



**2-SÜBSTİTÜE-1,4-NAFTAKİNONLARIN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Eda MERCAN

**Yüksek Lisans Tezi
Biyomühendislik Anabilim Dalı
Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR
2015
Hek hakkı saklıdır**

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2-SÜBSTİTÜE-1,4-NAFTAKİNONLARIN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Eda MERCAN

TOKAT

2015

Her hakkı saklıdır.

Bu tez çalışması Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (**Proje No: 2014/36**).

Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR danışmanlığında, Eda MERCAN tarafından hazırlanan bu çalışma 02/01/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Bilge Hilal ÇADIRCI
Üye : Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR
Üye : Yrd. Doç. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE

İmza:

İmza:

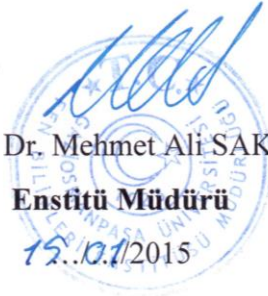
İmza:

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Mehmet Ali SAKİN

Enstitü Müdürü

15.10.2015



TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Eda MERCAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

**2-SÜBSTİTÜE-1,4-NAFTAKİNONLARIN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Eda MERCAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomühendislik Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR

Bu çalışmada, 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**20**) bileşiğinin alkil ve aril amin nükleofilleri ile yer değiştirme ve Pd katalizli Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerinin yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR, Kütle spektrumu and IR ile aydınlatılmıştır. Daha sonra sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları genellikle bir baz varlığında (K₂CO₃ ve TEA) oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**20**) bileşiği farklı alkil- ve aril amin nükleofilleriyle etkileştirilmiş ve %50-90 verimle 2-N-sübstitüe-1,4-naftakinon türevleri (**43**, **44**, **45**, **48**, **49**, **50**, **51**, **52** ve **53**) elde edilmiştir.

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinonla (**20**) arilboronik asit türevleriyle (4-hidroksifenil, 4 metoksifenil ve 4-etilfenil boronik asit) Pd(Ph₃)₄ katalizörlüğünde ve K₃PO₄ varlığında Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. 4-Metoksifenil boronik asit ile gerçekleştirilen kenetlenme reaksiyonu neticesinde 2,5,8-tris-(4-metoksifenil)-1,4-naftakinon (**57**) %50 verimle elde edilmiştir. Diğer kenetlenme reaksiyonlarıyla ayrılamayan ürün karışımları elde edilmiştir.

Bileşikler (**43**, **45**, **46**, **48**, **49**, **50**, **51**, **52** ve **53**) ve 4-metoksifenil boronik asit ile gerçekleştirilen kenetlenme reaksiyonundan elde edilen karışımın (**54**, **55** veya **56**) Escherichiacoli, Proteusvulgaris, Candidaalbicans, Candidautilis, Bacillussubtilis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa ve Klebsiella pneumoniae'a karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. MİK değerleri agar spot yöntemi ile belirlenmiştir. Bu sonuçlar bütün sentezlenen bileşiklerin Escherichiacoli, Proteusvulgaris, Candidaalbicans, Candidautilis, Bacillussubtilis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa ve Klebsiella pneumoniae üzerinde aktif olduğunu göstermiştir. Bu bileşikler arasında **43** bileşiği en yüksek aktiviteyi 15,31

$\mu\text{g/mL}$ MİK değerine karşı *Candida albicans*, *Candida utilis* ve *Proteus vulgaris* üzerinde sergilemiştir.

2015, 80 sayfa

Anahtar kelimeler: Naftakinon, Yerdeğiştirme reaksiyonu, Kenetlenme reaksiyonu, Antimikrobiyal aktivite

ABSTRACT**M. Sc. Thesis****SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF
2-SUBSTITUTED-1,4-NAPHTHOQUINONES**

Eda MERCAN

Gaziosmanpaşa University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Bioengineering

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Kıymet BERKİL AKAR

In this study, nucleophilic substitution reactions with alkyl- and aryl amine nucleophiles and Pd-catalyzed Suzuki Miyaura coupling reactions of 2,5,8-tribromo-1,4-naphthaquinone (**20**) were realized. ¹H NMR, ¹³C NMR, Mass spectra and IR were recorded to confirm the structures of the compounds. The synthesized compounds were future screened for antimicrobial activities.

The nucleophilic substitution reactions of 2,5,8-tribromo-1,4-naphthaquinone (**20**) generally carried out in the presence of a base (K₂CO₃ or TEA) at room temperature. 2,5,8-tribromo-1,4-naphthaquinone (**20**) was treated with different alkyl- and aryl amine nucleophiles to yield 2-N-substituted-1,4-naphthoquinones (**44**, **45**, **46**, **49**, **50**, **51**, **52**, **53** and **54**) in 50-99% yields.

The Suzuki Miyaura coupling reactions of 2,5,8-tribromo-1,4-naphthaquinone (**20**) with aryl boronic acids (4-hydroxyphenyl boronic acid, 4-methoxyphenyl boronic acid and 4-ethylphenyl boronic acid) using Pd(PPh₃)₄ and K₃PO₄ were performed. The coupling reaction of 4-methoxyphenyl boronic acid afforded 2,5,8-tris-(4-methoxyphenyl)-1,4-naphthoquinone (**58**) in 30 % yield. The other coupling reactions gave mixture of inseperable products.

Compounds (**44**, **46**, **47**, **49**, **50**, **51**, **52**, **53**, **54**, **55**, **58**) and the mixture obtained from the the coupling reaction with 4-methoxyphenyl boronic acid (**55**, **56** or **57**) were screened for in vitro antimicrobial activity againts (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*).

MIC values were determined by spot on lawn method. The result showed that all the synthesized compounds were active againts *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. Among the target compounds, compound **43**

exhibited the best antimicrobial activity, with a MIC value of 15,31 $\mu\text{g/mL}$ againsts *Candida albicans*, *Candida utilis* and *Proteus vulgaris*.

2015, 80 pages

Keywords: Naphthoquinone, Substitution reaction, Coupling reaction, Antimicrobial activity.

ÖNSÖZ

Çalışmalarım boyunca sabrı, bilgisi ve deneyimleriyle bana her konuda yardımcı olan sevgili danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR'a,

NMR ve Kütle spektrumlarının alımında yardımlarını gördüğüm Uzm. Özkan ŞEN ve BALAB çalışanlarına,

Antimikrobiyal testlerdeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Bilge Hilal ÇADIRCI ve grup elemanlarına,

Bu çalışmayı 2014/36 no'lu proje olarak destekleyen Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Tez çalışmam sürecinde manevi desteklerini hep üzerimde hissettiğim Prof. Dr. Ali KASAP ve Prof. Dr. Ebubekir ALTUNTAŞ'a,

Çalışmalarım boyunca her türlü desteklerinden dolayı laboratuvar arkadaşlarım Hasan KILINÇ ve Barış ERAN'a,

Tez çalışmam boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Eda MERCAN

Ocak 2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ.....	10
2.1. Naftakinonlar	12
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1. MATERYAL	16
3.1.1. Çözücüler ve Kimyasal Maddeler.....	16
Reaktifler	16
Kurutucu Maddeler	16
Kullanılan Çözücüler ve Saflaştırılması	16
3.1.2. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi Dolgu Maddeleri	17
3.1.3. Mueller Hinton Besiyeri	18
3.1.4. Kullanılan Cihazlar	19
3.2. YÖNTEM	20
3.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) Sentezi	20
3.2.1.1. 1-Bromnaftalin'in (39) elektrofilik brominasyonu	20
3.2.1.2. Dibromnaftalin'in (40) fotobromlanması	21
3.2.1.3. Hegzabromür'ün (41) gümüş destekli hidrolizi.....	21
3.2.1.4. Dihidroksinaftalin'in (42) PCC ile yükseltgenmesi	22
3.2.2. Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları	23
3.2.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) <i>n</i> -bütilamin ile reaksiyonu.....	23

3.2.2.2. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) feniletilamin ile reaksiyonu	24
3.2.2.3. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) naftilamin ile reaksiyonu	26
3.2.2.4. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) Anilin ile reaksiyonu	27
3.2.2.5. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) benzilamin ile reaksiyonu.....	28
3.2.2.6. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) metilamin ile reaksiyonu	29
3.2.2.7. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilamin ile reaksiyonu	30
3.2.2.8. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) DMF ile reaksiyonu.....	31
3.2.2.9. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) aminoparafenol ile reaksiyonu	32
3.2.3. Kenetlenme Reaksiyonları	33
3.2.3.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) hidroksifenilboronikası ile Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu	33
3.2.3.2. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) 4-metoksifenilboronikası ile reaksiyonu	34
3.2.3.3. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilfenilboronikası ile reaksiyonu	36
3.2.4. Elde edilen 1,4-Naftakinon Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi	36
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	38
4.1. 2,5,8-Tribromonaftalin-1,4-Naftakinon'un (20) Alkil- ve Arilamin Nükleofilleriyle Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları	38
4.1.1. 2,5,8-Tribromo-2 bütülamino-1,4-naftakinon (43) ve 2,5,8-tribromo-3-(bütülamino)naftalin-1,4-naftakinon (44)'un Sentezi.....	39
4.1.2. 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon'un Sentezi (45)	44
4.1.3. 5,8-Dibromo-2-etoksinaftalin-1,4-naftakinon'un (46) Sentezi.....	46
4.1.4. 5,8-Dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48) sentezi	48
4.1.5. 2-(Benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon'un (49) sentezi.....	50
4.1.6. 5,8-Dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon'un (50) sentezi	52
4.1.7. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (51) sentezi	54
4.1.8. 5,8-Dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon'un (52) sentezi	56
4.1.9. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (53) sentezi ..	58
4.2. 2,5,8-Tribromonaftalin-1,4-naftakinon'un (20) kenetlenme reaksiyonları	60
4.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) hidroksifenilboronikası ile reaksiyonu	61

4.2.2. 2,5,8-Tris(4-metoksifenil)-1,4-naftakinon'un (57) sentezi.....	63
4.2.3. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilfenilboronikası ile reaksiyonu	65
4.3. Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları	66
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	73
KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ	80

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simge	Açıklama
J	Etkileşme Sabiti
δ	Kimyasal Kayma

Kısaltmalar	Açıklamalar
İTK	İnce tabaka kromatografisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
IR	İnfrared
s	Singlet
d	Dublet
m	Multiplet
UV	Ultraviyole
mmol	Milimol
mL	Mililitre
mg	Miligram
R _f	İnce tabakada maddenin hareket ettiği uzaklık (Retention Factor)
ppm	Milyonda bir (Kimyasal kayma birimi)
¹³ C-NMR	Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
W	Watt
Hz	Hertz
PCC	Piridinyum kloro kromat
DMF	Dimetilformamit

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (43) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	40
Şekil 4.2. 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)naftalin-1,4-naftakinon'un (43) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	41
Şekil 4.3. 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (43) Kütle spektrumu.....	41
Şekil 4.4. 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (43) IR spektrumu	42
Şekil 4.5. 2,5,8-Tribromo-3-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (44) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	43
Şekil 4.6. 2,5,8-Tribromo-3-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (44) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	43
Şekil 4.7. 2,5,8-Tribromo-3-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (44) IR spektrumu.....	44
Şekil 4.8. 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon'un (45) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	45
Şekil 4.9. 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon'un (45) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	45
Şekil 4.10. 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon'un (45) IR spektrumu	46
Şekil 4.11. 5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon'un (46) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	47
Şekil 4.12. 5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon'un (46) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	47
Şekil 4.13. 5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon'un (46) IR spektrumu.....	48
Şekil 4.14. 5,8-Dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	49
Şekil 4.15. 5,8-Dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	49
Şekil 4.16. 5,8-Dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48) IR spektrumu	50
Şekil 4.17. 2-(Benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon'un (49) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	51
Şekil 4.18. 2-(Benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon'un (49) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	51
Şekil 4.19. 2-(Benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon'un (49) IR spektrumu	52
Şekil 4.20. 5,8-Dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon'un (50) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	53

Şekil 4.21. 5,8-Dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon'un (50) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	53
Şekil 4.22. 2,5,8-Dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon'un (50) IR spektrum	54
Şekil 4.23. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (51) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	55
Şekil 4.24. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (51) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	55
Şekil 4.25. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (51) IR spektrumu	56
Şekil 4.26. 5,8-Dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon'un (52) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	57
Şekil 4.27. 5,8-Dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon'un (52) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	57
Şekil 4.28. 5,8-Dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon'un (52) IR spektrumu	58
Şekil 4.29. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (53) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆).....	59
Şekil 4.30. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (53) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, DMSO-d ₆).....	59
Şekil 4.31. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (53) IR spektrumu.....	60
Şekil 4.32. 8-Bromo-2,5-bis(4-hidroksifenil)-1,4-naftakinon (55) yapısının MM2 Moleküler Mekanik programı ile elde edilen üç boyutlu yapısı	61
Şekil 4.33. 54 ve 55 veya 56 bileşiklerine ait karışımın ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆)	62
Şekil 4.34. 54 ve 55 veya 56 bileşiklerine ait karışımın ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, DMSO-d ₆)	62
Şekil 4.35. 2,5,8-tris(4-Metoksifenil)-1,4-naftakinon'un (57) ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	64
Şekil 4.36. 2,5,8-tris(4-Metoksifenil)-1,4-naftakinon'un (57) ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	64
Şekil 4.37. 2,5,8-tris(4-Metoksifenil)naftalin-1,4-naftakinon'un (57) IR spektrumu	65
Şekil 4.38. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilfenilboronikasit ile reaksiyonunda elde edilen ham ürünün ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	66
Şekil 4.39. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (50) Antimikrobiyal Aktivite sonuçları	67
Şekil 4.40. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]1,4-naftakinon'un (52) Antimikrobiyal Aktivite sonuçları	67
Şekil 4.41. 54 ve 55 veya 56 bileşiklerinden ibaret karışımının Antimikrobiyal Aktivite sonuçları	68

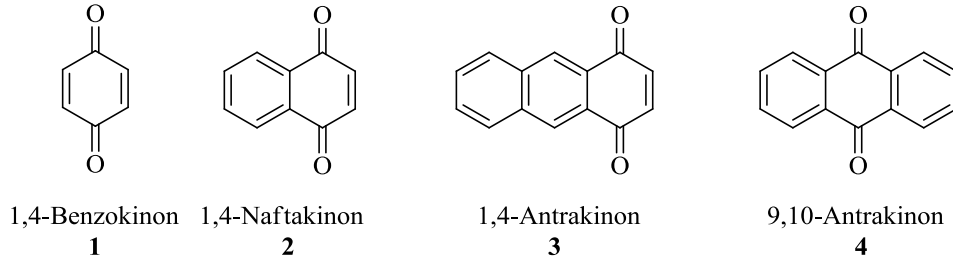
TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Biyolojik aktivite gösteren 2-sübstitüe1,4-naftakinon türevlerine örnekler..	1
Tablo 3. 1. Kullanılan cihazlar, özellikleri, markaları ve bulunduğu kurum.....	19
Tablo 3.2. Antimikrobiyal Aktivite Testi için Kullanılan Maddelerin Konsantrasyonları	37
Tablo 4.1. Sentezlenen Ürünlerin MİK Değerleri.	69
Tablo 4.2. Sentezlenen Ürünlerin 1000 mg için Ölçülen Değerleri	70

1. GİRİŞ

Kinon ve naftakinon yapıları pek çok biyoaktif molekülde ana iskelet yapı olarak karşımıza çıkmaktadır. Naftakinon bileşiklerinin bir kısmı bitki, mantar ve hayvanlarda doğal olarak bulunmakla birlikte çoğunluğu sentetik olarak elde edilmektedir. Kinon bileşikleri biyoloji ile ilgili farklı süreçleri anlamak için oldukça önemlidir. Bu bileşikler, materyal bilimi, nanoteknoloji ve tıpta çok önemli bir yere sahiptir. Bu bileşikler seskiterpenler ve kinamisinler gibi pek çok doğal ürünün yapısında bulunmaktadır. Bunun yanı sıra kinon yapısı içeren pekçok ilaç hâlihazırda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Kinonlar neredeyse tüm yaşayan organizmalarda elektron ve proton transfer özellikleri nedeniyle hayati öneme sahip bileşiklerdir (Şema 1.1). Bu çok özel ve ayrıcalıklı bileşikler kimya, materyal bilimi, nanoteknoloji ve tıpta çok önemli bir yere sahiptir.

Özellikle arillenmiş kinonların görsel ve elektriksel özellikleri bu bileşikleri boya endüstrisinde ve fotosentezde kullanışlı bileşikler yapmaktadır. Kinonlar aynı zamanda hücre solunumunda anahtar bir role sahiptir (Fujiwara ve ark., 2011).



Şema 1.1. Kinon bileşikleri

1,4-Naftakinonlar kinon ailesinin önemli bir üyesidir ve pek çok doğal ve sentetik üyesi önemli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Bu bileşikler ilaç, tarım ilacı, boya ve diğer fonksiyonel kimyasalların endüstriyel olarak üretiminde hammadde olarak yoğun şekilde kullanılmaktadır. Birer doğal 1,4-naftakinon bileşiği olan plumbagine **5** ve lawsone **6**, hem aerobik hem de anaerobik organizmaların çeşitli türlerine antibakteriyel etki gösteren bitki kökenli doğal naftakinon türevleridir. Bu bileşikler bitki ve hayvan hücrelerinde özellikle elektron taşıyıcılar olarak önemli role sahiptirler (Ambrogi ve

ark., 1970). Kinonlar enerji üretimine katkıları ve elektron-transport sisteminde hayati bağlantılar oluşturmaları sebebiyle biyokimyada son derece önemli bileşiklerdir (Hodnett ve ark., 1983). Bu nedenle bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri onların prokaryotik ve ökaryotik hücreler üzerine etkilerini de içerecek şekilde geniş bir alanda incelenmiştir (Riffel ve ark., 2002).

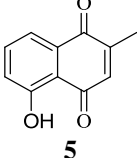
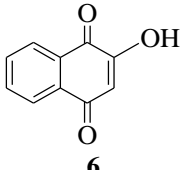
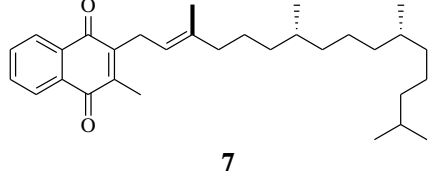
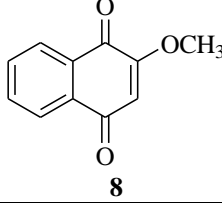
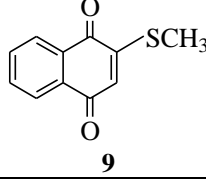
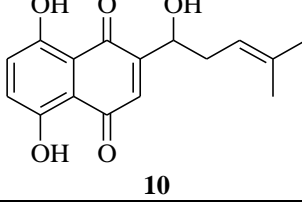
1,4-Naftakinonların biyolojik aktivitelerinin asit-baz özelliklerinin yanında bir ve/veya iki elektron alarak radikal anyon veya dianyon türlerinin oluşturma kabiliyetlerinden ileri geldiği bilinmektedir (Salmon-Chemin ve ark., 2001; Chemin ve ark., 2001). 1,4-Naftakinonlarda elektron verici veya elektron çekici grupların varlığı radikal anyon oluşumuna etki etmektedir (Tran ve ark., 2004).

Yapıda heteroatomların varlığı ilginç biyolojik aktivite profilleri oluşturmaktadır (Tandon, 2004). Bu konuda yapılan çalışmalar doğal biyolojik aktif naftakinonlarda en çok bulunan heteroatomlar olmaları nedeniyle daha çok S, N ve O atomu içeren 1,4-naftakinon türevlerinin sentezi üzerine yoğunlaşmıştır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda halojen atomu içeren naftakinon türevlerinin etkili birer antifungal bileşik oldukları ispatlanmıştır (Anderson, 2005).

2-Süstitüe-1,4-naftakinon türevleri bu bileşik sınıfı içerisinde önemli bir yere sahiptir. Süstitüe naftakinonlar genel olarak çok aktif bileşikler olmakla birlikte özellikle naftakinon çekirdeğinin 2-konumunda bir süstitüentin bulunmasının çekirdeğe son derece önemli biyolojik aktiviteler kazandırdığı önemli bir gerçektir (Tablo 1.1). Bu tip doğal ve sentetik bileşiklerin pek çok örneği literatürde mevcuttur (Aeken ve ark., 2011). Örneğin 2-amino-1,4-naftakinonların antimolüsk, sitotoksik, antitumor ve antibakteriyel gibi biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir (Aeken ve ark., 2011). 1,4-Naftaninonların antimikrobiyal aktiviteleri üzerine yapılan bir çalışmada 1,4-naftakinonların 2-veya 3-pozisyonlarında en az bir tane elektron verici veya zayıf elektron çekici gruba sahip olmaları gerektiğini göstermiştir (Gershon ve Shanks, 1975). Böylece hidrojen bağlama kapasitesi arttığından etkin bölgesine daha kuvvetli bağlanmayı sağlamaktadır (Riffel ve ark., 2002).

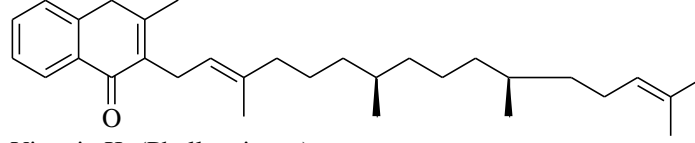
Son yıllarda 2-sübstitüe1,4-naftakinonlarında doğal türevlerinin izolasyonu ve sentezine yönelik sayısız çalışma yapılmış olması bu bileşiklerin önemini açıkça ortaya koymaktadır. Elde edilen bileşiklerin eşsiz biyolojik aktivitelere sahip olmaları sebebiyle bu alandaki çalışmalar her geçen gün katlanarak artmaktadır.

Tablo 1.1. Biyolojik aktivite gösteren 2-sübstitüe1,4-naftakinon türevlerine örnekler

Bileşiğin Yapısı ve İsmi	İsmi	Gösterdiği Biyolojik Aktivite
 <p>5</p>	Plumbagin	<ul style="list-style-type: none"> • Antibakteriyel (Gram Pozitif ve Gram Negatif) • Antikanser
 <p>6</p>	Lawsone	<ul style="list-style-type: none"> • Antitümör • Antibakteriyel • Anti-inflammatory • Antiparazitik • Sitotoksik vd.
 <p>7</p>	K1 vitamini	<ul style="list-style-type: none"> • Kanama durdurucu (kan pıhtılaştırıcı) • Antibakteriyel • Antifungal • Potansiyel antikanser
 <p>8</p>	2-Metoksi-1,4-naftakinon	<ul style="list-style-type: none"> • Antisıtma
 <p>9</p>	2-Tiyometri-1,4-naftakinon	<ul style="list-style-type: none"> • Antisıtma
 <p>10</p>	Shikonin	<ul style="list-style-type: none"> • Antimikrobiyal • Antifungal • Antitümör

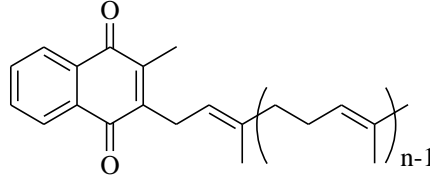
K vitaminleri 2- ve/veya 3-sübstitüe-1,4-naftakinontürevleri olup canlıların yaşamında büyük öneme sahiptir (Şema 1.2). Kan pıhtılaşması, kemik metabolizması ve hücre büyümesini de içerisinde bulunduran hayati öneme sahip birtakım biyokimyasal

prosesler K vitaminleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Aynı zamanda K vitaminlerinin bazı tümör hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği de bilinmektedir (Danies ve ark., 2003)



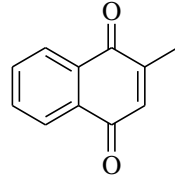
Vitamin K₁ (Phylloquinone)

11



Vitamin K₂ (Menaquinone)

12



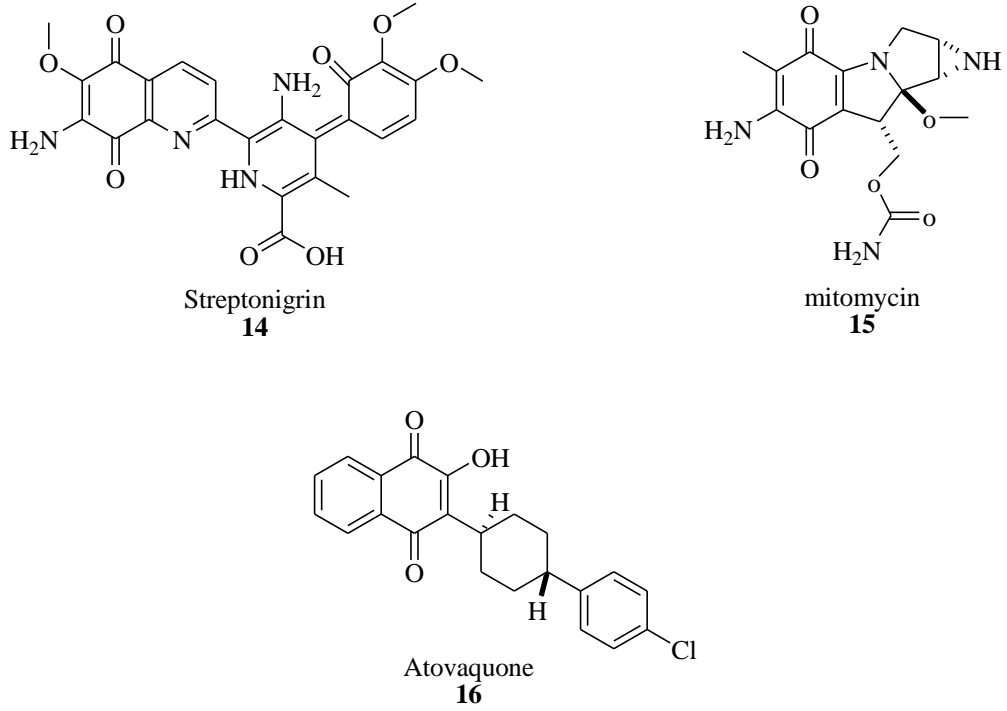
Vitamin K₃ (Menadione)

13

Şema 1.2. K Vitamininin Türevleri

Doğal ürünler ve doğal ürünlerden türeyen bileşikler tüm yeni antikanser ilaçlarının %74'ünü oluşturmaktadır. Kompleks bileşiklerin daha basit analogları geçmişte ilaçların sentezinde anahtar roller üstlenmişlerdir (Liu ve Ji, 2008). Kanser günümüzde ölüme sebebiyet veren hastalıkların başında gelmektedir. Bu güne kadar pek çok antikanser özellik gösteren bileşik sentezlenmiş fakat biyolojik aktivitenin iyileştirilmesi ve yeni ilaçların eldesi amacıyla yeni bileşiklerin sentezine son derece ihtiyaç duyulmaktadır (Paengsri ve Baramee, 2013). 1,4-Naftakinon farmakoforu streptonigrin **14** ve mitomycin **15** gibi bir takım ilaçlarda antikanser aktivitesinden sorumludur (Tandon ve ark, 2004).

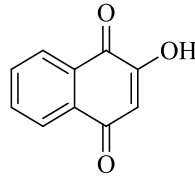
Bunun yanı sıra bir hidroksi-1,4-naftakinon türevi olan atovaquone **16** ticari olarak satılan geniş spektrumlu bir anti-protozoal ilaçtır (Valente ve ark., 2007). Aynı zamanda naftakinon farmakoforunun antitümör, antimikrobiyal, antiinflammatory, antialerjik, antimalaryal ve antileşmanyal aktiviteler gösterdikleri de bilinmektedir (Paengsri ve Baramee, 2013) (Şema 1.3).



Şema 1.3. 1,4-Naftakinon farmakoforu

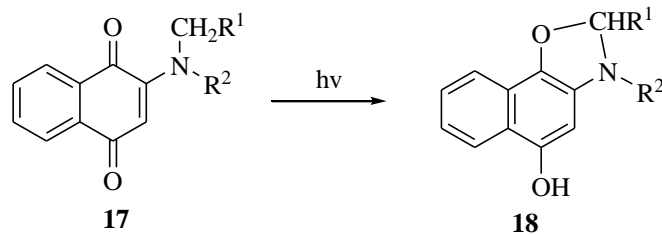
Mantarsal ve bakteriyel enfeksiyonlar da son yıllarda dramatik bir şekilde artmıştır. Antifungal ve antibakteriyel ilaçların yaygın kullanımı ve bunların mantar, bakterilere karşı dirençleri ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Geniş spektrumlu antifungal ve antibakteriyel ilaçların direnci yeni antifungal ve antibakteriyel ilaçların keşfinde öncü olmuştur (Tandon ve ark., 2009). Örneğin K vitaminleri ailesinden K1 vitamini hem antibakteriyel hem de antifungal özellik göstermektedir ve potansiyel antikanser bir bileşiktir. Bunun yanı sıra 1,4-Naftakinonbileşiklerinin önemli biyolojik aktivitelere sahip olmaları sebebiyle elde edilen naftakinon türevlerinin her biri potansiyel biyoaktif bileşiklerdir ve ilaç sentezi ve doğal ürün sentezi çalışmalarında çok önemli birer anahtar bileşik konumundadır.

Eşsiz biyolojik aktivitelere sahip olmalarının yanı sıra naftakinon türevi bileşikler renk kimyasında, endüstriyel boyama proseslerinde, saç boyası, kozmetik ürünleri, ilaç, zirai kimyasallar ve fotostabilizasyonda yaygın bir kullanıma sahiptir. Kinonlar özellikle boya kimyasında önemli bir yer tutmaktadır. Pek çok kinon boyası ticari olarak satılmaktadır. Örneğin 2-hidroksi-1,4-naftakinon (**6**) içeren *Lawsonia alba* bitkisi kına olarak bilinen geleneksel bir boyadır (Şema 1.4) (Verma, 2006; Couladouros ve ark., 1996). Lawson **6** içeren kına 4000 yıldan fazla bir süredir saç ve vücut boyası olarak kullanılmaktadır (Dabiri ve ark., 2011).



Şema 1.4. Lawson **6** bileşiğinin yapısı

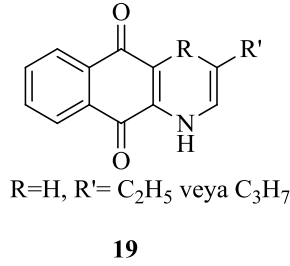
Lawsona **6** ilave olarak diğer naftakinonların da amino asitlerle renkli ürünler verdikleri bilinmektedir. Süstitüe naftakinonlar bu nedenle potansiyel parmak izi reaktifi olarak önemli bir bileşik sınıfı oluşturmaktadır (Jelly ve ark., 2010). 1,4-Naftakinon türevi boyalar aynı zamanda radikalik polimerleşme reaksiyonlarında fotobaşlatıcı olarak da kullanılmaktadır. Bu naftakinon türevi başlatıcıların etkinliği boyadan hidrojen donörüne elektron transfer prosesinde meydana gelen serbest enerji değişimiyle açıklanmaktadır (Szymczak ve ark., 2012). Aminonaftakinonlar aynı zamanda fotoğraf alanında da çeşitli kullanımlara sahiptir. Dialkilamino-1,4-naftakinonlardan (**17**) fotosensitiv moleküller olarak gümüş içermeyen fotoğrafik materyallerde fiziksel imaj geliştirici olarak ve fotorezist materyallerde yararlanılmaktadır (Şema 5) (Russkikh, 1992).



Şema 1.5. 2-Dialkilamino-1,4-naftakinonun (**17**) fotodönüşümü

Çeşitli kromoforlara ve floroforlara kovalenet olarak bağlanmış α -naftakinonlar eşsiz ‘‘switching-anahtarlama’’ özellikleri göstermesine neden olan tersinir redoks fonksiyonlarına sahiplerdir (Illos ve ark, 2006). Moleküler anahtarlar pH, ışık, sıcaklık, bir elektrik akımı veya bir ligand gibi bir uyarıcının varlığında iki veya daha fazla kararlı konformasyon arasında değişim gösterirler. Bu bileşikler moleküler bilgisayarlar ve biyolojik makineler gibi nanoteknolojide geniş uygulamalara sahiptir (Joachim ve Gimzewski, 2001).

