T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİK AKTİF SUBSTİTÜE DİON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Dilan GEZER

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Aralık, 2022

TEZ KABUL VE ONAYI

Dilan GEZER tarafından, Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN danışmanlığında hazırlanan Biyolojik Aktif Substitüe Dion Bileşiklerinin Sentezi başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **13/12/2022** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	**Sonuç**
DANIŞMAN	Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Zuhal TURGUT Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. M.Çiğdem SAYIL İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret

BÜTÇE DESTEKLERİ

BİYOLOJİK AKTİF SUBSTİTÜE DİON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: FYL-2020-34618

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince engin akademik bilgisi ve tecrübesi ile, disiplin anlayışıyla yolumu aydınlatan ve bana her zaman yenilikler katan, desteğini esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Laboratuvar çalışmalarım süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen okul arkadaşlarım Kemale ASGAROVA ve Zeynep ÖZYILDIZ'a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bu yıolculukta destekleriyle her zaman arkamda duran, annem Fatma GEZER , babam Mehmet Emin GEZER ve kardeşlerim Mizgin GEZER ve Onur GEZER'e, teşekkür ederim.

Ayrıca, eğitimim süresince çalışma hayatımda yaşadığım tüm zorluklara rağmen desteğini hiç eksiltmeyen her zaman beni motive eden, işverenim Gökhan GÖKMEN'e manevi desteği için teşekkür ederim.

Aralık 2022 Dilan GEZER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ..... **iii**
BEYAN ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**
TABLO LİSTESİ ..... **xii**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xiii**
ÖZET ..... **xiv**
ABSTRACT ..... **xvi**
1. GİRİŞ **18**
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **20**
2.1. 1H-PİROL-2,5-DİONLAR 20
2.1.1. 1H-pirol-2,5-dionların Özellikleri (Fiziksel/Kimyasal) 20
2.1.2. 1H-pirol-2,5-dionların Sentezleri 21
2.1.2.1. Maleik Anhidritlerin Amin Bileşikleri ile Tepkimesi 21
2.1.2.2. Fenilasetamidin Sodyum Hidrür ile Hidrolizi *22*
2.1.2.3. Asetilendikarboksilatın Dietilamin İle Tepkimesinden *22*
2.1.2.4. 2-Dietoksimetil-4-bromofuraldehit ve Bis(pinacolato)Boron Bileşiğinin Tepkimesinden *22*
2.1.2.5. Bis(H-pirol-2,5-dion) Sentezi *23*
2.1.3. 1H-pirol-2,5-dionların Tepkimeleri 23
2.1.3.1. Sübstitüsyon Tepkimesi *23*
2.1.3.2. N- ,O- Nükleofillerle Tepkimesi *24*
2.1.3.3. Diels-Alder Tepkimesi ([4+2] Siklokatılma) *25*
2.1.3.4. 1,3-Siklokatılma Tepkimesi ([3+2] Siklokatılma) *25*
2.1.3.5. Çapraz bağlama (Cross-coupling) tepkimeleri *26*
2.1.3.6. Michael katılması tepkimesi *27*
2.1.4. 1H-Pirol-2,5-dionların Biyolojik Aktiviteleri 27

2.1.5. 1H-Pirol-2,5-dionların Diğer Uygulamaları 29
2.2. NAFTALEN-1,4-DİONLAR 31
2.2.1. Naftalen-1,4-dionlar 31
2.2.2. Naftalen-1,4-dionların Özellikleri (Fiziksel/Kimyasal) 32
2.2.3. Naftalen-1,4-dionların Sentezleri 33
2.2.4. Naftalen-1,4-dionların Uygulamaları 34
3. YÖNTEM 36
3.1. UYGULAMALARDA KULLANILAN CİHAZLAR VE KİMYASALLAR 36
3.2. DENEYSEL YÖNTEMLER 37
3.3. YENİ AZA-SUBSTİTÜE PİROL-2,5-DİON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ 37
3.3.1. 1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-piperonilpiperazin: 37
3.3.2. 1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(2-furoil)piperazin: 40
3.3.3. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(3-hidroksifenil)piperazin : 42
3.3.4. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-[Bis(4-florofenil)metil piperazin: 45
3.3.5. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(2-piridinil)piperazin : 48
3.3.6. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(4-trifloromet ilfenil)piperazin: 51
3.3.7. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(3-florofenil)piperazin : 53
3.3.8. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 4,4'-Bis(3-aminofenoksi)difenil sulfon: 57
3.3.9. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 2-tiyofen metilamin: 60
3.3.10. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 4-Aminotetrahidropiran 63
3.4. AZA-SUBSTİTÜE NAFTALEN-1,4-DİON TÜREVLERİNİN SENTEZİ 66
3.4.1. 2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion ile 4-aminotetrahidropiran : 66
3.5. SENTEZLENEN YENİ BİLEŞİKLERİN FİZİKSEL VE SPEKTROSKOPİK TOPLU VERİLERİ 70
4. TARTIŞMA ve SONUÇ 74
BAŞLANGIÇ MADDELERİN TOPLU ŞEKİLDE SUNUMU 78
YENİ AZA-SUBSTİTÜE PİROL/PİROLİDİN-2,5-DİON VE NAFTALEN-1,4-DİON BİLEŞİKLERİ 79
5.KAYNAKLAR 81

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: 1H-pirol-2,5-dion bileşiğinin rezonans formları. 20
Şekil 2.2: 1H-pirol-2,5-dion bileşiğindeki hidrojen bağı. 21
Şekil 2.3: Maleik anhidritten 1H-pirol-2,5-dion oluşumu 21
Şekil 2.4: Fenilasetamid bileşiğinden1H-pirol-2,5-dion sentezi. 22
Şekil 2.5: Asetilendikarboksilat bileşiğinden 1H-pirol-2,5-dion sentezi. 22
Şekil 2.6: 2-dietoksimetil-4-bromofuraldehitten 1H-pirol-2,5-dion sentezi. 22
Şekil 2.7: Bis(1H-Pirole-2,5-dion) sentezi 23
Şekil 2.8: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin Sübstitüsyon reaksiyonunun gösterimi 23
Şekil 2.9: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin çeşitli nükleofillerle yerdeğiştirme reaksiyonlarına örnekler. 24
Şekil 2.10: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin kondenzasyonları 24
Şekil 2.11: 1H-pirol-2,5-dion türevleri ve azot nükleofilleri 24
Şekil 2.12: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin siklik katılmaları 25
Şekil 2.13: 1H-pirol-2,5-dionların allenlerle [3+2] siklik katılmaları 25
Şekil 2.14: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin nitriloksit siklik katılmaları 26
Şekil 2.15: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin Heck tipi reaksiyonları 26
Şekil 2.16: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin Stille tipi reaksiyonları 26
Şekil 2.17: 1H-pirol-2,5-dion türevlerine 1,3-stereoselektif konjuge katılmalar 27
Şekil 2.18: Biyolojik aktivite gösteren 1H-pirol-2,5-dion türevleri 27
Şekil 2.19: Antifungal 1H-pirol-2,5-dion türevleri 28
Şekil 2.20: Antimikrobiyal 1H-pirol-2,5-dion türevleri 28
Şekil 2.21: GSK-3 inhibitörü 1H-pirol-2,5-dion türevleri 28
Şekil 2.22: Boya/ pigment 1H-pirol-2,5-dion türevleri 29
Şekil 2.23: Bir 1H-pirol-2,5-dion türevinin yapısı 29
Şekil 2.24: Kiral/ optikçe aktif olan1H-pirol-2,5-dion türevleri 30
Şekil 2.25: Floresans özellik gösteren 1H-pirol-2,5-dion türevleri 30
Şekil 2.26: Benzoksazin içeren 1H-pirol-2,5-dion türevleri 31
Şekil 2.27: 1H-pirol-2,5-dionlardan polimer sentezi 31
Şekil 2.28: Naftalen-1,4-dion türleri 32
Şekil 2.29: 4-amino-1-naftol bileşiğinden Naftalen-1,4-dion sentezi 33
Şekil 2.30: 1-amino-2-naftol bileşiğinden Naftalen-1,2-dion sentezi 33
Şekil 2.31: 1,3-dihidroksinaftalen bileşiğinden Lawson sentezi 33
Şekil 2.32: Naftalendiolden hidroksinaftakinon sentezi 34
Şekil 2.33: Tetralon oksidasyonundandan Naftakinon türevleri 34
Şekil 2.34: K_1 vitamini 34
Şekil 2.35: Fitiyokol bileşiği 35

Şekil 2.36: Juglon ve streptonigrin bileşiği 35
Şekil 2.37: Lawson bileşiği..... 35

Şekil 3.1: Kullanılan başlangıç maddeleri. 36
Şekil 3.2: IR(ATR) – (4)..... 38
Şekil 3.3: MS(+ESI) – (4)..... 39
Şekil 3.4: NMR(^{1}H) – (4) 39
Şekil 3.5: NMR(^{13}C) – (4) 40
Şekil 3.6: IR(ATR) – (5)..... 41
Şekil 3.7: MS(+ESI) – (5)..... 41
Şekil 3.8: NMR(^{1}H) – (5) 42
Şekil 3.9: NMR(^{13}C) – (5) 42
Şekil 3.10: IR(ATR) – (6)..... 43
Şekil 3.11: MS(+ESI) – (6)..... 44
Şekil 3.12: NMR(^{1}H) – (6) 44
Şekil 3.13: NMR(^{13}C) – (6) 45
Şekil 3.14: IR(ATR) – (7)..... 46
Şekil 3.15: MS(+ESI) – (7)..... 47
Şekil 3.16: NMR(^{1}H) – (7) 47
Şekil 3.17: NMR(^{13}C) – (7) 48
Şekil 3.18: IR(ATR) – (8)..... 49
Şekil 3.19: MS(+ESI) – (8)..... 50
Şekil 3.20: NMR(^{1}H) – (8) 50
Şekil 3.21: NMR(^{13}C) – (8) 51
Şekil 3.22: IR(ATR) – (9)..... 52
Şekil 3.23: MS(+ESI) – (9)..... 52
Şekil 3.24: NMR(^{1}H) – (9) 53
Şekil 3.25: NMR(^{13}C) – (9) 53
Şekil 3.26: IR(ATR) – (10)..... 54
Şekil 3.27: MS(+ESI) – (10)..... 55
Şekil 3.28: NMR(^{1}H) – (10) 56
Şekil 3.29: NMR(^{13}C) – (10) 56
Şekil 3.30: IR(ATR) – (11)..... 57
Şekil 3.31: MS(+ESI) – (11)..... 58
Şekil 3.32: NMR(^{1}H) – (11) 59
Şekil 3.33: NMR(^{13}C) – (11) 59
Şekil 3.34: IR(ATR) – (12)..... 61
Şekil 3.35: MS(+ESI) – (12)..... 61
Şekil 3.36: NMR(^{1}H) – (12) 62
Şekil 3.37: NMR(^{13}C) – (12) 63
Şekil 3.38: IR(ATR) – (13)..... 64
Şekil 3.39: MS(+ESI) – (13)..... 65
Şekil 3.40: NMR(^{1}H) – (13) 65
Şekil 3.41: NMR(^{13}C) – (13) 66
Şekil 3.42: IR(ATR) – (14)..... 67

Şekil 3.43: MS(+ESI) – (14) 68
Şekil 3.44: NMR(^{1}H) – (14) 68
Şekil 3.45: NMR(^{13}C) – (14) 69

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Naftalen-1,4-dionların fiziksel özellikleri 33

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
DMF	: Dimetilformamid
THF	: Tetrahidro furan
FTIR	: Foruier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
MS	: Moleküler spektroskopi
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NaH	: Sodyum hidrür
TEA	: Trietanolamin
$P(Ph)_3$	: Trifenilfosfin
Et_3N	: Trietilamin
DNMT-1	: DNA metiltransferaz 1 enzimi
Cdc25b	: Cell Division Cycle 25B
GSK-3a	: Glikojen sentaz kinaz-3 alfa
$CHCl_3$	: Kloroform
EtAc	: Etil asetat
PET	: Petrol eteri

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİK AKTİF SUBSTİTÜE DİON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Dilan GEZER

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman : Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN

Çalışmamızda çeşitli pirol-2,5-dion ve naftalen-1,4-dion bileşiklerinin azotlu heterosiklik amin bileşikleri ile belirli şartlar ortamında tepkimeleri gözlemlenmiştir.

Deneysel çalışmalarımızda başlangıç maddesi olarak kullanılan 1-fenilpirol-2,5-dion **(1),** 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2),** 2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion **(3)** bileşikleri ile azotlu heterosiklik amin bileşiklerden aza-sübstitüe dion bileşikleri elde edilmiştir.

1-fenilpirol-2,5-dion **(1)**'in; 1-piperonilpiperazin, 1-(2-furoil) piperazin ile tepkimelerinden sırasıyla; 3-(4-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-1-fenilpirolidin-2,5-dion (**4)** 3-(4-(furan-2-karbonill)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirolidin-2,5-dion (**5).**

3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (**2**)'in**;** 1-(3-hidroksifenil)piperazin,1-[Bis(4-florofenil)-metilpiperazine, 1-(2-piridinil)piperazin, 1-(4-triflorometilfenil)-piperazin,1-(3-florofenil)-piperazin, 2-tiyofen metilamin, 4,4'-Bis(3-aminofenoksi)difenil sulfon, 4-aminotetrahidropiran ile tepkimelerinden sırasıyla; 3-kloro-4-(4-(3-hidroksifenil)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion(**6),** 3-(4(bis(4-florofenil)metil)piperazin-1-il)-4-kloro-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion (**7**), 3-kloro-1-feni-l-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-1H-pirol-2,5-dion (**8**), 3-kloro-1-fenil-4-(4-(4-triflorometil)-fenil)-piperazin-1-il)-1H-pirol-2,5-dion (**9**), 3-kloro-4-(4-(3-florofenil)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion (**10)** 3-kloro-4-((3-(4-((4-(3-diazenil-fenoksi)fenil)sulfonil)-fenoksi)fenil)-amino)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion (**11**), 3-kloro-1-fenil-4-((tiyofen-2-ilmetil)amino)-1H-pirol-2,5-dion (**12**), 3-kloro-1-fenil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)1H-pirol-2,5-dion **(13)**.

2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion **(3)**'ün 4-aminotetrahidropiran ile tepkimesinden 2-bromo-3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-naftalen-1,4-dion (**14)** bileşiği sentezlenmiştir.

Tepkime sonucu sentezlenen onbir (11) adet yeni bileşik kromatografik yöntemleriyle saflaştırıldı.Yapıları spektroskopik (IR, MS, NMR (^{1}H ve ^{13}C)) analiz yöntemleriyle ortaya çıkarılmıştır.

Aralık 2022 , 84 sayfa.

Anahtar kelimeler: Pirol-2,5-dionlar, Pirolidin-2,5-dion, Aza(Sübstitüe)naftalen-1,4-dionlar, Organik Sentez

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

Synthesis of Biologically Active Substituted Dione

Dilan GEZER

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Name of Programme

Supervisor : Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN

in our study, it was observed that various pyrrole-2,5-dione and naphthalene-1,4-dione growers reacted with nitrogenous heterocyclic amines under sensitive conditions.

1-phenylpyrrole-2,5-dione **(1)**, 3,4-dichloro-1-phenyl-pyrrole-2,5-dione **(2)**, 2,3-dibromo-naphthalene-1, Aza-substituted dione compounds were obtained from 4-dione **(3)** compounds and nitrogenous heterocyclic amine compounds.

3-(4-benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)-1phenylpyrrolidine-2,5-dione **(4)** 3-(4-(furan-2-carbonyl)piperazin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrrolidine-2,5-dion (**5)** were synthesized by the reaction of compounds 1-phenyl pyrrole-2,5-dione **(1);** 1-piperonylpiperazine, 1-(2-furoyl) piperazine in order of.

3-chloro-4-(4-(3-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione **(6)** 3(4(bis(4fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)-4-chloro-1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (**7)** 3-chloro-1-phenyl-4-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione (**8)** 3-chloro-1-phenyl-4-(4-(4-trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione (**9)** 3-chloro-4-(4-(3-fluorophenyl)piperazin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (**10**) 3-chloro-4-((3-(4-((4-(3-diazenyl-phenoxy)phenyl)sulfonyl)-phenoxy)phenyl)-amino)-1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (**11)** 3-chloro-1-phenyl-4-((thiophen-2-ylmethyl)amino)-1H-pyrrole-2,5-dione (**12)** 3-chloro-1-phenyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)1H-pyrrole-2,5-dione **(13)** were synthesized by the reaction of compounds 3,4-dichloro-1-phenyl-pyrrole-2,5-dione **(2)** and 1(3-hydroxyphenyl)piperazine, 1-[Bis(4-fluorophenyl)methylpiperazine, 1-(2-pyridinyl)piperazine, 1-(4-trifluoromethylphenyl)-piperazine, 1-(3-fluorophenyl))piperazine, 2-thiophene

methylamine, 4,4'-Bis(3-aminophenoxy)diphenylsulfone, 4-Aminotetrahydropyran in order of.

Eleven(11) new compounds synthesized as a result of the reaction were purified by chromatographic process. Their structures were revealed by spectroscopic (IR, MS, NMR (^{1}H and ^{13}C)) analysis process.]

December 2022, [84.] pages.

Keywords: [Pyrrol-2,5-dione, Pyrrolidine-2,5-dione, Aza(Substituted)-naphthlane-1,4-diones, Organic Synthesis]

1. GİRİŞ

Piroller, doğal ürünlerin özünde (porfirin, hemin, bilirubin, klorofil, vitamin B12 vb.) olmalarından kaynaklı heterosiklik kimyada önemli bir yerleri vardır. Pirol ve türevlerinin polimerleştirilmesi sonucu kazanılan polipiroller iletken özellik göstermesi nedeni ile endüstriyel alandan (elektrot malzemesi gibi) modern tıp uygulamalarına kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Piyasada pirol halka sistemine sahip ve antipsikotik, β-adrenerjik antagonist, anksiyolitik, antikanser (lösemi, lenfoma ve miyelofibroz vb.), antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antimalaryal gibi biyolojik özelliğe sahip pek çok ilaç mevcuttur.[1]

Pirolidinler iyi bir nükleofil ve heterosikliklik bir bileşik sınıfıdırlar aynı zamanda önemli azot içeren yapıları bulunmaktadır. Antibakteriyel, antidiyabetik, antiviral ve antikanser etkileri ile beraber glukozidaz inhibitör etkiye sahiptir. Alkil halojenürler, açil halojenürler gibi bazı tür elektrofillerle reaksiyona girmeleri sonucunda N-ikameli pirolidinler oluşturmaktadırlar.[2]

Pirol-2,5-dion türevleri, organik sentez ve tıbbi kimyada temel uygulamaları olan önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır. Pirol-2,5-dion türevleri, özellikle antikonvülsant ve tirozinaz inhibitör aktivite gibi çok sayıda biyoaktivite sergilerler. Bu nedenle, çoklu sübstitüe edilmiş pirol-2,5-dionların sentezi için yeni ve verimli stratejilerin geliştirilmesinde üzerinde durulan bir konudur [3]. N-[N'-(4-ikameli fenil)benzensülfonamido]-3-karboksi-4,4-difenil-3-butenamidlerin ve N-[N'-(4-ikameli fenil)benzensülfonamido]-3'ün antimikrobiyal taraması sonucunda Pirol 2,5 dion türevlerinin pozitif (Staphylococcus aureus) ve negatif bakterilere (Escherichia coli) karşı aktifliğinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca yine bazı türevlerinin Aspergillus flavus ve Candida albicans mantarlarına karşı da aktifliğinin yüksek olduğu görülmüştür[4]

Naftalen-1,4-dionlar, altı karbondan oluşan yapısında doymamış iki çifte bağ ihtiva eden organik yapılı bileşik sınıfında yer alırlar. Naftalen-1,4-dionlar kimyasal olarak gruplandırılabilirler. antra-, fenantren-, nafto- ve benzo- ön eklerini alarak gruplandırılabilirler.

Naftalen-1,4-dionlar, aromatik bileşiklerin oksitlenmesiyle birbirine özdeş (orta veya para konumunda) içeriğinde oksijen bulunduran bileşiklerden oluşmaktadır. Bu bakımdan organik kimya bileşikleri arasında kinoid yapılı moleküller olarak, en ilginç sınıflardan birini oluştururlar. Dion aromatik bir çekirdeğe veya polisiklik aromatik sistemlere konjuge edilmiştir [5].

Naftalen-1,4-dionlar; mikroorganizmalarda, bitkilerde ve hayvanlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Göstermiş olduğu biyolojik çeşitlilikten dolayı birçok araştırma konusu olmuşturlar. Bundan dolayı kinonlar üzerinde birçok uygulamayı görmek mümkündür.

Bu çalışmada dion bileşikleri olarak 1-fenilpirol-2,5-dion, 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ve 2,3-dibromo-naftalen-1,4 bileşikleri başlangıç maddesi olarak kullanılacaktır. Bu bileşikler oldukça reaktiftir [5]. Azot, kükürt ve oksijen gibi nükleofiller ile kolayca reaksiyona girerek ortam şartlarına bağlı olarak farklı sübstitüe olmuş ürünler oluşturur. Tez kapsamında dion bileşiklerinin azotlu hetrosiklik yapılı amin bileşikleri ile reaksiyonları sonucu ortam şartlarına bağlı olarak yeni aza(substitüe)-pirol-2,5-dion ve yeni aza(substitüe)-naftalen-1,4-bileşikleri kazanılacaktır. Sentezlenenecek bu yeni bileşiklerin yapıları; NMR (^{1}H ve ^{13}C), FTIR, MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılacaktır. Elde edilen maddelerin tıp, ilaç, polimer, biomedikal gibi değişik sanayi dallarında kullanılabilmesi mümkün olabilecektir. Elde edilen çalışma sonuçları değerlendirilerek uluslararası SCI/SCIE kapsamındaki dergilerde yayınlanması hedeflenmiştir.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. 1H-PİROL-2,5-DİONLAR

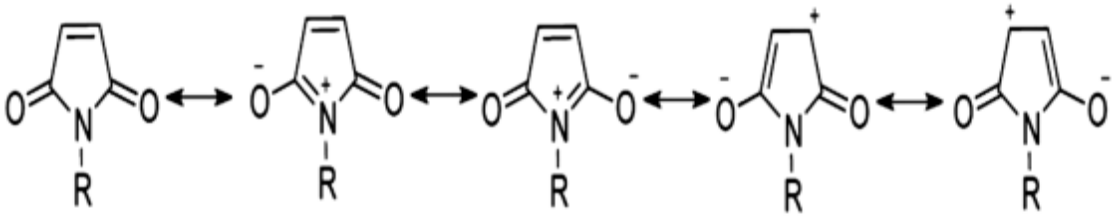
1H-Pirol-2,5-dionlar kuvvetli elektron çekici karbonik bağlar içermektedir. Bu yapısından dolayı monomerler ile yük transfer polimerizayonuyla dönüşümlü olarak kopolimerler oluşturulmakta ve farklı polimerik yapılar tasarlanabilmektedir. Bu özelliğinden ötürü maleimidler birçok alanda kullanılabilmektedir.

1H-Pirol-2,5-dion kaynaklı polimerler üzerinde yapılan geniş içerikli çalışmalar, monomerlerinin güçlü karbonil bağlarından dolayı çeşitli polimerik yapılı ürünlere dönüştürülebileceğini göstermektedir. [6,7].

Gayet düşük maliyetlerinden, yüksek ısıl kararlılıklarından, üstün mekanik özelliklerinden ve yanmaya karşı dirençlerinden ötürü başta tıbbi, uzay, havacılık ve mikro elektronik sektörü olmak üzere birçok alanda kendine yer bulmakta ve kompozit malzemelerin hazırlanmasında kullanılmaktadır [8].

2.1.1. 1H-pirol-2,5-dionların Özellikleri (Fiziksel/Kimyasal)

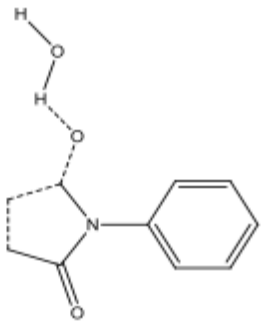
1H-Pirol-2,5-dionlar yapısında bulunan elektronca fakir olan α,β-doymamış çift bağlardan dolayı siklokatılma ve nükleofilik (Diels-Alder vb.) reaksiyonları için kendilerini ideal ve kararlı kılabilmektedirler. Çifte bağların delokalizazasyonu ile birlikte molekülün kararlılık derecesi de yükselebilmektedir [9]. 1H-Pirol-2,5-dionun rezonans formları Şekil 2.1'de belirtilmiştir.



Şekil 2.1: 1H-pirol-2,5-dion bileşiğinin rezonans formları.

Genelde oda sıcaklığında katı halde bulunan 1H-Pirol-2,5-dionlar soluk, açık sarı renklidirler. Genel anlamda diklorometan, etanol ve piridin gibi organik çözücülerde rahatlıkla çözülebilmektedirler. Su molekülündeki hidrojenler ile maleimid yapısındaki karbonilde bulunan oksijen arasındaki hidrojen bağından dolayı sudaki çözünürlükleri iyi

derecededir. Bu durum β karbonundaki elektrofilliğini arttırmakta ve nükleofillerin daha rahat bir şekilde β karbonuna saldırmasını sağlamaktadır [10].

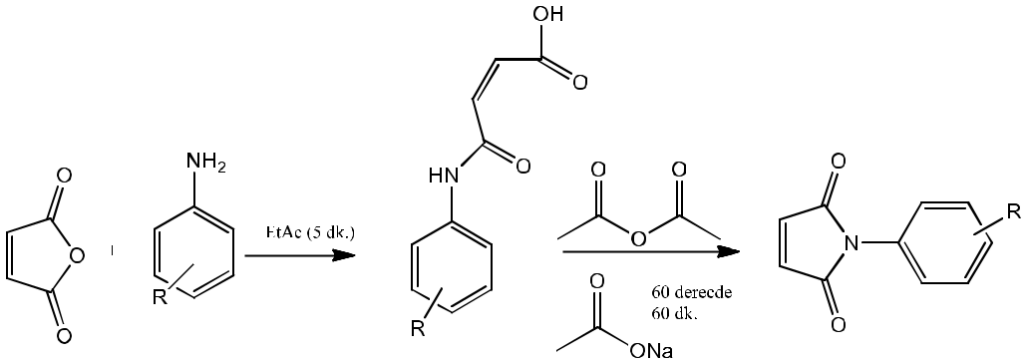


Şekil 2.2: 1H-pirol-2,5-dion bileşiğindeki hidrojen bağı.

2.1.2. 1H-pirol-2,5-dionların Sentezleri

2.1.2.1. Maleik Anhidritlerin Amin Bileşikleri ile Tepkimesi

1H-Pirol-2,5-dionların en bilinen ve en genel sentez yöntemlerinin başında maleik anhidritlerin aromatik amin bileşikleri ile reaksiyonları gelmektedir. Bu reaksiyon sonucu maleanilik asit meydana gelmektedir. Meydana gelen ürünün asetik anhidrit ile reaksiyonu pirol-2,5-dion türevi bileşikleri verir [11].

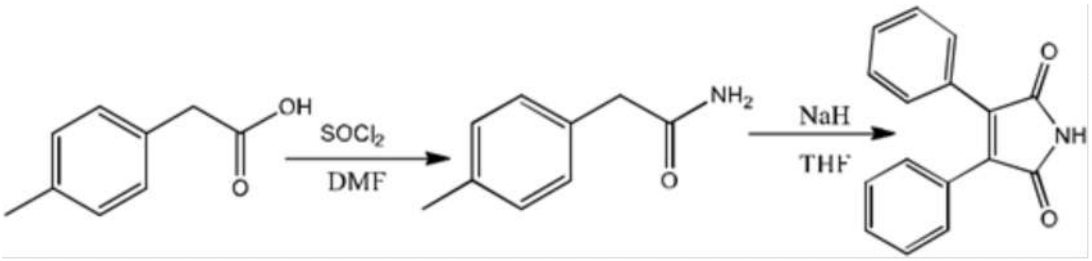


R= Cl, OCH_3, CH_3, NO_2. .

