



**Yeni 5,6-Dihidro-2H-piran-2-on Türevlerinin Kanserli ve  
Sağlıklı Pankreas Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik  
Aktivitelerinin Mekanistik İncelenmesi**

**Proje No: 113Z146**

**Proje Yürütücüsü:** Doç.Dr. Ali Çağır  
**Araştırmacılar:** Tuğçe Kanbur  
Murat Kara

Aralık 2015  
İZMİR

## Önsöz

113Z146 no'lu bu projenin 2013 yılında, COST (2515-Bilmsel ve Teknik Araştırma Alanında Avrupa İşbirliği) Programı kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmesine karar verilmiştir. Sentezi ilk defa tarafımızca yapılan 1-naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2H-piran-2-on maddesindeki naftalinin 4- konumuna alkil türevlendirilmesiyle oluşacak yeni moleküllerin eldesine yönelik sentez yöntemi geliştirilmiş ve 15 adet yeni molekülün sentezi tamamlanarak bunlardan on adet klavuzon türevinin kanserli ve sağlıklı pankreas kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT hücre canlılık testi kullanılarak araştırılmıştır. Proje kapsamında 2 adet yüksek lisans öğrencisi yetiştirilmiştir.

Proje süresince hücre kültür deneylerindeki yardımlarından dolayı Sayın Murat Delman ve Sayın Ayhan Şen'e, 113Z146 no'lu bu projeye desteğinden dolayı da TÜBİTAK'a teşekkür ederiz.

## İçindekiler

Şekil Listesi.....	iv
Tablo Listesi.....	vi
Özet.....	vii
Abstract.....	viii
1. Giriş.....	1
2. Gereç ve Yöntem.....	5
2.1. Kimyasal Sentez.....	5
2.1.1. Genel Yöntemler.....	5
2.1.2. Asidik Ortamda Etil 4-Metil-1-naftoat Eldesi.....	5
2.1.3. Etil 4-Metil-1-naftoatın Benzilik Brominasyonu.....	6
2.1.4. Etil 4-(Bromometil)-1-naftoat Esterine Alkilmagnezyum Halojenür Eklenmesi.....	6
2.1.5. Etil 4-(Bromometil)-1-naftoat Esteri ile N-Boc Korunmuş Amino Alkol Tepkimesi.....	10
2.1.6. Etil 4-Alkil-1-naftoat Esterlerin İndirgenmesi.....	11
2.1.7. (4-Alkilnaftalin-1-il)metanollerin Yükseltgenmesi.....	14
2.1.8. Sentezlenen 4-Alkil-1-naftaldehitlere Alkilmagnezyum Bromür Eklenmesi.....	17
2.1.9. Sentezlenen 4-Alkil-1-naftaldehitlere Vinilmagnezyum Bromür Eklenmesi.....	21
2.1.10. Homoallilik Alkollerin Akrlat Esterlerine Çevrilmesi.....	23
2.1.11. Vinilik Alkollerin Bütenoat Esterlerine Çevrilmesi.....	27
2.1.12. Akrlat ve Bütenoat Esterlerinin Grubbs Katalizörü ile 5,6-Dihidro-2H-piran-2-on ve 3,6-Dihidro-2H-piran-2-on Yapılarına Dönüştürülmesi.....	29
2.1.13. Baz katalizörlüğünde $\beta,\gamma$ -Doymamış Laktonların $\alpha,\beta$ - Doymamış Laktonlara Dönüştürülmesi.....	35
2.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	35
2.2.1. Kimyasal Maddeler ve Hücreler.....	35
2.2.2. Hücre Kültürü.....	36
2.2.2.1. Hücre Pasajlama.....	36
2.2.2.1.1 MIA PaCa-2 Hücre Hattı.....	36
2.2.2.1.2 HPDEC Hücre Hattı.....	36
2.2.2.2. Hücrelerin Dondurulması.....	36

2.2.2.3. Hücrelerin Çözülmesi.....	37
2.2.3. Sitotoksik Aktivite Analizi.....	37
2.2.4. Kanser Hücrelerinde Apoptoz Analizi.....	38
2.2.5. Kanser Hücrelerinde Hücre Döngüsü Analizi.....	38
2.2.6. Zamana Bağlı Topoizomeraz I Enzim İnhibisyonu.....	39
2.2.7. Komet Kuyruk Oluşum Analizi.....	39
3. Bulgular.....	41
3.1. Kimyasal Sentez.....	41
3.1.1. A Planı Kapsamında 4-Bromometil-1-naftaldehitin Sentezlenmesine Yönelik Çalışmalar.....	41
3.1.2. Alternatif Plan: Etil 4-Alkil-1-naftoat Türevlerin Eldesi.....	49
3.1.3. Etil 4-Alkil-1-naftoat Esterlerin İki Basamakta Aldehite Çevrilmesi .....	52
3.1.4. Sentezlenen 4-Alkil-1-naftaldehitlerin 1-Naftil Sübstitüeli 5,6-Dihidro-2H- piran-2-on Türevlerine Dönüştürülmesi .....	53
3.1.5. Sentezlenen 4-Alkil-1-naftaldehitlerin 1-Naftil Sübstitüeli 3,6-Dihidro-2H- piran-2-on Türevlerine Dönüştürülmesi.....	56
3.1.6. 6-(4-(((6-aminohekzil)oksi)metil)naftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on Türevinin FITC Floreasans Boyaya Konjugasyon Çalışmaları.....	59
3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	59
3.2.1. Sitotoksik Aktivite Analizi.....	59
3.2.2. Apoptoz Analizi.....	61
3.2.3. Hücre Döngüsü Analizi.....	61
3.2.4. Zamana Bağlı Topoizomeraz I Enzim İnhibisyonu.....	62
3.2.5. Komet Kuyruk Oluşum Analizi.....	63
4. Tartışma Ve Sonuç.....	65
5. Kaynaklar.....	67

## Şekil Listesi

- Şekil 1.** Literatürden seçilen ve yapılarında  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil yapıları bulunduran biyolojikçe aktif moleküllerin yapıları..... 2
- Şekil 2.** Proteinlerin nükleofilik gruplarının 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on farmakoforuna kovalent bağ ile bağlanması..... 2
- Şekil 3.** (*R*)-6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ((**R**)-11) türevinin 50 nM konsantrasyonda PC3 ve 440 nM konsantrasyonda MCF-7 kanser hücre hatları üzerindeki apoptotik etkileri..... 3
- Şekil 4.** (*R*)-6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ((**R**)-11) türevinin konsantrasyona bağlı olarak HTC116 p53 -/- ve HTC116 p53 +/+ hücre hatlarında hücre döngüsü ve apoptotik etkileri..... 3
- Şekil 5.** Proje süresince sentezlenmesine çalışılan yeni 1-naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (**14-24**) ve 1-naftil sübstitüeli 3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin (**25-29**) yapıları..... 4
- Şekil 6.** 2-(4-Metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan yapısına (**31**) n-BuLi maddesinin direkt eklenmesiyle oluşabilecek yan ürünler..... 42
- Şekil 7.** Lityum iyonunun bakır iyonu ile yer değiştirmesinden elde edilecek kupratın 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan ile olan tepkimesi..... 43
- Şekil 8.** n-BuLi ve **31** no'lu 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolanın benzilik karbanyon oluşturarak 2-naftaldehite katılması..... 43
- Şekil 9.** 4-Metil-1-naftoik asitin n-BuLi kullanarak benzilik alkilasyonu çalışmalarında elde edilen yan ürün..... 44
- Şekil 10.** 4-Metil-1-naftoik asitten 2-(4-metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazol eldesi..... 44
- Şekil 11.** 2-(4-Metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün (**41**) n-BuLi ve TMEDA varlığında propilyodür ile olan tepkimesinden elde edilen yan ürünün muhtemel yapısı..... 45
- Şekil 12.** 4-(Bromometil)-1-naftaldehitin (**44**) 2-(4-(bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolan yapısına (**45**) dönüştürülmesi..... 46
- Şekil 13.** 2-(4-(Bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolanın (**45**) farklı Grignard türevleriyle olan tepkime çalışmaları..... 47
- Şekil 14.** Bazik ortamda 2-(4-(Bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolan (**45**) yapısına N-Boc korunmuş 6-aminohekzan-1-ol (**53**) eklenmesine yönelik çalışmalar..... 48
- Şekil 15.** 2-(4-(Bromometil)naftalin-1-il)benzo[d]tiyazol (**57**) maddesinin magnezyum temelli kuprat (**58**+CuCl), Grignard (**60**) ve organolityum kuprat (**62**) ile muhtemel tepkimeleri..... 49

<b>Şekil 16.</b> 4-Metil-1-naftoik asitten ( <b>37</b> ) başlanarak etil 4-(bromometil)-1-naftoat ( <b>65</b> ) eldesi.....	49
<b>Şekil 17.</b> Etil 4-(bromometil)-1-naftoat ( <b>65</b> ) maddesine N-Boc korunmuş 6-aminohekzan-1-ol ( <b>53</b> ) eklenmesi.....	52
<b>Şekil 18.</b> Etil 4-propil-1-naftoatın ( <b>66b</b> ) benzilik bromlanma ve alkillenme çalışmaları..	52
<b>Şekil 19.</b> Etil 4-fenetil-1-naftoatın ( <b>66g</b> ) LiAlH <sub>4</sub> indirgenmesi.....	53
<b>Şekil 20.</b> 4-Alkil-1-nafaldehitlerin alliltrimetoksisilan ile allillenmesi çalışmaları.....	54
<b>Şekil 21.</b> 6-(1,2,3,4-Tetrahidrofenantren-9-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on ( <b>24</b> ) türevinin sentezi.....	56
<b>Şekil 22.</b> Sentezi gerçekleştirilen 6-(4-metilnaftalin-1-il)-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on ( <b>25</b> ) zamana bağlı <sup>1</sup> H-NMR spektrumları.....	58
<b>Şekil 23.</b> Floresans boya işaretlenmiş 5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on türevinin ( <b>82</b> ) hazırlanmasına yönelik çalışmalar.....	59
<b>Şekil 24.</b> MIA PaCa-2 hücrelerinin 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on ile 24 saat inkübe edilmesiyle konsantrasyona bağlı olarak oluşan apoptoz miktarları.....	61
<b>Şekil 25.</b> MIA PaCa-2 hücrelerinin 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on ile 24 saat inkübe edilmesiyle konsantrasyona bağlı olarak gerçekleşen hücre döngüsü değişimleri.....	62
<b>Şekil 26.</b> Topoizomeraz I enziminin 100 µM 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on ile zamana bağlı inhibisyonu.....	63
<b>Şekil 27.</b> 6-(4-Metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on ile 24 saat inkübe edilmiş MIA PaCa-2 hücre hattı için KOMET test sonuçları.....	64

## Tablo Listesi

<b>Tablo 1.</b> 4-Metil-1-naftaldehitten elde edilen 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan maddesinin benzilik alkilasyonu çalışmaları .....	41
<b>Tablo 2.</b> Benzilik karbanyonun n-BuLi kullanılarak oluşturulması çalışmaları.....	42
<b>Tablo 3.</b> 4-Metil-1-naftaldehitin KMnO <sub>4</sub> ile yükseltgenmesi ve oluşan 4-metil-1-naftoik asitin LDA veya n-BuLi kullanarak benzilik alkilasyonu çalışmaları.....	44
<b>Tablo 4.</b> 2-(4-Metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün (41) n-BuLi ve TMEDA varlığında propil iyodür ile olan tepkimesi.....	45
<b>Tablo 5.</b> 4-Metil-1-naftaldehitin değişik çözücüler içerisinde radikalik brominasyonu	46
<b>Tablo 6.</b> Bazik ortamda 4-(bromometil)-1-naftaldehite (44) N-Boc korunmuş 6-aminohekzan-1-ol (53) yapısının eklenmesine yönelik çalışmalar.....	47
<b>Tablo 7.</b> 2-(4-Metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün (41) bromlanması tepkimesi.....	48
<b>Tablo 8.</b> Etil 4-(bromometil)-1-naftoatın (65) magnezyum temelli kupratlarla tepkimesi.....	50
<b>Tablo 9.</b> Etil 4-(bromometil)-1-naftoatın (65) benzilik alkillenme tepkimesi.....	51
<b>Tablo 10.</b> Etil 4-alkil-1-naftoatın (66a-66i) 4-alkil-1-naftaldehite (71a-71i) transformasyonu.....	53
<b>Tablo 11.</b> 4-metil-1-naftaldehitin alliltrimetoksisilan ile allillenmesi çalışmaları.....	54
<b>Tablo 12.</b> 4-Alkil-1-naftaldehitlerin (71a-71i) 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevlerine (11, 14-22) dönüştürülmesi.....	55
<b>Tablo 13.</b> 4-Alkil-1-naftaldehit türevlerinin (30, 71a-71d) 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-on yapılarına (25-29) dönüştürülmesi.....	57
<b>Tablo 14.</b> Sentezi gerçekleştirilen 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-on yapılarının (26-29) baz varlığında 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevlerine (14-17) çevrilmesi.....	58
<b>Tablo 15.</b> Sentezi tamamlanan 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevlerinin MIA PaCa-2 ve HPDEC hücreleri üzerindeki IC <sub>50</sub> değerleri (µM olarak verilmiştir).....	60

## Özet

Proje kapsamında on adet yeni 4-alkilnaftalin-1-il sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevi ile beş adet 1-naftil sübstitüeli 3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlere 4-metil-1-naftoik asitten başlanmış ve yedi basamakta tamamlanmıştır. İlk basamakta naftoik asitin etanolla kondenzasyonundan etil ester elde edilmiş daha sonra NBS ile benzilik brominasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen 4-(bromometil)-1-naftoatın alkilmagnezyum kupratlarla olan tepkimesinden benzilik alkilasyon gerçekleştirilmiş ve daha sonra etil 4-alkil-1-naftoat türevleri önce LiAlH<sub>4</sub> ile benzilik alkollere indirgenmiş sonrasında ise PCC ile aldehitlere çevrilmişlerdir. Elde edilen aldehitlere yine yüksek verimlerle allilmagnezyum bromür eklenmiş ve homoallilik alkoller oluşturulmuştur. Bu alkoller daha sonra akrilat esterlerine çevrildikten sonra Grubbs katalizörü ile hedeflenen  $\alpha,\beta$ -doymamış laktonlara çevrilmişlerdir. Sentez yönteminde benzilik C-C bağ oluşturulması hariç diğer tepkimelerde genelde yüksek verimler elde edilmiştir.

Sentezleri tamamlanan yeni 4-alkilnaftalin-1-il sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevleri sağlıklı pankreas (HPDEC) ve pankreas kanseri (MIA PaCa-2) hücreleri üzerinde test edilmiş ve moleküllerin her iki hücre hattına da sitotoksik etkisi olduğuna ve herhangi bir seçicilik göstermediği gözlemlenmiştir. Bunun yanında kuvvetli sitotoksik etkiye sahip 4-metilnaftalin-1-il sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on maddesinin düşük dozlarda pankreas kanser hücrelerinde apoptoza neden olmazken S1 fazında arreste neden olduğu, yüksek dozlarda ise apoptoza neden olurken hem S hem de G2 arreste neden olduğu gözlemlenmiştir.

Daha önce naftalin-1-il sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin Topo I enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi tarafımızdan gösterilmişti. Burada ise bu inhibisyonun zamana bağlı olduğu ve naftalin-1-il sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türeviyle Topo I enziminin preinkübasyonunun inhibisyona olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. Muhtemel Topo I inhibisyonuyla açığa çıkacak DNA kırıklarını belirleyebilmek içinse KOMET kuyruk oluşum assayı yapılmış ve 5 ile 10  $\mu$ M dozlarda 4-metilnaftalin-1-il sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile 24 saat inkübe edilen MIA PaCa-2 hücrelerinde DNA kırıklarının oluşumu bariz bir şekilde ortaya konmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on, benzilik alkilasyon, pankreas kanseri, MIA PaCa-2, HPDEC, sitotoksik aktivite, apoptoz, hücre döngüsü, topoizomeraz I



## **Abstract**

In this project syntheses of ten new 4-alkylnaphthalen-1-yl substituted 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one and five new 1-naphthyl substituted 3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on derivatives were completed. All syntheses were performed in seven steps starting from 4-methyl-1-naphthoic acid. In the first step ethyl ester was obtained from the condensation of 4-methyl-1-naphthoic acid and ethanol, and then its benzylic position was brominated by using NBS. Benzylic alkylation was done by reaction between alkylmagnesium cuprate and 4-(bromomethyl)-1-naphthoate and then obtained 4-alkyl-1-naphthoate first reduced to benzylic alcohol by using LiAlH<sub>4</sub> and then oxidized to corresponding aldehydes. Addition of allylmagnesium bromide to the aldehydes gave homoallylic alcohols which are transformed into acrylate ester and then  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactones by using Grubbs' catalyst. In general all steps gave the products in good yields, except benzylic C-C bond formation reaction.

Anti-proliferative effects of all synthesized 4-alkylnaphthalen-1-yl substituted 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one derivatives over healthy pancreas (HPDEC) and pancreatic cancer (MIA PaCa-2) cells and its found that they have comparable cytotoxic activity on both cancer cell lines without any selectivity. Besides, 4-methylnaphthalen-1-yl substituted 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one, having potent cytotoxic effect, does not induces apoptosis and causes G1 arrest in MIA PaCa-2 cell lines at low doses, while it causes S and G2 arrest and apoptosis at higher concentrations.

Previously it was shown that derivatives of naphthalen-1-yl substituted 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one causes Topo I inhibition by our group. In here, it is shown that prolonged pre-incubation of Topo I with naphthalen-1-yl substituted 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one increases the amount of inhibition. COMET assay was performed to detect possible DNA breaks resulting from the Topo I inhibition by 4-methylnaphthalen-1-yl substituted 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one and it is found that single and double strand breaks were observed in MIA PaCa-2 cells incubated with 5 and 10  $\mu$ M of 6-(4-methylnaphthalen-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one for 24 hours.

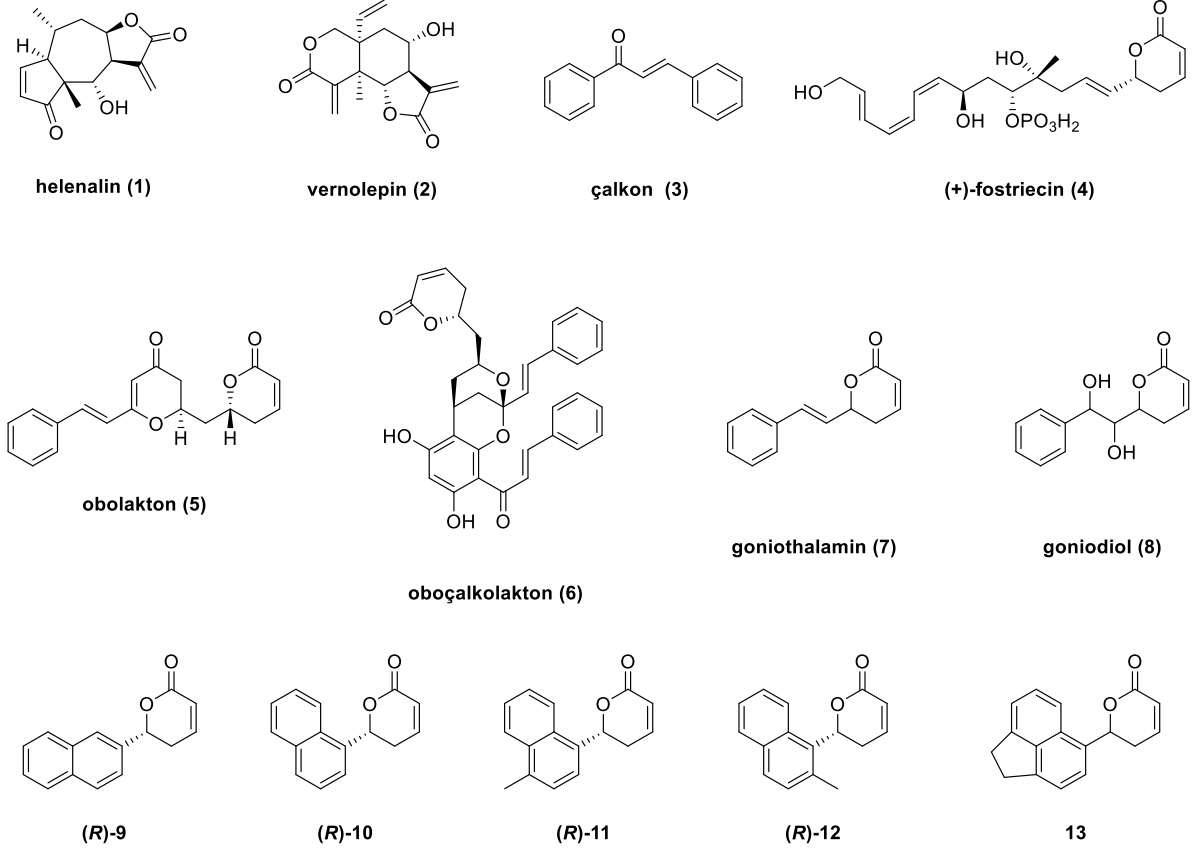
**Keywords:** 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one, benzylic alkylation, pancreatic cancer, MIA PaCa-2, HPDEC, cytotoxic activity, apoptosis, cell cycle, topoisomerase I.

## 1. GİRİŞ

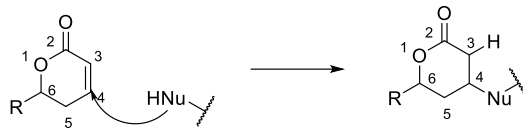
Doğa kaynaklı biyolojikçe aktif moleküllerin yapılarında sıkça bulunan farmakoforlardan birisi  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil yapılarıdır. Şekil 1'de örnek olarak gösterilen helenalin (1), vernolepin (2), çalkonlar (3), (+)-fostriecin (4), obolakton (5), oboçalkolakton (6), goniotalamin (7) ve goniodiol (8) doğa kaynaklı olup antikanser özelliğe sahiptirler (Blazquez vd. 1999, Dumontet vd. 2004, Go vd. 2005, Kupchan vd. 1969, Lee vd. 1977, Zhao ve Gao 2008). Bu grup içerisinde yer alan goniotalamin (7) molekülünün kanser hücrelerine karşı gösterdiği seçici sitotoksikite dikkate değerdir (de Fatima vd. 2006). Bu nedenle grubumuzda daha önce yapılan çalışmalarda 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on farmakoforunun 6 konumuna 2-naftil sübstitüe edilmesiyle konformasyonel olarak sınırlandırılmış (S)- ve (R)-goniotalamin (9) türevleri hazırlanmış ve kanser hücreleri üzerinde yapılan hücre canlılık deneylerinde (R)-enansiyomerinin ((R)-9) kanser hücreleri üzerinde daha yüksek sitotoksik etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada toplam sekiz adet naftalin ve kinolin sübstitüe edilmiş 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevinin sentezide tamamlanmış ve kanser hücrelerinde anti-proliferatif etkilerine bakılmıştır. Moleküllerden 1-naftil sübstitüentli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ((R)-10, (R)-11, (R)-12) türevlerinin (R)-goniotalamine oranla daha güçlü bir sitotoksik aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (Kasaplar vd. 2009). Özellikle 2-metil ve 4-metil sübstitüeli naftalin-1-il grubuna sahip moleküller ((R)-11, (R)-12) düşük dozlarda (nM) kanser hücrelerinde apoptozu tetiklemektedir. Yine grubumuzda yürüttüğümüz bir diğer çalışmada ise benzer şekilde (R)-11 molekülündeki metil sübstitüentini mimikleyebilecek ve benzer şekilde yüksek sitotoksik aktivite gösterebilecek 6-(1,2-dihidroasenaftilen-5-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (13) molekülü 1,2-dihidroasenaftilen-5-karbaldehitden başlanarak sentezlenmiştir. MCF-7 ve PC3 kanser hücreleri üzerinde yapılan hücre canlılığı testlerinde 6-(1,2-dihidroasenaftilen-5-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (13) türevinin 100 nM konsantrasyonda PC3 ve MCF-7 kanser hücrelerinin proliferasyonunu %40 durdurduğu, 1  $\mu$ M konsantrasyonda ise PC3 hücrelerinin çoğalması %60 durmuşken, MCF-7 hücrelerinin çoğalmasında %50 azalma görülmüştür (henüz yayımlanmamıştır).

Yapılarında 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on farmakoforunu barındıran moleküllerin biyolojik aktivitelerinin kaynağı olarak, bu farmakoforun Michael akseptörü gibi davranarak hücre içerisindeki proteinlerin nükleofilik gruplarıyla kovalent bir bağ yaptığı düşünülmektedir (Şekil 2).(de Fatima vd. 2006). Bu nedenle her ne kadar bu farmakoforu barındıran moleküllerin sitotoksik aktivite göstermesi olağan görünse de sitotoksikitenin hangi dozlarda gözlemlenebileceği ancak bu farmakoforlarda bulunan sübstitüentlerce belirlenmektedir. Bu nedenle moleküller düşük nanomolar konsantrasyonlarda sitotoksik aktivite gösterebilecekleri gibi ancak 20-30  $\mu$ M konsantrasyonlarda da aktivite gösterebilmektedir. Genel olarak düşük

nanomolar konsantrasyonlarda aktivite gösteren moleküllerin hücre içi seçiciliklerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir bu nedenle nanomolar konsantrasyonlarda sitotoksik aktivite gösteren moleküllerin keşfi büyük önem taşımaktadır.