2-Süstitüe-1,4-naftakinonlar ayrıca seçici sensörlerin üretiminde de kullanılmaktadır. Örneğin bu konuda yapılan bir çalışmada 2-amino-1,4-naftakinondan (**19**) türetilen poly(vinilklorür) membran sensörlerinin Sn(II) iyonları için oldukça seçici oldukları görülmüştür (Şema 1.6) (Hamdan, 2010).



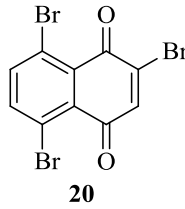
Şema 1.6. Poly(vinilklorür) membran sensör yapımında kullanılan 2-Amino-1,4-naftakinonların türevleri

Doğal naftakinonların ve onların sentetik analoglarının özellikle biyolojik aktif bileşiklerin ve ilaçların eldesinde önemli birer başlangıç bileşiği (Woo and Kim, 2012) olmaları sebebiyle bu bileşiklerin sentezinde yeni metodolojilerin geliştirilmesi son derece önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir (da Silva ve ark., 2009). Doğal ve sentetik 1,4-naftakinon türevlerine olan ilgi son yıllarda giderek artmış bu konuda sayısız çalışma yapılmıştır (Tandon ve ark., 2009).

Bu bileşiklerin tedavi edici özelliğe sahip olmaları sebebiyle sitotoksik, antitumor, antiviral, molluscidal, antiinflammatory, antiplatelet (Lien ve ark., 1997), antialerjik, antimalarial, antileishmanial, antibakteriyel, antifungal ve antiproliferative aktivitesi gibi biyolojik etkinliklerini çeşitlendirmek amacıyla çok sayıda 1,4-naftakinon türevi

bileşik sentezlenmiştir (Tandon ve ark., 2009). Doğal ürün türevleri olan ilaçların sentezi bu alandaki çalışmalarda özellikle dikkat çekmektedir (Bolognesi ve ark., 2008).

Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak daha önce grubumuz tarafından literatüre kazandırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**20**) bileşiği kullanılacaktır (Çakmak et al., 2012). 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**20**) bileşiğinin 2-konumunda bulunan bromun yanısıra naftakinon çekirdeğindeki aromatik halkada 2 adet brom atomu daha yer almaktadır. Yine kenetlenme ve yerdeğiştirme tepkimeleri ile bu brom atomları da tepkime şartlarına bağlı olarak nükleofil ve elektrofillerle yer değiştirebilir. Burada önemli bir husus farklı reaktivite gösteren bu brom atomlarının reaksiyon şartlarının iyi belirlenebilmesidir. Örneğin yerdeğiştirme reaksiyonlarında elektrofillerin sadece aromatik halkadaki 5- ve 8-konumlarındaki brom atomları ile yerdeğiştirmesi beklenirken, nükleofillerle reaksiyon neticesinde ise sadece 2-konumundaki brom atomunun yerdeğiştirmesi beklenir (Şema 1.7). Bunun yanı sıra kenetlenme reaksiyonlarında ise her üç konumda da kenetlenmenin gerçekleşmesi beklenir. Böylece hem kinon halkası hem de aromatik halka fonksiyonel hala getirilmiş olacaktır. Dolayısıyla bu tez çalışması halonaftakinonların kullanıldığı literatürdeki çalışmalardan bu yönüyle farklılık göstermektedir.



Şema 1.7. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**20**) bileşiği

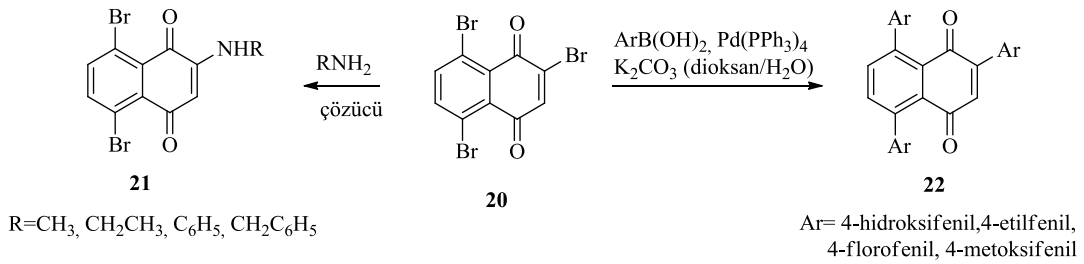
Özellikle azot sübtitüe 1,4-naftakinonların son derece önemli biyolojik aktivitelere sahip olması sebebiyle bu çalışma kapsamında ilk olarak yeni 2-N-sübtitüe 1,4-naftakinon bileşiklerinin sentezlenmesi ve bir sonraki aşamada ise elde edilen saf bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. N- ve aril sübtitüe 1,4-naftakinonlar sentetik potansiyelleri çok yüksek bileşiklerdir. Ayrıca elde edilmesi planlanan N- sübtitüe 1,4-naftakinonlar da halkada bulunan iki adet bromun diğer fonksiyonel gruplarla kolayca yer değiştirebilmesi sebebiyle amin, eter, aldehit,

alkil, aril gibi türevlere kolaylıkla dönüştürülebilir ve bu nedenle bu bileşikler bu fonksiyonel grupları içeren naftakinon bileşiklerinin sentezinde anahtar bileşikler konumundadır.

Pd-katalizli kenetlenme tepkimeleri kullanılarak 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**20**) bileşiğinin her üç aktif konumu da arillenebilir ve süstitüe arilboronik asitlerle tepkime neticesinde son derece aktif ve konjuge yeni naftakinon türevlerin elde edilebilir. (Şema 1.8).

Sonuç olarak bu tez kapsamında yapılması amaçlanan çalışmalar şu şekilde özetlenebilir.

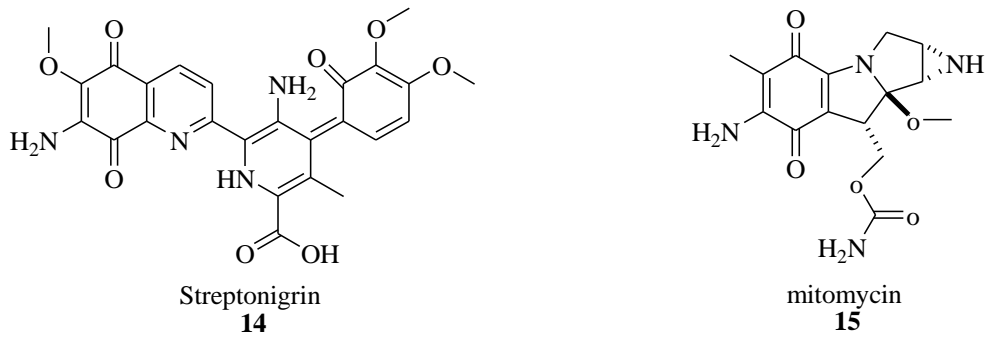
1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**20**) bileşiğinin alkil- ve arilamin nükleofilleriyle reaksiyonu ile 2-N-süstitüe türevlerinin eldesi
2. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (**20**) bileşiğinin Suzuki-Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonu ile aril türevlerinin sentezi
3. Elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi



Şema 1.8. Kenetlenme ve yerdeğiştirme çalışmasında hedeflenen sentezler

2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Azot ve kükürt atomu içeren 1,4-naftakinonlar antileishmanial, antiviral, antiallerjik ve antifungal gibi biyolojik aktivite özelliği gösterirler. Genel olarak azot ve kükürt atomlarının sayılarının artışı ile beraber biyolojik aktiviteleri de artmaktadır. Ayrıca bazı tiyokinon molekülleri organik lineer olmayan optik malzeme (NLO) ve organik fotoiletken (OPC) olarak da bilinirler. Yapıda heteroatomların varlığı ilginç biyolojik aktivite profilleri oluşturmaktadır (Tandon, 2005). Bu konuda yapılan çalışmalar doğal biyolojik aktif naftakinonlarda en çok bulunan heteroatomlar olmaları nedeniyle daha çok S, N ve O atomu içeren 1,4-naftakinontürevlerinin sentezi üzerine yoğunlaşmıştır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda halojen atomu içeren naftakinon türevlerinin etkili birer antifungal bileşik oldukları ispatlanmıştır (Anderson, 2005). Son yıllarda fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar önemli ölçüde artmıştır (Perea ve Patterson, 2002). Anti-mantar ve anti-bakteriyel ilaçların yaygın olarak kullanımı, fungal ve bakteriyel enfeksiyonların direnç kazanmasıyla ciddi sağlık tehlikelerini beraberinde getirmiştir. Geniş spektrumlu antifungal ve antibakteriyel ilaçların kullanılmasıyla gelişen direnç yeni antifungal ve antibakteriyel ilaçların keşfini başlatmıştır. 1,4-Naftakinonların indirgenme potansiyelleri bu bileşikleri zengin birer biyolojik aktivite ajanı yapmaktadır (Şema 2.1) (Tandon, 2009).

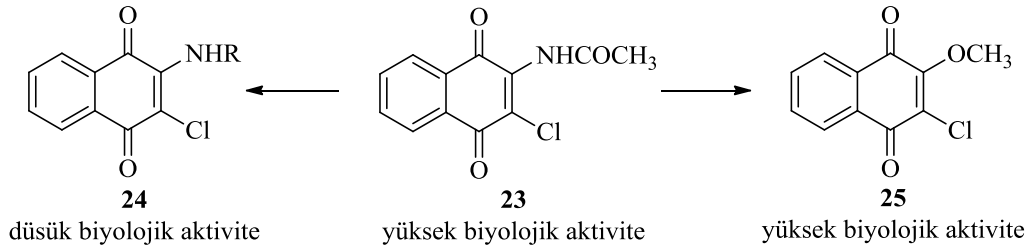


Şema 2.1. Bazı antifungal ve antibakteriyel ilaçlar

Menadione **13** ve plumbagin **5** Chagas ve Kala-azar gibi hastalıkların tedavisinde tripanosomları yok edici aktiviteleri nedeniyle kullanılmaktadırlar. 1,4-Naftakinonlar ayrıca apoptosis, lipoksigenaz, radikallerin yok edilmesi ve anti-ringworm gibi biyolojik aktivitelere de sahiptir. 1,4-Naftakinon türevlerinin bir insan DNA topoizomeraz I ve II

inhibitörü olduğu da kanıtlanmıştır. Bu bileşikler aynı zamanda enzimatik indirgenmeler sonucunda semikinon ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) üretme kabiliyetine sahiptirler (Verma, 2006).

1,4-Naftakinon bileşiklerinin amino ve tiyo eter türevleri redoks potansiyellerinden dolayı son derece zengin biyolojik aktivelere sahiplerdir (Tandon ve ark., 2009). 1,4-Naftakinon çekirdeğinde 2-pozisyonundaki süstitüent grup biyolojik aktivitede önemli rol oynamaktadır. Örneğin N-(3-kloro-1,4-dikso-1,4-dihidronaftalin-2-il)asetamit (**23**) bileşiğinde asetamido grubu bir alkilamino grubuyla yer değiştirdiğinde biyolojik aktivite dramatik bir şekilde düşmektedir. Ancak asetamido grubu bir alkoksi grubuyla yer değiştirdiğinde biyolojik aktivite hala çok yüksektir (Huang ve ark., 1998) (Şema 2.2).



Şema 2.2. Biyolojik aktiviteye süstitüent etkisi

Azot ve kükürt atomu içeren 1,4-naftakinonlar antileishmanial, antiviral, antiallerjik ve antifungal gibi biyolojik aktivite özelliği gösterirler. Genel olarak azot ve kükürt atomlarının sayılarının artışı ile beraber biyolojik aktiviteleri de artmaktadır. Ayrıca bazı tiyokinon molekülleri organik lineer olmayan optik malzeme (NLO) ve organik fotoiletken (OPC) olarak ta bilinirler (Sayıl, 2010).

2.1. Naftakinonlar

Naftakinon **2** ve türevleri doğada oldukça fazla bulunmaktadır ve bunların çoğu bitki, bakteri ve mantarlardan üretilir. Naftakinon ve türevleri çocuk ve yetişkinlerde plazma zehirlenmesine ve tümör hücrelerine karşı etkin olarak, bunun yanı sıra hem doğal hem de sentetik olarak kansere karşı önemli bir madde olarak kullanılmaktadır. Kozmetik alanda saç, deri ve tırnak boyamada temel etken madde, redox reaksiyonlarında elektron transferinde özellikle biyolojik süreçlerde önemli bir maddedir. Yine geçiş metal komplekslerinde tek moleküllü ve çok moleküllü bileşiklerin oluşmasında önemli bir role sahiptir ki bu madde 2-hidroksi-1,4-naftakinon (**6**) biyolojik süreçlerde hücre yakıtı olarak kullanılır.

2-Hidroksi-1,4-naftakinon (**6**) molekülü oksijenlerden metallere bağlandığı için iki dişli ligand olarak bilinir. Bu tip moleküller bazı organik çözeltilerde ve suda kuantum verimi düşük olmasından dolayı kullanılır. İki dişli moleküllerde, esas itibariyle bir hidroksil veya amino gurubundan diğer bir karbonil veya azot atomuna proton transferi, çoğu biyolojik fotokimyasal süreçlerde önemli bir rol oynar. Hidrojen bağ etkileşmelerini incelediği 2-hidroksi-1,4-naftakinon (**6**) molekülü hakkında önemli bilgiler vermişlerdir (Dekkers ve ark.,1996).

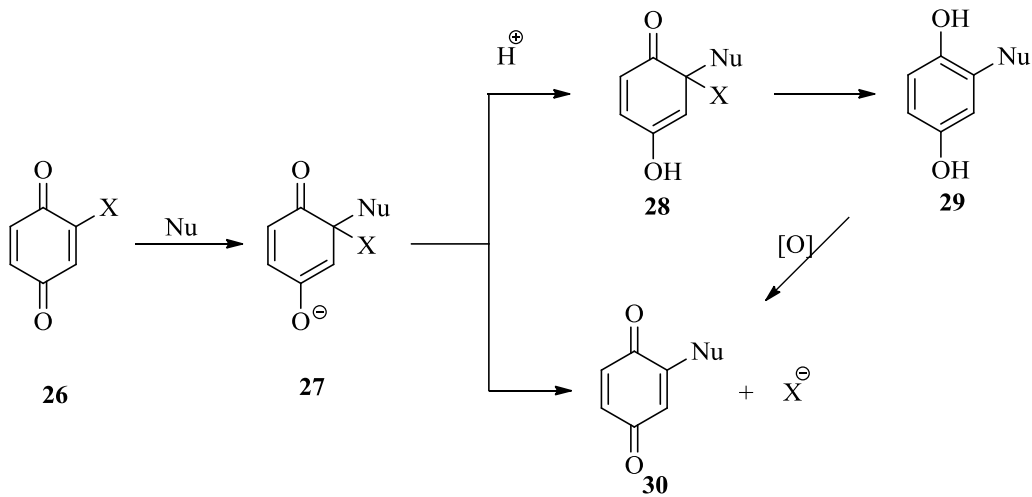
2-Hidroksi-1,4-naftakinon (**6**) molekülünün teoriksel çalışması molekülün yapısı, yine bu maddenin bakır kompleksleri hazırlanarak yapısı, spektroskopisi ve manyetik özellikleri incelenmiştir (Hanna Rostkowska ve ark.,1998). 2-Hidroksinaftakinon'un (**6**) kadmiyum klorür sulu bileşiği hazırlanarak X-ray kristaloğrafik moleküler yapısı elde edilmiştir (Soares ve ark., 2009). Naftakinonların substitue edilmiş hidroksi gruplarının Ab initio ve yarı deneysel metodlarla yapıları ve elektronik spektrumları geniş bir şekilde ele alınmıştır (Soares ve ark., 2009).

İlk kez Dam tarafından gözlenen tavuklardaki kanamaların açıklanması çalışmalarıyla Dam arkadaşlarıyla birlikte bitkilerden K1 **11** ve karışık mikroorganizma kültürlerinden K2 **12** vitaminlerini saf olarak elde etti. İki bileşiği aynı zamanda sağlaması bunların yapılarını incelemesine de yaradı ve ikisinde de 2-metil-1,4-naftakinon (**13**) buldu.

Farklılıkları hidrokarbonlardan ileri geliyordu. Bu maddeler, sarılık hastalarında kanın pıhtılaşmasını düzenlemeleri bakımından önemliydi (Doisy ve ark. 1943).

Kinonlar α,β -doymamış karbonil bileşikleri olarak görülebilir. Fakat kinon sistemi kesinlikle bu şekilde karbonil konjuge bir yapı olarak kabul edilemez. Kimyasal özellikleri bu bileşikler baz alınarak incelenemez (Kutyrev ve Moskva, 1991). Bu nedenle kimyacılar kinon türevlerini elde edebilmek için kinonların öncelikli olarak halojenli türevlerinin eldesi ve müteakip palladyum katalizli kenetlenme ve radikalik kenetlenme reaksiyonunu da içeren farklı metotlara yönelmişlerdir. Ancak halojenleme reaksiyonlarında genellikle kemo- ve regioselektivite sorun olduğundan halojenlenmiş kinonların eldesi zordur (Fujiwara ve ark., 2011).

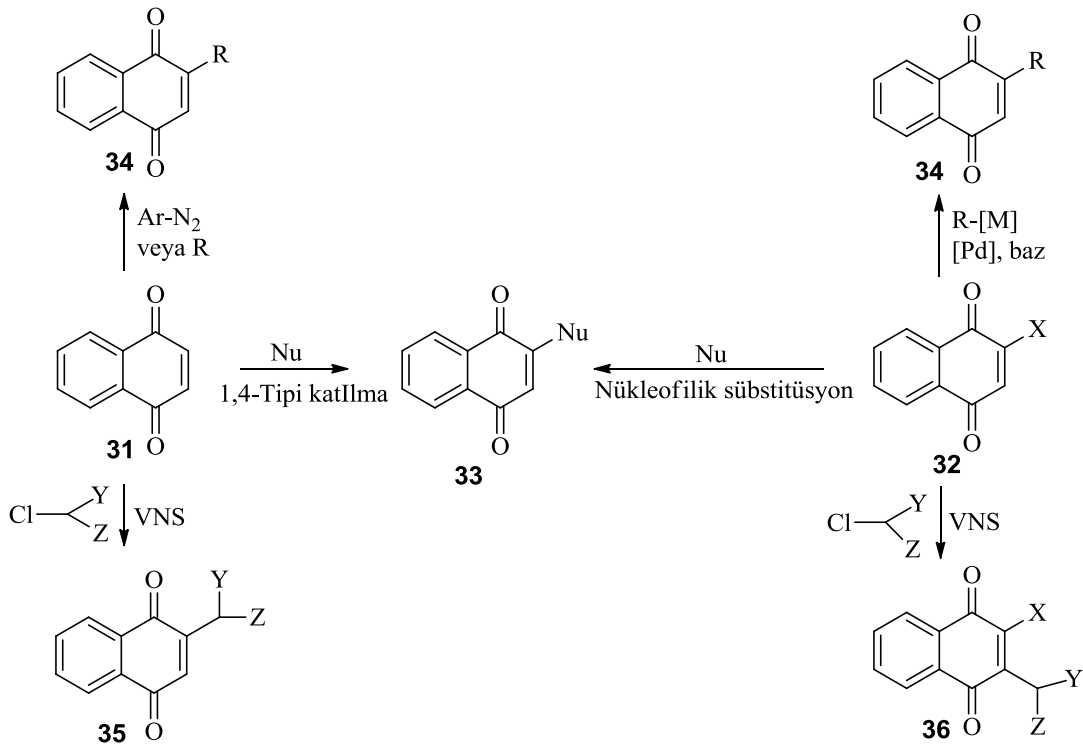
Naftakinon çekirdeği son derece reaktiftir ve radikalik katılma, Diels-Alder reaksiyonları, aromatik yer değiştirme reaksiyonları, foto-kimyasal reaksiyon ve nükleofilik katılma gibi pek çok farklı türde reaksiyonu gerçekleştirme potansiyeline sahiptir Nükleofilik reaksiyonlar genel bir şemayla aşağıdaki gibi gösterilebilir (Şema 2.3). 1,4-Naftakinonların reaksiyonları da 1,4-kinonlarla aynı yolu izlemektedir (Kutyrev ve Moskva, 1991).



Şema 2.3. 2-Halo-1,4-Kinonların nükleofillerle yer değiştirme reaksiyonunun mekanizması

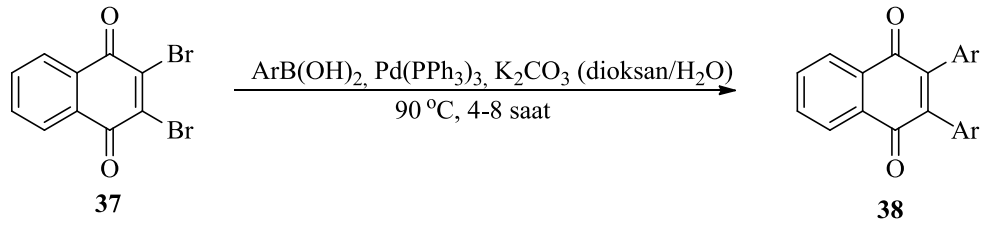
Kinonların nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları daha ziyade aminler ve diğer N-nükleofillerle daha çok çalışılmıştır. N-nükleofillerin reaktivite sıralaması hidrazinler \geq amonyak $>$ primer aminler $>$ sekonder aminler şeklindedir. Aromatik aminlerin reaktivitesi kalabalık sübstitüentler varsa düşmektedir. Aromatik aminlerin benzen halkasındaki elektron çekici sübstitüentlerin varlığı da reaksiyonu inhibe eder (Kutyrevve Moskva, 1991).

2-Sübstitüe-1,4-naftakinonların sentezinde iki ana sentetik strateji kullanılmaktadır: Birinci strateji halonaftakinonların nükleofillerle sübstitüsyon reaksiyonudur. İkinci strateji ise asidik şartlarda nükleofillerin naftakinonlara 1,4-tipi katılma tepkimesidir (Liu ve Ji, 2008). 2-Sübstitüe-1,4-naftakinonların sentezinde kullanılan diğer bir yöntem ise Br ve Cl gibi halojen atomları içeren nükleofillerle naftakinon halkasının Vicarious Nükleofilik Sübstitüsyon (VNS) reaksiyonudur (Mahosza ve Nizamov, 2001). Bu reaksiyonda 2-sübstitüe-1,4-naftakinonların başlangıç maddesi olarak kullanılması durumunda naftakinon halkasının 2- ve 3-pozisyonlarının her ikisi de fonksiyonel hale gelmiş olacaktır (Şema 2.4).



Şema 2.4. 2- ve/veya 3-sübstitüe1,4-naftakinon bileşiklerinin bilinen sentez yöntemleri

Poliarillenmiş arenlerin sentezinde polihalojenlenmiş substratların Palladyum-katalizli Suzuki-Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonları mükemmel bir metodoloji sunmaktadır. Kinon bileşiklerinin aril türevlerinin eldesi için bu yöntem son zamanlarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Literatürdeki bir çalışmada 2,3-diaril-1,4-naftakinon (**38**) bileşikleri bu metotla oldukça iyi verimlerle (%67-83) sentezlenmiştir (Hassan ve ark., 2013) (Şema 2.5).



Şema 2.5. Suzuki-Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonları ile 2,3-diaril-1,4-naftakinon (**38**) bileşiklerinin sentezi (Hassan ve ark., 2013).

Suzuki çapraz kenetlenme tepkimesinin mekanizması diğer çapraz kenetlenme tepkimelerinin katalitik döngüsüne benzer ve dört belirgin basamaktan oluşur. Bunlar sırasıyla yükseltgen katılma, metatez, transmetalleme ve indirgen ayrılma basamaklarıdır. Yükseltgen katılma basamağında Pd türleri organik halojenür ile Pd oluşturacak şekilde yükseltgenir. Bu aynı zamanda reaksiyonun hız belirleyici basamağıdır. Sonra Paladyuma bağlı anyon eklenen bazın anyonu ile değişir (metatez). Daha sonra Pd ile alkilborat kompleksi arasında transmetalletme gerçekleşir. Son olarak da C-C sigma bağının indirgen ayrılmasıyla yeniden Pd elde edilir. Transmetalleme basamağında kullanılan bazın kesin rolü ve etkisi belirsizliğini korumasına karşın, transmetallemenin baz vasıtasıyla elde edilen ve serbest boronik asitten daha elektrofilik olan dört koordinasyonlu borat anyonu ile kolaylaştığı düşünülmektedir. Organik sentezde paladyum katalizli kenetlenme reaksiyonları genellikle endüstriyel sentetik stratejide kullanılır. Organometalik moleküllerin çapraz kenetlenme reaksiyonları için katalitik mekanizma şu sıralamada oluşmaktadır. Yükseltgeyici katılması, metal geçişi, indirgeyici eliminasyonu. Çapraz kenetlenme reaksiyonlarının büyük çoğunluğu Ni(0), Fe(0), Pd(0) ile katalizlenir. Katalitik mekanizmada, yükseltgeyici katılması reaksiyon hızını belirleyen adımdır, çünkü yerdeğişecek halojen reaktivitesi $I > F > Br > Cl$ şeklindedir (Miyaura ve Suzuki, 1995).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Tez projesi kapsamındaki çalışmalar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.1. MATERYAL

3.1.1. Çözücüler ve Kimyasal Maddeler

Reaktifler

1-Bromnaftalin (Merck, 8,06210,0100 \geq %96), Br₂ (Merck, 1,01945,0250, \geq %99), CH₃ONa (Merck, 8,06538,0250, ~%97), AgClO₄ hidrat (Fluka, 85271, \geq %97), piridinyumklorokromat (PCC), NaOH (Merck, 1,06462,1000, \geq %97), Na (metalik sodyum) (Panreac, Cod: 141699),

Kurutucu Maddeler

Mavi silikajel, Na₂SO₄, Moleküler sieve

Kullanılan Çözücüler ve Saflaştırılması

Deneysel çalışmalarda kullanılan çözücüler literatürde belirtilen yöntemlerle saflaştırıldı (Armarego ve Perrin, 1997). Dötereo kloroform (\geq %99,8) (Merck, 103420,0500)ve diğer çözücülerin bir kısmı yüksek saflıkta temin edildiğinden tekrar saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı.

Metilenklorür (Merck, 8,22271, %99)

Sulu tabaka renksiz olana kadar derişik H₂SO₄ ile birkaç kere çalkalandı. Daha sonra sırasıyla su, %5'lik NaOH çözeltisi ve tekrar su ile yıkandı. Susuz CaCl₂ üzerinden kurutulduktan sonra uzun fraksiyon kolonu takılı düzenekte destillendi (39 °C).

Karbontetraklorür (Riedel-deHaen, 32215, \geq %99,8)

CCl₄'ün bulunması muhtemel karbon disülfür, doymun KOH çözeltisi ile kuvvetli bir şekilde çalkalanarak uzaklaştırıldı. CCl₄ derişik H₂SO₄ ile renksiz olana kadar çalkalandı. Daha sonra suyla yıkandı. CaCl₂ üzerinden kurutuldu. Uzun fraksiyon kolonu bulunduran düzenekten CCl₄ destillenerek saflaştırıldı (76,5 °C). Daha hızlı bir saflaştırma işleminin gerektiği durumlarda çözücü (CCl₄), SiO₂ kolonundan geçirildi.

Hekzan (Merck, 1,04368, %95)

Çözücü derişik H₂SO₄ ile birkaç kez yıkandıktan sonra bulunması muhtemel aromatik bileşikleri ve doymamış hidrokarbonları içeren hidrokarbon safsızlıklarını uzaklaştırmak için derişik KMnO₄ çözeltisiyle orjinal permanganat rengi görülünceye kadar birkaç kez yıkandı. Daha sonra sırasıyla su, sulu Na₂CO₃ ve tekrar su ile yıkandı. Sodyum sülfat üzerinden kurutulup fraksiyonlu olarak destillendi (67 °C).

Aseton (Sigma-Aldrich 24201, \geq %99)

Aseton(Sigma-Aldrich 24201, \geq %99) yüksek saflıkta temin edildiğinden tekrar saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı.

DMF (Merck, 1,03034,2500, %99,5)

Literatürde belirtilen yöntemlerle saflaştırılarak kullanıldı. (Armarego ve Perrin, 1997).

3.1.2. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi Dolgu Maddeleri

Dolgu maddesi kolon kromatografisi için silika jel 60 (70–230 mesh ASTM, 230–400 mesh ASTM) kullanıldı. Reaksiyon takibinde ise 25 DC-Alufolien Silika jel 60 F₂₅₄ tabakalar kullanıldı.

3.1.3. Mueller Hinton Besiyeri

Meat infusion 2,0 g/L; Casein hydrolysate 17,5 g/L; Starch 1,5 g/L; Agar-agar 13,0 g/L.

Dehidre besiyeri, 34,0 g/L konsantrasyonda damıtık su içinde ısıtılarak eritilir, otoklavda 121 °C'da 15 dakika sterilize edilip, steril Petri kutularına 20'şer mL dökülür. Besiyeri pH₁, 25 °C'da 7,4±0,2'dir.

Kullanılan mikroorganizmalar

Escherichia coli

Memeli hayvanların kalın bağırsağında yaşayan bakteri türlerinden biridir.

Proteus vulgaris

Proteinli maddeleri parçalayarak çürüme ve kokuşmalara sebep olan bakteridir.

Candida albicans

Eşeyli çoğalan, diploit, maya tipi bir mantar türüdür.

Candida utilis

İçerdikleri enzimlerin katalizör niteliği etkisiyle şekerleri karbondioksit ve alkole dönüştüren bir hücreli bitki organizmaları.

Bacillus subtilis

Oksijenli solunum veya geçici oksijenli solunum yapan, 20-30 derecede üreyen bir bakteri cinsidir.

Staphylococcus aureus

Staphylococcaceae familyasından bakteri türüdür. Gram pozitiflerdendir. Yaklaşık 20 türü bulunur.

Pseudomonas aeruginosa

Çoğu toprak ve suda bulunur. Glikozuoksidasyon yoluyla parçalayan fakat fermentasyon yapmayan bakterilerdir

Klebsiella pneumoniae

Gram negatif, kendiliğinden hareketi olmayan, kapsül içerisinde, fermantasyon yapabilen bir bakteri türüdür.

