

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NAFTAZARİN VE NAFTAZARİN ÇEKİRDEK YAPISINA
SAHİP BAZI DOĞAL ÜRÜNLERİN ESTER TÜREVLERİNİN
SENTEZİ

ŞEBNEM ABADAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2023

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NAFTAZARİN VE NAFTAZARİN
ÇEKİRDEK YAPISINA SAHİP BAZI DOĞAL
ÜRÜNLERİN ESTER TÜREVLERİNİN
SENTEZİ

ŞEBNEM ABADAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ MEHMET FATİH SAĞLAM

GEBZE
2023

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

**SYNTHESIS OF ESTER DERIVATIVES OF
NAPHTHAZARIN AND SOME NATURAL
PRODUCTS POSSESING NAPHTHAZARIN
CORE STRUCTURE**

ŞEBNEM ABADAN
**A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
MASTER DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

THESIS SUPERVISOR
ASSIST. PROF. DR. MEHMET FATİH SAĞLAM

GEBZE
2023



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 15/06/2023 tarih ve .2023/34 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 19/06/2023 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Şebnem ABADAN'ın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE : Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih SAĞLAM
(TEZ DANIŞMANI)

ÜYE : Doç. Dr. İbrahim Fazıl ŞENGÜL

ÜYE : Prof. Dr. Hakan KANDEMİR

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

ÖZET

Bu tez çalışması naftazarin bileşiğinin ester türevlerinin sentezi için en uygun reaksiyon koşullarının bulunmasına yönelik metot geliştirme çalışması, indol ve imidazol açıl klorür türevlerinin, naftazarin ester bileşiklerinin ve naftazarin çekirdek yapısına sahip doğal bir ürün olan asetilşikonin bileşiğinin ester türevlerinin sentezini ve bu bileşiklerin yapılarının aydınlatılması çalışmalarını içermektedir.

Tez kapsamında ilk olarak imidazol- ve indol- açıl klorür bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca naftazarin bileşiğinin fenolik hidroksil grupları üzerinden en uygun koşullarda esterleşmesini sağlamak için farklı reaksiyon koşulları denenerek metot geliştirme çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada bulunan en uygun esterleşme metodunu kullanarak çeşitli benzoil türevli naftazarin bileşikleri sentezlenmiş ve bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FTIR, kütle spektroskopisi ve uygun tek kristali elde edilen bileşikler için X-ray tek kristal kırınımı yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Tezin ikinci bölümünde naftazarin bileşiğinin biyolojik profil potansiyelini arttıracakı öngörülerek imidazol ve indol açıl klorürler ile naftazarinin esterleşme reaksiyonları yapılmıştır. Bu kapsamda yeni imidazollü- ve indollü-naftazarin hibrit bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Tezin son bölümünde ise bitki köklerinden ekstraksiyon yöntemi ile izole edilen ve bünyesinde naftazarin çekirdek yapısı bulunduran asetilşikonin bileşiğinin indol ve imidazol açıl klorürler ile esterleşme reaksiyonları gerçekleştirilerek yeni indol- ve imidazol asetilşikonin hibrit bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin karakterizasyon çalışması çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Naftazarin, Asetilşikonin, İndol, İmidazol, Esterleşme.

SUMMARY

This Thesis includes a method development study to find the most suitable reaction conditions for the synthesis of ester derivatives of naphthazarins, synthesis and structure elucidation of indole- and imidazole acyl chlorides, naphthazarin ester derivatives, and acetylshikonin, which is a natural product possessing naphthazarin core structure.

In this Thesis, firstly, imidazole- and indole-acyl chloride were generated. In addition, a method development study was carried out to find out the most appropriate esterification reaction conditions to ensure the esterification taken places with naphthazarin's phenolic hydroxyl groups. By using the most suitable esterification method found in this study, various benzoyl derivatives of naphthazarin compounds were synthesized and their structures were elucidated by ^1H NMR, ^{13}C NMR, FTIR, mass spectroscopy, and x-ray single crystal diffraction for the compounds gave suitable single crystals.

In the second part of the Thesis, esterification reactions were conducted with imidazole- and indole- acyl chlorides and naphthazarin predicting that it would increase biological profile potential of naphthazarin. In this context, new imidazole- and indole-naphthazarin hybrid compounds were synthesized. Characterization studies of these compounds were carried out by using various spectroscopic methods.

In the last part of the Thesis, the new indole- and imidazole acetylshikonin hybrid compounds were synthesized by performing esterification reactions of acetylshikonin, which is isolated from plant roots by extraction method and containing naphthazarin core structure, with indole- and imidazole acyl chlorides. The structures of the newly synthesized compounds were elucidated by using various spectroscopic methods.

Keywords: Naphthazarin, Acetylshikonin, Indole, Imidazole, Esterification.

TEŞEKKÜR

Destekleri ile bu çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, yüksek lisans eğitimim boyunca laboratuvarında pek çok deneyim kazanmamı sağlayan ve öğretmekten bıkmayan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih SAĞLAM'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini esirgemeyerek önerilerini ve ilgisini göstermekten kaçınmayan, çalışmalarımı yapabilmem için gerekli tüm imkanları sağlayan kıymetli hocam Prof. Dr. Devrim ATILLA'ya,

119Z092 numaralı TÜBİTAK 1001 projesinde bana da yer verip kendimi geliştirmemi sağlayan sayın Dr. Öğr. Üyesi Mine Gül ŞEKER'e,

Çalışmalarım süresince desteğini ve bilgilerini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. İbrahim Fazıl ŞENGÜL'e,

Eğitime ve gelişime önem veren ve çalıştığım süre zarfında beni destekleyen BİRGİ Ailesi'ne,

Benim için uzun diyebileceğim bu yolda benimle iyi kötü her anımı koşulsuz paylaşan ve yoluma daima ışık tutan sevgili eşim Batuhan ABADAN'a,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her an yanımda hissettiğim, aldığım her kararda beni destekleyen büyük sabır ve özveri ile başarılarımın mimarı olan canım aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xxii
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK KISIM	3
2.1. Naftakinonlar	3
2.2. Naftazarin	4
2.2.1. Naftazarinin Yapısı	4
2.2.2. Naftazarin Literatür Özeti	6
2.3. Naftazarin Çekirdek Yapısına Sahip ve Biyolojik Aktivlik Gösteren Bazı Doğal Bileşikler	9
2.3.1. Şikonin	9
2.3.2. Asetilşikonin	13
2.4. Açıl Klorürler	13
2.4.1. Benzoil Açıl Klorürler	15
2.4.2. İndol Açıl Klorür Literatür Özeti	16
2.4.3. İmidazol Açıl Klorür Literatür Özeti	17
2.5. Esterler	19
2.5.1. Naftazarin Esterleşmesi Literatür Özeti	22
2.5.2. Şikonin Esterleşmesi Literatür Özeti	25
3. TEZ ÇALIŞMASININ KONUSU VE AMACI	27
4. DENEYSEL KISIM	28
4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar	28
4.2. Açıl Klorürlerin Sentezi	31

4.2.1. Metil-1H-imidazol-4-karbonil klorür Bileşiğinin Sentezi	31
4.2.2. N-Metil-indol-2-karbonil klorür Bileşiğinin Sentezi	33
4.3. Naftazarin Molekülünün Sentezi	36
4.4. Naftazarin Molekülünün Açıl Klorür Bileşikleriyle Gerçekleştirilen Esterleşme Reaksiyonları	37
4.4.1. Bileşik 6'nın Sentezi	40
4.4.2. Bileşik 7'nin Sentezi	44
4.4.3. Bileşik 8'in Sentezi	47
4.4.4. Bileşik 9'un Sentezi	51
4.4.5. Bileşik 15'in Sentezi	55
4.4.6. Bileşik 16'nın Sentezi	57
4.4.7. Bileşik 18'in Sentezi	62
4.4.8. Bileşik 19'un Sentezi	65
4.4.9. Bileşik 20'nin Sentezi	69
4.4.10. Bileşik 21'in Sentezi	73
4.4.11. Bileşik 22'nin Sentezi	76
4.4.12. Bileşik 24'ün Sentezi	79
4.5. Asetilşikonin Molekülünün Açıl Klorür Bileşikleriyle Gerçekleştirilen Esterleşme Reaksiyonları	85
4.5.1. Bileşik 26'nın Sentezi	85
4.5.2. Bileşik 27'nin Sentezi	87
4.5.3. Bileşik 28'in Sentezi	92
4.5.4. Bileşik 29'un Sentezi	94
5. BULGULAR	99
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri	99
5.1.1. Bileşik 2'nin Yapı Analizi	99
5.1.2. Bileşik 4'ün Yapı Analizi	100
5.1.3. Bileşik 5'in Yapı Analizi	101
5.1.4. Bileşik 6'nın Yapı Analizi	103
5.1.5. Bileşik 7'nin Yapı Analizi	105
5.1.6. Bileşik 8'in Yapı Analizi	107
5.1.7. Bileşik 9'un Yapı Analizi	109
5.1.8. Bileşik 15'in Yapı Analizi	111

5.1.9. Bileşik 16'nın Yapı Analizi	112
5.1.10. Bileşik 18'in Yapı Analizi	113
5.1.11. Bileşik 19'un Yapı Analizi	114
5.1.12. Bileşik 20'nin Yapı Analizi	116
5.1.13. Bileşik 21'in Yapı Analizi	117
5.1.14. Bileşik 22'nin Yapı Analizi	118
5.1.15. Bileşik 23'ün Yapı Analizi	119
5.1.16. Bileşik 24'ün Yapı Analizi	120
5.1.17. Bileşik 25'in Yapı Analizi	121
5.1.18. Bileşik 26'nın Yapı Analizi	126
5.1.19. Bileşik 27'nin Yapı Analizi	128
5.1.20. Bileşik 28'in Yapı Analizi	133
5.1.21. Bileşik 29'un Yapı Analizi	135
5.2. Simetrik Olmayan Çiftli Ester Sentezine Yönelik Yapılan Deneme Reaksiyonları	140
5.2.1. Bileşik 30'un 1.Deneme Reaksiyonu	140
5.2.2. Bileşik 30'un 2.Deneme Reaksiyonu	141
5.2.3. Bileşik 30'un 3.Deneme Reaksiyonu	142
5.2.4. Bileşik 30'un 4.Deneme Reaksiyonu	143
6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	145
KAYNAKLAR	147
ÖZGEÇMİŞ	152
EKLER	153

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u> <u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
β	: Beta
p -	: Para pozisyonu
λ	: Dalga boyu
ε	: Euler sayısı
β - HIVS	: Beta İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
μL	: Mikrolitre
cm^{-1}	: Dalga sayısı
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
m/z	: İyonların kütle/yük oranı
M	: Molekülün kütlesi
nm	: Nanometre
Ac_2O	: Asetik anhidrit
AlCl_3	: Alüminyum klorür
Ar(g)	: Argon gazı
BrClCH_2	: Bromoklorometan
CAN	: Seryum amonyum (IV) nitrat
CD	: Dairesel dikroizm spektroskopisi
CH_3CN	: Asetonitril
CH_3COCl	: Asetil klorür
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	: Benzoil klorür
CDCl_3	: Dötero kloroform
CHCl_3	: Kloroform
CH_2Cl_2	: Diklorometan
$(\text{COCl})_2$	: Okzalil klorür
DCM	: Diklorometan
DMAP	: 4-(Dimethylamino)pyridine
DIP-Cl	: Klorodiizopinokamfenilboran

DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	: Dötero dimetilsülfoksit
ee	: Optikçe saflık
Et ₂ O	: Dietil eter
Et ₃ N	: Trietilamin
FT-IR	: Fourier transform-infrared
h	: Saat
HCl	: Hidroklorik asit
H ₂ SO ₄	: Sülfirik asit
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
LC-MS	: Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi
MALDI-TOF-MS	: Matriks destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon-uçuş zamanı-kütle spektrometresi
LC-QTOF	: Sıvı kromatografisi-uçuş zamanlı kütle spektrometresi
MHz	: Megahertz
NaCl	: Sodyum klorür
NBS	: 1-Bromo-2,5-pirolidindion
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
ppm	: Milyonda bir birim
p-TLC	: Preparatif ince tabaka kromatografisi
R _f	: Yürüme hızı
RCOCl	: Açıl klorürlerin genel gösterimi.
SnCl ₂	: Kalay klorür
SO ₂	: Kükürt dioksit
SOCl ₂	: Tiyonil klorür
t	: Zaman
<i>t</i> -BuLi	: Tersiyer bütillityum
THF	: Tetrahidrofuran
TPBIA	: 1-p-Toluensülfonil-6,7,8,9-tetrahidro-N,N-di-n-propil-1H-benz [g]indol-7-amin
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
UV-Vis	: Ultraviyole-görünür bölge

X-ray : X ışını kristalografisi
Zn : Çinko



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: Sırasıyla Plumbagin, Juglon ve Naftazarin bileşiklerinin yapıları.	4
2.2: Naftazarin bileşiğinin yapısı.	5
2.3: Naftazarin bileşiğinin tautomerizasyonu.	5
2.4: Naftazarin bileşiğinin oda sıcaklığında alınan ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃ , 500 MHz).	6
2.5: Naftazarin bileşiğinin ilk sentez şeması.	6
2.6: Naftazarinin Fieser ve arkadaşları tarafından geliştirilen sentez şeması.	7
2.7: Naftazarinin elektrooksidasyon yöntemi ile sentez şeması.	7
2.8: Naftazarin bileşiğinin Peng ve arkadaşları tarafından geliştirilen sentez şeması.	8
2.9: Naftazarin bileşiğinin Paul ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentez şeması.	8
2.10: Sırasıyla Şikonin ve Asetilşikonin bileşiklerinin yapısı.	9
2.11: Şikonin bileşiğinin biyolojik profilleri.	10
2.12: Şialkanin ve birbirinin enantiomerleri olan Şikonin ve Alkanin bileşiklerinin yapıları.	11
2.13: Şialkaninin Terada ve arkadaşları tarafından geliştirilen sentez şeması.	11
2.14: Şikonin bileşiğinin enantioseçici olarak ilk sentez şeması.	12
2.15: Açıl klorürlerin hidroliz şeması.	14
2.16: Sırasıyla asetil klorür ve benzoil klorür bileşiklerinin yapısı.	14
2.17: Açıl klorürlerin sentez şeması.	14
2.18: Karboksilik asitlerden tiyonil klorür ile açıl klorürlerin sentez mekanizması.	15
2.19: Karboksilik asitlerden okzalil klorür ile açıl klorürlerin sentez mekanizması.	15

2.20:	A) Benzoik asit ve β -D-glukopiranozil benzoik asit ester yapıları; B) Benzoil-S-koenzim A bileşiğinin yapısı.	16
2.21:	Sırasıyla Seratonin, Olivasin ve Corynanthine bileşiklerinin yapısı.	16
2.22:	İndol açıl klorür (4) sentez şeması.	17
2.23:	Sırasıyla Fungerin ve Ageliferin bileşiklerinin yapısı.	17
2.24:	Zoledronik asidin yapısı.	18
2.25:	İmidazol açıl klorür (2) sentez şeması.	18
2.26:	Esterlerin genel gösterimi.	19
2.27:	Fischer esterifikasyon reaksiyonu şeması.	20
2.28:	Fischer esterifikasyon reaksiyonunun mekanizması.	20
2.29:	Yamaguchi esterifikasyon reaksiyonu şeması.	21
2.30:	Yamaguchi esterifikasyon reaksiyonu mekanizması.	21
2.31:	Schotten-Baumann esterifikasyon reaksiyonu şeması.	22
2.32:	Anhidritlerin alkollerle esterleşme reaksiyonun şeması.	22
2.33:	Cheng ve arkadaşlarının çiftli-asetil naftazarin sentezi şeması.	23
2.34:	Li ve arkadaşlarının çiftli-asetil naftazarin sentezi şeması.	24
2.35:	Tolkiehn ve arkadaşlarının tekli-asetil naftazarin sentezi şeması.	24
2.36:	Caygill ve arkadaşlarının tekli-benzoil naftazarin sentezi şeması.	25
2.37:	Sırasıyla Şikonin, Asetilşikonin ve β -hidroksiizovillailersikonin (β -HIVS) bileşiklerinin yapısı.	26
2.38:	Literatüre kazandırılan şikonin çiftli eter türevi.	26
4.1:	Bileşik 2'nin sentez şeması.	31
4.2:	Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6).	32
4.3:	Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6).	32
4.4:	Bileşik 2'nin FTIR spektrumu.	33
4.5:	Bileşik 4'ün sentez şeması.	33
4.6:	Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	34
4.7:	Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	35
4.8:	Bileşik 4'ün FTIR spektrumu.	35
4.9:	Naftazarin (5) molekülünün sentez şeması.	36

4.10:	Naftazarin'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	37
4.11:	Metodoloji kapsamında çiftli ester ve tekli ester sentez şeması.	37
4.12:	Bileşik 6'nın sentez şeması.	40
4.13:	Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	42
4.14:	Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	42
4.15:	Bileşik 6'nın MALDI-TOF spektrumu.	43
4.16:	Bileşik 6'nın x-ray yapısı.	43
4.17:	Bileşik 7'nin sentez şeması.	44
4.18:	Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6).	45
4.19:	Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6).	46
4.20:	Bileşik 7'nin FTIR spektrumu.	46
4.21:	Bileşik 7'nin MALDI-TOF spektrumu.	47
4.22:	Bileşik 8'in sentez şeması.	47
4.23:	Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	49
4.24:	Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	49
4.25:	Bileşik 8'in FTIR spektrumu.	50
4.26:	Bileşik 8'in MALDI-TOF spektrumu.	50
4.27:	Bileşik 8'in x-ray yapısı.	51
4.28:	Bileşik 9'un sentez şeması.	51
4.29:	Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	53
4.30:	Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	53
4.31:	Bileşik 9'un FTIR spektrumu.	54
4.32:	Bileşik 9'un MALDI-TOF spektrumu.	54
4.33:	Bileşik 9'un x-ray yapısı.	55
4.34:	Bileşik 15'in sentez şeması.	55
4.35:	Bileşik 15'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	56
4.36:	Bileşik 15'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	57
4.37:	Bileşik 16'nın sentez şeması.	57
4.38:	Bileşik 16'nın ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	59
4.39:	Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	59
4.40:	Bileşik 16'nın FTIR spektrumu.	60
4.41:	Bileşik 16'nın MALDI-TOF spektrumu.	60
4.42:	Bileşik 16'nın LCMS spektrumu.	61

4.43:	Bileşik 16'nın x-ray yapısı.	61
4.44:	Bileşik 18'in sentez şeması.	62
4.45:	Bileşik 18'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	63
4.46:	Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	63
4.47:	Bileşik 18'in FTIR spektrumu.	64
4.48:	Bileşik 18'in MALDI-TOF spektrumu.	64
4.49:	Bileşik 19'un sentez şeması.	65
4.50:	Bileşik 19'un ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	66
4.51:	Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	67
4.52:	Bileşik 19'un FTIR spektrumu.	67
4.53:	Bileşik 19'un MALDI-TOF spektrumu.	68
4.54:	4.54: Bileşik 19'un x-ray yapısı.	68
4.55:	Bileşik 20'nin sentez şeması.	69
4.56:	Bileşik 20'nin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	70
4.57:	Bileşik 20'nin ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	71
4.58:	Bileşik 20'nin FTIR spektrumu.	71
4.59:	Bileşik 20'nin MALDI-TOF spektrumu.	72
4.60:	Bileşik 20'nin x-ray yapısı.	72
4.61:	Bileşik 21'in sentez şeması.	73
4.62:	Bileşik 21'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	74
4.63:	Bileşik 21'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	75
4.64:	Bileşik 21'in FTIR spektrumu.	75
4.65:	Bileşik 21'in MALDI-TOF spektrumu.	76
4.66:	Bileşik 22'nin sentez şeması.	76
4.67:	Bileşik 22'nin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	77
4.68:	Bileşik 22'nin ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	78
4.69:	Bileşik 22'nin FTIR spektrumu.	78
4.70:	Bileşik 22'nin MALDI-TOF spektrumu.	79
4.71:	Bileşik 24'ün sentez şeması.	79
4.72:	Bileşik 24'ün ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	80
4.73:	Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	81
4.74:	Bileşik 24'ün FTIR spektrumu.	81
4.75:	Bileşik 24'ün MALDI-TOF spektrumu.	82

4.76:	Bileşik 23'ün ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	83
4.77:	Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	83
4.78:	Bileşik 23'ün FTIR spektrumu.	84
4.79:	Bileşik 23'ün MALDI-TOF spektrumu.	84
4.80:	Bileşik 23'ün x-ray yapısı.	85
4.81:	Bileşik 26'nın sentez şeması.	85
4.82:	Bileşik 26'nın ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	87
4.83:	Bileşik 27'nin sentez şeması.	87
4.84:	Bileşik 27'nin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	89
4.85:	Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	89
4.86:	Bileşik 27'nin FTIR spektrumu.	90
4.87:	Bileşik 27'nin LC-QTOF spektrumu.	90
4.88:	Bileşik 27'nin MALDI-TOF spektrumu.	91
4.89:	Bileşik 27'nin CD spektrumu (diklorometan içerisinde).	91
4.90:	Bileşik 27'nin UV/Vis spektrumu (diklorometan içerisinde).	92
4.91:	Bileşik 28'in sentez şeması.	92
4.92:	Bileşik 28'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	93
4.93:	Bileşik 29'un sentez şeması.	94
4.94:	Bileşik 29'un ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	95
4.95:	Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	96
4.96:	Bileşik 29'un FTIR spektrumu.	96
4.97:	Bileşik 29'un LC-QTOF spektrumu.	97
4.98:	Bileşik 29'un MALDI-TOF spektrumu.	97
4.99:	Bileşik 29'un CD spektrumu (diklorometan içerisinde).	97
4.100:	Bileşik 29'un UV/Vis spektrumu (diklorometan içerisinde).	98
5.1:	Bileşik 2'nin yapısı.	99
5.2:	Bileşik 4'ün yapısı.	100
5.3:	Bileşik 5'in yapısı.	101
5.4:	Naftazarin bileşiğinin farklı tautomer yapıları.	101
5.5:	Naftazarin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	102
5.6:	Bileşik 6'nın yapısı.	103
5.7:	Tek-imidazol naftazarin (6) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	104

5.8:	Bileşik 7'nin yapısı.	105
5.9:	Çift-imidazol naftazarin (7) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6).	106
5.10:	Bileşik 8'in yapısı.	107
5.11:	Tek-indol naftazarin (8) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	108
5.12:	Bileşik 9'un yapısı.	109
5.13:	Çift-indol naftazarin (9) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	110
5.14:	Naftazarin (5), Tek-indollü naftazarin (8), ve Çift-indollü naftazarin (9) bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları (500 MHz, CDCl_3).	111
5.15:	Bileşik 15'in yapısı.	111
5.16:	Bileşik 16'nın yapısı.	112
5.17:	Bileşik 18'in yapısı.	113
5.18:	Bileşik 19'un yapısı.	114
5.19:	Bileşik 20'nin yapısı.	116
5.20:	Bileşik 21'in yapısı.	117
5.21:	Bileşik 22'nin yapısı.	118
5.22:	Bileşik 23'ün yapısı.	119
5.23:	Bileşik 24'ün yapısı.	120
5.24:	Bileşik 25'in yapısı.	121
5.25:	Bileşik 25'in FTIR spektrumu.	122
5.26:	Bileşik 25'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	123
5.27:	Bileşik 25'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).	124
5.28:	Bileşik 25'in negatif LC-MS spektrumu.	124
5.29:	Bileşik 25'in ve standart asetilşikonin standardının CD spektrum karşılaştırması.	125
5.30:	Bileşik 25 ve asetilşikonin standardının UV-Vis spektrum karşılaştırması.	125
5.31:	Bileşik 26'nın yapısı.	126
5.32:	Tek imidazol içeren asetilşikonin (26) molekülüne ait ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	127

5.33:	Tek imidazol içeren asetilşikinin (26) ve asetilşikinin (25) bileşiklerine ait ^1H NMR spektrumları (500 MHz, CDCl_3).	128
5.34:	Bileşik 27'nin yapısı.	128
5.35:	Çift imidazol içeren asetilşikinin (27) molekülüne ait ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	129
5.36:	Çift imidazol içeren asetilşikinin (27) ve asetilşikinin (25) bileşiklerine ait ^1H NMR spektrumları (500 MHz, CDCl_3).	130
5.37:	Çift imidazol içeren asetilşikinin (27) ve asetilşikinin bileşiklerine ait ^{13}C NMR spektrumları (125 MHz, CDCl_3).	131
5.38:	Çift imidazollü asetilşikinin (27) bileşiğine ait FTIR spektrumu.	132
5.39:	Çift imidazollü asetilşikinin (27) bileşiğine ait LC-QTOF spektrumu.	132
5.40:	A) Çift imidazollü asetilşikinin (27), B) ticari olarak satın alınan asetilşikinin bileşiğine ait CD spektrumları.	133
5.41:	Bileşik 28'in yapısı.	133
5.42:	Tek indol içeren asetilşikinin (28) molekülüne ait ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	134
5.43:	Asetilşikinin (25) ve tek indol içeren asetilşikinin türevine (28) ait ^1H NMR spektrumlarının karşılaştırılması (500 MHz, CDCl_3).	135
5.44:	Bileşik 29'un yapısı.	135
5.45:	Çift-indol asetilşikinin (29) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).	136
5.46:	Asetilşikinin (25) ve çift indol içeren asetilşikinin türevine (29) ait ^1H NMR spektrumlarının karşılaştırılması (500 MHz, CDCl_3).	137
5.47:	Asetilşikinin ve çift indol içeren asetilşikinin türevine (29) ait ^{13}C NMR spektrumlarının (125 MHz, CDCl_3) karşılaştırılması.	138
5.48:	Çift indol asetilşikinin (29) bileşiğine ait FTIR spektrumu.	139
5.49:	Çift indollü asetilşikinin (29) bileşiğine ait LC-QTOF spektrumu.	139

5.50	A) Çift indollü asetilşikoinin (29), B) ticari olarak satın alınan asetilşikoinin bileşimine ait CD spektrumları.	140
5.51:	Bileşik 30'un sentez şeması.	140
5.52:	Bileşik 30'un sentez şeması.	141
5.53:	Bileşik 30'un sentez şeması.	142
5.54:	Bileşik 30'un sentez şeması.	143



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa</u>
4.1: Tez kapsamında tasarlanan bileşiklerin sentezi, saflaştırılması ve analizleri için kullanılan kimyasallar.	28
4.2: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan cihazlar.	30
4.3: Tez kapsamında sentezlenen ester bileşikleri için yapılan metodoloji çalışmaları.	38

1. GİRİŞ

Naftazarin, hidrokinon (1,4-dihidroksi benzen) bileşiğinin C2 ve C3 pozisyonlarından kinon (1,4-benzokinon) bileşiği ile kaynaşmış hali olan 5,8-dihidroksi-1,4-naftakinon bileşiğidir. Bu bileşik doğal bir ürün olup, *Lomatia obliqua*'nın ağaç kabuğunda ve *Juglans mandschurica maxim* ve *Sieboldianna Makino*'nun kabuğunda doğal olarak bulunmaktadır [1], [2]. Bu bileşiğin çekirdek yapısı birçok doğal ürünün yapısında bulunmaktadır [3], [4]. Örneğin, birbirinin enantiomeri olan şikonin ve alkanin bileşikler C2 pozisyonunda süstitüent içeren 5,8-dihidroksi-1,4-naftakinon türevleridir [3]. Bu bileşikler ve diğer naftakinon türevleri bitkisel ürünlerden izole edilebilmektedirler. İhtiva ettikleri karakteristik güçlü renkleri nedeniyle hem kozmetik sanayiinde hem de boyarmadde olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca antibakteriyel, antitümör ve antifungal gibi farklı biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle bilim insanlarının bu moleküllerin tasarımına, sentezine ve biyolojik aktivite çalışmalarına olan ilgisi yoğun olarak devam etmektedir [3], [4]-[6].

Benzen halkasının karbonil grubuna bağlı olduğu ve $-\text{COC}_6\text{H}_5$ formülü ile gösterilen benzoil grubu birçok doğal ürünün yapısında bulunmaktadır. Örneğin bu fonksiyonel grup benzoil- β -D-glukozid ve benzoil-S-koenzim A türevleri gibi birçok önemli enzimin yapısında bulunmaktadır [7], [8]. Ayrıca benzoilin karbonil grubuna klor atomu bağlanmasıyla oluşan benzoil klorür bileşikler alkol fonksiyonel grubu ile verecekleri esterleşme reaksiyonlarında karboksilik asit ve anhidrit türevlerine göre daha reaktiftirler. Özellikle alkol gruplarının ester türevi olarak korunmasında benzoil klorür bileşikler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Benzen ve pirol halkalarının birbirine kaynaşmış yapısını ihtiva eden indol bileşikler de birçok doğal ürünün yapısında bulunan heterohalkalı moleküllerdir. Önemli biyolojik aktiviteler göstermeleri nedeniyle yeni indol türevli bileşiklerin tasarımı ve sentezi geçmişten günümüze kimyacılar tarafından yoğun bir şekilde çalışılmaktadır [9]-[11]. İndol taşıdığı terapötik aktivite sebebiyle medisinal kimya için oldukça önemlidir [12]. Örneğin bir indol türevi olan TPBIA (1-*p*-Toluensülfonil-6,7,8,9-tetrahidro-N,N-di-*n*-propil-1H-benz[g]indol-7-amin) bileşiği dopamin reseptörleriyle etkileşerek antioksidan aktivite göstermektedir [13].

Ayrıca TPBIA bileşimi lipofil özellikte olup nöroprotektif etkisi de bulunmaktadır [14]. Diğer bir heterosiklik bileşik olan imidazol ise halkalı yapısında iki azot ve üç karbon atomu ihtiva eden beşli halkaya sahip olup bu bileşik türevleri birçok önemli doğal bileşimin yapısında bulunmaktadır [15], [16]. İmidazol içeren bileşikler çeşitli hastalıkların tedavisinde etkin bir şekilde kullanıldıkları için bu bileşiklerin yeni türevlerinin sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalara da literatürde geniş yer verilmiştir. İmidazol türevleri antibakteriyel, antikanser, antitüberküler, antifungal, analjezik ve anti-HIV aktiviteleri gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir [17].

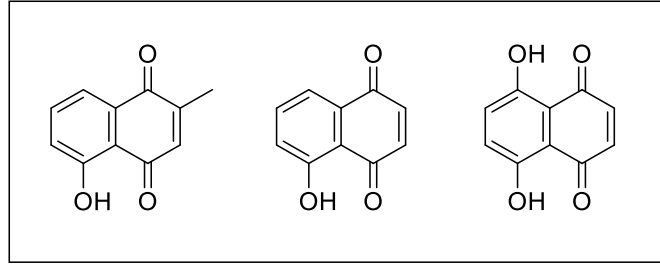


2. TEORİK KISIM

2.1 Naftakinonlar

Kinon halkasının bir benzen halkasıyla kaynaşmış hali olan naftakinon bileşikler, kimyasal ve yapısal özelliklerinin yanı sıra sergiledikleri önemli biyolojik aktiviteleri ile ön plana çıkan, doğal olarak bitkilerden izole edilen bileşiklerdir. Doğada çok çeşitli etkilere sahip olan bu aromatik bileşikler pigment özelliğinin yanı sıra antibakteriyel, antifungal ve antikanser gibi birçok biyolojik özelliği de bünyelerinde bulundurmaktadırlar. Naftakinonların biyolojik profilleri incelendiğinde antiinflamatuvar, antioksidan gibi özelliklerinin yanı sıra aynı zamanda Alzheimer hastalığına sebep olan iki proteinden biri Tau proteini ve Alzheimer hastalığının ilerlemesine sebep olup aşırı üretimi, birikimi ve agregasyonunu tetikleyen bir başlatıcı olan Amiloid- β proteinini inhibe etmektedir [18]. Monoamin oksidaz, nöron mitokondrisinde işlevsel bir enzim olup serotonin, dopamin gibi çok sayıda önemli hormonların yıkımına neden olurken naftakinon da bu enzimi inhibe etmektedir [19]. Dünya genelinde bünyesinde kinon türevleri ihtiva eden birçok bitki çeşidi geleneksel tıp uygulamalarında çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmakla beraber eczacılık ve tıp alanındaki farklı uygulamaların da temeli olan çok çeşitli farmakolojik özellikler de göstermektedir. 1,4-Naftokinon bileşiğinin etkili biyolojik aktivite göstermesi nedeniyle naftakinon çekirdek yapısına sahip bileşiklerin türevlendirilmesi biyolojik aktiflik gösterme potansiyeline sahip yeni bileşiklerin tasarımı ve sentezi açısından oldukça önemlidir. Örneğin naftakinon türevi olan Juglon (5-hidroksi-1,4-naftakinon) bileşiği antioksidan aktivite gösterirken aynı zamanda patolojik olarak yeni doku oluşumunun yani neoplazinin önüne geçmektedir [18]. Bir diğer naftakinon türevi olan Plumbagin (5-hidroksi-2-metil-1,4-naftakinon) de antiprotozoal aktivite göstererek tek hücreli canlıların hayvanlarda oluşturduğu enfeksiyonu engellemektedir [20]. Naftazarin (5,8-dihidroksi-1,4-naftakinon) bileşiği de oldukça önemli bir biyolojik profile sahip olan bir diğer doğal bileşiktir. Bordo renkli katı bir bileşik olan naftazarin, boyar madde olarak kullanılırken antifungal,

antibakteriyel, antikanser gibi biyolojik özellikler göstermektedir [21]. Naftakinonlar doğal olarak Boraginaceae gibi bitkilerinden izole elde edilebildikleri gibi sentez yoluyla da laboratuvarında elde edilebilirler [22].



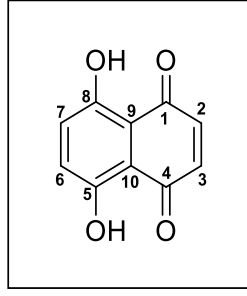
Şekil 2.1: Sırasıyla Plumbagin, Juglon ve Naftazarin bileşiklerinin yapıları.

2.2. Naftazarin

Naftazarin, 1,4-naftokinon çekirdek yapısına sahip olup, *Lomatia obliqua*'nın ağaç kabuğunda ve *Juglans Mandschurica* Maxim ve *Sieboldianna Makino*'nun kabuğunda bulunan doğal bir bileşiktir [3]. Naftazarin bileşiği sahip olduğu karakteristik rengi nedeniyle hem kozmetik sanayide hem de boyar madde olarak kullanılan ticari olarak satılan bir bileşiktir [1].

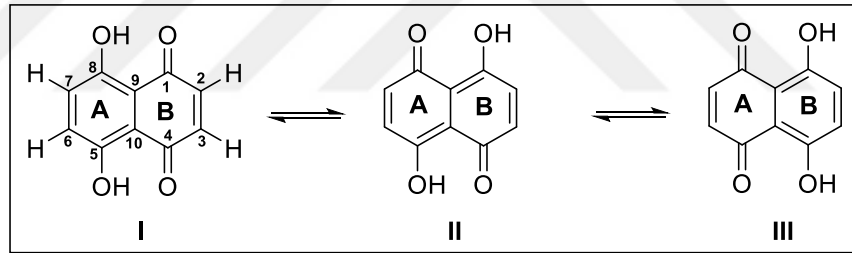
2.2.1. Naftazarinin Yapısı

Naftazarin, koyu kahverengi kırmızı kristaller ve metalik refleksi koyu yeşil kristaller olarak tanımlanmıştır [3]. Benzen ve diklorometan gibi organik çözücülerde kolayca çözünür ve kan kırmızısı çözeltiler oluşturur. Bu çözeltilerin güçlü alkali ile işlenmesi üzerine kinon, peygamber çiçeği mavisi dianyonu olarak sulu faza ekstrakte edilir. Bu özellik naftazarinin pH indikatörü olarak kullanılmasına olanak tanır [23]. Naftazarinin kinon halkası üzerindeki ketonun karbonil oksijeni ile aromatik halka üzerindeki fenolik hidroksil grubu üzerindeki oksijen atomları, naftazarinleri metal şelatların oluşumu için ideal substratlar haline getirir [3].



Şekil 2.2: Naftazarin bileşiğinin yapısı.

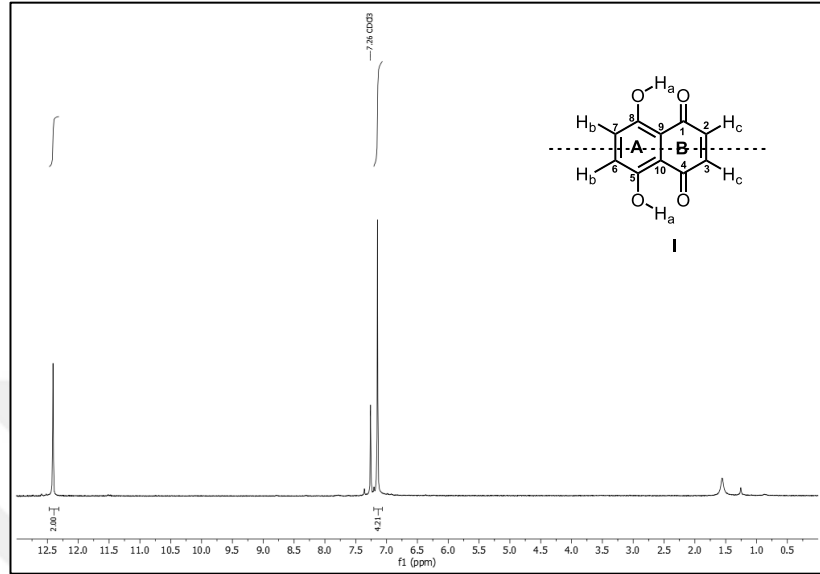
Hidrokinon (A) ve kinon (B) halkasının birbirine kaynaşmış hali olan naftazarin bileşiğinde, hidrokinon halkası üzerindeki hidroksil grubuna ait hidrojenler ile kinon halkası üzerindeki keton grubunun oksijeni birbiri ile molekül içi hidrojen bağına sahip olup, naftazarin bileşiği I numaralı yapıdan III numaralı yapıya kolayca tautomerleşmektedir. Yapıda gerçekleşen $I \rightleftharpoons II \rightleftharpoons III$ tautomerleşme işlemi sonucu I formunda A halkası hidrokinondan III formundaki kinona, B halkası da kinondan hidrokinona dönüşmektedir.



Şekil 2.3: Naftazarin bileşiğinin tautomerizasyonu.

Naftazarin bileşiğinin oda sıcaklığında çözücü içerisinde hızlı tautomerleşme ($I \rightleftharpoons II \rightleftharpoons III$) göstermesi ^1H NMR analizi incelendiğinde saptanabilmektedir. Normal şartlarda naftazarin bileşiği I ile gösterilen yapıda bileşik simetrik olduğundan dolayı üç farklı çevreye sahip proton görülmesi beklenmektedir. Bunlar sırasıyla fenolik $-\text{OH}$ grubundaki proton (H_a), hidrokinon halkası üzerindeki proton (H_b) ve kinon halkası üzerindeki H_c protonudur. Ancak naftazarin bileşiğinin oda sıcaklığında döterokloroform çözücüsü içerisinde hazırlanan çözeltisinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, kinon (B) halkasındaki C2 ve C3 pozisyonlarındaki H_c protonları ile aromatik hidrokinon (A) halkasındaki C6 ve C7 pozisyonlarındaki H_b protonları aynı kimyasal kayma değerine sahip olup dört adet proton integraline

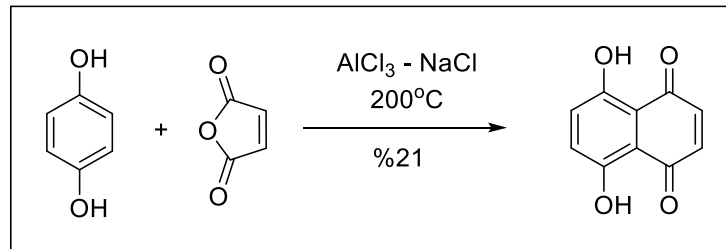
sahip olarak 7.15 ppm’de tek bir singlet piki olarak gözlenmektedir Hidrokinon halkası üzerindeki fenolik $-OH_a$ proton sinyali de yaklaşık 12.4 ppm civarında gelmektedir (Şekil 2.4) [24].



Şekil 2.4: Naftazarin bileşiğinin oda sıcaklığında alınan ^1H NMR spektrumu ($CDCl_3$, 500 MHz).

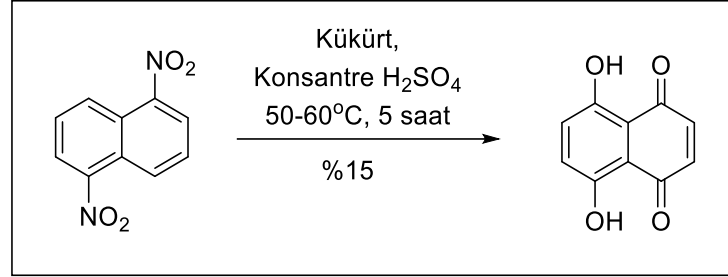
2.2.2. Naftazarin Literatür Özeti

Naftazarin bileşiği ilk olarak Zahn ve arkadaşları tarafından 1928 yılında maleik anhidrit ile hidrokinonun sodyum klorür ve alüminyum klorür varlığında 200 °C de gerçekleştirilen reaksiyonundan %21 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.5) [25].



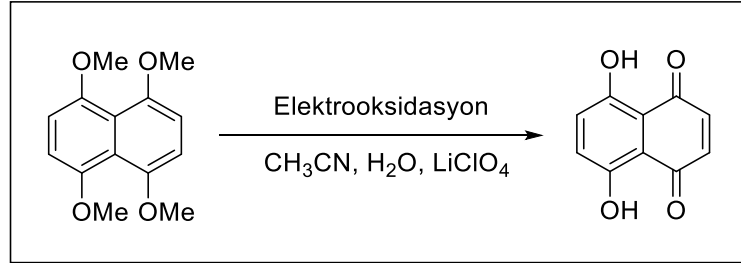
Şekil 2.5: Naftazarin bileşiğinin ilk sentez şeması.

Naftazarinin bir başka yöntem ile sentezi aynı yılda Fieser ve arkadaşları tarafından 1,5-dinitronaftalinin kükürt ve konsantre sülfirik asit ile ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem kullanılarak yapılan sentez sonucunda hedeflenen ürün %15 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.6) [24].



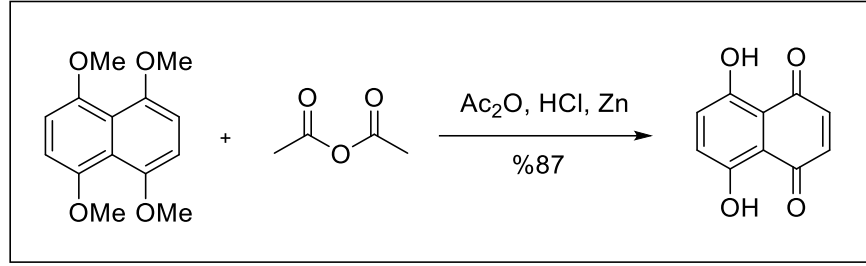
Şekil 2.6: Naftazarinin Fieser ve arkadaşları tarafından geliştirilen sentez şeması.

Naftazarinin sentetik açıdan yüksek verimli sentezi Menegazzo ve arkadaşları tarafından 2000 yılında elektrooksidasyon yöntemini kullanarak gerçekleştirilmiştir. Bu metot ile 1,2,5,6-tetrametoksinaftalin bileşiğinin asetonitril içerisinde lityum perklorat varlığında verdiği reaksiyon %96 verimle sonuçlanmıştır (Şekil 2.7) [26].



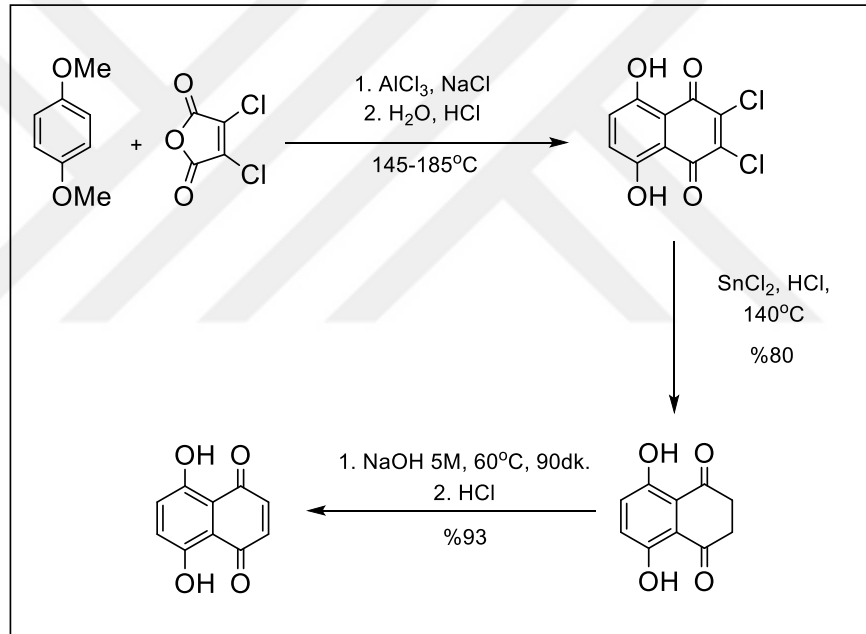
Şekil 2.7: Naftazarinin elektrooksidasyon yöntemi ile sentez şeması.

Peng ve arkadaşları 2011 yılında yine aynı başlangıç maddesinden yola çıkarak asetik anhidrit ve hidroklorik asit ile aktifleştirilmiş çinko tozunu kullanarak naftazarin bileşiğini %87 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.8) [27].



Şekil 2.8: Naftazarin bileşiğinin Peng ve arkadaşları tarafından geliştirilen sentez şeması.

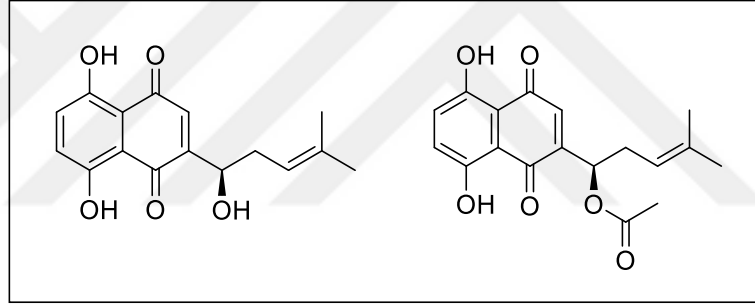
Naftazarin bileşiğinin diğer bir sentezi Paul ve arkadaşları tarafından 1,4-dimetoksibenzen ve 2,3-dikloromaleik anhidrit bileşiklerinden yola çıkılarak Şekil 2.9’da gösterilen sentez basamakları ile 5 adımda gerçekleştirilmiştir [28].



Şekil 2.9: Naftazarin bileşiğinin Paul ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentez şeması.

2.3. Naftazarin Çekirdek Yapısına Sahip ve Biyolojik Aktivlik Gösteren Bazı Doğal Bileşikler

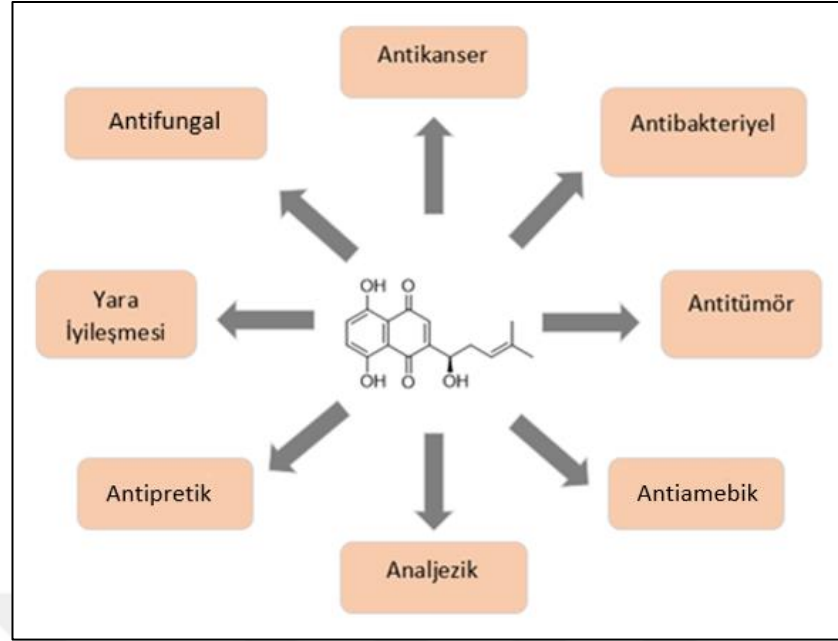
Tezin 2.2 kısmında belirtildiği gibi doğal bir ürün olan naftazarin bileşiği çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Dolayısıyla bünyesinde naftazarin çekirdek yapısı ihtiva eden bileşiklerinde biyolojik aktiviteler gösterme potansiyeli mümkündür. Literatürde naftazarin çekirdek yapısına sahip bileşik örnekleri araştırıldığında birçok farklı biyolojik aktivite gösteren şikonin bileşiklerinin ve türevlerinin varlığı göze çarpmaktadır. Naftazarin çekirdek yapısına sahip şikonin bileşiği kinon halkasının C2 pozisyonuna bağlı bir alkil zinciri sübstütie ikincil alkol içeren hali olup, önemli biyolojik aktivitelere sahip diğer türevi olan asetilşikönin bileşiği de şikonin bileşiğinin alkil zinciri üzerinde bulunan ikincil hidroksil grubunun asetillenmiş ester türevidir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Sırasıyla Şikonin ve Asetilşikönin bileşiklerinin yapısı.

2.3.1. Şikonin

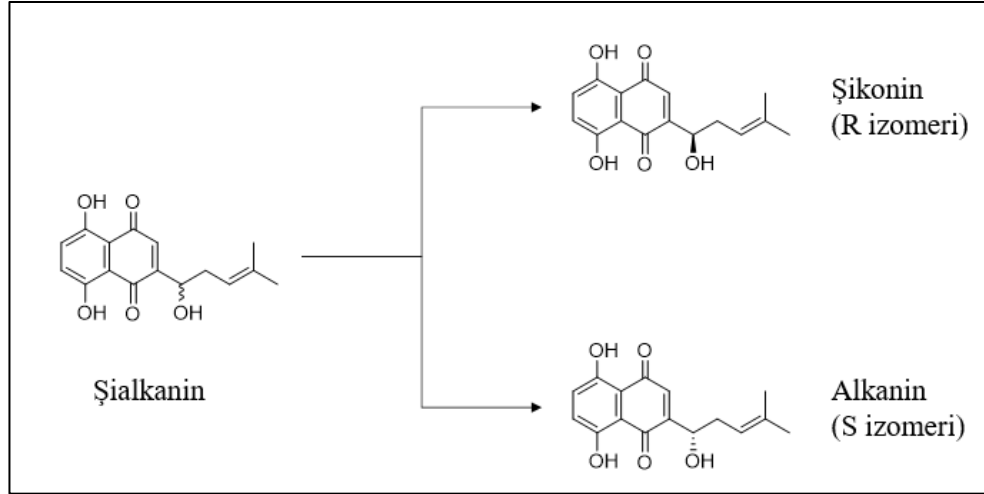
Naftazarin çekirdek yapısına sahip enantiyomerik bir naftakinon türevi olan şikonin bileşiği Asya kıtasında yüzyıllar boyunca doğal kırmızı boya ve yara iyileşmesini hızlandırıcı sihirli bir özelliğe sahip ham ilaç olarak kullanılmıştır. Şikonin bileşiği günümüzde özellikle Japonya’da hem tıbbi hem de renklendirici olarak kullanılmasıyla ön plana çıkmaktadır. Bu bileşik antikanser ajanlarının geliştirilmesi ve ilaç keşfinde önemli rol oynaması bakımından oldukça önem arz etmektedir [3].



Şekil 2.11: Şikonin bileşiğinin biyolojik profilleri.

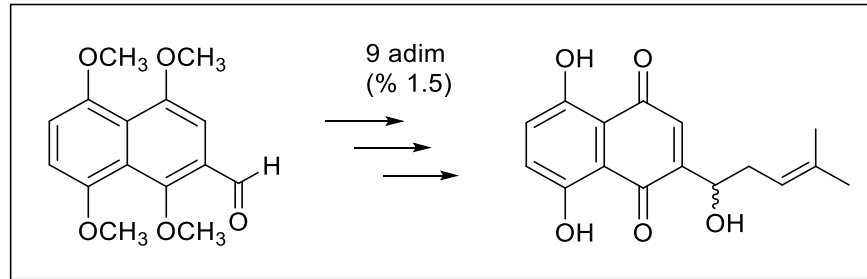
Şikonin bileşiği Asya’da Lithospermum Erythrorhizon bitkisinin Avrupa’da ise Alkana Tinctoria bitkisinin köklerinden ekstraksiyon yöntemiyle izole edilmektedir. Şekil 2.11’de belirtildiği gibi şikonin bileşiği yara iyileşmesi, antifungal, antitümör, antibakteriyel gibi biyolojik profillerinin yanı sıra UV radyasyonundan koruma ve sinir büyüme faktörünün salgılanması gibi özellikleri de bünyesinde barındırmaktadır [29]. Şikonin türevlerinin, ayrıca antimikrobiyal, antiinflamatuvar, immünoregülatör ve anjiyo statik aktivite dahil olmak üzere çoklu biyolojik özellikler sergilediği literatür çalışmalarında değinilmiştir [30].

Şikonin bileşiği kiral bir merkeze sahip *R* konfigürasyonunda bir bileşik olup bu bileşiğin *S* enantiomeri de alkanin olarak adlandırılmaktadır. Alkanin bileşiği de şikonin bileşiği gibi bitki köklerinden izole edilen doğal bir üründür. Aynı bitki köklerinden elde edilebilen bu iki enantiomer sentez yoluyla da elde edilebilmektedir. Şikonin ve alkanin bileşiklerinin rasemik karışımları da şialkanin olarak adlandırılmaktadır [3].



Şekil 2.12: Şialkanin ve birbirinin enantiomerleri olan Şikonin ve Alkanin bileşiklerinin yapısı.

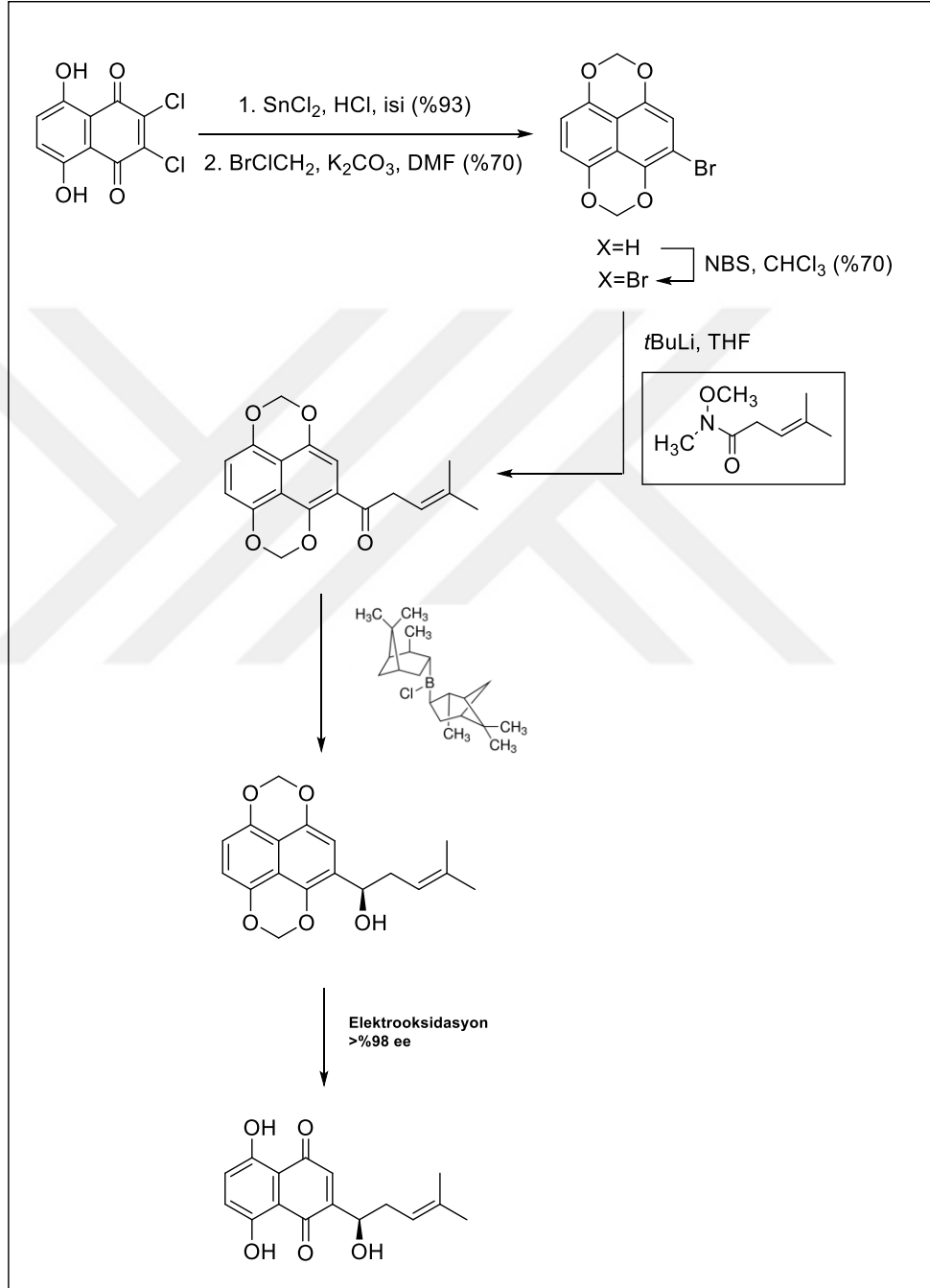
Şialkaninin ilk sentezi Terada ve arkadaşları tarafından 1987 yılında tetrametoksi naftaldehitten başlanarak 9 adımda %1.5 verim ile gerçekleştirilmiştir. (Şekil 2.13) [31]. Aynı yıl Moiseenkov ve arkadaşları aynı başlangıç bileşiğinden yola çıkarak rasemik karışım olan şialkanin'i 4 adımda %7.4 verimle gerçekleştirmişlerdir [32].



Şekil 2.13: Şialkaninin Terada ve arkadaşları tarafından geliştirilen sentez şeması.

Şikonin bileşiğinin enantioseçici olarak ilk sentezi 1998 yılında Nicolaou ve arkadaşları tarafından 7 adımda gerçekleştirilmiştir. Başlangıç maddesi olarak kullandıkları 2,3-dikloro naftazarin bileşiği asetal köprüsüyle korunmuş ve ikili dehidro halojenasyon gerçekleştirilmiştir. Bunu takip eden bromlama reaksiyonu *N*-bromo süksinimid ile sağlanmış ve tersiyer bütilliyum ile halojen metal değişimi ile elde ettikleri reaktif ara ürünü Weinreb amidi ile reaksiyona tabi tutularak şikonin bileşiğinin iskelet yapısını inşa etmişlerdir. Elde edilen keton fonksiyonel

grubu boron içerikli kiral indirgenme reaktifi olan (-)-diizopinokamfelboron ile spesifik olarak şikonin ön türevi olan bir alkole indirgenmiştir. Son aşama da metilen asetal koruma grubu elektrooksidasyon ile uzaklaştırılmış ve şikonin bileşiği saf bir şekilde elde edilmiştir (Şekil 2.14) [33].



Şekil 2.14: Şikonin bileşiğinin enantioseçici olarak ilk sentez şeması.

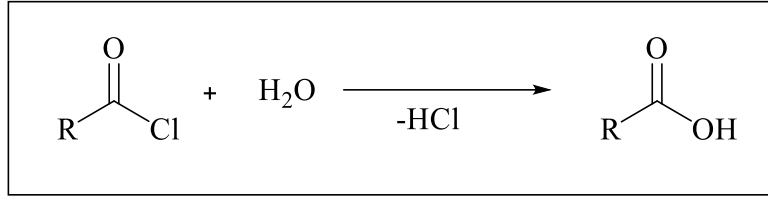
İzole edilen ve sentezlenen şikonin ve alkanin türevlerinin çeşitli kanser hücrelerinde antikanser özellik sergilediği gözlemlenirken bu bileşiklerin daha yüksek sitotoksikite göstermesi yeni şikonin ve alkanin bileşiklerinin modifikasyonun geliştirilmesi için önemli bir zemin hazırlamıştır [3]. Farmakolojik açıdan bakıldığında, naftakinon yapısına sahip bileşikler oldukça önemli antikanser özellikler sergilediği düşünüldüğünde, Şikonin bileşiğinin aromatik halka üzerindeki fenolik hidroksil ve alkil zinciri üzerindeki hidroksil gruplarından yapılacak modifikasyonlar toksisiteyi azaltmak ya da hali hazırda biyolojik aktifliği bulunan şikonin bileşiğinin daha iyi bir biyolojik profile sahip olmasını sağlamak açısından oldukça büyük önem arz etmektedir [3].

2.3.2. Asetilşikonin

Asetilşikonin *Arnebia decumbens* ve *Echium italicum* gibi farklı bitki köklerinden ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen bordo renkli katı bir bileşiktir. Şikonin bileşiğinin bir ester türevi olan asetilşikonin bileşiği de oldukça geniş bir biyolojik profile sahiptir. Asetilşikonin ve türevlerinin yara iyileşmesi üzerinde etkinliğini değerlendirmek için araştırma çalışmaları yapılmıştır [3]. Asetilşikoninin hafif bir şekilde ateş düşürücü ve analjezik etkiler de gösterdiği görülmüştür [3]. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bu birçok biyolojik aktiviteyle beraber deri yaralanmalarının tedavisinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır [29].

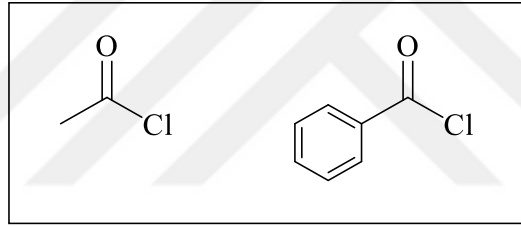
2.4. Açıl Klorürler

Açıl klorürler karbonil fonksiyonel grubuna klor ve alkil/aromatik gruplarının bağlı olduğu, RCOCl olarak bilinen kapalı formüle sahip organik bileşiklerdir. Bir karboksilik asidin hidroksil grubunun klor ile ikame ettiği bileşikler olan açıl klorürler, kararlılığı en az ancak reaktivliği en fazla olan asit türevleridir. Açıl klorürler, açıl halojenürlerin en önemli alt kümesidir. Bu bileşikler karboksilik asitlerin reaktif türevleri olup su ile temas ettiklerinde kolayca hidroliz olabilmektedirler.



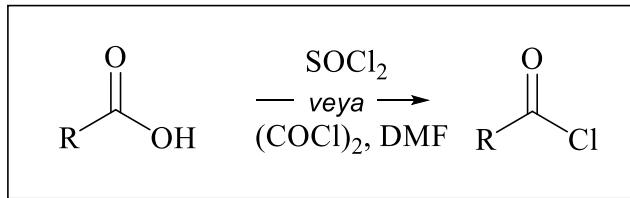
Şekil 2.15: Açıl klorürlerin hidroliz şeması.

Asit halojenürler olarak da bilinen bu organik bileşikler sınıfının yaygın olarak bilinen üyeleri asetil klorür (CH_3COCl) ve benzoil klorür ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$) bileşikleridir (Şekil 2.16). Açıl klorürler hidrojen bağı oluşturma yeteneğinden yoksun olduklarından dolayı benzer karboksilik asitlerden daha düşük erime ve kaynama noktalarına sahiptirler. Örneğin benzoik asitin erime noktası $122.3\text{ }^\circ\text{C}$ ve kaynama noktası $249.2\text{ }^\circ\text{C}$ iken benzoil klorürün erime noktası $-1\text{ }^\circ\text{C}$ ve kaynama noktası $197\text{ }^\circ\text{C}$ 'dir.

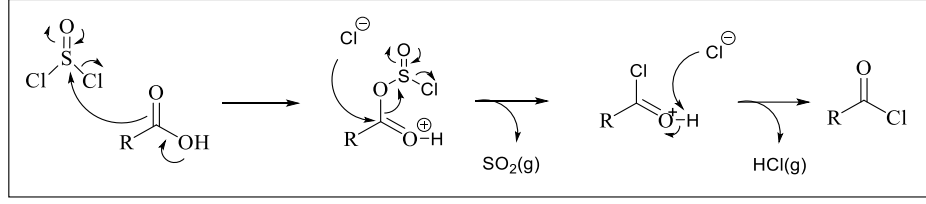


Şekil 2.16: Sırasıyla asetil klorür ve benzoil klorür bileşiklerinin yapısı.

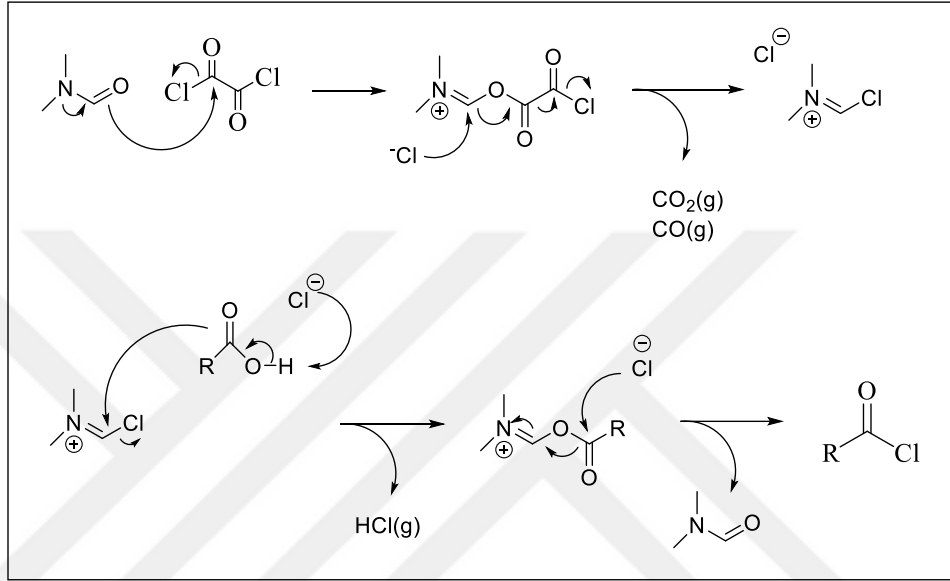
Karboksilik asitler tiyonil klorür ya da daha ılıman bir açillendirme reaktif türevi olan okzalil klorür (DMF varlığında) kullanılarak açıl klorür bileşiklerine dönüştürülebilmektedirler. [34].



Şekil 2.17: Açıl klorürlerin sentez şeması.



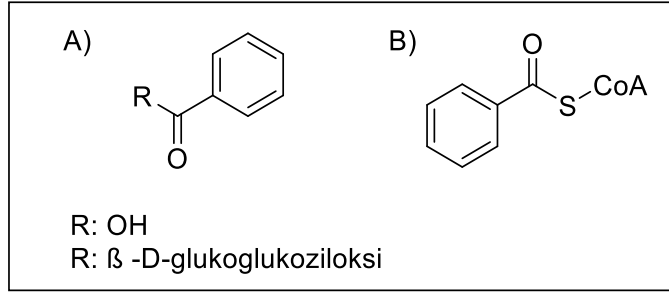
Şekil 2.18: Karboksilik asitlerden tiyonil klorür ile açıl klorürlerin sentez mekanizması.



Şekil 2.19: Karboksilik asitlerden okzalil klorür ile açıl klorürlerin sentez mekanizması.

2.4.1. Benzoil Açıl Klorürler

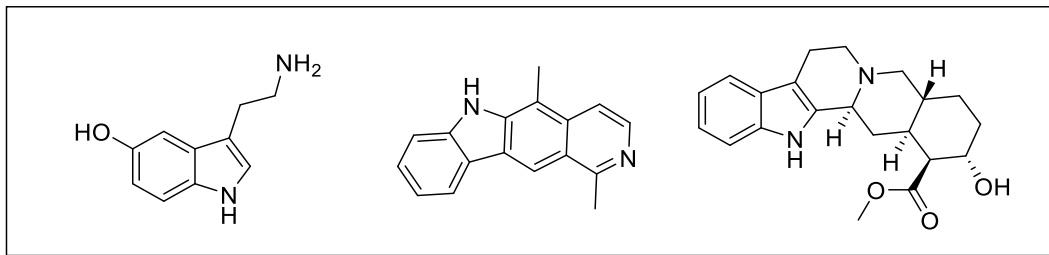
Benzoil fonksiyonel grubu $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$ formülüyle ifade edilmektedir. Bu önemli fonksiyonel grup benzoil- β -D-glukozid ve benzoil-S-koenzim A türevleri gibi birçok enzimin ve doğal ürünün yapısında bulunmaktadır (Şekil 2.20) [7].



Şekil 2.20: A) Benzoik asit ve β-D-glukopiranozil benzoik asit ester yapıları; B) Benzoil-S-koenzim A bileşiğinin yapısı.

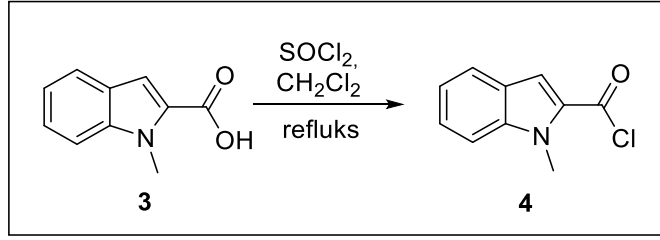
2.4.2. İndol Açıl Klorür Literatür Özeti

Benzen ve pirol halkalarının birbirine kaynaşmış yapısını ihtiva eden indol bileşikler de birçok doğal ürünün yapısında bulunan heterohalkalı moleküllerdir [61]. Önemli biyolojik aktiviteler göstermeleri nedeniyle indol türevli bileşiklerin tasarımı ve sentezi geçmişten günümüze kimyacılar tarafından yoğun bir şekilde çalışılmaktadır [9]. Örneğin insana mutluluk, canlılık ve zindelik hissi veren bir hormon olan Serotonin de bir indol türevidir (Şekil 2.21). Antimalaryal özelliğe sahip bir alkaloid olan Olivasin bileşiği de bir indol türevi olup doğal bir üründür [35]. Vasküler düz kasları gevşetmek için kullanıldığı bilinen doğal bir bileşik olan Corynanthine de bir indol türevidir [36].



Şekil 2.21: Sırasıyla Serotonin, Olivasin ve Corynanthine bileşiklerinin yapısı.

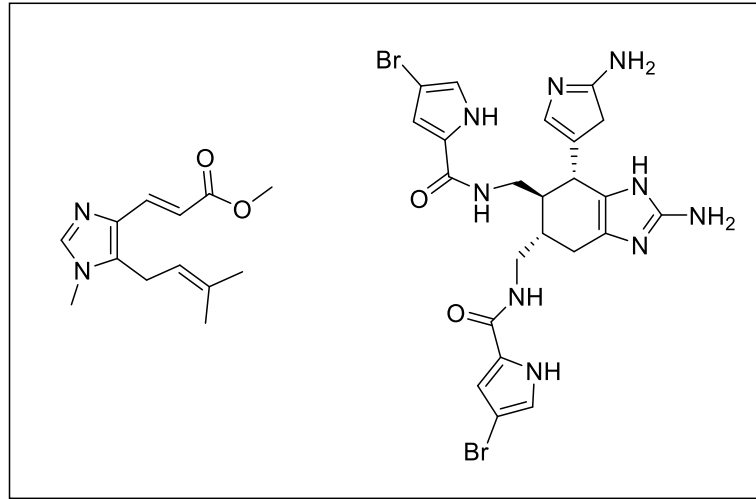
İndol açıl klorürler karboksilik asit türevlerinden yaygın olarak kullanılan açillendirme metodu ile sentezlenebilmektedirler. Örneğin Hsiu-Han ve arkadaşları *N*-metilindol-2-karboksilik asit (3) bileşiğini diklorometan çözücüsü içerisinde tiyonil klorür ile geri soğutucuda ısıtarak indol açıl klorür (4) bileşiğini sentezlemişler (Şekil 2.22) [37].



Şekil 2.22: İndol açıl klorür (4) sentez şeması.

2.4.3. İmidazol Açıl Klorür Literatür Özeti

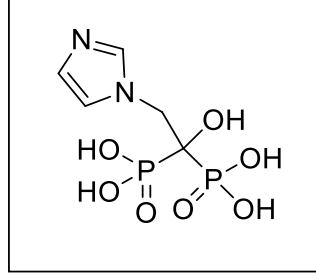
İmidazol bileşikleri yapısında iki azot atomu ihtiva eden beşli halkaya sahip aromatik heterosiklik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin iskelet yapısı birçok önemli doğal bileşiğin yapısında bulunmaktadır. İmidazol içerikli bileşikler çeşitli hastalıkların tedavisinde etkin bir şekilde kullanıldıkları için bu bileşiklerin yeni türevlerinin sentezi ve biyolojik aktiflikleri üzerine çalışmalar devam etmektedir. Örneğin, bir imidazol türevi olan Fungerin antifungal biyolojik özellik gösterirken bazı deniz süngerlerinden izole edilen doğal bir ürün olan Ageliferin antibakteriyel özelliğe sahip önemli bir bileşiktir (Şekil 2.23) [38], [39].



Şekil 2.23: Sırasıyla Fungerin ve Ageliferin bileşiklerinin yapısı.

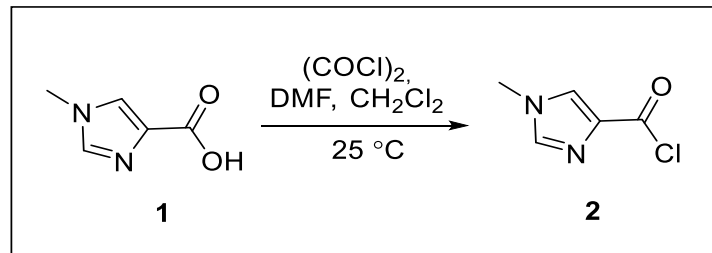
Diğer önemli bir imidazol türevi olan Zoledronik asit, menapoz dönemindeki kadınlarda kemik erimesi hastalığını önlemek ve tedavi etmek için kullanılan yapısında imidazol bulunduran bir bifosfonattır. Yapılan araştırmalara göre

bifosfonatlar antikanser ajanları olarak kullanılması da ilgi çekmektedir. Örneğin; Zoledronik asidin meme kanseri hastalarında sağkalımı arttırdığı gözlemlenmiştir (Şekil 2.24) [40].



Şekil 2.24: Zoledronik asidin yapısı.

İmidazol açıl klorürler açıl klorür reaktifi varlığında karboksilik asit türevlerinden sentezlenebilmektedirler. Örneğin, Berliner ve arkadaşları *N*-metilimidazol-2-karboksilik asit (1) bileşiğini diklorometan çözücüsü içerisinde katalitik miktarda DMF kullanarak okzalil klorür ile oda sıcaklığında reaksiyona tabi tutarak *N*-metilimidazol açıl klorür (2) bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.25) [41]. Ayrıca metil sübstitüentsiz benzer imidazol açıl klorür bileşiğinin eldesine yönelik bir başka çalışmada Chang ve arkadaşları tarafından yapılmış ve literatüre kazandırılmıştır [62]. Fenolik hidroksil grubu içeren aromatik bileşiklerin açıl klorür molekülleri ile reaksiyonu literatürde mevcuttur [63].

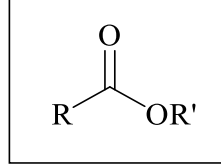


Şekil 2.25: İmidazol açıl klorür (2) sentez şeması.

2.5. Esterler

Esterler, RCOOR' kapalı formülüne sahip bileşiklerdir. Bu organik bileşiklerin çoğunlukla kendilerine özgü kokuları vardır ve birçok ester türevi

bitkilerin uçucu yağlarında doğal olarak bulunur. Bu özellikleri esterlerin kokularının taklit edilip koku yapımında ve yapay tatlandırıcılarda kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Hoş kokulu bu polar organik bileşikler elma, ananas, muz gibi birçok meyvenin yapısında bulunmaktadır.



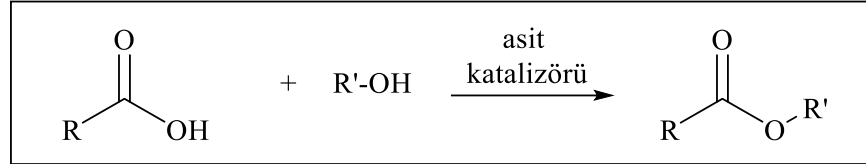
Şekil 2.26: Esterlerin genel gösterimi.

Esterler kendi aralarında hidrojen bağı içermediklerinden aynı karbon sayılı asitlere göre daha düşük sıcaklıkta kaynarlar. Sıvı ve katı yağlarda bulunan esterler, parfüm ve gıda endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Birçok plastik, reçine ve cila için organik çözücü görevi de görürler. Gliserinin nitrolanmasıyla elde edilen nitrogliserin de bir ester türevidir olup patlayıcı özelliği ile bilinmektedir. Ayrıca kinon sistemindeki aromatik halka ile ilişkili nitro grubunun elektron çekme özelliğinden dolayı naftakinonun biyolojik aktivitesini arttırdığı bilinmektedir [42]. Yine esterler, deterjan ve sabun gibi yüzey aktif maddelerin üretiminde, ilaç üretiminde, boya imalatında bulunmakla birlikte DNA molekülerini de fosfo esterler oluşturmaktadır. Ayrıca önemli plastikler olan polyesterlerin monomerleri esterler tarafından bağlanır.

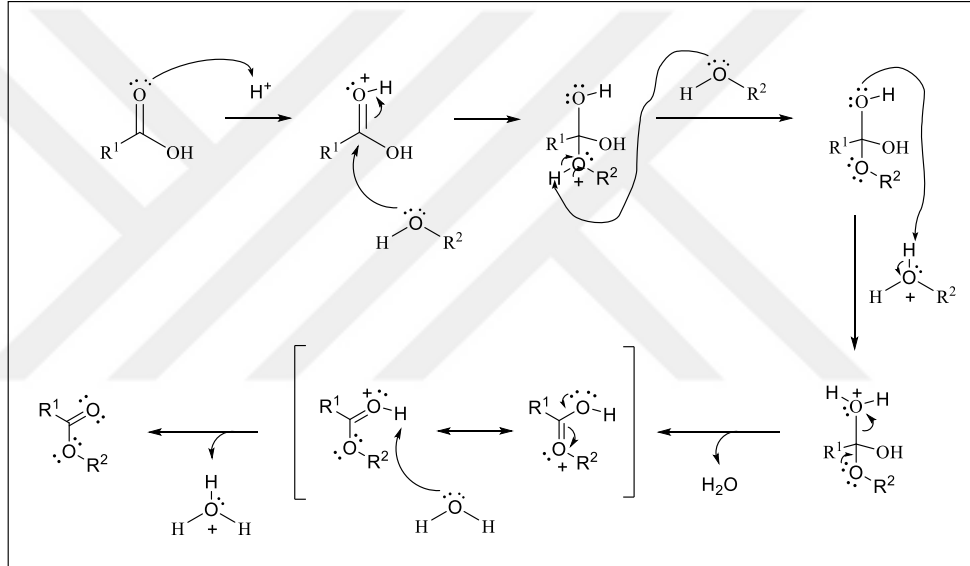
Esterlerin eldesi Fischer esterifikasyonu, Yamaguchi esterifikasyonu, Schotten-Baumann esterifikasyonu, anhidritlerin alkollerle reaksiyonu, karboksilli asitlerin alkali metal tuzlarının alkil halojenürlerle reaksiyonu, kuaterner amonyum hidroksitlerin kullanıldığı esterleşme yöntemi, diazometan ve transesterifikasyon ile sağlanmaktadır.

Fischer esterifikasyonu, bir karboksilik asit ile alkolün asit katalizörü varlığında estere dönüşmesini sağlayan bir nükleofilik açıl süstitüsyon reaksiyonudur. Bu yöntem primer ve sekonder alkollerde iyi çalışırken tersiyer alkoller ile sonuç elde edilmez. Fischer esterifikasyon mekanizmasının ilk adımı alkolün atak yaptığı karboksilik asite ait karbonil grubunun asit kataliz ile protonlanmasıyla başlamaktadır.

Proton transferi gerçekleştikten sonra suyun salınmasının ardından ara ürün olarak bir oksonyum iyonu oluşmaktadır. Son adımda ise bir proton giderme adımı gerçekleştirildikten sonra asit katalizörü geri kazanılırken ester ürünü elde edilmektedir (Şekil 2.28) [43].

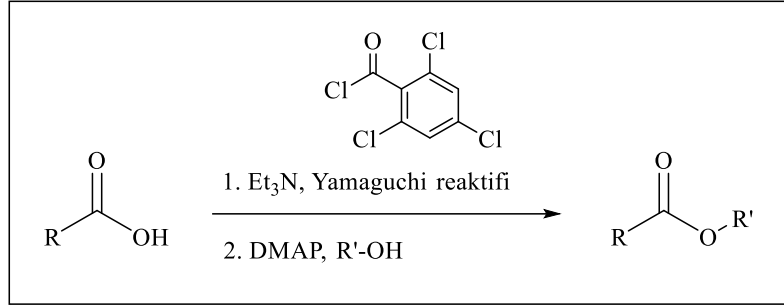


Şekil 2.27: Fischer esterifikasyon reaksiyonu şeması.

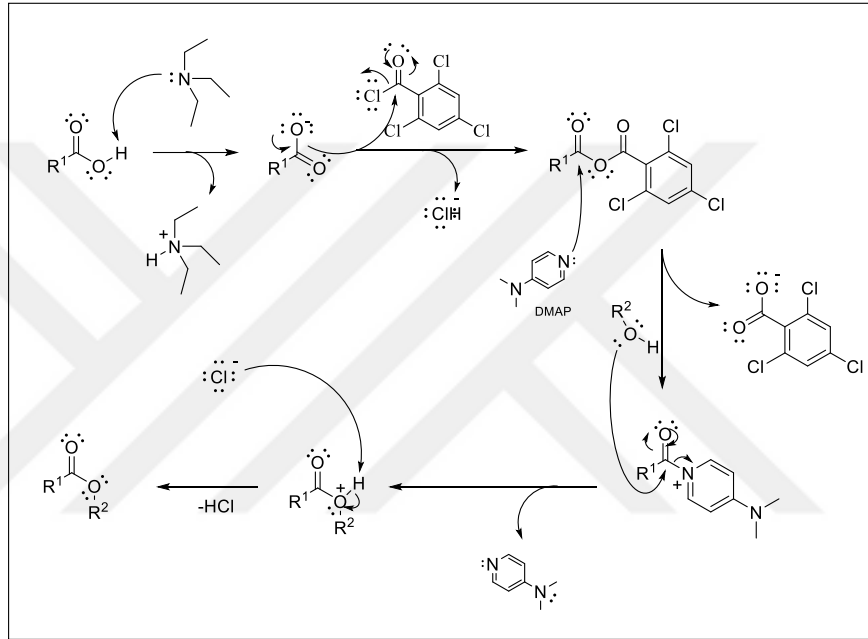


Şekil 2.28: Fischer esterifikasyon reaksiyonunun mekanizması.

Yamaguchi esterifikasyonu, trietilamin, DMAP ve Yamaguchi reaktifi (2,4,6-triklorobenzoil klorür) kullanılarak bir karboksilik asit ve alkolü ester yapmak için kullanılan bir organik reaksiyondur (Şekil 2.29). Reaksiyon ilk olarak trietilaminin karboksilik asite ait hidroksil protonunu koparmasıyla karboksilat anyonu oluşturmasıyla başlar ve oluşan bu karboksilat anyonu Yamaguchi reaktifine saldırarak asit anhidrit meydana getirir. Daha iyi ayrılan bir grup elde edilebilmesi için DMAP asit anhidritin daha az sterik engelle sahip karbonil karbonuna atak yapar. Oluşan bu ara ürüne alkol nükleofilik atak yaparak katalizör olarak kullanılan DMAP tekrar geri kazanılır. Son olarak bir proton giderme adımı gerçekleştirilip ester ürünü elde edilir (Şekil 2.30) [44].

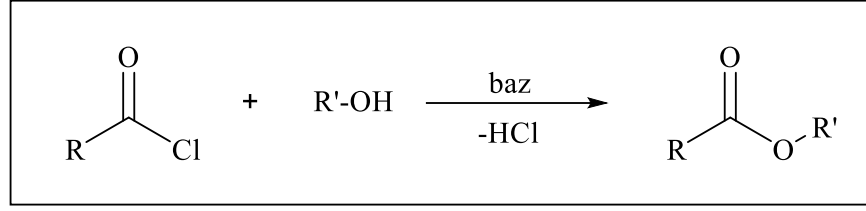


Şekil 2.29: Yamaguchi esterifikasyon reaksiyonu şeması.



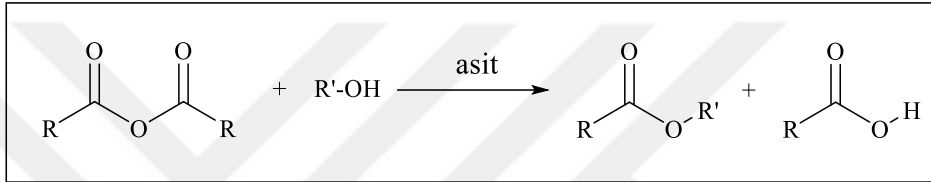
Şekil 2.30: Yamaguchi esterifikasyon reaksiyonunun mekanizması.

Açıl halojenürlerin bazik ortamda alkollerle verdiği esterleşme reaksiyonu Schotten-Baumann reaksiyonudur (Şekil 2.31). Esterler meydana gelirken bir yandan da halojenür asit de oluştuğundan reaksiyon ortamı bazik yapılarak reaksiyonda oluşan asidin nötrale edilmesi sağlanır. Baz ile alkolün protonunun kopartılması ile alkolden daha iyi bir nükleofil olan alkoksit oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar da genel olarak en hızlı primer alkollerle en yavaş da tersiyer alkollerle gerçekleşir.



Şekil 2.31: Schotten-Baumann esterifikasyon reaksiyonu şeması.

Anhidritlerin alkollerle verdiği esterleşme reaksiyonu da oldukça fazla kullanılan diğer bir metottur (Şekil 2.32). Reaksiyonun gerçekleşmesi için borik asit, sodyum asetat, sülfürik asit gibi katalizörlere ihtiyaç duyulmaktadır.

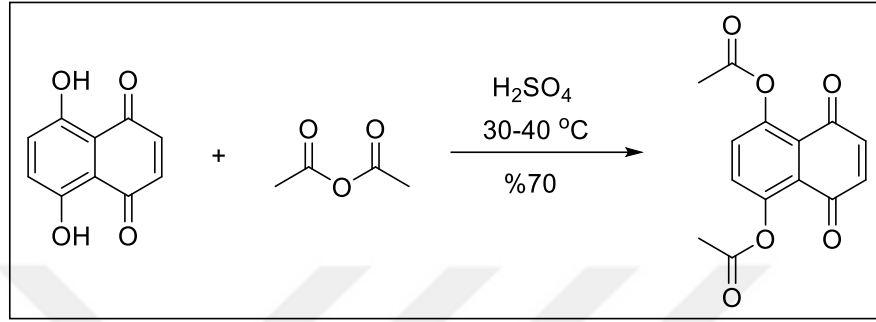


Şekil 2.32: Anhidritlerin alkollerle esterleşme reaksiyonunun şeması.

2.5.1. Naftazararin Esterleşmesi Literatür Özeti

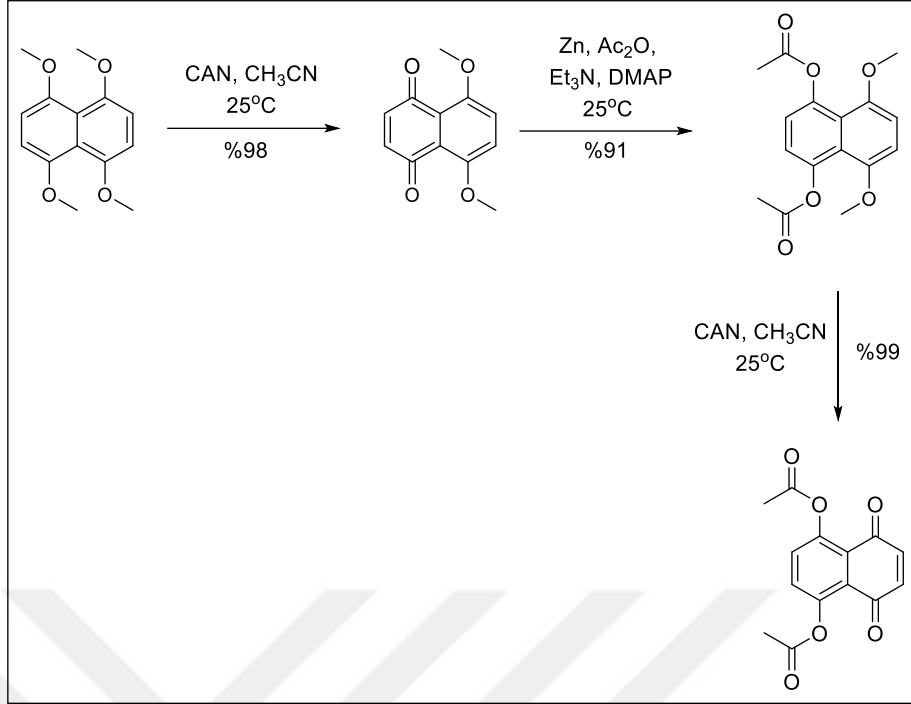
Naftazarinin fenolik hidroksil grubu üzerinden esterleşmesine ait reaksiyonlar literatürde oldukça az sayıdadır. Her iki fenolik hidroksil grubunun esterleşmesine yönelik yapılan çalışmalardan biri Cheng ve arkadaşları tarafından 1976 yılında yapılmış olup çift asetilli naftazarin bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.33). Bu çalışma da asetik anhidrit açılme reaktifi kullanarak naftazarin bileşiği sülfürik asit varlığında 30-40 °C'de karıştırdıktan sonra reaksiyon karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmış ve sonrasında su ilave edildikten sonra yapılan süzme işleminden elde edilen çökeltinin yine suyla yıkanıp kurutulmasıyla hedeflenen bileşik %70 verimle elde edilmiştir [45]. Ancak bu çalışmada elde edilen bileşiğe ait sadece erime noktası verisi verilmiş olup diğer herhangi bir karakterizasyon verisi rapor edilmemiştir. Aynı bileşiğin sentezi Melo ve arkadaşları tarafından 2022 yılında reaktifler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada ise reaksiyon karışımı 3 saat boyunca 35 °C de karıştırdıktan sonra elde edilen çökeltinin bol suyla yıkandıktan sonra dondurarak kurutma işlemi yapılmış

ve sonrasında da fazla suyun uzaklaştırılmasıyla hedeflenen bileşik %47 verimle sentezlenmiştir [46]. Bu çalışmada bileşiğe ait yapı aydınlatma işlemleri yapılmış olup ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopisi verileri rapor edilmiştir. Bu bileşiğin x-ray kristal yapısının analizine yönelik çalışma ise Rodriguez ve arkadaşları tarafından 1977 yılında rapor edilmiştir [47].



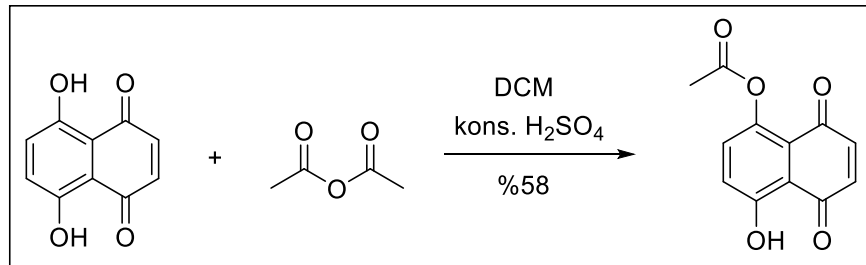
Şekil 2.33: Cheng ve arkadaşlarının çiftli-asetil naftazarin sentezi şeması.

Çift asetilli naftazarin bileşiğinin sentezine yönelik bir diğer çalışma ise Li ve arkadaşları tarafından naftazarin yerine 1,4,5,8-tetrametoksi naftalin başlangıç bileşiği kullanılarak üç adımda gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.34) [48]. Reaksiyonun ilk adımında seryum amonyum (IV) nitrat (CAN) reaktifi kullanarak başlangıç bileşiğinin oksidasyonu gerçekleştirilmiş ve kinon halkasına sahip 5,8-dimetoksi naftazarin elde edilmiştir. Sonrasında çinko ile gerçekleştirilen indirgenme reaksiyonunu takiben açılme reaktifi olarak yine asetik anhidrit kullanılmış ve katalitik miktarda 4-dimetilaminopiridin (DMAP) ve trietilamin varlığında kinon halkasına ait keton gruplarını asetil grubuna dönüştürmüşlerdir. Son aşamada ise yine CAN reaktifi ile metil koruma grubu içeren hidrokinon halkasının yükseltgenmesi ve metil gruplarının uzaklaştırılmasıyla hedeflenen çift asetilli naftazarin bileşiğini sentezlenmiştir.



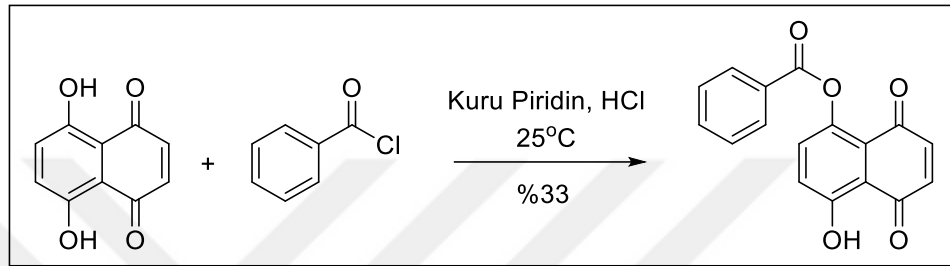
Şekil 2.34: Li ve arkadaşlarının çiftli-asetil naftazarin sentezi şeması.

Literatürde naftazarinin tek bir fenolik hidroksil grubu üzerinden gerçekleştirilen esterleşme reaksiyonları da oldukça az sayıdadır. Tolkiehn ve Krohn 1980 yılında tek asetilli naftazarin bileşiğinin sentezini rapor etmişlerdir [49]. Naftazarin bileşiği diklorometan çözücüsü içerisinde asetik anhidrit ve birkaç damla konsantre sülfürik asit ile 3 saat boyunca karıştırılmıştır (Şekil 2.35). Reaksiyon karışımının su ile ekstraksiyonu ve sonrasında da sodyum sülfat ile kurutulmasıyla elde edilen ham ürünün kolon kromatografisi ile saflaştırılmasıyla hedeflenen bileşik %58 verimle sentezlenmiştir.



Şekil 2.35: Tolkiehn ve arkadaşlarının tekli-asetil naftazarin sentezi şeması.

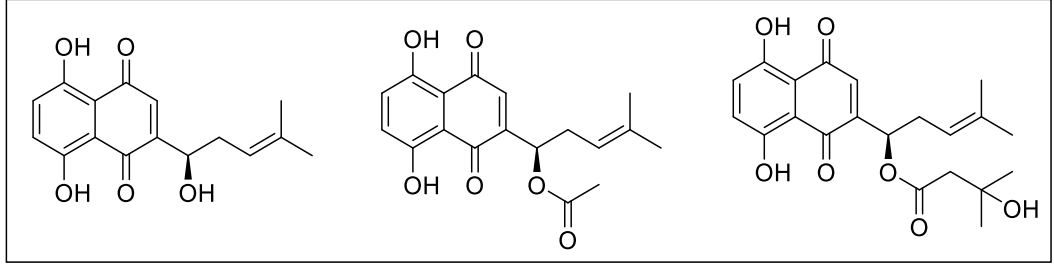
Diğer bir çalışmada ise Caygill ve arkadaşları naftazarini benzoil klorür ile kuru piridin içerisinde oda sıcaklığında 30 dakika karıştırdıktan sonra hidroklorik asitle muameleye tabi tutmuşlardır [50]. Elde edilen ham ürünün kolon kromatografisiyle saflaştırılma işleminden hedeflenen tek benzoilli naftazarin ester bileşiği %33 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.36). Sentezlenen bileşiğin yapı karakterizasyonu ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopisi verileri ile rapor edilmiştir.



Şekil 2.36: Caygill ve arkadaşlarının tekli-benzoil naftazarin sentezi şeması.

2.5.2. Şikonin Esterleşmesi Literatür Özeti

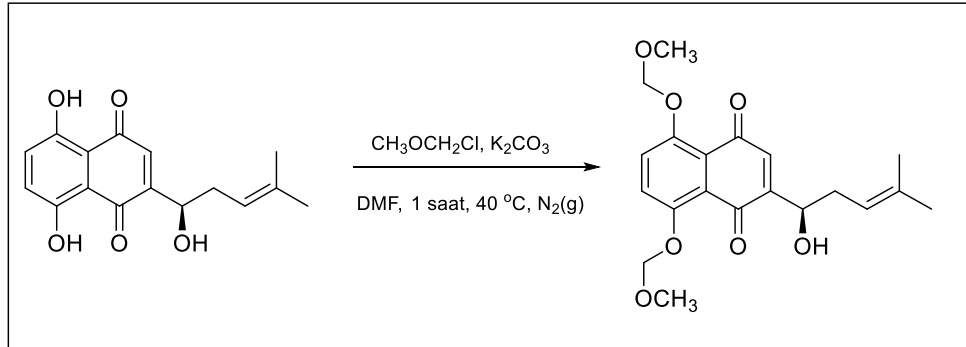
Asetilşikonin, şikonin bileşiğinin bir asetil ester türevi olup mast hücre degranülasyonunun baskılanması ve damar sisteminin korunmasını sağlamaktadır. Şikonin ve asetilşikonin bileşikleri nötrofil solunum patlamasının inhibisyonu özelliğini bünyelerinde barındırmaktadırlar. Literatür incelendiğinde şikonin bileşiğinin alkil zinciri üzerindeki 1' pozisyonundan gerçekleştirilen esterleşme reaksiyonlarına ilişkin örnekler görülmektedir. Örneğin, şikonin bileşiğinin bir ester türevi olan β -hidroksiizovillailersikonin (β -HIVS) bileşiği lösemi, akciğer kanseri, endometriyal kanser, yumurtalık kanseri ve prostat kanseri gibi çeşitli tümör hücrelerinin büyümesini etkili bir şekilde inhibe etmektedir (Şekil 2.37) [40].



Şekil 2.37: Sırasıyla Şikonin, Asetilşikoin ve β -hidroksiizovillailersikonin (β -HIVS) bileşiklerinin yapısı.

Ayrıca yapılan çalışmalar, β -HIVS'nin akciğer kanseri ve lösemi gibi spesifik tümörleri seçici olarak inhibe ettiğini göstermektedir. Şikonin bileşiğine oksijen ihtiva eden gruplar takıldığında şikoninin sitotoksisitesini koruduğu ya da arttırdığı gözlemlenmiştir [40].

Literatürü incelediğimizde şikonin bileşiğinin ester türevlerinin çoğunlukla alkil zincirindeki sekonder hidroksil grubu üzerinden elde edildiği görülmektedir. Bunun dışında şikoninin bünyesinde bulunan naftazarin çekirdek yapısındaki fenolik hidroksil grupları üzerinden doğrudan yapılan esterleşme reaksiyonları sonucu sentezlenen bileşiğe rastlanılmamıştır. Bunun yerine sadece eter türevi olan bir bileşiğe ait sentez mevcuttur (Şekil 2.38) [51].



Şekil 2.38: Literatüre kazandırılan şikonin çiftli eter türevi.

3. TEZ ÇALIŞMASININ KONUSU ve AMACI

Doğal bir ürün olan naftazarin (5,8-dihidroksi-1,4-naftakinon) molekülünün ve bitkisel ürünlerden izole edilen asetilşikinin bileşiğinin farklı açıl klorür reaktifleri ile esterleşme reaksiyonlarını gerçekleştirerek, biyolojik aktivite gösterme potansiyeli yüksek olan yeni tür hibrit bileşiklerin sentezi hedeflenmiştir.

Tez çalışmasında ilk olarak naftazarin molekülünün hidrokinon kısmında bulunan fenolik hidroksil grubu üzerinden açıl türevleri ile gerçekleştireceği en uygun esterleşme reaksiyon koşullarının saptanması amacıyla metot geliştirme çalışması yapılması amaçlanmıştır. Metodoloji çalışması sonucu bulunan en iyi esterleşme reaksiyon koşulları ile ticari olan farklı benzoilli açıl klorür (*p*-H, *p*-Me, *p*-OMe, *p*-Br, *p*-NO₂) yeni naftazarin ester türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca biyolojik aktiflik potansiyelleri yüksek türevli bileşiklerin sentezlenmesini sağlamak amacıyla hetero halkalı farklı açıl klorür bileşikler olan indol ve imidazol açıl klorür bileşiklerinin laboratuvar koşullarında sentezlenmesi amaçlanmıştır. Sentezlenen bu açıl klorür bileşiklerinin hem naftazarin hem de bitkisel ürünlerden izole edilmiş olup bünyesinde naftazarin çekirdek yapısı ihtiva eden asetilşikinin bileşiği ile esterleşme reaksiyonlarını gerçekleştirerek yeni hibrit moleküllerin sentezlenmesi ve yapılarının aydınlatılması hedeflenmiştir.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Tablo 4.1: Tez kapsamında tasarlanan bileşiklerin sentezi, saflaştırılması ve analizleri için kullanılan kimyasallar.

Adı	Cas Numarası
Alüminyum klorür	7446-70-0
Argon gazı	7440-37-1
Asetilşikonin	24502-78-1
Benzoil klorür	98-88-4
Dietil eter	60-29-7
Diklorometan	75-09-2
Döterodimetilsülfoksit-d ₆	2206-27-1
Döterokloroform	865-49-6
Etanol	64-17-5
Etil asetat	141-78-6
Hekzan	110-54-3
Magnezyum sülfat	10034-99-8
Maleik anhidrit	108-31-6
Naftazarin	475-38-7

Tablo 4.1: Devam.

<i>N</i> -metil-indol-2-karboksilik asit	16136-58-6
Okzalil klorür	79-37-8
<i>p</i> -bromo benzoil klorür	586-75-4
<i>p</i> -metil benzoil klorür	874-60-2
<i>p</i> -metoksi benzoil klorür	100-07-2
<i>p</i> -nitro benzoil klorür	122-04-3
Piridin	110-86-1
Potasyum karbonat	584-08-7
Silikajel	7631-86-9
Sodyum klorür	7647-14-5
Tetrahidrofuran	109-99-9
Tiyonil klorür	7719-09-7
Trietilamin	121-44-8
1,4-dimetoksibenzen	42500-66-3
1-metil-1H-imidazol-4-karboksilik asit	41716-18-1
%10 HCl	7647-01-0

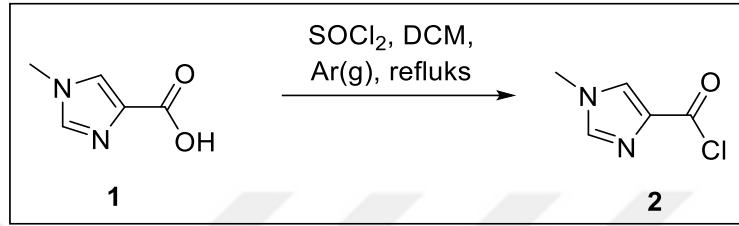
Tablo 4.2: Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan cihazlar.

Cihazın Adı	Cihazın Modeli	Cihazın Bulunduğu Yer
Kütle Spektrometresi	Bruker Microflex-LT MALDI-TOF MS	Gebze Teknik Üniversitesi
NMR Spektrofotometresi	Varian 500 MHz	Gebze Teknik Üniversitesi
FT-IR Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 100	Gebze Teknik Üniversitesi
UV-Vis Spektrofotometresi	Schimadzu UV-1800	Gebze Teknik Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Agilent 6460 Triple Quadrupole LC-MS	Atatürk Üniversitesi
Kütle Spektrometresi	Micromass Q-TOF 359 Micro (3000 V) LC-QTOF	Atatürk Üniversitesi
CD Spektrometresi	Jasco (J-815)	Gebze Teknik Üniversitesi
X-ray	Bruker APEX II	Gebze Teknik Üniversitesi

4.2. Açıl Klorürlerin Sentezi

Tez kapsamında metil-1*H*-imidazol-4-karbonil klorür ve *N*-metil-indol-2-karbonil klorür bileşikleri [41], [52] numaralı literatüre göre sentezlenmiştir.

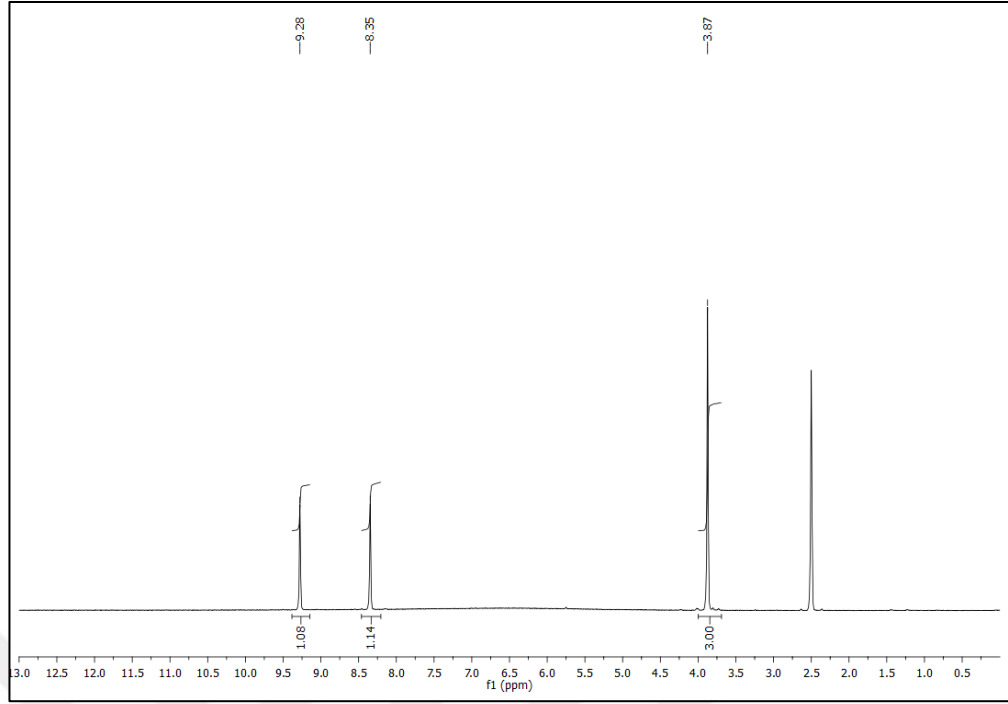
4.2.1. Metil-1*H*-imidazol-4-karbonil klorür (2) Bileşiğinin Sentezi



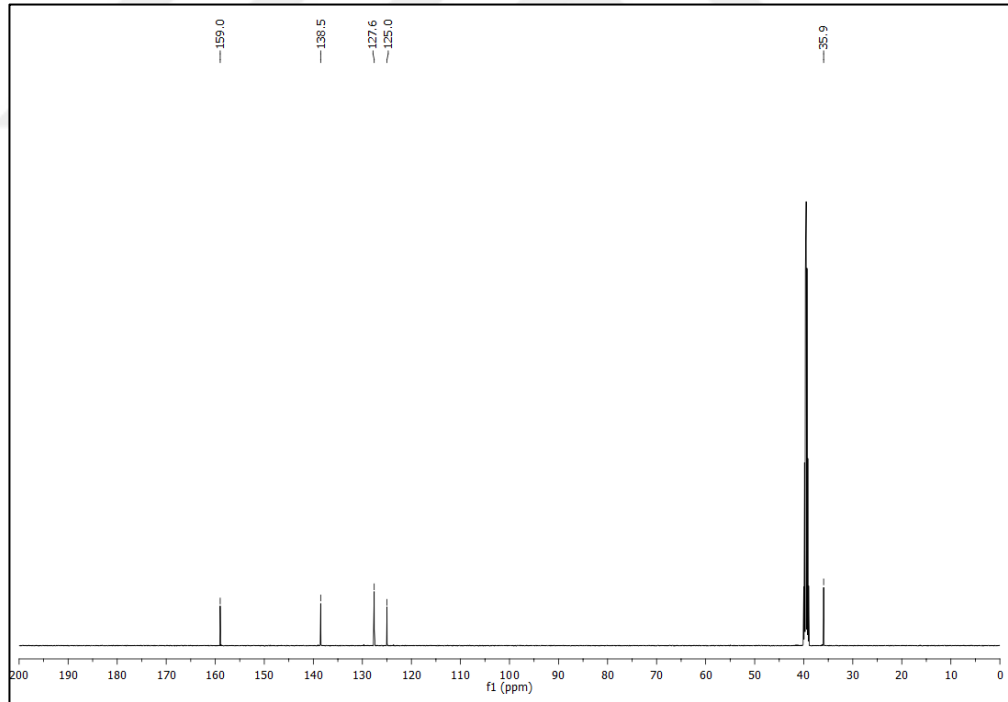
Şekil 4.1: Bileşik 2'nin sentez şeması.

Oda sıcaklığında argon gazı atmosferi altında karışmakta olan 1-metil-1*H*-imidazol-4-karboksilik asit 1 (200 mg, 1.6 mmol) ve kuru CH₂Cl₂ (3 mL) süspansiyonuna tiyonül klorür (SOCl₂) (240 µL, 3.2 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve sonrasında reaksiyon karışımı refluks altında 2 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcı ile vakum altında çözücüsü tamamen uzaklaştırıldı. Hedeflenen ürün, bileşik 2 beyaz renkli olarak %98 verimle (195 mg, 1.55 mmol) elde edildi [41]. Elde edilen açıl klorür taze olarak sonraki esterleşme reaksiyonunda kullanılmıştır.

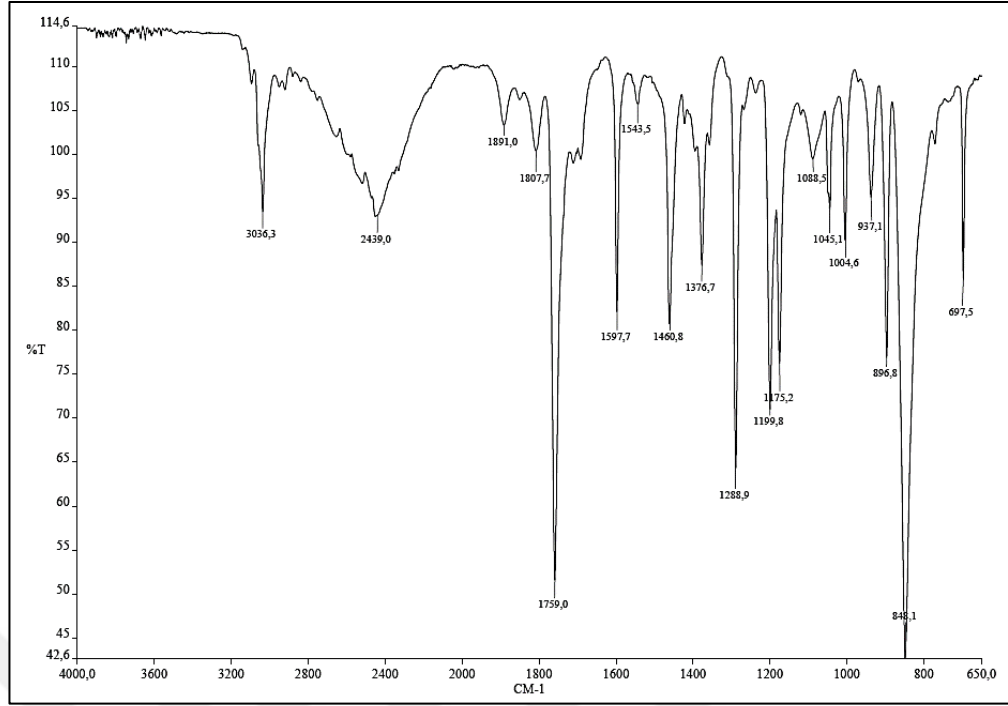
- R_f 0.78 (diklorometan)
- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm (Şekil 4.2).
- ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 159.0, 138.5, 127.6, 125.0, 35.9 ppm (Şekil 4.3).
- FT-IR: ν_{max} 3036, 2440, 1759, 1598, 1460, 1377, 1289, 1200, 1175, 848 cm⁻¹ (Şekil 4.4).



Şekil 4.2: Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6).

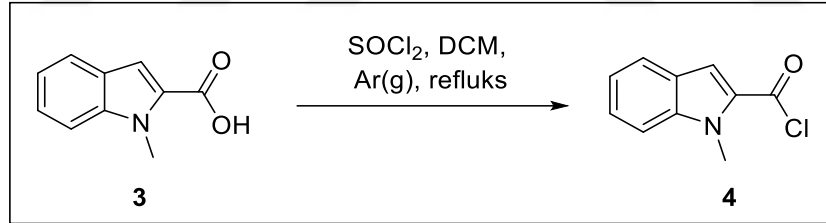


Şekil 4.3: Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6).



Şekil 4.4: Bileşik 2'nin FTIR spektrumu.

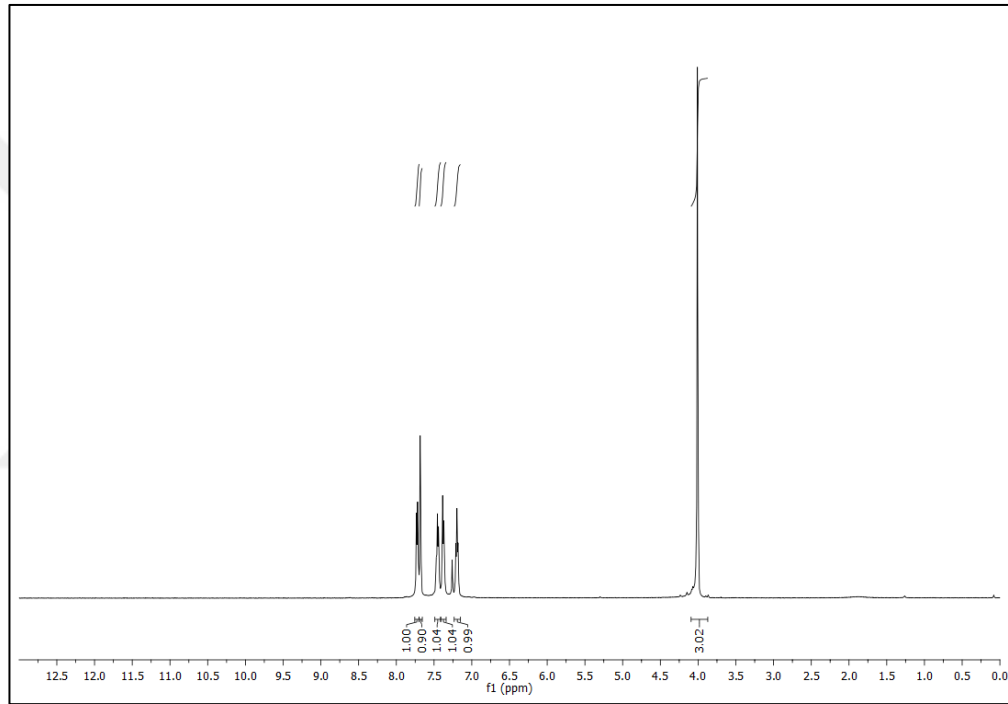
4.2.2. *N*-Metil-indol-2-karbonil klorür (4) Bileşiğinin Sentezi



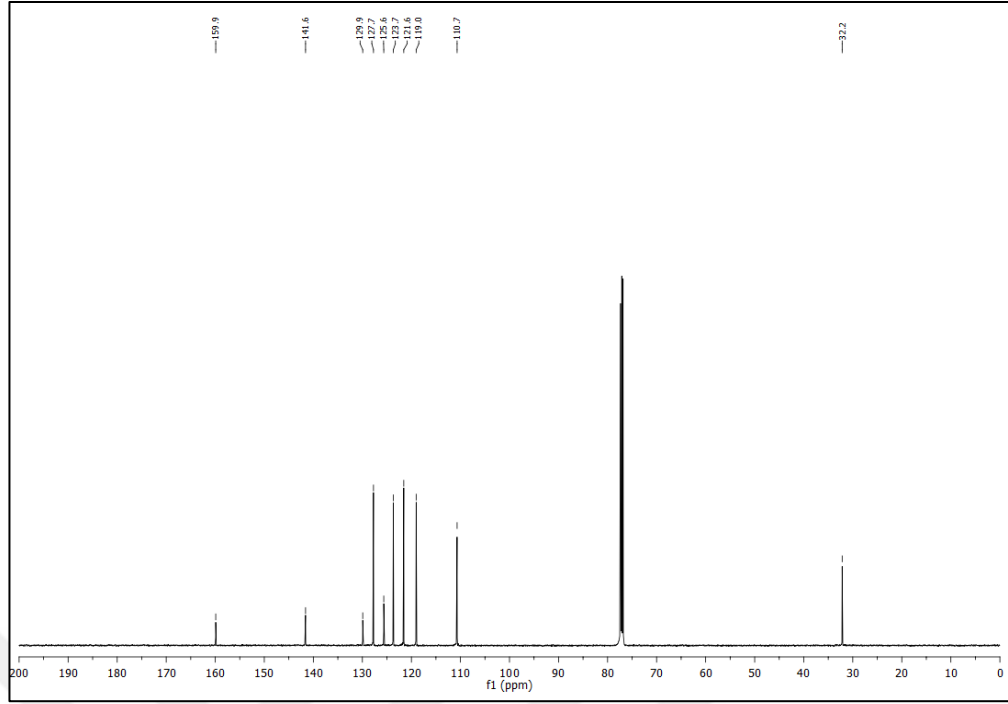
Şekil 4.5: Bileşik 4'ün sentez şeması.

Oda sıcaklığında argon gazı atmosferi altında karışmakta olan *N*-metil-indol-2-karboksilik asit (3) (200 mg, 1.24 mmol) ve kuru CH₂Cl₂ (2 mL) çözeltisine SOCl₂ (420 µL, 5.67 mmol) yavaşça damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı reflux altında 2 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda vakum altında uzaklaştırıldı. Hedeflenen ürün, bileşik 4 siyah renkli olarak %99 verimle (198 mg, 1.02 mmol) elde edildi [52]. Elde edilen siyah renkli ham madde taze olarak esterleşme reaksiyonunda kullanıldı. Elde edilen fazla açıl klorür ise sonraki reaksiyonlarda kullanılmak üzere argon atmosferi altında buzdolabında saklandı.

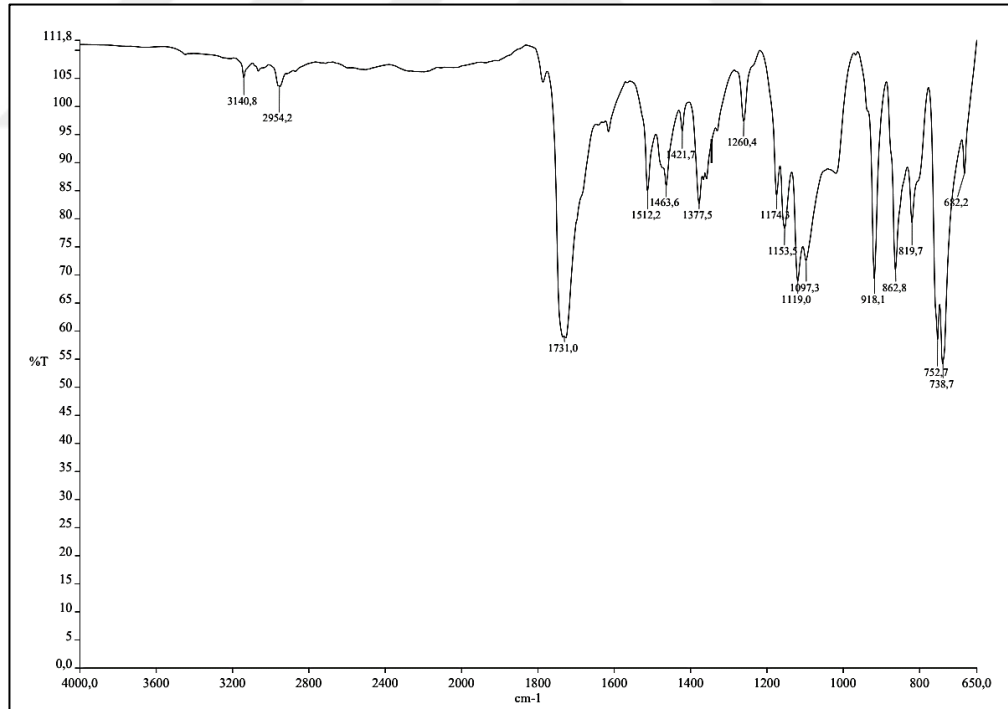
- R_f 0.70 (diklorometan:hekzan 9:1).
- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 4.01 (s, 3H) ppm (Şekil 4.6).
- ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 141.6, 129.9, 127.7, 125.6, 123.7, 121.6, 119.0, 110.7, 32.2 ppm (Şekil 4.7).
- FT-IR: ν_{max} 3140, 2954, 1731, 1614, 1512, 1463, 1378, 1175, 1154, 1119, 739 cm^{-1} (Şekil 4.8).



Şekil 4.6: Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).



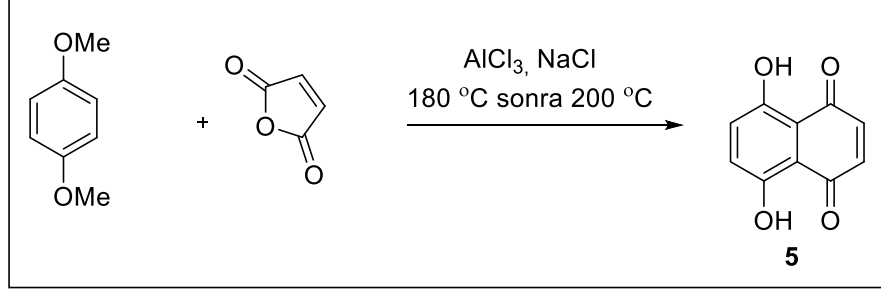
Şekil 4.7: Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).



Şekil 4.8: Bileşik 4'ün FTIR spektrumu.

4.3. Naftazarin (5) Molekülünün Sentezi

Literatürde bulunan 5 numaralı naftazarin bileşiği de [53] numaralı literatürdeki protokolün modifiye edilmesi ile sentezlenmiştir.

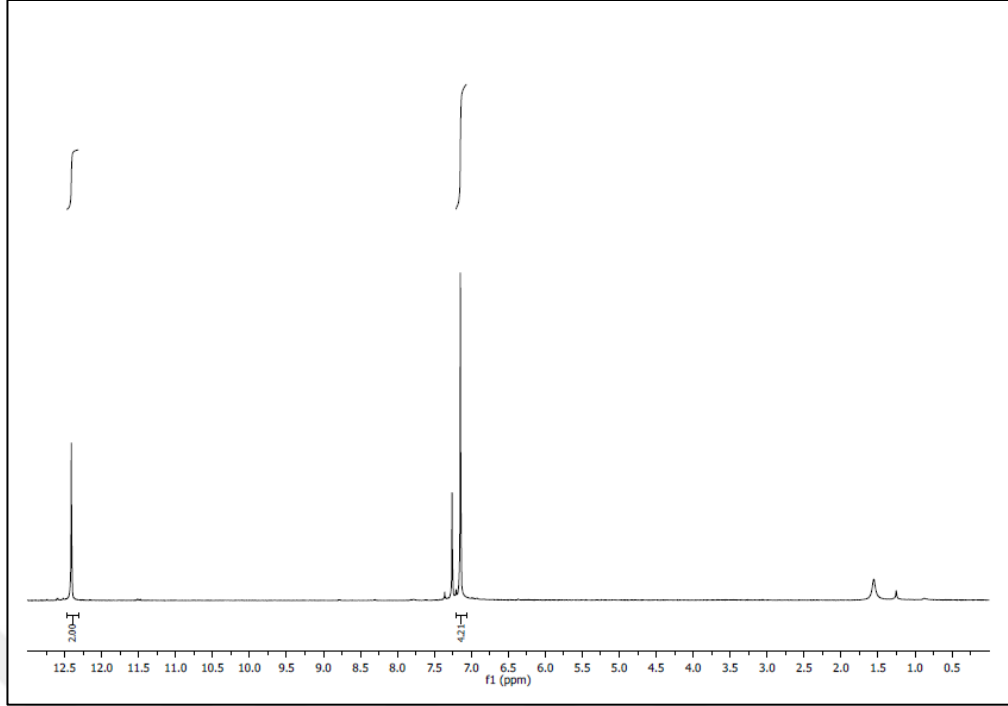


Şekil 4.9: Naftazarin (5) molekülünün sentez şeması.

Karıştırılmakta olan kuru AlCl_3 (3.0 g, 22.5 mmol) ve NaCl (0.67 g, 11.5 mmol) karışımı 180 °C’lik yağ banyosunda azot gazı ortamında eritildikten sonra, 1,4-dimetoksibenzen (0.35 g, 2.5 mmol) ve maleik anhidrit (0.74 g, 7.5 mmol) karışımı dikkatli bir şekilde kısımlar halinde eklendi. Reaksiyon karışımının ısısı 200 °C’ye ısıtıldıktan sonra 100 °C’ye ulaşınca kadar soğumaya bırakıldı. Reaksiyon karışımına soğuk %10’luk HCl çözeltisi (15 mL) eklendi ve sonrasında oda sıcaklığına soğutulularak bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 5 kez diklorometan (15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silika jel dolgu maddesi kullanılarak aseton:hekzan (15:85) yürütücü fazı ile kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve hedeflenen ürün kahverengi-kırmızı renkli katı olarak %6 verimle (30 mg) elde edildi. Maddenin ^1H NMR verilerinin literatürde rapor edilen datalarla uyumlu olduğu görüldü [54].

- R_f 0.54 (diklorometan)
- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12.41 (s, 2H), 7.15 (s, 4H) ppm (Şekil 4.10).

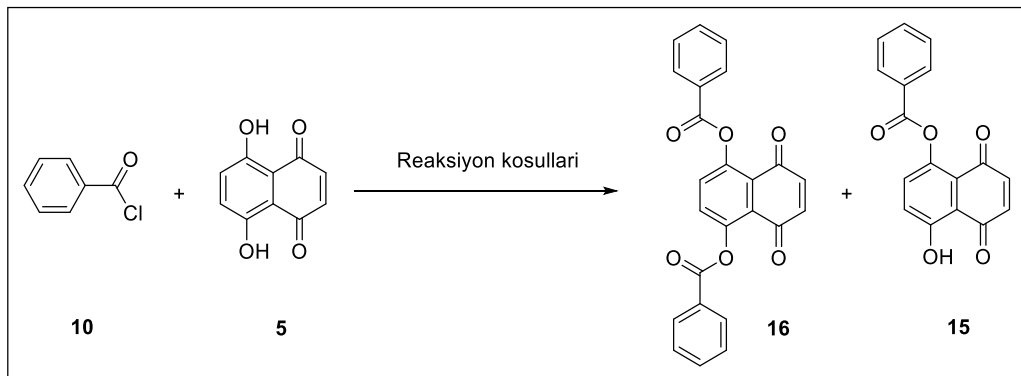
Naftazarin bileşiğinin laboratuvar ortamında düşük verimle elde edilmesi nedeniyle bu bileşik ticari olarak satın alınmış ve esterleşme reaksiyonlarında kullanılmıştır.



Şekil 4.10: Naftazarinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).

4.4. Naftazarin (5) Molekülünün Açıl Klorür Bileşikleriyle Gerçekleştirilen Esterleşme Reaksiyonları

Naftazarin molekülünün açıl klorür reaktifleri ile esterleşme reaksiyonu sonucu hedeflenen ürünlerin sentezi için gerekli olan en uygun reaksiyon koşullarını saptamak amacıyla aşağıdaki metodoloji çalışması yapılmıştır. Metod geliştirme çalışmasında örnek açıl klorür olarak benzoil klorür kullanılmış ve farklı reaksiyon koşullarında hedeflenen çift esterli naftazarin bileşiğinin sentezi için elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.



Şekil 4.11: Metodoloji kapsamında çiftli ester ve tekli ester sentez şeması.

Naftazarin türevlerinin fenolik hidroksil grubu üzerinden esterleşme reaksiyonlarına yönelik literatürde var olan reaksiyon koşulları öncelikle denenmiştir. Bu kapsam da ilk olarak naftazarin (5) CH_2Cl_2 (diklorometan) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözülmüştür. Esterleşme reaksiyonunda baz kaynağı olarak K_2CO_3 (potasyum karbonat) kullanılmış ve benzoil klorür (10) reaksiyon ortamına eklenmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edilmiştir ve naftazarin başlangıç bileşiği tükeninceye kadar reaksiyon devam ettirilmiştir. Reaksiyon refluks altında 5 gün devam etmiş olup reaksiyon sonucu elde edilen ham ürünün kolon kromatografisi ile saflaştırılmasıyla hedeflenen çiftli-ester %16 verim ile elde edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Tez kapsamında sentezlenen ester bileşikler için metodoloji çalışmaları.

Deneme	Çözücü*	Baz*	Sıcaklık	Süre	Sonuç
1	CH_2Cl_2	K_2CO_3	refluks	5 gün	Çiftli-ester %16 verim ile elde edildi.
2	-	Piridin	25°C	28 saat	Çiftli-ester eser miktar; tekli-ester eser miktarda elde edildi.
3	Et_2O	Et_3N	25°C	17 saat	Çiftli-ester 17% verimle elde edildi.
4	THF	Et_3N	25°C	6 saat	Çiftli-ester %19; tekli-ester %28 verimle elde edildi.
5	THF	Et_3N	0–25 °C	2 saat	Çiftli-ester %85; tekli-ester %8 verimle elde edildi.

*Çözücü ve bazlar kuru olarak kullanılmıştır.

İkinci deneme reaksiyonu hem çözücü hem de baz olarak piridin kullanılarak argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Naftazarin (5) ve piridin karışımına oda sıcaklığında benzoil klorür (10) eklenmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edilmiştir. Oda sıcaklığında devam eden reaksiyonda başlangıç bileşiklerinin miktarında gözle görülür ölçüde herhangi bir değişiklik olmadığı gözlenmiş ve reaksiyon 28 saat sonrasında sonlandırılmıştır. Kolon kromatografisi ile saflaştırılan hammaddeden çiftli-ester ve tekli-ester eser miktarlarda elde edilmiştir. Hedeflenen ürünler istenen miktarda elde edilemediğinden farklı metotlar denenmeye devam edilmiştir.

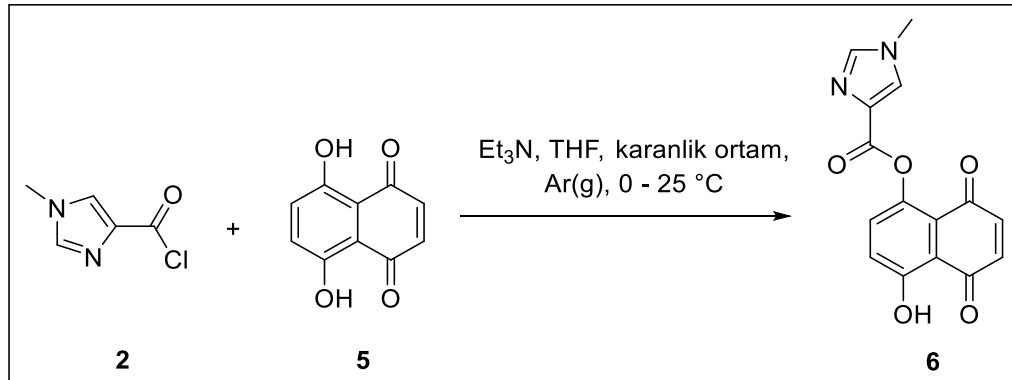
Üçüncü deneme reaksiyonunda hem çözücü hem de baz kaynağı değiştirilmiştir. Bu kapsamda naftazarin (5), Et₂O (dietil eter) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözülmüştür. Bordo renkli reaksiyon karışımına Et₃N eklendikten sonra reaksiyon karışımına benzoil klorür (10) eklenmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edilmiştir. Başlangıç bileşiklerine dair önemli bir değişim olmadığı gözlemlendiğinden, reaksiyon 17 saat boyunca oda sıcaklığında devam ettikten sonra sonlandırılmıştır. Kolon kromatografisi ile saflaştırılan hammaddeden %17 verim ile hedeflenen çiftli-ester ürünü elde edilmiştir.

Trietilamin bazı varlığında dietil eter çözücüsü içerisinde gerçekleştirilen reaksiyon her ne kadar yüksek verimle hedeflenen ürünü vermemiş olsa da bu reaksiyonun 1. ve 2. deneme reaksiyonlarına göre daha kısa zamanda gerçekleşmesi ve hedeflenen ürünün reaksiyon sonucu edilmesi sonucu bu reaksiyonun modifiye edilmesine odaklanılmıştır. Bu kapsamda çözücü değiştirilerek yeni bir reaksiyon kurulmuştur. Naftazarin (5) THF (tetrahidrofuran) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözülmüştür. Bordo renkli reaksiyon karışımına Et₃N eklendikten sonra reaksiyon karışımına benzoil klorür (10) oda sıcaklığında eklenmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edilmiştir ve reaksiyon ortamında bulunan naftazarin başlangıç bileşiğinin tükenmesi sonucu reaksiyon 6 saat sonra sonlandırılmıştır. Reaksiyon sonucu elde edilen ham ürünün kolon kromatografisi ile saflaştırılması sonucu hedeflenen çift-esterli naftazarin bileşiği %19 verim ile elde edilirken ayrıca %28 verim ile tekli-ester de elde edilmiştir. Bu reaksiyonun aynı koşullarda yapılan tekrar reaksiyonlarında açıl klorürün yavaş eklenmesi sırasında reaksiyon ortamında kahverengileşmeye dönen bir renk dönüşümünün gerçekleştiği gözlemlendi. Buradaki renk dönüşümünün hedeflenen bileşiğin sentezine dair olumsuz bir durum veriyor olabileceği düşünülerek reaksiyon koşullarının modifiye edilerek yeniden yapılmasına karar verildi. Bu kapsamda naftazarinin baz ile oda sıcaklığında reaksiyona sokulmasını takiben reaksiyon karışımının 0 °C'ye soğutulduktan sonra açıl klorürün yavaşça eklenmesi düşünüldü. Bu doğrultuda gerçekleştirilen 5. deneme reaksiyonunda naftazarin (5) THF içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Bordo renkli reaksiyon karışımına yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve

benzoil klorür (10) (120 µL, 1.04 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi ve başlangıç maddesinin 2. Saat sonunda tümüyle tükendiği saptandı. Reaksiyon Sonucu elde edilen ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı ve hedeflenen çift-esterli naftazarin ürünü (16) turuncu renkli olarak %85 verimle elde edildi. Ayrıca reaksiyonda yan ürün olarak tek-esterli naftazarin bileşiği (15) %8 verimle elde edilmiştir.

Sonuç olarak 5. Deneme reaksiyonunda çözücü olarak tetrahidrofuran baz olarak da trietilaminin kullanıldığı, açıl klorür kaynağının reaksiyon ortamına 0 °C de yavaş yavaş eklenmesiyle sentetik açıdan oldukça yüksek verimli çift-esterli naftazarin bileşiğinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Geliştirilen en yüksek verimli bu metoda ait reaksiyon koşulları kullanılarak farklı açıl klorürler ile ilk olarak naftazarin bileşiğinin, sonrasında da önemli doğal ürün olan ve bitkisel kaynaklardan izole edilen Asetilşikinin bileşiğinin çift-esterli türevlerinin sentezine yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bunun yanı sıra açıl klorür kaynağının fazla miktarda kullanılmasına rağmen çift-esterli ürünün sentezi sırasında tek-esterli yan ürünün de oluştuğu gözlemlenmiştir. Tekli naftazarin bileşiklerinin de literatürde nadir bulunduğu düşünüldüğünden reaksiyon ortamında kullanılan açıl klorür miktarını düşük tutarak tek-esterli naftazarin bileşiklerinin sentezine yönelik çalışmalar da yapılmış olup reaksiyonlara ait sonuçlar aşağıdaki kısımda belirtilmiştir.

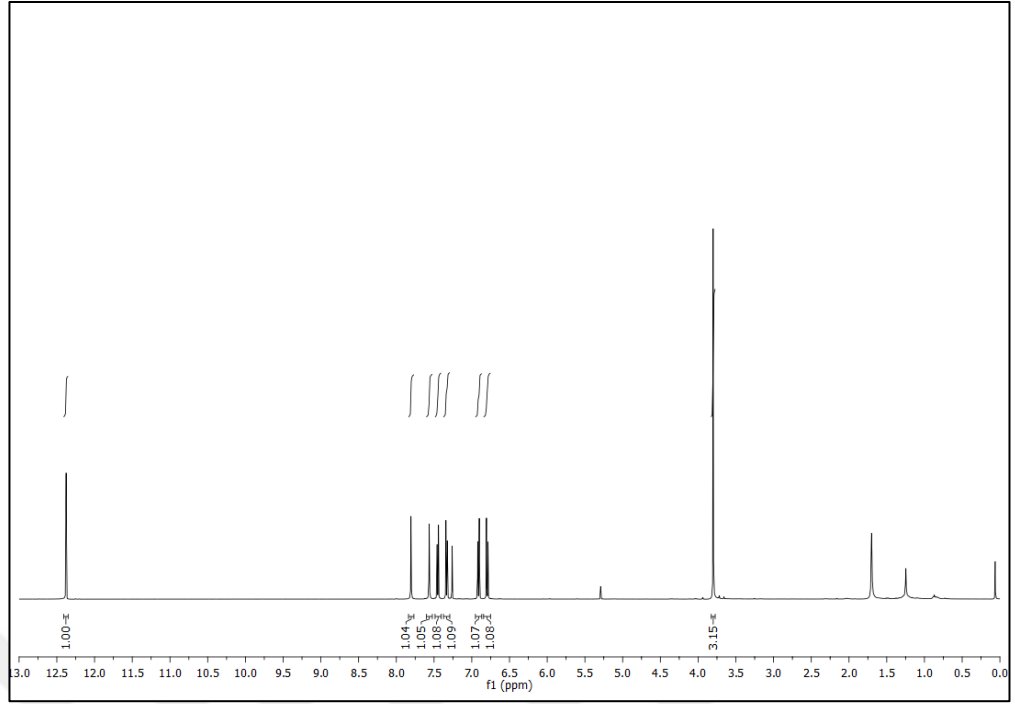
4.4.1. Bileşik 6'nın Sentezi



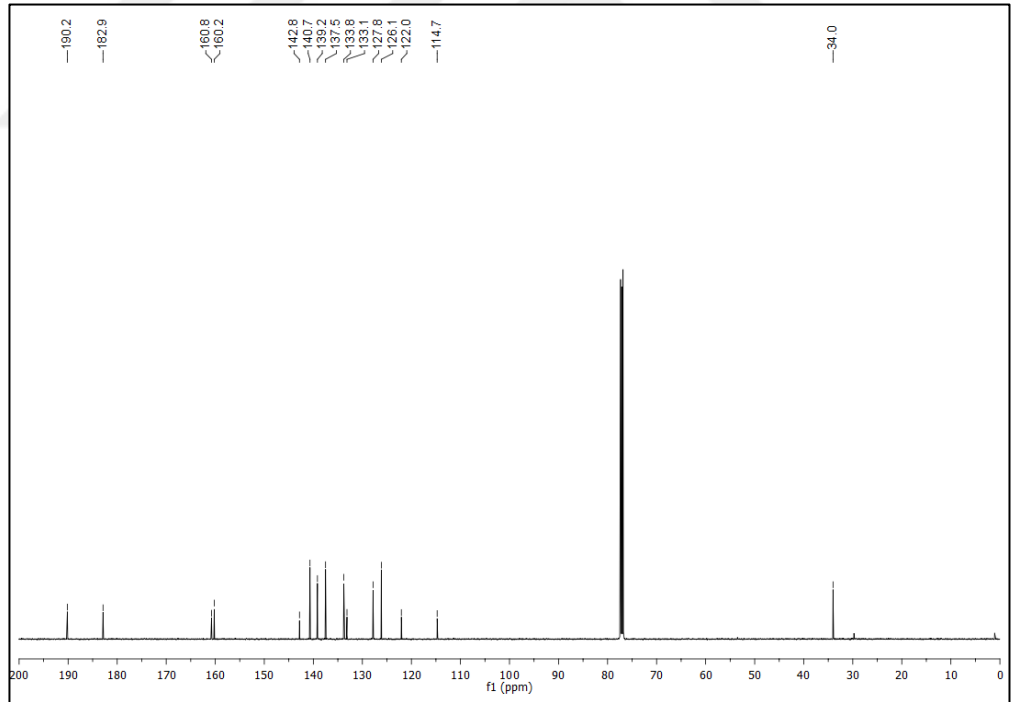
Şekil 4.12: Bileşik 6'nın sentez şeması.

Naftazarin (5) (50 mg, 0.26 mmol), 5 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (40 µL, 0.29 mmol) şırınga ile damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve imidazol açıl klorür (2) (33 mg, 0.26 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan:etanol 95:5) ile kontrol edildi. Farklı zamanlarda alınan TLC örneklerinde reaksiyon karışımındaki açıl klorür miktarının bittiği, reaksiyona girmemiş az miktarda naftazarin molekülü bulunmasına rağmen yeni ürüne ait spotların varlığı gözlemlendi. Reaksiyon karışımı 1.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü döner buharlaştırıcı ile vakum altında çözücü tamamen uçuruldu. Elde edilen kahverengi renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle (diklorometan:etanol 95:5) saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (6) sarı renkli olarak %58 verimle (44 mg, 0.15 mmol) elde edildi. Reaksiyonda yan ürün bis-ester (7), %7 verimle (7 mg, 0.07 mmol) elde edilmiştir. Bileşik 6'nın kapalı formülü C₁₅H₁₀N₂O₅; molekül kütlesi 298.254 g/mol'dür. Bu molekül diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirildi ve elde edilen tek kristalinin x-ray analizi (Şekil 4.16) ile molekülün yapısı yeniden aydınlatıldı.

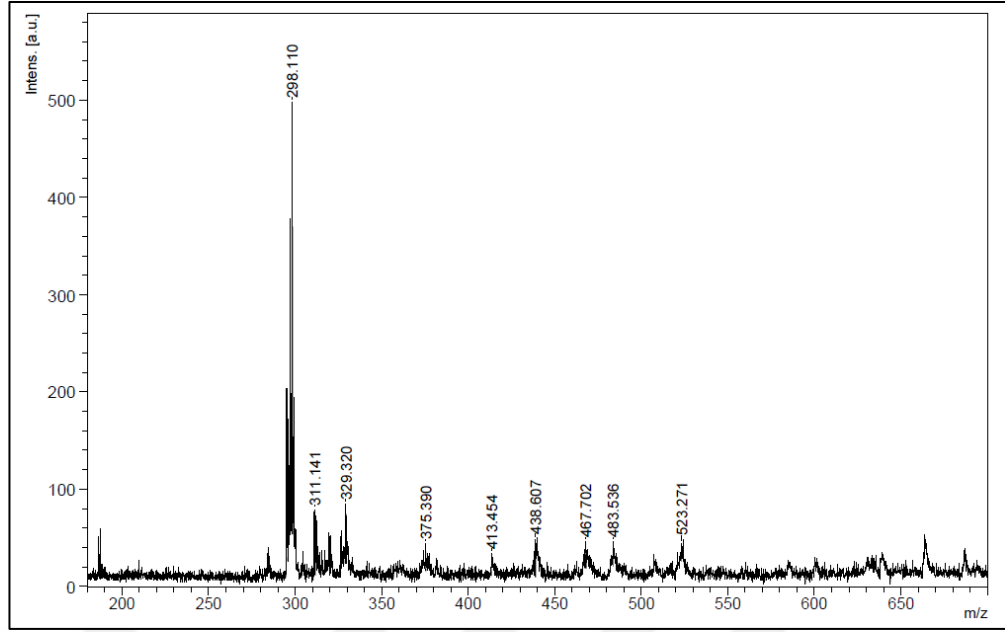
- R_f 0.33 (diklorometan:etanol 95:5).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.38 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm (Şekil 4.13).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 190.2, 182.9, 160.8, 160.2, 142.8, 140.7, 139.2, 137.5, 133.8, 133.1, 127.8, 126.1, 122.1, 114.8, 34.0 ppm (Şekil 4.14).
- MALDI-TOF (m/z) C₁₅H₁₀N₂O₅ için hesaplanan 298.059; bulunan 298.110 [M]⁺ (Şekil 4.15).



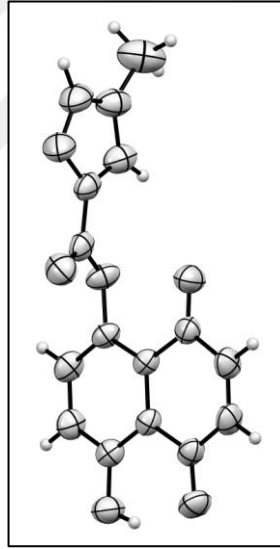
Şekil 4.13: Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl₃).



Şekil 4.14: Bileşik 6'nın ¹³C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl₃).

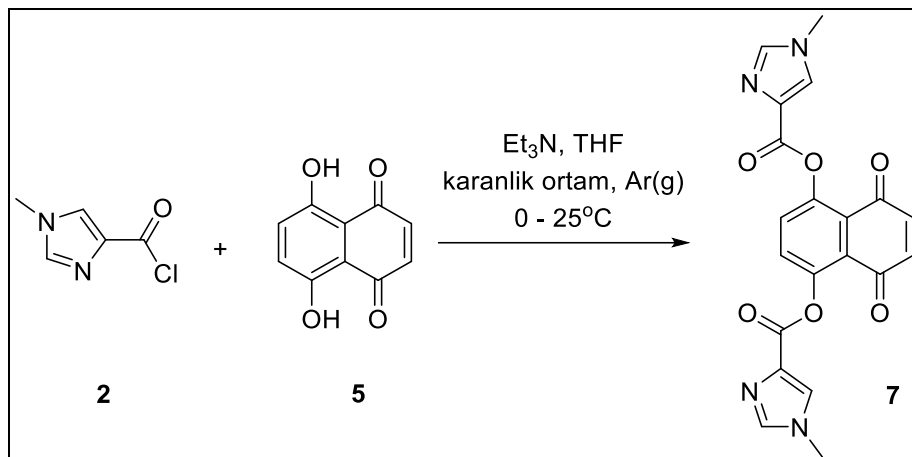


Şekil 4.15: Bileşik 6'nın MALDI-TOF spektrumu.



Şekil 4.16: Bileşik 6'nın x-ray yapısı.

4.4.2. Bileşik 7'nin Sentezi

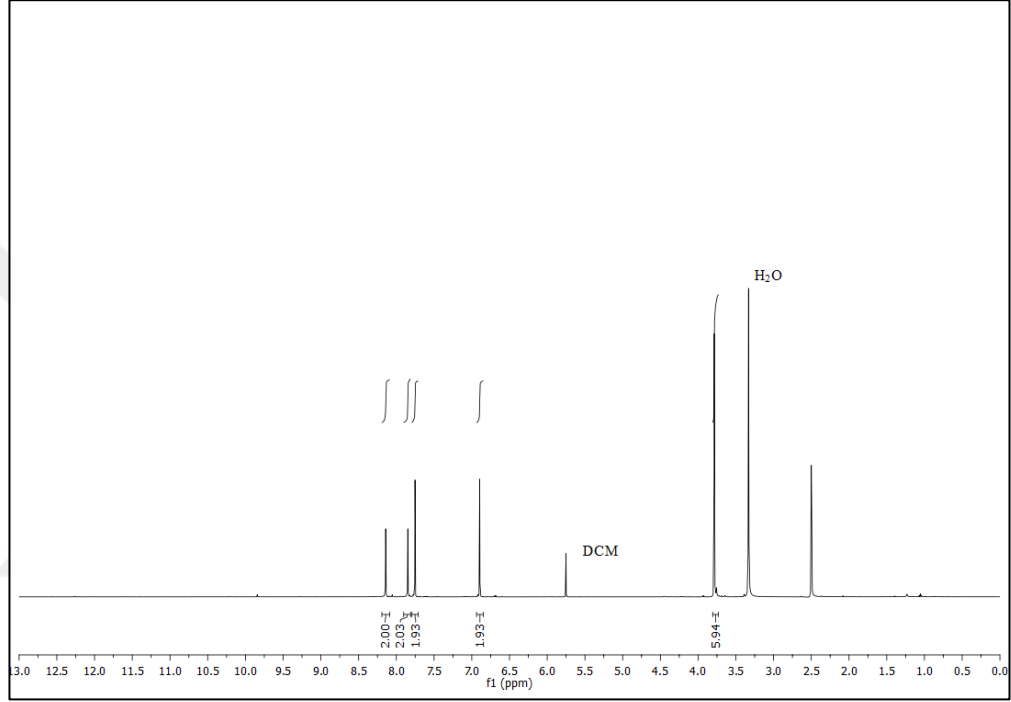


Şekil 4.17: Bileşik 7'nin sentez şeması.

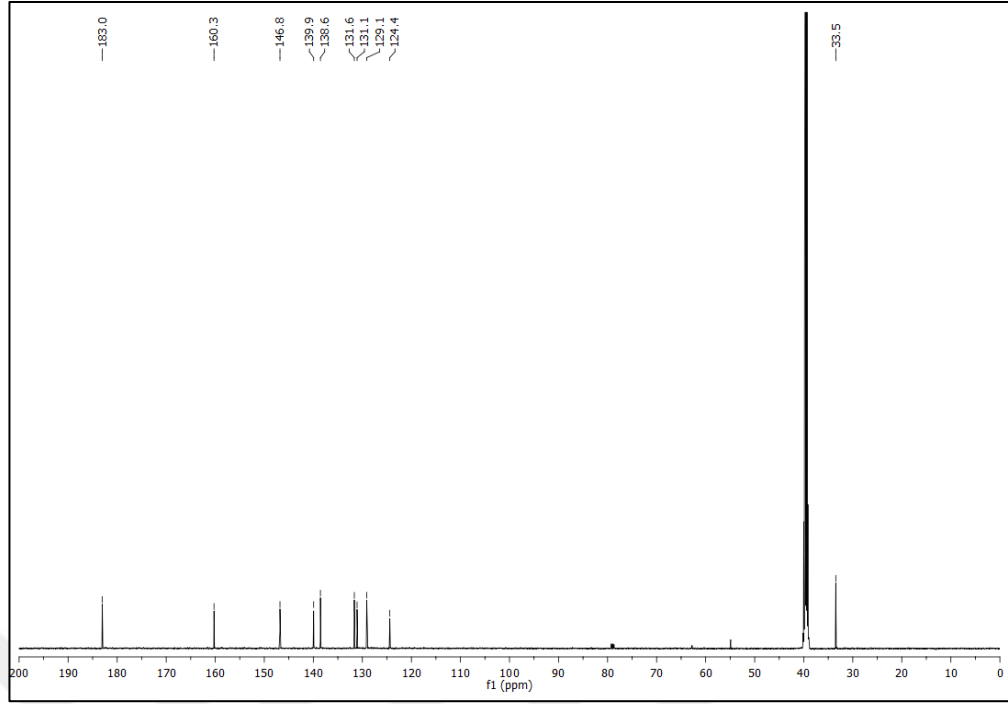
Naftazarin (5) (100 mg, 0.53 mmol), 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (4 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et_3N (220 μL , 1.59 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve imidazol açıl klorür (2) (267 mg, 2.12 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Periyodik aralıklarla TLC bakılarak reaksiyon takip edildi. Başlangıç maddesi olan naftazarinin bittiği yeni ürünlerin oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon karışımı toplamda 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü döner buharlaştırıcı ile vakum altında çözücü tamamen uçuruldu. Elde edilen kahverengi renkli ham ürün silika jel dolgu maddesi kullanılarak diklorometan yürütücü fazı ile kolon kromatografisine tabi tutuldu. Kolon kromatografisi sonucu hedeflenen ürün (7), %28 verim ile (16 mg, 0.04 mmol) turuncu renkli katı olarak ve yan ürün olarak mono-ester (6), %37 verim ile (14.5 mg, 0.05 mmol) sarı renkli katı olarak izole edildi. Bileşik 7'nin kapalı formülü $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$; molekül kütlesi 406.35 g/mol'dür.

- R_f 0.54 (etilasetat:etanol 95:5).
- ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.79 (s, 6H) ppm (Şekil 4.18).

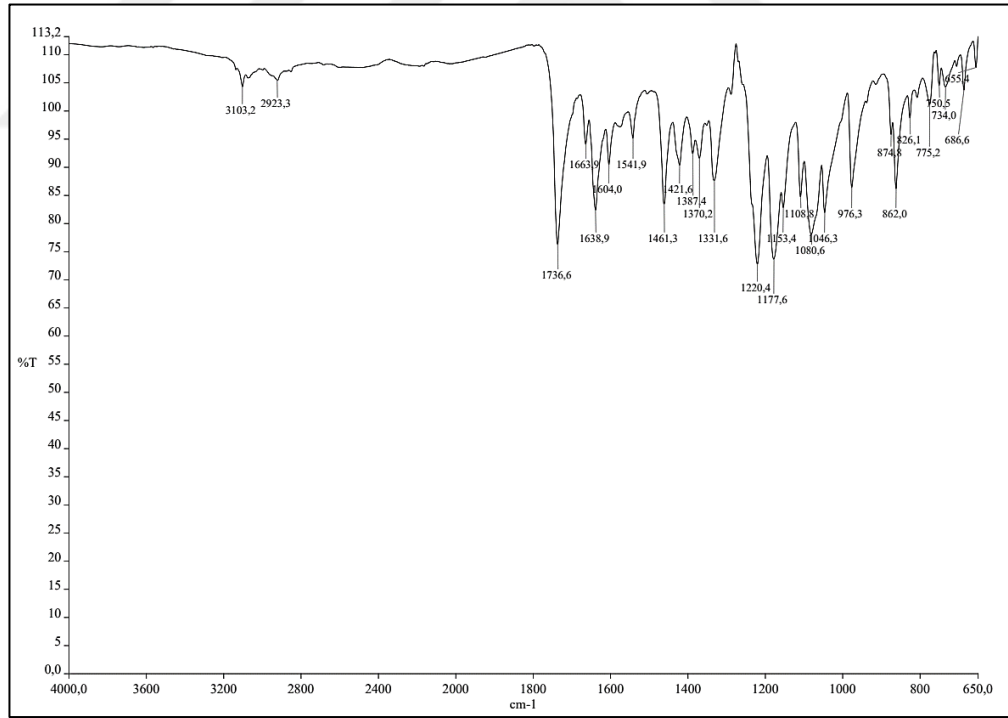
- ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 183.0, 160.3, 146.8, 139.9, 138.6, 131.6, 131.1, 129.1, 124.4, 33.5 ppm (Şekil 4.19).
- FT-IR: ν_{max} 3103, 2923, 1737, 1639, 1461, 1332, 1220, 1178, 1081 cm^{-1} (Şekil 4.20).
- MALDI-TOF (m/z) $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ için hesaplanan 406.091; bulunan 408.522 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ (Şekil 4.21).



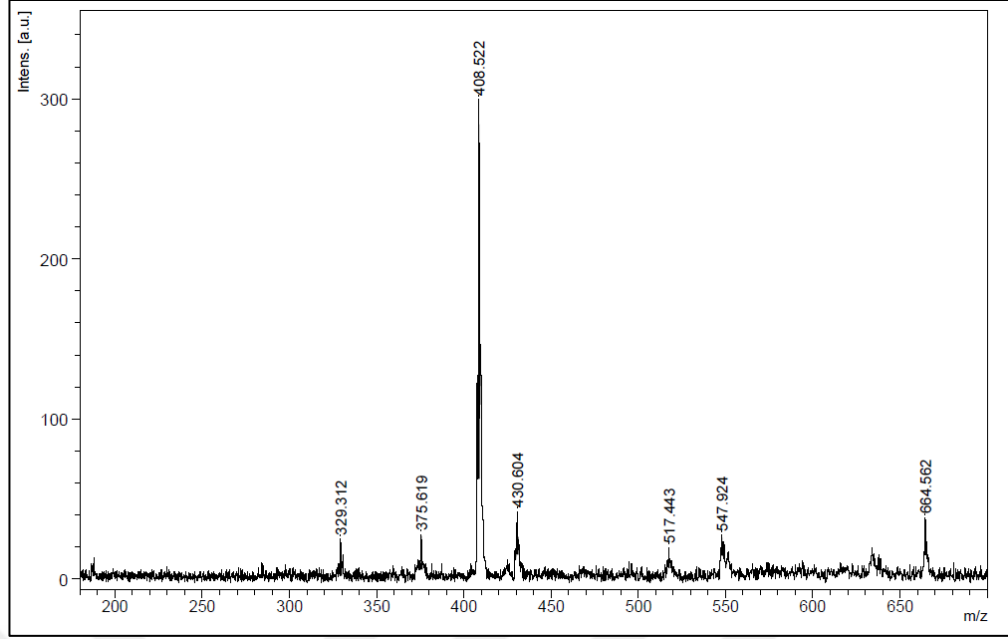
Şekil 4.18: Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, DMSO- d_6).



Şekil 4.19: Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, DMSO- d_6).

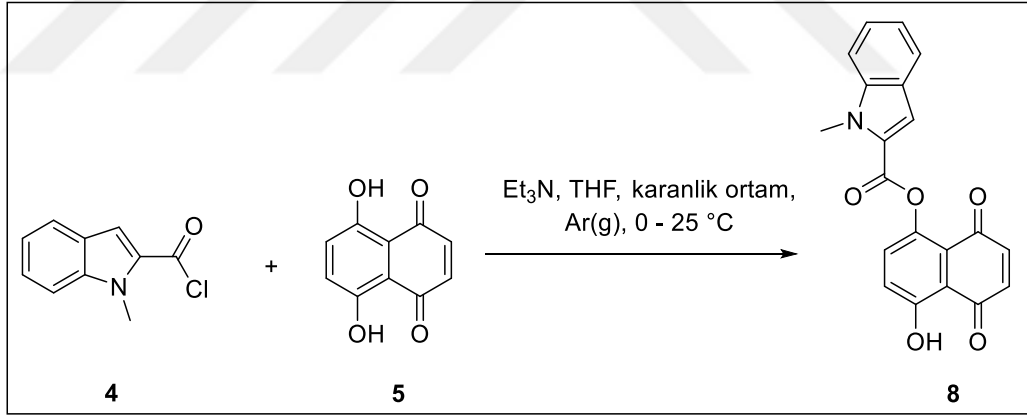


Şekil 4.20: Bileşik 7'nin FTIR spektrumu.



Şekil 4.21: Bileşik 7'nin MALDI-TOF spektrumu.

4.4.3. Bileşik 8'in Sentezi

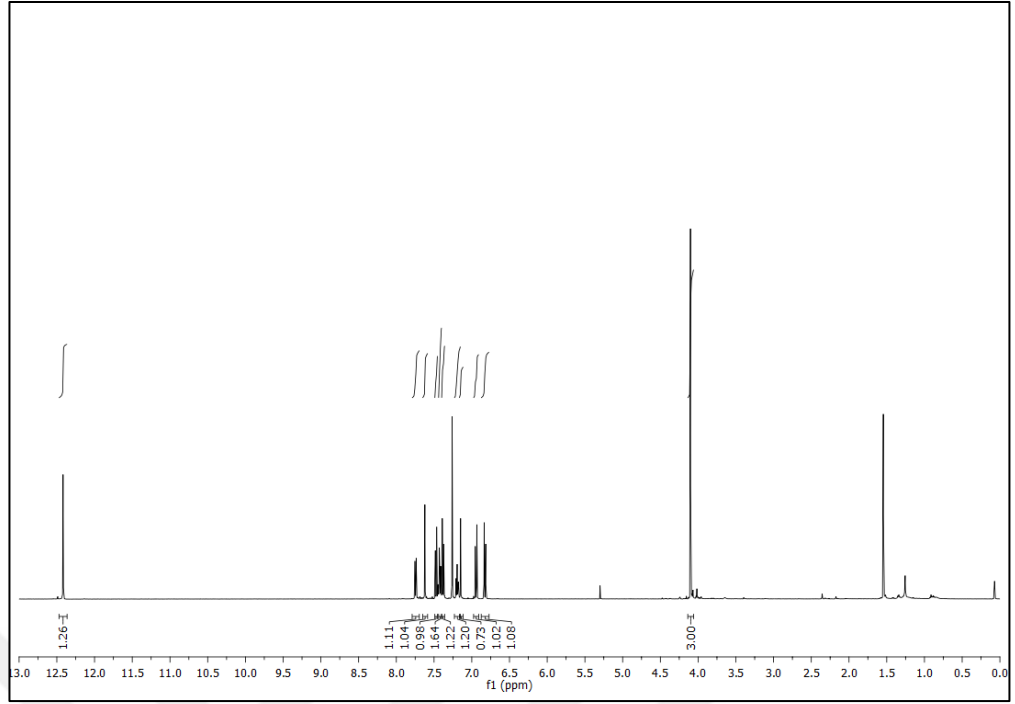


Şekil 4.22: Bileşik 8'in sentez şeması.

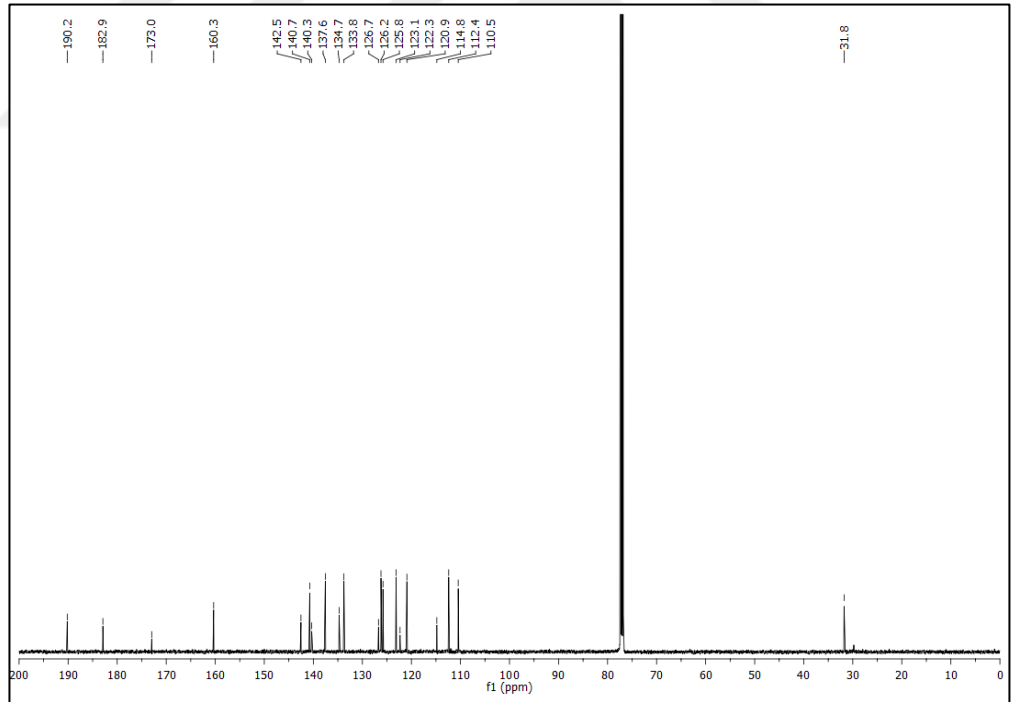
Naftazarin (5) (40 mg, 0.21 mmol), 5 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (1.5 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (24 µL, 0.23 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve indol açıl klorür (4) (21 mg, 0.11 mmol) eklendi. Reaksiyon 30 dakika boyunca buz banyosunda karıştırıldıktan sonra kuru Et₃N (24 µL, 0.23 mmol) yavaşça damla damla eklendi.

Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (etilasetat:hekzan 1:4) ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamında hala başlangıç maddesi naftazarin (5) gözlemlendiğinden reaksiyon karışımına kuru Et₃N (24 µL, 0.23 mmol) yavaşça damla damla eklendi. 30 dakika daha buz banyosunda devam eden reaksiyon karışımı oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (etilasetat:hekzan 1:4) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımının solventi döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen kahverengi renkli ham madde kolon kromatografisiyle saflaştırılamadığı için preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) yöntemiyle etilasetat:hekzan 1:4 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (8) turuncu renkli olarak %23 verimle (17.2 mg, 0.05 mmol) elde edildi. Reaksiyonda yan ürün olarak bis-ester (9), %7 verimle (7 mg, 0.01 mmol) elde edilmiştir. Bileşik 8'in kapalı formülü C₂₀H₁₃NO₅; molekül kütlesi 347,33 g/mol'dür. Ayrıca bu molekül diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirildi ve elde edilen tek kristalinin x-ray analizi ile molekülün yapısı (Şekil 4.27) aydınlatıldı.

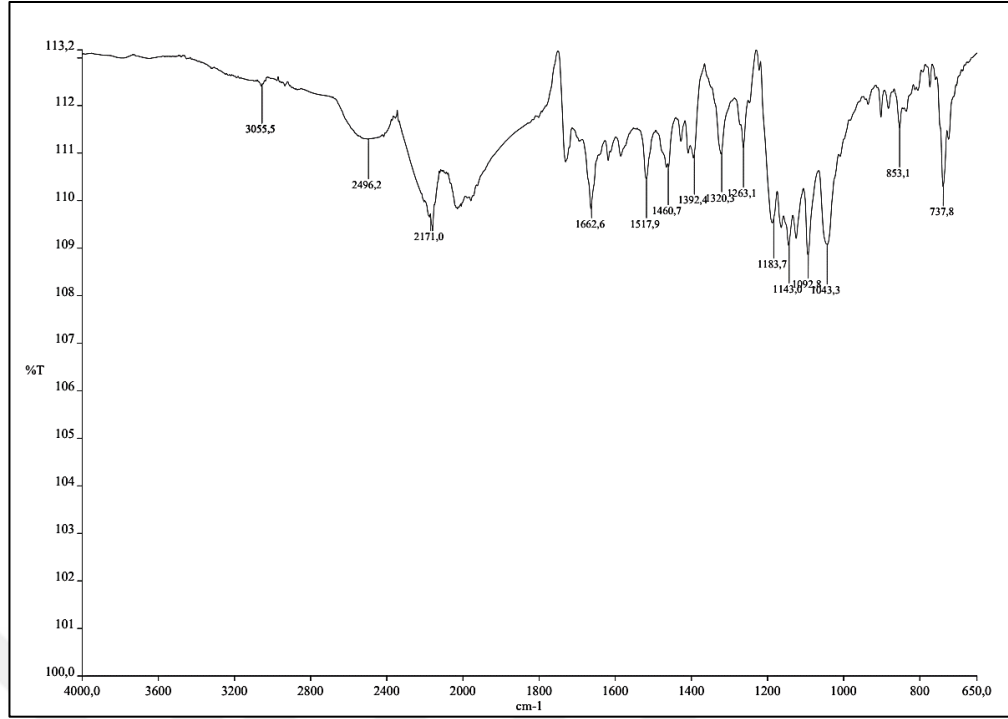
- R_f 0.49 (diklorometan:hekzan 9:1).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (bs, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.9, 6.4, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H) ppm (Şekil 4.23).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 190.2, 182.9, 173.0, 160.3, 142.5, 140.7, 140.3, 137.6, 134.7, 133.8, 126.7, 126.2, 125.8, 123.1, 122.3, 120.9, 114.8, 112.4, 110.5, 31.8 ppm (Şekil 4.24).
- FT-IR: ν_{max} 3056, 2496, 2171, 1663, 1518, 1461, 1392, 1320, 1263, 1143, 1093, 1043, 738 cm⁻¹ (Şekil 4.25).
- MALDI-TOF (m/z) C₂₀H₁₃NO₅ için hesaplanan 347.079; bulunan 347.709 [M]⁺ (Şekil 4.26).



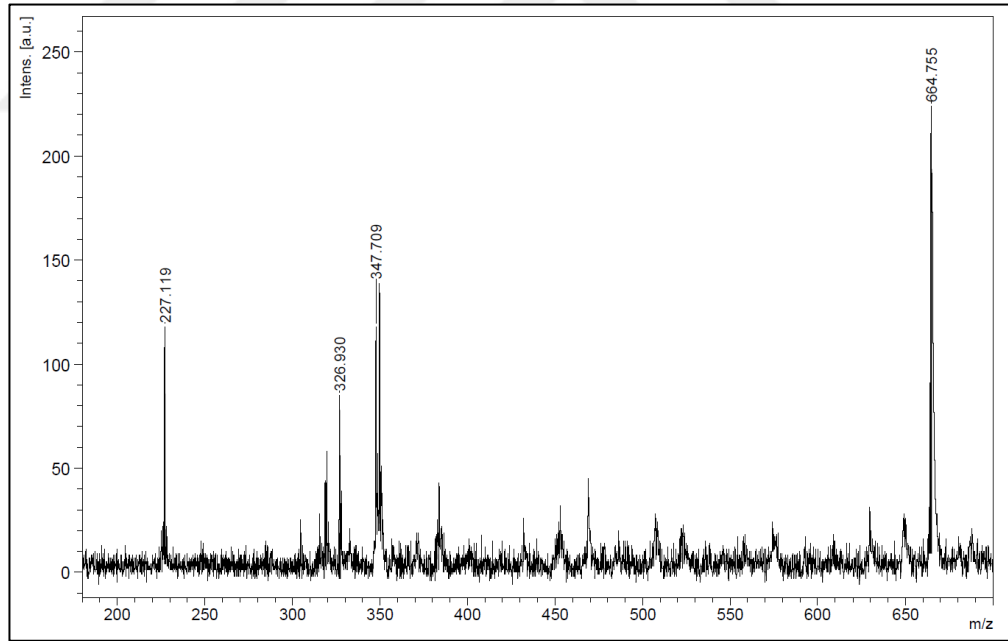
Şekil 4.23: Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).



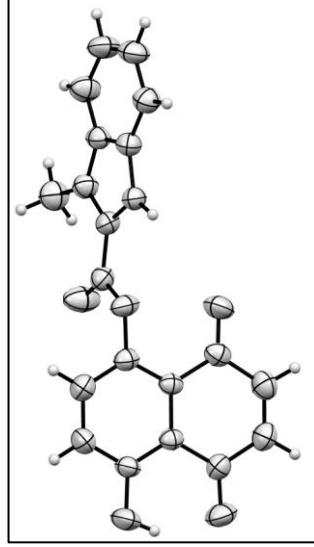
Şekil 4.24: Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).



Şekil 4.25: Bileşik 8'in FTIR spektrumu.

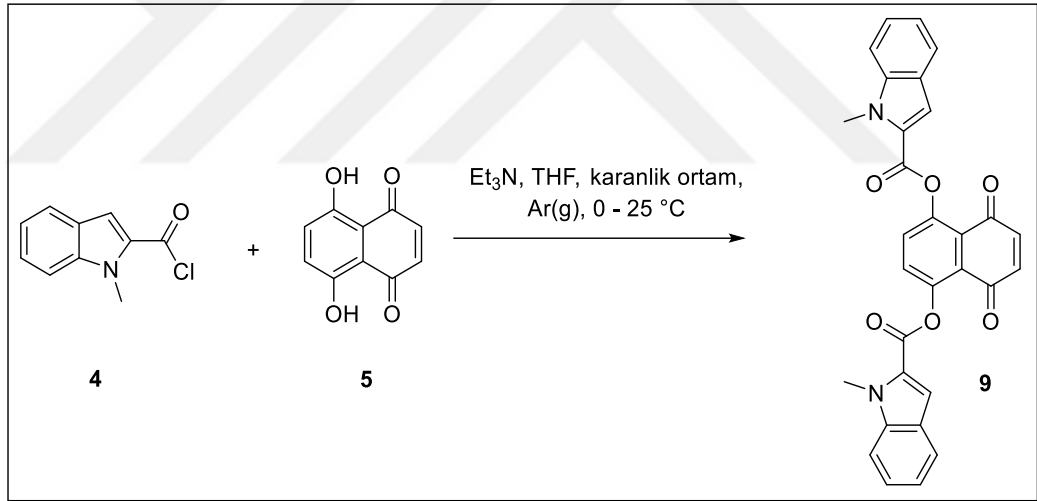


Şekil 4.26: Bileşik 8'in MALDI-TOF spektrumu.



Şekil 4.27: Bileşik 8'in x-ray yapısı.

4.4.4. Bileşik 9'un Sentezi

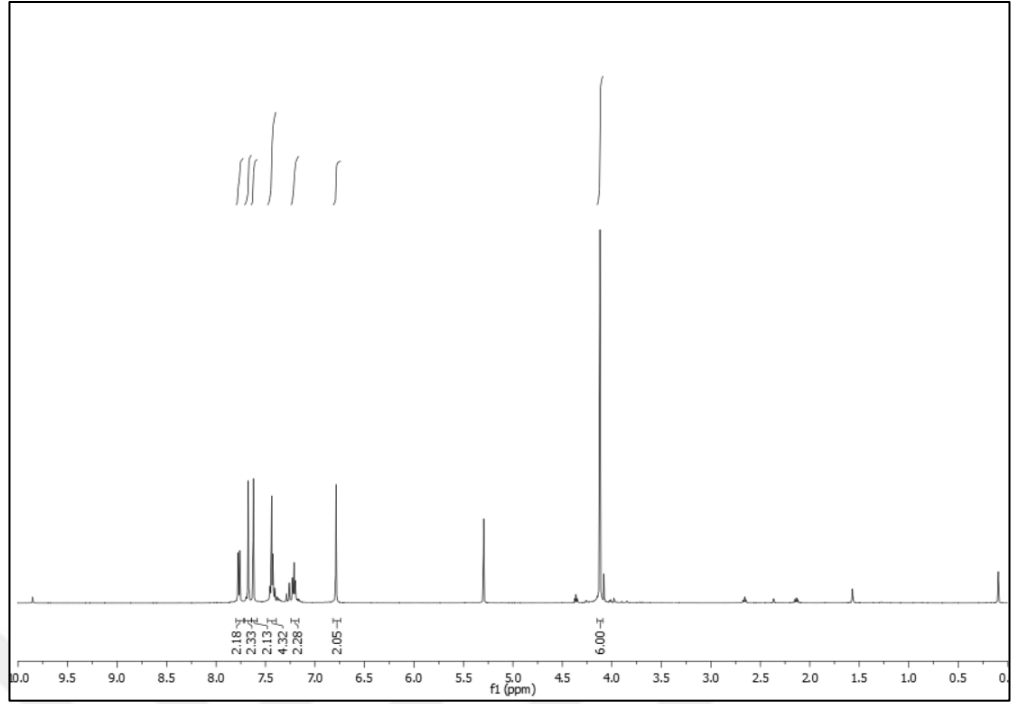


Şekil 4.28: Bileşik 9'un sentez şeması.

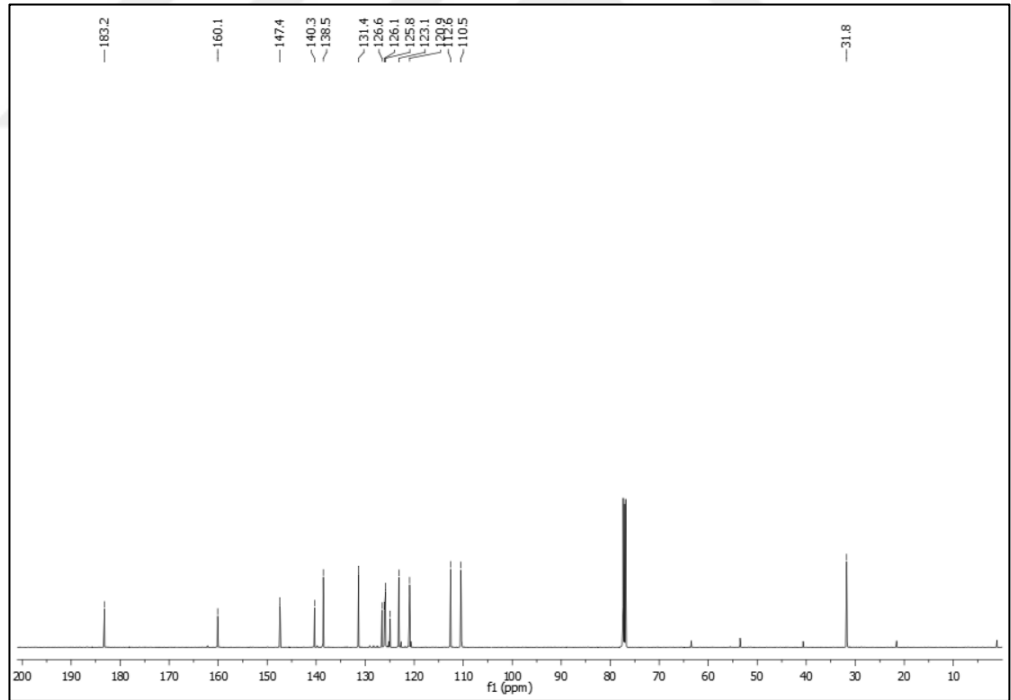
Naftazarin (5) (27 mg, 0.14 mmol), 5 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et_3N (60 μL , 0.42 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve indol açıl klorür (4) (105 mg, 0.56 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka

kromatografisi (TLC) (diklorometan:hekzan 9:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu. Elde edilen kahverengi renkli ham madde preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) yöntemiyle diklorometan:hekzan 9:1 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (9) kahverengi renkli olarak %14 verimle (10 mg, 0.02 mmol) elde edildi. Reaksiyonda yan ürün olarak mono-ester (8), %63 verimle (30.5 mg, 0.09 mmol) elde edilmiştir. Bileşik 9'un kapalı formülü $C_{30}H_{20}N_2O_6$; molekül kütlesi 504,50 g/mol'dür. Ayrıca bu molekül diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirildi ve elde edilen tek kristalinin x-ray analizi ile molekülün yapısı (Şekil 4.33) aydınlatıldı.

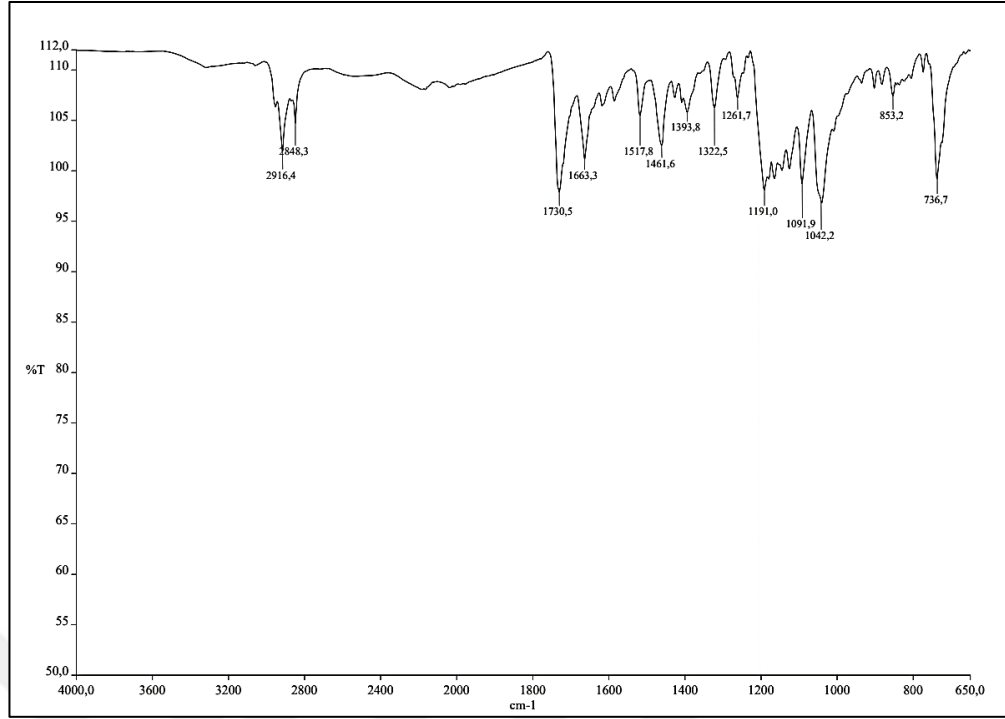
- R_f 0.39 (diklorometan:hekzan 9:1).
- ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 4H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 4.13 (s, 6H) ppm (Şekil 4.29).
- ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 183.2, 160.1, 147.4, 140.3, 138.6, 131.4, 126.6, 126.1, 125.9, 124.9, 123.1, 121.0, 112.6, 110.5, 31.8 ppm (Şekil 4.30).
- FT-IR: ν_{max} 2916, 1731, 1663, 1518, 1462, 1323, 1394, 1262, 1191, 1092, 1042, 737 cm^{-1} (Şekil 4.31).
- MALDI-TOF (m/z) $C_{30}H_{20}N_2O_6$ için hesaplanan 504.132; bulunan 505.260 $[M+H]^+$ (Şekil 4.32).



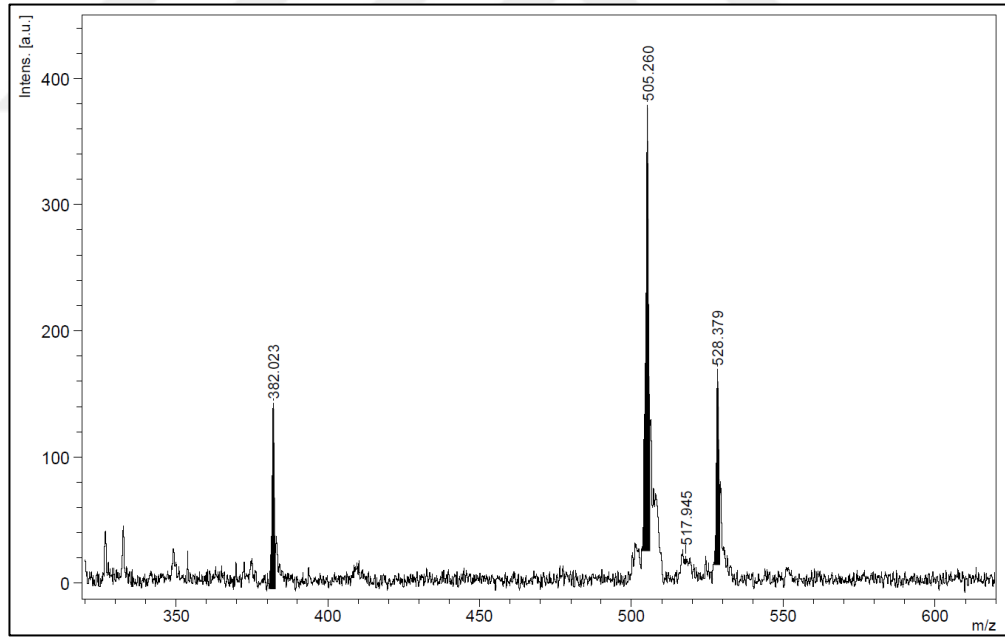
Şekil 4.29: Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).



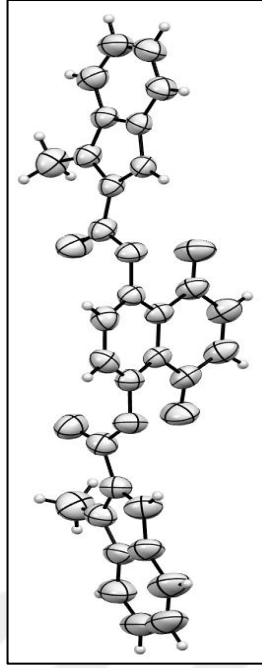
Şekil 4.30: Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).



Şekil 4.31: Bileşik 9'un FTIR spektrumu.

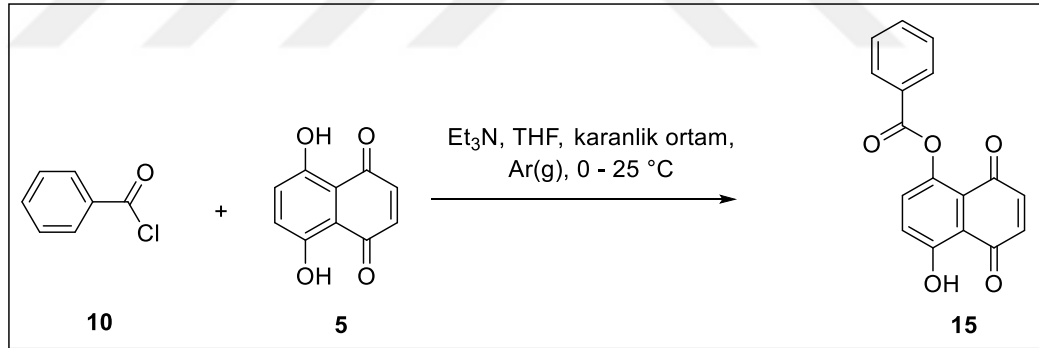


Şekil 4.32: Bileşik 9'un MALDI-TOF spektrumu.



Şekil 4.33: Bileşik 9'un x-ray yapısı.

4.4.5. Bileşik 15'in Sentezi

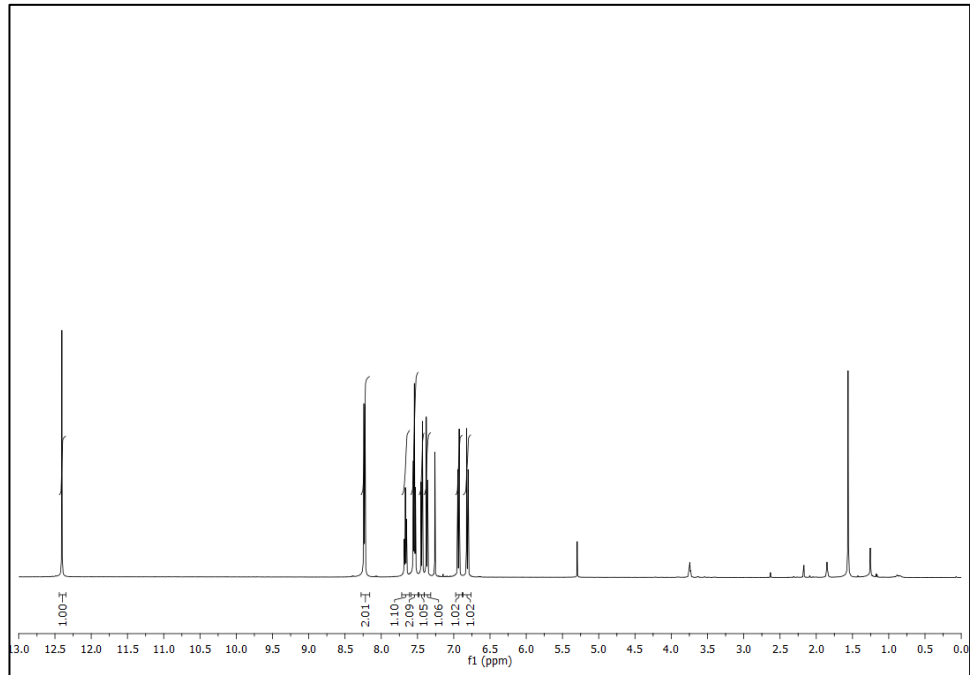


Şekil 4.34: Bileşik 15'in sentez şeması.

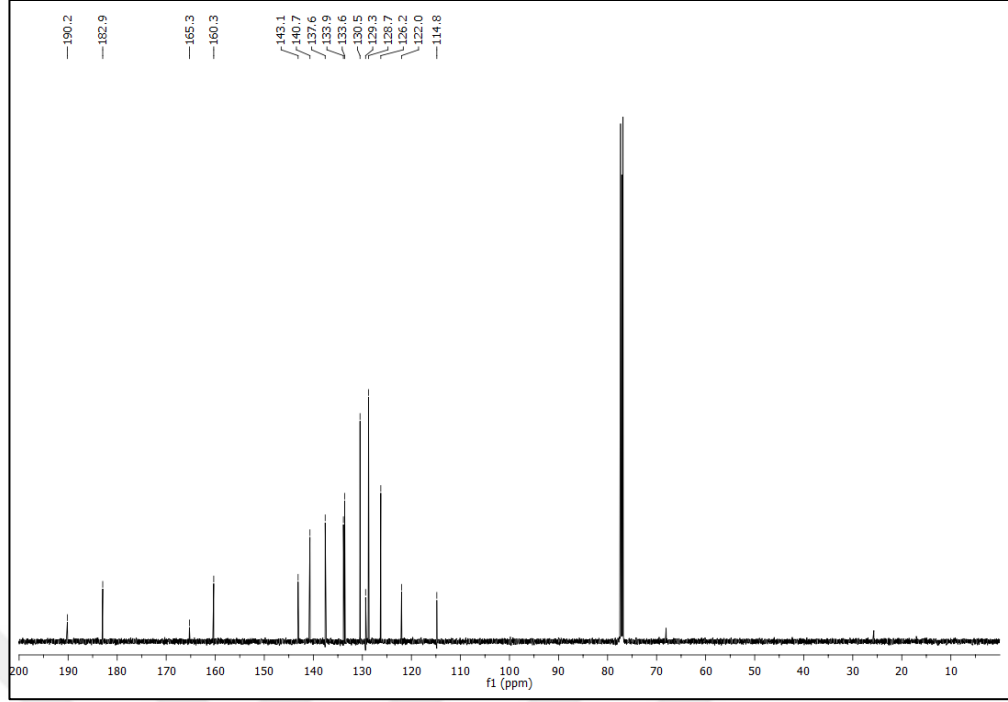
Naftazarin (5) (50 mg, 0.26 mmol), 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Reaksiyon karışımı daha sonra 0°C 'ye soğutuldu ve bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et_3N (40 μL , 0.26 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika buz banyosunda karıştırılarak benzoil klorür (10) (31 μL , 0.29 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi

(TLC) (diklorometan) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu. Elde edilen sarı renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle diklorometan:hekzan 9:1 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (15) turuncu renkli katı olarak %35 verimle (43 mg, 0.09 mmol) elde edildi. Reaksiyonda yan ürün olarak bis-ester (16), %12 verimle (12 mg, 0.03 mmol) elde edilmiştir. Bileşik 15'in kapalı formülü $C_{17}H_{10}O_5$; molekül kütlesi 294,26 g/mol'dür. Elde edilen bileşik 15'e ait NMR spektroskopi verilerinin literatürde daha önceden rapor edilmiş verilerle uyduğu belirlenmiştir [24].

- R_f 0.51 (diklorometan:hekzan 9:1).
- ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12.40 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H) ppm (Şekil 4.35).
- ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 190.2, 183.0, 165.3, 160.3, 143.1, 140.7, 137.6, 133.9, 133.6, 130.5, 129.3, 128.7, 126.2, 122.0, 114.8 ppm (Şekil 4.36).

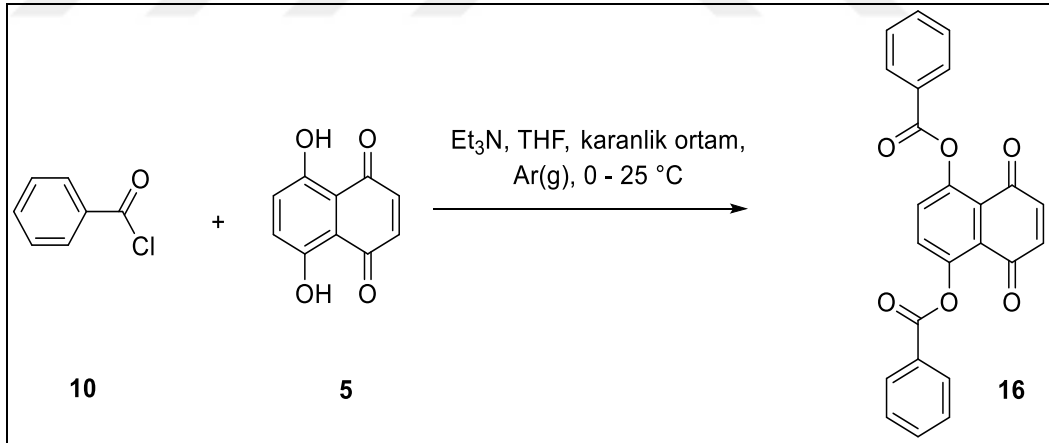


Şekil 4.35: Bileşik 15'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, $CDCl_3$).



Şekil 4.36: Bileşik 15'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).

4.4.6. Bileşik 16'nın Sentezi

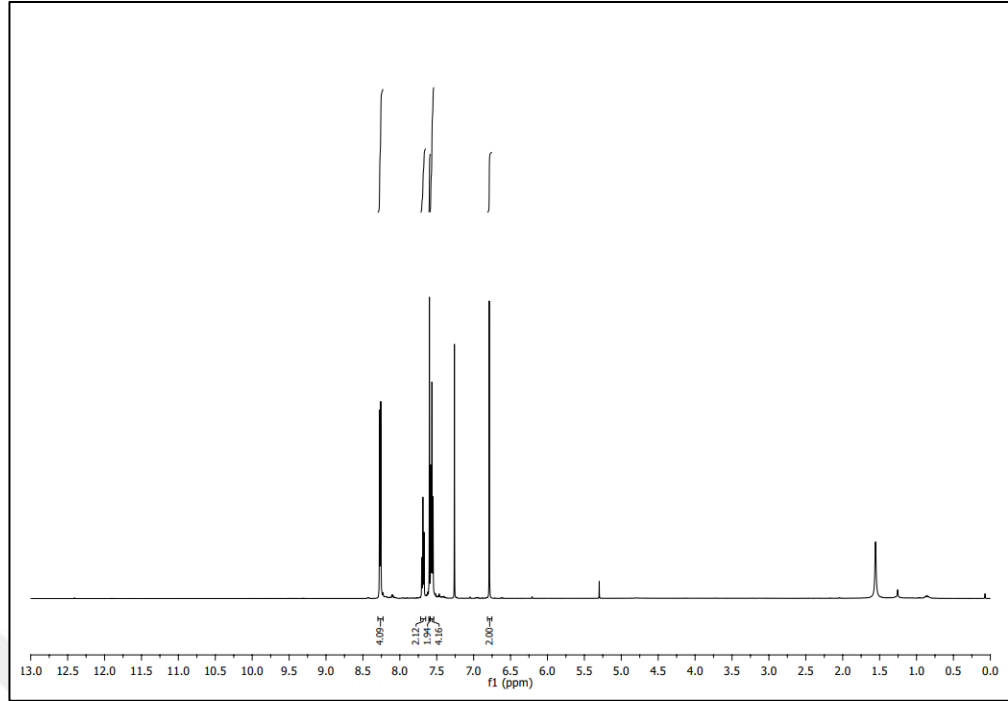


Şekil 4.37: Bileşik 16'nın sentez şeması.

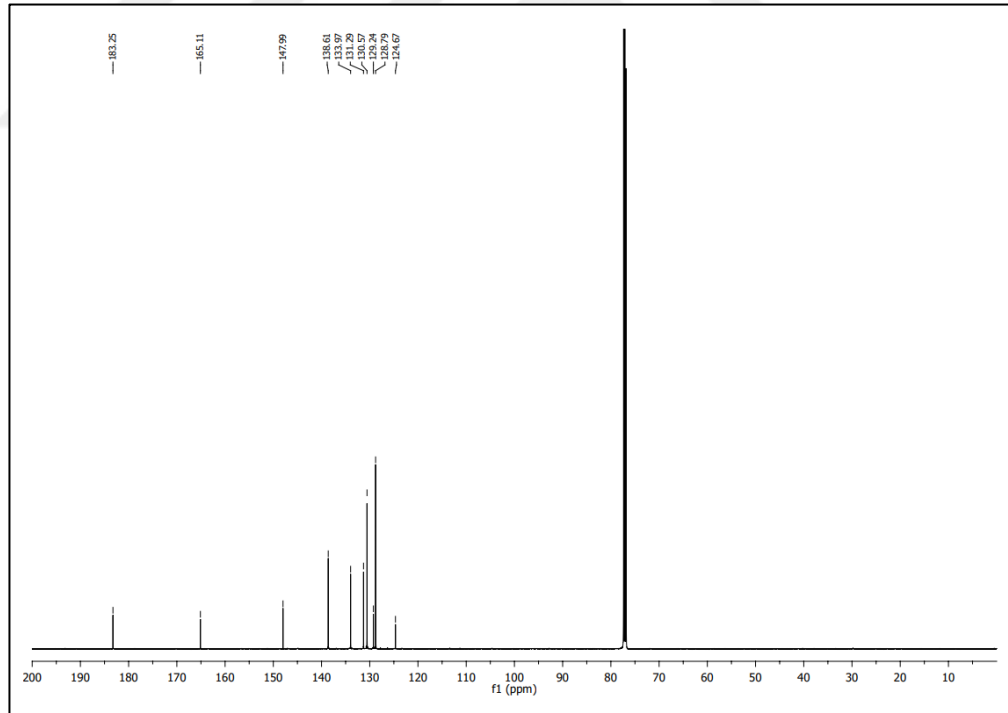
Naftazarin (5) (50 mg, 0.26 mmol), 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (5 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et_3N (97 μl , 0.69 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0°C 'ye soğutuldu ve benzoil klorür (10)

(120 μ L, 1.04 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (etilasetat:hekzan 1:4) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen kırmızı renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle diklorometan:hekzan 4:1 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (16) turuncu renkli olarak %85 verimle (88 mg, 0.22 mmol) elde edildi. Reaksiyonda yan ürün olarak mono-ester (15), %8 verimle (6 mg, 0.02 mmol) elde edilmiştir. Bu molekül diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirildi ve elde edilen tek kristalinin x-ray analizi ile molekülün yapısı (Şekil 4.43) yeniden aydınlatıldı. Bileşik 16'nın kapalı formülü $C_{24}H_{14}O_6$; molekül kütlesi 398,37 g/mol'dür.

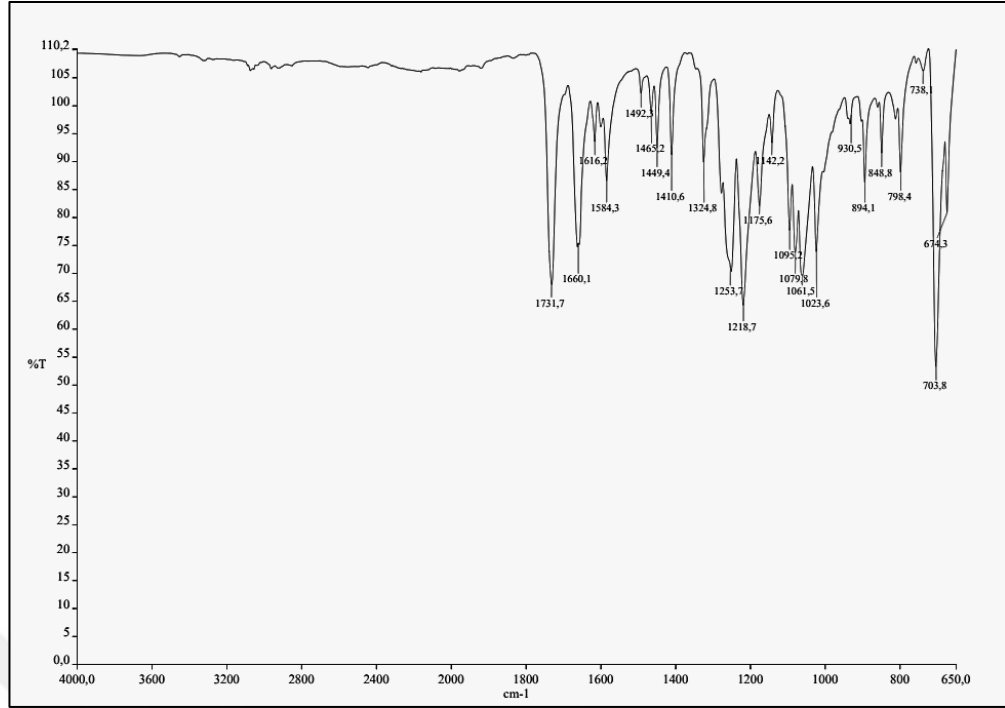
- R_f 0.22 (etilasetat:hekzan 1:4)
- ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 6.79 (s, 2H) ppm (Şekil 4.38).
- ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 183.3, 165.1, 148.0, 138.6, 134.0, 131.3, 130.6, 129.2, 128.8, 124.7 ppm (Şekil 4.39).
- FT-IR: ν_{max} 1732, 1660, 1584, 1410, 1325, 1254, 1219, 1024, 704 cm^{-1} (Şekil 4.40).
- MALDI-TOF (m/z) $C_{24}H_{14}O_6$ için hesaplanan 398.079; bulunan 399.533 $[M+H]^+$ (Şekil 4.41).
- LC-MS $C_{24}H_{14}O_6$ için hesaplanan 398.1; bulunan 399.1 $[M+H]^+$ (Şekil 4.42).



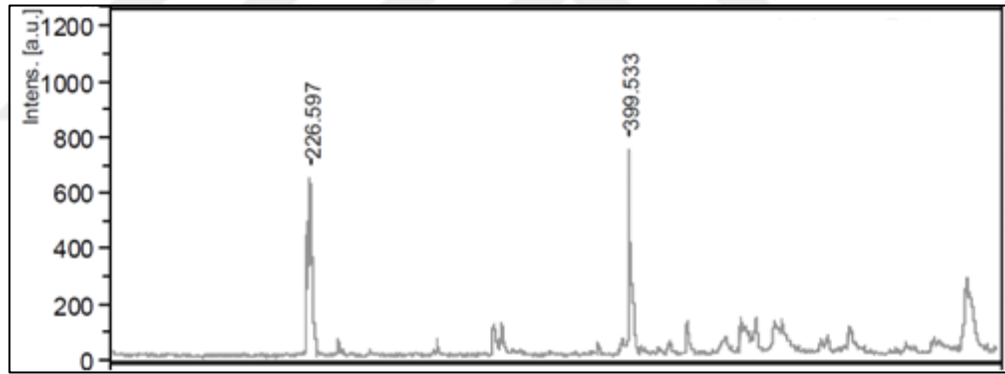
Şekil 4.38: Bileşik 16'nın ¹H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl₃).



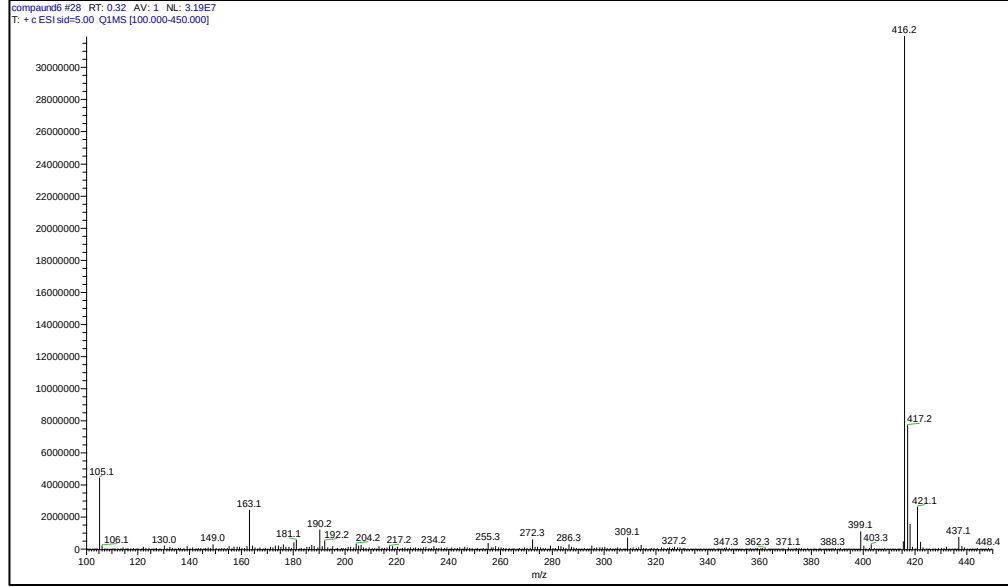
Şekil 4.39: Bileşik 16'nın ¹³C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl₃).



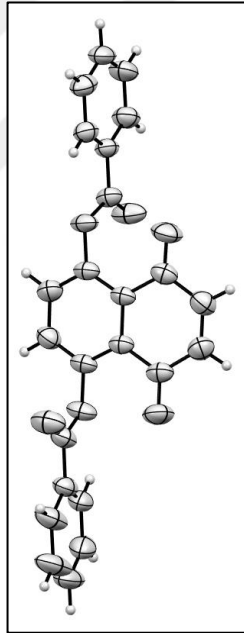
Şekil 4.40: Bileşik 16'nın FTIR spektrumu.



Şekil 4.41: Bileşik 16'nın MALDI-TOF spektrumu.

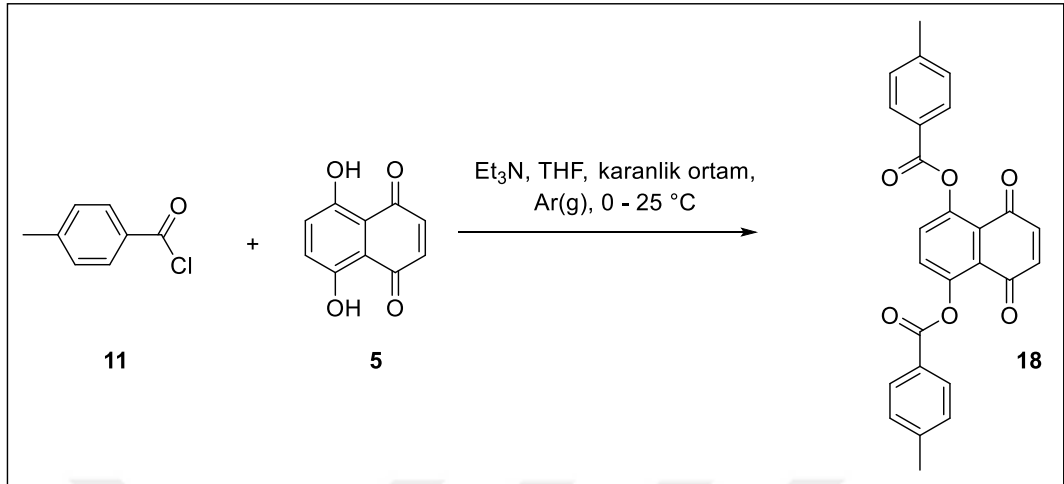


Şekil 4.42: Bileşik 16'nın LC-MS spektrumu.



Şekil 4.43: Bileşik 16'nın x-ray yapısı.

4.4.7. Bileşik 18'in Sentezi

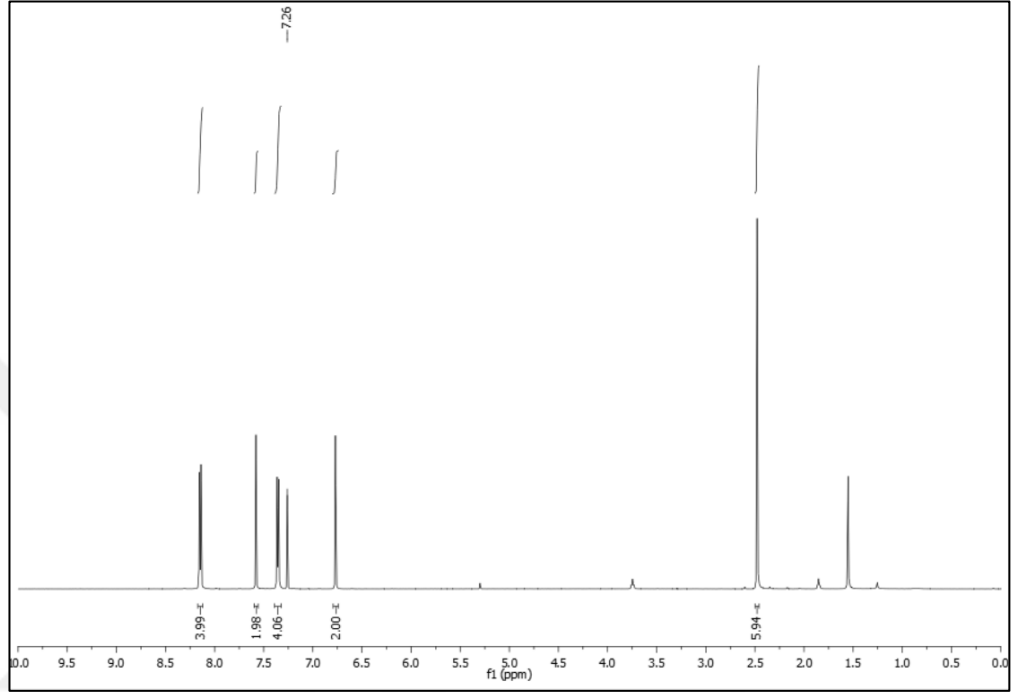


Şekil 4.44: Bileşik 18'in sentez şeması.

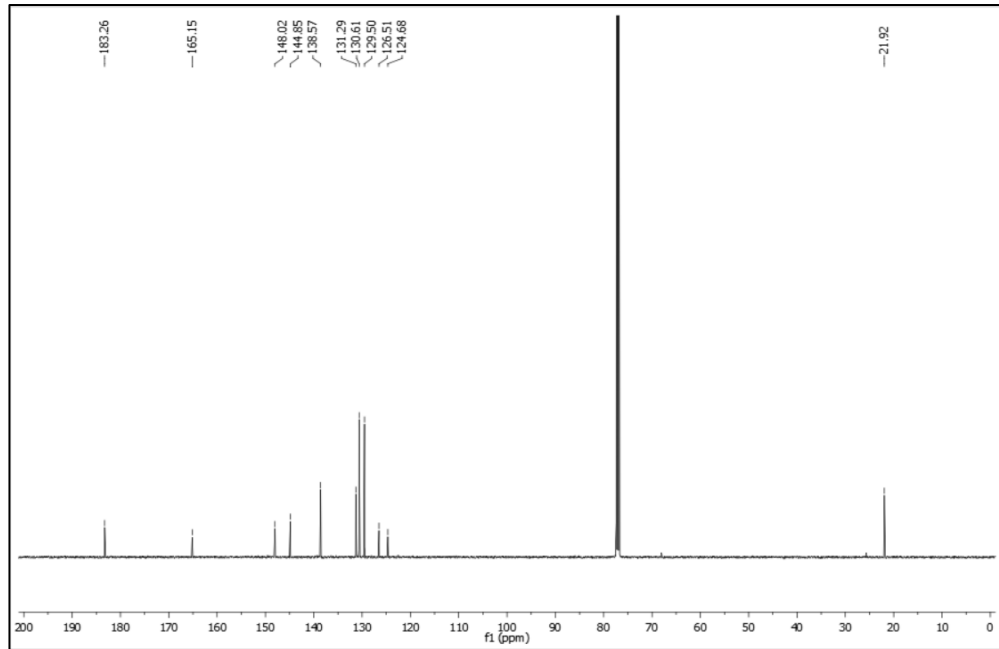
Naftazarin (5) (50 mg, 0.26 mmol), 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (110 µL, 0.78 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve *p*-metil benzoil klorür (11) (140 µL, 1.04 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu. Elde edilen kahverengi renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle diklorometan:hekzan 1:1 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (18), sarı renkli katı olarak %83 verimle (92 mg, 0.22 mmol) elde edildi. Bileşik 18'in kapalı formülü C₂₆H₁₈O₆; molekül kütlesi 426,42 g/mol'dür.

- R_f 0.28 (diklorometan:hekzan 1:1).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.58 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 6.77 (s, 2H) 2.48 (s, 6H) ppm (Şekil 4.45).
- ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 183.3, 165.2, 148.0, 144.9, 138.6, 131.3, 130.6, 129.5, 126.5, 124.7, 21.9 ppm (Şekil 4.46).

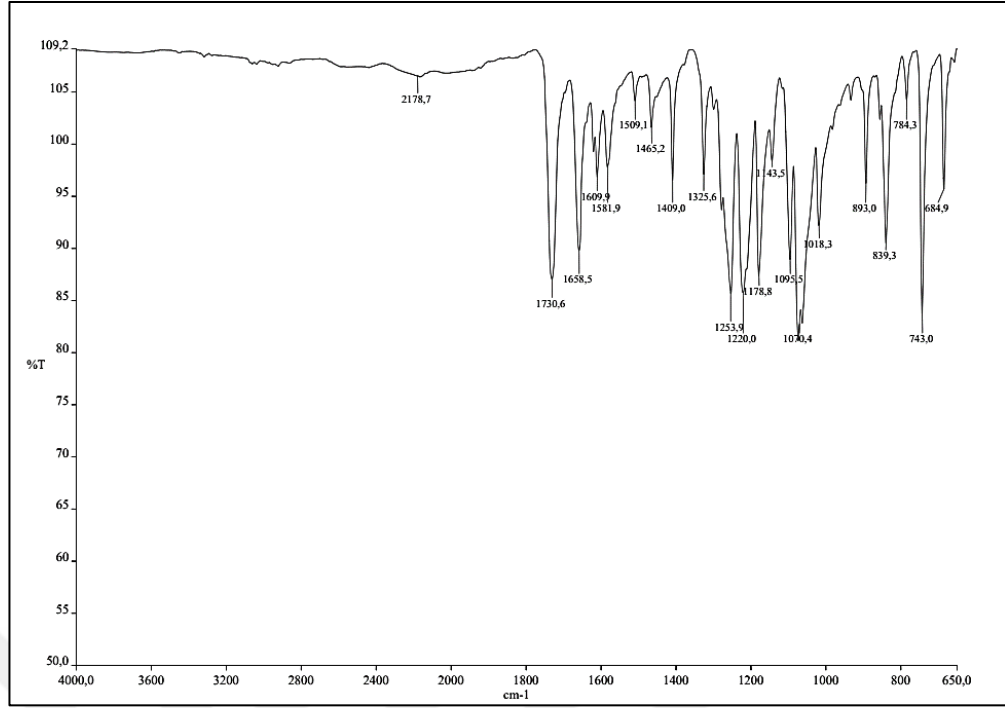
- FT-IR: $\nu_{\max}$ 2179, 1731, 1659, 1610, 1582, 1409, 1326, 1253, 1230, 1179, 1070, 743 cm^{-1} (Şekil 4.47).
- MALDI-TOF (m/z) $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_6$ için hesaplanan 426.110; bulunan 448.258 $[\text{M}+\text{Na}-\text{H}]^+$ (Şekil 4.48).



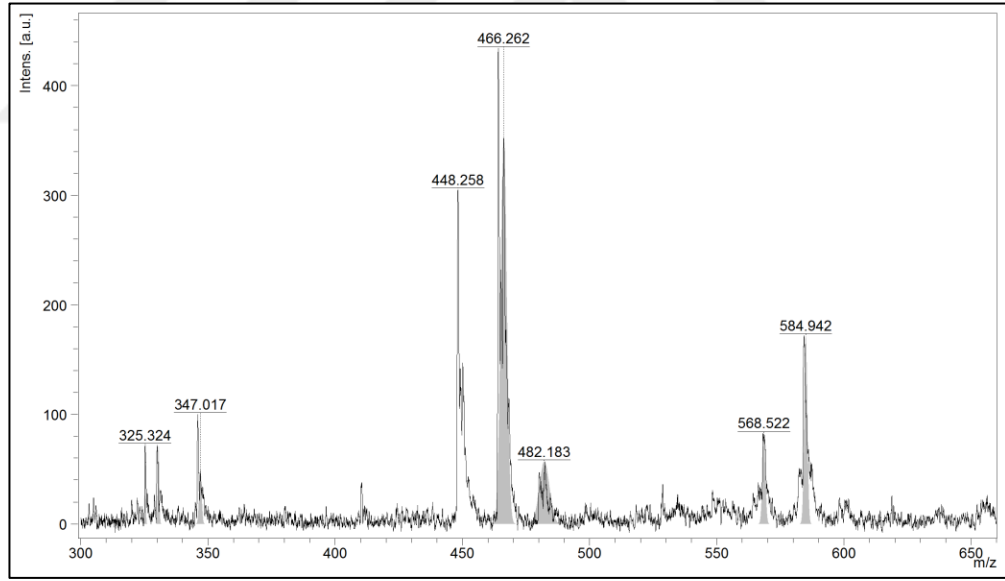
Şekil 4.45: Bileşik 18'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).



Şekil 4.46: Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).

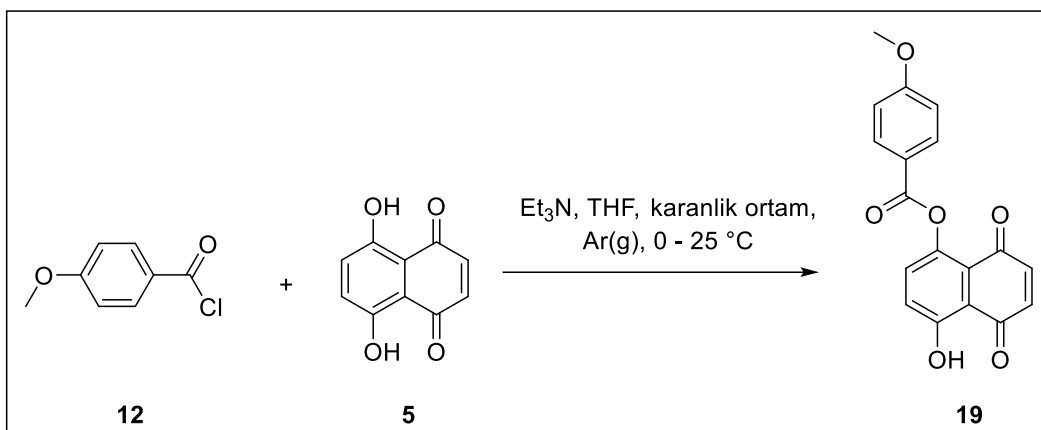


Şekil 4.47: Bileşik 18'in FTIR spektrumu.



Şekil 4.48: Bileşik 18'in MALDI-TOF spektrumu.

4.4.8. Bileşik 19'un Sentezi

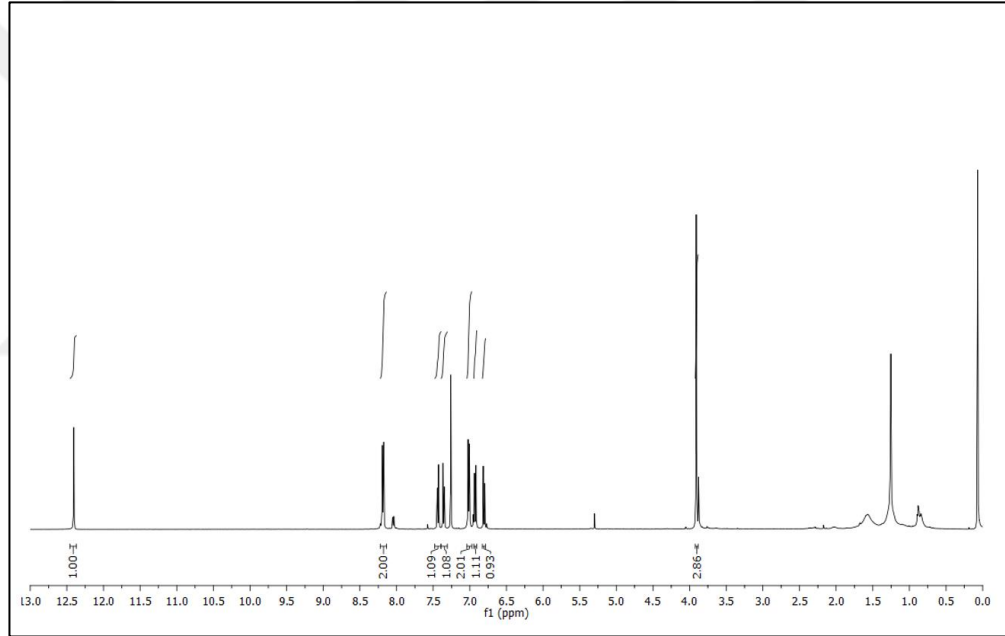


Şekil 4.49: Bileşik 19'un sentez şeması.

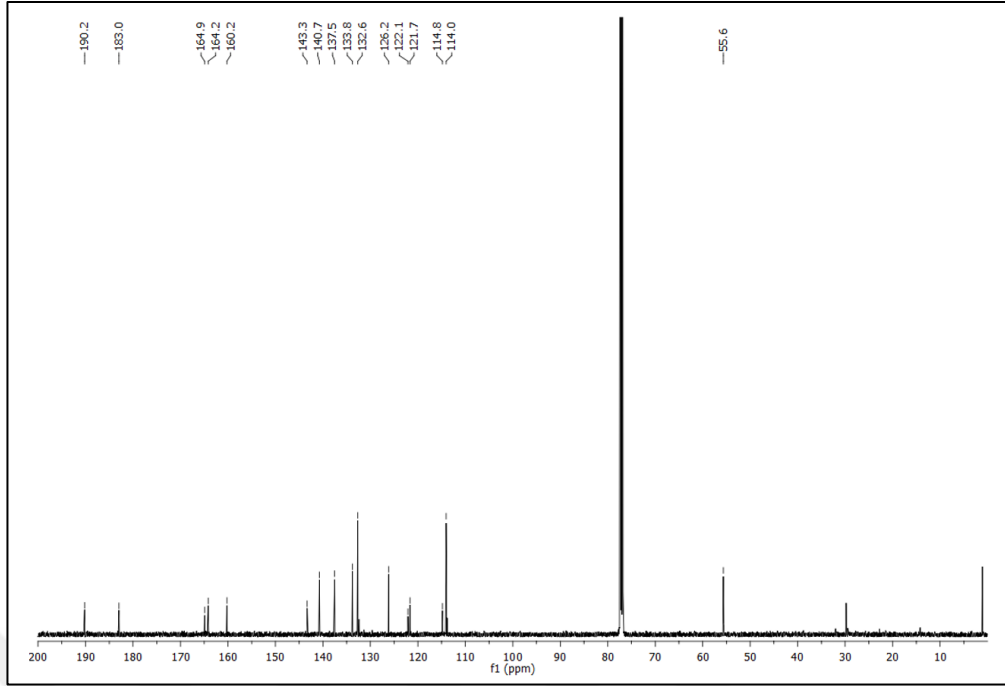
Naftazarin (5) (50 mg, 0.26 mmol), 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (40 µL, 0.28 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika buz banyosunda karıştırıldı. *p*-metoksi benzoil klorür (12) (45 mg, 0.26 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu. Elde edilen kahverengi renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle diklorometan:hekzan 9:1 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (19) kahverengi renkli katı olarak %12 verimle (10 mg, 0.03 mmol) elde edildi. Bu molekül diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirildi ve elde edilen tek kristalinin x-ray analizi ile molekülün yapısı (Şekil 4.54) yeniden aydınlatıldı. Reaksiyonda yan ürün olarak bis-ester (20), %6 verimle (7 mg, 0.02 mmol) elde edilmiştir. Bileşik 19'un kapalı formülü C₁₈H₁₂O₆; molekül kütlesi 324,29 g/mol'dür.

- R_f 0.24 (etilasetat:hekzan 1:4).

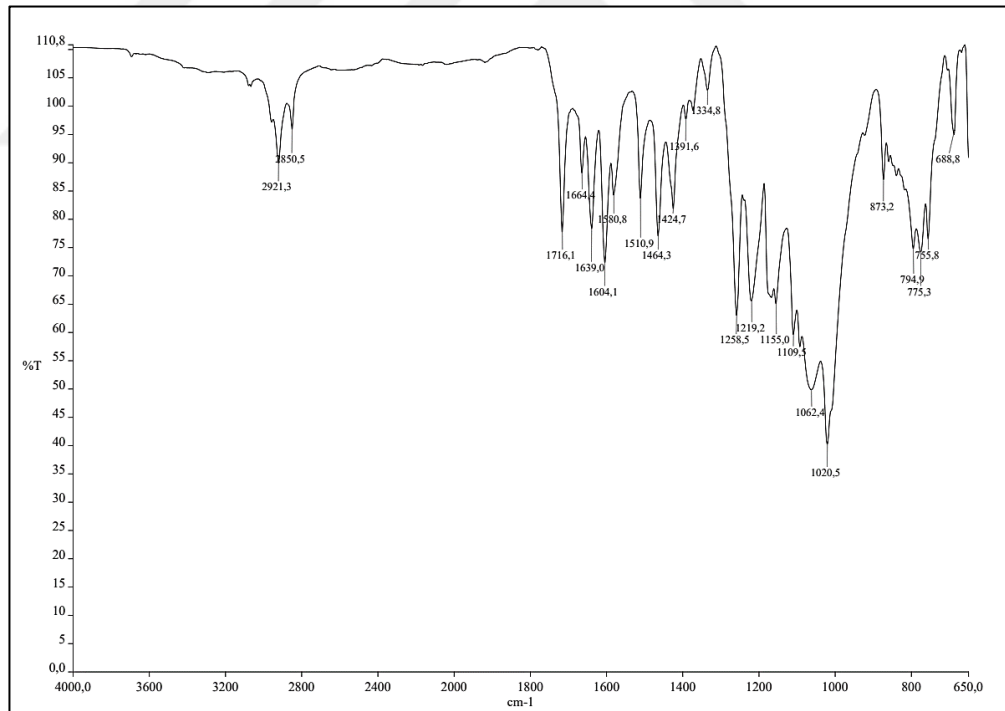
- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12.41 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H) ppm (Şekil 4.50).
- ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.2, 183.0, 165.0, 164.2, 160.2, 143.3, 140.7, 137.5, 133.8, 132.64, 126.2, 122.1, 121.7, 114.8, 114.0, 55.7 ppm (Şekil 4.51).
- FT-IR: ν_{max} 2921, 2851, 1716, 1639, 1604, 1511, 1463, 1259, 1219, 1155, 1062, 1021 cm^{-1} (Şekil 4.52).
- MALDI-TOF (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_6$ için hesaplanan 324.063; bulunan 325.439 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Şekil 4.53).



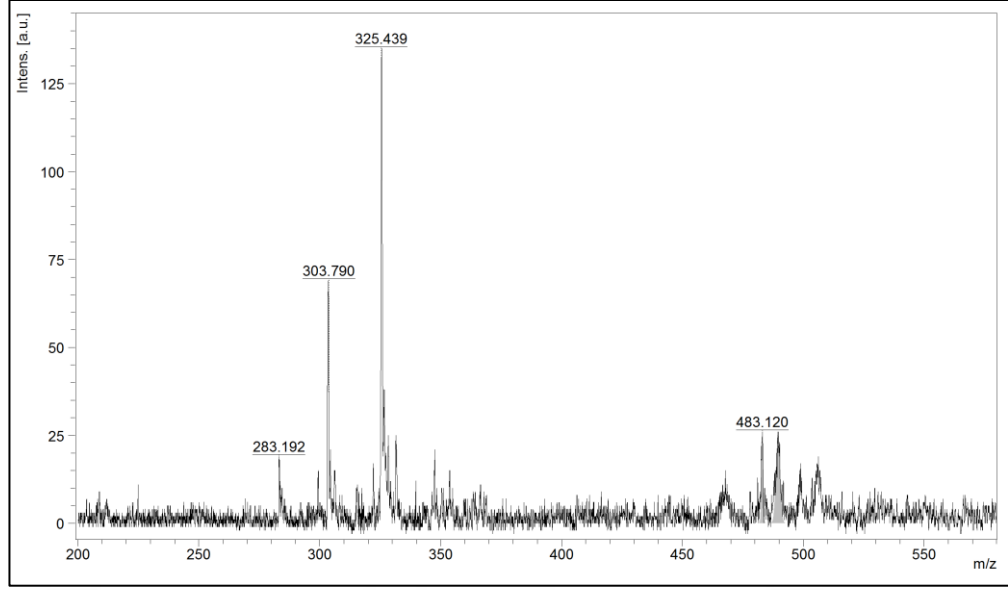
Şekil 4.50: Bileşik 19'un ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).



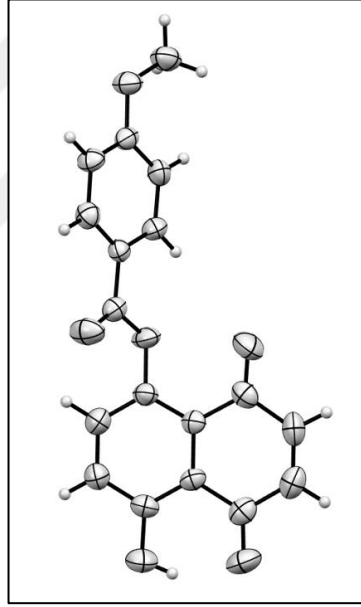
Şekil 4.51: Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).



Şekil 4.52: Bileşik 19'un FTIR spektrumu.

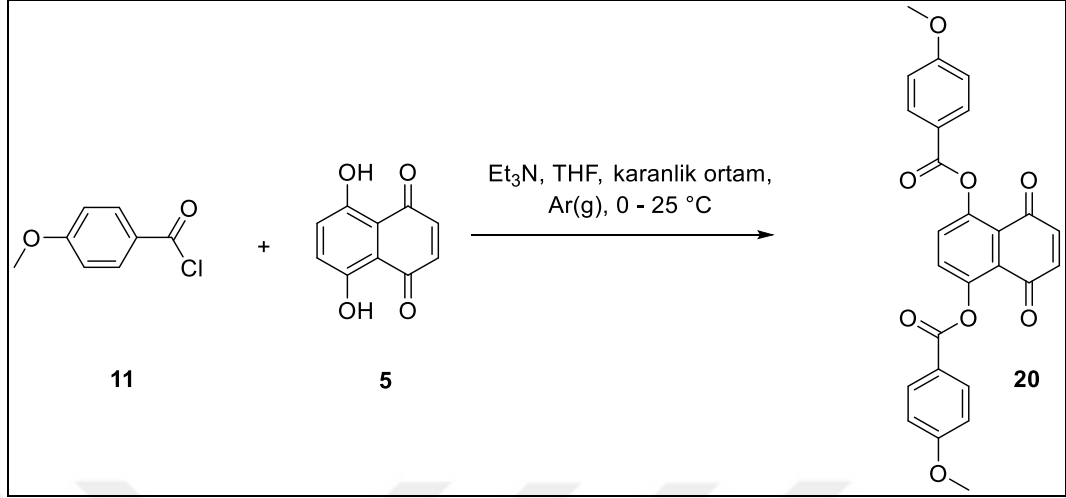


Şekil 4.53: Bileşik 19'un MALDI-TOF spektrumu.



Şekil 4.54: Bileşik 19'un x-ray yapısı.

4.4.9. Bileşik 20'nin Sentezi

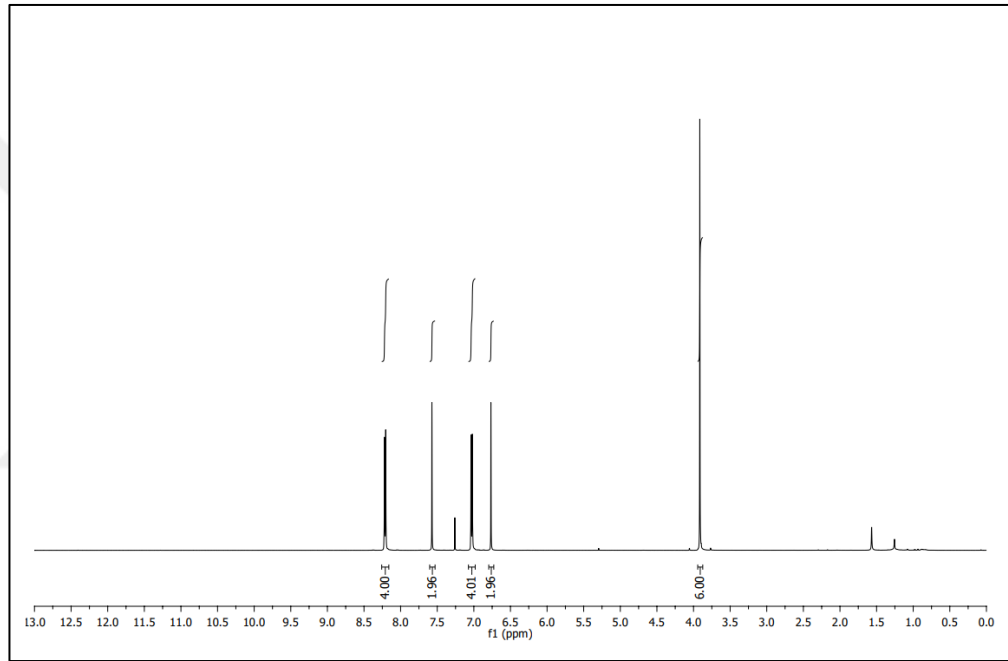


Şekil 4.55: Bileşik 20'nin sentez şeması.

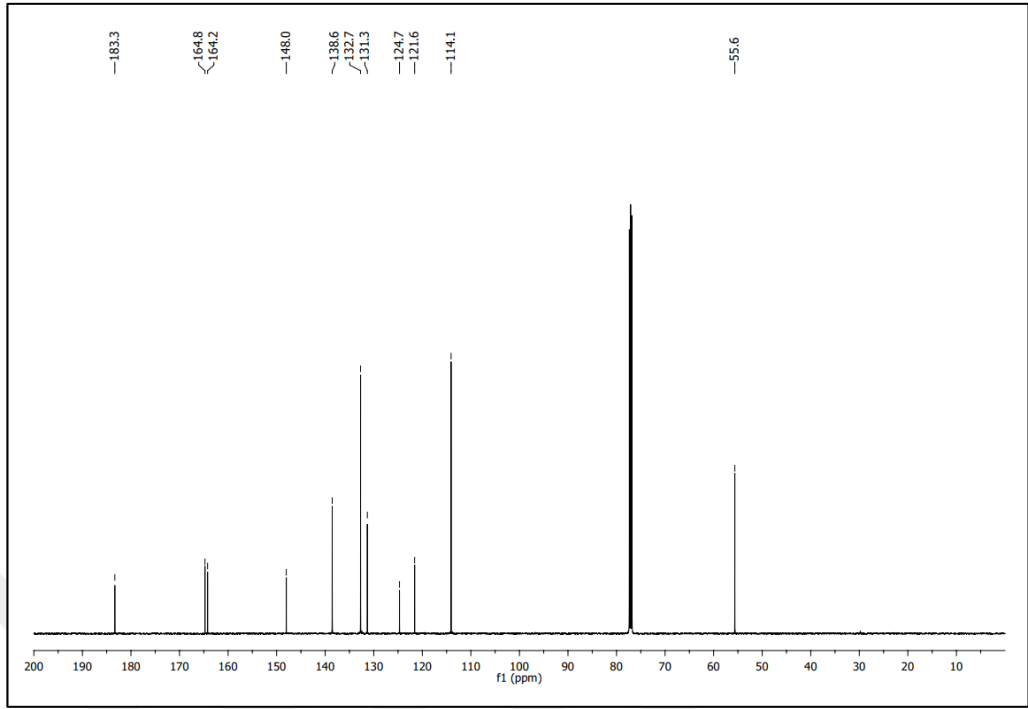
Naftazarin (5) (50 mg, 0.26 mmol), 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et_3N (110 μL , 0.78 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika buz banyosunda karıştırılarak *p*-metoksi benzoil klorür (11) (177 mg, 1.04 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu. Elde edilen kahverengi renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle diklorometan:etanol 99:1 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (20), sarı renkli katı olarak %36 verimle (43 mg, 0.09 mmol) elde edildi. Bu molekül diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirildi ve elde edilen tek kristalinin x-ray analizi ile molekülün yapısı (Şekil 4.60) yeniden aydınlatıldı. Reaksiyonda yan ürün olarak mono-ester (19), %5 verimle (4.5 mg, 0.01 mmol) elde edilmiştir. Bileşik 20'inn kapalı formülü $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_8$; molekül kütlesi 458,42 g/mol'dür.

- R_f 0.67 (diklorometan:etanol 98:2).

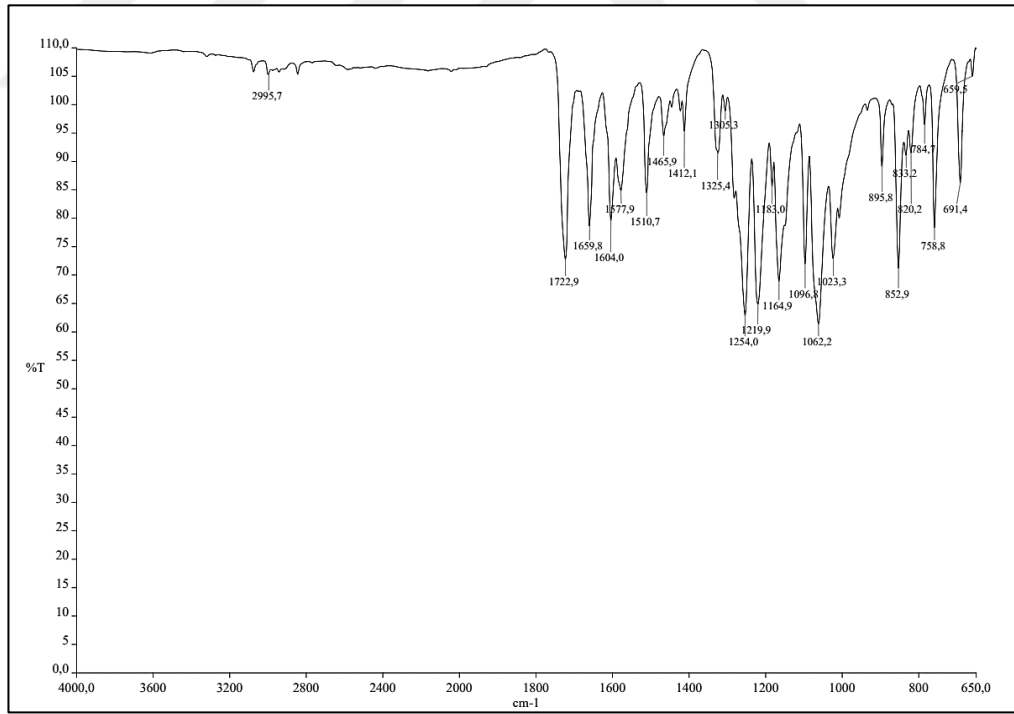
- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.57 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.77 (s, 2H), 3.91 (s, 6H) ppm (Şekil 4.56).
- ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.3, 164.8, 164.21, 148.0, 138.6, 132.7, 131.3, 124.7, 121.6, 114.1, 55.6 ppm (Şekil 4.57).
- FT-IR: ν_{max} 2996, 1723, 1660, 1604, 1578, 1511, 1254, 1220, 1165, 1062, 1023 cm^{-1} (Şekil 4.58).
- MALDI-TOF (m/z) $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_8$ için hesaplanan 458.100; bulunan 483.031 $[\text{M}+\text{Na}+2\text{H}]^+$ (Şekil 4.59).



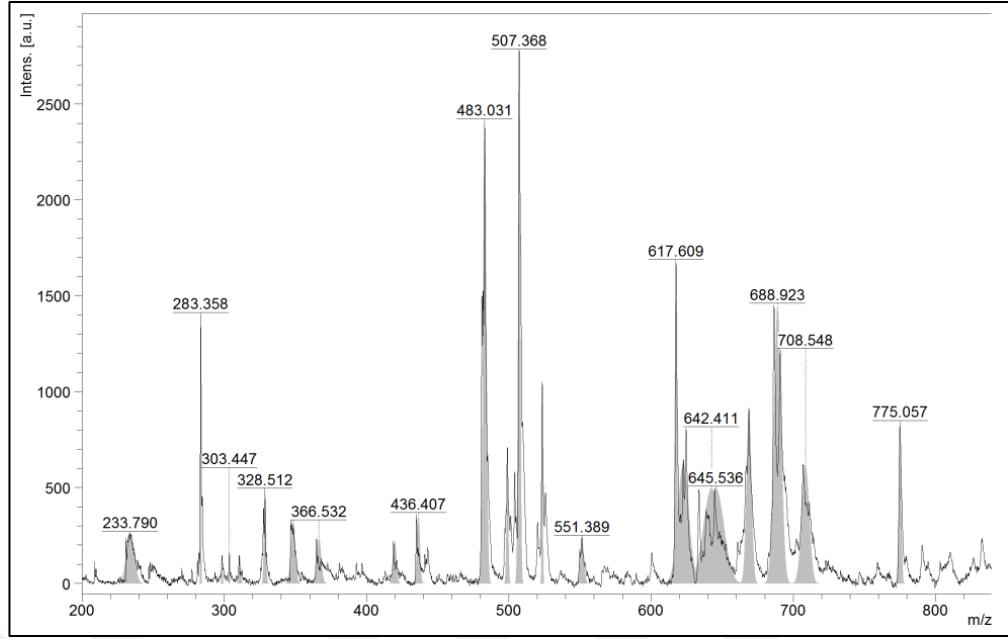
Şekil 4.56: Bileşik 20'nin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).



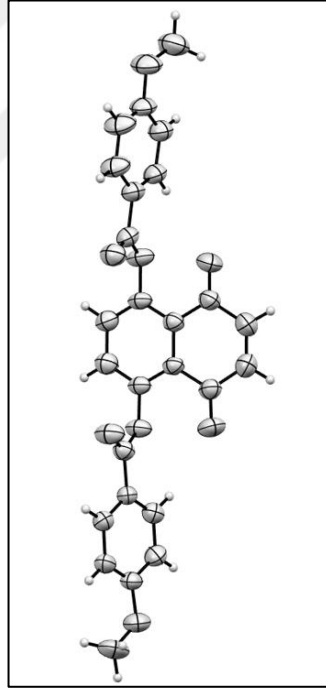
Şekil 4.57: Bileşik 20'nin ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).



Şekil 4.58: Bileşik 20'nin FTIR spektrumu.

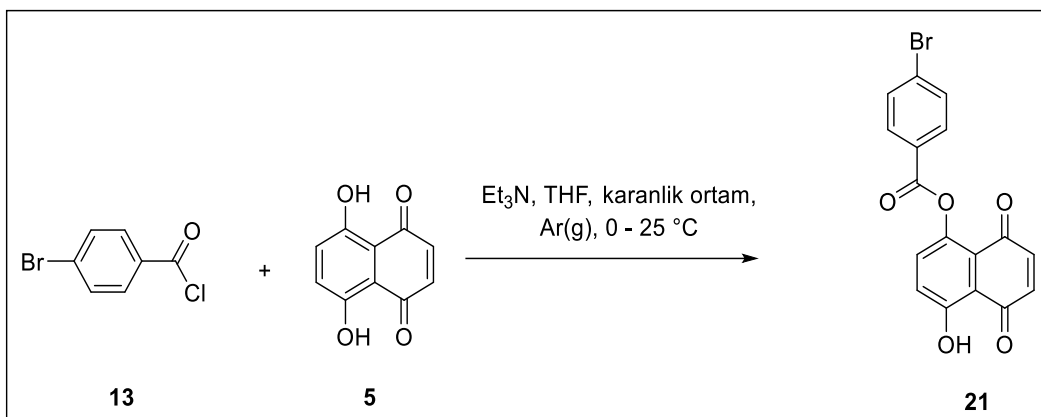


Şekil 4.59: Bileşik 20'nin MALDI-TOF spektrumu.



Şekil 4.60: Bileşik 20'nin x-ray yapısı.

4.4.10. Bileşik 21'in Sentezi

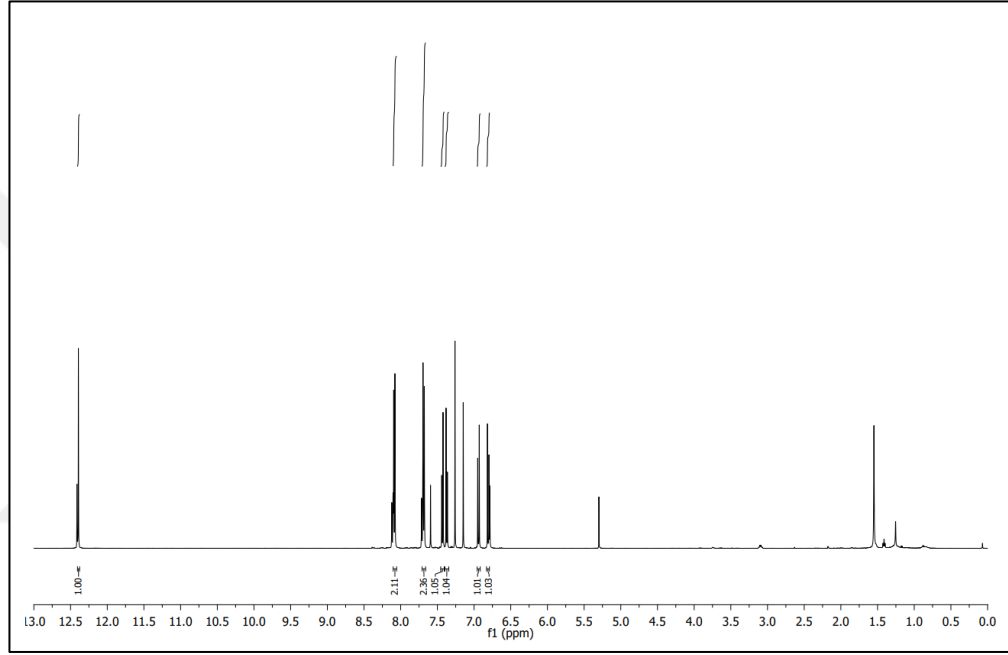


Şekil 4.61: Bileşik 21'in sentez şeması.

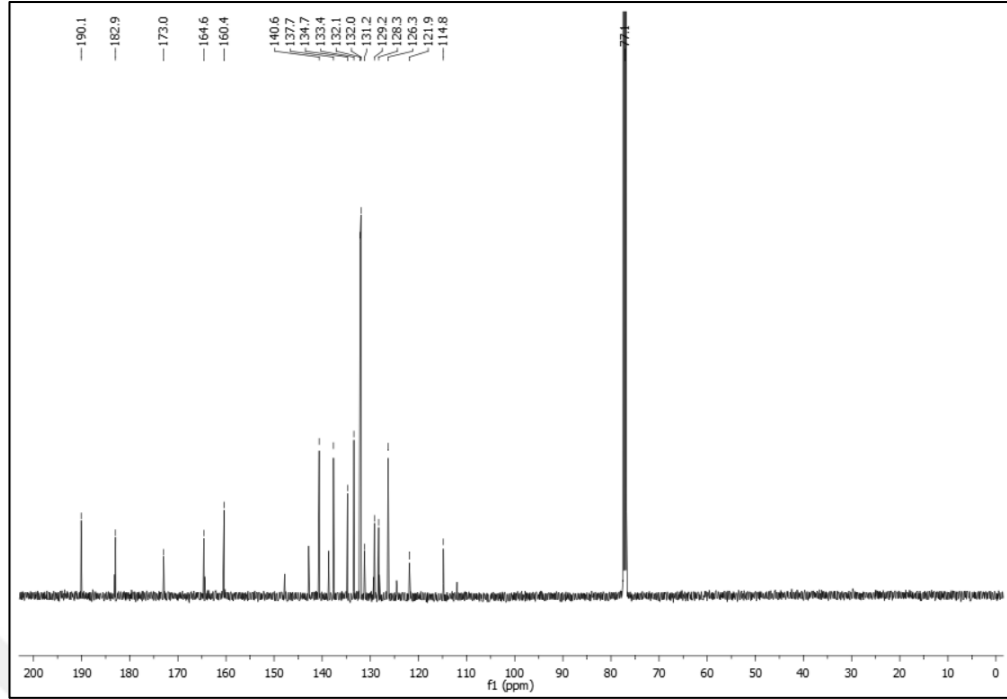
Naftazarin (5) (50 mg, 0.26 mmol), 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (40 µL, 0.29 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika buz banyosunda karıştırılarak *p*-bromo benzoil klorür (13) (57 mg, 0.26 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 19 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu. Elde edilen kahverengi renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle diklorometan:hekzan 9:1 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (21), kırmızı renkli katı olarak % 40 verimle (39 mg, 0.10 mmol) elde edildi. Reaksiyonda yan ürün olarak bis-ester (22), %9 verimle (13.5 mg, 0.02 mmol) elde edilmiştir. Bileşik 21'in kapalı formülü C₁₇H₉BrO₅; molekül kütlesi 373,16 g/mol'dür.

- R_f 0.68 (diklorometan).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.39 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H) ppm (Şekil 4.62).

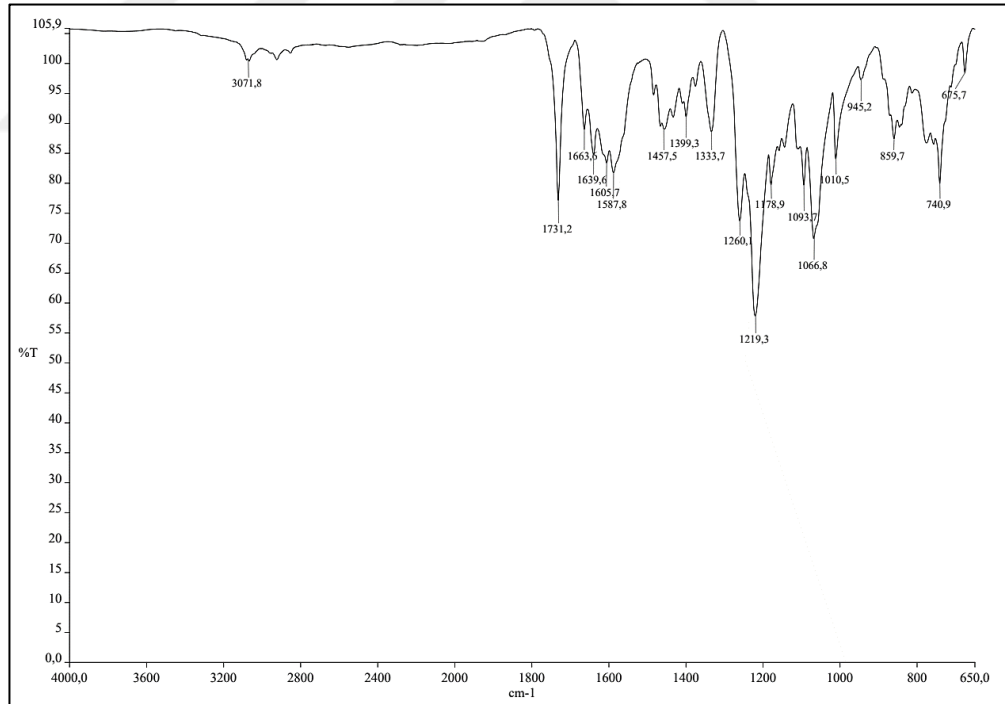
- ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.1, 182.9, 173.0, 164.6, 160.4, 140.6, 137.7, 134.7, 133.4, 132.1, 132.0, 131.2, 129.2, 128.3, 126.3, 121.9, 114.8 ppm (Şekil 4.63).
- FT-IR: ν_{max} 3072, 1731, 1640, 1588, 1456, 1334, 1260, 1219, 1067, 1011, 675 cm^{-1} (Şekil 4.64).
- MALDI-TOF (m/z) $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{BrO}_5$ için hesaplanan 371.963; bulunan 374.713 $[\text{M}+3\text{H}]^+$ (Şekil 4.65).



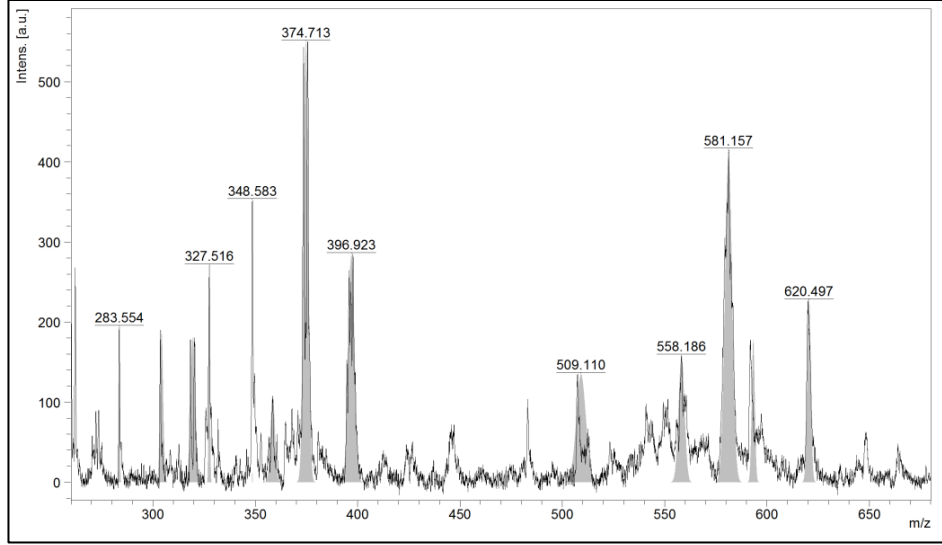
Şekil 4.62: Bileşik 21'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).



Şekil 4.63: Bileşik 21'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).

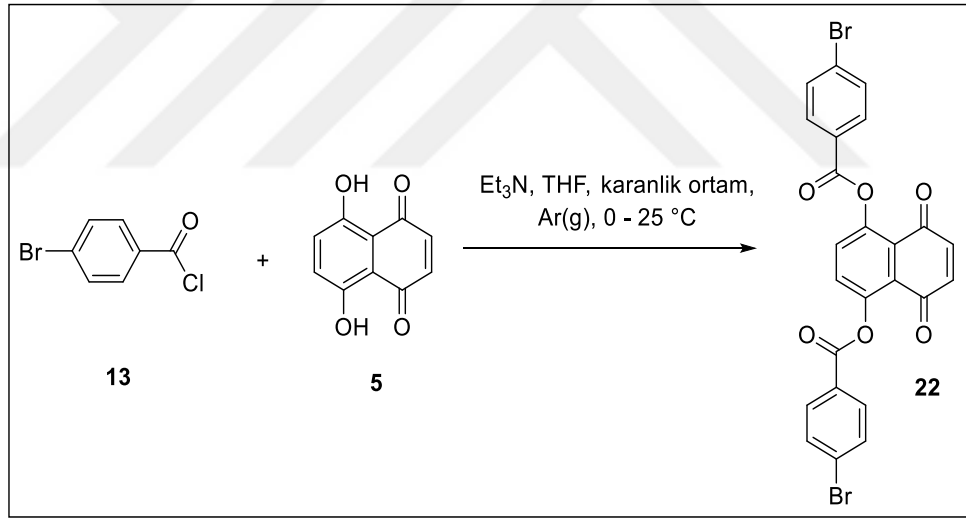


Şekil 4.64: Bileşik 21'in FTIR spektrumu.



Şekil 4.65: Bileşik 21'in MALDI-TOF spektrumu.

4.4.11. Bileşik 22'nin Sentezi

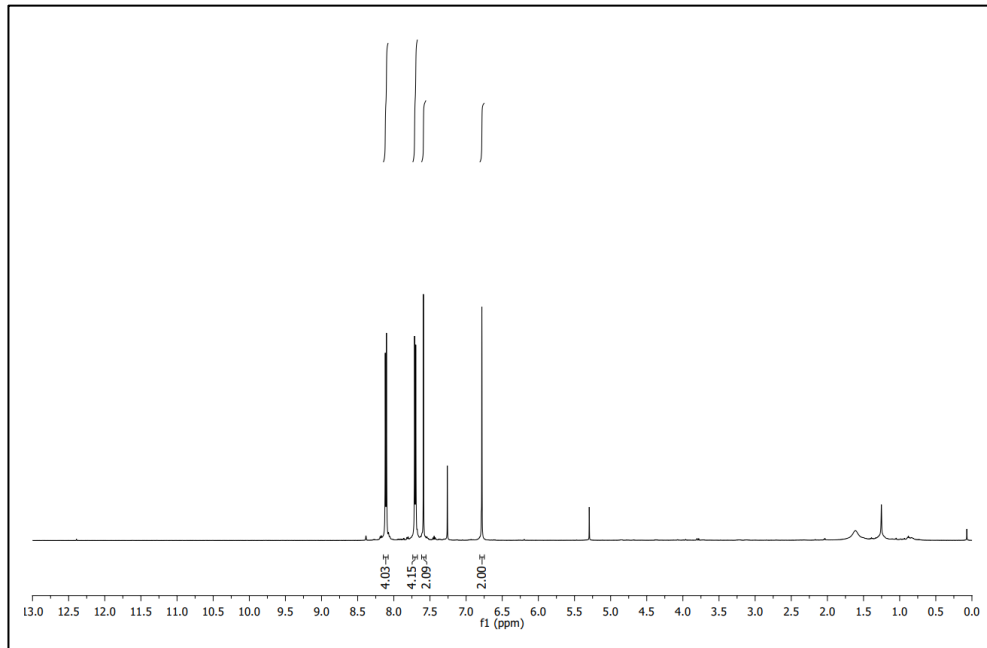


Şekil 4.66: Bileşik 22'nin sentez şeması.

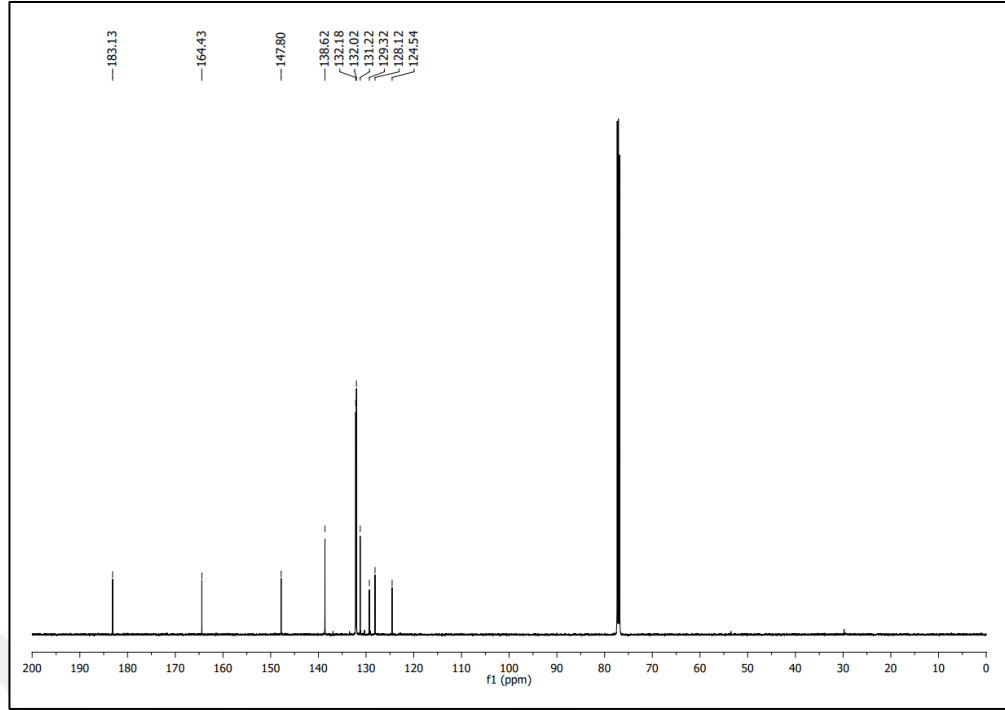
Naftazarin (5) (50 mg, 0.26 mmol), 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et_3N (110 μL , 0.78 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika buz banyosunda karıştırılarak *p*-bromo benzoil klorür (13) (228 mg, 1.04 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka

kromatografisi (TLC) (diklorometan) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu. Elde edilen kahverengi renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle diklorometan:hekzan 9:1 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (22), sarı renkli katı olarak % 63 verimle (91 mg, 0.16 mmol) elde edildi. Reaksiyonda yan ürün olarak mono-ester (21), %5 verimle (4 mg, 0.01 mmol) elde edilmiştir. Bileşik 22'nin kapalı formülü $C_{24}H_{12}Br_2O_6$; molekül kütlesi 556,16 g/mol'dür.

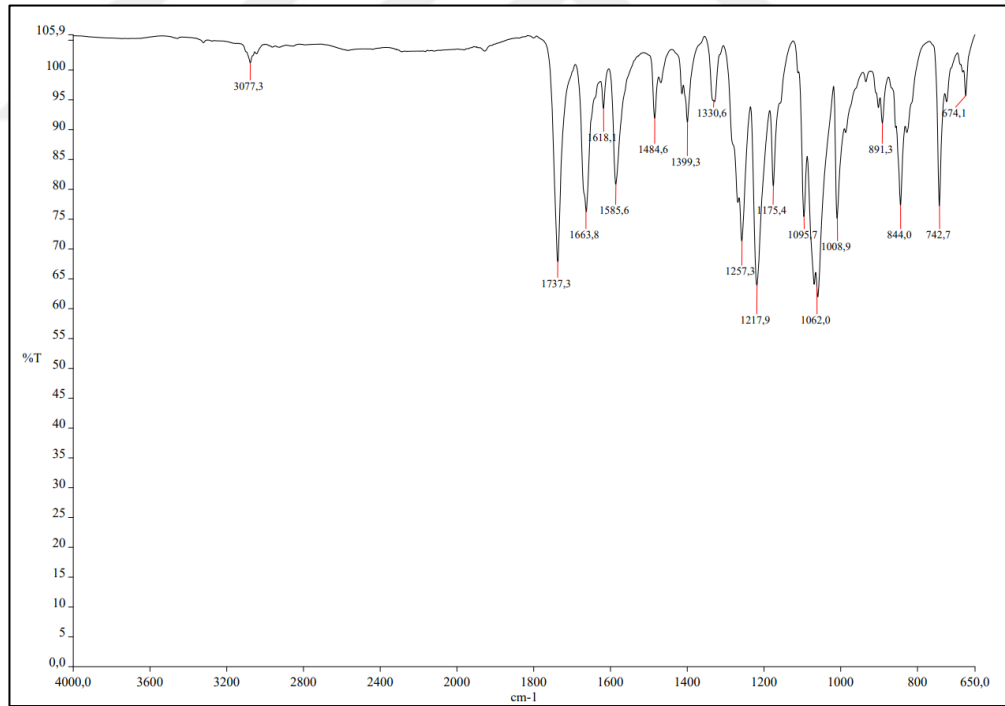
- R_f 0.43 (diklorometan).
- ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.59 (s, 2H), 6.78 (s, 2H) ppm (Şekil 4.67).
- ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 183.1, 164.4, 147.8, 138.6, 132.2, 132.0, 131.2, 129.3, 128.1, 124.5 ppm (Şekil 4.68).
- FT-IR: ν_{max} 3077, 1737, 1664, 1586, 1485, 1399, 1257, 1218, 1175, 1096, 1062, 1009, 674 cm^{-1} (Şekil 4.69).
- MALDI-TOF (m/z) $C_{24}H_{12}Br_2O_6$ için hesaplanan 555.898; bulunan 579.520 $[M+Na+H]^+$ (Şekil 4.70).



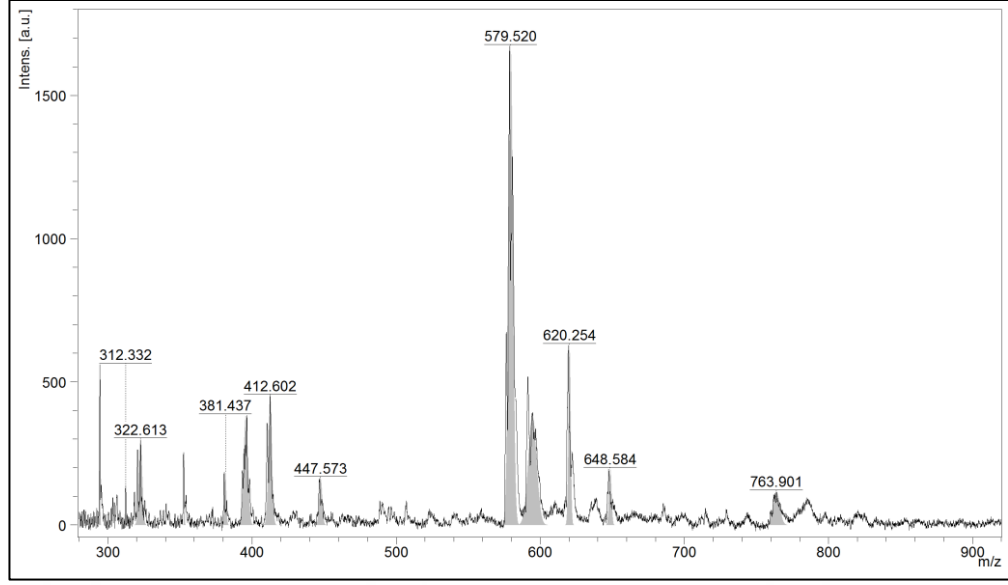
Şekil 4.67: Bileşik 22'nin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, $CDCl_3$).



Şekil 4.68: Bileşik 22'nin ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).

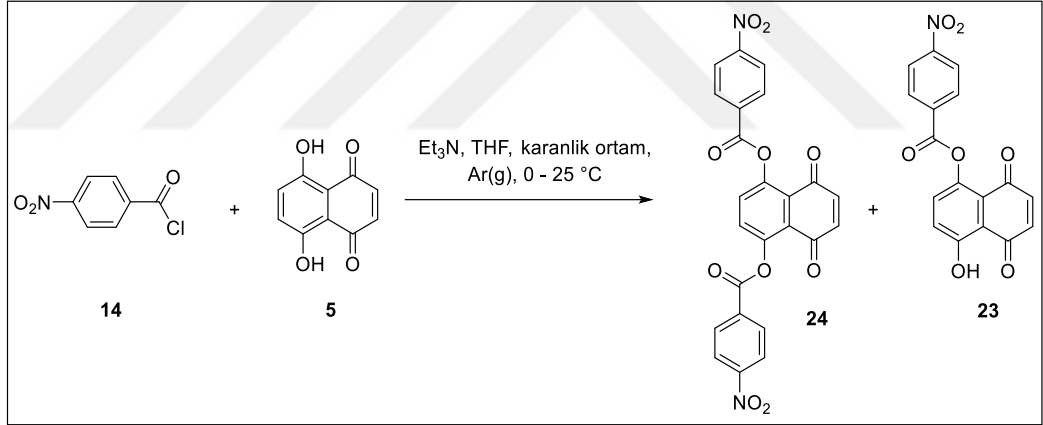


Şekil 4.69: Bileşik 22'nin FTIR spektrumu.



Şekil 4.70: Bileşik 22'nin MALDI-TOF spektrumu.

4.4.12. Bileşik 24'ün Sentezi

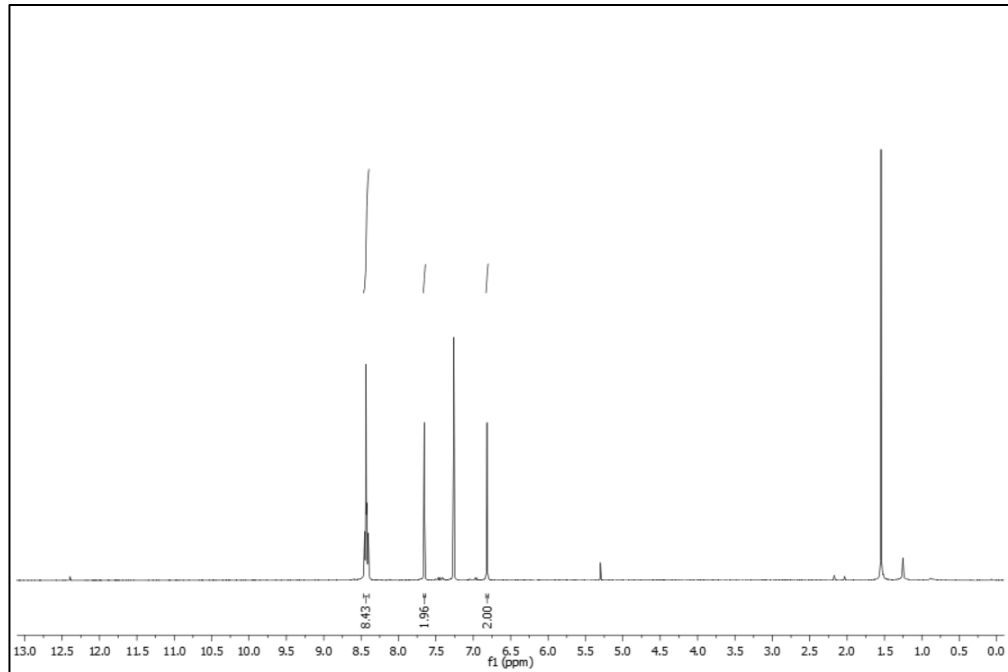


Şekil 4.71: Bileşik 24'ün sentez şeması.

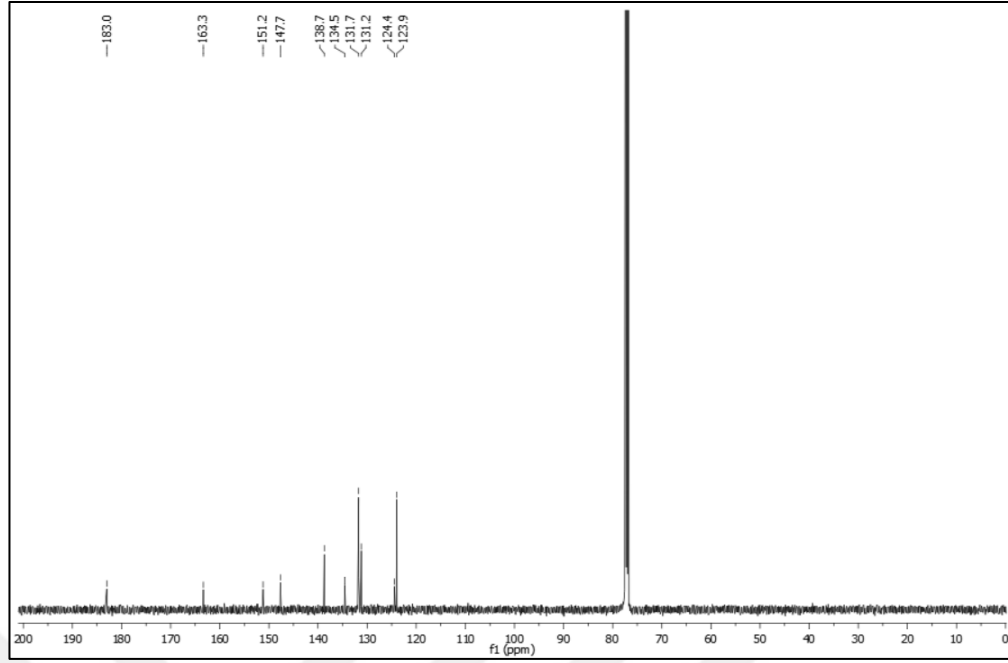
10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda naftazarin (5) (50 mg, 0.26 mmol) kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (110 µL, 0.78 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika buz banyosunda karıştırılarak *p*-nitro benzoil klorür (14) (194 mg, 1.04 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat oda sıcaklığında

karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu. Elde edilen sarı renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle diklorometan:hekzan 9:1 yürütücü fazı kullanılarak saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (24), sarı renkli katı olarak % 8 verimle (10 mg, 0.02 mmol) elde edildi. Reaksiyonda yan ürün olarak mono-ester (23), %24 verimle (21.1 mg, 0.06 mmol) elde edilmiştir. Bileşik 24'ün kapalı formülü $C_{24}H_{12}N_2O_{10}$; molekül kütlesi 488,36 g/mol'dür.

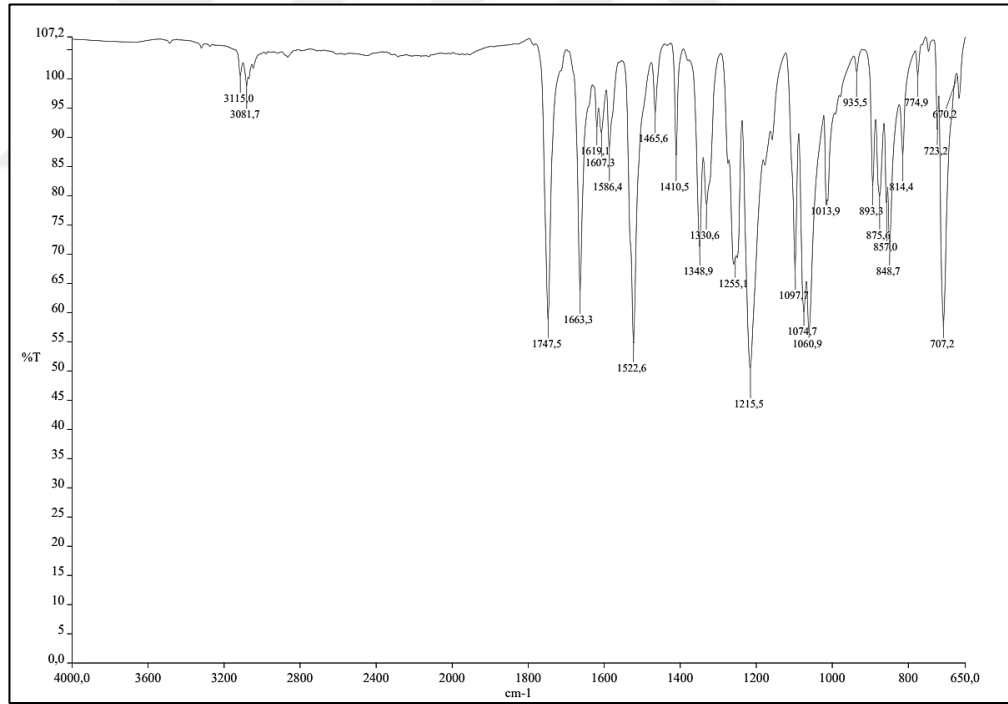
- R_f 0.19 (diklorometan:hekzan 9:1).
- ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 – 8.40 (m, 8H), 7.66 (s, 2H), 6.82 (s, 2H) ppm (Şekil 4.72).
- ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 183.0, 163.3, 151.2, 147.7, 138.7, 134.6, 131.7, 131.2, 124.4, 123.9 ppm (Şekil 4.73).
- FT-IR: ν_{max} 3082, 1748, 1663, 1523, 1349, 1255, 1216, 1075, 1061, 1014 cm^{-1} (Şekil 4.74).
- MALDI-TOF (m/z) $C_{24}H_{12}N_2O_{10}$ için hesaplanan 488.049; bulunan 506.920 $[M+K-H]^+$ (Şekil 4.75).



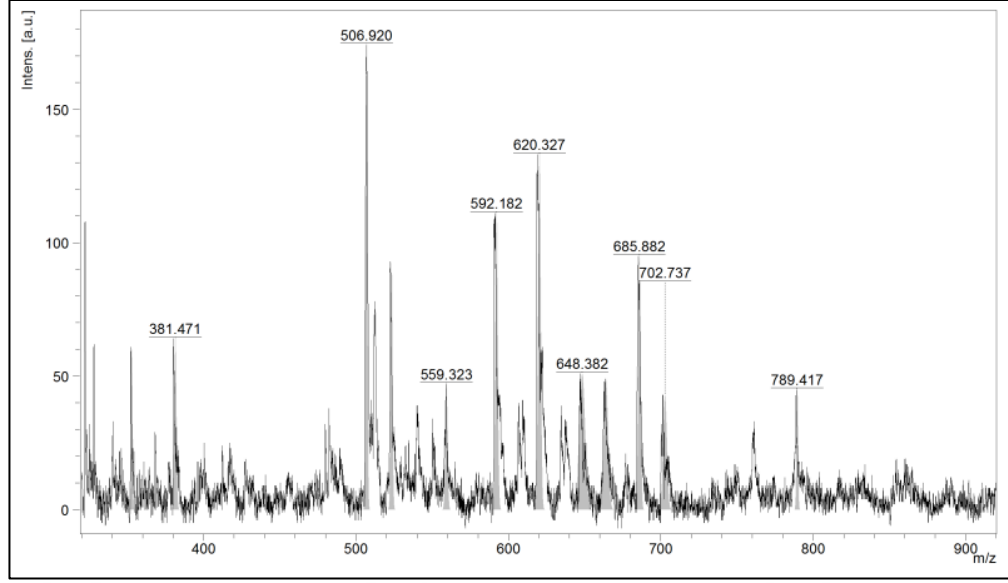
Şekil 4.72: Bileşik 24'ün ^1H NMR spektrumu (500 MHz, $CDCl_3$).



Şekil 4.73: Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).



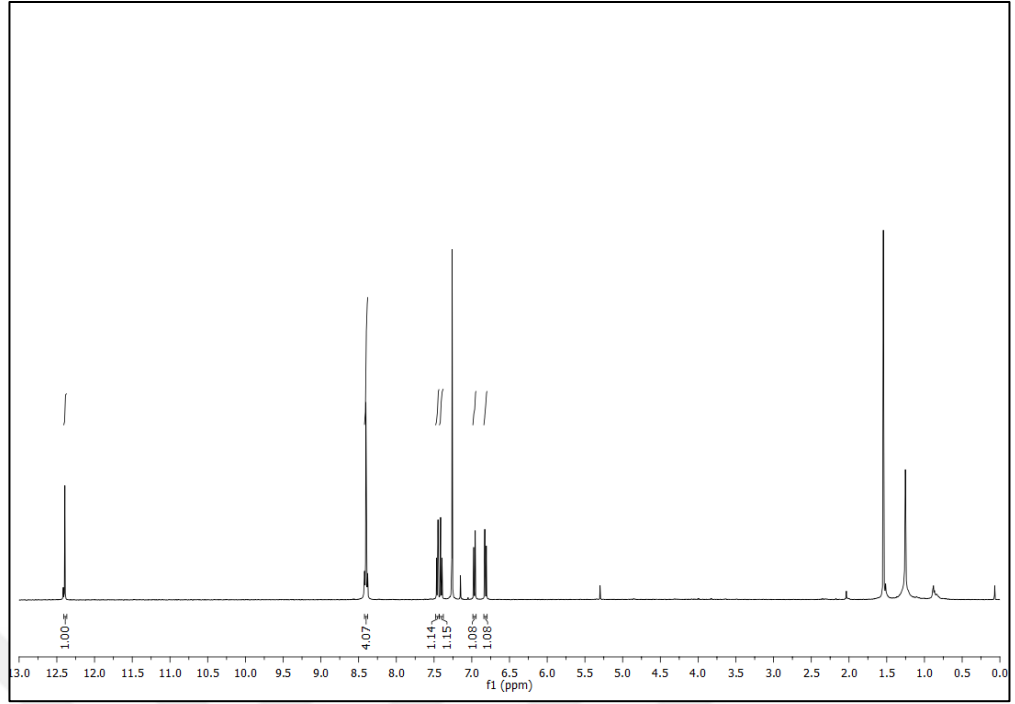
Şekil 4.74: Bileşik 24'ün FTIR spektrumu.



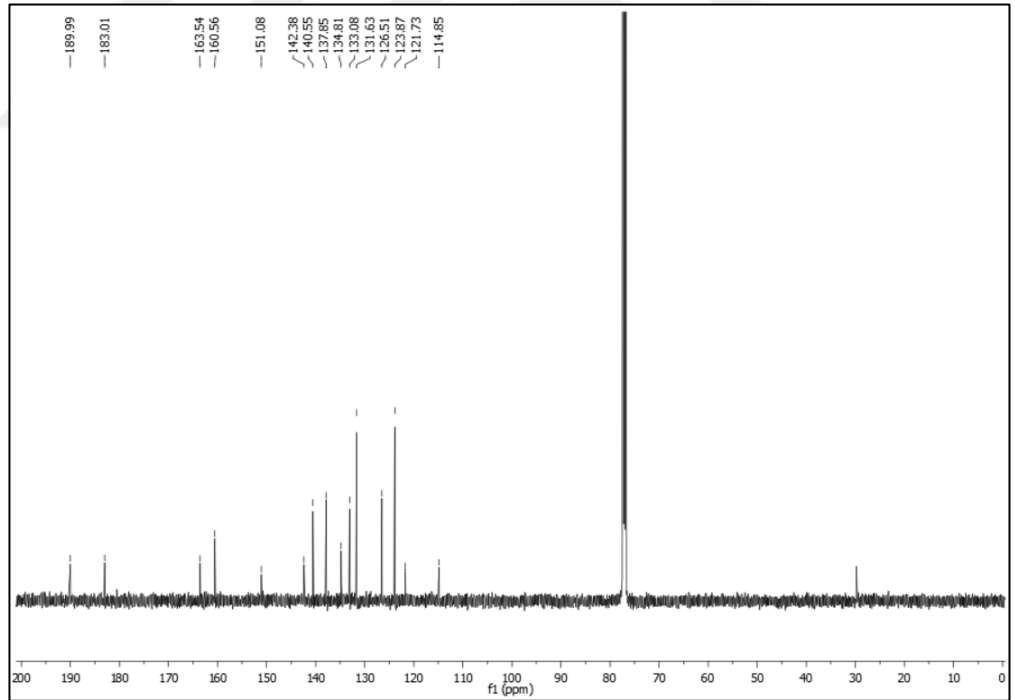
Şekil 4.75: Bileşik 24'ün MALDI-TOF spektrumu.

Bileşik 23 için; bileşik 23'ün kapalı formülü $C_{17}H_9NO_7$; molekül kütlesi 339.259 g/mol'dür. Bileşik 23 diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirildi ve elde edilen tek kristalinin x-ray analizi ile molekülün yapısı (Şekil 4.80) aydınlatıldı.

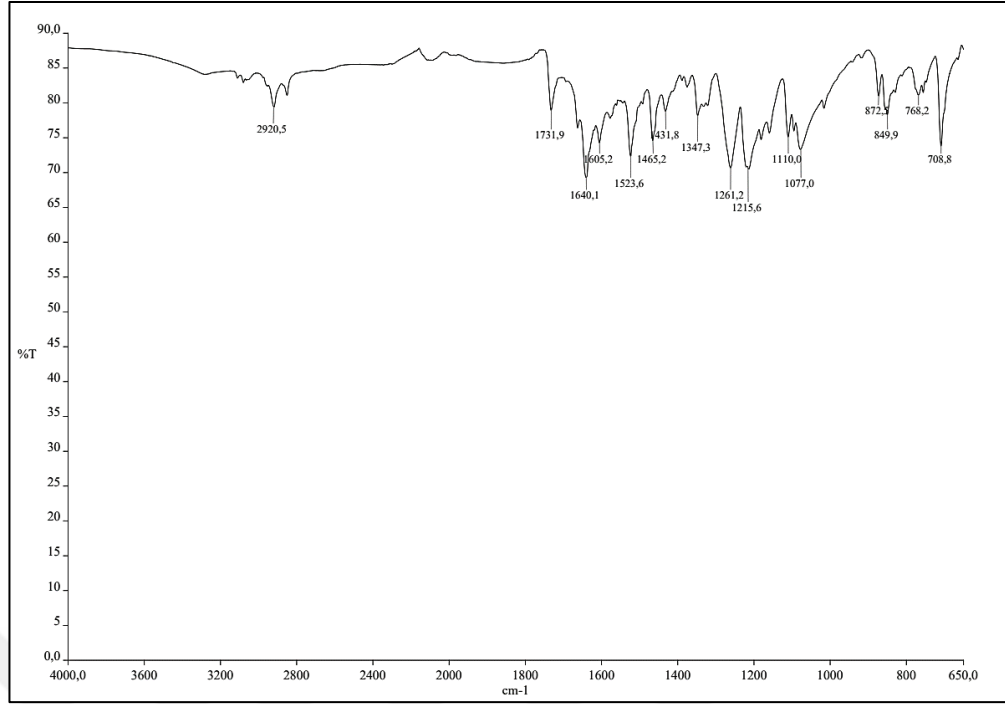
- R_f 0.47 (diklorometan).
- ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12.39 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.6$ Hz, 4H), 7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H) ppm (Şekil 4.76).
- ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 190.0, 183.0, 163.5, 160.6, 151.1, 142.4, 140.6, 137.9, 134.8, 133.1, 131.6, 126.5, 123.9, 121.7, 114.9 ppm (Şekil 4.77).
- FT-IR: ν_{max} 2921, 1732, 1640, 1524, 1347, 1261, 1216, 1077 cm^{-1} (Şekil 4.78).
- MALDI-TOF (m/z) $C_{17}H_9NO_7$ için hesaplanan 339.038; bulunan 342.324 $[M+3H]^+$ (Şekil 4.79).



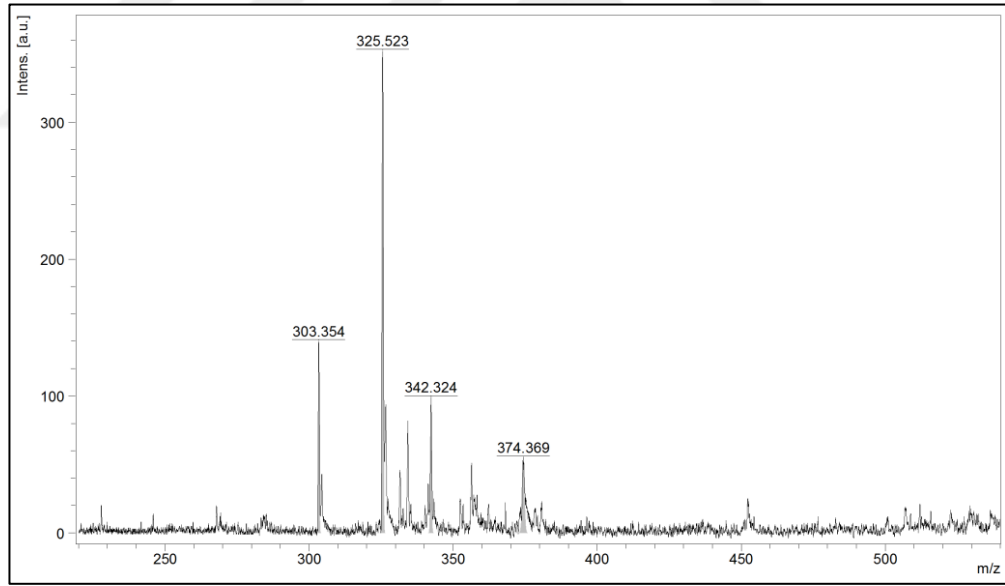
Şekil 4.76: Bileşik 23'ün ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).



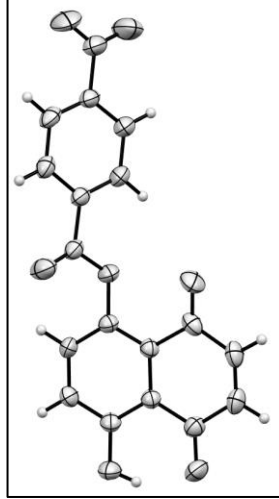
Şekil 4.77: Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).



Şekil 4.78: Bileşik 23'ün FTIR spektrumu.



Şekil 4.79: Bileşik 23'ün MALDI-TOF spektrumu.

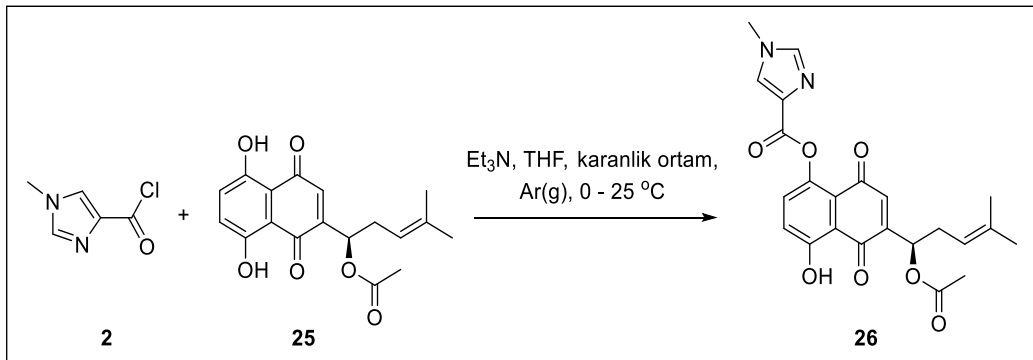


Şekil 4.80: Bileşik 23'ün x-ray yapısı.

4.5. Asetilşikonin (25) Molekülünün Açıl Klorür Bileşikleriyle Gerçekleştirilen Esterleşme Reaksiyonları

Tez kapsamında kullanılan asetilşikonin (25) bileşiği Gebze Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünden temin edilmiştir. Tezin 4.4. kısmında belirtilen metot geliştirme reaksiyonlarında elde edilen en uygun esterleşme metodu kullanılarak asetilşikonin bileşiğinin hem imidazol hem de indol açıl klorür bileşikleriyle hedeflenen çift-esterli asetilşikonin türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Ayrıca açıl klorür bileşiğinin sınırlayıcı reaktif olarak kullanılması ile tek-esterli asetilşikonin türevlerinin sentezi de çalışılmıştır. Bu kapsamda gerçekleştirilen reaksiyonlardan elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.

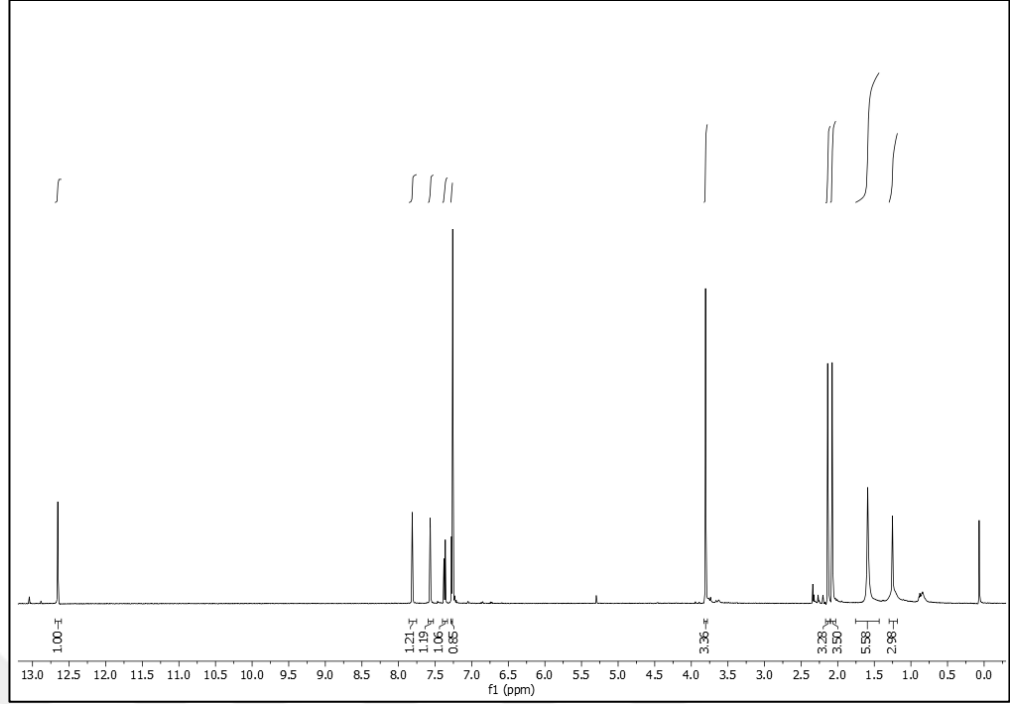
4.5.1. Bileşik 26'nın Sentezi



Şekil 4.81: Bileşik 26'nın sentez şeması.

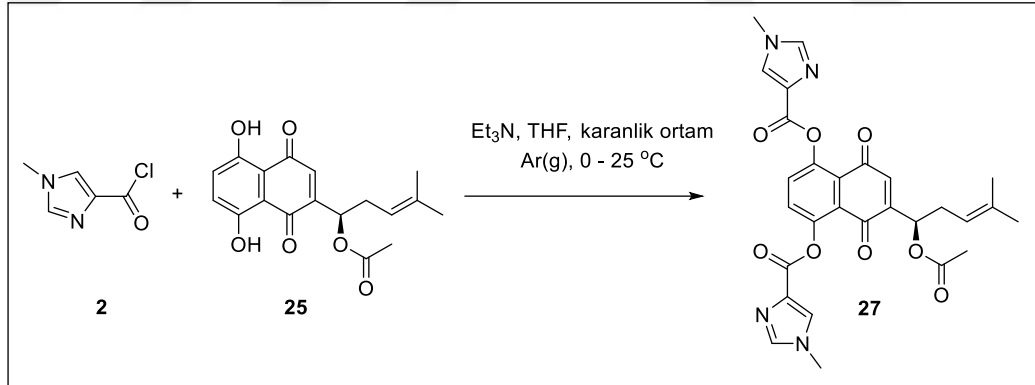
10 mL'lik bir boyunlu reaksiyon balonunda asetilşikonin (25) (50 mg, 0.15 mmol) kuru THF (3 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Kırmızı renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (24 µL, 0.17 mmol) şırınga ile damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve imidazol açıl klorür (2) (19 mg, 0.15 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (etilasetat:etanol 98:2) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 1.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen kırmızı renkli ham madde kolon kromatografisi yöntemiyle (diklorometan:etilasetat:etanol 50:45:5) saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (26), karışım halinde koyu kahverengi renkli katı olarak %41 verimle (27 mg, 0.06 mmol) elde edildi. Bileşik 26'nın kapalı formülü C₂₃H₂₂N₂O₇; molekül kütlesi 438,44 g/mol'dür. Zaman kısıtlılığı nedeniyle bileşiğin ileri düzeyde saflaştırma işlemi gerçekleştirilemediğinden dolayı bileşiğe ait diğer spektroskopik analizler henüz yapılamamıştır.

- R_f 0.34 (diklorometan:etanol 95:5).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.25 (s, 3H) ppm (Şekil 4.82).



Şekil 4.82: Bileşik 26'nın ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).

4.5.2. Bileşik 27'nin Sentezi

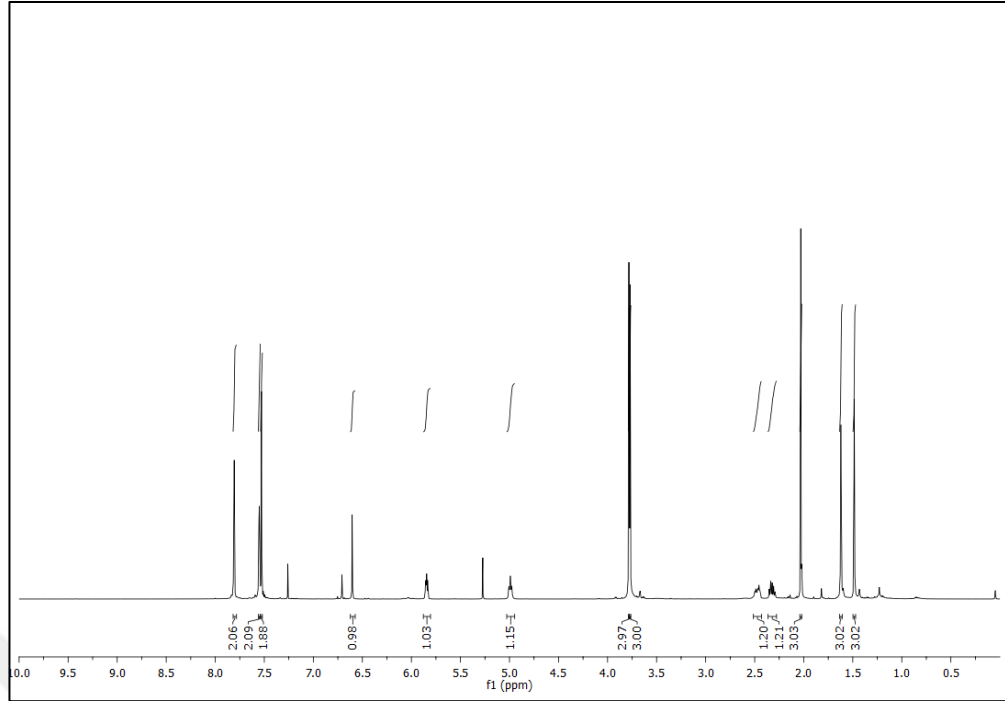


Şekil 4.83: Bileşik 27'nin sentez şeması.

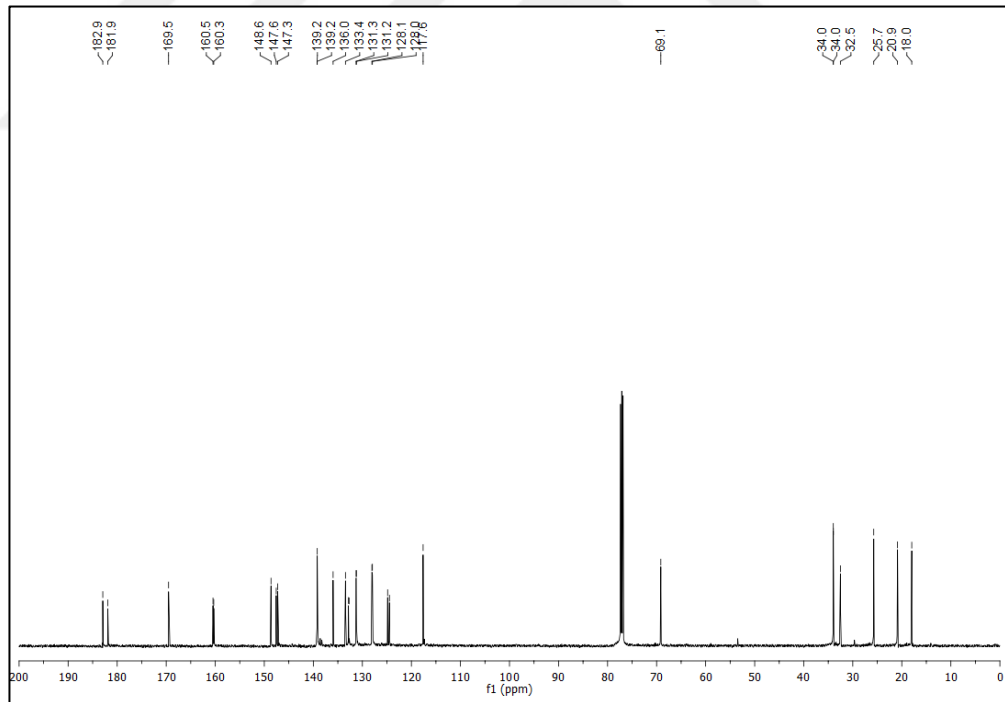
10 mL'lik bir boyunlu reaksiyon balonunda asetilşikinin (25) (45 mg, 0.14 mmol) kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Kırmızı renkli reaksiyon karışımına kuru Et_3N (57 μL , 0.41 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve imidazol açıl klorür (2) (71 mg, 0.56 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya

devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan:etanol 95:5) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 5.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen kırmızı renkli ham madde preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) yöntemiyle (diklorometan:etanol 95:5) saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (27), turuncu renkli olarak %29 verimle (22 mg, 0.04 mmol) elde edildi. Bileşik 27'nin kapalı formülü $C_{28}H_{26}N_4O_8$; molekül kütlesi 546,54 g/mol'dür.

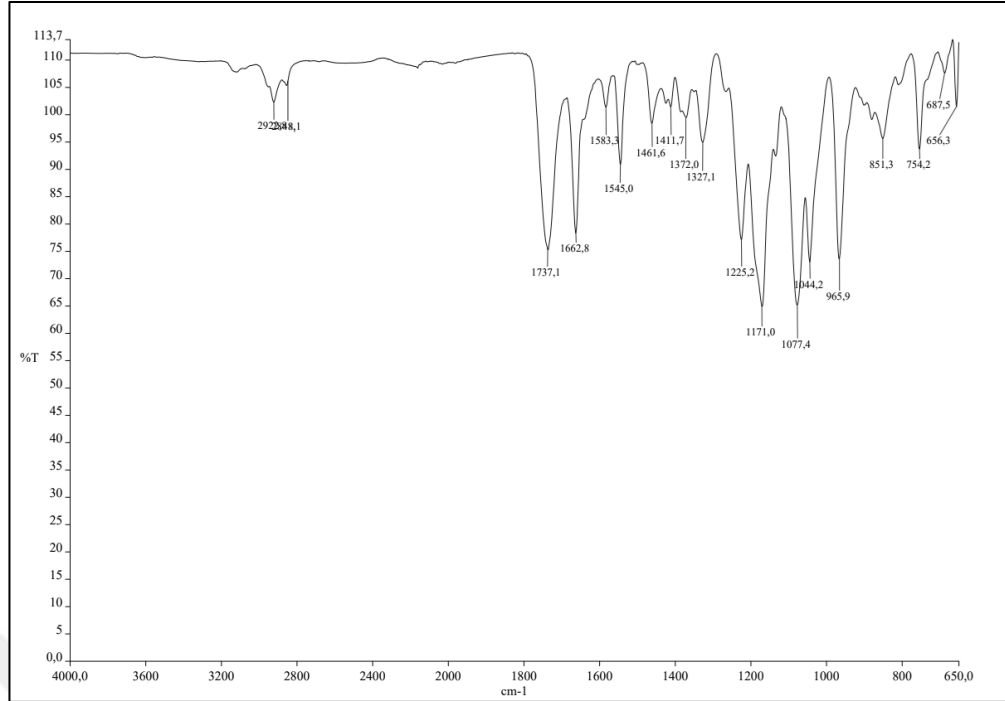
- R_f 0.14 (diklorometan:etanol 95:5).
- ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.87 – 5.81 (m, 1H), 4.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.32 (dt, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.48 (s, 3H) ppm (Şekil 4.84).
- ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 182.9, 181.9, 169.5, 160.5, 160.3, 148.6, 147.6, 147.3, 139.2, 139.2, 136.0, 133.4, 132.8, 132.7, 131.3, 131.2, 128.1, 128.0, 124.9, 124.5, 117.6, 69.1, 33.97, 33.95, 32.5, 25.7, 20.9, 18.0 ppm (Şekil 4.85).
- FT-IR: ν_{max} 2923, 2848, 1737, 1663, 1545, 1225, 1171, 1077, 1044 cm^{-1} (Şekil 4.86).
- LC-QTOF (m/z) $C_{28}H_{26}N_4O_8$ $[M]^+$: 546.1751; $[M + H]^+$: 547.1827 (Şekil 4.87).
- MALDI-TOF (m/z) $C_{28}H_{26}N_4O_8$ hesaplanan 546.175; bulunan 549.699 $[M+3H]^+$ (Şekil 4.88).
- UV/Vis (diklorometan) cm^{-1} 248 nm ($\epsilon = 86,360 M^{-1} cm^{-1}$) (Şekil 4.90).



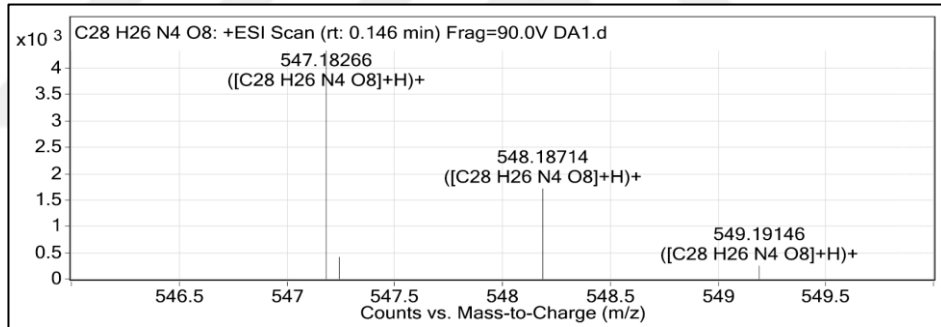
Şekil 4.84: Bileşik 27'nin ¹H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl₃).



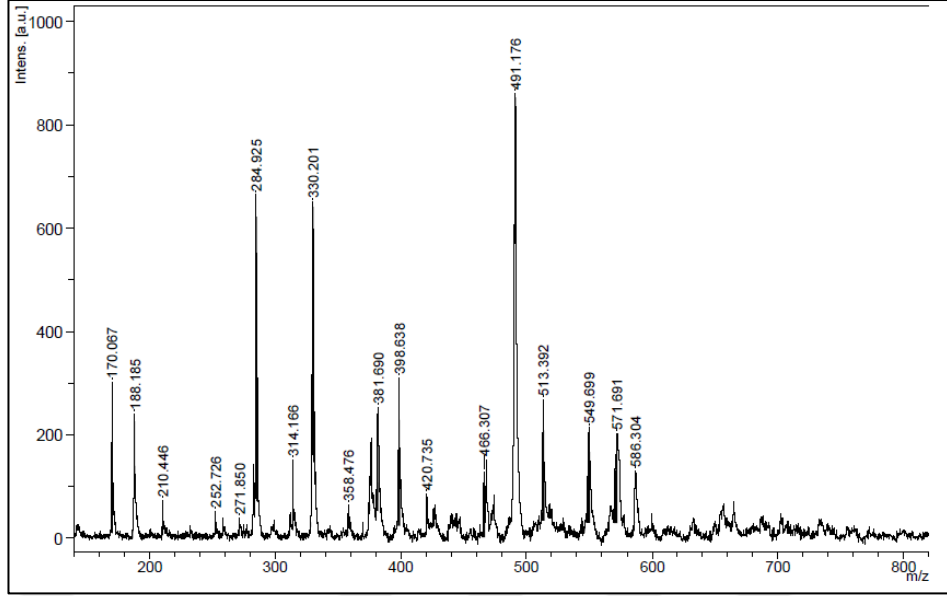
Şekil 4.85: Bileşik 27'nin ¹³C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl₃).



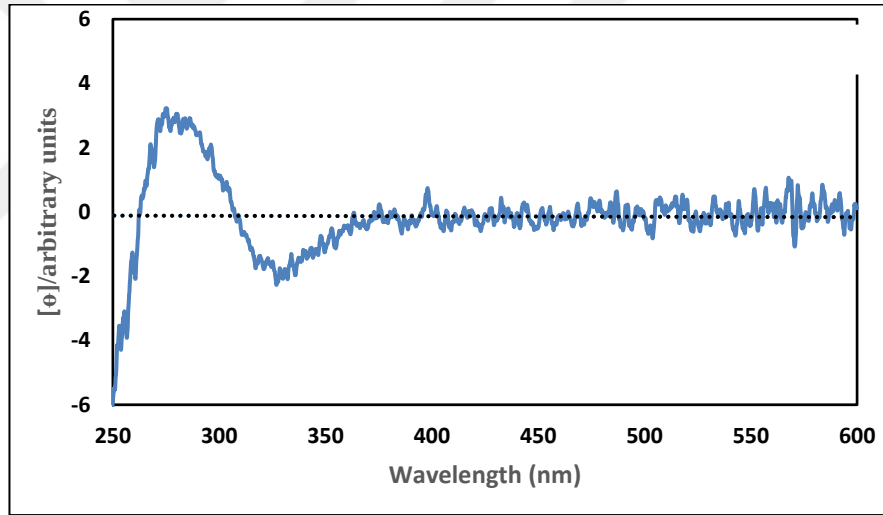
Şekil 4.86: Bileşik 27'nin FTIR spektrumu.



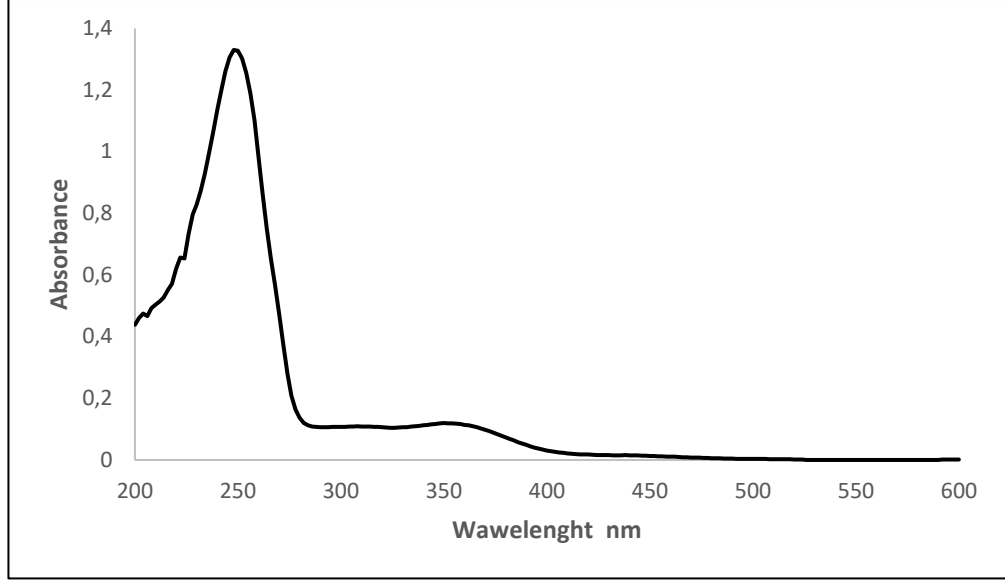
Şekil 4.87: Bileşik 27'nin LC-QTOF spektrumu.



Şekil 4.88: Bileşik 27'nin MALDI-TOF spektrumu.

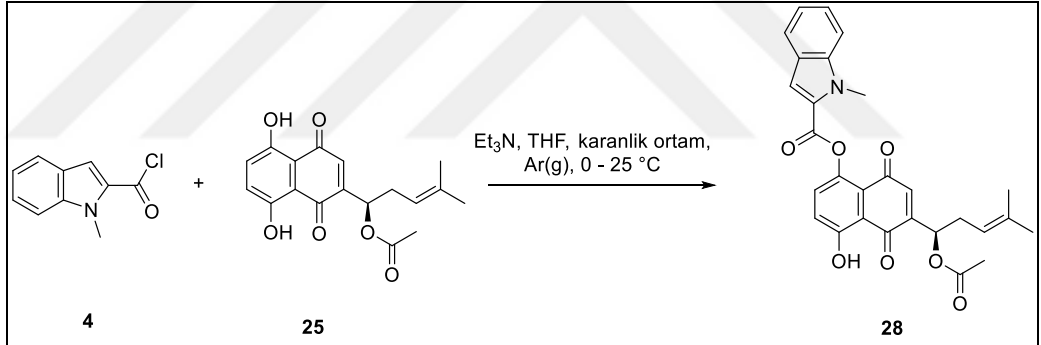


Şekil 4.89: Bileşik 27'nin CD spektrumu (diklorometan içerisinde).



Şekil 4.90: Bileşik 27'nin UV/Vis spektrumu (diklorometan içerisinde).

4.5.3. Bileşik 28'in Sentezi

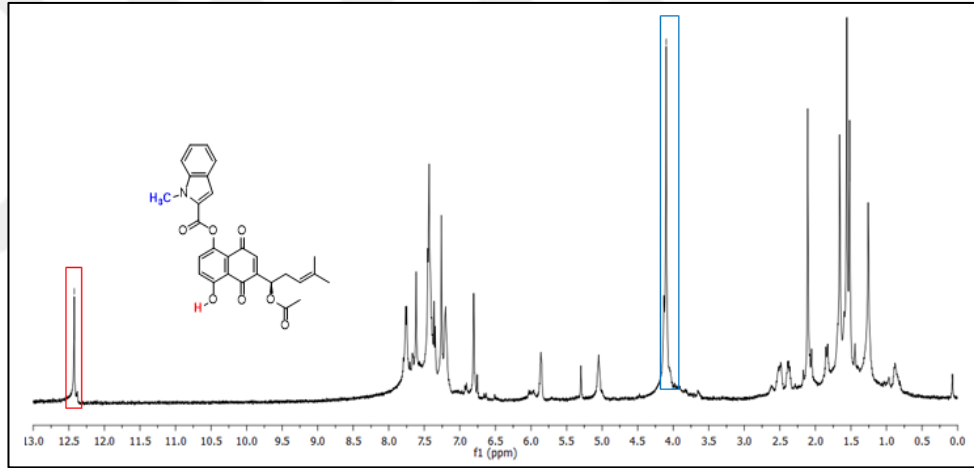


Şekil 4.91: Bileşik 28'in sentez şeması.

10 mL'lik bir boyunlu reaksiyon balonunda asetilşikonin (25) (40 mg, 0.12 mmol) kuru THF (1 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Kırmızı renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (19 µL, 0.13 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve indol açıl klorür (4) (29 mg, 0.15 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (etilasetat:hekzan 1:4) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı kısa cam kolon içerisinde

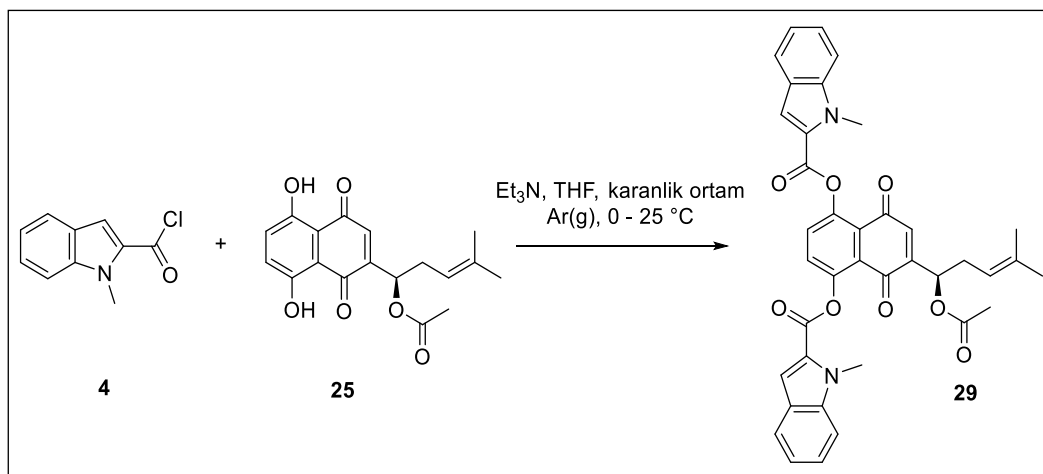
silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu. Elde edilen kırmızı renkli ham madde P-TLC yöntemiyle (etilasetat:hekzan 10:50) saflaştırılmaya çalışıldı. Hedeflenen ürün (28), kahverengi renkli olarak az miktarda kirlilik içerecek şekilde elde %29 verimle (17 mg, 0.03 mmol) elde edildi. Bileşik 28'in kapalı formülü $C_{28}H_{25}NO_7$; molekül kütlesi 487,51 g/mol'dür. Zaman kısıtlılığı nedeniyle bileşiğin ileri düzeyde saflaştırma işlemi gerçekleştirilemediğinden dolayı bileşiğe ait spektroskopik analizler henüz yapılamamıştır. Karışım olarak elde edilen madde için ^1H NMR spektrumu alınmış olup bileşik 28 ile ilgili önemli pikler olan fenolik hidroksile ait proton ve indolün azot atomuna bağlı olan metil pikinin varlığı açıkça gözlemlenmiştir (Şekil 4.92).

- R_f 0.52 (diklorometan:etilasetat:hekzan 2:2:6).



Şekil 4.92: Bileşik 28'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, $CDCl_3$).

4.5.4. Bileşik 29'un Sentezi



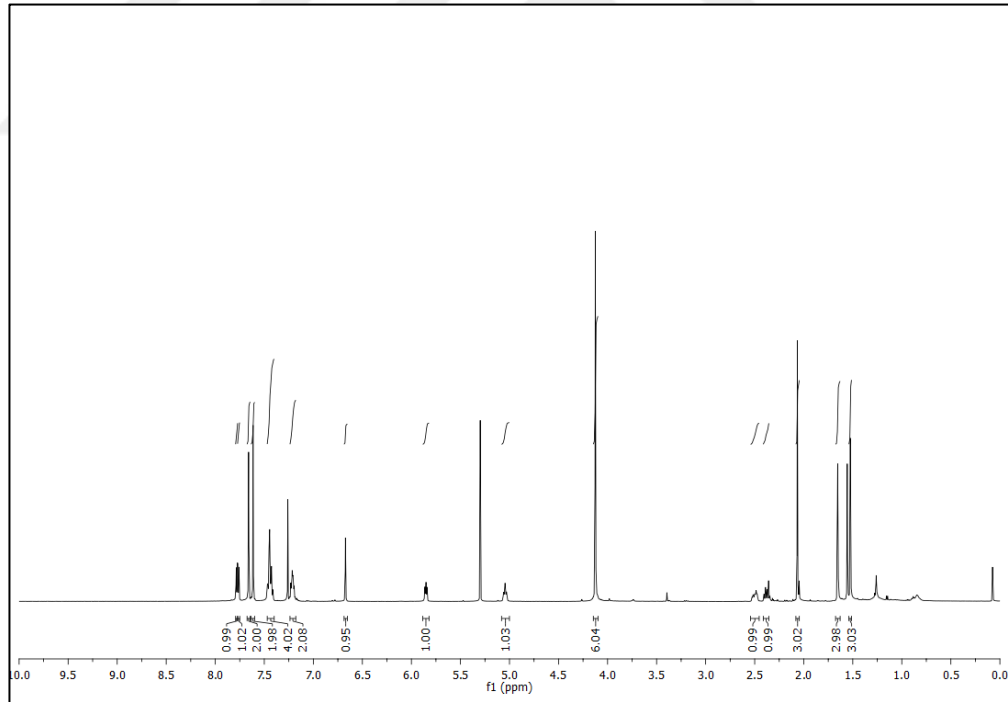
Şekil 4.93: Bileşik 29'un sentez şeması.

10 mL'lik bir boyunlu reaksiyon balonunda asetilşikinin (25) (45 mg, 0.14 mmol) kuru THF (2 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Kırmızı renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (57 µL, 0.41 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra 0 °C'ye soğutuldu ve indol açıl klorür (4) (108 mg, 0.56 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (etilasetat:hekzan 1:4) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 5.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra kısa cam kolon içerisinde silika jel kullanılarak diklorometan ile hızlı filtrasyona tabi tutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen kırmızı renkli hammadde preparatif ince tabaka kromatografisi (P-TLC) yöntemiyle (diklorometan:hekzan 9:1) saflaştırıldı ve hedeflenen ürün (29), turuncu renkli olarak %35 verimle (32 mg, 0.050 mmol) elde edildi. Bileşik 29'un kapalı formülü C₃₈H₃₂N₂O₈; molekül kütlesi 644,68 g/mol'dür.

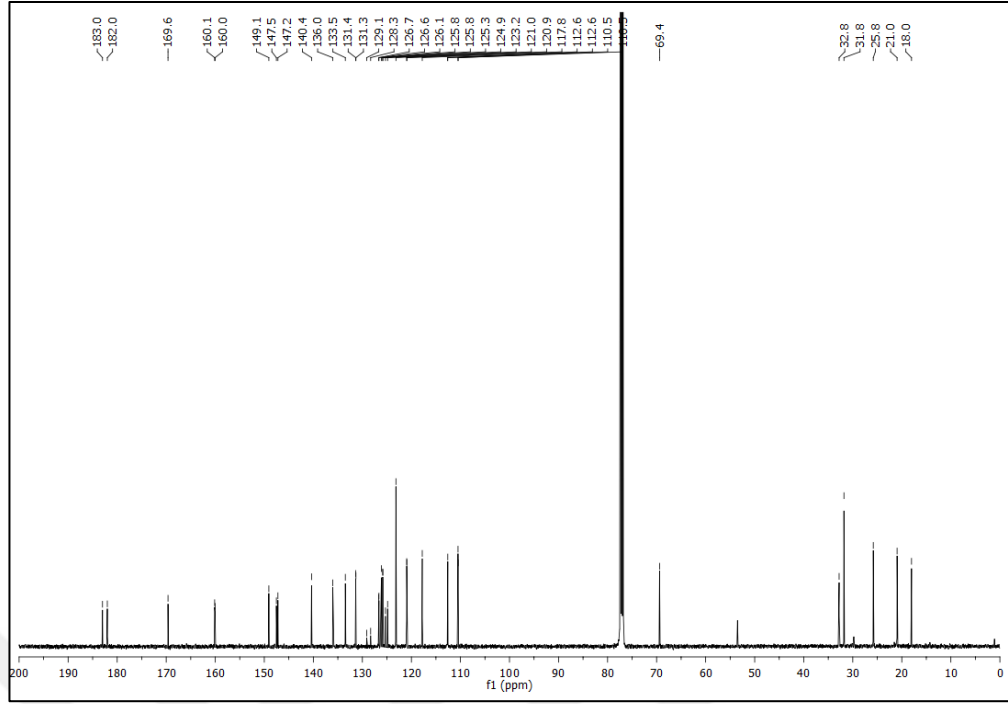
- R_f 0.22 (diklorometan:hekzan 9:1).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.87 – 5.82 (m, 1H), 5.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 6H),

2.54 – 2.46 (m, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) ppm (Şekil 4.94).

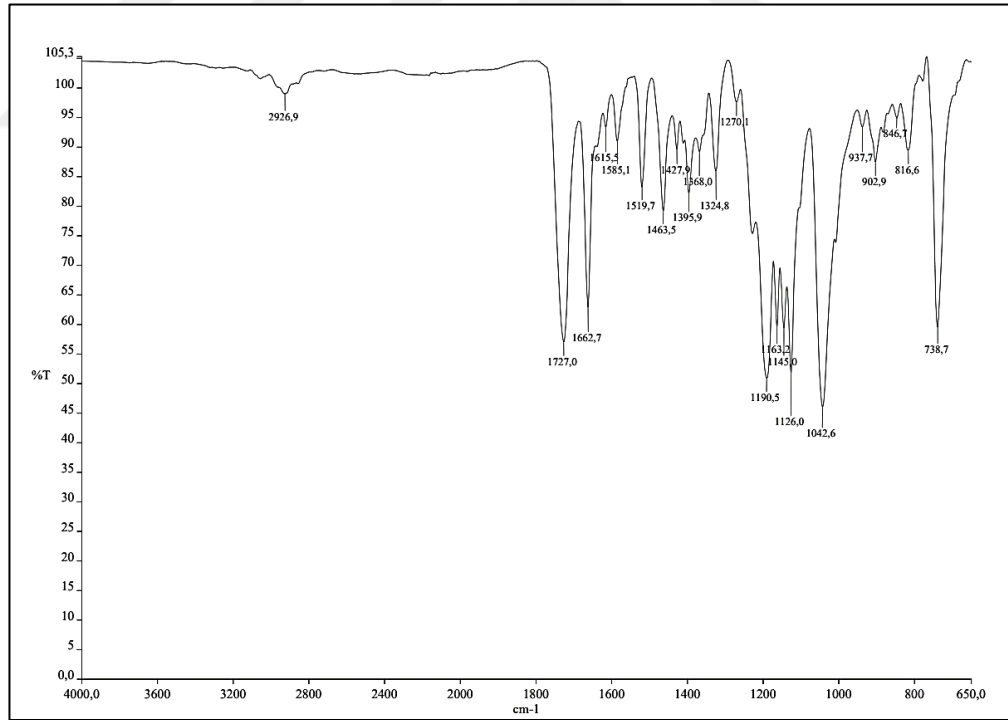
- ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 183.0, 182.0, 169.6, 160.1, 160.0, 149.1, 147.5, 147.2, 140.4, 136.0, 133.5, 131.4, 131.3, 129.1, 128.3, 126.7, 126.6, 126.1, 125.9, 125.8, 125.3, 124.9, 123.2, 121.0, 120.9, 117.8, 112.6, 112.6, 110.5, 110.5, 69.4, 32.8, 31.8, 25.8, 21.0, 18.0 ppm (Şekil 4.95).
- FT-IR: ν_{max} 2927, 1727, 1663, 1520, 1464, 1396, 1325, 1191, 1163, 1145, 1126, 1043 cm^{-1} (Şekil 4.96).
- LC-QTOF (m/z) $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}]^+$: 644.2159; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 645.2234 (Şekil 4.97).
- MALDI-TOF (m/z) $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$ hesaplanan 644.216; bulunan 669.562 $[\text{M}^+ + 2\text{H} + \text{Na}]$ (Şekil 4.98).
- UV/Vis (diklorometan) λ_{max} 237 and 302 nm ($\epsilon = 162,600$ ve $176,360 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (Şekil 4.100).



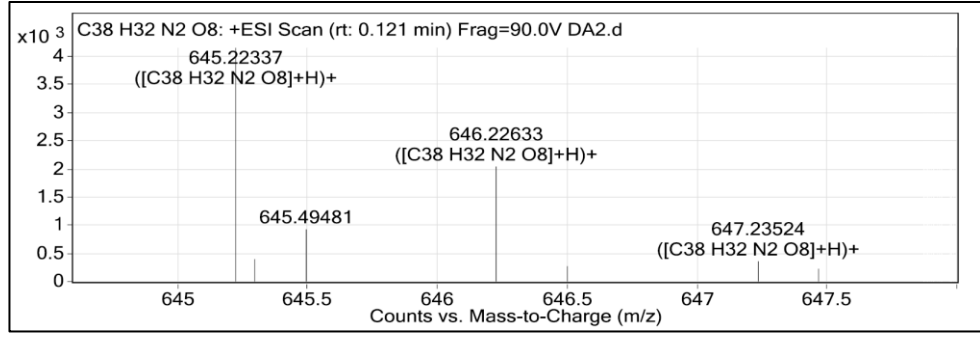
Şekil 4.94: Bileşik 29'un ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).



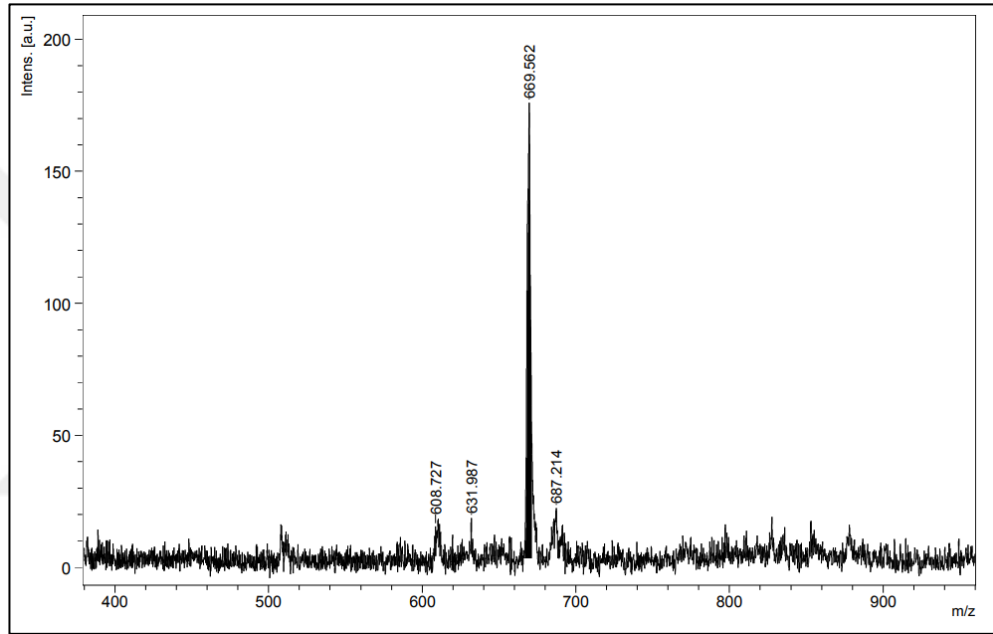
Şekil 4.95: Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).



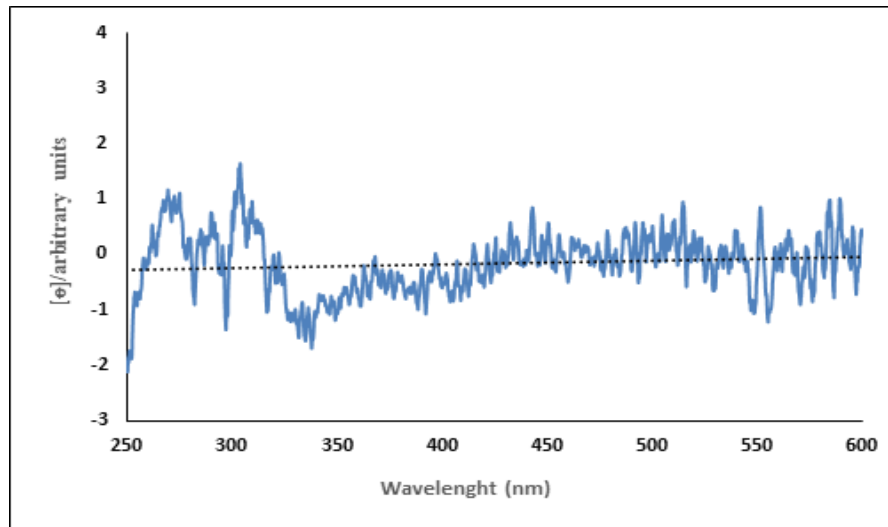
Şekil 4.96: Bileşik 29'un FTIR spektrumu.



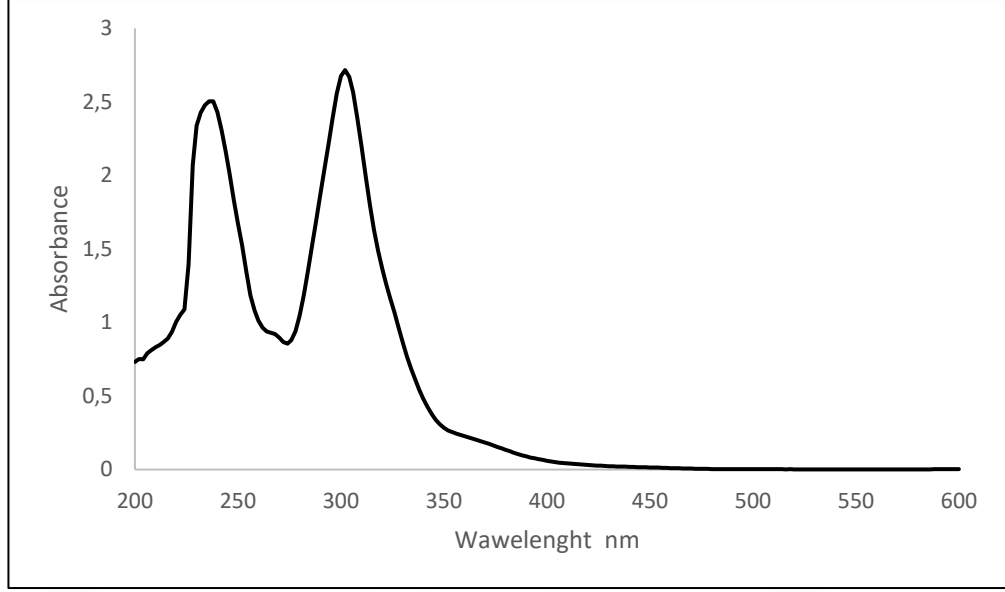
Şekil 4.97: Bileşik 29'un LC-QTOF spektrumu.



Şekil 4.98: Bileşik 29'un MALDI-TOF spektrumu.



Şekil 4.99: Bileşik 29'un CD spektrumu (diklorometan içerisinde).



Şekil 4.100: Bileşik 29'un UV/Vis spektrumu (diklorometan içerisinde).

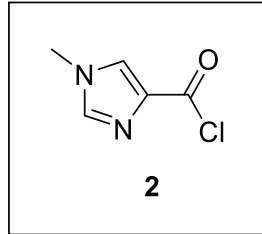
5. BULGULAR

Tez kapsamında naftazarin bileşiğinin C5 ve C8 konumlarında bulunan hidroksil grupları üzerinden ticari olarak satın alınan benzoil klorür türevleri ve laboratuvar ortamında sentezlenen imidazol açıl klorür ile indol açıl klorür reaktifleri kullanılarak çift ve tek-esterli naftazarin bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca bünyesinde naftazarin çekirdek yapısı ihtiva eden vebitki köklerinden izole edilmiş olan asetilşikinin bileşiğinin C5 ve C8 konumlarında bulunan hidroksil grupları üzerinden imidazol ve indol açıl klorür reaktifleri kullanılarak çift esterli asetilşikinin türevi bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu açıl klorür bileşikleri kullanılarak asetilşikinin tek-esterli türevlerinin sentezi de çalışılmıştır.

5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri

5.1.1. Bileşik 2'nin Yapı Analizi



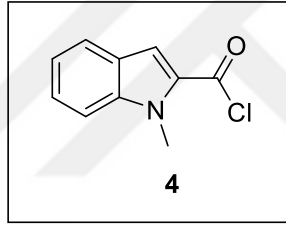
Şekil 5.1: Bileşik 2'nin yapısı.

Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3300 cm^{-1} 'de karboksilik asitlere ait -OH fonksiyonel grubuna ait yayvan pikin kaybolduğu görülmektedir. 3140 cm^{-1} 'de keskin C-H gerilmesi ve indol karboksilik asit olan başlangıç maddesi bileşik 3'ün karbonil C=O fonksiyonel grubuna ait 1661 cm^{-1} 'deki pikin 1731 cm^{-1} 'e kayması bileşiğin açıl klorüre yani bileşik 4'e dönüştüğünü göstermektedir (Şekil 4.4).

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 4.01 ppm'deki singlet pik azot atomuna bağlı metil protonlarına, 7.22 – 7.17 ppm ve 7.48 – 7.43 ppm'deki multiplet pikler benzen halkasındaki protonlara, 7.38 ppm'deki dublet pik de benzen halkasındaki protona, 7.68 ppm'deki singlet pik indol üzerindeki protona karşılık gelmektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.2).

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 32.2 ppm'deki pik azot atomuna bağlı metil karbonuna, 119.0 ppm'deki pik indol üzerindeki $-\text{C}=\text{C}-$ karbonuna, 141.6 ppm'deki pik karbonil karbonuna komşu karbona, 159.9 ppm'deki pik ise karbonil $\text{C}=\text{O}$ karbonuna karşılık gelmekte ve diğer pikler ise benzen halkasına ait karbonlara karşılık gelmektedir (Şekil 4.3).

5.1.2. Bileşik 4'ün Yapı Analizi



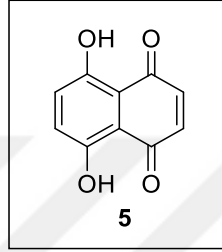
Şekil 5.2: Bileşik 4'ün yapısı.

Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3300 cm^{-1} 'de karboksilik asitlere ait $-\text{OH}$ fonksiyonel grubuna ait yayvan pikin kaybolduğu görülmektedir. 3140 cm^{-1} 'de keskin $\text{C}-\text{H}$ gerilmesi ve indol karboksilik asit olan başlangıç maddesi bileşik 3'ün karbonil $\text{C}=\text{O}$ fonksiyonel grubuna ait 1661 cm^{-1} 'deki pikin 1731 cm^{-1} 'e kayması bileşiğin açıl klorüre yani bileşik 4'e dönüştüğünü göstermektedir (Şekil 4.8).

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 4.01 ppm'deki singlet pik azot atomuna bağlı metil protonlarına, 7.22 – 7.17 ppm ve 7.48 – 7.43 ppm'deki multiplet pikler benzen halkasındaki protonlara, 7.38 ppm'deki dublet pik de benzen halkasındaki protona, 7.68 ppm'deki singlet pik indol üzerindeki protona karşılık gelmektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.6).

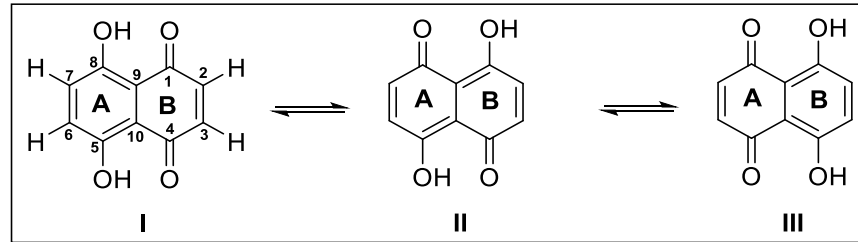
^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 32.2 ppm'deki pik azot atomuna bağlı metil karbonuna, 119.0 ppm'deki pik indol üzerindeki $-\text{C}=\text{C}-$ karbonuna, 141.6 ppm'deki pik karbonil karbonuna komşu karbona, 159.9 ppm'deki pik ise karbonil $\text{C}=\text{O}$ karbonuna karşılık gelmekte ve diğer pikler ise benzen halkasına ait karbonlara karşılık gelmektedir (Şekil 4.7).

5.1.3. Bileşik 5'in Yapı Analizi



Şekil 5.3: Bileşik 5'in yapısı.

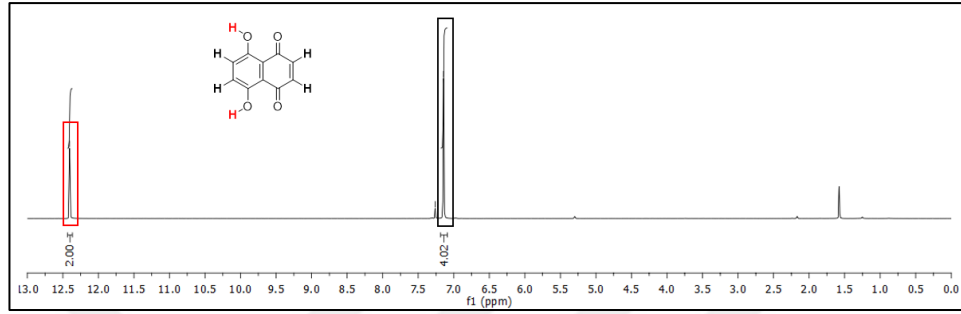
Başlangıç maddesi olan naftazarinin (5) ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 12.41 ppm'deki singlet pikin aromatik halkadaki fenolik hidroksil protonlarına ve bileşik 5'in tautomerleşmesinden kaynaklı 7.15 ppm'de singlet pik aromatik halkadaki ve kinonit halkasındaki protonlara karşılık gelmektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.10).



Şekil 5.4: Naftazarin bileşiğinin farklı tautomer yapıları.

Birbirine dönüşebilir hidrokinon (A) ve kinon (B) kısımlarından oluşan naftazarin (5,8-dihidroksinaftakinon) bileşiğinin şekil 5.8'de görüldüğü üzere çözücü içerisinde hızlı tautomerleşme ($\text{I} \rightleftharpoons \text{II} \rightleftharpoons \text{III}$) gösterdiği literatürde açıkça belirtilmiştir [59]. Örneğin bu bileşiğin oda sıcaklığında dötrokloroform çözücüsü

içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda, yapısında bulunan kinon (B) halkasındaki C2 ve C3 de bulunan protonlar ile aromatik (A) halkasındaki C6 ve C7 karbon atomlarında bulunan protonlarının aynı kimyasal kayma değerine sahip olduğu saptanmış ve dört adet protonun 7.14 ppm’de tek bir singlet piki olarak rezonans verdiği gözlenmiştir (Şekil 5.5) [60].



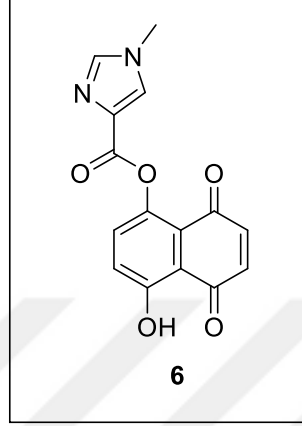
Şekil 5.5: Naftazarin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).

Naftazarin bileşiğinin döterokloroform çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınan ^1H NMR spektrumunda en düşük alanda gözlenen 12.41 ppm’de gözlenen pik iki adet fenolik -OH protonuna aittir.

Tez çalışması kapsamında naftazarin ve naftazarin çekirdek yapısına sahip asetilsikinin bileşiğinin fenolik hidroksil grupları üzerinden esterleşme reaksiyonlarının yapılması hedeflenmiştir. Bu bileşiklerin fenolik hidroksil grubu üzerinden esterleşme reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleşip gerçekleşmediğini ispat etmenin en güzel kanıtı başlangıç ve ürün bileşiklerine ait ^1H NMR spektrumlarındaki fenolik -OH proton sinyallerini karşılaştırmaktır. Örneğin, ürüne ait bileşiğin ^1H NMR spektrumu analiz edildiğinde, başlangıç bileşiğine ait iki adet fenolik -OH protonunun proton sinyallerinden bir tanesi kaybolmuş ancak bir tanesi hala spektrumda görülüyorsa burada tek esterleşme reaksiyonunun gerçekleştiği söylenebilir. Aynı şekilde eğer ürüne ait ^1H NMR spektrumunda hiçbir fenolik -OH proton sinyali görülmiyorsa burada da ürünün çift esterleşme reaksiyonuna ait ürün olduğu kolayca anlaşılabilir. Esterleşme reaksiyonlarının ne yönde gerçekleştiğinin anlaşılmasını takiben türevlendirilen naftazarin ve asetilsikinin esterine ait spesifik proton sinyalleri ile ^1H NMR spektrumunda gözlenen toplam proton sinyalinin bileşiğin yapısıyla uyumu

halinde, ^1H NMR spektrumu hedef bileşiğin sentezlendiğine ait en önemli kanıtlardan biri olarak gösterilebilir.

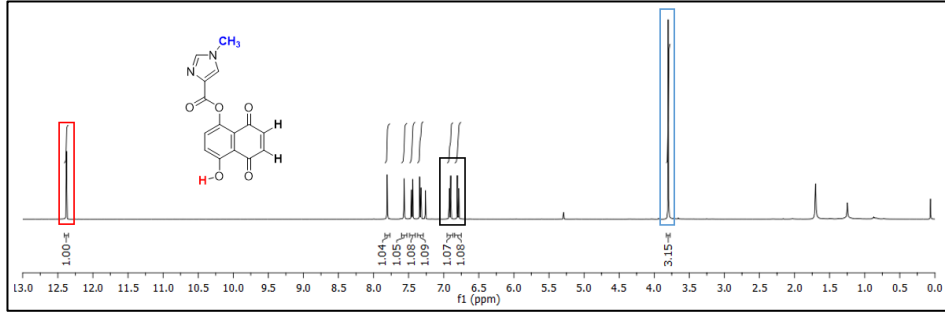
5.1.4. Bileşik 6'nın Yapı Analizi



Şekil 5.6: Bileşik 6'nın yapısı.

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; tek imidazol süstitüe naftazarin (6) bileşiğinin döterokloroform çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında ^1H NMR spektrumunda (Şekil 5.7) başlangıç bileşiği olan naftazarine ait 12.62 ppm'de singlet olarak gelen iki adet fenolik -OH protonlarının görülmediği, sadece bir adet fenolik -OH e ait proton sinyalinin 12.38 ppm'de görüldüğü tekli esterleşme reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca imidazol azotu üzerindeki metil CH_3 grubuna ait üç adet proton sinyali 3.80 ppm'de gelmektedir. Bunun yanı sıra bu bileşik fenolik hidroksil gruplarından birinin tekli olarak esterleştirilmesi sonucu başlangıçtaki simetrik yapısını kaybetmiştir. O nedenle bileşiğin kinon halkası üzerindeki protonlar birbirini dublete yarmış ve sırasıyla bir adet proton 6.91'ppm de dublet olarak diğer proton ise 6.80 ppm'de yine dublet olarak sinyal vermektedir. Bu iki komşu protonların birbirlerini dublete yardıklarını ve bunların çatı halinde bulunduğu spektrumda açık bir şekilde görülmektedir. Bunun yanı sıra naftazarinin aromatik halkası üzerinde bulunan iki adet proton da birbirini dublete yarmış ve çatı halinde sırasıyla 7.45 ppm ve 7.33 ppm'de iki adet dublet sinyali olarak rezonans göstermiştir. ^1H NMR spektrumunda gözlenen 7.81 ppm ve 7.56 ppm'de singlet olarak gelen pikler de imidazol halkası

üzerindeki iki adet protona ait sinyallerdir. Sonuç olarak toplam proton sinyali sayısının bileşiğin yapısı ile uyduğu görülmektedir. (Şekil 5.7).



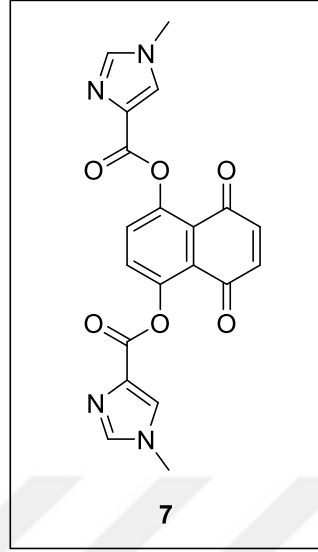
Şekil 5.7: Tek-imidazol naftazarin (6) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl₃).

¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; 34.0 ppm'deki pik azot atomuna bağlı metil karbonuna, 142.8 ppm'deki pik ester yapısının olduğu naftazarin üzerindeki C-O karbona, 160.2 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil C=O karbonuna, 160.8 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki hidroksil grubunun bağlı olduğu karbona, 182.9 ppm ve 190.2 ppm'deki pikler naftazarin molekülündeki karbonil C=O karbonlarına karşılık geldiği görülmektedir. Diğer pikler de aromatik bölgedeki karbonlara karşılık gelmekte ve yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.14).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 298.110'da gözlenen [M]⁺ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.15).

Bu çalışma da sentezlenen tekli-imidazol bileşiği (6) diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde başarılı bir şekilde kristallendirilmiş ve elde edilen tek kristalinin x-ray analizi ile yapı yeniden aydınlatılmıştır (Şekil 4.16).

5.1.5. Bileşik 7'nin Yapı Analizi

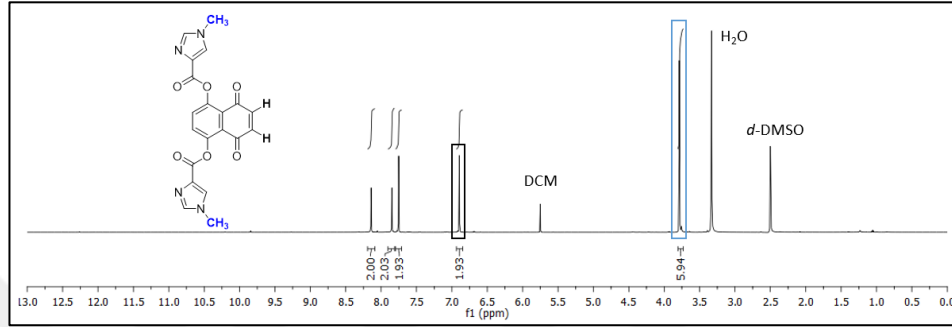


Şekil 5.8: Bileşik 7'nin yapısı.

Bileşik 7'nin FT-IR spektrumu incelendiğinde; 1737 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi ve yine 1639 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait güçlü bir karbonil C=O gerilmesi yapıyı desteklemektedir. $850\text{-}550\text{ cm}^{-1}$ 'de C-Cl gerilmesine ait pikin gözlemlenmemesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.20).

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; naftazarin bileşiğinin imidazol açıl klorür ile çift esterleşme reaksiyonu sonucu oluşan çift-imidazollü naftazarin (7) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.9) da yapıyla uyumludur. Ürüne (7) ait ^1H NMR spektrumunda başlangıç bileşiği olan naftazarine ait düşük alanda gelen fenolik – OH sinyallerinin hiçbiri görülmemektedir, bu da her iki fenolik hidroksil üzerinden esterleşme reaksiyonun gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. Ayrıca çift-esterli naftazarin (7) bileşiği yine simetrik bir yapıya sahiptir. Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde (bu bileşik diğer türevleri gibi döterokloroform içerisinde çözünmediği için dötero-dimetilsülfoksit içerisinde çözüldükten sonra spektrum alınmıştır), her iki imidazol azotu üzerindeki metil CH_3 grubuna ait üçer adet toplam altı adet proton sinyali 3.79 ppm 'de singlet olarak gelmektedir. Ayrıca bileşiğin kinon halkası üzerindeki iki adet proton simetrik yapıdan dolayı aynı çevreye sahip olup singlet olarak 6.89 ppm 'de rezonans göstermektedir. Bunun yanı sıra naftazarinin aromatik halkası üzerinde bulunan iki adet proton simetrik yapıdan

singlet olarak 7.75 ppm’de sinyal vermiştir. Yine DMSO-d₆ çözücüsü içerisindeki ¹H NMR spektrumunda gözlenen 8.14 ppm ve 7.85 ppm’de singlet olarak gelen pikler de imidazol halkası üzerindeki ikişer adet protona ait olup toplamda dört adet protona eşdeğer sinyallerdir. Sonuç olarak ¹H NMR spektrumunda gözlenen toplam proton sinyali sayısının yapı ile uyduğu bu spektrumda da açıkça görülmektedir. (Şekil 5.9).

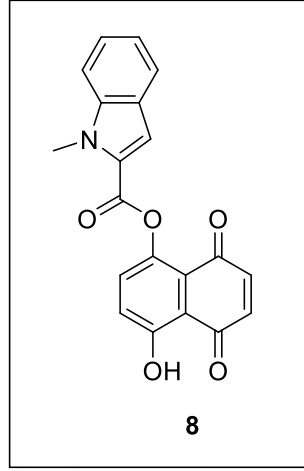


Şekil 5.9: Çift-imidazol naftazarin (7) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (500 MHz, DMSO- d₆).

¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; 33.5 ppm’deki pik azot atomu üzerindeki metil karbonlarına, 160.3 ppm’deki ester yapısındaki karbonil C=O karbonlarına, 183.0 ppm’deki pik naftazarin molekülündeki karbonil C=O karbonlarına karşılık geldiği görülmektedir. Diğer pikler de moleküle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.19).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 408.522’de gözlenen [M+2H]⁺ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.21).

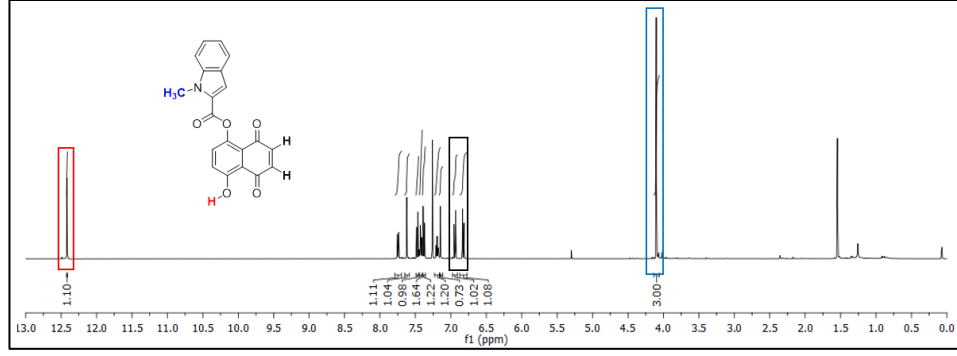
5.1.6. Bileşik 8'in Yapı Analizi



Şekil 5.10: Bileşik 8'in yapısı.

Bileşik 8'in FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3055 cm^{-1} 'de yayvan bir fenolik hidroksil -OH gerilmesi, 1663 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi ve 1518 cm^{-1} ve 1461 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmeleri yapıyı desteklemektedir. 850-550 cm^{-1} 'de C-Cl gerilmesine ait pikin gözlemlenmemesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.25).

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; tek indol süstitüe naftazarin (8) bileşiğinin döterokloroform çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında ^1H NMR spektrumu analiz edildiğinde; başlangıç bileşiği olan naftazarine ait 12.62 ppm'de singlet olarak gelen iki adet fenolik -OH protonlarının görülmeyip sadece bir adet fenolik -OH'e ait proton sinyalinin 12.41 ppm'de gözlenmesi tekli esterleşme reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca indol azotu üzerindeki metil CH_3 grubuna ait üç adet proton sinyali 4.10 ppm'de gelmektedir. Bunun yanı sıra tek-indollü naftazarin (8) bileşiği simetrik yapıya sahip olmadığından dolayı, bileşiğin kinon halkası üzerindeki protonlar birbirini dublete yarmış ve sırasıyla bir adet proton 6.97 ppm'de dublet olarak diğer proton ise 6.83 ppm'de dublet olarak sinyal vermektedir. Aromatik halkalar üzerindeki protonlar da göz önünde bulundurulduğunda toplam proton sinyali sayısının bileşiğin yapısı ile uyduğu görülmektedir (Şekil 5.11).



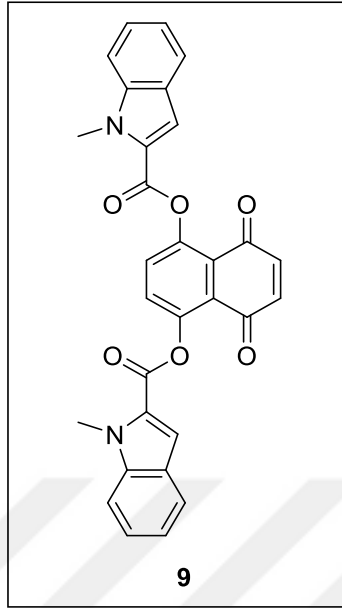
Şekil 5.11: Tek-indol naftazarin (8) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 31.8 ppm'deki pik azot atomuna bağlı metil karbonuna, 160.3 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil $\text{C}=\text{O}$ karbonuna, 173.0'daki pik naftazarin molekülü üzerindeki fenolik hidroksil grubunun bağlı olduğu karbona ve 182.9 ppm ve 190.2 ppm'deki pikler naftazarin bileşiği üzerindeki karbonil $\text{C}=\text{O}$ karbonlarına karşılık geldiği görülmektedir (Şekil 4.24).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 347.709'da gözlenen $[\text{M}]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.26).

Diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirilen bileşik 8'in elde edilen tek kristalinin x-ray analizi ile molekülün yapısı yeniden aydınlatıldı (Şekil 4.27).

5.1.7. Bileşik 9'un Yapı Analizi

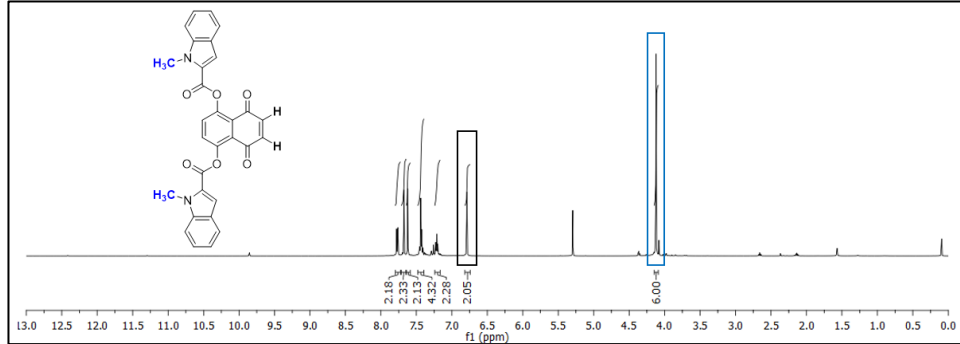


Şekil 5.12: Bileşik 9'un yapısı.

Bileşik 9'un FT-IR spektrumu incelendiğinde, 3300 cm^{-1} 'lerde yayvan bir fenolik hidroksil -OH gerilmesinin olmaması, 1731 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi ve 1663 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmesinin gözlenmesi, $850\text{-}550\text{ cm}^{-1}$ aralığında C-Cl gerilmesine ait güçlü bir pik gözlemlenmemesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.31).

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; naftazarin bileşiğinin indol açıl klorür ile çift esterleşme reaksiyonu sonucu oluşan çift-indollü naftazarin (9) bileşiğinin yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Bileşik 9'a ait ^1H NMR spektrumunda başlangıç bileşiği olan naftazarine ait düşük alanda gelen fenolik – OH sinyallerinin hiçbiri görülmemektedir, bu da fenolik hidroksiller üzerinden esterleşme gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. Ayrıca çift-esterli naftazarin (9) bileşiği simetrik bir yapıya sahiptir. Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, her iki indol azotu üzerindeki metil CH_3 grubuna ait üçer adet toplam altı adet proton sinyali 4.12 ppm 'de singlet olarak gelmektedir. Ayrıca bileşiğin kinon halkası üzerindeki iki adet proton simetrik yapıdan dolayı aynı çevreye sahip olup singlet olarak 6.79 ppm 'de rezonans göstermektedir. Aromatik halkalar üzerindeki protonlar da göz

önünde bulundurulduğunda toplam proton sinyali sayısının bileşiğin yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir (Şekil 5.13).



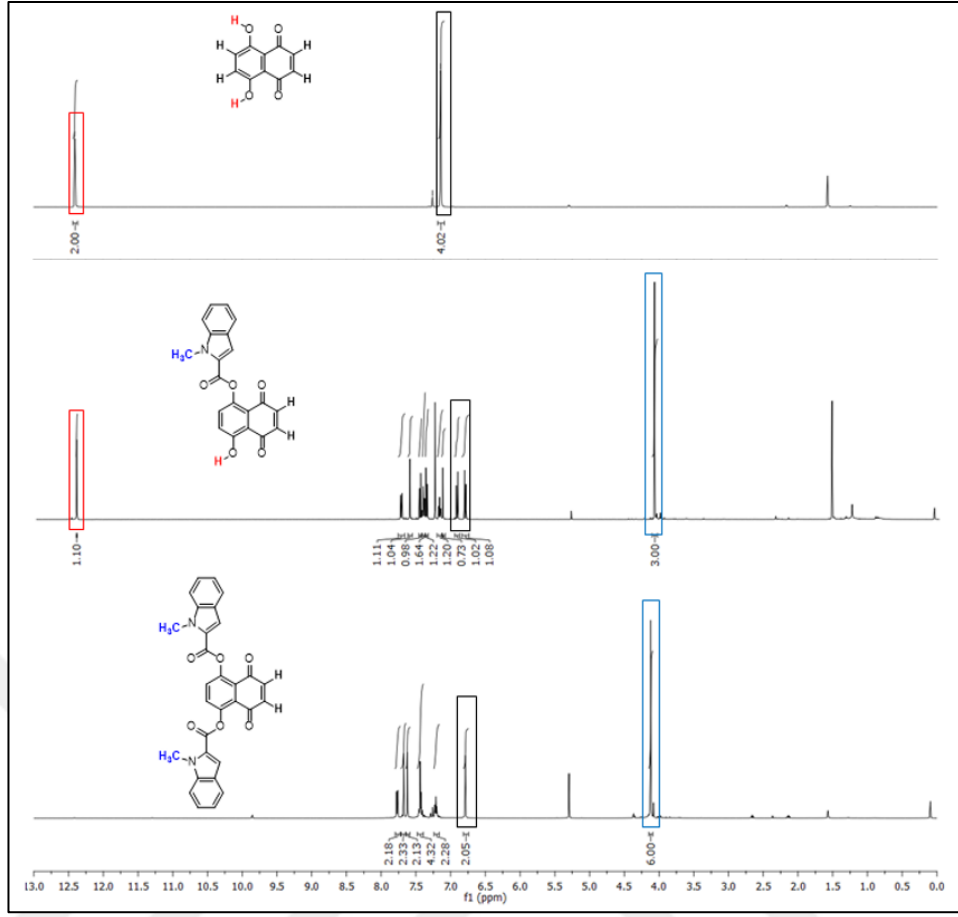
Şekil 5.13: Çift-indol naftazarin (9) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; molekül simetrik olduğundan 31.8 ppm'deki pik azot atomuna bağlı metil karbonlarına, 160.1 ppm'deki pik ester yapısına ait karbonil $\text{C}=\text{O}$ karbonlarına, 183.2 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki karbonil $\text{C}=\text{O}$ karbonlarına karşılık geldiği görülmektedir. Diğer pikler de moleküle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.30).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 505.260'da gözlenen $[\text{M}+\text{H}]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.32).

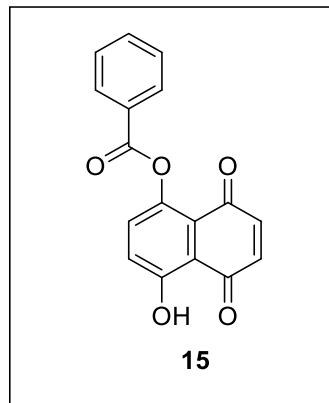
Diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirilen bileşik 9'un elde edilen tek kristalinin x-ray analizinde molekülün yapısı aydınlatıldı (Şekil 4.33).

Başlangıç bileşiğine karşı tekli ve çiftli-indol naftazarin bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarının karşılaştırıldığı spektrum ayrıca şekil 5.14'te gösterilmiştir.



Şekil 5.14: Naftazarin (5), Tek-indollü naftazarin (8), ve Çift-indollü naftazarin (9) bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları (500 MHz, CDCl_3).

5.1.8. Bileşik 15'in Yapı Analizi



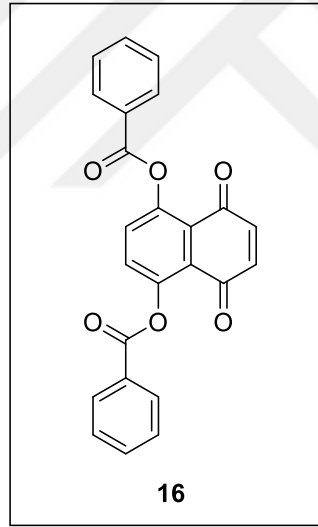
Şekil 5.15: Bileşik 15'in yapısı.

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 7.44 ppm ve 7.37 ppm'deki dublet pikler naftazarin molekülündeki kinoit halkası üzerindeki protonlara, 7.67 ppm ve 7.54

ppm'deki triplet pikler benzoil yapısındaki protonlara ve 12.42 ppm'deki singlet pik fenolik hidroksil -OH protonuna karşılık gelmektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır. Elde edilen bileşik 15'e ait NMR spektroskopisi verilerinin literatürde daha önceden rapor edilmiş verilerle uyduğu belirlenmiştir (Şekil 4.35) [55].

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 137.6 ppm ve 140.7 ppm'deki pikler kinoit halkasındaki karbonlara, 143.1 ppm'deki pik ester yapısındaki oksijen atomuna komşu naftazarin molekülü üzerindeki karbona (C-O), 160.3 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil C=O karbonuna, 165.3 ppm'deki pik fenolik hidroksil grubunun bağlı olduğu karbona ve 183.0 ppm ve 190.2 ppm'deki pikler naftazarin yapısındaki karbonil C=O karbonlarına karşılık geldiği görülmektedir (Şekil 4.36).

5.1.9. Bileşik 16'nın Yapı Analizi



Şekil 5.16: Bileşik 16'nın yapısı.

Bileşik 16'nın FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3300 cm^{-1} 'lerde fenolik hidroksil -OH gerilmesine ait pikin gözlemlenmemesi, 1732 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi, 1660 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmesinin gözlemlenmesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.40).

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 7.57 ppm'deki triplet pik ester yapısındaki benzen halkasının *m*- pozisyonundaki protonlara, 7.69 ppm'deki triplet pik ester yapısındaki benzen halkasının *p*- pozisyonundaki protonlara, 8.27

ppm'deki dublet pik naftazarin molekülündeki benzen halkasında bulunan protonlara karşılık gelmekte ve diğer pikler de yapıyı desteklemektedir. Naftazarin molekülü üzerindeki fenolik hidroksil grubuna ait bir pikin gözlenmemesi bileşiğin çiftli ester yapıda olduğunu göstermektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.38).

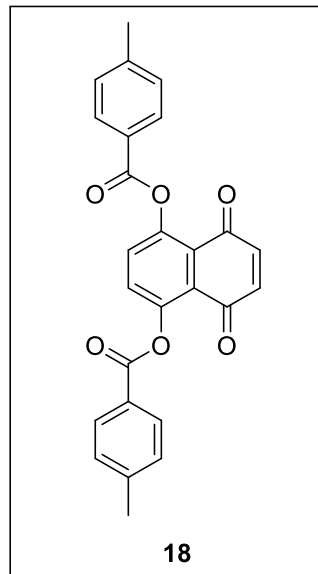
^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 138.6 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki kinoit halkasında bulunan C=C karbonlara, 148.0 ppm'deki pik naftazarin üzerindeki ester yapısına katılan C-O karbonlara, 165.1 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil C=O karbonlarına, 183.3 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki karbonil C=O karbonlarına karşılık geldiği görülmektedir. Diğer pikler de moleküle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.39).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 399.533'te gözlenen $[\text{M}+\text{H}]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.41).

LC-MS kütle spektrumu incelendiğinde; 399.1'de gözlenen $[\text{M}+\text{H}]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.42).

Diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirilen bileşik 16'nın elde edilen tek kristalinin x-ray analizinde molekülün yapısı aydınlatıldı (Şekil 4.43).

5.1.10. Bileşik 18'in Yapı Analizi



Şekil 5.17: Bileşik 18'in yapısı.

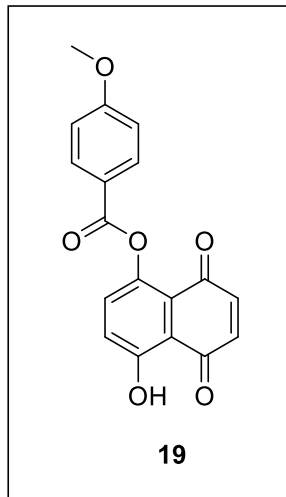
Bileşik 18'in FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3300 cm⁻¹'lerde hidroksil -OH gerilmesine ait pikin gözlemlenmemesi, 1731 cm⁻¹'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi, 1659 cm⁻¹'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmesi, 1582 cm⁻¹'deki benzen halkasına ait aromatik C-C gerilmesi ve benzene bağlı metil grubuna ait C-H gerilmesinin 743 cm⁻¹'de gözlemlenmesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.47).

¹H NMR spektrumu incelendiğinde; 2.48 ppm'deki singlet pik metil protonlarına karşılık gelmektedir. Naftazarin molekülü üzerindeki fenolik hidroksil grubuna ait bir pikin gözlenmemesi bileşiğin çiftli ester yapıda olduğunu göstermektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır. Diğer pikler de molekülle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.45).

¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; 21.9 ppm'deki pik metil karbonlarına, 165.2 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil C=O karbonlarına, 183.3 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki karbonil C=O karbonlarına karşılık gelmektedir. Diğer pikler de molekülle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.46).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 448.258'de gözlenen [M+Na-H]⁺ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.48).

5.1.11. Bileşik 19'un Yapı Analizi



Şekil 5.18: Bileşik 19'un yapısı.

Bileşik 19'un FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3000cm^{-1} 'lerde hidroksile ait yayvan bir hidroksil -OH gerilmesi, 2921 cm^{-1} ve 2851 cm^{-1} 'de benzen halkasına ait aromatik C-H gerilmesi, 1716 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi, 1639 cm^{-1} ve 1604 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmeleri, 'deki metoksi grubuna ait C-O gerilmesi yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.52).

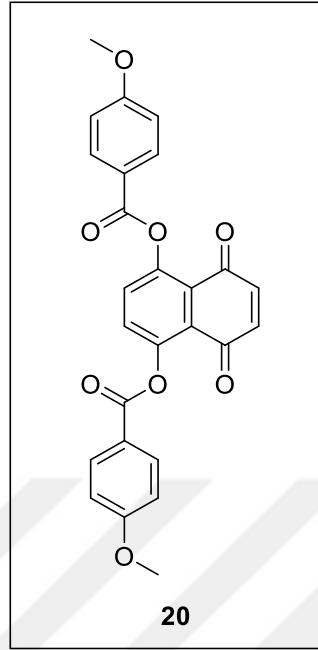
^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 3.91 ppm'deki singlet pik metoksi grubundaki metil protonlarına, 12.41 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki hidroksil -OH protonuna karşılık gelmektedir. Diğer pikler de moleküle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.50).

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 55.7 ppm'deki pik metoksi grubundaki metil karbonuna, 164.2 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil C=O karbonuna, 165.0 ppm'deki pik metoksi grubunun bağlı olduğu benzendeki karbona, 183.0 ppm'deki pik fenolik hidroksil grubunun bağlı olduğu karbona, 190.2 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki karbonil C=O karbonlarına karşılık gelmektedir (Şekil 4.51).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 325.439'da gözlenen $[\text{M}+\text{H}]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.53).

Diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirilen bileşik 19'un elde edilen tek kristalinin x-ray analizinde molekülün yapısı aydınlatıldı (Şekil 4.54).

5.1.12. Bileşik 20'nin Yapı Analizi



Şekil 5.19: Bileşik 20'nin yapısı.

Bileşik 20'nin FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3300 cm^{-1} 'lerde hidroksil -OH gerilmesinin gözlemlenmemesi, 1723 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi, 1660 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmesinin gözlenmesi, 1578 cm^{-1} ve 1511 cm^{-1} 'de aromatik C-C gerilmeleri ve 1254 cm^{-1} , 1220 cm^{-1} , 1062 cm^{-1} , 1023 cm^{-1} 'deki metoksi grubuna ait C-O gerilmeleri yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.58).

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; molekül simetrik olduğundan 3.91'deki singlet pik metoksi grubundaki metil protonlarına, 6.77 ppm'deki singlet pik naftazarin molekülündeki kinoit halkasında bulunan protonlara, 7.57 ppm'deki singlet pik naftazarin molekülündeki benzen halkasında bulunan protonlara karşılık geldiği görülmektedir. Naftazarin molekülü üzerindeki fenolik hidroksil grubuna ait bir pikin gözlenmemesi bileşiğin çiftli ester yapıda olduğunu göstermektedir. Diğer pikler de moleküle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.56).

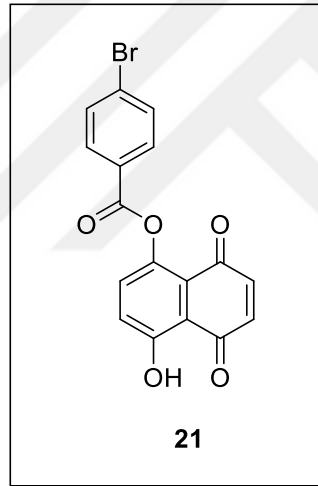
^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 55.6 ppm'deki pik metil karbonuna,

164.21 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil C=O karbonlarına, 164.8 ppm'deki pik metoksi grubunun bağlı olduğu benzen karbonlarına, 183.3 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki karbonil C=O karbonlarına karşılık geldiği görülmektedir. Diğer pikler de moleküle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.57).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 483.031'de gözlenen $[M+Na+2H]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.59).

Diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirilen bileşik 20'nin elde edilen tek kristalinin x-ray analizinde molekülün yapısı aydınlatıldı (Şekil 4.60).

5.2.13. Bileşik 21'in Yapı Analizi



Şekil 5.20: Bileşik 21'in yapısı.

Bileşik 21'in FT-IR spektrumu incelendiğinde; 1731 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi, 1640 cm^{-1} ve 1588 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmeleri, 1456 cm^{-1} 'de aromatik C-C gerilmesi, 1334 cm^{-1} 'de fenolik hidroksil -OH gerilmesi ve 676 cm^{-1} 'de C-Br gerilmesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.64).

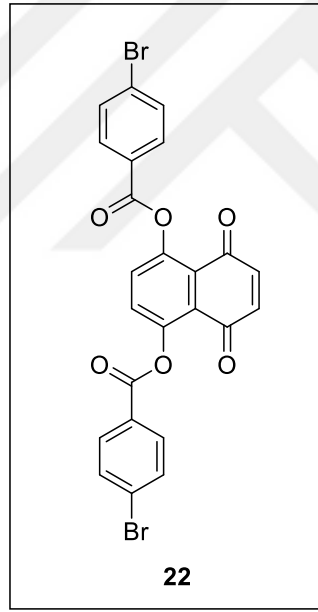
^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 6.81 ppm ve 6.94 ppm'deki singlet pikler kinoxin halkası üzerindeki protonlara ve 12.39 ppm'deki singlet pik fenolik hidroksil -OH protonuna karşılık gelmektedir. Diğer pikler de moleküle uyumlu olup yapıyı

desteklemektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.62).

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 140.6 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki ester yapısını oluşturan C-O karbona, 164.6 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil C=O karbonuna, 173.0 ppm'deki pik fenolik hidroksil grubunun bağlı olduğu karbona, 182.9 ppm ve 190.1 ppm'deki pikler naftazarin molekülündeki karbonil C=O karbonlarına karşılık gelmektedir. Diğer pikler de moleküle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.63).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 374.713'te gözlenen $[\text{M}+3\text{H}]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.65).

5.1.14. Bileşik 22'nin Yapı Analizi



Şekil 5.21: Bileşik 22'nin yapısı.

Bileşik 22'nin FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3077 cm^{-1} 'de yayvan hidroksil -OH gerilmesinin görülmemesi yapının çiftli ester olduğunu gösterirken 1737 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi, 1664 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmesi, 1586 cm^{-1} ve 1485 cm^{-1} 'de aromatik C-C gerilmeleri ve 674 cm^{-1} 'de C-Br gerilmesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.69).

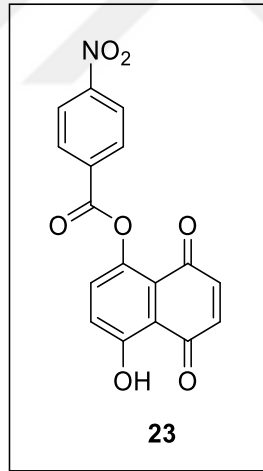
^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 6.78 ppm'deki singlet pik naftazarin

molekülündeki kinoit halkası üzerinde bulunan protonlara, 7.70 ppm ve 8.11 ppm'deki dublet pikler ester yapısını oluşturan benzen halkasındaki protonlara karşılık gelmektedir. Naftazarin molekülü üzerindeki fenolik hidroksil grubuna ait bir pikin gözlenmemesi bileşiğin çiftli ester yapıda olduğunu göstermektedir. Diğer pikler de molekülle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.67).

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 147.8 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki ester yapısına katılan C-O karbona, 164.4 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil C=O karbonlarına, 183.1 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki karbonil C=O karbonlarına karşılık geldiği görülmektedir. Diğer pikler de molekülle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.68).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 579.520'de gözlenen $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.70).

5.1.15. Bileşik 23'ün Yapı Analizi



Şekil 5.22: Bileşik 23'ün yapısı.

Bileşik 23'ün FT-IR spektrumu incelendiğinde; 1399 cm^{-1} 'de fenolik hidroksil -OH gerilmesi, 1737 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi, 1664 cm^{-1} ve 1586 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmeleri, 1485 cm^{-1} 'de aromatik C-C gerilmesi, 1399 cm^{-1} 'de nitro grubuna ait N-O gerilmesi ve 1218 cm^{-1} 'de C-N gerilmesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.78).

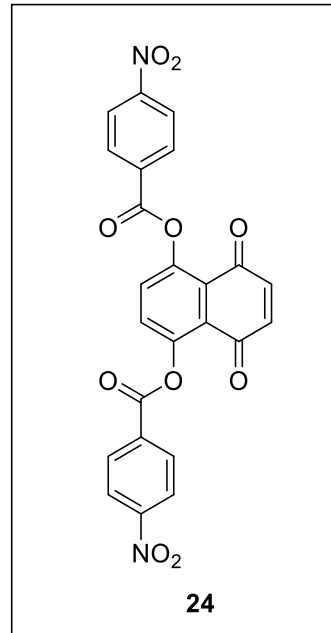
^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 6.82 ppm ve 6.96 ppm'deki dublet pikler naftazarin molekülündeki kinoit halkası üzerinde bulunan protonlara, 8.40 ppm'deki dublet pik nitro grubunun bağlı benzen halkasındaki protonlara, 12.39 ppm'deki pik fenolik hidroksil -OH protonuna karşılık gelmektedir. Diğer pikler de molekülle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.76).

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 151.1 ppm'deki pik nitro grubunun bağlı olduğu karbona, 160.6 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil $\text{C}=\text{O}$ karbonuna, 163.5 ppm'deki pik fenolik hidroksil grubunun bağlı olduğu karbona, 190.0 ppm ve 183.0 ppm'deki pikler naftazarin molekülündeki karbonil $\text{C}=\text{O}$ karbonlarına karşılık gelmektedir. Diğer pikler de molekülle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.77).

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 342.324'te gözlenen $[\text{M}+3\text{H}]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.79).

Diklorometan/hekzan çözücü karışımı içerisinde kristallendirilen bileşik 23'ün elde edilen tek kristalinin x-ray analizinde molekülün yapısı aydınlatıldı (Şekil 4.80).

5.1.16. Bileşik 24'ün Yapı Analizi



Şekil 5.23: Bileşik 24'ün yapısı.

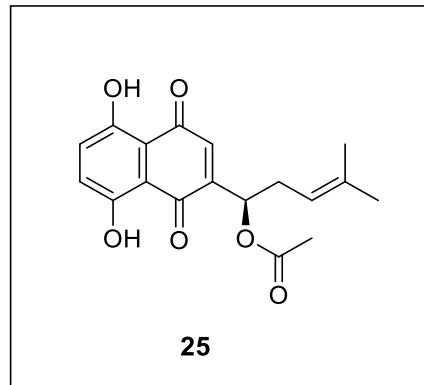
Bileşik 24'ün FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3082 cm^{-1} 'de -OH fonksiyonel grubuna ait yayvan bir pik yerine C-H gerilmesinin görülmesi yapının çiftli ester olduğunu gösterirken 1748 cm^{-1} 'de ester yapısına ait karbonil C=O gerilmesi, 1663 cm^{-1} 'de naftazarin molekülüne ait karbonil C=O gerilmesi, 1349 cm^{-1} 'de nitro grubuna ait N-O gerilmesi ve 1216 cm^{-1} 'de C-N gerilmesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.74).

^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 6.82 ppm'deki singlet pik naftazarin molekülündeki kinoit halkası üzerinde bulunan protonlara, 7.66 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki benzen halkasında bulunan protonlara karşılık gelmektedir. Naftazarin molekülü üzerindeki fenolik hidroksil grubuna ait bir pikin gözlenmemesi bileşiğin çiftli ester yapıda olduğunu göstermektedir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.72).

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 151.2 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki ester yapısına katılan C-O karbonlara, 163.3 ppm'deki pik ester yapısındaki karbonil C=O karbonlarına, 183.0 ppm'deki pik naftazarin molekülündeki karbonil C=O karbonlarına karşılık gelmektedir. Diğer pikler de molekülle uyumlu olup yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.73).

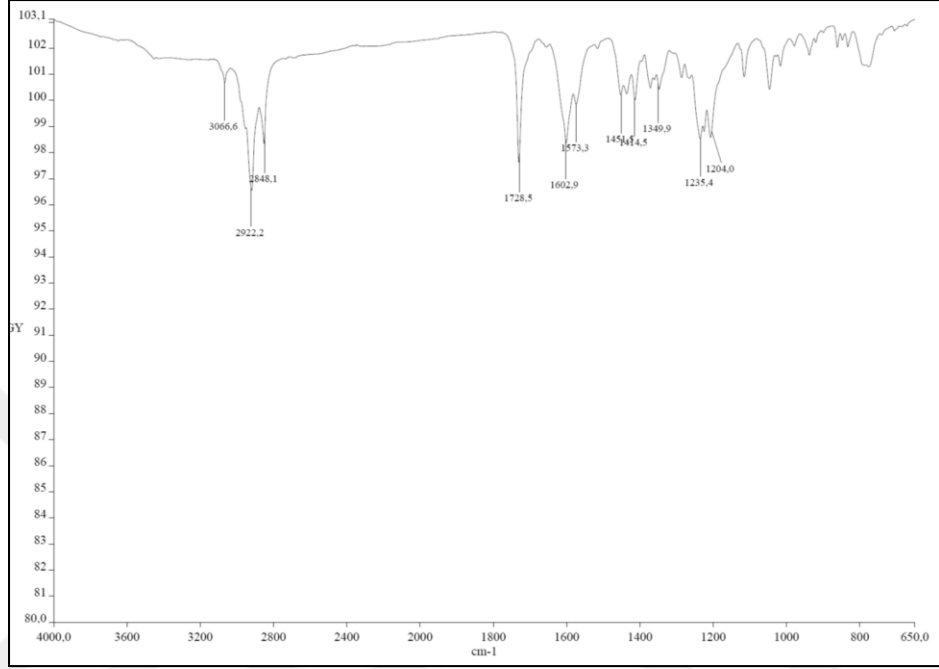
MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 506.920'de gözlenen $[\text{M}+\text{K}-\text{H}]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.75).

5.1.17. Bileşik 25'in Yapı Analizi



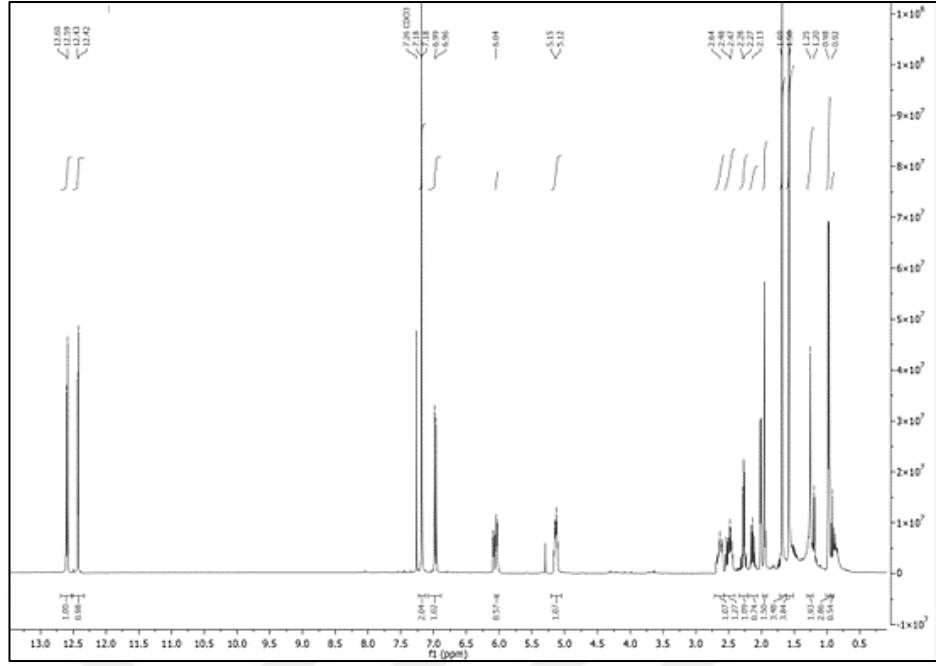
Şekil 5.24: Bileşik 25'in yapısı.

Bileşik 25'in FT-IR spektrumu incelendiğinde; 3420 cm^{-1} 'de naftakinon halkasına ait OH gerilmeleri 2918 ve 2850 cm^{-1} 'de alifatik CH gerilmeleri, 1731 cm^{-1} 'de C=O gerilmesi, 1602 cm^{-1} 'de C=C gerilmesine ait piklerin gözlenmesi önerilen yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 5.25).



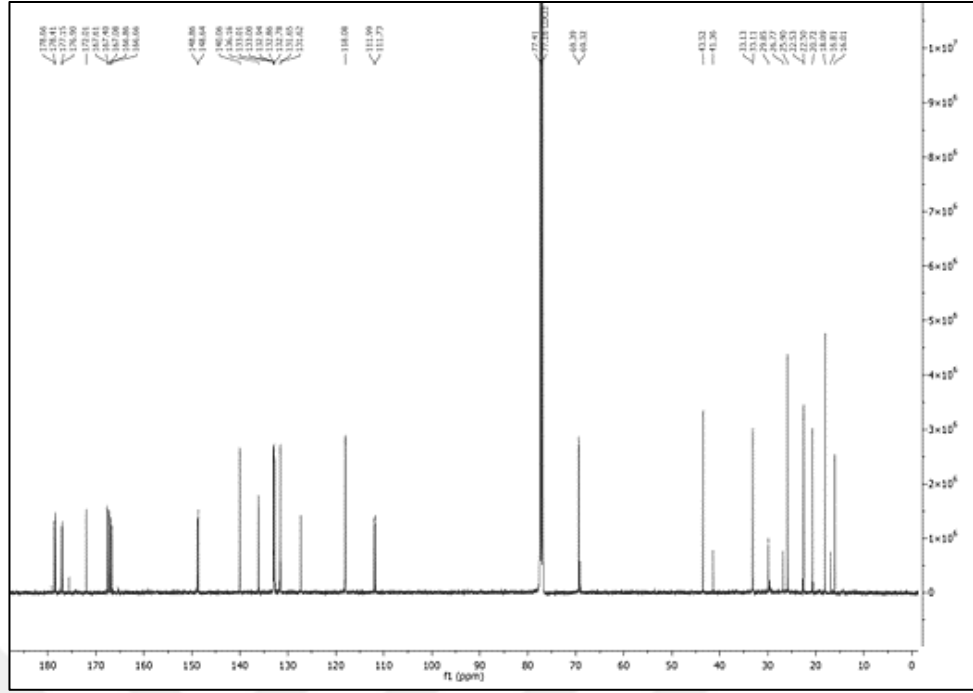
Şekil 5.25: Bileşik 25'in FTIR spektrumu.

Başlangıç maddesi olan bileşik 25'in ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 2.16 ppm, 1.72 ppm ve 1.60 ppm'de gözlenen üçer proton değerindeki piklerin metil grubu proton sinyaline ait olduğu düşünülmüş ve literatür bilgileri ile doğrulanmıştır [56]. 12.61 ppm ve 12.44 ppm sinyali iki adet fenolik -OH grubuna aittir. Spektrumdaki integraller de toplam proton sayısı ile uyumlu olup yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 5.26).



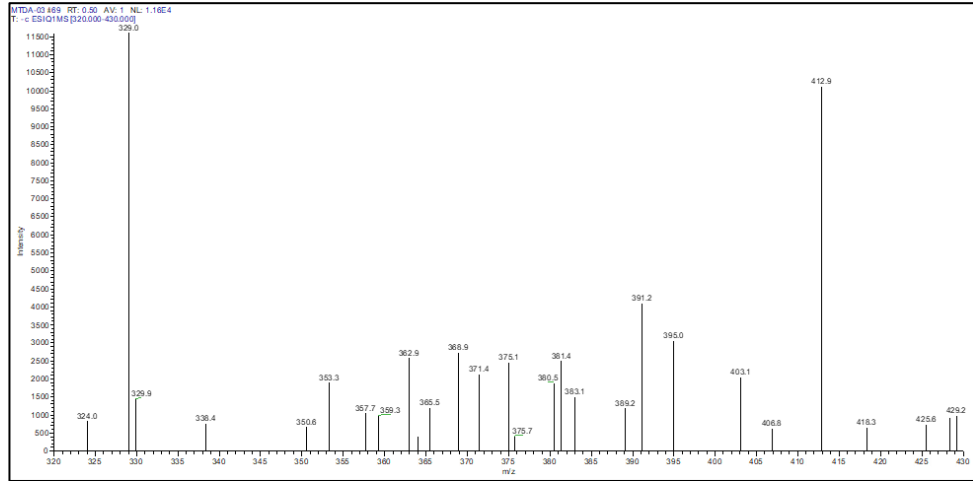
Şekil 5.26: Bileşik 25'in ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 69.54-17.95 ppm arasındaki sinyallerin ise alifatik karbon sinyali olduğu değerlendirilmiştir. 167.52 ppm ve 167.00 ppm'de görülen sinyaller -OH grubu bağlanmış birer karbona ait olduğu (C8 ve C5), 148.24-111.59 ppm arasındaki sinyallerin aromatik halka üzerindeki karbonlara, 117.69 ppm'deki sinyalin ise çift bağ karbona ait olduğu sonucuna varılmıştır. 178.21 ppm ve 176.70 ppm'de gözlenen sinyal, iki adet 6 üyeli doymamış halkadaki karbonil gurubuna, 169.77 ppm ise oksijenle bağlanmış karbonil gurubuna temsil etmektedir (Şekil 5.27).



Şekil 5.27: Bileşik 25'in ^{13}C NMR spektrumu (125 MHz, CDCl_3).

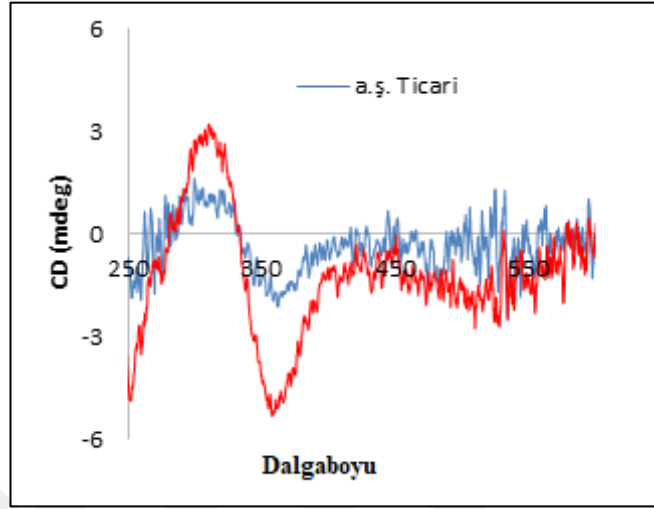
LC-MS kütle spektrumu incelendiğinde; gözlenen negatif iyon 329.0 [M-1] ve 412.9 [M+3H+2K] piklerinin bulunması ve gözlenen pozitif iyon 353.0 [M+Na] ve 381.3 [M+5H+2Na] piklerinin bulunması yapıyı desteklemektedir (Şekil 5.28).



Şekil 5.28: Bileşik 25'in negatif LC-MS spektrumu.

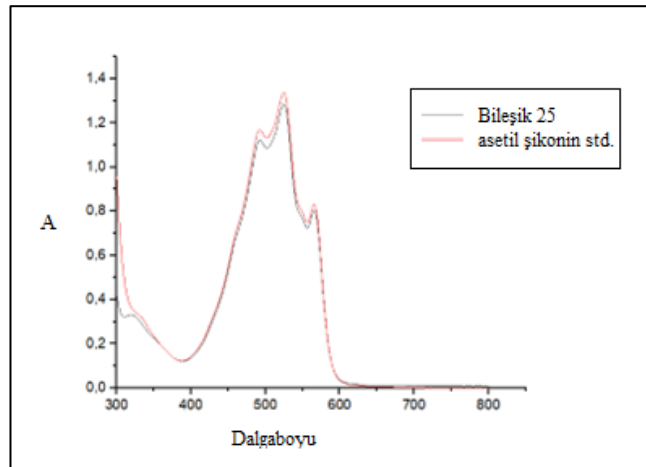
Bileşik 25'in (mavi spektrum) asetilşikonin standardı (kırmızı spektrum) ile karşılaştırılması GTÜ Kimya Bölümü'ndeki polarimetri cihazının arızalı olması nedeniyle CD cihazında ölçüm alınarak karşılaştırılmış ve bileşik 25'in

diklorometan içerisinde 3.10^{-4} M konsantrasyonda CD spektrumları alınmıştır. CD spektrumu incelendiğinde bileşik 25'in asetilşikinin olduğu görülmektedir (Şekil 5.29).



Şekil 5.29: Bileşik 25'in ve standart asetilşikinin standardının CD spektrum karşılaştırması.

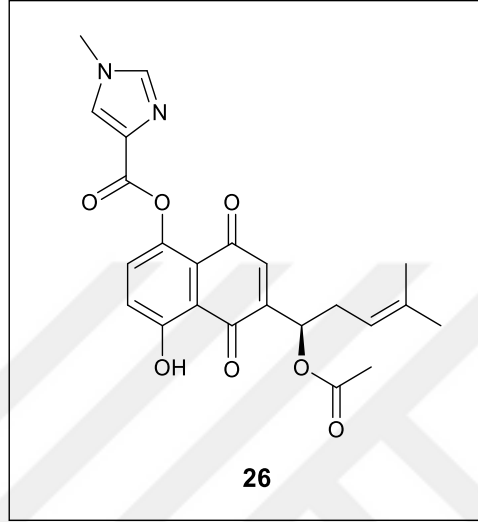
UV-Vis cihazında (Shimadzu, Japonya) 350-650 nm dalga boyu aralığında, asetilşikinin standardı ve saflaştırılan şikonin türevlerinin kloroform içerisinde UV-Vis spektrumları alınmıştır (Şekil 5.30).



Şekil 5.30: Bileşik 25 ve asetilşikinin standardının UV-Vis spektrum karşılaştırması.

Ölçüm sonucuna göre; bileşik 25'in UV-Vis spektrumuyla asetilşikinin standardına ait UV-Vis spektrumunun çakıştığı görülmekte ve bileşik 25'in asetilşikinin olduğu doğrulanmaktadır (Şekil 5.30).

5.1.18. Bileşik 26'nın Yapı Analizi



Şekil 5.31: Bileşik 26'nın yapısı.

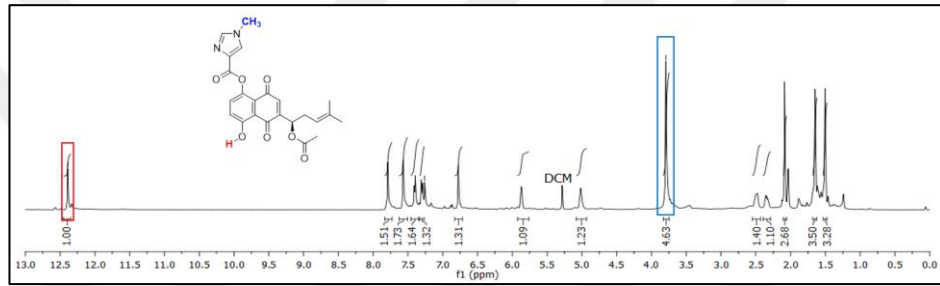
Tez kapsamında izole edilen asetilşikinin bileşiğinin detaylı yapı analizi verilmiştir. Bu bakımdan sentezi gerçekleştirilen bileşiklere ait karakteristik pikler ve bunların analizleri aşağıda belirtilmiştir.

Asetilşikinin bileşiği imidazol açıl klorür ile reaksiyona tabi tutularak tek-imidazollü asetil şikinin bileşiğinin (26) sentezi gerçekleştirilmiştir. Ancak reaksiyon sonucunda elde edilen ham maddenin kolon kromatografisi ve preparatif TLC yöntemleriyle saflaştırılmaya çalışılmış olursa da hedeflenen bileşik tam olarak saf bir biçimde izole edilememiştir. Bu nedenle tam detaylı spektroskopik yapı tayin işlemi yapılamamıştır.

Elde edilen safsızlık içeren tek imidazollü asetilşikinin (26) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu aşağıda gösterilmiştir (Şekil 5.32).

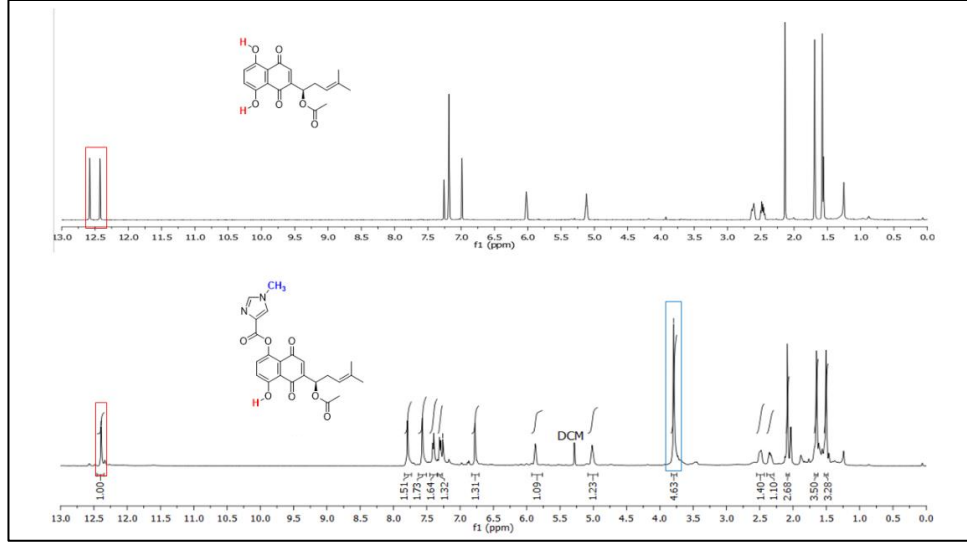
^1H NMR spektrumu incelendiğinde; tek imidazol süstitüe asetilşikinin bileşiğinin döterokloroform çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında alınan spektrumu analiz edildiğinde başlangıç bileşiği olan asetilşikine ait 12.58 ppm ve 12.41 ppm'de singlet olarak gelen iki adet fenolik -OH protonlarından sadece bir adet

fenolik -OH e ait proton sinyalinin 12.39 ppm'de gözlenmesi tekli esterleşme reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca imidazol azotu üzerindeki metil CH₃ grubuna ait üç adet proton singlet sinyali 3.79 ppm'de gelmektedir. Bunun yanı sıra bileşiğin kinon halkası üzerindeki hidrojene ait sinyalin 6.78 ppm'de singlet olarak geldiği görülmektedir. 7.40 ppm ve 7.31 ppm'de dublet olarak gelen iki adet proton naftazarinin aromatik halkası üzerinde bulunan iki adet protonu göstermektedir. Bu iki komşu proton birbirini dublete yarmış ve çatı halinde sırasıyla rezonans göstermiştir. ¹H NMR spektrumunda gözlenen 7.79 ppm ve 7.57 ppm'de singlet olarak gelen pikler de imidazol halkası üzerindeki iki adet protona ait sinyallerdir (Şekil 5.32).



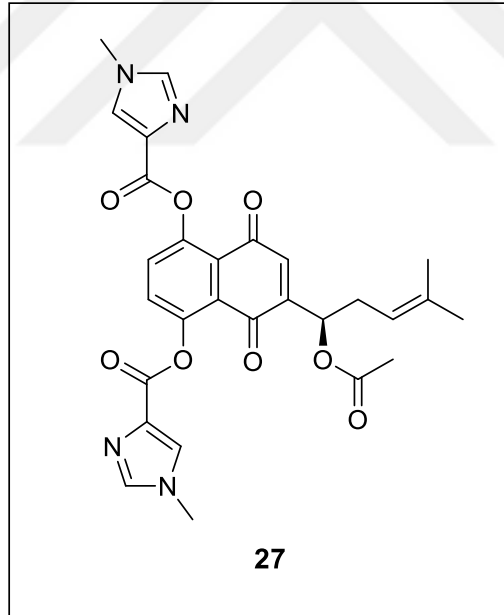
Şekil 5.32: Tek imidazol içeren asetilşikinin (26) molekülüne ait ¹H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl₃).

Karşılaştırmalı ¹H NMR spektrumu incelendiğinde hedef tekli-imidazol asetilşikinin (26) bileşiğindeki diğer protonların da başlangıç bileşiği olan asetilşikinin ile uyumlu olduğu görülmektedir. Sonuç olarak sentezlenen bileşik tam olarak saf halde izole edilemediğinden ileri spektroskopik yapı tayin işlemleri yapılamamış olmasına rağmen, elde edilen ¹H NMR spektrumunun bileşiğin yapısıyla oldukça uyumlu olduğu açıkça görülmektedir (Şekil 5.33).



Şekil 5.33: Tek imidazol içeren asetilşikinin (26) ve asetilşikinin (25) bileşiklerine ait ^1H NMR spektrumları (500 MHz, CDCl_3).

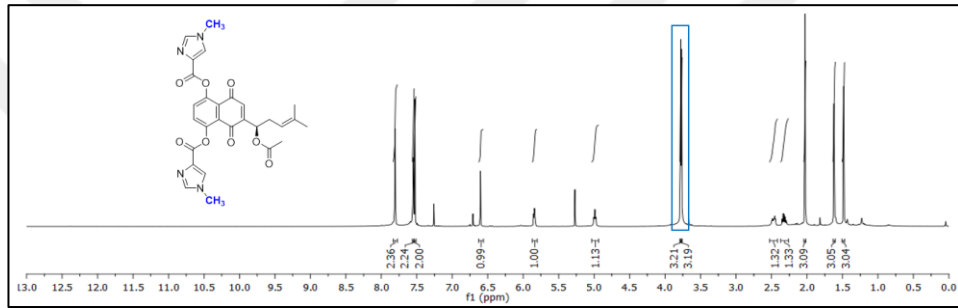
5.1.19. Bileşik 27'nin Yapı Analizi



Şekil 5.34: Bileşik 27'nin yapısı.

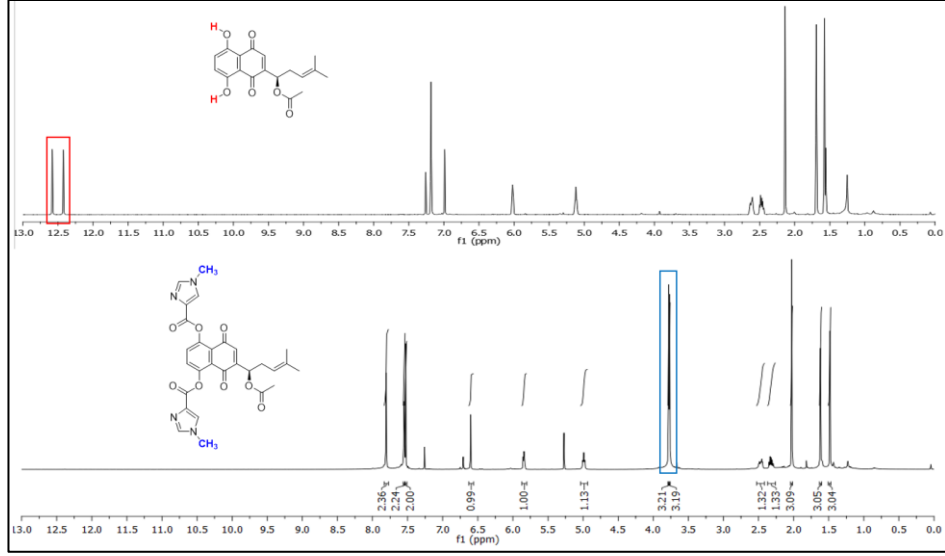
Başlangıç bileşiği olan asetilşikinin imidazol açıl klorür ile çiftli esterleşme reaksiyonu sonucu çift-imidazol süstitüe asetilşikinin (27) bileşiği başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve temiz bir şekilde izole edilmiştir. Bileşik 27'ye ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde başlangıç bileşiği olan asetilşikinine ait düşük alanda

gelen fenolik – OH sinyallerinin hiçbirini görülmemektedir, bu da fenolik hidroksiller üzerinden çiftli esterleşme reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini gösteren en önemli kanıtlardan biridir. Ayrıca imidazol halkası üzerindeki azot atomu üzerindeki CH₃ metil grubuna ait üçer adet proton sinyalinin 3.78 ppm ve 3.77 ppm’de geldiği görülmüştür. İmidazol halkası üzerinde bulunan iki adet protona ait sinyaller 7.81 ppm ve 7.53 ppm’de singlet olarak rezonans vermiştir. Naftazarinin aromatik halkası üzerindeki iki adet protona ait sinyal de 7.55 ppm’de gelmiştir. Bunların yanı sıra sentezlenen bileşik 27’nin kinon halkası üzerindeki bir adet proton diğer naftazarin türevlerinde olduğu gibi daha yüksek alanda 6.60 ppm’de sinyal vermektedir (Şekil 5.35).



Şekil 5.35: Çift imidazol içeren asetilşikinin (27) molekülüne ait ¹H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl₃).

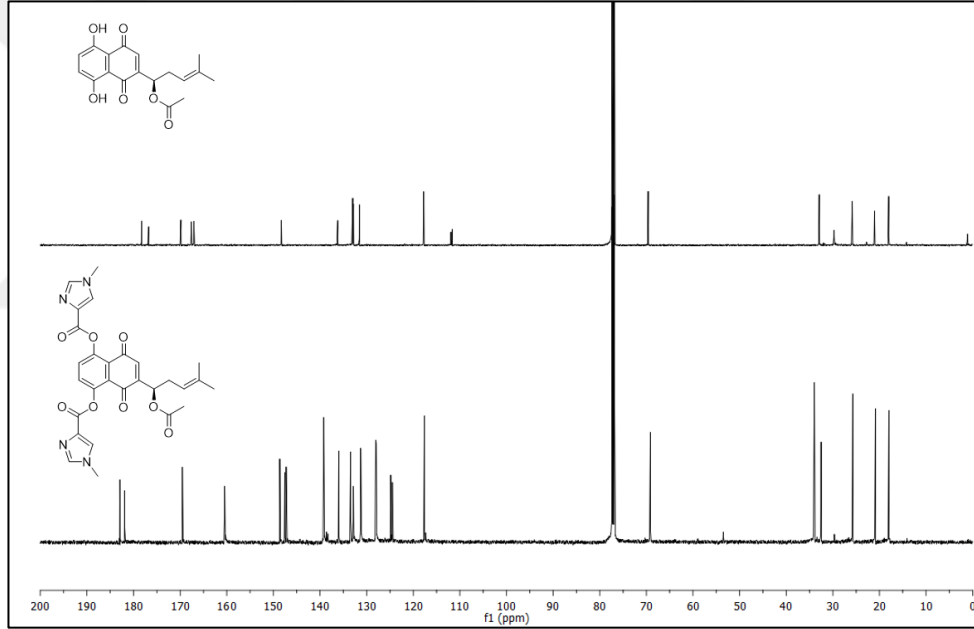
Başlangıç bileşiği ve ürüne (27) ait ¹H NMR spektrumunları karşılaştırıldığında yukarıdaki analizde belirtilen spesifik piklerin haricinde gelen piklerin başlangıç bileşiğinde de görüldüğü açıktır. Sonuç olarak asetilşikindeki piklerle uyumlu olan diğer protonların da integralleri sayıldığında, toplam proton sayısının sentezlenen bileşiğe ait yapıyı desteklediği açıkça görülmektedir (Şekil 5.36).



Şekil 5.36: Çift imidazol içeren asetilşikinin (27) ve asetilşikinin (25) bileşiklerine ait ^1H NMR spektrumları (500 MHz, CDCl_3).

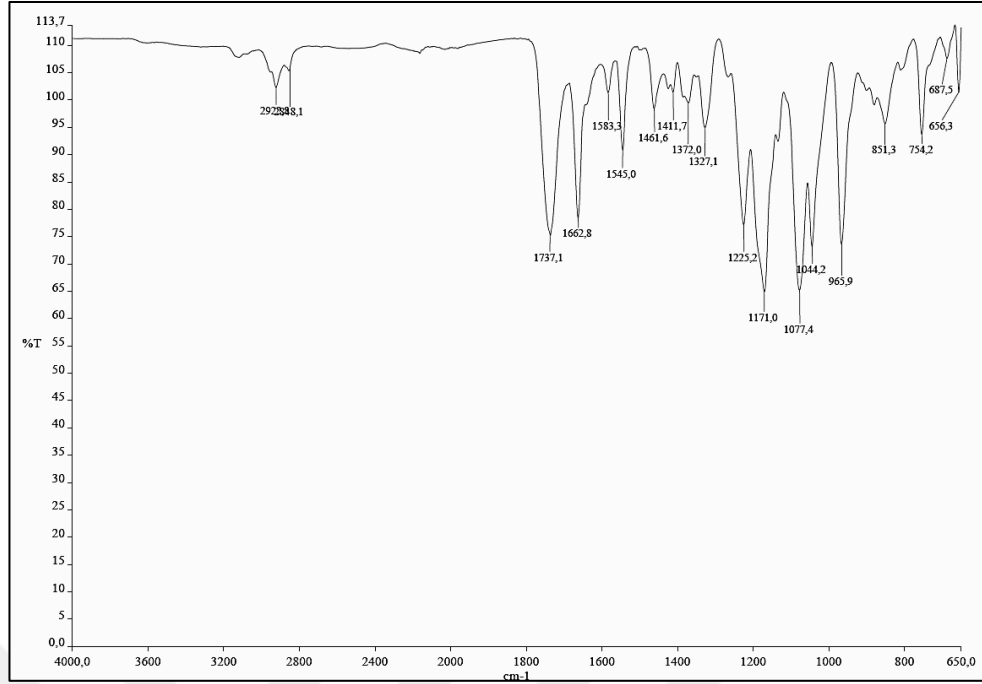
Başlangıçtaki asetilşikinin (25) ve sentezlenen çift-imidazollü asetilşikinin (27) bileşiklerine ait ^{13}C NMR spektrumları karşılaştırılmalı olarak şekil 5.37’de gösterilmiştir. Asetilşikinin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda kinon halkası üzerindeki iki adet karbonil grubuna ait sinyaller 178.28 ppm ve 176.77 ppm’de geldiği belirtilmiştir. Asetilşikinin bileşiğindeki fenolik hidroksil grubuna ait hidrojenler ile kinolin halkası üzerindeki karbonil gruplarındaki oksijenler arasında molekül içi hidrojen bağı olduğu için kinon halkası üzerindeki iki adet karbonil grubuna ait sinyaller 178.28 ppm ve 176.77 ppm’de rezonans göstermektedir. Asetilşikinin bileşiğinin fenolik hidroksil gruplarının imidazol açıl klorür bileşiği ile esterleştirilmesiyle sentezlenen çift-imidazol içeren asetilşikinin (27) bileşiğinde bu tür molekül içi hidrojen bağı bulunmadığı için kinolin halkası üzerindeki karbonil gruplarına ait karbon piklerine ait sinyallerin (çift-indollü asetilşikinin türevinde olduğu gibi) daha düşük alanda 182.93 ppm ve 181.91 ppm’de geldikleri görülmektedir. Asetilşikinin bileşiğinde 169.85 ppm’de gelen sinyal ise asetil esterine ait karbonil grubundaki karbon atomunu temsil etmektedir. Sentezlenen (27) bileşiğinde aynı asetil karbonil grubuna ait karbon piki 169.52 ppm’de sinyal vermektedir. Asetilşikinin bileşiğindeki 167.59 ppm ve 167.07 ppm’de görülen sinyaller fenolik -OH gruplarının bağlı olduğu aromatik halkadaki birer karbona ait olduğu raporda belirtilmişti. Esterleşme reaksiyonu sonucu asetilşikinin bileşiği üzerinde bulunan her iki fenolik hidroksil grubu ester

türevlerine dönüştürülmüştür. Bu fenolik hidroksil gruplarının ester türevlerine dönüştürülmesi sonucu aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına ait piklerin (çift-indollü asetilşikonin türevinde olduğu gibi) 147.56 ppm ve 147.26 ppm’de geldikleri görülmektedir. Ayrıca başlangıç bileşiğinde olmayıp sentezlenen bileşikte sırasıyla 160.46 ppm ve 160.31 ppm’de gelen sinyaller de fenolik hidroksil gruplarının imidazol ester süstitüe hale dönüştürülmesi sonucu elde edilen ester karbonil grubuna ait karbon pikleridir. Bunların dışında başlangıç bileşiğinde olmayıp sentezlenen çift-imidazollü asetilşikonin (27) bileşiğinin spesifik olarak ayırt edici pik imidazol halkası üzerindeki azot atomuna bağlı metil grubuna ait karbon pikidir. Sentezlenen bileşiğin ^{13}C NMR incelendiğinde 33.97 ppm ve 33.95 ppm’de gözlenen yeni pikin N-CH_3 pikine ait olduğu görülmüştür (Şekil 5.37).



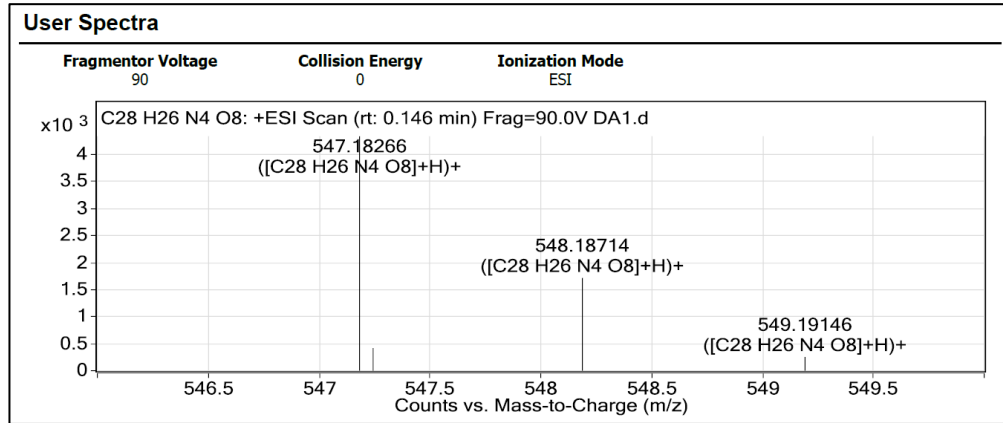
Şekil 5.37: Çift imidazol içeren asetilşikonin (27) ve asetilşikonin bileşiklerine ait ^{13}C NMR spektrumları (125 MHz, CDCl_3).

Çift-imidazollü asetilşikonin (27) bileşiğine ait FTIR spektrumu incelendiğinde, başlangıç bileşiği olan asetilşikonindeki fenolik hidroksil gruplarına ait 3420 cm^{-1} deki OH gerilmelerinin gözlenmediği, başlangıç bileşiğinde 1731.5 cm^{-1} de gelen kinon halkası üzerindeki C=O gerilmesinin 1737 cm^{-1} de yine gözlemediği, bunlara ek olarak yeni sentezlenen bileşikte 1663 cm^{-1} de gözlemlenen yeni pikin de imidazol esterlerine ait C=O gerilmesi olması sentezlenen bileşiğin yapısını doğrulaması açısından önemlidir (Şekil 5.38).



Şekil 5.38: Çift imidazollü asetilşikonin (27) bileşiğine ait FTIR spektrumu.

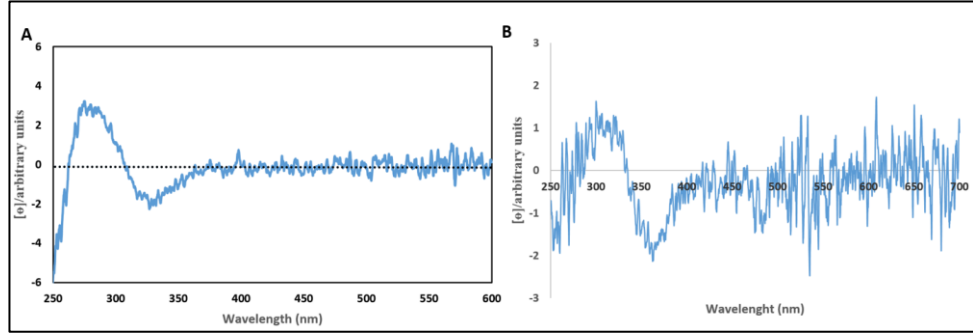
Sentezlenen çift-imidazollü asetilşikonin (27) bileşiğinin LC-QTOF yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda gözlenen $[M + H]^+$: 547.1827 piki kapalı formülü $C_{28}H_{26}N_4O_8$ ($[M]^+$: 546.1751) olan bileşiğin yapısı ile uyumludur (Şekil 5.39).



Şekil 5.39: Çift imidazollü asetilşikonin (27) bileşiğine ait LC-QTOF spektrumu.

Tez kapsamında gerçekleştirilen esterleşme reaksiyonlarının her ne kadar bileşiğe ait kiral merkezde bir değişiklik yapması beklenmese de sentezlenen çift imidazollü asetilşikonin (27) bileşiğinin konfigürasyonu CD spektroskopisi ile kontrol edilmiştir. Bileşik 27'nin CD spektrumunun (A); ticari olarak satın alınan

asetilşikinin bileşiğinin CD spektrumu (B) ile benzer CD spektrumu verdiği görülmüştür (Şekil 5.40).

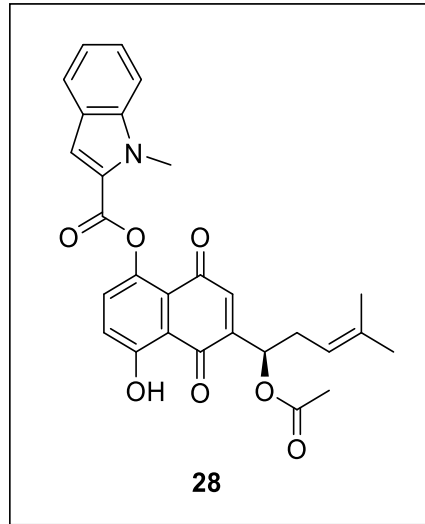


Şekil 5.40: A) Çift imidazollü asetilşikinin (27), B) ticari olarak satın alınan asetilşikinin bileşiğine ait CD spektrumları.

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 549.699’da gözlenen $[M+3H]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.88).

Bileşik 27’nin CH_2Cl_2 içerisinde 1.54×10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltinin UV-Vis spektrumunda gözlenen maksimum absorpsiyon dalga boyu değeri 248 nm olarak ölçülmüştür (Şekil 4.90).

5.1.20. Bileşik 28’in Yapı Analizi

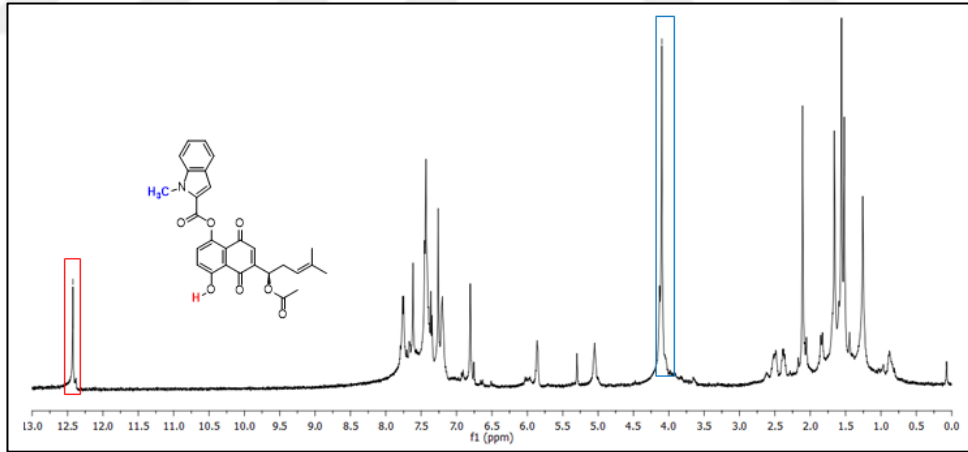


Şekil 5.41: Bileşik 28’in yapısı.

Tez kapsamında izole edilen asetilşikinin bileşiğinin detaylı yapı analizi yapılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklere ait karakteristik pikler ve bunların analizleri aşağıda belirtilmiştir.

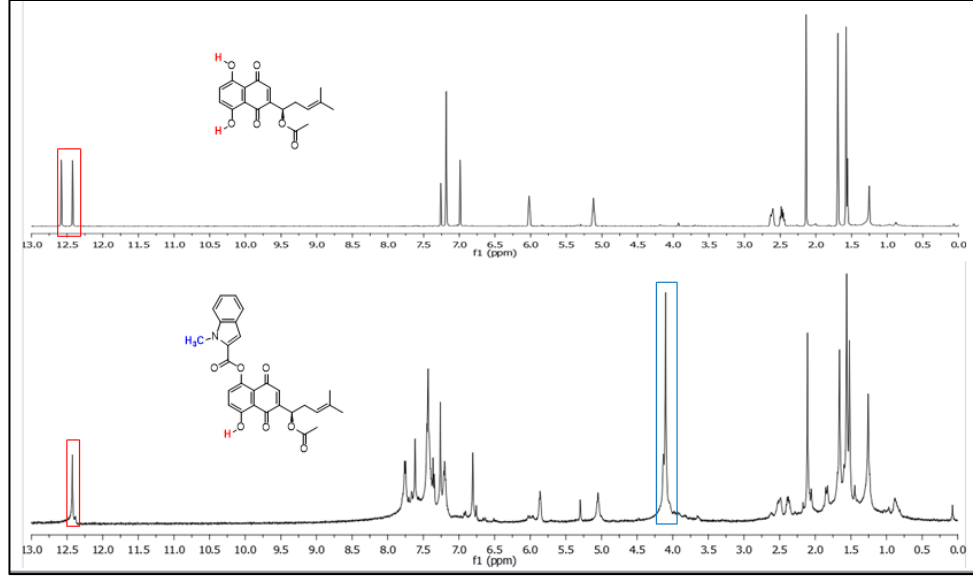
Asetilşikinin (25) bileşiği indol açıl klorür (4) ile reaksiyona tabi tutularak tek-indollü asetil şikonin (28) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Ancak reaksiyon sonucunda elde edilen ham maddenin kolon kromatografisi ve preparatif TLC yöntemleriyle saflaştırılmaya çalışılmış olursa da hedeflenen bileşik tam olarak saf bir biçimde izole edilememiştir. Bu nedenle tam detaylı spektroskopik yapı tayin işlemi yapılamamıştır.

Ancak kromatografik yöntemler sonucu safsızlıkları ile izole edilen maddenin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.42), asetilşikinin üzerinden hedeflenen tekli esterleşme reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğine dair somut kanıt spektrumda gözlenmektedir. Örneğin, hedef bileşiğin (28) ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 12.42 ppm'de naftazarin halkası üzerindeki bir tane fenolik hidroksil grubuna ait proton sinyalini ve indol halkası üzerindeki azot atomu üzerindeki metil grubuna ait CH_3 sinyalini 4.10 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 5.42).



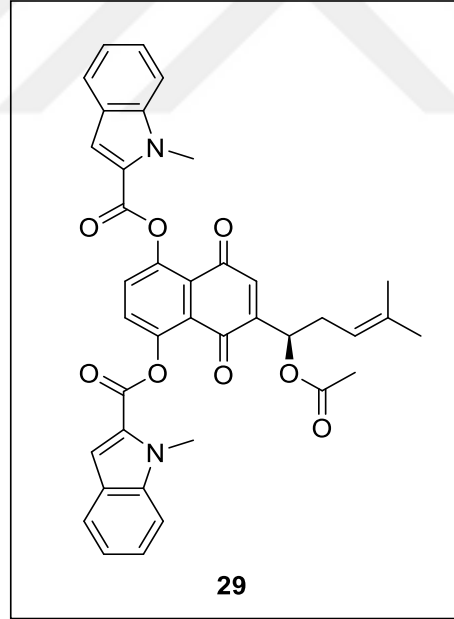
Şekil 5.42: Tek indol içeren asetilşikinin (28) molekülüne ait ^1H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3).

Sentezlenen tek-indollü asetilşikinin (28) bileşiğinin başlangıç bileşiği olan asetilşikinin (25) ile karşılaştırılmalı ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, tekli esterleşme reaksiyonu sonucu başlangıç bileşiğindeki fenolik hidroksil protonlarından bir tanesinin kaybolduğu açık bir şekilde görülmektedir (Şekil 5.43).



Şekil 5.43: Asetilşikinin (25) ve tek indol içeren asetilşikinin türevine (28) ait ^1H NMR spektrumlarının karşılaştırılması (500 MHz, CDCl_3).

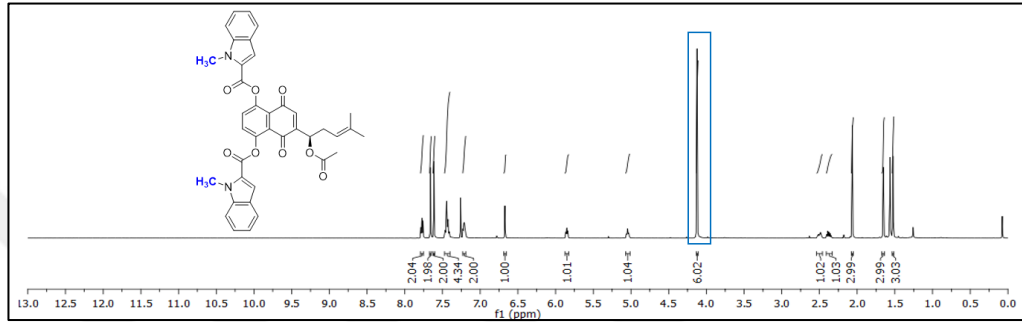
5.1.21. Bileşik 29'un Yapı Analizi



Şekil 5.44: Bileşik 29'un yapısı.

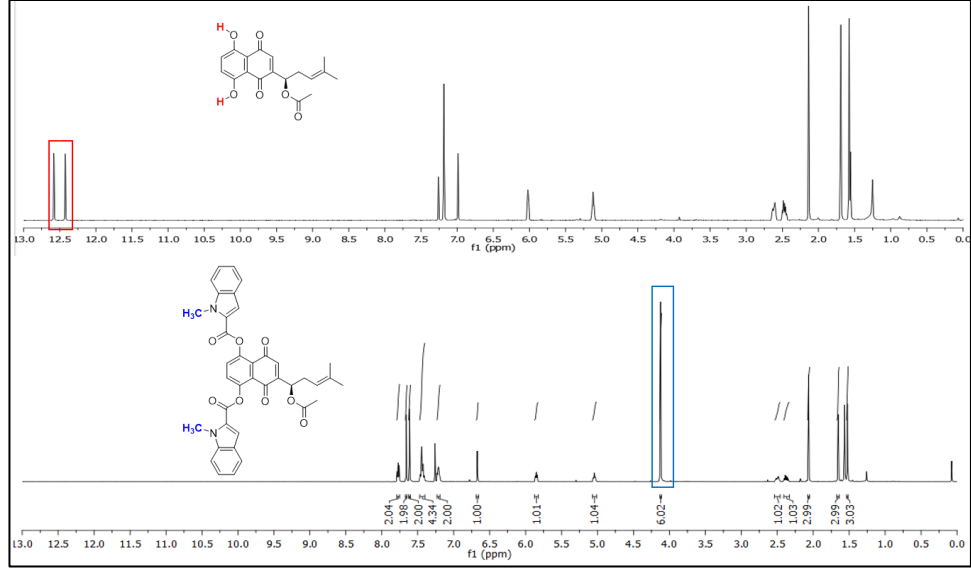
Başlangıç bileşiği olan asetilşikinin (25) indol açıl klorür ile çiftli esterleşme reaksiyonu sonucu çift-indollü asetilşikinin (29) bileşiği başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve temiz bir şekilde izole edilmiştir. Bileşik 29'a ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde başlangıç bileşiği olan asetilşikine ait düşük alanda

gelen fenolik – OH sinyallerinin hiçbirini görülmemektedir, bu da fenolik hidroksiller üzerinden çiftli esterleşme reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini gösteren en önemli kanıtlardan biridir. Ayrıca indol halkası üzerindeki azot atomu üzerindeki CH₃ metil grubuna ait altı adet proton sinyalinin 4.13 ppm’ de geldiği görülmüştür. Ayrıca sentezlenen bileşiğin (29) kinon halkası üzerindeki bir adet proton diğer naftazarin türevlerinde olduğu gibi başlangıç bileşiğine göre daha yüksek alanda 6.67 ppm’de singlet olarak sinyal vermektedir (Şekil 5.45).



Şekil 5.45: Çift-indol asetilşikonin (29) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (500 MHz, CDCl₃).

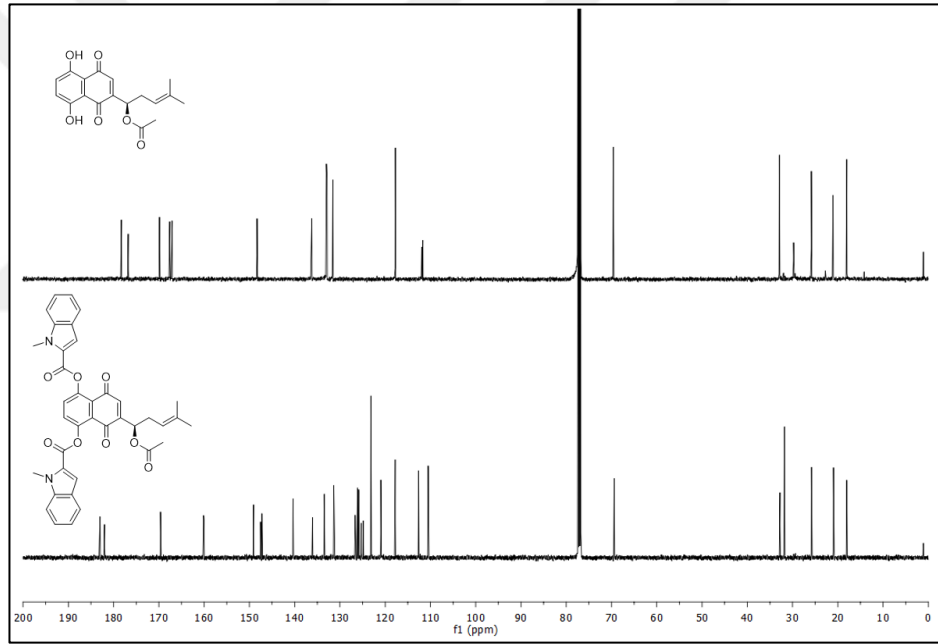
Sentezlenen bileşiğin (29) başlangıç bileşiği olan asetilşikonin (25) ile karşılaştırmalı ¹H NMR spektrumundan da görüleceği gibi başlangıç bileşiğinde görülen diğer pikler beklenildiği üzere çift-indollü asetilşikonin bileşiği spektrumunda da açıkça görülmektedir. Ayrıca ürüne ait indol bileşikleri üzerindeki toplamda 10 adet proton sinyal ile naftazarinin aromatik halkasındaki iki adet proton sinyali toplamda 12 adet sinyalin 7.79-7.21 ppm aralığında geldiği görülmektedir. Sentezlenen bileşiğe ait tüm protonlar da göz önünde bulundurulduğunda ¹H NMR spektrumunda gözlenen toplam proton sinyali sayısının yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir (Şekil 5.46).



Şekil 5.46: Asetilşikinin (25) ve çift indol içeren asetilşikinin türevine (29) ait ^1H NMR spektrumlarının karşılaştırılması (500 MHz, CDCl_3).

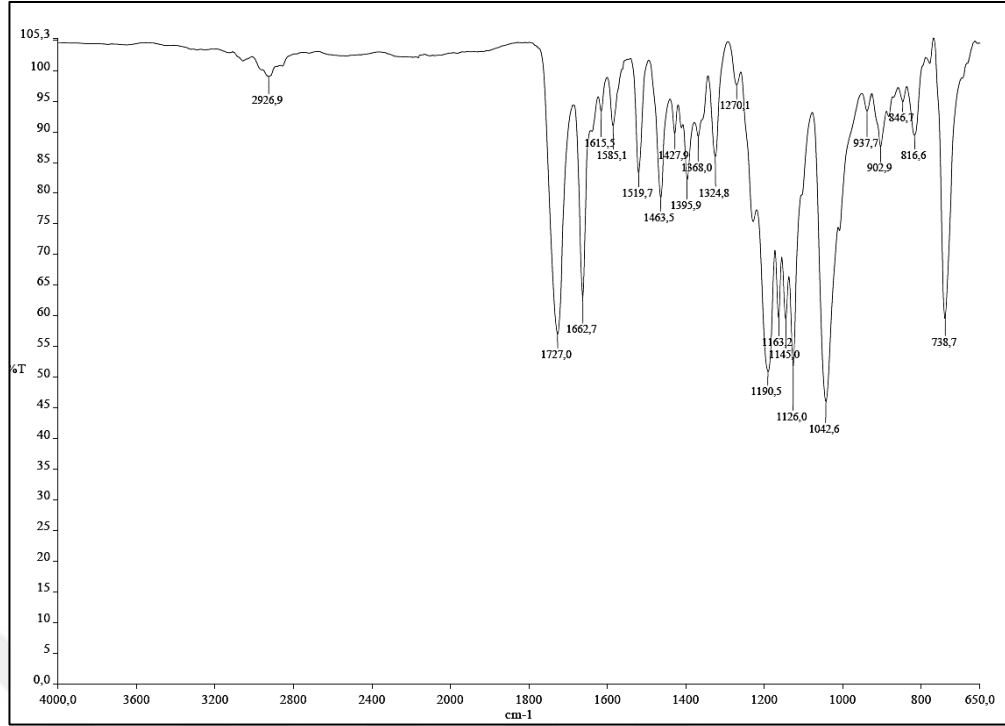
Tez kapsamında asetilşikinin molekülünün kapsamlı yapı analizi verileri değerlendirilmiştir. Başlangıç ve sentezlenen yeni bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumları karşılaştırılmalı olarak şekil 5.47’de gösterilmiştir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (CDCl_3 çözücüsünden gelen merkezi piki 77.10 ppm referans piki olarak seçildiğinde) kinon halkası üzerindeki iki adet karbonil grubuna ait sinyaller 178.28 ppm ve 176.77 ppm’de geldiği belirtilmiştir. Asetilşikinin bileşiğindeki fenolik hidroksil grubuna ait hidrojenler ile kinolin halkası üzerindeki karbonil gruplarındaki oksijenler arasında molekül içi hidrojen bağı olduğu için kinon halkası üzerindeki iki adet karbonil grubuna ait sinyaller 178.28 ppm ve 176.77 ppm’de rezonans göstermektedir. Asetilşikinin bileşiğinin fenolik hidroksil gruplarının indol açıl klorür (4) bileşiği ile esterleştirilmesiyle sentezlenen çift-indol içeren asetilşikinin (29) bileşiğinde bu tür molekül içi hidrojen bağı bulunmadığı için kinolin halkası üzerindeki karbonil gruplarına ait karbon piklerine ait sinyallerin daha başlangıç bileşiğine göre daha düşük alanda 183.0 ppm ve 182.0 ppm’de geldikleri görülmektedir. Asetilşikinin bileşiğinde 169.85 ppm’de gelen sinyal ise asetil esterine ait karbonil grubundaki karbon atomunu temsil etmektedir. Sentezlenen 29 bileşiğinde aynı asetil karbonil grubuna ait karbon piki 169.64 ppm’de sinyal vermektedir. Asetilşikinin bileşiğindeki 167.59 ppm ve 167.07 ppm’de görülen sinyaller fenolik -OH gruplarının bağlı olduğu aromatik halkadaki birer karbona ait olduğu raporda belirtilmişti. Esterleşme reaksiyonu sonucu

asetilşikinin üzerindeki fenolik hidroksil grupları ester türevlerine dönüştürülmüştür. Bu fenolik hidroksil gruplarının ester türevlerine dönüştürülmesi sonucu aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına ait piklerin 147.53 ppm ve 147.22 ppm'de geldikleri görülmektedir. Ayrıca başlangıç bileşiğinde olmayıp sentezlenen bileşikte sırasıyla 160.12 ppm ve 160.04 ppm'de gelen sinyaller de fenolik hidroksil gruplarının indol ester süstitüe hale dönüştürülmesi sonucu elde edilen ester karbonil grubuna ait karbon pikleridir. Bunların dışında başlangıç bileşiğinde olmayıp sentezlenen çift-indollü asetilşikinin (29) bileşiğinin spesifik olarak ayırt edici pik indol halkası üzerindeki azot atomuna bağlı metil grubuna ait karbon pikidir. Sentezlenen bileşiğin ^{13}C NMR incelendiğinde 31.80 ppm'de gözlenen yeni pikin N-CH₃ pikine ait olduğu görülmüştür (Şekil 5.47).



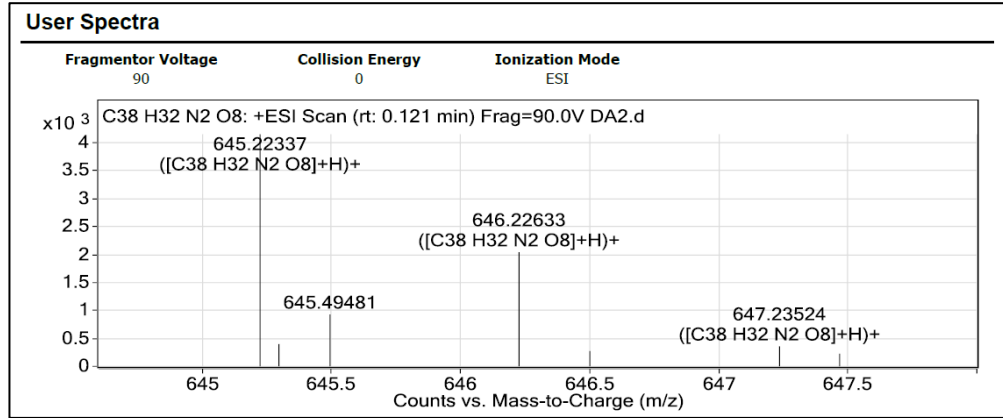
Şekil 5.47: Asetilşikinin ve çift indol içeren asetilşikinin türevine (29) ait ^{13}C NMR spektrumlarının (125 MHz, CDCl₃) karşılaştırılması.

Çift-indollü asetilşikinin (29) bileşiğine ait FTIR spektrumu incelendiğinde, başlangıç bileşiği olan asetilşikinindeki fenolik hidroksil gruplarına ait 3420 cm⁻¹ deki OH gerilmelerinin gözlenmediği, başlangıç bileşiğinde 1731.5 cm⁻¹ de gelen kinon halkası üzerindeki C=O gerilmesinin 1727 cm⁻¹ de yine gözlemlendiği, bunlara ek olarak yeni sentezlenen bileşikte 1663 cm⁻¹ de gözlemlenen yeni pikin de indol esterlerine ait C=O gerilmesi olması sentezlenen bileşiğin yapısını doğrulaması açısından önemlidir (Şekil 5.48).



Şekil 5.48: Çift indol asetilşikonin (29) bileşiğine ait FTIR spektrumu.

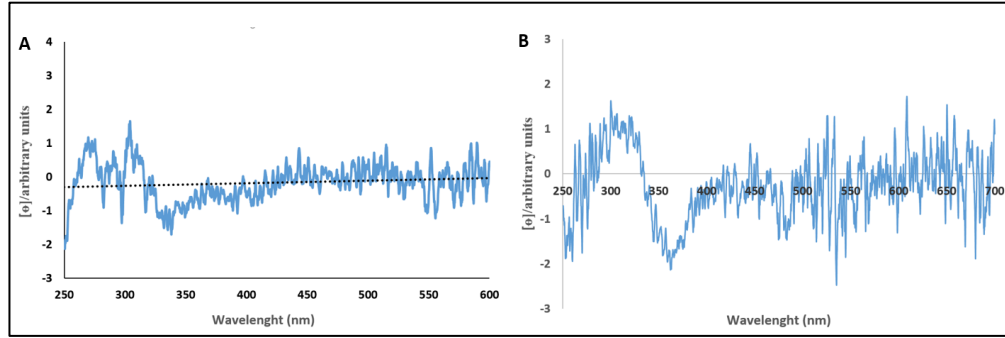
Sentezlenen çift-indollü asetilşikonin (29) bileşiğinin LC-QTOF yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda gözlenen $[M + H]^+$: 645.2234 piki kapalı formülü $C_{38}H_{32}N_2O_8$ ($[M]^+$: 644.2159) olan bileşiğin yapısı ile uyumludur (Şekil 5.49).



Şekil 5.49: Çift indollü asetilşikonin (29) bileşiğine ait LC-QTOF spektrumu.

Tez kapsamında gerçekleştirilen esterleşme reaksiyonlarının her ne kadar bileşiğe ait kiral merkezde bir değişiklik yapması beklenmese de sentezlenen çift indollü asetilşikonin (29) bileşiğinin konfigürasyonu CD spektroskopisi ile kontrol

edilmiştir. Bileşik 29'un CD spektrumunun (A) ticari olarak satın alınan asetilşikinin (25) bileşiğinin CD spektrumu (B) ile benzer spektrum verdiği görülmüştür (Şekil 5.50).

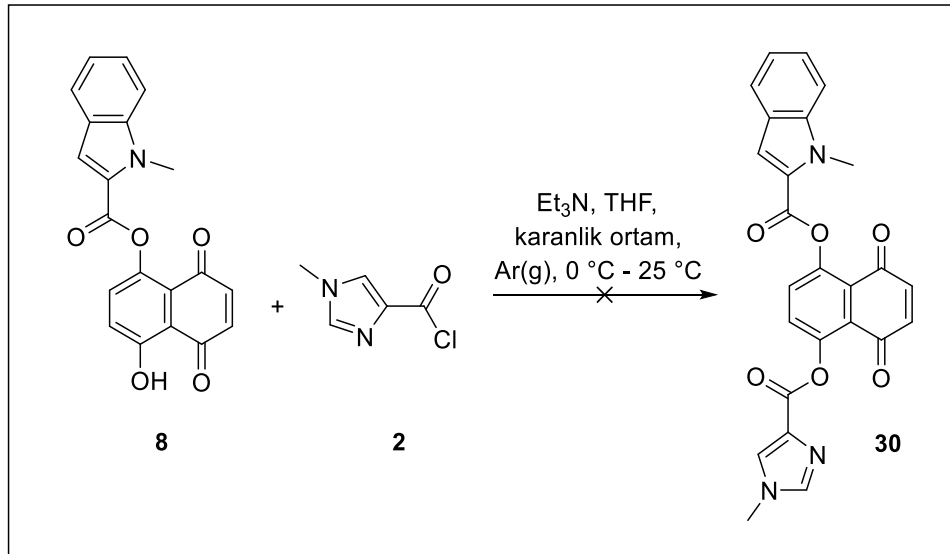


Şekil 5.50: A) Çift indollü asetilşikinin (29), B) ticari olarak satın alınan asetilşikinin bileşiğine ait CD spektrumları.

MALDI-TOF kütle spektrumu incelendiğinde; 669.562'de gözlenen $[M+2H+Na]^+$ iyon piki yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.98).

5.2. Simetrik Olmayan Çiftli Ester Sentezine Yönelik Yapılan Deneme Reaksiyonları

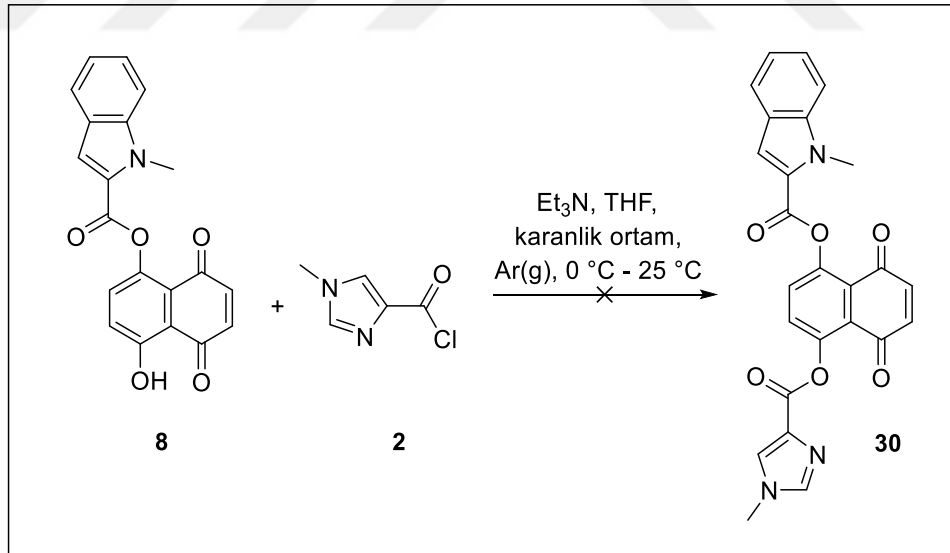
5.2.1. Bileşik 30'un 1. Deneme Reaksiyonu



Şekil 5.51: Bileşik 30'un sentez şeması.

10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda mono-indol naftazarin (8) (18 mg, 0.05 mmol) kuru THF (1 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Turuncu renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (14 µL, 0.1 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımı hemen buz banyosuna alındı ve 0 °C'ye soğutulup ve imidazol açıl klorür (2) (15 mg, 0.1 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan:etanol 98:2) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımında hala mono-indol naftazarin (8) gözlemlendiği için reaksiyon tekrar buz banyosuna alınarak 0°C'ye soğutuldu ve imidazol açıl klorür (2) (15 mg, 0.1 mmol) eklendi. 20 saat sonunda reaksiyonda herhangi bir değişiklik gözlemlenmediğinden reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımına %100 CH₂Cl₂ ile kısa kolon yapıldı ve kolon etanol ile yıkandı. Hedeflenen ürün elde edilemedi.

5.2.2. Bileşik 30'un 2. Deneme Reaksiyonu

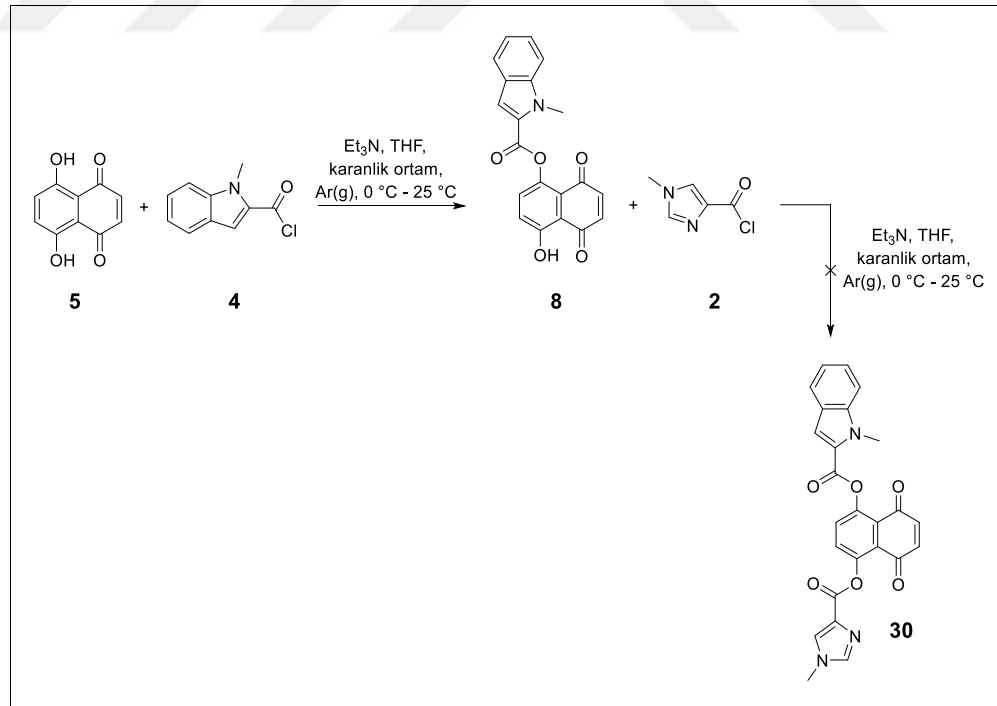


Şekil 5.52: Bileşik 30'un sentez şeması.

Bileşik 30'u sentezlemek için kurulan bir başka reaksiyonda; 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda mono-indol naftazarin (8) (20 mg, 0.06 mmol) kuru THF (1 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü.

Turuncu renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (11 µL, 0.08 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımı hemen buz banyosuna alındı ve 0 °C'ye soğutulup ve imidazol açıl klorür (2) (11 mg, 0.08mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan:etanol 98:2) ile kontrol edildi. 1.5 saat sonunda reaksiyon karışımına kuru Et₃N (11 µL, 0.08 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımı hemen buz banyosuna alındı ve 0 °C'ye soğutulup ve imidazol açıl klorür (2) (11 mg, 0.08mmol) eklendi. 18.5 saat sonra reaksiyon karışımı reflux (40 °C) altında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyonda herhangi bir değişiklik gözlemlenmediğinden reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımına %100 CH₂Cl₂ ile kısa kolon yapıldı ve kolon etanol ile yıkandı. Hedeflenen ürün yine elde edilemedi.

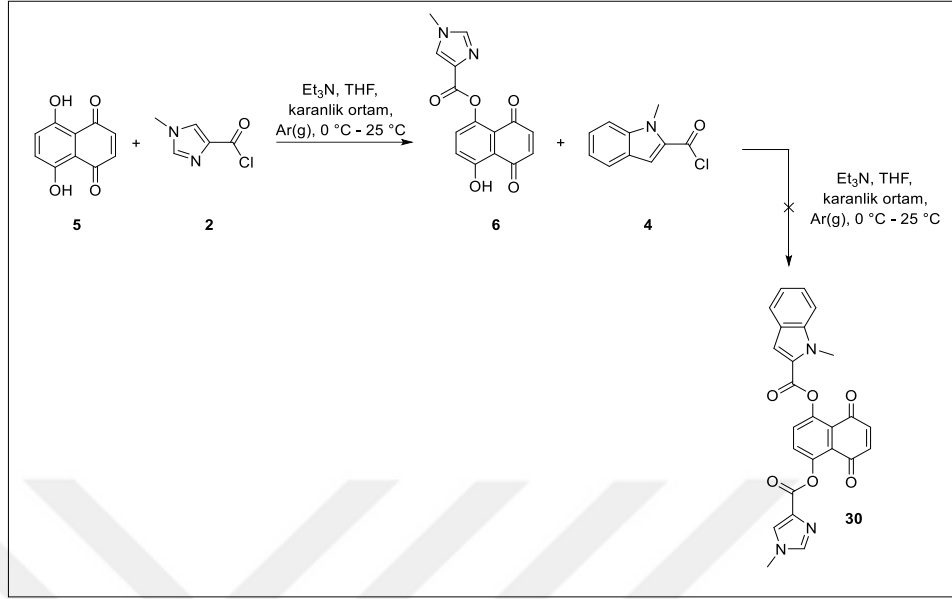
5.2.3. Bileşik 30'un 3. Deneme Reaksiyonu



Şekil 5.53: Bileşik 30'un sentez şeması.

Bileşik 30'u sentezlemek için denenen bir başka reaksiyonda 10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda naftazarin (5) (60 mg, 0.32 mmol) kuru THF (4 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Reaksiyon karışımı hemen buz banyosuna alındı ve 0 °C'ye soğutuldu. Bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (134 µL, 0.96 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika buz banyosunda karıştırılıp indol açil klorür (4) (248 mg, 1.28 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan:hekzan 9:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra tekrar buz banyosuna alınarak 0 °C'ye soğutuldu ve kahverengi renkli reaksiyon karışımına kuru Et₃N (89 µL, 0.64 mmol) yavaşça damla damla eklendi. Karışım 30 dakika 0 °C'de karıştırıldı ve imidazol açil klorür (2) (81 mg, 0.64 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan:hekzan 9:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat sonunda refluks (40 °C) altında 18 saat karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyonda bir değişiklik gözlemlenmediğinden 22 saat sonunda reaksiyon sonlandırıldı ve %100 CH₂Cl₂ ile kısa kolon yapılarak kolon etanol ile yıkandı. Reaksiyonda refluks boyunca herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. Hedeflenen ürün elde edilemedi.

5.2.4. Bileşik 30'un 4. Deneme Reaksiyonu



Şekil 5.54: Bileşik 30'un sentez şeması.

10 mL' lik bir boyunlu reaksiyon balonunda naftazarin (5) (60 mg, 0.32 mmol) kuru THF (4 mL) içerisinde argon gazı atmosferi altında oda sıcaklığında çözüldü. Reaksiyon karışımı hemen buz banyosuna alındı ve $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Bordo renkli reaksiyon karışımına kuru Et_3N (0.134 μL , 0.96 mmol) yavaşça damla damla eklendi ve karışım 30 dakika buz banyosunda karıştırılıp imidazol açil klorür (2) (161 mg, 1.28 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan:hekzan 9:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra tekrar buz banyosuna alınarak $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu ve açık kahverengi renkli reaksiyon karışımına kuru Et_3N (89 μL , 0.64 mmol) yavaşça damla damla eklendi. Karışım 30 dakika $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de karıştırıldı ve indol açil klorür (4) (124 mg, 0.64 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tekrardan oda sıcaklığına alınıp karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) (diklorometan:hekzan 9:1) ile kontrol edildi. 22 saat sonunda reaksiyon sonlandırıldı ve %100 CH_2Cl_2 ile kısa kolon yapılarak kolon etanol ile yıkandı. Elde edilen turuncu renkli katı hammaddeye diklorometan:etanol 95:5 sistemiyle kolon yapıldı ve kolondan alınan karışıma diklorometan:etanol 95:5 sistemiyle preparatif TLC yapıldı. Hedeflenen ürün yine elde edilemedi.

6. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Tez kapsamında naftazarin çekirdek yapısına sahip çiftli ve tekli ester türevleri sentezlenerek IR, MALDI-TOF kütle spektrumu, UV-Vis, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrometre ve uygun tek kristalleri elde edilen bileşikler için x-ray teknikleri kullanılarak yapı karakterizasyonları yapılmıştır.

Tez kapsamında hedeflenen çiftli-esterlerin sentezi için gerekli olan en uygun reaksiyon koşullarını saptamak amacıyla metodoloji çalışması yapılmıştır. Denenen farklı reaksiyon şartları altında en uygun metodun bulunduğu metodoloji çalışmalarında en yüksek verimli reaksiyonun naftazarinin trietilamin ile oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0°C ye soğutulduktan sonra açıl klorür reaktifinin yavaşça eklendiği ve sonrasında da reaksiyon karışımının oda sıcaklığında argon atmosferi altında yeterli süre karıştırılmasıyla elde edildiği reaksiyon şartları olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3). Bu reaksiyon koşulları hem naftazarin hem de asetilşikonin bileşiğinin farklı açıl klorür reaktifleriyle esterleşmesi reaksiyonlarında kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında çift imidazollü (7), çift indollü (9), çift-benzoil (16), çift- *p*-metil benzoil (18), çift- *p*-metoksi benzoil (20), çift- *p*-bromo benzoil (22) ve çift- *p*-nitro benzoilli naftazarin ester türevleri ile tek imidazollü (6), tek indollü (8), tek benzoilli (15), tek *p*-metoksi (19), tek *p*-bromo (21) ve tek *p*-nitro benzoilli naftazarin (23) bileşikleri başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz ve α -glukosidaz enzimlerinin inhibisyonlarını incelenmesi amacıyla Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden Sayın Dr. M. Bingöl ve Dr. H. Şahin ile ortak çalışma yapılmıştır. Tez kapsamında sentezlenen naftazarin ester türevleri diyet karbonhidratlarının sindiriminden sorumlu olan α -amilaz ve α -glukosidaz enzimlerinin inhibisyonu üzerine yapılan ortak çalışmada bu bileşiklerin vitro antidiyabetik aktivitelere tabi tutuldu. Elde edilen veriler bileşik 6'nın ikili inhibisyon davranışı gösterdiği ve diğer tüm bileşiklerin ise α -glukosidaz inhibisyonu davranışı gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte bileşik 6'nın da inhibisyonunun oldukça yüksek olduğu standarda kıyasla daha iyi aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir [57].

Gebze Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü ile

gerçekleştirilen ortak çalışmada ise bitkilerden izole edilen asetilşikinin bileşiğinin imidazol ve indol açıl klorürlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardan sentezlenen çift imidazollü (27) ve çift indollü asetilşikinin (29) bileşiklerinin meme kanseri hücreleri üzerindeki antiproliferatif yani çoğalmayı önleyici özelliklerinin incelenmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçlarında, sentezlenmiş olan bileşik 27'nin meme kanseri hücreleri üzerinde ilk 24 saatte 150 kat daha iyi çoğalmayı önleyici etki gösterdiği bununla birlikte bileşik 29'un bitki köklerinden elde edilen naftazarin çekirdek yapısına sahip asetilşikinin (25) bileşiğinden daha önemli bir antiproliferatif etkiye sahip olduğu görülmüştür [58].



KAYNAKLAR

- [1] Moir M., Thomson R.H., (1973), "Naphthaquinones in lomatia species", *Phytochemistry*, 12, 1351-1353.
- [2] Ohta A., Sivalingham P.M., Lin S., Ikekawa N., Yaginuma N., Inada N., (1973), "Isolation of naphthazarin from walnut onigurumi, and its inhibitory action on oxidative phosphorylation in mitochondria", *Toxicon*, 11, 235-241.
- [3] Papageorgiou V.P., Assimopoulou A.N., Couladouros E.A., Hepworth D., Nicolaou K.C., (1999), "The chemistry and biology of alkannin, shikonin, and related naphthazarin natural products", *Angewandte Chemie International Edition*, 38, 270-300.
- [4] Papageorgiou V.P., (1980), "Naturally occurring isohexenylnaphthazarin pigments: a new class of drugs", *Planta-Med*, 38, 193-203.
- [5] Ahn B.Z., Baik K.U., Kweon G.R., Lim K., Hwang B.D., (1995), "Acyshikonin analogs: synthesis and inhibition of DNA topoisomerase-I", *Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 1044-1047.
- [6] Honda G., Sakakibara F., Yazaki K., Tabata M., (1988), "Isolation of deoxyshikonin, an antidermatophytic principle from lithospermum erythrorhizon cell cultures", *Journal of Natural Products*, 51, 152-154.
- [7] Chen Y.H., Chang F.R., Lu M.C., Hsieh P.W., Wu M.J., Du Y.C., Wu Y.C., (2008), "New benzoyl glucosides and cytotoxic pterisin sesquiterpenes from *pteris ensiformis* burm", *Molecules*, 13(2), 255-266.
- [8] Schmidt W., Beerhues L., (1997), "Alternative pathways of xanthone biosynthesis in cell cultures of *hypericum androsaemum* l.", *FEBS Letters*, 420, 143-146.
- [9] Sağlam M.F., Bingül M., Şenkuytu E., Boğa M., Zorlu Y., Kandemir H., Şengül İ.F., (2020), "Synthesis, characterization, UV–Vis absorption and cholinesterase inhibition properties of bis-indolyl imine ligand systems", *Journal of Molecular Structure*, 1215, 128308.
- [10] Thanikachalam P. V., Maurya R. K., Garg V., Monga V., (2019), "An insight into the medicinal perspective of synthetic analogs of indole: a review", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 180, 562-612.
- [11] Demurtasa M., Baldisserottob A., Lamprontib I., Moia D., Balbonia G., Pacificoc S., Vertuanib S., Manfredinib S., Onnisa V., (2019), "Indole derivatives as multifunctional drugs: synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones", 85, 568–576.
- [12] Borza I., Kolok S., Ignacz-Szendrei G., Greiner I., Tarkanyi G., Galgoczy K., Horvath C., Farkas S., Domany G., (2005), "Indole2-carboxamidines as novel NR2B selective NMDA receptor antagonists", *Bioorganical Medicinal Chemistry Letters*, 15, 5439-5441.

- [13] Demopoulos V.J., Gavalas A., Rekas G.V., Tani E.K., (1995), "Synthesis of 6,7,8,9-Tetrahydro-N,N-Fi-Propyl-1H-Benz[g]indol-7-amine; a potential dopamine receptor agonist", *Journal of Chemical Society*, 32, 1145.
- [14] Zika C.A., Nicolaou I., Gavalas A., Rekas G.V., Tani E., Demopoulos V.J., (2004), "Behavioral and antioxidant activity of a tosylbenz[g]indolamine derivative; a proposed better profile for a potential antipsychotic agent", *Annals of General Psychiatry*, 3, 1-7.
- [15] Steinman R.A., Brufsky A.M., Oesterreich S., (2012), "Zoledronic acid effectiveness against breast cancer metastases - a role for estrogen in the microenvironment", 14, 213.
- [16] Mishra R., Ganguly S., (2012), "Imidazole as an antiepileptic: an overview", *Medicinal Chemistry Research*, 21, 3929– 3939.
- [17] Verma A., Joshi S., Singh D., (2013), "Imidazole: having versatile biological activities", *Journal of Chemistry*, 1-12.
- [18] Tandon V.K., Chhor R.B., Singh R.V., Rai S., Yadav D.B., (2004), "Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1079-1083.
- [19] Campora M., Francesconi V., Schenone S., Tasso B., Tonelli M., (2021), "Journey on naphthoquinone and anthraquinone derivatives: new insights in alzheimer's disease", *Pharmaceuticals*, 14,33.
- [20] Naoki K., Daiki Y., Naova Y., Yoshihisa H., Erina M., Masakazu H., (2019), "Induction of the heat shock response in arabidopsis by chlorinated 1,4-naphthoquinones", *Plant Growth Regulation*, 87, 413-420.
- [21] Nakhate K.T., Bharne A.P., Verma V.S., Aru D.N., Kokare D.M., (2018), "Plumbagin ameliorates memory dysfunction in streptozotocin induced Alzheimer's disease via activation of Nrf2/ARE pathway and inhibition of β -secretase", *Biomed Pharmacother*, 101, 379-390.
- [22] Zhang J., Liu Y., Shi D., Hu G., Zhang B., Li X., Liu R., Han X., Yao X., Fang J., (2017), "Synthesis of naphthazarin derivatives and identification of novel thioredoxin reductase inhibitor as potential anticancer agent", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 435-447.
- [23] Bruce D.B., Thomson R.H., (1955), "Quinones. Part V. the chemistry of naphthazarin", *Journal of the Chemical Society*, 0, 1089-1096.
- [24] Fieser L.F., (1928), "The tautomerism of hydroxy quinones", *Journal of The American Chemical Society*, 50, 439-465.
- [25] Zahn K., Ochwat P., (1928), "Constitution and mode of reaction of polynuclear polyhydroxyquinones naphthazarin and quinizarin", *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 462, 72- 97.

- [26] Menegazzo I., Sandonà G., Moro S., Sheeba V., Zagotto G., (2000), "A versatile synthesis of the 1,4-dihydroxynaphthoquinone nucleus", *Tetrahedron Letters*, 41, 6631-6634.
- [27] Peng Y., Zhou W., Zhang M., Wang C.D., Chen Q., Jiang S.J., Li S.S., (2011), "A convenient and efficient synthesis of naphthazarin", *Journal of Chemical Research*, 24-25.
- [28] Lewis J.R., Paul J., (1977), "A convenient synthesis of naphthazarin and naphthopurpurin nucleus", *Zeitschrift für Naturforschung B*, 1473-1475.
- [29] Hayashi M., (1977), "Pharmacological studies of shikon and tooki. (2) pharmacological effects of the pigment components, shikonin and acetylshikonin", *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 73, 193-203.
- [30] Wang R.B., Zhou W., Meng Q.Q., Zhang X., Ding J., Xu Y., Song H.L., Yang K., Cui J.H., Li S.S., (2014), "Design, synthesis, and biological evaluation of shikonin and alkannin derivatives as potential anticancer agents via a prodrug approach", *ChemMedChem*, 9, 2798-2808.
- [31] Terada A., Tanoue Y., Hatada A., Sakamoto H., (1987), "Synthesis of shikalkin ($\pm$ shikonin) and related compounds", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 60, 205-213.
- [32] Couladouros E.A., Strongilos A.T., Papageorgiou V.P., Plyta Z.F., (2002), "A new efficient route for multigram asymmetric synthesis of alkannin and shikonin", *Chemistry a European Journal*, 8, 1795-1803.
- [33] Nicolaou K.C., Hepworth D., (1998), "Concise and efficient total syntheses of alkannin and shikonin", *Angewandte Chemie International Edition*, 37, 839-841.
- [34] Urwyler S., Floersheim P., Roy B.L., Koller M., (2009), "Drug design, in vitro pharmacology, and structure–activity relationships of 3-acylamino-2-aminopropionic acid derivatives, a novel class of partial agonists at the glycine site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex", *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 5093-5107.
- [35] Schmidt U., Theumer G., Jager A., Kataeva O., Wan B., Franzblau S.G., Knölker H.J., (2018), "Synthesis and activity against mycobacterium tuberculosis of olivacine and oxygenated derivatives", *Molecules*, 23, 1402.
- [36] Medgett C., Langer S.Z., (1984), "Heterogeneity of smooth muscle alpha adrenoceptors in rat tail artery in vitro", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 229, 823-830.
- [37] Wu H.H., Sun Y.L., Wan C.F., Yang S.T., Chen S.J., Hu V.H., Wu A.T., (2012), "Highly selective and sensitive fluorescent chemosensor for Hg²⁺ in aqueous solution", *Tetrahedron Letters*, 53, 1169-1172.
- [38] Przybyla D., Nubbemeyer U., (2017), "4,5-disubstituted N-methylimidazoles as versatile building blocks for defined side-chain introduction", *European Journal of Organic Chemistry*, 2017, 695-703.

- [39] O'Malley D.P., Li K., Maue M., Zografos A.L., Baran P.S., (2007), "Total synthesis of dimeric pyrrole–imidazole alkaloids: sceptrin, ageliferin, nagelamide e., oxysceptrin, nakamuric acid, and the axinellamine carbon skeleton", *Journal of the American Chemical Society*, 129, 4762-4775.
- [40] Rao Z., Liu X., Zhou W., Yi J., Li S.S., (2011), "Synthesis and antitumour activity of b-hydroxyisovalerylshikonin analogues", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 3934-3941.
- [41] Berliner M.A., Dubant S.P.A., Makowski T., Ng K., Sitter B., Wager C., Zhang Y., (2011), "Use of an iridium-catalyzed redox-neutral alcohol-amine coupling on kilogram scale for the synthesis of a GlyT1 inhibitor", *Organic Process Research & Development*, 15, 1052-1062.
- [42] Abdassalam A., Deniz N.G., Sayıl Ç., Özyürek M., Yeşil E.A., Salihoğlu H., (2022), "Synthesis of new regioisomers of 5-nitro-1,4-naphthoquinone, evaluation of antioxidant and catalase inhibition activities", *Slovenian Chemical Society*, 69, 187-199.
- [43] Fischer E., Speier A., (1895), "Darstellung der Ester", *Chemische Berichte*, 28, 3252-3258.
- [44] Junji I., Kuniko H., Hiroko S., Tsutomu K., Masaru Y., (1979), "A rapid esterification by means of mixed anhydride and its application to large-ring lactonization", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 52, 1989-1993.
- [45] Paull K.D., Zee-Cheng R.K.Y., Cheng C.C., (1975), "Some substituted naphthazarins as potential anticancer agents", *Journal of Medicinal Chemistry*, 19, 337-339.
- [46] Pinto C.M., Pina J., Delgado-Pinar E., Melo J.S.S., (2022), "Excited state deactivation mechanisms in shikonin rationalized from its naphthoquinone parent structures", *Royal Society of Chemistry*, 24, 20348.
- [47] Rodriguez J.G., cano F.H., Garcia-Blanco S., (1977), "The crystal structure of the diacetate of naphthazarin", *Acta Crystallographica*, B33, 494-500.
- [48] Peng Y., Zhou W., Zhang M., Wang C.D., Chen Q., Jiang S.J., Li S.S., (2011), "A convenient and efficient synthesis of naphthazarin", *Journal of Chemical Research*, 23-25.
- [49] Tolkiehn K., Krohn K., (1980), "Regioselektive synthese von digitopurpon und islandicin durch kombinierte diels-alder- und marschalk-reaktion", *Chemische Berichte*, 113, 1575-1583.
- [50] Caygill G.B., Larsen D.S., McFarlane B.S., (1997), "Synthetic Approaches to the Angucycline Antibiotics: A Synthesis of (±)-Hatomarubigin B and C", *Australian Journal of Chemistry*, 50, 301-308.
- [51] Valipour M., (2022), "Recent advances of antitumor shikonin/alkannin derivatives: A comprehensive overview focusing on structural classification, synthetic approaches, and mechanisms of action", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 235, 114314.

- [52] Yang B., Lu Z., (2016), "Visible-light-promoted oxidative [4 + 2] cycloadditions of aryl silyl enol ethers", *The Journal of Organic Chemistry*, 81, 16, 7288–7300.
- [53] Dessolin, J., Biot, C., Davioud C.E., (2001), "Bromination Studies of the 2,3-Dimethylnaphthazarin Core Allowing Easy Access to Naphthazarin Derivatives", *J. Org. Chem.* 66: 5616-5619.
- [54] Yasuhiro, T., Akira, T., (1988), "The 2- or 6-(α -Hydroxyalkyl- and α -Oxoalkyl)-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinones from the oxidative demethylation of 2-(α -Hydroxyalkyl- and α -Oxoalkyl)-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalenes with cerium(IV) ammonium nitrate, and the further demethylations to naphthazarins", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 61, 2039-2045.
- [55] Caygill G.B., Larsen D.S., McFarlane B.S., (1997), "Synthetic approaches to the angucycline antibiotics: a synthesis of ($\pm$)-hatomarubigin B and C. ", *Australian Journal of Chemistry*, 50(4), 301-308.
- [56] Biswal S., Sahoo U., Sethy S., Kumar H.K.S., Banerjee M., (2012), "Indole: the molecule of diverse biological activities", *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5, 1-6.
- [57] Abadan Ş., Sağlam M.F., Koca M.S., Bingul M., Sahin H., Zorlu Y., Sengul I.F., (2023), "Synthesis and molecular modeling studies of naphthazarin derivatives as novel selective inhibitors of α -glucosidase and α -amylase", *Journal of Molecular Structure*, 1278, 134954.
- [58] Tepe M., Abadan Ş., Sağlam M.F., Süzerer V., Erçin P.B., Atilla D., Baykal E.E., Şeker M.G., Yağcı T., Çiftçi Y.Ö., (2023), "In vitro mass production, chemical modification, and cytotoxicity of shikonin derivatives on breast cancer cells", *Industrial Crops and Products*, 192, 116087.
- [59] Hosoya T. French A.D., Rosenau T., (2013), "Chemistry of 5,8-dihydroxy-[1,4]-naphthoquinone, a key chromophore in aged cellulose", *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10, 302-308.
- [60] Rodriguez J.G., Pablo A.D., Smith-Verdier P., Florencio F., Garcia-Blanco S., (1986), "Structural study of the methylnaphthazarins. x-ray structure of the tetramethylnaphthazarin, a charge transfer complex", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 59, 3957-3961.
- [61] Dessolin, J., Biot, C., Davioud C.E., (2001), "Bromination Studies of the 2,3-Dimethylnaphthazarin Core Allowing Easy Access to Naphthazarin Derivatives", *J. Org. Chem.* 66: 5616-5619.
- [62] Park J.H., Kim M.S., Seo S.H., Chang J.H., (2011), "Synthesis, self-assembly, and catalytic activity of 1H-imidazole amphiphiles", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 32, 2193-2198.
- [63] Seo S.H., Chang J.Y., (2005), "Organogels from 1H-imidazole amphiphiles: entrapment of a hydrophilic drug into strands of the self-assembled amphiphiles", *Chemistry of Materials*, 17, 3249-3254.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da tamamlayan Şebnem Abadan, 2019 yılında Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun olmuştur. 2021 yılında Gebze Teknik Üniversitesi Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans öğrenimine başlamış ve Naftazarin ve Naftazarin Çekirdek Yapısına Sahip Bazı Doğal Ürünlerin Ester Türevlerinin Sentezi alanında çalışmalar yapmıştır.



EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Bilimsel Yayınlar

Tepe M., Abadan Ş., Sağlam M.F., Süzer V., Erçin P.B., Atilla D., Baykal E.E., Şeker M.G., Yağcı T., Çiftçi Y.Ö., (2023), “*In vitro mass production, chemical modification, and cytotoxicity of shikonin derivatives on breast cancer cells*”, Industrial Crops & Products, 192, 116087.

Abadan Ş., Sağlam M.F., Koca M.S., Bingöl M., Şahin H., Zorlu Y., Şengül İ.F., (2023), “*Synthesis and molecular modeling studies of naphthazarin derivatives as novel selective inhibitors of α -glucosidase and α -amylase*”, Journal of Molecular Structure, 1278, 134954.

Abadan Ş., Atilla D., Sağlam M.F., (2022), “*Naftazarin Ester Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*”, GTÜ 6. Lisansüstü Araştırma Sempozyumu 2022.

Ek B:

Tablo B1: Sentezlenen Bileşiklere ait X-ışını Kristalografik Verileri

Bileşik	9	16	20	8	6	19	23
CCDC	2208790	2208791	2208792	2208793	2208794	2208795	2208796
Ampirik formül	$C_{30}H_{30}N_4O_6$	$C_{24}H_{14}O_6$	$C_{26}H_{18}O_8$	$C_{20}H_{12}NO_5$	$C_{13}H_{10}N_2O_5$	$C_{18}H_{12}O_8$	$C_{17}H_6NO_7$
Formül ağırlığı	504.48	398.35	458.40	347.31	298.25	324.28	339.25
Sicaklık/K	298.00	298	298	298.00	298.00	298	298
Kristal sistemi	monoclinic	monoclinic	monoclinic	trigonal	triclinic	orthorhombic	monoclinic
Uzay grubu	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P3_21$	P-1	$P2_12_12_1$	$P2_1$
a/Å	20.821(15)	12.322(8)	14.400(4)	8.5752(4)	7.574(4)	3.987(3)	3.825(2)
b/Å	8.139(6)	9.889(6)	10.251(3)	8.5752(4)	7.983(4)	7.530(5)	25.130(14)
c/Å	14.214(11)	15.500(10)	15.165(4)	36.945(3)	11.725(5)	48.50(3)	7.319(4)
a°	90	90	90	90	76.161(6)	90	90
β°	92.04(2)	96.300(16)	103.814(5)	90	80.909(7)	90	92.479(9)
γ°	90	90	90	120	84.791(7)	90	90
Hacim/Å ³	2407(3)	1877(2)	2173.7(10)	2352.7(3)	678.7(5)	1456.4(18)	702.8(7)
Z	4	4	4	6	2	4	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.392	1.409	1.401	1.471	1.460	1.479	1.603
μ/mm^{-1}	0.098	0.102	0.105	0.107	0.112	0.112	0.128
F(000)	1048.0	824.0	952.0	1080.0	308.0	672.0	348.0
Kristal boyutu/mm ³	$0.286 \times 0.154 \times 0.096$	$0.226 \times 0.089 \times 0.069$	$0.329 \times 0.252 \times 0.054$	$0.285 \times 0.242 \times 0.042$	$0.51 \times 0.27 \times 0.16$	$0.432 \times 0.13 \times 0.077$	$0.367 \times 0.131 \times 0.04$
2 θ veri toplama aralığı/ $^\circ$	3.914 to 50.052	3.326 to 49.994	2.912 to 49.978	3.308 to 49.994	3.614 to 49.998	3.36 to 49.754	3.242 to 49.984
Dizin aralıkları	-23 $\leq h \leq 24$, -9 $\leq k \leq 9$, -16 $\leq l \leq 16$	-14 $\leq h \leq 14$, -11 $\leq k \leq 11$, -18 $\leq l \leq 18$	-17 $\leq h \leq 17$, -12 $\leq k \leq 12$, -18 $\leq l \leq 18$	-10 $\leq h \leq 9$, -10 $\leq k \leq 10$, -43 $\leq l \leq 43$	-9 $\leq h \leq 9$, -9 $\leq k \leq 9$, -13 $\leq l \leq 13$	-4 $\leq h \leq 4$, -8 $\leq k \leq 8$, -57 $\leq l \leq 57$	-4 $\leq h \leq 4$, -29 $\leq k \leq 29$, -8 $\leq l \leq 8$
Toplanan yansımalar	21417	20866	14852	17447	8245	11432	8700
Bağımsız yansımalar	4246 [$R_{\text{int}} = 0.0696$, $R_{\text{sigma}} = 0.0660$]	3307 [$R_{\text{int}} = 0.0711$, $R_{\text{sigma}} = 0.0487$]	3804 [$R_{\text{int}} = 0.0888$, $R_{\text{sigma}} = 0.0820$]	2727 [$R_{\text{int}} = 0.0471$, $R_{\text{sigma}} = 0.0366$]	2389 [$R_{\text{int}} = 0.0545$, $R_{\text{sigma}} = 0.0536$]	2383 [$R_{\text{int}} = 0.0582$, $R_{\text{sigma}} = 0.0645$]	2488 [$R_{\text{int}} = 0.0538$, $R_{\text{sigma}} = 0.0567$]
Data/restraints/parameters	4246/0/346	3307/0/271	3804/0/309	2727/0/237	2389/0/201	2383/0/219	2488/1/227
Uyum iyiliği F ² de	1.028	1.025	0.947	1.118	1.115	1.042	1.054
Sonuç R indeksler [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0534$, $wR_2 = 0.1216$	$R_1 = 0.0475$, $wR_2 = 0.1039$	$R_1 = 0.0552$, $wR_2 = 0.1279$	$R_1 = 0.0484$, $wR_2 = 0.1150$	$R_1 = 0.0463$, $wR_2 = 0.1286$	$R_1 = 0.0549$, $wR_2 = 0.1137$	$R_1 = 0.0404$, $wR_2 = 0.0978$
Sonuç R indeksler [tüm veri]	$R_1 = 0.1404$, $wR_2 = 0.1612$	$R_1 = 0.1140$, $wR_2 = 0.1206$	$R_1 = 0.1225$, $wR_2 = 0.1516$	$R_1 = 0.0649$, $wR_2 = 0.1217$	$R_1 = 0.0704$, $wR_2 = 0.1383$	$R_1 = 0.0902$, $wR_2 = 0.1246$	$R_1 = 0.0510$, $wR_2 = 0.1036$
En büyük fark/tepe/delik / e Å ⁻³	0.16/-0.19	0.14/-0.16	0.33/-0.18	0.35/-0.19	0.16/-0.20	0.17/-0.22	0.14/-0.20