



Yeni 2'-Alkil Türevlendirilmiş Klavuzon Türevlerinin Sentezlenmesi ve Potansiyel Anti-kanser Özelliklerinin Belirlenmesi

Proje No: 114Z207

Proje Yürütücüsü: Doç.Dr. Ali Çağır
Araştırmacılar: -
Bursiyerler: Hakkı Çetinkaya
Mehmet Salih Yıldız

Mayıs 2017
İZMİR

Önsöz

114Z207 no'lu bu projenin 2014 yılında, 1001 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmesine karar verilmiştir. Sentezi ilk defa tarafımızca yapılan 1-naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on maddesindeki naftalinin 2- konumuna alkoksimetil türevlendirilmesiyle oluşacak yeni moleküllerin eldesine yönelik sentez yöntemi geliştirilmiş ve dokuz adet yeni molekülün sentezi tamamlanarak bunların kanserli ve sağlıklı pankreas kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT hücre canlılık testi kullanılarak araştırılmıştır. Ayrıca moleküllerin topoizomerez I enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi de çalışılmıştır. Proje kapsamında 2 adet yüksek lisans öğrencisi yetiştirilmiştir.

113Z146 no'lu bu projeye desteğinden dolayı da TÜBİTAK'a ve jel görüntüleme aşamasındaki desteğinden dolayı İYTE Biyoteknoloji ve Biyomühendislik Uygulama ve Araştırma Merkezine teşekkür ederiz.

İçindekiler

Şekil Listesi.....	vi
Tablo Listesi.....	viii
Özet.....	ix
Abstract.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	6
2.1. Kimyasal Sentez.....	6
2.1.1. Genel Yöntemler.....	6
2.1.2. Bazık Ortamda Etil 2-Metil-1-naftoat (46) Eldesi.....	6
2.1.3. Etil 2-(bromometil)-1-naftoat (47).....	7
2.1.4. Etil 2-Alkoksümetil-1-naftoat Türevlerinin (48a-l) Hazırlanması.....	7
2.1.4.1. Etil 2-(Metoksümetil)-1-naftoat (48a).....	7
2.1.4.2. Etil 2-(Etoksümetil)-1-naftoat (48b).....	8
2.1.4.3. Propil 2-(Propoksümetil)-1-naftoat (49c).....	8
2.1.4.4. Etil 2-(Bütoksümetil)-1-naftoat (48d).....	8
2.1.4.5. Etil 2-((pentiloksi)metil)-1-naftoat (48e).....	9
2.1.4.6. Etil 2-(İzropoksümetil)-1-naftoat (48f).....	9
2.1.4.7. Etil 2-(İzobütoksümetil)-1-naftoat (48g).....	9
2.1.4.8. Etil 2-((benziloksi)metil)-1-naftoat (48h) ve Benzil 2- ((benziloksi)metil)-1-naftoat (49h).....	10
2.1.4.9. Etil 2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)heksil)oksi)metil)-1-naftoat (48i).....	10
2.1.4.10. Etil (S)-2-((2-metoksi-2-feniletoksi)metil)-1-naftoat (48j).....	11
2.1.4.11. Etil 2-(((2-butil-1H-imidazol-5-il)metoksi)metil)-1-naftoat (48k).....	11
2.1.4.12. Etil 2-(((1H-indol-2-il)metoksi)metil)-1-naftoat (48l).....	11
2.1.5. (2-Alkoksümetil)naftalen-1-il)metanol Türevlerinin (50a-j) Hazırlanması.....	12
2.1.5.1. (2-(Etoksümetil)naftalen-1-il)metanol (50b).....	12
2.1.5.2. (2-(Metoksümetil)naftalen-1-il)metanol (50a).....	12
2.1.5.3. (2-(Propoksümetil)naftalen-1-il)metanol (50c).....	13
2.1.5.4. (2-(Bütoksümetil)naftalen-1-il)metanol (50d).....	13
2.1.5.5. (2-((Pentiloksi)metil)naftalen-1-il)metanol (50e).....	13
2.1.5.6. (2-(İzropoksümetil)naftalen-1-il)metanol (50f).....	14
2.1.5.7. (2-(İzobütoksümetil)naftalen-1-il)metanol (50g).....	14

2.1.5.8. (2-((benziloksi)metil)naftalen-1-il)metanol (50h).....	14
2.1.5.9. (2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)hekzil)oksi)metil))metanol (50i)...	15
2.1.5.10. (S)-(2-((2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)metanol (50j).....	15
2.1.6. 2-(Alkoksümetil)-1-naftaldehit Türevlerinin (38a-j) Hazırlanması.....	16
2.1.6.1. 2-(Etoksümetil)-1-naftaldehit (38b).....	16
2.1.6.2. 2-(Metoksümetil)-1-naftaldehit (38a).....	16
2.1.6.3. 2-(Propoksümetil)-1-naftaldehit (38c).....	17
2.1.6.4. 2-(Bütoksümetil)-1-naftaldehit (38d).....	17
2.1.6.5. 2-((Pentiloksi)metil)-1-naftaldehit (38e).....	17
2.1.6.6. 2-(İzoropoksümetil)-1-naftaldehit (38f).....	18
2.1.6.7. 2-(İzobütoksümetil)-1-naftaldehit (38g).....	18
2.1.6.8. 2-((benziloksi)metil)-1-naftaldehit (38h).....	18
2.1.6.9. 2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)hekzil)oksi)metil)-1-naftaldehit (38i).....	19
2.1.6.10. (S)-2-((2-metoksi-2-feniletoksi)metil)-1-naftaldehit (38j).....	19
2.1.7. 1-(2-(Alkoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol Türevlerinin (39a-j) Hazırlanması.....	20
2.1.7.1. 1-(2-(Metoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39a).....	20
2.1.7.2. 1-(2-(Etoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39b).....	20
2.1.7.3. 1-(2-(Propoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39c).....	21
2.1.7.4. 1-(2-(Bütoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39d).....	21
2.1.7.5. 1-(2-((Pentiloksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39e).....	22
2.1.7.6. 1-(2-(İzoropoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39f).....	22
2.1.7.7. 1-(2-(İzobütoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39g).....	23
2.1.7.8. 1-(2-((benziloksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39h).....	23
2.1.7.9. 1-(2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)hekzil)oksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39i).....	23
2.1.7.10. (S)-1-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol ve (R)-1-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39j).....	24
2.1.8. 1-(2-(Alkoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrlat Türevlerinin (40a-j) Hazırlanması.....	24
2.1.8.1. 1-(2-(Etoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrlat (40b).....	24
2.1.8.2. 1-(2-(Metoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrlat (40a).....	25
2.1.8.3. 1-(2-(Propoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrlat (40c).....	25
2.1.8.4. 1-(2-(Bütoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrlat (40d).....	26

2.1.8.5.	1-(2-((Pentiloksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40e).....	26
2.1.8.6.	1-(2-(İzoropoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40f).....	27
2.1.8.7.	1-(2-(İzobütoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40g).....	27
2.1.8.8.	1-(2-((benziloksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40h).....	27
2.1.8.9.	1-(2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)hekzil)oksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40i).....	28
2.1.8.10.	(S)-1-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat ve (R)-1-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40j).....	28
2.1.9.	6-(2-(Alkoksümetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on Türevlerinin (40a-j) Hazırlanması.....	29
2.1.9.1.	6-(2-(Etoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (25).....	29
2.1.9.2.	6-(2-(Metoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (24).....	29
2.1.9.3.	6-(2-(Propoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (26).....	30
2.1.9.4.	6-(2-(Bütoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (27).....	30
2.1.9.5.	6-(2-((Pentiloksi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (28)....	31
2.1.9.6.	6-(2-(İzopropoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (29)...	31
2.1.9.7.	6-(2-(İzobütoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (30).....	32
2.1.9.8.	6-(2-((Benziloxi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (31)....	32
2.1.9.9.	6-(2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)hekzil)oksi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (32).....	33
2.1.9.10.	(S)-6-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on ve (R)-6-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on (33).....	33
2.2.	Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	33
2.2.1.	Kimyasal Maddeler ve Hücreler.....	33
2.2.2.	Hücre Kültürü.....	34
2.2.2.1.	Hücre Pasajlama.....	34
2.2.2.1.1.	MIA PaCa-2 Hücre Hattı.....	34
2.2.2.1.2.	HPDEC Hücre Hattı.....	34
2.2.2.2.	Hücrelerin Dondurulması.....	35
2.2.2.3.	Hücrelerin Çözülmesi.....	35
2.2.3.	Sitotoksik Aktivite Analizi.....	35
2.2.4.	Zamana ve Konsantrasyona Bağlı Topoizomerez I Enzim İnhibisyonu.....	36
3.	BULGULAR.....	37
3.1.	Kimyasal Sentez.....	37

3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	45
3.2.1. Sitotoksik Aktivite Analizi.....	45
3.2.2. Zamana ve Konsantrasyona Bağlı Topoizomeraz I Enzim İnhibisyonu...	47
4. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	51
5. KAYNAKLAR.....	53
6. EKLER: Sentezlenen moleküllerin ¹H- ve ¹³C-NMR Spektrumları.....	54

Şekil Listesi

Şekil 1. Literatürden seçilen ve yapılarında α,β -doymamış karbonil yapıları bulunduran biyolojikçe aktif moleküllerin yapıları.....	2
Şekil 2. Proteinlerin nükleofilik gruplarının 5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on farmakoforuna kovalent bağ ile bağlanması.....	2
Şekil 3. (<i>R</i>)-6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -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. (<i>R</i>)-6-(4-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-on ((R)-11) türevinin konsantrasyona bağlı olarak HTC116 p53 -/- ve HTC116 p53 +/+ hücre hatlarında hücre döngüsü ve apoptotik etkileri.....	3
Şekil 5. 113Z146 no'lu COST projesi kapsamında sentezlenen yeni 4'-alkil sübtitüeli klavuzon türevlerinin yapıları.....	4
Şekil 6. Proje süresince sentezlenmesi planlanan 4'-metilklavuzon (12) ve yeni 2'-alkoksimetil sübtitüeli klavuzon türevlerinin (24-35) yapıları.....	5
Şekil 7. Sentezlenmesi hedeflenen 2'-alkil sübtitüeli klavuzon türevlerinin 2'-alkoksimetil sübtitüeli 1-nafaldehitler (38a-I) üzerinden sentezlenmesi.....	37
Şekil 8. Hedeflenen moleküllerin 2-metil-1-naftoik asitten başlanarak sentezlenmesi....	37
Şekil 9. Etil 2-metil-1-naftoat esterinin oluşturulması.....	38
Şekil 10. Etil 2-metil-1-naftoat esterinin benzilik brominasyon çalışmaları.....	38
Şekil 11. Hedeflenen (1 <i>H</i> -indol-2-il)metanol türevininin sentezine yönelik yapılan alternatif çalışmalar.....	41
Şekil 12. Hedeflenen 6-(Boc-amino)-1-hekzanol türevi klavuzonunun (33) büyük miktarlarda eldesine yönelik çalışmalar.....	43
Şekil 13. Pozitif kontrol olarak kullanılmak üzere rasemik 2'-metilklavuzon (12) ve goniothalamın (7) sentezi.....	43
Şekil 14. Proje kapsamında 33 no'lu N-Boc türevi klavuzondan başlayarak yapılması planlanan klavuzon-demir parçacık ve klavuzon-floresans boya konjugatlarının (61 ve 62) yapıları.....	45
Şekil 15. 2'-Metilklavuzon (12) ile zamana ve konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu.....	47
Şekil 16. 2'-Metoksimetilklavuzon (24) veya 2'-izobütoksimetilklavuzon (30) ile 10 dakika ön inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu.....	48

Şekil 17. 2'-Etoksimetilklavuzon (25) veya 2'-Boc korunmuş amin türevlendirilmiş klavuzon (33) ile 10 dakika ön inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu.....	49
Şekil 18. 2'-Propoksimetilklavuzon (26) veya 2'-izoropoksimetilklavuzon (29) ile 10 dakika ön inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu.....	49
Şekil 19. 2'-Bütoksimetilklavuzon (27) veya 2'-pentiloksimetilklavuzon (28) ile 10 dakika ön inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu.....	50

Tablo Listesi

Tablo 1. Etil 2-(bromometil)-1-naftoat'ın (47) farklı 2-alkoksimetil-1-naftaldehit türevlerine (38a-l) dönüştürülmesi.....	40
Tablo 2. 2-Alkoksimetil-1-naftaldehitlerin (38a-j) hedeflenen 2'-alkoksimetilklavuzon (24-33) türevlerine dönüştürülmesi.....	42
Tablo 3. Klavuzon türevleri için MIA PaCa-2 ve HPDEC hücreleri üzerinde gerçekleştirilen MTT analizlerinden hesaplanan IC ₅₀ değerleri.....	46

Özet

Proje kapsamında on adet yeni 2-(alkoksümetil)naftalin-1-il sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevinin rasemik sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlere 2-metil-1-naftoik asitten başlanmış ve yedi basamakta tamamlanmıştır. İlk basamakta, naftoik asitin etil iyodürle bazik ortamda yer değiştirme tepkimesinden etil ester elde edilmiş daha sonra NaBrO₃-NaHSO₃ karışımı kullanılarak benzilik brominasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen etil 2-(bromometil)-1-naftoatın farklı primer alkoksitlerle olan nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesinden benzilik alkilasyon gerçekleştirilmiş ve daha sonra etil 2-alkoksümetil-1-naftoat türevleri önce LiAlH₄ 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 α,β -doymamış laktonlara çevrilmişlerdir.

Sentezleri tamamlanan yeni 2-(alkoksümetil)naftalin-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 kanserli hücrelere karşı seçici sitotoksik aktivitenin ancak izobütoksi grubun varlığında gözlemlenmiştir. Daha önce naftalin-1-il sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin Topo I enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi tarafımızdan gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen 2'-alkoksümetilklavuzon türevlerinin zamana ve konsantrasyona bağlı Topo I inhibisyon özellikleri de gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on, klavuzon, pankreas kanseri, MIA PaCa-2, HPDEC, sitotoksik aktivite, topoizomera z I

Abstract

In this project, racemic syntheses of ten novel derivatives of 2-(alkoxymethyl)naphthalen-1-yl substituted 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one were completed. All syntheses were performed in seven steps starting from 2-methyl-1-naphthoic acid. In the first step, ethyl ester was obtained from the nucleophilic substitution reaction of 2-methyl-1-naphthoic acid and ethyl iodide under basic condition, and then its benzylic position was brominated by using NaBrO₃-NaHSO₃ mixture. Afterwards, nucleophilic substitution of various primary alcohols to benzylic methylene bromide of 4-(bromomethyl)-1-naphthoate was performed under basic condition and then obtained ethyl 2-alkoxymethyl-1-naphthoates first reduced to benzylic alcohols by using LiAlH₄ and then oxidized to corresponding aldehydes by PCC. Addition of allylmagnesium bromide to the aldehydes gave homoallylic alcohols which are transformed into acrylate ester by using acryloyl chloride and then α,β -unsaturated lactones by using Grubbs' catalyst.

Anti-proliferative effects of all synthesized 2-(alkoxymethyl)naphthalen-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. It was also found that presence of an isobutoxy substituent enhances selective cytotoxic activity against cancer cell line. 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, time and concentration dependent Topo I inhibitory properties of newly synthesized klavuzon derivatives were also shown.

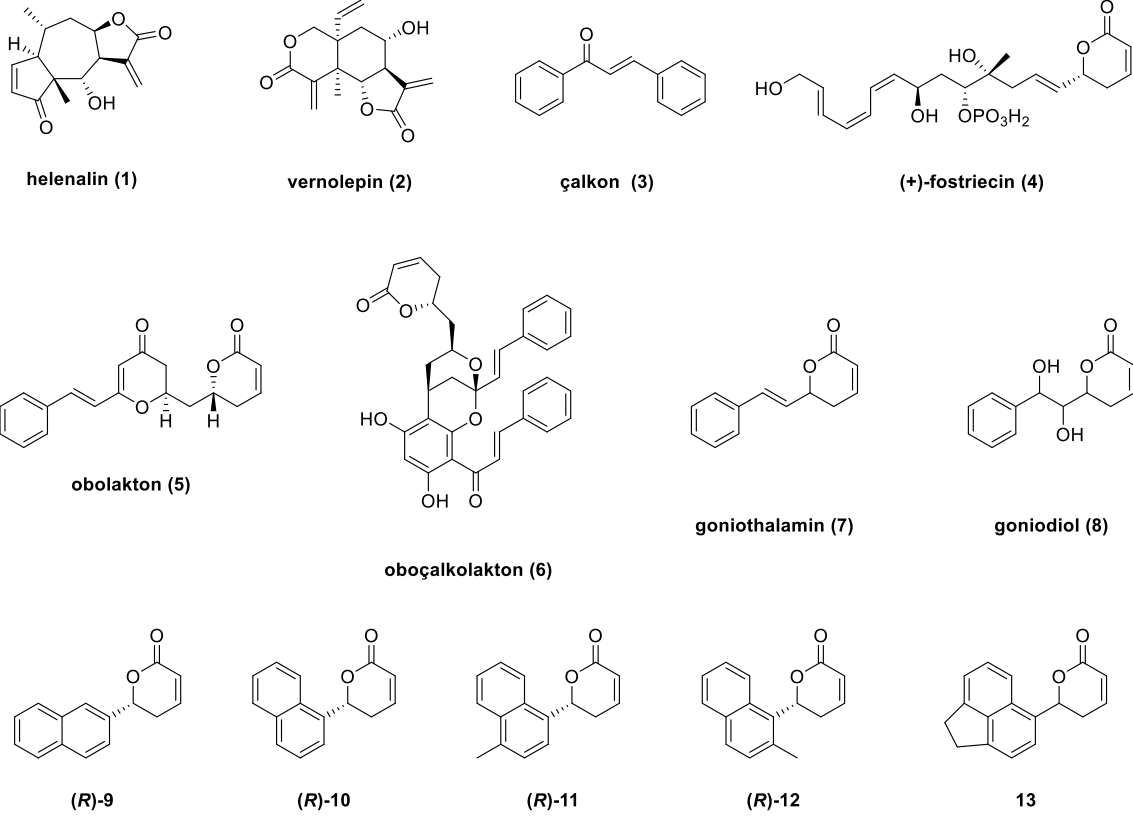
Keywords: 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one, klavuzon, pancreatic cancer, MIA PaCa-2, HPDEC, cytotoxic activity, topoisomerase I.

1. GİRİŞ

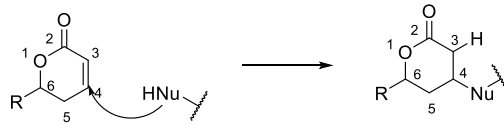
Doğa kaynaklı biyolojikçe aktif moleküllerin yapılarında sıkça bulunan farmakoforlardan birisi α,β -doymamış karbonil yapılarıdır. Şekil 1'de örnek olarak gösterilen helenalin (1), vernolepin (2), çalkonlar (3), (+)-fostriecin (4), obolakton (5), oboçalkolakton (6), goniotalamin (7) ve goniodiol (8) 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-karbalehitden 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 μ 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 μ 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.

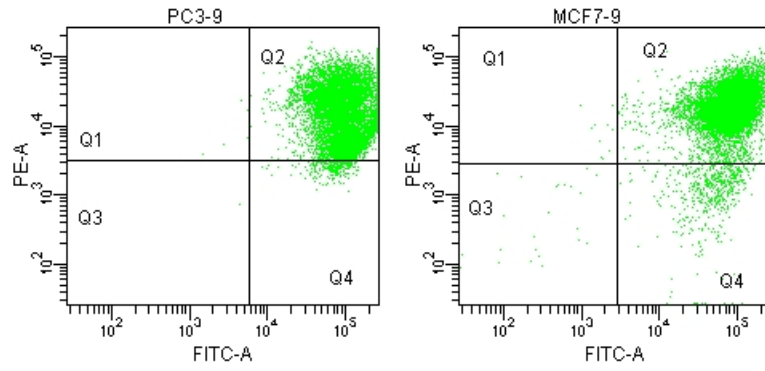


Şekil 1. Literatürden seçilen ve yapılarında α,β -doymamış karbonil yapıları bulunduran biyolojikçe aktif moleküllerin yapıları



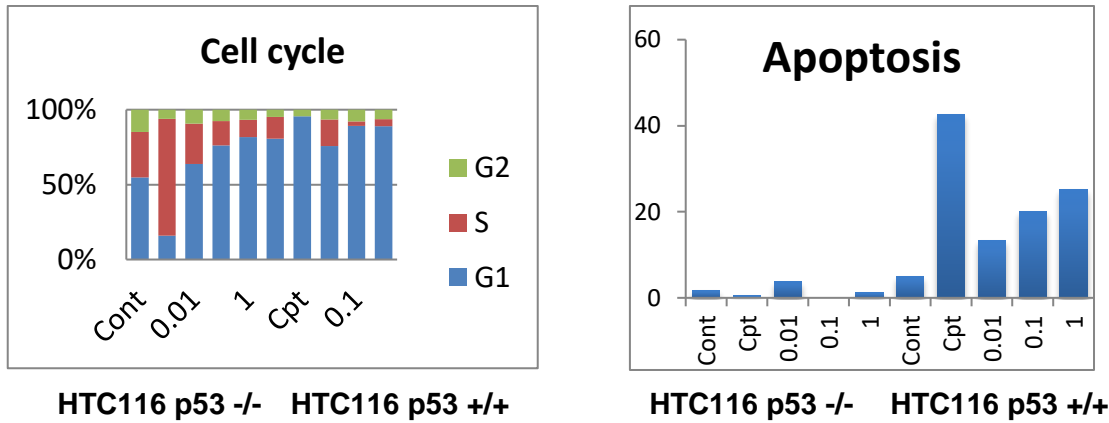
Şekil 2. Proteinlerin nükleofilik gruplarının 5,6-dihidro-2H-piran-2-on farmakoforuna kovalent bağ ile bağlanması

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 apoptozu 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

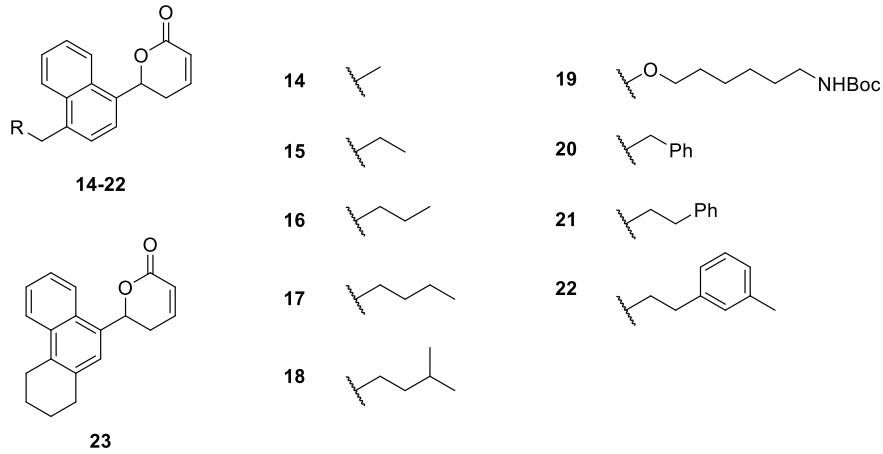
Benzer şekilde (R)-11 no'lu molekülün apoptoz mekanizmasının aydınlatılması için yaptığımız gerçek zamanlı PCR çalışmasında apoptozun goniotalaminde olduğu gibi intrinsik mekanizmayla gerçekleştiği belirlenmiştir (WO/2011/099947). Bu noktada molekülün hücre içi çalışma mekanizmalarının aydınlatılması 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

2017 yılında tamamlanan 113Z146 no'lu COST projesi kapsamında dokuz adet yeni 4'-alkil sübstitüeli klavuzon türevinin sentezi tamamlanmış ve MIA PaCa-2 (pankreas kanseri) ve

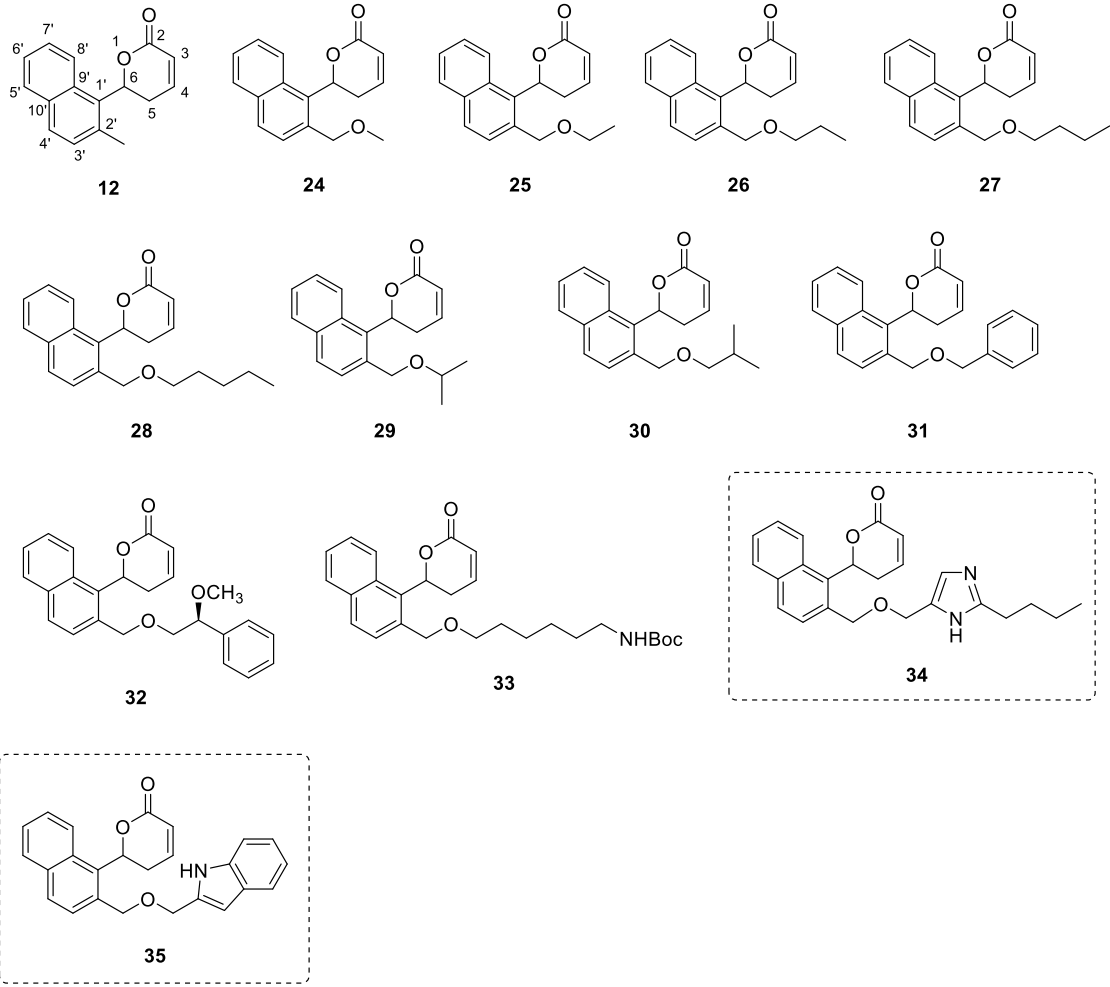
HPDEC (sağlıklı pankreas) hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri çalışılmıştır (Şekil 5). Bu çalışmanın sonucunda elde edilen yapı-aktivite ilişkisine göre 4'-konumundaki sübstitüentin küçük olması durumunda kuvvetli sitotoksik moleküller elde edilirken molekülün sağlıklı hücrelerde daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir, diğer taraftan daha büyük sübstitüentlerin varlığında seçicilik hafifçe kanserli hücelere doğru kayarken sitotoksik aktivite özelliği düşmektedir (sonuçlar makale olarak hazırlanmış ve değerlendirme aşamasındadır). Bu projede aynı zamanda ilk defa 4'-metilklavuzon türevinin zamana bağlı topoizomeraz I inhibitörü olma özelliği de gösterilmiştir ve bu sonuç 2017 yılında yayınlanmıştır (Akçok vd. 2017).



Şekil 5. 113Z146 no'lu COST projesi kapsamında sentezlenen yeni 4'-alkil sübstitüeli klavuzon türevlerinin yapıları

Bu proje kapsamında sentezlenmesine çalışılan yeni 1-naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin (**24-35**) yapıları şekil 6'da gösterilmiştir. Daha önce sentezini tamamladığımız moleküller içerisinde yapısal olarak en benzer molekül olan 6-(2-metilnaftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on (**12**) türevi referans olarak kullanılacaktır (Kasaplar vd. 2009). Diğer taraftan **33** no'lu amin türevlendirilmiş 1-naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on molekülünün Boc koruması kaldırılarak boya moleküllerine (veya demir parçacıklarına) bağlanması ve hücre içi görüntülenmesi de hedeflenmiş fakat proje bütçesindeki yetersizlik nedeniyle projenin bu kısmında yeterli sayıda deneme yapılamamıştır.

Klavuzon türevlerinin nanomolar konsantrasyonlarda gösterdiği yüksek sitotoksik aktivitesi bilinmesine karşın, bu etkisinin kanser hücrelerine karşı seçici olup olmadığının araştırılmasına bu projede de çalışılmıştır. Bu amaçla, proje kapsamında kanser hücrelerinde toksik olan moleküllerin sağlıklı pankreas hücresi üzerindeki toksik etkisi ile topoizomeraz I enzimi üzerindeki inhibisyon özelliğinin olup olmadığı da araştırılmıştır.



Şekil 6. Proje süresince sentezlenmesi planlanan 4'-metilklavuzon (**12**) ve yeni 2'-alkoksümetil süstitüeli klavuzon türevlerinin (**24-35**) yapıları

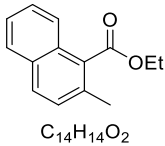
6-Bisikloaril süstitüeli 5,6-dihydro-2*H*-piran-2-on yapılarının anti-kanser etkileri ilk defa tarafımızdan sentezlenip çalışıldığından henüz çok yeni bir konudur ve zengin bir literatüre sahip değildir. Bu nedenle sınırlı sayıda kaynak kullanılabilmiştir.

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 kurutularak kullanılmıştır. Tetrahidrofuran MBraun Çözücü Safılaştırma Sistemi kullanılarak kurutulmuştur. Başka türlü rapor edilmediyse bütün tepkimeler azot atmosferinde yapılmıştır. Tepkimeler Merck firmasından temin edilen İTK plakaları (Silica gel 60 F₂₅₄) kullanılarak İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) kullanılarak izlenmiştir. Kromatografik saflaştırma işlemi 70-230 mesh boyutlarında silika jel kullanılarak yapılmıştır. SiO₂ kolonu için gerekli çözücüler ticari kalitede olup firmalardan alındığı şekliyle kullanılmıştır. HPLC çalışmalarında kullanılan çözücüler kromatografik kullanımına uygun kalitede olup firmalardan alındığı şekliyle kullanılmıştır. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Varian 400-MR (400 MHz) spektrometresiyle alınmıştır. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR'daki kimyasal kaymalar δ (ppm) olarak rapor edilmiştir. CDCl₃ pikleri ¹H-NMR (7.26 ppm), ve ¹³C-NMR (77.36 ppm) spektrumları için referans olarak kullanılmıştır.

2.1.2. Bazik Ortamda Etil 2-Metil-1-naftoat (46) Eldesi. İki boyunlu bir balonda, 1.00 g 2-metil-1-naftoik asit (5,37 mmol, 1,0 eşd) 6 mL kuru dimetilformamit (DMF) içerisinde çözüldükten sonra 1,48 g potasyum karbonat (10,74 mmol, 2,0 eşd) ve 1,26 g iyodoetan (648 µL, 8,05 mmol, 1,5 eşd) eklenir. Elde edilen çözelti azot atmosferi altında oda sıcaklığında 16 saat karıştırılır. Tepkime 15 mL su eklenerek durdurulur ve 3x15 mL EtOAc kullanılarak ekstrakte edilir. Birleştirilen organik faz sırasıyla 3x10 mL distile su, 10 mL doymuş NaCl çözeltisi ve 10 mL 1M NH₄Cl çözeltisi ile yıkanır. Organik faz MgSO₄ kullanılarak kurutulur. Düşük basınç altında çözgen uzaklaştırıldıktan sonra, elde edilen ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılır (1:4 EtOAc-Hekz) ve 1,15 g ürün kantitatif olarak elde edilir.



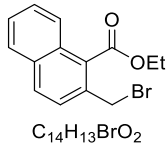
Verim: > %99; renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0,57 (1:4 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86–7,78 (m, 3H), 7,51 (ddd, J = 8,4, 4,2, ve 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 11,3, ve 4,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,59–4,50 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,51–1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169,75, 133,17, 131,63, 130,29, 129,99, 129,55, 128,36, 128,04, 126,99, 125,44, 124,42, 61,32, 20,08, 14,40

2.1.3. Etil 2-(bromometil)-1-naftoat (47). İki boyunlu bir balonda 423 mg sodyum bromat (2,8 mmol, 2,0 eşd) 4 mL distille su içerisinde çözülür. Üzerine 6 mL etil asetat içerisinde çözülmüş 300 mg 2-metil-1-naftoik asit (1,4 mmol, 1,0 eşd) eklenir. Başka bir balonda 291 mg sodyum bisüfit (58,5%, 2,8 mmol, 2 eşd) 2 mL distille su içerisinde çözülür. Hazırlanan ilk çözelti ikinci çözeltinin üzerine 0 °C'de damla damla 10 dakikada eklenir. Elde edilen çözelti azot atmosferi altında oda sıcaklığında 16 saat karıştırılır. Tepkime 10 mL EtOAc kullanılarak ekstrakte edilir ve birleştirilen organik faz 10 mL doymuş NaCl çözeltisi ile yıkanır. Organik faz MgSO₄ kullanılarak kurutulur. Düşük basınç altında çözgen uzaklaştırıldıktan sonra saflaştırılmadan bir sonraki basamakta kullanılır. NMR analizi verimin kantitatif olduğunu göstermektedir.



Verim: > %99 (NMR ile); sarı yağimsı sıvı;

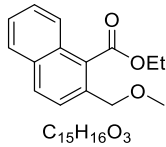
R_f: 0,54 (1:4 EtOAc-Hekz), 0,24 (1:25 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 – 7,91 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,3, ve 1,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 4,60 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,50 (t, J = 7,1 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168,36, 132,99, 132,96, 130,94, 130,65, 129,92, 128,17, 127,53, 127,21, 126,93, 125,33, 61,95, 30,79, 14,37

2.1.4. Etil 2-Alkoksimetil-1-naftoat Türevlerinin (48a-l) Hazırlanması

2.1.4.1. Etil 2-(Metoksimetil)-1-naftoat (48a). İki boyunlu bir balonda, brominasyondan elde edilen 47 no'lu madde (527 mg) 3 mL metanol içerisinde çözüldükten sonra üzerine 303 mg potasyum ter-bütoksit (2,7 mmol, 1,5 eşd) eklenir ve geridöndürme ile azot atmosferi altında 2 saat karıştırılır. Tepkime 5 mL 1M HCl çözeltisi eklenerek durdurulur ve 3x10 mL CH₂Cl₂ kullanılarak ekstrakte edilir. Organik fazlar birleştirilerek önce 10 mL distille su ile yıkanır sonrada MgSO₄ kullanılarak kurutulur. Düşük basınç altında çözgen uzaklaştırıldıktan sonra, elde edilen ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırılır (1:12 EtOAc-Hekz) ve 217 mg ürün %66 verimle (iki basamak için) elde edilmiştir.



Verim: %66 (iki basamak için); renksiz yağimsı sıvı;

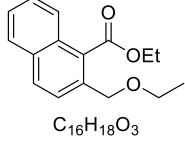
R_f: 0,46 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (ddd, J = 3,2, 1,5, ve 0,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87–7,83 (m, 1H), 7,57–7,47 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,54 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169,05, 133,90, 132,83, 130,03, 129,94, 129,87, 128,12, 127,12, 126,21, 125,49, 124,88, 72,56, 61,44, 58,24, 14,32,

HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ ($C_{15}H_{16}O_3Na$) Hesaplanan: 267,0997;
Bulunan: 267,0992

2.1.4.2. Etil 2-(Etoksimetil)-1-naftoat (48b). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak etanol kullanılmıştır.



Verim: %60 (iki basamak için); renksiz yağimsı sıvı;

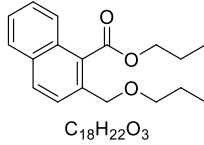
R_f: 0,35 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93–7,87 (m, 2H), 7,84 (dd, $J = 7,9$, ve 1,4 Hz, 1H), 7,58–7,45 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,52 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169,11, 134,32, 132,78, 129,91, 129,88, 128,10, 127,09, 126,13, 125,57, 124,83, 70,65, 65,91, 61,43, 15,15, 14,31;

HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ ($C_{16}H_{18}O_3Na$) Hesaplanan: 281,1154;
Bulunan: 281,1150

2.1.4.3. Propil 2-(Propoksimetil)-1-naftoat (49c). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak 1-propanol kullanılmıştır.



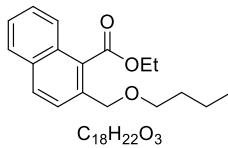
Verim: %52 (iki basamak için); renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0.67 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

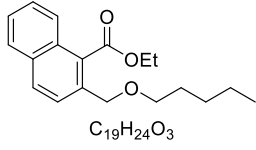
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.17, 134.47, 132.79, 129.95, 129.93, 129.87, 128.10, 127.05, 126.10, 125.57, 124.90, 72.30, 70.79, 67.11, 22.95, 22.05, 10.64, 10.63.

2.1.4.4. Etil 2-(Bütoksimetil)-1-naftoat (48d). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak 1-bütanol kullanılmıştır.



Bu maddenin etil ve/veya bütül esteri saf olarak elde edilemediğinden bu iki ester karışım halinde bir sonraki indirgenme tepkimesinde kullanılmıştır.

2.1.4.5. Etil 2-((Pentiloksi)metil)-1-naftoat (48e). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak 1-pentanol kullanılmıştır.



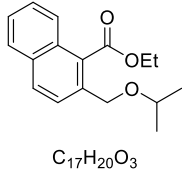
Verim: %44 (iki basamak için); renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0,59 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3 ve 1.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 – 1.30 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

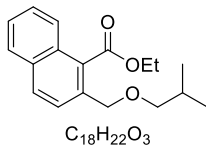
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.04, 134.50, 132.80, 129.91, 129.87, 128.12, 127.08, 126.12, 125.59, 124.87, 70.80, 70.76, 61.40, 29.45, 28.34, 22.56, 14.33, 14.04; HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₉H₂₄O₃Na) Hesaplanan: 323,1623; Bulunan: 323,1610

2.1.4.6. Etil 2-(İzoropoksümetil)-1-naftoat (48f). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak izopropanol kullanılmıştır.



Bu maddenin etil ve/veya isopropil esteri saf olarak elde edilemediğinden bu iki ester karışım halinde bir sonraki indirgenme tepkimesinde kullanılmıştır.

2.1.4.7. Etil 2-(İzobütoksümetil)-1-naftoat (48g). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak izopropanol kullanılmıştır.



