T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI 1,4 DİON BİLEŞİKLERİNİN *N*- VE *S*- NÜKLEOFİLLERLE REAKSİYONLARINDAN YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Gülay PAŞAOĞLU GÖNÜL

Kimyager

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sibel ŞAHİNLER AYLA

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

İSTANBUL-2021

Bu çalışma, 16.07.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Doç. Dr. Sibel ŞAHİNLER AYLA(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Nilgün KIZILCAN
İstanbul Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Prof. Dr. Nihal ONUL
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Unvan Adı SOYADI
Üniversite
Fakülte

Unvan Adı SOYADI
Üniversite
Fakülte

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 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-2020-34351 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim sırasında ve tez çalışmalarım süresince her türlü destek ve bilgisini paylaşan çok değerli danışman hocam Doç Dr. Sibel ŞAHİNLER AYLA'ya en içten dileklerimle çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma, analizlerimin yapılmasını sağlayan İ.Ü.C Proje ve Teknoloji Ofisi Merkez Laboratuvarı personeline çok teşekkür ederim.

Beni daima cesaretlendiren ve önümde ışık olmaya devam eden çok değerli annem merhume Melahat PAŞAOĞLU ve kıymetli babam merhum Dr.Yalman PAŞAOĞLU'na sonsuz teşekkürler ederim.

Tez çalışması süresince desteğini esirgemeyen sevgili eşim Prof. Dr. Remzi GÖNÜL, canım kızım İrem GÖNÜL ve oğlum Alp GÖNÜL'e çok teşekkür ederim.

Temmuz 2021 Gülay PAŞAOĞLU GÖNÜL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**
TABLO LİSTESİ ..... **xiv**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xv**
ÖZET ..... **xvi**
SUMMARY ..... **xviii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **3**
2.1 KİNONLAR 3
2.1.1 Kinonların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 13
2.1.2 Kinonların Genel Sentez Yöntemleri 16
2.1.2.1 Yükseltgenme Reaksiyonları ile Sentezi *16*
2.1.2.2 Diels Alder Reaksiyonları ile Sentezi *18*
2.1.3 Kinonların Reaksiyonları 19
2.1.4 Kinonların Kullanım Alanları 22
2.1.5 Kinonlarla İlgili Son Zamanlardaki Gelişmeler 24
2.2 PİPERAZİNLER 25
2.2.1 Piperazinlerin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri 26
2.2.2 Piperazinlerin Genel Sentez Yöntemleri 28
2.2.3 Piperazinlerin Reaksiyonları 28
2.2.4 Piperazinlerin Kullanım Alanları 29
2.3 ALKOLLER 30
2.3.1 Alkollerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 32
2.3.2 Alkollerin Genel Sentez Yöntemleri 33
2.3.3 Alkollerin Reaksiyonları 35
2.3.4 Alkollerin Kullanım Alanları 37
2.4 TİYOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER 37
2.4.1 Tiyollerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 39
2.4.2 Tiyollerin Genel Sentez Yöntemleri 40

2.4.3 Tiyollerin Reaksiyonları 42
2.4.4 Tiyollerin Kullanım Alanları 44
2.5 AMİNLER 47
2.5.1 Aminlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 48
2.5.2 Aminlerin Genel Sentez Yöntemleri 50
2.5.3 Aminlerin Reaksiyonları 52
2.5.4 Aminlerin Kullanım Alanları 53
2.6 SENTEZLERDE KULLANILAN ORGANİK BİLEŞİKLER 54
2.6.1 2,3- Dikloro-1,4- Naftakinon 54
2.6.2 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin 55
2.6.3 Bütil-3-merkaptopropiyonat 55
2.6.4 Metil 3- merkaptopropiyanat 55
2.6.5 4-Bromotiyofenol 55
2.6.6 *o*-Tiyokresol 56
2.6.7 4-tert-butilbenzilmerkaptan 56
2.6.8 2-Naftalentiyol 56
2.6.9 2-Merkaptofenol 57
2.6.10 1-Heptantiyol 57
2.6.11 p-Kloranil 57
2.6.12 2-Butantiyol 58
2.6.13 4-Metoksitiyofenol 58
2.6.14 2-Furanmetantiyol 58
2.6.15 5-İodo-1H-indol 59
2.6.16 2-(pirazin-2-il)etan-1-tiyol 59
3. MALZEME VE YÖNTEM 60
3.1 YENİ SÜBSTİTÜE BİLEŞİKLERİN SENTEZ REAKSİYONLARI 60
3.1.1. 2,3-Diklor-1,4-naftakinon (1a) ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin'in (2) reaksiyonu: 60
3.1.2. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile Butil-3-merkaptopropiyonat'ın (4) reaksiyonu: 64
3.1.3. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile Metil -3-merkaptopropiyonat'ın (6) reaksiyonu: 68
3.1.4. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 4-Bromotiyofenol'un (8) reaksiyonu: 72
3.1.5. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 2-Metilbenzen (o-Tiyokresol)'in (10) reaksiyonu: 76

3.1.6. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 4-tert-bütilbenzilmerkaptan'nın (12) reaksiyonu:.....80
3.1.7. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 2-Naftalentiyol'un (14) reaksiyonu: 84
3.1.8. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 2-merkaptofenol'un (16) reaksiyonu: 88
3.1.9. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 1-Heptanetiyol'un (18) reaksiyonu:.....92
3.1.10. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile Furan-2-metantiyol (20) reaksiyonu:.....96
3.1.11. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile Pirazinetantiyol 'un (22) reaksiyonu: 100
3.1.12. p-Kloranil (1b) ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin'in (2) reaksiyonu: 104
3.1.13. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24) ile Butil-3-merkaptopropiyonat'ın (4) reaksiyonu: 111
3.1.14. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-trikolorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24) ile 2-butantiyol (27) reaksiyonu: 116
3.1.15. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklosikloheksa-2,5-diene-1,4-dion (24) ile 1-Heptanetiyol'un (18) reaksiyonu:.....120
3.1.16. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dione (24) ile 4-Metoksitiyofenol'un (30) reaksiyonu:.....124
3.1.17. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24) ile Metil 3-merkaptopropiyonat'ın (6) reaksiyonu:.....128
3.1.18. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24) ile 2-Metilbenzen (*o*-Tiyokresol)'in (10) reaksiyonu:.....133
3.1.19. 2,3-Diklor-1,4-naftakinon (1a) ile 5-iyodo-1*H*-indol (34) reaksiyonu:.....138
4. BULGULAR.....142
4.1 DENEMELERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER VE CİHAZLAR.....142
4.2 GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ 142
4.2.1 Sentez Yöntemi 1 142
4.2.2 Sentez Yöntemi 2 143
4.2.3 Sentez Yöntemi 3 143
4.2.4 Sentez Yöntemi 4 143
4.3 SENTEZLENEN YENİ BİLEŞİKLER.....144
4.3.1 Deneme 1: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3).....144
4.3.2 Deneme 2:butil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-diokso-1,4-dihidronaftalen-2-il)tiyo)propanoat (5) 144

4.3.3 Deneme 3: metil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-dihidronaftalen-2-il)(tiyo)propanoat (7) 145
4.3.4 Deneme 4: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((4-bromofeniltiyo)naftelen-1,4-dion (9) 146
4.3.5 Deneme 5: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(o-tolitiyo)naftalen-1,4-dion (11) 146
4.3.6 Deneme 6: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((4-(tert-butil)fenil)tiyonaftalen-1,4-dion (13) 147
4.3.7 Deneme 7: (2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(naftalen-2-iltiyo)naftalen-1,4-dion (15) 147
4.3.8 Deneme 8: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((2-hidroksifenil)tiyo)naftalen-1,4-dion (17) 148
4.3.9 Deneme 9: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(heptiltiyo)naftalen)-1,4-dion (19) 148
4.3.10 Deneme 10: metil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-dihidronaftalen-2-il)(tiyo)propanoat (21) 149
4.3.11 Deneme 11: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-il)-3-((2-(pirazin-2-il)ethil)tiyo)naftalen-1,4-dion (23) 149
4.3.12 Deneme 12: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24), 2,5-bis(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,6-dikolorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (25) 150
4.3.13 Deneme 13: dibutil 3,3'-((4-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-6-kloro-2,5-dioksosikloheksa-3,6-dien-1,3-diyl)bis(sulfandiyl)dipropiyonat (26) 151
4.3.14 Deneme 14: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-tris(sek-butiltiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (28) 151
4.3.15 Deneme 15: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-tris(heptiltiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (29) 152
4.3.16 Deneme 16: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-tris(metoksifenil)tiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (31) 152
4.3.17 Deneme 17: trimetil 3,3',3''-((5-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,2,4-triil)tris(sulfanediil)tripropiyonat (32) 153
4.3.18 Deneme 18: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-tris(*o*-tolitiyo)siklohekza-2,5-dien-1,4-dion (33) 154
4.3.19 Deneme 19: 2,3-bis(5-iyodo-1H-indol-3-il)naftalen-1,4-dion (35) 154
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 156
5.1 SENTEZLENEN BİLEŞİKLERE TOPLU BAKIŞ 164
KAYNAKLAR 167
ÖZGEÇMİŞ 178

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: 1,4–benzokinonun ilk sentezi. 4

Şekil 3.1: 3 bileşiğinin IR spektrumu. 61

Şekil 3.2: 3 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 62

Şekil 3.3: 3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 62

Şekil 3.4: 3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 63

Şekil 3.5: 3 bileşiğinin UV spektrumu. 63

Şekil 3.6: 5 bileşiğinin IR spektrumu. 64

Şekil 3.7: 5 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 65

Şekil 3.8: 5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 66

Şekil 3.9: 5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 67

Şekil 3.10: 5 bileşiğinin UV spektrumu. 67

Şekil 3.11: 7 bileşiğinin IR spektrumu. 68

Şekil 3.12: 7 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 69

Şekil 3.13: 7 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 70

Şekil 3.14: 7 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 71

Şekil 3.15: 7 bileşiğinin UV spektrumu. 71

Şekil 3.16: 9 bileşiğinin IR spektrumu. 72

Şekil 3.17: 9 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 73

Şekil 3.18: 9 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 74

Şekil 3.19: 9 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 75

Şekil 3.20: 9 bileşiğin UV spektrumu. 75

Şekil 3.21: 11 bileşiğinin IR spektrumu. 76

Şekil 3.22: 11 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 77

Şekil 3.23: 11 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 78

Şekil 3.24: 11 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 79

Şekil 3.25: 11 bileşiğinin UV spektrumu. 79

Şekil 3.26: 13 bileşiğinin IR spektrumu. 80

Şekil 3.27: 13 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 81

Şekil 3.28: 13 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 82

Şekil 3.29: 13 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 83

Şekil 3.30: 13 bileşiğinin UV spektrumu. 83

Şekil 3.31: 15 bileşiğinin IR spektrumu. 84

Şekil 3.32: 15 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 85

Şekil 3.33: 15 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 86

Şekil 3.34: 15 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 87

Şekil 3.35: 15 bileşiğinin UV spektrumu. 87

Şekil 3.36: 17 bileşiğinin IR spektrumu. 88

Şekil 3.37: 17 bileşiğinin -ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 89

Şekil 3.38: 17 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 90

Şekil 3.39: 17 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 91

Şekil 3.40: 17 bileşiğinin UV spektrumu. 91

Şekil 3.41: 19 bileşiğinin IR spektrumu. 92

Şekil 3.42: 19 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 93

Şekil 3.43: 19 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 94

Şekil 3.44: 19 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 95

Şekil 3.45: 19 bileşiğinin UV spektrumu. 95

Şekil 3.46: 21 bileşiğinin IR spektrumu. 96

Şekil 3.47: 21 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 97

Şekil 3.48: 21 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 98

Şekil 3.49: 21 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 99

Şekil 3.50: 21 bileşiğinin UV spektrumu. 99

Şekil 3.51: 23 bileşiğinin IR spektrumu. 100

Şekil 3.52: 23 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 101

Şekil 3.53: 23 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 102

Şekil 3.54: 23 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 103

Şekil 3.55: 23 bileşiğinin UV spektrumu. 103

Şekil 3.56: 24 bileşiğinin IR spektrumu. 105

Şekil 3.57: 24 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 106

Şekil 3.58: 24 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 106

Şekil 3.59: 24 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 107

Şekil 3.60: 24 bileşiğinin UV spektrumu. 107

Şekil 3.61: 25 bileşiğinin IR spektrumu. 108

Şekil 3.62: 25 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumları. 109

Şekil 3.63: 25 bileşiğinin bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumu. 109

Şekil 3.64: 25 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 110

Şekil 3.65: 25 bileşiğinin UV spektrumu. 111

Şekil 3.66: 26 bileşiğinin IR spektrumu. 112

Şekil 3.67: 26 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 113

Şekil 3.68: 26 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 114

Şekil 3.69: 26 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 115

Şekil 3.70: 26 bileşiğinin UV spektrumu. 115

Şekil 3.71: 28 bileşiğinin IR spektrumu. 116

Şekil 3.72: 28 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları. 117

Şekil 3.73: 28 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 118

Şekil 3.74: 28 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 119

Şekil 3.75: 28 bileşiğinin UV spektrumu.....119

Şekil 3.76: 29 bileşiğinin IR spektrumu.....120

Şekil 3.77: 29 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.....121

Şekil 3.78: 29 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.....122

Şekil 3.79: 29 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.....123

Şekil 3.80: 29 bileşiğinin UV spektrumu.....124

Şekil 3.81: 31 bileşiğinin IR spektrumu.....125

Şekil 3.82: 31 bileşiğinin bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.....126

Şekil 3.83: 31 ^{1}H-NMR spektrumu.....127

Şekil 3.84: 31 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.....128

Şekil 3.85: 31 bileşiğinin UV spektrumu.....128

Şekil 3.86: 32 bileşiğinin IR spektrumu.....129

Şekil 3.87: 32 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.....130

Şekil 3.88: 32 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.....131

Şekil 3.89: 32 bileşiğinin C-NMR spektrumu.....132

Şekil 3.90: 32 bileşiğinin UV spektrumu.....133

Şekil 3.91: 33 bileşiğinin IR spektrumu.....134

Şekil 3.92: 33 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.....135

Şekil 3.93: 33 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.....136

Şekil 3.94: 33 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.....137

Şekil 3.95: 33 bileşiğinin UV spektrumu.....137

Şekil 3.96: 35 bileşiğinin IR spektrumu.....138

Şekil 3.97: 35 bileşiğinin -ESI modundaki spektrumu.....139

Şekil 3.98: 35 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.....140

Şekil 3.99: 35 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.....140

Şekil 3.100: 35 bileşiğinin UV spektrumu.....141

Şekil 5.1: Saf piperazinin (a) ve 3 nolu bileşiğin (b) ^{1}H-NMR spektrumları. 158

Şekil 5.2: 3 nolu bileşiğin farklı sıcaklıklarda ^{1}H-NMR spektrumları.....159

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Önemli kinon bileşiklerinin fiziksel özellikleri 14

Tablo 2.2: Piperazin içeren bazı farmokolojik ilaçlar 30

Tablo 2.3: Bazı tiyollerin fiziksel özellikleri 40

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler **Açıklama**

ν = : Dalga Sayısı

δ = : Kimyasal Kayma

Kısaltmalar **Açıklama**

$CHCl_3$: Klorofom

CH_2Cl_2 : Diklormetan

TEA : Trietilamin

Na_2SO_4 : Sodyumsülfat

C_2H_5OH : Etilalkol

Na_2CO_3 : Sodyumkarbonat

IR : İnfrared

^{1}H MR : Proton Nükleer Manyetik Rezonans

^{13}C MR : Karbon Nükleer Manyetik Rezonans

MS : Kütle Spektroskopisi

MA : Molekül Ağırlığı

TLC : İnce Tabaka Kromatografisi

IUPAC : Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği

ESI : Elektrosprey İyonizasyon

$CDCl_3$: Dötero Kloroform

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI 1,4 DİON BİLEŞİKLERİNİN *N*- VE *S*- NÜKLEOFİLLERLE REAKSİYONLARINDAN YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Gülay PAŞAOĞLU GÖNÜL

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Sibel ŞAHİNLER AYLA

Bu çalışmanın amacı; birçok hastalığın tedavisinde kullanılan kinon (dion) bileşiklerinin piperazin ve tiyol nükleofillerle reaksiyonlarından yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve spektroskopik yöntemlerle karakterizasyonun yapılmasıdır. Başlangıç maddesi olarak 2,3-diklor-1,4-naftakinon **(1a)** ve 2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon (p-kloranil) **(1b)** bileşikleri kullanılmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında, 2,3-dikloro-1,4-naftakinon **(1a)** bileşiğinden yola çıkarak N-sübstitüe bileşikler elde edilmiş, daha sonra bu bileşiklerin tiyol nükleofilleriyle reaksiyonları incelenmiştir. Bu amaçla 2,3-dikloro-1,4-naftakinon **(1a)** ve 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin **(2)** bileşiğinin kloroformda Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği sentezlendi. Sentezlenen 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiğinin de farklı S- nükleofiller ile reaksiyonları gerçekleştirerek yeni *N*-, *S*-substitiüe naftakinon türevleri **(5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23)** elde edildi. Ayrıca 2,3-dikloro-1,4-naftakinon **(1a)** ile İodo-1H-indol **(34)**'in diklorometanda Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan ise *N*,*N*- sübstitüe **(35)** bileşiği sentezlendi.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise 2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon (p-kloranil) **(1b)** ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin **(2**)'nin kloroformda trietilamin varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** ve 2,5-bis(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,6-dikolorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(25)** bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen **(24)** bileşiği

başlangıç maddesi olarak kullanıldı ve farklı S- nükleofiller ile reaksiyonları gerçekleştirerek yeni mono-, bis, tris- substitiüe benzokinon türevleri **(26, 28, 29, 31, 32, 33)** elde edildi. Sentezlenen yeni bileşikler kromotografik yöntemlerle saflaştırıldı.

Tezin son aşamasında ise karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Bileşiklerin yapıları FTIR, MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-Vis gibi spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı.

Temmuz 2021, 197 sayfa.

Anahtar kelimeler: Naftakinon, benzokinon, piperazin, tiyol

SUMMARY

M.Sc. THESIS

THE SYNTHESIS and CHARACTERIZATION OF NEW COMPOUNDS FROM THE REACTIONS OF SOME 1,4-DIONES WITH *N*- and *S*-NUCLEOPHILES

Gülay PAŞAOĞLU GÖNÜL

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Sibel ŞAHİNLER AYLA

The aim of this study is the synthesis of new compounds from the reactions of quinone (dione) compounds which are used in the treatment of many diseases with piperazine and thiol nucleophiles and their characterization by spectroscopic methods. 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **(1a)** and 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzoquinone (p-Chloranil) **(1b)** compounds were used as starting materials.

In the first step of the study, *N*-substituted compounds were obtained starting from the 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **(1a)** compound and then the reactions of these compounds with thiol nucleophiles were investigated. For this purpose, 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** is obtained from the reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **(1a)** and 1-(4-Bromo-2-fluorobenzyl)piperazine **(2)** at chloroform in the presence of Na_2CO_3 at room temperature. The synthesized 2-(4-(4-bromo-2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)-3-chloronaphthalene-1,4-dione **(3)** compound was also reacted with different S- nucleophiles to obtaine new *N*-, *S*-substituted naphthoquinone derivatives **(5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23).** In addition, *N*,*N*-substituted compound **(35)** was synthesized from the reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone **(1a)** and Iodo-1H-indole **(34)** at dichloromethane in the presence of Na_2CO_3 at room temperature.

In the second step of the study, 2-(4-(4-bromo-2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)-3-5-6-trichlorocyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **(24)** and 2,5- Bis(4-(4-bromo-2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)-3,6-dichlorocyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **(25)** compounds were synthesized from the reaction of 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzoquinone (p-Chloranil) **(1b)** and 1-(4-Bromo-2-fluorobenzyl)piperazine **(2)** at chloroform in the presence of triethylamine at room temperature. The synthesized compound **(24)** was used as the starting material and new mono-, bis, tris-substituted benzoquinone derivatives **(26, 28, 29, 31, 32, 33)** were obtained by performing reactions of compound **(24)** with different S-nucleophiles. Novel compounds were purified by chromatographic methods.

In the last step of the thesis, characterization studies were carried out. The structures of the compounds were elucidated by spectroscopic methods such as FTIR, MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and UV-Vis.

July 2021, 197 pages.

Keywords: Napthoquinone, benzoquinone, piperazine, thiol

1. GİRİŞ

Kinonlar bitkiler, hayvanlar ve bakteriler olmak üzere birçok doğal üründe bulunan organik bileşikler sınıfıdır. Esas olarak bitkilerden izole edilen ve aromatik bir di-on veya di-keton sistemine sahip sekonder metabolitlerdir. Çoğunlukla hidrokinonların oksidasyonundan elde edilirler. Doğal olarak bulunan kinonlar yaygın olarak benzokinon, naftakinon, antrakinonları ve polikinon olarak bulunmaktadır. Kinonların bazıları, hayvanlarda, mikroorganizmalarda ve bitkilerde çoklu metobolik süreçlerde rol oynar. Ayrıca kinonlar flavoenzimler için önemli bir substrat grubu oluştururlar.

Günümüzde ölümlerin en önemli sebeplerinden biri kanserdir ve radyoterapi ve cerrahi işlemler tedavide yeterli olmamaktadır. Yeni küçük moleküllü antitümör ilaçları kanser kemoterapisinde kullanılarak hastalık ile mücade etme konusunda ilgi odağı olmuştur. Naftakinon kromoforu birçok doğal ürünün dışında sentetik ilaçlarda bulunmaktadır. β- lapako ağacından (tabebuia avellanedae) izole edilen 1,2-naftakinon türevi kinondur ve katı tümörlere karşı anti-tümör aktivitesi için değerlendirilmektedir. Birçok kanser türü için sitostatik (hücre büyümesinin büyümesini önleyen) ajandır [1]. Ayrıca antibakteriyel, antifungal etkilere sahiptir.
1,4- naftakinon türevi bileşiklerin birçoğunun, antimalaryal, antifungal, antibakteriyel, antiviral ve antikanser aktivitelerinin yüksek olduğu bilinmektedir [2]. Plumbagin, plumbaginacae ailesine ait bitkilerden elde edilen antimalaryal özellik gösteren bir naftakinondur [3]. Doxorubicin antikanser (adriamisin) özellik gösteren kinon bileşiklerdir [4].

Kanın pıhılaşması için gerekli olan K vitaminleri, bitkilerin fotosentezinde elektron transferinde görev yapan plastokinon ve kanın pıhtılaşmasında, kalp–damar sağlığının korunmasında görev yapan koenzim Q birer 1,4 - benzokinon türevidir.

Kinonlar çeşitli flavoenzimlerden, demir-kükürt proteinlerinden ve fotosentetik reaksiyonlarda merkezlerinden elektronları kabul edebilir. Kinon redüksiyonlarının enerjileri, puls-radyolizi, elektron dönüş rezoransı ve elektrokimyasal tekniklerle incelenmiştir [5]. Kinonlar renkli pigmentler olduğundan birçoğu boya ve tekstil endüstrisinde kullanılmaktadır.

Tiyoller ise reaktivitesi yüksek olan bileşiklerdir. Literatürde sentezlenmiş ve biyolojik aktivitesi yüksek olan tiyokinon bileşikleri bilinmektedir [6].

Piperazin sekonder amin türevi olup, uzun yıllardır antitüberküloz, antehelmintik, antikanser, analjezik, antideprasan, antihistaminikler gibi etkilerinden dolayı hayvan ve insanların tedavisinde kullanılmaktadır. Aminoasit, protein, DNA ve RNA, Peptid yapısında bulunan (-NH_2) amino grubu sebebiyle aminler yaşam için önemli biyokimyasal olaylarda görev alır. Aminlerin çoğu fizyolojik olarak aktiftir. Seratonin ve adrenalin önemli amin içeren hormanlardır.

Çalışmamızda; 2,3-diklor-1,4-naftakinon ve 2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon (p-kloranil) başlangıç maddeleri olarak kullanılmıştır. 2,3-diklor-1,4-naftakinon ve 2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon bileşikleri önce piperazin bileşikleri kullanılarak yeni bilinmeyen *N*- Subsititüe kinon (aminokinon) başlangıç maddeleri elde edilmiş, daha sonra bazik ortamda nükleofilik reaksiyonlarla alifatik ve aromatik tiyollerle yeni *N, S*- sübstüte bileşikler sentezlenmiştir.

Sentezlenen yeni bileşikler, kolon kromotografisi yöntemi kullanılarak saflaştırılmış ve FT-IR, MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak yapıları aydınlatılmştır.

Çalışmamızda sentezlenen yeni bileşiklerin, kimya literatürüne katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL KISIMLAR

Tezin bu bölümünde kinonlar, piperazinler, alkoller, tiyoller ve aminler ile sentezlerde kullanılan bileşiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri hakkında genel bilgiler verilmiştir.

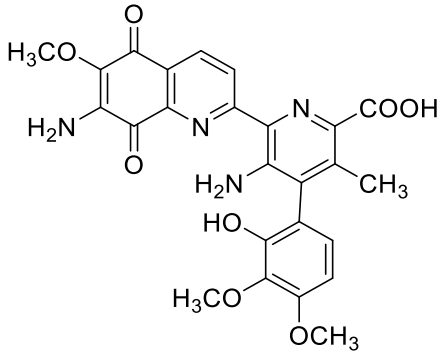
2.1 KİNONLAR

Kinonlar, karbonil grubu içeren bileşiklerdir. Aromatik halkalarda eşlenik durumda üç tane çifte bağ bulunur, ancak kinon yapılarında iki tane eşlenik çifte bağ bulunur. Kinonlar fonksiyonel aktiviteye sahip küçük, altı üyeli dienonik halkalardır [7]. Bu bileşiklere benzoid ve kinoid bileşikler denir [8]. Doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Farklı kaynaklardan izole edilmiş çeşitli renklerde pigmentler kinon bileşikler olarak tanımlanmıştır [9].

Bakterilerde, eklembacaklılarda, çiçekli bitkilerde, likenleri içeren mantarlarda ve kısacası yaşayan sistemler için pek çok yerde kinonlar bulunur [10,11]. Doğal olarak oluşan kinonlar, binlerce yıldır insanlığın ilgisini çekmiştir. Başlangıçta parlak renklerinden dolayı, boyalar ve ilaçlarda kullanılmıştır [12,13].

Günümüzde ise aktif madde olarak kinon içerdiği bilinen bitkilerin ham mühtahzarları (preperatları) 4000 yıldan daha fazla zamandır müshil veya ilaç olarak kullanılmaya devam edilmektedir [9].

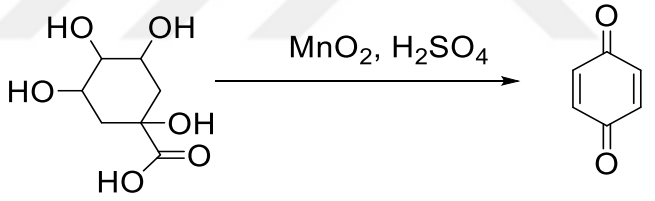
Kinonların antibiyotik ve antitümör özelliklerinin keşfedilmesi ile beraber, bilim adamlarının birçok doğal olarak oluşan kinonun ilaç olarak kullanımına olan ilgisini artırmıştır [14,15]. Örneğin streptonigrin (STN) antitümör ve antibiyotik aktiviteye sahip doğal kinondur [16].



Streptonigrin

(2.1)

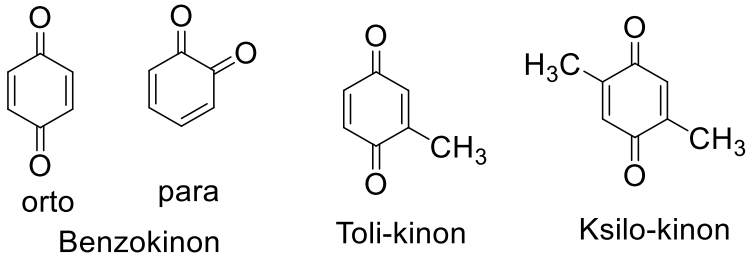
İçlerinde en yaygın olan p-benzokinon, 1830'ların sonlarında Liebig tarafından, kinik asidin (1,3,4,5 teraoksiheksahidro benzoik asid) manganoksit (MnO_2) ve sülfirik asit (H_2SO_4) ile oksidasyonu sonucu ortaya çıkan ilk sentezlenmiş kinondur. İlk sentezlendiğinde ''Kinoil'' olarak adlandırılmış ancak daha sonra Berzelius tarafından günümüzde kullanılan ismi verilmiştir. Bu reaksiyon dehidrasyon, dekarboksilasyon ve oksidasyon içerir [9].



Kinik Asit Kinon

Şekil 2.1: 1,4–benzokinonun ilk sentezi.

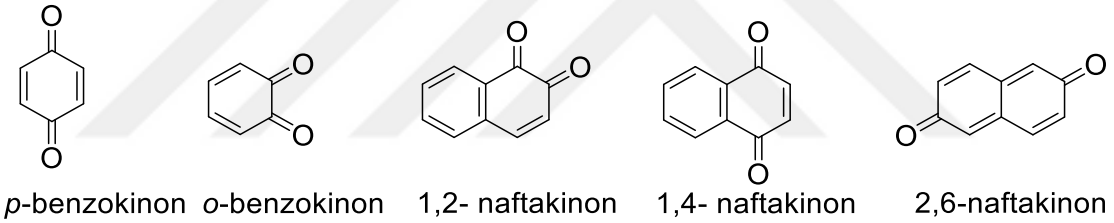
Kinonlar aromatik karbon iskeletlerine göre sınıflandırılır. Sınıfın en yaygın olanları benzokinonlar, naftakinonlar, antrokinonlar ve fenantrankinonlardır. Benzenden türeyen kinonlara *o*- ve *p*- benzokinon, naftalinden türeyenlere naftakinon ve antrasenden türeyenlere antra-kinon, toluen ve ksilenden türeyenlere ise tolu- ve ksilo-kinon olarak sınıflandırılır [17,18].



(2.2)

Kinon bileşikleri, karbonil grubunun bulunduğu pozisyona göre adlandırılır. 1,2-naftakinon; 1,4-naftakinon; 2,6-naftakinon adlandırmaya örnektir.

o-benzokinon ve *p*-benzokinon örnekleri olarak 1,2 ve 1,4 kinonların geniş bir varyasyonu bilinmektedir. Genellikle 1,2 kinonlar, 1,4 kinonlara göre daha zor sentezlenir ve daha reaktiftirler. Birkaç tane 1,6 kinon ve 1,8 kinon bilinmektedir [19].



(2.3)

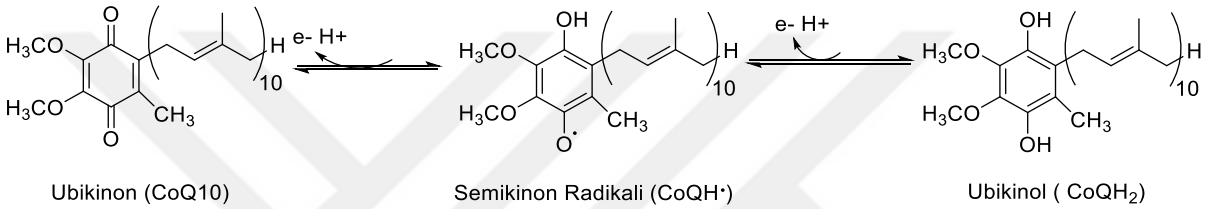
1,3 kinon (m-kinon) bileşikleri ise gergin ve kararsız yapılar oluşturacağından sentezi bulunmamaktadır [19].

Organizmalarda, bu bileşikler kimyasal savunmalar ile ilişkilidir Fotosentez, oksidatif fosforilasyon ve diğer elektron transfer reaksiyonları gibi aerobik metobilizmada çeşitli oksidatif süreçlerde rol oynar [20-22].

Kinonlar sadece bitkiler için değil böcekler için de koruyucu kabul edilir. Örneğin; bazı böceklerin avcılardan (yırtıcı hayvanlardan) korunmak, kendilerini savunmak için buharlaşmış benzokinon ve oksijenden oluşan bir sprey yayar [2].

En önemli kinon örnekleri benzokinonlardır.1,4-Benzokinonlar, sentezde önemli yapıtaşı olan ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezinde kilit kısımlar olan önemli bileşik sınıfıdır.

Ubikinon (2,3-dimetoksi-5 metil-6-dekaprenil-1,4-benzokinon) koenzim Q olarak da bilinen önemli benzokinon türevidir. Yağda çözünür. İzoprenoit yan zinciri vardır. Ubikinonlar bir membran stabilizatörü ve oksidatif fosforalisayon ve adenozin trifosfat üretiminde kofaktördür [23]. CoQ10'nun indirgenmiş hali olan ubikinolller, lipid peroksidasyonunu inhibe eder [24]. Ubikinonlar antioksidan etki gösterirler [25].



(2.4)

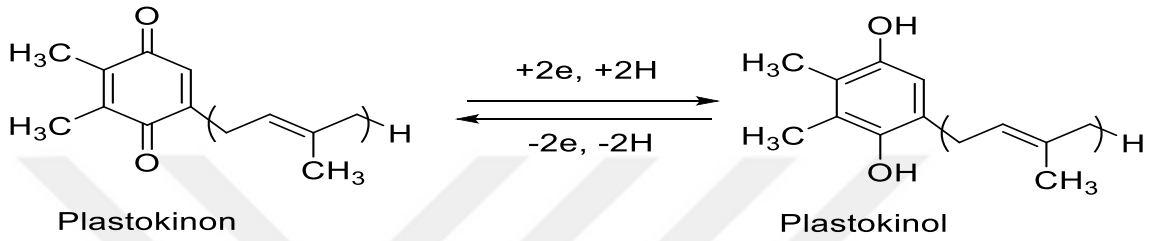
Koenzim Q hücre içi ve hücre dışında bulunur [26]. Dışardan (ekzojen olarak) besin olarak alınan CoQ10, tüm hayvansal ve bitkisel gıdalarda değişik miktarlarda bulunur [27, 28]. Elektron transferine katılan bir bileşendir. Hücresel solunumda ve kanın phtılaşmasında görev yapar [29].

Ubikinonlar elektron transfer zincirinde iki elektron ve iki hidrojen atomu ile indirgenerek ubikinollere dönüşürler. Ubikinoller de iki elektronu zincir içerisinde bir sonraki alıcıya taşır. Ubikinon 3 farklı durumda bulunabilir. Tamamen yükseltgenmiş CoQ10, serbest radikal yarıkinon ara ürünü (CoQH·) ve tamamen indirgenmiş ubiqinol formunda ($CoQH_2$) bulunabilir [30].

Yapılan çalışmışlarda Ubikinon bileşiğinin yaşlanma ile ortaya çıkan rahatsızlıkların bir kısmını önlediği ve kalp-damar rahatsızlıklarında yardımcı tedavi olarak etkileri görülmüştür. Mitokondiyel hasarı azaltığı tespit edilmiştir [31,32]. Ayrıca kronik diş eti iltihabı ve periodontitis tedavilerinde, insan üreme sağlığı üzerinde olumlu tedavi sonuçları gösterdiği literatüde bilinmektedir [33].

Plastokinon A (PQ9) bitkilerin ve alglerin kloroplastlarında bulunan ve fotosentez sırasında elektron taşınmasında rol oynayan benzokinon türevidir [34].

Plastokinonların yapısında bulunan izoprenoid karbon zinciri yağda çözünmeyi sağlar. Bitkilerde biyosentez ve metobolizmaya katılarak oksijenli fotosentezin elektron taşıma zincirinde ve aerobik solunum zincirinde elektron taşıyıcısı olarak görev yapan plastokinonlar, iki proton alarak plastokinollere indirgenir. Reaksiyon tersinirdir [35].

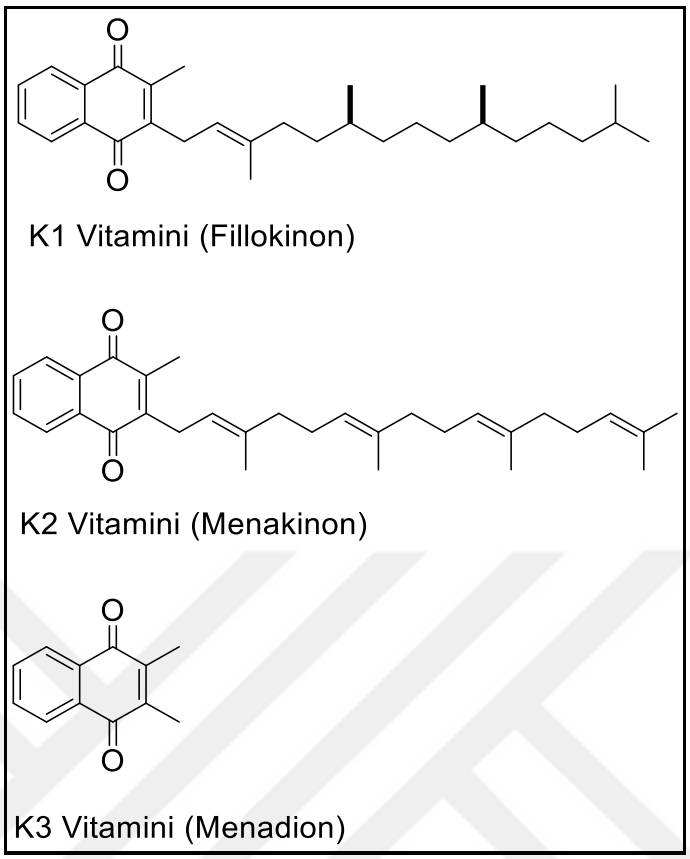


(2.5)

K vitamini lipofilik ve hidrofobik bir vitaminler grubuna verilen addır. Kan pıhtılaşması sırasında elektron taşınmasına katılan K vitamini naftakinon yapısı içerir [29]. Kimyasal yapı olarak K vitaminleri 2-metil-1,4-naftakinon türevleridirler. K1, K2 ve K3 vitaminleri bağırsak bakterileri tarafından sentezlenir. Ancak bunlar gıda olarak tüketilen birkaç bitkide de bulunur. Ve kan için gerekli bir kimyasal olan protrombin (pıhtılaşma) oluşması için gereklidir [36]. K vitamini ailesi geniştir ve üyelerin çoğu teropatik tedaviler olarak ticari olarak temin edilir.

K1 vitamini (fillokinon) 2-metil-3-fitil-1,4-naftakinon ilk defa 1939 yılında Karrer tarafından yoncadan elde edilmiştir. Özellikle ıspanak, yonca, brüksel lahanası ve marul gibi yeşil yapraklı bitkilerde bulunur. Kemik gelişimi için de önemlidir. Filakinon (K1 vitamini) naftakinon halkası ve bir alifatik yan zincir (fitil grubu) içerir [37].

K2 vitamini hayvansal ve fermente gıdalarda bulunur. K2 vitamininde yan zincir olarak skualen kalıntısı vardır, K1 vitamini bağırsak florasında K2 formuna dönüşebilir. K3 vitamini ise dışarıdan sentetik olarak alınan vitamindir.



(2.6)

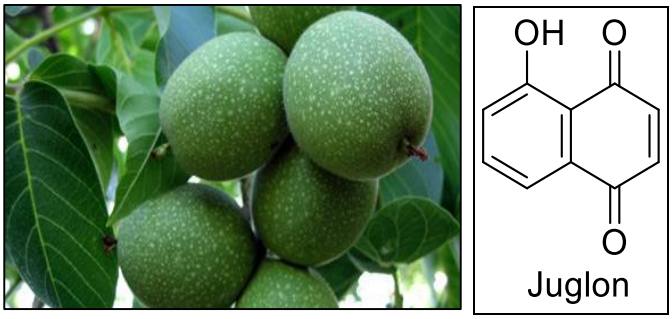
Lawson, Lawsonia inermis isimli bitkilerin (Henna-kına bitkisi) yapraklarından eksraktakte edilen ana renklendirici bileşen olan boyadır [38,39]. Naftakinon yapısı içerir. 2-hidroksi-l, 4-naftokinon olarak adlandırılır [40]. Lawsonun erime noktası 192°C'dir. Uzun zamandır Hindistan ve orta doğu ülkelerinde, bayanlarının tırnaklarını, ellerini, saçlarını renklendirmek ve kişisel süslemeler için kullanılmıştır. Yün ve ipekte turuncu tonda renklendirmek için kullanılır. Kına ile boyanmış kumaşların çeşitli metal tuzları içeren asit banyolarında işlemden geçirilmesiyle, portakal rengi ve kahverengimsi-kırmızı arasında bir renk yelpazesi elde edilebilir. Önceden asitlendirilmiş demir sülfat çözeltisi ile işleme tabi tutulan pamuk, kına özü ile boyandığında çimento grisi olarak renklendirilir. Kınaların bir tekstil boyası olarak kullanılması, sentetik boyar maddelerin ortaya çıkmasından sonra azalmıştır [41].

Lawson; atovakuon, lapakol ve dikloroalil lawson gibi klinik olarak faydalı birçok antikanser bileşiğinin sentezinde bir başlangıç malzemesidir [42].



(2.7)

Juglon bileşiği de naftakinon türevi olup, Lawsonun izomeridir. Cevizin yapraklarında, köklerinde bulunur [43,44]. Erime noktası 155 °C 'dir. Koyu kırmızımsı-kahverengi renkte olan juglon, çoğunlukla saçları ve kumaşları boyamak için kullanılır [45,46]. C.I Natural Brown 7 olarak bilinir. Deri, yün, ipek dâhil olmak üzere tekstil materyallerini renklendirmek için kullanılır. Aynı zamanda tırnakları ve cildi boyamak için de kozmetik uygulamaları bilinmektedir [46].

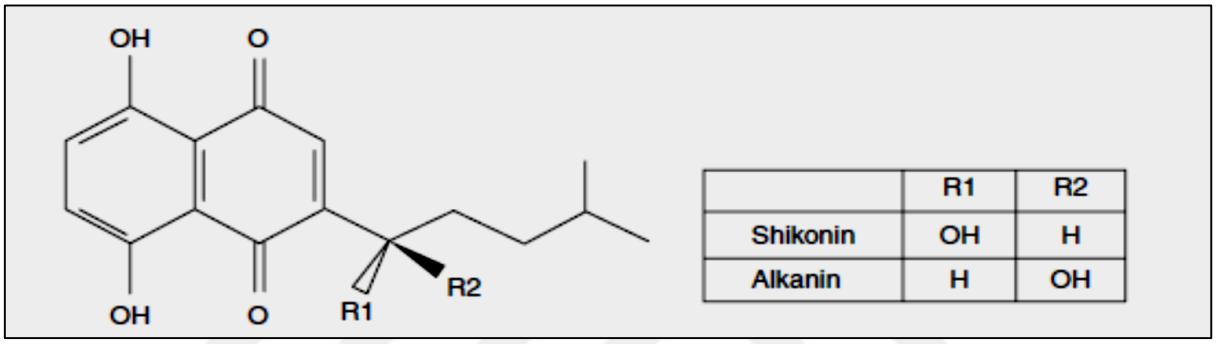


(2.8)

Lawson ve juglon'un antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antineoplastik (antitümor) aktivitelere sahip olduğu tespit edilmişitir. Ayrıca tümör büyümesini de inhibe ederler [47,48,38]. Bu durumun biyoaktivitelerinin yüksek protein bağlama yetenekleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Michael katılma reaksiyonları ile proteinlere, özellikle saç ve derideki keratine kovalent olarak bağlanabilirler. Kına, özellikle anti-enflamatuar etkilere sahiptir ve geleneksel olarak, soğutma maddesi olarak kullanılır ve yanık ve morluk gibi deri

enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılır. Lawson geleneksel olarak, uzun yıllardır lokal, topikal mantar enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılmıştır [49,50].
Shikonin ve alkanin naftakinon halkası içeren, kinonun renklendirici özelliğine sahip gruptandır. Shikonin Lithospermum erythrorhizon bitkisinin kurutulmuş kökünde doğal olarak naftakinon bulunur [51].

Bu pigmentin alkanin olarak bilinen (S)-enantiyomer formu, alkanna tinctoria bitkisinin kökünde bulunur [52,53].

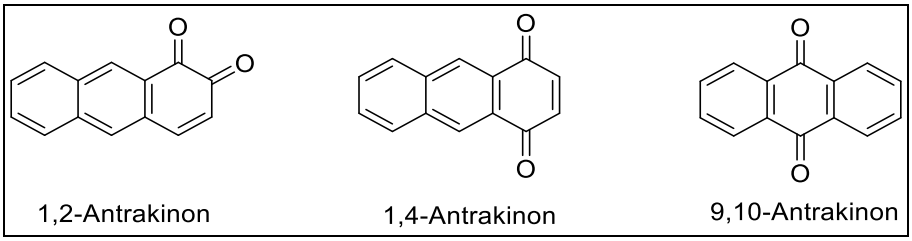


	R1	R2
Shikonin	OH	H
Alkanin	H	OH

(2.9)

Bu iki kırmızı pigment geleneksel olarak tekstil, gıda ve kozmetik endüstrilerinde doğal renklendiriciler olarak kullanılmıştır. Shikonin ve türevleri antimikrobiyel, anti-enflamatuar ve anti-tümör amaçlı ilaç olarak kullanılmıştır [49]. Ayrıca granülasyon dokusunun çoğalması yoluyla yaraları, yanıkları ve hemoroidleri iyileştirme yetenekleri de bilinmektedir [50]. Tabebuia avellanedae olarak da bilinen Handroanthus impetiginosus'tan izole edilen ve önemli antikanser özelliğe sahip olan lapakol bu ailede en çok görülen kinondur [55].

Antrasendion veya dioksoantrasen olarak da adlandırılan antrakinonlar, kinon bileşiklerinin önemli üyeleridir. Antrokinonlar; 9,10 dioksoantresen çekirdeğe sahip bileşiklerin bir sınıfıdır. Bu sebeple 9,10-dioksoantrasen olarak adlandılır [56]. Ayrıca antasiyon veya dioksoantrasen olarakda adlandırılır. Bitkiler, mantarlar ve likenler olmak üzere grubun yaklaşık 700 temsilcisi vardır [57]. Antrakinonlar, antrasenden türeyen, üç benzen halkasının bir araya gelerek oluşan kinon bileşiklerdir. Sekiz tip kinon bileşiği oluşturabilir ancak günümüzde üç tanesi bilinmektedir [17,18]. Merkez halkanın her iki uçunda karbonil grubu vardır.

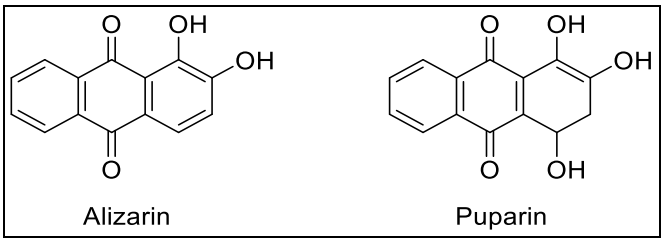


(2.10)

Genellikle sarı, turuncu renktedirler. Bu bileşikler bitkilere renk verir. Tekstil endüstrisinde birçok uygulamaya sahiptir. Doğal ve sentetik elyaflar için boya olarak kullanılır [48,57,58]. Antrakinon boyaları, renklerin parlaklığı, güneş ışığı ve yıkama ile renklerinin solmaması sebebiyle değerli boyar maddelerdir. Tohumlarda kuş kovucu ve ayrıca uydu balonlarında bir gaz jeneratörü olarak kullanılır. Antrokinonlar ayrıca mikroelektronik ürünler için yarı-iletken olarak da kullanılmaktadır. Antrakinonlar birçok bitki karışımının aktif bileşenleridir Antibakteriyel, antiparazit, böcek öldürücü ve antiviral özelliklere sahiptir ve antikanser ajanları olarak kullanılırlar. Müshil, idrar söktürücü, östrojenik ve immünomodülatör etki gösterirler [57,58].

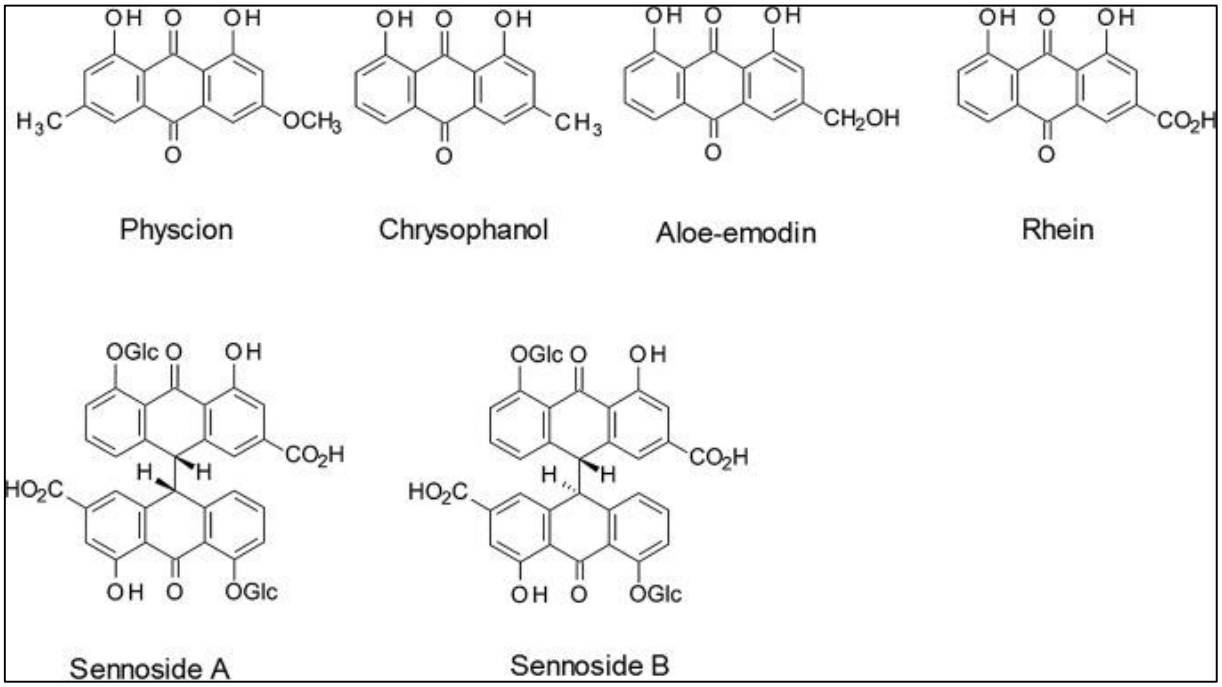
Alizarin antrakinon türevinin en önemli bileşiğidir. (1,2 dihidroksi antrakinon) Rubia tinctorum bitki köklerinde glikozit olarak bulunur. Sentetik olarak da elde edilir. Bir mordan boyarmaddesidir. Alizarin ismi Mordant Red 11,CI 58000 ve Turkey Red olarak da bilinir. Asya, Avrupa, Amerika'da kırmızı boya kaynağı olarak yetiştirilmekte ve kullanılmaktadır. Tarihte M. Ö 3.yüzyılda bile Mısır'da bu kök boya ile boyanmış pamuk örneklerine rastlanılmıştır [59, 60].

Puparin de alizarin gibi antrakinon içeren, Rubia tinctorum bitki köklerinde bulunan önemli bir kök boyadır.



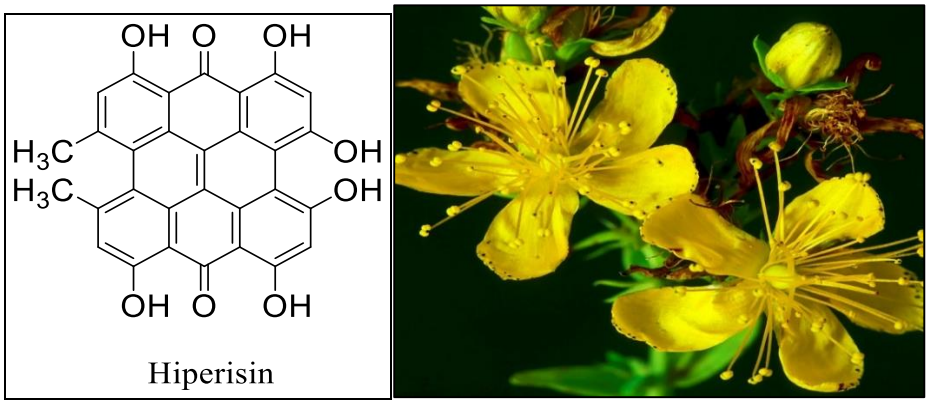
(2.11)

Physcion, chrysophanol, aloe-emodin, rhein, ve sennosidler laksativ içeren antrakinonlardır. Hidroksiantrakinon formunda bulunurlar. En doğal renklendiricilerdir. Genellikle 1-3 hidroksil grupları vardır. Bu kinon boyaları ve farklı metal tuzları Sennosidesler, senna cinsine ait bitkilerden hazırlanan reçetesiz bağırsak düzenliyici destek aktif bileşenleridir [56].



(2.12)

Hiperisin (Hypericum perforatum L) hiperforinle birlikte Hypericum'un ana aktif bileşenlerinden biri olan bir antrakinon türevi olan bir naftodiantrondur. Sarı kantron ve mayasıl olarak da bilinir. Hiperisin, bir antibiyotik, antiviral ve spesifik olmayan kinaz inhibitörü özelliğine sahiptir. Vitiligo'ya karşı kullanılmaktadır [61]. Eskiden yara iyileştirici özelikleri bilinen sarı kantaron, hafif-orta derecedeki depresyonda alternatif ilaç olarak dünyada yaygın şekilde tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır [62,63]. Bitkilerden izole edilen Hiperisin etken maddesi, günümüzde HIV virüsünün sebep olduğu AIDS hastalığın tedavisinde antiviral olarak kullanabileceği belirlenmişitir [64].



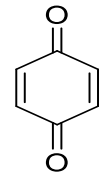
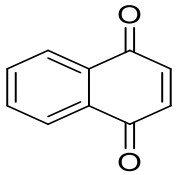
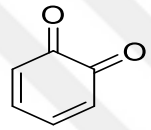
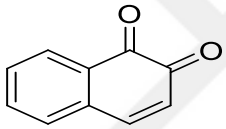
Hiperisin

(2.13)

2.1.1 Kinonların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Doğal kinonların tamamı renkli ve kristal yapıdadır. Naftakinonların erime noktası: 125-128 ^{0}C'dir ve su buharı ile uçabilirler [35]. Suda az çözünür, benzen, dietileter, buzlu asetik asit, kloroform içinde çözünürler [65]. Polar organik çözücülerde oldukça kolay çözünürler. 1,4-benzokinon ($C_6H_4O_2$) oksijenli organik çözücüler (alkol, eter, aseton) ve sıcak ligroin içinde çözünür. Pentan ve suda çözünmez. Sarı kristal yapısındadır [66]. Erime noktası 115 ^{0}C'dir [17]. 1,2-benzokinon ($C_6H_4O_2$), 1,4- benzokinondan daha az kararlıdır. Kırmızı renkli kristal yapıdadır. Eter, aseton, benzende çözünür. Pentanda çözünmez [66]. 1,4 benzokinonlar su buharı ile uçabilirken, 1,2 benzokinonlar su buharı ile uçamazlar [35]. Benzokinon ve düşük moleküllü türevlerinin yüksek buhar basıncı vardır, keskin ve rahatsız edici kokuları vardır [66]. Hidrokinonlar suda ve alkolde çözünebilen beyaz, kristal yapıdadır.

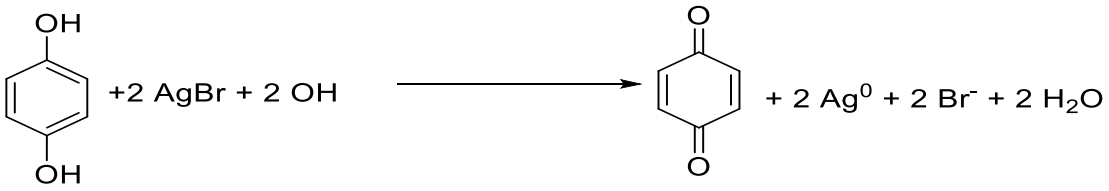
Tablo 2.1: Önemli kinon bileşiklerinin fiziksel özellikleri.

Kinon	IUPAC ismi	E.n (°C)	Renk
	1,4 - benzokinon	118 ^{0}C	Sarı
	1,4-naftakinon	129 ^{0}C	Sarı
	1,2-benzokinon	70 ^{0}C	Kırmızı
	1,2-naftakinon	146 ^{0}C	Sarımsı Kırmızı

Kinonlar doymamış diketonlardır, çifte bağlar ve keto grupları konjuge durumdadır bu sebeple kararlı bileşiklerdir. Kinonlar aromatik bileşik değildir, ancak kolaylıkla aromatik bileşiklerden elde edilebilirler [67].

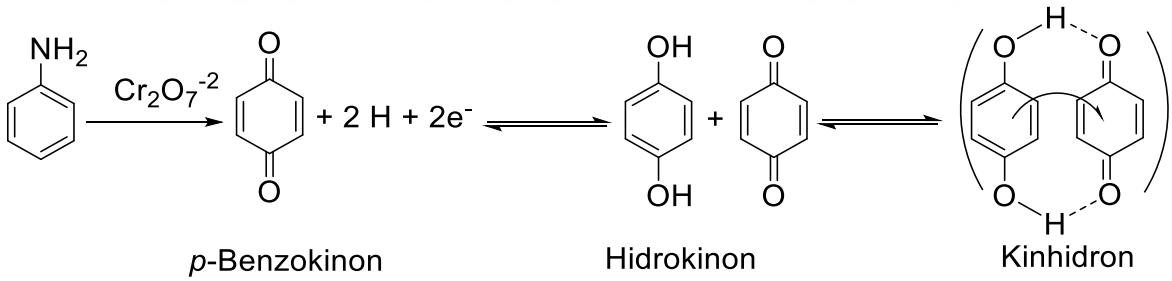
Kinonların en önemli karakteristik reaksiyonu; asidik ortamda, *p*-benzokinonun tersinir reaksiyonla hidrokinona (dihidroksi fenol) indirgenmeleridir. Bu indirgenme ürünü hidrokinon olarak adlandırılır. İndirgenme, elektrokimyasal olarak ve çeşitli indirgenme ajanları ile yapılabilir. (sulu asit içindeki metaller, katalitik hidrojenasyon) Bu reaksiyonlar hızlı ve tersinir oluşu sebebiyle bir elektrolitik hücrede tekrarlanabilir ve elektrot potansiyeli verir [19]. Elektrot potansiyeli Ph'a karşı hassastır. Su içindeki solüsyonun bir birim Ph değişimi elektron potansiyelini 0,059 V değiştirir. Cam elektrod Ph metre keşfedilmeden önce, bu denge ile geliştirilen yarı-hücre potansiyeli, yaygın olarak sulu çözeltilerin Ph değerlerini ölçmek için kullanılmıştır. Bu metod 9 üzeri ph değerleri için uygun değildir. Çünkü kinon alkali ile geri dönüşü olmayacak şekilde reaksiyona girer [19].

Hidrokinon-kinon yükseltgenme-indirgenme sisteminin özellikle önemli bir pratik kulllanımı fotoğrafçılıktır [19].



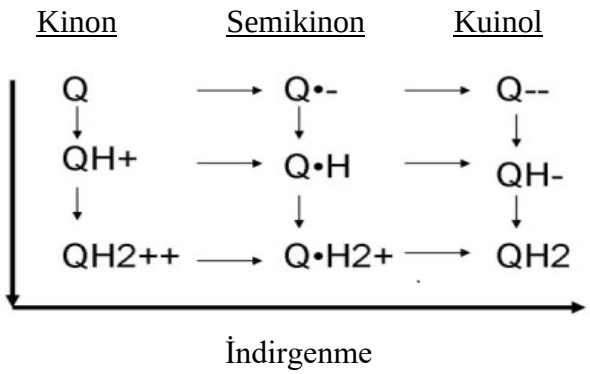
(2.14)

Kinon ve hidrokinon molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları ve benzen halkasının nükleofilik oluşu sebebiyle hidrokinon halkasından kinon halkasına elektron aktarımının olması ile moleküllerin assosyasyonuna sebep olur [8]. Bu reaksiyonlar tersinirdir. Kinhidron, suda kinon ve hidrokinondan az çözünür. Hidrokinon ve kinonun alkollü çözeltileri karıştırıldığında, kahverengi-kırmızı ve kinhidron olarak bilinen 1:1 yeşil-siyah kompleks kristaller gelişir. Kinonun hidrokinona indirgenmesi, hidrokinonun kinona yükseltgenmesi sebebiyle, kinhidron çözeltisinde bir redoks dengesi oluşur. Bu madde yük aktarım kompleksidir [19].



(2.15)

Bir kinonun indirgenmesi için iki elektron gerektirir. Bu elektronlar birlikte veya birer birer transfer edilir. Tek elektron transferinin ürünü, tek elektronlu ve negatif yüklü (radikal anyon) semikinon ($Q^{\bullet-}$) ismi ile adlandırılır [19]. İkinci elektron alımı ile kinon dianyonu (Q^{2-}) meydana gelir. Kinon bileşikleri ikişer adet proton ve elektron alabileceği için dokuz adet redoks durumu oluşur [68]. Bu özelliklerinden dolayı birçok biyolojik redoks prosesinde görev alırlar [69]. Kinon bileşiklerinin elektrokimyasal davranışları siklik voltametri, polaografi gibi elektrokimyasal metodlarla incelenir [70,71].



(2.16)

Kinon antikanser ajanı olan bileşiklerinde bir veya iki elektronunun indirgenmesi ile semikinon veya hidrokinon oluşur. Semikinon radikal anyonu ($Q^{\bullet -}$) aerobik şartlar altında, fazla elektronunu moleküler oksijene vererek superoksit radikal anyonunu meydana getirir. Sistem anaerobik olana kadar bu redoks çevirimi sürer [72,73].

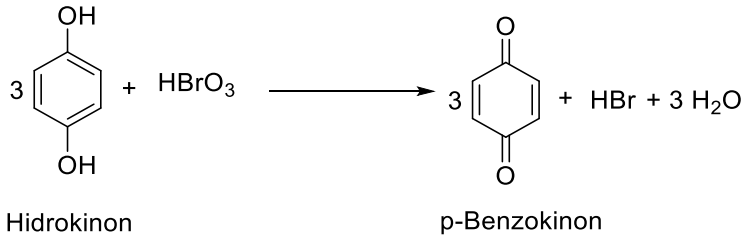
2.1.2 Kinonların Genel Sentez Yöntemleri

Kinonlar; yükseltgenme, halka katılması, elektrofilik reaksiyonlar ile sentezlenebilir.

2.1.2.1 Yükseltgenme Reaksiyonları ile Sentezi

Kinonlar türlerine karşılık gelen benzen türevinin yükseltgenme reaksiyonu ile elde edilebilirler.

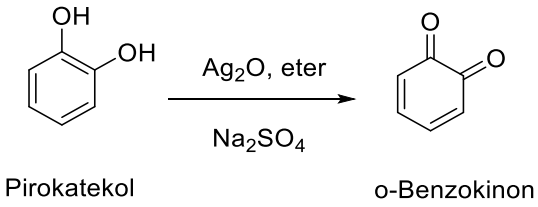
Hidrokinondan kinon elde etmek için; bromik asit, sodyum kromat, hidrojen peroksit gibi yükseltgen maddeler kullanılır.



(2.17)

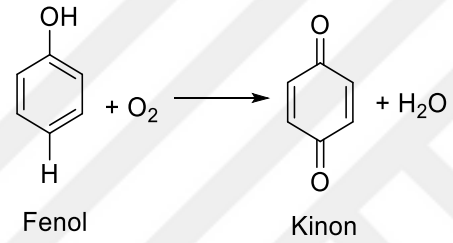
1,2-benzodiol ve 1,4-benzodiol kolay bir şekilde alkali çözeltide oksitlenir. Hepsi, özellikle elektrofilik reaktiflere karşı son derece reaktiftir ancak 1,3-benzodiol kinonlara yükseltgenmez [19].

Katekol (1,2-dihidroksibenzen) oksidasyonundan *o*- benzokinon elde edilir [74].



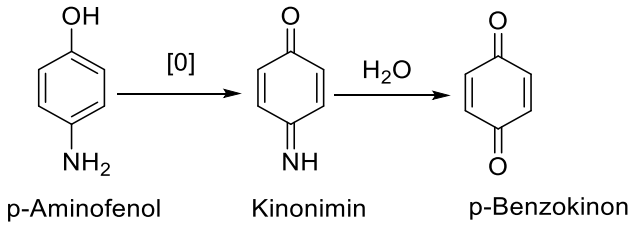
(2.18)

Fenolün hava ile oksidasyonu sonucu kinon oluşur.



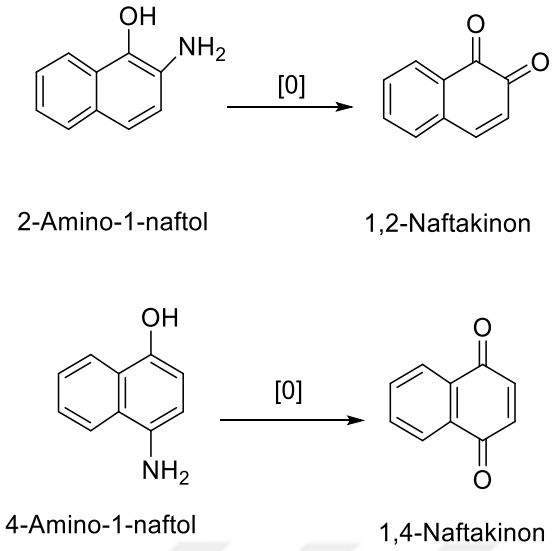
(2.19)

Aminofenollerin ve diaminlerin oksidasyonu sırasında öncelikle kinoniminler ve kinodiiminler meydana gelir ve sulu çözelti içinde hidrolize olarak p-benzokinon oluşur [8].



(2.20)

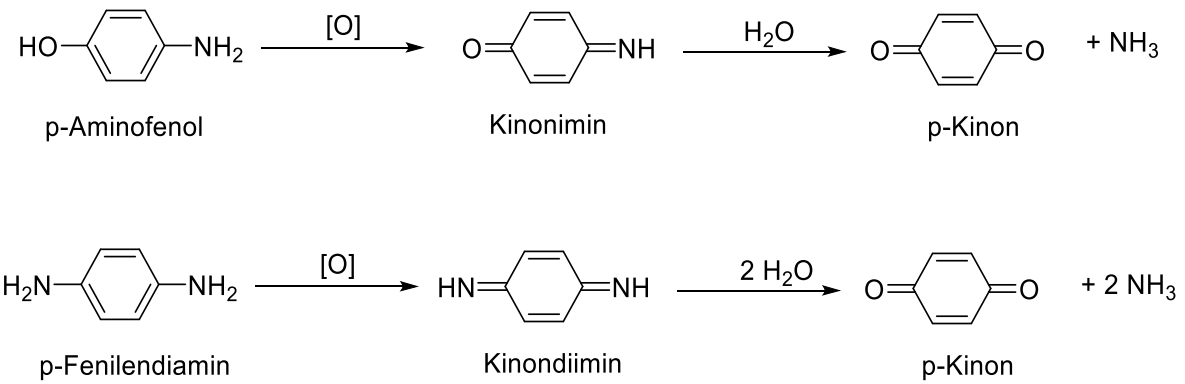
Naftelen türevlerinin –OH ve –NH_2 içeren bileşikleri kinoid yapı oluşturmaya uygundur. Bunların oksidasyonu ile naftakinonlar elde edilir [8,75].



(2.21)

Bu yükseltgenme yöntemi ile naftakinon eldesinde H_2O_2-asetik asit, CrO_3-asetik asit vb yükseltgen madde olarak kullanılmaktadır.

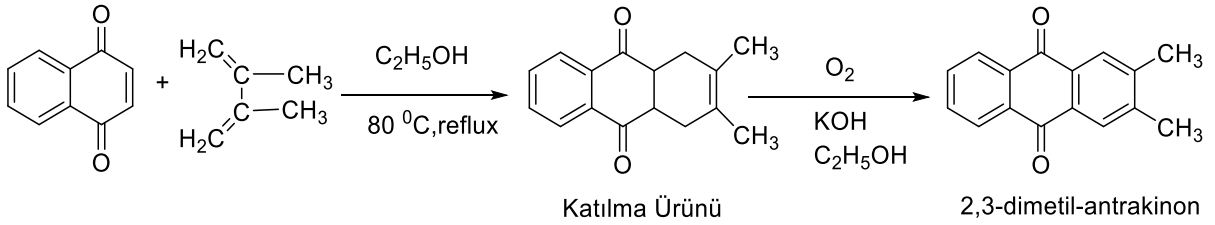
p-Aminofenol ve diamininin oksidasyonu sonucu kinoniminler ve kinondiiminler meydana gelir. Bu bileşiklerin sulu çözeltide hidrolizi ile kinonlar oluşur.



(2.22)

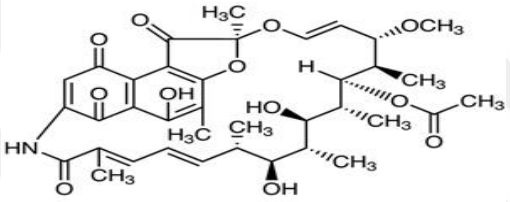
2.1.2.2 Diels Alder Reaksiyonları ile Sentezi

Kinonlar, Diels-Alder reaksiyonu ile halka katılması yapar. Kinonlar bu reaksiyonda dienofil olarak görev yapar ve 1,3-dienlerle yeni kinonlar meydana gelir.



(2.23)

Doğal olarak bulunan naftakinonların en önemli ailesinden bir tanesi ansamisin antibiyotiklerdir. Özellikle rifamisin ve türevleri insanlık için ilk tercih edilen antibiyotiklerdendir. Otuz yıl öncesine kadar aminobenzokinon reaksiyonlarından klasik kimyasal yöntemleri ile gerçekleştirirken yeni dien metodolojisi ile aminonbenzokinonların reaksiyonları günümüzde araştırılmaktadır [76,77].



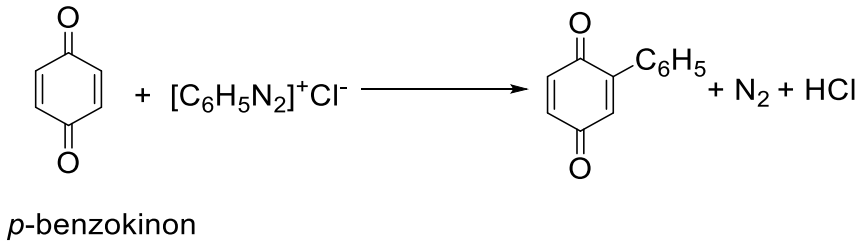
Ansamisin

(2.24)

2.1.3 Kinonların Reaksiyonları

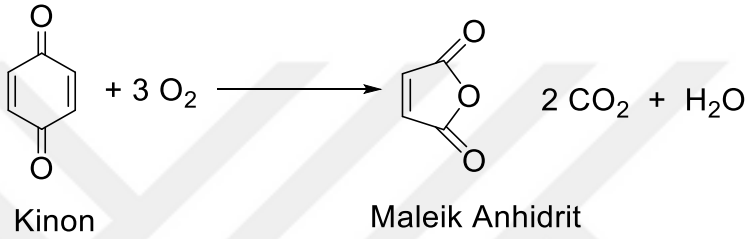
Kinonlar aromatik bileşikten daha çok konjuge siklik diketonlardır [19]. Özellikle α, β-doymamış ketonlara benzer katılmalar yapar. Aromatik hale geçmeye yatkınlık gösterirler [8,78]. Oksijen atomları kinoid yapılarından dolayı orto ve para konumunda olabilir fakat meta konumunda bulunamaz. Çünkü dört π elektronunu ve iki C=O bağı kullanılarak m-kinon oluşurulamaz ve m-kinonlar kararlı bileşikler değildir [8].

Kinonlar diazonyum tuzları varlığında arillendirilebilirler [8].



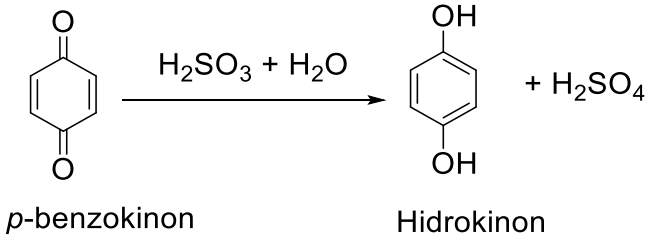
(2.25)

Kinonların oksidasyonu ile kinon halkası bozulur, maleik anhidrid oluşur [79].



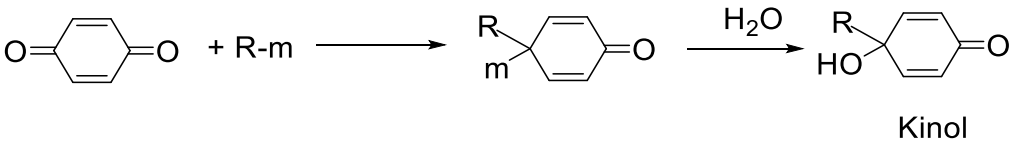
(2.26)

Kinonların indirgenme reaksiyonu ile hidrokinonlar meydana gelir.



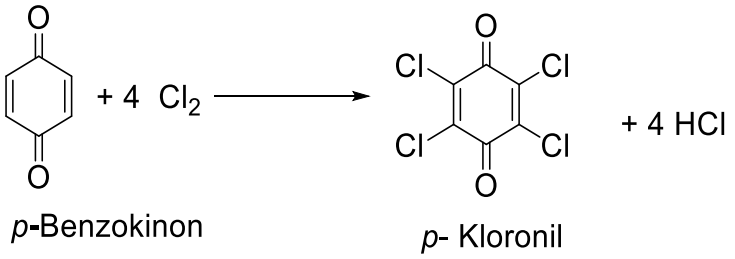
(2.27)

Kinonların metal-organik bileşikler ile reaksiyonu sonucu kinoller oluşur [80].



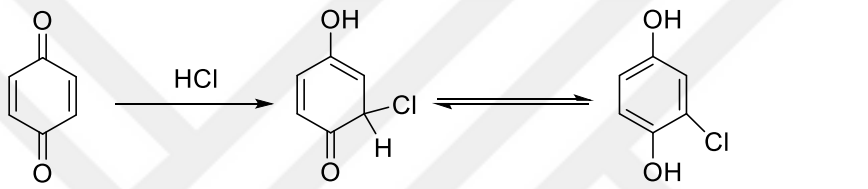
(2.28)

p-Benzokinon bileşiğinin klor ile yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu *p*-Kloranil bileşiği oluşur.



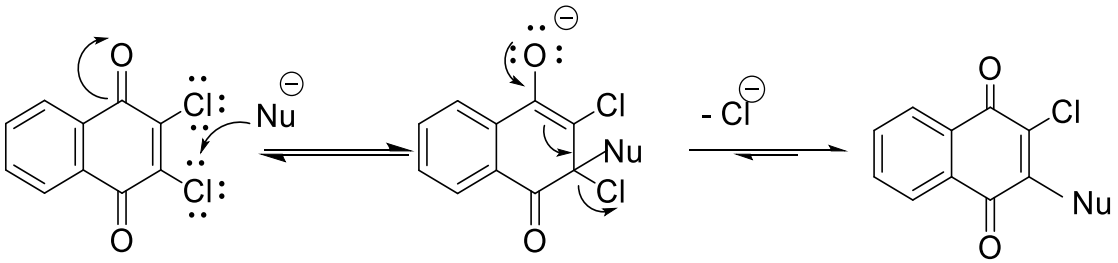
(2.29)

Kinonlar 1,4 katılması verir. Bu reaksiyon için amin, asit veya diğer reaktifler kullanılabilir. İlk oluşan bileşik aromatik bileşiğe dönüşebiliyorsa, sübstitiüe hidrokinon oluşur [8].



