T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

"Hetereosübstitüe Kinonların Sentez ve Karakterizasyonu"

Ulviyye NEMETOVA

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sibel ŞAHİNLER AYLA

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Ocak, 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Ulviyye NEMETOVA

(İmza)

Annem Mihriban NEMATOVA ve Babam Rafiq NEMATOV'a ithaf ediyorum.

BÜTÇE DESTEKLERİ

"Hetereosübstitüe Kinonların Sentez ve Karakterizasyonu"

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: FFYL - 2021 - 35755

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmalarım boyunca değerli görüşlerinden yararlandığım, çok değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam, sevgili danışmanım Doç.Dr. Sibel ŞAHİNLER AYLA'ya ve yardım ve desteklerini eksik etmeyen Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocamalarıma, analizlerimin yapılmasını sağlayan İ.Ü.C Proje ve Teknoloji Ofis Merkez Laboratuvarı personeline çok teşekkür ederim.

Hayatımın temel dayanağı ve bana hep destek olan babam Rafiq NEMATOV, sevgili annem Mihriban NEMATOVA ve ablam Aysu NEMATOVA tüm başarımı size adıyorum. Tez çalışması süresince desteğini esirgemeyen çalışma arkadaşım Fatih ERTÜRK'e, sevgili arkadaşlarım Gülendam DADAŞOVA, Ahmet BARAT, Kemale ASGAROVA'ya çok teşekkür ederim. Bu yolda sabrınız ve sevginiz için sonsuz teşekkür eder ve sevgilerimi iletirim.

Ocak 2023 Ulviyye NEMETOVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BEYAN ..... **iii**
BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **xi**
TABLO LİSTESİ ..... **xiv**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xv**
ÖZET ..... **xvi**
ABSTRACT ..... **xviii**
1. GİRİŞ **1**
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **2**
2.1.Kinonlar 2
2.1.1. Genel bilgi 2
2.1.2. Kinonların Başlıca Sentez Yöntemleri 3
2.1.3. Kinonların Reaksiyonları 5
2.1.4. Kinonların Kullanım Alanları 8
2.1.5. Kinonların Özellikleri 9
2.2. Tiyoller 15
2.2.1. Tiyollerin Özellikleri 16
2.2.2. Tiyollerin Genel Sentez Yöntemleri 17
2.2.3. Tiyollerin Kullanım Alanları 19
2.3. Aminler 22
2.3.1. Aminlerin Özellikleri 23
2.3.2. Aminlerin Genel Sentez Yöntemleri 26
2.3.3. Aminlerin Reaksiyonları 29
2.3.4. Aminlerin Kullanım Alanları 30
2.3.5. Alkollerin Özellikleri 33
2.3.6. Alkollerin Genel Sentez Yöntemleri 34

2.3.7. Alkollerin Reaksiyonları 36
2.3.8. Alkollerin Kullanım Alanları 38
2.4. Piperazinler 38
2.4.1. Piperazinlerin Özellikleri 39
2.4.2. Piperazinlerin Genel Sentez Yöntemleri 40
2.4.3. Piperazinlerin Reaksiyonları 41
2.4.4. Piperazinlerin Kullanım Alanları 41
2.5. SENTEZLERDE KULLANILAN ORGANİK BİLEŞİKLER 44
2.5.1. P-kloranil (2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon) 44
2.5.2. 2,3-diklor-1,4-naftakinon 44
2.5.3. 1-(3,4-diklorofenil)piperazin 44
2.5.4. Butil 3-merkaptopropiyonat 45
2.5.5. 1-(4-Klorobenzihidril)piperazin 45
2.5.6. 4-(2-Metoksietil)fenol 45
2.5.7. 1-(4-Bromo-2-fluorobenzil)piperazin 45
2.5.8. 2-Furanmetantiyol 46
2.5.9. 1,2-Piridil piperazin 46
2.5.10. 2,3-Dikloro-5,8 dihidroksi-1,4 naftokinon 46
2.5.11. 2-(2merkaptopropan-5-metilsikloheksan-1) 47
2.5.12. 4-(4-Bromofenil 4-piperidinol) 47
3. YÖNTEM 48
3.1. YENİ SÜBSTİTÜE BİLEŞİKLERİN SENTEZ REAKSİYONLARI 48
3.1.1. p-Kloranil (1a) ile 1-(2-Piridil) piperazin'in (2) reaksiyonu: 48
3.1.2. 2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (3) ile Butil-3-merkaptopropiyonat'ın (5) reaksiyonu: 55
3.1.3. 2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion(3) ile 2-(2merkaptopropan -5metilsikloheksan-1)'nın (7) reaksiyonu: 58
3.1.4. 2,3-dikloro-1,4naftokinon (1b) ile 2-(2merkaptopropan-5metilsikloheksan-1-on)'nun (9) reaksiyonu; 62
3.1.5. 2,3-dikloro-5,8dihidroksi-1,4-naftokinon (1c) ile 4-(2- metoksietil) fenol (11)'nun reaksiyonu: 65
3.1.6. 2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion(3) ile 2 furanmetantiyol (13)'nun reaksiyonu: 68
3.1.7. p-kloranil (1a) ile 2-(2merkaptopropan 5 metilsikloheksan-1-on)'nın (7) reaksiyonu: 72

3.1.8. 2,3-dikloro -5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon (1c) ile tiyomorfolin (16)'nun reaksiyonu: 75
3.1.9. 2,3-dikloro -5,8 dihidroksi-1,4-naftokinon (1c) ile 1-(3,4 diklorofenil) piperazin(18)'nun reaksiyonu: 79
3.1.10. 2,3-dikloro-5,8dihidroksi-1,4 naftokinon(1c) ile 1,4-klorobenzihidrilpiperazin (20)'nun reaksiyonu: 82
3.1.11. 2,3-dikloro -5,8dihidroksi-1,4naftokinon(1c) ile 1-(2-Piridil) piperazin (2)'nin reaksiyonu: 85
3.1.12. 2,3dikloro 5,8dihidroksi 1,4naftokinon (1c) ile 1,4-bromo 2-florobenzil piperazin (23)'ün reaksiyonu : 88
3.1.13. 2,3dikloro 5,8dihidroksi 1,4naftokinon (1c) ile 4- (4-bromofenil 4-piperidinol) (25)'in reaksiyonu : 92
3.1.14. 2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon (1c) ile 2-metoksi-4-metil-fenol'ün (27)'nin reaksiyonu: 95
4. BULGULAR 99
4.1. DENEYLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER VE ALETLER 99
4.2. Genel Seztez Yöntemleri 99
4.2.1. Sentez Yötemi 1 99
4.2.2. Sentez Yöntemi 2 100
4.2.3. Sentez yöntemi 3 100
4.3. SENTEZLENEN YENİ BİLEŞİKLER 100
4.3.1. Deneme 1: 2,3,5-trikloro-6-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheks-2,5-dien-1,4-dion (3) 100
4.3.2. Deneme3: tributil 3,3',3''-((3,6-diokso-5-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-1,4-dien-1,2,4- tril) tris (sülfandil))tripropiyonat(6) 101
4.3.3. Deneme4: 2-kloro-3,5-bis((2-(4-metil-2-oksosikloheksil)propan-2-il)sulfanil)-6-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion(8) 102
4.3.4. Deneme 5:2,3-bis((2-(4-metil-2-oksosikloheksan)propan-2-il)sulfanil)naftalin-1,4-dion (10) 102
4.3.5. Deneme 6: 2,3-bis(4-(2-metoksietil)fenoksi)-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (12) 103
4.3.6. Deneme 7: 2,3,5-tris((furan-2-il)metiltio)-6-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)siklo-2,5-dien-1,4-dion (14) 103
4.3.7. Deneme 8: 2-kloro-5-etoksi-3,6-bis((2-(4-metil-2-oksosikloheksil)propan-2-il)sülfanil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (15) 104
4.3.8. Deneme 9: 2-kloro-5,8-dihidroksi-3-tiomorfolinaftalin-1,4-dion (17) 104
4.3.9. Deneme 10: 2-kloro-3-(4-(3,4-diklorofenil)piperazin-1-il)-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (19) 104

4.3.10. Deneme 11: 2-kloro-3-(4-((4-klorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (21) 105
4.3.11. Deneme 12: 2kloro -5,8-dihidroksi-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)naftalin-1,4-dion (22) 105
4.3.12. Deneme13:2-(4-(4-bromo-2-fluorobenzil)piperazin-1-il)-3-kloro-5,8 dihidroksinaftalin-1,4-dion (24) 106
4.3.13. Deneme 14: 2(4--(4-bromofenil)-4-hidroksipiperidin-1-il)-3-kloro-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (26) 106
4.3.14. Deneme15: 2-(2-metoksi-4-metilfenoksi)-3-kloro-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (28) 107
5. TARTIŞMA 108
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 111
KAYNAKLAR 114
KURUM İZNİ YAZILARI 123
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ 125

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 3.1: 3 bileşiğinin IR spektrumu.....49

Şekil 3.2: 3 bileşiğinin +ESI modundaki MS ve MS/MS spektrumları.....50

Şekil 3.3: 3 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.....50

Şekil 3.4: 3 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.....51

Şekil 3.5: 3 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu.....52

Şekil 3.6: 4 bileşiğinin IR spektrumu.....52

Şekil 3.7: 4 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu.....53

Şekil 3.8: 4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.....53

Şekil 3.9: 4 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.....54

Şekil 3.10: 4 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu.....54

Şekil 3.11: 6 bileşiğinin IR spektrumu.....55

Şekil 3.12: 6 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu.....56

Şekil 3.13: 6 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.....56

Şekil 3.14: 6 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.....57

Şekil 3.15: 6 bileşiğinin alkolde (a) kloroformda (b) UV spektrumu.....58

Şekil 3.16: 8 bileşiğinin IR spektrumu.....59

Şekil 3.17: 8 bileşiğinin +ESI modundaki MS veMS/MS spektrumları.....60

Şekil 3.18: 8 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.....60

Şekil 3.19: 8 bileşiğinin ^{13}C-NMRspektrumu.....61

Şekil 3.20: 8 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu.....62

Şekil 3.21: 10 bileşiğinin IR spektrumu.....63

Şekil 3.22: 10 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu.....63

Şekil 3.23:10 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 64

Şekil 3.24: 10 bileşiğinin^{13}C-NMRspektrumu 64

Şekil 3.25:10 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu 65

Şekil 3.26:12 bileşiğinin IR spektrumu. 66

Şekil 3.27: 12 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu. 66

Şekil 3.28: 12 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu 67

Şekil 3.29: 12 bileşiğinin^{13}C-NMR spektrumu 67

Şekil 3.30: 12 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu 68

Şekil 3.31: 14 bileşiğiniN IRspektrumu. 69

Şekil 3.32: 14 bileşiğinin+ESI modundaki MS spektrumu. 69

Şekil 3.33: 14 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu 70

Şekil 3.34: 14 bileşiğinin^{13}C-NMR spektrumu 71

Şekil 3.35: 14 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu 72

Şekil 3.36: 15 bileşiğinin IR spektrumu 73

Şekil 3.37: 15 bileşiğinin+ESI modundaki MS spektrumu. 73

Şekil 3.38: 15 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu 74

Şekil 3.39: 15 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu 74

Şekil 3.40: 15 bileşiğinin alkolde (a) kloroformda (b) UV spektrumu 75

Şekil 3.41: 17 bileşiğininIR spektrumu 76

Şekil 3.42: 17 bileşiğinin+ESI modundaki MS spektrumları 77

Şekil 3.43: 17 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu 77

Şekil 3.44: 17 bileşiğinin^{13}C-NMR spektrumu 78

Şekil 3.45: 17 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu 78

Şekil 3.46: 19 bileşiğinin IR spektrumu 79

Şekil 3.47: 19 bileşiğinin+ESI modundaki MS spektrumu. 80

Şekil 3.48: 19 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu 80

Şekil 3.49: 19 bileşiğinin^{13}C-NMR spektrumu 81

Şekil 3.50: 18 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu 82

Şekil 3.51: 21 bileşiğinin IR spektrumu..... 83

Şekil 3.52: 21 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu..... 83

Şekil3.53: 21 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 84

Şekil3.54: 21 bileşiğinin^{13}C-NMR spektrumu..... 84

Şekil3.55: 21 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu 85

Şekil3.56: 22 bileşiğinin IR spektrumu..... 86

Şekil3.57: 22 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu..... 86

Şekil3.58: 22 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu..... 87

Şekil3.59: 22 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 87

Şekil3.60: 22 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu 88

Şekil 3.61: 24 bileşiğininIR spektrumu..... 89

Şekil 3.62: 24 bileşiğini +ESI modundaki MS spektrumu..... 90

Şekil 3.63: 24 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu..... 90

Şeki l3.64: 24 bileşiğinin^{13}C NMR spektrumu 91

Şekil 3.65: 24 bileşiğinin alkolde (a) kloroformda (b) UV spektrumu 92

Şekil 3.66: 26 bileşiğinin IR spektrumu..... 93

Şekil 3.67: 26 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu..... 93

Şekil 3.68: 26 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu..... 94

Şekil 3.69: 26 bileşiğinin^{13}C-NMR spektrumu..... 94

Şekil 3.70: 26 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b)UV spektrumu 95

Şekil 3.71: 28 bileşiğinin IR spektrumu..... 96

Şekil 3.72: 28 bileşiğinin-ESI modundaki MS spektrumu 96

Şekil 3.73: 28 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu..... 97

Şekil 3.74: 28 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu..... 98

Şekil 3.75: 28 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu 98

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1.1: Kinonların redoks özellikleri.....15

Tablo 1.2: Bazı Tiyollerin Fiziksel Özellikleri.....17

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
ν=	:Dalga Sayısı
δ=	:Kimyasal Kayma

Kısaltmalar	Açıklama
$CHCl_3$	: Klorofom
CH_2Cl_2	: Diklormetan
TEA	: Trietilamin
Na_2SO_4	: Sodyumsülfat
C_2H_5OH	: Etilalkol
Na_2CO_3	Sodyumkarbonat
IR	: İnfrared
^{1}H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
^{13}C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
MS	: Kütle Spektroskopisi
MA	: Molekül Ağırlığı
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
IUPAC	: Uluslarası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
ESI	: Elektrosprey İyonizasyon

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

"Hetereosübstitüe Kinonların Sentez ve Karakterizasyonu"

Ulviyye NEMETOVA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman : Doç. Dr. Sibel ŞAHİNLER AYLA

Bu tez çalışması kapsamında 2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon (p-kloranil) (1a), 2,3-diklor-1,4 - naftokinon (1b) ve 2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftakinon (1c) kinon bileşikleri başlangıç maddeleri olarak kullanılmış ve çeşitli heterosübstitüe kinon türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin başta piperazinler olmak üzere bazı tiyol ve alkol nükleofillerle reaksiyonları farklı çözücü ortamlarında gerçekleştirilmiştir.2,3,5,6-tetrakloro-1,4-naftokinon(p-kloranil) (1a) bileşiği ile yapılan reaksiyonlarda yeni N-, N,N-, N,N,S-, N,S,S,S- ve S, S, O- sübstitüe 2,3-diklor-1,4-naftokinon (1b) yapılan reaksiyonlarda S,S- ve son olarak 2,3-dikloro-5,8 dihidroksi-1,4-naftakinon (1c) ile yapılan reaksiyonlarda N-, O-, ve O,O-sübstitüe yeni türevler elde edilmiştir. Reaksiyon karışımları kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmış ve elde edilen yeni bileşiklerin yapıları FTIR, MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve UV-Vis gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen (28) bileşiğinin biyotiyollere afinitesini göstermek amacıyla spektrofluorometrik çalışma yapılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda GSH'ın proba ilavesiyle probun emisyon intensitesinde konsantrasyona bağımlı olarak artış olduğu yani molekülün biyotiyol afinitesi olduğu görülmüştür.

Ocak 2023, 144sayfa.

Anahtar kelimeler: Kinonlar, Piperazinler, Tiyoller

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

"Synthesis and Characterization of Heterosubstituted Quinones"

Ulviyya NEMATOVA

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Chemistry Program

Supervisor : Assoc. Prof. Dr.Sibel ŞAHİNLER AYLA

Within the scope of this thesis, 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzoquinone (1a), 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone (1b) and 2,3-dichloro-5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone (1c) quinone compounds were used as starting materials and various heterosubstituted quinone derivatives were obtained. The reactions of these compounds with some thiol and alcohol nucleophiles, especially piperazines, were carried out in different solvent environments.

New N-, N,N-, N,N,S-, N,S,S,S- subtituted compounds from the reactions of 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzoquinone (p-chloranyl) (1a), S,S- subtituted compounds from the reactions of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone (1b) and finally N-, O-, and O,O- substituted compounds from the reactions of 2,3-dichloro-5,8 dihydroxy-1,4-naphthoquinone (1c) were obtained. The reaction mixtures were purified by column chromatography method and the structures of the new compounds obtained were elucidated by spectroscopic methods such as FTIR, MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and UV-Vis. In addition, a spectrofluorometric study was carried out to show the affinity of the synthesized compound (28) to biothiols. With the addition of different concentrations of GSH to the probe, it was observed that the emission

intensity of the probe increased in a concentration-dependent manner, that is, the molecule had biothiol affinity.

January 2023, 144 pages.

Keywords: Quinones, Piperazines, Thiols

1. GİRİŞ

Çoğu kinonlar bitkilerden izole edilir. Geriye kalan kinonlar eklem bacaklılar ve deniz kestanaleri'de baş olmakla hayvanlardan elde edilir. Kinonların canlı organizmalarda oluşan oksidasyon ve indirgeme döngülerinde rol oynadığı iyi bilinmektedir.

Şuanki ölümlerin en önemli sebeplerinden biri kanserdir ve tedavide radyoterapi ve cerrahi işlemler yeterli değildir.Yeni üretilen küçük moleküllü antitümör ilaçları kanser tedavisinde kullanılarak hastalık ile mücadele etmede ilgi odağı olmuştur.Birçok doğal ürünün dışında sentetik ilaçların içeriyinde de naftakinonlar bulunmaktadır.1,4-Naftokinon ve türevleri antibakteriyel ve antitümör özelliklere sahiptir. K vitamini başta olmak üzere bilinen birçok doğal organik madde, merkezi kimyasal yapıyı oluşturur [1].

1,2-naftakinon β–lapako ağacından (tabebuia avellanedae) izole edilmektedir ve katı tümörlere karşı anti-tümör olarak değerlendirilmektedir ve sitostatik (hücre büyümesinin büyümesini önleyen) ajandır. Bundan başka antibakteriyel, antifungal etkilere sahiptir.

Çalışmamızın ilk bölümünde; kinonlar, tiyoller, alkoller, piperazinler ile ilgili literatür taraması yapılmış ve bu konularda genel bilgiler derlenmiştir. Çalışma yöntemi belirlenmiş ve sentez için gerekli reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Ayrıca reaksiyonlarda kullanılan organik bileşiklerin bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinden kısaca bahsedilmiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde; başlangıç bileşiklerimiz olan p-klorobenzokinon; 2,3-dikloro1,4-naftokinon ve 2,3-dikloro5,8-dihidroksi-1-4- Naftokinon bileşiklerinin tiyoller, alkoller ve amin bileşikleri ile reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar sonucunda O-, N- ve S- sübstitüe kinon bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırılıp, yapıları spektroskopik yöntemlerle (IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, MS) aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen (28) bileşiğinin biyotiyollere afinitesini göstermek amacıyla spektrofluorometrik çalışma yapılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda GSH'ın proba ilavesiyle probun emisyon intensitesinde konsantrasyona bağımlı olarak artış olduğu yani molekülün biyotiyol afinitesi olduğu görülmüştür.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

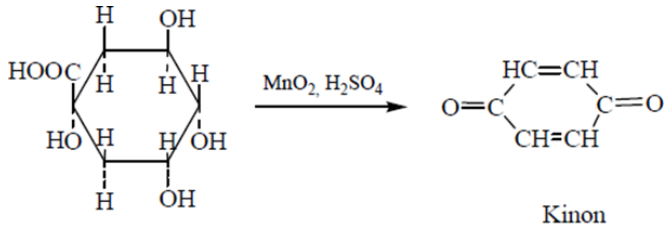
2.1.Kinonlar

2.1.1. Genel bilgi

Aromatik halkada üç adet konjuge çift bağ bulunurken, kinon yapısında iki adet konjuge çift bağ bulunur. Kinonlar, fonksiyonel aktiviteye sahip 6 üyeli küçük dienon halkalarıdır [2].

Kinon yapısı iki adet hidroksi grubuna sahip aromatik ve renkli moleküllerdir. Diğer bir ifadeyle kinonlar sikloheksandiondur. Orto ya da para pozisyonunda buluna bilen okijen atomu meta pozisyonunda bulunamaz. Böyle bir sistemin varlığı imkansızdır çünkü karbon atomları dört bağ oluşturabilmektedir[3].

Benzokinon bileşiklerinin en basiti Liebig'in tarafından 1838'de keşfedilmiştir. Bu bileşiklere Kina asidinin MnO_2 ve H_2SO_4 tarafından yükseltgenmesiyle oluştuklarından dolayı kinon adı verilmiştir.



Kinik Asit Kinon



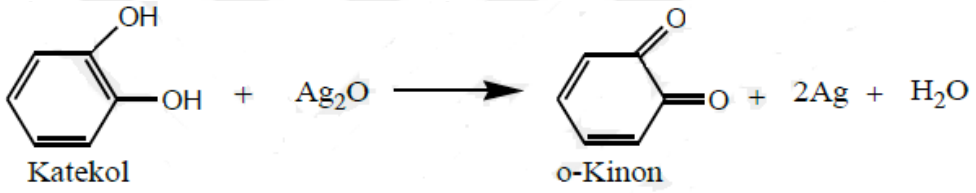
(2.1)

Kina ağacının kabuğundan ekstrakte edilerek elde edilen kina asiti bileşiği 1,3,4,5-tetraoksabenzoik asit olarak isimlendirilir [4]. Kinik asidin kinona dönüştürülmesinde, dehidrasyon, dekarboksilasyon ve oksidasyon basamakları yer alır [5].

2.1.2. Kinonların Başlıca Sentez Yöntemleri

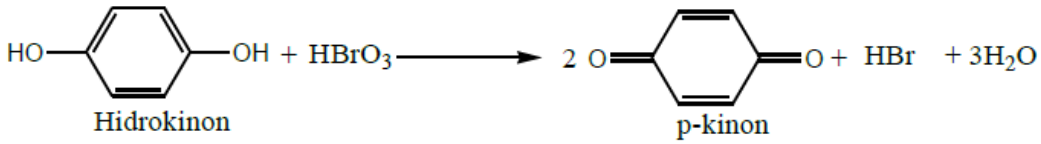
Kinonların sentezinde kullanılan metodlardan birisi fenollerin yükseltgemesiyle yapılan sentezdir. Bu bileşikler difenoller, aminofenoller ve diamin gibi çeşitli fonksiyonel grubları yapısında bulunduran bileşiklerdir. Oksidasyon zorluğunun büyükten küçüğe sırası dihidrokinon>fenol ve anilin>hidrokarbon şeklindedir [6].

Kinonlar, dietil eter içinde gümüş oksidi o-dihidroksibenzen (katekol) ile muamele edilerek sentezlenebilir[7].



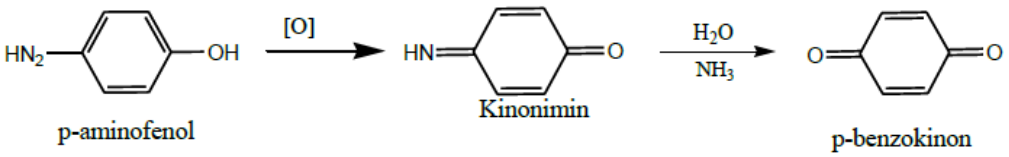
(2.2)

$FeCl_3$, $HBrO_3$……. vb yükseltgenler ile de hidrokinondan kinon sentezlenebilir [8]

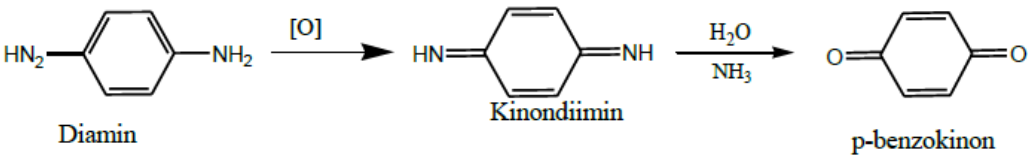


(2.3)

P-aminofenol ve diamin oksitlendiğinde, önce sulu çözeltide kolayca hidrolize olan kinonimin ve kinonimin oluşur ve anilinin oksidasyonu ile kinonlar elde edilir [9].

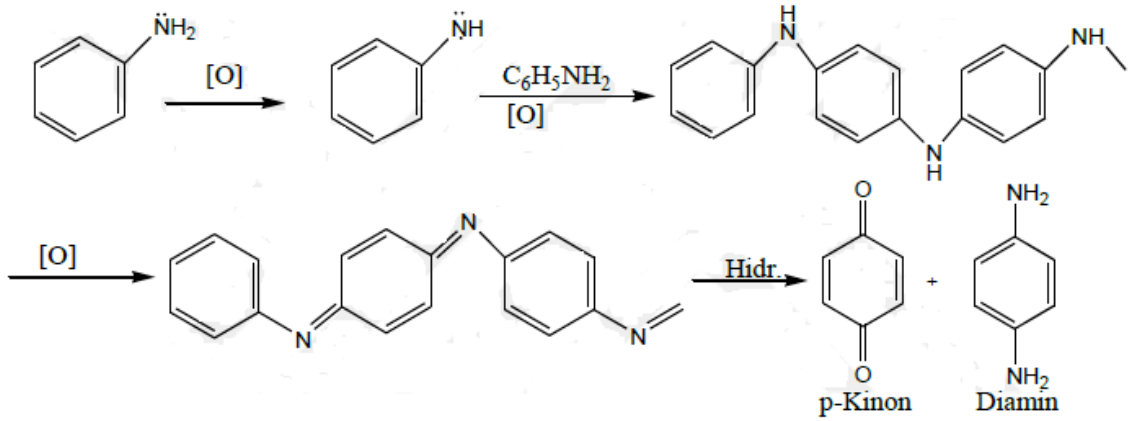


(2.4)



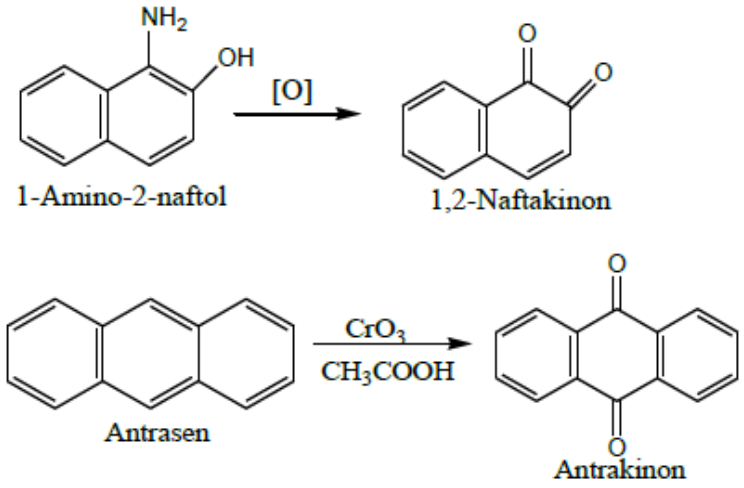
(2.5)

Anilin, sülfürik asit dikromat çözeltisinde serbest radikal mekanizmasına göre reaksiyona girer. İlk olarak, bir anilin siyah koyu ara madde oluşur. Daha fazla oksidasyon ve hidroliz kinonları verir [8].



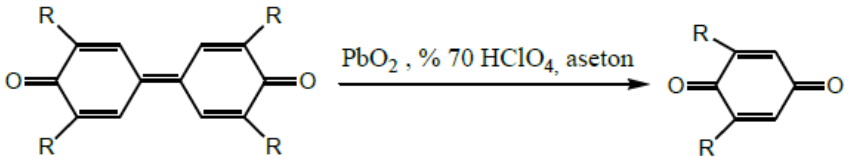
(2.6)

Arenler, CrO_3-asetik asit, H_2O_2-asetik sit gibi yükseltgeyicilerle kinonlara yükseltgenir [9].



(2.7)

Difenokinonlar kuvvetli asitler ile yükseltgenerek *p*-benzokinonları oluşturur[9].

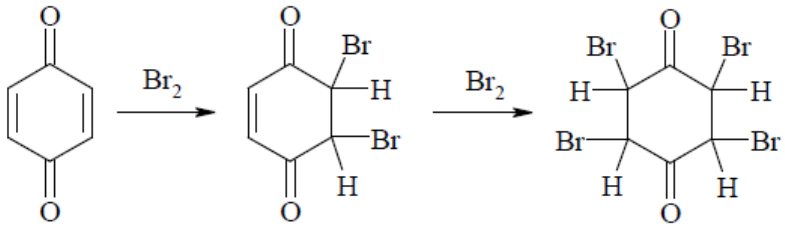


(2.8)

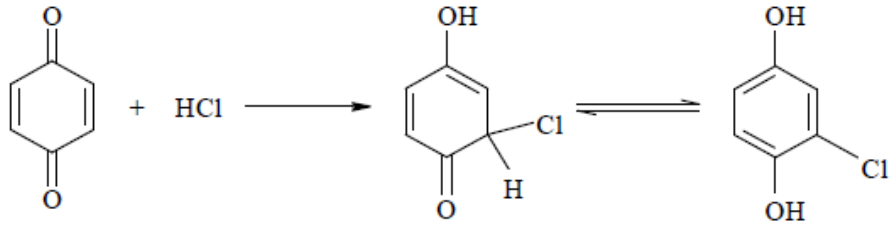
2.1.3. Kinonların Reaksiyonları

Kinonlar *α, β* doymamış ketonlara özelliklerine benzer olup ketonlara özgü katılmaları yaparlar ve bu nedenle de karbonil grubuna ait reaksiyonları verirler. Aromatik hale geçmeye de yatkınlık göstermektedirler [10].

Halojen atomları, *p*-benzokinonun aromatik yapısında bulunan çift bağlara bağlandığında 2,3,5,6-tetrabrom 1,4-benzokinon oluşur [11].



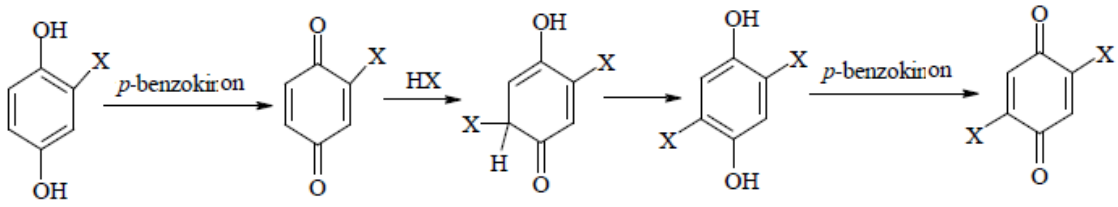
p-Benzokinon **(2.9)**



Klorhidrokinon

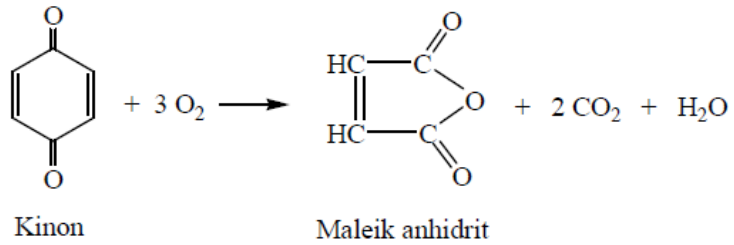
(2.10)

Sübstitüe hidrokinon, p-benzokinon daha yüksek yükseltgenme potansiyaline sahipse reaksiyon duraksar. Aksi takdirde, ürünün oksidasyonu daha fazla HX ilavesiyle devam ederek sonuçlanır. (2,5-değiştirme) [11].



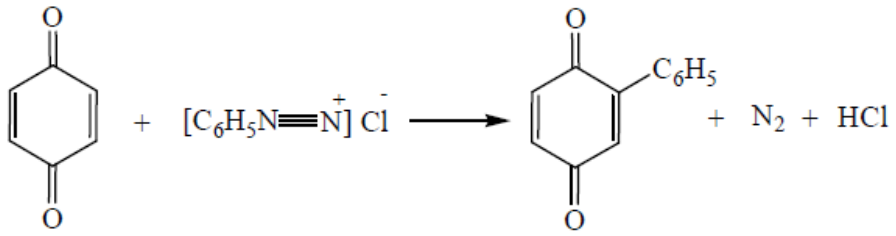
(2.11)

Oksidasyonlar sonucu kinonların halka yapısı bozulur ve sonucunda maleik anhidrit oluşur[10].



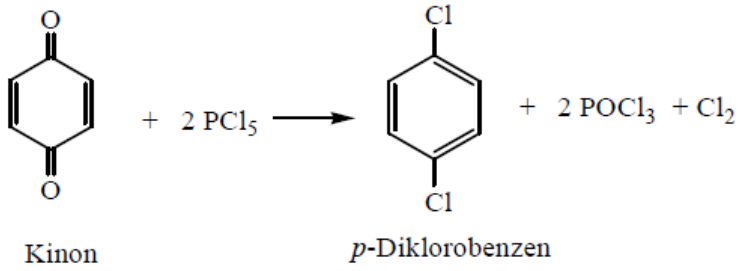
(2.12)

P-benzofenonların arilasyonu, diazonyum tuzları ile gerçekleştirilir. Alkillendirilmiş, hidroksillendirimiş ve halojenlendirilmiş *p*-benzokinon ile açil peroksitlerin reaksiyonundan arilasyon ya da alkilasyon ürünleri meydana gelir. 1,4-naftakinonun diazonlanmış anilin ile *p*-benzokinona göre reaksiyona girmesi daha zordur. Daha reaktif diazonyum tuzları, karakteristik 2-aril-1,4-naftakinonların oluşumu ile sonuçlanmaktadır [12].



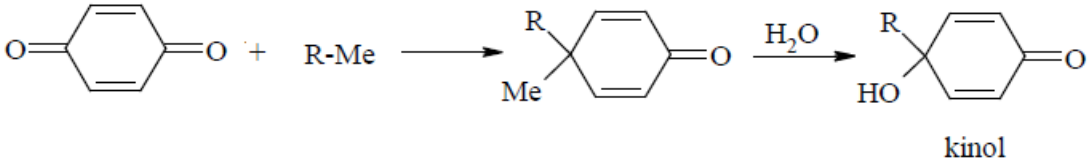
(2.13)

Aldehitlerin fosfor pentaklorür ile birleşmesinden dolayı bir oksijen atomunun yerini iki klor atomu alırken, kinonlarda durum farklıdır. Aynı reaktif varlığında, bir oksijen atomu bir klor atomu ile değiştirilir. Devam eden reaksiyonda, kinon halkası, p-diklorobenzen üreten bir benzen halkasına dönüştürülür [13].



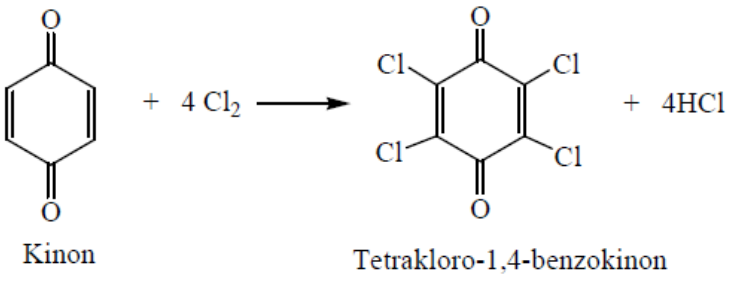
(2.14)

Kinonların bir diğer reaksiyonu metal-organik bileşiklerin birleşmesi sonucu kinollerin meydana gelmesidir [13].



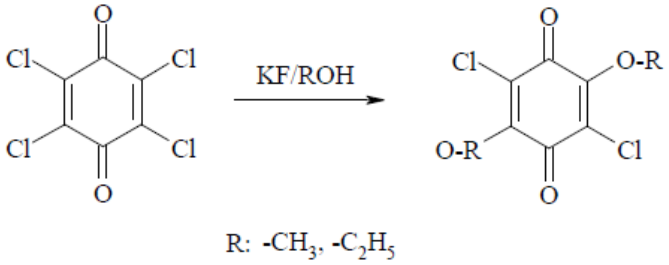
(2.15)

Kinonların yükseltgenme ve indirgeme gücü elektron verme ve alma özelliğine göre farklılık göstermektedir. Elektron veren gruplar kinonun yükseltgeme gücünü azaltmaktadır, ancak hidrokinonun indirgeme gücünü arttırmaktadır. Aksi halde ise elektron alıcı gruplar, kinonun yükseltgenme kuvvetini artırsada hidrokinonun indirgenme kuvvetini azaltırlar. Bu sebeple, kinonun ya da hidrokinonun asidik ortamda klor atomuyla reaksiyonu sonucu tetrakloro-1,4-benzokinon yüsek verimle oluşur [14].



(2.16)

Başka bir reaksiyonda oda sıcaklığında potasyum florür varlığında *p*-kloronilden 2,5-dimetoksi-3,6-dikloro-1, 4-benzokinon molekülü sentezlenmektedir. Bu reaksiyonda metanol veya etanol çözeltisi kullanılmıştır[14].



(2.17)

2.1.4. Kinonların Kullanım Alanları

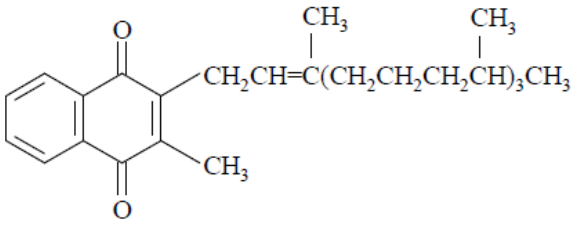
Kinonlar doğada yaygın olarak bulunur. Bunların yanı sıra endüstride de yeteri kadar üretilmektedir. Tarihe göz atacak olursak kinonlar ilk kez boya endüstrisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise kinonlar fotoğrafçılıkta, lazerlerde, fotokromik material ve sintilatorler gibi alanlarda sık kullanılmaktadır [15] [16].

Kinonların en bilindik özelliklerinden biri de hidroiyodik asitten iyodu açığa çıkarabilme özelliğidir. Bir diğer özelliği gümüşü yükseltgeyerek Ag^+ iyonunu açığa çıkararak, fotoğrafçılıkta kullanılmalarıdır [17].

Yapılan araştırmalar kinonların özelliklerinin bir tek boya kimyasıyla sınırlandırılamayacağını, her geçen gün gelişmekte olduğunu ve günümüzde en çok kullanılan alanlar arasında olduğunu göstermektedir [17].

Pek çok kinonlar, organizmamız için önemli olan vitamin aktivitesine (K_1, K_2) katkıda sağlamaktadır. 2.18'de yapısı verilen K_1 vitamini önemli bir beslenme faktörüdür.

K_1 vitamini kanın pıhtılaşma özelliklerini korumakta görevli olup, 2-metil-1,4-naftokinon yapısını içerir. Yan zincirlerinde değişik sayıda karbon atomu olan ve K vitamini aktivitesi sergileyen başka naftokinon bileşikleri vardır, ancak K vitamini etkileri için mutlaka yan zincir gerektirmez. Yapılan araştırmalar etki mekanizmasının temel sebepi olarak yapılarındaki naftakinon halkasının olmasıyla alakasını ispatlamıştır. K vitaminleri suda çözünmeyen, bitkilerde yaygın miktarda bulunan ve bitki dokularında izole edilen oldukça dayanıklı vitamin gruplarıdır. Bunlardan K_1 bitkilerde bulunan, K_3 ise bitki dokularından izole edilen vitamin türleridir [18].

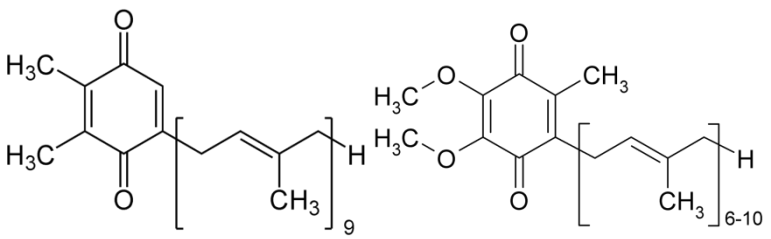


K_1 Vitamini

(2.18) K_1 Vitamini 'nin Yapısı.

Kinonların aynı zamanda, polimerizasyon da katalizör olarak da kullanılmaktadırlar. Kinonların bazı reaksiyonları sonucu polimerler elde edilir. Bunlara örnek olarak doymamış yan zincirli benzokinon ve antrakinonları gösterebiliriz. Elde edilen polimerler kinon yapısı içerirler ve hidrojenperoksidin üretilmesinde, oksijenin sudan uzaklaştırılmasında büyük öneme sahiptir. Ayrıca suyu arıtmak ve sudaki atıkları uzaklaştırmak için kullanılan bu polimerler, biyokimyasal reaksiyonlara (redoks ajanları kirlilik gerektirmediği için), ülser tedavisine ve invazif olmayan renk azaltıcı fotoğraf sistemlerine yardımcı olmak için de kullanılmaktadır [19].

Değişik pek çok fonksiyonel grup içeren kinonların sentezlendiği ve önemli özelliklerinin incelendiği bilinmektedir. Kinon bileşikleri organizmamızdaki bir çok hastalıkların tedavisinde aynı zamanda böbrek, akciğer, beyin, kalp ve diğer organların hastalıklardan korunmasında büyük önem taşımaktadır. Farmasötik alanda kullanılan kinon bileşikleri, tıp alanında faydalı bileşiklerdir. Biyolojik olarak aktif kinonlara örnek olarak 2.19'da yapıları görülen plastikinon ve ubikinon (Koenzim Q10) örnek olarak kullanılabilir. [20] [21].



(2.19)

Plastokinon A ve Ubikinon 10 'un Yapısı.

2.1.5. Kinonların Özellikleri

Kinonlar, halkada 4 π e- içerdiklerinden sadece iki çift bağ içerirler. Kinonların en önemli özelliklerinden biri renkli bileşik olmalarıdır. Keskin kokuludurlar, kristal yapıda ve yüksek

derecede konjugasyonları nedeniyle yapısal olarak stabildirler. Kinonlar aromatik değildir [22].

Naftokinonlar genellikle sarı renkli ve uçucudur. 1,4-bileşiği, *p*-benzokinona benzer bir kokuya sahiptir ve kolayca süblimleşir. Antrakinon, erime noktası 284-285°C olan sarı bir kristaldir, kokusuzdur, su buharı ile buharlaşmaz ve solventlerde zor çözünür. Fenantrenkinon ayrıca kokusuz, uçucu olmayan, 209 ºC erime noktasına sahip büyük turuncu kristaller halinde bulunur [23].

P-benzokinon erime noktası 115-116°C olan parlak sarı bir kristaldir. Kolayca süblimleşir ve su buharıyla damıtılabilir. Su, etanol, eter ve diğer organik çözücülerde kolayca çözünür. o-Benzokinon 70°C'lik bir erime noktasına sahiptir ve 76.4°C'de yanıcıdır. Eterde çözünmez[23].

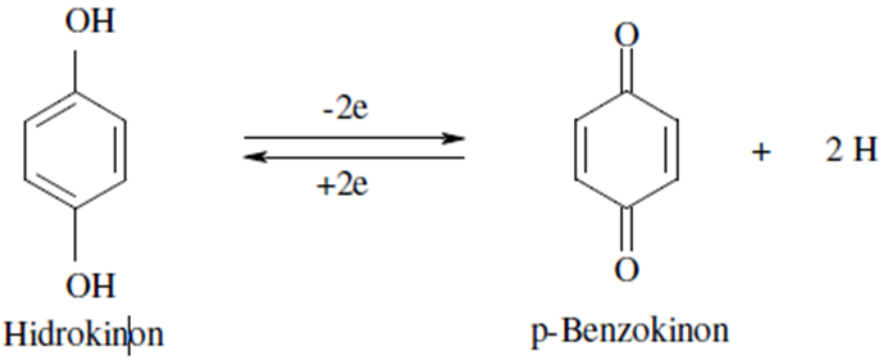
2,3-dikloro-1,4-naftakinonun erime noktası 192-195°C'dir, sarı kristalli organik bir bileşiktir. Soğuk suda çok az çözünür, petrol eteri içindeki çözünürlük sudakinden biraz daha yüksektir. 1,4-naftokinon ve türevleri, aromatik stabiliteleri nedeniyle antibakteriyel ve antitümör özelliklere sahiptir [24].

P-kloranil erime noktası 290ºC'dir. Altın sarısı kristaller şeklinde; AcOH, aseton, benzen ve toluenden kristalizasyon yoluyla, elde edilebilir.