3.1.4. Kullanılan Cihazlar

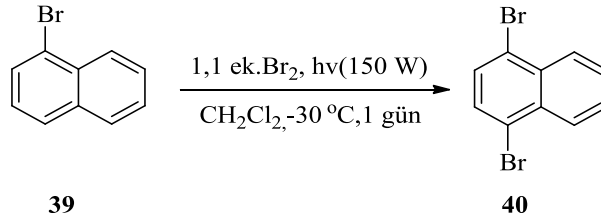
Tablo 3. 1. Kullanılan cihazlar, özellikleri, markaları ve bulunduğu kurum

Kullanılan Cihaz	Cihazın özelliği, markası ve bulunduğu kurum
UV Lambası	CAMAG (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi)
Döner Buharlaştırıcı	HEİDOLPH (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi)
Çeker Ocak	TEZSAN (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi)
¹ H-NMR Spektrometresi (400 MHz)	Bruker (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)
¹³ C-NMR Spektrometresi (100 MHz)	Bruker (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)
FT/IR Spektrofotometresi	Jasco FT/IR 430 (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)
Kütle Spektrometresi	GC-MS Perkin Elmer Clarus 500 (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)
Erime Noktası Tayin Cihazı	Elektrotermal 1A-9100 (Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi)

3.2. YÖNTEM

3.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) Sentezi

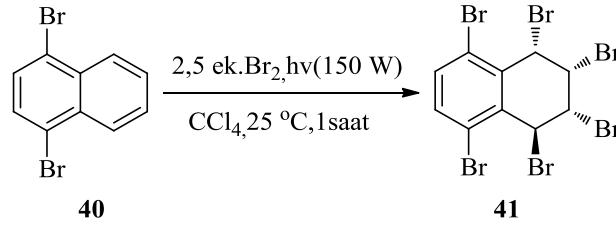
3.2.1.1. 1-Bromnaftalin'in (39) elektrofilik brominasyonu



Şema 3.1. 1,4-Dibromnaftalin'in (40) eldesi

Şilifli bir balona (100 mL) içerisine 1-bromnaftalin'in (39) (6,75 mL, 1,1mmol) CH_2Cl_2 (36 mL) çözeltisi hazırlanıp buzdolabı buzlüğünde ($-30\text{ }^\circ\text{C}$) soğumaya bırakıldı. Başka bir şilifli balonda (50 mL) 1,1 ekivalent Br_2 'nin CH_2Cl_2 (10 mL) çözeltisi hazırlanarak $30\text{ }^\circ\text{C}$ 'de soğumaya bırakıldı. $-30\text{ }^\circ\text{C}$ soğukluktaki Br_2 çözeltisi 1-bromnaftalin (39) çözeltisine doğrudan ilave edildi. Reaksiyon balonu 1 gün bekletildi. Reaksiyon esnasında oluşan 1,4-dibromnaftalin (40) büyük çoğunluğu (6,0 g) kristallenerek dipte toplandı. Birinci günün sonunda İTK'da ince tabaka kromatografisine bakıldıktan sonra kristal (8,25 g) ve kristal üstü (0,68 g) ayrıldı. Çözücü uzaklaştırıldı. Kristal üstünde CH_2Cl_2 (30 mL) ilave edilip çözüldü ve üzerine (10 mL) pentan ilave edilip tekrar kristallenmeye bırakıldı. Oluşan kristal süzülerek ayrıldıktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Dibromnaftalin (40) %90 (8,88 g) verimle elde edildi (Şema 3.1).

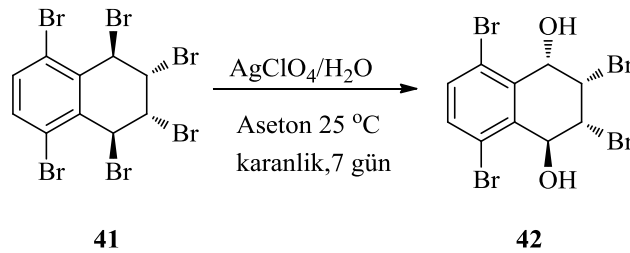
3.2.1.2. Dibromnaftalin'in (40) fotobromlanması



Şema 3.2. Dibromnaftalin'in (40) fotobromlanması

1,4-Dibromnaftalin (**40**) (1 g, 3,5 mmol) CCl₄ (10 mL) içerisindeki çözeltisine brom (0,1 mmol, 8,99 mL) bir defada eklendi. Manyetik olarak karıştırılan karışım oda şartlarında projektör lambası vasıtasıyla ışınlandırıldı. Karışım bir saat ışınlandırıldıktan sonra reaksiyonun tamamlandı. ¹H-NMR İncelemesi neticesinde ham ürün içerisinde %95 oranında *trans,cis,trans*-hekzabromnaftalin'in (**41**) olduğu görüldü. Reaksiyon sonunda çöken ürün (0,89 g) ayrıldı. Kristalendirilmek üzere (8 mL) CH₂Cl₂ ve (1,5 mL) petrol eteri ile çözüldükten sonra gece boyunca buzdolabında bekletildi. Neticede hegzabromür **41** %90 verimle saf olarak elde edildi (Şema 3.2).

3.2.1.3. Hegzabromür'ün (41) gümüş destekli hidrolizi

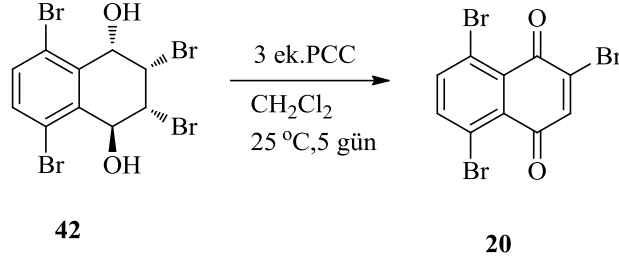


Şema 3.3. Hegzabromür'ün (41) gümüş destekli hidrolizi

Hegzabromür (**41**) (4 g) saf asetonda (40 mL) çözüldü. Bu çözeltiye AgClO₄'ün (5,5 g) asetondaki (10 mL aseton+15 mL su) çözeltisi damlatma hunisi ile damla damla 5 dakikada ilave edildi (karanlık ve 0 °C). Işıktan korunan reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesine izin verildi. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. 7 gün içine başlangıç maddesinin tükendiği ve tek bir ürün olduğu gözlemlendi. Reaksiyon balonunun dibinde oluşan gri

çökelek (AgBr), süzgeç kağıdı ile süzülerek uzaklaştırıldı. Ham ürünün üzerine CH₂Cl₂ (60 mL) eklendi ve su ile (3x20 mL) ekstrakte edildi. *cis,cis,trans*-2,3,5,8-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-naftakinon (**42**) saf olarak %87 verimle (2,77 g) elde edildi (Şema 3.3).

3.2.1.4. Dihidroksinaftalin'in (**42**) PCC ile yükseltgenmesi

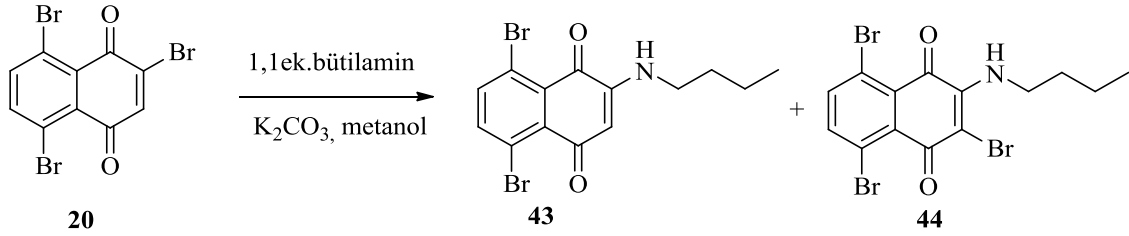


Şema 3.4. Dihidroksinaftalin'in **42** PCC ile yükseltgenmesi

Tuz-buz banyosundaki manyetik olarak karıştırılan PCC'nin (2,69 g, 0,0125 mol) diklormetan (30 mL) içerisindeki çözeltisine (tam çözünme gerçekleşmedi) dihidroksinaftalin'in **42** (2 g, 0,00416 mol) diklormetan (60 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla 13 dakikada eklendi. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesine izin verildi ve 5 gün boyunca oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Elde edilen ham ürünün (1,734 g) silikajel (25 g) içeren küçük kromatografi kolonundan metilenklorür-hekzan (1:9) karışımı kullanılarak süzüldü. Sonuçta 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**20**) (1,615 g, %97) saf olarak elde edildi (Şema 3.4).

3.2.2. Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları

3.2.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) *n*-bütilamin ile reaksiyonu



Şema 3.5. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) *n*-bütilamin ile reaksiyonu

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon (20) bileşiği (0,440 g, 0,785 mmol) metanol (50 mL) içerisinde çözüldü. Reaksiyona *n*-bütilamin (0,06314 g, 0,863 mmol, 0,085 mL) ilave edildi ve kurutma tüpü takılarak oda sıcaklığında manyetik olarak karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra (2 gün) ürün karışımına su (50 mL) eklendi ve metilen klorür (2x35 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Kırmızı renkte katı ham ürün (0,440 g) elde edildi. Ham ürünün yapılan TLC ve NMR incelemelerinde iki üründen ibaret bir karışım olduğu belirlendi. Ham ürün kolon kromatografisine tabi tutuldu. Dolgu maddesi olarak silikajel ve yürütücü olarak etilasetat/hekzan karışımı kullanıldı. Birinci fraksiyondan 5,8-dibromo-2-bütülamino-1,4-naftakinon (43) (200 mg, % 66 verim) ve ikinci fraksiyondan ise 2,5,8-tribromo-3-bütülamino-1,4-naftakinon (44) (25 mg, %10 verim) bileşikler saf olarak elde edildi (Şema 3.5).

5,8-Dibromo-2-bütülamino-1,4-naftakinon (43): Turuncu iğne kristaller, 200 mg, % 66 verim, e.n: 219-222 °C, $R_f=0,66$ (hekzan+etilasetat)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,76 (AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}=8,8$ Hz, 1H, H_8); 7,66 (AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}=8,8$ Hz, 1H, H_5); 5,81 (brs, 1H, NH); 5,76 (s, 1H, H_3); 3,18 (m, 2H, CH_2); 1,68 (m, 2H, CH_2); 1,45 (m, 2H, CH_2); 0,98 (t, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180,1; 179,8; 147,1; 141,5; 138,9; 132,8; 130,3; 122,1;

121,1; 101,4; 42,3; 30,2; 20,1; 13,7.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3382; 3050; 2960; 2931; 2869; 2156; 1670; 1643; 1542; 1508; 1477; 1427; 1365; 1338; 1315; 1257; 1209; 1145; 1087; 1074; 848; 817; 728; 541; 470; 447; 418.

Kütle (GCMS, m/z) : 389 ($\text{M}^+ - 2\text{H}$), 387 ($\text{M}^+ - 2\text{H}$), 344 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 330 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 304 ($\text{M}^+ - \text{Br}$), 224 ($\text{M}^+ - 2\text{Br}$), 289, 278, 264, 247, 235, 209, 180, 155, 143, 127, 114, 99, 82, 74, 68, 53, 41.

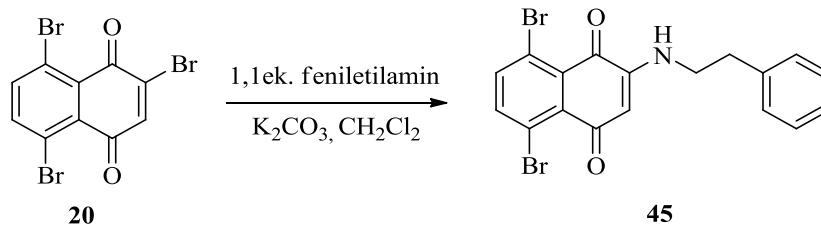
2,5,8-Tribromo-3-bütilamino-1,4-naftakinon (44): Koyu kırmızı çubuk kristaller, 25 mg, %10 verim, e.n: 110-112 °C, $R_f = 0,78$ (hekzan+etilasetat)

^1H NMR (400 MHz, ppm) : δ 7,76 (AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7} = 8,8$ Hz 1H, H_7); 7,66 (AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7} = 8,8$ Hz, 1H, H_6); 5,81 (bs, 1H, NH); 3,81 (q, 2H, CH_2); 1,69 (m, 2H, CH_2), 1,46 (m, 2H, CH_2); 0,99 (t, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 178,4; 173,9; 172,6; 141,6; 141,5; 141,2; 138,9; 122,1; 121,8; 121,6; 45,1; 32,9; 19,8; 13,7.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3446; 3100; 3060; 2954; 2923; 2852; 1729; 1685; 1654; 1631; 1542; 1454; 1428; 1371; 1357; 1313; 1268; 1253; 1209; 1132; 1089; 1045; 925; 877; 831; 809; 727; 676; 553; 539; 511; 451; 439; 410.

3.2.2.2. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) feniletilamin ile reaksiyonu



Şema 3.6. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) feniletilamin ile reaksiyonu

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) (0,150 g, 0,377 mmol) diklormetan (5 mL) içerisindeki çözeltisine 1,5 eşdeğer mol K_2CO_3 (0,078 g, 0,565 mmol) ve feniletilaminin (0,05 g, 0,414 mmol) diklormetan (2 mL) içerisindeki çözeltisi 10 dakikada boyunca damla damla ilave edilerek reaksiyon karışımı oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (3 saat) reaksiyon karışımına su (25 mL) ve metilenklorür 30 mL) eklenerek ekstraksiyon işlemi yapıldı. Elde edilen sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x20 mL) ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutuldu. 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon (**45**) bileşiği 0,165 g (%99) saf olarak elde edildi (Şema 3.6).

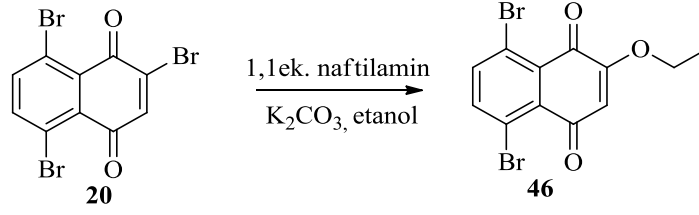
5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon (45): Koyu kırmızı iğne kristaller, 165 mg, %99 verim, e.n: 147-149 °C, R_f ; 0,43 (hekzan+etilasetat)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,76 (AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}=8,6$ Hz, 1H, H_6); 7,66 (AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}=8,6$ Hz, 1H, H_7); 7,38-7,35 (m, 2H, H_c); 7,30-7,24 (m, 3H, H_d ve H_c); 5,86 (s, 1H, NH); 5,81(s, 1H, H_3); 3,46 (t, 2H, H); 2,99 (t, $J_{a,b}=7$ Hz, 2H, H_b).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 180,0; 179,8; 148,9; 41,5; 138,9; 137,6; 132,7; 130,7; 128,9; 128,8; 127,0; 122,0; 121,1; 101,7; 43,7; 30,9.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3297; 3052; 3019; 2991; 2902; 2881; 1922;1677;1610; 1540; 1506; 1452; 1432; 1365; 1321; 1247; 1218; 1132; 1074; 1025; 944; 904; 869; 838; 823; 808; 765; 746; 728; 698; 551; 514; 485; 455; 416; 404.

3.2.2.3. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) naftilamin ile reaksiyonu



Şema 3.7. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etanol ile reaksiyonu

Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (20) (0,440 g, 1,1 mmol) absolüt etanol (70 mL) içerisindeki çözeltisine eşdeğer miktarda K₂CO₃ (0,125 g, 0.86 mmol) ve naftilamin (0,158 g, 1,2 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (3 gün) su (50 mL) ve metilenklorür (100 mL) eklenerek reaksiyon karışımı ekstrakte edildi. Ekstraksiyon sonunda elde edilen sulu faz tekrar metilen klorür ile (4x20 mL) ekstraksiyon yapıldı ve organik fazlar birleştirilerek organik kısım sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Hedef bileşimimiz olan 5,8-dibromo-2-(naftalin-2-amino)-2,3-dihidro-1,4-naftakinon'un (47) karışım içerisinde var olduğu kolon kromatografisinde elde edilen fraksiyonlarda belirlenmiş fakat bu ürünü saf olarak elde etme çabaları vermemiştir. 5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (46) bileşiği ham ürünün kristallendirilmesi neticesinde saf olarak (0,350 g, % 92 verim) elde edildi (Şema 3.7).

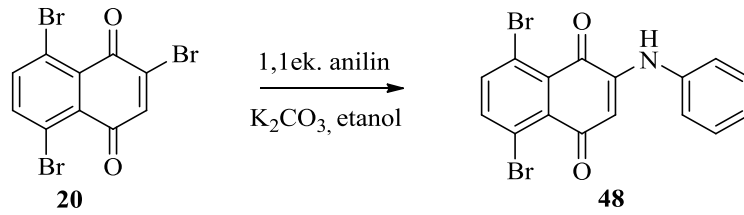
5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (46) : Koyu kırmızı çubuk kristaller, 0,350 g, %92, e.n: 197-199 °C verim, R_f= 0,625 (hekzan+etilasetat)

¹H NMR (400 MHz, ppm) : δ 7,78 (AB sisteminin A kısmı, J_{6,7}=8,8 Hz, 1H, H₆); 7,75 (AB sisteminin B kısmı, J_{6,7}=9,4 Hz, 1H, H₇); 6,16 (s, 1H, H₃); 4,10 (q, J_{6,7}= 7,2 Hz, 2H, CH₂), 1,55 (t, J= 7,2 Hz, 3H,CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 182,1; 178,2; 158,7; 140,9; 139,9; 131,6; 131,1; 122,1; 110,0; 65,6; 13,9.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3100; 3064; 2977; 1683; 1654; 1631; 1542; 1430; 1407; 1375; 1353; 1315; 1257; 1213; 1133; 1093; 1043; 906; 879; 821; 736; 624; 580; 516; 480; 458; 441; 418; 404.

3.2.2.4. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) Anilin ile reaksiyonu



Şema 3.8. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) anilin ile reaksiyonu

Manyetik karıştırıcı ile karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (20) (0,343 g, 0,8 mmol) etanol (90 mL) içerisindeki çözeltisine K_2CO_3 (0,125 g, 0,86 mmol) ve anilin (0,082 g, 0,82 mmol, 0,08 mL) ilave edildi. Reaksiyon 1 günde tamamlandı. Reaksiyon karışımına su (50 mL) ve metilenklorür (100 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x20 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (0,350 g) kolon kromatografisine tabi tutuldu. Kolon dolgu maddesi olarak silikajel (40 g) ve etilasetat hekzan (1:9) kullanıldı. 100'ar mL' lik toplam 11 fraksiyon toplandı. 5-11. Fraksiyonlarda 48 no'lu ürün (198 mg, %61) saf olarak elde edildi (Şema 3.8).

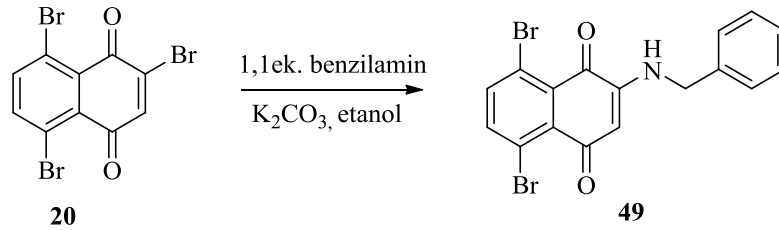
5,8-Dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48): Koyu kırmızı çubuk kristaller, 0,198 g, %61 verim, en:139-141, Rf= 0,46 (hekzan+etilasetat)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7,81 (AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}=8,4$ Hz, 1H, H_6); 7,74 (AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}=8,4$ Hz, 1H, H_7); 7,53 (brs, 1H, NH); 7,48-7,44 (m, 2H, H_a); 7,28-7,23 (m, 3H, H_b , H_c); 6,45 (s, 1H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 141,6; 139,2; 137,2; 130,2; 129,8; 128,0; 125,7; 121,1; 117,9; 104,1.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3369; 2954; 2923; 2852; 1868; 1843; 1791; 1731; 1683; 1668; 1635; 1596; 1558; 1540; 1508; 1457; 1369; 1322; 1290; 1268; 1253; 1226; 1193; 1124; 1074; 964; 908; 854; 819; 734; 688; 565; 543; 453; 44.

3.2.2.5. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) benzilamin ile reaksiyonu



Şema 3.9. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) benzilamin ile reaksiyonu

Manyetik olarak oda sıcaklığında karıştırılan 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) (0,397 g, 0,001 mol) etanol (90 mL) içerisindeki çözeltisine eşdeğer miktarda K_2CO_3 (0,125 g, 0,86 mmol) ve benzilamin (0,118 g, 0,11 mol, 0,12 mL) ilave edildi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (2 saat) reaksiyon karışımına su (50 mL) ve metilenklorür (90 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x30 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürün metilen klorür-hekzan (3:1) çözücü karışımında kristallendirildi ve 49 no'lu ürün saf olarak (0,250 g) %77 verimle elde edildi (Şema 3.9).

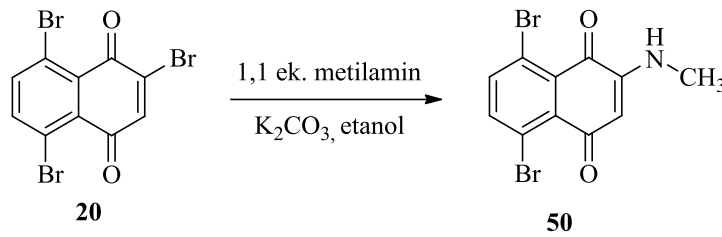
2-(Benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon'un (49): Turuncu çubuk kristaller, 0,250 g, %77 verim, e.n: 258-260 °C, R_f : 0,353 (hekzan+etilasetat)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7,78 (AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}=8,8$ Hz, 1H, H_6); 7,68 (AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}=8,8$ Hz, 1H, H_7); 7,42-7,32 (m, H_a , H_b , H_c); 6,15 (brs, 1H, NH); 5,83 (s, 1H, H_3); 4,38 (d, $J_{\text{NH},\text{CH}_2}=5,6$ Hz, CH_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 180,1; 178,7; 148,9; 141,6; 138,2; 135,8; 132,8; 130,3; 129,1; 128,3; 127,8; 122,2; 121,2; 102,4; 48,2.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3394; 3058; 1675; 1631; 1619; 1542; 1496; 1452; 1428; 1367; 1317; 1259; 1205; 1135; 1083; 1068; 1043; 1010; 960; 860; 821.

3.2.2.6. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) metilamin ile reaksiyonu



Şema 3.10. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) metilamin ile reaksiyonu

Manyetik olarak karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (20) (0,2 g, 0,502 mmol) etanol (90 mL) içerisindeki çözeltisine 1,1 eşdeğer mol. K_2CO_3 (0,125 g, 0,86 mmol) ve metilamin (0,0171 g, 0,0553 mol, 0,0226 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (2 saat) reaksiyon karışımına su (50 mL) ve metilenklorür (90 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x30 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürünün metilen klorür-hekzan (3:1) çözücü karışımında kristallendirilmesi neticesinde 50 no'lu bileşik (220 mg, %69) saf olarak elde edildi (Şema 3.10).

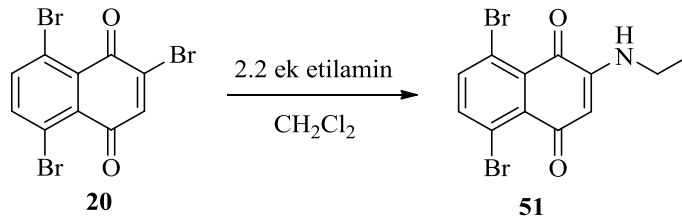
5,8-Dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon'un (50): Koyu kırmızı çubuk kristaller, 220 mg, %69 verim, e.n: 126-128 °C, $R_f=0,4$ (hekzan+etilasetat)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7,78 (AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}=8,8$ Hz, 1H, H_6); 7,68 (AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}=8,8$ Hz, 1H, H_7); 5,88 (brs, 1H, NH); 5,77 (s, 1H, H_3) ; 2,95 (d, $\delta_{\text{NH,CH}_3}=5,2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 180,0; 179,7; 148,1; 141,5; 138,9; 132,9; 130,3; 122,07; 121,1; 101,4; 29,2.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3293; 3056; 2960; 2929; 1675; 1643; 1606; 1542; 1496; 1448; 1419; 1371; 1322; 1255; 1214; 1166; 1133; 1089; 1068; 962; 838; 813; 754; 732; 680; 634; 566; 511; 482; 457; 435; 424; 404.

3.2.2.7. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilamin ile reaksiyonu



Şema 3.11. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilamin ile reaksiyonu

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) (0,250 g, 0,0628 mmol) diklormetan (5 mL) içerisindeki çözeltilisine etilamin (%66'lık 0,094g, 0,138 mol) ve diklormetan (2 mL) karışımı 10 dakika boyunca basınç dengeli damlatma hunisi ile ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz banyosunda manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandığında (30 dk) reaksiyon karışımına su (10 mL) ve metilenklorür (15 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (5x3mL) ekstrakte edildi ve sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün ^1H -NMR incelemesinde saf 5,8-dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon (51) olduğu tespit edildi (Şema 3.11).

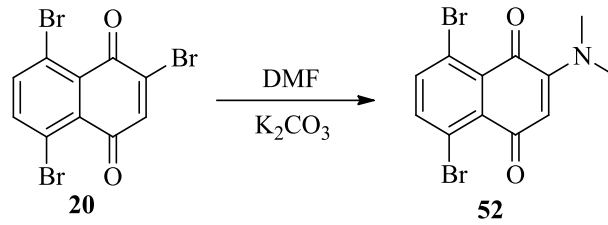
5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon (51): Koyu kırmızı çubuk kristaller, 0,410 mg, %99 verim, e.n: 196-198 °C, $R_f=0,014$ (hekzan+etilasetat)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7,76 (AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}=9,2$ Hz, H_6); 7,67 (AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}=9,2$ Hz, H_7); 5,76 (brs, 2H, H_3 ve NH); 3,23 (m, 2H, H_a); 1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, H_b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 180,0; 179,8; 147,0; 141,5; 138,8; 132,8; 130,3; 122,0; 121,0; 101,5; 37,3; 13,5.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3384; 3102; 3054; 2969; 2935; 2869; 1926; 1791; 1727; 1671; 1637; 1542; 1498; 1390; 1369; 1342; 1317; 1263; 1211; 1149; 1122; 1083; 1064; 1010; 865; 823; 742; 582; 545; 518; 478; 458; 422; 406.

3.2.2.8. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) DMF ile reaksiyonu



Şema 3.12. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) DMF ile reaksiyonu

Manyetik olarak karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (20) (0,05 g, 0,125 mmol) içerisine dimetilformamid (3 mL) ilave edildi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. 30 dakika içerisinde başlangıç maddesinin tükendiği ve yalnızca bir ürünün oluştuğu belirlendi. Reaksiyon karışımına su (15 mL) ve metilenklorür (15 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x5 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün ^1H NMR incelemesinde 5,8-dibromo-2-(naftalin-2-amino)-2,3-dihidro-1,4-naftakinon (52) (42 mg, %95) saf olarak elde edildi (Şema 3.12).

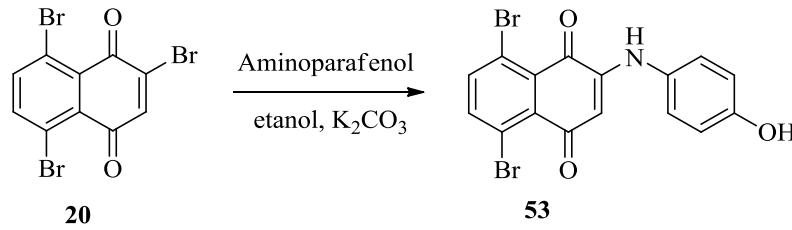
5,8-Dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon (52): Koyu kırmızı kristaller, 20mg, %50 verim, e.n: 83-85 °C, $R_f=0,45$ (hekzan+etilasetat)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7,69 (AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}=9,4$ Hz, 1H, H_6); 7,60 (AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}=9,4$ Hz, 1H, H_7); 5,71 (s, 1H, H_3); 3,16 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 183,0; 179,9; 154,4; 140,2; 137,8; 134,4; 132,3; 120,0; 119,9; 104,6; 41,4.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3072; 956; 2925; 2854; 2802; 1729; 1681; 1644; 1612; 1571; 1498; 1448; 1423; 1373; 1321; 1270; 1218; 1195; 1182; 1149; 1116; 1070; 1020; 971; 871; 829; 815; 794; 744; 694; 555; 512; 458; 445; 416.

3.2.2.9. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) aminoparafenol ile reaksiyonu



Şema 3.13. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) aminoparafenol ile reaksiyonu

Manyetik olarak karıştırılan 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (20) (0,3 g, 0,76 mmol) etanol (90 mL) içerisindeki çözeltisine 1,1 eşdeğer mol K_2CO_3 (0,125 g, 0,86 mmol) ve aminoparafenol (0,12 g, 0,1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandığında (1,5 saat) reaksiyon karışımına su (100 mL) ve metilenklorür (50 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz tekrar metilen klorür ile (3x30 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüdöner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün (0,780 mg) kolon kromatografisine tabi tutuldu. Kolon dolgu maddesi olarak silikajel (40 g) ve hareketli faz olarak etilasetat - hekzan (1:9) karışımı kullanıldı. 30'ar ml'lik 40 adet fraksiyon toplandı. 7-38 Fraksiyonlarda 5,8-dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon (53) bileşiği (700 mg, %60) saf olarak elde edildi (Şema 3.13).

5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon (53): Siyah kristaller, 700 mg, %60 verim, e.n: 247-249 °C, $R_f=0,9$ (hekzan+etilasetat)

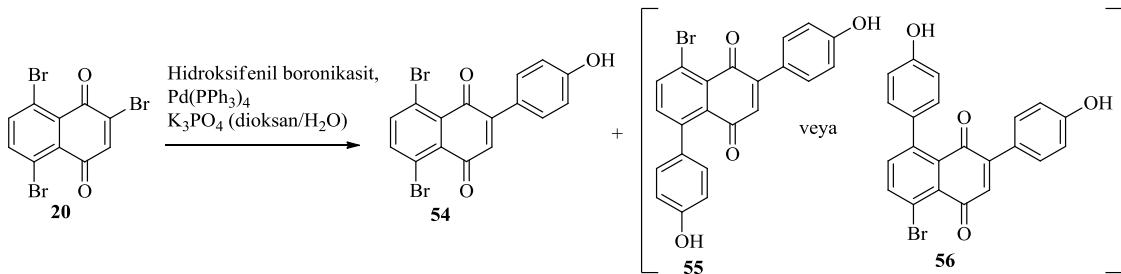
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 9,59 (s, 1H, OH); 9,16 (s, 1H, NH), 7,88 (AB sisteminin A kısmı, $J_{6,7}=8,4$ Hz, 1H, H_6); 7,84 (AB sisteminin B kısmı, $J_{6,7}=8,4$ Hz, 1H, H_7); 7,14 (AB sisteminin A kısmı, $J_{a,b}=8$ Hz, 2H, H_b); 6,82 (AB sisteminin B kısmı, $J_{a,b}=8$ Hz, 2H, H_a); 5,85 (s, 1H, H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 180,2; 180,0; 155,7; 147,2; 141,7; 139,5; 132,5; 131,2; 129,4; 125,9; 121,6; 120,1; 116,3; 101,7.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3318; 3097; 3052; 1916; 1887; 1731; 1638; 1621; 1602; 1590; 1538; 1513; 1438; 1371; 1297; 1251; 1228; 1195; 1166; 1124; 1087; 1004; 875; 835; 821; 806; 752; 740; 709; 671; 628; 593; 534; 512; 497; 437; 418; 404.

3.2.3. Kenetlenme Reaksiyonları

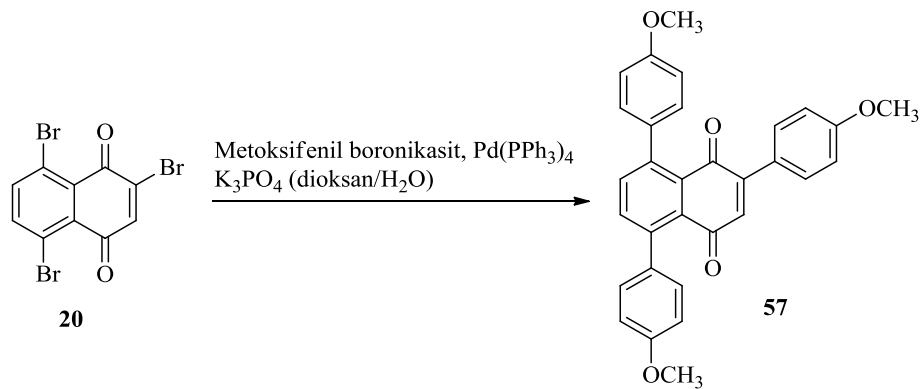
3.2.3.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) hidroksifenilboronik asit ile Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu



Şema 3.14. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) hidroksifenilboronik asit ile reaksiyonu

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) (300 mg, 0,76 mmol) 5 mL 1,4-dioksan içerisinde çözüldü ve üzerine 0,5 mL su eklendi. Bu karışım azot atmosferi altındaki Pd(PPh₃)₄ (7%, 0,053mmol, 62 mg) ve K₃PO₄ (her bir brom için 2 eşdeğer mol, toplamda 6 ek.) (4,56 mmol, 630 mg) eklendi. Daha sonra 4-hidroksifenilboronikasit (3,2 ek., 2,432 mmol, 336 mg) eklendi ve geri soğutucu takılarak 100 °C de 3 saat süreyle reflüks yapıldı. Reaksiyon tamamlandığında oda sıcaklığına gelmesine izin verildi. Ham ürüne CH₂Cl₂ (20 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı ve organik faz tuzlu su ile (2x20 mL) yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürünün İTK incelenmesi sonucunda iki spot gözlemlendi. Karışımdan ibaret olduğu görünen ham ürün kolon kromatografisine tabi tutuldu. Kolon dolgu maddesi olarak silikajel (40 g) ve hareketli faz olarak etilasetat - hekzan (3:7) karışımı kullanıldı. 40'ar mL'lik 18 adet fraksiyon toplandı. 8-15 fraksiyonlarda ana ürün tek spot olarak izole edildi. Bu fraksiyonların ¹H ve ¹³C NMR incelemesi iki üründen ibaret bir karışım olduğunu gösterdi. Rf değerlerinin aynı olması sebebiyle bu bileşikler kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı. Kristallendirme yöntemleriyle saflaştırılmaya çalışıldı. Bu teşebbüsler sonuç vermedi ve bileşikler saf olarak izole edilemedi. NMR incelemeleri sonucunda karışımın (0,250 g) 5,8-dibromo 2-(4-hidroksifenil)-1,4-naftakinon (**54**) ve 8-bromo-2,5-bis(4-hidroksifenil)-1,4-naftakinon (**55**) veya 5-bromo-2,8-bis(4-hidroksifenil)-1,4-naftakinon (**56**) bileşiklerinden ibaret olduğu tahmin edilmektedir (Şema 3.14).