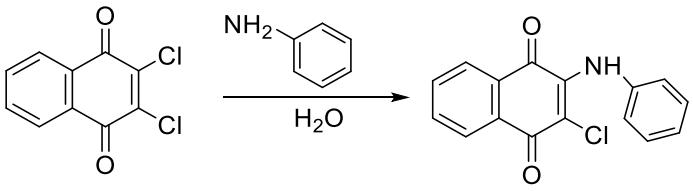
(2.30)

2,3-dikloro-1,4-naftakinon bileşiğinin nükleofilik sübsitüsyon reaksiyonu ile birçok yeni bileşik elde edilmiştir [81].



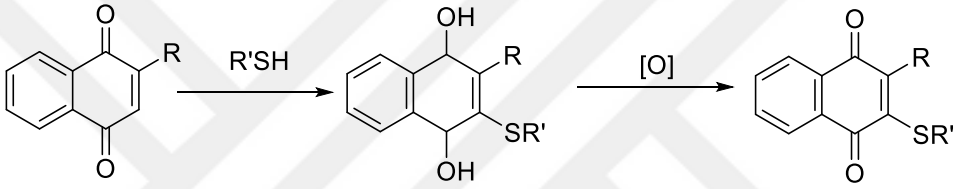
(2.31)

2,3-dikloro-1,4-naftakinon bileşiğinin anilin ile reaksiyonu nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonundur. Reaksiyon sulu ortamda oda sıcaklığında ve 50°C'de yapıldığında yüksek verim bulunmuştur [81].



(2.32)

Naftakinon ve benzokinon türevlerinin, amin ve tiyol bileşikleri ile yükseltgenme ve 1,4-katılma reaksiyonu ile ilgili birçok çalışma ve araştırma yapılmıştır. Reaksiyon sonucunda ilk adımda 1,4-katılma olur, ikinci adımda hava ile yükseltgenme gerçekleşerek alkiltiyo veya ariltiyokinonlar elde edilir.



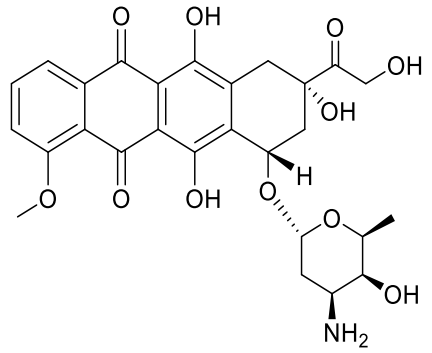
(2.33)

Elde edilen yeni ürünler biyolojik aktivitesi yüksek bileşiklerdir.

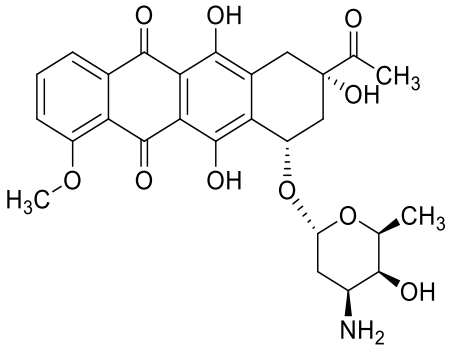
2.1.4 Kinonların Kullanım Alanları

Kinon ve türevleri önemli biyolojik aktivitilere sahiptir. Kinon ailesinin en önemli ve yaygın kullanılan kimyasalı 1,4 naftakinon bileşikleridir. 1,4 naftakinon bileşiğinin türevleri antialerjik, antibakteriyel, antifungal, anti-enflamatuar, antitrombotik, antiplatelet, viral, apaptoz, lipoksijanaz, radikal temizleyicileri, anti-paraziter aktiviteleri göstermiştir. Ayrıca antikanser akitivitesi de bulunmaktadır [1].

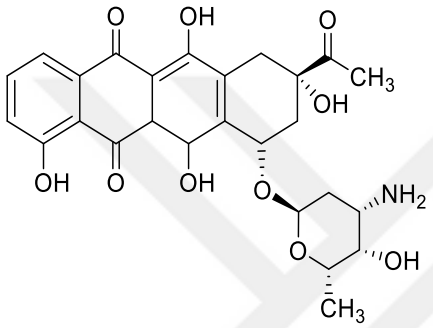
Klinik olarak onaylanan birçok ilacın yapısında kinon farmakoforu bulunmaktadır [81]. Kinon türevleri kalp, böbrek, beyin gibi hayati önemi olan organların tedavisinde kullanılmaktadır. Yüksek oranda aktif, kinon içeren antikanser ilaçlar, adriamisin, daunorubisin, karminomisin, rubidazon, nogalamisin, aklacinomisin A ve steffimisin (benzantrakinonlar); mitomisin C ve streptonigrin (N-heterosiklik kinonlar); ve lapakol (naftakinon), memeli mikrozomları ile etkileşime girer ve serbest radikal taşıyıcılar olarak işlev görür [82].



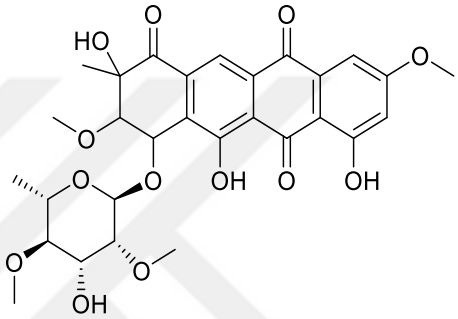
Adriamisin



Daunorubisin



Karminomisin



Steffimisin

(2.34)

Alizarin ve purpurin, antimikrobiyal ve antifungal aktiviteye sahiptir. Farklı patojenik bakterilere karşı direnç gösterir [83, 84].

1,4 benzokinon kullanımı; polimerizasyonu inhibe etmek için, aminoasitlerin tespit edilmesinde, yapıştırıcı karışımında katkı maddesi olarak, araştırma laboratuarlarında özellikle oksidatif sentezler, analitik metodlar, bakterisid madde olarak kullanılır. Hidrokinon fotoğrafçılıkta, deri, boya endüstrilerinde kullanılır ve özellikle 1,4-benzokinondan hazırlanır. Naftakinon K vitamini olarak, fungusit, antihemorajik ajan olarak kullanılır [66].

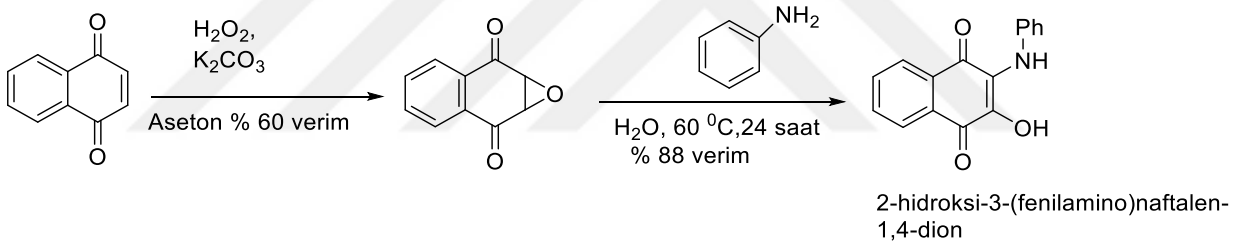
Kinonlar, hidrokinonlara göre enerji bakımından daha dengelidirler. Kinon-hidrokinonlar, indirgenme-yükseltmeleri sebebiyle redoks katalizörü olarak kullanılır [81].

Kinon kromoforuna sahip boyalar ve çok çeşitli renklendiriciler boya endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kinon boyalarının kimyası, 1971 yılında Venkataramant tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Gordon ve Gregory, 1983 yılında antrakinon boya kimyasındaki

gelişmeleri de incelemişlerdir. Kinon molekülleri elektron alıcıları olarak iyi bilinir ve görünür bölgede neredeyse hiç ışık yaymaz. Donörlerin ve/veya alıcıların kinon çekirdeğine sokulması, molekül içi yük aktarma karakteristiğiyle gözle görülür bir emilim sağlar. 1,4-Naftakinon ve 9,10-antrakinon, renklendiriciler için ana kromoforlardır. 9,10 antrakinon ile karşılaştırıldığında kararsızlıkları ve zor sentezleri nedeniyle ticari boyalar olarak kullanılmamışlardır. 1,4-naftakinonlar, özellikle koyu renkli kinon boyaları olarak ilgi çekicidir [85].

2.1.5 Kinonlarla İlgili Son Zamanlardaki Gelişmeler

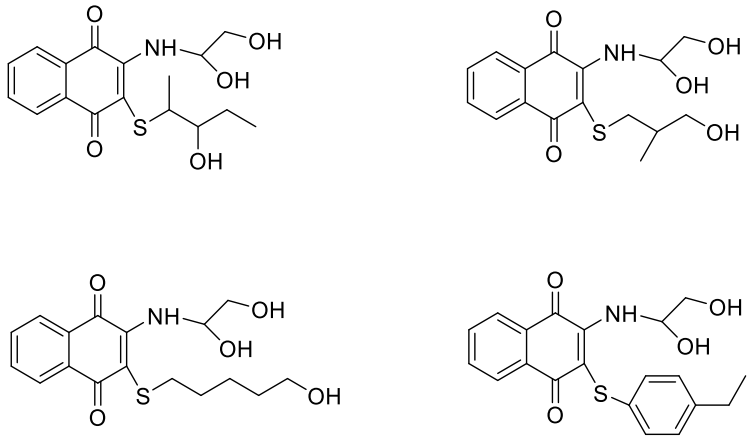
Günümüzde kinon türevlerinden özellikle 1,4–naftakinon'dan yola çıkarak Michael katılması, aldol tipi reaksiyon, siklokatılma, Friedel-Crafts reaksiyonları, Diels-Alder katılması, epoksidasyon ile birçok yeni molekül sentezlenmiştir. Bu bileşikler antitümor, antibakteriyel, antifungal, antimalaryal gibi önemli biyolojik aktivitelere sahiptir.



(2.35)

1,4-naftakinonun epoksidasyon reaksiyonu ve epoksidin anilin ile epoksi-açılma reaksiyonu sonucu sentezlenen 2-hidroksi-3-(fenilamino)naftalen-1,4-dion antimalariyal akitivite göstermiştir [86].

N- sübstitue kinonların, A549 akciğer kanseri hücrelerinde orta düzeyde etkili oluşu, aminokinonların tüberküloz üzerindeki etkileri ve tiyollerin kinonlarla olan reaksiyonlarındaki aktivitasyonundan dolayı, naftakinon, amino alkol and tiyol bileşikleri kullanılarak yeni moleküller sentezlenmiştir [87].



(2.36)

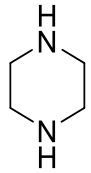
2,3-dikloro-1,4-naftakinon ile 3-piperadin metanol ve piperonil amin ile reaksiyonları gerçekleşmiş ve *N*-sübstütüe kinon türevleri elde edilmişitir. Elde edilen bileşikler tiyol nükleofillerle reaksiyonu ile yeni *N,S* sübstütüe bileşikler sentezlenmişitir [88].

1-(2-Aminoetil)piperazinil-9,10- diokso-antrakinon bileşiği 2016 yılında sentezlenmiş ve bu molekülün antibakteriyel aktivitesi, antimikotik aktivitesi, ışık mikroskobu incelemeleri, sitotoksitite ve hücre analizleri yapılmıştır [89].

Sentetik bir K vitamini olan K3 vitamini (2-metil-1,4-naftakinon) başlangıç maddesi olarak kullanılmak suretiyle; piperazin, piperidin, pirrolidin, morfolin ile reaksiyonundan yeni potansiyel biyoaktivite özelliklerine sahip K3 vitamini türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin aktiviteleri katalaz enzimine karşı test edilmiş ve katalaz enzimine karşı önemli aktivite göstermiştir [90].

2.2 PİPERAZİNLER

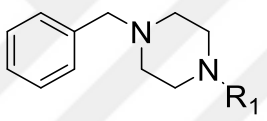
Piperazinler (1,4-hekzahidropirazin) zıt konumdaki iki azot atomuna ve dört karbon atomuna sahip altı üyeli heterosiklik halkadan oluşan organik bileşiklerdir [91-92]. 1,4-hekzahidropirazin, çeşitli piperazin türevlerinin iskeleteni oluşturur. Genellikle aromatik bir halkaya bağlanır [91].



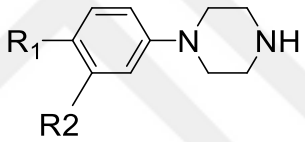
Piperazin

(2.37)

Piperazinler önemli farmokolojik özelliklere sahiptirler. [93]. Piperazin ve türevleri doğal olmayan, sentetik maddelerdir. Benzil piperazinler (BZP) ve fenil piperazinler olarak ikiye ayrılır [92]. Benzil-piperazinler (BZP) piperazinin küçük bir grubunu oluşturur. (BZP), bir piperazin ile köprü kuran metil grubu aromatik bir halkadan oluşur. Fenil- piperazinde ise, bir fenil grubu bağlıdır. BZP ve TFMPP 1-(3-triflurometilfenil)piperazin benzil ve fenil türevlerinin temsilcileridir [92].



Benzilpiperazin Türevleri



FenilpiperazinTürevleri

(2.38)

Piperazin; ilaç olarak tuz formunda ve kural olarak adipat şeklinde kullanılır [94,95].

Piperazin ilk defa 1950'lerde antelmintik olarak kullanılmıştır. Günümüzde halen kıl kurdu enfeksiyonunda reçetesiz kullanılan aktif bileşendir. Zayıf γ-aminobütirik asit (GABA) gibi davranır [96].

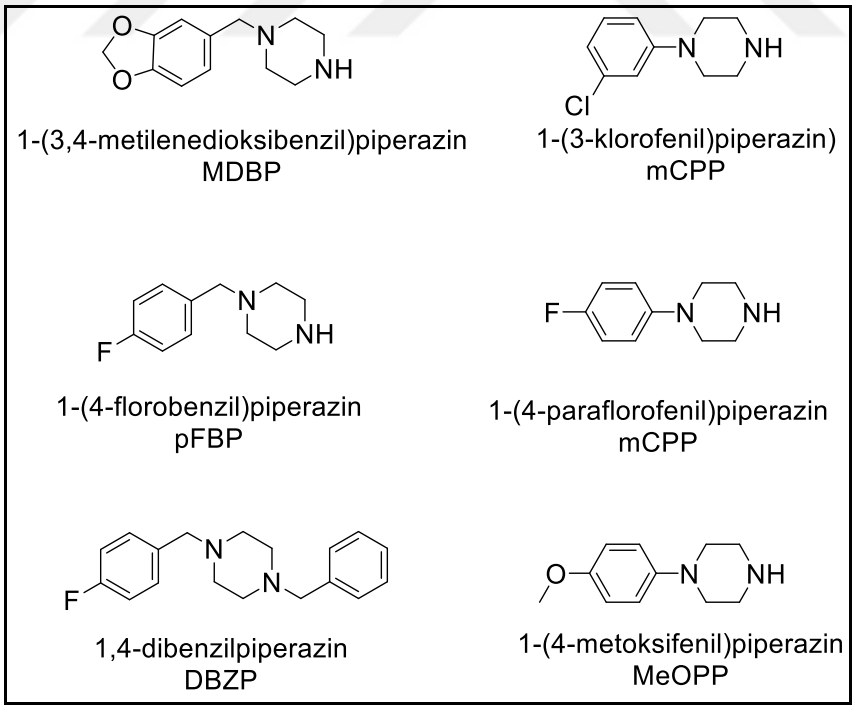
2.2.1 Piperazinlerin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Piperazinin kimyasal formül $C_4H_{10}N_2$'dir. Tuzlu tadı olan küçük alkali nem ile eriyebilen, güçlü higroskopik kristaller şeklinde bulunur [93,97]. Tipik amin kokusu vardır. Erime noktası 109.6 °C, kaynama noktası 148 °C'dir [97].

Piperazin suda, metanolde ve etanolde kolaylıkla çözünürken dietil eter, benzen ve heptanda az çözünür. Sekonder aminin kimyasal özelliklerine sahiptir [97]. Piperazin halkasının 2 adet karşılıklı N atomu içeriyor oluşu geniş bir polar alan sağlar [98]. Farmokinetik özelliklerini iyileştirir ve ilaçların sudaki çözünürlüğünü artırır. Piperidin ve piridinden sonra küçük moleküllü ilaçlarda N-heterosiklik yapı olarak en yaygın olarak kullanılan gruptur [98].

Piperazin bileşiklerinin sübstitüe olduğu gruplara bağlı olarak farklı konformasyonlarda bulunduğu bazı literatür çalışmalarında mevcuttur. Örneğin, kısmi amid çift bağının bulunması sebebiyle piperazin halkasının, Chair (sandalye) konformasyonunun sınırlı değişimlere izin verdiği literatürden bilinmektedir [99].

1-Benzilpiperazin (BZP) (N-benzilpiperazin) soluk, sarı vizkoz bir sıvıdır. 1,3-tri-florometilfenilpiperazin (TMPP) florlanmış fenil-piperazin türevidir. 2-klorofenil (oCCP),Triflorometilfenilpiperazin (TFMMP), 2-fenilmetilpiperazin (oMPP), oMeOPP) (2-Metoksifenilpiperazin) bu gruptandır [100].



(2.39)

2.2.2 Piperazinlerin Genel Sentez Yöntemleri

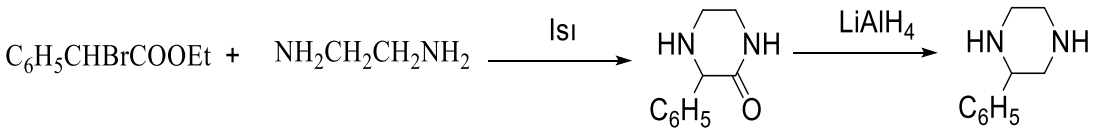
Piperazin, etanolaminden, amonyak içinde 150-200 °C sıcaklıkta ve 100-250 atm basınç altında reaksiyona girdiğinde reaksiyon karışımından destile edilebilir. Karışım reaksiyona girmemiş etanolamin, etilendiamin, dietilentriamin, aminoetiletanolamin ve poliamin içerir [97].

Piperazin ve türevleri siklizasyon reaksiyonları prosedürüne uygun olarak sentezlenir. Piperazin halkası, dietilen triaminin yüksek ısıda Raney nikeli ile reaksiyonu ile sentezlenebilir [101, 102].



(2.40)

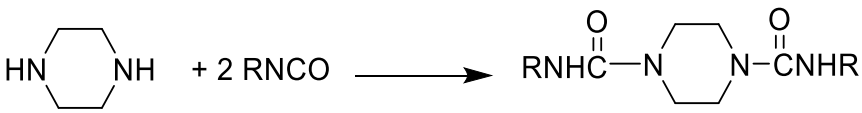
2-fenil-piperazinin sentezi; Aspinall tarafından geliştirmiştir. Öncelikle, bromo-fenil-asetikasit etil ester ve etilendiamin reaksiyonu ile 3-fenil-piperazin-2-on elde edilmiş bu bileşiğin lityum alimunyum hidrür ile indirgenmesi ile 2-fenil-piperazin elde edilmiştir [102].



(2.41)

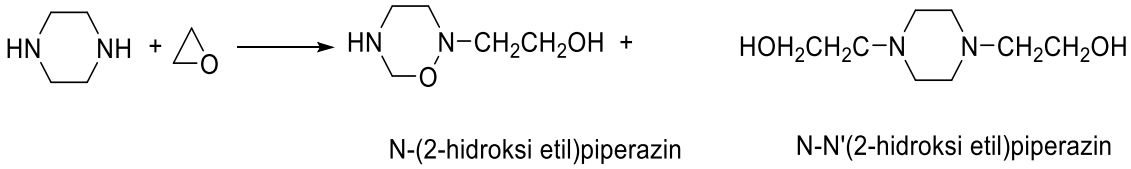
2.2.3 Piperazinlerin Reaksiyonları

Sübstitüe üre, izosiyanatın piperazinle reaksiyonu ile meydana gelir [103].



(2.42)

Piperazinin, etilenoksit ve propilenoksit ile reaksiyonundan amin alkoller meydana gelir [104].

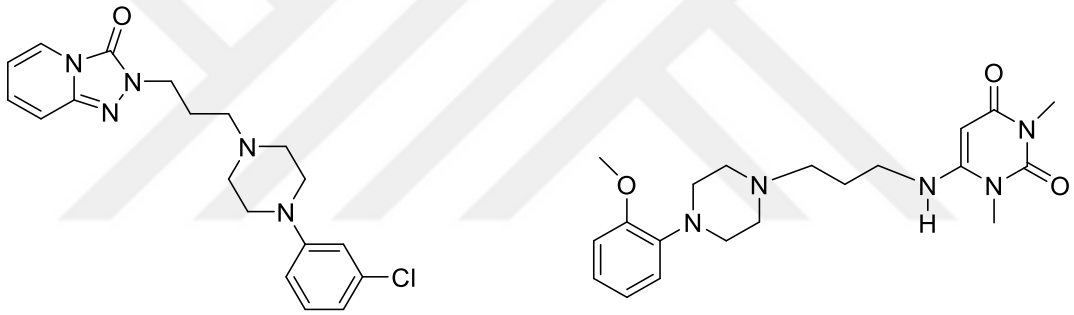


N-(2-hidroksi etil)piperazin N-N'(2-hidroksi etil)piperazin

(2.43)

2.2.4 Piperazinlerin Kullanım Alanları

1-Benzilpiperazin (BZP), serotonin ve dopomin salınımını artırmaktadır [105]. BZP kendisi başlangıçta potansiyel bir antidepresan ilaç olarak geliştirilmiştir, ancak amfetamin ile benzer özelliklere sahip olduğu ve bu nedenle kötüye kullanıma açık olduğu bulunmuştur. 1970'lerin sonlarında geliştirilen mCPP (meta-klorofenilpiperazin) çeşitli antidepresanlar (trazodon ve nefazodon gibi) için kullanılmaktadır [106].



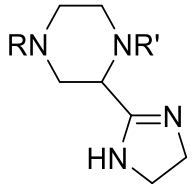
Trazodon Urapidil

(2.44)

Bazı piperazin türevleri kötüye kullanımı dolayısıyla Avusturalya, Amerika gibi ülkelerde yasaklanmıştır [107].

Günümüzde birçok piperazin türevi insan ve hayvanların hastalıklarında tedavi için kullanılmaktadır [103]. Piperazin ve pirazin antitüberküloz, antelmintik, antianjinaller, antikanser, analjezik, antideprasan, antipsikotik, antidiyabetik, antihistaminikler, hipolipedemik gibi etkiye sahip olması sebebiyle birçok ilaçta mevcuttur [103]. Bu nedenle yeni piperazin türevlerinin sentezi giderek artmaktadır.

Bihan ve arkadaşları tarafından 1999 yılında piperazinin her iki N- atomunun çeşitli alkil grupları, dallanmış veya dallanmamış ve benzil gupları ile sübstitüe olmuş piperazin türevlerinin antidiyabetik özellik gösterdiği tanımlanmıştır [108].



(2.45)

Tablo 2.2: Piperazin içeren bazı farmokolojik ilaçlar.

İlaç Adı	**Farmokolojik Sınıfı**	**Piperazin Benzeri Metobiliti**
Piberalin	Antideprasan	BZP
Enziprazol	Antideprasan	*m*CPP
Trazodon	Antideprasan	*m*CPP
Ensiprazion	Anksiyolitik	*o*MeOPP
Millipertin	Anktipsikotik	*o*MeOPP
Urapidil	Antihipersantif	*o*MeOPP
Antrafenin	Analjezik	TFMPP

Piperazin ayrıca boyalar, korozyon önleyicileri, kauçuk vulkanizasyonu hızlandırıcısı, böcek öldürücü ve yüzey aktif maddeler için de bir ara üründür [97].

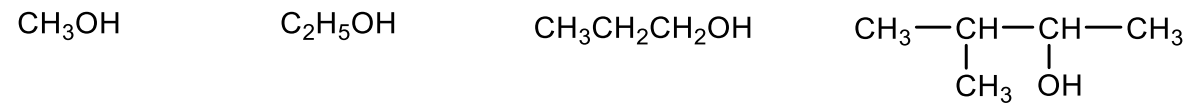
2.3 ALKOLLER

Alkan moleküllerinin farklı karbon atomlarındaki H atomu yerine (-OH) grubunun geçmesiyle oluşan bileşiklere alkol denir [8]. Alkollerin genel formülleri R-OH olarak gösterilir. Alkoller, (–OH) grubu içerdikleri için polar bileşiklerdir [111].

IUPAC sistemine göre alkoller, alkonol olarak adlandırılır. Alkolün (OH grubunun) bağlı olduğu en uzun karbon zincirine sahip alkanın adının sonuna ‘’ol’’ eki getirilerek yapılır. -OH grubunun bulunduğu yer, hidroksil grubu en küçük sayıyı alacak biçimde (OH grubuna en

yakın) belirlenir. Yaygın isimlendirmede, alkil kelimesinden sonra alkol kelimesi gelir ve ayrı yazılır [110].

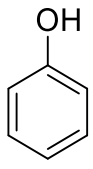
Eğer karbon zinciri ikili veya üçlü bağ içerdiği durumlarda, önce bağın olduğu C atomu numarası, ardından zincirin alken veya alkin adı, daha sonra alkolün bağlandığı C numarası ve en son ol eki getirilir.



Metil Alkol (Metanol) — Etil Alkol (Etanol) — 1-Proponol (Propil alkol) — 3-metil-2-bütanol

(2.46)

Alkolün yapısında bulunan hidroksil grubu sayısına göre monoalkol, dialkol (glikol), trialkol olarak adlandırılırlar. Birden fazla (-OH) grubu bulunuyorsa polialkolde denir [110]. Alkolun yapısında bulunan (-OH) grubunun, alkan molekülünde bulunan primer, sekonder, tersiyer H atomu geçmesiyle monoalkoller sırasıyla primer (1^0), sekonder (2^0), tersiyer (3^0) alkol olarak sınıflandırılır [8]. Metil alkol; primer alkol olarak kabul edilir. Ayrıca (-OH) grubu bir benzen halkasına bağlı olduğu durumlarda fenolden türetilmiş bileşikler olarak adlandırılır. Bunlar aromatik alkoldür. Fenol sınıfı altında incelenir.

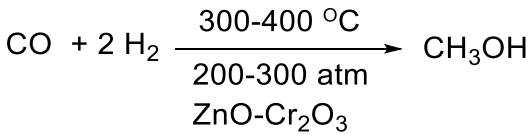


Fenol

(2.47)

Metanol, 1840 yılında Fransız kimyagerler; Jean-Baptiste Dumas ve Eugene Peligo Peligot'un odunu kuru kuru damıtması ile elde edilmiştir. Odundan elde edildiği için metanole, odun alkolü denilmekteydi. 1892 yılında metanol olarak adlandırılmıştır. Metanol çok zehirli bir alkoldür. Az miktarda yutulması durumunda körlüğe sebep olmakta, daha fazla miktarı ise ölüme neden olmaktadır. Metanol çoğu zaman, karbon monoksitin hidrojenleme reaksiyonu

sonucu elde edilmektedir. Reaksiyon 300-400°C sıcaklıkta, yüksek basınç altında gerçekleşmektedir [111].



(2.48)

2.3.1 Alkollerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

On karbon sayısı içeren düz zincirli alkoller, oda sıcaklığında renksiz sıvılardır ve karakteristik kokuları vardır. Daha yüksek karbon sayısına sahip alkoller mumsu-parafin yapıda katıdır [112]. Küçük moleküllü alkoller suda her oranda çözünebilen hidrofil bileşiklerdir. Bunun nedeni, alkol moleküllerinin su molekülleri ile hidrojen köprüleri ile bağlanmaları ile açıklanır. Alkoldeki karbon sayısı artıkça sudaki çözünürlük azalır. Onbir karbon sayısından daha büyük olan alkoller suda çözünmezler ve özellikleri alkanlara benzer [67]. Bunun nedeni alkol molekünde bulunan alkil grubunun hidrofob ve hidroksil grubunun hidrofil olması ile alkolün molekül kütlesi büyüdükçe hidrofob grubun artması ile sudaki çözünürlüğün azalması ile açıklanır. Polialkollerde birden fazla OH grubu olduğu için sudaki çözünürlük artar.

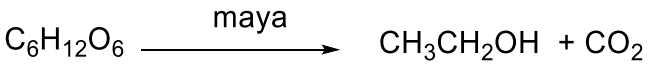
Düşük molekül kütleli alkollerin kaynama noktası, karşılık gelen hidrokarbonlardan önemli ölçüde daha yüksektir [112]. Bunun sebebi hidrojen bağı sebebiyle molekülün buharlaşması, hidrojen bağlarının kırılması için ek enerji gerekir [113].

Primer alkollerin karbon sayısı artıkça kaynama noktası artar. Örneğin en küçük üye olan CH_3OH ‘ın kaynama noktası 65 °C iken C_2H_5OH’ın etanolün kaynama noktası 78.5 °C’dir. Bunun sebebi molekül kütlesi arttıkça primer alkollerde aralarındaki Van der Walls kuvveti artar ve kaynama noktası yükselir. Primer alkollerin kaynama noktası dallanmış olan alkollerin kaynama noktasından yüksektir. Çünkü dallanmış olan moleküllerde değme yüzeyleri azalır ve Van der Walls kuvveti azalır. Polialkollerde birden fazla OH molekülü olduğu için birden fazla hidrojen bağı oluşur bu yüzden polialkollerin kaynama noktası daha yüksektir [109, 67]. Alkollerin oksijeninde bulununan elektron çifti alkolü nükleofil veya lewis bazı yapar. Alkollerin erime noktaları dallanmış olan alkollerden daha düşüktür [67].

Alkollerin asitlik kuvveti sıralaması, CH_3OH >Primer Alkol> Sekonder Alkol> Tersiyer Alkol şeklindedir.

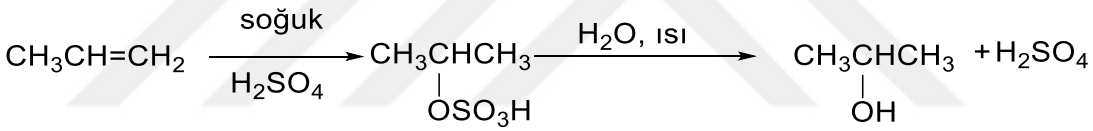
2.3.2 Alkollerin Genel Sentez Yöntemleri

En çok kullanılan alkol olan etil alkol şekerin fermantasyonu ile meydana gelir [75].



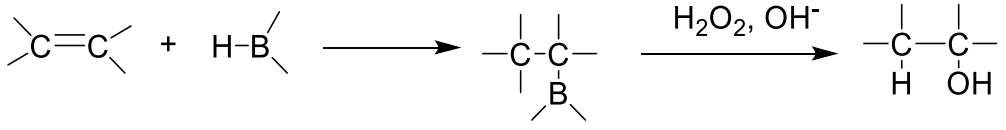
(2.49)

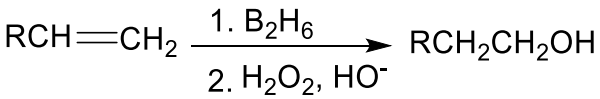
Alkenlerin sülfirik asit katalizörlü varlığında oda koşullarında reaksiyonu sonucu alkoller elde edilir. Bu reaksiyon Markovinkov kuralına uygun olarak oluşur [75]. Yüksek sıcaklıkta ve derişik asitlerle reakisyon gerçekleştirilecek olursa su kaybı olur ve reaksiyon alken tarafına döner.



(2.50)

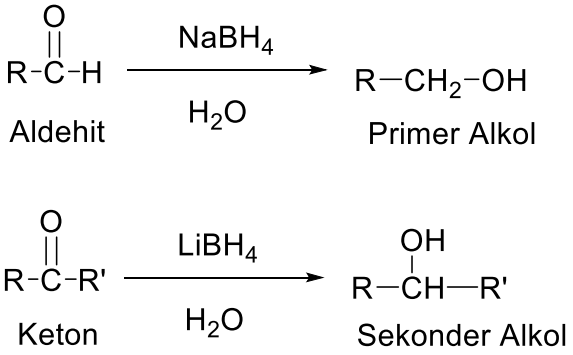
Alkenlere su katılımı, hidrojen peroksit varlığında diboran (B_2H_6) ile yapıldığında reaksiyon Antimarkovnikov şekilinde gerçekleşir.(Alkenin hidroborasyonu)





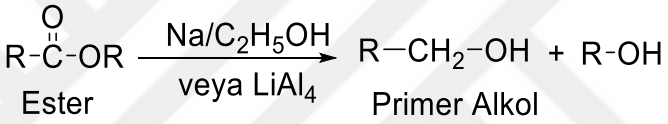
(2.51)

Aldehitlerin ve ketonların $NaBH_4$ veya $LiAlH_4$ katalizörlerin varlığında indirgenmesi ile alkoller meydana gelir [110].



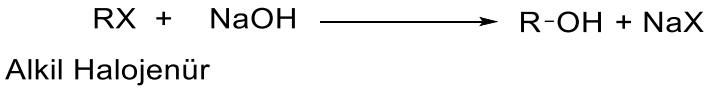
(2.52)

Esterlerin indirgenmesi $NaBH_4$ veya $LiAlH_4$ indirgenleri kullanılarak katalitik halojelenme reaksiyonu ile primer alkoller elde edilir [67].



(2.53)

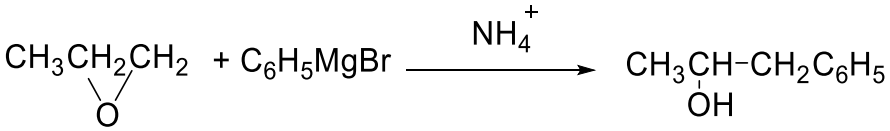
Alkil halojenürlerin NaOH ile hidrolizinden primer alkoller meydana gelir [111-114].



(2.54)

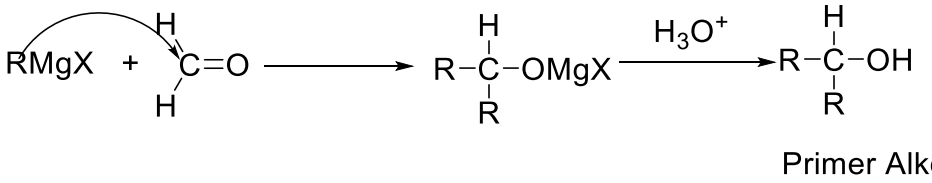
Reaksiyon hızı halojenin bağlı olduğu karbonun yapısına göre; tersiyer >sekonder >primer hidrojen halojenürlerin etkinlik sırası ise iyot> brom > klor > flor olarak sıralanır.

Etilenoksitin ve aromatiklerin Friedel Craft reaksiyonları ile iyi verim ile aril etanol elde edilir. Üç veya dört üyeli halkalarla sınırlıdır. Oksasiklopropanlar genellikle zincir uzunluğunu tek adımda iki karbon artırmanın bir yoludur [113].



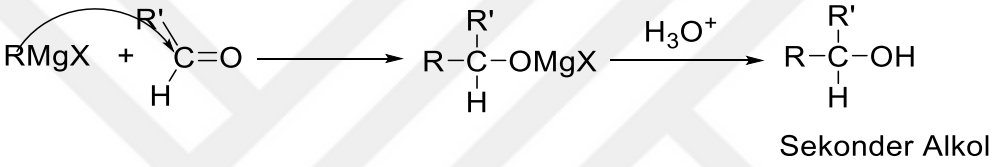
(2.55)

Grignard reaktifleri ile formaldehit reaksiyona girdiğinde primer alkoller (1^0) elde edilir [111].



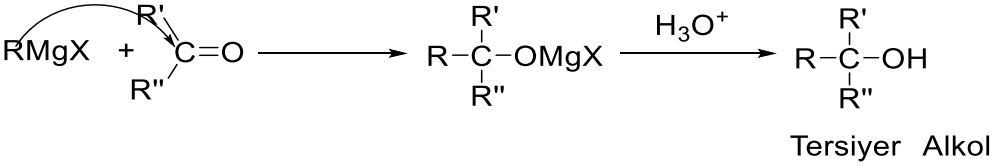
(2.56)

Grignard reaktiflerinin formaldehid dışındaki diğer tüm aldehitlerle reaksiyonu sonucu sekonder (2^0) alkoller elde edilir.



(2.57)

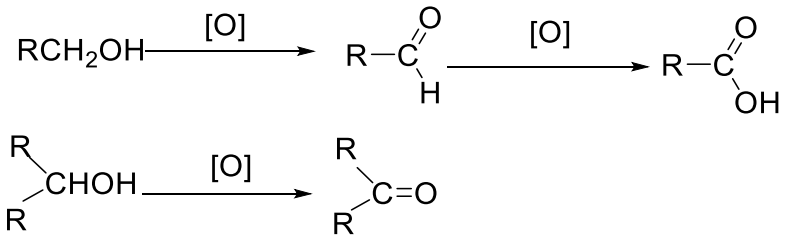
Grignard reaktiflerinin ketonlarla reaksiyonu ile tersiyer alkoller (3^0) elde edilir.



(2.58)

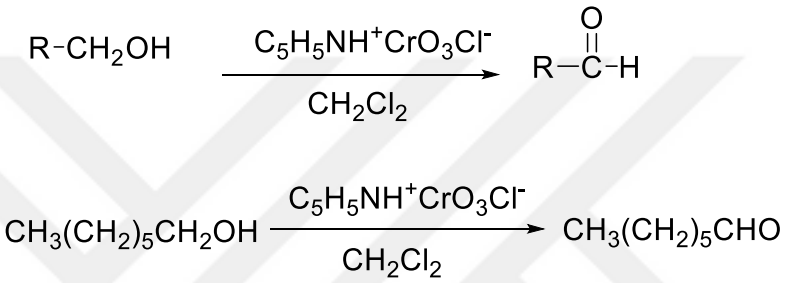
2.3.3 Alkollerin Reaksiyonları

Primer alkollerin oksidasyonu ile öncelikle aldehidler ve daha sonra karboksili asit meydana gelir. Sekonder alkolün oksidasyonu ile ketonlar oluşur [19].



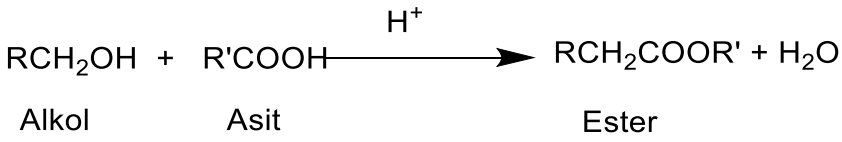
(2.59)

Primer alkollerin (1^0) piridinyum klorokromat (PCC) ile yükseltgenmesinden aldehitler elde edilir.



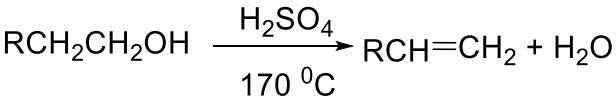
(2.60)

Alkoller organik asitlerle reaksiyona girerek esterleri meydana getirirler. Reaksiyonda H_2SO_4, H_3PO_4, HCl ve p-toluensulfonik gibi katalizörler kullanılır. Asit destekli reaksiyon sıcakta gerçekleşir. Reaksiyonda alkolün hidrojeni ile organik asitin hidroksili birleşerek su meydana gelir. Bu reaksiyona esterleşme reaksiyonu (Fischer esterifikasyonu) denir [110,115, 116].



(2.61)

Alkoller asidik ortamda ısıtıldıklarında, dehidrasyon ile su ayrılarak alkenler meydana gelir.



(2.62)

2.3.4 Alkollerin Kullanım Alanları

Hidroksil grubu, doğal olarak oluşan organik moleküllerin en önemli fonksiyonel gruplarından biridir. Bütün karbonhidratlar ve onların türevleri, nükleik asitler dahil hidroksil gruplarına sahiptir. Bazı amino asitler, çoğu streroidler, birçok terpenler ve bitki pigmentleri hidroksil grubunu içerir [113].

Etanol en çok kullanılan alkoldür. Bütün alkollü içeceklerin içinde bulunur [75]. Basit alkoller (metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol) petrolden türetilmiş hidrokarbonlardan yapılır. Bu alkoller çözücü olarak, daha kompleks maddelerin sentezi için ara ürün olarak, kullanılır [113]. Ayrıca antifiriz maddesi olarak kullanılır, yarış arabaları ve roketlerde yakıt olarak da kullanılır [67].

İlaç, boya üretiminde, kozmetik ürünlerin üretiminde, dezenfektan maddesi olarak kullanırlar. (% 70'lik etilalkol, isopropil alkol vb). Mürekkkep, toner, renklendirici üretiminde, parfüm, tatlandırıcı (sorbitol, ksilitol) olarak kullanılır.

2.4 TİYOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

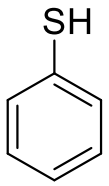
Kükürtlü hidrojenin alkil türevleri olan tiyoller R-SH genel formülü ile gösterilir [67]. Tiyoller merkaptan ismi ile de bilinmektedir. Tiyoller hidrojensülfürdeki hidrojenin bir alkil grubu ile yer değiştirmesi ile elde edilir [117].

Alifatik tiyollerin IUPAC sistemine göre adlandırılmasında; karşılık gelen alkanın (hidrokarbonun) sonuna ‘’tiyol’’ eki getirilerek yapılılır (örneğin etantiyol) [117]. Bu yüzden alkantiyol olarak adlandırılırlar [67]. Adlandırma sistemine göre, en uzun karbon zincirine dikkate alınarak adlandırılır. Bileşiğin yapısında birden fazla tiyol bulunuyorsa ditiyol, tritiyol vb şeklinde adlandırılır. Daha yüksek önceliklere sahip sübstitüentler mevcut ise tiyol yerine "merkapto" öneki kullanılır (Örneğin merkaptoasetik asit) [118].

CH_3SH	CH_3CH_2SH	$CH_3CH_2CH_2SH$
Metantiyol (Metil Merkaptan)	Etantiyol (Etil Merkaptan)	1-Propantiyol (Propil Merkaptan)

(2.63)

Aromatik tiyoller; Ar-SH, genel formülü ile gösterilir. Alifatik tiyollerde bulunan alkil grubu (R) yerine aromatik halka bulunan bileşikler IUPAC sitemine göre fenolün önüne tiyo öneki alarak tiyofenol olarak adlandırılır. (Tiyosalisilik asit, tiyokreosol) IUPAC terminolojine göre, aromatik tiyoller merkapto arenler (merkapto anilin) veya arentiyoller (2-naftalentiyol) olarak adlandırılır [118].

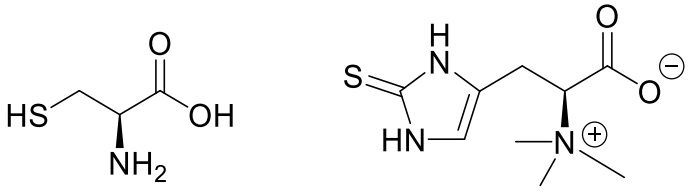


Tiyofenol

(2.64)

1834 yılında W.C Zeise tarafından baryumhidrojensülfat ve kalsiyumetilsülfatdan etantiyol ilk tiyol olarak elde edilmiştir [119].

Tiyoller ve disülfidler çevrede doğal ürünlerde ve sentetik ürünlerde yaygın olarak bulunan bileşiklerdir. Doğal olarak en çok proteinden kolayca hidroliz edilen olan sistein, tiyol taşıyan bir aminoasittir. Sistein ve bunun disülfidi olan sistin şeklinde tüm canlı organizmalarda bulunmaktadır [120,121]. Bu maddelerin proteindeki ve polipeptitdeki sistein kalıntıları enzimatik ve farmakolojik özellikleri için gereklidir. Ayrıca düşük molekül ağırlıklı koenzim A, glutatyon, lipoik asit, ergotiyonin hücresel biyokimyada önemli rol oynar [122].



Sistein Ergotiyonin

(2.65)

Tiyoller ve disülfitler duyu organlarını etkileme (organoleptik) özelliklerinden dolayı doğal oluşumları ile beraber sentetik olarak da gıda aroması olarak kullanılır. Elliden fazla alifatik, aromatik, heterosiklik tiyoller ve disülfit ürünlerin organoleptik özelliklerini iyileştirmek için gıda kullanımı için onaylanmıştır [120]. Tiyoller geniş bir doğal ürün yelpazesinde bulunur.

Düşük molekül kütleli tiyoller, çeşitli yiyeceklerin aromalarından sorumludur. Peynir, süt, kahve, lahana, ekmek bu yiyeceklere örnek verilebilir. Tiyoller bitkilerde de bulunur [123]. Taze kesilmiş soğanda propantiyol ve sarımsakda 2-propen-1-tiyol bulunur ve kokularının sebebi de tiyoldur. Ayrıca hayvanlarda da tiyol bileşiklerine rastlanmıştır. Kokarcanın kokusu salgısında bulunan butantiyolden gelir [67]. Doğalgaz (metan) kokusuz olup herhangi bir gaz kaçağı durumlarında uyarıcı olması için az miktarlarda tiyoller ilave edilir.

Tiyol ayrıca kanda, beyin sıvısında da bulunmaktadır [124]. Çeşitli organik kükürt bileşikleri ham petrolde bulunur. Kötü kokuları, metal katalizörleri zehirlemeleri ile petrol teknolojisinde sorun olması sebebiyle bir dezevantajtır [67].

2.4.1 Tiyollerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Metantiyol gaz halinde bulunurken diğer daha yüksek homologlar renksiz sıvıdır. Bütün tiyoller kötü kokuludur [117]. Kötü koku molekül ağırlığı arttıkça azalmaktadır [124,125].

Tiyoller hidrofil assosyon yapamamalarından dolayı, sudaki çözünürlükleri alkollerinkinden çok azdır [8]. Tiyollerin kaynama noktaları bunlara karşılık gelen alkollerden daha düşüktür [117].

CH_3SH (metantiyol)'ün kaynama noktası: 6.2 °C iken karşılık gelen CH_3OH (metil alkol)'ün kaynama noktası: 64 °C; C_2H_5SH (etantiyol)'ün kaynama noktası: 37 °C; karşılık gelen C_2H_5OH (etil alkol)'ün kaynama noktası: 78 °C'dir. Bunun sebebi kükürt atomunun daha büyük oluşudur. Kükürt atomun çapı oksijen atomuna göre daha büyüktür ve oksijenden daha az elektronegatif olduğundan dolayı, kükürtün-hidrojen bağı oluşturması daha zordur. (bu yüzden kükürt hidrojen atomu arasındaki elektrostatik kuvvet azalır) [117].

Molekül ağırlıkları büyüdükçe, tiyol ve alkollerin kaynama noktaları arasındaki fark azalır. İçerdiği karbon sayısı yedi ve üzeri olan düz zincirli tiyoller, alkollere göre daha yüksek kaynama noktasına sahiptir [124]. Tiyollerin kaynama noktaları eşit molekül ağırlıklı alkanlar ile yaklaşık olarak aynıdır.

Tablo 2.3: Bazı Tiyollerin fiziksel özellikleri.

Yaygın Ad	Sistematik Ad	Formül	k.n °C	e.n °C
Metilmerkaptan	Metantiyol	CH_3SH	6.2	-123
Etilmerkaptan	Etantiyol	CH_3CH_2SH	37	-144.4
n-Propilmerkaptan	1-Propantiyol	$CH_3(CH_2)_2SH$	68	-113.3
n-Butilmerkaptan	1-Butantiyol	$CH_3(CH_2)_3SH$	98.46	-115.6
i-Butilmerkaptan	2-metilpropantiyol	$(CH3)_2CHCH_2SH$	88.72	-79

Alifatik tiyoller zayıf asidiktir, fakat karşılık gelen alkollerden daha asidiktir. Bu durum düşük moleküler ağırlıklı alkantiyollerin seyreltik baz içindeki çözünürlüğü ile açıklanır. Ancak moleküler ağırlık arttıkça keskin olarak çözünürlük azalır [118]. Kısmen görece olarak zayıf S-H bağından dolayı tiyoller sudan daha asidiktir. pka değerleri 9-12 arasındadır [110].

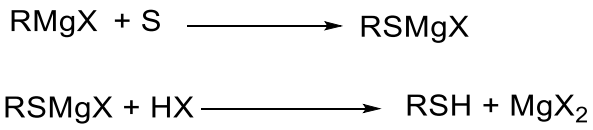
Tiyoller ve sülfitin birçok reaksiyonu, oksijen analoglarının reaksiyonlarına benzer. Bu bileşiklerdeki sülfür, alkollerdeki ve eterdeki oksijenden daha fazla nükleofilik ve daha az baziktir [110].

Aromatik tiyoller asitlik, tuz oluşumu gibi özellikleri alifatik tiyollerden çok az farklılık gösterir [118].

2.4.2 Tiyollerin Genel Sentez Yöntemleri

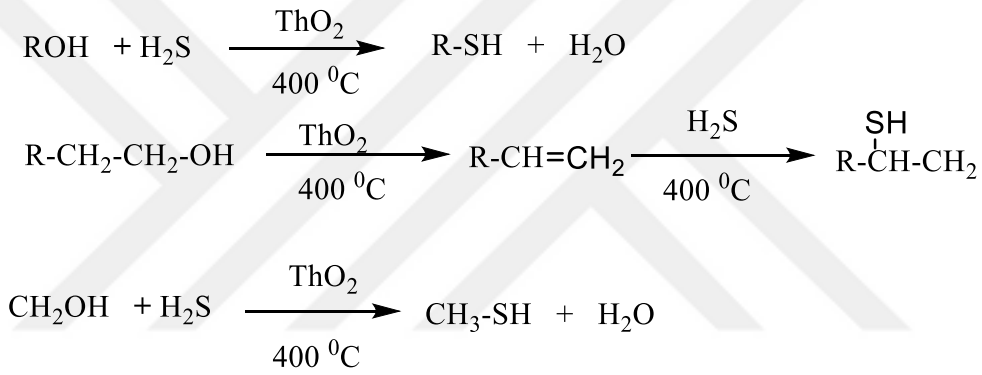
Tiyoller çok çeşitli metodlarla sentezlenebilir. Sekonder ve tersiyer tiyoller için en çok kullanılan sentetik yöntemler asit-katalizli sentez yöntemidir. Primer ve sekonder tiyol için en çok kullanılan sentez yöntemleri serbest radikalle, alkol sübstitüsyon veya halojenür sübstitüsyon reaksiyonlarıdır. Merkoptoasitler ve merkaptonitriller için en çok kullanılan yöntemler Micheal tipi katılma reaksiyonudur [121].

Alifatik ve aromatik tiyoller kükürt ile Grignard reaktiflerinin reaksiyonu sonucu elde edilebilir. Öncelikle Grignard reaktifi ile tiyol tuzu oluşur. İkinci basamakta, bu tuzların asitli ortamda hidrolizi sonucu tiyoller elde edilir [125, 126].



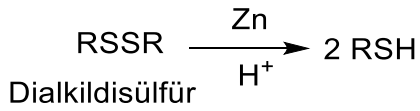
(2.66)

Tiyoller; alkol ve hidrojen sülfür buharlarının basınç altında, 400°C'de bir katalizör olan toryum oksid (ThO_2) üzerinden geçirilmesi ile elde edilebilir [126]. Reaksiyon esas olarak önce alkolün dehidrasyonu ile alkenin oluşması ve ürüne H_2S katılmasıdır [8]. Bu yöntem düşük molekül kütleli tiyollerin endüstriyel sentezleri için kullanılır. Açıklanan yöntem esas olarak metantiyolün ve etantiyolün üretilmesinde kullanılır [118].



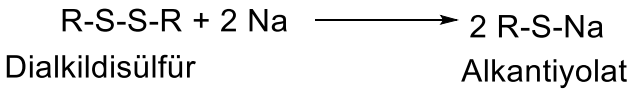
(2.67)

$LiAlH_4$ ve $NaHSO_3$ gibi indirgenler kullanılarak disülfürler, tiyollere indirgenebilirler [125].



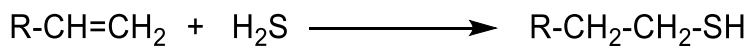
(2.68)

Metalik Sodyum ile tiyolatlara indirgenir.



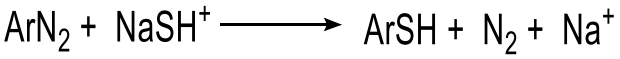
(2.69)

Alkenlerin asidik bir katalizör varlığında H_2S ile reaksiyonundan Anti-Markovnikoff kuralına uygun olarak reaksiyon gerçekleşir ve primer tiyoller elde edilir [125].



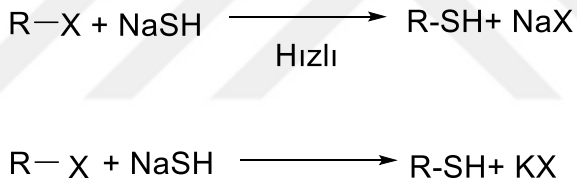
(2.70)

Aromatik Diazonyum tuzları ve tiyolatların reaksiyonu ile aromatik tiyoller oluşur [125].



(2.71)

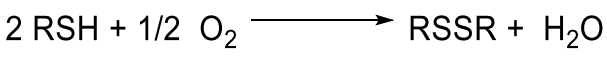
Alkil halojenürlerin, sodyumhidrojensülfür (NaSH) veya potasyumhidrojensülfür (KSH) ile reaksiyonu ile tiyoller elde edilir [67].



(2.72)

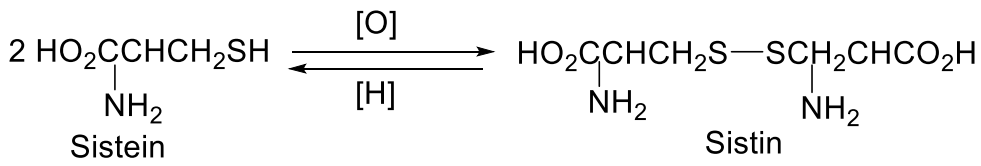
2.4.3 Tiyollerin Reaksiyonları

Tiyoller hava oksijeni, $FeCl_3$, I_2, H_2O_2, $CuCl_2$, $K_3Fe(CN)_6$ gibi ılımlı yükseltgenlerle yavaşça disülfitlere yükselgenebilir [127-8]. Reaksiyon katalizör kullanılarak hızlandırabilir.



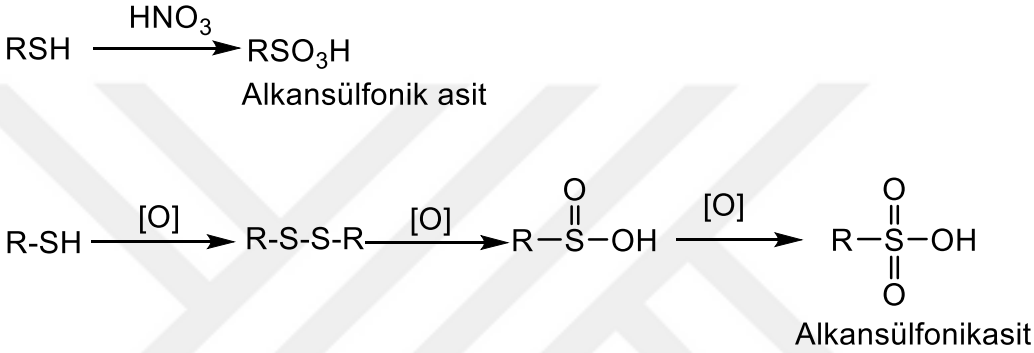
(2.73)

Bir aminoasit olan sisteinin (-SH) grubu içermesi sebebiyle tiyoldur ve sisteinden sistine dönüşüm reaksiyonunda disülfür oluşur. Reaksiyon biyolojik hayat için önemlidir. Tiyoller ılımlı yükseltgen maddeler ile yükseltgendiği gibi, ılımlı indirgen maddelerle reaksiyon tersine döner [111].



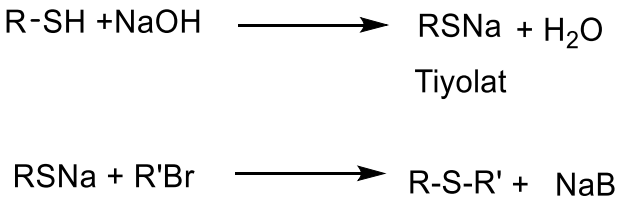
(2.74)

Tiyoller nitrik asit, permanganat gibi güçlü yükseltgenlerin oksidasyonu ile sırasıyla sülfinik asid ve sülfonik asitlere yükseltgenirler [128]



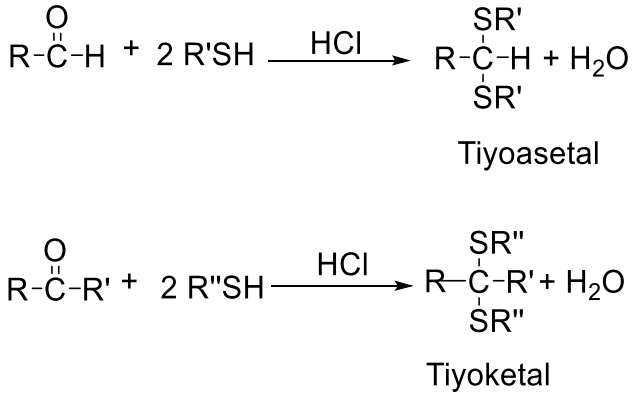
(2.75)

Tiyollerin baz ile reaksiyonu ile tiyolat tuzları oluşur. Elde edilen tiyolat tuzları, $RSNa^{+}$, daha az bazik ancak eşdeğer alkokside göre daha güçlü nükleofiliktir [118]. Tiyolatların arilhalojenür veya alkilhalojenür ile reaksiyonundan tiyoeterler elde edilir [129].



(2.76)

Tiyollerin aldehit ve ketonlarla reaksiyonlarından sırasıyla, tiyoasetaller (merkaptal) ve tiyoketaller (merkoptol) meydana gelir.



(2.77)

2.4.4 Tiyollerin Kullanım Alanları

Tiyoller geniş bir doğal ürün yelpazesinde yer alırlar. Düşük moleküler kütleli tiyoller peynir, süt, kahve, lahana ve ekmek gibi çeşitli yiyeceklerin aromalarından sorumludur. Proses sırasında sülfitlerin, disülfitlerin ve diğer sülfür içeren maddelerin enzimatik bölünmesi ile serbest bırakılır [130]. Tiyol birçok bitkide tespit edilmiştir. Metantiyol, karakteristik kokusu ile turplarda ve çeşitli soğan familyası (soğan, sarımsak, pırasa), taze sıkılmış greyfut suyunda bulunmaktadır.

Düşük molekül kütlesine sahip alkantiyoller, biyolojik materyalin çürüme sırasında bozunmasından oluşur ve kökenine bağlı olarak çoğu ham petrolde değişen miktarlarda bulunur [118].

Tiyol içeren ilaçlar, aynı zamanda güçlü antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahiptirler [131,125]. Bunlara ek olarak, tiyol bazlı ilaçların tıbbi açıdan önemli çeşitli bakterilere karşı antibakteriyel aktivite sergilediği bildirilmiştir [133,134]. Tiyoller redoks ortamına karşı yüksek hassasiyet gösterirler oksidasyon sırasında kararlı disülfid bağları oluştururlar Tiyol bazlı ilaçlar, proteinlerdeki disülfid bağlarını azaltarak vizkositeyi ve bronşiyel sekrasyonların elastikiyetini düşürdükleri için mukolotik kabul edilirler. Tiyol bazlı ilaçların mukolotik etkisi dışında, KOAH hastalıkları alevlenmeleri azaltma kabililiyetleri yönünden mukolitikler olarak adlandırılmalıdır [135]. Antiürolitik aktivite gösterirler.

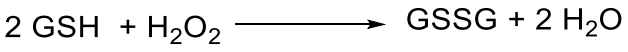
Tiyollerin, kurşun ve civa gibi ağır metallari şelatlama yetenekleri vardır. Tiyol ilaçlarının oksidatif stres ile ilgili koşulllarda birincil ve yardımcı tedaviler olarak keşfedilmemiş

potansiyele sahiptir. Tiyol içeren ilaçlar glutatyonu (GSH) destekler, dokuları serbest radikallere karşı korur. İyonlaştırıcı radyosyona maruz kaldıktan sonra kataraktaki lens proteinin bozulmasını hafifletir [136].

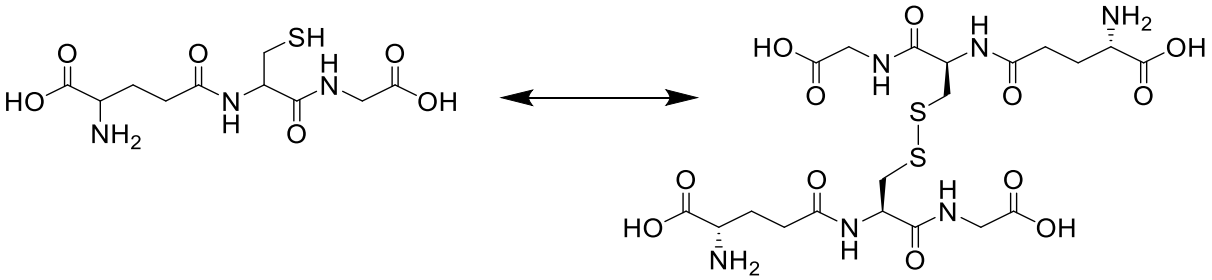
Doğal bir amino asit olan L-sistein, proteinlerde bulunur ve disülfid sistin ile tersinir redoks sistemine katılan önemli bir maddedir. Koenzim A (CoA-SH) gibi biyokimyasal süreçte rol oynar. Asetil türevi, (CoA-S-Ac) karbonhidratların, yağların ve proteinlerin metabolizmasında önemli bir anahtardır [118].

Glutatyon (GSH) hayvanlarda, bitkilerde, mantarlarda ve bazı bakterilerde bulunan önemli bir antioksidandır. Glutatyon; glisin, sistein ve glutamik asittten oluşan bir tripeptittir. Glutatyon vücutta biyosentezlendiği için temel bir besin maddesi değildir, aminoasit bileşenlerindendir. Sisteinin tiyol grubu (SH) bir elektron vericisi ve biyojik aktivitesinden sorumludur. Sistein, hücresel glutatyon biyosentezinde hız sınırlayıcı faktördür. Serbest radikaller ve peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin neden olduğu önemli hücresel bileşenlerin zarar görmesini önler [137]. Glutatyon –GSH yapısından, disülfür-GSSG dönüşerek hücreyi oksidatif strese karşı korur.

Glutatyon Peroksidaz (GPx) Reaksiyonu



(2.78)



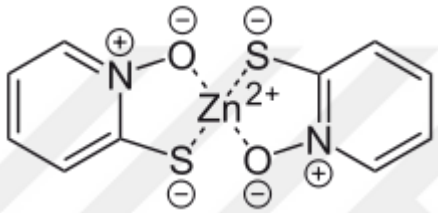
(2.79)

Parkinson hastalarında beynin glia bölgesinde GSH düzeyinin az olduğu bilinmektedir. Glutatyon lahana, karnabahar, avakado, sarımsak, soğan gibi sülfür içeren besinlerde bulunur.

Tiyoller tıbbi amaçla yara tedavisinde dezenfektan olarak rol oynarlar.

Diaminoditiyoller radyoaktif teşhislerde kullanılırlar [118].

2-Piridintiyol-1-oksit'in çinko tuzu şampuanlarda kepek önleyici olarak kullanılır. Bakteriyostatik, fungustatik özelliklere sahiptir ve seboreik dermatit denilen egzama tedavisinde kullanılır [138].



(2.80)

Metil, etil, ter-butil merkaptan doğal ve likit gazlara koku vererek gazın farkedilmesi için kullanılır. Bu tiyollerin çok etkin kötü kokuları olmasından dolayı gazların tanınmasında çok düşük konsantrasyonlarda bile kullanılırlar.

Birçok alifatik tiyoller, mahsul–koruma ajanın sentezi için başlangıç maddesidir. Özellikle tiyofosforik asit esterleri olarak bilinen diazinon bu amaçla kullanılır [139]. Bu bileşik hem konut içi haşereler hemde tarımsal alanda kullanılan insektisittir.

Tiyoller ayrıca kauçuk ve plastik üretiminde polimerizasyon düzenleyicileri olarak kullanılırlar. 1940 yıllarından itibaren sentetik kauçuk, stiren-bütadien kauçuk dolayısıyla tiyollere ilgi artmıştır [121]. Metantiyol, endüstriyel üretimde aminoasit DL-metiyonin'nin başlangıç matddesidir. Hayvan yeminde katkı olarak kullanılır.

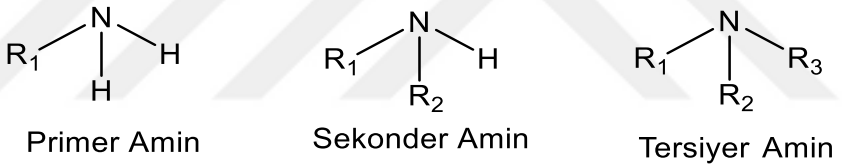
Büyük miktarlarda alifatik ve aromatik tiyoller ve disülfidler kâğıt yapımı, petrol ve doğalgazın rafine edilmesinde yan ürün olarak ortaya çıkar [120].

Aromatik tiyollerinden tiyofenolamidler, eklem iltihabı olan artirit hastalığının tedavisinde kullanılır [118].

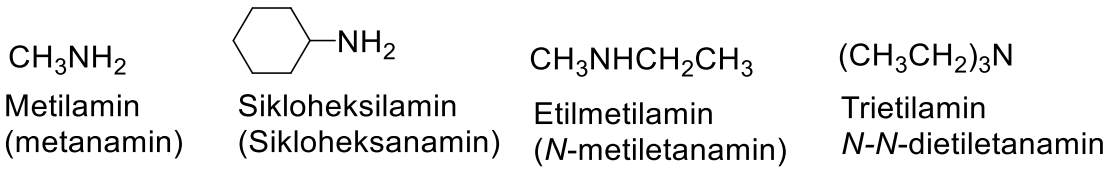
Arentiyoller ilaç endüstrisinde, zirai kimyasalların üretiminde ara ürün olarak kullanılır. Boya, pigment ve elektronik endüstrisinde kimyasal olarak kullanılır. Tiyofenol kauçuk üretiminde polimerizasyon düzenleyici, plastikleştirici ve stabilizatör olara kullanılır. Aromatik ditiyol ve merkoptoanilinler plastik endüstirisinde monomer ve modifiye edici olarak kullanılır [118].

2.5 AMİNLER

Aminler; amonyağın hidrojenleri yerine alifatik veya aromatik grupların geçmesiyle oluşan bileşiklerdir. Sınıflandırma, amonyak molekülünün hidrojen atomu yerine geçen alkil sayısına göre yapılır. Aminler sırasıyla bir, iki, üç hidrojen atomu yerine bir, iki, üç alkil grubu geçmesiyle primer (pri-), sekonder (sec-), tersiyer (ter-) amin olarak adlandırılır.

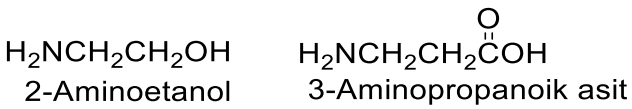


(2.81)



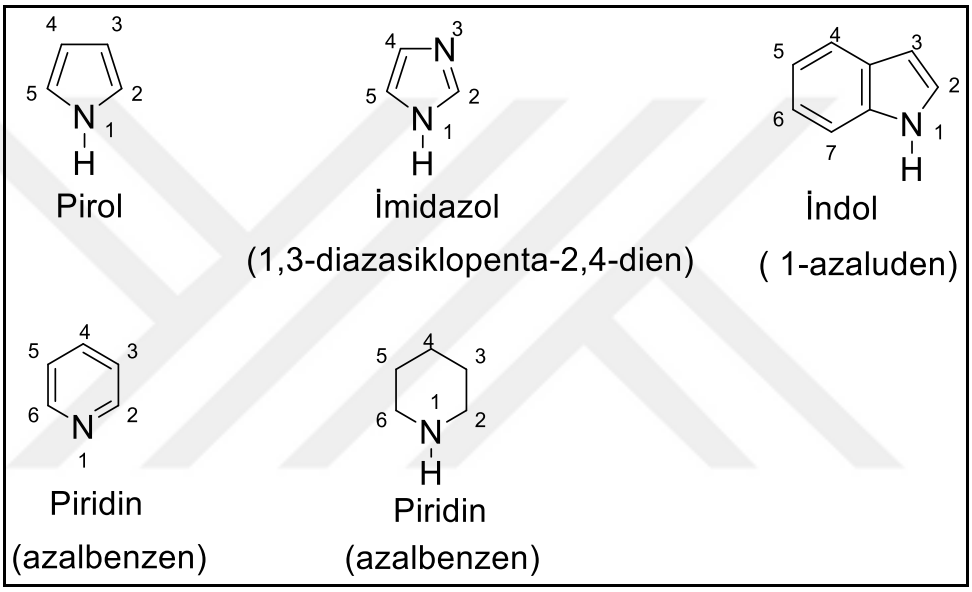
(2.82)

Amin sırasıyla $–NH_2$ (amino), =NH (imino) ve N≡ (tersiyer azot) ile isimlendirilir. IUPAC adlandırma sistemine göre, ($-NH_2$) substitüentine amino grubu denir. Bu sistem bir –OH veya bir $–CO_2H$ grubu içeren aminleri adlandırmak için kullanılır [111].



(2.83)

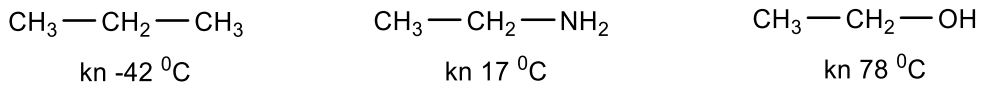
Heteroalkalı amin bileşiklerinde sistematik adlandırmada; karşılık gelen hidrokarbondaki karbon atomları yerine geçen azot atomlarını göstermek için -aza (1 azot), -diaza (2 azot), -triaza (3 azot) ön eki kullanılır [111].



(2.84)

2.5.1 Aminlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Düşük molekül ağırlıklı amin olan metilamin ve etilamin, oda sıcaklığında gaz halindedir (C1-C2), daha yüksek molekül ağırlıklı olan aminler sıvı (C3-C11) veya katı haldedir (C12 ve üzeri) [133]. Primer ve sekonder aminlerde moleküler arası N–H···N bağları vardır. Bunların kaynama noktası benzer molekül ağırlıklı alkanlardan yüksektir. Ama moleküler kütlesi karşılık gelen alkolden daha düşüktür [140,141].



(2.85)

Altı karbondan az karbon içeren aminler suda N···H–O bağından dolayı kolay çözünebilir [8-141]. Sudaki çözünürlükleri mol ağırlığı arttıkça azalır. İçerdikleri hidrofob alkil grupları sebebiyle aminler, organik çözücülerde çözülür [8]. Aminler azot atomunda bulunan serbest ortaklanmamış elektron çifti sebebiyle bazik özellik gösterir. Bazlık özellikleri amonyaktan daha kuvvetlidir. Aynı alkil grubunu içeren sekonder amin, primer aminden daha fazla bazik özellik gösterir. Fakat tersiyer aminin bazlık derecesi azalır.
Bazlık kuvveti derecelendirmesi:

$$NH_3 < (CH_3)_3N < CH_3NH_2 < (CH_3)_2NH$$

PK_b 4,75 4,20 3,36 3.23

Aminler alkollere göre daha kuvvetli bazlardır. Ancak alkollere göre daha zayıf asitlerdir. Primer ve sekonder amin molekülleri kendi aralarında ve su molekülleri ile güçlü hidrojen bağı oluşturabilir. Ancak tersiyer aminlerin molekülleri kendi aralarında hidrojen bağı yapamazlar, su veya diğer hidroksilli çözücülerin molekülleri ile hidrojen bağı yapabilir. Bu sebeple benzer molekül ağırlıklı primer ve sekonder aminlere göre kaynama noktası daha düşüktür [111].

Alifatik aminler, amonyak kokusu olan uçucu sıvılardır. Sulu çözeltileri çok alkalidir [142]. Düşük molekül ağırlıklı aminler, amonyağa benzer keskin kokusu vardır. Yüksek molekül ağırlıklı olan aminlerin çürüyen balığa benzer kokusu vardır [140]. Aromatik aminler; yağlı sıvılar veya katılar oldukça düşük uçuculuğa sahiptirler [142].

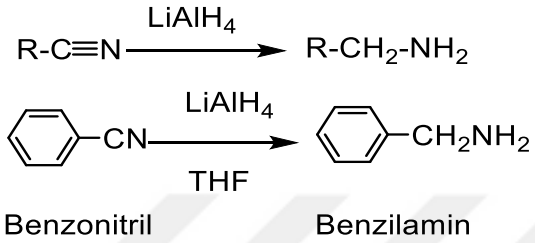
Çoğu alifatik aminler, tahriş edici veya aşındırıcı olarak bilinmekte ve kimyasal yanıklara sebep olmaktadır. Düşük ve orta derece alifatik amin ile çalışanlarda geçici görsel (korneal ödem, bulanıklık) rapor edilmiştir [143].

Fizyolojik aktiviteleri yüksek olduğundan normalde kullanılmayan aminlerin yutulması canlı organizmalar için zehirlenmeye ve ölüme sebep olabilir. Ayrıca arilaminlerin cilt tarafından emilme durumu karşısında dikkatli olmak gerekir. Benzidin ve β-naftilamin gibi bazı arilaminler kansorejendir [140].

2.5.2 Aminlerin Genel Sentez Yöntemleri

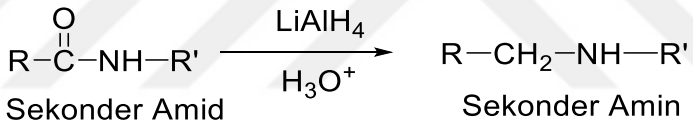
Aromatik aminler nitro bileşiklerinin indirgenmesi ile elde edilir. Amidler, nitriller ve iminler aminlere indirgenir [141].

Nitrillerin indirgenmesi ile primer aminler oluşur.

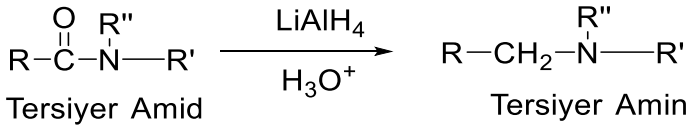


(2.86)

Amitlerin $NaBH_4$, B_2H_6, $LiAlH_4$ gibi indirgenler ile indirgenmesiyle aminler elde edilir.

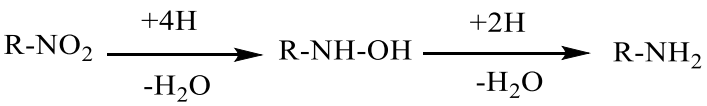


(2.87)



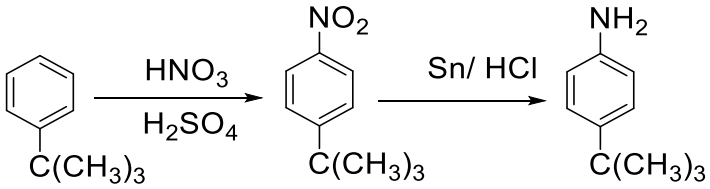
(2.88)

Nitro bileşiklerin çinko ve nikel katalizör etkisinde, asidik ortamda indirgenmesi ile primer aminler meydana gelir.



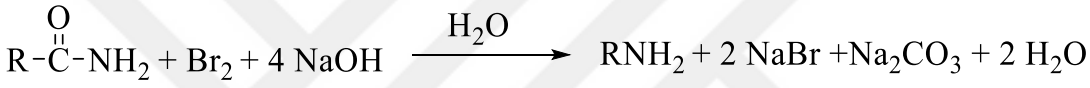
(2.89)

Nitro bileşiklerinin indirgenmesi ile aminler oluşur. Reaksiyon iki adımda yürür, önce halka nitratlanır, daha sonra amino grubuna indirgenir [140].



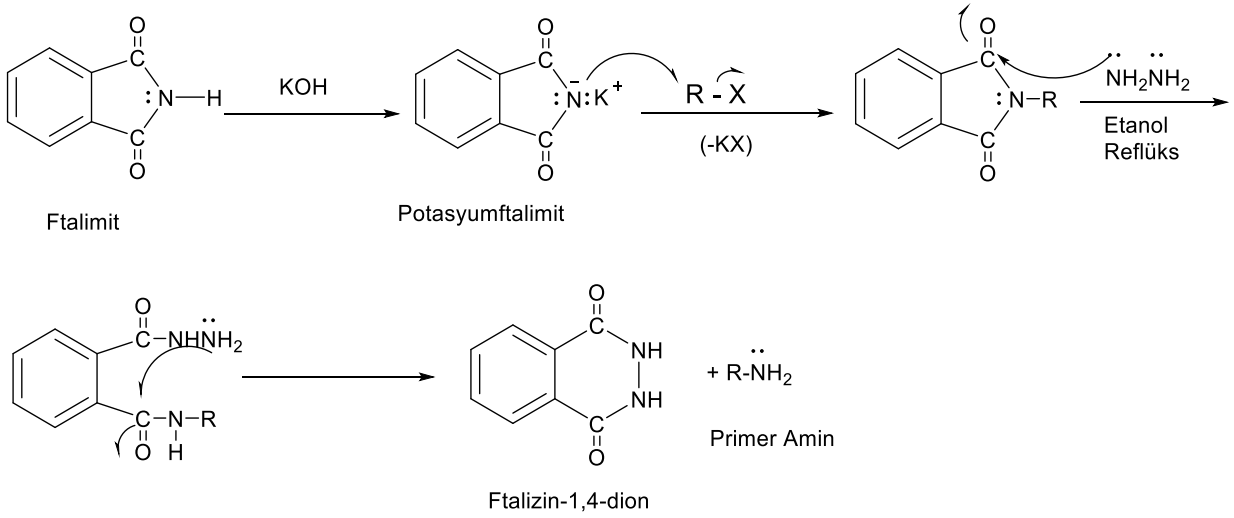
(2.90)

Amidlerin Hoffman reaksiyonu ile primer aminler elde edilir. Birincil amidler, Hofmann reaksiyonu ile bir karbon atomu daha az içeren aminlere dönüşür. (Hoffman Çevrilmesi)



(2.91)

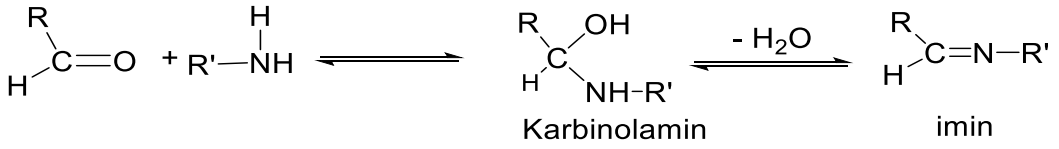
Ftalamit (ftalik asidinimidi), potasyum hidroksit ile reaksiyona girerek potasyum ftalimit tuzunu oluşturur. Oluşan bu tuz ve bir alkil halojenür reaksiyonu ile N-alkilftalimid meydana gelir. N-alkilftalimid'in gerektiği durumlarda basınç altında ve sulu asitlerle hidrolizi sonucu primer aminler meydana gelir. Bu reaksiyon Gabriel sentezi olarak bilinir.



(2.92)

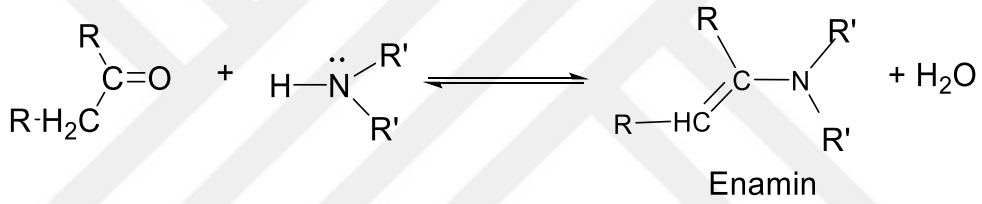
2.5.3 Aminlerin Reaksiyonları

Primer aminlerin aldehitler veya ketonlarla reaksiyonu ile iminler meydana gelir. Birincil aminlerin aldehitlerle eliminasyon reaksiyonu ile karbon atomuna bir amin eklenir. Oluşan karbonolamin kararsızdır ve su kaybederek imin elde edilir [141].



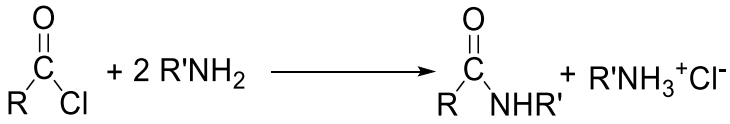
(2.93)

Sekonder aminlerin ketonlar ve aldehitlerle reaksiyonundan enaminler meydana gelir.



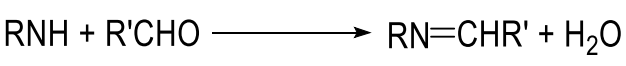
(2.94)

Aminler asit halojenürlerle veya asit anhidritlerle reaksiyona girerek amidler meydana gelir. Reaksiyonda aminler nükleofildir.



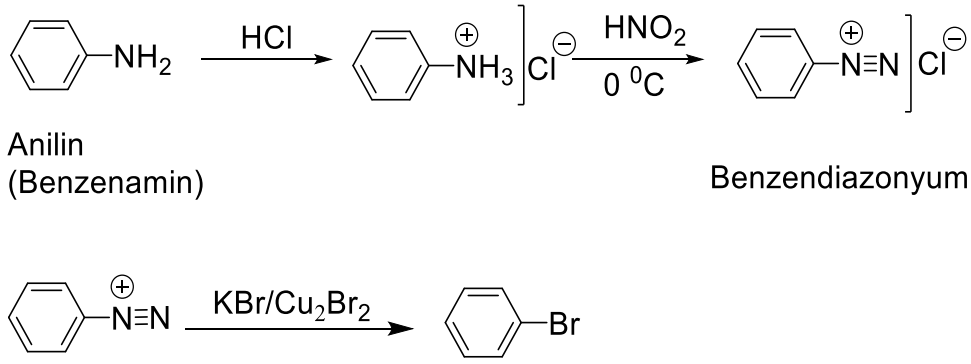
(2.95)

Primer aminlerin (1^0) aldehitlerle reaksiyonu ile schiff bazı oluşur. Reaksiyon katılma reaksiyonudur.



(2.96)

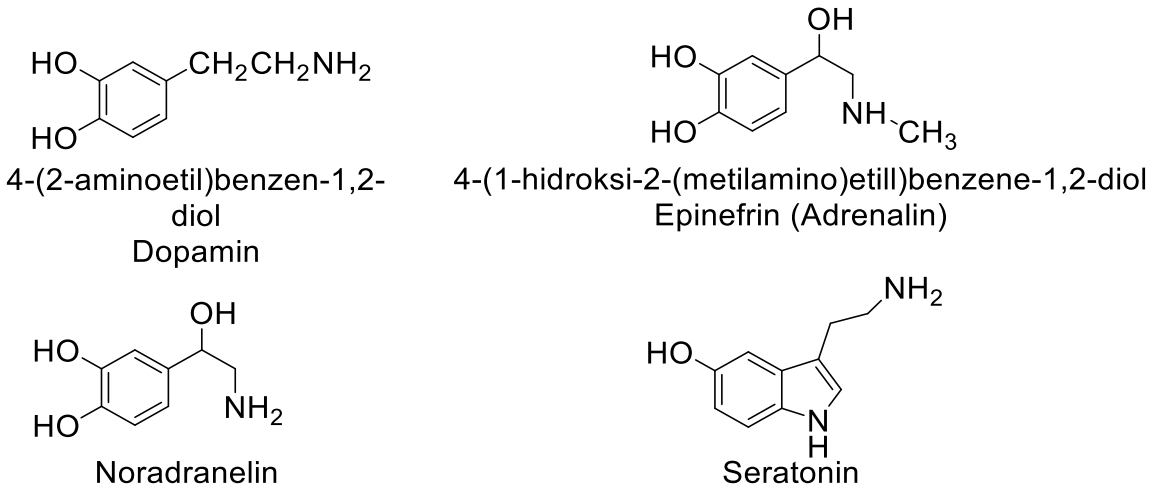
Birincil arilaminlerin nitröz asidi ile reaksiyonu ile arendiazonyum tuzları oluşur. Arildiazonyum tuzları, farklı nükleofilik reaktiflerle çeşitli aromatik bileşikler verirler.



(2.97)

2.5.4 Aminlerin Kullanım Alanları

Proteinler, aminoasitler, peptidler, DNA ve RNA gibi bileşiklerin yapısında ($–NH_2$) grubu bulunur ve birçok yaşamsal önemli biyokimyasal olayda görev alır. Heterosiklik DNA ve RNA sübstitüe pirimidin ve purin halkası içerir [140]. Çoğu amin fizyolojik olarak aktiftir. Beyni, omuriliği ve sinir sistemini etkiler. Adrenalin, epinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterslerde bulunur. Adrenalin olarak bilinen epinefrin glikojenin glikoza dönüşümünü uyarır. Serotonin uykuya sebep olan bir hormondur. Eksikliğinde depresyona sebep olabilir. Dopamin Parkinson hastalığında düşük dozlarda kullanılır [140].



(2.98)

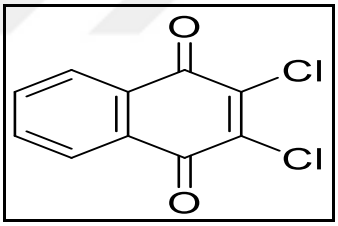
Kimyasal olarak çok yaygın kullanılırlar. İlaç endüstrisinde, polimer üretiminde katalist, dökümhanelerde çekirdek yapımı, metalürjide kesme yağları olarak kullanılır [142].

Güçlü bir analjezik olan morfin, biyolojik aktivitesi için gerekli olan fonksiyonel grup amindir [140]. Primer ve sekonder aminden üretilen amidler asetanilid ve N, N-dietil-m-tolumid böcek kovucu olarak kullanılr [141]. Poliamid lif olan nylon 6,6'nın başlangıç maddesi heksametilen diamindir, (H_2N-$(CH_2)_6$-NH_2) ve adipik asitle ile etil alkol içinde ısıtılarak elde edilir [144].

Aromatik aminler; yağlı sıvılar veya katılar oldukça düşük uçuculuğa sahiptirler. Endüstriyel kullanımı arasında boya ve ilaç üretimi, epoksi ve poliüretan reçinelerinin sertleştirilmesi, kauçuk vulkanizasyon, fotoğrafçılık geliştiricileri vb. bulunur. Anilin ve o-toludin sigara dumanında bulunur [142].

2.6 SENTEZLERDE KULLANILAN ORGANİK BİLEŞİKLER

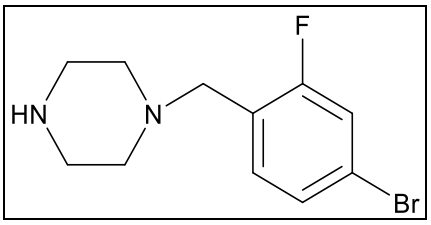
2.6.1 2,3- Dikloro-1,4- Naftakinon



Molekül Ağırlığı: 227.04 g/mol, Kapalı Formülü: $C_{10}H_4Cl_2O_2$, Erime Noktası: 194-197 °C, Kaynama noktası, 275 °C, sudaki çözünürlük: 0.008 g/L, Cas No: 117-80-6.

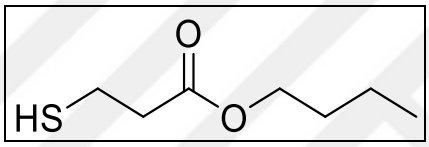
2-3-Dikloro-1,4-naftakinon; sarı renkli, kristal yapıda bir bileşiktir. Suda çözünürlüğü az, organik çözücülerde (polar) çözünürlüğü iyidir. Güçlü ve güvenli bir fungusittir. Hem tarım hem de tekstil endüstrisinde uygulama alanı vardır. Mükemmel bir küf önleyici ajandır.

2.6.2 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin



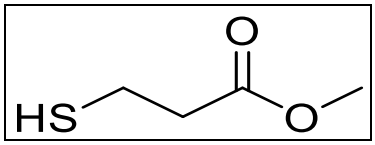
Molekül Ağırlığı: 273.15 g/mol, Kapalı Formülü: $C_{11}H_{14}BrFN_{12}$, Kaynama Noktası: K.n: 120-122 °C (0.02 mm Hg), Parlama Noktası> 110 °C, Kırılma indisi: n20/D: 1.563, Yoğunluk: d_4^{20}:1.411 g/mL (25 °C), Cas no: 870703-75-6. Antibakteriyel ajandır.

2.6.3 Bütil-3-merkaptopropiyonat



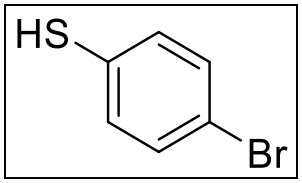
Molekül Ağırlığı: 162.25 g/mol, Kapalı Formülü: $C_7H_{14}O_2S$, Kaynama Noktası:101 °C (12 mm Hg), Kırılma indisi: n20/D: 1.457, Yoğunluk: 0.999 g/mL, Cas No: 16215-21-7.

2.6.4 Metil 3- merkaptopropiyanat



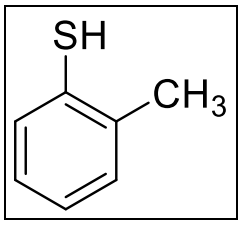
Molekül Ağırlığı: 120.17 g/mol, Kapalı Formülü: $C_4H_8O_2S$, Kaynama Noktası: 54-55.°C (14 mm Hg), Kırılma indisi: n20/D: 1.464, Yoğunluk: d_4^{20}: 1.085 g/mL(25.°C), Cas No: 2935-90-2.

2.6.5 4-Bromotiyofenol



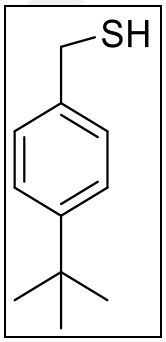
Molekül Ağırlığı: 189.07 g/mol, Kapalı Formülü: C_6H_5BrS, Erime noktası: 73-76 °C, Kaynama Noktası: 239 °C, kristalin formda bej rengi katı, Cas No: 106-53-6.

2.6.6 *o*-Tiyokresol



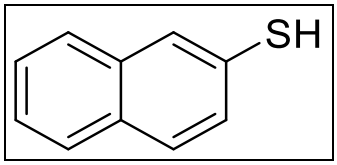
Molekül Ağırlığı: 124.03 g/mol, Kapalı Formülü: C_7H_8S, Erime noktası: 10-12 °C, Kaynama Noktası: 195 °C, Kırılma indisi: n20/D: 1.578, Yoğunluk:1,054 g/mL (25 °C), Renksiz, açık sarı sıvı, soğan sarımsak kokusundadır. Tatlandırıcılarda (baharat, renklendirici vs) gıda katkı maddesi olarak kullanır. Cas No:137-06-4

2.6.7 4-tert-butilbenzilmerkaptan



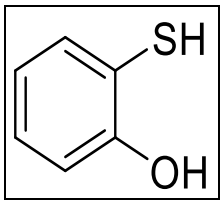
Molekül Ağırlığı: 180.31 g/mol, Kapalı Formülü: $C_{11}H_{16}S$, Kaynama Noktası: 102- 103 °C (3.1 mm Hg), Parlama Noktası: 72.2 °C, Kırılma indisi: n20/D: 1.5430, Yoğunluk: 0.966 g/mL (25 °C), sıvı, Cas No: 49543-63-7.

2.6.8 2-Naftalentiyol



Molekül Ağırlığı: 160.24 g/mol, Kapalı Formülü: $C_{10}H_8S$, Erime noktası:79-81 °C, Kaynama Noktası: 286 °C, Çözünürlük: Etanol, dietileter, petroleterinde çok iyi çözünür. Suda az çözünür. Katıdır. Açık sarı-kahverengimsi renktedir. Cas No: 91-60-1.

2.6.9 2-Merkaptofenol



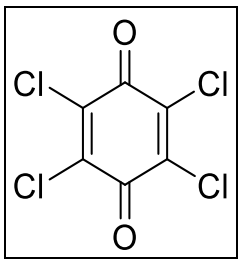
Molekül Ağırlığı: 126.18 g/mol, Kapalı Formülü: C_6H_6OS, Erime noktası:5.5 °C, Kaynama Noktası: 217 °C, Parlama Noktası: 110 °C, Kırılma indisi: n20/D: 1.6060, Yoğunluk:1.255 g/mL (25 °C), Cas No: 1121-24-0.

2.6.10 1-Heptantiyol



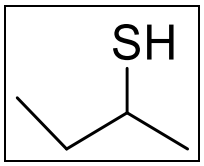
Molekül Ağırlığı: 132.27 g/mol, Kapalı Formülü: $C_7H_{16}S$, Erime noktası: -41.3, Kaynama Noktası:177 °C, Kırılma indisi: n20/ D: 1.4520, Yoğunluk: 0.844 g/mL (25 °C), Renksiz, kuvvetli, hoş olmayan kokuya sahip sıvıdır. Suda çözünmez, Cas No: 1639-09-4.

2.6.11 p-Kloranil



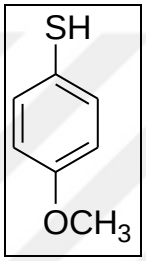
Molekül Ağırlığı: 245.88 g/mol, Kapalı Formülü: $C_6Cl_4O_2$, Erime noktası: 295-296 °C, Kırılma indisi: n20/D: 1,539, Yoğunluk: 1.8±0.1 g/cm^3 (25 °C), Eter ve asetonda çözünür. Kloroform, benzen, karbontetraklorür içinde az çözünür. Suda, soğuk petrol eterinde çözünmez. Kokulu, sarı renkli, katı formda kinondur. p-Kloranil; Boya ara maddesi, oksitleme maddesi, kanser tedavisinde kemoterapik ajan olan diazikonu (AZQ) hazırlamak için kullanılır. Cas No:118-75-2

2.6.12 2-Butantiyol



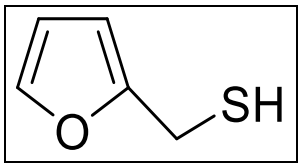
Molekül Ağırlığı: 90.19 g/mol, Kapalı Formülü: $C_4H_{10}S$, Erime noktası: -165 °C, Parlama Noktası: 70 ° F, Kaynama Noktası: 84.6-85.2 °C, Kırılma indisi: n20/D: 1.436, Yoğunluk: 0.83 g/mL (25 °C), alkol, eter, benzende çözünür. Cas No: 513-53-1.

2.6.13 4-Metoksitiyofenol



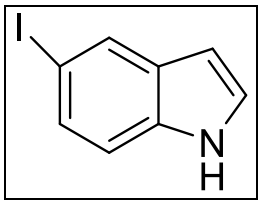
Molekül Ağırlığı: 140.20 g/mol, Kapalı Formülü: C_7H_8OS, Parlama Noktası: 96 °C, Kaynama Noktası: 100-103 °C (13 mm Hg), Kırılma indisi: n20/D: 1.583, Yoğunluk: 1.14 g/mL (25 °C), Karıştırılması zor, karıştırılamaz. Açık sarı renkli bir sıvıdır. Cas No: 696-63-9.

2.6.14 2-Furanmetantiyol



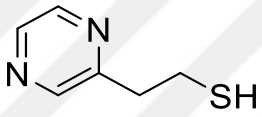
Molekül Ağırlığı: 114.17 g/mol, Kapalı Formülü: C_5H_6OS, Parlama Noktası: 45 °C, Kaynama Noktası: 155 °C, Kırılma indisi: n20/D: 1.527-1.542, Yoğunluk: 1.125-1.135 g/mL (20 °C), Suda çözünmez, yağlarda çözülebilir, oda scakılığında etanolde karışabilir. Renksiz, yağlı sıvı. Cas No: 98-02-2

2.6.15 5-İodo-1H-indol



Molekül Ağırlığı: 243.044 g/mol, Kapalı Formülü: C_8H_6IN, Erime Noktası: 101-104°C, Kaynama Noktası: 341.7±15 °C, Kırılma indisi: n20/ D: 1.527-1.542, Yoğunluk: 1.960±0.06 g/mL Katı veya kristal solid. Cas No: 16066-91-4

2.6.16 2-(pirazin-2-il)etan-1-tiyol



Molekül Ağırlığı: 140.21 g/mol, Kapalı Formülü: $C_6H_8N_2O$, Kaynama Noktası: 105-110 °C (20 mm Hg), Kırılma indisi: n20/ D: 1.147-1.157, Yoğunluk: 1.553-1.570 g/mL, Renksiz-sarı sıvı, kükürt kokusunda olan, suda az çözününen, organik çözücü ve yağda çözünen bir bileşiktir. Cas No: 35250-53-4

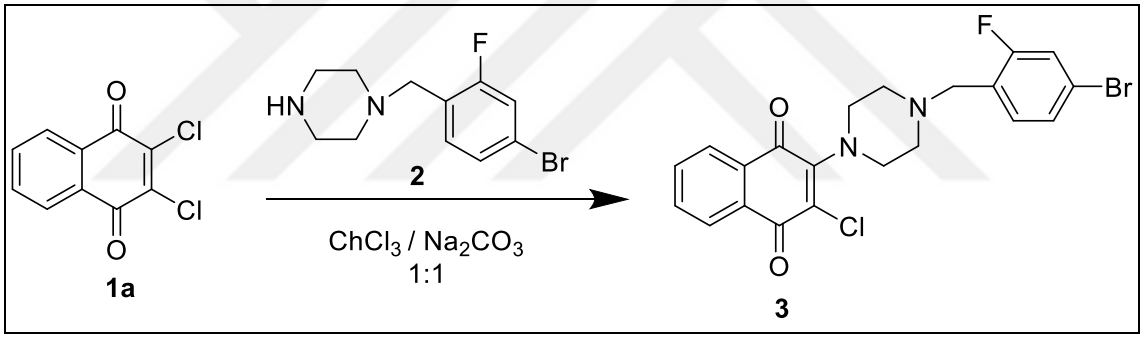
3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 YENİ SÜBSTİTÜE BİLEŞİKLERİN SENTEZ REAKSİYONLARI

Bu bölümde deneysel çalışmalarda elde edilen bileşiklerin yapılarını aydınlatmak için kullanılan spektroskopik yöntemlerin sonuçları (FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, MS, UV-Vis) verilmiştir.

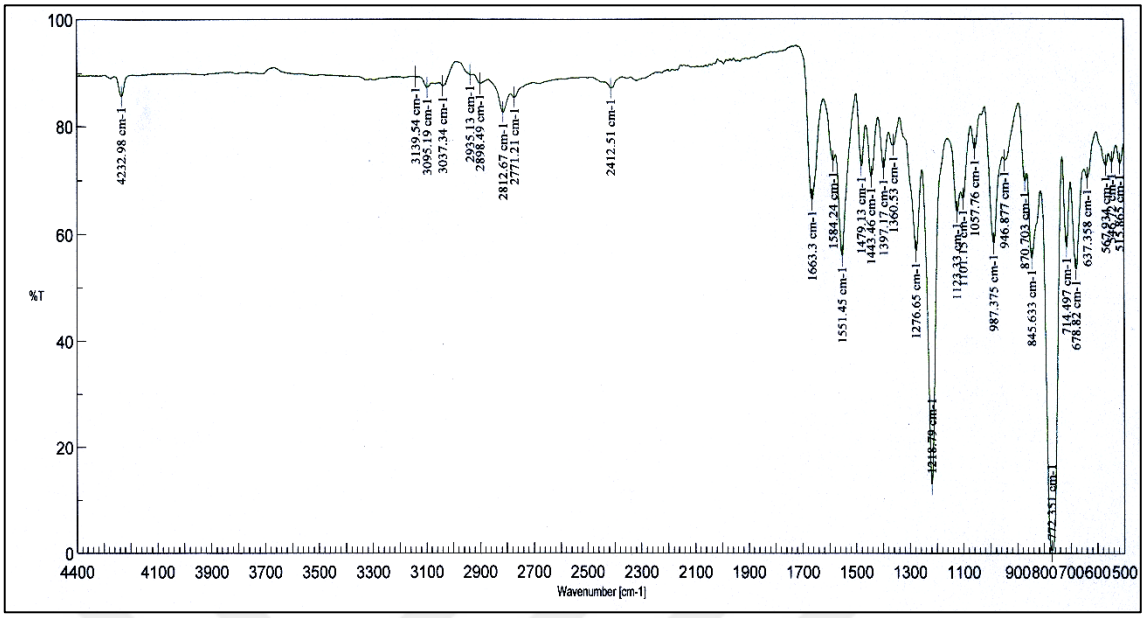
3.1.1. 2,3-Diklor-1,4-naftakinon (1a) ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin'in (2) reaksiyonu:

2,3-Diklor-1,4-naftakinon **(1a)** ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin'in **(2)** kloroformda Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(3)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,29 ($CHCl_3$) (e.n: 106-107 °C)



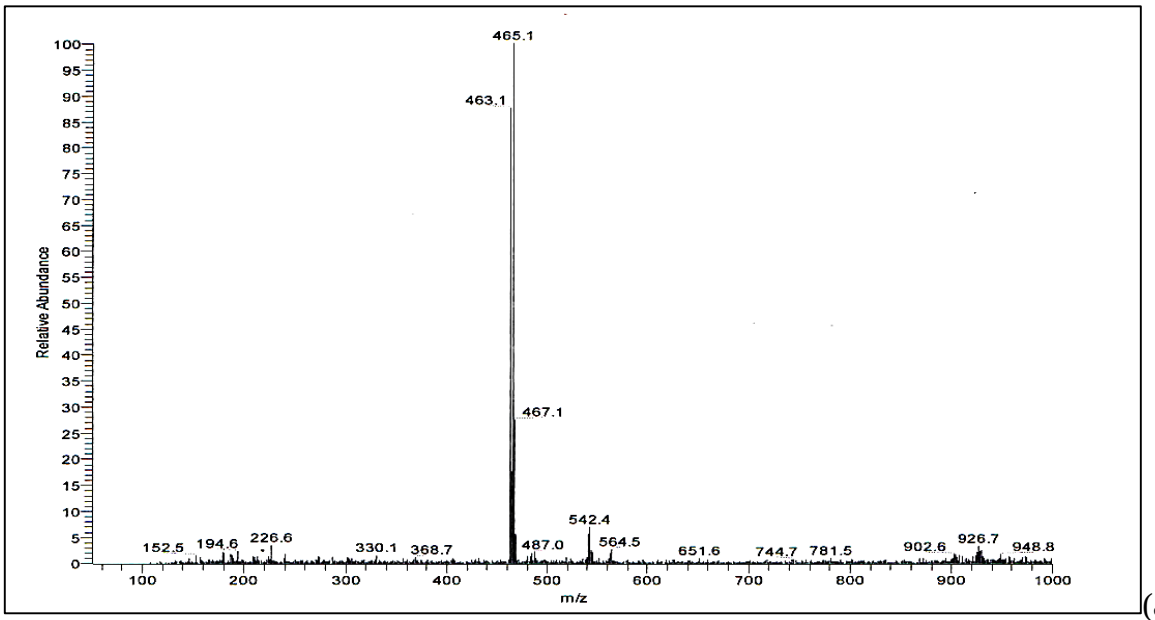
(3.1)

(3) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkaya (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3139, 3095, 3037, 2935 cm^{-1}'de alifatik gruplara ait (-CH_2) gerilme bantları 2898, 2812, 2771 cm^{-1}'de, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1663 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1551 cm^{-1}'de görüldü.

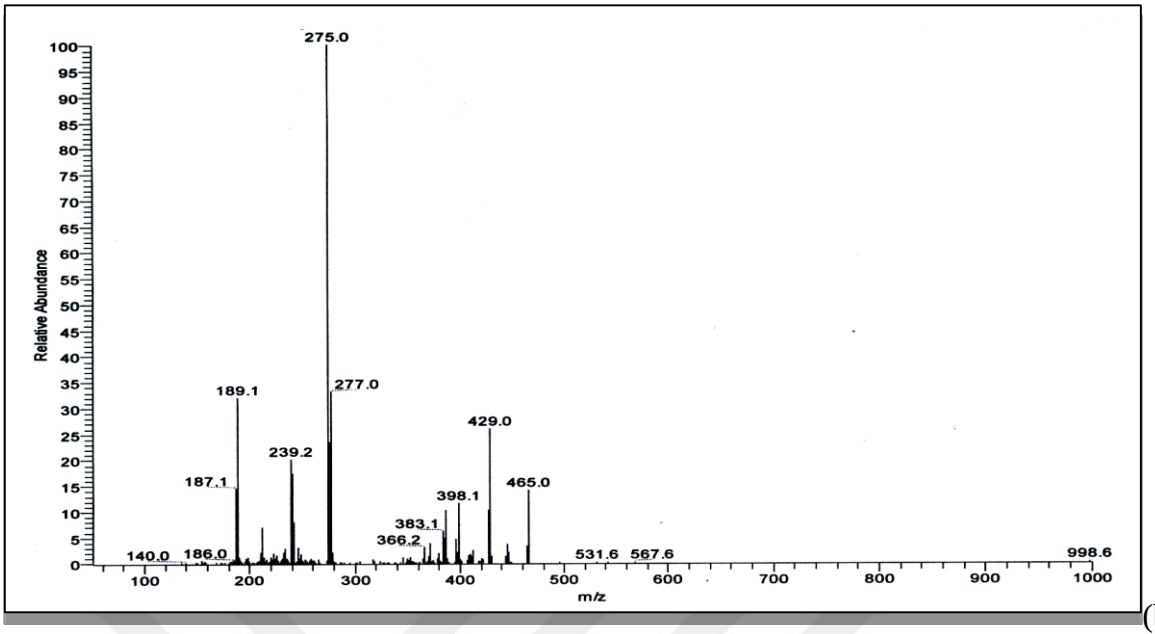


Şekil 3.1: 3 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü $C_{21}H_{17}BrClFN_2O_2$ (M= 463.73 g/mol) olan **(3)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(3)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 465 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 429 ve 275 pikleri yapıdan sırasıyla bir klor ve piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



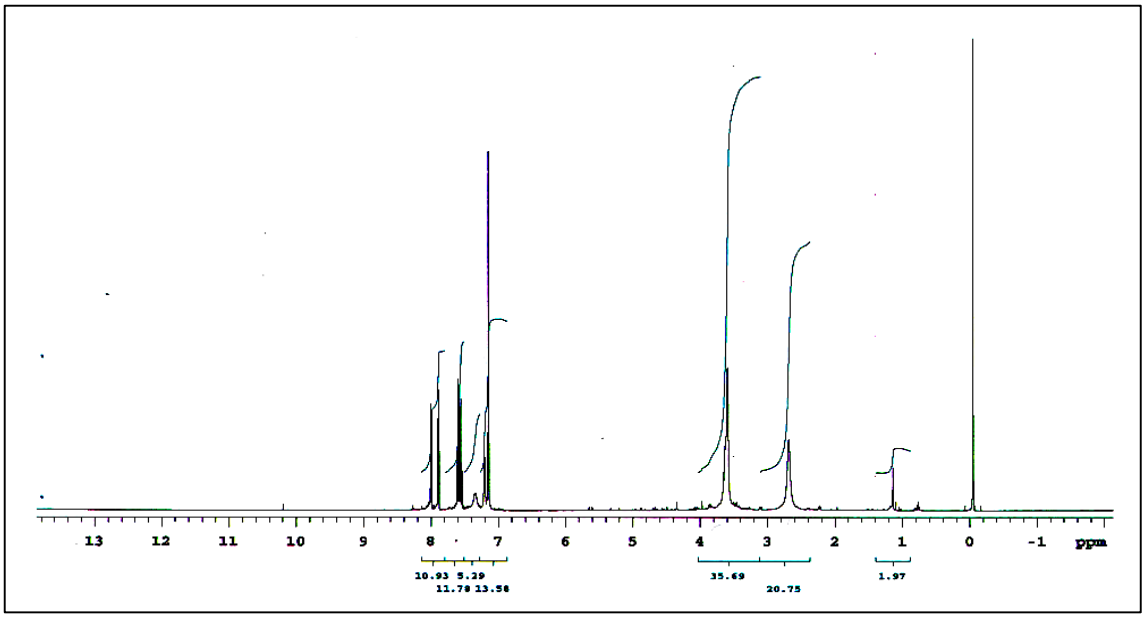
(a)



(b)

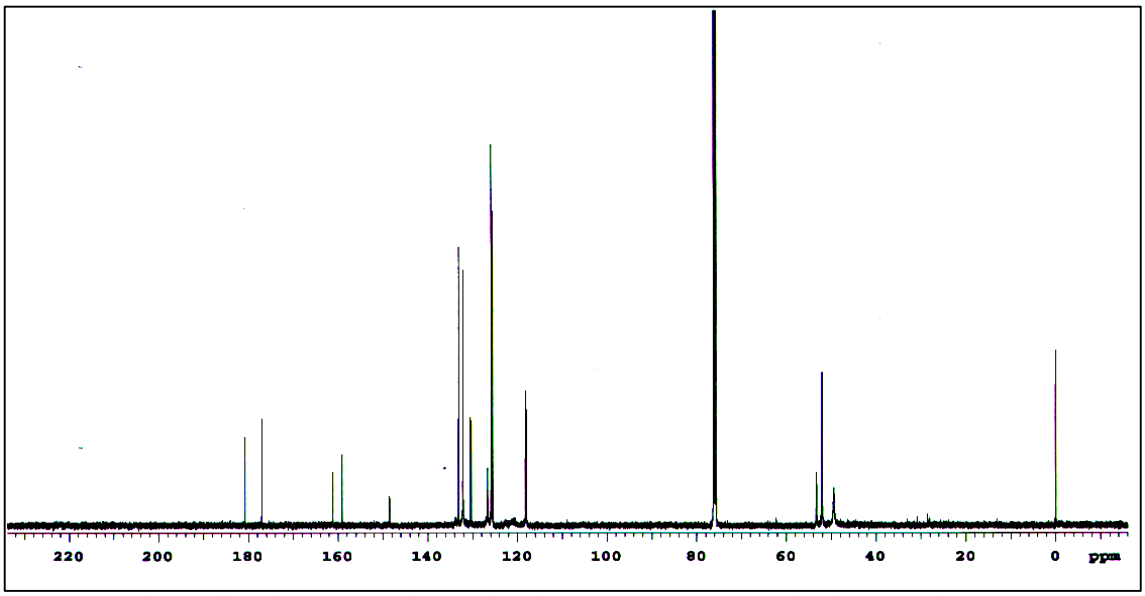
Şekil 3.2: 3 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

(3) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki 2 adet ($-NCH_2$) protonları ve piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) grubu protonları δ = 3.59 ppm'de singlet olarak, piperazin halkasındaki diğer 2 adet ($-NCH_2$) grubu protonları ise yine singlet olarak δ = 2.69 ppm'de, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.50-8.14 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



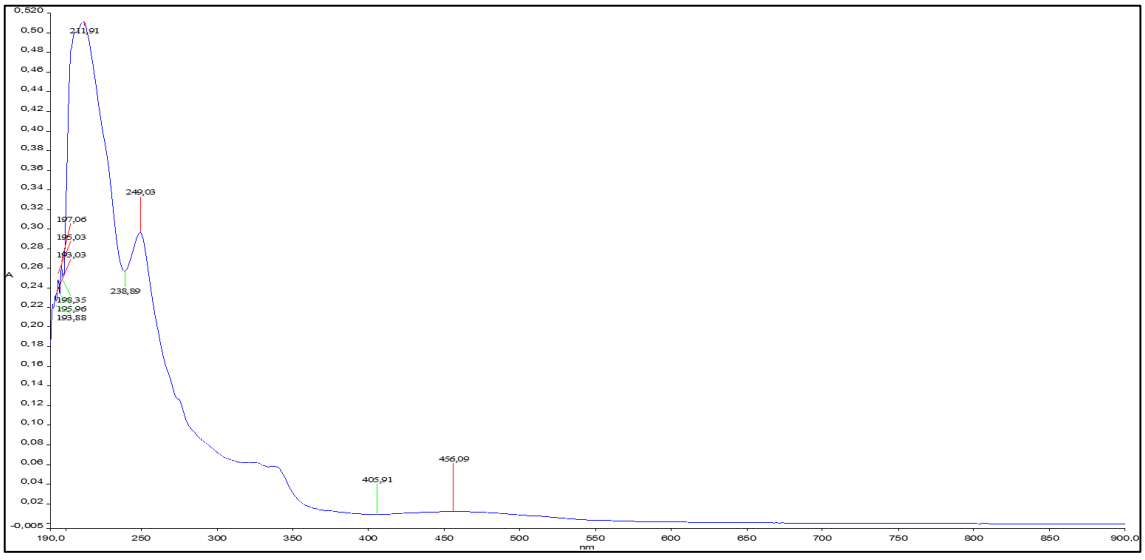
Şekil 3.3: 3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(**3**) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) karbonu δ =49.46 ppm'de, piperazin halkasındaki karbonlar δ= 52.10 ve 53.32 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =161.16, 159.16, 148.60, 133.16, 132.21, 130.52, 130.44, 126.72, 125.91, 125.64, 118.21, 118.01 ppm'de, karbonil grubu karbonları ise δ =176.99 ve 180.76 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.4: 3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

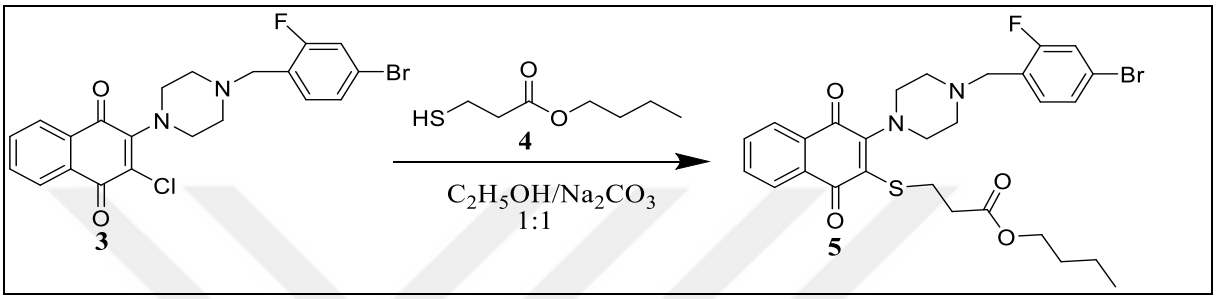
(3) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 456(2.44), 339(3.12), 249(3.83), 211(4.07) nm olarak bulundu.



Şekil 3.5: 3 bileşiğinin UV spektrumu.

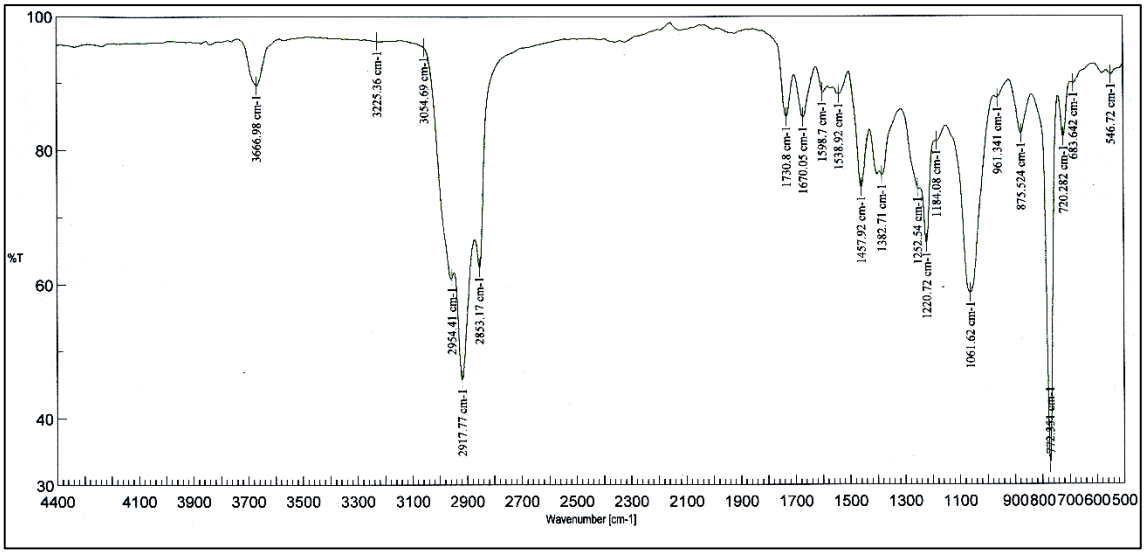
3.1.2. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile Butil-3-merkaptopropiyonat'ın (4) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile Butil-3-merkaptopropiyonat'ın **(4)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N*,*S*- sübstitüe **(5)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,32 ($CHCl_3$)



(3.2)

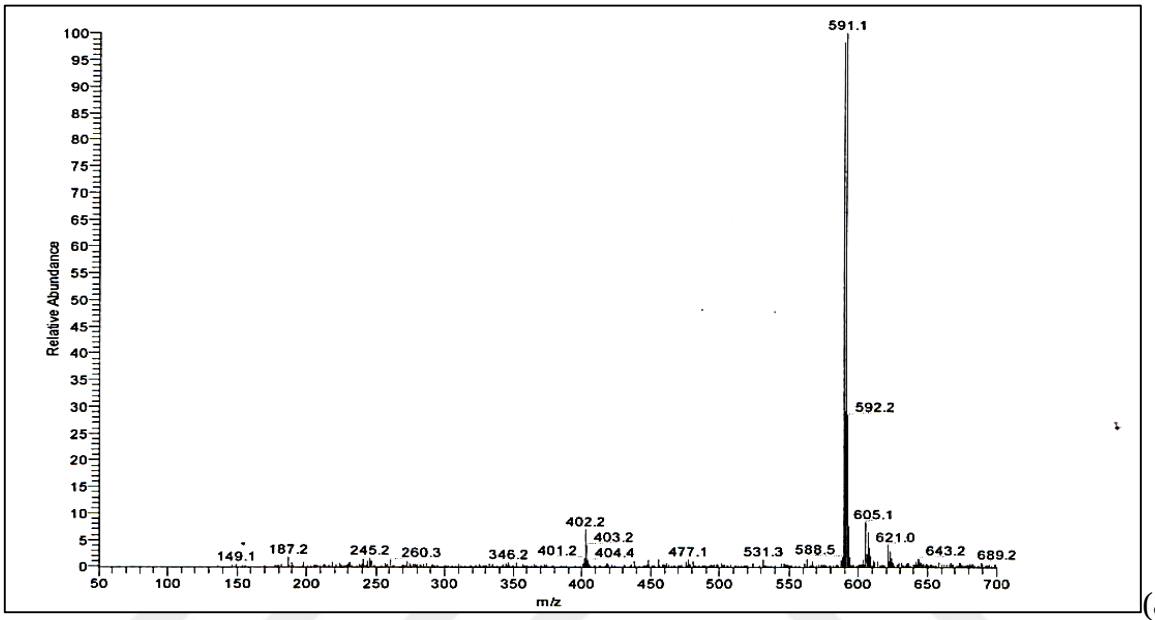
(5) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3225, 3054 cm^{-1}, alifatik gruplara ait (-CH_2) gerilme bantları 2954, 2917, 2853 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O_{kinon}) ait karakteristik gerilme bandı ise 1670 cm^{-1}'de, ester yapısındaki karbonil grubu ise 1730 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak ν = 1598 cm^{-1}'de görüldü.



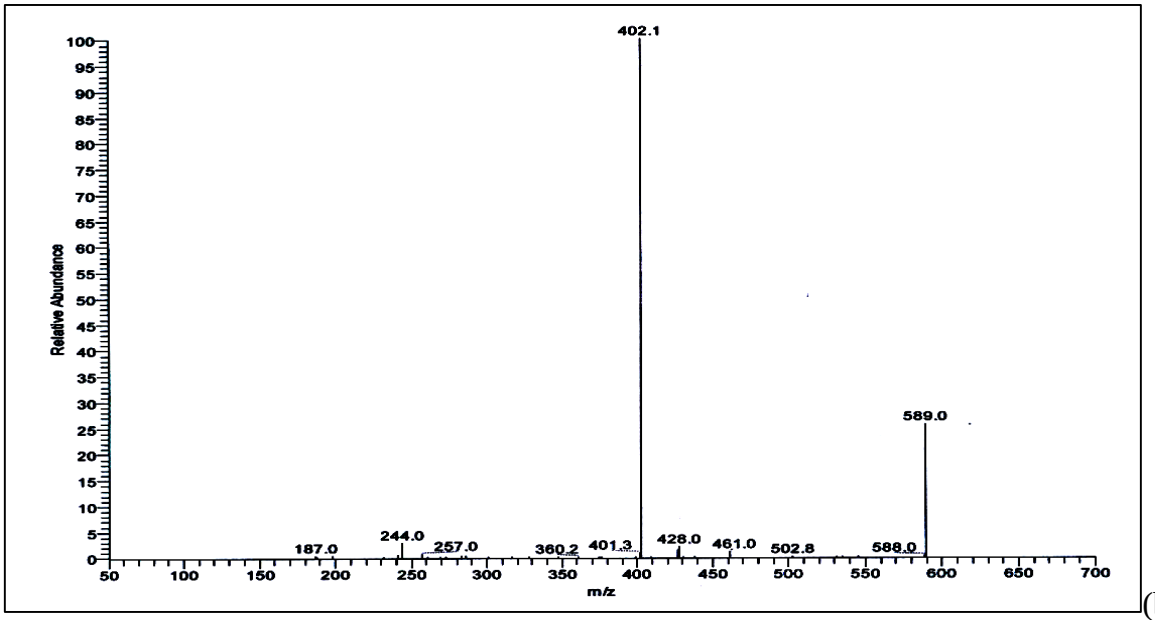
Şekil 3.6: 5 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü $C_{28}H_{30}BrFN_2O_4S$ (MA=589.52 g/mol) olan **(5)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(5)** bileşiğinin MS

spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 591 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 402 piki yapıdaki piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



(a)

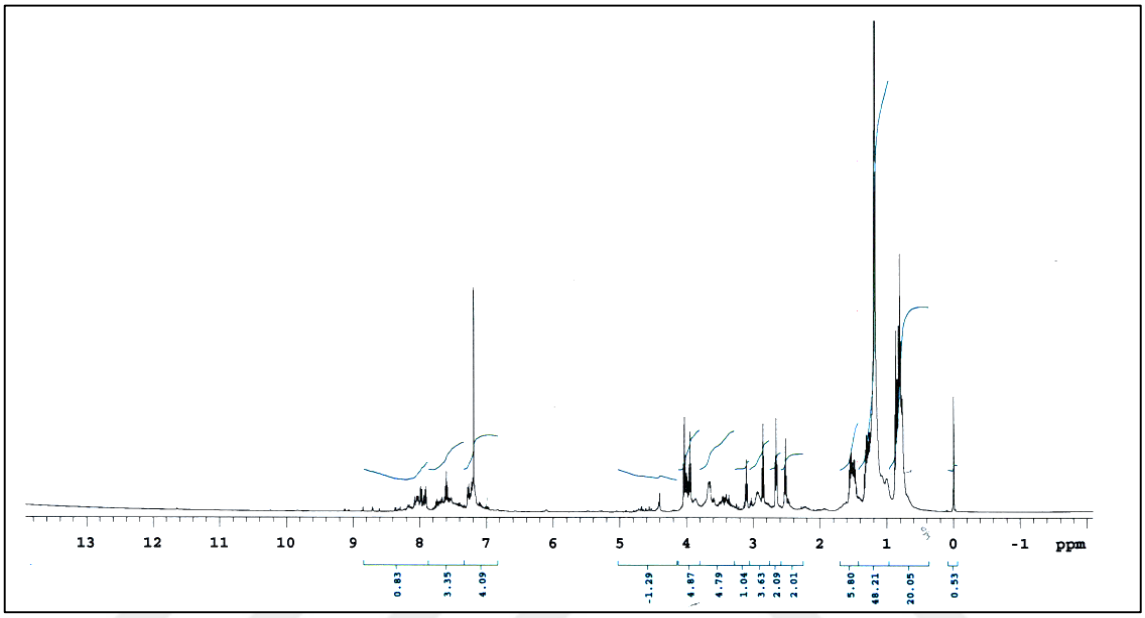


(b)

Şekil 3.7: 5 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

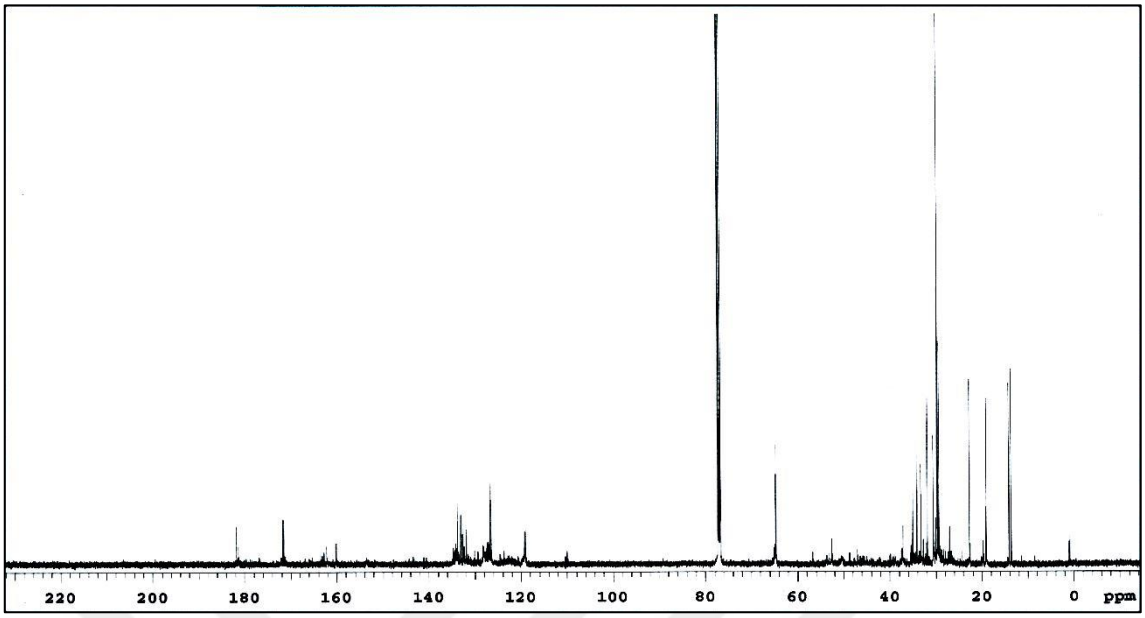
(5) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; (-CH_3) protonları δ = 0.68-0.91 ppm'de multiplet, (-CH_2) protonları δ = 1.18-1.54 ppm'de multiplet, piperazin halkasındaki (-NCH_2)

grubu protonları δ = 2.64 ve 2.87 ppm'de triplet, piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) protonları δ = 3.64 ppm'de singlet, (-$COOCH_2$) grubunda bulunan protonlar δ = 3.05 ppm'de triplet, (-OCH_2) ve (-SCH_2) protonları sırasıyla δ = 4.11 ve 2.58 ppm'de triplet, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.33-8.83 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



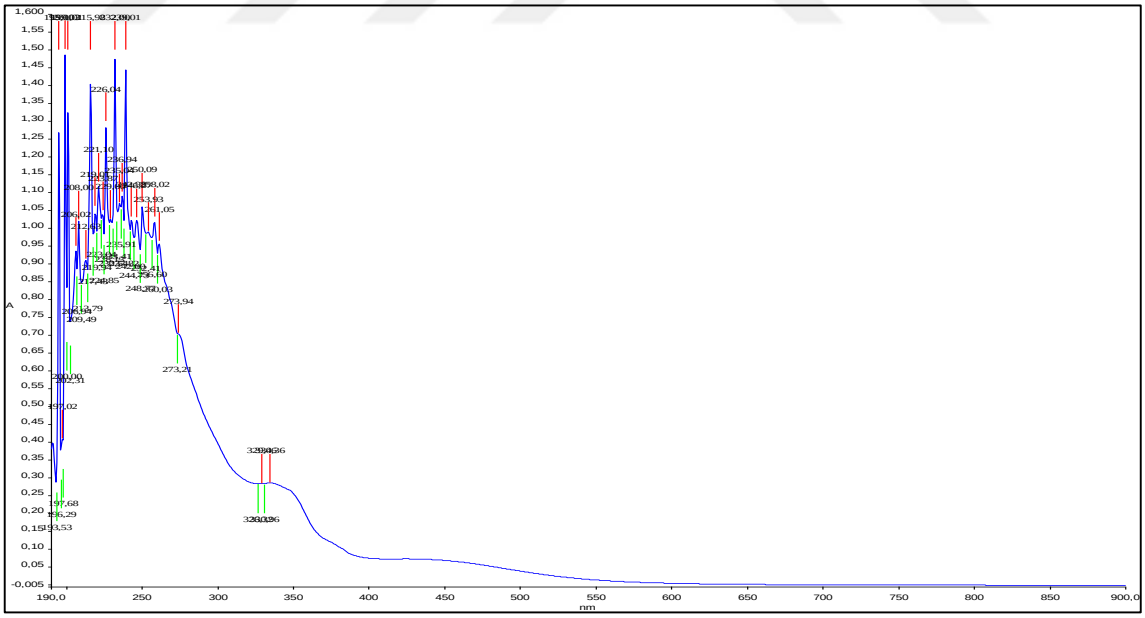
Şekil 3.8: 5 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(5) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halka dışındaki (-CH_2) karbonu δ =48.90 ppm'de, piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonlar δ =52.25 ve 52.63 ppm'de, (-SCH_2) karbonu δ =34.16 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =133.88, 133.152, 132.71, 132.45, 132.41, 131.90, 128.77, 128.20, 127.36, 127.31, 127.11, 126.98, 126.70, 126.47, 119.30, 119.10 ppm'de, alifatik karbonlar δ= 19.12, 14.12, 13.68 ppm'de, (-OCH_2) karbonu δ =64.71 ppm'de, ester karbonu (-$COOCH_2$) 171.76 ppm'de, karbonil grubu karbonları ise δ =181.46, ve 181.78 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.9: 5 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

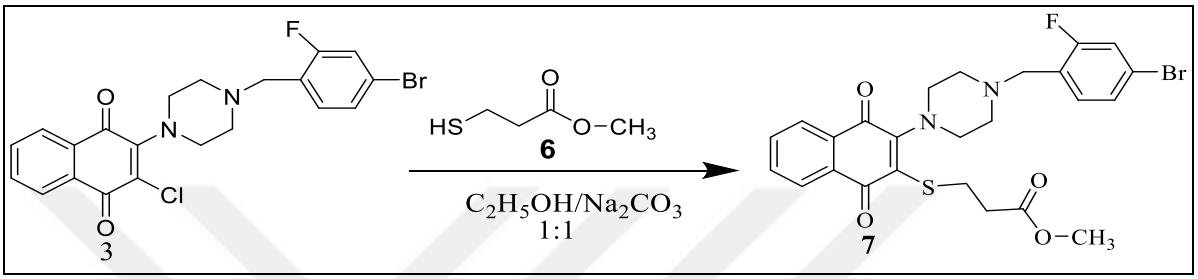
(5) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 450(2.38), 329(2.99), 250(3.57), 239(3.71) nm olarak bulundu.



Şekil 3.10: 5 bileşiğinin UV spektrumu.

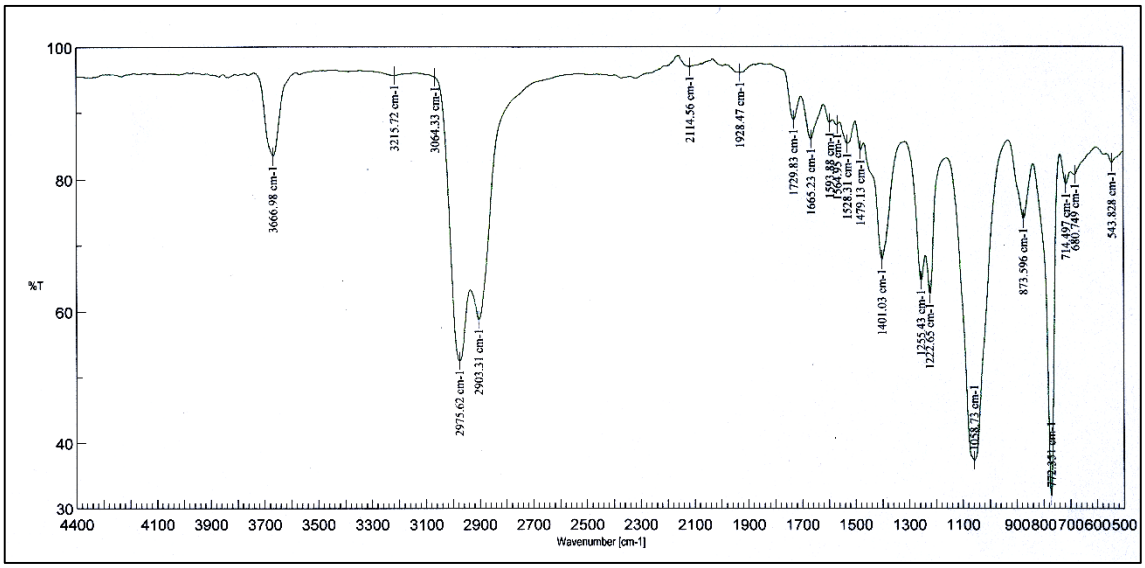
3.1.3. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile Metil -3-merkaptopropiyonat'ın (6) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile Metil 3-merkaptopropiyonat'ın **(6)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N,S*- sübstitüe **(7)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,23 ($CHCl_3$)



(3.3)

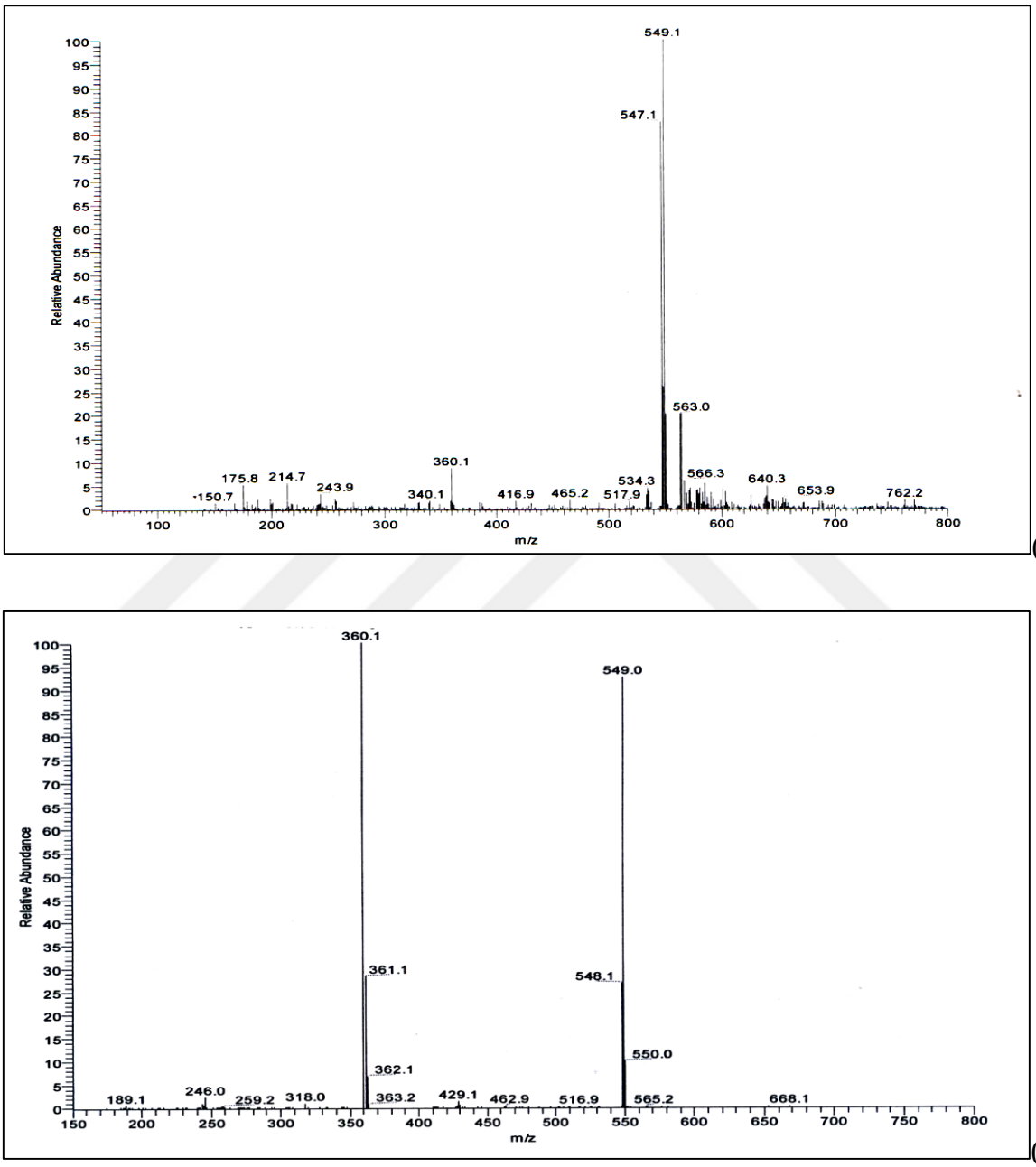
(7) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkaya ($-CH_{arom}$) ait gerilme bandı 3215, 3064 cm^{-1} alifatik gruplara ait ($-CH_2$, $-CH_3$) gerilme bantları 2975, 2903 cm^{-1}, ester grubundaki karbonil karbonu 1729 cm^{-1}'de, kinon halkasındaki karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1665 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1593 cm^{-1}'de görüldü.



Şekil 3.11: 7 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü $C_{25}H_{24}BrFN_2O_4S$ (MA= 547.44 g/mol) olan **(7)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(7)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z =549 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının

aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 360 piki yapıdaki piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



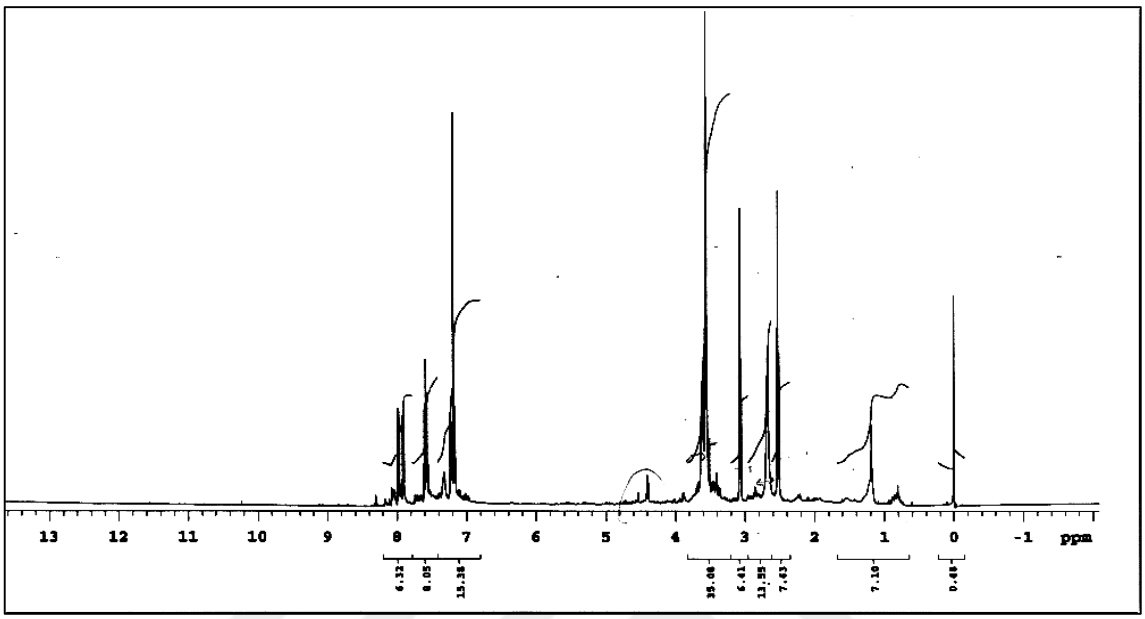
(a)

(b)

Şekil 3.12: 7 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

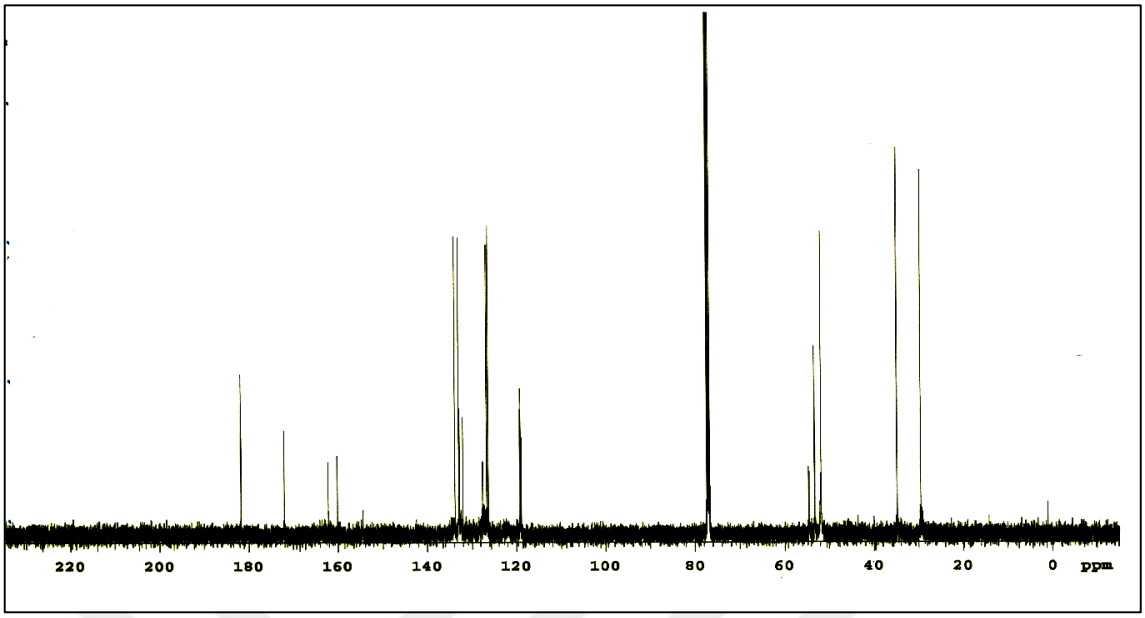
(7) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki 2 adet (-NCH_2) protonları δ =3.67 ppm'de multiplet, piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) grubu protonları δ = 2.67 ppm'de singlet, yapıdaki (-OCH_3) protonları δ = 3.63 ppm'de singlet, (-$COOCH_2$)

grubunda bulunan protonlar δ = 3.06 ppm'de triplet, (-SCH_2) protonları δ =2.52 ppm'de triplet, aromatik halkalara ait protonlar ise δ = 7.41-8.20 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



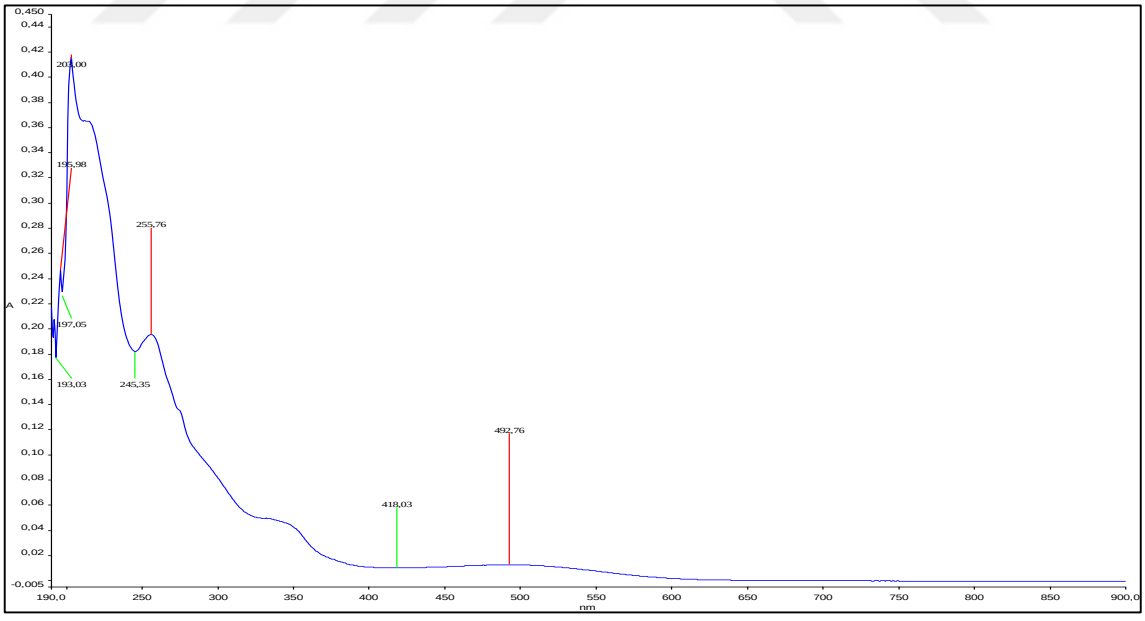
Şekil 3.13: 7 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(7) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; halka dışındaki (-CH_2) karbonu δ =44.70 ppm'de, piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ =51.81 ve 53.23 ppm'de, 34.78 (-SCH_2) aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =162.17, 160.17, 133.79, 132.94, 132.78, 132.04, 127.56, 127.32, 126.66, 126.37, 119.16, 118.96 ppm'de, (-O-CH_3) karbon δ =54.52 ppm'de, ester karbonu($C=O_{ester}$) 172.06 ppm'de, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise δ =181.72 ve 181.81 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.14: 7 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

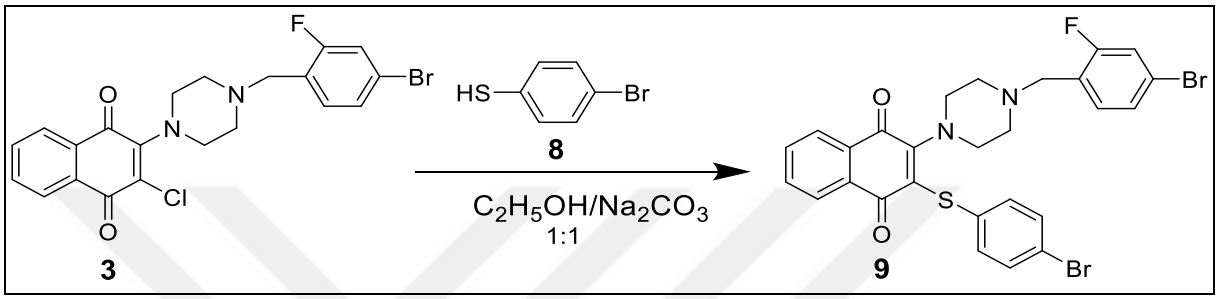
(7) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 492 (2.36), 255(3.55), 203(3.88), 193(3.51) nm olarak bulundu.



Şekil 3.15: 7 bileşiğinin UV spektrumu.

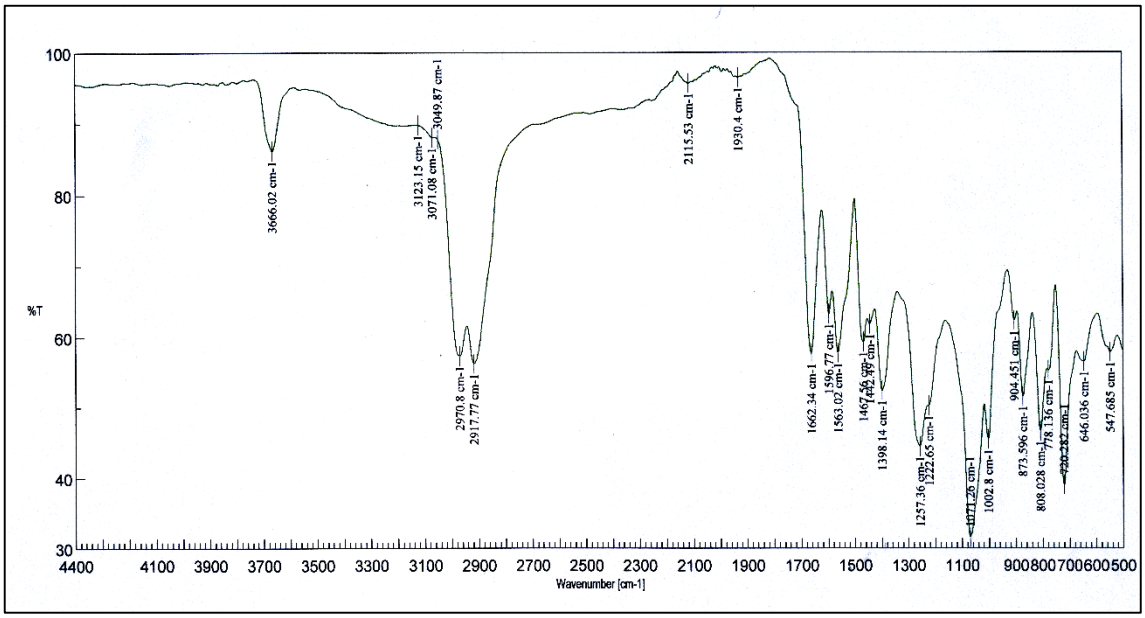
3.1.4. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 4-Bromotiyofenol'un (8) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile 4-Bromotiyofenol 'un **(8)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan bilinmeyen yeni *N*,*S*-sübstitüe **(9)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,54 ($CHCl_3$)



(3.4)

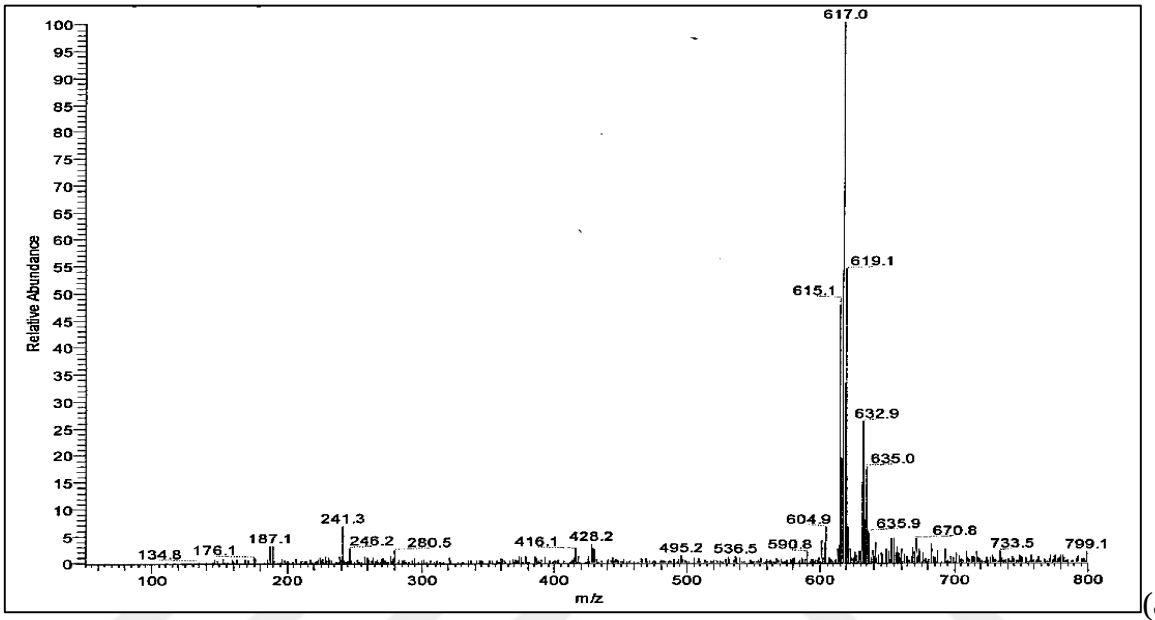
(9) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara ($-CH_{arom}$) ait gerilme bandı 3123, 3071, 3049 cm^{-1}, alifatik gruplara ait ($-CH_2$) gerilme bantları 2970, 2917 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1662 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1596 cm^{-1}'de görüldü.



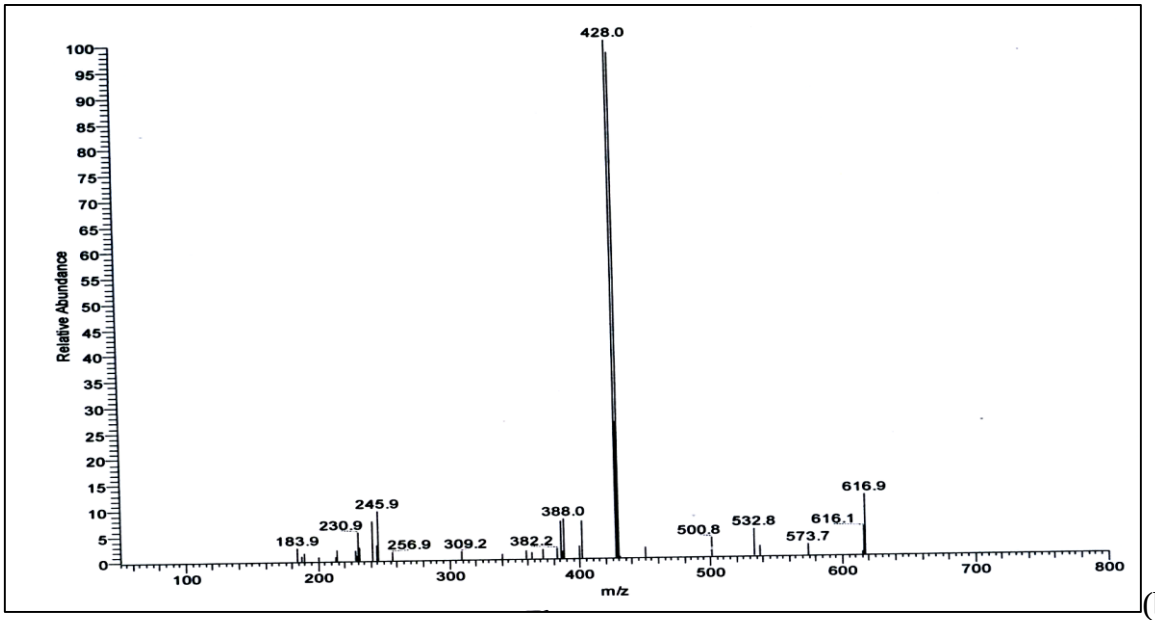
Şekil 3.16: 9 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü $C_{27}H_{21}Br_2FN_2O_2S$ (MA= 616.34 g/mol) olan **(9)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(9)** bileşiğinin MS

spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 617.0 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 428 piki yapıdaki piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



(a)

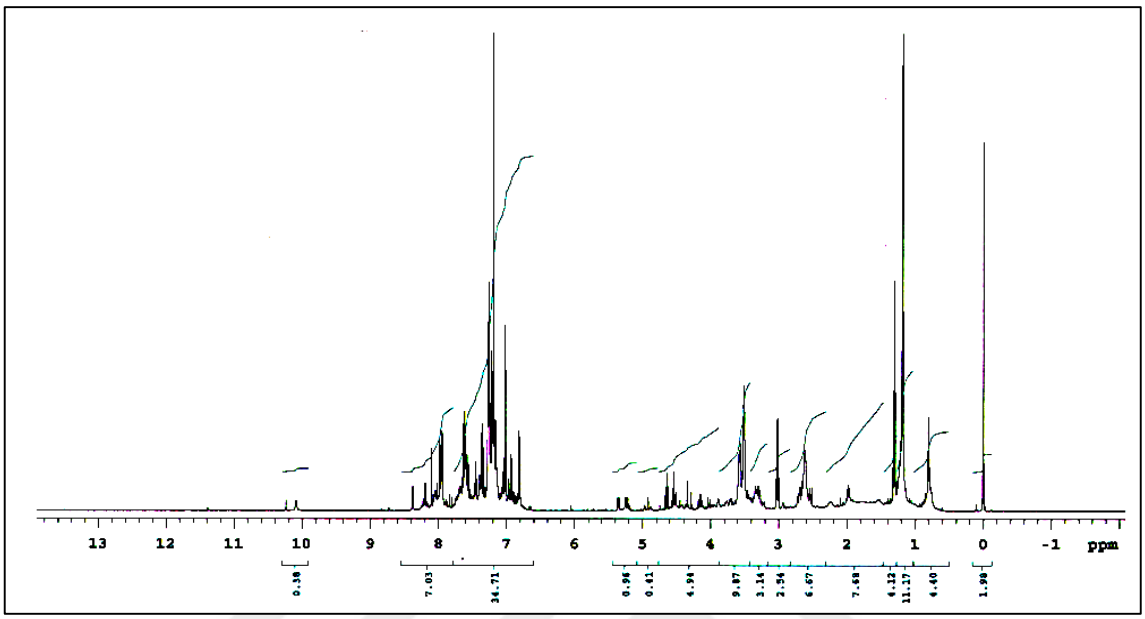


(b)

Şekil 3.17: 9 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

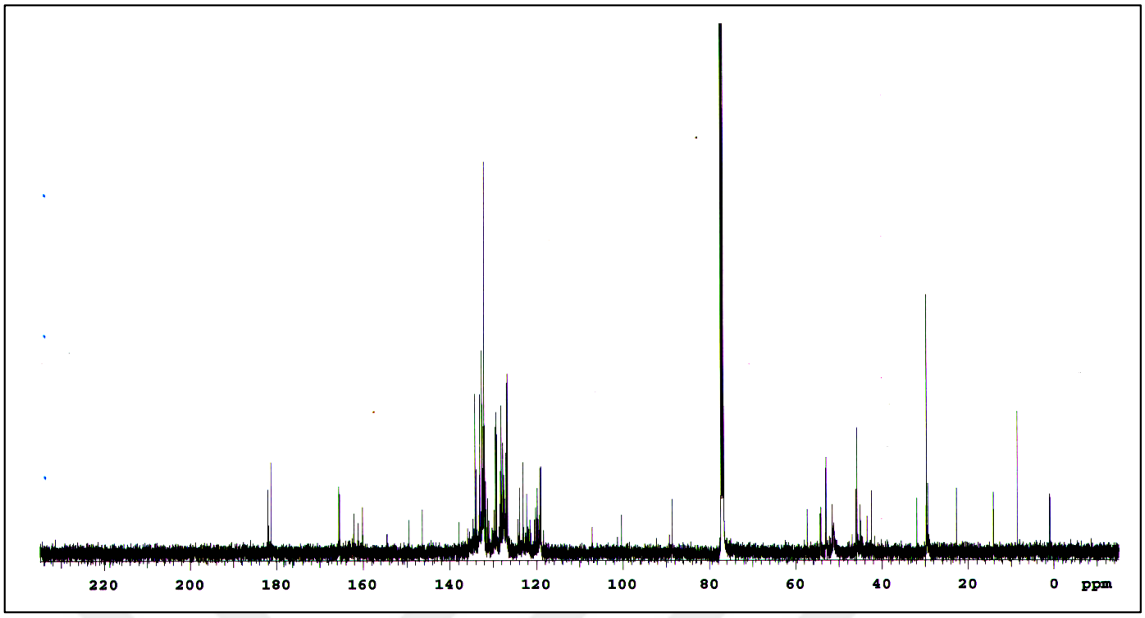
(9) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki 2 adet ($-NCH_2$) protonları ve halka dışındaki ($-CH_2$) grubu protonları δ = 3.51 ppm'de singlet olarak, piperazin

halkasındaki diğer 2 adet (-NCH_2) grubu protonları ise yine singlet olarak δ = 2.62 ppm'de, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.78-8.55 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



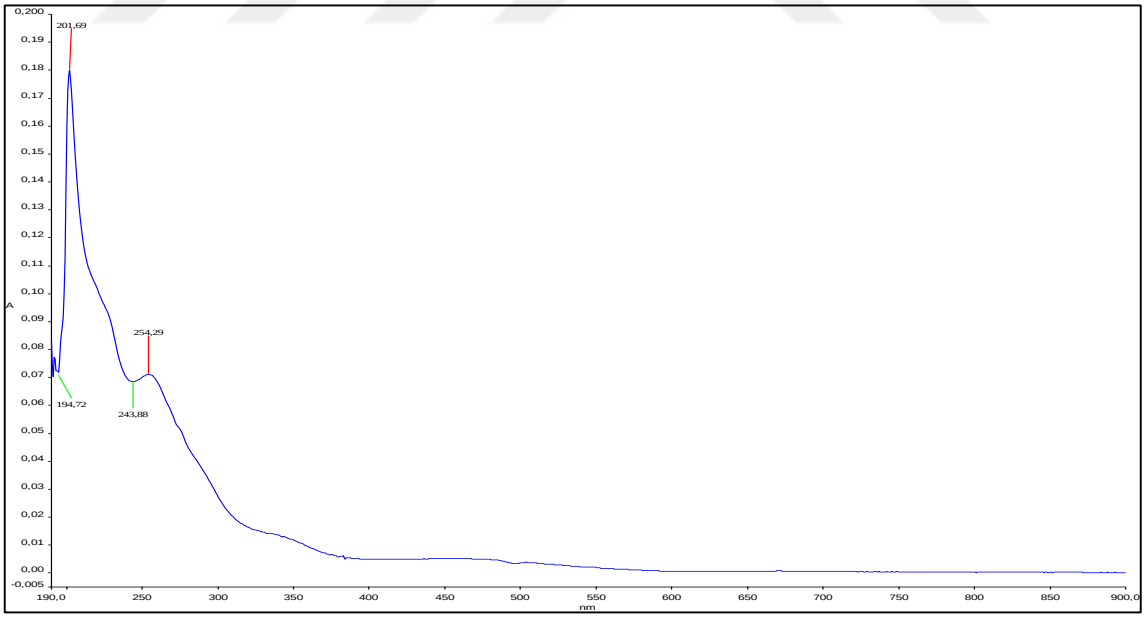
Şekil 3.18: 9 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(9) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; halka dışındaki (-CH_2) karbonu δ =46.12 ppm'de; piperazin halkasındaki karbonlar δ =53.01 ve 51.57 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =165.67, 162.15, 160.15, 146.40, 134.16, 133.84, 133.24, 133.08, 132.77, 132.54, 132.47, 132.41, 132.35, 132.22, 132.04, 132.01, 131.95, 129.422, 128.35, 127.72 ppm'de, karbonil grubu (C=O) karbonları ise δ =181.35 ve 182.07 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.19: 9 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

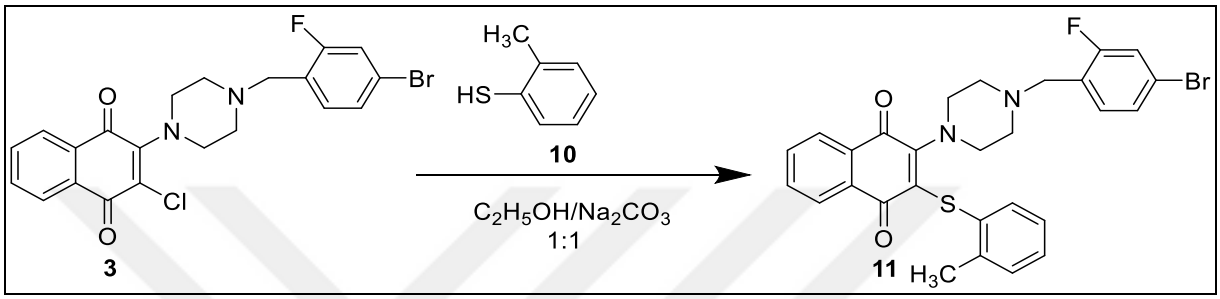
(9) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)= 468(1.06), 339(2.50), 254(3.21), 201(3.62) nm olarak bulundu.



Şekil 3.20: 9 bileşiğin UV spektrumu.

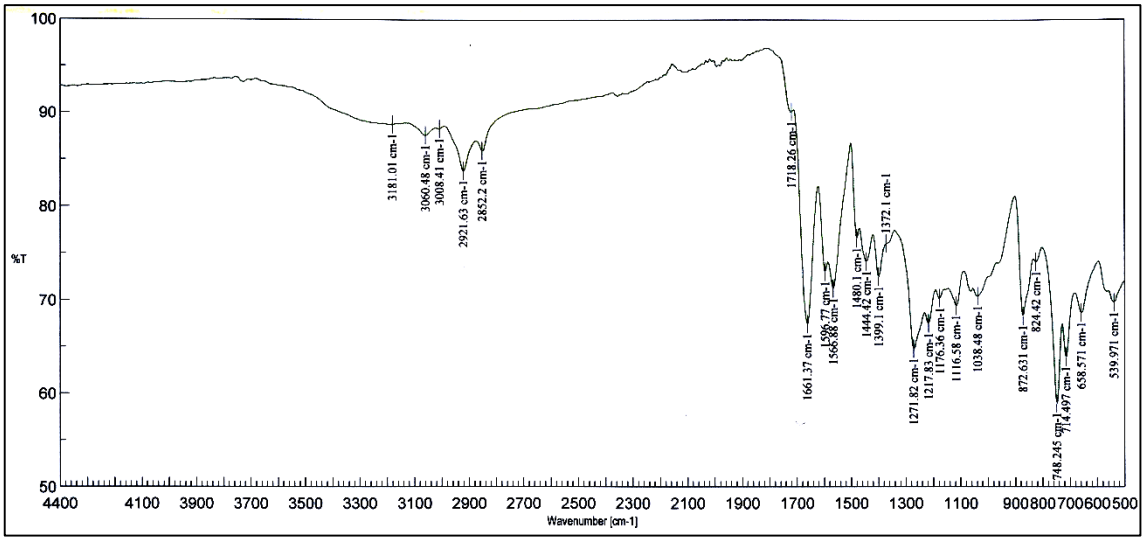
3.1.5. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 2-Metilbenzen (o-Tiyokresol)'in (10) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile 2-Metilbenzen (*o*-Tiyokresol)'un **(10)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N*,*S*-sübstitüe **(11)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,25



(3.5)

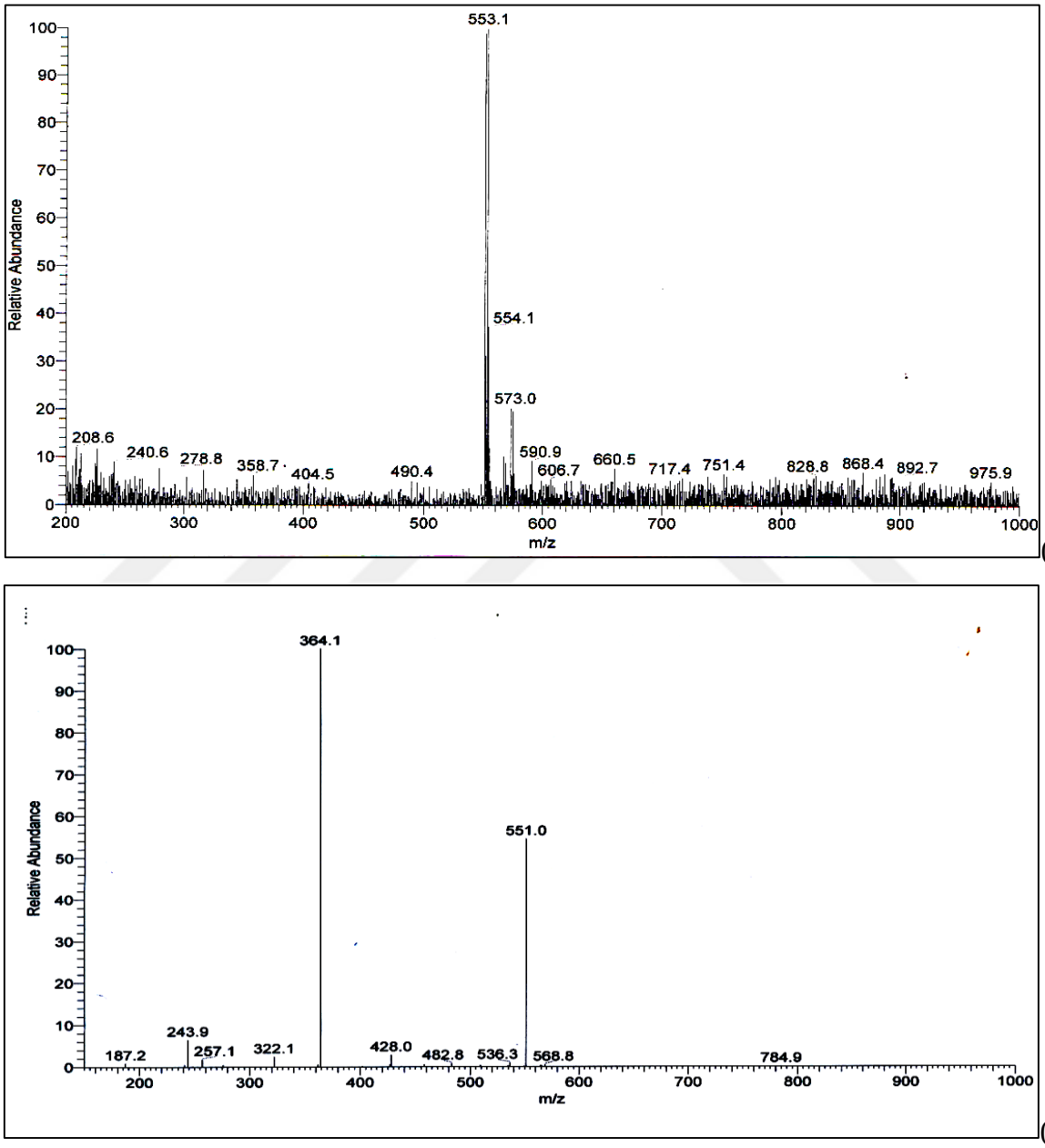
(11) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara ($-CH_{arom}$) ait gerilme bandı 3181, 3060, 3008 cm^{-1}, alifatik gruplara ait ($-CH_2$) gerilme bantları 2921, 2852 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1661 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak ν = 1596 cm^{-1}'de görüldü.



Şekil 3.21: 11 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{28}H_{24}BrFN_2O_2$ S (MA= 551.47 g/mol) olan **(11)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(11)** bileşiğinin

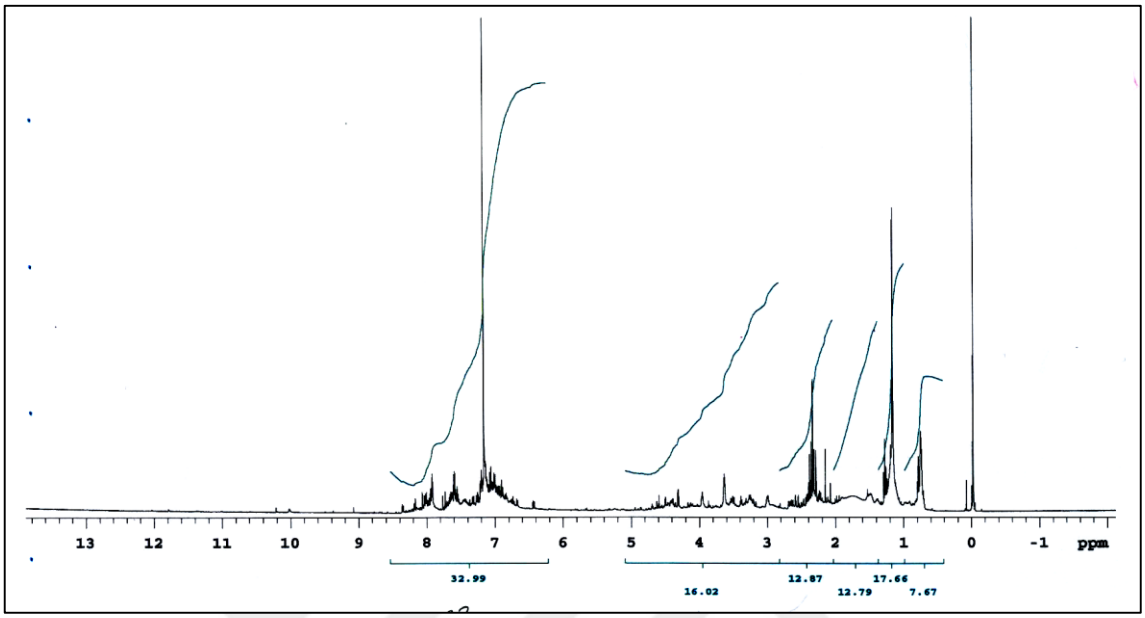
MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 553 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 364 piki yapıdaki piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



Şekil 3.22: 11 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

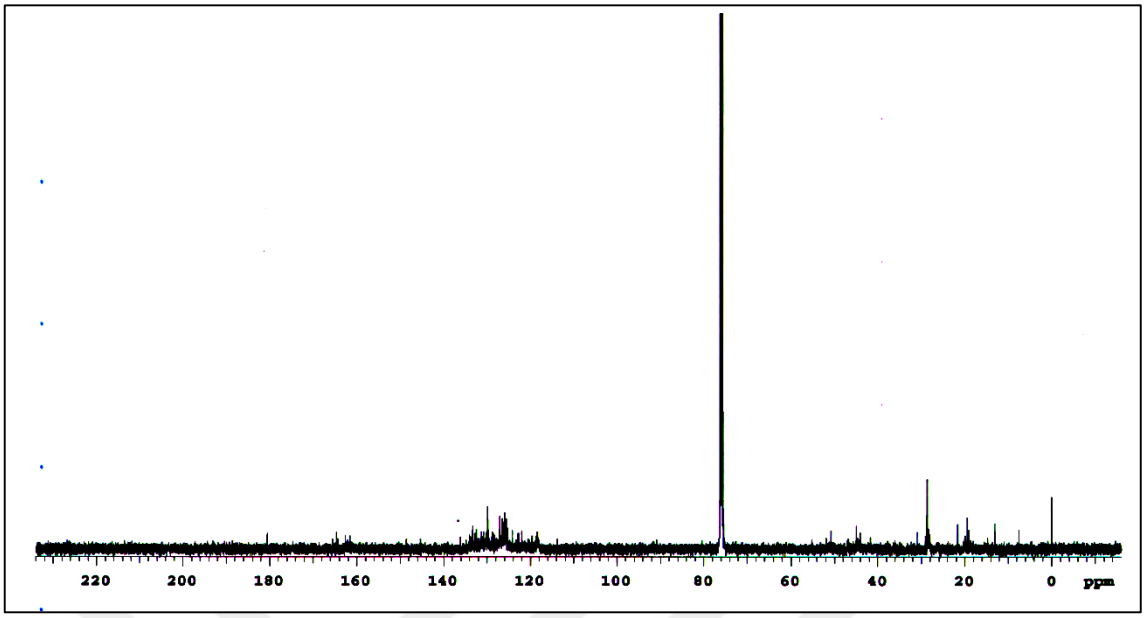
(11) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; metil protonları δ = 1.11–1.29 ppm'de singlet, piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) protonları singlet olarak δ = 3.63 ppm'de,

piperazin halkasındaki (-NCH_2) protonları ise δ = 2.20-2.42 ppm'de multiplet, aromatik halkalara ait protonlar δ = 6.83-8.06 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



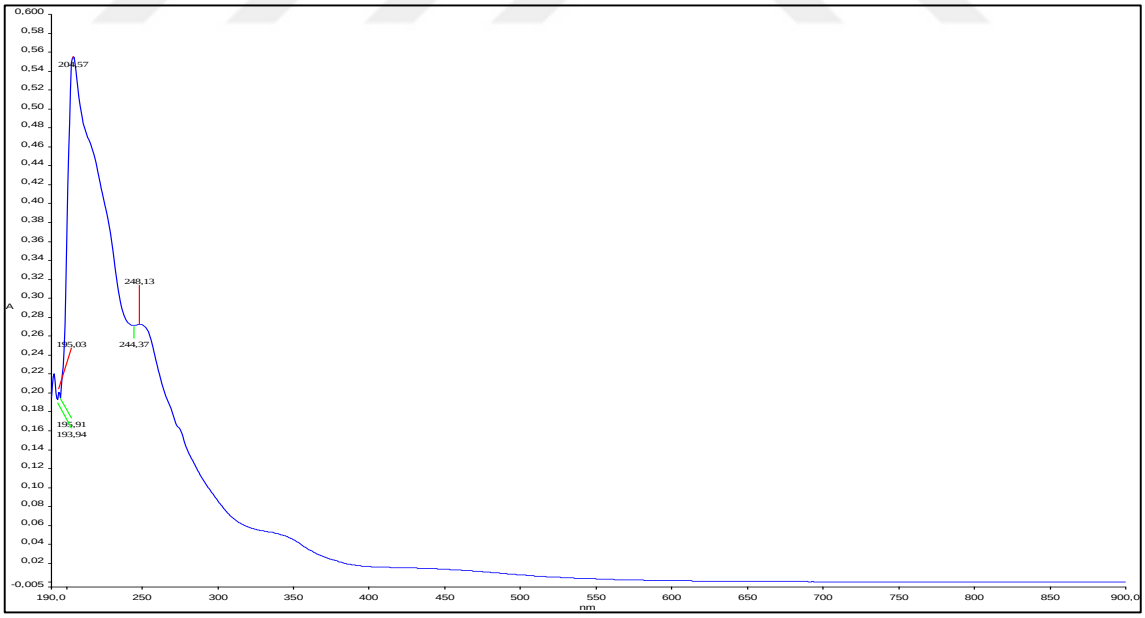
Şekil 3.23: 11 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(11) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) karbonu δ =46.78 ppm'de, piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonlar δ =51.94 ve 50.80 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =165.67, 162.15, 160.15, 146.40, 134.16, 133.84, 133.24, 133.08, 132.77, 132.54, 132.47, 132.41, 132.35, 132.22, 132.04, 132.01, 131.95, 129.422, 128.35, 127.72 ppm'de, karbonil grubu (C=O) karbonları ise δ =180.69 ve 180.52 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.24: 11 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

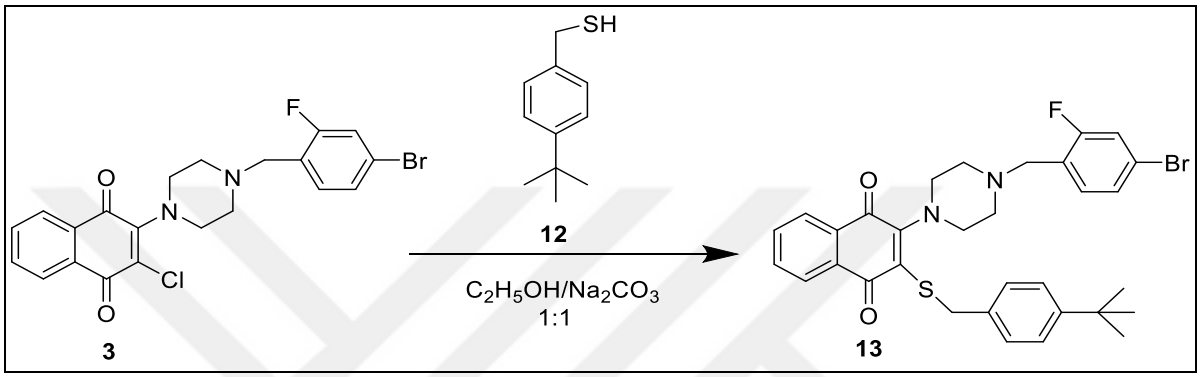
(11) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 455(2.26), 345(2.82), 248(3.57), 204(3.88) nm olarak bulundu.



Şekil 3.25: 11 bileşiğinin UV spektrumu.

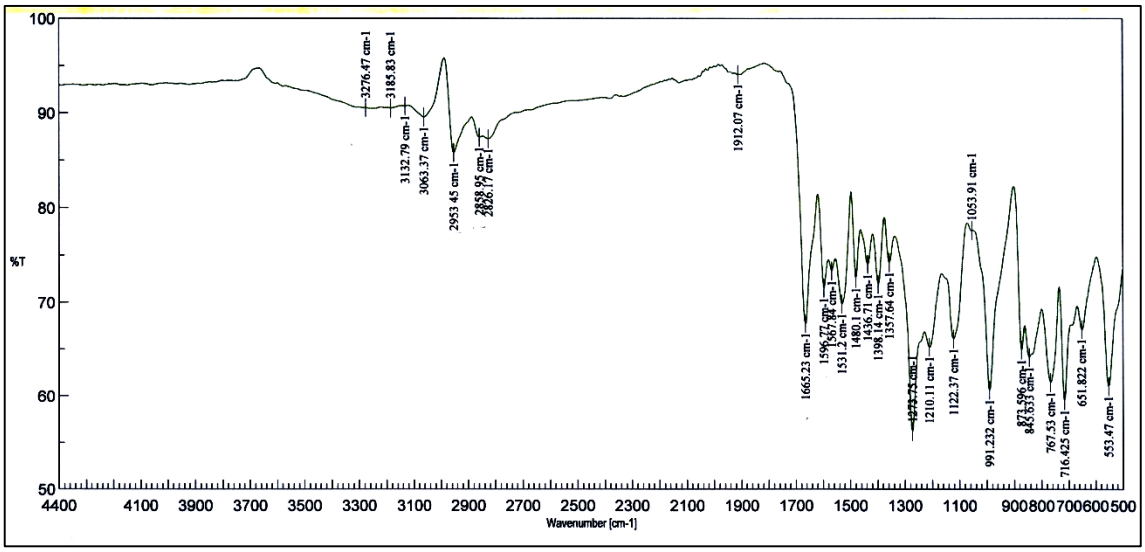
3.1.6. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 4-tert-bütilbenzilmerkaptan'nın (12) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile 4-tert-bütilbenzilmerkaptan'nın **(12)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N*,*S*- sübstitüe **(13)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,22 ($CHCl_3$)



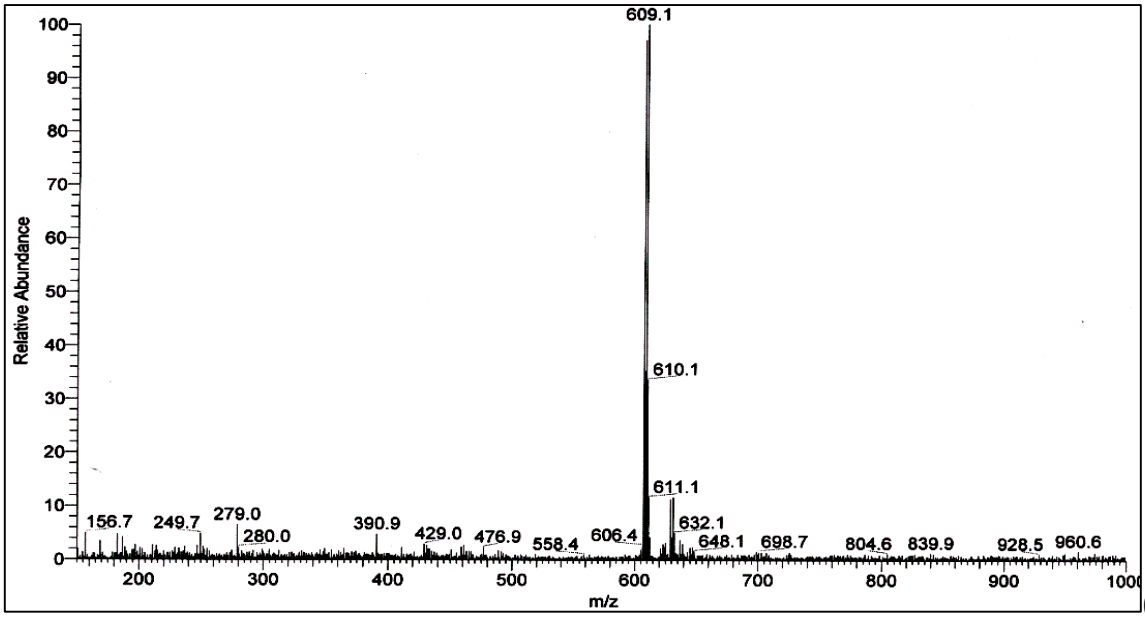
(3.6)

(13) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkaya ($-CH_{arom}$) ait gerilme bandı 3276, 3185, 3132, 3063 cm^{-1}, alifatik gruplara ait ($-CH_2$,$-CH_3$) gerilme bantları 2953, 2858, 2826 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1665 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1596 cm^{-1}'de görüldü.

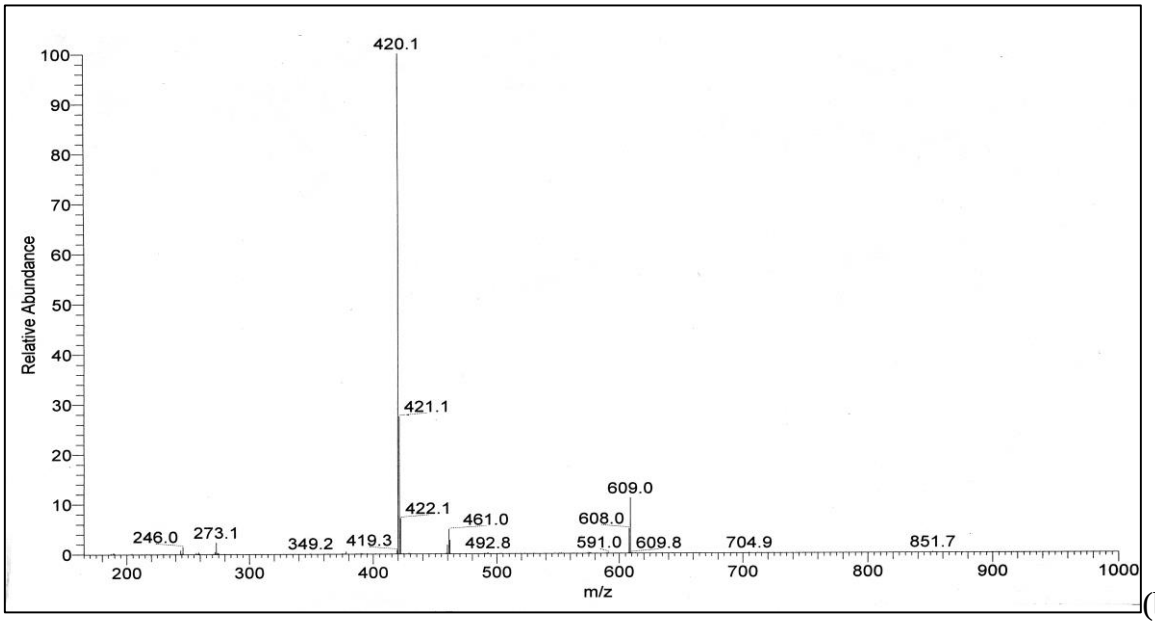


Şekil 3.26: 13 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{32}H_{32}BrFN_2O_2$ S (MA= 607,58 g/mol) olan **(13)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(13)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 609 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 420 piki yapıdaki piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



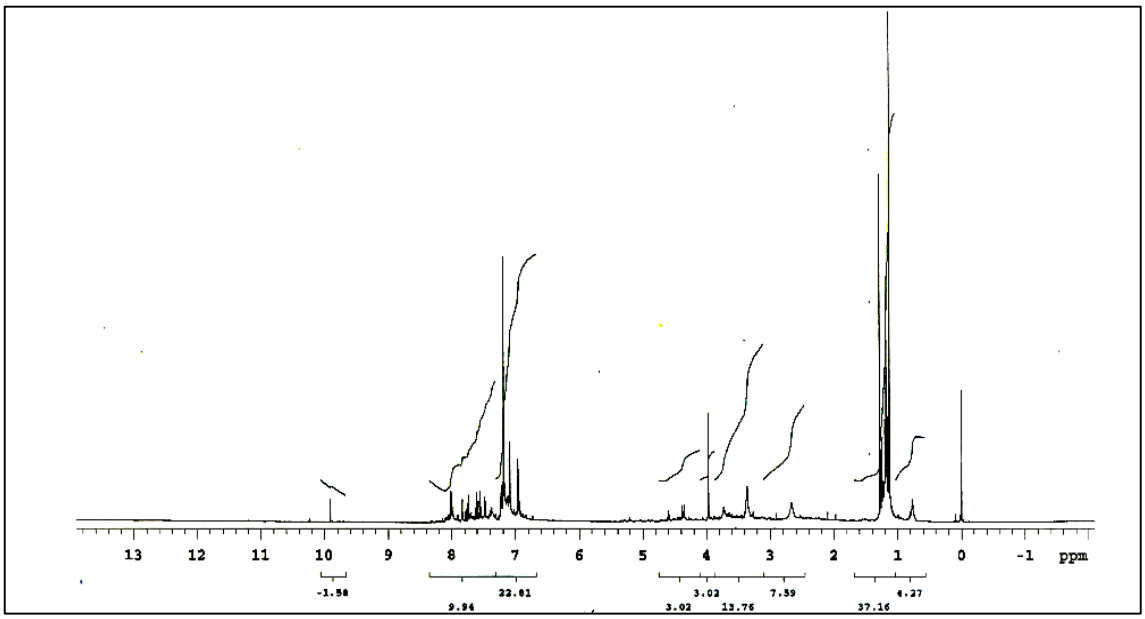
(a)



(b)

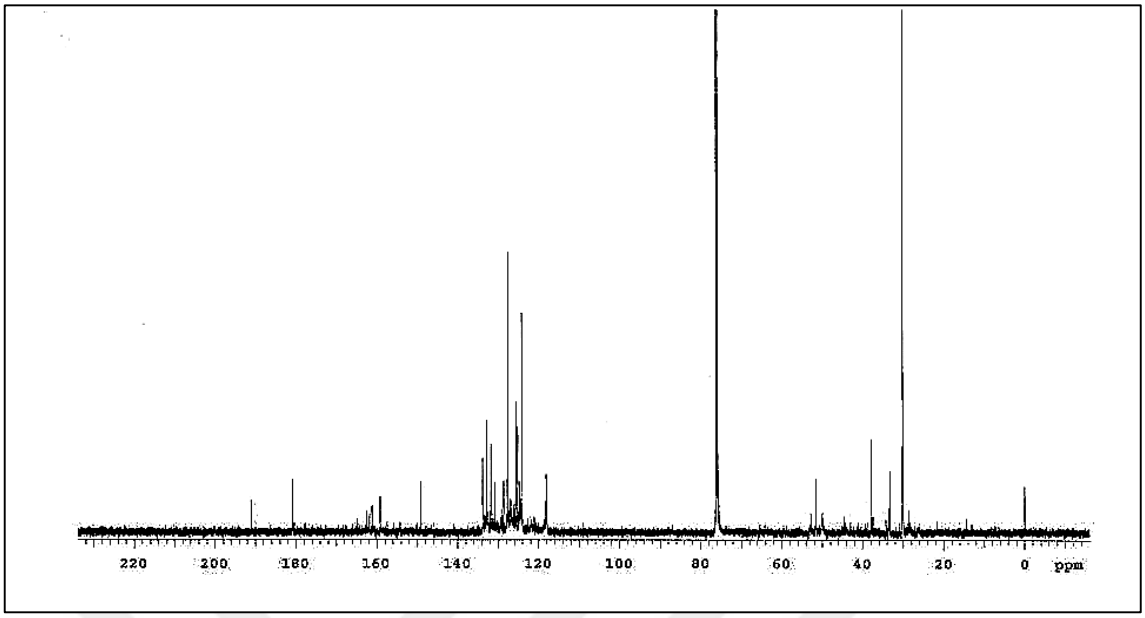
Şekil 3.27: 13 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

(13) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki 2 adet (-NCH_2) protonları ve piperazin halkasının dışındaki 1 adet (-CH_2) grubu protonları δ = 3.36 ppm'de singlet olarak, piperazin halkasındaki diğer 2 adet (-NCH_2) grubu protonları ise yine singlet olarak δ = 2.67 ppm'de, 3 adet (-CH_3) protonları ise 1.18 ppm'de singlet, (-SCH_2) protonları 3.97 ppm'de singlet, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.31-8.03 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



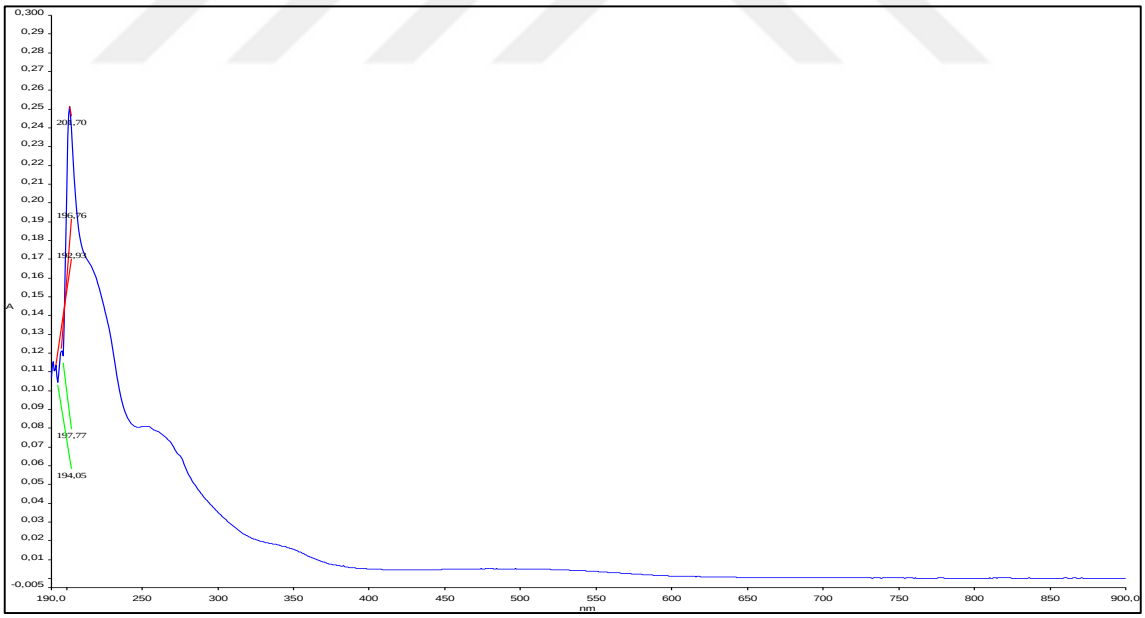
Şekil 3.28: 13 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(13) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) karbonu δ = 44.57 ppm'de, (S-CH_2) karbonları δ =37.88, piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ =52.87 ve 51.60 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =164.77, 162.06, 161.74, 159.16, 157.46, 149.09, 133.88, 133.43, 133.15, 133.06, 132.73, 131.82, 131.02, 130.85, 129.41, 128.90, 127.87, 127.52, 127.00, 126.62 ppm'de, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise δ =180.72 ve 180.83 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.29: 13 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

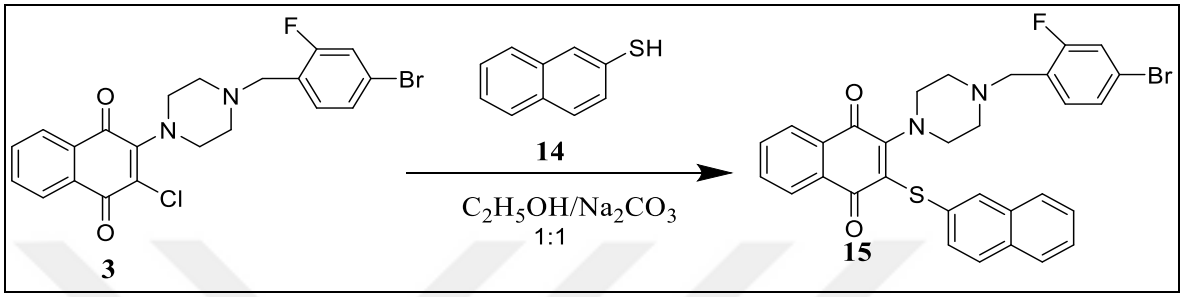
(13) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 477(2.36), 345(2.87), 263(3.54), 201(4.06) nm olarak bulundu.



Şekil 3.30: 13 bileşiğinin UV spektrumu.

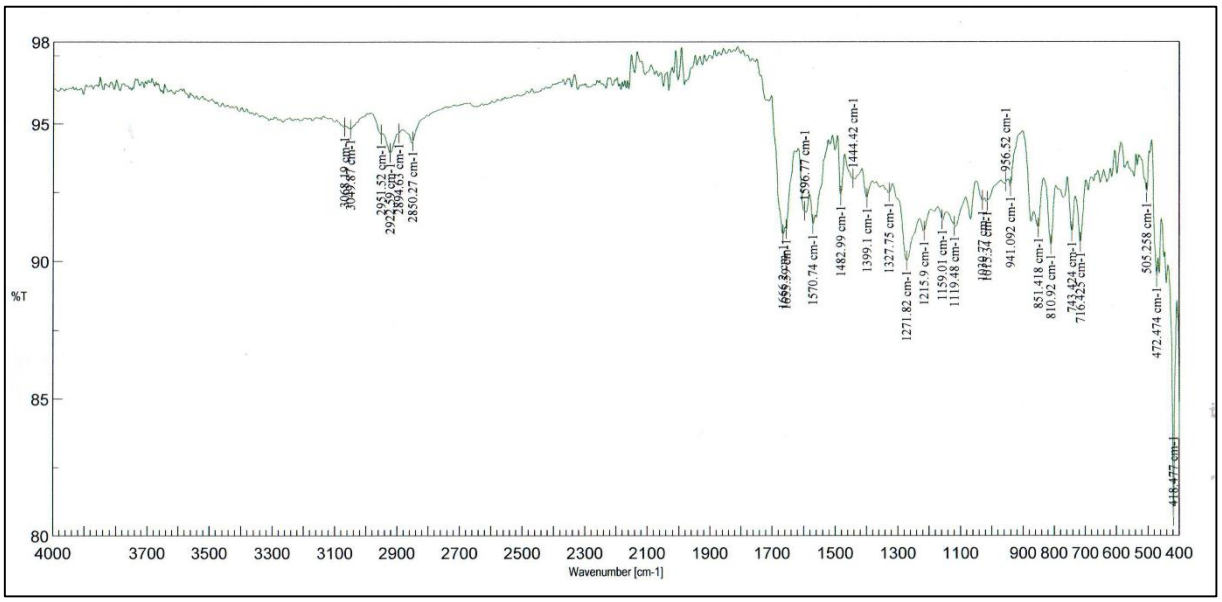
3.1.7. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 2-Naftalentiyol'un (14) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile 2 Naftalentiyol'un **(14)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N,S*- sübstitüe **(15)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,14 ($CHCl_3$)



(3.7)

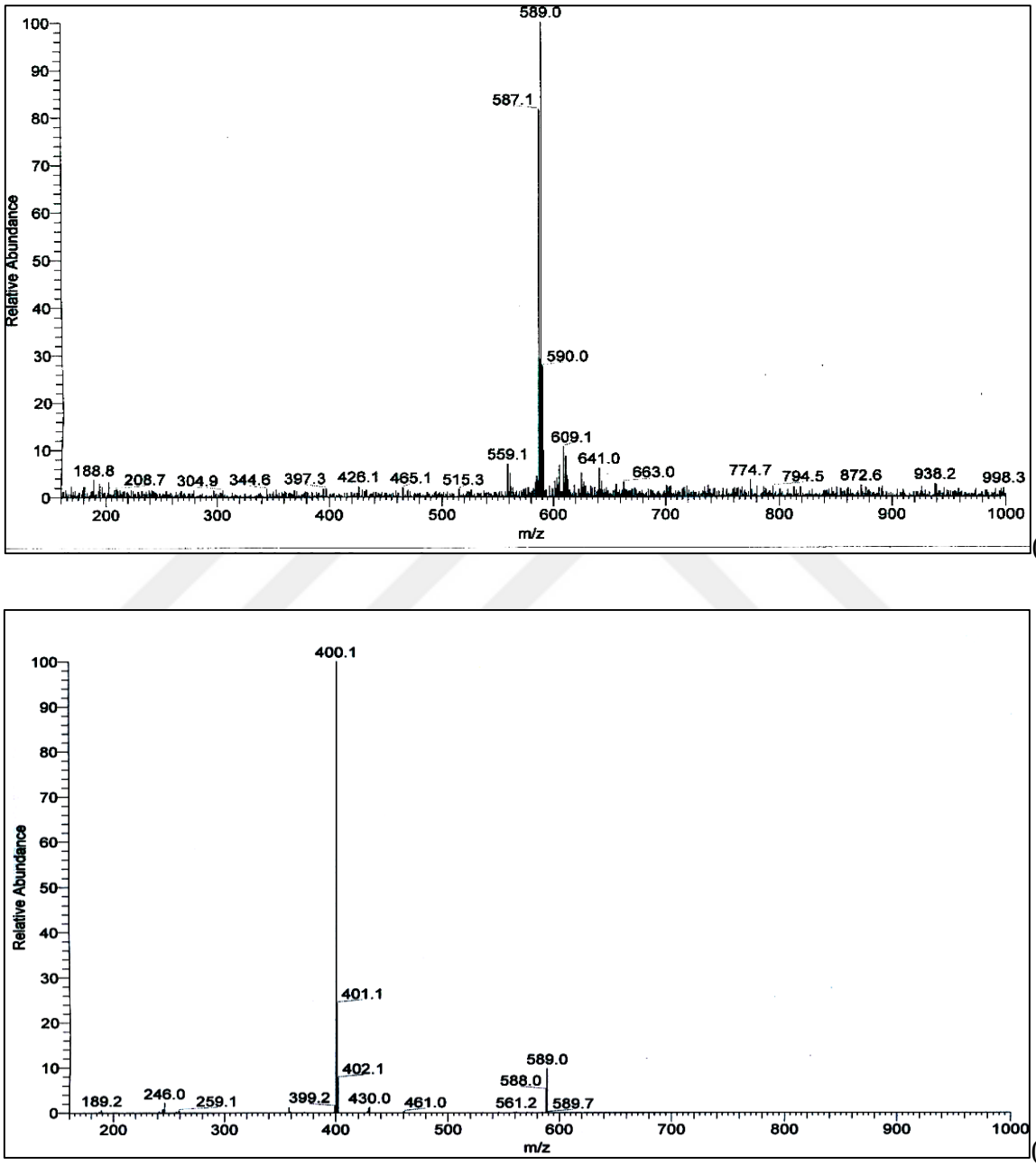
(15) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara ($-CH_{arom}$) ait gerilme bandı 3068, 3049 cm^{-1}, alifatik gruplara ait ($-CH_2$) gerilme bantları 2951, 2922, 2894,2850 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1666 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1570 cm^{-1}'de görüldü.



Şekil 3.31: 15 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{31}H_{24}BrFN_2O_2S$ (MA= 587,5 g/mol) olan **(15)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(15)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 589.0 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin

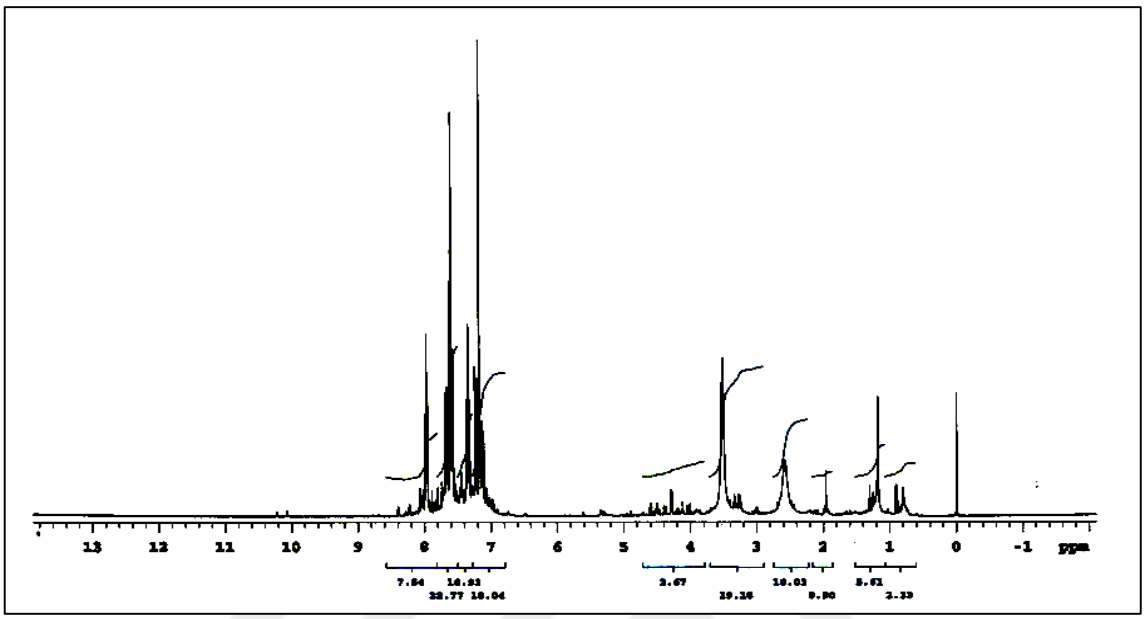
yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 400 piki yapıdaki piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



Şekil 3.32: 15 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

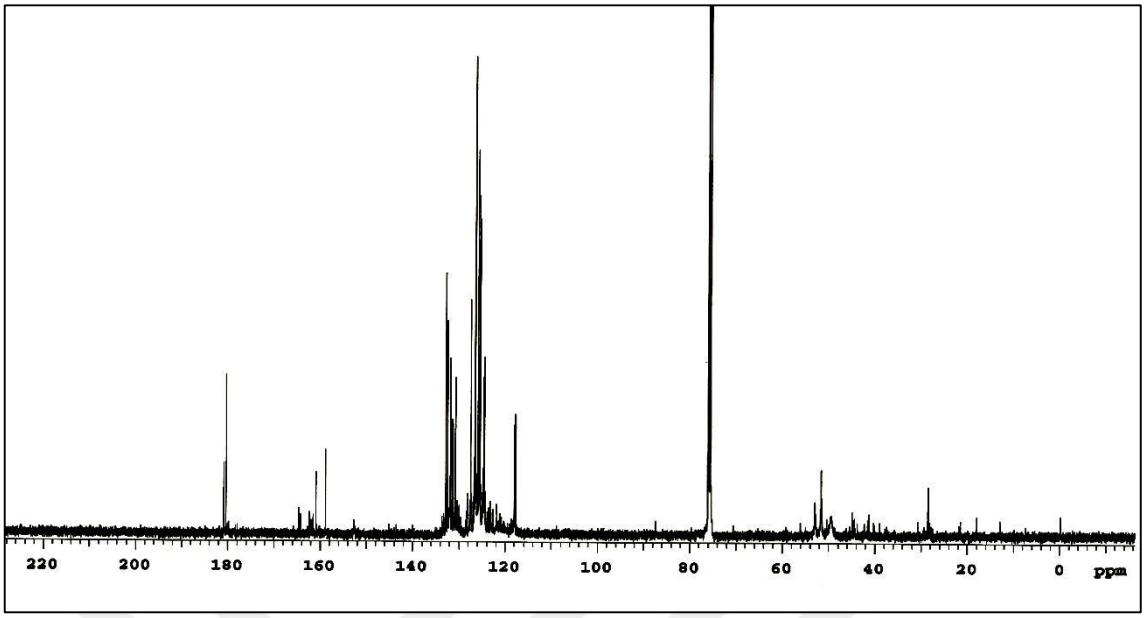
(15) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki 2 adet ($-NCH_2$) protonları ve piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) grubu protonları δ = 3.51 ppm'de singlet olarak, piperazin halkasındaki diğer 2 adet ($-NCH_2$) grubu protonları ise yine singlet olarak δ =

2.52 ppm'de, aromatik halkalara ait protonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ = 7.21-8.06 ppm'de multiplet olarak görüldü.



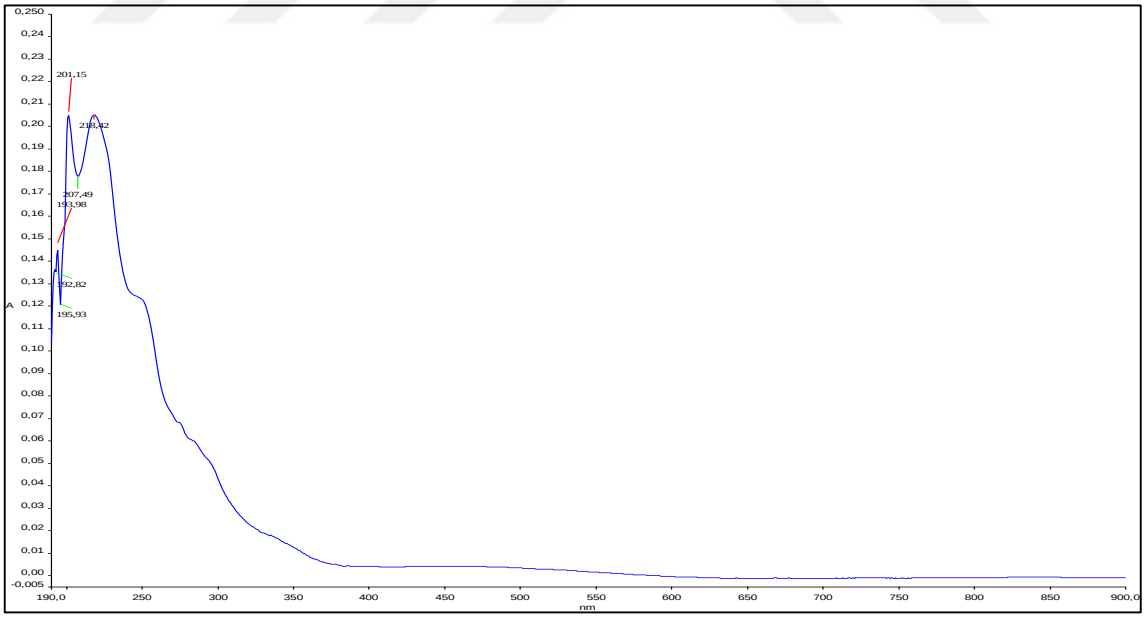
Şekil 3.33: 15 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(15) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) karbonu δ = 49.47 ppm'de, piperazin halkasındaki karbonlar δ =52.95 ve 51.60 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =164.57, 164.19, 162.26, 161.55, 161.89, 161.46, 160.88, 158.88, 154.14, 152.71, 145.08, 143.51, 140.02, 133.61, 133.35, 133.31, 133.19, 132.87, 132.46, 132.23, 131.84, 131.32, 130.84, 131.82 ppm'de, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise δ =180.44 ve 180.90 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.34: 15 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

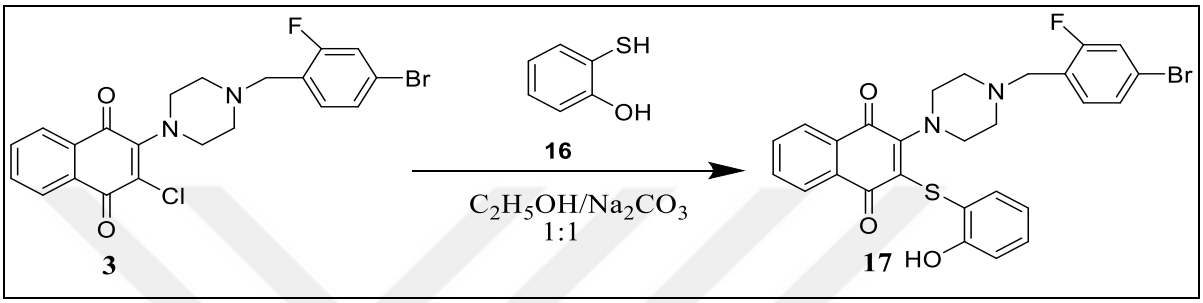
(15) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 472(1.99), 340(2.59), 287(3.14), 201(3.70) nm olarak bulundu.



Şekil 3.35: 15 bileşiğinin UV spektrumu.

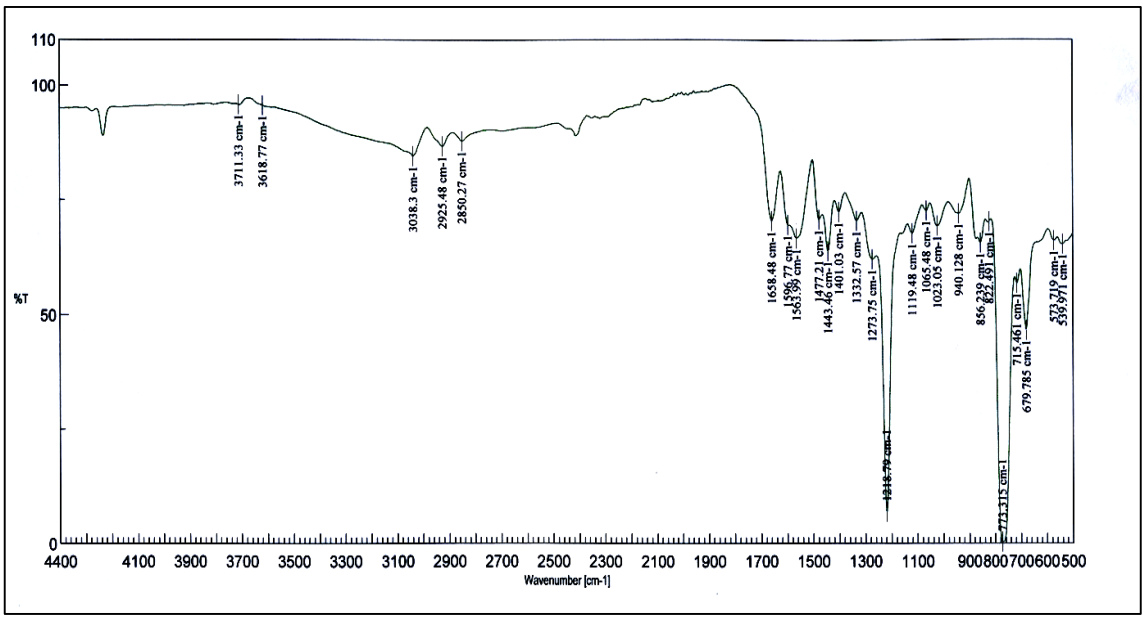
3.1.8. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 2-merkaptofenol'un (16) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile 2-merkaptofenol'un **(16)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N*,*S*- sübstitüe **(17**) bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,29 ($CHCl_3$)



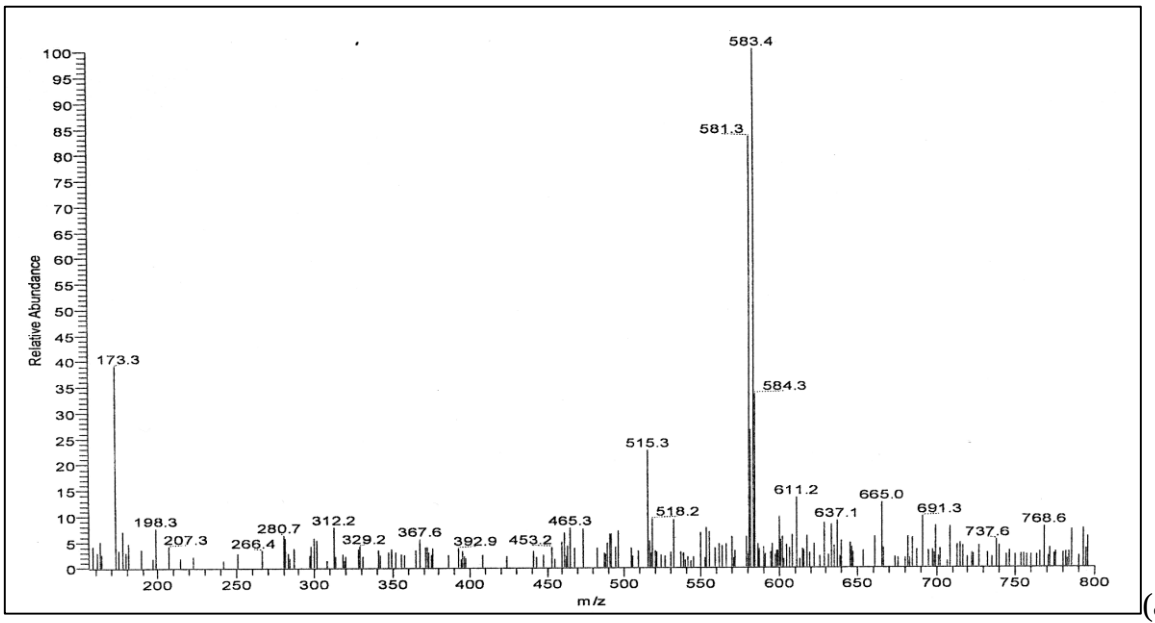
(3.8)

(17) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3083 cm^{-1}, alifatik gruplara ait (-CH_2) gerilme bantları 2925, 2850 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1658 cm^{-1}'de, hidroksil grubuna ait (–OH) bant 3618 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1596 cm^{-1}'de görüldü.

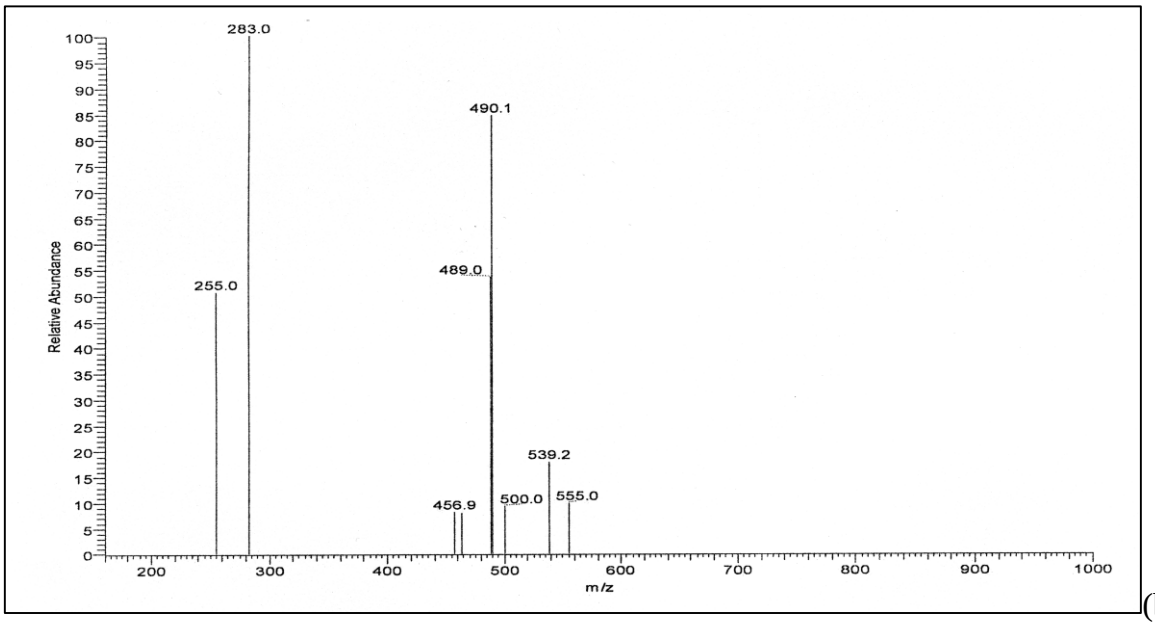


Şekil 3.36: 17 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{27}H_{22}BrFN_2O_3S$ (MA= 553,45 g/mol) olan **(17)** bileşiğinin -ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(17)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 583 $[M+Cl]^-$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 456 piki yapıdaki –SR biriminin ayrıldığını gösterdi.



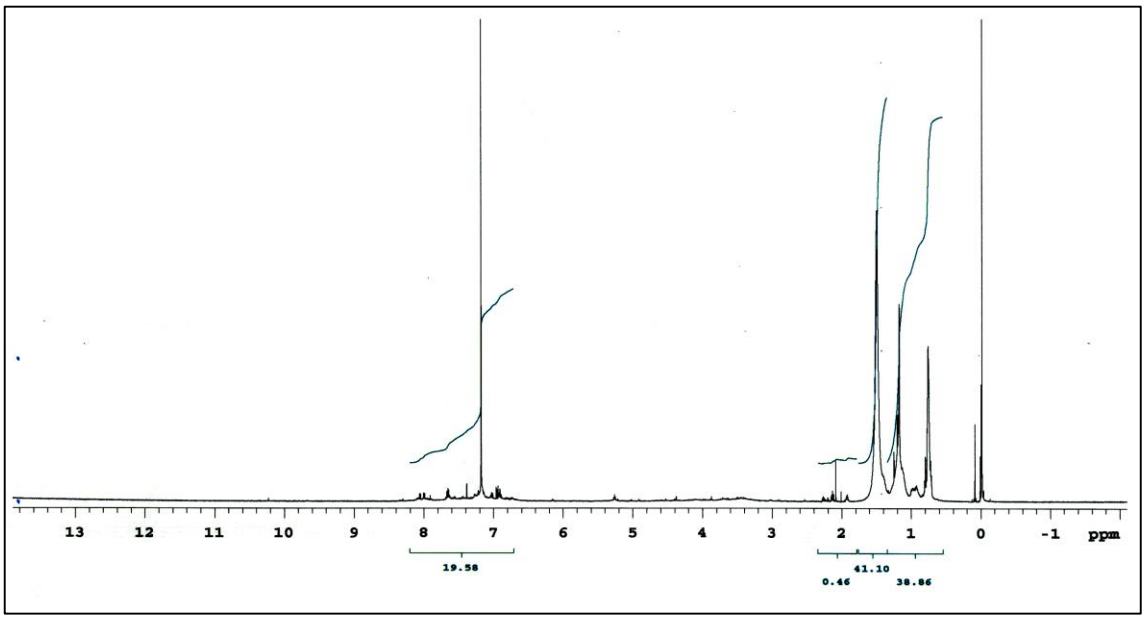
(a)



(b)

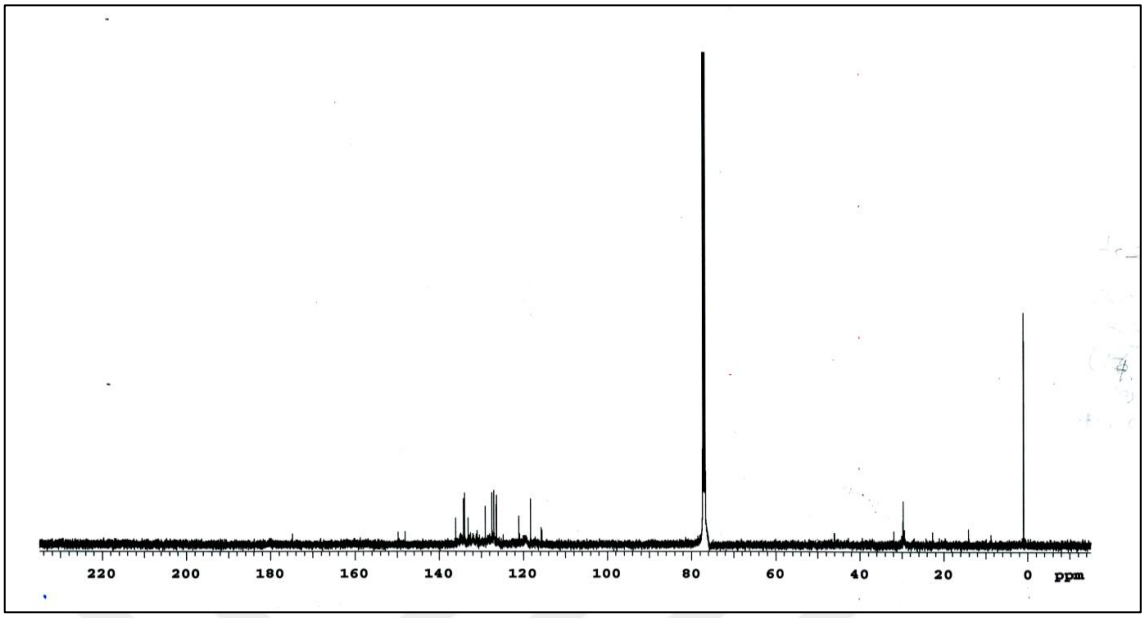
Şekil 3.37: 17 bileşiğinin -ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

(17) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki 2 adet ($-NCH_2$) protonları ve piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) grubu protonları δ = 1.74 ppm'de singlet olarak, piperazin halkasındaki diğer 2 adet ($-NCH_2$) grubu protonları ise δ = 1.20'de triplet 0.79 ppm'de ise multiplet, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.17-8.20 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



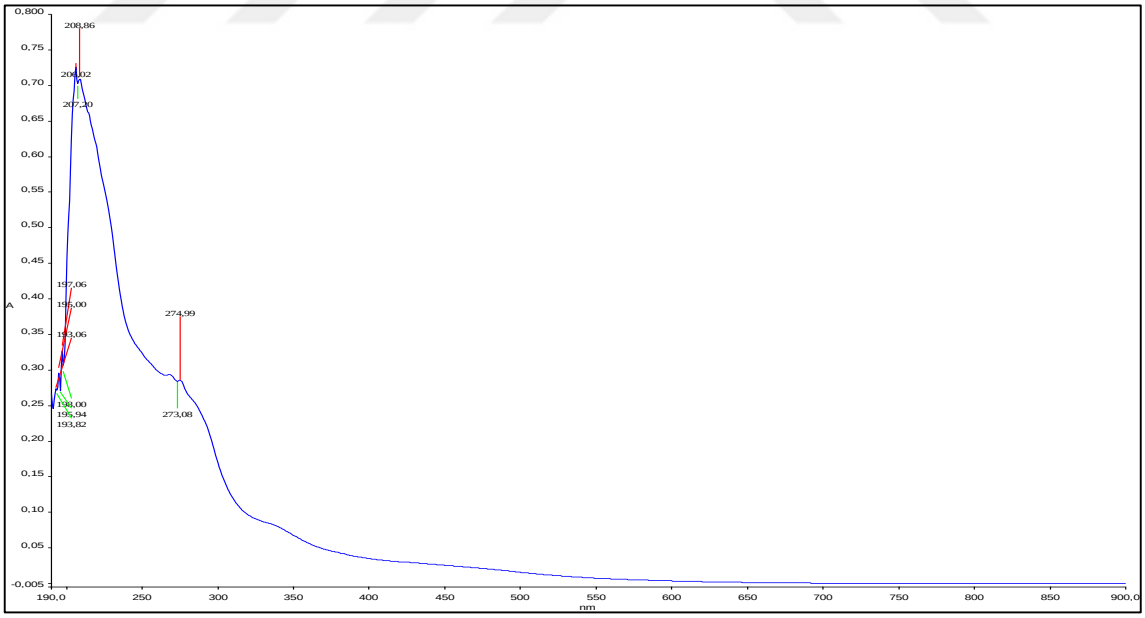
Şekil 3.38: 17 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(17) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; halka dışındaki ($-CH_2$) karbonu δ =31.92 ppm'de, piperazin halkasındaki karbonlar ($-NCH_2$) karbonu δ= 46.07 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =149.73, 148.13, 136.12, 134.92, 134.23, 133.96, 133.16, 132.61, 132.04, 131.04, 129.07, 127.46, 127.09, 126.44, 126.40, 121.03, 118.26, 115.79, 115.55, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise δ =180.32 ve 174.82 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.39: 17 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

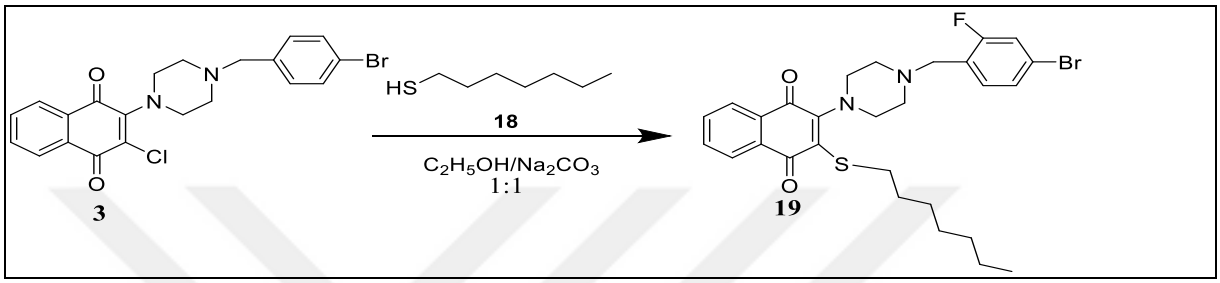
(17) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 457(2.28), 340(2.79), 274(3.35), 208(3.75) nm olarak bulundu.



Şekil 3.40: 17 bileşiğinin UV spektrumu.

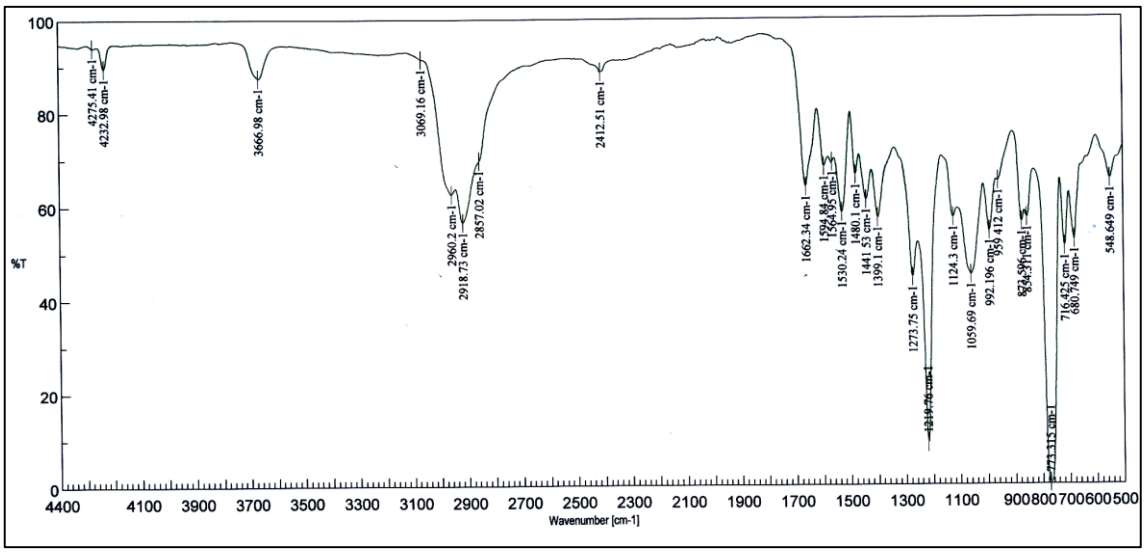
3.1.9. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile 1-Heptanetiyol'un (18) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile 1-Heptanetiyol 'un **(18)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N,S*- sübstitüe **(19)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,30 ($CHCl_3$)



(3.9)

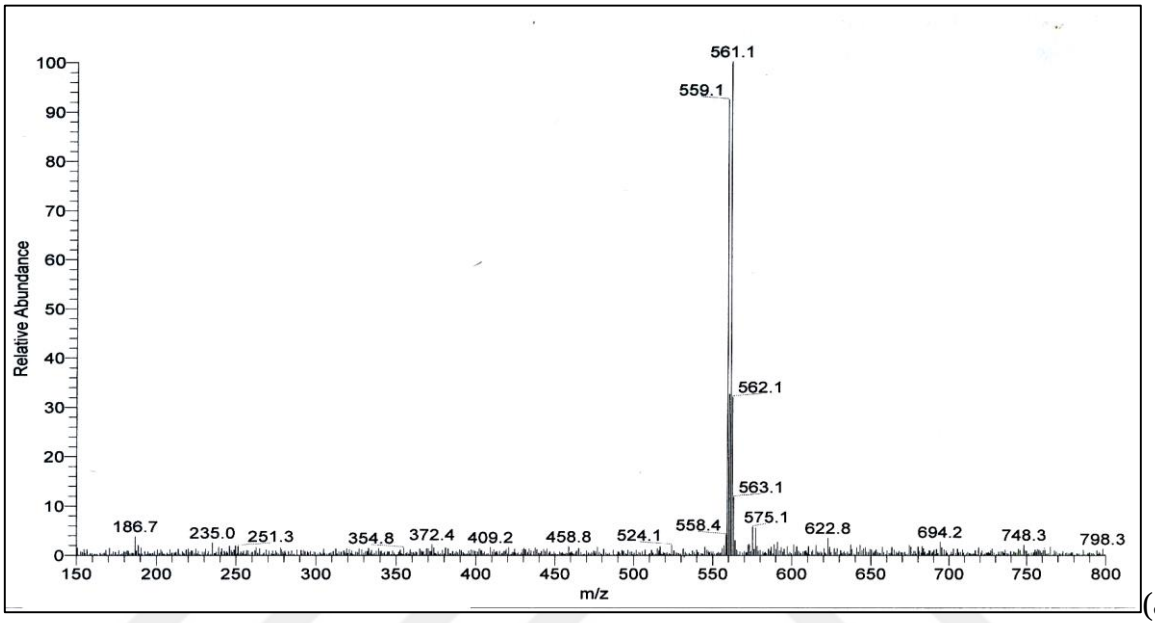
(19) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3069 cm^{-1}, alifatik gruplara ait (-CH_2) gerilme bantları 2960, 2918, 2857 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1662 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak ν = 1594 cm^{-1}'de görüldü.



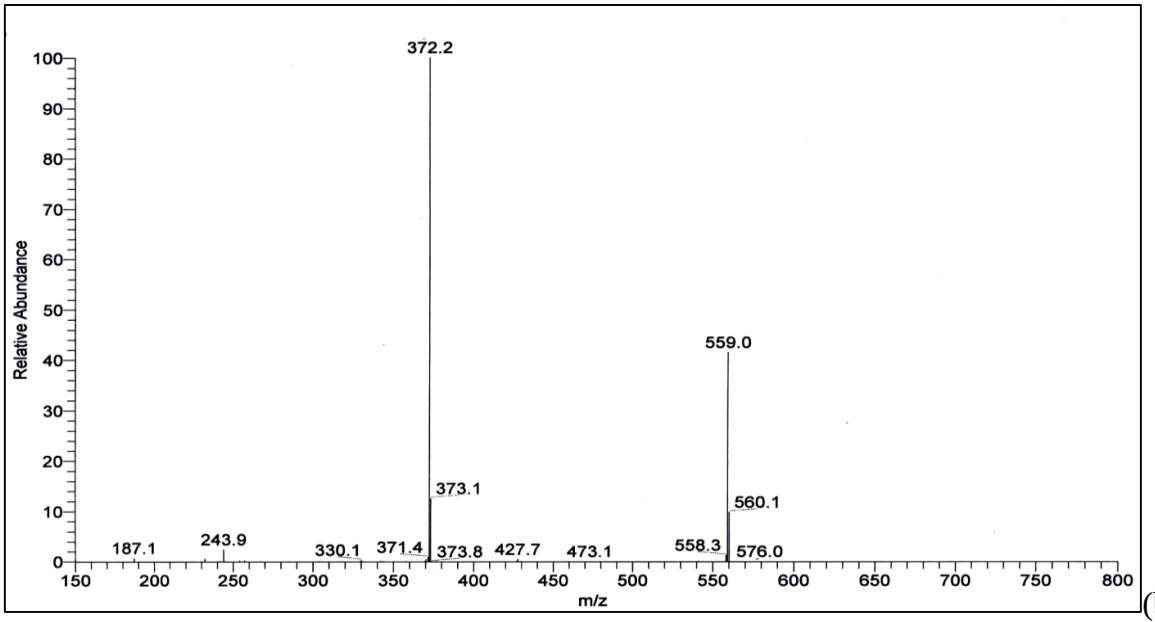
Şekil 3.41: 19 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{28}H_{32}BrFN_2O_2S$ (MA=559,53 g/mol) olan **(19)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(19)** bileşiğinin

MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 561 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 372 piki yapıdaki piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



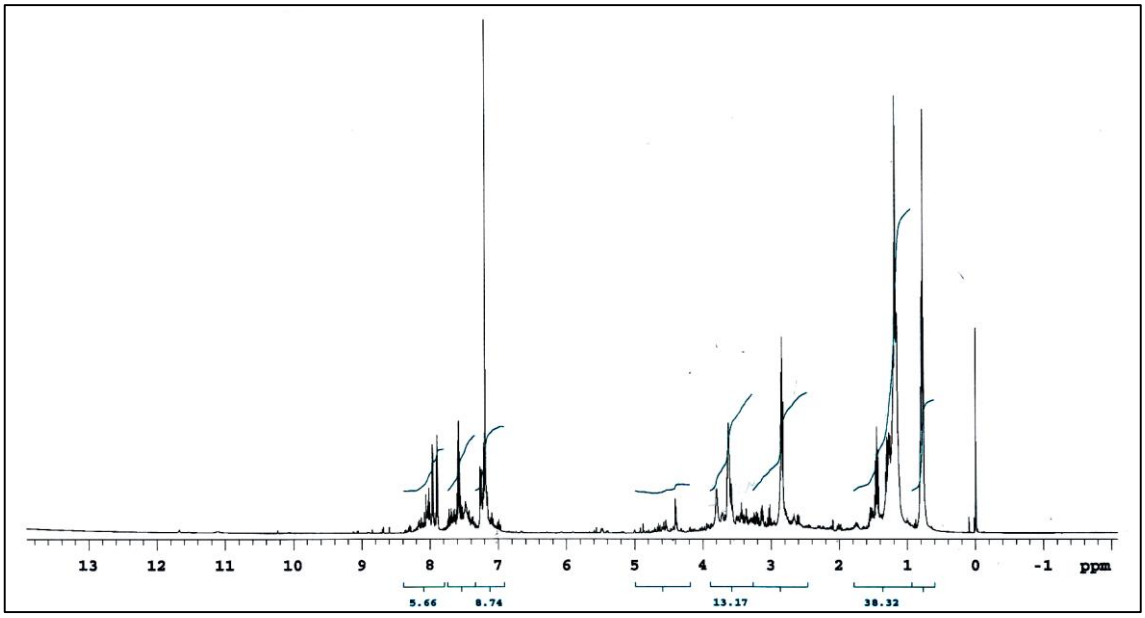
(a)



(b)

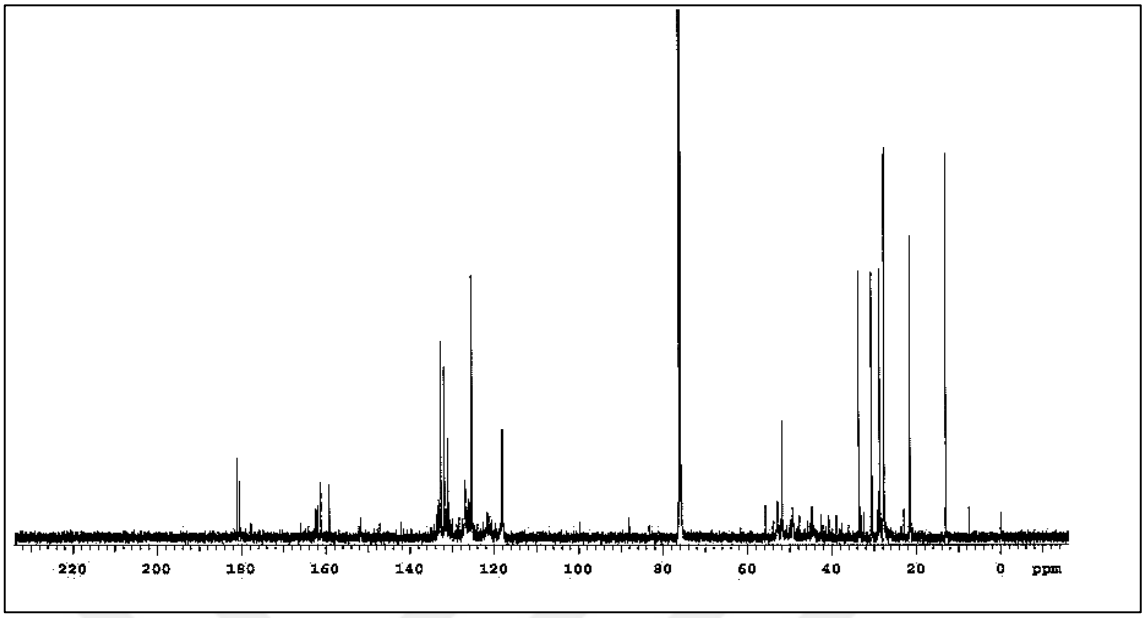
Şekil 3.42: 19 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

(19) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; (-CH_3) protonları δ = 0.82 ppm'de triplet, (-SCH_2) protonları 2.84 ppm'de triplet, (-CH_2) protonları 1.14-1.56 ppm'de multiplet, piperazin halkasındaki 2 adet (-NCH_2) protonları ve piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) grubu protonları δ = 3.66 ppm'de singlet olarak, piperazin halkasındaki diğer 2 adet (-NCH_2) grubu protonları ise yine singlet olarak δ = 3.81 ppm'de, aromatik halkalara ait protonlar ise δ = 7.12-8.02 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



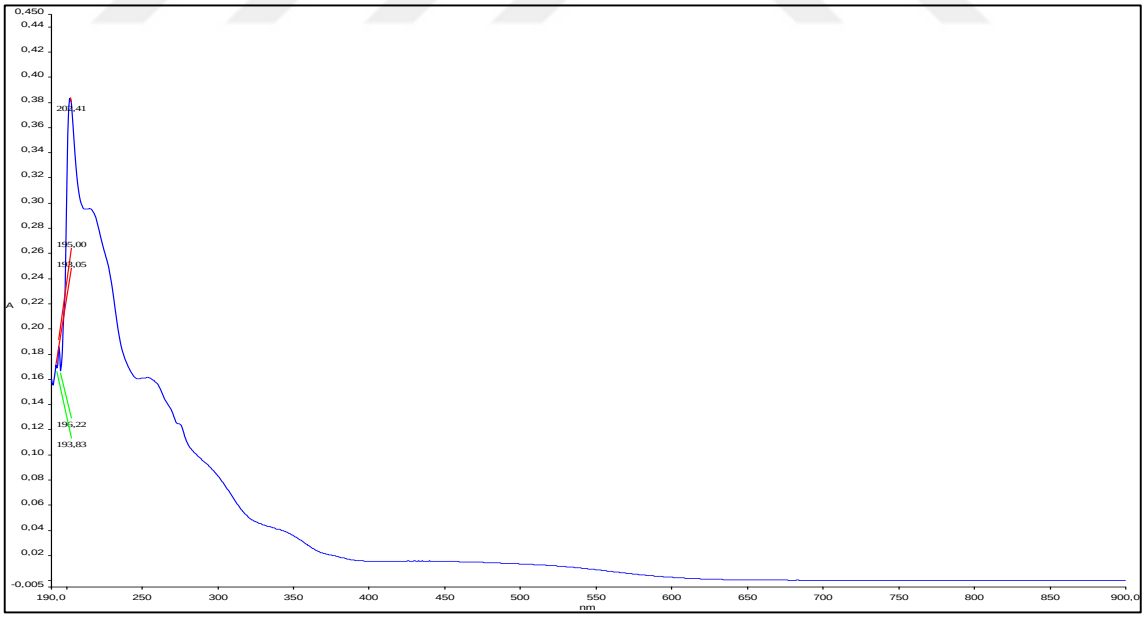
Şekil 3.43: 19 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(19) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) karbonu δ = 47.74 ppm'de, piperazin halkasındaki karbonlar δ =52.26 ve 52.93 ppm'de, alifatik karbonlar ve (-SCH_2) karbonu δ = 33.29, 30.53, 29.29, 28.68, 27.75, 22.97, 21.67 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =162.53, 162.08, 161.99, 161.96, 161.20, 159.19, 151.71, 133.69, 133.63, 133.43, 133.18, 133.19, 133.07, 132.69 ppm'de, karbonil grubu (C=O) karbonları ise δ =181.06 ve 180.48 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.44: 19 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

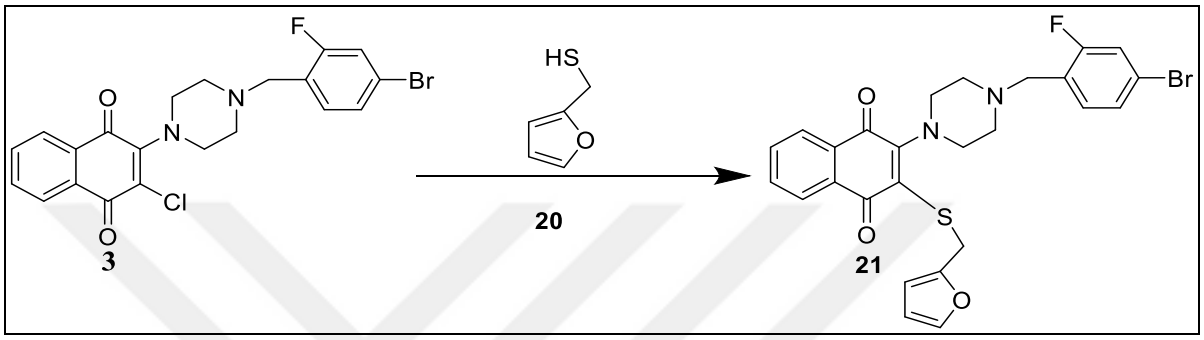
(19) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 481(2.50), 340(2.96), 256(3.55), 202(3.93) nm olarak bulundu.



Şekil 3.45: 19 bileşiğinin UV spektrumu.

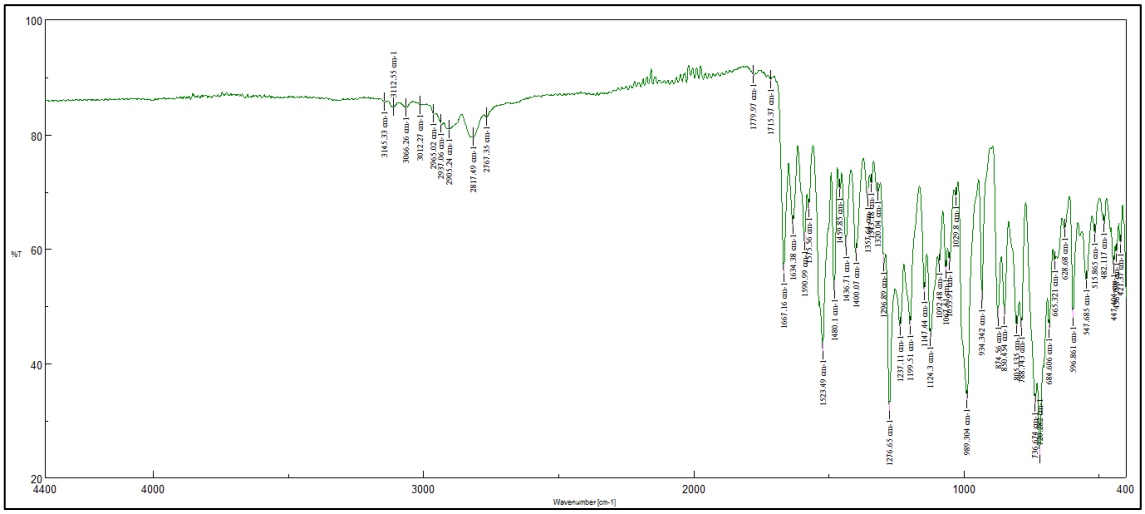
3.1.10. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile Furan-2-metantiyol (20) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile Furan-2-metantiyol **(20)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N*,*S*-sübstitüe **(21)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. R*f* =0.25 ($CHCl_3$)



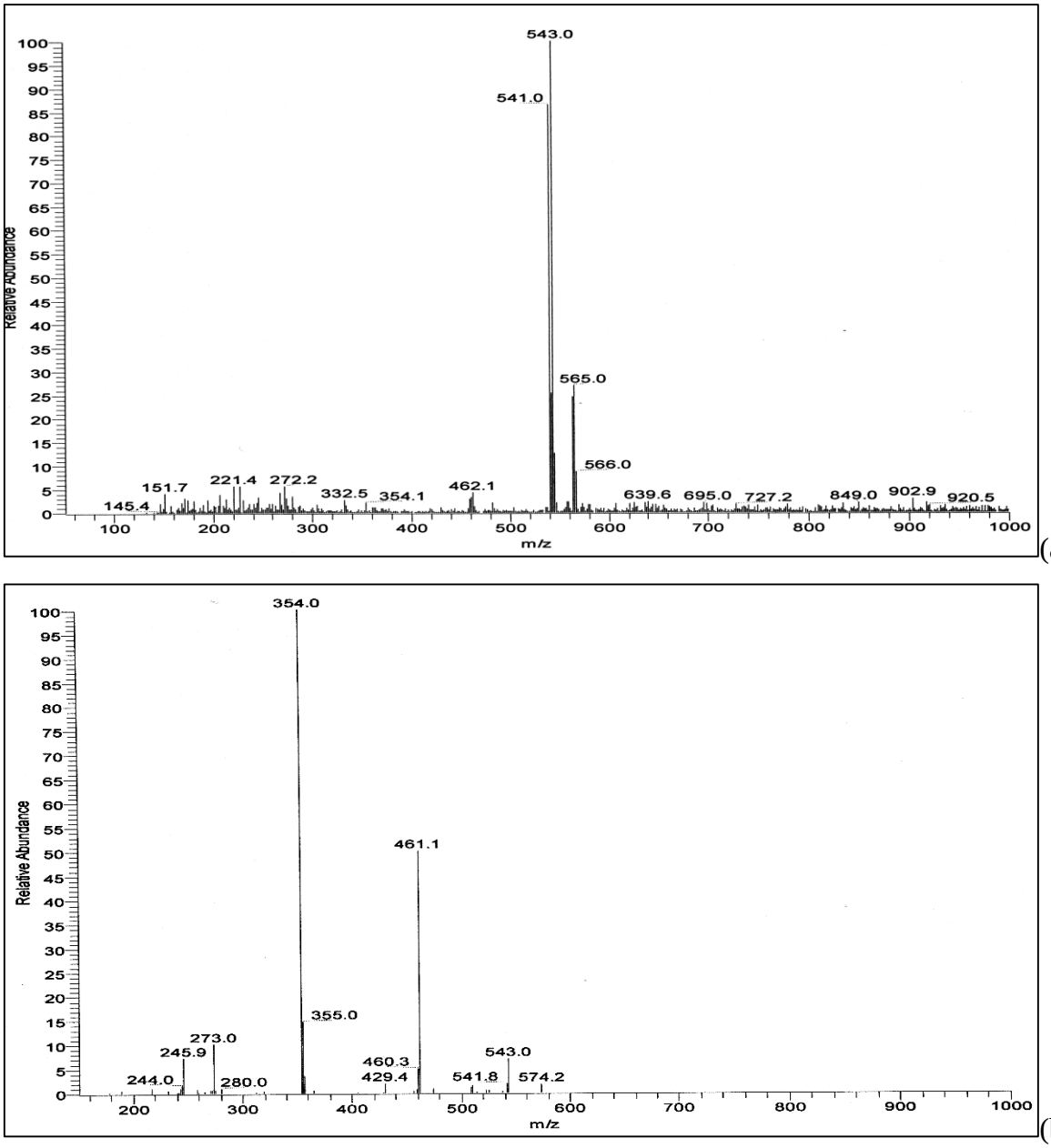
(3.10)

(21) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3145, 3112, 3066, 3012 cm^{-1}, (-CH ve -CH_2) gerilme bantları 2965, 2951, 2905, 2817 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1667 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1590 cm^{-1}'de görüldü.



Şekil 3.46: 21 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{26}H_{22}BrFN_2O_3S$ (MA= 541.44 g/mol) olan **(21)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(21)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 543 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre MS/MS spektrumunda gözlemlenen m/z = 461 ve 354 pikleri yapıdan sırasıyla –SR ve piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.

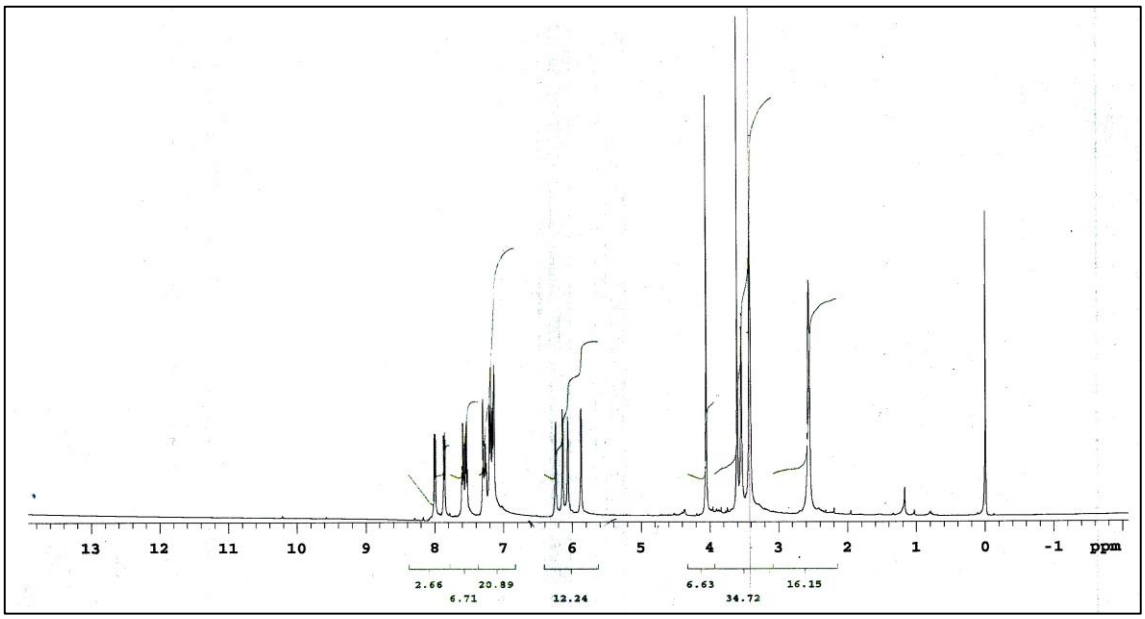


(a)

(b)

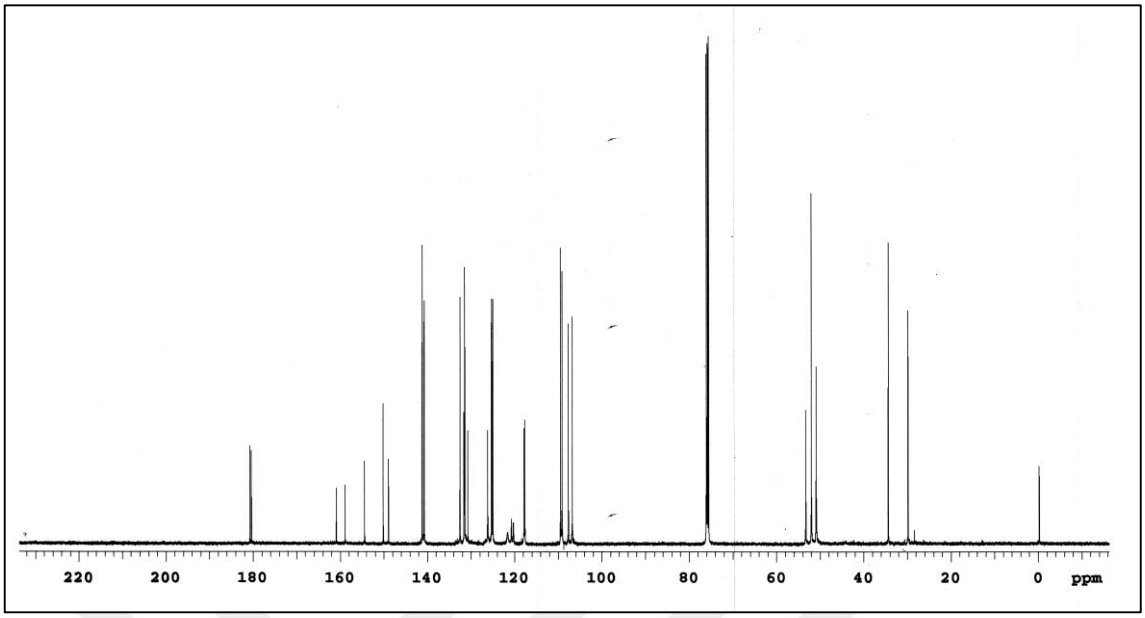
Şekil 3.47: 21 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

(21) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; (–SCH_2) protonları δ =4.04 ppm'de singlet, piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) grubu protonları δ = 3.59 ppm'de singlet, piperazin halkasındaki (-NCH_2) protonları δ =3.41 ve 2.55 ppm'de multiplet olarak görüldü. Furan halkasındaki protonlar δ = 6.06 ve 6.20 ppm'de triplet, 6.10 ppm'de ise dublet olarak sinyal verdi. Aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.13-8.38 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



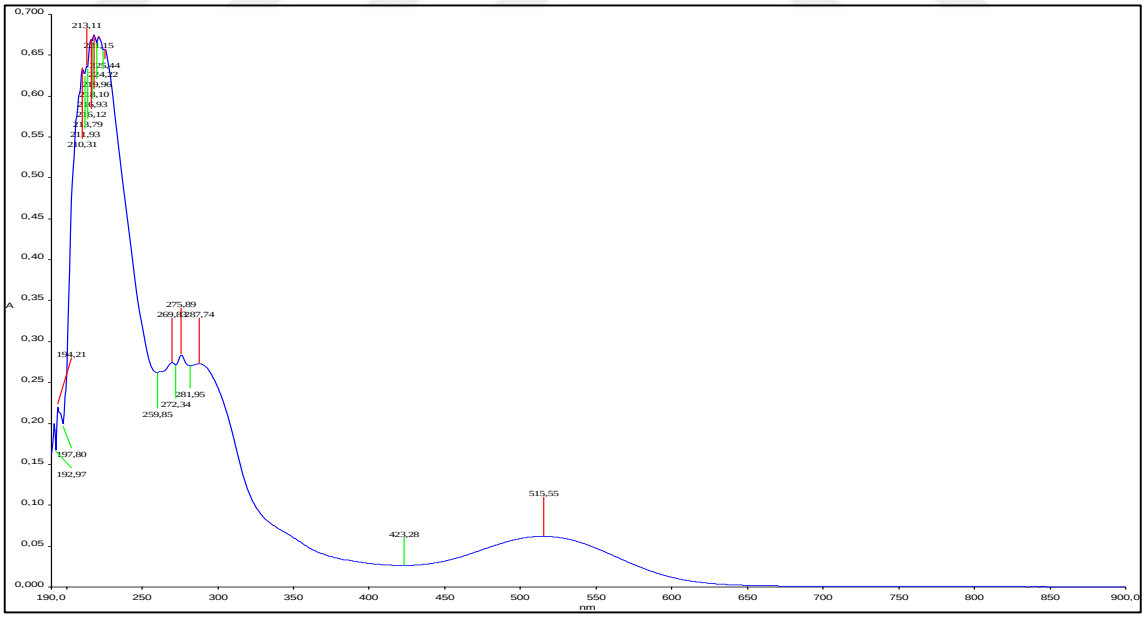
Şekil 3.48: 21 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(21) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) karbonu δ=50.90 ppm'de, piperazin halkasındaki karbonlar δ=52.01 ve 53.30 ppm'de, aromatik ve furan halkalarına ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ=160.90, 158.90, 154.45, 150.16, 148.94, 141.22, 140.76, 132.57, 131.66, 131.59, 131.48, 131.20, 130.76, 126.21, 125.34, 125.06, 120.76, 120.34 ppm'de, (S-CH_2) karbonu ise δ= 34.40 ppm'de, karbonil grubu (C=O) karbonları ise δ=180.43 ve 180.75 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.49: 21 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

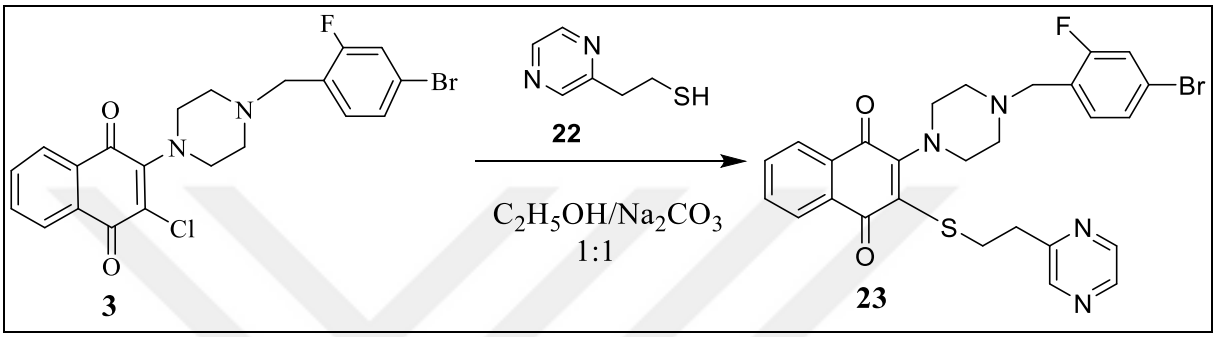
(21) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 515(1.58), 287(2.22), 256(2.24), 218(2.61) nm olarak bulundu.



Şekil 3.50: 21 bileşiğinin UV spektrumu.

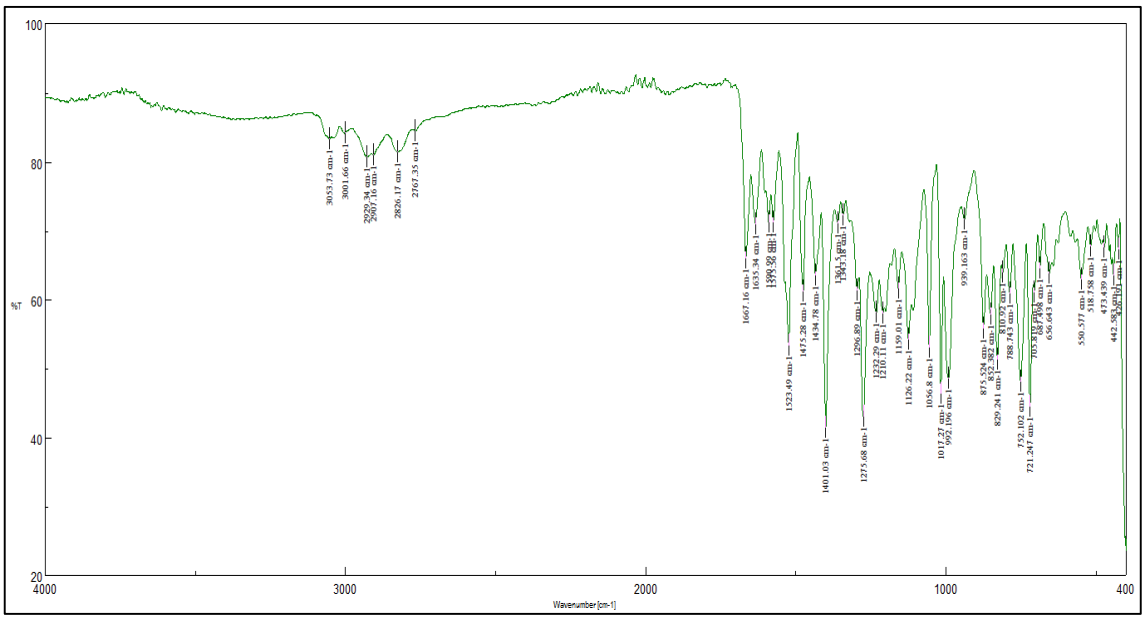
3.1.11. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3) ile Pirazinetantiyol ‘un (22) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile pirazinetantiyol’ün **(22)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N*,*S*- sübstitüe **(23)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. R*f* = 0.13 ($CHCl_3$)



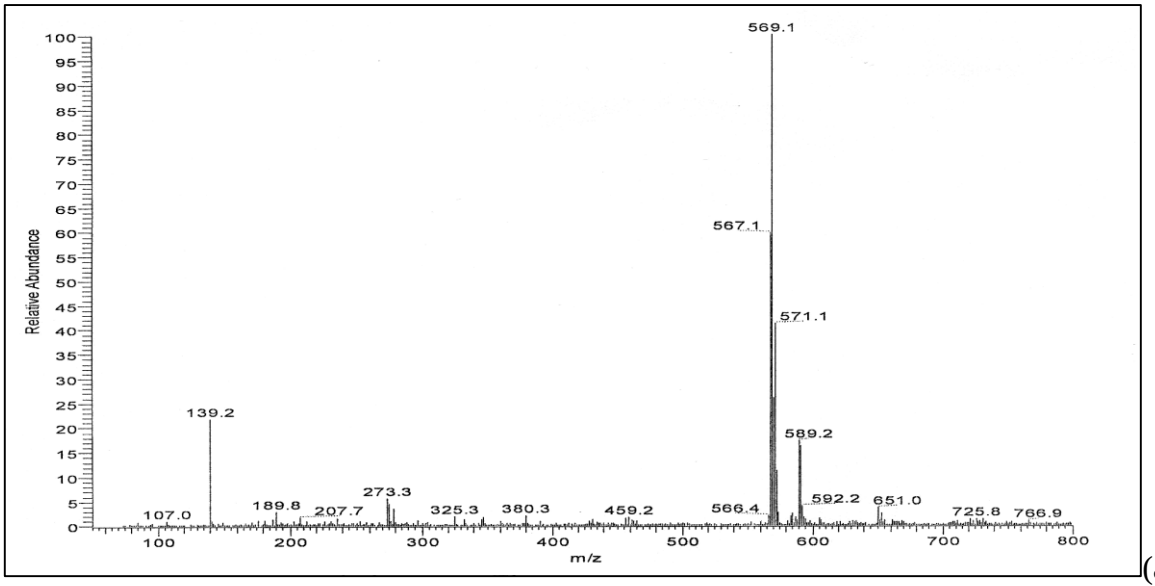
(3.11)

(23) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3053, 2929 cm^{-1}’de, (-CH ve CH_2) gerilme bantları 2826 cm^{-1}’de, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1667 cm^{-1}’de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak ν=1590 cm^{-1}’de görüldü.

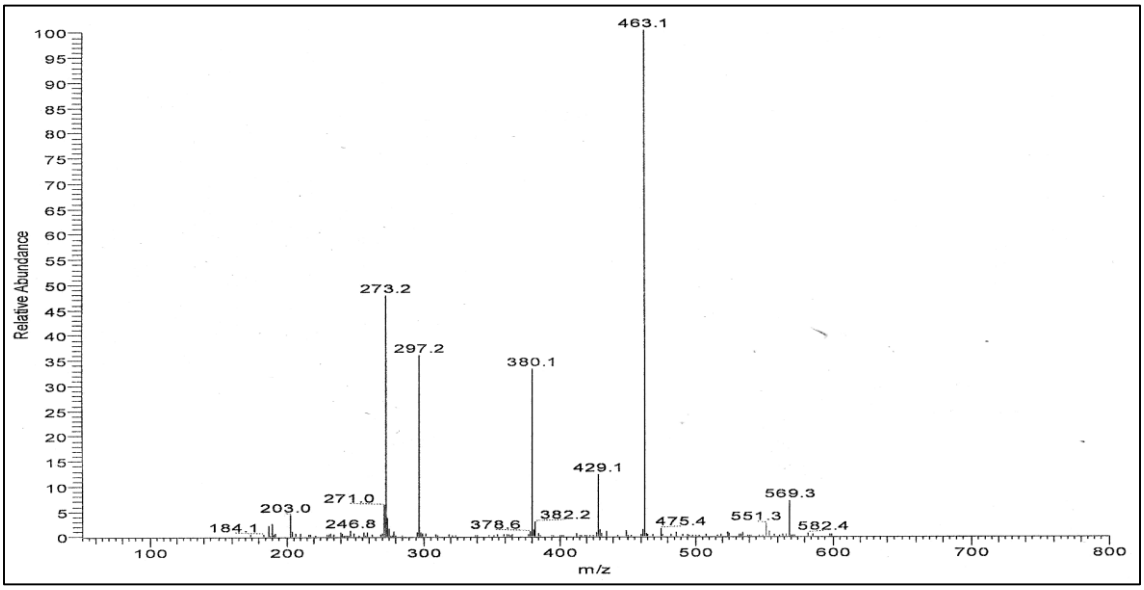


Şekil 3.51: 23 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{27}H_{24}BrFN_4O_2S$ (MA= 567,48 g/mol) olan **(23)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(23)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 569 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre MS/MS spektrumunda gözlemlenen m/z = 463 ve 380 pikleri yapıdan sırasıyla –SR ve piperazin halkasının dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



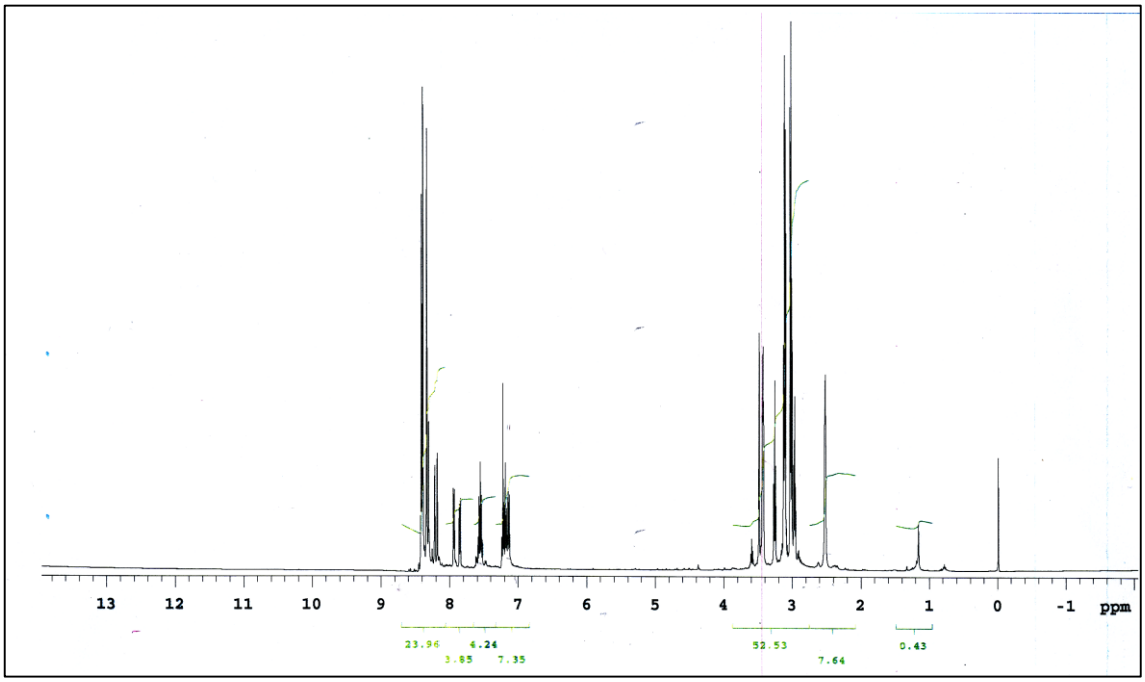
(a)



(b)

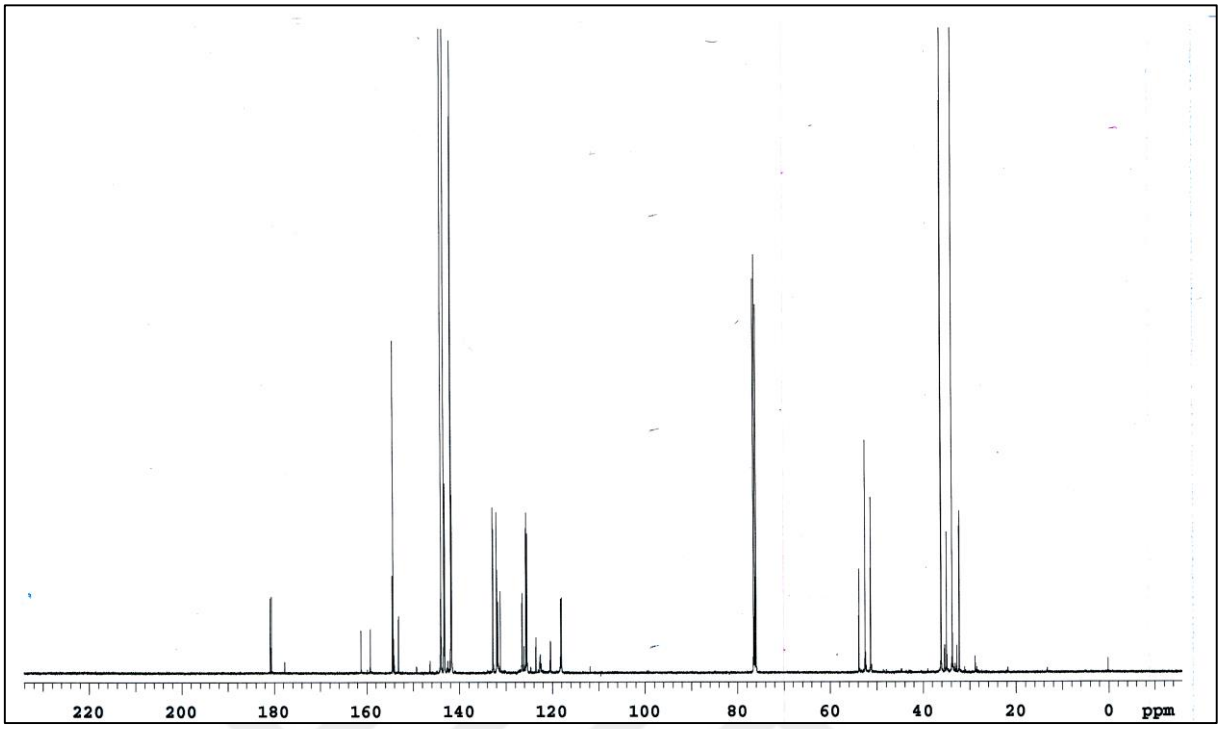
Şekil 3.52: 23 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

(23) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) protonları δ = 3.48 ppmde singlet, (-SCH_2) protonları 3.42 ppmde triplet, (-S-CH_2-**CH_2**-) protonları 3.25 ppm de triplet, piperazin halkasındaki (-NCH_2) protonlar ise 3.03 ve 3.10 ppm de triplet, pirazin halkasındaki hidrojenler ise 8.33, 8.39 ve 8.41 ppm'de dublet, aromatik halkadaki protonlar ise 7.13-8.29 ppm arasında multiplet olarak görüldü.



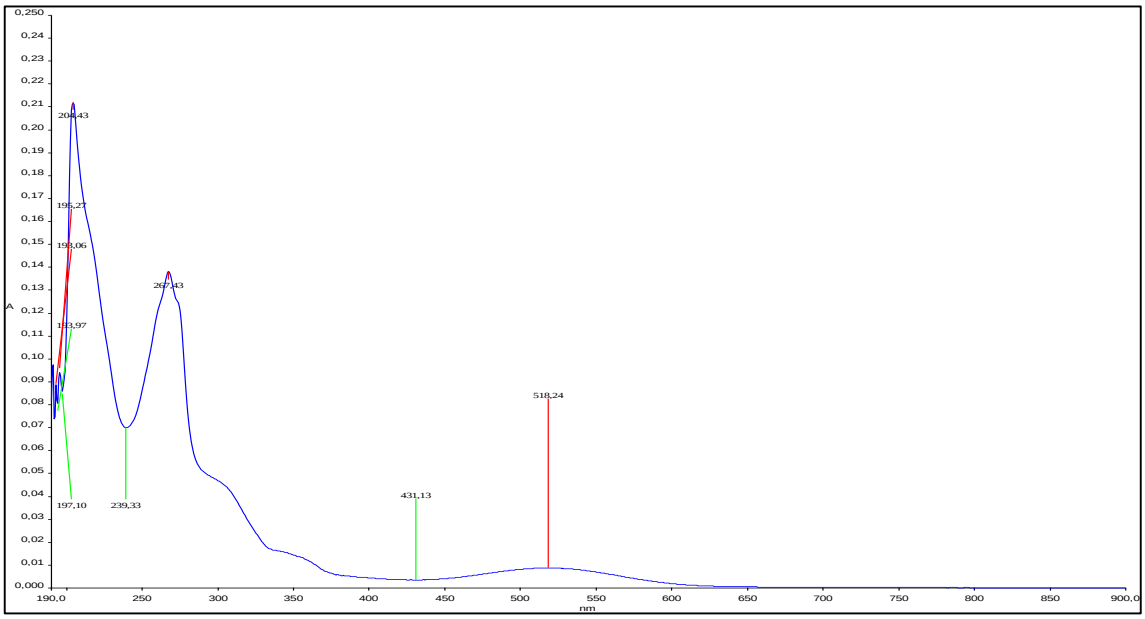
Şekil 3.53: 23 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(23) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halka dışındaki (-CH_2) karbonu 51.35 ppm'de, piperazin halkasındaki karbonlar δ= 52.53 ve 53.86 ppm'de, (-SCH_2) ve (-S-CH_2-**CH_2**-) 34.97, 33.76, aromatik halkalar ile pirazin halkasına ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 161.28, 154.50, 154.30, 153.17, 145.39, 144.21, 144.07, 143.79, 143.45, 143.25, 141.83, 141.7, 132.02, 131.21, 125.49, 125.58, 125.43, 118.03 ppm'de, (C=O) karbonları ise δ= 180.89 ve 180.65 ve ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.54: 23 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

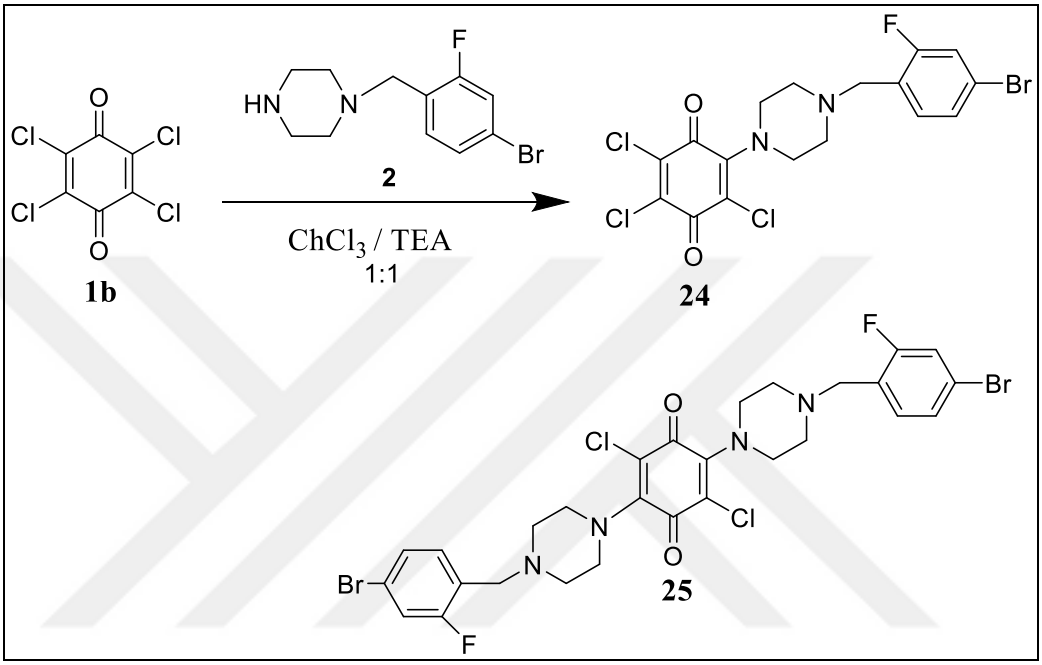
(23) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)= 518(0.17), 267(1.37), 204(1.55) nm olarak bulundu.



Şekil 3.55: 23 bileşiğinin UV spektrumu.

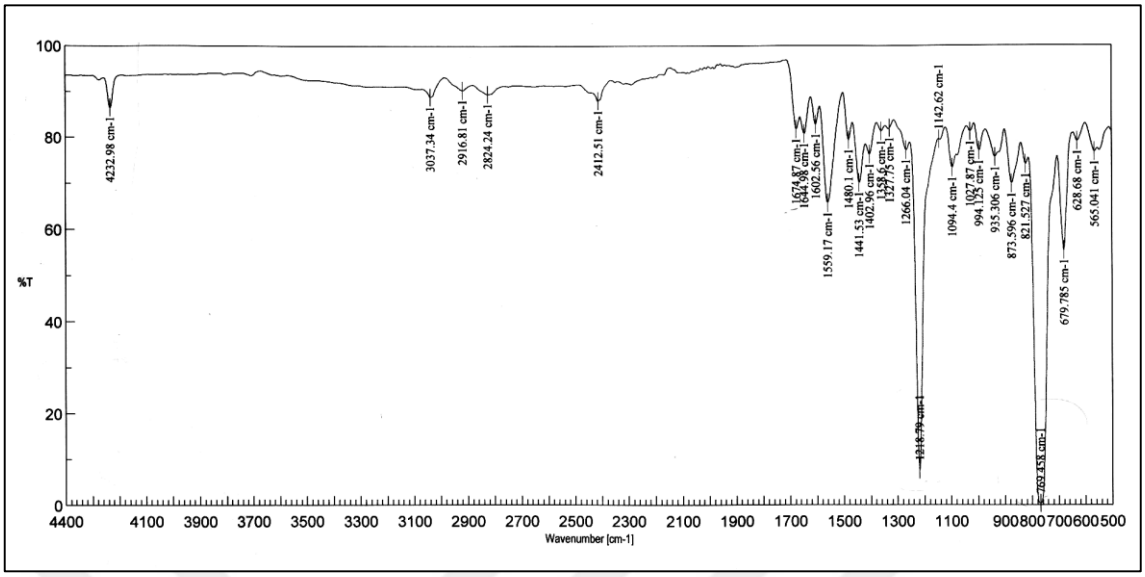
3.1.12. p-Kloranil (1b) ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin'in (2) reaksiyonu:

p-Kloranil (**1b)** ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin'in **(2)** kloroform ve trietilamin varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N*- sübstitüe **(24)** ve *N*,*N*- sübstitüe **(25)** bileşikleri sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf = 0,25 ($CHCl_3$)



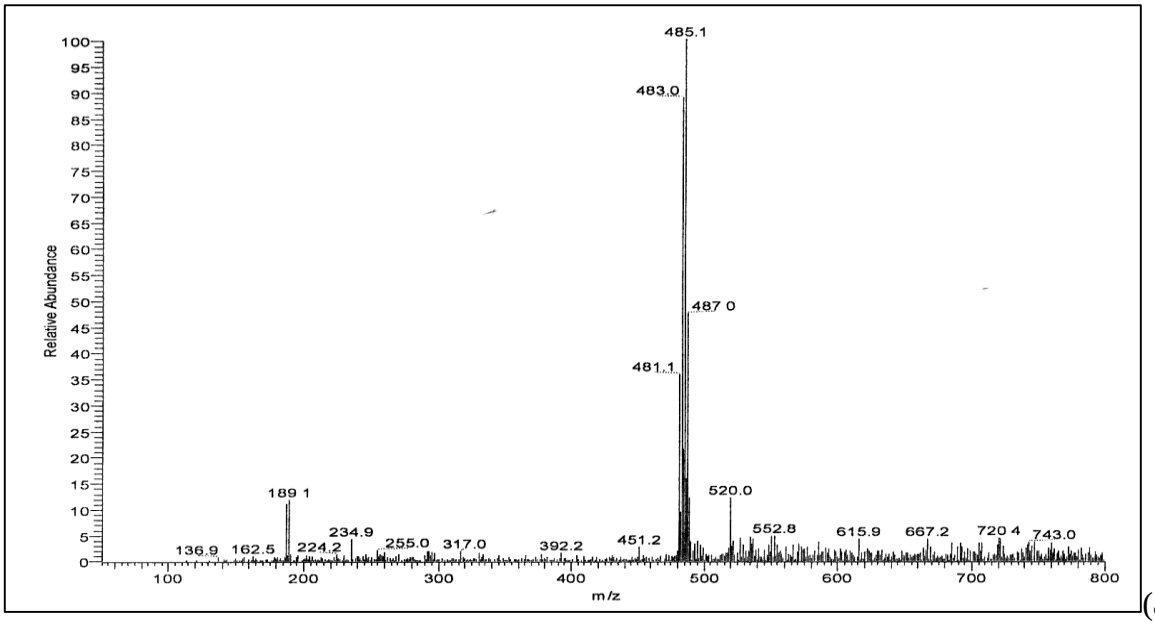
(3.12)

(24) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara (-CH_{arom}) ait gerilme bantları 3037 cm^{-1}, alifatik gruplara ait (-CH_2) gerilme bantları 2916, 2824 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1674 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1559 cm^{-1}'de görüldü.

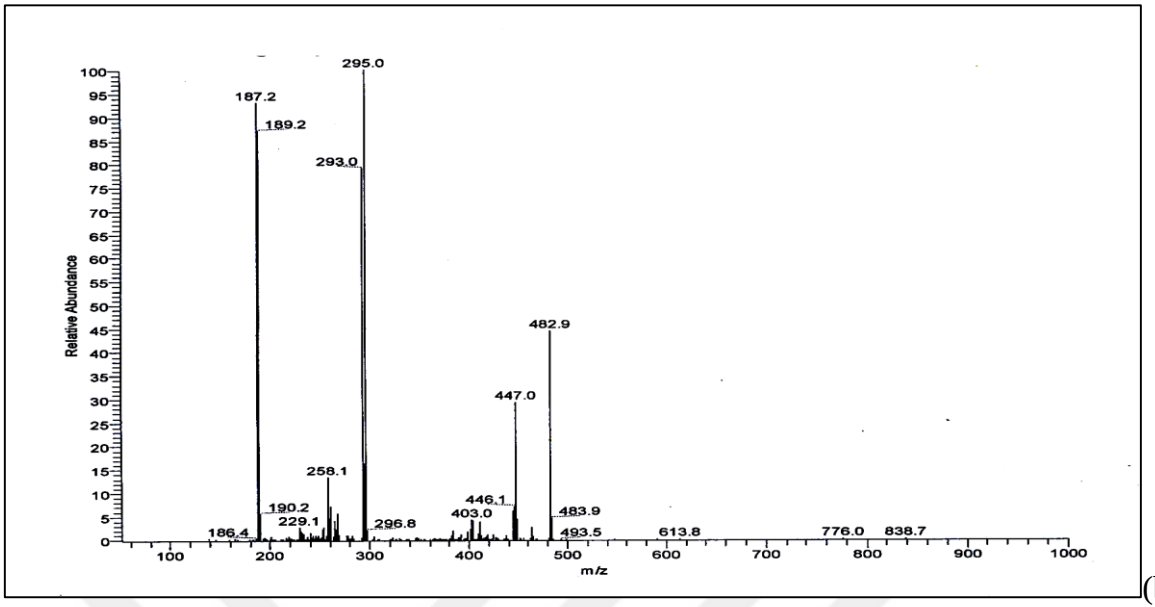


Şekil 3.56: 24 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{17}H_{13}BrCl_3FN_2O_2$ (MA=482,56 g/mol) olan **(24)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(24)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=485 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre m/z = 447 ve 295 pikleri yapıdan sırasıyla bir klor ve piperazin halkasının dışındaki aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



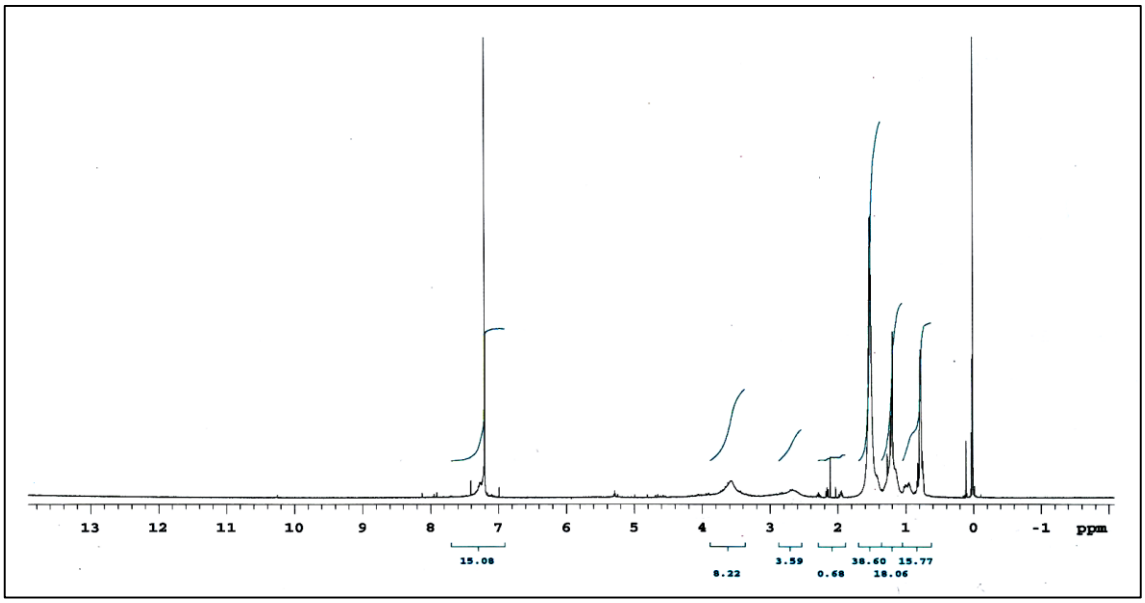
(a)



(b)

Şekil 3.57: 24 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

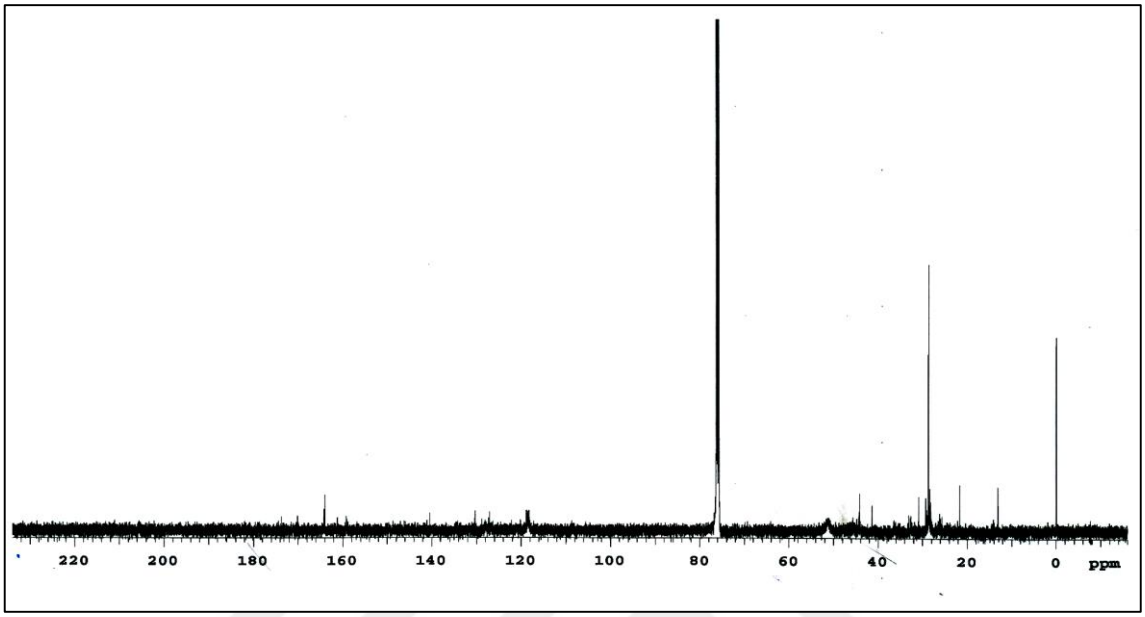
(24) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki 2 adet ($-NCH_2$) protonları ve piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) grubu protonları δ = 1.52 ppm'de singlet olarak, piperazin halkasındaki diğer 2 adet ($-NCH_2$) grubu protonları ise δ = 1.27 ve 0.78 ppm'de singlet olarak, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.10-8.08 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



Şekil 3.58: 24 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

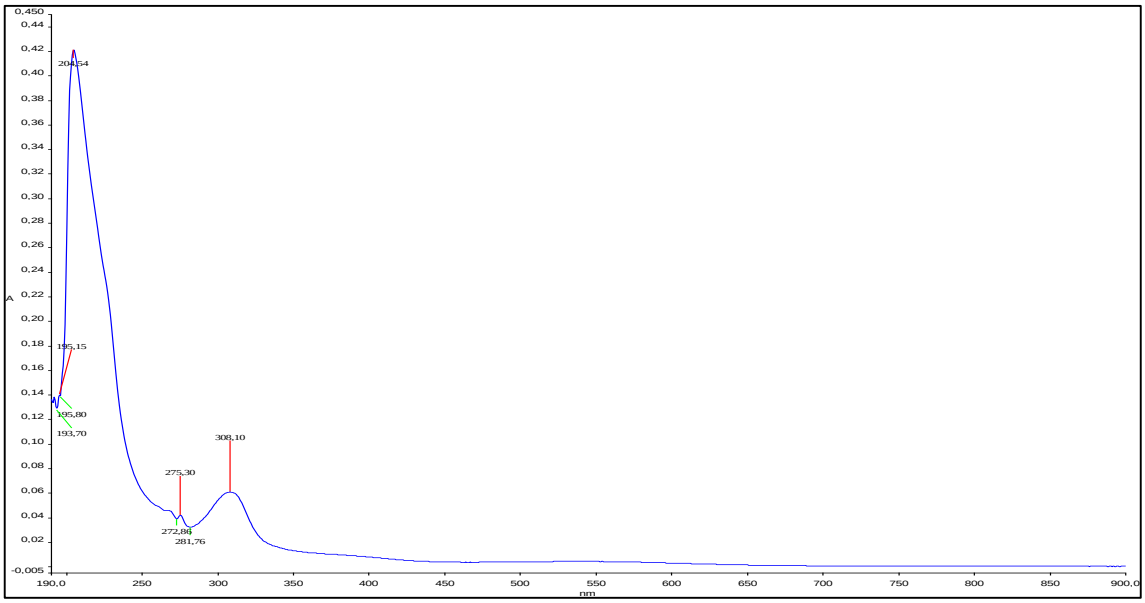
(24) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; pirerazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) karbonu δ=41.36 ppm'de, piperazin halkasındaki karbonlar δ=45.46 ve 44.29 ppm'de, aromatik

halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ=164.19, 163.99, 161.19, 159.23, 140.49, 130.35, 127.11, 118.92, 118.72, 118.3 ppm'de, karbonil grubu (C=O) karbonları ise δ=173.72 ve 170.06 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.59: 24 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

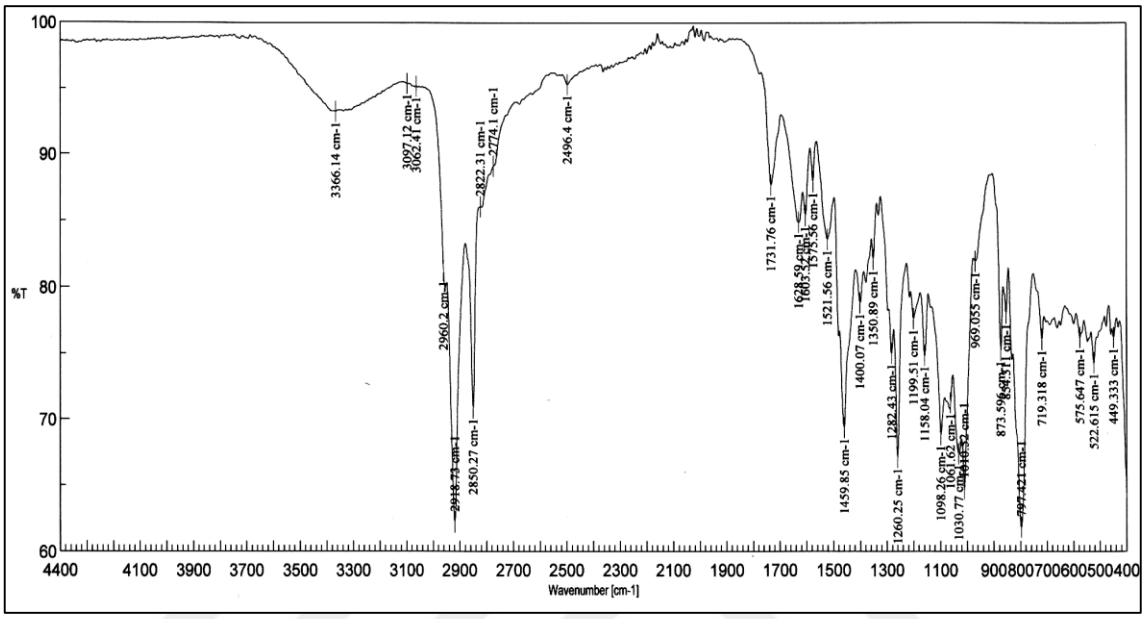
(24) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 308(3.16), 275(3.00), 204(4.00), 195(3.53) nm olarak bulundu.



Şekil 3.60: 24 bileşiğinin UV spektrumu.

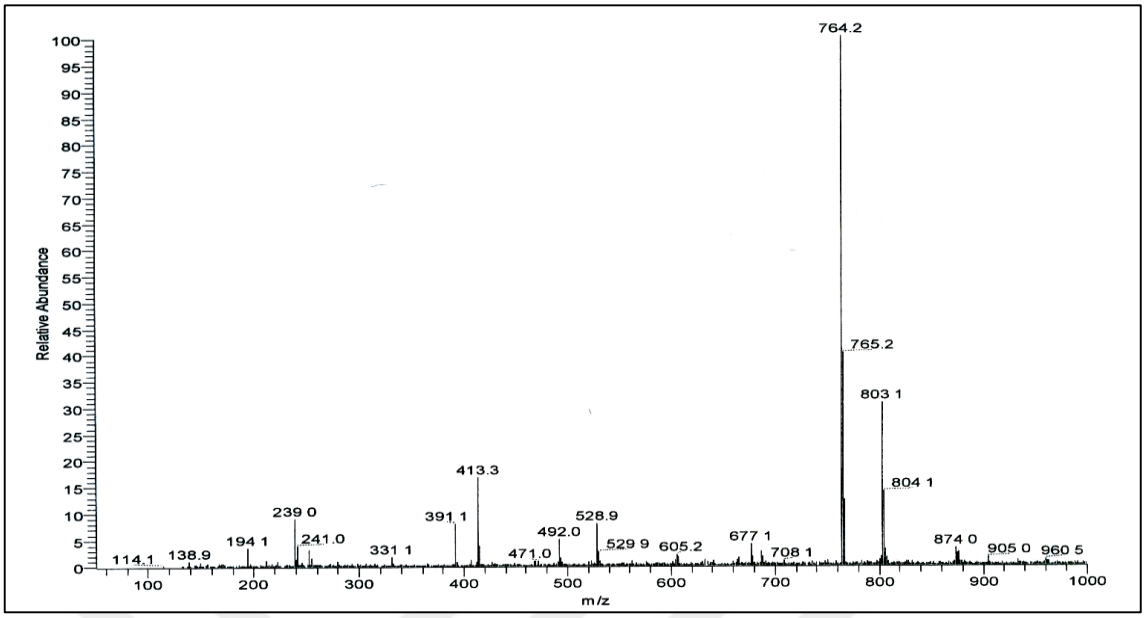
(25) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkaya (-CH_{arom}) ait gerilme bantları 3097, 3062 cm^{-1}, alifatik gruplara ait (-CH) gerilme bantları 2960, 2918, 2850 cm^{-1}, karbonil grubuna

(C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1628 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak ν = 1575 cm^{-1}'de görüldü.



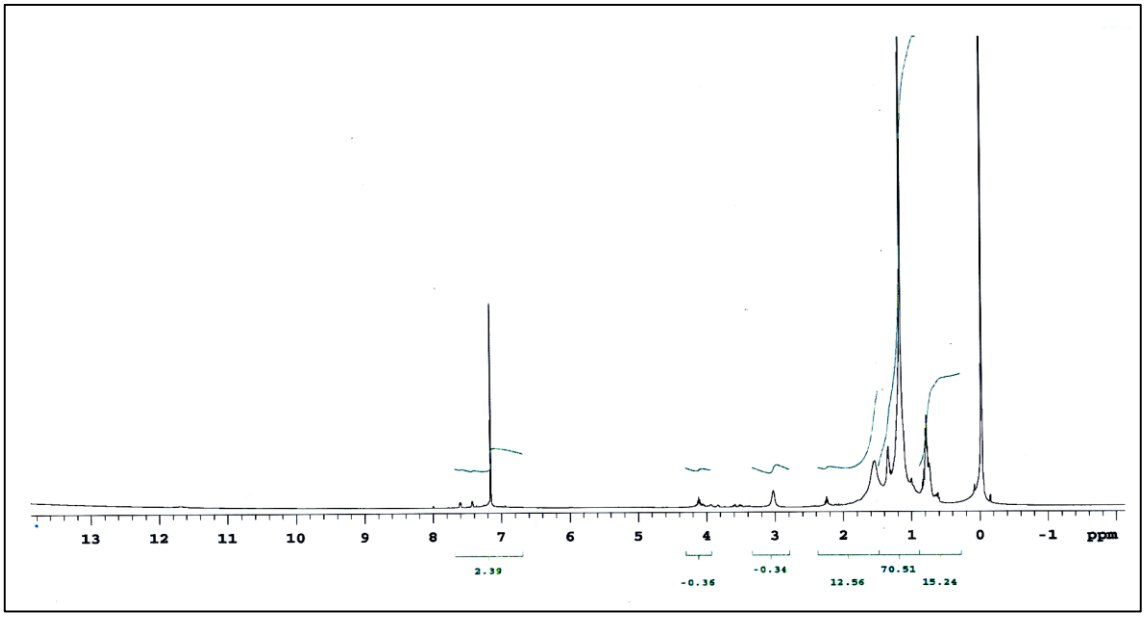
Şekil 3.61: 25 bileşiğinin IR spektrumu.

(25) Kapalı formülü formülü $C_{28}H_{26}Br_2Cl_2F_2N_4O_2$ (MA= 719,24 g/mol) olan **(25)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(25)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 764 $[M+2Na]^+$ olarak belirlendi.



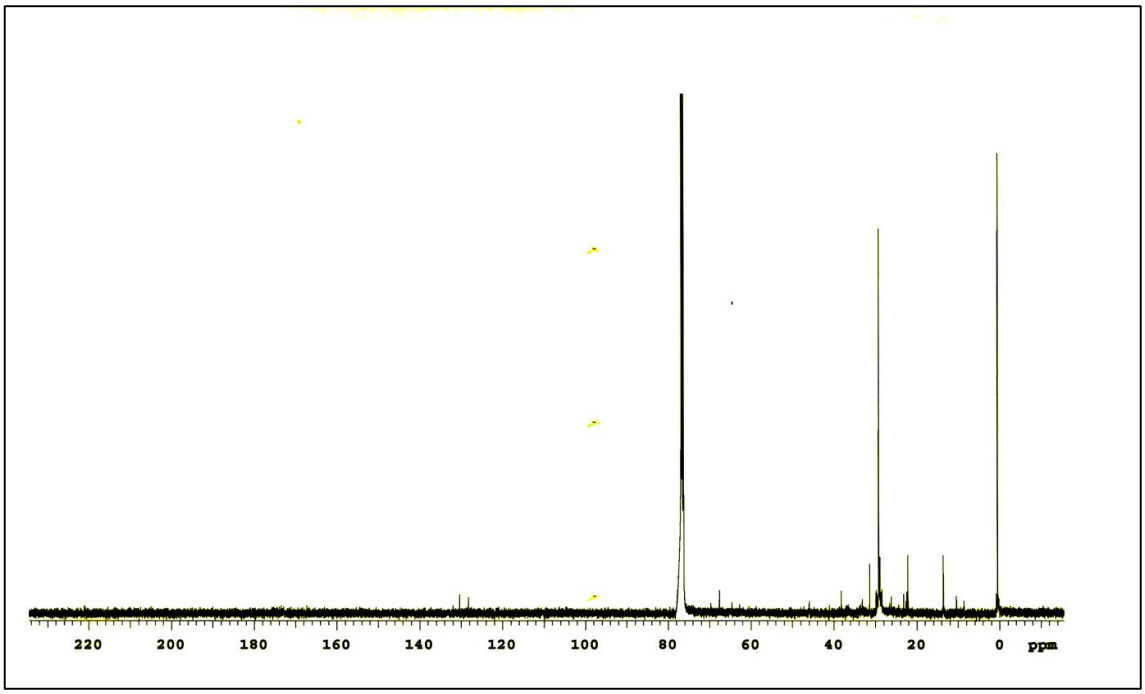
Şekil 3.62: 25 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumları.

(25) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) δ = 1.49 ppm'de singlet, piperazin halkalarındaki protonlar ise δ = 1.15 ppm'de singlet, aromatik halkadaki protonlar ise 7.60-8.22 ppm arasında multiplet olarak görüldü.



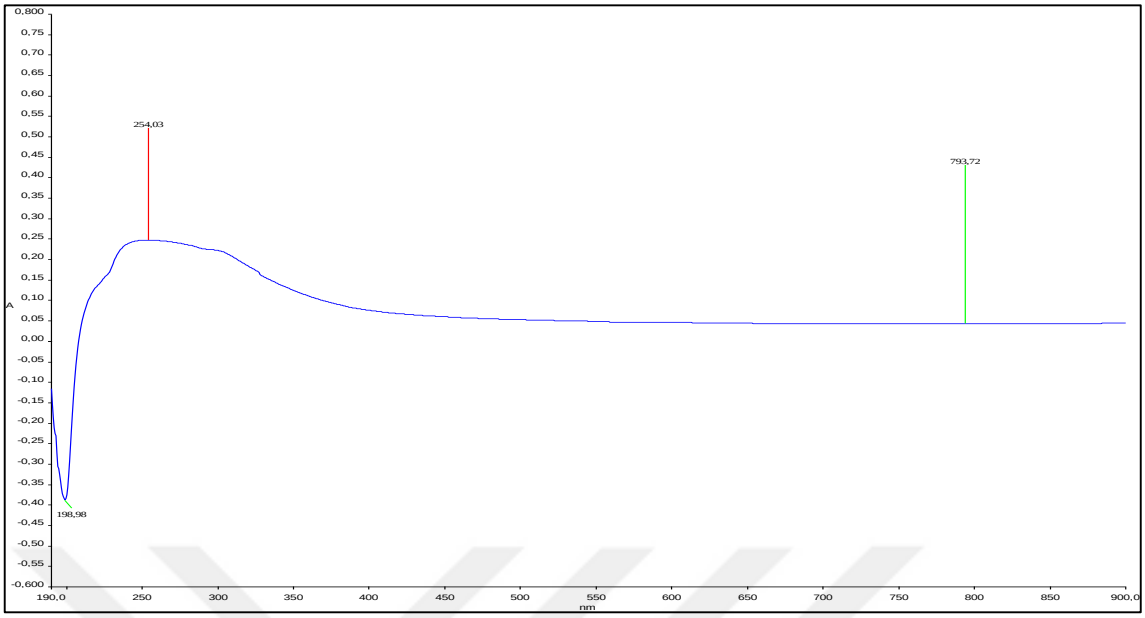
Şekil 3.63: 25 bileşiğinin bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumu.

(25) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halka dışındaki (-CH_2) karbonu δ= 45.99 ppm'de, piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ= 38.22 ve 33.20 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ=130.10, 128.30, 127.84, 109.45 ppm'de, ($C{=}O_{kinon}$) karbonu 179.31ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.64: 25 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

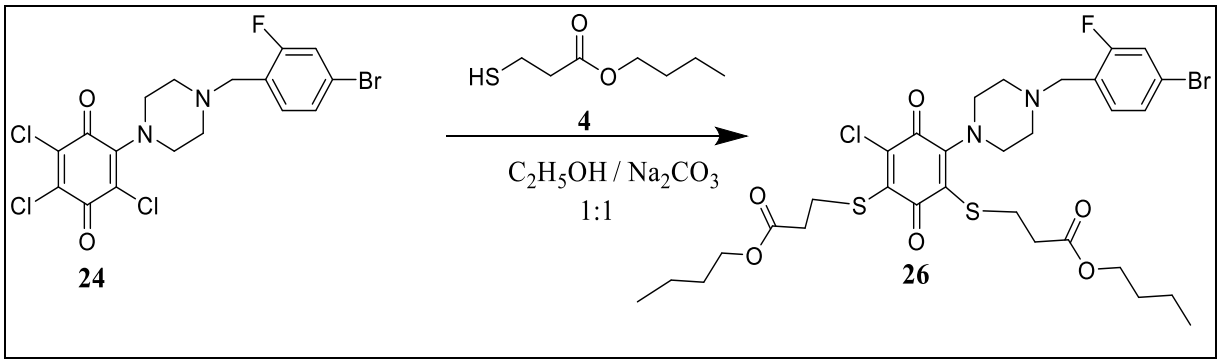
(25) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε) = 254(3.57), 793(2.80) nm olarak bulundu.



Şekil 3.65: 25 bileşiğinin UV spektrumu.

3.1.13. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24) ile Butil-3-merkaptopropiyonat'ın (4) reaksiyonu:

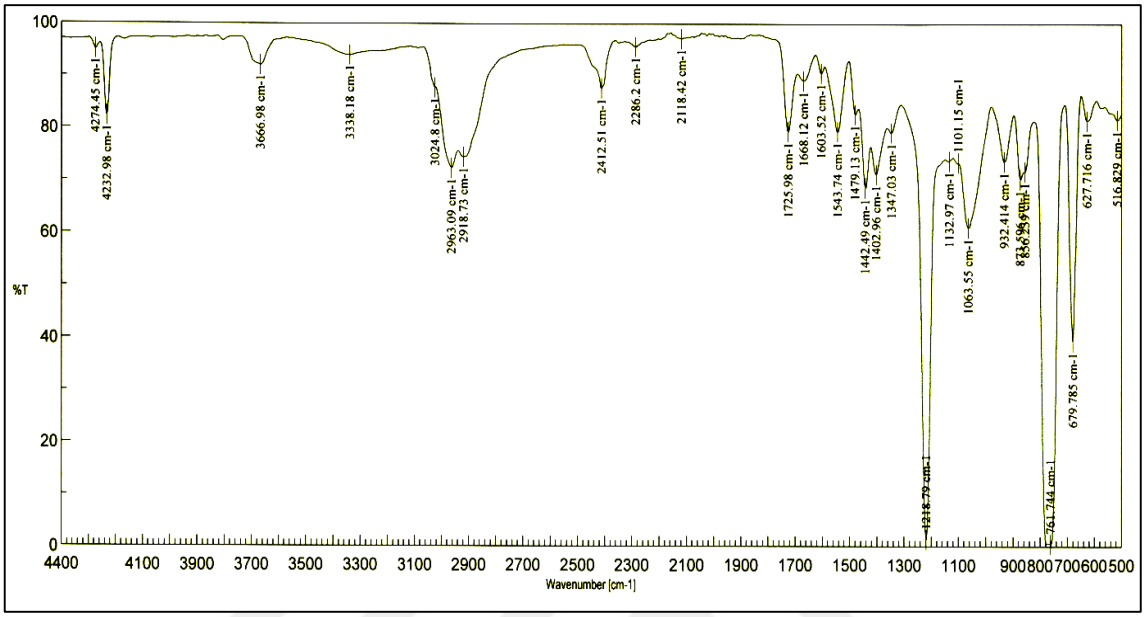
2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorohekza-2,5-dien-1,4-dion **(24)** ile Butil-3-merkaptopropiyonat'ın **(4)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N,S,S*- sübstitüe **(26)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: 5$CHCl_3$+ 1Etilasetat]. R*f* =0.20



(3.13)

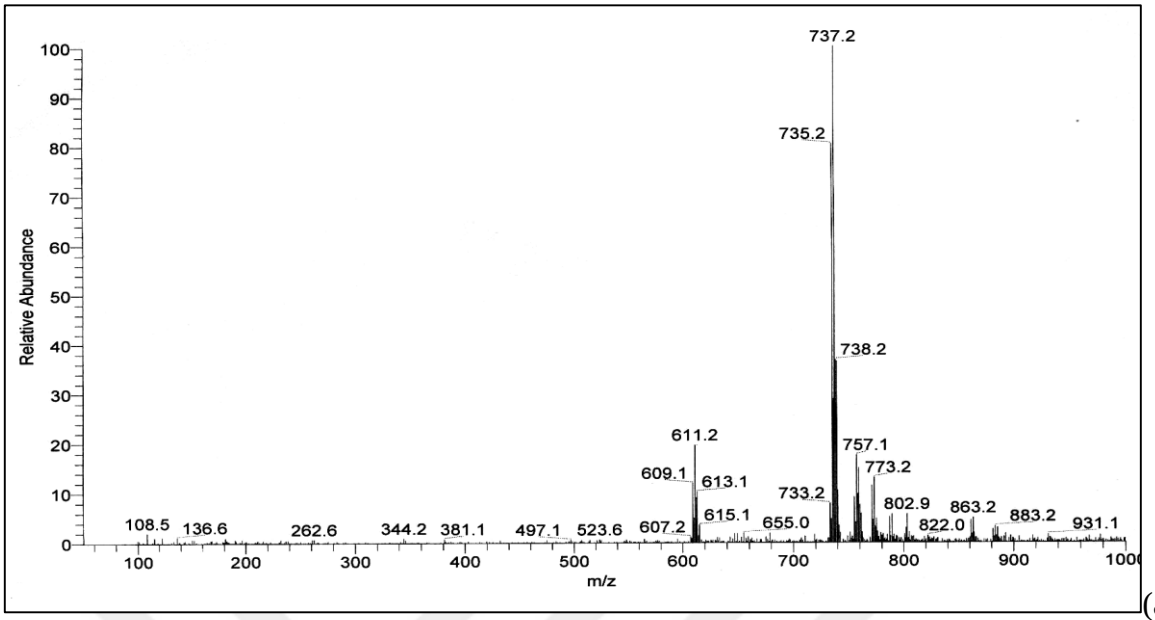
(26) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara (-CH_{arom}) ait gerilme bantları 3024 cm^{-1}'de, alifatik gruplara ait (-CH_2) gerilme bantları 2963, 2918 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O)

ait karakteristik gerilme bandı ise 1668 cm^{-1}'de, ester yapısındaki karbonil grubu ise 1725 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν=1543 cm^{-1}'de görüldü.

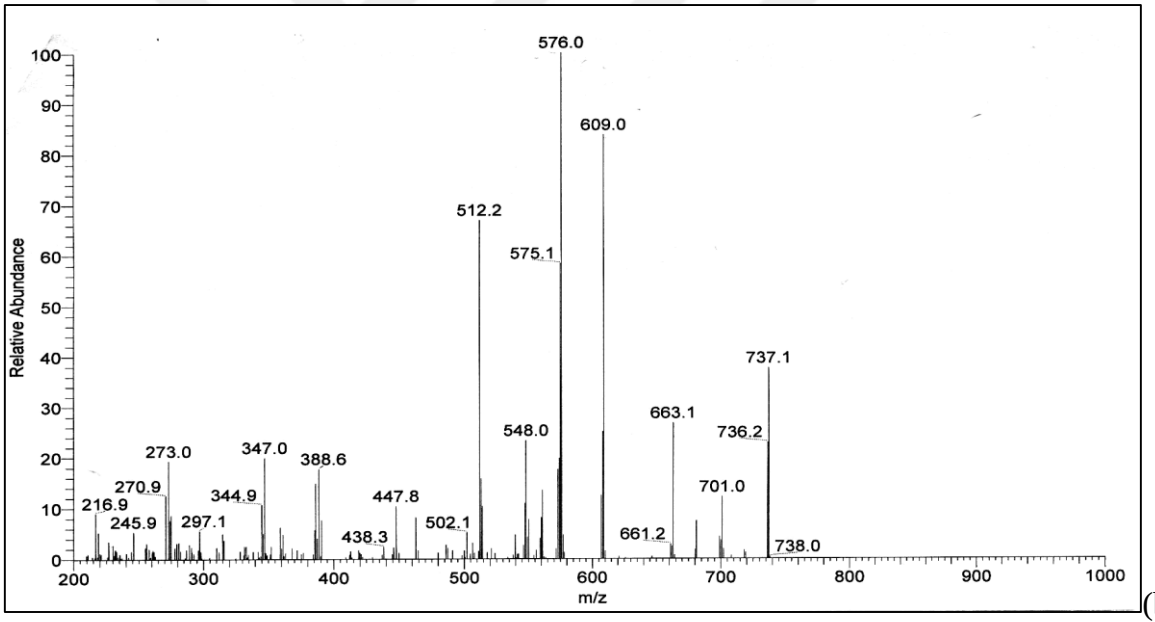


Şekil 3.66: 26 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{31}H_{39}BrClFN_2O_6S_2$ (MA= 734,13 g/mol) olan **(26)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(26)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z =737 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre MS/MS spektrumunda gözlemlenen m/z = 576 ve 609 pikleri sırasıyla yapıdan –SR ve kükürt atomuna bağlı alifatik grubun ayrıldığını gösterdi.



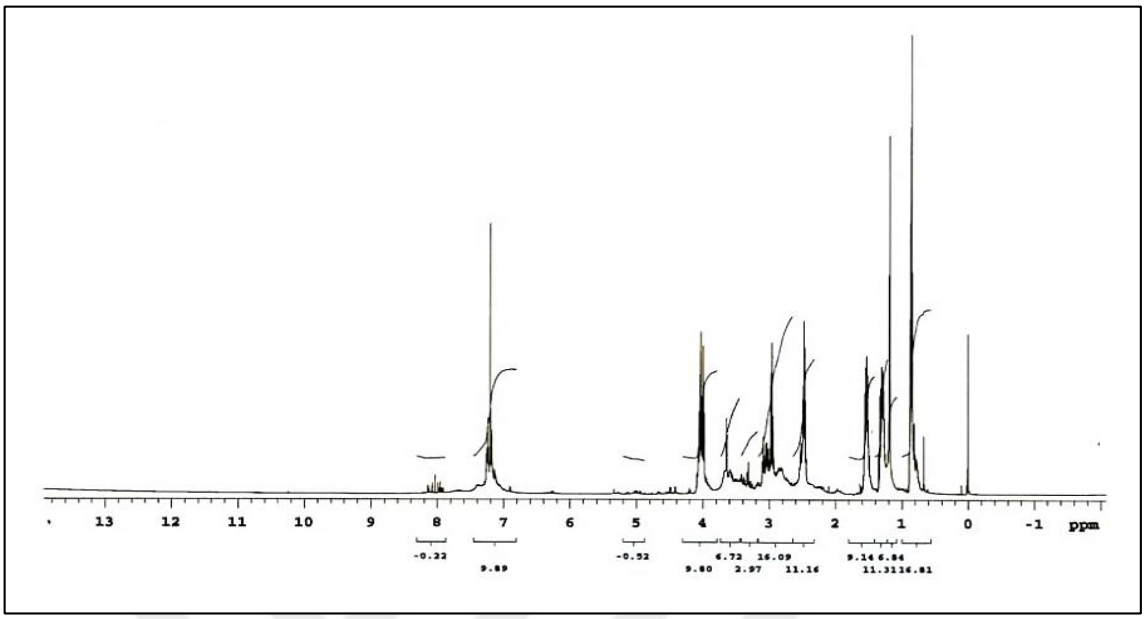
(a)



(b)

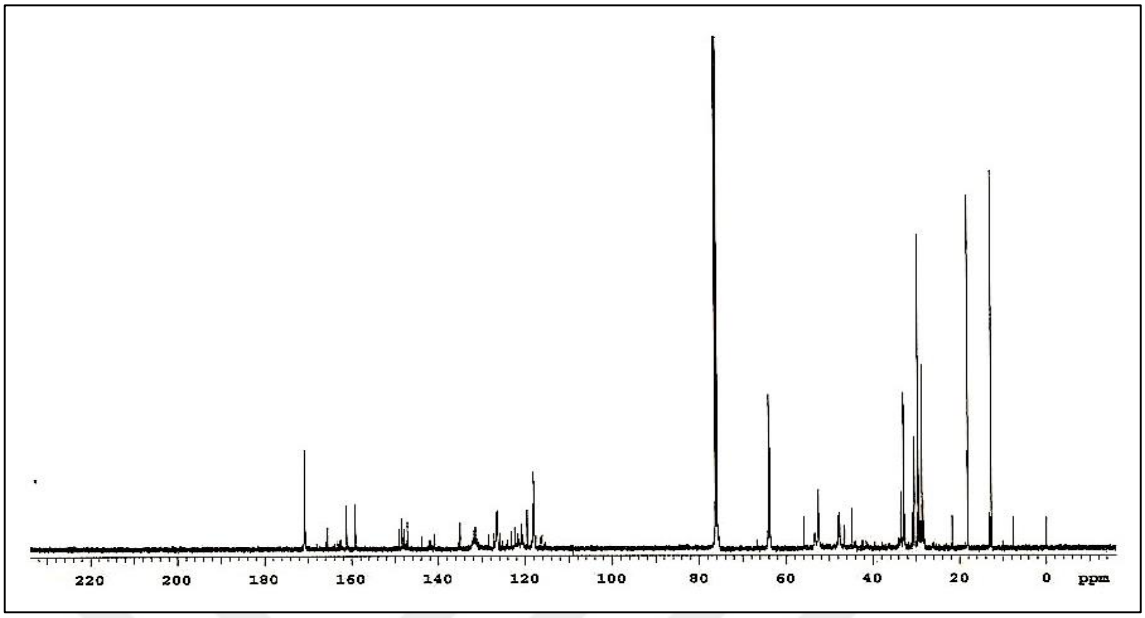
Şekil 3.67: 26 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

(26) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; (-CH_3) protonları δ =0.64-0.99 ppm'de multiplet olarak, (-CH_2) protonları 1.18-1.54 ppm'de multiplet, piperazin halkasındaki (-NCH_2) protonları δ=1.53 ve 1.30 ppm'de multiplet olarak, piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) protonları singlet olarak δ =1.28 ppm'de, (-OCH_2) protonları 4.00 ppm'de multiplet, (-SCH_2) protonları δ=2.99 ppm'de triplet, (-$COOCH_2$) grubunda bulunan protonlar δ = 2.51 ppm'de triplet, aromatik halkalara ait protonlar δ=7.66-8.33 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



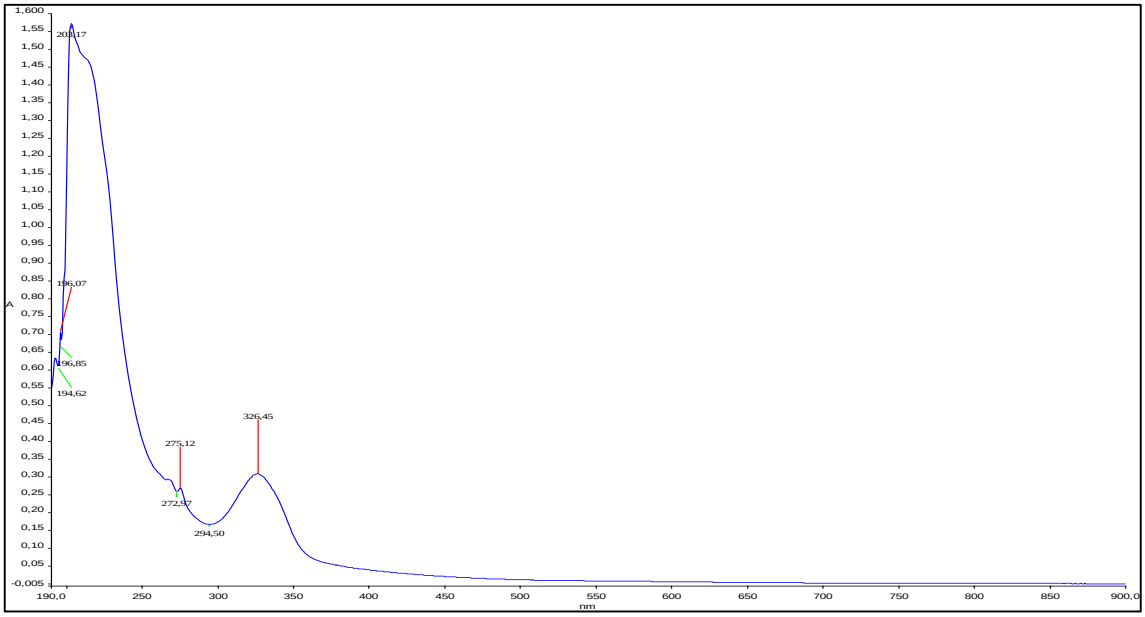
Şekil 3.68: 26 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(26) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) karbonu δ =48.02 ppm'de, piperazin halkasındaki ($-NCH_2$) karbonları δ =52.88 ve 52.74 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =165.63, 165.43, 161.16, 159.16, 149.10, 148.44, 147.96, 135.04, 131.53, 126.62 ppm'de, ($-SCH_2$) ve alifatik karbonlar δ = 33.67, 21.67, 18.08, 13.10 ppm'de, ($-OCH_2$) karbonu δ =64.03 ppm'de, ester karbonu ($C=O_{ester}$) δ =163.43 ve 165,63 ppm'de, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise δ =170.85 ve 170.79 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.69: 26 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

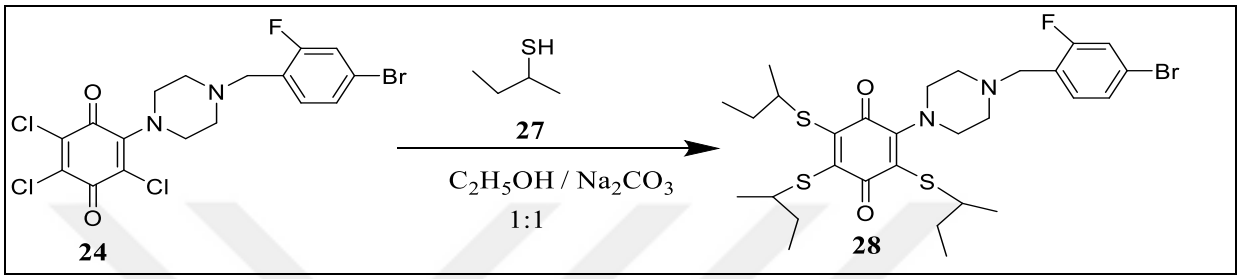
(26) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)= 326(3.75), 275(3.69), 203(4.46), 196(4.11) nm olarak bulundu.



Şekil 3.70: 26 bileşiğinin UV spektrumu.

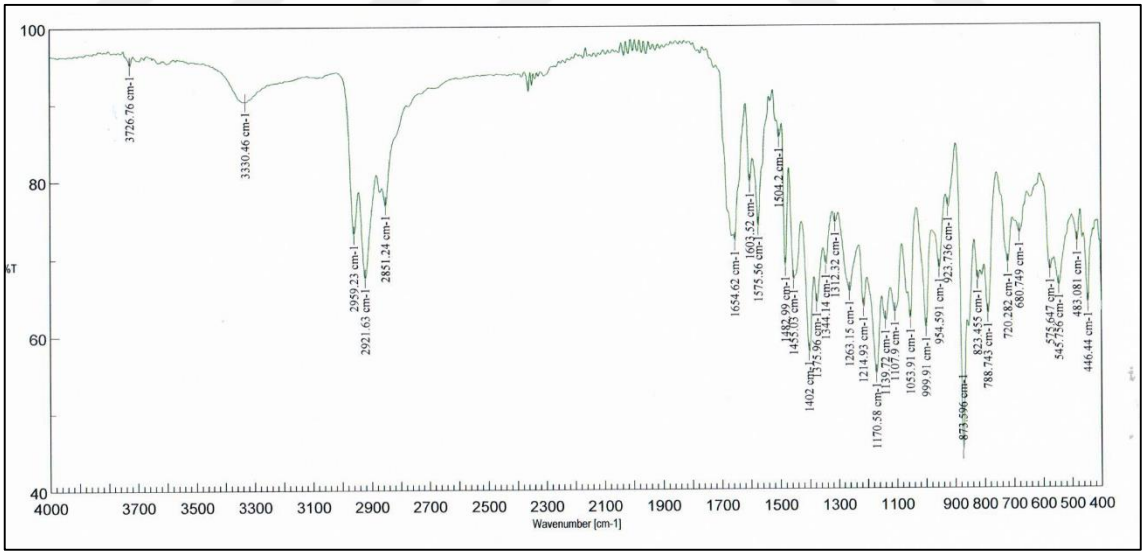
3.1.14. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-trikolorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24) ile 2-butantiyol (27) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** ile 2-butantiyol'un **(27)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N,S,S,S*- sübstitüe **(28)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. R*f* = 0.75 ($CHCl_3$)



(3.14)

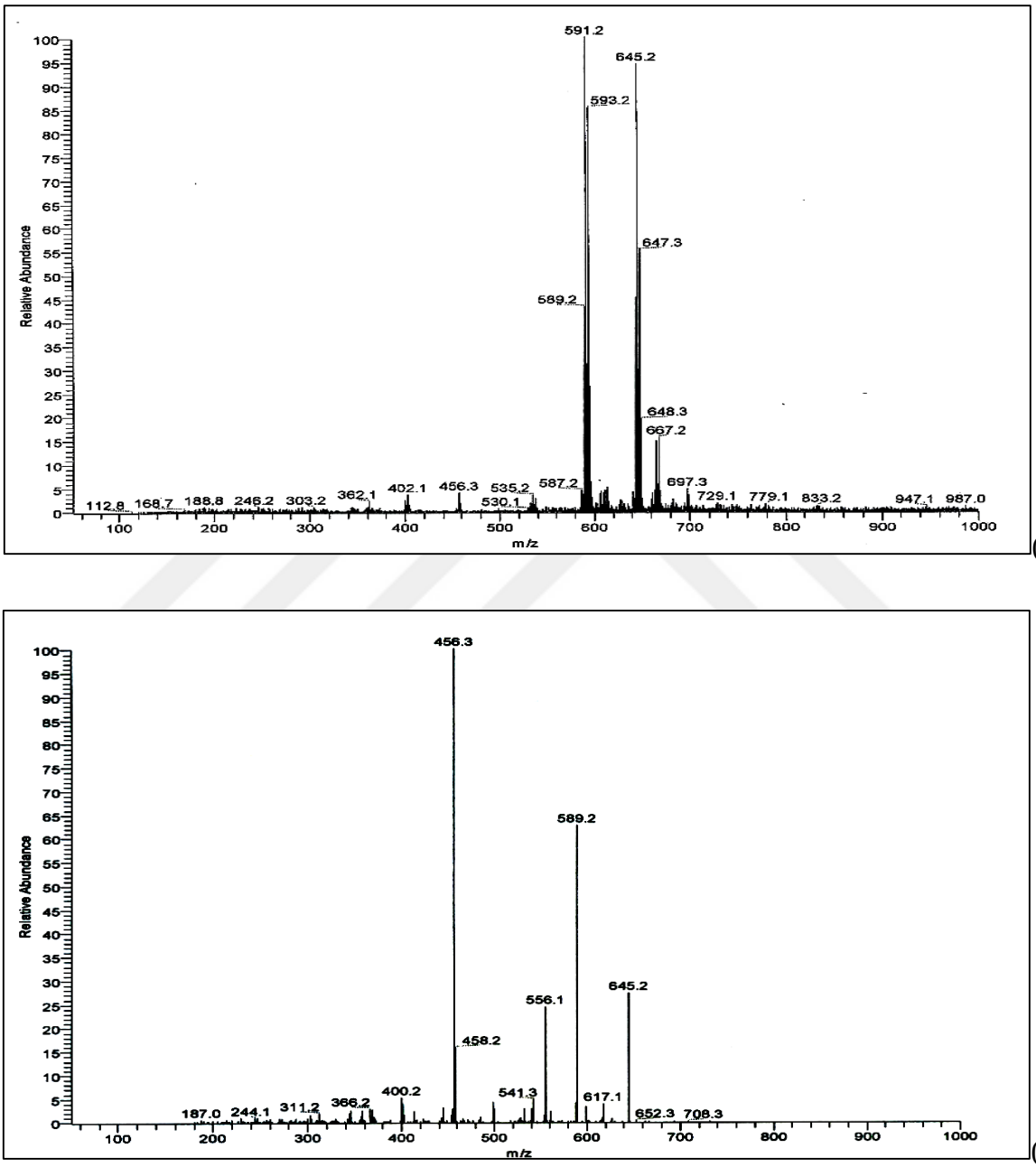
(28) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkaya (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3083 cm^{-1}'de, alifatik gruplara ait gerilme bantları 2959, 2921, 2851 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait gerilme bandı 1654 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1575 cm^{-1}'de görüldü.



Şekil 3.71: 28 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{29}H_{40}BrFN_2O_2S_3$ (MA= 643,73 g/mol) olan **(28)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(28)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 645 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre

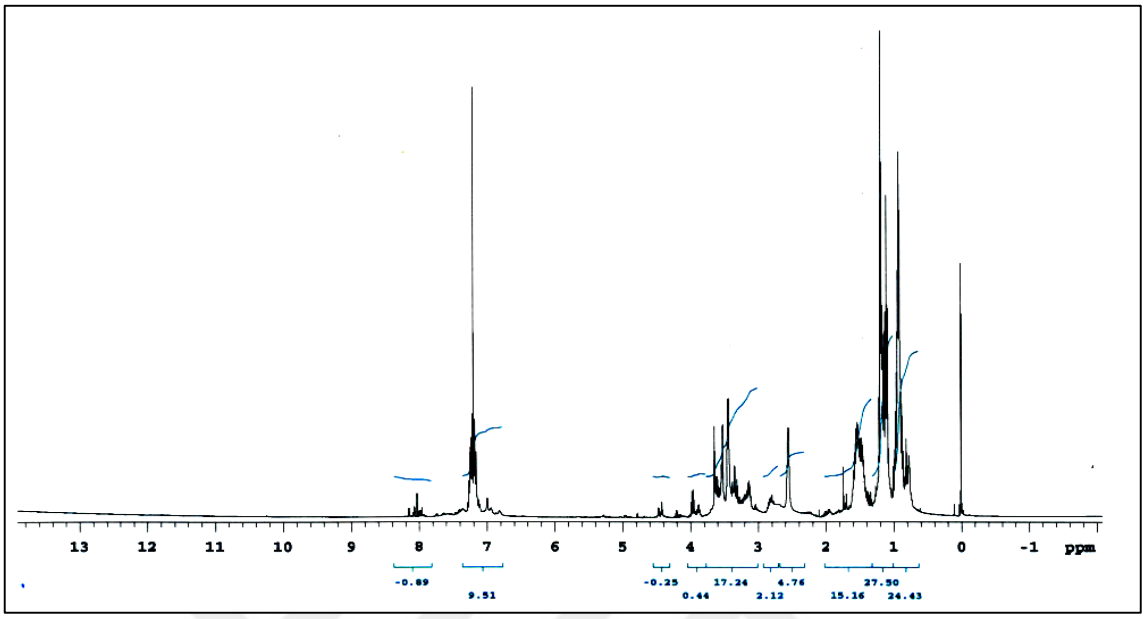
MS/MS spektrumunda gözlemlenen m/z = 456 ve 589 pikleri yapıdan sırasıyla piperazin halkasının dışındaki aromatik kısmın ve kükürt atomuna bağlı alifatik grubun ayrıldığını gösterdi.



Şekil 3.72: 28 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

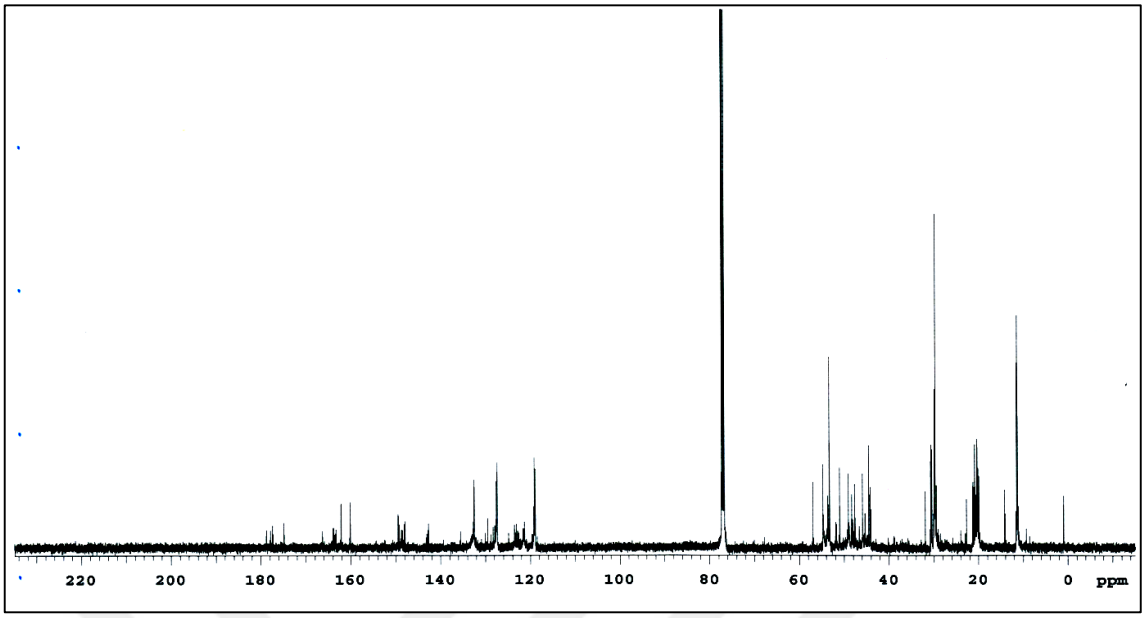
(28) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; (-CH_3) protonları 0.76-0.99 ppm'de multiplet, (-CH_2) protonları 1.09-1.19 ppm'de multiplet, piperazin halkasındaki (-NCH_2) protonları δ =1.46-1.59 ppm'de multiplet, piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) protonları δ

=1.23-1.43 ppm'de multiplet, aromatik halkalara ait protonlar ise δ = 7.27-7.46 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



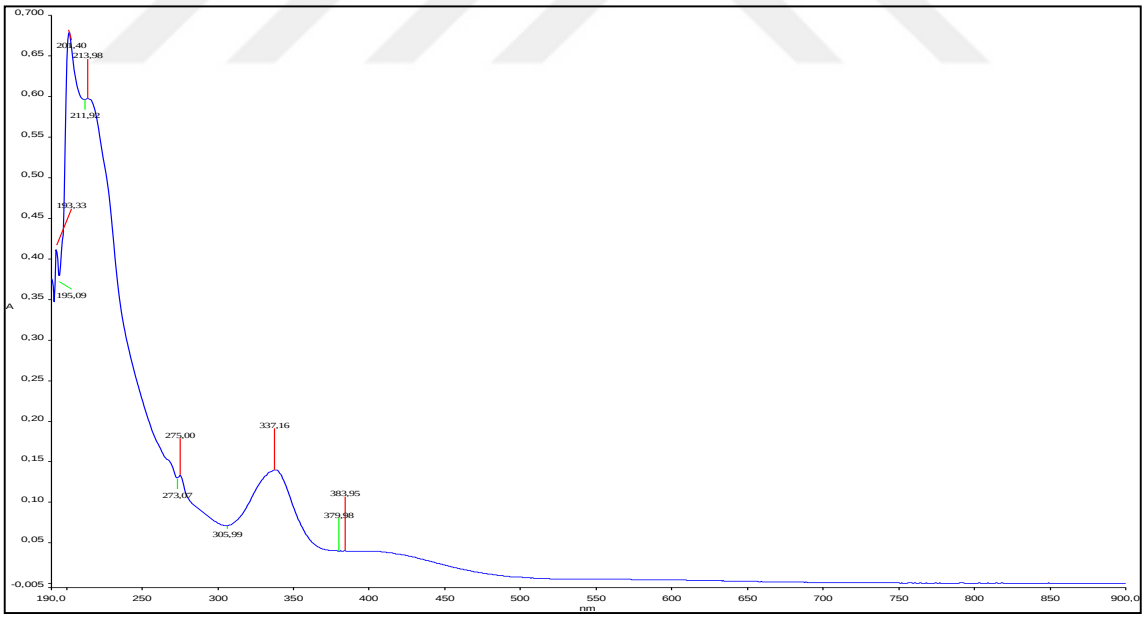
Şekil 3.73: 28 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(28) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) karbonu δ =47.67 ppm'de, piperazin halkasındaki ($-NCH_2$) karbonlar δ =53.71 ve 51.85 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =166.38, 163.93, 163.71, 163.36, 162.16, 160.16, 160.11, 149.44, 149.17, 148.76 ppm'de, alifatik karbonlar ($-CH_2$,$-CH_3$) δ = 30.49, 30.40, 30.02, 21.23, 21.13, 21.07, 11.61, 11.52, 11.43 ppm'de, karbonil grubu (C=O) karbonları ise δ =178.79 ve 178.71 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.74: 28 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

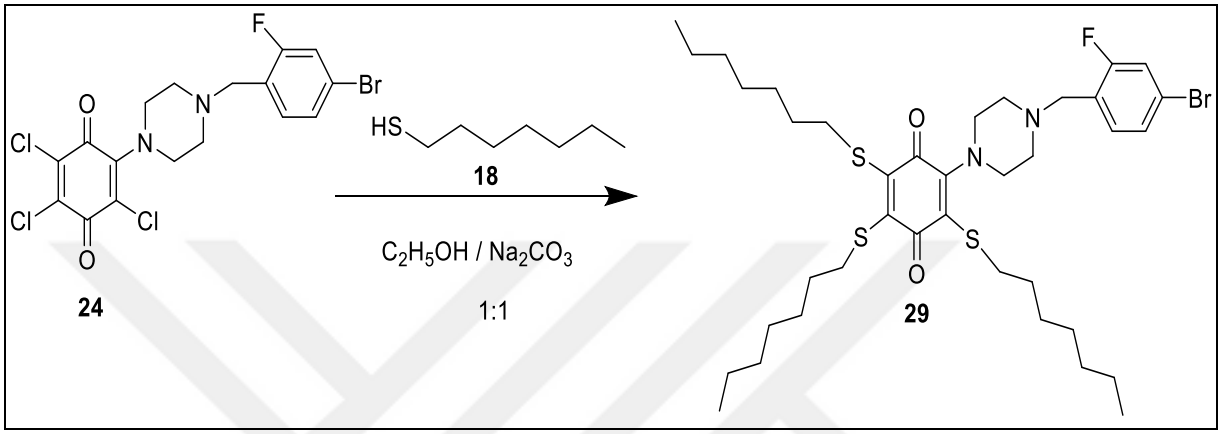
(28) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)= 383(2.94), 337(3.47), 275(3.45), 201(4.16) nm olarak bulundu.



Şekil 3.75: 28 bileşiğinin UV spektrumu

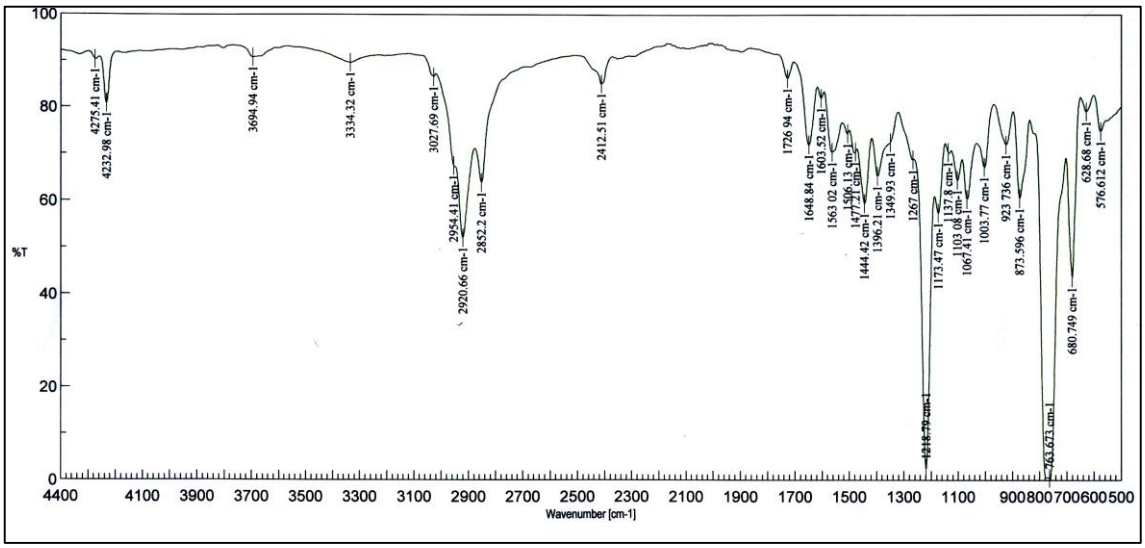
3.1.15. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklosikloheksa-2,5-diene-1,4-dion (24) ile 1-Heptanetiyol'un (18) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** ile 1-Heptanetiyol'un **(18)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N,S,S,S*- sübstitüe **(29)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. R*f* = 0.63 ($CHCl_3$)



(3.15)

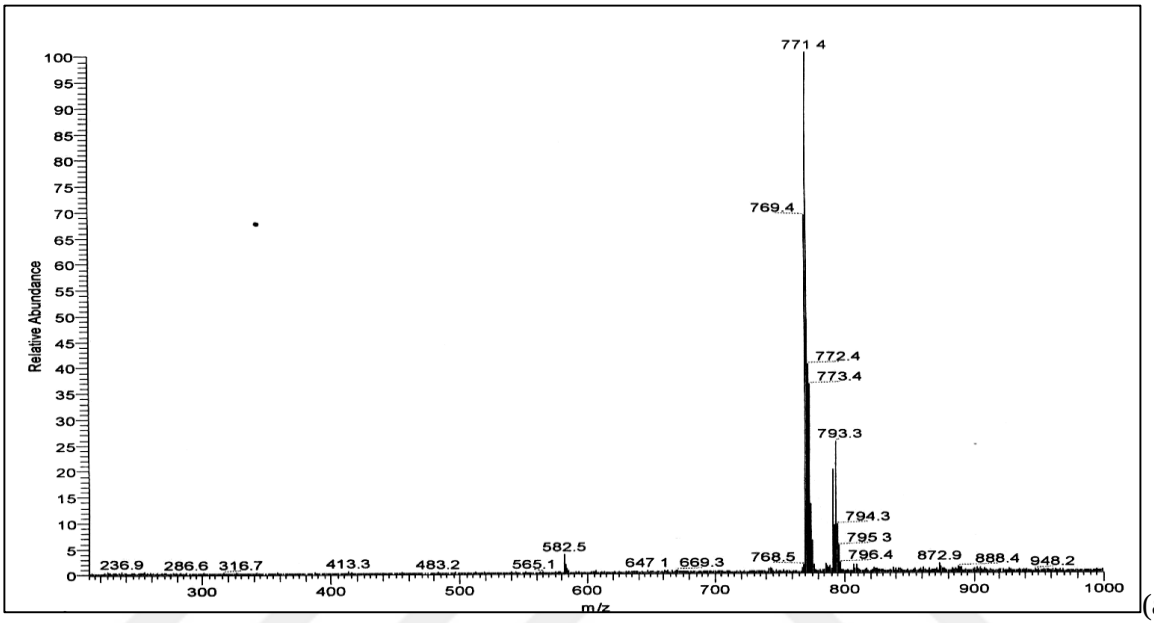
(29) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkaya (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3027 cm^{-1}'de, alifatik gruplara ait gerilme bantları 2954, 2920, 2852 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1648 cm^{-1}'de, 1563 cm^{-1} 'de (C=C) bağına ait pikler görüldü.



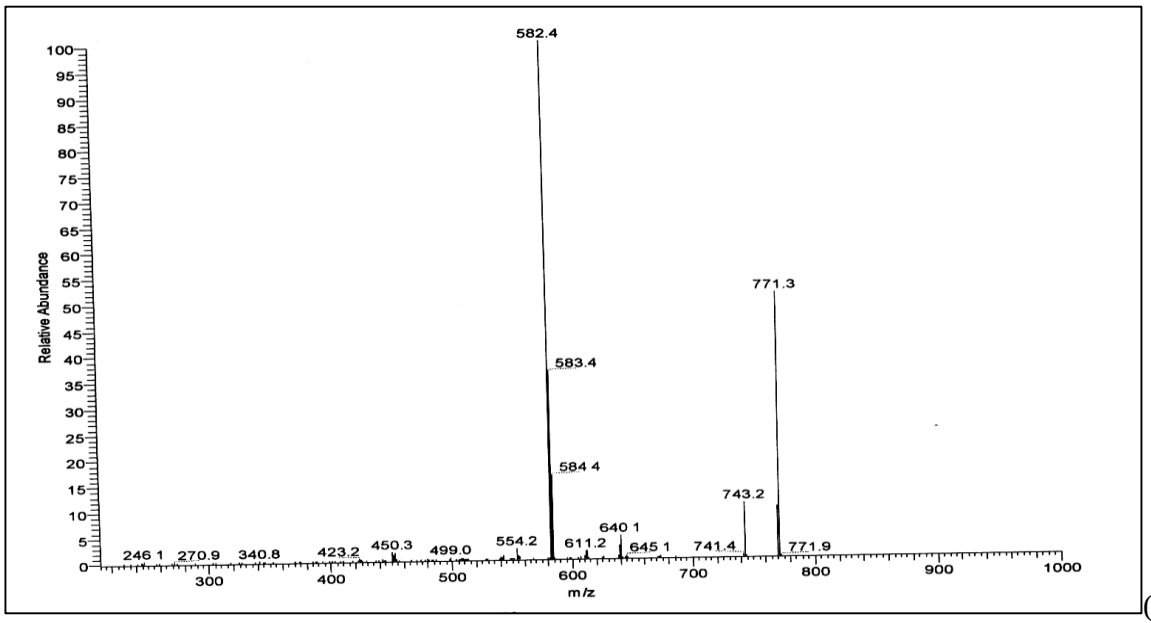
Şekil 3.76: 29 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{38}H_{58}BrFN_2O_2S_3$ (MA= 769,98 g/mol) olan **(29)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(29)** bileşiğinin

MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 771 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre MS/MS spektrumunda gözlemlenen m/z = 582 ve 743 pikleri yapıdan piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısım ile bir etil grubunun ayrıldığını gösterdi.



(a)

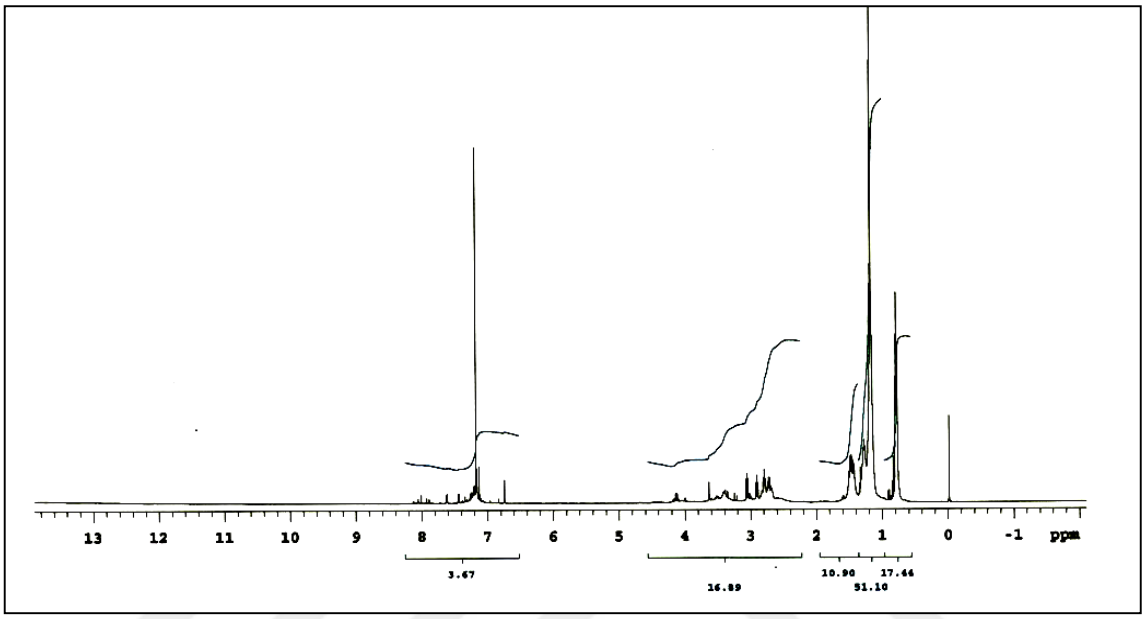


(b)

Şekil 3.77: 29 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

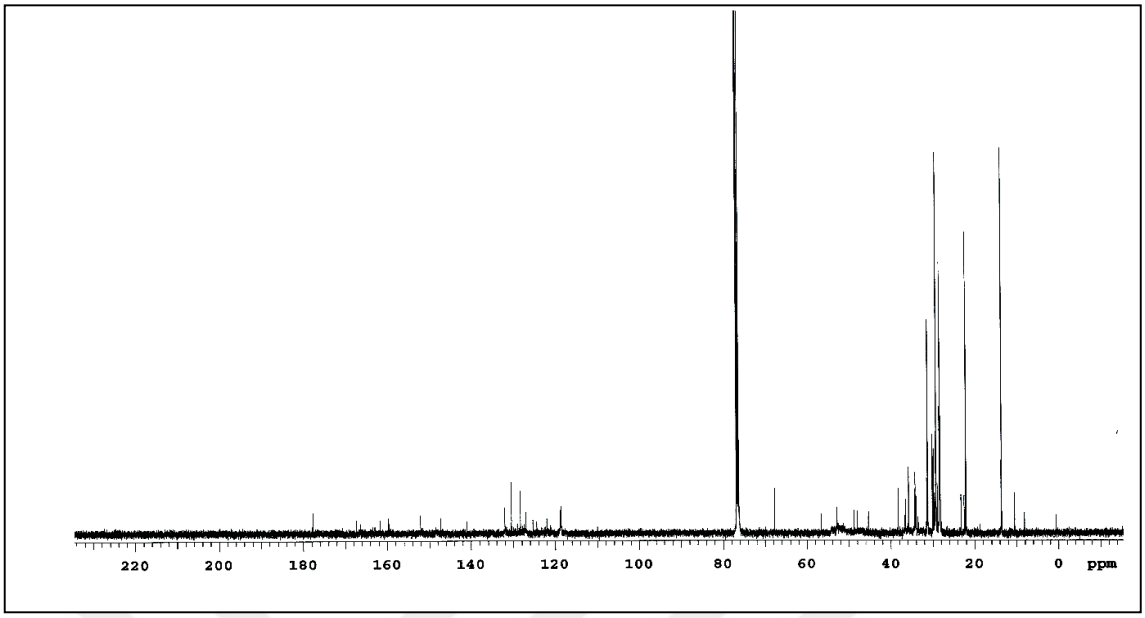
(29) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; (-CH_3) protonları 0.74-0,85 ppm'de multiplet, (-CH_2) protonları 1.15-1.41 ppm'de multiplet, piperazin halkasındaki (-NCH_2)

protonları δ = 1.45-1.59 ppm'de multiplet olarak, piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) protonları δ = 1.30-1.41 ppm'de multiplet olarak, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.15-8.01 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



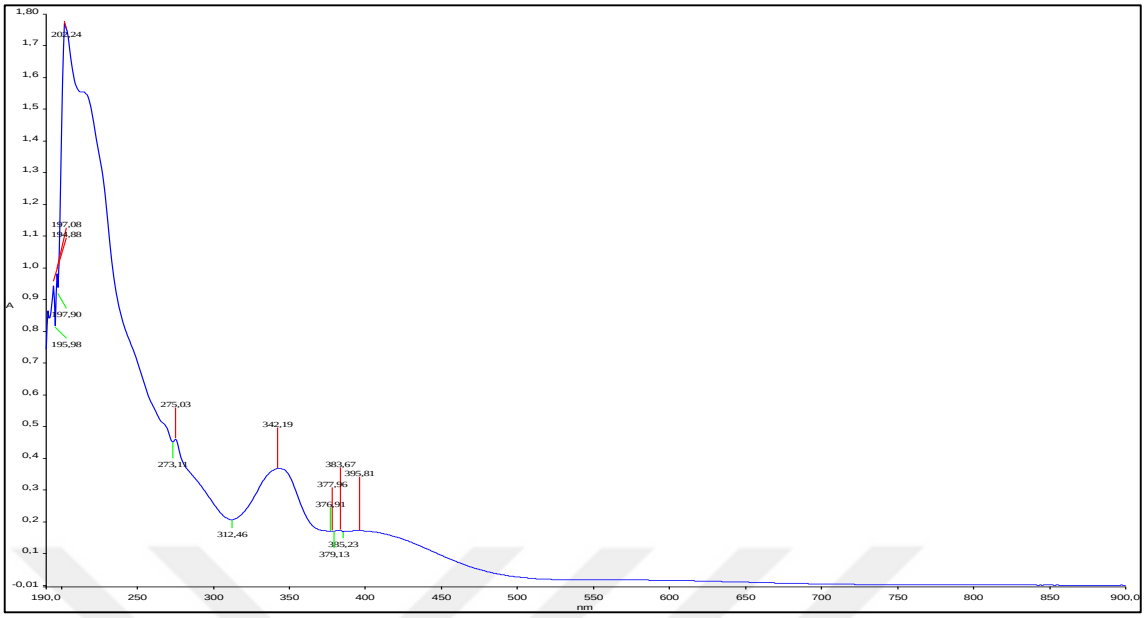
Şekil 3.78: 29 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(29) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halka dışındaki (-CH_2) karbonu karbonu δ =47.98 ppm'de, piperazin halkasındaki karbonlar δ =56.62 ve 52.91 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =167.33, 166.44, 161.75, 159.75, 152.12, 147.29, 141.05, 132.04, 130.66, 130.45 ppm'de, (-SCH_2) ve alifatik karbonları (-CH_3,-CH_2) δ = 34.35, 34.24, 34.06, 33.60, 31.51, 31.33, 31.31, 31.29, 31.25 30.15, 29.94, 29.66, 29.38, 28.94, 28.46, 28.30, 23.33, 22.58, 13,69, 13.63, 10.54 ppm'de, karbonil grubu (C=O) karbonları ise δ =177.80, 177.76 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.79: 29 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

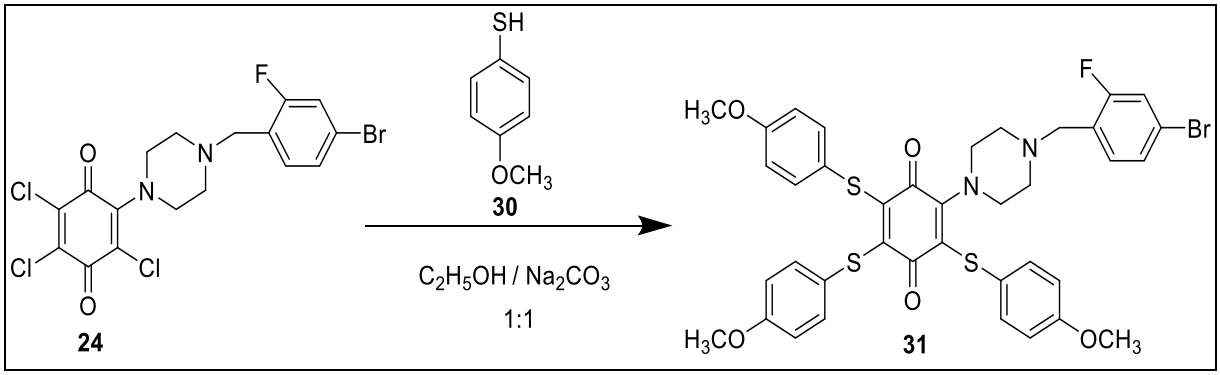
(29) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)= 395(3.45), 342(3.78), 275(3.88), 202(4.46) nm olarak bulundu.



Şekil 3.80: 29 bileşiğinin UV spektrumu.

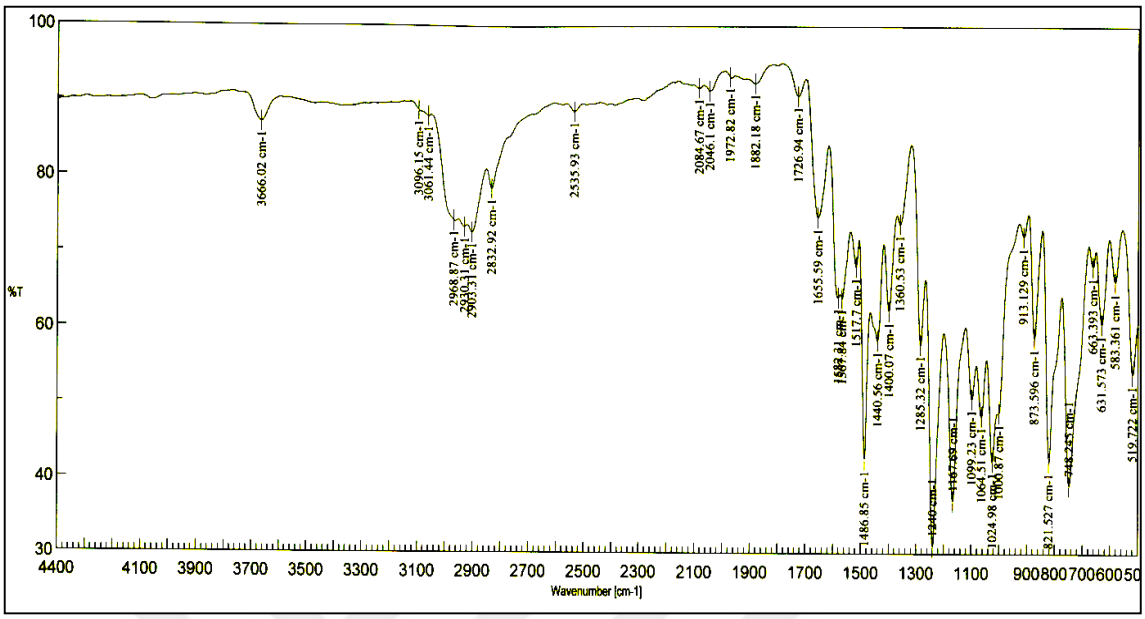
3.1.16. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dione (24) ile 4-Metoksitiyofenol'un (30) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** ile 4-Metoksitiyofenol'un **(30)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N*,*S*,*S*,*S*- sübstitüe **(31)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. R*f* = 0.13 ($CHCl_3$)



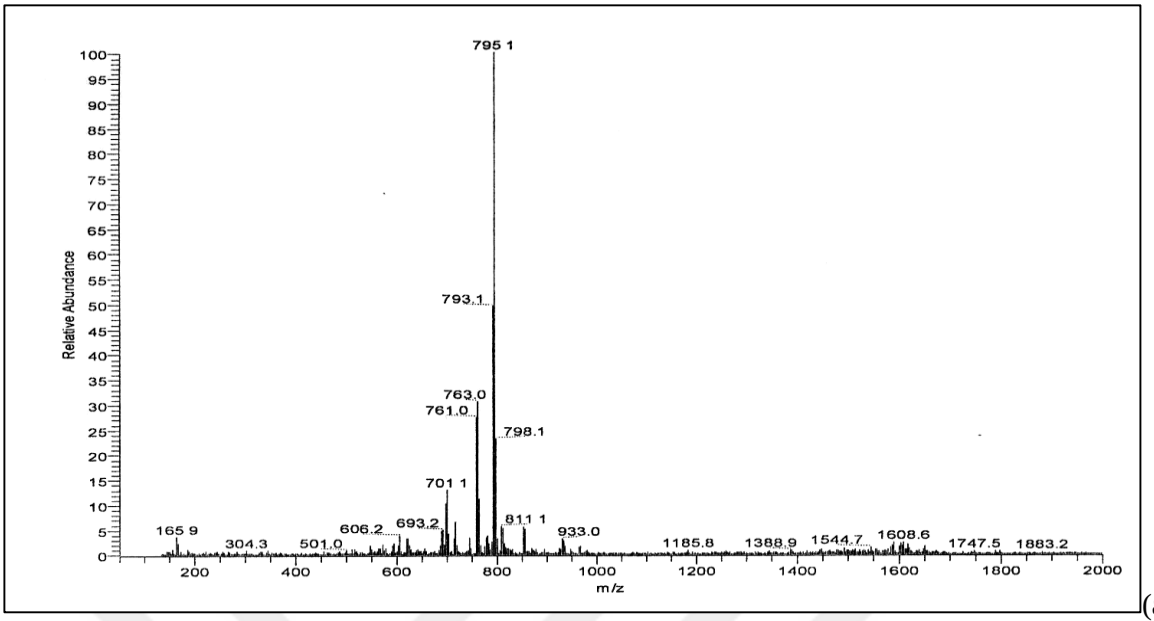
(3.16)

(31) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkalara (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3096, 3061 cm^{-1}'de, (C-H) bağlarına ait gerilme bantları 2968, 2930, 2903, 2832 cm^{-1}'de, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1655 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1582 cm^{-1}'de görüldü.

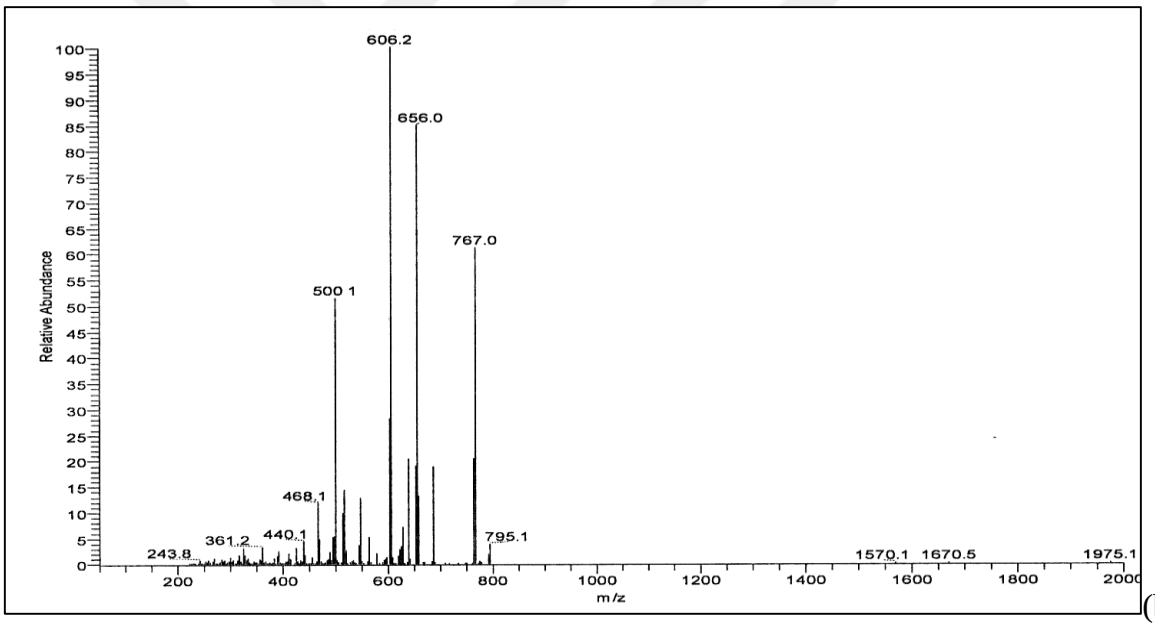


Şekil 3.81: 31 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{38}H_{34}BrFN_2O_5S_3$ (MA= 793,78 g/mol) olan **(31)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(31)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z =795 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre MS/MS spektrumunda gözlemlenen m/z =606 ve 656 pikleri yapıdan piperazin halkasının halka dışındaki aromatik kısım ile bir –SR biriminin ayrıldığını gösterdi.



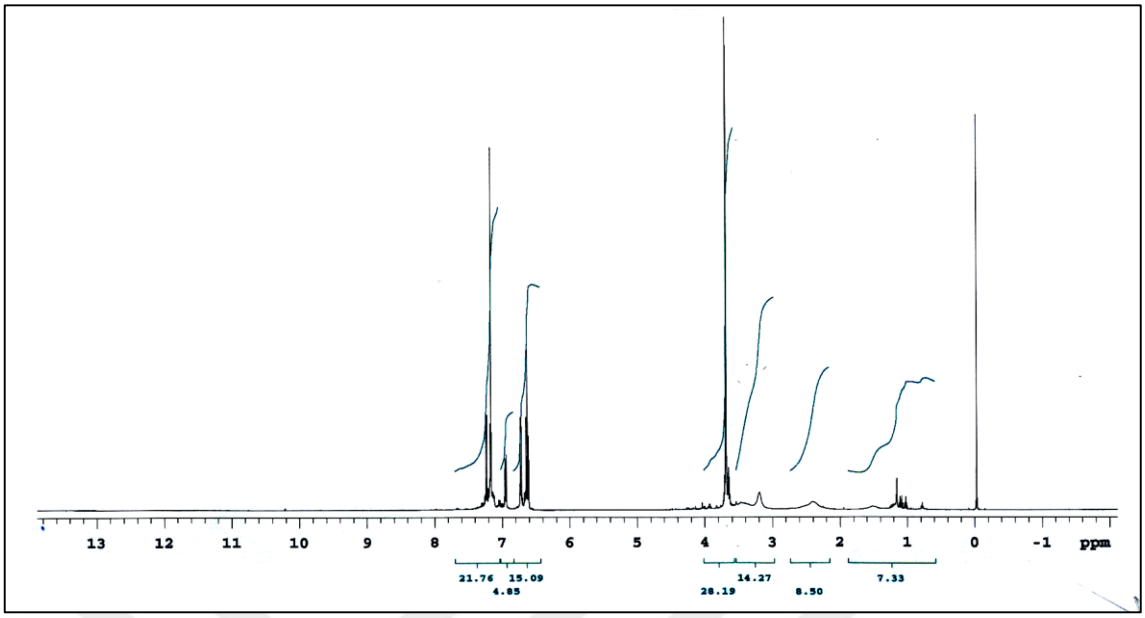
(a)



(b)

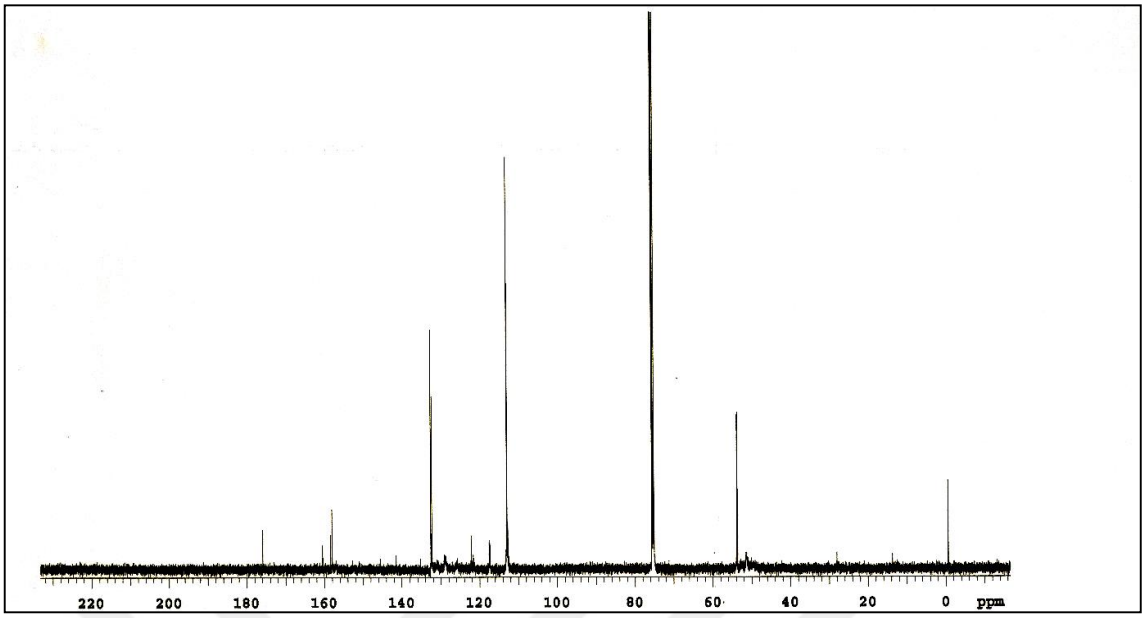
Şekil 3.82: 31 bileşiğinin bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

(31) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkası dışındaki (-CH_2) ve (-OCH_3) protonları δ =3.69-3.72 ppm'de multiplet, piperazin halkasındaki (-CH_2) protonları δ =3.19 ve 2.41 ppm'de singlet, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.03-7.30 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



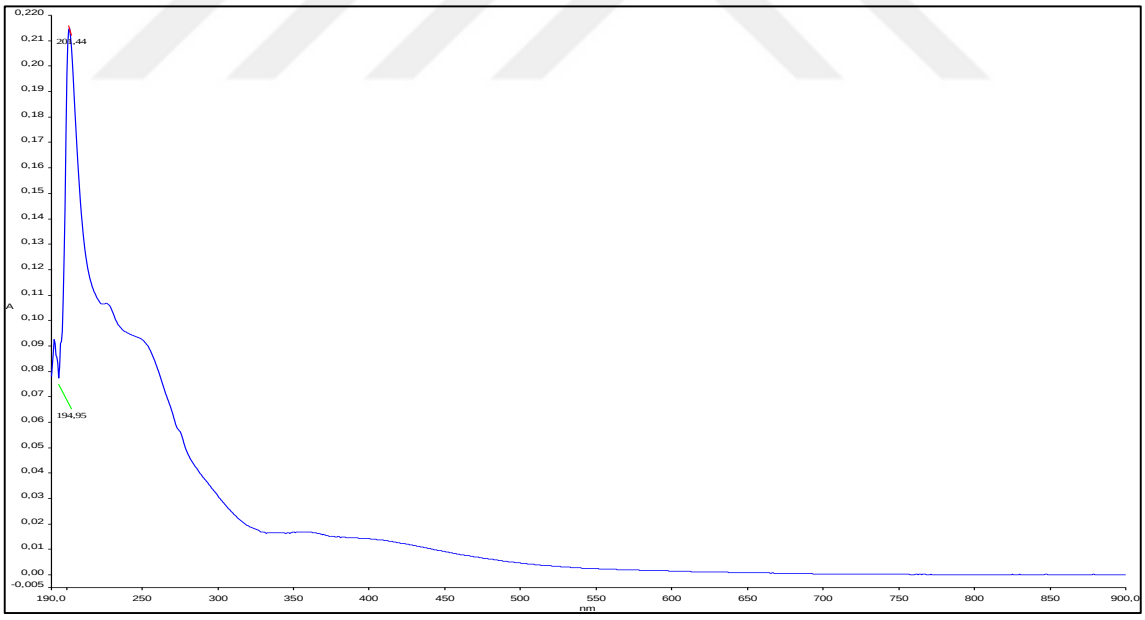
Şekil 3.83: 31 ^{1}H-NMR spektrumu.

(31) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; halka dışındaki ($-CH_2$) karbonu δ =51.42, piperazin halkasındaki karbonlar δ =53.63 ve 53.69 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =160.46, 158.46, 158.09, 158.03, 132.61, 132.55, 132.61, 132.38, 132.34, 129.14, 122.24, 117.54, 117.34, 113.10, 113.02, 112.93, 112.74 ppm'de, ($-OCH_3$)'e ait karbonlar δ =53.73 ppm'de, karbonil grubu (C=O) karbonları ise δ =177.51 ve 175.89 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.84: 31 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

(31) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)= 201(3.93), 194(3.47) nm olarak bulundu.

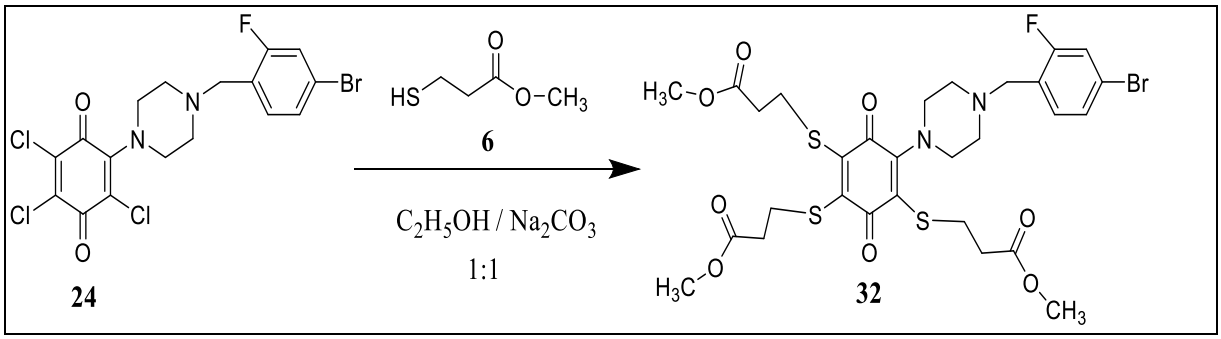


Şekil 3.85: 31 bileşiğinin UV spektrumu

3.1.17. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24) ile Metil 3-merkaptopropiyonat'ın (6) reaksiyonu:

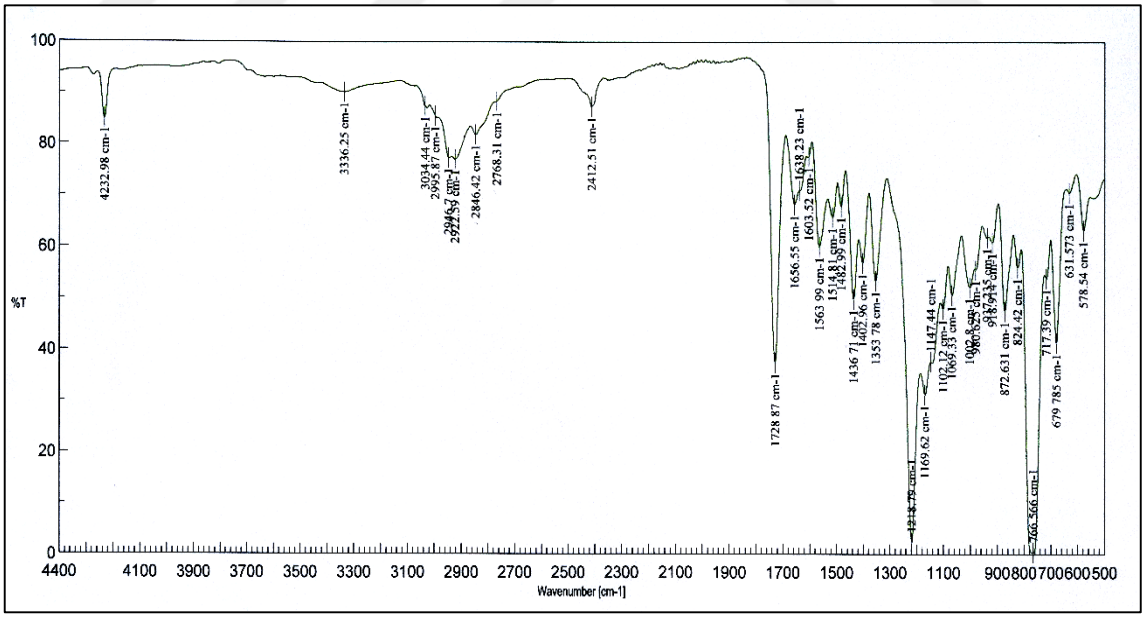
2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** ile Metil 3-merkaptopropiyonat'ın **(6)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki

reaksiyonundan yeni *N,S,S,S*- sübstitüe **(32)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. R*f* = 0,14 ($CHCl_3$)



(3.17)

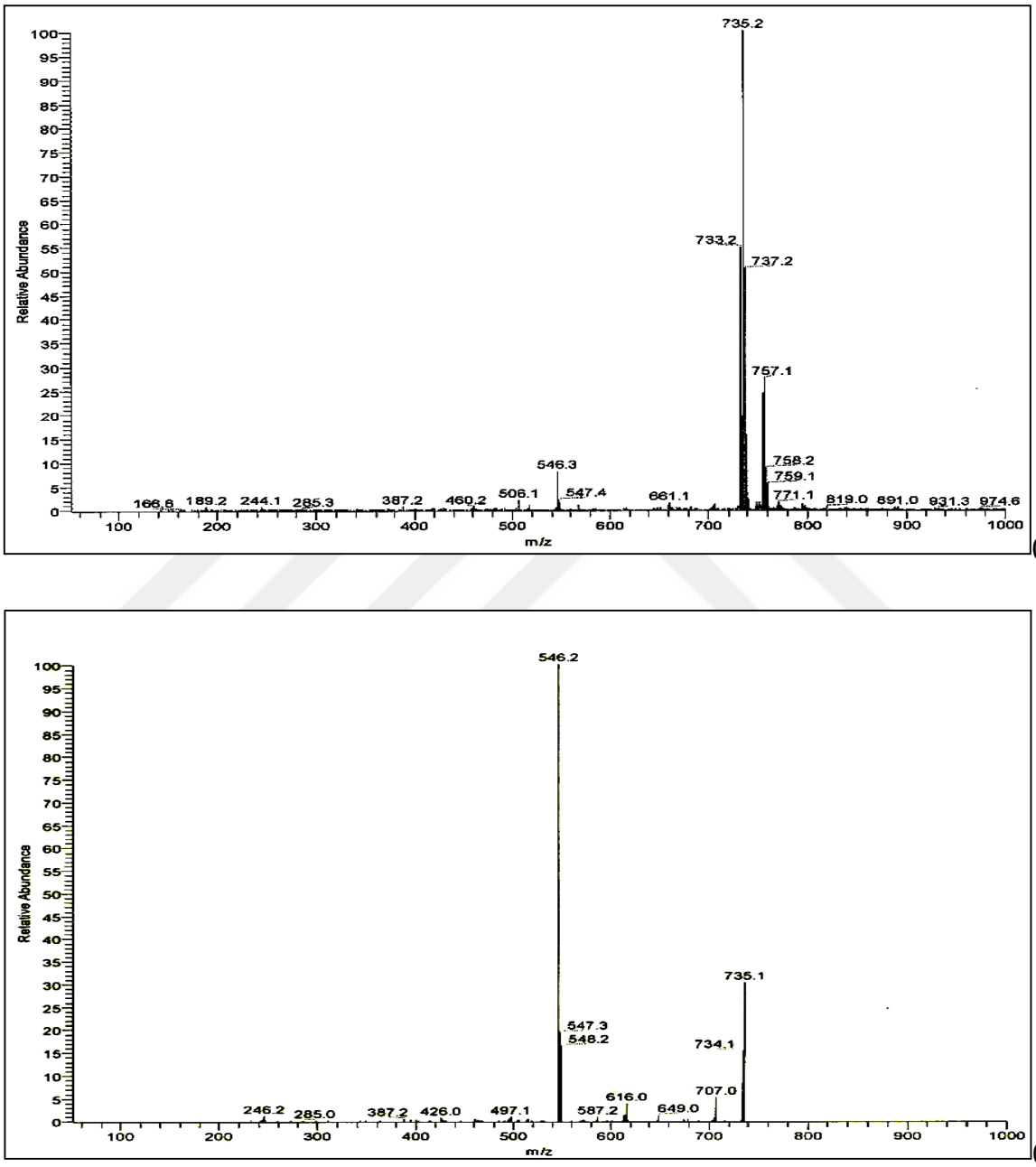
(32) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkada (-CH_{arom}) ait gerilme bandı 3034, 2995 cm^{-1}'de, alifatik gruplara ait gerilme bantları, 2946, 2922, 2846 cm^{-1}, karbonil grubuna ($C=O_{kinon}$) ait karakteristik gerilme bandı ise 1656 cm^{-1}'de, ester yapısında bulunan karbonil grubu ($C=O_{ester}$) ise 1728 cm^{-1}'de,(C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1603 cm^{-1}'de görüldü.



Şekil 3.86: 32 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{29}H_{34}BrFN_2O_8S_3$ (MA= 733,68 g/mol) olan **(32)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(32)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=735 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının

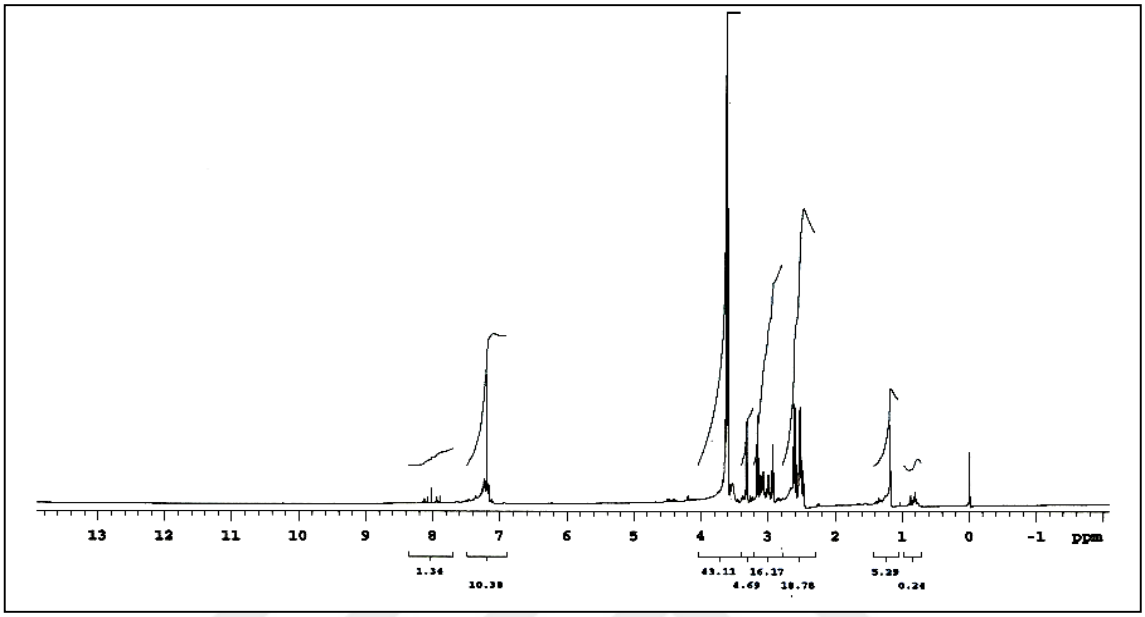
aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre MS/MS spektrumunda gözlemlenen m/z = 546 piki yapıdan piperazin halkasına bağlı aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



Şekil 3.87: 32 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

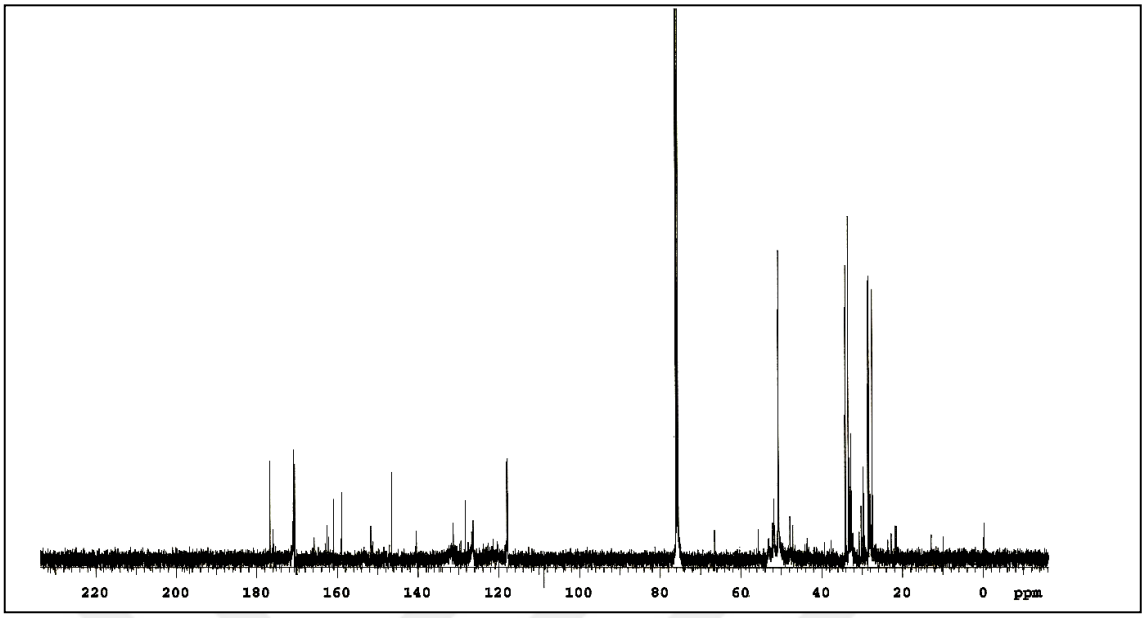
(32) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasısının dışındaki (-CH_2) ve (-OCH_3) protonları δ = 3.57-3.61 ppm'de multiplet, piperazin halkasındaki (-NCH_2) protonları δ = 2.48 ve 2.66 ppm'de multiplet, (-SCH_2) protonları δ =3.31 ppm'de triplet, (-$COOCH_2$)

grubunda bulunan protonlar δ = 3.10 ppm'de triplet, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.17-8.06 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



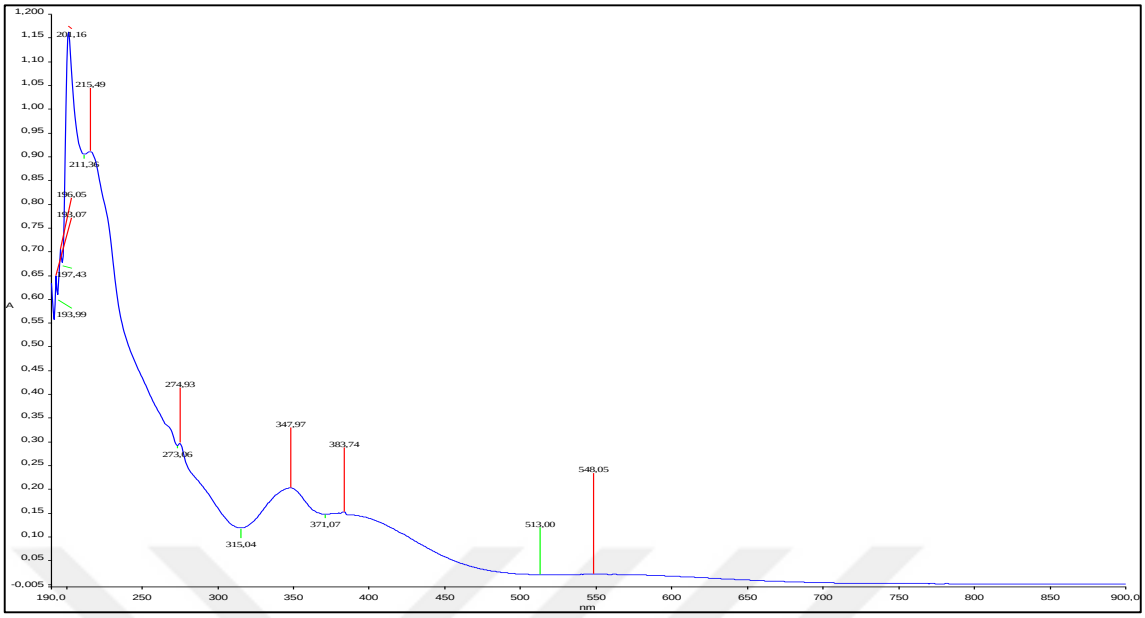
Şekil 3.88: 32 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(32) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasının dışındaki ($-CH_2$) karbonu δ =47.14, piperazin halkasındaki ($-NCH_2$) karbonlar δ = 52.11 ve 51.82 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =165.76, 163.06, 162.56, 162.24, 160.95, 158.95, 151.72, 146.54, 137.38, 127.64 ppm'de, metoksi karbonları ($-OCH_3$) δ = 55.69, 53.12 ppm'de**,** ($-SCH_2$) karbonu δ = 34.03 ppm'de, ester karbonu ($C=O_{ester}$) 171.10, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise 176.73 ve 175.92 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.89: 32 bileşiğinin C-NMR spektrumu.

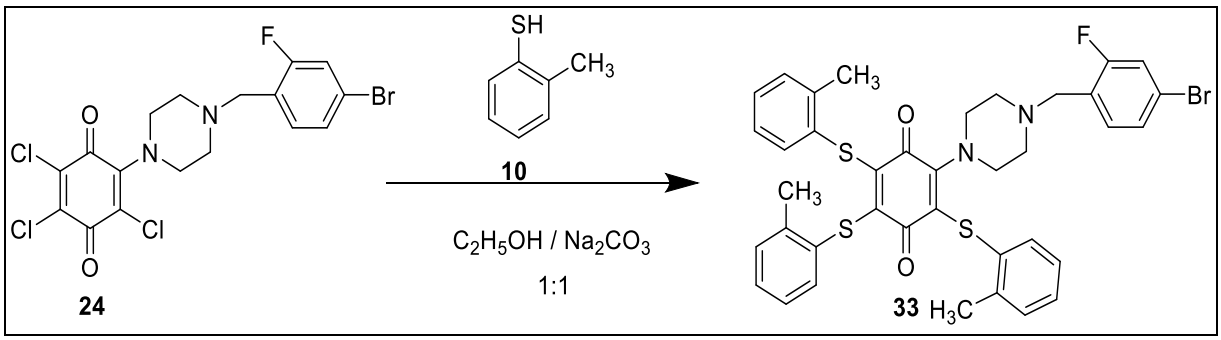
(32) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)= 548(1.21), 383(2.06), 274(2.35), 201(2.95) nm olarak bulundu.



Şekil 3.90: 32 bileşiğinin UV spektrumu.

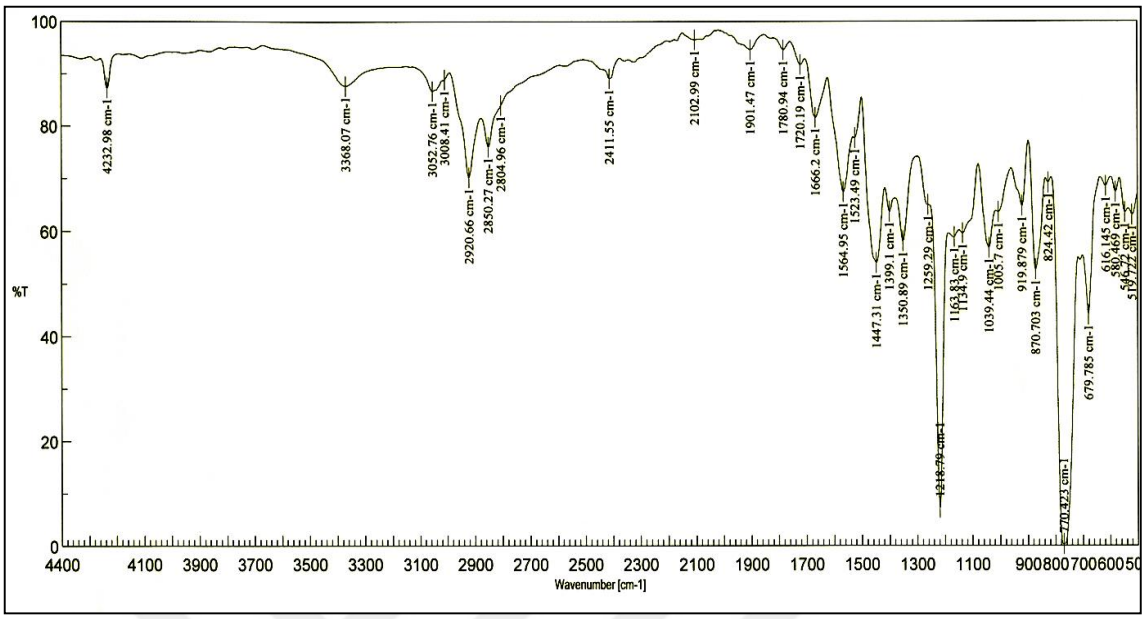
3.1.18. 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24) ile 2-Metilbenzen (*o*-Tiyokresol)'in (10) reaksiyonu:

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** ile 2-Metilbenzen (*o*-Tiyokresol)'in **(10)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni *N,S,S,S*- sübstitüe **(33)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. R*f* = 0,25 ($CHCl_3$)



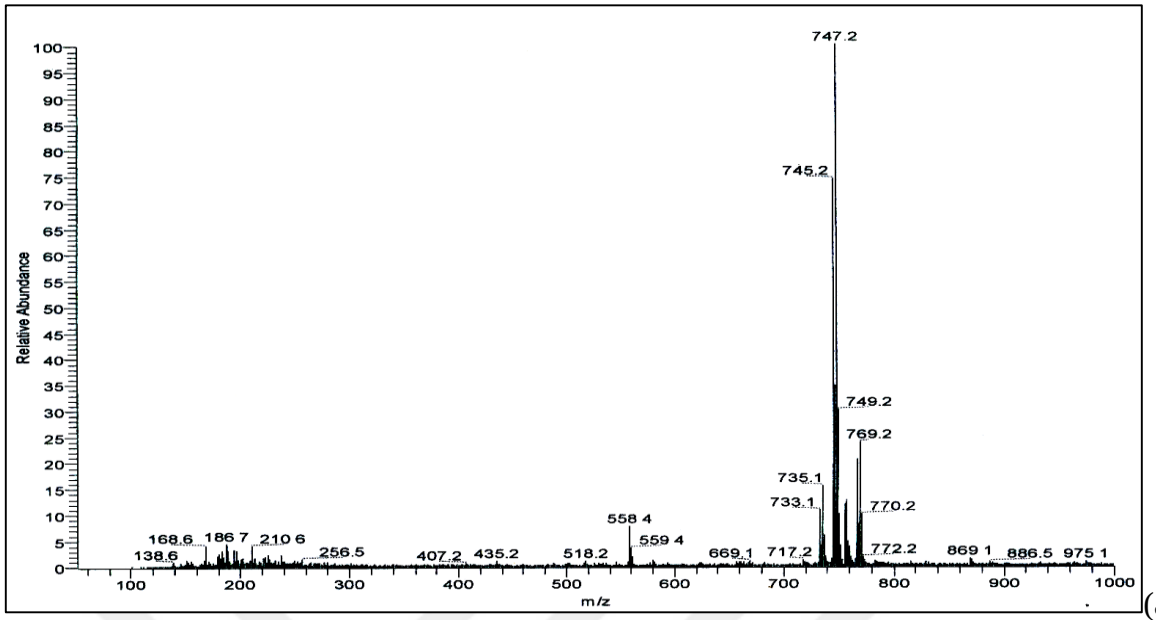
(3.18)

(33) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; aromatik halkaya ($-CH_{arom}$) ait gerilme bantları 3052, 3008 cm^{-1}, alifatik gruplara ait gerilme bantları 2920, 2850, 2804 cm^{-1}, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1666 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν = 1564 cm^{-1}'de görüldü.

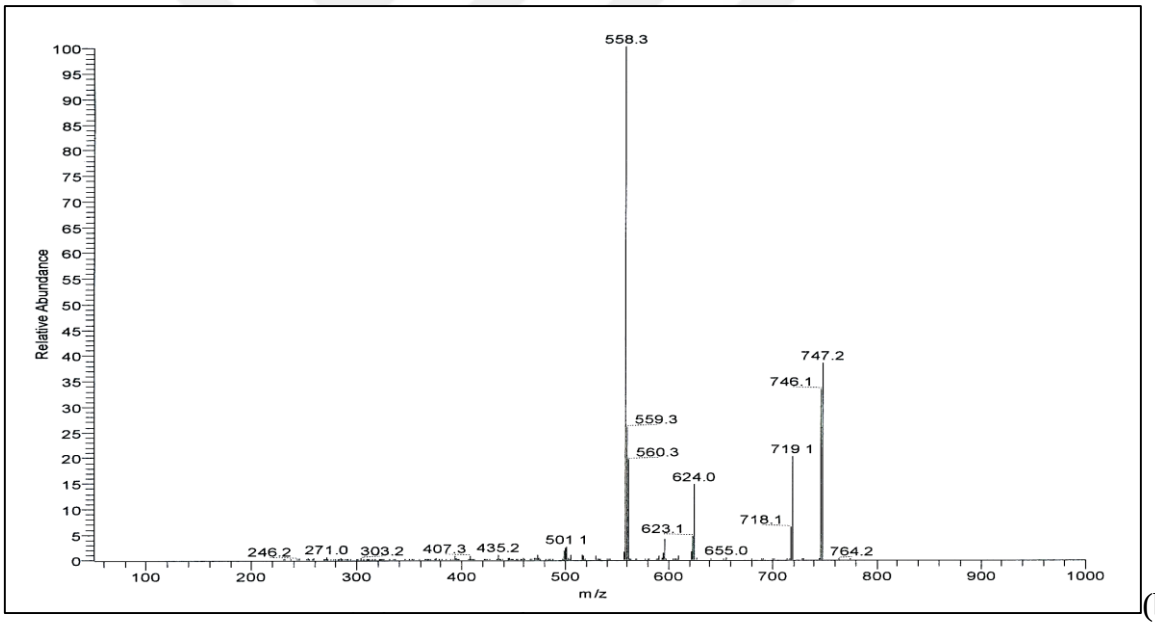


Şekil 3.91: 33 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{38}H_{34}BrFN_2O_2S_3$ (MA= 745,78 g/mol) olan **(33)** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(33)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z= 747 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin yapısının aydınlatılmasında değişik voltajlar uygulanarak parçalanma ürünleri tespit edildi. Buna göre MS/MS spektrumunda gözlemlenen m/z = 558 piki piperazin halkasına bağlı aromatik kısmın ayrıldığını gösterdi.



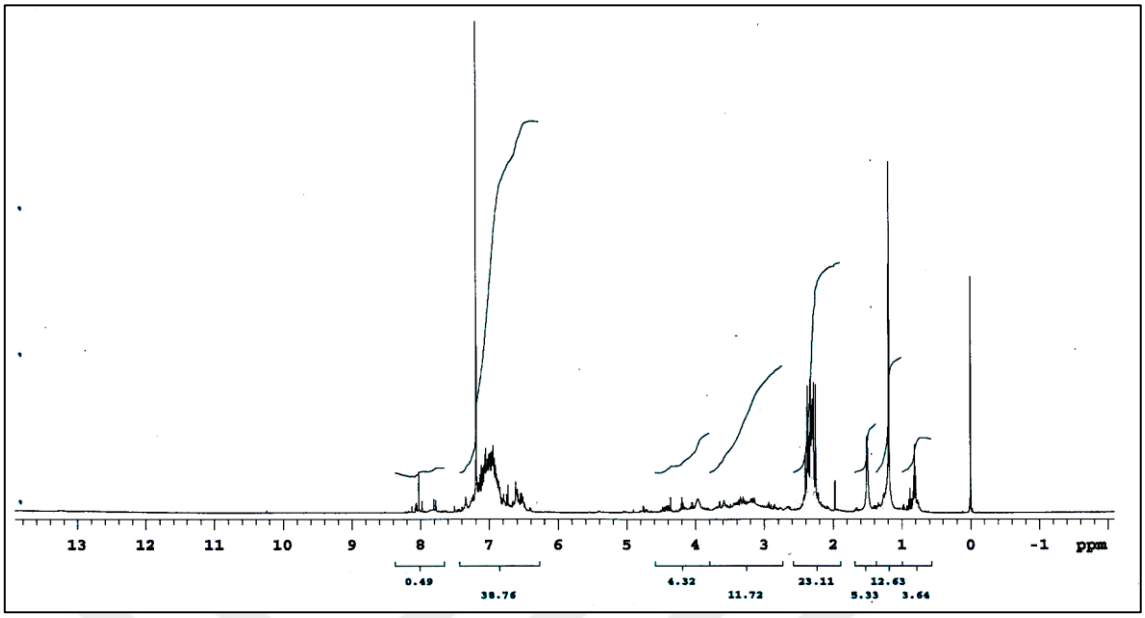
(a)



(b)

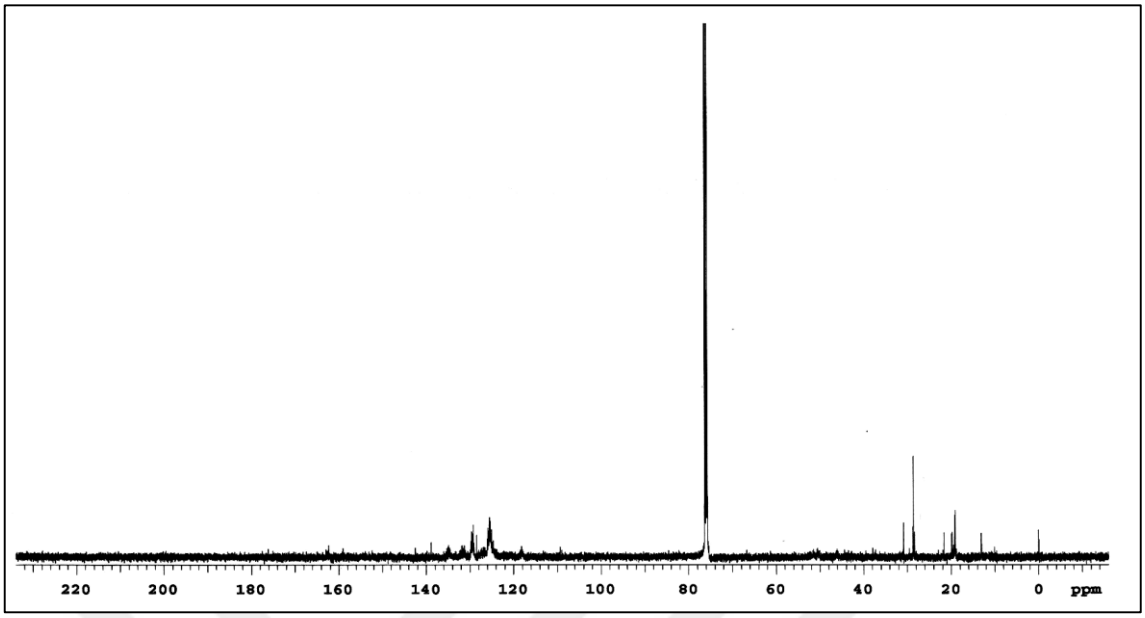
Şekil 3.92: 33 bileşiğinin +ESI modundaki MS (a) ve MS/MS (b) spektrumları.

(33) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkası dışındaki (-CH_2) ve (-CH_3) protonları δ= 2.21-2.44 ppm'de multiplet, piperazin halkasındaki protonlar (-NCH_2) δ= 1.17-1.26 ppm'de multiplet, aromatik halkalara ait protonlar δ= 6.55-8.02 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



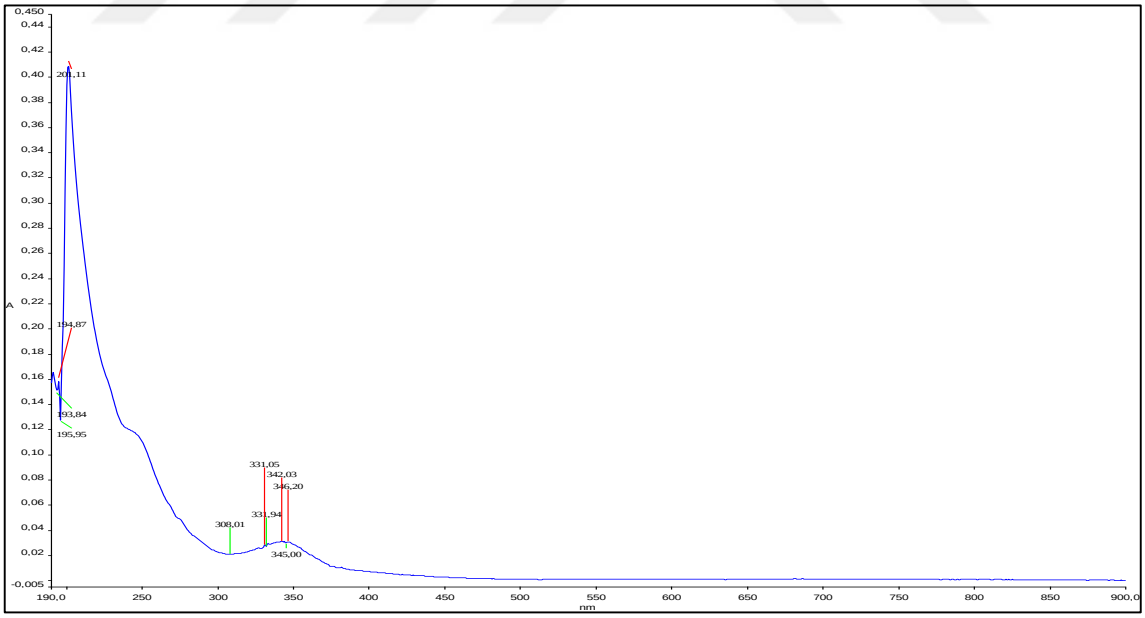
Şekil 3.93: 33 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(33) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; halka dışındaki ($-CH_2$) karbonu δ= 46.15, piperazin halkasındaki ($-NCH_2$) karbonlar δ= 51.52 ve 50.55 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ= 162.96, 162.27, 159.09, 152.41, 148.72, 142.48, 140.11, 138.90, 135.11, 134.92, 131.92, 131.71, 131.27, 129.64, 129.49, 129.40, 129.27, 128.47, 125.94, 125.81, 125.71, 125.53, 125.49, 125.43 ppm'de, alifatik karbonlar ($-CH_3$) δ= 19.94 ppm'de, karbonil grubu (C=O) karbonları ise 177.08 ve 176.11 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.94: 33 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

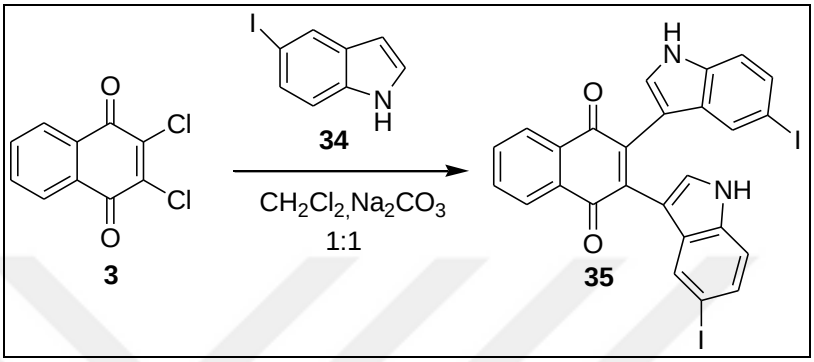
(33) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)= 346(3.54), 331(3.50), 308(3.37), 201(4.66) nm olarak bulundu.



Şekil 3.95: 33 bileşiğinin UV spektrumu.

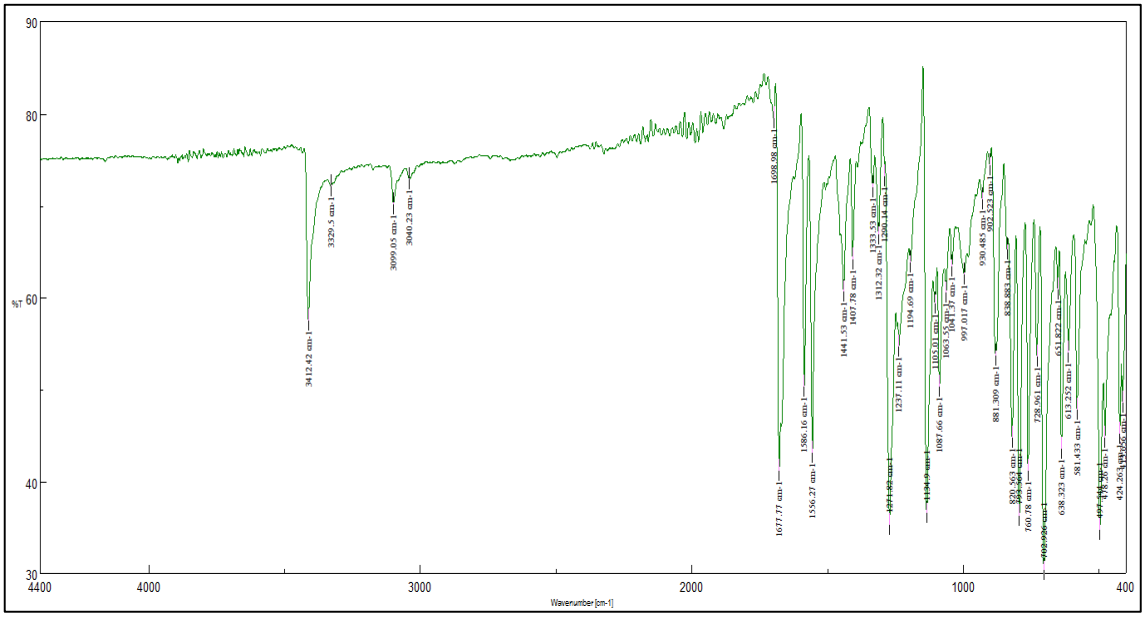
3.1.19. 2,3-Diklor-1,4-naftakinon (1a) ile 5-iyodo-1*H*-indol (34) reaksiyonu:

2,3-Diklor-1,4-naftakinon **(1a)** bileşiği ile 5-iyod-1*H*-indol **(34)** ile diklormetanda, Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni sübstitüe **(35)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: 2 Petrol Eteri : 1 $CHCl_3$)]. R*f* =0.63 ($CHCl_3$)



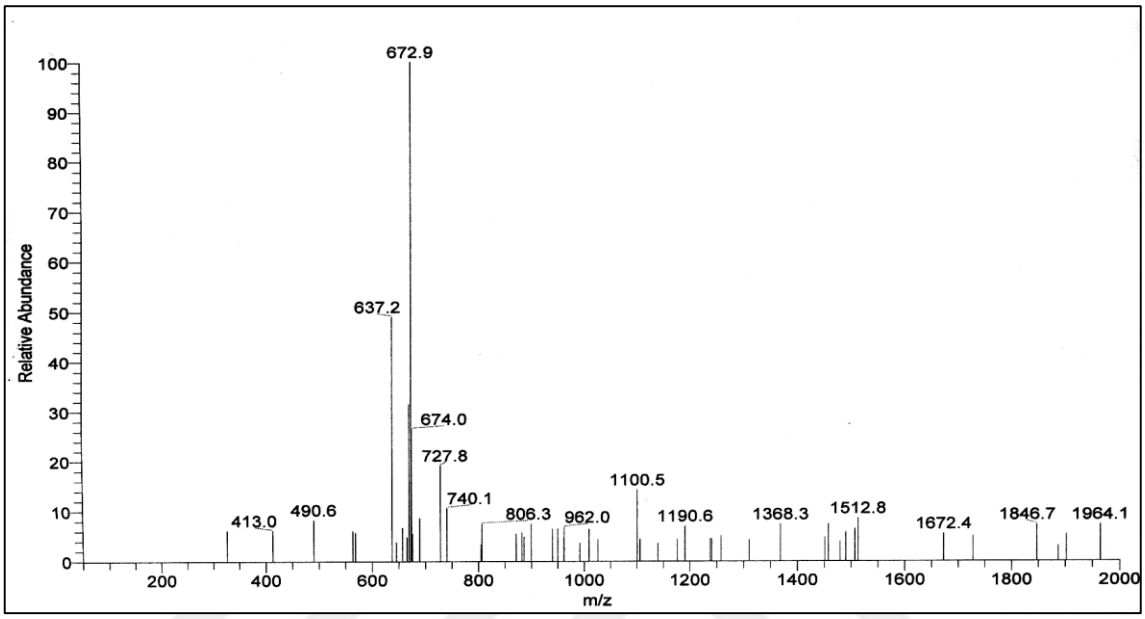
(3.19)

(35) bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; (-NH) bağlarına ait gerilme bandı ν=3412 cm^{-1}'de, aromatik halkaya (-CH_{arom}) ait gerilme bantları 3099, 3040 cm^{-1}'de, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1698 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı ν= 1586 cm^{-1}'de görüldü.



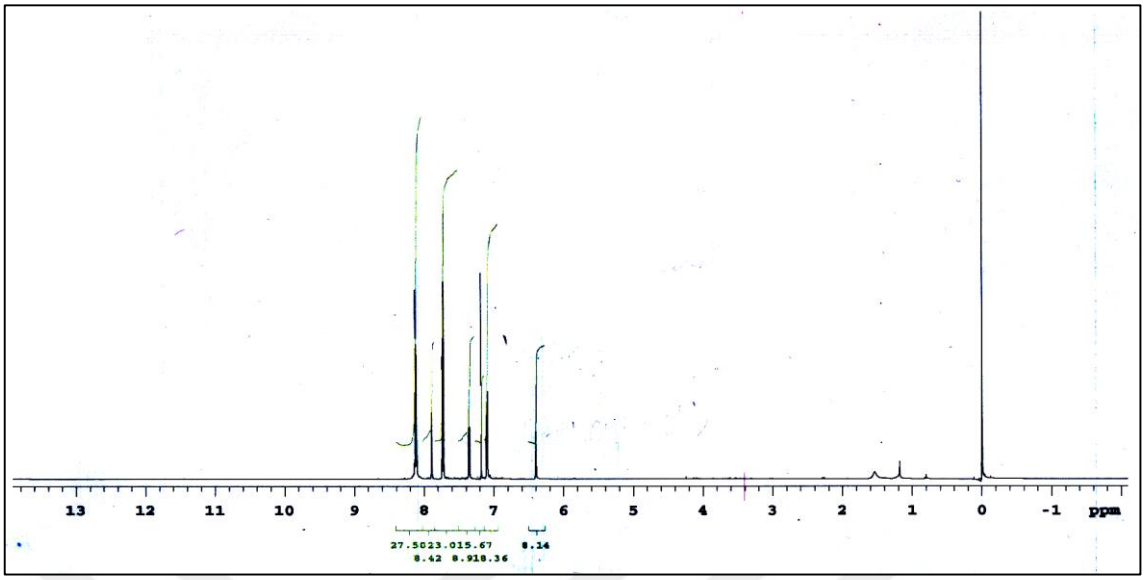
Şekil 3.96: 35 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü formülü $C_{26}H_{14}I_2N_2O_2$ (MA= 640.22 g/mol) olan **(35)** bileşiğinin -ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(35)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z= 672.9 $[M+Cl]^-$ olarak belirlendi.



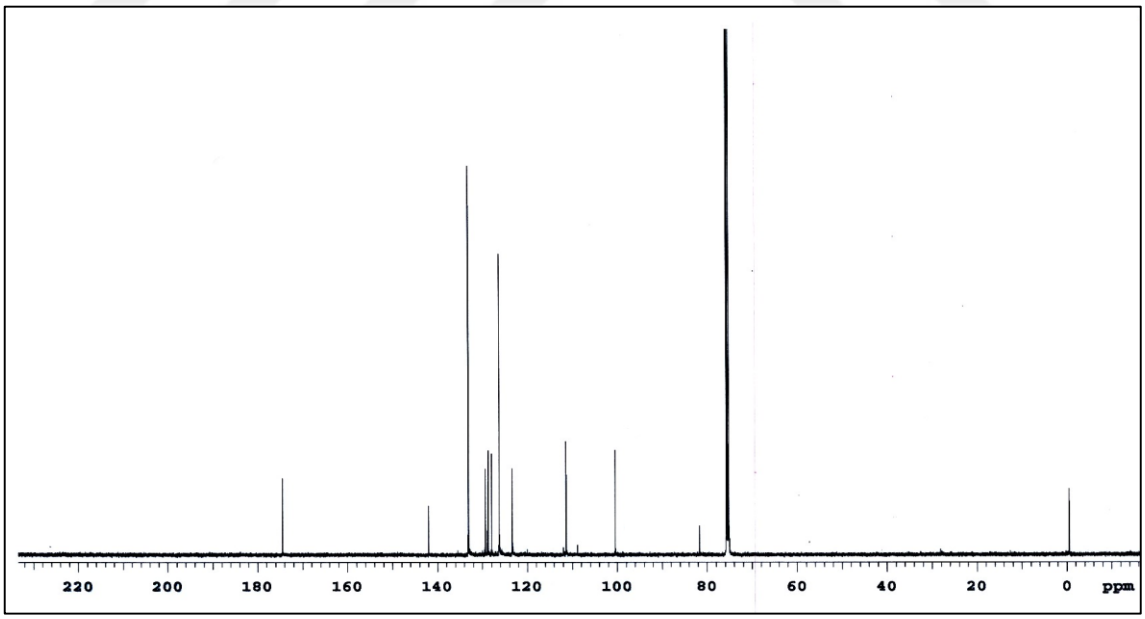
Şekil 3.97: 35 bileşiğinin -ESI modundaki spektrumu.

(35) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; indol halkasındaki NH protonları δ =7.89 ppm'de singlet, (-CH) vinil protonları δ =6.51 ppm'de singlet, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.09-8.13 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



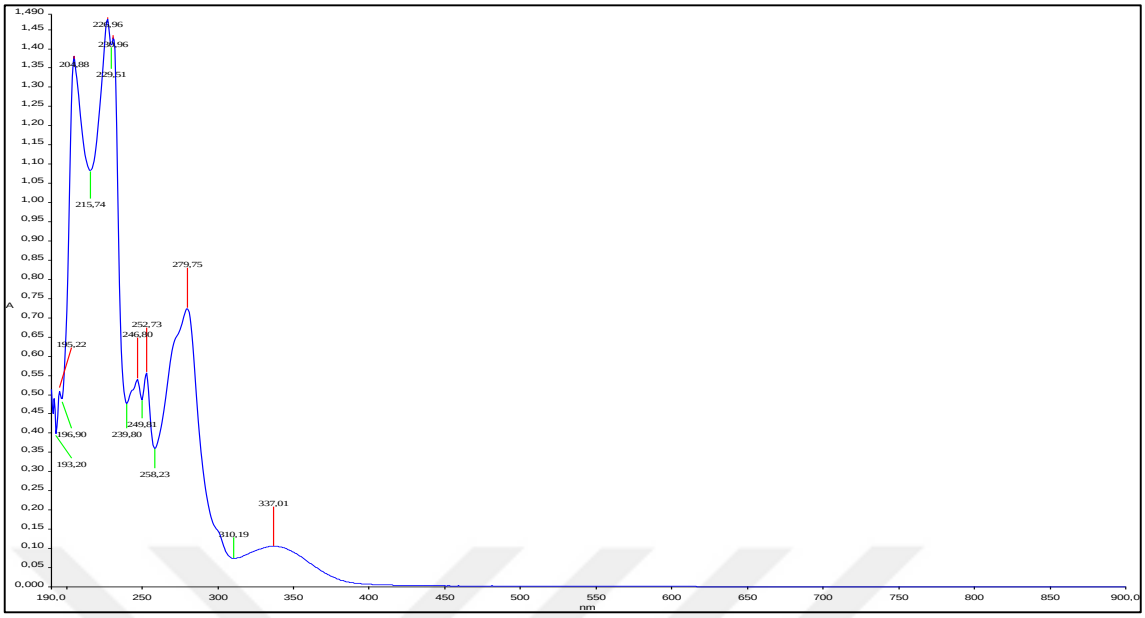
Şekil 3.98: 35 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

(35) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) δ =142.00, 135.51, 133.29, 130.02, 129.55, 128.76, 125.70, 120.07, 111.40, 100.48 ppm'de, (C=O) karbonları ise δ =174.52 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.99: 35 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

(35) bileşiğinin etanol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)= 337(1.45), 279(2.28), 252(2.17), 204(2.56) nm olarak bulundu.



Şekil 3.100: 35 bileşiğinin UV spektrumu.

4. BULGULAR

Bu bölümde; tez çalışmasının deneysel kısmı için kullanılan kimyasal maddeler, cihazlar açıklanmış; bilinmeyen yeni maddelerin sentez yöntemleri ve spektroskopik veriler topluca verilmiştir.

4.1 DENEMELERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER VE CİHAZLAR

Kloroform (Merck), Petrol eteri (Merck), Etil Asetat (Teknik) , Trietil Amin (Merck), Etil Alkol (Merck), Diklormetan (Teknik), 2,3-dikloro-1,4-naftakinon (Alfa-Aesar), *p* -Kloranil (Alfa-Aesar), 1-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin (Aldrich), Butil-3-merkaptopropiyanat (Aldrich), metil-3-merkaptopropiyanat (Aldrich), 4-Bromotiyofenol (Fluka), *o*-Tiyokresol (Aldrich), 4-tert-Butilbenzilmerkaptan (Aldrich), 2- Naftalentiyol (Aldrich), 2-Merkaptofenol (Aldrich), 1-Heptantiyol (Aldrich), 2-Butantiyol (Merck), 4-Metoksitiyofenol (Aldrich), 2-Furanmetantiyol (Sigma), 5-İodo-1H-indol (Aldrich), Pirazinetantiyol (Merck)

Kolon kromotografisinde Silika Jel: Merck Silika 60 (Partikül Boyutu 63-200 μm), rotavapor döner buharlaştırma sistemi (Büchi Heating Bath B-490), UV Lambası Camag Muttenz – Schweiz 29200, İnce Tabaka Kromotografisi (TLC): DC-Alufolien Kieselgel 60 F254 (20X20), Erime noktası Tayini Cihazı-StuartTM SMP-30, sentezlenen bileşiklerin kurutulması için Chem-Dry Laboratory Devices INC USA modeli kurutma tabancası kullanıldı.

FTIR analizleri Jasco marka 4700 IR spektrometresinde, kütle analizleri Thermo Finnigan LCQ Advantage Max LC/MS/MS Kütle spektrometresinde; ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları ise 500 MHZ'de ($CDCl_3$) Varian UNITYINOVA NMR spektrometresinde ölçüldü.

4.2 GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

4.2.1 Sentez Yöntemi 1

Kinon bileşiği, 50 ml **kloroform ($CHCl_3$)** içerisinde değişik mol oranlarında (*N*- ya da *S*-) nükleofil bileşikleri ile oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon ilerlerken üzerine **Na_2CO_3** ilave edildi. İnce tabaka kromotografisi ile reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. TLC yöntemi kulanılarak, başlangıç bileşiğinin reaksiyona girdiğinden emin olunduktan sonra

reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı çözeltisi kloroform ve destile su kullanılarak ekstrakte edildi. Sonra susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Evaporatör yardımıyla çözücü uçurularak geri kazanıldı. Reaksiyon sonunda oluşan ürün, uygun çözücü seçilerek kolon kromotografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kurutma tabancasında kurutuldu ve spektroskopik analizlere gönderildi.

4.2.2 Sentez Yöntemi 2

Kinon bileşiği, 50 ml **kloroform ($CHCl_3$)** içerisinde değişik mol oranlarında (*N*- ya da *S*-) nükleofil bileşikleri ile oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon ilerlerken üzerine **trietilamin** ilave edildi. İnce tabaka kromotografisi ile reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. TLC yöntemi kulanılarak, başlangıç bileşiğinin reaksiyona girdiğinden emin olunduktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ve destile su kullanılarak ekstrakte edildi. Sonra susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Evaporatör yardımıyla çözücü uçurularak geri kazanıldı. Reaksiyon sonunda oluşan ürün, uygun çözücü seçilerek kolon kromotografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kurutma tabancasında kurutuldu ve spektroskopik analizlere gönderildi.

4.2.3 Sentez Yöntemi 3

Kinon bileşiği, 50 ml **etanol (C_2H_5OH)** içerisinde değişik mol oranlarında (*N*- ya da *S*-) nükleofil bileşikleri ile oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon ilerlerken üzerine **Na_2CO_3** ilave edildi. İnce tabaka kromotografisi ile reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. TLC yöntemi kulanılarak, başlangıç bileşiğinin reaksiyona girdiğinden emin olunduktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ve destile su kullanılarak ekstrakte edildi. Sonra susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Evaporatör yardımıyla çözücü uçurularak geri kazanıldı. Reaksiyon sonunda oluşan ürün, uygun çözücü seçilerek kolon kromotografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kurutma tabancasında kurutuldu ve spektroskopik analizlere gönderildi.

4.2.4 Sentez Yöntemi 4

Kinon bileşiği, 50 ml **diklormetan (CH_2Cl_2)** içerisinde değişik mol oranlarında (*N*-) nükleofil bileşikleri ile oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon ilerlerken üzerine **Na_2CO_3** ilave edildi. İnce tabaka kromotografisi ile reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. TLC yöntemi kulanılarak, başlangıç bileşiğinin reaksiyona girdiğinden emin olunduktan sonra reaksiyon

sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı çözeltisi kloroform ve destile su kullanılarak ekstrakte edildi. Sonra susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Evaporatör yardımıyla çözücü uçurularak geri kazanıldı. Reaksiyon sonunda oluşan ürün, uygun çözücü seçilerek kolon kromotografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kurutma tabancasında kurutuldu ve spektroskopik analizlere gönderildi.

4.3 SENTEZLENEN YENİ BİLEŞİKLER

4.3.1 Deneme 1: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion (3)

2,3-Dikloro-1,4-naftakinon **(1a)** (1 g, 4.404 mmol) bileşiği ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin'in **(2)** (1.111 g, 4.067 mmol) reaksiyonundan sentez yöntemi **1**'e göre yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: $CHCl_3$)

Bileşik 3: Turuncu katı. Verim: % 57.98 (1.184 g). E.n: 106-107 °C. R_f : 0,29 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3139, 3095, 3037, 2935 (C-H_{arom}), 2898, 2812, 2771 (-CH_2), 1663 (C=O), 1551 (C=C).^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ=2.69 (s, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 3.59 (s, 4H, -$NCH_{2\ piperazin}$), 3.59 (s, 2H, -NCH_2), 7.50-8.14. (m, 7H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 49.46 (-NCH_2), 52.10, 53.32 (-$CH_{2piperazin}$) 161.16, 159.16, 148.60, 133.16, 132.21, 130.52, 130.44, 126.72, 125.91, 125.64, 118.21, 118.01 ($C_{arom,}$ CH_{arom}), 176.99, 180.76 (C=O). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε) = 456(2.44), 339(3.12), 249(3.83), 211(4.07) nm. MS (+ESI): *m/z*= 465.1 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{17}BrClFN_2O_2$ (M, 463.73). Hesaplanan % C, 54.39; H, 3.70; N, 6.04;`O, 6.90.

4.3.2 Deneme 2:butil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-diokso-1,4-dihidronaftalen-2-il)tiyo)propanoat (5)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** (0.088 g, 0.189 mmol) bileşiği ile, Butil-3-merkaptopropiyonat'ın (0.042 g, 0.259 mmol) **(4)** reaksiyonundan sentez yöntemi **3**'e göre bilinmeyen yeni butil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-diokso-1,4-dihidronaftalen-2-il)tiyo)propanoat **(5)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: $CHCl_3$)

Bileşik 5: Koyu pembe yağ. Verim % 43,80 (0.049 g). R_f : 0.32 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3225, 3054 (C-H_{arom}), 2954, 2917, 2853 (-CH_2,-CH_3), 1730 (C=O_{ester}), 1670 (C =O_{kinon}), 1598

(C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 0.68-0.91 (m, 3H, -CH_3), 1.18-1.54 (m, 4H, -CH_2), 2.64 (t, 8H, -$NCH_{2piperazin}$, J = 6.84 Hz), 2.87 (t, *J* = 7.32 Hz, 8H , -$NCH_{2piperazin}$,) , 3.64 (s, 2H, -NCH_2), 3.05 (t, 2H, -$COOCH_2$), 4.11 (t, *J* = 6.83 Hz ,2H, -OCH_2), 2.58 (t, 2H, -SCH_2), 7.33-8.83 (m, 7H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 19.12, 14.12, 13.68 (-CH_2, -$CH_{3alifatik}$), 48.90 (-NCH_2), 52.25, 52.63 (-$NCH_{2piperazin}$), 34.16 (-SCH_2), 64.71 (-OCH_2), 171.76 (C=O_{ester}), 133.88, 133.152, 132.71, 132.45, 132.41, 131.90, 128.77, 128.20, 127.36, 127.31, 127.11, 126.98, 126.70, 126.47, 119.30, 119.10 (C_{arom}, CH_{arom}), 181.46, 181.78 (C=O $_{kinon}$). UV-vis (C_2H_5OH)λ(logε) = 450(2.38), 329(2.99), 250(3.57), 239(3.71) nm. MS (+ESI): *m/z*= 591.1 $[M+H]^+$. $C_{28}H_{30}BrFN_2O_4S$(M, 589.52). Hesaplanan C, 57.05; H, 5.13; N, 4.75; O, 10.86; S, 5.44.

4.3.3 Deneme 3: metil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-dihidronaftalen-2-il)(tiyo)propanoat (7)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** (0.045 g, 0.097 mmol) bileşiği ile metil 3- merkaptopropiyanat (0.011 g, 0.092 mmol) **(6)** bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre yeni metil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-dihidronaftalen-2-il)(tiyo)propanoat **(7)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: $CHCl_3$)

Bileşik 7: Koyu pembe yağ. Verim: % 20.75 (0.011 g). R_f: 0.23 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3215, 3064 (C-H_{arom}), 2975, 2903 (-CH_2,-CH_3), 1729 (C=O_{ester}) , 1665 (C=O_{kinon}) , 1593 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 3.67 (m, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 2.67 (s, 2H, -NCH_2), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.06 (t, 2H, -$COOCH_2$), 2.52 **(**t, *J* = 7.32 Hz, 2H, -SCH_2,) , 2.54 (s, 4H, -$NCH_{2\ piperazin}$), 7.41-8.20 (m, 7H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz, $CDCl_3$):δ = 44.70 (-NCH_2), 51.81, 53.23 (-$NCH_{2piperazin}$), 34.78 (-SCH_2), 54.52 (-OCH_3), 172.06 (C=O_{ester}) , 162.17, 160.17, 133.79, 132.94, 132.78, 132.04, 127.56, 127.32, 126.66, 126.37, 119.16, 118.96 (C_{arom}, CH_{arom}), 181.72, 181.81 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε) = 492(2.36), 255(3.55), 203(3.88), 193(3.51) nm. MS (+ESI): *m/z*= 549.1 $[M+H]^+$. $C_{25}H_{24}BrFN_2O_4S$ (M, 547.44). Hesaplanan % C, 54.85; H, 4.42; N, 5.12; O, 11,69; S, 5.86

4.3.4 Deneme 4: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((4-bromofeniltiyo)naftelen-1,4-dion (9)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** (0.034 g, 0.073 mmol) bileşiği ile 4-bromotiyofenol **(8)** (0.014 g, 0.074 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((4-bromofeniltiyo)naftalen-1,4-dion **(9)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: $CHCl_3$)

Bileşik 9: Bordo yağ. Verim % 37.77 (0.017 g). R_f: 0.54 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3123, 3071, 3049 (C-H_{arom}), 2970, 2917 (-CH_2), 1662 (C=O_{kinon}), 1596 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ= 3.51 (s, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 3.51 (s, 2H, -NCH_2), 2.62 (s, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 7.78-8.55 (m, 7H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 46.12 (-NCH_2), 53.01, 51.57 (-$NCH_{2piperazin}$), 165.67, 162.15, 160.15, 146.40, 134.16, 133.84, 133.24, 133.08, 132.77, 132.54, 132.47, 132.41, 132.35, 132.22, 132.04, 132.01, 131.95, 129.422, 128.35, 127.72 (C_{arom}, CH_{arom}), 181.35,182.07 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 468(1.06), 339(2.50), 254(3.21), 201(3.62) nm. MS (+ESI): *m/z*= 617.0 $[M+H]^+$. $C_{27}H_{21}Br_2FN_2O_2S$ (M, 616.34). Hesaplanan % C, 52.62; H,3.43; N, 4.55; O, 5,19; S, 5.20

4.3.5 Deneme 5: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(o-tolitiyo)naftalen-1,4-dion (11)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** (0.030 g, 0.064 mmol) bileşiği ile *o*-Tiyokreosol **(10)** (0.008 g, 0.064) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(o-tolitiyo)naftalen-1,4-dion **(11)** bileşiği sentezlendi.

Bileşik 11: Bordo yağ. Verim: % 40 (0.014 g). R_f: 0,25 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3181, 3060, 3008 cm^{-1} (-CH_{arom}), 2921, 2852 (-CH_2), 1661 (C=O_{kinon}) , 1596 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ= 1.11-1.29 (s, 3H, -CH_3), 2.20-2.42 (m, 8H, -$NCH_{2piperazin}$), 3.63 (s, 2H, -NCH_2), 6.83-8.06 (m, 11H, CH_{arom}).^{13}C-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 46.78 (-NCH_2), 51.94, 50.80 ($CH_{2piperazin}$), 165.67, 162.15, 160.15, 146.40, 134.16, 133.84, 133.24, 133.08, 132.77, 132.54, 132.47, 132.41, 132.35, 132.22, 132.04, 132.01, 131.95, 129.422, 128.35, 127.72 (C_{arom}, CH_{arom}), 180.69, 180.52 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε) = 455(2.26), 345(2.82),

248(3.57), 204(3.88) nm. MS (+ESI): *m/z*= 553.1 $[M+H]^+$. $C_{28}H_{24}BrFN_2O_2S$ (M, 551.47). Hesaplanan % C, 60.98; H,4.39; N, 5.08; O, 5,80; S, 5.81

4.3.6 Deneme 6: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((4-(tert-butil)fenil)tiyonaftalen-1,4-dion (13)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazine-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** (0.039 g, 0.084 mmol) bileşiği ile 4-tert-bütilbenzilmerkaptan **(12)** (0.0151 g, 0.084 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((4-(tert-butil)fenil)tiyo)naftalen-1,4-dion **(13)** bileşiği sentezlendi.

Bileşik 13: Koyu turuncu yağ. Verim:% 35.29 (0.018 g). R_f: 0.22 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3276, 3185, 3132, 3063 (C-H_{arom}), 2953, 2858, 2826 (-CH_2), 1665 (C=O_{kinon}) 1596, (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ= 3.36 (s, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 3.36 (s, 2H, -NCH_2), 2.67 (s, 4H, -$NCH_{2piperazin}$) 1.18 (s, 9H, -CH_3), 3.97 (s, 2H, -SCH_2), 7.31-8.03 (m, 11H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ =44.57 (-NCH_2), 52.87, 51.60 (-$NCH_{2piperazin}$), 37.88 (-SCH_2), 164.77, 162.06, 161.74, 159.16, 157.46, 149.09, 133.88, 133.43, 133.15, 133.06, 132.73, 131.82, 131.02, 130.85, 129.41, 128.90, 127.87, 127.52, 127.00, 126.62 ($C_{arom,}$ CH_{arom}), 180.72, 180.83 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε) = 477(2.36), 345(2.87), 263(3.54), 201(4.06) nm. MS (+ESI): *m/z*= 609.1 $[M+H]^+$. $C_{32}H_{32}BrFN_2O_2S$ (M, 607.58). Hesaplanan %. C, 63.26, H, 5.31; N, 4,61; O, 5,27; S, 5.28.

4.3.7 Deneme 7: (2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(naftalen-2-iltiyo)naftalen-1,4-dion (15)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftelen-1,4-dion **(3)** (0.033 g, 0.071 mmol) bileşiği ile 2-naftalentiyol **(14)** (0.011 g, 0.069 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(naftalen-2-iltiyo)naftalen-1,4-dion **(15)** bileşiği sentezlendi.

Bileşik 15: Bordo yağ. Verim: %86.12 (0.036 g). R_f: 0.14 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1}) = 3068, 3049 (-CH_{arom}), 2951, 2922, 2894, 2850 (-CH_2), 1666 (C=O_{kinon}), 1570 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 3.51 (s, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 3.51 (s, 2H, -NCH_2), 1.20 (s, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 7.21-8.06 (m, 14H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 49.47 (-NCH_2), 52.95, 51.60 (-$NCH_{2piperazin}$), 164.57, 164.19, 162.26, 161.55, 161.89, 161.46, 160.88, 158.88, 154.14, 152.71,

145.08, 143.51, 140.02, 133.61, 133.35, 133.31, 133.19, 132.87, 132.46, 132.23, 131.84, 131.32, 130.84, 131.82 ($C_{arom,}$ CH_{arom}), 180.44 ve 180.90 ($C=O_{kinon}$). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε) = 472(1.99), 340(2.59), 287(3.14), 201(3.70) nm. MS (+ESI): *m/z*= 589.0 $[M+H]^+$. $C_{31}H_{24}BrFN_2O_2S$ (M, 587.5 g/mol). Hesaplanan % C, 63.38; H, 4.12; N, 4,77; O, 5.45; S, 5.46.

4.3.8 Deneme 8: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((2-hidroksifenil)tiyo)naftalen-1,4-dion (17)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** (0.041 g, 0.088 mmol) bileşiği ile 2-merkaptofenol **(16**) (0.011 0.087 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((2-hidroksifenil)tiyo)naftalen-1,4-dion **(17)** bileşiği sentezlendi.

Bileşik 17: Koyu pembe yağ. Verim : % 79.75 (0.036 g) . R_f : 0.29 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3618 (–OH), 3083 ($-CH_{arom}$), 2925, 2850 ($-CH_2$), 1658 (C=O), 1596 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ= 1.74 (s, 4H, $-NCH_{2piperazin}$), 1.74 (s, 2H, $-NCH_2$), 1.20 (t, 2H, $-NCH_{2piperazin}$) 0.79 (m, 2H, $-NCH_{2piperazin}$), 7.17-8.20 (m, 11H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ =31.92 ($-NCH_2$), 46.07 ($-NCH_{2piperazin}$), 149.73, 148.13, 136.12, 134.92, 134.23, 133.96, 133.16, 132.61, 132.04, 131.04, 129.07, 127.46, 127.09, 126.44, 126.40, 121.03, 118.26, 115.79, 115.79 (C_{arom}, CH_{arom}), 180.32, 174.82 ($C=O_{kinon}$). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε) = 457(2.28), 340(2.79), 274(3.35), 208(3.75) nm. MS (-ESI): *m/z*= 583.4 $[M+Cl]^-$. $C_{27}H_{22}BrFN_2O_3S$ (M, 553.45 g/mol). Hesaplanan % C, 58.60; H.4.01; N, 5,06; O, 8,67; S, 5.79.

4.3.9 Deneme 9: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(heptiltiyo)naftalen)-1,4-dion (19)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** (0.041 g, 0.0884 mmol) bileşiği ile 1-Heptantiyol **(18)** (0.014 g, 0.105 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(heptiltiyo)naftalen-1,4-dion **(19)** bileşiği sentezlendi.

Bileşik 19: Bordo Yağ. Verim: % 83.67 (0.041 g). R_f : 0.30 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν(cm^{-1})= 3069 ($-CH_{arom}$), 2960, 2918, 2857 ($-CH_2$), 1662 (C=O), 1594 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ=0.82 (t, *J* = 10.73 Hz, 3H, $-CH_3$,) , 1.14-1.56 (m, 10H, $-5CH_{2alifatik}$), 3.66 (s, 4H, $-NCH_{2piperazin}$), 3.66 (s, 2H,$-NCH_2$), 3.81 (s, 4H, $-NCH_{2piperazin}$), 2.84 (t, 2H, SCH_2), 7.12-8.02

(m, 7H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 47.74 (-NCH_2), 52.93, 52.26 (-$NCH_{2piperazin}$), 33.29, 30.53, 29.29, 28.68, 27.75, 22.97, 21.67 (-SCH_2 ve $CH_{2alifatik}$), 162.53, 162.08, 161.99, 161.96, 161.20, 159.19, 151.71, 133.69, 133.63, 133.43, 133.18, 133.19, 133.07, 132.69 (C_{arom}, CH_{arom}), 181.06, 180.48(C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε) = 481(2.50), 340(2.96), 256(3.55), 202(3.93) nm. MS (+ESI): *m/z*= 561.1 $[M+H]^+$. $C_{28}H_{32}BrFN_2O_2S$ (M, 559.53 g/mol). Hesaplanan %. C, 60.10; H, 5.76; N, 5,01; O, 5,92; S, 5.73

4.3.10 Deneme 10: metil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-dihidronaftalen-2-il)(tiyo)propanoat (21)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** (0.6 g, 1.293 mmol) bileşiği ile Furan-2-metantiyol (0.147 g, 1.287 mmol) **(20)** bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre yeni metil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-dihidronaftalen-2-il)(tiyo)propanoat **(21)** bileşiği sentezlendi.

Bileşik 21: Koyu pembe yağ. Verim: % 77.66 (0.546 g) R_f: 0.25 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3145, 3112, 3066, 3012 (-CH_{arom}), 2965, 2951, 2905, 2817 (-CH), 1667 (C=O), 1590 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ=3.41 (m, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 2.55(m, 4H, -$NCH_{2piperazin}$) 3.59 (s, 2H,-NCH_2), 4.04 (s, 2H, -SCH_2), 6.06 (t, 2H, CH_{furan}), 6.20 (t, 2H, CH_{furan}), 6.10 (d, H, CH_{furan}), 7.13-8.38 (m, 7H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 50.90 (-NCH_2), 52.01, 53.30 (-$NCH_{2piperazin}$), 160.90, 158.90, 154.45, 150.16, 148.94, 141.22, 140.76, 132.57, 131.66, 131.59, 131.48, 131.20, 130.76, 126.21, 125.34, 125.06, 120.76, 120.34 (C_{arom}, CH_{arom}), 34.40 (-SCH_2), 180.43, 180.75 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=515(1.58), 287(2.22), 256(2.24), 218(2.61) nm. MS (+ESI): *m/z*= 543 $[M+3H]^+$. $C_{26}H_{22}BrFN_2O_3S$ (M, 541.44 g/mol). Hesaplanan % C, 57.68; H, 4.10; N, 5.17; O, 8.86; S, 5.92.

4.3.11 Deneme 11: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-il)-3-((2-(pirazin-2-il)ethil)tiyo)naftalen-1,4-dion (23)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** (0.12 g, 0.259 mmol) bileşiği ile pirazinetantiyol (0.036 g, 0.257 mmol) **(22)** bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-il)-3-((2-(pirazin-2-il)ethil)tiyo)naftalen-1,4-dion **(23)** bileşiği sentezlendi.

Bileşik 23: Koyu pembe yağ. Verim: % 83.74 (0.12 g) R_f: 0.13 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3053, 2929 (C-H_{arom}), 2826 (-CH), 1667 (C=O), 1590 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$) ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 3.03, 3.10 (t, 8H ,-$CH_{2piperazin}$), 3.42 (s, 2H ,-SCH_2), 3.25 (t, 2H ,-S-CH_2-**CH_2**), 8.33, 8.39 ve 8.41 (d, 3H ,-$CH_{pirazin}$), 7.13-8.29 (m, 7H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ =51.35 (-NCH_2), 52.53, 53.86 (-$NCH_{2piperazin}$), 34.97 (-SCH_2), 33.76 (-S-CH_2-**CH_2**), 161.28, 154.50, 154.30, 153.17, 145.39, 144.21, 144.07, 143.79, 143.45, 143.25, 141.83, 141.7, 132.02, 131.21, 125.49, 125.58, 125.43, 118.03 (C_{arom}, CH_{arom}), 180.89, 180.65 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 518(0.17), 267(1.37), 204(1.55) nm. MS (+ESI): *m/z*= 569.1 $[M+H]^+$. $C_{27}H_{24}BrFN_4O_2S$ (M, 567.48 g/mol). Hesaplanan % C, .57.15; H, 4.26; N, 9.87; O, 5.64; S, 5.65

4.3.12 Deneme 12: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (24), 2,5-bis(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,6-dikolorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (25)

p-Kloranil (2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon) **(1b)** (0.502 g, 2.041 mmol) bileşiği ile 1-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin **(2**) (0.547 g 2.002 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **2**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** ve 2,5-bis(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,6-dikolorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(25)** bileşiği sentezlendi.

Bileşik 24: Mor katı. Erime noktası: 112-113 °C. Verim: % 42.8 (0.422 g). R_f: 0.25 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})=3037 (-CH_{arom}); 2916, 2824 (-CH_2) ,1674 (C=O_{kinon}), 1559 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.52 (s, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 1.52 (s,2H,-NCH_2), 0.78, 1.27 (s, 4H, -$NCH_{2piperazin}$), 7.10-8.08 (m, 3H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$) δ =41.36 (-NCH_2), 45.46, 44.29 (-$NCH_{2piperazin}$), 164.19, 163.99, 161.19, 159.23, 140.49, 130.35, 127.11, 118. 92, 118.72, 118.3 (C_{arom}, CH_{arom}). 173.72, 170.06 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε) = 308(3.16), 275(3.00), 204(4.00), 195(3.53) nm. MS (+ESI): *m/z*= 485.1 $[M+3H]^+$. $C_{17}H_{13}BrCl_3FN_2O_2$ (M, 482.56). Hesaplanan % C, 42.31; H, 2.72; Cl, 22.04; N, 5,81; O, 6,63.

Bileşik 25:Açık yeşil yağ. Verim: % 7.79 (0.062). R_f: 0.22 [$CHCl_3$].IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3097, 3062 (CH_{arom}); 2960, 2918, 2850 (-$CH_{alifatik}$), 1628 (C=O_{kinon}) ,1575 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.15 (s, 8H, $NCH_{2piperazin}$), 1.49 (s,2H,-NCH_2), 7.60-8.22 (m, 3H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$) δ = 38.22, 33.20 (-$NCH_{2piperazin}$), 45.99 (-NCH_2), 130.10, 128.30,

127.84, 109.45 (C_{arom}, CH_{arom}), 179.31 ($C=O_{kinon}$) . UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε) = 254(3.57), 793(2.80) nm. MS (+ESI): *m/z*= 764 $[M+2Na]^+$. $C_{28}H_{26}Br_2Cl_2F_2N_4O_2$ (M, 719.24)= Hesaplanan % C, 46.76; H, 3.64; Cl, 9.86; N, 7.79; O, 4.45

4.3.13 Deneme 13: dibutil 3,3'-((4-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-6-kloro-2,5-dioksosikloheksa-3,6-dien-1,3-diyl)bis(sulfandiyl)dipropiyonat (26)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorohekza-2,5-dien-1,4-dion **(24)** (0.050 g, 0.104 mmol) bileşiği ile butil 3-merkaptopropiyonat **(4)** (0.017 g, 0.104 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre, bilinmeyen yeni dibutil 3,3'-((4-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-6-kloro-2,5-dioksosikloheksa-3,6-dien-1,3-diyl)bis(sulfandiyl)dipropiyonat **(26)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: $5CHCl_3$+1EA)

Bileşik 26: Açık kahverengi yağ. Verim: % 61.84 (0.047 g). R_f*:* 0,20 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν(cm^{-1})= 3024 ($-CH_{arom}$); 2963, 2918 ($-CH_2$, $-CH_3$) ; 1725 ($C=O_{ester}$); 1668 ($C=O_{kinon}$); 1543 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 0.64-0. 99 (m, 6H, $-CH_3$), 1.18-1.54 (m, 8H, $-CH_2$), 1.30 (m, 4H, $-NCH_{2piperazin}$), 1.53 (m, 4H, $-NCH_{2piperazin}$) , 1.28 (s, 2H,$-NCH_2$), 2.51 (t, *J* = 6.84 Hz, 2H,$-COOCH_2$,), 2.99 (t, 2H,$-SCH_2$, *J* = 7.32 Hz), 4.00 (m, 2H, $-OCH_2$), 7.66-8.33 (m, 3H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ=48.02 ($-NCH_2$), 52.88, 52.74 ($-NCH_{2piperazin}$), 21.67, 18.08, 13.10 $(CH_2-CH_3)_{alifatik}$, 33.67 ($-SCH_2$) , 163.43, 165,63 ($C=O_{ester}$), 170.85, 170.79 ($C=O_{kinon}$). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 326(3.75), 275(3.69), 203(4.46), 196(4.11) nm. MS (+ESI): *m/z*= 737.2 $[M+H]^+$. $C_{31}H_{39}BrClFN_2O_6S_2$ (M, 734.13). Hesaplanan % C, 50.72; H,5.35; Cl, 4.83; N, 3.82; O, 13.08; S, 8.73.

4.3.14 Deneme 14: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-tris(sek-butiltiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (28)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** (0,041 g, 0.085 mmol) bileşiği ile 2-butantiyol **(27)** (0,010 g, 0.111 mmol) bileşiğinin, sentez yöntemi **3**'e göre, bilinmeyen yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-tris(sek-butiltiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(28)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: $CHCl_3$)

Bileşik 28: Açık yeşil yağ. Verim: % 58.50 (0.032 g). R_f*:* 0.75 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3083 ($-CH_{arom}$), 2959, 2921, 2851 ($-CH_2$, $-CH_3$); 1654 ($C=O_{kinon}$); 1575 (C=C). ^{1}H-NMR (500

MHz, $CDCl_3$) δ=0.76-0.99 (m, 18H, -CH_3), 1.09-1.19 (m, 6H, -$CH_{2alifatik}$), 1.46-1.59 (m, 8H, -$NCH_{2piperazin}$), 1.23-1.43 (m, 2H,-NCH_2), 7.27-7.46 (m, 3H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 47.67 (-NCH_2), 53.71, 51.85 (-$NCH_{2piperazin}$), 30.49, 30.40, 30.02, 21.23, 21.13, 21.07, 11.61, 11.52, 11.43 (-CH_2, -$CH_{3alifatik}$), 166.38, 163.93, 163.71, 163.36, 162.16, 160.16, 160.11, 149.44, 149.17, 148.76 (C_{arom}, CH_{arom}), 178.79, 178.71(C=O). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 383(2.94), 337(3.47), 275(3.45), 201(4.16) nm. MS (+ESI): *m/z*= 645.2 $[M+3H]^+$ $C_{29}H_{40}BrFN_2O_2S_3$ (M, 643.73). Hesaplanan % C, 54.11; H,6.26; N, 4.95; O, 4.97; S, 14.94.

4.3.15 Deneme 15: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-tris(heptiltiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (29)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** (0.041 g, 0.085 mmol) bileşiği ile 1-Heptanetiyol'un **(18)** (0.019 g, 0.076 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre, bilinmeyen yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-tris(heptiltiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(29)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: 5$CHCl_3$+1EA)

Bileşik 29: Açık yeşil yağ. Verim: % 59.45 (0.035 g). R_f *:* 0.63 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3027 (-CH_{arom}), 2954, 2920, 2852 (-CH_2,-CH_3), 1648 (C=O_{kinon}), 1563 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ= 0.74-0.85 (m, 9H, -$CH_{3alifatik}$), 1.15-1.41 (m, 30H, -$CH_{2alifatik}$), 1.45-1.59 (m, 8H, -$NCH_{2piperazin}$), 1.30-1.41 (m, 2H,-NCH_2), 7.15-8.01 (m, 3H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 47.98 (-NCH_2), 56.62, 52.91 ($CH_{2piperazin}$), 31.51, 31.31, 31.25 (-SCH_2), 34.35, 34.24, 34.06, 33.60, 31.29, 31.33, 30.15, 29.94, 29.66, 29.38, 28.94, 28.46, 28.30, 23.33, 22.58, 13,69, 13.63, 10.54 (-CH_2, -$CH_{3alifatik}$), 167.33, 166.44, 161.75, 159.75, 152.12, 147.29, 141.05, 132.04, 130.66, 130.45 (C_{arom}, CH_{arom}), 177.80, 177.76 (C=O). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 395(3.45), 342(3.78), 275(3.88), 202(4.46) nm. MS (+ESI): *m/z*= 771.4 $[M+3H]^+$. $C_{38}H_{58}BrFN_2O_2S_3$ (M, 769.98). Hesaplanan C, 59.28; H,7.59; Br, 10.38; F, 2.47; N, 3.64; O, 4.16; S, 12.49

4.3.16 Deneme 16: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-tris(metoksifenil)tiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (31)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** (0.044 g, 0.091 mmol) bileşiği ile 4-Metoksitiyofenol **(30)** (0.012 g, 0.091 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre, bilinmeyen *N,S,S,S*- sübstitüe yeni 2-(4-(4-bromo-2-

florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-tris(metoksifenil)tiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(31)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: $CHCl_3$)

Bileşik 31 Açık kahve yağ. Verim: % 70.76 (0.046 g). R_f*:* 0.13 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν(cm^{-1})= 3096, 3061 (CH_{arom}); 2968, 2930, 2903 (C-H) ; ν = 1655 ($C{=}O_{kinon}$); 1582 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ=3.19 ve 2.41 (s, 8H, -$NCH_{2piperazin}$), 3.69-3.72 (m, 2H, -NCH_2), 3.69-3.72 (m, 9H, -OCH_3), 7.03-7.30 (m, 15H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.42 (-NCH_2), 53.63, 53.69 (-$NCH_{2piperazin}$), 53.73 (-OCH_3), 160.46, 158.46, 158.09, 158.03, 132.61, 132.55, 132.52, 132.38, 132.34, 129.14, 122.24, 117.54, 117.34, 113.10, 113.02, 112.93, 112.74 (C_{arom}, CH_{arom}), 177.51, 175.89 (C=O). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 201(3.93), 194(3.47) nm. MS (+ESI): *m/z*= 795.1 $[M+3H]^+$. $C_{38}H_{34}BrFN_2O_5S_3$ (M, 793.78). Hesaplanan % C, 57.50; H,4.32; N, 3.53; O, 10.08; S, 12.12

4.3.17 Deneme 17: trimetil 3,3',3''-((5-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,2,4-triil)tris(sulfanediil)tripropiyonat (32)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklrosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** (0.045 g, 0.0933 mmol) bileşiği ile Metil 3-merkaptopropiyonat **(6)** (0.012 g, 0.10 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan, sentez yöntemi **3**'e göre, bilinmeyen *N,S,S,S*- sübstitüe yeni trimetil 3,3',3''-((5-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,2,4-triil)tris(sulfanediil)tripropiyonat **(32)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: 5$CHCl_3$+1EA)

Bileşik 32: Açık yeşil yağ. Verim: % 74.56 (0.051 g). R_f*:* 0.14 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν(cm^{-1})= 3034, 2995 (-CH_{arom}), 2946, 2922, 2846 (C-H), 1728 ($C{=}O_{ester}$), 1656 ($C{=}O_{kinon}$), 1603 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ= 2.48 (m, 4H, -$NCH_{2piperazin}$) 2.66 (m, 4H, -$NCH_{2piperazin}$) 3.57-3.61 (m, 2H, -NCH_2), 3.57-3.61 (m, 9H, -OCH_3), 3.31 (t, 6H, -SCH_2, *J* = 6.84 Hz), 3.10 (t, 6H, -$COOCH_2$, *J* = 7.32 Hz), 7.17-8.06 (m, 3H, CH_{arom}).^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ = 47.14 (-NCH_2), 52.11, 51.82 ($NCH_{2piperazin}$), 55.69, 53.12 (-$OCH_{3alifatik}$), 34.03 **(**-SCH_2), 165.76, 163.06, 162.56, 162.24, 160.95, 158.95, 151.72, 146.54, 137.38, 127.64 (C_{arom}, CH_{arom}), 171.10 ($C{=}O_{ester}$), 176.73, 175.92 ($C{=}O_{kinon}$). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 548(1.21), 383(2.06), 274(2.35), 201(2.95) nm. MS (+ESI): *m/z*= 735.2 $[M+3H]^{+\cdot}$ $C_{29}H_{34}BrFN_2O_8S_3$ (M, 733.68). Hesaplanan % C, 47.48; H,4.67; N, 3.82; O, 17.45; S, 13.11.

4.3.18 Deneme 18: 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-tris(*o*-tolitiyo)siklohekza-2,5-dien-1,4-dion (33)

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** (0,041 g, 0.084 mmol) bileşiği ile 2-Metilbenzen (*o*-Tiyokresol) **(10)** (0,013 g, 0.104 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan sentez yöntemi **3**'e göre *N,S,S,S*- sübstitüe yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-tris(*o*-tolyltiyo)siklohekza-2,5-dien-1,4-dion **(33)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: 5$CHCl_3$+1EA].

Bileşik 33: Açık kahverengi yağ. Verim: % 44.44 (0.028 g). R_f: 0,25 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν = 3052, 3008 (-CH_{arom}), 2920, 2850, 2804 (-$CH_{3alifatik}$), 1666 (C=O_{kinon}) 1564 (C=C). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.17-1.26 (m, 8H, -$NCH_{2piperazin}$), 2.21-2.44 (s, 2H,-NCH_2), 2.21-2.44 (s, 9H, -CH_3), 6.55-8.02 (m, 15H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 46.15 (-NCH_2), 51.52, 50.55 (-$NCH_{2piperazin}$), 19.94 (-$CH_{3alifatik}$), 162.96, 162.27, 159.09, 152.41, 148.72, 142.48, 140.11, 138.90, 135.11, 134.92, 131.92, 131.71, 131.27, 129.64, 129.49, 129.40, 129.27, 128.47, 125.94, 125.81, 125.71, 125.53, 125.49, 125.43 (C_{arom}, CH_{arom}), 177.08, 176.11 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 346(3.54), 331(3.50), 308(3.37), 201(4.66) nm. MS (+ESI): *m/z*= 747.2 $[M+3H]^+$. $C_{38}H_{34}BrFN_2O_2S_3$ (M, 745.78). Hesaplanan % C, 61.20; H, 4.60; N, 3.76; O, 4.29; S, 12.90.

4.3.19 Deneme 19: 2,3-bis(5-iyodo-1H-indol-3-il)naftalen-1,4-dion (35)

2,3-Diklor-1,4-naftakinon **(1a)** (0.85 g, 3.74 mmol) bileşiği ile 5-iyodo-1*H*-indol **(34)** (0.90 g, 3.71 mmol) bileşiğinin reaksiyonundan sentez yöntemi **4**'e göre yeni 2,3-bis(5-iyodo-1H-indol-3-il)naftalen-1,4-dion **(35)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: 2 Petrol Eteri: 1 $CHCl_3$].

Bileşik 35: Koyu bordo katı. Verim: % 56.57 (1.42 g). E.n: 80-81 °C. R_f :0.63 [$CHCl_3$]. IR (KBR): ν (cm^{-1})= 3099, 3040 (-CH_{arom}),1698 (C=O_{kinon}) 1586 (C=C), 3412 (-NH). ^{1}H-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ= 7.89 (s, 2H, -NH_{indol}), 6.51 (s, 2H, -CH_{vinil}), 7.09-8.13 (m, 10H, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ=142.00, 135.51, 133.29, 130.02, 129.55, 128.76, 125.70, 120.07, 111.40, 100.48 (C_{arom}, CH_{arom}), 174.52 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=

337(1.45), 279(2.28), 252(2.17), 204(2.56) nm. MS (-ESI): *m/z*= 672.9 $[M+Cl]^-$. $C_{26}H_{14}I_2N_2O_2$ (M, 640.21 g/mol). Hesaplanan % C, 48.78; H, 2.20; I, 39.64; N, 4.38; O, 5.00.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapmış olduğumuz yüksek lisans tez çalışmasında, kinon bileşiklerinin farklı *N*- ve *S*-nükleofilerle reaksiyonlarından yeni tiyokinon ve amino kinon türevleri sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasından sonra elde edilen yeni moleküllerin yapıları spektroskopik yöntemler (FTIR, MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, UV-Vis) kullanılarak aydınlatıldı.

Tezin ilk aşamasında; organik kimya ve ilaç kimyasında önemli bir başlangıç maddesi olan 2,3-Dikloro-1,4-naftakinon **(1a)** kullanılmıştır. 2,3-Dikloro-1,4-naftakinon **(1a)** ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin'in **(2)** kloroformda Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni aminokinon **(3)** bileşiği sentezlendi. Sentezlenen **(3)** nolu 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanıldı. Bileşiğin, farklı tiyol bileşikleri ile reaksiyonlarından yeni *N*-, *S*- sübstitue naftakinon türevleri **(5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23)** sentezlendi.

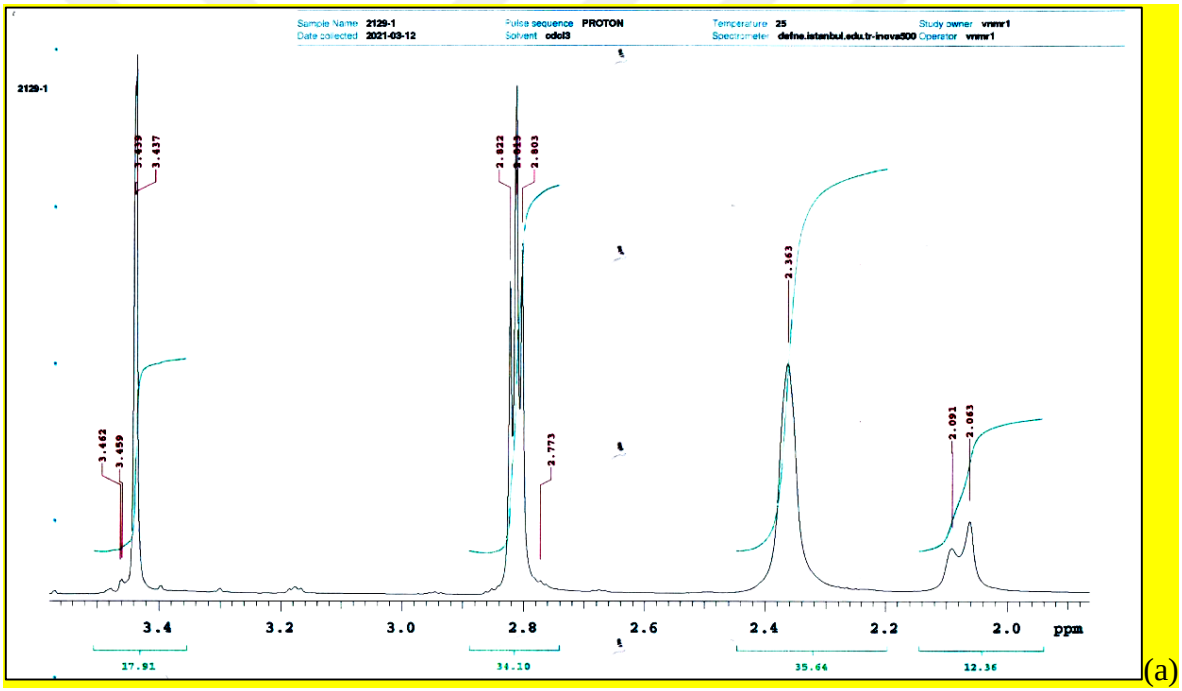
Ayrıca 2,3-Dikloro-1,4-naftakinon **(1a)** ile 5-iyodo-1*H*-indol **(34)** bileşiğinin diklormetanda Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni 2,3-bis(5-iyodo-1H-indol-3-il)naftalen-1,4-dion **(35)** bileşiği sentezlendi.

Diğer çıkış maddesinin sentezi için; 2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon **(1b)** ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin **(2)** kloroform ve trietilamin varlığında oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu ve yeni *N* **(24)** ve *N,N* **(25)** bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** bileşiğinin, çeşitli tiyol bileşikleri ile sentez **2** yöntemine göre reaksiyonlarından yeni *N*-, *S*- sübstitüe türevleri **(26, 28, 29, 31, 32, 33)** sentezlendi.

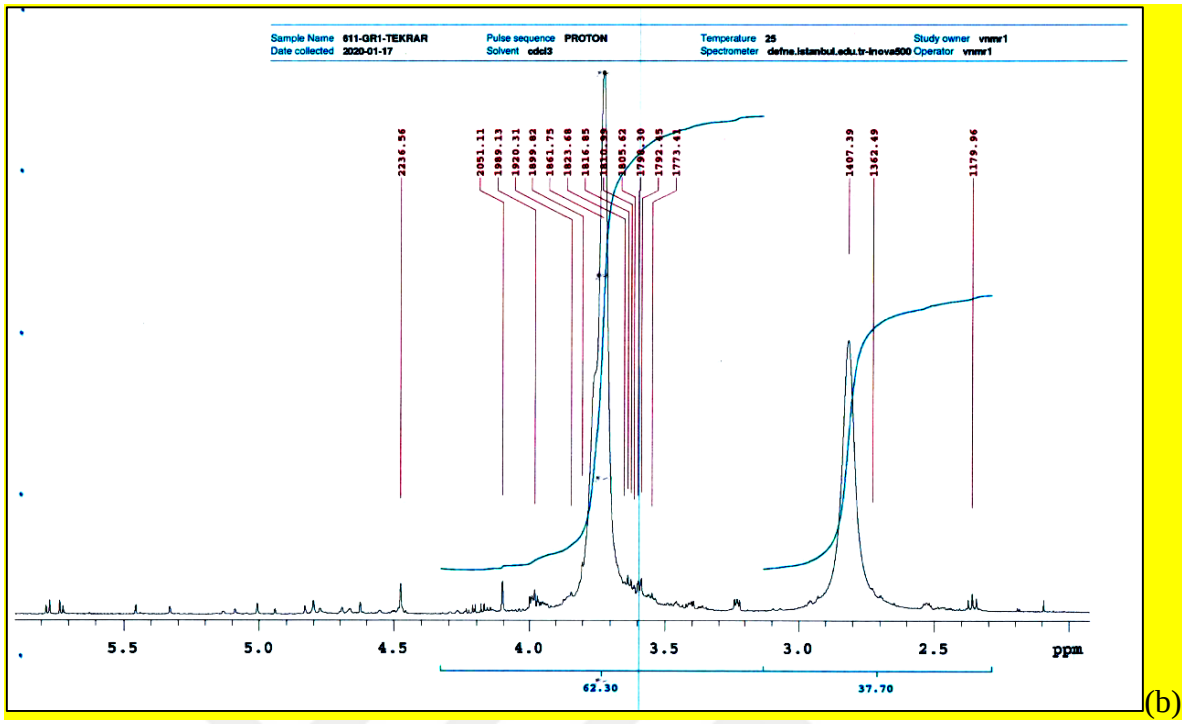
2,3-Dikloro-1,4-naftakinon bileşiğinin **(1a)** ve 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin **(2)** bileşiğinden sentezlenen **(3)** bileşiğinin (+ESI)'deki MS spektrumunda *m/z* 465'de $[M+H]^+$ iyon piki görüldü. Bileşiğin IR (KBR) spektrumunda; aromatik bölgede ν =3139, 3095, 3037, 2935 Aromatik CH gerilmesi görüldü.

(3) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki 2 adet ($-NCH_2$) protonları ve piperazin halkasının dışındaki 1 adet ($-NCH_2$) grubu protonları δ = 3.59 ppm'de

singlet olarak, piperazin halkasındaki diğer 2 adet (-NCH_2) grubu protonları ise yine singlet olarak δ = 2.69 ppm'de, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.50-8.14 ppm'de multiplet olarak gözlendi. Piperazin bölgesinde iki pik görülmesi nedeniyle reaksiyonda kullanılan saf piperazin bileşiğininde aynı şartlarda ^{1}H-NMR spektrumu alındı. Buna göre saf piperazin bileşiğinde piperazin halkasının dışındaki 2 adet (-NCH_2) protonları δ = 3.43 ppm'de singlet olarak, piperazin halkasındaki 2 adet (-NCH_2) grubu protonların δ = 2.81 ppm'de triplet, diğer iki adet (-NCH_2) grubu protonlar ise δ = 2.36 ppm'de singlet,-NH protonu ise 2.26 ppm de dublet olarak, aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.10-7.49 ppm'de multiplet olarak gözlendi. Yani saf piperazin bileşiğinde halkadaki (–NCH_2) lerin ayrı ayrı sinyal verildiği görüldü.



(a)

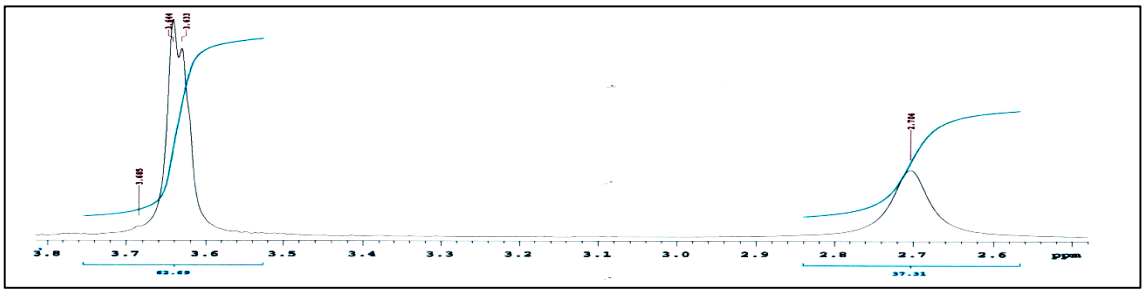


Şekil 5.1: Saf piperazinin (a) ve 3 nolu bileşiğin (b) ^{1}H-NMR spektrumları.

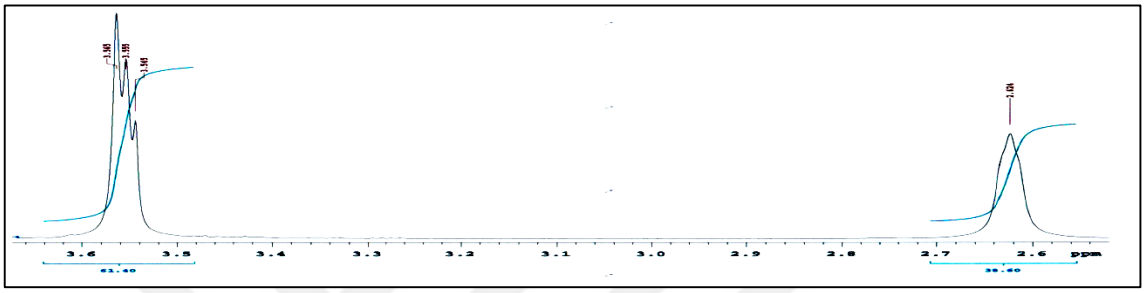
(3) bileşiğinin saf piperazin bileşiğindeki piperazin halkasının sinyallerini vermemiş olması yapının kinon bileşiği ile reaksiyona girmiş olduğunun bir diğer önemli kanıtıdır. **(3)** bileşiğinin ^{1}H-NMR'ında ilginç bir şekilde halka içindeki 2 adet (-NCH_2) ve halka dışındaki 1 adet (-NCH_2)'nin birlikte ve singlet olarak rezonansa geldiği görülmektedir. Literatür verileri ışığında kinon halkası ile kondense olan piperazin halkasının serbest dönme engeli ile karşılaştığından konformasyonun değişiminin kolaylıkla olmadığı anlaşılmıştır [99]. Bu nedenle dışarıdaki (-CH_2) grubunun kendisine yakın (–NCH_2) grubu ile birlikte rezonansa geldiği, kinon grubu tarafındaki (-NCH_2) gruplarının ise ayrı olarak rezonansa geldiği görülmektedir.

Literatür verileri yüksek sıcaklıklarda (>25-30 °C) piperazin halkasının dönmeler için yeterince esnek olduğunu göstermektedir. Ancak daha düşük sıcaklıklarda halkadaki (–NCH_2) protonlarının dört ayrı yerde pik verdiği tespit edilmiştir [99]. Bu pikler di sübstitüe piperazin halkasının anti ve sin konumlarıyla açıklanmıştır. **(3)** numaralı bileşik farklı sıcaklıklarda ^{1}H-NMR çekimlerine tabi tutulmuştur. (-5, +5, +15, +25, +30, +35, +40, +50, +70 °C) Bu spektrumlardan özellikle +25 °C'de olandan sonra piperazin halkasındaki 2 adet (-NCH_2) grubu protonlarının yine δ = 2.69 ppm'de sinyal verdiği ancak pikin hafifçe yarılmaya yönelik bombe yaptığı görülmektedir.

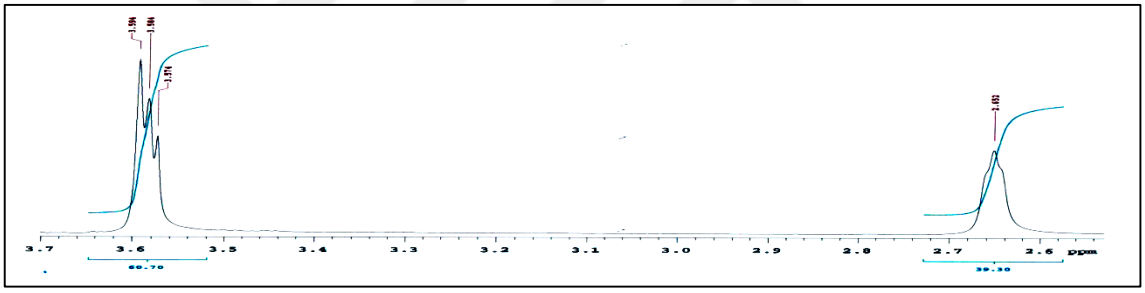
-5 ^{0} C



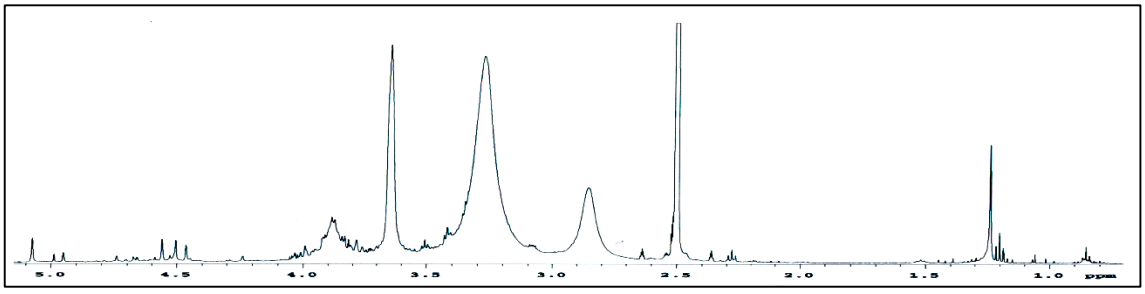
+25 ^{0}C



+35 ^{0}C



+40^{0}C



Şekil 5.2: 3 nolu bileşiğin farklı sıcaklıklarda ^{1}H-NMR spektrumları.

Ancak temel olarak pik yerleri yine piperazin halkasındaki 2 adet (-NCH_2) protonları ve piperazin halkasının dışındaki (-CH_2) grubu protonlarının birlikte, piperazin halkasındaki diğer 2 adet (-NCH_2) grubu protonları ise yine ayrı olarak sinyal verdiği görülmüştür.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** ile Butil-3-merkaptopropiyonat'ın sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan, yeni butil 3-((3-(4-(4-bromo-

2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-diokso-1,4-dihidronaftalen-2-il)tiyo)propanoat **(5)** bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğin IR (KBR) spektrumunda; kinon karbonilleri (C=O gerilmesi) ν =1670 cm^{-1}'de, ester karbonilleri (C=O gerilmesi) ise ν =1730 cm^{-1}'de görüldü.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği ile metil 3-merkaptopropiyanat'ın **(6)** sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan, yeni 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-dihidronaftalen-2-il)(tiyo)propanoat **(7)** bileşiği sentezlendi. **(7)** bileşiğinin (+ESI)'deki MS spektrumunda protonlanmış moleküler iyon piki *m/z*=549.1 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda ise, oksijen atomuna bağlı metil protonları δ=3.63 ppm'de singlet olarak sinyal verdi.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği ile 4-bromotiyofenol **(8)** bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((4bromofeniltiyo)naphtalen-1,4-dione **(9)** bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, piperazin halkasına ait ($-NCH_2$) protonları δ=3.51 ppm'de singlet pik verdiği görüldü.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği ile (*o*-Tiyokresol **(10)** bileşiğinin, sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan, 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(*o*-tolitiyo)naftalen-1,4-dion **(11)** bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğin (+ESI)'deki MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=553.1 $[M+H]^+$ olarak görüldü. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda karbonil grubu karbonları δ =180.69 ve 180.52 ppm'de sinyal verdi.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazine-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği ile 4-tert-bütilbenzilmerkaptan bileşiğinin **(12)** sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-((4-(tert-butil)fenil)tiyo)naftalen-1,4-dion **(13)** bileşiği sentezlendi. Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, kükürt atomuna bağlı metilen protonları 3.97 ppm'de singlet olarak pik verdiği gözlendi.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği ile 2 Naftalentiyol **(14**) bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan, 2-(4-(4-bromo-2-

florobenzil)piperazin-1-il)-3-(naftalen-2-iltiyo)naftalen-1,4-dion **(15)** bileşiği sentezlendi. Bileşiğin (+ESI)'deki MS spektrumunda moleküler iyon piki *m/z*=589.0 $[M+H]^+$ olarak görüldü. Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, aromatik protonları 7.21-8.06 ppm'de multiplet pik verdiği gözlendi.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3**) bileşiği ile 2-merkaptofenol **(16)** bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan, yeni 2-(4-(4-bromo-2-flororobenzil)piperazin-1-il)-3-((2-hidroksifenil)tiyo)naftalen-1,4-dion **(17)** bileşiği sentezlendi. Bileşiğin (-ESI)'deki MS spektrumunda moleküler iyon piki *m/z*=583.4 $[M+Cl]^-$ olarak belirlendi. Bileşiğin IR (KBR) spektrumunda; ν=3083 cm^{-1}'de aromatik -CH gerilmesi görüldü.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği ile 1-Heptanetiyol **(18)** bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan, yeni *N,S*- sübstitüe 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-(heptiltiyo)naftalen-1,4-dion **(19)** bileşiği sentezlendi. Bileşiğin (+ESI)'deki MS spektrumunda moleküler iyon piki *m/z*=561 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; ($-CH_3$) protonları δ = 0.82 ppm'de, ($-SCH_2$) protonları ise 2.84 ppm'de triplet pikler verdiği görüldü. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; karbonil grubu (C=O) karbonları δ =181.06 ve 180.48 ppm'de sinyal verdi.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği ile Furan-2-metantiyol **(20)** bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan, yeni metil 3-((3-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-1,4-dihidronaftalen-2-il)(tiyo)propanoat **(21)** bileşiği sentezlendi. (+ESI)'deki MS spektrumunda moleküler iyon piki *m/z* = 543 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin IR (KBR) spektrumunda: ν = 1667 cm^{-1}'de (C=0 gerilmesi) görüldü. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; karbonil grubu (C=O) karbonları δ=180.43 ve 180.75 ppm'de sinyal verdi.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-kloronaftalen-1,4-dion **(3**) bileşiği ile Pirazinethantiyol **(22)** bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre reaksiyonundan, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-il)-3-((2-(pirazin-2-il)ethil)tiyo)naftalen-1,4-dion **(23)** bileşiği sentezlendi. (+ESI)'deki MS spektrumunda moleküler iyon piki *m/z* = 569.1 $[M+H]^+$ olarak

belirlendi. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; aromatik halkalara ait protonlar δ = 7.13-8.29 ppm'de multiplet, pirazin halkasındaki protonlar δ = 8.33, 8.39 ve 8.41 ppm'de dublet olarak gözlendi.

2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon **(1b)** bileşiği ile 1-(4-Bromo-2-florobenzil)piperazin **(2)** bileşiğinin sentez **2** yöntemine göre reaksiyonundan, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** bileşiği ve 2,5-bis(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,6-dikolorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(25)** bileşiği sentezlendi. **(24)** bileşiğinin (+ESI)'deki MS spektrumunda moleküler iyon piki *m/z*=485.1 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki karbonlar δ=45.46 ve 44.29 ppm'de sinyal verdiği görüldü. **(25)** bileşiği ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; aromatik halkalara ait protonlar 7.60-8.22 ppm arasında multiplet olarak görüldü. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; karbonil grubu (C=O) karbonları δ=179.31 ppm'de sinyal verdi.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzyl)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorohekza-2,5-dien-1,4-dion **(24)** bileşiği ile butil 3-merkaptopropiyonat **(4)** bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre, yeni dibutil 3,3'-((4-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-6-kloro-2,5-dioksosikloheksa-3,6-dien-1,3-diil)bis(sulfandiil)dipropiyonat **(26)** bileşiği sentezlendi. +ESI'deki MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 737.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; (-$COOCH_2$) grubunda bulunan protonlar δ = 2.51 ppm'de triplet pik verdiği görüldü.

2-(4-(4-bromo-2-fluorobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** bileşiği ile 2-butantiyol **(27)** bileşiğinin, sentez yöntemi **3**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-tris(sek-butitiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(28)** bileşiği sentezlendi. Bileşiğin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 645.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, metil (-CH_3) protonları δ =0.76-0.99 ppm'de multiplet pik verdiği görüldü.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** bileşiği ile 1-Heptanetiyol'un **(18)** bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-tris(heptiltiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(29)** bileşiği

sentezlendi. Bileşiğin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z =771 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi.

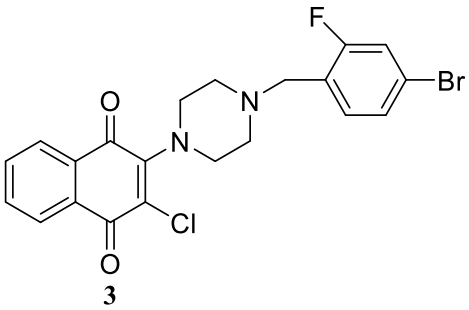
2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** bileşiği ile 4-Metoksitiyofenol **(30)** bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3-5-6-tris(metoksifenil)tiyo)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(31)** bileşiği sentezlendi. Bileşiğin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=795.1 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin IR (KBR) spektrumunda: karbonil karbonuna ait (C=O) gerilme ν=1665 cm^{-1}'de (C=0 gerilmesi) görüldü.

2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklrosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** bileşiği ile Metil 3-merkaptopropiyonat **(6)** bileşiğinin, sentez yöntemi **3**'e göre, yeni trimetil 3,3',3''-((5-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,6-dioksosiklohekza-1,4-dien-1,2,4-triil)tris(sulfanediil)tripropiyonat **(32)** bileşiği sentezlendi. Bileşiğin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=735.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. Bileşiğin IR (KBR) spektrumunda: ester grubundaki karbonil karbonu($C=O_{ester}$) ise 1728 cm^{-1}'de görüldü.

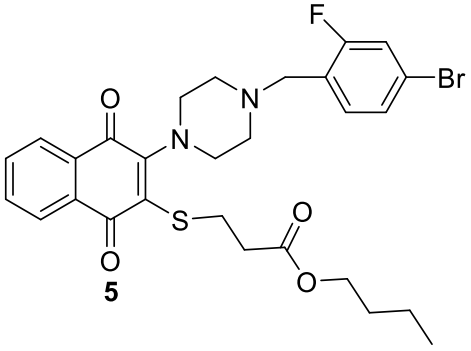
2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-triklorosikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(24)** bileşiği ile 2-Metilbenzen (*o*-Tiyokresol) **(10**) bileşiğinin sentez yöntemi **3**'e göre, yeni 2-(4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin-1-il)-3,5,6-tris(*o*-tolyltiyo)siklohekza-2,5-dien-1,4-dion **(33)** bileşiği sentezlendi. Bileşiğin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z = 747.2 $[M+3H]^+$ olarak belirlendi. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda, piperazin halkasındaki protonlar ($-NCH_2$) δ =1.17-1.26 ppm'de multiplet olarak görüldü.

2,3-Diklor-1,4-naftakinon **(1a)** bileşiği ile 5-iyodo-1*H*-indol **(34)** bileşiğinin, sentez yöntemi **4**'e göre reaksiyonundan, yeni 2,3-bis(5-iyodo-1H-indol-3-il)naftalen-1,4-dion **(35)** bileşiği sentezlendi. Bileşiğinin IR(KBr) spektrumunda; (-NH) bağlarına ait gerilme bandı ν=3412 cm^{-1}'de görüldü. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; indol halkasındaki NH protonları δ =7.89 ppm'de singlet, (-CH) vinil protonları δ =6.51 ppm'de singlet olarak pik verdiği belirlendi.
Tez çalışmasında sentezlenen yeni bileşiklerin, organik kimya literatüne katkı sağlayacğını düşünmekteyiz.

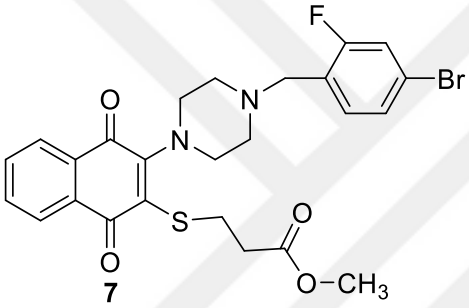
5.1 SENTEZLENEN BİLEŞİKLERE TOPLU BAKIŞ



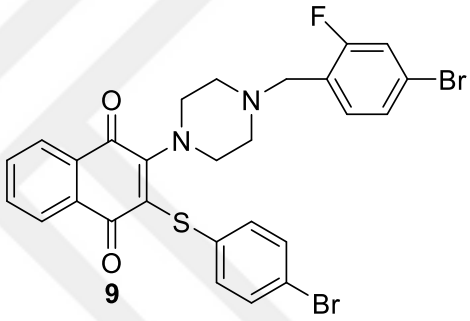
3



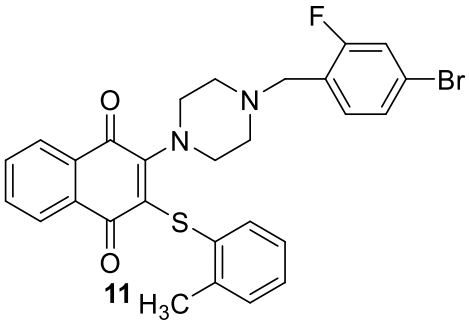
5



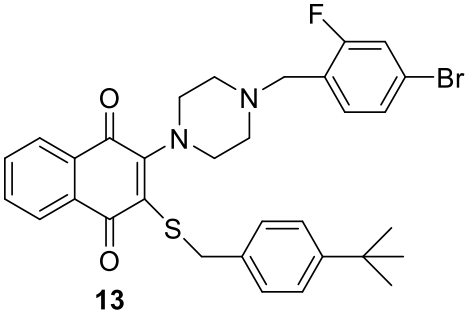
7



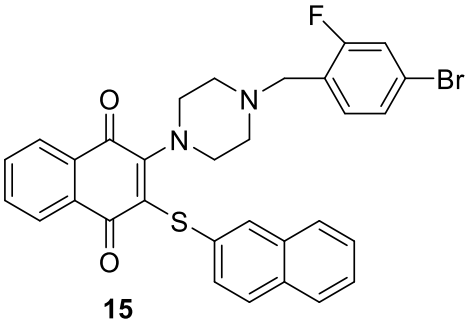
9



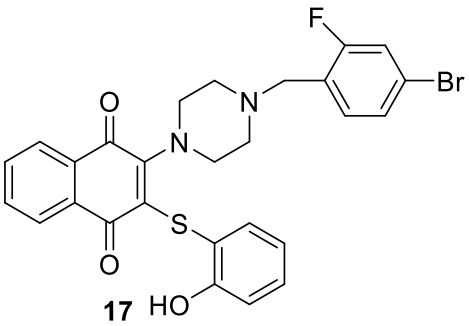
11



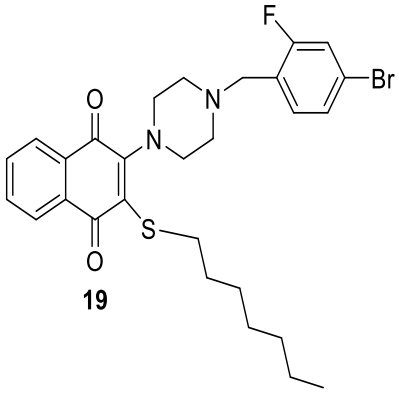
13



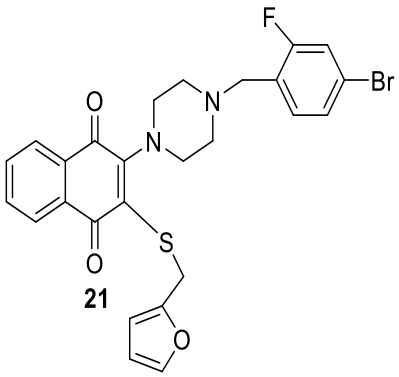
15



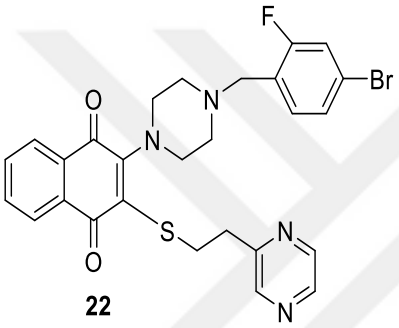
17



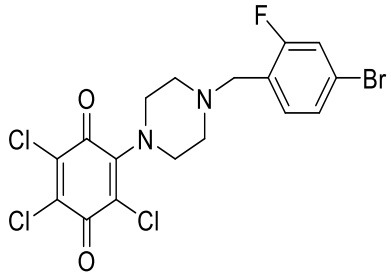
19



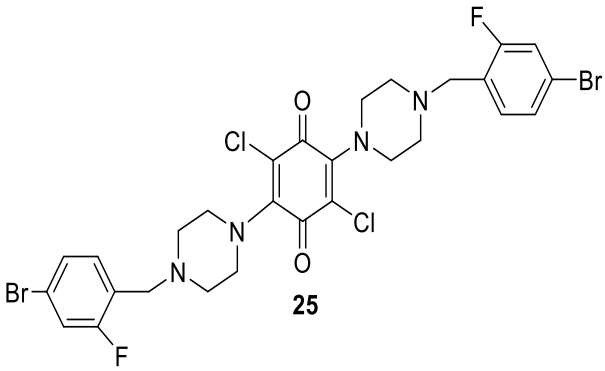
21



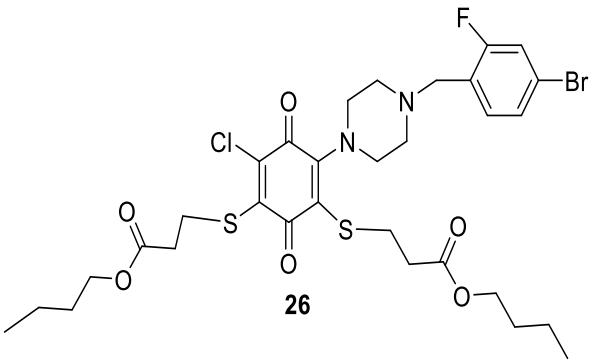
22



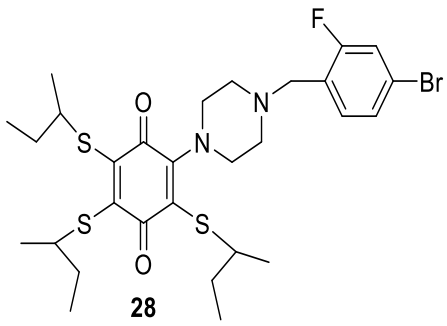
24



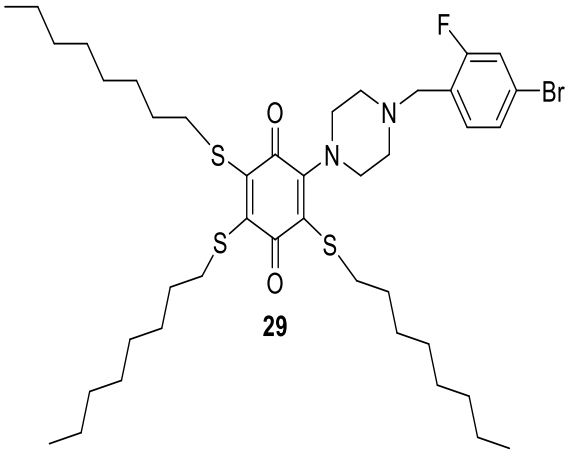
25



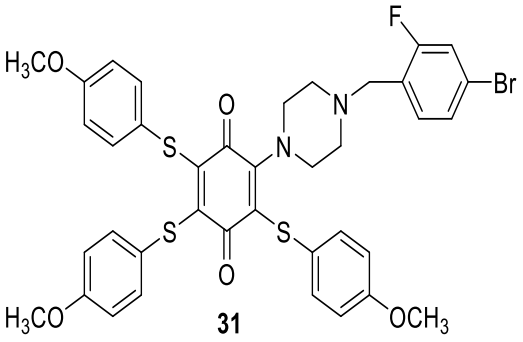
26



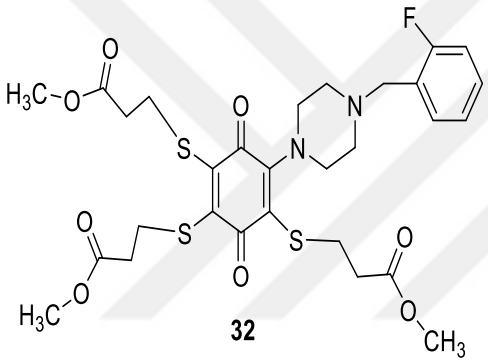
28


F
Br
O
N
S
S
S
O
O

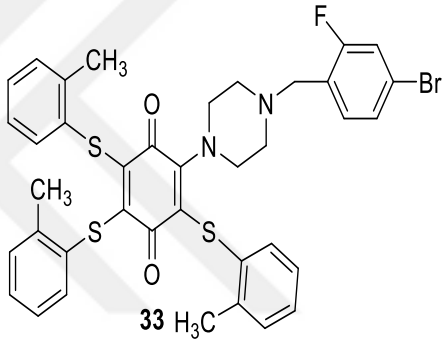
29

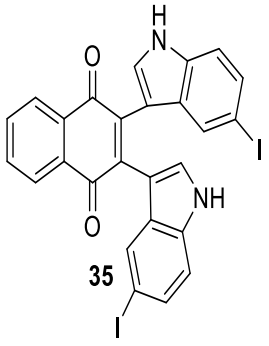

F
Br
H3CO
O
N
S
S
S
O
H3CO
OCH3

31


F
H3C
O
O
N
S
S
S
O
O
H3C
O
CH3

32


F
Br
CH3
O
N
S
CH3
S
S
O
33 H3C


H
N
O
I
NH
O
35
I

KAYNAKLAR

[1]. Wellington, K. W., 2015, Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones –a review, *RSC Advances*, 5 (26), 20309 – 20338.

[2]. Tandon, V. K., Yadav, D. B., Singh, R. V., Vaish, M., Chaturvedi, A. K., Shukla, P. K., 2005, Synthesis and biological evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antibacterial and antiviral agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (14), 3463–3466.

[3]. Futuro, D. O., Ferreira, P. G., Nicoletti, C. D., Borba-Santos, L. P., Silva, F. C. D., Rozental, S., Ferreira, V. F., 2018, The Antifungal Activity of Naphthoquinones: An Integrative Review, *Anais Da Academia Brasileira de Ciências,* 90 (1 suppl 2), 1187–1214.

[4]. Considine**,** D.M**.,** Considine, G.D., 2006, *Quinones*, Van Nostrand's Scientific Encyclopedia, John Wiley & Sons, Inc.

[5]. Sarlaukas, J., 2004, *Quinones and Quinone Enzymes*, Methods in Enzymology, In: Sies, H., Packer, L. (ed.), Part B, Vol. 382, 1st ed, Academic Press, ISBN: 9780080497204.

[6]. Barron, E.S.G., 2006, Thiol Groups of Biological Importance. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 201–266.

[7]. Dey, P.M., Harborne, J.B., 1989, *Methods in plant biochemistry*. Plant phenolics. In: Harborne, J.B. (ed.), Academic Press, London, pp 452–791

[8]. Ün, R., 1990, *Organik Kimya*, 2. Baskı, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, Üniversite Yayın No 3617, Fakülte Yayın No 65, İstanbul, ISBN 975-404-190-3.

[9]. Fieser, L. F.; Fieser, M.; 1956, *Organic Chemistry,* 3rd ed., D. C. Heath & Comp.: Boston, 3.

[10]. Thomson, R.H., 1997, *Naturally Occurring Quinones IV, Recent Advances*. 4th ed, Blackie Academics & Professional, London,

[11]. Thomson, R.H., 1991, Distribution of naturally occurring quinones. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 13 (2), 70–73.

[12]. Patai, S., Rappaport, Z., 2007, *The Chemistry of Quinonoid Compounds,* Vol II, Wiley: New York.

[13]. Bayen, S., Barooah, N., Sharma, R. J., Sen, T. K., Karmakar, A., Baruah, J. B., 2007, Synthesis, structure and electrochemical properties of 2,5-bis(alkyl/arylamino)1,4-benzoquinones and 2-arylamino-1,4-naphthoquinones, *Dyes and Pigments*, 75 (3), 770–775.

[14]. Omura, S.; Nakagawa, A.; Yamada, H.; Hata, T.; Furusaki, A.; Watanabe, T., 1973, Structures and biological properties of kinamycins A, B, C, and D, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 21, 931-940.

[15]. Furusaki, A.; Matsui, M.; Watanabe, T.; Omura, S.; Nakagawa, A.; Hata, T., 1972, *Israel Journal of Chemistry*, 10, 173-187.

[16]. Rao, K. V.; Cullen, W. P. 1960, *Antibiotics Annual 1959-1960,* Medical Encyclopedia, In: Welch, H, Marti-Ibannez, F., (ed.), New York.

[17]. Kirk, R.E., Othmer, D.F., 1968, *Encyclopedia of chemical technology*, 2nd edition, John Wiley and Sons, Inc., USA. dw

[18]. Snell, F.D., Ettre, L.S., 1971, *Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis,* 13, 202-210

[19]. Roberts, J.D., Stewart, R., Caserio, M.C., 1971, *Organic Chemistry: Methane to Macromolecules*, W. A. Benjamin, INC. New York, ISBN 0-8053-8332-8, 637-643.

[20]. Castro, F.A.V., Mariani, D., Panek, A.D., Eleutherio, E.C.A., Pereira, M.D., 2008, Cytotoxicity Mechanism of Two Naphthoquinones (Menadione and Plumbagin) in Saccharomyces cerevisiae, *PLoS ONE,* 3 (12), e3999.

[21]. Silva Júnior, E.N., Souza, M.C., Fernandes, M.C., Menna-Barreto, R.F., Pinto Mdo, C., Assis Lopes, F., Simone, C.A., Andrade, C.K., Pinto, A.V., Ferreira, V.F., Castro, S.L., 2008, Synthesis and anti-Trypanosoma cruzi activity of derivatives from nor-lapachones and lapachones, *Bioorganic Medicinal Chemistry,* 1; 16 (9), 5030-8.

[22]. Coates, C.S., Ziegler, J., Manz, K., Good, J., Kang, B., Milikisiyants, S., Chatterjee, R., Hao, S., Golbeck, J.H., Lakshmi, K.V.J., 2013, The Structure and Function of Quinones in Biological Solar Energy Transduction: A Cyclic Voltammetry, EPR, and Hyperfine Sub-Level Correlation (HYSCORE) Spectroscopy Study of Model Naphthoquinones, *Journal of Physical Chemistry B, 17, 7210- 7220*

[23]. Nakajima, Y., Inokuchi, Y., Nishi, M., Shimazawa, M., Otsubo, K., & Hara, H. (2008). Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo, *Brain Research, 1226, 226–233.*

[24]. Bentinger, M., Tekle, M., Dallner, G., 2010, Coenzyme Q–biosynthesis and functions, *Biochemical and Biophysical Research Communications,* 396 (1), 74-79.

[25]. Crane, F.L., 2001, Biochemical functions of coenzyme Q10, *Journal of the American College of Nutrition,* 20 (6), 591-598.

[26]. Oudshoorn, J.H., Lecluse, A.L.Y., Berg, R., Vaes, W.H.J., Laag, J., Houwen, R.H.J., 2006, Decreased Coenzyme Q10 concentration in plasma of children with cystic fibrosis, *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition,* 43 (5), 646-50.

[27]. Overvad, K.B., Diamant, L., Holm, G., Hùlmer, S.A., Mortensen, S.S., 1999, Review Coenzyme Q10 in health and disease, *European Journal of Clinical Nutrition,* 53, 764-770.

[28]. Weber, C., Bysted, A., Holmer, G., 1997, Intestinal Absorption of Coenzyme Q10 Administered in a Meal or as Capsules to Healthy Subjects, *Nutrition Research,* 17 (6), 941-945.

[29]. Mahler, R. H., Lordes, H.E., 1971, *Biological Chemistry*, 2nd ed., Herper International Edition, London.

[30]. Mathews, C.K., Van Holde, K.E., Ahern, K.G., 2000, *Biochemistry*, 3rd ed., Addison Wesley Publishing Company, 531.

[31]. Shinkarev, V.P., 2006, Ubiquinone (coenzyme) Q10 binding sites: Low dielectic constant of the gate prevents the escape of semiquinone, *Federation of European Biochemical Socities Letters,* 580, 2534-2539.

[32]. Rosenfeldt, F.L., Pepe, S., Linnane, A., Nagley, P., Rowland, M., Ou, R., Marasco, S., Lyon, W., Esmore, D., 2002., Coenzyme Q10 Protects the Aging Heart against Stress, *Annals of the New York Academy of Sciences,* 959 (1), 355–359.

[33]. Liu, M., Lu, S., 2016, Plastoquinone and Ubiquinone in Plants: Biosynthesis, Physiological Function and Metabolic Engineering, *Frontiers in Plant Science,* 7:1898.

[34]. Goodwin, T.W. and Mercer, E.I., 1972, *Introduction to plant Biochemistry*. Oxford, New York: Pergamon Press.

[35]. Hart, H., Hart, J.D., Craine, E.L., 1998, *Organik Kimya,* Uyar. T. (Çeviri ed.). Palme Yayıncılık, Ankara, 975-7477-37.

[36]. Dowd, P., Ham, S.W., Naganathan, S., Hershline, R., 1995, The mechanism of action of vitamin K, *Annual Review of Nutrition,* 15: 419-440.

[37]. Dökmeci, İ., 2000, *Farmokoloji Temel Kavramlar,* Nobel Tıb Kitabevleri Ltd, Istanbul, ISBN 975-420-029-7

[38]. Endrini, S., Rahmat, A., Ismail, P., Yun Hin, T.Y., 2007, Comparing the cytotoxicity properties and mechanism of Lawsonia inermis and Strobilanthes crispus extract against several cancer cell lines, *Journal of Medical Sciences,* 7 (7), 1098–1102.

[39]. Endrini, S., Rahmat, A., Ismail, P., Yun Hin, T.Y., 2002, Anticarcinogenic properties and antioxidant activity of henna (Lawsonia inermis), *Journal of Medicine and Science,* 2 (4), 194–197.

[40]. Alihosseini, F., Sun, G., 2011, Antibacterial colorants for textiles. Functional Textiles for Improved Performance, *Protection and Health,* 376–403.

[41]. Singh, H.B., Bharati, K. A., 2014, *Enumeration of dyes*, Handbook of Natural Dyes and Pigments, Woodhead Publishing, India, doi.org/10.1016/B978-93-80308-54-8.50006-X, ISBN 9789380308548, 33-260.

[42]. Pradhan, R., Dandawate1, P., Vyas, A., Padhye, S., Biersack, B., Schobert, R., Ahmad, A., Sarkar, F.H., 2012, From Body Art to Anticancer Activities: Perspectives on Medicinal Properties of Henna, *Current Drug Targets*, 13 (14), 1777–1798.

[43]. Ali, S., Hussain, T., Nawaz, R., 2009, Optimization of alkaline extraction of natural dye from henna leaves and its dyeing on cotton by exhaust method, *Journal of Cleaner Production*, 17 (1), 61–66.

[44]. Inbaraj, J.J., Chignell, C.F., 2004, Cytotoxic action of juglone and plumbagin: a mechanistic study using HaCaT keratinocytes, *Chemical Research in Toxicology*, 17, 55–62.

[45]. Harborne, J.B., 1988, *Introduction to Ecological Biochemistry*, London New York, Acad. Press.

[46]. Shafik, A. and Elseesy, W, R, 2003, *Medicine in Ancient Egypt*, Medicine Across Cultures, In: Selin H. (ed), Vol 3, Springer, Netherlands.

[47]. Al-Rubiay, K.K., Jaber, N.N., Al-Mhaawe, B.H., Alrubaiy , L.K., 2008, Antimicrobial effi cacy of henna extracts, *Oman Medical Journal*, 23 (4), 253–256.

[48]. Chenghaiah, B., Mallikarjunarao, K., Maheshkumar, K., Alagusundaram, M., Chetty, C. M., ,2010, Medicinal importance of natural dyes, *International Journal of PharmTech Research*, 2 (1), 144–154.

[49]. Singh, A., Singh, D.K.,2001, Molluscicidal activity of Lawsonia inermis and its binary and tertiary combinations with other plant derived molluscicides, *Indian Journal of Experimental Biology*, 39 (3), 263-268.

[50]. Kelmanson, J.E., Jäger, A.K., van Staden, J., 2000, Zulu medicinal plants with antibacterial activity, *Journal of Ethnopharmacology*, 69 (3), 241-246.

[51]. Andújar, I., Ríos, J., Giner, R., Recio, M., 2013, Pharmacological Properties of Shikonin – A Review of Literature since 2002, *Planta Medica*, 79 (18), 1685–1697.

[52]. Okamoto, T., Yazaki, K., Tabata M., 1995, Biosynthesis of shikonin derivatives from L-Phenylalanine via deoxyshikonin in lithospermum cell cultures and cellfree extracts. *Phytochemistry*, 38 (1), 83–88.

[53]. Papageorgiou, V.P., Assimopoulou, A.N., Couladouros, E.A., Hepworth, D., Nicolaou, K.C., 1999, The chemistry and biology of alkannin, shikonin, and related naphthazarin natural products, *Angewandte Chemie (International Edition in English)*, 38, 270–300.

[54]. Papageorgiou, V.P, Assimopoulou, A.N., Ballis, A.C., 2008, Alkannins and shikonins: a new class of wound healing agents, *Current Medicinal Chemistry*, 15 (30), 3248–3267.

[55]. Yang, Y., Zhou, X., Xu, M., Piao, J., Zhang, Y., Lin, Z., Chen, L., 2017, β-lapachone suppresses tumour progression by inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition in NQO1-positive breast cancers, *Scientific Reports*, 7 (1).

[56]. Simpson, D., Amos, S., 2017, Other Plant Metabolites, *Pharmacognosy*, 267–280.

[57]. Yadav, A.N., Kour, D., Rana, K.L., Yadav, N., Singh, B., Chauhan, V.S., Rastegari, A.A., Hesham, A.L., Gupta, V.K., 2019, *Metabolic Engineering to Synthetic Biology of Secondary Metabolites Production*, New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering, Chapter 20, Elsevier B.V., 279-320.

[58]. Chen, G.D., Chen, Y., Gao, H., Shen, L.Q., Wu, Y., Li, X.X., et al., 2013, Xanthoquinodins from the endolichenic fungal strain Chaetomium elatum, *Journal of Natural Products*, 76, 702-709.

[59]. Santis, D., Moresi, M., 2007, Production of alizarin extracts from Rubia tinctorum and assessment of their dyeing properties, *Industrial Crops and Products*, 26, 151–162.

[60]. Puchalska, M., Orlinska, M., Ackacha, M.A., Połec-Pawlak, K., Jarosz, M., 2003, Identifi cation of anthraquinone coloring matters in natural red dyes by electrospray mass spectrometry coupled to capillary electrophoresis, *Journal of Mass Spectrometry*, 38, 1252–1258.

[61]. Kon, K., Rai, M., 2017, *Bone and Joint Infections*, The Microbiology of Skin, Soft Tissue, Volume 2, Academic Press, ISBN: 9780128110935, Pages 315-323.

[62]. Linde, K.G., Ramirez, C.D,. Mulrow, A., Pauls, W., Hammer, W., Melchart, D., 1996, St. John's Wort for Depression-An Overview and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *British Medical Journal*, 313, 253-258.

[63]. DeSmet, P.A. and Mohen, W.A., 1996, St. John's Wort as an Antidepressant, *British Medical Journal*, 313, 241-242.

[64]. Couldwell, W.T., Krishan, R,G., Hinton, D.R., He, S., Weiss, M.H., Law, R.E., Apuzzo, M.L.J., 1994, Hypericin apotential antiglioma therapy. *Neurosurgery*, 35, 705-710.

[65]. Synlett, J.Y., 2014, *Advanced online publication*, 25, 2377–2378.

[66]. Finley, K. T., 2006, *Benzoquinone*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, In: Wiley-VCH, (ed.), Vol: 5, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012, 343-347.

[67]. Özeriş, S., 1996, *Temel Organik Kimya*, 1996 Üniversite Yayın no : 3809, Fakülte Yayın No: 89, İstanbul, ISBN 975-404-341-8

[68]. Gupta, N., Linschitz, H, 1997, Hydrogen-Bonding and Protonation Effects in Electrochemistry of Quinones in Aprotic-Solvents, *Journal* of the American *Chemical Society*, 119 (27), 6384-6391.

[69]. Wolstenholme, G. E. W., O'Connor, C. M., 2009, *Quinones in electron transport*, Vol. 947, John Wiley & Sons., 1691.

[70]. Leyva, E., Lopez, L. I., Loredo-Carrillo, S. E., Rodreıguez-Kessler, M., Montes-Rojas, A, 2011, Synthesis, Spectral and Electrochemical Characterization of Novel 2-(Fluoroanilino)-1,4-Naphthoquinones, *Journal of Fluorine Chemistry*, 132, 94–101.

[71]. İbiş C., Shntaif A.H., Bahar H., Şahinler Ayla S., 2015, An investigation of nucleophilic substitution reactions of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with various nucleophilic reagents of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with various nucleophilic reagents, *Journal of* the *Serbian Chemical Society*, 80 (6) 731–738.

[72]. Wilson, I., Wardman, P., Lin, T.S., Sartorelli, A.C., 1986, One-electron reduction of 2- and 6-methyl-1,4-naphthoquinone bioreductive alkylating agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 29 1381e1384.

[73]. Gutierrez, P.L., 2000, The metabolism of quinone-containing alkylating agents: free radical production and measurement, *Frontiers in Bioscience*, 5 D629eD638.

[74]. Astreitwieser.A., Heatcock, C.H., 1976, *Organic Chemistry* , New York, Macmillan, 1-1279.)

[75]. C.R. Noller, 1966, *Chemistry of Organic Compounds*, 3rd ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia,

[76]. Nawrat, C. C., Moody, C. J., 2014, Q*uinones as Dienophiles in the Diels-Alder Reaction: History and Applications in Total Synthesis*, Angewandte Chemie International Edition, 53 (8), 2056–2077.

[77]. Nawrat, C. C ., Lewis, W., Moody C. J., 2011, Synthesis of Amino-1,4-benzoquinones and Their Use in Diels–Alder Approaches to the Aminonaphthoquinone Antibiotics, *Journal of Organic Chemistry*, 76 (19), 7872 – 7881;

[78]. Fieser, L.F. and Fieser, M., 1961, *Advanced Organic Chemistry*. Bombay, Asia

[79]. Khushuaktova, S.J., Numanov, IU., 1980, Interaction Reactions of Cycic Sulfides With Quinoid Type Compounds, Doklady *Akademii NaukTadzhikskoi SSR.*, 23 (12), 717-721.

[80]. Sezen, Ü., 1980, *Organik Kimya Alifatik ve Aromatik Bileşikler*, İTÜ Mühendislik Mimarlık Fakültesi Yayınları:135, İstanbul.

[81]. Tandon, V. K. and Maurya, H. K., 2009, "On water": unprecedented nucleophilic substitution and addition reactions with 1,4-quinones in aqueous suspension. *Tetrahedron Letters*, 50 (43), 5896–5902.

[82]. Bachur, N.R., Gordon, S.L., Gee, M.V., 1978, General Mechanism for Microsomal Activation of Quinone Anticancer Agents to Free Radicals, *Cancer Research*, 38, 1745-1750.

[83]. Bechtold, T. and Mussak, R., 2009, *Handbook of Natural Colorants*, Wiley Series in Renewable Resource. Chichester: John Wiley & Sons.

[84]. Chenciner , R., 2000, *Madder Red:* A History of Luxury and Trade . Richmond: Curzon Press.

[85]. Matsuoka, M. 1990, *Infrared Absorbing Dyes*, Springer, Boston, MA, 35-43.

[86]. Rezende, L.C.D., Fumagalli, F., Bortolin, M.S., Oliveira, M.G., Paula, M.H., Andrade-Neto, V. F.; Emery, F. S., 2013, In vivo antimalarial activity of novel 2-hydroxy-3-anilino-1,4-naphthoquinones obtained by epoxide ring-opening reaction, *Bioorganic* & *Medicinal Chemistry Letters*, 23, 4583-4586.

[87]. Ibis, C., Sahinler Ayla, S., Babayeva, E. 2020, *Reactions of quinones with some amino alcohols, thiols and a UV-Vis study. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 1–7.*

[88]. Patan, A., F., Göksel, F S., Sahinler Ayla., 2021, Reactions of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with piperidine, amine and some thiol nucleophile, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements,* 196 (7), 647-655.

[89]. Celik, S., Ozkok, F., Ozel, A. E., Müge Sahin, Y., Akyuz, S., Sigirci, B. D., … Karaoz, E. (2019). Synthesis, FT-IR and NMR Characterization, Antimicrobial Activity, Cytotoxicity and DNA Docking Analysis of a New Anthraquinone Derivate Compound. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 1–23.*

[90]. Deniz, N. G., Abdsallam, A F SH., Ozyürek, M., Yeşil, E A, Sayıl, Ç, 2020, New vitamin K3 (menadione) analogues: synthesis, characterization, antioxidant and catalase inhibition activities, *Journal* of *Chemical* Sciences, 132:138

[91]. Gee, P., and Schep, L., 2013, 1-Benzylpiperazine and other Piperazine-based Derivaives. *Novel Psychoactive Substances,* 179–209.

[92]. Brito, A. F., Moreira, L.K.S., Menegatti, R., Costa, E.A., 2018, Piperazine derivatives with central pharmacological activity used as therapeutic tools. F*undamental & Clinical Pharmacology,* 33 (1), 13-24.

[93]. Meher, C.P., Rao, A.M., Omar. M., 2013, Piperazinepyrazine and their multiple biological activities, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences,* 3 (1), 43-60.

[94]. J. Forrest, V. Petrov, U.S. Pat. 2.799.617 (1957).

[95]. J. Forrest, V. Petrov, Br. Pat. 767.826 (1957)

[96]. Vardanyan, R., and Hruby, V., 2016, Anthelmintics. *Synthesis of Best-Seller Drugs,* 749–764.

[97]. Eller, K., Henkes, E., Rossbacher, R., Höke, H., 2000, *Amines, Aliphatic*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, In: Wiley-VCH (ed.), Vol: 2, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012, 642-698.

[98]. Dai, M., Gettys, K., Ye, Z., 2017, Recent Advances in Piperazine Synthesis. *Synthesis*, 49 (12), 2589–2604.

[99]. Wodtke, R., Steinberg, J., Köckerling, M., Löser, R., Mamat, C., 2018, NMR-based investigations of acyl-functionalized piperazines concerning their conformational behavior in solution, *RSC Advances*, 8 (71), 40921–40933.

[100]. Welz, A. and Koba, M., 2020, Piperazine derivatives as dangerous abused compounds, *Acta Pharmaceutica*, 70, 423–441.

[101]. Kitchen, L. J. and Pollard, C. B., 1947, Derivatives of Piperazine, XXI. Synthesis of Piperazine and C-Substituted Piperazines, *Journal of the American Chemical Society*, 69 (4), 854–855.

[102]. Al-Ghorbani, M., Bushra Begum A, Zabiulla, Mamatha S.V., Khanum, S.A., 2015, Piperazine and morpholine: Synthetic preview and pharmaceutical applications, *Journal* of *Chemical* and *Pharmaceutical Research*, 7 (5), 281-301.

[103]. Singh, K., Siddiqui, H.H., Shakya, P., Bagga, P., Kumar, A., Khalid, M., Arif, M., Alok, S., 2015, Piperazine-A Biologically Active Scaffold, *International Journal of Pharmaceutial Science and Research*, 6 (10), 4145-58.

[104]. Youssef K. M., Al-Omar, M.A., El-Sabbagh, H.I., 2011, Synthesis, antiplatelet aggregation activity, and molecular modelling study of novel substituted-piperazine analogues, *Medicinal Chemistry Research*, 20, 898-911.

[105]. Baumann, M.H., Clark, R.D., Budzynski, A.G., Partilla, J.S., Blough, B.E., Rothman, R.B., 2005, N-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'). *Neuropsychopharmacology*, 30 (3), 550-60.

[106]. Fong, M.H., Garattini, S. Caccia, S., 1982, 1-m-Chlorophenylpiperazine is an active metabolite common to the psychotropic drugs trazodone, etoperidone and mepiprazole, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 34, 674-5.

[107]. Johnstone, A., Lea, R., Brennan, K., Schenk, S., Kennedy, M., Fitzmaurice, P., 2007, Review: Benzylpiperazine: a drug of abuse? *Journal of Psychopharmacology*, 21, 888-894.

[108]. Bihan, G.L., Rondu, F., Pele-Tounian, A., 1999, Design and Synthesis of Imidazoline Derivatives Active on Glucose Homeostasis in a Rat Model of Type II Diabetes. 2. Syntheses and Biological Activities of 1,4-Dialkyl-, 1,4- Dibenzyl, and 1-Benzyl-4-alkyl-2-(4'5'-dihydro-1' H imidazol-2'-yl) piperazines and Isosteric Analogues of Imidazoline, *Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 1587-1603.

[109]. Solomons, T.W.G., 1996, *Organic Chemistry*, 6^{ed}, John WİLEY & Sons., Inc. U.S.A., 978-979.

[110]. Vollhardt, P., Schore, N., 2011, *Organik Chemistry: Structure and Function*, (6th ed.), Chapter 9, W.H. Freman and Company Newyork, ISBN-13: 978-1-4292-0494-1, 333-386.

[111]. Solomons, G., Fryhle, C., 2002, Organik Kimya, (Çeviri Editörleri: Okay, G., Yıldırır, Y.), Literatür Yayıncılık, İstanbul, 975-8431-87-0

[112]. Falbe, J., Bahrmann, H., Lipps, W., Mayer, D., 2000, *Alcohols, Aliphatic*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, In: Wiley-VCH 8ed.), Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012, 235-261.

[113]. John, R.D. and Marjorie, C.C., 1977, *Alcohols and Ethers, Basic Principles of Organic Chemistry, 2nd ed., Chapter 15,* Benjamin, W.A., Inc., Menlo Park, CA. ISBN 0-8053-8329-8, 599-670.

[114]. Morrison, R.T., Boyd, R.N., 1992, *Organic Chemistry*, 6th ed., Prentice-Hall, Inc., U.S.A. 0-13643669-2

[115]. Mcmurry, J., 2011, *Organic Chemistry,* Brooks/Cole Cengage Learning, Australlia, ISBN: 9780840054531.

[116]. Wade, L.G., *Organic Chemistry*, 2002, 5th Ed., Prentice Hall, 9780130338327, 258-265.

[117]. Smith, P.W.G. and Tatchell, A.R., 1965, Aliphatic Sulphur-containing Compounds, *Fundamental Aliphatic Chemistry*, 267–273.

[118]. Roy, K.M., 2000, *Thiols and Organic Sulfides.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, In: Wiley-VCH (ed.), Vol: 36, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012, 629-655.

[119]. Zeise, W.C., 1834, *Journal für Praktische Chemie*, 1, 257.

[120]. Munday, R., 1989, Toxicity of thiols and disulphides: Involvement of free-radical species, *Free Radical Biology and Medicine*, 7 (6), 659–673.

[121]. Roberts, J.S., 2000, *Thiols*, Encyclopedia of Chemical Technology, In: Othmer, K. (ed.), John Wiley & Sons, Inc., USA.

[122]. Jocelyn, P.C., 1972, *Biochemistry of the SH group: the occurrence, chemical properties, metabolism and biological function of thiols and disulphides*, Academic Press, London, Newyork.

[123]. Johnson, A.E., Nursten, H.E., Williams, A.A., 1971, *Chem. Ind.* (London), 556.

[124]. Kirk, R.E., Othmer, D.F., 1969, *Encyclopedia of Chemical Tecnology*, John & Wiley Sons, Inc., Newyork.

[125]. Reid, E.E., 1960, *Organic Chemistry Of Bivalent Sulfur*, Chemical Publishing Co., Newyork, USA.

[126]. Wardell, J.L., 1974, *Preperation of thiols,* The Chemistry of the Thiol Groups, In: Patai, S. (ed.), Chapter 4, John Wiley & Sons Ltd., NY., 211-215.

[127]. Rodd, E.H., 1964, *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,* 2st ed., Elsivier Publisihing Company, Netherlands

[128]. Stacey, F.W., Harris, J.F., 1963, *Organic Reactions,* John WILEY & Sons., Inc. U.S.A.

[129]. Mosher, H. S., Cornell, J., Stafford, O. L., & Roe, T, 1953, Synthesis of Piperazines by Reductive Cyclization1,2, *Journal of the American Chemical Society, 75(20), 4949–4951.*

[130]. Virtanen, A.J., 1962, Angew Chem. Int. Ed. Engl, 74, 374, 199.

[131]. Calzetta, L., Matera, M.G., Rogliani, P., Cazzola, M., 2018, Multifaceted activity of N-acetyl-l-cysteine in chronic obstructive pulmonary disease, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 12 (8), 693–708.

[132]. Cazzola, M., Calzetta, L., Facciolo, F., Rogliani, P., Matera, M.G., 2017, Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation, *Respiratory Research*, 18 (26), 1-10.

[133]. Blasi, F., Page, C., Rossolini, G.M., Pallecchi, L., Matera, M.G., Rogliani, P., Cazzola, M., 2016, The effect of N-acetylcysteine on biofilms: implications for the treatment of respiratory tract infections, *Respiratory Medicine,* 117, 190–197.

[134]. Carlo Braga, P., Dal Sasso, M., Teresa Sala, M., Gianelle, V., 2011, Effects of Erdosteine and Its Metabolites on Bacterial Adhesiveness, *Arzneimittelforschung*, 49 (04), 344–350.

[135]. Cazzola, M., Calzetta, L., Page, C., Rogliani, P., Matera, M. G., 2019, Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much Mo.re than Mucolytic, *Trends in Pharmacological Sciences*, 40 (7), 452-463.

[136]. Pfaff, A.R., Beltz, J., King, E., Ercal, N., 2019, Medicinal Thiols: Current Status and New Perspectives, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 20 (6), 513-529.

[137]. Aaseth, J., Gerhardsson, L., Skaug, M. A., Alexander, J., 2016, *General Chemistry of Metal Toxicity and Basis for Metal Complexation*, Chelation Therapy in the Treatment of Metal Intoxication, Chapter 1, 1–33, Academic Press Elsevier, USA, ISBN: 978-0-12-803072-1.

[138]. Brayfield, A., 2011, Martindale: The Complete Drug Reference. In: Sweetman, S.C. (ed.), 36th ed. Pharmaceutical Press, London, ISBN 978 0 85369 840 1

[139]. Crown Zellerbach, US 3 326 980, 1964 (D. W. Goheen)

[140]. Ouellette, R. J., Rawn, J. D., 2014, *Amines and Amide,*. Organic Chemistry: Structure, Mechanism and Synthesis, 803–842. Elsevier, USA, ISBN: 978-0-12-800780-8.

[141]. Hart, D.J., Hadad, C.M., Craine, L.E., Hart, H., 2013, *Amines and Related Nitrogen Compounds,* Study Guide and Solutions Manual Prepared by Organic Chemistry A Short Course, 13th ed., Chapter 11, Brooks/Cole Cengage Learning, USA, 211-231, ISBN-13: 978-1-111-42585-2

[142]. Testud, F. and Descotes, J., 1996, *Aldehydes, esters, ketones, ethers and amines,* Human Toxicology, Chapter 25, Elsevier, USA, 649–660.

[143]. Stahlbom, B., Lundh, T., Floren, I., Akesson, B., 1991, Visual disturbances in man as a result of experimental and occupational exposure to dimethylethylamine, *British Journal* of *Industrial Medicine,* 48, 26-29.

[144]. Başer, İ., 2002, *Elyaf Bilgisi,* İkinci Baskı, Marmara Üniversitesi yayın No:687, Teknik Eğitim Fakültesi Yayın No:21, İstanbul, ISBN: 975-400-075-1