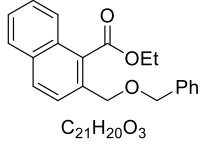
Verim: %42 (iki basamak için); renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0,79 (1:8 EtOAc-Hekz); 0,79 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (dddd, J = 19,0, 8,0, 6,9 ve 1,3 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,54 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 6H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169,03, 134,57, 132,78, 129,93, 129,89, 129,81, 128,13, 127,10, 126,13, 125,61, 124,87, 77,51, 70,89, 61,43, 28,55, 19,45, 14,33

2.1.4.8. Etil 2-((benziloksi)metil)-1-naftoat (48h) ve Benzil 2-((benziloksi)metil)-1-naftoat (49h). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak benzil alkol kullanılmıştır.

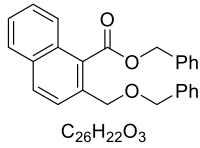


Verim: %28 (iki basamak için); renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0.34 (1:8 EtOAc-Hekz)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.04, 138.01, 133.94, 132.87, 130.16, 129.98, 129.91, 128.37, 128.13, 127.81, 127.66, 127.14, 126.23, 125.70, 124.90, 72.35, 70.17, 61.47, 14.25



Verim: %30 (iki basamak için); renksiz yağimsı sıvı;

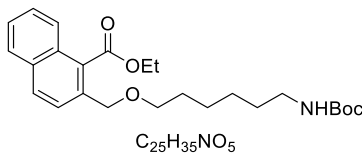
R_f: 0.34 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.88 (dd, *J* = 6.4 and 2.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 8H), 5.48 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.51 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.93, 138.07, 135.55, 134.26, 132.90, 130.18, 130.02, 129.78, 128.76, 128.67, 128.49, 128.43, 128.18, 127.84, 127.70, 127.25, 126.31, 125.75, 124.96, 72.40, 70.29, 67.36

2.1.4.9. Etil 2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)hekzil)oksi)metil)-1-naftoat (48i).

İki boyunlu (25 mL) balonda 296 mg 2-bromometil-1-naftoat (1,01 mmol) ve 219 mg 6-(Boc-amino)-1-hexanol (1.01 mmol) kuru DCM (5 mL) içerisinde çözülür. Sırasıyla 241 mg gümüştriflorometansulfonat (0.94 mmol) ve 161 µL N-etildiisopropilamin (0.94 mmol) 0 °C'de azot gazı altında eklenir. Tepkime 2 saat boyunca 0 °C'de tutulur ve oda sıcaklığına alınarak 18 saat karıştırılması sağlanır. 18 saatin sonunda dietileter ile filtre edilir ve çözgen basınç düşürülerek uzaklaştırılır. Ürünü saflaştırmak için sırasıyla 1:14 EtOAc:Hekzan ve 1:8 EtOAc:Hekzan ile kolon kromatografisi yapılır ve 59 mg ürün elde edilir.



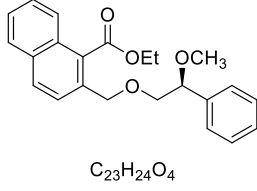
Verim: %14 (iki basamak için); renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0.65 (1:2 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98–7.77 (m, 3H), 7.61–7.44 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 4.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.14–3.01 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.53–1.20 (m, 18H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.01, 155.97, 134.37, 132.77, 129.91, 129.87, 129.85, 128.10, 127.08, 126.13, 125.56, 124.84, 78.94, 70.79, 70.50, 61.41, 40.50, 29.98, 29.67, 29.62, 28.41, 26.61, 25.84, 14.32.

2.1.4.10. Etil (S)-2-((2-metoksi-2-feniletoksi)metil)-1-naftoat (48j). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak (S)-2-metoksi-2-feniletan-1-ol kullanılmıştır.



Verim: %82;

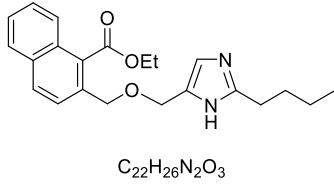
R_f: 0,2 (1:12 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 – 7,89 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 3H), 7,36 – 7,27 (m, 5H), 4,89 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 2H), 4,42 (dd, *J* = 8,0 ve 3,4 Hz, 1H), 3,65 (ddd, *J* = 10,5, 8,0 ve 1,2 Hz, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 1H), 3,30 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,44 (td, *J* = 7,2, 0,6 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168,96, 138,84, 134,01, 132,78, 129,97, 129,83, 129,81, 128,41, 128,10, 127,95, 127,11, 126,97, 126,18, 125,47, 124,86, 83,08, 74,80, 71,21, 61,48, 57,01, 14,31.

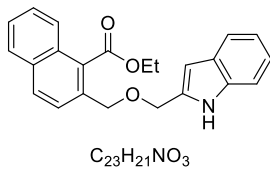
[α]_D^{10.1} = +0,103 (c=0,52; CH₂Cl₂)

2.1.4.11. Etil 2-(((2-butil-1H-imidazol-5-il)metoksi)metil)-1-naftoat (48k). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak (2-bütül-1H-imidazol-5-il)metanol kullanılmıştır.



Tüm denemeler başarısızlıkla sonuçlanmış ve bu madde izole edilememiştir.

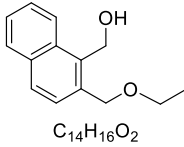
2.1.4.12. Etil 2-(((1H-indol-2-il)metoksi)metil)-1-naftoat (48l). Bu maddenin sentezi örnek 2.1.4.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. Alkol olarak (1H-indol-2-il)metanol kullanılmıştır.



Tüm denemeler başarısızlıkla sonuçlanmış ve bu madde izole edilememiştir.

2.1.5. (2-Alkoksimetil)naftalen-1-il)metanol Türevlerinin (50a-j) Hazırlanması

2.1.5.1. (2-(Etoksimetil)naftalen-1-il)metanol (50b). İki boyunlu (25 mL) balonda 358 mg etil 2-(etoksimetil)-1-naftoat (1,39 mmol) (**48b**) 6 mL kuru THF içerisinde çözülür ve üzerine 0 °C sıcaklıkta 79 mg LiAlH₄ (2,08 mmol) 3 mL kuru THF içerisinde çözülerek yavaşça eklenir. Oda sıcaklığında ve azot gazı altında 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra 0 °C sıcaklıkta 1N HCl eklenerek deney sonlandırılır. Karışım 3x15 mL etil asetat ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra, organik faz MgSO₄ ile kurutulur. Düşük basınçta çözügen uzaklaştırılır ve ürün 1:8 EtOAc:Hekzan ile SiO₂ kolon kromatografisi ile saflaştırılır.



Verim: %85; renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0,22 (1:4 EtOAc-Hekz);

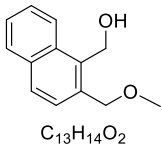
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88–7,83 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,5, 6,8, ve 1,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,0, 6,8, ve 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, ve 4,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,64 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136,11, 134,55, 133,82, 132,33, 128,46, 128,43, 127,65, 126,71, 125,91, 123,96, 72,49, 66,23, 57,95, 15,27;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₄H₁₆O₂Na) Hesaplanan: 239,1048; Bulunan: 239,1051

2.1.5.2. (2-(Metoksimetil)naftalen-1-il)metanol (50a). Bu maddenin sentezi

2.1.5.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %83; renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0,15 (1:4 EtOAc-Hekz);

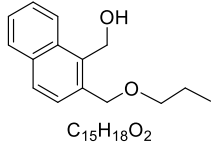
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88–7,84 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,5, 6,8, ve 1,5 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,0, 6,8, ve 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,81 (s, 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136,02, 134,23, 133,85, 132,31, 128,47, 127,63, 126,74, 125,97, 124,00, 74,34, 58,32, 57,96;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ (C₁₃H₁₅O₂) Hesaplanan: 203,1072; Bulunan: 203,1071

2.1.5.3. (2-(Propksimetil)naftalen-1-il)metanol (50c). Bu maddenin sentezi

2.1.5.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %85; renksiz yağimsı sıvı;

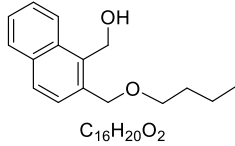
R_f: 0.44 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.87, 134.56, 133.79, 132.36, 128.47, 128.42, 127.63, 126.67, 125.89, 124.13, 72.62, 72.37, 57.75, 23.00, 10.67.

2.1.5.4. (2-(Bütoksimetil)naftalen-1-il)metanol (50d). Bu maddenin sentezi

2.1.5.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %34 (dört basamak için); renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0.54 (1:4 EtOAc-Hekz + %1 EtOH);

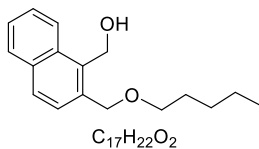
R_f: 0.08 (1:8 EtOAc-Hex);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.5, 6.8 ve 1.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 7.9, 6.9 ve 1.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.47 – 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.10, 134.59, 133.82, 132.32, 128.46, 128.41, 127.68, 126.70, 125.90, 123.97, 72.73, 70.81, 57.96, 31.83, 19.36, 13.90.

2.1.5.5. (2-((Pentiloksi)metil)naftalen-1-il)metanol (50e). Bu maddenin sentezi

2.1.5.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %87; renksiz yağimsı sıvı;

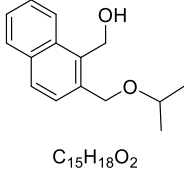
R_f: 0.21 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.5, 6.8 ve 1.5 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.0, 6.8 ve 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 4H), 0.96 – 0.85 (m, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.14, 134.59, 133.82, 132.31, 128.46, 128.41, 127.69, 126.71, 125.90, 123.94, 72.77, 71.11, 57.98, 29.46, 28.30, 22.49, 13.98;

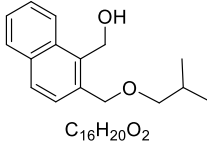
HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₇H₂₂O₂Na) Hesaplanan: 281,1517; Bulunan: 281,1523

2.1.5.6. (2-(İzoropoksimetil)naftalen-1-il)metanol (50f). Bu maddenin sentezi 2.1.5.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Bu madde etil 2-metil-1-naftoat maddesinin indirgenmiş hali olan (2-metilnaftalen-1-il)metanol'den saflaştırılmadığı için bir sonraki basamakta karışım halinde kullanılmıştır.

2.1.5.7. (2-(İzobütoksimetil)naftalen-1-il)metanol (50g). Bu maddenin sentezi 2.1.5.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



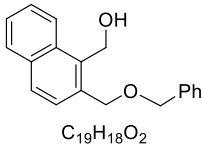
Verim: %97; renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0,19 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,5, 6,8 ve 1,5 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,0, 6,8 ve 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,35 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,00 (s, 1H), 1,93 (sep, J = 6,7 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135,95, 134,59, 133,80, 132,32, 128,48, 128,42, 127,70, 126,69, 125,90, 124,05, 77,88, 72,75, 57,87, 28,54, 19,46

2.1.5.8. (2-((benziloksi)metil)naftalen-1-il)metanol (50h). Bu maddenin sentezi 2.1.5.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %90; renksiz yağimsı sıvı;

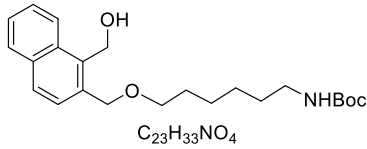
R_f: 0,19 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 5H), 5.13 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.81 (s, 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.54, 135.98, 134.24, 133.86, 132.41, 128.61, 128.53, 128.49, 128.09, 128.02, 127.70, 126.76, 126.00, 124.12, 72.76, 71.64, 57.97;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₉H₁₈O₂Na) Hesaplanan: 301,1204;
Bulunan: 301,1211

2.1.5.9. (2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)heksil)oksi)metil)metanol (50i). Bu maddenin sentezi 2.1.5.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %65; renksiz yağimsı sıvı;

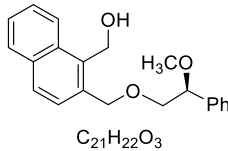
R_f: 0,32 (1:2 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86–7.81 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.5, 6.8 ve 1.5 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.0, 6.8, ve 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13–2.98 (m, 3H), 1.60 (dd, J = 14.5 ve 6.7 Hz, 2H), 1.48–1.22 (m, 15H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.01, 136.00, 134.49, 133.79, 132.31, 128.44, 128.42, 127.65, 126.67, 125.88, 123.99, 78.97, 72.63, 70.80, 57.89, 40.41, 32.53, 29.91, 29.68, 29.61, 28.43, 26.47, 25.78;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₂₃H₃₃NO₄Na)
Hesaplanan: 410,2307; Bulunan: 410,2317

2.1.5.10. (S)-(2-((2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)metanol (50j). Bu maddenin sentezi 2.1.5.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %85;

R_f: 0,13 (1:4 EtOAc-Hekz);

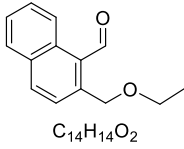
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 – 8,36 (m, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 8,5, 6,8 ve 1,4 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,0, 6,8 ve 1,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 6H), 5,21 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 12,0, 4,2 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 8,6 ve 3,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,60 (dd, J = 10,1 ve 8,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 3,21 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137,85, 136,85, 133,98, 133,83, 132,87, 128,53, 128,36, 128,24, 128,16, 127,66, 126,98, 126,76, 125,95, 124,36, 82,97, 73,93, 73,10, 58,11, 56,63.

$$[\alpha]_D^{25.4} = +1.042 \text{ (c=0.46;CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

2.1.6. 2-(Alkoksümetil)-1-naftaldehit Türevlerinin (38a-j) Hazırlanması

2.1.6.1. 2-(Etoksümetil)-1-naftaldehit (38b). İki boyunlu (50 mL) balonda 472 mg PCC (2,19 mmol) 16 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözülür ve üzerine 289 mg (2-(etoksümetil)naftalen-1-il)metanol (1,34 mmol) (**50b**) 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek eklenir. Karışım 90 dakika boyunca oda sıcaklığında ve azot gazı altında karıştırılır. Tepkime 5 mL CH₂Cl₂ eklenip filtre kağıdı ile süzülerek sonlandırılır. Elde edilen organik faz 1M NaOH (15 ml) ve 1M HCl (15ml) çözeltisi ile yıkanır, MgSO₄ ile kurutulur. Düşük basınçta çözgen uzaklaştırıldıktan sonra 1:11 EtOAc:Hekzan kullanılarak SiO₂ kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırılır.



Verim: %78; sarımsı yağ;

R_f: 0,57 (1:4 EtOAc-Hekz);

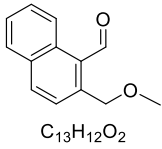
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,95 (s, 1H), 8,92–8,85 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91–7,85 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,6, 6,8, ve 1,5 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 13,3, 7,2, ve 3,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,63 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ¹

³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193,08, 142,10, 134,17, 133,21, 131,46, 128,58, 128,57, 128,49, 126,39, 126,16, 124,34, 70,24, 66,33, 15,19;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₄H₁₄O₂Na) Hesaplanan: 237,0891;

Bulunan: 237,0889

2.1.6.2. 2-(Metoksümetil)-1-naftaldehit (38a). Bu maddenin sentezi 2.1.6.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim? %77; sarımsı yağ;

R_f: 0,52 (1:4 EtOAc-Hekz);

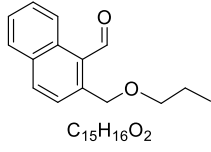
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,92 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 4,6, ve 4,0 Hz, 1H), 7,55–7,49 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,46 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192,89, 141,69, 134,17, 133,19, 131,47, 128,58, 128,51, 128,49, 126,42, 125,99, 124,24, 72,19, 58,52;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₃H₁₂O₂Na) Hesaplanan: 223,0735;

Bulunan: 223,0742

2.1.6.3. 2-(Propoksimetil)-1-naftaldehit (38c). Bu maddenin sentezi 2.1.6.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



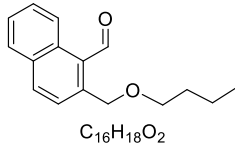
Verim: %74; kahverengi yağimsı sıvı;

R_f: 0.44 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 8.88 (dd, *J* = 8.6 ve 0.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.1 ve 0.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.6, 6.8 ve 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.05, 142.25, 134.14, 133.19, 131.39, 128.57, 128.51, 128.47, 126.37, 126.18, 124.38, 72.65, 70.42, 22.97, 10.71.

2.1.6.4. 2-(Bütoksimetil)-1-naftaldehit (38d). Bu maddenin sentezi 2.1.6.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %76; kahverengi yağimsı sıvı;

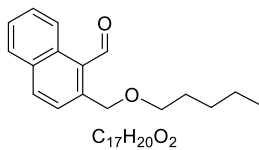
R_f: 0.60 (1:8 EtOAc-Hekz);

R_f: 0.37 (1:25 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (s, 1H), 8.89 (dd, *J* = 8.7 ve 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.1 ve 0.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.6, 6.9 ve 1.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 6.9 ve 1.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.08, 142.25, 134.16, 133.20, 131.43, 128.59, 128.55, 128.48, 126.38, 126.18, 124.38, 70.81, 70.47, 31.81, 19.41, 13.92.

2.1.6.5. 2-((Pentiloksi)metil)-1-naftaldehit (38e). Bu maddenin sentezi 2.1.6.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %86; kahverengi yağimsı sıvı;

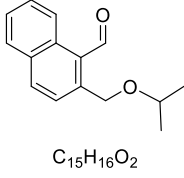
R_f: 0,58 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.94 (s, 1H), 8.89 (dd, *J* = 8.7 ve 0.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.5, 6.8 ve 1.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.0, 6.9 ve 1.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.42 – 1.29 (m, 4H), 0.94 – 0.87 (m, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.06, 193.05, 142.24, 134.15, 133.21, 131.44, 128.58, 128.47, 126.38, 126.17, 124.38, 71.12, 70.46, 29.42, 28.36, 22.51, 14.01;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₇H₂₀O₂Na) Hesaplanan: 279,1361; Bulunan: 279,1378

2.1.6.6. 2-(İzoropoksümetil)-1-naftaldehit (38f). Bu maddenin sentezi 2.1.6.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



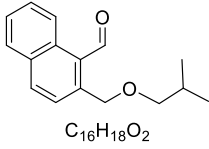
Verim: %23 (dört basamak için); kahverengi yağimsı sıvı;

R_f: 0.44 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.75 (sep, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.19, 142.52, 134.13, 133.17, 131.40, 128.54, 128.52, 128.46, 126.34, 124.38, 71.86, 67.75, 22.11

2.1.6.7. 2-(İzobütoksümetil)-1-naftaldehit (38g). Bu maddenin sentezi 2.1.6.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



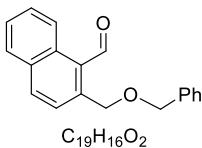
Verim: %84; kahverengi yağimsı sıvı;

R_f: 0,58 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,92 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,1 ve 0,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 8,4, 6,9 ve 1,4 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,33 (dd, *J* = 6,6 ve 0,5 Hz, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193,05, 142,34, 134,12, 133,20, 131,40, 128,58, 128,52, 128,48, 126,37, 126,18, 124,40, 77,83, 70,61, 28,58, 19,44

2.1.6.8. 2-((benziloksi)metil)-1-naftaldehit (38h). Bu maddenin sentezi 2.1.6.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %86; kahverengi yağimsı sıvı;

R_f: 0,35 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.96 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),

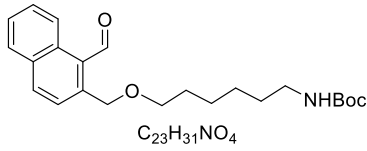
7.65 (ddd, $J = 8.5, 6.8, \text{ ve } 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.0, 6.9 \text{ ve } 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.66 (s, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.99, 141.71, 137.73, 134.22, 133.25, 131.50, 128.63, 128.52, 128.50, 127.87, 127.85, 126.47, 126.23, 124.31, 72.81, 69.73;

HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$) Hesaplanan: 299.1048; Bulunan: 299.1058

2.1.6.9. 2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)heksil)oksi)metil)-1-naftaldehit (38i).

Bu maddenin sentezi 2.1.6.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %68; kahverengi yağimsı sıvı;

R_f: 0.,54 (1:2 EtOAc-Hekz);

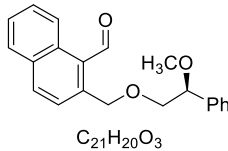
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.92 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.73–7.59 (m, 2H), 7.53 (ddd, $J = 8.0, 6.9 \text{ ve } 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.54 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.09 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.62 (dd, $J = 14.4 \text{ ve } 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.51–1.27 (m, 15H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 193.06, 193.05, 155.98, 142.12, 134.15, 133.22, 131.41, 128.59, 128.47, 126.40, 126.18, 124.37, 78.95, 70.85, 70.48, 40.49, 29.98, 29.60, 28.41, 26.56, 25.88.

HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$) Hesaplanan: 408.2151; Bulunan: 408.2146

2.1.6.10. (S)-2-((2-metoksi-2-feniletoksi)metil)-1-naftaldehit (38j). Bu maddenin

sentezi 2.1.6.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %75;

R_f: 0.53 (1:4 EtOAc-Hex);

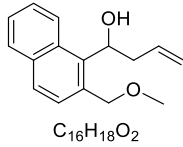
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,91 (s, 1H), 8,86 (dd, $J = 8,6 \text{ ve } 0,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,51 (ddd, $J = 8,0, 6,9, \text{ ve } 1,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 5H), 5,11 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H), 4,99 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H), 4,47 (dd, $J = 7,8 \text{ ve } 3,7 \text{ Hz}$, 1H), 3,78 (dd, $J = 10,5 \text{ ve } 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 3,63 (dd, $J = 10,5 \text{ ve } 3,7 \text{ Hz}$, 1H), 3,33 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193,04, 141,75, 138,81, 134,13, 133,19, 131,46, 128,57, 128,54, 128,51, 128,10, 127,00, 126,41, 126,16, 124,30, 83,08, 75,20, 71,02, 57,07.

[α]_D^{23.4} = +0.039 (c=0.22; CH₂Cl₂)

2.1.7. 1-(2-(Alkoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol Türevlerinin (39a-j) Hazırlanması

2.1.7.1. 1-(2-(Metoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39a). İki boyunlu (50 mL) balonda 179 mg 2-(metoksümetil)-1-naftaldehit (0,89 mmol) (38a) 6 mL kuru THF içerisinde çözülür ve 0 °C sıcaklıkta 183 µL alimagnezyumbromür (1,2 mmol) eklenir. Karışım 2,5 saat boyunca oda sıcaklığında ve azot gazı altında karıştırıldıktan sonra 1M HCl (3 mL) eklenerek tepkime sonlandırılır. Saf su (15 mL) eklendikten sonra karışım 3x15 mL etil asetat ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz MgSO₄ ile kurutulduktan ve düşük basınç altında çözgen uzaklaştırıldıktan sonra ürün 1:4 EtOAc:Hekzan ile SiO₂ kolon kromatografisi yapılarak saflaştırılır.



Verim: %94; sarı yağimsı sıvı;

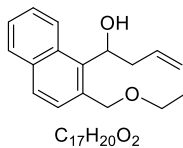
R_f: 0,35 (1:4 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,87–7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54–7,44 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,03–5,84 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,22–5,10 (m, 2H), 4,78–4,62 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 3,02–2,88 (m, 1H), 2,76–2,61 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137,88, 135,39, 134,23, 132,59, 131,24, 128,71, 128,11, 127,90, 125,76, 125,58, 117,57, 73,76, 70,89, 58,10, 42,10;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₆H₁₈O₂Na) Hesaplanan: 265,1204;
Bulunan: 265,1204

2.1.7.2. 1-(2-(Etoksümetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39b). Bu maddenin sentezi 2.1.7.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %94; sarı yağimsı sıvı;

R_f: 0,46 (1:4 EtOAc-Hekz);

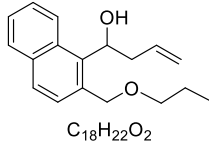
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 7,86–7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59–7,44 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,01–5,87 (m, 1H), 5,60 (dd, J = 8,4, ve 4,5 Hz, 1H), 5,19 (ddd, J = 17,1, 3,1, ve 1,6 Hz, 1H), 5,15–5,09 (m, 1H), 4,77 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 11,3 Hz,

1H), 3,57 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,02–2,88 (m, 1H), 2,74–2,62 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137,94, 135,46, 134,22, 132,80, 131,28, 128,70, 128,10, 128,00, 125,73, 125,52, 117,51, 71,96, 70,88, 65,96, 42,06, 15,20;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₇H₂₀O₂Na) Hesaplanan: 279,1361; Bulunan: 279,1376

2.1.7.3. 1-(2-(Propoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39c). Bu maddenin sentezi 2.1.7.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



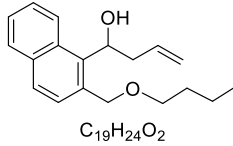
Verim: %94; sarı yağimsı sıvı;

R_f: 0.18 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.98 – 5.85 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 8.6 ve 4.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.94, 135.47, 134.21, 132.83, 131.28, 128.70, 128.09, 128.00, 125.91, 125.72, 125.53, 117.51, 72.43, 72.10, 70.79, 42.05, 22.93, 10.69.

2.1.7.4. 1-(2-(Bütoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39d). Bu maddenin sentezi 2.1.7.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



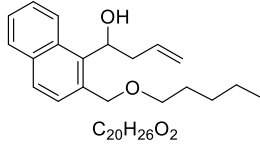
Verim: %98; sarı yağimsı sıvı;

R_f: 0.41 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 6.9, ve 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 5.95 – 5.83 (m, 1H), 5.58 (dd, J = 8.1 ve 6.0 Hz, 1H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 5.03 – 4.98 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.81 – 4.68 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.53 (td, J = 6.5 ve 1.9 Hz, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.41 (dq, J = 14.6 ve 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄) δ 137.98, 135.48, 134.35, 132.94, 131.32, 128.24, 127.45, 127.15, 126.19, 125.02, 124.90, 115.80, 71.22, 70.10, 70.07, 41.81, 31.59, 19.08, 12.91.

2.1.7.5. 1-(2-((Pentiloksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39e). Bu maddenin sentezi 2.1.7.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %77; sarı yağimsı sıvı;

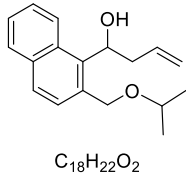
R_f: 0,27 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.02 – 5.89 (m, 1H), 5.69 – 5.61 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 17.1 ve 1.6 Hz, 1H), 5.17 – 5.12 (m, 1H), 4.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.09 – 2.88 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 1H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.39 – 1.28 (m, 4H), 0.95 – 0.85 (m, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.87, 135.43, 134.19, 132.92, 131.26, 128.71, 128.11, 125.76, 125.52, 117.60, 72.25, 70.89, 70.83, 42.09, 29.44, 28.37, 22.52, 14.01;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₂₀H₂₆O₂Na) Hesaplanan: 321,1831; Bulunan: 321,1833

2.1.7.6. 1-(2-(İzoropoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39f). Bu maddenin sentezi 2.1.7.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



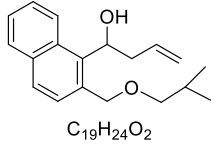
Verim: %96; sarı yağimsı sıvı;

R_f: 0.18 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.01 – 5.83 (m, 1H), 5.55 (dd, J = 9.0 ve 4.8 Hz, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.72 (dt, J = 12.2 ve 6.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.94 (ddd, J = 18.4, 12.4 ve 5.8 Hz, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.98, 135.53, 134.20, 133.03, 131.31, 128.68, 128.12, 125.90, 125.67, 125.48, 117.44, 71.57, 70.77, 69.39, 42.00, 22.11, 22.06.

2.1.7.7. 1-(2-(İzobütoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39g). Bu maddenin sentezi 2.1.7.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



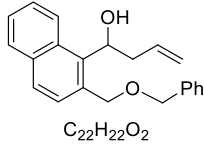
Verim: %89; sarı yağimsı sıvı;

R_f: 0,31 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,98 – 5,87 (m, 1H), 5,63 – 5,56 (m, 1H), 5,20 (ddd, *J* = 17,1, 3,0 ve 1,4 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 10,1 ve 0,7 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137,84, 135,45, 134,19, 132,96, 131,28, 128,72, 128,09, 128,02, 125,85, 125,74, 125,52, 117,57, 77,68, 72,28, 70,77, 42,05, 28,52, 19,51, 19,50

2.1.7.8. 1-(2-((benziloksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39h). Bu maddenin sentezi 2.1.7.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %72; sarı yağimsı sıvı;

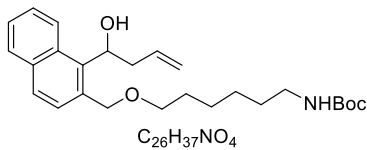
R_f: 0.28 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 5.99 – 5.81 (m, 1H), 5.64 (dd, *J* = 8.3 ve 3.9 Hz, 1H), 5.18 – 5.07 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), , 4.60 (s, 2H), 3.02 – 2.86 (m, 1H), 2.79 – 2.61 (m, 2H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.86, 135.27, 134.25, 132.69, 131.25, 128.73, 128.46, 128.19, 128.04, 127.92, 127.80, 125.78, 125.59, 117.77, 72.41, 71.26, 70.89, 42.01;

HRMS (ESI-TOF) *m/z* for [M+Na]⁺ (C₂₂H₂₂O₂Na) Hesaplanan: 341.1517; Bulunan: 341.1518

2.1.7.9. 1-(2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)hekzil)oksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39i). Bu maddenin sentezi 2.1.7.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %98; sarı yağimsı sıvı;

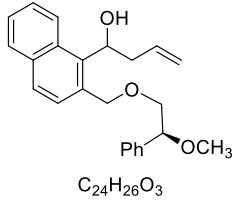
R_f: 0.49 (1:2 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.89–7.79 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51–7.43 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.98–5.85 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 1H),

5.21–5.08 (m, 2H), 4.77 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.01–2.88 (m, 1H), 2.72–2.63 (m, 1H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.48–1.21 (m, 16H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.98, 137.91, 135.43, 134.18, 132.85, 131.27, 128.68, 128.07, 128.00, 125.72, 125.51, 117.50, 79.00, 72.15, 70.81, 70.59, 42.09, 40.43, 29.94, 29.68, 29.62, 28.41, 26.53, 25.97, 25.86.

2.1.7.10. (S)-1-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol ve (R)-1-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (39j). Bu maddenin sentezi 2.1.7.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



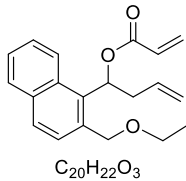
Verim: %84;

Bu diastereomerik karışım saflaştırılmadığı için NMR analizlerinin yorumlanması gerçekleştirilememiş fakat elde edilen sonuç NMR spektrumları ekte verilmiştir.

2.1.8. 1-(2-(Alkoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrlat Türevlerinin (40a-j) Hazırlanması

2.1.8.1. 1-(2-(Etoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrlat (40b).

İki boyunlu (25 mL) balonda 20 mg 1-(2-(etoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-ol (0,078 mmol) (**39b**) 3 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözülür. Sırasıyla 11 µL akriloylchlorür %98 (0,14 mmol) ve 39 µL trietilamin (0,28 mmol) 0 °C sıcaklıktaki çözeltiliye eklenir. Karışım oda sıcaklığında ve azot gazı altında 16 saat karıştırıldıktan sonra 15 mL saf su eklenir ve 3x15 mL etil asetat ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz MgSO₄ ile kurutulur. Düşük basınç altında çözgen uzaklaştırıldıktan sonra ürün 1:12 EtOAc:Hekzan ile SiO₂ kolon kromatografisi yapılarak saflaştırılır.



Verim: %97; renksiz yağimsı sıvı;

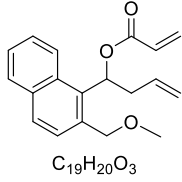
R_f: 0,34 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86–7,82 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56–7,44 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,44–6,37 (m, 1H), 6,21–6,11 (m, 1H), 5,97–5,85 (m, 1H), 5,80 (dd, J = 10,4, ve 1,5 Hz, 1H), 5,23–5,08 (m, 3H), 4,72–4,64 (d, 1H), 3,70–3,60 (m, 2H), 3,28–3,17 (m, 1H), 2,79 (dddt, J = 14,5, 6,4, 4,9, ve 1,4 Hz, 1H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165,61, 134,46, 134,24, 131,14, 130,77, 128,93, 128,79, 128,50, 127,30, 125,81, 125,37, 117,58, 72,77, 71,69, 65,96, 39,64, 15,28;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₂₀H₂₂O₃Na) Hesaplanan: 333,1467;
Bulunan: 333,1456

2.1.8.2. 1-(2-(Metoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40a). Bu maddenin sentezi **2.1.8.1.**'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %88; renksiz yağimsı sıvı;

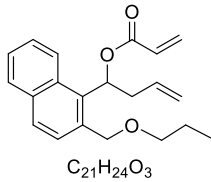
R_f: 0,68 (1:4 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57–7,45 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,45–6,38 (m, 1H), 6,22–6,13 (m, 1H), 5,91 (ddt, J = 17,0, 10,1 ve 7,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10,4 ve 1,4 Hz, 1H), 5,17 (dt, J = 5,7 ve 2,9 Hz, 1H), 5,14–5,08 (m, 2H), 4,66 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,49–3,47 (s, 3H), 3,24 (dt, J = 15,7 ve 10,9 Hz, 1H), 2,79 (dddd, J = 9,4, 6,9, 5,3 ve 3,2 Hz, 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165,59, 134,20, 131,10, 130,82, 128,95, 128,79, 128,48, 127,15, 125,88, 125,44, 117,64, 73,47, 72,80, 58,17, 39,74;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₉H₂₀O₃Na) Hesaplanan: 319,1310;
Bulunan: 319,1310

2.1.8.3. 1-(2-(Propoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40c). Bu maddenin sentezi **2.1.8.1.**'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



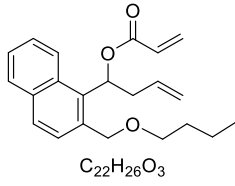
Verim: %89; renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0.52 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 17.3 ve 1.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 17.3 ve 10.4 Hz, 1H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 10.4 ve 1.4 Hz, 1H), 5.24 – 5.09 (m, 3H), 4.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.32 – 3.19 (m, 1H), 2.80 (dddt, J = 14.4, 6.4, 4.9 ve 1.4 Hz, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.62, 134.58, 134.29, 134.22, 134.12, 131.14, 130.83, 128.95, 128.81, 128.50, 127.31, 125.83, 125.38, 117.65, 77.41, 72.69, 72.47, 71.85, 39.65, 23.08, 10.75.

2.1.8.4. 1-(2-(Bütoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40d). Bu maddenin sentezi **2.1.8.1.**'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



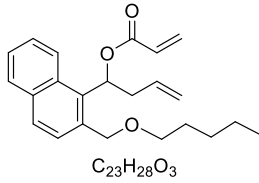
Verim: %91; renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0.50 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.42 (dd, *J* = 17.4 ve 1.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 17.3 ve 10.4 Hz, 1H), 6.00 – 5.85 (m, *J* = 17.2, 10.1 ve 6.9 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.25 – 5.07 (m, 3H), 4.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.67 – 3.53 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.45 (dq, *J* = 14.9, ve 7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.62, 134.61, 134.29, 134.22, 134.09, 131.14, 130.83, 128.96, 128.82, 128.51, 127.30, 125.83, 125.38, 117.65, 72.70, 71.89, 70.60, 39.65, 31.97, 19.47, 14.03.

2.1.8.5. 1-(2-((Pentiloksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40e). Bu maddenin sentezi **2.1.8.1.**'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %76; renksiz yağimsı sıvı;

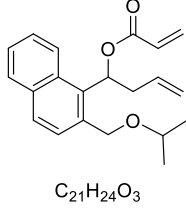
R_f: 0,55 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.46 – 6.38 (m, 1H), 6.23 – 6.12 (m, 1H), 5.92 (ddt, *J* = 17.2, 10.2 ve 6.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.4 ve 1.5 Hz, 1H), 5.24 – 5.09 (m, 3H), 4.71 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.53 (m, 2H), 3.32 – 3.18 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.58, 134.64, 134.22, 131.16, 130.75, 128.94, 128.79, 128.53, 127.28, 125.82, 125.36, 117.61, 72.68, 71.87, 70.91, 39.65, 29.57, 28.46, 22.60, 14.06;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₂₃H₂₈O₃Na) Hesaplanan: 375,1936; Bulunan: 375,1946

2.1.8.6. 1-(2-(İzoropoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40f). Bu maddenin sentezi **2.1.8.1.**'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



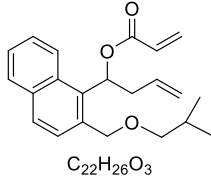
Verim: %79; renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0.52 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.3 ve 10.4 Hz, 1H), 5.95 (ddt, J = 17.1, 10.2 ve 6.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.4 ve 1.4 Hz, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 5.14 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.85 (dt, J = 12.2 ve 6.1 Hz, 1H), 3.39 – 3.15 (m, 1H), 2.91 – 2.72 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.68, 134.74, 134.36, 134.29, 131.20, 130.83, 128.96, 128.89, 128.54, 127.52, 126.00, 125.79, 125.34, 117.63, 72.73, 71.52, 69.26, 39.61, 22.33, 22.12.

2.1.8.7. 1-(2-(İzobütoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40g). Bu maddenin sentezi **2.1.8.1.**'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



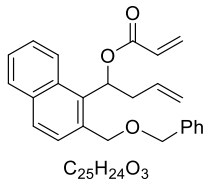
Verim: %75; renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0,48 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,49 (ddd, J = 7,9, 6,8 ve 1,1 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,44 (dd, J = 17,3 ve 1,4 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,01 – 5,87 (m, 1H), 5,84 – 5,78 (m, 1H), 5,26 – 5,10 (m, 3H), 4,72 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,34 – 3,21 (m, 1H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 1H), 1,00 (t, J = 6,8 Hz, 6H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165,63, 134,71, 134,29, 134,20, 134,00, 131,15, 130,88, 130,76, 128,99, 128,83, 128,52, 127,31, 125,86, 125,40, 117,74, 77,76, 72,59, 72,00, 39,64, 28,68, 19,61, 19,60

2.1.8.8. 1-(2-((benziloksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40h). Bu maddenin sentezi **2.1.8.1.**'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: 95%; renksiz yağimsı sıvı;

R_f: 0.39 (1:8 EtOAc-Hekz);

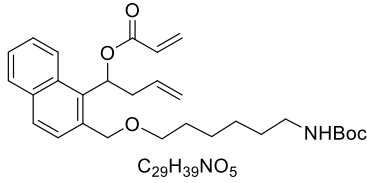
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.30 (m, 8H), 6.72 (s, 1H), 6.42 (dt, J = 17.3 ve 1.6 Hz, 1H), 6.18 (ddd, J = 17.3, 10.4 ve 1.7 Hz, 1H), 5.95

– 5.83 (m, 1H), 5.83 – 5.79 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.59, 138.19, 134.35, 134.24, 134.08, 131.15, 130.83, 128.98, 128.86, 128.50, 128.42, 127.87, 127.69, 127.37, 125.91, 125.49, 117.73, 72.78, 72.55, 71.26, 39.63;

HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$) Hesaplanan: 395.1623; Bulunan: 395.1631

2.1.8.9. 1-(2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)heksil)oksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40i). Bu maddenin sentezi 2.1.8.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %44; renksiz yağimsı sıvı;

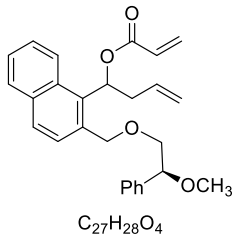
R_f: 0.66 (1:2 EtOAc-Hekz);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86–7.80 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55–7.41 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.38 (dd, $J = 17.3$ ve 1.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 17.3$ ve 10.4 Hz, 1H), 5.82 (ddd, $J = 13.8$, 11.8 ve 5.8 Hz, 2H), 5.19–5.05 (m, 3H), 4.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.61–3.49 (m, 2H), 3.19 (dd, $J = 15.3$ ve 7.7 Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.80–2.71 (m, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.63 (dd, $J = 13.8$ ve 6.9 Hz, 2H), 1.51–1.27 (m, 15H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.57, 155.95, 134.50, 134.14, 131.09, 130.78, 128.90, 128.78, 128.47, 127.19, 125.80, 125.35, 117.62, 78.98, 72.60, 71.79, 70.67, 40.52, 39.60, 29.99, 29.73, 28.41, 26.67, 25.95;

HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Na}$) Hesaplanan: 504.2726; Bulunan: 504.2702

2.1.8.10. (S)-1-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat ve (R)-1-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il Akrilat (40j). Bu maddenin sentezi 2.1.8.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.