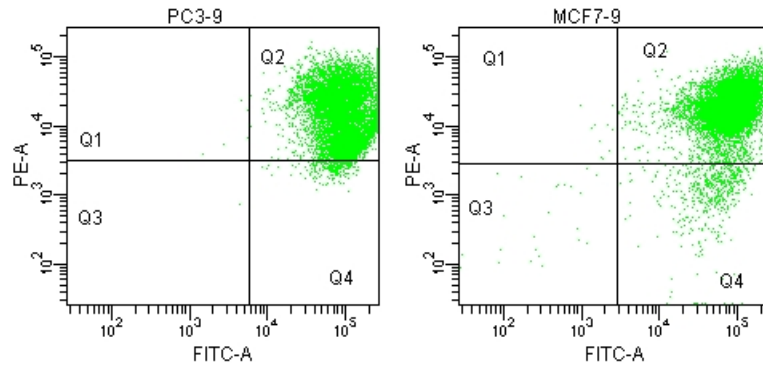


**Şekil 1.** Literatürden seçilen ve yapılarında  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil yapıları bulunduran biyolojikçe aktif moleküllerin yapıları



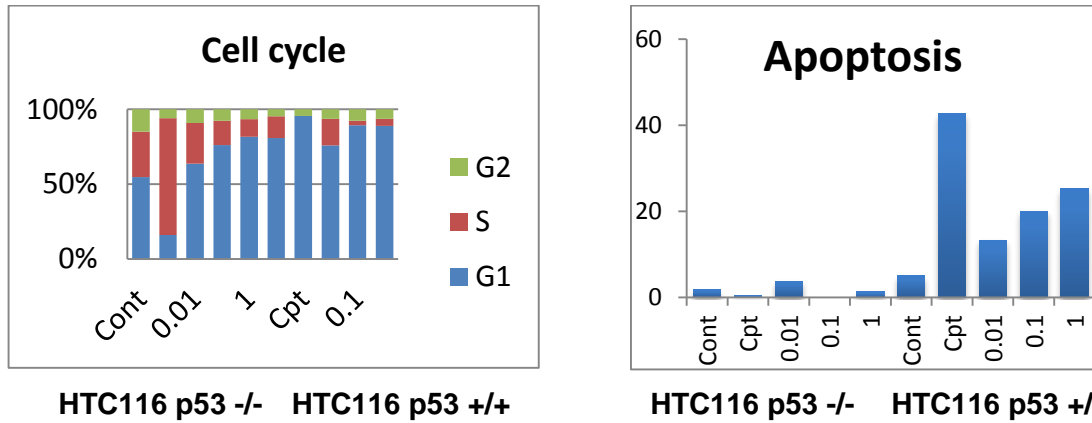
**Şekil 2.** Proteinlerin nükleofilik gruplarının 5,6-dihidro-2H-piran-2-on farmakoforuna kovalent bağ ile bağlanması

Apoptoz, tanım olarak düzenli hücre ölümü olarak da bilinmekte olup hücrede tamir edilemeyen bir hasar oluştuğunda devreye girerek hücrenin kendisini öldürmesiyle sonlanacak bir süreçtir. Potansiyel anti-kanser ilaçlarının kanser hücrelerinde apoptozu tetiklemesi genelde kabul gören bir durumdur. Bu nedenle grubumuzca sentezlenen (R)-6-(naftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevlerinin ((R)-10, (R)-11, ve (R)-12) PC3 ve MCF-7 kanser hücrelerindeki apoptotik etkileri de çalışılmış olup, (R)-11 molekülünün yine en etkili molekül olduğu ve 50 ve 440 nM konsantrasyonda neredeyse PC3 ve MCF-7 kanser hücrelerinin tamamında apoptoza neden olduğu görülmüştür (Şekil 3, WO/2011/099947).



**Şekil 3.** (R)-6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on ((R)-11) türevinin 50 nM konsantrasyonda PC3 ve 440 nM konsantrasyonda MCF-7 kanser hücre hatları üzerindeki apoptotik etkileri

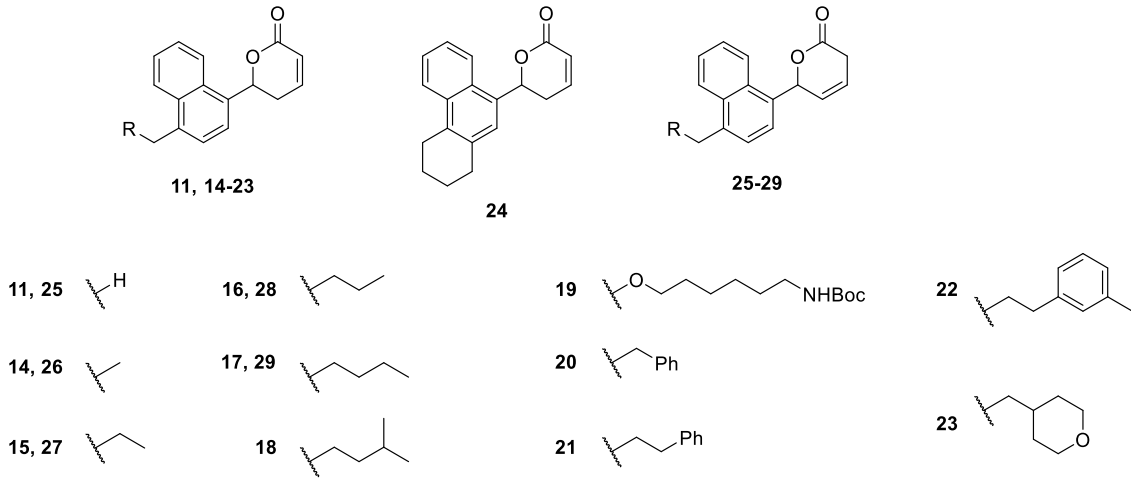
Benzer şekilde (R)-11 no'lu molekülün apoptoz mekanizmasının aydınlatılması için yaptığımız gerçek zamanlı PCR çalışmasında apoptozun goniotalaminde olduğu gibi intrinsik mekanizmayla gerçekleştiği belirlenmiştir (WO/2011/099947). Bu noktada molekülün hücre içi çalışma mekanizmalarının aydınlatılması ileride dizayn edeceğimiz yeni moleküller için önem teşkil etmektedir. Bu nedenle p53 proteini ekspres edebilen (HTC116 p53 +/+) ve edemeyen (HTC116 p53 -/-) iki kolon kanseri hücre hatlarında hücre döngüsü ve apoptoz çalışmaları da yapılmış ve elde edilen bulgular Şekil 4'de özetlenmiştir. Görüleceği üzere p53 gen ekspresyonu yapabilen hücrelerde G1 fazında yığılma olduğu ve yine aynı hücre hattında konsantrasyona bağlı olarak apoptozu tetiklediği gözlemlenmiştir (110T782 projesi, henüz yayımlanmamıştır).



**Şekil 4.** (R)-6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on ((R)-11) türevinin konsantrasyona bağlı olarak HTC116 p53 -/- ve HTC116 p53 +/+ hücre hatlarında hücre döngüsü ve apoptotik etkileri

1-Naftil ve 2-naftil sübstüveli 5,6-dihidro-2H-piran-2-on yapılarının anti-kanser etkileri ilk defa tarafımızdan sentezlenip çalışıldığından henüz çok yeni bir konudur ve zengin bir literatüre sahip değildir.

Proje kapsamında sentezlenmesine çalışılan yeni 1-naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin (**14-23**) yapıları şekil 5'te gösterilmiştir. Daha önce sentezini tamamladığımız moleküller içerisinde en yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olan (*R*)-6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (**11**) türevi referans olarak kullanılacaktır (Kasaplar vd. 2009). Düşük nanomolar konsantrasyonlarda gösterdiği yüksek sitotoksik aktivitesi bilinmesine karşın, bu etkisinin kanser hücrelerine karşı seçici olup olmadığı incelenememiştir. Bu proje kapsamında kanser hücrelerinde toksik olan moleküllerin sağlıklı pankreas hücresi üzerindeki toksik etkisi de araştırılacaktır.



**Şekil 5.** Proje süresince sentezlenmesine çalışılan yeni 1-naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (**14-24**) ve 1-naftil sübstitüeli 3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin (**25-29**) yapıları

Literatürde 3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on yapılarının (**25-29**) baz varlığında 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on yapılarına (**11, 14-17**) dönüştükleri bilinmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında kullanılan besi ortamında ve hücre içerisinde baz özelliği gösterebilecek moleküller bulunduğu yapıları Şekil 5'te gösterilen 1-naftil sübstitüeli 3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin (**25-29**) sitotoksik aktivite gösterme potansiyelleri vardır. Bugüne kadar yapılan literatür araştırmalarında bu yapıyaşına atfedilen bir biyolojik aktivite bulunamamıştır. Burada önerilen 1-naftil sübstitüeli 3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevleri (**25-29**) için bir biyolojik aktivite gözlemlenebilirse yapı-aktivite ilişkileri 1-naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin (**11, ve 14-17**) yapı-aktivite ilişkileriyle karşılaştırılarak aralarında bir paralellik olup olmadığının belirlenmesi hedeflenmiştir. Diğer taraftan **19** no'lu amin türevlendirilmiş 1-naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on molekülünün Boc koruması kaldırılarak boya moleküllerine bağlanması ve hücre içi görüntülenmesi de hedeflenmiştir.

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

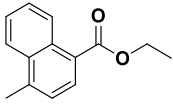
### 2.1. Kimyasal Sentez

#### 2.1.1. Genel Yöntemler

Kimyasallar ticari kalitede olup firmalardan alındığı şekliyle kullanılmıştır. Diklorometan kalsiyum hidrürle distille edilerek veya 4Å moleküler elek ile kurutulmuş kullanılmıştır. Tetrahidrofuran MBraun Çözücü Saflaştırma Sistemi kullanılarak kurutulmuştur. Başka türlü rapor edilmediyse bütün tepkimeler azot atmosferinde yapılmıştır. Tepkimeler Merck firmasından temin edilen İTK plakaları (Silica gel 60 F<sub>254</sub>) kullanılarak İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) kullanılarak izlenmiştir. Kromatografik saflaştırma işlemi 70-230 mesh boyutlarında silika jel kullanılarak yapılmıştır. SiO<sub>2</sub> kolonu için gerekli çözücüler ticari kalitede olup firmalardan alındığı şekliyle kullanılmıştır. HPLC çalışmalarında kullanılan çözücüler kromatografik kullanımına uygun kalitede olup firmalardan alındığı şekliyle kullanılmıştır. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları Varian 400-MR (400 MHz) spektrometresiyle alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR'daki kimyasal kaymalar  $\delta$  (ppm) olarak rapor edilmiştir. CDCl<sub>3</sub> pikleri <sup>1</sup>H-NMR (7.26 ppm), ve <sup>13</sup>C-NMR (77.36 ppm) spektrumları için referans olarak kullanılmıştır.

#### 2.1.2. Asidik Ortamda Etil 4-Metil-1-naftoat Eldesi

Bir 25 mL hacimli iki boyunlu balon içerisinde 0,56 g (3.0 mmol) 4-metil-1-naftoik asit 10 mL etanol içerisinde çözülür. Çözeltiye 1 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eklenir ve 80 °C sıcaklıkta 16 saat boyunca ısıtılarak karıştırılır. Karışım 15 mL su ile seyreltilerek etil asetat (3x15 mL) ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra organik faz vakum altında uzaklaştırılır. Ürün 1:12 EtOAc-Hekzan elüent sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi yoluyla saflaştırılır.



64  
C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>  
214,0994

**Verim:** %92; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.5 (1:8 EtOAc- Hekzan)

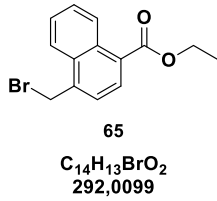
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.97 (dd, J = 8.4, ve 1.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.07–8.03 (m, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 6.8, ve 1.6 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.2, 6.8, ve 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.4, ve 0.9 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.88, 140.25, 133.01, 131.55, 130.05, 127.38, 126.51, 126.13, 125.99, 125.65, 124.55, 61.04, 20.27, 14.57

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 215,1072; Bulunan: 215,1084

### 2.1.3. Etil 4-Metil-1-naftoatın Benzilik Brominasyonu

Bir 25 mL hacimli iki boyunlu balon içerisinde 0,45 g (2,1 mmol) etil 4-metil-1-naftoat 6 mL asetonitril içerisinde çözülür. Karışıma 411 mg (2,3 mmol) NBS ve 8 mg (0,04 mmol) benzoil peroksit eklenir ve 87 °C sıcaklıkta 16 saat boyunca ısıtılarak karıştırılır. Karışım 10 mL su ile seyreltilerek DCM (3x15 mL) ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra organik faz vakum altında uzaklaştırılır. Ürün 1:20 EtOAc-Hekzan elüent sistemi kullanılarak silika jel kolon kromatografisi yoluyla saflaştırılır.



**Verim:** %92; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0,45 (1:8 EtOAc- Hekzan)

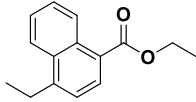
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95–8.91 (m, 1H), 8.21–8.18 (m, 1H), 8.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69–7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.43, 138.18, 131.92, 131.46, 129.34, 129.21, 127.91, 126.93, 126.77, 126.52, 124.15, 61.41, 30.83, 14.51

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrO<sub>2</sub>) Hesaplanan: 293,0177; Bulunan: 293,0193

### 2.1.4. Etil 4-(Bromometil)-1-naftoat Esterine Alkilmagnezyum Halojenür Eklenmesi

İki boyunlu balonda (25 mL) 115 mg (4,77 mmol) magnezyum parçacıkları 3 mL kuru eter içerisinde azot gazı altında süspanse edilir. Karışıma 465 µL (4,77 mmol) iyodopropan 2 mL kuru eterde çözülerek eklenir ve 40 °C sıcaklıkta ısıtılarak karıştırılır. Çözeltinin rengi bulanıklaşınca oda sıcaklığında karıştırılır. Başka bir iki boyunlu balonda (25 mL) 81 mg (0,81 mmol) CuCl ve 400 mg (1,36 mmol) etil 4-(bromometil)-1-naftoat 8 mL kuru THF içinde azot gazı altında çözülür. Hazırlanan Grignard çözeltisi karışıma oda sıcaklığında eklenir ve 2 saat boyunca karıştırılır. Deney 10 mL doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ile sonlandırılır. Etil asetat (3x15 mL) ile ekstraksiyon yapılır, MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra 1:15 EtOAc:Hekzan ile kolon kromatografisi yapılır.



66a  
C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>  
228,1150

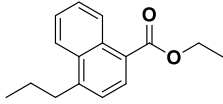
**Verim:** %22; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0,54 (1:8 EtOAc-Hekzan);

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 9.05 – 9.01 (m, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 167.82, 145.97, 132.09, 131.73, 130.07, 127.16, 126.57, 126.02, 125.83, 124.07, 123.80, 60.95, 26.46, 14.89, 14.48

**HRMS [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>)** Hesaplanan: 229,1229;  
Bulunan: 229,1230



66b  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
242,1307

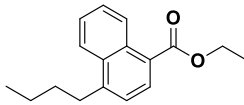
**Verim:** %58; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (ddd, *J* = 8.6, 6.8 ve 1.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.2, 6.0 ve 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.12 – 3.06 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 167.90, 144.53, 132.32, 131.85, 129.88, 127.17, 126.60, 126.58, 126.00, 125.96, 124.96, 124.32, 61.00, 35.73, 23.89, 14.54

**HRMS [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>)** Hesaplanan: 243,1385;  
Bulunan: 243,1388



66c  
C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>  
256,1463

**Verim:** %33; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.68 (1:8 EtOAc-Hekzan)

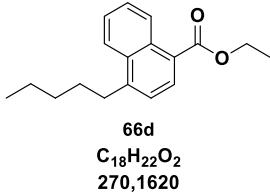
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.98 (dd, *J* = 8.4, ve 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, ve 1.6 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, ve 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.14–3.09 (m, 2H),



1.79–1.70 (m, 2H), 1.50–1.43 (m, 5H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.89, 144.82, 132.30, 131.87, 129.92, 127.18, 126.61, 126.01, 125.92, 124.88, 124.32, 61.00, 33.44, 32.94, 22.96, 14.54, 14.08

**HRMS**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2$ ) Hesaplanan: 257,1542; Bulunan: 257,1544



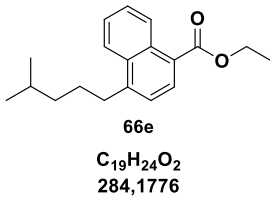
**Verim:** %41; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.62 (1:8 EtOAc-Hekzan)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.07 – 8.97 (m, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 2H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.49 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.52 – 1.36 (m, 7H), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.83, 144.81, 132.24, 131.83, 129.91, 127.14, 126.56, 125.97, 125.83, 124.83, 124.27, 60.95, 33.65, 32.04, 30.45, 22.65, 14.50, 14.15

**HRMS**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2$ ) Hesaplanan: 271,1698; Bulunan: 271,1700



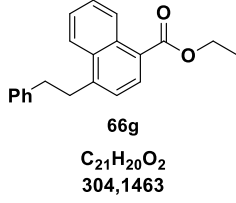
**Verim:** %28; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.39 (1:8 EtOAc-Hekzan)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (ddd,  $J = 8.6, 1.6,$  ve  $0.7$  Hz, 1H), 8.24 – 8.04 (m, 2H), 7.76 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.48 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.28 – 2.95 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 1H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.90, 144.85, 132.27, 131.84, 129.94, 127.19, 126.59, 126.03, 125.88, 124.87, 124.29, 61.01, 39.16, 33.96, 28.66, 28.03, 22.74, 22.74, 14.54

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 285,1855;  
Bulunan: 285,1852



**Verim:** Saf olmadığı için verim bir sonraki basamakta hesaplandı

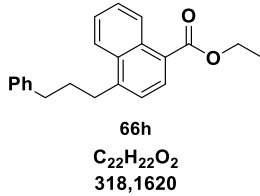
**Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.80 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03–8.97 (m, 1H), 8.19–8.15 (m, 1H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67–7.56 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 3H), 7.26–7.22 (m, 3H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.47–3.40 (m, 2H), 3.12–3.04 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.73, 143.31, 141.45, 132.03, 131.73, 129.75, 128.47, 128.40, 127.17, 126.59, 126.15, 124.96, 123.93, 60.96, 36.82, 35.52, 14.41

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 305,1542;  
Bulunan: 305,1531



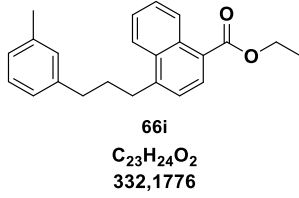
**Verim:** %65; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.54 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (ddd, J = 8.7, 1.4, ve 0.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 8.4, 1.5, ve 0.7 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.5, 6.8, ve 1.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.3, 6.8, ve 1.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26 – 3.00 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.54, 143.89, 141.66, 131.96, 131.58, 129.55, 128.28, 128.28, 128.20, 128.20, 126.92, 126.34, 125.86, 125.79, 125.74, 124.63, 123.89, 60.72, 35.62, 32.79, 31.89, 14.23

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 319,1698;  
Bulunan: 319,1700



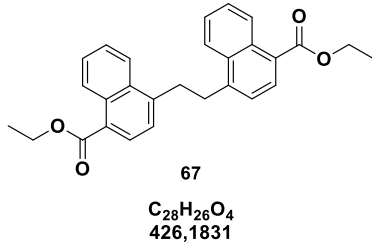
**Verim:** %39; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.57(1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, *J* = 8.5, 4.8 and 1.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.57 – 4.47 (m, 2H), 3.20 – 3.14 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 1.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 167.82, 144.25, 141.88, 137.99, 132.24, 131.86, 129.87, 129.37, 128.38, 127.21, 126.75, 126.61, 126.06, 125.57, 124.90, 124.22, 61.00, 35.82, 33.11, 32.18, 21.52, 14.52.

**HRMS** [M]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 332,1776; Bulunan: 332,1776



**Verim:** %30-%56; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.98 (dd, *J* = 8.6, ve 1.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, ve 1.5 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, ve 1.5 Hz, 1H), 7.25–7.23 (m, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

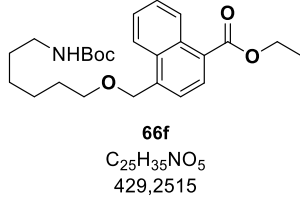
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 167.83, 143.10, 132.16, 131.93, 129.87, 127.42, 126.85, 126.57, 126.45, 125.13, 123.95, 61.16, 34.35, 14.56

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>) Hesaplanan: 427,1909; Bulunan: 427,1935

### 2.1.5. Etil 4-(Bromometil)-1-naftoat Esteri ile N-Boc Korunmuş Amino Alkol Tepkimesi

İki boyunlu (25 mL) balonda 135 mg (0.46 mmol) etil 4-(bromometil)-1-naftoat ve 60 mg (0.276 mmol) 6-(Boc-amino)hekzil bromür DCM (8 mL) çözülür. Karışıma 119.6 mg (0.46

mmol) Silver trifluoromethanesulfonat ve 78  $\mu$ L (0.46 mmol) N-etildiisopropilamin eklenir. Karışım azot gazı altında 0 °C sıcaklıkta 2 saat boyunca karıştırılır ve oda sıcaklığında 16 saat daha karıştırılır. Deney DCM ile süzülerek sonlandırılır. Vakum altında çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 1:4 EtOAc:Hekzan elüent kullanılarak silika jel kolon kromatografisi yapılarak 134,5 mg madde saf olarak elde edilir.



**Verim:** %26; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

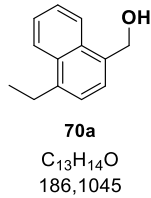
**R<sub>f</sub>:** 0.46 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$**  8.95 – 8.90 (m, 1H), 8.13 – 8.08 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.52 – 4.41 (m, 3H), 3.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.08 (dd, *J* = 12.6 ve 6.2 Hz, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 13H), 1.40 – 1.24 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$**  167.73, 156.08, 139.38, 131.87, 131.57, 129.49, 127.81, 127.43, 126.44, 126.41, 124.47, 124.17, 71.18, 70.79, 61.17, 40.63, 30.13, 29.78, 28.55, 26.70, 26.02, 14.50.

### 2.1.6. Etil 4-Alkil-1-naftoat Esterlerin İndirgenmesi

Bir 25 mL kapasiteli iki boyunlu balon içerisinde 120 mg (0.468 mmol) etil 4-bütül-1-naftoat 3 mL kuru THF de azot gazı altında çözülür ve üzerine 2 mL kuru THF içerisinde 28 mg (0.73 mmol) LiAlH<sub>4</sub> 0 °C sıcaklıkta eklenir. Oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır. Tepkime 0 °C sıcaklıkta 1 N HCl ile sonlandırılır ve etil asetat (3x15 mL) ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra organik çözücü vakum altında uzaklaştırılarak ürün silika jel kolon kromatografisi ve 1:20 EtOAc-Hekzan elüent sistemi kullanılarak saflaştırılır.

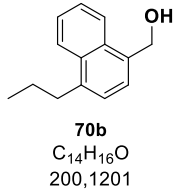


**Verim:** %87; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$**  8.18 – 8.09 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$**  140.95, 134.50, 132.20, 131.69, 125.96, 125.78, 125.54, 124.53, 124.48, 124.44, 63.87, 26.09, 15.14

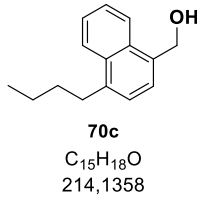


**Verim:** %80; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.19 – 8.14 (m, 1H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 139.49, 134.52, 132.37, 131.76, 125.96, 125.73, 125.55, 125.43, 124.70, 124.52, 63.97, 35.39, 24.04, 14.41



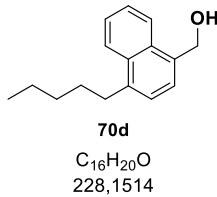
**Verim:** %75; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.6 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.19 – 8.16 (m, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 139.67, 134.37, 132.25, 131.66, 125.83, 125.61, 125.37, 125.34, 124.58, 124.40, 109.99, 63.91, 32.99, 22.85, 13.98

**HRMS [M]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O)** Hesaplanan: 214,1358; Bulunan: 214,1382

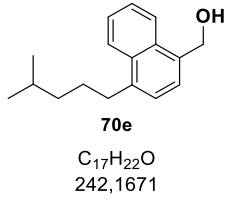


**Verim:** %82; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.6 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.19 – 8.08 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.77 (dt, *J* = 9.6, ve 7.6 Hz, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**. 139.84, 134.51, 132.38, 131.80, 125.98, 125.76, 125.50, 125.47, 124.71, 124.54, 64.03, 33.32, 32.15, 30.69, 22.73, 14.22

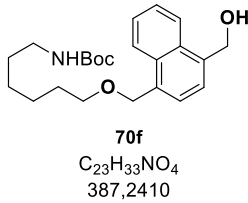


**Verim:** %68; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.17 (ddd, *J* = 6.4, 3.3, ve 0.7 Hz, 1H), 8.10 (ddd, *J* = 6.5, 3.3, ve 0.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 139.82, 134.50, 132.36, 131.78, 125.97, 125.77, 125.49, 125.44, 124.68, 124.54, 63.99, 39.26, 33.59, 28.86, 28.07, 22.77

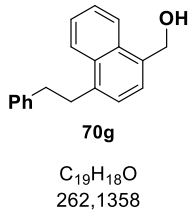


**Verim:** 92%; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.11(1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.16 – 8.09 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 5.09 (s, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.45 – 1.42 (m, 10H), 1.40 – 1.28 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 156.12, 136.95, 134.40, 132.18, 131.60, 126.19, 126.10, 126.06, 124.87, 124.61, 124.23, 71.51, 70.26, 63.59, 40.63, 30.43, 30.05, 29.71, 28.54, 26.57, 25.91.



