper}$), 3.25-3.35 (s, 2H, N-CH_2), 3.53-3.57 (q, 4H, $2CH_{2piper}$), 3.92-3.96 (q, 4H, C**H$_2$**-O-C**H$_2$**), 7.65-7.78 (m, 2H, $2CH_{naftil}$), 8.02-8.06 (d, 1H, CH_{naftil}), 8.12-8.15 (d, 1H, CH_{naftil}); ***^{13}C NMR (ppm):*** 15.08 (**C**H_3), 48.85, 53.54 ($C_{piper.}$), 57.55 (N-**C**H_2-CH_2-O), 65.64 (O-**C**H_2-CH_3), 66.83 (O-**C**$H_{2.}$), 119.89, 127.16, 131.11, 133.53, 133.77, 134.36 ($C_{naftil.}$), 151.75 (=C-Br), 178.03, 181.35 (C=O). $C_{18}H_{21}BrN_2O_3$ (M_A= 393.28 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100) 395.2 $[M+2H]^+$

4.6.7. <u>Deneme 7</u> 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-etilhekzantiyol reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (0.5 g, 3.17 mmol) ile 2-etilhekzantiyol (0.23 g, 1.59 mmol) **çalışma metodu B**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 2,3-bis((2-etilhekziltiyo)naftalen-1,4-dion **(9)** bileşiği sentezlendi.

9: Kırmızı sıvı. Verim: 0.55 g % 46. R_f : 0.55 (Hekzan :EtAc 25:1). ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 2955, 2923 (CH_{arom}), 2859 ($CH_{alif.}$), 1656 (C=O), 1590 (C=C); ***^{1}H NMR (ppm):*** 0.87-0.91 (q, 12H, $4CH_3$), 1.26-1.32 (m, 16H, $8CH_2$), 1.38-1.56 (m, 2H, 2CH), 3.22-3.30 (m, 4H, 2S-CH_2), 7.67-7.71 (q, 2H, $2CH_{naftil.}$), 8.04-8.08 (q, 2H, $2CH_{naftil.}$); ***^{13}C NMR (ppm):*** 10.75, 14.04 (-**C**H_3), 22.96, 25.38, 28.71, 29.70, 32.18 (**C**H_2, **C**$H_{.}$), 39.06, 40.36 (S-**C**H_2), 126.80, 133.13, 133.34 ($C_{naftil.}$), 148.70 (=C-S), 178.96 (C=O). $C_{26}H_{38}O_2S_2$ (M_A= 446.71 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100) 469.2 $[M+Na]^+$.

4.6.8. <u>Deneme 8</u> 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-feniletantiyol reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (1 g, 3.17 mmol) ile 2-feniletantiyol (0.33 g, 3.17 mmol) **çalışma metodu B**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile 2,3-bis(fenetiltiyo)naftalen-1,4-dion **(10)** bileşiği sentezlendi.

10: Kırmızı sıvı. Verim: 0.57 g. % 49. R_f : 0.79 ($CHCl_3$). [88] $C_{26}H_{22}O_2S_2$ (M_A= 430.58 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (85): 453.1 $[M+Na]^+$

4.6.9. <u>Deneme 9</u> 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2-klorobenzenmetantiyol reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (1 g, 3.17 mmol) ile 2-klorobenzenmetantiyol (0.5 g, 3.17 mmol) **çalışma metodu B**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 2,3-bis(2-klorobenziltiyo) naftalen-1,4-dion **(11)** bileşiği sentezlendi**.**

11: Turuncu katı. Verim: 0.6 g % 90. R_f : 0.62 ($CHCl_3$). Erime noktası: 125.0-125.3 ^oC. ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 2978 (CH_{arom}), 2904 ($CH_{alif.}$), 1653 (C=O), 1587 (C=C); ***^{1}H NMR (ppm):*** 4.59 (s, 4H, 2S-CH_2), 7.13-7.20 (m, 4H, 4CH_{benzil}), 7.29-7.30 (d, 2H, CH_{benzil}), 7.33-7.35 (d, 2H, CH_{benzil}), 7.70-7.74 (m, 2H, 2CH_{naftil}), 8.06-8.10 (m, 2H, 2CH_{naftil}); ***^{13}C NMR (ppm):*** 37.08 (S-**C**H_2), 126.93, 126.95, 128.95, 129.82, 131.08, 132.89, 133.58, 133.77, 134.42, 134.96 (C_{naftil}, $C_{benzil.}$), 147.90 (=C-S), 179.06 (C=O). $C_{24}H_{16}Cl_2O_2S_2$ (M_A= 471.41 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100): 493.0 $[M+Na]^+$

4.6.10. <u>Deneme 10</u> 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 4-metoksitoluenyitol reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (1 g, 3.17 mmol) ile 4-metoksitoluentiyol (0.49 g, 3.17 mmol) **çalışma metodu B**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile 2,3-bis((4-metoksibenzil)tiyo) naftalen-1,4-dion **(12)** bileşiği sentezlendi**.**

12: Kırmızı katı. Verim: 0.41 g, % 35. R_f : 0.62 (Hekzan: EtAc 2:1). [89] Erime noktası: 128.6-128.9 ^oC. $C_{26}H_{22}O_4S_2$ (M_A= 462.58 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100): 485.2 $[M+Na]^+$.

4.6.11. <u>Deneme 11</u> 2,3-dibromo-1,4-naftakinon ile 2,2'-etilendioksietantiyol reaksiyonu:

2,3-dibromo-1,4-naftakinon (1 g, 3.17 mmol) ile 2,2'-etilendioksietantiyol (0.57 g, 3.17 mmol) **çalışma metodu B**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile bilinen 2,3,5,6,8,9-hekzahidronafto[2,3h] [1,4] dioksa [7,10] ditiyasiklododesin-11,16-dion **(13)** bileşiği sentezlendi**.**

13: Turuncu katı. Verim: 0.35 g, % 33. R_f : 0.45 (Hekzan: $CHCl_3$:CH_2Cl_2 1:1:1). [90] Erime noktası: 174.0-174.2 ^oC. $C_{16}H_{16}O_4S_2$ (M_A= 336.42 g/mol) MS [+ESI]: *m/z* (%) (100): 337.1 $[M+H]^+$

4.6.12. <u>Deneme 12</u> 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonu:

2,3-dikloro-*N*-fenil maleimid (1 g, 4.15 mmol) ile 2-piridinilpiperazinin (0.74 g, 4.15 mmol) **çalışma metodu C**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 3-kloro-1-fenil-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirol-2,5-dion **(14)** bileşiği sentezlendi**.**

14: Sarı katı. Verim:. 0.58 g, % 38. R_f : 0.38 (Hekzan: EtAc 4:1). Erime noktası: 188.0-188.2 ^oC. ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 2991, 2917 (CH_{arom}), 2871 ($CH_{alif.}$), 1698 (C=O), 1590 (C=C), 1762 $(C=N)_{piridin}$, 1213 (C-N); ***^{1}H NMR (ppm):*** 3.72-3.78 (d, 4H, $2CH_{2piper.}$), 4.15-4.21 (d, 4H, $2CH_{2piper.}$), 6.68-6.79 (m, 2H, $2CH_{piridinil}$), 7.27-7.63 (m, 5H, $5CH_{fenil}$), 8.23-8.29 (d, 2H. $2CH_{piridinil.}$); ***^{13}C NMR (ppm):*** 45.71 47.77 ($C_{piper.}$), 114.15 (=C-Cl), 126.25, 127.95, 129.03, 131.28, 138.12, 140.81 ($C_{fenil.}$, $C_{piridinil.}$), 147.84 (=C-Cl), 164.63, 165.25 (C=O), $C_{19}H_{17}ClN_4O_2$ (M_A=368.82 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100): 369.1 $[M+H]^+$.

