

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PİPERAZİN ve MORFOLİN SÜBSTİTÜE KİNOLİN
TÜREVLERİNİN MİKRODALGA DESTEKLİ SENTEZİ**

DİLEK EYİĞÜN

**YÜKSEK LİSANS
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. OSMAN ÇAKMAK**

İSTANBUL, 2015

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PIPERAZİN ve MORFOLİN SÜBSTİTÜE KİNOLİN TÜREVLERİNİN
MİKRODALGA DESTEKLİ SENTEZİ

01/06/2015

Dilek EYİĞÜN tarafından hazırlanan tez çalışması _____ tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Osman ÇAKMAK
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Osman ÇAKMAK
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof.Dr. Belkız BİLGİN ERAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK
İstanbul Teknik Üniversitesi



Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje No: 112T394) tarafından desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması 112T394 nolu TÜBİTAK projesi desteği çerçevesinde yürütülmüştür. İlgili proje çerçevesinde de sentez çalışmaları için gerekli olan başlangıç maddeleri olan bromo tetrahidrokinolin ve kinolinlerin eldesinde reaksiyon şartlarının iyileştirilmesi; bunların nitro kinolinlere dönüştürülmesi, bromokinolinler ve nitrolanmış bromokinlerden piperazin ve morfolin türevleri sentezi bu tez çalışmasına konu olmuştur. Ayrıca bu tez çerçevesinde morfolin ve piperazin kinolinlerin antikanser ve sitotoksik aktivite incelenmeleri yapılmıştır.

Tez çalışmalarının her kademesinde ve işlerin planlanması, koordinasyonunda, ayrıca konu çerçevelerinin ve sınırlarının belirlenmesinde yol gösterici olan tez danışmanım Prof. Dr. Osman Çakmak'a ve sonuç yorumlamaları, değerlendirmeleri ve deneysel çalışmalarımın her safhasında yardımcı olan hocam Yrd. Doç. Dr. Salih Ökten'e teşekkürlerimi sunarım.

Biyolojik aktivite çalışmalarının yürütülmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi ile ilgilenen Prof. Dr. Şaban Tekin'e ve Tuğba Kul Köprülü'ye,

Bu çalışmaların yürütülmesinde destekleri olan;

YTÜ Kimya Metalurji Fakültesi bünyesinde çalışma imkanı veren dekanlar Prof. Dr. Mustafa Bayram, Prof. Dr. Muhammed Arıcı ve hocalarım Prof. Dr. Osman Sağdıç ve Dr. Ömer Said Toker'e,

Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Belkız Bilgin Eran'a, NMR spektrumlarının kaydında destekleri olan teknik görevli personel uzman Özkan Şen'e (Gaziosmanpaşa Üniversitesi) ve Pınar Çağlar'a (Yıldız Teknik Üniversitesi), ayrıca mikrodalga reaksiyonlarının yürütülmesinde cihazın kullanım imkanı veren Prof. Dr. Metin Tülü'ye ve Mustafa Ulvi Gürbüz 'e,

Yardımlarını ve desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr.Ulvi Avcıata'ya

Teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca her daim yanımda gördüğüm maddi ve manevi desteğini aldığım dayım Bozkurt Yaşar Öztürk'e ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gerek madde ve malzemeleri ile ve gerekse bursiyer desteği ile desteğini aldığım TÜBİTAK'a (Proje No: 112T394) teşekkürlerimi bildirmek isterim.

Dilek EYİĞÜN

Mayıs, 2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	vii
KISALTMA LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı.....	4
1.3 Hipotez	7
BÖLÜM 2	
KİNOLİN KİMYASI.....	10
2.1 Kinolin Türevleri ve Önemi.....	10
2.1.1 Bromokinolinler	13
2.1.2 Nitrokinolinler	15
2.1.3 N-Oksit kinolinler	17
2.1.4 Morfolin ve Piperazin Kinolinler	18
2.2 Mikrodalga Destekli Organik Sentezler.....	20
2.3 Mikrodalga Teknolojileri	21
BÖLÜM 3	
DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR.....	24
3.1 Materyal	24
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	24
3.1.1.1 Reaktifler	24

3.1.1.2 Çözücü ve Kurutucular	24
3.1.1.3 Kolon Dolgu Maddeleri	25
3.1.2 Araçlar	25
3.2 Yöntem.....	28
3.2.1 Saflaştırma Yöntemleri	28
3.2.1.1 Kolon Kromatografisi.....	28
3.2.1.2 İnce Tabaka Kromatografisi	29
3.2.1.3 Kristallendirme	29
3.2.1.4 Erime Noktası Tayini.....	30
3.2.1.5 İnfrared Spektroskopisi.....	30
3.2.1.6 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi	30
3.2.2 Deneyler	30
3.2.2.1 1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (11) 1.35 eşdeğer mol Br ₂ ile Reaksiyonu	30
3.2.2.2 6,8-Dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolinin (13) Sentezi.....	31
3.2.2.3 6-Bromkinolin (14) Sentezi	32
3.2.2.4 6,8-Dibromokinolin (16) Sentezi.....	33
3.2.2.5 3,6,8-Tribromokinolin (15) Sentezi	33
3.2.2.6 6-Bromo-5-Nitrokinolin (17) Sentezi	34
3.2.2.7 3,6,8-Tribromo-5-Nitrokinolin (18) Sentezi	35
3.2.2.8 6-Bromokinolin N-Oksit (20) Sentezi	35
3.2.2.9 6-Bromo N-Oksit Bileşiğinin Nitrolanması.....	36
3.2.2.10 5-Nitro-6-Morfonililkinolin (43) Sentezi.....	37
3.2.2.11 5-Nitro-6-piperazinililkinolin(44) Sentezi	38
3.2.2.12 4-(6,8-Dibromokinolin-3-il)Morfolin (26) Sentezi.....	38
3.2.2.13 (6,8-Dibromo-3-Piperazin-1-il)kinolin (25) Sentezi.....	39
3.2.2.14 4,4'-(3-Bromo-5-Nitrokinolin-6,8-il)dimorfolin (47) Sentezi 40	
3.2.2.15 3-Bromo-5-Nitro-6,8-di(piperazin-1-il)kinolin (48) Sentez ...	40
3.2.2.16 4-(3,8-dibromo-5-nitrokinolin-6-il)morfolin (49) Sentezi.....	41
BÖLÜM 4	
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR	68
EK-A	
Bileşiklerin IR Spektrumları.....	73

EK-B

Bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları 80

ÖZGEÇMİŞ 97

SİMGE LİSTESİ

dk	Dakika
J	Etkileşme Sabiti
g	Gram
c	Konsantrasyon
δ	Kimyasal Kayma
sa	Saat
°C	Santigrat
%	Yüzde

KISALTMA LİSTESİ

Rf	Alıkonma Faktörü
$CDCl_3$	Döterokloroform
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
E.N.	Erime Noktası
eq	Eşdeğer mol
EtOAc	Etilasetat
Hz	Hertz
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
IR	İnfrared
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
^{13}C NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Q	Kinolin
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ppm	Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)
m	Multiplet
1H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
s	Singlet
t	Triplet
W	Watt
THQ	1,2,3,4-Tetrahidrokinolin
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-disiyanokinon

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. 1 Morfolin halkası taşıyan bazı ilaçlar.....	3
Şekil 1. 2 Yapısında amin grubu taşıyan kinolin bileşikleri	4
Şekil 1. 3 Piperazin kinolin sentezi	5
Şekil 1. 4 Bromokinolinlerin sentezi.....	5
Şekil 1. 5 Kinolin 14 ve 15 bileşiklerinin nitratlanması.....	6
Şekil 1. 6 Sübstitüe kinolinlerden N-oksit oluşumu ve seçici bromlama ve beklenen ürünler	7
Şekil 1. 7 Bromokinolin ve nitrobromokinolinlerin morfolin (50) ve piperazinle (51) reaksiyonları ve beklenen ürünler	7
Şekil 1. 8 Tetrahidrokinolinin (11) bromlanması.....	8
Şekil 1. 9 Amin öncü nitro gruplarının seçici sentezi ve benzen halkasının aktif hale getirilmesi	9
Şekil 1. 10 Brom sübstitüe kinolinlerden N-oksit oluşumu ve seçici bromlama	9
Şekil 1. 11 Tribromokinolin (15) ve nitrobromokinolinin (18) morfolin ve piperazinle reaksiyonları ve beklenen ürünler	10
Şekil 2. 1 Kinolin, tetrahidrokinolin	11
Şekil 2. 2 Kinin bileşiği.....	12
Şekil 2. 3 Anilin molekülünden klasik kinolin türev sentezi	13
Şekil 2. 4 Başlangıç maddesi olarak kullanılan kinolin türevleri.....	15
Şekil 2. 5 6,8-Disübstitüe tetrahidrokinolinlerden 3-bromo-6,8-disübstitüe kinolinlerin sentezi	15
Şekil 2. 6 Bromokinolinlerin sentezi.....	16
Şekil 2. 7 Kinolinin nitrolanma işlemi	16
Şekil 2. 8 THQ'nin yapısı (11) ve onun nitro türevleri (35, 36, 37 ve 38)	18
Şekil 2. 9 6-Bromokinolin N-oksitin nitrolanması ve beklenen ürünler.....	19
Şekil 2. 10 Morfolin ve piperazin türevi ilaçlar	20
Şekil 2. 11 Melez antimalaryaların tasarımı	21
Şekil 2. 12 Halkalı aminler ile mikrodalga destekli SN_{Ar} reaksiyonu	23
Şekil 2. 13 Sentez amaçlı kullanılan tek-mod mikrodalga fırın.....	24
Şekil 2. 14 a) Mikrodalga b) klasik ısıtma yöntemleri arasındaki fark.....	24
Şekil 2. 15 Klasik ısıtma ile mikrodalga ısıtma metodlarının karşılaştırılması	25
Şekil 4. 1 Başlangıç maddesi olarak kullanılan bromo kinolinlerin sentezi	44
Şekil 4. 2 6,8-Dibromokinolin (16) sentezi.....	45
Şekil 4. 3 6-Bromokinolin (14) sentezi	45
Şekil 4. 4 Kinolin türevlerinin nitrolanması ve 5- subtitue nitro türevi eldesi.....	47
Şekil 4. 5 Kinolin türevlerinin nitrolanması ve 5- subtitue nitro türevi eldesi.....	47
Şekil 4. 6 Kinolin türevlerinin nitrolanması ve 5- subtitue nitro türevi eldesi.....	48

Şekil 4. 7	6,8-Dibromokinolinden (16) N-oksit oluşturma teşebbüsleri.....	49
Şekil 4. 8	6-Bromokinolinden (14) N-oksit oluşumu.....	49
Şekil 4. 9	6-bromokinolin (14) ve 6-Bromokinolin-1-oksit (20) bileşiklerinin ¹ H NMR değerlerinin karşılaştırılması	50
Şekil 4. 10	6-Bromokinolin-1-oksit'in (20) nitrolanması	50
Şekil 4. 11	4-nitro-6-bromoquinoline-1-oksit (24b) ve 5-Nitro-6-bromoquinoline-1-oksit (42) bileşiklerinin NMR değerleri.....	51
Şekil 4. 12	N-Oksit kinolinlerin dönüşümleri	51
Şekil 4. 13	Kinolin N-oksitlerin nitrolanması ve seçicilik	52
Şekil 4. 14	Tribromokinolinin (15) morfolin türevine dönüştürülmesi	53
Şekil 4. 15	Tribromokinolinin (15) piperazin türevine dönüştürülmesi	54
Şekil 4. 16	Morfolin (43) ve piperazin (44) nitrokinolin türevleri.....	55
Şekil 4. 17	5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (18) morfolin (50) ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu	56
Şekil 4. 18	5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (18) morfolin (50) ile reaksiyonu	57
Şekil 4. 19	5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (18) morfolin ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyon mekanizması.....	57
Şekil 4. 20	(4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (47) bileşiğinin COSY spektrumu	59
Şekil 4. 21	(4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (47) bileşiğinin HETCOR spektrumu.....	60
Şekil 4. 22	(4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (47) bileşiğinin NOESY spektrumu	61
Şekil 4. 23	5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (18) piperazin (51) ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu	62
Şekil 4. 24	5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (18) piperazin (51) ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyon mekanizması.....	62
Şekil 4. 25	THQ (11)' nin -65 °C sıcaklıkta bromlanması.....	63
Şekil 4. 26	Bromokinolinlerin nitrolanma reaksiyonları.....	63
Şekil 4. 27	Mono ve dibromokinolinin N-oksitleme reaksiyonları.....	64
Şekil 4. 28	5-nitro-6-bromkinolin bileşiğinin morfolin ve piperazin ile mikrodalga destekli reaksiyon ürünleri.....	64
Şekil 4. 29	3,6,8- tribromkinolinin morfolin ve piperazin ile mikrodalga destekli reaksiyonları.....	65
Şekil 4. 30	Nitrolanmış tribromkinolinin morfolin ve piperazin ile klasik ısıtma yöntemi ile reaksiyonları.....	65
Şekil 4. 31	DİE 13 (6,8-Dibromokinolinin N-Oksit (19) oluşturma reaksiyonundan elde edilen ürün -yapısı bilinmeyen ürün)/ ELİZA	67

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Mikrodalga destekli amin türevi bileşikleri.....	20
Çizelge 3.1 Kullanılan cihazlar ve markaları.....	26
Çizelge 4.1 1,2,3,4-Tetrahidrokinolin' in değişik şartlarda Br ₂ ile verdiği reaksiyonlarda ürünlerin oranı.....	45
Çizelge 4.2 Bileşiklerin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR verileri	46
Çizelge 4.3 Morfolin ve Piperazin Kinolinlerin (15, 25, 26) ¹ H-NMR değerleri.....	54
Çizelge 4.4 BrdU ELISA testi ile moleküllerin antiproliferativite grafikleri	66

PİPERAZİN ve MORFOLİN SÜBSTİTÜE KİNOLİN TÜREVLERİNİN MİKRODALGA DESTEKLİ SENTEZİ

Dilek EYİĞÜN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Osman ÇAKMAK

Tıbbi, biyoorganik, endüstriyel ve sentetik organik kimyada önemli uygulamalarından dolayı, kinolin türevleri büyük ilgi görmekte ve uygun sentez yollarının bulunmasına yönelik çabalar devam etmektedir. Kinolin çekirdeğinin bromlanması ile poli bromo türevlerin sentezi ve kinolinin çok yönlü işlevselleşmesi yeterince ele alınmamış bir konudur.

Bu çalışmada morfolin ve piperazin türevi kinolinlerin sentezi için seçici ve uygun sentetik stratejiler geliştirildi.

1,2,3,4-tetrahidrokinolin (THQ, **11**)'in bromlanması ile 6-Br-tetrahidrokinolin (6-Br-THQ, **12**) ve 6,8-diBr-tetrahidrokinolin (6,8-diBrTHQ, **13**) bileşikler oluştu. Oluşan ürünler (6-Br-THQ ve 6,8-diBr-THQ) aromatlştırılarak bromokinolinlere dönüştürüldü. 6,8-diBrTHQ'nin ileri bromlanması 3,6,8-triBrQ (**15**) bileşğini oluşturdu.

Oluşturulan kinolin türevlerinin seçici nitratlaşma reaksiyonları ile amin öncü kinolin türevleri elde edildi ve kinolin yapısında ileri fonksiyonlama sağlandı. Br-kinolinler C-5 ve N-Oksitler ise C-5 ve C-4 konumlarında nitratlaşma gösterdi.

Brom gibi başka gruplara dönüştürülebilen -NO₂ grubu ile polisübstitüe kinolinler, kinolinin diğer türevlerinin sentezinde potansiyel öncü başlangıç maddeleridir. Yapılara birden fazla brom atomu bağlı olması ve bağlı grupların farklı reaktivitelerinden dolayı arka arkaya yapılacak farklı sübstitüsyonlarla farklı ürünlerin eldesi mümkün olacaktır.

6-bromo (**14**) ve 3,6,8-tribromo (**15**) bileşikler direkt nitratlama reaksiyonu ile 5-NO₂ türevlerine dönüştürüldü. Bu bileşikler, mikrodalga destekli nükleofilik yer değiştirme

reaksiyonları ile morfolin ve piperazin türevlerine dönüştürüldü. 5-nitro-6-bromokinolin (17) bileşiği morfolin ve piperazinle mikrodalga şartlarında reaksiyon verirken; 5-nitro-3,6,8-tribromokinolin (18) bileşiği morfolin ve piperazinle klasik ısıtma şartlarında regioselektif (C-6 ve C-8 konumunda) olarak nükleofilik dönüşüm vermiştir. Ancak, 3,6,8-tribromokinolinin (15) morfolin ve piperazinle mikrodalga destekli reaksiyonu farklı regioselektivite (C-3 konumunda) göstermiştir.

Yeni sentezlenen kinolin bileşikleri antikanser, antiapoptotic ve antimetastatic aktivitelerini BrDU hücre proliferasyon, LDH gibi kitler kullanılarak in vitro biyolojik aktiviteleri test edildi. Anti kanser aktivitesi gösteren ve yeni sentezlenen biyolojik aktivitelerin etki tarz ve şekilleri DNA bantlaşma ve Topo İzomeras kitleri ile belirlendi. 6,8-dibromo-3-morfonililkinolin (26) ve 6,8-dibromo-3-piperazinililkinolin (25) bileşikleri test edilen hücrelerden sadece C6 kanser hücrelerine karşı 5-FU nazaran daha yüksek inhibisyon gösterdi. 6,8-dibromo-3-piperazinililkinolin (25), 6,8-dibromo-3-morfonililkinolin'den (26) daha etkili bir bileşik olmakla beraber anti kanser ajan olma potansiyeli daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Piperazin, Morfolin, Mikrodalga, Kinolin, Bromokinolin, Nitrokinolin.

ABSTRACT

MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF PIPERAZINE and MORPHOLINE SUBSTITUTED QUINOLINE DERIVATIVES

Dilek EYİGUN

Department of Chemistry

Master Thesis

Adviser: Prof. Dr. Osman ÇAKMAK

There has been tremendous interest in developing efficient methods for the synthesis of quinoline derivatives with significant applications in the fields of medicinal, bioorganic, industrial and synthetic organic chemistry. However, due to the lack of availability of suitable procedures for the preparation of poly bromination/substitution of quinoline core, this area still remains unlaboured. The work presented describes convenient approaches and strategy towards the synthesis of morpholine and piperazine derivatives of quinoline.

1,2,3,4-tetrahydroquinoline (THQ, **11**) was brominated to furnish 6-bromotetrahydroquinoline (6-BrTHQ, **12**) and 6,8-diBrTHQ (**13**) followed by their aromatization to bromo quinoline analogues. In addition these, 6,8-diBrTHQ (**13**) was further brominated to 3,6,8-tribromoquinoline (3,6,8-triBrQ, **15**).

The synthesized derivatives were subjected to nitration. It was observed that Br-quinolines at C-5 and Quinoline- N-oxides nitrate at C-4 and C-5.

The reactivity difference of bromine atoms on the heterocyclic ring, facilitates the consecutive substitution. Additionally, $-\text{NO}_2$ substituted bromo derivatives are the potential precursors for poly derivatization of quinoline.

6-bromo (**14**) and 3,6,8-tribromoquinolines (**15**) were transformed to corresponding 5- NO_2 quinolines by direct nitration reactions. 5-nitro-6-bromoquinoline (**17**) was

converted to corresponding morpholine and piperazine derivatives of quinoline by microwave-assisted nucleophilic substitution while 5-nitro-3,6,8-tribromoquinoline (**18**) regioselectively (at C-6 and C-8 positions) reacted with morpholine/piperazine in condition of classical heating method. However, microwave assisted reaction of 3,6,8-tribromoquinoline (**15**) with morpholine and piperazine exhibited different regioselectivity (at C-3 position)

The newly synthesized quinoline compounds were tested *in vitro* for their biological activities such as anticancer, cytotoxic and antimetastatic activities by using BrDU cell proliferation assay, Lactate Dehydrogenase assay respectively. In addition, mode of action of novel biologically active compounds with anticancer activity was determined by using molecular methods such as DNA laddering for apoptosis and Topoisomerase inhibition assays. 6,8-dibromo-3-morfonililquinoline (**26**) and 6,8-dibromo-3-piperazinililquinoline (**25**) compounds showed a higher inhibition of the cells tested only against C6 cancer cells compared to 5-FU. 6,8-dibromo-3-piperazinyl quinoline (**25**) has a higher potential to be more effective anti-cancer agent than 6,8-dibromo-3-morfonililquinoline (**26**).

Keywords: Piperazine, Morpholine, Microwave, Quinoline, Bromoquinoline, Nitroquinoline.

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Kinolin halka sistemi tıbbi bitki alkaloidlerde bulunur ve ilaç, zirai ilaç ve boya maddelerinin önemli bir yapısal bileşenini oluşturur. Çeşitli farmasötik önemi nedeniyle, yeni kinolin türevlerinin sentezi sürekli gelişmekte ve büyümekte olan bir araştırma alanıdır. Klasik sentez yolları ile verimi yüksek, büyük ölçekte ve ucuz kinolin türevlerinin hazırlanması için yeni sentetik yöntemlere ve etkin reaksiyon yollarına ihtiyaç duyulmaktadır [1].

Kinolin (27) ve tetrahidrokinolin (11) türevlerinin, kemoterapik aktivite, sıtma önleyici, antitümör, bakteri öldürücü, glukagon ve canabinoid reseptörü, antiprotozoal, pirazo[3,4-b] kinolin türevlerinin antiparazit, antibakteriyel, enzimatik inhibitör, 8-hidroksikinolin türevlerinin antifungal ve herbisidal, stirilkinolin türevlerinin HIV inhibitörü ve bazı enilamin türevlerinin anti-kanser olarak aktivite gösterdikleri literatürlerde rapor edilmiştir [2-7].

Bir heterosiklik aromatik bileşik olan kinolin türevleri, mutajen ve kanserojen özellikleri ile de araştırmacıların ilgisini çekmiş ve hayvanlardaki enzim sistemleri üzerindeki etkileri yoğun incelemelere konu olmuştur [8]. Antiparazit, antitüberküler, antibakteriyel, antifilariyal, HIV inhibitörü, HMC-CoA indirgeyici inhibitörü ve anti tümör gibi çeşitli fizyolojik özellik ve farmakolojik aktiviteler göstermeleri vesilesi ile kinolin ve türevlerine olan ilgi gittikçe artmaktadır [9-15]. Organik sentezlerde geniş alanda önemli ara ürünleri teşkil etmeleri sebebiyle de önemleri artmaktadır [16, 17]. Tıbbi uygulamaların yanında kinolin türevlerinin elektronik ve fotonik fonksiyonları da ilgi çekmektedir [18, 19]. Kinolinler biyoorganik ve biyoorgano- metalik çalışmalarda da yer almaktadır [17].

Kinolinlerin bromlu türevleri diğer türevlerin sentezi için başlangıç-çıkış bileşikleri rolü üstlenirler. Nükleofilik, elektrofilik ya da radikalik olarak diğer gruplarla bromun substitüsyonu gerçekleşir. Bromun nükleofilik yer değiştirmesi, nötr ya da anyonik nükleofillerle alifatik ve aromatik moleküllerde, bromlu ara maddelerin sentezlenmesinde önemli bir işlemdir. Organik brom bileşikleri çok sayıda farklı kimyasal reaksiyonlarla üretilebilir; Ancak, yerdeğiştirme ve katılma reaksiyonları endüstriyel süreçlerde kullanılan en yaygın yöntemlerdir [20].

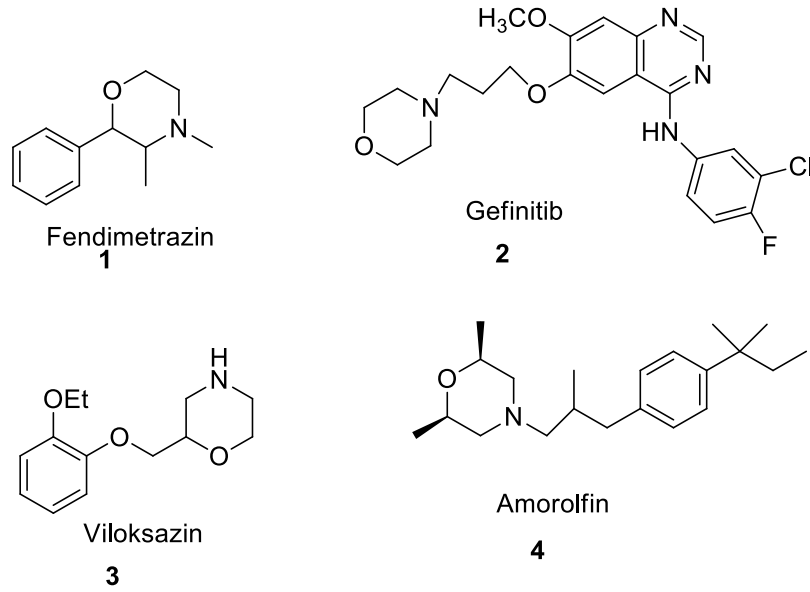
Aromatik bileşiklerin nitratlanması, yaygın olarak boyalar, farmasotikler, ziraat kimyasalları, patlayıcı madde gibi endüstriyel kimyasalların üretiminde kullanılmaktadır. Aromatik bileşiklerin nitratlanması için klasik yöntemler, nitrik ve sülfürik asit ya da nitronyum tetrafloroborat karışımını kullanmaktadır [21].

Reaksiyon işlemlerinde derişik $H_2SO_4-HNO_3$ (2:1) karışımı damla damla reaksiyon muhtevasına ilave edilir. Farklı ve ileri dönüşümlere meydan vermemek için reaksiyon aşağı sıcaklıkta (0 °C'nin altında) tutulur. Reaksiyonun bitmesiyle karışım ezilmiş buz parçacıkları üzerine dökülerek sonlandırılır ve kloroform gibi uygun bir çözücü ile ekstrakte edilir ve ürün küçük bir silikajel kolonda süzülür. Tetrahidrokinolin bromlu ve metoksi türevleri için nitrik asit yerine KNO_3 kullanılması daha uygun görülmüştür [22].

Kimyasal işlemlerde mikrodalga kullanımı hızla genişlemektedir. Çözücüsüz reaksiyonlarda, siklokatılma reaksiyonlarında, radyoizotop sentezinde, fulleren kimyasında, polimer reaksiyonlarında, heterosiklik kimya alanında, homojen ve heterojen katalizörler kullanımında, tıbbi kimya ve yeşil kimya reaksiyonlarında mikrodalga ısıtma teknolojisi uygulama alanı bulmaktadır [23].

Klasik ısıtılarak gerçekleşmeyen birçok reaksiyon şaşırtıcı bir şekilde mikrodalga destekli organik sentezler, daha yüksek verimle, ılıman reaksiyon koşullarında ve daha kısa reaksiyon sürelerinde gerçekleşir. Klasik ısıtma yöntemi ile yürümeyen reaksiyonlar mikrodalga kullanılarak gerçekleştirilmektedir [23].

Morfolin halkası etkileri bilinen birçok bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Bu bileşiklere antikanser etkili Gefitinib (2), antifungal etkili Amorolfen (4), antidepresan etkili Viloksazin (3) ve santral sinir sistemi stimülanı Fendimetrazin (1) örnek olarak verilebilir [24].



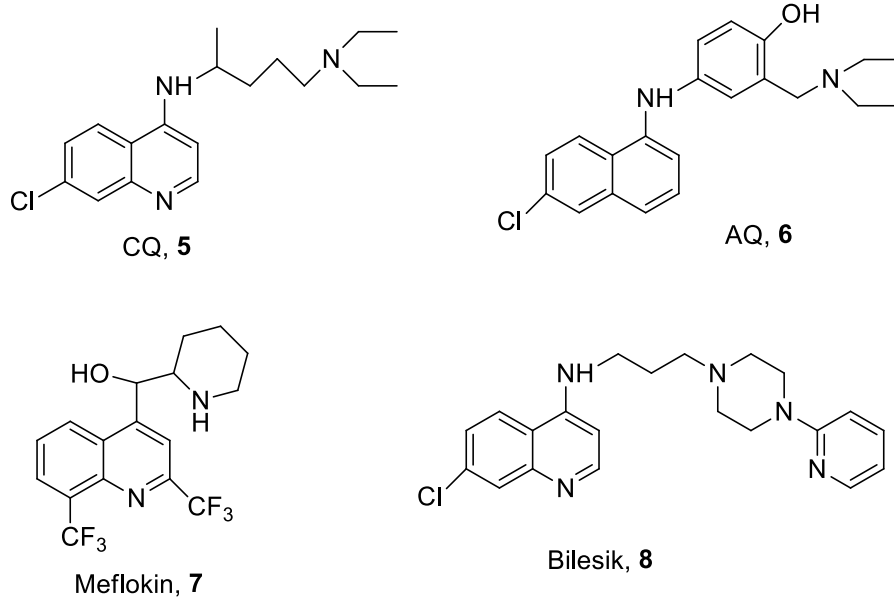
Şekil 1.1 Morfolin halkası taşıyan bazı ilaçlar

Yapılan çalışmalar ile piperazin sübstitüentleri taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal aktifliği arttırdığını ve antioksidan özelliği ile insan vücudunun savunma sistemini güçlendirdiğini gösterilmiştir [25]. Piperazin bu farmakolojik özelliğinden dolayı geniş kullanım alanına sahiptir. İlk önce 1953'te kıl kurdu ve yassı solucan tedavisinde kullanılmaya başlandı. Sonradan antimikrobiyal, antiparazit, antibakteriyel ve antidepresan etkili ilaçlarda kullanım alanı buldu.

Aynı zamanda kas gerginliğinde, şizofrenide, cinsel gücü artıran ilaçlarda, gebelikteki bulantı ve kusmayı önlemede, lösemide, hafıza kaybında, boğaz enfeksiyonlarında, halisülasyonlarda, ağrı kesicilerde, damar rahatsızlıklarında kan akımının hızlanmasında kullanılan ilaçların yapısında da piperazin ve türevleri yer alır [26].

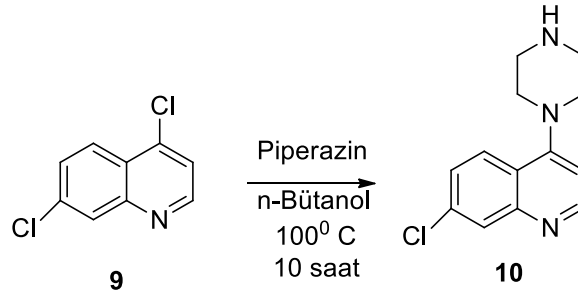
Literatürde 4-piperazinil kinolinden elde edilen bütün bileşiklerin, in vitro olarak meme kanseri hücrelerine karşı dikkat çekici anti-kanser aktivite sergilediği gösterilmiştir [27].

Doğal bir ürün olan kininin keşfinden sonra, klorokin (CQ, 5), amodiakuin (AQ, 6) ve meflokin (7) gibi amin türevi kininler sentezlenmiş, bunların da etkili anti-sıtma ajanı olabileceği gösterilmiştir [28]. Bu bileşiklerden 8 piperazin halkası ihtiva etmektedir.



Şekil 1.2 Yapısında amin grubu taşıyan kinolin bileşikleri

4-aminokinolinler ve antifolat gibi kinolin yapılarına karşı sıtma ajanlarının yaygın direnç göstermelerinden dolayı anti- sıtma tedavisinde arayışlar sürmektedir [28]. Bu amaçla sentezi geliştirilen piperazin türevi **10** numaralı klorokinolin bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1.3).



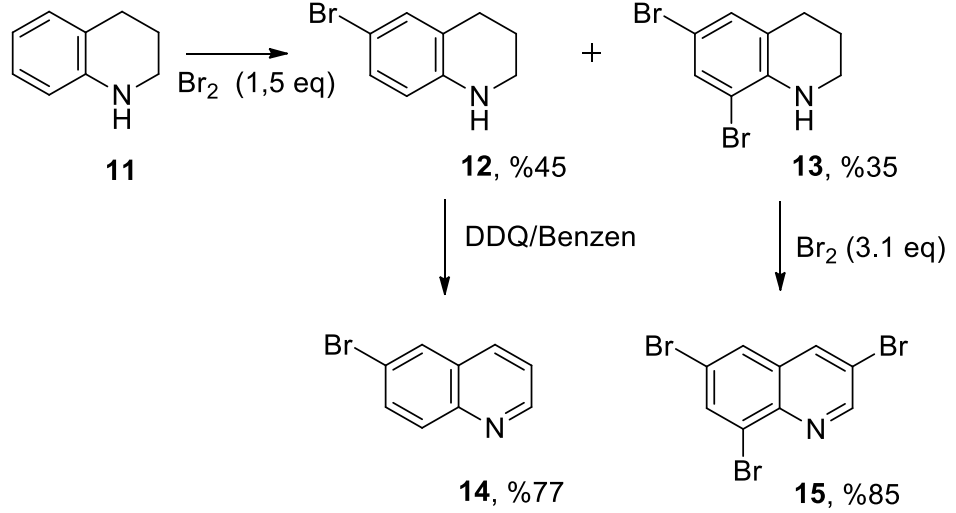
Şekil 1.3 Piperazin kinolin sentezi

Çeşitli çalışmalar, klor kinolinin (CQ) yan zincirinde yapılan farklı modifikasyonlarla antimalaryal aktivitenin arttığı gözlenmiştir. CQ'nun yapısına tert-bütıl ya da piperidin, piperazin ve morfolin gibi siklik aminler monte edilmesi ile metabolik olarak güçlü antimalaryal (sıtma ilacı) ortaya çıkmıştır [28].

1.2 Tezin Amacı

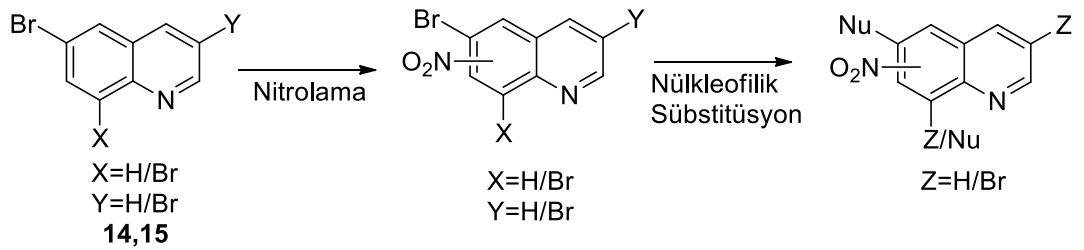
Tez çalışmasının amacı beş ana bölümde değerlendirilebilir.

(a) Başlangıç maddelerinin yeniden sentezlenmesi. TÜBİTAK destekli proje çalışmasında (Proje No: 112T394) kullanılan başlangıç-çıkış maddeleri için daha iyi ve uygun reaksiyon şartlarının belirlenmesi. Bu amaçla grubumuzda daha önce üzerinde çalışılan dönüşümler yeniden ele alınmıştır (Şekil 1.4), [43-44, 66].



Şekil 1.4 Bromokinolinlerin sentezi

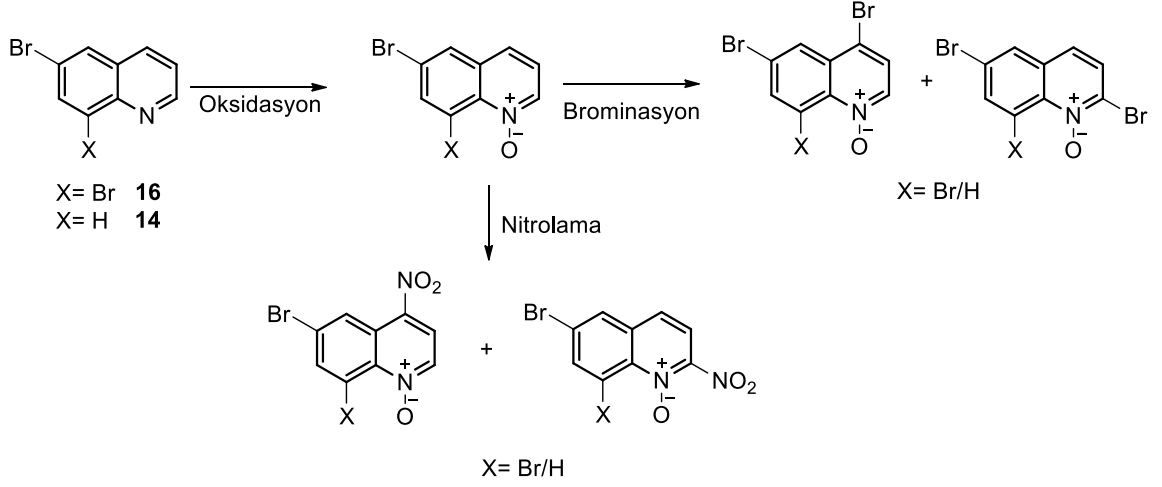
(b) 3,6,8-tribromkinolin (**15**) ve 6-bromkinolin (**14**) bileşiklerinin nükleofilik sübtitüsyon reaksiyonları için uygun hale getirilmesi. Bu amaçla ilgili yapıların nükleofilik sübtitüsyon reaksiyonları için uygun hale getirilmesi amacıyla tribromür **15** ve monobromür **14** bileşiklerinin nitratlama reaksiyonları incelendi. Nitro grubunun bağlanması ile elektron çekici tabiatlarından dolayı benzen halkası yerdeğiştirme reaksiyonları için uygun hale gelecektir. Aynı zamanda yapı nitro grubu ile işlevseltirilmiş olacaktır (amin öncü bileşik eldesi).



Şekil 1.5 Kinolin **14** ve **15** bileşiklerinin nitratlanması

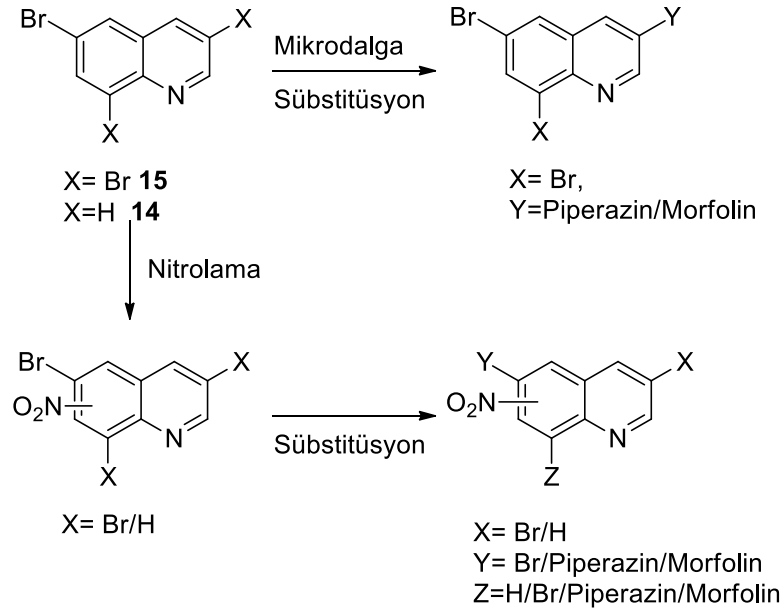
(c) Bromokinolinlerin N-oksit türevlerine dönüştürülmesi. Bromo türevlerin N- oksit türevlerine dönüştürülmesi ile yapıların benzenoid halkadaki hem C2 hem de C-4 konumlarında aktif hale getirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla, N-oksit türevlerine

bromokinolinler **16** ve **14** bileşiklerinin nitrolanma reaksiyonları incelendi. Böylece yapıların C-2 ve C-4 konumlarında da fonksiyonel hale getirilmesi amaçlanmıştır.



Şekil 1.6 Süstitüe kinolinlerden N-oksit oluşumu ve seçici bromlama ve beklenen ürünler

(d) Kinolin bromürlerden morfolin ve piperazin türevleri sentezi. Tribromür bileşiğinin morfolin ve piperazin türevlerine dönüştürülmesi çalışmaları. Bu kapsamda nitrolanmış bromokinolinlerin nükleofilik yer değıştirme reaksiyonları ile morfolin ve piperazin türevlerine dönüştürülmesi hedeflenmiştir. Nitro grubunun benzen halkasına bağlanması ile elektron çekici özelliğinden dolayı benzen halkasının da süstitisyon için aktif hale getirilmesi amaçlanmıştır.