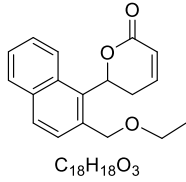


Verim: %90;

Bu diastereomerik karışım saflaştırılmadığı için NMR analizlerinin yorumlanması gerçekleştirilememiş fakat elde edilen sonuç NMR spektrumları ekte verilmiştir.

2.1.9. 6-(2-(Alkoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on Türevlerinin (40a-j) Hazırlanması

2.1.9.1. 6-(2-(Etoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (25). İki boyunlu (25 mL) balonda 66 mg 1-(2-(etoksimetil)naftalen-1-il)büt-3-en-1-il akrilat (0,214 mmol) 15 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözülür. Üzerine 18 mg Grubss' katalizörü (0.02 mmol) 1,5 ml kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek karışıma eklendikten sonra 45 °C sıcaklıkta ve azot gazı altında 2 saat boyunca karıştırılır. Bu süre sonunda karışım oda sıcaklığına soğutulur ve basınç düşürülerek solvent uzaklaştırılır. Ürünü saflaştırmak için 1:10 EtOAc:Hekzan ile SiO₂ kolon kromatografisi yapılır.



Verim: %85; beyaz katı;

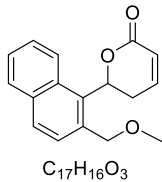
R_f: 0,45 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,89–7,83 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52–7,44 (m, 2H), 7,44–7,40 (m, 1H), 7,07 (ddd, J = 9,8, 6,2, ve 1,9 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 13,1, ve 4,4 Hz, 1H), 6,23 (ddd, J = 9,9, 2,8, ve 1,0 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,54 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,25 (dddd, J = 19,2, 13,1, 2,7, ve 2,1 Hz, 1H), 2,63 (dddd, J = 19,3, 6,1, 4,5, ve 1,0 Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164,27, 146,13, 134,35, 134,16, 132,16, 131,21, 129,54, 129,05, 127,63, 126,27, 125,74, 125,48, 121,35, 76,57, 72,08, 65,83, 30,45, 15,25;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₈H₁₈O₃Na) Hesaplanan: 305,1154; Bulunan: 305,1150

2.1.9.2. 6-(2-(Metoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (24). Bu maddenin sentezi 2.1.9.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %78; beyaz katı;

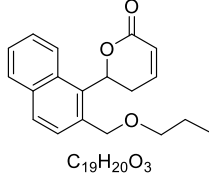
R_f: 0,24 (1:4 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39–8,25 (m, 1H), 7,95–7,76 (m, 2H), 7,53–7,46 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 7,9 ve 4,0 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 9,9, 6,2 ve 2,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 13,1 ve 4,5 Hz, 1H), 6,23 (ddd, J = 9,9, 2,8 ve 1,0 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,31–3,20 (m, 1H), 2,65–2,55 (m, 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164,26, 146,26, 134,36, 133,88, 132,21, 131,17, 129,52, 129,07, 127,66, 126,29, 125,79, 125,47, 121,18, 76,46, 73,82, 58,02, 30,43;

HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ ($C_{17}H_{16}O_3Na$) Hesaplanan: 291,0997;
Bulunan: 291,0996

2.1.9.3. 6-(2-(Propoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (26). Bu maddenin sentezi 2.1.9.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %85; beyaz katı;

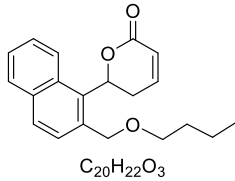
R_f: 0,06 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,86 – 7,83 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,05 (ddd, $J = 9,8, 6,2$ ve $1,9$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 13,1$ ve $4,4$ Hz, 1H), 6,22 (ddd, $J = 9,8, 2,7$ ve $0,8$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,44 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,31 – 3,15 (m, 1H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164,35, 146,26, 134,35, 134,19, 132,18, 131,21, 129,56, 129,07, 127,70, 126,26, 125,75, 125,57, 121,32, 76,60, 72,36, 72,34, 30,48, 23,00, 10,78;

HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ ($C_{19}H_{20}O_3Na$) Hesaplanan: 319,1310;
Bulunan: 319,1302

2.1.9.4. 6-(2-(Bütoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (27). Bu maddenin sentezi 2.1.9.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %67; beyaz katı;

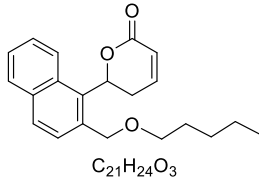
R_f: 0,08 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (ddd, $J = 9,8, 6,2$ ve $1,9$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 13,1$ ve $4,4$ Hz, 1H), 6,24 (ddd, $J = 9,9, 2,7$ ve $0,8$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,49 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,32 – 3,20 (m, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 1,65 – 1,49 (m, 2H), 1,41 – 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164,34, 146,20, 134,36, 134,17, 132,17, 131,21, 129,57, 129,06, 127,69, 126,27, 125,75, 125,57, 121,35, 76,60, 72,41, 70,45, 31,84, 30,50, 19,43, 13,94;

HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ ($C_{20}H_{22}O_3Na$) Hesaplanan: 333,1467; Bulunan: 333,1469

2.1.9.5. 6-(2-((Pentiloksi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (28). Bu maddenin sentezi 2.1.9.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %73; beyaz katı;

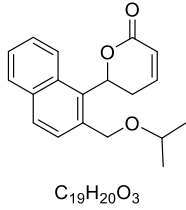
R_f: 0,12 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 9.7, 6.2 ve 1.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 13.1 ve 4.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 9.9 ve 1.9 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.27, 146.15, 134.35, 134.20, 132.17, 131.22, 129.55, 129.05, 127.67, 126.25, 125.73, 125.54, 121.35, 76.58, 72.37, 70.78, 30.49, 29.46, 28.45, 22.50, 14.04;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M]⁺ (C₂₁H₂₅O₃) Hesaplanan: 325,1804; Bulunan: 325,1803

2.1.9.6. 6-(2-(İzopropoksi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (29). Bu maddenin sentezi 2.1.9.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %68; beyaz katı;

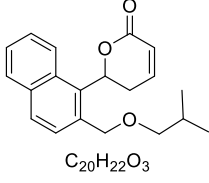
R_f: 0,06 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 – 8,29 (m, 1H), 7,89 – 7,78 (m, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 9,8, 6,2 ve 1,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 13,1 ve 4,4 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 9,9 ve 2,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,81 – 3,67 (m, 1H), 3,35 – 3,20 (m, 1H), 2,68 (ddd, J = 19,3, 5,7 ve 4,8 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 11,8 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164,38, 146,23, 134,37, 134,34, 132,17, 131,24, 129,62, 129,04, 127,70, 126,24, 125,70, 125,53, 121,42, 76,72, 71,46, 69,72, 30,48, 22,16, 22,05;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₁₉H₂₀O₃Na) Hesaplanan: 319,1310; Bulunan: 319,1310

2.1.9.7. 6-(2-(İzobütoksimetil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (30). Bu maddenin sentezi 2.1.9.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %88; beyaz katı;

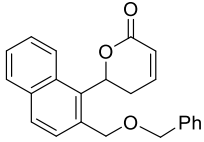
R_f: 0,08 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 – 8,30 (m, 1H), 7,88 – 7,84 (m, *J* = 5,0 ve 4,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (ddd, *J* = 9,9, 6,2 ve 1,9 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 13,1 ve 4,4 Hz, 1H), 6,23 (ddd, *J* = 9,9, 2,8, ve 1,0 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,33 – 3,20 (m, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164,32, 146,17, 134,35, 134,20, 132,16, 131,22, 129,56, 129,05, 127,72, 126,26, 125,74, 125,60, 121,39, 77,73, 76,59, 72,59, 30,50, 28,57, 19,50, 19,45;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₂₀H₂₂O₃Na) Hesaplanan: 333,1467;
Bulunan: 333,1467

2.1.9.8. 6-(2-((Benziloxy)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (31). Bu maddenin sentezi 2.1.9.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %74; beyaz katı;

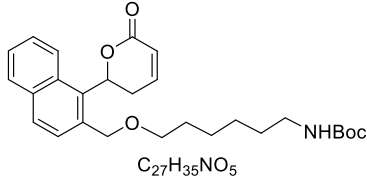
R_f: 0,08 (1:8 EtOAc-Hekz);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 – 8,29 (m, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 5H), 6,98 (ddd, *J* = 9,8, 6,2 ve 1,9 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 13,1 ve 4,4 Hz, 1H), 6,21 (ddd, *J* = 9,9, 2,8 ve 1,0 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,55 (q, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,28 – 3,12 (m, 1H), 2,62 – 2,51 (m, 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164,24, 146,16, 137,64, 134,42, 133,79, 132,39, 131,23, 129,62, 129,08, 128,56, 128,07, 127,99, 127,81, 126,33, 125,85, 125,57, 121,24, 76,56, 72,52, 71,40, 30,40;

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₂₃H₂₀O₃Na) Hesaplanan: 367,1310;
Bulunan: 367,1320

2.1.9.9. 6-(2-(((6-((tert-bütoksikarbonil)amino)heksil)oksi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (32). Bu maddenin sentezi 2.1.9.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %99; beyaz katı;

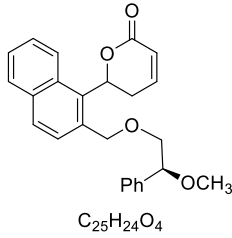
R_f: 0.25 (1:2 EtOAc-Hekz)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92–7.78 (m, 2H), 7.54–7.39 (m, 3H), 7.08 (ddd, J = 9.6, 6.2, ve 1.7 Hz, 1H), 6.37–6.17 (m, 2H), 4.85 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.62–4.50 (m, 2H), 3.47 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.37–3.21 (m, 1H), 3.14–3.03 (m, 2H), 2.70–2.55 (m, 1H), 1.62–1.51 (m, 2H), 1.52–1.28 (m, 15H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.25, 155.95, 146.09, 134.35, 134.11, 132.14, 131.20, 129.57, 129.04, 127.65, 126.29, 125.75, 125.50, 121.41, 76.54, 72.35, 70.58, 40.46, 30.50, 30.29, 30.02, 29.69, 28.41, 26.59, 25.96, 22.67, 14.10.

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ (C₂₇H₃₅NO₅Na)
Hesaplanan: 476.2413; Bulunan: 476.2426

2.1.9.10. (S)-6-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on ve (R)-6-(2-(((S)-2-metoksi-2-feniletoksi)metil)naftalen-1-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on (33). Bu maddenin sentezi 2.1.9.1.'de belirtildiği şekilde yapılmıştır.



Verim: %94;

Bu diastereomerik karışım saflaştırılmadığı için NMR analizlerinin yorumlanması gerçekleştirilememiş fakat elde edilen sonuç NMR spektrumları ekte verilmiştir.

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 Dr. Zeynep Sercan'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 kollajenaz kullanılmıştır.

MIA PaCa-2 hücrelerin için %10 ısı ile inaktive edilmiş Fetal Bovine Serum (Gibco), 1% esansiyel olmayan amino asitler, 1% L-glutamin 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. Topoizomerez I inhibisyon analizi TopoGen firmasından alınan "Topoizomerez I İlaç Tarama Kiti" ile gerçekleştirilmiştir.

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 CO₂ 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 CO₂ 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 CO₂ ve 37 °C inkübatörde 10 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 CO₂ 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 CO₂ 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 cryopreservatron ile çözüldü. Çözülen hücreler birer mililitre olacak şekilde kriyo tüplere alikotlandı. Bu işlemlerden sonra HPDEC hücreler sırasıyla -20 °C'de 1 saat, -80 °C'de 1 gün ve sonrasında 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 çözümlü yeni flaska ekildi ve %5 CO₂ 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 1500 rpm'de 3 dakika santrifüjlendi. Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra pelet 5 mL Prigrow besiyeri ile çözümlü yeni flaska ekildi ve %5 CO₂ 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 1:5 oranında hazırlanan hücre karışımı ve % 0.4'lük tripan mavisi 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 CO₂ 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 CO₂ 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. IC₅₀ değerleri GraphpadPrism yazılımı kullanılarak hesaplandı.

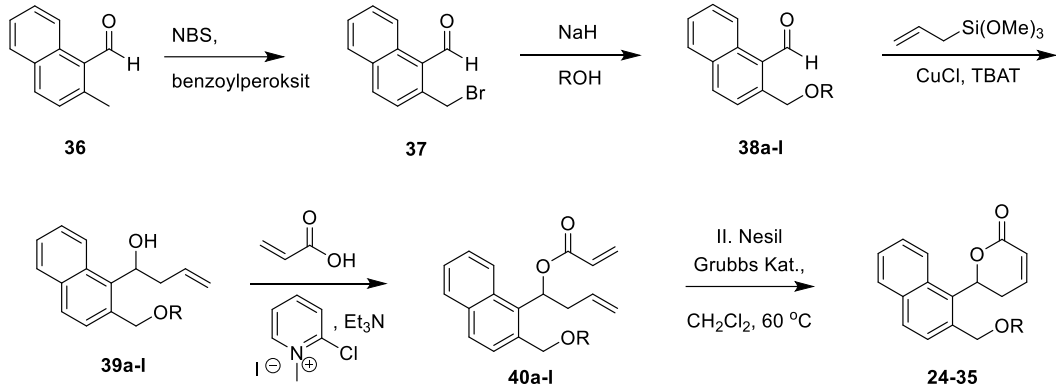
2.2.4. Zamana ve Konsantrasyona Bağlı Topoizomeraz I Enzim İnhibisyonu

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 dH₂O 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 jelle 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 15-30 dakika tutularak boyandı. Boyamadan sonra, çalkalayıcı üzerinde dH₂O ile 15 dakika tutularak fazla boyanın uzaklaştırılması sağlandı. Agaroz jel UV ışığı altında görüntülendi.

3. BULGULAR

3.1. Kimyasal Sentez

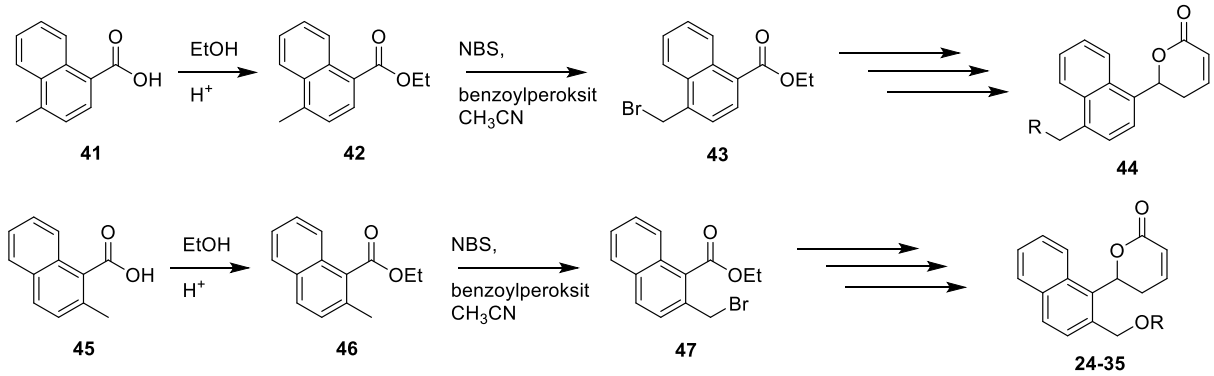
Proje önerisinde hedeflenen moleküllerin sentezleri için önerilen sentez yöntemi Şekil 7'de gösterilmiştir. Bu sentezde en önemli nokta **37** no'lu benzilik bromo sahip 1-naftaldehit türevinin elde edilmesidir. Değişik çözümlerin içerisinde (CCl_4 , CHCl_3 , ve CH_3CN) yapılan hem 4-metil-1-naftaldehit hem de 2-metil-1-naftaldehit ile gerçekleştirilen benzilik brominasyon denemelerinde başarı sağlanamamıştır. Bu nedenle hedeflenen moleküllerin sentezleri için önerilen B planına geçilmiştir.



Şekil 7. Sentezlenmesi hedeflenen 2'-alkil süstitüeli klavuzon türevlerinin 2-alkoksimetil süstitüeli 1-naftaldehitler (**38a-I**) üzerinden sentezlenmesi

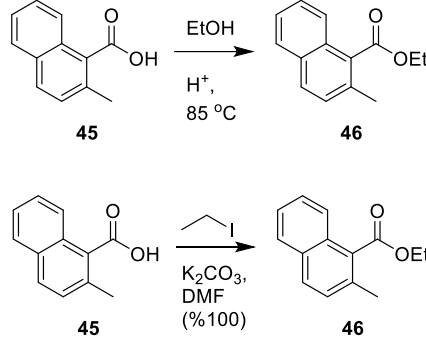
B planı kapsamında **46** no'lu naftoik asit esterinin bromlanması esas alınmıştır, benzer bir sentez yöntemi 113Z146 no'lu projemizde **44** no'lu klavuzon türevlerinin sentezinde de başarıyla uygulanmıştır (Şekil 8). Bahsedilen projede kısaca, 4-metil-1-naftoik asitin etanol ve asit varlığında estere dönüştürülmesini müteakip asetonitril içerisinde benzilik brominasyon tepkimeleri başarıyla gerçekleştirilmiştir.

B PLANI



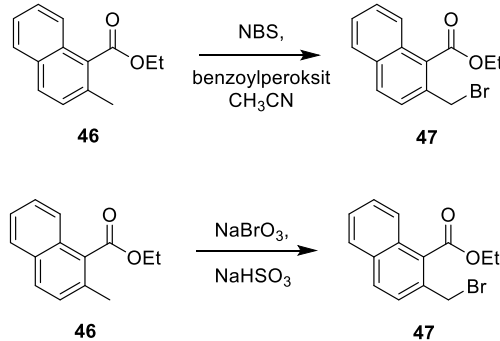
Şekil 8. Hedeflenen moleküllerin 2-metil-1-naftoik asitten başlanarak sentezlenmesi

Benzer bir esterifikasyon çalışması **45** no'lu 2-metil-1-naftoik asit ile gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. İlginç bir şekilde **42** no'lu 4-metil-1-naftoik asit ile oldukça yüksek verimlerle çalışan bu tepkime 2-metil-1-naftoik asit ile %50-60 gibi düşük verimlerle çalışmıştır. Bunun yerine alternatif olarak **45** no'lu karboksilik asite bazik ortamda etilyodür eklenmesi ile **46** no'lu ester yüksek verimlerle (%100) tekrarlı şekilde elde edilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Etil 2-metil-1-naftoat esterinin oluşturulması

İkinci basamakta **46** no'lu esterin NBS ve benzoylperoksit kullanılarak yapılan benzilik brominasyon çalışmaları değişik çözümlerde denenmiş fakat farklı çözümlerde denenilen bu tepkimeden de sonuç alınamamıştır. Bunun yerine nispeten yeni bir brominasyon yöntemi olan NaBrO₃-NaHSO₃ karışımı kullanılmış ve hedeflenen **47** no'lu ester yüksek verimlerle elde edilmiştir. Bu noktada bromlu ürünün **47** no'lu başlangıç maddesinden saflaştırma çalışmalarında maalesef başarılı olunamamıştır, sadece ham ürünün ¹H-NMR spektrumuna bakılarak tepkimede elde edilen ürünün başlangıç maddesine olan oranı belirlenebilmektedir. Bu nedenle yerine bir sonraki basamakta ham ürün kullanılmış ve elde edilen verim iki basamak için hesaplanmıştır (Şekil 10).



Şekil 10. Etil 2-metil-1-naftoat esterinin benzilik brominasyon çalışmaları

Sonraki aşamada elde edilen **47** no'lu esterin farklı alkoksitlerle tepkimesinden hedeflenen klavuzon türevlerin eldesinde önemli rol oynayacak olan farklı 2-alkoksimetil-1-naftaldehit türevlerine (**38a-I**) dönüştürülmüştür. Tablo 1'de gösterildiği gibi, farklı birincil dereceden alkollerin potasyum tert-bütoksit ile tepkimesinden elde edilen alkoksitlerin etil 2-

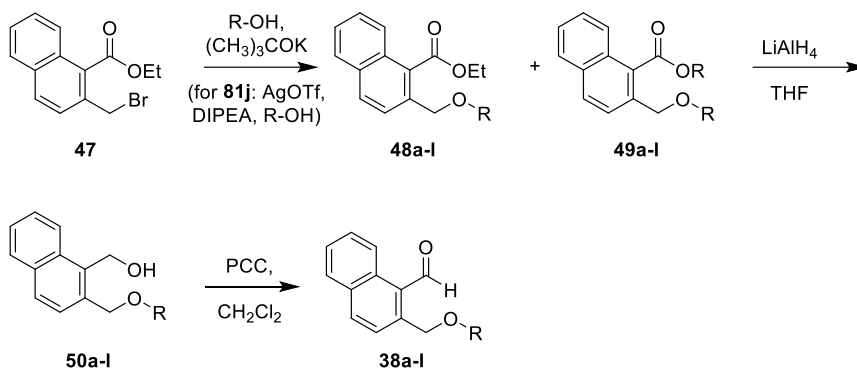
(bromometil)-1-naftoat (**47**) ile tepkimesi sonucunda benzilik bromla yer değiştirme tepkimesi (**48a-j**) ve/veya transesterifikasyon tepkimelerinin (**49a-j**) gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Metil, etil, propil, pentil ve benzil alkoller, 6-(Boc-amino)-1-hekzanol ve (S)-2-metoksi-2-feniletan-1-ol'den elde edilen etil esterler (**48a-b**, **49c**, **48e**, **48g-h**, **49h**, **48i** ve **48j**) başarıyla saflaştırılmıştır. Saflaştırılma sonrası elde edilen ürünler için verimler Tablo 1'de özetlenmiştir. Bunun yanında, butil ve isopropil alkollerden elde edilen nükleofilik sübstitüsyon (**48d** ve **48f**) ve transesterifikasyon (**49d** ve **49f**) rnleri saf olarak elde edilemediğinden bir sonraki basamakta karışım olarak kullanılmışlardır. Diğer taraftan (2-btil-1*H*-imidazol-5-il)metanol ve (1*H*-indol-2-il)metanol ile yapılan tüm nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri maalesef başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu tepkimelerin sonunda elde edilen ham rnlerin ITK'lerinde birçok ürün olduğu gözlemlenmiş fakat tüm çabalara rağmen bu ürünlerden hiçbirisi saf olarak elde edilememiştir.

Elde edilen 2-alkoksimetil sübstitüeli etil 1-naftoat türevleri bir sonraki basamakta LiAlH₄ ile indirgenerek 2-alkoksimetil sübstitüeli naftalen-1-ilmetanol türevleri (**50a-e** ve **50g-j**) genel olarak yüksek verimlerle elde edilmiştir. Isopropanol türevi olan molekülün indirgenmesinden elde edilecek olan (2-(izopropoksimetil)naftalen-1-il)metanol (**50f**) maalesef **46** no'lu molekülün indirgenme ürünü olan (2-metilnaftalen-1-il)metanolden saflaştırılmadığından bir sonraki basamakta karışım olarak kullanılmıştır.

Sentezlenmesi planlanan **33** no'lu klavuzon türevi hücre içi görüntülemede kullanılabilecek boya konjugatlarının eldesinde kullanılacağı için önemlidir. Bu maddenin sentezi için yapılan çalışmalarda **47** no'lu estere 6-(Boc-amino)-1-hekzanol ile gerçekleştirilecek nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi çalışılmış fakat çok farklı bazların varlığında dahi (NaH, BuLi, NaOH ve KOt-Bu) hedeflenen ürün elde edilememiştir. Bu maddenin hazırlanmasında alternatif olarak **47** no'lu bromlanmış ester ile 6-(Boc-amino)-1-hekzanol gümüş triflat varlığında tepkimeye sokulmuş ve hedeflenen ürün ancak %14 verimle elde edilmiştir. Bu tepkime de oldukça problemlili olup tekrar edilebilirliğinde sorunlar yaşanmıştır. Son olarak, naftalen-1-ilmetanol türevleri (**50a-j**) diklorometan içerisinde PCC ile yükseltgenerek 2-alkoksimetil-1-naftaldehit türevlerine (**38a-j**) yüksek verimlerle dnştrlmştir (Tablo 1).

B planından farklı olarak, hedeflenen (1*H*-indol-2-il)metanol türevininin sentezine yönelik yapılan alternatif çalışmalar yapılmıştır (şekil 11). Bu çalışmalarda öncelikle Tablo 1'de gösterilen tepkimede baz olarak kullanılan potasyum tersiyer bütoksit yerine sodyum hidrür ve katalitik miktarda tetrabtil amonyum iyodür kullanılmış fakat **48i** no'lu hedeflenen ürün saf olarak elde edilememiştir. Sonraki denemelerde ise öncelikle indoln azot atomu ile 2-metil-1-naftoik asit (veya asit klorür) arasında bir amit bağı oluşturarak sonrasında benzilik brominasyon ve molekülü içi nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi dşnlmştir. Bu yönde,

Tablo 1. Etil 2-(bromometil)-1-naftoat'ın (47) farklı 2-alkoksimetil-1-naftaldehit türevlerine (38a-l) dönüştürülmesi

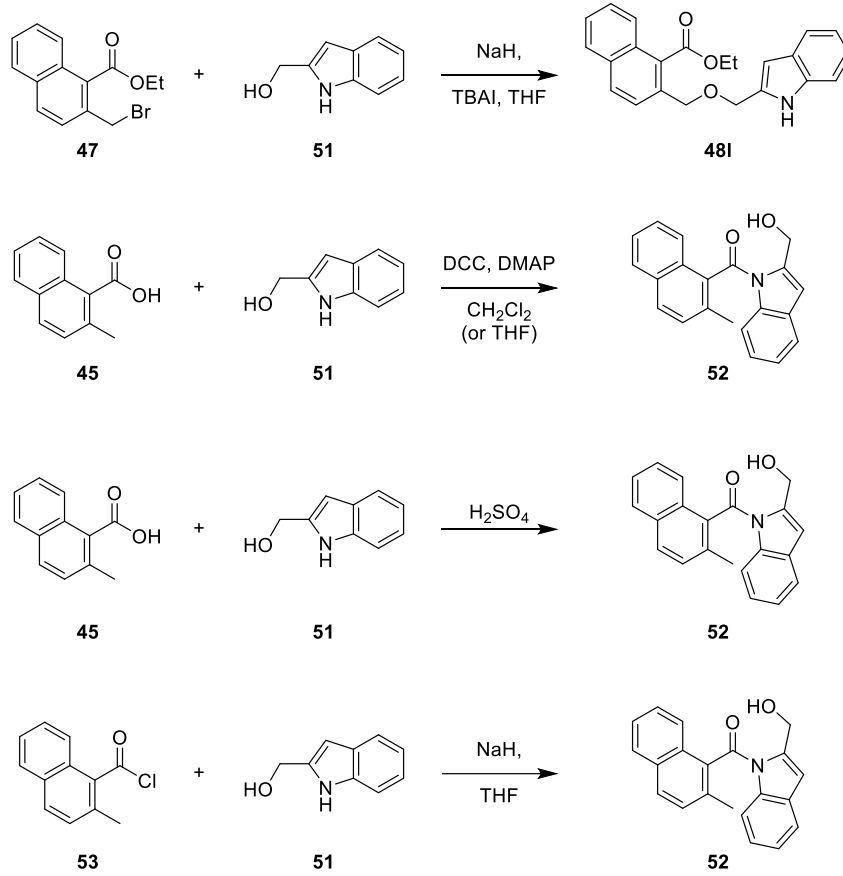


Deney	R	R Verim (%)			
		48	49	50	38
1	a	66 ^a	- ^b	83	77
2	b		60 ^a	85	78
3	c	-	52 ^a	85	74
4	d	-	- ^b	34 ^c	76
5	e	44 ^a	-	87	86
6	f	- ^b	- ^b	- ^b	23 ^d
7	g	42 ^a	-	97	84
8	h	80 ^a	-	90	86
9	i	28 ^a	30 ^a		
10	j	14 ^a	-	65	68
11	k	82 ^a	-	85	75
12	l	- ^e	- ^e	- ^f	- ^f
13	m	- ^e	- ^e	- ^f	- ^f

^{a, c, d} Son 2, 3 ve 4 basamak için toplam verim. ^b saflaştırılmadığı için verim verilememektedir. ^e ürün elde edilememiştir. ^f bir önceki basamaktaki ürün elde edilemediği için denenemedi.

bağlama (coupling) ajanı, asit veya baz varlığında gerçekleştirilen tüm denemeler maalesef sonuçsuz kalmış ve hedeflenen ürün elde edilememiştir (Şekil 11). Bu nedenle

proje kapsamında test edilmesi planlanan **34** ve **35** no'lu klavuzon türevlerinin sentezine devam edilememiştir.

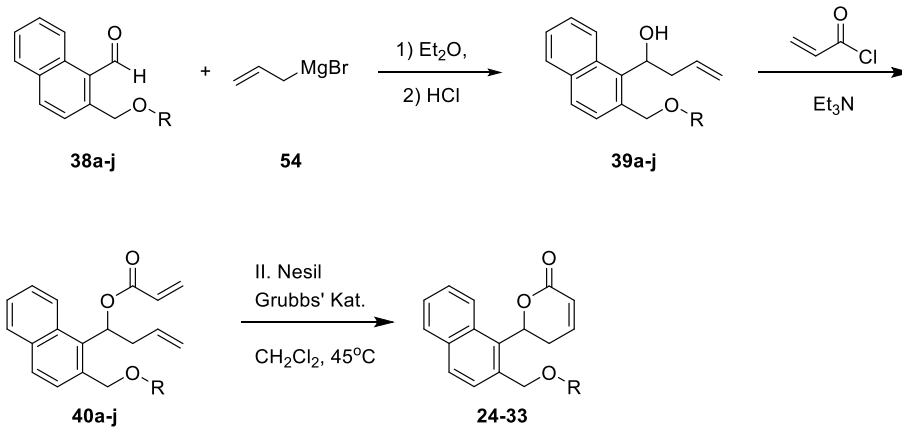


Şekil 11. Hedeflenen (*1H*-indol-2-il)metanol türevininin sentezine yönelik yapılan alternatif çalışmalar.

Proje kapsamında önerilen klavuzların sentezlenmesi için bir sonraki basamakta 2-alkoksimetil-1-naftaldehitlerin (**38a-j**) Cu(I) katalizörlüğünde alliltrimetoksisilan eklenmesi ile homoallilik alkollere (**39a-j**) dönüştürülecekleri belirtilmişti. Fakat yine proje başvuru sürecinde üzerinde çalıştığımız 113Z146 no'lu projemizde bu tepkimelerde kullanılan madde miktarlarının az olduğu zaman İTK (ince tabaka kromatografisinde) görünmeyen fakat ¹H-NMR'da 7-8 ppm arasında sinyallere sahip bir safsızlığın bir türlü bertaraf edilemediği gözlemlenmiştir bu nedenle bu yönetime alternatif olarak aldehitlere allilmagnezyum bromür eklenmiş ve hedeflenen homoallilik alkoller (**39a-j**) yüksek verimlerle elde edilmiştir. Sonraki basamakta, hazırlanan homoallilik alkoller (**39a-j**) bir baz varlığında akriloyl klorür ile muamele edilerek akrilat esterlerine (**40a-j**) çevrildikten sonra II. nesil Grubbs katalizörü kullanılarak hedeflenen 2'-alkoksimetilklavuzon (**24-33**) türevlerine dönüştürülmüşlerdir (Tablo 2).

Proje önerisinde belirtildiği gibi **33** no'lu klavuzonun diastereomerik karışım olacağı ve bu diastereomerlerin saflaştırılmasıyla lakton halkasındaki (*R*)- ve (*S*)- kiral merkezli laktonların biyolojik aktiviteyi nasıl etkileyeceğinin araştırılacağı belirtilmişti. Bu noktada, elde edilen homoallilik alkolün (**39j**) kendisi, akrilat ester türevi (**40j**) ve lakton ürün (**33**) ayrı ayrı saflaştırılmaya çalışılmış fakat tüm çabalar başarısız olmuştur. Ayrıca, homoallilik alkolün (**39j**) (*R*)- α -metoksi- α -triflorometilfenilasetik asit (MTPA) ile elde edilen Mosher esteri de hazırlanmış fakat saflaştırma aşaması yine başarısız olmuştur.

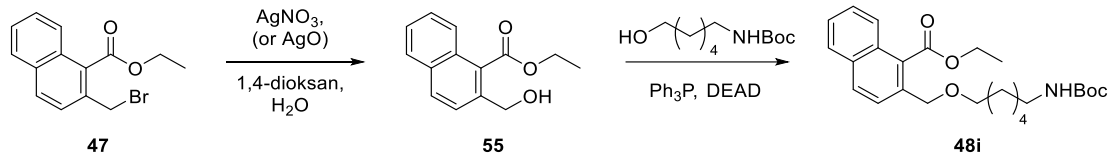
Tablo 2. 2-Alkoksimetil-1-naftaldehitlerin (**38a-j**) hedeflenen 2'-alkoksimetilklavuzon (**24-33**) türevlerine dönüştürülmesi



Deney	R	Verim (%)		
		39	40	24-33
1	a	94	88	78
2	b	94	97	85
3	c	94	89	85
4	d	98	91	67
5	e	77	76	73
6	f	96	79	68
7	g	89	75	88
8	h	72	95	74
9	i	98	44	99
10	j	75*	84*	94*

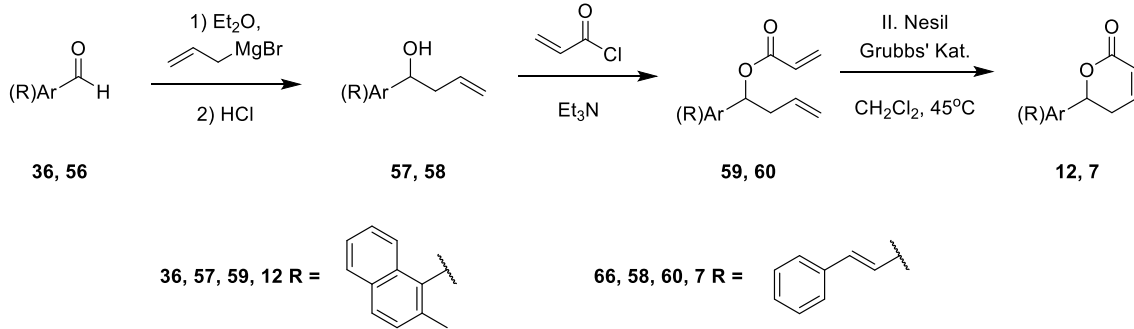
* diastereomerik karışım halinde olup diastereomerler saflaştırılamamıştır.

Proje kapsamında sentezi amaçlanan klavuzonlar genel olarak iyi miktarlarda elde edilmiş ve biyolojik aktivite denemeleri tamamlanmıştır. Sadece etil 2-(bromometil)-1-naftoat'ın (**47**) 6-(Boc-amino)-1-hekzanol ile olan nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi çok düşük verimle çalıştığından **33** no'lu klavuzon düşük miktarlarda elde edilebilmiştir. Bu basamağın tekrar edilebilirliği de çok düşük olması bizi başka alternatif yollar denememize neden olmuştur bu kapsamda akla gelen ilk yöntem etil 2-(bromometil)-1-naftoat'ın (**47**) sulu ortamda AgNO₃ veya AgO varlığında etil 2-(hidroksimetil)-1-naftoat'a (**54**), akabinde Mitsunobu tepkimesi ile muhtemel eter ürününe (**48i**) dönüştürülmesi olmuştur. Ne yazık ki bu yöntem için yapılan tüm denemeler başarısız olmuştur (Şekil 12).



Şekil 12. Hedeflenen 6-(Boc-amino)-1-hekzanol türevi klavuzonunun (**33**) büyük miktarlarda eldesine yönelik çalışmalar

Son olarak çalışmalarda pozitif kontrol olarak kullanılmak üzere rasemik 2'-metilklavuzon (**12**) ve goniothalamine (**7**) de sentezlenmiştir.



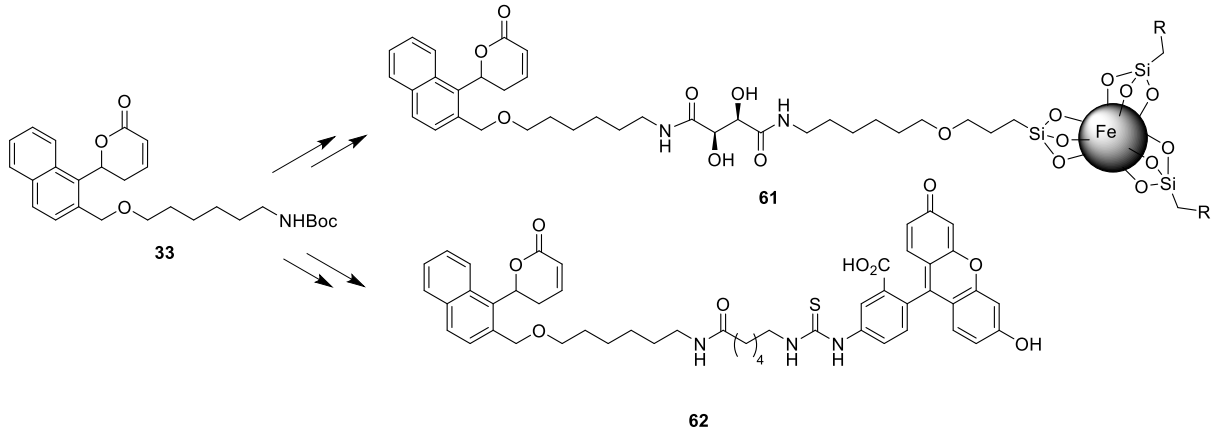
Şekil 13. Pozitif kontrol olarak kullanılmak üzere rasemik 2'-metilklavuzon (**12**) ve goniothalamine (**7**) sentezi

Proje önerisinde **33** no'lu N-Boc türevi klavuzondan başlayarak klavuzonun hem demir parçacık hem de floresans boya konjugatlarının yapılması planlanmıştır (Şekil 14). Fakat aşağıda belirtilen iki nedenden dolayı bu maddelerin sentezleri tamamlanamamıştır. Birinci neden bütçedeki karşılaşılan sorunlardır. Bilindiği üzere TÜBİTAK'a sunulan projelerin bütçeleri gerçekte proje değerlendirme panelistleri tarafından belirlenmektedir. Projemizin bütçesindeki talep edilen sarf kalemi panel görüşü nedeniyle kısıntıya uğramıştır. Özellikle projenin son zamanlarında Türk Lirası'nın yabancı para birimleri karşısındaki değer kaybı nedeniyle projede kullanılacak maddeleri bol bol alarak kullanma fırsatımız olmamıştır.