P-benzokinonun ultraviyole absorpsiyon spektrumu, alifatik karakter göstermektedir ve konjuge diketonun UV absorpsiyon spektrumuna benzer. Polaritesinde büyük değişiklikler olan çözücülerde ana absorpsiyon 240-250 nm aralığında gerçekleşir. 276-296 nm'de ikinci bir pik ve 400 nm'nin üzerinde ikincil bir absorpsiyon gözlenir, bu da çözeltiye sarı renk vermektedir. İkinci absorbsiyon konjugasyonun konjuge benzen halkalarıyla konjugasyonu sonucu görülür. Hidroksil grubunun naftokinon üzerindeki yardımcı renk değiştirme etkisinden dolayı, bazı ekinokromlar 550 nm'ye yakın bir maksimum absorpsiyona sahiptir, bu nedenle kırmızıdırlar. Orto-benzokinonun absorbsiyonu 260 ve 375 nm aralığında gerçekleşir [23]

P-benzokinon, hidrokinonun (*1,4*-benzendiol) yükseltgenmesiyle ile oluşan bir bileşiktir. Yükseltgenme işlemi hafif yükseltgenlerle ajanlarla yapılır. Yükseltgenleyici ajanlar, bir

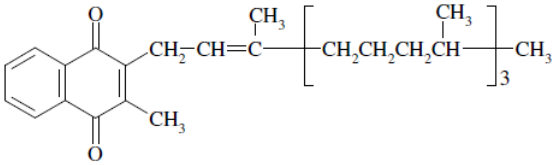
elektron çiftini (2e-) ve iki protonu hidrokinondan uzaklaştırır (bu yükseltgemeyi moleküler bir bç..hidrojen H:H'nin çıkarılması olarak da tanımlayabiliriz) [25].



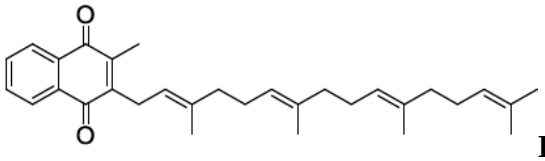
(2.20)

Biolojik özellikleri

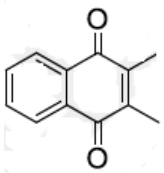
Kinonların birçoğu vitamin aktivitesine (K_1,K_2) sahiptir. 1,4-naftakinon yapısı içeren K_1 vitamini vücut için önemli bir beslenme faktörüdür.



K_1Vitamini



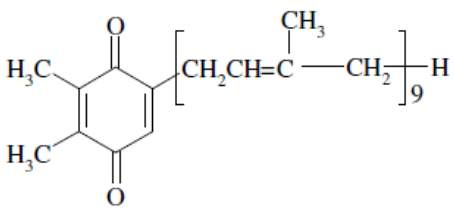
K_2 Vitamini

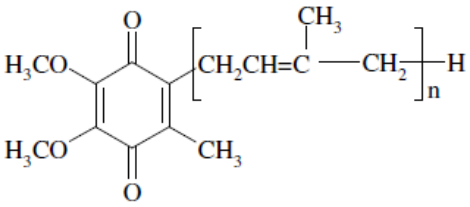


(2.21)

K_3 Vitamini

Kinonlar biokimyasal reaksiyonlarda bilinen katalizlerdir.



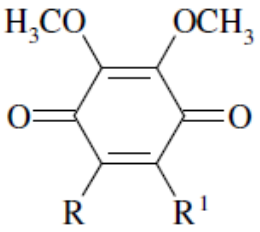


Plastokinon A veya PQ 9 Ubikinon 10 veya koenzim Q10

(2.22)

Bu bileşikler, uygun redoks aktivitesi ve elektronların bir koenzimden diğerine transferi için kullanılır. Çalışmalar, fosforlanmış kinollerin yükseltgen fosforilasyonunun solunum dolaşımını iyileştirmek için önemli olduğunu göstermiştir [26].

En önemli kinonlardan biri olan CoQ10'un çeşitli 1,4-benzokinon analogları sentezlenmiş ve bu bileşiklerin günümüz hastalıkları olan kanser tedavisinde antitümör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Koenzim Q10'un farelerde Walker karsinosarkom 256' nın uzun süreli tedavisinde en iyi antitümör özellikleri gösterdiği bilinmektedir. Kinonların antitümör aktivitesi, doymamış yan zincirler ve yapısal dallar ile çekirdekte 5-kloro- veya 5-hidroksil sübstitüentlerinin varlığından kaynaklanmaktadır. [27].

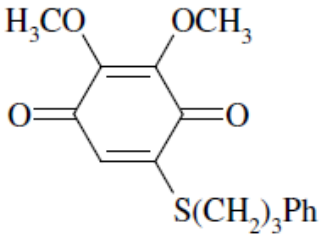


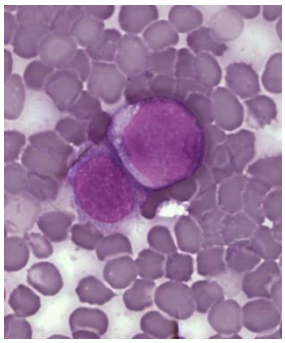
2,3-Dimetoksi-1,4-benzokinon türevleri

(2.23)

Lösemi-1210 hücrelerinde nükleik asit sentezi, bir koenzim Q10 antimetaboliti ile gerçekleşir. Bunlar 13 farklı antimetabolit olarak bilinir. Çalışmalar, doku kültüründe yetiştirilen L1210 hücrelerinin DNA ve RNA'sının içine tirityumla işaretlenmiş timin ve ürinin alımını yavaşlattığını test edilmiştir. Bu antimetabolitlerin sekizi, kanser ilaçları Rubidazon ve Eliptisin ile aynı derecede yavaşlatıcı etki gösterm. ED50 değerleri 2.1 ve 4.0 μm olan 5-ω-

fenilpropilmerkapto-2,3-dimetoksi-1,4-bezokinon da güçlü bir nükleik asit sentezi inhibitörü olarak tespit edildi.





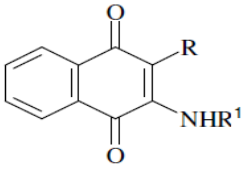
(2.24)

5-ω-fenilpropilmerkapto-2,3-dimetoksi-1,4-bezokinon Lösemi hücresi

Diğer çalışmalar sıtma mikrobu olan Plasmodium'un biyokimyasını ortaya çıkardıkça, yeni sıtma önleyici ilaçların keşfi hızlandı. Bu ilaçlar hastalığı önlemede çok değerlidir. 1948 civarında ilaca dirençli sıtma mikroplarının keşfine dayanan araştırma, yeni ilaç ve yaklaşımların araştırılmasına yardımcı oldu. Plasmodium'da bulunan çeşitli CoQ8 analogları sentezlendi[27].

Araştırmalar sıtma tedavisinde kinonların hastalıklara karşı koruyucu özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Bunların işleyiş mekanizası ise Plasmodium (sıtma mikrobu)'daki elektron transferinin durdurulmasından sonra kanıtlanmıştır [27].

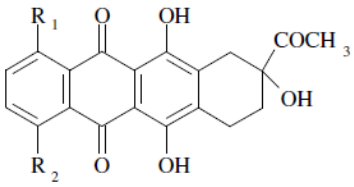
Çeşitli metodlarla 2,3-disübstitüe-1,4-naftakinon türevlerinin bazı biyolojik özellikleri literatürde test edilmiştir. Örneğin,antibakteriyel ve antifungal etkileri hücre içinde Bacillus subtilis ATCC 6633, Candida albicans 10231, Pseudomonas aeruginosa, NCTC10490, Staphylococcus aureus ATCC 6538p, Escherichia coli NIHJ, Asergillus niger KCTC 1231 ve Tricophyton mentagrophytes KCTC 6085'e karşı test edilmiş ve aşağıda verilen potansiyel antibakteriyel etkinin yanında antifungal etki de gösterildiği bulunmuştur [27].



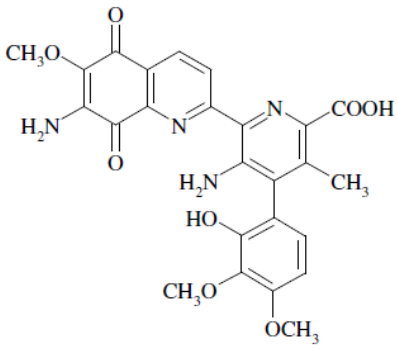
R=Br, R^1=4-aminopiridin, 4-metilpiperidin

R=Cl, R^1=1-(2-hidroksietil) piperizin **(2.25)**

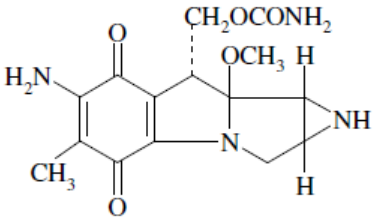
Pek çok kinon türevi önemli biyolojik aktif özellik gösterirler. Buna örnek olarak, plumbagin (5-hidroksi-2-metil-1,4-naftokinon) antibakteriyel ve tedavi edici özelliklere sahip olmasını göstere biliriz. Bir diğer kinon türevi ise antikanser tedavide kullanılan daunomisindir. Daunomisin Streptomyces peucetius bakterilerinin metabolitidir. Bu antibiyotik çeşitli hayvansal tümörlere karşı tedavi amacı ile kullanılan önemli bir ilaçtır ve tümörlerin gelişimini kuvvetle engelliyor. Bunlarda başka Streptomyces caespitosus'dan elde edilen mitomisinler de, bir grup antitümör antibiyotiklerdir. Her üç bileşiğin formülü aşağıda gösterilmiştir [28] [29].



Daunomisin



Streptonigrin



Mitomisin

(2.26)

Redoks Özellikleri

Kinonların indirgenmesi, organik kimyadaki önemli bileşiklerden biridir ve tıpkı değişken değerlikli metallerde olduğu gibi inorganik kimyada da geri dönüşümlü bir süreçtir. Aromatik özelliklerin tayini için kinonların yükseltgenme-indirgenme potansiyeli incelenmiştir [30]. Araştırmalarda kondense halka sistemleri üzerinde olan çalışmalara özellikle önem verilmiştir. Kinonların redoks özelliklerinin bazı değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1.1: Kinonların redoks özellikleri

	Normal Potansiyel E^0, Volt	
Kinon	**Sulu Çözelti**	**Alkollü Çözelti**
1,4-naftokinon	**0,470**	**0,484**
o-benzokinon	**0,794**	**-**
1,2-naftokinon	**0,555**	**0,576**
p- benzokinon	**0,699**	**0,715**
1,4-antrakinon	**-**	**0,401**
1,2-antrakinon	**-**	**0,490**
1,2-fenantrenkinon	**-**	**0,660**
1,4-fenantrenkinon	**-**	**0,523**

Bu potansiyeller üzerinde halka sübstitüentlerinin önemli bir ve etkisi vardır bir çok reaksiyonun gidişi onlar tarafından düzenlenir [31].

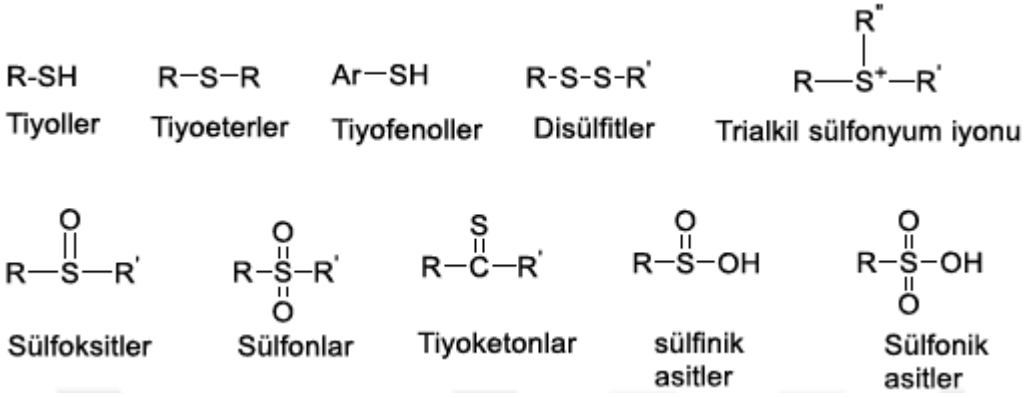
2.2. Tiyoller

Kimyada bir alkol molekülündeki O atomu yerne S atomunun geçmesiyle oluşan bileşiklerdir. Tiyollerin bir diğer ismi ise merkaptan olarak adlandırılır. Danimarkalı kimyacı Zeise 1834-yılında ilk tiyol bileşiği olarak etantiyolu (CH_3CH_2SH) sentezlemiştir [32].

Tiyol moleküllerinin bir grubu düşük moleküler ağırlıklı tiyollerdir, bunlar serbest radikallerinin detoksifikasyonlarını sağlayan fonksiyonel bir sülfhidril grubunu, reaktif oksijen türlerini ve azot türlerini kendinde barındırır. Tiyollerin organizmamızın immün sisteminde, DNA ve diğer çeşitli proteinleri oksidatif, nitrosatif ve asidik strese karşı korumada önemli rolleri vardır [33].

Tiyollerin bir diğer özelliği proteinin hücredeki savunma mekanizmalarını ve hücrenin redoks durumunu koruması, düzenlemesidir.

Kükürt bileşikleri arasında -2 değerlikli kükürt bileşikler oldukça yaygındır. Bunlar tiyoller, tiyoetterler disülfitler, tiyoasetaller, tiyoketaller, tiyoüre, tiyoasitler v.b olarak bilinir [34].



(2.27)

$KMnO_4$,HNO_3 gibi güçlü yükseltgenler tiyolleri sulfonik asitlere ($R\text{-}SO_3H$) yükseltgerler Tiyoller panzehir olarak da kullanılır. BAL simgesi ile gösterilen British Anti Lewiste [$HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2(SH)CH_2\text{-}SH$] savaş gazı olarak kullanılan, zehirli arsenik bileşikleri için etkili bir panzehir olarak bilinir. Diğer adı dimerkaprol olan BAL, civa ve arsenik zehirlenmelerinde de kullanılmaktadır [35].

2.2.1. Tiyollerin Özellikleri

Metantiyol gaz halinde olmasına rağmen, diğer yüksek homologlu bileşikleri sıvı halinde olup renksizdir. Tiyollerin hepsi kötü kokulu olup, molekül ağırlığı arttıkça kötü koku oranı azalmaktadır [36].

Tiyollerin kaynama noktaları ise alkollerle mukayisede daha düşüktür [15]. Örneğin, kaynama noktası 6.2°C olan CH_3SH (metantiyol) ile göre CH_3OH (metil alkol)'ün kaynama noktası 64°C'dir. Kaynama noktaları arasında farkın sebebi kükürt atomunun daha büyük olmasıdır. Oksijen atomu ile kıyasladığımızda kükürt atomunun çapı daha büyüktür. Aynı zamanda kükürt oksijenden daha az elektronegatiftir. Bu sebeple kükürtün-hidrojen bağı oluşturması daha zordur (yani, kükürtle hidrojen atomu arasında elektrostatik kuvvet azalmaktadır) [37].

Tiyol ve alkollerin molekül ağırlıkları büyüdükçe, kaynama noktaları arasındaki fark azalır. Alkollere göre yedi ve daha üzeri karbon atomuna sahip olan tiyoller daha yüksek kaynama noktasına sahiptir. Eşit molekül ağırlıklı alkanlar kaynama noktaları ile tiyollerin kaynama noktaları yaklaşık olarak aynıdır [38].

Yaygın Ad	Formül	k.n °C	e.n °C
n-Butilmerkaptan	$CH_3(CH_2)_3SH$	98.46	-115.6
Etilmerkaptan	CH_3CH_2SH	37	-144.4
i-Butilmerkaptan	$(CH_3)_2CHCH_2SH$	88.72	-79
Metilmerkaptan	CH_3SH	6.2	-123
n-Propilmerkaptan	$CH_3(CH_2)_2SH$	68	-113.3

Tablo 1.2: Bazı Tiyollerin Fiziksel Özellikleri

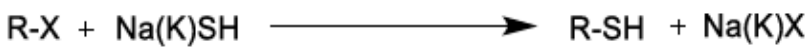
Alifatik tiyoller zayıf asidiktir, ancak alkollerden daha asidiktir. Tiyollerin bu özelliği düşük moleküler ağırlıklı alkantiyollerin seyreltik baz içindeki çözünürlüğü ile açıklanır. Bu molekülerde ağırlık arttıkça çözünürlükde azalma görülür [39]. Kükürt hidrojen bağının zayıf olmasından dolayı suyla kıyasta daha asidiktirler ve değerleri pka 9-12 arasındadır.

Araştırmalar sonucu tiyoller ve sülfitlerin birçok reaksiyonu, oksijen analoglarının reaksiyonlarına benzediği görülmüştür. Çalışmalardan malum olmuştur ki, tiyol bileşiklerindeki bulunan kükürt, bu bileşiklerin benzeri olan alkollerde ve eterdeki oksijenden farklılık göstermekte olup bazik açıdan daha düşük ve nukleofilik açıdan daha kuvvetlidir [40].

2.2.2. Tiyollerin Genel Sentez Yöntemleri

Sekonder ve tersiyer tiyoller için kullanılan asit-katalizli sentez yöntemi, primer ve sekonder tiyoller için kullanılan sentez yöntemleri serbest radikal yöntemi ile, alkol sübstitüsyon veya halojenür sübstitüsyon reaksiyonları ve merkoptoasitler ve merkaptonitriller için ise en çok kullanılan yöntemler Micheal tipi katılma reaksiyonlarıdır [41].

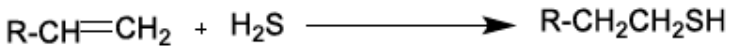
Sentez metodlarından ilki alkil halojenür veya sodyum alkil sülfatin potasyum ve sodyum tuzlarının hidrojen sülfürlerle reaksiyonudur. Bu metodun en sık kullanılma sebebi maliyetinin düşük ve hızlı olmasıdır [17].



(2.28)

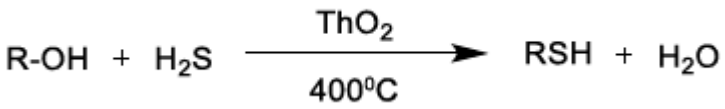
Tiyollerin bir diğer sentez yöntemi endüstride kullanılan, alken ve hidrojen sülfür reaksiyonudur. Bu reaksiyon asidik bir katalizör varlığında yürütülür [42].





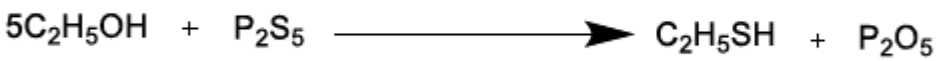
(2.29)

Kükürt atomunun oksijene göre daha iyi bir nükleofil olduğu malumdur, bu sebepten alkil halojenürler ile tiyoller elde edilmektedir [43] [44]. Tiyoller hidrojen sülfür ile alkol buharının 400°C'de, toryumoksid (ThO_2) katalizörü üzerinden reaksiyonu sonucu meydana gelir.



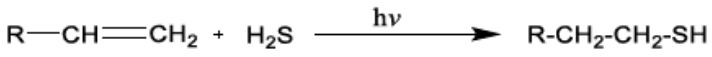
(2.30)

Tiyoller alkollerden fosfor pentasülfür varlığında elde edilirler [45].



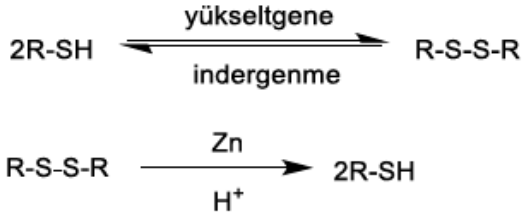
(2.31)

Primer merkaptanlar için ise, hidrojen sülfürün alkenlerle UV ışığı altında Anti-Markovnikov katılması gerekir [46].



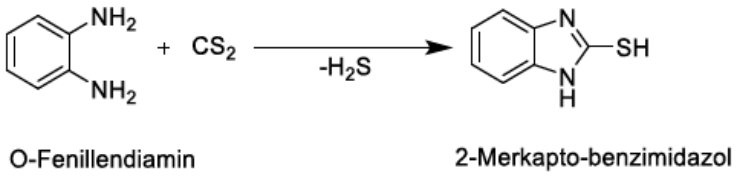
(2.32)

Tiyollerin elde edilmesinin başka bir metodu ise, disülfitlerin $LiAlH_4$, $NaHSO_3$ ve Ph_3P gibi indirgenlerin varlığında indirgenmesidir [47].



(2.33)

Heterosiklik tiyoller, karbonsülfürün (C_2S) 1,2-diaminler ile reaksiyonu sonucu oluşur [48] [49].



O-Fenillendiamin 2-Merkapto-benzimidazol

(2.34)

2.2.3. Tiyollerin Kullanım Alanları

Genellikle, doğal ürünler arasında bilinen tiyoller peynir, süt, kahve, lahana ve ekmek gibi çeşitli yiyeceklerin aromalarından sorumludur, bunlar düşük moleküler kütleli tiyollerdir [50]. Tiyollerin birçok bitkilerde bulunması onların doğal bileşik olduğunu ıspatlar. Örneğin, metantiyol kendiliğinden karakteristik kokuya sahip olan turp, soğan, sarımsak, pırasa gibi sebzelerde ve taze sıkılmış greyfut suyunda bulunmaktadır.

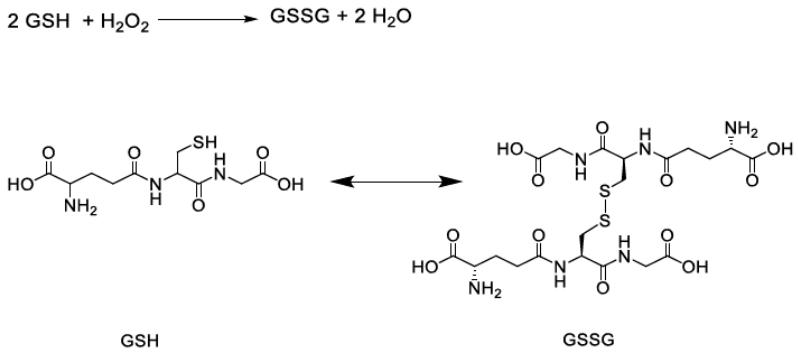
Alkantiyoller, biyolojik materyalin çürüme sırasında bozunmasından oluşur, düşük molekül kütlesine sahiptir ve kökenine bağlı olarak ham petrolde bulunurlar [41].

Tiyoller ilaç sanayisinde güçlü antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip ilaçlar olarak bilinir [18]. Bundan başka bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu yapılan araştırmalardan bilinmektedir [13] [19]. Tiyoller disülfid bağları oluşturan, redoks ortamına karşı yüksek hassasiyet gösteren ve oksidasyon sırasında kararlı olmasıyla seçilirler. Tiyol bazlı ilaçların bir diğer ve önemli özelliği ise proteinlerdeki disülfid bağlarını azaltması, vizkositeyi ve bronşiyel sekrasyonların elastikiyetini düşürmesi ve sonuçta mukolotik olarak kabul edilmeleridir.Tiyol bazlı ilaçlar akciğer hastalığında (KOAH) hastalığında alevlenmeleri azaltma kabililiyetine sahip olduğundan mukolitikler olarak adlandırılmalıdır [20].Tiyoller antiürolitik aktivite göstermektedirler. Ağır metalları şelatlama yetenekleri vardır: bunlar kurşun ve civa gibi ağır metallerdir. Tiyollerin oksidatif stres ile ilgili koşullarda birincil ve yardımcı tedaviler olarak keşfedilmemiş potansiyele sahip olduğu bilinir. İçinde tiyolleri barındıran ilaçlar glutatyonu (GSH) destekler ve dokuları serbest radikallere karşı korur.İyonlaştırıcı radyosyona maruz kaldıktan sonra kataraktaki lens proteinin bozulmasını hafifletir [40].

Amino asitlerin doğal ve önemli bileşiklerinden olan L-sistein proteinlerde bulunur ve disülfid sistin ile tersinir redoks sistemine katılan önemli bir maddedir. Tiyoller biokimyasal süreçlerde rol oynar, bunlar aynı koenzim A (CoA-SH) gibidir. Asetil türevi, (CoA-S-Ac) karbonhidratların, yağların ve proteinlerin metabolizmasında önemli bir anahtardır.

Önemli antioksidantlardan olan glutatyon (GSH) hayvanlarda, bitkilerde, mantarlarda ve bazı bakterilerde bulunur. Glutatyon tripeptitdir. Bunun sebebi yapısında glisin, sistein ve glutamik asittin olmasıdır. Glutatyon aminoasit bileşiğidir, temel bir besin maddesi değildir ve vücutta biosentezlenme özelliğine sahiptir.Glutatyon içinde olan sistein biolojik aktiviteden sorumludur ve hücresel glutatyon biyosentezinde hız sınırlayıcı faktördür.Sisteinler serbest radikaller ve peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin neden olduğu önemli hücresel bileşenlerin zarar görmesini önler.Bilindiği üzere parkinson hastalarında beynin glia bölgesinde GSH düzeyi azdır.Glutatyon -GSH yapısından, disülfür -GSSG dönüşerek hücreyi oksidatif strese karşı korur [3].

Glutatyon Peroksidaz (GPx) Reaksiyonu



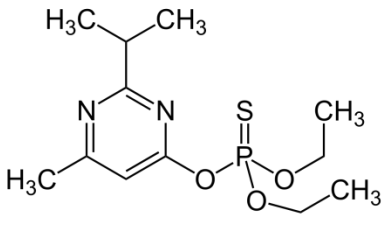
(2.35)

Bilindiği üzere parkinson hastalarında beynin glia bölgesinde GSH düzeyi azdır.

Glutatyon doğal olarak lahana, karnabahar, avakado, sarımsak, soğan gibi sülfür içeren besinlerde bulunmaktadır. İlaç sanayisinde ise yara tedavisinde dezenfektan olarak kullanılır. Diaminoditiyoller radyoaktif teşhislerde kullanılırlar. Kepek önleyici olarak kullanılan 2-piridintiyol-1oksit'in çinko tuzu, şampuanlarda, bakteriyostatik ve fungustatik özelliklere sahip olup seboreik dermatit denilen egzama tedavisinde kullanılır [51].

Doğal ve likit gazlarda gazın farkedilmesi için kullanılan metil, etil, ter-butil merkaptan gazlara özel koku vererek gazların farkedilmesini sağlar ve bu tiyollerin kötü kokulu olduğu için, gazların tanınmasında düşük konsantrasyonlarda kullanılmaktadır.

Mahsul-koruma ajanın sentezi için birçok alifatik tiyoller başlangıç maddesidir. Özellikle tiyofosforik asit esterleri olarak bilinen diazinon mahsul-koruma ajanın sentezi için kullanılır [51]. Tiyofosforik bileşiği konut içi haşereler için ve tarımsal alanda kullanılan insektisittir.



(2.36)

Diazinon

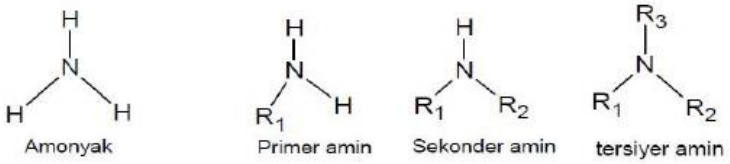
Kauçuk ve plastik üretiminde kullanılan tiyoller polimerizasyon düzenleyicileri olarak kullanılırlar. Sentetik kauçuka, stiren-bütadien kauçuğa dolaysıyla tiyollere 1940 yıllarından itibaren ilgi artmıştır [52].Endüstriyel üretiminde kullanılan metantiyol aminoasit DL-metiyoni'nin başlangıç maddesi olup, hayvan yeminde katkı maddesi olarak kullanılır.

Alifatik ve aromatik tiyoller, disülfidler kağıt yapımı, petrol ve doğalgazın rafine edilmesinde büyük miktarda yan ürün olarak ortaya çıkar [33].Aromatik tiyollerin üyesi tiyofenolamid, eklem iltihabı hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.

İlaç endüstrisinde, zirai kimyasalların üretiminde ara ürün olarak arentiyoller, boya, pigment ve elektronik endüstrisinde kullanılmaktadır. Polimerizasyon düzenleyici, plastikleştirici ve stabilizatör olara kullanılan tiyofenol kauçuk üretiminde kullanılmaktadır. Monomer ve modifiye edici olarak kullanılan aromatik ditiyol ve merkoptoanilinler plastik endüstirisinde çok sık kullanılmaktadır [41].

2.3. Aminler

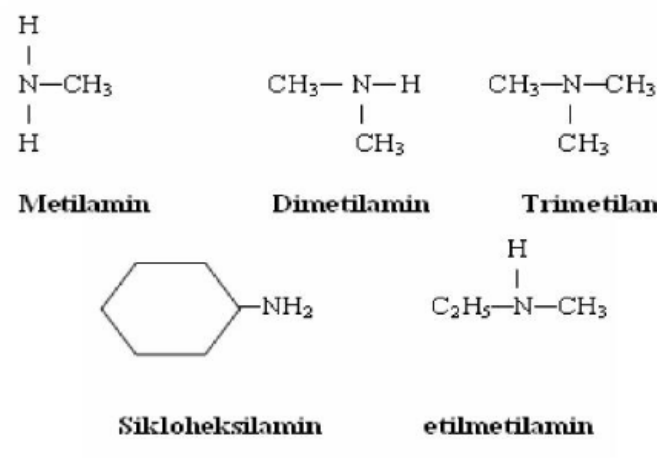
Aminler, azot atomuna bağlı bir, iki veya üç alkil grubu içeren ve amonyak molekülündeki hidrojenin alkil gruplarıyla oluşan bileşiklerdir. Başka bir deyimle amonyaktan türeyen azotu bileşiklere aminler denir.Aminler alkil köküne ve aril köküne $–NH_2$ bağlanması ile oluşur. Aminler yapısal olarak primer, sekonder ve tersiyer olarak ayrılırlar, bunlar alkil ve aril gruplarının yer değiştirmesi sonucu meydana gelir [7].



(2.37)

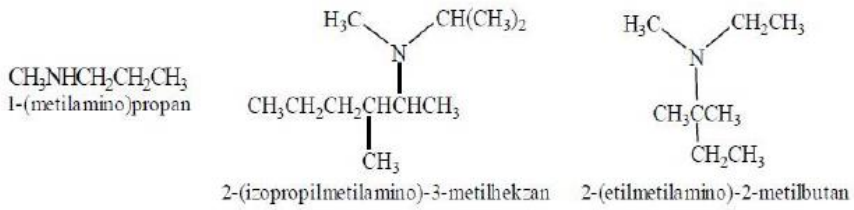
Azota bağlanan alkil gruplarının sayısına göre, primer aminlerde bir alkil-iki hidrojen, sekonder aminlerde iki alkil bir hidrojen, tersiyer aminlerde ise üç alkil grupu içerir. Bu yapıları oluşturan alkil grupları alifatik, aromatik yada heterosiklik yapıda olur. Bu nedenle aminler alt gruplar halinde incelenebilirler: örneğin, alifatik aminler, aromatik aminler vb.

Aminlerin adlandırılmasında hangi gruba ait olduğu ismi belirtilerek söylenmesi gerekmektedir; mesela alkil veya aril grubu, ardınca amin son eki eklenir [10]. İsimlendirmede ilk önce küçük veya basit yapıdaki grubun adı, daha sonra daha kompleks yapıdaki grubun adı söylenir. Eğer gruplar aynı cinsten olursa isim tekrarlanmaz; di,tri çokluk ifadeleri gibi ekler kullanarak isimlendirilir.



(2.38)

IUPAC kurallarına göre aminler hangi hidrokarbon molekülünden türediyse onun adının önüne amino- eki eklenerek isimlendirilir. Bu kurallara göre ikincil ve üçüncül aminlerin isimlendirilmesi en uzun hidrokarbon zinciri baz alınarak yapılır. Diğerleri ise azota bağlı takılar olarak adlandırılır [14].



(2.39)

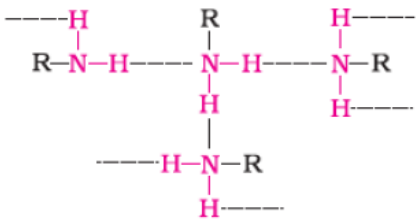
2.3.1. Aminlerin Özellikleri

Alifatik aminlerin moleküler ağırlıkları düşüktür. Balık kokulu gazlardır. Aminlerin bileşiklerinden olan metilamin ve etilamin amonyağa çok benzeyen kokuya sahiptirler. Eğer aminler üç veya daha fazla karbona sahipse birincil aminler olarak bilinirler ve bunların agregat hali sıvıdır. Bunun üstünde olanlar ise katı haldedirler [53].

Aril aminler ve anilin renksiz olup, yalnızca oksidasyon nedeniyle renkli olurlar.Alifatik aminler düşük moleküler ağırlığa sahip oldukları için suda iyi çözünme yeteneğine sahiptirler. Aminlerde molar kütle artarsa çözünürlülük azalır.

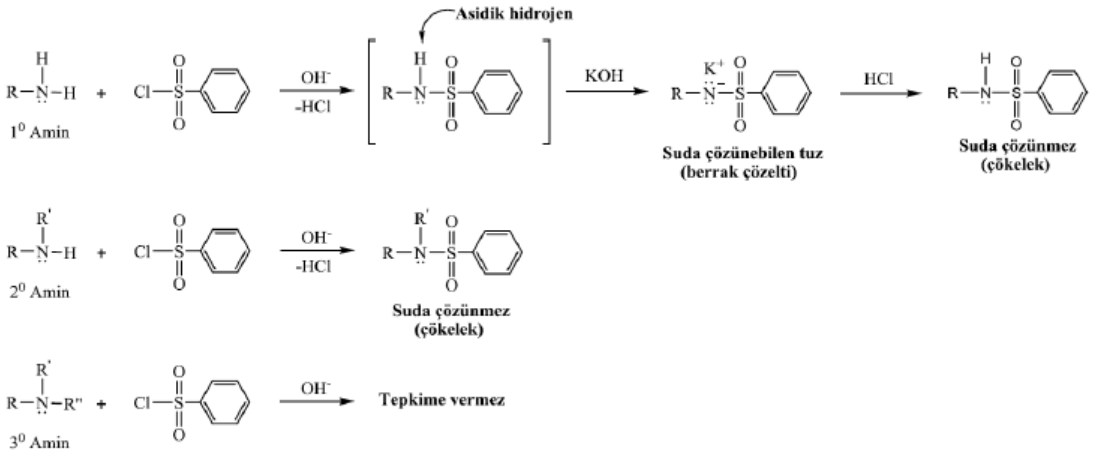
Su içinde bulunan amin ve alkollerin çözünürlülüğünü, azotun oksijeninin ve alkolün oksijeninin elektronegativitesini göz önüne alarak (sırasıyla 3.0 ve 3.5) yapmak mümkündür. Aminlerin çözünürlülüğü organik çözücüler içinde mümkündür. Bunlar alkol, eter ve benzen gibi organik çözücülerdir [53].

Aminlerle mukaysede alkoller daha polardır. Bu sebeple alkollerde moleküllerarası hidrojen bağları daha güçlüdür. Birincil ve ikincil aminler arasındaki birleşme, bir molekülün azot ile bir başka molekülün hidrojenleri arasındaki hidrojen bağı nedeniyle moleküllerarası durumda mümkündür.Bu sebeple hidrojen bağı oluşumu için iki hidrojen atomu bulunduğundan, ikincil aminlere kıyasla bu birleşme birincil aminlerde daha fazladır. Tersiyer aminlerde, hidrojen bağı olmadığı için moleküllerarası bir etkileşim söz konusu değildir. Primer aminlerde ise moleküler hidrojen bağlanması aşağıda verildiği gibidir:



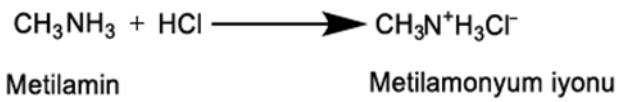
(2.40)

Aminlerin birincil, ikincil veya üçüncül gruplara sahip oluşlarını ayırt etmek için “Hinsberg Testi” uygulanır. Bu test zamanı her üçü için gözle görülebilen farklı belirtiler gösterilmektedir [54].



(2.41)

Bazik bileşikler olarak bilinen aminler tuz oluşturma yeteneğine sahiptirler ve mineral ve organik asitlerle, azot üzerindeki ortaklaşmaış elektron çifti üzerinden proton alarak yapılır.



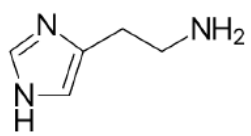
(2.42)

Amonyum tuzları polar çözücülerde daha iyi çözünürler ve alkollerden daha iyi baziktir.

Bazı Önemli Aminler

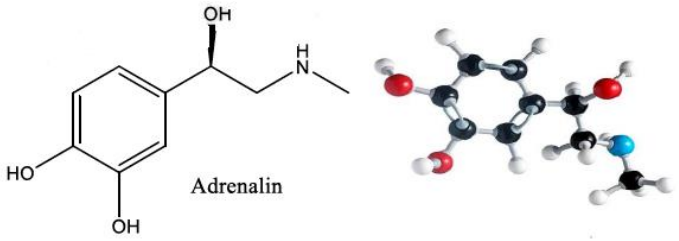
Aminler 1907 yılında memelilerin dokularında ve çavdar mahmuzu bitkisinde farklı oranlarda bulunan Histamin bileşiğinde sentezlenmiştir [53].

Histamin organizmamızda nörotransmitter maddeler olarak bilinir. Vücudumuzda önemli role sahip olan bu madde, alerjik ve inflamatuvar reaksiyonlarda bir aracıdır. Mide asit sekresyonunda da önemli bir role sahiptir. Yapılan araştırmalardan elde edilen son kanıtlar histaminin akyuvarların kemotaksisinde (bir organizmanın kimyasal bir uyarana tepki olarak hareketi) de rol oynadığını göstermiştir.



Histamin

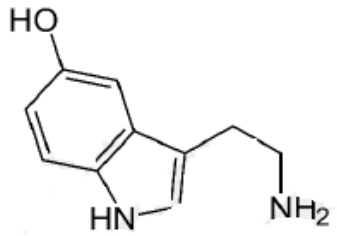
Organizmamız için önemli olan bir diğer madde adrenalindir. Adrenalin nörotransmitter madde olup, önemli bir hormon ve ilaçtır. Adrenalin anlık tepkilere karşı önemli bir maddedir, kaslarda kan akışını, kalp atışlarını, pupilla genişlemesini ve kan şekerini artımını etkilemektedir.



Adrenalin

(2.43)

Organizmamız için önemli olan bir diğer önemli hormon mutluluk hormonu olarakta bilinen serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT) bir monoamin nörotransmiteridir. Serotonin hayvanlarda ve insanlarda gastrointestinal sistem, kan trombositleri ve merkezi sinir sistemi bulunur [55].

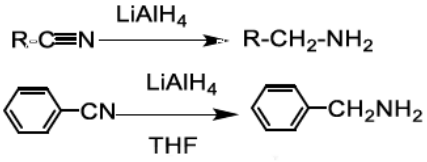


Serotonin

(2.44)

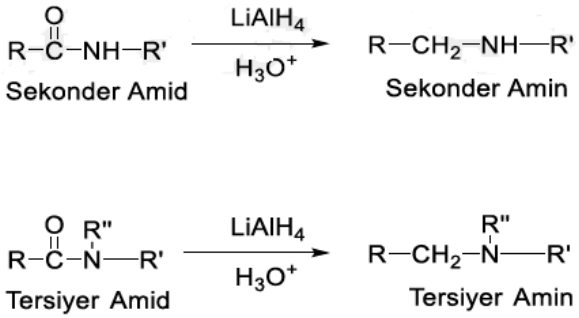
2.3.2. Aminlerin Genel Sentez Yöntemleri

Aminler; amidler, nitriller ve iminlere kadar indirgenir. Nitrillerin indirgenmesi ile primer aminler oluşur [27].



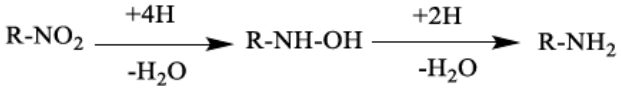
(2.45)

Aminlerin elde edilmesinin bir diğer yolu amitlerin $NaBH_4$, B_2H_6, $LiAlH_4$ gibi indirgenler ile indirgenmesidir.



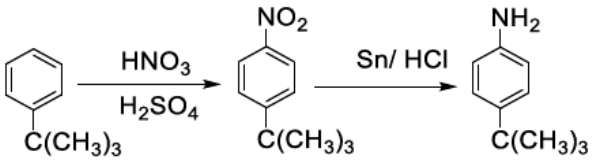
(2.46)

Aminlerin elde edilmesinin bir diğer ve önemli yolu nitro bileşiklerin çinko ve nikel katalizör etkisinde, asidik ortamda indirgenmesidir.



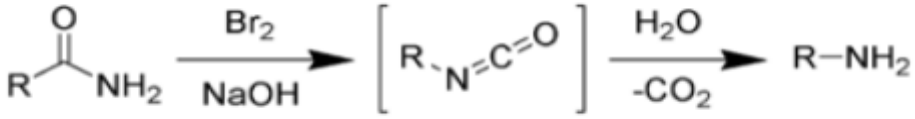
(2.47)

Bu proses iki adımda gerçekleşir, önce halka nitratlanır, daha sonra amino grubuna kadar indirgenir [37].



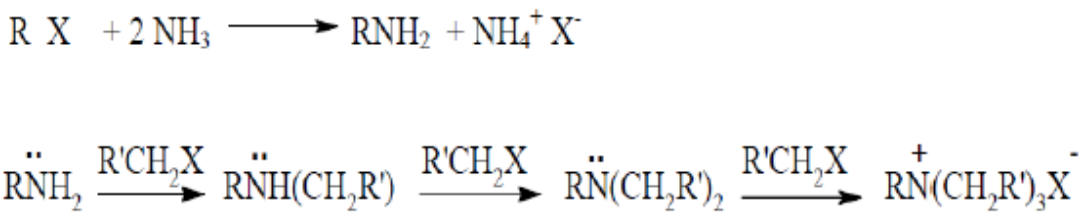
(2.48)

Aromatik, alifatik veya heterosiklik birincil aminlerin sentezinde, amidlerin bazik ortamda hipoklorit veya hipobromit ile reaksiyonu sıklıkla kullanılır. Reaksiyonda bir ara madde olarak oluşan izosiyanat, hidroliz ile bir amin haline gelir [44]**.**



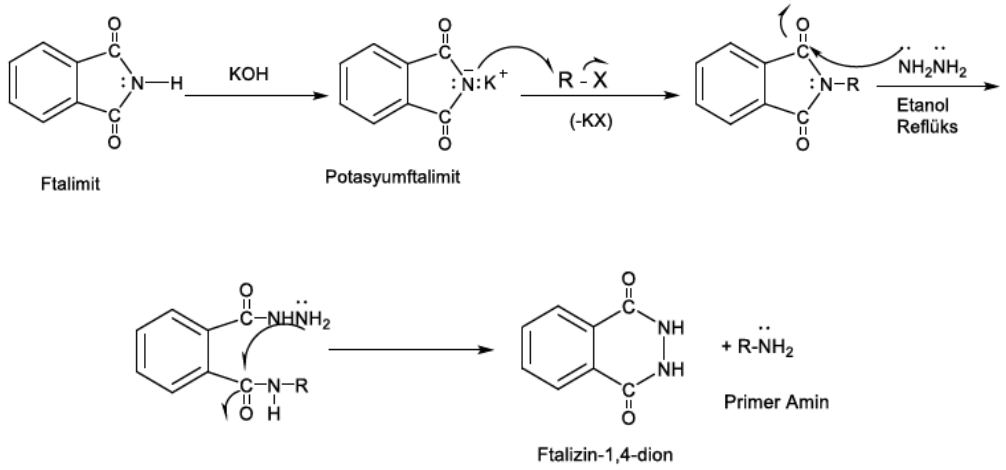
(2.49)

Primer aminlerin elde edilmesinin bir diğer yöntemi Hoffman reaksiyonudur.



(2.50)

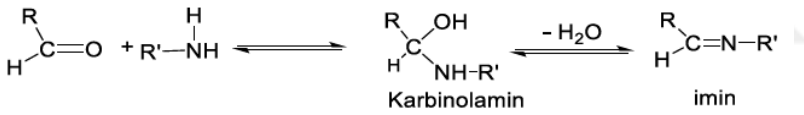
Birincil amidlerde, bu reaksiyon ile bir karbon atomu daha az içeren aminlere dönüşür, Hoffman çevrilmesi olarak isimlendirilir. Oluşan maddenin ismi Ftalamit (ftalik asidinimidi), potasyum hidroksit ile reaksiyona girerek potasyum ftalimit tuzunu oluşturur. Oluşan bu tuz ve bir alkil halojenür reaksiyonu ile N-alkilftalimid meydana gelir. Meydana gelen bu madeenin basınç altında ve sulu asitlerle hidrolizi sonucunda primer aminler meydana gelir, bu da Gabriel sentezi olarak bilinir [42].



(2.51)

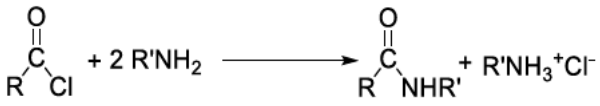
2.3.3. Aminlerin Reaksiyonları

Aminlerin indirgenmesi sonucunda oluşan iminler, primer aminlerin aldehitler veya ketonlarla reaksiyonu sonucu meydana gelir. Bu reaksiyonun gidişatında oluşan karbinolamin su kaybeder ve imin elde edilir [27].



(2.52)

Aminlerin oluşumu, aminlerin asit halojenürlerle ve ya asit anhidritlerle reaksiyonu sonucu meydana gelir, reaksiyona giren aminler nükleofildir.



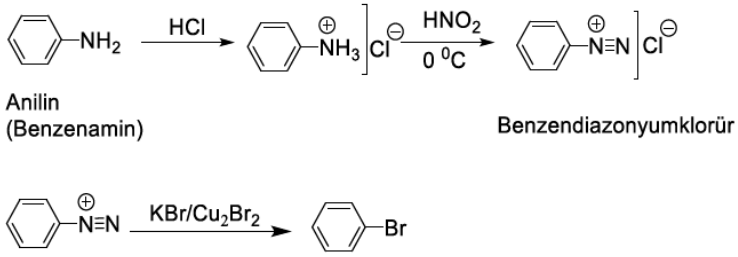
(2.53)

Schiff bazının oluşumu primer aminlerin aldehitlerle reaksiyonu sonucu (1^0)'de yapılır.