Şekil 2.3: Maleik anhidritten 1H-pirol-2,5-dion oluşumu

2.1.2.2. Fenilasetamidin Sodyum Hidrür ile Hidrolizi

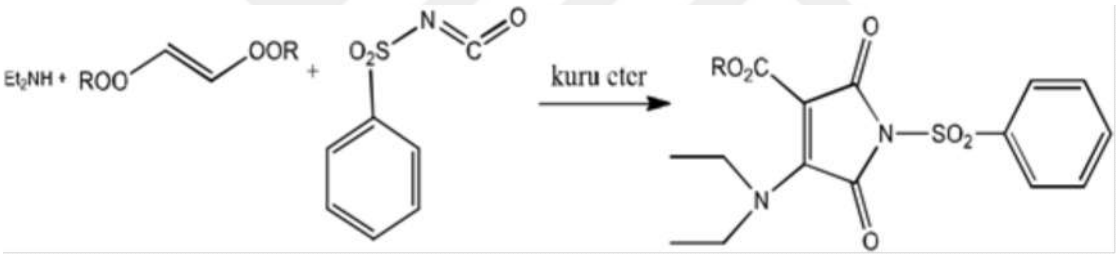
Fenilasetik asidin, tiyonil klorür varlığında DMF içinde reflüks edilmesi ile elde edilen fenilasetamid bileşiğinin 0°C THF içinde NaH ile hidrolizi pirol-2,5-dion türevi bileşiği verir [12].



Şekil 2.4: Fenilasetamid bileşiğinden1H-pirol-2,5-dion sentezi.

2.1.2.3. Asetilendikarboksilatın Dietilamin İle Tepkimesinden

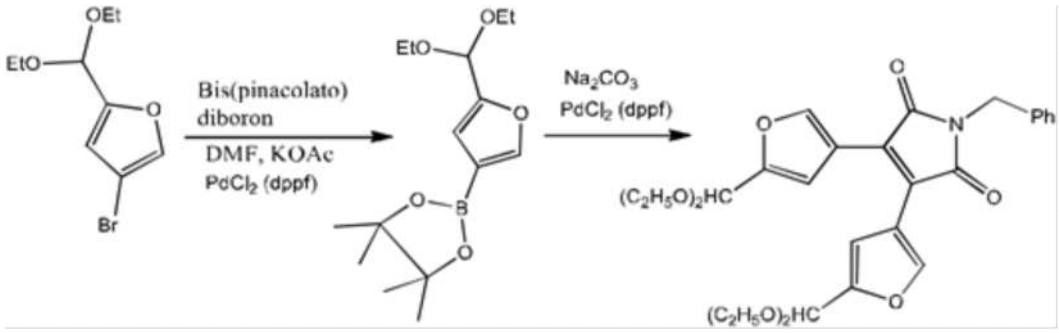
Pirol-2,5-dion türevleri, nötral koşullar altında kuru eter içinde arilsülfonilizosiyanat varlığında dietilamin ve asetilendikarboksilat ile sentezlenir [13].



Şekil 2.5: Asetilendikarboksilat bileşiğinden 1H-pirol-2,5-dion sentezi.

2.1.2.4. 2-Dietoksimetil-4-bromofuraldehit ve Bis(pinacolato)Boron Bileşiğinin Tepkimesinden

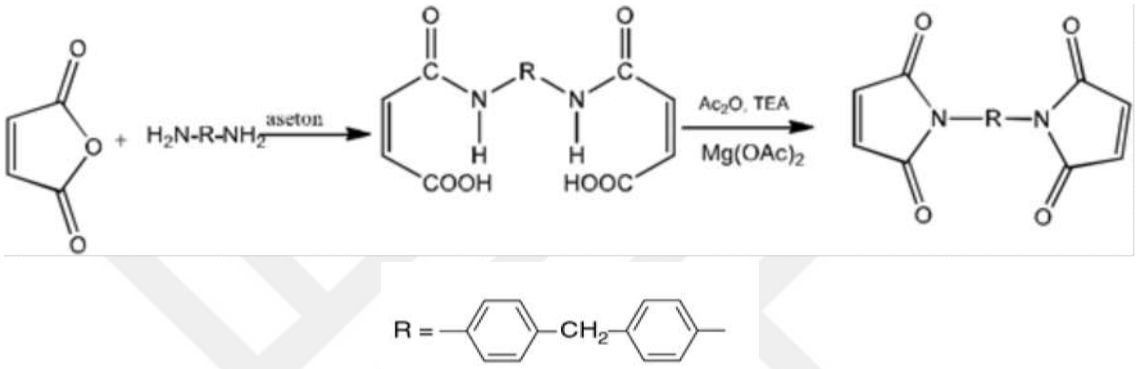
Susuz DMF içinde [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum (II) varlığında 2-dietoksimetil-4-bromouraldehit ve bis(pinakolato)diboron bileşiği bazik ortamda azot atmosferinde reaksiyona sokulduğunda pirol-2,5-dion türevi elde edilir [14].



Şekil 2.6: 2-dietoksimetil-4-bromofuraldehitten 1H-pirol-2,5-dion sentezi.

2.1.2.5. Bis(H-pirol-2,5-dion) Sentezi

Bis (pirol-2,5-dion) türevi; ateşe, suya, korozyona, radyasyona karşı dayanıklı olması ve esnek yapısından ötürü çapraz bağlı polimer çalışmalarında önemli bir yere sahiptir. Ayrıca ekonomik olarak çok ucuz olmasında ötürü de çok sık tercih edilmektedir. Bis (pirol-2,5-dion) türevleri maleik anhidrit ile TEA ve magnezyum asetat varlığında diamin bileşiklerinin aseton içinde kondenzasyona uğratılmasıyla sentezlenirler [15].

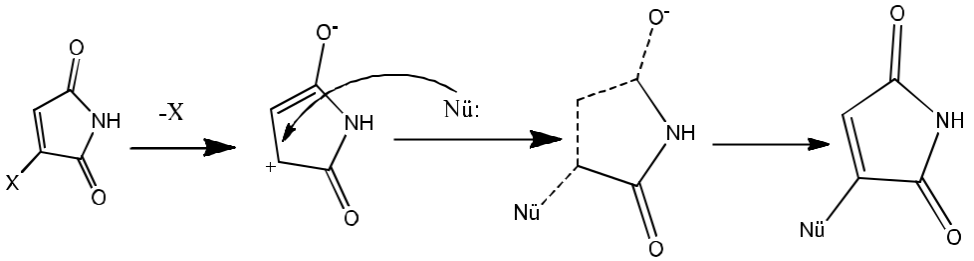


Şekil 2.7: Bis(1H-Pirole-2,5-dion) sentezi

2.1.3. 1H-pirol-2,5-dionların Tepkimeleri

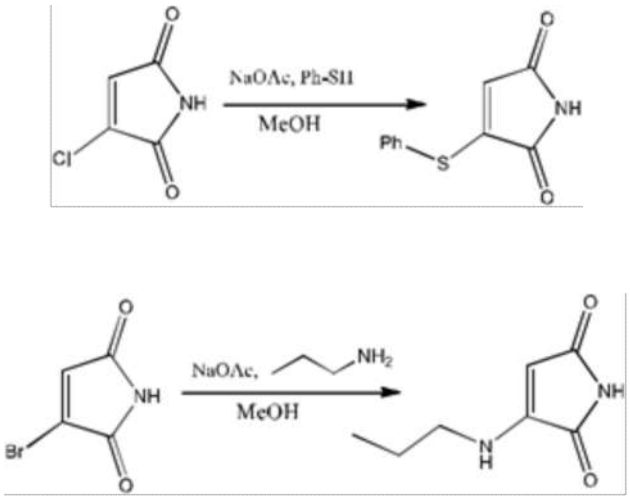
2.1.3.1. Sübstitüsyon Tepkimesi

Karbon atomuna bağlı halojenin yerine nükleofilinin atak yapmasıyla halojen molekülden ayrılır ve bu ayrışma sonucu pirol-2,5-dionların yer değiştirme reaksiyonu gerçekleşir [16].



Şekil 2.8: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin Sübstitüsyon reaksiyonunun gösterimi

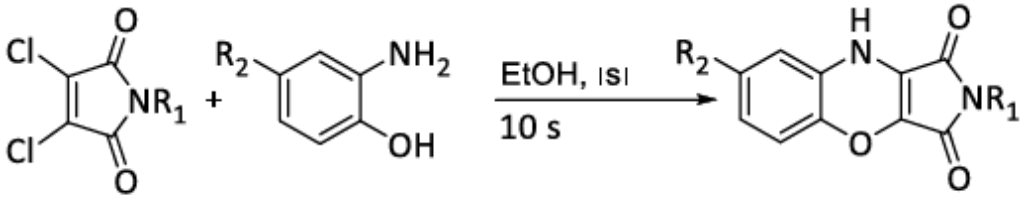
Yerdeğiştirme reaksiyonlarına örnek olarak tiyo(subsititüe) ve amino(substitüe)pirol-2,5-dion sentezleri gösterilebilir [17].



Şekil 2.9: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin çeşitli nükleofillerle yerdeğiştirme reaksiyonlarına örnekler.

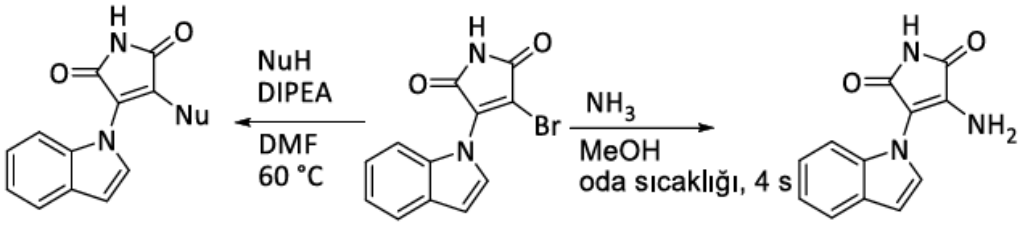
2.1.3.2. N- ,O- Nükleofillerle Tepkimesi

3,4-dikloro-pirol-2,5-dion türevlerinin 2-aminofenol türevleri ile kondenzasyonları benzoksazin türevlerini verir. [18].



Şekil 2.10: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin kondenzasyonları

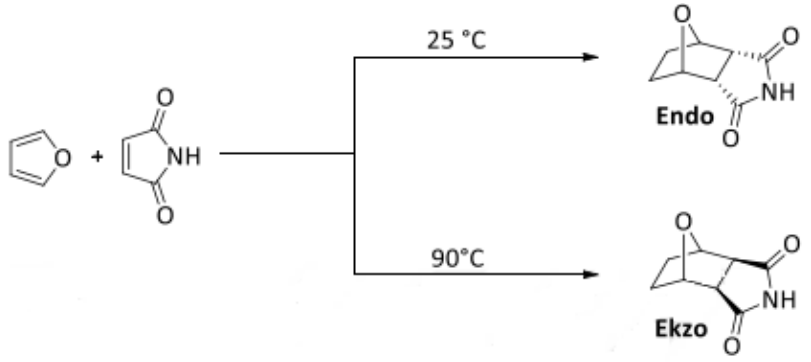
3-bromo-4-(indol-1-il) pirol-2,5-dionun, NH-heterosiklikler ya da aminler ile ısıl işlem görmesiyle elde edilen bileşiğin oda sıcaklığında metanolde içerisinde amonyak ile etkileşimi sonucu olarak 3-amino-4(indol-1-il) pirol-2,5-dion meydana gelir [19].



Şekil 2.11: 1H-pirol-2,5-dion türevleri ve azot nükleofilleri

2.1.3.3. Diels-Alder Tepkimesi ([4+2] Siklokatılma)

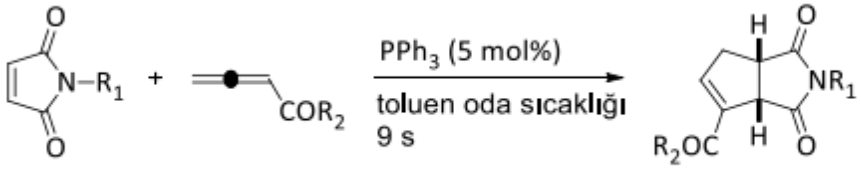
Doymamış altı üyeli halkalar oluşturmak için konjuge bir dien ve bir alken (dienofil) arasındaki reaksiyonlar siklo 4+2 katılamaları olarak bilinir. [20].



Şekil 2.12: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin siklik katılmaları

2.1.3.4. 1,3-Siklokatılma Tepkimesi ([3+2] Siklokatılma)

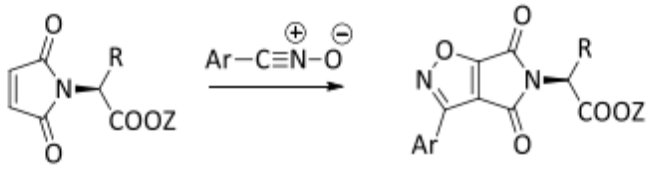
Trifenilfosfin ile kuvvetli bir şekilde katalizlenen tepkimede allenlerle pirol-2,5-dion türevlerinin [3+2] siklo katılmaları gerçekleşmiştir.[21].



R_1= alkil, aril, benzil
R_2= OEt, O^{i}Pr, O^{t}Bu, OiBn, Me

Şekil 2.13: 1H-pirol-2,5-dionların allenlerle [3+2] siklik katılmaları

Aril nitriloksitlerin, N-Substitue pirol-2,5-dion türevleri ile trietilamin eşliğinde 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucunda oluşan 5-elemanlı yapı izoksazol halkasıdır. Gerçekleşen diastereomerlerin oranı pirol-2,5-dion yapısına bağlı gruplara göre değişmektedir [22].

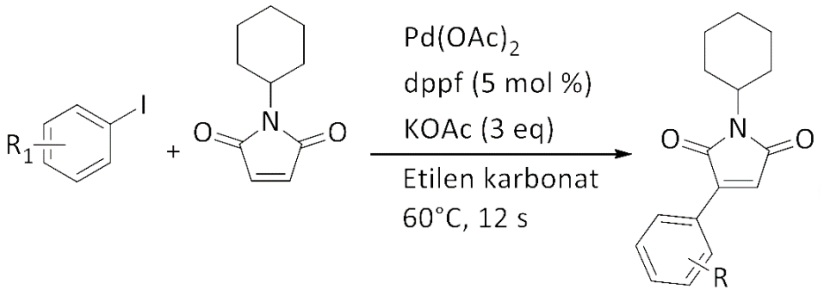


R=CH_3, $(CH_3)_2CH$, $(CH_3)_2CHCH_2$, $HOCH_2$

Şekil 2.14: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin nitriloksit siklik katılmaları

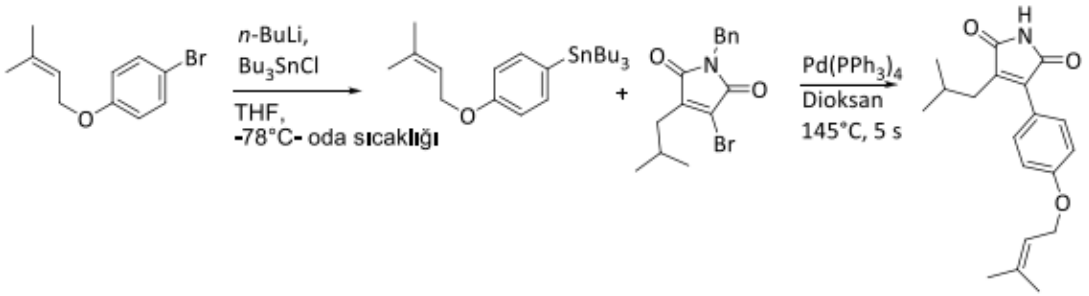
2.1.3.5. Çapraz bağlama (Cross-coupling) tepkimeleri

Organik sentezde çapraz kenetlenme reaksiyonu, iki reaktifin bir metal katalizör yardımıyla birleşmesidir. Çapraz bağlama, Heck'in öncü çalışmasından başlayarak son 30 yıldır katalitik kimyada önemli bir reaksiyon olmuştur. Bir metal katalizör yardımıyla C-C, C-N ve C-O bağlarının oluşturulması için organik kimyada yaygın bir reaksiyondur [23].



Şekil 2.15: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin Heck tipi reaksiyonları

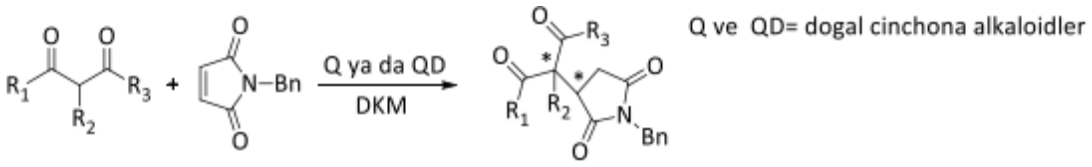
Heck birleştirme, ikame edilmiş alkenler vermek üzere doymamış bir halojenürün bir alken ile çapraz bağlanmasıdır [24].



Şekil 2.16: 1H-pirol-2,5-dion türevlerinin Stille tipi reaksiyonları

2.1.3.6. Michael katılması tepkimesi

Michael katılmalarının mekanizması, α,β-doymamış karbonil bileşiğinin baz yardımı ile karbanyon üretmesi ile başlar. Şekil 2.17, simetrik olmayan organokatalitik yüksek verimli katalizörler olan kinkona (cinchona) alkaloidlerinin varlığında 1,3-dikarbonil bileşiklerinin N-(substitüe)pirol-2,5-dion bileşiğine katılma reaksiyonunu gösterilmiştir [25].

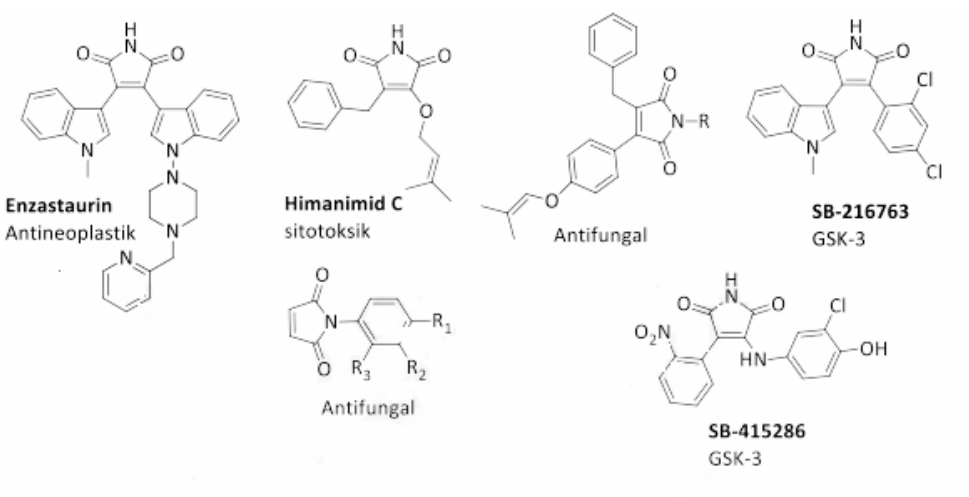


R_1,R_3= alkil,aril,o-alkil
R_2= alkil, Bn

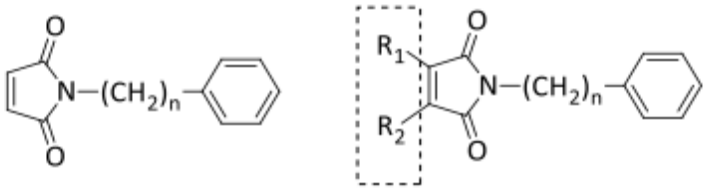
Şekil 2.17: 1H-pirol-2,5-dion türevlerine 1,3-stereoselektif konjuge katılmalar

2.1.4. 1H-Pirol-2,5-dionların Biyolojik Aktiviteleri

Birçok biyolojik etkinlik çeşitleri gösterdiği bilinen pirol-2,5-dion türevlerinin bazı türleri bütün canlıların tamamının hücre içi sinyallerinde kritik bir öneme sahip protein kinazlar gibi türlü enzimlerin kuvvetli seviyede etkin inhibitörleri olarak tanımlanmıştır. Pirol-2,5-dion gruplarının çeşitli bileşiği sitotoksite, antiprotozoal, analjezik, antifungal, antibakteriyel, antitümör ve antitüberküloz özelliği araştırılmış ve özgünleştirilmiştir. Aynı zamanda bakterilerde katlı ilaç direncinin engellenmesine özgü maddeler diye tanımlanmıştır. pirol-2,5-dionların çeşitli türevleri, DNMT-1 (DNA-metiltransferaz 1), Bfl-1, monogliserit lipaz, Cdc25B ve GSK-3a'ların seçici inhibitörleri olarak rapor edilmiştir [26].



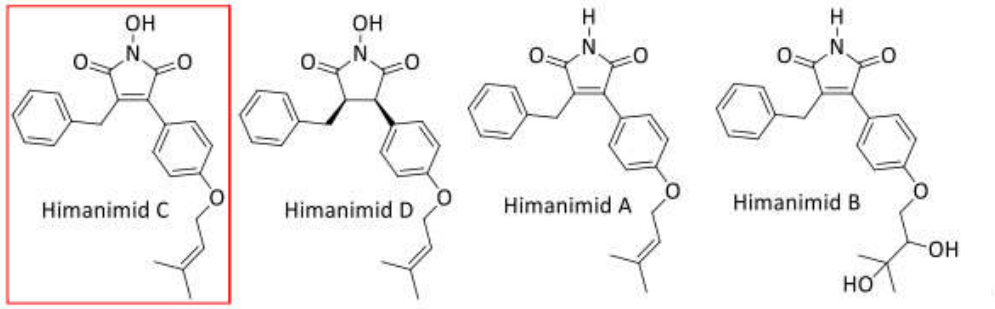
Şekil 2.18: Biyolojik aktivite gösteren 1H-pirol-2,5-dion türevleri



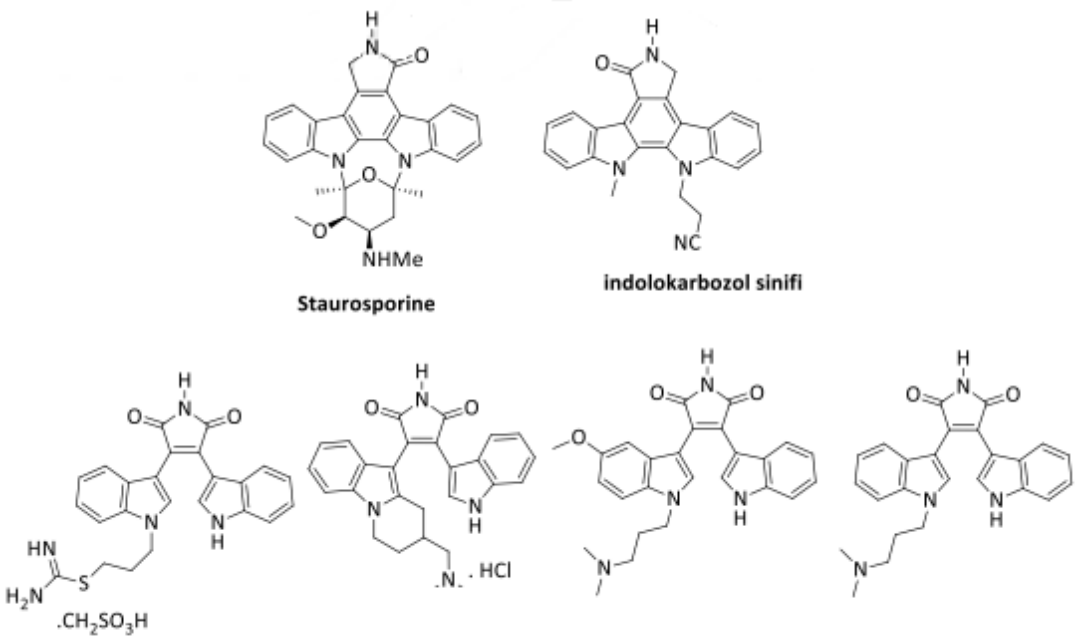
R1= Cl, CH_3, C_6H_5
R2= Cl, H, CH_3, C_6H_5

Şekil 2.19: Antifungal 1H-pirol-2,5-dion türevleri

Yakın zamanda Şili'deki basidomisit kültüründen izole edilmiş mantarların ve bakterilerin gelişmesini engelleyen spektroskopik yöntemler ile yeniden tanımlanmış yeni pirol-2,5-dion türevleri olarak bilinen himanimid bileşikleri. Şekil 2.20'de gösterilmiştir. Buna göre Himanimid C'nin iyi bir antimikrobiyal özellik gösterdiği belirtilmiştir. [27].



Şekil 2.20: Antimikrobiyal 1H-pirol-2,5-dion türevleri

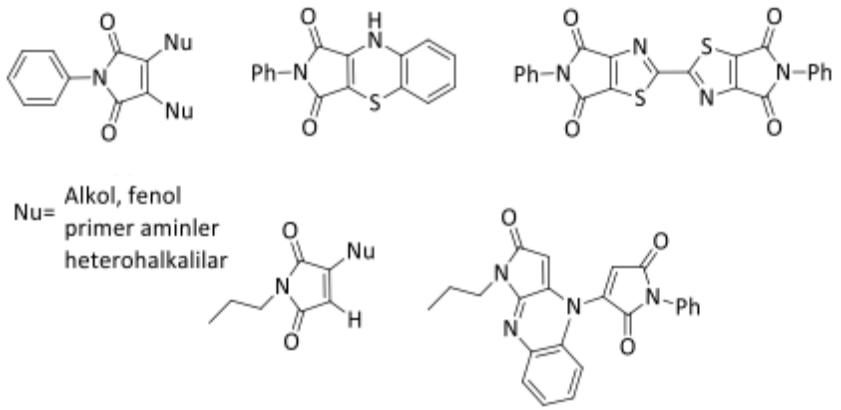


Şekil 2.21: GSK-3 inhibitörü 1H-pirol-2,5-dion türevleri

2.1.5. 1H-Pirol-2,5-dionların Diğer Uygulamaları

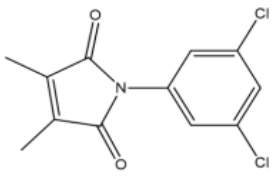
Pirol-2,5-dion ve türevleri biyolojik aktivite gösteren kimyasal sentez çalışmalarının önemli yapı taşlarıdır. Bu bileşiklerin reaktivitesinin önemli özelliğinden biri de Diels Alder reaksiyonları ya da Michael katılması yoluyla çift bağ boyunca katılmalara karşı oluşturduğu duyarlılıktır. Pirol-2,5-dionda bulunan karbon çift bağı serbest radikal, kopolimerizasyon ve anyonik polimerizasyon kabiliyetine sahip olmasından dolayı yarı iletken endüstrisindeki yapıştırıcılar gibi güçlü sıcaklık proseslerinde, fonksiyonel polimerler üretmekte kullanılırlar.

Şekil 2.22'de farklı heterosiklik pigmentler ve boyalar, N-(propil) pirol-2,5-dion yada N-fenilpirol-2,5-dion halojenür türevlerinin birincil fenoller, aminler ve heterohalkalı ditiyoksamit, o-fenilendiamin, o-aminotiyofenol gibi iki fonksiyonlu nükleofiliklerle yer değiştirme tepkimeleri ile oluşmuştur. Pirol-2,5-dion türevleri koyu renkleri ile yeni boyarmadde potansiyeline sahip bileşiklerdir. [26].