Proje kapsamında kullanılması gereken maddelerden sağlıklı hücrelerin kültüründe kullanılan besiyeri ortamı, Topo I kiti, ve **33** no'lu klavuzonun sentezinde kullanılan 6-(Boc-amino)-1-hekzanol birim başına en çok parayı ödediğimiz malzemelerdir. Özellikle son 10 ay süresince net bir karar aşamasında kaldık. Bu süreçte geriye kalan bütçeyle ya hücre kültürü ortamı ve Topo I enzim kitini alarak sentezi tamamlanmış olan moleküllerin biyolojik aktivitelerini tamamlayarak iyi bir yerde yayınlanabilecek bir makaleyi tamamlayabilmek (patent başvurusu yapmak) ya da kalan parayı **33** no'lu molekülün sentezinde harcayarak elimizde sadece sentezleri tamamlanmış fakat biyolojik aktiviteleri bilinmeyen bir dizi molekülle net bir sonuca ulaşmadan projeyi sonlandırmak durumunda kalmaktı.

Özellikle biyolojik aktivite testlerinin testlerinin ilk denemede çıkmadığı, sağlıklı hücre hatlarında kontaminasyon (veya proliferasyonun azalmasıyla devamlı stok alıp tekrar çözme) ve temin edilen Topo I enzimin (veya kitin) ithali sırasında taşıma süresinde soğuk zincirin kırılarak enzimin deaktive olması ve yeni enzim siparisi bize hem bütçe hem de zaman anlamında sıkıntıya sokmuştur. Bu enzim için ithalatçı firmayla yapılan yazışmalar sonucunda bizden istenen ekstra deneyler tamamlandıktan gerekli yazışmalara devam edilmiştir. Hatalı gönderilen Topo I enzimi yerine yeni bir enzim ücretsiz olarak ancak 2017 Ağustos ayında gönderilmiştir. Böyle bir ortamda kalan bütçenin tamamı **33** no'lu klavuzonda dahil olmak üzere Tablo 2'deki türevlerinin sentezlerinin ve biyolojik aktivitelerinin tamamlanması amacıyla kullanılmıştır. Yukarıda da belirtildiği üzere **33** no'lu klavuzon türevinin sentezi en problemlili sentezimizdi. Tablo 2'de gösterilen **33** no'lu klavuzon türevinin tamamı biyolojik testlerin tamamlanmasında kullanılmış, proje bitim tarihine yakın bir süreçte boya ve demir konjugatlarının sentezinde kullanılması düşünülen **33** no'lu klavuzon türevinin tekrar sentezine yönelik son bir çabamız daha olmuştur. Bu çabamızın sonucu ise Şekil 12'de özetlenmiştir.

Bu maddelerin yetiştirilememesinin ikinci bir nedeni ise grubumuzda iş paketlerinin öngörülen sürelerde tamamlayamamızdan kaynaklanmıştır. Proje ara raporlarında belirtildiği gibi; i) ders aşamasında olan bursiyeri olarak görev alan bir öğrencimizin 6. ayda projeden ayrılmış ve sonraki 5 ayda uygun bir bursiyerin bulunamamış olması, ii) hedeflenen moleküllerin sentezi için projede ilk önerilen sentez yöntemine (5 basamak) göre daha uzun olan B planının (8 basamak) çalışmış olması, ve iii) benzil brominasyon ve akabindeki alkollerin nükleofilik süstitüsyon basamaklarında elde edilen ham ürünlerdeki başlangıç maddelerinin ve son hedef ürünlerin kromatografik saflaştırılmasında karşılaşılan problemler nedeniyle proje çalışma takvimine göre daha yavaş ilerlemiştir.



Şekil 14. Proje kapsamında **33** no'lu N-Boc türevi klavuzondan başlayarak yapılması planlanan klavuzon-demir parçacık ve klavuzon-floresans boya konjugatlarının (**61** ve **62**) yapıları

3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.2.1. MTT Hücre Canlılık Analizi

MTT hücre canlılık testi kullanılarak **11**, **12** ve **24-32** no'lu maddelerin MIA PaCa-2 (pankreatik kanser) hücre hattı ile HPDEC (ölümsüzleştirilmiş sağlıklı pankreas) hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkileri belirlenmiştir. Bu çalışmada kamptotesin (CPT) ve goniotalamin (GTN) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. HPDEC hücreleri yüzeyi kolajen kaplı 96 kuyucuklu mikrolakalarda test edildiğinden, kullanılan kolajenin hesaplanan IC₅₀ değerine etkisinin olup olmadığı sorusu sorulabilir. Bu konuya açıklık getirmek için, **11** no'lu molekül kolajenli ve kolajensiz 96 kuyucuklu mikrolakalarda MIA PaCa-2 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine de bakılmıştır. Sonuçlar Tablo 1'de özet olarak sunulmuştur. Tabloda belirtilen seçicilik indeksinin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmıştır, burada IC₅₀ değeri hücre popülasyonunu negatif kontrole göre %50 düşürmek için gerekli olan madde konsantrasyonudur.

Seçicilik indeksi = saf maddenin sağlıklı hücre hattındaki sitotoksitesisi için hesaplanan IC₅₀ değeri/aynı maddenin kanserli hücre hattındaki sitotoksitesisi için hesaplanan IC₅₀ değeri

MTT sonuçları göstermiştir ki, her iki hücre hattı da çok iyi bilinen bir topoizomeras I zehiri olan CPT'ye karşı oldukça duyarlıdır. İlginç bir şekilde CPT hücreler arasında bir seçiciliğe sahip değildir. Bunun muhtemel nedeni MIA PaCa-2 ve HPDEC hücrelerinin duplikasyon zamanlarının birbirine çok yakın olmasıdır (göreceli olarak 40 ve 34 saat). Diğer taraftan, rasemik goniotalamin MIA PaCa-2 hücre hattında daha kuvvetli bir sitotoksik aktivite gösterirken HPDEC hücrelerinde daha yüksek dozlarda benzer sitotoksik aktiviteye sahiptir. Tablo 1'de görüleceği üzere, kolajen kaplı 96 kuyucuklu mikrolakalarda MTT testi yapmak

kolajensiz 96 kuyucuklu mikropalakardaki sonuçlara göre klavuzon türevlerinin IC₅₀ değerini hafifçe arttırmaktadır (11). Bu artışın sebebi tam olarak açık olmamakla beraber iki ihtimal mevcuttur. Ya MIA PaCa-2 hücreleri kolajenli ortamda daha iyi direnç gösteriyorlar, ya da test edilen moleküllerin bir kısmı direkt olarak kolajenle etkileştiği için hücrelerde aynı sitotoksik etkiyi görmek daha yüksek dozlar gerektiriyor olabilir.

Tablo 3. Klavuzon türevleri için MIA PaCa-2 ve HPDEC hücreleri üzerinde gerçekleştirilen MTT analizlerinden hesaplanan IC₅₀ değerleri.

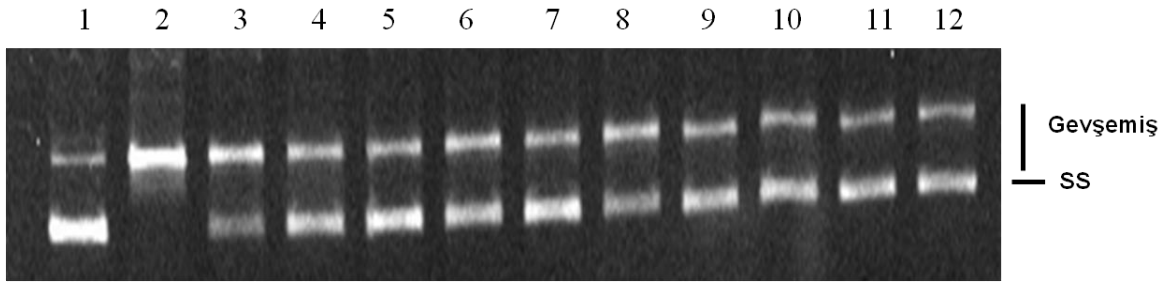
Madde	IC ₅₀ (μM)		Seçicilik indeksi	
	MIA PaCa-2			HPDEC
	Kolajensiz	Kolajenli		
CPT	0,18±0,01		0,21 ± 0,01	1,17
GTN (7)	8,53 ± 0,88		17,75 ± 0,68	2,08
11	0,96 ± 0,17	1,23 ± 0,34	0,34 ± 0,09	0,35
12	1,86 ± 0,17		0,53 ± 0,05	0,28
24	0,61 ± 0,09		0,54 ± 0,10	0,89
25	0,72 ± 0,11		0,70 ± 0,05	0,97
26	2,46 ± 0,42		1,98 ± 0,03	0,80
27	3,63 ± 0,14		3,21 ± 0,23	0,88
28	3,25 ± 0,39		3,61 ± 0,16	1,11
29	2,87 ± 0,51		1,23 ± 0,08	0,43
30	3,02 ± 0,02		5,53 ± 0,22	1,83
31	3,21 ± 0,19		1,60 ± 0,016	0,50
33	0,70 ± 0,05		0,42 ± 0,02	0,60

Daha nceki çalışmalarımızda naftalen-1-il grubunun 2'- 3'- ve 4'- konumlarda alkil substitüentler eklendiğinde klavuzon türevlerinin sitotoksik aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir. Genel olarak bu konumlardaki büyük substitüentler klavuzonların sitotoksik aktivite gücünü düşürmektedir. Aynı konumlarda daha küçük substitasyonlar yapıldığında daha kuvvetli sitotoksik aktivite elde edilmektedir (11, 12, 24 ve 25). Bu çalışmada ilk defa klavuzonların kanser hücrelerine olan seçici sitotoksik aktivitesinin 2'-konumundaki substitüentlerin büyüklüğü ve dallanma yapısıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Klavuzonun sitotoksik aktivitesindeki kanser hücrelerine olan seçiciliği 2'-konumunda küçük substitüentler varken azalmaktadır (24-27), daha büyük alkil grupları CPT'ye oranla seçiciliği arttırmaktadır. İlginç bir şekilde 30 no'lu madde kanser hücreleri üzerindeki seçiciliği klavuzonlar arasında en yüksek olup, GTN ile benzerdir. Benzer seicileğe sahip olmakla beraber 30 no'lu madde aynı

etkiyi GTN'ye oranla daha düşük dozlarda gerçekleştirmektedir. Bu nedenle klavuzonların seçici ve kuvvetli sitotoksik aktivitelerinin 2', 3' ve 4'-konumlarındaki substitüentler tarafından kontrol edilebileceği düşünülmüştür.

3.2.2. Zamana ve Konsantrasyona Bağlı Topoizomeraz I Enzim İnhibisyonu

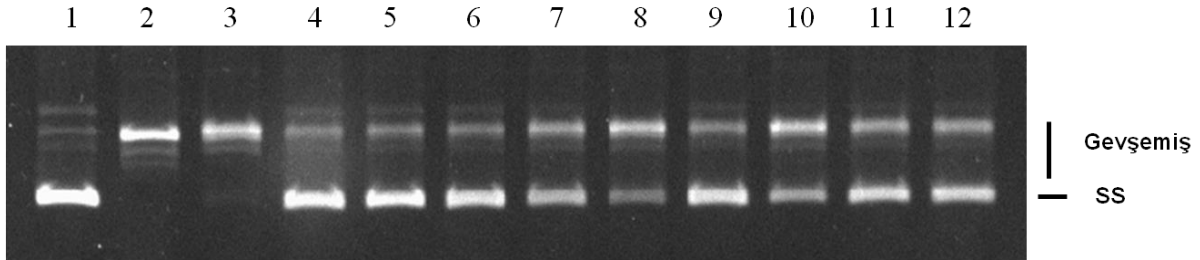
Klavuzon türevlerinin Topo I enzimini inhibe ettiği daha önce tarafımızca gösterilmişti (Akçok vd. 2017). Bu projede sentezi tamamlanan 2'-alkoksimetilklavuzon türevlerinin de Topo I enzimi üzerindeki inhibisyon özellikleri çalışılmıştır (Şekiller 15-19). Bu denemelerde kamptotesin (CPT) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Şekil 15'de görüldüğü üzere 100 veya 50 μM 2'-metilklavuzon (**12**) ile 10, 5, 1 ve 0 dakika ön inkübasyonu yapılmış Topo I enziminin inhibisyonu çalışılmıştır. Buna göre 10 dakika ön inkübasyon sonucunda hem 100 μM hem de 50 μM konsantrasyonda Topo I enzimi kuvvetlice inhibe edilmiştir (şeritler 5 ve 6). Diğer yandan, 5 dakika ön inkübasyon sonucunda 100 μM 2'-metilklavuzon (**12**) ile ön inkübasyonunda elde edilen Topo I inhibisyonu kuvvetli iken 50 μM 2'-metilklavuzon (**12**) ile ön inkübasyonunda elde edilen Topo I inhibisyonu daha zayıf görünmektedir (şeritler 7 ve 8). Bunun yanında 2'-metilklavuzon (**12**) ile 1 ve 0 dakika ön inkübasyonu yapılmış Topo I enziminin inhibisyonu da görülmekteyse de bu şeritlerdeki (9-12) süper sarmal DNA bantları zayıf olduğundan sentezlenen moleküllerin Topo I enzim çalışmalarının 10 dakikalık ön inkübasyonla gerçekleştirilmesi kararlaştırılmıştır.



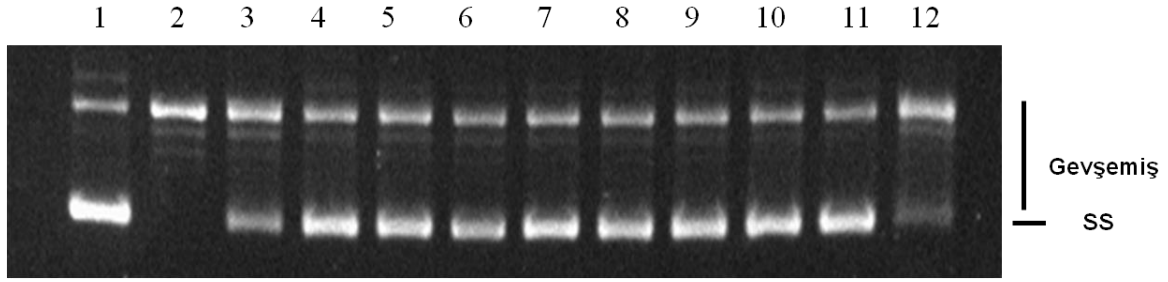
Şekil 15. 2'-Metilklavuzon (**12**) ile zamana ve konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu. şerit 1: 1 μL pUC19 (Süper sarmal DNA, pHOT1 0,25 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$); şerit 2: 2 μL gevşemiş DNA (50 $\text{ng}/\mu\text{L}$); şerit 3: pUC19 + Topo I (2U) + 1 μL DMSO; şerit 4: pUC19 + Topo I + 50 μM CPT; şeritler 5-6: pUC19 + Topo I + sırasıyla 100 ve 50 μM 2'-Metilklavuzon ile 10 dakika ön inkübasyon; şeritler 7-8: pUC19 + Topo I + sırasıyla 100 ve 50 μM 2'-Metilklavuzon ile 5 dakika ön inkübasyon; şeritler 9-10: pUC19 + Topo I + sırasıyla 100 ve 50 μM 2'-Metilklavuzon ile 1 dakika ön inkübasyon; şeritler 11-12: pUC19 + Topo I + sırasıyla 100 ve 50 μM 2'-Metilklavuzon ile 0 dakika ön inkübasyon.

Sağlıklı hücelere karşı seçici sitotoksik aktivite gösteren 2'-metoksimetilklavuzon (**24**) ve kanserli hücelere karşı seçici sitotoksik aktivite gösteren 2'-izobütoksimetilklavuzon (**30**) türevlerinin Topo I inhibisyonu için yapılan çalışma Şekil 16'te gösterilmiştir. İlginç bir şekilde 2'-metoksimetilklavuzon (**24**) 50 µM konsantrasyonda kuvvetli Topo I inhibisyonu gösteriyorken konsantrasyon azaldıkça Topo I enzim inhibisyonu miktarında da azalma görülmektedir. Diğer taraftan 2'-izobütoksimetilklavuzon (**30**) 50 µM konsantrasyonda kuvvetli Topo I inhibisyonu göstermekle beraber bu aktivite 10 µM konsantrasyonda biraz azalmakla beraber 2 ve 0,4 µM konsantrasyonlarda tekrar kuvvetli bir Topo I inhibisyonuna sebep olduğu görülmektedir (Şekil 16).

Bir sonraki denemede 2'-etoksimetilklavuzon (**25**) ve 2'-Boc korunmuş amin türevlendirilmiş klavuzon (**33**) yapılarının Topo I enzimini 50, 10 ve 2 µM konsantrasyonlarında kuvvetlice inhibe ettiği görülmektedir. Bu maddelerden 2'-etoksimetilklavuzon (**25**) 0,4 µM konsantrasyonda hala kuvvetli bir Topo I inhibisyonuna neden olurken bu konsantrasyonda uygulanan 2'-Boc korunmuş amin türevlendirilmiş klavuzon (**33**) türevinin etkisinin azaldığı görülmektedir (Şekil 17).

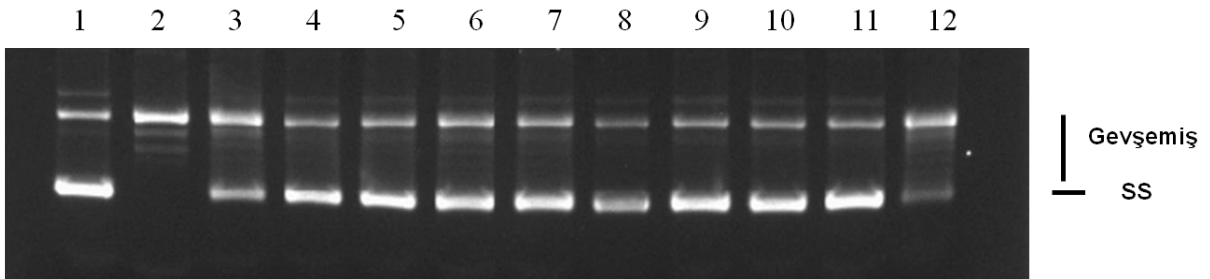


Şekil 16. 2'-Metoksimetilklavuzon (**24**) veya 2'-izobütoksimetilklavuzon (**30**) ile 10 dakika ön inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu. Şerit 1: 1 µL pUC19 (Süper sarmal DNA, pHOT1 0,25 µg/µL); şerit 2: 2 µL gevşemiş DNA (50 ng/µL); şerit 3: pUC19 + Topo I (2U)+ 1 µL DMSO; şerit 4: pUC19 + Topo I + 50 µM CPT; şeritler 5-8: pUC19 + Topo I + sırasıyla 50, 10, 2 ve 0,4 µM 2'-metoksimetilklavuzon (**24**); şeritler 9-12: pUC19 + Topo I + sırasıyla 50, 10, 2 ve 0,4 µM 2'-izobütoksimetilklavuzon (**30**).

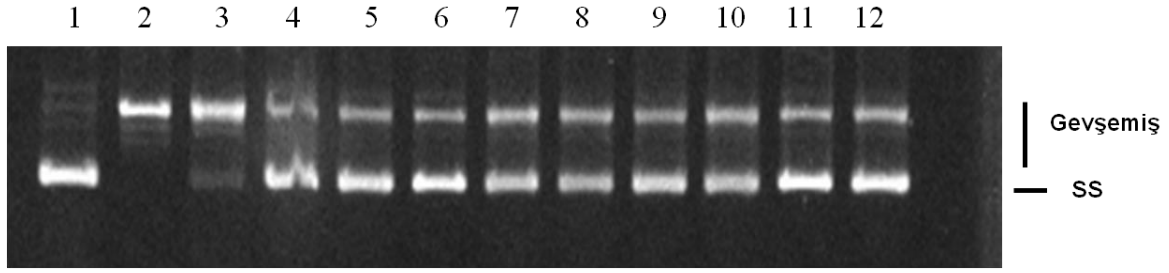


Şekil 17. 2'-Etoksimetilklavuzon (**25**) veya 2'-Boc korunmuş amin türevlendirilmiş klavuzon (**33**) ile 10 dakika ön inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu. Şerit 1: 1 µL pUC19 (Süper sarmal DNA, pHOT1 0,25 µg/µL); şerit 2: 2 µL gevşemiş DNA (50 ng/µL); şerit 3: pUC19 + Topo I (2U)+ 1 µL DMSO; şerit 4: pUC19 + Topo I + 50 µM CPT; şeritler 5-8: pUC19 + Topo I + sırasıyla 50, 10, 2 ve 0,4 µM 2'-etoksimetilklavuzon (**25**); şeritler 9-12: pUC19 + Topo I + sırasıyla 50, 10, 2 ve 0,4 µM 2'-Boc korunmuş amin türevlendirilmiş klavuzon (**33**).

Ek olarak aynı sayıda karbona sahip olan 2'-propoksimetilklavuzon (**26**) ve 2'-izoropoksimetilklavuzon (**29**) türevlerinin Topo I enzimini 50, 10 ve 2 µM konsantrasyonlarında kuvvetlice inhibe ettiği görülmektedir. Bu maddelerden 2'-izoropoksimetilklavuzon (**29**) 0,4 µM konsantrasyonda 2'-propoksimetilklavuzon (**26**) türevine oranla daha kuvvetli bir Topo I inhibisyonuna neden olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 18). Daha uzun karbon zincirlerine sahip 2'-bütoksimetilklavuzon (**27**) ve 2'-pentiloksimetilklavuzon (**28**) ise 50, 10, 2 ve 0,4 µM konsantrasyonlarında Topo I enzimini kuvvetlice inhibe ettiği görülmektedir (Şekil 19).



Şekil 18. 2'-Propoksimetilklavuzon (**26**) veya 2'-izoropoksimetilklavuzon (**29**) ile 10 dakika ön inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu. Şerit 1: 1 µL pUC19 (Süper sarmal DNA, pHOT1 0,25 µg/µL); şerit 2: 2 µL gevşemiş DNA (50 ng/µL); şerit 3: pUC19 + Topo I (2U)+ 1 µL DMSO; şerit 4: pUC19 + Topo I + 50 µM CPT; şeritler 5-8: pUC19 + Topo I + sırasıyla 50, 10, 2 ve 0,4 µM 2'-izoropoksimetilklavuzon (**29**); şeritler 9-12: pUC19 + Topo I + sırasıyla 50, 10, 2 ve 0,4 µM 2'-propoksimetilklavuzon (**26**).



Şekil 19. 2'-Bütoksümetilklavuzon (**27**) veya 2'-pentiloksümetilklavuzon (**28**) ile 10 dakika ön inkübasyon sonucunda elde edilen konsantrasyona bağlı Topo I enzim inhibisyonu. Şerit 1: 1 µL pUC19 (Süper sarmal DNA, pHOT1 0,25 µg/µL); şerit 2: 2 µL gevşemiş DNA (50 ng/µL); şerit 3: pUC19 + Topo I (2U)+ 1 µL DMSO; şerit 4: pUC19 + Topo I + 50 µM CPT; şeritler 5-8: pUC19 + Topo I + sırasıyla 50, 10, 2 ve 0,4 µM 2'-bütoksümetilklavuzon (**27**); şeritler 9-12: pUC19 + Topo I + sırasıyla 50, 10, 2 ve 0,4 µM 2'-pentiloksümetilklavuzon (**28**).

Son olarak, sentezi tamamlanan moleküllerden **32** no'lu klavuzon türevi diastereomerik karışım halinde olduğundan ve diastereomerlerine ayırtılamadığından Topo I aktivitesine bakılamamıştır. Bir diğer madde olan **31** no'lu benziloksümetil türevi ise proje süresinin bitimine yakın tarihlerde satın alınan Topoizomeraz I enziminin muhtemelen taşıma sırasında aktivitesini kaybetmesi nedeniyle Topo I süpersarmal DNA relaksasyonu sonucu proje raporuna yetiştirilememiştir.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatürde ilk defa tarafımızca sentezlenen ve antikanser özelliği rapor edilen klavuzon, 6-(naftalin-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on, molekülünün yapı-aktivite ilişkisi ve kanser hücreleri üzerindeki seçici sitotoksik aktivitelerinin incelenmesi için gerçekleştirdiğimiz çalışmalara bu projede de devam edilmiştir. Daha önceki projelerimizde bir dizi heteroatom sübstitüeli klavuzon türevinin sentezi çalışılmış ve 2',3'-dimetoksi sübstitüeli klavuzon türevinin kuvvetli sitotoksik etkisi gösterilmişti. Başka bir projemizde ise 4'-alkil sübstitüeli klavuzon türevleri sentezlenmiş ve pankreatik kanser hücreleri üzerindeki seçici sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Fakat ne yazık ki bu türevlerde düz karbon zincirine sahip sübstitentlerin varlığında (metil-pentil) klavuzon türevlerinin sağlıklı hücrelere karşı seçici sitotoksik aktivite gösterdiği, daha büyük sübstitüentlerin varlığında ise sağlıklı ve kanserli hücrelerde benzer miktarda sitotoksik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Grubumuzda gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise bu maddelerin CRM1 (nükleositol plazmik transport sistemi) üzerindeki inhibisyon etkileri incelenmiş ve moleküllerin sitotoksik aktivitelerinin CRM1 üzerindeki inhibisyon özellikleriyle paralel olduğu gözlemlenmiştir (makale olarak sunulmuştur, değerlendirme aşamasındadır).

Bu çalışmada ise bir dizi 2'-alkoksimetil sübstitüeli klavuzon türevi rasemik olarak sentezlenmiş ve kanserli ve sağlıklı pankreas hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri ile Topo I enzimi üzerindeki inhibisyon özellikleri çalışılmıştır. Sentezlere 2-metil-1-naftoik asitten başlanmış ve yedi basamakta tamamlanmıştır. İlk basamakta, naftoik asitin bazik ortamda etil iyodürle yer değiştirme tepkimesinden etil 2-metil-1-naftoat esteri elde edilmiş daha sonra NaBrO₃-NaHSO₃ karışımı kullanılarak benzilik konumundaki metil grubunun brominasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen etil 2-(bromometil)-1-naftoatın farklı primer alkoksitlerle olan nükleofilik yer değiştirme tepkimesinden benzilik alkilasyon gerçekleştirilmiş ve daha sonra etil 2-alkoksimetil-1-naftoat türevleri önce LiAlH₄ ile benzilik alkollere indirgenmiş sonrasında ise PCC ile aldehitlere çevrilmişlerdir. Elde edilen aldehitlere yüksek verimlerle allilmagnezyum bromür eklenmiş ve homoallilik alkoller oluşturulmuştur. Bu alkoller daha sonra sırasıyla akrilat esterlerine dönüştürülüp arkasından Grubbs katalizörü ile hedeflenen α,β -doymamış laktonlara çevrilmişlerdir.

Elde edilen rasemik klavuzon türevlerinin yine sağlıklı (HPDEC) ve kanserli (MIA PaCa-2) pankreatik hücreler üzerindeki sitotoksik etkisine bakılmıştır. İlginç bir şekilde, 4'-alkil klavuzon türevlerinde olduğu gibi küçük sübstitüentlerin varlığında 2'-alkoksimetilklavuzon türevlerinde de sağlıklı hücrelerde daha fazla sitotoksik etkiye neden olduğu ve daha büyük sübstitüentlerin varlığında sağlıklı ve kanserli pankreatik hücrelerde benzer miktarda bir sitotoksik aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Daha önce tarafımızca sentezlenen klavuzon

türevlerinden hiç birisi bu projede sentezlenen 2'-izobütoksimetilklavuzon (**30**) türev kadar kanserli hücelere karşı seçicilik göstermemiştir. Bu molekülün pankreatik kanser hücelere (MIA PaCa-2) olan seçiciliği literatürde iyi bilinen bir başka 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevin olan rasemik goniothalaminin kanser hücelere (MIA PaCa-2) olan seçiciliğine benzer miktarda olup aynı sonucu üçte biri kadar daha düşük dozlarda sağlamaktadır.

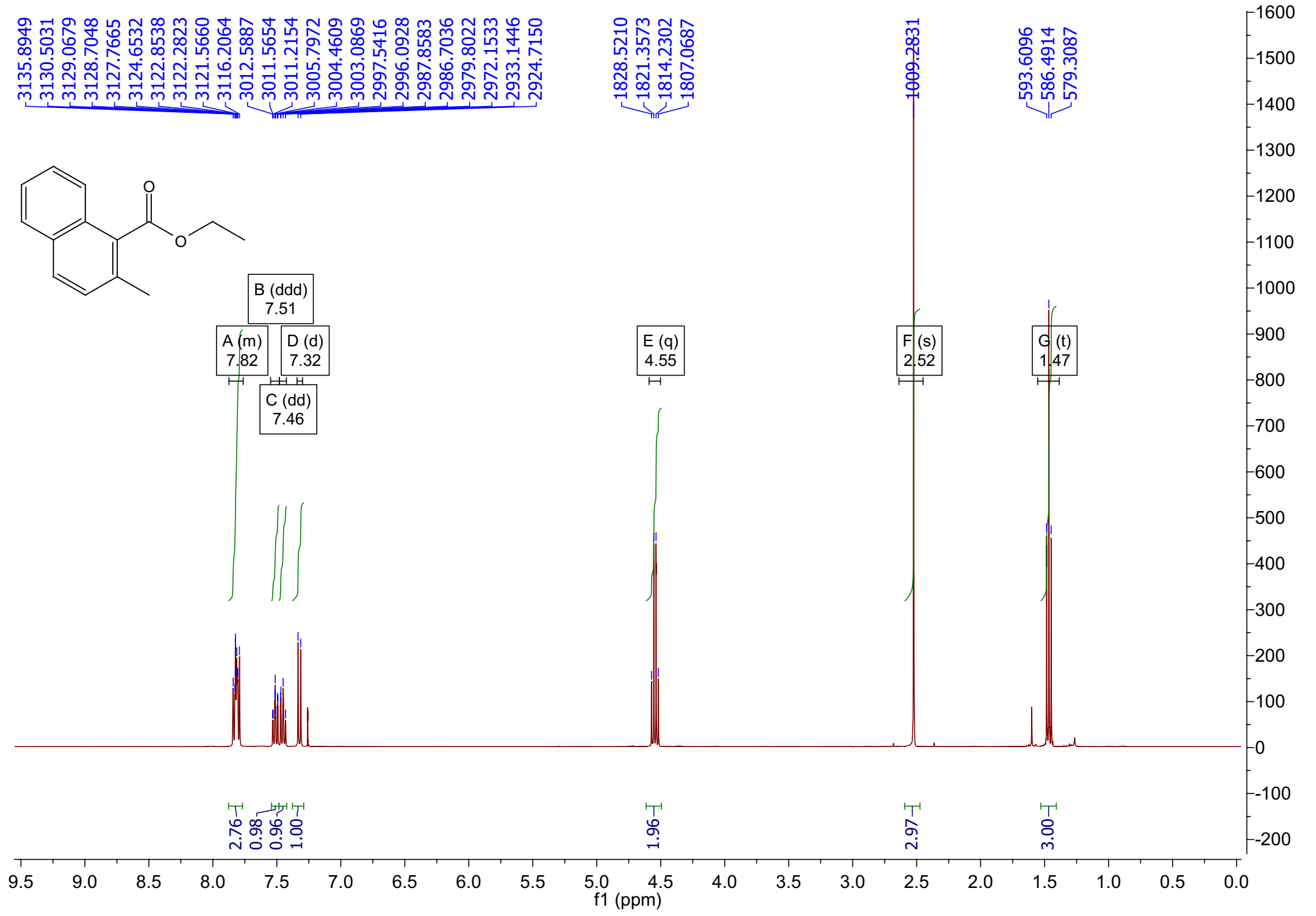
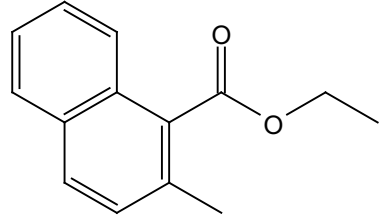
Son olarak, elde edilen moleküllerin Topo I enzimini zaman ve konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Genel olarak 10 dakikalık ön inkübasyonun Topo I inhibisyonu için yeterli olduğu ve moleküllerin tamamının Topo I enzimini 50, 10 ve 2 µM konsantrasyonlarda 10 dakikalık ön inkübasyon sonrasında inhibe ettiği gözlemlenmektedir. Daha düşük konsantrasyonda (0,4 µM) ise genelde daha uzun karbon zincirine sahip olan klavuzon türevlerinin Topo I enzimi inhibisyonunda daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir.

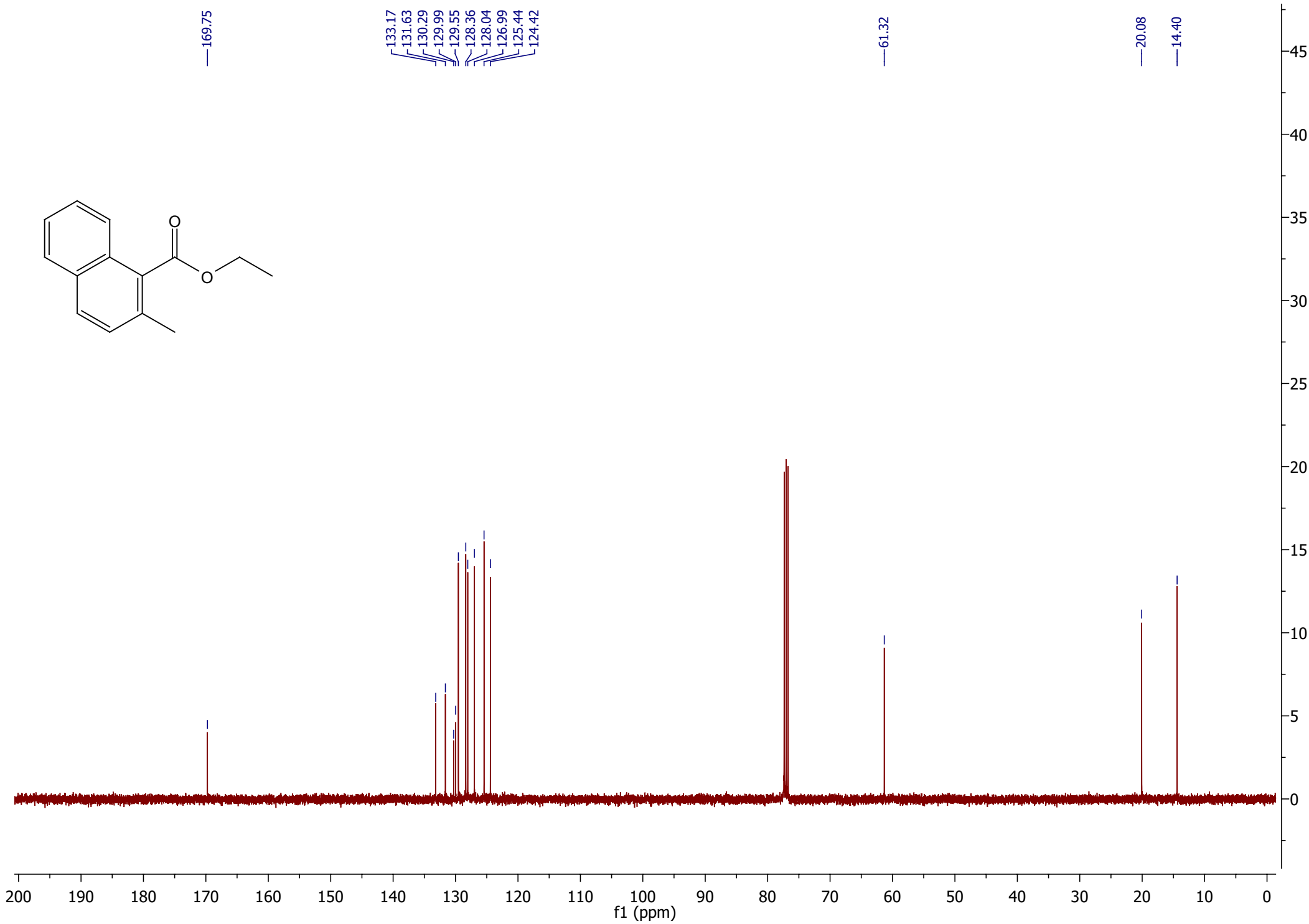
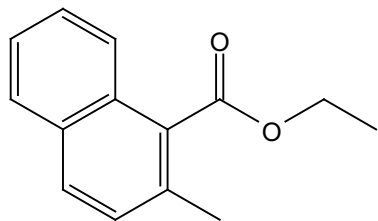
5. KAYNAKLAR

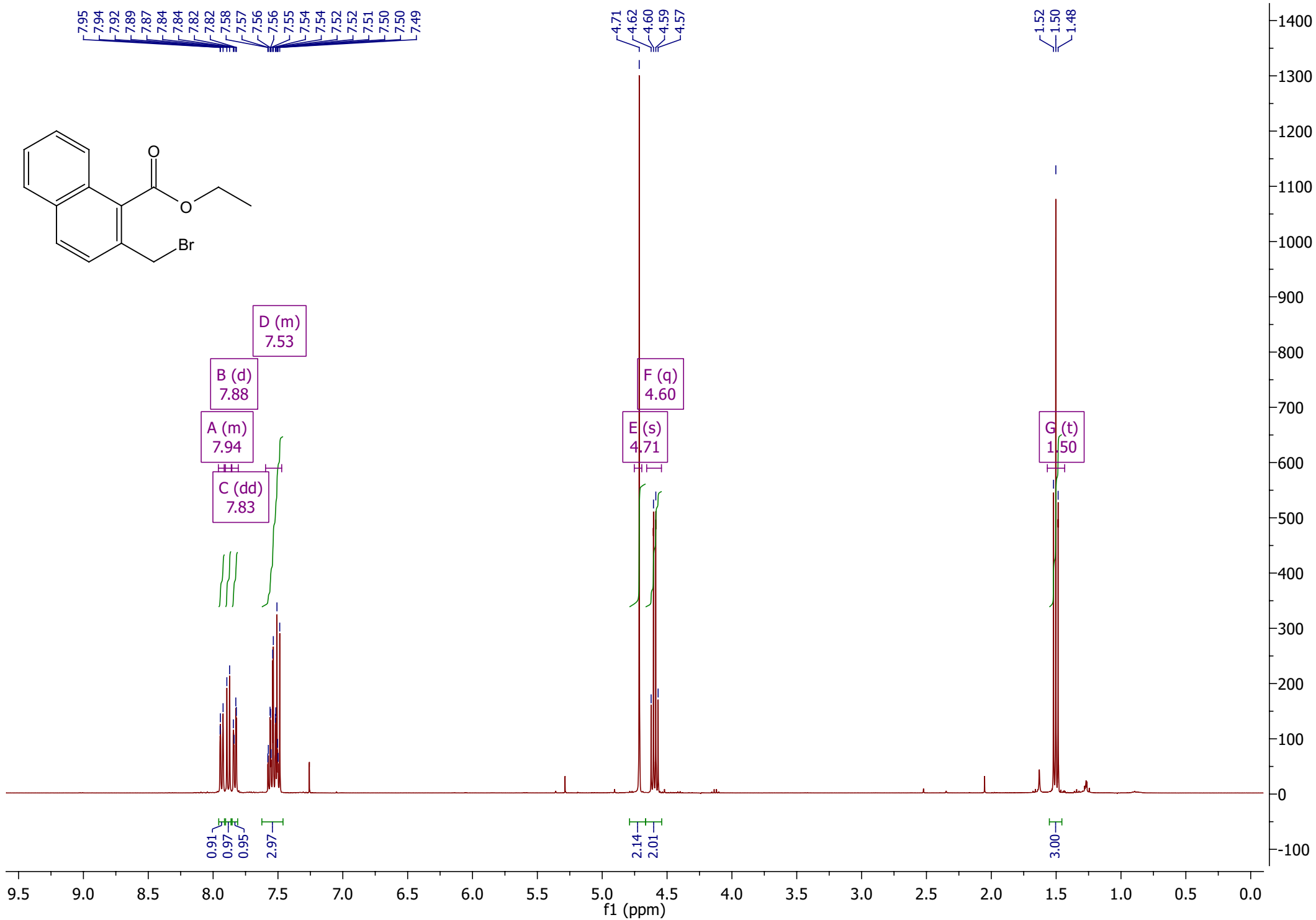
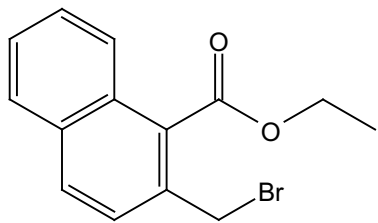
- Akçok, İ., Mete, D., Şen, A., Kasaplar, P., Korkmaz, K.S., Çağır, A., 2017. "Synthesis and Topoisomerase I inhibitory properties of klavuzon derivatives", *Bioorg Chem*, 71: 275-284.
- Blazquez, M.A., Bermejo, A., Zafra-Polo, M.C., Cortes, D., 1999. "Styryl-lactones from *Goniothalamus* species - A review", *Phytochem. Anal.*, 10(4): 161-170.
- 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", *Bioorgan Med Chem*, 14(3): 622-631.
- 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.
- 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", *Bioorgan Med Chem*, 17(1): 311-318.
- 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.
- Zhao, L., Gao, Y., 2008. "Scar Treatment Using Protein Phosphatase Inhibitors. Patent US2008004440". In: B. Corp. (Editor). Biobotanic Corp.