4.6.13. <u>Deneme 13</u> 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 3-amino-1-propanol reaksiyonu:

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid (1 g, 4.15 mmol) ile 3-amino-1-propanol (0.31 g, 4.15 mmol) **çalışma metodu C**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 3-kloro-4-((2-hidroksietil)amino)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **(15)** bileşiği sentezlendi**.**

15: Sarı katı. Verim: 0.34 g, % 40. R_f : 0,65 (Hekzan: EtAc 2:1). Erime noktası: 189-190.1 ^oC. ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 3013, 2956 (CH_{arom}), 2918, 2850 ($CH_{alif.}$), 1653 (C=O), 1590, 1518 (C=C), 3310, 3464 (N-H), (O-H), 1209 (C-N); ***^{1}H NMR (ppm):*** 3.60-3.63 (q, 2H, OH-CH_2-**CH_2**), 3.70-3.72 (q, 2H, N-$CH_{2.}$), 3.97 (s, 1H, OH), 4.14-4.24 (q, 2H, OH-**CH_2**), 7.23-7.25 (d, 1H, $CH_{fenil.}$), 7.29-7.31 (d, 1H, $CH_{fenil.}$), 7.37-7.45 (m, 2H, $2CH_{fenil}$), 7.48-7.51 (t, 1H, CH_{fenil}) ; ***^{13}C NMR (ppm):*** 29.69 (NH-CH_2-**CH_2**-CH_2-O.), 30.92 (NH-**CH_2**), 31.92 (OH-**C**H_2), 123.74, 126.27, 128.89, 129.25, 131.29, 135.50, ($C_{fenil.}$), 165.50, 166.39 (C=O). $C_{12}H_{11}ClN_2O_3$ (M_A=280.06 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%)(100): 299.0 $[M+H_2O+H]^+$

4.6.14. <u>Deneme 14</u> 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonu:

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid (1 g, 4.15 mmol) ile 1-piperonilpiperazin (0.91 g, 4.15 mmol) **çalışma metodu C**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 3-(4-(benzo[d][1,3]dioksol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-4-kloro-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **(16)** bileşiği sentezlendi**.**

16: Sarı katı. Verim: 0.32 g, % 57. R_f: 0.44 ($CHCl_3$: EtAc 5:1). Erime noktası: 134.3-134.6 ^oC. ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 3052, 2916 (CH_{arom}), 2815, 2775 ($CH_{alif.}$), 1697 (C=O),

1610 (C=C), 3310, 1236 (C-N), 1107 (C-O); ***^{1}H NMR (ppm):*** 2.58-2.60 (t, 4H, $2CH_{2piper}$), 3.48 (s, 2H, CH_2), 4.03-4.05 (t, 4H, $2CH_{2piper.}$), 5.97 (s, 2H, O-**CH_2**-O), 6.75-6.79 (t, 2H, $2CH_{piperonil.}$), 6.88 (s, 1H, $CH_{piperonil.}$), 7.32-7.37 (m, 3H, $3CH_{fenil}$), 7.43-7.47 (t, 2H, $2CH_{fenil.}$); ***^{13}C NMR (ppm):*** 47.96, 53.00 ($C_{piper.}$), 62.41 (N-**C**H_2), 101.05 (O-**C**H_2-O), 108.04, 109.53, 122.47, 126.24, 127.79, 128.99, 133.31, 140.82 ($C_{fenil,}$ $C_{piperonil.}$), 147.86 (=C-Cl), 164.62, 166.31 (C=O). $C_{22}H_{20}ClN_3O_4$ (M_A=425.86 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%)(100): 426.0 $[M+H]^+$

4.6.15. <u>Deneme 15</u> 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonu:

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid (1 g, 4.15 mmol) ile 1-(2-furoil)piperazin (0.74 g, 4.15 mmol) **çalışma metodu C**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni yeni 3-kloro-4-(4-(furan-2-karbonil)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **(17)** bileşiği sentezlendi**.**

17: Sarı katı. Verim: 0.84 g. % 52. R_f : 0.62 ($CHCl_3$: EtAc 3:1). Erime noktası: 188.0-188.3 ^oC. ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 3107, 3044 (CH_{arom}), 2911 ($CH_{alif.}$), 1699 (C=O), 1622 (C=C), 1290 (C-N); ***^{1}H NMR (ppm):*** 4.00 (sbr, 4H, $2CH_{2piper.}$), 4.09-4.11 (q, 4H, $2CH_{2piper.}$), 6.53-6.56 (q, 1H, CH_{furoil}), 7.12 (d, 1H, CH_{furoil}), 7.53-7.54 (q, 1H, CH_{furoil}), 7.45-7.49 (t, 2H, $2CH_{fenil.}$), 7.33-7.39 (m, 4H, $3CH_{fenil.,}$ CH_{furoil}); ***^{13}C NMR (ppm):*** 48.18 ($C_{piper.}$), 97.04, 109.99, 111.62, 117.51, 126.22, 127.96, 129.07, 131.15, 140.70 ($C_{fenil.}$, C_{furoil}), 144.09 (=C-O), 147.49 (=C-Cl), 159.13, 164.58, 165.06 (C=O). $C_{19}H_{16}ClN_3O_4$ (M_A=385.80 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%)(100): 386.0 [M+H]

4.6.16. <u>Deneme 16</u> 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 2,2'-etilendioksietantiyol reaksiyonu:

2,3-dikloro-N-fenil-maleimid (1 g 4.15 mmol) ile 2,2'-etilendioksietantiyol (0.75 g, 4.15 mmol) **çalışma metodu D**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni 12-fenil-2,3,5,6,8,9-hekzahidro-11H-[1,4]dioksa[7,10]ditiyasiklododesino[8,9-c]pirol-11,13(12H)-dion **(18)** bileşiği sentezlendi**.**