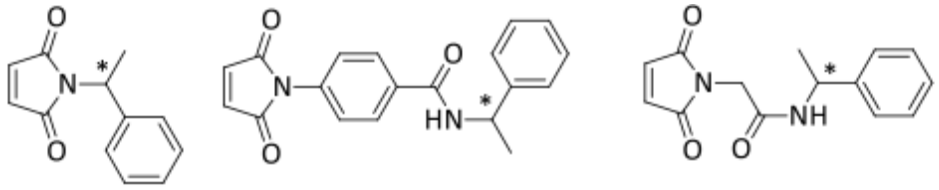
Şekil 2.22: Boya/ pigment 1H-pirol-2,5-dion türevleri

Yapılan çalışmada pirol-2,5-dion bileşiklerinin antifungal özelliklerinden biri kanıtlanmıştır. Çalışmada malemid türevi "gri küf'' olarak adlandırılan mantar türüne karşı antifungal özellik gösterdiği görülmüştür [28, 29].



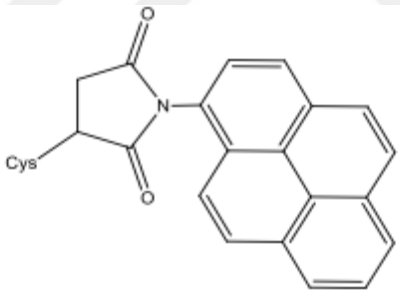
Şekil 2.23: Bir 1H-pirol-2,5-dion türevinin yapısı

Optikçe aktif ve yeni kiral N(subsitüe)pirol-2,5-dion türevleri Şekil 2.24'de gösterilmiştir [30]. Pirol-2,5-dion yapısında bu moleküllerle, optik olarak kopolimerler ve aktif polimerler gerçekleştirilebilir [29].



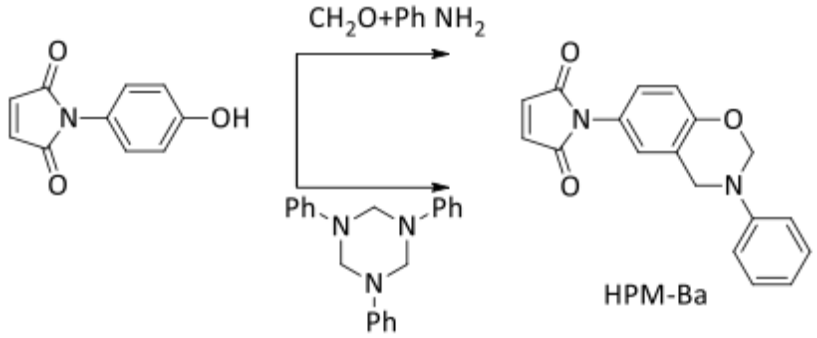
Şekil 2.24: Kiral/ optikçe aktif olan1H-pirol-2,5-dion türevleri

Bazı pirol-2,5-dion türevleri floresans özellik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, sentetik tiyollerin veya biyolojik tiyollerin (sistin, sistein vb.) pirol-2,5-dion yapısına Michael katılması sonucu sentezlenen bileşiklerin floresans özellik gösterdiği görülmüştür. Sentezlenen pirol-2,5-dion bileşiklerinde N-pozisyonunda piren halkasının bulunmasından ve molekül içindeki çifte bağların konjugasyonundan dolayı fotofiziksel özellikler daha da yükselmiştir. Sentezlenen bileşiğin, sulu metanol içerisinde fotoindüksiyon elektron transfer mekanizmasına göre floresans gösterdiği gözlemlenmiştir [29,31].



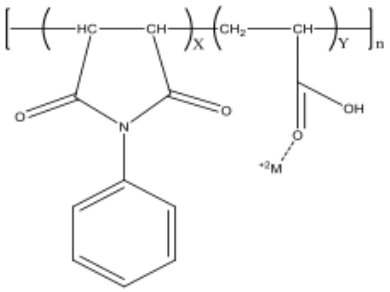
Şekil 2.25: Floresans özellik gösteren 1H-pirol-2,5-dion türevleri

Son yıllarda literatürde pirol-2,5-dion yapısı içeren benzoksazin türevlerine dair birçok çalışma görülmektedir. Hem pirol-2,5-dionlar hem de benzoksazin mekanik, termal ve elektriksel özelliklerin yanı sıra aynı zamanda yüksek verim gücüne sahip yeni kompozit malzemeler olarak kullanılabilir. [32].



Şekil 2.26: Benzoksazin içeren 1H-pirol-2,5-dion türevleri

Yapılan başka bir polimer çalışmasında; serbest radikal eş-polimerizasyon yoluyla akrilik asit ve N-(fenil)pirol-2,5-diondan sentezlenen polimerin Co(II) (M^{+2}) ve Cu (II) iyonları ile reaksiyonu incelenmiştir [33].



Şekil 2.27: 1H-pirol-2,5-dionlardan polimer sentezi

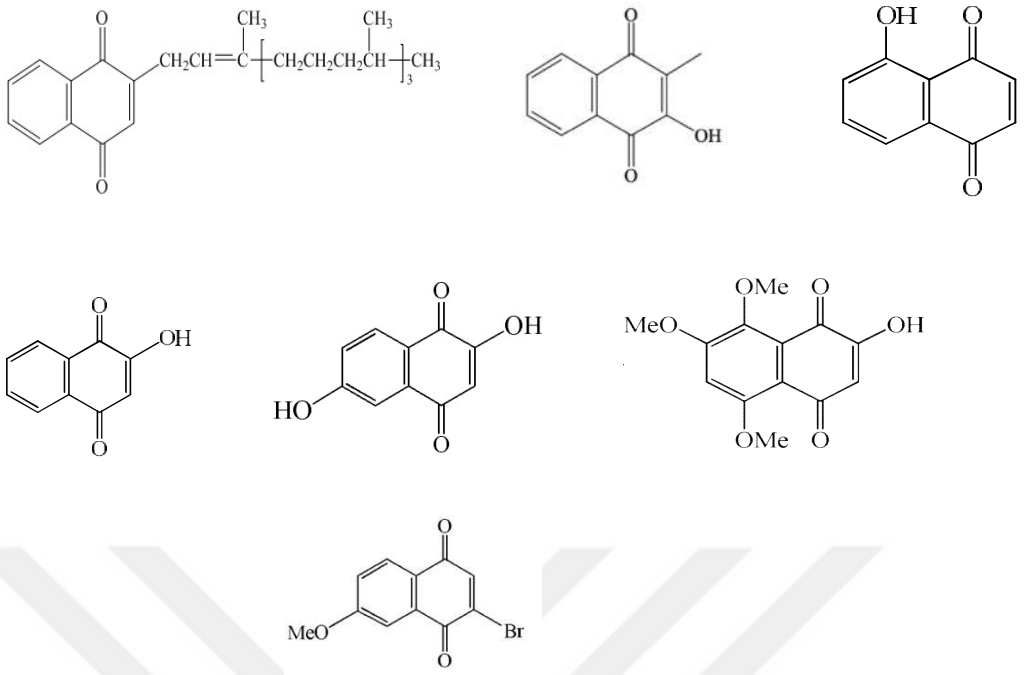
Bununla birlikte pirol-2,5-dion bileşikleri, fiziksel özelliklerinden dolayı endüstride birçok uygulama alanı bulmaktadır. Ayrıca gerçekleştirilen çalışmalarda pirol-2,5-dion bileşiklerinin, yatıştırıcı, hipnotik, hipotansif, karsinostatik, antimitotik, antinosiseptif gibi tedavi edici özelliklere sahip oldukları bilinmektedir.[26].

2.2. NAFTALEN-1,4-DİONLAR

2.2.1. Naftalen-1,4-dionlar

Naftalen-1,4-dionlar, bir dizi canlı organizmada (bakteriler, mantarlar, yüksek bitkiler ve birkaç hayvanda) bulunan biyolojik pigmentlerdir. Örneğin, K vitaminleri (phylloquinone) naftalendiondur.

Naftalen-1,4-dion türlerine Şekil 2.28'de yer verilmiştir [34].



Şekil 2.28: Naftalen-1,4-dion türleri

Doğada çok yaygın bir şekilde bulunanda Naftalen-1,4-dionlar; özellikle fotosentezde ve solunum önemli rol oynamaktadır. Naftalen-1,4-dionlar genel olarak, antibakteriyel, antikanser ve fungisit özellikleriyle bilinirler. Elektron verici ya da alıcı substitüentlerin yapıya bağlı olması redoks özelliklerini değiştirmektedir [35].

Naftalen-1,4-dionlar, enerji üretimine katkıları ve elektron-taşıma sistemi için hayati bağlantılar oluşturmaları nedeniyle son derece önemli bileşiklerdir. 2-Substitüte-naftalen-1,4-dion türevleri bu bileşik sınıfında önemli bir role sahiptir. Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlar, naftalen-1,4-dion çekirdeğinin 2 veya 3 konumunda en az bir elektron verici gruba veya zayıf bir elektron çeken gruba sahip olması gerektiğini göstermiştir [36].

2.2.2. Naftalen-1,4-dionların Özellikleri (Fiziksel/Kimyasal)

Naftalen-1,4-dionlar nörolojik, antibakteriyel, antiplazmodiyal, antioksidan, tripanosidal, antitümör ve anti-HIV gibi çok sayıda biyolojik aktivite sergilerler.

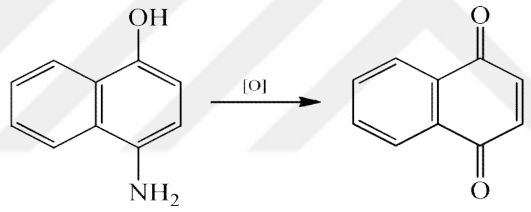
Naftalen-1,4-dionlar iki temel özelliği bulunmaktadır. Bunlar renk ve kokudur. 1,4-naftalen-1,4-dion türevlerinin keskin ve de tahriş edici bir kokusu vardır [37]. Bir çoğu kristal ve katı yapıdadır; çözünürlüğü yapısına bağlıdır. Hemen hemen tüm organik çözücülerde

çözünebilirler. Geniş bir renk aralığına sahiptirler (Örn: kırmızı, turuncu, ayva sarısı). Tablo 2.1'de naftalen-1,4-dionların bazı fiziksel özelliklerine yer verilmiştir [38].

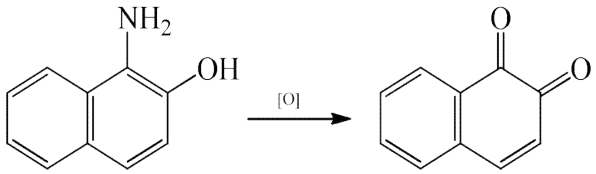
Tablo 2.1: Naftalen-1,4-dion fiziksel özellikleri [4].

İsim	Renk	Erime °C	Çözünürlük	
			Çözünür	Çözünmez
1,2-naftalendion	sarı-kırmızı	145-147	su, alkol	ligroin
1,4-naftalendion	parlak sarı	125,128.5	alkol,benzen	su,ligroin
3-kloro-1,2-naftalendion	kırmızı	172	alkol, benzen	su
2,3-dikloro-1,4-naftalendion	sarı	193,195	kloroform	su, alkol
2-metil-1,4-naftalendion	sarı	105-107	eter,benzen	su, alkol

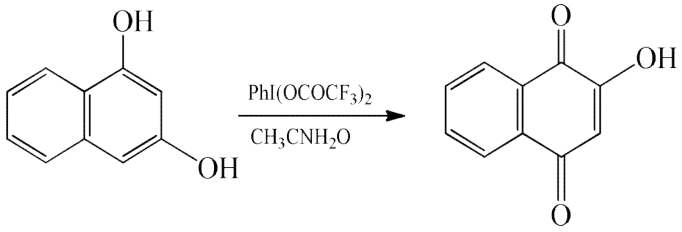
2.2.3. Naftalen-1,4-dionların Sentezleri



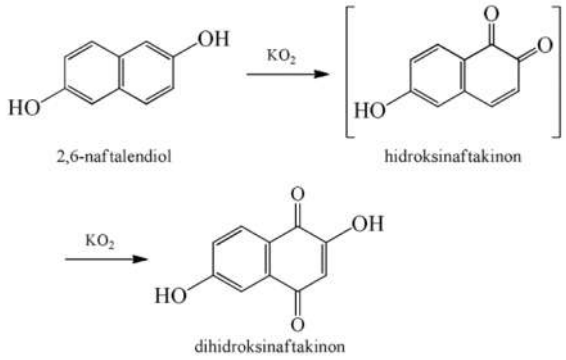
Şekil 2.29: 4-amino-1-naftol bileşiğinden Naftalen-1,4-dion sentezi



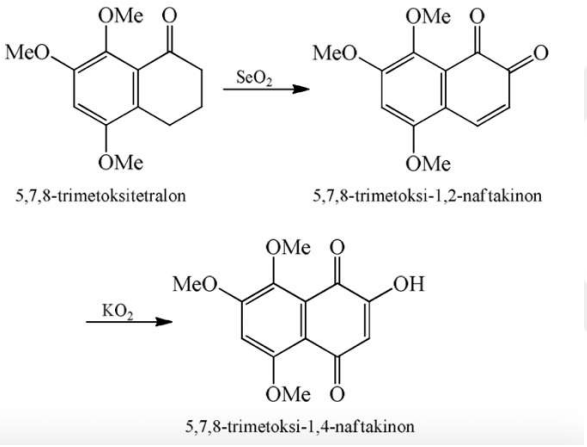
Şekil 2.30: 1-amino-2-naftol bileşiğinden Naftalen-1,2-dion sentezi



Şekil 2.31: 1,3-dihidroksinaftalen bileşiğinden Lawson sentezi



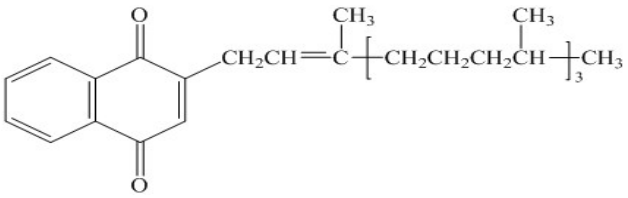
Şekil 2.32: Naftalendiolden hidroksinaftakinon sentezi



Şekil 2.33: Tetralon oksidasyonundandan Naftakinon türevleri

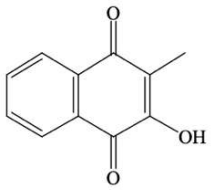
2.2.4. Naftalen-1,4-dionların Uygulamaları

Naftalen-1,4-dion bileşiği olan K1 vitamini 2-metil-1,4-naftakinon yapısına sahiptir ve kanın pıhtılaşmasında önemli rol oynamaktadır.



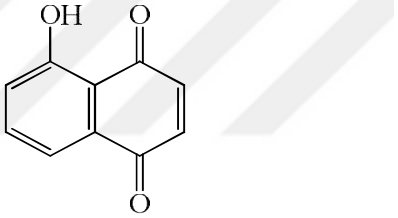
Şekil 2.34: K_1 vitamini

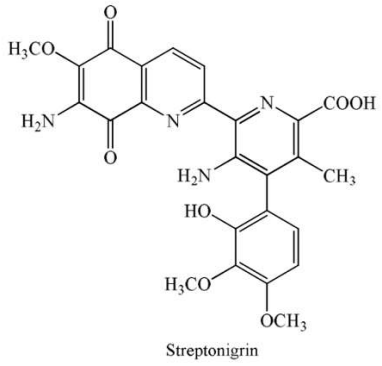
Naftalen-1,4-dion bileşiği olan Fitiyokol 2-hidroksi-3-metil-1,4-naftakinon yapısına sahiptir ve antibiyotik olma özelliğiyle önemli rol oyanamaktadır.



Şekil 2.35: Fitiyokol bileşiği

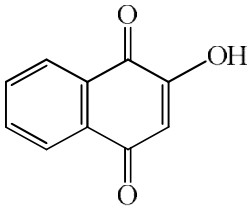
Naftalen-1,4-dion bileşiği olan Juglon fungusit olma özelliğiyle önemli rol oynamaktadır. Ayrıca bazı ekinokronlar bazı deniz canlıların kabuk ve iğnelerinin kırmızı renkte olmasını sağlamaktadır. Ayrıca streptonigrinin olarak bilinen farklı bir yapısıda incelemeler sonucunda antikanser özelliği göstermesinde önemli rol oynadığını göstermektedir.





Şekil 2.36: Juglon ve streptonigrin bileşiği

Naftalen-1,4-dion bileşiği olan Lawson kınadan elde ediliyor ve ipek ile yünü turuncuya , saçı da kızıla boyamasıyla bilinmektedir.



Şekil 2.37: Lawson bileşiği

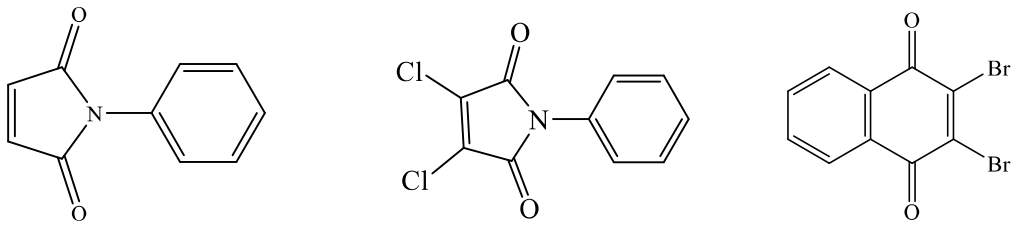
3. YÖNTEM

3.1. UYGULAMALARDA KULLANILAN CİHAZLAR VE KİMYASALLAR

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

Deneylerde kullanılan tüm teknik çözücüler (Kloroform, etil asetat, hekzan, diklorometan) saflaştırılmıştır. Sentez sırasında kullanılan diğer kimyasal maddelerin tümü Aldrich marka (4,4'-Bis(3-aminofenoksi)difenil sulfon (Alfa Easer)) olarak kullanılmıştır: Na_2SO_4 (Merck), 1-piperonilpiperazin), 1-(2-furoil)piperazine 97%, 1-(3-hidroksifenil)-piperazin, 1-[Bis(4-florofenil)metilpiperazine, 2-piridinilpiperazin, 1-(4-triflorometilfenil)-piperazin, 4-benzilpiperidin, 1-(2-furoil)piperazin 1-(2-etoksietil)piperazin, 1-(3-florofenil)-piperazin, 4,4'-Bis(3-aminofenoksi)difenil sulfon, 2-tiyofenmetilamin, 4-aminotetrahidro-piran, 1-fenilpirol-2,5-dion, 3,4-Dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion, 2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion.

Çalışmamızda üç başlangıç maddesi olarak 1-fenilpirol-2,5-dion (1), 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (2) ve 2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion (3) kullanılmış olup saf olarak satın alınarak temin edilmiştir.



(1) **(2)** **(3)**

Şekil 3.1: Kullanılan başlangıç maddeleri.

1-fenil-pirol-2,5-dion (1) ; Kapalı formülü $C_{10}H_7NO_2$, Cas no: 941-69-5, molekül ağırlığı 173.16 g/mol, erime noktası 85-87 ^oC katı görünümlü maddedir.

3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (2) ; Kapalı formülü $C_{10}H_5Cl_2NO_2$, Cas no: 3876-05-9, molekül ağırlığı 242.06 g/mol ve erime noktası 199-205 ^oC olan sarı renkli toz görünümlü maddedir.

2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion (3) ; Kapalı formülü $C_{10}H_4Br_2O_2$, Cas no: 13243-65-7, molekül ağırlığı 315.95 g/mol ve erime noktası 218-222 ^oC olan katı görünümlü maddedir.

3.2. DENEYSEL YÖNTEMLER

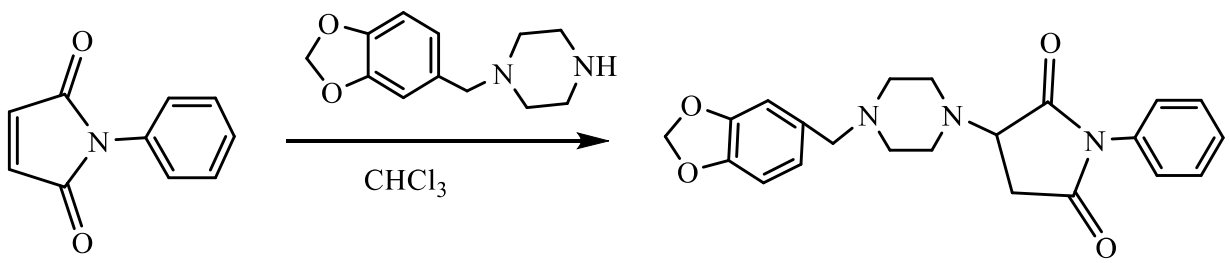
1-fenil-pirol-2,5-dion (1), 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (2) ve 2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion (3) bileşikleri ile aza nükleofillerle (1:1) eşit mol oranlarında alındı, oda sıcaklığında, 30 mL $CHCl_3$ ortamda 12 saat ile 1 gün boyunca karıştırılarak reaksiyon tamamlanması ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Ürüne kloroform ve 120 mL destile su eklenerek ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Na_2SO_4 ile kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikagel destekli kolon kromatografisiyle saflaştırılarak, kurutma tabancasında kurutuldu.

3.3. YENİ AZA-SUBSTİTÜE PİROL-2,5-DİON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Bu çalışmada 1-fenilpirol-2,5-dion **(1)** başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır.

3.3.1. 1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-piperonilpiperazin:

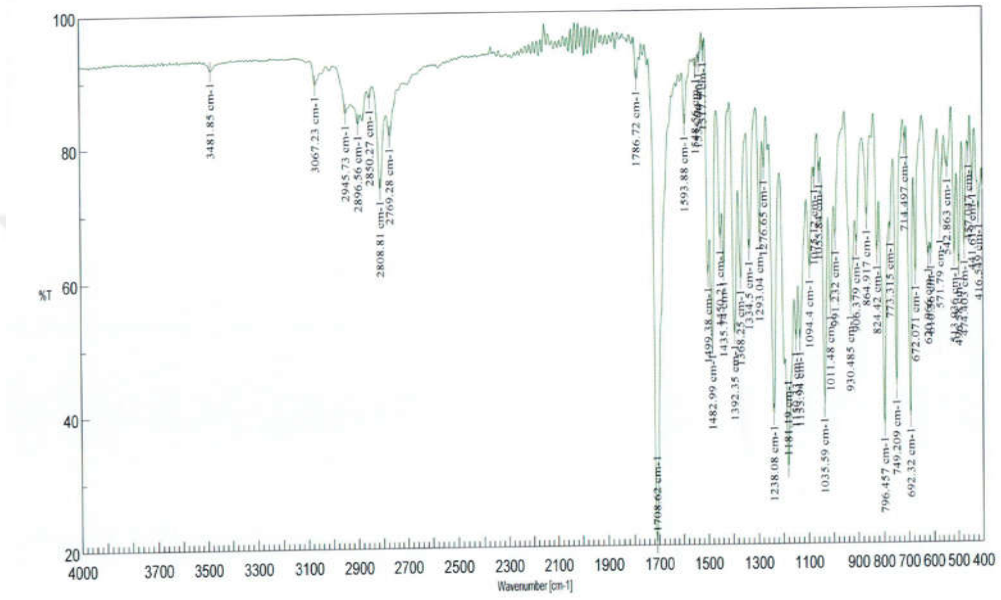
1-fenil-pirol-2,5-dion (1 g, 5.77 mmol) (**1)** bileşiğinin 1-piperonilpiperazinle (1.272 g, 5,77 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-(4-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-1fenilpirolidin-2,5-dion **4** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotogrofisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(1) **(4)**

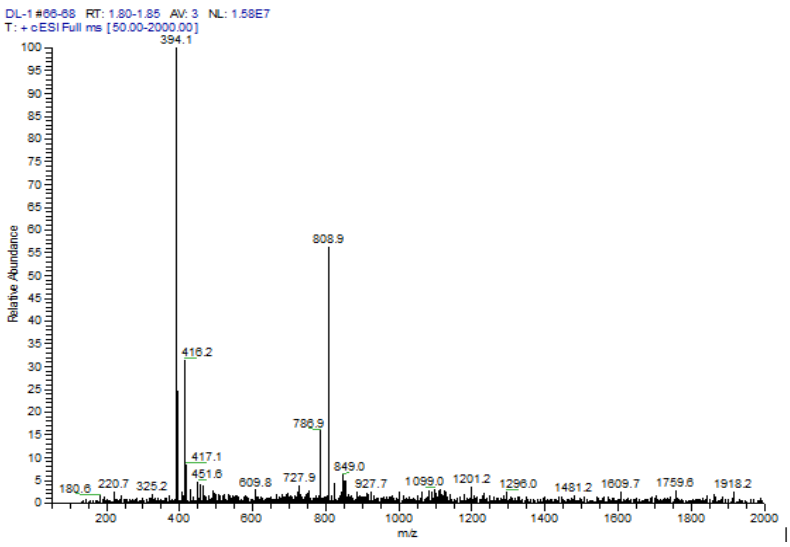
Bileşik beyaz katı formda; 0.409 g; %41 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.60 (EtAc/PET (2:1). Erime noktası 161.1-161.8 ºC' dir.

IR(ATR) spektrumunda **4** bileşiğinin; gerilme bandları C-$H_{arom.}$ ν= 3067, 2945, 2896 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ν= 2808, 2769 cm^{-1},C=O ν=1736 ve 1708 cm^{-1}, C=C ν=1594 cm^{-1} gözlemlenmiştir.



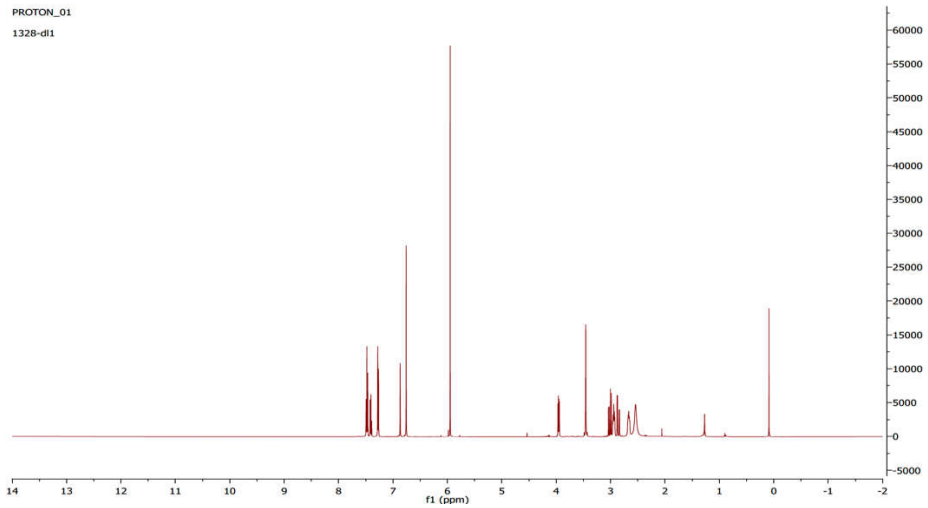
Şekil 3.2: IR(ATR) – (4)

$C_{22}H_{23}N_3O_4$ (MA=393.44 g/mol) kapalı formülüne sahip **4** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS:394.1 (100) $[M+H]^+$ 'dir.