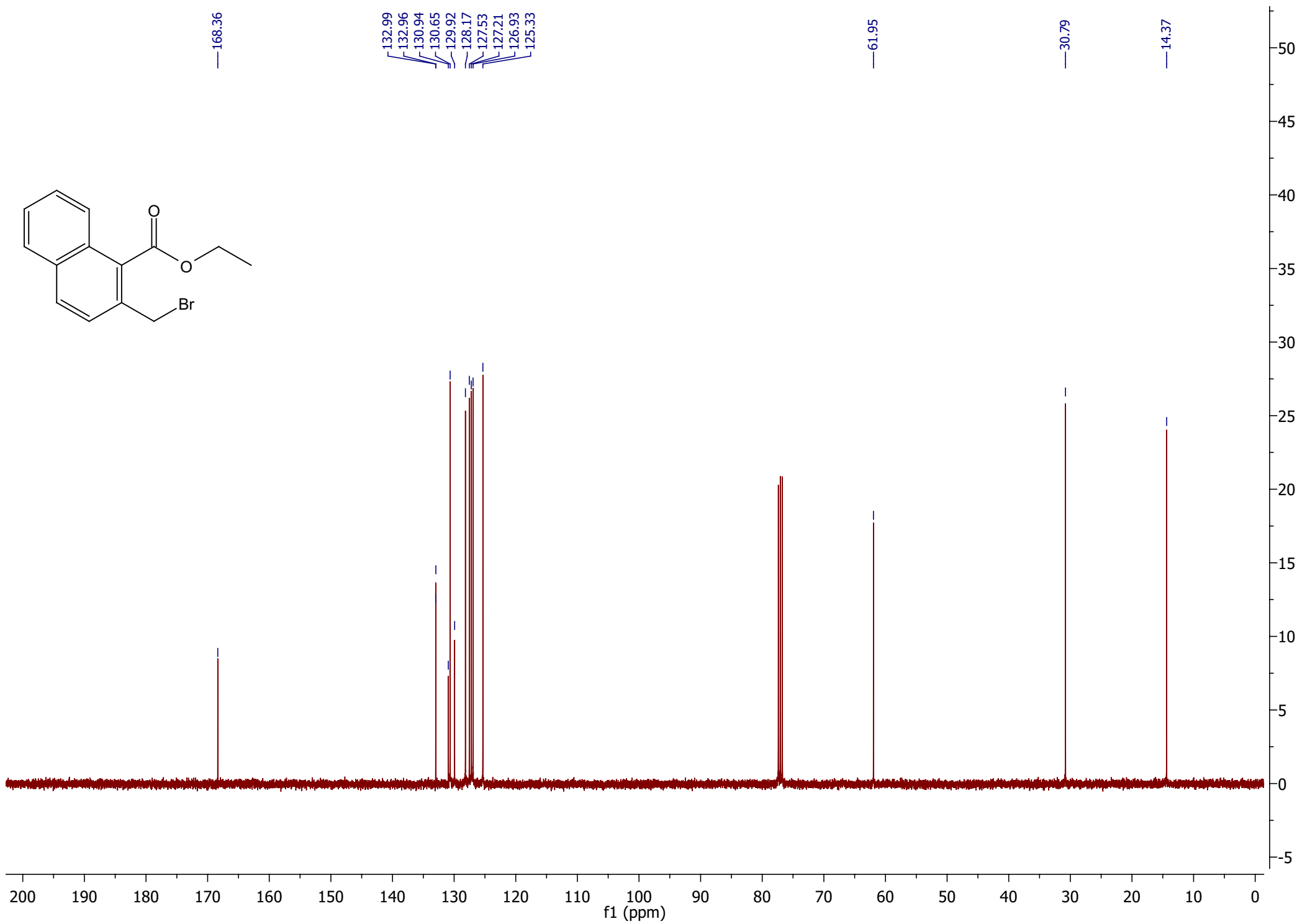
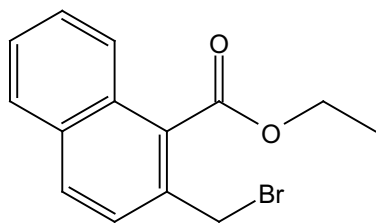
6. EKLER

TÜBİTAK dosya yükleme siteminin dosya büyüklüklerindeki sınırlandırması nedeniyle sentezi tamamlanan moleküllerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının bir bölümü aşağıda, kalan kısmı ise ek dosya olarak sunulmuştur.

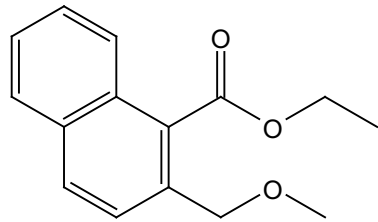








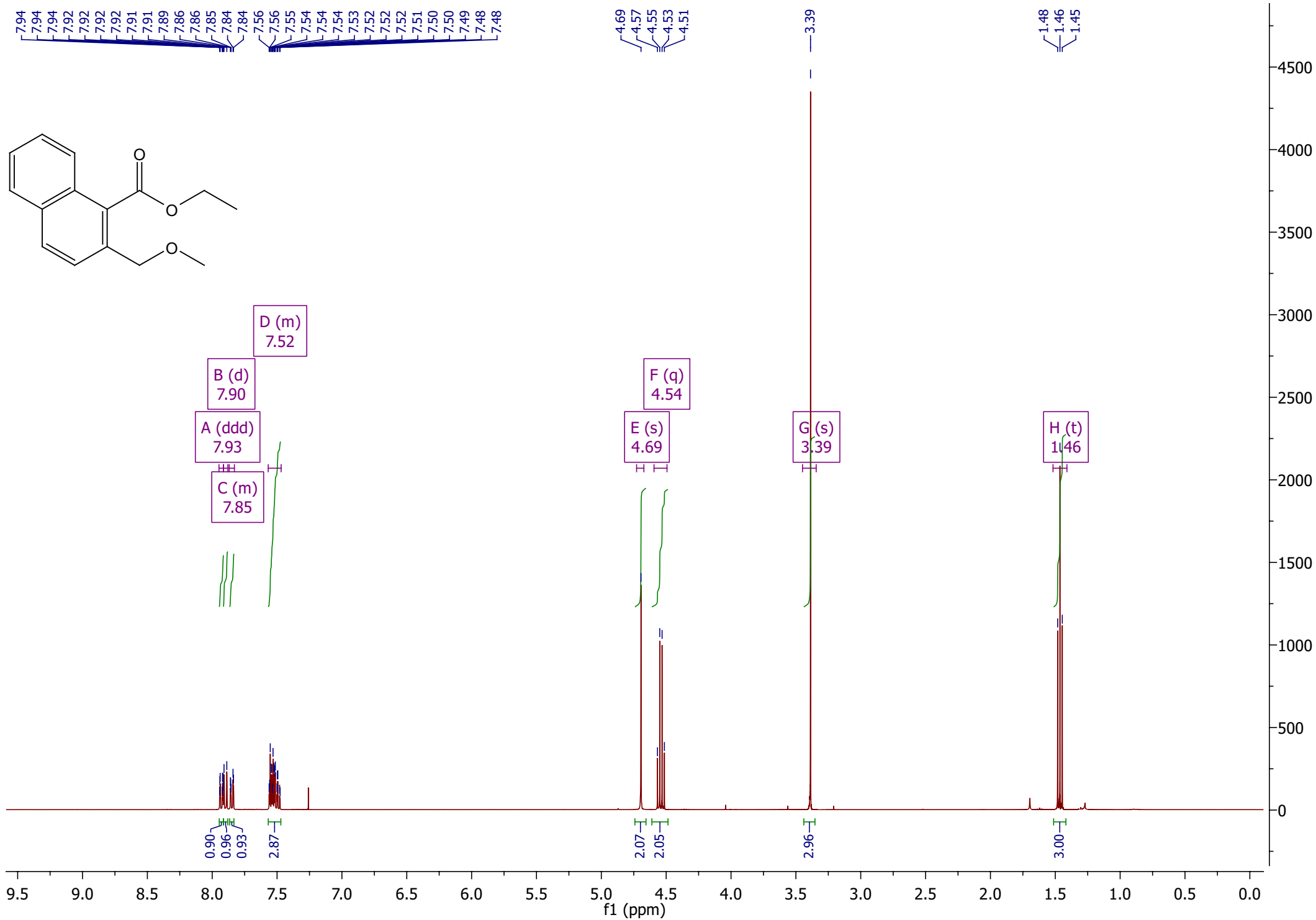
7.94
7.94
7.94
7.92
7.92
7.92
7.91
7.91
7.89
7.86
7.86
7.85
7.84
7.84
7.56
7.56
7.55
7.54
7.54
7.54
7.53
7.52
7.52
7.51
7.50
7.50
7.49
7.48
7.48

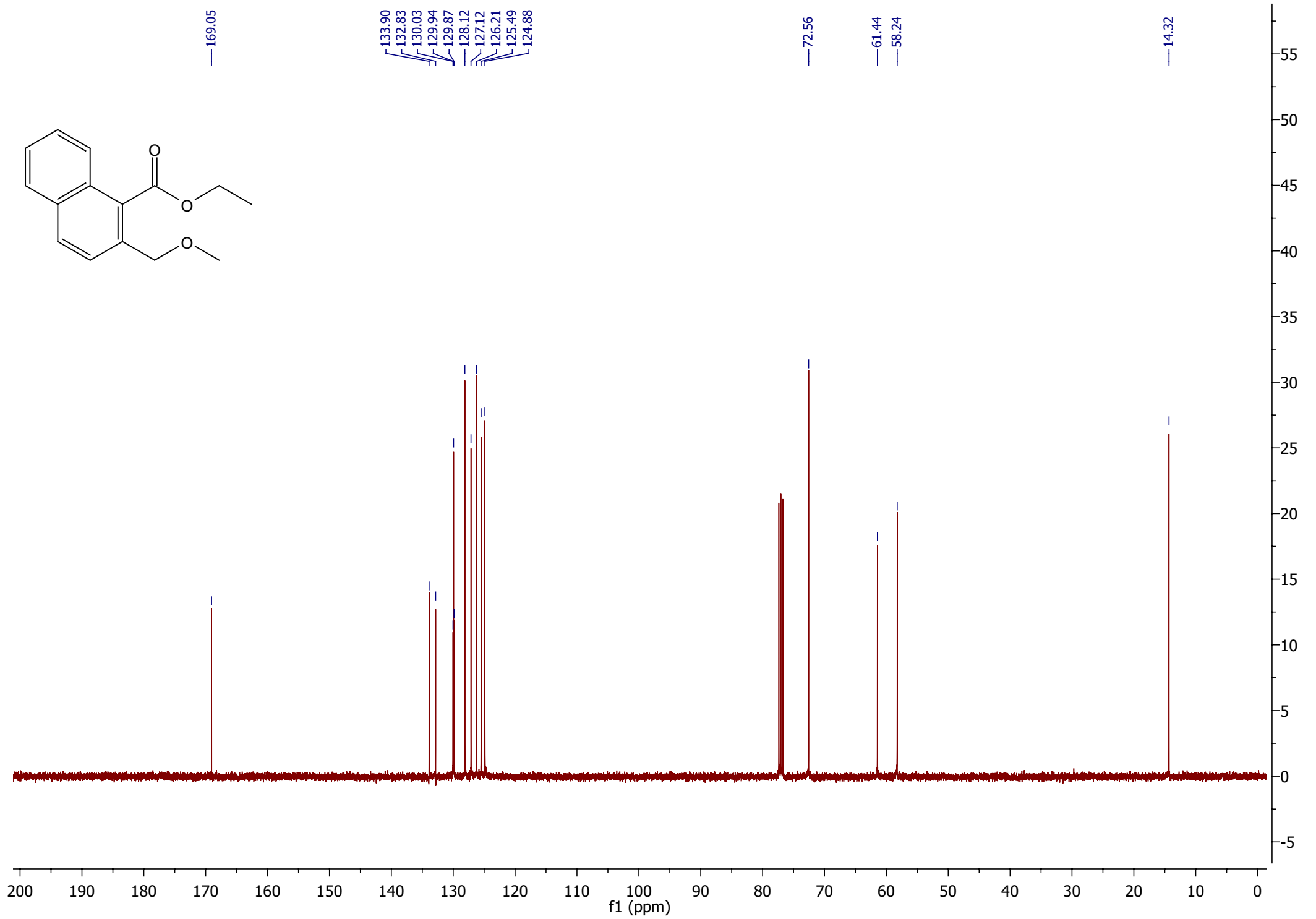
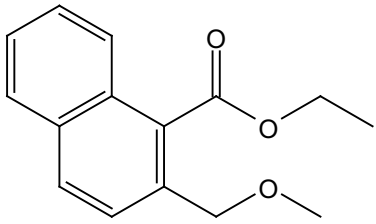


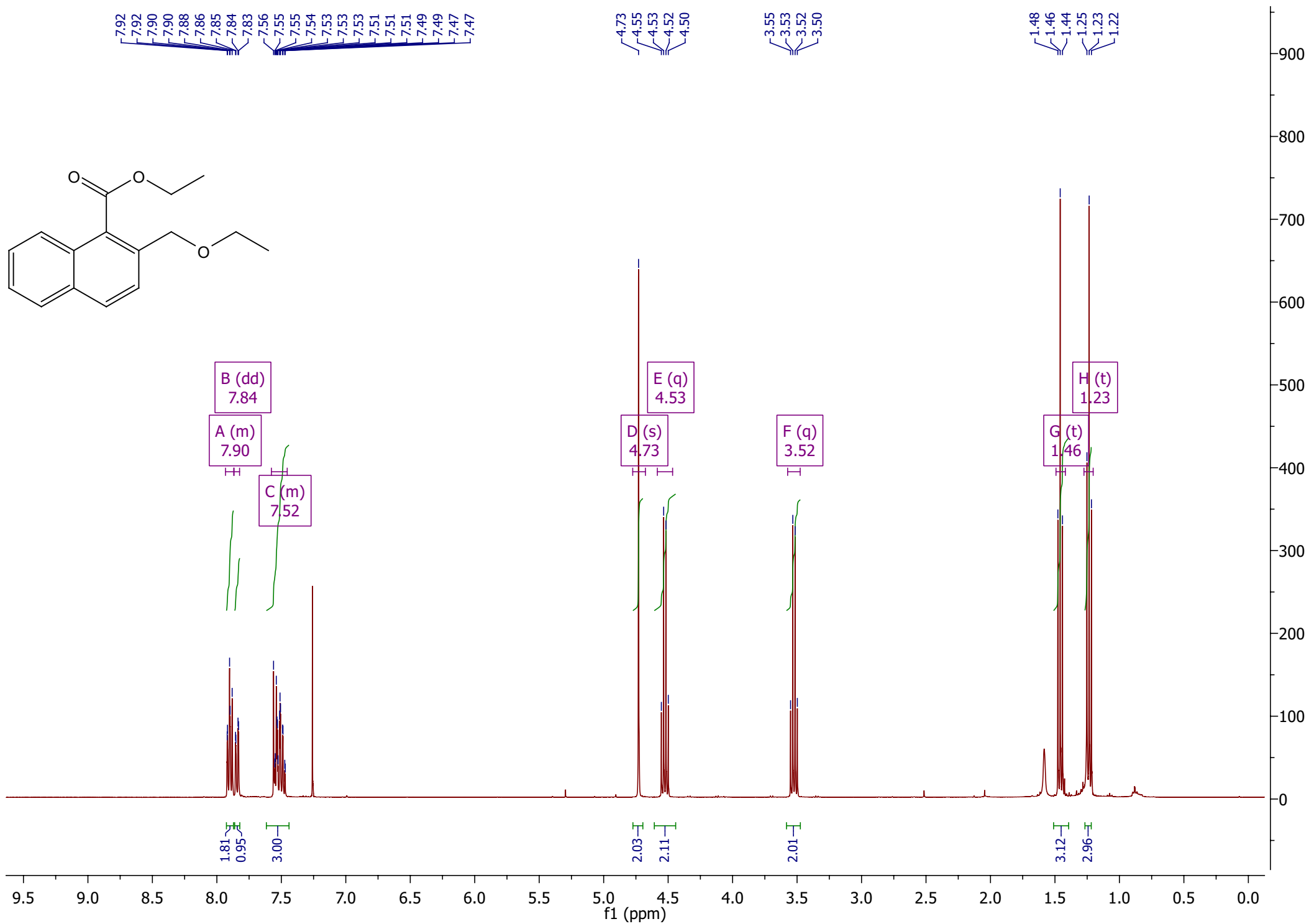
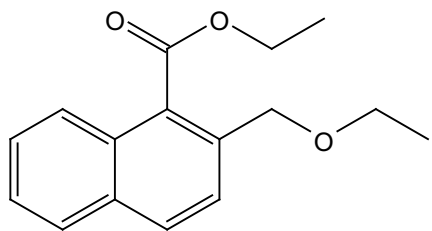
4.69
4.57
4.55
4.53
4.51

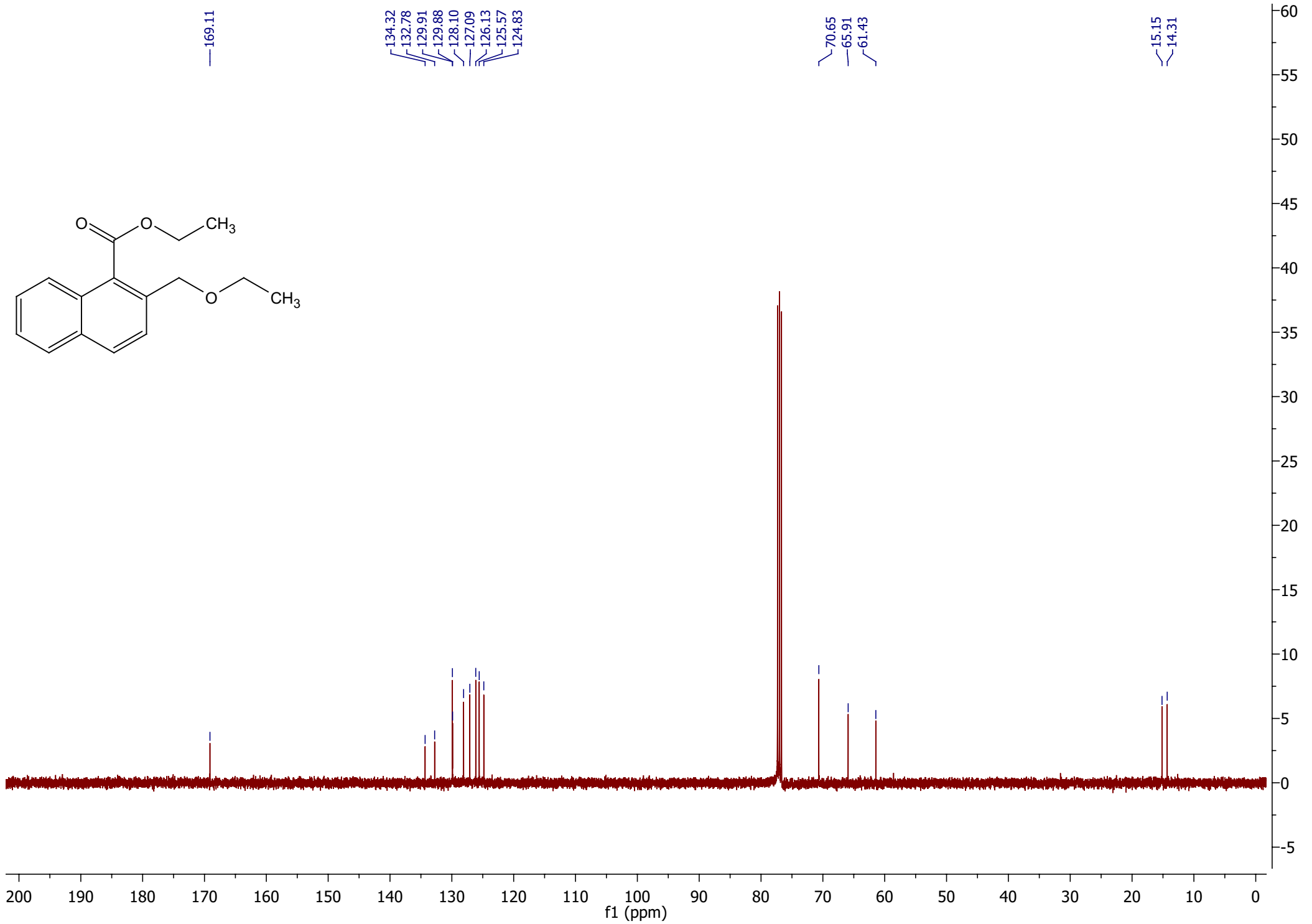
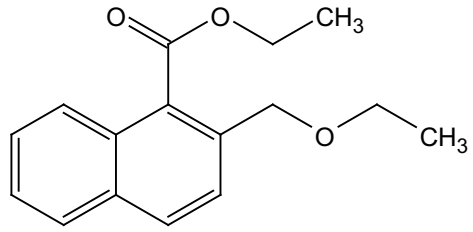
3.39

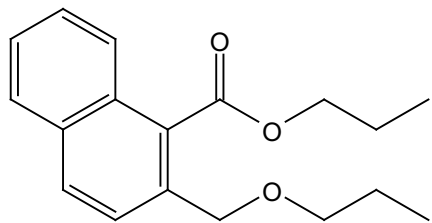
1.48
1.46
1.45











7.95
7.93
7.88
7.86
7.82
7.81
7.57
7.55
7.54
7.54
7.52
7.51
7.50
7.48
7.46
7.46
7.44
7.44
7.24

4.74
4.44
4.43
4.41

3.44
3.42
3.41

1.88
1.86
1.84
1.83
1.81
1.79
1.69
1.67
1.65
1.63
1.61
1.60
1.06
1.04
1.02
0.96
0.94
0.92

M (m)
7.49
B (d)
7.87
A (d)
7.94
D (d)
7.56
C (d)
7.81

F (s)
4.74
G (t)
4.43

H (t)
3.42

E (m)
1.84
I (m)
1.64

K (t)
1.04
L (t)
0.94

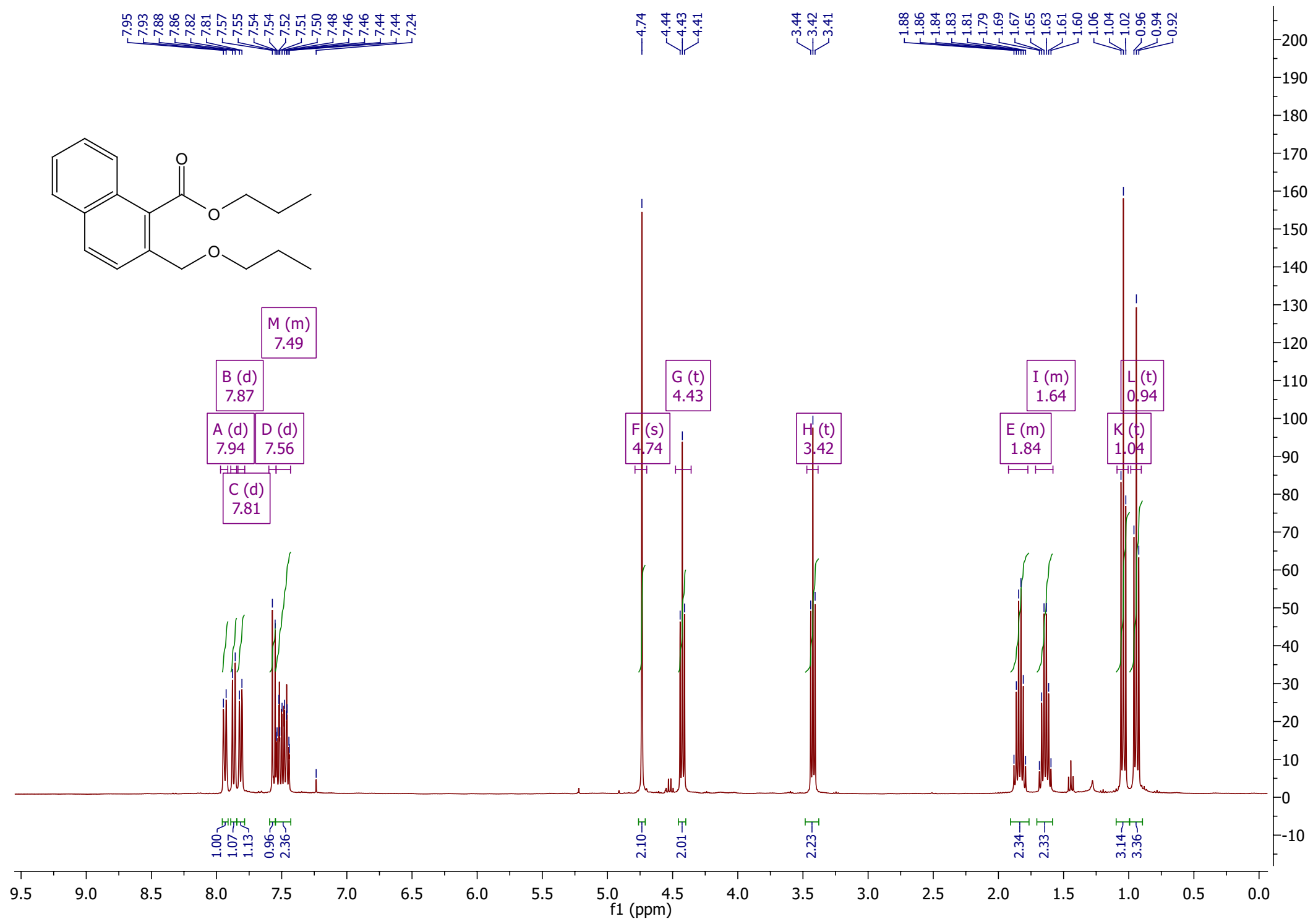
1.00
1.07
1.13
0.96
2.36

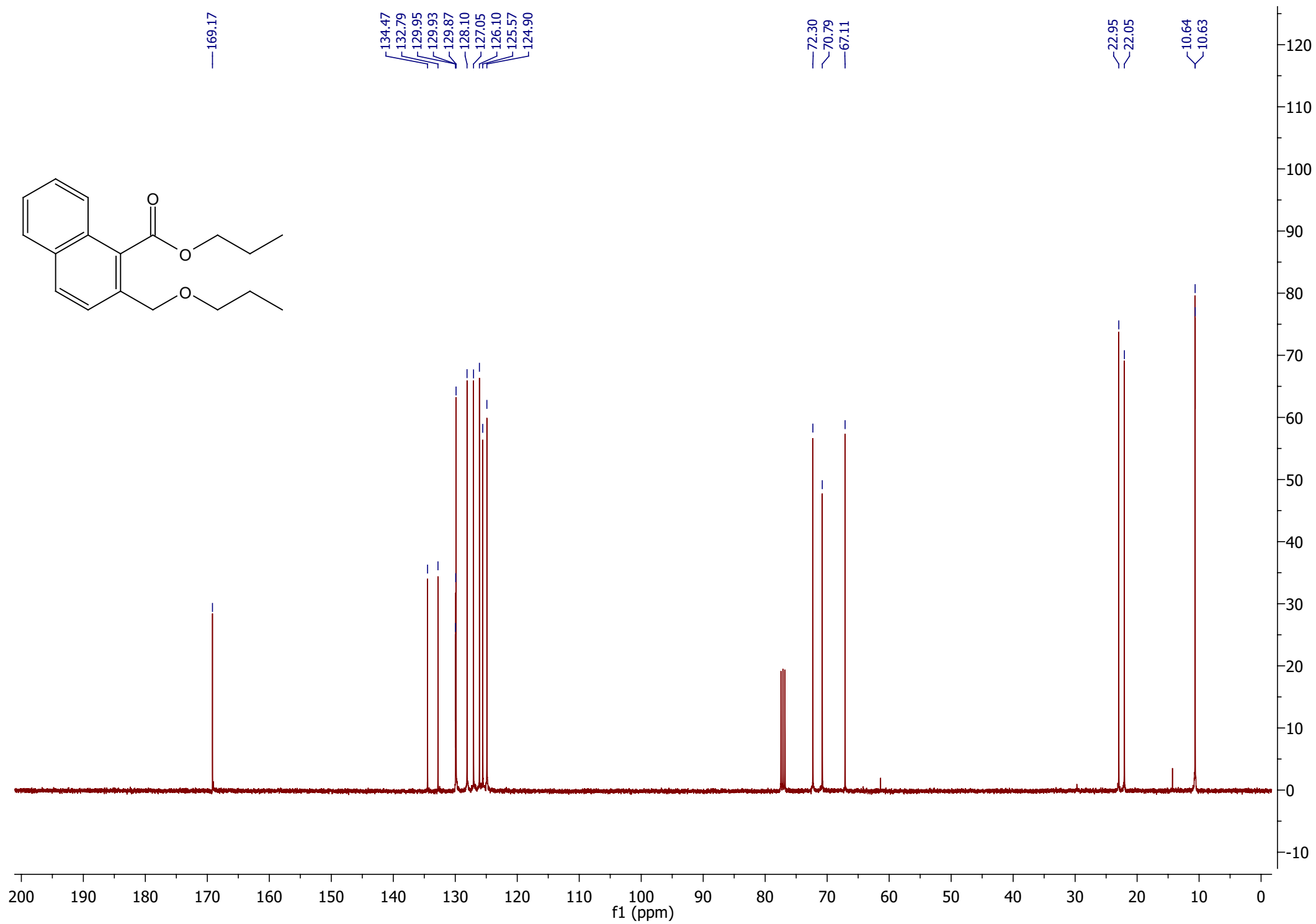
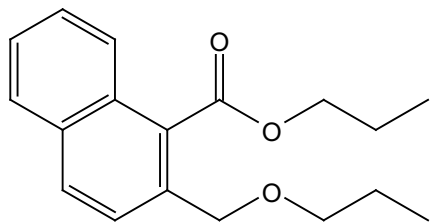
2.10
2.01

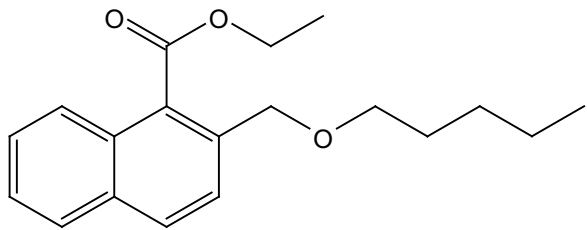
2.23

2.34
2.33

3.14
3.36



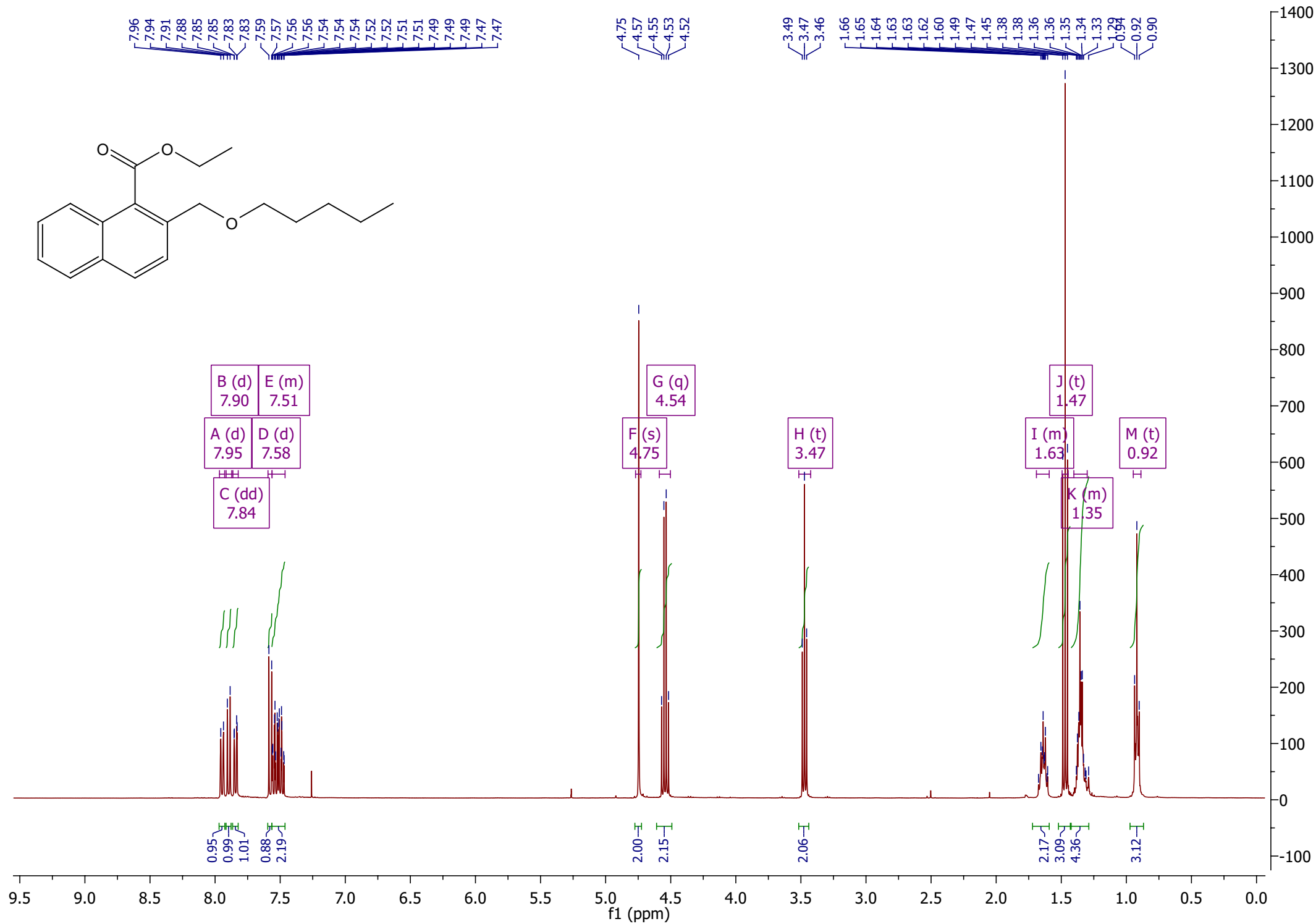


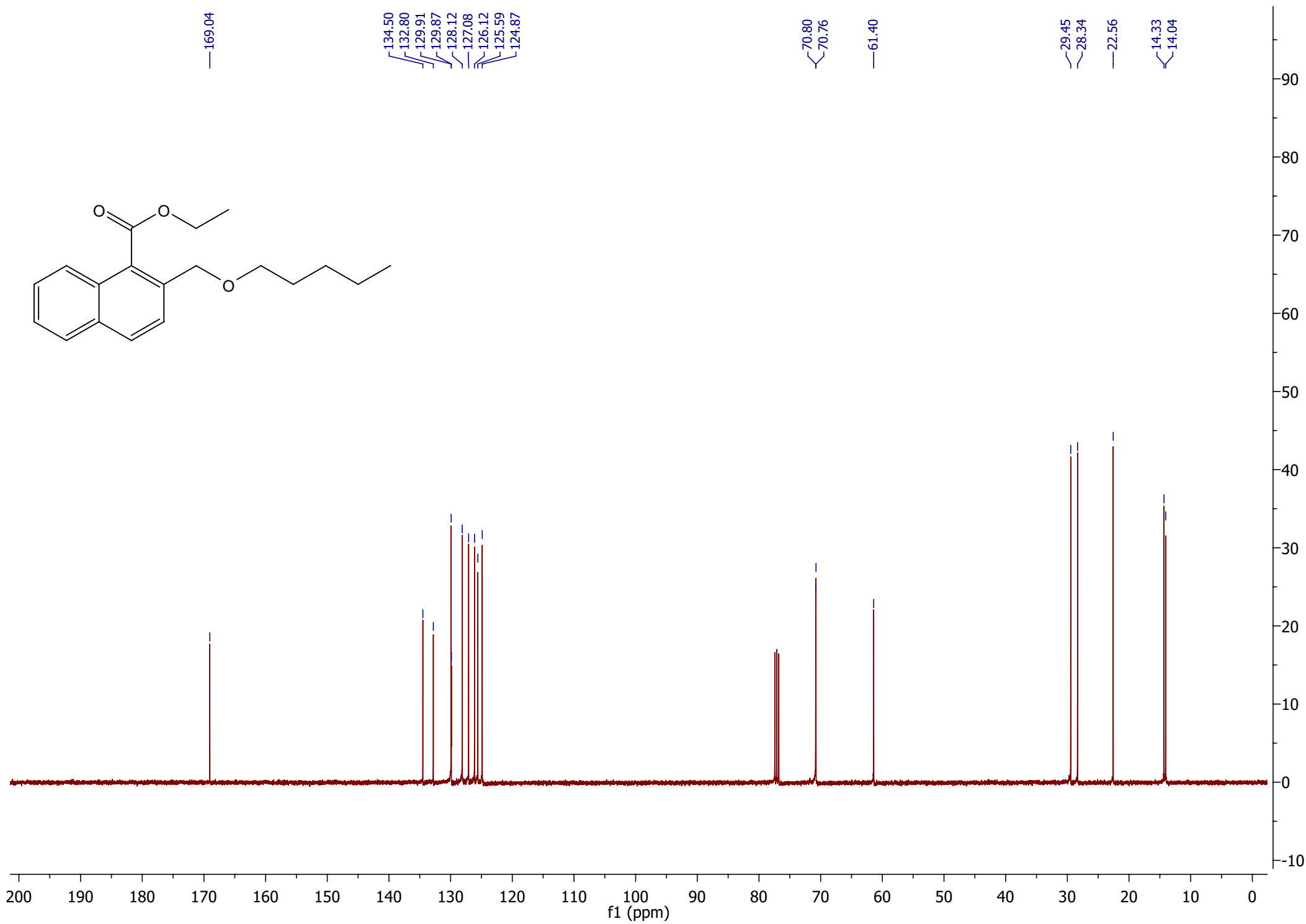
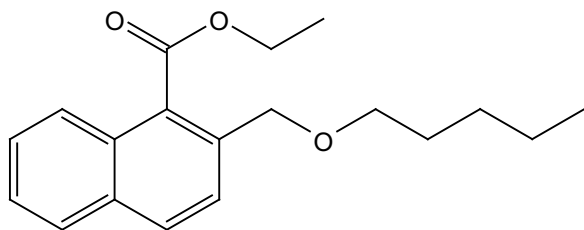