Şekil 1.7 Bromokinolin ve nitrobromokinolinlerin morfolin (**50**) ve piperazinle (**51**) reaksiyonları ve beklenen ürünler

(e) Elde edilen ürünlerin antiproliferatif aktivite çalışmaları yapılarak HeLa, HT29 ve C6 hücre hatları üzerinde anti kanser potansiyellerinin ortaya konulması. Bu amaçla elde edilen ürünlerin biyolojik aktivite potansiyelleri SRB (Suphorhodamine B) ile ön görüntüleme denemeleri yapıldı ve yüksek potansiyeli olan moleküllerin ELİSA testi ile detaylı analizler uygulandı.

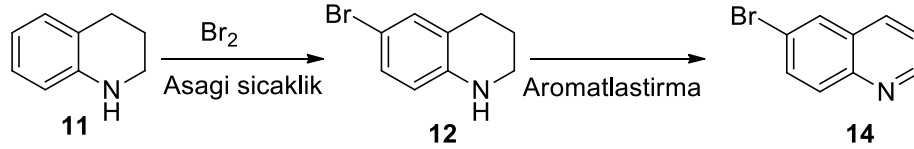
1.3 Hipotez

Beş ana bölümde değerlendirebileceğimiz çalışmanın her bölümü ayrı hipotezlere sahiptir.

(a) Grubumuzda önceden yapılan çalışmada, 1,2,3,4-tetrahidrokinolinin bromlanmasına dayalı basit bir kinolin bromürler sentez stratejisi geliştirildi [43], [66].

Önceki çalışmalarda, 6-bromotetrahidrokinolin (**12**) tek ürün olarak değil, ikili karışım halinde oluşmaktadır. Bu çalışmada, monobromür kinolin (**14**) bileşiğinin seçici olarak oluşturmak için reaksiyonun aşağı sıcaklıkta denenmiştir.

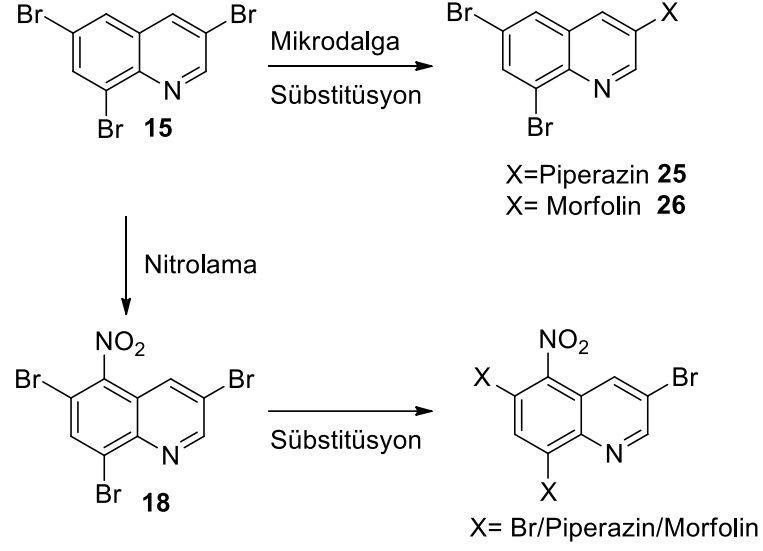
6-bromTHQ (**12**) nin tek ürün halinde eldesi ile ayrılma işlemi atlanacağından sentezler daha pratik ve kolay uygulanabilir hale gelmiş olacaktır. Bu bileşikten çıkarak diğerlerinin sentezi çok daha kolay hale gelecektir.



Şekil 1.8 Tetrahidrokinolinin (**11**) bromlanması

(b) Tribrom **15** ve mono brom **14** bileşiğinin nitrolanması ile C-5 konumunda seçici nitro ürünün eldesi ile nitro grubunun elektron çekici özelliğinden dolayı benzen halkasında yer alan brom süstitüentinin nükleofilik süstitüsyon için uygun hale geleceği öngörülmüştür. Bunun yanında benzen halkasının brom yanında nitro ile ek fonksiyonellik kazandırılmış olacaktır. Nitro grubu amin öncü yapılar olduğundan sadece brom ile değil, yapı amin bileşiğine dönüştürülerek benzen halkası aktif hale getirilmiş olacaktır.

Klasik ısıtma ile kinolinin C4-Cl konumunda süstitüsyon vuku bulunduğuna dair literatür örnekleri mevcuttur [17]. Nitro grubu bağlamakla kinolinin benzen halkası nükleofilik süstitüsyona aktif hale gelecektir.

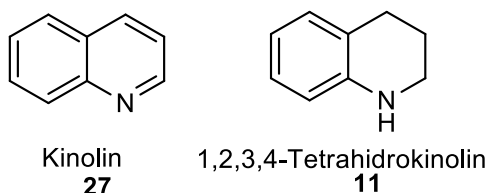


Şekil 1.11 Tribromokinolin (**15**) ve nitrobromokinolinin (**18**) morfolin ve piperazinle reaksiyonları ve beklenen ürünler

KINOLİN KİMYASI

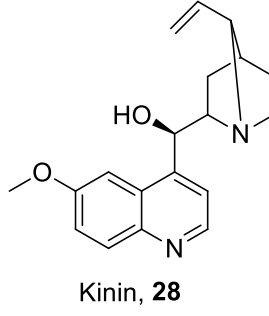
2.1 Kinolin Türevleri ve Önemi

Kinolin (27) bileşikler, benzopiridinler ve azanaftalinler olarak da bilinir ve benzen ve piridin halkalarından meydana gelir. Kinolin molekülünün kömür katranından izole edilebilen bir alkaloid olması ve sentetik olarak kolay elde edilen yöntemlere sahip olması kinolin (27) ve kinolinin indirgenmesi ile elde edilebilen 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (11) kolay ulaşılabilen ucuz bir ticari bir kimyasal madde olmuştur.



Şekil 2.1 Kinolin, tetrahidrokinolin

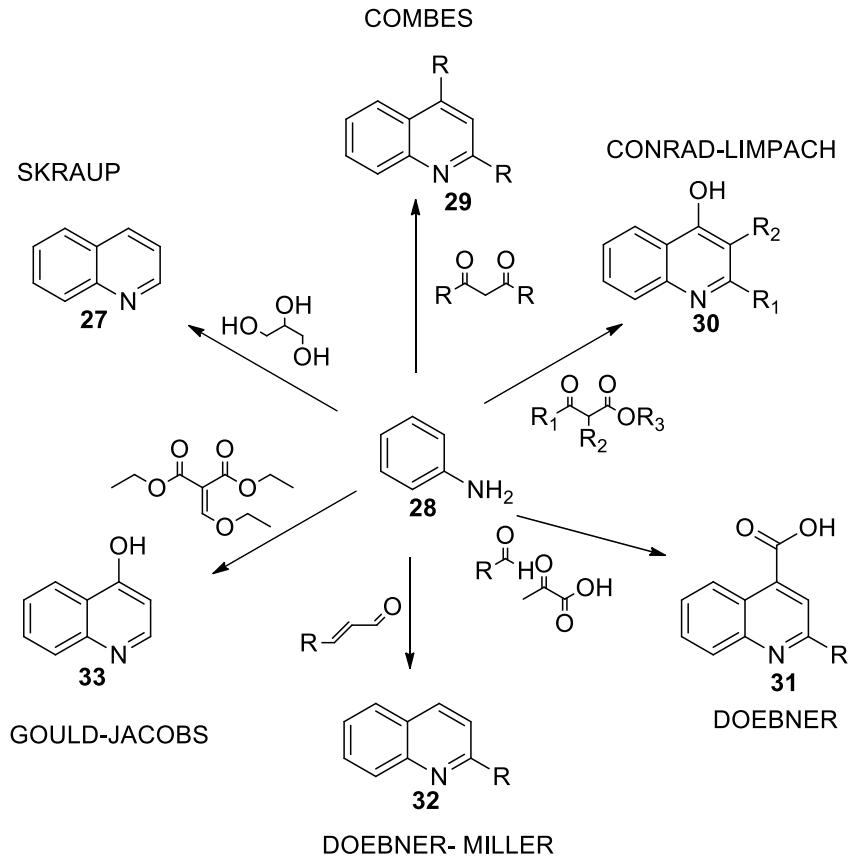
Bir kinolin türevi olan kinin, 1820 yılında, kınakına ağaçlarının kabuklarından izole edilmiştir. Bu bileşikten dolayı kınakına ağaçlarının kabuğu sıtma tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Dinemisin A ve streptonigrin, kinolin türevleri olan doğal olarak elde edilen antitümör antibiyotik maddelerdir. 8-(dietilaminohekzilamino)-6-metoksi-4-metilkinolin tek hücreli Trypanosoma parazite karşı son derece etkilidir [29-31].



Şekil 2.2 Kinin bileşiği

Çeşitli farmakolojik özelliklerinden dolayı kinolin iskeleti taşıyan birçok bileşik sentezlenmiştir. Kinolin ve kinolin iskeleti bulunduran birçok biyolojik aktif bileşik bulunduğu için kinolin türevlerinin sentezleri daima ilgi çekmiş ve bu tür bileşikler için sayısız sentetik stratejiler geliştirilmiştir. Kinolin ve tetrahidrokinolin halka sistemleri çeşitli doğal bileşiklerde bulunur ve genelde bilhassa alkaloid yapılar halinde kendini gösterir. Tıp, eczacılık, biyoorganik gibi endüstriyel alanlarda ve sentetik organik kimyada geniş uygulama bulması ile kinolin türevleri üzerine etkili reaksiyon metodlarının geliştirilmesi, kimyacıların öncelikli çalışma alanlarından birisi olmuştur.

Kinolin çekirdeği, genel olarak, Skrap, Doebner-Miller von, Friedlander, Pfitzinger, Conrad-Limpach, Combes gibi çeşitli reaksiyon yöntemleri ile sentezlenmektedir (Şekil 2.3), [22, 32-36]. Kinolin türevi sentezinde meşhur olan bu yöntemlerle, kinolin omurgası taşıyan farmasötik maddeler, ligandlar ve fonksiyonel maddeler üretilmektedir. Ne varki, bu yöntemler kinolin halka sistemi üzerinde yeterli tasarruf ve işlem yapmaya, istenilen türde ve çeşitte bileşik eldesine imkan vermez [37]. Bu yüzden arzu edilen türev sentezleri kısıtlanır. Bu yüzden, kinolin türevlerinin kimyasında sürekli yeni gelişmeler yaşanmakta ve klasik sentez yöntemleri ile rekabet edebilecek sürekli yeni metodlar geliştirilmektedir. Bu yüzden metal katalizli kenetlenme, halkalaşma, ya da diğer başka metodlarla ilgili geliştirilen stratejiler sürekli gözden geçirilmektedir.



Şekil 2.3 Anilin molekülünden klasik kinolin türev sentezi

Kinolin türü bileşiklerin sentezinde öne çıkan reaksiyonlar Combes, Pfitzinger, Skraup ve Friedlander metotlarıdır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda tüm metotlar küçük birimlerin kenetlenmesine ve küçük birimlerin halkalanması esasına dayanır. Bu metotların hepsinde de sübstitüe benzen türevlerinden yola çıkılır. Bu durum belirli konumlar dışında istenilen kinolin türevlerinin sentezini sınırlandırır. Özellikle polifonksiyonel türevlerin eldesi mümkün olamamaktadır.

Kinolin türevi sentezleri ile ilgili mevcut yöntemlerde reaksiyon şartları oldukça ağırdır ve ortam asidiktir. Bu ağır şartlarda yürüyen reaksiyonlarda genelde ürün izolesi kolay olmamaktadır. Üstelik meta veya 3,4-disubstitute anilinlerin reaksiyonları normal olarak ayrımı zor olan regioizomer karışımı oluşturur. Combes sentezi durumunda, simetrik olmayan 1,3-diketonların kullanımı ayırma işlemlerini zorlaştırır. Ortaya çıkan bu tür sentetik problemlerden dolayı ılımlı şartların kullanıldığı, ürünlerin regioselektif olarak elde edildiği ve üstelik pratik değere hazi sentez yöntemlerinin keşfedilmesi için çalışmalar hala yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu konuda başlıca gelişmeler

Kouznetsov ve arkadaşları tarafından bir derleme makalesinde bir araya getirilmiştir [38].

2.1.1 Bromokinolinler

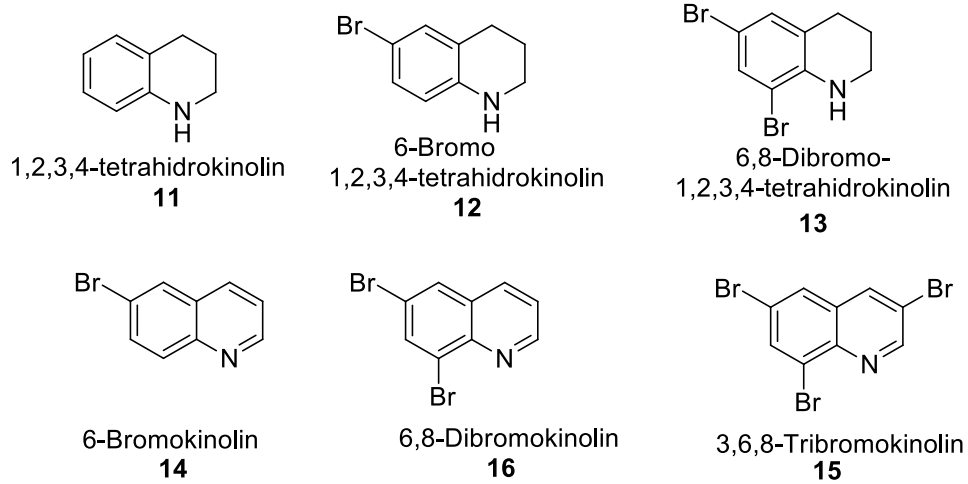
Kinolin halkası elektronca fakir olduğundan doğrudan bromlanması ağır şartlar gerektirir. Kinolin grubu bileşiklerin moleküler bromla doğrudan bromlanması, N-Br kompleksleşmesi ile sonuçlanır [39, 41]. Kinolin-brom komplekslerinin, piridinle muamelesi sonucu 3-bromokinolinin sentezi mümkün hale getirilir.

Bağlı brom atomları sayesinde organik yapılar, aracı ve anahtar konuma yükselirler. Brom, bulunduğu yapılarda hem metal-halojen değişimi ile elektrofilik yer değiştirmelere, hem de nükleofilik yer değişimi ile farklı türevlerin sentezine imkan verir. Bu yolla siyan, keton, aldehit, alkil, ester, eter, asit ve diğer türevler bromlu türevlerden kolayca sentezlenebilir. Bromlama ile çok fonksiyonlu hale gelen bromokinolinler çeşitli bileşiklere (metal-halojen değişimi, kenetlenme reaktifleri, Grignard reaktifleri vs.) kolayca dönüştürülebilmektedir.

Kinolin molekülünde brom atomunun takılabileceği 7 konum bulunur. Bu sebeple çok sayıda monobrom, dibrom ve tribromokinolin izomeri sentezi mümkündür. Halbuki literatürlerde bu izomerlerin sentezine yönelik sınırlı sayıda uygun sentez yöntemleri bilinmektedir.

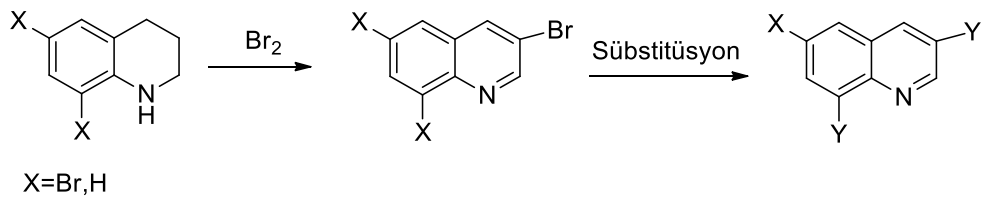
Kinolinin bromlu ve klorlu türevleri farmakolojik aktivite gösteren birçok bileşiğin başlangıç maddesi olarak özellikle tıp kimyasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yüzden, kinolinlerin ticari üretimi bu sahada bir sektör oluşturmuştur [42].

Çalışmalarda başlangıç bileşiği olarak kullanılan ve grubumuzda daha önceki çalışmalarda sentezlenen bir kısım kinolin ve tetrahidrokinolin bromürler şekilde gösterilmiştir (Şekil 2.4), [43, 44].



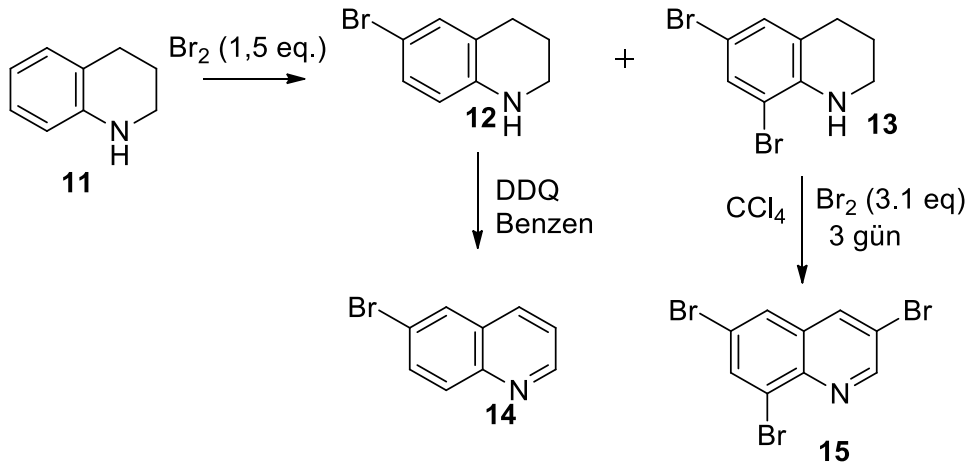
Şekil 2.4 Başlangıç maddesi olarak kullanılan kinolin türevleri

Sonuçlanan TÜBİTAK proje çalışmasında, 6-Bromotetrahidrokinolin (**12**) ve 6,8-diBromotetrahidrokinolin (**13**) bileşiklerinin süsbtitüsyon reaksiyonları ile 6-mono sübsitüte ve/veya 6,8-disubstitüe tetrahidrokinolinlere dönüştürülmüş ve oluşan moleküllerin moleküler brom ile aromatlştırılması ve C-3 konumuna brom sübsitüenti bağlanmıştır (Şekil 2.5).



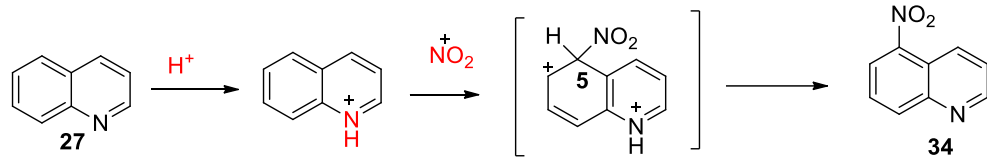
Şekil 2.5 6,8-Disübsitüte tetrahidrokinolinlerden 3-bromo-6,8-disübsitüte kinolinlerin sentezi

Bu çalışmada kullanılan başlangıç-çıkış bileşiklerinin hazırlanması aşağıdaki dönüşümlere göre yapıldı (Şekil 2.6). Bu metotlar daha önce Çakmak grubunca keşfedilmiş, bu proje çerçevesinde daha ileri götürülerek geliştirilmiştir [43, 44].



Şekil 2.6 Bromokinolinlerin sentezi

2.1.2 Nitrokinolinler



Şekil 2.7 Kinolinin nitrolanma işlemi

Aromatik bileşiklerin nitrolanması kimyasal reaksiyonlarda en geniş çalışma alanı bulan önemli reaksiyonlardan birisidir [67]. Nitro kinolinler, amino kinolinlerin öncü bileşikleri olmalarından dolayı büyük ilgi görür. Nitro ve aminokinolin türevlerine kinolin halkası içeren polisiklik sistemlerin sentezinde başlangıç materyali olarak ihtiyaç duyulmaktadır [50].

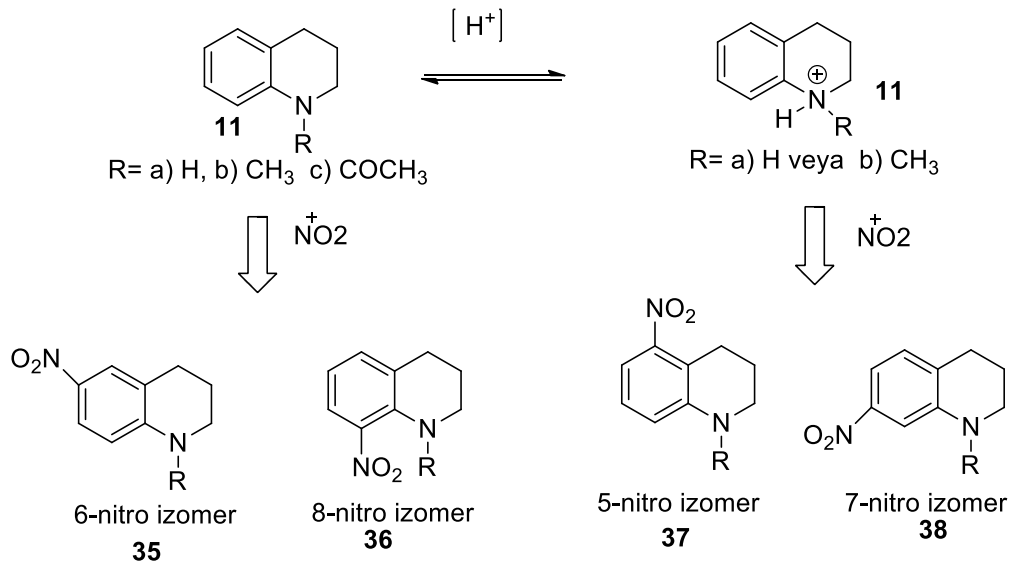
Tetrahidrokinolinden nitro türevlerin eldesi üzerine ilk çalışmalar eski tarihlere dayanır [48]. Sonraki yıllarda Braun ve arkadaşlarının çalışmaları dikkat çekmektedir [49]. Oscar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2- klor-4-metoksikinolin, derişik H_2SO_4 ortamında HNO_3 karışımı ile nitrolandığı ve 6-nitrokinolin bileşiğinin nikel katalizörlüğünde 6-amino türevine indirgendiği kaydı vardır. Kulka ve Manske aynı işlemi tekrarlayarak ve % 65 verimle 7-nitro türevini elde etmişlerdir [50]. Adı geçen grup, N-Asetil THQ bileşiğini derişik H_2SO_4 ortamında KNO_3 ile etkileştirerek, 6- ve 7-nitrotetrahidrokinolin bileşiklerini elde etmişlerdir. N-asetil THQ'in asetik anhidrit ortamında nitirik asit ile muamelesinde %89 verimle 8-nitroTHQ elde edilmiştir [45]. Amit ve arkadaşlarının, çalışmalarında ise, THQ'in nitrolama ürünleri 5-, 6-, 7-, 8-nitroTHQ bileşiklerini elde etmişlerdir. 8-hidroksi kinolin bileşiği %25'lik HNO_3 ile muamele edilerek, 5,7-dinitro türevi %60 verimle sentezlenmiştir [46].

Bir dizi aromatik bileşiklerin, elektrofilik aromatik süstitüsyon reaktivite ve seçiciliği üzerine yoğun ve etraflı tartışmalar olmuştur. Fakat tetrahidrokinolinin doğrudan nitrolanmasına ait çok az örnek bulunmaktadır [51].

THQ-nitro türevlerinin eldesine dair ilk referanslar Hoffman ve Königs ve daha sonra Stoermer'a aittir (19. yüzyılın sonları). Sonraki yıllarda, Braun, Grabowski ve Rawicz'in nitrik asit mevcudiyetinde, THQ halkasını 7 konumunda nitratladıklarına dair bilgi vardır (**38a**, Şekil 2.8). Braun ve arkadaşları tarafından tanımlandığı gibi 1952 yılında Kulka ve Manske **11a** nitratlanması yeniden gerçekleştirmiştir ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 0 °C), Verim % 65, 7-nitro-THQ (**38a**, Şekil 2.8).

N-asetil-THQ'nin derişik KNO_3 ile (**11c**, Şekil 2.8) nitratlanması da incelenmiştir. Asetil türevinin (**11c**) nitratlanması, 1960'da Richardson ve Amstutz tarafından tekrar ele alındı (Şekil 2.8). Asetik anhidrid içinde nitrik asitin kullanıldığı reaksiyonda daha önceden elde edilen 6 ve 7-nitro-THQ karışımı yerine 8-nitroTHQ karışımı %89 verimle elde edildi. Ancak, bu sonuçların doğru olmadığına dair kayıtlar yer almaktadır [51].

1970 ve 1973 yılları arasında, Levkova ve arkadaşları bazı THQ nitro bileşiklerini, 1972 yılında ise Utley ve Vaughan (**11a**) ve bazı N-metil-THQ türevlerinin nitratlanması üzerine sistematik çalışmalara rastlamaktayız (Şekil 2.8). N-metil-THQ nitratlanarak (**11b**, Şekil 2.8) 7-nitro ürünü % 71 verimle (**38b**, Şekil 2.8), 6-nitro-THQ (**35b**, Şekil 2.8) ise % 23 verimle elde edilmiştir. Bunun yanı sıra, Utley ve Vaughan'ın H_2SO_4 (% 70) içinde buzlu asetik asit çözeltisinde N-asetil-THQ'nin (**11c**) nitratlanmasına dair çalışmalarını görüyoruz. Bu çalışmada THQ'nin $\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ (% 98) karışımı ile muamelesi sonucu hidroliz sonrasında 6-nitro-THQ (**35a**, Şekil 2.8) % 45 ve ikincil ürünün küçük bir fraksiyonu olan 5-nitro THQ ise % 2.5 verimle elde edilmiştir [51].



Şekil 2.8 THQ' nin yapısı (11) ve onun nitro türevleri (35, 36, 37 ve 38)

Benzen, alkil benzenler, halojen benzenler ve bazı disüstitüe benzenler gibi basit aromatik bileşiklerde katalizör olarak β -zeolit ve nitrik asit ile asetik anhidrürün karışımı sitokiyometrik oranlarda kullanılarak ılıman koşullar altında yüksek bölge seçiciliği olan, mükemmel verimler ile nitrasyonlar vuku bulmaktadır. [67].

2.1.3 N-Oksit Kinolinler

Heterosiklik N-oksitlerden, metal kompleksleri, katalizörler grupları, yardımcı maddeler, antioksidanlar ve koruyucu ligandlar olarak faydalanılır N-oksitlerin uygulamaları ve kimyası biyolojik önemleri ve sentetik ara ürün olarak kullanılmaları dolayısıyla son zamanlarda dikkat çekici çalışma alanı halini almıştır [68].

Piridin ve kinolin N-oksitlerde, N-O kısmı halkada reaktiviteyi değiştirmektedir. Böylece 2- ve 4-süstitüe türevlerin sentezi mümkün hale gelmektedir [68].

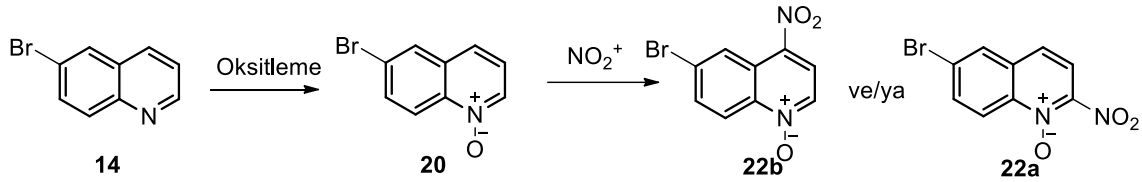
Elektron çekme tabiatı gereği azot piridin halkasında elektron yoğunluğunu azaltır. Bu yüzden kinolinin hetero halkasında elektrofilik süstitüsyon zor yürür ve ağır şartlar gerektirir. Halbuki kinolinler, N-O formuna dönüştürüldüğünde, yapı 2 ve 4 konumlarında nükleofillere hassas hale gelir. Dolayısıyla, kinolin yapılarında hetero halkayı reaksiyonlara duyarlı yapmanın bir yolu, N-oksit formlarını oluşturmaktır. N-oksitler sadece bromlama reaksiyonlarına değil, nitrolama reaksiyonlarına da 2 ve 4 konumlarında duyarlı hale gelmektedir. Böylece 2 ve 4 konumlarına bağlanan takılarla

(brom ya da nitro grupları) kinolin yapısı daha ileri dönüşümlere imkan sunmakta; polifonksiyonilize hale gelmektedir.

Kinolin halkasında molekülün hetero kısmında fonksiyonel hale getirmek için bromkinolinler üzerinde son zamanlarda çalışmalar dikkat çekmektedir.

6,8-disubstitue kinolinin N-oksit formunun oluşturulması ile yapının 2- ve 4- konumlarında seçici işlevselleşme yolu açılacaktır [68].

Wengryniuk ve arkadaşları 6-bromo (14) kinolinleri N-Oksit haline dönüştürerek, seçici olarak C-2 konumlarında brom sübstitüe kinolinler (regioizomerler) elde etmişlerdir [52]. Çalışmalarda, kinolin N-Oksit oluşturmak için m-CPBA, nükleofilik brom kaynağı olarak tetrabütil amonyum bromür (TBABr) kullanılmıştır.



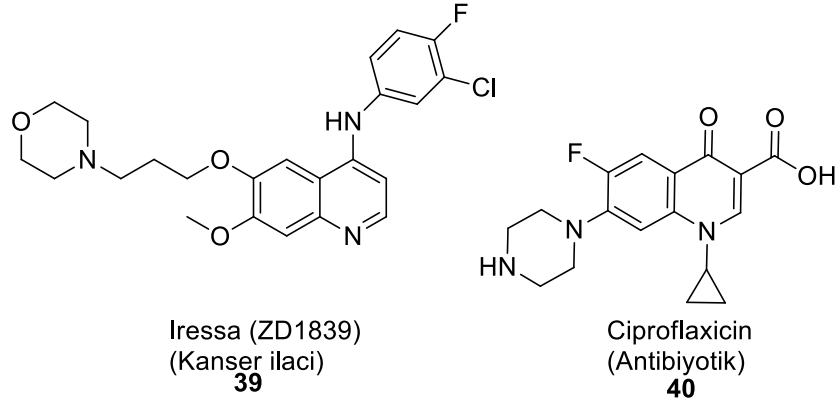
Şekil 2.9 6-Bromokinolin N-oksitin nitrolanması ve beklenen ürünler

2.1.4 Morfolin ve Piperazin Kinolinler

Piperazin sahip olduğu iki donör N atomu ile ve çoğu çözücülerde yüksek çözünürlüğü sebebiyle ligant olarak kullanılmaya uygun bir yapıdır.

Piperazin metallerle tek dişli veya çift dişli olarak koordine olabilmektedir. Ayrıca iki metal merkezi arasında köprü koordinasyonu yaparak köprü olabilmektedir. Piperazin halkasına başka grupların bağlanmasıyla ele geçen piperazin türevlerinde bağlı bulunan grup donör atoma sahipse, bu grupta koordinasyona katılmaktadır [26].

Analjezik ilaçların çeşitli yan etkilerinden dolayı, günümüzde farklı heterosiklik yapılara sahip sistemler ile daha az toksik ve daha etkin bir bileşiğe ulaşma amacıyla analjezik ilaç geliştirme çabaları araştırmacıların odaklandığı bir alanı oluşturmaktadır. [53].

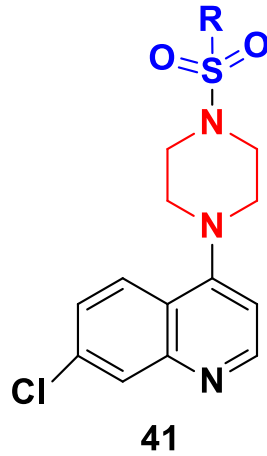


Şekil 2.10 Morfolin ve Piperazin türevi ilaçlar

Bir kısım ilaç olarak kullanılan kinolin türevlerinin yapısında morfolin ve piperazin gruplarına rastlanmaktadır. Bu konuda önemli araştırmalar yapılmaktadır.

4-aminoklorokinolin sülfonamidlerin bir dizi yeni bileşiği sentezlenerek bileşikler antimalaryal (anti-sıtma) aktiviteleri açısından değerlendirildi. 7-klorokinolin ve nitroimidazollerin sıtmaya karşı aktif olduğu görüldü [54].

Literatürde, tek bir molekül içinde klorokinolin sülfonamid melezi yeni yöntemler kullanılarak antiprotozoal aktivite için tasarlanmış ve değerlendirilmiştir. Yeni melez bir molekül tasarımı aşağıda gösterilmiştir. Bu yapıda 4-aminoklorokinolin sülfonamide piperazin ile birleştirilmiştir (Şekil 2.11), [54]. Sentezlenen bu bileşiğin etkin bir antimalaryal olacağı tahmin edilmektedir [54].



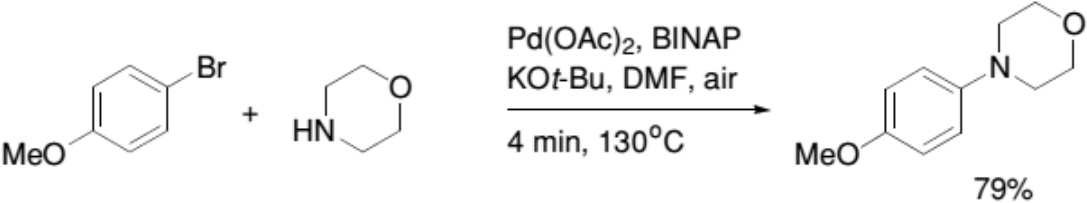
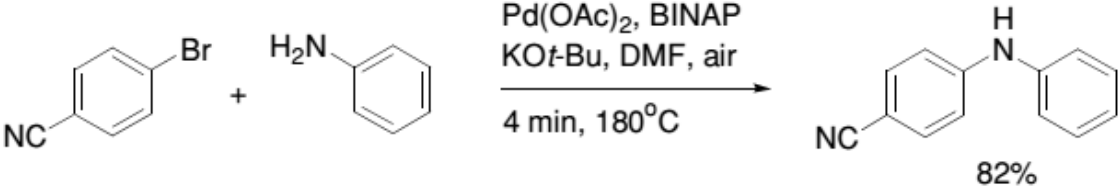
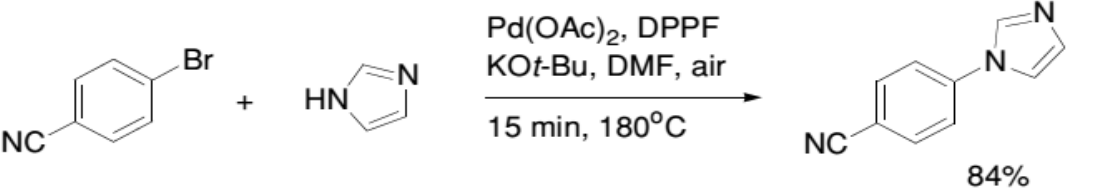
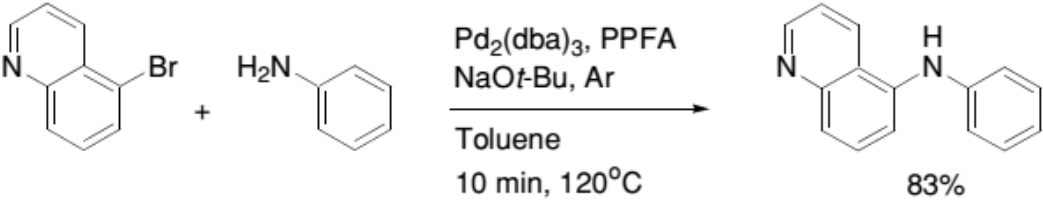
Şekil 2.11 Melez antimalaryallerin tasarımı

2.1 Mikrodalga Destekli Organik Sentezler

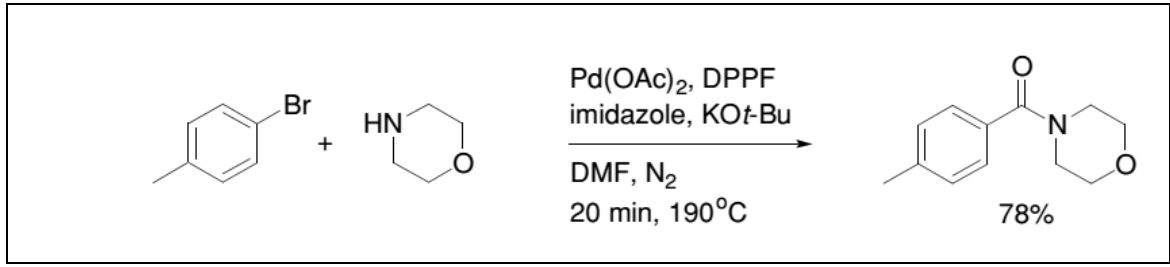
Nükleofilik aminler ile aril halojenürlerin doğrudan paladyum veya nikel-katalizörlü reaksiyonu, aromatik aminlerin hazırlanmasında son derece etkili bir yöntemdir. Özellikle tıbbi kimyada aromatik aminlerin öneminden dolayı, 1994 yılından bu yana yoğun çalışmalar yapılmış ve sürekli gelişmeler olmuştur [55, 56]. Ancak sentetik organik kimyacıların bu reaksiyonları hızlandırmak için mikrodalga kullanmaları 2002 yılına kadar gecikmiştir [57].

Mikrodalga desteği ile karbon- azot kenetlenme reaksiyonlarının başarıldığı birçok örnek vardır. Bu reaksiyonlar için dikkat çekici bazı örnekler tablo halinde gösterilmiştir (Çizelge 2.1), [58].

Çizelge 2.1 Mikrodalga destekli amin türevi bileşikler

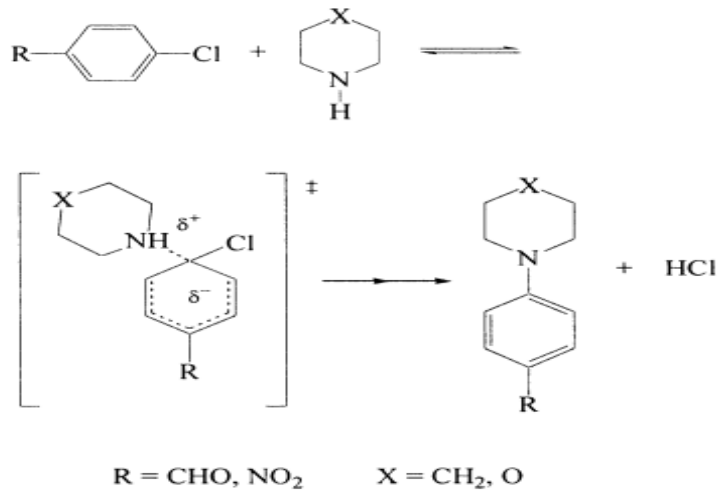





Çizelge 2.1 Mikrodalga destekli amin türevi bileşikleri (devamı)



Çok yakın bir zamanda, 5- ve 8-amino-kinolinin sentezi 120°C , 10 dakikada mikrodalga destekli reaksiyon gerçekleştirilmiştir [59]. Klasik yağ banyosunda ısıtılmış reaksiyonlar ile mikrodalga koşulları altındaki reaksiyonlar karşılaştırıldığında da mikrodalga koşullarında verimlerin oldukça arttığı gözlenmektedir [60].

Yapılan çalışmalarda, klasik kaynatma ile 16 saatte % 60 verimle gerçekleşen reaksiyon, mikrodalga ısıtma ile 6 dakikada %70 verimle gerçekleşmiştir [61].



Şekil 2.12 Halkalı aminler ile mikrodalga destekli $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaksiyonu

2.3 Mikrodalga Teknolojileri

Organik reaksiyonları hızlandırmak için mikrodalga teknolojilerinin kullanımı ilgili ilgili raporlar 1986 yıllarına rastlar. Günümüzde organik sentezleri gerçekleştirmek için kullanılan mikrodalga cihazı kimyasal laboratuvarların vazgeçilmez bir parçası haline almıştır. Mikrodalga destekli organik sentez, reaksiyon süresinin kısılması, verimlerin yükselmesi, yan ürünlerin azalması ve reaksiyonların kolay tekrarlanabilirliği bakımından klasik ısıtma metodları üzerinde çeşitli avantajlar sunmaktadır [62].