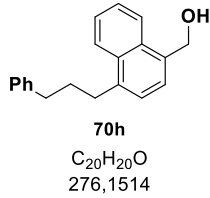
**Verim:** %8 (iki basamak için); **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.23 – 8.15 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 6H), 5.13 (s, 2H), 3.39 (dd, *J* = 9.6, 6.8, 2H), 3.07 (dd, *J* = 9.6, 6.8, 2H), 1.92 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 141.99, 138.50, 134.91, 132.23, 131.81, 128.56, 128.56, 128.52, 128.52, 126.17, 126.07, 126.00, 125.64, 125.40, 124.65, 124.43, 63.93, 37.19, 35.29.

**HRMS** [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NaO) Hesaplanan: 285,1255; Bulunan: 285,1254

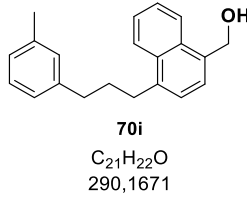


**Verim:** %19; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.20 – 8.14 (m, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.2, ve 2.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 5.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.11 (td, *J* = 7.8, ve 2.1 Hz, 2H), 2.77 (td, *J* = 7.7, ve 2.1 Hz, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 1.79 (s, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 141.89, 138.84, 134.36, 131.99, 131.47, 128.28, , 128.28, 128.15, 128.15, 125.70, 125.64, 125.52, 125.24, 125.11, 124.27, 124.23, 63.65, 35.65, 32.44, 32.04



**Verim:** %78; **Fiziksel görünüm:** Beyaz renkte, katı

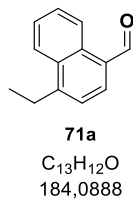
**R<sub>f</sub>:** 0.13(1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.25 – 8.14 (m, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 2H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 – 2.05 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 142.28, 139.21, 138.09, 134.80, 132.42, 131.89, 129.52, 128.49, 126.82, 126.07, 125.90, 125.73, 125.64, 125.45, 124.71, 124.65, 63.89, 36.03, 32.90, 32.48, 21.67.

### 2.1.7. (4-Alkilnaftalin-1-il)metanollerin Yükseltgenmesi

İki boyunlu balonda 143 mg (0.67 mmol) PCC 4 mL kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde azot gazı altında çözülür. Karışıma 3 mL kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde çözülmüş 70 mg (0.33 mmol) (4-bütilnaftalin-1-il)metanol eklenir. Oluşan koyu renkli çözelti 2 saat boyunca oda sıcaklığında ısıtılarak karıştırılır. Elde edilen karışım selitten süzülür ve selit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile yıkandıktan sonra organik faz sırasıyla 1M sulu NaOH (20 mL) ve 1M sulu HCl (20 mL) ile yıkanır. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Ürün silika jel kolon kromatografisi ve 1:10 EtOAc-Hekzan elüent sistemi kullanılarak saflaştırılır.

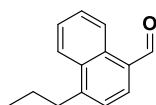


**Verim:** %90; **Fiziksel görünüm:** Renksiz, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.56 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 10.31 (s, 1H), 9.34 (dd, *J* = 8.4, ve 0.8 Hz, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.14 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 193.34, 148.63, 137.08, 131.95, 130.93, 129.95, 128.53, 126.82, 125.62, 124.16, 124.04, 26.66, 14.75.



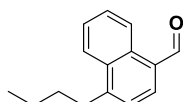
**71b**  
C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O  
198,1045

**Verim:** %80; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 10.33 (s, 1H), 9.36 – 9.32 (m, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, ve 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, ve 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 193.49, 147.32, 136.99, 132.17, 131.08, 130.03, 128.61, 126.83, 125.66, 125.33, 124.32, 35.95, 23.89, 14.37.



**71c**  
C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O  
212,1201

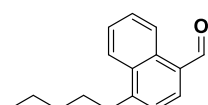
**Verim:** %90; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.56 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 10.33 (s, 1H), 9.34 (dd, *J* = 8.5, ve 0.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, ve 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, ve 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.16 – 3.10 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 8.6, ve 6.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 193.50, 147.65, 137.04, 132.18, 131.13, 130.04, 128.64, 126.86, 125.70, 125.29, 124.35, 33.73, 32.93, 23.02, 14.10.

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O) Hesaplanan: 213,1279; Bulunan: 213,1283



**71d**  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O  
226,1358

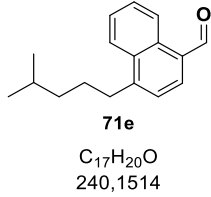
**Verim:** %86; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.58 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 10.32 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 8.5, ve 0.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 1.77 (dt, *J* = 15.5, and 7.5 Hz, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).



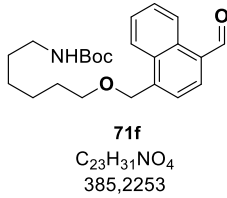
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 193.36, 147.56, 136.92, 132.12, 131.06, 129.98, 128.55, 126.79, 125.64, 125.18, 124.26, 33.88, 32.05, 30.43, 22.62, 14.12.



**Verim:** %67; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında  
**R<sub>f</sub>:** 0.47 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 10.34 (s, 1H), 9.34 (ddd, *J* = 8.5, 1.4, ve 0.7 Hz, 1H), 8.23 – 7.85 (m, 2H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.23 – 2.98 (m, 2H), 1.89 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.42 – 1.30 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

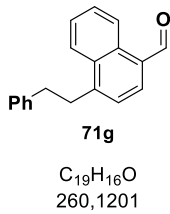
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 193.77, 160.22, 147.98, 137.30, 132.51, 131.47, 130.38, 128.95, 127.20, 126.02, 125.57, 124.63, 39.53, 34.55, 29.00, 28.36, 23.04.



**Verim:** %73; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında  
**R<sub>f</sub>:** 0.31(1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 10.34 (s, 1H), 9.30 – 9.26 (m, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.94 – 7.91 (m, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 4.97 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 3.08 (dd, *J* = 12.8, ve 6.4 Hz, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 13H), 1.35 – 1.29 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 193.42, 156.07, 141.99, 136.48, 131.52, 131.26, 130.76, 128.75, 127.11, 125.49, 124.33, 123.94, 71.08, 70.93, 40.58, 30.09, 29.73, 28.50, 26.66, 25.98.

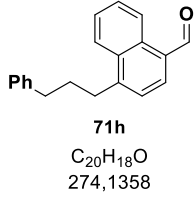


**Verim:** %91; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında  
**R<sub>f</sub>:** 0.39 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 10.35 (s, 1H), 9.36 (ddd, *J* = 8.6, 1.5, ve 0.7 Hz, 1H), 8.39 – 8.05 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.10 (m, 6H), 3.62 – 3.36 (m, 2H), 3.20 – 2.99 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 193.49, 193.41, 146.14, 141.29, 136.84, 132.10, 131.17, 130.33, 128.74, 128.66, 128.52, 128.52, 127.10, 126.41, 125.83, 125.52, 124.10, 36.89, 35.88

**HRMS** [M+2H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O) Hesaplanan: 262,1358; Bulunan: 262,1317

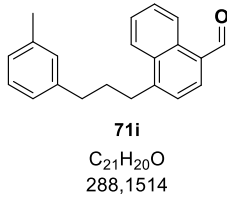


**Verim:** %90; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında  
**R<sub>f</sub>:** 0.19 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 10.35 (s, 1H), 9.40 – 9.32 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, ve 1.3 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, ve 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18 – 2.07 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 193.42, 146.98, 141.75, 136.91, 132.09, 131.08, 130.12, 128.65, 128.56, 128.56, 128.53, 128.53, 126.91, 126.11, 125.68, 125.28, 124.19, 35.91, 33.30, 32.17.

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 319,1698; Bulunan: 319,1700



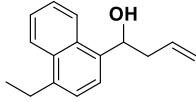
**Verim:** %58; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında  
**R<sub>f</sub>:** 0.50(1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 10.35 (s, 1H), 9.40 – 9.33 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 6.9, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 3H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 193.26, 146.93, 141.57, 137.94, 136.74, 132.00, 130.98, 130.01, 129.24, 128.51, 128.30, 126.77, 126.72, 125.55, 125.45, 125.15, 124.11, 35.72, 33.22, 32.05, 21.40.

### 2.1.8. Sentezlenen 4-Alkil-1-naftaldehitlere Allilmagnezyum Bromür Eklenmesi

İki boyunlu balonda (25 mL) 33 mg (1.36 mmol) magnezyum parçacıkları 2 mL kuru eter içerisinde azot gazı altında süspense edilir. Karışıma 110 µL (1.36 mmol) allilbromür 2 mL kuru eterde çözülerek eklenir ve 40 °C sıcaklıkta ısıtılarak karıştırılır. Çözeltinin rengi bulanıklaşınca oda sıcaklığında karıştırılır. Başka bir iki boyunlu balonda (25 mL) 100 mg (0.34 mmol) 4-pentil-1-naftaldehit 4 mL kuru THF içinde azot gazı altında çözülür. Hazırlanan Grignard çözeltisi karışıma oda sıcaklığında eklenir ve 2 saat boyunca karıştırılır. Deney 10 mL doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ile sonlandırılır. Etil asetat (3x15 mL) ile ekstraksiyon yapılır, MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Vakum altında konsantre edilen ürünün 1:15 EtOAc:Hekzan ile kolon kromatografisi yapılır.



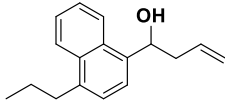
73a  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O  
226,1358

**Verim:** %91; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.28 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.16 – 8.09 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.01 – 5.89 (m, 1H), 5.51 (dd, *J* = 8.2, ve 3.7 Hz, 1H), 5.28 – 5.16 (m, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.83 – 2.55 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 140.10, 137.55, 135.08, 132.13, 130.72, 125.67, 125.45, 124.71, 124.60, 123.76, 122.79, 118.31, 70.07, 42.92, 26.11, 15.13.



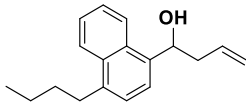
73b  
C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O  
240,1514

**Verim:** %85; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.15 – 8.09 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.95 (ddt, *J* = 17.5, 10.2, ve 7.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 8.3, ve 4.1 Hz, 1H), 5.26 – 5.16 (m, 2H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 138.62, 137.64, 135.11, 132.36, 130.86, 125.72, 125.64, 125.38, 124.92, 123.78, 122.68, 118.25, 70.16, 42.94, 35.42, 24.02, 14.41.



73c  
C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O  
254,1671

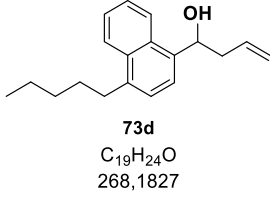
**Verim:** %84; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.15 – 8.08 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.02 – 5.88 (m, 1H), 5.51 (dd, *J* = 8.4, ve 4.0 Hz, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 2H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.83 – 2.55 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 138.87, 137.55, 135.10, 132.27, 130.80, 125.65, 125.64, 125.39, 124.92, 123.75, 122.67, 118.35, 70.08, 42.94, 33.12, 33.08, 23.03, 14.16.

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O) Hesaplanan: 255,1749; Bulunan: 255,0866

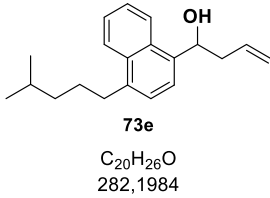


**Verim:** %59; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.15 – 8.09 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.02 – 5.89 (m, 1H), 5.51 (dd, *J* = 8.4, ve 4.1 Hz, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 2H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.82 – 2.57 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.91, 137.56, 135.10, 132.29, 130.82, 125.64, 125.61, 125.39, 124.91, 123.76, 122.68, 118.30, 70.11, 42.94, 33.34, 32.17, 30.67, 22.73, 14.22.

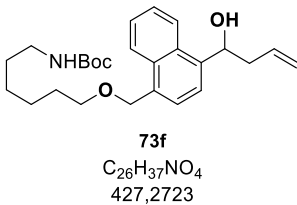


**Verim:** %60; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.25 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.3 ve 0.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.03 – 5.87 (m, 1H), 5.51 (dd, *J* = 7.9 ve 3.8 Hz, 1H), 5.29 – 5.15 (m, 2H), 3.13 – 2.95 (m, 2H), 2.83 – 2.55 (m, 2H), 2.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.80 – 1.57 (m, 3H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.96, 137.55, 135.10, 132.28, 130.80, 125.67, 125.62, 125.43, 124.91, 123.76, 122.69, 118.40, 70.10, 42.96, 39.30, 33.65, 28.86, 28.09, 22.80, 22.79.

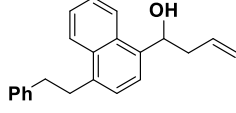


**Verim:** %63; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.25 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ.17 – 8.12 (m, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.99 – 5.86 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 4.90 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.45 – 1.19 (m, 15H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 158.91, 140.13, 134.97, 133.65, 132.16, 130.67, 126.24, 125.90, 125.77, 125.09, 123.54, 122.31, 118.17, 79.11, 77.48, 71.59, 70.26, 69.99, 42.98, 30.03, 29.70, 28.52, 26.56, 25.91.



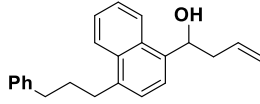
73g  
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O  
302,1671

**Verim:** 54%; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.25(1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.22 – 8.10 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 6.01 – 5.95 (m, 1H), 5.95 – 5.88 (m, 1H), 5.57 – 5.47 (m, 1H), 5.29 – 5.15 (m, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 142.07, 137.97, 137.70, 135.00, 132.16, 130.84, 128.57, 128.53, 126.17, 125.78, 125.66, 124.66, 123.89, 122.72, 118.44, 70.10, 42.98, 37.22, 35.37, 29.84.



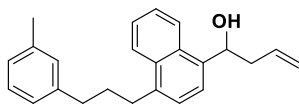
73h  
C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O  
316,1827

**Verim:** %71; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.19 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.16 – 8.09 (m, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 6.02 – 5.90 (m, 1H), 5.52 (dd, *J* = 8.4, ve 4.0 Hz, 1H), 5.27 – 5.14 (m, 2H), 3.12 (td, *J* = 7.4, 2.6 Hz, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 141.82, 137.84, 137.31, 134.62, 131.80, 130.39, 128.17, , 128.17, 128.03, 128.03, 125.52, 125.28, 125.27, 125.05, 124.38, 123.34, 122.22, 117.97, 69.63, 42.53, 35.57, 32.36, 31.92.



73i  
C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O  
330,1984

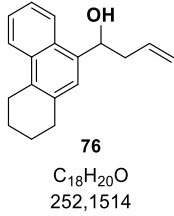
**Verim:** %59; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.16 – 8.11 (m, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 3H), 6.02 – 5.89 (m,

1H), 5.53 (dd,  $J = 8.3$ , ve  $4.0$  Hz, 1H), 5.30 – 5.15 (m, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.19, 138.33, 137.97, 137.73, 135.05, 132.25, 130.83, 129.39, 128.35, 126.67, 125.69, 125.67, 125.60, 125.45, 124.83, 123.77, 122.66, 118.33, 70.09, 42.94, 35.92, 32.82, 32.34, 21.54.



**Verim:** %85; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

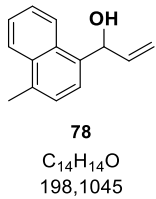
**R<sub>f</sub>:** 0.40 (1:8 EtOAc-Hekzan)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 – 8.02 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.03 – 5.92 (m, 1H), 5.48 (dd,  $J = 8.5$ , ve  $3.9$  Hz, 1H), 5.29 – 5.19 (m, 2H), 3.12 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.94 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.00, 135.38, 134.24, 133.22, 131.55, 129.20, 125.77, 125.41, 125.12, 123.91, 123.58, 118.45, 70.13, 43.28, 30.85, 26.03, 23.59, 23.22.

### 2.1.9. Sentezlenen 4-Alkil-1-naftaldehitlere Vinilmagnezyum Bromür Eklenmesi

iki boyunlu balonda (25 mL) 100 mg (0.34 mmol) 4-pentil-naftaldehit 4 mL kuru THF içinde azot gazı altında çözülür ve sıcaklık  $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye düşürülerek üzerine bu sıcaklıkta 1M vinil magnezyum bromür çözeltisi eklenir. Karışım oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır. Deney 10 mL doymuş  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi ile sonlandırılır. Etil asetat (3x15 mL) ile ekstraksiyon yapılır,  $\text{MgSO}_4$  ile kurutulur. 1:15 EtOAc:Hekzan ile kolon kromatografisi yapılır.



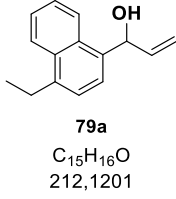
**Verim:** %82; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (1:4 EtOAc-Hekzan)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 – 8.18 (m, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.2$ , ve  $0.7$  Hz, 1H), 6.24 (ddd,  $J = 17.2$ ,  $10.4$ , ve  $5.3$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.44 (dt,  $J = 17.2$ , ve  $1.5$  Hz, 1H), 5.28 (dt,  $J = 10.4$ , ve  $1.5$  Hz, 1H), 2.72 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 2.43 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.82, 136.34, 134.69, 133.05, 130.82, 126.25, 125.80, 125.58, 124.90, 124.37, 123.79, 115.50, 72.22, 19.71.

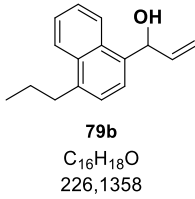
**HRMS** [M]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O) Hesaplanan: 198,1045; Bulunan: 198,1016



**Verim:** %67; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında  
**R<sub>f</sub>:** 0,52 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.26 – 8.21 (m, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.31 – 6.20 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.49 – 5.43 (m, 1H), 5.31 – 5.27 (m, 1H), 3.13 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);

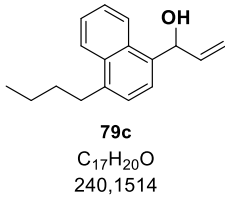
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 140.81, 139.88, 136.29, 132.33, 131.17, 125.77, 125.63, 124.60, 124.58, 124.01, 115.58, 72.40, 26.15, 15.14.



**Verim:** %87; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında  
**R<sub>f</sub>:** 0.22 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.27 – 8.19 (m, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.26 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, ve 5.3 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.46 (dt, *J* = 17.2, ve 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dt, *J* = 10.5, ve 1.4 Hz, 1H), 3.08 – 3.03 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

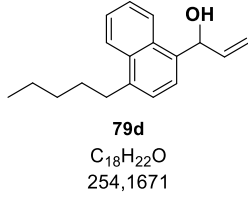
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 139.93, 139.30, 136.36, 132.53, 131.28, 125.73, 125.69, 125.55, 124.80, 124.56, 123.86, 115.55, 72.43, 35.44, 24.03, 14.42.



**Verim:** %73; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında  
**R<sub>f</sub>:** 0.45 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.26 – 8.20 (m, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.26 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, ve 5.3 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.46 (dt, *J* = 17.2, ve 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dt, *J* = 10.4, ve 1.5 Hz, 1H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 2.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 139.84, 139.53, 136.24, 132.43, 131.21, 125.73, 125.59, 125.55, 124.78, 124.53, 123.86, 115.58, 72.37, 33.10, 33.09, 23.01, 14.15.



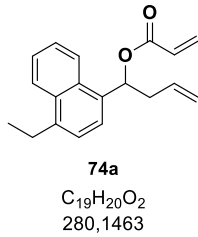
**Verim:** %76; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında  
**R<sub>f</sub>:** 0.45 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.26 – 8.20 (m, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.26 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, ve 5.3 Hz, 1H), 5.91 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.46 (dt, *J* = 17.2, ve 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dt, *J* = 10.4, ve 1.5 Hz, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.51 – 1.33 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 139.83, 139.56, 136.23, 132.42, 131.20, 125.72, 125.58, 125.54, 124.77, 124.53, 123.86, 115.56, 72.35, 33.35, 32.15, 30.66, 22.73, 14.23.

### 2.1.10. Homoallilik Alkollerin Akriolat Esterlerine Çevrilmesi

1-(4-Alkilnaftalin-1-il)büt-3-en-1-ol (1 eşd) 7 mL kuru diklorometan içerisinde çözülür. Alkol çözeltisine akriloil klorür (1.8 eşd) eklenir. Çözelti buz banyosunda 0 °C'ye soğutulur ve üzerine trietilamin (3.6 eşd) damla damla ilave edilir ve buz banyosu ortamdaki uzaklaştırılır. Tepkime İTK ile kontrol edilir ve alkol tükenince karışım selit ile filtre edilir ve su içerisine dökülür. Diklorometan ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz MgSO<sub>4</sub> yardımıyla kurutulur ve vakum altında konsantre edildikten sonra 1:10 EtOAc:Hekzan ile kolon kromatografisi yapılır.



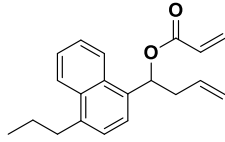
**Verim:** %84; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0,54 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.23 – 8.18 (m, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 17.3, ve 1.5 Hz, 1H), 6.26 – 6.18 (m, 1H), 5.89 – 5.78 (m, 2H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 3.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 165.55, 140.69, 134.00, 133.77, 132.18, 131.05, 130.76, 128.72, 125.96, 125.61, 124.69, 124.43, 123.94, 123.89, 118.03, 72.67, 40.49, 26.13, 15.03.





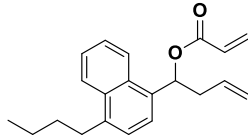
**74b**  
C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>  
294,1620

**Verim:** %73; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.23 – 8.16 (m, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 1H), 6.27 – 6.17 (m, 1H), 5.91 – 5.76 (m, 2H), 5.19 – 5.05 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 165.55, 139.21, 134.01, 133.77, 132.32, 131.06, 130.82, 128.71, 125.91, 125.53, 125.51, 124.88, 123.91, 123.73, 118.03, 72.65, 40.49, 35.45, 23.96, 14.46.



**74c**  
C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>  
308,1776

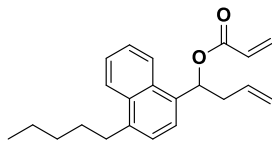
**Verim:** %84; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.15 – 8.08 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.02 – 5.88 (m, 1H), 5.51 (dd, *J* = 8.4, ve 4.0 Hz, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 2H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.83 – 2.55 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 138.87, 137.55, 135.10, 132.27, 130.80, 125.65, 125.64, 125.39, 124.92, 123.75, 122.67, 118.35, 70.08, 42.94, 33.12, 33.08, 23.03, 14.16.

**HRMS [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>)** Hesaplanan: 309,1855; Bulunan: 309,1819



**74d**  
C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>  
322,1933

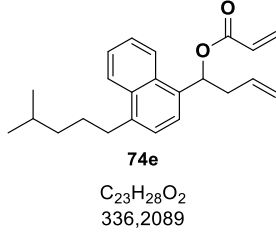
**Verim:** %85; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.53 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.22 – 8.17 (m, 1H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 6.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 17.3, ve 1.5 Hz, 1H), 6.26 – 6.16 (m, 1H), 5.88 – 5.76 (m, 2H), 5.17 – 5.05 (m, 2H), 3.06 (dd, *J* = 9.0,

ve 6.6 Hz, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 4H), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  165.55, 139.53, 133.99, 133.79, 132.33, 131.02, 130.86, 128.76, 125.92, 125.54, 125.42, 124.87, 123.94, 123.80, 118.02, 72.68, 40.51, 33.38, 32.19, 30.61, 22.73, 14.21.

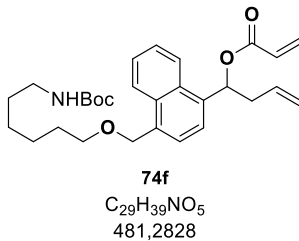


**Verim:** %75; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.59 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  8.20 – 8.16 (m, 1H), 8.08 (ddd,  $J = 9.3, 5.6$  ve  $2.5$  Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.24 – 6.16 (m, 1H), 5.86 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.85 – 5.83 (m, 1H), 5.16 – 5.04 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, Hz, 1H), 1.38 – 1.32 (m, 2H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  165.71, 139.69, 134.12, 133.92, 132.44, 131.23, 130.96, 128.87, 126.07, 125.70, 125.53, 124.99, 124.07, 123.93, 118.18, 72.79, 40.64, 39.46, 33.81, 28.94, 28.22, 22.92.

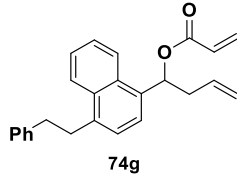


**Verim:** %81; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.48 (dd,  $J = 8.5$ , ve  $4.8$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.51 – 6.42 (m, 1H), 6.24 – 6.16 (m, 1H), 5.89 – 5.75 (m, 2H), 5.16 – 5.04 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.54 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.08 (dd,  $J = 12.7$ , ve  $6.4$  Hz, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.22 (m, 15H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  165.45, 156.07, 136.31, 134.42, 133.56, 132.15, 131.12, 130.69, 128.62, 126.26, 126.00, 125.84, 125.01, 123.70, 123.33, 118.12, 79.09, 72.55, 71.54, 70.60, 40.62, 40.47, 30.11, 29.79, 28.54, 26.70, 26.02.