(2.54)

Arendiazonyum tuzları birincil arilaminlerin nitröz asidi ile reaksiyonu sonucu meydana gelir. Bu tuzlar farklı nükleofilik reaktiflerle çeşitli aromatik bileşikler oluşturular.

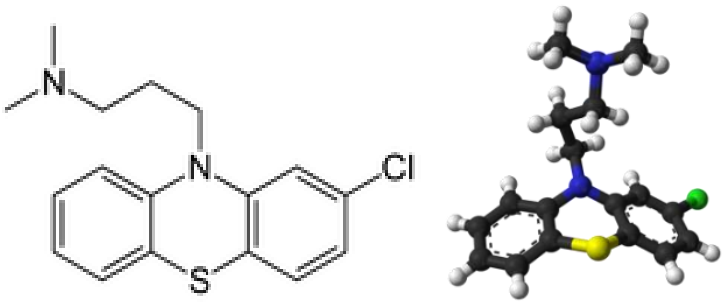


(2.55)

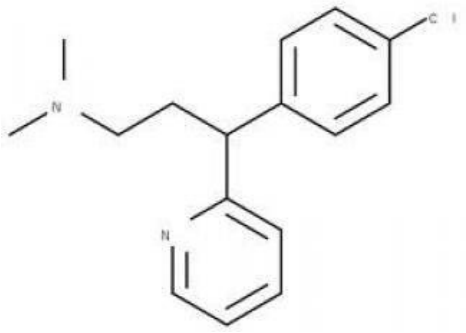
2.3.4. Aminlerin Kullanım Alanları

Aminler bir çok kullanım alanına sahiptir. Endüstride en çok ilaç ve boyaların elde edilmsinde kullanılırlar.

Aminler en önemli özelliklerinden biri nörotransmiterler olarak kullanılmasıdır. Aminler arasında en önemli nörotransmiterler asetilkolinlerdir. Bunlar kas fonksiyonlarını kontrol eder, duyusal algıları güçlendirir ve dikkat sürelerini uzatır.Aminlerin bileşiklerinden olan klorpromazin sakinleştirme özelliğine sahip olup, sakinleştirici olarak kullanılmaktadır. Aminlerin bir diğer bileşiklerinden olan klorlu alkilaminler kanser tedavisinde hücre bölünmesini önlemek için kullanılan önemli bir ilaçtır. Aminlerin bileşiklerin bir diğeri klorfeniramin ise antihistaminik olduğu için saman nezlesinin tedavisinde, böcek sokması ve soğuk algınlığı tedavisinde kullanılmaktadır [56].



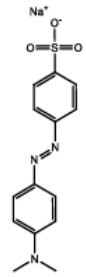
Klorpromazin

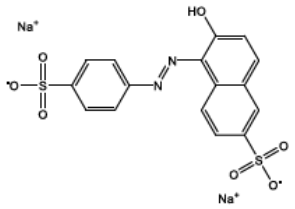


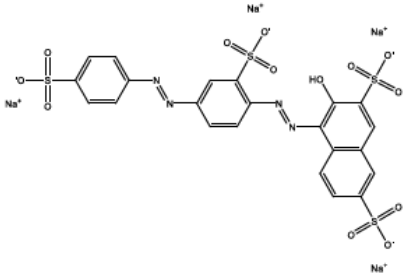
Klorofeniramin

(2.56)

Aminlerin birincil aromatik aminler grubu azo boyalarının yapımı için kullanılmaktadır. Diazonyum tuzlarının oluşumunda da, nitrik asit ile reaksiyon sonucu meydana gelir. Oluşan bu azo bileşikleri renkli olduğu için boya endistrisinde yaygın olarak kullanılırlar. Reaksiyon sonucu oluşan maddelerin renkleri, metil turuncu, gün batımı sarısı, ponceau–S kırmızısıdır [57].



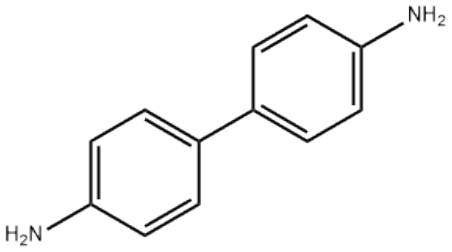




(2.57)

Metil turuncu Gün batımı sarısı Ponceau–S kırmızısı

Boya endüstrisinde önemli diğer madde benzidindir. Bir diğer adı p,p-diaminodifenil olarak bilinir. Tekstil sanayesinde de aminler kumaşların dayanaklılığını artırmak için, elastanın hafif kararlılığı, çekmez yün ve dayanıklı baskı sağlamada kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra naylon endüstrisinde kullanılan hekzametilendiamin (H_2N-$(CH_2)_6$-NH_2), önemli bir diamin olarak bilinir [34].



Benzidin

(2.58)

Alkil aminler sanayi alanında korozyon ve pas önleyiciler olarak da kullanılmaktadır. Bundan başka alkil aminler stabilizatör ve antioksidan olarak otomobil yakıtları için de kullanılmaktadır.

Suda çözünür monoetanolamin, dietanolamin, diglikolamin, diizopropanolamin ve metildietanolamin, endüstride doğal gaz boru hatlarından, rafineri artıklarından karbondioksit ve hidrojen sülfür gazını saflaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bacadaki karbondioksiti temizlemek ve sera etkisini önlemek için de kullanılır [34].

Nörolojik olarak etkin bileşikler grubundan olan aminlerden, amfetamin uyarıcı bir maddedir. Kanser tedavisinde kullanılan alkilaminlerde klor bulunur ve hücre bölünmesini engelleyen ilaçların yapısını oluşturur [23].

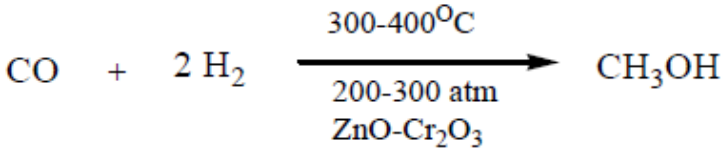
Amin bileşikleri tekstil alanında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra elatanın hafif kararlılığı, çekmez, yün, statik koruma ve güveye karşı dayanıklılığı sağlamak kullanılmaktadır. Naylon sanayide kullanılan önemli aminlerden biri de (H_2N-$(CH_2)_6$-NH_2)hekzametilendiamindir [58].

2.4 Alkoller Hakkında Genel Bilgiler

Doymuş bir karbon atomuna bağlı bir hidroksil grubuna sahip genel formülü ROH olan organik bileşiklere alkoller denir.

Alkoller mono ve poli olarak ikiye ayrılmaktadır. Bunlar -OH gruplarının sayısına göre belirlenir. Birincil, ikincil ve üçüncül alkollerin sınıflandırılması, monohidrik alkoldeki OH grubunun, alkan molekülündeki birincil, ikincil veya üçüncül H atomunun yerini alması ve böylece 1^0, 2^0, 3^0 karbon atomlarına bağlanması nedeniyle oluşur.

1840 yılında Dumas ve Peligot ahşabın kuru damıtılmasıyla metanol elde ettiler. Bu yüzden metanolün bir diğer adı odun alkolüdür. Yıllar sonra The International Conference on Chemical Nomenclature tarafından metanol olarak isimlendirilmişdir.Metanol zehirli sıvıdır. Çok az miktarda yutulan metanol körlüğe sebep olur. Fazla miktarı ölüme sebebiyyet verir. Metanol zehirli karbon monoksit gazından elde edilmektedir. Bu metod karbon monoksitin 300-400^{o}C sıcaklıkta yüksek basınç altında gerçekleştirilir [44].



(2.59)

Önemli alkollerden bir diğeri etanoldür. Şekerin fermantasyonu yolu ile elde edilen etanol alkollü içkilerin esasını teşkil eder. Fermantasyon genellikle suyla şekeri karıştırıp üzerine maya ilave edilerek yapılır. Mayanın esas fonksiyonu basit şekeri ($C_6H_{12}O_6$) etanol ve karbondioksite dönüştürmesidir [44].

2.3.5. Alkollerin Özellikleri

Zincirinde on karbon bulunduran alkoller karateristik kokuya sahip renksiz sıvılardır. Zincirinde ondan daha fazla karbon bulundurursa bu alkollere mumsu-parafin yapılı katı alkoller denir [29]. Alkollerin suda çözünürlülüğünün olup olmaması, yani hidrofil ve ya hidrofob olması zincirindeki karbonun sayına göre değişmektedir. Örneğin küçük moleküllü alkoller suda çözünebilen hidrofil bileşiklerdir, buna sebep alkol moleküllerinin su molekülleri ile hidrojen köprüleri vasıtasıyla bağlanmasıdır. Molekülünde karbon sayı arttıkça sudaki çözünürlük azalır. Zincirinde 11 karbon sayısından daha büyük olan alkoller suda çözünmezler ve onların bu özelliği alkanlara benzer [47]. Ancak polialkollerde durum bir az farklıdır, onlarda birden fazla OH grubu olduğu için sudaki çözünürlüğü artar.

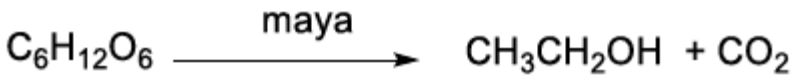
Düşük molekül kütleli alkollerin kaynama noktası, karşılık gelen hidrokarbonlardan önemli ölçüde daha yüksektir [29] [59].

Alkollerin zincirinde bulunan karbon sayı artıkça kaynama noktası artar. Buna örnek metanol ve etanoldür. Metanolün kaynama noktası 65^{0}C iken, etanolün kaynam 78.5°C'dir.

Zincirindeki karbona göre kaynama noktasının artmasını Van der Walls kuvveti ile açıklanır. Düz zincirli alkollerin dallanmış alkollerle kıyaslandığında, düz zincirin kaynama noktası dallanmış zincirin kaynama noktasından yüksektir. Çünkü dallanmış zincirde değme yüzeyi azdır ve Van der Walls düşüktür. Monoalkollerin polialkoller ile mukaysesi, poli olanlarda birden fazla OH molekülü olduğu için birden fazla hidrojen bağı oluşur bu yüzden polialkollerin kaynama noktası da daha yüksek olur [60] [47]. Alkollerin oksijeninde bulununan elektron çifti alkolü nükleofil veya lewis bazı yapar [47].

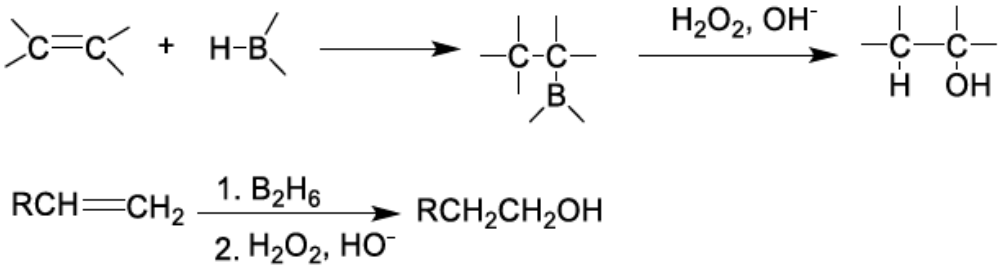
2.3.6. Alkollerin Genel Sentez Yöntemleri

Alkoller arasında en sık kullanılan etil alkol, şekerin fermantasyonu sonucu meydana gelir [61, 57].



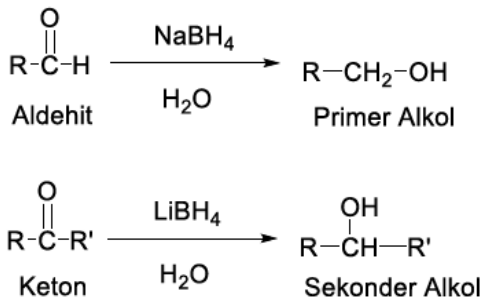
(2.60)

Alkenlerin hidroborasyonu (B_2H_6) hidrojen peroksit eşliğinde alkenlere su katılımı ile yapılır, bu da Antimarkovnikov reaksiyonu şeklinde gerçekleşmektedir.



(2.61)

$NaBH_4$ veya $LiAlH_4$ katalizörleri eşliğinde aldehitlerin ve ketonların indirgenmesi ile alkoller oluşur [36].



(2.62)

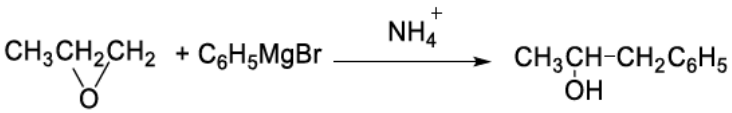
Primer alkollerin meydana gelişi, alkil halojenürlerin NaOH ile hidrolizi ile mümkündür [42] [32].



(2.63)

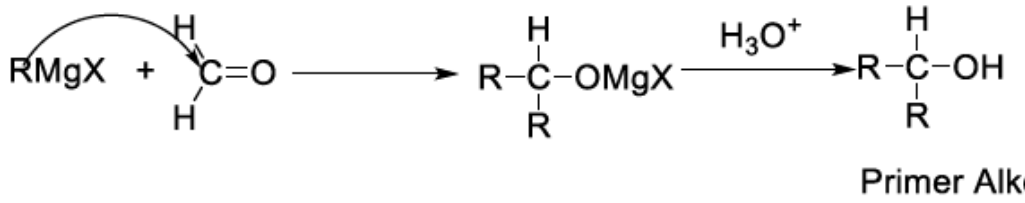
Halojenin bağlı olduğu karbon yapısına göre reaksiyon hızı tersiyer>sekonder>primer olarak sıralanır, bunların etkinlik sırası ise iyot> brom > klor > flor şeklindedir.

Aril etanol ise Friedel Craft reaksiyonu ile elde edilir. Bu reaksiyonda etilenoksit ve aromatikler iştirak eder [59].



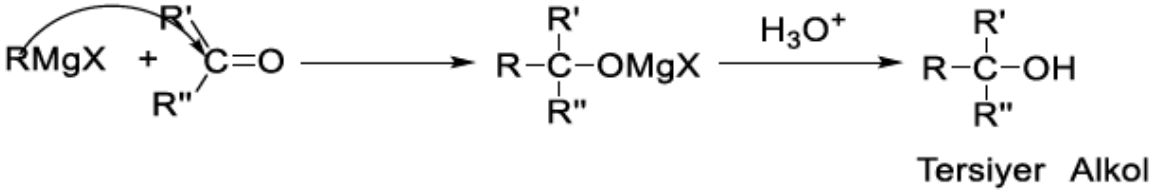
(2.64)

1^0primer alkoller Grignard reaktifleri ile formaldehitin reaksiyonu sonucu elde edilir [42].



(2.65)

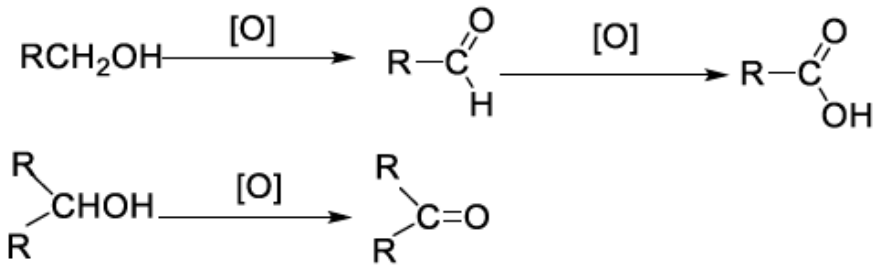
3^0tersiyer alkoller Grignard reaktiflerinin ketonlarla reaksiyonu sonucu elde edilir.



(2.66)

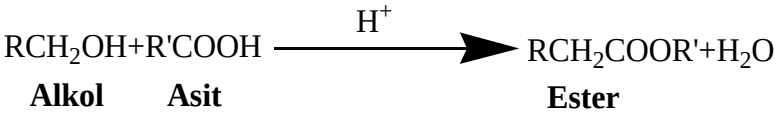
2.3.7. Alkollerin Reaksiyonları

Aldehitlerin ve karboksil asitlerin elde edilmesi primer alkollerin oksidasyonu sonucu mümkündür. Sekonder alkolün oksidasyonu ile ketonlar oluşur [62].



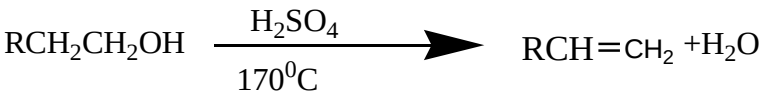
(2.67)

H_2SO_4, H_3PO_4, HCl ve p-toluensulfonik katalizitörlerinin eşliğinde esterler elde edilir. Bu reaksiyonun ana maddeleri alkoller ve organik asitlerdir. Bu prosesde asit destekli reaksiyonlar sıcak ortamda gerçekleşir.Yapılan bu reaksiyonda alkoldeki hidrojen ile organik asitdeki hidroksil birleşir ve reaksiyonun sonunda su meydana gelir, bu da esterleşme yani Fischer esterifikasyonu reaksiyonu olarak bilinir [36] [63] [44].



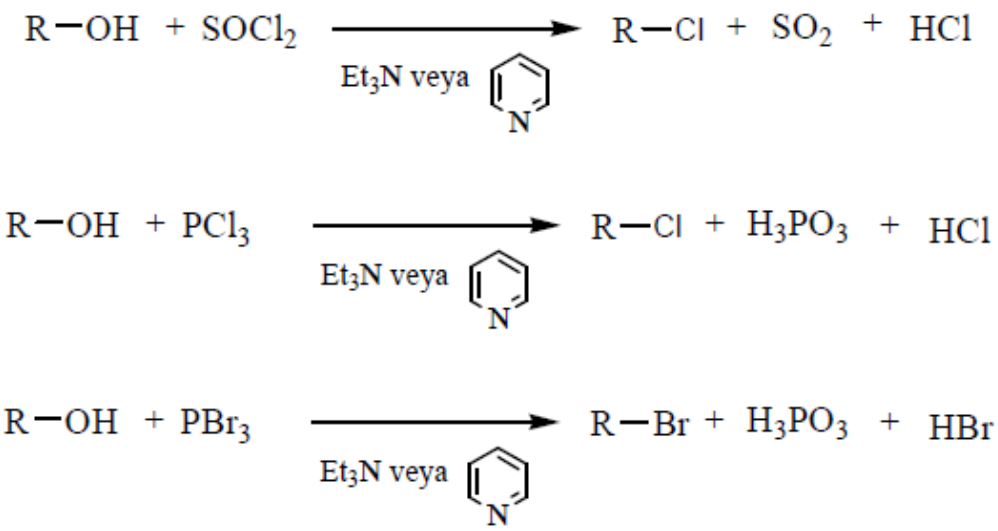
(2.68)

Asidik ortamda ısıtılan alkollerin dehidrasyonu sonucunda su ayrılır ve alken meydana gelir.



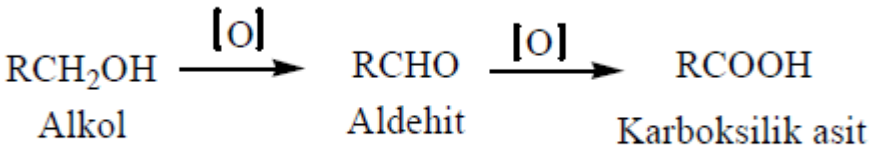
(2.69)

Alkoller, farklı reaktiflerle tepkimeye girerek, reaksiyon alkil halojenürleri oluştururlar. Hidrojen halojenürler, fosfor tribromür ve tiyonil klorür en çok kullanılan reaktiflerdir [64].



(2.70)

Asidik ortamda alkoller $K_2Cr_2O_7$ ve $KMnO_4$ ile, bazik ortamda ise $KMnO_4$ ile yükseltgenirler. Birincil, ikincil ya da üçüncül alkol olması alkolün kaç basamak yükseltgeneceğini belirler [3].



(2.71)

2.3.8. Alkollerin Kullanım Alanları

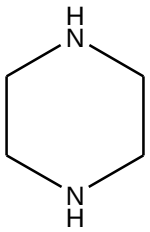
Organik moleküllerin en önemli fonksiyonel gruplarından biri hidroksil grubudur. Hidroksil grubu kimyada önemli olan bir çok bileşikler içinde bulunur: mesela, karbonhidratlar, nükleik asitler, amino asitler, bir çok streoidler, bitki piqmentleri ve.b. [59].

Metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol gibi basit alkoller petrolden türetilmiş hidrokarbonlardan elde edilir. Araştırmalar bu alkollerin kompleks maddelerin sentezi için ve reaksiyonlarda çözücü gibi kullanıldığını söylemektedir [59]. Ayrıca bu alkoller antifiriz maddesi olarak da kullanılır. Yakıt sanayisinde yarış arabaları ve roketleri için de kullanılmaktadır [47].

%70'lik etilalkol, isopropil alkol vb. ilaç, boya, kozmetik, mürekkep, toner, renklendirici, parfüm, tatlandırıcı (sorbitol, ksilitol) ürünlerinin üretiminde kullanılır. Ayrıca, dezenfektan maddesi olarak kullanılmaktadır.

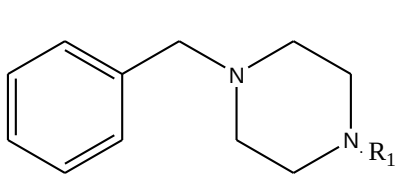
2.4. Piperazinler

Organik bileşiklerden olan piperazin (1,4-hekzahidropirazin) zıt konumdaki iki azot atomuna ve dört karbon atomuna sahip olan, altı üyeli heterosiklik bileşikdir [26] [65].1,4-hekzahidropirazin, çeşitli piperazin türevlerinin iskeleteni oluşturur ve aromatik bir halkaya bağlanmasıyla bilinir [26].

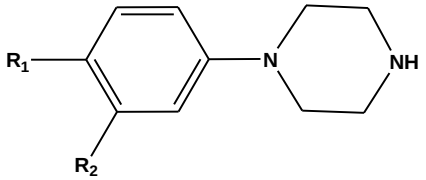


Piperazin

Farmokolojik özelliklerine göre piperazinler büyük öneme sahiptir [31]. Bunlar doğal olmayan sentetik maddeler olup, ikiye ayrılır: benzil piperazinler (BZP) ve fenil piperazinler [65]. Benzil-piperazin (BZP) piperazin ile metil grubu arasında aromatik bir halka oluşturan ve piperazinin küçük bir grubunu oluşturan üyesidir. Fenil-piperazinde ise durum farklıdır, bir fenil grubuna bağlıdır.BZP ve TFMPP 1-(3-triflurometilfenil) piperazin, benzil ve fenil türevlerinin temsilcileridir [79].



Benzilpiperazin Türevleri



Fenilpiperazin Türevleri

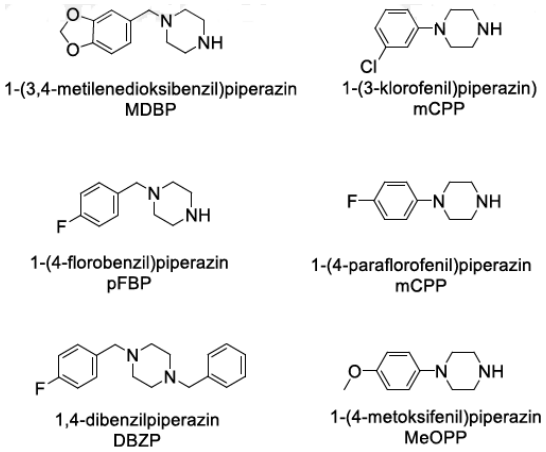
Piperazinler ilaç olarak tuz formunda, adipat şeklinde kullanılmaktadır [66] [67]. Bu madde ilk defa 1950-lı yıllarda antelmintik olarak kullanılmıştır.Kıl kurdu enfeksiyonunda halen sık kullanılan ve reçetesiz satılan ilaçların en başında gelmektedir. Özelliklerinde zayıf γ-aminobütirik asit (GABA) gibi davranması ile bilinir[80] [81] [82].

2.4.1. Piperazinlerin Özellikleri

$C_4H_{10}N_2$ piperazinin kimyasal formülü olup, küçük alkali nem ile eriyebilen, güçlü higroskopik kristaller şeklinde bulunan, aminler gibi kokan, tuzlu tada sahip bileşiklerdir [83] [84].109.6°C, 148°C sırasıyla erime ve kaynama noktasına sahip bileşikler olarak bilinir [85].

Piperazinler çözünme durumuna göre farklıdır: suda, metanolde ve etanolde kolaylıkla çözünürlük gösterse de, dietil eter, benzen ve heptanda az çözünürler.Kimyasal özellikleri sekonder amininki gibidir [86]. Piperazinler geniş polar alana sahiptir, bu halkasında 2 adet karşılıklı N atomu içeriyor oluşuyla alakalıdır [87]. N atomu içeriyor olması farmokinetik özelliklerini iyileştirmekte ve ilaçların sudaki çözünürlüğünü artırmaktadır. N-hetereosiklik yapı küçük moleküllü ilaçlarda piperidin ve piridinden sonra en çok kullanılan gruptur [88].

Farklı konformasyonları bulunan piperazinlerin bu yeteneği sübstitüe olduğu gruplara bağlı olarak değişir [68][64].

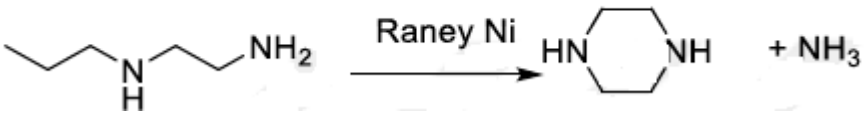


(2.72)

2.4.2. Piperazinlerin Genel Sentez Yöntemleri

Piperazinler etanolaminden amonyak içinde 150-200°C sıcaklıkta ve 100-250 atm basınç altında elde edilir. Karışım reaksiyona girmemiş etanolamin, etilendiamin, dietilentriamin, aminoetiletanolamin ve poliamin içerir [89].

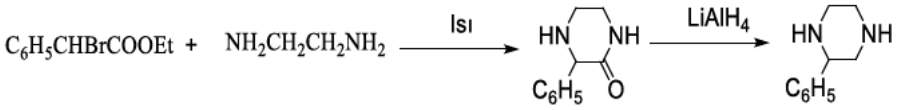
Piperazin ve türevlerinin sentezlenmesi siklizasyon reaksiyonları vasıtasıyla yapılır. Piperazin halkası, Raney nikeli eşliğinde dietilen triaminin yüksek ısıda reaksiyonu ile elde edilir [92] [90].



(2.73)

Dietilen triaminin

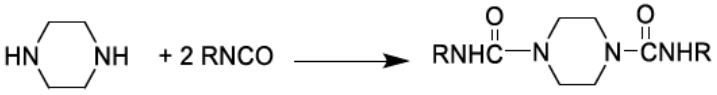
2-fenil-piperazinin sentezi Aspinall tarafından geliştirmiştir. Bu reaksiyon ilk önce bromo-fenil-asetikasit etil ester ve etilendiamin reaksiyonundan 3-fenil-piperazin-2-on elde edilmişdir. Oluşan bu bileşiğin lityum alimunyum hidrür ile indirgenmesi sonucunda ise 2-fenil-piperazin elde edilmiştir [95].



(2.74)

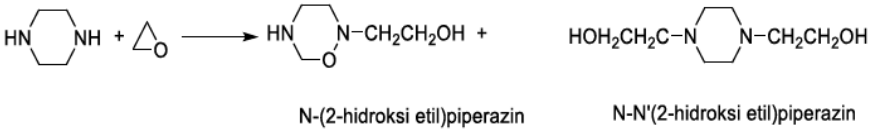
2.4.3. Piperazinlerin Reaksiyonları

Aşağıda da gösterildiği gibi izosiyanatın piperazinle reaksiyonu sonucu sübstitüe üre elde edilmiştir [54].



(2.75)

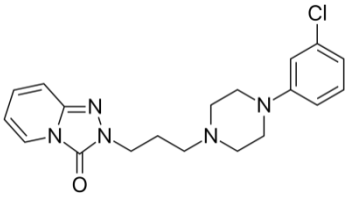
Amin alkollerin alınması piperazinin, etilenoksit ve propilenoksit ile reaksiyonu sonucu mümkündür. Reaksiyonun gidişati aşağıda gösterildiği gibidir [69].



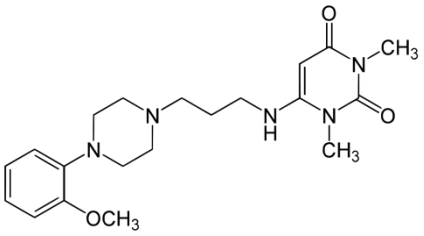
(2.76)

2.4.4. Piperazinlerin Kullanım Alanları

1-Benzilpiperazin (BZP), organizmamız için önemli olan serotonin ve dopominin salınımını artırmaktadır [96]. İlaç endistürüsünde kullanılan BZP antidepresan ilaç olarak geliştirilmiştir. Ancak araştırmalar BZP-nin amfetamin ile benzer özelliklere sahip olduğunu ve bu nedenle kötüye kullanıma açık olduğunu tespit etmiştir. 1970'lerin sonlarında geliştirilen mCPP (meta-klorofenilpiperazin) çeşitli antidepresanlar (trazodon ve nefazodon gibi) olarak kullanılmıştır [70].



Trazodon



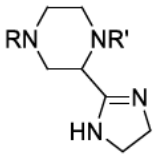
Urapidil

(2.77)

Bu maddeye bağlı bazı ilaç türevlerinin kötüye kullanımı ile alakalı Avusturalya, Amerika gibi ülkelerde yasaklanmıştır [97].

Piperazinin kullanıma açık diğer türevleri insan ve hayvanların hastalıklarında tedavi için kullanılmaktadır. Piperazin ve pirazin insan hastalıklarının tedavisinin bir çoğunda kullanılır. Bunlar, antitüberküloz, antelmintik, antianjinaller, antikanser, analjezik, antideprasan, antipsikotik, antidiyabetik, antihistaminikler, hipolipedemik gibi durumlara karşı kullanılan ilaçların içeriğinde bulunur. Bu yüzden piperazin bileşiği ile alakalı araştırmalar yapılarak farklı türevlerini sentezlenmektedir [98].

1999-yılında Bihan ve ark.tarafından piperazinin dallanmış veya dallanmamış konformasyonları, her iki N- atomunun çeşitli alkil grupları ve benzil gupları ile sübstitüe olmuş piperazin türevlerinin antidiyabetik etkisi olduğu tanımlanmıştır [99].



Piperazinler endüstride ara ürünler olarakta kullanılır: boyalar, korozyon önleyicileri, kauçuk vulkanizasyonu hızlandırıcısı, böceköldürücüler ve yüzey aktif maddeler ve.b [100].

Tablo 1.3: Piperazin içeren bazı farmokolojik ilaçlar

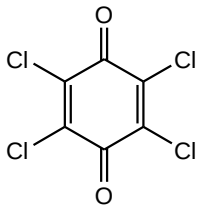
İlaç Adı	**Farmokolojik Sınıfı**	**Piperazin Benzeri Metobiliti**

Piberalin	Antideprasan	BZP
Millipertin	Anktipsikotik	oMeOPP
Trazodon	Antideprasan	mCPP
Antrafenin	Analjezik	TFMPP
Enziprazol	Antideprasan	mCPP
Ensiprazion	Anksiyolitik	oMeOPP
Urapidil	Antihipersantif	oMeOPP

Piperazinlerin ilaç sanayisinde bilindik antidepresan özelliklerinin yanı sıra psikoaktif etkileri olduğu bilinmektedir. Bu sebeple piperazinler psikoz tedavisinde ve depresyona karşı bilinen en önemli bileşiklerdendir. Ayrıca antiparaziter bir ilaçtır[101] [102]. Bu hastalıkların yanı sıra klinik tablolar için de ilaç olarak geliştirilmiştir. Klinik tablolarda yer alan ilaçların kullanıldığı hastalıklar allerji, vertigo, bulantı-kusma, ağrı, lösemi, demans, angina pektoris ve erektil disfonksiyondur[104] [105]. Piperazinler geniş araştırma alanına sahiptir ve sürekli yeni molekülleri üretilerek, ilaçlar geliştirilmektedir[106]. Bu bileşikler çeşitli tıbbı endikasyonlarda ruhsat almıştır. Çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan piperazin türevleri, kötüye kullanılan bu moleküllerden ayırt edilmesi önemlidir. Yapılan toksikolijik analizlerde veya piperazin içeren toz, tablet, sıvılarda saptanan piperazin türevinin hangisi olduğunun belirlenmesi önemlidir. Metabolit/ana ilaç oranı saptanmış arilpiperazin türevlerinin bazılarında kararlı kan konsantrasyonu durumuna ulaştığında bireysel farklılıkların çok olduğu görülmüştür[106].

2.5. SENTEZLERDE KULLANILAN ORGANİK BİLEŞİKLER

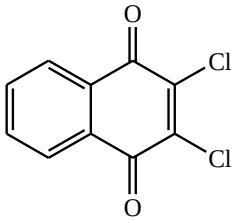
2.5.1. P-kloranil (2,3,5,6-tetrakloro-1,4-benzokinon)



Molekül ağırlığı: 245.88 g/mol, Kapalı formülü: $C_6Cl_4O_2$, Elementel analizi: C % 29.31; Cl % 57.68; O % 13.01.

Kloranil maddesi ilk olarak 1939'da keşfedilmiştir. Erime noktası 290 ºC olan p-kloranil altın sarısı olup kristaller şeklindedir ve AcOH, aseton, benzen ve toluenden kristalizasyon yoluyla alınır. $CHCl_3$, CCl_4, CS_2'de oldukça az, eterde biraz daha fazla çözünür.

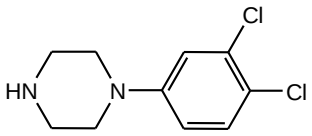
2.5.2. 2,3-diklor-1,4-naftakinon



Molekül ağırlığı: 227,05 g/mol, Kapalı formülü: $C_{10}H_4Cl_2O_2$, Elementel Analizi: C %52.90; H %1.78; Cl %31.23; O %14.09.

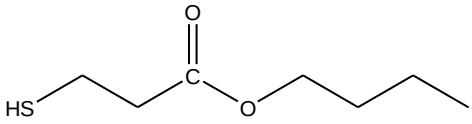
192-195 ^{0}C'de erime noktası olan 2,3-diklor-1,4-nafatakinon, kristaller halinde olan sarı renkli bileşiktir. Soğuk suda az, petrol eteri içerisinde çözünürlüğü suda olduğundan biraz daha fazla, polar organik solventler içinde ise gayet rahat çözünebilirler. Alkalin çözeltiler içinde kırmızı-kahverengi bir çözelti verir. *1,4*-naftokinon ve onun türevleri, aromatik stabiliteleri sayesinde anti-bakteriyal ve anti-tümör özelliğine sahiptirler.

2.5.3. 1-(3,4-diklorofenil)piperazin



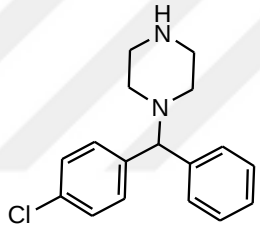
Molekül ağırlığı: 231.12 g/mol, Kapalı formülü: $C_{10}H_{12}Cl_2N_2$, Elementel analizi : C, 54.09; H, 5.08; Cl, 19.12; N, 4.44; O, 11.16;S, 6.10. Sarı renkli kristalik bir maddedir.

2.5.4. Butil 3-merkaptopropiyonat



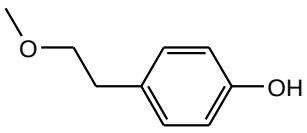
Molekül ağırlığı: 162.25 g/mol, Kapalı formülü: $C_7H_{14}O_2S$, Elementel analizi: C, 51.82; H, 8.70; O, 19.72; S, 19.76.

2.5.5. 1-(4-Klorobenzihidril)piperazin



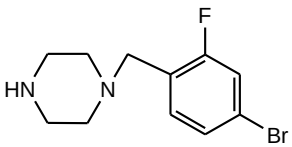
Molekül ağırlığı: 286.8 g/mol, Kapalı formülü: $C_{17}H_{19}ClN_2$, Elementel analizi: C, 71.19; H, 6.68; Cl, 12.36; N, 9.77.

2.5.6. 4-(2-Metoksietil)fenol



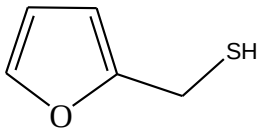
Molekül ağırlığı: 152.19 g/mol, Kapalı formülü: $C_9H_{12}O_2$, Elementel analizi: C, 71.03; H, 7.95; O, 21.03

2.5.7. 1-(4-Bromo-2-fluorobenzil)piperazin



Molekül ağırlığı: 273.15 g/mol, Kapalı formülü: $C_{11}H_{14}BrFN_{12}$, Elementel Analizi C, 48.37; H, 5.17; Br, 29.25; F, 6.96; N, 10.26. K.n: 120-122 °C (0.02 mm Hg), Parlama Noktası> 110°C, Kırılma indisi: n20/D: 1.563, Yoğunluk: d_4^{20}:1.411 g/mL (25 °C), Cas no: 870703-75-6. Antibakteriyel ajandır.

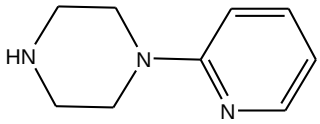
2.5.8. 2-Furanmetantiyol



Molekül ağırlığı: 114.17 g/mol, Kapalı formülü: C_5H_6OS, Elementel Analizi: C, 52.60; H, 5.30; O, 14.01; S, 28.09.

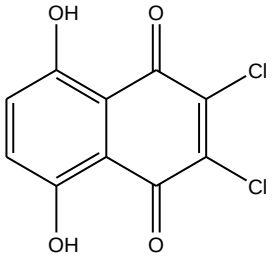
Parlama Noktası: 45°C, Kaynama Noktası: 155°C, Kırılma indisi: n20/D: 1.527-1.542, Yoğunluk: 1.125-1.135 g/mL (20°C), Suda çözünmez, yağlarda çözülebilir, oda scakılığında etanolde karışabilir. Renksiz, yağlı sıvı.

2.5.9. 1,2-Piridil piperazin



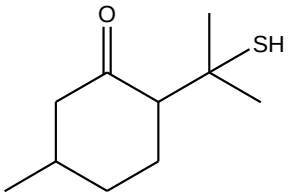
Molekül Ağırlığı:163.22g/mol Kapalı formülü:$C_9H_{13}N_3$, Elementel Analizi:C, 66.23; H, 8.03; N, 25.74. Sarı renkli bir sıvıdır.

2.5.10. 2,3-Dikloro-5,8 dihidroksi-1,4 naftokinon



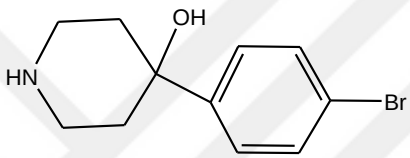
Molekül Ağırlığı:259.04g/mol, Kapalı formülü:$C_{10}H_4Cl_2O_4$, Elementel Analizi:C, 46.37; H, 1.56; Cl, 27.37; O, 24.71.

2.5.11. 2-(2merkaptopropan-5-metilsikloheksan-1)



Molekül Ağırlığı:186.31g/mol, Kapalı formülü:$C_{10}H_{18}OS$, Elementel analizi:C, 64.46; H, 9.74; O, 8.59; S, 17.21

2.5.12. 4-(4-Bromofenil 4-piperidinol)



Molekül ağırlığı:256.14.g/mol, Kapalı formülü:$C_{10}H_4Cl_2O_4$, Elementel analizi C, 46.37; H, 1.56; Cl, 27.37; O, 24.71.

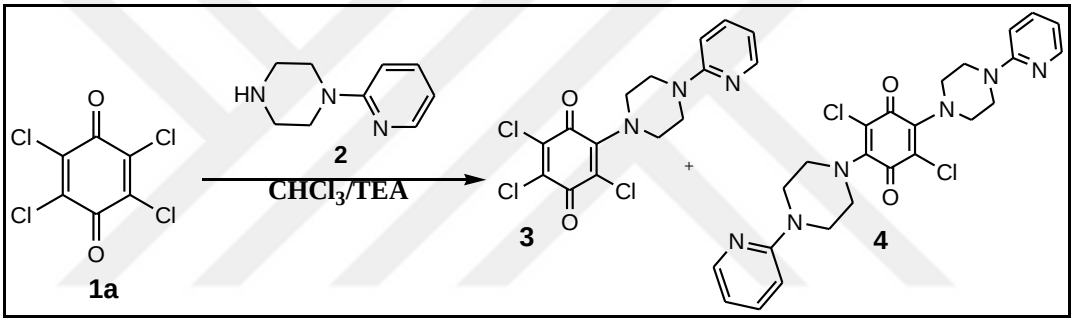
3. YÖNTEM

3.1. YENİ SÜBSTİTÜE BİLEŞİKLERİN SENTEZ REAKSİYONLARI

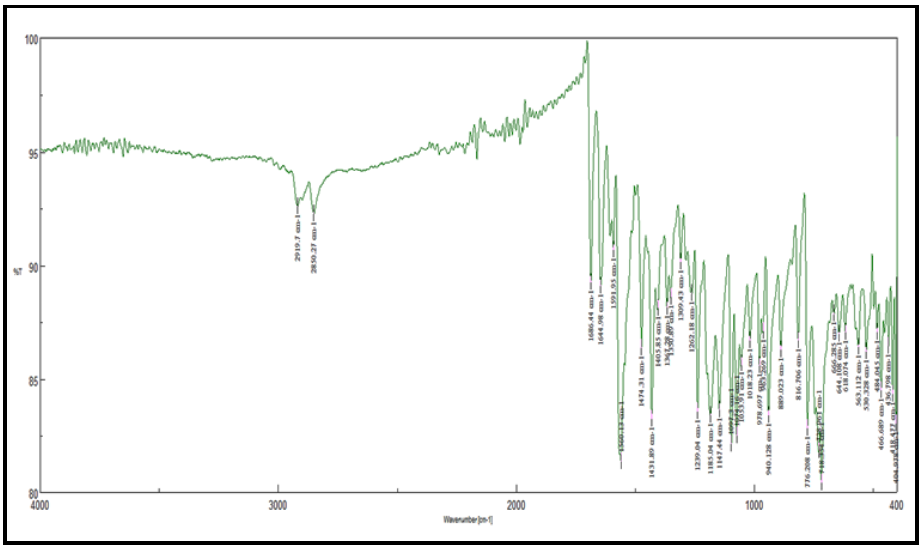
Bu bölümde deneysel çalışmalarda elde edilen bileşiklerin yapılarını aydınlatmak için kullanılan spektroskopik yöntemlerin sonuçları (FT-IR,^{1}H-NMR,^{13}C-NMR, MS, UV-Vis) verilmiştir.

3.1.1. p-Kloranil (1a) ile 1-(2-Piridil) piperazin'in (2) reaksiyonu:

p-kloranil **(1a)** ile 1-(2-piridil) piperazin'in **(2)** kloroformda trietil amin varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni monosübstitue **(3)** ve disübstitüe **(4)** bileşikleri sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. **(3)** Rf=0.40 ($CHCl_3$)

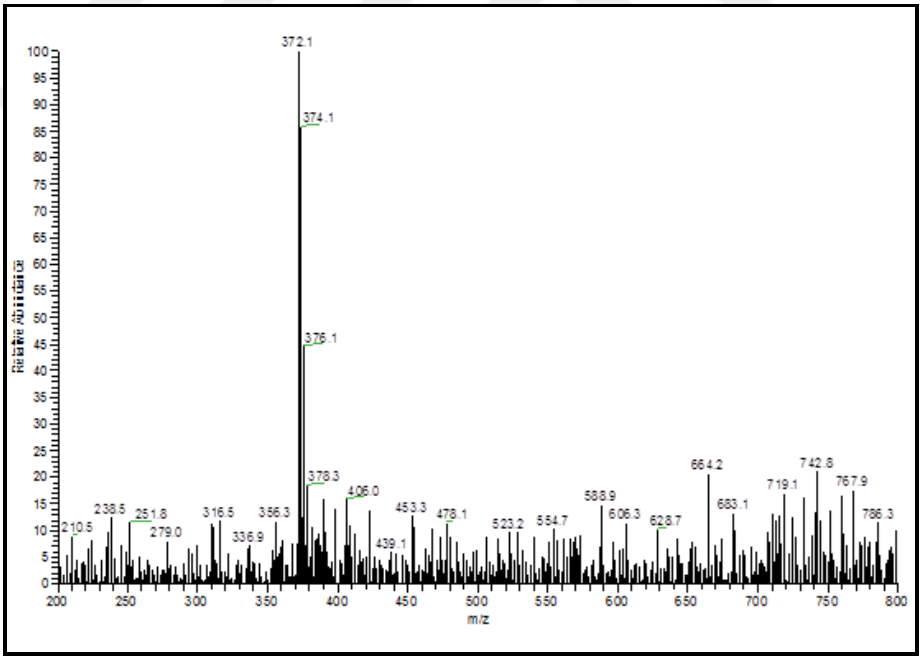


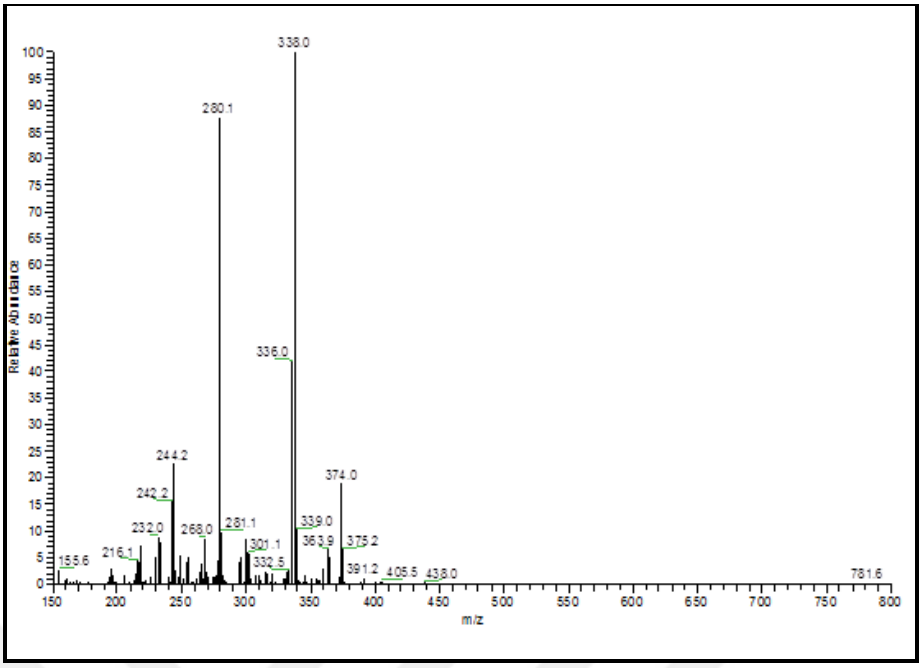
(3)bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait gerilme bandı 2919, 2850 $cm^{-1,}$de, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1686 $cm^{-1,}$de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1591 $cm^{-1,}$de görüldü.