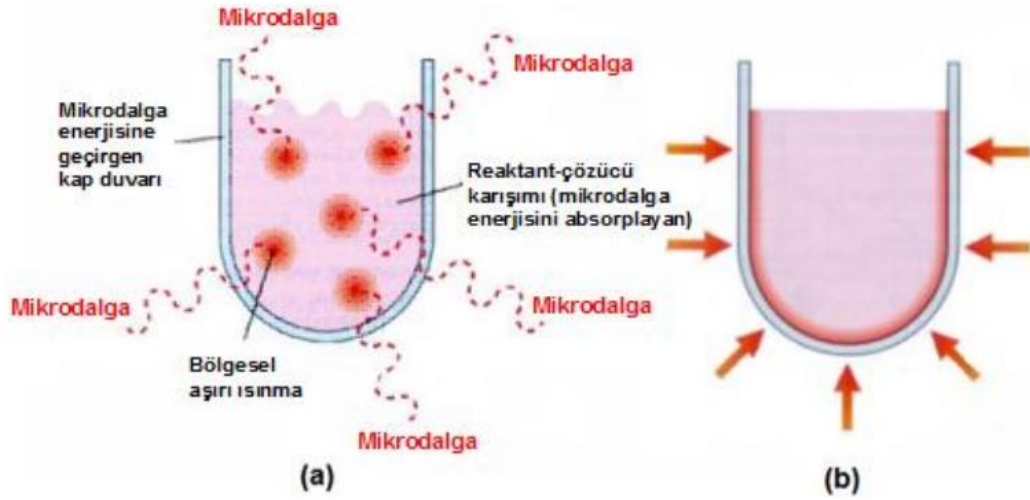
Mikrodalga ile ısıtma, reaktanlar ve çözücüler ile mikrodalga enerjisinin doğrudan bağlanması için etkin bir iç ısıtma üretir. Bu mikrodalga teknolojileri enerji ve atıkların azalıp, etkinliğin artması bakımından "yeşil kimya" teknolojilerine yönelik önemli bir gelişme sağlamaktadır [62].

Geçiş metali kataliz reaksiyonları, katı faz sentezleri ve polimerizasyon reaksiyonları gibi, mikrodalga destekli çok sayıda organik sentez reaksiyonları rapor edilmiştir [62].

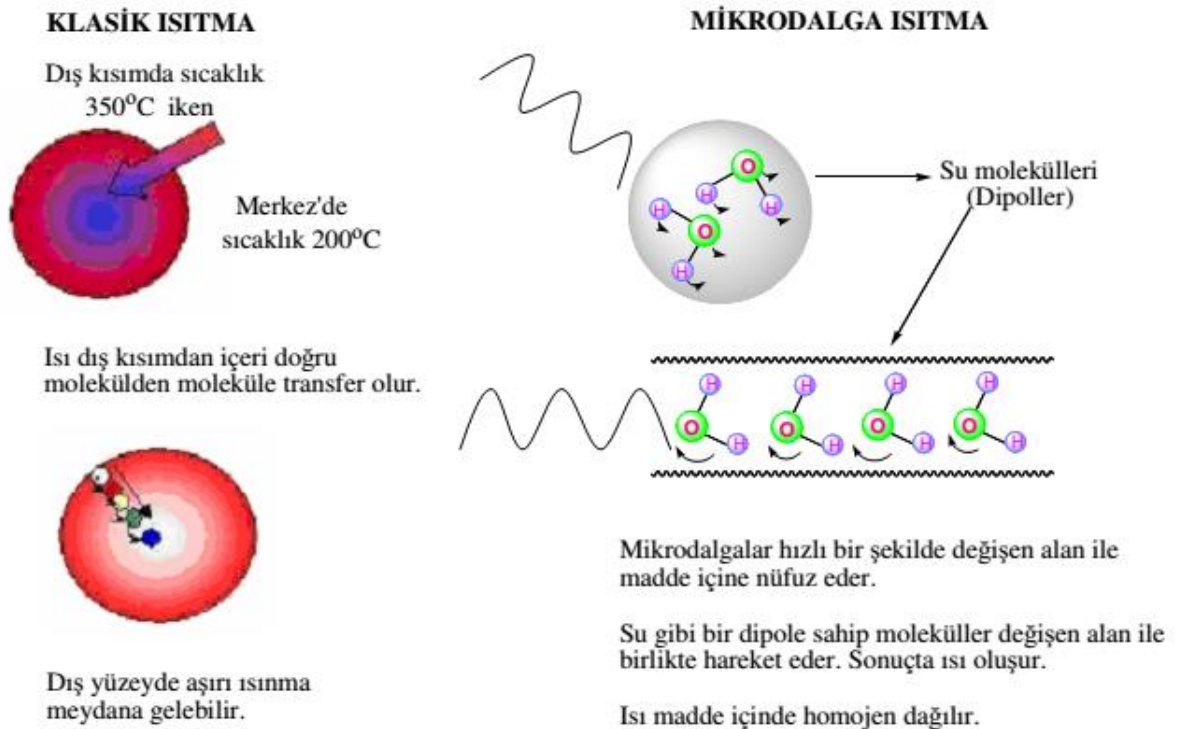


Şekil 2.13 Sentez amaçlı kullanılan (CEM Discover Labmate) tek-mod mikrodalga fırın. Mikrodalga yöntemi önemli ölçüde reaksiyon süresini azaltır, yüksek verim ve temiz reaksiyonlar oluşmasına yol açar.

Mikrodalga ısıtma, hızlı paralel veya otomatik sıralı işlem biçimine adapte edilebilir. Özellikle, reaksiyon koşullarının hızlı optimizasyonu ve yeni reaksiyonların hızlı bir şekilde denenmesini sağlar. Özellikle kimyasal dönüşümlerde (klasik şartlarda gerçekleşen reaksiyon şartlarının aksine) reaksiyonların gerçekleşip gerçekleşmediğinin 5-10 dakika içerisinde belli olması hem sanayi hemde akademik açıdan mikrodalga kimyasının bilim dünyasına kabulünde çok önemli bir katkıda bulunmuştur [64].



Mikrodalga, reaksiyon karışımı içerisindeki molekülleri doğrudan etkileyerek, sıcaklıkta ani bir artışa neden olmaktadır. Bu sayede mikrodalga ısıtma ile ısıtma geleneksel ısıtmaya göre çok daha hızlı ve verimli bir şekilde gerçekleşmektedir [63].



Şekil 2.15 Klasik ısıtma ile mikrodalga ısıtma metodlarının karşılaştırılması

BÖLÜM 3

DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

3. Materyal ve Yöntemler

Tez projesi kapsamında gerçekleştirilen çalışmaların çoğunluğu Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya-Metalurji Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Gıda Kimyası Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.1. Materyal

3.1.1. Kimyasal Malzemeler

3.1.1.1. Reaktifler

1,2,3,4-Tetrahidrokinolin (Acros, 635-46-1, %98), moleküler brom (Merck, 1.01945.0250, $\geq$ %99), Morfoline (Merck, 8.06127.1000, %99), Piperazin (Merck, 8.075325.0250), Trietilamin (Merck, 808352,121-44-8), DDQ (Acros 84-58-2, 97.50-100.00), NaHCO_3 (S5761 Sigma-Aldrich, CAS No:144-55-8), NaOH (Merck, CAS No:1310-73-2, $\geq$ %97), H_2SO_4 (Merck, CAS No:7664-93-9, %95-97), HNO_3 (Merck, CAS No: 7697-37-2, % 65), Asetik Asit (Merck, % 100), Na_2SO_4 (Merck, CAS No: 7757-82-6), m-CPBA (Sigma-Aldrich, CAS No:937-14-4), H_2O_2 (Emir Kimya). Bu reaktifler ticari olarak temin edildi.

3.1.1.2. Çözücü ve Kurutucular

Metilen klorür, kloroform, hekzan, etilasetat, benzen ve metanol literatürde belirtilen yöntemlere göre saflaştırılarak kullanıldı [62]. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR analizleri için

kullanılan CDCl_3 (Merck, Lot B 5215, %99.8) ise saf olarak temin edildiğinden saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

Hekzan: (Merck, Cas No:110-54-3 %95) Hekzan (800 mL) derişik H_2SO_4 (50 mL) ile birkaç kez yıkandıktan sonra 0.1 Molar KMnO_4 (50 mL) çözeltisi ile ekstrakte edilip ve KMnO_4 rengi kaybolana kadar %10 luk H_2SO_4 (100 mL) ile tekrar yıkanır. Sulu Na_2CO_3 (10 g) ile çalkalanır ve Na_2SO_4 (15 g) üzerinden kurutulur. Destile edildikten sonra kullanılır (67°C).

Kloroform (CHCl_3): (Merck, Cas No:67-66-3, %99) Kloroform (500 mL) su (200 mL) ile yıkandıktan sonra CaCl_2 (10 g) üzerinden kurutulur. Na_2SO_4 (10 g) ile geri soğutucu altında kaynatılır ve daha sonra destillenir (61°C).

Metilen Klorür (CH_2Cl_2): (Merck, Cas No:75-09-2,%99) Metilen klorür (500 mL) derişik H_2SO_4 (50 mL) ile çalkalandıktan sonra, %5'lik Na_2CO_3 (200 mL) yıkanır. CaCl_2 üzerinden kurutulur ve akabinde destillenir ($39,8^\circ\text{C}$) .

Benzen: (Merck, katalog no: 2902 20 90, %99) Benzen (500 mL), içerisinde bulunan tiyofeni uzaklaştırmak için derişik sülfirik asit (50 mL) ile çalkalanır. Daha sonra asidi uzaklaştırmak amacıyla su (200 mL) ile çalkalanır. Na_2CO_3 (10 g) çözeltisi ile kurutulur. Süzme işleminden sonra benzen destillenir, uygun bir kolondan geçirilir ve fraksiyon ($80-81^\circ\text{C}$ kaynama noktasına sahip) birleştirilir (80°C).

Etil Asetat: (Emir Kimya) Etil asetattaki yaygın safsızlıklar su, etanol ve asetik asittir. Bu safsızlıklar Na_2CO_3 (5%) ile yıkanarak giderilebilir sonra doymuş CaCl_2 veya NaCl ile yıkanır. K_2CO_3 , CaSO_4 veya MgSO_4 üzerinde kurutulur. Kurutma işleminden sonra etil asetat 4Å moleküler sieve üzerinde destillenir (77°C).

Metanol: (Merck, Cas No:67-56-1, %99.5) Metanol (100 mL) CaO (15 g) üzerinden 2-3 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Daha sonra azot atmosferinde moleküler elek bulunan musluklu balona alınır (64°C).

3.1.1.3. Kolon Dolgu Maddeleri

Silikajel (0,040-0,063 mm, ve 0,063-0,200 mm, Merck).

3.1.2. Araçlar

Çizelge 3.1. Kullanılan cihazlar ve markaları

Kullanılan cihazlar	Markası	Cihazın fotoğrafı
Manyetik Karıştırıcı	IKA LABORTECHNIK	
Döner Buharlaştırıcı	IKA RV 10 BASIC	
Erime Noktası	Elektrotermal 9100 Erime Noktası Tayin Cihazı	
Çeker Ocak		

Çizelge 3.1. Kullanılan cihazlar ve markaları (devamı)

Kullanılan cihazlar	Markası	Cihazın fotoğrafı
N ₂ Gaz Sistemi		
UV Lambası	CAMAG UV-CABINET II	
Terazi	Precisa XB 220A	
IR	BRUKER HTS-XT	

Çizelge 3.1. Kullanılan cihazlar ve markaları (devamı)

Kullanılan cihazlar	Markası	Cihazın fotoğrafı
Mikrodalga	CEM Discover Labmate, tek-mod Mikrodalga Fırını	
NMR	Bruker Avance III 500 MHz NMR Spektrometresi	

3.2 Yöntem

3.2.1 Saflaştırma Yöntemleri

Elde edilen ham ürünlerin ve ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kolon kromatografisi, ince tabaka kromatografisi ve kristallendirme teknikleri uygulandı.

3.2.1.1 Kolon Kromatografisi

Reaksiyonlarda oluşan ürün karışımlarından ürünleri ayrılması ya da saflaştırılmasında silikajel kolon kromatografisi kullanıldı. Bu amaçla, dolgu maddesi olarak Silikajel 60 (0,040-0,063 mm ve 0,063-0,200 mm, Merck) ve yürütücü çözücü olarak saflaştırılmış hekzan, etil asetat, metanol, diklorometan ve kloroform gibi çözücüler kullanıldı.

Amaca uygun büyüklükte kromatografik kolon, çözücü ile bulamaç hale getirilen kolon dolgu maddesi (ayrılacak madde miktarına bağlı olarak) belirli miktarda doldurulur. Ayırma işlemine tabii tutulacak olan madde derişik bir şekilde kolona damla damla yüklenir. Yürütme çözücüsünün polaritesi, kolona yüklenen madde karışımındaki ürünlerin polaritesine göre ayarlanır. Yürütme işlemine daha az polar çözücü ile başlanır. Daha sonra polaritesi ayarlanan çözücü ile yürütme işlemine devam edilir. Uygun miktarlarda fraksiyonlar halinde toplanır. Toplanan fraksiyonlardaki maddeler ince tabaka kromatografisi ile incelenir ve saf olan eluantlar birleştirilerek çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır.

3.2.1.2 İnce Tabaka Kromatografisi

Reaksiyon esnasında oluşan ürünlerin takibi için reaksiyon muhtevâsından ve başlangıç maddelerinden ince kılcal boru ile numune alınarak ince tabakaya yan yana uygulanır. Önce tabaka kromatografî kabına polaritesi düşük çözücü karışımı eklenerek üzerine numune uygulanan ince tabaka yerleştirilir. Uygulanan numunelerin belirli bir seviyede yürütülmesi sağlanır ve ince tabaka çözücü karışımı kabından çıkartılarak UV lamba altında reaksiyonun ilerleyişi, ürün oluşumu ve R_f değerleri belirlenir. Bu işlem aynı zamanda kolon kromatografisi için çözücü polaritesine uygun çözücü sistemi belirlenmesinde, kromatografî esnasında ise fraksiyonların saflığı ve ürünlerin ayrılıp ayrılmadığı maksadı ile kullanılır.

3.2.1.3 Kristallendirme

Reaksiyon sonunda oluşan ürünler izole edildikten sonra uygun polar bir çözücünde çözüldükten sonra doygunluğa kadar uygun apolar çözücü ilave edilir, oda sıcaklığında kristallenmeye bırakılır ve belli aralıklarla kontrol edilir. Kristallenme başladığında buzdolabına konulur. Kristallenme tamamlandıktan sonra kristal üstü ayrılarak konsantre hale getirilir tekrar kristallenmeye bırakılır. Gerekirse kristal üstü ile ilgili işlem tekrarlanır. Eğer kristallendirme oda sıcaklığında yapılacaksa balonun ağzı açık bir şekilde çeker ocakta bırakılır.

3.2.1.4 Erime Noktası Tayini

Saf olarak elde edilen maddelerin erime noktaları “Elektrotermal 9100 ”dijital termometreli erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi. İyice ezilmiş/toz haline getirilmiş saf madde kapiler tüpe yerleştirilir ve sıkıştırma işlemi yapılır. Erime noktası tayin cihazına yerleştirilen kapiler tüp dikkatlice gözlenir. Maddenin erimeye başladığı ilk sıcaklık ve son damla düştüğü sıcaklığın erime noktası kaydedilir. Bu sıcaklık aralığının +2 °C olmasına dikkat edilir.

3.2.1.5 İnfrared Spektroskopisi

Infrared spektrum kayıtları (FTIR) ATR başlığı ile BRUKER HTS-XT spektrofotometresiyle Yıldız Teknik Üniversitesi Metalürji Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümünde yapıldı.

3.2.1.6 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H NMR ve ^{13}C NMR) Yıldız Teknik Üniversitesi’nde “Bruker-500 MHz N MR” cihazıyla ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi’nde “Bruker 400 MHz NMR” cihazıyla CDCl_3 çözücüsü kullanılarak yapıldı. Bazı maddelerin spektrum ölçümlerinde CD_3OD , D-DMSO ve D-Aseton çözücüleri kullanıldı.

3.2.2 Deneyler

3.2.2.1 1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (11) 1.35 eşdeğer mol Br_2 ile Reaksiyonu

1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (11) (0,9 g; 6.75 mmol) CHCl_3 (35 mL)’deki çözeltisine 25°C’de karanlıkta Br_2 (1.47 g; 9,12 mmol; 1,35 eq) ilave edildi. 35 dakika sonra reaksiyon sonlandırıldı. Karışım önce %5’lik NaHCO_3 (200 mL) çözeltisi ile yıkandı sonrada su fazı kloroform (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 (5 g) ile kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. 1.35 g ham ürün elde edildi.

Karışımın ^1H -NMR spektrum integrasyon incelemesi, 6-brom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (12) ile 6,8-dibrom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (13) 45:55 oranlarında bulunduğunu ve reaksiyonun %100 dönüşümle tamamlandığını gösterdi. Ürün karışımı (1.35 g) kromatografi kolonunda (SiO_2 60 (0,063-0,040 mm, 40 g) ayrılmaya tabi tutuldu. Hekzan çözücüsü ile 125 mL’lik ön eluantın alınmasını müteakip dibromür (13)

toplanmaya başladı. 150-400 mL (hekzan) aralığındaki eluantlarda dibromür (**13**) ayrıldı. Çözücü polaritesi bu noktadan itibaren artırıldı (Hekzan/EtOAc, 6/1). İTK incelemesi toplanan 300-700 mL eluantların monobromür (**12**) bileşimini ihtiva ettiğini gösterdi. Kolon kromatografi işlemi sonucunda 6-brom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (**12**), % 42 (0,6 g); 6,8-dibrom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (**13**) %38 (0,75 g) verimle saf olarak izole edildi.

6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (12): Beyaz katı madde, Buzdolabında katı, oda sıcaklığında koyu sarı yağimsı madde, erime noktası 24°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ δ, ppm,): 7.10 (s, 1H), 6.37 (d, J_{78} = 8.3 Hz, 1H, H₇), 7.08 (d, J_{87} = 8.3 Hz, 1H, H₈), 3.37 (t, J_{23} = 5.6 Hz, 1H, H₂), 2.77 (t, J_{43} = 6.3 Hz, 1H, H₄), 1.93 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ δ, ppm,): 143.8 (q), 131.9, 129.4, 123.4 (q), 115.6 (q), 108.6 (q), 41.8, 26.9, 21.7.

IR (cm⁻¹): 3413 (-NH), 3015, 2928, 2838, 1599, 1494, 1467, 1443, 1399, 1350, 1294, 1267, 1003, 887, 803, 746, [69].

Elementel Analiz: Hesaplanan C₉H₁₀NBr (212.09): C, 50.97; H, 4.75. Bulunan: C, 51.07; H, 4.80.

3.2.2.2 6,8-Dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolinin (13) Sentezi

Manyetik olarak karıştırılan THQ'nun (**11**) (1,0 g; 7,4 mmol) CHCl₃ (25 mL) içindeki çözeltisi karanlık ve oda sıcaklığında Br₂ (2483,4 mg, 15,54 mmol, 2,1 eq) ile muamele edildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi ve başlangıç maddesi tamamen reaksiyona girinceye kadar karıştırıldı. Bir saat sonra sarı çökelek halinde tuz oluştuğu görüldü. 2 saat sonra reaksiyona son verildi. Halkadaki NH (bazik) grubu reaksiyon esnasındaki ortaya çıkan HBr ile tuz oluşturmaktadır. Oluşan tuzun çözücü ile (Hekzan/EtOAc, 9/1) ince tabaka kromatografisinde (İTK) yürümediği/ilerlemediği görüldü. HBr'ün uzaklaştırılması için madde %5'lik NaHCO₃ (150 mL) çözeltisi ile muamele edildi. Su fazı, kloroformdan (2 × 20 mL) geçirilerek organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ (5 g) üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün kısa kromatografi kolonundan süzildikten sonra ürün (6,8-dibromoTHQ) %92 verimle (1,98 g) tek ürün halinde elde edildi. Oda sıcaklığında sıvı maddenin R_f değeri 0,5

(hekzan/EtOAc, 9/1) bulundu. Buzdolabında katı, oda sıcaklığında açık sarı yağimsı maddenin erime noktası 24°C.

¹H NMR (500 MHz, CDC1₃, δ, ppm): 7.29 (d, $J_{57} = 1.81$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J_{75} = 1.81$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J_{23} = 5.49$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J_{43} = 6.22$ Hz, 1H), 1.90 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDC1₃, δ, ppm,): 141.0 (q), 132.0, 131.1, 124.4 (q), 108.8 (q), 107.2 (q), 42.1, 27.5, 21.5.

IR (cm⁻¹): 3416, 2945, 2835, 1590, 1494, 1467, 1443, 1426, 1399, 1350, 1318, 1288, 1165, 956, 859, 797, 716, 618, 549, [69].

3.2.2.3 6-Bromokinolin (14) Sentezi

Bu amaçla, 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) (612 mg; 2,35 mmol; 2,1 eq.) , destile edilerek moleküler elek (3 g) üzerinde tutulan benzen (50 mL) içinde çözüldü. Bu karışıma 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (**12**) (240 mg; 1,12 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80°C sıcaklıkta 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Açık kahve renkli katı sıvı karışımındaki katı çökelek mavi bantlı süzgeç kağıttan süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Oda sıcaklığında kahverengi yağimsı madde (6-bromokinolin, **14**) %77 verimle (180 mg) sıvı halde elde edildi. (R_f: 0.3; Hekzan/EtOAc; 1/1).

¹H NMR (500 MHz, CDC1₃, δ, ppm): 8.93 (dd, $J_{24} = 1.8$ Hz, $J_{23} = 4.2$ Hz, 1H, H-2), 8.09 (dd, $J_{43} = 8.4$, $J_{42} = 1.2$, 1H, H4), 8.00 (t, 2H, H5, H8), 7.80 (dd, $J_{78} = 8.9$; $J_{75} = 2.2$; 1H, H7), 7.44 (dd, $J_{34} = 8.4$, $J_{32} = 4.2$, 1H, H3).

¹³C NMR (100 MHz, CDC1₃, δ, ppm): 150.7, 146.8 (q), 135.1, 133.5, 131.2 (q), 129.8, 126.6 (q), 121.9, 120.4 (q).

IR (cm⁻¹): 2958, 2931, 1722, 1590, 1488, 1371, 1349, 1284, 1182, 1112, 875, 848, 829, 794, 620, 590, [69].

3.2.2.4 6,8-Dibromokinolin (16) Sentezi

6,8-dibromoTHQ'nin (**13**) aromatlştırılarak, kinolin türevlerine dönüştürülmesi için dibrom **13** DDQ ile muamele edildi. Benzen (100 mL) parçalara ayrılmış sodyum metali üzerinden destillenerek moleküler elekde (3 g) muhafaza edildi. DDQ'nun, (2 g; 6,35 mmol; 2,1 eq) benzendeki (30 mL) süspansiyonuna N₂ altında 6,8-dibromoTHQ (**13**)

(0,88 g; 3,02 mmol) ilave edildi. Karışım, 80°C sıcaklıkta 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra (İTK) çökelek kısım mavi bantlı süzgeç kağıdı ile ayrıldı. Süzüldükten sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 0,78 g bakiye ham ürün flash silica gel (5 g) kolonunda hekzan/ EtOAc (15/1) çözücü karışımı ile süzüldü. Ürün, hekzan/ EtOAc (4/1) çözücü karışımından kristallendirildi. Beyaz iğne kristaller elde edildi. ¹H-NMR (400 MHz) spektrum ve İTK (R_f: 0,65; Hekzan/EtOAc; 7/1) incelemesi saf ürünü 16'yı gösterdi. (Verim: %90). Beyaz iğne kristaller. E:N.: 99-100 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDC1₃, δ, ppm): 9.04 (dd, *J*₂₃= 4.2 Hz, *J*₂₄= 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*₇₅=2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J*₄₃ = 8.3 Hz, *J*₄₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*₅₇= 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*₃₄=8.3 Hz, *J*₃₂=4.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDC1₃, δ, ppm): 151.5, 144.1(q), 135.9, 135.7 (q), 130.1 (q), 129.7, 125.9 (q), 122.7, 119.9.

IR (cm⁻¹): 3026, 1638, 1617, 1587, 1545, 1467, 1443, 1347, 1306, 1183, 1084, 1030, 962, 857, 809, 779, 677, 593, 543, 501, [69].

Elementel Analiz: Hesaplanan C₉H₅NBr₂ (286.95): C, 37.67; H, 1.76. Bulunan: C, 37.78; H, 1.82.

3.2.2.5 3,6,8-Tribromokinolin (15) Sentezi

6,8-DiBrTHQ (13) (5.0 g, 0.0171 mol, 1 eq), CH₂Cl₂ (30 mL) içine alındı ve reaksiyon ortamına Br₂ (8.52 g, 0.0532 mol, 3.1 eq) 20 dakika içinde eklendi. Karışım manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. Turuncu renğinde katı madde elde edildi. Ekstraksiyon balonuna alınan karışım CH₂Cl₂ (50 mL) çözüldü. NaHCO₃ (% 5) ile ekstrakte edildi. Reaksiyonun sıvı kısmı süzgeç kağıdıyla süzülerek çözücü uzaklaştırıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Madde küçük bir kolonda (SiO₂, 10,0 g; hekzan/EtOAc, 9/1) süzülerek buzdolabında kristallendirildi. 3,6,8-Tribromokinolinin (5.50 g), %88 verimle elde edildi. Beyaz iğne kristallerin erime noktası 168-170°C bulundu.

¹H NMR (500 MHz, CDC1₃, δ, ppm): 9.01 (d, *J*₂₄= 2.0 Hz, 1H, H2), 8.26 (d, *J*₄₂= 2.0 Hz, 1H, H4), 8.18 (d, *J*₅₇= 2.0 Hz, 1H, H5), 7.90 (d, *J*₇₅= 2.0 Hz, 1H, H7).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 153.4, 143.2 (q), 137.5, 137.2, 131.5 (q), 129.6, 126.8 (q), 122.0 (q), 120.1 (q).

MS (EI) m/z 365, 363, 286, 205, 126. **HRMS (EI)** Hesaplanan C₉H₄NBr₃ (M⁺): 362.7893, Bulunan: 362.7904, [69].

IR (cm⁻¹): 3068, 3050, 1590, 1581, 1536, 1455, 1380, 1353, 1081, 1070, 968, 904, 892, 871, 856, 813, 781, 678, 592.

3.2.2.6 6-Bromo-5-Nitrokinolin (17) Sentezi

Yuvarlak dipli balonda 6-bromokinolin (**14**) (0.190 g, 0.932 mmol) sülfürik asitte (4 mL) çözüldü ve soğutuldu (tuz-buz -5 °C). H₂SO₄ (1.5 mL ve HNO₃ (1.5 mL) çözeltileri eklenerek tuz-buz (-10°C) banyosuna yerleştirildi. 6-bromokinolin manyetik karıştırıcıyla karıştırılırken, çözeltinin üzerine H₂SO₄/HNO₃ çözeltisi, çözelti sıcaklığının 0 °C'yi geçmeyecek şekilde bir saat içinde pastör pipeti yardımı ile damla damla ilave edildi. Reaksiyon çözeltisinin koyu kahverengi daha sonrada koyu sarı renge dönüştü. Damlatma işlemi bittikten 1 saat sonra madde bir behere (100 mL'lik) alınarak içerisine küçük parçalara ayrılmış buz (~ 20 g) eklendi. Buzlar eridikten sonra kahverenkli çökelekler oluştu. Karışım CH₂Cl₂ (5x5 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂CO₃ (%10) çözeltisi ile nötrleştirildi. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü. Organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Sarı renkli iğne şeklinde kristaller elde edildi. 0,23 g ürün elde edildi (Verim %98). Rf: 0.65; (Hekzan/ EtOAc; 6:1). Erime noktası: 128-130°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 9.05 (dd, J= 4.2 Hz; 1.6 Hz, 1H, H₂), 8.15 (dd, J = 9.1, 0.4 Hz, 1H, H₈), 8.05 (ddd, J= 8.7, 1.4, 0.5 Hz, 1H, H₄), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H₇), 7.61 (dd, J = 8.7 Hz; 4.2 Hz, 1H, H₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 153.2, 147.6, 146.4, 133.9, 130.0, 125.2, 120.9, 122.0, 112.0.

IR (cm⁻¹): 3050, 3019, 2953, 2918, 2850, 1563, 1486 (NO₂), 1414, 1387, 1351, 1318, 1145, 1045, 831, 807, 755.

Elementel analiz: Hesaplanan: C:42.72, H: 1.99, N: 11.07. Bulunan: C: 42.12, H: 2.09, N:11.12.

3.2.2.7 3,6,8-Tribromo-5-Nitrokinolin (18) Sentezi

Bir balona (100 mL'lik) 3,6,8-tribromokinolin (15) (5.2 g, 0.0142 mol) alınarak tuz buz banyosunda (buz-tuz -5°C) soğutuldu. 3,6,8-tribromokinolin (15) H₂SO₄ (35 mL) eklenerek maddenin çözülmesi sağlandı. Karıştırılan ve soğutulan çözeltiye yine soğutulan H₂SO₄ (10 mL) - HNO₃ (10 mL) çözeltileri damla damla ilave edildi (pastör pipet yardımı ile). İlave esnasında sıcaklığın 0 °C'yi aşmamasına dikkat edildi. Reaksiyon çözeltisi önce vişne rengi iken, daha sonra kırmızı renge dönüştü. Damlatma işlemini (yaklaşık 1 saat) müteakip, reaksiyon balonu 1 saat daha karıştırıldı. Uygun bir behere parçalara ayrılmış buz (~ 40 g) alındı ve üzerine reaksiyon karışımı eklendi. Buzlar eridikçe sarı renkli çökelek halinde ürünün ayrıştığı gözlemlendi. Madde, Na₂CO₃ (%5,100 mL) ile nötrale edildi. Karışım CH₂Cl₂ (4x25 mL) ile ekstraksiyona tabi tutuldu, organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 5 g ürün elde edildi (Verim %86, 5.0 g). R_f (3,6,8-tribromo-5-nitrokinolin): 0.58 (Hekzan/EtOAc, 9/1). E. N.: 215-216°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9.12 (d, J= 2.0 Hz, 1H, H₂), 8.33 (s, 1H, H₇), 8.24 (d, J= 2.0 Hz, 1H, H₄).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 153.9, 146.2, 142.1, 136.1, 131.8, 129.0, 122.5, 122.0, 113.5.

IR (cm⁻¹): 3074, 2956, 2921, 1663, 1650, 1550, 1455, 1349, 1320, 1080, 1014, 934, 893, 871, 806, 783, 737, 675, 617.

3.2.2.8 6-Bromokinolin N-Oksit (20) Sentezi

Metot A:

6-bromokinolin (14) (0.32 g, 1.538 mmol) asetik asitte (20 mL) çözüldü. H₂O₂ (2 mL) eklenerek manyetik karıştırıcı ile karıştırılırken, çözelti geri soğutucu altında ısıtıldı. Başlangıçta koyu kahve renkli olan karışım açık kahve renk aldı (2 saat sonra). İnce tabaka kromatografisi ile başlangıç maddesinin tamamen reaksiyon girdiği teyit edildi. Reaksiyonun oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Oda sıcaklığında karışıma saf su (30 ml) eklendi. Açık sarı renkli karışım tuz-buz banyosunda -5°C'ye düşürüldü. Karışım Na₂CO₃ (%10) çözeltisi ile nötralleştirildi. Ekstraksiyon balonuna alınan karışım CH₂Cl₂ (50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve

süzüldü. Berrak sarı renkli çözeltiden çözücü uçuruldu. 0.20 g ham ürün elde edildi. Verim: % 60. Rf: 0.07 (3:1; EtOAc/ Hekzan).

Metot B:

Bir balona 6-BrQ **14** (0,73 g) tartıldı. Üzerine buzlukta bekletilmiş olan CH₂Cl₂ (43 ml) ilave edildi ve karıştırıldı. M-kloroperbenzoik asit (1.21 g) eklendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyonun ilerleyişi takip edildi. Üzerine CH₂Cl₂ (20 ml) ilave edildi. Ekstraksiyon balonuna alınan karışım KOH (6 N, 3 defa) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Sarı renkli katı maddenin erime Noktası: 131-133°C bulundu. 0.69 g ürün (%87 verim) elde edildi. Rf: 0.15 (EtOAc).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 8.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H₈), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H₂), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₅), 7.85 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H, H₇), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₄), 7.36 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H, H₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): δ 140.0, 135.4, 133.9, 131.6, 130.1, 125.0, 123.3, 122.2, 121.8.

IR (cm⁻¹): 3289, 3092, 3067, 2920, 2850, 1560, 1590, 1142, 1064, 776, 732.

Elemental Analiz: Hesaplanan: C: 50.24, H: 3.79, N: 5.86. Bulunan: C:49.78, H: 3.86, N: 5.74.

3.2.2.9 6-Bromo-N-Oksit (20) Bileşiğinin Nitrolanması

6-Bromo N-oksit bileşiği (0.6 g, 2.77 mmol) 5 mL sülfürik asitte (%98) çözüldü ve üzerine 3 eq derişik nitrik asit 0° C de ilave edildi. 4 saat 0° C sıcaklıkta karıştırıldı. Karışım ezilmiş buz parçaları üzerine döküldü. Ürün metilen klorür (15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum karbonat çözeltisi (%5, 15 mL) ve saf su (15 mL) ile yıkandı. Ham ürün kurutuldu. Oluşan iki izomerik ürün kromatografik metotla silikajel kullanılarak saf olarak ayrıldı. Karışımın kromatografik kolonu şu şekilde yapıldı. Uygun kolona hekzan ile bulamaç haline getirilen silikajel yüklenir. Üzerine silikajele emdirilen madde ilave edilir. Apolar çözücü hekzan ile başlanarak çözücü sistemi polarlık artırılarak eluantlar halinde alındı ve fraksiyonlar (İTK) birleştirildi. 250 mL hekzan/EtOAc (1:1) ile **24b** ve 200 mL EtOAc ile **24a** alındı. 5-nitro-6-bromokinolin 1-oksit (**24a**) ürünü %29 verimle (0.21 g), 4-nitro-6-bromokinolin-1-oksit

(**24b**) ise %57 (0.41 g) verimle elde edildi. Ürünler Hekzan/EtOAc (1:1) çözücü sisteminde kristallendirildi. Sarı renkli iğne kristaller gözlemlendi.

4-nitro-6-bromokinolin 1-oksit (24b); Erime noktası: 206 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7.96 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.0 Hz, H7), 8.26 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H3), 8.49 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H2), 8.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H8), 9.11 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H5).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 153.6, 141.7, 135.0, 134.3, 128.2, 127.7, 127.1, 123.5, 122.0, 120.4.

5-nitro-6-bromokinolin 1-oksit (42); Erime noktası: 215 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.47 (1H, dd, *J* = 8.1, *J* = 8.1 Hz, H4), 7.53 (1H, d, *J* = 8.1, *J* = 0.7 Hz, H5), 7.96 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H7), 8.58 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H2), 8.79 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H8).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 148.0, 140.6, 136.6, 133.7, 124.4, 124.2, 123.5, 118.6, 115.2.

3.2.2.10 5-Nitro-6-Morfonililkinolin (43) Sentezi

Reaksiyon balonunda 5-nitro-6-bromokinolin (**17**) (0,1 g, 0,395 mmol), morfolin (0,103 g, 1,185 mmol) ve trietilamin (0,040 g, 0,395 mmol) birleştirildi. Karışım, 1 saat süre ile 80 °C'de ısıtıldı. Sonra koyu renkli karışım, mikrodalga reaksiyon sistemine alındı. 150 W mikro dalga gücü (90-119 °C) 90 dakika süre ile ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında karışıma CH₂Cl₂ (15 mL) ilave edildi. Ürün, NaHCO₃ (%5, 40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Vakumda çözücü uçuruldu. Kahve renkli katı madde (0,1 g) CH₂Cl₂ de çözüldü. Silikajelde (1 g, 0,043-0,060 mm) süzüldü. Ürün % 98 verimle elde edildi. Sarı renkli katı madde E. N.: 95-97°C, Rf: 0,15 (Hekzan/EtOAc; 1/1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 8.90 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, H2), 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H4), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H8), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H7), 7.53 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, H3), 3.85 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.20 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 150.0, 144.1, 142.2, 139.9, 133.5, 129.5, 123.8, 123.4, 121.5, 66.7, 51.8.

IR (cm⁻¹): 2967, 2916, 2895, 2854, 1738, 1620, 1589, 1341, 1262, 1211, 1068, 869, 815, 780, 731.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C: 59.99, H: 5.42, N: 16.14. Bulunan: C: 59.50, H: 4.83, N: 15.81.

3.2.2.11 5-Nitro-6-piperazinilkinolin (44) Sentezi

Reaksiyon balonunda 5-nitro-6-BrQ (17) (0,118 g, 0,446 mmol), piperazin (0,115 g, 1,39 mmol) ve trietilamin (0,045 g, 0,446 mmol) birleştirildi ve 30 dakika süre ile 80⁰ C’de ısıtıldı. Daha sonra karışım mikrodalga sistemine alındı. Karışım 150 Watt güç eşliğinde (68-78 ⁰C) 45 dakika süre ile ısıtıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlanmasını müteakip, oda sıcaklığında karışıma CH₂Cl₂ (25 ml) ilave edildi. NaHCO₃ (%5, 50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Vakumda çözücü uçuruldu. Kahve renkli katı madde (0,1 g) halindeki ham ürün CH₂Cl₂ de çözülerek silikajelde (1 g, flasch) süzüldü. Sıvı ürün %87 verimle elde edildi. Kahve renkli yağimsı madde (44). Rf: 0.19; (MeOH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ , ppm) : 8.87 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H, H2), 8.19 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H, H8), 8.06 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, H4), 7.62 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H, H7), 7.51 (dd, *J*= 8.5 Hz, *J*= 4.0 Hz, 1H, H3), 3.21 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H), 3.05 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H) 2.51 (s, NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ , ppm) : 149.7, 143.8, 139.1, 133.4, 129.4, 124.2, 123.4, 121.6, 119.2, 52.3, 46.1.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C: 60.45, H: 5.46, N: 21.69. Bulunan: C: 55.71, H: 5.28, N: 20.20.

3.2.2.12 (4-(6,8-dibromokinolin-3-il)morfolin) (26) Sentezi

Reaksiyon balonunda 3,6,8-tri-BrQ (15) (1.0 g, 2.73 mmol), morfolin (1.66g, 19.1 mmol) ve trietilamin (0.276g, 2.73 mmol) birleştirildi ve karışım mikrodalga cihazına alındı. Karışım, 150 Watt güç eşliğinde (120-170⁰C) 180 dakika süre ile ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasını müteakip, oda sıcaklığında karışıma CH₂Cl₂ (35 ml) ilave edildi. NaHCO₃ (%5, 100 mL) ve saf su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Vakumda çözücü uçuruldu. Koyu sarı renkli katı madde gözlemlendi. ¹H NMR (500 MHz) spektrum ve İTK incelemesi ürün karışımını gösterdi.

Ürün karışımı kolon kromatografisine tabi tutuldu. 25 gram silikajel (0.040-0.053 mm) 80 mL hekzan ile bulamaç haline getirildi ve uygun boyuttaki kolona yüklendi. 1 gram madde silikajele emdirilerek kolona ilave edildi. Toplanan 350 ml eluantlarda (Hekzan) başlangıç ürünü (100 mg), 310 ml eluantlarda (10/1 Hekzan/EtOAc) ise 3 morfolin-6,8-dibromokinolin (600 mg, % 59) saf olarak ayrıldı. Rf: 0.45 (3/1,Hekzan/EtOAc). Erime Noktası:146-148 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 8.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H2), 8.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H4), 7.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H7), 7.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H5), 3.95 (t, *J* =4.4 Hz, 4H), 3.33 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H.).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 209.5, 206.9, 148.9,139.2, 136.7, 131.4,122.4,122.1,119.7 66.8, 52.2.

IR (cm⁻¹): 3056, 3036, 2829, 2808, 1687, 1581, 1486, 1328, 1100, 1074, 755, 693.

Elementel Analiz : Hesaplanan: C: 41.97, H: 3.25, N: 7.53. Bulunan : C: 40.96, H: 3.26, N: 7.55.