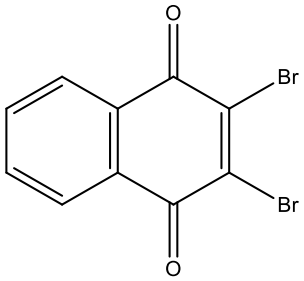
18: Sarı sıvı. Verim: 0.27 g, % 40. R_f :0.4 ($CHCl_3$: EtAc 5:1). ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): ***ν*=** 3086, 2996 (CH_{arom}), 2952, 2890, 2851 ($CH_{alif.}$), 1710 (C=O),1594, 1551 (C=C), 1284 (C-N); ***^{1}H NMR (ppm):*** 3.46-3.48 (t, 4H, 2S-CH_2), 3.69 (s, 4H, O-C**H_2**-C**H_2**-O), 3.72-3.81 (q, 4H, 2O-C**H_2**-CH_2-S), 7.34-7.39 (t, 2H, $2CH_{fenil.}$), 7.45-7.48 (q, 3H, $3CH_{fenil.}$); ***^{13}C NMR (ppm):*** 29.69, 33.34 (S-**C**$H_{2.}$), 68.37, 71.25 (O-**C**H_2). 110.50, 126.21, 127.65, 128.99 ($C_{fenil.}$), 140.00 (=C-S), 166.40 (C=O). $C_{16}H_{17}NO_4S_2$ (M_A=351.44 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100): 352.0 $[M+H]^+$

4.6.17. <u>Deneme 17</u> 2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid ile 4-hidroksibütantiyol reaksiyonu:

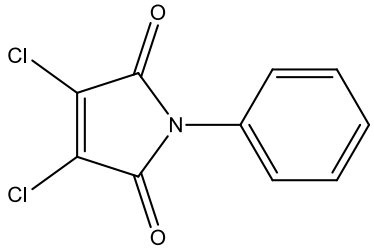
2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid (1 g, 4.15 mmol) ile 4-hidroksibütantiyol (0.44 g, 4.15 mmol) **çalışma metodu D**'ye göre gerçekleştirilen reaksiyonu ile yeni fenil-2,3,4,5,7,8,9,10-okta-hidro-12H-[1]oksa[6,9]ditiyasiklotridesino[7,8-c]pirol-12,14(13H)-dion **(19)** bileşiği sentezlendi**.**

19: Sarı sıvı. Verim: 0.4 g, % 27. R_f : 0.28 ($CHCl_3$: EtAc 5:1). ***FT-IR*** (ATR, cm^{-1}): *ν*= 2929, 2864 ($CH_{alif.}$), 1708 (C=O), 1597, 1500 (C=C); ***^{1}H NMR (ppm):*** 1.66-1.74 (m, 8H, $4CH_{2alif.}$), 2.73-2.76 (t, 2H, S-CH_2), 2.93-2.95 (t, 2H, S-CH_2), 3.69-3.74 (m, 4H, 2O-CH_2), 7.33-7.39 (m, 3H, $3CH_{fenil.}$), 7.46-7.49 (t, 2H, $2CH_{fenil.}$); ***^{13}C NMR (ppm):*** 25.08, 25.24, 25.43, 25.50, 27.74 (**C**H_2-CH_2-S), 29.69 (**C**H_2-CH_2-O), 38.75 (S-**C**H_2), 62.36 (O-**C**H_2), 126.14, 127.98, 129.08, 136.00 ($C_{fenil.}$). $C_{18}H_{21}NO_3S_2$ (M_A=363.5 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* (%) (100): 364.1 $[M+H]^+$

4.7. BAŞLANGIÇ MADDELERİN TOPLU ŞEKİLDE SUNUMU

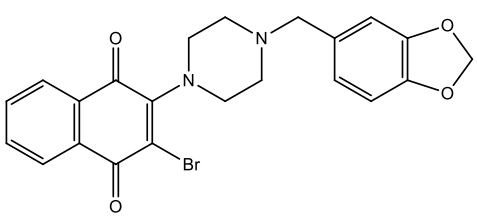


(1)

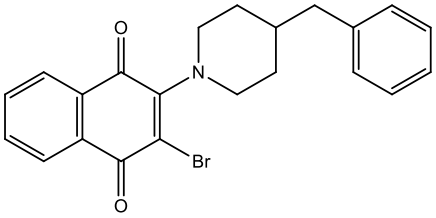


(2)

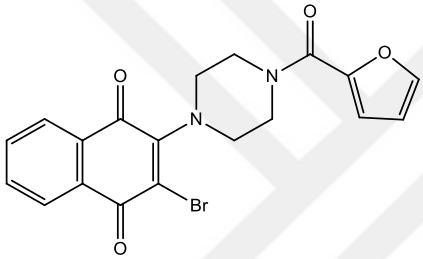
4.8. YENİ SENTEZLENEN N- VE S,S-SUBSTİTÜE SİKLİK DİONLARIN TOPLU ŞEKİLDE SUNUMU



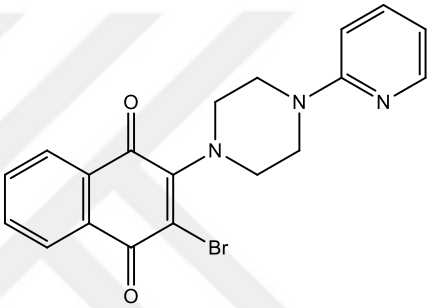
3



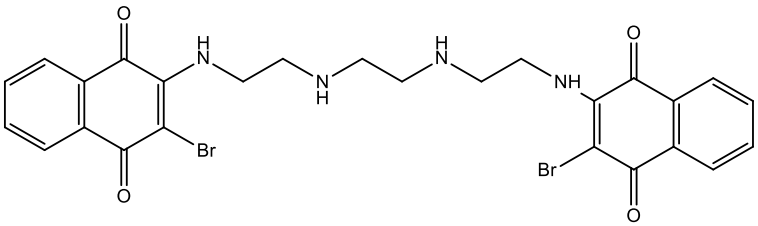
4



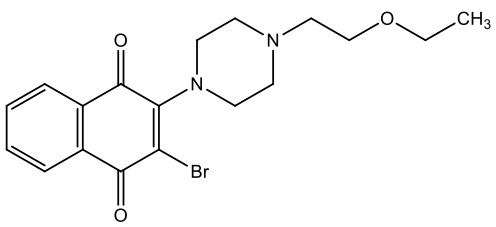
5



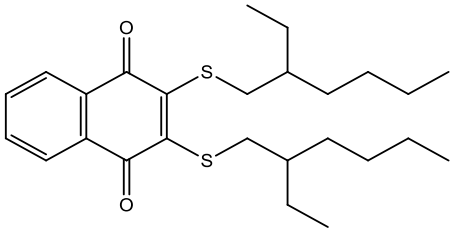
6



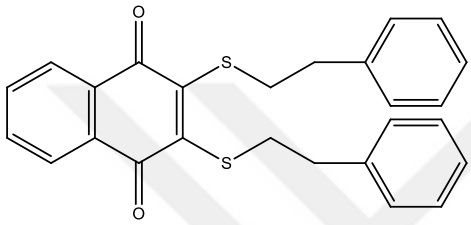
7



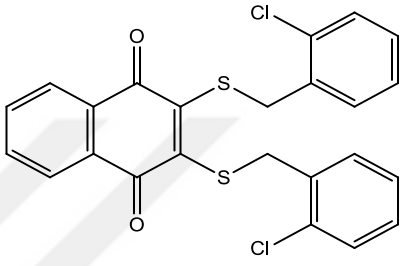
8



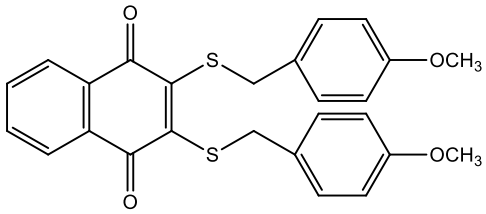
9



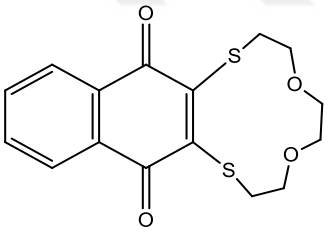
10 [88]