Şekil 3.1:3 bileşiğinin IR spektrumu

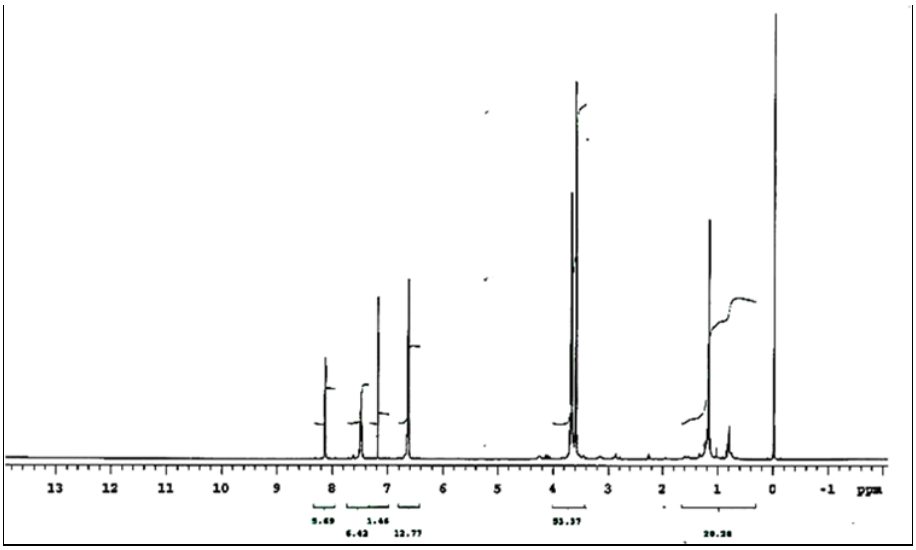
Kapalı formülü $C_{15}H_{12}Cl_3N_3O_2$ (M=372,63g/mol) olan (3) bileşiğinin +ESI(Eectrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre (3) bileşinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=372$[M+H]^+$ olarak belirlendi.





Şekil 3.2:3 bileşiğinin +ESI modundaki MS ve MS/MS spektrumları

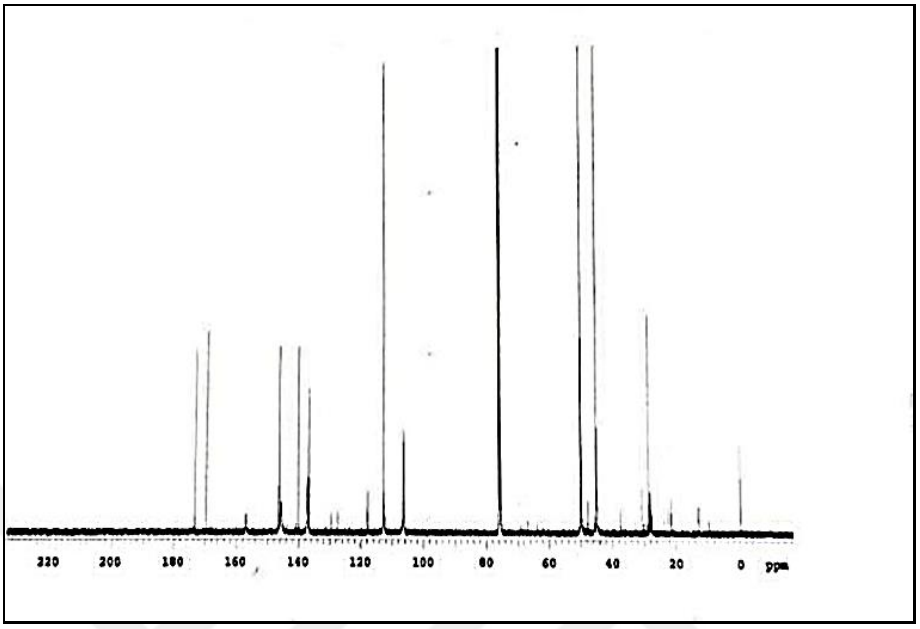
(3) bileşiğinin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) protonları δ=3.69 ve 3.76 ppm'de triplet olarak, aromatik halkadaki protonlar ise δ=8.13,7.5 ve 6.8 ppm'de triplet olarak sinyal verdi.



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

(3) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ=49.82 ve 44.97 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 156.94, 146.34,

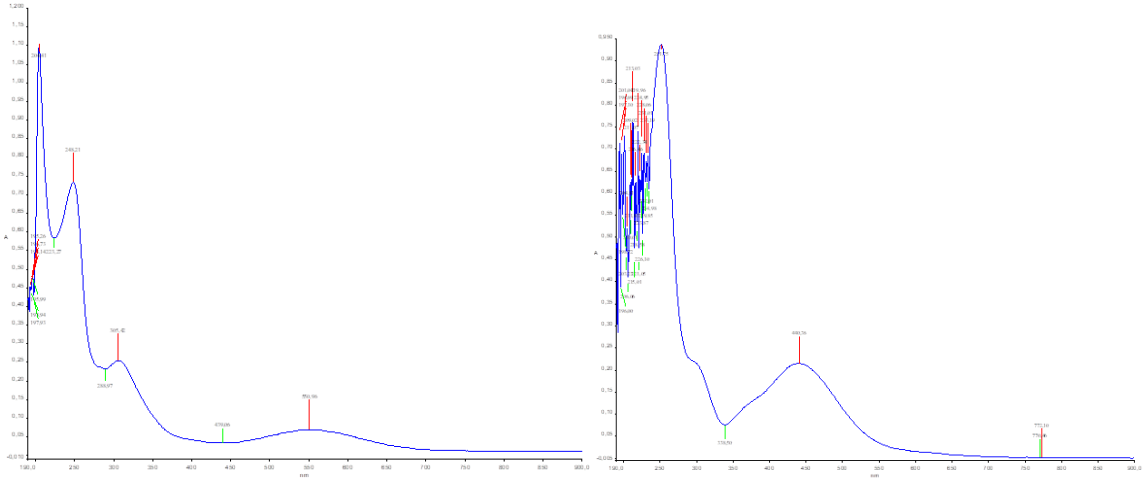
145.69, 140.16, 137.12, 136.70, 127.47, 117.82, 112.68, ppm'de, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise 169.81 ve 173.45 ppm'de sinyal verdi.



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

(3) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar λ(logε)=431(3.16), 295(3.39), 246(4.01), 202(3.94) nm olarak bulundu.

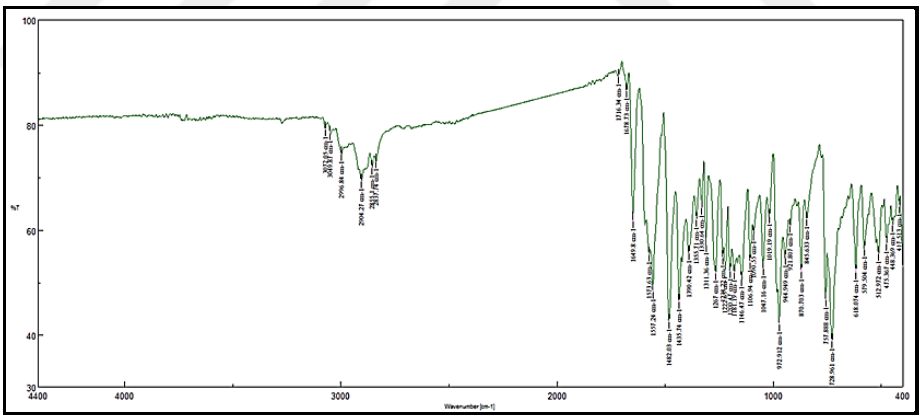
(3) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=772(2.07), 440(4.03), 251(4.67), 233(4.53) nm olarak bulundu



a b

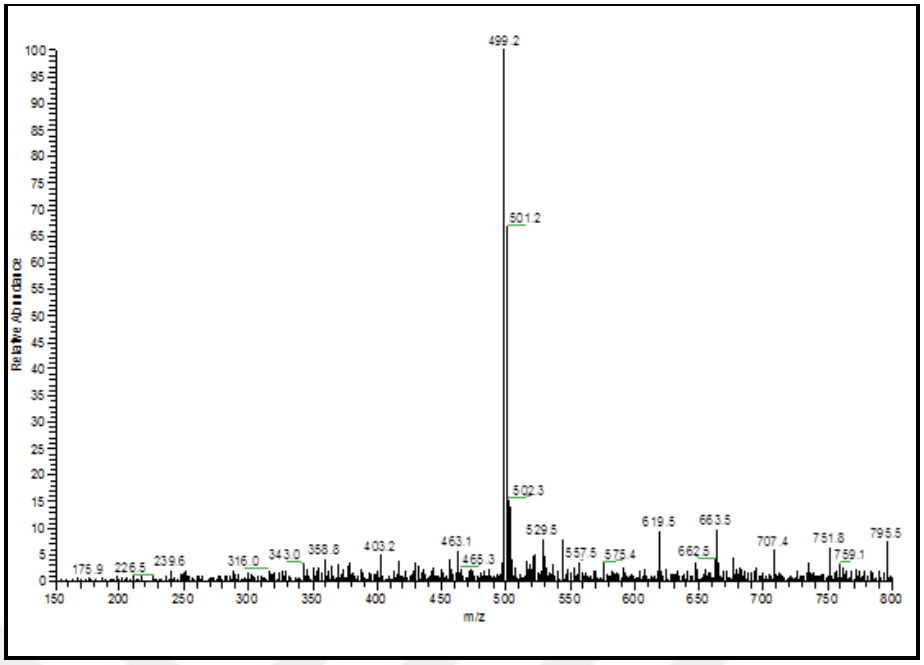
Şekil 3.5: 3 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

(4) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait gerilme bantları 3072, 3049, 2996 cm^{-1}'de, karbonil grubuna (C=O) ait karakteristik gerilme bandı ise 1678 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1573 cm^{-1}'de görüldü.



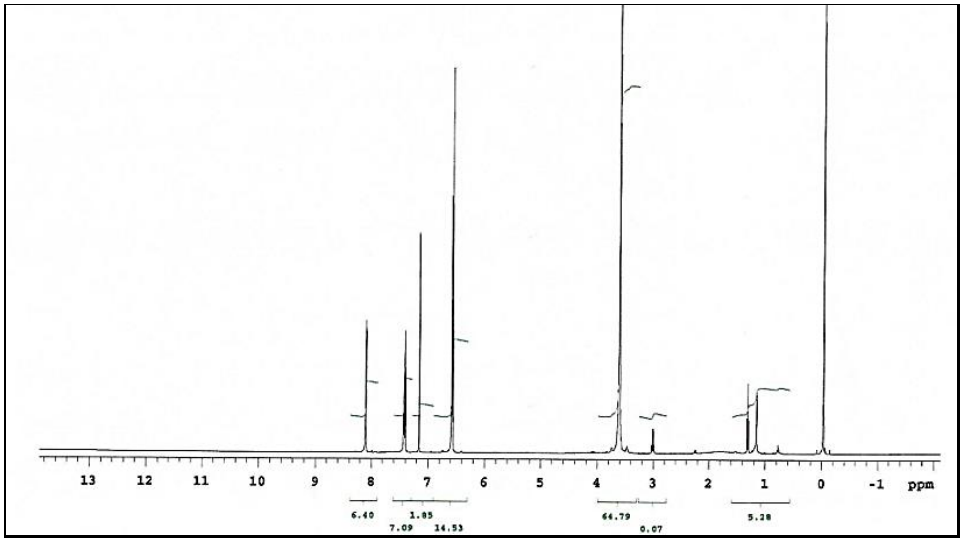
Şekil 3.6: 4 bileşiğinin IR spektrumu

Kapalı formülü $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_2$ (M=499,39g/mol) olan **(4)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(4)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=499.3$[M+H]^+$ olarak belirlendi.



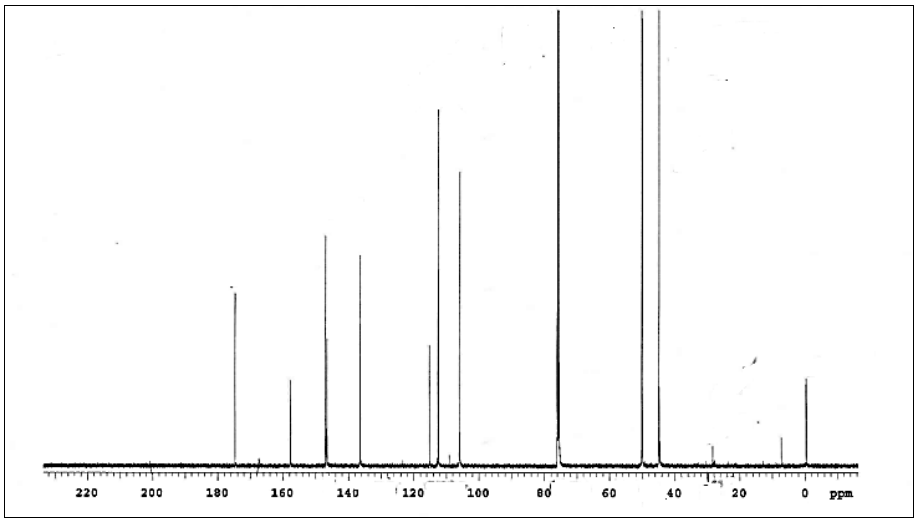
Şekil 3.7: 4 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu

(4) bileşiğinin ^{1}H-NMR($CDCl_3$)spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) protonları δ=3.98 ppm'de singlet olarak, aromatik halkadaki protonlar (CH_{arom}) ise δ=6.90, 7.60 ve 8.38 ppm'de triplet olarak sinyal verdi.



Şekil 3.8: 4 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

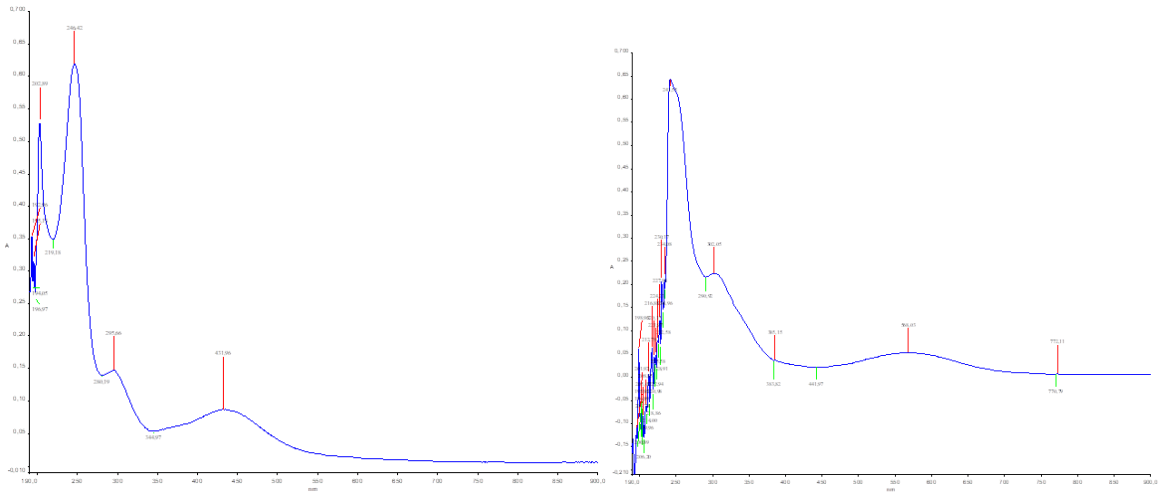
(4) bileşiğinin ^{13}C-NMR($CDCl_3$) spektrumunda; aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 158.17, 147.43, 147.01, 136.84, 115.5, 112.96, 109.48, 106.4, 76.37 ppm'de, ($C{=}O_{kinon}$) 175.14 ppm'de, (N-CH_2) karbonları ise 50.45 ve 45.28 ppm'de sinyal verdi.



Şekil3.9: 4 bileşiğinin^{13}C-NMR spektrumu

(4)bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=550(2.32), 305 (2.89), 248(3.38), 204(3.53) nm olarak bulundu.

(4) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=772(2.38), 568(3.20), 385(3.04), 302(3.82) nm olarak bulundu.

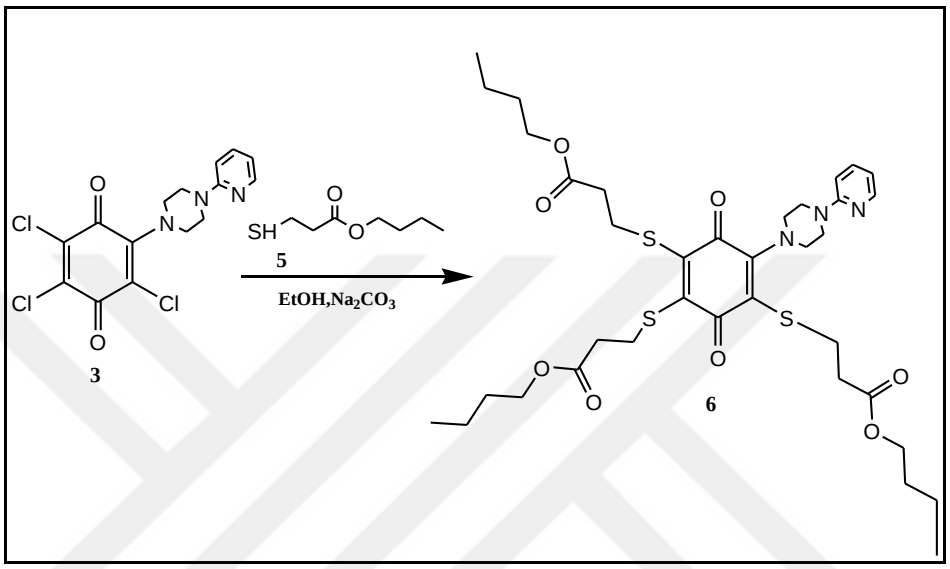


a b

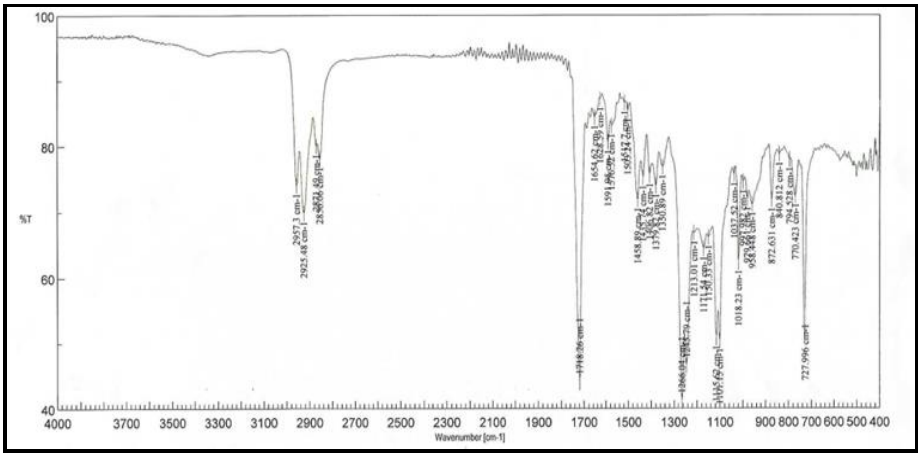
Şekil 3.10: 4 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.2. 2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il) piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (3) ile Butil-3-merkaptopropiyonat'ın (5) reaksiyonu:

2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(3)** ile butil 3-merkaptopropiyonatın **(5)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(6)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$].Yağ

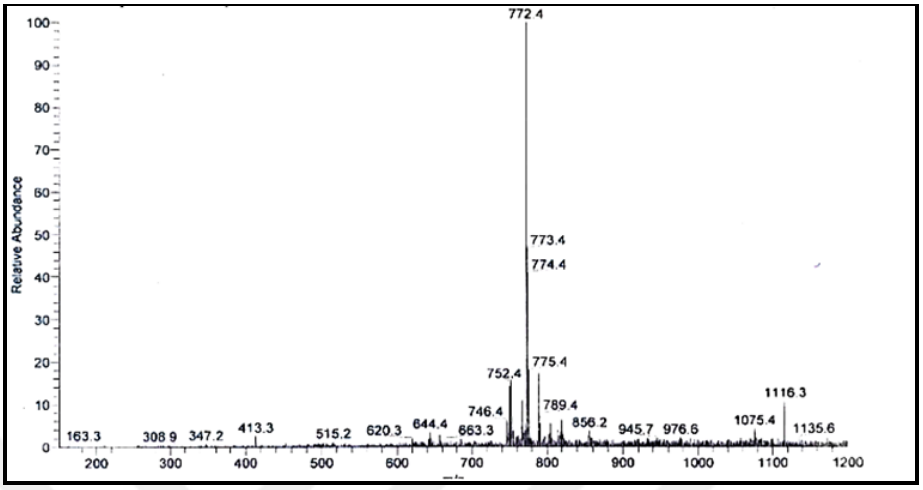


(6) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait (-CH_2-CH_3) gerilme bantları 2973, 2925, 2871, 2830 $cm^{-1'}$de, ester karbonili için karakteristik karbonil (C=O) gerilme bandı 1718 $cm^{-1'}$de, kinon grubuna ait karakteristik gerilme bandı ise 1654 $cm^{-1'}$de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak1591 $cm^{-1,}$'de görüldü.



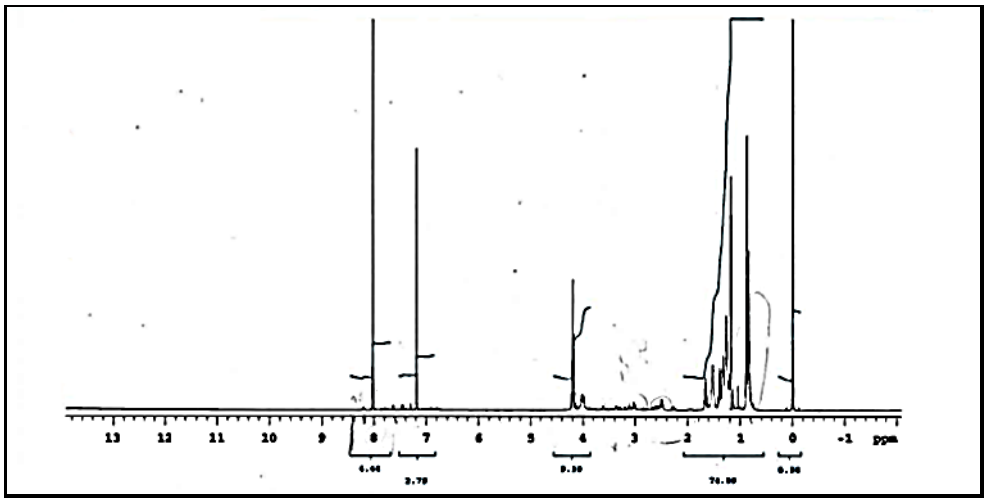
Şekil 3.11: 6 bileşiğinin IR spektrumu

Kapalı formülü $C_{38}H_{57}N_3O_8S_3$ (M=749,28g/mol) olan **(6)** bileşiğinin +ESI(Electrospary Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(6)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=772. 4$[M+Na]^+$ olarak belirlendi.



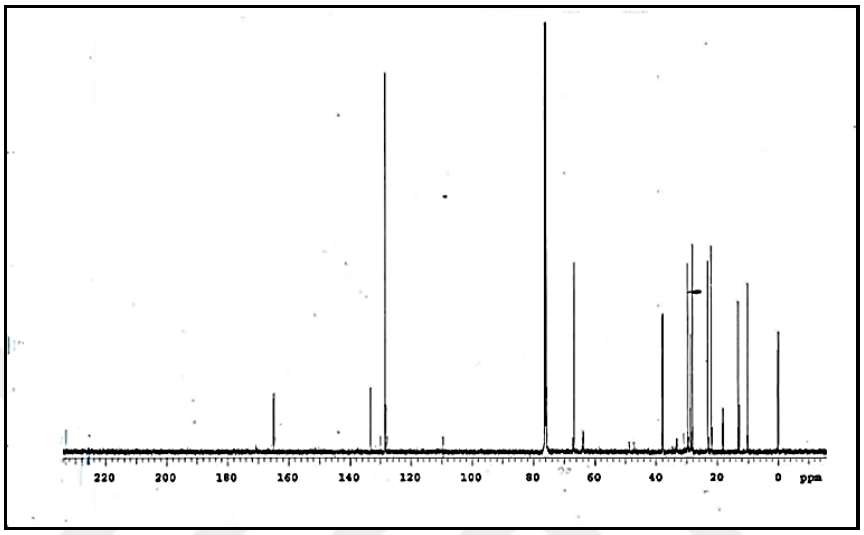
Şekil 3.12: 6 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu

(6) bileşiğinin ^{1}HNMR($CDCl_3$) spektrumunda; metil protonları (-CH_3) δ=0.76-0.89ppm aralığında multiplet, (O-CH_2) protonları ise δ=4.5 ppm'de aralığında multiplet, (O-CH_2-CH_3) protonları δ=2.45-2.50 aralığında multiplet, piperazin halkasındaki (N-CH_2) protonları δ=1.25-4.75ppm'de aralığında triplet ve multiplet olarak, piperazin halkasındaki (S-CH_2) protonları 4.01-4.16 aralığında multiplet, aromatik halkadaki protonlar ise δ=7.25, 7.5, 7.75, 8.0, ve 8.5ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.13: 6 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

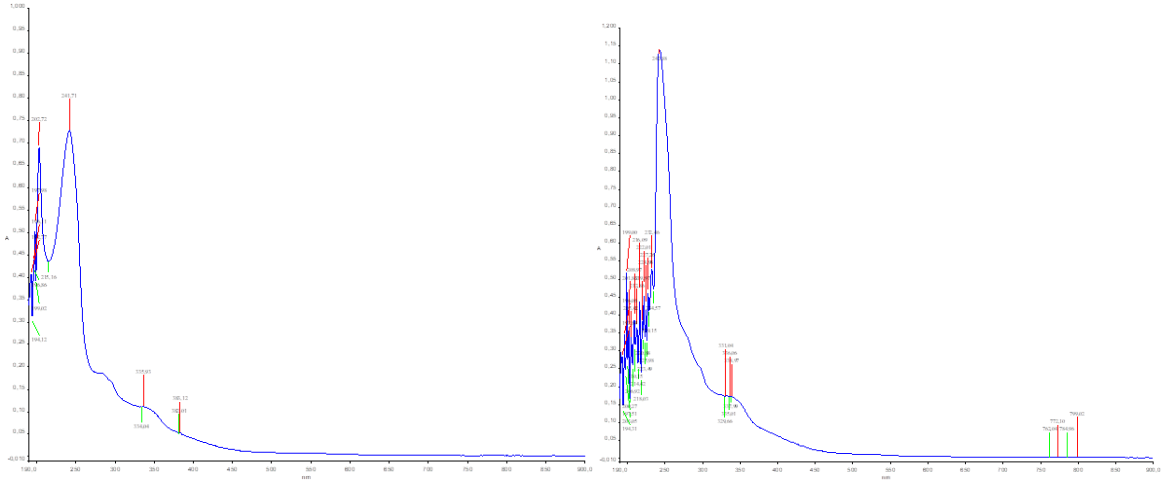
(6) bileşiğinin ^{13}C NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-NCH_2) karbonları δ=48.77 ve 47.35 ppm'de, (C_{arom} ve CH_{arom}) karbonlar 133.32, 129.95, 129.30, 128.56, 109,47ppm'de, alifatik karbonlar δ=29.65, 29.44, 28.77, 28.44, 28.06, 23.07, 22.04, 18.20, 13.1 ppm'de, (-OCH_2) karbonu δ=66.85ppm'de (CH_2-COO) karbonları δ=33.24,31.00 ppm'de karbonil grubunda ait (C=O) karbonları 165.05, 164.01, 163.04 ppm'de görüldü.



Şekil 3.14: 6 bileşiğinin^{13}C-NMR spektrumu

(6) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=383(3.99), 335(4.32), 241(5.13), 202(5.11) nm olarak bulundu.

(6) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=799(2.51), 772(2.59), 338(4.28), 336(4.28) nm olarak bulundu.

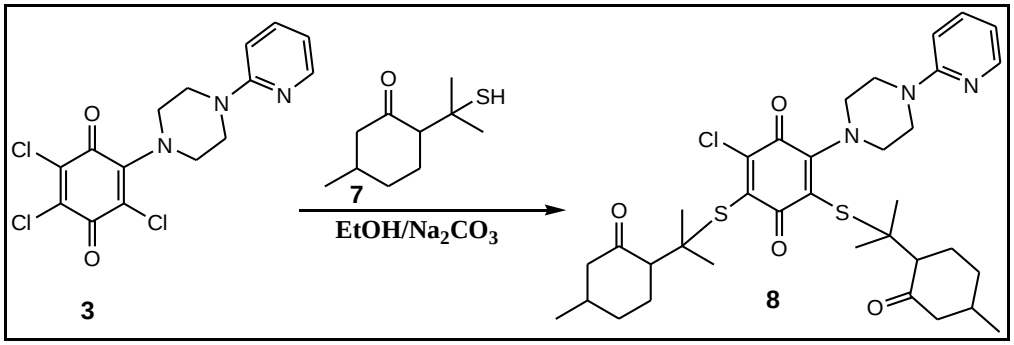


a b

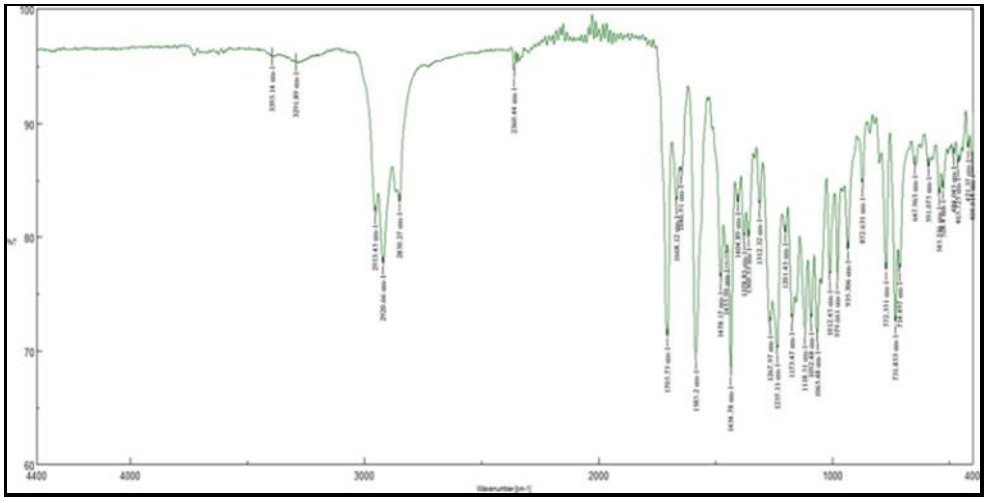
Şekil 3.15: 6 bileşiğinin alkolde (a) kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.3. 2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion(3) ile 2-(2merkaptopropan -5metilsikloheksan-1)'nın (7) reaksiyonu:

2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion**(3)** ile 2-(2merkaptopropan-5-metilsikloheksan-1)'in **(7)** etanolde ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(8)**bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. Rf=0.50 Yağ

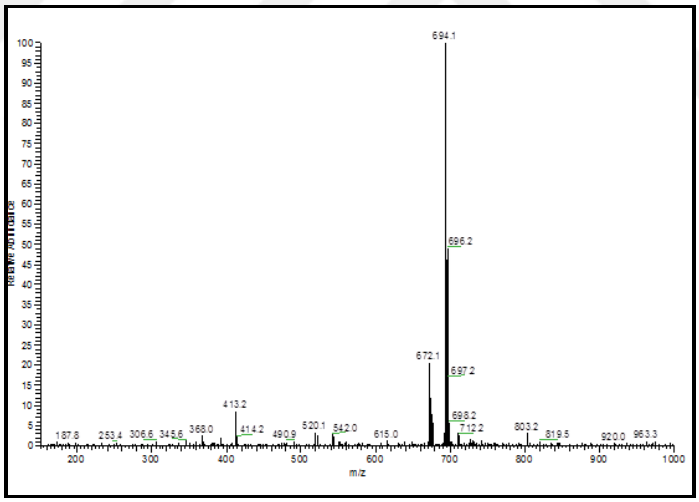


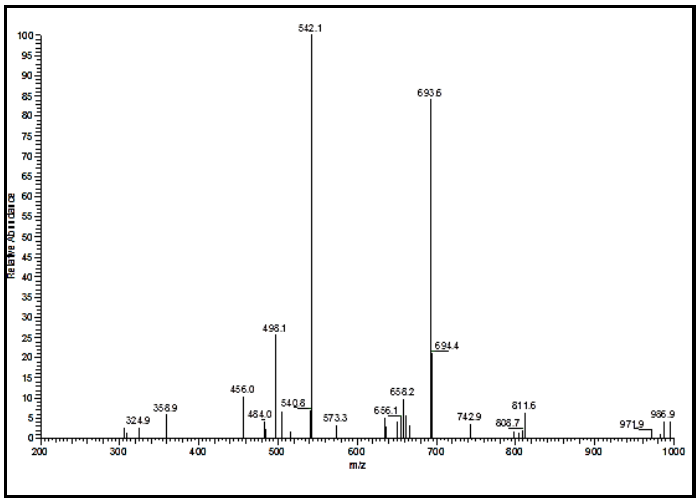
(8) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait (-CH_2) gerilme bantları 2953, 2920, 2850 cm^{-1}'de, keton karbonili ($C=O_{keton}$) için karakteristik gerilme bandı 1705cm^{-1}'de, kinon karbonili için ($C=O_{kinon}$) 1668 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1585 cm^{-1}'de görüldü.



Şekil 3.16: 8 bileşiğinin IR spektrumu

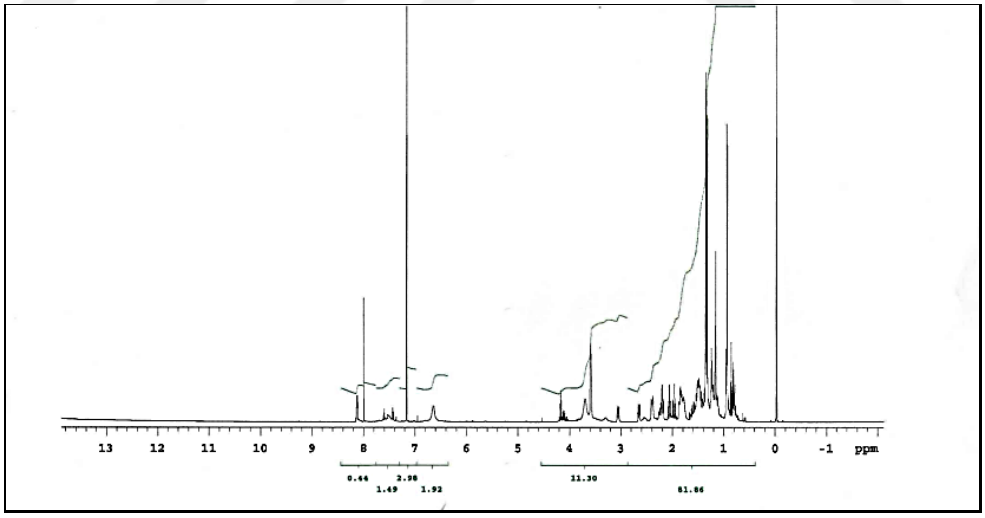
Kapalı formülü $C_{35}H_{46}N_3O_4S_2$ (M=671,26g/mol) olan **(8)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındıç Buna göre **(8)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=694.1$[M+Na]^+$ olarak belirlendi.





Şekil 3.17: 8 bileşiğinin +ESI modundaki MS veMS/MS spektrumları

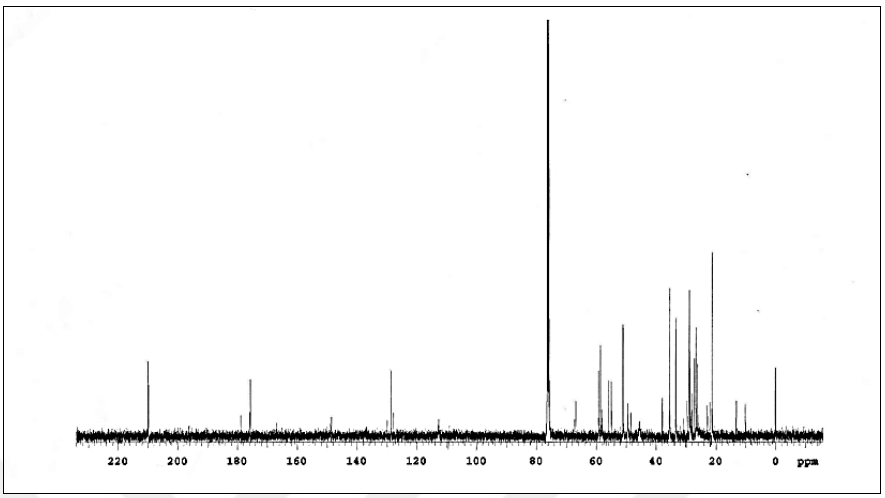
(8) bileşiğinin ^{1}HNMR($CDCl_3$) spektrumunda; metil protonları (-CH_3) δ=0.86-1.13 ppm multiplet, kükürt atomuna yakın (-CH_3) protonları δ=1.31-1.42 multiplet, piperazin halkasındaki (N-CH_2) protonları δ=2.65-2.7, 3.05-3.1 ppm'de dublet olarak, (CH-CH_2) protonları 1.5-2.5 multiplet olarak sinyal verdi.



Şekil 3.18: 8 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

(8) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; (C_{arom} ve CH_{arom}) 166.85, 148.94, 148.57, 129.97, 128.58, 127.89, 112.74, 109.48, 76.35 ppm'de, (CH_3, CH_2-CH) karbonları 67.25, 66.87, 59.25, 58.68, 58.26, 55.88, 55.01, 51.14, 51.04, 49.47, 48.50, 45.61, 38.00, 37.83, 35.57, 35.52, 33.50, 33.45, 31.01, 29.66, 29.45, 28.92, 28.79, 28.45, 28.08, 28.02, 27.24,

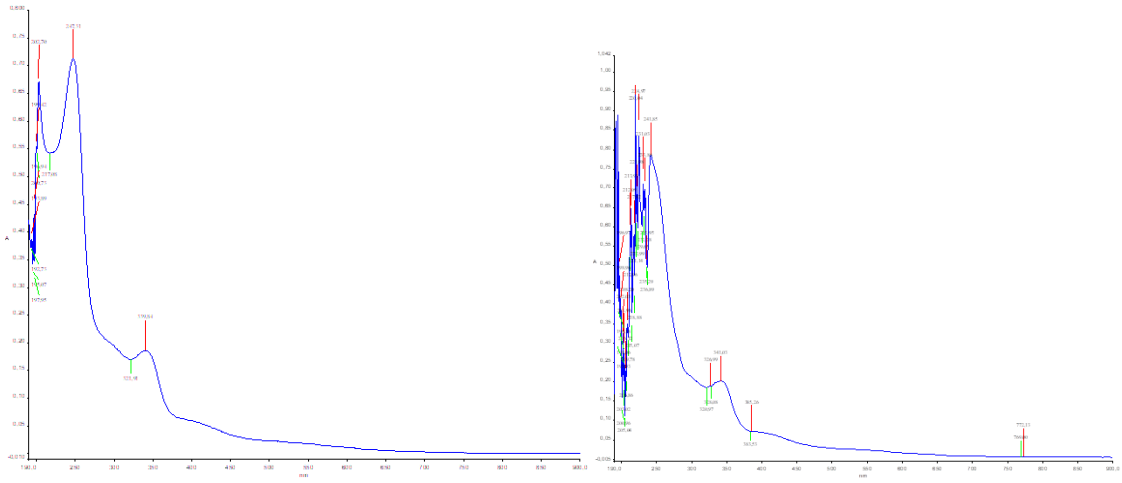
26.73, 26.15ppm'de, aromatik halkada kinon karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları δ=178.85 ve 175.74 ppm'de, keton karbonil grubu ($C=O_{keton}$) karbonları ise 209.95 ve 203.81 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.19: 8 bileşiğinin ^{13}C-NMRspektrumu.

(8) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=339(3.67), 247(4.23), 202(4.15), 199(4.15) nm olarak bulundu.

(8) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=772(2.88), 385(3.86), 341(4.31), 326(4.28) nm olarak bulundu.

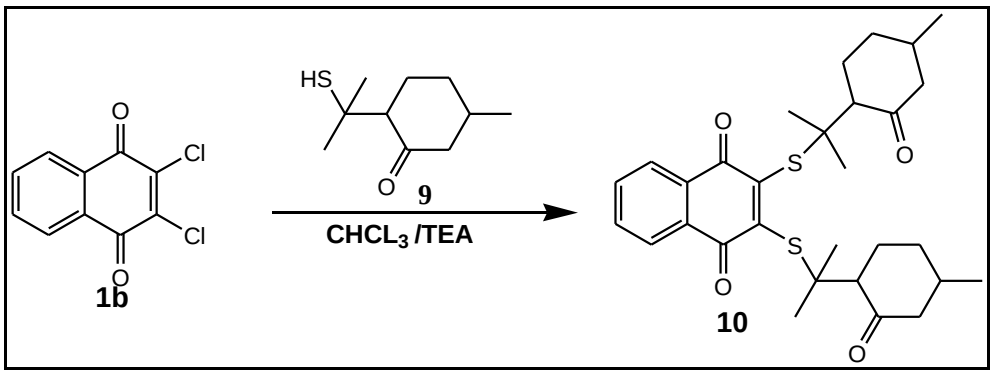


a b

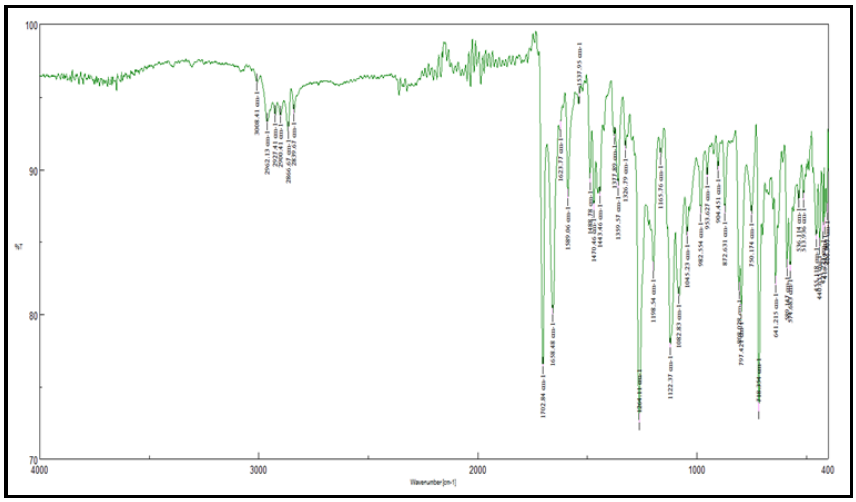
Şekil 3.20: 8 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.4. 2,3-dikloro-1,4naftokinon (1b) ile 2-(2merkaptopropan-5metilsikloheksan-1-on)'nun (9) reaksiyonu;

2,3-dikloro-1,4naftokinon **(1b)** ile 2-(2merkaptopropan-5metilsikloheksan-1-on)'nun **(9)** kloroformda trietil amin varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(10)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf=0.25.