3.2.3.2. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) 4-metoksifenilboronikasit ile reaksiyonu



Şema 3.15. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) 4-metoksifenilboronikasit ile reaksiyonu

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) (150 mg, 0,38 mmol) 5 mL 1,4-dioksan içerisinde çözüldü ve üzerine su (0,5 mL) ilave edildi. Elde edilen bu karışım musluklu balonda bulunan azot atmosferi altındaki Pd(PPh₃)₄ (7%, 0,0266 mmol, 31 mg) ve K₃PO₄ (2,36 mmol, 500 mg) üzerine eklendi. Daha sonra bu karışıma 4-metoksifenolboronikasit (4,2 ek., 1,596 mmol, 243 mg) eklendi ve geri soğutucu takılarak azot atmosferi altında 220 °C de reflüks yapıldı. Başlangıç maddesinin 1saatte tükendiği gözlemlendi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. 3 Saat reflüks sonunda reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesine izin verildi. Ham ürüne CH₂Cl₂ (35mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı, organik faz tuzlu su ile (2x30 mL) yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürünün İTK incelenmesi sonucunda 3 spot gözlemlendi. Bu nedenle ham ürün kolon kromatografisine tabi tutuldu. Kolon dolgu maddesi olarak silikajel (40 g) ve hareketli faz olarak etilasetat-hekzan (2:8) karışımı kullanıldı. Bu fraksiyonlardan 2,5,8-tris-(4-metoksifenil)-1,4-naftakinon (**57**) (0,50 mg, %30) saf olarak elde edildi (Şema 3.15).

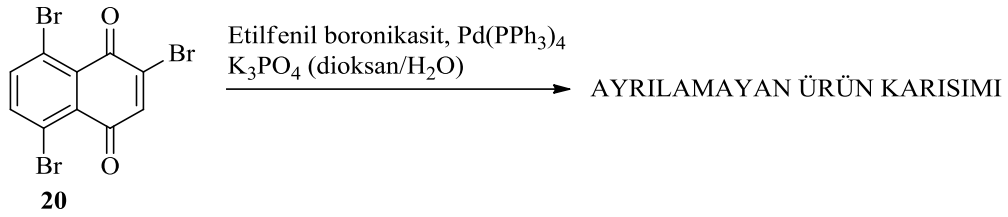
2,5,8-tris(4-Metoksifenil)-1,4-naftakinon (57): Turuncu kristaller, 0,50 g, %30 verim, e.n: 153-155 °C, R_f= 0,439 (hekzan+etilasetat)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7,54-7,50 (m, 4H, H_c, H_e); 7,29-7,27 (m, 4H, H₆, H₇, H_a); 7,01 (d, J= 8,8 Hz, 4H, H_d); 6,95 (d, J= 8,8 Hz, 2H, H_b); 6,9 (s, 1H, H₃); 3,91 (s, 6H, OCH₃); 3,86 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ187,1; 185,7; 161,2; 158,9; 158,9; 147,4; 142,1; 138,0; 133,8; 133,6; 133,1; 132,3; 130,9; 130,7; 129,5; 125,3; 114,0; 113,8; 113,5; 55,3; 55,3; 55,3.

IR (KBr, cm⁻¹) :3046; 3033; 3006; 2956; 2915; 2850; 2036; 1770; 1718; 1668; 1650; 1600; 1579; 1515; 1459; 1440; 1373; 1319; 1292; 1247; 1199; 1180; 1143; 1099; 1024; 889; 835; 821; 755; 727; 646; 620; 557; 539; 453; 418; 401.

3.2.3.3. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilfenilboronikasit ile reaksiyonu



Şema 3.16. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilfenilboronikasit ile reaksiyonu

2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) (150 mg, 0,38 mmol) 5 mL 1,4-dioksan içerisinde çözüldü ve üzerine 0,5mL su ilave edildi. Elde edilen bu karışım musluklu balonda bulunan azot atmosferi altındaki Pd(PPh₃)₄ (7%, 0,0266 mmol, 31 mg) ve K₃PO₄ (2,36 mmol, 500 mg) eklendi. Daha sonra bu karışıma 4-etilfenilboronikasit (4,2 ek., 1,596 mmol, 249 mg) eklendi ve geri soğutucu takılarak reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon 3 saat süreyle 220 °C de reflüks yapıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. Başlangıç maddesinin 1 saatte tükendiği gözlemlendi. Reaksiyon tamamlandığında (toplam 7,5 saat) oda sıcaklığına gelmesine izin verildi. CH₂Cl₂ (45 mL) ve tuzlu su ile (2x30 mL) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürünün İTK ve NMR incelemesi 3 üründen ibaret bir karışım olduğunu gösterdi. Ürünlerin kromotografik olarak ve kristallendirme yöntemleriyle ayırma ve saflaştırma teşebbüsleri sonuç vermedi (Şema 3.16).

3.2.4. Elde edilen 1,4-Naftakinon Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

3.2.4.1. Sentezlenen 1,4-naftakinon türevlerinin antimikrobiyal aktivite testleri için hazırlanması

Sentezlenen 1,4-naftakinon türevlerinin minimum inhibisyon konsantrasyonunu saptamak amacıyla sırasıyla 15,3125; 30,625; 61,250; 125; 250; 500; 1000 µg/ µl konsantrasyon değerleri kullanılmıştır (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Antimikrobiyal Aktivite Testi için Kullanılan Maddelerin Konsantrasyonları

No	Konsantrasyon ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)
1	61,25
2	30,625
3	15,3125
4	DMSO
5	1000
6	500
7	250
8	125

3.2.4.2. Sentezlenen 1,4-aftakinon türevlerinin antimikrobiyal aktivitesinin incelenmesi

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan 2,5,8-tribromo-3-bütilamino-1,4-naftakinon'un (20) minimum inhibisyon konsantrasyonu belirlenmiştir. Bunun için bir gece boyunca (18 saat) *E.coli*, *C.albicans*, *P.aurogirosa*, *P.vulgaris*, *S.aureus*, *C. utilis* Kuen *B.subtilis*, *K. pneumonia* kültürleri Müller Hinton besiyerinde büyütülmüştür. Müller Hinton katı besiyeri hazır ticari besiyeri değildir. Bu besiyerinin hazırlanması için; Müller Hinton Agar dehidre besiyeri 500 mL destile su içinde 17,0 g tartılıp (34,0 g/L) gerekirse ısıtılarak eritilir ve otoklavda 115 °C' da 10 dakika sterilize edilip, 50 °C 'a soğutulur. Gerekirse daha önceden hazırlanmış ve jelleşmiş besiyeri daha sonra kaynatılarak eritilir ve 50 °C' a soğutulur. Petri kutularına dökülür. Müller Hintonbesiyerine kültürlerin ekimi yapılmış ve DMSO içerisinde çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan, sentezlenen 1,4-naftakinon'un türevleri 10 μL olacak şekilde petrilere eklenerek 37 °C' de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Minimum inhibe edici konsantrasyonları üremenin olmadığı en düşük, sentezlenen 1,4-naftakinon'un türevleri konsantrasyonunun bulunmasıyla belirlenmiştir. Maddemizin renkli bir madde olması nedeniyle 2,3,5-trifenil tetrazolium klorid (58) (TTC)'yi kullanmak hatalı sonuçlar vereceğinden minimum inhibisyon konsantrasyonu zon bakılarak belirlenmiştir. Kimyasalımızı çözmek için kullandığımız çözücü olan DMSO negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

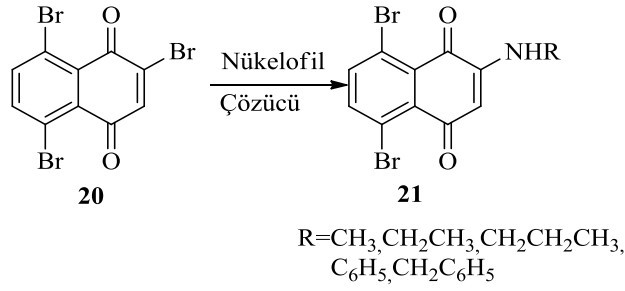
4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. 2,5,8-Tribromonaftalin-1,4-Naftakinon'un (20) Alkil- ve Arilamin Nükleofilleriyle Nükelofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları

2-Sübstitüe-1,4-naftakinon türevleri naftakinon bileşik sınıfı içerisinde çok önemli bir yere sahiptir. Bu bileşikler antitümör, antimikrobiyal, antikanser gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olmalarının yanı sıra aynı zamanda oldukça yüksek aktivite değerlerine sahiplerdir. Bu tip doğal ve sentetik bileşiklerin pek çok örneği literatürde mevcuttur (Aeken ve ark., 2011). 1,4-Naftakinonların antimikrobiyal aktiviteleri üzerine yapılan bir çalışmada bileşiğin bu aktiviteyi gösterebilmesi için 1,4-naftakinonların 2-veya 3-pozisyonlarında elektron verici grupların bulunması gerektiği belirtilmiştir (Gershon ve Shanks, 1975). Bu nedenle bu tez çalışmasında halkaya elektron verici grupların takılması amacıyla alkil ve aril amin nükleofilleri kullanılarak 2-N sübstitüe-1,4-naftakinonların sentezlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca N-alkil ve aril sübstitüe 1,4-naftakinonlar çok yüksek sentetik potansiyele sahip olan bileşiklerdir.

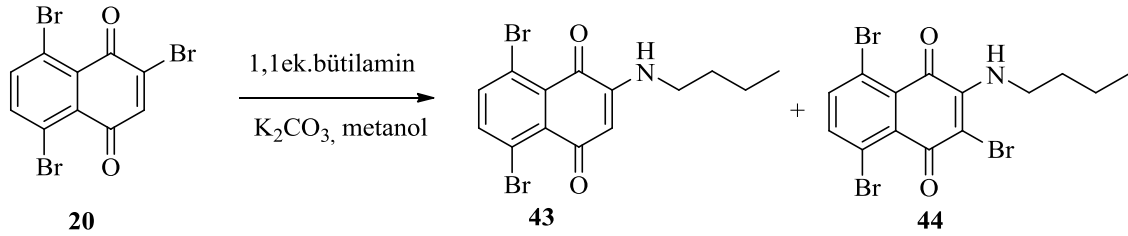
Grubumuz tarafından sentezlenen 2,5,8-tribromonaftalin-1,4-naftakinon **20** bileşiği bu çalışmada çıkış bileşiği olarak seçilmiştir. Bu bileşik sübstitüe 2,5 ve 8-konumlarında üç adet brom atomu ihtiva etmesi sebebiyle sübstitüe 1,4-naftakinonların sentezi için mükemmel bir başlangıç maddesi konumundadır. Bu bileşiğin sentezi literatüre uygun olarak dört basamakta gerçekleştirilmiştir.

2,5,8-Tribromonaftalin-1,4-naftakinon'un (**20**) metanol, etanol ve metilenklorür çözücüleri içerisinde farklı sıcaklıklarda alkil- ve aril amin nükleofilleri ile yer değiştirme tepkimeleri gerçekleştirilmiş ve 5,8-dibromo-2 bütülamino-1,4-naftakinon (**43**), 2,5,8-tribromo-3-bütülamino-1,4-naftakinon (**44**), 5,8-dibromo-2-(feniletülamino)-1,4-naftakinon (**45**), 5,8-dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (**46**), 5,8-dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon (**48**), 2-(benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon (**49**), 5,8-dibromo-2-(metülamino)-1,4-naftakinon (**50**), 5,8-dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon (**51**), 5,8-dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon (**52**), 5,8-dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon (**53**) bileşikleri yüksek verimle saf olarak elde edilmiştir (Şema 4.1).



Şema 4.1. 2-N-süstitüe-1,4-naftakinon bileşikleri

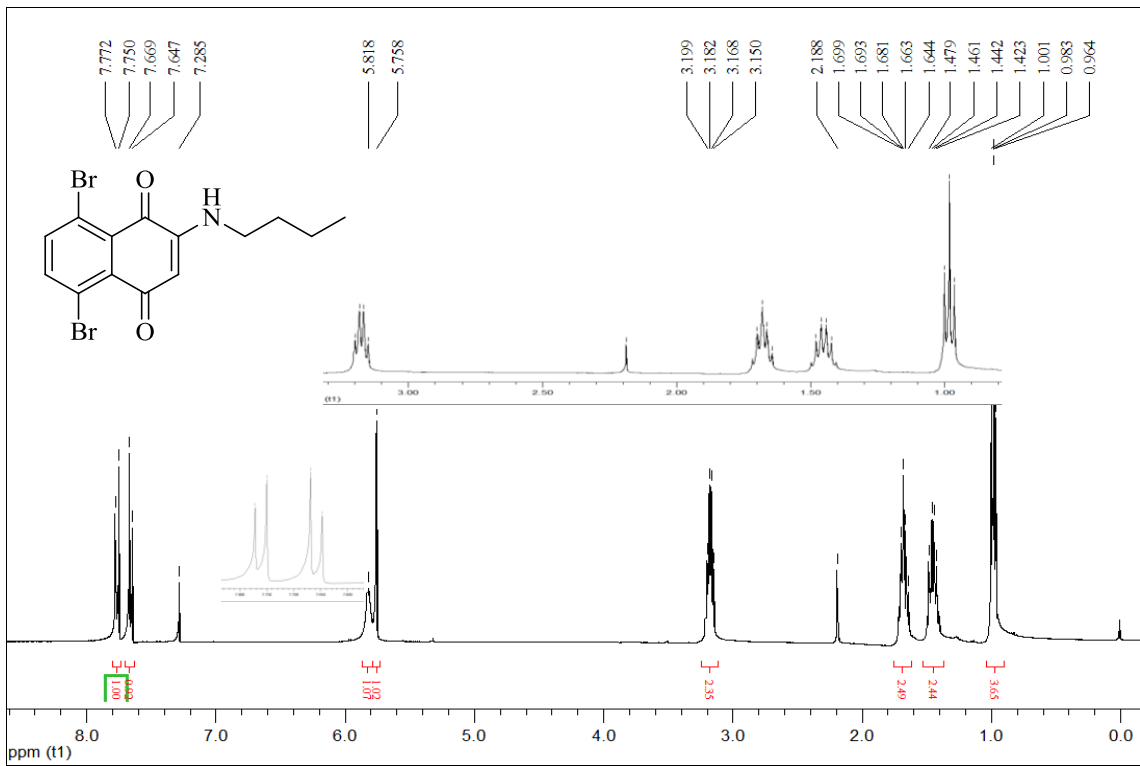
4.1.1. 2,5,8-Tribromo-2 bütilamino-1,4-naftakinon (43) ve 2,5,8-tribromo-3-(bütilamino)naftalin-1,4-naftakinon (44)'un Sentezi

Şema 4.2. 2,5,8 Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) *n*-bütilamin ile reaksiyonu

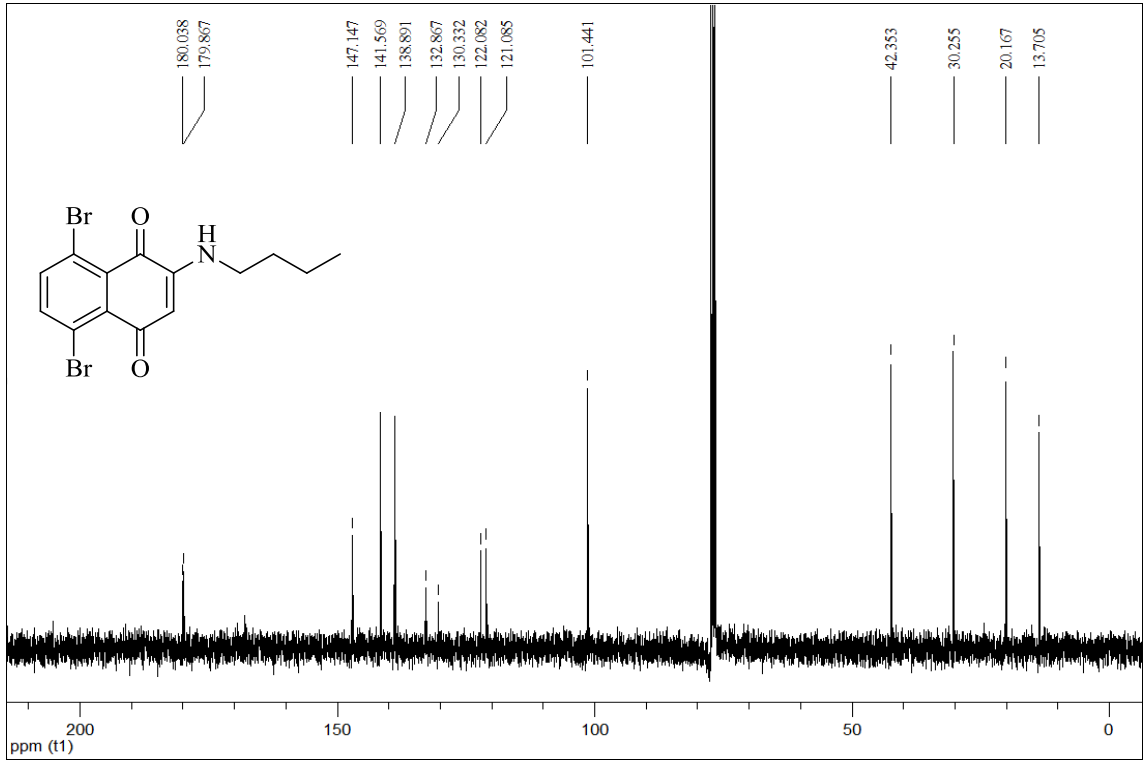
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (32) K₂CO₃ bazı varlığında *n*-bütilamin ile metilen klorür içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonu 2 günde tamamlanmıştır. Reaksiyon neticesinde 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)naftalin-1,4-naftakinon (43) ve 2,5,8-tribromo-3-(bütilamino)naftalin-1,4-naftakinon (44) bileşiklerinden ibaret bir ham ürün elde edilmiş ve bu bileşikler kolon kromatografisi ve kristallendirme teknikleri ile saf olarak sırasıyla % 66 ve % 10 verimlerle elde edilmiştir (Şema 4.2).

5,8-Dibromo-2-(bütilamino)naftalin-1,4-naftakinon (43) bileşiğinin yapısı NMR, IR ve Kütle spektroskopisi yöntemleriyle belirlenmiştir. ¹H NMR spektrumu (Şekil 4.1) 8 adet pik grubundan oluşmaktadır. Benzen halkasındaki H6 ve H7 protonları sırasıyla δ 7,76 ve δ 7,66' de AB sistemi olarak rezonans olmuştur. H3 protonu δ 5,76'da bir singlet vermiştir. δ 5,81'de görülen geniş singlet ise NH protonuna aittir. Alifatik protonlardan NH grubuna komşu olan CH₂ grubu bu grubun etkisiyle aşağı alanda δ 3,18' de bir multipllet vermiştir. δ 1,68'de görülen pik ise bu gruba komşu olan CH₂ protonlarına aittir. Bu sinyal komşu iki CH₂ grubundaki toplam 4 protonun etkisiyle multipllet

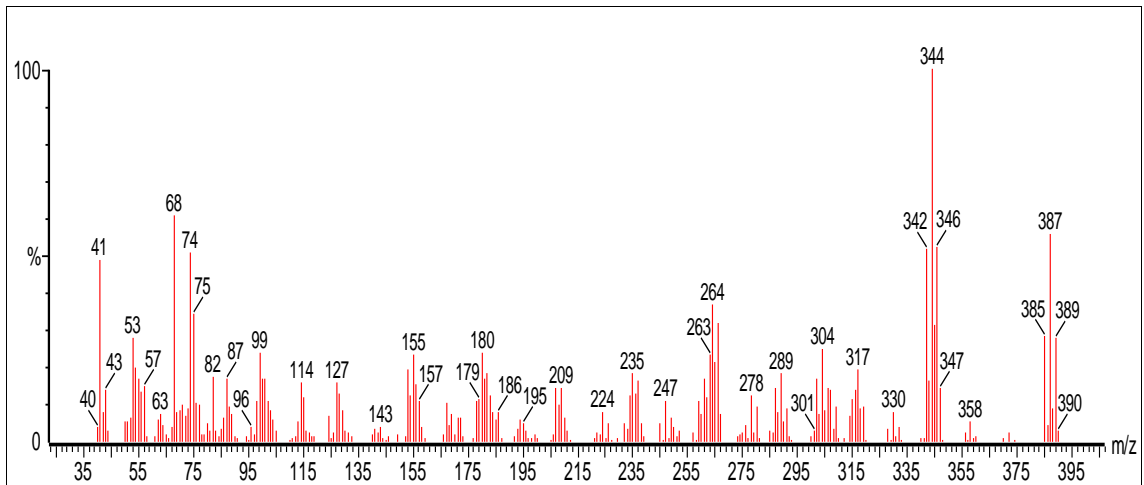
şeklindedir. δ 0,98 ve δ 1,45’de görülen sinyaller ise sırasıyla CH_3 ve bu CH_3 grubuna komşu olan CH_2 gruplarının protonlarına aittir. Bileşiğin ^{13}C NMR’ı (Şekil 4.2) incelendiğinde spektrumdaki 4’ü alifatik bölgede olmak üzere toplam 14 adet sinyal yapı ile uyum içerisindedir. Karbonil gruplarına ait sinyaller δ 180,1 ve 179,8’de görülürken C3 karbonu beklendiği şekilde δ 101,4’de görülmektedir. Kütle spektrumunda 389 m/z değerinde görülen $[\text{M}^+-2\text{H}]$ piki (Şekil 4.3) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$ molekül formülü ile uyum içerisindedir. Bileşikte bulunan NH grubunun varlığı IR spektrumundaki (Şekil 4.4) 3382 cm^{-1} ’de görülen NH piki ile de desteklenmektedir.



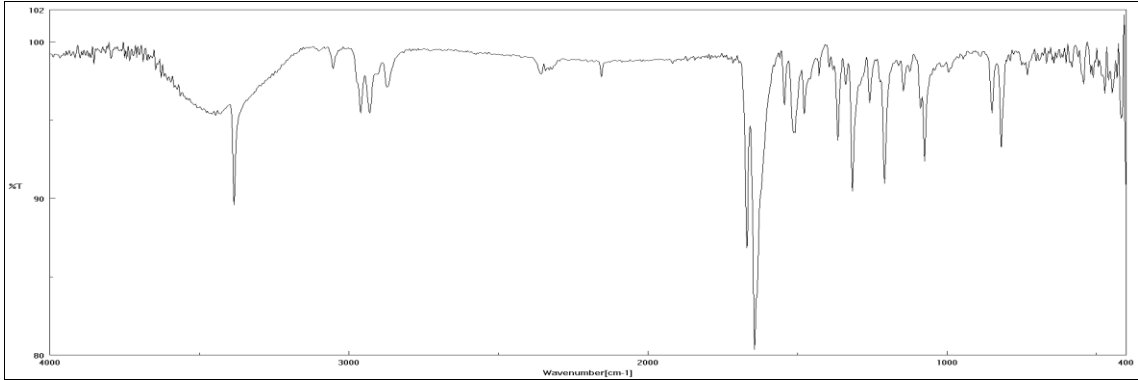
Şekil 4.1. 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)-1,4-naftakinon’un (43) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.2. 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)naftalin-1,4-naftakinon'un (**43**) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

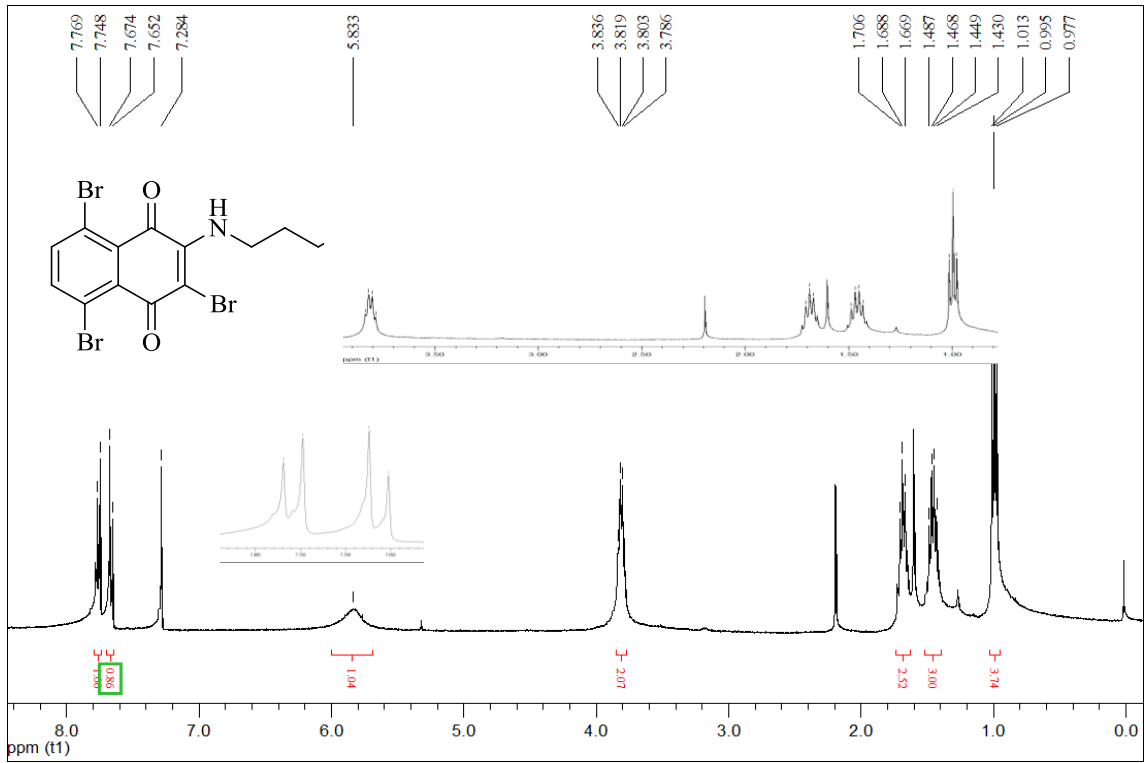


Şekil 4.3. 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (**43**) Kütle spektrumu

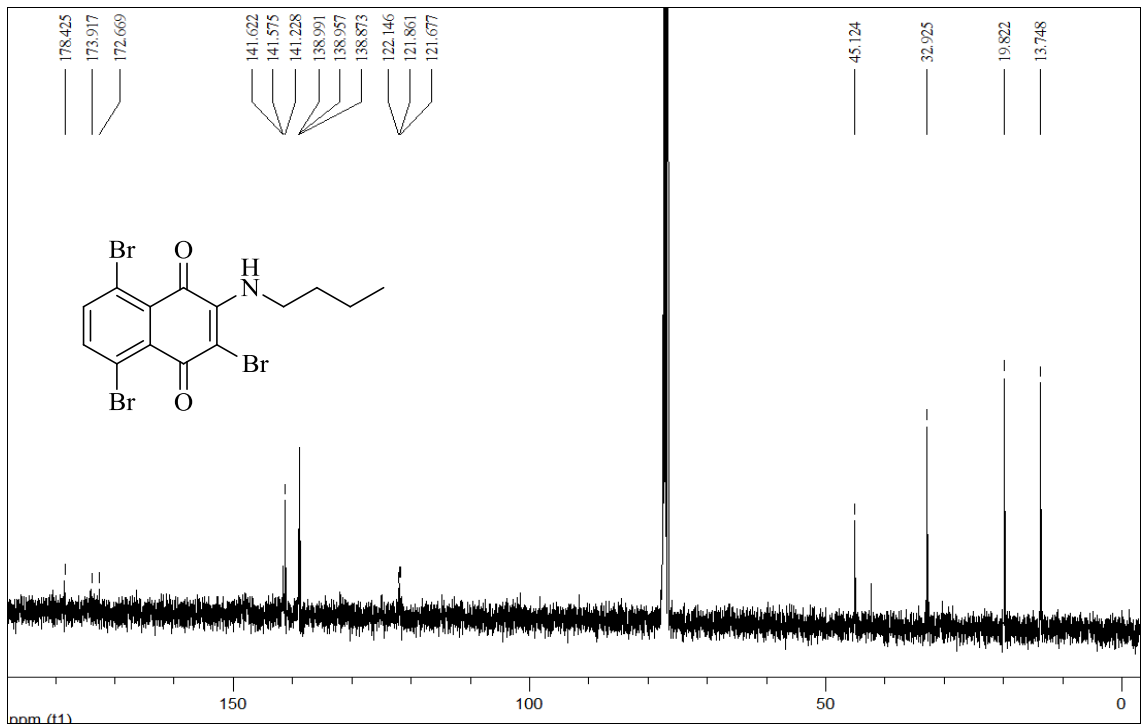


Şekil 4.4. 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (**43**) IR spektrumu

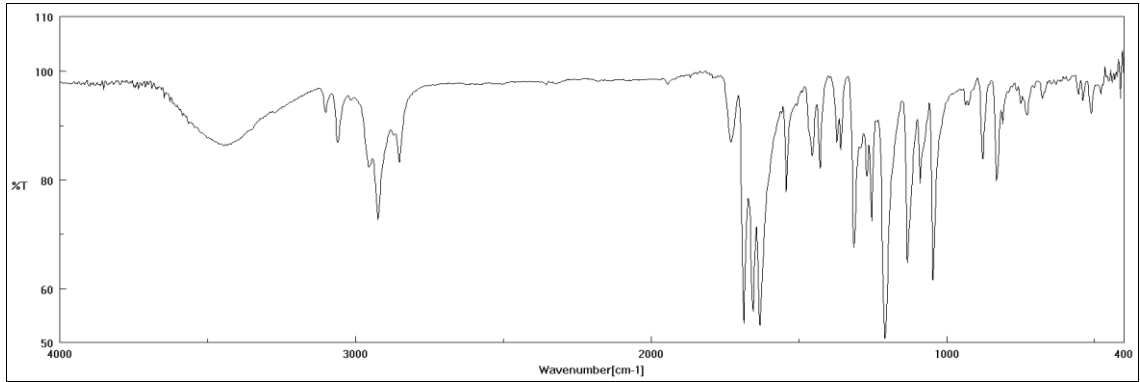
2,5,8-Tribromo-3-(bütilamino)-1,4-naftakinon (**44**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumuna (Şekil 4.5) bakıldığında 2-pozisyonundaki brom atomunun varlığı açıkça görülmektedir. 5,8-Dibromo-2-(bütilamino)-1,4-naftakinon (**43**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda görülen çift bağa bağlı H atomunun 5,76' da görülen singlet piki 2,5,8-tribromo-3-(bütilamino)naftalin-1,4-naftakinon (**44**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.5) görülmemektedir. Ayrıca 2-pozisyonundaki Br atomunun etkisiyle NH grubuna komşu CH_2 protonlarına ait sinyal aşağı alana kaymış ve δ 3,81'de NH ve komşu CH_2 grubunun etkisiyle kuartet olarak rezonans olmuştur. Diğer metilen protonları δ 1,69 ve δ 1,46' da multipler olarak rezonans olmuştur. δ 0,99'da ise CH_3 grubuna ait triplet sinyal görülmektedir. Aromatik protonlar H_6 ve H_7 beklendiği gibi bir AB sistemi vermiştir. Bileşiğin ^{13}C NMR'ında 10 adeti aromatik bölgede ve 4 adeti alifatik bölgede olmak üzere toplam 14 sinyali gözlemlenmesiyle elde edilen veriler yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.6). IR spekturumunda NH grubunun varlığı 3446 cm^{-1} 'de görülen geniş pikle kanıtlanmaktadır (Şekil 4.7).