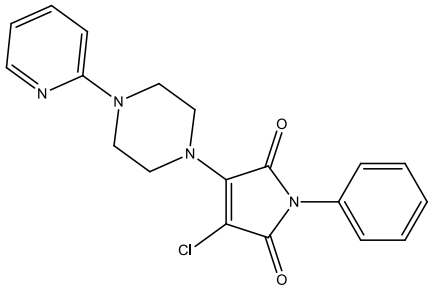
11



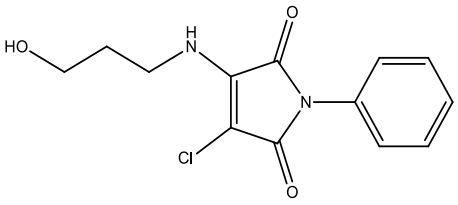
12 [89]



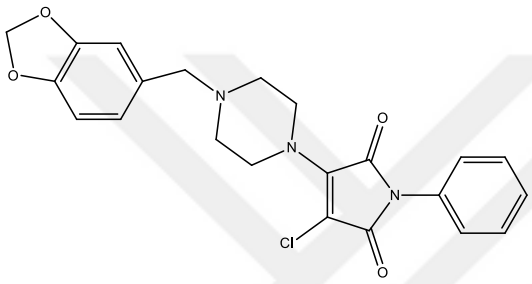
13 [90]



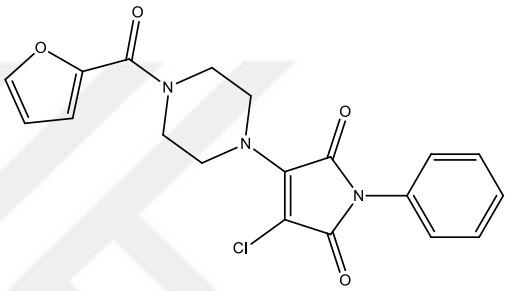
14



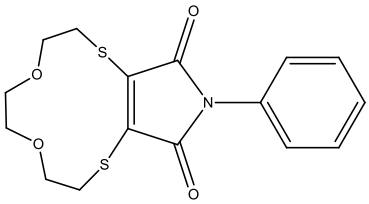
15



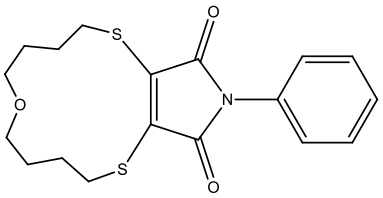
16



17



18



19

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmada ‘’dion’’ yapısını bünyesinde barındıran kinon ve maleimid bileşiklerinin *N*- ve *S*- nükleofilleriyle gerçekleştirilen reaksiyonlarından yeni sübstitüe dion bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmanın ilk basamağında; yeni sübstitüe dion bileşiklerinin sentezlenmesinde 2,3-dibromo-1,4-naftakinon bileşiği kullanılmıştır. Söz konusu bileşiğin *N*- ve *S*- nükleofilleri ile **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11**, **12** ve **13** bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenmiş olan *N*- ve *S*-sübstitüe kinon bileşiklerinin yapıları spektroskopik teknikler ile (NMR, FT-IR ve MS) aydınlatılmıştır.

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiği ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonundan yeni **3** nolu bileşik sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; piperazin halkasına ait protonların δ= 2.61 ppm’de broad singlet pik, δ= 3.86 ppm’de dublet pik verdiği görülmüştür.^{13}C NMR incelendiği zaman; piperazindeki karbonların δ= 45.83, 53.33 ppm’de, C=O yapısı 178.14 ve 181.59 ppm’de pik verdiği görülmüştür.

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiği ile 4-benzilpiperidin reaksiyonundan yeni **4** nolu bileşik sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; piperidin halkasına ait protonların δ= 1.68, δ=1.70-2.03 ve 3.60-4.48 ppm’lerde multiplet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman piperidin halkasının karbonlarının δ= 49.99 ve 50.61 ppm’de, C=O yapısının δ=181.79 ve 183.59 ppm’de pik verdiği görülmüştür.

2,-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiği ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonundan yeni **5** nolu bileşik sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; piperazin halkasına ait protonların δ=3.69 ppm’de triplet, δ=3.95-4.10 ppm’de broad singlet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman piperazin halkasına ait karbonların δ= 43.71 ppm’de, amit grubuna bağlı C=O ve naftakinon yapısındaki C=O karbonunun δ=178.12, 178.2 ve 181.48 ppm’lerde pik verdiği görülmüştür.

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiği ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonundan yeni **6** nolu bileşik sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman piperazin halkasına ait protonlar δ=2.53 ppm ve δ=3.14-3.76 ppm'de multiplet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman piperazin yapısına ait karbonların 43.15 ppm'de, C=O yapısına ait karbonun δ=175.84 ppm'de pik verdiği görülmüştür.

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiği ile trietilentetraamin reaksiyonundan yeni **7** nolu bileşik sentezlenmiştir. ^{1}H-NMR incelendiği zaman, N-H grubuna bağlı alifatik CH_2 protonlarının δ=3.60-3.73 ve 4.12-4.30 ppm'lerde multiplet pik verdiği görülmektedir. **7** nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiği zaman ise N-$H_{(amin)}$ yapısına ait gerilme bandı v=3260 cm^{-1} 'de görülmektedir.

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiği ile 1-(2-etoksietil)piperazin reaksiyonundan yeni **8** nolu bileşik sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman piperazin halkasına ait protonların δ=3.15-3.20 ppm'de broad singlet pik, δ=3.53-3.57 ppm'de quartet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman piperazin yapısına ait karbonların δ=53.54 ve δ=57.55 ppm'de, C=O karbonlarının 178.03 ve 181.35 ppm'de pik verdiği görülmüştür.

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiği ile 2-etilhekzantiyol reaksiyonundan yeni **9** nolu bileşik sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; kükürt atomuna bağlı karbondaki protonlar δ=3.22-3.30 ppm'lerde multiplet, metil protonlarının δ=0.87-0.91 ppm'de quartet, alifatik -CH_2 protonlarının δ=1.26-1,32 ppm'lerde quartet pik verdikleri görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman; kükürt atomuna bağlı karbon δ=39.06 ve 40.36 ppm, =**C**-S karbonu δ=148.70 ppm ve C=O karbonu δ=178.96 ppm'de pik verdiği görülmüştür. Sentezlenen bileşiğin simetrik olmasından dolayı karbonil piki tek pik şeklinde gözükmektedir.

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiğinin 2-feniletantiyol, 4-metoksitoluentiyol ve 2,2'-etilendioksietantiyol ile reaksiyonundan kazanılan **10, 12** ve **13** bileşikleri farklı metod ve/veya farklı dion bileşiğinden çıkılarak sentezlenmiş bileşiklerdir. Sözkonusu bileşiklerin IR, NMR ve fiziksel özellikleri literatürlerle uyumludur.[88-90]. Ayrıca **10** nolu bileşiğin MS verisi ilk kez tezimizde yer verilmiştir.

2,3-dibromo-1,4-naftakinon **(1)** bileşiği ile 2-klorobenzenmetantiyol ile reaksiyonundan yeni **11** bileşiği sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; kükürt atomuna bağlı karbondaki protonlar δ=4.59 ppm'de singlet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman; kükürt atomuna bağlı karbonun δ=37.08 ppm'de, =C-S karbonun δ=147.90 ppm ve C=O karbonun δ=179.06 ppm'de pik verdiği görülmüştür.

Çalışmanın ikinci basamağında; 2,3-dikloro-*N*-fenil maleimid bileşiği kullanılmıştır. Söz konusu bileşiğin *N*- ve *S*- nükleofilleriyle reaksiyonlarından yeni **14**, **15**, **16**, **17**, **18** ve **19** bileşikleri sentezlenmiştir.

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid bileşiği **(2)** ile 2-piridinilpiperazin reaksiyonundan yeni **14** bileşiği sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; piperazin halkasındaki protonların δ=3.72-3.78 ve δ=4.15-4.21 ppm'lerde dublet, pik verdiği görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman; piperazin halkasındaki karbonlar δ=45.71 ve δ=47.77 ppm'de, =C-Cl karbonu δ=147.84 ppm, C=O karbonlarının δ=164.63 ve δ=165.25 ppm'lerde pik verdiği görülmüştür.

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid bileşiği **(2)** ile 3-amino-1-propanol reaksiyonundan yeni **15** bileşiği sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; Hidroksi grubuna ait proton (O-**H**) δ= 3.97 ppm'de singlet pik, -NH grubuna bağlı alifatik -C**H**$_2$ protonları δ= 3.60-3.63 ve δ= 3.70-3.72 ppm'lerde quartert pik, hidroksi grubunun bağlı olduğu alifatik C**H**$_2$ protonları δ=4.14-4.18 ve 4.21-4.24 ppm'lerde quartet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman; alifatik -CH_2 karbonu δ=29.69, **C**H_2-OH karbonu δ=30.92, **C**H_2-NH karbonu δ= 31.92 ppm, C=O karbonlarının δ=165.50, 166.39 ppm'de pik verdiği görülmüştür. IR spektrumları incelendiğinde -OH gerilme bandı v=3310 cm^{-1} 'de belirgin bir şekilde görülmektedir.

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid bileşiği **(2)** ile 1-piperonilpiperazin reaksiyonundan yeni **16** bileşiği sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; piperazin halkasının protonların δ=2.58-2.60 ve δ=4.03-4.05 ppm'lerde triplet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C-NMR incelendiği zaman; piperazin halkasına ait karbonların δ=53.00 ve 62.41 ppm'de pik verdiği görülmüştür. =C-Cl karbonunun ise δ=147.86 ppm, C=O karbonunun δ=164.62 ve δ=166.31 ppm'de pik verdiği görülmüştür.

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid bileşiği **(2)** ile 1-(2-furoil)piperazin reaksiyonundan yeni **17** bileşiği sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; piperazin halkasına ait protonların δ=4.00 ppm'de broad singlet pik, δ=4.09-4.11 ppm'lerde quartet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman; furoil halkasındaki =C-O karbonunun δ=144.09 ppm, =C-Cl karbonunun δ=147.49 ppm, piperazin halkasına -N konumunda bağlı C=O karbonunun δ=159.13 ppm, diğer C=O karbonlarının δ=159.13, 164.58 ve 165.06 ppm'de pik verdiği görülmüştür.

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid bileşiği **(2)** ile 2,2'etilendioksietantiyol reaksiyonundan yeni **18** bileşiği sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; kükürt atomuna bağlı karbondaki protonların δ=3.46-3.48 ppm'lerde triplet, δ=3.59 ppm'de singlet, oksijen atomuna bağlı karbondaki protonların (O-C**H**$_2$-C**H**$_2$-O) δ=3.69 ppm'de singlet, (O-C**H**$_2$-CH$_2$-S) δ=3.72-3.81 ppm'de quartet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C NMR incelendiği zaman; kükürte bağlı karbonların δ=29.69 ve δ=33.34 ppm, oksijene bağlı karbonların δ=68.37 ve δ=71.25 ppm'de pik verdiği görülmüştür. =C-S karbonunun δ=140.00 ppm, C=O karbonuun ise δ=166.40 ppm'de pik verdiği görülmüştür. =C-S ve C=O karbonlarının tek bir pik vermesi, nükleofilin S- konumlarının iki klor atomuyla yer değiştirip halka kapatması yaptığının kanıtı olarak sunulabilir.

2,3-dikloro-*N*-fenil-maleimid bileşiği **(2)** ile 4-hidroksibütantiyol reaksiyonundan yeni **19** bileşiği sentezlenmiştir. ^{1}H NMR incelendiği zaman; oksijen atomuna bağlı karbonlardaki protonların δ=3.69-3.74 ppm'lerde multiplet, kükürt atomuna bağlı karbonlardaki protonların δ=2.73-2.76 ve δ=2.93-2.95 ppm'lerde triplet, diğer alifatik -CH$_2$ protonlarının δ=1.66-1.74 ppm'lerde multiplet pik verdiği görülmüştür. ^{13}C-NMR incelendiği zaman; kükürte bağlı karbonların δ=39.14, 39.61 ppm, oksijen atomuna bağlı karbonların δ=, 62.32, 62.36 ppm, diğer alifatik CH$_2$ karbonların δ=25.08, 25.24, 25.43, 25.50 27.74, 29.69 ppm'de pik verdiği görülmüştür.

Sonuç olarak on yedi adet madde sentezlenmiş olup, bileşiklerin yapıları IR, NMR ve MS ile yapıları aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite göstereceği tahmin edilmektedir. Bu amaçla çalışmanın devamında bu tür bileşiklerin sentezlenmesine ve biyolojik aktivite çalışmalarına yer verilmesi düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

[1]. El-Najjar, N., Gali-Muhtasib, H., Ketola, R.A. et al. 2011, The chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection. *Phytochem. Rev.* 10, 353.

[2]. Onan, M. E. 2017, Konjuge Siklik Dionlar ve Polihalobütadienlerin Heteroatom Substitüe Nükleofiller ile Reaksiyonları, Y.Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2.

[3]. Panov, A.A., Simonov, A.Y., Lavrenov, S.N. et al. 2018, 3,4-Disubstituted maleimides: synthesis and biological activity, *Chem. Heterocycl. Comp.* 54, 103.

[4]. Northrop, Brian H et al., 2015, Thiol–maleimide "click" chemistry: evaluating the influence of solvent, initiator, and thiol on the reaction mechanism, kinetics, and selectivity, *Poly. Chem.*, 6, 3415-3416.

[5]. İbiş C., Tuyun, F. A., Ozsoy-Gunes, Z., Sahinler Ayla S., Stasevych V. A, Musyanovych R. Ya, Komarovska-Porokhnyavets O. & Novikov V.,2013, Synthesis and Antibacterial and Antifungal Properties of Novel S-, N-, N,S-, and S,O-Substituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 188(7), 956.

[6]. Saibu, M., Sagar, S., Green, I., Ameer, F., Meyer, M., 2014, Evaluating the Cytotoxic Effects of Novel Quinone Compounds, *Anticancer Res.* 34(8), 4077.

[7]. NIOSH, 1994, NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, DHHS (NIOSH) Publication No. 94-116. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 2.

[8]. Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Rahway, 1989, NJ: Merck and Co., Inc., 1286.

[9]. Macdonald, A. L., Trotter J., 1973, Crystal and molecular structure of o-benzoquinone, J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* 2, 4, 476.

[10]. Verschueren, K., 1983, Handbook of Environmental Data of Organic Chemicals. Second Edition, New York, NY: Van Nostrand Reinhold Co, 901.

[11]. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 2001, 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc, 1146.

[12]. Alahmad, H, 2018, *Synthesis And Characterization Of Novel 2,3-Di(Substituted)Naphtaquinone Compounds*, M.Sc, İstanbul University, 3-4.

[13]. Abraham, I., Joshi, R., Pardasani, P., & Pardasani, R.T, 2011, Recent advances in 1,4-benzoquinone chemistry, *J Brazıl Chem. Soc.*, 22(3), 391.

[14]. Santos, Sónia A. O., Freire, Carmen S. R., Domingues, M. Rosário M., Silvestre, Armando J. D., Neto, Carlos Pascoal, 2011, Characterization of Phenolic Components in Polar Extracts of Eucalyptus globulus Labill. Bark by High-Performance Liquid Chromatography–Mass Spectrometry, *J. Agric. Food Chem., 59* (17), 9390.

[15]. Meng, XG., Guo Y, Hu CW, Zeng, XC., 2004, Mimic models of peroxidase--kinetic studies of the catalytic oxidation of hydroquinone by H_2O_2, *J Inorg Biochem*., 98(12), 2107-2113.

[16]. Carrîêre, M. B., 1998, *Synthesis And Reactions of Quinones With Some Possible Biological Applications*, M.Sc., University of Waterloo, 5.

[17]. Owton, W.M., 1999, The Synthesis of Quinones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* 17, 2409.

[18]. Zeidan, R., 2003, Quinones in Organic Chemistry; Synthesis of and Applications Towards Natural Products, Stoltz Group Meeting 2/16/04, 4-6, 10.

[19]. Witayakran, S., Zettilib, A., Ragauskasa, A.J., 2007, Laccase-Generated Quinones in Naphthoquinone Synthesis via Diels–Alder Reaction, *Tetrahed. Lett.,* 48, 2983-2984.

[20]. Liebeskind, L.S., Granberg, K.L., Zhang, J., 1992, A Strategy for Generalization of the Regiospecific Synthesis of Substituted, *J. Org. Chem*, 57, 4345-4346.

[21]. Madjea, B.R., Shelkeb, K.F., Sapkalb, S.B., Kakadeb, G.K., Shingareb, M.S., 2010, An Efficient One-Pot Synthesis of Anthraquinone Derivatives Catalyzed by Alum in Aqueous Media, *Green Chem. Lett. Rev.*, 3(4), 269-270.

[22]. Fujita, S., Sano, K., 1979, Reduction of Quinones and Quinonemonosulfonimides with-N,N-Diethylhydroxylamine, *J. Org. Chem*., 44(15), 2647.

[23]. Lapidot, A., Silver B.L., Samuel, D., 1966, The Tautomerism of Quinones and the Question of Quinone Methide Intermediates in Oxidative Phosphorylation, *J. Biol. Chem.*, 241(23), 5537.

[24]. López-Alvarado, P., Avendaño, C., Menéndez C.J., 2002, Efficient, Multigram-Scale Synthesis of Three 2,5-Dihalobenzoquinones, *Synth. Commun.*, 32(20), 3235.

[25]. Kutyrev, A.A., Moska, V.V., 1991, Nucleophilic Reactions of Quinones, *Russ. Chem. Rev.*, 60(1), 72.

[26]. Mckinley, J.D., Aponick, A., Raber, J.C., Fritz, C., Montgomery, D., & Wigal, C.T. 1997, Reactions of Alkyllithium and Grignard Reagents with Benzoquinone: Evidence for an Electron-Transfer Mechanism, *J. Org. Chem.*, 62, 4874.

[27]. Fieser, L. & Fieser, M. (1961). *Quinones and arenones.* Advanced Organic Chemistry. 855.

[28] Tunceli, T., 2016, *2,5-Dihidroksi-1,4-Benzokinon ile Naringeninden Kinon-Flavonoid Bağlı Bileşiklerin Sentezi,* Y. Lisans, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 40.

[29]. Grundmann, C., 1977, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), *Georg Thieme*, Stuttgart, Vol. VII/3A, 768

[30]. Patai, S., 1974, The Chemistry of the Quinoid Compounds, Vol. 1, Intersci., London, 1247.

[31]. Bagli, C.F., L'Écuyer Ph., 2011, Arylation of Quinones by Diazonium Salts: VII. Synthesis and Structure of Some Aryl-chloro-p-benzoquinones, *Can. J. Chem.*, 39(5), 1040.

[32]. Yıldız, M., 2007, *Halosübstitüe Benzokinonun S-Nükleofilleri ile Reaksiyondan Yeni Tiyoeterlerin Sentezi,* Y. Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

[33]. İbiş, C., Şahinler Ayla, S., 2011, Synthesis and Spectroscopic Evaluation of Novel N-, S-, and O-Substituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 186(12), 2350.

[34]. Lion, D.C., Baudry, R., Hedayatullah, M., Da Conceiçlato, L., Genard, S. and Maignan, J. (2002), Reaction of 2,5-dimethylpyrroles with Quinones. Synthesis of New Pyrrolylquinones, *J. Heterocylc. Chem.,* 39, 125.

[35]. SYN LAB, Genel Vitamin Paneli Bilgilendirme Broşürleri, *K Vitamini*. https://www.synlab.com.tr/6125.html. [13.08.2020].

[36]. Frederick, C.A., Williams, L.D., Ughetto, G., 1990, Structural Comparison of Anticancer Drug-DNA Complexes: Adriamycin and Daunomycin, *Biochem.,* 29(10), 2538.

[37]. Quiles, J.L., Huertas, J.R., Battino, M., Mataix, J., Ramírez-Tortosa, M.C., 2002, Antioxidant Nutrients and Adriamycin Toxicity, *Toxic.*, 180(1), 79-80.

[38]. Tan, C., Tasaka, H., Yu K-P., Murphy, M.L., Karnofsky, D.A., 1967, Daunomycin, an Antitumor Antibiotic, in The Treatment of Neoplastic Disease: Clinical Evaluation with Special Reference to Childhood Leukemia, *Cancer*. 20(3), 333.

[39]. Yoshimoto, A., Fujii, S., Johdo, O., 1986, Intensely Potent Anthracycline antibiotic oxaunomycin produced by a blocked mutant of the daunorubicin-producing microorganism. *J Antibiot. (Tokyo)*, 39(7), 908.

[40]. Tomasz, M., 1995, Mitomycin C: Small, Fast and Deadly (But Very Selective). *Chem Biol*., 2(9), 575.

[41]. Fryatt, T., Pettersson, H.I., Gardipee, W.T., 2004, Novel Quinolinequinone Antitumor Agents: Structure-Metabolism Studies with NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase (NQO1), *Bioorg. Med Chem.*, 12(7), 1671.

[42]. Nowicka, B., & Kruk, J., 2010, Occurrence, Biosynthesis and Function of İsoprenoid Quinones, *Biochim. Biophys. Acta Biomemb.,* 1797(9), 1598.

[43]. Futuro, D.O., Ferreira, P.G., Nicoletti, C.D., 2018, The Antifungal Activity of Naphthoquinones, *An Integrative Review*. *An Acad Bras Cienc*., 90, 1192,1197-1198.

[44]. Dweck, A.C., 2002, Natural İngredients for Colouring and Styling, *Inter. J. Cosm. Sci.*, 24, 288.

[45]. Ignacimuthu, S., Pavunraj, M., Duraipandiyan, V., Raja, N., Muthu, C., 2009, Antibacterial Activity of a Novel Quinone from The Leavesof Pergularia Daemia (Forsk.), A Traditional Medicinal Plant, *Asian J. Tradit. Med.*, 4(1), 39.

[46]. Tandon, V.K., Chhor, R.B., Singh, R.V., Rai, S., Yadav, D.B., 2004, Design, Synthesis and Evaluation of Novel 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Antifungal and Anticancer Agents, *Bioorg Med Chem Lett*., 14(5), 1080-1082.

[47]. Wang Y, Hekimi S., 2016, Understanding Ubiquinone, *Trends in Cell Biology*, 26(5), 367.

[48]. Epifano, F., Genovese, S., Fiorito, S., 2014, Lapachol and İts Congeners As Anticancer Agents: a Review, *Phytochem. Rev. 13*, 40,44.

[49]. Sun, J.S., Geiser, A.H., Frydman, A., 1998, A Preparative Synthesis of Lapachol and Related Naphthoquinones, *Tetrahed. Lett.*, 39, 8221.

[50]. Anslow, W.K., Raistrick, H., 1938, Studies in The Biochemistry of Micro-Organisms: Fumigatin (3-hydroxy-4-methoxy-2:5-toluquinone), and Spinulosin (3:6-dihydroxy-4-methoxy-2:5-toluquinone), Metabolic Products Respectively of Aspergillus Fumigatus Fresenius and Penicillium Spinulosum Thom, *Biochem. J.*, 32(4), 687, 689.

[51]. Jeong, S.H., Kim, H.K., Song, I.S., 2014, Echinochrome A Protects Mitochondrial Function in Cardiomyocytes Against Cardiotoxic Drugs. *Mar Drugs*, 12(5), 2922-2923.

[52]. Zucchelli, M., Villarruel, F.D., David-Gara, P., 2020, Photophysics and Photochemistry of Carminic Acid and Related Natural Pigments, *Phys. Chem*., 22(17), 9534-9535.

[53]. Dolci, E., Froidevaux, V., Joly-Duhamel, C., Auvergne, R., Boutevin, B., Caillol, S., 2016, Maleimides As a Building Block for the Synthesis of High Performance Polymers, *Poly. Rev.*, 56:3 512-513.

[54]. Nair, D.P., Podgórski, M., Chatani, S., Gong, T., Xi, W., Fenoli, C.R., & Bowman, C.N., 2014, The Thiol-Michael Addition Click Reaction: A Powerful and Widely Used Tool in Materials Chemistry. *Chem.Materials*, 26, 724, 736.

[55]. Kumar, V., Mitra, R., Bhattarai, S., Nair, V.A., 2011, Reaction on Water: A Greener Approach for the Thia Michael Addition on N-Aryl Maleimides, *Synth. Commun.,* 41(3), 392, 397.

[56]. Bastin, L. D., Nigam, M., Martinus, S., Maloney, J. E., Benyack, L. L., & Gainer, B. 2019, Synthesis of Substituted N-Phenylmaleimides and Use in a Diels-Alder Reaction: A Green Multi-Step Synthesis for an Undergraduate Organic Chemistry Laboratory, *Green Chem. Lett. Rev.*, 12(2), 127, 129.

[57]. Moon, J.T., Jeon, J.Y., Park, H.A., Noh, Y., Lee, K., Kim, J., Choo, D.J., & Lee, J.Y. 2010. Synthesis and PGE (2) Production İnhibition of 1H-furan-2,5-dione and 1H-pyrrole-2,5-dione Derivatives, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 20(2), 734-735.

[58]. Alizadeh, A., Movahedi, F., Esmaeili, A.A., 2006. A New Method for the Synthesis of Functionalized Maleimides, *Tetrahed. Lett.*. 47, 4469-4470.

[59]. Kaur, A.D., 2013, *Synthesis and Characterization of N-aryl Maleimide Derivates*, M.Sc, Thapar University.

[60]. Sava, M., 2013, Preparation and Characterization of Bismaleimide Monomers with Various Structures, *Des. Monomers Poly.,* 16, 14.

[61]. Yang, Z-H., Chen, Z-H., An, Y., Zhao, S., 2016, Selective and Tunable Synthesis of 3-Arylsuccinimides and 3-Arylmaleimides from Arenediazonium Tetrafluoroborates and Maleimides, *Royal Soc. Chem.,* 6, 23438-23439.

[62]. Froidevaux, V., Borne, M., Laborbe, E., Rémi, A., Gandini, A. Boutevin, B., 2015, Study of the Diels–Alder and Retro-Diels–Alder Reaction between Furan Derivatives and Maleimide for The Creation of New Materials, *Royal Soc. Chem.*, 5, 37742-37743.

[63]. Carteau, D., Soum-Soutéra E, Faÿ F., Dufau, C., Cérantola, S., Vallée-Réhel, K., 2010, Monohalogenated Maleimides as Potential Agents for The İnhibition of Pseudomonas Aeruginosa Biofilm, *J. Bioadhesion and Biofilm Res.,* 26(3), 382.

[64]. Northrop, B.H., Frayne, S., Choudhary, U., 2015, Thiol-Maleimide “Click” Chemistry: Evaluating the Influence of Solvent, Initiator, and Thiol on The Reaction Mechanism, Kinetics, and Selectivity, *Poly. Chem.* 6, 3415-3416.

[65]. Lin, Y., & Lu, G-P., Cai, C., Yi, W., 2015, An Odorless Thia-Michael Addition Using Bunte Salts as Thiol Surrogates, *Royal Soc. Chem.*, 5, 27109.

[66]. Zhao, M-X., Ji, F-H., Wei, D-K., & Shi, M., 2014, Chiral Squaramides Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Michael Addition of α-Substituted Isocyanoacetates to N-Aryl Maleimides *Tetrahed.*, 69, 10763-10764.

[67]. Mase, N., Nishi, T., Hiyoshi, M., Ichihara, K., Bessho, J., Yoda, H., Takabe, K., 2002, Regioselective Reduction of Maleimide and Citraconimide Derivatives: General Preparation of 5-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-one, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans.*, 1, 708.

[68]. Queen, A., Reipas, A., 1967, The Reaction of Grignard Reagents with N-Substituted Maleimides, *J. Chem. Soc., C: Organic*, 245.

[69]. Kumar A., Sharma, V., Kaur, J., Kumar, N., Chimni, S.S., 2015, Maleimide as an Efficient Nucleophilic Partner in the Aza-Morita–Baylis–Hillman Reaction: Synthesis of Chiral 3-substituted-3-aminooxindoles, *Royal Soc. Chem.*, 13, 5629-5630.

[70]. Abel, A.B., McCormick, C.L., 2016, One-Pot Aminolysis/Thiol–Maleimide End-Group Functionalization of RAFT Polymers: Identifying and Preventing Michael Addition Side Reactions, *Macromol.*, 49(17), 6194.

[71]. Marculescu, C., 2014, *Development of Novel Maleimide Reagents for Protein Modification*, Ph.D, University College London. 55,57,58.

[72]. Walter, M., Lima, J., Sousa, J., Siqueira, F., Jeremias, W., 2018, Synthesis of 3,4-Dichloro-1-phenyl-1h-pyrrole-2,5-dione in Micro-Waves Reactor, *J. Analyt.& Pharm.Res.*,7, 641.

[73]. Rao, V., Navath, S., Kottur, M., McElhanon, J. R., & McGrath, D. V., 2013, An Efficient Reverse Diels-Alder Approach for the Synthesis of N-alkyl Bismaleimides. *Tetrahed. Lett.*, 54(37), 5011.

[74]. Billiet, S., Camp, W., Hillewaere, X., Rahier, H., Du Prez, F., 2012, Development of Optimized Autonomous Self-Healing Systems for Epoxy Materials based on Maleimide Chemistry, *Polym.* 53, 2320.

[75]. Thermo Fisher Scientific, 2012, *Chemistry of Crosslinking*, https://www.thermofisher.com/tr/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/chemistry-crosslinking.html, [14.08.2020].

[76]. Ondruš, V., Fišera, L., Bradac, V., 2001, On the Use of Water as a Solvent—Simple and Short One-Step Synthesis of Maleimides, *Arkıvoc*, 2001 (v), 60.

[77]. Prudhomme M., 2003, Rebeccamycin Analogues as Anti-Cancer Agents, *E. J. Med. Chem.*, 38(2), 123-124.

[78]. Maftei, C. V., Fodor, E., Jones, P. G., Franz, M. H., Kelter, G., Fiebig, H., Neda, I., 2013, Synthesis and Characterization of Novel Bioactive 1,2,4-Oxadiazole Natural Product Analogs Bearing the N-phenylmaleimide and N-phenylsuccinimide Moieties. *Beils. J. Org. Chem.*, 9, 2202, 2208.

[79]. Li, W., Fan, Y., Shen, Z., Chen, X., Shen, Y., 2012, Antifungal Activity of Simple Compounds with Maleic Anhydride or Dimethylmaleimide Structure Against Botrytis cinerea, *J. Pest. Sci.*,. 37(3), 247, 250.

[80]. Chin, T.S., Nasir, F.I., & Hassan, N.I., 2016, Synthesis and Antimicrobial Activities of Eleven N-Substitued Maleimides, *Malaysian J. Analy. Sci.*, 20(4), 741, 748.

[81]. Chen, X., Zhou, Y., Peng, X., Yoon, J., 2010, Fluorescent and Colorimetric Probes for Detection of Thiols, *Chem. Soc. Rev.*, 39(6), 2122.

[82]. Yuan, X., Lu, P., Xue, X., Qin, H., Fan, C., & Zhang, Q., 2015, Discovery of 2-Azetidinone and 1H-pyrrole-2,5-dione Derivatives Containing Sulfonamide Group at the Side Chain as Potential Cholesterol Absorption İnhibitors, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 26. 849-851.

[83]. Walter, M.E., Mora, C., Mundstock, K., de Souza, M.M., Pinheiro, A.O., Yunes, R.O, Nunes, R.J., 2004, Antinociceptive Properties of Chloromaleinimides and their Sulphonyl Derivatives, *Arch. Pharm.,* 337, 201-203.

[84]. Tozado Prado, S., Cechinel-Filho, V., Campos Buzzi, F., Corrêa, R., Correia Suter Cadena, S., Martinelli de Oliveira, M., 2004, Biological Evaluation of Some Selected Cyclic Imides: Mitochondrial Effects and in vitro Cytotoxicity, *Z. Naturfor. C,* 59(9-10), 663, 664, 669.

[85]. Cianga, L., Yagci, Y., 2002, Synthesis and Characterization of Thiophene-Substituted N-phenyl Maleimide Polymers by Photoinduced Radical Polymerization, *J. Poly.Sci.Part A: Poly. Chem.,* 40, 995, 1000.

[86]. Pizarro, G., Marambio, O., Jeria-Orell, M., Huerta, M., & Rivas, B., 2005, Poly(N-phenylmaleimide-co-acrylic-methyl hydrogen itaconate): Synthesis, Characterization, and Copper(II)-İon-Binding Properties, *J. Appl. Poly. Sci.,* 95.(6), 4933, 4934, 4938.

[87]. Fan, Y., Lu, Y., Chen, X., Tekwani, B., Li, X.-C., Shen, Y., 2018, Anti-Leishmanial and Cytotoxic Activities of a Series of Maleimides: Synthesis, Biological Evaluation and Structure-Activity Relationship, *Molecules*, 23(11), 2877, 2878.

[88]. Bayrak, N., Yildirim, H., Tuyun, A., Mataraci, E., Özbek Ç. B., Gupta, G., (2016), Synthesis, Biological, and Computational Study of Naphthoquinone Derivatives Containing Heteroatoms. *J.- Chem. Soc. Pak*. 38, 1211-1221.

[89]. Ibis, C., Tuyun, A.F., Bahar, H., 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.

[90]. Huang, S., Kuo, H., Hsiao, C., Lin, Y., (2002), Efficient Synthesis of 'Redox-Switched' Naphthoquinone Thiol-Crown Ethers and Their Biological Activity Evaluation. *Bioorg.& Med. Chem,*. 10. 1947-52.

7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Zeynep Özyıldız
Doğum Yeri	Kadıköy
Doğum Tarihi	01.09.1992
Uyruğu	☑ T.C. ❒ Diğer:
Telefon	05455007844
E-Posta Adresi	zeynepozyldz@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya
Mezuniyet Yılı	2016

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Programı	Organik Kimya Programı

Makale ve Bildiriler
1. Zeliha Gökmen, **Zeynep Özyıldız** "Biyolojik Olarak Aktif Naftakinon Bileşiklerinin Sentezi", 31. Ulusal Kimya Kongresi, 10-13 Eylül **2019**, İstanbul, P.1.059, 249.