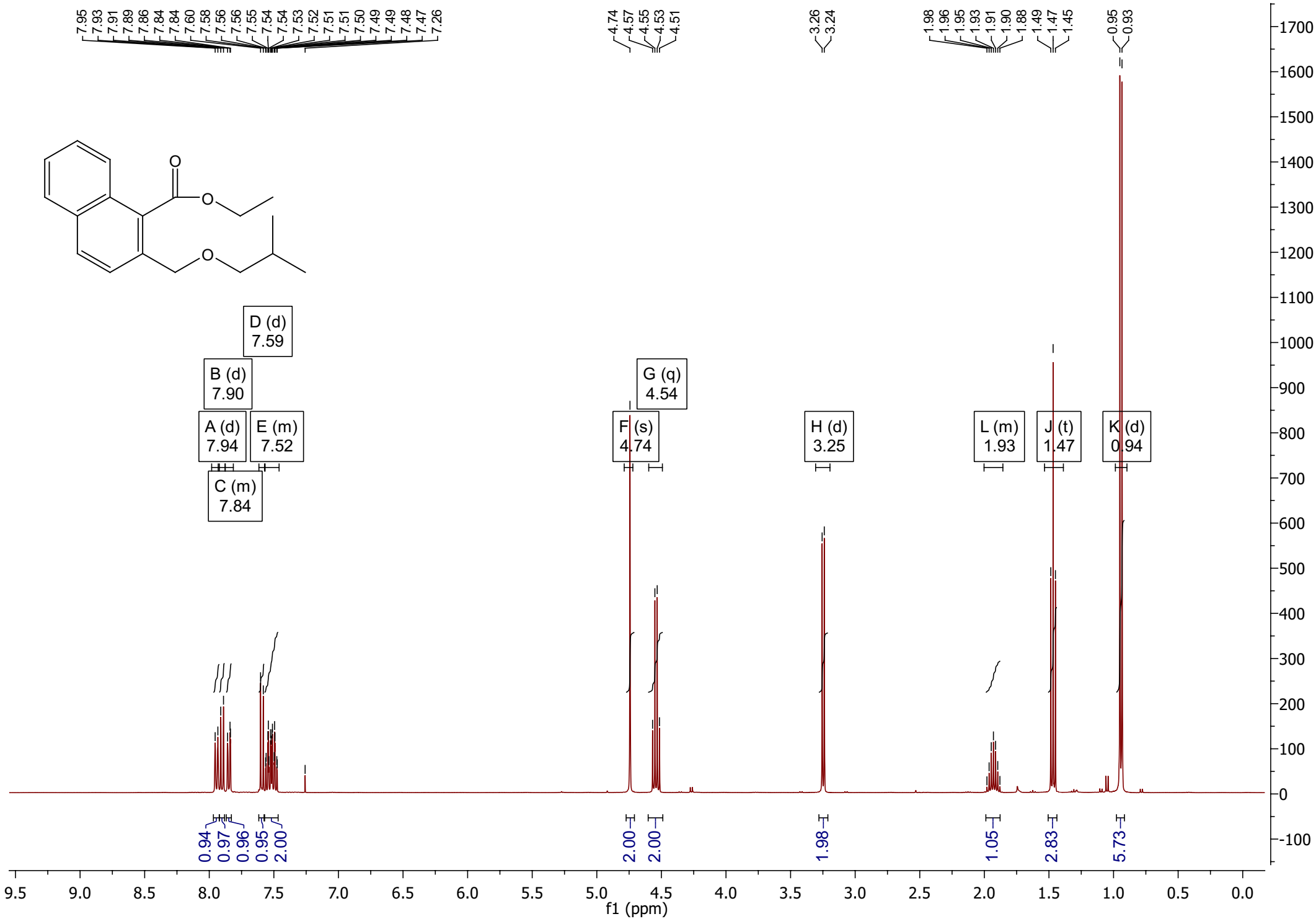
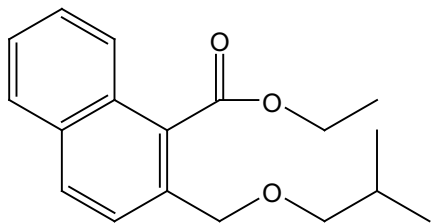
7.96
7.94
7.91
7.88
7.85
7.83
7.83
7.59
7.57
7.56
7.56
7.54
7.54
7.54
7.52
7.52
7.51
7.51
7.49
7.49
7.49
7.47
7.47

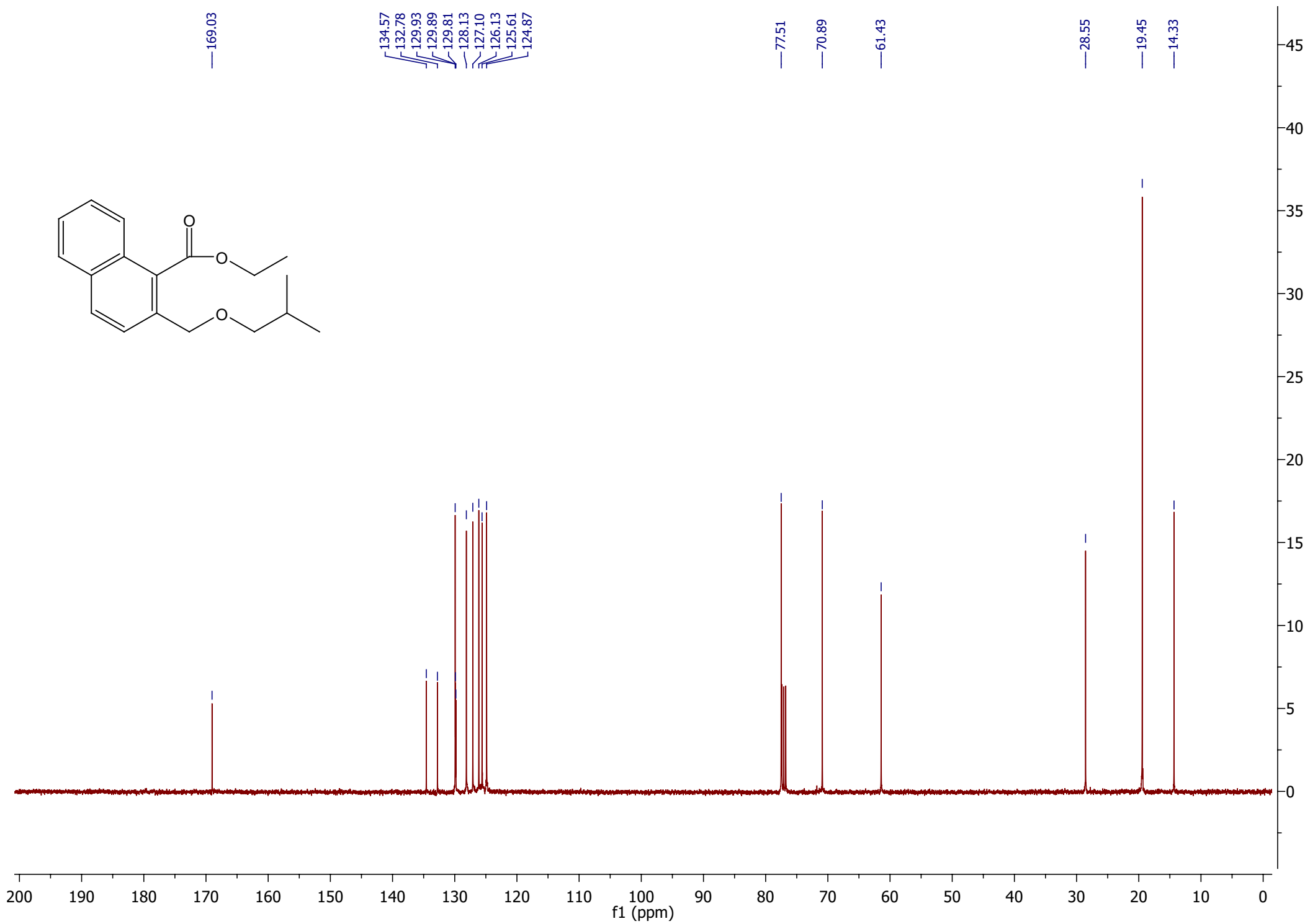
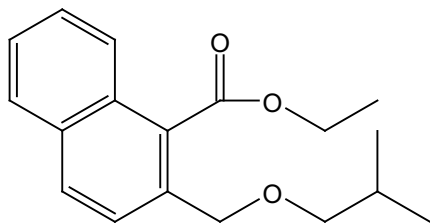
4.75
4.57
4.55
4.53
4.52

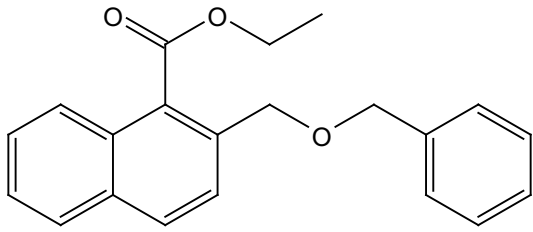
3.49
3.47
3.46
1.66
1.65
1.64
1.63
1.63
1.62
1.60
1.49
1.47
1.45
1.38
1.38
1.36
1.36
1.35
1.34
1.33
0.94
0.92
0.90





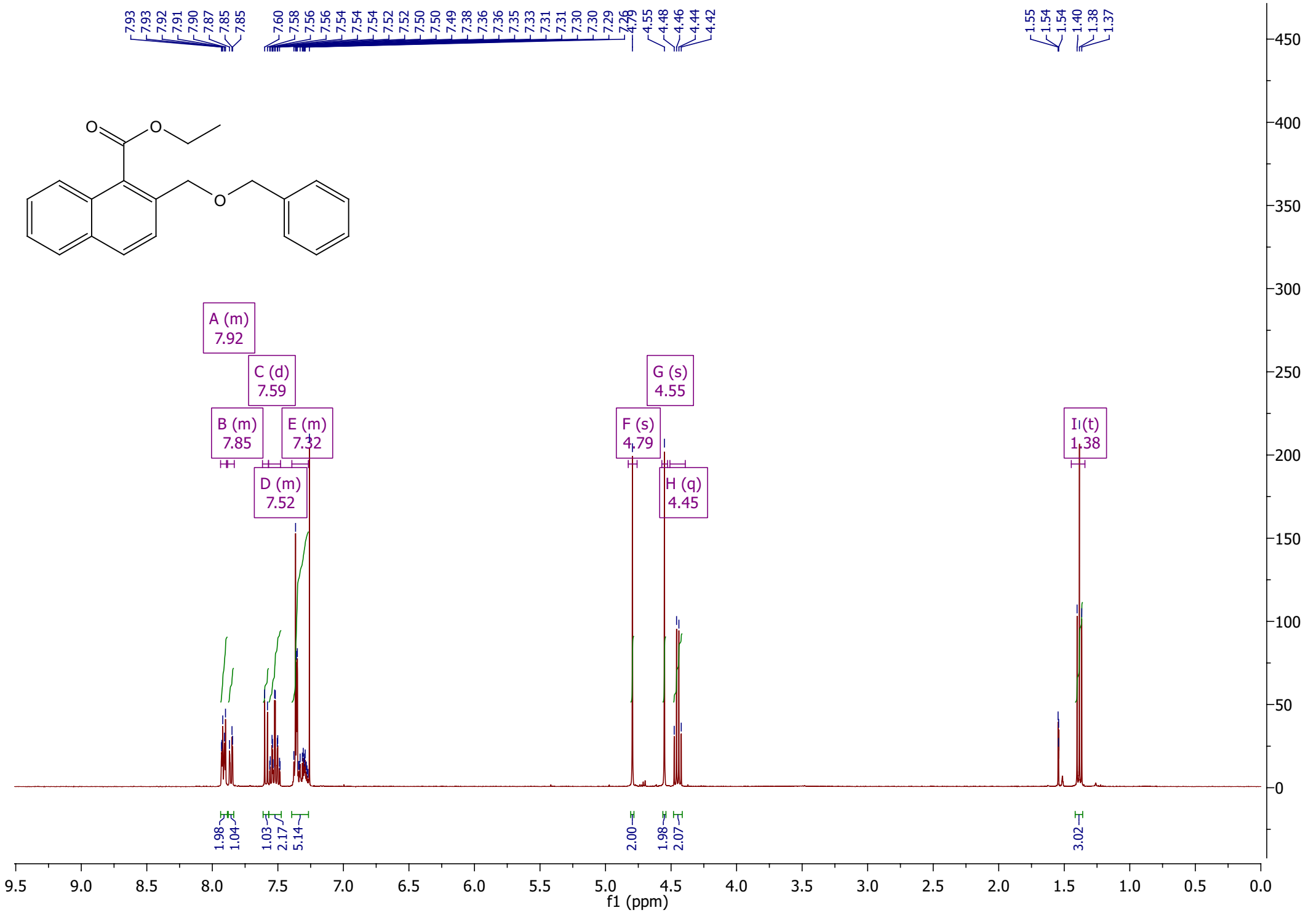


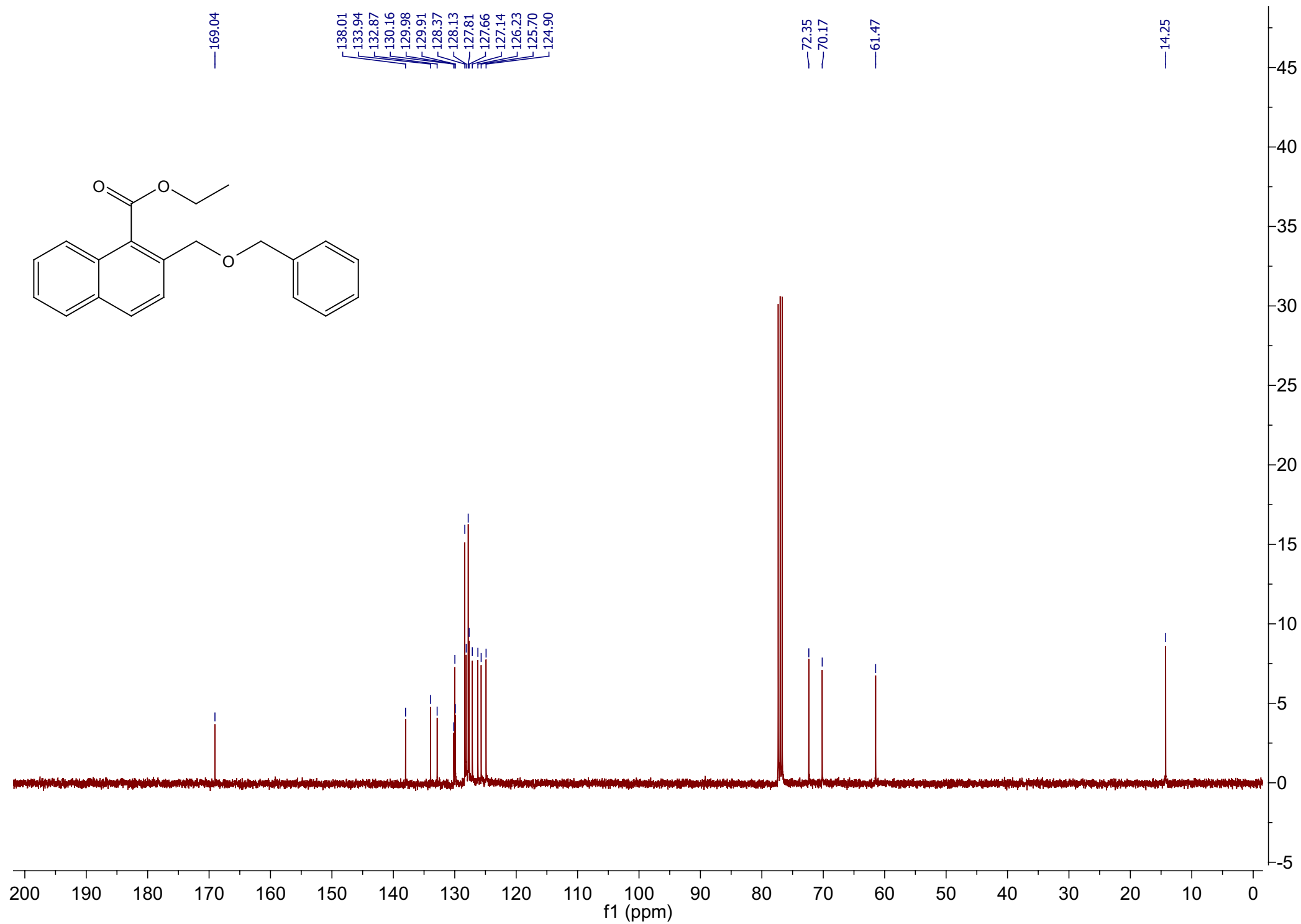
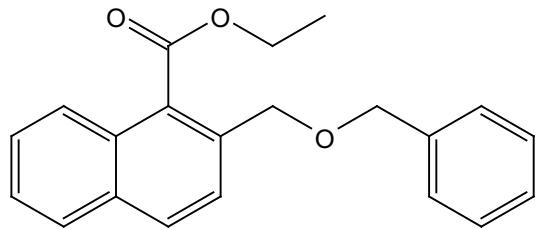


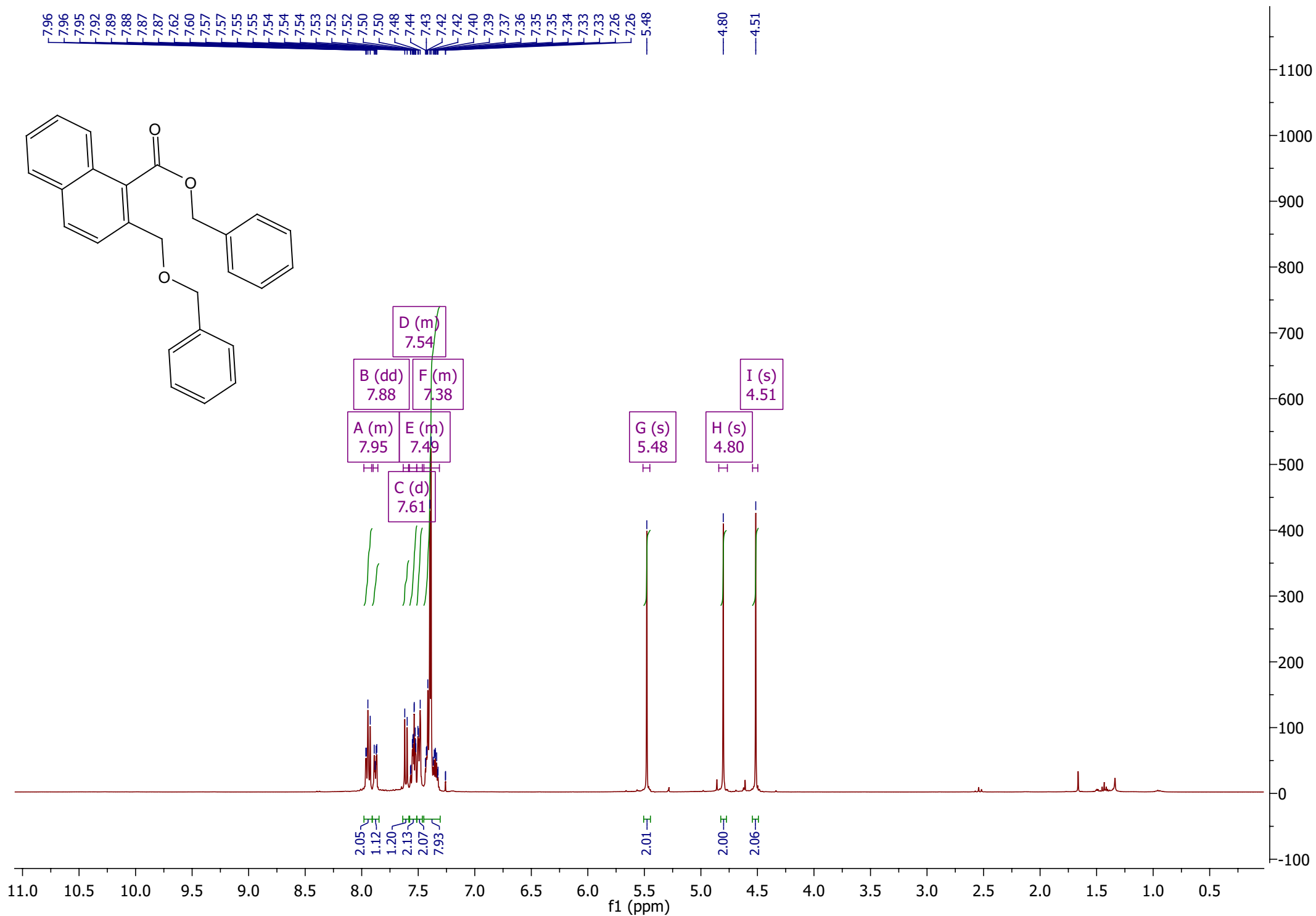


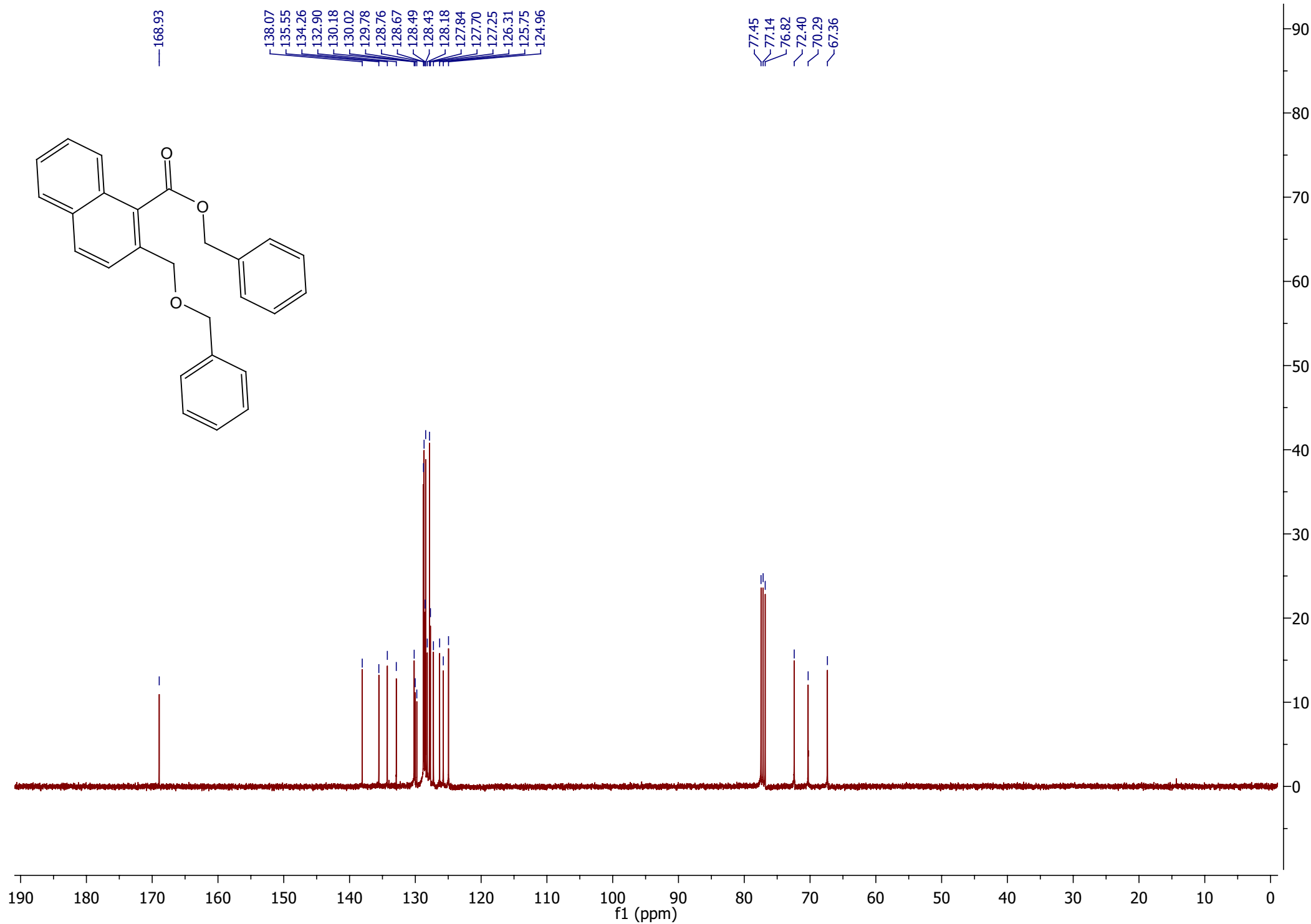
7.93
7.93
7.92
7.91
7.90
7.87
7.85
7.85
7.60
7.58
7.56
7.56
7.54
7.54
7.54
7.52
7.52
7.50
7.50
7.49
7.38
7.36
7.36
7.35
7.33
7.31
7.31
7.30
7.30
7.29
4.79
4.79
4.55
4.48
4.46
4.44
4.42

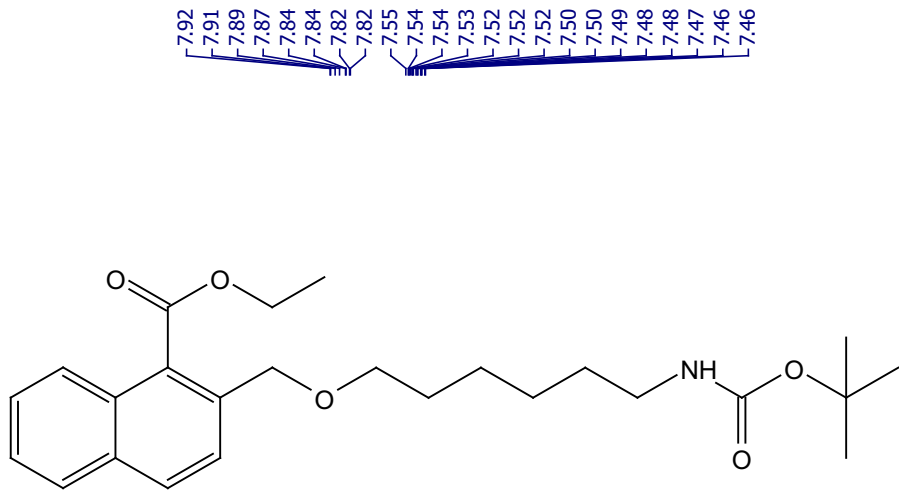
1.55
1.54
1.54
1.40
1.38
1.37











7.92
7.91
7.89
7.87
7.84
7.84
7.82
7.82
7.55
7.54
7.54
7.53
7.52
7.52
7.52
7.50
7.50
7.49
7.48
7.48
7.47
7.46
7.46

4.71
4.54
4.52
4.50
4.49

3.45
3.43
3.42
3.09
3.07
3.06

1.61
1.59
1.58
1.47
1.45
1.43
1.40
1.38
1.37
1.36
1.35
1.34
1.33
1.31
1.31
1.29
1.28
1.27
1.25

A (m)
7.87

B (m)
7.50

C (s)
4.71

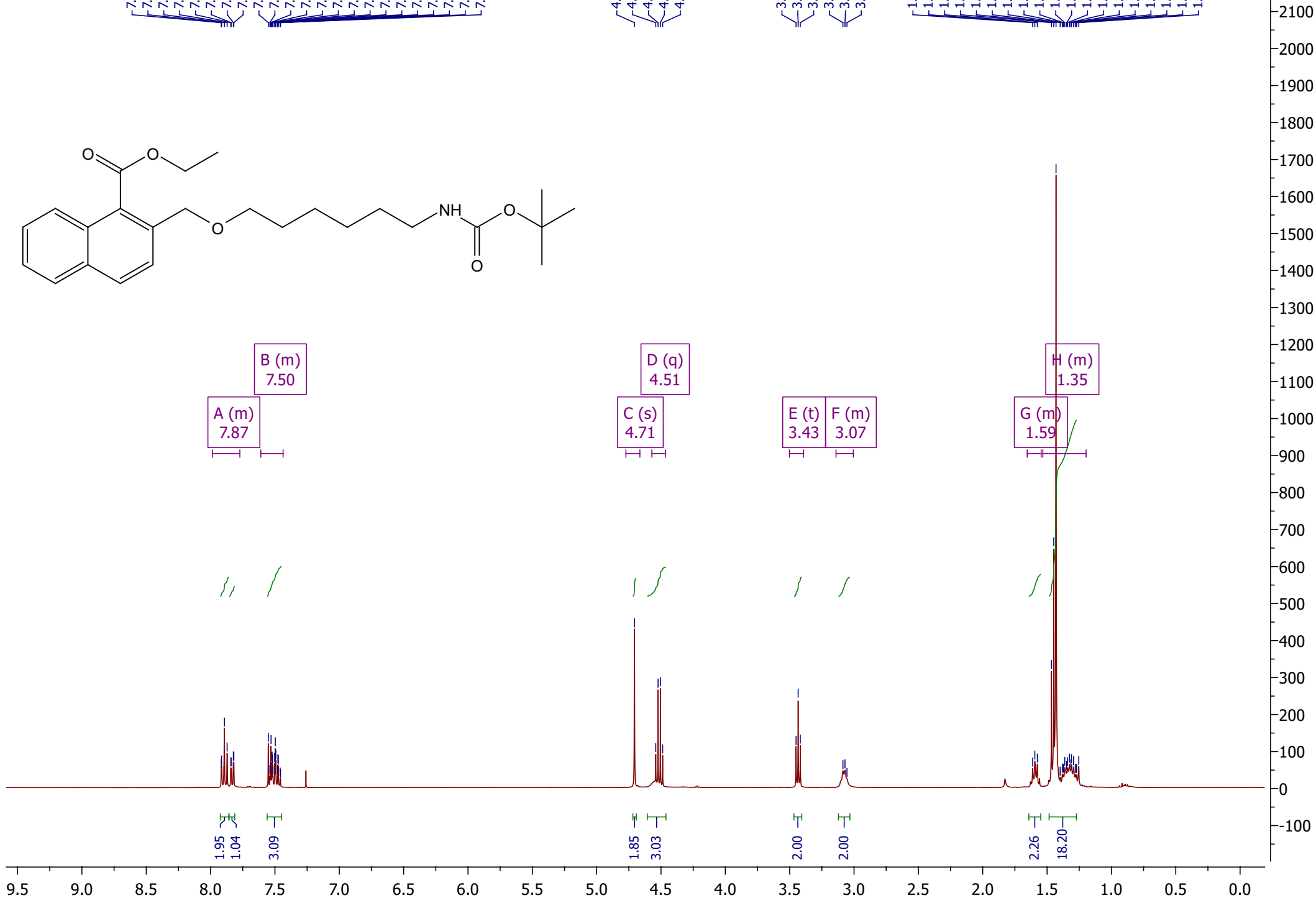
D (q)
4.51

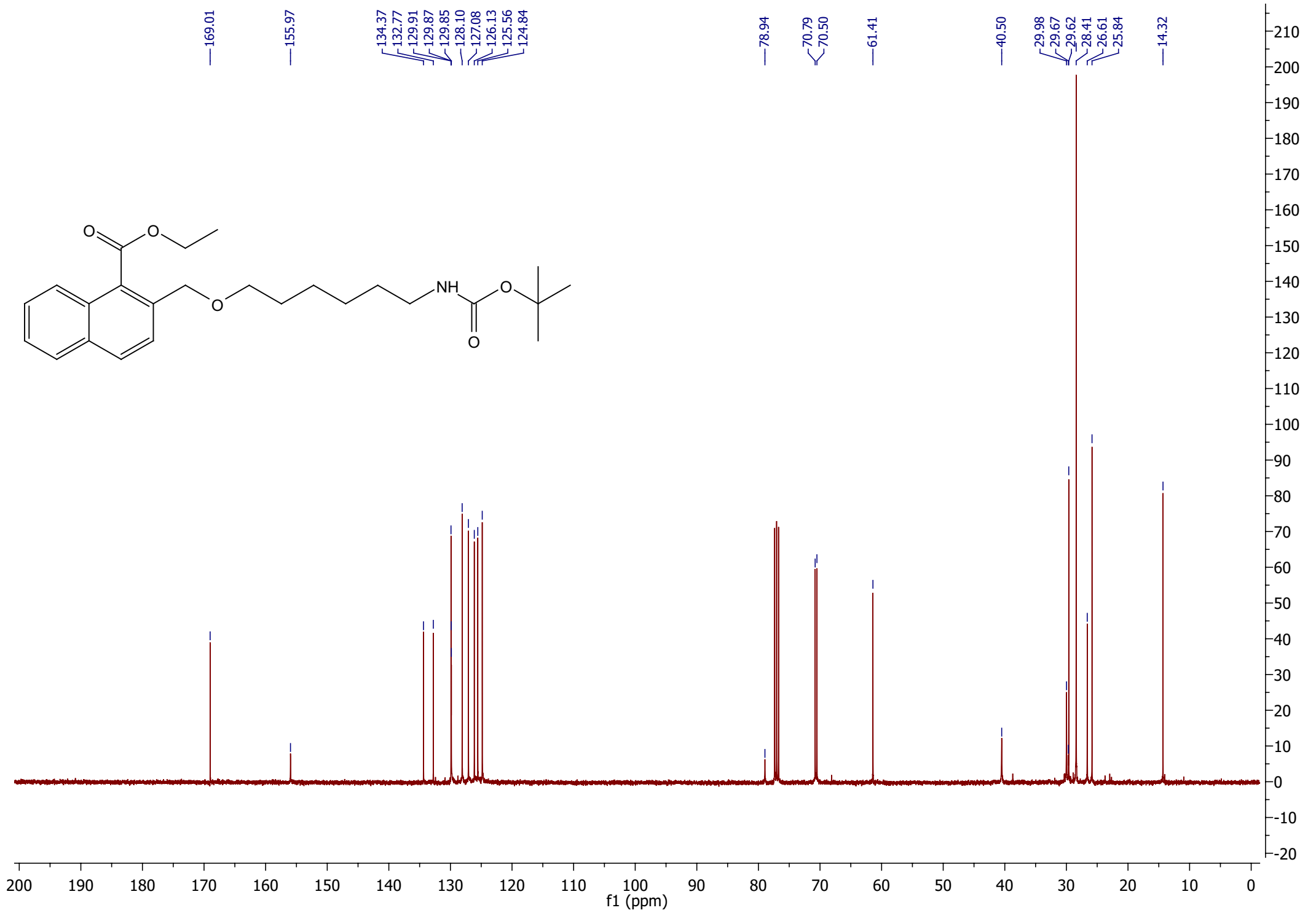
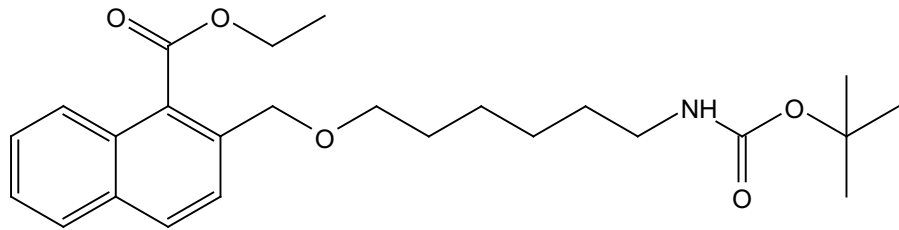
E (t)
3.43