Şekil 4.5. 2,5,8-Tribromo-3-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (**44**) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

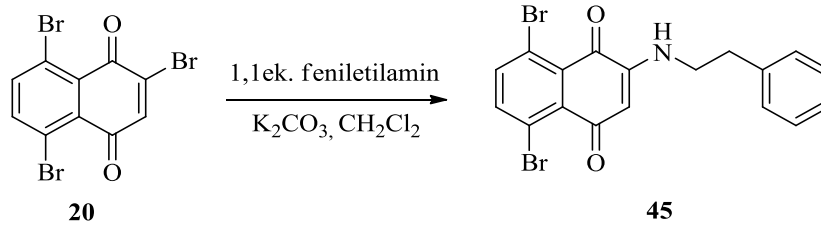


Şekil 4.6. 2,5,8-Tribromo-3-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (**44**) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



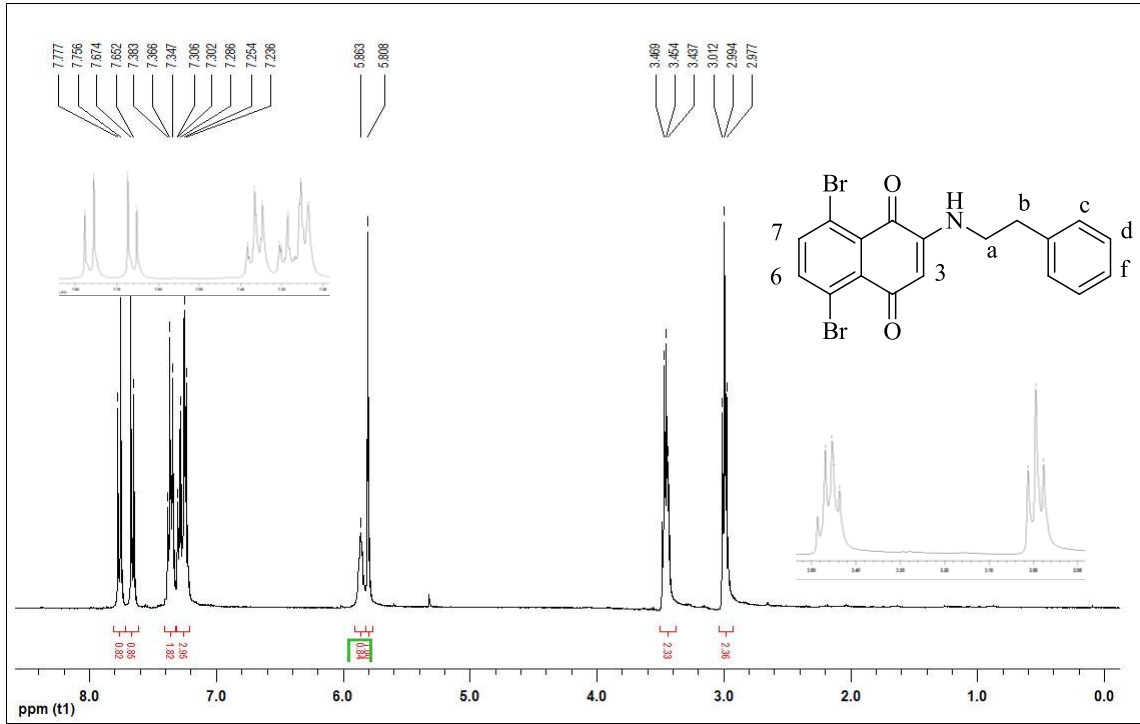
Şekil 4.7. 2,5,8-Tribromo-3-(bütilamino)-1,4-naftakinon'un (**44**) IR spektrumu

4.1.2. 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon'un Sentezi (**45**)

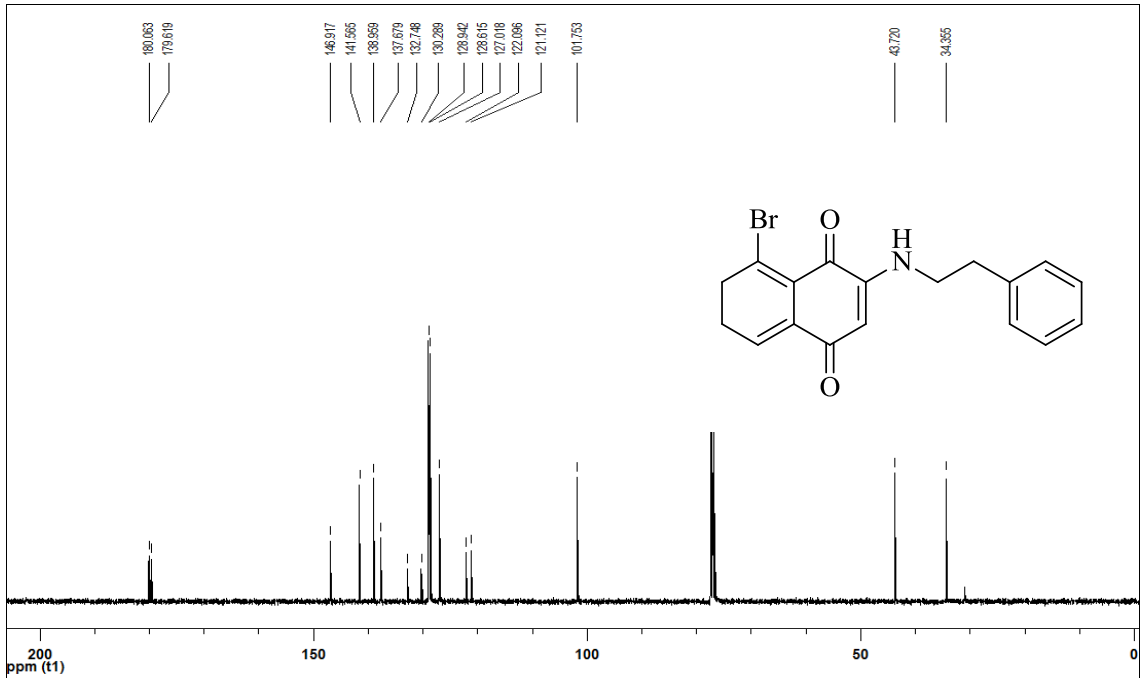


Şema 4.3. 5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) feniletilamin ile reaksiyonu

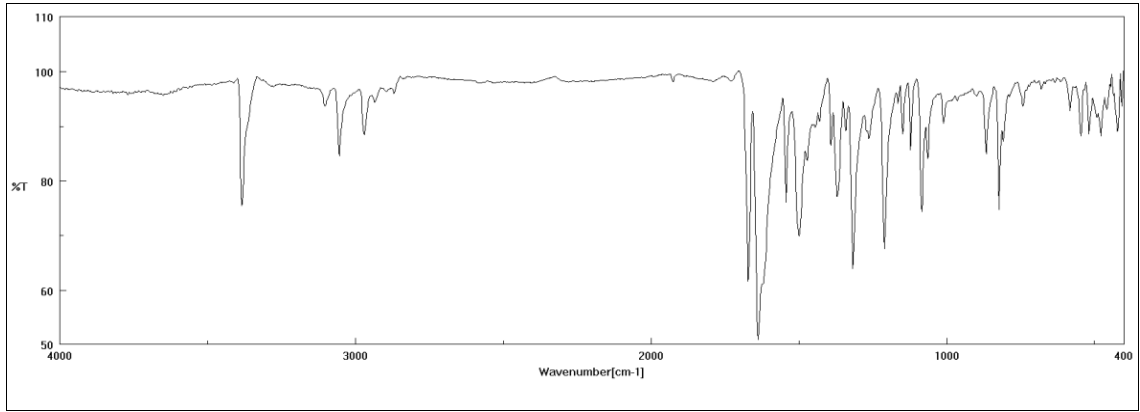
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) ve metilenklorür içerisinde K_2CO_3 varlığında feniletilamin ile gerçekleştirilen reaksiyonu 3 saatte tamamlanmıştır. Reaksiyon sonucunda bileşiği %99 verimle elde edilmiştir. Hedeflemiş olduğumuz bileşik 5,8-dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon (**45**) bileşiği başarıyla sentezlenmiş ve saflaştırılmıştır (Şema 4.3). 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon (**45**) bileşiğinin yapısı NMR, IR yöntemleriyle belirlenmiştir (Şekil 4.9). ^1H NMR spektrumu (Şekil 4.8) 8 adet pik grubundan oluşmaktadır. Benzen halkasındaki H_6 ve H_7 protonları sırasıyla δ 7,76 ve δ 7,66' da AB sistemi ($J=8,6$ Hz) olarak rezonans olmuştur. H_3 protonu δ 5,81'de bir singlet vermiştir. δ 5,86'de görülen geniş singlet ise NH protonuna aittir. Alifatik protonlardan NH grubuna komşu olan CH_2 grubu δ 3,46' da bir triplet vermiştir. δ 2,99'da görülen triplet ($J_{a,b}=7$ Hz) ise bu gruba komşu olan CH_2 protonlarına aittir. Yapıya bağlanan aromatik halka δ 7,38-7,24'de multilet olarak rezonans olmuştur. Şekil 4.9' da görülen ^{13}C NMR spektrumu ikisi alifatik bölgede olmak üzere toplam 16 sinyalle yapıyı desteklemektedir. IR spektrumundaki (Şekil 4.10) 3297 cm^{-1} 'de görülen pik yapıdaki NH grubuna aittir.



Şekil 4.8. 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon'un (**45**) ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

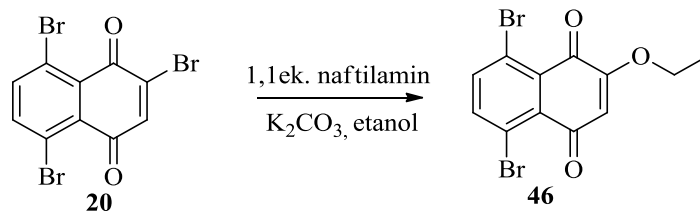


Şekil 4.9. 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon'un (**45**) ¹³C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



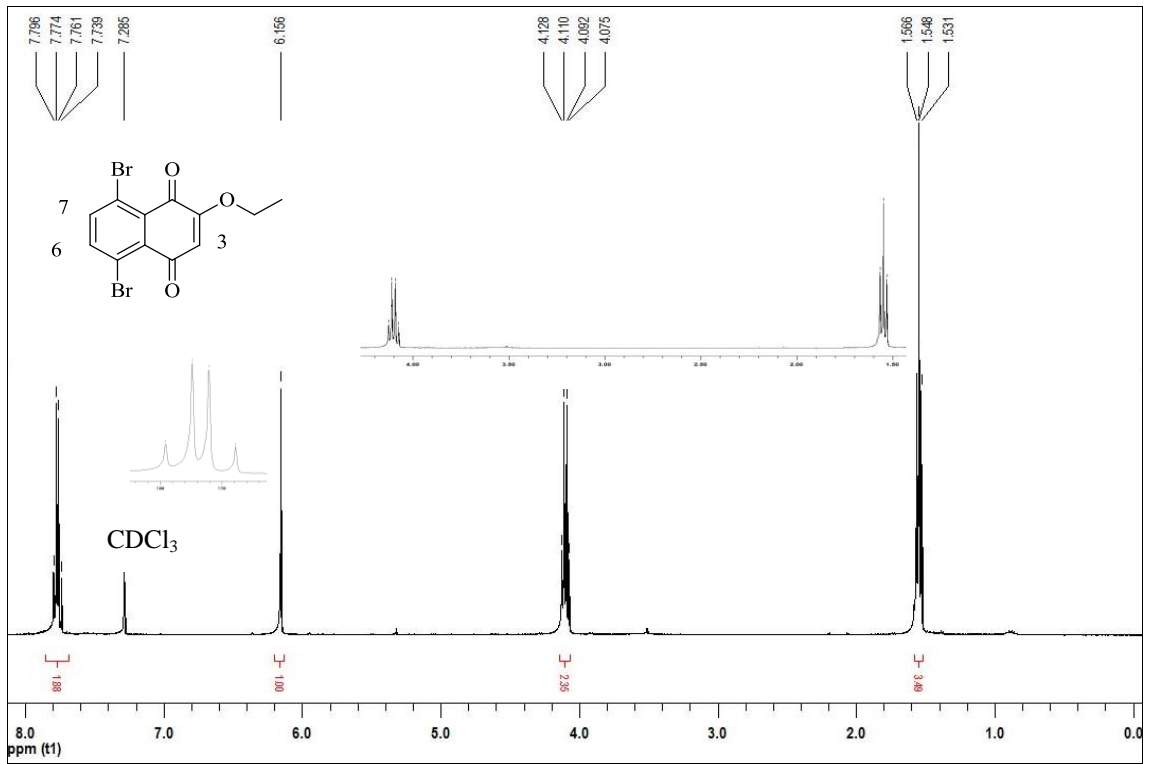
Şekil 4.10. 5,8-Dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon'un (**45**) IR spektrumu

4.1.3. 5,8-Dibromo-2-etoksinaftalin-1,4-naftakinon'un (**46**) Sentezi

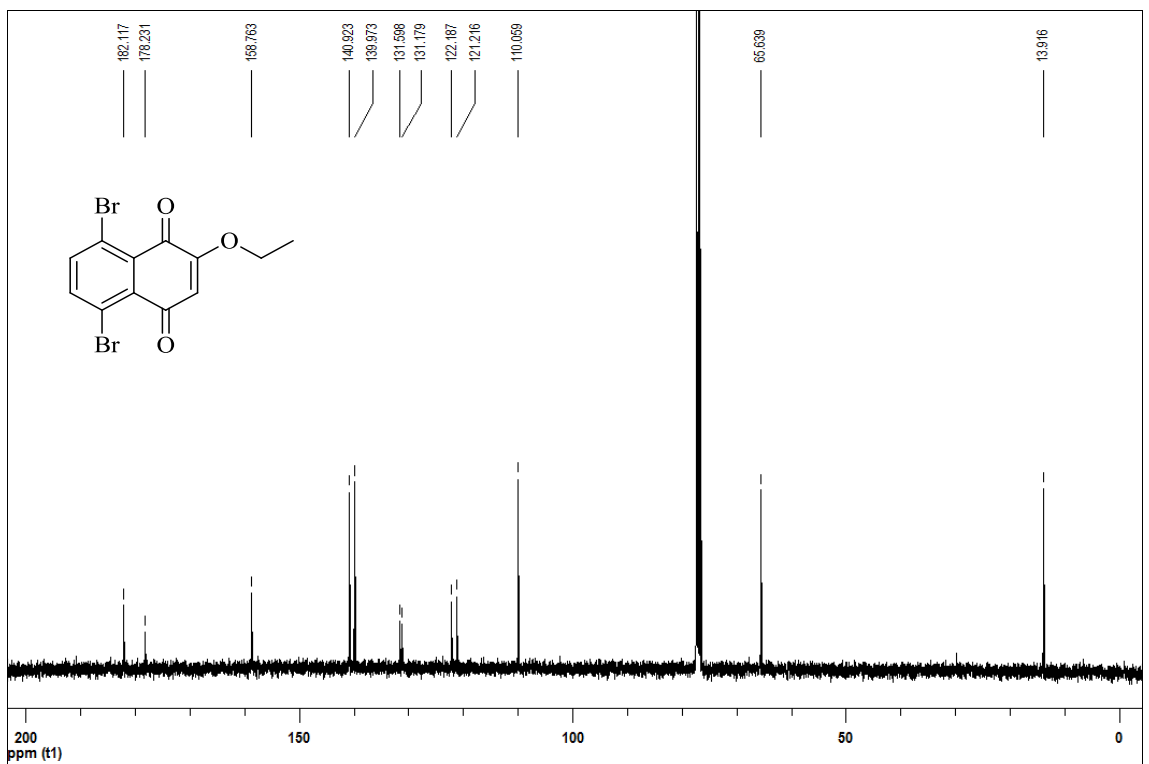


Şema 4.4. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) etanol ile reaksiyonu

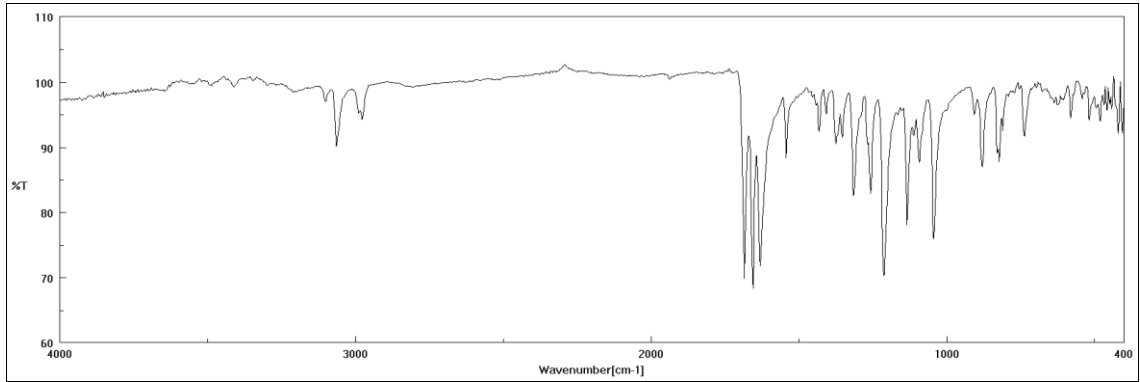
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) K_2CO_3 ve etanol ile yürütülen reaksiyonu 3 günün sonunda tamamlanmıştır. Reaksiyon sonucunda 5,8-dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (**46**) bileşiği %92 verimle elde edilmiştir fakat; 5,8-dibromo-2-(naftalin-2-amino)-2,3-dihidronaftalin-1,4-naftakinon (**47**) bileşiği bu şartlarda sentezlenememiştir (Şema 4.4). ^1H NMR spektrumu (Şekil 4.11) 5 adet pik grubundan oluşmaktadır. Benzen halkasındaki H7 ve H6 protonları sırasıyla δ 7,75 ve δ 7,78' de AB sistemi olarak rezonans olmuştur. H3 protonu δ 6,16'da bir singlet vermiştir. δ 4,10'da görülen kvartet ise O'ye komşu olan CH_2 protonuna aittir. Oksijenin etkisiyle aşağı alanda rezonans olmuştur. Bağlanan yapıdaki CH_3 grubu ise δ 1,55'te bir triplet vermiştir. Karbonil gruplarına ait sinyaller δ 182,12 ve δ 178,23'te görülmektedir. Naftakinon halkasındaki diğer karbon atomları ise 158,76; 140,92; 139,97; 131,6; 120,19; 110,06'da görülen alifatik CH_2 ve CH_3 karbon atomlarının sinyalleri sırasıyla δ 65,64 ve 13,92'de rezonans olmuştur (Şekil 4.12). Elde edilen IR spektrumlarında yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.13).



Şekil 4.11. 5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon'un (46) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

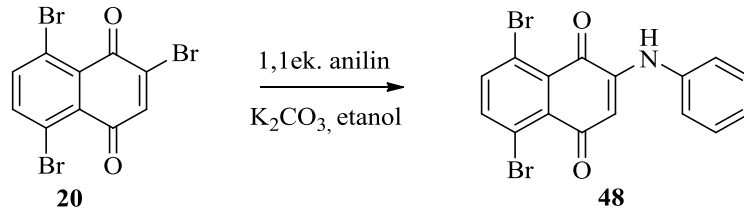


Şekil 4.12. 5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon'un (46) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



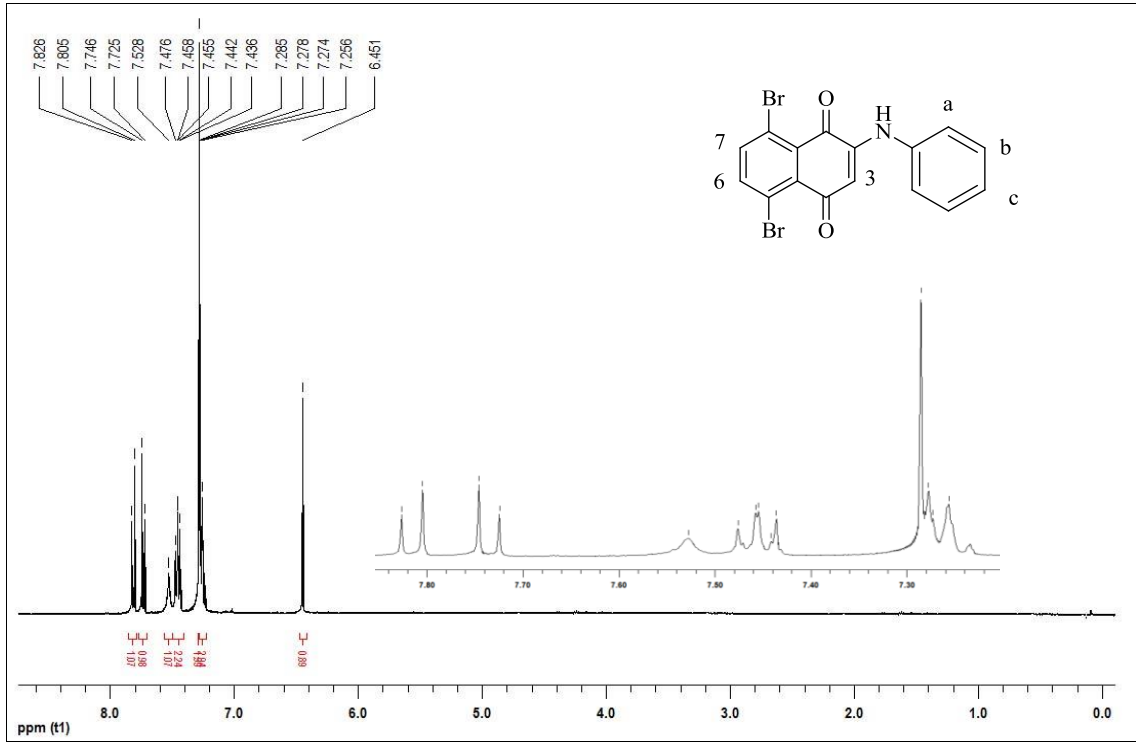
Şekil 4.13. 5,8-Dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon'un (46) IR spektrumu

4.1.4. 5,8-Dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48) sentezi

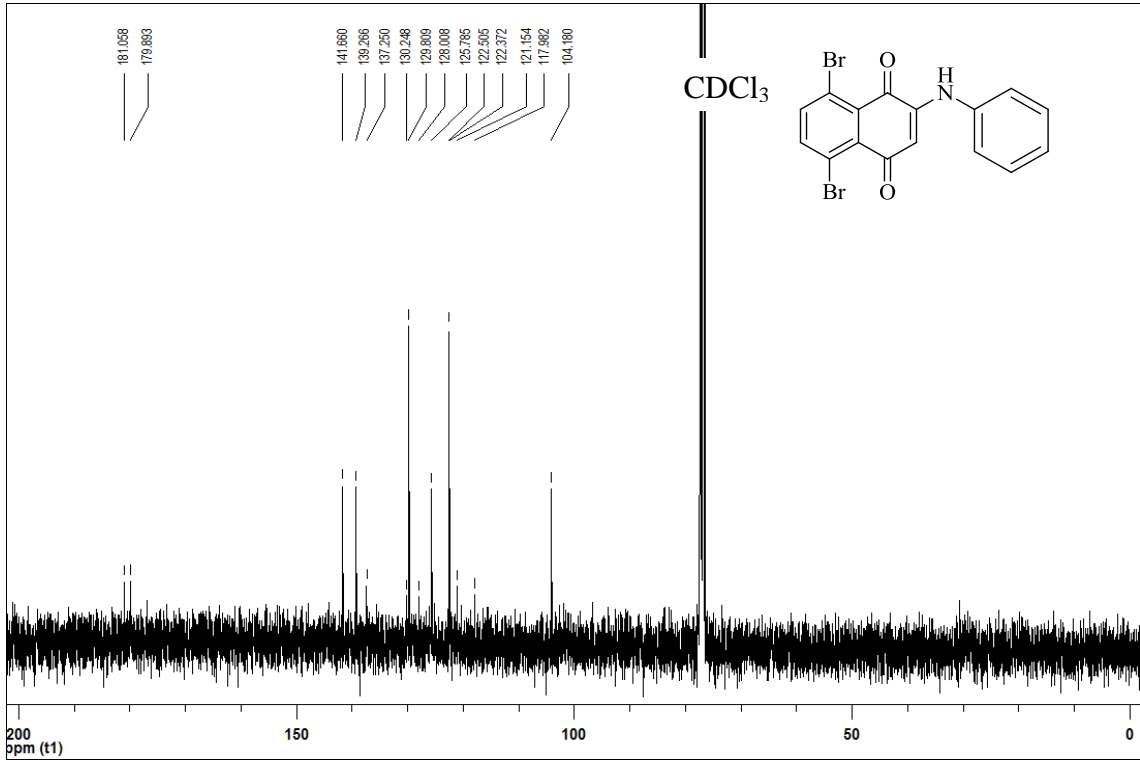


Şema 4.5. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) Anilin ile reaksiyonu

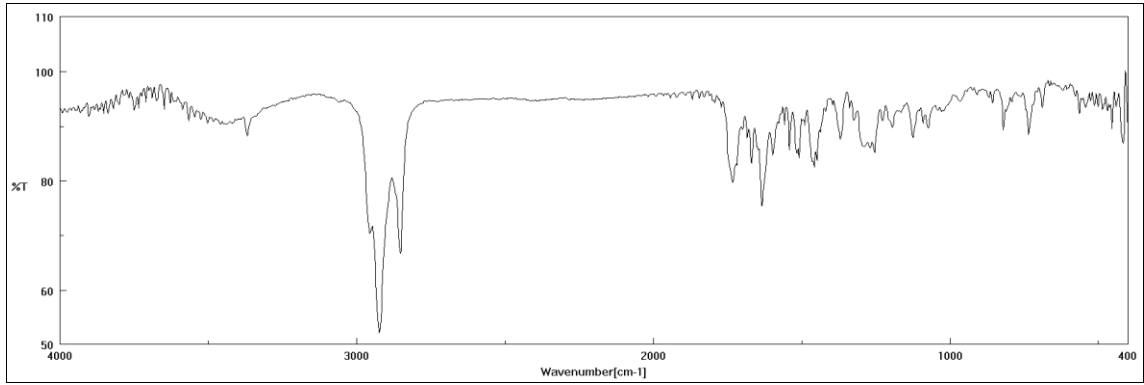
Hedeflemiş olduğumuz 5,8-dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'u elde etmek için (48) 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) anilin ile yerdeğiştirme reaksiyonu gerçekleştirilmiş, reaksiyon bir günde tamamlanmıştır. Çeşitli kristallendirme ve kromatografik işlemlerden sonra %61 verimle tek ürün olarak elde edilmiştir (Şema 4.5). 5,8-dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48) bileşiğinin yapısı NMR ve IR yöntemleriyle belirlenmiştir (Şekil 4.15). ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.14) benzen halkasındaki H7 ve H6 protonları sırasıyla δ 7,74 ve δ 7,81' de AB sistemi olarak rezonans olmuştur. H3 protonu δ 6.45 'te yine bir singlet vermiştir. δ 7,53'te görülen geniş singletise NH grubuna aittir. Yapıya bağlanan aromatik halkadaki H_a, 7,48'de H_b, H_c üst üste çakışmış vaziyette 7,28-7,23'de multiblet vermişler. ^{13}C NMR spekturumunda yapıdaki karbon atomlarına ait sinyaller δ 141,6, 139,2, 137,2, 130,2, 129,8, 128,0, 125,7, 121,1, 117,9 ve 104,1' de görülmektedir. Bileşikte bulunan NH grubunun varlığı IR spektrumundaki (Şekil 4.16) 3369 cm^{-1} 'de görülen NH piki ile desteklenmektedir.