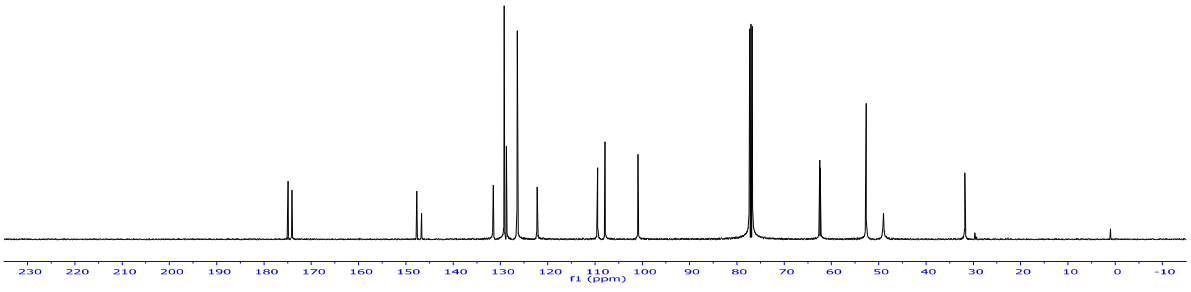
Şekil 3.3: MS(+ESI) – (4)

4 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; Piperazin halkasına ait protonlar δ=2.40-2.80 ppm'de multiplet pik, pirolidin metilen protonları δ=2.70-2.94 ppmde multiplet pik, piperonil bileşiğinin azota bağlı metilen protonları ($N\text{-}CH_{2piperonil}$) 3.30-3.40 ta triplet pik, pirolidin metin protonları 3.82-3.88 'de quartet, $O\text{-}CH_2\text{-}O$ protonları δ=5.84 de singlet pik, piperonil halkasının metin protonları 6,66'da singlet olarak görülmüştür. Ayrıca Ar-hidrojenler δ=7.36-7.40 ve δ=7.28-7.34'de triplet ve δ=7.14-7.20 ppm 'de bir dublet olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.4: NMR(^{1}H) – (4)

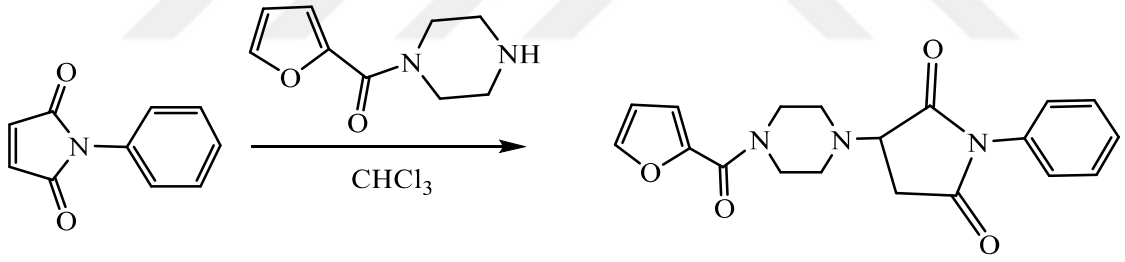
4 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; pirolidin bileşiğinin metilen karbonu δ= 31.77 ppm' de, piperazin halkasının karbonları δ= 49.04, 52.68 ppm 'de, pirolidin CH-karbonu δ= 62.38 ppm'de, $N\text{-}CH_2$ karbonu 62.49 ppm' de, $O\text{-}\mathbf{C}H_2\text{-}O$ δ=100.9 ppm'de, yapıdaki **Ar-C** δ= 107.88, 109.46, 122.23, 126.46, 128.74, 129.19, 130.12, 131.51, 146.69, 147.67 (O-C=C-O) ppm'de, C=O yapısı 174.10 ve 174.94 ppm'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.5: NMR(^{13}C) – (4)

3.3.2. 1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(2-furoil)piperazin:

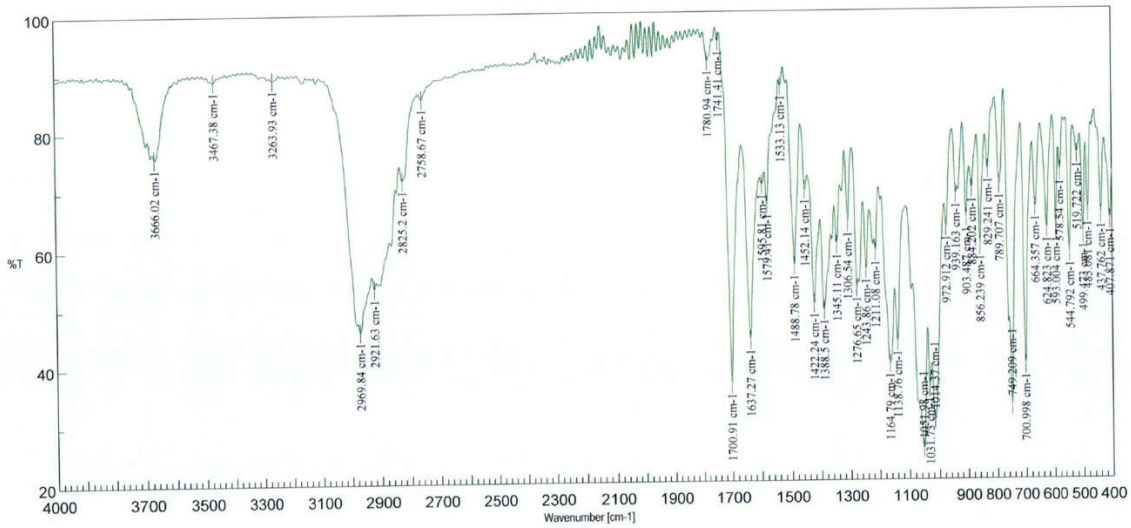
1-fenilpirol-2,5-dion (1 g, 5.77 mmol) (**1**) bileşiğinin 1-(2-furoil)piperazinle oda sıcaklığında $CHCl_3$ (1.040 g, 5.77 mmol) ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-(4-(furan-2-karbonill)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirolidin-2,5-dion **5** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotogrofisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(1) **(5)**

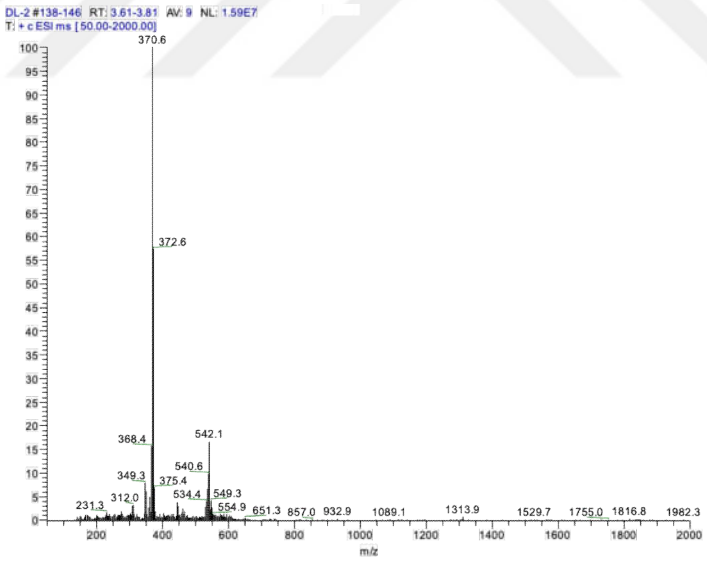
Bileşik limoni sarı katı formda; 0.655g, % 66 verimle elde edilmiştir. Rf: 0.31 (EtAc/PET (2:1). Erime noktası 156.4-156.5 ^{0}C dir.

IR(ATR) spektrumunda 5 bileşiğinin; gerilme bandları C-H$_{arom.}$ ν= 2969 ve 2912 cm^{-1}, C-H$_{alifatik}$ ν= 2825 ve 2758 cm^{-1}, C=O ν=1700 cm^{-1}, C=C ν=1637, 1579 cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.



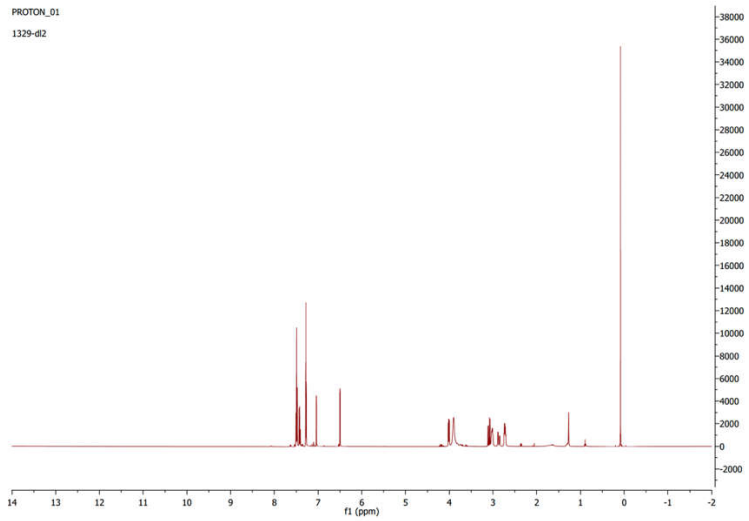
Şekil 3.6: IR(ATR) – (5)

$C_{19}H_{19}N_3O_4$ (MA =351.12 g/mol) kapalı formülüne sahip **5** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS:370.6 (100) $[M+H_20]^+$ 'dır.



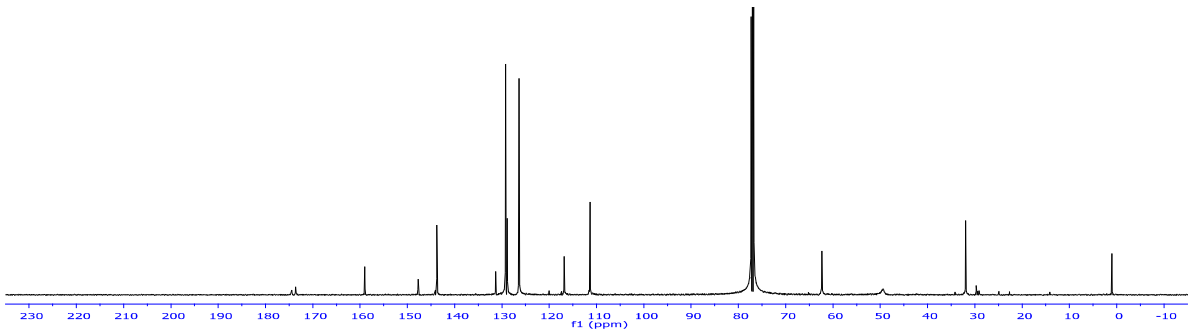
Şekil 3.7: MS(+ESI) – (5)

5 nolu bileşiğin ^1H NMR spekturumu: piperazin halkasına ait protonlar δ=2.70-3.00 ppm'de multiplet, pirolidin metilen protonları ve δ= 3.10-3.20 ppm'de quartet ve metin protonları 3.80-3.90 ppmde singlet pik vermiştir. Furoin halkasının metin protonları 7.34-7.40 ppm'de bir triplet, 6.30-6.38 ppmde bir multiplet ve 6.92-6.97 ppm'de bir dublet pik vermiştir. Ayrıca Ar-H δ=7.34-7.40 ppm ve δ=7.28-7.32 ppm'de triplet ve δ=7.14-7.20 ppm 'de bir multiplet pik vermiştir.



Şekil 3.8: NMR(^{1}H) – (5)

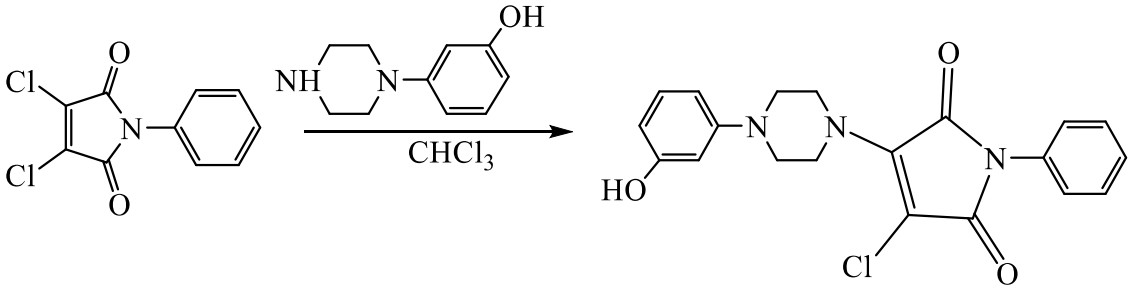
5 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; pirolidin bileşiğinin metilen karbonları δ= 31.95 ppm' de, piperazin halkasının karbonları δ= 42.32, 49.39 ppm 'de, pirolidin CH-karbonu δ= 62.34 ppm'de, furoin halkasındaki karbonlar δ= 111.49, 116.83, 144.10 ve 147.74 ppm'de, Ar-C δ= 126.38, 128.88, 129.16, 131.31 ppm'de, furoin halkasına bağlı karbonil grubu karbonu 159.00 ppm'de, pirolidin karbonil karbonları 173.62, 174.94 ppm'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.9: NMR(^{13}C) – (5)

3.3.3. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(3-hidroksifenil)piperazin :

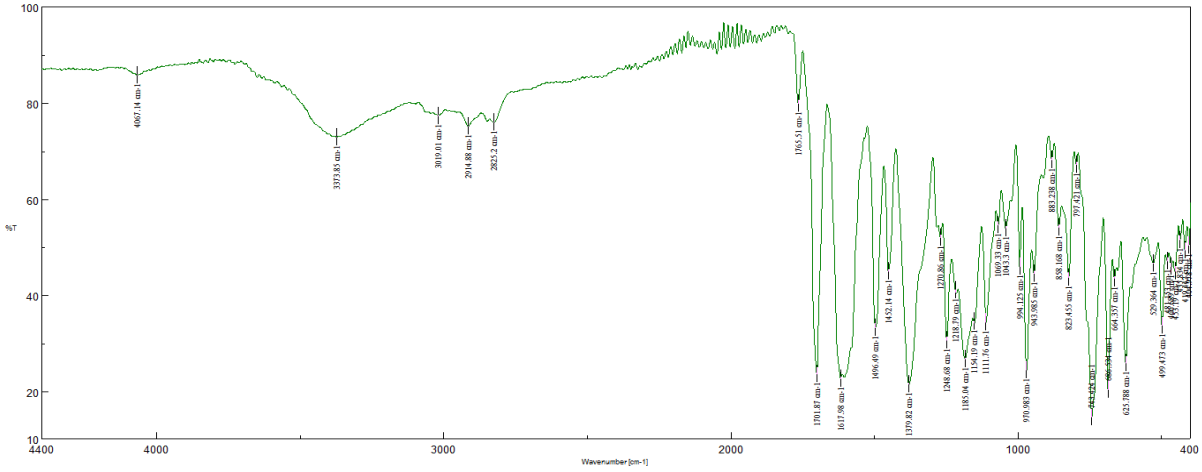
3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (1 g, 4.13 mmol) (2) bileşiğinin 1-(3-hidroksifenil) piperazinle (0.74 g, 4.15 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-kloro-4-(4-(3-hidroksifenil)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **6** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(2) **(6)**

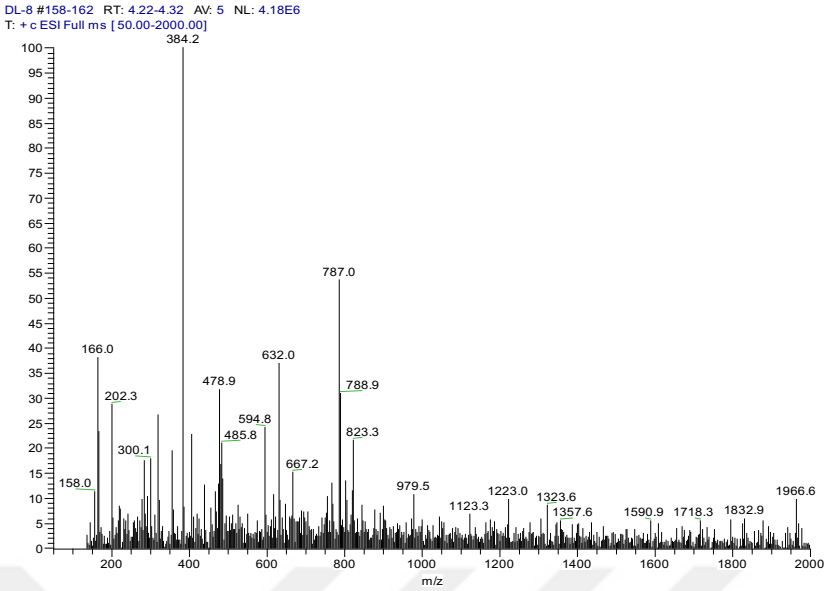
Bileşik kırmızı renkte yağ formunda; 0.625 g, % 99 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.62 (EtAc/PET 3:5).

IR(ATR) spektrumunda **6** bileşiğinin; gerilme bandları hidroksil grubu v= 3374 cm^{-1}, C-$H_{arom.}$ v= 3019, 2914 cm^{-1}, C-Halifatik v= 2825 cm^{-1}, C=O v=1765 ve 1702 cm^{-1}, C=C ν=1617, 1496 cm^{-1} de görülmüştür.



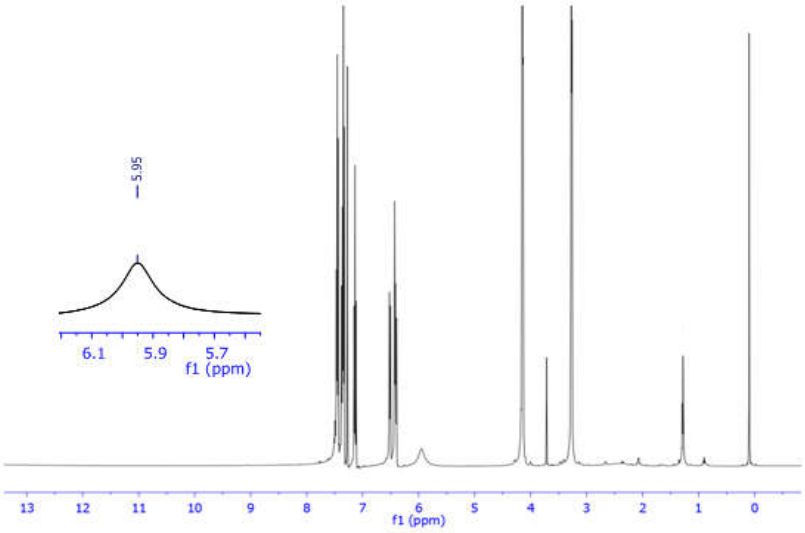
Şekil 3.10: IR(ATR) – (6)

$C_{20}H_{18}ClN_3O_3$ (M_A=383.83 g/mol) kapalı formülüne sahip **6** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS: 384.20 (100) $[M+H]^+$ olarak gözlemlendi.



Şekil 3.11: MS(+ESI) – (6)

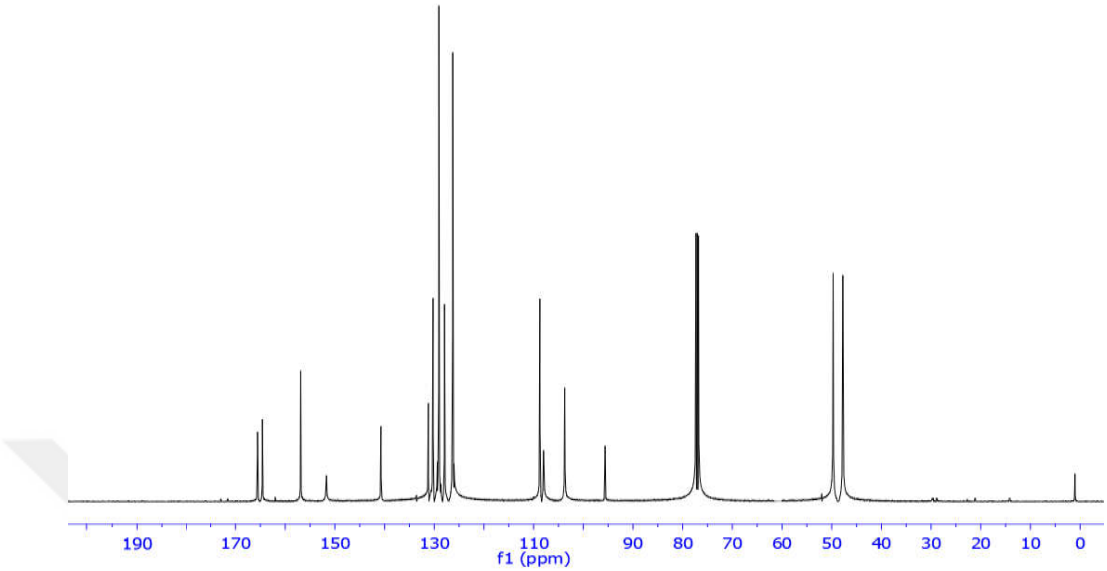
6 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; piperazin halkasına ait metilen protonları δ=3.10 ve 3.90 ppm de singlet, hidroksil hidrojeni δ= 5.95 ppm'de geniş bir singlet, benzen halkasının hidrojenleri δ=6.18-6.28 ppm ' de dubletin dubletin, δ=6.32-6.38 ppm ' de dubletin tripleti ve δ=6.92-7.00 ppm de bir triplet pik vermiştir. Ayrıca pirolun Ar-H δ=7.14-7.20 ppm 'de bir multiplet, δ=7.26-8-7.36 ppm'de triplet pik vermiştir.



Şekil 3.12: NMR(^{1}H) – (6)

6 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; piperazin halkasına ait karbonlar δ= 46.32, 48.29 ppm'de, **Ar-C** δ= 94.17, 102.28, 106.54, 107.34, 126.48, 127.91, 128.79, 129.10, 132.10,

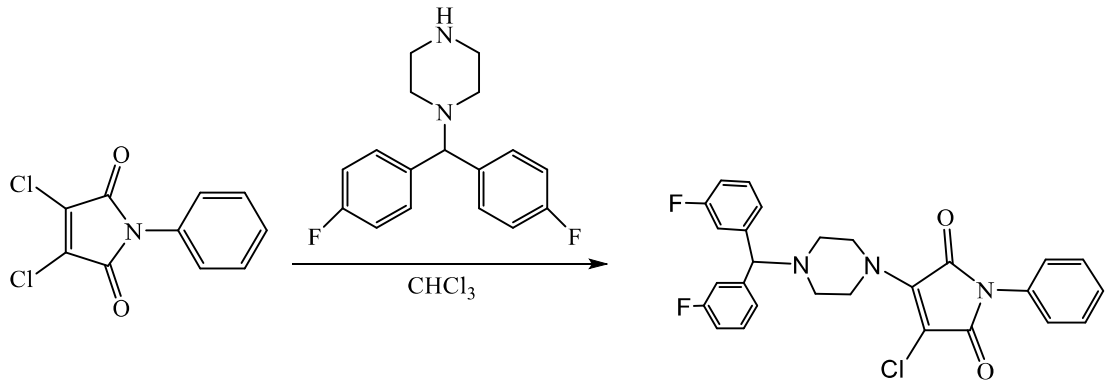
139.27, 150.25, 155.43 ($C_{fenil\text{-}OH}$) ppm'de ve karbonil karbonları 163.14, 164.11 ppm'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.13: NMR(^{13}C) – (6)

3.3.4. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-[Bis(4-florofenil)metil piperazin:

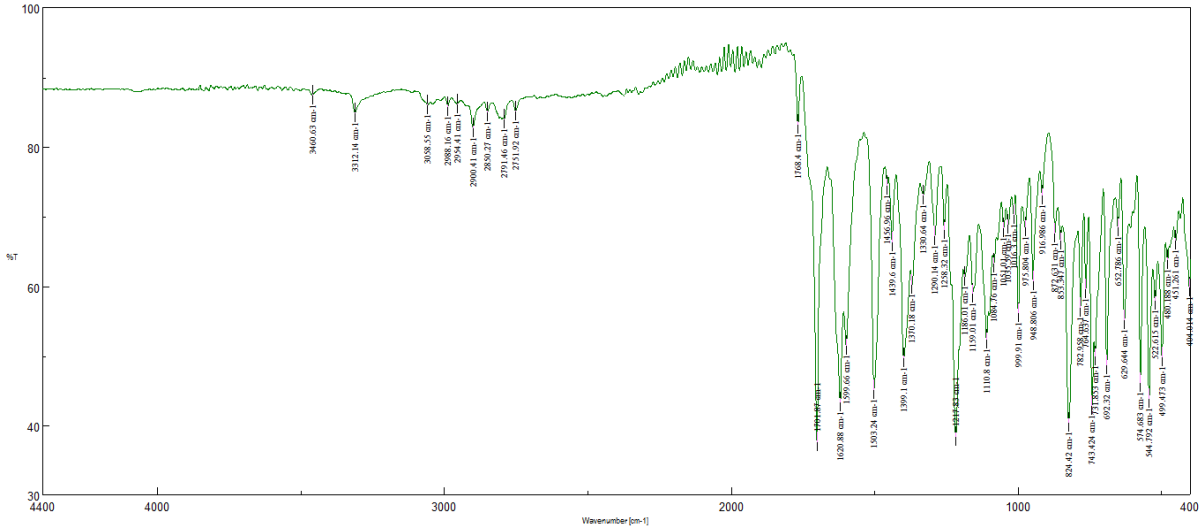
3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (0.5 g, 2.06 mmol) **(2)** bileşiğinin 1-[Bis(4-florofenil)metil piperazinle (0.75 g, 2.10 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-(4-(bis(4-florofenil)metil)piperazin-1-il)-4-kloro-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **7** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotogrofisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(2) **(7)**

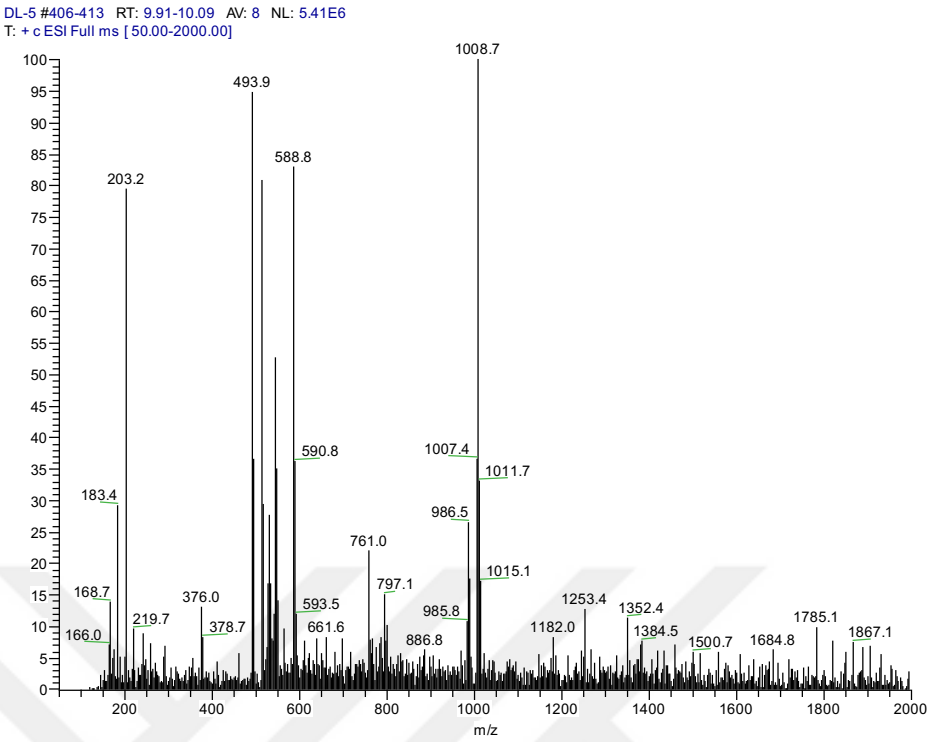
Bileşik turuncu renkte katı formunda; 0.428 g, % 46 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.55 (EtAc/PET (1:6). Erime noktası 130.0-130.5 ^{0}C dir.

IR(ATR) spektrumunda 7 bileşiğinin**;** gerilme bandları C-$H_{arom.}$ ν= 3058, 2988 ve 2954 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ν= 2900, 2850, 2792 cm^{-1}, C=O ν=1764, 1701 cm^{-1}, C=C ν=1620 ve 1599 cm^{-1} 'de görülmüştür.