C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>  
356,1776

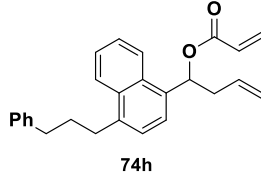
**Verim:** %40; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.53 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.27 – 8.08 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.16 (m, 6H), 6.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 5.90 – 5.74 (m, 2H), 5.17 – 5.03 (m, 2H), 3.36 (dd, *J* = 9.8, 6.8 Hz, 2H), 3.05 (dd, *J* = 9.8, 6.8 Hz, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 165.40, 141.89, 138.14, 136.47, 134.85, 134.53, 134.21, 133.54, 130.94, 128.56, 128.42, 128.36, 126.03, 125.90, 125.66, 125.41, 124.46, 123.91, 123.65, 117.93, 72.49, 40.35, 36.98, 35.24, 29.69.

**HRMS [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>2</sub>)** Hesaplanan: 379,1674; Bulunan: 379,1689



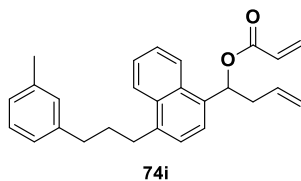
C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>  
370,1933

**Verim:** %73; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.45 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.20 – 8.17 (m, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.34 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 6.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 17.4 ve 1.5 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 17.3 ve 10.4 Hz, 1H), 5.89 – 5.75 (m, 2H), 5.16 – 5.03 (m, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 4H), 2.15 – 2.05 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 165.88, 142.53, 139.20, 134.50, 134.06, 132.57, 131.43, 131.15, 129.02, 128.91, 128.91, 128.78, 128.78, 126.29, 126.28, 125.95, 125.82, 125.08, 124.26, 124.06, 118.38, 72.95, 40.81, 36.33, 33.12, 32.59.



C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>  
384,2089

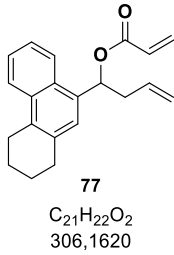
**Verim:** %70; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.21 – 8.12 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 14.8 ve 6.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.7 ve 3.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.03

(d,  $J = 3.5$  Hz, 2H), 6.66 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.25 – 6.15 (m, 1H), 5.87 – 5.82 (m, 1H), 5.16 – 5.01 (m, 2H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  165.57, 142.18, 138.98, 138.01, 134.20, 133.77, 131.05, 129.41, 128.76, 128.37, 126.70, 125.97, 125.62, 125.50, 124.81, 123.97, 123.78, 118.05, 72.67, 68.32, 40.52, 38.89, 35.96, 32.86, 29.85, 23.91, 23.14.



**Verim:** %89; **Fiziksel görünüm:** Sarımsı renkte, yağ kıvamında

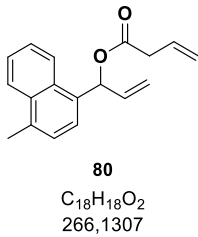
**$R_f$ :** 0.61 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  8.18 – 8.13 (m, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.65 (dd,  $J = 7.4, 5.9$  Hz, 1H), 6.48 (ddd,  $J = 17.3, 1.5, 0.5$  Hz, 1H), 6.22 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 0.5$  Hz, 1H), 5.90 – 5.79 (m, 2H), 5.20 – 5.06 (m, 2H), 3.11 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 4H), 2.04 – 1.82 (m, 4H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  165.42, 133.74, 133.71, 133.09, 132.94, 131.98, 130.84, 128.96, 128.60, 126.36, 125.58, 125.05, 123.56, 123.54, 117.80, 72.66, 40.38, 30.48, 25.74, 23.18, 22.81.

### 2.1.11. Vinilik Alkollerin Bütenoat Esterlerine Çevrilmesi

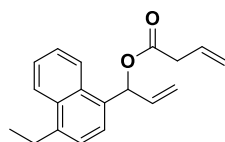
İki boyunlu balona (25 mL) 50 mg (0.25 mmol) 1-(4-metilnaftalin-1-il)prop-2-en-1-ol, ve 43  $\mu\text{L}$  (0.50 mmol) vinil asetik asit konulup 10 mL diklorometan ile azot gazı altında çözülür. Çözelti 0  $^\circ\text{C}$ 'ye getirilerek üzerine bu sıcaklıkta 109 mg (0.53 mmol) DCC ve 34 mg (0.277 mmol) DMAP eklenir. Karışım oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırılır. Çözücü vakumda uzaklaştırılır 1:10 EtOAc:Hekzan ile kolon kromatografisi yapılır.



**Verim:** %88; **Fiziksel görünüm:** Sarı renkte, katı

**$R_f$ :** 0.58 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  8.20 – 8.15 (m, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.3, \text{ve } 0.7$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.23 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, \text{ve } 5.3$  Hz, 1H), 6.04 – 5.93 (m, 1H), 5.38 – 5.30 (m, 2H), 5.22 (dq,  $J = 5.8, \text{ve } 1.5$  Hz, 1H), 5.18 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.72 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H).



**81a**  
C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>  
280,1463

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 170.64, 136.08, 135.43, 133.11, 132.65, 130.87, 130.20, 126.19, 126.08, 125.74, 125.44, 124.98, 124.45, 118.84, 117.27, 74.04, 39.44, 19.75.

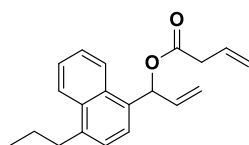
**HRMS [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub>)** Hesaplanan: 289,1204;  
Bulunan: 289,1277

**Verim:** %80; **Fiziksel görünüm:** Sarı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0,57 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.20 – 8.07 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.35 – 6.15 (m, 1H), 6.07 – 5.89 (m, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 2H), 5.27 – 5.15 (m, 2H), 3.22 – 3.17 (m, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 170.68, 141.36, 136.07, 132.54, 132.31, 131.13, 130.22, 125.96, 125.71, 125.57, 124.60, 124.47, 118.87, 117.27, 74.07, 39.46, 26.15, 15.04.



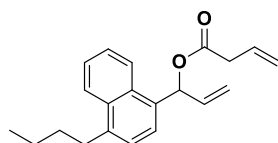
**81b**  
C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>  
294,1620

**Verim:** %81; **Fiziksel görünüm:** Sarı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.63 (1:8 EtOAc-Hekzan);

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.18 – 8.08 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.21 (ddd, *J* = 17.2, 10.5 and 5.3 Hz, 1H), 6.05 – 5.91 (m, 1H), 5.38 – 5.29 (m, 2H), 5.23 – 5.16 (m, 2H), 3.22 – 3.18 (m, 2H), 3.10 – 3.03 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 170.68, 139.86, 136.07, 132.55, 132.46, 131.20, 130.22, 125.91, 125.63, 125.54, 125.41, 124.78, 124.56, 118.85, 117.25, 74.04, 39.45, 35.44, 23.96, 14.44.



**81c**  
C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>  
308,1776

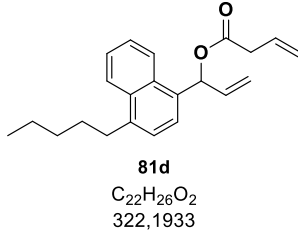
**Verim:** 95%; **Fiziksel görünüm:** Sarı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0,57 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.20 – 8.06 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.25 – 6.15 (m, 1H), 6.03 – 5.90 (m, 1H), 5.37 – 5.28 (m, 2H), 5.22 – 5.16 (m, 2H), 3.28 – 3.13 (m, 2H), 3.12 – 3.04 (m,

2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  170.68, 140.13, 136.08, 132.51, 132.44, 131.21, 130.23, 125.92, 125.64, 125.47, 125.45, 124.78, 124.58, 118.86, 117.26, 74.05, 39.46, 33.10, 33.05, 23.02, 14.12.



**Verim:** 85%; **Fiziksel görünüm:** Sarı renkte, katı

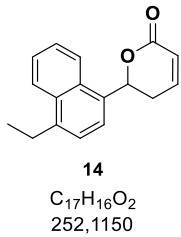
**R<sub>f</sub>:** 0,66 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  8.19 – 8.06 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.33 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.34 – 6.16 (m, 1H), 6.05 – 5.91 (m, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 2H), 5.27 – 5.15 (m, 2H), 3.29 – 3.13 (m, 2H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.51 – 1.35 (m, 4H), 0.94 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  170.67, 140.17, 136.07, 132.50, 132.44, 131.21, 130.23, 125.91, 125.64, 125.45, 125.44, 124.77, 124.58, 118.85, 117.25, 74.05, 39.45, 33.37, 32.16, 30.61, 22.71, 14.20.

### 2.1.12. Akrlat ve Bütenoat Esterlerinin Grubbs Katalizörü ile 5,6-Dihidro-2H-piran-2-on ve 3,6-Dihidro-2H-piran-2-on Yapılarına Dönüştürülmesi

Diklorometan içinde hazırlanan 0.01 M II. Nesil Grubbs katalizörü, reflüks halindeki 0.01 M diklorometan içinde hazırlanan akrilat ester veya (bütenoat ester) çözeltisine damla damla azot gazı altında eklenir. Tepkime İTK ile kontrol edilir. Akrlat ester İTK'de kayboluncaya kadar (2 saat) tepkimeye reflüks devam edilir. Fazla çözücü vakumda uzaklaştırılır ve 1:8→1:4 EtOAc:Hekzan ile kolon kromatografisi yapılır.



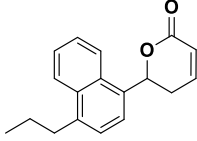
**Verim:** %94; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0,27 (1:4 EtOAc--Hekzan)

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  8.17 – 8.10 (m, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 2H), 3.12 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 1.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  164.53, 145.44, 141.53, 132.16, 131.98, 130.44, 126.21, 125.75, 124.89, 124.51, 124.17, 123.33, 121.73, 76.95, 31.16, 26.14, 15.05.

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 253,1229; Bulunan: 253,1211



15  
C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
266,1307

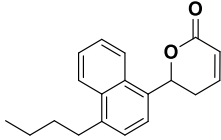
**Verim:** %89; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.15 – 8.10 (m, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.23 – 6.15 (m, 2H), 3.08 – 3.03 (m, 2H), 2.88 – 2.73 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 164.55, 145.48, 140.01, 132.29, 131.99, 130.48, 126.17, 125.67, 125.60, 125.08, 123.99, 123.28, 121.71, 76.94, 35.39, 31.14, 23.95, 14.37.

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 267,1385; Bulunan: 267,1387



16  
C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>  
280,1463

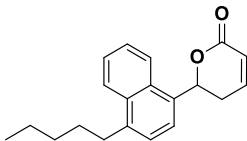
**Verim:** %70; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.47 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.15 – 8.10 (m, 1H), 8.01 – 7.97 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.23 – 6.16 (m, 2H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 164.54, 145.42, 140.32, 132.32, 131.99, 130.53, 126.20, 125.70, 125.55, 125.11, 124.06, 123.32, 121.80, 76.97, 33.09, 33.06, 31.21, 22.99, 14.12.

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 281,1542; Bulunan: 281,1543



17  
C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>  
294,1620

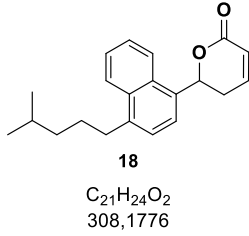
**Verim:** %81; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.27 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.15 – 8.09 (m, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.24 – 6.16 (m, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 2H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.48 – 1.33 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 164.54, 145.44, 140.34, 132.29, 131.97, 130.51, 126.19, 125.70, 125.53, 125.09, 124.06, 123.31, 121.78, 76.97, 33.36, 32.12, 31.20, 30.61, 22.70, 14.21.

**HRMS [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>)** Hesaplanan: 295,1698; Bulunan: 295,1684



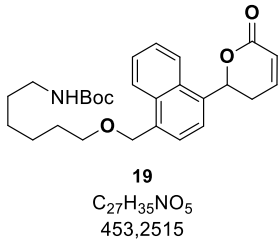
**Verim:** %62; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.10 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.14 – 8.07 (m, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.4, ve 0.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.28 – 6.16 (m, 2H), 3.05 (dd, *J* = 8.8, ve 6.9 Hz, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 164.91, 145.79, 140.68, 132.60, 132.29, 130.81, 126.53, 126.04, 125.85, 125.41, 124.38, 123.62, 122.11, 110.44, 39.56, 33.96, 31.53, 29.11, 28.38, 23.10, 23.09.

**HRMS [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>)** Hesaplanan: 309,1855; Bulunan: 309,1856



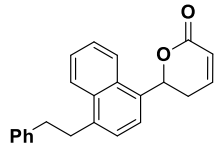
**Verim:** %72; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.11 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.20 – 8.15 (m, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.24 – 6.17 (m, 2H), 4.97 – 4.88 (m, 2H), 3.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (dd, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.48 – 1.25 (m, 15H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 164.40, 156.07, 145.35, 135.18, 134.27, 132.14, 130.32, 126.54, 126.16, 125.94, 125.29, 123.65, 123.06, 121.75, 71.46, 70.63, 40.63, 31.30, 30.12, 29.78, 28.54, 26.68, 26.02.





20

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>  
328,1463

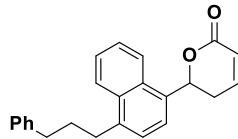
**Verim:** %83; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.10 (1:8 EtOAc-Hexan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.14 – 8.07 (m, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.4 and 0.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.28 – 6.16 (m, 2H), 3.05 (dd, *J* = 8.8 and 6.9 Hz, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 164.91, 145.79, 140.68, 132.60, 132.29, 130.81, 126.53, 126.04, 125.85, 125.41, 124.38, 123.62, 122.11, 110.44, 39.56, 33.96, 31.53, 29.11, 28.38, 23.10, 23.09.

**HRMS [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>)** Hesaplanan: 329,1542; Bulunan: 329,1553



21

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>  
342,1620

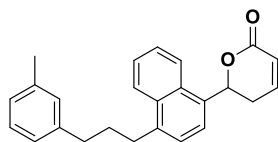
**Verim:** %73; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.06 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.05 – 8.02 (m, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 3H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 6.24 – 6.16 (m, 2H), 3.14 – 3.09 (m, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 4H), 2.13 – 2.07 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 164.55, 145.44, 142.11, 139.72, 132.25, 132.18, 130.51, 128.59, 128.49, 126.25, 126.00, 125.79, 125.63, 125.00, 124.03, 123.32, 121.79, 76.94, 35.95, 32.78, 32.29, 31.21.

**HRMS [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>)** Hesaplanan: 343,1698; Bulunan: 343,1700



22

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>  
356,1776

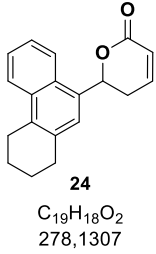
**Verim:** %68; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.13 (1:8 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.07 – 8.01 (m, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 2H), 6.24 – 6.20 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 11.0, ve 4.9 Hz, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 167.90, 164.54, 145.40, 142.08, 139.83, 131.02, 129.42, 128.95, 128.40, 126.74, 126.26, 125.79, 125.64, 125.61, 125.06, 124.06, 123.34, 68.31, 38.89, 35.90, 30.52, 29.85, 29.08, 23.90, 23.14.

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 357,1855; Bulunan: 357,1843



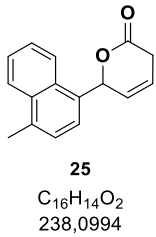
**Verim:** %85; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (1:4 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.06 – 8.02 (m, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.24 – 6.14 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.01 – 1.84 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 164.82, 145.62, 134.33, 133.19, 132.90, 131.51, 128.73, 126.75, 126.02, 125.58, 124.10, 123.02, 121.91, 77.01, 31.68, 30.73, 26.06, 23.42, 23.07.

**HRMS** [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>) Hesaplanan: 279,1385; Bulunan: 279,1393

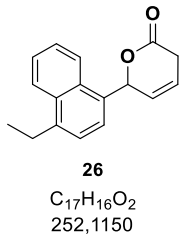


**Verim:** %84; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0.30 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.16 – 8.11 (m, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.3, ve 0.7 Hz, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.22 – 6.08 (m, 2H), 3.22 (ddd, *J* = 5.2, 3.5, ve 1.8 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H)

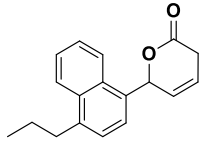
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 168.91, 136.39, 133.28, 131.32, 130.95, 126.61, 126.45, 126.03, 125.97, 125.09, 124.66, 123.97, 122.80, 78.43, 30.34, 19.82.



**Verim:** %68; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0,36 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.17 – 8.10 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 1H), 6.24 – 6.08 (m, 2H), 3.22 (ddd, *J* = 4.9, 3.4 and 1.7 Hz, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)



27  
C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
266,1307

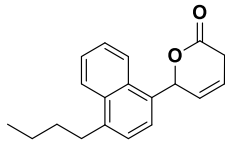
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 168.87, 142.33, 132.49, 131.25, 126.48, 126.00, 124.81, 124.70, 124.27, 124.13, 122.80, 78.46, 30.36, 26.18, 15.07.

**Verim:** %69; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0,43 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.17 – 8.09 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 6.24 – 6.17 (m, 1H), 6.15 – 6.09 (m, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 2H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 168.88, 140.83, 132.66, 131.33, 131.27, 126.49, 126.46, 125.93, 125.36, 124.91, 124.66, 124.11, 122.80, 78.48, 35.45, 30.37, 23.99, 14.39.



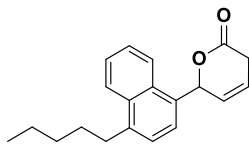
28  
C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>  
280,1463

**Verim:** %86; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0,44 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.23 – 6.08 (m, 2H), 3.24 – 3.20 (m, 2H), 3.11 – 3.05 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 168.87, 141.08, 132.63, 131.33, 131.23, 126.49, 126.45, 125.93, 125.27, 124.89, 124.68, 124.11, 122.79, 78.47, 33.10, 33.04, 30.36, 22.97, 14.10.



29  
C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>  
294,1620

**Verim:** %61; **Fiziksel görünüm:** Açık sarımsı renkte, katı

**R<sub>f</sub>:** 0,54 (1:2 EtOAc-Hekzan)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.23 – 6.17 (m, 1H), 6.15 – 6.09 (m, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 4.8, 3.2 and 1.7 Hz, 2H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.48 – 1.32 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 168.86, 141.11, 132.61, 131.32, 131.21, 126.48, 126.44, 125.92, 125.25, 124.88, 124.68, 124.11, 122.78, 78.46, 33.36, 32.10, 30.60, 30.35, 22.69, 14.18.

### **2.1.13. Baz katalizörlüğünde $\beta,\gamma$ -Doymamış Laktonların $\alpha,\beta$ - Doymamış Laktonlara Dönüştürülmesi**

Çift boyunlu balon içerisinde 6 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  içerisinde çözülmüş 22 mg (0,09 mmol, 1 eşd.) 6-(4-etilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (**26**) üzerine 1,3 mg DBU (1,3  $\mu\text{L}$ , 0,009 mmol, 0.1 eşd.) oda sıcaklığında eklenir. Elde edilen çözelti 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra tepkime 10 mL doymuş  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi eklenerek durdurulur ve EtOAc (3x10 mL) ile ekstraksiyon yapılır. Elde edilen organik faz  $\text{MgSO}_4$  kullanılarak kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Elde edilen ham ürün silika jel kolon kromatografisi (1:15 EtOAc/Hekzan) kullanılarak saflaştırılır. Elde edilen ürünlerin (**14-17**)  $^1\text{H-NMR}$  analizleri yukarıda verilenlerle uyumludur.

## **2.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları**

### **2.2.1. Kimyasal Maddeler ve Hücreler**

Kanser hücresi olarak kullanılan MIA PaCa-2 hücre hattı Dokuz Eylül Üniversitesi'nden sayın Prof. Dr. Şerife Esra Erdal'ın laboratuvarından temin edilmiş, sağlıklı hücre olarak kullanılan ölümsüzleştirilmiş insan pankreatik kanal epitel hücresi – HPV16 E6/E7 (HPDEC) abmgood firmasından temin edilmiştir.

HPDEC hücreler için özel besiyeri olarak hemoglobin miktarı yüksek olan %20 USDA Research Grade Fetal Bovine Serum (abmgood) ve %1 Penisilin/streptomisin (Biological Industries) içeren primer hücreler için geliştirilmiş PriGrow I (abmgood) besiyeri kullanılmıştır. Bu hücrelerin ilk kez açılıp proliferasyonları için kollajen ile kaplanmış PriCoat™ T25 Flask (abmgood) kullanılmıştır. İleriki aşamalarda flasklar hücre ekstrasellüler matriksi olarak kollajen (abmgood) ile kaplanmıştır. Hücrelerin pasajlanması için Tripsin (Gibco) kullanılmıştır.

MIA PaCa-2 hücrelerin için %10 ısı ile inaktive edilmiş Fetal Bovine Serum (Gibco) ve %1 Penisilin/streptomisin (Biological Industries) içeren DMEM besiyeri (Gibco) kullanılmıştır. Hücrelerin pasajlanması için Tripsin (Gibco) kullanılmıştır.

Her iki hücre hattında gerçekleştirilen MTT sitotoksosite analizlerinde MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür, Amresco) kullanılmıştır. Oluşan formazan kristalleri dimetil sülfoksit (Sigma) içinde çözülmüştür.

Apoptoz ve hücre döngüsü analizleri BioVision firmasından temin edilen "Annexin V-FITC Detection Kit" ve propidyum iyodür ve Corning-Costar firmasından temin edilen 6-kuyucuklu plaka kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Topoizomeraz I inhibisyon analizi TopoGen firmasından alınan "Topoizomeraz I İlaç Tarama Kiti" ile gerçekleştirilmiştir. KOMET assay analizlerinde Bioshop Canada firmasından satın alınan agaroz, düşük erime noktasına sahip agaroz, ve sodyum sarkosinat kullanılmıştır.

## **2.2.2. Hücre Kültürü**

### **2.2.2.1. Hücre Pasajlama**

#### **2.2.2.1.1 MIA PaCa-2 Hücre Hattı**

Mia PaCa-2 hücrelerinin pasajlanmasından önce DMEM içeren tam besiyeri ve tripsin (%0,05) su banyosunda 37 °C'ye kadar ısıtıldı. Flaskın yüzeyini kaplayan besiyeri kaldırıldı ve flask, 3 mL besiyeri ile yıkanarak besiyerinden arta kalan kirlilikler uzaklaştırıldı. Sonrasında 3 mL tripsin flaska eklendi ve flask %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C inkübatörde 3-5 dakika bekletildi. Tripsin 9 mL besiyeri ile inhibe edildikten sonra kalkan hücreler besiyeri ile beraber falkon tüpüne aktarıldı. Falkon tüpündeki hücreler 800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant ortamdan uzaklaştırıldı ve santrifüj sırasında çöken hücreler taze besiyeri ile çözdürüldü. Çözdürülen hücreler yeni flaska transfer edilerek %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C inkübatörde inkübe edildi.

#### **2.2.2.1.2 HPDEC Hücre Hattı**

HPDEC hücrelerinin pasajlanmasından önce flask, tip 1 kolajen (ABM's Applied Cell Extracellular Matrix) ile üretici firmanın prosedürüne uygun şekilde kaplandı. Flaskın yüzeyini kaplayan besiyeri uzaklaştırıldı ve flask, 1 mL besiyeri ile yıkanarak besiyerinden arta kalan kirlilikler uzaklaştırıldı. 1mL kolajenaz flaska eklendi ve flask %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C inkübatörde 15 dakika bekletildikten sonra kolajenazı inhibe etmek için flaska 3 mL besiyeri eklendi ve hücreler falkon tüpe aktarıldı. Daha sonra flaska 1 mL tripsin eklenip %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C inkübatörde 5 dakika bekletildikten tripsini inhibe etmek için flaska 3 mL besiyeri eklendi ve sonra hücreler aynı falkon tüpe aktarıldı. Falkon tüpündeki hücreler 800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant ortamdan uzaklaştırıldı ve santrifüj sırasında çöken hücreler taze besiyeri ile çözdürüldü. Çözdürülen hücreler yeni flaska transfer edilerek %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C inkübatörde inkübe edildi.

#### **2.2.2.2. Hücrelerin Dondurulması**

Mia PaCa-2 hücre hattı yukarıda anlatılan prosedürdeki gibi flasktan kaldırıldı ve 800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı ve santrifüj sırasında çöken hücreler dondurma besiyeri (%50 DMEM, %40 FBS, %10 dimetilsülfoksit (DMSO)) ile çözüldü. Çözülen hücreler birer mililitre olacak şekilde kriyo tüplere alikotlandı. Bu işlemlerden sonra Mia PaCa-2 hücreleri -80 °C'de muhafaza edildi.

HPDEC hücre hattı yukarıda anlatılan prosedürdeki gibi flasktan kaldırıldı ve 800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı ve santrifüj sırasında çöken hücreler dondurma besiyeri (%50 DMEM, %40 FBS, %10 dimetilsülfoksit (DMSO)) ile çözüldü. Çözülen

hücreler birer mililitre olacak şekilde kriyo tüplere alıktlandı. Bu işlemlerden sonra HPDEC hücreleri sıvı azot içinde muhafaza edildi.