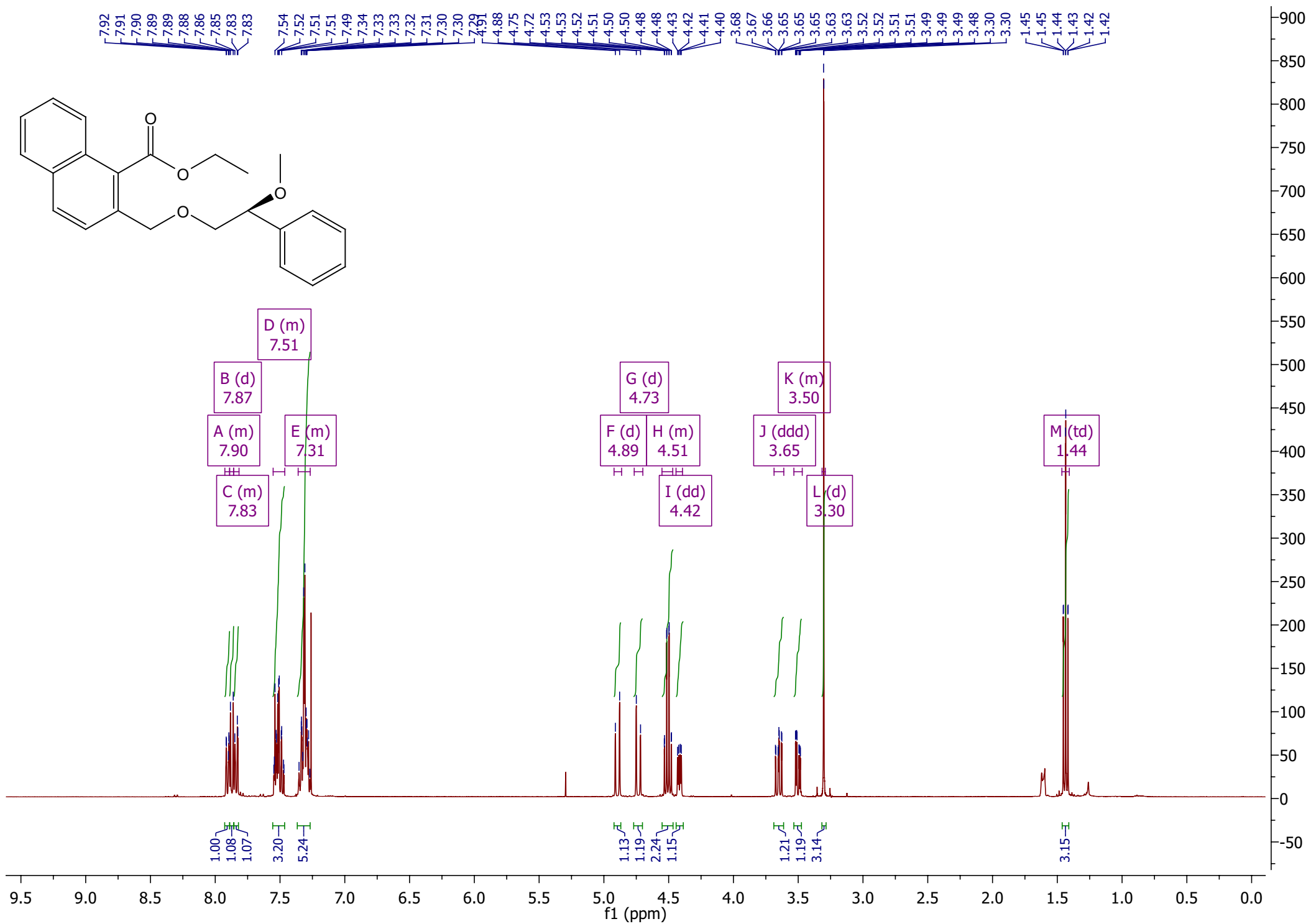
F (m)
3.07

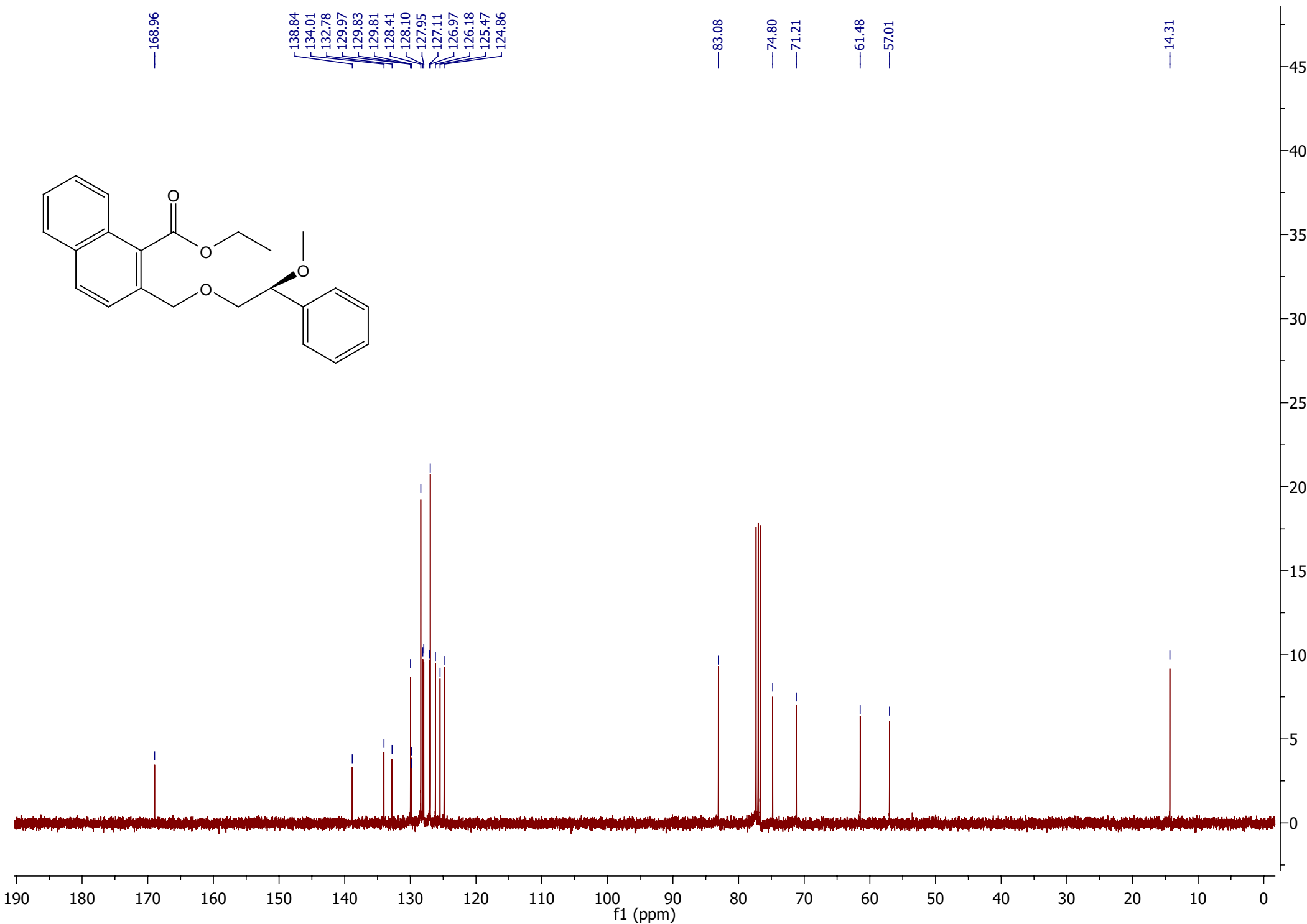
G (m)
1.59

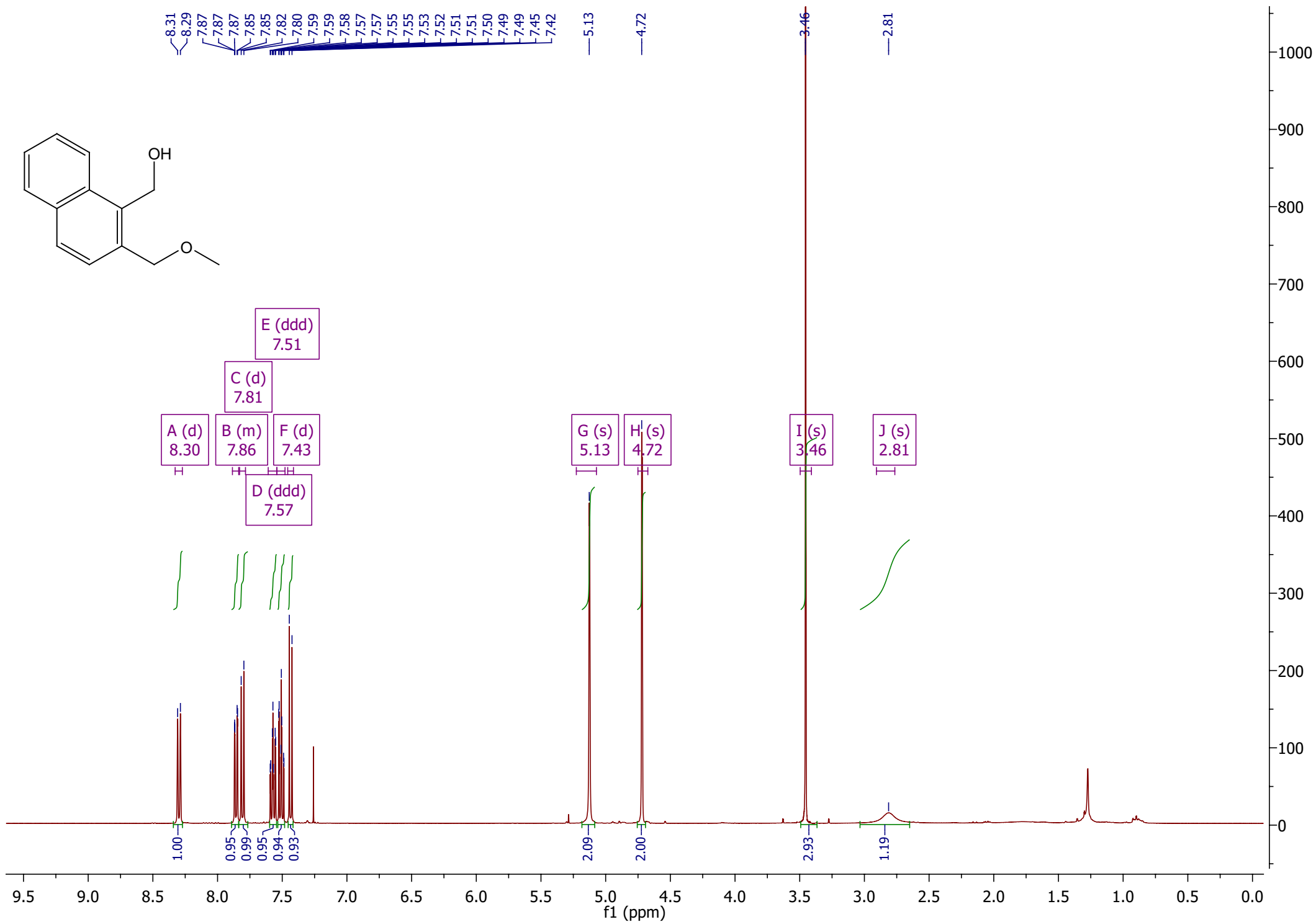
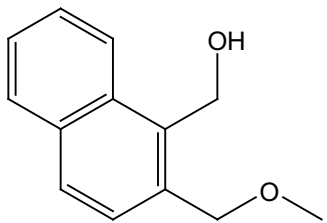
H (m)
1.35

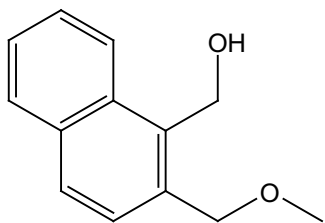








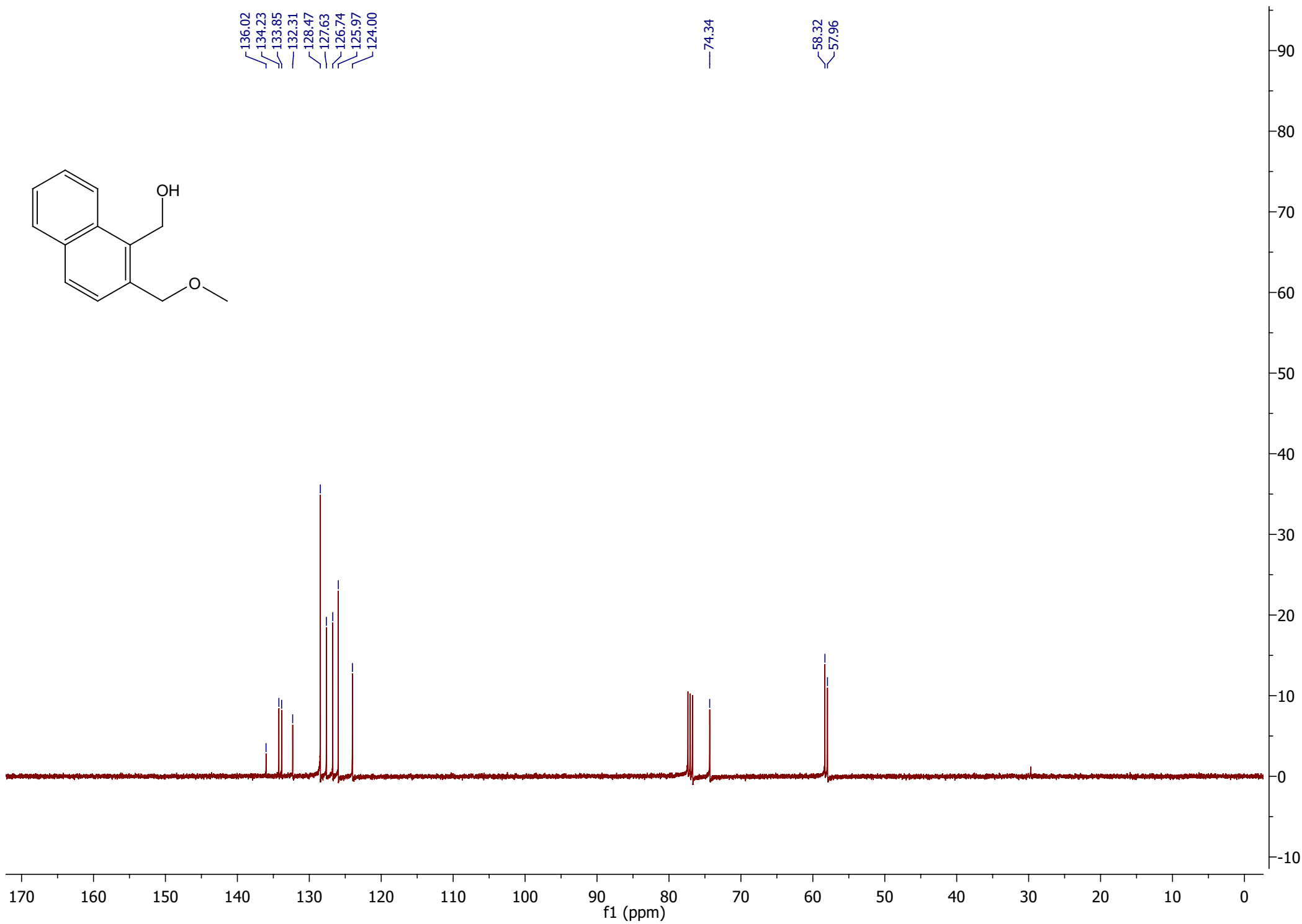


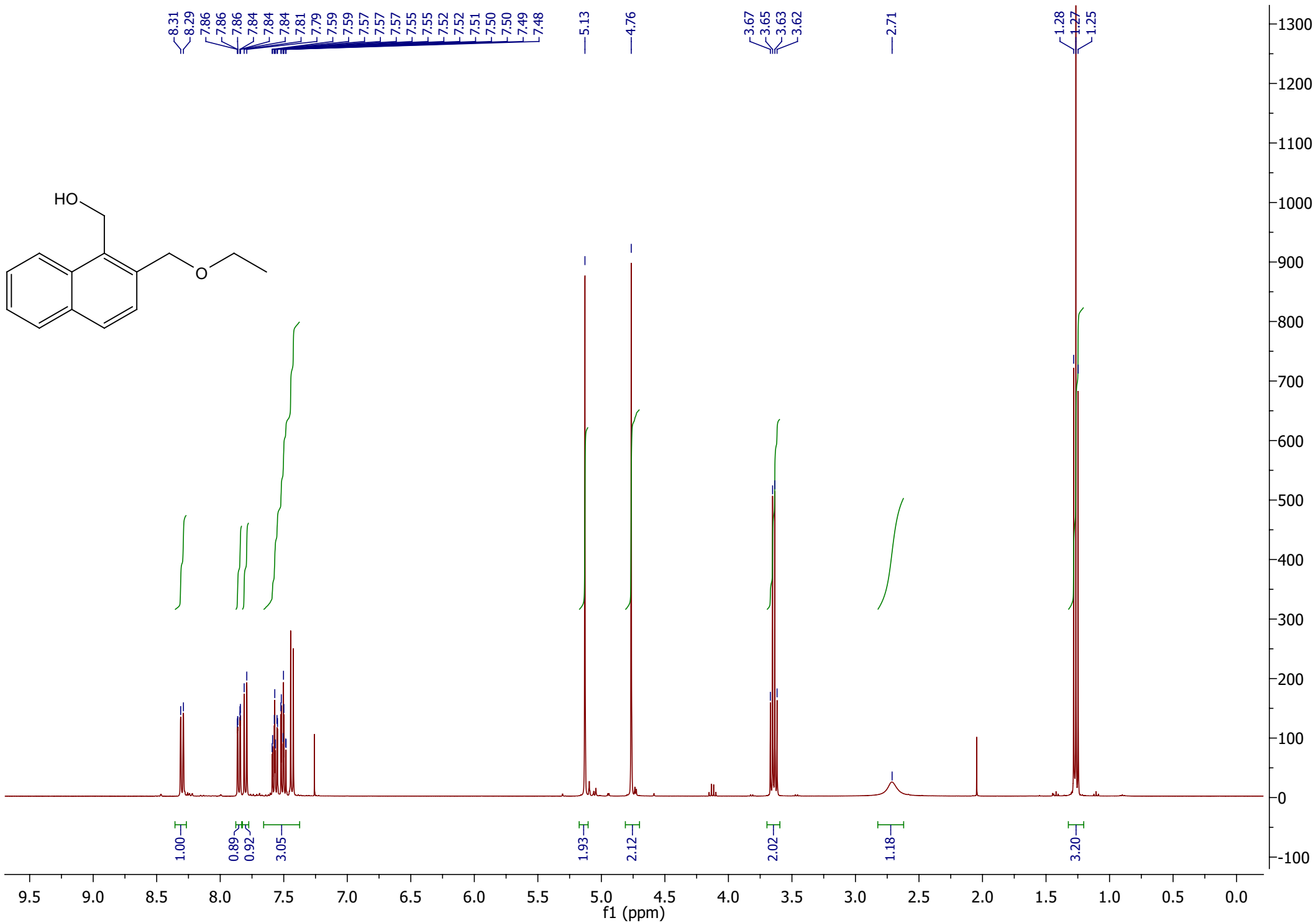
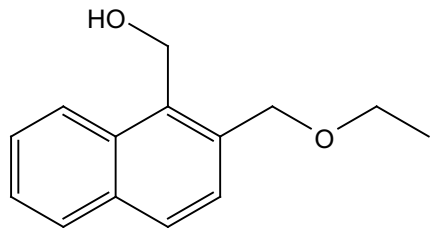


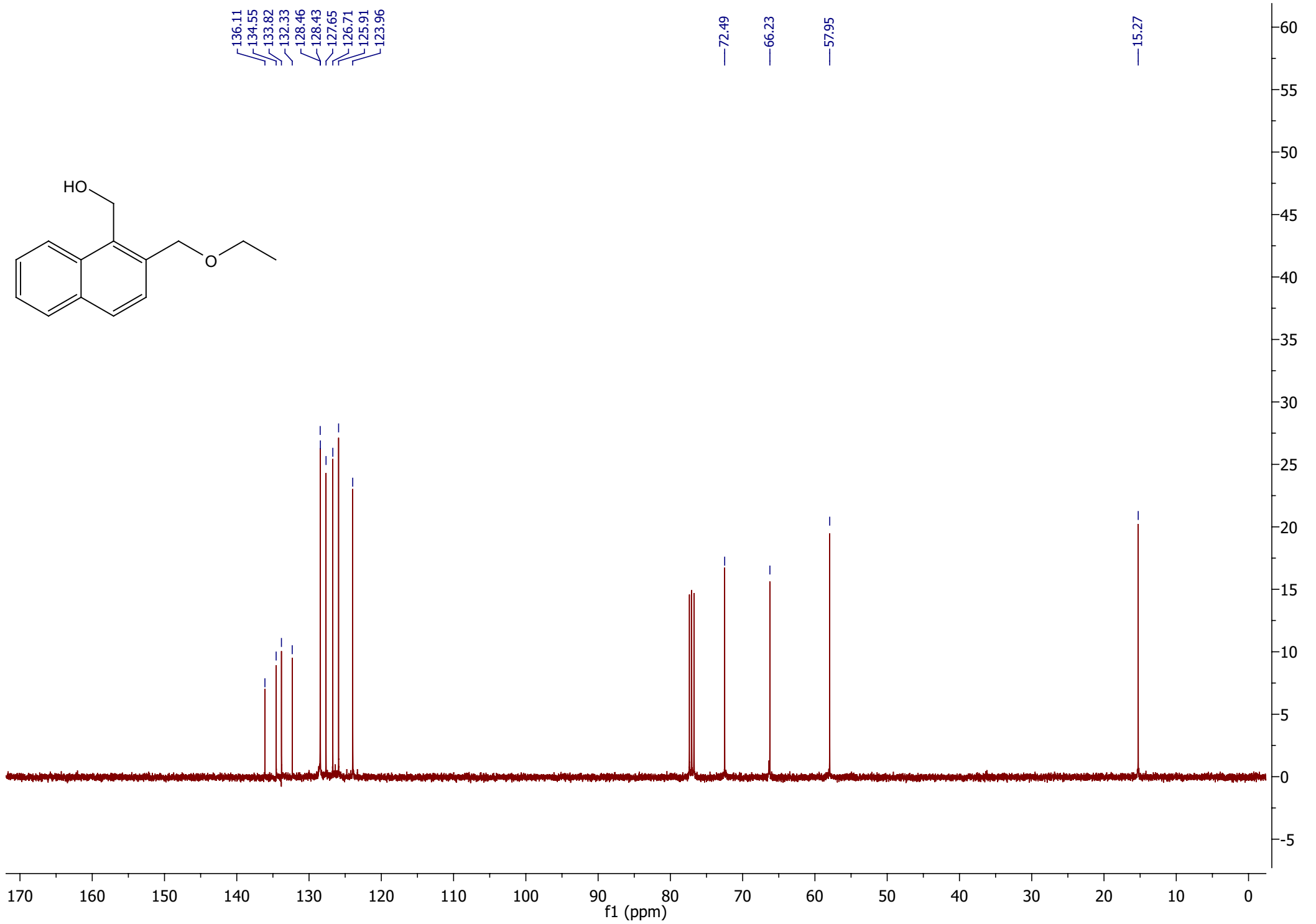
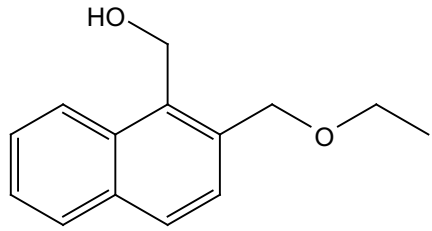
136.02
134.23
133.85
132.31
128.47
127.63
126.74
125.97
124.00

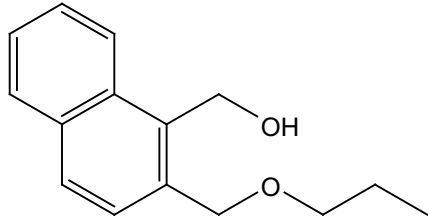
74.34

58.32
57.96









8.29
8.27
7.86
7.84
7.80
7.78
7.58
7.54
7.52
7.51
7.49
7.44
7.42
7.26

5.07
4.71

3.52
3.50
3.49
3.32

1.70
1.68
1.67
1.65
1.63
1.61

0.98
0.96
0.94

A (d) 8.28
B (d) 7.85
C (d) 7.79
E (d) 7.43
L (m) 7.53

F (s) 5.07
G (s) 4.71

H (t) 3.50
I (s) 3.32

D (m) 1.66

K (t) 0.96

1.00
0.99
0.97
2.00
0.99

1.88
1.84

1.91
0.89

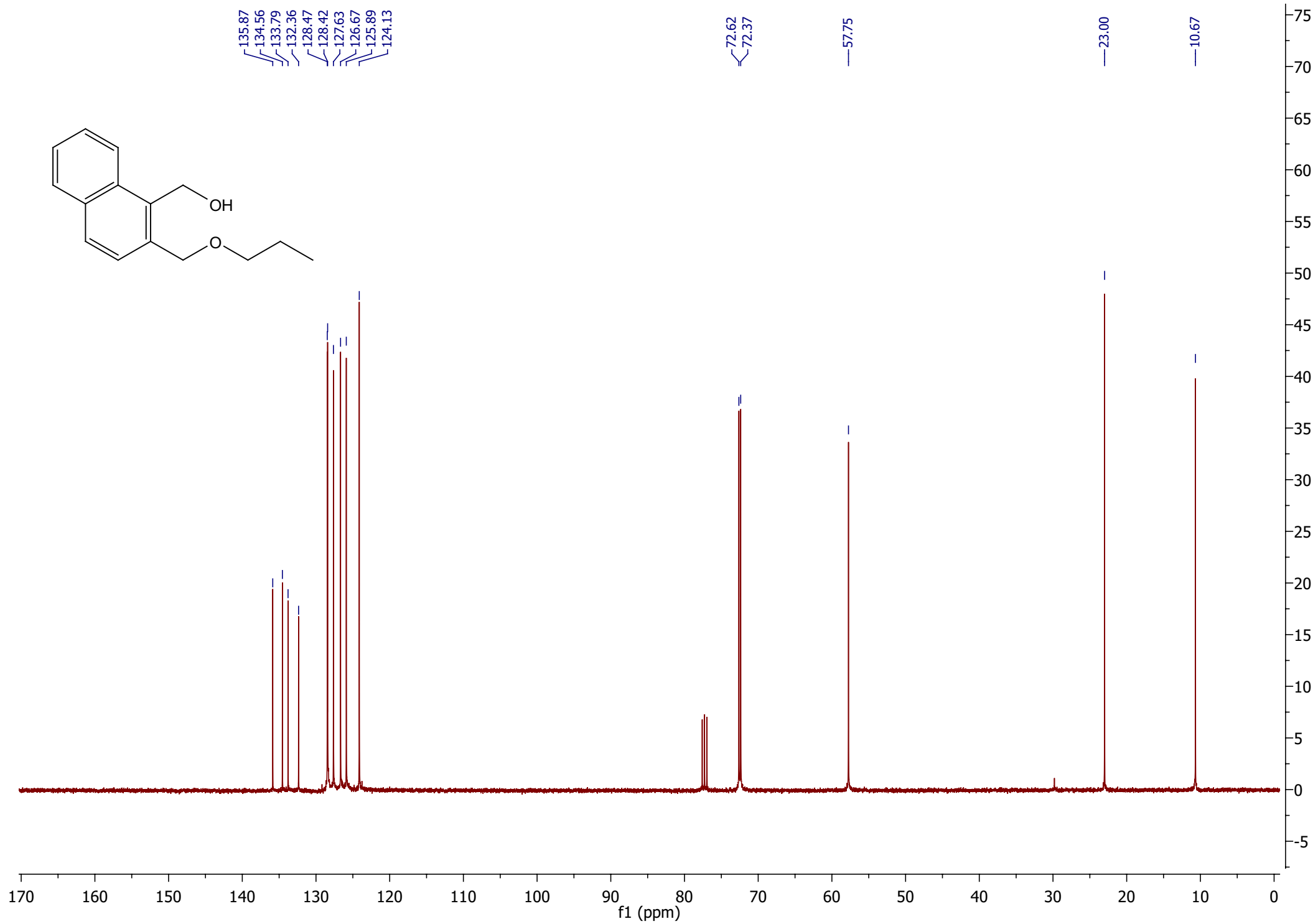
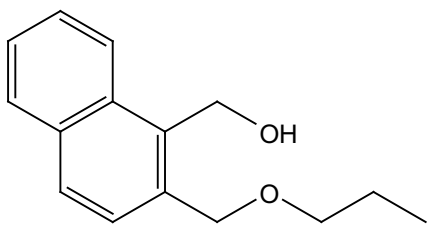
1.97

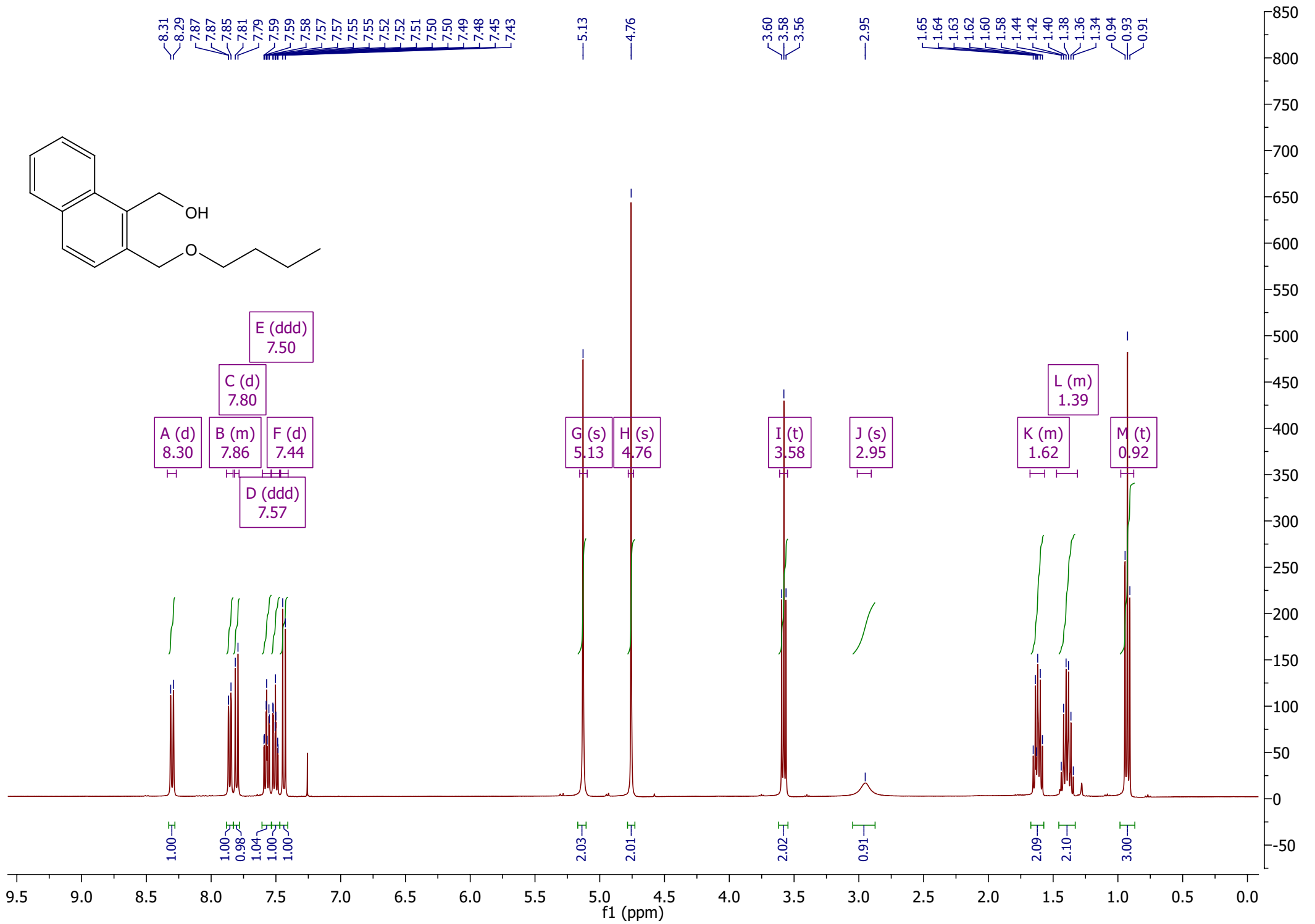
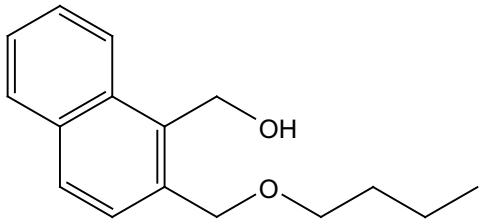
2.80

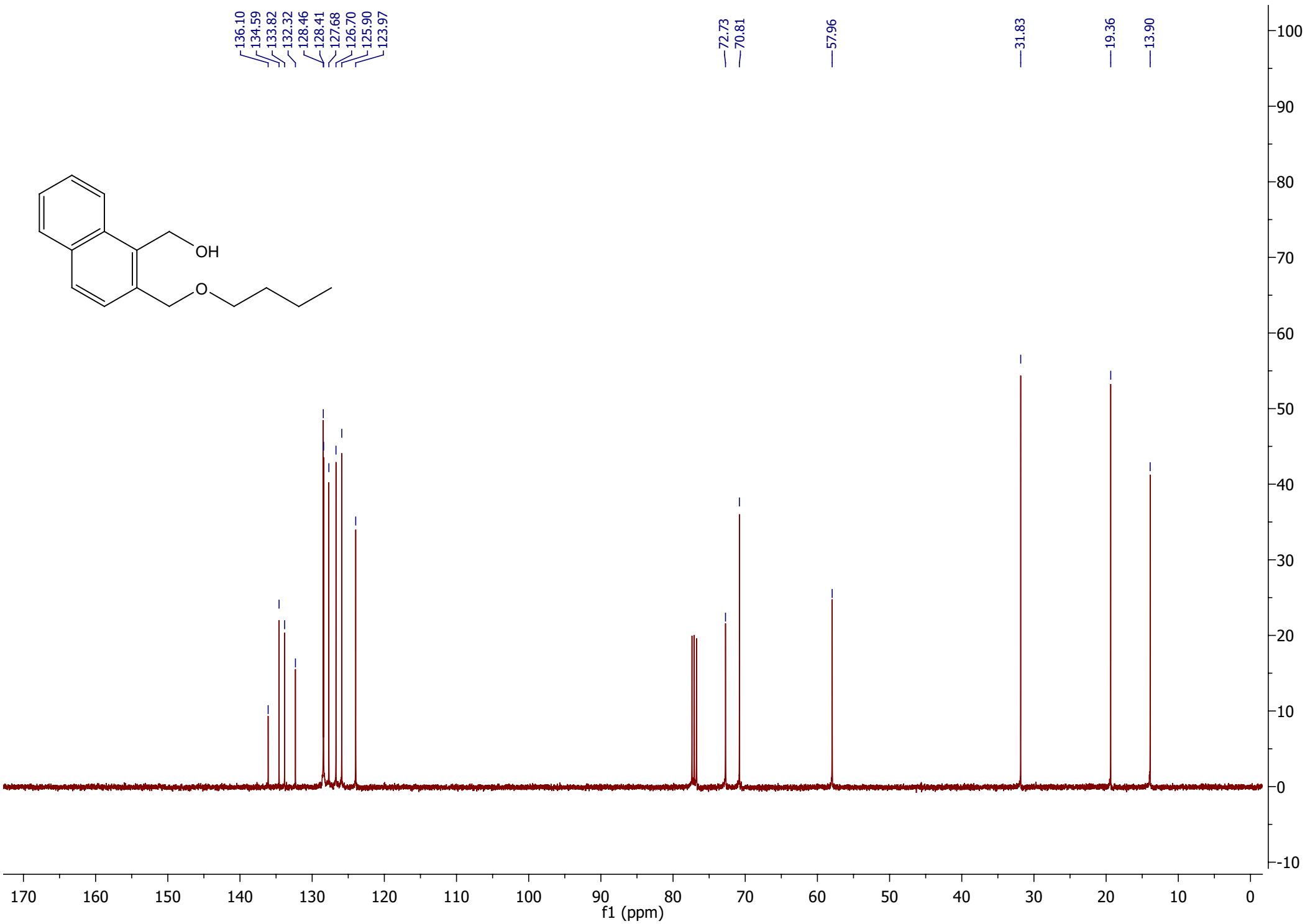
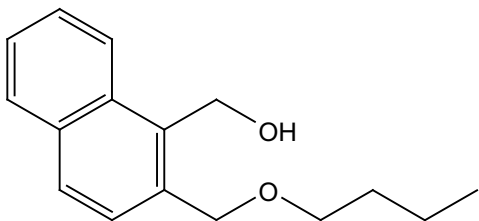
9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0

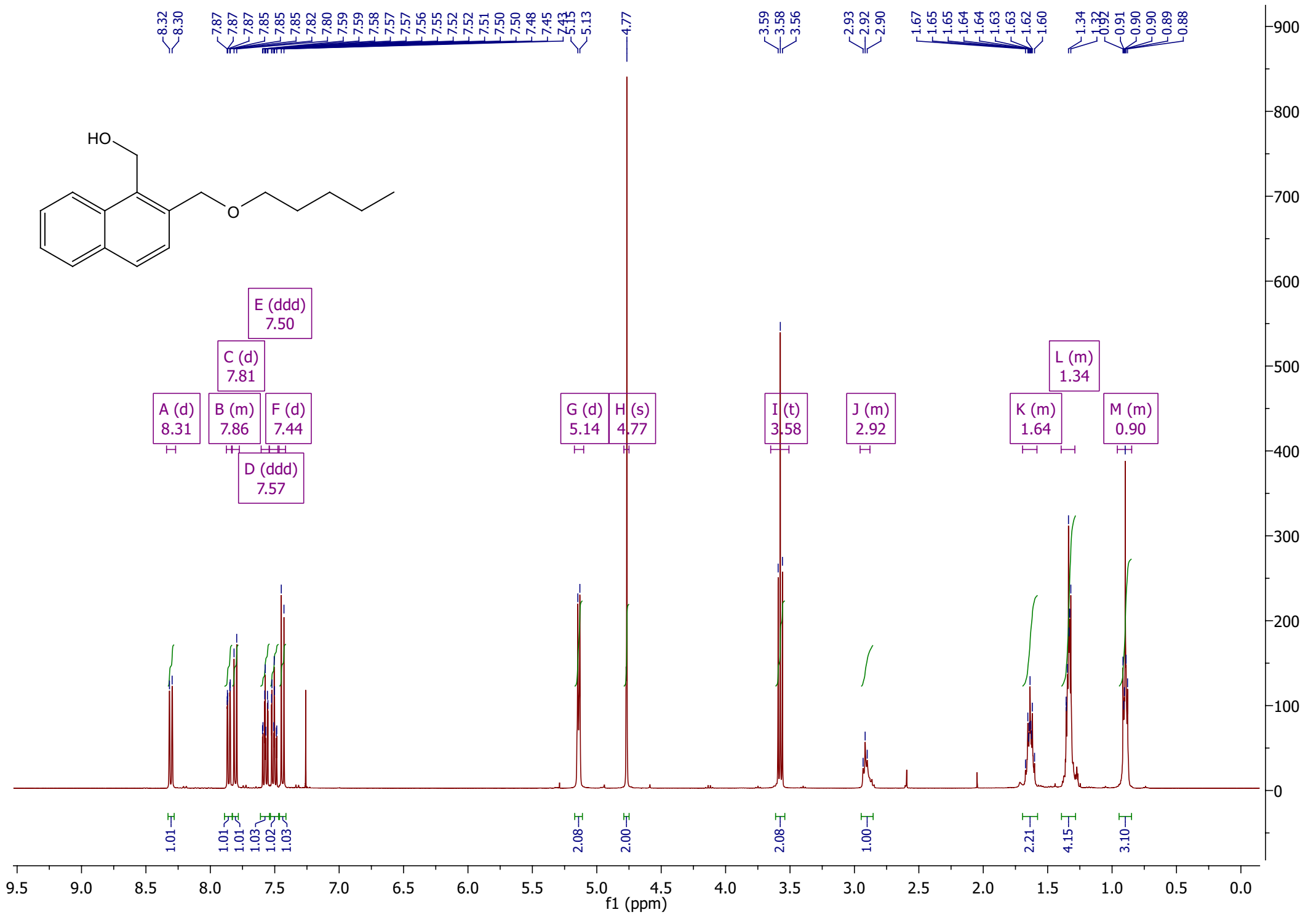
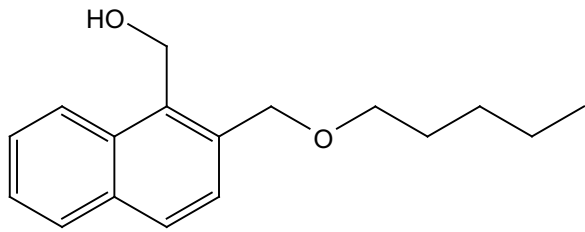
f1 (ppm)

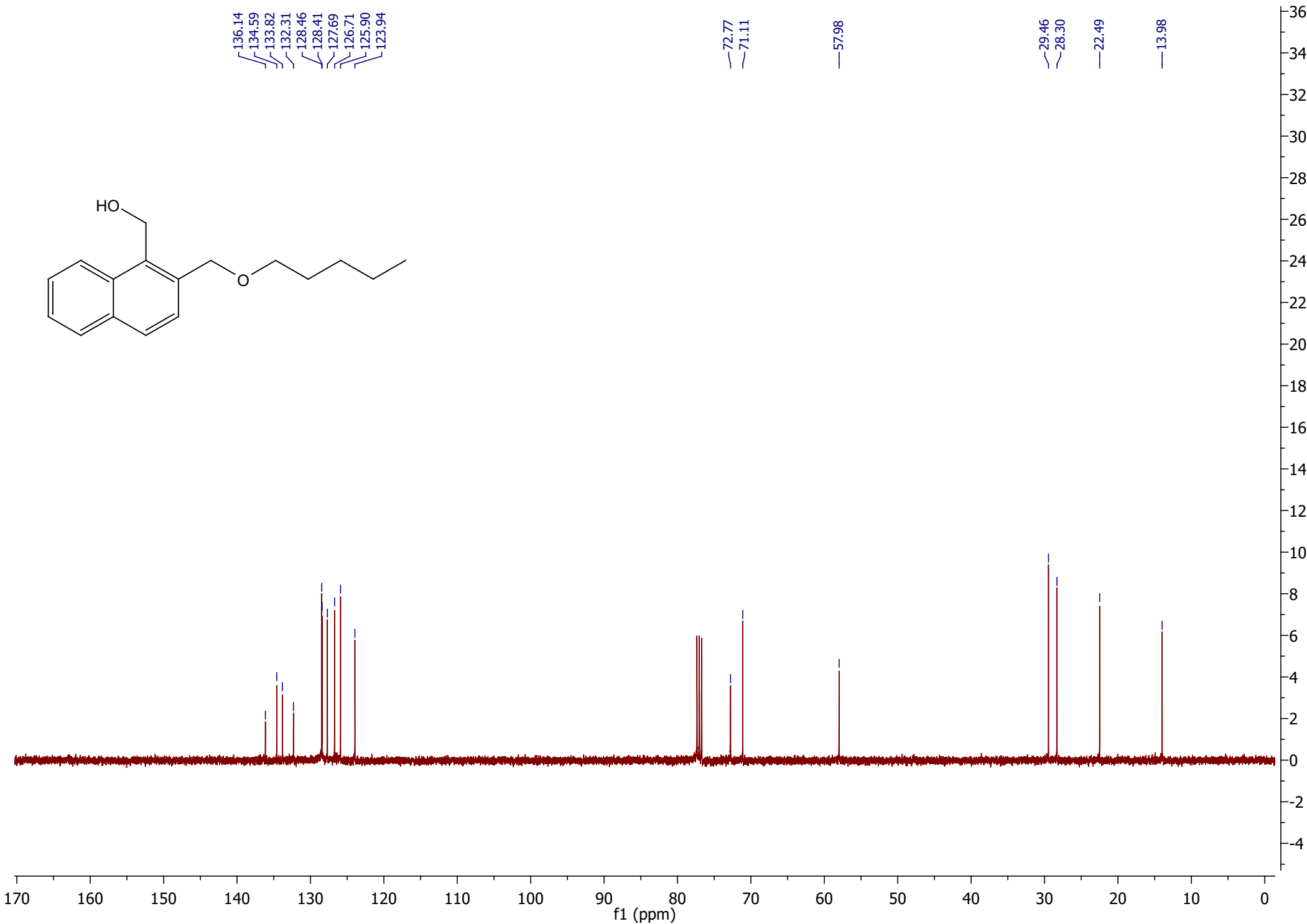
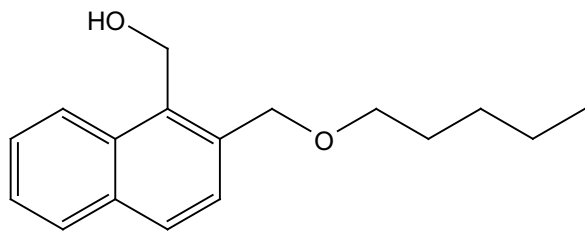
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10

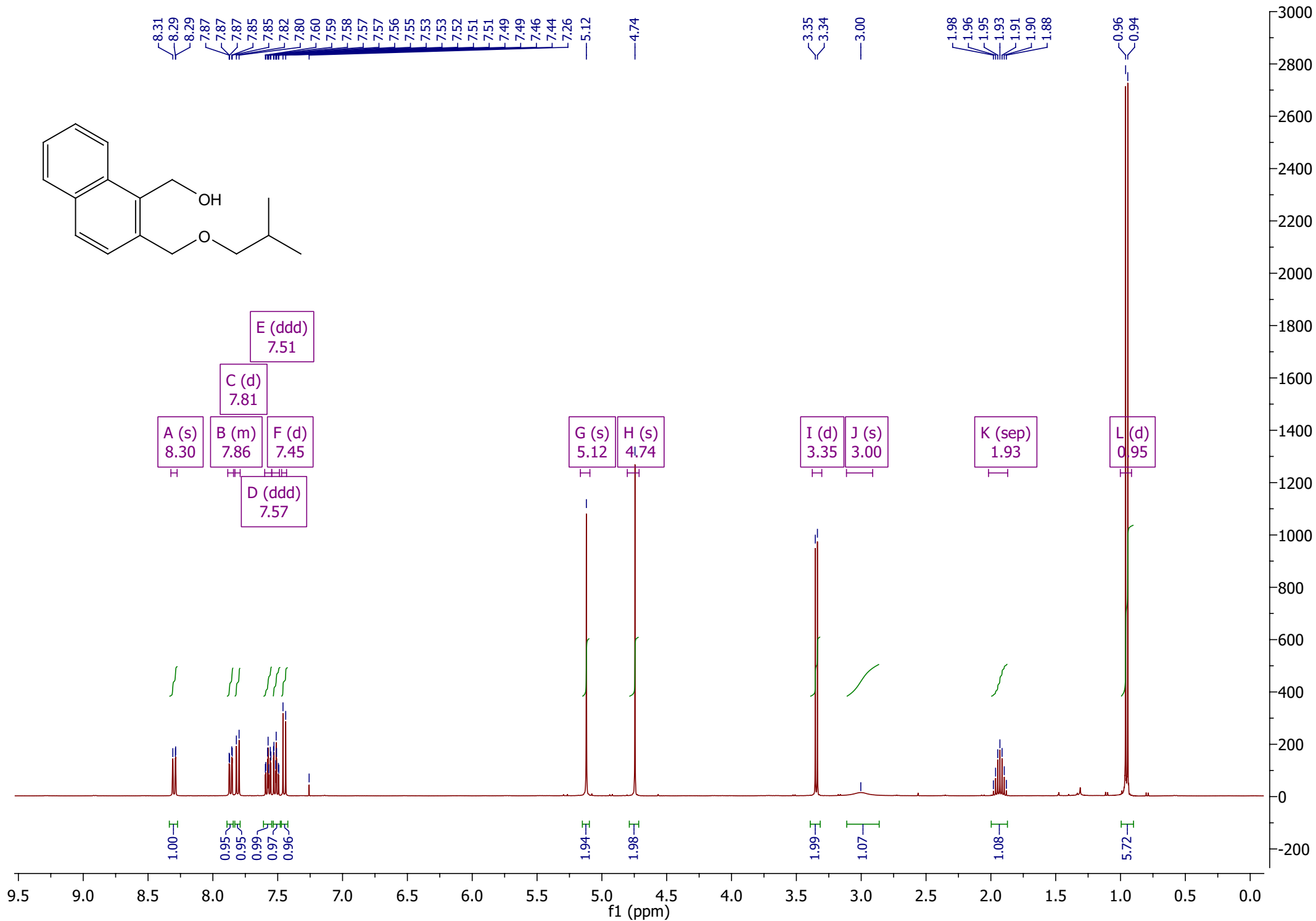
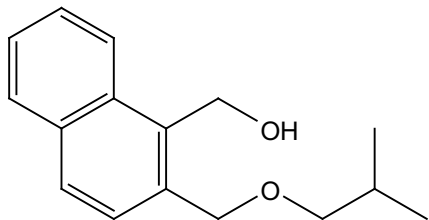


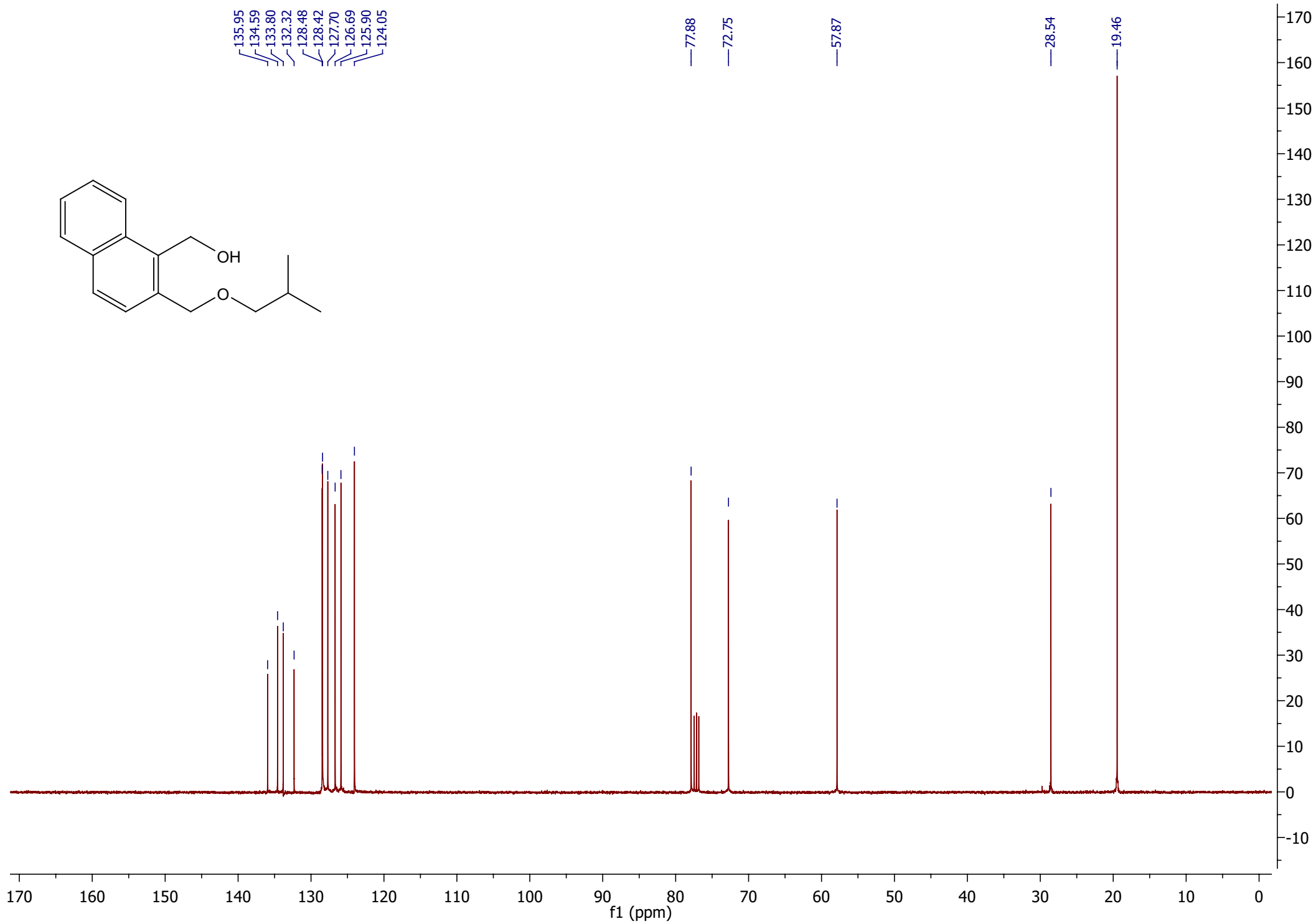
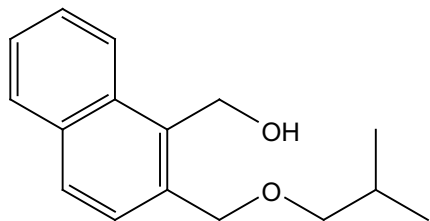


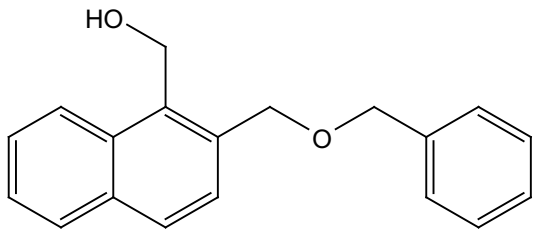










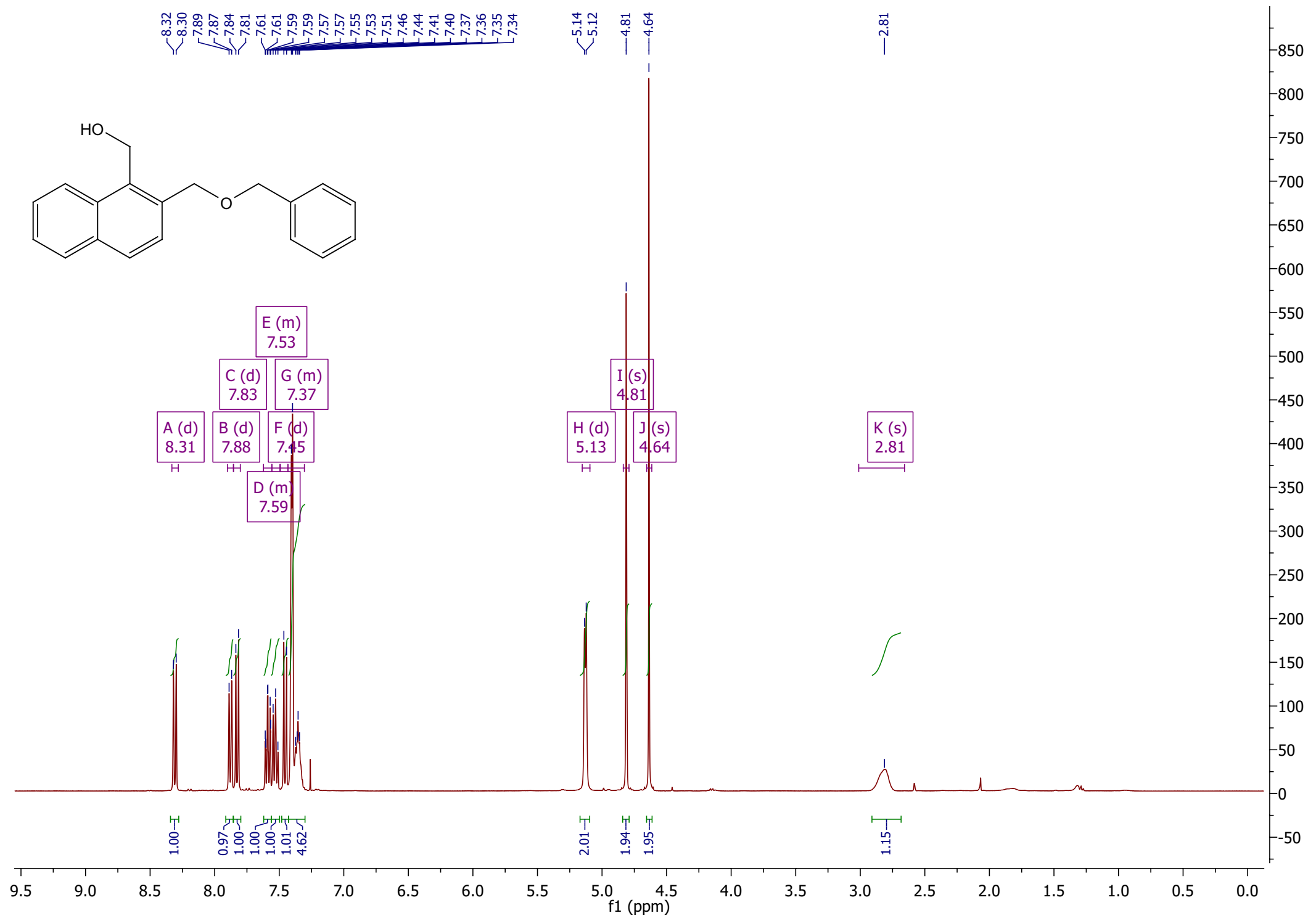


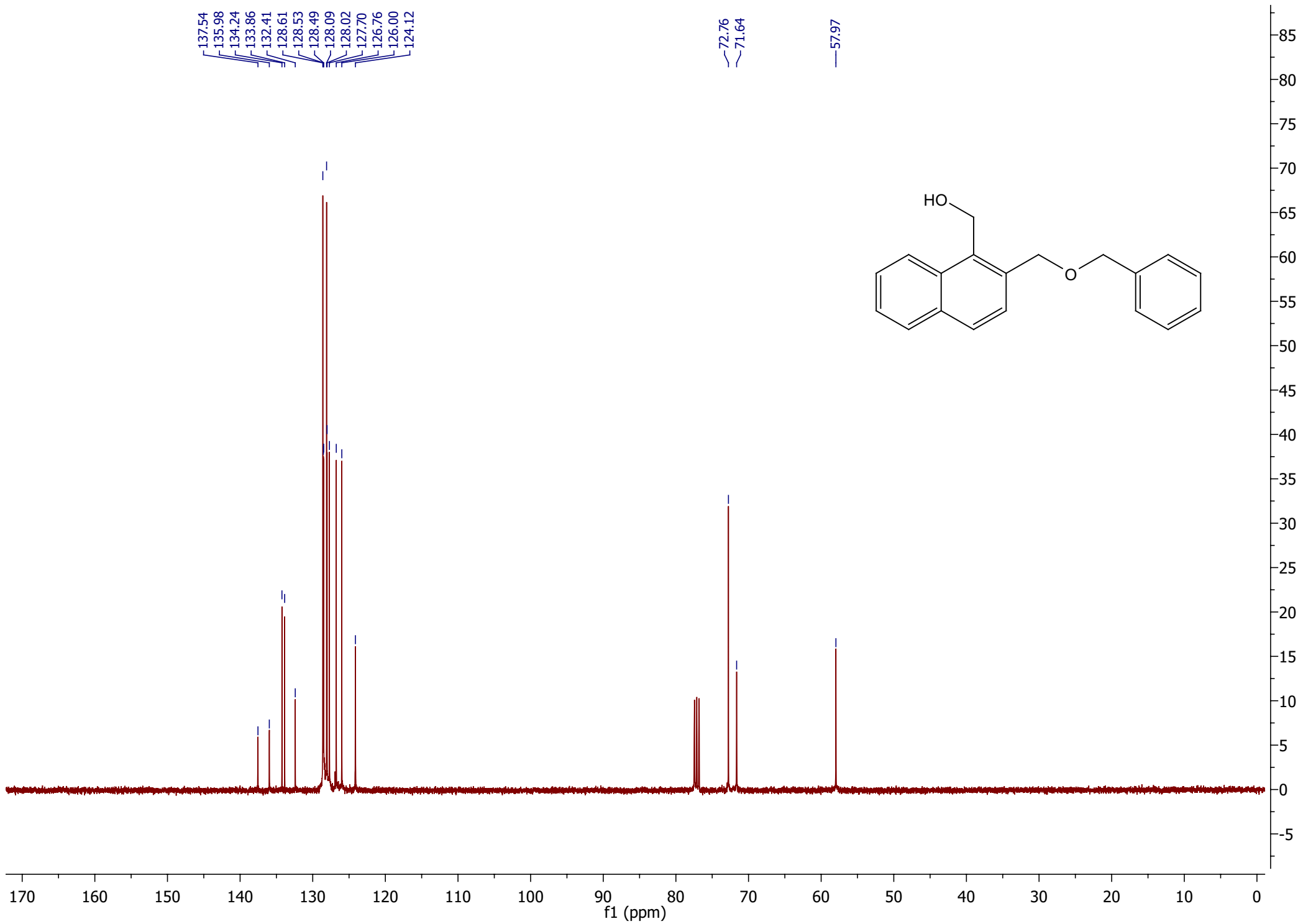
8.32
8.30
7.89
7.87
7.84
7.81
7.61
7.61
7.59
7.59
7.57
7.57
7.55
7.53
7.51
7.46
7.44
7.41
7.40
7.37
7.36
7.35
7.34

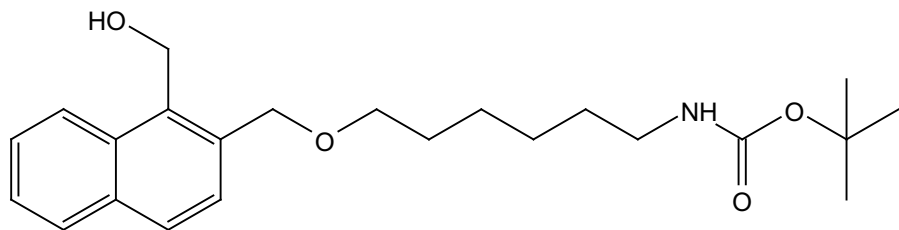
5.14
5.12
4.81
4.64
2.81

A (d) 8.31
B (d) 7.88
C (d) 7.83
D (m) 7.59
E (m) 7.53
F (d) 7.45
G (m) 7.37
H (d) 5.13
I (s) 4.81
J (s) 4.64
K (s) 2.81

1.00
0.97
1.00
1.00
1.01
4.62
2.01
1.94
1.95
1.15







8.30
8.28
7.85
7.85
7.83
7.82
7.80
7.78
7.57
7.55
7.55
7.55
7.53
7.53
7.50
7.49
7.48
7.47
7.46
7.43
7.41
5.12
4.74
4.61

3.56
3.55
3.53
3.07
3.06
3.04

1.62
1.60
1.59
1.57
1.43
1.41
1.37
1.36
1.35
1.34
1.34
1.33
1.32
1.31
1.30
1.29
1.27
1.26

A (d) 8.29
B (m) 7.84
C (d) 7.79
D (ddd) 7.55
E (ddd) 7.48
F (d) 7.42

G (s) 5.12
H (s) 4.74
I (s) 4.61

J (t) 3.55
K (m) 3.06

L (dd) 1.60
M (m) 1.34

1.04
0.99
1.03
1.08
1.07
1.06

1.90
1.89
0.92

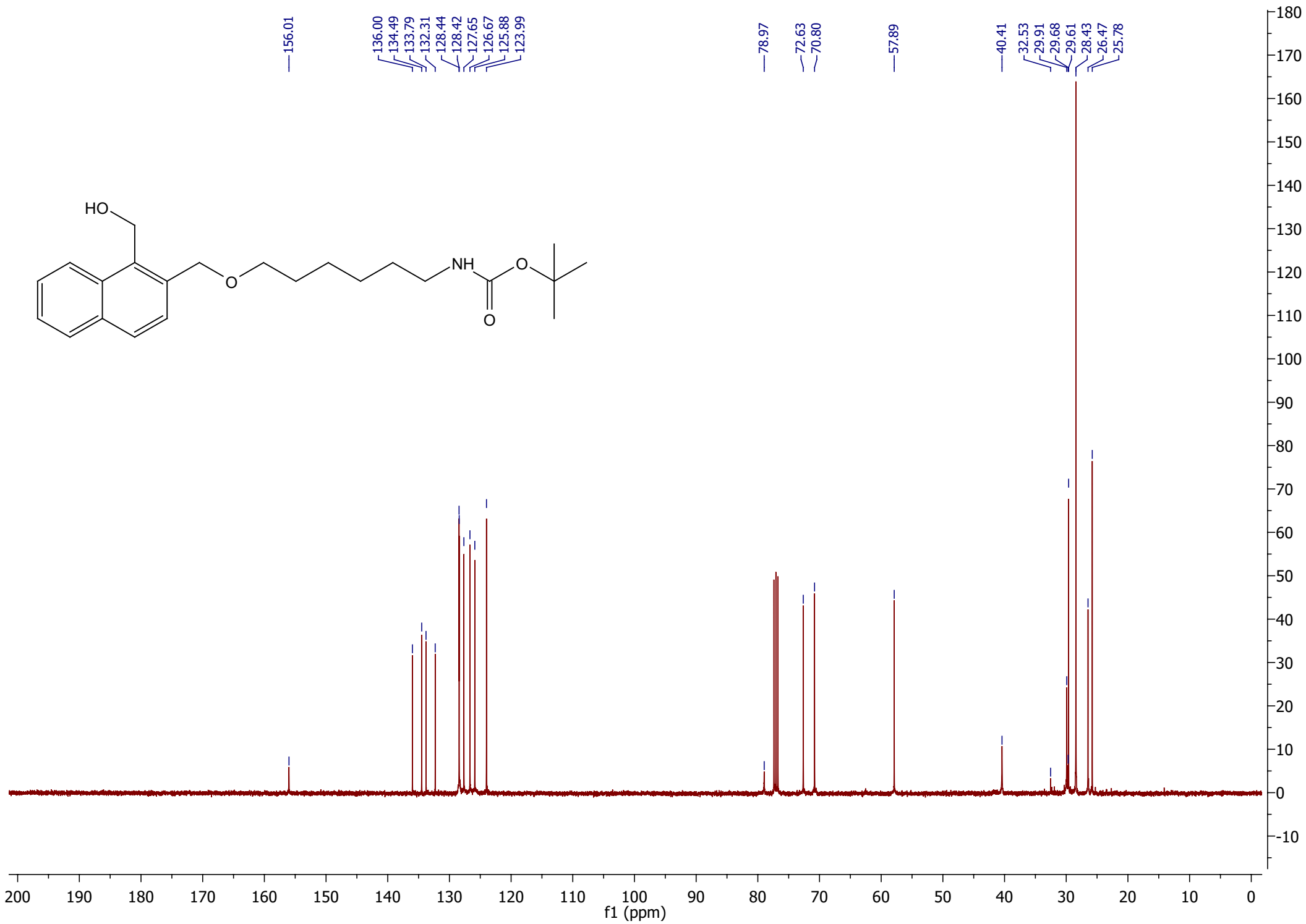
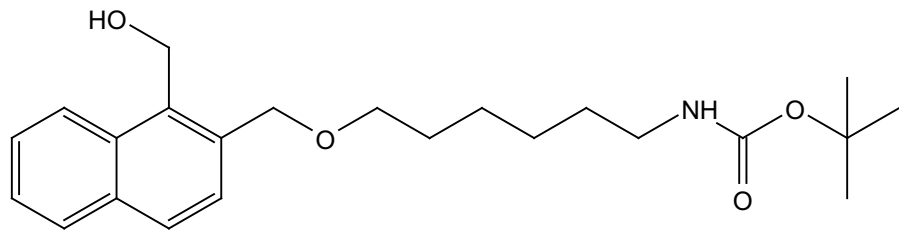
2.00
2.21

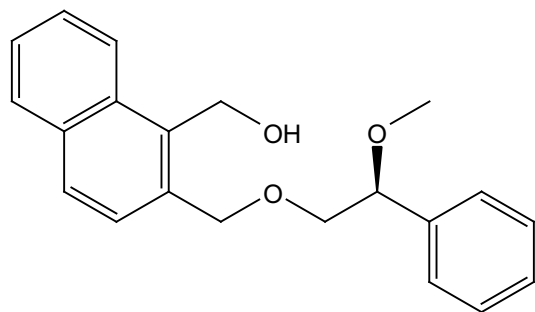
2.26
15.08

9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0

f1 (ppm)

1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
-100



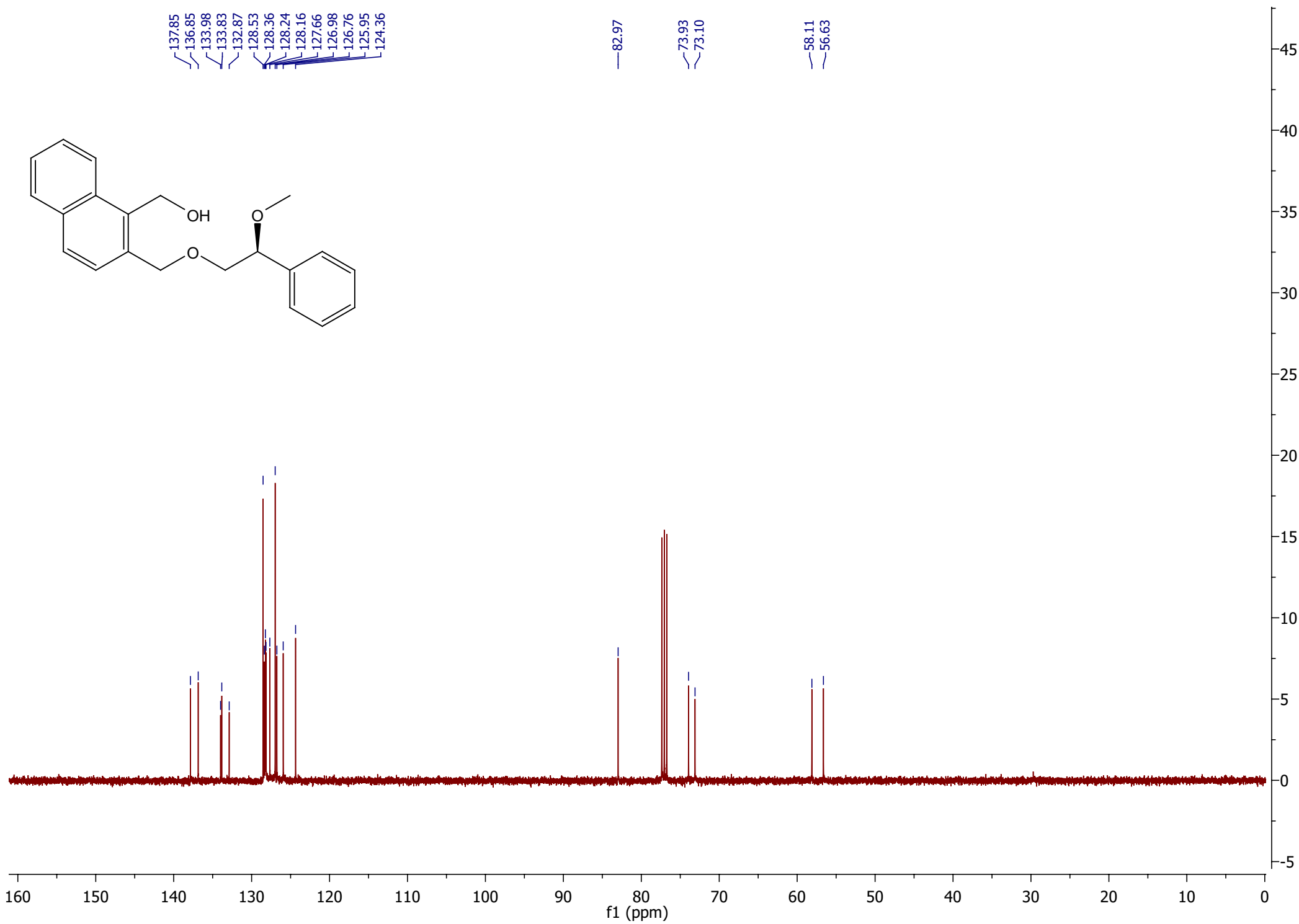


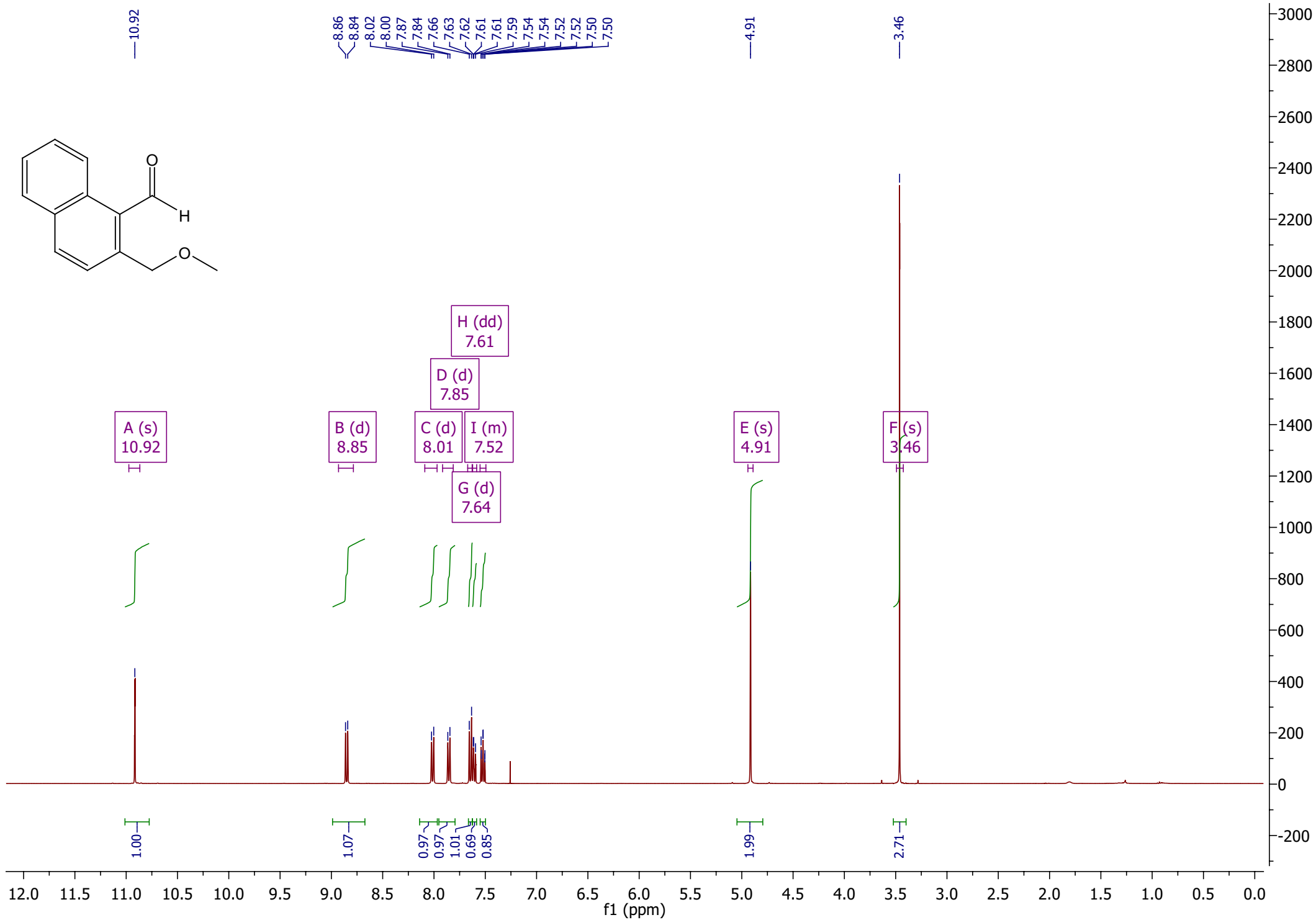
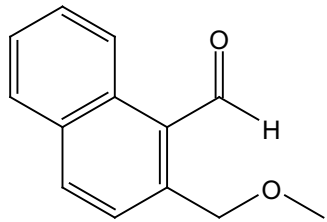
137.85
136.85
133.98
133.83
132.87
128.53
128.36
128.24
128.16
127.66
126.98
126.76
125.95
124.36

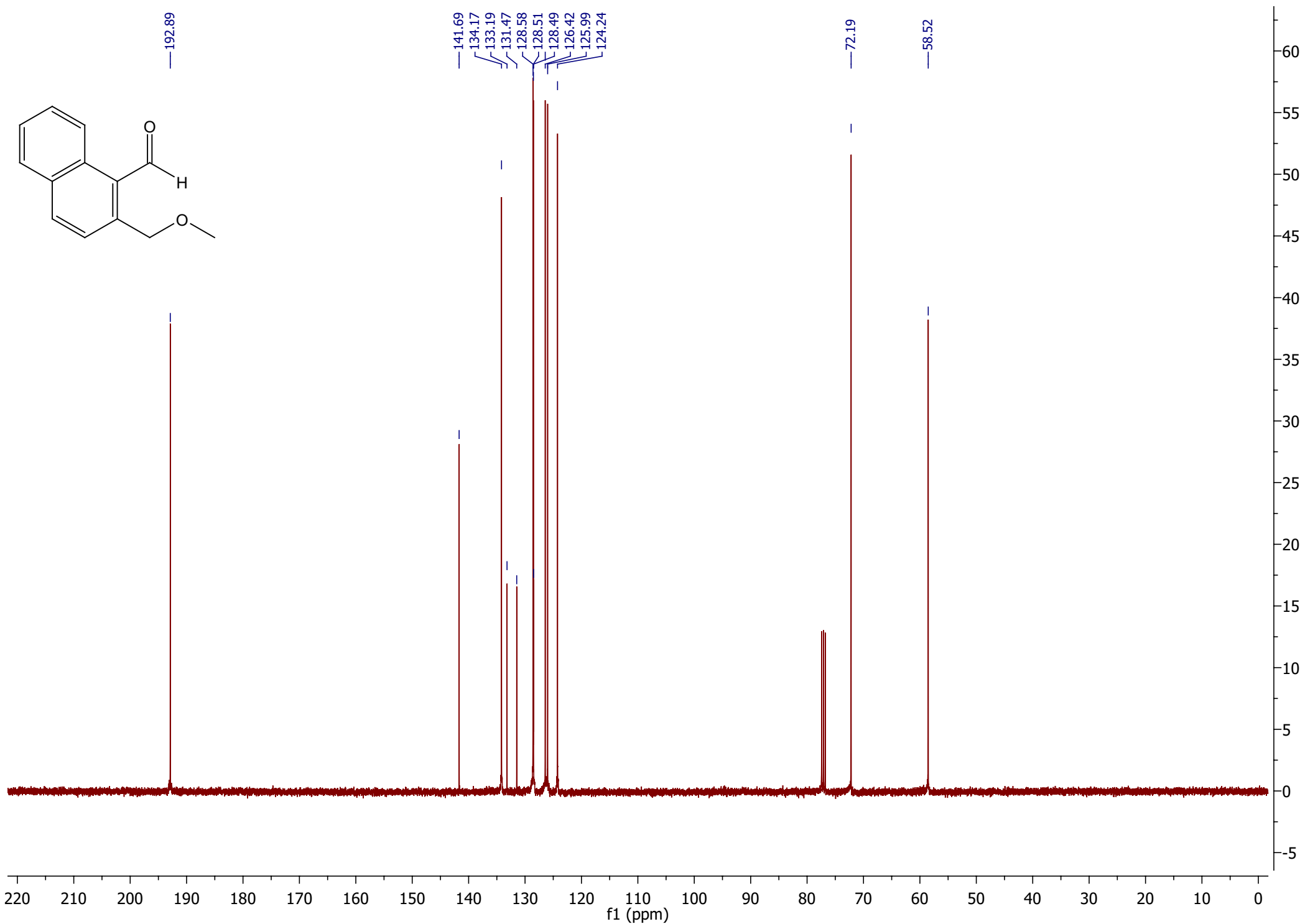
82.97

73.93
73.10

58.11
56.63







TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. ALİ ÇAĞIR
Proje No:	114Z207
Proje Başlığı:	Yeni 2'-Alkil Türevlendirilmiş Klavuzon Türevlerinin Sentezlenmesi ve Potansiyel Anti-Kanser Özelliklerinin Belirlenmesi
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	30
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENS. FEN F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/10/2014 - 01/04/2017
Onaylanan Bütçe:	289400.0
Harcanan Bütçe:	242805.4
Öz:	<p>Proje kapsamında on adet yeni 2-(alkoksümetil)naftalin-1-il sübtitüeli 5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevinin rasemik sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlere 2-metil-1-naftoik asitten başlanmış ve yedi basamakta tamamlanmıştır. İlk basamakta, naftoik asitin etil iyodürle bazik ortamda yer değiştirme tepkimesinden etil ester elde edilmiş daha sonra NaBrO₃-NaHSO₃ karışımı kullanılarak benzilik brominasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen etil 2-(bromometil)-1-naftoatin farklı primer alkoksitlerle olan nükleofilik yer değiştirme tepkimesinden benzilik alkilasyon gerçekleştirilmiş ve daha sonra etil 2-alkoksümetil-1-naftoat türevleri önce LiAlH₄ 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 α,β-doymamış laktonlara çevrilmişlerdir.</p> <p>Sentezleri tamamlanan yeni 2-(alkoksümetil)naftalin-1-il sübtitüeli 5,6-dihidro-2H-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 kanserli hücelere karşı seçici sitotoksik aktivitenin ancak izobütoksi grubun varlığında gözlemlenmiştir. Daha önce naftalin-1-il sübtitüeli 5,6-dihidro-2H-piran-2-on türevlerinin Topo I enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi tarafımızdan gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen 2'-alkoksümetilklavuzon türevlerinin zamana ve konsantrasyona bağlı Topo I inhibisyon özellikleri de gösterilmiştir.</p>
Anahtar Kelimeler:	klavuzon, pankreas kanseri, MIA PaCa-2, HPDEC, sitotoksik aktivite, topo I
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Evet