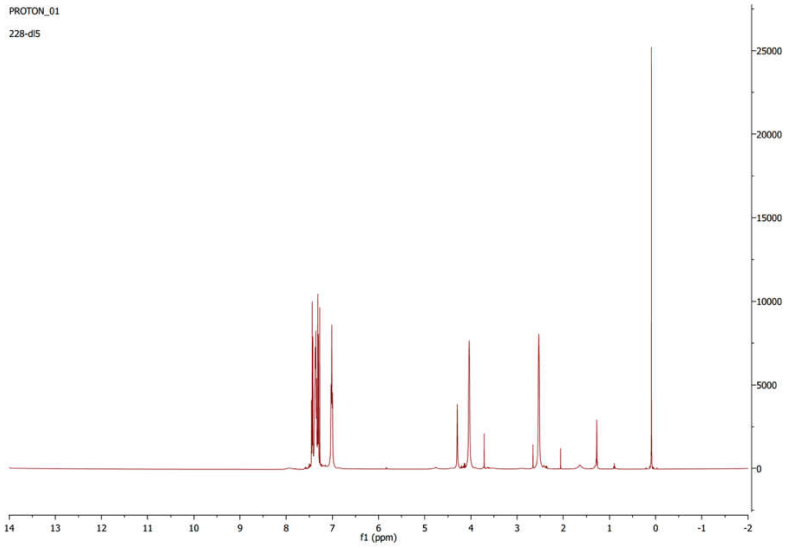
Şekil 3.14: IR(ATR) – (7)

$C_{27}H_{22}ClF_2N_3O_2$ (M_A= 493.93 g/mol) kapalı formülüne sahip **7** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS:493.90 (95) $[M+H]^+$ olarak gözlemlendi.



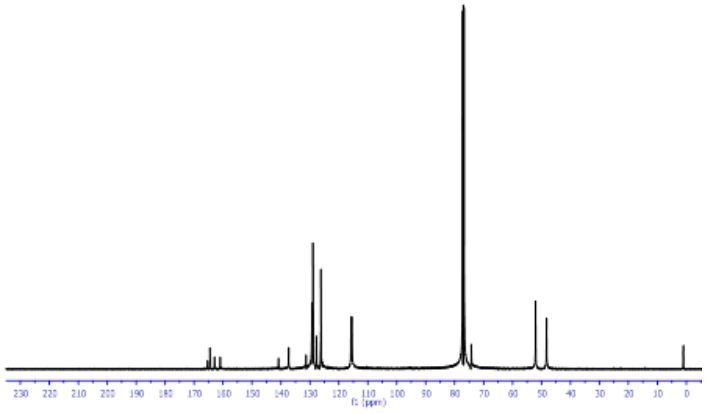
Şekil 3.15: MS(+ESI) – (7)

7 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; piperazin halkasına ait protonlar δ=4.30 ve δ=2.53 ppm'de birer singlet ve 4.08-4.10 ppm'de bir dublet pik vermiştir. Metin protonu δ=5.82'de bir singlet, 4-florofenil halkasına bağlı Ar-H δ=6.80-7.00 ppm'de triplet pik, ayrıca pirolun *N*-fenil halkasının Ar-H δ= 7.23 – 7.45 ppm'de multiplet pik olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.16: NMR(^{1}H) – (7)

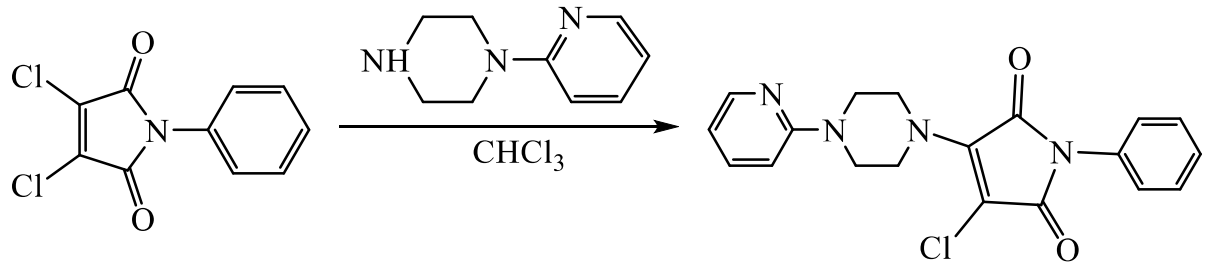
7 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; piperazin yapısına ait karbonlar δ= 48.27 ve 52.07 ppm'de, metin karbonu δ= 72.22 ppm'de, Ar-C δ= 113.49, 113.66, 124.03, 126.59, 126.82, 126.91, 127.12, 129.23, 135.24, 138.74 ppm'de, 4-florofenil halkasında flor atomuna bağlı karbonlar δ=160.88, 162.48, ppm' de, ayrıca pirolün karbonil karbonları 158.92 ve 163.30 ppm 'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3. 17: NMR(^{13}C) – (7)

3.3.5. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(2-piridinil)piperazin :

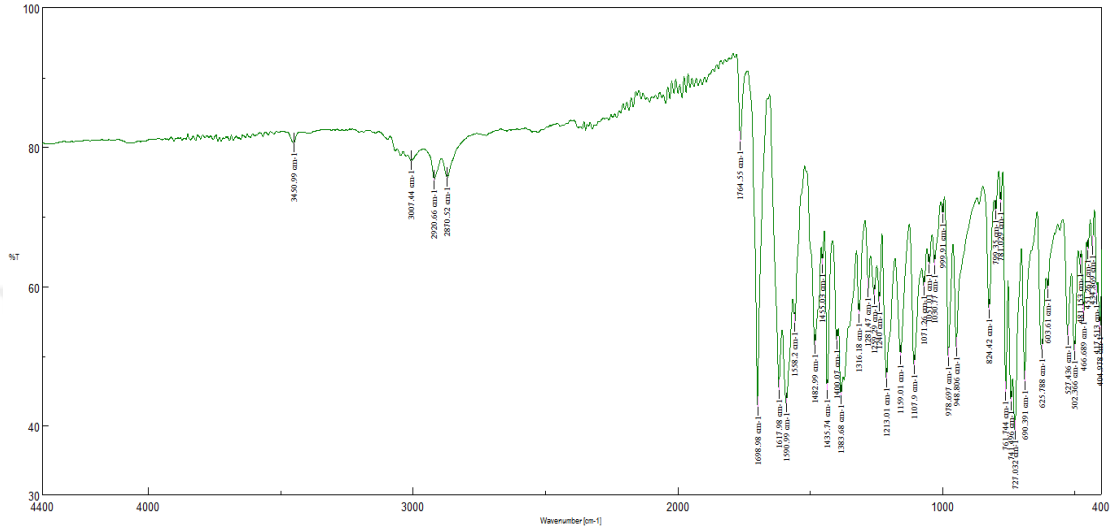
3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (1 g, 4.13 mmol) **(2)** bileşiğinin 1-(2-piridinil)piperazinle (0.68 g, 4.16 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-kloro-1-fenil-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-1H-pirol-2,5-dion **8** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotogrofisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(2) **(8)**

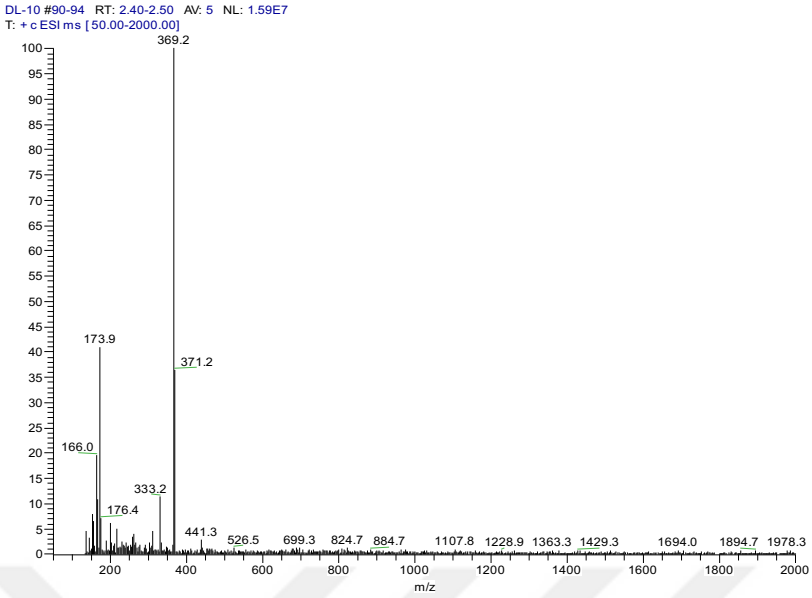
Bileşik sarı renkte katı formda; 0.765 g, % 83 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.40 ($CHCl_3$/PET 1:1). Erime noktası 131.8–132.1 ^0C dir.

IR(ATR) spektrumunda **8** bileşiğinin**;** gerilme bandları C-H_{arom}. ν= 3007, 2920 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ν= 2871 cm^{-1}, C=O ν=1765, 1698 cm^{-1}, C=C ν= 1618, 1591 ve 1582 cm^{-1}'de görülmüştür.



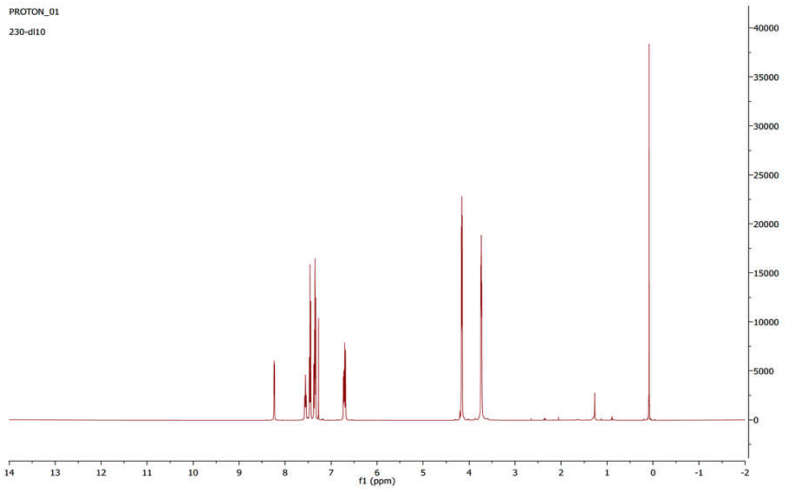
Şekil 3.18: IR(ATR) – (8)

$C_{19}H_{17}ClN_4O_2$ (M_A=368.82 g/mol) kapalı formülüne sahip **8** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS 369.20 (100) $[M+H]^+$ olarak gözlemlendi.



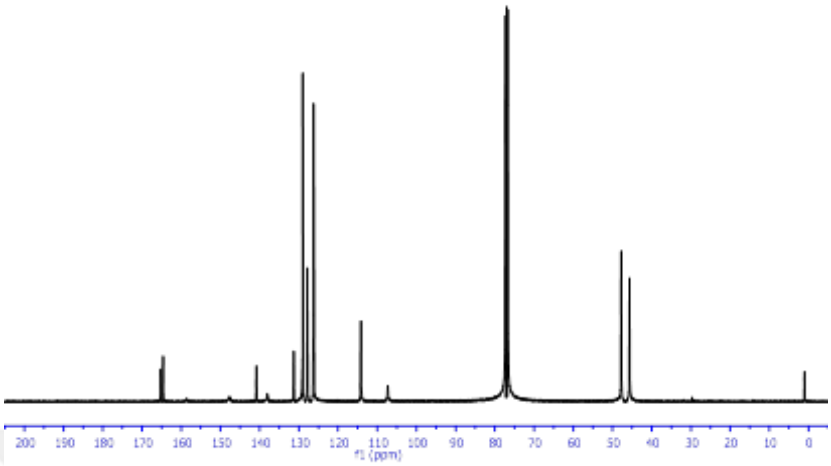
Şekil 3.19: MS(+ESI) – (8)

8 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; piperazin halkasının metilen protonları δ=3.59-3.62 ppm'de bir multiplet, 4.03-4.08 ppm 'de bir dubletin dubleti olarak, piridin halkasının hidrojenleri 6.51-6.61 ppm'de bir multiplet, 8.11-8.12 ppm'de bir singlet olarak, ayrıca pirolun *N*-fenil halkasının Ar-H δ= 7.15-7.46 ppm'de multiplet olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.20: NMR(^{1}H) – (8)

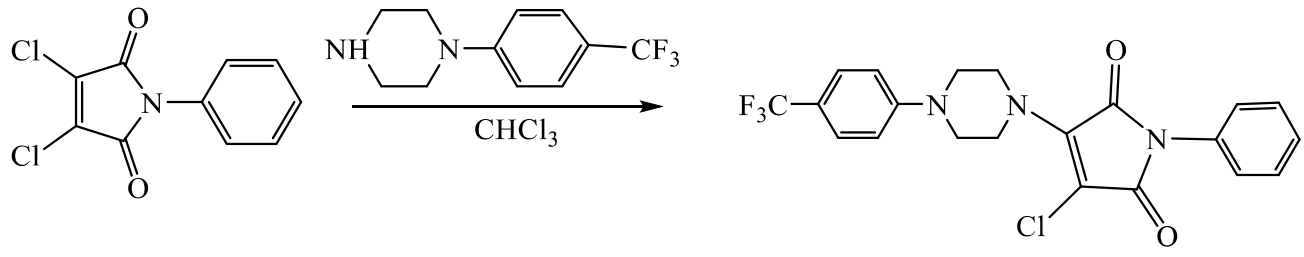
8 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; piperazin halkasına bağlı karbonlar δ= 43.18, 45.28 ppm' de, Ar-C δ= 104.64, 111.67, 123.75, 125.35, 125.50, 126.54, 126.92, 128.80, 135.53, 145.22, 162.13 (N=C-N) ppm' de, ayrıca pirolun karbonil karbonları 156.08 ve 162.75 ppm 'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.21: NMR(^{13}C) – (8)

3.3.6. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(4-triflorometilfenil)piperazin:

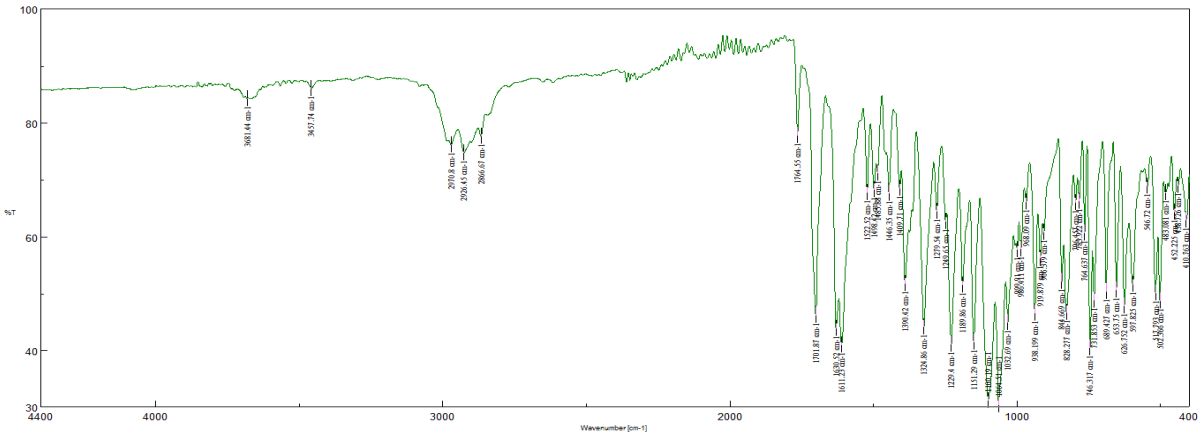
3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (1 g, 4.13 mmol) **(2)** bileşiğinin 1-(4-triflorometilfenil)-piperazinle (0.95 g, 4.34 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-kloro-1-fenil-4-(4-(4-triflorometil)fenil)piperazin-1-il)-1H-pirol-2,5-dion **9** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(2) **(9)**

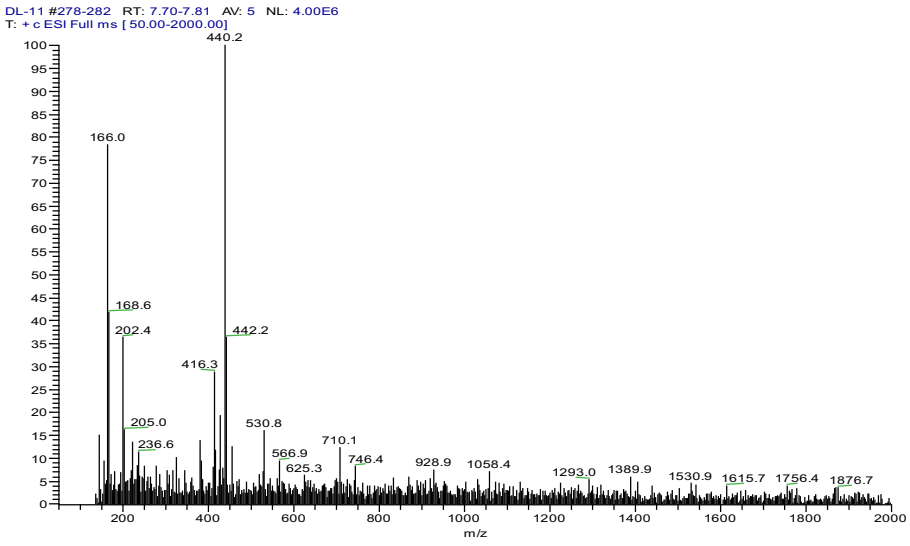
Bileşik turuncu-sarı renkte katı formda; 0.537 g, % 58 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.57 (EtAc/PET (1:3). Erime noktası 190.0-190.7 ^{0}C dir.

IR(ATR) spektrumunda 9 bileşiğinin; gerilme bandları C-$H_{arom.}$ v= 2970, 2926 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ v= 2866 cm^{-1}, C=O v=1764, 1701 cm^{-1}, C=C v= 1630, 1611 ve 1522 cm^{-1} de görülmüştür.



Şekil 3.22: IR(ATR) – (9)

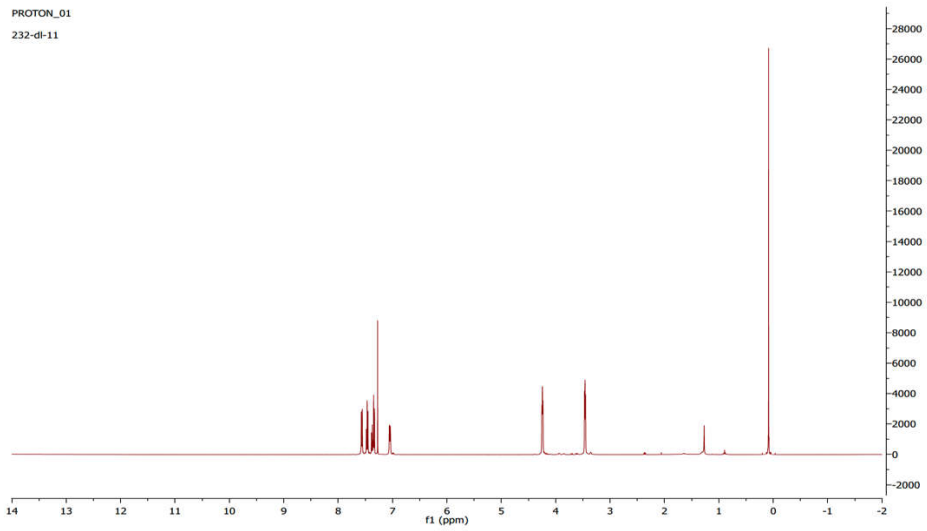
$C_{21}H_{17}ClF_3N_3O_2$ (M_A=435.83 g/mol) kapalı formülüne sahip **9** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS:440.20 (100) $[M+5H]^+$ olarak gözlemlendi.



Şekil 3.23: MS(+ESI) – (9)

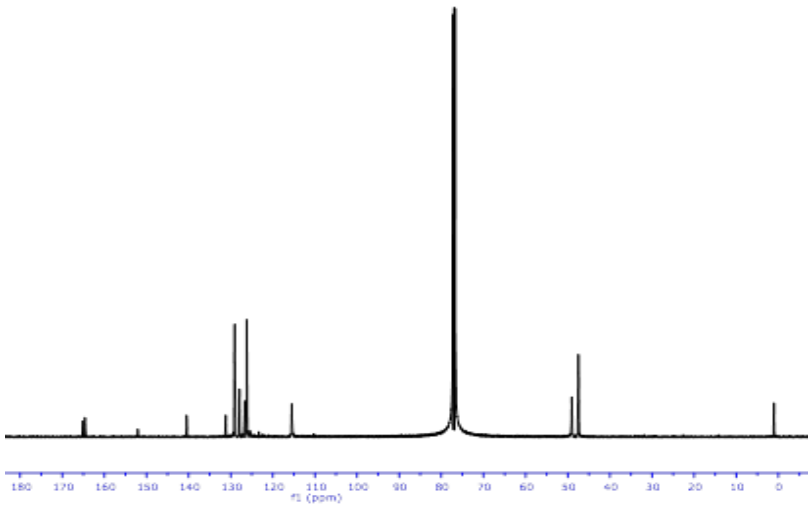
9 nolu bileşiğin ^1H NMR spekturumu; piperazin halkasının metilen protonları δ=3.43-3.47 ppm'de bir dubletin dubleti, δ= 4.06-4.08 ppm'de multiplet pik, 4-triflorometilfenil

halkasındaki protonlar δ=6.98-6.90 ppm' de triplet, ayrıca pirolun *N*-fenil halkasının Ar-H δ= 7.14-7.20 ppm 'de dublet, 7.28-7.34 ve 7.36-7.40 ppm'de triplet pik olarak gözlemlen-miştir.



Şekil 3.24: NMR(^{1}H) – (9)

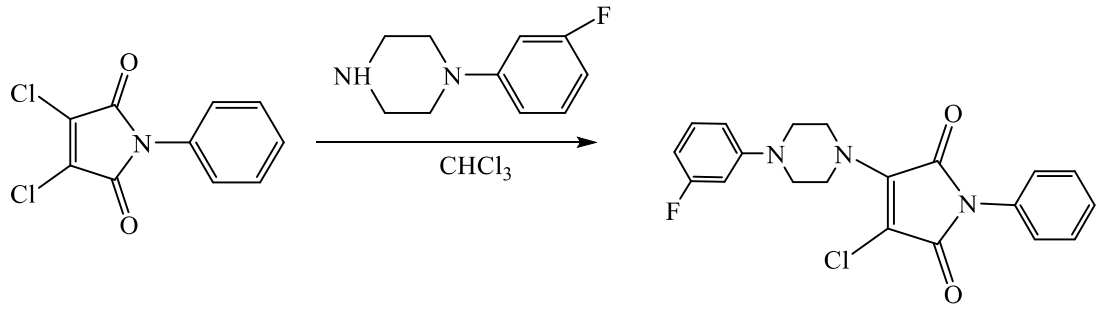
9 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; piperazin halkasının karbonları δ=47.46, 49.03 ppm' de, benzen halkasının Ar-C δ= 114.70, 122. 49, 124.64, 125.39, 125.87, 127.11, 128.23, 128.53, 130.34, 139.67, 151.22 ppm' de, ayrıca pirolun karbonil karbonları δ= 163.77 ve 164.28 ppm 'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.25: NMR(^{13}C) – (9)

3.3.7. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 1-(3-florofenil)piperazin :

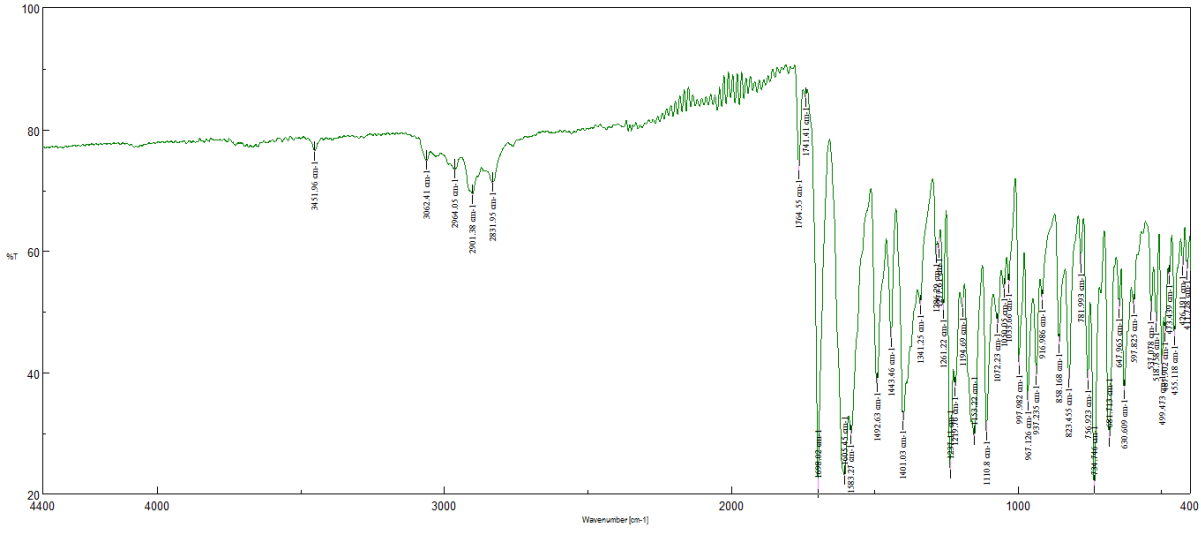
3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (1 g, 4.13 mmol) (**2)** bileşiğinin 1-(3-florofenil)piperazinle (0.75 g, 4.16 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-kloro-4-(4-(3-florofenil)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **10** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotografi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(2) **(10)**

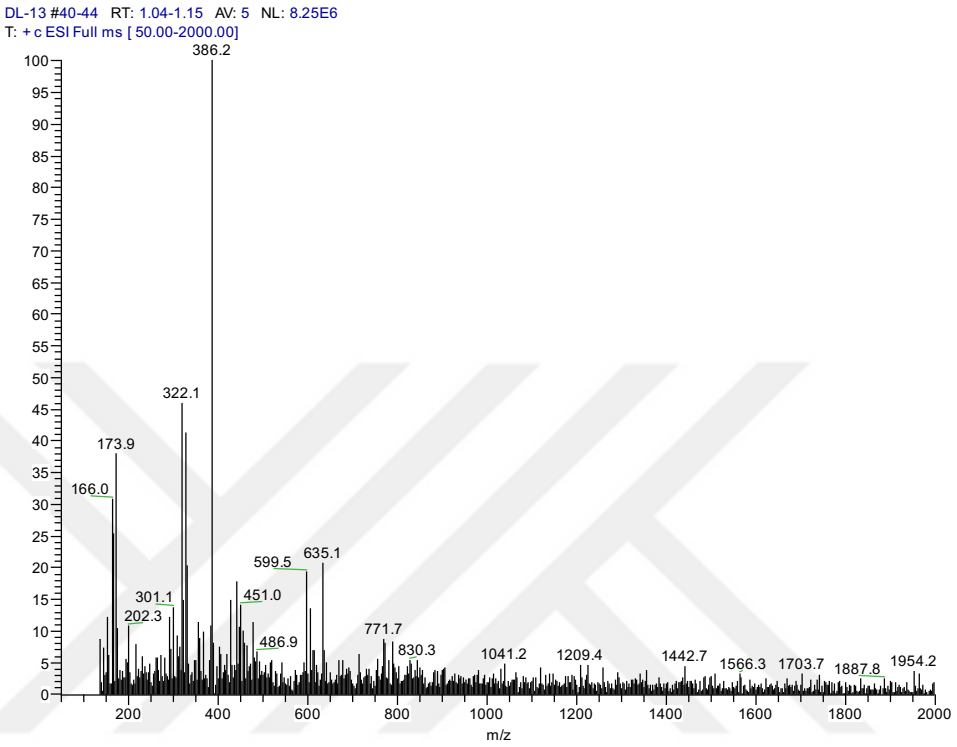
Bileşik sarı renkte katı formda; Sarı katı. Verim: 0.39 g, %41 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.59 EtAc/PET (1:3).Erime noktası 133.3-133.8 ^{0}C dir.