3.2.2.13 (6,8-dibromo-3-(piperazin-1-il)kinolin) (25) Sentezi

Reaksiyon balonunda 3,6,8-triBrQ (15) (0,2 g, 0,546 mmol), piperazin (0,141 g, 1,64 mmol) ve trietilamin (0,055 g, 0,546 mmol) birleştirildi ve karışım mikrodalga cihazında 150 Watt güç eşliğinde (140-180 °C) 180 dakika süre ile ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Oda sıcaklığında karışıma CH₂Cl₂ (25 ml) ilave edildi. Karışım NaHCO₃ (%5, 60 mL) ve saf su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Vakumda çözücü uçuruldu. Koyu sarı renkli katı madde elde edildi. ¹H NMR (500 MHz) spektrum ve İTK incelemesi ürün karışımı olduğunu gösterdi. Ürün karışımı kolon kromatografisine tabi tutuldu. Toplanan 400 ml eluantlarda (etil asetat) ise 3-piperazinilil-6,8-dibromo (120 mg, % 60) saf olarak ayrıldı. (Rf:0.14; MeOH, 3-piperazinilil-6,8-dibromokinolin). Erime Noktası:158-160 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 8.87 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H,H2), 8.17 (d,*J*=2,0 Hz, 1H, H5), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz,1H,H7), 7.21 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, H4), 3.47 (t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.91 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H), 2.07 (NH, *J*=2.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 150.9, 148.9, 139.4, 136.6, 131.4, 122.2, 121.8, 119.9, 118.1, 51.9, 51.4.

IR (cm⁻¹): 3052, 2930, 2875, 2814, 2359, 2328, 1588, 1575, 1551, 1077, 1013, 885.823.

Elementel Analiz : Hesaplanan: C: 43.53, H: 4.18, N: 10.88. Bulunan: C: 43.19, H: 3.88, N: 10.59.

3.2.2.14 (4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (47) Sentezi

Reaksiyon balonunda 5-nitro-3,6,8-triBrQ (**18**) (0.17 g, 0.413 mmol), morfolin (0.108 g, 1.24 mmol) ve trietil amin (0.0417 g, 0.413 mmol) birleştirildi ve karışım manyetik karıştırıcı üzerinde 80-90° C de 60 dakika karıştırıldı. Sıcaklık 130 °C'ye çıkarıldı ve reaksiyon 240 dakika devam ettirildi. Oda sıcaklığına gelen karışıma CH₂Cl₂ (10 ml, destile) ilave edildi. NaHCO₃ (%5) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Vakumda çözücü uçuruldu. 0.14 g. kahverenkli ham ürün kısa kolonda silikajel (1 g) Hekzan/EtOAc, 3/1) ile süzüldü. Krem renkli kübik kristaller elde edildi. (Verim : %82). Rf:0.38 (Hekzan/EtOAc, 1/1). Erime Noktası: 114-116°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.73 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, H4), 8.37 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, H2), 6.72 (s, *J*= 2.0 Hz, 1H, H7), 4.01 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H), 3.85 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H), 3.50 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H), 3.23 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H).

¹³CNMR(125 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 152.9, 147.4, 145.4, 135.4, 131.5, 130. 8, 124.9, 120.6, 108.2, 66.8, 52.0.

IR (cm⁻¹): 3402, 2958, 2919, 2853, 1724, 1638, 1599, 1548, 1109, 881.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C: 48.24, H: 4.52, N: 13.24. Bulunan: C: 48.19, H: 4.43, N: 11.25.

3.2.2.15 (3-bromo-5-nitro-6,8-di(piperazin-1-il)kinolin) (48) Sentezi

5-nitro 3,6,8-tribromokinolin (**18**) (0.4 g, 0.973 mmol) 15 ml destile etanol içerisine konuldu. Üzerine piperazin (0.586 g, 6.81 mmol) ve trietil amin (0.098 g, 0.973 mmol) ilave edildi. Manyetik karıştırıcı üzerinde 22 saat reflüks sistemine tabii tutuldu. Reaksiyon sonlandırıldı (İTK).

Etanol vakum altında uçuruldu, siyah renkli karışıma 35 ml CH₂Cl₂ ilave edildi. Doymuş NaHCO₃ ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu.

Vakumda çözücü uçuruldu. Ham ürün kısa kolonda silikajel (5 g) MeOH/CHCl₃ (6/1) süzüldü. 0,3 g. turuncu parlak renkli katı madde elde edildi. Rf: 0.16 (MeOH/CHCl₃ 6/1) Verim: %72. Erime noktası: 220-222 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.70 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, H4), 8.40 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, H2), 6.72 (s, *J*=4.5 Hz, 1H, H7), 3.47 (t, *J*=4.5 Hz, 4H), 3.22 (t, *J*=4.5 Hz 8H), 3.05 (t, *J*=4.5 Hz 4H), 2.70 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 152.9, 147.4, 145.4, 135.4, 131.5, 130.8, 124.9, 120.6, 108.2, 51.5, 50.3,45.9.

IR (cm⁻¹): 3356, 2920, 2851, 1729, 1665, 1286,1540, 1440, 940, 877.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C: 48.47, H: 5.02, N: 19.95. Bulunan: C: 49.76, H: 5.41, N: 18.58.

3.2.2.16 (4-(3,8-dibromo-5-nitrokinolin-6-il)morfolin) (49) ve (4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (47) Sentezi

Reaksiyon balonunda 5-nitro-3,6,8-triBrQ (**18**) (0.40 g, 0.973 mmol), morfolin (0.25 g, 2.92 mmol) ve trietilamin (0.098 g,0.973 mmol) birleştirildi ve karışım manyetik karıştırıcı üzerinde 80-90° C de 90 dakika karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi incelemesi sonucu reaksiyon sonlandırıldı. Oda sıcaklığına gelen karışıma CH₂Cl₂ (15 ml, destile) ilave edildi. NaHCO₃ (%5,4x25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Vakumda çözücü uçuruldu. 0,33 g. kahverenkli ham ürün elde edildi. ¹H NMR (500 MHz) spektrum ve İTK incelemesi ürün karışımı olduğunu gösterdi. Ürün karışımı kolon kromatografisine tabi tutuldu. Toplanan 300 ml eluantlarda (9/1,Hekzan/EtOAc) (4-(3,8-dibromo-5-nitrokinolin-6-il)morfolin), (**49**), (0.21g, %52) , ve toplanan 200 ml eluantlarda (1/1,Hekzan/EtOAc) (4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (**47**) (0.12g, %30) saf olarak ayrıldı.

Rf (**49**): 0.78, (1/1; Hekzan/EtOAc). Erime Noktası: 128-130° C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8.92 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, H2), 8.25 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, H4), 7.92 (s, *J*= 2.0 Hz, 1H, H7), 3.85 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H), 3.25 (t, *J*= 4.5 Hz, 4H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 150.0, 142.1, 137.7, 131.4, 130.2, 128.4, 126.5, 122.2, 120.5, 66.5, 50.1.

IR (cm¹): 3081, 2957, 2919, 2851, 1723, 1670, 1598, 1533, 1114, 1080,1024, 921, 882,802.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C: 37.44, H: 3.66, N: 10.08. Bulunan: C: 37.29, H: 3.65, N: 11.06.

SONUÇ VE ÖNERİLER

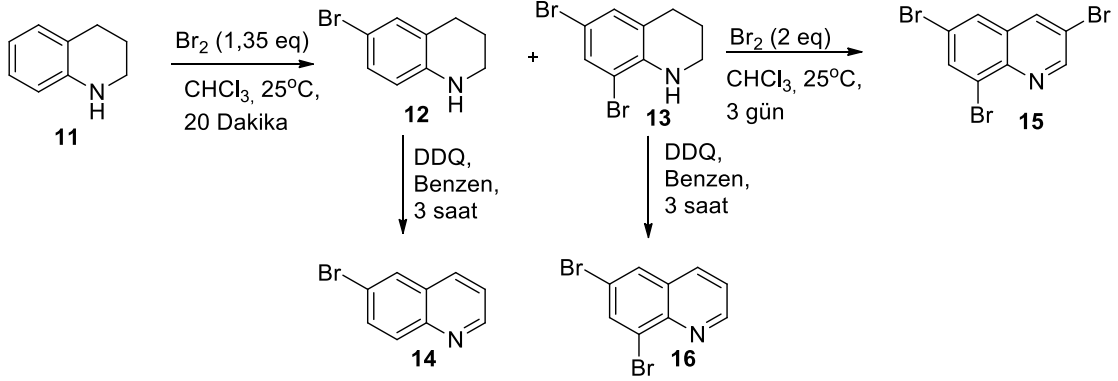
4.1 Kimyasal Deneme ve İncelemeler, Yapı Analizleri

4.1.1 Bromlanmış Tetrahidrokinolin ve Kinolinlerin Sentezi

Grubumuzda daha önce yapılan çalışmalarda 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (**11**), 6-brom- (**12**) ve 6,8-dibrom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (**13**), 6-bromokinolin (**14**) 6,8-dibromkinolin (**16**) 3,6,8-tribromkinolin (**15**) bileşikleri için sentez metotları geliştirildi [43].

Adı geçen moleküller 112T394 nolu TÜBİTAK projesinde başlangıç ve çıkış bileşikleri olarak kullanıldığından 1,2,3,4-tetrahidrokinolinin bromlama reaksiyonları ve bromlanmış bileşiklerin aromatikleştirilmesi tekrar gözden geçirildi ve daha optimum ve uygun reaksiyon şartları araştırıldı. 6-BrTHQ **12** ve 6,8-diBrTHQ **13** bileşiklerinin 6-bromokinolin **14** ve 6,8-dibromokinolin **16** ürünlerine dönüşümlerinde iyileştirmeler yapıldı ve dönüşümler için daha uygun reaksiyon şartları bulundu [66]. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen dikkatli bir bromlama reaksiyonunda, Br₂ miktarı 1.35 eşdeğer mol olduğunda tetrahidrokinolinin tamamen reaksiyona girdiği görüldü. **12** ve **13** ürünleri sırası ile 42:38 oranında oluşmaktadır. İki bileşiğin kromatografik yöntemle tamamen birbirinden ayrıldığı şartlar belirlendi. Aynı bileşiğin (THQ) iki eq bromla reaksiyonu ise 6,8-dibromtetrahidrokinolini kantitatif verimle oluşturduğu şartlara ulaşıldı. Bileşiklerin DDQ ile aromatlştırılmasına karşılık gelen kinolinlerin (**14**, **16**) daha kısa süre içinde oluştuğu reaksiyon şartları belirlendi. Aromatlaşma işleminin önceki işlemlere göre çok daha kısa süre içinde (3 saat) içinde tamamlandığı görüldü. 6,8-dibromkinolin (6,8-diBrQ, **16**) bileşiği %92 verimle; 6-BrTHQ (**12**) bileşiğinin

aromatlaştırılma işleminde **14** ürünü %62 verimle elde edildi. Bu reaksiyon da 3 saat içerisinde tamamlandı. Önceki çalışmalara göre reaksiyon süreleri kısaltıldı ve ürün verimleri artırıldı [43].



Şekil 4.1 Başlangıç maddesi olarak kullanılan bromo kinolinlerin sentezi

Bu çalışmalarda uygulanan bromlama reaksiyonu oldukça basit olup, çözücü (CHCl₃) içerisindeki 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (**11**), doğrudan moleküler brom ile reaksiyona tabi tutulmaktadır. Ekstraksiyon, kurutma işlemi ve çözücü uzaklaştırılmasından sonra, ürünlerin ¹H NMR spektroskopi incelemeleri yapılmakta ve ürün oranları ve dönüşüm yüzdeleri belirlenebilmektedir. Sonuçlar çizelge 4.1’de özetlenmiştir.

1.1 eq Br₂ ile oda sıcaklığında reaksiyon dönüşümü %77 iken, -23°C’de dönüşüm oranı %87’e yükselmekte; monobromür oranı %60’a yükselmektedir. -65°C’de yürütülen reaksiyonda monobromür miktarı yine artmaktadır (%65). Ancak dönüşüm %85 olmakta başlangıç ürünü ortamda kalmaktadır. Başlangıç ürünü THQ, 6-BrQ ile aynı R_f değerine sahip olduğundan, 6-bromoTHQ’nin saf olarak ayrılması mümkün olmamaktadır.

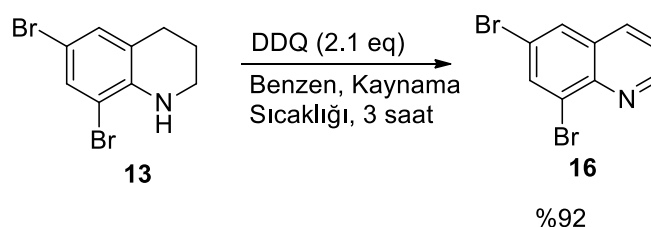
Diğer taraftan, başlangıç ürününün (THQ) tamamen reaksiyona girdiği şartlar araştırıldı. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen bromlama reaksiyonunda, Br₂ miktarı 1.35 eşdeğer mol olduğunda başlangıç ürünü tamamen reaksiyona girdiği görüldü. Oda sıcaklığında 1,35 eq brom ile yapılan reaksiyonda **12** ve **13** ürünü sırası ile 42:38 oranında kromatografik olarak izole edildi.

Çizelge 4.1 1,2,3,4-Tetrahidrokinolin'in değişik şartlarda Br₂ ile verdiği reaksiyonlarda ürünlerin oranı

Deney No	Brom Miktarı	Çözücü	Süre	Sıcaklık	Dönüşüm	Oran (NMR)
1	1.1 eq	CHCl ₃	25 dakika	25 ° C	%77	12 (%51), 13 (%26)
2	1.1 eq	CHCl ₃	50 dakika	-23 ° C	%87	12 (%60), 13 (%27)
3	1.1 eq	CHCl ₃	90 dakika	-65 ° C	%85	12 (%65), 13 (%20)
4	1.35 eq	CHCl ₃	20 dakika	25 ° C	%100	12 (%45), 13 (%55)

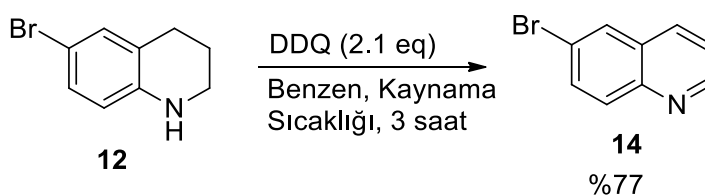
Karışımı etkili bir şekilde ayırmak için kolay ve basit bir kromatografi yöntemi geliştirildi. Deneysel kısımda ayrıntıları anlatıldığı gibi, minimum çözücü ve silika jelin kullanıldığı ayırma işlemi oldukça kısa zamanda tamamlanmaktadır.

6,8-diBrTHQ (**13**) aromatlştırılması işlemi benzen çözücüsü içerisinde DDQ reaktifi ile denendi. Aromatlaşma işleminin 3 saat içinde tamamlandığı görüldü. 6,8-dibromkinolin (**16**) bileşiği (6,8-diBrQ, **16**) %92 verimle elde edildi. Önceki çalışmalara göre bazı reaksiyonda bazı iyileştirmeler yapıldı. Reaksiyon süresi kısaltıldı ve verim artırıldı [66].



Şekil 4.2 6,8-Dibromokinolin (**16**) sentezi

Aynı şekilde 6-BrTHQ (**12**) bileşiğinin aromatlştırılma işlemi de tekrarlandı. Monobromür **14** %62 verimle elde edildi. Bu reaksiyon da 3 saat içerisinde tamamlandı. Önceki raporda reaksiyonun 44 saat içerisinde tamamlandığı bildirilmektedir [43, 44].



Şekil 4. 3 6-Bromkinolin (**14**) sentezi

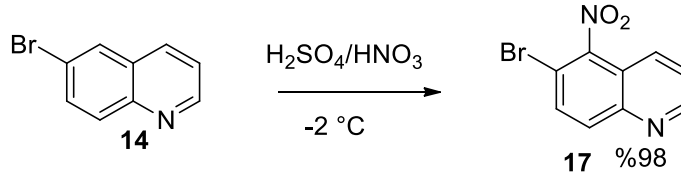
Çizelge 4.2 Bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri

Bileşik No	Proton								Etkileşme Sabitleri (Hz)	¹³ C Değerleri
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8		
12	3.80 s	3.37 t	1.93 m	2.77 t	7.08 s	-	6.37 d	7.08 d	$J_{78} = 8.3$ $J_{23} = 5.6$ $J_{43} = 6.3$	143.8, 131.9, 129.4, 123.4, 115.6, 108.6, 41.8, 26.9, 21.7
14	-	8.92 d	7.41 dd	8.06 d	7.97 d	-	7.77 dd	7.98 d	$J_{23} = 2.2$ $J_{43} = 8.2$ $J_{57} = 2.2$	150.7, 146.8, 135.1, 133.5, 131.2, 129.8, 126.6, 121.9, 120.4
13	4.43 s	3.37 t	1.90 m	2.74 t	7.29 d		6.96 d		$J_{57} = 1.8$ $J_{32} = 5.5$ $J_{43} = 6.2$	141.0, 132.0, 131.1, 124.4, 108.8, 107.2, 42.1, 27.5, 21.5
16	-	9.04 dd	7.5 dd	8.04 dd	7.97 d	-	8.16 d	-	$J_{23} = 4.2$ $J_{43} = 8.3$ $J_{75} = 2.0$	151.5, 144.1, 135.9, 135.7, 130.1, 129.7, 125.9, 122.7, 119.9

Sonuç olarak, bu çalışmada 6-BrTHQ (**12**) in seçici olarak oluşumunu sağlayacak reaksiyon şartları belirlendi. Monobromür **12** ve dibromür **13** için daha etkin reaksiyon şartları geliştirildi. Diğer taraftan **12** ve **13** numaralı bileşiklerin aromatlştırılması için

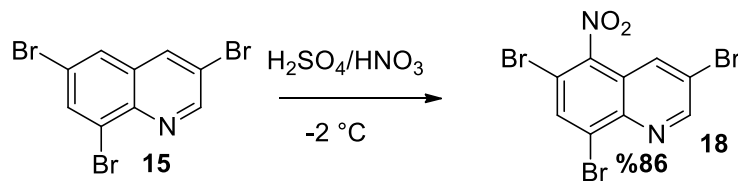
reaksiyon şartları yeniden düzenlendi ve reaksiyon şartları iyileştirildi (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3).

4.1.2. Nitro Kinolinlerin Sentezi



Şekil 4.4 Kinolin türevlerinin nitrolanması ve 5- substitue nitro türevi eldesi

6-bromokinolin (**14**) sülfürik asitte çözüldü ve soğutuldu ($-5\text{ }^\circ\text{C}$). H_2SO_4 (1.5 mL ve HNO_3 (1.5 mL çözeltileri eklenerek tuz-buz ($-10\text{ }^\circ\text{C}$) banyosuna yerleştirildi. 6-bromokinolin manyetik karıştırıcıyla karıştırılırken, çözeltinin üzerine $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ çözeltisi, çözelti sıcaklığının $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'yi geçmeyecek şekilde bir saat içinde pastör pipeti yardımı ile damla damla ilave edildi. Reaksiyon çözeltisinin koyu kahverengi daha sonrada koyu sarı renge dönüştü. Damlatma işlemi bittikten 1 saat sonra bir beher içerisine küçük parçalara ayrılmış buz eklenerek üzerine reaksiyon balonundaki çözelti eklendi. Buzlar eridikten sonra kahverenkli çökelekler oluştu. Karışım CH_2Cl_2 ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2CO_3 (%10) çözeltisi ile nötralleştirildi. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü. Organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Sarı renkli iğne şeklinde kristaller elde edildi. Ürün kantitatifte yakın bir verimle (%98) elde edildi.



Şekil 4.5 Kinolin türevlerinin nitrolanması ve 5- sübtitue nitro türevi eldesi

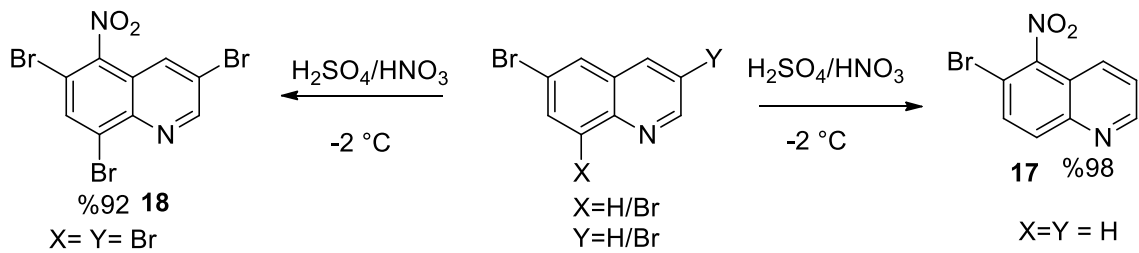
Benzer reaksiyon işlemi ile 3,6,8-tribromokinolin (**15**) nitrolama reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon işleminden sonra ürün %86 verimle elde edildi.

6-Bromokinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumundaki, iki adet dubletin dubleti sinyaller (7.80, $^3J = 8,9$; 7.44, $^3J = 8,4$, $^3J = 4,2$) sırasıyla H-7 ve H-3 protonlarına aittir. Çünkü kinolinin karakteristik H-2 sinyali (8.93, $^3J = 4,2$) 7.44'te görülen dubletin dubleti sinyal ile etkileşme göstermiştir. Dolayısı ile 7.80 ppm'de ($^3J = 8,9$) görülen sinyal H-7

protonuna aittir. 5-Nitro-6-bromokinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu ise 8.0 ppm'de görülen 2 protona (H-5 ve H-8) ait sinyalin ve 7.80 ppm'de görülen H-7 protonuna ait sinyaller aşağı alana kayarak 8.15 ve 7.92 ($J = 9.1$ Hz) bir biri ile etkileşme gösteren iki ayrı sinyale dönüşmüştür. 7.92 ($^3J = 9.1$ Hz)'te görülen dublet H-7'ye aittir zira 8.15'te görülen dubletin dubleti sinyal ($^3J = 9.1$, $^5J = 0.4$ Hz), H-4 sinyali (8.05, ddd, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.4$, $^5J = 0.5$ Hz) ile uzak mesafe etkileşmesi göstermiştir.

Ürünün (18) ^1H NMR incelemesi 3,6,8-tribromokinolin (15) bileşiğinin C-5 konumunda nitrolandığını göstermektedir. Çünkü başlangıç bileşiğindeki 4 adet meta etkileşmesi gösteren dublet sinyalleri; 5-nitro-3,6,8-tribromokinolin'in ^1H NMR spektrumunda iki adet dublet (9.12 ve 8.24 $^4J = 2.0$) ve bir adet singlet (δ 8.33) sinyalden ibaret hale gelmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen monobromo (14) ve tribromokinolinin (15) nitrolama reaksiyonlarından seçici olarak yüksek verimlerle her iki bromokinolinin (14, 15) C-5 konumunda seçici nitro türevi oluşturdu. 3,6,8-tribromokinolin (15) ve 6-bromokinolin (14) bileşiklerinin nitrolama reaksiyonları benzer seçicilik göstermiştir. Nitro bileşiği akseptör yapıda olduğundan, yapıdaki brom atomları nükleofilik substitüsyon (özellikle mikrodalga ile) için uygun hale gelmektedir. Nitro grupları amin öncü bileşiklerdir. Amin türevleri Sand Mayer reaksiyonları bir çok türev bileşiklere dönüşüm imkanı sunmaktadır.



Şekil 4.6 Kinolin türevlerinin nitrolanması ve 5- substitue nitro türevi eldesi

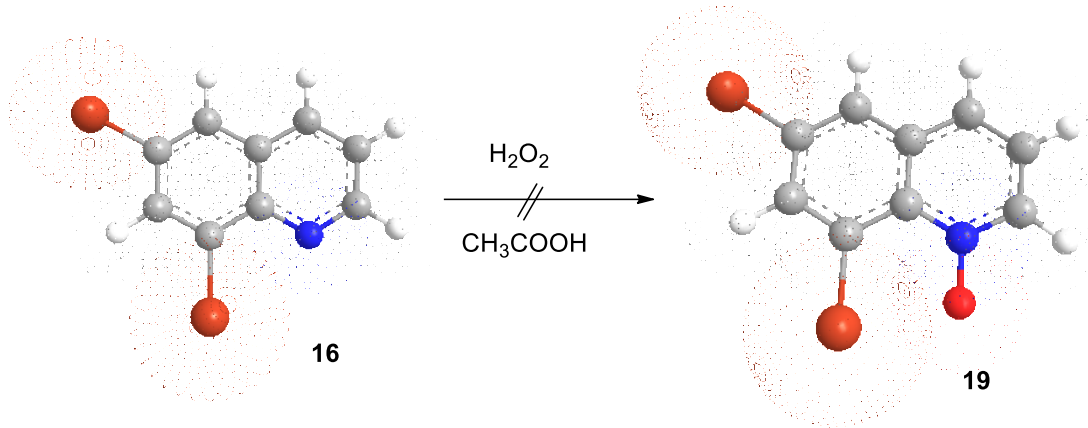
4.1.3. N-Oksit Kinolinler

Kinolin N-oksit oluşumu ile kinolinin hetero halkasında reaktivite değişmektedir. C-2 ve C-4 konumlarında substitüsyon (örneğin bromlama ve nitrolama) mümkün hale gelmektedir.

6,8-dibromkinolinin $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ ve m-kloroperbenzoik asit ile reaksiyon teşebbüsleri sonuç vermedi. N-oksit oluşturulma çabaları sonuçsuz kaldı. Birçok

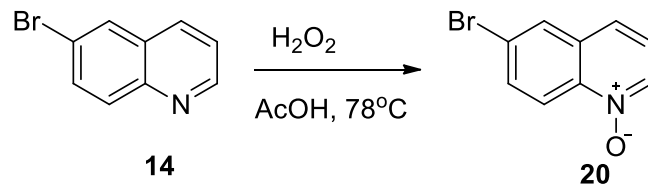
teşebbüslere rağmen, 6,8-dibromkinolinin N-oksit oluşumu beklenen ürün yerine polimerik yapılar ya da peroksitli ürünler oluşturdu. Ürünlerin kararsız olduğu/polimerleştiği ve zamanla bozulduğu görüldü.

Dibrom **16** yapısında C-8 konumundaki hacimli brom atomu N-Oksit oluşumuna engel olabilir. Çünkü N-O halinde oksijen atomu ile Br atomu arasında çok güçlü bir sterik sıkışma ortaya çıkacaktır.



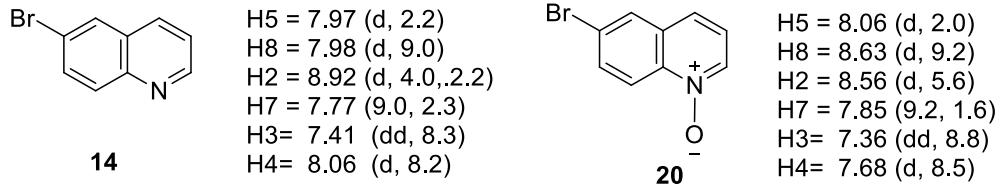
Şekil 4.7 6,8-Dibromkinolininden (**16**) N-oksit oluşturma teşebbüsleri

Diğer taraftan, 6-bromkinolinin (**14**) N-oksitleme reaksiyonu ile beklenen ürün oluştu. 6-bromkinolininden N-oksit oluşumu iki metoda göre de gerçekleştirildi. Reaksiyon asetik asit ortamında hidrojen peroksit ile muamele edildi. Ürün **20** % 60 verimle oluştu. Reaksiyon *m*-CBPA kullanılarak da tekrarlandı. Reaksiyon müteakiben ham ürün metilen klorürde çözüldü. KOH çözeltisi ile ekstrakte edildi. Daha yüksek bir verimle (%87) beklenen N-oksit ürünü **20** elde edildi.



Şekil 4.8 6-Bromokinolininden (**14**) N-oksit oluşumu

N-oksit bileşiğinin elementel analiz ve Mass spektrumu yapıya bir oksijenin dahil olduğunu göstermektedir. 6-bromkinolinin (**14**) NMR spektrumu ile N-oksit bileşiğinin (**20**) ^1H NMR spektrumu benzer sinyal sistemleri sergilemektedir (Şekil 4.9). Aynı şekilde ^{13}C NMR spektrumu yapıda 3 kuaterner C olmak üzere, 9 adet sp^2 hibritleşmiş karbon atomu yapıyla uyum sağlamaktadır.

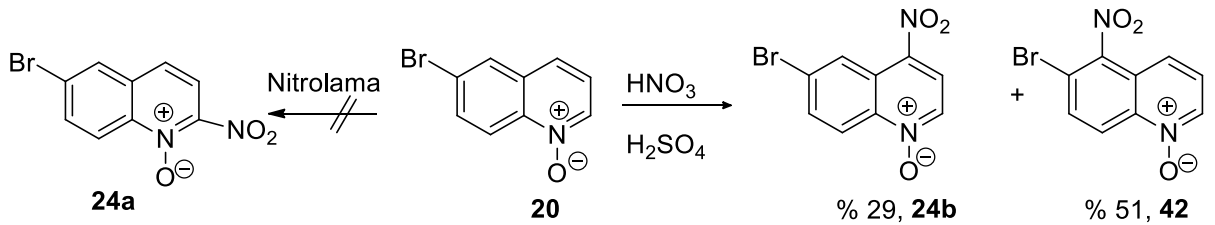


Şekil 4.9 6-bromokinolin (**14**) ve 6-Bromokinolin-1-oksit (**20**) bileşiklerinin ^1H NMR değerlerinin karşılaştırılması

Bileşikte H_5 protonu (8.08 ppm) H_7 protonu ile meta etkileşme göstermektedir. H_5 ve H_7 ile etkileşen (9.2 Hz) H_8 protonu karakteristik sinyaller sergilemektedir. H_8 protonu, N-O grubu Gama –Gauch konumunda bulunduğundan hayli aşağı alana kaymaktadır. Bu sonuç N-oksit oluşumu için belirleyici olmaktadır. Aynı şekilde küçük etkileşme sabitli (5.6 Hz) H_2 protonu ile dubletin dubleti veren H_3 sinyalleri de yapı için belirleyici unsurlardır (Şekil 4.9).

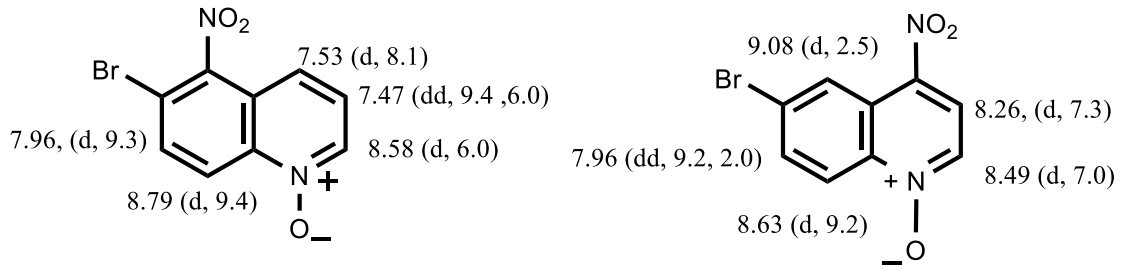
Kinolin, N-oksit formunda hetero halkada reaktivite arttığından 2 ve 4 konumlarında sübstitüsyon yapabilmektedir. N-oksit yapıyı işlevselleştirmekte ve böylece yapı ileri derecede fonksiyonilize hale getirilmektedir.

6-brom N-oksit (**20**) bileşiğinin bromlanma reaksiyonu yakın bir zamanda incelenmiştir [52]. Bu çalışmada ise ilgili bromürün bromlama reaksiyonu yerine nitrolama reaksiyonu ele alındı.



Şekil 4.10 6-Bromokinolin-1-oksit'in (**20**) nitrolanması

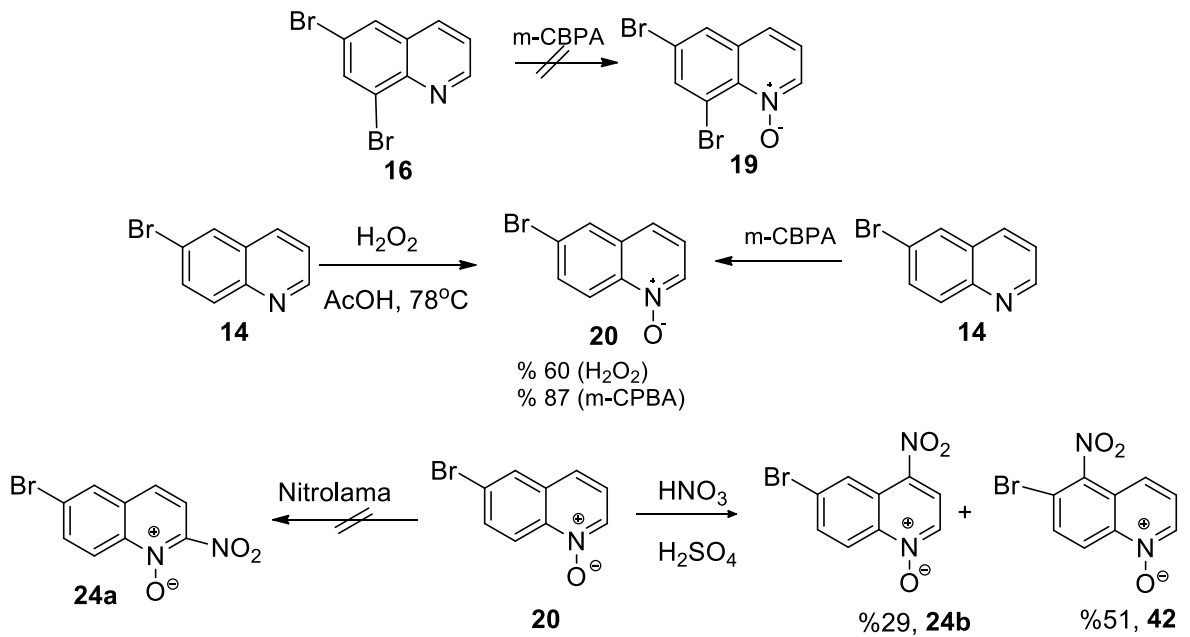
Bu amaçla, 6-bromo N-oksit (**20**) bileşiği sülfürik asitte çözüldü ve üzerine 3 eq derişik nitrik asit, 0 °C de ilave edildi. 4 saat süre ile 0 °C de karıştırıldı. Kolon kromatografisi işleminden sonra 5-nitro-6-bromoquinoline-1-oksit ürünü (**42**) %29 verimle (0.21 g), 4-nitro-6-bromoquinoline-1-oksit (**24b**) ise %57 (0.41 g) verimle elde edildi. Beklenen diğer ürün (**24a**) gözlenmedi.



Şekil 4.11 4-nitro-6-bromoquinoline-1-oksit (**24b**) ve 5-Nitro-6-bromoquinoline-1-oksit (**42**) bileşiklerinin NMR değerleri

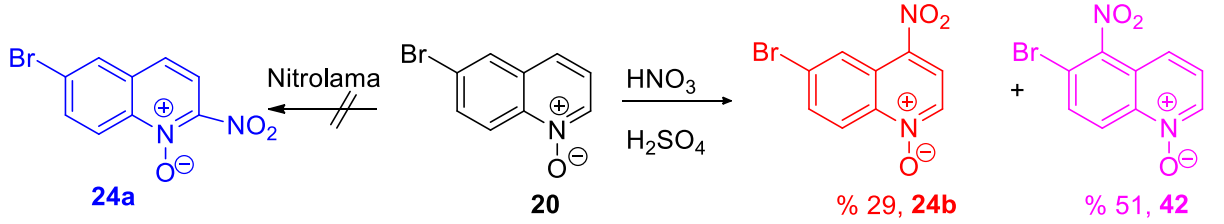
5-nitro bileşiğinin (**42**) ¹H NMR spektrumunda, beklendiği gibi, başlangıç bileşiğinde var olan meta etkileşmeli H₅ proton sinyali kaybolmaktadır. Aşağı alanda gözlenen iki proton (H₈ ve H₂) ürün bileşikte de yerlerini ve etkileşme sabit değerlerini korumaktadır. Nitro grubu etkisi ile H₇ protonu ise biraz daha aşağı alana kaymaktadır.

4-nitro bileşiğinde (**24b**), meta etkileşmeli H₅ sinyali başlangıç bileşiğine göre oldukça aşağı alana kaymaktadır (9.08 ppm). Bu durum nitro grubunun açıkça 5 konumuna bağlandığını (hem elektron çekme hem de Gama Gauch etkisi) göstermektedir. Başlangıç bileşiğinde olduğu gibi H₈ ve H₂ protonları üründe aşağı alandaki konumlarını muhafaza etmektedir. Dubletin dubleti ile H₇ kendini gösterirken, H₃ protonu başlangıç bileşiğine göre 0.55 ppm kadar aşağı alana kaymıştır. Bu durum nitro grubunun C-4 konumuna bağlandığının diğer bir göstergesi olmaktadır.



Şekil 4.12 N-Oksit kinolinlerin dönüşümleri

Wengryniuk ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada bir dizi metoksikinolin bileşiğinin (8-metoksikinolin ve 6-metoksikinolin N-oksit türevleri dahil) bromlanma reaksiyonları incelenmiştir. 6-bromkinolin N-oksitin bromlama reaksiyonu ilgili grup tarafından incelendiğinden, yukarıda da belirttiğimiz gibi, çalışmamızda bromlama reaksiyonu yerine nitrolama reaksiyonu ele alınmıştır. C-4 ve/veya C-2 konumlarında nitrolama beklenirken, N-oksit bileşiğinde (20) C-4 ve C-5 konumlarında nitrolama ürünleri gözlenmiştir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13 Kinolin N-oksitlerin nitrolanması ve seçicilik

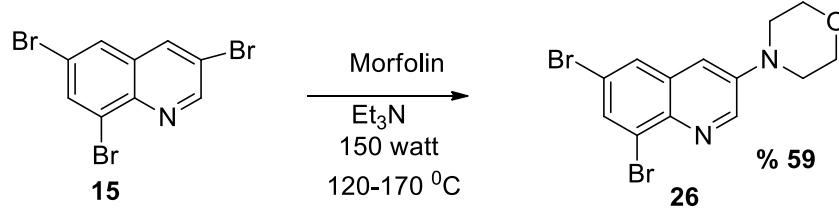
4.1.4 Morfolin ve Piperazin Türevleri

Tribromokinolin (15) bileşiği ile yapılacak nükleofilik süstitüsyonda kinolinin pridin halka kısmında yani C3-Br konumunda yer değiştirme beklenir. Bu amaçla 3,6,8-tribromokinolin (15) bileşiği klasik yöntemle morfolinle reaksiyona sokuldu.

Klasik ısıtma ile yapılan reaksiyonlarda dönüşüm gözlenmedi. Reaksiyon süresi 22 saate çıkarıldığı halde gözlenebilir bir değişim vuku bulmadı. Ayrıca yüksek sıcaklıklarda 7 saat süre ile kapalı tüp içinde (sealed tüp) reaksiyonlar denendi. Yine herhangi bir dönüşüm olmadı.

Reaksiyonlar mikrodalga desteğinde tekrarlandı. Ayrıntıları deneysel kısımda belirtildiği gibi reaksiyon şu şekilde yapıldı: Reaksiyon balonuna balonunda 3,6,8-tri-BrQ (15) (1.0 g, 2.73 mmol), morfolin (1.66 g, 19.1 mmol) ve trietilamin (ekvivalent miktarda; 0.276 g, 2.73 mmol) birleştirildi ve karışım mikrodalga sistemine alındı. Karışım 150 Watt güç eşliğinde (120-170°C) 180 dakika süre ile ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasını müteakip (TLC kontrolü) oda sıcaklığında karışıma CH₂Cl₂ (35 ml) ilave edildi. NaHCO₃ (%5, 100 mL) ve saf su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Vakumda çözücü uçuruldu. Koyu sarı renkli katı maddenin ¹H NMR (500 MHz) spektrum ve İTK incelemesi karışımdan ibaret olduğunu gösterdi. Ürün karışımı kolon kromatografisine tabi tutuldu. Toplanan 310 ml eluantlarda (10/1 Hekzan/EtOAc) ise 3 morfolin-6,8-dibromokinolin (600 mg, % 59) saf olarak ayrıldı.