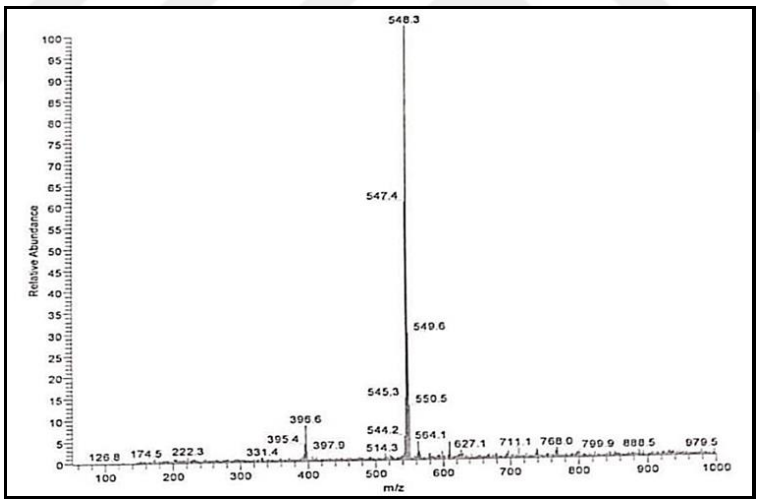


(10)bileşiğinin IR(ATR) spektrumundaa; alifatik gruplara ait bantlar 2962, 2900, 2927, 2866, 2839 cm^{-1}'de, karbonil grubuna ($C=O_{kinon}$) ait karakteristik gerilme bandı ise 1658cm^{-1}'de, (C=O) keton grubuna ait karakteristik gerilme bandı ise 1703 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1589cm^{-1}'de görüldü.



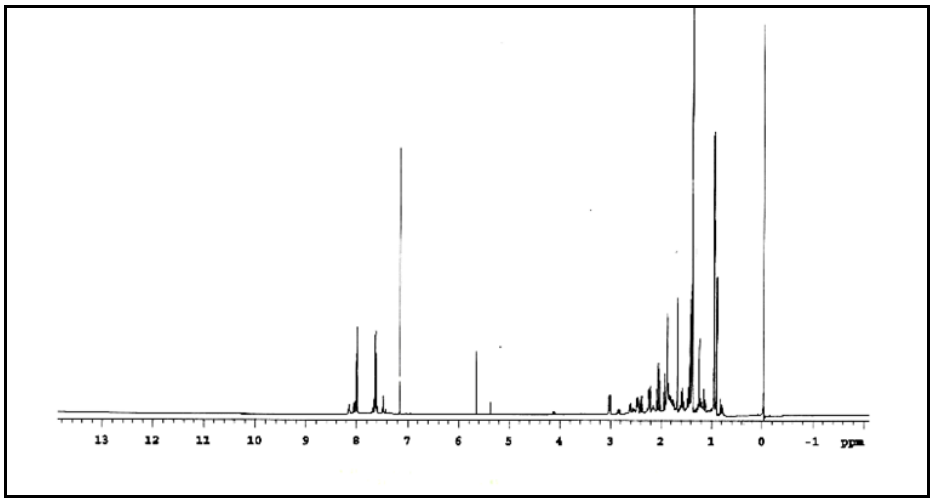
Şekil 3.21: 10 bileşiğinin IR spektrumu

Kapalı formülü $C_{30}H_{38}O_4S_2$ (M=526,75g/mol) olan **(10)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionazition) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(10)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z548$[M+Na]^+$ olarak belirlendi.



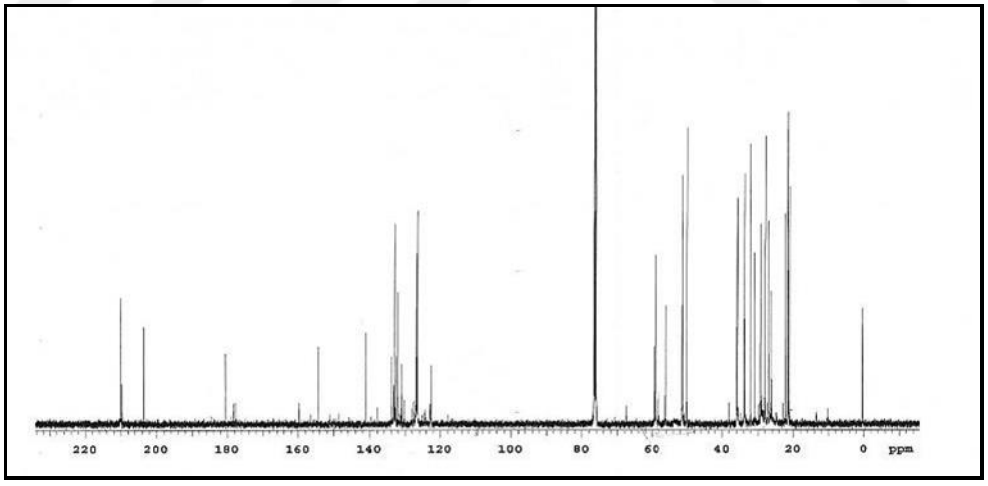
Şekil 3.22: 10 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu.

(10) bileşiğinin ^1H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-CH_3) grubundaki protonlar 0.95ppm'de dublet, diğer alifatik (-CH,-CH_2'ler) 1.12-3.03ppm'de multiplet, aromatik halkadaki protonlar ise 7.6-8.1ppm arasında multiplet olarak gözlendi.



Şekil 3.23:10 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

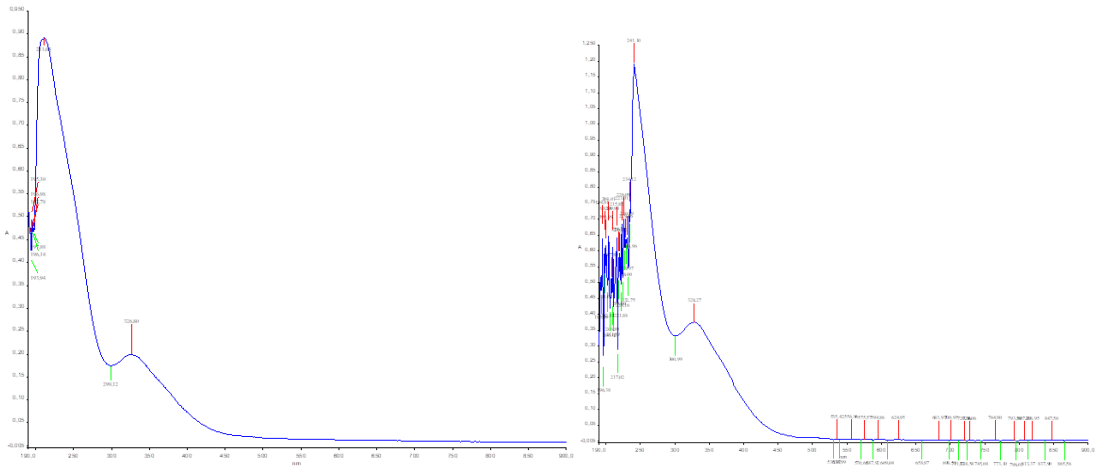
(10) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda (C_{arom} ve CH_{arom}) halkalara ait karbonlar 154.25, 151.12, 148.71, 141.19, 137.91, 133.8, 132.99, 132.07 ppm'de, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise 180.63 ve 178.36 ppm'de, ($-CH_2$ ve CH_{arom}) δ=24.93, 26.37, 27.94, 28.99, 29.66, 33.84, 35.79, 50.17 ppm'de, ($C=O_{keton}$) karboniller ise 203.65, 210.05 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.24: 10 bileşiğinin^{13}C-NMRspektrumu

(10) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=326(3.74), 211(4.39), 196(4.12), 195(4.15) nm olarak bulundu.

(10) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=847(2.19), 818(2.24), 807(2.23), 793(2.12) nm olarak bulundu.

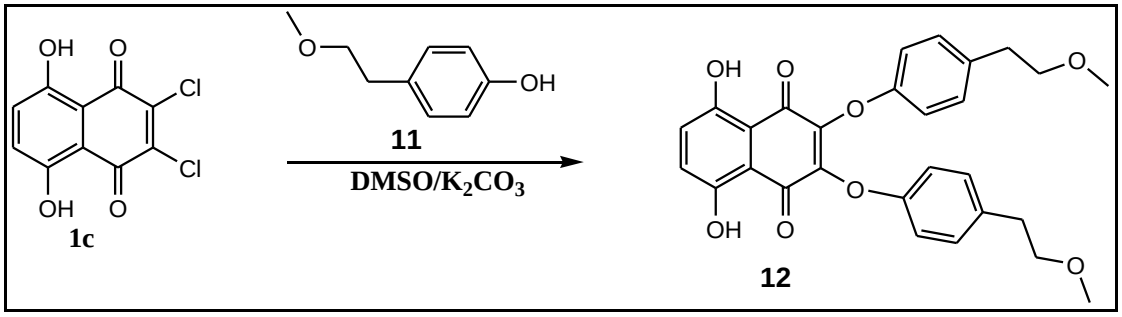


a b

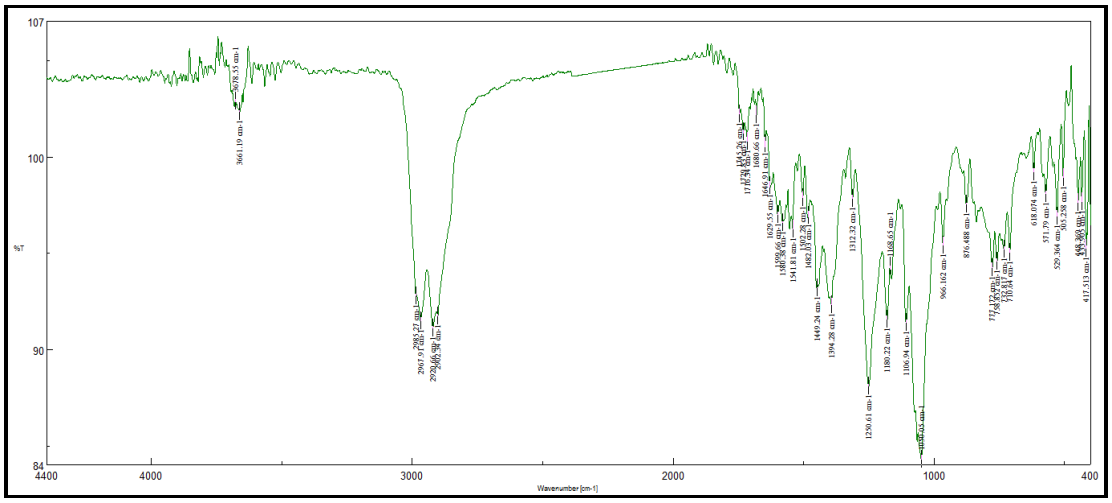
Şekil 3.25:10 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.5. 2,3-dikloro-5,8dihidroksi-1,4-naftokinon (1c) ile 4-(2- metoksietil) fenol (11)'nun reaksiyonu:

2,3-dikloro-5,8dihidroksi-1,4-naftokinon **(1c)** ile 4-(2- metoksietil) fenol **(11)**'nun dimetil sülfoksit ve K_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(12)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf=0.40.

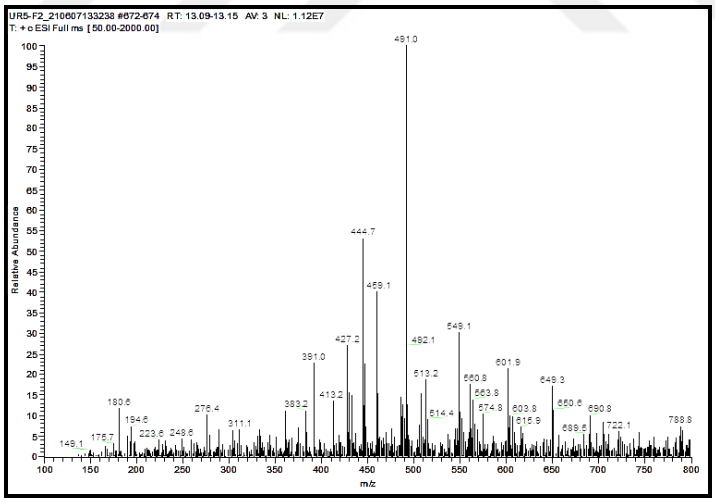


(12) bileşiğinin IR(FTR) spektrumunda; alifatik gruplara ait (-CH) gerilme bantları 2957, 2918, 2868, 2851, 2831cm^{-1}'de, kinon ($C=O_{kinon}$) grubuna ait karakteristik gerilme bandı ise 1680cm^{-1}'de (C=C) bağlarına ait geilme bandı keskin bir pik olarak 1598cm^{-1}'de görüldü.



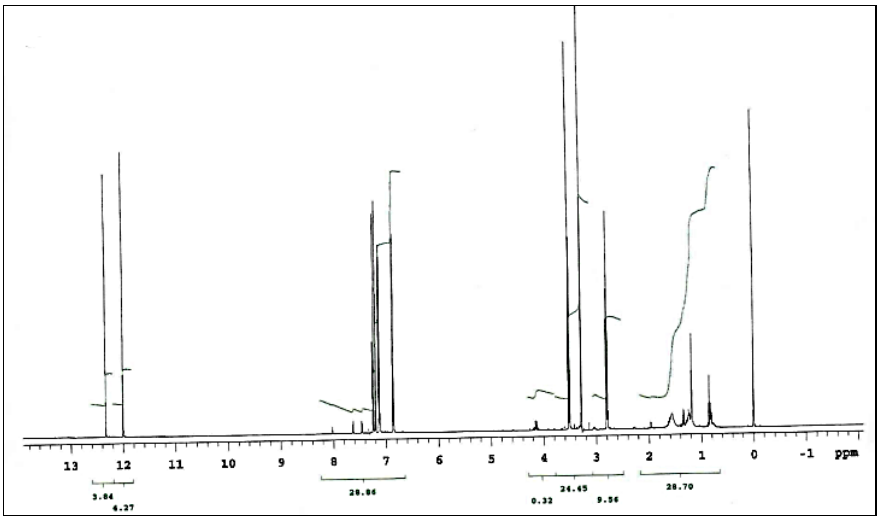
Şekil 3.26:12 bileşiğinin IR spektrumu.

Kapalı formülü $C_{28}H_{26}O_8$ (M=490,16g/mol) olan **(12)** bileşiğinin +ES(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(12)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=491$[M+H]^+$ olarak belirlendi.



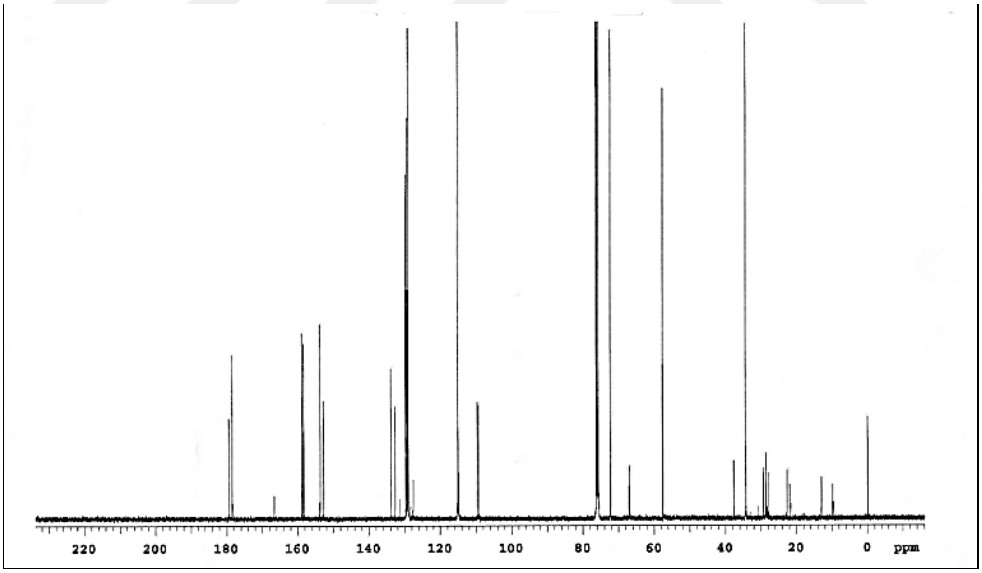
Şekil 3.27: 12 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu.

(12) bileşiğinin ^{1}H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-OH) protonları 12.00-12.33 ppm'de singlet, (-OCH_3) protonları 3.28ppm'de singlet, (-OCH_2) protonları 3.51ppm'de triplet, (CH_2-CH_2) protonları ise 2.79 ppm'de triplet, aromatik halkalara ait protonlar ise (CH_{arom}) 6.87-7.63ppm'de multiplet olarak belirlendi.



Şekil 3.28: 12 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

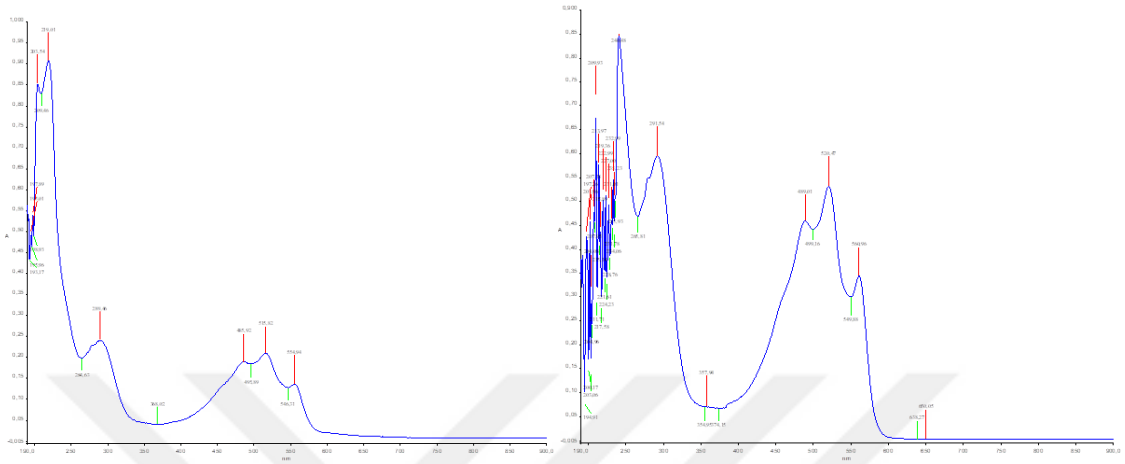
(12) bileşiğinin ^{13}C-NMR($CDCl_3$) spektrumunda; aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 166.65, 158.87, 158.44, 153.78, 152.73, 133.87, 132.76, 131.34, 129.75, 129.37, 129.09, 127.69, 115.10, 109.65 ppm'de, (-OCH_3) karbonu δ=57.57ppm'de, (-OCH_2) karbonu 37.62 ve 34,30ppm'de,(C=O_{kinon}) karbonları ise 179.37 ve 178.43ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.29: 12 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

(12) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=554(3.87), 515(4.05), 485(4.01), 289(4.11) nm olarak bulundu.

(12) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=650(2.13), 560(4.22), 520(4.41), 480(4.35) nm olarak bulundu.

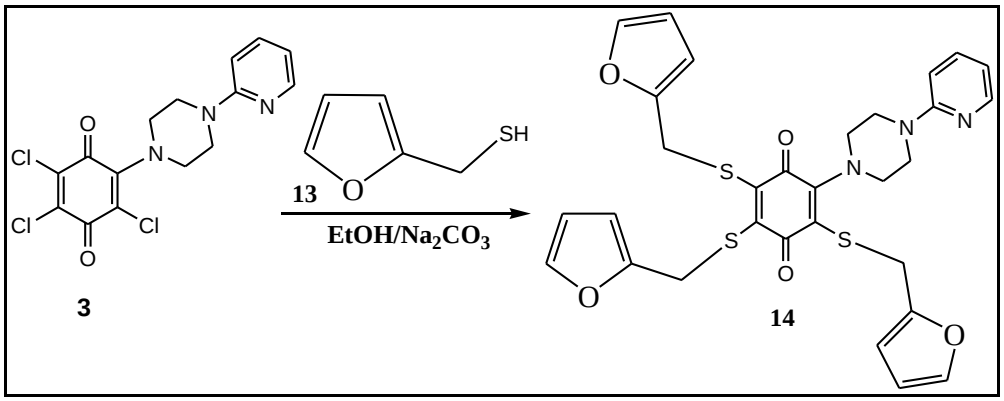


a b

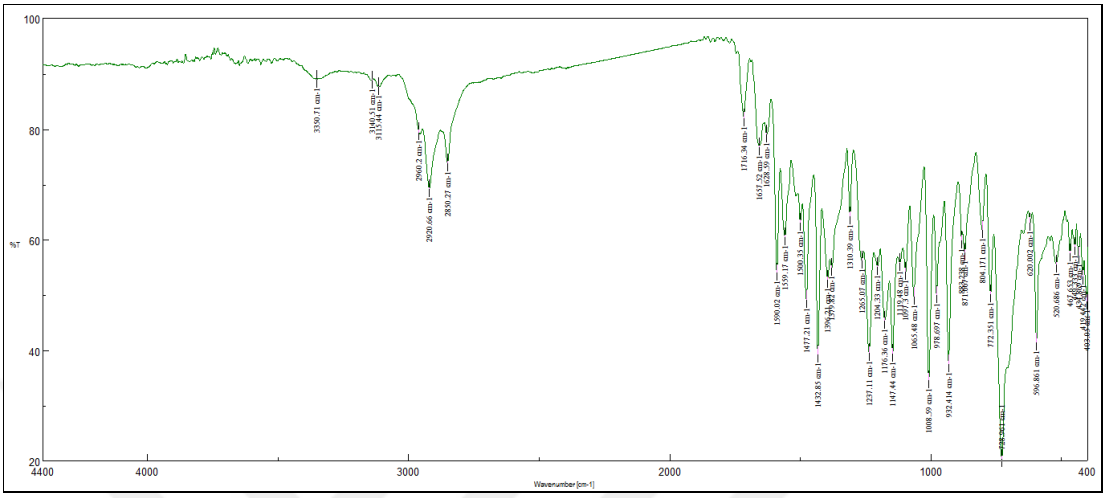
Şekil 3.30: 12 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.6. 2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion(3) ile 2 furanmetantiyol (13)'nun reaksiyonu:

2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(3)** ile 2furanmetantiol **(13)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığında reaksiyonundan yeni **(14)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf=0.20.Yağ.

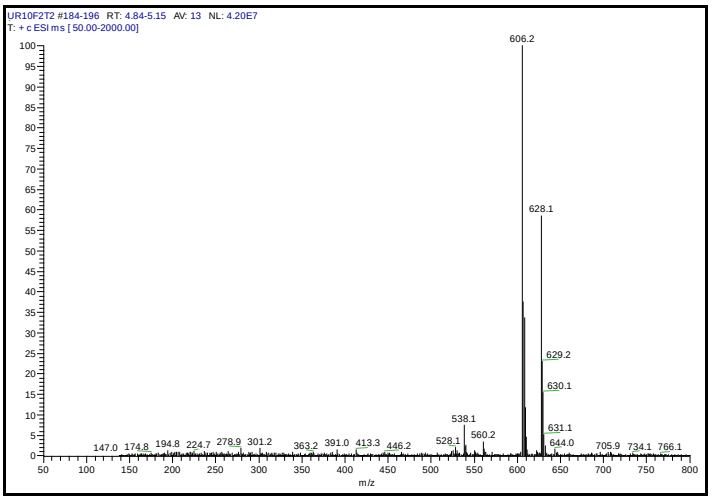


(14) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait (-CH_2) gerilme bantları 2960, 2920, 2850 cm^{-1} de, kinon karbonili için (C=O_{kinon}) 1657cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1590 cm^{-1}'de görüldü.



Şekil 3.31: 14 bileşiğiniN IRspektrumu.

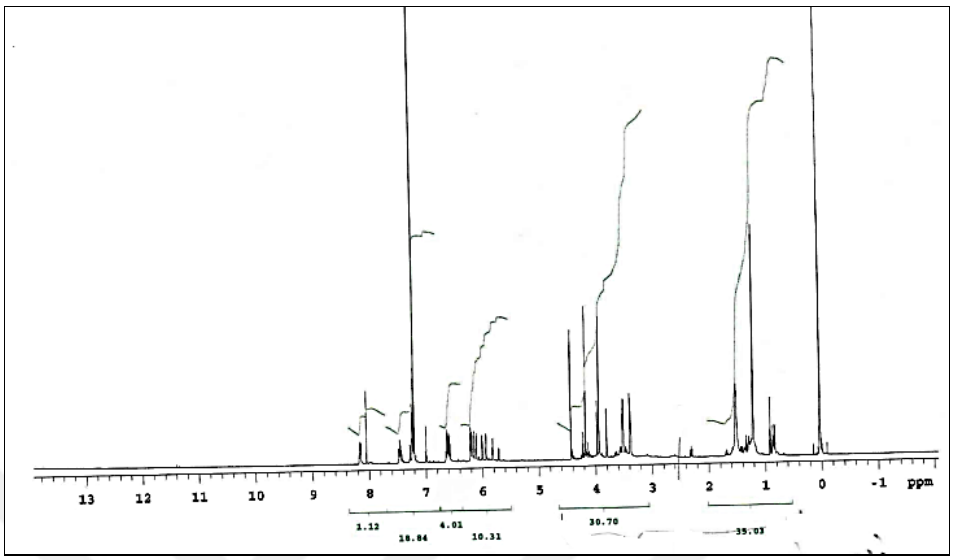
Kapalı formülü $C_{30}H_{27}N_3O_5S_3$(M=605,75g/mol) olan **(14)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle speltrumu alındı. Buna göre **(14)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=606.1$[M+H]^+$ olaral belirlendi.



Şekil 3.32: 14 bileşiğinin+ESI modundaki MS spektrumu

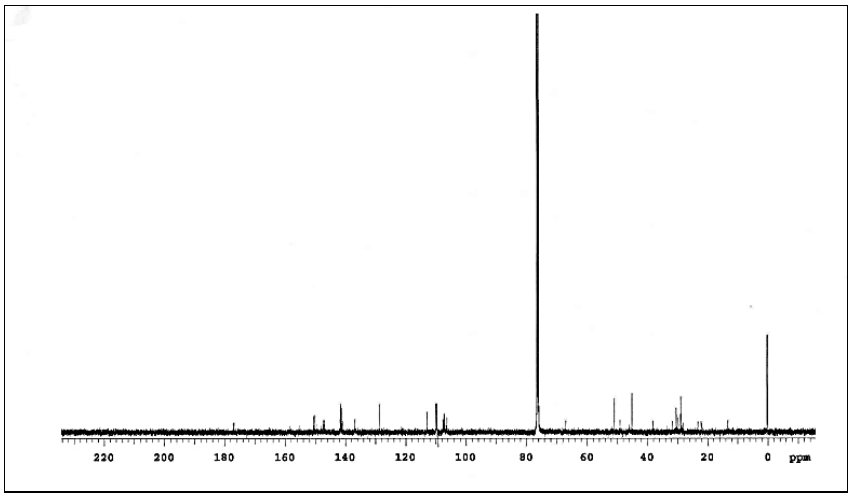
(14) bileşiğinin ^1H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-CH_{arom}) 7.20-8.36 ppm'de aralığında multiplet, (-CH_2) protonları ise 1.14-1.39 ppm'de aralığında multiplet, piperazin halkasındaki

(-NCH_2) protonlar δ=3.6 -4.75ppm'de aralığında triplet, (S-CH_2) protonları 4.4-4.6 ppm'de singlet sinyal verdi.



Şekil 3.33: 14 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

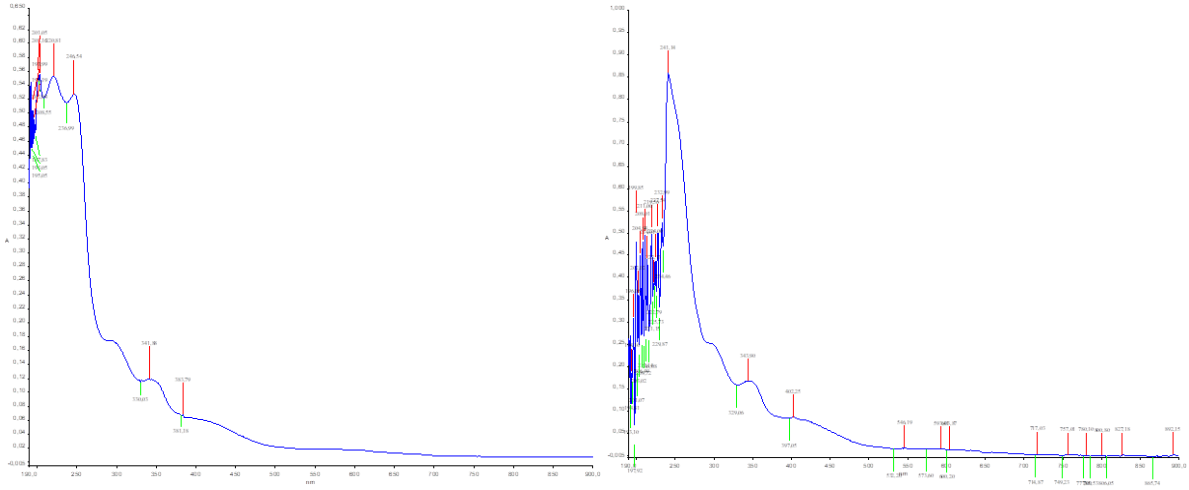
(14) bileşiğinin ^{13}C-NMR($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ=48.28 ve 50.14 ppm'de, 29.05, 29.65, 29.74 (-SCH_2) karbonları, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 157.62, 154.55, 149.84, 147.34, 146.48, 146.20, 140.93, 140.75, 140.67, 140.56, 140.31, 140.16, 136.08, 131.77, 127.96, 112.21, 109.12, 109.06, 108.85, 108.47, karbonil grubu($C=O_{kinon}$) karbonları ise 176.34 ve 176.13 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.34: 14 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

(14) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=383(3.79), 341(4.03), 246(4.68), 220(4.70) nm olarak bulundu.

(14) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=892(1.64), 827(1.56), 800(0.60), 780(1.45) nm olarak bulundu.

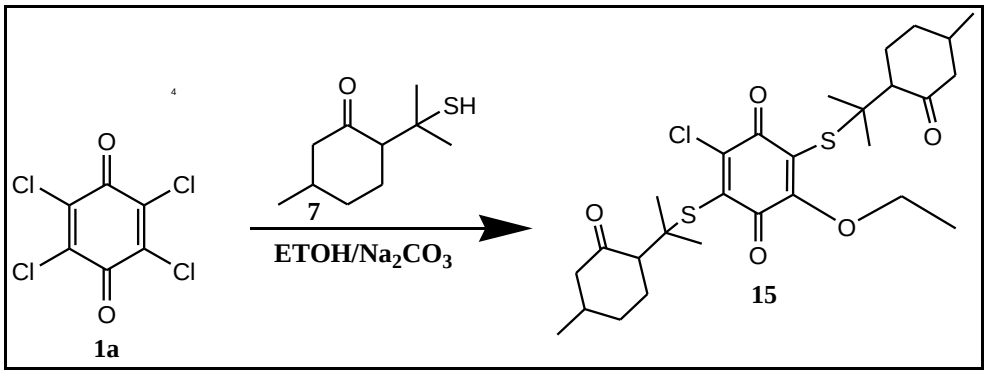


a b

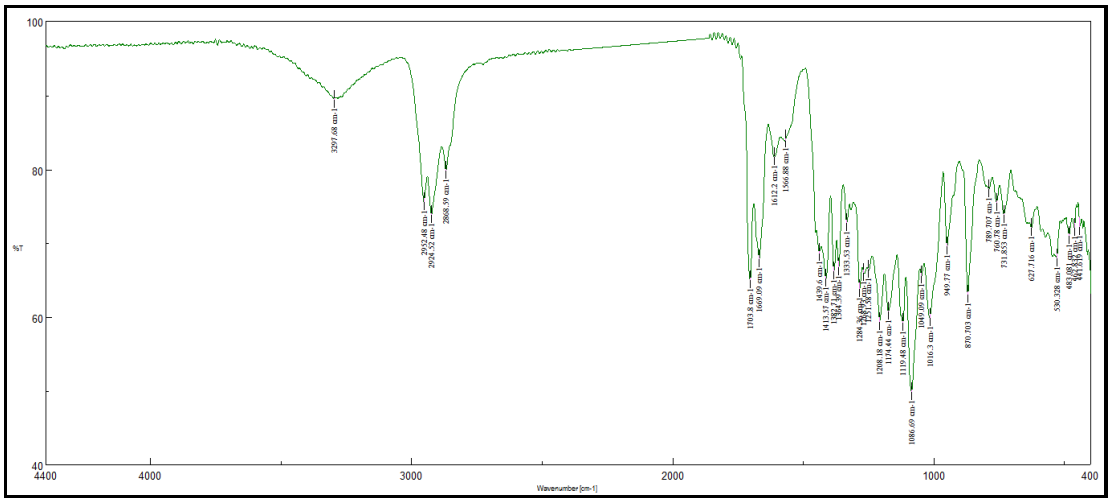
Şekil 3.35: 14 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.7. p-kloranil (1a) ile 2-(2merkaptopropan 5 metilsikloheksan-1-on)'nın (7) reaksiyonu:

p-kloranil **(1a)** ile 2-(2merkaptopropan 5 metilsikloheksan-1-on)'nın**(7)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(15)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: 1$CHCl_3$:1Hekzan]. Rf=0.33.

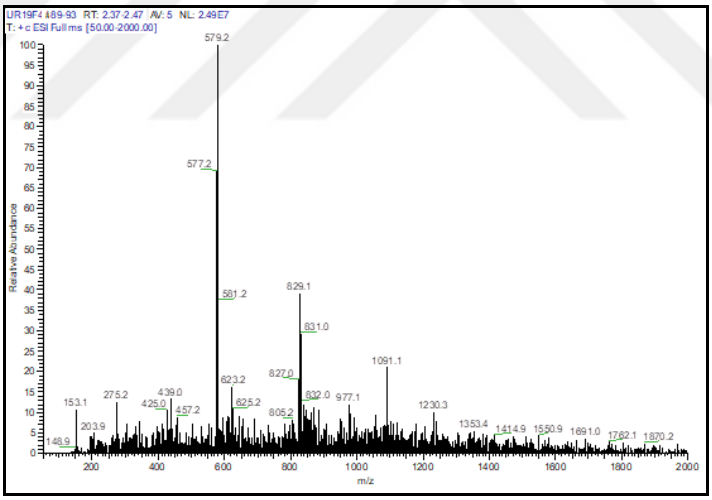


(15) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda alifatik halkaya (-CH–CH_2) ait gerilme bantları 2952, 2924, 2868c m^{-1}'de, karbonil grubuna ($C=O_{kinon}$) ait karakteristik gerilme bandı ise 1669 cm^{-1}'de, keton karbonili ise 1703 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1566 cm^{-1}'de görüldü.



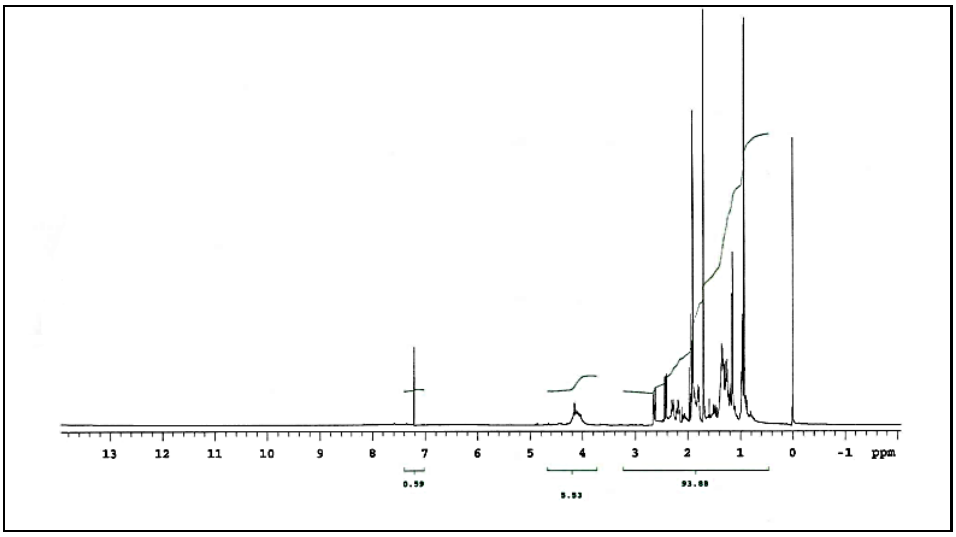
Şekil 3.36: 15 bileşiğinin IR spektrumu

Kapalı formülü $C_{28}H_{39}ClO_5S_2$ (M=555,19g/mol) **(15)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(15)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=579.2 $[M+Na]^+$ belirlendi.



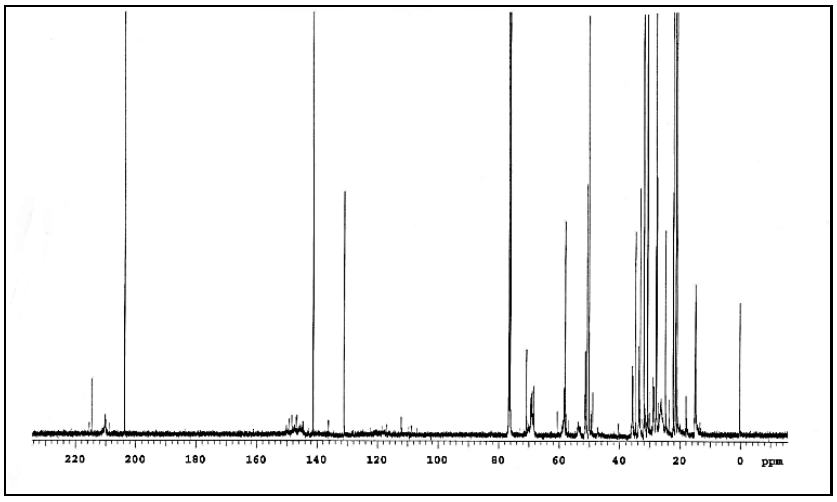
Şekil 3.37: 15 bileşiğinin+ESI modundaki MS spektrumu

(15) bileşiğinin ^{1}H-NMR($CDCl_3$) spektrumunda; aromatik halkadaki (O-CH_2-CH_3) protonları 0.85 ppm'de dublet, (S-CH_2) protonları 1.8-2.6 ppm'de, (-CH_3) protonları δ=1.25-1.50 ppm'de dublet, aromatik halkadaki(-CH_3) protonlar ise δ=1.63-1.65 ppm'de singlet olarak sinyal verdi.



Şekil 3.38: 15 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

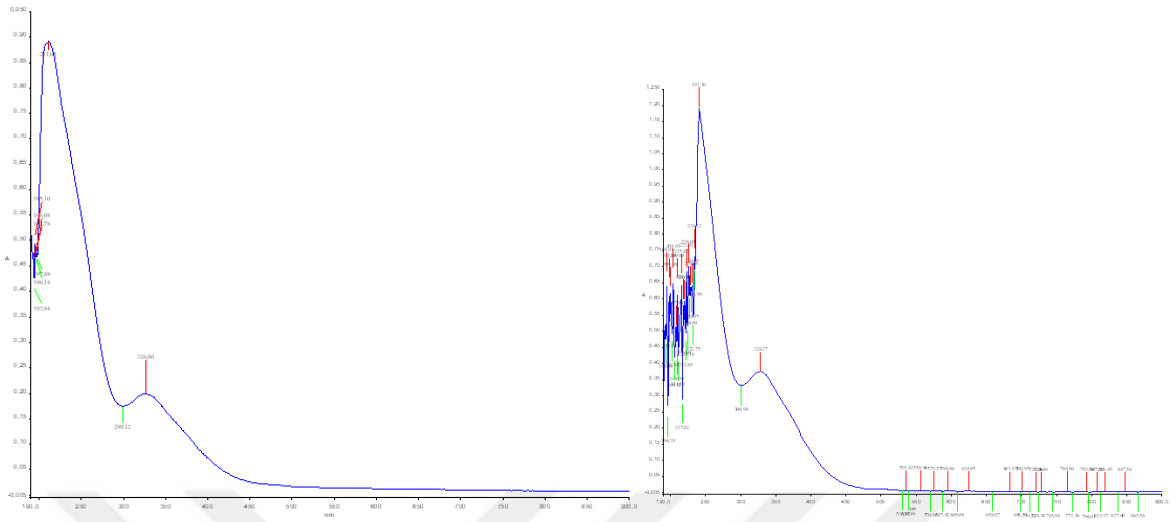
(15) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; (O-CH_2) karbonları δ=57.86 ppm'de aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 141.10, 130.92, 149.91, 136.02 ppm'de, (-CH, -CH_2, -CH_3) grupları karbonları 49.63,49.05, 48.63, 40.20, 35.70, 35.68, 35.06, 34.60, 34.41, 33.56, 33.49, 33.36, 33.24, 32.93, 32.63 ppm'de, keton grubu ($C=O_{keton}$) karbonları ise 203.51 ppm'de sinyal verdi



Şekil 3.39: 15 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

(15) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=326(3.74), 211(4.39), 196(4.12), 195(4.15) nm olarak bulundu.

(15) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=847(2.19), 818(2.24), 807(2.23), 793(2.12) nm olarak bulundu

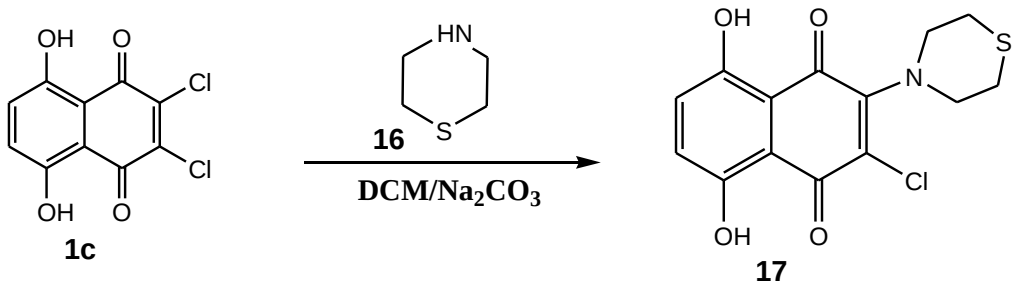


a b

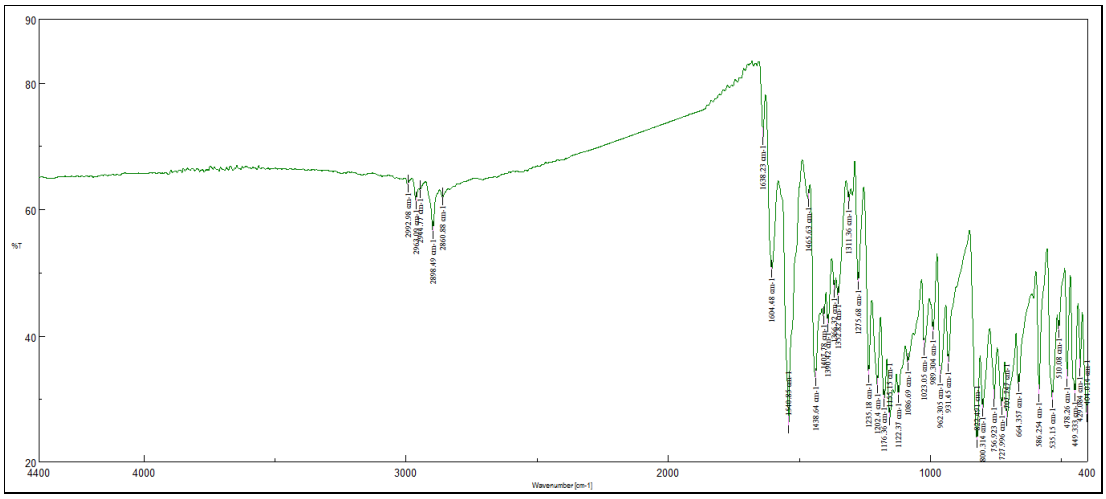
Şekil 3.40: 15 bileşiğinin alkolde (a) kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.8. 2,3-dikloro -5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon (1c) ile tiyomorfolin (16)'nun reaksiyonu:

2,3-dikloro 5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon **(1c)** ile tiyomorfolin **(16)**'nun diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(17)** bileşiği sentezlendi.[Kolon çözücüsü: Diklorometan]. Rf=0.40.

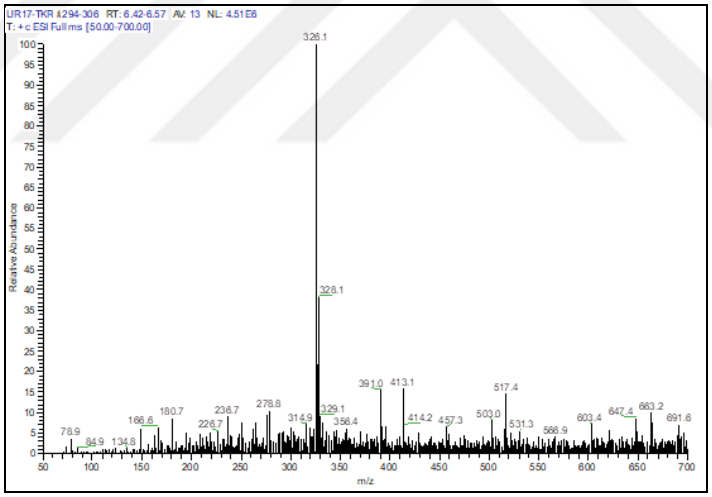


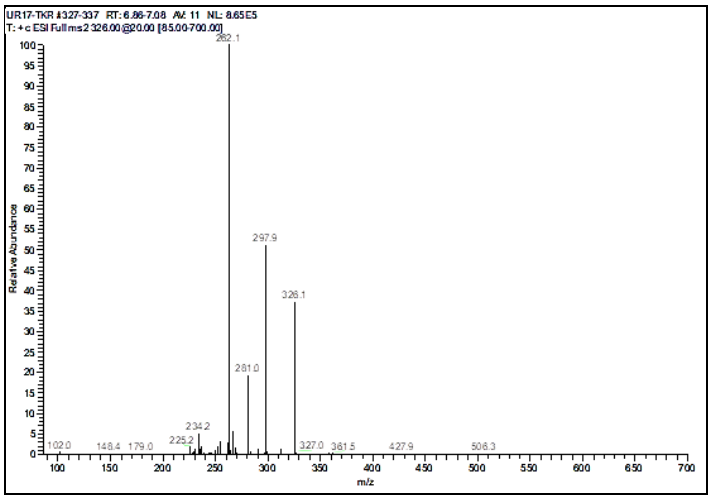
(17) bileşiğinin IR (ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait gerilme bantları 2952, 2921, 2852cm^{-1}'de, kinon ($C=O_{kinon}$) grubuna ait karakteristik gerilme bandı 1638 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1599 cm^{-1}'de görüldü.