IR(ATR) spektrumunda **10** bileşiğinin**;** gerilme bandları C-H_{arom}. ν= 3062, 2964 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ν= 2901, 2831 cm^{-1}, C=O ν=1764, 1698 cm^{-1}, C=C ν= 1605, 1584 cm^{-1} 'de görülmüştür.



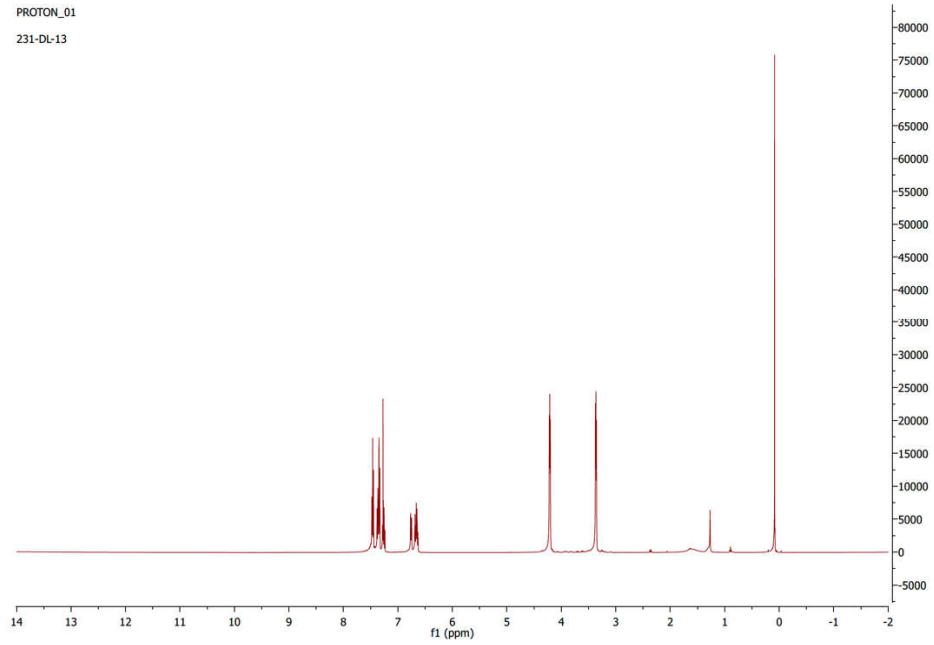
Şekil 3.26: IR(ATR) – (10)

$C_{20}H_{17}ClFN_3O_2$ (M_A=385.82 g/mol) kapalı formülüne shaip **10** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS:386.20 (100) $[M+H]^+$ olarak gözlemlendi.



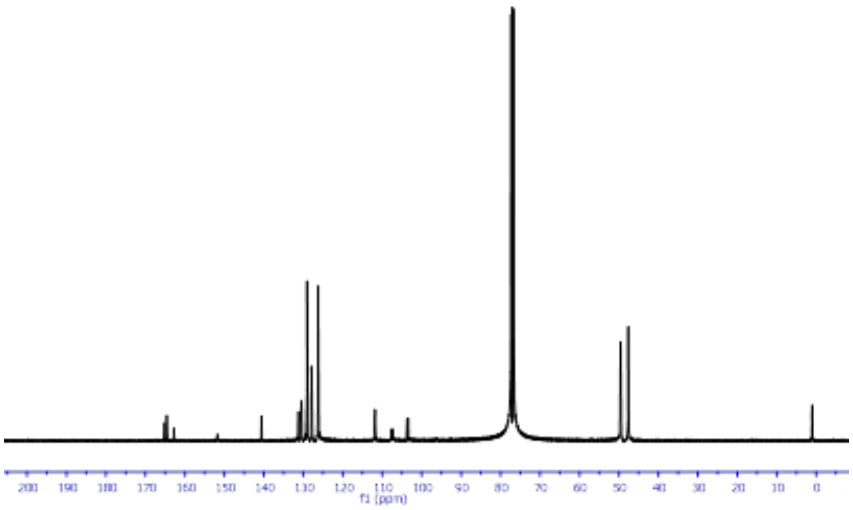
Şekil 3.27: MS(+ESI) – (10)

10 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; piperazin halkasının metilen protonları δ= 3.26-3.28 ppm' de dubletin dubletinin dubleti ve δ= 4.11-4.13 ppm ' de bir triplet, 3-florofenil halkasının protonları δ= 6.50- 6.72 ppm' de multiplet, ayrıca pirolun *N*-fenil halkasının Ar-H δ= 7.12-7.21 ppm ve 7.22-7.32 ppm'de quartet, δ= 7.34-7.42 ppm'de triplet pik olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3. 28: NMR(^{1}H) – (10)

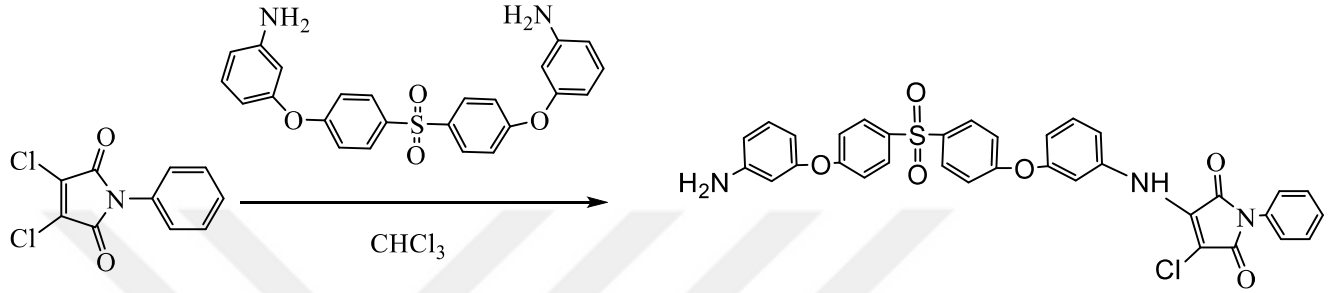
10 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; piperazin halkasının karbonları δ= 46.19, 48.13 ppm' de, **Ar-C** δ= 102.17, 105.96, 110.33, 124.78, 126.43, 127.58, 128.98, 129.05, 129.76, 139.11 (C-N_{pirol}), 150.34 (C-N_{Ar-F}), 163.28 (C-F) ppm' de, ayrıca pirol karbonil karbonları δ= 161.33 ve 163.72 ppm 'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.29: NMR(^{13}C) – (10)

3.3.8. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 4,4'-Bis(3-aminofenoksi)difenil sulfon:

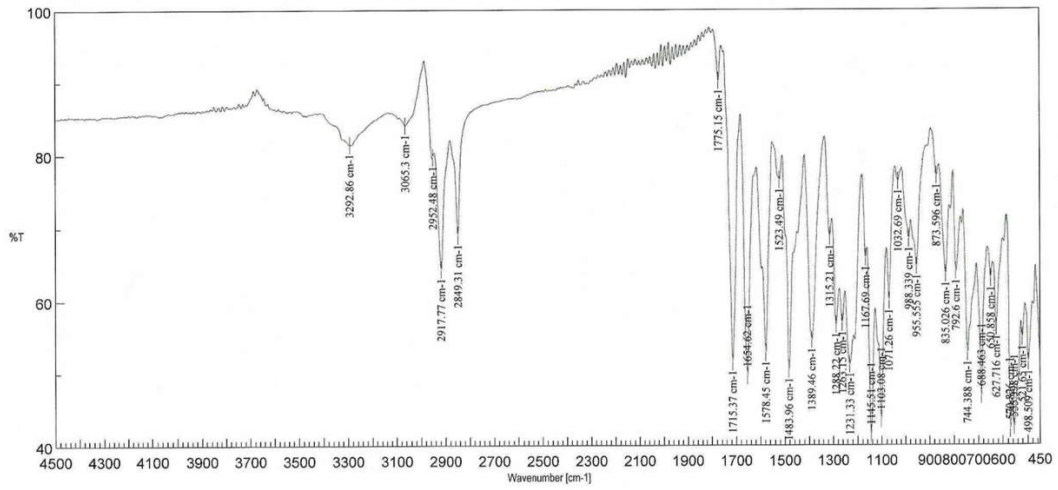
3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (0.5 g, 2.06 mmol) **(2)** bileşiğinin 4,4'-Bis(3-amino-fenoksi)difenilsulfon (0.893 g, 2.06 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-kloro-4-((3-(4-((4-(3-diazenil-fenoksi)fenil)sulfonil)-fenoksi)fenil)-amino)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **11** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir



(2) **(11)**

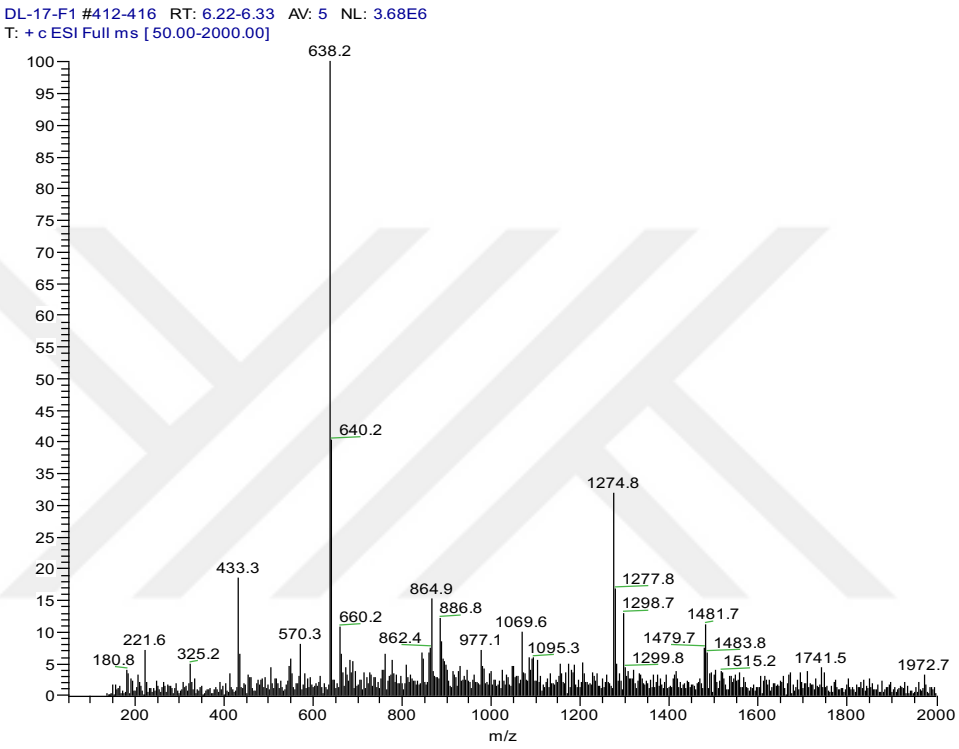
Bileşik sarı renkte katı formda; 0.630 g, % 66 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.89 (EtAc/Heksan (1.5:4) Erime noktası 153.0-153.8 ^{0}C dir.

IR(ATR) spektrumunda **11** bileşiğinin**;** gerilme bandları NH ν= 3293 cm^{-1}, C-$H_{arom.}$ ait ν= 3065, 2952, 2917 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ν= 2849 cm^{-1},C=O ν= 1775,1715 cm^{-1}, C=C ν= 1654,1578, 1523,1483 cm^{-1}, C-N ν= 1389cm^{-1}, S=O ν=1231 cm^{-1}'de görülmüştür.



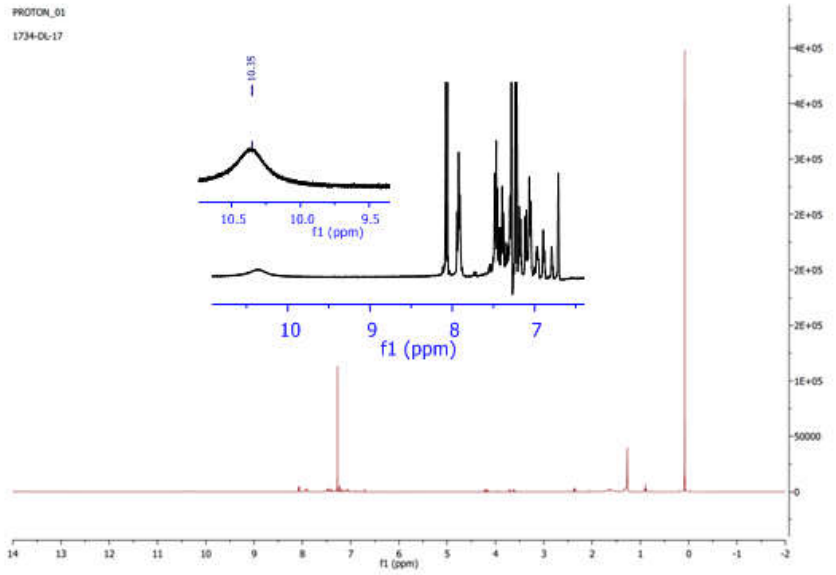
Şekil 3.30: IR(ATR) – (11)

$C_{34}H_{24}ClN_3O_6S$ (M_A=638.09 g/mol) kapalı formülüne sahip **11** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS:638.2 (100) $[M+H]^+$ olarak gözlemlendi.



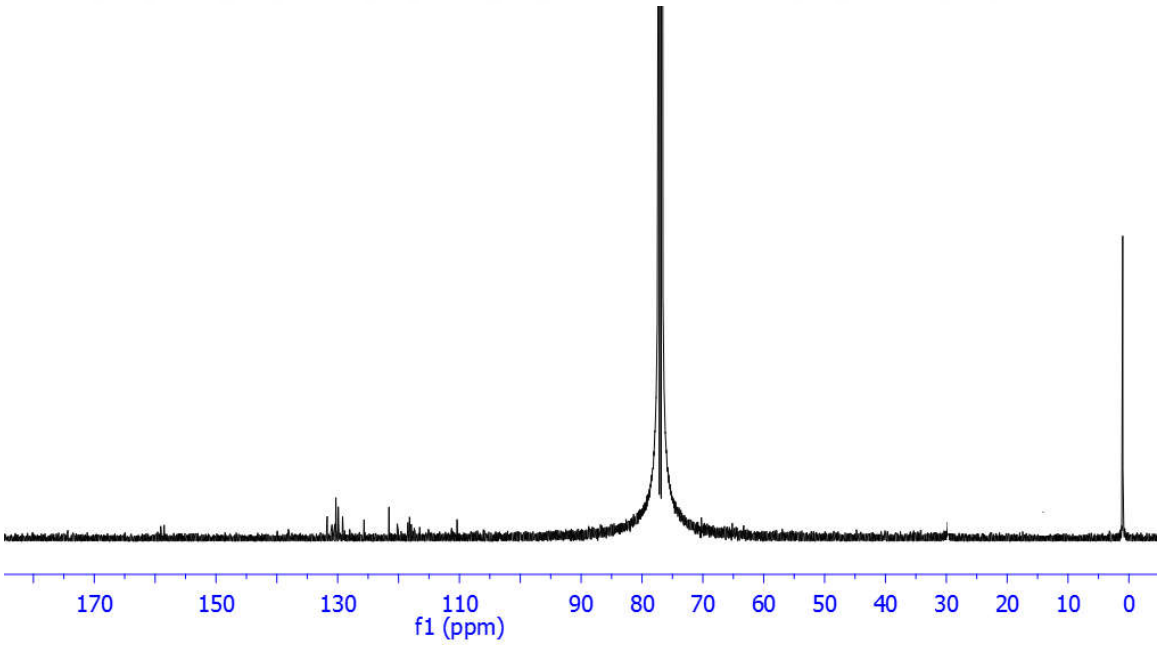
Şekil 3.31: MS(+ESI) – (11)

11 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; NH_2 protonları δ= 3.60-3.96 ve 4.17-4.24 ppm'de multiplet, 4,4'-Bis(aminofenoksi)difenilsulfon grubunun benzen halkasının Ar-H δ= 6.60-7.48 ppm' de multiplet, ayrıca pirolun *N*-fenil halkasının Ar-H δ= 7.92-794 ppm' de multiplet ve δ=8.00-8.08 ppm'de dublet pik ve Ar-NH δ= 10.35 ppm'de geniş bir singlet pik olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.32: NMR(^{1}H) – (11)

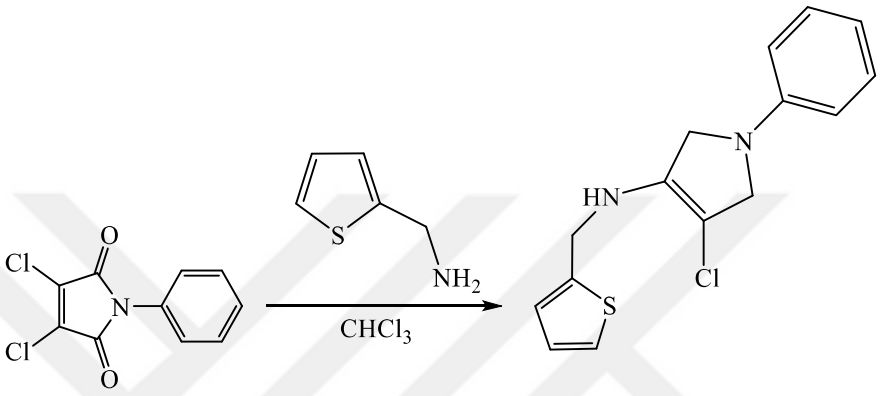
11 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; Ar-C δ= 104.73, 109.05, 109.94, 113.77, 114.59, 116.88, 117.13, 118.91, 120.25, 124.37, 126.72, 127.85, 128.59, 128.99, 130.42, 136.79 ppm'de, ayrıca pirolun karbonil karbonları δ= 157.20 ve 158.31 ppm 'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.33: NMR(^{13}C) – (11)

3.3.9. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 2-tiyofen metilamin:

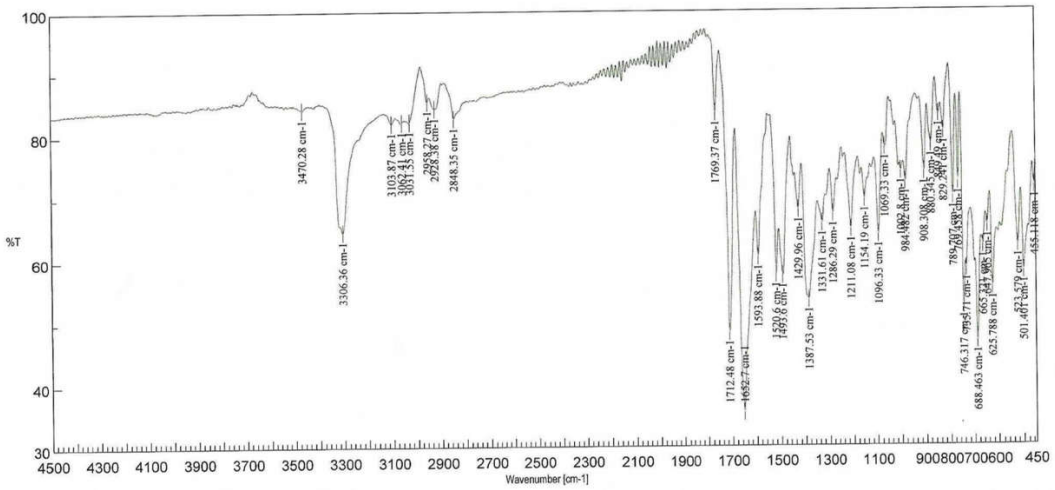
3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (1 g, 4.16 mmol) **(2)** bileşiğinin 2-tiyofen metilaminle (0.468 g, 4.13 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-kloro-1-fenil-4-((tiyofen-2-ilmetil)amino)-1H-pirol-2,5-dion **12** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotogrofisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(2) **(12)**

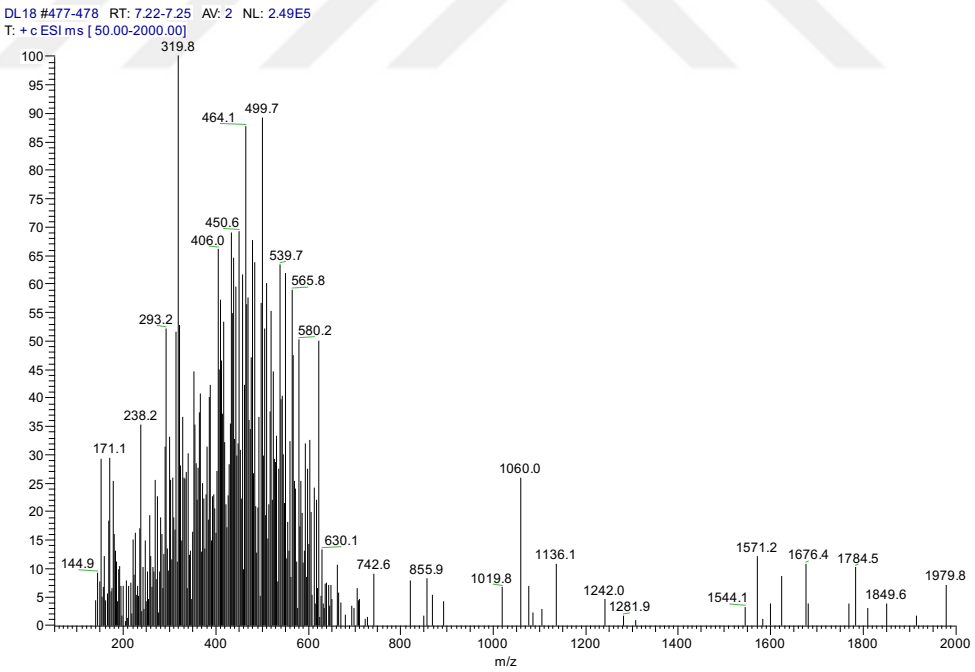
Bileşik sarı renkte katı formda; 0.80 g, % 61 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.80 (EtAc/Heksan (2:5) . Erime noktası 95.0-95.7 ^{0}C dir.

IR(ATR) spektrumunda 12 bileşiğinin**;** gerilme bandları **12** NH ν= 3306 cm^{-1}, C-$H_{arom.}$ ν= 3103, 3062, 3031 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ν= 2958, 2928, 2848 cm^{-1}, C=O ν=1769, 1712 cm^{-1}, C=C ν= 1653, 1594 cm^{-1} 'de görülmüştür.



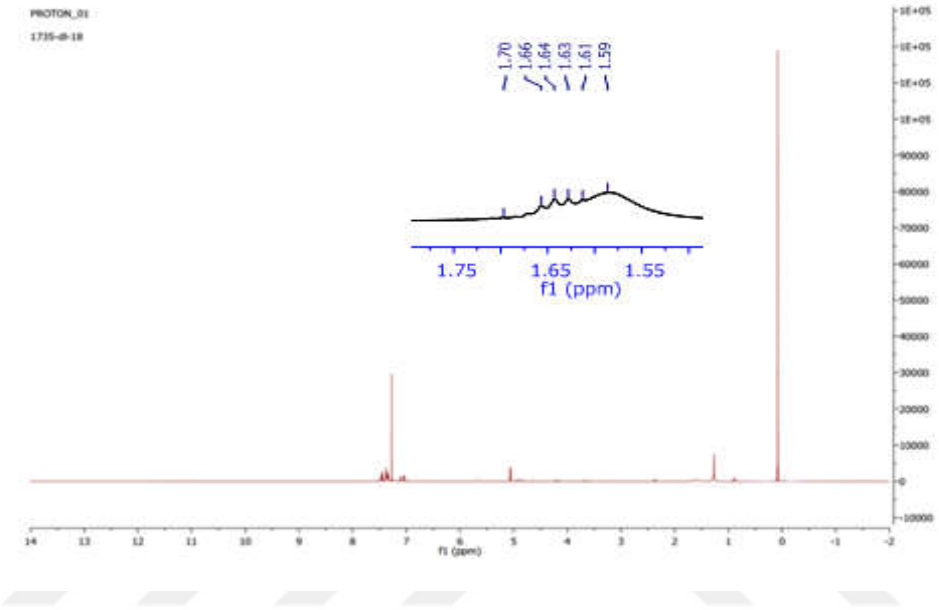
Şekil 3.34: IR(ATR) – (12)

$C_{15}H_{11}ClN_2O_2S$ (M_A=318.78 g/mol) kapalı formülüne sahip **12** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS: 319.8 (100) $[M+H]^+$ olarak gözlemlendi.