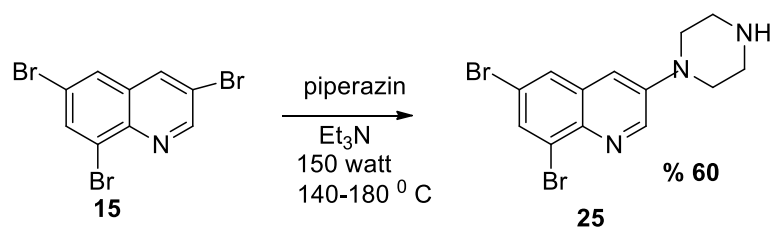
Bileşiğin (26) ¹H-NMR spektrumu başlangıç bileşiği ile oldukça benzerlik göstermektedir. H5 ve H7 protonları (8.18 ve 7.90 ppm) değerlerini ve sinyal tiplerini korumaktadır. H2 ve H4 protonlarının sinyalleri yapı ile uyum sağlamaktadır. Alifatik sinyaller (3.99 (t, J= 4.35 Hz, 4H) ve 3.33 (t, J= 4.12 Hz, 4H) yapıya morfolin biriminin dahil olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.14 Tribromokinolinin (15) morfolin türevine dönüştürülmesi

Piperazin ile yapılan reaksiyon da benzer şartlarda yapıldı. Reaksiyon balonunda 3,6,8-triBrQ (15) (0.2 g, 0.546 mmol), piperazin (0.141 g, 1.64 mmol) ve trietilamin (0.055 g, 0.546 mmol) birleştirildi ve karışım mikrodalga sistemine alındı. Karışım 150 Watt güç eşliğinde (140-180 °C) 180 dakika süre ile ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanmasını müteakip, oda sıcaklığında karışıma CH₂Cl₂ (25 ml) ilave edildi. NaHCO₃ (% 5, 60 mL) ve saf su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Vakumda çözücü uçuruldu. Koyu sarı renkli katı madde elde edildi. Maddenin ¹H NMR (500 MHz) spektrum ve İTK incelemesi ürün karışımını gösterdi. Ürün karışımı kolon kromatografisine tabi tutuldu. Toplanan 400 ml eluantlarda (etil asetat) ise 3-piperazinil-6,8-dibromo (120 mg, % 60) saf olarak ayrıldı.

Bileşiğin (25) ¹H-NMR spektrumunda H₂ protonu (8.87 ppm) triplet şeklinde rezonans olmaktadır (J= 2.3 Hz), H5, (8.17 ppm, J= 2,0 Hz), H7 (7.51 ppm, J=2,0 Hz) ve H4'ün (7.21 ppm, J= 2.0 Hz) sinyalleri birer dublettir. İki alifatik sinyal grubu, 3.47 ppm (J = 4.3 Hz), 2.91 ppm 'de (J= 4.5 Hz) triplet ve 2,07 ppm'de (J=2.2 Hz) NH piki beklenen bölgelerde rezonans olmaktadır.



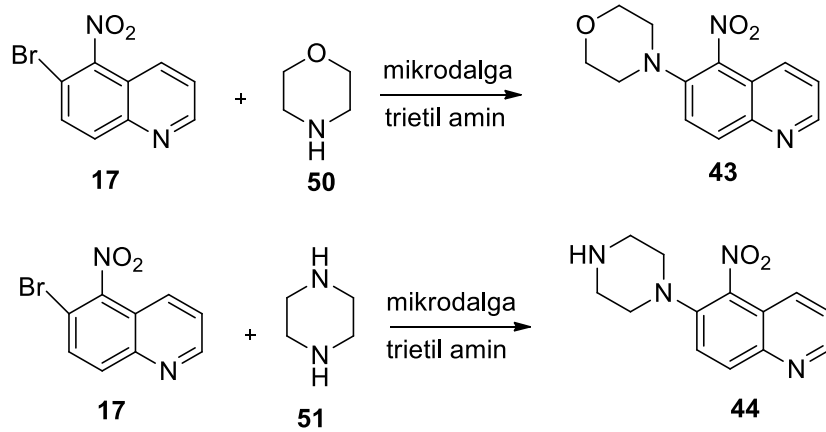
Şekil 4.15 Tribromokinolinin (**15**) piperazin türevine dönüştürülmesi

İki alifatik (51.9, 51.4) ve 9 vinil karbon atom rezonans sinyali ile bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu yapı ile uyum sağlamaktadır.

Çizelge 4.3 Morfolin ve Piperazin Kinolinlerin (**15**, **25**, **26**) ^1H -NMR değerleri

Bileşikler	Proton							Etkileşme Sabitleri (Hz) /Diğer sinyaller
	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	
15	9.01d	-	8.26d	8.18 d	-	7.90 d	-	$J_{24}= 2.0 \text{ Hz}$ $J_{24}= 2.0 \text{ Hz}$ $J_{57}= 2.0 \text{ Hz}$ $J_{75}= 2.0 \text{ Hz}$
26	8.76 d	-	8.11d	7.10 d	-	7.44d	-	$J_{24}= 2.3 \text{ Hz},$ $J_{42}= 2.3 \text{ Hz}$ $J_{57}= 1.9 \text{ Hz},$ $J_{75}= 1.9 \text{ Hz}$
25	8.87 t	-	7.21 d	8.17 d	-	7.51 d	-	$J_2= 2.3 \text{ Hz},$ $J_4= 2.0 \text{ Hz}$ $J_5= 2.0 \text{ Hz}$ $J_7= 2.0 \text{ Hz}$

Bu seride diğer reaksiyonlar 6-Bromo-5-nitrokinolin (**17**) ve 3,6,8-Tribromo-5-Nitrokinolin (**18**) bileşikleri ile yapıldı. 6-Bromo-5-Nitrokinolin (**17**) ile yüksek sıcaklıklarda (200 °C) kapalı tüp içinde (sealed tüp) yapılan reaksiyonlarda dönüşüm gözlenmedi.



Şekil 4.16 Morfolin (43) ve piperazin (44) nitrokinolin türevleri

Reaksiyonlar mikrodalga desteğinde tekrarlandı. 5-Nitro-6-morfonililkinolinin (43) sentezi için 5-nitro-6-bromkinolin (17) bileşiği, morfolin (50) ve trietilamin ile birleştirildi. Karışım, 1 saat süre ile 80 °C'de ısıtıldı. Sonra koyu renkli karışım, mikrodalga reaksiyon cihazına alınarak 150 W mikro dalga gücünde (90-119 °C) 90 dakika süre ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışıma oda sıcaklığında metilen klorür verildi ve NaHCO₃ ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Vakumda çözücü uçuruldu. Kahve renkli katı madde CH₂Cl₂ de çözüldü. Silikajelde süzüldü. Ürün (43) %98 verimle elde edildi. Bileşiğin (43) ¹H-NMR spektrumu başlangıç bileşiği ile oldukça benzerlik göstermektedir. Alifatik sinyaller (3.85 (t, J= 4.5 Hz, 4H) ve 3.20 (t, J= 4.5 Hz, 4H) yapıya morfolin biriminin dahil olduğunu göstermektedir.

5-Nitro-6-piperazinilkinolinin (44) sentezi için 5-nitro-6-BrQ (17) 2.5 eşdeğer mol piperazin (51) ve 1 eşdeğer mol trietilamin ile birleştirildi ve karışım 30 dakika süre ile 80° C'de ısıtıldı. Daha sonra karışım mikrodalga cihazında 150 Watt mikrodalga gücü eşliğinde (68-78 °C de) reaksiyona tabi tutuldu (45 dakika). Reaksiyonun tamamlanmasını müteakip, oda sıcaklığında karışıma CH₂Cl₂ ilave edildi. NaHCO₃ ile ekstrakte edildi. Ürün % 87 verimle elde edildi.

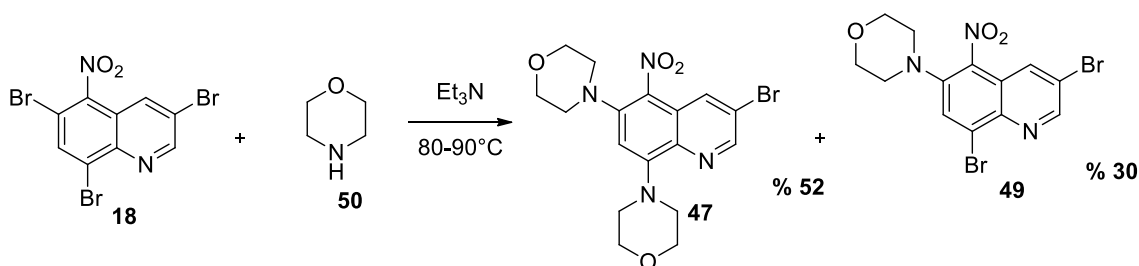
Bileşiğin (44) ¹H-NMR spektrumunda H₂ protonu (8.87 ppm) dublet şeklinde rezonans olmaktadır (J= 4.0 Hz). H₈, (8.19 ppm, 9.0 Hz), H₄ (8.06 ppm, 8.5 Hz) ve H₇'nin (7.62 ppm, 9.0 Hz) sinyalleri birer dublettir. H₃ protonun rezonansı 7.51 ppm de dubletin dubletidir (dd, 8.5 Hz, 4.0 Hz). İki alifatik sinyal grubu, 3.21 (J= 4.5 Hz) ve

3.05 ($J = 4.5$ Hz) ppm'lerde triplet ve 2,51 ppm'de NH piki singlet olarak beklenen bölgelerde rezonans olmaktadır. İki alifatik (52.3, 46.1) ve 9 vinil karbon atom rezonans sinyali ile bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu yapı ile uyum sağlamaktadır.

5-nitro-3,6,8-tribromokinolin (**18**) bileşiği mikrodalga şartlarında morfolin ve piperazinle reaksiyon denemeleri başarısız oldu. Nitro bileşiği durumunda mikro dalga düzeneğinde sıcaklık aniden yükselmektedir ve polimerleşme gözlenmektedir. 50, 100, 150 ve 200 watt'larda ayrı ayrı denemeler yapıldı. 5 dakikadan 10-15 dakikaya kadar süreler kullanıldı. Ancak her seferinde saf ürün yerine polimerleşme-bozulma ile karşılaşıldı.

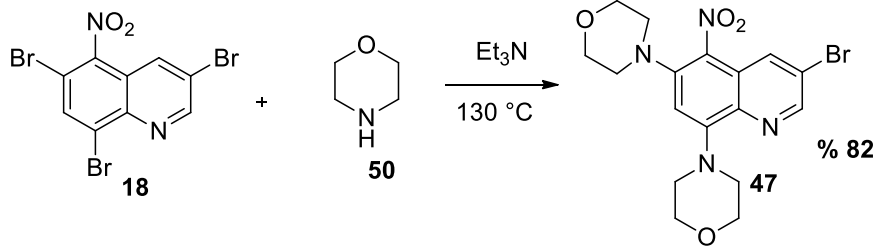
Bu sonuçlar üzerine, klasik şartlar denendi. 5-nitro-3,6,8-tribromokinolin bileşiğinin morfolinle reaksiyonu 90 dakikada tamamlandı. 80-90 °C'de yapılan reaksiyonda mono ve di ürün karışımı oluştu. Bu sonuç üzerine tek ürün eldesi için aynı miktarlar kullanılmak üzere, reaksiyon 130 °C'de denendi. 240 dakikada ısıtma sonucu sadece disubstitüe morfolin oluştu. Reaksiyondan sonra ürünün basit kısa kolondan süzülmesi ile ürün % 82 verimle tek ürün halinde elde edildi.

Morfolinin tribromürle klasik ısıtma yöntemi kullanılarak yapılan reaksiyon şu şekilde icra edildi. Reaksiyon balonunda 5-nitro-3,6,8-tribromokinolin (**18**) (0.40 g, 0.973 mmol), aşırı morfolin (0.25 g, 2.92 mmol) ve trietilamin (0.098 g, 0.973 mmol) birleştirildi ve karışım manyetik karıştırıcı üzerinde 80-90° C de 90 dakika karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi incelemesi sonucu reaksiyon sonlandırıldı. Oda sıcaklığına gelen karışıma CH_2Cl_2 ilave edildi. NaHCO_3 ile ekstrakte edildi. Organik faz kurutuldu ve süzüldü. ^1H NMR (500 MHz) spektrum ve ince tabaka kromatografisi sonucu reaksiyonun karışım olduğu gözlemlendi ve toplanan 300 mL eluantlarda 6-morfonil-5-nitro-3,8-dibromokinolin (**49**) ve toplanan 200 ml eluantlarda 6,8-dimorfonilil-3-bromo-5-nitrokinolin (**47**) saf olarak elde edildi.

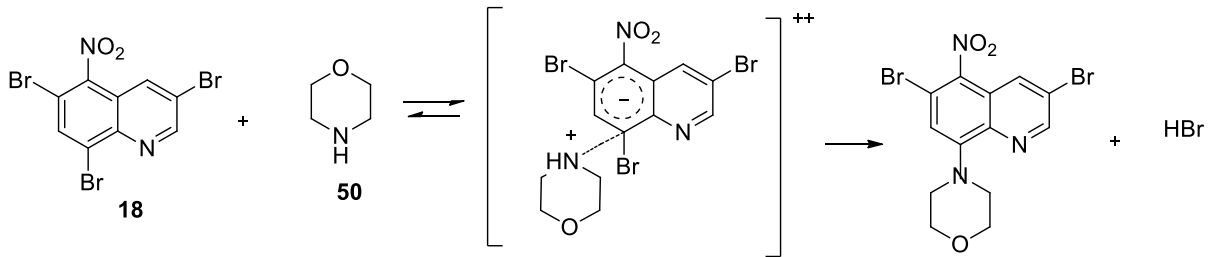


Şekil 4.17 5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (**18**) morfolin (**50**) ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu.

Reaksiyon aynı şartlarda 130 °C’de tekrarlandı. Karışım, reflüks sisteminde 300 dakika süre ile ısıtıldı. Ekstraksiyon işlemlerinden sonra ham ürün kısa kolonda silikajel (1 g, hekzan/ EtOAc, 3/1) ile süzüldü. Krem renkli kübik kristaller elde edildi. Verim : %82.



Şekil 4.18 5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (**18**) morfolin (**50**) ile reaksiyonu



Şekil 4.19 5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (**18**) morfolin ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyon mekanizması

Bileşiğin (**49**) ^1H NMR spektrumunda, 3.85 ppm ve 3.25 ppm’de triplet olarak rezonans olan sinyaller morfolin halkasındaki CH_2 protonlarına aittir. Alifatik bölgedeki sinyallerin aromatik bölgedeki sinyallerle NMR integrasyon oranları karşılaştırıldığında yapıda bir Br atomunun morfolin ile yer değiştirdiği açıkça belli olmaktadır. Aromatik bölgedeki rezonans sinyalleri ise H2 protonu (8.92 ppm) ve H4 protonu (8.25 ppm) dublet şeklinde ve H7 protonu (7.92 ppm) singlet şeklinde rezonans olmaktadır.

İki alifatik (66.5, 50.1) ve 9 vinil karbon atom rezonans sinyali (150.0, 142.1, 137.7, 131.4, 130.2, 128.4, 126.5, 122.2, 120.5) ile bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu yapı ile uyum sağlamaktadır.

Bileşiğin (**47**) ^1H NMR spektrumunda H2 protonu (8.37 ppm) ve H4 protonu (8.73 ppm) dublet sinyali verirken, H7 protonu (6.72 ppm) singlet olarak gözlenir. Alifatik bölgede 4.01, 3.85, 3.50 ve 3.23 ppm de tripletler gözlenmektedir. Alifatik bölgede

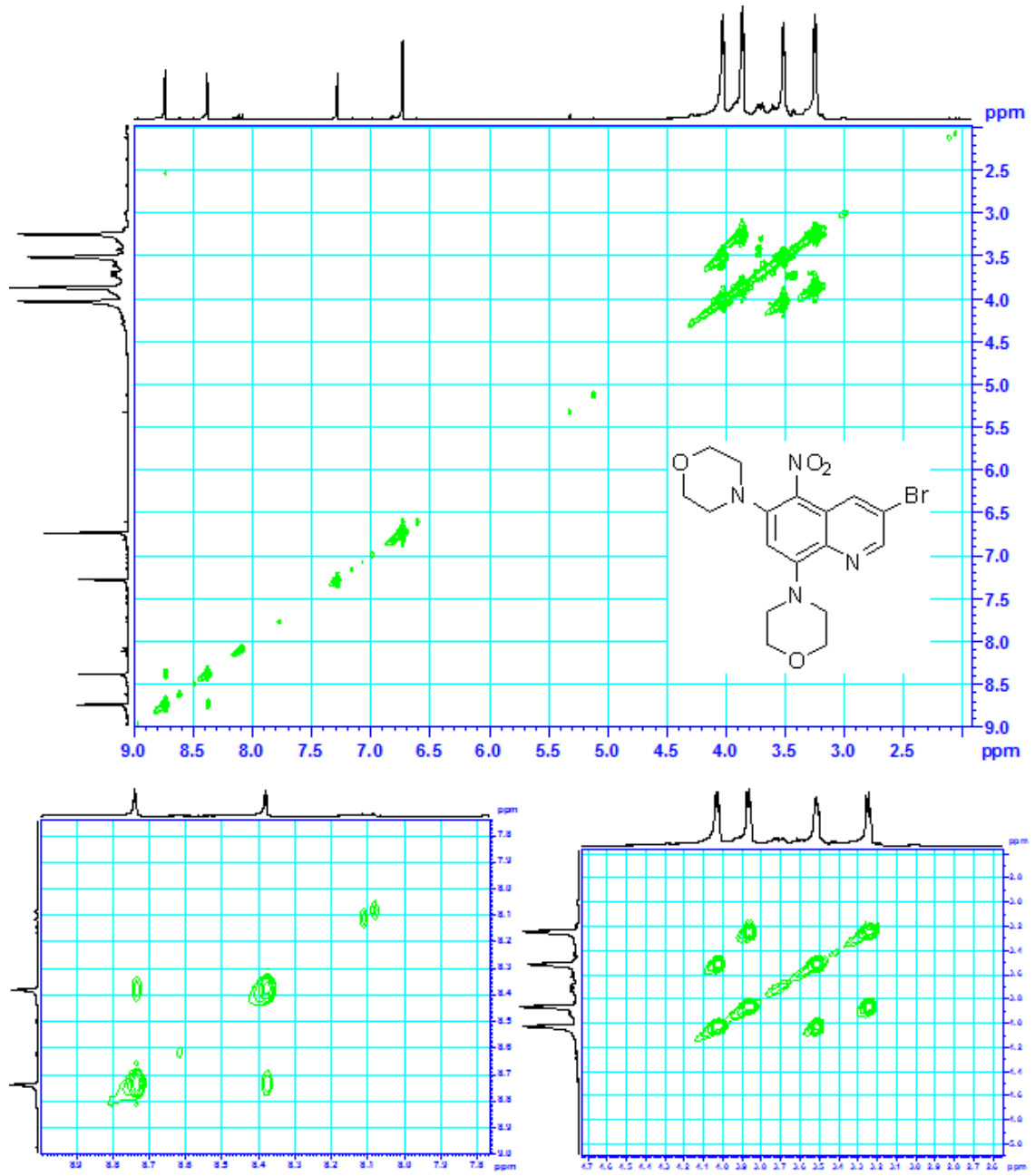
gözlenen triplet sinyaller tribromürün benzen halkasındaki iki bromun da morfolin grupları ile yer değiştirdiğine işaret etmektedir. Benzen halkasındaki NO₂ grubu halkayı elektronca zayıflatarak morfolin gruplarının takılmasına imkan sağlamaktadır.

Ayrıca iki alifatik (66.8 ve 52.0) ve 9 vinil karbon atomu rezonans sinyali ile bileşiğin ¹³C NMR spektrumu yapı ile uyum sağlamaktadır.

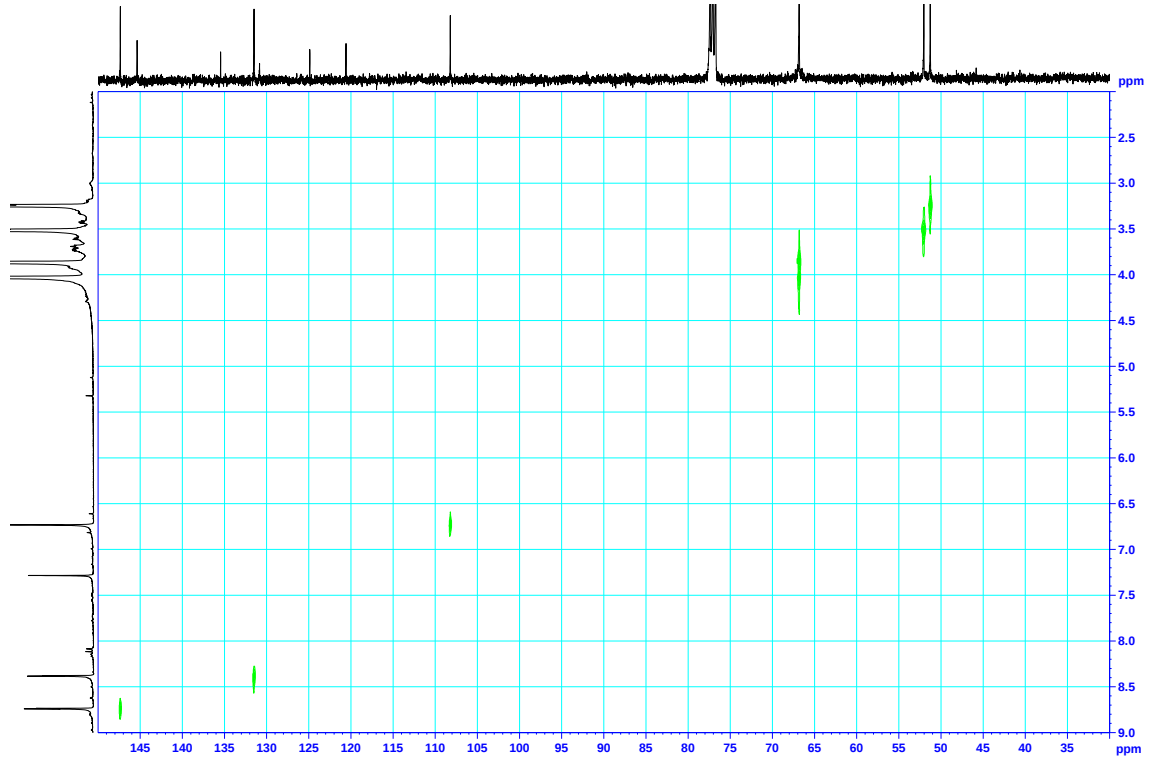
COSY spektrumu, homonükleer protonlar arasındaki spin-spin etkileşmesini gösterir. COSY spektrumunda 4.01 ppm de görülen sinyal 3.5 teki sinyal ile 3.9 daki sinyal ise 3.31 teki sinyal ile korelasyon göstermesi 4.1 ve 3.5 aynı halkanın sinyalleri olduğuna kanıttır.

HETCOR deneyi, aynı pozisyondaki karbon-proton korelasyonunu göstermektedir. 47 nolu bileşiğin spektrumunda 6.73 deki singlet sinyal 108.2 de görülen metin karbonu ile korele olmuştur. Bu karbon ve proton sinyalleri C-7 konumuna aittir. Kinolin halkasının karakteristik C-2 pozisyonundaki (8.74 ppm) proton sinyali ve 8.38 dublet sinyal sırasıyla 147.3 ve 131.5 te görülen CH karbonları ile etkileşmesi bu karbon atomlarının sırası ile C-2 ve C-4 konumlarında olduğu aşıkardır.

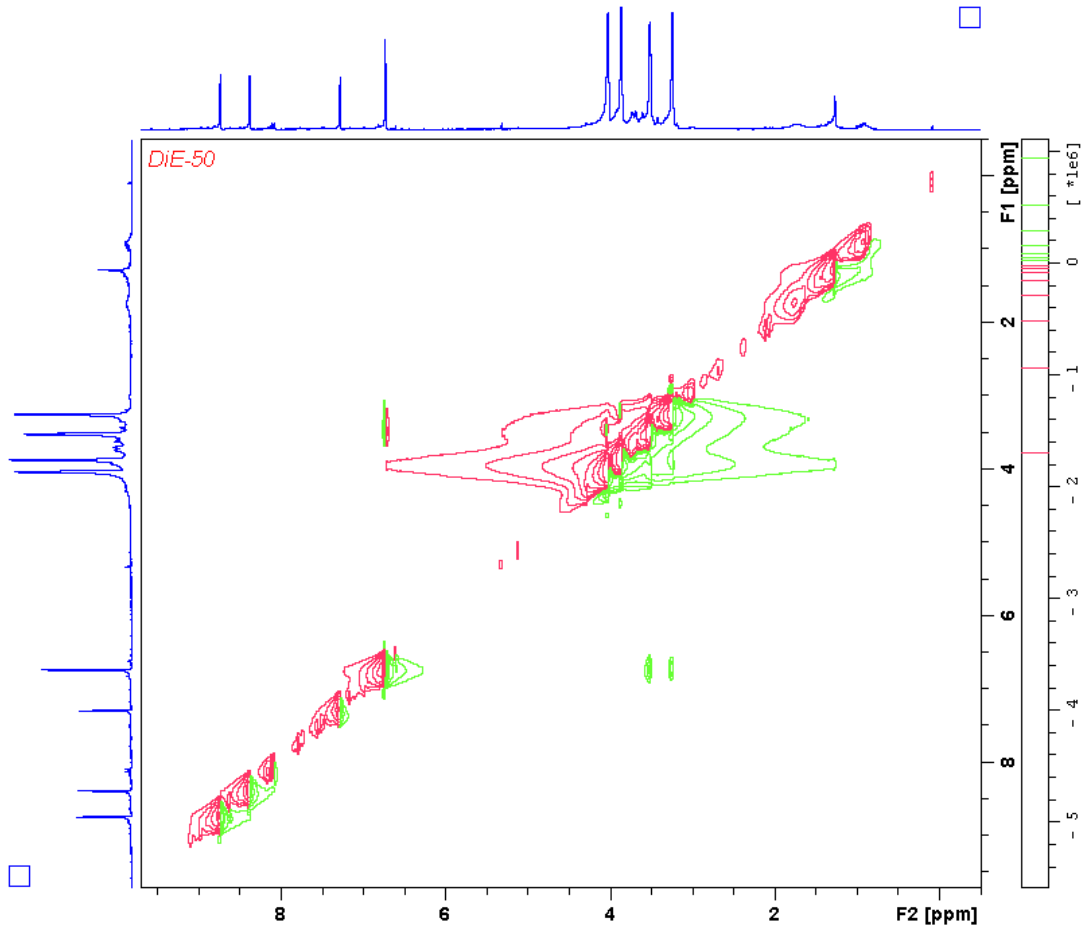
NOESY spektrumu aynı uzayı paylaşan moleküllerin bağlantısını gösterir. NOESY spektrumuna göre iki yarı morfolin halkasının sinyalleri (3.51 ve 3.23) kinolin halkasındaki C-7 pozisyonundaki singlet sinyal (6.7) ile rezonans olmuştur. Bu bulgular morfolin gruplarının benzen halkasındaki bromlarla yer değiştirdiğine kanıttır.



Şekil 4.20 (4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (47) Bileşiğinin COSY spektrumu



Şekil 4.21 (4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (**47**) Bileşiğinin HETCOR spektrumu

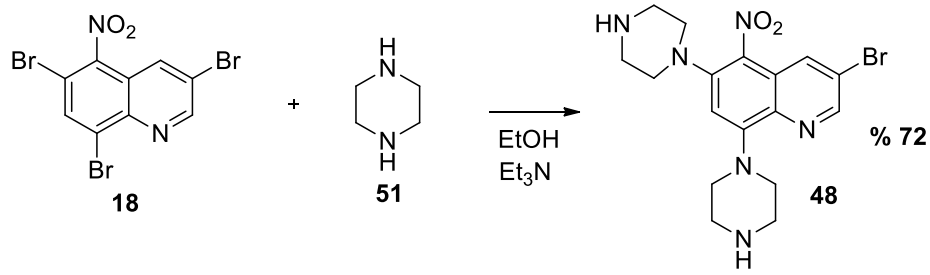


Şekil 4.22 (4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (**47**) bileşiğinin NOESY spektrumu

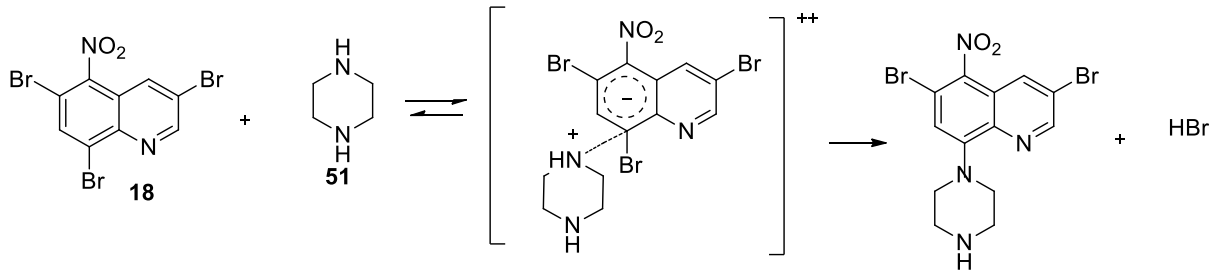
Tribrom kinolin (**15**) bileşiğinin morfolinle her iki brom atomunun başarılı sübstitüsyonundan sonra reaksiyon morfolin yerine piperazin kullanılarak tekrarlandı. Bu defa piperazinin katı olmasından dolayı çözücü (etanol) kullanıldı ve aşağı sıcaklıkta devam ettirildi.

5-nitro 3,6,8-tribromokinolin (**18**) (0.4 g, 0.973 mmol) 15 ml etanol içerisine konuldu. Üzerine piperazin (0.586 g, 6.81 mmol) ve trietilamin (0.098 g, 0.973 mmol) ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda 22 saat süre ile kaynatıldı (reflüks). Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile takip edildi.

Çözücü uçuculduktan sonra siyah renkli karışıma CH_2Cl_2 verilerek doymuş NaHCO_3 ile ekstrakte edildi. Ham ürün kısa kolonda silikajel $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (6/1) süzüldü. Turuncu parlak renkli katı madde (R_f : 0.16, $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 6/1) %72 verimle elde edildi.



Şekil 4.23 5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (**18**) piperazin (**51**) ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu



Şekil 4.24 5-Nitro-3,6,8-tribromkinolinin (**18**) piperazin (**51**) ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyon mekanizması

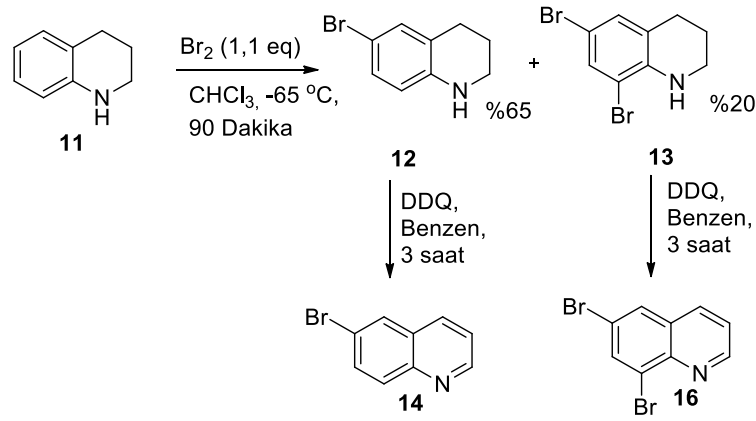
Bileşiğin (**48**) ¹H NMR spektrumunda H2 protonu (8.40 ppm) ve H4 protonu (8.70 ppm) dublet sinyali verirken, H7 protonu (6.72 ppm) singlet olarak gözlenir. Alifatik bölgede 3.47, 3.22 ve 3.05 ppm de tripletler gözlenmektedir. Ayrıca 2.70 ppm’ de gözlenen yayvan pik yapıda –NH grubunun olduğunu göstermektedir. Alifatik bölgede gözlenen triplet sinyaller tribromürün benzen halkasındaki iki bromun da piperazin grupları ile yer değiştirdiğini göstermektedir..

¹³C NMR spektrumunda gözlenen 9 vinil ve 3 alifatik (51.5, 50.3 ve 45.9) karbon atomu rezonans sinyali ile bileşik ile uyum sağlamaktadır.

4.2 Topluca Sonuçlar

Tezin amaçları doğrultusuna çalışmalar gruplandırılarak tartışılmış ve sonuçlar karşılaştırmalı olarak ele alınmıştır. Sonuçlar, konunun özgün değeri ve yaygın etkisi de dikkate alınarak tartışılmıştır. Açılan yeni reaksiyon yollarına ve başlatılan yeni çalışma alanlarına da dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte senteze dair sonuçların topluca değerlendirilmesi uygun olacaktır.

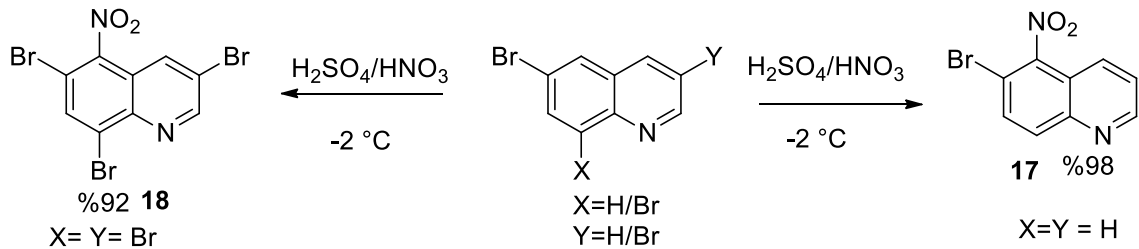
1. 1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (**11**) aşağı sıcaklıkta (-65 °C) bromlanması beklenildiği gibi 6-bromTHQ (**12**) bileşiğinin seçici olarak oluşumuna sonuç vermektedir.



Şekil 4.25 THQ (11)' nin -65°C sıcaklıkta bromlanması

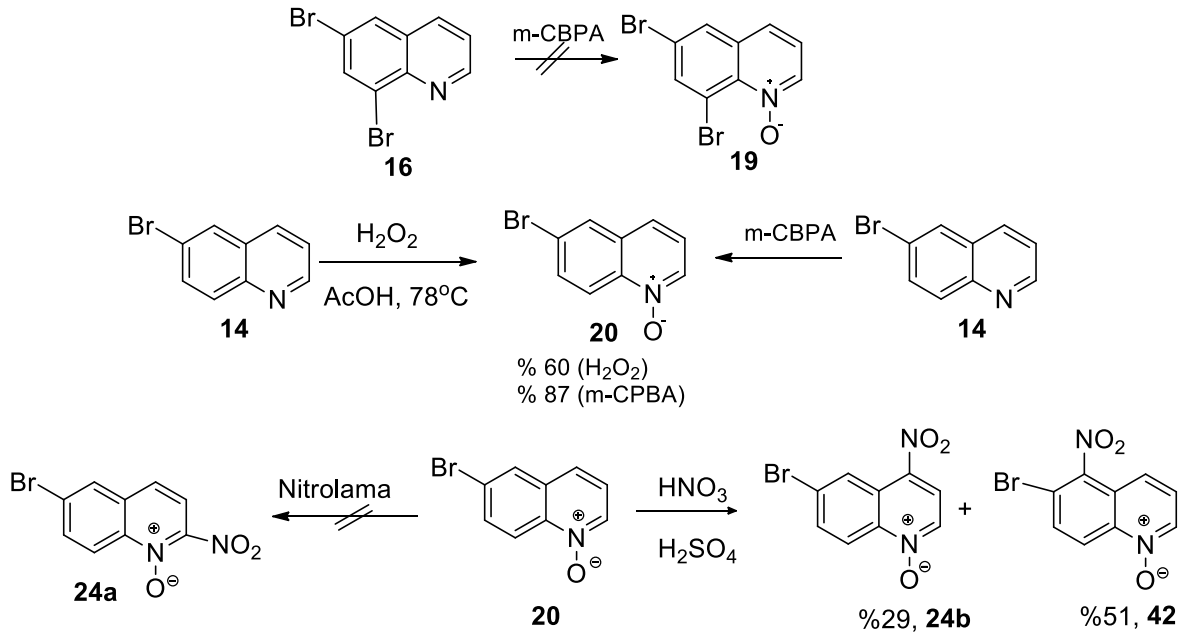
Bu çalışma serisinde monobromür kinolin (14) bileşiğinin seçici olarak oluşturulması yanında ürünlerin DDQ ile aromatlama reaksiyonlarına daha kısa sürede ulaşıldı. İki ürün karışımının daha etkin ayrılması, kromatografik olarak çözücü sisteminin değiştirilmesi gibi reaksiyon parametreleri iyileştirildi.

2. Mono ve tribromo-kinolin türevlerinin her ikisi de C5 konumunda seçici olarak nitrolanma ürünleri vermiştir. Böylece kinolinler amin öncü fonksiyonilize hale getirildiği gibi, benzen halkaları nükleofilik süstitüsyon için de aktif hale getirilmiştir.



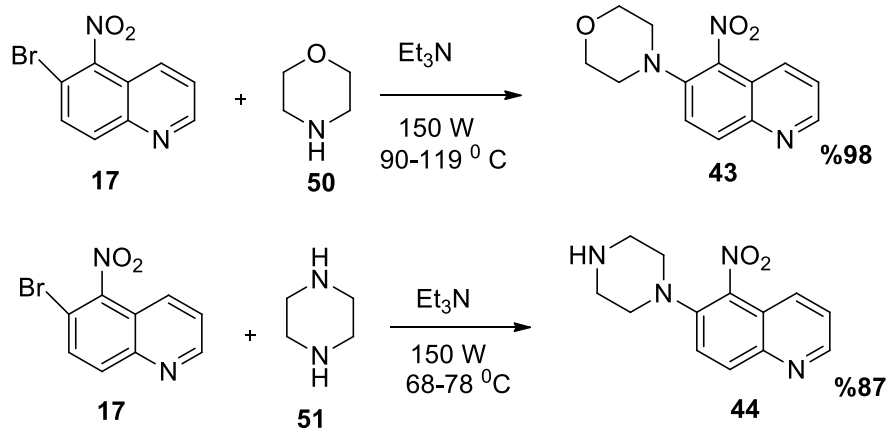
Şekil 4.26 Bromokinolinlerin nitrolanma reaksiyonları

3. Dibromkinolininin (16) C8 konumundaki hacimli Br atomundan dolayı N-oksit çabaları sonuç vermediğini düşünüyoruz. 6-bromo-N-oksit kinolin (20) molekülü kolayca N- oksit yapısına dönüştürülmüştür. N-oksit bileşiğinin nitrolanması ile C-4 konumunda nitro ürünleri elde edileceği gösterilmiştir. Bu reaksiyonda beklenen diğer ürün C2-nitrat yapısı (24a) oluşmamıştır.



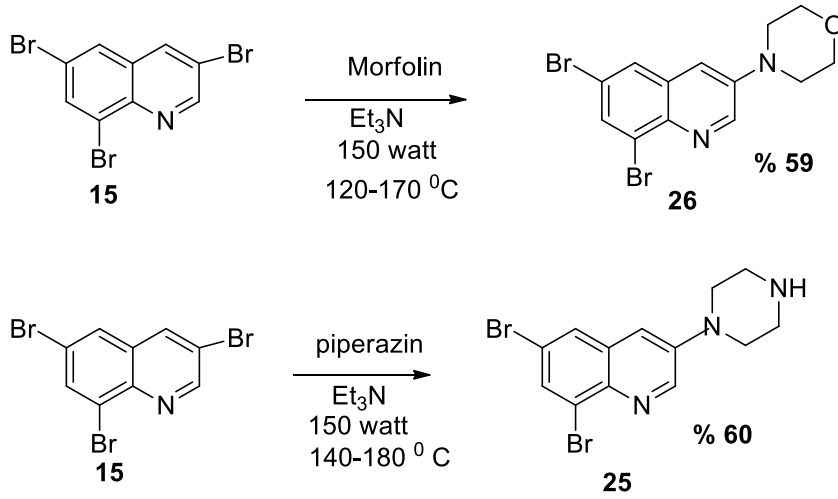
Şekil 4. 27 Mono ve dibromokinolinin N-oksitleme reaksiyonları

4. 6-bromokinolinin nitrolama ürünü 5-nitro-6-bromokinolinin morfolin ve piperazin ile mikrodalga destekli reaksiyonu beklenildiği gibi süstitüyon ürünlerini vermiştir (Şekil 4.28)



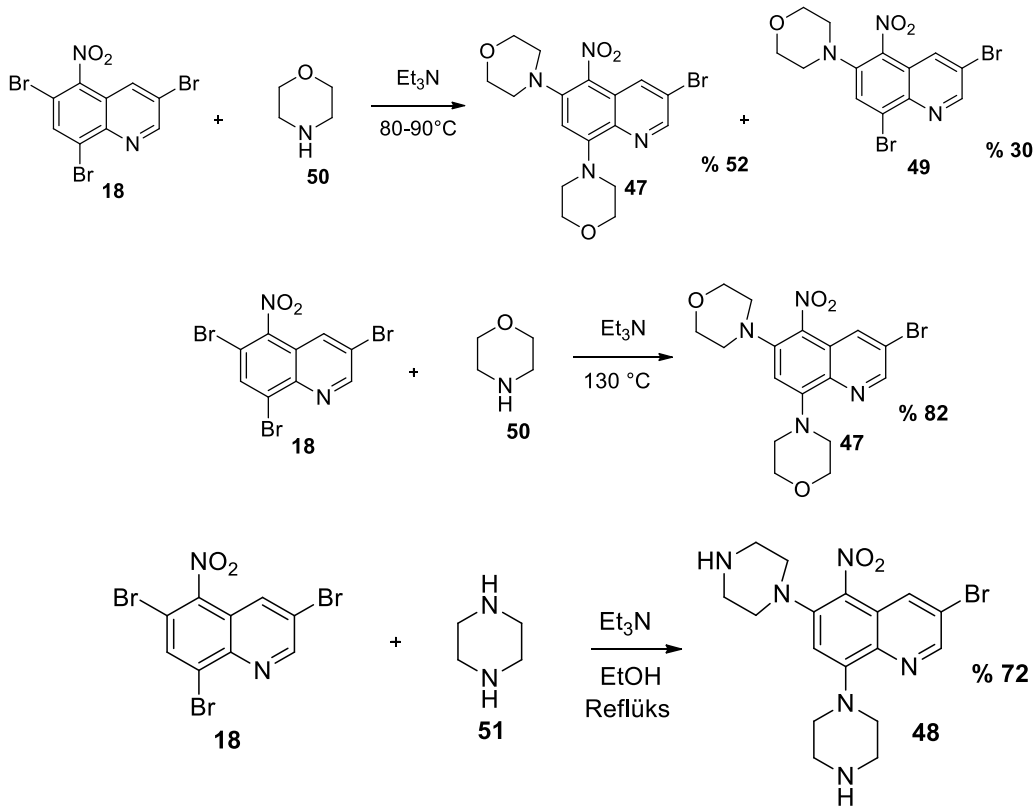
Şekil 4.28 5-nitro-6-bromokinolin bileşiğinin morfolin ve piperazin ile mikrodalga destekli reaksiyon ürünleri

5. 3,6,8-tribromokinolinin (15) morfolin ve piperazin ile reaksiyonları incelenmiştir. Mikrodalga destekli reaksiyonda beklenildiği gibi C-3 konumunda süstitüsyon vuku bulmuştur (Şekil 4.29).



Şekil 4.29 3,6,8- tribromkinolinin morfolin ve piperazin ile mikrodalga destekli reaksiyonları

Daha ilginç sonuçlar 5-nitrotribromkinolin (18) bileşiğinden elde edilmiştir. Bu bileşikle yapılan reaksiyonda klasik ısıtma ile reaksiyon kolaylıkla vuku bulmuş üstelik regioselektif sonuçlar elde edilmiştir. Süstitüsyon tamamen benzen halkası tarafında (C-6 ve C-8) vuku bulmuştur (Şekil 4. 30).



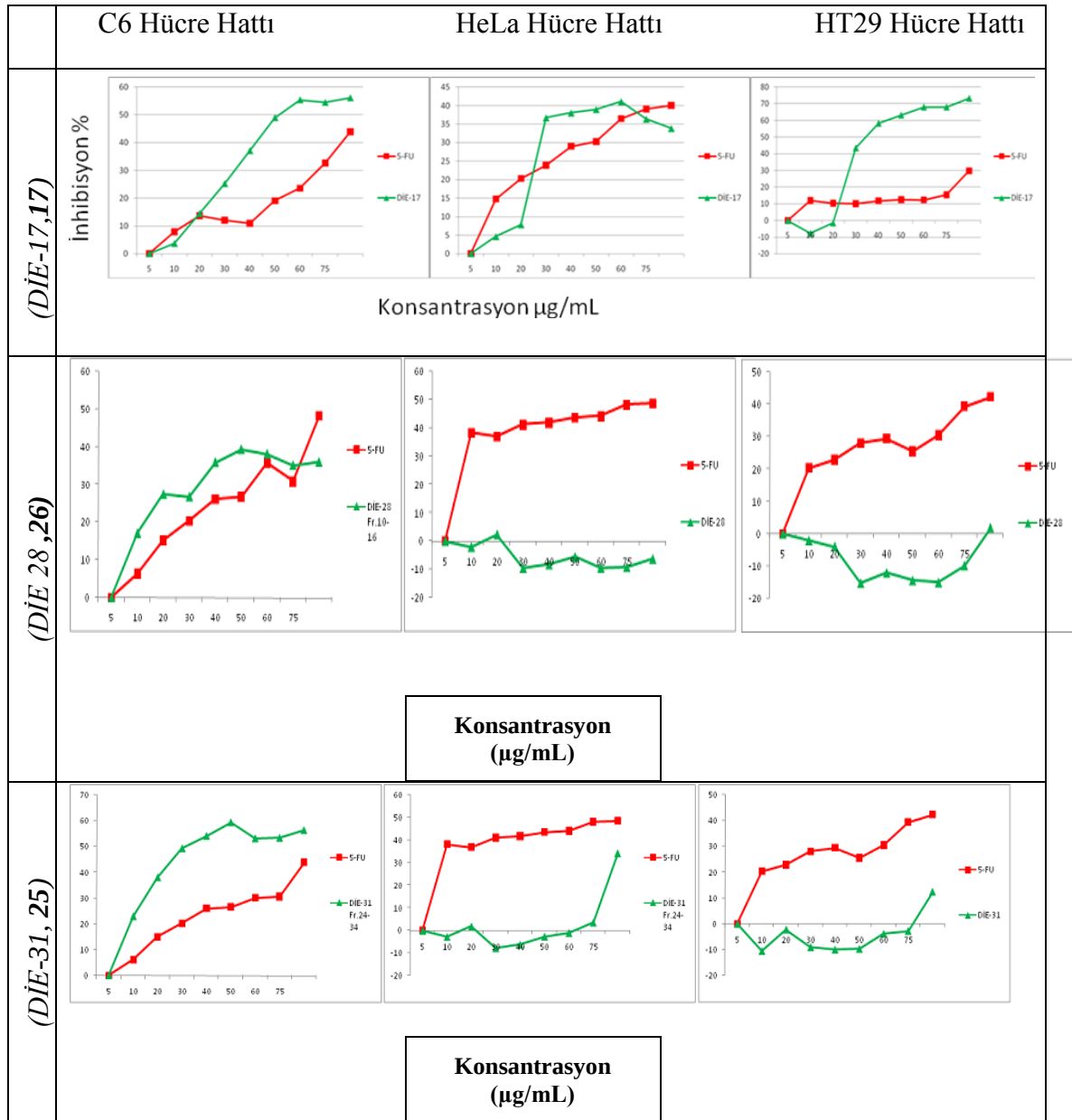
Şekil 4.30 Nitrolanmış tribromkinolinin morfolin ve piperazin ile klasik ısıtma yöntemi ile reaksiyonları

4.3 Kanser Aktivite Sonuçları

112T394 nolu Tübitak projesi kapsamında sentezlenen DİE-28 (15) ve DİE-31 (16) kodlu bileşikler, aynı proje kapsamında Prof. Dr. Şaban Tekin ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir. Kanser aktivitesi detayları başka bir tezde verileceğinden burada sadece elde edilen antiproliferatif aktivite sonuçları sunulmaktadır.

4.3.1 BrdU ELISA Testi ile Antikanser Aktivite Sonuçları

Çizelge 4.4 BrdU ELISA testi ile moleküllerin antiproliferativite grafikleri

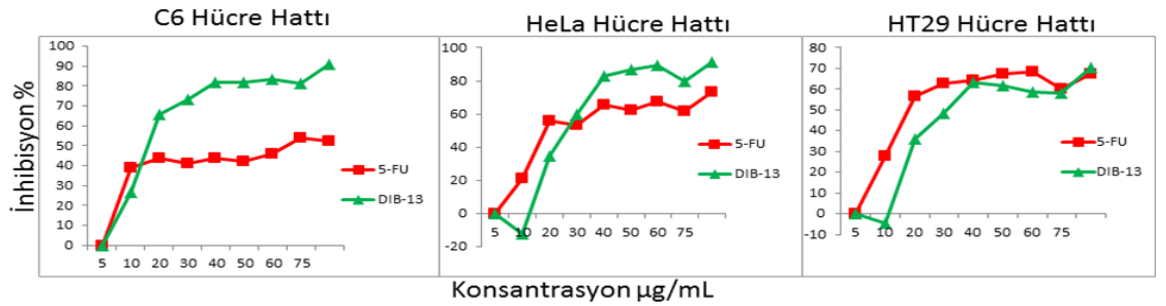


DİE-17 (17) kodlu 5-Nitro-6-bromokinolin (17) bileşiği de her üç hücre hattında özellikle C-6 ve HT29 5-FU'a nispeten çok daha etkili antiproliferatif etki göstermiştir.

Yapı aktivite ilişkisi benzer olarak 5-Nitro-6-bromokinolin (17) ile yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır. Yayınlanmayan çalışmalarımızda, 6-bromokinolin bileşiğinin kanser hücrelerine karşı herhangi bir etkilerinin olmadığı belirlenmiştir.

6,8-dibromo-3-morfonililkinolin (26) ve 6,8-dibromo-3-piperazinililkinolin (25) bileşikleri test edilen hücrelerden sadece C6 kanser hücrelerine karşı 5-FU nazaran daha yüksek inhibisyon göstermiştir. 6,8-dibromo-3-pirerazinililkinolin (DİE-31), 6,8-dibromo-3-morfonililkinolin'den (DİE-28) daha etkili bir bileşik olmakla beraber anti kanser ajan olma potansiyeli daha yüksektir.

Yapı aktivite ilişkisini ortaya koyan benzer sonuçlara 6,8-dibromo-3-pirerazinililkinolin (DİE-31), 6,8-dibromo-3-morfonililkinolin (DİE-28), 5-Nitro-6-bromokinolin (DİE-17) ile yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır. Yayınlanmayan çalışmalarımızda, 6-bromokinolin ve 3,6,8-tribromokinolin bileşiklerinin kanser hücrelerine karşı herhangi bir etkilerinin olmadığı belirlendi. Fakat 3,6,8-tribromokinolin bileşiğinden sentezlenen 6,8-dibromo-3-pirerazinililkinolin (DİE-31), 6,8-dibromo-3-morfonililkinolin (DİE-28) moleküllerinin hücre seçici olarak C6 hücrelerine karşı yüksek etki gösterdikleri sonuçları elde edilmiştir.



Şekil 4.31 DİE 13 (6,8-Dibromokinolinin N-Oksit (19) oluşturma reaksiyonundan elde edilen ürün -yapısı bilinmeyen ürün)/ ELİZA

DİE-13 (19) genel olarak test edilen tüm hücrelerin proliferasyonunu özellikle yüksek dozlarda kontrol ilaç 5-FU dan çok etkili bir şekilde inhibe etmiştir. Bu sonuç bu bileşiğin nispeten yüksek antikanser potansiyeline sahip bir bileşik olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Joule A.J. ve Mills K., (2010). *Heterocyclic Chemistry*, Fifth Edition, Blackwell Publishing Ltd, United Kingdom.
- [2] Gottlieb, D., Shaw, P. D., (1967). "Antibiotics II, Biosynthesis", New York: Spiringer ,Verlag Inc.,21-39.
- [3] Sukhova, N. M., Lidak, M., Zidermane, A., Pelevina, I. S., Voronia, S. S., (1989). *Khim-Farm. Zh.*, 23, 1226.
- [4] Patel, H. V., Vyas, K. V., Fernandes, P. S., (1990). *Indian J. Chem. Sec. B.*, 29B, 836.
- [5] Goya, P., Jagerovic, N. (2000). "Recent Advances in Cannabinoid Receptor Agonists and Antagonists", *Expert Opin. Ther. Pat.*, 10, 1529-1538.
- [6] Jampilek, J., Dolezal, M., Kunes, J., Buchta, V., Kralova, K. (2005). "Investigating the Antiproliferative Activity of Quinoline-5,8-Diones and Styrylquinolinecarboxylic Acids on Tumor Cell Lines". *Med. Chem.*, 1, 591.
- [7] Singh, P., Kaur, P., Luxami, V., Kaur, S., Kumar, S. (2007). "Syntheses and Anti-cancer Activities of 2-[1-(indol-3-yl-/pyrimidin-5-yl-/pyridine-2-yl-/quinolin-2-yl)-but-3-enylamino]-2-phenyl-ethanols". *Bioorganic & Med. Chem.*, 15, 2386-2395.
- [8] Lavoie, E. J., Adamas, E. A., Shigematsu, A., Hoffmann, D. (1983). "Tumor-initiating activity of quinoline and methylated quinolines on the skin of SENCAR mice" *Carcinogenesis*, 4, 1169.
- [9] Kirsch, R., Kleim, J. P., Ries, G., Rosenstock, B., Roesner, M., Winkler, I. (1997). *DE Patent NO: 19,613*, 591.
- [10] Srivastava, S. K., Chauhan, P. M. S., Bhaduri, A. P., Fatima, N., Chatterjee, R. J. (2000). "Quinolones: Novel Probes in Antifilarial Chemotheraphy", *Med. Chem.*, 43, 2275.
- [11] Desai, P. K., Desai, P., Machhi, D., Desai, C. M., Patel, D., (1996). *Indian J. Chem. Sect. B*, 35(B), 871.
- [12] Muscia, G., C., Bollini, M., Carnevale, J. P., Bruno, A. M., Asis, S. E., (2006). "Microwave-assisted Friedländer synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents" *Tetrahedron Lett.*, 47, 8811.

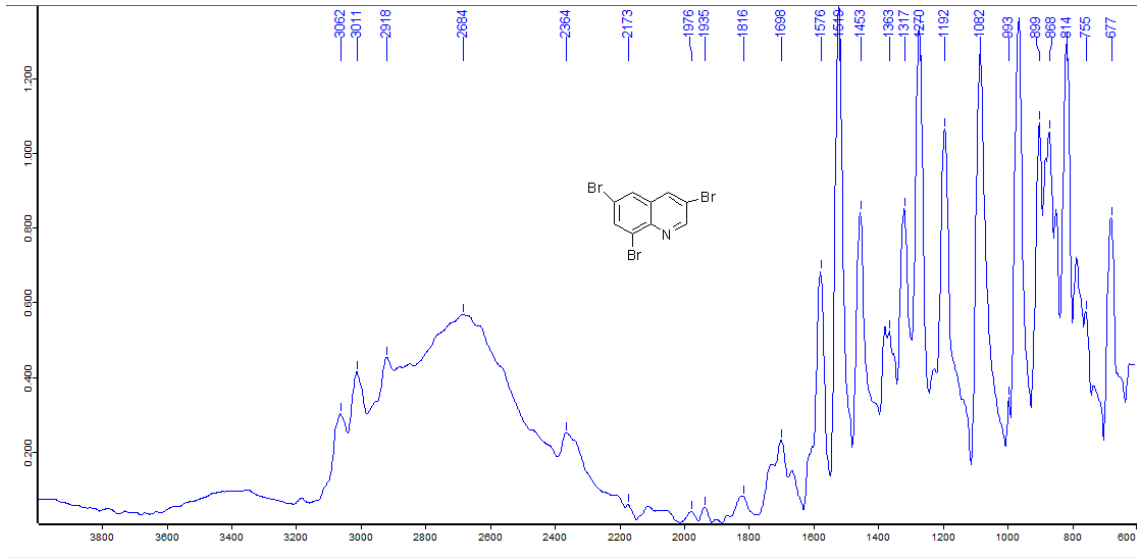
- [13] Agarwal, A. K., Jenekhe, S. A., (1991). "New conjugated polyanthrazolines containing thiophene moieties in the main chain", *Macromolecules*, 24, 6806.
- [14] Zhang, X., Shetty, A. S., Jenekhe, S. A., (1999) "Electroluminescence and Photophysical Properties of Polyquinolines", *Macromolecules*, 32, 7422.
- [15] Zhang, N., Wu, B., Powell, D., Wissner, A., Floyd, M. B., Kovacs, E. D., Toral-Barza, L., Kohler, C., (2000). "Synthesis and structure-activity relationships of 3-cyano-4-(phenoxyanilino)quinolines as MEK (MAPKK) inhibitors", *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 10, 2825-2828.
- [16] Jenekhe, S. A., Lu, L., Alam, M. M., (2001). "New Conjugated Polymers with Donor-Acceptor Architectures: Synthesis and Photophysics of Carbazole-Quinoline and Phenothiazine-Quinoline Copolymers and Oligomers Exhibiting Large Intramolecular Charge Transfer", *Macromolecules*, 34, 7315.
- [17] Solomon, V. R., Hu, C., Lee, H., (2010). "Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach" *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 1563-1572.
- [18] Boschelli, D. H., Wang, D. Y., Ye, F., Wu, B., Zhang, N., Dutia, M., Powell D. W., Wissner, A., Arndt, K., Weber, J. M., Boschelli, F., (2001). "Synthesis and Src Kinase Inhibitory Activity of a Series of 4-Phenylamino-3-quinolinecarbonitriles", *J. Med. Chem.*, 44, 822-833.
- [19] Zhang, X., Shetty, A. S., Jenekhe, S. A., (2000) "Electroluminescence of Multicomponent Conjugated Polymers. 1. Roles of Polymer/Polymer Interfaces in Emission Enhancement and Voltage-Tunable Multicolor Emission in Semiconducting Polymer/Polymer Heterojunctions", *Macromolecules*, 33, 2069.
- [20] Ioffe, D. ve Kampf, A., (2002). Bromine, Organic Compounds. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Copyright by John Wiley & Sons, Inc. Article, New York.
- [21] Verma S., Pandit S., Jain S. L., (2014). "Microwave Assisted Synthesis of Nitro Phenols from The Reaction of Phenols with Urea Nitrate Under Acid-Free Conditions", *Tetrahedron Letters*, 55: 1320-1322.
- [22] Manske, R. H. F.; Kukla, M., (1953). "The Skraup Synthesis of Quinolines", *Org. React.*, 7, 59.
- [23] Hoz A., Diaz-Ortiz, A., Moreno A., (2005). "Microwaves in Organic Synthesis: Thermal and Non-thermal Microwave Effects", *Chem Soc Rev* 34164-178.
- [24] Yurttaş, L., (2012). Bazı 1-(2-Aril-2-Okzoetil)-2-[(Morfolin-4-il)Tiyoksometil] Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- [25] Chrysselis, M. C., Rekka A., E., ve Kourounakis, P.N., (2000). "Hypocholesterolemic and Hypolipidemic Activity of Some Novel Morphin Derivatives with Antioxidant Activity", *J. Med. Chem.*, 43, 609-612.

- [26] Güney S.,(2008).Piperazin Esaslı Metal Sakkarin Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik, Termik ve Yapısal Özellikleri, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- [27] Solomon V., Hu C., Lee H., (2010). “Design and Synthesis of Anti-Breast Cancer Agents from 4-Piperazinylquinoline: A Hybrid Pharmacophore Approach”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18,1563–1572.
- [28] Kumar, A., Srivastava, K., Kumar, S., R., Puri S. K., Prem., M. S., Chauhan, (2010). “Synthesis of New 4-Aminoquinolines and Quinoline–Acridine Hybrids as Antimalarial Agents”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 7059–7063.
- [29] K. C., Nicolaou, J. L., Gross, M. A. Kerr,. (1996). “Synthesis of Novel Heterocycles Related to The Dynemicin a Ring Skeleton”, *J. Heterocycl. Chem.*, 33, 735.
- [30] Bringmann, G., Reichert, Y., Kane, V. (2004). “The Total Synthesis of Streptonigrin and Related Antitumor Antibiotic Natural Products”, *Tetrahedron*, 60, 3539.
- [31] Chiari E., Oliveira A. B., Prado M. A. F., Alves R. J., Galvão L. M. C., Araujo F. G. (1996). “Potential Use of WR6026 as Prophylaxis Against Transfusion-Transmitted American Trypanosomiasis”, *Antimicrob. Agents Chemother*, 40, 613.
- [32] Bergstrom, F. W. (1944). “Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline”, *Chem. Rev.*, 35, 77-277.
- [33] Cheng, C. C.; Yan, S. J., (1982). “The Friedländer Synthesis of Quinolines”, *Org. React.*, 28, 37.
- [34] Jones, G.,(1977). In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Weissberger, A.; Taylor, E.C., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, 32, Part I, 93-318.
- [35] Reitsema, R. H., (1948). “The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines”, *Chem. Rev.*, 43, 47.
- [36] Bergstrom, F. W., (1944). “Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline”, *Chem. Rev.*, 35, 77-277.
- [37] Jones, G.,(1996). In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. E., Eds., Pergamon Press: Oxford, 5, 5.05, 167.
- [38] Kouznetsov, V. V.; Méndez L. Y. V.; Gómez C. M. M.,(2005). *Current Organic Chemistry*, 9, 141-161.
- [39] Eisch, J. J. (1962). “Aza-Aromatic Substitution. I. The Selective Bromination of the Quinoline Nucleus”, *J. Org. Chem.*, 27, 1318-1323.
- [40] Kress, J. T., Costantino, S. M., (1973). “Selective Bromination in Nitrobenzene. A Convenient Synthesis of 3-Bromoquinoline, 4-Bromoisoquinoline, and 4-Phenyl-5-bromopyrimidine”, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 409-410.
- [41] Butler, J. L., Gordon, M., (1975). “A Reinvestigation of Known Bromination Reaction of Quinoline”, *Journal of Heterocyclic Chem.*, 12, 1015-1020.

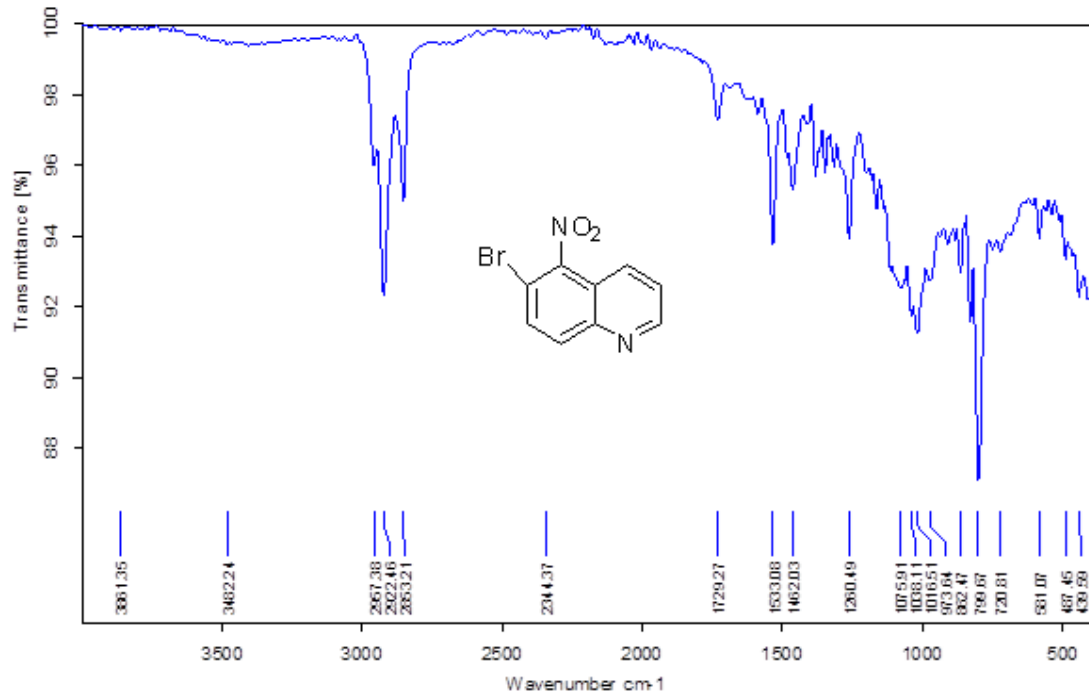
- [42] Company of a Chemistry Partner of Drug Discovery “BioBlocs inc.”, (2002). San Diego, CA, USA. <http://www.bioblocks.com/quinolines.html> , 26 Şubat 2014.
- [43] Şahin, A., Çakmak, O., Demirtaş, İ., Ökten, S., Tutar, A., (2008). “Efficient and Selective Synthesis of Quinolines”, *Tetrahedron*, 64, (43), 10068-10074.
- [44] Ökten, S, Çakmak O, Erenler R, Tekin Ş, Yüce Ö., (2013). “Simple and Convenient Preparation of Novel 6,8-disubstituted Quinoline Derivatives and Their Promising Anticancer Activities”, *Turk. J. Chem.* 37, 896- 908.
- [45] Richardson, A., Amstutz, E. D., (1960). “Study of the Synthesis and Chemistry of the 5,6-Dihydroimidazo[ij]quinolin Series”, *J. Org. Chem.*, 25 , 1138–1147.
- [46] Urbanski, T., (1958). *Roczniki Chem.* 32, 415.
- [47] Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. E., (1996). “Jones, G. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Eds. ”, Pergamon Press: Oxford, 5, 5.05, 167.
- [48] Hoffman, L., Königs,W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*1883, 16, 727–740.
- [49] Braun, J. V., Grabowski,A., Rawicz, M.,(1913). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 46, 3169–3182.
- [50] Kulka, M., Manske, R. H. F., *Can. (1952). J. Chem.* 30: 711.
- [51] Cordeiro A., Shaw J., O’Brien J., Blanco F. and Rozas I.,(2011). “Synthesis of 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline: An Experimental and Theoretical Study of Regioselective Nitration” , *Eur. J. Org. Chem.*, 1504–1513.
- [52] Wengryniuk, S. E., Weickgenannt, A., Reiher, C., Strotman, N. A., Chen, K., Eastgate, M. D., Baran, P. S., (2013). “Regioselective Bromination of Fused Heterocyclic N-Oxides”, *Organic Letters*, 15, 792- 795.
- [53] Poyraz, İ.,(2009). 6-[4-(substitüefenil) piperazin]-3(2h) piridazinon-2-il Morfolinoasetamid Türevlerinin Sentezi, Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktivitelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [54] Salahuddin A., Inam A., Yan Zyl R., Heslop D. C., Chen C., Avecilla,F., Agarwal M., Azam A., (2013). “Synthesis and Evaluation of 7-Chloro-4-(Piperazin-1-yl)Quinolinesulfonamide As Hybrid Antiprotozoal Agents”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21: 3080–3089.
- [55] Yang, B.H. ve Buchwald, S.L., (1999). “Palladium-Catalysed Amination of Aryl Halides and Sulfonates”,*J., Organomet.Chem.*, 576,125–146.
- [56] Hartwig, J.F.,(1998). “Transition Metal Catalysed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism”,*Angew.Chem., Int. Ed. Engl.*, 37,2047–2067.
- [57] Sharifi, A., Hosseinzadeh, R. and Mirzaei, M., (2002). “Rapid Microwave Induced Palladium Catalysed Amination of Aryl Bromides”, *Mon. Chem.*,133,329–332.

- [58] Wan, Y.Q., Alterman, M., Hallberg, A., (2002). "Palladium-Catalysed Amination of Aryl Bromides Using Temperature Controlled Microwave Heating", *Synthesis*, 1597–1600.
- [59] Wang, T., Magnin, D.R. and Hamann, L.G., (2003). "Palladium-Catalysed Microwave-Assisted Amination of 1-Bromonaphthalenes and 5- and 8-Bromoquinolines", *Org. Lett.*, 5, 897–900.
- [60] Stadler, A. and Kappe, C.O., (2002). "Rapid Formation of Triarylphosphines by Microwave-Assisted Transition Metalcatalysed C-P Cross-Coupling Reactions", *Org. Lett.*, 4, 3541–3543.
- [61] Perreux L., Loupy A., (2001). "A Tentative Rationalization of Microwave Effect in Organic Synthesis According to The Reaction Medium and Mechanistic Considerations", *Tetrahedron* 57, 9199-9223.
- [62] Armarego, W.L.F., Chai, C.L.L., (2009). *Purification of Laboratory Chemistry*, Sixth Edition, Elsevier 30 Corporate Drive, Elsevier Inc., USA.
- [63] Durukan, M. D., (2012). *Mikrodalga Destekli Kitosan/Hidroksiapatit Doku İskelesi Üretimi ve İn-Vitro Kemik Mühendisliği*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [64] Kappe, C.O., (2004). *Synthetic Methods Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 6250 –6284.
- [65] Schanche, J. S., (2003). "Microwave Synthesis Solutions from Personal Chemistry", *Mol. Diversity*, 7, 291-298.
- [66] Ökten, S., Eyigün, D., Çakmak, O., (2015). "Synthesis of Brominated Quinolines", *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, 33(1): 8-15.
- [67] Smith, K., Musson A., Deboss, G., A., (1998). "A Novel Method for the Nitration of Simple Aromatic Compounds", *American Chemical Society*, 63, 8448-8454.
- [68] Youssif, S., (2001). "Recent trends in the chemistry of pyridine N-oxides", *Arkivoc*, 242-268.
- [69] Ökten, S., (2009). *Yeni Bir Yaklaşımla Bromokinolinlerin Seçici Sentezi ve Yeni Kinolin Türevlerinin Eldesi*, Doktora Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat.

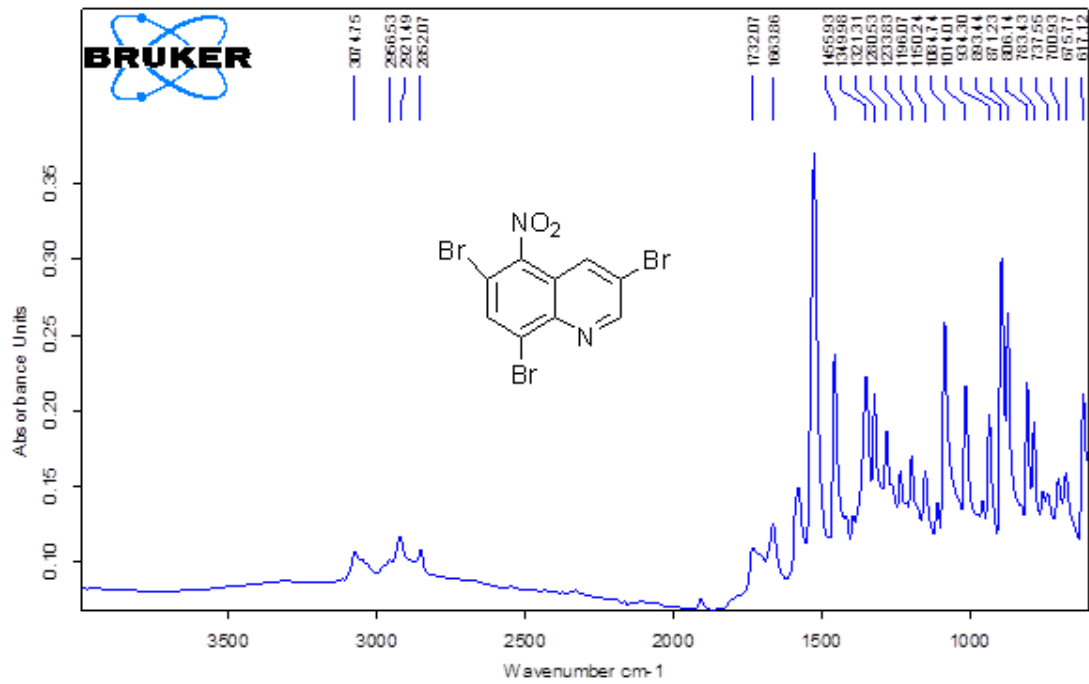
SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN IR SPEKTRUMLARI



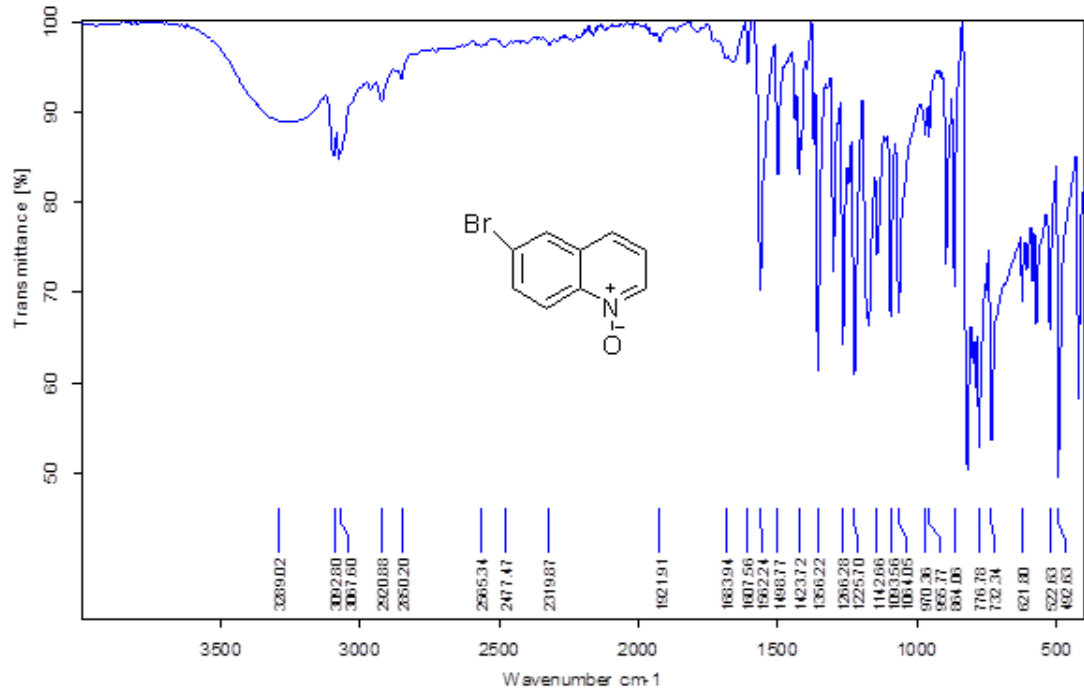
Şekil 1 3,6,8-Tribromokinolinin (15) IR spektrumu



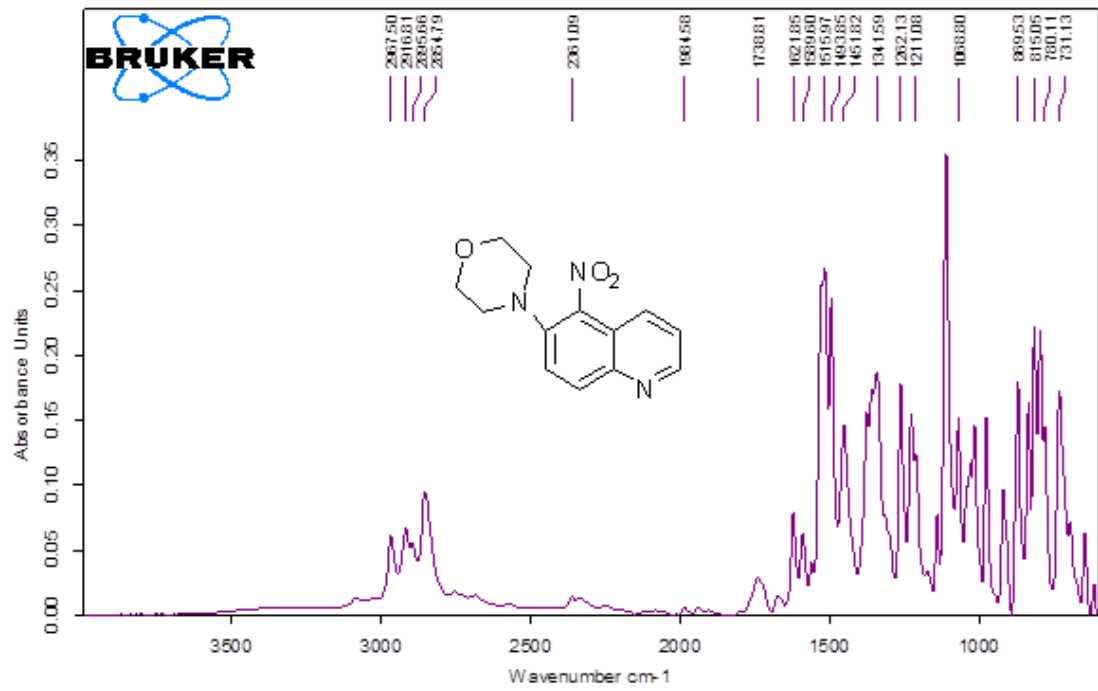
Şekil 2 6-Bromo-5-nitrokinolinin (17) IR spektrumu



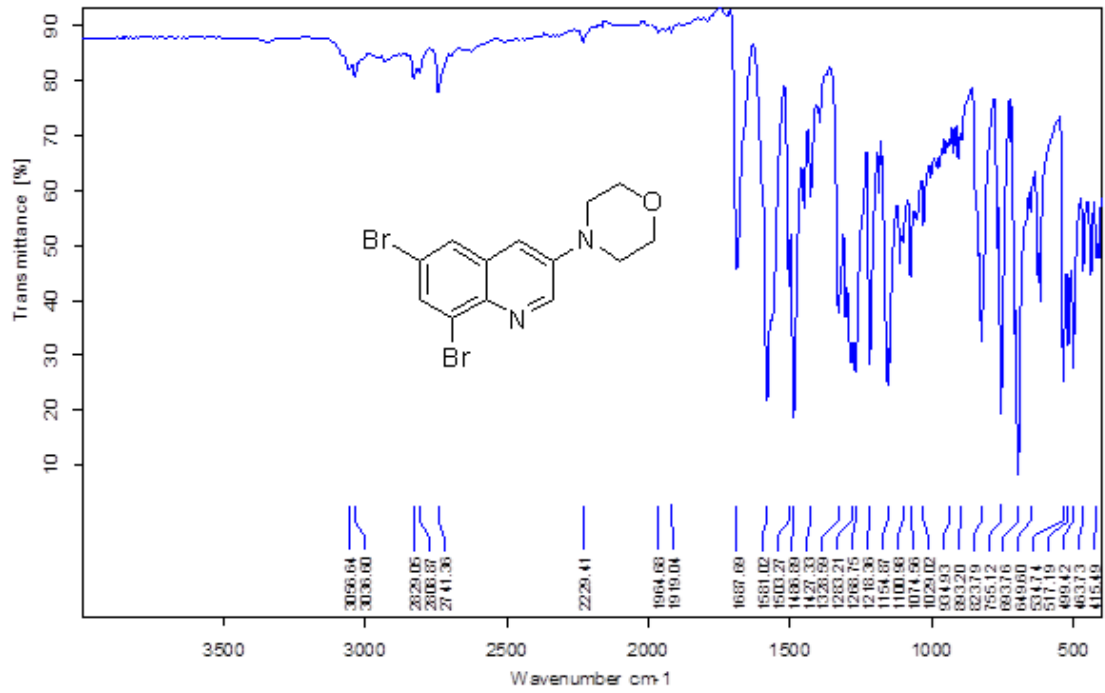
Şekil 3 5-Nitro-3,6,8-Tribromokinolinin (18) IR spektrumu



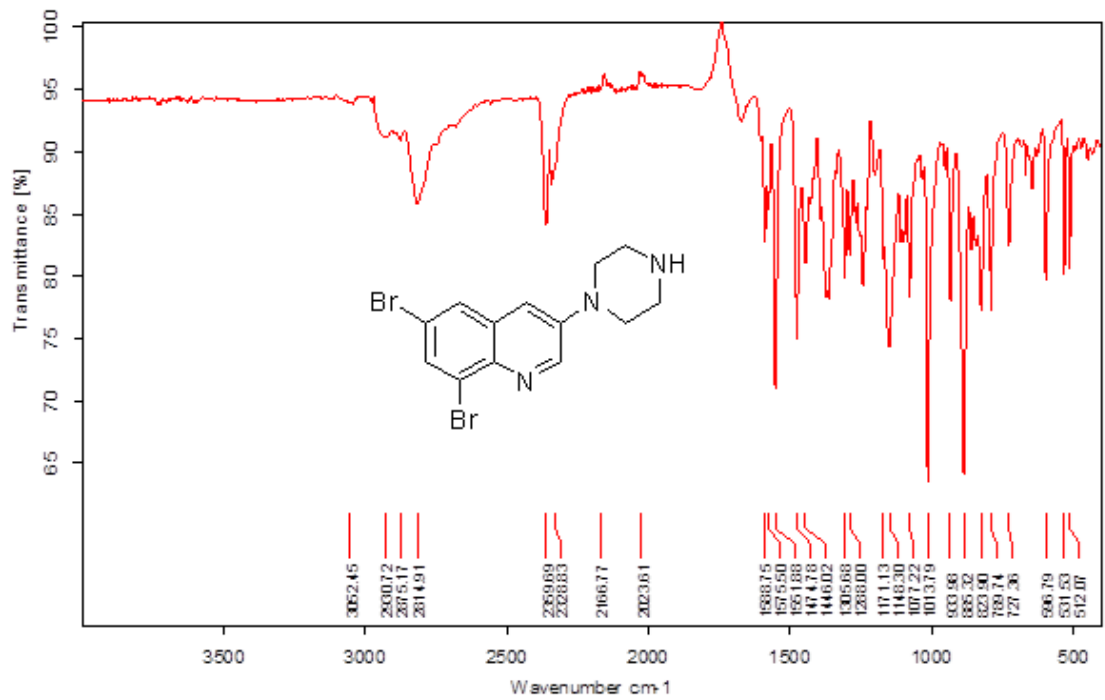
Şekil 4 6-Bromo-N-Oksit (**20**) IR spektrumu



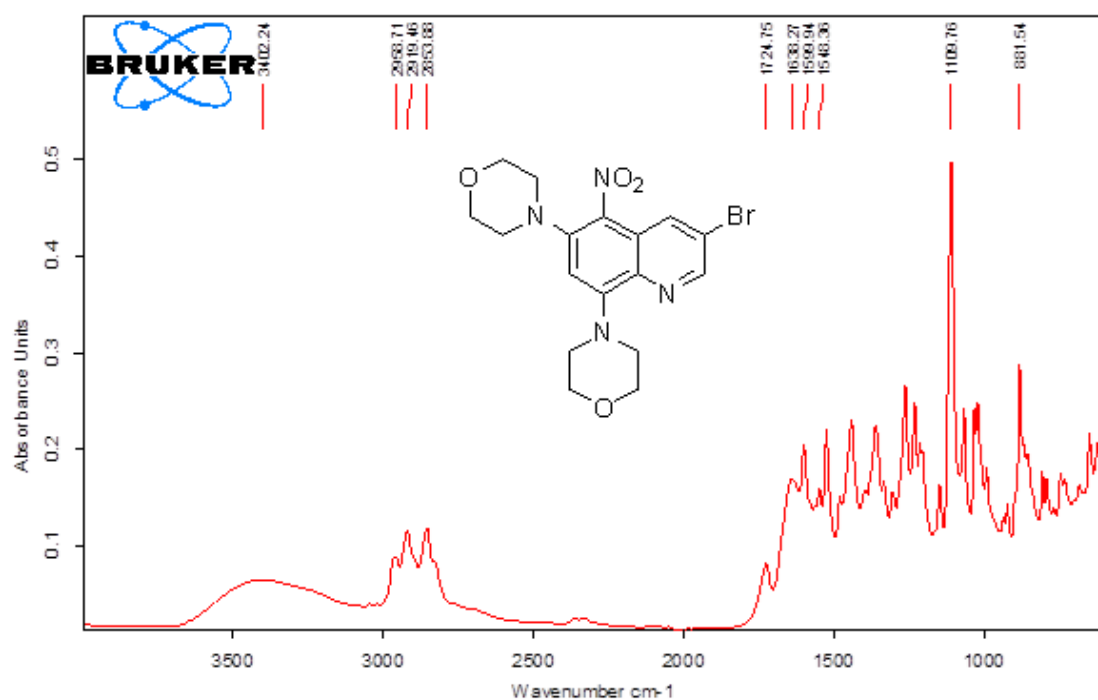
Şekil 5 5-Nitro-6-morfonililkinolinin (**43**) IR spektrumu



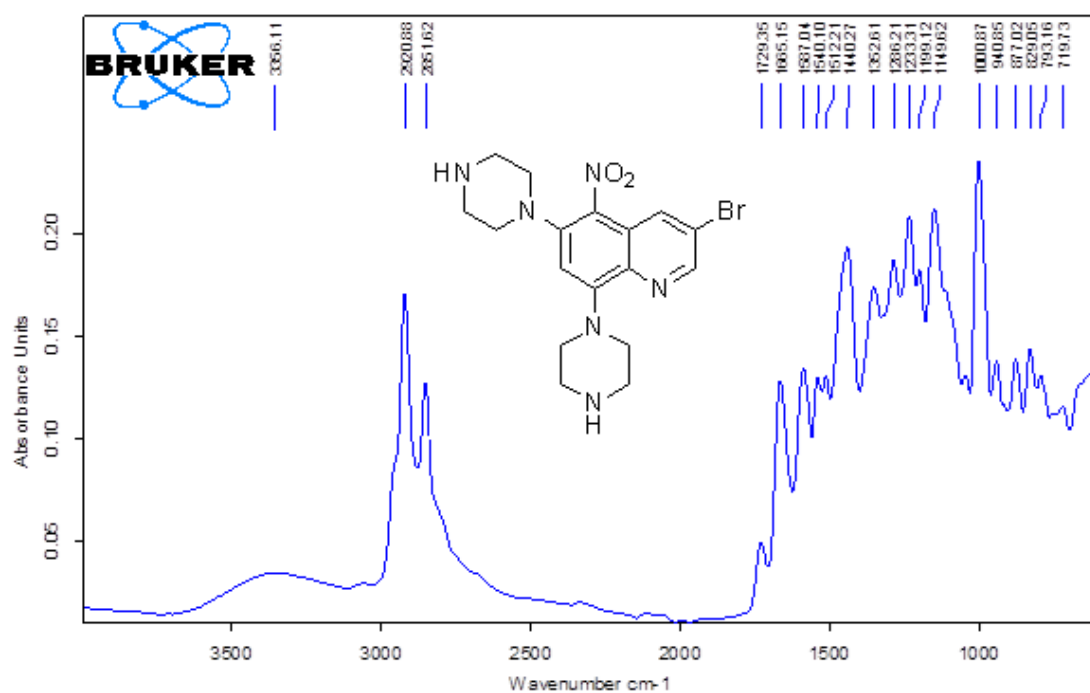
Şekil 6 3- Morfonilil -6,8-dibromokinolin (26) IR spektrumu



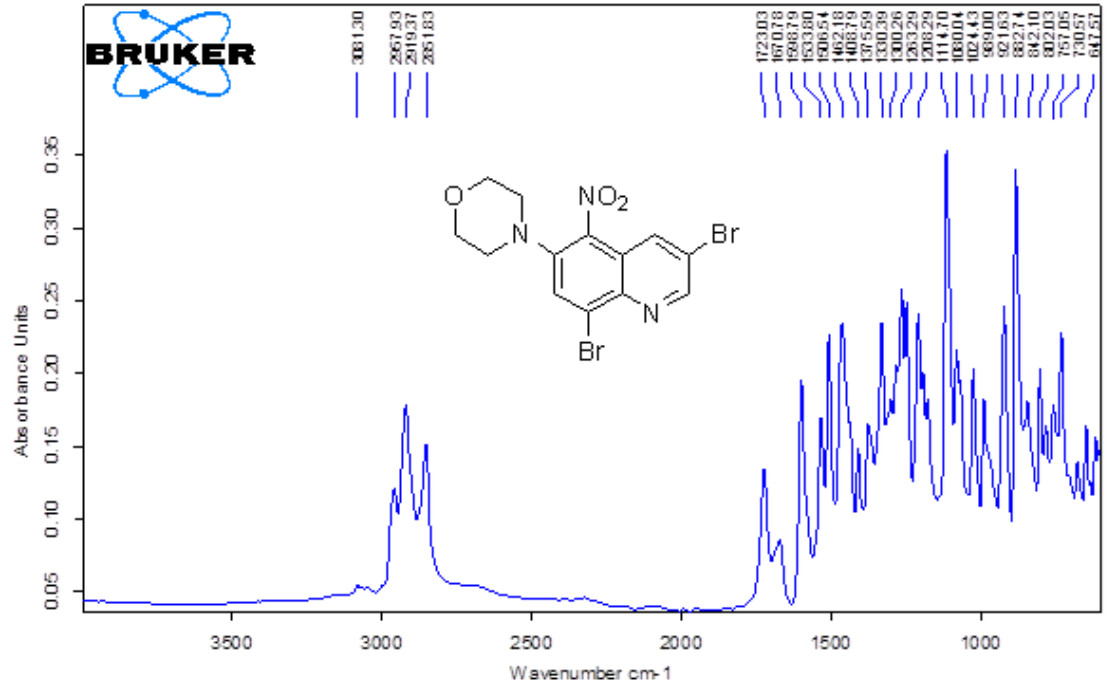
Şekil 7 3- piperazinilil -6,8-dibromokinolin (25) IR spektrumu



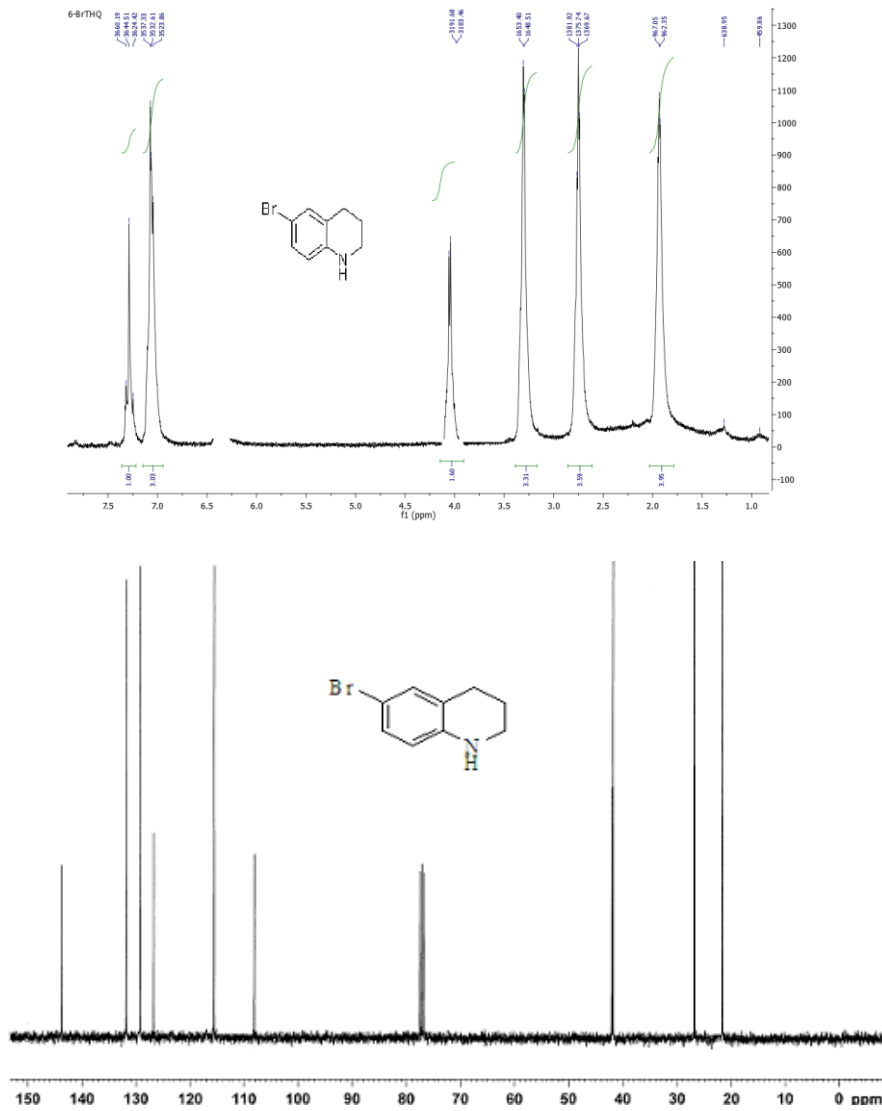
Şekil 8 (4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin) (47) IR spektrumu



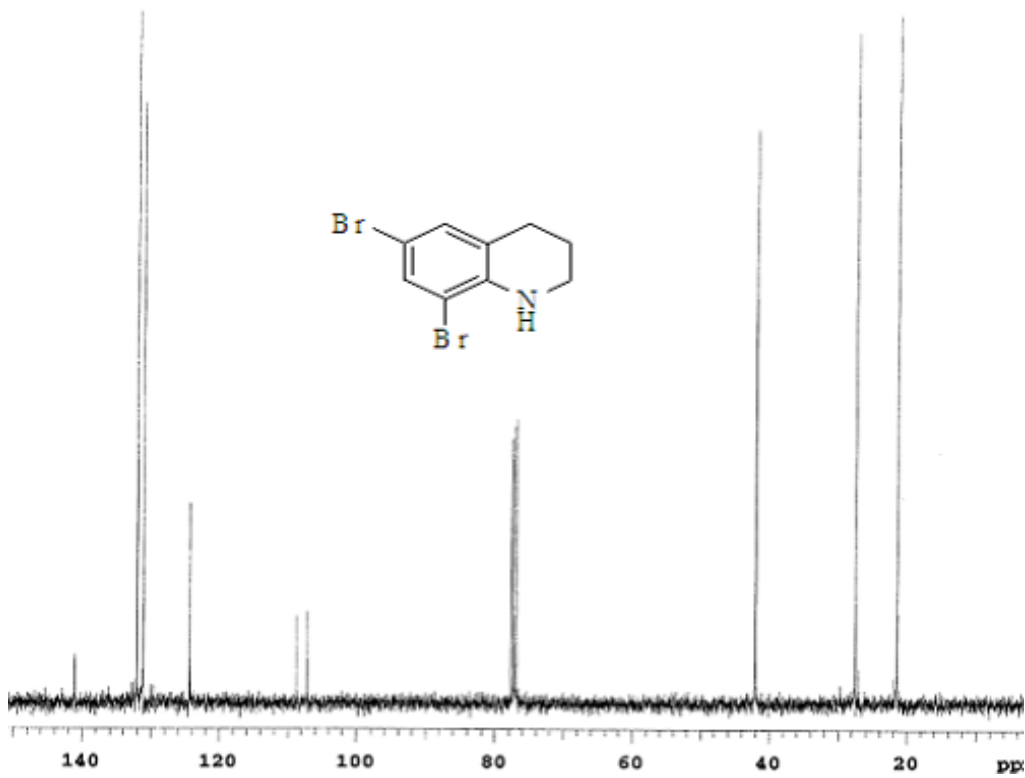
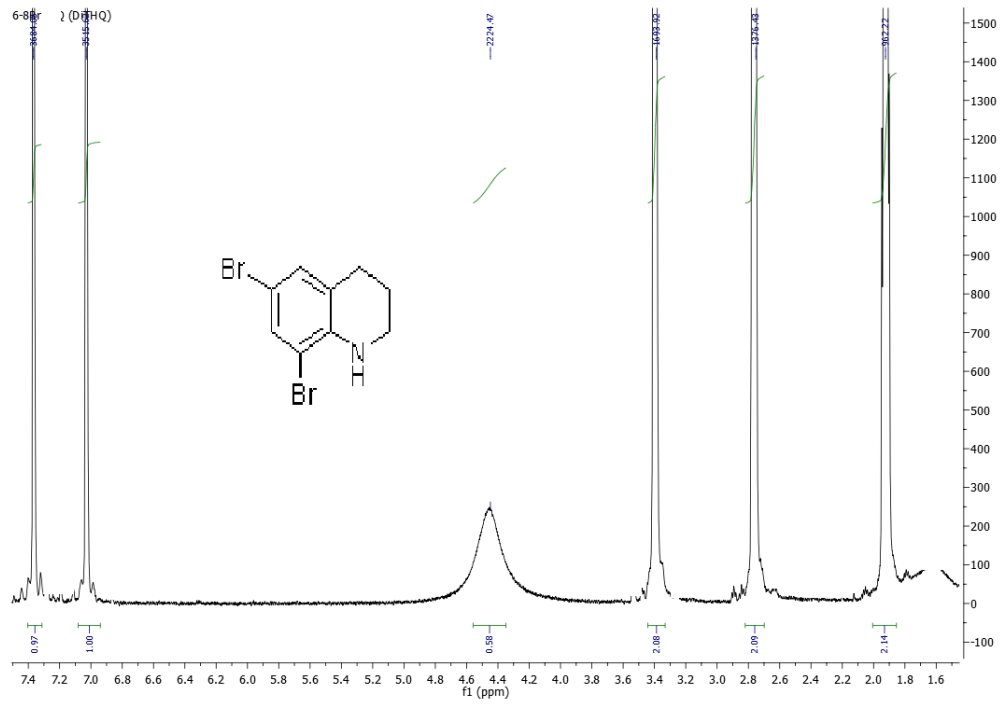
Şekil 9 (3-bromo-5-nitro-6,8-di(piperazin-1-il)kinolin) (48) IR spektrumu



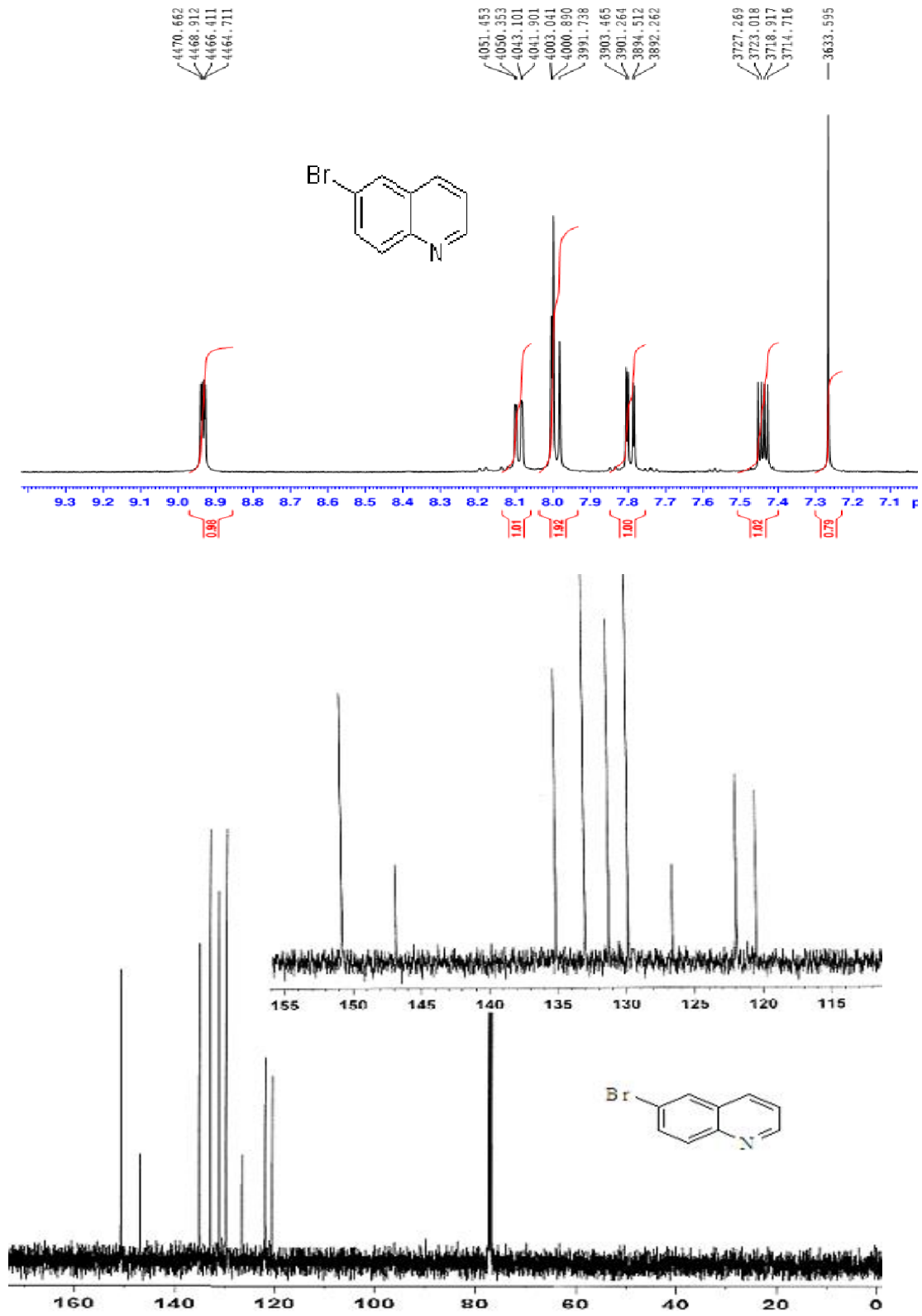
Şekil 10 (4-(3,8-dibromo-5-nitrokinolin-6-il)morfolin) (**49**) IR spektrumu

SENTEZLENEN MOLEKÜLLERİN ^1H -NMR VE ^{13}C -NMR SPEKTRUMLARI

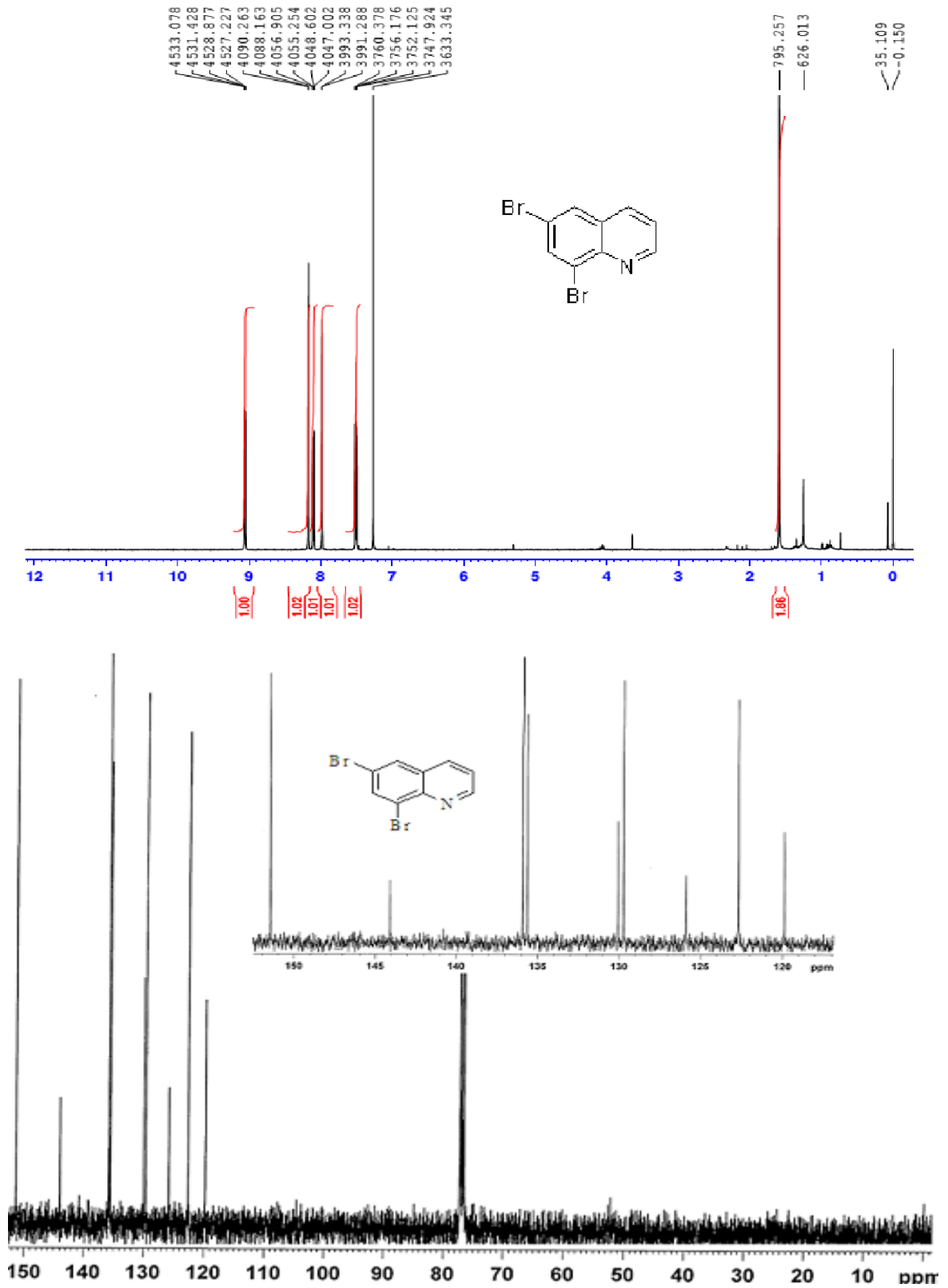
Şekil 1 6-Brom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (12) ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ve ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) spektrum



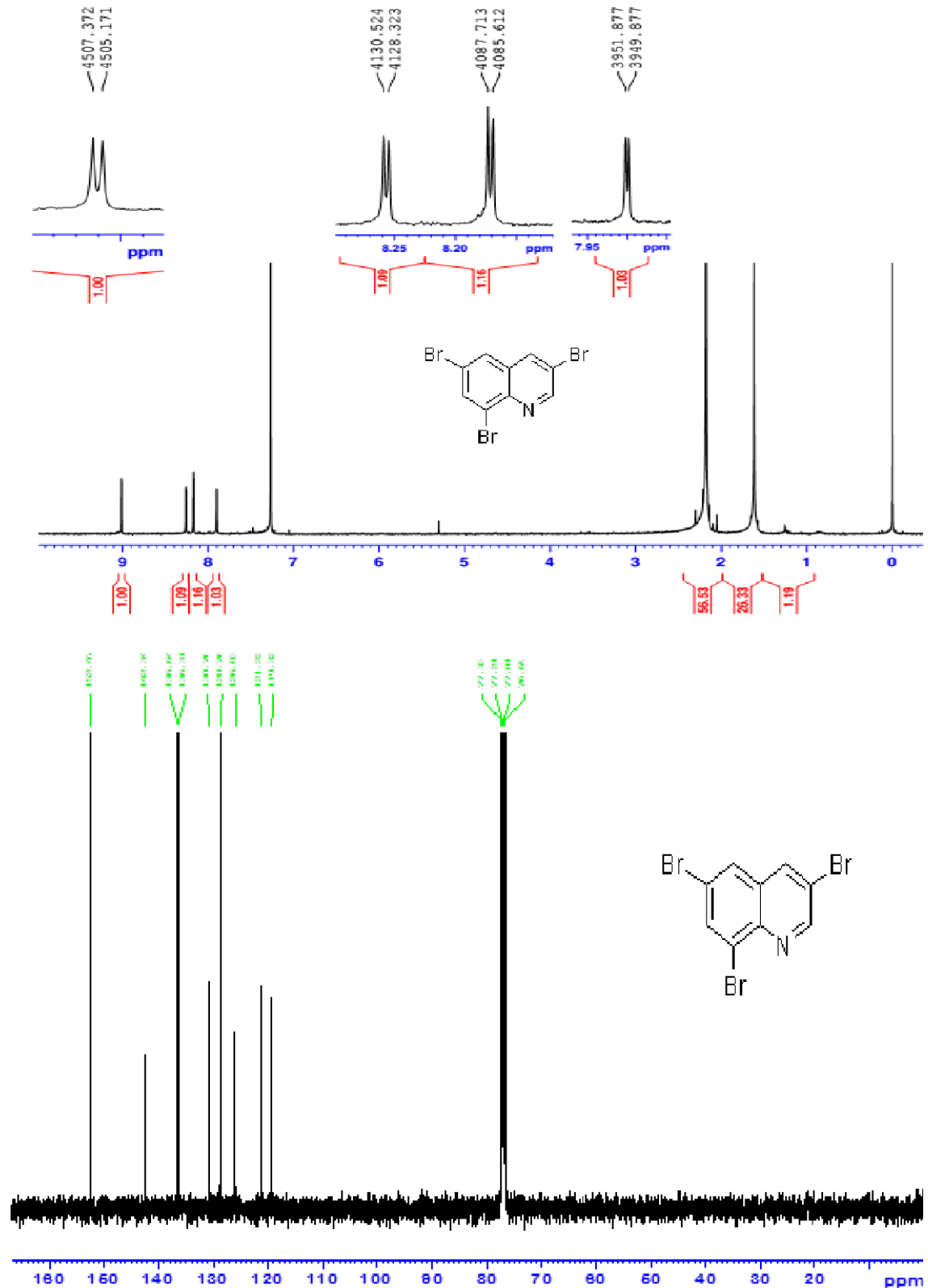
Şekil 2 6,8-Dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (13) ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ve ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) spektrumu



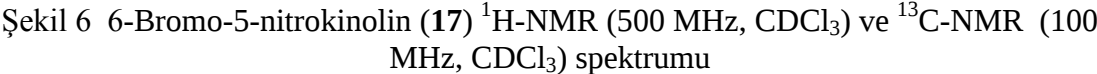
Şekil 3 6-bromokinolinin (**14**) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) spektrumu

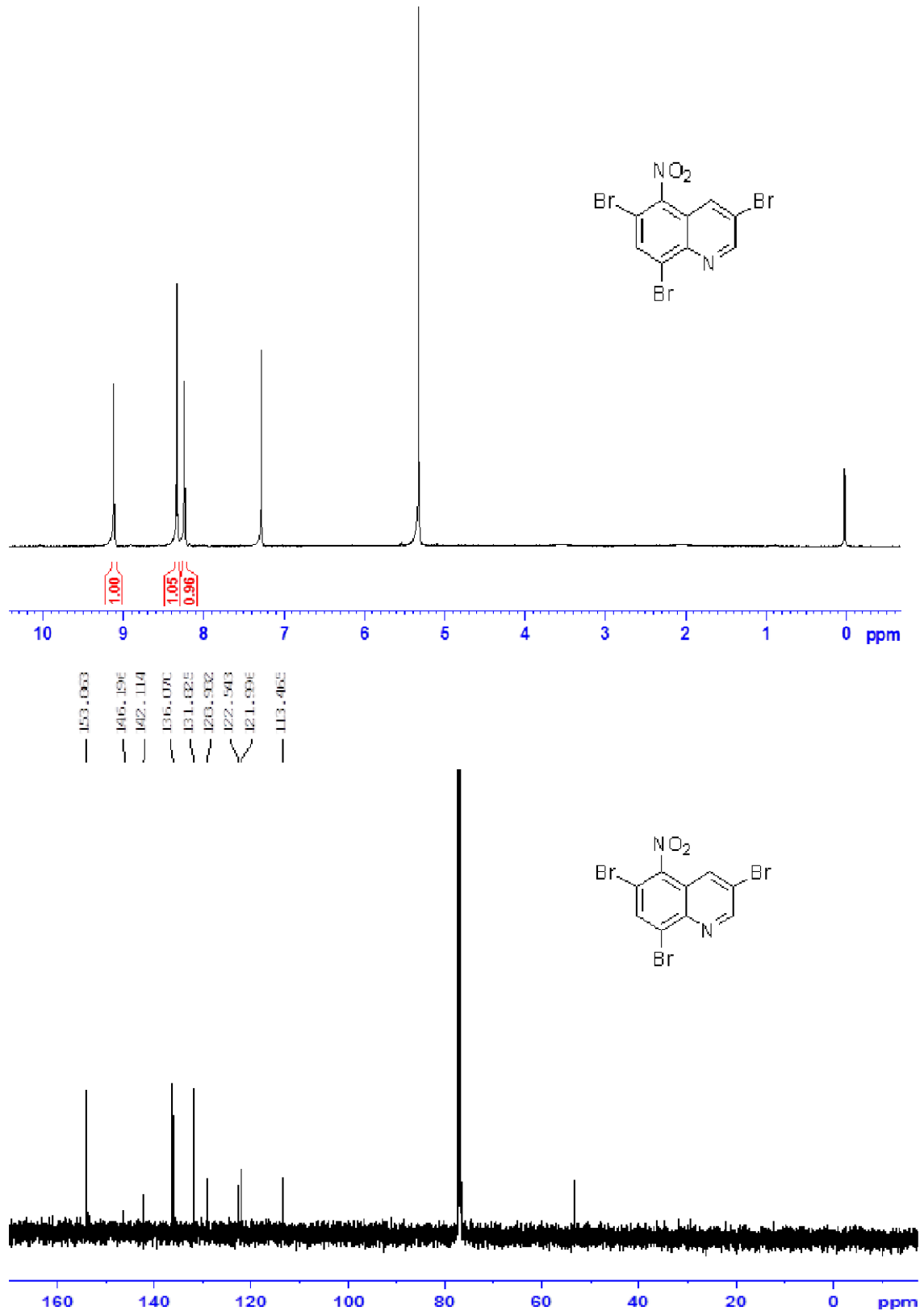


Şekil 4 6,8-dibromo kinolin(16) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) spektrumu

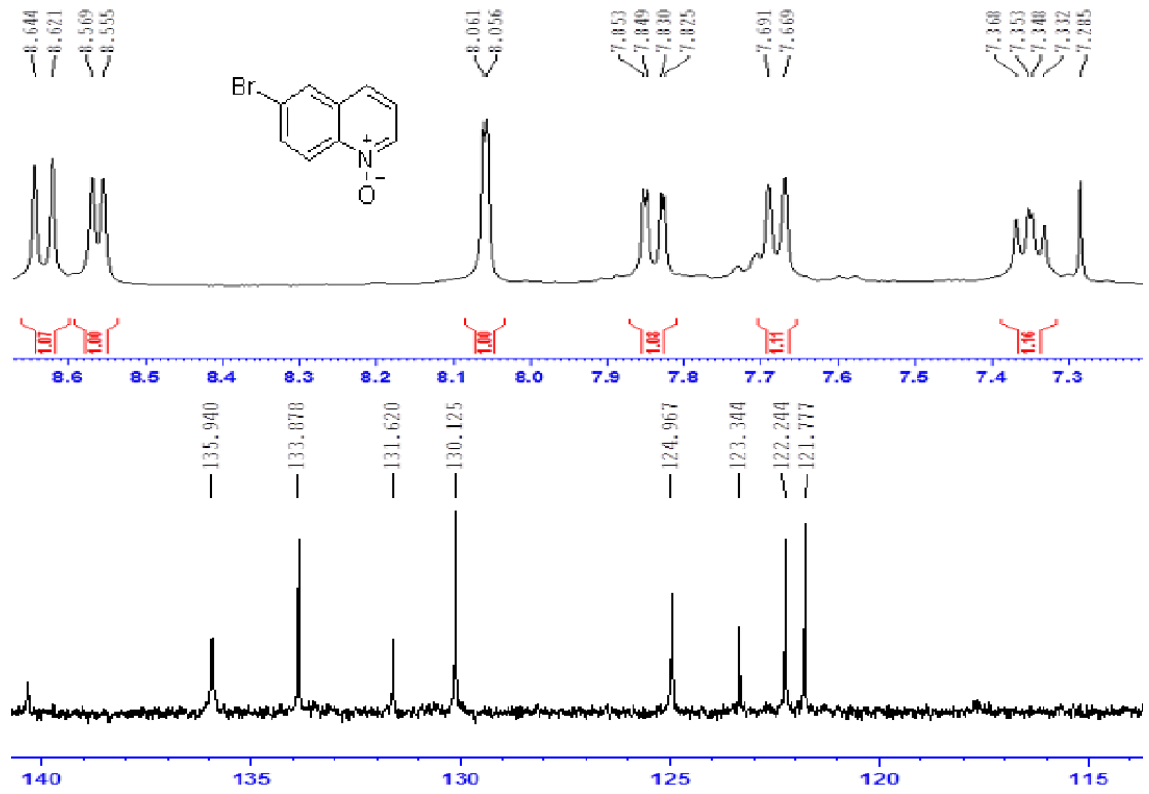


Şekil 5. 3,6,8-Tribromkinolinin (15) ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) ve ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) spektrumu

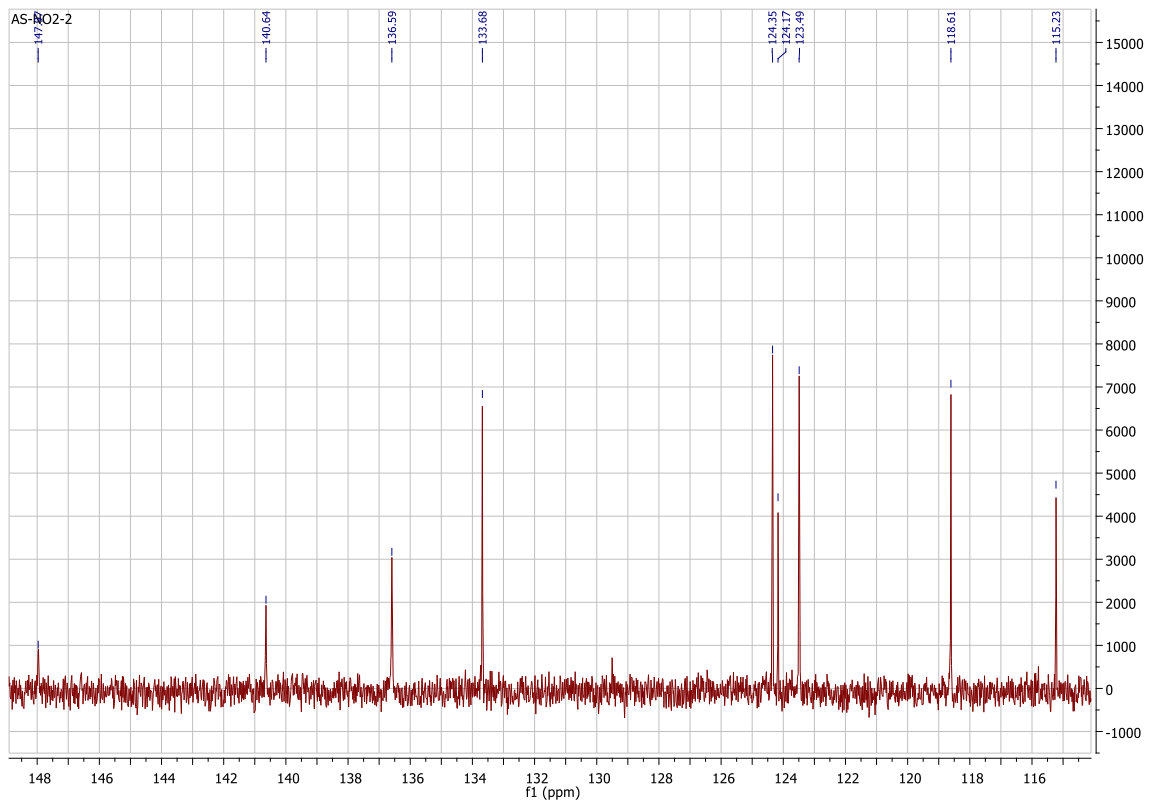
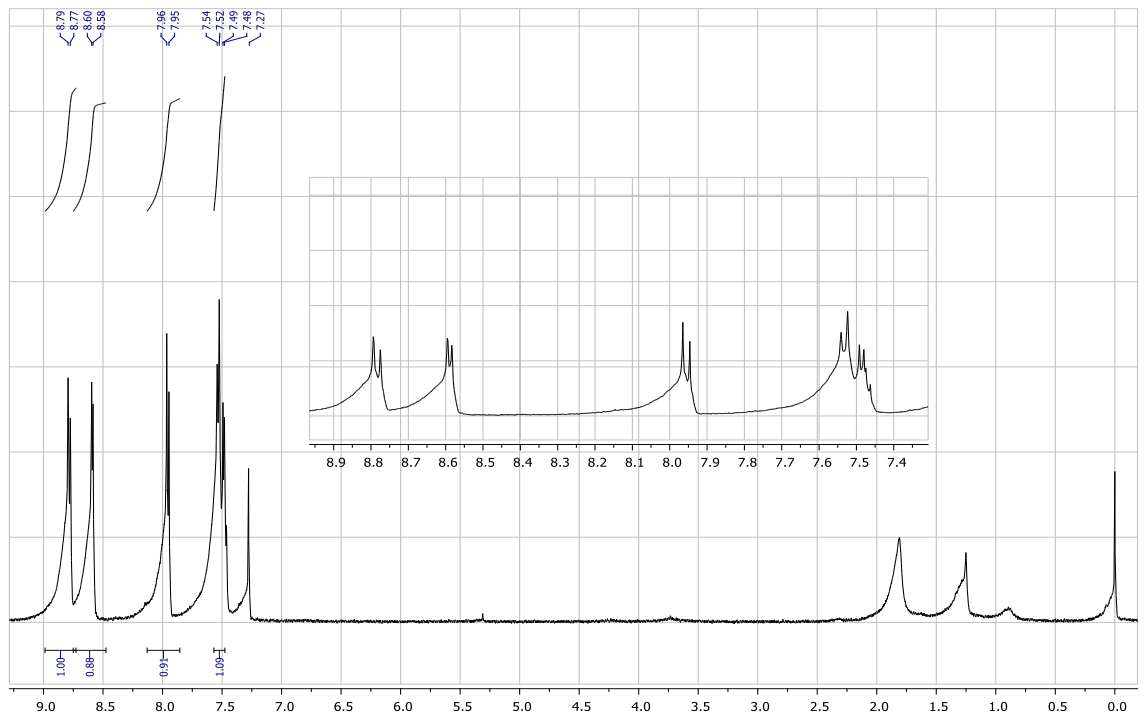




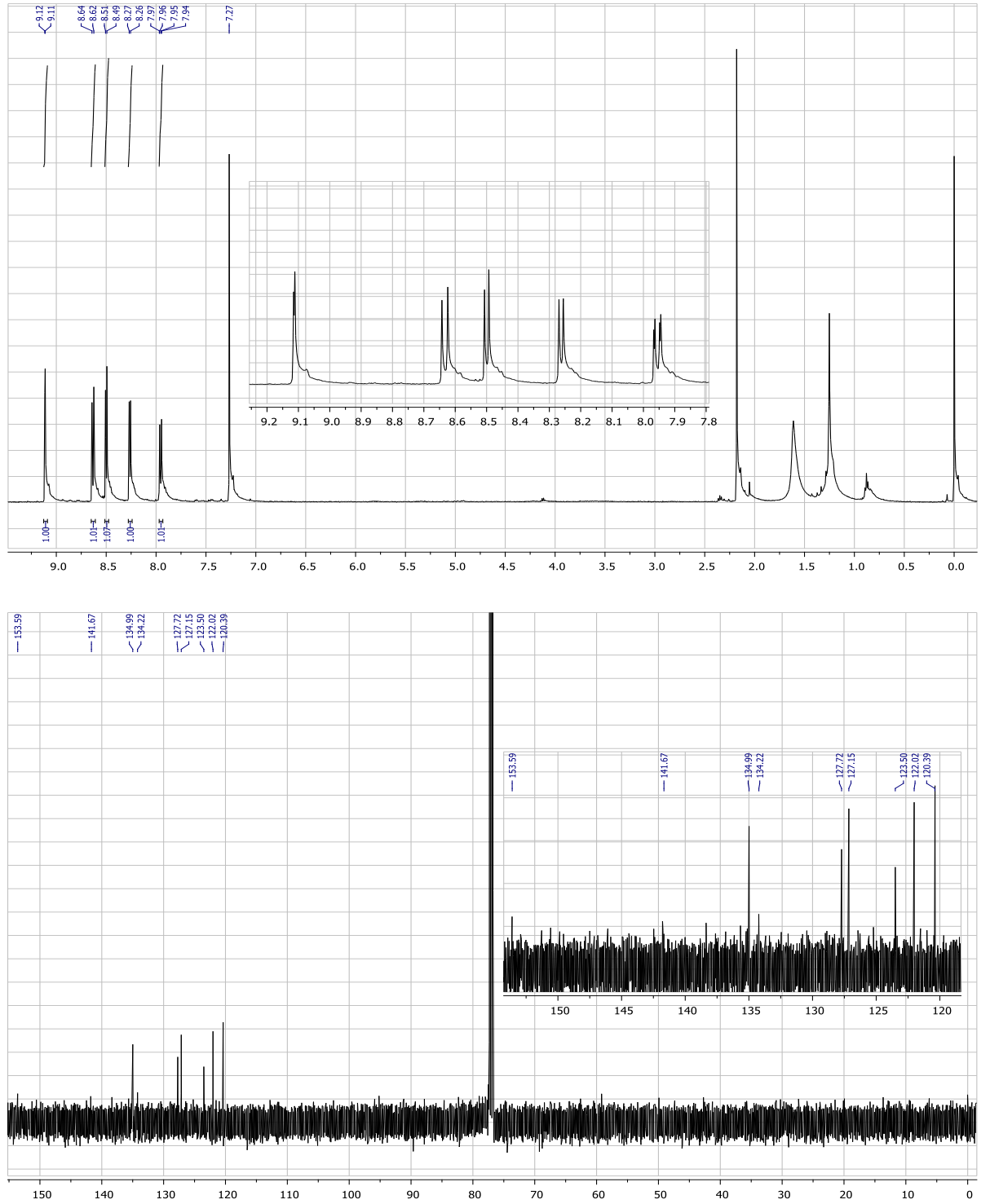
Şekil 7 3,6,8-Tribromo-5-nitrokinolin (**18**) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) spektrumu



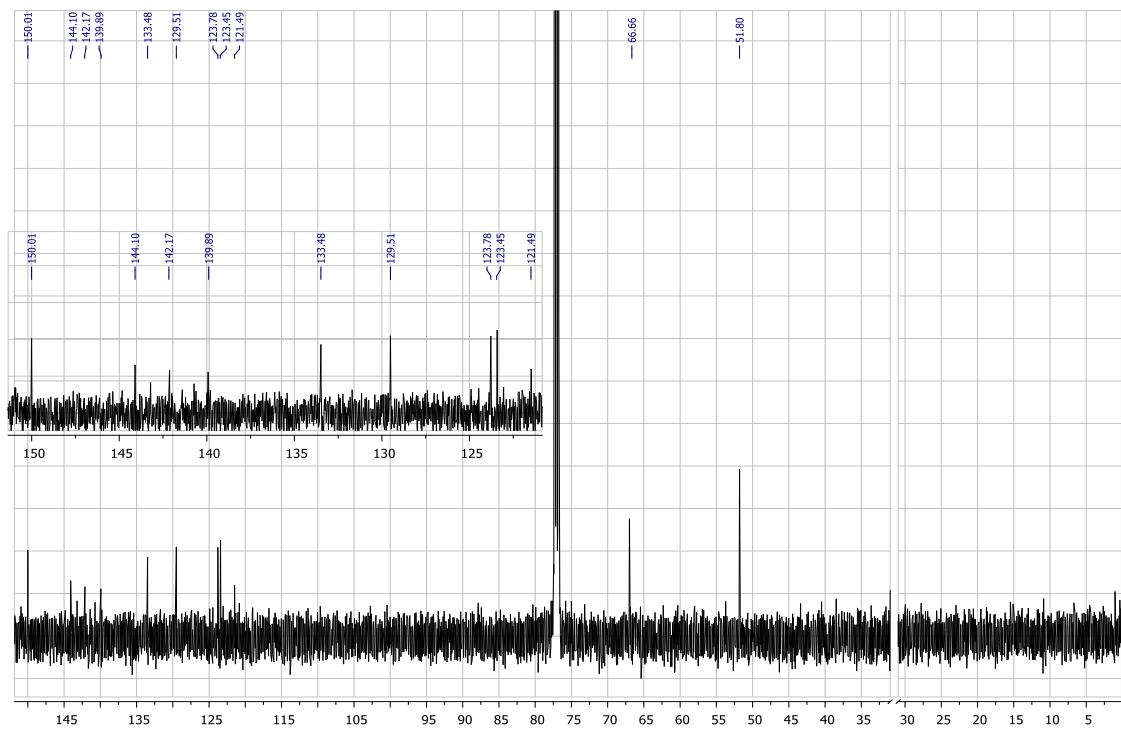
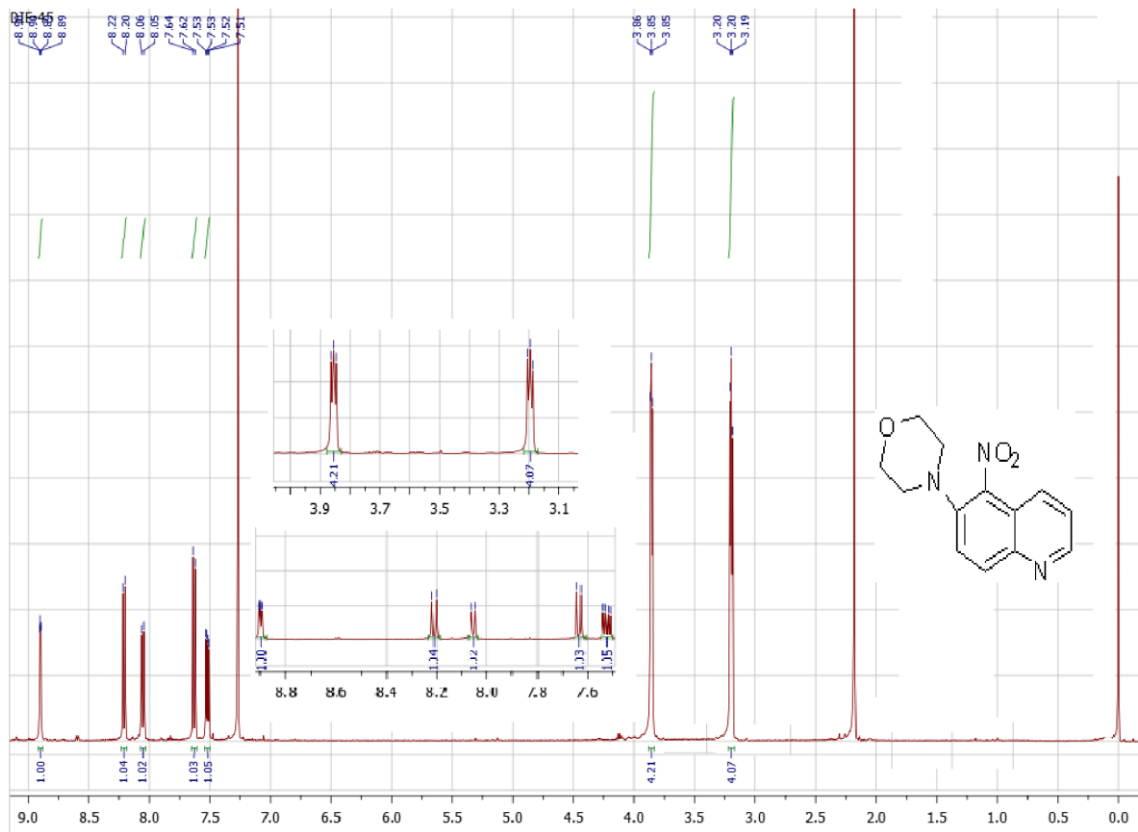
Şekil 8 6-Bromokinolin-N-Oksit (**20**) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) spektrumu



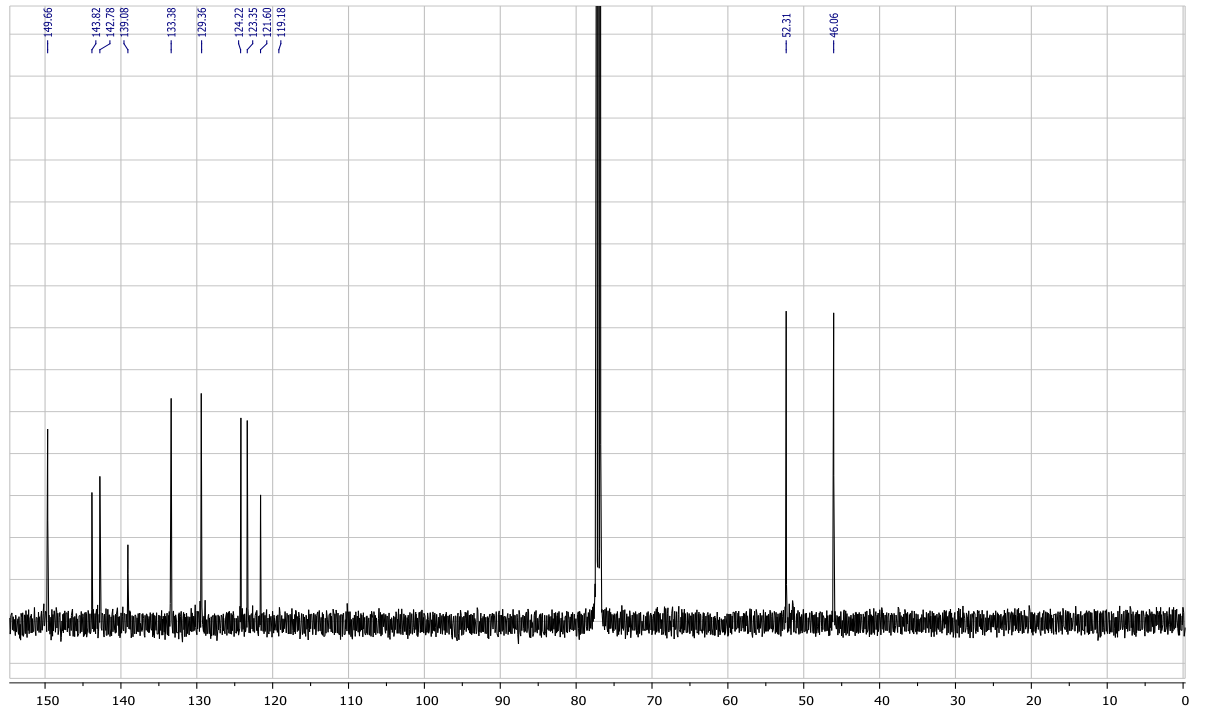
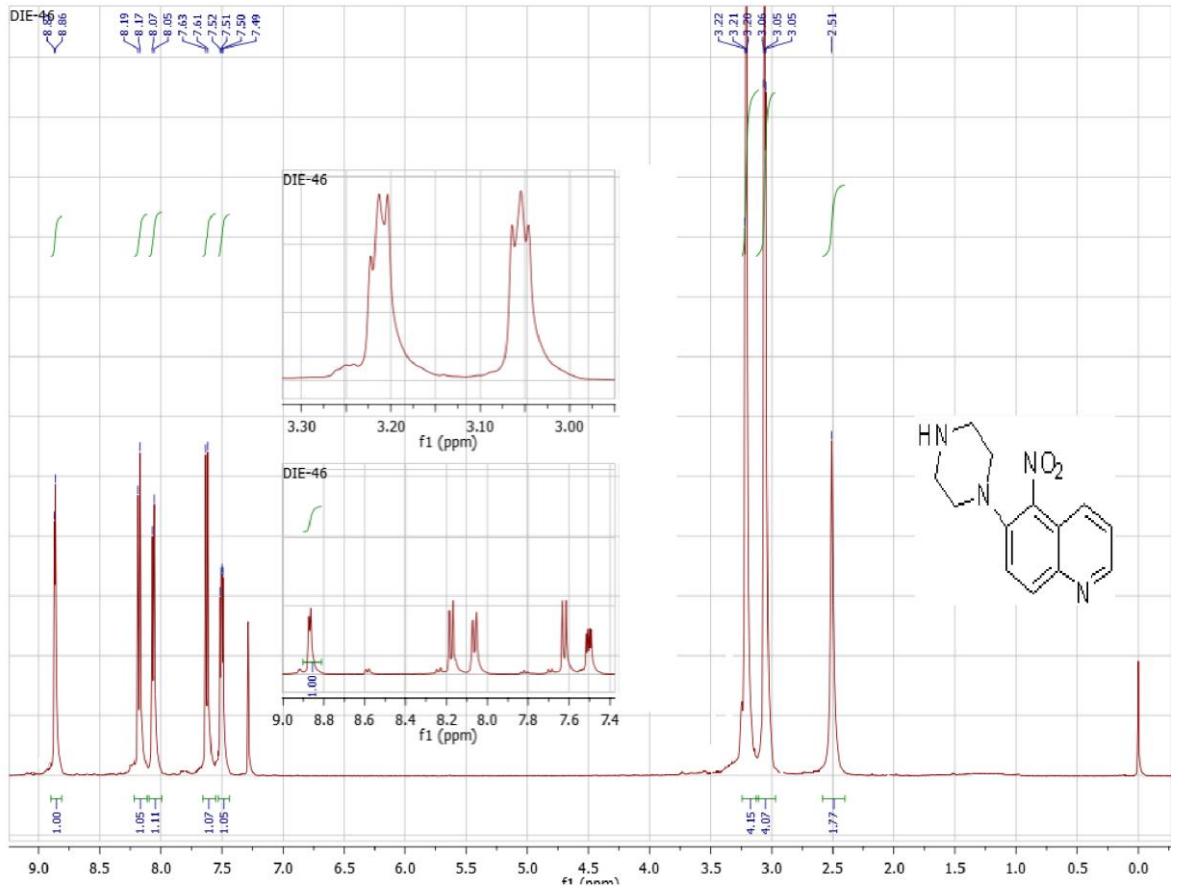
Şekil 9 4-nitro-6-bromokinolin 1-oksiti'nin (24b) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) spektrumu



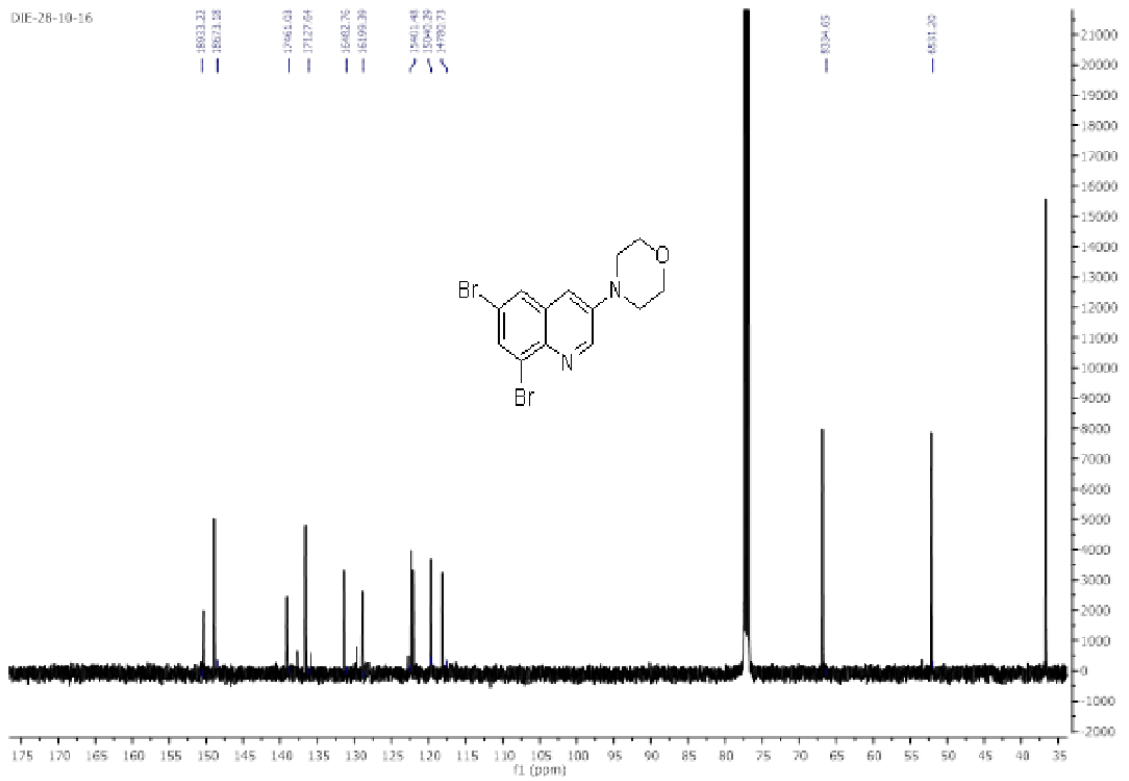
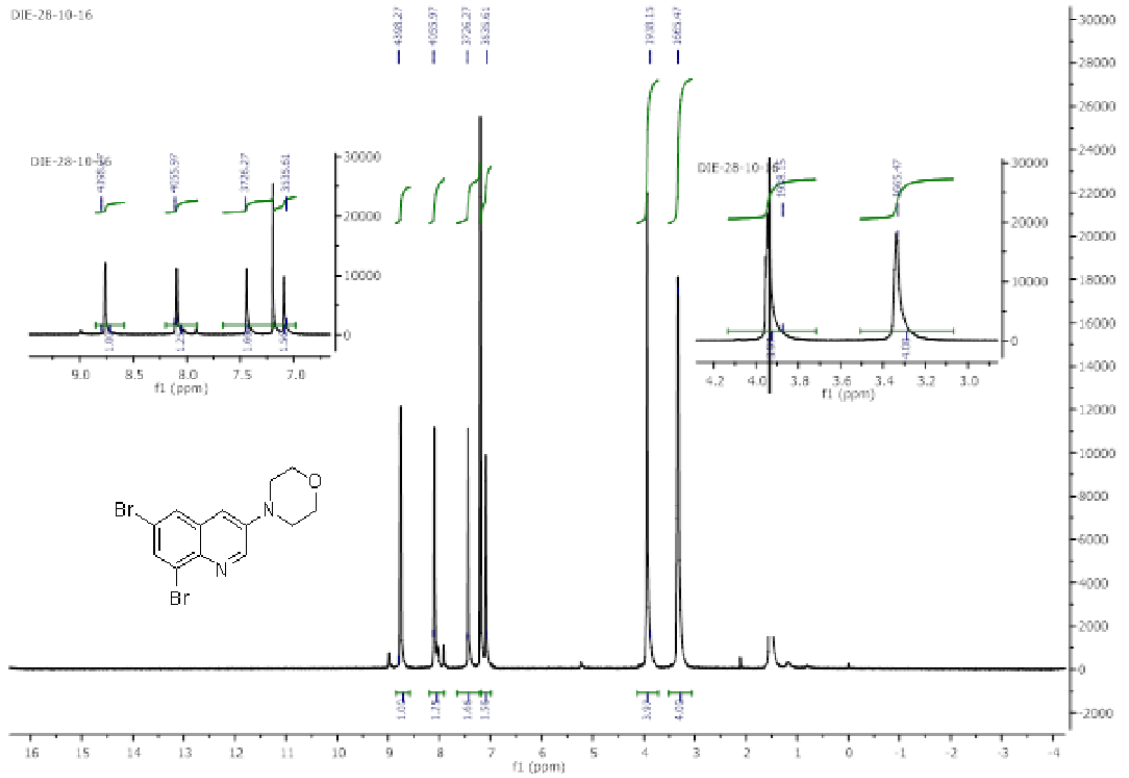
Şekil 10. 5-nitro-6-bromokinolin 1-oksit'in (42) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) spektrumu



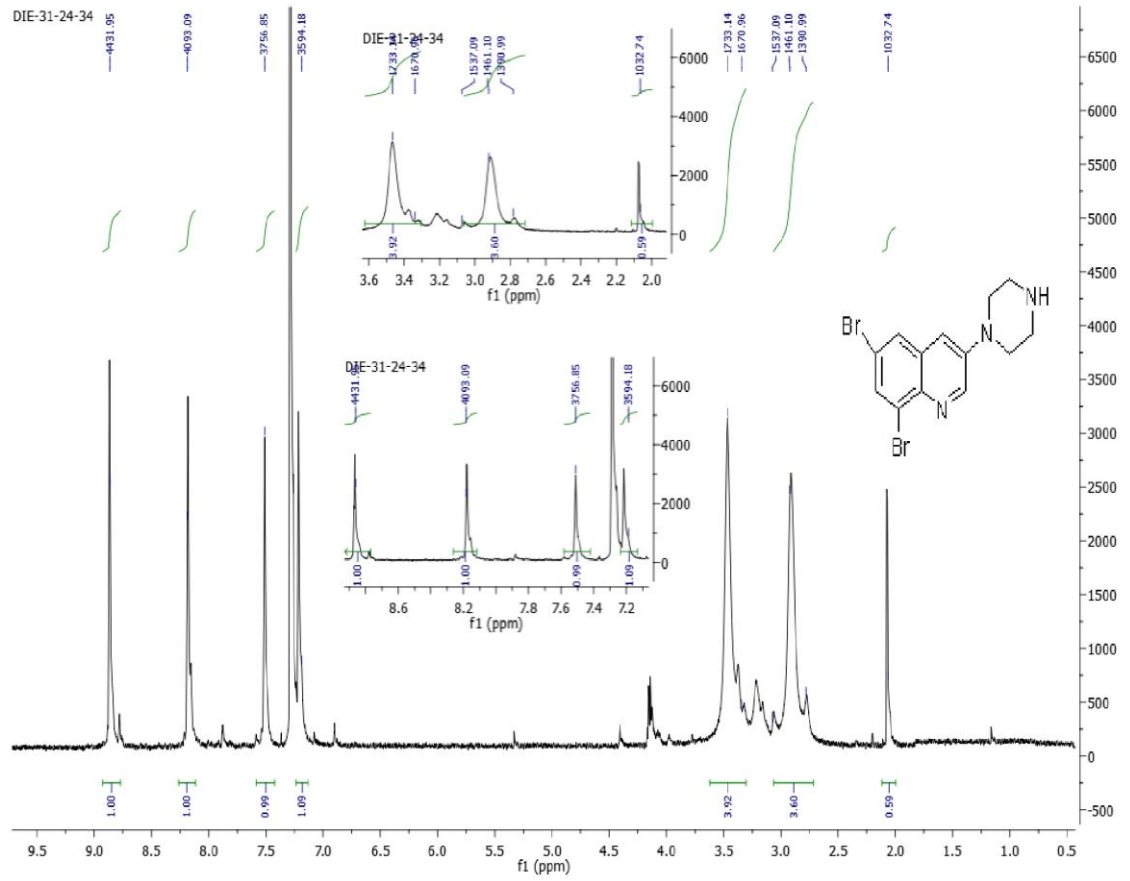
Şekil 11 6-Morfonil-5-nitrokinolin'in (43) $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) spektrumu



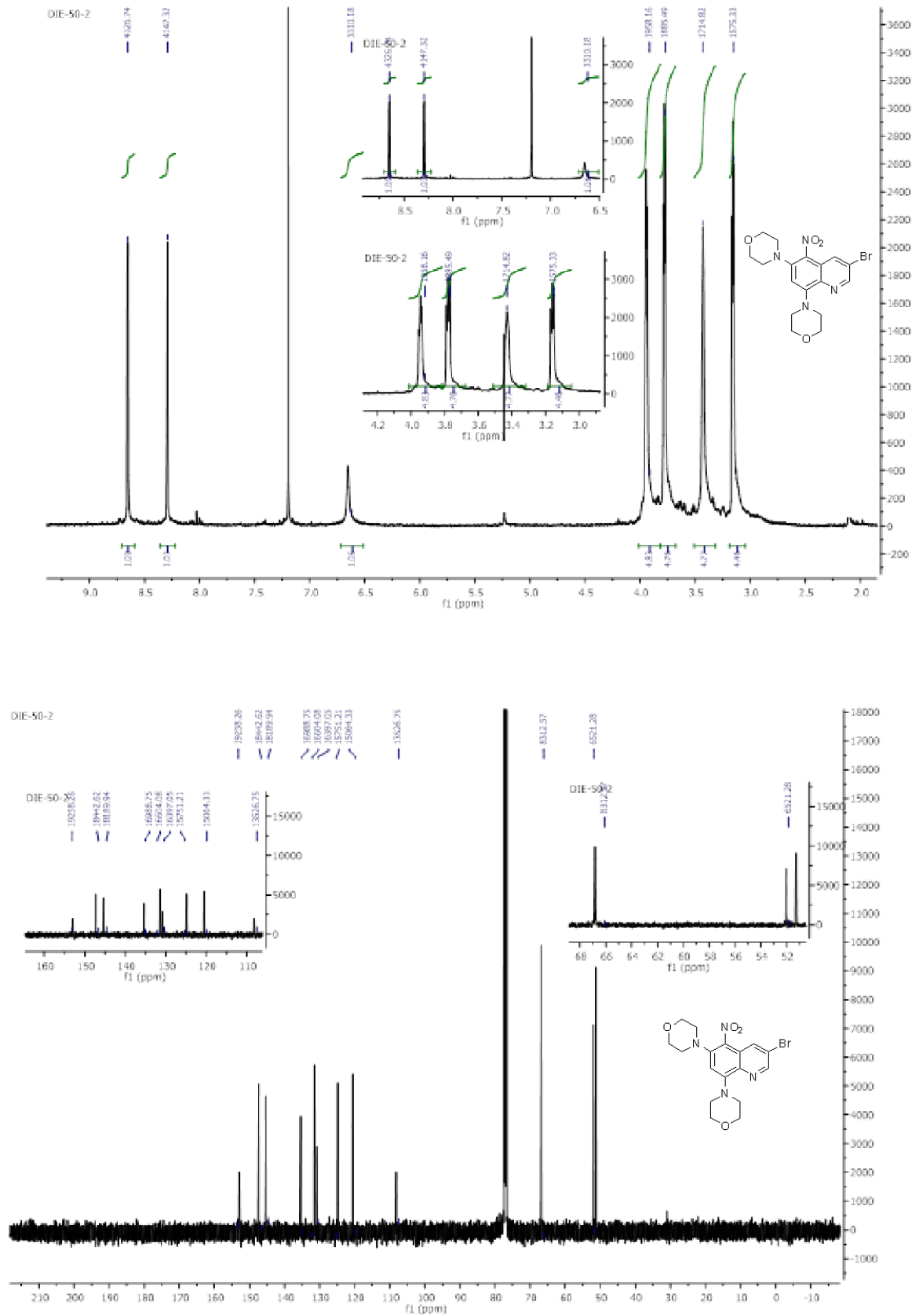
Şekil 12 6-Piperazinil-5-nitrokinolin'in (44) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) spektrumu



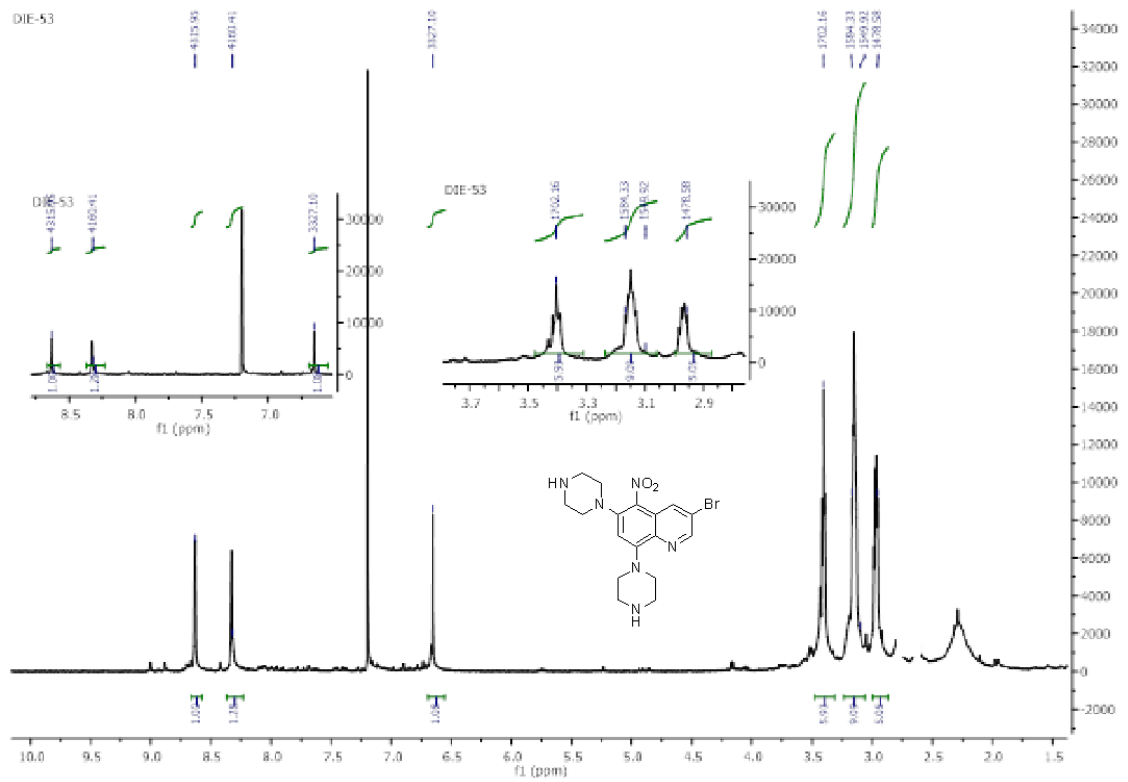
Şekil 13 4-(6,8-dibromokinolin-3-il)morfolin (**26**) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) spektrumu

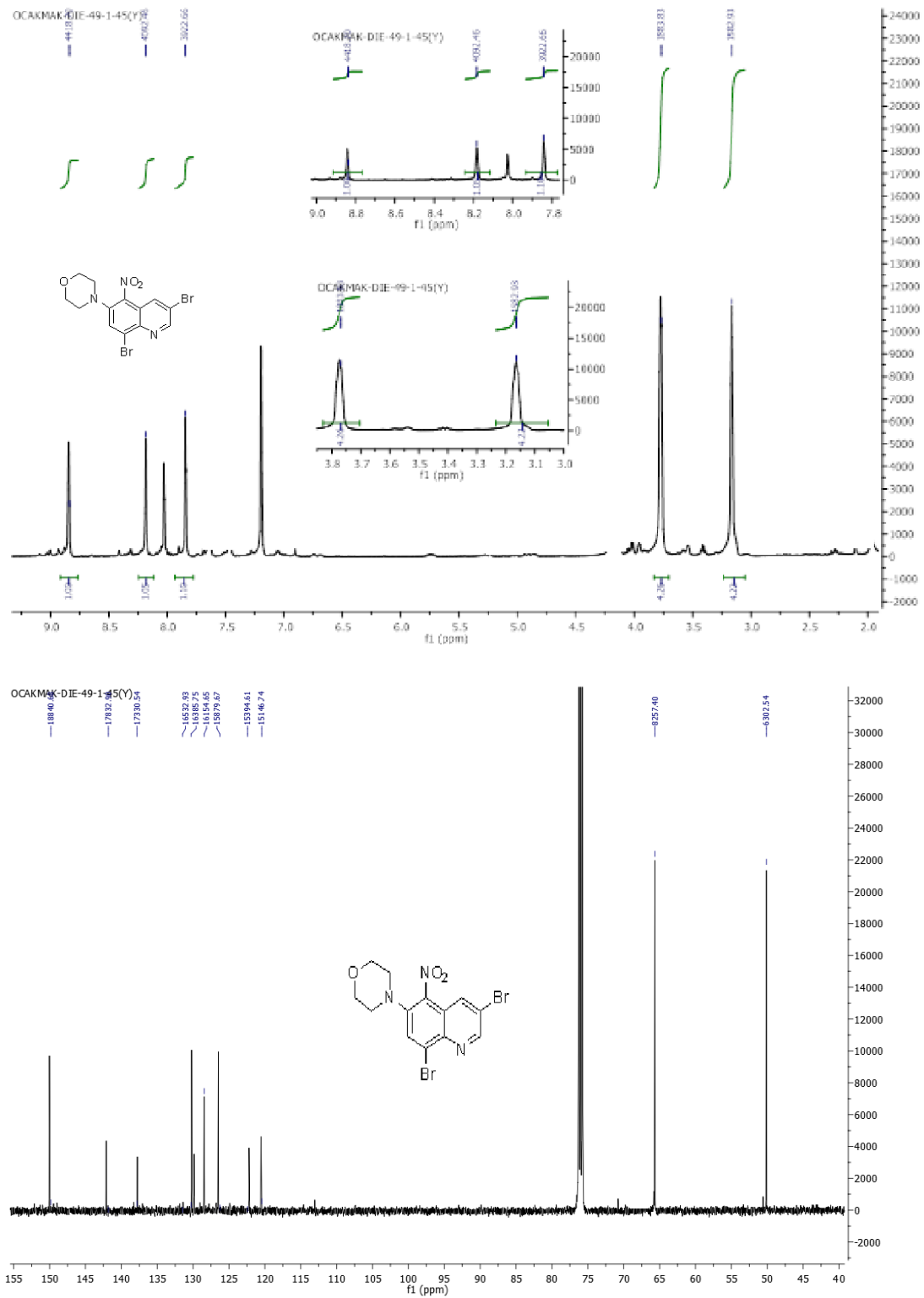


Şekil 14 6,8-dibromo-3-(piperazin-1-il)kinolin (25) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) spektrumu



Şekil 15 4,4'-(3-bromo-5-nitrokinolin-6,8-di-il)dimorfolin (**47**) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) spektrumu





Şekil 17 4-(3,8-dibromo-5-nitrokinolin-6-il)morfolin (**49**) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ve ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Dilek EYİĞÜN
Doğum Tarihi ve Yeri : 1988 /RİZE
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : dilek.eyigun53@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Organik Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2015
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2013

YAYINLARI

Makale

1. Ökten, S., Eyigün, D., Çakmak, O., (2015). “Synthesis of Brominated Quinolines”, Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences, 33(1): 8-15.

Bildiri

1. Eyigün, D., Ökten, S., Çakmak, O., (2014). “Mikrodalga Destekli Morfonilil ve Piperazinil Kinolinlerin Sentezi”, II. Ulusal Organik Kimya Kongresi, 24-26 Eylül, 2014, Bilkent Üniversitesi, Ankara.

2. Eyigün, D., Ökten, S., Köprülü, T., Çakmak, O., Tekin, Ş., (2014). “Hetero Halkalı Substitüe Kinolin Türevleri DİE-31c ve DİE-28a’nın Çeşitli Kanser Hücre Hatlarına Karşı Antiproliferatif Etkilerinin İncelenmesi”, II. Ulusal Organik Kimya Kongresi, 24-26 Eylül, 2014, Bilkent Üniversitesi, Ankara.
3. Eyigün, D., Ökten, S., Köprülü, T., Çakmak, O., Tekin, Ş., (2014). “Antiproliferative activity of quinoline compound DIE-17 against various cancer cell lines”, 3rd International Molecular Biology and Biotechnology Congress, June 02-06 2014, Saraybosna, Bosna Hersek.
4. Ökten, S., Eyigün, D., Çakmak, O., (2014). “Kinolinlerin İşlevselleştirilmesinde Yeni Metodlar: Nitro Kinolin Sentezi”, II. Ulusal Organik Kimya Kongresi, 24-26 Eylül, 2014, Bilkent Üniversitesi, Ankara.
5. Çınar, M., Ökten, S., Keskin, B., Kulköprülü, T., Eyigün, D., Çakmak, O., Ş Tekin, Ş., (2014). “Biyoaktif Kinolinlerin Sentezinde Yeni Metodlar ve Kinolin Türevlerinin Antikanser Aktiviteleri / Etki Mekanizmaları”, 2. İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart 2014 , Antalya.
6. Eyigun, D., Elmali, F., Demirhan, N., Erdogmus, A., (2014). “Synthesis, Characterization and Fluorescence Properties of a Schiff Base Derivative and its Ru(II) Complex”, International Symposium on Molecular Chemistry, 18-19 December 2014, İstanbul, Türkiye.
7. Eyigun, D., Elmali, F., Demirhan, N., Erdogmus, A., (2014). “The Easy Soluble 1,10-Phenanthroline Derivative of Schiff Base its Ru(II) Complex and Fluorescence Properties”, International Symposium on Molecular Chemistry, 18-19 December 2014, İstanbul, Türkiye.

Proje

1. **Tübitak 112T394 nolu proje**
Bromlanmış Metoksi, Siyano ve Nitro/amino Kinolin Türevlerinin Seçici-Etkin Sentezleri ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. 15/07/2013-15/12/2014.