### **2.2.2.3. Hücrelerin Çözülmesi**

-80 °C'de muhafaza edilen Mia PaCa-2 hücreleri 37 °C'deki su banyosunda eritildikten sonra (2-3 dakika) 5 mL yeni DMEM besiyeri içeren falkon tüpüne aktarıldı ve 800 rpm'de 5 dakika santrifüjlendi. Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra pelet 5 mL yeni DMEM besiyeri ile çözülüp yeni flaska ekildi ve %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C inkübatörde inkübe edildi.

Sıvı azotta muhafaza edilen HPDEC hücreleri 37 °C'deki su banyosunda eritildikten sonra (2-3 dakika) 5 mL Prigrow besiyeri içeren falkon tüpüne aktarıldı ve 800 rpm'de 5 dakika santrifüjlendi. Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra pelet 5 mL Prigrow besiyeri ile çözülüp yeni flaska ekildi ve %5 CO<sub>2</sub> ve 37°C inkübatörde inkübe edildi.

### **2.2.3. Sitotoksik Aktivite Analizi**

Hücrelerin hazırlanmasında öncelikle besin ortamı hücre tek tabakasından uzaklaştırıldı ve Fosfat Salin Tamponuyla (Phosphate Buffered Saline, PBS) yıkandı. PBS uzaklaştırıldıktan sonra EDTA içerisinde çözülmüş tripsin ile hücreler tutundukları yüzeyden kaldırıldı ve karıştırılarak homojen hücre karışımı haline getirildi. Hücre sayısını belirlemek için hücre karışımı steril polipropilen tüplere aktarılıp 1:1 oranında hazırlanan hücre karışımı ve % 0.4'lük tripan mavisini solüsyonuyla karıştırılarak mikroskop yardımıyla hematositometre ile belirlendi. Hücre sayısı belirlendikten sonra 96-kuyulu mikrotabanın her bir kuyucuğuna 95 µL medium içerisinde yaklaşık MIA PaCa-2 hücreleri için 2000 hücre ve HPDEC hücreleri için 8000 hücre gelecek şekilde besin ortamı kullanılarak ekildi ve 24 saat kadar %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C'de inkübe edildi. Hücre ekiminden 24 saat sonra seri seyreltme ile hazırlanan değişen konsantrasyonlarındaki test edilecek moleküller ile muamele edildi. İlaç uygulamasından 48 saat sonra hücre canlılığı ölçümü yapıldı. Bunun için hücreler medium içinde uygun konsantrasyonda MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromür) ajanı ile muamele edildi ve 4 saat %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C'de inkübe edildi. Dört saatin sonunda 96 kuyulu mikrotabaka 1800 rpm'de 4 °C 'da ve 10 dakika boyunca santrifüj edilip formazan kristallerinin kuyucuğun dibine çökmesi sağlandı. Santrifüj sonrası üstte kalan medium mikrotabaka ters çevrilerek döküldü. Kuyucuğun altında toplanan formazan kristalleri üzerine 100 µL dimetil sülfoksit (DMSO) eklenerek çözüldü ve 540 nm dalga boyunda absorban ölçümü yapıldı. Örneklerden elde edilen absorbanlardan kör (blank) absorbanlarının ortalaması çıkarılarak ortamdaki diğer faktörlerin girişimi elimine edildi. IC<sub>50</sub> değerleri GraphpadPrism yazılımı kullanılarak hesaplandı.

#### **2.2.4. Kanser Hücrelerinde Apoptoz Analizi**

6-(4-Metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on molekülünün MIA PaCa-2 hücre hattı üzerindeki apoptoz etkisini test etmek amacıyla Annexin V-FITC Detection Kit (BioVision) kullanarak apoptoz testi yapıldı. 1980 µL içerisinde bulunan  $5 \times 10^5$  hücre 6 kuyucuklu plakaya (Corning® Costar®) ekildi ve %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C inkübatörde 24 saat inkübe edildi. Sonraki gün 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on steril DMSO içinde çözülerek filtrelendi ve 3 farklı konsantrasyonda hazırlandı. Her bir konsantrasyondan 20 µL kuyucuklara eklendi ve plaka %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C inkübatörde 24 saat inkübe edildi. 24 saatin sonunda her bir kuyucuktaki süpernatant ayrı falkon tüplerine aktarıldı, kalan hücreler tripsin ile kaldırılarak aynı falkon tüplerine aktarıldı. Falkon tüpleri 1800 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, çöken hücreler 5 mL PBS ile yıkandı ve tekrar santrifüj edildi. Çöken hücreler 200 µL bağlanma tamponu içerisinde çözüldü ve her tüpe 2 µL Annexin V-FITC ve 2 µL propidium iyodür eklendi ve oda sıcaklığında, karanlık ortamda 15 dakika inkübe edildi. Hücrelerin analizi akış sitometrisi ile yapıldı.

#### **2.2.5. Kanser Hücrelerinde Hücre Döngüsü Analizi**

6-(4-Metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on molekülünün MIA PaCa-2 hücre hattı hücre döngüsü üzerindeki etkisini test etmek amacıyla PI boyaması (BioVision) kullanılarak hücre döngü testi yapıldı. 1980 µL içerisinde bulunan  $5 \times 10^5$  hücre 6 kuyucuklu plakaya (Corning® Costar®) ekildi ve hücreler %5 CO<sub>2</sub> 37 °C inkübatörde 24 saat inkübe edildi. Sonraki gün 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on steril DMSO içinde çözülerek filtrelendi ve 3 farklı konsantrasyon hazırlandı. Her bir konsantrasyondan 20 µL kuyucuklara eklendi ve plaka %5 CO<sub>2</sub> ve 37 °C inkübatörde 24 saat inkübe edildi. 24 saatin sonunda her bir kuyucuktaki süpernatant ayrı falkon tüplerine aktarıldı, kalan hücreler tripsin ile kaldırılarak aynı falkon tüplerine aktarıldı. Falkon tüpleri 1800 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, çöken hücreler 5 mL PBS ile yıkandı ve tekrar santrifüj edildi. Santrifüj sırasında çöken hücreler 1 mL soğuk PBS ile çözüldü. Vorteks cihazı üzerinde falkon tüplerine -20 °C'de bekletilmiş saf alkolden (Merck) 4 mL damlatılarak eklendi ve falkon tüpleri en az 24 saat -20 °C'de inkübe edildi. 24 saatin sonunda hücreler 1800 rpm'de, +4 °C'de 10 dakika santrifüj edildi. Çöken hücreler 5 mL PBS ile çözdürüldü ve tekrar santrifüj edildi. Çöken hücreler %0,1 Triton X-100 içeren 200 µL fosfat tamponu ile çözdürüldü ve 20 µL RNaz A (200 µg/mL) her bir tüpe eklendi. Tüpler 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 20 µL PI (1 mg/mL) her bir falkon tüpüne ilave edildi ve tüpler oda sıcaklığında, karanlık ortamda 15 dakika inkübe edildi. Hücrelerdeki faz dağılımı akış sitometri cihazı kullanılarak analiz edildi.

### 2.2.6. Zamana Bağlı Topoizomeraz I Enzim İnhibisyonu

6-(4-Metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on molekülünün Topo I enzimi üzerindeki etkisini görmek için Topoizomeraz I İlaç Tarama kit (Topogen) kullanılarak Topo I enziminin inhibe olup olmadığı test edildi. Bu deney 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on molekülünün konsantrasyona bağlı olarak Topo I enzim inhibisyonunu test edecek şekilde tasarlandı. 2 µL TGS Tamponu (10X TGS; TGS tampon (1X) için 10 mM Tris-HCl pH 7.9, 1 mM EDTA, 0.15 M NaCl, %0.1 BSA, 0.1 mM Spermidine, %5 gliserol), 2U Topo I enzimi (Topogen) ve 2 µL DMSO içerisinde çözülmüş 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on bir tüp içerisinde karıştırıldı ve son hacim 20 µL olacak şekilde karışımın üzerine dH<sub>2</sub>O su ilave edildi. Topo I enzimi, 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on ile 37 °C'de farklı sürelerde (0, 1, 5 ve 10 dakika) inkübe edildi. İnkübe sürelerinden sonra 1 µL süpersarmal DNA (pHOT1 konsantrasyonu 0.25 µg/mL; 25 µg pHOT1 DNA 100 µL TE tampon içinde, 10 mM Tris-HCl, pH7.5, 1 mM EDTA) tüplere eklendi ve tüpler 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon %10'luk sodyum dodesil sülfat (SDS) eklenerek sonlandırıldı (SDS'in tüpteki son konsantrasyonu %1). Her bir tüpe 2 µl yükleme boyası eklendi. Örnekler %1'lik agaroz jele yüklendi ve 1-2,5 V/cm'de boya jelin sonuna gelene kadar yürütüldü. Örneklerin yürütüldüğü jel, çalkalayıcı üzerinde 0.5 µg/mL etidyum bromür (EtBr) içeren su ile 30 dakika tutularak boyandı. Boyamadan sonra, çalkalayıcı üzerinde dH<sub>2</sub>O ile 15 dakika tutularak fazla boyanın uzaklaştırılması sağlandı. Agaroz jel UV ışığı altında görüntülendi.

### 2.2.7. Komet Kuyruk Oluşum Analizi

KOMET testi DNA kırılmalarını ve parçalanmalarını görüntülemek için kullanılan bir testtir. Bu testte iki türlü lizis solüsyonu kullanılabilir; alkalik lizis solüsyonu tek ve çift zincir kırıklarını görüntülemek için, nötral lizis solüsyonu ise sadece çift zincir kırıklarını görüntülemek için kullanılır (Nature Protokol). Bu çalışmada 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on'un DNA üzerindeki etkilerini araştırmak için alkalik lizis solüsyonu kullanılmıştır.

Hücreler hazırlanışı: 5x10<sup>5</sup> hücre 1980 µL olacak şekilde 6-kuyucuklu plakalara ekildi (Corning® Costar®) ve 37 °C 5% CO<sub>2</sub> koşullarında 24 saat inkübe edildi. Ertesi gün 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on molekülünün 3 farklı konsantrasyonu steril DMSO içinde çözülerek filtreden geçildi. Daha sonra her kuyucuğa 20 µL hazırlanan konsantrasyonlardan eklendi ve 37 °C 5% CO<sub>2</sub> koşullarında 24 saat inkübe edildi. Pozitif kontrol için ise 20 µL 50 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 24 saatin son iki saati uygulandı (Benhusein, Mutch, Aburawi, & Williams, 2010). İnkübasyondan sonra kuyucuklardaki besiyerleri ayrı falkonlara toplandı, kuyucuklara tripsin uygulandıktan sonra yine aynı falkonlara toplandı. Daha sonra falkonlar 1800 rpm'de 10 dakika sentrifüjlendikten sonra süpernatant uzaklaştırıldı, pelet 5 mL PBS içinde



çözüldü ve tekrar satrifüjlendi. Daha sonra pelet 500 µL PBS içinde çözüldü ve her örnekteki hücre sayısı yukarıda anlatılan şekilde hesaplandı.

Örnekler hazırlandıktan sonra lamalar hazırlandı: %1'lik olacak şekilde 0,5 g normal agaroz 50 mL PBS içine eklendikten sonra mikrodalgada tamamen çözünene kadar kaynatıldı. %1'lik olacak şekilde 0,1 g düşük sıcaklıkta eriyen agaroz 10 mL PBS içine eklendikten sonra mikrodalgada tamamen çözünene kadar kaynatıldı ve 5 mL olacak şekilde alikotlanıp tekrar kullanılincaya kadar dondurucuda saklandı. Kullanılacağı zaman mikrodalgada eritildikten sonra 40 °C'ye sabitlenmiş su banyosunda bekletildi. Daha sonra üstündeki kirliliği uzaklaştırmak için lamalar içi metanol ile dolu behere daldırılıp yakıldı. Temizlenen lamalar daha sonra sıcak normal agaroz içeren behere daldırılıp ve alt tarafı kağıt havlu ile silindi ve kurumaya bırakıldı (Lamlar deneyden önceki gün hazırlanabilir, bu çalışmada lamalar deneyden önceki gün hazırlandı). 5-10 µL içinde 10,000 hücre 75 µL düşük sıcaklıkta eriyen agaroz ile karıştırıldı ve normal agaroz ile kaplanmış lamaların üzerine yayılıp lamel ile kapatıldı. Lamalar bu şekilde buz kalıbı üzerinde katılaşıncaya kadar bir süre bekletildi (5-7 dakika). Lameller yavaşça kaldırıldıktan sonra yeni hazırlanmış soğuk liziz solüsyonu (1,2 M NaCl, 100 mM Na<sub>2</sub>EDTA, %0,1 Sodium Lauryl Sarcosinate (SLS), 0,26 M NaOH, pH 13 veya üstü) içeren kutuya yerleştirilip ve bir gece +4 °C inkübe edildi. İnkübasyondan sonra lamaların üzerine yeni hazırlanmış alkaline/elektroforez solüsyonu (0,03 M NaOH, 2 mM Na<sub>2</sub>EDTA, pH 12,3) damlatılarak eklendi ve 20 dakika bekletildi, bu işlem 3 defa uygulandı. Yıkama basamağından sonra lamalar elektroforez solüsyonu içeren tanka yerleştirilip 20 dakika 40 mA 0,6 V/cm'de yürütüldü. Elektroforezden sonra lamalar tanktan sarsılmadan alındı ve nötralizasyon solüsyonu (0,4 M Tris-Cl, pH 7,4) ile üzeri kaplanıp 5 dakika bekletildi. Aynı işlem 2 defa daha uygulandıktan sonra lamalar kurumaya bırakıldı. Daha sonra lamaların üzerine 100 µL 10 µg/mL PI solüsyonu yayılıp 20 dakika bekletildi ve dH<sub>2</sub>O ile yıkandı. Son olarak komet oluşumu floresans mikroskopta UV ışığı altında analiz edildi.

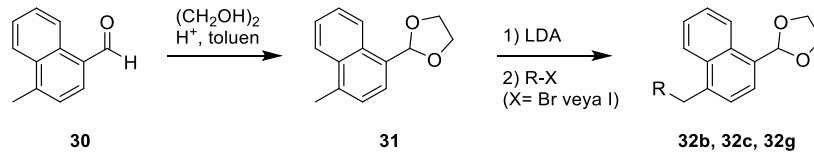
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Kimyasal Sentez

##### 3.1.1. A Planı Kapsamında 4-Bromometil-1-naftaldehitin Sentezlenmesine Yönelik Çalışmalar

Proje önerisinde, 4-alkilnaftalin-1-il sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin eldesi için 4-metil-1-naftaldehitin **31** no'lu 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan yapısına çevrilmesi esas alınmıştır. Bu nedenle, **30** no'lu 4-metil-1-naftaldehit toluen içerisinde etandiol ve p-toluen sülfonik asit varlığında başarılı bir şekilde %68 gibi bir verimle hedeflenen 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan yapısına (**31**) çevrilmiştir (Natelson ve Gottfried 1967). Bir sonraki basamakta elde edilen 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan yapısındaki benzilik metil protonunun kuvvetli bir baz olan LDA ile alınmasıyla oluşan karbanyonun alkil halojenürlerle olan nükleofilik katılma tepkimesinden 2-(4-alkilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan yapılarının (**32b**, **32c**, **32g**) eldesine çalışılmıştır (Tablo 1). Tetrahidrofuran içerisinde gerçekleştirilen denemelerde 1,0-1,5 eşdeğer LDA ve 1,5-3,0 eşdeğer alkil halojenür varlığında farklı kombinasyonlar denenmesine karşın başlangıç maddesinin herhangi bir tepkime vermediği gözlemlenmiştir. Denemeler defalarca tekrar edilmesi fakat olumlu bir sonuca ulaşılamaması nedeniyle daha kuvvetli bir baz olan n-BuLi kullanımına geçilmiştir.

**Tablo 1.** 4-Metil-1-naftaldehitten elde edilen 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan maddesinin benzilik alkilasyonu çalışmaları



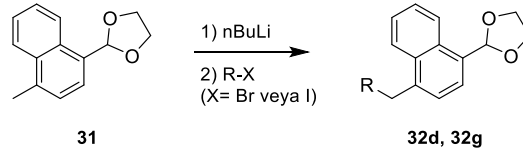
Deneme	LDA (eşd)	Alkil halojenür		Çözücü	Sonuç	
		R	(eşd)		32	
1	1,5		1,5	THF	b	TY
2	1,5		2,0	THF	b	TY
3	1,5		2,0	THF	c	TY
4	1,0		2,0	THF	g	TY
5	1,5		3,0	THF	g	TY

TY: Tepkime yok.

Tablo 2’de ise LDA yerine n-BuLi gibi daha kuvvetli bir bazın kullanılarak yapılan deneyler gösterilmiştir. Bu amaçla toluen ve THF çözücüleri kullanılarak değişik miktarlarda n-BuLi (1,0-3,5 eşdeğer) ve alkil halojenür (1,5-3,0 eşdeğer) varlığında yapılan denemelerde herhangi bir ürün oluşumu gözlemlenmemiştir. Alkilyumların kullanılmasında sıkça başvurulan ve bir kafes oluşturarak alkilyum oligomerlerinin oluşumunu azaltarak yüksek verimler elde edilmesini sağlayan tetrametiletilendiamin (TMEDA), veya KOtBu eklenmesi sonucu değiştirmemiştir (Tablo 2, deneme 4-6) (Nichols ve Williard 1993). İlginç bir şekilde benzil bromür kullanıldığında gerçekleştirilen denemelerden birisinde küçük miktarlarda madde oluşumuna rastlanmıştır (Tablo 2, deneme 7).

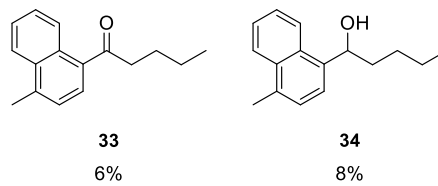
Fakat bu maddelerden iki tanesi silika jel kolonda saflaştırılarak karakterize edilmiş ve yapıları şekil 6’da gösterilen ve n-BuLi maddesinin asetal yapısına direkt eklenmesiyle oluşabilecek **33** no’lu keton ve **34** no’lu alkolün oluştuğu belirlenmiştir.

**Tablo 2.** Benzilik karbanyonun n-BuLi kullanılarak oluşturulması çalışmaları



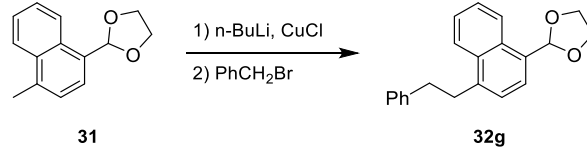
Deneme	BuLi (eşd)	TMEDA (eşd)	KOt-Bu (eşd)	Alkil halojenür		Çözücü	Sonuç	
				R	(eşd)		32	
1	1,5	-	-		1,5	THF	d	TY
2	1,0	-	-		3,0	THF	d	TY
3	3,5	-	-		2,0	hekzan	d	TY
4	1,0	1,0	-		1,8	THF	d	TY
5	2,4	2,4	2,4		1,8	THF	d	TY
6	2,0	2,0	2,4		1,8	hekzan	d	TY
7	1,1	1,1	-		1,0	hekzan (16 s)	g	BM + 2 yan ürün

TY: Tepkime yok, BM: Başlangıç maddesi



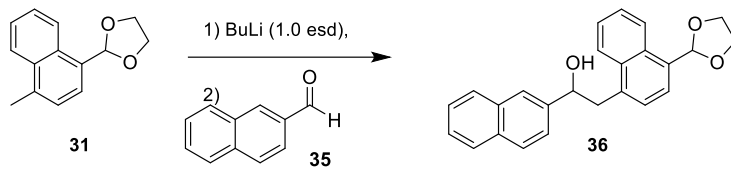
**Şekil 6.** 2-(4-Metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan yapısına (**31**) n-BuLi maddesinin direkt eklenmesiyle oluşabilecek yan ürünler

Bu noktada projede önerilen ana planın yapılan tüm denemelerde başarısız olması nedeniyle yeni yöntem arayışına girilmiştir. Bunlardan birisi n-BuLi de gerçekleştirilecek bir metal yer değişiminin tepkimede bir etkisinin olup olmayacağı idi. Şekil 7'de gösterildiği gibi lityum iyonunun bakır iyonu ile yer değiştirmesinden elde edilecek kupratın 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan ile olan tepkimesi çalışılmış fakat bunda da başlangıç maddesinin herhangi bir tepkime vermediği gözlemlenmiştir.



**Şekil 7.** Lityum iyonunun bakır iyonu ile yer değiştirmesinden elde edilecek kupratın 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolan ile olan tepkimesi

Bu sonuçlar ışığında B planında da kullanılmasını öngördüğümüz benzilik karbanyonun oluşturulmasıyla ilgili aydınlatılması gereken iki soru vardır. Birincisi; tepkime koşullarında herhangi bir benzilik karbanyonun oluşturulup oluşturulmadığı? İkincisi ise eğer bir karbanyon oluşuyorsa alkil halojenürlerle tepkimeye girmemesi nedeniyle başlangıç maddesine geri dönüp dönmediğidir. Bu amaçla şekil 8'te gösterildiği gibi n-BuLi ve **31** no'lu 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolanın tepkimesinden oluşturulacak karbanyonun 2-naftaldehit (**35**) tepkime vermesi gerektiği öngörülmüştür. Fakat tekrarlı denemelerde herhangi bir ürün oluşumunu gözlemlenmemesi benzilik karbanyonun oluşturulmadığı kanaatini doğurmuştur. Bu nedenle projede önerilen ana ve B planlarının sentezin gerçekleştirilmesinde uygun olmadığı kanaatine varılmıştır.

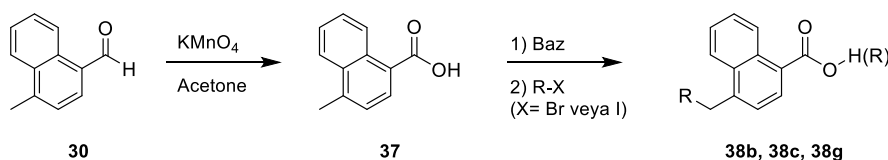


**Şekil 8.** n-BuLi ve **31** no'lu 2-(4-metilnaftalin-1-il)-1,3-dioksolanın benzilik karbanyon oluşturarak 2-naftaldehite katılması

Projede önerilen aldehiti asetal olarak koruma ve sonrasında tekrar aldehite çevirme gibi iki basamaklı yöntem eşdeğer olabilecek bir diğer yaklaşım sentezlere karboksilik asitle başlanmasıdır. Başarılı bir şekilde alkillenecek karboksilik asitler iki basamakta (LiAlH<sub>4</sub> ile alkole indirgenme akabinde PCC ile yükseltgenme) aldehite çevrilebilecektir. Bu nedenle yine 4-metil-1-naftaldehit (**30**) KMnO<sub>4</sub> ile yükseltgenerek 4-metil-1-naftoik asit (**37**) %38 verimle elde edilmiştir. Sonrasında LDA (2,0 eşdeğer) veya n-BuLi (2,0-4,5 eşdeğer) kullanarak oluşturulacak karbanyonun alkil halojenürlerle olan tepkimelerine çalışılmıştır (Tablo 3).

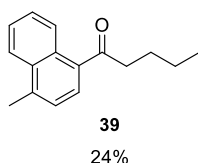
Yapılan denemelerde hedeflenen ürünler oluşturulamazken sadece 3 no'lu denemede bir adet yan ürün oluşumu gözlemlenmiştir. Yapılan kromatografi çalışmalarında %24 verimle saflaştırılan yan ürünün yapısının **39** no'lu 1-(4-metilnaftalin-1-il)pentan-1-on olduğu belirlenmiştir (Şekil 9). Böyle bir ürünün ancak 4-metil-1-naftoik asitin bazik ortamda 4-metil-1-naftoata dönüştürülmesi sonrasında alkil halojenürle tepkimesinden oluşacak estere yine tepkimeye girmemiş n-BuLi eklenmesi sonrasında oluşması beklenebilir.

**Tablo 3.** 4-Metil-1-naftaldehitin KMnO<sub>4</sub> ile yükseltgenmesi ve oluşan 4-metil-1-naftoik asitin LDA veya n-BuLi kullanarak benzilik alkilasyonu çalışmaları



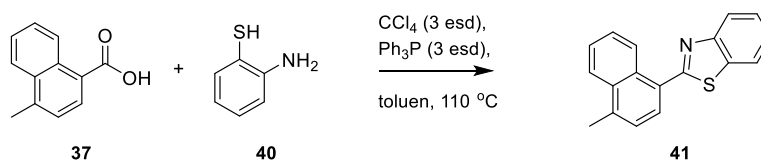
Deneme	Baz		Alkil halojenür		Çözücü	Sonuç	
	Tür	eşd	R	(eşd)		38	
1	<i>n</i> -BuLi	2,0		1,3	THF	b	TY
2	<i>n</i> -BuLi	2,5		1,3	THF	c	1 yan ürün*
3	<i>n</i> -BuLi	4,5		1,5	THF	c	TY
4	LDA	2,0		1,3	THF	g	TY

TY: Tepkime yok, \*%24 verim



**Şekil 9.** 4-Metil-1-naftoik asitin n-BuLi kullanarak benzilik alkilasyonu çalışmalarında elde edilen yan ürün

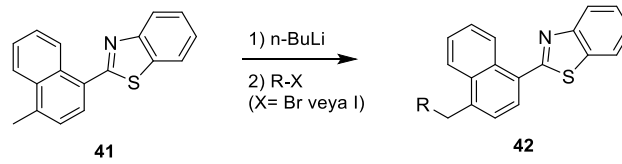
Alternatif olarak 4-metil-1-naftoik asitin tiyazol gibi bir yapıyla korunması ve benzilik metil grubunun bazik ortamda istenilen karbanyona dönüştürülmesi öngörülmüştür. Ön deneme olarak, 4-metil-1-naftoik asitin 2-merkaptolanilin (**40**) ile tepkimesinden **41** no'lu 2-(4-metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazol %89 verimle elde edilmiştir (Şekil 10).