Şekil 3.41: 17 bileşiğininIR spektrumu

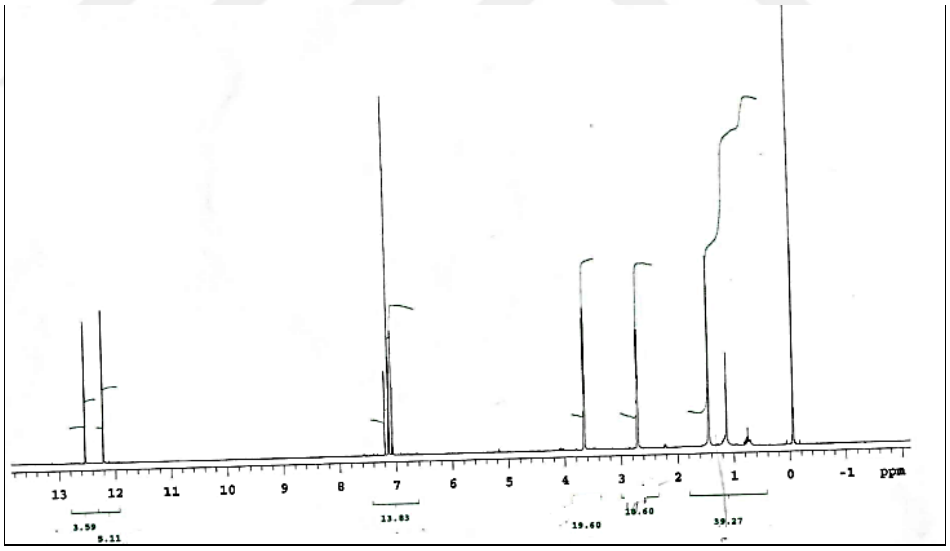
Kapalı formülü $C_{14}H_{12}ClNO_4S$ (M=325,77g/mol) olan **(17)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(17)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=326.1$[M+H]^+$ olarak belirlendi.





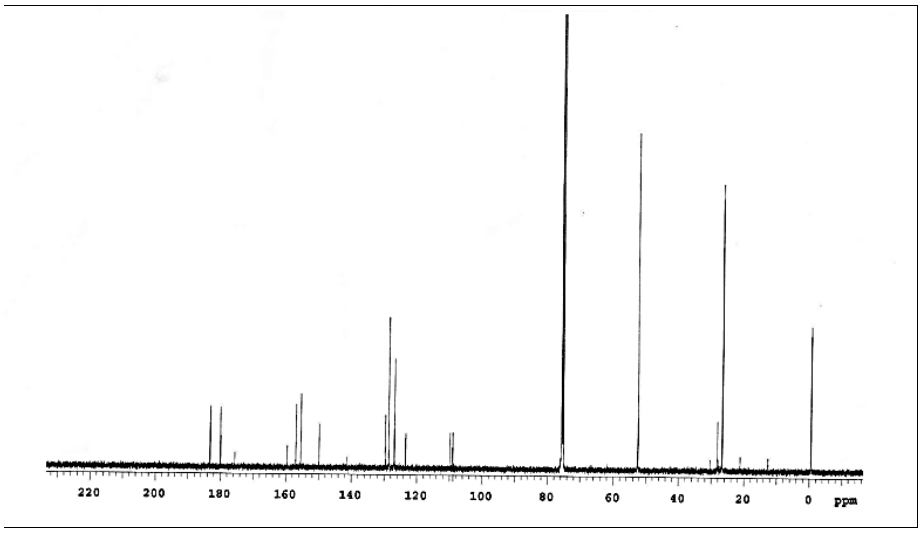
Şekil 3.42: 17 bileşiğinin+ESI modundaki MS spektrumları

(17) bileşiğinin ^{1}H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-OH) protonları 12.53 ve 12.51 ppm'de singlet, (N-CH_2) protonları 3.66 ppm'de triplet, (S-CH_2) protonları ise 2.72 ppm'de triplet, aromatik halkalara ait protonlar ise (CH_{arom}) 7.06-7.08 ve 7.12-7.14 ppm'de dublet olarak gözlendi.



Şekil 3.43: 17 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu

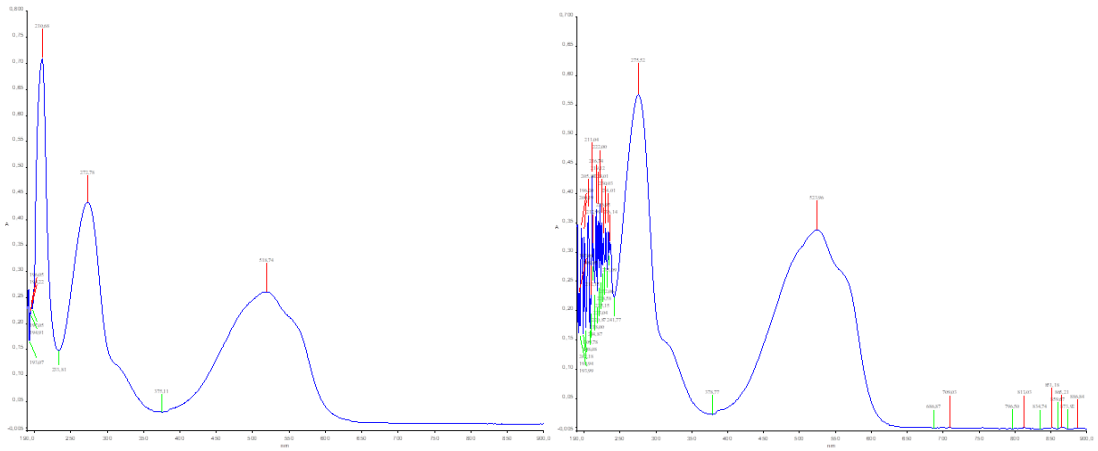
(17) bileşiğinin ^{13}C-NMR($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ =52.45 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 159.69, 156.99, 155.50, 149.93, 141.40, 129.64, 128.62, 126.90ppm'de, (-SCH_2) karbonu 26.70 ppm'de; (N-CH_2) karbonu δ=52.45 ppm'de, karbonil grubu (C=O_{kinon}) karbonları ise 183.20 ve 180.05 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.44: 17 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

(17)bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=538(2.93), 272(3.10), 210(3.37), 196(2.90) nm olarak bulundu.

(17) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=865(0.55), 709(0.3), 523(2.92), 275(3.15) nm olarak bulundu.

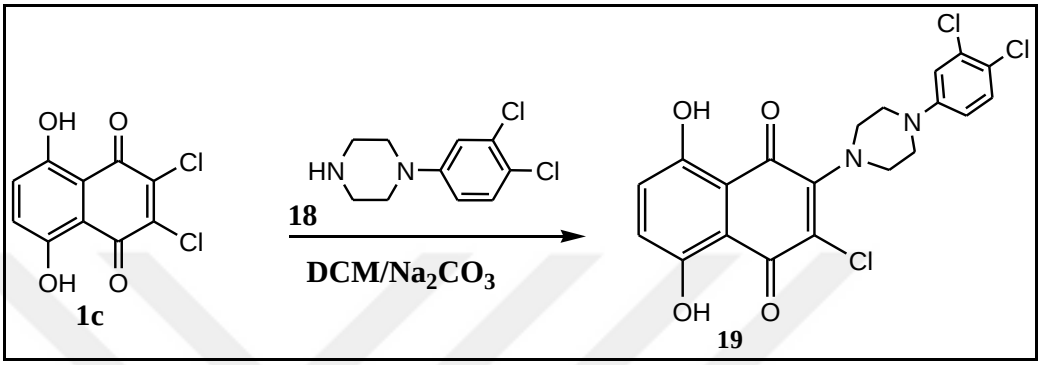


a b

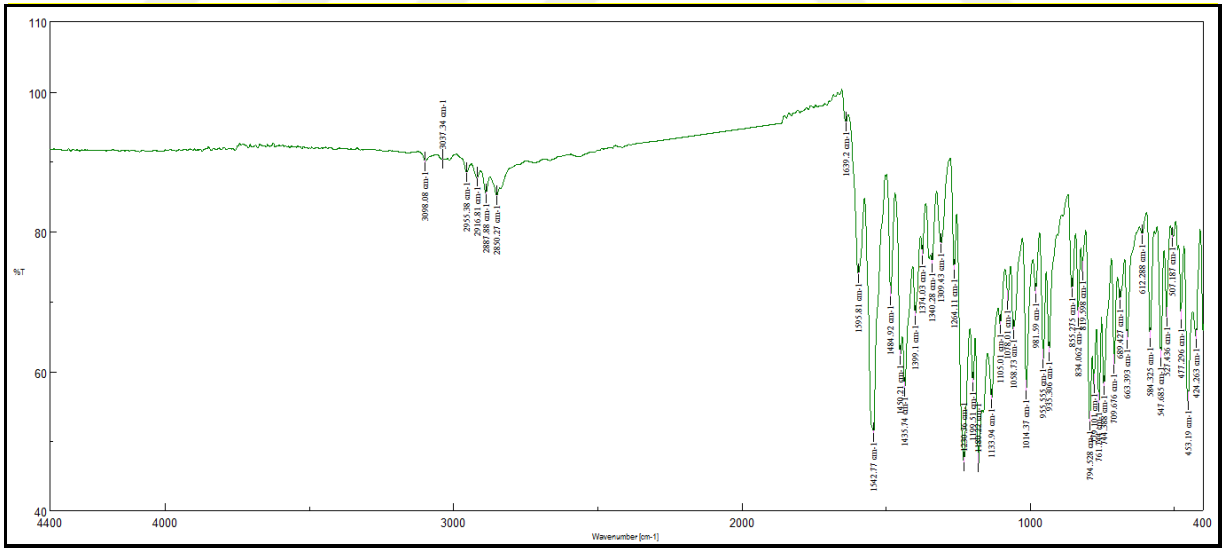
Şekil 3.45: 17 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.9. 2,3-dikloro -5,8 dihidroksi-1,4-naftokinon (1c) ile 1-(3,4 diklorofenil) piperazin(18)'nun reaksiyonu:

2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon **(1c)** ile 1-(3,4 diklorofenil) piperazin**(18)**'nin diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığında reaksiyonundan yeni **(19)** bileşiği sentezlendi.[Kolon çözücüsü: Diklorometan]. Rf=0.40.

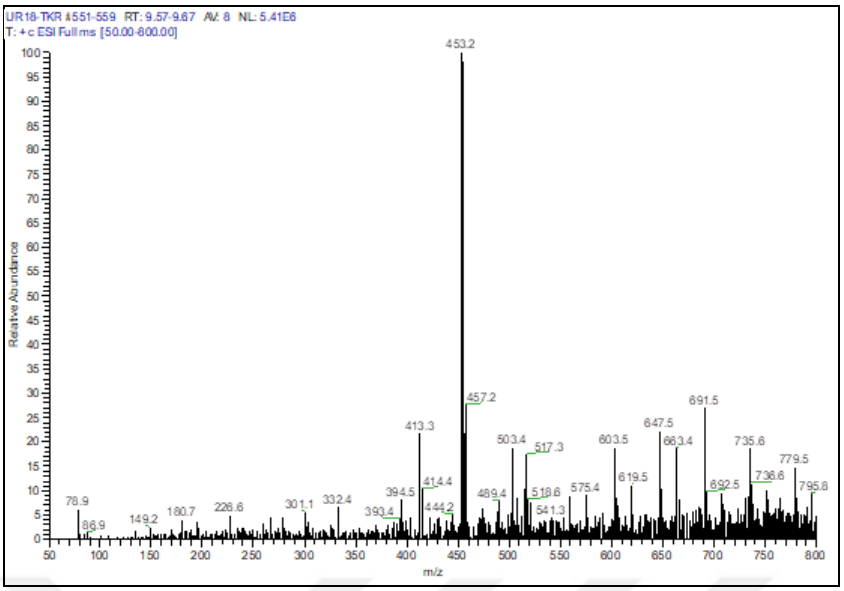


(19) bileşiğinin IR(FTR) spektrumunda; alifatik gruplara ait (-CH–CH_2) gerilme bantları 2955, 2916, 2887, 2850 cm^{-1}'de, kinon ($C=O_{kinon}$) grubuna ait karakteristik gerilme bandı 1639 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1595 cm^{-1}'de görüldü.



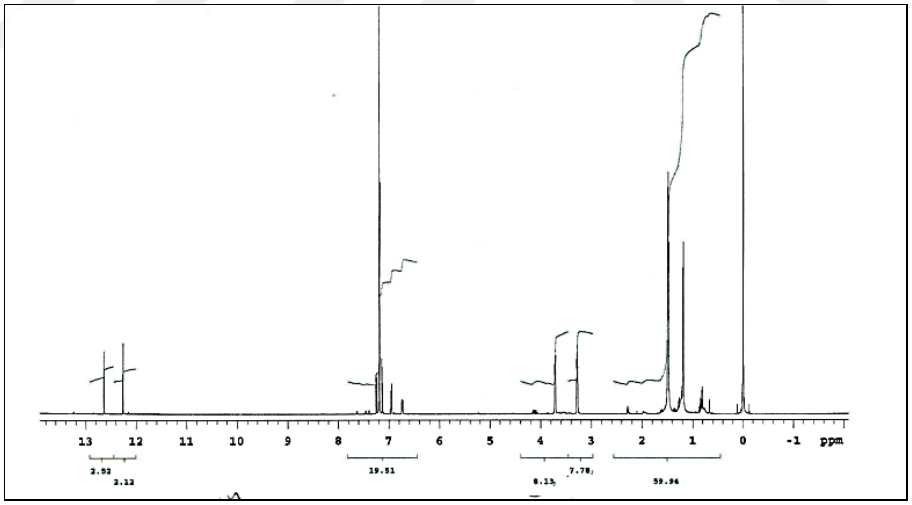
Şekil 3.46: 19 bileşiğinin IR spektrumu

Kapalı formülü $C_{20}H_{15}Cl_3N_2O_4$ (M=453,7g/mol) olan **(19)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(19)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=453.2 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



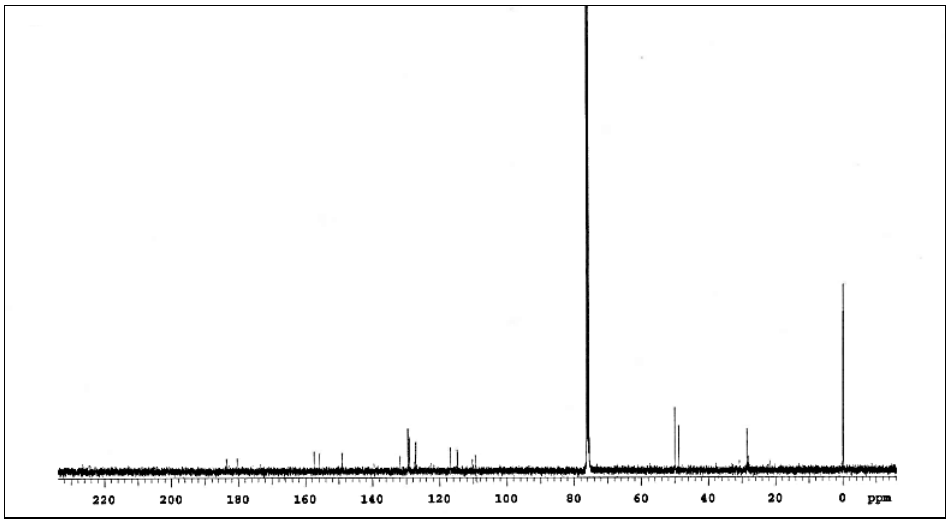
Şekil 3.47: 19 bileşiğinin+ESI modundaki MS spektrumu

(19) bileşiğinin ^{1}H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-OH) protonları 12.64 ve 12.26 ppm'de singlet (N-CH_2) protonları 3.28, 3.71ppm'de triplet, aromatik halkalara ait protonlar ise (C_{arom} ve CH_{arom}) 6.95-7.26ppm'de multiplet olarak gözlendi.



Şekil 3.48: 19 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu

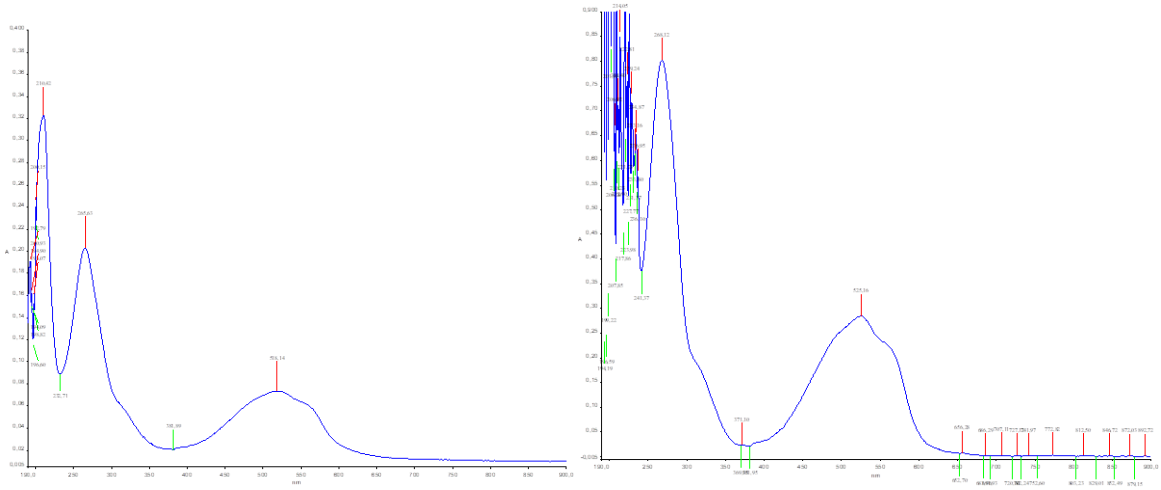
(19) bileşiğinin ^{13}C-NMR($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ=50.01, 48.80 ppm'de aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 166.34, 157.48, 155.89, 149.13, 131.90, 129.52, 129.19, 127.68, 127.23, 122.64, 116.81, 114.81, 110.30, 109.37, 109.28, 108.88, 76.15, 75.89, 75.64, 75.46 ppm'de, karbonil grubu(C=O_{kinon}) karbonları ise 183.55 ve 180.31 ppm'de sinyal verdi.



Şekil 3.49: 19 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

(19) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=518(2.18), 265(2.56), 210(2.76), 200(2.65) nm olarak bulundu.

(19) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=892(0.62), 872(0.76), 846(0.97), 812(0.91) nm olarak bulundu.

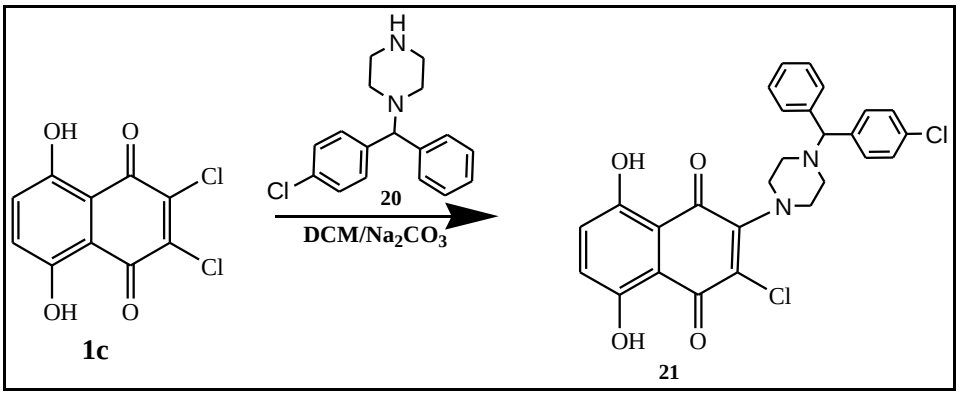


a b

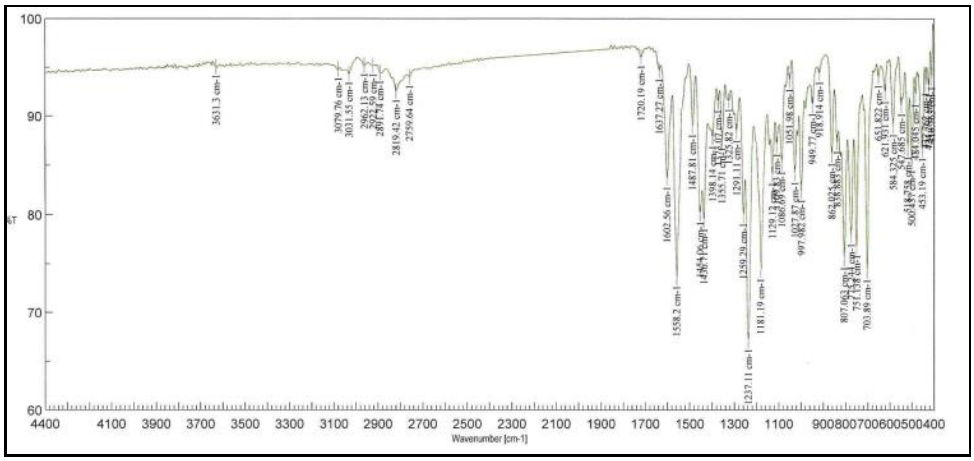
Şekil 3.50: 18 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.10. 2,3-dikloro-5,8dihidroksi-1,4 naftokinon(1c) ile 1,4-klorobenzihidrilpiperazin (20)'nun reaksiyonu:

2,3-dikloro 5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon **(1c)** ile1,4-klorobenzihidrilpiperazin **(20)**'nin diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(21)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. Rf=0.30.

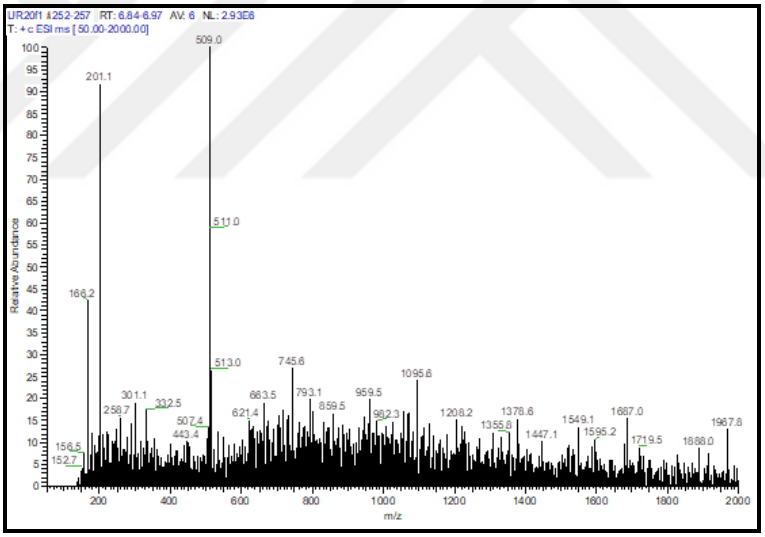


(21) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait (-CH-CH_2) gerilme bantları 2960, 2924, 2882, 2819cm^{-1}'de, kinon (C=O_{kinon}) grubuna ait karakteristik gerilme bandı 1720 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1558 $cm^{-1'}$ de görüldü.



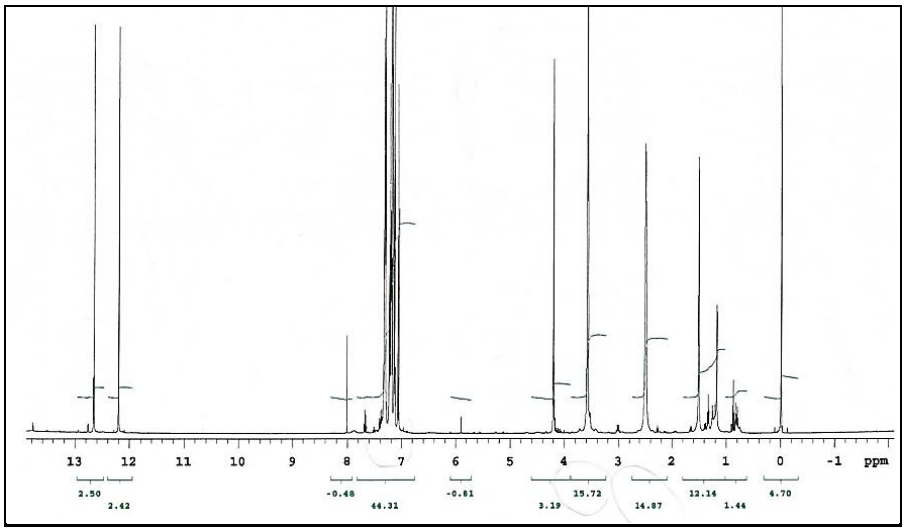
Şekil 3.51: 21 bileşiğinin IR spektrumu

Kapalı formülü $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_4$ (M=509,38g/mol) olan **(21)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(21)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=509.0 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



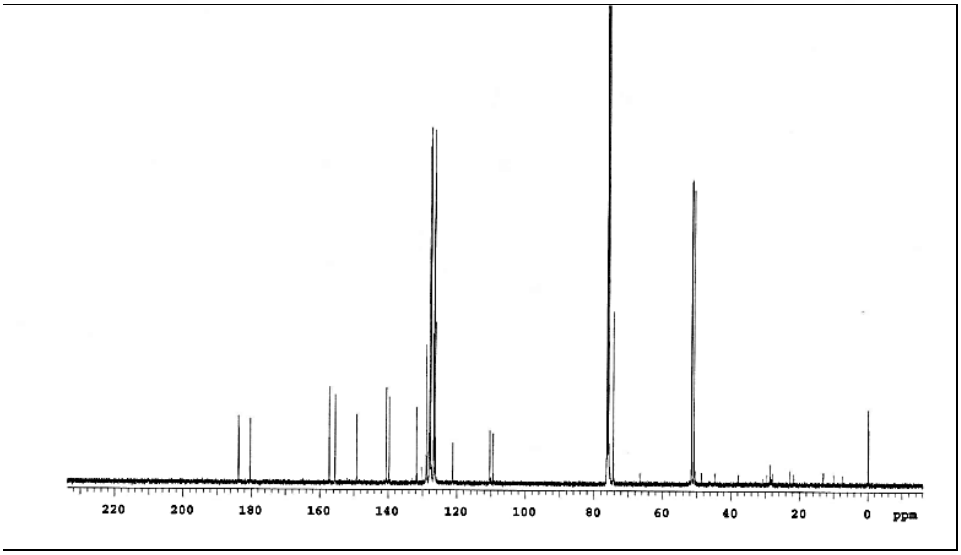
Şekil 3.52: 21 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu

(21) bileşiğinin ^1H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-OH) protonları 13.90 ve 12.96 ppm'de singlet, (N-CH_2) protonları 2.49, 3.52 ve 3.54 ppm'de multiplet, aromatik halkalara ait protonlar ise (C_{arom} ve CH_{arom}) 7.13-7.68 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



Şekil3.53: 21 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

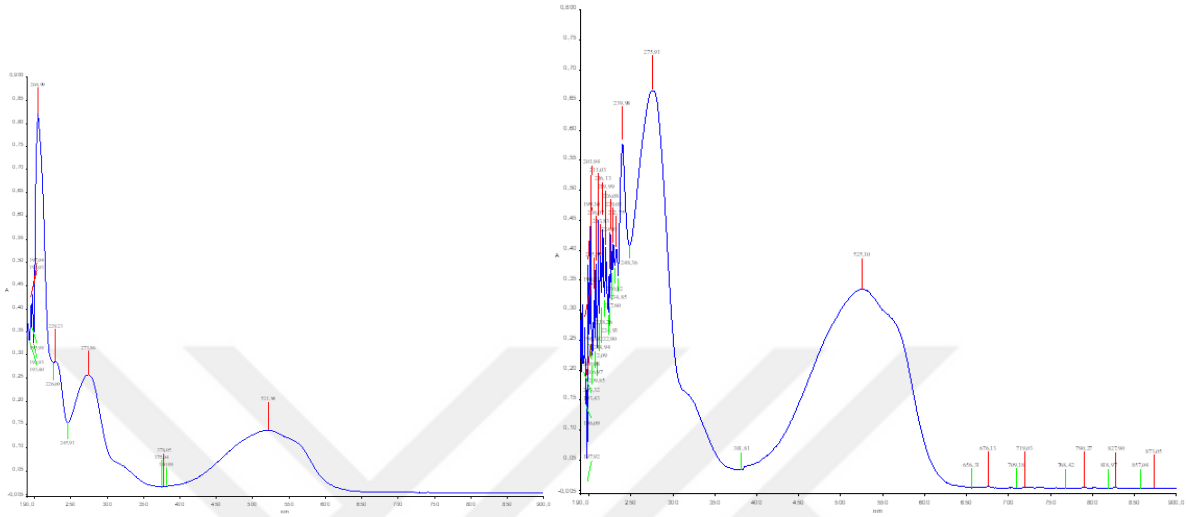
(21) bileşiğinin ^{13}C-NMR($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ=51.54 ve 50.83ppm'de aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 157.23, 155.55, 149.3, 140.56, 139.75, 131.75, 130.35, 128.97, 128.81, 128.37, 128.04, 127.74, 27.68, 127.52, 127.3, 126.85, 126.69, 126.46, 126.33, 121.33, 121.28 ve 110.38 ppm'de, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise 183.71 ve 180.35ppm'de sinyal verdi.



Şekil3.54: 21 bileşiğinin^{13}C-NMR spektrumu

(21) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=521(3.09), 378(2.18), 273(3.36), 229(3.41) nm olarak bulundu.

(21) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=873(2.17), 827(2.29), 790(2.29), 719(2.29) nm olarak bulundu.

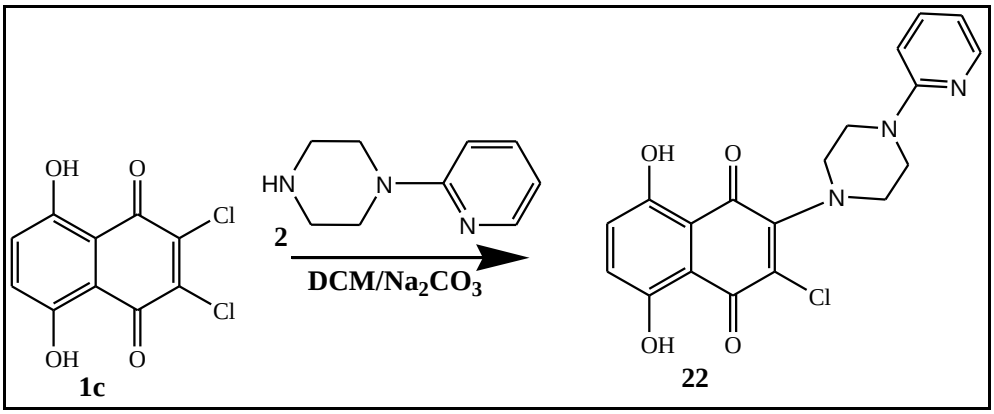


a b

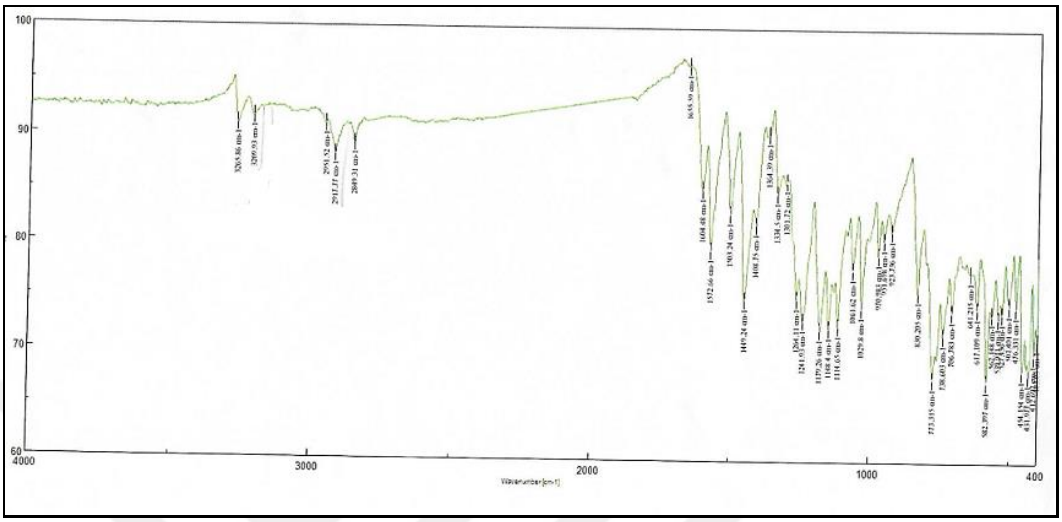
Şekil3.55: 21 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.11. 2,3-dikloro -5,8dihidroksi-1,4naftokinon(1c) ile 1-(2-Piridil) piperazin (2)'nin reaksiyonu:

2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon **(1c)** ile 1-(2-Piridil) piperazin **(2)**'nin diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(22)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: Diklorometan]. Rf=0.52.

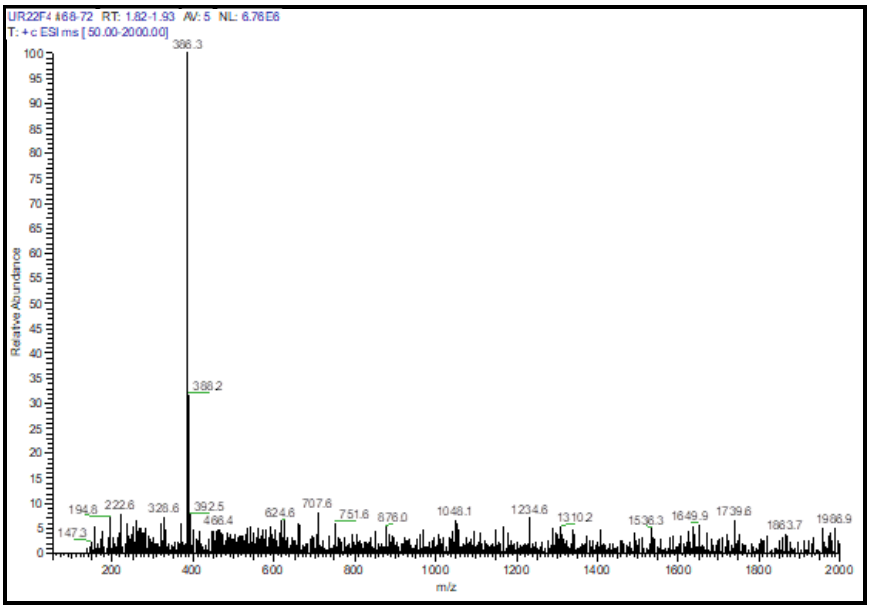


(22) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait (-CH_{arom}) gerilme bantları 2951, 2917, 2843 cm^{-1}'de, kinon (C=O_{kinon}) grubuna ait karakteristik gerilme bandı ise 1655 cm^{-1}'de,(C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1572 cm^{-1}'de görüldü.



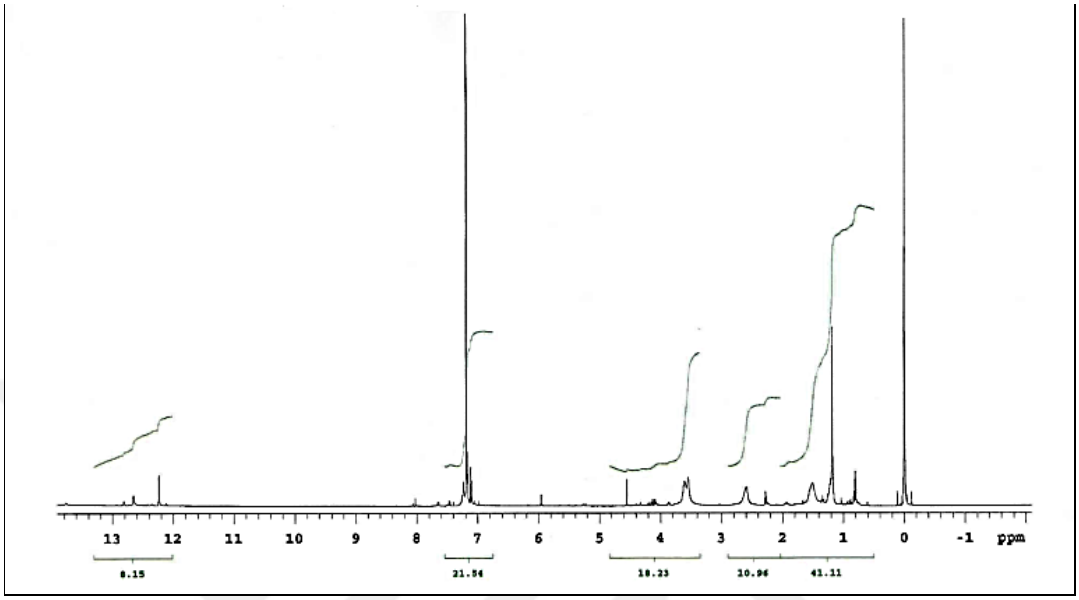
Şekil3.56: 22 bileşiğinin IR spektrumu

Kapalı formülü $C_{19}H_{16}ClN_3O_4$ (M=385,80g/mol) olan **(22)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(22)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=386.3 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



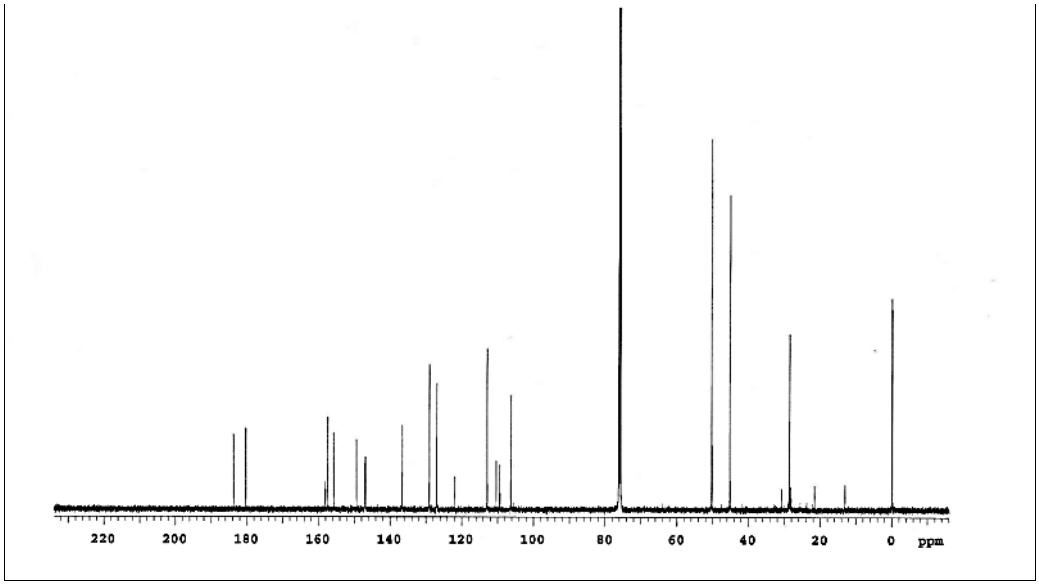
Şekil3.57: 22 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu

(22) bileşiğinin ^{1}H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-OH) protonları 12.66 ve 12.25 ppm'de singlet, (N-CH_2) protonları ise 3.67ppmde singlet, aromatik halkalara ait protonlar ise (C_{arom} ve CH_{arom}) 6.61-8.14ppm'de multiplet olarak gözlendi.



Şekil3.58: 22 bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

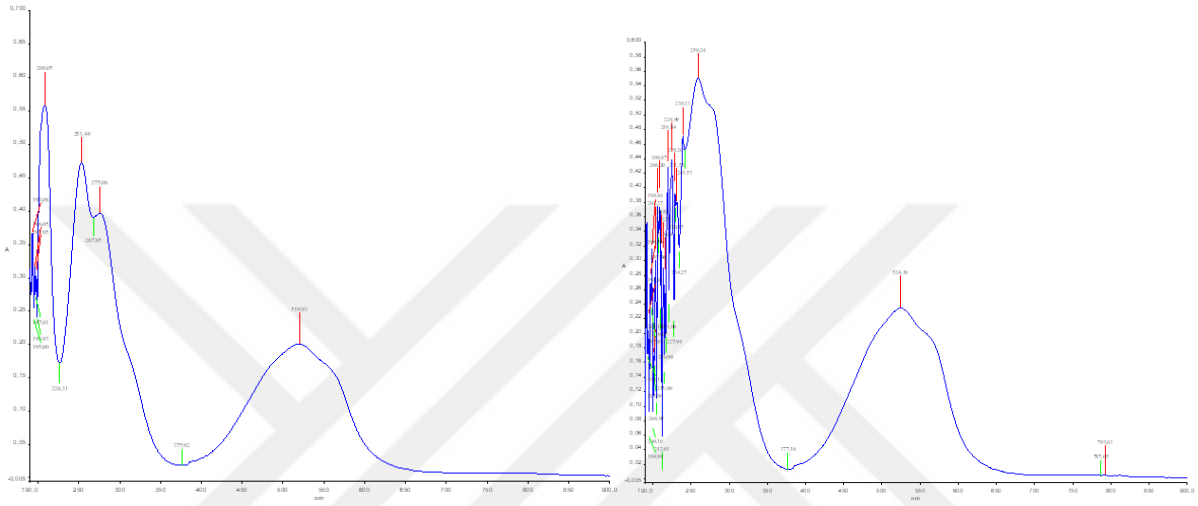
(22) bileşiğinin ^{13}C-NMR($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ=50.05 ve 44.96ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 157.88, 157.16, 155.52, 149.16, 146.72, 136.40, 128.87, 126.84, 121.77 ve 112.65ppm'de, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise 183.45 ve 180.14ppm'de sinyal verdi.



Şekil3.59: 22 bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

(22) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=519(3.84), 270(4.14), 253(4.21), 208(4.29) nm olarak bulundu.

(22) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=793(2.38), 524(4.05), 259(4.42), 239(4.35) nm olarak bulundu.

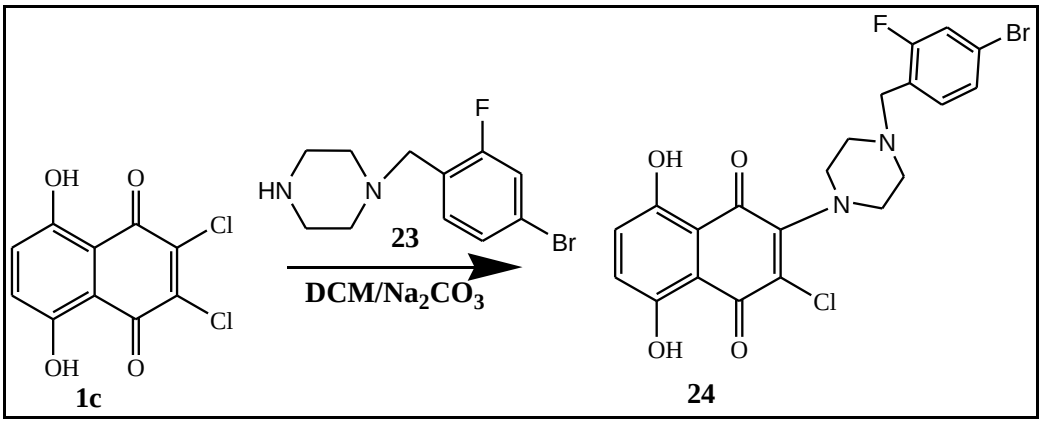


a b

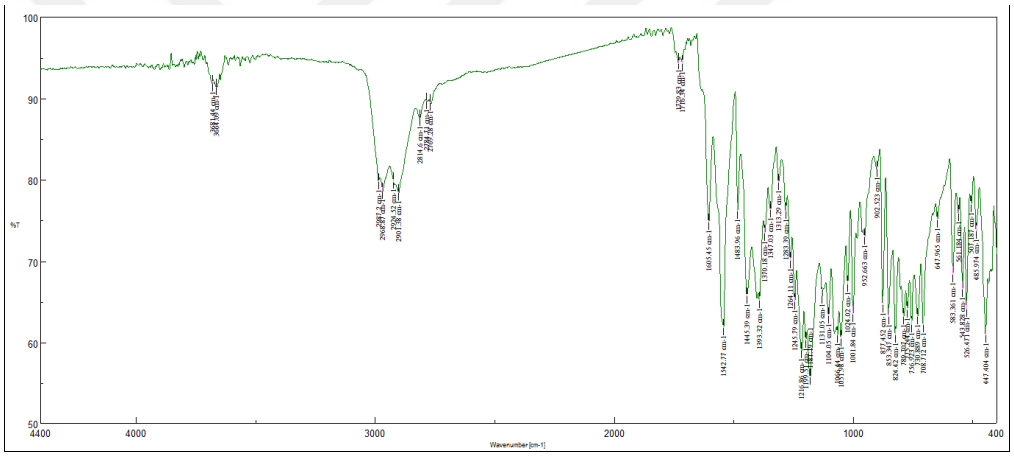
Şekil3.60: 22 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.12. 2,3dikloro 5,8dihidroksi 1,4naftokinon (1c) ile 1,4-bromo 2-florobenzil piperazin (23)'ün reaksiyonu :

2,3-dikloro 5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon **(1c)** ile 1,4-bromo 2-fluorobenzilpiperazin **(23)**'ün diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(24)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: Diklorometan]. Rf=0.28.

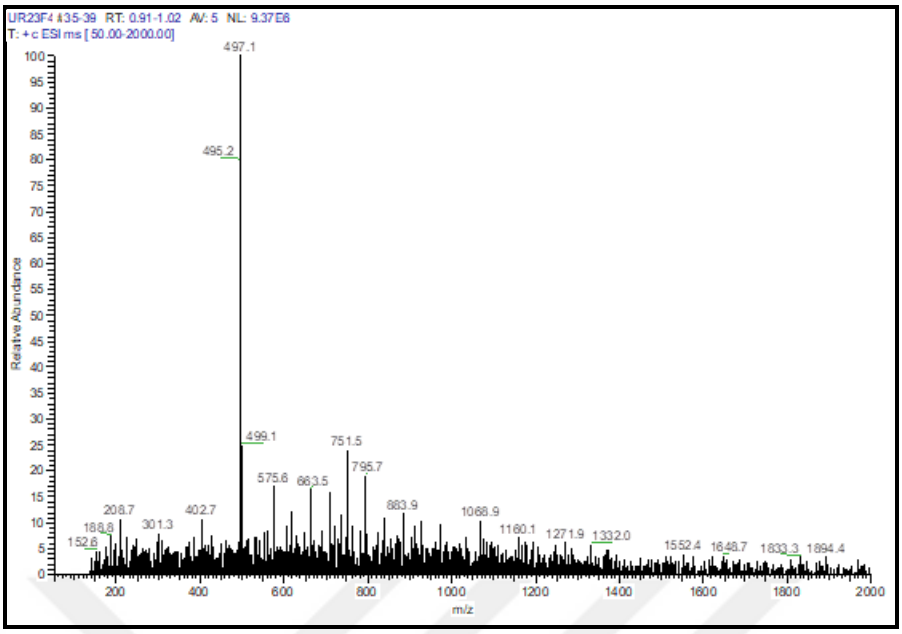


(24) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait gerilme bantları 2952, 2916, 2848cm^{-1}'de, (C =O_{kinon}) grubuna ait karakteristik gerilme bandı 1605 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1599 cm^{-1}'de görüldü.



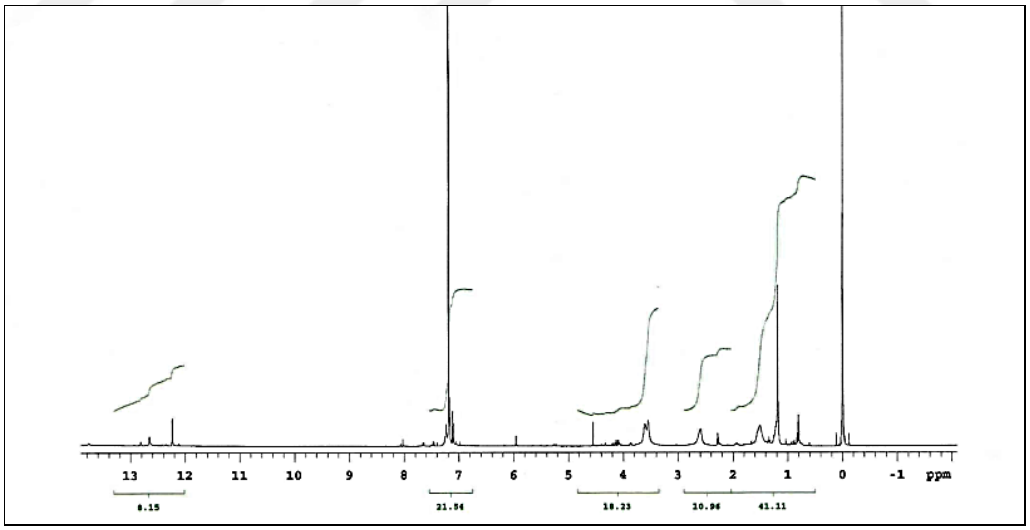
Şekil 3.61: 24 bileşiğininIR spektrumu

Kapalı formülü $C_{21}H_{17}BrClFN_2O_4$ (M=495,72g/mol) olan **(24)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(24)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=497.1$[M+H]^+$ olarak belirlendi.



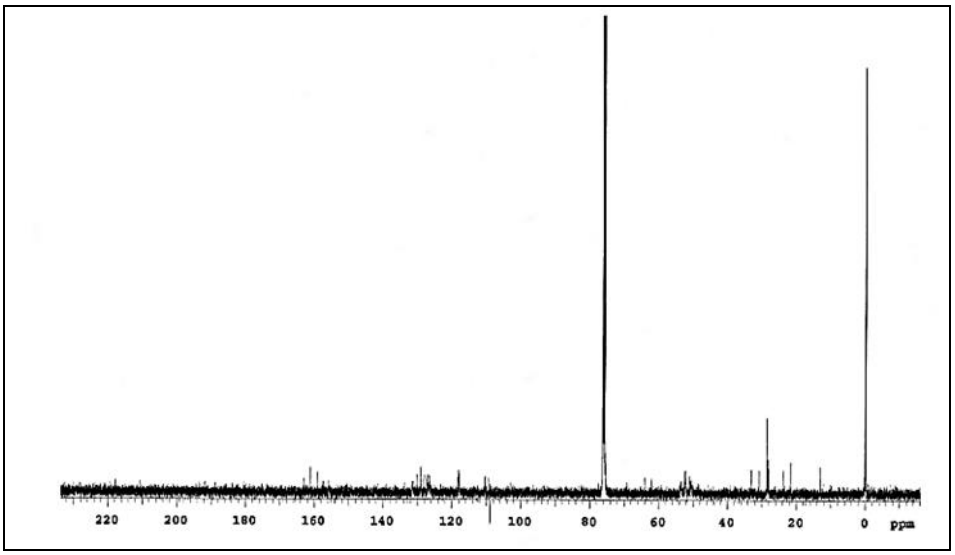
Şekil 3.62: 24 bileşiğini +ESI modundaki MS spektrumu

(24) bileşiğinin ^{1}H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-OH) protonları 12.65, 12.23 ppm'de singlet, (N-CH_2) protonları ise 4.83ppmde singlet, aromatik halkalara ait protonlar ise (C_{arom} ve CH_{arom}) 6.97-8.02 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



Şekil 3.63: 24 bileşiğinin^{1}H-NMR spektrumu

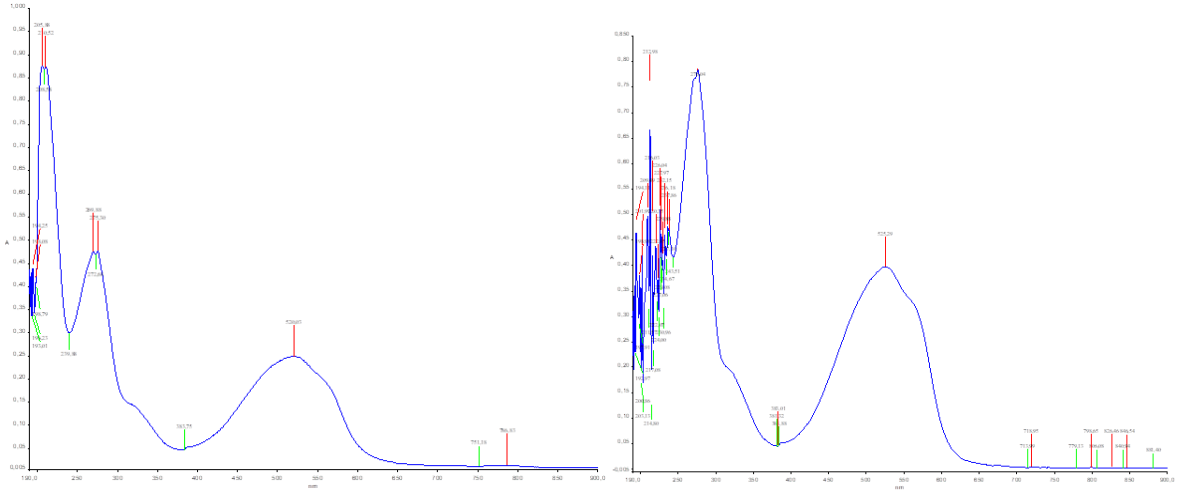
(24) bileşiğinin ^{13}C NMR($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ =53.95, 52,57 ve 51.63 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 166.81, 161.70, 159.69, 143.21,130.92, 130.76, 128.99, 128.67, 118.80, 118.60, 115.47, 110.89 ppm'de, karbonil grubu(C=O_{kinon}) karbonları ise 180.82 ppm'de sinyal verdi.



Şeki l3.64: 24 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

(24) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=786(2.34), 520(3.61), 275 (3.89), 269(3.89) nm olarak bulundu.

(24) bileşiğinin kloroform içide UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=846(1.69), 826(1.75), 798(1.83), 718(1.88) nm olarak bulundu.

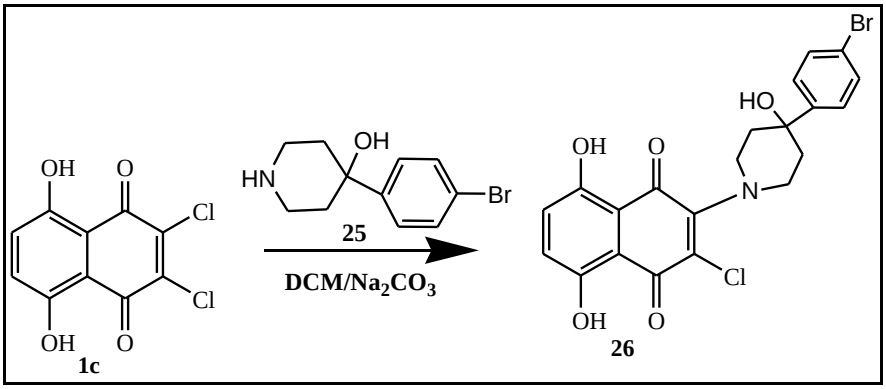


a b

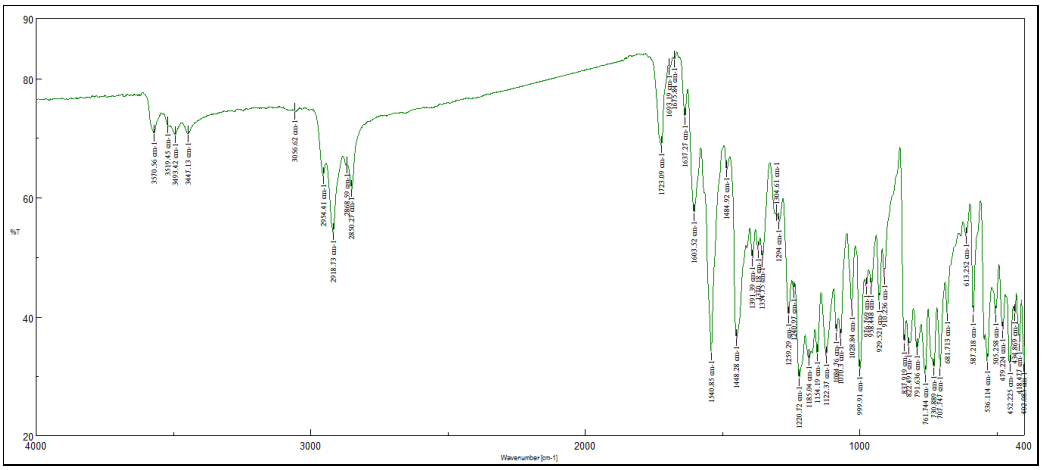
Şekil 3.65: 24 bileşiğinin alkolde (a) kloroformda (b) UV spektrumu

3.1.13. 2,3dikloro 5,8dihidroksi 1,4naftokinon (1c) ile 4- (4-bromofenil 4-piperidinol) (25)'in reaksiyonu :

2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon **(1c)** ile 4-(4-bromofenil 4-piperidinol) **(25)**'in diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(26)** bileşiği sentezlendi. [Kolonçözücüsü:Diklorometan]. Rf=0.30.

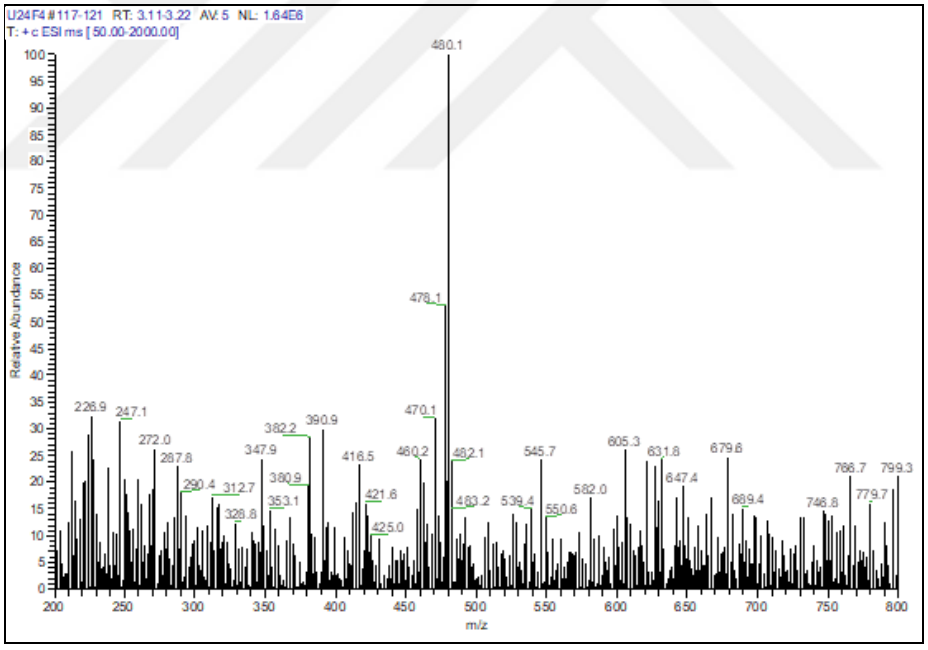


(26) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait gerilme bantları 2952, 2921, 2852 cm^{-1}'de,kinon ($C=O_{kinon}$) grubuna ait karakteristik gerilme bandı ise 1693 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1599 cm^{-1}'de görüldü.



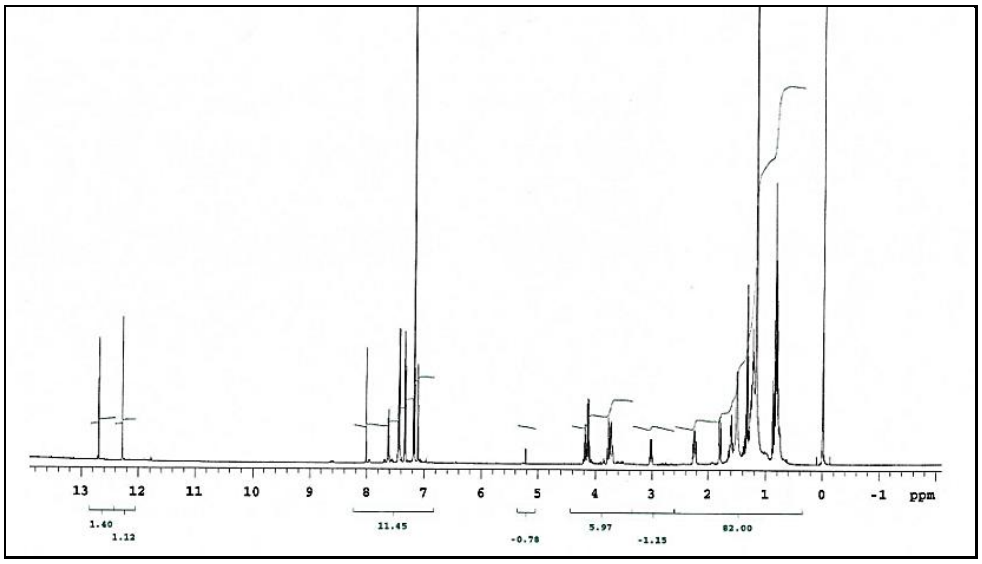
Şekil 3.66: 26 bileşiğinin IR spektrumu

Kapalı formülü $C_{21}H_{17}BrClNO_5$ (M=478,72g/mol) olan **(26)** bileşiğinin +ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(26)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=480.01 $[M+H]^+$ olarak belirlendi.



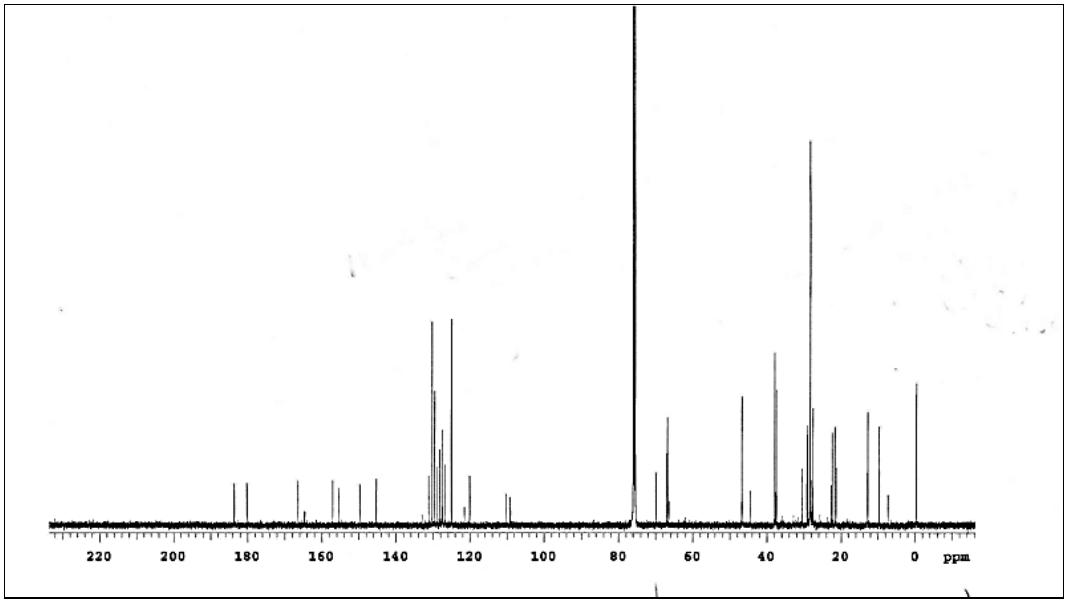
Şekil 3.67: 26 bileşiğinin +ESI modundaki MS spektrumu

(26) bileşiğinin ^1H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; (-OH) protonları 12.73 ve 12.31 ppm'de singlet, (N-CH_2) protonları 4.00, 4.1, 4.2, 3.5, 3.6 ve 3.7 ppm'de triplet, (-CH_2) protonları ise 3.00, 2.3 ve 2.2 ppm'de triplet, aromatik halkalara ait protonlar ise (C_{arom} ve CH_{arom}) 7.1-7.7 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



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

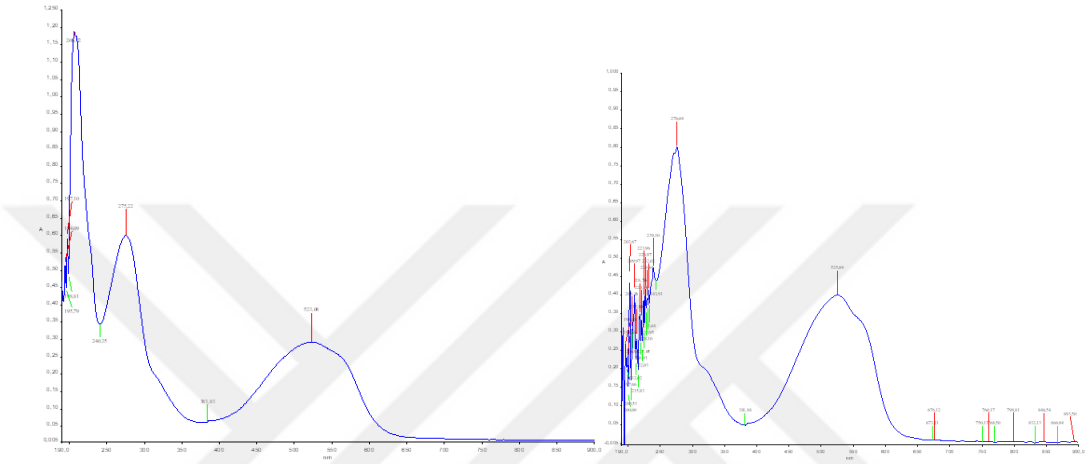
(26) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ=49.82, 44.97ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 159.94, 153.97, 152.91, 145.72, 134.06, 133.51, 132.94, 129.33, 115.38 ppm'de, alifatik karbonlar δ=21.67, 18.08, 13.10 ppm'de, (-SCH_2) karbonu 33.67 ppm'de; (-OCH_2) karbonu δ=64.03 ppm'de, ester karbonu 163.43 ve 165,63 ppm'de, karbonil grubu(C=O_{kinon}) karbonları ise 181.77 ppm'de sinyal verdi.



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

(26) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(log)=523(3.69), 275(4.01), 206(4.30), 297(4.01) nm olarak bulundu.

(26) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=893(1.73), 846(3.70), 798(1.74), 760(1.85) nm olarak bulundu.

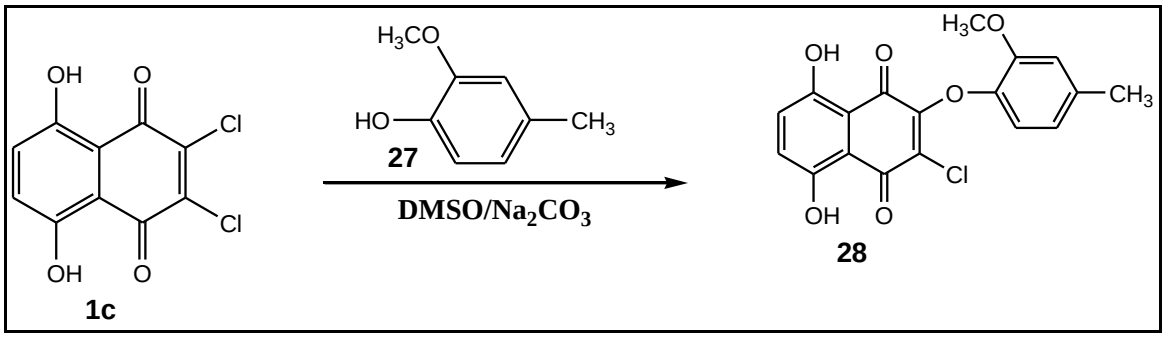


a b

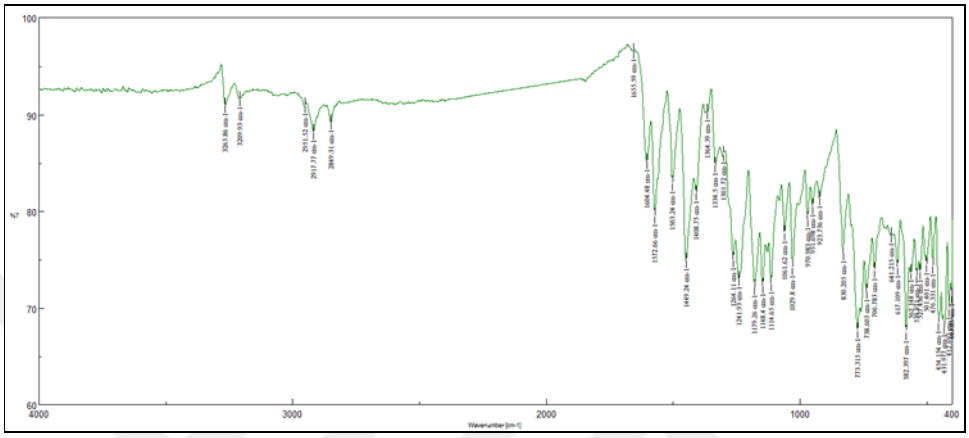
Şekil 3.70: 26 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b)UV spektrumu

3.1.14. 2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon (1c) ile 2-metoksi-4-metil-fenol'ün (27)'nin reaksiyonu:

2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon **(1c)** ile 2-metoksi-4-metil-fenol'ün **(27)**'nin Dimetilsulfoksitte Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(28)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf=0.35.

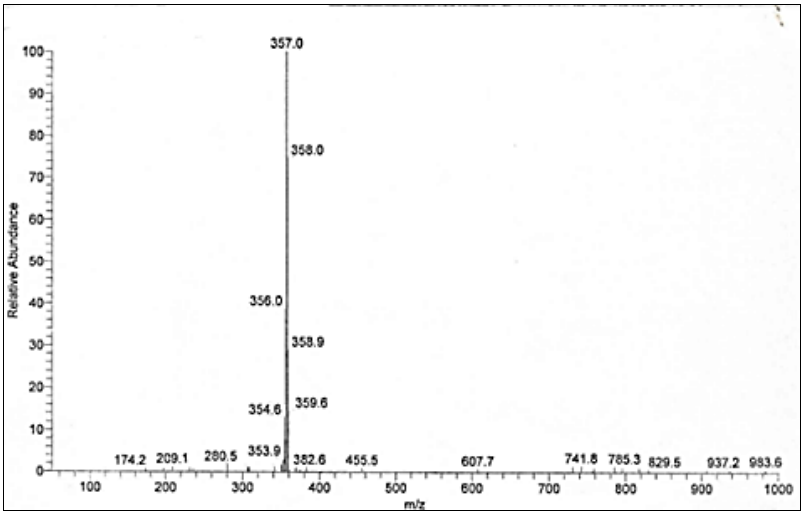


(28) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait (-CH) gerilme bantları 2973, 2925, 2871, 2830 cm^{-1}'de, -OH grubuna aitkarakteristik gerilme bandı 3265 cm^{-1}'de, kinon ($C=O_{kinon}$) grubuna ait karakteristik gerilme bandı 1655 cm^{-1}'de,(C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1572 cm^{-1}'de görüldü.



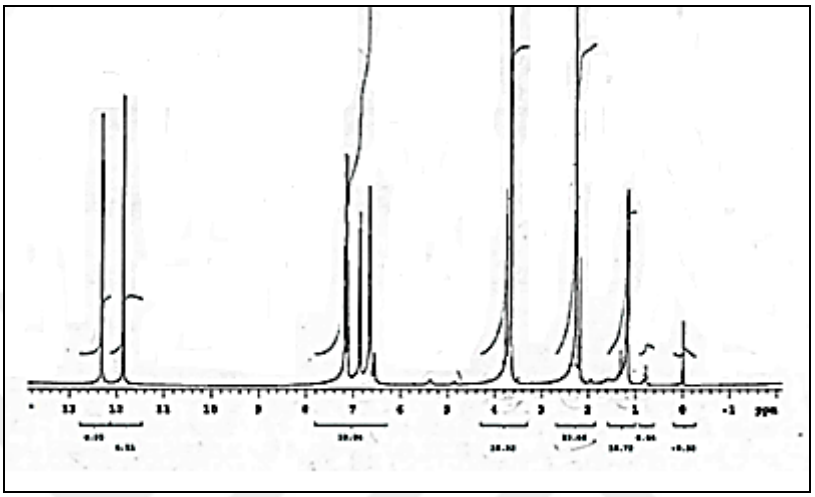
Şekil 3.71: 28 bileşiğinin IR spektrumu

Kapalı formülü $C_{18}H_{13}ClO_6$ (M= 360,75g/mol) olan **(28)** bileşiğinin –ESI(Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak kütle spektrumu alındı. Buna göre **(28)** bileşiğinin MS spektrumunda moleküler iyon piki m/z=357$[M-H]^-$ olarak belirlendi.



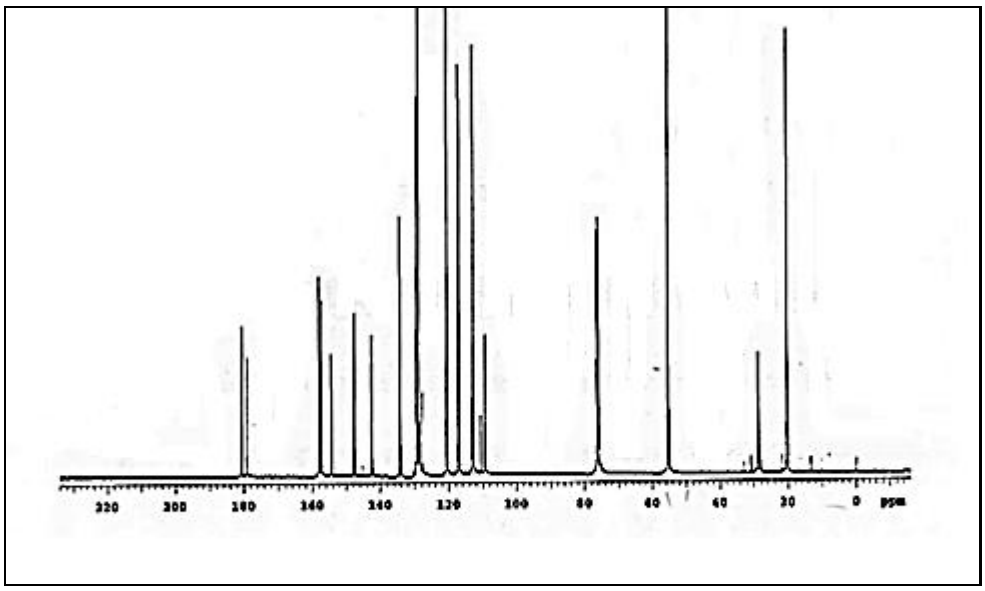
Şekil 3.72: 28 bileşiğinin-ESI modundaki MS spektrumu

(28) bileşiğinin ^{1}H NMR($CDCl_3$) spektrumunda; -OH protonları 12.13 ve 12.77 ppm'de singlet, -OCH_3 protonları 3.65 ppm'de singlet, -CH_3 protonları 2.25 ppm'de singlet, aromatik halkalara ait protonlar ise (C_{arom} ve CH_{arom}) 6.52-7.18 ppm'de multiplet olarak gözlendi.



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

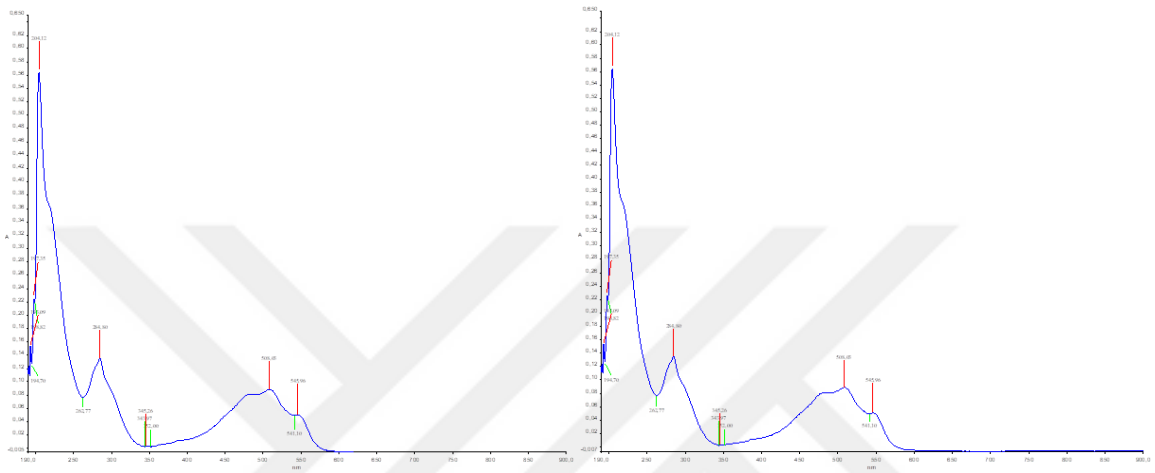
(28) bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 158.04, 157.39, 154.40, 147.69, 142.56, 142.39, 134.23, 129.44, 128.76, 128.64, 127.83, 120.59, 120.56, 117.12, 113.19, 112.88, 109.48 ppm'de, (-CH_3) karbonu 20.39 ppm'de; (-OCH_3) karbonu δ=55,35 ppm'de, karbonil grubu(C=O_{kinon}) karbonları ise 180.61 ve 179.13 ppm'de sinyal verdi.



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

(28) bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=545(3.39), 508(3.63), 345(2.20), 284(3.81) nm olarak bulundu.

(28) bileşiğinin kloroform içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=545(3.28), 508(3.53), 345(2.10), 284(3.71) nm olarak bulundu.



a b

Şekil 3.75: 28 bileşiğinin alkolde (a) ve kloroformda (b) UV spektrumu

4. BULGULAR

Bu bölümde, deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar ve aletler ile sentezlenmiş olan yeni bileşikler hakkında bilgi verilmiş ve spektroskopik verileri açıklanmıştır.

4.1. DENEYLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER VE ALETLER

$CHCl_3$ (Teknik), Etil asetat (Merck), Etilalkol (Teknik), Trietilamin (Merck), Na_2CO_3 (Merck), Na_2SO_4 (Merck), NaOH (Merck), Petrol eteri (Merck), Diklorometan (Teknik), 2,3-dikloro-1,4-naftokinon (Alfa-Aesar), P-kloranil (Alfa-Aesar), Butil-3-merkaptopropiyonat (Aldrich), 1-(3,4-diklorofenil)piperazin, 1-(4-Klorobenzihidril)piperazin, 4-(2-Metoksietil)fenol, 1-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin, 2-Furanmetantiyol, 1,2-Piridil piperazin, 2,3-Dikloro-5,8 dihidroksi 1,4 naftokinon, 2-(2merkaptopropan 5 metilsikloheksan-1-on), 4 (4-Bromofenil 4 piperidinol).

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

FT IR analizleri Jasco marka 4700 IR spektrometresi, kütle analizleri için Thermo Finnigan LCQ Advantage Max LC/MS/MS, UV-Vis ölçümleri için Perkin Elmer Lambda 35, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları için 500 MHZ'de ($CDCl_3$) Varian UNITYINOVA NMR cihazı kullanıldı.

4.2. Genel Seztez Yöntemleri

4.2.1. Sentez Yötemi 1

Kinon bileşiği, 50 ml **kloroform ($CHCl_3$)** içerisinde değişik mol oranlarında (N- ya da S nükleofil bileşikleri ile oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon ilerlerken üzerine **trietilamin (TEA)** ilave edildi. İnce tabaka kromotografisi ile reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. TLC yöntemi kulanılarak, başlangıç bileşiğinin reaksiyona girdiğinden emin olunduktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ve destile su kullanılarak ekstrakte edildi. Sonra susuz sodyum sülfat (Na_2SO_4) ile kurutuldu. Evaporatör

yardımıyla çözücü uçurularak geri kazanıldı. Reaksiyon sonunda oluşan ürün, uygun çözücü seçilerek kolon kromotografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kurutma tabancasında kurutuldu ve spektroskopik analizlere gönderildi.

4.2.2. Sentez Yöntemi 2

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

4.2.3. Sentez yöntemi 3

Ayrı bir balonda 0,15 g **Na_2CO_3** tartılıp üzerine 4 ml diklorometan **(DCM)** ilave edip çözüldü. Başka bir balonda 0,1 g 2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon tartıp üzerine aminli nükleofil ilave edildi. İki ayrı balon birleştirilip karıştırıldı. Bir gece bekletildikden sonra ince tabaka kromotografisi ile reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. TLC yöntemi kulanılarak, başlangıç bileşiğinin reaksiyona girdiğinden emin olunduktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Evaporatör yardımıyla çözücü uçurularak geri kazanıldı. Reaksiyon sonunda oluşan ürün, uygun çözücü seçilerek kolon kromotografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Kurutma tabancasında kurutuldu ve spektroskopik analizlere gönderildi.

4.3. SENTEZLENEN YENİ BİLEŞİKLER

4.3.1. Deneme 1: 2,3,5-trikloro-6-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheks-2,5-dien-1,4-dion (3)

(0.9g, 3.66 mmol)p-kloranil **(1a)** ile (0.33g, 3.66 mmol) 1-(2-piridil) piperazin'in **(2)** kloroformda trietil amin varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(3) (4)** bileşiği sentezlendi. (Kolon çözücüsü: $CHCl_3$) Rf=0.40.

Bileşik3: Mor katı. Verim: % 57.98 (1.184 g). Rf:0,40 [$CHCl_3$]. IR(ATR): ν (cm^1)= 2919, 2850 (-$CH_{alifatik}$), 1686 (C=O), 1591 (C=C), ^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$): δ=3.69, 3.76 (-

NCH_2), 8.13, 7.5, 6.8 (t,-CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ=49.82, 44.97 (-NCH_2), 156.94, 146.34, 145.69, 140.16, 137.12, 136.70, 127.47, 117.82, 112.68 (C_{arom} ve CH_{arom}), 169.81 (C=O_{kinon}), 173.45 (C=O). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 431(3.16), 295(3.39), 246(4.01), 202(3.94) nm.UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=772(2.07), 440(4.03), 251(4.67), 233(4.53) nm. MS (+ESI): m/z=372 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{12}Cl_3N_3O_2$ (M= 372,63 g/mol).

Bileşik 4: Kahve katı. IR(ATR); ν (cm^{-1})=3072, 3049, 2996 (-CH_{arom}), 2904, 2835, 2837 (OH), 1678 (C=O), 1573 (C=C). ^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ=3.98 (-NCH_2), δ=6.90, 7.60,8.38(t, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=158.17, 147.43, 147.01, 136.84, 115.5, 112.96, 109.48, 106.4, 76.37(C_{arom},CH_{arom}), 50.45,45.28 (NCH_2). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 550(2.32), 305(2.89), 248(3.38), 204(3.53) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=772(2.38), 568(3.20), 385(3.04), 302(3.82)nm. MS (+ESI):499, $[M+H]^+$. $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_2$ (M= 499,39 g/mol).

4.3.2. Deneme3: tributil 3,3',3''-((3,6-diokso-5-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-1,4-dien-1,2,4- tril) tris (sülfandil))tripropiyonat(6)

(0.015g, 0.04 mmol) 2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(3)** ile (0.006g, 0.04 mmol) butil 3-merkaptopropiyonatın **(5)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(6)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$].Yağ.

Bileşik 6: IR(ATR); ν (cm^{-1})=2973, 2925, 2871, 2830 (-CH_2-CH_3), 1718 (C=O), 1654 (C=O_{kinon}), 1591 (C=C). ^{1}H-NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=0.76-0.89 (m-CH_3), 4.55(m,O-CH_2), 2.45-2.50 (m,O-CH_2-CH_3), 1.25 ve 4.75(t, m, N-CH_2), 4.01-4.16 (m, S-CH_2), 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, ve 8.5 (CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=165.05 (C=O), 48.77 ve 47.35(-NCH_2), 133.32, 129.95, 129.30, 128.56, 109,47 (C_{arom} ve CH_{arom}), 29.65, 29.44, 28.77, 28.44, 28.06, 23.07, 22.04, 18.20, 13.12($C_{alifatik}$), 66.85 (-OCH_2), 33.24, 31.00 (CH_2-COO). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 383(3.99), 335(4.32), 241(5.13), 202(5.11) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=799(2.51), 772(2.59), 338(4.28), 336(4.28) nm. MS(+ESI): 772,4$[M+Na]^+$.$C_{38}H_{57}N_3O_8S_3$ (M=749,28g/mol).

4.3.3. Deneme4: 2-kloro-3,5-bis((2-(4-metil-2-oksosikloheksil)propan-2-il)sulfanil)-6-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion(8)

(0.15 g, 0.40 mmol) 2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(3)** ile (0.075g, 0.40 mmol) 2-(2merkaptopropan 5 metilsikloheksan-1-in) **(7)** EtOH ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(8)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$].Yağ

Bileşik 8: IR(ATR);ν (cm^{-1})=2953, 2920, 2850 (-CH_2), 1705 (C=O_{keton}), 1668 (C=O_{kinon}), 1585 (C=C).^{1}H-NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=0.86-1.13 (m,-CH_3), 4.55 (m,O-CH_2), 1.31-1.42(m, O-CH_2-CH_3), 2.65, 2.7, 3.05 ve 3.1(d,N-CH_2), 1.5-2.5 (m, CH-CH_2). ^{13}C-NMR(500MHz,$CDCl_3$): δ=166.85, 148.94, 148.57, 129.97, 128.58, 127.89, 112.74, 109.48, 76.35(C_{arom}, CH_{arom}), δ=38.73, 38.70, 31.71 67.25, 66.87, 59.25, 58.68, 58.26, 55.88, 55.01, 51.14, 51.04, 49.47, 48.50, 45.61, 38.00, 37.83, 35.57, 35.52, 33.50, 33.45, 31.01, 29.66, 29.45, 28.92, 28.79, 28.45, 28.08, 28.02, 27.24, 26.73, 26.15 (CH_3, CH_2-CH), 178.85 ve 175.74 (C=O_{kinon}), 209.95, 203.81(C=O_{keton}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=339 (3.67), 247(4.23), 202(4.15), 199(4.15) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=772(2.88),385(3.86), 341(4.31), 326(4.28)nm. MS (+ESI):674.1$[M+Na]^+$, $C_{35}H_{46}N_3O_4S_2$ (M=671,26g/mol).

4.3.4. Deneme 5:2,3-bis((2-(4-metil-2-oksosikloheksan)propan-2-il)sulfanil)naftalin-1,4-dion (10)

(0.5 g, 0.22 mmol) 2,3-dikloro-1,4 naftokinon **(1b)** ile (0.4 g, 0.22 mmol) 2-(2merkaptopropan-5metilsikloheksan-1-on)'nun **(9)** kloroformda trietil amin varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(10)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. Rf=0.25($CHCl_3$).

Bileşik 10: IR(ATR); ν(cm^{-1})=2962, 2900, 2927, 2866, 2839 (-$CH_{alifatik}$), 1678 (C=O_{kinon}), 1720 (C=O_{ester}), 1589 (C=C). ^{1}H-NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=0.95 (d,-CH_3). 1.12-3.03(m, -CH,-CH_2), 7.6-8.1(m,-CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=154.25, 151.12, 148.71, 141.19, 137.91, 133.8, 132.99, 132.07 (C_{arom} ve CH_{arom}), 180.63, 178.36 (C=O_{kinon}), 203.65 ve 210.05(C=O_{keton}), 24.93, 26.37, 27.94, 28.99, 29.66, 33.84, 35.79, 50.17(-CH_2, CH_{arom}). UV-vis(C_2H_5OH) λ(logε)=326(3.74), 211(4.39), 196(4.12), 195(4.15) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=847(2.19), 818(2.24), 807(2.23), 793(2.12) nm. MS (+ESI):548$[M+Na]^+$.$C_{30}H_{38}O_4S_2$(M=526,75g/mol).

4.3.5. Deneme 6: 2,3-bis(4-(2-metoksietil)fenoksi)-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (12)

(0.2 g, 0.77 mmol) 2,3-dikloro 5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon **(1c)** ile (0.135 g, 0.77 mmol) 4-(2- metoksietil) fenol **(11)**'nun dimetil sülfoksit ve K_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(12)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf=0.40 ($CHCl_3$).

Bileşik 12: IR(ATR); ν(cm^{-1})= 2918 , 2868, 2851, 2831 ($C_{alifatik}$), 1727(-C_{kinon}), 1598 (C=C). ^{1}H NMR (500 MHz,$CDCl_3$): δ=12.00-12.33(s, OH), 3.28(s,OCH_3), 3.51(t,OCH_2), 2.79(t,CH_2-CH_2), 6.87-7.63(m,CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=166.65, 158.87, 158.44, 153.78, 152.73, 133.87, 132.76, 131.34, 129.75, 129.37, 129.09, 127.69, 115.10, 109.65 (C_{arom},CH_{arom}), 57.57 (-OCH_3), 37.62 ve 34,30 (-OCH_2), 179.37, 178.43 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 554(3.87), 515(4.05), 485(4.01), 289(4.11) nm. UV-vis($CHCl_3$) λ(logε)=650(2.13), 560(4.22), 520(4.41), 480(4.35) nm.MS(+ESI):491 $[M+H]^+$.$C_{28}H_{26}O_8$(M=490,16g/mol).

4.3.6. Deneme 7: 2,3,5-tris((furan-2-il)metiltio)-6-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)siklo-2,5-dien-1,4-dion (14)

(0.1 g, 0.26 mmol) 2,3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion **(3)** ile (0.03 g, 0.26 mmol) 2 furanmetantiol **(13)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığında reaksiyonundan**(14)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$].Rf=0.20 ($CHCl_3$).Yağ.

Bileşik 14: IR(ATR);ν(cm^{-1})=2960, 2920, 2850 (-CH_2), 1657 (C=O_{kinon}). ^{1}H NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=0.76-0.89 (m,CH_2), 1.14-1.39 (m, CH_2), 1.25, 4.75(t, m, NCH_2), 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, 8.5 (CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500MHz,$CDCl_3$):δ= 28.80, 28.78(-NCH_2), 134.06, 134.02, 129.30, 129.26 (C_{arom}, CH_{arom}), 38.73, 38.70, 31.71 ($C_{alifatik}$), 22.79(-SCH_2), 23.81(-OCH_2), 163.43 ve 165,63 (C=O_{ester}), 178.21, 178.12(C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)= 383(3.79), 341(4.03), 246(4.68), 220(4.70) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=892(1.64), 827(1.56), 800(0.60), 780(1.45) nm. MS(+ESI):606.1$[M+H]^+$. $C_{30}H_{27}N_3O_5S_3$(M= 605,75g/mol).

4.3.7. Deneme 8: 2-kloro-5-etoksi-3,6-bis((2-(4-metil-2-oksosikloheksil)propan-2-il)sülfanil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (15)

(0.15 g, 0.61 mmol) p-kloranil **(1a)** ile(0.11 g, 0.61 mmol) 2-(2merkaptopropan 5metilsikloheksan-1one)'nın **(7)** etanolde Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(15)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: 1$CHCl_3$:1Hekzan].Rf=0.33.

Bileşik 15: IR(ATR) ν(cm^{-1})=2952, 2924,2868 (-CH–CH_2), 1669 (C=O_{kinon}), 1703(C=O_{keton}), 1566 (C=C). ^{1}H NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=3.69,3.76 (t, NCH_2), 8.13, 7.5, 6.8(t, CH_{arom}). ^{13}C-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ=49.82 ve 44.97(-NCH_2), 156.94, 146.34, 145.69, 140.16, 137.12, 136.70, 127.47, 117.82, 112.68 (C_{arom}, CH_{arom}), 169.81, 173.45 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=326(3.74), 211(4.39), 196(4.12), 195(4.15) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)= 847(2.19), 818(2.24), 807(2.23), 793(2.12) nm. MS(+ESI):579,2 $[M+Na]^+$. $C_{28}H_{39}ClO_5S_2$ (M=555,19g/mol).

4.3.8. Deneme 9: 2-kloro-5,8-dihidroksi-3-tiomorfolinaftalin-1,4-dion (17)

(0.1 g, 0.38 mmol) 2,3-dikloro 5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon **(1c)** ile(0.039 g, 0.38 mmol) tiyomorfolin **(16)**'nun diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(17)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: Diklorometan]. Rf=0.40.

Bileşik 17: IR(ATR) ν(cm^{-1})= 3054 (OH), 2952, 2921, 2852 (-CH_{arom}), 1730 (C=O_{kinon}), 1599 (C=C). ^{1}H NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=12.53, 12.51 (s, OH), 3.66 (t, N-CH_2), 2.72 (t, S-CH_2), 7.06-7.08, 7.12-7.14 (d, CH_{arom}). ^{13}C-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ=52.45(-NCH_2), 159.69, 156.99, 155.50, 149.93, 141.40, 129.64, 128.62, 126.90 (C_{arom} , CH_{arom}), 26.70 (-SCH_2), 52.45(N-CH_2), 183.20,180.05 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=538(2.93), 272(3.10), 210(3.37), 196(2.90) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)= 865(0.55), 709(0.3), 523(2.92), 275(3.15)nm. MS(+ESI):326.1$[M+H]^+$. $C_{14}H_{12}ClNO_4S$(M=325,77g/mol).

4.3.9. Deneme 10: 2-kloro-3-(4-(3,4-diklorofenil)piperazin-1-il)-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (19)

(0.05 g, 0.19 mmol) 2,3-dikloro 5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon **(1c)** ile (0.044 g, 0.19 mmol) 1-(3,4diklorofenil) piperazin **(18)**'nun diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(19)** bileşiği sentezlendi.[Kolon çözücüsü: Diklorometan].Rf=0.40.

Bileşik19: IR(ATR) ν(cm^{-1})=3098 (OH), 2955, 2916, 2887, 285 (-CH–CH_2), 1639 (C=O_{kinon}), 1595 (C=C). ^{1}H NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=12.64,12.26(s,-OH), 3.28, 3.71(t, N-CH_2), 6.95-7.26 (m, C_{arom} , CH_{arom}). ^{13}C-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ=50.01, 48.80 (-NCH_2), 166.34, 157.48, 155.89, 149.13, 131.90, 129.52, 129.19, 127.68, 127.23, 122.64, 116.81, 114.81, 110.30, 109.37, 109.28, 108.88, 76.15, 75.89, 75.64, 75.46 (C_{arom}, CH_{arom}), 183.5, 180.31(C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=518(2.18), 265(2.56), 210(2.76), 200(2.65) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=892(0.62), 872(0.76), 846(0.97), 812(0.91) nm. MS(+ESI): 453.2$[M+H]^+$.$C_{20}H_{15}Cl_3N_2O_4$ (M=453,7g/mol).MS(+ESI).

4.3.10. Deneme 11: 2-kloro-3-(4-((4-klorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (21)

(0.1 g, 0.38 mmol) 2,3-dikloro 5,8dihidroksi 1,4-naftokinon **(1c)** ile (0.11 g, 0.38 mmol) 1,4klorobenzihidrilpiperazin **(20)**'nun diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(21)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:$CHCl_3$]. Rf=0.30.

Bileşik 21: IR(ATR)ν(cm^{-1})= 2960, 2924, 2882,2819 (-CH, -CH_2), 1600 (C=O_{kinon}), 1558 (C=C). ^{1}H NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=13.90, 12.96 (s, -OH), 2.49, 3.52, 3.54 (s, N-CH_2), 7.13-7.68 (m, $C_{arom,}$ CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=51.54 ve 50.83(-NCH_2), 157.23, 155.55, 149.3, 140.56, 139.75, 131.75, 130.35, 128.97, 128.81, 128.37, 128.04, 127.74, 27.68, 127.52, 127.3, 126.85, 126.69, 126.46, 126.33, 121.33, 121.28 ve 110.38 (C_{arom} , CH_{arom}), 183.71 ve 180.35 (C=O_{kinon}).UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=521(3.09), 378(2.18), 273(3.36), 229(3.41) nm. UV-vis($CHCl_3$) λ(logε)=873(2.17), 827(2.29), 790(2.29), 719(2.29) nm. MS (+ESI):509. $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_4$ (M=509,38g/mol).

4.3.11. Deneme 12: 2kloro -5,8-dihidroksi-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)naftalin-1,4-dion (22)

(0.1 g, 0.38 mmol) 2,3-dikloro 5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon **(1c)** ile(0.063 g, 0.38 mmol) 1-(2-piridil) piperazin **(2)**'nun diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(22)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü:Diklorometan]. Rf=0.52.

Bileşik 22: IR(ATR) ν(cm^{-1})=3054 (OH), 2952, 2921, 2852(-CH_{arom}), 1730 (C=O_{kinon}), 1599 (C=C). ^{1}H NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=12.66,12.25 (s,-OH), 3.67 (s, N-CH_2), 6.61-8.14(m,C_{arom} ,CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500MHz,$CDCl_3$):δ=50.05 ve 44.96 (-NCH_2), 157.88, 157.16, 155.52, 149.16, 146.72, 136.40, 128.87, 126.84, 121.77, 112.65 (C_{arom},CH_{arom}), 183.45, 180.14(C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=519(3.84), 270(4.14), 253(4.21), 208(4.29) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=793(2.38), 524(4.05), 259(4.42), 239(4.35) nm. MS (+ESI): 386.3 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{16}ClN_3O_4$ (M=385,80 g/mol).

4.3.12. Deneme13:2-(4-(4-bromo-2-fluorobenzil)piperazin-1-il)-3-kloro-5,8 dihidroksinaftalin-1,4-dion (24)

(0.1 g, 0.38 mmol) 2,3-dikloro 5,8 dihidroksi 1,4-naftokinon **(1c)** ile (0.1 g, 0.38 mmol) 1,4bromo2fluorobenzilpiperazin **(23)**'nun diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(24)** bileşiği sentezlendi. [Kolonçözücüsü:Diklorometan]. Rf=0.28.

Bileşik 24: IR(ATR) ν (cm^{-1})=3006 (OH), 2952, 2916, 2848, (-CH_{arom}), 1591 (C=O_{kinon}), 1642 (C=C). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ=1.25 (s,OH), 3.24, 3.23(s,-OCH_3), 3.42 ve 3.44 (t,-OCH_2) ,2.7-2.76(t,-CH_2), 6.68-7.22(CH_{arom}). ^{13}C-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ=53.95, 52,57 ,51.63 (-NCH_2), 166.81, 161.70, 159.69, 143.21,130.92, 130.76, 128.99, 128.67, 118.80, 118.60, 115.47, 110.89 (C_{arom},CH_{arom}), 180.82(C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=786(2.34), 520(3.61), 275 (3.89), 269(3.89) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=846(1.69), 826(1.75), 798(1.83), 718(1.88) nm. MS(+ESI):497.1$[M+H]^+$. $C_{21}H_{17}BrClFN_2O_4$ (M=495,72g/mol).

4.3.13. Deneme 14: 2(4--(4-bromofenil)-4-hidroksipiperidin-1-il)-3-kloro-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (26)

(0.1 g, 0.38 mmol) 2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon **(1c)** ile (0.09 g, 0.38 mmol) 4-(4-bromofenil 4-piperidinol) **(25)**'nun diklorometan ve Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(26)** bileşiği sentezlendi. [Kolonçözücüsü:Diklorometan]. Rf=0.30.

Bileşik 26: IR(ATR);ν (cm^{-1})=3054(OH), 2952, 2921, 2852 (-CH_{arom}), 1599 (C=C).^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$): δ= 12.73, 12.31 (s,-OH), 4.00, 4.1, 4.2, 3.5, 3.6, 3.7 (t, N-CH_2), 3.00, 2.3, 2.2 (t,-CH_2), 7.1-7.7 (m, C_{arom}, CH_{arom}). ^{13}C-NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ= 49.82-44.97(-NCH_2), 159.94, 153.97, 152.91, 145.72, 134.06, 133.51, 132.94, 129.33, 115.38 (C_{arom},

CH_{arom}), 21.67, 18.08, 13.10($C_{alifatik}$), 33.67 (-SCH_2), 64.03 (-OCH_2), 163.43, 165,63 (C=O_{ester}), 181.77 (C=O_{kinon}). UV-vis (C $_2H_5OH$) λ(logε)= 523(3.69), 275(4.01), 206(4.30), 297(4.01)nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=893(1.73), 846(3.70), 798(1.74), 760(1.85) nm. MS (+ESI):480.01.$C_{21}H_{17}BrClNO_5$ (M=478,72g/mol).

4.3.14. Deneme15: 2-(2-metoksi-4-metilfenoksi)-3-kloro-5,8-dihidroksinaftalin-1,4-dion (28)

(0.5 g, 1.9 mmol) 2,3-dikloro-5,8-dihidroksi-1,4-naftokinon **(1c)** ile (0.266 g, 1.9 mmol) 2-metoksi-4-metil-fenol'ün **(27)** Dimetilsulfoksitte Na_2CO_3 varlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(28)** bileşiği sentezlendi. [Kolon çözücüsü: $CHCl_3$]. Rf=0.35.

Bileşik 28: IR(ATR);ν (cm^{-1})= 2973, 2925, 2871, 2830 (-CH), 3265 (-OH), 1655 (C=O_{kinon}), 1572 (C=C). ^{1}H NMR (500MHz,$CDCl_3$): δ=12.13,12.77 (s,-OH), 3.65 (s,-OCH_3), 2.25(s,-CH_3), 6.52-7.18 (m, C_{arom}, CH_{arom}). ^{13}C-NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ=158.04, 157.39, 154.40, 147.69, 142.56, 142.39, 134.23, 129.44, 128.76, 128.64, 127.83, 120.59, 120.56, 117.12, 113.19, 112.88, 109.48 (C_{arom},CH_{arom}), 20.39 (-CH_3), 55,35 (-OCH_3), 180.61, 179.13 (C=O_{kinon}). UV-vis (C_2H_5OH) λ(logε)=545(3.39), 508(3.63), 345(2.20), 284(3.81) nm. UV-vis ($CHCl_3$) λ(logε)=545(3.28), 50833.53), 345(2.10), 284(3.71) nm. MS(+ESI): 357[M-H]$^+$.$C_{18}H_{13}ClO_6$ (M=360,75g/mol).

5. TARTIŞMA

Sentezlenmiş olduğumuz yeni bileşiklerin saflaştırma işlemleri kromatografik yöntemler ile yapıldı ve spektroskopik yöntemler (IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, MS) kullanılarak aydınlatıldı.

Tezin ilk aşamasında; organik kimya ve ilaç kimyasında önemli bir başlangıç maddesi olan **(1a)** p-kloranil, **(1b)** 2,3-dikloro-1,4-naftokinon, **(1c)** 2,3-dikloro-5,8dihidroksi-1,4-naftakinon kullanılmıştır.

P-kloranil **(1a)**'in 1-(2-Piridil) piperazin'in **(2)** ile kloroformda Na_2CO_3 varrlığında oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(3)** ve **(4)** bileşiği sentezlendi. Sentezlenen **3** nolu 2, 3,5-trikloro-6(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanıldı. Bileşiğin, farklı tiyol bileşikleri ile reaksiyonlarından yeni N-, S-sübstitue naftakinon türevleri **(5, 6, 7, 8,14)** sentezlendi.

Ayrıca p-kloranil **(1a)** ile 2-(2merkaptopropan 5metilsikloheksan-1) **(7)** bileşiğinin oda sıcaklığındaki reaksiyonundan yeni **(15)** 2,3-dikloro-5,6-bis((2-(4-metil-2-oksosikloheksil)propan-2-il)sulfanil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion bileşiği sentezlendi.

2,3-dkloro-1,4-naftokinon **(1b)** ile 2-(2merkaptopropan-5metilsikloheksan-1) **(9)**'un reaksiyonundan yeni **(10, 15)** bileşiği sentezlendi.

Diğer başlangıç maddesi olan 2,3 dikloro-5,8 dihidroksi-1,4-naftakinon **(1c)** bileşiği ile **(11)** 4-(2-metoksietil) fenol, **(16)** tiyomorfolin, **(18)** 1-(3,4-diklorofenil) piperazin, (20) 1-4klorobenzihidrilpiperazin, **(2)** 1-(4-piridil) piperazin, **(23)** 1,4 bromo 2 florobenzil piperazin, **(25)** 4-(4 bromofenil 4 piperidinol), ve son olarak **(27)** 2-metoksi-4-metil-fenol ilave edilerek **(12, 17, 19, 21, 22, 24, 26, 28)** numaralı bileşikler elde edildi.

P-kloranil **(1a)** ile **(2)** 1-(4-Piridil) piperazin'in bileşiğinden sentezlenen yeni **(3**) bileşiğinin (+ESI)'deki MS spektrumunda) iyon piki m/z=372 $[M+H]^+$ olarak görüldü. **(4)** bileşiğinin (+ESI)'deki MS spektrumunda iyon piki m/z=499,3$[M+H]^+$ olarak görüldü.

P-kloranil **(1a)** ile 2-(2merkaptopropan 5metilsikloheksan-1) **(9)** bileşiğinden elde edilen yeni **(16)** bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik halka (-CH–CH_2) gerilme bantları 2952,

2924,2868 cm^{-1}'de, karbonil grubunda ($C=O_{kinon}$) 1669 cm^{-1}'de, keton karbonilinde 1703 cm^{-1}'de ve son olarak (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1566 cm^{-1}'de görüldü.

2,3-dikloro-1,4-naftakinon **(1b)** ile 2-(2merkaptopropan-5metilsikloheksan-1) **(9)** bileşiğinden elde edilen **(10)** bileşiğinin alkol içinde UV absorbans değerleri ve molar absorptiviteleri λ(logε)=326(3.74), 211(4.39), 196(4.12), 195(4.15) nm olarak, kloroformda ise λ(logε)=847(2.19), 818(2.24), 807(2.23), 793(2.12) nm olarak bulundu.

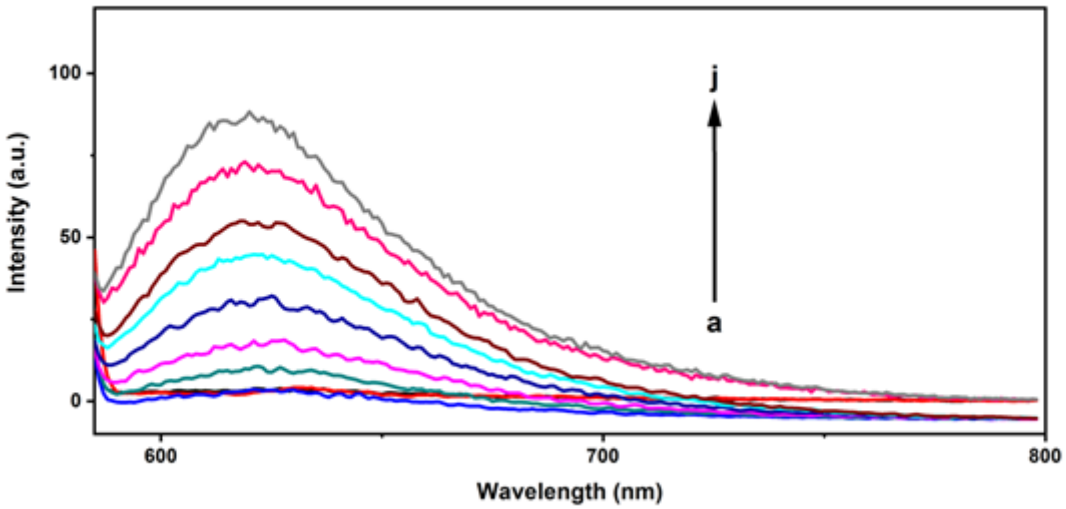
2,3-dikloro-5,8dihidroksi-1,4-naftakinon **(1c)** ile 4-(2-metoksietil) fenol **(11)**bileşiğinden elde edilen **(12)**bileşiğnin IR(ATR) spektrumunda; -OH grubuna ait gerilme bantları 2957cm^{-1}'de, alifatik gruplar (-CH) 2918, 2868, 2851, 2831 cm^{-1}'de, kinonlar ($C=O_{kinon}$) 1727cm^{-1}'de, (C=C) bağlarına ait gerilme bandı keskin bir pik olarak 1598cm^{-1}'de görüldü.

2,3-dikloro-5,8dihidroksi-1,4-naftakinon **(1c)** ile tiyomorfolin **(16)**'in reaksiyonundan elde eidlen **(17)**bileşiğinin (+ESI)'deki MS spektrumunda iyon piki m/z=326.1$[M+H]^+$olarak görüldü. **(19)**bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; (OH) grubuna ait gerilme bantları 3098, 3037cm^{-1}'de, alifatik gruplarda (-CH–CH_2) 2955, 2916, 2887,2850 cm^{-1}'de, kinonlarda ($C=O_{kinon}$) 1639cm^{-1}'de, (C=C) bağlarında ise keskin bir pik olarak 1595 cm^{-1}'de görüldü. **(21)** bileşiğinin ^1H NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; (-OH) protonları 13.90 ve 12.96ppm'de singlet, (N-CH_2) protonları 2.49, 3.52 ve 3.54 ppm'de singlet, aromatik halkalara ait protonlar ise (C_{arom} ve CH_{arom}) 7.13-7.68 ppm'de multiplet olarak gözlendi. **(22)** bileşiğinin (+ESI)'deki MS spektrumunda iyon piki m/z=386.3 $[M+H]^+$ olarak belirlendi. **(24)** bileşiğinin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda; piperazin halkasındaki (-NCH_2) karbonları δ=53.95, 52,57 ve 51.63 ppm'de, aromatik halkalara ait karbonlar (C_{arom} ve CH_{arom}) 166.81, 161.70, 159.69, 143.21,130.92, 130.76, 128.99, 128.67, 118.80, 118.60, 115.47, 110.89ppm'de, karbonil grubu ($C=O_{kinon}$) karbonları ise 180.82 ppm'de sinyal verdi. **(26)** bileşiğinin (+ESI)'deki MS spektrumunda iyon piki m/z=480,01$[M+H]^+$ olarak görüldü.

(28) bileşiğinin IR(ATR) spektrumunda; alifatik gruplara ait (-CH) gerilme bantları 2973, 2925, 2871, 2830 cm^{-1}'de, -OH grubunda 3265 cm^{-1}'de, kinonlarda ($C=O_{kinon}$) 1655 cm^{-1}'de, (C=C) bağlarında ise keskin bir pik 1572 cm^{-1}'de görüldü.

Sentezlenen **(28)**bileşiğinin (dedektör molekül) biyotiyollere afinitesini göstermek amacıyla spektrofluorometrik çalışma yapılmıştır. Bir test tüpüne, Son hacmi 4.0 mL (T=25°C) bir

karışım elde etmek için; prob (0.04 mL; 10mmol/L), EtOH (1.96 mL), HEPES ((2-x) mL, pH 7; 0.1mol/L) ve GSH çözeltisi (x mL; 10mmol/L) sırasıyla ilave edilmiştir. Prob ile GSH etkileşimi sonrası floresans intensite 2 dk sonra 620 nm emisyon dalgaboyunda kaydedilmiştir.(VARIAN Cary Eclipse spektrofluorometre).



Proba farklı konsantrasyonlar GSH ilavesi ile elde edilen floresans spektrumları (□em=620 nm):(a) 100 µM Prob, (b) 50 µM GSH, (c) 100 µM Prob + 5 µM GSH, (d) 100 µM Prob + 10 µM GSH, (e) 100 µM Prob + 20 µM GSH, (f) 100 µM Prob + 30 µM GSH, (g) 100 µM Prob + 40 µM GSH, (h) 100 µM Prob + 50 µM GSH, (i) 100 µM Prob+60 µM GSH,(j) 100 µM Prob + 70 µM GSH.

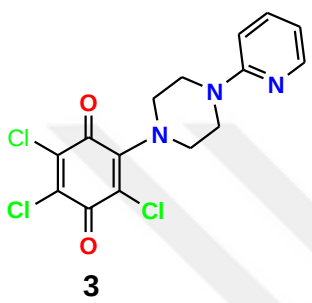
Resimde görüleceği üzere, farklı konsantrasyonlarda GSH'ın proba ilavesiyle probun emisyon intensitesinde konsantrasyona bağımlı olarak artış olduğu görülmektedir. Bu bağlamda, probun biyotiyol afinitesi olduğu görülmekle birlikte ilgili prob, düşük molekül ağırlıklı endojen biyotiyollerin (GSH vb.) belirlenmesi ve kantitatif tayini için yeni geliştirilecek spektrofluorometrik biyotiyol tayin yönteminde kullanılacaktır.

Tez çalışmasında sentezlenen yeni bileşiklerin, organik kimya literatürüne katkı sağlayacağınş düşünmekteyiz.

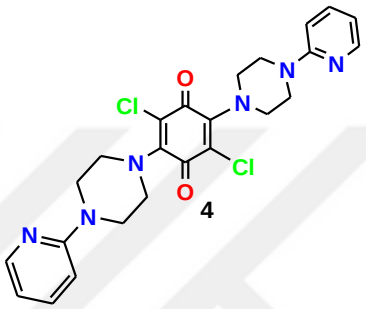
6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, p-kloranil (1a), 2,3-dkloro-1,4-naftokinon(1b) ve 2,3-dikloro5,8dihidroksi-1,4-naftakinon (1c) bileşiklerinin çeşitli nükleofiller ile reaksiyonları yapılmıştır. Reaksiyonlar sonucu literatürde yer almayan 15 yeni bileşik sentezlenmiştir.

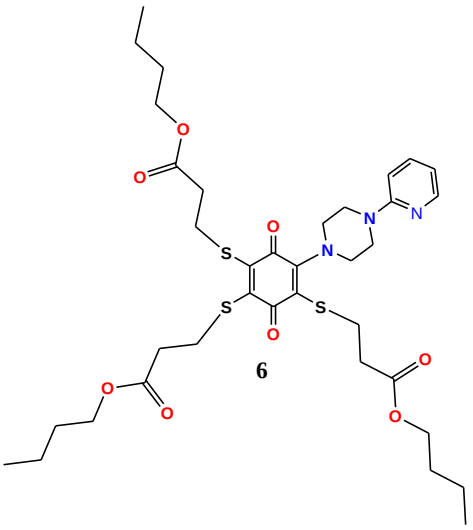
Çalışma sonucunda sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



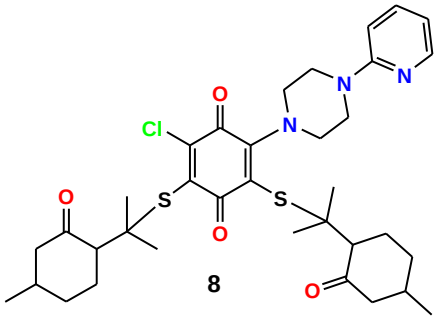
3



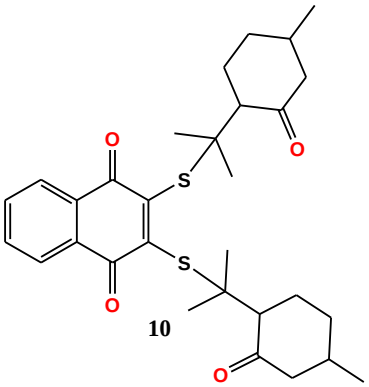
4



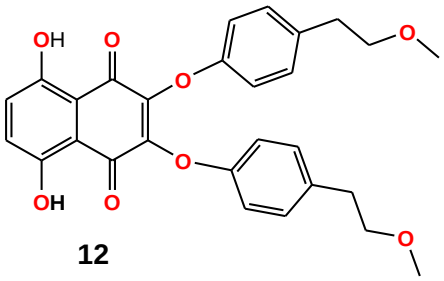
6



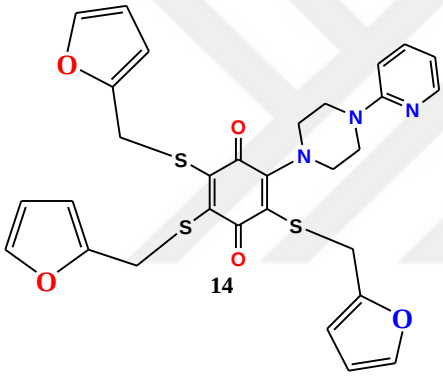
8



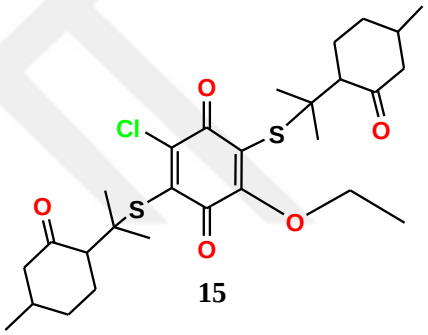
10



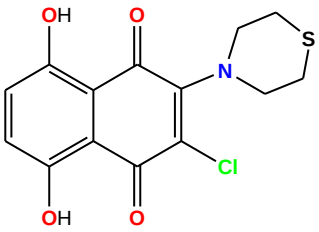
12



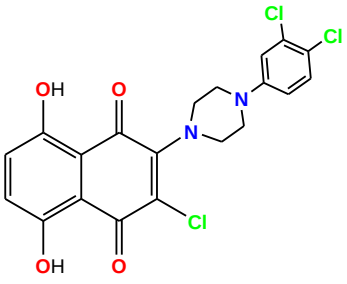
14



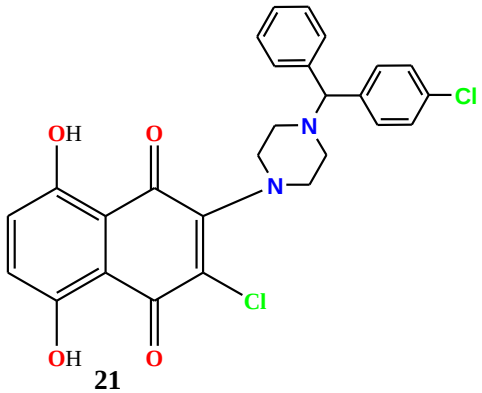
15



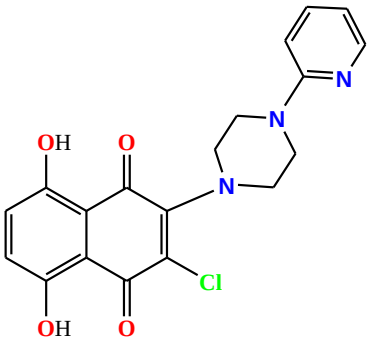
17



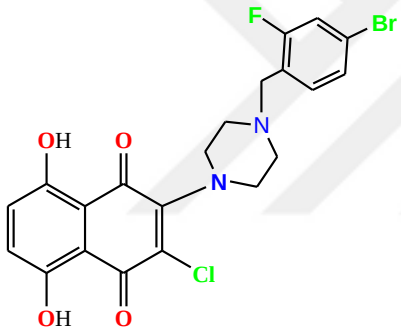
19


OH
O
N
Cl
Cl
OH
O

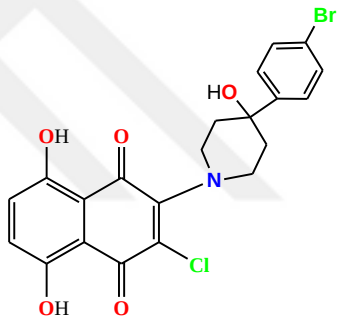
21


N
N
OH
O
N
Cl
OH
O

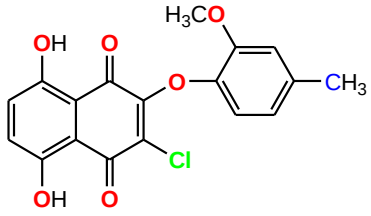
22


F
Br
N
OH
O
N
Cl
OH
O

24


Br
HO
OH
O
N
Cl
OH
O

26


H3CO
OH
O
O
CH3
Cl
OH
O

28

KAYNAKLAR

[1] Kutyrev. A. ve Moskva.V.V., (1991).«Nucleophilic reactions of quinone,» *Russian Chemical Reviews,* pp. 60(1), 72-88.

[2] Astreıtwıeser. A. Ve Heatcock. C., (1976). *Introduction to organic chemisrty,Collier Mac Millan International Editions,,* cilt 0024180106.

[3] Aaseth. J., Gerhardsson. L., Skaug. M. A. ve Alexander J., (2016). «General Chemistry of Metal Toxicity and Basis for Metal Complexation» *Chelation Therapy in the Treatment of Metal Intoxication,* Cilt 978-0-12-803072, pp. Chapter 1, 1–33, Academic Press Elsevier, USA,.

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

[5] Snell F. Ve Ettre L., (1971). «Encyclopedia of industrial chemical analysis, John».

[6] Al-Ghorbani. M., Bushra. Begum. A., Mamatha S. V., Zabiulla ve Shaukath. A. K., (2015). «Piperazine and morpholine: Synthetic preview and pharmaceutical applications» *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research,* pp. 281-301.

[7] Alinezhad H., Tajbakhsh M. ve Hamidi N., (2009). «Reductive amination of aldehydes and ketones using sodium borohydride in the presence of silica chloride under solvent-free conditions,» *Chinese Chemical Society, conditions,,* pp. 47-50.

[8] Baytop T., (1983). Farmasotik Botanik, İstanbul Universitesi Yayınları: 3158, Eczacılık Fakultesi Yayınları: 36, İstanbul.

[9] Bartona D. ve Ollisa V., (1982). «General organic chemistry» *Moskva:Chemistry.,* pp. 840-846.

[10] Bhor M. D., Bhanushali M. J., Nandurkar N. S., ve Bahange B. M., (2008). «Direct reductive amination of carbonyl compounds with primary/secondary amines using recyclable water-soluble Fe^{II}/EDTA complex as catalyst,» *Tetrahedron Letters,,* pp. 49; 965-969.

[11] Baumann M., Clark R., Budzynski A., Partilla J., Blough B. ve Rothman R., (2005). «N-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine» *Neuropsychopharmacology,* pp. 550-600.

[12] Bihan G., Rondu F. ve Pele-Tounian A., (1999). «Design and Synthesis of Imidazoline Derivatives Active on Glucose Homeostasis in a Rat Model of Type II Diabetes. 2. Syntheses and Biological Activities» *Journal of Medicinal Chemistry,* pp. 1587-1603.

[13] Blasi F., Page C., Rossolini G., Pallecchi L., Matera M., Rogliani P. ve Cazzola M., (2016). «The effect of N-acetylcysteine on biofilms: implications for the treatment of

respiratory tract infections» *Respiratory Medicine,* pp. 117, 190–197.

[14] Bondarev O. ve Chirtian B., (2010). «Indirect and direct catalytic asymmetric reductive amination of 2-tetralone» *Tetrahedron: Asymmetry,* pp. 1350-1354.

[15] Brunton L., Lazo J. ve Parker K., (2006). «Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed.McGraw-Hill» pp. 461-500.

[16] Budevari S., (1989). *The Merck Index. 11th ed. Merck & Co.*

[17] Caccia S., (2007). «N-dealkylation of arylpiperazine derivatives: disposition and metabolism of the 1-aryl-piperazines formed, Curr Drug Metab» pp. 612-22.

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

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

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

[21] Singh, H.B., Bharati, K. A., (2014). «Enumeration of dyes, Handbook of Natural Dyes and Pigments», Woodhead Publishing, India, ISBN 9789380308548, pp.33-260.

[22] Chae G. H., Song G. Y., Kim Y., Cho H., Sok D. E. ve Ahn B. Z., (1999). «2-or 6-(1-Azidoalkyl)-5,8-Dimethoxy-1,4-Naphthoquinone» *Synthesis, Evaluation of Cytotoxic Activity, Antitumor Activity and Inhibitory Effect on DNA Topoisomerase-,* pp. 507-514,

[23] Clayden J., Greeves N., Warren S. ve Wothers P., (2001). *Organic Chemistry, Oxford University Press, Oxford, 0-19-850346-6.*

[24] Dey P. ve Harborne J., (1989). Methods in plant biochemistry. Plant phenolics., London, p. 452–791.

[25] Dai M., Gettys K. ve Ye Z., (2017).«Recent Advances in Piperazine Synthesis Synthesis» p. 2589–2604.

[26] Gee P. ve Schep L., (2013).«1-Benzylpiperazine and other Piperazine-based Derivaives»*Novel Psychoactive Substances,* pp.179-209.

[27] Hart D., Hadad C., Craine L. ve Hart H.,(2013). «Amines and Related Nitrogen Compounds» *Study Guide and Solutions Manual Prepared by Organic Chemistry A Short Course, 13th ed., Chapter 11, Brooks/Cole Cengage Learning, USA, ISBN-13: 978-1-111-42585-2,* pp.211-131.

[28] Johnstone A., Lea R., Brennan K., Schenk S., Kennedy M. ve Fitzmaurice P., (2007). «Review: Benzylpiperazine:a drug of abuse» *Psychopharmacology,* pp. 888-894.

[29] Falbe J., Bahrmann H., Lipps W. ve Mayer D., (2000). *Alcohols, Aliphatic, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, In: Wiley-VCH 8ed.),* pp. 235-261.

[30] Sweetman S., (2002).*The Pharmaceutical Press*, pp. 271-314.

[31] C. Meher, A. Rao ve O. M., (2013).«Piperazinepyrazine and their multiple biological activities»*Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.*,pp. 43-60.

[32] Morrison R. ve Boyd R., (1992). *Organic Chemistry, 6th ed., Prentice-Hall, Inc.*

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

[34] Palmer R. J., (2001).«Polyamides, Plastics, Plastics»*Encyclopedia Of Polymer Science and Technology, 4nd ed., John Wiley & Sons, Inc.*

[35] Olson K., (2004). *Poisoning ve Drug Overdose. 4th ed. McGraw-Hill,* pp. 96-98.

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

[37] Ouellette R. J. ve Rawn J. D., (2014). «Amines and Amide» *Organic Chemistry: Structure, Mechanism and Synthesis,Elsevier, USA, ISBN: 978-0-12-800780-8.,* pp. 803-842.

[38] PATRIZIA D., PAOLO M. ve GRAZIANO Z., (2006). «Effect of vitamin K-3 on plasma membrane-bound H+-ATPase and reductase activities in plants» *Plant Science,* cilt 170., pp. 936-941.

[39] Rijova İ. ve Klyuev S., (2005). «Korshunov Readings» *Proceedings of the Conference,* p.p. 56.,

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

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

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

[43] Vardanyan R. ve Hruby V., (2016). «Anthelmintics. Synthesis of Best-Seller Drugs», p.p. 749-764.

[44] Wade L., (2002). *Organic Chemistry,5th Ed., Prentice Hall,* 9780130338327, p.p. 258-265.

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

[46] Özeriş S., (1996). «Temel Organik Kimya» *Üniversite Yayın no : 3809.*

[47] Özeriş S., (2006). *Temel Organik Kimya, Fakülte Yayın No: 89, İstanbul, ISBN 975-404-341-8.*

[48] Eller K., Henkes E., Rossbacher R. ve Höke H., (2000). «Amines, Aliphatic» *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry,* p.p. 642-698.

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

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

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

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

[53] Sadain S. ve Koropchak J., (1999). «Condensation nucleation light scattering detection for biogenic amines separeted by ion-exchange chromatography» *Journal of Chromatography* p.p. 844, 1-2, 111-118.

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

[55] Fessenden J. S., Fessenden R. J. ve Logue M., (1988). *Solutions Manual for Fessenden /Fessenden's Organic Chemistry, Cengage Learning, ISBN 13: 9780534352004.*

[56] Ibis, C., Sahinler Ayla, S., Babayeva, E. (2020) "Reactions of quinones with some amino alcohols, thiols and a UV-Vis study," Phosphorus Sulfur and Silicon and The Related Elements, vol.195, no.6, 474-480,

[57] Ouellette, R. J., Rawn, J. D., (2014). «Amines and Amide». Organic Chemistry: Structure, Mechanism and Synthesis, pp. 803–842. Elsevier, USA, ISBN: 978-0-12-800780-8.

[58] Ol'dekop Y. A., Kaberdin R., Potkin V. ve Shingel I. A., (1979). Reactıon Of 2-Nıtropentachloro-1, 3-Butadıene Wıth Prımary Amınes. *Zh. Org. Khim., 15(1)* p.p. 46-50.

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

[60] Tüzün C., (1999). «Organik Kimya» *Palme Yayın Dagıtım, Ankara, 240-258.*, p.p. 240-258.

[61] Kim, B. H.; Yoo, J.; Park, S.-H.; Jung, J.-K.; Cho, H.; Chung, Y. J. Archiv. Pharm. Res.2006, 29, 123–130.

[62] Fessenden R. J. ve Fessenden J. S., (1993). Organik Kimya, Çeviri Editörü Tahsin Uyar, Günes, Ankara, 230., p.p. 637-643.

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

[64] Welz A. ve Koba M., (2020). «Piperazine derivatives as dangerous abused compounds» *Acta Pharmaceutica,* p.p. 423-441.

[65] Brito A. F., Moreira L., Menegatti R. ve Costa E., (2018). «Piperazine derivatives with central pharmacological activity used as therapeutic tools» *Fundamental ve Clinical Pharmacology*, p.p. 13-24.

[66] T. Takeya, H. Kondo, T. Otsuka, K. Tomita, I. Okamoto, O. Tamura, Org. Lett. 9 (2007) 2807

[67] Şahinler Ayla S., Gonul G. P., (2022)."Synthesis and characterization of some 2-quinonyl piperazine derivatives", Phosphorus Sulfur and Silicon and The Related Elements, 197(9), 943-951

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

[69] Youssef. K. M., Al-Omar M., El-Sabbagh H. I., Abou-Zeid L. A., Abdel-Gader A. G. M., Haress N. G. ve Al-Tuwaijri A. S., (2011). «Synthesis, antiplatelet aggregation activity, and molecular modelling study of novel substituted-piperazine analogues» *Medicinal Chemistry Research,* 20(7), p.p. 898-911.

[70] Fong M., Garattini S. ve Caccia S., (1982). «1-m-Chlorophenylpiperazine is an active metabolite common to the psychotropic drugs trazodone, etoperidone and mepiprazole» *Journal of Pharmacy and Pharmacology, 34(10),* p.p. 674-675.

[71] Cecchetti V., Schiaffella F., Tabarrini O. ve Fravolini A., (2000). «(1,4-Benzothiazinyloxy) alkyl piperazine derivatives as potentialantihypertensive agents»

Bioorganic Medicinal Chemistry Letters,10(5), 465-468.

[72] C. Sao Emania, J.L. Gallanta, I.J. Wiida, B. Bakera, The role of low molecular weight thiols in Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis 116 (2019) 44–55.

[73] Morrıson B., (1992). Organic Chemistry, Sixth Edition Prentice-Hall, Inc, 684-685.

[74] Muller E. B., (1979). Methoden der organischen chemie, (Houben Weyl), Thime, Stuttgart, 978-3132064041.

[75] HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, 4th Edition, Vol.VII/3b o-Quinones, Dipheno- and Stilbenequinones, Higher Ring Ketones,Quinoles, Quinone Derivates., 1979.

[76] HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, 4th Edition, Vol.VII/3b o-Quinones, Dipheno- and Stilbenequinones, Higher Ring Ketones,Quinoles, Quinone Derivates., 1979.

[77] Patan, A., Göksel, F. S., Şahinler Ayla, S., (2021). Reactions of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with piperidine, amine and some thiol nucleophile. Phosphorus Sulfur and Silicon and The Related Elements, vol.196, no.7, 647-655.

[78] Rabinovich V. A. ve Khavin Z. Y., (1977). «*Brief Chemical Handbook*» p.p. 131.

[79] Newman D. K. ve Kolter R., (2000). «A role for excreted quinones in extracellular electron transfer» *Nature 405*(6782), p.p. 94-97.

[80] Skelton F. S., Bowman C. M., Porter T. H., Folkers K. ve Pardini R. S. (1971). «New quinolinequinone inhibitors of mitochondrial reductase systems and reversal by coenzyme Q.Biochem» Biophys. Res. Communications, 43(1*)* p.p. 102-107.

[81] You Y. J., Zheng X. G., Yong K., Ahn B. Z., (1998). «Naphthazarin derivatives: synthesis, cytotoxic mechanism and evaluation of antitumor activity» *Arch. Pharm. Res., 21(5),* p.p. 595-598.

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

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

[84] Nohl H., Jordan W., Youngman R. J., (1986). «Functions in electron transfer and oxygen activation». Advances in Free Radical Biology ve Medicine, 2(1), p.p. 211,

[85] Khushuakhtova S. J, ve Numanov I. U. (1980). «Interaction reactions of cycic sulfides with quinoid type compounds» *Doklady-Akademii-Nauk-Tadzhikskoi-SSRAkademija-*

Nauk-Tadzikskoj-SSR, 23(12), p.p.717-721.

[86] Hart T., (1988). *Organik kimya, Palme Yayıncılık, Ankara,* 975-7477-37-0.

[87] Solomons T., (1996). «Sixth Edition, John WİLEY ve Sons., Inc. U.S.A.» *Organic Chemistry,* p.p. 978-979.

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

[89] Matsuoka M., Kitao T., Kim S. H., (1985). «Novel syntheses of phenoselenazinequinone infrared dyes» *Chemical Letters,* p.p. 1351-1352.

[90] Horspool W. M., (1984). «2-Methyl-3-Phenyl-1H-cyclopenta-phenanthren-1-one» *Journal of Photochemistry* p.p. 122-123. s

[91] Sadain S. K., Koropchak J. A. (1999). «Condensation nucleation light scattering detection for biogenic amines separeted by ion-exchange chromatography» *Journal of Chromatography 844(1-2)* p.p. 111-118.

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

[93] Porter T. H., Kishi T., Kishi H., ve Folkers K., (1978). «Syenthesis, enzyme inhibition, and antitumor activity of new 1,4-benzoquinone analogs of coenzyme Q10» *Bioorg.chem., 7(3), 333-350.*

[94] Wan Y. P., Porter T. H., Folkers. K., (1974). «Antimalarial quinones for prophylaxis based on a rationale of inhibition of electron transfer in Plasmodium» *Proc.nat. acad. sci., 71(3)* p.p. 952-956.

[95] Ryu C. K., Kim D. H., (1992). «The synthesis and antimicrobial activities of some 1,4-naphthoquinones,» *Arch. pharmacal res., 15(3),* pp. 263-268.

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

[97] İbiş C., Şahinler Ayla S., "Synthesis And Spectroscopic Evaluation Of Novel N-,S-AndO- Substituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives", Phosphorous, Sulfur and Silicon and the Related Elements, vol.186, pp.2350-2356, 2011.

[98] C. Sao Emania, J.L. Gallanta, I.J. Wiida, B. Bakera, The role of low molecular weight thiols in Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis 116 (2019) 44–55.

[99] F. Prati, M. Bartolini, E. Simoni, A. De Simoni, A. Pinto, V. Andrisano, M. L. Bolognesi, Bioorg. Med. Chem. Lett. 23 (2013) 6254

[100] Jocelyn P., (1972). «Biochemistry of the SH group: the occurrence, chemical properties,metabolism and biological function of thiols and disulphides» *Academic*

Press, London, Newyork.

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

[102] İbiş C., Şahinler Ayla S., Yavuz Ş., (2019), «Reactions of quinones with some aryl phenols andsynthesis of new quinone derivative»,Synthetıc Communıcatıons, vol.49, pp.202- 211,

[103] Morrıson R. B., (1992). Organic Chemistry, 6th edition, Prentice-Hall, Inc., USA. 0-13-643669-2.

[104] Efros L., Gorelik M. ve General, (1982). "Chemistry and Technology of Intermediate" *General organic chemistry,* Cilt p.p. 830-847.

[105] Monks, T. J., Hanzlik, R. P., Cohen, G. M., Ross, D., ve Graham, D. G. (1992). Quinone chemistry and toxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, *112*(1), 2-16.

[106] Gorelik M. V., (1983). "The Chemistry of Anthraquinones and their Derivative" *KiMYA ANTRAKINON*, Cilt 295-312.

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

☐**Kurum izni gerekmektedir.**

☒**Kurum izni gerekmemektedir.**

Ulviyye Nemetova