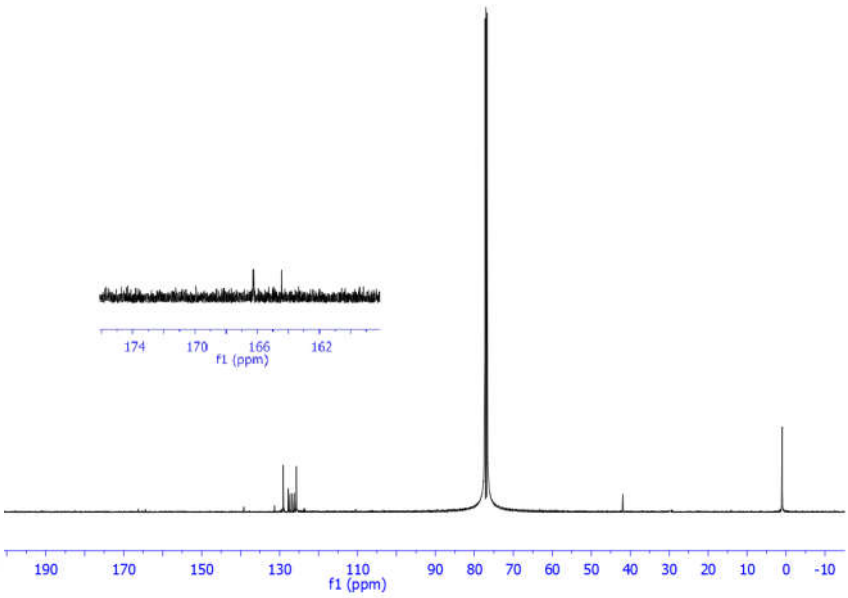
Şekil 3.35: MS(+ESI) – (12)

12 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; NH protonları δ= 1.59-1.70 ppm'de geniş singlet pik, 2-tiyofen metilamin yapısının NH bağlı metilen (C<u>H</u>$_2$-NH) protonları δ= 4.94-5.06 ppm' de multiplet, tiyofen halka pronları δ= 7.03-7.11 ppm' de multiplet, ayrıca pirolun *N*-fenil halkasının Ar-H δ= 7.14-7.20 ppm'de bir dublet, δ= 7.28-7.34 ve δ= 7.43-7.47 ppm'de triplet olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.36: NMR(^{1}H) – (12)

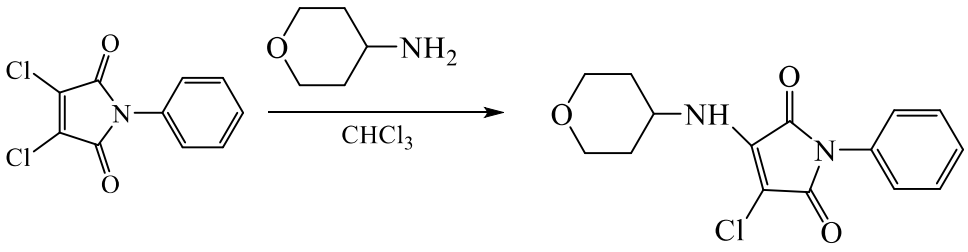
12 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; metilen karbonu δ=41.86 ppm, Ar-C (tiyofen, benzen, pirol) karbonları δ= 121.7, 122.8, 123.74, 125.71, 126.25, 126.79 127.31, 127.76, 129.07, 139.15 ppm, ayrıca pirolun karbonil karbonları δ= 165.0 ve 167.0 ppm 'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.37: NMR(^{13}C) – (12)

3.3.10. 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion ile 4-Aminotetrahidropiran:

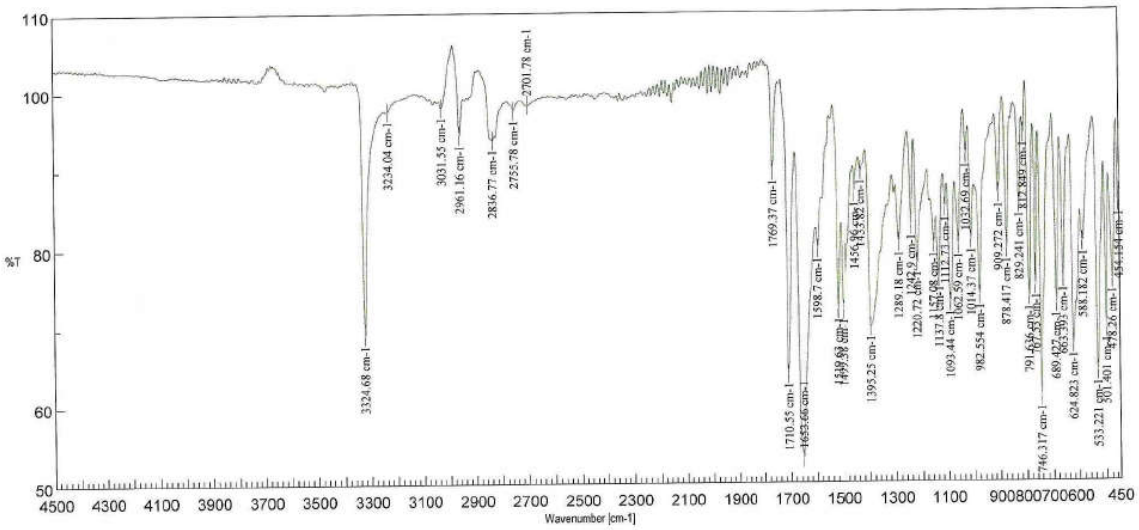
3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion (1 g, 4.16 mmol) **(2)** bileşiğinin 4-Aminotetrahidropiran (0.421 g, 4.16 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni yeni 3-kloro-1-fenil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-yl)amino)1H-pirol-2,5-dion bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotogrofisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(2) **(13)**

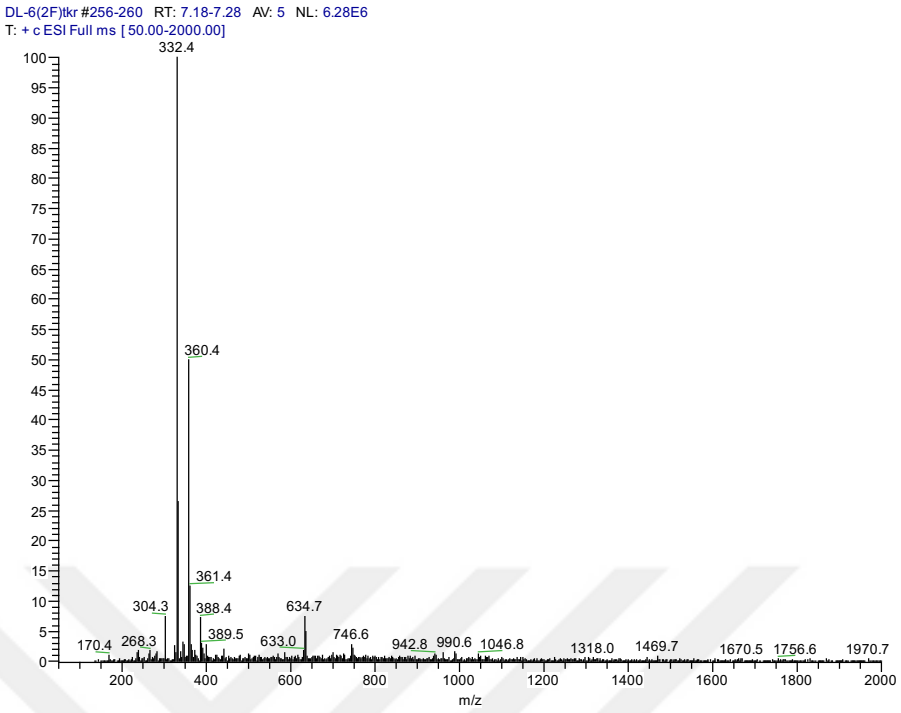
Bileşik sarı renkte katı formda; 0.91 g, % 45 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.35 (Pet/EtAc (4:1) . Erime noktası 154.0-154.4 ^{0}C dir.

IR(ATR) spektrumunda 13 bileşiğinin**;** gerilme bandları NH v= 3324 cm^{-1}, C-$H_{arom.}$ v= 3031, 2961 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ v= 2836, 2755 cm^{-1}, C=O v= 1769,1711 cm^{-1}, C=C v= 1654,1598, 1519, 1498 cm^{-1} ‘de görülmüştür.



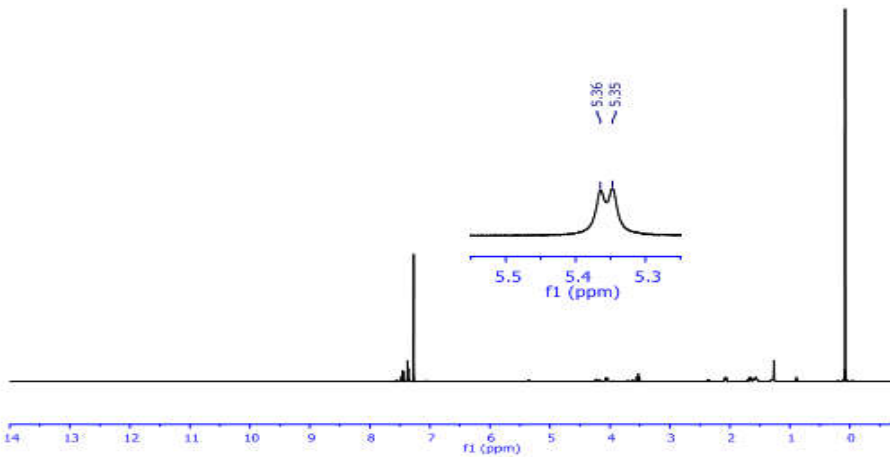
Şekil 3.38: IR(ATR) – (13)

$C_{15}H_{15}ClN_2O_3$(M_A=306.74 g/mol) kapalı formülüne sahip **13** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z (%) MS: 332.4.(100) $[M+Na+2H]^+$ olarak gözlemlendi.



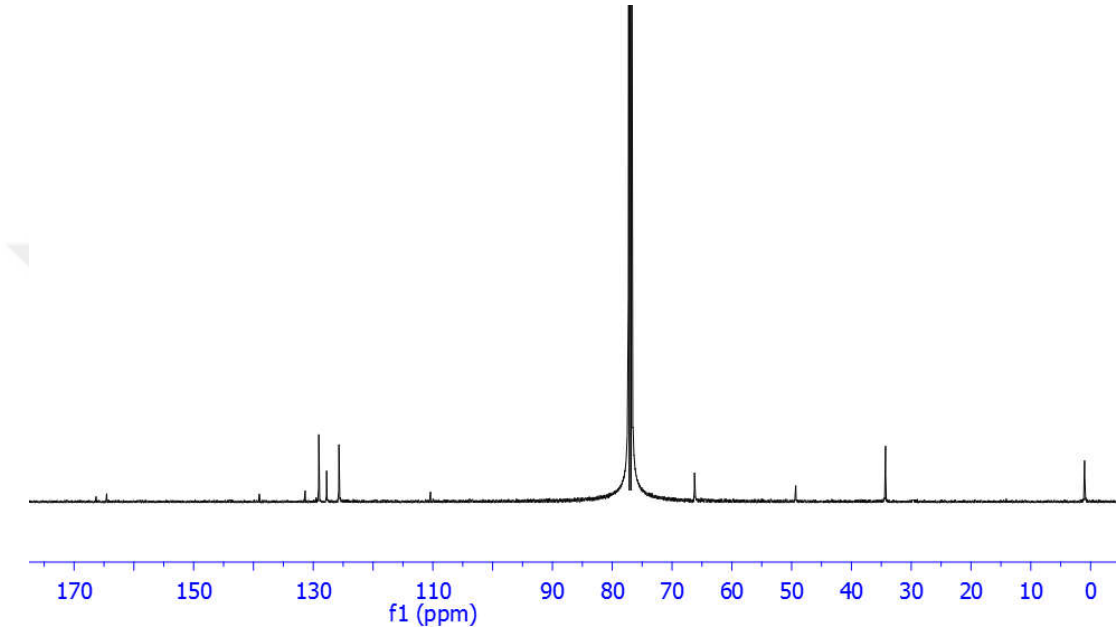
Şekil 3.39: MS(+ESI) – (13)

13 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; piran halkasının protonları δ= 1.57-1.70 ppm' de (CH-**CH_2**)multiplet, δ= 2.05-2.09 (CH-**CH_2**) ve 4.00-4.10 (O-**CH_2**) ppm' de dublet, δ=3.50-3.55 ppm'de triplet (CH), NH protonu δ= 5.35-5.36 ppm'de dublet, ayrıca *N*-fenil halkasının Ar-H δ= 7.26-7.32 ppm'de dublet ve δ= 7.38-7.42 ppm ve 7.48-7.52 'de bir triplet olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.40: NMR(^{1}H) – (13)

13 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; 4-aminotetrahidrapiran halkasındaki karbonlar δ= 34.29 (CH_2-CH), 49.31(NH-**C**H), 66.24(**C**H_2-O) ppm'de, C-Cl karbonu δ=110.6 ppm'de Ar-C δ= 125.7, 127.77, 129.6, 131.6, **C**(NH)= karbonu 139.12 ppm'de, ayrıca pirolun karbonil karbonları δ= 164.6 ve 166.3 ppm 'de gözlemlenmiştir.

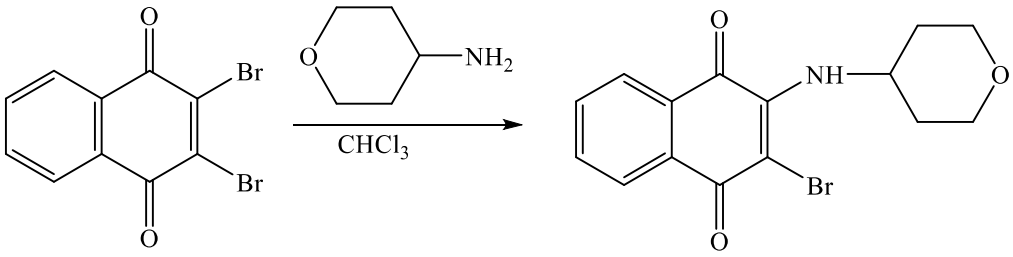


Şekil 3.41: NMR(^{13}C) – (13)

3.4. AZA-SUBSTİTÜE NAFTALEN-1,4-DİON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

3.4.1. 2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion ile 4-aminotetrahidropiran :

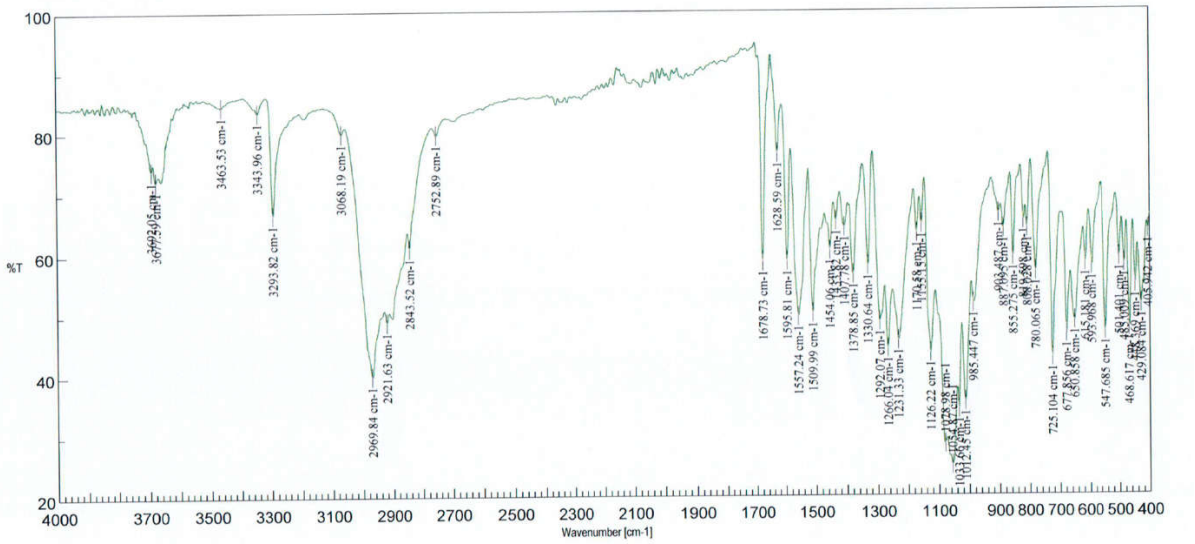
2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion (1 g, 3.16 mmol) (**3**) bileşiğinin 4-aminotetrahidropiranla (0.320 g, 3.16 mmol) oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamında reaksiyona sokularak yeni 2-bromo-3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-naftalen-1,4-dion **14** sentezlenmiş olup ürün kolon kromatografi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



(3) **(14)**

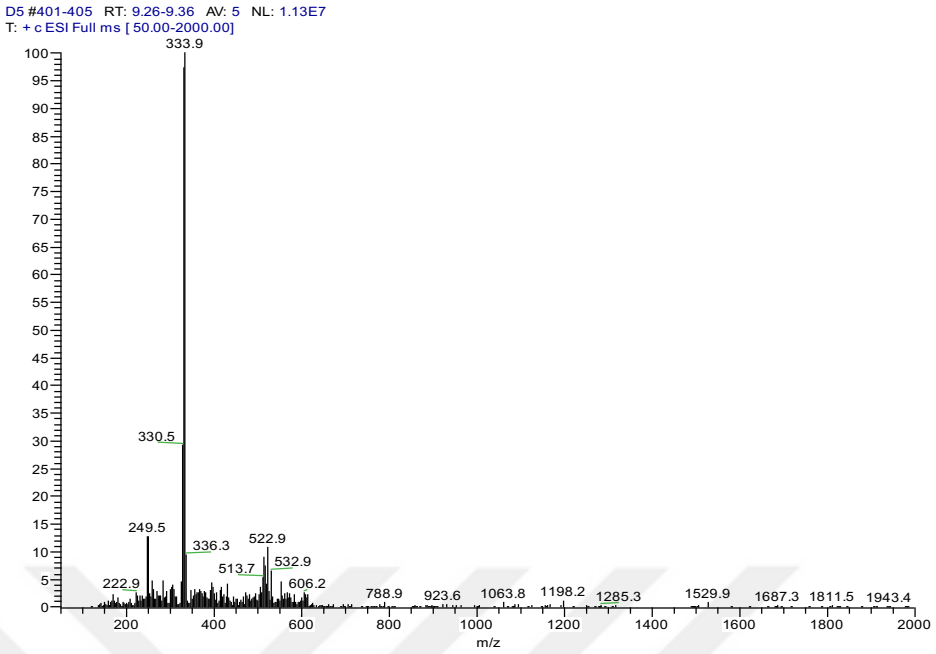
Bileşik kırmızı renkte katı formda; Verim: 0.417 g, % 37 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.64 (EtAc/PET (1:4). Erime noktası 139.0-139.9 ^{0}C dir.

IR(ATR) spektrumunda **13** bileşiğinin**;** gerilme bandları NH ν= 3294 cm^{-1}, C-$H_{arom.}$ ν= 2969, 2921 cm^{-1}, C-$H_{alifatik}$ ν= 2842, 2752 cm^{-1}, C=O ν=1679 cm^{-1}, C=C ν= 1628, 1596 cm^{-1} 'de görülmüştür.



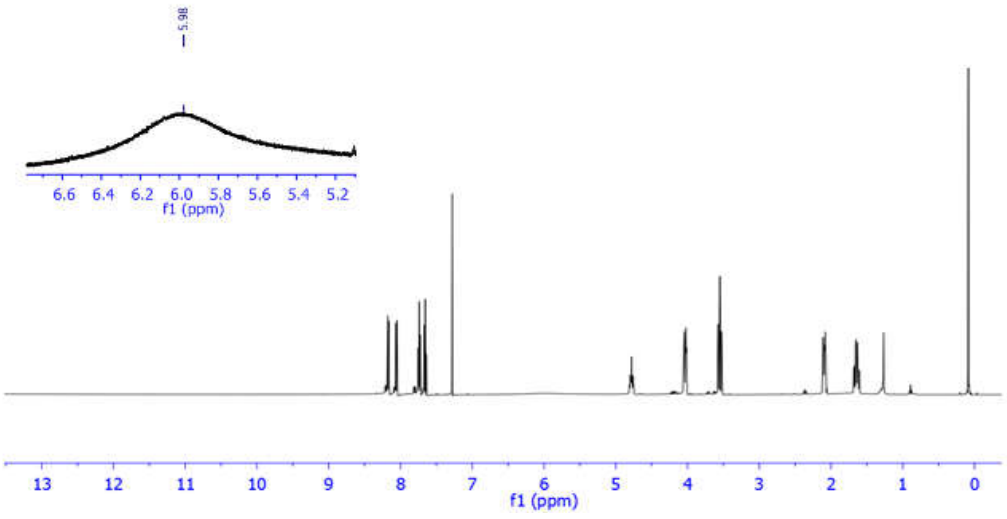
Şekil 3.42: IR(ATR) – (14)

$C_{15}H_{14}NO_3Br$ (M_A=336.18 g/mol) kapalı formülüne sahip **14** bileşiğinin +ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak yapılan kütle spektrumunda iyon piki m/z % MS:333.90 (100) $[M-2H]^+$ olarak gözlemlendi.



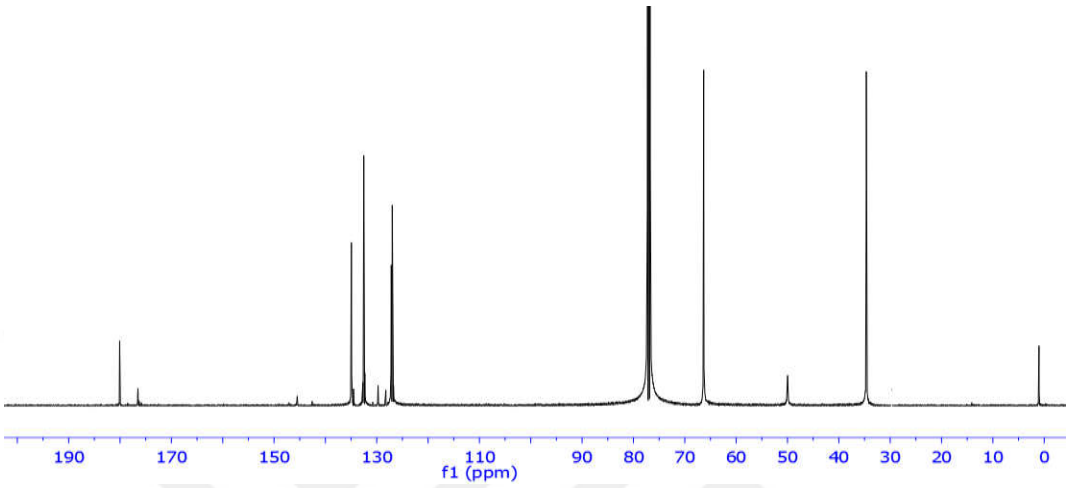
Şekil 3.43: MS(+ESI) – (14)

14 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spekturumu; piran halkasının protonları δ= 1.52-1.55 ppm ve 4.03-4.05 ppm' de dubletin dubleti, δ= 2.04-2.16 ppm, δ=3.38-3.50 ppm ve δ= 4.70-4.85 ppm'de multiplet, NH protonu δ= 5.98 ppm'de geniş bir singlet, ayrıca naftalen-1,4-dion bileşiğinin protonları δ= 7.56-7.62 ppm ve δ= 7.64-7.70 ppm'de tripletin dubleti, δ=7.98-8.02 ppm'de dubletin dubleti ve δ=8.08-8.12 ppm'de dublet olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.44: NMR(^{1}H) – (14)

14 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu; 4-aminotetrahidrapiran halkasındaki karbonlar δ= 34.66, 49.98, 65.33 ppm'de, Ar-C δ= 126.76, 126.99, 127.24, 129.74, 132.54, 132.70, 134.95, 145.50 ppm'de, ayrıca naftalen-1,4-dion karbonil karbonları δ= 176.53 ve 180.09 ppm 'de gözlemlenmiştir.



Şekil 3.45: NMR(^{13}C) – (14)

3.5. SENTEZLENEN YENİ BİLEŞİKLERİN FİZİKSEL VE SPEKTROSKOPİK TOPLU VERİLERİ

4: Beyaz katı. Verim: 0.409 g, %41. R_f: 0.60 (EtAc/PET (2:1). Erime noktası 161.1-161.8 ^{0}C. FT-IR($\nu_{max.}$; ATR, cm^{-1}): 3067 (Ar-H), 2808, 2769(CH), 1736, 1708(C=O), 1594 (C=C). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40-2.80 (brs, 8H, $4CH_{2\text{-piperazin}}$),2.70-2.94 (m, 2H, $CH_{2\text{-pirol}}$), 3.30-3.40 (t, 2H, N-$CH_{2\text{piperonil}}$), 3.82-3.88 (q, 1H, $CH_{\text{pirolidin}}$), 5.84 (s, 2H, O-CH_2-O),), 6.66 (s, 2H, *$CH_{\text{piperonil}}$)*, 7.14-7.20 (d, 2H, $2CH_{\text{fenilpirolidin}}$), 7.28-7.34 (t, 1H, $CH_{\text{fenilpirolidin}}$), 7.36-7.40 (t, 2H, $2CH_{\text{fenilpirolidin}}$), ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): 31.77 ($CH_{2\text{-pirolidin}}$), 49.04, 52.68 ($CH_{2\text{-piperazin}}$), 62.38 ($CH_{\text{pirolidin}}$), 62.49 (N-CH_2), 100.90 (O-CH_2-O), 107.88, 109.46, 122.23, 126.46, 128.74, 129.19, 130.12, 131.51, 146.69, 147.67 (O-C=C-O), 174.10, 174.94 (C=O). $C_{22}H_{23}N_3O_4$ (M_A= 393.44 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%) MS: 394.1(100) $[M+H]^+$.

5: Limoni sarı katı. Verim: 0.655 g, %66. R_f: 0.31 (EtAc/PET (2:1). Erime noktası 156.4-156.5 ^{0}C. FT-IR($\nu_{max.}$; ATR, cm^{-1}): 2969, (Ar-H), 2825, 2758 (CH), 1700 (C=O), 1637, 1579 (C=C).^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.70-3.00 (m, 8H, $4CH_{2\text{piperazin}}$), 3.10-3.20 (q, 2H, $CH_{2\ \text{pirolidin}}$), 3.80-3.90 (brs, 1H, $CH_{\ \text{pirolidin}}$), 6.30-6.38 (m, 1H, $1CH_{\text{furoin}}$), 6.92-6.97 (d, 1H, CH_{furoin}), 7.14-7.20 (m, 2H, $2CH_{\text{fenilpirolidin}}$), 7.28-7.32 (t,1H, $CH_{\text{fenilpirolidin}}$), 7.34-7.40 (t, 3H, $2CH_{\text{fenilpirolidin}}$; $1CH_{\text{furoin}}$), ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 31.95 ($CH_{2\text{-pirolidin}}$), 42.32, 49.39 ($CH_{2\text{-piperazine}}$), 62.34 ($CH_{\text{-pirolidin}}$), 111.49, 116.83, 144.10, 147.74 (C_{furoin}), 126.38, 128.88,129.16,131.31 ($C_{\text{-fenil}}$), 159.0 ($C{=}O_{\text{furoin}}$), 173.62, 174.49 (C=O). $C_{19}H_{19}N_3O_4$ (MA =351.12 g/mol); MS [+ESI]: m/z % MS: 370.6 (100) $[M+H_20]^+$

6: Kırmızı yağ. Verim: 0.625 g, % 99. R_f: 0.62 (EtAc/PET (3:5)). FT-IR (ν_{max}, ATR, cm^{-1}): 3374 (OH), 3019, 2914 (Ar-H), 2825 (C-H), 1765, 1702 (C=O), 1617, 1496 (C=C); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.10 (s, 4H, $4CH_2$), 3.90 (s, 4H, $4CH_2$), 5.95 (brs, 1H, C-OH), 6.18-6.28 (dd, *J* = 12.3, 4.4 Hz, 2H, $2CH_{\text{fenilhidroksi}}$), 6.32-6.38 (dt, *J* = 22.4, 8.0 Hz, 1H, $CH_{\text{fenilhidroksi}}$), 6.92-7.00 (t, 1H, $CH_{\text{fenilhidroksi)}}$), 7.14-7.20 (t, 2H, $2CH_{\text{fenilpirol}}$), 7.28-7.36 (t, 3H, $3CH_{\text{fenilpirol}}$), ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): 46.32 ($C_{\text{piperazin}}$), 48.29, 94.17, 102.28, 106.54, 107.34, 126.48, 127.91, 128.79, 129.10, 132.10, 139.27 ($C\text{-}N_{\text{pirol}}$), 150.25 ($C_{\text{fenill-N}}$), 155.43 (C=O), 163.14 (C-OH), δ 164.11 (C=O); $C_{20}H_{18}ClN_3O_3$ (M_A= 383.83 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%) MS: 384.20 (100) $[M+H]^+$.

7: Turuncu katı. Verim: 0.428 g, %46. R_f: 0.55 (EtAc/PET (1:6)). Erime noktası 130-130.5 ^{0}C . FT-IR (ν_{max}, ATR, cm^{-1}): 3058,2988 (Ar-H), 2900, 2850 (C-H), 1764, 1701 (C=O), 1620,1599, (C=C); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.53 (s, 2H, CH_2), 4.08-4.10 (d, *J* = 38.3 Hz, 2H, CH_2), 4.30 (s,4H, CH_2), 5.82 (s,1H, CH), 6.80-7.0 (t, 8H, CH_{fenil}), 7.23 – 7.45 (m, 5H, $CH_{fenilpirol}$).^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 48.27(CH_2-$_{piperazin}$), 52.07, 72.22 (CH), 113.49, 113.66, 124.03, 126.91, 127.12, 135.24, 138.74, 158.92 (C=O), 160.88 (C-F), 162.48 (C-F), 163.30 (C=O).$C_{27}H_{22}ClF_2N_3O_2$ (M_A= 493.93 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%) MS:493.90 (95) $[M+H]^+$.

8: Sarı katı. Verim:0.765 g, %83. R_f: 0.40 ($CHCl_3$/PET (1:1). Erime noktası 131.8-132.1^{0}C FT-IR($\nu_{max.}$; ATR, cm^{-1}): 3007 (Ar-H), 2920, 2871 (CH), 1765, 1698 (C=O), 1618, 1591,1582 (C=C). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.59-3.62 (m, (dd, *J* = 11.3, 6.3 Hz, 4H, $2CH_{2piperazine}$),4.03-4.08 (dd, *J* = 6.1, 4.3 Hz, 4H, $2CH_{2piperazine}$), 6.51-6.61 (m, 2H, 2N-$CH_{piridin\text{-}piperazin}$),7.15-7.46 (m, 5H, $5CH_{fenilpirol}$), 8.11-8.12 (s, 2H, 2N-$CH_{piridin}$), ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): 43.18, 45.28 (CH_2-$_{piperazin}$), 104.64, 111.67, 123.75, 125.35, 125.50, 126.54, 128.80, 135.53, 145.22, 156.08, 162.75 (C=O). $C_{19}H_{17}ClN_4O_2$ (M_A= 368.82 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%) MS: 369.20 (100) $[M+H]^+$.