**Şekil 10.** 4-Metil-1-naftoik asitten 2-(4-metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazol eldesi

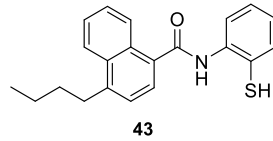
Elde edilen 2-(4-metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün n-BuLi ve TMEDA varlığında propil iyodür ile olan tepkimesinden 1 adet ürün izole edilebilmiştir (Tablo 4). Silika jel kolondan %10 verimle elde edilen maddenin <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarından yapısının **15** no'lu madde olabileceği düşünülmüş fakat NaOH ile yapılan hidroliz tepkimesinde herhangi bir ürün oluşumu gözlemlenmediğinden madde yapısı doğrulanamamıştır. Her ne kadar **41** no'lu 2-(4-metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün benzilik konumuna alkilasyon gerçekleştirilmiş olsa da hem verimin düşük olması hem de elde edilen üründen merkaptanilinin uzaklaştırılamaması nedeniyle bu sentez yönteminden de vazgeçilmiştir.

**Tablo 4.** 2-(4-Metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün (**41**) n-BuLi ve TMEDA varlığında propil iyodür ile olan tepkimesi



Deneme	n-BuLi eşd	TMEDA eşd	Alkil halojenür		Çözücü	Sonuç
			R	(eşd)		
1	1,5	-		1,2	THF	TY
2	3,0	5.25		1,3	THF	1 yan ürün*

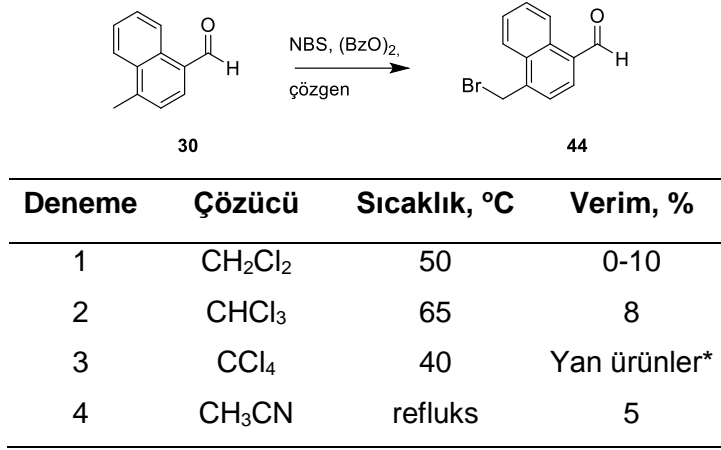
TY: Tepkime yok, \*%10 verim



**Şekil 11** 2-(4-Metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün (**41**) n-BuLi ve TMEDA varlığında propil iyodür ile olan tepkimesinden elde edilen yan ürünün muhtemel yapısı

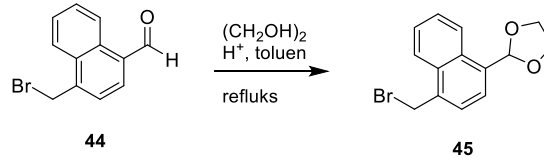
B planı dâhil tüm bu denemelerin sonunda benzilik karbonundaki protonun koparılmasının mümkün olmaması nedeniyle alternatif bir sentez yöntemine karar verilmiştir, ve bu amaçla 4-metil-1-naftaldehitin (**30**) değişik çözücüler içerisinde benzilik brominasyonu çalışılmıştır. 2014 yılında çıkan yasa nedeniyle brominasyon tepkimesinde en iyi sonucu veren karbontetraklorür çözücüsü ithal edilememektedir, kurumumuz deposunda mevcut küçük miktarda temin edilen karbontetraklorürün eski olması nedeniyle tablo 5'te 3 no'lu denemede birçok ürün oluşumu gözlenmiştir. Bunun yanında denenen tüm diğer çözücüler bir miktar benzilik brominasyon ürünü verse de bu tepkimede bir gelişme sağlanamamıştır (Tablo 5).

**Tablo 5.** 4-Metil-1-naftaldehitin değişik çözücüler içerisinde radikalik brominasyonu



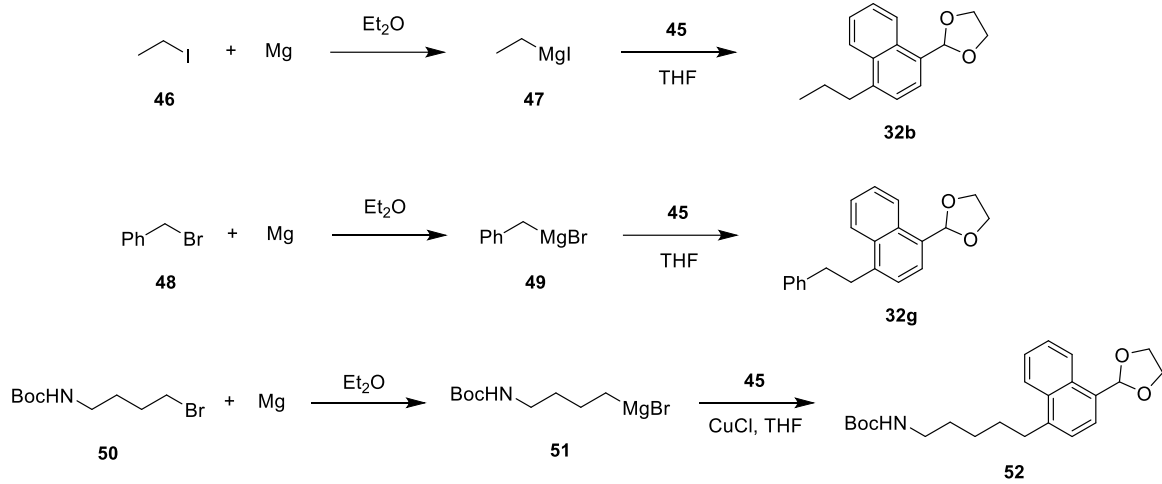
\*yapıları çözülemedi

Bir sonraki basamakta 4-(bromometil)-1-naftaldehit (**44**) asidik ortamda başarılı bir şekilde %70 verimle 2-(4-(bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolan yapısına (**45**) dönüştürülmüştür (Şekil 12).



**Şekil 12.** 4-(Bromometil)-1-naftaldehitin (**44**) 2-(4-(bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolan yapısına (**45**) dönüştürülmesi

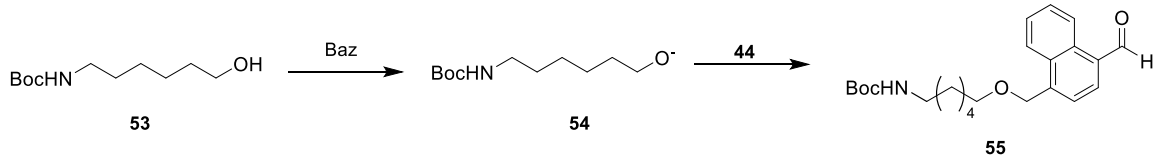
Benzilik brominasyondan elde edilen 2-(4-(bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolan (**45**) maddenin farklı Grignard türevleriyle (**47** ve **49**) THF içerisindeki tepkimeleri çalışılmış fakat başarılı bir sonuç elde edilememiştir. Diğer taraftan N-Boc grubuyla korunmuş 4-bromobütan-1-amin (**50**) elde edilen **51** no'lu Grignard bileşiği CuCl ile muamele edilerek magnezyum temelli kupratlar elde edilmeye çalışılmış, sonrasında 2-(4-(bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolan (**45**) ile gerçekleştirilen tepkimesi yine olumsuz sonuçlanmıştır. Tüm bu denemelerde başlangıç maddesinde herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 13).



**Şekil 13.** 2-(4-(Bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolanın (**45**) farklı Grignard türevleriyle olan tepkime çalışmaları

Amin fonksiyonel grubu taşıyan 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevini hazırlayabilmek amacıyla alternatif olarak N-Boc korunmuş 6-aminoheksan-1-ol (**53**) maddesinin bazik ortamda 4-(bromometil)-1-naftaldehitle (**44**) olan nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri de farklı bazlar kullanılarak (potasyum karbonat, potasyum tersiyer bütoksit, sodyum hidrür) denenmiş fakat herhangi bir ürün oluşumu gözlemlenmemiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** Bazik ortamda 4-(bromometil)-1-naftaldehite (**44**) N-Boc korunmuş 6-aminoheksan-1-ol (**53**) yapısının eklenmesine yönelik çalışmalar

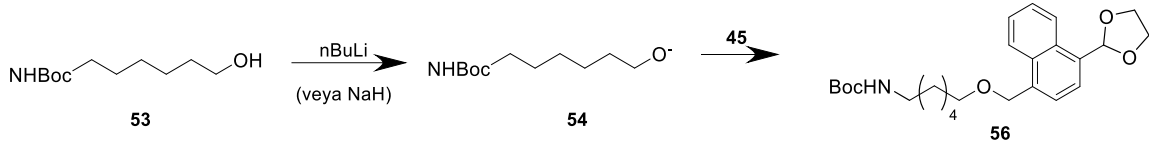


Deneme	Baz/çözücü	Sıcaklık, °C	Sonuç
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /THF	70	TY
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /toluen	OS	TY
3	KOtBu/NMP	80	TY
4	KOtBu/THF	70	TY
5	NaH/NMP	OS	TY
6	NaH/THF	OS	TY

TY: Tepkime yok.

Benzer bir deneme **45** no'lu 2-(4-(Bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolan içinde gerçekleştirilmiş fakat burada da sonuç değişmemiştir (Şekil 14).

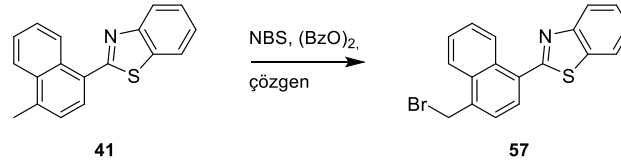




**Şekil 14.** Bazik ortamda 2-(4-(Bromometil)naftalin-1-il)-1,3-dioksolan (**45**) yapısına N-Boc korunmuş 6-aminohekzan-1-ol (**53**) eklenmesine yönelik çalışmalar

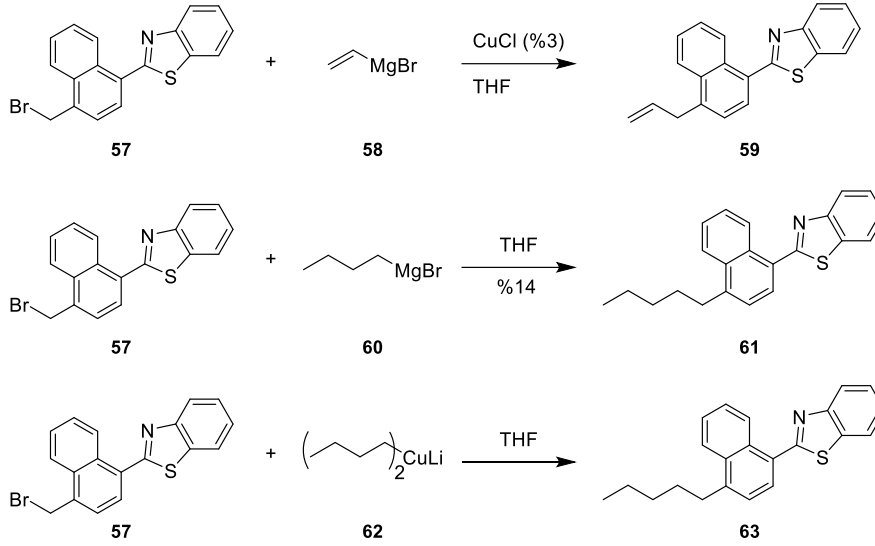
Bir diğer benzilic brominasyon çalışması ise daha önce sentezlemiş olduğumuz **41** no'lu 2-(4-metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün bromlanması tepkimesidir (Tablo 7). Farklı çözücülerde elde edilen bromlanma ürününe en yüksek verim karbondioklorür içerisinde elde edilmiştir.

**Tablo 7.** 2-(4-Metilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün (**41**) bromlanması tepkimesi



Deneme	Çözücü	Sıcaklık, °C	Verim, %
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	0
2	CCl <sub>4</sub>	40	56
3	CH <sub>3</sub> CN	87	34

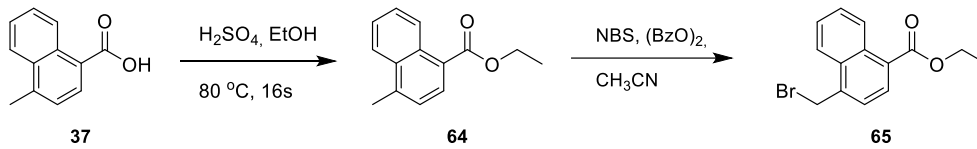
Yine bromlanmış 2-(4-(bromometil)naftalin-1-il)benzo[d]tiyazol (**57**) maddesinin magnezyum temelli kuprat (**58**+CuCl), Grignard (**60**) ve organolityum kuprat (**62**) gibi farklı reaktiflerle olan muhtemel tepkimeleri de çalışılmıştır. Bu denemelerden sadece bütilmagnezum bromürle (**60**) olan tepkime %14 gibi bir verimle 2-(4-pentilnaftalin-1-il)benzo[d]tiyazol (**61**) ürününü oluştururken diğer tepkimelerde herhangi bir ürün oluşumu gözlemlenmemiştir (Şekil 15).



**Şekil 15.** 2-(4-(Bromometil)naftalin-1-il)benzo[d]tiyazol (**57**) maddesinin magnezyum temelli kuprat (**58+CuCl**), Grignard (**60**) ve organolityum kuprat (**62**) ile muhtemel tepkimeleri

### 3.1.2. Alternatif Plan: Etil 4-Alkil-1-naftoat Türevlerin Eldesi

Her ne kadar 2-(4-(bromometil)naftalin-1-il)benzo[d]tiyazolün Grignard ile olan tepkimesinden beklenen ürün elde edilebilmişse de verimin düşük olması sorun olarak görünmektedir. Bu nedenle bir sonraki denemede benzer yaklaşımın 4-metil-1-naftoik asit türevi üzerinde denenmesine ihtiyaç duyulmuştur. Şekil 16'da gösterildiği üzere 4-metil-1-naftoik asitin etanol ile tepkimesinden etil 4-metil-1-naftoat (**64**) %92 verimle elde edilmiştir. Akabinde NBS ile benzilik brominasyon asetonitril içerisinde gerçekleştirilmiş ve **65** no'lu etil 4-(bromometil)-1-naftoat %92 gibi bir verimle elde edilmiştir.

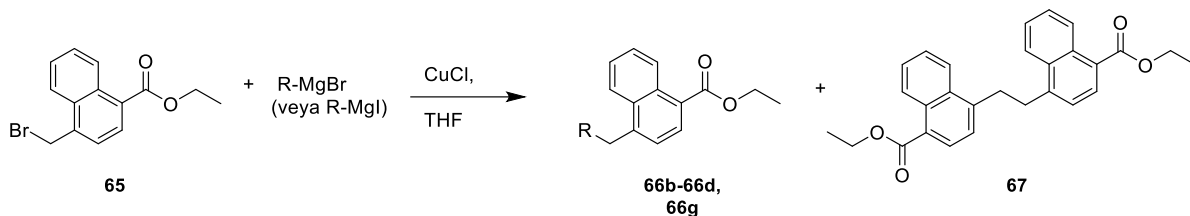


**Şekil 16.** 4-Metil-1-naftoik asitten (**37**) başlanarak etil 4-(bromometil)-1-naftoat (**65**) eldesi

Bir sonraki tepkimede etil 4-(bromometil)-1-naftoat (**65**) magnezyum temelli kupratlarla tepkimeye sokulmuştur. Tüm Grignard reaktifleri taze olarak 4,0 eşdeğer miktarda sentezlendikten sonra CuCl katalizörlüğünde etil 4-(bromometil)-1-naftoat (**65**) ile tepkimesi çalışılmıştır. Tablo 8'de gösterildiği gibi C-C bağı oluşturma çabalarımız önceki denemelerimize göre daha başarılı sonuçlanmıştır. Tüm denemelerde yeni ürün oluşumu gözlemlenmişken sadece 5 no'lu denemede elde edilen ürün saflaştırılamamıştır. Bunun yanında benzil bromür ile başlanan tepkime de oldukça problemlidir. Özellikle benzil bromür türü alkil halojenürlerin eklenmesinde birden fazla ürün oluştuğu gözlemlenmiş fakat bunlardan

birisi izole edilip yapısı 1,2-difeniletan olarak aydınlatılmıştır. Yine elde edilen ürünün başlangıç maddesinden saflaştırılması basamağı oldukça sorunludur. Ek olarak 1-5 no'lu denemelerde etil 4-(bromometil)-1-naftoatın dimerleşme ürününün (**67**) oluştuğu da gözlemlenmiştir. Bu denemelerde hedeflenen ürünlerin ve yan ürünlerin oluşum miktarlarının 2 saat içerisinde tamamlandığı ve CuCl miktarına bağlı olarak çok değişmediği gözlemlenmiştir.

**Tablo 8.** Etil 4-(bromometil)-1-naftoatın (**65**) magnezyum temelli kupratlarla tepkimesi



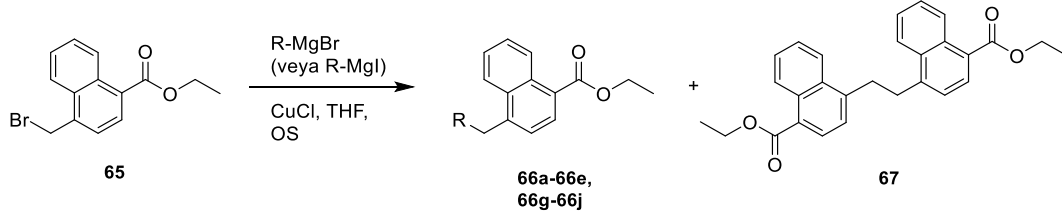
Deneme	Grignard, (R, 4,0 eşd)	CuCl, (eşd)	Zaman, (saat)	Verim, %		
				66	67	
1		0,07	16	b	45	16
2		0,20	2	b	51	34
3		0,40	2	b	42	18
4		0,20	2	c	44	40
5		0,20	2	d	*	11
6	Ph	0,20	2	g	38 *	-

\* saflaştırılmadı, + 1,2-difeniletan oluşumu gözlemlenmiştir

Sonraki alkilasyon denemelerinde, tekrarlanabilirliği ve Grignard miktarlarının tepkimeye etkisini belirleyebilmek için CuCl miktarını 0.6 eşdeğer olarak sabitleyerek, **65** no'lu etil 4-(bromometil)-1-naftoat yapısına alkil magnezyum kupratlar eklenerek benzilik konumlarına alkilasyon gerçekleştirilmiş ve **66a-66e** ile **66g-66j** no'lu etil 4-alkil-1-naftoat türevleri elde edilmiştir. Bu tepkimelerde yan ürün olarak **67** no'lu dimerleşme ürünü de elde edilmiştir. (Bu dimerleşme ürününde maksimum verim %50 olacağı göz önüne alınarak kütle dengesini gösterebilmek için verimler %100'e normalize edilecek şekilde hesaplanmıştır, Tablo 9) Tüm tepkimelerde Grignard bileşikleri taze olarak hazırlanmış ve 0,6 eşdeğer CuCl ile alkil magnezyum kuprata dönüştürüldükten sonra **65** no'lu etil 4-(bromometil)-1-naftoat esterine eklenmiştir. Yapılan denemelerde Grignard reaktifi 2,0-3,5 eşdeğer aralığında kullanılmış ve genelde 3,0 eşdeğer Grignard kullanılmasının göreceli olarak daha iyi verimlerle hedeflenen ürünü verdiği gözlemlenmiştir. Bu tepkimelerden en problemlisi olanı benzil bromür ile başlanan 9 no'lu denemedir. Defalarca tekrar edilmesine karşın etil 4-(bromometil)-1-naftoat tepkimede tamamen tüketilememiştir. Benzil bromürün eklenmesiyle oluşan **66g** no'lu etil 4-fenil-1-

naftoat maddesinin R<sub>f</sub> değeri **65** no'lu etil 4-(bromometil)-1-naftoat esteriyile hemen hemen aynı olduğu için silika jel kolunda tam olarak saflaştırılamamıştır. Sadece küçük bir miktar saf madde fraksiyonlardan toplanarak analizi yapılabilmektedir. Ek olarak, 12 no'lu demede tetrahidro-2H-piran türeviyle yapılan tüm denemelerde herhangi bir ürün oluşumu gözlemlenmemiştir.

**Tablo 9.** Etil 4-(bromometil)-1-naftoatın (**65**) benzilik alkillenme tepkimesi

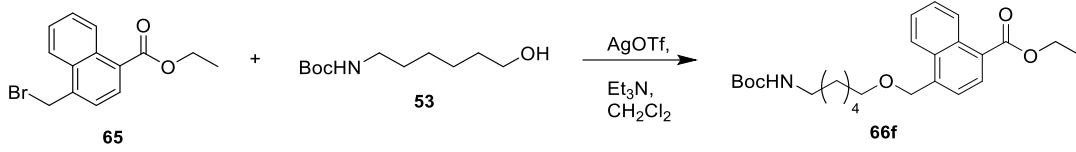


Deneme	Grignard		CuCl, (eşd)	Zaman, (saat)	Verim, %		
	R	Eşd			66	67	
1		2,5			a	22	32
2		2,5			a	25	56
3		3,0			b	25	30
4		3,0			b	58	42
5		3,5			c	33	34
6		3,0			d	41	44
7		3,5	0,6	2	d	37	26
8		3,0			e	28	45
9		3,0			g	-*	47
10		3,0			h	65	34
11		3,0			i	39	48
12		3,0			j	TY	TY

TY: Tepkime yok. \*Bir miktar kirlilik içerdiği için verim verilememiştir.

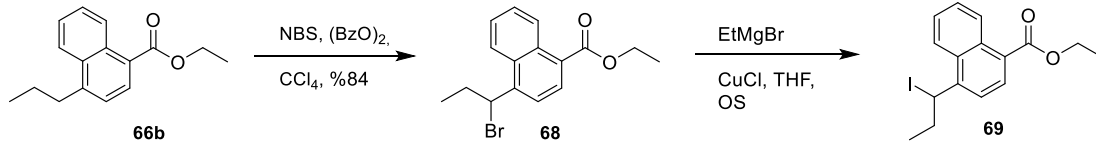
Sentezi hedeflenen bir diğer madde ise hem floresan ışımaya yapan boyalara hem de biyotin içeren moleküllere dönüştürülebilecek amin fonksiyonellendirilmiş **19** no'lu molekülün sentezidir (Şekil 6). Daha önce N-Boc grubuyla korunmuş 4-bromobütan-1-amin (**50**, Şekil 13) ile gerçekleştirilen kuprat denemesi başarısız olduğu için bunun yerine **65** no'lu etil 4-

(bromometil)-1-naftoat molekülüne AgOTf katalizörlüğünde N-Boc korunmuş 6-aminoheksan-1-ol (**53**) eklenmesine çalışılmıştır. Yapılan tüm denemelerde birden fazla ürün oluşumu gözlemlenmiş ve yapılan kromatografi çalışmalarından hedeflenen ürün (**66f**) %26 verimle saflaştırılmıştır (Şekil 17).



**Şekil 17.** Etil 4-(bromometil)-1-naftoat (**65**) maddesine N-Boc korunmuş 6-aminoheksan-1-ol (**53**) eklenmesi

Proje önerisinde sentezi hedeflenen bir diğer grup madde ise benzilik konumuna iki eşdeğer sübstitüsyonun yapıldığı ürünlerdir. Bu moleküllerin sentezi için benzer şekilde etil 3-propil-1-naftoatın (**66b**) benzilik brominasyonu NBS ile %84 verimle gerçekleştirilmiş fakat akabinde gerçekleştirilen tüm etil magnezyum kuprat eklenmesi çabaları sonuçsuz kalmıştır. Tepkimenin ham <sup>1</sup>H-NMR çalışmalarında benzilik protonların singlet verdiği ve 0,5 ppm'lik bir kaymaya uğradığı gözlemlenmiştir. Bunun sonucu olarak da tepkimede sadece iyotun brom ile yer değiştirdiği düşünülmüştür (Şekil 18).



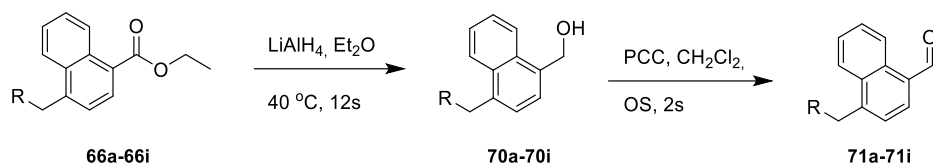
**Şekil 18.** Etil 4-propil-1-naftoatın (**66b**) benzilik bromlanma ve alkilenme çalışmaları

### 3.1.3. Etil 4-Alkil-1-naftoat Esterlerin İki Basamakta Aldehite Çevrilmesi

Naftalin üzerindeki benzilik karbona C-C bağı yapmak için gerekli metodun oluşturulması üzerine elde edilen esterlerden başlanarak son ürünlerin sentezlenmesine çalışılmıştır. Bu amaçla bir sonraki aşamada, elde edilen etil 4-alkil-1-naftoat türevleri (**66a-66i**) LiAlH<sub>4</sub> ile (4-alkilnaftalin-1-il)metanol türevlerine (**70a-70i**) yüksek verimlerle indirgendikten sonra PCC yardımıyla yine yüksek verimlerle 4-alkil-1-nafaldehite (**71a-71i**) dönüştürülmüşlerdir (Tablo 10). Burada da en problemlili deneme benzil bromür türevi olan **70g** no'lu alkolün saflaştırılmasında yaşanmıştır. Bu madde saflaştırılma aşamasında **65** no'lu etil 4-(bromometil)-1-naftoat ile karışım halinde elde edilebilmiştir. Bu karışımın LiAlH<sub>4</sub> ile indirgenmesinde **70g** no'lu (4-fenetilnaftalin-1-il)metanole ek olarak **72** no'lu molekülün benzilik konumu da indirgenerek CH<sub>3</sub>'e dönüştürülmüştür, bu nedenle bu basamakta da saflaştırma

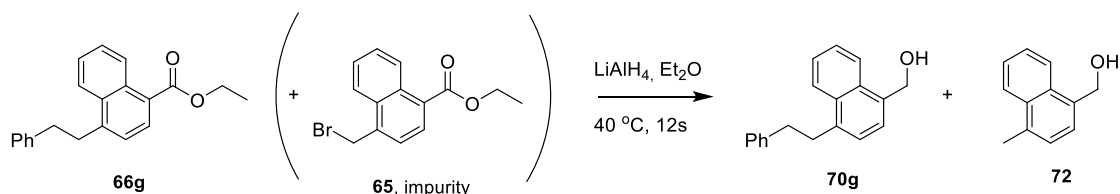
aşamasında büyük problemlerle karşılaşmıştır. Bu madde için elde edilen verim magnezyum kuprat ve indirgenme tepkimeleri için sadece %8 olarak hesaplanmıştır (Şekil 20)

**Tablo 10.** Etil 4-alkil-1-naftoatın (66a-66i) 4-alkil-1-naftaldehite (71a-71i) transformasyonu



Deneme	R	Verim, %		
		70	71	
1		a	87	90
2		b	80	80
3		c	75	90
4		d	82	86
5		e	68	67
6		f	92	73
7		g	8*	91
8		h	19	90
9		i	78	58

\* İki basamak için hesaplanmıştır.

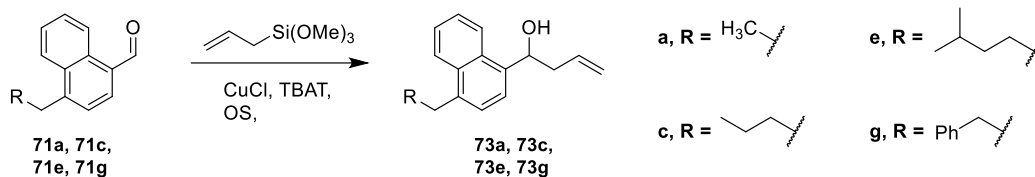


**Şekil 19.** Etil 4-fenetil-1-naftoatın (66g) LiAlH<sub>4</sub> indirgenmesi

### 3.1.4. Sentezlenen 4-Alkil-1-naftaldehitlerin 1-Naftil Sübstitüeli 5,6-Dihidro-2H-piran-2-on Türevlerine Dönüştürülmesi

Bir sonraki basamakta, elde edilen 4-alkil-1-naftaldehitlerin homoallilik alkollere dönüştürülmesi için CuCl-TBAT katalizörlüğünde alliltrimetoksisilan eklenmesine çalışılmıştır (Yamasaki vd. 2002). Daha önce 110T782 no'lu projemizde büyük ölçeklerde sorunsuz çalışan

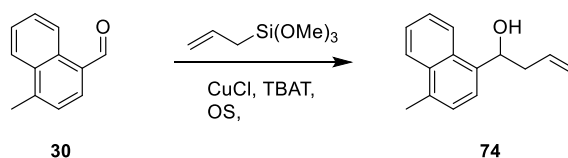
bu tepkime küçük miktarlarla çalışıldığında silika jel kolonu ile saflaştırılamayan bir kirliliğe neden olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 21).



**Şekil 20.** 4-Alkil-1-nafaldehitlerin alliltrimetoksisilan ile allillenmesi çalışmaları

Yapılan <sup>1</sup>H-NMR analizlerinde 7,00-8,00 ppm arasında gelen bu kirliliğin literatürde TBAT'ın asidik ortamdaki bozunma ürünüyle çok benzer olduğu belirlenmiştir (Handy vd. 2000). Bu nedenle deneyin sonuçlandırılmasında kullanılan asit miktarı ve asitlendirme süresinin kirlilik miktarı üzerinde bir etkisinin olup olmadığına bakılmıştır (Tablo 11). Yapılan bütün denemelerde kirlilik oluşumu durdurulamamıştır. Sonuç olarak tepkimenin sadece yüksek miktarlarda gerçekleştirilen tepkimelerde sorunsuz çalıştığına kanaat getirilip allillasyon için alternatif olarak Grignard tepkimesi çalışılmıştır.

**Tablo 11.** 4-metil-1-naftaldehitin alliltrimetoksisilan ile allillenmesi çalışmaları



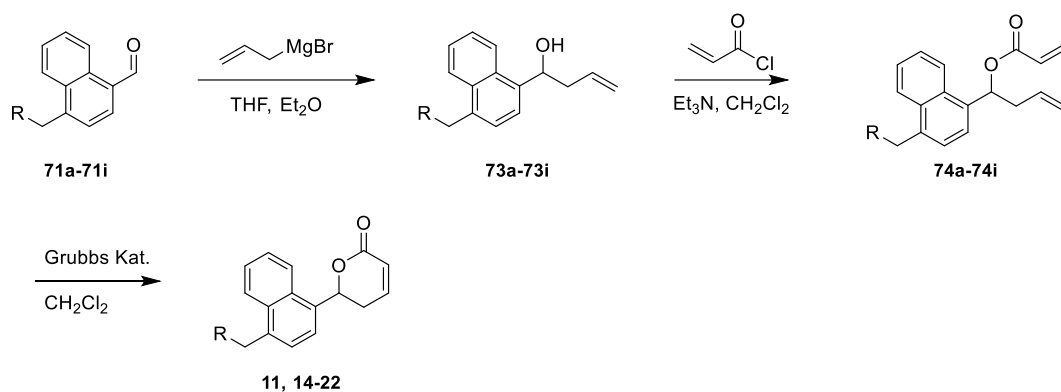
Deneme	CuCl %mmol	TBAT %mmol	allyl-Si(OMe) <sub>3</sub> (eşd.)	Zaman (Saat)	Asit (mL); Zaman (dk.)	Kirlilik*
1	40	30	3	16	0,5; 5	0,77
2	40	30	3	16	0,5; 4	0,83
3	20	20	3	3	0,5; 6	0,88
4	10	10	3	3	0,05; 5	0,62
5	10	10	3	18	0,5; 10	0,24
6	10	10	3	16	0,5; 10	0,41

OS: Oda sıcaklığı, \* Ham NMR spektrumunda 1 proton integraline karşılık gelen kirlilik miktarı

Elde edilen 4-alkil-1-nafaldehitlere (**66a-66i**) allilmagnezyum bromür eklenerek 1-(4-alkilnaftalin-1-il)büt-3-en-1-ol türevleri (**73a-73i**) %54-91 verimlerle elde edildi, sonrasında bazik ortamda akrilol klorür eklenmesiyle 1-(4-alkilnaftalin-1-il)büt-3-en-1-il akrilat (**74a-74i**) türevlerine dönüştürüldü. Son basamakta Grubbs katalizörü kullanılarak hedeflenen 6-(4-

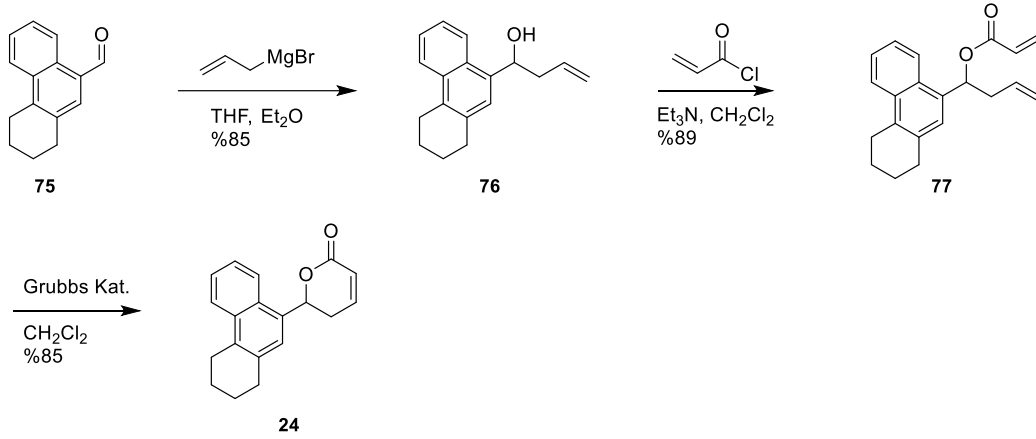
alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on yapıları (**11**, **14-22**) %62-94 verimlerle elde edilmiştir (de Fatima vd. 2005). Bu sentez sürecinde baştan sona en problemlili olan madde **20** no'lu 6-(4-fenetilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevinin eldesidir. Sentezi defalarca tekrarlanmasına karşın sadece bir denemede 5 mg lakton elde edilebilmiştir (Tablo 12). Benzer yöntem kullanılarak 6-(1,2,3,4-tetrahidrofenantren-9-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (**24**) Şekil 21'de gösterilen verimlerle elde edilmiştir.

**Tablo 12.** 4-Alkil-1-naftaldehitlerin (**71a-71i**) 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerine (**11**, **14-22**) dönüştürülmesi



Deneme	R		Verim, %		
			73	74	14-22
1	H <sub>3</sub> C	a	91	84	94
2		b	85	73	89
3		c	84	84	70
4		d	59	85	81
5		e	60	75	62
6	BocHN-	f	63	81	72
7	Ph-	g	54	40	83
8	Ph-	h	71	73	73
9		i	59	70	68



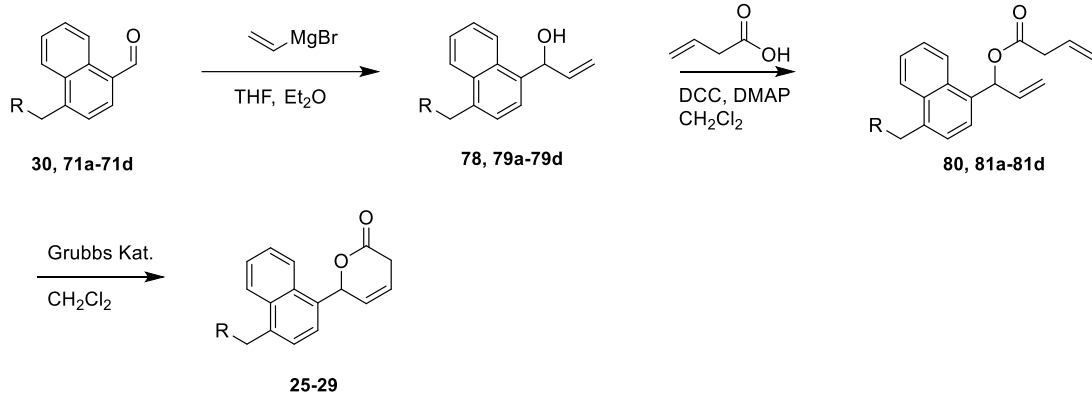


**Şekil 21.** 6-(1,2,3,4-Tetrahydrofenantren-9-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (**24**) türevinin sentezi

### 3.1.5. Sentezlenen 4-Alkil-1-naftaldehitlerin 1-Naftil Sübstitüeli 3,6-Dihidro-2*H*-piran-2-on Türevlerine Dönüştürülmesi

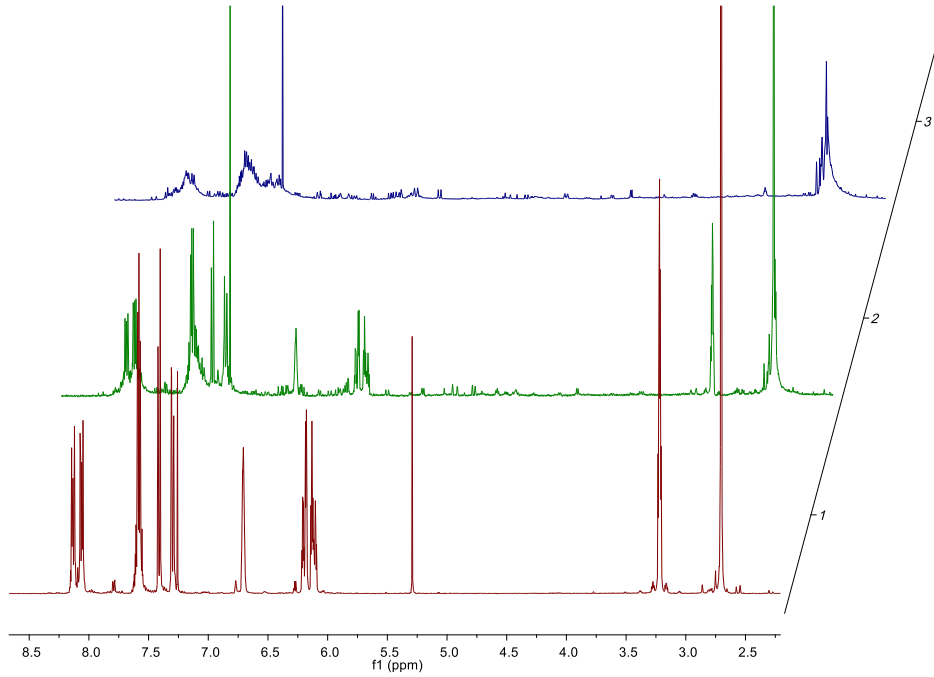
Son olarak 4-alkil-1-naftaldehitlerden (**30**, **71a-71d**) başlanarak  $\beta,\gamma$ -doymamış laktonların (**25-29**) sentezine de çalışılmıştır. 4-Alkil-1-naftaldehitlere ilk basamakta vinilmagnezyum bromür eklenmiş, elde edilen **78** no'lu 1-(4-metilnaftalin-1-il)prop-2-en-1-olün proje önerisinde belirttiği şekilde Mukaiyama reaktifi (1-metil-2-kloropiridinyum iyodür) ile 1-(4-metilnaftalin-1-il)allil büt-3-enoat türevine (**80**) çevrilmesine çalışılmıştır (Mukaiyama vd. 1975), fakat maksimum %25 verim elde edildiğinden bunun yerine alternatif yöntem olarak Steglich esterifikasyonu (DCC-DMAP) denenmiştir (Neises ve Steglich 1978). 1-(4-Alkilnaftalin-1-il)prop-2-en-1-ol türevleri (**78**, **79a-79d**) Steglich esterifikasyonu kullanılarak 1-(4-alkilnaftalin-1-il)allil büt-3-enoat esterlerine (**80**, **81a-81d**) dönüştürülmüştür. Elde edilen esterler I. nesil ve II. nesil Grubbs katalizörü kullanılarak hedeflenen 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on yapılarına (**25-29**) dönüştürülmüştür (Tablo 13).

**Tablo 13.** 4-Alkil-1-naftaldehit türevlerinin (**30**, **71a-71d**) 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on yapılarına (**25-29**) dönüştürülmesi



Deneme	R	Verim, %			
		78, 79a-79d	80, 81a-81d	25-29	
1	H	82	88	84	
2		a	67	80	68
3		b	87	81	69
4		c	73	95	86
5		d	76	85	61

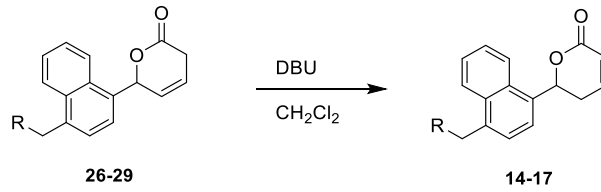
Elde edilen metil süstitueli  $\beta,\gamma$ -doymamış laktonda (**25**) zamanla renk değişimi gözlemlendiği için bu maddenin belli zaman aralıklarında  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu alınmıştır (Şekil 23). Literatürde bu tür maddelerin kararlılıkları konusunda herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır, fakat  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında görüldüğü gibi maddenin saflaştırılmasından hemen sonra bozulmaya başladığı ve zamanla artarak 3 ay içerisinde tamamen bozdukları gözlemlenmiştir. Bu nedenle bu maddelerin herhangi bir terapötik etkilerinin araştırılması anlamsız olacaktır.



**Şekil 22.** Sentezi gerçekleştirilen 6-(4-metilnaftalin-1-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (**25**) zamana bağlı <sup>1</sup>H-NMR spektrumları. (Kırmızı: yeni saflaştırılmış madde; Yeşil: Saflaştırıldıktan 1 ay sonra; Mavi: Saflaştırıldıktan 3 ay sonra)

Sentezleri tamamlanan 1-naftil sübstitüeli β,γ-doymamış laktonlar bozduklarından dolayı bazik ortamda daha kararlı α,β-doymamış laktonlara (**14-17**) dönüştürülmüşlerdir (Tablo 14).

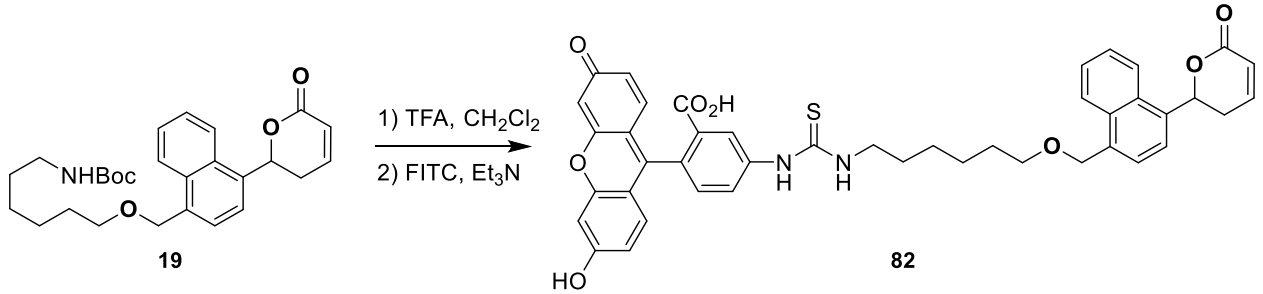
**Tablo 14.** Sentezi gerçekleştirilen 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-on yapılarının (**26-29**) baz varlığında 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerine (**14-17**) çevrilmesi



Deneme	R	Madde	Verim, %
1	H <sub>3</sub> C	14	43
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	15	45
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	16	61
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	17	58

### 3.1.6. 6-(4-(((6-aminoheksil)oksi)metil)naftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on Türevinin FITC Floresans Boyaya Konjugasyon Çalışmaları

Proje önerisinde yapılması önerilen bir diğer konu **19** no'lu molekülün Cyc5 boyasına konjuge edilmesiyle elde edilecek floresans ışımaya yapan molekülün sentezidir. Maalesef **19** no'lu molekül sentezinde karşılaşılan zorluklar nedeniyle bu maddenin sentezi ancak proje süresinin bitiminde başarılabilmiştir. Bu noktada Cyc5 boyasının sentezi için yeterli zaman ve bütçe kalmadığından floresans boya konjugasyonu için ticari olarak temin edilebilen FITC boyası seçilmiştir. Şekil 24'de görüldüğü üzere **19** no'lu 5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevinin Boc grubu TFA kullanılarak amin tuzu haline getirildikten sonra bazik ortamda FITC ile olan tepkimeleri çalışılmış fakat henüz başarı sağlanamamıştır. Günümüze kadar yapılan denemelerden elde edilen sonuçlar tepkime sırasında lakton halkasının Michael akseptör özelliğinin kaybolduğu gözlemlenmiştir. Bu maddenin sentezi için denemeler hala devam etmektedir.



**Şekil 23.** Floresans boya işaretlenmiş 5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevinin (**82**) hazırlanmasına yönelik çalışmalar

## 3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 3.2.1. Sitotoksik Aktivite Analizi

Sentezleri tamamlanan 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevlerinin (**11**, **14-24**) kanserli pankreas (MIA PaCa-2) ve ölümsüzleştirilmiş sağlıklı pankreas (HPDEC) hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini gösteren IC<sub>50</sub> değerleri tablo 14'de özetlenmiştir (Mosmann 1983). Tablodan da görüleceği üzere 1,2,3,4-tetrahidro-9-fenantrenkarbaldehitden (**75**) başlanarak sentezlenen **24** no'lu 6-(1,2,3,4-tetrahidrofenantren-9-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevi MIA PaCa-2 kanser hücrelerinde en sitotoksik etkiyi gösteren moleküldür. Bunun yanında sitotoksik aktivitenin miktarının naftalinin 4- konumundaki süstitüent büyüdükçe azaldığı gözlemlenmiştir. HPDEC sağlıklı hücreleri kolajen kaplı yüzeyde proliferasyon gösterdiği ve yüzeydeki kolajen proteinin klavuzon moleküllerle etkileşim etkisini azaltma olasılığını test

etmek amacıyla kolajen kaplı 96 kuyucuklu plakalarda **11**, **15** ve **16** no'lu 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevleriyle muamele edilmiş MIA PaCa-2 hücrelerinde MTT ile hücre canlılık testi yapılmıştır. Tabloda görüleceği üzere kolajen kaplı yüzeyde elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri kolajensiz yüzeydekine paralel olmakla beraber IC<sub>50</sub> değerinde hafif bir düşüş görülmektedir. Bu da 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin kolajenlerle etkileşiminin sitotoksik etkisi üzerine büyük bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Proje sürecinde HPDEC sağlıklı hücreleri üzerinde de çalışılmıştır. Sağlıklı hücrelerin kanserli hücreler kadar hızlı çoğalamaması ve belirli bir pasaj sayısından sonra çoğalmalarının durması sağlıklı hücre deneylerini gerçekleştirilmesi sırasında yaşanan en büyük problemdir. Tablo 14'de görüleceği üzere 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin gösterdiği sitotoksik etkinin kanserli hücrelere seçici olmadığı tabloda açıkça görülmektedir. Hatta özellikle küçük alkil sübstitüentlere sahip türevlerin sağlıklı hücrelerde daha yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir. İlginç bir şekilde **18**, **20-25** no'lu moleküllerde elde edilen sonuçlar incelendiğinde IC<sub>50</sub> değerlerinin hem sağlıklı hem de kanserli hücrelerde oldukça yakındır, bu nedenle moleküllerin işleyiş mekanizmasının her iki hücre hattında da benzer olduğu izlenimi doğmuştur.

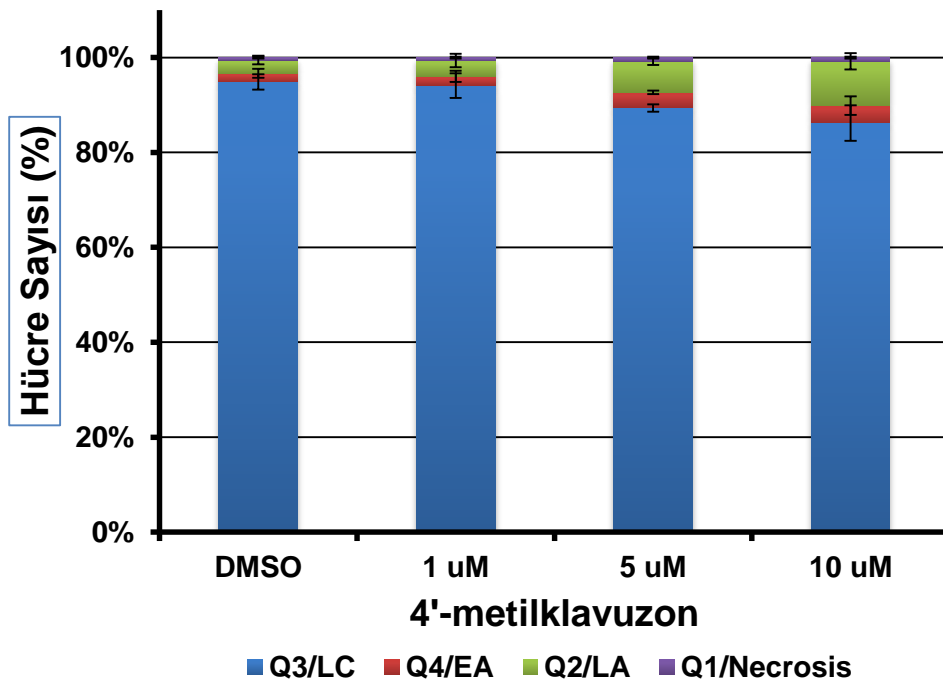
**Tablo 15.** Sentezi tamamlanan 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin MIA PaCa-2 ve HPDEC hücreleri üzerindeki IC<sub>50</sub> değerleri (µM olarak verilmiştir)

Madde	MIA PaCa-2		HPDEC
	Kolajensiz	Kolajenli	Kolajenli
11	0,96 ± 0,17	1,23 ± 0,34	0,34 ± 0,09
14	0,83 ± 0,12		0,19 ± 0,05
15	1,50 ± 0,61	2,62 ± 1,09	0,47 ± 0,15
16	6,30 ± 0,73	7,37 ± 1,21	0,49 ± 0,17
17	6,70 ± 0,20		2,83 ± 0,38
18	4,09 ± 0,20		4,50 ± 0,48 <sup>a</sup>
19	2,52 ± 0,48		
20	2,20 ± 0,11		2,88 ± 0,49
21	3,21 ± 0,39		3,97 ± 0,50
22	1,40 ± 0,69		1,28 ± 0,11
24	0,16 ± 0,03		0,15 ± 0,04 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> İkişer tekrarlı iki farklı deneyin sonucudur.