Şekil 4.14. 5,8-Dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

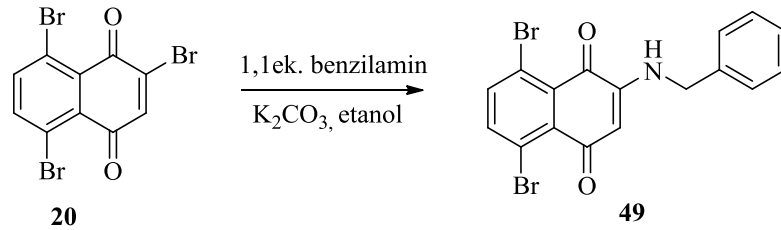


Şekil 4.15. 5,8-Dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



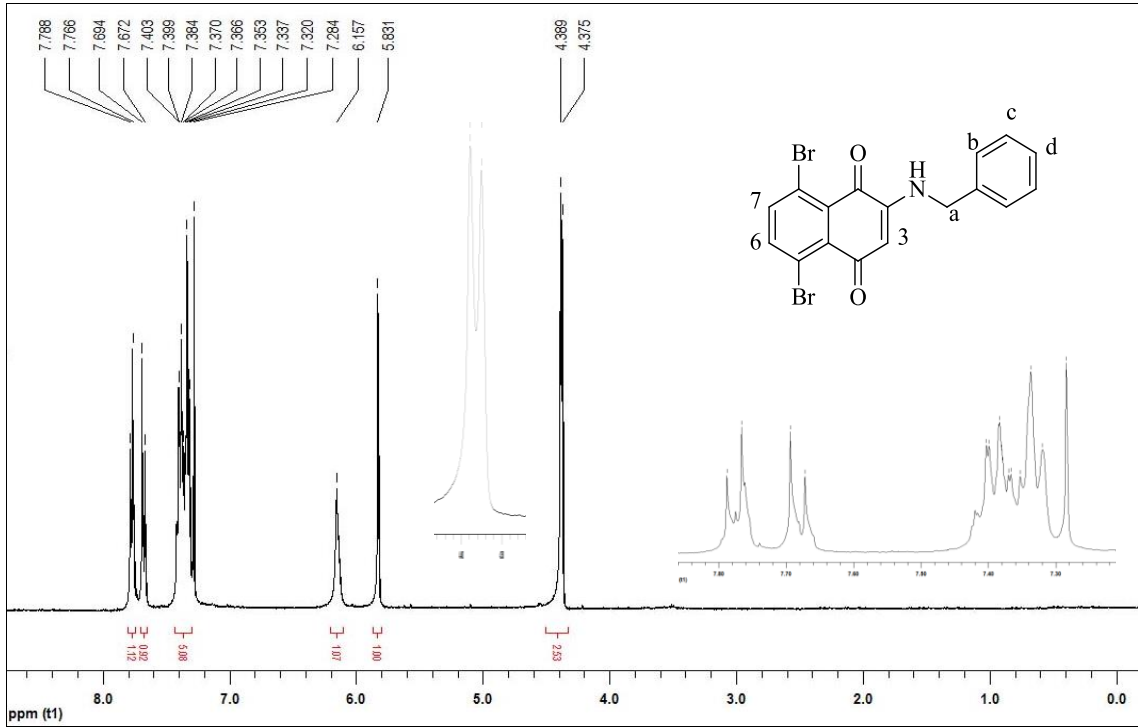
Şekil 4.16. 5,8-Dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon'un (48) IR spektrumu

4.1.5. 2-(Benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon'un (49) sentezi

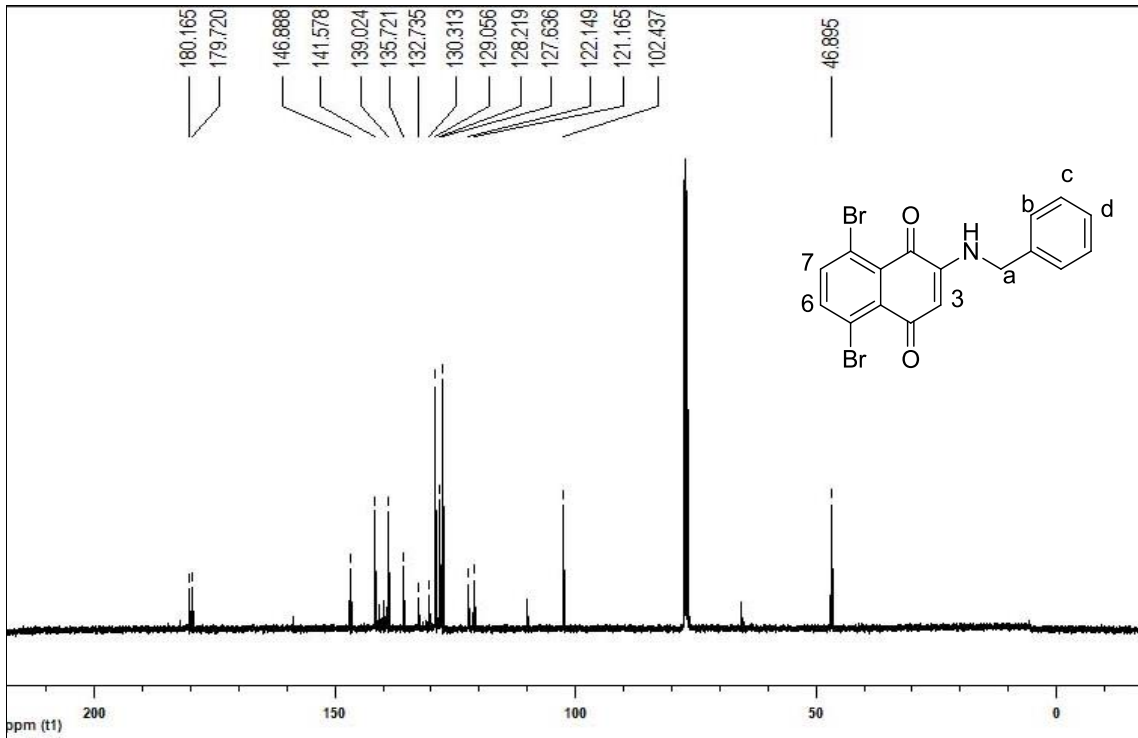


Şema 4.6. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) benzilamin ile reaksiyonu

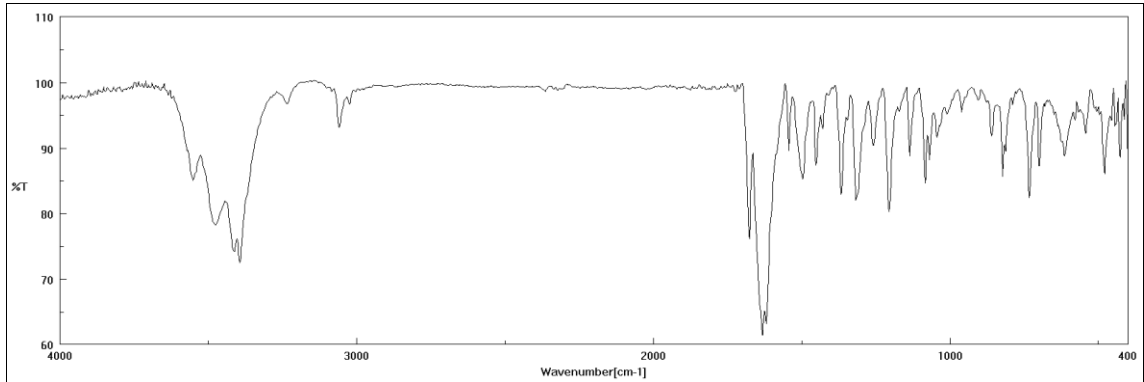
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) benzilamin ile reaksiyonunda sıcaklığında 2 saatte tamamlanmıştır. Reaksiyon neticesinde hedeflemiş olduğumuz bileşik 5,8-dibromo-2-(benzilamino)-1,4-naftakinon (49) bileşiği başarıyla tek ürün olarak sentezlenmiş ve kristalendirme yöntemiyle %77 izole verimle alınarak elde edilmiştir (Şema 4.6). ^1H NMR spektrumu (Şekil 4.17) 6 adet pik grubundan oluşmaktadır. Benzen halkasındaki H7 ve H6 protonları sırasıyla δ 7,68 ve δ 7,78' de AB sistemi olarak rezonans olmuştur. H3 protonu δ 5,83 'te bir singlet vermiştir. δ 6,15'te görülen singlet ise NH grubuna aittir. CH_2 grubu 4.38'e komşu NH grubunun etkisiyle dublet ($J_{\text{NH,CH}_2}=5,6$ Hz) olarak rezonans olmuştur. Fenil grubundaki H_a , H_b ve H_c protonları 7,42,7,32'de multilet vermiştir. ^{13}C NMR'da ise δ 180,14; 178,72; 148,91; 141,64; 138,23; 135,82; 132,85; 130,35; 129,12; 128,33; 127,82;122,25;121,29;102,46;48,28 görülen sinyaller yapı ile uyum içerisindedir (Şekil 4.18). Bileşikte bulunan NH grubunun varlığı IR spektrumundaki (Şekil 4.19) 3394 cm^{-1} 'de görülen NH piki ile de desteklenmektedir.



Şekil 4.17. 2-(Benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon'un (**49**) ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

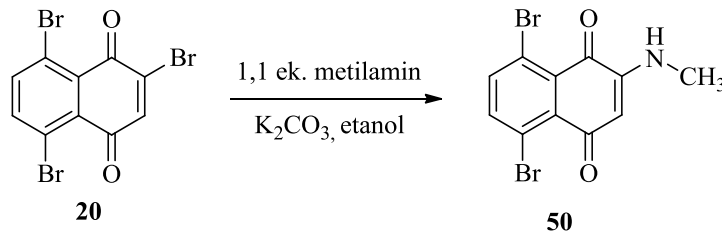


Şekil 4.18. 2-(Benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon'un (**49**) ¹³C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



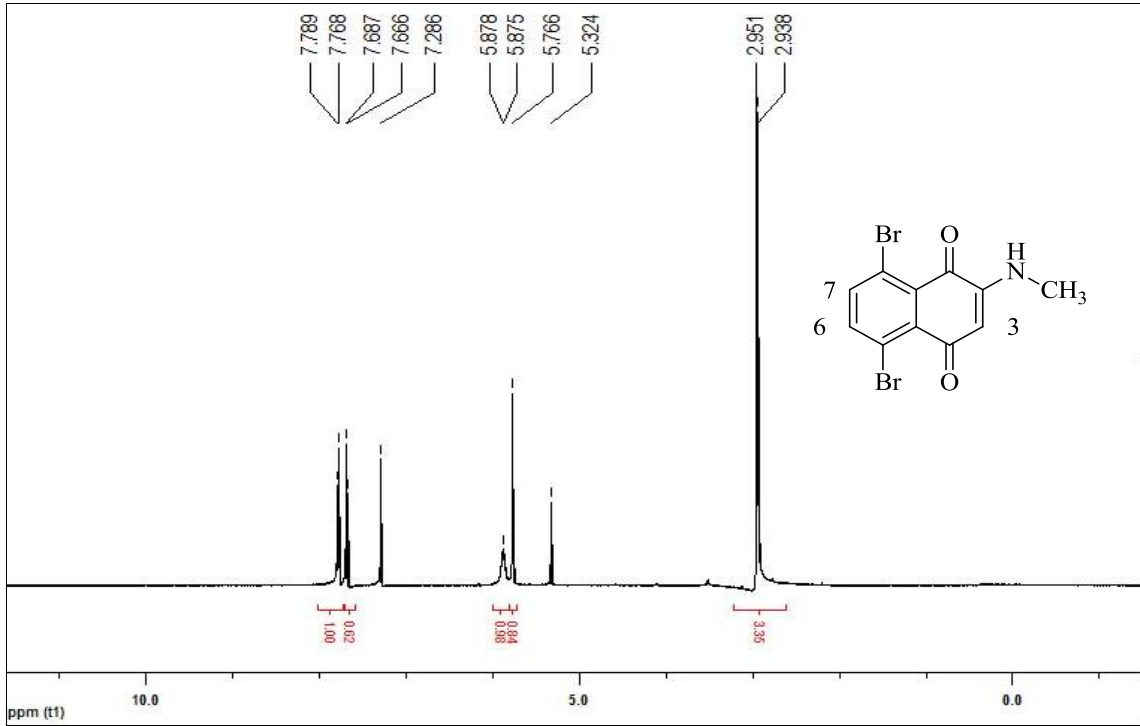
Şekil 4.19. 2-(Benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon'un (49) IR spektrumu

4.1.6. 5,8-Dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon'un (50) sentezi

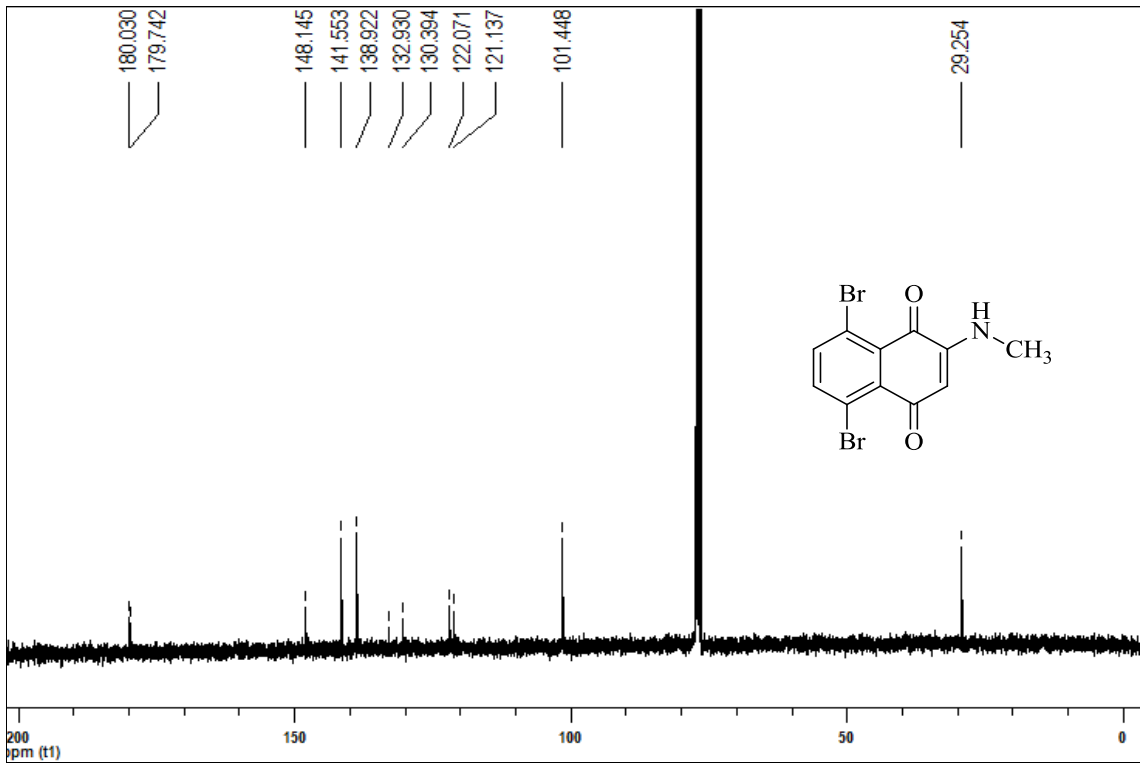


Şema 4.7. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) metilamin ile reaksiyonu

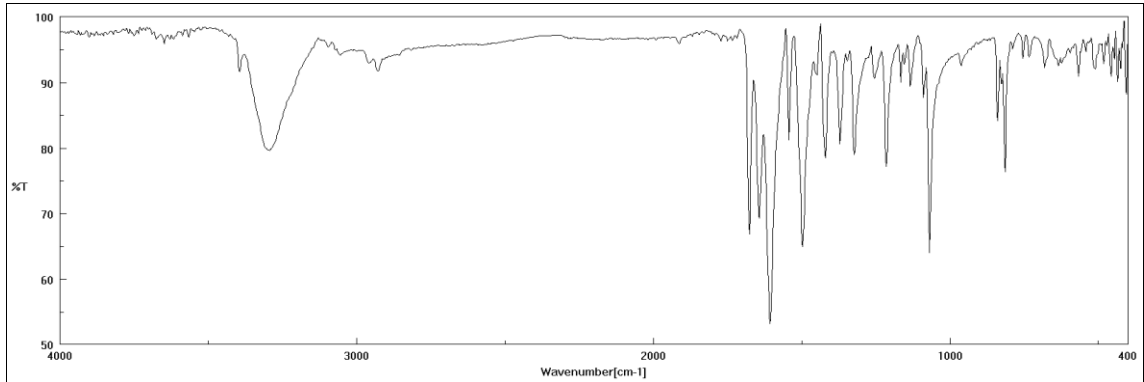
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) metilaminlereaksiyonu 2 saatte tamamlanmıştır. Reaksiyon neticesinde 5,8-dibromo-2-(metilamin)-1,4-naftakinon (50) bileşiği %69 izole verimle tek ürün halinde elde edilmiştir (Şema 4.7). ^1H NMR spektrumu (Şekil 4.20) 5 adet pik grubundan oluşmaktadır. Benzen halkasındaki H7 ve H6 protonları sırasıyla δ 7,68 ve δ 7,78' de AB sistemi ($J_{6,7}=8,8$ Hz) olarak rezonans olmuştur. H3 protonu δ 5,77 'te bir singlet vermiştir. δ 5,88'te görülen pik ise NH grubuna aittir. Yapıdaki CH_3 grubu NH grubuyla etkileşmesi sebebiyle 2,95'de dublet vermiştir ($J=2$ Hz). Bileşikte bulunan NH grubunun varlığı IR spektrumundaki (Şekil 4.22) 3293 cm^{-1} 'de görülen geniş NH piki ile de desteklenmektedir ^{13}C -NMR spektrumunda görülen toplam 11 sinyal yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.21).



Şekil 4.20. 5,8-Dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon'un (50) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

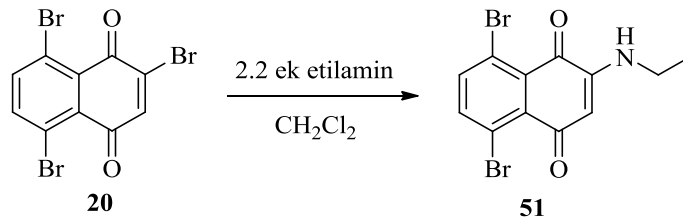


Şekil 4.21. 5,8-Dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon'un (50) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



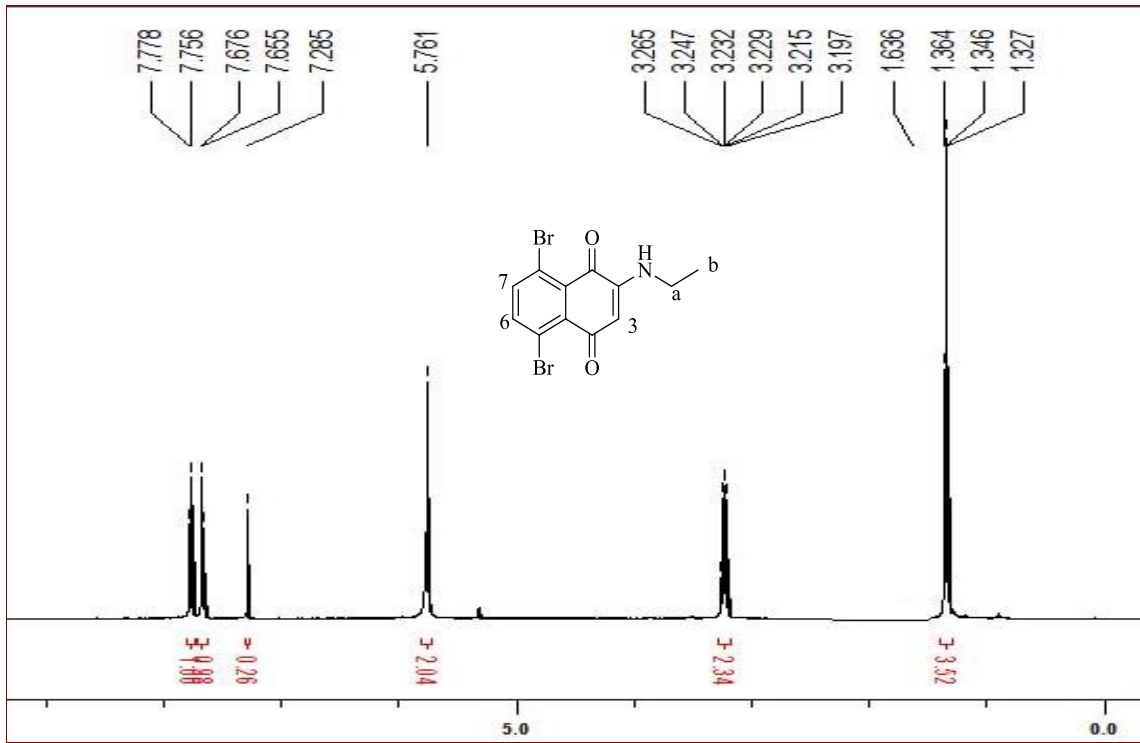
Şekil 4.22. 2,5,8-Dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon'un (**50**) IR spektrum

4.1.7. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (**51**) sentezi

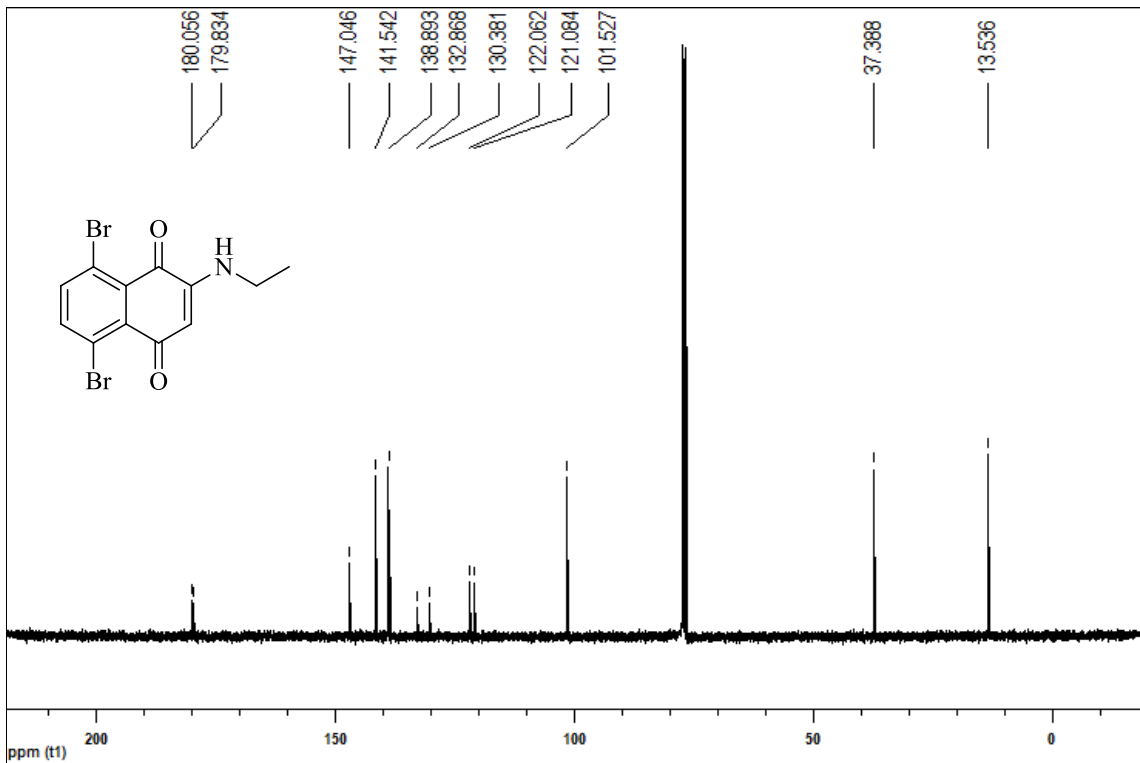


Şema 4.8. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) etilamin ile reaksiyonu

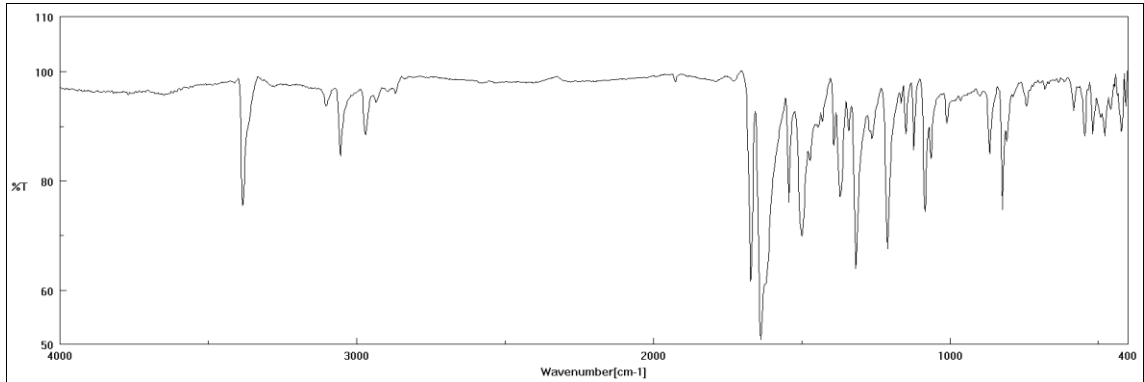
Bu reaksiyon 30 dakikada tamamlanmıştır. Reaksiyon neticesinde 5,8-dibromo-2-(etilamin)-1,4-naftakinon (**51**) bileşiği %99 verimle elde edilmiştir. Elde etmek istediğimiz bileşik olan 5,8-dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon (**51**) bileşiği sentezlenmiş ve saflaştırılmıştır (Şema 4.8). 5,8-dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (**51**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.23) benzen halkasındaki H7 ve H6 protonları sırasıyla δ 7,67 ve δ 7,76' da AB sistemi ($J_{6,7}=9,2$ Hz) olarak rezonans olmuştur. δ 5,76 'da görülen pik NH ve CH_3 protonlarının üst üste çakışmasıyla oluşmuştur. Sırasıyla δ 3,23'de bir multipler ve 1,35'de triplet vermiştir. Bileşikte bulunan NH grubunun varlığı IR spektrumundaki (Şekil 4.25) 3384 cm^{-1} 'de görülen NH piki ile de desteklenmektedir. Yapıya ait karbonil sinyalleri 'de δ 180,06; 179,83; 147,04; 141,54; 138,89; 132,87; 130,38; 122,06; 121,08; 101,53; 37,39; 13,54'de görülmektedir. Alifatik CH_2 ve CH_3 karbonlarına ait sinyaller sırasıyla δ 32,39 ve 13,54'de görülmektedir (Şekil 4.24).



Şekil 4.23. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (51) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

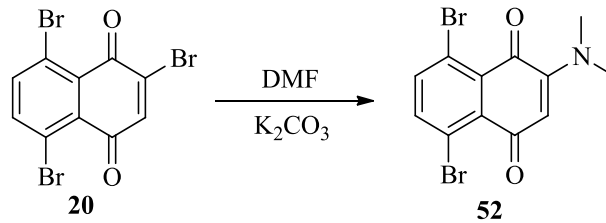


Şekil 4.24. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (51) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



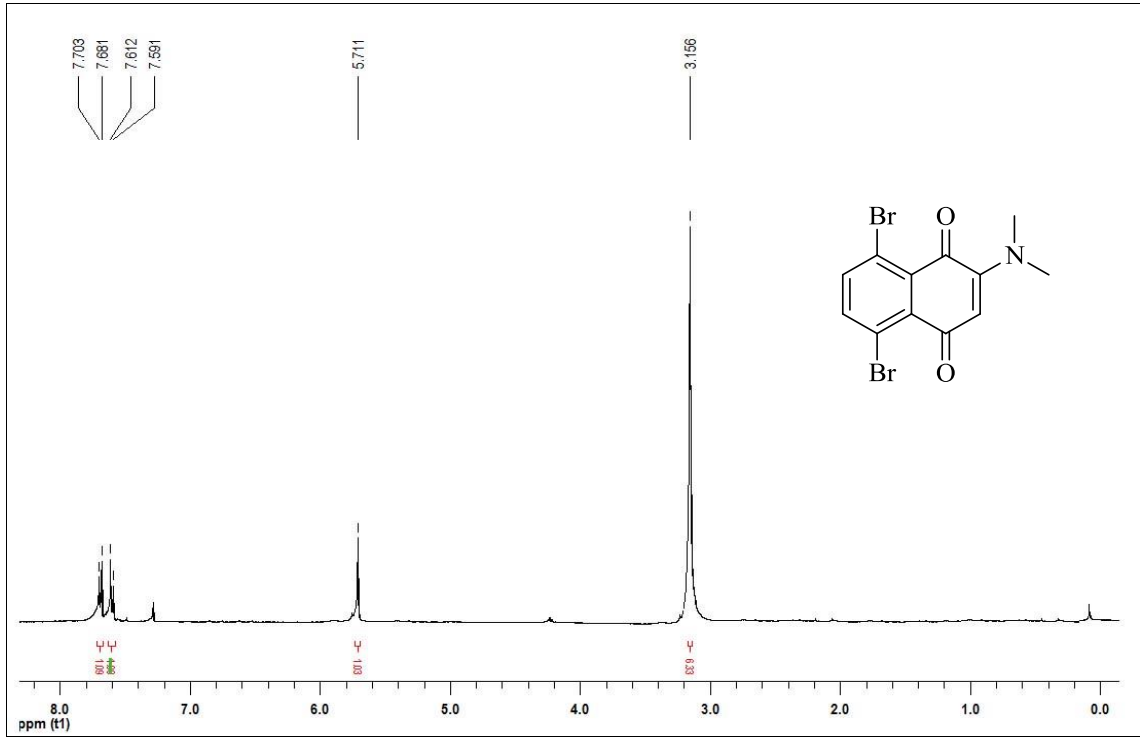
Şekil 4.25. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (**51**) IR spektrumu

4.1.8. 5,8-Dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon'un (**52**) sentezi

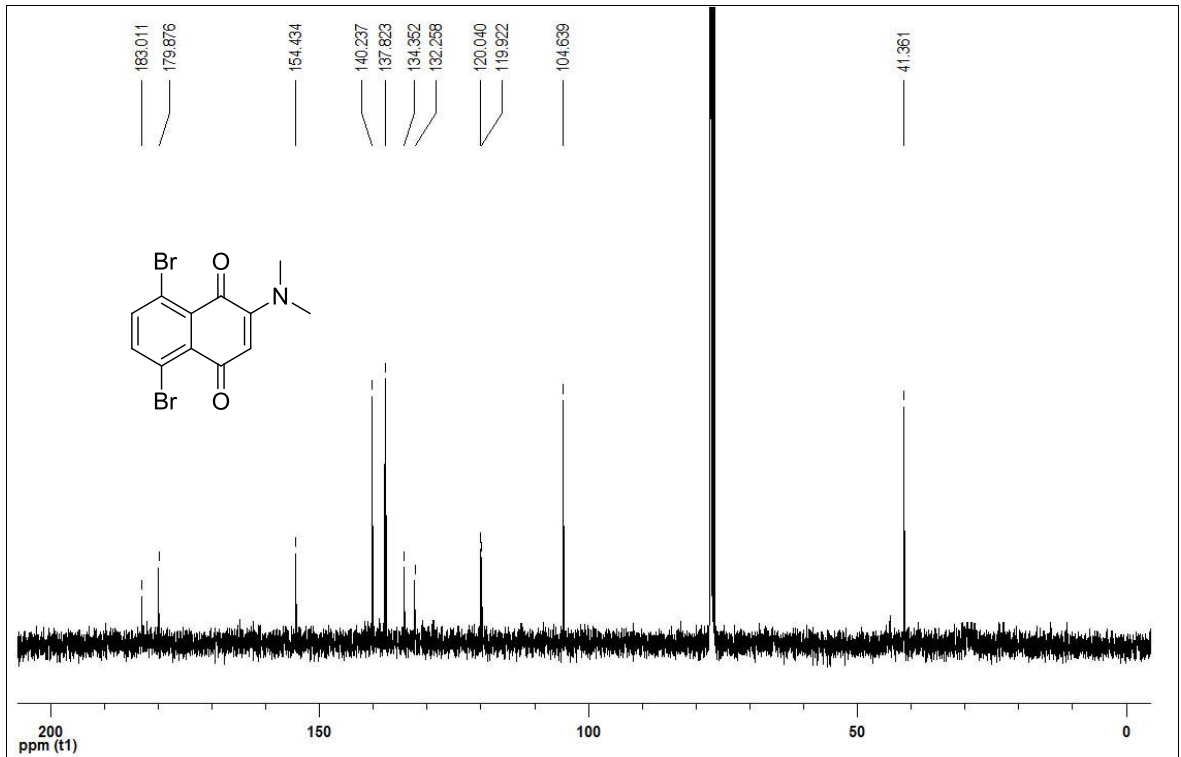


Şema 4.9. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) DMF ile reaksiyonu

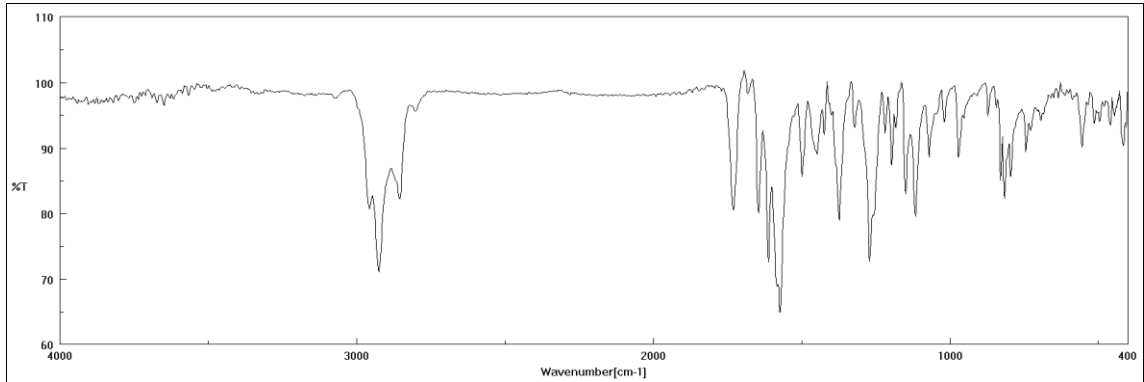
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) dimetilformamid ilavesiyle oda sıcaklığında 30 dakikada gerçekleştirilen reaksiyonla 5,8-dibromo-2-(naftalin-2-amino)-2,3-dihidro-1,4-naftakinon (**52**) elde edilmiştir. Ham ürün çeşitli işlemlerden geçerek 5,8-dibromo-2-(naftalin-2-amino)-2,3-dihidro-1,4-naftakinon (**52**) bileşiği %50 verimle saf olarak elde edilmiştir (Şema 4.9). ¹H NMR spektrumu (Şekil 4.26) 4 adet pik grubundan oluşmaktadır. Benzen halkasındaki H7 ve H6 protonları sırasıyla δ 7,60 ve δ 7,69'te AB sistemi ($J=9,4$ Hz) olarak rezonans olmuştur. H3 protonu δ 5,71'da bir singlet vermiştir. Yapıya bağlanan azota bağlı CH₃ grupları simetri nedeniyle δ 3,16'da bir singlet vermiştir. Bileşiğin IR spektrumu (Şekil 4.28) yine yapı ile uyum içerisindedir ¹³C NMR spekturumunda δ 183,0 ve 179,9'da görülen karbonil sinyalleri ile δ 41,4'de görülen metil karbonlarına ait sinyal yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.27).