9: Turuncu-sarı katı. Verim:0.537 g, %58. R_f: 0.57 (EtAc/PET (1:3). Erime noktası 190-190.7 ^{0}C . FT-IR($\nu_{max.}$; ATR, cm^{-1}): 2970, 2926 (Ar-H), 2866 (CH), 1764, 1701 (C=O), 1630, 1611,1522 (C=C). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.43-3.47 (dd, *J* = 31.2, 26.1 Hz, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 4.06-4.08 (m, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 6.98-6.90 (t, *J* = 11.1 Hz, $4CH_{benzen}$), 7.14-7.20 (d, 2H, $2CH_{fenilpirol}$), 7.28-7.34 (t, 1H, $CH_{fenilpirol}$), 7.36-7.40 (t, 2H, $2CH_{fenilpirol}$). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): 47.47, 49.05, (CH_2-$_{piperazin}$), 115.52, 127.94, 131.17, 152.05 (CH_{benzen}, $CH_{fenilpirol}$, C_{pirol}) 164.60, 165.11 (C=O). $C_{21}H_{17}ClF_3N_3O_2$ (M_A= 435.83 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%) MS: 440.2(100) $[M+5H]^+$.

10: Sarı katı. Verim: 0.39 g, %41. R_f: 0.59 (EtAc/PET (1:3). Erime noktası 133.3-133.8 ^{0}C. FT-IR($\nu_{max.}$; ATR, cm^{-1}): 3062, 2964 (Ar-H), 2901, 2831 (CH), 1764, 1698 (C=O), 1605, 1584 (C=C). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.26-3.28 (ddd, *J* = 20.5, 17.5, 15.3, 8H, $4CH_{2piperazin}$), 4.11-4.13 (t, 4H, CH_2 $_{piperazin}$), 6.50-6.72 (m,2H, $CH_{fenilfloro}$), 7.12-7.21 (q, 1H, $CH_{fenilfloro}$),7.22-7.32 (q, 3H, $3CH_{fenilpirol}$),7.34- 7.42 (t, 2H, $2CH_{fenilpirol}$). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): 46.19, 48.13 (CH_2-$_{piperazin}$) 102.17,105.96,110.33, 124.78, 126.43, 127.58, 128.98,

129.05, 129.76,139.11 (C-N_{pirol}), 150.34 (C-N_{Ar-F}), 163.72 (C=O), 163.28 (C-F), 161.33 (C=O); $C_{20}H_{17}ClFN_3O_2$ (M_A= 385.82 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%) MS: 386.20 (100) $[M+H]^+$.

11: Sarı katı. Verim:0.63 g, %66. R_f: 0.89 (EtAc/Heksan (1.5:4). Erime noktası 153.0-153.8 ^{0}C. FT-IR($\nu_{max.}$; ATR, cm^{-1}): 3293 (NH), 3065, 2952 (Ar-H), 2917, 2849 (CH), 1775, 1715 (C=O), 1654, 1578, 1523 (C=C), 1389 (C-N), 1231(S=O). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.60- 4.24 (m, 2H, NH_2), 7.06-7.48 (m,17 H, 21CH_{benzen}), 7.92-7.94 (m, 2H, 2 CH_{fenil}), 8.0-8.08 (d, 2H, 2 CH_{fenil}), 10.35 (brs, 1H, Ar-NH). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): 136.97, 130.42, 128.99, 128.59, 127.85, 126.72, 124.37, 120.25, 118.91, 117.13, 116.88, 114.59, 113.77, 109.94, 109.05, 104.73 (CH_{benzen}, $CH_{fenilpirol}$, C_{pirol}), 157.20, 158.31 (C=O). $C_{34}H_{24}ClN_3O_6S$ (M_A= 638.09 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%) MS: 638.2(100) $[M+H]^+$.

12: Sarı katı. Verim: 0.91 g, %61. R_f: 0.35 (EtAc/Heksan (2:5). Erime noktası 95.0-95.7 ^{0}C. **FT-**IR($\nu_{max.}$; ATR, cm^{-1}): 3306 (NH), 3103 (Ar-H), 2958, 2928, 2848(CH), 1769, 1712 (C=O), 1653, 1594 (C=C). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59-1.70 (m, 1H, NH), 4.94-5.06 (m, 2H, NH-$CH_{2tiyofen}$),7.03-7.11 (m, 3H, $CH_{tiyofen}$),7.14-7.20 (d, 2H, 2$CH_{fenilpirol}$),7.28-7.34 (t, 1H, $CH_{fenilpirol}$),7.43-7.47 (t, 2H, 2$CH_{fenipirol}$). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): 41.86 ($CH_{2tiyofen}$), 121.7,122.8,123.74, 125.71, 126.25, 126.79, 127.31, 127.76, 129.07, 139.15 ($CH_{tiyofen}$ CH_{benzen}, C_{pirol}), 165.0, 167.0 (C=O).$C_{15}H_{11}ClN_2O_2S$ (M_A= 318.78 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%) MS: 319.8 (100) $[M+H]^+$.

13: Sarı katı. Verim: 0.91 g, %45. R_f: 0.35 Pet/EtAc (4:1) .Erime noktası 154.0-154.4 ^{0}C. **FT-**IR($\nu_{max.}$; ATR, cm^{-1}): 3325 (NH), 3032 (Ar-H), 2961, 2816 (CH), 1769, 1711 (C=O), 1654, 1599 (C=C). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57-1.70 (m, 2H, CH-**CH_2**), 2.05-2.09 (d, 2H, CH-**CH_2**), 3.50-3.55 (t, 1H, CH), 4.00-4.10 (d, 4H, 2O-**CH_2**), 5.35-5.36 (d, 1H, NH), 7.26-7.32 (d, 1H, 1$CH_{fenilpirol}$),7.38-7.42 (t, 2H, 2$CH_{fenilpirol}$),7.48-7.52 (t, 2H, 2$CH_{fenipirol}$). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 34.29 (**C**H_{2piran}-CH), 49.31 (**C**H_{piran}), 66.24 (**C**H_{2piran}-O), 110.6 (C-Cl), 125.7, 127.77, 129.6, 131.6 (CH_{arom}, C_{arom}), 139.12 **C**(NH)=, 164.6, 166.3 (C=O). $C_{15}H_{15}ClN_2O_3$(M_A=306.74 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%)MS: 332.4.(100) $[M+Na+2H]^+$.

14: Kırmızı katı. Verim: 0.417 g, % 37. R_f: 0.64 (EtAc/PET (1:4). Erime noktası 139.0-139.9^{0}C. FT-IR($\nu_{max.}$; ATR, cm^{-1}): 3294 (NH), 2969, 2921 (Ar-H), 2842, 2752 (CH), 1679 (C=O), 1628, 1596 (C=C).^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (dd, *J* = 12.6, 6.5 Hz, 2H, CH_{2piran}), 2.04-2.16 (m, 2H, CH_{2piran}),3.38-3.50 (m, 2H, CH_{2piran}), 4.03-4.05 (dd, *J* = 7.5, 4.4

Hz, 2H, CH_{2piran}), 4.70–4.85 (m, 1H, CH_{piran}), 5.98 (brs, 1H, NH), 7.56-7.62 (td, 1H), δ 7.64-7.70 (td, 1H, $C_{naftalen}$),7.98-8.02 (dd, 1H, $C_{naftalen}$), 8.08-8.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, $C_{naftalen}$). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 34.66 (**C**H_{2piran}-CH), 49.98 (**C**H_{piran}), 66.33 (**C**H_{2piran}-O), 126.76 (CH_{arom}, C_{arom}), 126.99, 127.24, 129.74, 135.24, 132.70, 134.95, 145.50, 176.53 (C=O), 180.09. $C_{15}H_{14}NO_3Br$ (M_A= 336.18 g/mol); MS [+ESI]: m/z % MS: 333,90 (100) $[M-2H]^+$.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda ‘’dion’’ yapısını içeriğinde bulunduran pirol-2,5-dion ve naftalen-1,4-dion bileşiklerinin azot nükleofilleriyle oluşan tepkimelerinden yeni aza(sübstitüe) dion yapıları oluşmuştur. Tepkimelerde 1-fenilpirol-2,5-dion **(1) ,** 3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2),** 2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion **(3)** yapıları başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Bu başlangıç maddelerinin nükleofilik reaksiyonlarından yeni **4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ve 14** yapıları oluşmuştur. Oluşan bu yapılar spektroskopik teknikler ile (NMR, FT-IR ve MS) açıklanmıştır.

1-fenilpirol-2,5-dion (**1)** bileşiğinin 1-piperonilpiperazin ve 1-(2-furoil)piperazin ile reaksiyonu yeni **4** ve **5** bileşiklerini oluşturmuştur. Bu yapıların ^{1}H NMR sonuçlarında; yapıya bağlanan piperazin yapısına ait protonların δ=2.40-3.00 ppm aralığında multiplet pik verdiği ve ^{13}C NMR sonuçlarında; piperazin yapısında ki karbonların δ= 49.04, 52.68 ppm (**4**) ve δ= 42.32, 49.39 ppm (5) ‘de, C=O karbonlarının (**4**) için δ= 174.10, 174.94 ppm ve (**5**) için δ=159.0 ($C=O_{furoin}$),173.62, 174.94 ppm’de pik verdiği görülmüştür. Ayrıca bileşiklerin ^{13}C NMR Spekturumunda pirolidin metin karbonlarının δ= 62.38 (**4**) ve δ= 62.32 (5) ppm’de karakteristik piki görülmektedir.Yapıların her ikisinin de m/z % MS:394.1 (100) $[M+H]^{+}$ (**4**) ve m/z % MS:370.6 (100) $[M+H_20]^{+}$(5) +ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2)** bileşiğinin 1-(3-hidroksifenil)piperazin ile tepkimesi yeni **6** bileşiğini oluşturmuştur. ^{1}H NMR spekturumunda; piperazin yapısına ait metilen protonlarının δ=3.10 ve 3.90 ppm de singlet pik, OH protonu δ=5.95 ppm’de geniş bir singlet pik verdiği ve ^{13}C NMR sonuçlarında; piperazin yapısında ki karbonların δ= 46.32 ve 48.29 ppm ‘de, C=O karbonlarının δ=163.14, 164.11 ppm’de pik verdiği görülmüştür. m/z (%) MS: 384.20 (100) [M+H] +ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2)** bileşiği ile 1-[Bis(4-florofenil)metil piperazin tepkimesi yeni **7** bileşiğini oluşturmuştur. ^{1}H NMR spekturumunda; piperazin yapısına ait metilen protonlarının δ=4.30 ve δ=2.53 ppm’de birer singlet ve 4.08-4.10 ppm’de bir dublet pik, yapıdaki metin protonu δ=5.82’de bir singlet verdiği, ^{13}C NMR sonuçlarında; piperazin yapısında ki karbonlar δ= 48.27 ve 52.07 ppm ‘de, yapıdaki metin karbonu δ= 72.22 ppm’de

4-florofenil halkasında floro bağlı karbonlar δ=160.88, 162.48 ppm'de, C=O karbonları δ=158.92 ve δ=163.30 ppm'de pik verdiği görülmüştür. m/z % MS:493.90 (95) $[M+H]^+$ +ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2)** bileşiği ile 1-(2-piridinil)piperazin tepkimesi yeni **8** bileşiğini oluşturmuştur. ^{1}H NMR spekturumunda; piperazin yapısına ait metilen protonlarının δ=3.59-3.62 ppm'de bir multiplet, 4.03-4.08 ppm 'de dubletin dubleti olarak, piridin halkasının hidrojenleri 6.51-6.61 ppm'de bir multiplet, 8.11-8.12 ppm'de bir singlet olarak pik verdiği, ^{13}C NMR sonuçlarında; piperazin yapısında ki karbonlar δ= 43.18 ve 45.28 ppm'de, piridine ait N=C-N karbonu δ=162.13 ppm' de, C=O karbonları δ=156.08 ve 162.75 ppm'de görülmüştür. m/z % MS 369.20 (100) $[M+H]^+$ +ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2)** bileşiği ile 1-(4-triflorometilfenil)piperazin tepkimesi yeni **9** bileşiğini oluşturmuştur. ^{1}H NMR spekturumunda; piperazin yapısına ait metilen protonların δ=3.43-3.47 ppm'de dubletin dubleti, δ= 4.06-4.08 ppm'de multiplet pik verdiği, ^{13}C NMR sonuçlarında; piperazin yapısında ki karbonlar δ=47.46, 49.03 ppm 'de, CF_3 karbonu δ=151.22, C=O karbonları δ=163.77 ve 164.28 ppm'de görülmüştür. m/z % MS MS:440.20 (100) $[M+5H]^+$+ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2)** bileşiği ile 1-(3-florofenil)piperazin tepkimesi yeni **10** bileşiğini oluşturmuştur. ^{1}H NMR spekturumunda; piperazin yapısına ait metilen protonların δ= 3.26-3.28 ppm' de dubletin dubletinin dubleti ve δ= 4.11-4.13 ppm ' de bir triplet pik, ^{13}C NMR sonuçlarında; piperazin yapısında ki karbonların δ= 46.19, 48.13 ppm 'de, C=O karbonları δ=161.33 ve 163.72 ppm'de görülmüştür. m/z % MS:386.20 (100) $[M+H]^+$ +ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2)** bileşiği ile 4,4'-Bis(3-aminofenoksi)difenilsulfon tepkimesi yeni **11** bileşiğini oluşturmuştur. FTIR(ATR) spekrurumunda C-N ν= 1389cm^{-1}, S=O ν=1231 cm^{-1} gerilme bandları; ^{1}H NMR spekturumunda; NH ve NH_2 protonları δ= 3.60-3.96 ve 4.17-4.24 ppm'de multiplet pik, *N*-fenil halkasının aromatik protonları δ= 7.92-794

ppm' de multiplet ve δ=8.00-8.08 ppm'de dublet pik, Ar-NH δ= 10.35 ppm'de single geniş pik verdiği,^{13}C NMR sonuçlarında C=O karbonları δ=157.20 ve 158.31 ppm 'de pik verdiği görülmüştür. m/z % MS:638.2 (100) $[M+H]^+$ +ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

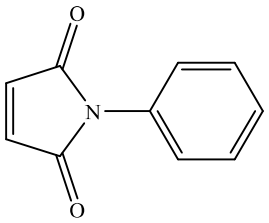
3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2)** bileşiği ile 2-tiyofenmetilamin tepkimesi yeni **12** bileşiğini oluşturmuştur. ^{1}H NMR spekturumunda; NH protonları δ= 1.59-1.70 ppm'de geniş singlet, 2-tiyofen metilamin yapısının NH bağlı metilen (C<u>H</u>$_2$-NH) protonları δ= 4.94-5.06 ppm' de multiplet, tiyofen halka protonları δ= 7.03-7.11 ppm' de multiplet pik verdiği, ^{13}C NMR sonuçlarında; (C<u>H</u>$_2$-NH) metilen karbonu δ=41.86 ppm' de, C=O karbonları δ=165.0 ve 167.0 ppm 'de pik verdiği görülmüştür. m/z % MS: 319.8 (100) $[M+H]^+$ +ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

3,4-dikloro-1-fenil-pirol-2,5-dion **(2)** bileşiği ile 4-aminotetrahidropiran tepkimesi yeni **13** bileşiğini oluşturmuştur. ^{1}H NMR spekturumunda; piran halkasının protonları δ= 1.57-1.70 ppm'de multiplet, δ=2.05-2.09 ve 4.00-4.10 ppm' de dublet, δ= 3.50-3.55 ppm' de triplet, NH protonu δ= 5.35-5.36 ppm'de dublet pik verdiği, ^{13}C NMR sonucunda; 4-aminotetrahidrapiran halkasındaki karbonlar δ= 34.29 (CH_2-CH), 49.31(NH-**C**H), 66.24(**C**H_2-O), 34.29, 49.98, 65.33 ppm'de, C=O yapısı 164.6 ve 166.3 ppm 'de pik verdiği görülmüştür. m/z (%) MS: 332.4.(100) $[M+Na+2H]^+$ +ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

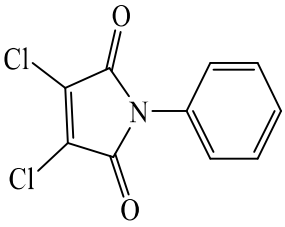
2,3-dibromo-naftalen-1,4-dion **(3)** bileşiği ile 4-aminotetrahidropiran tepkimesi yeni **14** nolu bileşiğini oluşturmuştur. ^{1}H NMR spekturumunda; piran halkasının protonları δ= 1.52-1.55 ppm ve 4.03-4.05 ppm' de dubletin dubleti, δ= 2.04-2.16 ppm, δ=3.38-3.50 ppm ve δ= 4.70-4.85 ppm'de multiplet, NH protonu δ= 5.98 ppm'de geniş bir singlet pik verdiği, ^{13}C NMR sonucunda; 4-aminotetrahidrapiran halkasındaki karbonlar δ= 34.66, 49.98, 65.33 ppm'de, C=O yapısı 176.53 ve 180.09 ppm 'de pik verdiği görülmüştür. m/z % MS: 333,90 (100) $[M-2H]^+$+ESI moleküler kütle spekturumu bileşiğin moleküler yapısını doğruladığı görülmektedir.

3-(4-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-1fenilpirolidin-2,5-dion **4**, 3-(4-(furan-2-karbonill)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **5**, 3-kloro-4-(4-(3-hidroksifenil)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **6**, 3-(4-(bis(4-florofenil)metil)piperazin-1-il)-4-kloro-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **7**, 3-kloro-1-fenil-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-1H-pirol-2,5-dion **8**, 3-kloro-1-fenil-4-(4-(4-trifloromethil)fenil)piperazin-1-il)-1H-pirol-2,5-dion **9**, 3-kloro-4-(4-(3-florofenil)piperazin-1-il)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **10**, 3-kloro-4-((3-(4-((4-(3-diazenil-fenoksi)fenil)sulfonil)-fenoksi)fenil)-amino)-1-fenil-1H-pirol-2,5-dion **11**, 3-kloro-1-fenil-4-((tiyofen-2-ilmetil)amino)-1H-pirol-2,5-dion **12,** 3-kloro-1-fenil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-yl)amino)1H-pirol-2,5-dion **13** ve 2-bromo-3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-naftalen-1,4-dion **14** bileşikleri yeni sentezlenen bileşiklerdir. **10** bileşiği hariç hepsi katı formda renkli (beyaz-sarı-turuncu-kırmızı) kararlı bileşiklerdir. %40-99 verimle kazanılan tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler ile (NMR, FT-IR ve MS) aydınlatılmıştır.

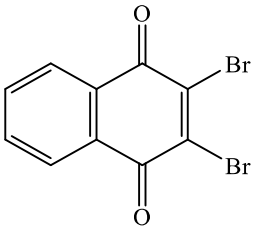
BAŞLANGIÇ MADDELERİN TOPLU ŞEKİLDE SUNUMU



(1)

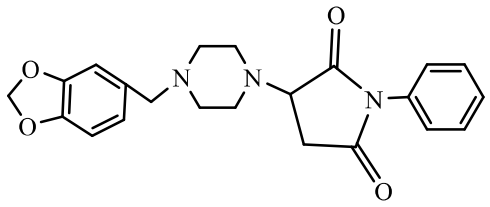


(2)

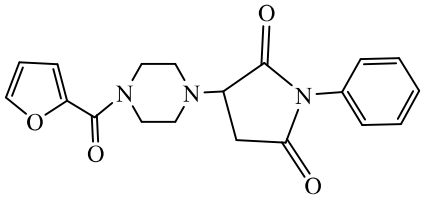


(3)

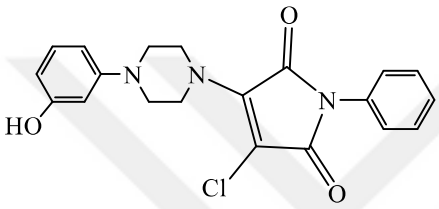
YENİ AZA-SUBSTİTÜE PİROL/PİROLİDİN-2,5-DİON VE NAFTALEN-1,4-DİON BİLEŞİKLERİ



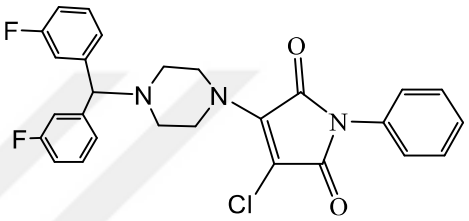
(4)



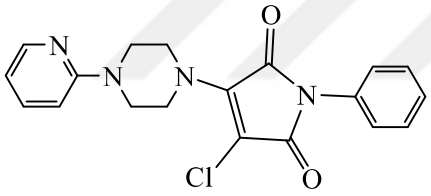
(5)



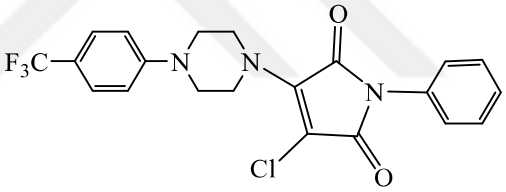
(6)



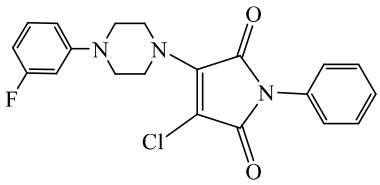
(7)



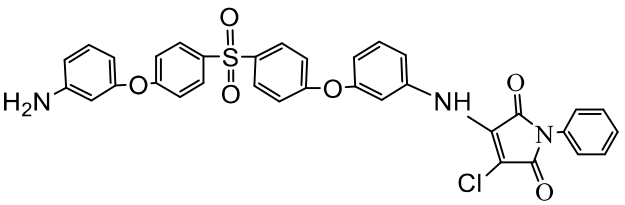
(8)



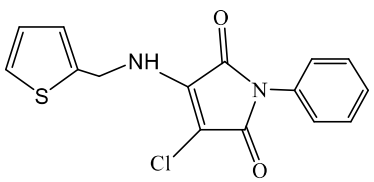
(9)



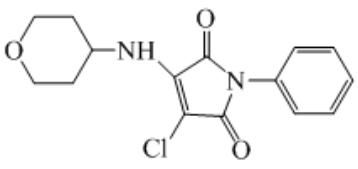
(10)



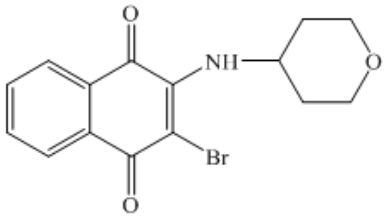
(11



(12)



(13)



(14)

5.KAYNAKLAR

[1]. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 22(1-2) 121-141 (2006)

[2]. Vishnu Ji Ram, ... Ramendra Pratap, in The Chemistry of Heterocycles,2019

[3]. McNaught, A. D., & Wilkinson, A., 1997, IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2nd edn.(the "Gold Book") Blackwell Scientific Publications.

[4]. Department of Chemistry, University College of Women for Arts, Science, and

[5]. Education, Ain Shams University, Asma Fahmy Street, Heliopolis-11341, Cairo-EGYPT

[6]. Yağcı, Y., 2005, Fenil Maleimid Esaslı Makromoleküler Tasarımlar, XIX. Ulusal Kimya Kongresi; Kuşadası, Türkiye.

[7]. Shu, W. J., Perng, L. H., & Chin, W. K. 2002, Studies of phosphonate-containing bismaleimide resins. I. Synthesis and characteristics of model compounds and polyaspartimides. Journal of applied polymer science, 83(9), 1919-1933.

[8]. W. J. Shu, L. H. Perng, W. K. Chin, and C. Y. 2003, Hsu Journal Of Macromolecular Science Part Apure And Applied Chemistry, Vol.40, No. 9, pp. 897–913.

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

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

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

[12]. Moon, J.T., Jeon, J.Y., Park, H.A., Noh, Y., Lee, K., Kim, J., Choo, D.J., & Lee, J.Y. 2010. Synthesis and PGE (2) Production İnhibition of 1H-furan-2,5-dione and 1H-pyrrole2,5-dione Derivatives, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 20(2), 734-735.

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

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

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

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

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

[18]. Awuah, E. ve Capretta, A., 2011, "Development of methods for the synthesis of libraries of substituted maleimides and alpha,beta-unsaturated-gammabutyrolactams", Journal of Organic Chemistry, 76: 3122-3130.

[19]. Lakatosh, S.A., Bykov, E.E. ve Preobrazhenskaya, M.N., 2011, Synthesis of 2-Hetaryl-3-(Indol-1-Yl)-and -(3-Pyrrol-1-Yl)Maleimides and Study of Their

Conversions under the Action of Protic Acids, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 46: 1224-1232.

[20]. Fringuelli F, Taticchi A. 2001. The Diels? Alder Reaction.

[21]. Zhao, Q.Y., Han, X.Y., Wei, Y., Shi, M. ve Lu, Y.X., 2012. Asymmetric [3+2] annulation of allenes with maleimides catalyzed by dipeptide-derived phosphines: facile creation of functionalized bicyclic cyclopentenes containing two tertiary stereogenic centers, Chemical Communications, 48: 970-972.

[22]. Ondrus, V. ve Fisera, L., 1997, Synthesis and 1,3-dipolar cycloaddition reactions of chiral maleimides, Molecules, 2: 49-56.

[23]. Lim, L.H. ve Zhou, J.R., 2015, A challenging Heck reaction of maleimides, Organic Chemistry Frontiers, 2: 775-777.

[24]. Baag, M.M. ve Argade, N.P., 2006, Synthesis of natural cytotoxic camphorataimides B and C, Synthesis-Stuttgart: 1005-1008.

[25]. Bartoli, G., Bosco, M., Carlone, A., Cavalli, A., Locatelli, M., Mazzanti, A., Ricci, P., Sambri, L. ve Melchiorre, P., 2006, Organocatalytic asymmetric conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds to maleimides, Angew Chem Int Ed Engl, 45: 4966-4970.

[26]. Ersoy, E. B., 2019, Glikojen sentaz kinaz-3 beta inhibitörü olabilecek yeni maleimid türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans, Yıldız Teknik Üniversitesi.

[27]. Sortino, M., Cechinel Filho, V., Correa, R. ve Zacchino, S., 2008, N-Phenyl and N-phenylalkyl-maleimides acting against Candida spp.: time-to-kill, stability, interaction with maleamic acids, Bioorg Med Chem, 16: 560-568.

[28]. Ye, Q., Li, M., Zhou, Y.B., Pang, T., Xu, L., Cao, J.Y., Han, L., Li, Y.J., Wang, W.S., Gao, J.R. ve Li, J., 2013, Synthesis and Biological Evaluation of 3-Benzisoxazolyl-4-indolylmaleimides as Potent, Selective Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3 beta, Molecules, 18: 5498-5516.

[29]. Özyıldız, Z., 2020, Aza/tiyol-mıchael katılma reaksiyonları sonucu yeni sübstitüe dion bileşiklerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi.

[30]. Musa, O.M.,2016, Handbook of Maleic Anhydride Based Materials, Springer, İsviçre.

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

[32]. Mare, S., Penugonda, S. ve Ercal, N., 2005, High performance liquid chromatography analysis of MESNA (2-mercaptoethane sulfonate) in biological samples using fluorescence detection, Biomed Chromatogr, 19: 80-86.

[33]. Palmer, M., Buchkremer, M., Valeva, A. ve Bhakdi, S., 1997, Cysteine-specific radioiodination of proteins with fluorescein maleimide, Anal Biochem, 253: 175-179.

[34]. Kurban, S., 2011, Yüksek karbonlu bazı alifatik tiyoller ve aminlerden naftakinon türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi.

[35]. Özdinç, H., 2019, 2,3-dikloro-1,4-naftokinon bileşiğinden farklı sübstitüentler içeren 1,4-naftokinon türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi.

[36]. Akar, Kıymet Berkil, et al. 2018, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 5, 8-Dibromo-2-N-substituted-1, 4-Naphthoquinone Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Cumhuriyet Science Journal*, 39.3: 608-614.

[37]. Considine,G.D., 2005, Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, 5th ed,John Wiley & Sons Inc, USA.

[38]. Socaciu, C., 2008, Food colorants chemical and functional properties, CRS Press Taylor & Francis Group, USA, ISBN: 978-0-8493-9357-0