### 3.2.2. Apoptoz Analizi

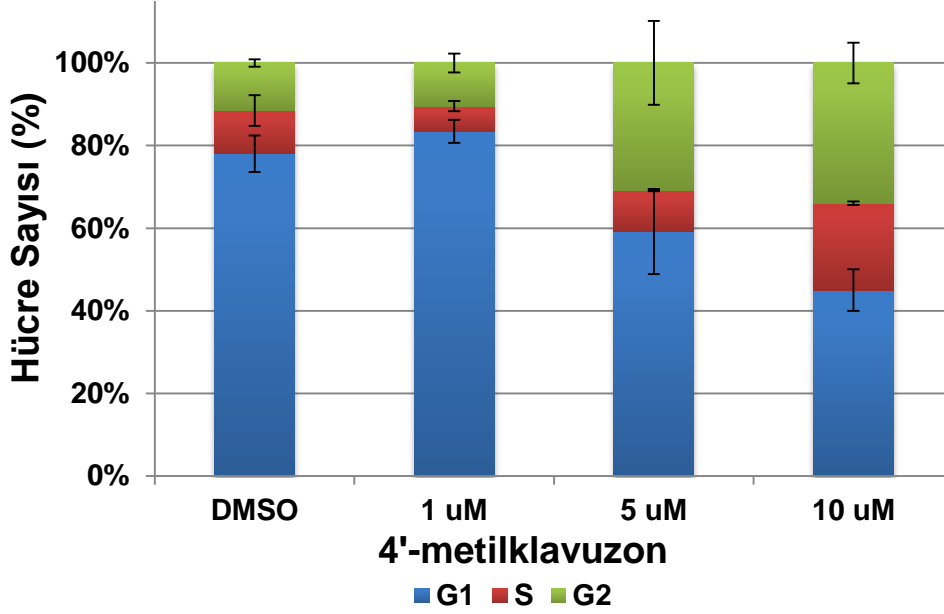
Test edilen moleküller arasında en sitotoksik olan türevlerden birisi olan 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile MIA PaCa-2 hücrelerinde gerçekleştirilen ve 24 saatlik inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı apoptoz indüksiyon miktarları Şekil 24'de gösterilmiştir (van Engeland vd. 1998). Düşük dozlarda ( $IC_{50}$  değerine yakın doz olan 1  $\mu$ M) 24 saat sonucunda apoptoz miktarında bir artışa sebep olmazken, 5 ve 10  $\mu$ M konsantrasyonlarda hem erken apoptotik hem de geç apoptotik hücre popülasyonunda belirgin bir artışa neden olmaktadır.



**Şekil 24.** MIA PaCa-2 hücrelerinin 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile 24 saat inkübe edilmesiyle konsantrasyona bağlı olarak oluşan apoptoz miktarları. (LA: geç apoptoz, EA: Erken apoptoz, LC: canlı hücre) n = 3

### 3.2.3. Hücre Döngüsü Analizi

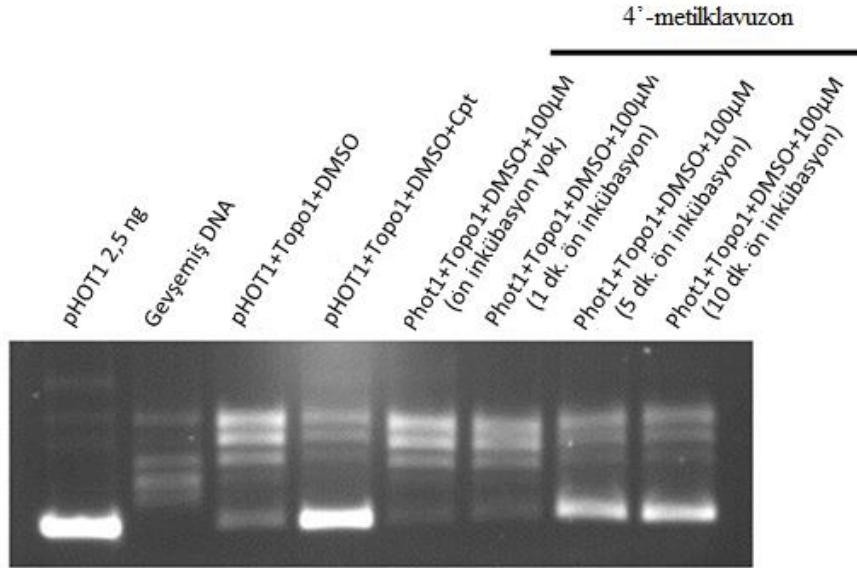
En sitotoksik olan türevlerden birisi olan 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile MIA PaCa-2 hücrelerinde gerçekleştirilen ve 24 saatlik inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı hücre döngüsündeki değişim Şekil 24'de gösterilmiştir (Krishan 1975). Düşük dozlarda (1  $\mu$ M) klavuzon ile muamele edilmiş hücrelerde G1 fazında yığılma varken doz arttırıldığında (5 ve 10  $\mu$ M) S ve G2 fazlarında arrest görünmektedir.



**Şekil 25.** MIA PaCa-2 hücrelerinin 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile 24 saat inkübe edilmesiyle konsantrasyona bağlı olarak gerçekleşen hücre döngüsü değişimleri, n = 3

### 3.2.4. Zamana Bağlı Topoizomeraz I Enzim İnhibisyonu

Daha önce 110T782 projesinde farklı 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin ve goniotalamin molekülünün topoizomeraz I enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir. 2007 yılında tiyollerle tepkimeye giren moleküllerin topoizomeraz I ile preinkübasyonunun enzim inhibisyonunu arttırdığı buna neden olarak da insan topoizomeraz 1 enzimindeki özellikle sistein 504 ve 505 rezidülerin moleküllerle tepkimeye girmesi gösterilmiştir (Montaudon vd. 2007). Benzer şekilde 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin doymamış lakton halkası da bu sistein rezidüleriyle tepkime verebileceğinden insan Topo I enzimi 100 µM konsantrasyonda 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile farklı zamanlarda preinkübasyon yapılarak süpersalınal DNA relaksasyonu çalışılmıştır (Şekil 27) (Dexheimer ve Pommier 2008). Topo I enzimi 1 dakika boyunca 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile preinkübe edildiğinde herhangi bir inhibisyon görülmezken, 5 dakika ve 10 dakikalık preinkübasyon sonucunda Topo I inhibisyonunda belirgin bir artış gözlemlenmiştir.

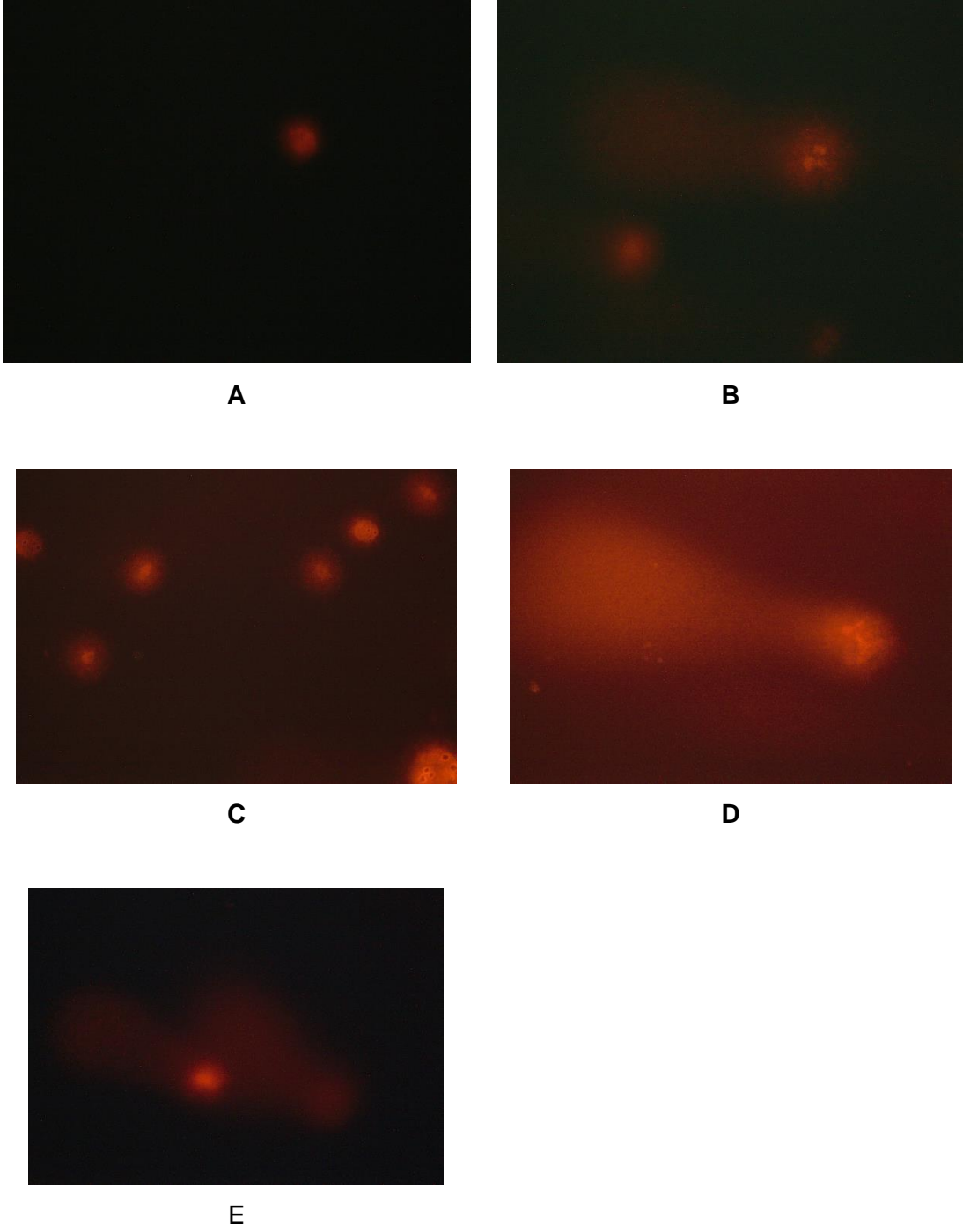


**Şekil 26.** Topoizomerez I enziminin 100 µM 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (4'-metilklavuzon) ile zamana bağlı inhibisyonu

### 3.2.5. Komet Kuyruk Oluşum Analizi

Yukarıda gösterildiği gibi klavuzon türevleri Topo I enzimini inhibe etmektedir ve bu durum hücre içi DNA kırıklarına neden olabilecektir. Hücre içerisinde oluşabilecek DNA kırıklarının gösterilmesinde en iyi yöntemlerden birisi komet kuyruk oluşum assayidir (Collins 2004). MIA PaCa-2 hücreleri 24 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile muamele edildikten sonra hücrelerde komet oluşumları floresans mikroskop altında incelenmiştir (Şekil 28). Bu denemelerde 2 saat boyunca 50 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele edilmiş hücreler pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Burada da görüleceği üzere düşük konsantrasyonda (0,1 µM) herhangi bir kuyruk oluşumu görülmezken daha yüksek konsantrasyonlarda (5 ve 10 µM) kuyruk oluşumu rahatça gözlemlenebilmektedir. Özellikle 5 µM konsantrasyondaki kuyruk oluşumu oldukça belirgindir.





**Şekil 27.** 6-(4-Metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile 24 saat inkübe edilmiş MIA PaCa-2 hücre hattı için KOMET test sonuçları; A) Negatif kontrol, B) 50 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 2 saat C) 0,1 µM 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on D) 5 µM 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ve E) 10 µM 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on

#### 4. TARTIŞMA Ve SONUÇ

Proje kapsamında 10 adet yeni 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevinin sentezi başarıyla tamamlanabilmiştir. Sentez yöntemi 7 basamaktan oluşmaktadır. Projenin ilk yılı daha çok sentez yönteminin bulunmasına harcanmıştır. Proje önerisindeki planlanan aldehit veya asetal türevlerinin benzilik brominasyonu ve naftoik asit ile asetal yapılarının benzilik pozisyonunda kuvvetli bazlarla karbanyon oluşturma çabaları sonuçsuz kalmıştır. Yeni bir C-C bağı oluşturarak benzilik karbonun alkilastonu beklenildiğinden çok daha fazla çaba gerektirmiş ve ancak etil 4-(bromometil) sübstiteli 1-naftoatın alkilmagnezyum kupratlarla olan tepkimesinden elde edilebilmiştir. Genelde düşük verimlerle gerçekleşen bu tepkimelerde etil 4-(bromometil) sübstiteli 1-naftoatın dimerleşme ürününde gözlemlenmesi tepkimeye giren alkilmagnezyum kupratların benzilik konumdaki karbonu alkillemesinin yanında, brom-metal yerdiğişimine neden olduğunu ve daha kararlı benzilik karbonyon türevi magnezyumkupratlar oluşturarak dimerleşme ürününe verdiği sonucuna ulaşılmıştır. Sentezi tamamlanan moleküllerden sadece bir tanesi benzilik konumda alkil yerine eter fonksiyonel grubu taşımaktadır ve yine bu maddenin sentezinde etil 4-(bromometil)-1-naftoatın N-Boc korunmuş aminoalkolle bazik ortamda nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri çalışılmıştır. İlginç bir şekilde bir alkoksit oluşturmak için NaOH, nBuLi, LDA gibi bazlar kullanılmasına rağmen nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri gerçekleştirilememiştir. Bunun yerine eter fonksiyonel grubunu oluşturmak için daha nötr bir yöntem olarak AgOTf eşliğinde eter oluşturulmuştur.

Elde edilen etil 4-alkil sübstiteli 1-naftoatlar daha sonra önce  $\text{LiAlH}_4$  ile (4-alkilnaftalin-1-il)metanol türevlerine indirgenmiş sonrasında ise PCC ile 4-alkil-1-nafaldehitlere yüksek verimlerle çevrilmişlerdir. Elde edilen aldehitlere yine yüksek verimlerle alkilmagnezyum bromür eklenmiş ve 1-(4-alkilnaftalin-1-il)büt-3-en-1-ol türevleri oluşturulmuştur. Bu alkoller daha sonra akrilat esterlerine çevrildikten sonra Grubbs katalizörü ile hedeflenen  $\alpha,\beta$ -doymamış laktonlara çevrilmişlerdir. Sentez yönteminde benzilik C-C bağı oluşturulması hariç diğer tepkimelerde genelde yüksek verimler elde edilmiştir.

Diğer taraftan benzer bir yaklaşımla  $\beta,\gamma$ -doymamış lakton türevleride hazırlanmış fakat bu maddelerin kararlı olamadıkları  $^1\text{H-NMR}$  çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bu nedenle elde edilen moleküller bazik ortamda  $\alpha,\beta$ -doymamış izomerlerine çevrilmişlerdir.

Sentezi hedeflenen bir diğer madde benzilik konumuna çift alkilasyon yapıldıktan sonra elde edilen esterlerin  $\alpha,\beta$ - veya  $\beta,\gamma$ -doymamış  $\delta$ -laktonlara çevrilmesiydi. 4-Metil-1-naftoatın benzilik alkilasyonuna benzer bir yöntemle 4-propil-1-naftoatın benzilik konumu önce bromlanmış sonrasında etilmagnezyum kuprat eklenmesine çalışılmış fakat beklenildiği gibi ikinci alkilasyon gerçekleştirilememiştir. Sentez olarak son kısımda N-Boc amino korunmuş

klavuzon türevinin FITC ile olan tepkimesine çalışılmış fakat tüm denemeler olumsuz sonuçlanmıştır.

Sentezleri tamamlanan yeni 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevleri sağlıklı pankreas (HPDEC) ve pankreas kanseri (MIA PaCa-2) hücreleri üzerinde de test edilmiş ve moleküllerin her iki hücre hattına da sitotoksik etkisi olduğuna ve herhangi bir seçicilik göstermediği gözlemlenmiştir. Bunun yanında kuvvetli sitotoksik etkiye sahip 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on maddesinin düşük dozlarda pankreas kanser hücrelerinde apoptoza neden olmazken S1 fazında arreste neden olduğu, yüksek dozlarda ise apoptoza neden olurken hem S hem de G2 arreste neden olduğu gözlemlenmiştir.

Daha önce 6-(4-alkilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin Topo I enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi tarafımızdan gösterilmişti. Burada ise bu inhibisyonun zamana bağlı olduğu ve 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türeviyle Topo I enziminin preinkübasyonunun inhibisyona olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. Muhtemel Topo I inhibisyonuyla açığa çıkacak DNA kırıklarını belirleyebilmek içinse KOMET kuyruk oluşum assayı yapılmış ve 5 ile 10 µM dozlarda 6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on ile 24 saat inkübe edilen MIA PaCa-2 hücrelerinde DNA kırıklarının oluşumu bariz bir şekilde ortaya konmuştur.

## 5. KAYNAKLAR

- Blazquez, M.A., Bermejo, A., Zafra-Polo, M.C., Cortes, D., 1999. "Styryl-lactones from *Goniothalamus* species - A review", *Phytochem. Anal.*, 10(4): 161-170.
- Collins, A., 2004. "The comet assay for DNA damage and repair", *Mol Biotechnol*, 26(3): 249-261.
- de Fatima, A., Kohn, L.K., Antonio, M.A., de Carvalho, J.E., Pilli, R.A., 2005. "(R)-goniothalamine: total syntheses and cytotoxic activity against cancer cell lines", *Bioorg. Med. Chem.*, 13(8): 2927-2933.
- de Fatima, A., Kohn, L.K., de Carvalho, J.E., Pilli, R.A., 2006. "Cytotoxic activity of (S)-goniothalamine and analogues against human cancer cells", *Bioorg. Med. Chem.*, 14(3): 622-631.
- Dexheimer, T.S., Pommier, Y., 2008. "DNA cleavage assay for the identification of topoisomerase I inhibitors", *Nat. Protocols*, 3(11): 1736-1750.
- Dumontet, V., Van Hung, N., Adeline, M.T., Riche, C., Chiaroni, A., Sevenet, T., Gueritte, F., 2004. "Cytotoxic flavonoids and alpha-pyrone from *Cryptocarya obovata*", *J. Nat. Prod.*, 67(5): 858-862.
- Go, M.L., Wu, X., Liu, X.L., 2005. "Chalcones: An update on cytotoxic and chemoprotective properties", *Curr. Med. Chem.*, 12(4): 483-499.
- Handy, C.J., Lam, Y.-F., DeShong, P., 2000. "On the Synthesis and NMR Analysis of Tetrabutylammonium Triphenyldifluorosilicate", *The Journal of Organic Chemistry*, 65(11): 3542-3543.
- Kasaplar, P., Yilmazer, O., Cagır, A., 2009. "6-Bicycloaryl substituted (S)- and (R)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones: Asymmetric synthesis, and anti-proliferative properties", *Bioorg. Med. Chem.*, 17(1): 311-318.
- Krishan, A., 1975. "Rapid flow cytofluorometric analysis of mammalian cell cycle by propidium iodide staining", *The Journal of Cell Biology*, 66(1): 188-193.
- Kupchan, S.M., Hemingway, R.J., Werner, D., Karim, A., 1969. "Tumor inhibitors. XLVI. Vernolepin, a novel sesquiterpene dilactone tumor inhibitor from *Vernonia hymenolepis*", *The Journal of Organic Chemistry*, 34(12): 3903-3908.
- Lee, K.H., Hall, I.H., Mar, E.C., Starnes, C.O., Elgebaly, S.A., Waddell, T.G., Hadgraft, R.I., Ruffner, C.G., Weidner, I., 1977. "Antitumor Agents .20. Sesquiterpene Antitumor Agents - Inhibitors of Cellular-Metabolism", *Science*, 196(4289): 533-536.
- Montaudon, D., Palle, K., Rivory, L.P., Robert, J., Douat-Casassus, C., Quideau, S., Bjornsti, M.-A., Pourquier, P., 2007. "Inhibition of Topoisomerase I Cleavage Activity by Thiol-reactive Compounds: Importance of Vicinal Cysteines 504 and 505", *Journal of Biological Chemistry*, 282(19): 14403-14412.
- Mosmann, T., 1983. "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays", *Journal of Immunological Methods*, 65(1): 55-63.
- Mukaiyama, T., Usui, M., Shimada, E., Saigo, K., 1975. "Convenient Method for Synthesis of Carboxylic Esters", *Chem. Lett.*(10): 1045-1048.
- Natelson, S., Gottfried, S., 1967. "2-Cyclohexyloxyethanol", *Organic Syntheses, Coll. Vol.*, 47: 37.
- Neises, B., Steglich, W., 1978. "4-Dialkylaminopyridines as Acylation Catalysts .5. Simple Method for Esterification of Carboxylic-Acids", *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.*, 17(7): 522-524.
- Nichols, M.A., Williard, P.G., 1993. "Solid-state structures of n-butyllithium-TMEDA, -THF, and -DME complexes", *J. Am. Chem. Soc.*, 115(4): 1568-1572.
- van Engeland, M., Nieland, L.J.W., Ramaekers, F.C.S., Schutte, B., Reutelingsperger, C.P.M., 1998. "Annexin V-Affinity assay: A review on an apoptosis detection system based on phosphatidylserine exposure", *Cytometry*, 31(1): 1-9.
- Yamasaki, S., Fujii, K., Wada, R., Kanai, M., Shibasaki, M., 2002. "A general catalytic allylation using allyltrimethoxysilane", *J. Am. Chem. Soc.*, 124(23): 6536-6537.

Zhao, L., Gao, Y., 2008. "Scar Treatment Using Protein Phosphatase Inhibitors. Patent US20080044440". In: B. Corp. (Editor). Biobotanic Corp.

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. ALİ ÇAĞIR
Proje No:	113Z146
Proje Başlığı:	Yeni 5,6-Dihidro-2h-Piran-2-On Türevlerinin Kanseri Ve Sağlıklı Pankreas Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Aktivitelerinin Mekanistik İncelenmesi
Proje Türü:	Uluslararası
Proje Süresi:	24
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENS. FEN F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/11/2013 - 01/11/2015
Onaylanan Bütçe:	291000.0
Harcanan Bütçe:	247416.52
Öz:	<p>Proje kapsamında on adet yeni 4?-alkilklavuzon türevi ile beş adet 1-naftil sübtitüeli 3,6-dihidro-2H-piran-2-on türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlere 4-metil-1-naftoik asitten başlanmış ve yedi basamakta tamamlanmıştır. İlk basamakta naftoik asitin etanolla kondenzasyonundan etil ester elde edilmiş daha sonra NBS ile benzilik brominasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen 4-(bromometil)-1-naftoatın alkilmagnezyum kupratlarla olan tepkimesinden benzilik alkilasyon gerçekleştirilmiş ve daha sonra etil 4-alkil-1-naftoat türevleri önce LiAlH<sub>4</sub> ile benzilik alkollere indirgenmiş sonrasında ise PCC ile aldehitlere çevrilmişlerdir. Elde edilen aldehitlere yine yüksek verimlerle allimagnezyum bromür eklenmiş ve homoallilik alkoller oluşturulmuştur. Bu alkoller daha sonra akrilat esterlerine çevrildikten sonra Grubbs katalizörü ile hedeflenen ?,?-doymamış laktonlara çevrilmişlerdir. Sentez yönteminde benzilik C-C bağ oluşturulması hariç diğer tepkimelerde genelde yüksek verimler elde edilmiştir.</p> <p>Sentezleri tamamlanan yeni klavuzon türevleri sağlıklı pankreas (HPDEC) ve pankreas kanseri (MIA PaCa-2) hücreleri üzerinde de test edilmiş ve moleküllerin her iki hücre hattına da sitotoksik etkisi olduğuna ve herhangi bir seçicilik göstermediği gözlemlenmiştir. Bunun yanında kuvvetli sitotoksik etkiye sahip 4?-metilklavuzon maddesinin düşük dozlarda pankreas kanser hücrelerinde apoptoza neden olmazken S1 fazında arreste neden olduğu, yüksek dozlarda ise apoptoza neden olurken hem S hem de G2 arreste neden olduğu gözlemlenmiştir.</p> <p>Daha önce klavuzon türevlerinin Topo I enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi tarafımızdan gösterilmişti. Burada ise bu inhibisyonun zamana bağlı olduğu ve klavuzon türeviyle Topo I enziminin preinkübasyonunun inhibisyona olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. Muhtemel Topo I inhibisyonu ile açığa çıkacak DNA kırıklarının belirleyebilmek içinse COMET kuyruk oluşum assayı yapılmış ve 5 ile 10 ?M dozlarda 4?-metilklavuzon ile 24 saat inkübe edilen MIA PaCa-2 hücrelerinde DNA kırıklarının oluşumu bariz bir şekilde ortaya konmuştur.</p>
Anahtar Kelimeler:	Klavuzon, pankreas kanseri, MIA PaCa-2, HPDEC, sitotoksik aktivite, apoptoz, topoizomerez I
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır