

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**ELEKTROFİLİK HALKALAŞMA TEPKİMESİ İLE NAFTAFURAN-4,9-DİON
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Mehmet Garbi AKSUZ
DANIŞMAN : Prof. Dr. Arif KIVRAK

VAN-2018

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**ELEKTROFİLİK HALKALAŞMA TEPKİMESİ İLE NAFTAFURAN-4,9-DİON
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Mehmet Garbi AKSUZ

VAN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Arif KIVRAK danışmanlığında, Mehmet Garbi AKSUZ tarafından sunulan "Elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile naftafuran-4,9-dion sentezi" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 04.06.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği /oy-~~çoğunluğu~~ ile başarılı bulunmuş ve yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

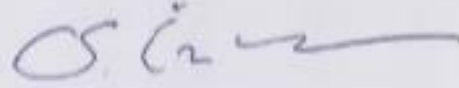
Başkan: Prof. Dr. Arif KIVRAK

İmza:



Üye: Dr. Öğretim Üyesi Salih ÖZÇUBUKÇU

İmza:



Üye: Dr. Öğretim Üyesi Erdem ERGAN

İmza:



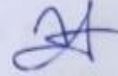
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 04.06.2018 tarih ve 2018/028-J sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.....
Enstitü Müdürü



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm



Mehmet Garbi AKSUZ

ÖZET

ELEKTROFİLİK HALKALAŞMA TEPKİMESİ İLE NAFTAFURAN-4,9-DİON SENTEZİ

AKSUZ, Mehmet Garbi
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arif KIVRAK
Mayıs 2018, 39 sayfa

Naftakinon ve türevleri doğal olarak değişik bitkilerden izole edilebilen ve sahip oldukları biyolojik aktivitelerden dolayı uzun yıllardan bu yana birçok hastalığın tedavisinde ilaç olarak kullanılan organik yapılardır. Yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda naftakinonların özellikle antikanser, antibakteriyel, antifungal gibi önemli özelliklere sahip oldukları kanıtlanmıştır. Sahip oldukları aktivitelerinden dolayı yapısında naftakinon bulunduran yapıların sentezi hem tıbbi hem de farmakolojik olarak önemlidir. Son zamanlarda bu yapıların sentezi için yeni yöntemler geliştirilmeye çalışıldığı gibi yeni kullanım alanları üzerinde de yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile 3-iyodo-2-fenilnafto[2,3-b]furan-4,9-dion bileşimini sentezlemeye çalıştık.

Anahtar kelimeler: Elektrofilik halkalaşma, ve Kenetlenme Tepkimeleri,
Heteroaromatik, Naftakinon.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NAPHTHOFURAN-4,9-VIA ELECTROPHILIC CYCLIZATION REACTION

AKSUZ, Mehmet Garbi

M. Sc.Thesis, Chemistry Science

Supervisor: Prof. Dr. Arif KIVRAK

June 2018, 39 pages

Naphthoquinone and derivatives have been isolated from different kinds of plants and used to treat different diseases for many years due to their important biological activities. It has been shown that naphthoquinones have a broad range of biological activities including anticancer, antibacterial and antifungal properties. For this reason, naphthoquinone-containing organic structures are both medicinally and pharmacologically very important. Recently, the synthesis of such compounds has attracted great attention in drug synthesis as well as in other application areas. In this study, we tried to synthesis of 3-iodo-2-phenylnapht[2,3-]furan-4.9-dion by using electrophilic cyclization reactions.

Key words: Electrophilic cyclization reactions. Heteroaromatic compounds,
Naphthoquinone,



ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimi yöneten, tez konumun belirlenmesinden başlayarak çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, gerek teorik gerek pratik açıdan bilgilerini benimle paylaşan, hoşgörü ve ilgisiyle bana her zaman destek veren, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Arif KIVRAK' a, Kimya Bölümü Organik Kimya hocalarıma ve Organik Kimya araştırma laboratuvarında çalışan tüm arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım esnasında daima yanımda olarak beni destekleyen değerli arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemde büyük emek ve çabaları olan anne ve babama teşekkür ederim.

Mayıs 2018

Mehmet Garbi AKSUZ



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
EKLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ.....	3
2.1. Araştırmaya Giriş.....	3
2.1.1. Heterohalkalı Bileşikler	3
2.1.2. Naftakinon Türevleri.....	5
2.1.3. Naftakinon Sentez Yöntemleri.....	9
2.1.4. Elektrofilik Halkalaşma Tepkimeleri.....	14
2.1.5. Paladyum Katalizörlü Çapraz-Kenetlenme Tepkimeleri.....	15
2.2. Araştırmanın Amacı ve Önemi.....	17
3. MATERYAL VE YÖNTEM	19
3.1. Materyal.....	19
3.1.1. Deneyleerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	19
3.1.2. Deneyleerde Kullanılan Araç ve Cihazlar	19
3.2. Yöntem	20
3.2.1. 2,3-Dibromo-1,4-naftakinon maddesinin sentezi.....	20
3.2.2. 3-Bromo-2-metoksinaftakinon sentezi.....	20
3.2.3. 2-Metoksi-3-(feniletinil)naftalen-1,4-dion Sentezi.....	21
3.2.4. 3-İyodo-2-fenilnafto[2,3-b]furan-4,9-dion Sentezi	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Organik Yapıların Sentezi.....	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	27

	Sayfa
KAYNAKLAR.....	29
EKLER.....	35
ÖZGEÇMİŞ	39



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Örnek Heterosiklik yapılar	4
Şekil 1.2. 1,4-Naftakinon.....	5
Şekil 1.3. Doğada izole edilebilen naftakinon türevleri.....	6
Şekil 1.4. Kanser ilacı Daunorubicin, Doxorubicin, Mitomycin, Mitoxantron ve Streptonigrinin yapısı.....	6
Şekil 1.5. Vitamin K'nın yapısı.....	8
Şekil 1.6. Kinamisin A, C ve F yapısı.....	8
Şekil 1.7. İsağarin sentezi	8
Şekil 1.8. 2-Asetilfuro-1,4-naftakinon yapısı.....	9
Şekil 1.9. Hetero-naftakinon türevlerinin sentezi.....	10
Şekil 1.10. İndolo-naftakinonların 1,4-naftakinon ve β -enaminoketonlardan elde edilmesi.....	10
Şekil 1.11. İndolo-naftakinonların 2-amido-3-alkinil-1,4-naftakinonlardan sentezi.....	11
Şekil 1.12. Benzo[f]pyrido[1,2-a]indol-6,11-dion türevlerinin sentezi.....	11
Şekil 1.13. Kanser tedavisinde kullanılan indolokinon bileşikleri.....	12
Şekil 1.14. Kleistopholin, Eleutherin ve Thysanon bileşiklerinin yapısı.....	12
Şekil 1.15. Kleistopholin (Cleistopholin) yapısının sentezi.....	13
Şekil 1.16. Kleistophilin türevlerinin sentezi.....	13
Şekil 1.17. Sensör olarak kullanılan hetero-naftakinon.....	14
Şekil 1.18. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri.....	15
Şekil 1.19. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri ile isoksazol, indol ve pirazol Eldesi.....	15
Şekil 1.20. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri.....	17

Şekil	Sayfa
Şekil 1.21. Paladyum katalizörlü Sonogashira Kenetlenme tepkimesi Mekanizması.....	17
Şekil 2.1. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon maddesinin sentezi.....	20
Şekil 2.2. 3-bromo-2-metoksinaftakinon sentezi.....	21
Şekil 2.3. Sonogashira Kenetlenme Tepkimesi ile alkinlik yapıların Sentezi.....	21
Şekil 2.4. 3-iyodo-2-fenilnafto[2,3-b]furan-4,9-dion Sentezi.....	22
Şekil 3.1. Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi Mekanizması.....	25



EKLER DİZİNİ

Ekler	Sayfa
Ek 1. 3-Bromo-2-metoksinaftakinonun ^1H NMR spektrumu.....	35
Ek 2. 3-Bromo-2-metoksinaftakinonun ^{13}C NMR spektrumu.....	35
Ek 3. 2-Metoksi-3-(fenilethini)naftalen-1,4-dionun ^1H -NMR spektrumu	36
Ek 4. 2-Metoksi-3-(fenilethini)naftalen-1,4-dionun ^{13}C -NMR spektrumu	36
Ek 5. 3-İyodo-2-fenilnafto[2,3-b]furan-4,9-dionun ^1H NMR spektrumu.....	37





SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
cm	Santimetre
gr	Gram
mg	Miligram
mL	Mililitre
°C	Santigrat Derece Sıcaklığı
mmol	Milimol
dk	Dakika
h	Saat
t	Sıcaklık
IR	Infraret Spektrumu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

Kısaltmalar	Açıklama
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
KBr	Potasyum Bromür
DCM	Diklorometan

Kısaltmalar	Açıklama
NBS	N-Bromosüksinimit
THF	Tetrahidro furan
TMS	Trimetilsilan
Et₃N	Trietilamin
CH₃COOH	Asetik asit
CuI	Bakır(I) İyodür
MeOH	Metanol
KOH	Potasyum hidroksit
NaHCO₃	Sodyumbikarbonat
Na₂CO₃	Sodyumkarbonat
Et₂NH	Dietilamin
POCl₃	Fosforil klorür
NaOH	Sodyum hidroksit
NaOAc	Sodyum Asetat
KClO₃	Potasyum Klorat
CH₂Cl₂	Diklorometan
Au	Altın
CuCl₂	Bakır (II) Klorür



1. GİRİŞ

Naftakinon ve türevleri doğal olarak değişik bitkilerden izole edilebilen ve sahip oldukları biyolojik aktivitelerden dolayı uzun yıllardan bu yana birçok hastalığın tedavisinde ilaç olarak kullanılan organik yapılardır. Yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda naftakinonların özellikle antikanser, antibakteriyel, antifungal gibi önemli özelliklere sahip oldukları kanıtlanmıştır. Sahip oldukları aktivitelerinden dolayı yapısında naftakinon bulunduran yapıların sentezi hem tıbbi hem de farmakolojik olarak önemlidir. Son zamanlarda bu yapıların sentezi için yeni yöntemler geliştirilmeye çalışıldığı gibi yeni kullanım alanları üzerinde de yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile 3-iyodo-2-fenilnafto[2,3-b]furan-4,9-dion bileşiği üzerinde çalışmalar yürütülmüştür.



2 KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

2.1 Araştırma Giriş

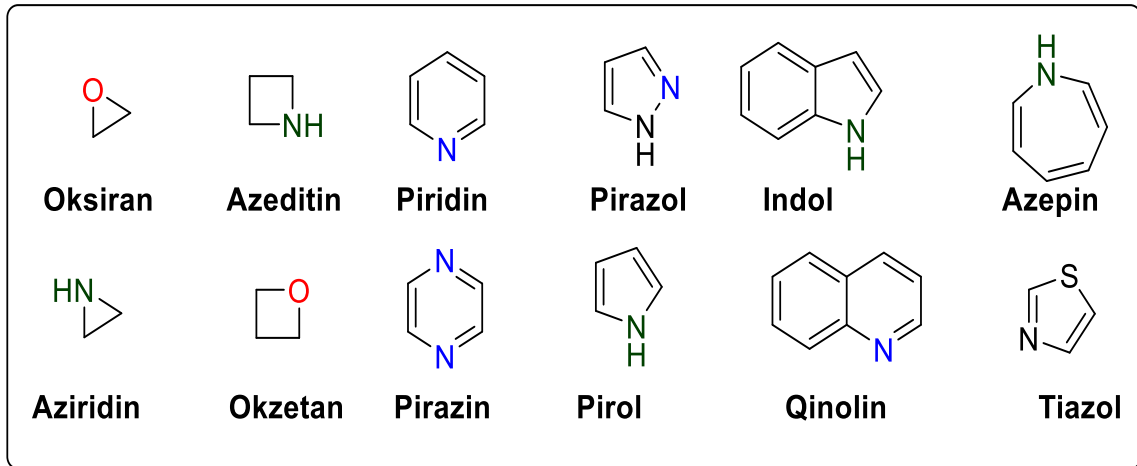
2.1.1 Heterohalkalı Bileşikler

Heterohalkalı bileşiklerde, halkadaki bir ya da birkaç karbon atomunun yerini başta oksijen, azot ve kükürt olmak üzere başka elementlerin atomları alır; halkadaki bu değişik atomlara 'hetero atomlar' denir (Solomons,(2004). Nükleik asitler, vitaminler, hormonlar, pigmentler, plastikler ilaçlar vb. malzemeler heterosiklik bileşiklerin birkaç örneğidir. Karbon atomlarının ard arda dizildiği halkasız bir bileşiğe, iki uçtan atomların bağlanmasıyla halkalı bir bileşik oluşur. Heterohalkalı bileşiklerde yeralan hidrokarbonlar doymuş veya doymamış yapıda olabilirler. Doymuş bileşiklerde atomlar tekli bağlarla halkalı yapıya bağlanırlar. Doymamış bileşiklerde ise tekli, çiftli ve üçlü bağlarla birbirine bağlanmıştır. Heterohalkalı bileşikler tekli ve çiftli bağın ardışık bir sıra takip ettiği aromatik yapılardır. Hetero atomu azot olan piridin ile hetero atomu oksijen olan piran en basit altılı heterosiklik bileşiklerdir. Piri- doksin (B₆ vitamini) ve nikotin gibi pek çok doğal bileşiğin yapısında piridin halkası mevcuttur. Sentetik kauçuk elde edilmesinde kullanılan vinil piridin, ticari olarak çok özel bir piridin çeşididir. Kinin ve morfin gibi bazı önemli alkaloidlerin temelini kaynaşmış piridin halkaları oluşturur. E vitamini (tokoferol) ve antosiyanin (çiçeklere mavi ve kırmızı rengini veren pigment) gibi pek çok önemli doğal ürünün yapısında ise kaynaşmış tetrahidropiran çekirdekleri bulunur (Smela ve ark., 2001, Bannwarth ve ark., 2006, Mezheritskii ve ark., 2008.).

İki karbon ve bir oksijen atomu içeren üç üyeli heterosiklik etilen oksit bileşiği, etilenin kısmi yükseltgenmesiyle elde edilir ve daha çok otomobillerde antifriz olarak kullanılan etilen glikolün üretiminde kullanılır. Penisilin ve sefalosporin gibi bazı önemli antibiyotikler hetero atomu azot olan dörtlü heterosiklik halka içerir. Pek çok heterosiklik bileşikte aynı halkada birden fazla hetero atom bulunur; bunlar genellikle aynı elementin atomlarıdır. Beşli heterohalkalı bir bileşik olan ve histidinin yapısında bulunan imidazolün iki azot atomu vardır. Hetero atomlarından biri azot, diğeri kükürt

olan beş üyeli tiyazol halkası B₁ vitamini (tiyamin) ve penisilin gibi ilaç olarak kullanılan çeşitli bileşiklerin yapısında bulunur. Hetero atomlarının ikisi de azot olan altılı halka yapısındaki urasil, timin ve sitozin nükleik asitlere verilebilecek örnekler arasında yer alır. Pirimidin ise barbitüratların yapısında bulunan bileşenlerdendir. Heterohalkalı bir eter olan ve sanayide çözücü olarak kullanılmakta olan dioksanın hetero atomlarının ikisinde oksijendir. Kaynaşmış halkalardan oluşan heterosiklik bileşikler de ikiden çok hetero atom içerebilir. Örneğin pürin bazlarından adenin ve guanin ile alkaloitlerden kafeinin kaynaşmış halkalarında dört azot atomu vardır. Üç kaynaşmış halkadan oluşan riboflavin bileşğinde (B₂ vitamini) ise dört azot atomu bulunur (Kivrak ve ark., 2010). Şekil 1.1’de yapılarında hetero-atom bulunduran heterosiklik yapılardan birkaç tanesi yer almaktadır.

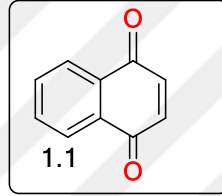
Dünyada en çok satan ilaç listesine bakıldığında ilk 10 ilaçtan 7 tanesini heterosiklik bileşik bulunduran ilaçlar oluşturmaktadır. Bu sonuca özellikle heterosiklik bileşiklerin insan hayatı için ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir. Ayrıca organik kimyacılar için biyolojik öneme sahip malzeme alanında kullanılan hetero yapıların yeni yöntem ve metotlar ile sentezi büyük önem arz etmektedir. Sentezlenen yeni türevlerin uygulama alanları her geçen gün genişlemekte ve bu sayede heterosiklik yapıların önemi katlanarak artmaktadır.



Şekil 1.1. Örnek heterosiklik yapılar.

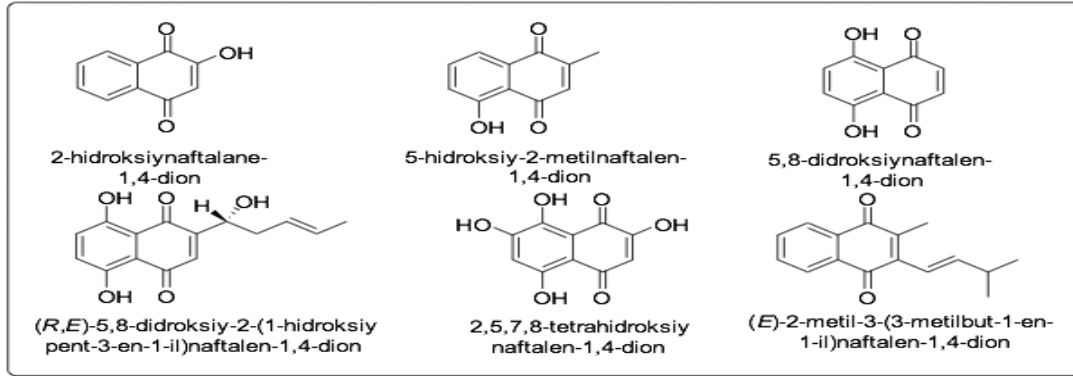
2.1.2 Naftakinon Türevleri

Kinon ailesinin bir üyesi olarak 1,4-naftakinon (Şekil 1.2) türevleri hem farmakolojik özellikleri hem de diğer kullanım alanlarından dolayı organik kimyacılar için büyük bir öneme sahiptirler (Gutierrez, 1989; Perez ve ark., 2004; Mınk ve ark., 2007). Özellikle 1,4-naftakinon türevleri yapılarındaki karbonil gruplarından dolayı oldukça etkili ve farklı biyolojik aktivite göstermektedir (Tudor ve ark., 2003). Bu özelliklerinden dolayı yüzyıllardan bu yanadır özellikle Asya ve Afrika kültüründe birçok hastalığın tedavisinde naftakinon türevleri kullanılmaktadır (Camara ve ark., 2008).



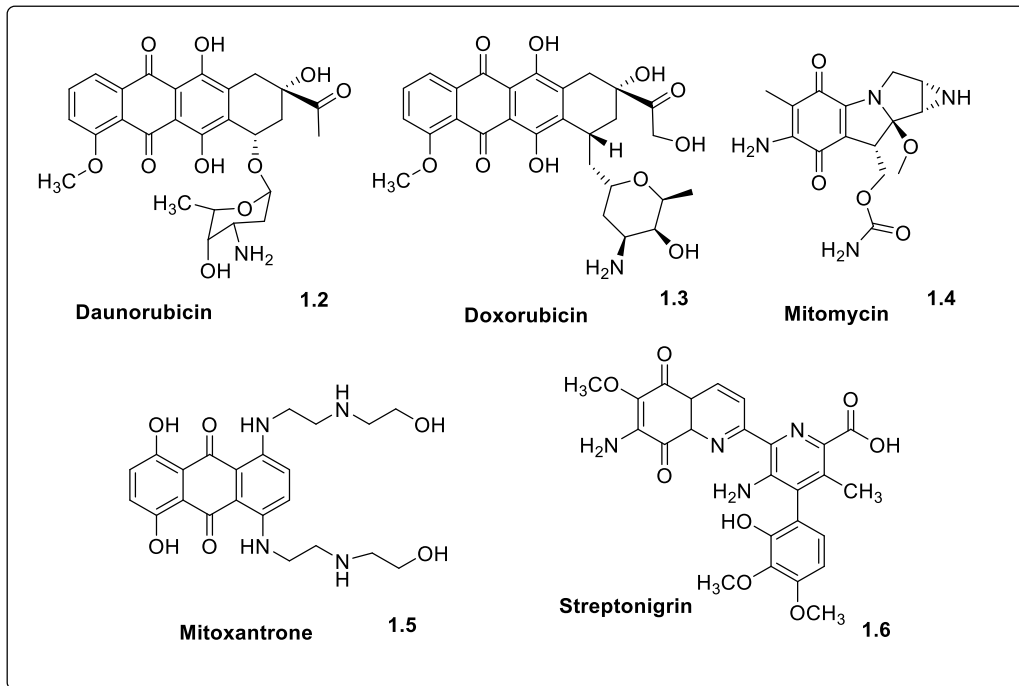
Şekil 1.2. 1,4-Naftakinon.

Naftakinonlar antiviral (Ganapaty ve ark., 2006), antiparazitik, antisıtma, antileishmanial (Bolognesi ve ark., 2008), antialerjik (Lien ve ark., 2002), antiplosmadiyal, ateş düşürücü (Inbaraj ve ark., 2004), antitrombotik (Jın ve ark.,2004), antiapoptatik (Gao ve ark., 2002) antikoagülam (Zhang ve ark., 2001), lipoksigenez (Richwien ve ark., 2004), radikal yakalayıcı (Song ve ark., 2000) ve anti-saçkıran olarak kullanılmakla beraber antikanser (Jain ve ark., 2009; Inman ve ark., 2010), antitümör (Tietze ve ark., 2007), antibakteriyel ve antimantar (Tietze ve ark., 2007) özellikleri de bilinmektedir. Bu türevler ayrıca insan DNA polimeraz I ve II inhibitörü ve 3C-proteaz inhibitörü olarak da kullanılabilirler (Brimble ve ark., 2002; Bachu ve ark., 2008). Ayrıca enzimatik indirgeyiciler ile semikinon ve hidroksil radikaller gibi reaktif oksijen türlerine de dönüşebilmektedirler (Kumagai ve ark.,1997). Bir çok naftakinon türevi doğadan izole edilmektedir.Bunlar Şekil 1.3'de gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Doğada izole edilebilen naftakinon türevleri

Şekil 1.4'te gösterilen yapılar biyoindirgeyici (bioreductive alkylating agents) olarak özellikle kemoterapi ilaçlarında kullanılmaktadır (O'Brien, 1991). Biyoindirgeyici (alkylating agents) 1972 yılında ilaç davranım mekanizmasının tanımlanması için kullanılan bir terimdir ve naftakinonun yapısında bulunan iki karbonil grubunun nasıl etkili olduğunu göstermektedir (Rockwell ve ark.,1993). Kanser

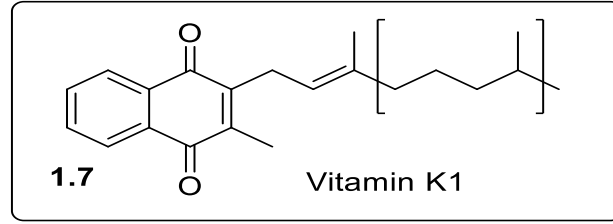


Şekil 1.4. Kanser ilacı Daunorubicin, Doxorubicin, Mitomycin, Mitoxantron ve Streptonigrinin yapısı

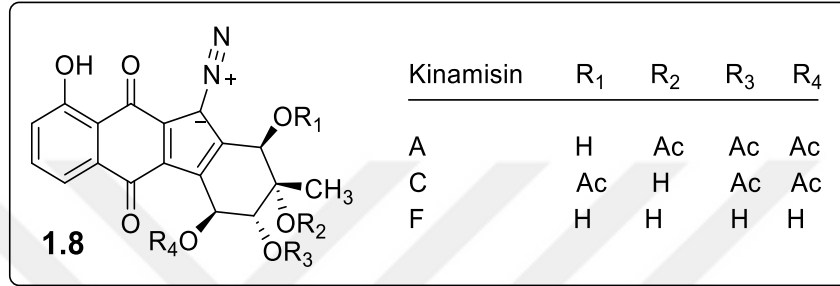
tedavisinde kullanılan *Daunorubicin* (Tan ve ark.,1967), *Doxorubicin* (Di Marco ve ark., 1969), *Mitomycin* (Danshiitsoodol ve ark.,2006) ve *Mitoxantron* (Parker ve ark., 2010) gibi kemoterapi ilaçların yapısında naftakinonlar bulunmaktadır. (Şekil 1.4). Antrasiklinler olarak bilinen doksorubisin, daunorubisin ve idarubisin gibi kinon içeren antitümör ajanlar kanser tedavisinde kullanılırlar. Özellikle lösemi, lenf kanseri, göğüs kanseri, uterin, rahim kanseri ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılır. Doksorubisin; katı tümör tedavisinde, daunorubisin; akut lenfoblastik ve miyeloblastik lösemileri tedavisinde, ve idarubisin; akut miyeloid lösemisinin birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır. Antresendion olarak bilinen mitoksantron (1.5) ise antrasiklinlerden daha az kardiyotoksik etkisi gösteren sitotoksik bir ajan bulmak amacıyla geliştirilmiştir. Antrasendionları antrasiklinlerden ayıran özelliği farklı glikosid substitüe grupların olmamasıdır. Bir sentetik antresendion olan Mitoksantron; daha çok metastatik göğüs kanseri, akut miyeloid lösemi ve non-hodgkin lenfoma tedavilerinde kullanılır. Çocuklarda ilk nükseden akut lenfoblastik lösemi, Mitoksantron ile tedavi edilerek çocukların yaşama oranı yükseltilmiştir.

Naftakinonun kinolin benzeri olan streptonigrin (1.6) bileşiğin göğüs, akciğer, lenfoma, melanom kanseri başta olmak üzere özellikle baş ve boyun kanserlerine karşı geniş bir aktiviteye sahiptir.

Vitamin K biyolojik olarak aktif 1,4-naftakinon türevlerinden bir grubu oluşturmaktadır ve özellikle kan pıhtılaştırıcı, antibakteriyel ve antimantar etkisi olduğu bilinmektedir. Buna ilave olarak kansere karşı etkilerinin olduğuna da inanılmaktadır (Şekil 1.5). Ayrıca Vitamin K (Şekil 1.5) bileşiklerinin özellikle kas ve damar sağlığı için hayati öneme sahip olduğu bulunmuştur (Verma, 2006). Kinamisinler (Kinamycins) ilk olarak *Streptomyces murayamaensis* bitkisinden elde edilen önemli biyolojik aktivitelere sahip bir diğer naftakinon türevidir. Özellikle farklı kanser hücrelerine (yaklaşık 60 farklı tür) potansiyel olarak inhibitör özelliği göstermekle beraber antibakteriyel özellikleri de bu maddenin sentezini önemli hale getirmektedir. Şekil 1.6'da üç farklı kinamisin (Kinamisin A, C ve F) yapısı gösterilmektedir (Woo ve ark., 2010).

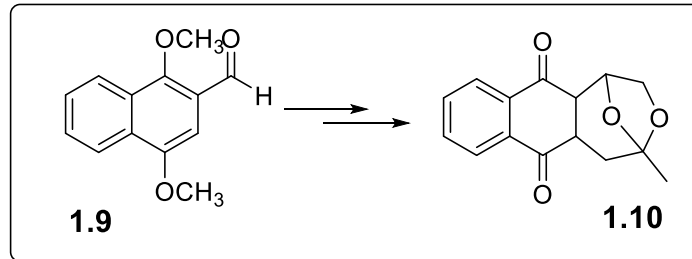


Şekil 1.5. Vitamin K'nın yapısı.



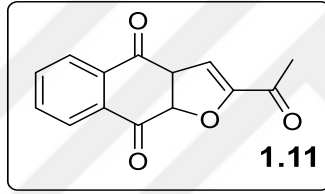
Şekil 1.6. Kinamisin A, C ve F yapısı.

İsagarin (1.10) yeni tip tetrasiklik doğal naftakinonlardan biri olarak Afrikada yetişen *Pentastlongiflora oliv.*(*Rubiaceae*) bitkisinin kökünden elde edilmektedir. Geleneksel bir ilaç olarak Afrikada, deri hastalıklarında örneğin mantar ve uyuz tedavisinde kullanılmaktadır (Fernandes ve Ingle, 2011). Bu doğal madde ilk olarak 1999 yılında 1,4-dimetoksinaftaldehit'ten başlanarak dört basamakta sentezlenmiştir (Kesteleyn ve ark., 1999) (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. İsagarin sentezi.

Yapısında heteroatom bulunduran naftafuran ve indolokinon yapıları da önemli aktivitelere sahiptirler (Jimenez ve ark.; 2011). Bu doğal ürünlerden biri olan ve sadece *Newbouldia laevis* bitkisinin kökünden elde edilen 2-asetilfuro-1,4-naftakinon (2-asetilnafto[2,3-*b*]furan-4,9(3*aH*,9*aH*)-dion) (1.11) bileşiğidir (Şekil 1.8) 2011 yılında yapılan bir çalışmada bu maddenin sitotoksitesinin (cytotoxicity) olduğu bulunmuş ve elde edilen sonuçlara göre kanser tedavisinde kullanılabileceği rapor edilmiştir (Kueete ve ark., 2011). Bunun gibi yapısında furan bulunan hetero-naftakinonların sentezi ve sentezlenen yeni türevlerinin biyolojik aktivitelerinin bulunması için oldukça yoğun araştırmalar devam etmektedir. Scifinder arama programı kullanılarak yapılan literatür araştırmasına göre yapısında furan bulunduran naftakinon türevlerine ait yüze yakın bilimsel çalışma bulunmuş ve bu çalışmaların yarısından fazlası 2000 yılından sonra gerçekleştirilmiştir.



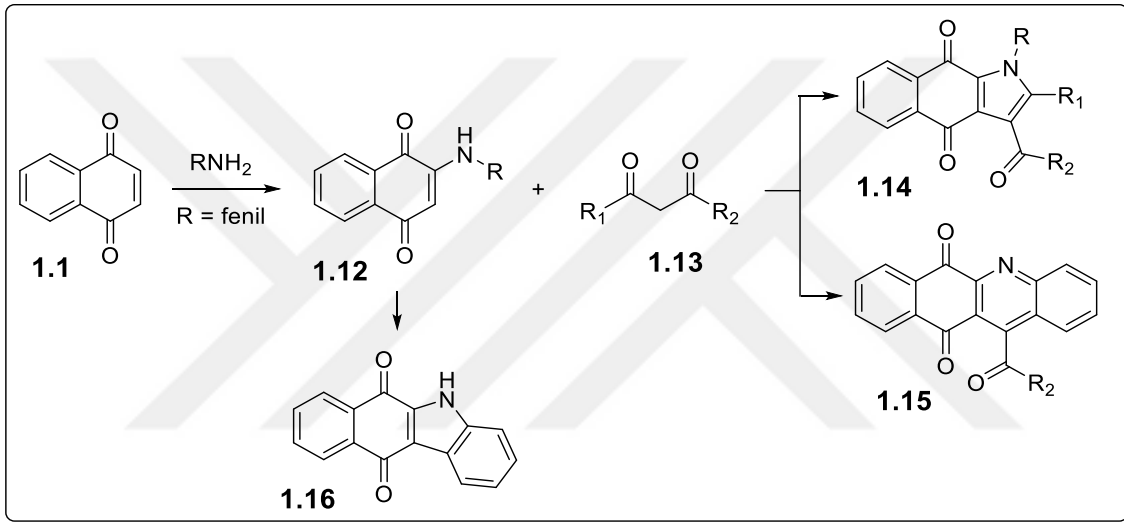
Şekil 1.8. 2-Asetilfuro-1,4-naftakinon yapısı.

2.1.3 Naftakinon Sentez Yöntemleri

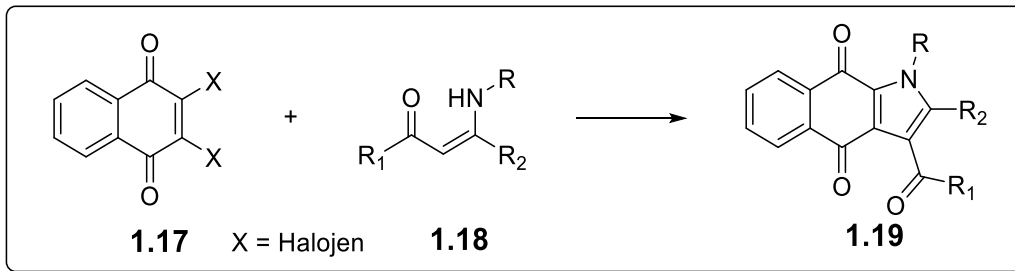
İndolo-naftakinonlar için yapılan literatür araştırmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur. Genel olarak bu türevlerin sentezi için naftakinonlar (1.1) ile birincil aminlerin katılma tepkimesinden amino-naftakinonlar (1.12) oluşturulmaktadır. Daha sonra ortama katalizör varlığında 1,3-diketon (1.13) türevi eklenerek indolo-naftakinonlar (3-asetil-1,2-substitüe-1*H*-benzo[*f*]indol-4,9-dion, (1.14) elde edilmiştir (Şekil 1.9) (Suryavanshi ve ark., 2010). Diğer taraftan aril substitüe-amino-naftakinonlar (1.11) intramoleküler halkalaşmaya sokulduklarında da indolo-naftakinon türevi olan (1.16) nolu heterosiklik yapı sentezlenebilmektedir. Bu tepkimelerde, eğer kullanılan amine bir aromatik grup bağlı ise (R= fenil gibi), ara ürün amino naftakinonların 1,3-dikarboniller (1.3) ile arasındaki tepkimesi sonucunda 12-

asetilbenzo[*b*]akridin-6,11-dion (1.15) altılı halka yapıları da oluşmaktadır (Jiang ve Chuang, 2000) (Şekil 1.9).

İndolo-naftakinonların sentezi için kullanılan başka bir metot ise 2,3-dihalojen substitüe naftakinonlar (1.17) ile β -enamino ketonlar (1.18) arasında gerçekleşen katılma tepkimesidir (Inman ve Moody, 2010). Bu tepkime sonucunda oluşan (1.19) nolu üründe 1,3-dikarbonil ile oluşan ürün yapısal olarak birbirine benzemektedir. Her iki yapıda da üç konumunda keton bulunmaktadır ve türevlendirilme sayısı sınırlıdır (Şekil 1.10).



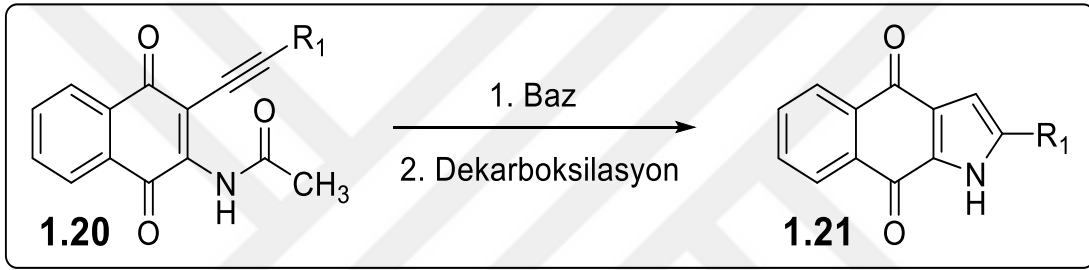
Şekil 1.9. Hetero-naftakinon türevlerinin sentezi.



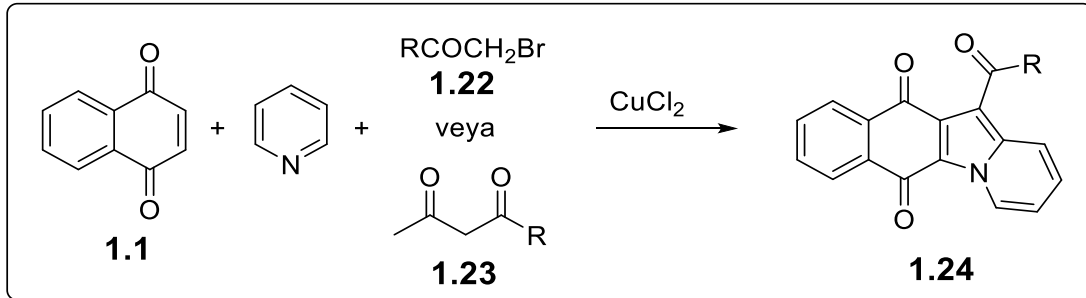
Şekil 1.10. İndolo-naftakinonların 1,4-naftakinon ve β -enaminoketonlardan elde edilmesi.

2009 yılında yapılan bir çalışmada 1,4-naftakinondan başlanarak halkalaşma tepkimesi ile benz[*f*]indo1-4,9-dion (1.21) türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil

1.11). Bu senteze göre ilk olarak 2-amido-3-alkinil-1,4-naftakinon (1.20) hazırlanmakta ve bazik ortamda intramoleküler halkalaşma tepkimesine sokulmaktadır. Halkalaşma tamamlandıktan sonra dekarboksilasyon ile benzo[f]indol-4,9-dion (1.21) türevleri değişik (en düşük % 53 ve en yüksek %75) verimlerle elde edilmiştir (Shvartsberg ve ark.,2009). Liu ve araştırma grubu tarafından 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada ise benzo[f]pyrido[1,2-*a*]indol-6,11-dion (1.24) türevleri 1,4-naftakinon, piridin ve açıl bromür (1.22) veya 1,3-dikarbonil (1.23) kullanılarak sentezlenmiştir. (Şekil 1.12) (Liu ve Sun, 2012). Bu tepkimede diğerlerinden farklı olarak piridin de yer almış ve bunun sonucunda da Şekil 1.12'de yer alan naftakinon yapısı elde edilmiştir



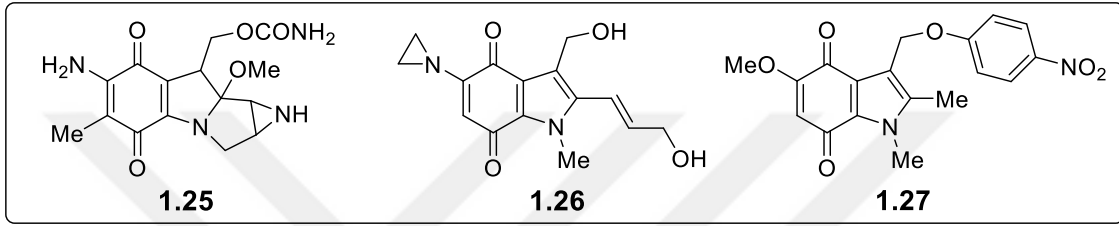
Şekil 1.11. İndolo-naftakinonların 2-amido-3-alkinil-1,4-naftakinonlardan sentezi.



Şekil 1.12. Benzo[f]pyrido[1,2-*a*]indol-6,11-dion türevlerinin sentezi.

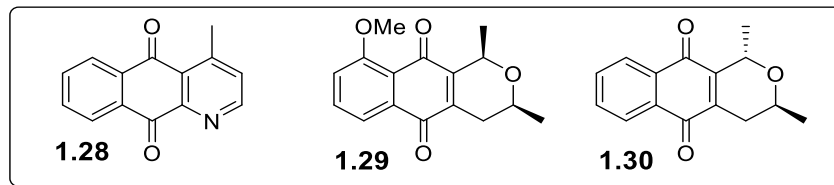
Yapısında indol bulunan ve anti kanser özellikleri bilinen naftakinonlara bir kaç örnek verilecek olursa; bunlar Mitomisin C (Mitomycin C, (1.25)) (Danshtsoodol ve ark;2006), Apazikion (Apaziquone, 1.26) (Oostveen ve Speckamp,1987) ve (1.27) nolu türevleridir (Şekil 1.13). Mitomisin C *Streptomyces caespitosus* ve *Streptomyces lavendulae* bitkisindeN izole edilmiş ve kemoterapi ilacı olarak kullanılmaktadır.

Özellikle meme kanseri ve kolon kanseri tedavisinde kullanılan etkili bir maddedir (Gomes ve ark;2002). Bunların dışında antitümör etkisi de bilinmektedir (Renault ve ark.,1981). Apazikion (1.26) ve türevleri Mitomisin gibi bazı kanserlerin (mesane kanseri ve pankreas kanseri gibi) tedavisinde kullanılmaktadır (Şekil 1.13). Kleistopholin (1.28) *Cleistopholis* (*Annonceae*) bitkisinden elde edilen ve antimikrobiyal, antimantar gibi aktivitelere sahip doğal bir alkaloiddir (Jiang ve ark., 2010) (Şekil 1.14)



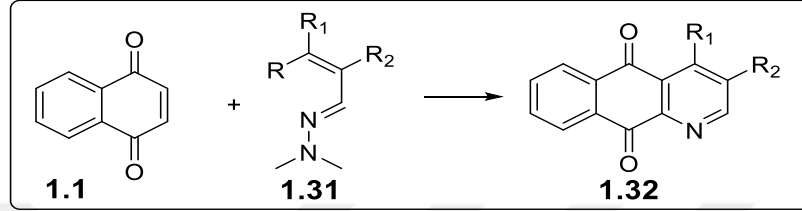
Şekil 1.13. Kanser tedavisinde kullanılan indolokinon bileşikleri.

. Diğer bir doğal ürün olan Eleutherin (1.29) ise *Eleutherine bulbosa* (iridaceae) bitkisinden elde edilen ve topoizomer II'nin katalitik inhibitörü olarak kullanılan bir organik maddedir (Şekil 1.14) (Bachu ve ark., 2008). Ayrıca Eleutherine'nin bir türevi olan Thysanone (1.30) özellikle kemoterapi uygulamalarında Rhinovirus 3C-proteaz inhibitörü olarak kullanılan nadir ilaçlardan biridir (Singh ve ark., 1991). Kleistopholin yapısının sentezi için kullanılan klasik yöntem Şekil 1.15' de gösterildiği gibi 1,4-naftakinon (1.1) ile α,β -doymamış-*N,N*-dimetilhidrazonlar (1.31) arasında gerçekleşen Hetero-Diels-Alder katılma tepkimesidir (Pautet ve ark., 2001). Ancak bu metodun bazı dezavantajları olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi regio seçiciliğinin olmaması, oluşan ürünlerin ayrılmasındaki zorluklar ve yan ürünlerin fazla olmasıdır.



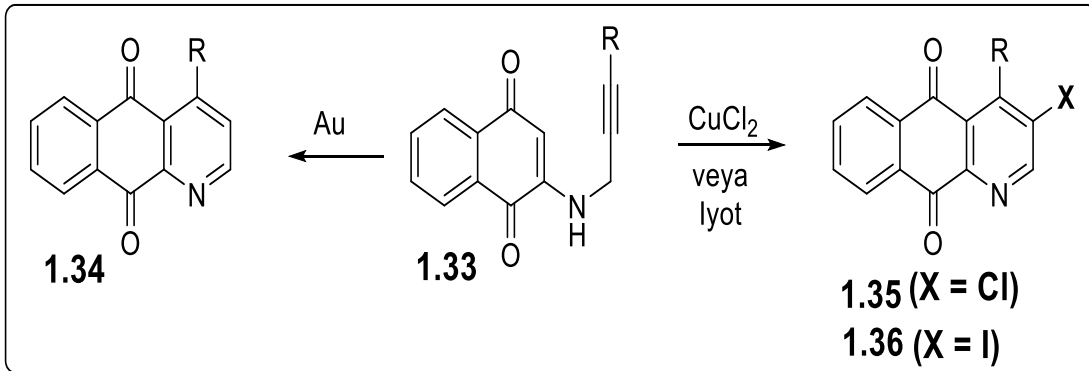
Şekil 1.14. Kleistopholin, Eleutherin ve Thysanon bileşiklerinin yapısı.

Geçtiğimiz yıllarda, Lewis Asit katalizörlüğünde *N*-proparjilaminokinon'un (1.32) halkalaşması tepkimesinden 1-azaantrakinon (Cleistophilin Türevleri) sentezi için yeni metotlar geliştirilmiştir (Şekil 1.16). Bul unan bu yeni metotlara göre, ilk olarak 1,4-naftakinon'un proparjil amine katılması ile (1.33) nolu amino-naftakinon bileşiği sentezlenmektedir.



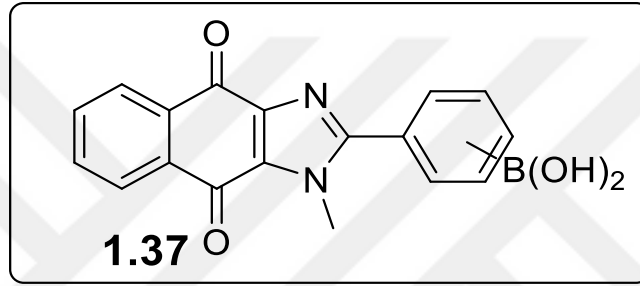
Şekil 1.15. Kleistophilin (Cleistophilin) yapısının sentezi.

Üç farklı metot kullanılarak halkalaşma tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Bu tepkimede katalizör olarak altın tuzları kullanılırsa Kleistophilin yapısı ve benzer substitüe türevleri oluşmaktadır (Jiang ve ark.,2010). Halkalaşma tepkimesi için katalizör olarak CuCl₂ gibi bir Lewis asit kullanılırsa 3-kloro-substitüe (1.35) yapı oluşmaktadır (Fei ve ark., 2010). Ve son olarak da eğer iyot ortamında halkalaşma tepkimesi gerçekleştirilse, elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile 3-iyodo-hetero-naftakinon (1.36) türevleri elde edilmektedir (Fei ve ark., 2010).



Şekil 1.16. Kleistophilin türevlerinin sentezi.

Farmakolojik olarak geniş kullanım alanları olan hetero-naftakinon türevlerinin başka kullanım alanları da mevcuttur. 1,4-naftakinonlar (2-hidroksi-1,4-naftakinon) kozmetik alanında saç ve vücut boyamada kullanılan kına (Henna) yapısında bulunan bir maddedir (Babich ve ark.,1993). Ayrıca son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda naftakinon içeren malzemeler sentezlenmiştir. Bu çalışmalardan bir tanesinde, yapısında imidazol bulunan naftakinonların (1.37) (Şekil 1.17) anyon sensörü olarak özellikle nitril (CN) grubuna karşı çok yüksek seçiciliği olduğu bulunmuştur (Jamkratoke ve ark., 2009).

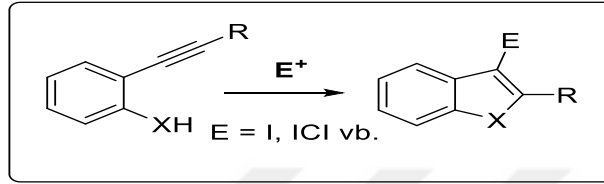


Şekil 1.17. Sensör olarak kullanılan hetero-naftakinon.

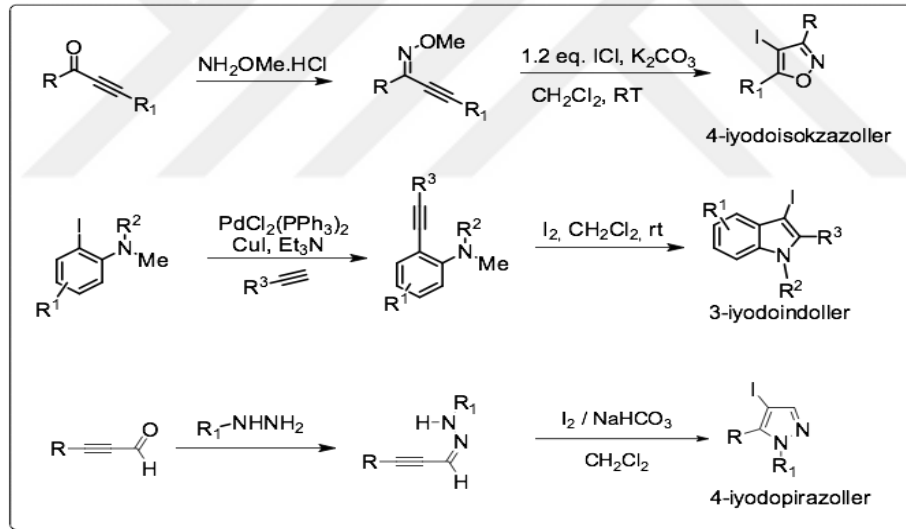
2.1.4.Elektrofilik Halkalaşma Tepkimeleri

Son zamanlarda elektrofilik halkalaşma tepkimeleri oldukça büyük önem kazanmıştır. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri kullanılarak biyolojik öneme sahip birçok yeni heterosiklik-aromatik yapılar sentezlenmiştir. Bunların bazıları indoller, benzofuranlar, benzopiranlar, izokumaranlar, pironlar, izokinolinler, piridinler, karbolinler, karbazoller, dibenzofuranlar, pirazoller ve değişik heterosiklik yapılardır.(indenler, fluoren-9-onler, indenonler, vb.) (Godoi ve ark., 2011; Larock, 2005; Zora ve Kıvrak, 2011; Zora ve ark., 2011). Elektrofilik halkalaşma tepkimesi sonucunda elde edilen organik maddenin yapısında elektrofil (iyot, brom, selenil, v.b.) bulunur. Örneğin elektrofil olarak iyot kullanılırsa oluşan ürün yapısında iyot bulundurulur. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi sonucunda yapısında halojen bulunduran yapıların elde edilmesi, bunların kenetlenme tepkimeleri yardımıyla türevlendirilmesine

olanak verdiği için de oldukça önemlidir Şekil 1.18).. Bilindiği gibi yapısında halojen bulunduran yapılar paladyum katalizörlüğünde çapraz kenetlenme tepkimeleri vermektedirler. Paladyum katalizörlü yeni karbon-karbon bağı oluşumu için Sonogashira (Sonogashira ve ark., 1975), Suzuki-Miyaura (Miyaura ve Suzuki, 1995) ve Heck (Heck ve Nolley, 1972) gibi çapraz kenetlenme tepkimeleri en çok kullanılan tepkimelerdir (Şekil 1.19)



Şekil 1.18. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri.



Şekil 1.19. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri ile isoksazol, indol ve pirazol eldesi.

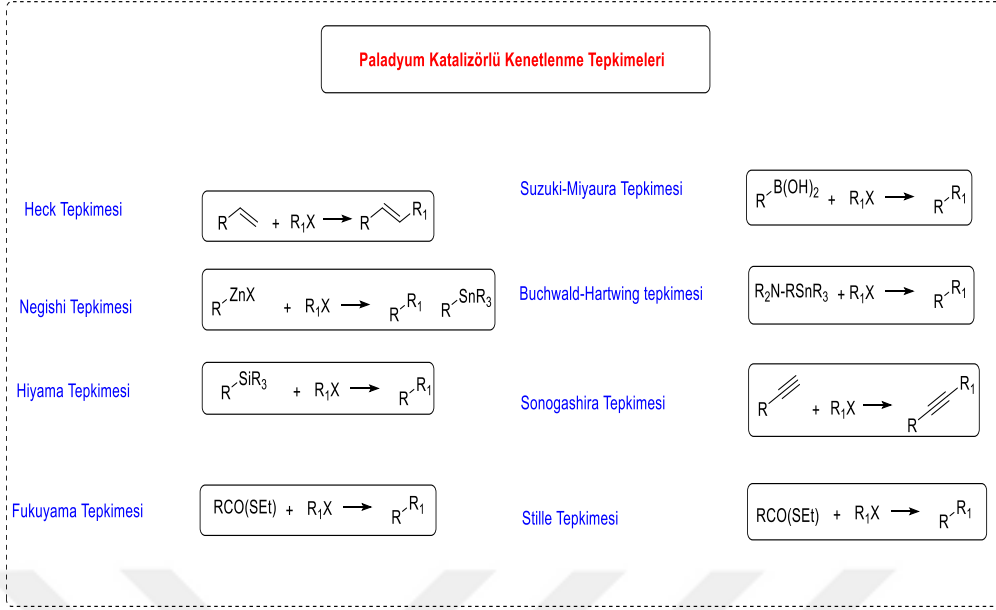
2.1.5 Paladyum Katalizörlü Çapraz-Kenetlenme Tepkimeleri

Kenetlenme tanım olarak metal katalizörlüğünde farklı iki molekül arasında yeni bir karbon-karbon veya karbon-heteroatom bağının oluşması ile yeni bir yapının oluştuğu tepkimelerdir. Kenetlenme tepkimesi için genellikle geçiş metali katalizörler

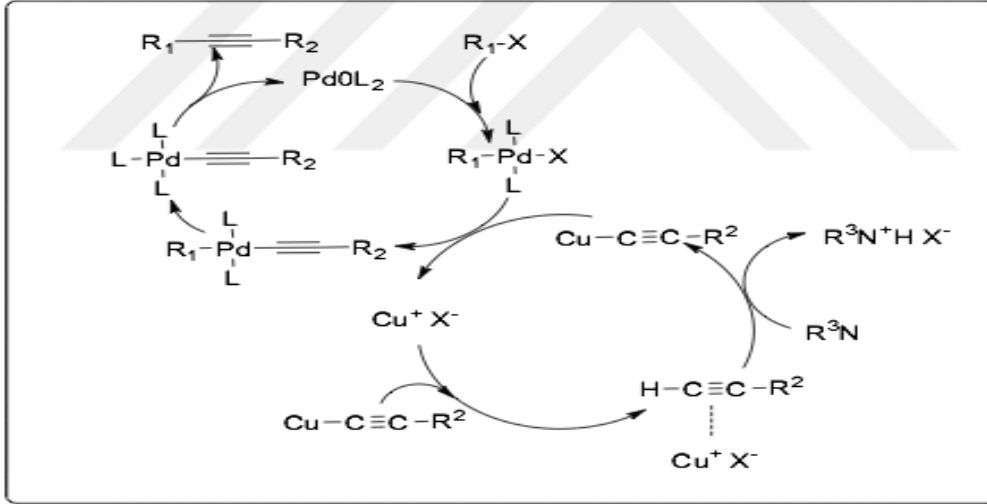
kullanılmaktadır. Paladyum metali kenetlenme tepkimelerinde çoğunlukla katalizör olarak kullanılmaktadır. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerinden en çok bilinenler Heck (Heck ve Nolley, 1972), Suzuki-Miyaura (Miyaura ve Suzuki, 1995), Stille (Sheffy ve ark., 1984), Negishi (King ve ark., 1977), Sonogashira (Sonogashira ve ark., 1975) tepkimeleridir. Bunların dışında Fukuyama (Tokuyama ve ark., 1998), Buchwald-Hartwig (Surry ve ark., 2011), ve Hiyama (Hatanaka ve Hiyama, 1988) kenetlenme tepkimeleri gibi yeni karbon-karbon bağı oluşturan tepkimeler de mevcuttur. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerini iki gruba ayırabiliriz;

- i) Çapraz Kenetlenme (*Cross Coupling*) yani farklı yapıların verdiği tepkimeler. Örneğin iyodobenzen ile fenil asetilen (terminal alkin) arasında gerçekleşen Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile difenilasetilen oluşması gibi.
- ii) Homokenetlenme tepkimeleri (*Homocouplings*) yani aynı yapının kendi kendine verdiği kenetlenme tepkimeleridir. Örneğin iyodobenzenden bifenil oluşması gibi.

Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri kullanılarak önemli aktivite ve özelliklere sahip çok değişik türevler sentezlenebilmektedir. 2010 yılı Kimya Nobel ödülünü Negishi, Suzuki ve Heck paladyum katalizörlü çapraz-kenetlenme tepkime çalışmalarından dolayı almıştır (Şekil 1.20). Bu paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerinin ne kadar önemli olduğunun bir göstergesi sayılabilir. Kenetlenme tepkimeleri için kullanılan birçok paladyum türevi mevcuttur. Bu tuzlar genellikle Pd (0) ve Pd (II) değerliğine sahiptirler. Kullanıldıkları tepkimeye göre yardımcı katalizörler ve/veya değişik tuzlar (NaCl, NaHCO₃, Na₂CO₃ vb.) da yüksek verim için tepkime ortamında yer alabilirler. Günümüzde kenetlenme tepkimeleri yeni türevlerin sentezlenmesi için kullanılan bir metot olarak önemini korumaktadır. Şekil 1.20’de kenetlenme tepkimeleri gösterilmiştir. Mekanizma detayları Şekil 1.21 te verilmiştir.



Şekil 1.20. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri.



Şekil 1.21. Paladyum katalizörlü Sonogashira Kenetlenme tepkimesi mekanizması.

2.2 Araştırmanın Amacı ve Önemi

Tıbbi ve farmakolojik öneme sahip organik bileşiklerin büyük çoğunluğunun yapısında heterosiklik ve karbosiklik halka yapıları bulunmaktadır (Bohacek ve ark.,1996). 2010 yılı en çok satan 200 ilaç listesinde yer alan yapıların hemen hemen

hepsinin yapısında bir heteroatom yer almaktadır. Bunun en önemli nedeni heteroatomların buldukları yapıları daha kararlı hale getirmeleri ve uygulandıkları bölgede bağlanma kuvvetine olan etkileridir (Lednicer ve Mitscher,1998). Yüzyıllardan bu yana tıp ile bitkisel ilaçlar arasındaki bağ hiçbir zaman kopmamıştır. Günümüzde de bitkilerden elde edilen doğal ürünler ilaç endüstrisinin ilgisini çekmektedir. Bu yüzden de, doğal ilaçların izole edildikten sonra yapılarının kesin olarak belirlenmesi ve daha sonra da yeni sentez metotları ile elde edilmesi oldukça önemlidir.

Naftakinonlar sahip oldukları biyolojik aktiviteleri ve yapısal özelliklerinden dolayı ilaç kimyasında ayrıcalıklı bir yere sahiptirler (Gutierrez,1989;Perez ve ark.,2004). 1,4-Naftakinon türevleri doğal ürün olarak değişik bitkilerden izole edilebildikleri gibi farklı yöntemler kullanılarak da sentezlenebilmektedirler. Bir çok toplumda, doğal naftakinonlar değişik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar ve bu türevler sahip oldukları biyolojik aktivitelerinden dolayı çok geniş bir uygulama alanına sahiptirler (Tietze ve ark., 2007). Özellikle kanser tedavisinde, yapısında buldukları iki karbonil grubundan dolayı, çok etkilidirler (Moore,1977). Bununla beraber antibakteriyal (Kauffman ve ark., 2007;Tandon ve ark., 2009), antifungal (Kauffman ve ark.,2007;Tandon ve ark., 2009), ve antiviral (Ganapaty ve ark., 2006) özellikleri de mevcuttur. Naftakinonların yapısal özelliklerinden dolayı biyolojik redoks tepkimelerini mümkün kılmakta ve biyolojik oksidasyon basamaklarında önemli rol oynamaktadırlar (Tudor ve ark., 2003).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneyleerde kullandığımız kimyasalların ticari olarak satılan türevleri Merck, Aldrich-Sigma, TCI ve VWR gibi şirketlerden temin edilmiştir. Ayrıca saflaştırma işlemlerinde (ekstraksiyon, kolon kromatografisi vb.) ve organik preparatların hazırlanmasında, organik kimyada çözücü olarak kullanılan çok çeşitli organik çözücüler denenmiş ve bunlardan birçoğu kullanılmıştır. Deneyleerde kullanılan cam malzemelerin tamamı aseton ile temizlenerek kurutulmuştur. Ayrıca inert gaz gerektiren deneyleerimiz için Argon gazı kullanılmıştır.

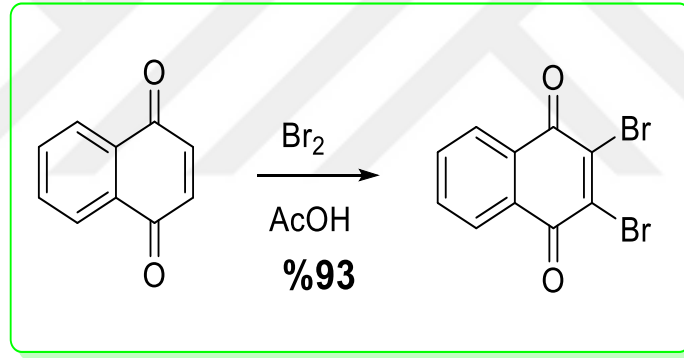
3.1.2. Deneyde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Tepkimeler Heidolph MR-Hei Standart marka manyetik ısıtıcılı karıştırıcılarda gerçekleştirilmiştir. Tepkime ve saflaştırma işlemleri sonunda organik çözücülerin düşük vakum altında uzaklaştırılması için IKA HB10 Rotary marka evaporatör kullanılmıştır. Mikro dalga tepkimeleri Anton Paar Monowave 300 Mikrodalga reaktöründe yapılmıştır. Kimyasal kayma değerleri TMS referans çözücüsüne göre ppm olarak verilmiştir. Yapılardaki yarıma değerleri Hertz olarak hesaplanmış ve pikler singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q) ve multiplet (m) olarak kısaltılmıştır. Flask kolon kromatografisi için Merck 230-400 mesh marka silika jel kullanılmıştır. Tepkimeler ve saflaştırma sırasında ürünlerin takip edilmesi için ticari olarak satın alınan İnce Tabaka Kromatografisi kullanılmış, kısa dalga boyunda UGVL-58 Handheld UV Lamb ile analiz edilmiştir. Infrared analizleri Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.2.Yöntem

3.2.1. 2,3-Dibromo-1,4-naftakinon Maddesinin Sentezi

Şekil 2.1’de Naftakinon (1,4-naftakinon) (0.019 mol, 3 g) başlangıç maddesi olarak kullanılarak Asetik asit (CH_3COOH) (20 mL) içerisinde naftakinon'a fazla miktarda brom (Br_2) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırılır. İTK ile kontrol edildi ve ekstraksiyon işlemi için buz banyosunda EtOAc eklenerek su fazı ile yıkandı. Organik faz MgSO_4 ile kurutulur filtre edildikten sonra vakum ile konsantre edilir. Kolon kromatografisi ile EtOAc/Heksan (1/2) çözücü sistemi kullanılarak % 93 verimle 2,3-dibromo-1,4-naftakinon elde edildi.

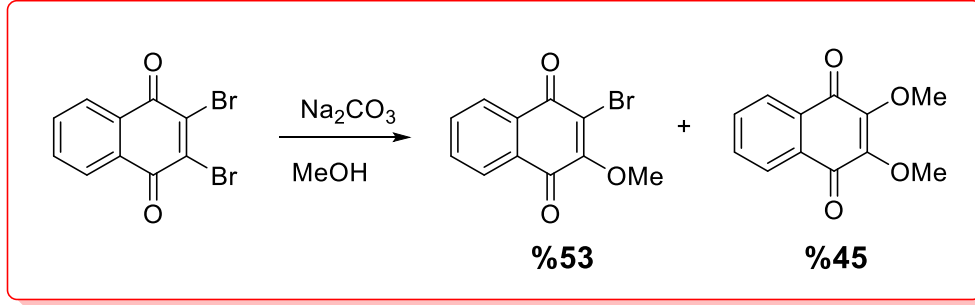


Şekil 2.1. 2,3-dibromo-1,4-naftakinon maddesinin sentezi.

3.2.2. 3-Bromo-2-Metoksinaftakinon Sentezi

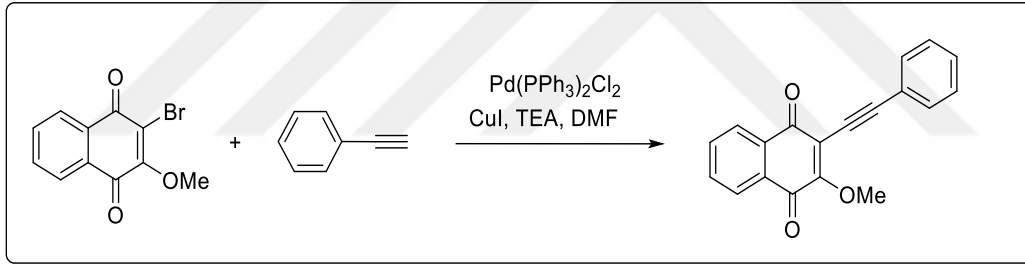
Şekil 2.2’de 2,3-Dibromo-1,4-naftakinon (6.3 mmol, 1990 mg) MeOH (20 mL) ile çözülmüş üzerine Na_2CO_3 (3.56 mmol, 378 mg) eklenerek $65\text{ }^\circ\text{C}$ de ısıtarak 2 saat bekledikten sonra İTK ile kontrol edilir ve sonrasında vakum ile MeOH uzaklaştırılır. Uzaklaştıktan sonra kolon kromatografisi kullanılarak EtOAc/heksan (1/19) çözücü sistemi ile saflaştırma işlemi yapılarak ürün %53 gibi bir verim ile 3-

Bromo-2-metoksinaftakinon elde edilir. Aynı zaman da %45 gibi bir verim ile bu tepkimede yan ürün olarak 2,3-dimetoksi-1,4-naftakinon'da oluşur



Şekil 2.2. 3-bromo-2-metoksinaftakinon sentezi.

3.2.3. 2-Metoksi-3-(feniletinil)naftalen-1,4-dion Sentezi



Şekil 2.3. Sonogashira Kenetlenme Tepkimesi ile alkinlik yapıların sentezi.

Metot A:

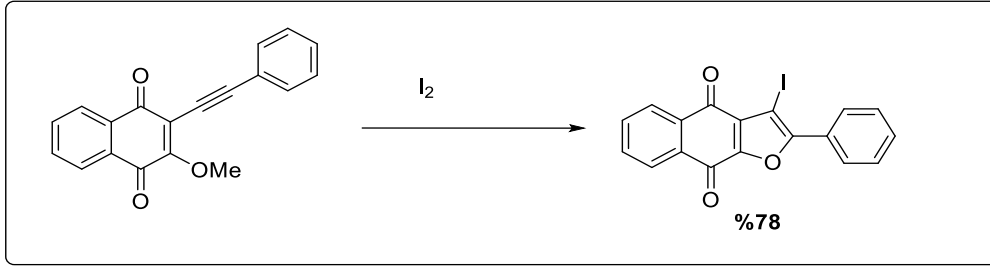
Şekil 2.3'de 3-Bromo-2-metoksinaftakinon (0.7488 mmol, 200 mg), DMF (3 mL) ve Et_3N (3 mL), içerisinde çözündürülür. Üzerine fenilasetilen (88 mg, 0.8627 mmol), CuI (6.78 mg, 0.0354 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.0354 mmol, 24.9 mg) eklenerek oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon İTK ile kontrol edilir sonrasında ekstraksiyon işlemi DCM eklenerek organik faz su ile 3 kez yıkanır. Elde edilen organik faz MgSO_4 ile kurutulurak filtre edildikten sonra vakum ile konsantre edilir. Kolon kromatografisi ile EtOAc /Heksan (1/19) çözücü sistemi kullanılarak %54 verimle ürün elde edilir.

Metot B:

3-Bromo-2-metoksinaftakinon (1 mmol, 267 mg), DMF (10 mL) ve Et₃N (3 mL), içerisinde çözdürülür. Üzerine fenilasetilen (153 mg, 1.5 mmol), CuI (19.04mg, 0.1mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 mmol, 70.1 mg) K₂CO₃ (1mmol, 138 mg) eklenerek 50 °C de karıştırılır. Reaksiyon İTK ile kontrol edilir ve sonrasında ekstraksiyon işlemi EtOAc eklenerek organik faz tuzlu su ile 3 kez yıkanır. Elde edilen organik faz MgSO₄ ile kurutularak filtre edildikten sonra vakum ile konsantre edilir. Kolon kromatografisi ile EtOAc/Heksan (1/19) çözücü sistemi kullanılarak %51 verimle ürün elde edildi

3.2.4. 3-İyodo-2-fenilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-dion Sentezi

Şekil 2.4'de 2-metoksi-3-(feniletinil)naftalen-1,4-dion (0.334 mmol, 98.2 mg), DCM (10 mL) içerisinde çözdürülerek üzerine I₂ (1mmol, 256.5 mg) eklenerek oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra ekstraksiyon işlemi için doygun Na₂S₂O₇ eklenerek DCM ile 3 defa su fazı yıkanır. Süzülür ve vakum altında konsantre edilir.



Şekil 2.4. 3-iyodo-2-fenilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-dion Sentezi.

4. BULGULAR

4.1. Organik Yapıların Sentezi

İlk olarak literatüre uygun olarak naftakinon (1,4-naftakinon) asetik asit içerisinde bromlanmıştır. Bu tepkime sonucunda %93 gibi yüksek bir verimle 2,3-dibromo-1,4-naftakinon elde edilmiştir (Şekil 2.1) Bu tepkime asetik asit çözücüsü içerisinde ve düşük sıcaklıklarda gerçekleşen tepkimelerdir. Ayrıca yapıya iki brom bağlanabilmesi için kullanılan brom miktarı naftakinona göre 3 kat daha fazladır. Tepkime sonunda tek bir ürün olarak 2,3-dibromo-1,4-naftakinon izole edilmiştir. Sentezi tamamlanan 2,3-dibromo-1,4-naftakinon türevinin yapısal analizi ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile kesin olarak bulunmuştur.

2,3-Dibromo-1,4-naftakinon yapısının izolasyonundan sonra yapıya metoksi grubunun katılması için gerekli deney sistemi hazırlanmıştır. Buna göre 2,3-Dibromo-1,4-naftakinon metil alkol içerisinde ve potasyum karbonat (K_2CO_3) katalizörlüğünde ve $65\text{ }^\circ\text{C}$ de tepkimeye sokularak 3-bromo-2-metoksinaftakinon elde edilmiştir. Burada metoksi grubu bir brom ile yer değiştirerek hedeflenen yapı elde edilmiştir. Bu tepkime için en kritik nokta yan ürün olarak 2,3-dimetoksinaftakinonun oluşmasıdır. Bu yüzden tepkime sürekli ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edilmek zorundadır. İTK sonucuna göre başlangıç maddesi olan 2,3-dibromo-1,4-naftakinon bittiği anda tepkime bitirilerek, elde edilen iki ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Bu tepkime sonucunda %53 gibi bir verimle 3-bromo-2-metoksinaftakinon sentezlenmiştir. Elde edilen ürünün kesin yapısı ^1H NMR ve ^{13}C NMR ile aydınlatılmıştır (Şekil 2.2)

Bunlardan birincisi %93 verimle elde edilen 2,3-dibromo-1,4-naftakinondur. Bu maddenin sentezi için ilk olarak ticari olarak satılan naftakinon kullanılmıştır. Bromlama tepkimesi sonucu elde edilen ürün başlangıç maddesi ile karşılaştırıldığında bromun yapıya bağlandığı net görülmüştür. Elde edilen üründe naftakinondan 2 hidrojen yapıdan ayrılmakta ve yerlerine bromlar bağlanmaktadır. Bu farklılıkta proton NMR'ında net olarak görülmektedir. Ayrıca literatürde bulunan NMR sonuçları ile karşılaştırılarak yapının doğruluğu kanıtlanmıştır.

İkinci basamakta ise 3-Bromo-2-metoksinaftakinon türevi sentezlenmiştir. Gerekli saflaştırma işlemleri tamamlandıktan sonra elde edilen iki türevin yapısal analizleri yine NMR spektrometresi kullanılarak yapılmıştır. Bu iki ürünün NMR spektrumlarına bakıldığında dimetoksinaftakinon yapısının simetrik olduğu ve iki adet metilin yaklaşık 3.5 ppm de geldiği görülmektedir. Bu elde edilen piklerin integrasyonu rahatlıkla görülebilir. Diğer taraftan sadece bir metoksi grubu yapıya bağlandığında yapının simetrisi bozulduğu için aromatik bölgede farklı pikler görülmektedir. Ayrıca ^1H NMR da yer alan piklerin integrasyonuna göre sadece bir metil grubu yapıdadır.

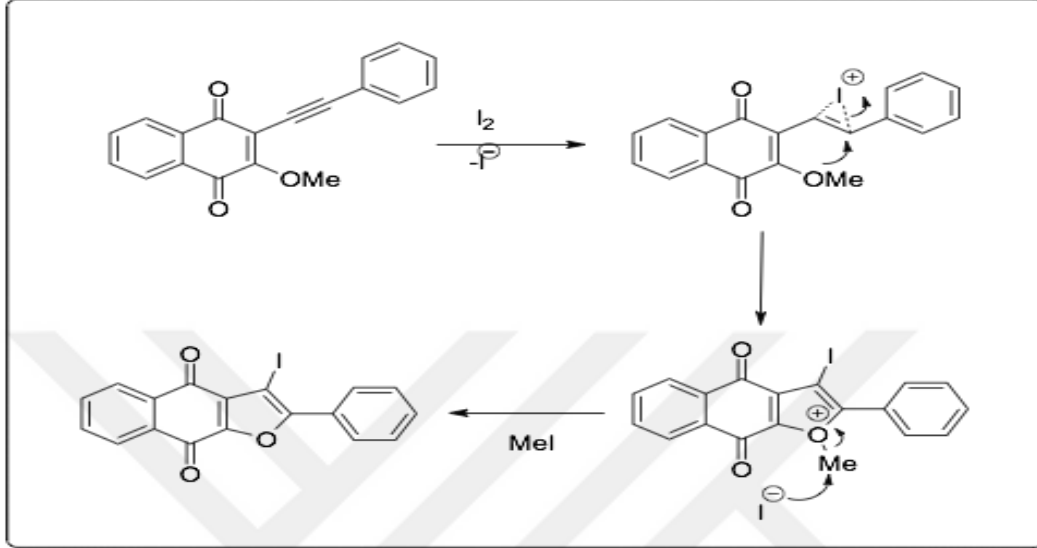
Bir sonraki basamakta etinilbenzen ile elde edilen bileşimiz Sonogashira Kenetlenme tepkimesine sokularak alkinilik bileşik sentezlenmiştir. Bunun için ilk olarak standart tepkime koşullarının belirlenmesi için etinil benzen ile 3-Bromo-2-metoksinaftakinon arasında paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimesi gerçekleştirilerek alkinilik ara ürün elde edilmiştir. Elde edilen 2-Metoksi-3-(feniletinil)naftalen-1,4-dion NMR spektrometresi kullanılarak yapısal olarak karakterize edilmiş. Elde edilen ürüne ait NMR sonuçları Ek 3 ve Ek 4'de yer almaktadır. Elde edilen yapının proton NMR incelendiğinde integrasyon oranlarına göre istenilen sayıda proton olduğu görülmektedir. Ayrıca karbon ^{13}C NMR'na bakıldığında naftakinon üzerinde bulunan iki karbonil pikinin 182 ppm ve 180 ppm'de geldiği görülmektedir. Elde edilen bileşimizde bir adet üçlü bağ bulunmaktadır. Üçlü bağdaki karbonların pikleri ise 81 ppm ve 105 ppm'de gelmektedir. Yapımızda bulunan metil grubuna ait pik ise 61 ppm'de beklenildiği gibi gelmiştir.

İzolasyonu gerçekleştirilen 2-Metoksi-3-(feniletinil)naftalen-1,4-dion moleküler iyot, NaHCO_3 katalizörlüğünde ve diklorometan içerisinde elektrofilik halkalaşma tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi sonucunda iyot gibi bir halojen bulunan 3-İyodo-2-fenilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-dion %78 gibi bir verimle elde edilmiştir. Elde edilen bu ürünün yapısal analizi NMR kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Elektrofilik halkalaşma tepkimesinin mekanizmasından bahsedecek olursak, ilk olarak moleküler iyot ile üçlü bağ arasında gerçekleşen etkileşim ile bir ara ürün oluşmaktadır. Daha sonra oksijenin nükleofilik katılması ile halkalaşma tepkimesi gerçekleşmekte ve ikin ara ürün oluşmaktadır. Son basamakta ise moleküler iyottan

tepkime başlangıcında ayrılan iyot metil grubuna bağlanarak furan yapısını oluşturmaktadır. Yan ürün olarak tepkime sonunda metil iyodür oluşmaktadır.

(Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Elektofilik Halkalaşma Tepkimesi Mekanizması.



5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Hetero-naftakinon türevlerinin hem farmakolojik hem de tıbbi özelliklerinden dolayı önemli organik yapılar olduğu yapılan detaylı literatür araştırması sonucunda görülmektedir. Bu türevlerin bazılarının doğal ürün olarak bitkilerden izole edilebilmesine rağmen hetero-naftakinon türevlerinin sentezi ve yeni biyolojik aktiviteleri ile ilgili araştırmalar yoğun bir biçimde devam etmektedir. Bu maddeler için kullanılan bazı metotların uygulanabilirliğinin az olması, çok basamak içermesi, verimlerinin düşük olması, seçiciliğın az olması ve tehlikeli kimyasalların tepkimelerde kullanılması gibi birçok dezavantajları mevcuttur. Bu yüzden de regio seçiciliğı yüksek ve kolay uygulanabilir metotların bulunması bu türevlerin sentezi için önemlidir. Ayrıca biyolojik aktivite araştırmaları için değişik substitüentlere sahip hetero-naftakinonların sentezlenmesi de önem arz etmektedir. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile hedeflediğimiz molekülümüz %78 verimle elde edilmiştir.



KAYNAKLAR

- Akira, I., Kazunori, U., Mitsuaki Y., Koichi S., Harukuni T., 2013. Concise Synthesis of Heterocycle-Fused Naphthoquinones by Employing Sonogashira Coupling and Tandem Addition-Elimination/Intramolecular Cyclization. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **61** (6): 648–654.
- Babich, H., Stern, A., Munday, R., 1993. In vitro cytotoxicity of 1,4-Naphthoquinone derivatives to replicating cells. *Toxicology Letters*. **(69)**: 69-75.
- Bachu, P., Sperry, J., Brimble, M. A., 2008. Chemoenzymatic synthesis of deoxy analogues of the DNA topoisomerase II inhibitor eleutherin and the 3C-protease inhibitor thysanone. *Tetrahedron*, **(64)**: 4827-4834.
- Bachu, P., Sperry, J., Brimble, M. A., 2008. Chemoenzymatic synthesis of deoxy analogues of the DNA topoisomerase II inhibitor eleutherin and the 3C-protease inhibitor thysanone, *Tetrahedron*. **(64)**: 4827-4834,
- Bannwarth, W., Hinzen, B., 2006. Combinatorial Chemistry: from Theory to Application; Wiley-VCH: Weinheim.
- Benanti, T. L., Venkataraman, D., 2006. Organic solar cells: An overview focusing on active layer morphology, *Photosynthesis Research*, **(87)**: 73–81.
- Bhushan, B., (2004). Springer Handbook of Technology, (Springer, Berlin Heidelberg).
- Bohacek, R. S., McMartin, D., Guida, W. C., 1996. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. *Medicinal Research Reviews*., **16** (1): 3-50.
- Bolognesi, M. L., Lizzi, F., Perozzo, R., Brun, R., Cavalli, A., 2008. Synthesis of a small library of 2-phenoxy-1,4-naphthoquinone and 2-phenoxy-1,4-antraquinone derivatives bearing anti-trypanosomal and anti-leishmanial activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **(18)**: 2272-2276.
- Camara, C. A., Silva T. M. S., Da Silva T.G., Martins R. M., Barbosa T. P., Pinto A. C., Vargas M. D., 2008. Molluscicidal activity of 2-hydroxy-[1,4]-naphthoquinone and derivatives. (*Anais da Academia Brasileira de Ciências*, **(80)**: 329-334.
- Carey, F. A., Sundberg, R. J., 2007. Advanced Organic Chemistry: Reactions and Synthesis, 5th ed.; Part B, Chapter 4.2, *Springer Science: New York*, pp 310-328.
- Carpick, R. W., Salmeron, M., 1997. Scratching the Surface: Fundamental Investigations of Tribology with Atomic Force Microscopy. *Chemical Reviews*, **(97)**: 1163.
- Chaves, M. H.; Santos, L. A.; Lago, J. H. G.; Roque, N. F., 2001. Alkaloids from *Porcelia macrocarpa*. *Journal of Natural Products*., **64**: 240-2.
- Cheng S-S., Huang C-G., Chen W-J., Kuo Y-H., Chang S-T., 2008. Larvicidal activity of tectoquinone isolated from red heartwood-type *Cryptomeria japonica* against two mosquito species, *Bioresource Technology* **(99)**: 3617-3622.
- Danshiitsoodol, N., Depinho, C.A., Matoba, Y., Kumagai, T., Sugiyama, M., 2006. The mitomycin C (MMC)-binding protein from MMC-producing microorganisms protects from the lethal effect of bleomycin: crystallographic analysis to elucidate the binding mode of the antibiotic to the protein. *Journal of Molecular Biology*, **360** (2): 398–408.
- Di marco, A., Gaetanı, M., Scarpinato, B., 1969. A new antibiotic with antitumor activity, *Cancer Chemotherapy Reports*, **(53)**: 33-37.

- Fei, N., Hou, Q., Wang, S., Wang, H., Yao, Z. J., 2010. Azaanthraquinone assembly from N-propargylamino quinone via iodine-induced 6-endo-dig electrophilic cyclization, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **8** (18): 4096-4103.
- Fei, N., Yin, H., Wang, S., Wang, H., Yao, Z. J., 2011. CuCl₂-Promoted 6-endo-dig chlorocyclization and oxidative aromatization cascade: efficient construction of 1-azaanthraquinones from n-propargylaminoquinones, *Organic Letters*, **13** (16): 4208-4211.
- Fernandes, R. A., Ingle, A. B., 2011. A concise stereoselective synthesis of the tetracyclic naphthoquinone- Isagarin. *European Journal of Organic Chemistry*, 6624-6627.
- Ganapaty, S., Thomas, P.S., Karagianis, G., Waterman, P.G., Brun, R., 2006. Antiprotozoal and cytotoxic naphthalene derivatives from *Diospyros assimilis*. *Phytochemistry*, (67): 1950-1956.
- Gao, D., Hiromura, M., Yasui, H., Sakurai, H., 2002. Direct Reaction between Shikonin and Thiols Induces Apoptosis in HL60 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **25**, 827.
- Gomes, M. L., De Mattos, D. M., Freitas, R. S., Diré, G. F., Lima, E. A., Souza, S. M., Bernardo, F. M., 2002. Evaluation of the effect of mitomycin-C on the bioavailability of technetium-99m-labelled sodium pyrophosphate in mice, *Cellular and Molecular Biology*, **48** (7): 757-759.
- Gutierrez, P. I., 1989. Mechanism(s) of bioreductive activation, *Free Radical Biology and Medicine*, (6): 405-445.
- Hatanaka, Y., Hiyama T., 1988. Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *The Journal of Organic Chemistry*, (53): 918-920.
- Inman, M., Moody, C. J., 2010. Synthesis of Indolequinones from Bromoquinones and Enamines Mediated by Cu(OAc)₂·3H₂O, *The Journal of Organic Chemistry*, (75): 6023-6026.
- Inman, M., Moody, C. J., 2010. Synthesis of indolequinones from bromoquinones and enamines mediated by Cu(OAc)₂·3H₂O *The Journal of Organic Chemistry*, (75): 6023-6026.
- Jain, A., Phillips, R. M., Scally, A., J.; Lenaz, G., Beer, M., Puri, R., 2009. Response Of Multiple Recurrent Tat1 Bladder Cancer To Intravesical Apaziquone (EO9) Comparative Analysis Of Tumor Recurrence Rates. *Urology*, (73): 1083-1086.
- Jamkratoke, M., Ruangpornvisuti, V., Tumcharern, G., Tuntulan, T., Tomapatnaget, B., 2009. A-D-A Sensors based on naphthoimidazole and boronic acids as turn-on cyanide probes in water. *The Journal of Organic Chemistry*, **74**: 3919-3922.
- Jiang, C., Xu M., Wang, S., Wang, H., Yao, Z. J., 2010. Azaanthraquinone assembly from N-propargylamino quinone via a Au(I)-Catalyzed 6-endo-dig cycloisomerization, *The Journal of Organic Chemistry*, (75): 4323-4325.
- Jiang, M.-C., Chuang, C.-P., 2000. Manganese(III) acetate initiated oxidative free radical reactions between 2-amino-1,4-naphthoquinones and β-dicarbonyl compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, (65): 5409-5412.
- Jimenez, A. S., Guasch, J., Estevez, B. A., Ratera, I., Veciana, J., Ravelo, A. G., 2011. Electronic and cytotoxic properties of 2-amino-naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones. *The Journal of Organic Chemistry* (76): 1634-1643.

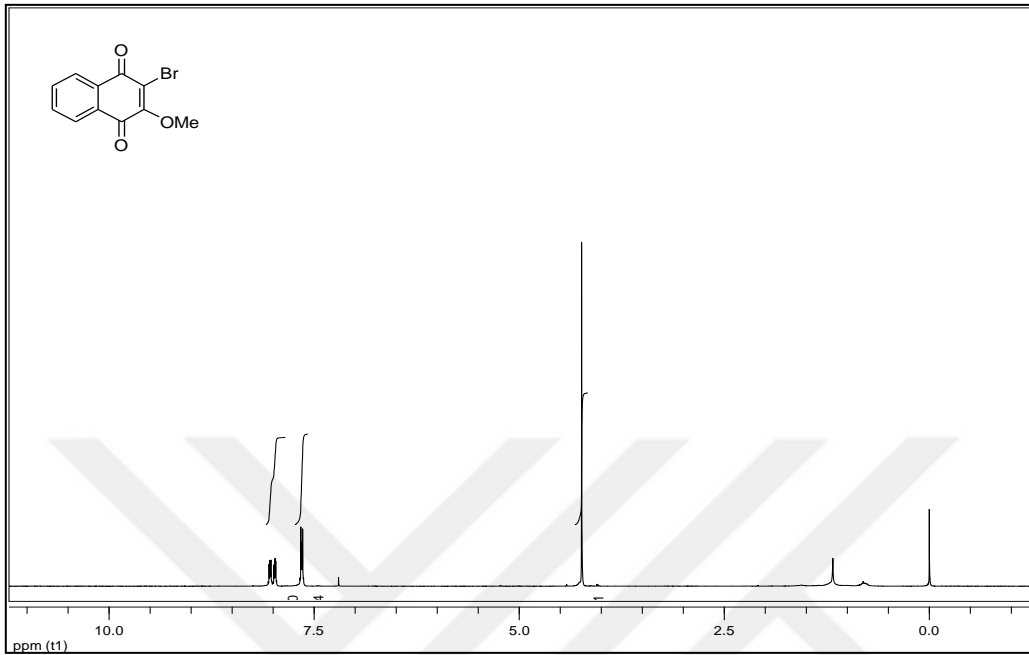
- Jin, Y. R., Ryu, C. K., Moon, C. K., Cho, M. R., Yun, Y. P., 2004. Inhibitory Effects of J78, a Newly Synthesized 1,4-Naphthoquinone Derivative, on Experimental Thrombosis and Platelet Aggregation. *Pharmacology*, 70, 195.
- Kauffman, C. A., Malani, A. N., Easley, C., Kirkpatrick, P., 2007. Nature reviews drug discovery, in: Kirkpatrick, P. C. (Ed.),, Nature Publishing Group, London, ,. (6):183–184.
- Kesteleyn, B., Van puyvelde, L., De kimpe, N., 1999. Synthesis of Isagarin, a new type of tetracyclic naphthoquinone from pentas longiflora, *The Journal of Organic Chemistry*, (64): 438.
- King, A. O., Okukado, N., Negishi, E., 1977. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides". *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (19): 683-684.
- Kivrak, A., Richard C.L., 2010. `Synthesis of Dihydrobenzisoxazoles by the [3+2] Cycloaddition of Arynes and Oxaziridines` *The Journal of Organic Chemistry*, (75): 7381-7387.
- Kivrak, A., Zora, M., 2010. A novel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles and isoxazoles *Tetrahedron*, 70 (4): 817-831.
- Kuete, V., Wabo, H. K., Eyong, K. O., Feussi, M. T., Wiench, B., Krusche, B., Tane, P., Folefoc, G. N., Efferth, T., 2011. Anticancer activities of six selected natural compounds of some cameroonian medicinal plants. *Anticancer Activities of Natural Products*, 6 (8): 21762.
- Larock, R. C., 2005. Synthesis of heterocycles and carbocycles by electrophilic cyclization of alkynes. chemistry, biology, and Material Science (eds F. Diederich, P. J. Stang and R. R. Tykwinski), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG.
- Lednicer, D., Mitscher, A., 1998. *The Organic Chemistry of Drug synthesis*,; J. Wiley: Chichester, 6 Pp: 244.
- Lien, J. C., Huang, L. J., Teng, C. M., Wang, J. P., Kuo, S. C., 2002. Synthesis of 2-Alkoxy 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Antiplatelet, Antiinflammatory, and Antiallergic Agents. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* (50): 672. .
- Liu, Y., Sun, J.W., 2012. Copper(II)-Catalyzed synthesis of Benzo[f]pyrido[1,2-a]indole-6,11-dione derivatives via naphthoquinone difunctionalization reactions, *Journal of Organic Chemistry*, (77): 1191-1197.
- Liu, Q-X; Cai, K-Q; Zhao, Z-X., 201). Synthesis, structure and catalysis of a NHC–Pd(II) complex based on a tetradentate mixed ligand. *RSC Advances*, 5 (104): 85568 - 85578
- Mezheritskii, V. V., *In Advances in Heterocyclic Chemistry*, Volume 95; Katritzky, A. R., 2008. Ed.; Acedemic Press: San Diego;, 1.
- Mink, K., Bracher, F., 2007. Hetero analogues of the antimicrobial alkaloids cleistopholine and sampangine, *Archiv der Pharmazie*. (340): 429-433.
- Molinski, T. F., 1993. (*Marine pyridoacridine alkaloids*). structure, synthesis, and biological chemistry. *Chemical Reviews*, (93): 1825-1838.
- Moore, H. W., 1977. Bioactivation as a model for drug design bioreductive alkylation. *Science*, (197): 527-532.
- O'brien P., 1991. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity, *Chemico-Biological Interactions* (80): 1-41,

- Oostveen E. A., Speckamp W. N., 1987. Mitomycin analogs I. Indoloquinones as (potential) bisalkylating agents. *Tetrahedron*, (43): 255–262.
- Parker, C., Waters, R., Leighton, C., Hancock, J., Sutton, R., Moorman, A. V., Ancliff, P., Morgan, M., Masurekar, A., Goulden, N., Green, N., Révész, T., Darbyshire, P., Love, S., Saha, V., 2010. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*, **376** (9757): 2009–2017.
- Pérez, E., Sáez J., Blair, S., Franck X., Figadère, B., 2004. Isoquinoline alkaloids from *duguetia vallicola* stem bark with antiplasmodial activity, *Letters Organic Chemistry.*, (1): 102-4.
- Plater, M. J., Jackson T., 2003. Polyaromatic amines. Part 4: Synthesis of poly(ethynyl) linked aromatic amines. *Tetrahedron*, **59** (25): 4687-4692.
- Renault, J., Baron M., Mailliet P., 1981. Heterocyclic quinones.2.Quinoxaline-5,6-(and 5-8)-diones - Potential antitumoral agents. *European Journal of Organic Chemistry.*, **16** (6): 545–550.
- Richwien, A., Wurm, G., 2004. [Influence of 2-aryl-3-halogen/3-hydroxy-1,4-naphthoquinones with salicylic and cinnamic acid partial structures on the arachidonic acid cascade]. *Pharmazie*, (59): 163.
- Rockwell, S., Sartorelli, A. C., Tomasz, M., Kennedy, K. A., 1993. Cellular pharmacology of quinone bioreductive alkylating agents. *Cancer and Metastasis Reviews.*, (12): 165-176.
- Romanov, V. S., Moroz, A. A., Shvartsberg, M. S., 1985. Organic Chemistry Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR. *Division of Chem. Sci.* **34** (4): 772 – 775.
- Sellner, S., 2005. Ph.D. thesis, *Max-Planck-Institut für Metallforschung - Institut für theoretische und Angewandte Physik* der Universität Stuttgart, Stuttgart.
- Shvartsberg, M. S., Kolodina, E. A., Lebedeva, N. I., Fedenok, L. G., 2009. Synthesis of benz[f]indole-4,9-diones via acetylenic derivatives of 1,4-naphthoquinone. *Tetrahedron Letters.*, **50**: 6769-6771.
- Singh, S. B., Cordingley, M. G., Ball, R. G., Smith, J. L., Dombrowski, A. W., Goetz, M. A., 1991. Structure and stereochemistry of thysanone: a novel human rhinovirus 3C-protease inhibitor from *Thysanophora penicilloides*. *Tetrahedron Letters*, (32): 5279-5282.
- Smela, M. E.; Currier, S. S.; Bailey, E.A.; Essigmann, J. M. Carcinogenesis 2001, The chemistry and biology of aflatoxin B1: from mutational spectrometry to carcinogenesis. *Carcinogenesis* (4): 53
- Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B., 2004. *Organic Chemistry*, 8th Ed., Wiley & Sons: New York.
- Song, G. Y., Kim, Y., You, Y. J., Cho, H., Kim S. H., Sok, D. E., Ahn, B. Z., 2000. *Arch. Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* (333): 87.
- Sonogashira, K., Tohda, H., Hagihara, N., 1975. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines, *Tetrahedron Letters*, (16): 4467-4470.
- Suryavanshi, P. A., Sridharan, V., Menendez, J. C., 2010. Expedient, one-pot preparation of fused indoles via CAN-catalyzed three-component domino sequences and their transformation into polyheterocyclic compounds containing pyrrolo[1,2-a]azepine fragments. *Organic & Biomolecular Chemistry.*, **8** (15): 3426-3436.

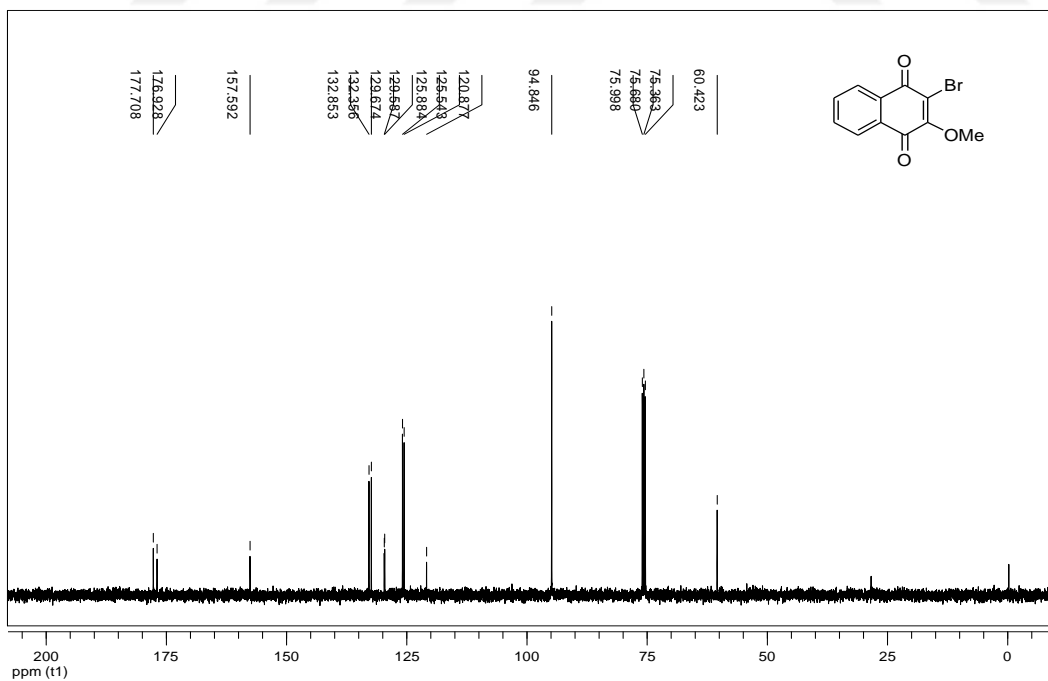
- Tan, C., Tasaka, H., Yu, K. P., Murphy, M. L., Karnofsky, D. A., 1967. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer* **20** (3): 333–53.
- Tandon, V. K., Maurya, H. K., Mishra, N. N., Shukla, P. K., 2009. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents, *European Journal of Organic Chemistry*, (**44**): 3130–3137.
- Tandon, V. K., Maurya, H. K., Mishra, N. N., Shukla, P. K., 2009. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents, *European Journal of Organic Chemistry*., (**44**): 3130–3137.
- Tietze, L. F., Gericke, K. M., Singidi R. R., Schuberth I., 2007. Novel strategies for the synthesis of anthrapyran antibiotics: discovery of a new antitumor agent and total synthesis of (S)-espicufolin, *Org. Biomol. Chem.*, (**5**): 1191–1200.
- Tietze, L.F., Gericke, K. M., Schuberth, I., 2007. Synthesis of highly functionalized anthraquinones and evaluation of their antitumor activity. *European Journal of Organic Chemistry*, 4563- 4577.
- Tokuyama, H., Yokoshima, S., Yamashita, T., Fukuyama, T., 1998. A novel ketone synthesis by a palladium-catalyzed reaction of thiol esters and organozinc reagents, *Tetrahedron Letters*, **39** (20): 3189-3192.
- Tudor, G., Gutierrez, P., Aguilera, G. A., Ville, E.A.S., 2003. Cytotoxicity and apoptosis of benzoquinones: Redox cycling, cytochrome C release, and BAD protein expression. *Biochem. Pharmacol.* (**65**): 1061–1075.
- Verma, R. P., 2006. Anti-Cancer activities of 1,4-Naphthoquinones: A QSAR Study. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.*, (**6**): 489-499.
- Woo, M. C., Lu L., Gholap, S. L., Smith, D. R., Herzon, S. B., 2010. Development of a convergent entry to the diazofluorene antitumor antibiotics: Enantioselective synthesis of kinamycin F. *Journal of the American Chemical Society*, (132): 2540-2541.
- Zhang, Y. H., Chung, K. H., Ryu, C. K., Ko, M. H., Lee, M. K., Yun, Y. P., 2001. Antiplatelet Effect of 2-Chloro-3-(4-acetophenyl)-amino-1,4-naphthoquinone (NQ301): A Possible Mechanism through Inhibition of Intracellular Ca²⁺ Mobilization *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. (**24**): 618.
- Zora, M., Kivrak, A., 2011. Synthesis of pyrazoles via CuI-mediated electrophilic cyclizations of α,β -alkynic hydrazones. *Journal of Organic Chemistry*., **76** (22): 9379–9390.
- Zora, M., Kivrak, A., Yazıcı, C., 2011. Synthesis of pyrazoles via electrophilic cyclization, *Journal of Organic Chemistry*., **76** (16): 6726–6742.
- Zora, M., Kivrak, A., Kelgökmen, Y., 2014. A novel one-pot synthesis of ferrocenyl-substituted 1,2,4-oxadiazoles. *Journal .Organometal. Chemistry*., (759): 67-73.



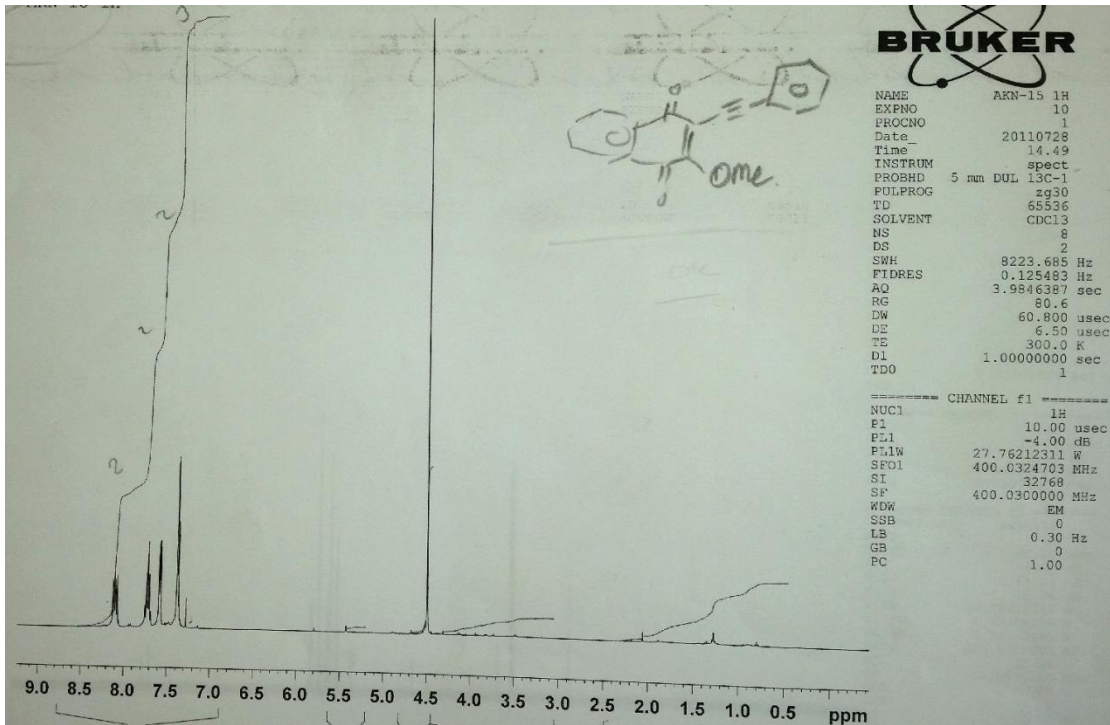
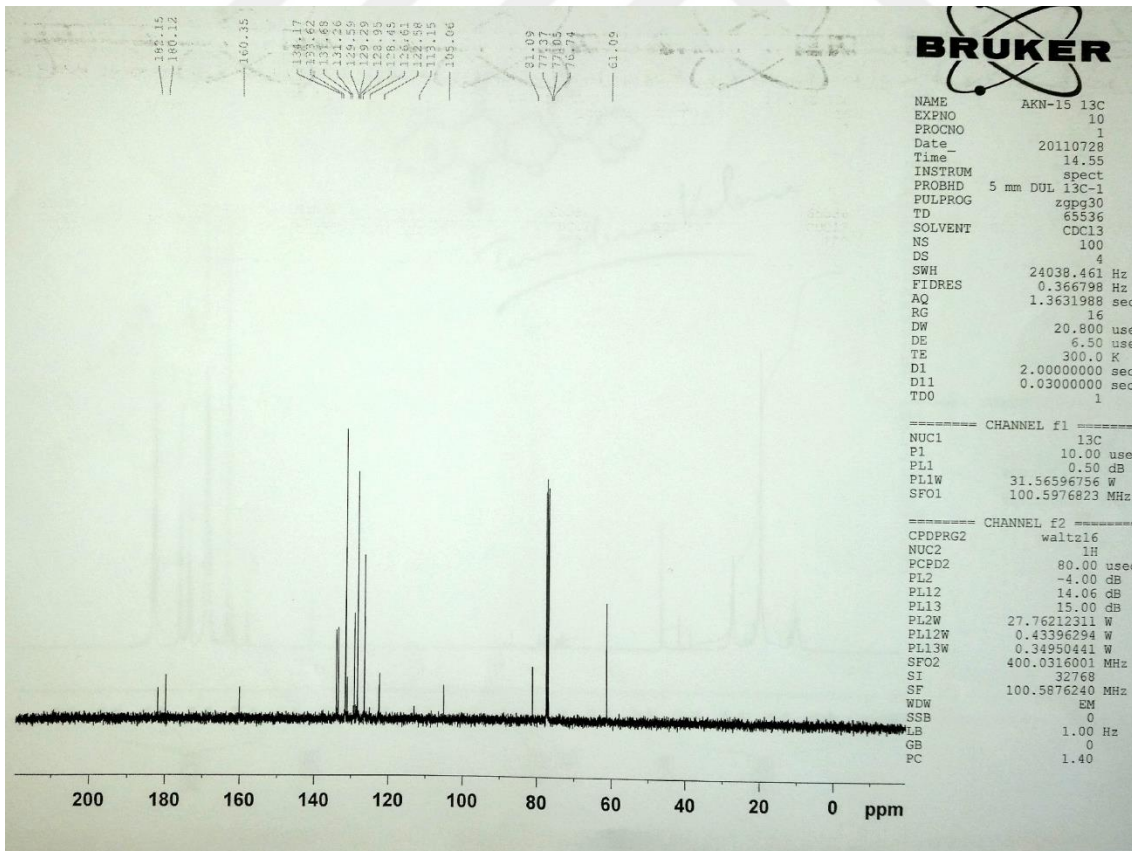
EKLER

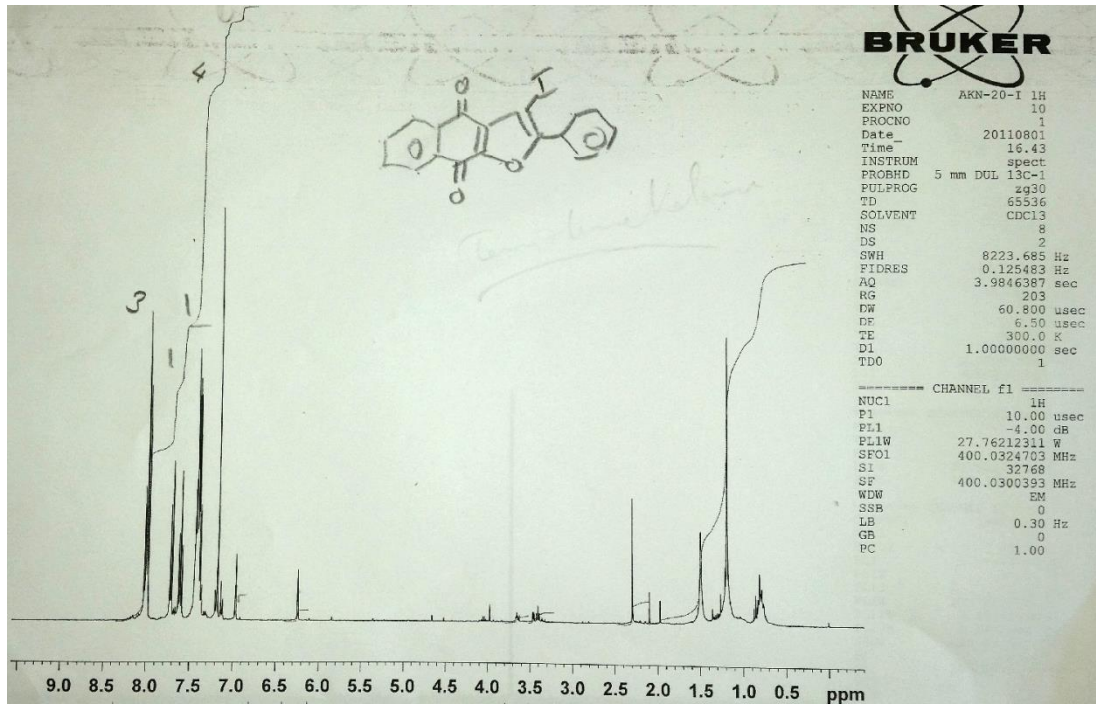


Ek 1. 3-bromo-2-metoksinaftakinonun ¹H NMR spektrumu



Ek 2. 3-bromo-2-metoksinaftakinonun ¹³C NMR spektrumu

Ek 3. 2-metoksi-3-(fenil thini)naftalen-1,4-dionun ^1H -NMR spektrumuEk 4. 2-metoksi-3-(fenil thini)naftalen-1,4-dionun ^{13}C -NMR spektrum



Ek 5. 3-iyodo-2-fenilnafto[2,3-b]furan-4,9-dionun NMR spektrumu.



ÖZGEÇMİŞ

5 Mart 1986'da Van'ın Gürpınar ilçesinde doğdu. 2007 yılında LYS ile Balıkesir Üniversitesi Necatibey Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü'nü kazandı. 2012 Balıkesir Üniversitesi Necatibey Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümünden mezun oldu. 2013 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya alanında yüksek lisans öğrenimine başladı. 2015 yılında Kamu Personeli Seçme Sınavı(KPSS) ile Milli Eğitim Bakanlığı'na atandı.



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih:09/05/2018

Tez Başlığı: **ELEKTROFİLİK HALKALAŞMA TEPKİMESİ İLE NAFTAFURAN-4,9-DİON SENTEZİ**

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 47 sayfalık kısmına ilişkin, 09/05/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından yapılan ithal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuна göre, tezin benzerlik oranı % 10 (on) dur.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simgeler ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az özlüğe içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanımına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir ithal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

09/05/2018



Adı Soyadı: **Memet AKSUZ**

Öğrenci No: **12911210240**

Anabilim Dalı: **KİMYA**

Programı: **Yüksek Lisans Programı**

Statüsü: **Y. Lisans** **Doktora**

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR


Prof. Dr. Arif KIVRAK

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR


Prof. Dr. İsmail GÜNEŞ
Enstitü Müdürü