Şekil 4.26. 5,8-Dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon'un (52) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

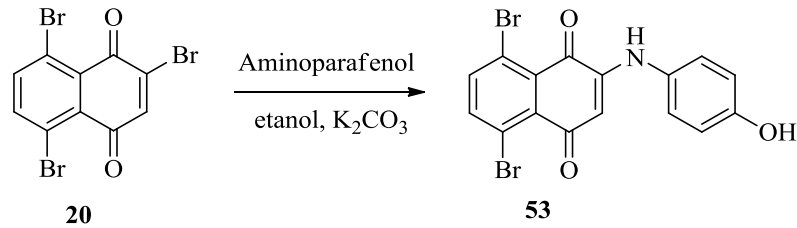


Şekil 4.27. 5,8-Dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon'un (52) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



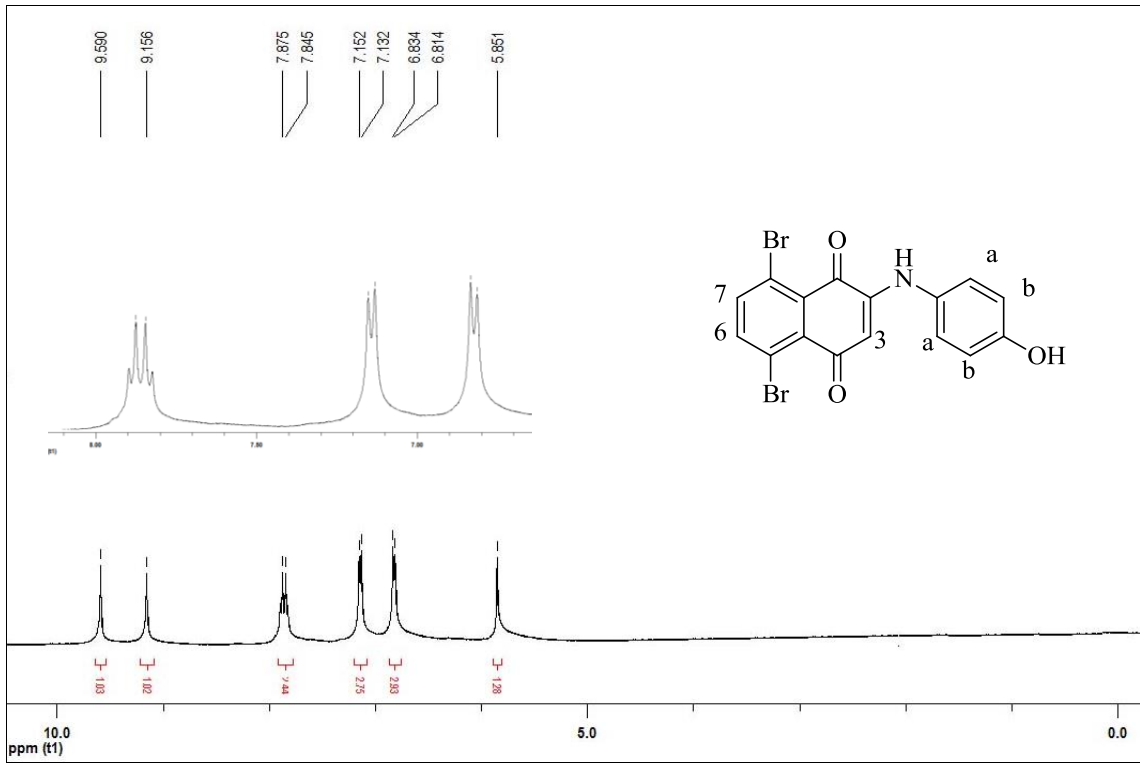
Şekil 4.28. 5,8-Dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon'un (**52**) IR spektrumu

4.1.9. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (**53**) sentezi

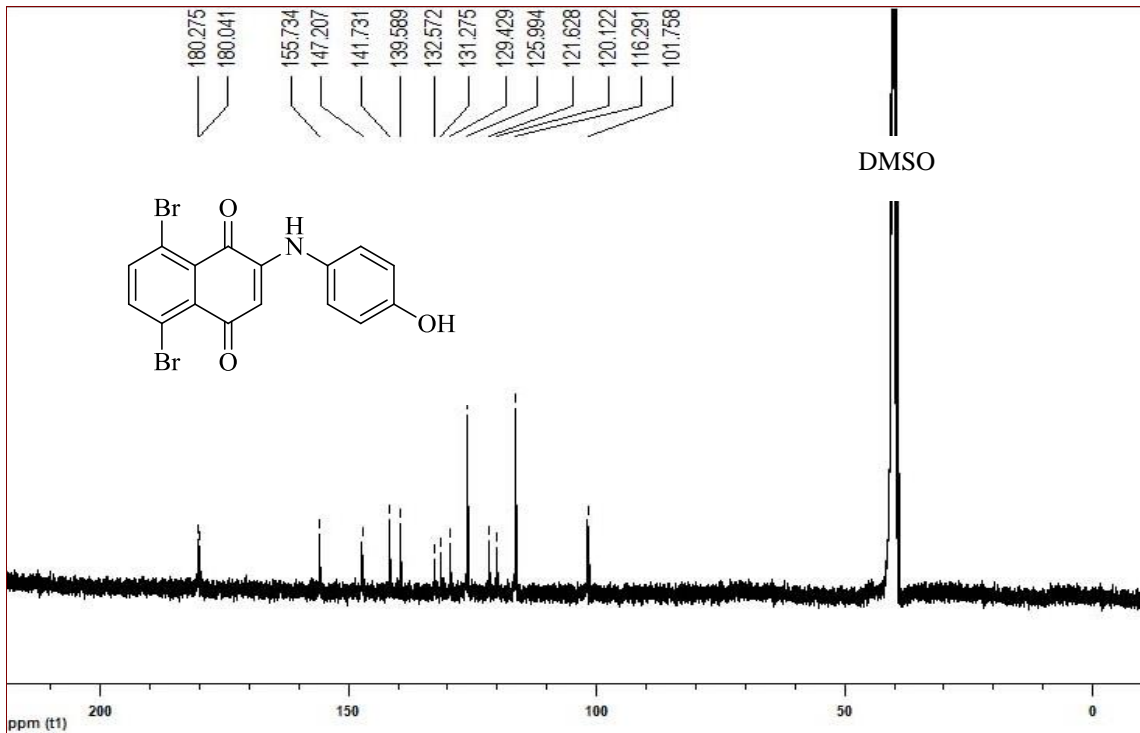


Şema 4.10. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) aminoparafenol ile reaksiyonu

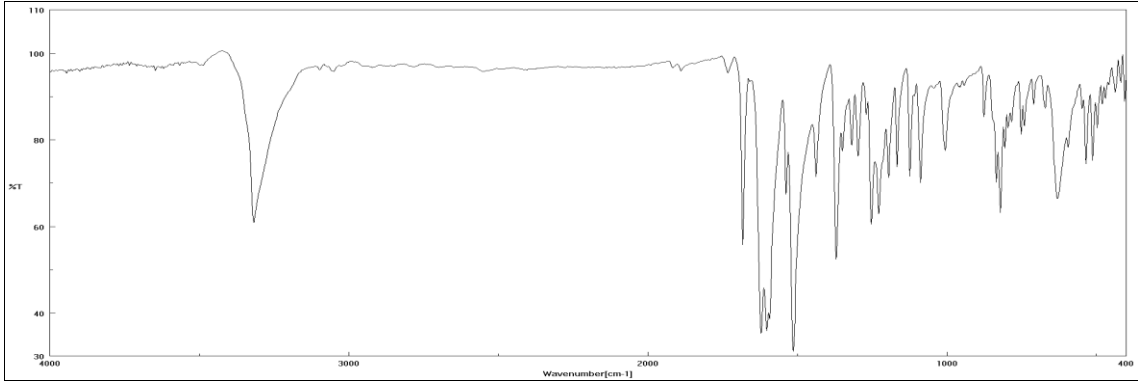
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) aminoparafenol ile oda sıcaklığında etkileştirilmiş vereaksiyon ham ürünün ekstraksiyonu ve müteakip kolon kromatografisi ile 5,8-dibromo-2-[(4-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon (**53**) bileşiği %60 verimle elde edilmiştir (Şema 4.10). ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.29) yapıdaki benzen halkasına ait H7 ve H6 protonları sırasıyla δ 7,84 ve δ 7,88'de AB sistemi ($J_{6,7}=8,4$ Hz) olarak rezonans olmuştur. H3 protonu δ 5,85 'te bir singlet vermiştir. δ 9,16'da görülen pik NH grubuna aitken δ 9,59'da görülen singlet ise OH grubuna aittir. Yapıdaki fenil halkasına ait Ha ve Hb protonları sırasıyla δ 6,82 ve δ 7,14'te ikinci bir AB sistemi ($J_{a,b}=8$ Hz) vermiştir. Bileşikte bulunan NH ve OH grubunun varlığı IR spektrumunda (Şekil 4.31) 3318 cm^{-1} 'de görülen geniş pik ile de desteklenmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda görülen toplam 14 sinyal yapı ile uyum içerisindedir (Şekil 4.30).



Şekil 4.29. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (53) ^1H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



Şekil 4.30. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (53) ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)

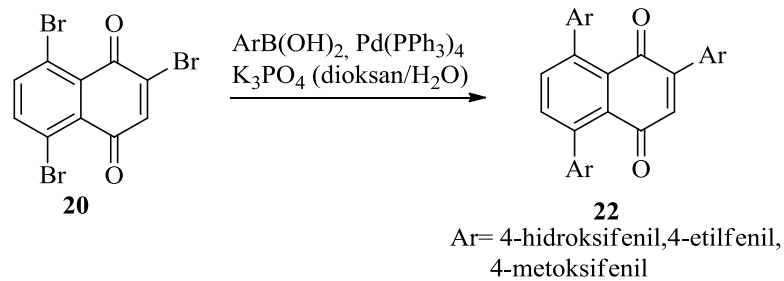


Şekil 4.31. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (53) IR spektrumu

4.2. 2,5,8-Tribromonaftalin-1,4-naftakinon'un (20) kenetlenme reaksiyonları

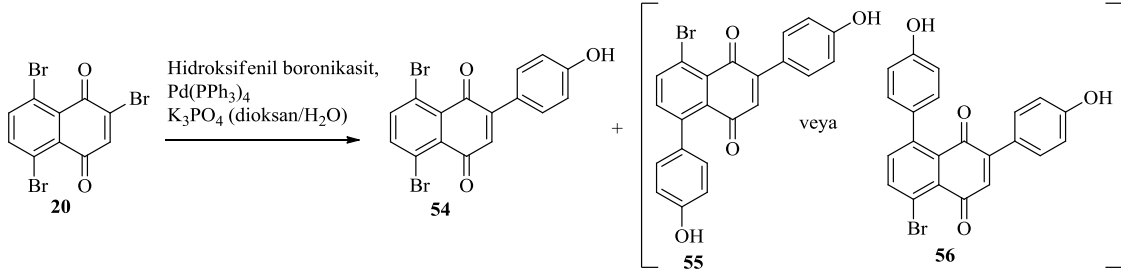
Poliarillenmiş arenlerin sentezinde polihalojenlenmiş substratların Palladyum-katalizli Suzuki-Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonları mükemmel bir metodoloji sunmaktadır. Kinon bileşiklerinin aril türevlerinin eldesi için bu yöntem oldukça yenidir. Literatürdeki bir çalışmada 2,3-diaril-1,4-naftakinon (38) bileşikleri 2,3-dibromo-1,4-naftakinon (37) bileşiğinden yola çıkılarak bu metotla oldukça iyi verimlerle (%67-83) sentezlenmiştir (Hassan ve ark., 2013).

Bu çalışmada 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (20) bileşiğinin kenetlenme reaksiyonları neticesinde 2,5,8 konumlarındaki brom atomlarının aril gruplarıyla yer değiştirmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (20) bileşiğinin 4-hidroksifenil, 4-metoksifenil, 4-etilfenil boronik asit reaktifleriyle tepkime gerçekleştirilmiştir (Şema 4.11).



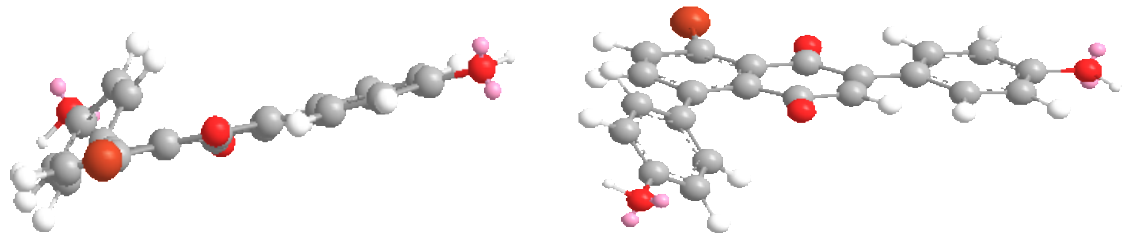
Şema 4.11. Kenetlenme tepkimesi

4.2.1. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) hidroksifenilboronikasit ile reaksiyonu

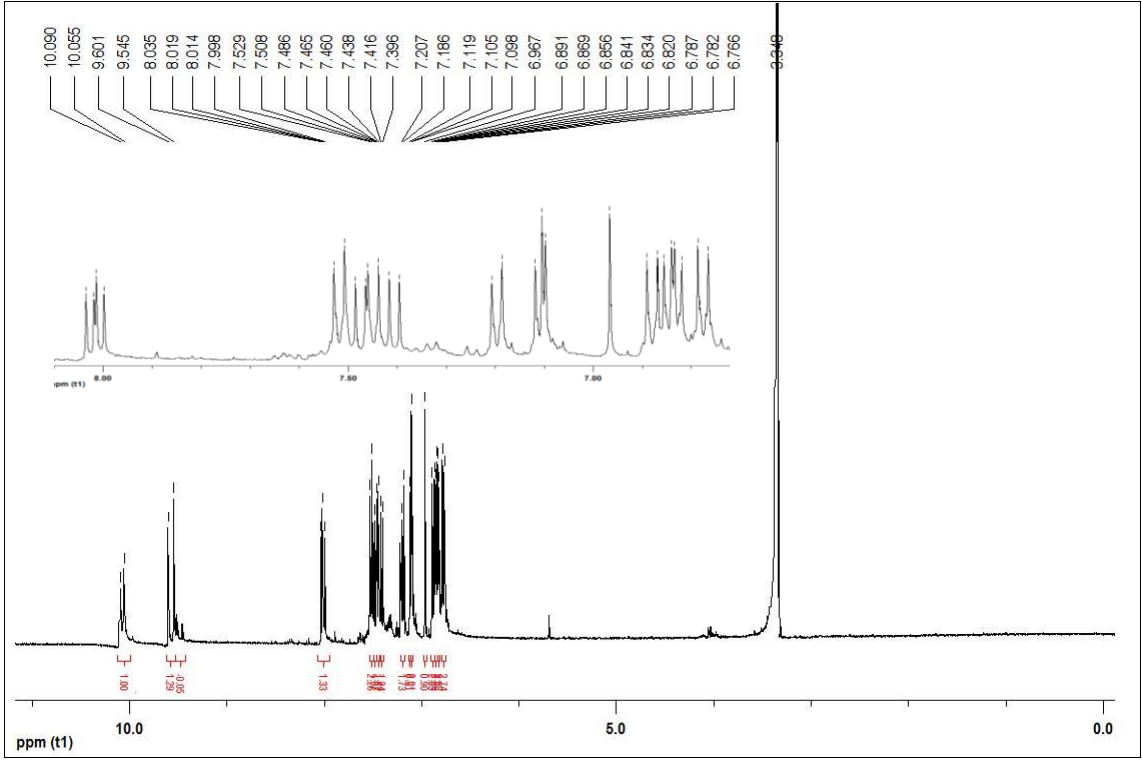


Şema 4.12. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) hidroksifenilboronikasit ile reaksiyonu

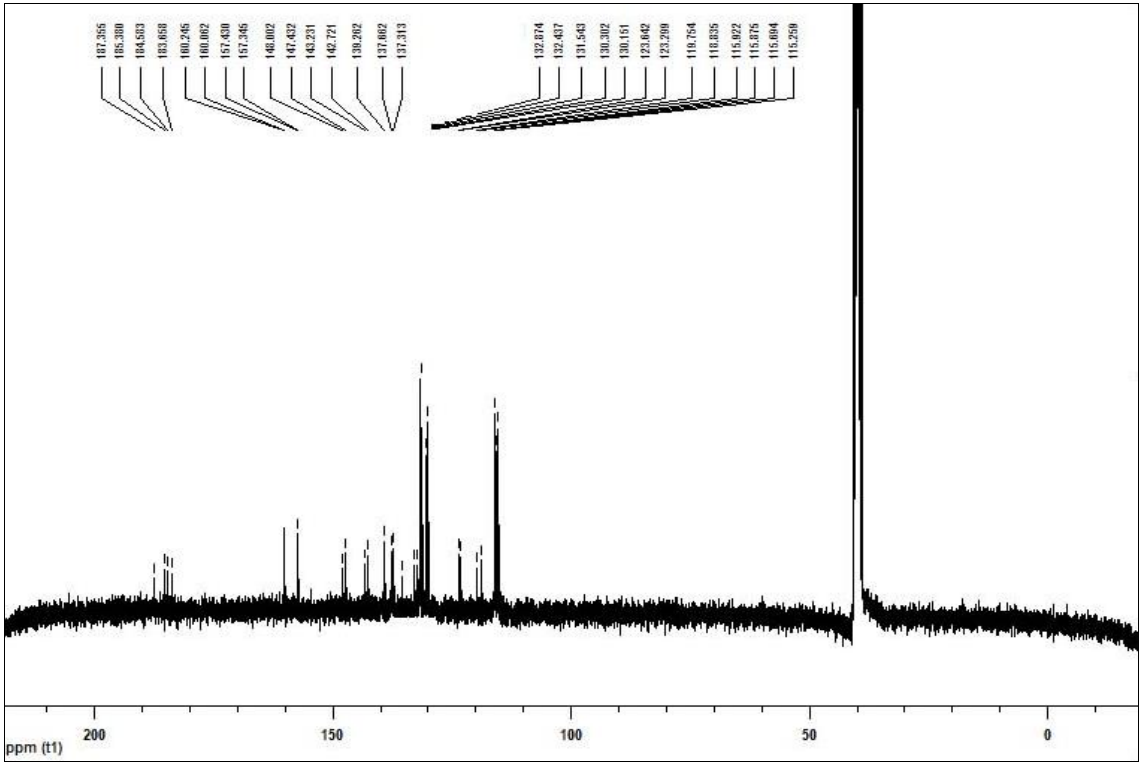
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) azot atmosferi altında 4-hidroksifenilboronikasit ile K₂CO₃ varlığında 1,4- dioksanreaksiyon gerçekleştirildi (Şema 43). Reaksiyon neticesinde bir ürün karışımı elde edildi. Ham ürün kolon kromatografisine tabi tutulmuş ve ana ürün tek spot halinde elde edilmiştir. Elde edilen bu fraksiyonun NMR incelemeleri iki üründen ibaret bir karışım göstermektedir. Bu iki ürün kristallendirme ve R_f değerlerinin aynı olması sebebiyle birbirlerinden ayıramamıştır. Elde edilen ürünlerin 2-bromo-8,5-bis-(4-hidroksifenil)-1,4-naftakinon (54) ve 8-bromo-2,5-bis-(4-hidroksifenil)-1,4-naftakinon (56) veya 5-bromo-2,8-bis-(4-hidroksifenil)-1,4-naftakinon (55) bileşikler olduğu NMR spektrumlarından yola çıkılarak tahmin edilmiştir (Şekil 4.33). Molekülün chemical structure drawing standart MM2 Moleküler Mekanik programı ile 8-bromo-2,5-bis(4-hidroksifenil)-1,4-naftakinon (55) bileşiğinin minimum enerjisi ve üç boyutlu yapısı belirlenmiştir (Şekil 4.32). Üç boyutlu yapıda görüldüğü üzere aromatik halkaya takılan fenil halkası bükülmüş vaziyettedir. Kinon halkasında bulunan fenil halkası ise kinon yapısıyla aynı düzlemi paylaşmaktadır. Aromatik halkaya bağlı fenil halkasının bükülmesi sebebiyle bu halkadaki C atomlarının her birinin farklı bölgede rezonans olmaları beklenir. Böylece. ¹³C-NMR da görülen 33 sinyal önerdiğimiz yapılar ile uyum içindedir (Şekil 4.34)



Şekil 4.32. 8-Bromo-2,5-bis(4-hidroksifenil)-1,4-naftakinon (55) yapısının MM2 Moleküler Mekanik programı ile elde edilen üç boyutlu yapısı

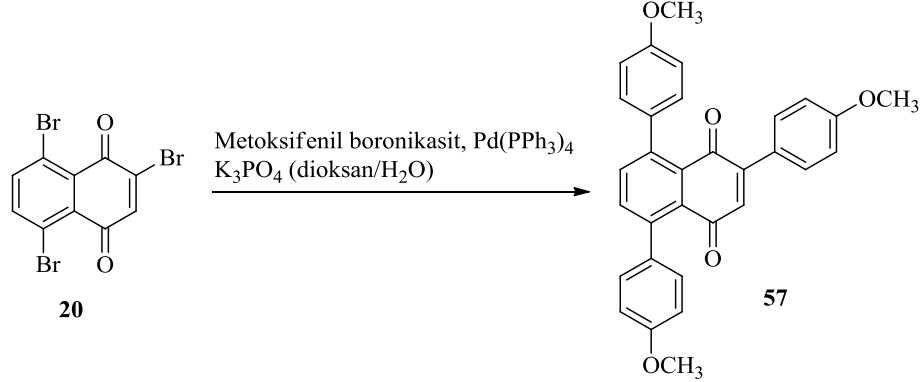


Şekil 4.33. **54** ve **55** veya **56** bileşiklerine ait karışımın ^1H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



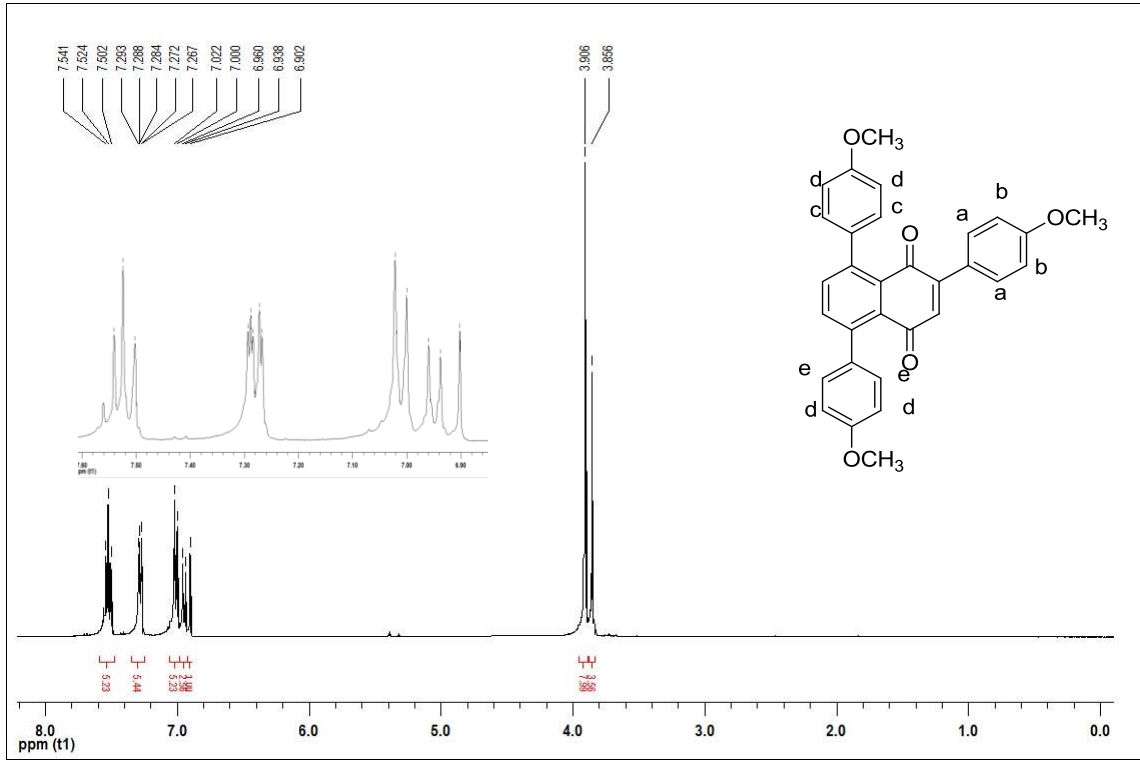
Şekil 4.34. **54** ve **55** veya **56** bileşiklerine ait karışımın ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)

4.2.2. 2,5,8-Tris(4-metoksifenil)-1,4-naftakinon'un (57) sentezi

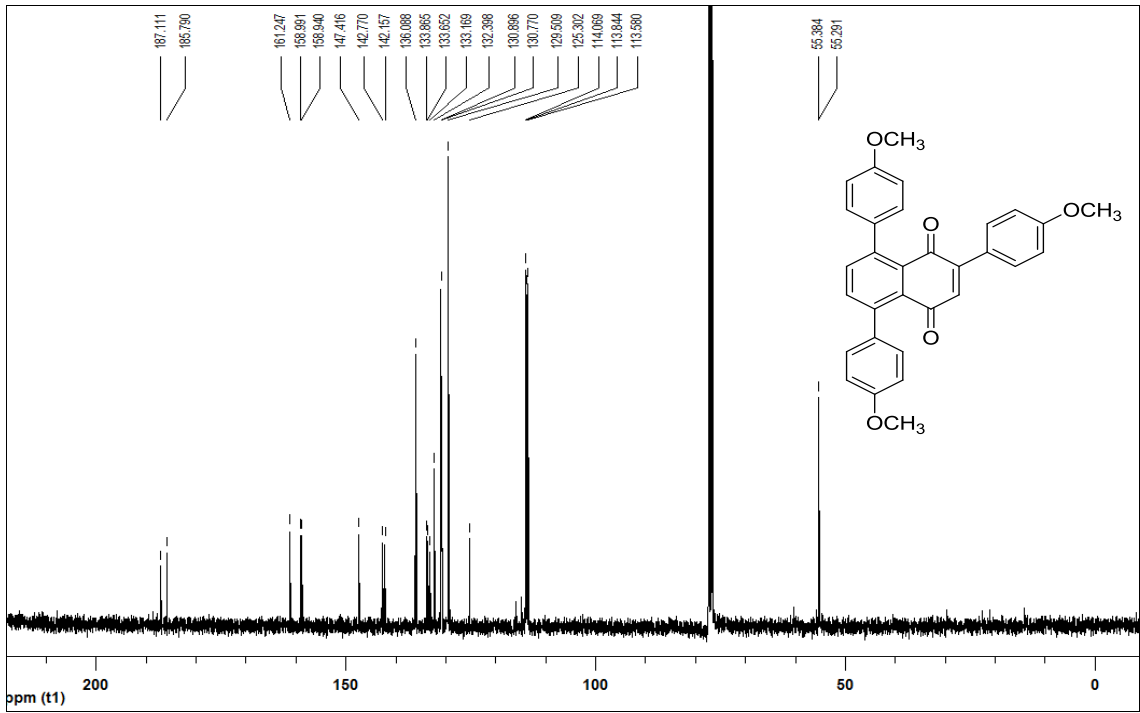


Şema 4.13. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) metoksifenilboronikasit ile reaksiyonu

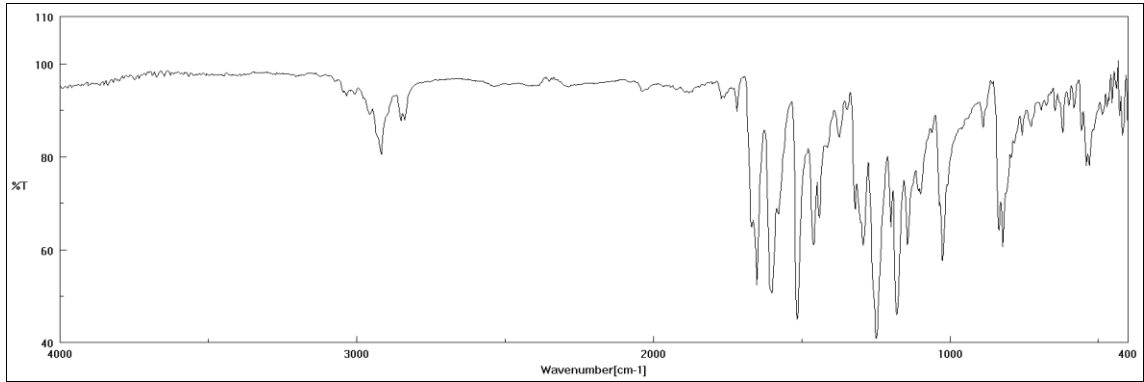
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) azot atmosferi altında metoksifenolboronikasit ile K₂CO₃ varlığında 1,4-dioksaniçerisinde reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon neticesinde 2,5,8-tris(4-metoksifenil)naftalin-1,4-naftakinon'un (57) bileşiği %30 verimle elde edilmiştir. 2,5,8-tris(4-metoksifenil)-1,4-naftakinon'un (57) bileşiğinin yapısı NMR, IR yöntemleriyle belirlenmiştir (Şema 4.13). ¹H NMR spektrumu (Şekil 4.35) 7 adet pik grubundan oluşmaktadır. a, c ve e Protonları δ 7,54-7,50 ve δ 7,29-7,27'de multiyet pik vermişlerdir. H_d ve H_b protonları sırasıyla δ 7,01 (J=8,8 Hz) ve δ 6,95'te (J=8,8 Hz) dublet olarak rezonans olmuşlardır. δ 6,9'da H₃ protonuna ait singlet δ3,86'da singet olarak görülmektedir. Bileşikte bulunan grubların varlığı IR ve ¹³C NMR spektrumunda (Şekil 4.37) (Şekil 4.36) görülen pikler ile de desteklenmektedir. Yapı C₃₁H₂₄O₅ molekül formülü ile uyum içerisindedir.



Şekil 4.35. 2,5,8-tris(4-Metoksifenil)-1,4-naftakinon'un (**57**) ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

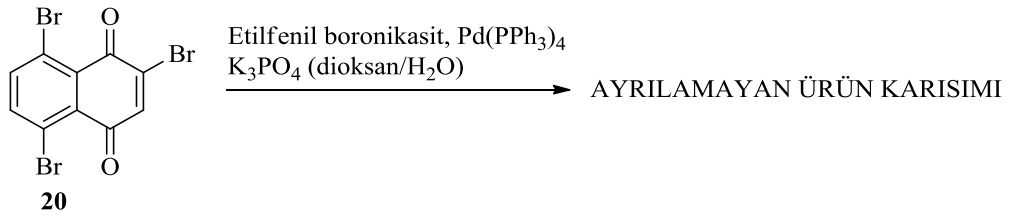


Şekil 4.36. 2,5,8-tris(4-Metoksifenil)-1,4-naftakinon'un (**57**) ¹³C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



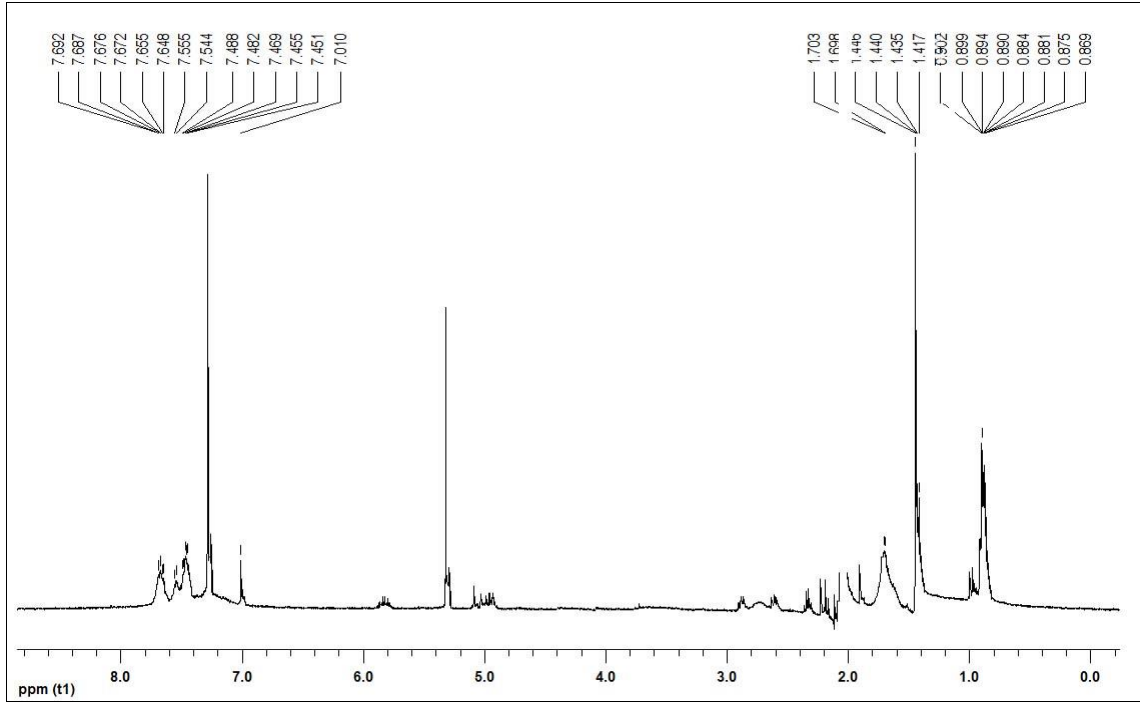
Şekil 4.37. 2,5,8-tris(4-Metoksifenil)naftalin-1,4-naftakinon'un (57) IR spektrumu

4.2.3. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilfenilboronikası ile reaksiyonu



Şema 4.14. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) etilfenilboronikası ile reaksiyonu

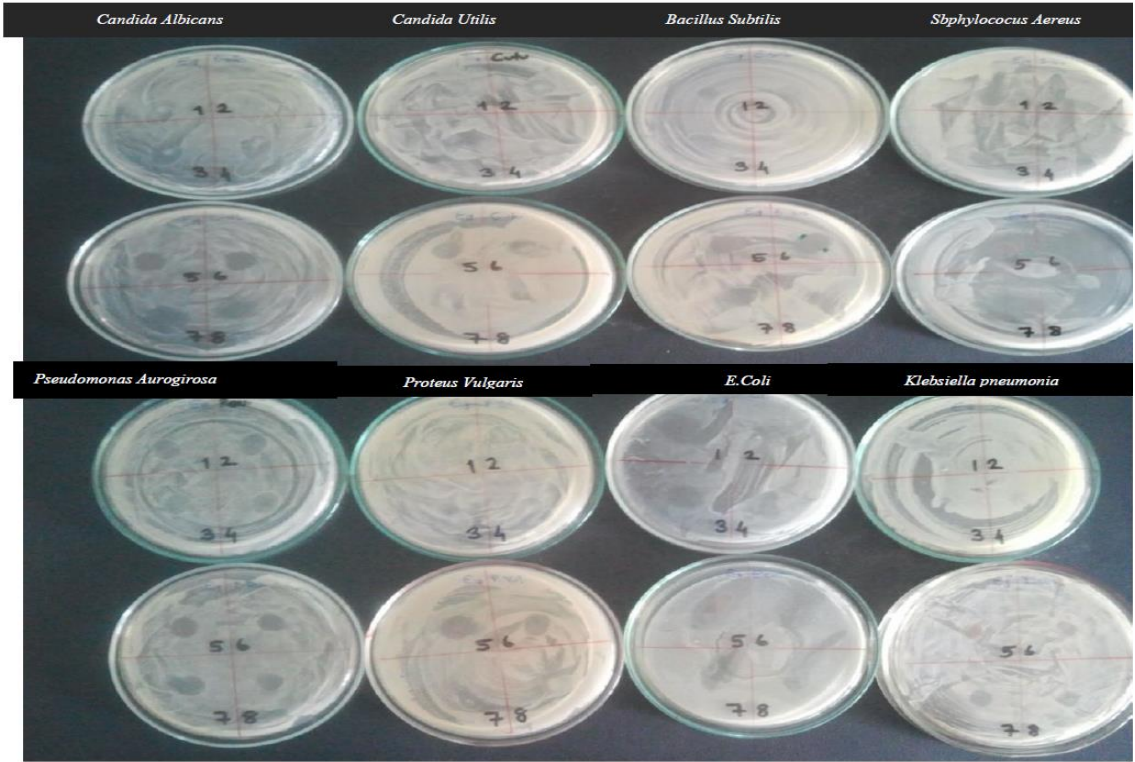
2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (20) azot atmosferi altında etilfenilboronikası ile K_2CO_3 varlığında 1,4-dioksan içerisinde reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şema 4.14) Reaksiyon neticesinde ürün karışımı ele edilmiş fakat ayırma ve saflaştırma çabaları sonuç vermemiştir. Karışıma ait NMR spektrumu Şekil 4.38'de görülmektedir.



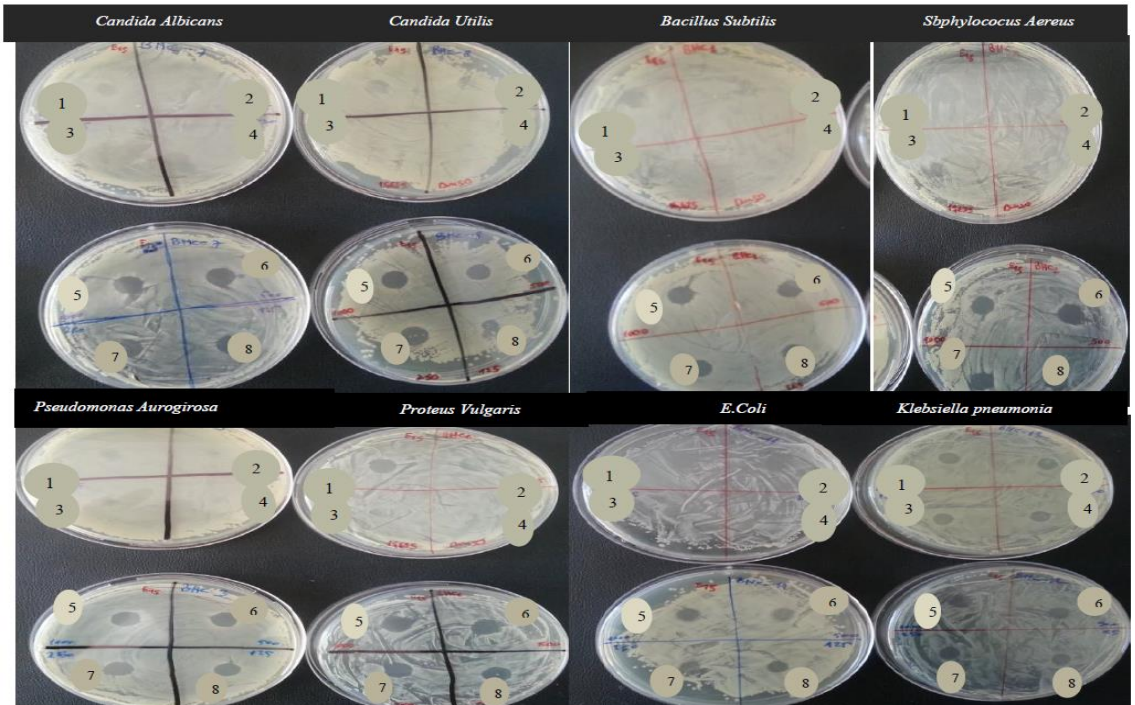
Şekil 4.38. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) etilfenilboronikası ile reaksiyonunda elde edilen ham ürünün ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

4.3. Antimikrobiyal Aktivite Testi Sonuçları

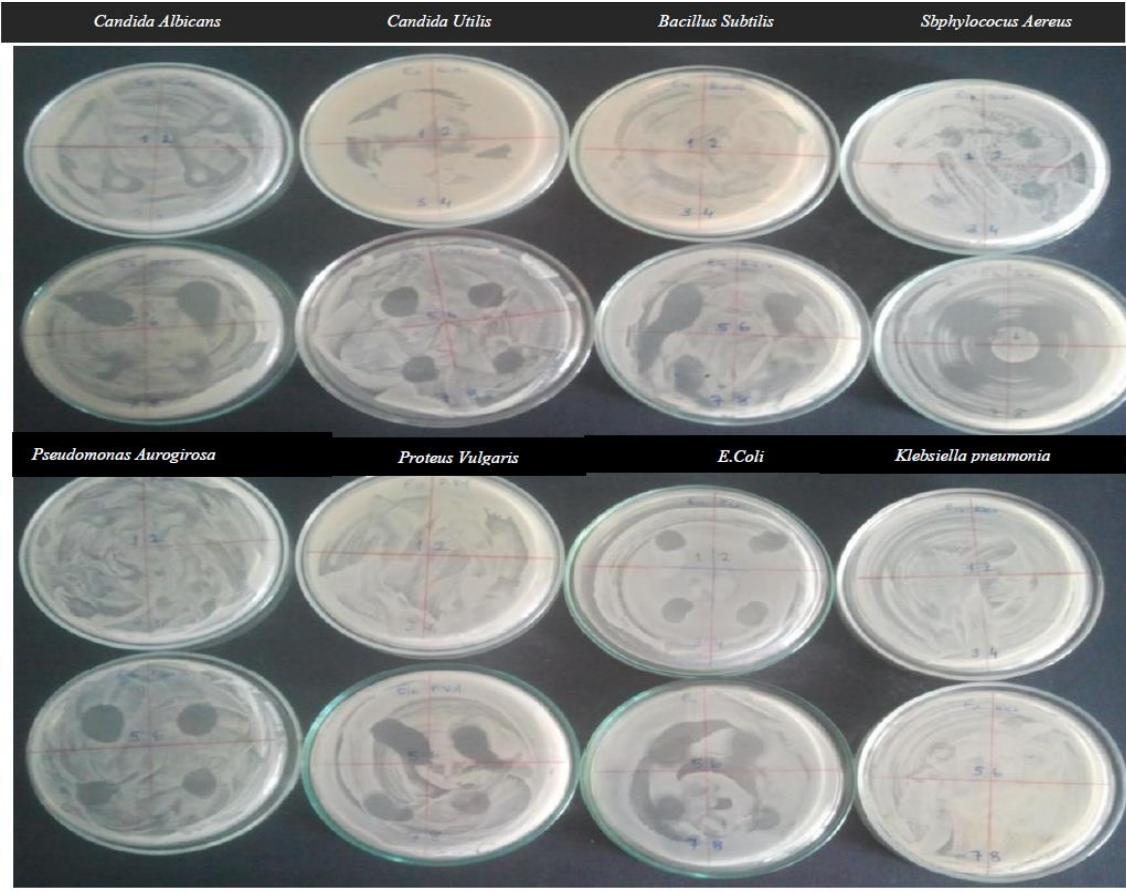
Sentezlenen bileşiklere yapılan antimikrobiyal testler sonucu (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2) *C. Albicans*, *C. Utilis*, *B. Subtilis*, *S. Aereus*, *P. Aurogirosa*, *P. Vulgaris*, *E. Coli*, *K. Pneumonia*'nin üzerinde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 4.39, Şekil 4.40, Şekil 4.41).



Şekil 4.39. 5,8-Dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon'un (50) Antimikrobiyal Aktivite sonuçları



Şekil 4.40. 5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]1,4-naftakinon'un (52) Antimikrobiyal Aktivite sonuçları



Şekil 4.41. 54 ve 55 veya 56 bileşiklerinden ibaret karışımının Antimikrobiyal Aktivite sonuçları

Tablo 4.1. Sentezlenen Ürünlerin MİK Değerleri

Organizmalar Ürünler	<i>C. albicans</i>	<i>C. utilis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aurogirosa</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumonia</i>
5,8-dibromo-2-bütülamino-1,4-naftakinon (43)	15,3125*	15,3125 *	125*	250 *	250 *	15,3215*	500*	250 *
5,8-dibromo-2-(feniletilamino)-1,4-naftakinon (45)	1000+*	250*	500 *	125 *	125 *	250*	125*	250 *
5,8-dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (46)	1000+*	250*	250 *	500 *	125 *	125*	500 *	1000+ *
5,8-dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon (48)	1000*	1000*	125*	1000*	500 *	500*	1000+*	1000+ *
2-(benzilamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon (49)	500*	500*	250*	250*	500*	125*	125*	1000*
5,8-dibromo-2-(metilamino)-1,4-naftakinon (50)	500*	250*	125*	125*	125*	1000+*	125*	1000+*
5,8-dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon (51)	125*	500*	250*	500*	125 *	500*	250*	125*
5,8-dibromo-2-(dimetilamino)-1,4-naftakinon (52)	1000+*	500*	1000*	500*	500 *	1000+*	250*	1000+*
5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (53)	125*	125*	61,25*	125*	125*	61,25*	125*	1000+*
Kenetlenme reaksiyonu ürün karışımı (54 ve 55 veya 56)	125*	125*	250*	125*	125 *	125*	250*	1000+*
2,5,8-tris(4-metoksifenil)-1,4-naftakinon (57)	125*	500*	1000*	1000+*	500*	500*	250*	125*

*: (µg/ µl)

Tablo 4.2. Sentezlenen Ürünlerin 1000 mg için Ölçülen Değerleri

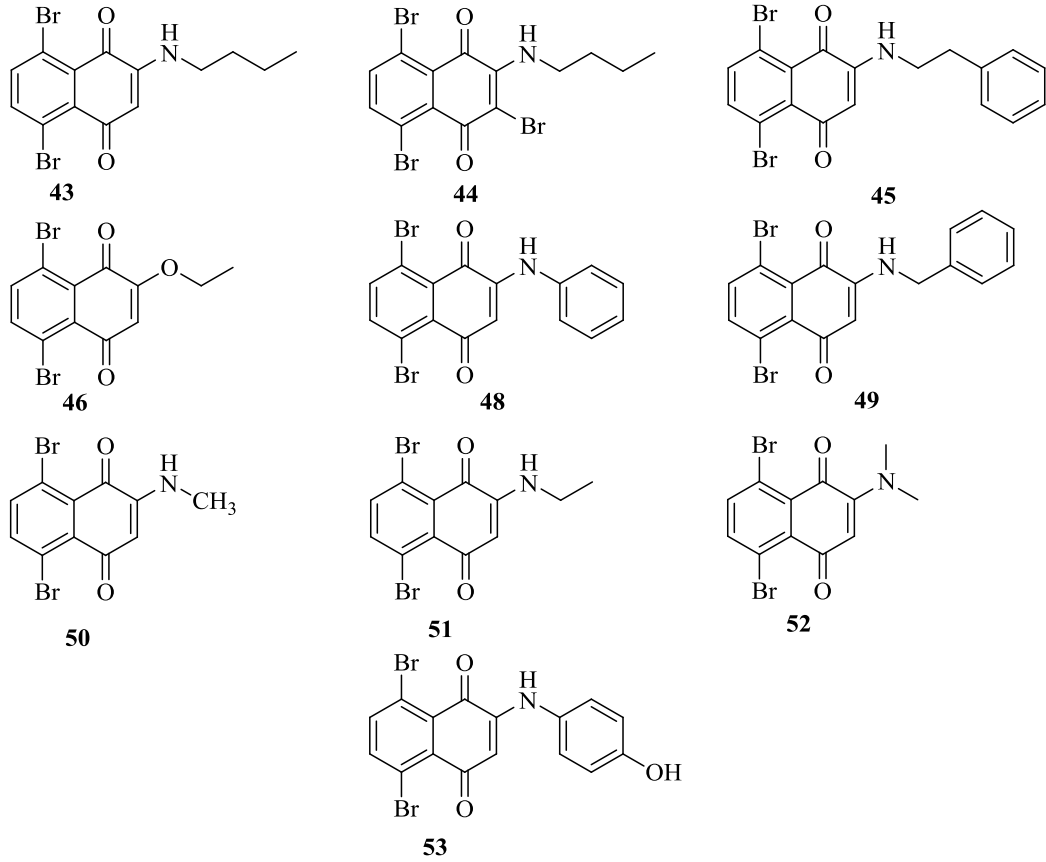
Organizmalar Ürünler	<i>C. albicans</i>	<i>C. utilis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aurogirosa</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumonia</i>
5,8-dibromo-2-bütülamino-1,4-naftakinon (43)	13*	14 *	12*	10*	11*	10*	9*	12*
5,8-dibromo-2-(feniletülamino)-1,4-naftakinon (45)	-*	22*	16*	20*	15*	13	16*	10*
5,8-dibromo-2-etoksi-1,4-naftakinon (46)	- *	8*	8*	12*	7*	15*	16*	- *
5,8-dibromo-2-(anilino)-1,4-naftakinon (48)	8 *	12*	13	16*	12*	10*	- *	-*
2-(benzülamino)-5,8-dibromo-1,4-naftakinon (49)	12 *	13*	13*	15*	10*	12*	10*	9*
5,8-dibromo-2-(metülamino)-1,4-naftakinon (50)	10 *	11*	8*	10*	10*	-*	12*	- *
5,8-dibromo-2-(etilamino)-1,4-naftakinon (51)	12*	10*	10 *	9*	12*	12*	6*	6*
5,8-dibromo-2-(dimetülamino)-1,4-naftakinon (52)	- *	12*	11 *	14*	10*	-*	9*	-*
5,8-Dibromo-2-[(3-hidroksifenil)amino]-1,4-naftakinon'un (53)	16*	14*	15*	12*	11*	12*	9*	- *
Kenetlenme reaksiyonu ürün karışımı (54 ve 55 veya 56)	12 *	13*	14*	18*	19*	13*	14*	- *
2,5,8-tris(4-metoksifenil)-1,4-naftakinon (57)	12*	10*	8 *	15*	19*	13*	10*	8*

*: çap (mm)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

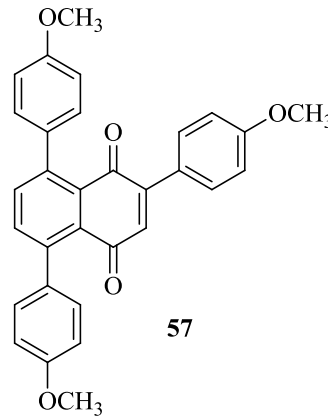
Bu çalışmada ilk olarak 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) sentezi literatüre uygun olarak gerçekleştirilmiştir. 2,5,8-Tribromo-1,4-naftakinon'un (**20**) sentezinden sonra yerdeğiştirme ve kenetlenme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında yerdeğiştirme reaksiyonlarında genel olarak 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinon (**20**) çözeltisine yine çözücü içerisindeki nükleofil basınç dengeli damlatma hunisi ile eklenerek manyetik karıştırıcı ile karıştırması sağlanılmıştır. Reaksiyon takibi İTK ile takip edilip başlangıç maddesinin tükenmesi ile birlikte reaksiyon sonlandırılmıştır. Ekstraksiyon işleminden sonra elde edilen sulu faz ve organik fazlar birleştirilerek sodyumsülfat üzerinden kurutulmuştur. Süzgeç kağıdı ile süzülen ve çözücüsü vakumda uzaklaştırılan maddelerimiz kolon kromatografisi ve kristallendirme teknikleri ile saf olarak % 50-99 verimlerle elde edilmiştir (Şema 5.1).



Şema 5.1. Sentezlenen 2-N-sübstitüe-1,4-naftakinon bileşikleri

Kenetlenme reaksiyonlarında ise azot atmosferi altında çözücü içerisindeki 2,5,8-tribromo-1,4-naftakinona (**20**) baz ve katalizör eklenilmiştir. Manyetik karıştırıcı ile karışan reaksiyona nükleofil eklenilerek geri soğutucu ile reflüks yapılmıştır. Reaksiyon takibi yerdeğiştirme reaksiyonlarında olduğu gibi İTK ile takip edilip başlangıç maddesini tükenmesiyle reaksiyon sonlandırılmıştır. Ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilip organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuştur ve çözücü vakum ile uzaklaştırılarak reaksiyon ürünü saf olarak elde edilmiştir (Şema 5.2).



Şema 5.2. Kenetlenme reaksiyonlarında genel olarak tepkimesi

Çalışmanın son aşamasında yerdeğiştirme ve kenetlenme reaksiyonları sonucunda elde edilen ürünlerin antimikrobiyal testleri yapılmıştır. Bu amaçla seçilen organizmalar *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*' dir. Çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan maddelerin maya ve bakteriler üzerinde etkileri incelenmek üzere ekimler yapılmıştır. Bir günün sonunda zonlar gözlemlenmiş ve bu gözlemler sonucunda zonların gerekli ölçümleri yapılmış, bu ölçümlerin sonuçları tablolar haline getirilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar tüm bileşiklerin kullanılan tüm organizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bileşikler arasında 15,31' lik bir MİK değeriyle *Candida albicans*, *Candida utilis* ve *Proteus vulgaris* organizmalarına karşı en fazla antimikrobiyal aktivite gösteren bileşik **43** no'lu bileşiktir (Şema 5.1).

KAYNAKLAR

- Aeken, S.V., Deblander, J., Houwer, J.D., Mosselmans, T., Tehrani, K.A., Unexpected reaction of 2-amino-1,4-naphthoquinone with aldehydes: new synthesis of naphtho[2,1-d]oxazole compounds, *Tetrahedron*, 67, 512-517, (2011).
- Ambrogi, V., Artini, D., De Carneri, I., Castellino, S., Dradi, E., Logermann, W., Meinardi, G., Di Somma, M., Tosolini, G., Studies on the antibacterial and antifungal properties of 1,4-naphthoquinones, *Br. J. Pharmac.*, 40, 871-880, (1970).
- Anderson, J.B., Evolution of antifungal-drug resistance: mechanisms and pathogen fitness, *Nature Reviews Microbiology*, 3, 547-556, (2005).
- Perrin and W. L. F. Armarego: Purification of Laboratory Chemicals. 3. Aufl., Oxford. Pergamon Press, 1997, 391 S.,
- Bolognesi, M.L., Lizzi, F., Perozzo, R., Brun, R., Cavalli, A., Synthesis of a small library of 2-phenoxy-1,4-naphthoquinone and 2-phenoxy-1,4-anthraquinone derivatives bearing anti-trypanosomal and anti-leishmanial activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 2272-2276, (2008).
- Couladouros, E.A., Plyta, Z.F., Papageorgiou, V.P., A General Procedure for the Efficient Synthesis of (Alkylamino)naphthoquinones, *J Org. Chem.*, 61 (9), 3031-3033, (1996).
- Çakmak, O., Berkil Akar, K., Kaplan, N., Functionalization of naphthalene: a novel synthetic route to brominated naphthoquinones, *Arkivoc*, 50 (4), 274-281, (2012).
- da Silva, F.C., Ferreira, S.B., Kaiser, C.R., Pinto, A.C., Ferreira V.F., Synthesis of α - and β -Lapachone Derivatives from Hetero Diels-Alder Trapping of Alkyl and Aryl o-Quinone Methides, *J. Braz. Chem. Soc.*, 20 (8), 1478-1482, (2009).
- Dabiri, M., Tisseh, Z.N., Bazgir, A., Synthesis of fluorescent hydrozyl naphthalene-1,4-dione derivatives by a three-component reaction in water, *Dyes and Pigments*, 89, 63-69, (2011).
- Danies, A.M., Payne, R.J., Humphries, M.E., Abell, A.D., The Synthesis of Naturally Occurring Vitamin K and Vitamin K Analogues, *Current Organic Chemistry*, 7, 1-15, (2003).
- Doisy, E., Dam, H., separated vitamin K in alfalfa (1943)
- Dekkers W, Hoffer C, Wils JP (2005) Scientific contribution, bodily integrity and male and female circumcision. *Med Health Care Philos*, 8(2): 179-91.
- Emdi. D.; 2-[(pridin-3-il-metilen)amino]fenolün yükseltgen polimerizasyonu; (2007)

- Fujiwara, Y., Domingo, V., Seiple, I.B., Gianatassio, R., Bel, M.D., Baran, P.S., Practical C-H Functionalization of Quinones with Boronic Acids, *Journal of American Chemical Society*, 133, 3292-3295, (2011).
- Gershon, H., Shanks, L., Fungitoxicity of 1,4-naphthoquinones to *Candida albicans* and *Trichophyton menthagrophytes*, *Canadian Journal of Microbiology*, 21, 1317-1320, (1975).
- Hamdan, A.J., Sn(II) selective 2-Amino-1,4-Naphthoquinone Derived poly(vinyl chloride) Membrane Sensors, *International Journal of Electrochemical Science*, 5, 215-231, (2010).
- Hassan, Z., Ullah, I., Ali, I., Khera, R.A., Knepper, I., Ali, A., Patonay, T., Villinger, A., Langer, P., Synthesis of tetraaryl-p-benzoquinones and 2,3-diaryl-1,4-naphthoquinones via Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions, *Tetrahedron*, 69, 460-469, (2013).
- Hodnett, E.M., Wongwiechintana, C., Dunn III, W.J., Marrs, P., Substituted 1,4-Naphthoquinones vs. the Ascitic Sarcoma 180 of Mice, *J. Med. Chem.*, 26, 570-574, (1983).
- Huang, L.-J., Chang, F.-C., Lee, K.-H., Wang, J.-P., Teng, C.-M., Kuo, S.-C., Synthesis and Antiplatelet, Antiinflammatory, and Antiallergic Activities of Substituted 3-Chloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone and Related Compounds, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 2261-2269, (1998).
- Illos, R.A., Shamir, D., Shimon, L.J.W., Zilbermann, I., Bittner, S., *N*-Dansyl-carbazoloquinone; a chemical and electrochemical fluorescent switch, *Tetrahedron Lett.*, 47 (31), 5543-5546, (2006).
- Jelly, R., Lewis, S.W., Lennard, C., Lim, K.F., Almog, J., Substituted naphthoquinones as novel amino acid sensitive reagents for the detection of latent fingerprints on paper surfaces, *Talanta*, 82, 1717-1724, (2010).
- Jelly, R., Liwis, S.W., Lennard, C., Kim, K.F., Almog, J., Substituted naphthoquinones as novel amino acid sensitive reagents for the detection of latent fingerprints on paper surfaces, *Talanta*, 82 (5), 1717-1724, (2010).
- Joachim, C., Gimzewski, J. K., *Molecular Machines and Motors*, ed. J.-P. Sauvage, Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, Editon edn., vol. 99, p. 307, (2001).
- Kutyrev, A.A., Moskva, V.V., Nucleophilic reactions of quinones, *Russian Chemical Reviews*, 60, 1, 72-88, (1991).
- Lien, J.-C., Huang, L.-J., Wang, J.-P., Teng, C.-M., Lee, K.-H., Kuo, S.-C., Synthesis and Antiplatelet, Antiinflammatory, and Antiallergic Activities of 2-substituted 3-Chloro-1,4-naphthoquinone Derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 5 (12), 2111-2120, (1997).

- Liu, B., Ji, S.-J., Facile Synthesis of 2-Amino-1,4-naphthoquinones catalyzed by Molecular Iodine under Ultrasonic Irradiation, *Synthetic Communications*, 38, 1201-1211, (2008).
- Mahosza, M., Nizamov, S., Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen (VNS) in 1,4-naphthoquinone derivatives-competition between VNS and vinylic nucleophilic substitution (S_NV), *Tetrahedron*, 57, 9615-9621, (2001).
- Miyaura N., Suzuki, Chem. Rev. 95 2457-2483; (1995).
- Paengsri, W., Baramée, A., Synthesis and Evaluation of Anti-tuberculosis and Anti-cancer Activities of Hydroxynaphthoquinone Derivatives, *Chiang Mai J. Sci.*, 40 (1), 70-76, (2013).
- Perea, S., Patteson, T.F., Antifungal resistance in pathogenic fungi, *Clin. Infect. Dis.*,
- Riffel, A., Medina, L.F., Stefani, V., Santos, R.C., Bizani, D., Brandelli, A., In vitro antimicrobial activity of a new series of 1,4-naphthoquinones, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35, 811-818, (2002).
- Russkikh, V.V., Synthesis and efficiency of photolysis of methylated 2-dialkylamino- and 2-piperidino-1,4-naphthoquinones, *Russ. Chem. Bull.*, 41 (3), 555-561, (1992).
- Rostkowska, H.; Lapinski, L.; Khvorostov, A.; Nowak, M. J. *Chem. Phys.* 2004, 298, 223
- Salmon-Chemin, L., Buisine, E., Yardley, V., Kohler, S., Debreu, M.-A., Landry, V., Sergheraert, C., Croft, S.L., Krauth-Siegel, R.L., Davioud-Charvet, E., 2- and 3-Substituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Subversive Substrates of Trypanothione Reductase and Lipoamide Dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: Synthesis and Correlation between Redox Cycling Activities and in Vitro Cytotoxicity, *J. Med. Chem.*, 44, 548-565, (2001).
- Sayıl, Ç., Kurban S., İbiş, C., N, S -substituted naphthoquinone derivative Synthesis and Characterization, No. 2, (2010), 51-74
- Sing, M.W., Karamar, A., Barooah, N., Baruah, J.B., Variations in product in reactions of naphthoquinone with primary amines, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 3, 10, sayfa no, (2007).
- Szymczak, A.M., Podsiadly, R., Podemska, K., Sokolowska, J., 2012. Dyes based on a 1,4-naphthoquinone skeleton as new type II photoinitiators for radical polymerisation, *Coloration Technology*, 129, 284-288.
- Soares A., M.S. Software Quality. Second edition (in Portuguese). 395p. Novatec Editora, São Paulo. February, 2007. ISBN 978-85-7522-112-9.

- Tandon, V.K., Chhor, R.B., Singh, R.V., Rai, S., Yadav, D.B., Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1079-1083, (2004).
- Tandon, V.K., Maurya, H.K., Mishra, N.N., Shukla, P.K., Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3130-3137, (2009).
- Tran, K. H., Simard, L., Illingworth, G., & Franx, M. 2003b, *ApJ*, 590, 238
- Valente, C., Moreira, R., Guedes, R.C., Iley, J., Jaffar, M., Douglas, K.T., The 1,4-naphthoquinone scaffold in the design of cysteine protease inhibitors, *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 15, 5340-5350, (2007).
- Woo, S.b., Kim, D.Y., Enantioselective Michael addition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones to nitroalkenes catalyzed by binaphthyl-derived organocatalysts, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 8, 699-704, (2012).
- Verma, R.P., Anti-Cancer Activities of 1,4-Naphthoquinones: A QSAR Study, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 6, 489-499, (2006).
- Verma, R.P., Anti-Cancer Activities of 1,4-Naphthoquinones: A QSAR Study, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 6 (5), 489-499, (2006).

ÖZGEÇMİŞ

İLETİŞİM BİLGİLERİ	
Adres	Tokat/TÜRKİYE
Ev Telefonu	90 (356) 228 74 20
Gsm	90 (539) 892 75 86
E-Mail	edamercandr@hotmail.com
EĞİTİM BİLGİLERİ	
Lise (2007)	Tokat Fen Lisesi
Lisans (2012)	Fırat Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü
Yüksek Lisans (2015)	Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü