

**4-HİDROKSİ-2,3-KİNOLİNDİKARBOKSİLATLARIN VE METİL-4-HİDROKSİ-
2-(2-METOKSİ-2-OKZOETİL)KİNOLİN-3-KARBOKSİLATLARIN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU**

Fatoş ATEŞOL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. İlhami ÇELİK

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2018

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Fatoş ATEŞOL'un "**4-Hidroksi-2,3-kinolindikarboksilatların ve Metil-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatların Sentezi ve Karakterizasyonu**" başlıklı tezi 03/08/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı)

: Doç. Dr. İlhami ÇELİK

.....

Üye

: Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN

.....

Üye

: Doç. Dr. Murat DURAN

.....

Prof. Dr. Ersin YÜCEL

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

4-HİDROKSİ-2,3-KİNOLİNDİKARBOKSİLATLARIN VE METİL-4-HİDROKSİ-2-(2-METOKSİ-2-OKZOETİL)KİNOLİN-3-KARBOKSİLATLARIN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Fatoş ATEŞOL

Kimya Ana Bilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2018
Danışman: Doç. Dr. İlhami ÇELİK

1960'lı yıllardan beri bilinen, insanoğlunun bakterilerle olan savaşında son yılların en önemli antibakteriyel ajanları arasında, eski bir antimikrobik grup olan kinolonlar yer alır. 1962 yılında da, G. Y. Leshner ve ekibinin tanıttığı nalidiksik asit, klinik kullanıma girmiş olan ilk kinolondur. Bu bileşiklerin bakterilere karşı yüksek aktivite göstermesi sebebiyle, kinolon bileşiklerinin sentezlenmesi ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi büyük önem kazanmıştır. Kinolon çekirdeğinde yapılan modifikasyonlar çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren yeni moleküllerin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır ve gelecekte daha iyi özelliklere sahip kinolonların klinik kullanıma girmesi beklenilmektedir.

Bu tezin ilk aşamasında *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazoller ile dimetilasetilendikarboksilatın reaksiyonu sonucu 4-hidroksi-2,3-kinolindikarboksilatların sentezi gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamasında *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazoller ile dimetil 1,3-asetondikarboksilat veya dimetilallendikarboksilat arasındaki tepkime ile metil-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatların sentezi gerçekleştirilmiştir. Her iki bileşik grubu için geliştirilen yeni yöntemler; hazırlaması kolay başlangıç maddelerinin kullanımı, tek basamakta ürün sentezi, katalizör kullanımı gerektirmemesi ve saflaştırma kolaylığı sağlaması gibi avantajlara sahiptir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları NMR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi yardımı ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Benzotriazol, *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazol, 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilat, Metil-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 4-HYDROXY-2,3-QUINOLINEDICARBOXYLATES AND METHYL-4-HYDROXY-2- (2-METHOXY-2-OXOETHYL)QUINOLINE-3-CARBOXYLATES

Fatoş ATEŞOL

Department of Chemistry
Programme in Organic Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Sciences, August 2018
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İlhami ÇELİK

Quinolones which are an old antimicrobial group known since 1960s are among the most important antibacterial agents in the war between humankind with bacteria. Nalidixic acid which is introduced by G. Y. Lesher and his team in 1962 is the first quinolone derivative entered in the clinical use. Because quinolones exhibit high activity against bacteria, their synthesis and analysis of their biological properties have gained great importance. Structural modifications performed in the quinolone nucleus enable to synthesize new molecules having various biological activities and in the future it is expected that quinolones with better properties would enter the clinical use.

In the first step of this thesis, the synthesis of 4-hydroxy-2,3-quinolindicarboxylates was carried out from the reaction between dimethyl acetylenedicarboxylate with *N*-(2-aminobenzoyl) benzotriazoles. Then, the synthesis of methyl-4-hydroxy-2- (2-methoxy-2-oxoethyl)quinoline-3-carboxylates was succeeded by treating *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazoles with dimethyl 1,3-acetonedicarboxylate or dimethyl allendicarboxylate. New methods developed for both groups of compounds have advantages such as the use of easy-to-prepare starting compounds, the synthesis of products in one step, without the catalysts and the ease of purification. The structures of synthesized compounds were elucidated using nuclear and high resolution mass spectrometer.

Keywords: Benzotriazole, *N*-(2-Aminobenzoyl)benzotriazole, 4-Hydroxyquinolone-2,3-dicarboxylate, Methyl-4-hydroxy-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)quinoline-3-carboxylates.

TEŞEKKÜR

İlk olarak lisans eğitimimden başlayarak bana organik kimyayı hem öğretip hem sevdiren kıymetli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. İlhami ÇELİK'e yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisini ve deneyimini benimle paylaştığı ve tez çalışmamın yanı sıra meslek hayatına atılmamda da sabırla beni desteklediği için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarım boyunca her anlamda destek olup, bilgi ve deneyimini cömertçe paylaşan, iş disipliniyle bana örnek olup, yüksek lisansım esnasında hem çalışmalarım ile hem de benimle sabır ve şefkatle ilgilenen güzel insan Sayın Şule KÖKTEN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım da tanıdığım sevecen, kıymetli ve çok güzel anılar, dostluklar biriktirmeme vesile olan Ayşen KÖSECELİ ÖZENÇ ve Sevtm GÖKBULUT' a,

Bu zorlu süreç boyunca en büyük destekçim olan, aldığım her kararda maddi ve manevi yanımda olan yol arkadaşım, kıymetli eşim Kamil Soner ATEŞOL'a saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım süresince varlıkları ile huzur verip, beni büyük bir özveriyle yetiştiren, ellerinden geldiğince bana güzel bir hayat sunan ve asla emekleri ödenmeyecek çok değerli babacım Murat YILDIZ ve merhametli anneciğim Meryem YILDIZ başta olmak üzere canım kardeşlerime,

Tezimi hazırlama sürecim boyunca bana destek olan sevgili Kayınpederim Halit ATEŞOL ve canım kayınvalidem Ümmü Gülsüm ATEŞOL'a de en kalbi duygularım ile sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Fatoş ATEŞOL

Eskişehir, 2018

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Fatoş ATEŞOL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. BENZOTRIAZOL KİMYASI	5
3. N-AÇİL BENZOTRIAZOL	7
4. 4-HİDROKSİ-2,3-KİNOLİN DİKARBOKSİLATLARIN SENTEZİ.....	10
5. METİL 4-HİDROKSİ 2-(2-METOKSİ-2-OKZOETİL)KİNOLİN-3-KARBOKSİLATLARIN SENTEZİ	12
6. DENEYSEL ÇALIŞMA	14
6.1. Genel DeneySEL Çalışma	14
6.2. Maddelerin Sentezi.....	14
6.2.1. 4-Hidroksi-2,3-kinolin dikarboksilatların sentezi	14
6.2.1.1. 4-Hidroksi-2,3-kinolin dikarboksilatlar için genel sentez yöntemi.....	14
6.2.1.2. 4-Hidroksi-2,3-kinolin dikarboksilatlar için deneySEL çalışmalar	14
6.2.2. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3- karboksilatların sentezi.....	21

6.2.2.1. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar için genel sentez yöntemi	21
6.2.2.2. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar için deneysel çalışmalar	21
7. SONUÇ VE TARTIŞMA	27
7.1. 4-Hidroksi-2,3-kinolin dikarboksilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması.....	27
7.2. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması	31
KAYNAKLAR	35
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 7. 1. <i>N</i> -(2-Aminobenzoil)benzotriazolile 2-okzobütandioat için denenen farklı reaksiyon şartları	27
Tablo 7. 2. <i>N</i> -(2-Aminobenzoil)benzotriazol ile dimetil asetilen dikarboksilatın <i>t</i> -BuOH içerisindeki reaksiyonu	28
Tablo 7. 3. Sentezlenen 4-hidroksikinolin 2,3-dikarboksilat türevlerinin erime noktaları ve verimleri	28
Tablo 7. 4. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat bileşiklerinin verimleri	31
Tablo 7. 5. Geliştirilen yeni yöntemle elde edilen metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatların verimleri	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. 1. Temel kinolon yapısı	1
Şekil 1. 2. Birinci nesil kinolonlar	2
Şekil 1. 3. İkinci nesil kinolonlar	2
Şekil 1. 4. Üçüncü nesil kinolonlar	3
Şekil 1. 5. Dördüncü nesil kinolonlar.....	3
Şekil 2. 1. Benzotriazol molekülü.....	5
Şekil 2. 2. Benzotriazol halkası bulunduran ilaçlar	6
Şekil 3. 1. <i>N</i> -Açilbenzotriazol molekülü	7
Şekil 3. 2. <i>N</i> -Açilbenzotriazollerin literatürdeki sentez yöntemleri.....	8
Şekil 3. 3. <i>N</i> -(2-aminobenzoil)benzotriazol türevlerinin sentezi.....	8
Şekil 3. 4. <i>N</i> -(2-aminobenzoil)benzotriazol türevleri kullanılarak yapılan sentezler	9
Şekil 4. 1. 4-Hidroksi-2,3-kinolindikarboksilatlar için literatürdeki sentez yöntemleri.....	10
Şekil 4. 2. 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatlar için önerilen sentez yöntemi.....	11
Şekil 5. 1. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar için literatürdeki sentez yöntemleri	12
Şekil 5. 2. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar için önerilen sentez yöntemi.....	13
Şekil 7. 1. <i>N</i> -(2-Aminobenzoil)benzotriazoller için sentez yöntemi	27
Şekil 7. 2. Dimetil 4-hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatın ¹ H- ¹⁵ N HSQC spektrumu	29
Şekil 7. 3. 4-Hidroksikinolin 2,3-dikarboksilatlar için önerilen reaksiyon mekanizması	30
Şekil 7. 4. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat bileşikleri için geliştirilen yeni sentez yöntemi	32

Şekil 7. 5. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar için önerilen reaksiyon mekanizması	33
---	----

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bt	: Benzotriazolil
BtH	: Benzotriazol
°C	: Celcius (Santigrat derece)
¹³ C-NMR	: Karbon – 13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
CDCl ₃	: Dötero Kloroform
CH ₂ Cl ₂	: Diklorometan
cm ⁻¹	: Dalga Sayısı
COOH	: Karboksilli Asit Fonksiyonel Grubu
d	: Dublet
DCC	: Disikloheksilkarbodiimit
dd	: Dublet'in Dublet'i
dq	: Dublet'in Quartet'i
DMF	: Dimetil Formamit
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
E.N.	: Erime Noktası
Et	: Etil
EtOAc	: Etilasetat
EtOH	: Etilalkol
Et ₃ N	: Trietilamin
Hz	: Hertz
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
HSQC	: Heteronükleer Tek Kuantum Korelasyonu
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	: Eşleşme Sabiti
KBr	: Potasyum Bromür
m	: Multiplet
Me	: Metil
MHz	: Megahertz
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Ph	: Fenil
Ph ₂ O	: Difenileter

pK_a	:Asitlik Sabiti
R	: Alkil veya Aril Sübstituent
s	: Singlet
Δ	: Kimyasal Kayma Değeri
$SOCl_2$	: Tiyonil Klorür
<i>t</i> -BuOH	: Tersiyer Bütanol
<i>t</i> -BuOK	: Potasyum Tersiyer Bütoksit
t	: Triplet
THF	: Tetrahidrofuran
UV	: Ultra Viyole Işık

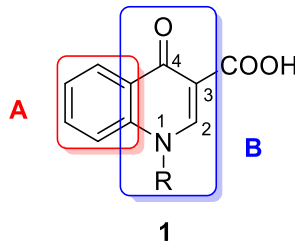
1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler; tıp, eczacılık, biyomühendislik gibi alanlarda kullanım alanı bulan organik bileşiklerdir. Pek çok hastalığın tedavisinde bu bileşikler ve türevleri ilaç aktif madde olarak kullanılmaktadır. Çünkü heterosiklik yapılar antimikrobiyal etki açısından oldukça güçlüdür [1]. Bu nedenle bu bileşikler ve türevleri önemli antibiyotik gruplarında yerlerini almışlardır.

Antibiyotikler pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan ve farklı mekanizmalarla bakterilere etki eden ilaçlardır. Mekanizmalardan biri eylem mekanizmasıdır. Eylem mekanizması beş farklı metabolik işleme müdahale ederek çalışır. Bunlar; bakteri hücre çeperinin sentezinin engellenmesi, sitoplazmik zar geçirgenliğinin önlenmesi, protein sentezinin engellenmesi, nükleik asit sentezinin engellenmesi ve antimetabolit etki göstermesidir [2].

Antibiyotiklerin bir sınıfı olan kinolonlar ise, nükleik asit sentezini önleyerek bakterilere etkir. Kinolonlar, bakterinin çoğalması sırasında DNA çoğalmasını sağlayan topoizomerez II (DNA giraz olarak da bilinir) ve topoizomerez IV enzimlerini inhibe eder. Sonuç olarak, DNA replikasyonu önlenir ve bakteriyel hücre çoğalamaz, ölümü gerçekleşir [3-5]. Bu etkisi nedeniyle kinolonlar oldukça önemli antibakteriyel ajanlardır.

Antibakteriyel aktivite gösteren kinolonların temel yapısı iki halkadan oluşmaktadır. Aromatik ya da heteroaromatik A halkası ile 4-pridinon B halkasının bitişik hali kinolon molekülünü oluşturur. Birinci konumda azot, üçüncü konumda -COOH, dördüncü pozisyonda ise oksijen vardır. Bu atom ve gruplar antibakteriyel etki için gereklidir [6].

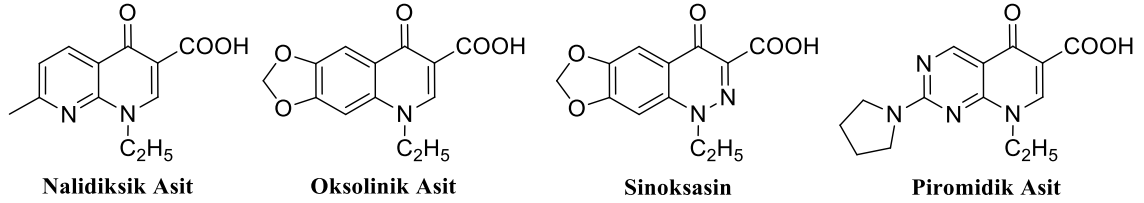


Şekil 1.1. Temel kinolon yapısı

İlk sentetik kinolon pek çok önemli keşif gibi, şans eseri bulundu. Leshner ve ark. (1962) anti-sıtma ajanı klorokinin sentetik sentezinde bir yabancı madde olarak, ilk kinolon türevini keşfetti. Bu türev nalidiksik asittir (1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-okso-1,8-naftiridin-3-karboksilik asit) [7,8] ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde

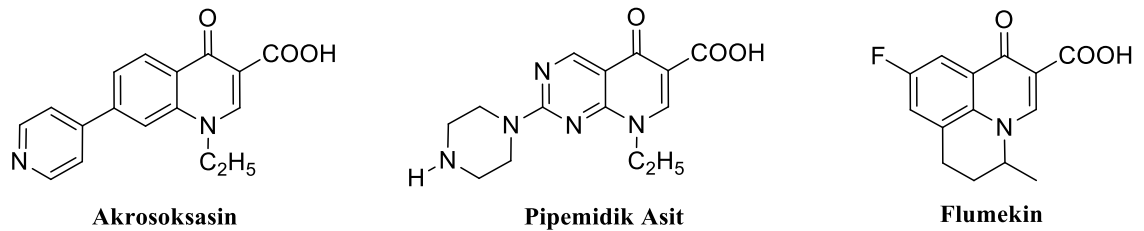
kullanılmıştır. Gram pozitif bakterilere karşı etkilidir, gram negatif bakterilere karşı etkisi yoktur [9]. Böylece nalidiksik asit klinik kullanıma giren ilk kinolon oldu. Bakterilerin nalidiksik asite karşı direnç oluşturamadığı gözlenmiş ve bileşiğin yeni türevleri sentezlenmiştir. Oksolinik asitin klinik kullanıma sunulması ile 1968 yılında kinolon kimyasında yeni bir dönem başladı. Bu ilaçlar, gram-negatif organizmalar karşısında iyi bilinen maddelerdir [10]. İlk nesil kinolon olarak kinolon sınıfında yer aldılar. Yeni kinolon türevlerinin sentezi ile 1980'lerde birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü nesil olarak sınıflandırıldılar [11]. Çok sayıda kinolon molekülü arasındaki in-vitro etkinlik farklılıkları nedeniyle, birçok yazar kinolonları kuşaklara ayırarak incelemeyi yeğlemişlerdir. Ancak, bu sınıflama antibiyotiklerde olduğu gibi net olmayıp değişik yayınlarda farklılıklar gösterebilmektedir [1,2,12]. Bundan dolayı; kinolonlar, sentezlendikleri tarih ve gösterdikleri antibakteriyel etkilerin çeşitliliklerine göre 4 ayrı grupta sınıflandırılabilirler.

Birinci Kuşak Kinolonlar: Bu gurubun başlıca üyeleri Nalidiksik asit, Oksolinik asit, Sinoksasin ve Piromidik asitlerdir. Bu türevler 1942–1968 yılları arasında klinik kullanıma giren ilk kinolon türevlerdir.



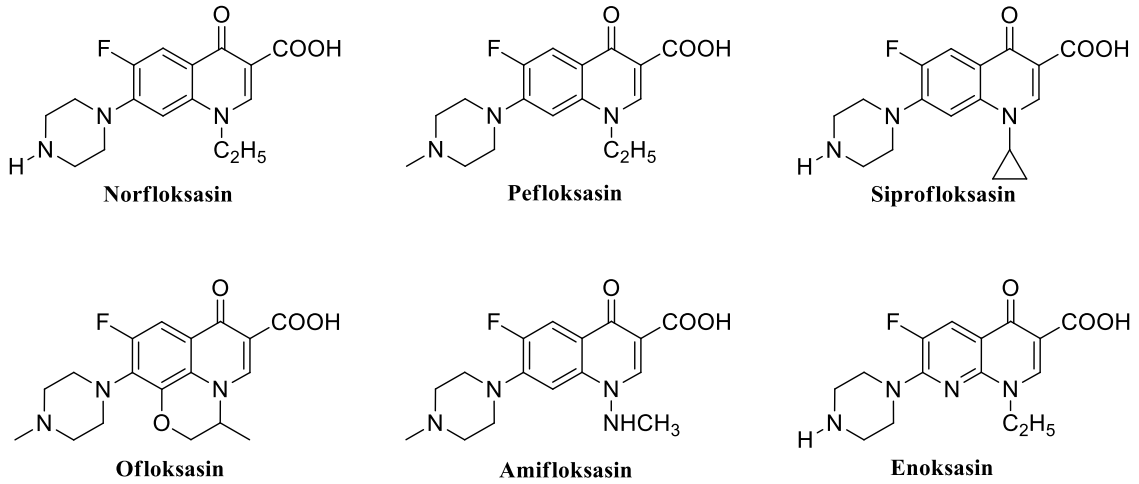
Şekil 1.2. Birinci nesil kinolonlar

İkinci Kuşak Kinolonlar: 1970'li yıllarda ortaya konulan bu grup bileşiklerin başlıcaları; Akrosoksasin, Pipemidik asit ve Flumekin bileşikleridir. Bu bileşikler daha geniş antibakteriyel spektruma sahip olup, 1. nesile göre daha iyi farmakokinetik özelliklere ve daha yüksek biyoyararlılıklara sahiptir.



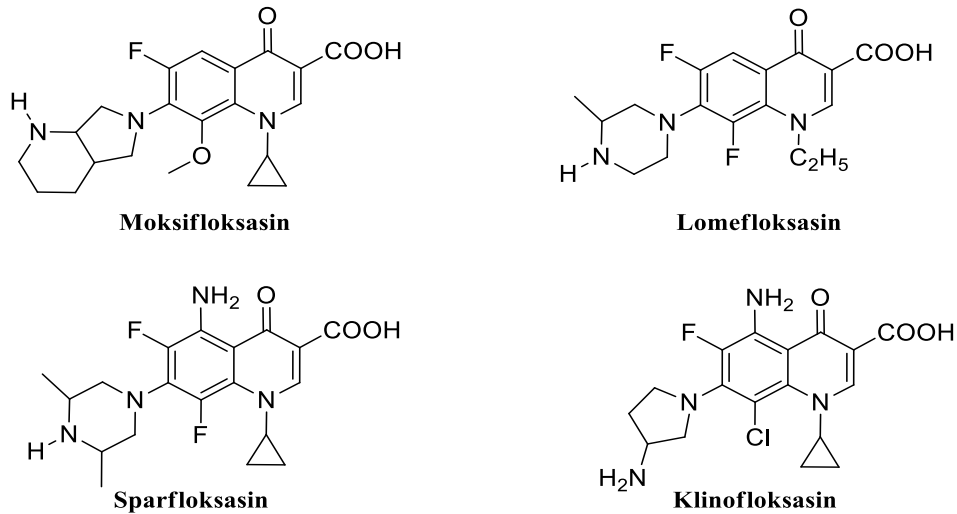
Şekil 1.3. İkinci nesil kinolonlar

Üçüncü Kuşak Kinolonlar: 1976'dan itibaren geliştirilen 3. jenerasyon kinolonlar geniş antibakteriyel etkilere sahip oldukları gibi bir önceki nesile göre de daha iyi farmakokinetik ve biyoyararlılıkları ile çok amaçlı sistematik tedavide kullanılmıştır. Bunun yanı sıra 3. nesil kinolonlarda, 1. ve 2. nesil kinolonlara göre daha az mutasyonel direnç görülmüştür. Bu gurubun başlıca üyeleri Norfloksasin, Pefloksasin, Siprofloksasin, Ofloksasin, Enoksasin ve Amifloksasin'dir [12,13,14].



Şekil 1.4. Üçüncü nesil kinolonlar

Dördüncü Kuşak Kinolonlar: Bu gruptaki bileşikler tedaviye en son giren kinolon grubu antibakteriyel ilaçlardır. Moksifloksasin, Lomefloksasin, Sparfloksasin ve Klinofloksasin bu grubun içinde yer almaktadır [15].

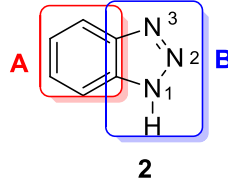


Şekil 1.5. Dördüncü nesil kinolonlar

1960'lı yıllardan beri bilinen ve insanoğlunun bakterilerle olan savaşında son yılların en gözde antibakteriyel ajanları arasında yer alan kinolonlar temel olarak üriner sistem enfeksiyonları, mide enfeksiyonları, solunum yolları rahatsızlıkları, kemik eklem yerleri enfeksiyonları ve deri enfeksiyonları gibi pek çok hastalığı tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır [16]. Son yıllarda bakterilerin ilaçlara karşı mutasyona uğrayarak direnç kazanmasıyla bakteriye etkiyen yeni ilaçların sentezi önem kazanmıştır. Bu maddelerin sentezlenmesi ve sentezlerinde yeni yöntemlerin geliştirilmesi, sentetik organik kimyanın en önemli araştırma alanlarından biridir. Özellikle 1980'li yıllardan sonra yeni türevleri geliştirilen 4-kinolonlar nalidiksik aside göre daha geniş etki alanı, daha iyi in vitro etkinlik ve daha iyi farmakokinetik özellikleri ile çok değişik enfeksiyonların tedavisinde yaygın ve etkin olarak kullanılmaya başlanmış yeni ajanlardır.

2. BENZOTRIAZOL KİMYASI

Benzotriazol molekülü bir benzen halkasının (A) ve bir triazol halkasının (B) bir araya gelmesi ile oluşmuş heterosiklik bir maddedir (Şekil 2.1). Benzen, etanol, kloroform ve toluen gibi bir çok çözücünde çözünürlüğünün yüksek olmasıyla birlikte pK_a değerinin 8,2 olmasından dolayı bazı çözücülerdeki çözünürlüğü daha yüksektir. Organik reaksiyonlarda pek çok sentezi kolaylaştıran benzotriazol, kullanımı yaygınlaşmış yararlı bir heterosiklik bileşiktir. Reaksiyon süresince kararlı olması, molekülün bazı kısımlarını; özellikle karbonil grubunu aktive edici bir etkiye sahip olması, tepkime sonunda ortamdan kolaylıkla uzaklaştırılabilmesi, zehirli olmayıp ve ucuz olması sebebiyle benzotriazol bileşiği organik sentezlerde sıklıkla kullanılmaktadır.



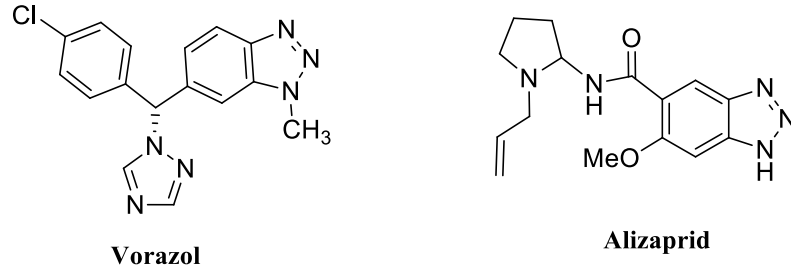
Şekil 2.1. Benzotriazol molekülü

Birçok benzotriazol türevi kristal yapıda ve kararlı olduğundan laboratuvar koşullarında uzun süre muhafaza edilebilir [17]. Benzotriazol kolaylıkla yer değiştirme reaksiyonu verebilir. Reaksiyonlar sırasında oldukça kararlıdır. Reaksiyon boyunca benzotriazol ve türevleri UV ışığı altında İTK ile rahatlıkla takip edilebilirler ve reaksiyon sonunda ortamdan kolaylıkla uzaklaştırılırlar.

Benzotriazol, bağlı olduğu gruba göre kimyasal reaksiyonlarda: iyi çıkıcı grup gibi davranır, proton kaybını aktive eder, katyonu kararlı kılar, anyon oluşumunu sağlar ya da radikal başlatıcı olarak davranır [18]. Benzotriazol, bu özellikleriyle son yıllarda organik kimyanın gözde bileşiklerindendir.

Benzotriazol sentetik açıdan değerli olmasının yanında, aynı zamanda biyolojik açıdan da önemli bir heterosiklik maddedir. Steroid olmayan aromataz inhibitörü olan Vorozol ve mide bulantısı ile kusma tedavisinde kullanılan bir ilaç olan Alizaprid benzotriazol halkasını içeren biyolojik olarak aktif heterosiklik bileşiklerdir [19, 20] (Şekil 2.). Son zamanlarda, 1-süstitüe benzotriazol karboksilik asitlerin, G proteinine (hücresinin dışından gelen sinyalleri hücre içine ileten ve hücre içinde değişiklikler oluşturan bir protein ailesi) bağlı olan reseptöre [21] ait agonistlere (bir reseptöre bağlanıp etki oluşturan ilaç) seçici olarak davranışı ilk defa literatürde rapor edilen bir

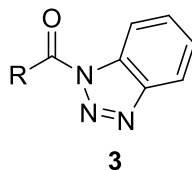
örnektir. Bununla birlikte benzotriazol esterlerin bir sınıfı da şiddetli akut solunum sendromu (SARS) proteazına karşı mekanizma esaslı inaktivatörler olarak literatüre rapor edilmiştir [22]. Buna ek olarak, benzotriazol içeren moleküllerin geliştirilmesi (özellikle heterosiklik bir sistem ile birleştirme) ve daha sonra yeni kimyasalların ciddi hastalıklara karşı etkinlik olasılıklarının araştırılması konusu artan bir şekilde ilgi çekmektedir [19, 20].



Şekil 2.2. Benzotriazol halkası bulunduran ilaçlar

3. N-AÇILBENZOTRIAZOL

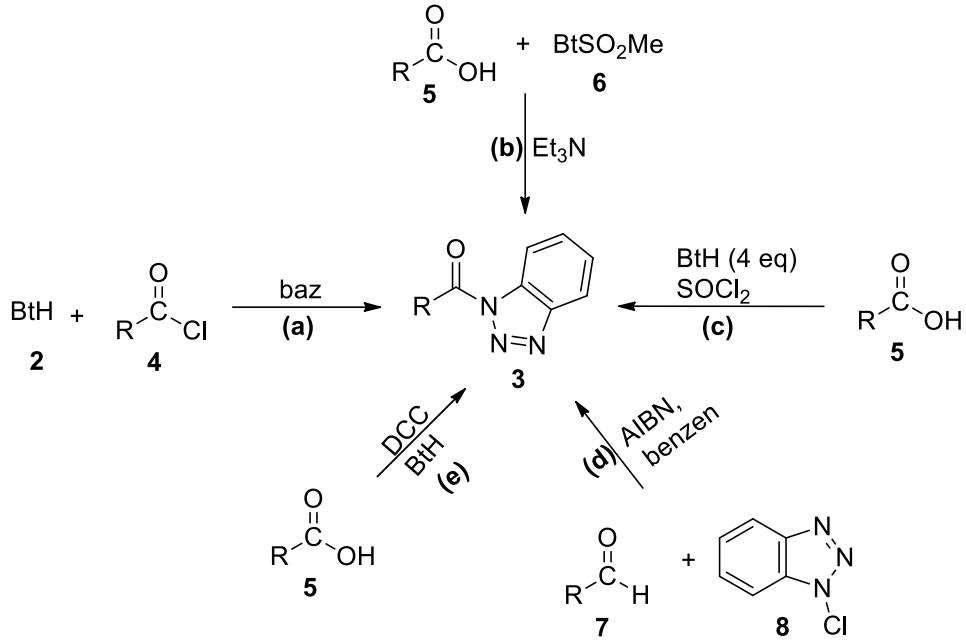
N-Açilazollerin açilleme reaktifi olarak kullanımı H. A. Staab'ın 1960'larda yaptığı çalışmalara dayanmaktadır [23]. *N*-Açilazol türevi olan *N*-açilbenzotriazoller literatürde pek çok organik bileşiğin sentezinde kullanılan açilleme ajanlarıdır (Şekil 3.1). *N*-Açilbenzotriazoller, benzotriazole çeşitli karboksilik asit ve türevleri arasındaki yer değiştirme reaksiyonlarından elde edilmiş aktif karbonil bileşikleridir.



Şekil 3.1. *N*-Açilbenzotriazol molekülü

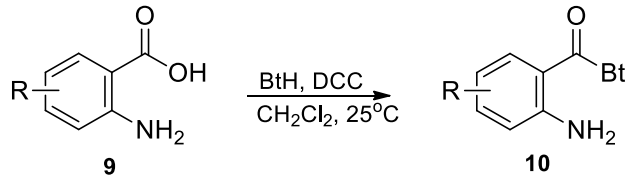
N-Açilbenzotriazollerin açilleme için kullanılan diğer aktif karbonil türevlerinin aksine birçok avantajı vardır. Bu bileşikler; kristal yapılu katı bileşiklerdir, organik çözücülerde çözünürler, nem çekmezler, hava ile temas ettiğinde kararlıdır, tartılabilir ve bozunmadan saklanabilirler. Bunların yanı sıra, sulu ortamlarda kullanılabilirler, geniş bir aralıktaki fonksiyonellikte uyumludurlar, kiral kararlılığa sahiptirler, seçicidirler, karboksilik asitlerden direkt olarak elde edilebilirler ve benzotriazol reaksiyon sonunda geri kazanılıp tekrar kullanılabilir [24]. Kararsız, eldesi ve saklanması zor diğer açilleme ajanlarının aksine kararlı katı bileşikler oldukları ve oda sıcaklığında bozunmadan saklanabildikleri için *N*-açilbenzotriazoller heterosiklik bileşiklerin sentezinde [25, 26], *N*-açillemelerinde [27-29], *O*-açillemelerinde [30, 31], *S*-açillemelerinde [31, 32] ve *C*-açillemelerinde [33, 34] reaktif olarak sıklıkla kullanılırlar.

Açilleme ajanı olarak uzun süredir kullanılan *N*-açilbenzotriazoller literatürde **a)** asit klorürlerin benzotriazol ya da türevleri ile reaksiyonundan [23, 35, 36], **b)** karboksilik asitlerin trietil amin varlığında, sülfonik anhidrit ve benzotriazol anyonunun oluşturduğu ara ürün ile reaksiyonundan [27], **c)** fazla miktarda kullanılan benzotriazol varlığında karboksilik asitlerin tiyonil klorür ile muamele edilmesinden [24], **d)** çeşitli aldehitler ile *N*-klorobenzotriazol arasında geçen reaksiyondan [37] ve **e)** disikloheksilkarbodiümit varlığında karboksilik asitlerin benzotriazol ile reaksiyonundan elde edilmişlerdir (Şekil 3.2).



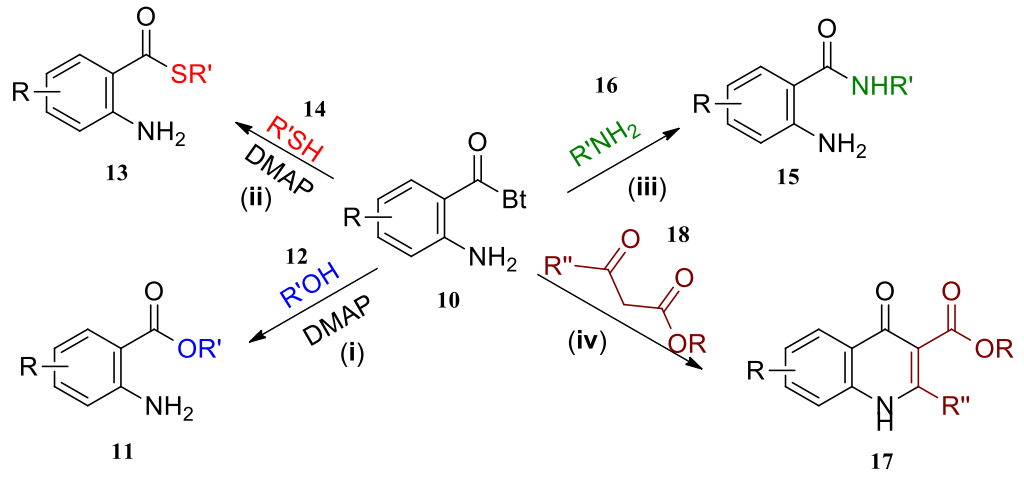
Şekil 3.2. *N*-Açilbenzotriazollerin literatürdeki sentez yöntemleri

N-Açilbenzotriazollerin asite duyarlı gruplara sahip karboksilik asitlerin aktivasyonunda daha ılımlı reaksiyon şartları sunması ve doğada yaygın olarak bulunan antranilik asitin türevlerinin sentetik organik kimyada giderek artan bir öneme sahip olması nedeniyle, daha önceki çalışmalarımızda benzotriazol kimyası kullanılarak çeşitli *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 3.3) [29].



Şekil 3.3. *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazol türevlerinin sentezi

Yine önceki çalışmalarımızda *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazol bileşikleri bir substrat olarak kullanılarak (i) antranilik asit esterleri [31], (ii) antranilik asit tiyoesterleri [31], (iii) antranilamidler [29] ve (iv) etil 2-sübstitüe-4-hidroksikinolin-3-karboksilaların sentezi gerçekleştirilmiştir [25] (Şekil 3.4).

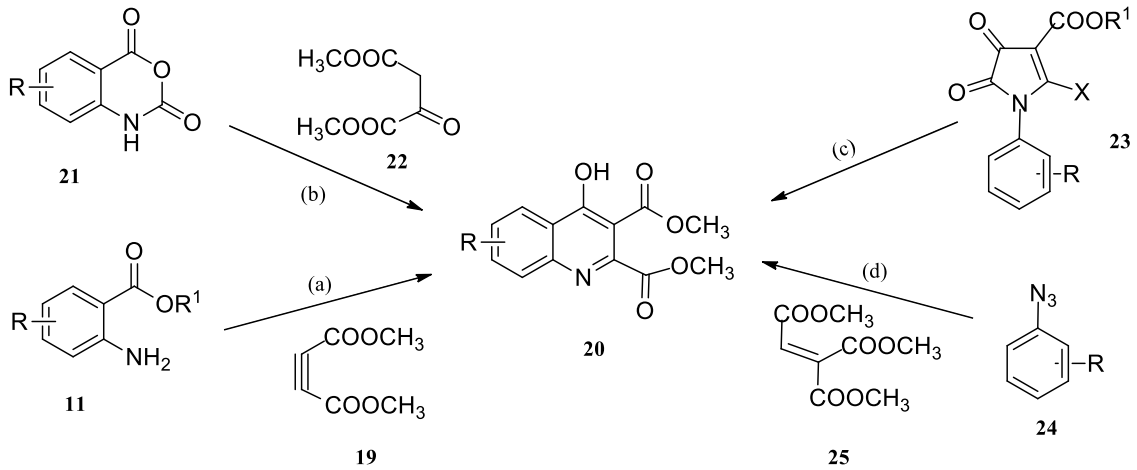


Şekil 3.4. *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazol türevleri kullanılarak yapılan sentezler

4. 4-HİDROKSİ-2,3-KİNOLİNDİKARBOKSİLATLARIN SENTEZİ

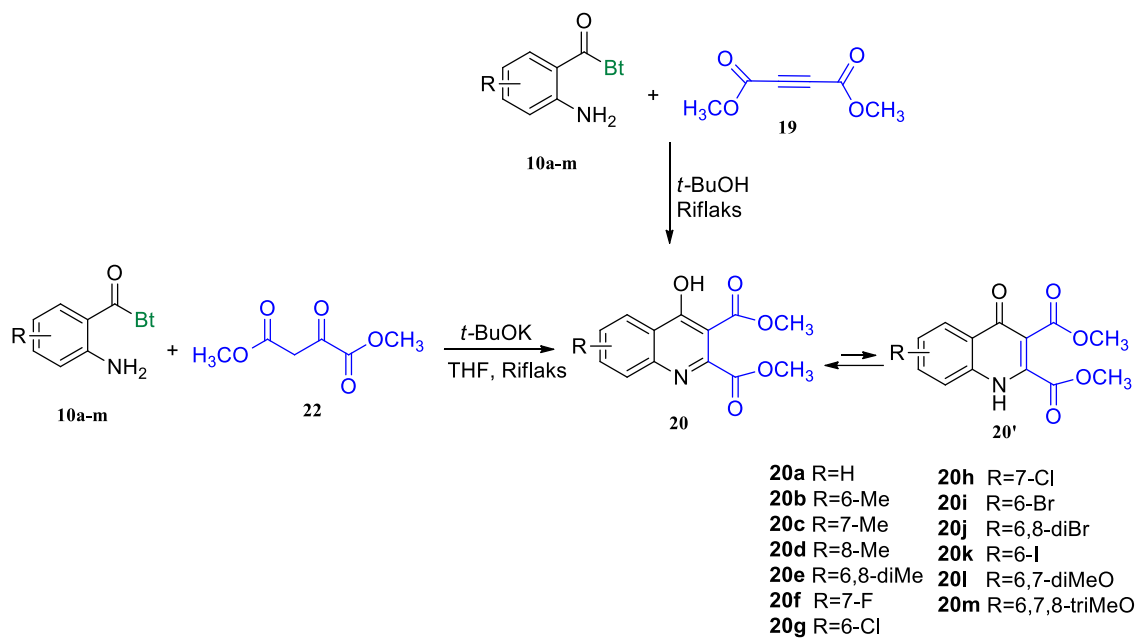
Önemli kinolon türevlerinden 4-hidroksi-2,3-kinolindikarboksilatlar ana yapılarında kinolon halkası bulunduran önemli bir bileşik grubunu oluşturmaktadırlar. 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatlardan elde edilen piridazino-kinolin-trionlar ve 4-amino-kinolin-2,3-dikarboksilatlar nöropatik ağrıların [38] ve bakteriyel bir hastalık olan Shigellosis'in tedavisinde [39] aktivite göstermişlerdir. Ayrıca Alzheimer hastalığının tedavisinde beta-secretase inhibitörü olarak kullanılmaktadırlar [40].

4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatlar literatürde: (a) o-aminoesterlerin dialkilasetilendikarboksilatla baz katalizör varlığındaki reaksiyonundan [41], (b) izatoik anhidritin aktif metilen grubuna sahip alkil 2-okzobütandioat ile reaksiyonundan [42], (c) 4,5-dimetoksikarbonil-1-aril-1H pirol-2,3-dionun piroliz reaksiyonundan [43] ve (d) fenilazidlerle elektron çekici gruplar taşıyan olefinlerden elde edilen diazo bileşiklerinin yüksek sıcaklıkta termal düzenlenmesinden [44] elde edilmişlerdir (Şekil 4.1). 4-Hidroksi-2,3-kinolindikarboksilatların sentezinde substrat olarak kullanılan maddelerin hem hazırlanışının zor olması, toksisitelerinin yüksek olması ve literatürde az sayıda yöntemin olması sebebiyle yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 4.1. 4-Hidroksi-2,3-kinolindikarboksilatlar için literatürdeki sentez yöntemleri

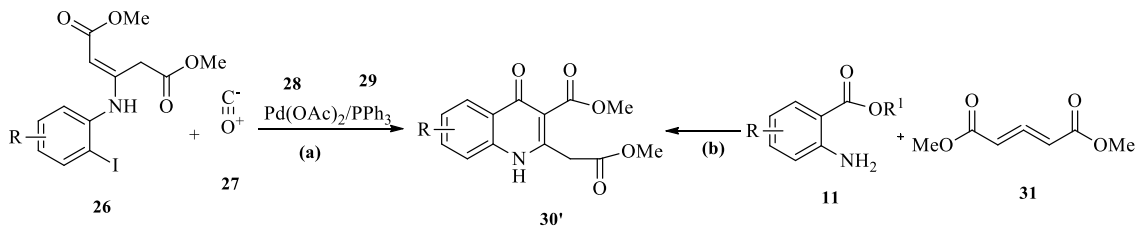
Tezin bu aşamasında *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazol bileşikleri ile dimetil-2-oksosüksinatın tersiyer bütoksit (*t*-BuOK) varlığında THF içerisinde veya dimetilasetilendikarboksilatın tersiyer bütanol (*t*-BuOH) içerisinde reaksiyona sokulup 4-hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatların yeni bir yöntem ile elde edilmesi amaçlanmaktadır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatlar için önerilen sentez yöntemi

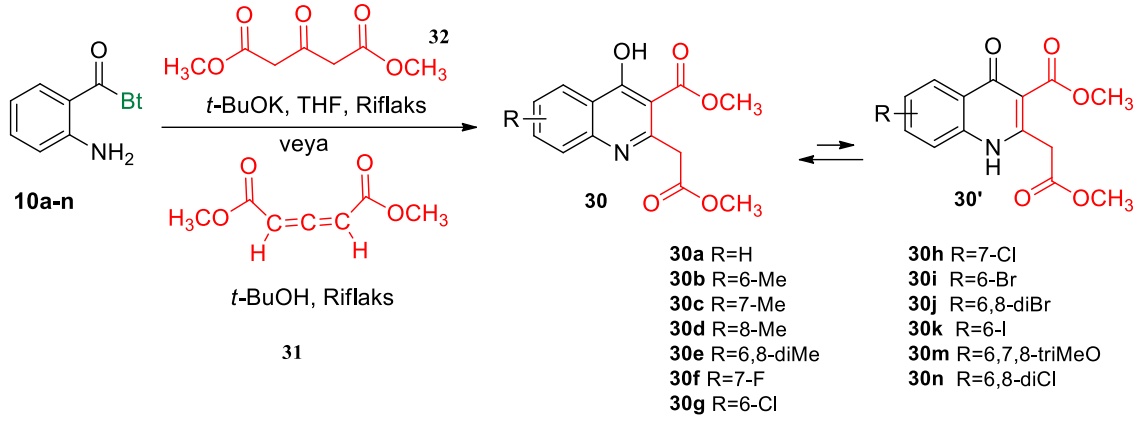
5. METİL 4-HİDROKSİ-2-(2-METOKSİ-2-OKZOETİL)KİNOLİN-3-KARBOKSİLATLARIN SENTEZİ

4-Kinolonların bu güne kadar sayısız türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdikleri yapılan çalışmalarla görülmüştür. Bu sebeple bu çekirdek yapıyı içeren yeni kinolon türevlerini hazırlamak hala önem taşımaktadır. Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar yapısında kinolon halkası bulunduran bir diğer 4-kinolon türevidir. Bu bileşiklerin sentezi ile ilgili literatürde çok az bilgi bulunmaktadır. Literatürde var olan sentez yöntemleri (a) dimetil 3-((2-iyodofenil)amino)pent-2-enedioat ile karbonmonoksitin paladyum asetat ve trifenilfosfin ile olan reaksiyonundan [45] ve (b) metilantranilat ile dimetilallendikarboksilatın reaksiyonundan [46] metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat sentezini içermektedir (Şekil 5.1). Bu bileşiklerin sentezine yönelik çok fazla çalışma bulunmadığı ve mevcut olan yöntemlerde hem katalizör kullanılması hem de pahalı reaktiflerin kullanılmasından dolayı alternatif bir sentez yönteminin bulunmasına ihtiyaç duyuldu.



Şekil 5.1. Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar için literatürdeki sentez yöntemleri

Bu tez çalışmasının son aşamasında ise *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazollerini dimetil 1,3-asetondikarboksilat veya dimetilallendikarboksilat ile reaksiyona sokup metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatların yeni bir sentez yöntemi ile elde edilmesi amaçlanmaktadır (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar için önerilen sentez yöntemi

6. DENEYSEL ÇALIŞMA

6.1. Genel Deneyisel Çalışmalar

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları MettlerToledo MP90 cihazı ile tayin edildi ve doğrulanmadı. NMR spektrumları DMSO- d_6 veya $CDCl_3$ içinde, Agilent Premium Compact +AR spektrometresi ile 1H için 400 MHz ve ^{13}C için 100 MHz’de kaydedilmiştir. Elementel analizleri VarioEL III cihazı ile yapıldı. Kütle tayinleri HRMS Shimadzuhybrid LC-MS-IT-TOF spektrometresi kullanılarak gerçekleştirildi. IR spektrumları Perkin Elmer 100 FTIR spektrometresinde alındı. Tedarikçilerden temin edilen kimyasallar herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanıldı. Çözücüler çeşitli saflaştırma ve kurutma işlemlerinden sonra kullanıldı. *t*-BuOH moleküler elek (moleküler sieve) ile kurutulmuştur. THF, Na metali üzerinden damıtılarak taze olarak kullanılmıştır. Başlangıç maddelerinden *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazoller daha önce geliştirdiğimiz literatür yöntemi ile sentezlendi [29].

6.2. Maddelerin Sentezi

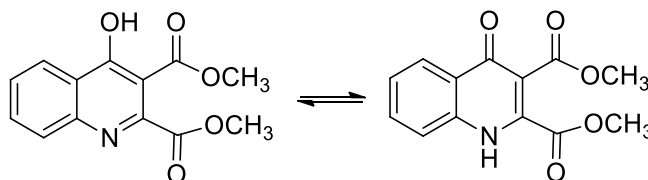
6.2.1. 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatların (20a-m) sentezi

6.2.1.1. 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatlar (20a-m) için genel sentez yöntemi

N-(2-Aminobenzoil)benzotriazol (0.5 mmol) ile dimetilasetilendikarboksilat (1.0 mmol) tersiyer butanol (5 ml) içerisinde 48 saat karıştırılarak azot atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü uçurulup vakumda kurutulduktan sonra reaksiyon karışımı etanol veya etil asetat içerisinde yeniden kristallendirildi.

6.2.1.2. 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatlar (20a-m) için deneysel çalışmalar

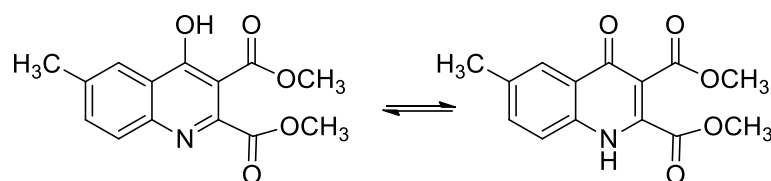
Dimetil 4-hidroksikinolin-2,3-dikarboksilat (20a-20a’)



Beyaz katı (96 mg, %85), E.N.: 218-220°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.53 (s, 1H x (0.65/0.90) enol form), 9.18 (s, 1H x (0.25/0.90) keto form), 8.33 (dq, J = 8.4 Hz, J = 0.8 Hz, 1H, enol + keto form), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H x (0.68/1.04) enol form), 7.85-7.86 (m, 1H (0.72/1.09) enol form), 7.69-7.65 (m, 1H x (0.37/1.09) keto form), 7.63-7.59 (m, 1H x

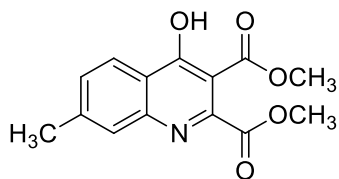
(0.75/1.13) enol form, 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H x (0.36/1.04) keto form), 7.41-7.37 (m, 1H x (0.38/1.13) keto form), 4.00 (s, 3H, keto + enol form), 3.99 (s, 3H x (2.46/3.51) enol form), 3.93 (s, 3H x (1.05/3.51) keto form). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.1, 169.4, 167.6, 167.4, 166.0, 162.0, 151.8, 148.9, 138.1, 133.7, 133.3, 133.1, 129.3, 127.4, 126.5, 126.0, 125.2, 123.4, 119.8, 119.0, 118.0, 100.6, 54.3, 53.3, 53.0, 52.9. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ için hesaplanan HRMS, m/z 262.0710 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan, m/z 262.0702. IR ν_{max} (KBr): 3454, 3029, 1735, 1616, 1554, 1307 cm^{-1} .

Dimetil 4-hidroksi-6-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (20b-20b')



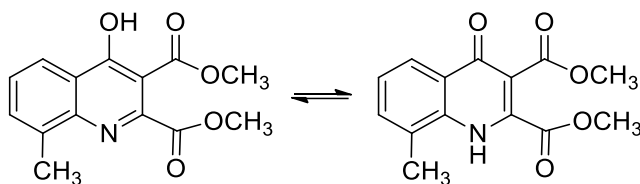
Beyaz katı (111 mg, %66), E.N.: 208-210°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.44 (s, 1Hx(0.94/1.3) enol form), 9.34 (s, 1H x (0.36/1.3) keto form) 8.10 (s, 1H x (0.35/1.29) keto form), 8.02 (s, 1H x (0.94/1.29) enol form), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H (0.96/1.35) enol form), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H x (0.97/1.35) enol form), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H x (0.39/1.35) keto form), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H x (0.38/1.35) keto form), 3.98 (s, 6H x (5.94/8.45) enol form), 3.96 (s, 6H (1.34/8.45) enol form), 3.92 (s, 6H x (1.17/8.45) keto form), 2.54 (s, 3H x (3.0/4.17) enol form), 2.44 (s, 3H x (1.17/4.17) keto form). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 175.9, 169.7, 167.5, 167.1, 166.3, 162.1, 150.9, 147.4, 137.7, 136.2, 135.5, 135.4, 135.2, 133.1, 129.0, 126.0, 125.6, 122.3, 119.7, 118.5, 118.0, 100.6, 54.2, 53.2, 53.0, 52.9, 21.7, 21.2. HRMS $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ için hesaplanan m/z 276.0866 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan, m/z 276.0853. IR ν_{max} (KBr): 3444, 3085, 1738, 1613, 1559, 1301 cm^{-1} .

Dimetil 4-hidroksi-7-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (20c)



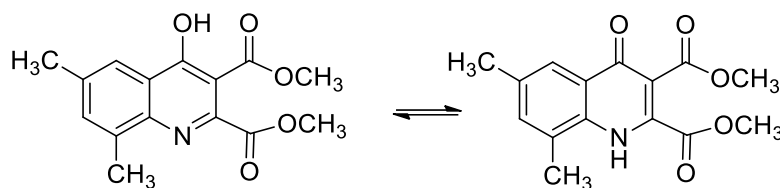
Beyaz katı (73 mg, %53), E.N.: 224-226°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.24 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 174.3, 166.1, 162.4, 144.1, 139.6, 137.2, 127.2, 125.3, 124.0, 119.2, 116.7, 54.3, 52.6, 21.9. HRMS $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ için hesaplanan m/z 276.0866 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan, m/z 276.0855. IR ν_{max} (KBr): 3470, 3050, 1737, 1617, 1557, 1305 cm^{-1} .

Dimetil 4-hidroksi-8-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (20d-20d')



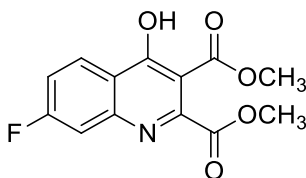
Beyaz katı (118 mg, %86), E.N.: 208-210°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.45 (s, 1H x (0.95/1.45) enol form), 8.87 (s, 1H x (0.50/1.45) keto form), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H x (0.53/1.51) keto form), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H x (0.98/1.51) enol form), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H x (0.97/1.46) enol form), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H x (0.49/1.46) keto form), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H x (1.11/1.71) enol form), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H x (0.60/1.71) keto form), 4.02 (s, 3H (1.68/4.82) keto form), 3.99 (s, 3H x (3.14/4.82) enol form), 3.98 (s, 3H x (2.90/4.58) enol form), 3.94 (s, 3H x (1.68/4.58) keto form), 2.73 (s, 3H x (3.0/4.70) enol form), 2.55 (s, 3H x (1.70/4.70) keto form). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.4, 169.6, 167.8, 167.6, 166.0, 162.3, 150.4, 147.9, 137.7, 136.9, 134.3, 133.5, 132.4, 127.0, 126.0, 125.2, 124.8, 124.6, 121.1, 119.7, 119.1, 100.2, 54.4, 53.2, 52.9, 52.8, 17.9, 16.4. HRMS $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ için hesaplanan m/z 276.0866 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan, m/z 276.0853. IR ν_{max} (KBr): 3450, 3020, 1740, 1720, 1621, 1583, 1314 cm^{-1} .

Dimetil 4-hidroksi-6,8-dimetilkinolin-2,3-dikarboksilat (20e-20e')



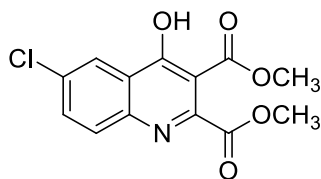
Beyaz katı (125 mg, %87), E.N.: 120-123°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.37 (s, 1Hx(0.93/1.35) enol form), 8.85 (s, 1Hx(0.43/1.35) keto form), 7.97 (s, 1Hx(0.43/1.35) keto form), 7.92 (s, 1Hx(0.90/1.3) enol form), 7.49 (s, 1Hx(0.96/1.42) enol form) 7.34 (s, 1Hx(0.46/1.42) keto form) 2.68 (s, 3Hx(3.08/4.55) enol form, 2.51 (s, 3Hx(1.47/4.55) keto form), 2.49 (s, 3Hx(3.13/4.59) enol form), 2.41 (s, 3Hx(1.46/4.59) keto form). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.2, 169.7, 167.9, 167.0, 166.3, 162.3, 149.5, 146.5, 137.3, 137.1, 136.0, 135.7, 135.0, 134.9, 132.1, 126.1, 125.1, 123.7, 119.9, 119.7, 118.7, 100.2, 54.4, 53.1, 52.9, 52.9, 21.7, 21.1, 17.8, 16.3. HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ için hesaplanan, m/z 290.1023 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan, m/z 290.1017. IR ν_{max} (KBr): 3468, 3030, 1744, 1706, 1694, 1577, 1310 cm^{-1} .

Dimetil 4-hidroksi-7-florokinolin-2,3-dikarboksilat (20f)



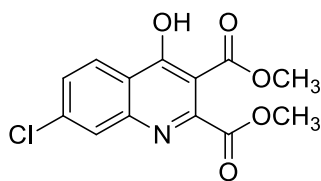
Beyaz katı (83 mg, %59), E.N.: 234-238°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.39 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 9.2$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 10.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 174.0, 166.1, 163.7, 162.5, 141.1, 137.3, 128.8, 123.0, 117.6, 114.4, 105.2, 54.5, 52.7. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{F}$ için hesaplanan m/z 280.0616 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan, m/z 280.0603. IR ν_{max} (KBr): 3462, 3077, 1739, 1618, 1558, 1305 cm^{-1} .

Dimetil 4-hidroksi-6-klorokinolin-2,3-dikarboksilat (20g)



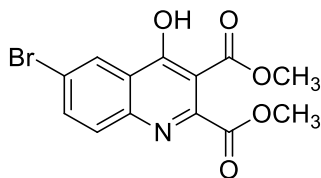
Beyaz katı (82 mg, %56), E.N.: 230-234°C. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.56 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 173.5, 165.9, 162.1, 138.2, 137.5, 133.9, 130.2, 126.9, 124.2, 122.6, 117.1, 54.5, 52.7. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{Cl}$ için hesaplanan, m/z 296.0320 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan, m/z 296.0304. IR ν_{max} (KBr): 3470, 3095, 1736, 1720, 1611, 1573, 1303 cm^{-1} .

Dimetil 4-hidroksi-7-klorokinolin-2,3-dikarboksilat (20h)



Beyaz katı (102 mg, %69), E.N.: 244-245°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.39 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 174.1, 165.9, 162.1, 140.4, 138.3, 137.3, 127.7, 125.7, 124.5, 119.3, 117.7, 54.5, 52.7. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{Cl}$ için hesaplanan m/z 296.0320 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan, m/z 296.0306. IR ν_{max} (KBr): 3466, 3037, 1738, 1615, 1558, 1300 cm^{-1} .

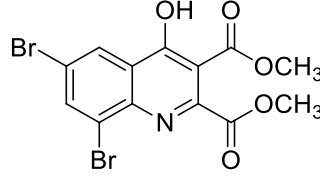
Dimetil 4-hidroksi-6-bromokinolin-2,3-dikarboksilat (20i)



Beyaz katı (103 mg, %61), E.N.: 230-232°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.55 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 173.4, 165.8, 162.1, 138.5, 137.5, 136.5, 127.4, 127.3, 122.7, 118.3, 117.2, 54.5, 52.7. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{Br}$ için

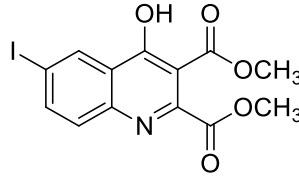
hesaplanan m/z 339.9815 $[M+H]^+$; bulunan, m/z 339.9805. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3300, 3050, 1733, 1719, 1619, 1470, 1298 cm^{-1} .

Dimetil 4-hidroksi-6,8-dibromokinolin-2,3-dikarboksilat (20j)



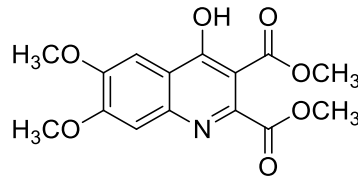
Dimetil 6,8-dibromo-4-hidroksikinolin-2,3-dikarboksilat, aromatik halkada bulunan elektron çekici iki bromun varlığından dolayı elde edilemedi.

Dimetil 4-hidroksi-6-iyodokinolin-2,3-dikarboksilat (20k)



Beyaz katı (124 mg, %64), E.N.: 242-243°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.49 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 173.2, 165.9, 162.1, 141.8, 138.8, 137.5, 133.7, 127.5, 122.4, 117.4, 90.7, 54.5, 52.7. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{I}$ için hesaplanan m/z 387.9676 $[M+H]^+$; bulunan, m/z 387.9677. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3300, 3025, 1744, 1717, 1614, 1570, 1298 cm^{-1} .

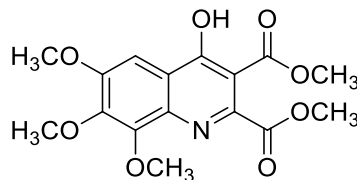
Dimetil 4-hidroksi-6,7-dimetoksikinolin-2,3-dikarboksilat (20l)



Beyaz katı (116 mg, %72), E.N.: 211-214°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.6, 167.6, 165.5, 155.2, 150.2, 151.1, 146.4, 114.3, 108.4, 101.0, 100.0, 56.4, 56.3, 53.1, 53.0. HRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_7$ için hesaplanan m/z 322.0921

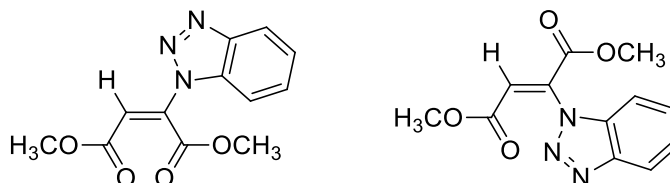
[M+H]⁺; bulunan, *m/z* 322.0917. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3505, 3340, 2934, 1738, 1712, 1626, 1549, 1316 cm⁻¹.

Dimetil 4-hidroksi-6,7,8-trimetoksikinolin-2,3-dikarboksilat (20m)



Beyaz katı (145 mg, %83), E.N.: 140-142°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.26 (br s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.5, 165.8, 163.1, 152.2, 145.8, 142.7, 141.4, 128.9, 122.3, 112.1, 100.2, 62.2, 61.3, 56.4, 54.0, 52.5. HRMS C₁₆H₁₇NO₈ için hesaplanan *m/z* 352.1027 [M+H]⁺; bulunan, *m/z* 352.1029. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3470, 3025, 2985, 1743, 1621, 1573, 1269 cm⁻¹.

(*E* ve *Z*)-Dimetil 2-(1-benzotriazolil) maleat (33)



Sarı yağ (107 mg, %82). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.62), 8.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1.00 H), 7.62-7.61 (m, 1.35 H), 7.55-7.47 (m, 1.75 H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1.00 H), 7.35 (s, 0.50 H), 7.33 (s, 1.24 H), 6.67 (s, 0.61 H), 4.05 (s, 1.96 H), 3.87 (s, 3.00 H), 3.85 (s, 2.07 H), 3.56 (s, 2.88 H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.6, 162.8, 162.3, 162.1, 146.6, 145.5, 140.4, 134.1, 133.5, 131.1, 129.7, 128.5, 128.4, 125.6, 124.4, 121.2, 120.3, 110.8, 110.0, 109.6, 53.7, 52.6, 52.5, 51.8. HRMS C₁₂H₁₁N₃O₄ için hesaplanan *m/z* 262.0822 [M+H]⁺; bulunan, *m/z* 262.0815, 262.0810. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3030, 2962, 1736, 1645, 1440, 12667, 749 cm⁻¹.

6.2.2. Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatların (30a-m) sentezi

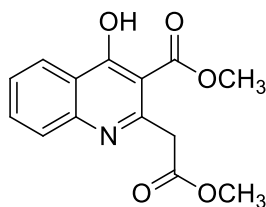
6.2.2.1. Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar (30a-m) için genel sentez yöntemi

METOT A: Kuru THF (5 mL) içerisinde *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazol (0.5 mmol) ile dimetil 1,3-asetondikarboksilat (0.5 mmol) *t*-BuOK (0.6 mmol) katalizörü varlığında azot atmosferi altında 24 saat riflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra THF uçurulup kurutuldu. Kuruyan katıların üzerine su (3 mL) ilave edilip 1 saat karıştırıldıktan sonra çözünmeyen katılar süzülerek ayrıldı. Süzgeç kağıdında kuruyan katılar etanol veya etil asetat içerisinde yeniden kristallendirildi.

METOT B: Kuru *t*-BuOH (5 mL) içerisinde *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazol (0.5 mmol) ile dimetilallendikarboksilat (1.0 mmol) herhangi bir baz katalizör kullanmadan azot atmosferi altında 2 saat riflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra *t*-BuOH uçurulup kurutuldu. Kuruyan katılar etanol veya etil asetat içerisinde yeniden kristallendirildi.

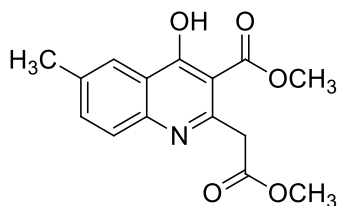
6.2.2.2. Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar (30a-m) için deneysel çalışmalar

Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (30a)



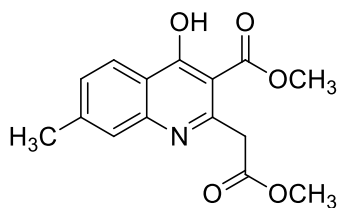
Beyaz katı (Metot A: 87 mg, %63, Metot B: 128 mg, %93), E.N.: 226-228°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.08 (br s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 174.1, 169.0, 167.2, 147.2, 139.3, 133.1, 125.7, 125.5, 124.8, 118.7, 114.4, 52.7, 52.1, 38.3.

Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-6-metilkinolin-3-karboksilat (30b)



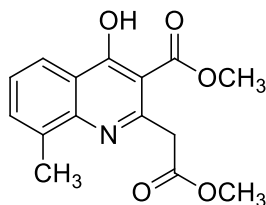
Beyaz katı (Metot A: 78 mg, %54, Metot B: 108 mg, %75), E.N.: 248-249°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.11 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 173.9, 169.1, 167.3, 146.8, 137.4, 134.4, 134.2, 125.5, 124.9, 118.7, 114.1, 52.7, 52.0, 38.4, 21.2.

Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-7-metilkinolin-3-karboksilat (30c)



Beyaz katı (Metot A: 89 mg, %62, Metot B: 116 mg, %80), E.N.: 240-241°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.96 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 173.9, 169.1, 167.2, 147.0, 143.4, 139.5, 126.4, 125.7, 123.6, 118.0, 114.3, 52.7, 52.0, 38.4, 21.8.

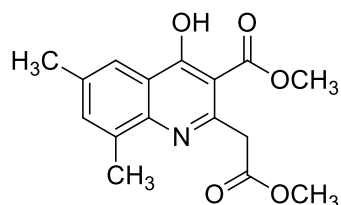
Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-8-metilkinolin-3-karboksilat (30d)



Beyaz katı (Metot A: -, Metot B: 94 mg, %62), E.N.: 240-241°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.73 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz,

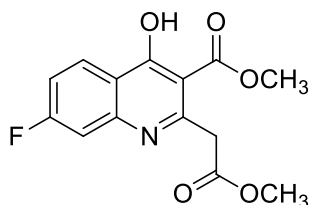
DMSO- d_6): δ 174.3, 169.3, 167.2, 147.2, 138.1, 134.0, 127.0, 125.8, 124.4, 123.6, 114.9, 52.6, 52.1, 37.9, 17.9.

Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-6,8-dimetilkinolin-3-karboksilat (30e)



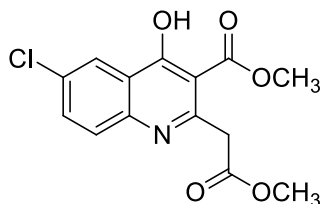
Beyaz katı (Metot A: 8 mg, %5, Metot B: 106 mg, %70), E.N.: 170-172°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 174.1, 169.4, 167.3, 146.8, 136.2, 135.4, 133.8, 126.9, 125.9, 122.8, 114.7, 52.6, 52.1, 37.9, 21.1, 17.8.

Metil 7-floro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (30f)



Beyaz katı (Metot A: 78 mg, %53, Metot B: 126 mg, %86), E.N.: 251-252°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.15 (br s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.28-7.12 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 173.4, 168.9, 166.8, 147.7, 129.2, 129.1, 114.9, 113.7, 113.4, 104.1, 114.8, 52.8, 52.2, 38.3.

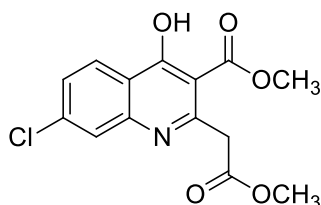
Metil 6-kloro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (30g)



Beyaz katı (Metot A: 67 mg, %43, Metot B: 148 mg, %96), E.N.: 255-260°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.28 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (100

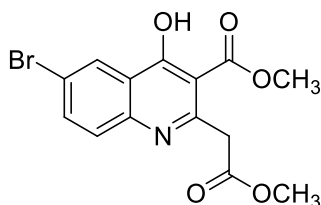
MHz, DMSO- d_6): δ 172.9, 168.9, 166.8, 147.7, 138.0, 133.2, 129.4, 126.6, 124.6, 121.3, 114.7, 52.8, 52.2, 38.4.

Metil 7-kloro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (30h)



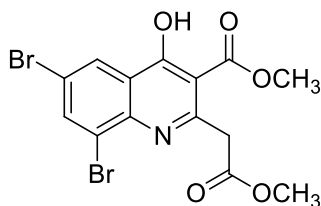
Beyaz katı (Metot A: 85 mg, %55, Metot B: 130 mg, %84), E.N.: 240-241°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.16 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 173.5, 168.9, 166.8, 147.8, 140.1, 137.6, 128.0, 125.2, 124.1, 117.9, 115.1, 52.8, 52.2, 38.4.

Metil 6-bromo-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (30i)



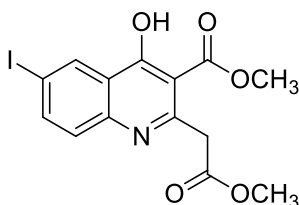
Beyaz katı (Metot A: 91 mg, %51, Metot B: 170 mg, %96), E.N.: 243-244°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 172.8, 168.9, 166.8, 147.7, 138.3, 135.9, 127.8, 127.0, 121.4, 117.5, 114.8, 52.8, 52.2, 38.4.

Metil 6,8-dibromo-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (30j)



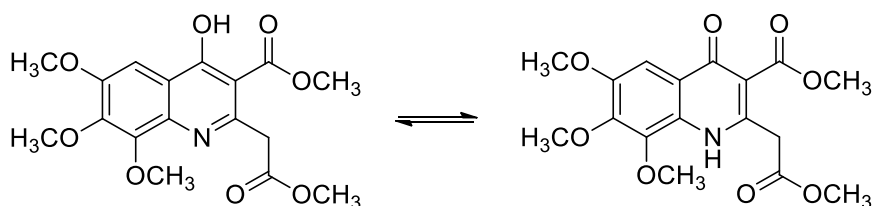
Halka üzerinde bulunan iki Br atomunun elektronik etkisinden ötürü sentezi gerçekleştirilemedi.

Metil 6-iyodo-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (30k)



Açık sarı katı (Metot A: 120 mg, %60, Metot B: 188 mg, %94), E.N.: 246-247°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.22 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.6, 168.9, 166.8, 147.6, 141.2, 138.6, 134.0, 127.2, 121.1, 114.9, 89.6, 52.8, 52.2, 38.4.

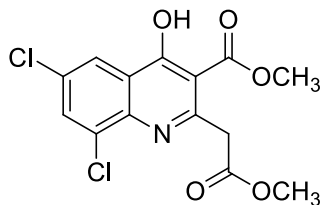
Metil 6,8,8-trimetoksi-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (30m, 30m')



Sarı katı (Metot A: 10 mg, %5, Metot B: 170 mg, %93), E.N.: 160-162°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.50 (s, 1H x (0.29/1.02)), 11.36 (s, 1H x (0.73/1.02)), 7.32 (s, 1H x (0.24/0.91)), 7.30 (s, 1H x (0.67/0.91)), 3.96 (s, 3H x (1.61/3.92)), 3.94 (s, 3H x (2.31/3.92)), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H x (1.26/3.86)), 3.88 (s, 3H x (2.60/3.86)), 3.70 (s, 3H x (2.39/3.28)), 3.65 (s, 3H (2.24/3.05)), 3.64 (s, 3H x (0.89/3.28)), 3.60 (s, 3H x

(0.81/3.05)). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 172.9, 169.4, 167.3, 151.3, 146.2, 145.5, 128.8, 121.8, 114.1, 100.7, 62.1, 61.3, 56.3, 52.5, 52.3, 37.7.

Metil 6,8-dikloro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (30n)

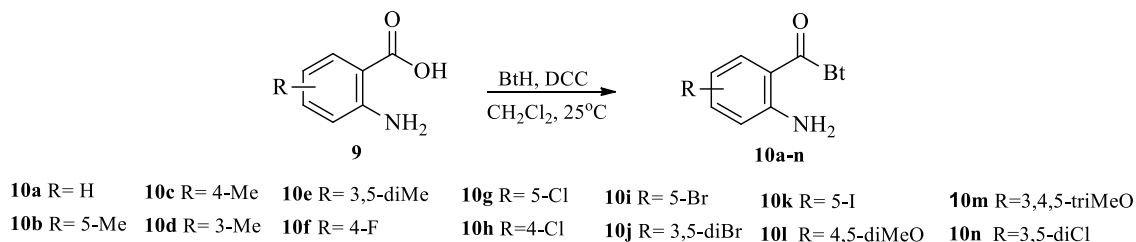


Halka üzerinde bulunan iki Cl atomunun elektronik etkisinden ötürü sentezi gerçekleştirilemedi.

7. SONUÇ VE TARTIŞMA

7.1. 4-Hidroksikinolin 2,3-dikarboksilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

Bu tez çalışmasının ön aşamasında başlangıç maddeleri olan *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazoller; antranilik asit ve türevleri ile benzotriazolün disikloheksilkarbodiimit (DCC) katalizörlüğünde oda sıcaklığında, reaksiyona sokularak sentezlenmiştir (Şekil 7.1) [29].



Şekil 7.1. *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazoller için sentez yöntemi

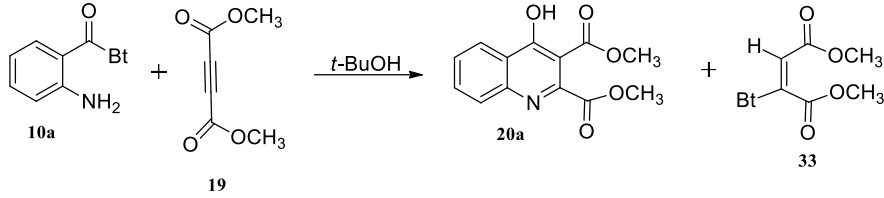
Başlangıç maddelerin sentezi sonrası ilk aşamada *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazol ile 2-okzobütandioat arasındaki reaksiyondan *t*-BuOK varlığında 4-hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatların sentezi planlandı. Bileşikler sentezlemek için öncelikli olarak *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazol bileşiğinin 10a 2-okzobütandioat ile *t*-BuOK varlığında farklı çözücülerde reaksiyonları denendi (Tablo 7.1).

Tablo 7.1. *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazol ile 2-okzobütandioat için denenen farklı reaksiyon şartları

Çözücü	Reaksiyon süresi (saat)	% Verim (20a)
THF	12 (oda sıcaklığı)	-
THF	48 (kaynatma)	6
<i>t</i> -BuOH	12 (oda sıcaklığı)	-
<i>t</i> -BuOH	48 (kaynatma)	21
DMF	12 (oda sıcaklığı)	-
DMF	48 (kaynatma)	-
Ph ₂ O	12 (oda sıcaklığı)	-
Ph ₂ O	48 (kaynatma)	-
Dioksan	48 (kaynatma)	24

Tablo 7.1'deki değerler incelendiğinde reaksiyonların oda sıcaklığında gerçekleşmediği, kaynatma sonucunda da alınan verimlerin bir hayli düşük olduğu gözlemlendi. Bu sebeple bu örnek reaksiyon dimetilasetilendikarboksilat kullanılarak *t*-BuOH içerisinde tekrar denendi (Tablo 7.2).

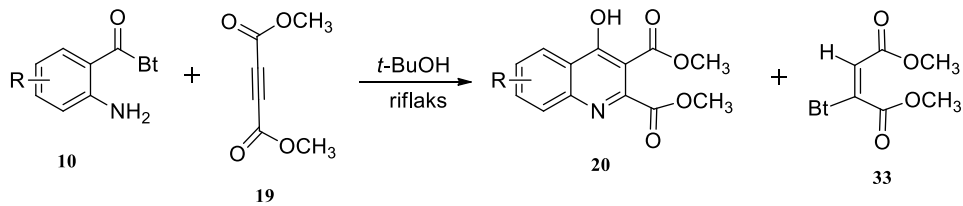
Tablo 7.2. *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazol ile dimetilasetilendikarboksilatın *t*-BuOH içerisindeki reaksiyonu



Çözücü	Kullanılan Baz	Reaksiyon süresi (saat)	% Verim (20a)
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -BuOK	48 (kaynatma)	67
<i>t</i> -BuOH	-	48 (kaynatma)	85

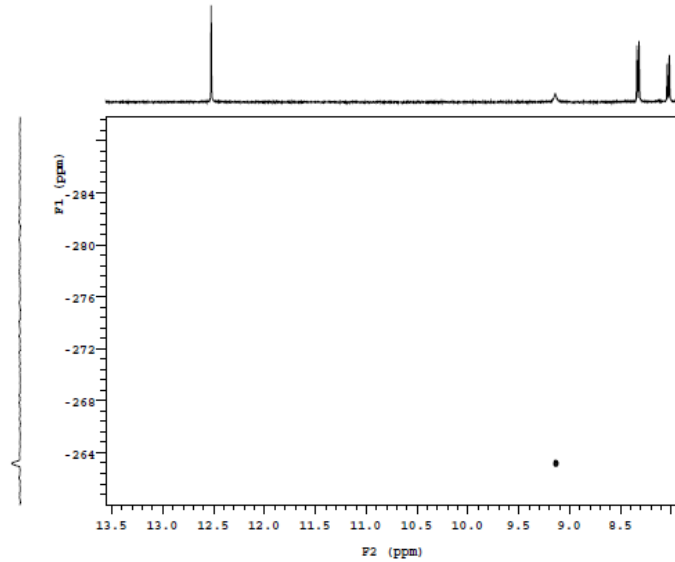
Tablo 7.2 incelendiğinde dimetilasetilendikarboksilat kullanılarak **20a** bileşiğinin daha yüksek verimlerle sentezlendiği, ayrıca en yüksek verimin baz kullanılmadan elde edildiği görülmektedir. Elde edilen bu optimize reaksiyon şartları kullanılarak diğer bileşiklerin sentezi gerçekleştirildi. Tablo 7.3'de sentezlenen bileşiklere ait erime noktaları ve verimleri gösterilmektedir.

Tablo 7.3. Sentezlenen 4-hidroksikinolin 2,3-dikarboksilat türevlerinin erime noktaları ve verimleri



Bileşik	E.N. (°C)	% Verim	Bileşik	E.N. (°C)	% Verim
20a	218-220	85	20h	244-245	69
20b	208-210	66	20i	230-232	61
20c	224-226	53	20j	reaksiyon gerçekleşmedi.	
20d	208-210	86	20k	242-243	64
20e	120-123	87	20l	211-214	72
20f	234-238	59	20m	140-142	83
20g	230-234	56			

Geliştirilen bu yeni yöntemle **20j** dışındaki bütün bileşiklerin yüksek verimlerle elde edildiği görülmektedir (Tablo 7.3). **10j** bileşiğinin aromatik halkadaki sübstitüe brom atomlarının elektron çekici özelliğinden dolayı ve atom hacimlerinin büyük olmasından kaynaklı aynı düzlemde yer alamamasından halkalaşma reaksiyonunun gerçekleşmediği düşünülmektedir. Elde edilen bileşiklerin yapı tayini NMR spektroskopisi ve HRMS yardımı ile gerçekleştirildi. Ekler kısmında verilen ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde aşağı alanda karakteristik bir singlet pik gözlemlendi. Bu pik 11.26 – 12.56 ppm aralığında bileşiklerin enol formlarındaki OH protonuna ait olduğu düşünülmektedir. Yine ^1H -NMR spektrumlarında bulunan 8.33 ppm ile 8.87 ppm aralığında gelen singlet sinyalin keto formunu tercih eden bileşiklerdeki NH protonuna ait olduğu düşünülmüştür. Bu bileşiklerden **20a**'nın CDCl_3 içerisindeki proton NMR analizi sırasında bu bileşiğin iki tautomer yapısının karışım halinde bulunduğu gözlemlendi. Bu tautomer yapılarından hangisinin baskın olduğunu anlamak için ^1H - ^{15}N HSQC deneyi gerçekleştirildi (Şekil 7.2). ^1H - ^{15}N HSQC spektrumunda 9.18 ppm'de gözlenen sinyalle N atomu sinyali arasında kesişme olduğu için bu sinyalin 4-kinolon yapısındaki NH protonuna ait olduğu, 12.50 ppm'de gözlenen diğer sinyalin ise 4-hidroksikinolin yapısındaki OH protonuna ait olduğu anlaşıldı. Bu iki yapının tautomerleşme oranı ^1H -NMR spektrumundan alınan verilere göre %72/%28 olarak hesaplanmıştır.

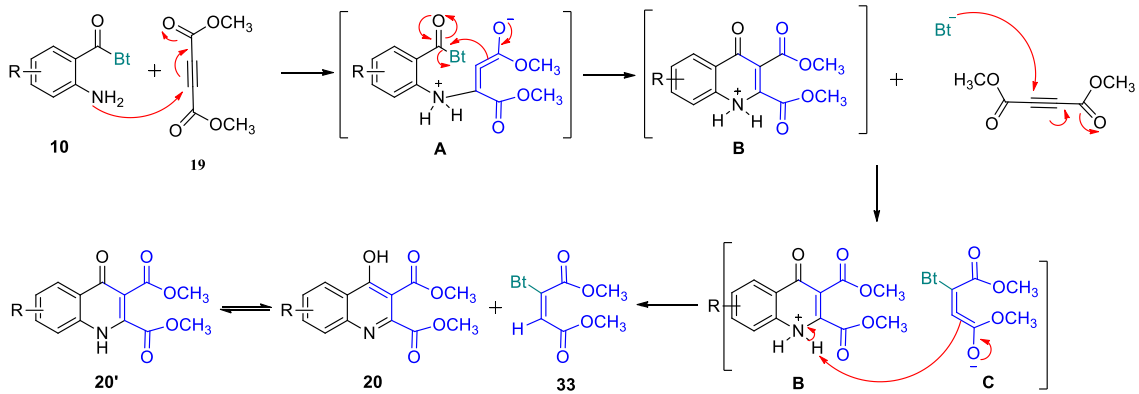


Şekil 7.2. Dimetil 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatın ^1H - ^{15}N HSQC spektrumu

Ekler bölümünde verilen ^{13}C -NMR sonuçları değerlendirildiği zaman ester karbonil grubundaki karbon atomlarının 176.4 - 165.5 ppm aralığında rezonans oldukları, metil gruplarına ait olan karbon atomlarının da 54.5 - 52.5 ppm de rezonans oldukları

gözlenmiştir. Ayrıca yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisinden elde edilen analiz sonuçları da **20a-m** bileşiklerinin sentezlendiğini destekleyen sonuçlar vermiştir.

Halkalaşma ürününü veren olası mekanizma Şekil 7.3'de gösterilmektedir. Reaksiyonların *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazollerin dimetilasetilendikarboksilata aza-Michael katılması ile başladığı düşünülmektedir. Çünkü olası mekanizma incelendiğinde reaksiyon azot atomu üzerinden gerçekleşmektedir. Devamında azot-karbon bağı oluşumu da kinolonlar gibi heterohalkalı bileşiklerin sentezinde önemli rol oynamaktadır. Katılma sonucunda **A** ara ürünü oluşur. Bu ürünün halkalaşması sonucunda da **B** ara ürünü ve benzotriazolil anyonu oluşur. Benzotriazolil anyonunun ortamda fazla miktarda bulunan dimetilasetilendikarboksilata katılması ile **C** ara ürünü oluşur. En son basamakta **C** ara ürününün **B** ara ürünündeki azota bağlı protonlardan birini almasıyla sonuç ürünümüz **20** ve yan ürün **33** elde edilir. Oluşan yan ürünün yapısı NMR spektroskopisi yardımıyla aydınlatılmıştır.



Şekil 7.3. 4-Hidroksikinolin 2,3-dikarboksilatlar için önerilen reaksiyon mekanizması

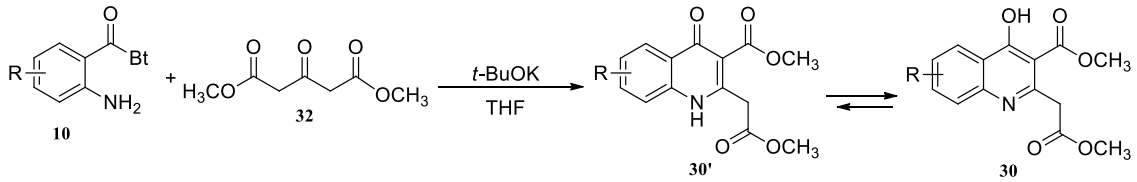
Sonuç olarak, *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazollerin dimetilasetilendikarboksilata katalizör kullanmadan aza-Michael katılması sonucu 4-hidroksikinolin 2,3-dikarboksilatların sentezi %53-87 arasında verimlerle gerçekleştirildi. **20a** bileşiği için yapılan ^1H - ^{15}N HSQC analizinde elde edilen verilere göre bu sinyalin 4-hidroksikinolindeki OH protonuna ait sinyal olduğunu ve yapının enol formunu tercih ettiğini söyleyebiliriz.

7.2. Metil 4-hidroksi-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatların Sentez ve Sonuçlarının Tartışılması

Tez çalışmasının bu aşamasında metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmeden önce başlangıç maddeleri olan *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazol ve türevleri Şekil 7.1'deki akım şeması takip edilerek çoğaltılmıştır.

Aşağıda önerilen yöntem kullanılarak 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat bileşiklerinin sentezi oda sıcaklığında ve riflaks şartlarında ayrı ayrı denendi. Reaksiyonlar kuru THF içerisinde *t*-BuOK varlığında gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklere ait elde edilen verimler Tablo 7.4'de gösterilmektedir.

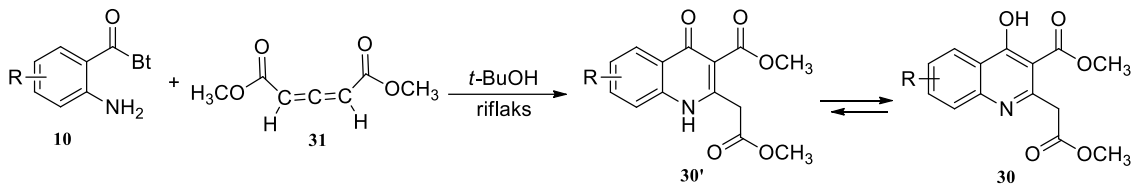
Tablo 7.4. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat bileşiklerinin verimleri



Bileşik	Reaksiyon şartları	% Verim	Bileşik	Reaksiyon şartları	% Verim
30a	25°C (4 gün)	54	30h	25°C (4 gün)	68
	riflaks (24 saat)	63		riflaks (24 saat)	55
30b	25°C (4 gün)	46	30i	25°C (4 gün)	47
	riflaks (24 saat)	54		riflaks (24 saat)	51
30c	25°C (4 gün)	55	30j	25°C (4 gün)	-
	riflaks (24 saat)	62		riflaks (24 saat)	-
30d	25°C (4 gün)	8	30k	25°C (4 gün)	58
	riflaks (24 saat)	-		riflaks (24 saat)	60
30e	25°C (4 gün)	3	30m	25°C (4 gün)	9
	riflaks (24 saat)	5		riflaks (24 saat)	5
30f	25°C (4 gün)	44	30n	25°C (4 gün)	-
	riflaks (24 saat)	53		riflaks (24 saat)	-
30g	25°C (4 gün)	56			
	riflaks (24 saat)	43			

Tablo 7.4 incelendiğinde, reaksiyonlar kaynatıldığında reaksiyon süresinin kısaldığı ve genellikle verimin bir miktar arttığı görülmektedir. Ancak **30d**, **30e** ve **30m** bileşiklerinin bu yöntemle bir hayli düşük verimlerde elde edildiği, **30j** ve **30n** bileşiklerinin ise iki uygulamada da sentezlenemediği görülmektedir.

Verimi arttırmak ve sentezlenemeyen bileşikleri elde etmek için, yeni bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 7.4). Bu yeni yöntemde bütün reaksiyonlar *t*-BuOH'de herhangi bir baz kullanılmadan gerçekleştirilmiştir. Ancak bu yeni yöntemde kullanılması planlanan dimetilallendikarboksilat ticari olarak mevcut olmadığından literatürde mevcut olan bir yöntem kullanılarak laboratuvar ortamında sentezlenmiştir [47].



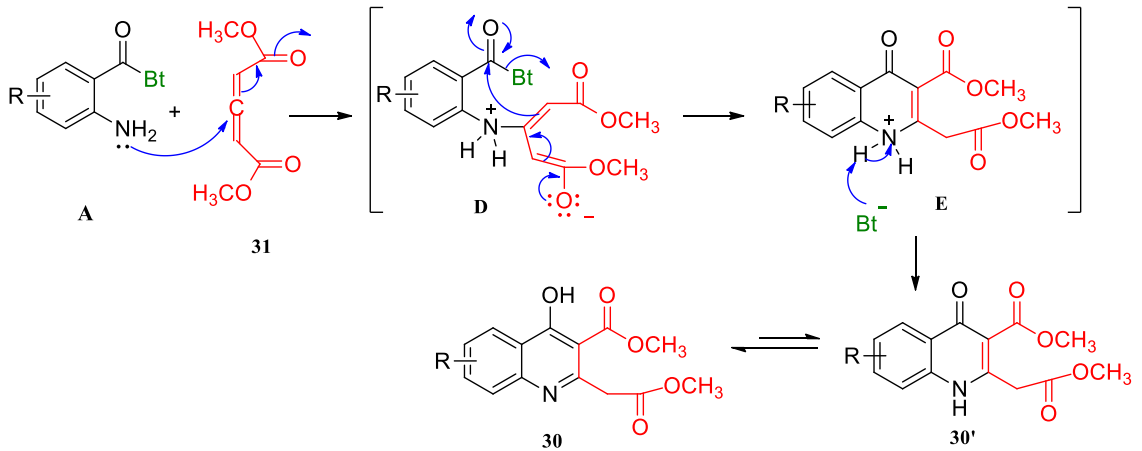
Şekil 7.4. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat bileşikleri için geliştirilen yeni sentez yöntemi

Geliştirilen bu yeni yöntemle sentezlenen bileşiklere ait verimler Tablo 7.4'de verilmiştir. 1. ve 2. yöntemle gerçekleştirilen reaksiyonların verimleri ve reaksiyon süreleri kıyaslandığında geliştirilen 2. yöntemin daha avantajlı olduğu açık bir şekilde görülmektedir. Ayrıca ikinci yöntemde reaksiyonların gerçekleşmesi için herhangi bir baz kullanılmamıştır. Ancak her iki yöntemde de **30j** ve **30n** bileşiklerini sentezlemekte başarısız olmuştur. *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazol bileşiğine bağlı tek bir halojen atomu olduğunda tepkimelerin gerçekleştiği ancak halojenlerin birden fazla olduğu reaktifler kullanıldığında tepkimelerin gerçekleşmediği görülmüştür. Bunun sebebi olarak; hem elektron çekici hem de hacimce büyük iki halojen atomunun, azot atomu üzerindeki ortaklanmamış bağ elektronlarını çekerek aza-michael katılmasının başlamasına engel olabilecekleri düşünülmüştür.

Tablo 7.5. Geliştirilen yeni yöntemle elde edilen metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatların verimleri

Bileşik	Reaksiyon şartları	% Verim	Bileşik	Reaksiyon şartları	% Verim
30a	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	93	30h	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	84
30b	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	75	30i	<i>t</i> -BuOH (24 saat kaynatma)	96
30c	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	80	30j	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	-
30d	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	89	30k	<i>t</i> -BuOH (24 saat kaynatma)	94
30e	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	70	30m	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	93
30f	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	86	30n	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	-
30g	<i>t</i> -BuOH (2 saat kaynatma)	96			

Olası mekanizma Şekil 7.5’de gösterilmektedir. Reaksiyonların *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazollerin, dimetilallendikarboksilata azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti saldırısı ile reaksiyonun başladığı düşünülmektedir. Azamichael katılması sonucunda oluşan **D** ara ürünü üzerinden karbonil karbonuna çiftli bağ elektronlarının saldırmasıyla benzotriazolil anyonu çıkar ve halka kapanmış olur. Halkalaşma sonucunda **E** ara ürünü ve benzotriazolil anyonu oluşur. Benzotriazolil anyonu oluşan ara ürün kationundan bir proton kopararak kararlı duruma geçer ve hedeflenen kinolon yapısı **30** tautomeri **30'** ile elde edilmiş olur.



Şekil 7.5. Metil 4-hidroksi 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatlar için önerilen reaksiyon mekanizması

Sentezlenen bileşiklerin yapıları NMR spektroskopisi yardımı ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin ekler bölümünde verilen ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde 11-12 ppm civarında bütün bileşikler için karakteristik bir singlet sinyal gözlenmiştir. Bu pik 4 konumundaki hidroksilin hidrojenine aittir. Aşamanın bileşiklerinde ortak olan karakteristik alifatik CH_2 protonları 3.82 - 3.99 ppm arasında singlet olarak rezonans olmuştur. Eklerde verilen ^{13}C -NMR sonuçları değerlendirildiği zaman karbonil grubundaki karbon atomunun 174.3 - 168.9 ppm aralığında rezonans oldukları, metil grubunlarına ait olan karbon atomlarının da 52.8 - 52.0 ppmde rezonans oldukları gözlenmiştir. Alifatik CH_2 karbonuna ait sinyallerin tüm türevler de benzer şekilde 37-38 ppm civarı geldiği belirlenmiştir. Böylelikle, *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazollerin dimetilallendikarboksilatla katalizör kullanmadan aza-Michael katılması sonucu metil 2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilatların sentezi %70-96 arasında verimlerle gerçekleştirildi.

Sonuç olarak bu çalışmada kinolon türevleri literatürden farklı, yeni bir yöntem geliştirilerek elde edildi. Geliştirdiğimiz bu yöntem, literatür yöntemlerine kıyasla, **1)** hazırlaması kolay başlangıç bileşiklerinin kullanımı, **2)** tek basamakta ürün sentezi **3)** reaksiyonların katalizörsüz gerçekleşmesi ve **4)** reaksiyon sonrası saflaştırılmalarının kolaylığı gibi önemli avantajlara sahiptir.

KAYNAKLAR

- [1] Daidone, G., Maggio, B. and Schillaci, D. (1990). Salicylanilide and its heterocyclic analogues. A comparative study of their antimicrobial activity, *Pharmazie*, 45(6), 441-442.
- [2] Walsh, C. (2003). Antibiotics: actions, origins, resistance, *ASM Press*, Washington, D.C.
- [3] Hooper, D. (1999). Mode of action of fluoroquinolones, *Drugs*, 58(suppl 2):6-10.
- [4] Hooper, D. (2000). Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia Churchill Livingstone., 404-23. 9.
- [5] Chen, C., Malik M., Snyder, M. and Drlica, K. (1996). DNA gyrase and topoisomerase IV on the bacterial chromosome: quinolone-induced DNA cleavage, *J. Mol. Biol.*, 258, 627–637.
- [6] Oliphant, C. M. and Green, G. M. (2002). Quinolones, *Am. Fam. Physician*, 65 (3), 455.
- [7] Leshner, G.Y., Froelich, E., Gruett, M. D. , Bailey, J. H. and Pauline, R. (1962). 1,8-Naphthyridine Derivatives: a new class of chemotherapeutic agents. *Med. Chem.*, 5 (5), 1063–1065.
- [8] Letafat B., Emami S., Mohammadhosseini N., Faramarzi M.A., Samadi N., Shafiee, A. and Foroumadi, A. (2007). Synthesis and antibacterial activity of new *N*-[2-(thiophen-3-yl)ethyl] piperazinyl quinolones, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 55, 894-898.
- [9] Ronald, A. R., Turck, M. and Peteredorf, R. G. (1966). A critical evaluation of nalidixic acid in urinary tract infections, *N. Engl. J. Med.*, 275:1081-1089.
- [10] Atlas, E., Clark, H., Silverblatt, F. and Turck, M. (1969). Nalidixic acid and oxolinic acid in the treatment of chronic bacteriuria, *Ann. Intern. Med.*, 70, 713-721.
- [11] Brighty, K. and Gootz, T. (2000). Chemistry and Mechanism of action of the quinolone antibacterial, The Quinolones Third Edition, *Vincent Andriole*, 33-97.
- [12] Kaminsky, D. and Meltzer R.I. (1968). Quinolone antibacterial agents. Oxolinic acid and related compounds, *J. Med. Chem.*, 11, 160.
- [13] Desplaces N., Gutmann L., Carlet J., Guobert J., Acar J.F. (1986). The new quinolones and their combinations with other agents for therapy of severe infections, *J. Antimicrob.*, 17, 25.

- [14] Chu D.T.W., Fernandes P.B., Maleczka R.E., Nordeen C.W. and Pernet A.G. (1987). Synthesis and SAR of 1-aryl-6,8-difluoroquinolone antibacterial agents, *J. Med. Chem.*, 30, 504.
- [15] Ertan M. ve Tozkoparan B. (2004). Farmasötik Kimya, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara.*, 1079-1093.
- [16] Abraham D.J. (2003). Quinolone in Burger's Medicinal Chemistry Drug Discovery, *John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey.*, 582- 587.
- [17] Katritzky, A. R., Lan, X., Yang J. Z. and Denisko O. V. (1998). Properties and synthetic Utility of *N*-substituted benzotriazoles, *Chem. Rev.*, 98, 409-548.
- [18] Katritzky, A. R. and Rachwal, S. (2010). Synthesis of heterocycles mediated by benzotriazole, monocyclic systems, *Chem Rev.*, 110 (3), 1564 – 1610.
- [19] Carlini, P., Bria, E., Giannarelli, D., Ferretti, G., Felici, A., Papaldo, P., Fabi, A., Nistico, C., Cosimo, S., Ruggeri, E., Milella, M., Mottolese, M., Terzoli E. and Cognetti, F. (2005). New aromatase inhibitors as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma, *Cancer.*, 104, 1335.
- [20] Semple, G., Skinner, P., Cherrier, M., Webb, P., Sage, C., Tamura, S., Chen, R., Richman, J. and Connolly, D. (2006). 1-Alkyl-benzotriazole-5-carboxylic acids are highly selective agonists of the human orphan G-protein-coupled receptor GPR109b, *J. Med. Chem.*, 49, 1227.
- [21] Dipesa, A., Dombroski, M., Elliott, N., Gabel, C, Han, S., Hynes, T., LeMotte, P., Mansour, M., Marr, M., Letavic, M., Pandit, J., Ripin, D., Sweeney, F., Tan, D. and Tao, Y. (2005). Theoretical and experimental design of atypical kinase inhibitors: application to p38 MAP kinase, *J. Med. Chem.*, 48, 5728.
- [22] Katritzky, A., Jiang J. and Urogdi, L. (1989). *N*-triphenylphosphorylidene-1-(benzotriazol-1-yl)methylamine, a novel synthon equivalent to -CH₂NH₂: The preparation of primary amines, *Tetrahedron Lett.*, 25, 3303.
- [23] Staab, H. A., Bauer, H. and Scheider, K.M. (1998). Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry, *Wiley-VC, Germany.*
- [24] Katritzky, A. R., Meher, N. K., Cai, C. and Singh, S. K. (2004). Preparation of *N*-acylbenzotriazole derivatives of dicarboxylic acids, *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 48, 275-278.
- [25] Kökten, Ş. and Çelik, İ. (2015). *N*-(2-Aminobenzoyl)benzotriazole mediated and *t*-BuOK promoted synthesis of 2-substituted quinolone 3-carboxylates, *Tetrahedron Lett.*, 56, 6254-6256.

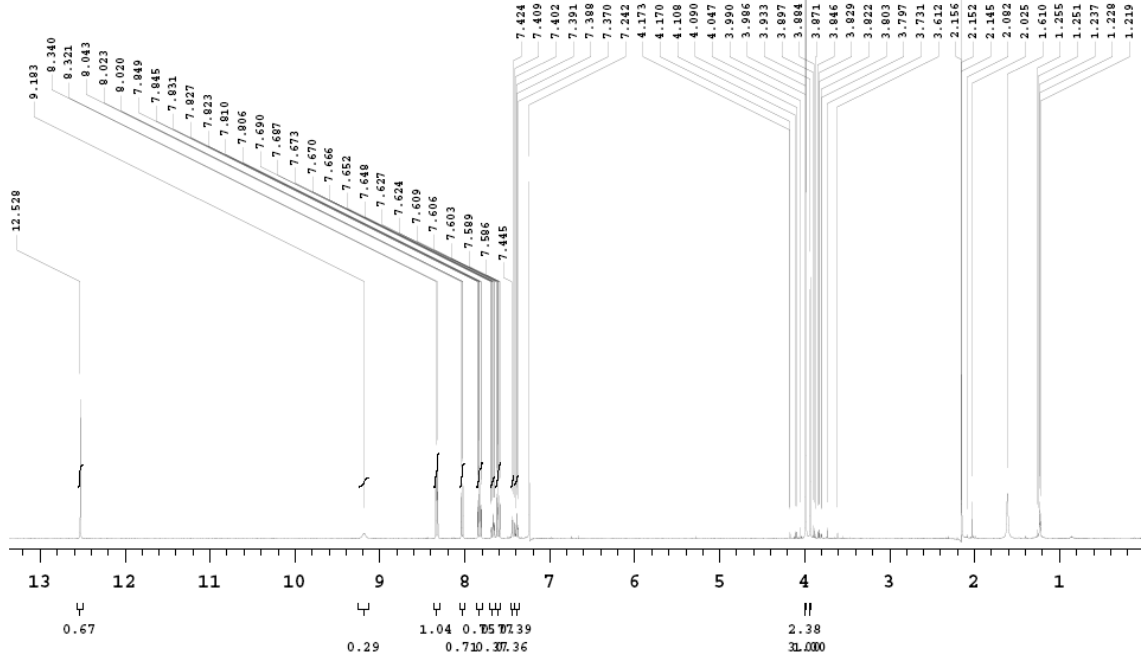
- [26] Çelik, İ. and Yıldız, F. (2017). Synthesis of 4-hydroxyquinoline-2,3-dicarboxylates using N-(2-aminobenzoyl)benzotriazoles, *Tetrahedron.*, 73, 3878-3882.
- [27] Katritzky, A. R., He, H-Y. and Suzuki, K. (2000). N-acylbenzotriazoles: neutral acylating reagents for the preparation of primary, secondary, and tertiary amides, *J. Org. Chem.*, 65, 8210-8213.
- [28] Çelik, İ. and Abdel-Fattah, A. A. A. (2009). Convenient Synthesis of C-terminal di and tri-peptide Amides from N-protected Dipeptidoylbenzotriazoles, *Tetrahedron.*, 65, 4923-4929.
- [29] Kanışkan, N., Kökten, Ş. and Çelik, İ. (2012). A new protocol for the synthesis of primary, secondary and tertiary anthranilamides utilizing N-(2-aminoarylacyl)benzotriazoles, *Arkivoc viii.*, 198-213.
- [30] Katritzky, A. R., Pastor, A. and Voronkov, M. V. (1999). An efficient general synthesis of 1-(benzotriazol-1-yl)alkyl esters, *J. Het. Chem.*, 36, 777-781.
- [31] Kökten, Ş. and Çelik, İ. (2013). A simple, mild, and practical method for the esterification and thioesterification of anthranilic acid utilizing N-(2-aminobenzoyl)benzotriazole, *Synthesis.*, 45, 2551-2556.
- [32] Katritzky, A. R., Shestopalov, A. A. and Suzuki, K. (2004). A new convenient preparation of thiol esters utilizing N-acylbenzotriazoles, *Synthesis*, 11, 1806-1813.
- [33] Katritzky, A. R., Suzuki, K. and Singh, S. K. (2004). C-acylation of 2-methylfuran and thiophene using N-acylbenzotriazoles, *Croatica Chemica Acta.*, 77, 175-178.
- [34] Katritzky, A. R., Abdel-Fattah, A. A. A., Gromova, A. V., Witek, R. and Steel, P. J. (2005). α -Nitro ketone synthesis using N-acylbenzotriazoles, *J. Org. Chem.*, 70, 9211-9214.
- [35] Gasparini, J. P., Gassend, R., Maire, J. C. and Elguero, J. (1980). Etude dans la serie des organosilylazoles : I. Action des halogenures d'alkyle, des chlorures d'acide et des cetoness halogenees, *J. Organomet. Chem.*, 188, 141-150.
- [36] Gassend, R., Maire, J. C. and Pommier, J. C. (1977). Etude dans la serie des organostannylazoles III. reactions de substitution nucleophile avec les chlorures d'acides et les cetoness halogenees, *J. Organomet. Chem.*, 137 (2), 185-192.
- [37] Katritzky, A. R., Vakulenko, A. V. and Jain, R. (2003). The preparation of N-acylbenzotriazoles from aldehydes, *Arkivoc xiv.*, 131-139.

- [38] Bare, T. M., Brown, D. G., Horchler, C. L., Murphy, M., Urbanek, R. A., Alford, V., Barlaam, C., Dyroff, M. C., Empfield, J. B., Forst, J. M., Herzog, K. J., Keith, R. A., Kirschner, A. S., Lee, C-M. C., Lewis, J., McLaren, F. M., Neilson, K. L., Steelman, G. B., Trivedi, S., Vacek, E. P. and Xiao, W. (2007). Pyridazino quinolinetriones as NMDA glycine-site antagonists with oral antinociceptive activity in a model of neuropathic pain, *J. Med. Chem.*, 50, 3113-3131.
- [39] Brenk, R., Gerber, H.-D., Kittendorf, J. D., Garcia, G. A., Reuter, K. and Klebe, G. (2003). *Helv. Chim. Acta.*, 86, 1435.
- [40] Matera, R. Ph.D. Dissertation, University of Bologna, Bologna, Italy, 2009.
- [41] Biere, H. and Seelen, W. (1976). Verfahren zur Darstellung von 4-Oxo-1,4 dihydropyridin carbonsäure derivaten, *Justus Liebigs Annalen der Chemie.*, 11, 1972-1981.
- [42] Coppola, G. M. and Hardtmann, G. E. (1979). The chemistry of 2*H*-3,1-benzoxazine-2,4-(1*H*)-dione (isatoicanhydride): 7. Reactions with anions of active methylenesto form quinolines, *J. Heterocycl. Chem.*, 16, 1605-1610.
- [43] Mohri, K., Kanie, A., Horiguchi, Y. and Isobe, K. (1999). A Synthesis of 4-Quinolone-3-carboxylic Acids via Pyrolysis of *N*-Aryldioxopyrrolines, *Heterocycles.*, 51, 2377-2384.
- [44] Ouali, M. S., Vaultier, M. and Carrié, R. (1980). Addition d'azides a desole fine strisubstituees par des groupement selectro attracteurs, *Tetrahedron*, 36, 1821-1828.
- [45] Shigeru, T. and Hiroshi, O. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 04154767, 9.
- [46] Doad, G. J. S., Jordis, U., Rudolf, M., Sauter, F. and Scheinmann, F. (1986). *J. Chem. Res.*, 11, 410-411.
- [47] Mbofana C. T. and Miller S. J. (2014). Diastereo- and enantioselective addition of anilide-functionalized allenolates to *N*-acylimines catalyzed by a pyridylalanine-based peptide, *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 3285-3292.

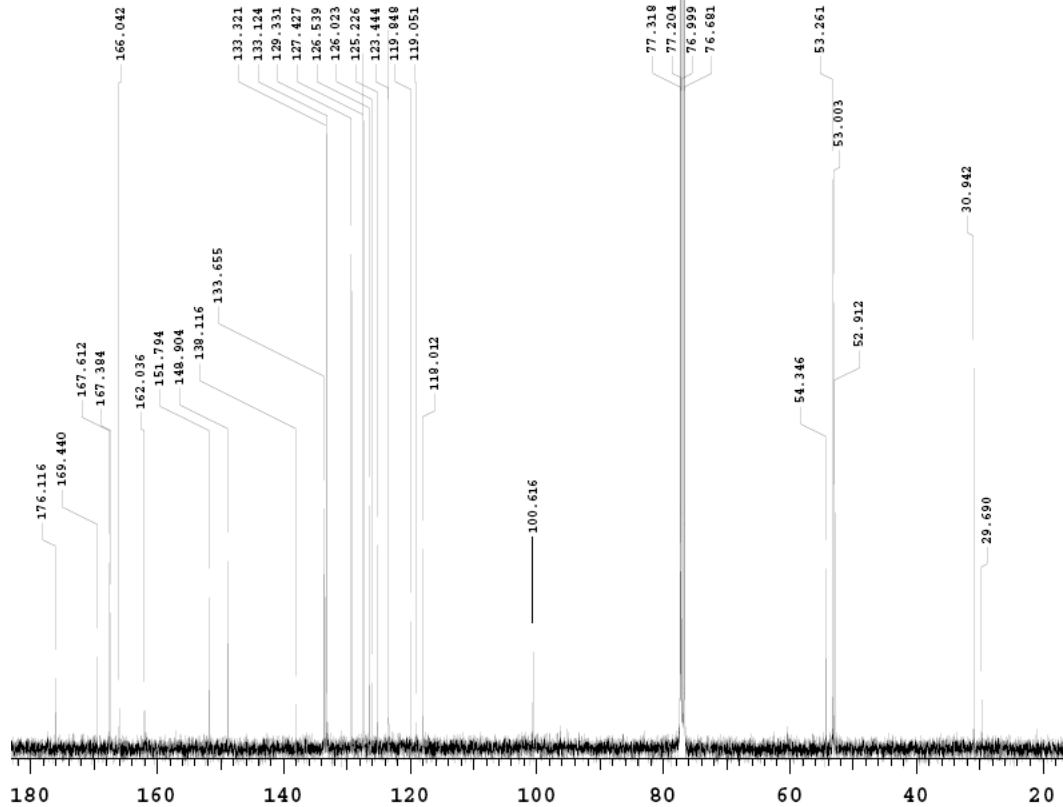
EKLER

EK-1: 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilat Bileşiklerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

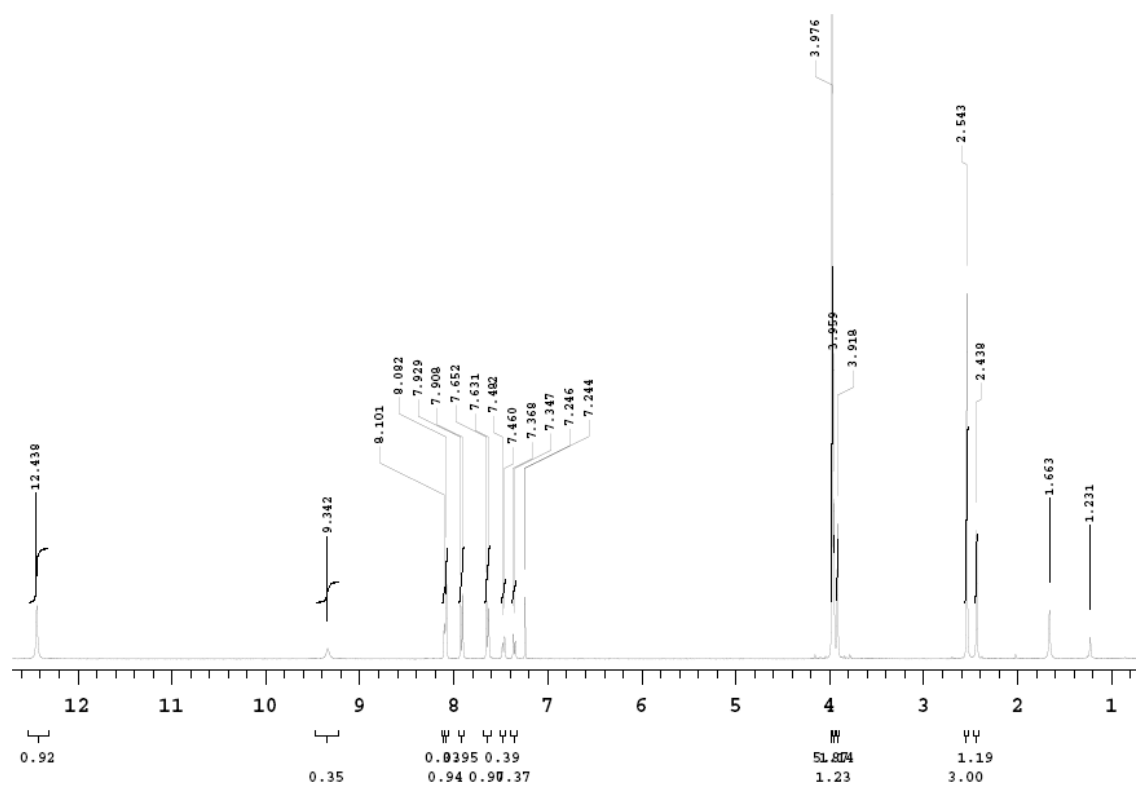
^1H -NMR: Dimetil 4-hidroksikinolin-2,3-dikarboksilat (20a-20a')



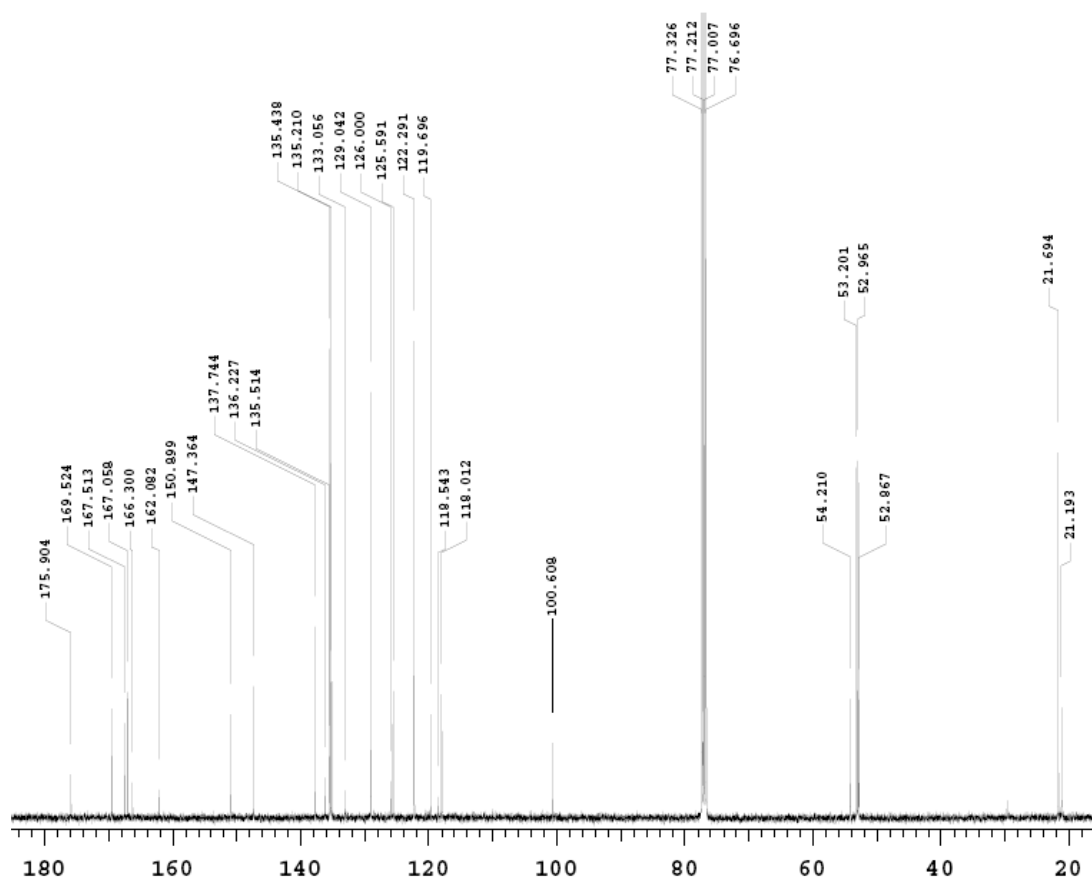
^{13}C -NMR: Dimetil 4-hidroksikinolin-2,3-dikarboksilat (20a-20a')



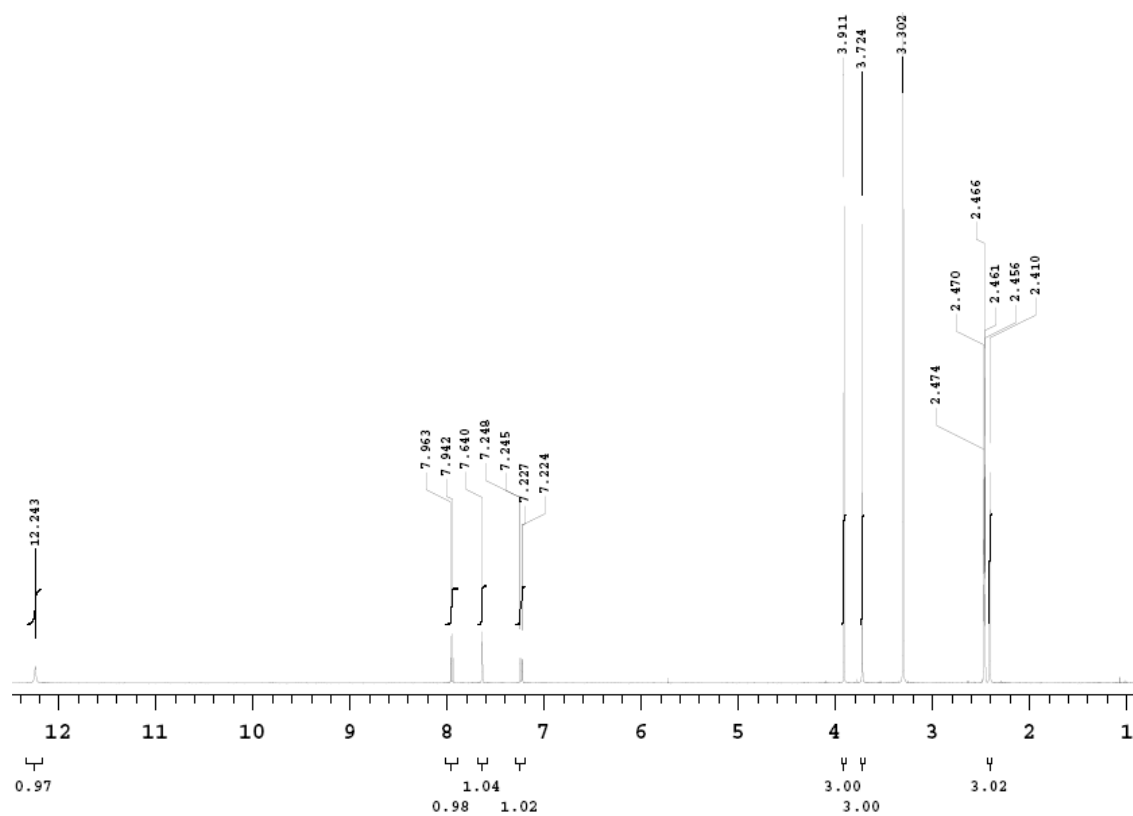
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20b-20b'**)



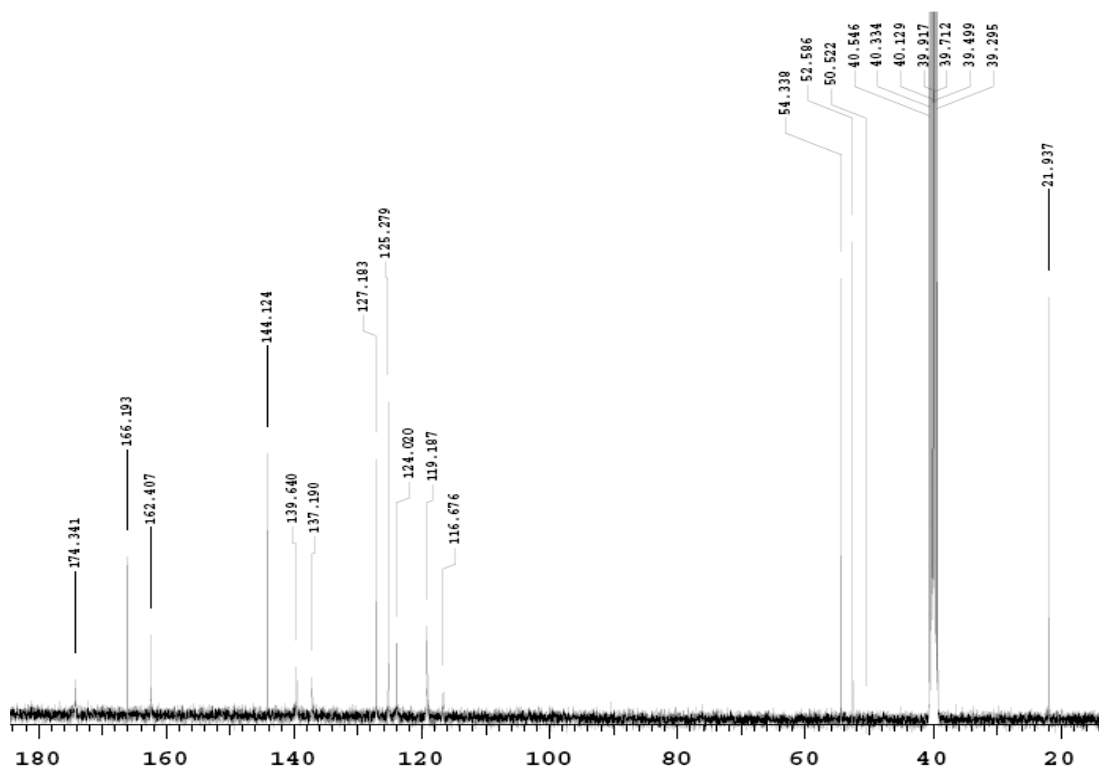
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20b-20b'**)



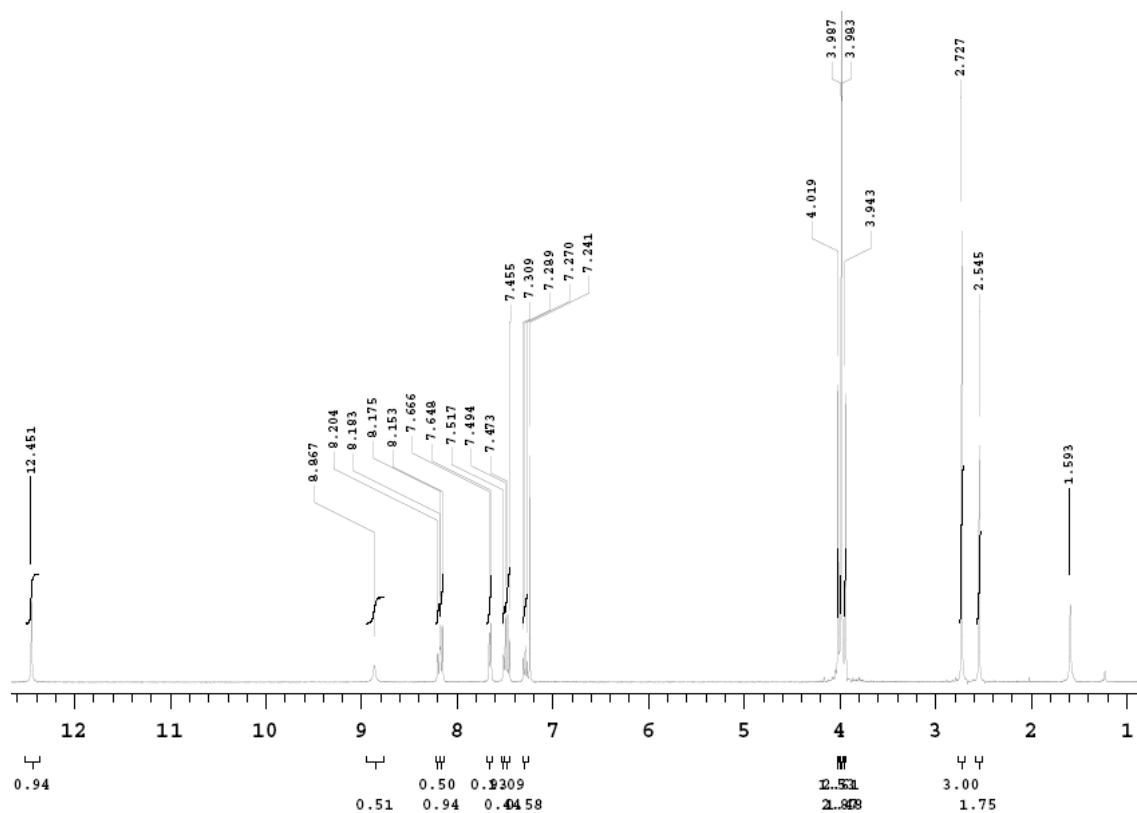
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-7-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20c**)



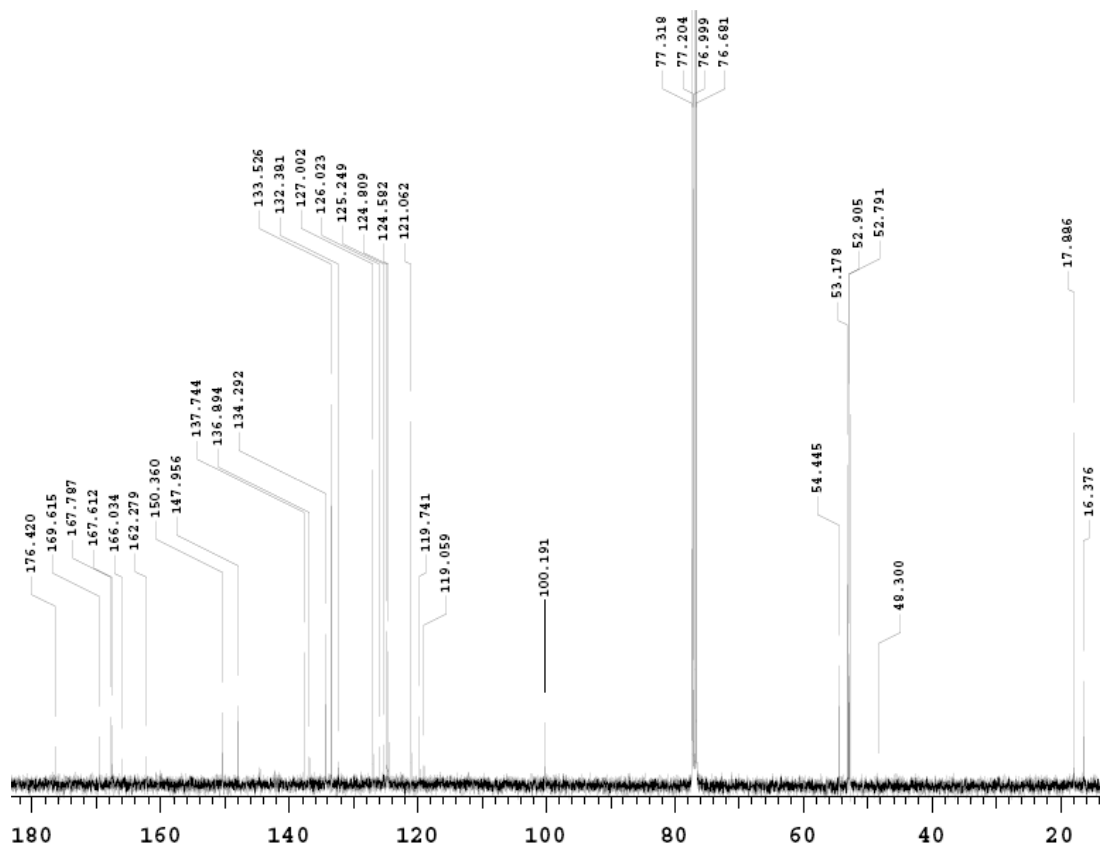
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-7-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20c**)



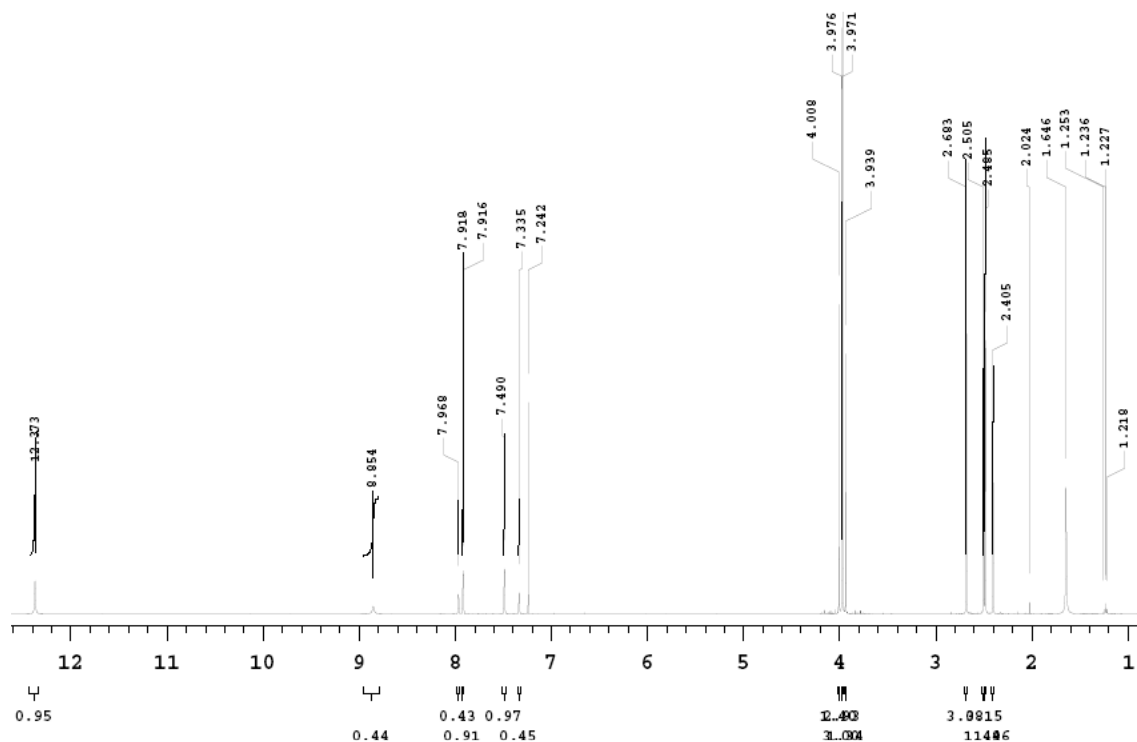
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-8-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20d-20d'**)



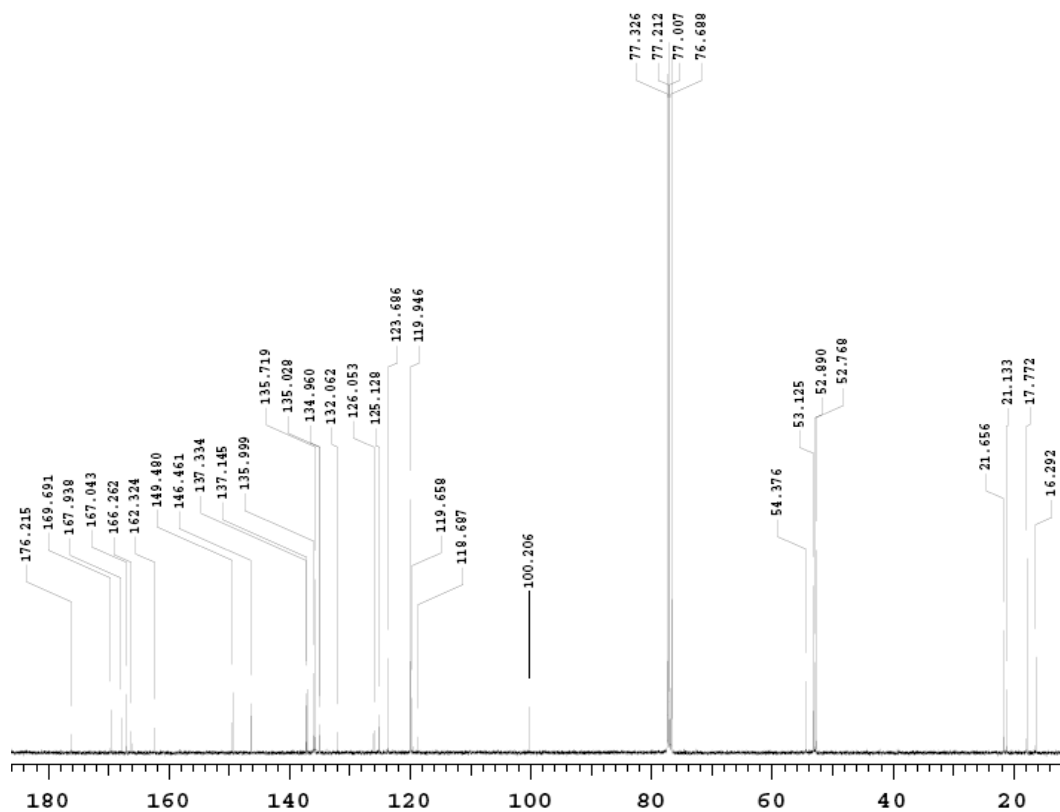
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-8-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20d-20d'**)



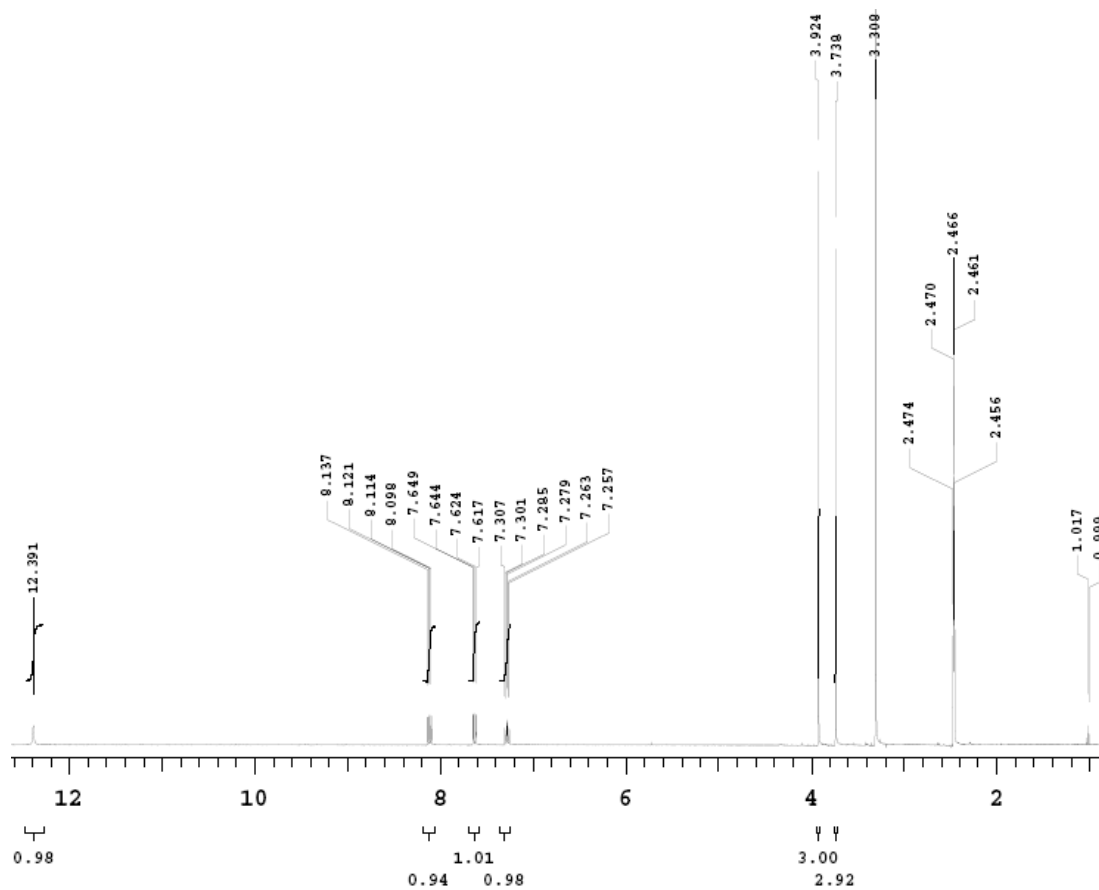
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6,8-dimetilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20e-20e'**)



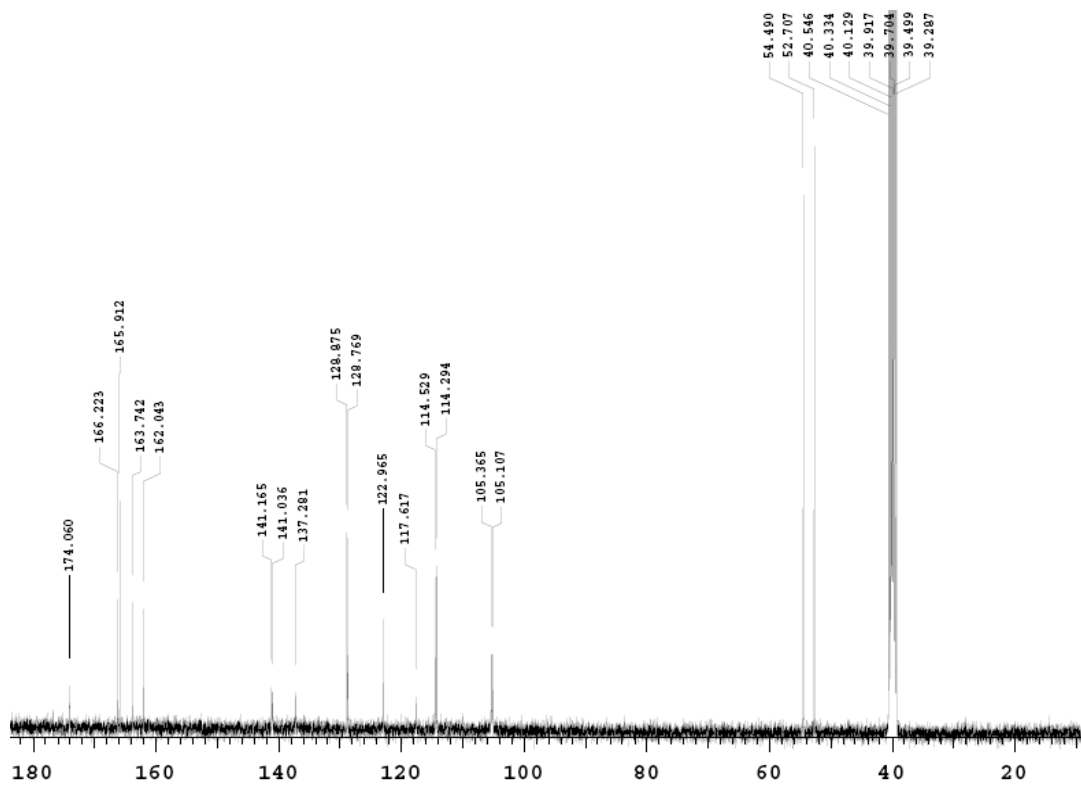
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6,8-dimetilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20e-20e'**)



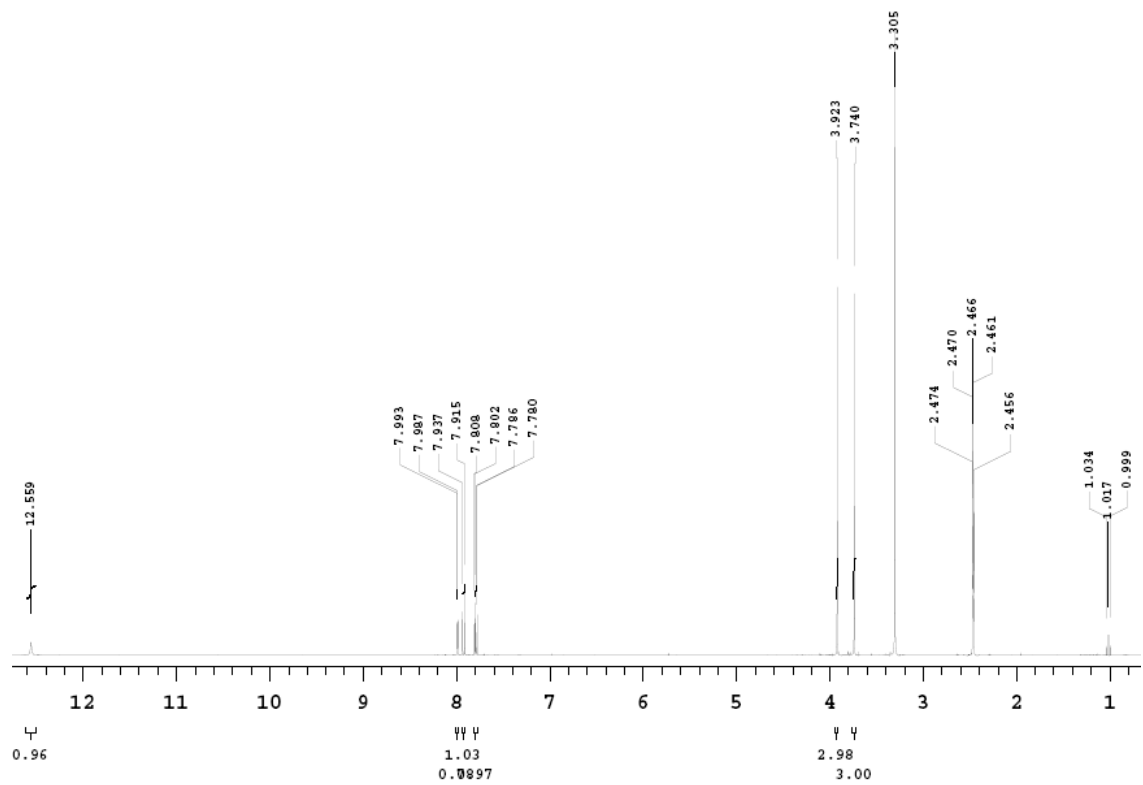
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-7-florokinolin-2,3-dikarboksilat (**20f**)



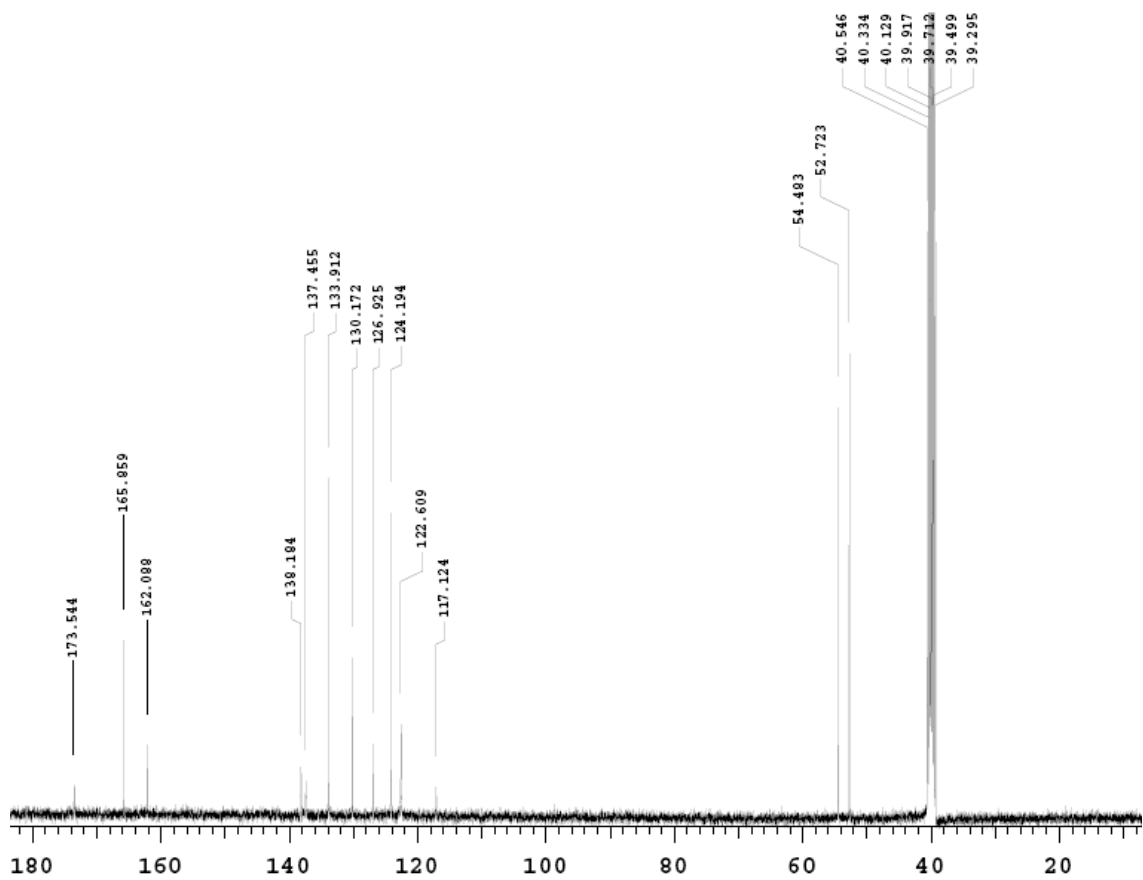
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-7-florokinolin-2,3-dikarboksilat (**20f**)



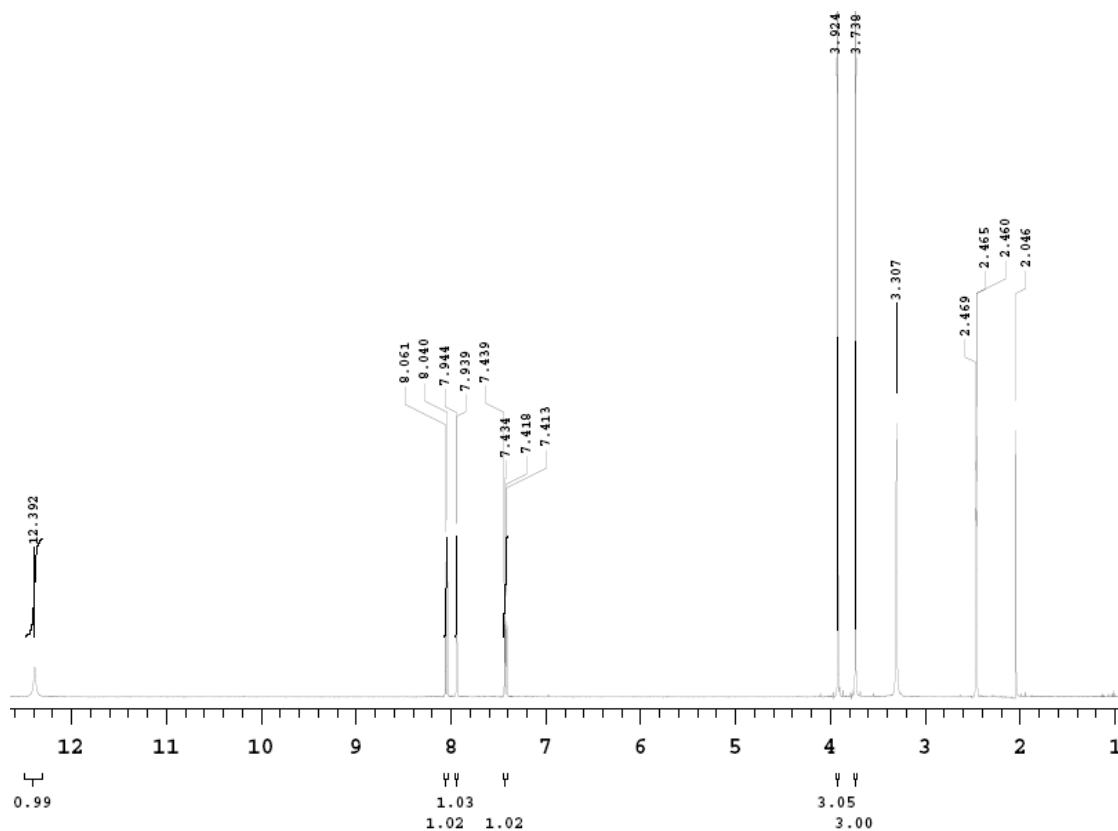
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6-klorokinolin-2,3-dikarboksilat (20g)



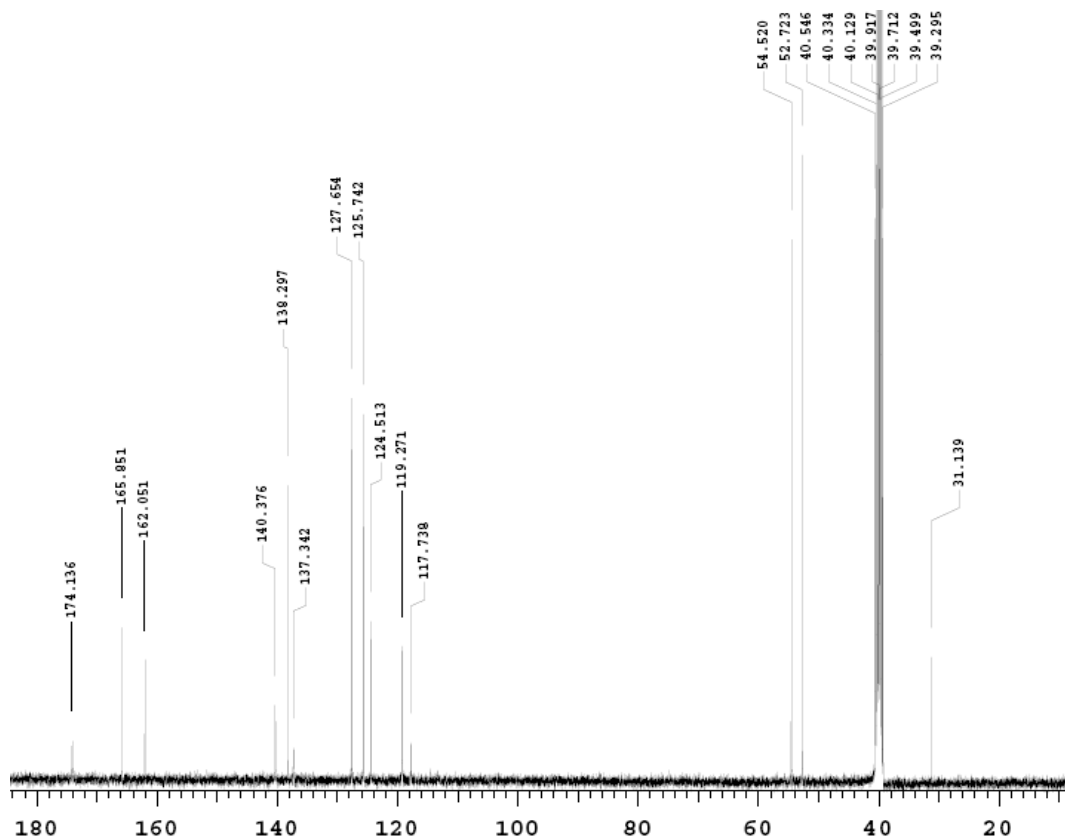
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6-klorokinolin-2,3-dikarboksilat (20g)



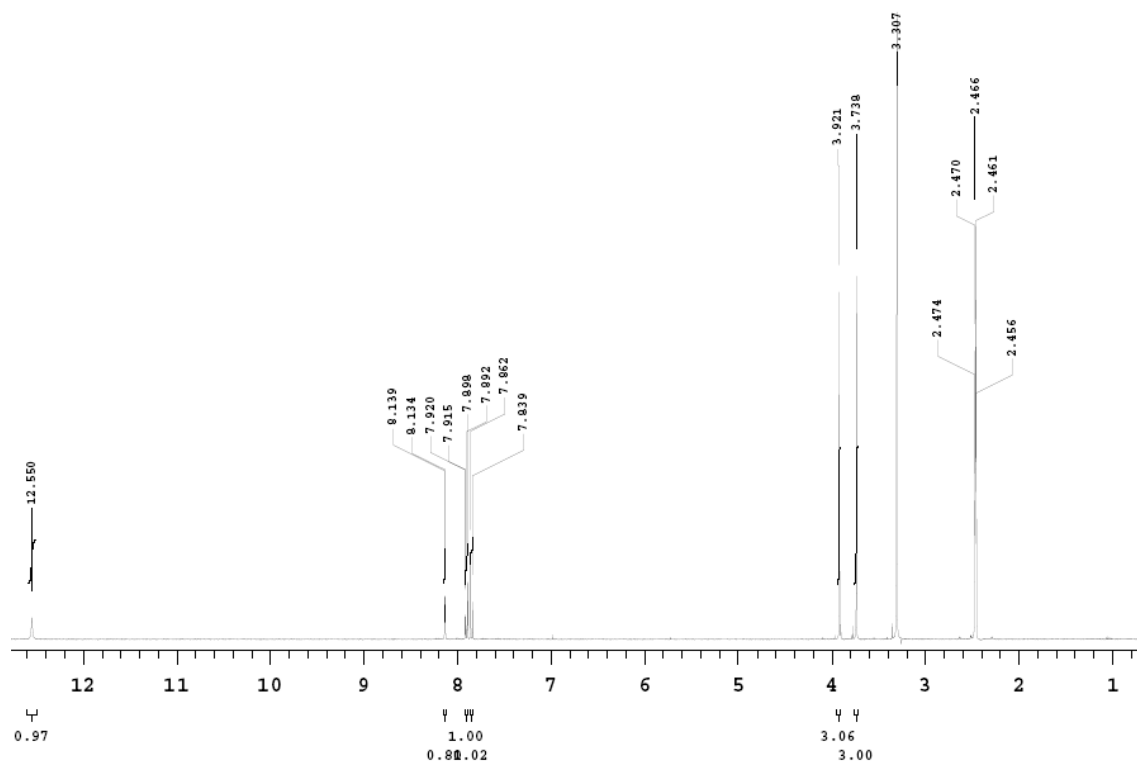
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-7-klorokinolin-2,3-dikarboksilat (**20h**)



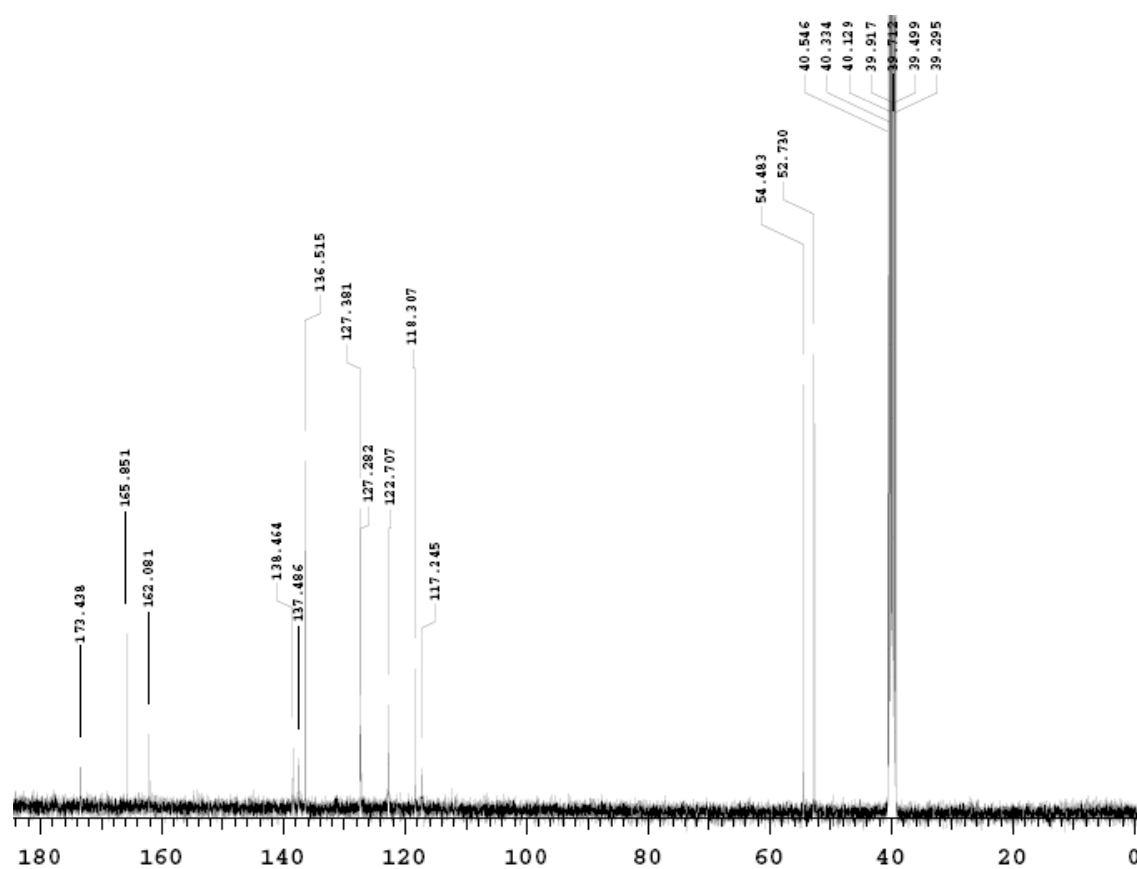
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-7-klorokinolin-2,3-dikarboksilat (**20h**)



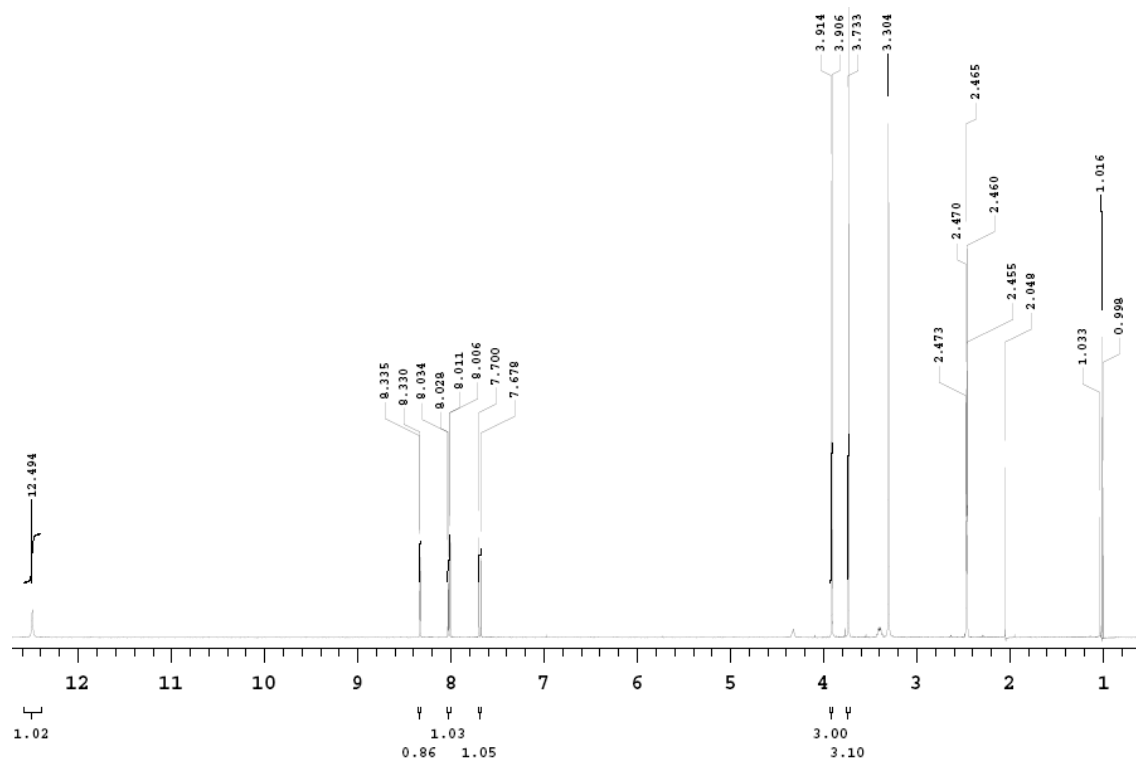
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6-bromokinolin-2,3-dikarboksilat (**20i**)



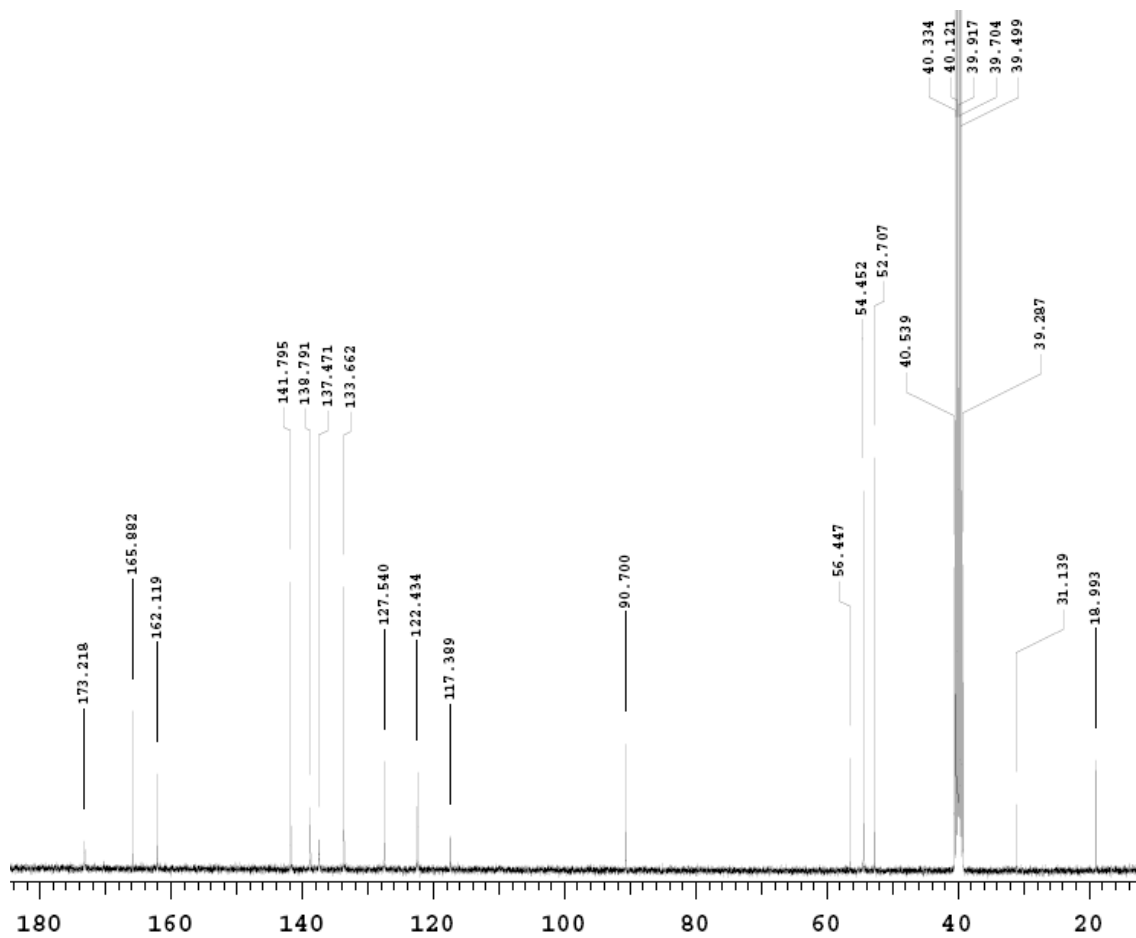
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6-bromokinolin-2,3-dikarboksilat (**20i**)



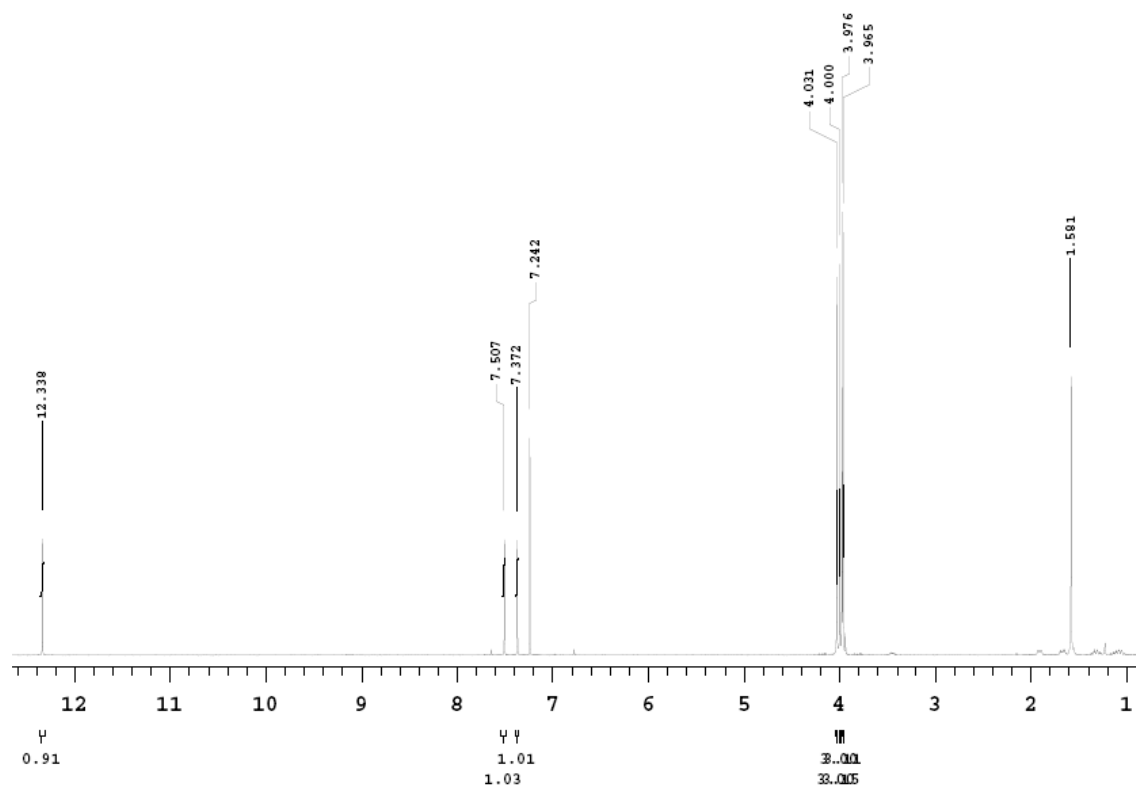
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6-iyodokinolin-2,3-dikarboksilat (**20k**)



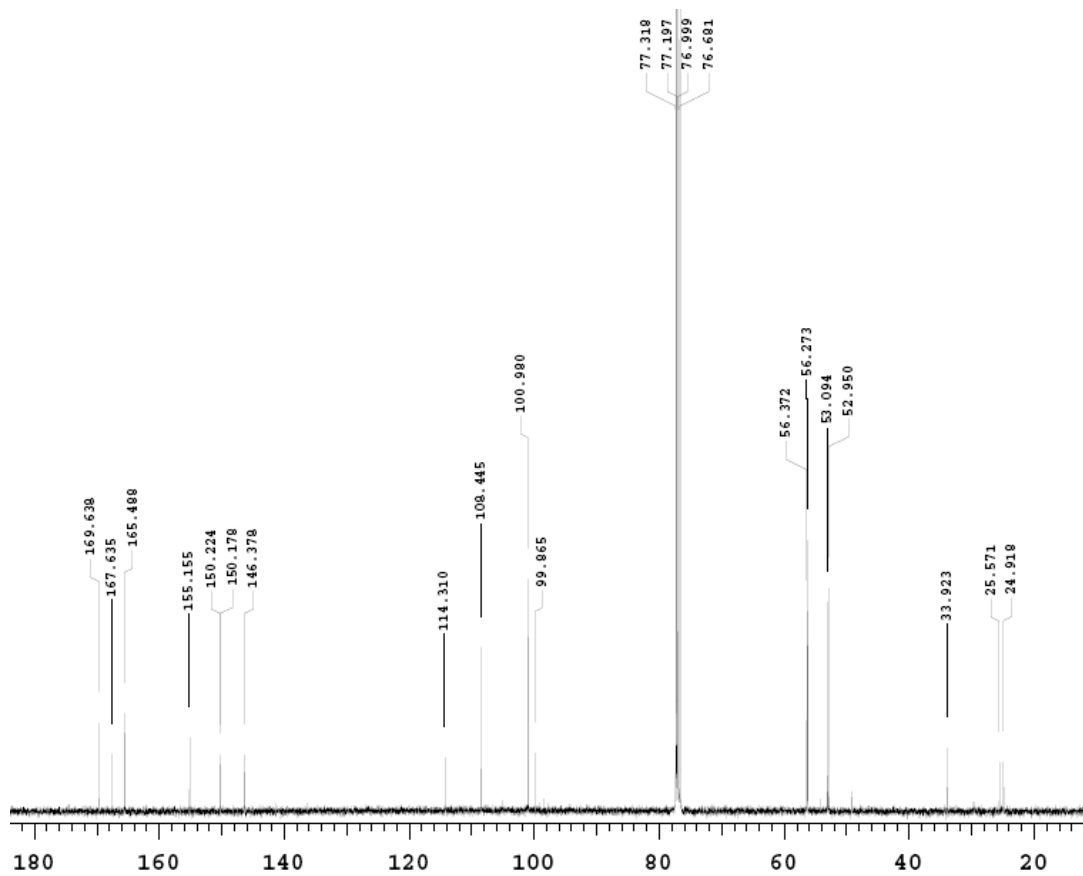
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6-iyodokinolin-2,3-dikarboksilat (**20k**)



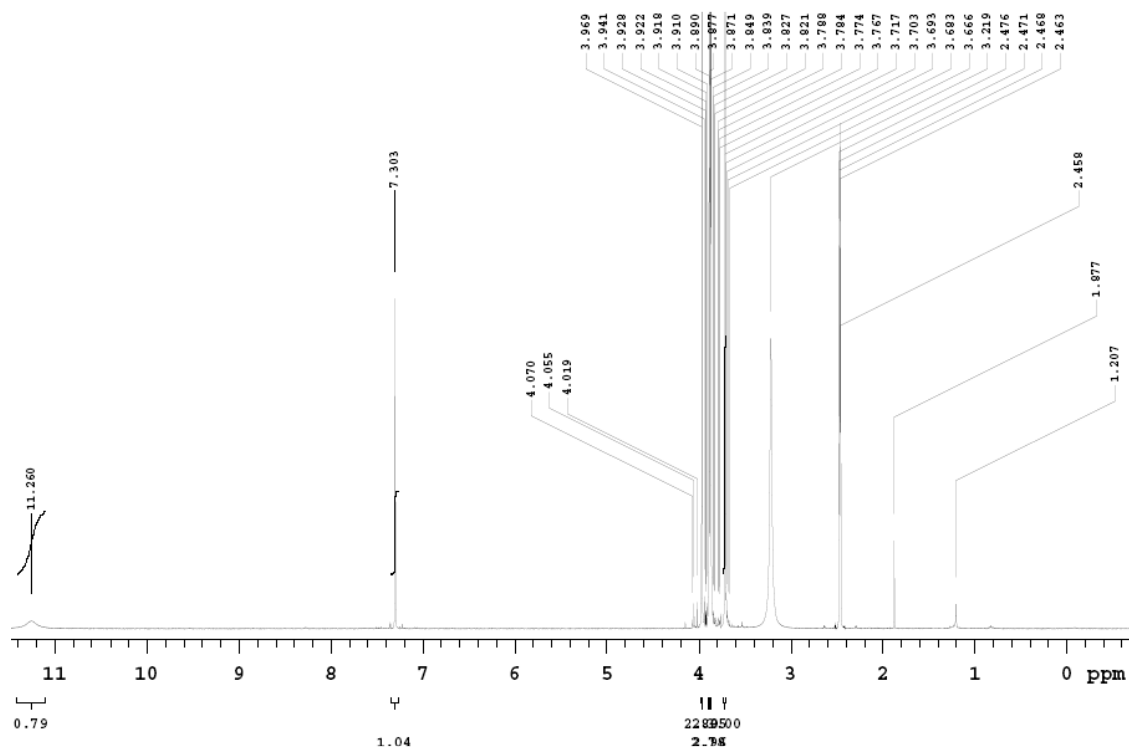
¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6,7-dimetoksikinolin-2,3-dikarboksilat (**20l**)



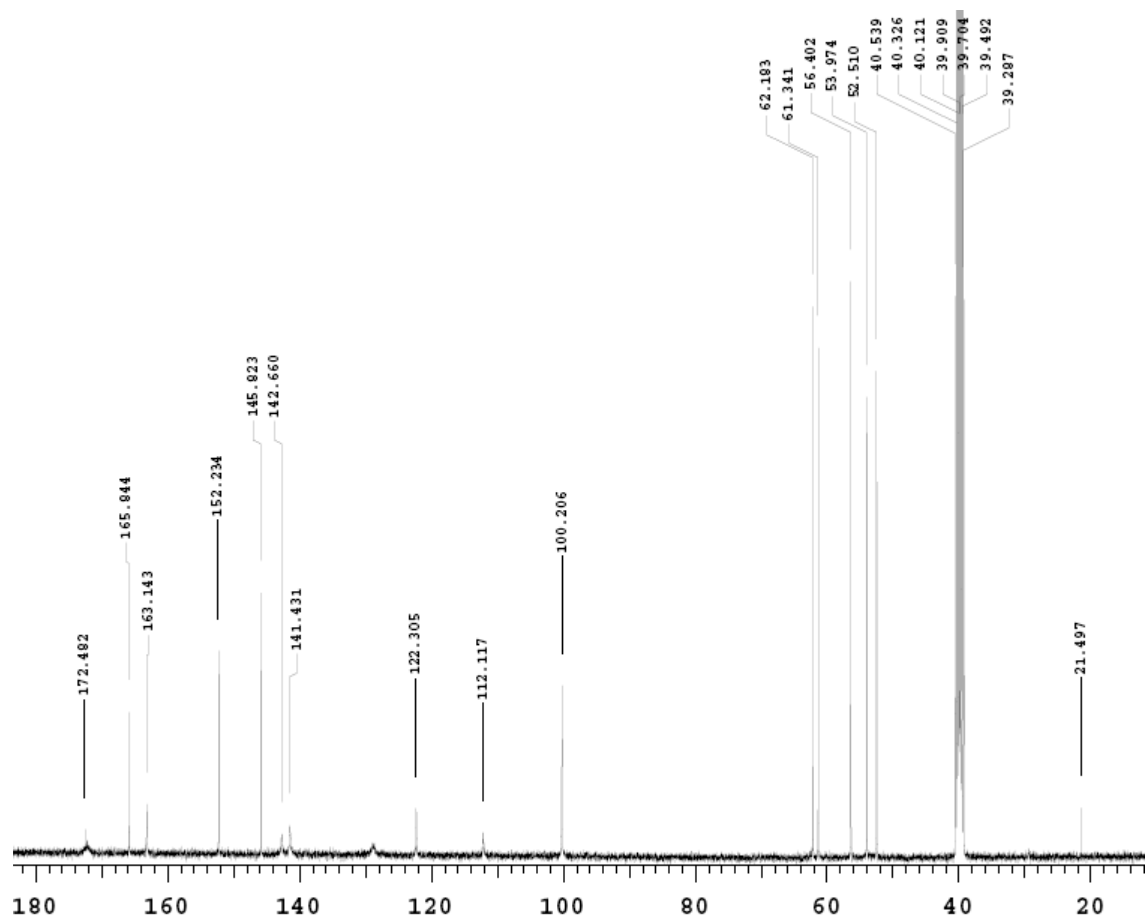
¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6,7-dimetoksikinolin-2,3-dikarboksilat (**20l**)



¹H-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6,7,8-trimetoksikinolin-2,3-dikarboksilat (**20m**)

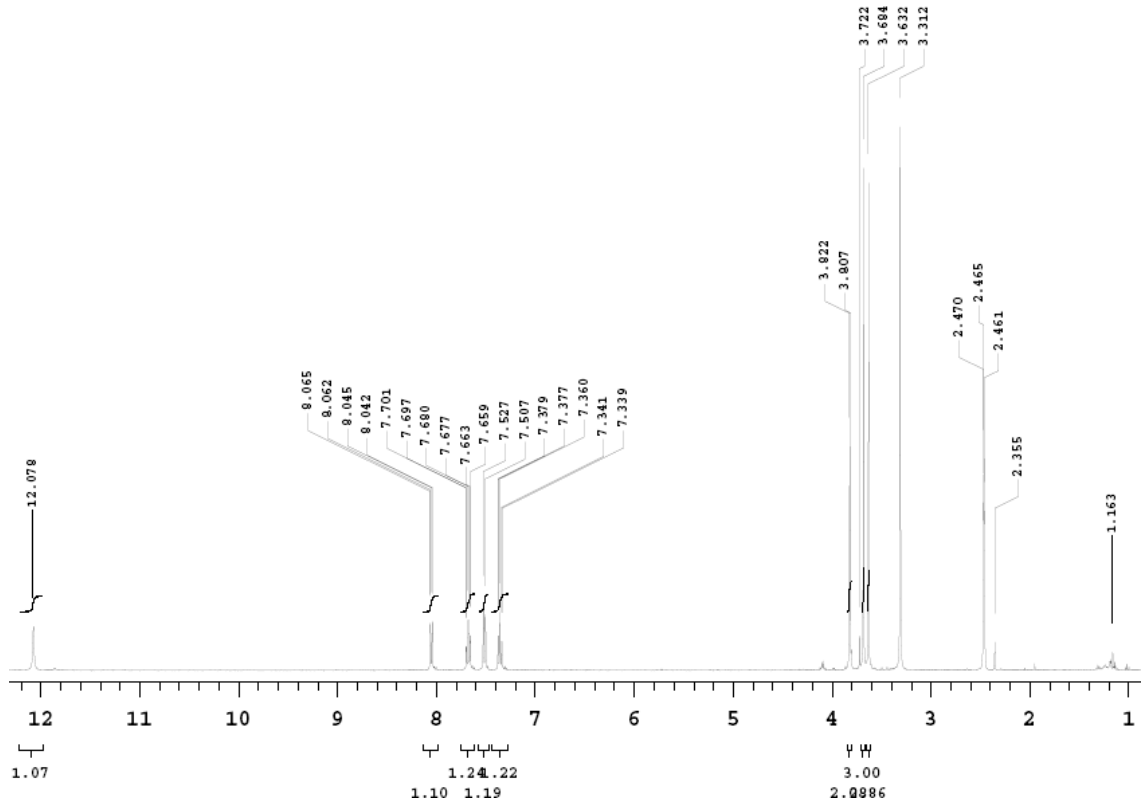


¹³C-NMR: Dimetil 4-hidroksi-6,7,8-trimetoksikinolin-2,3-dikarboksilat (**20m**)

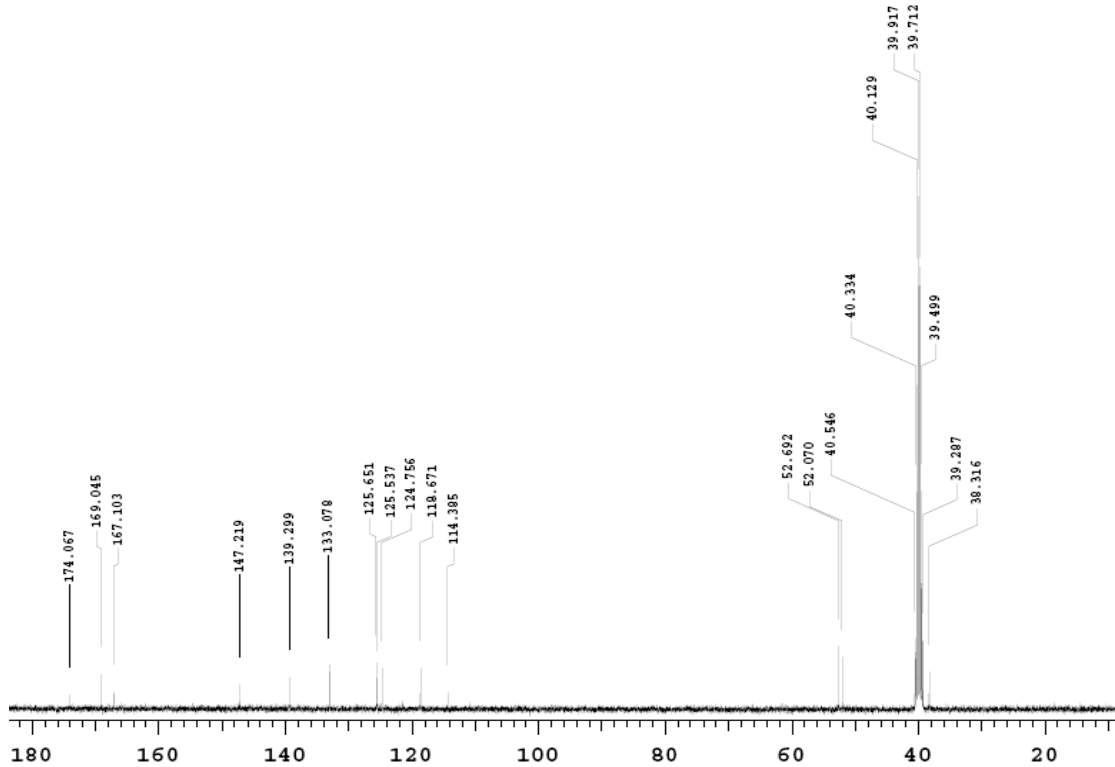


EK-2: Metil 2-(2-metoksi-2-okzoetil)-4-okzo-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat
Bileşiklerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

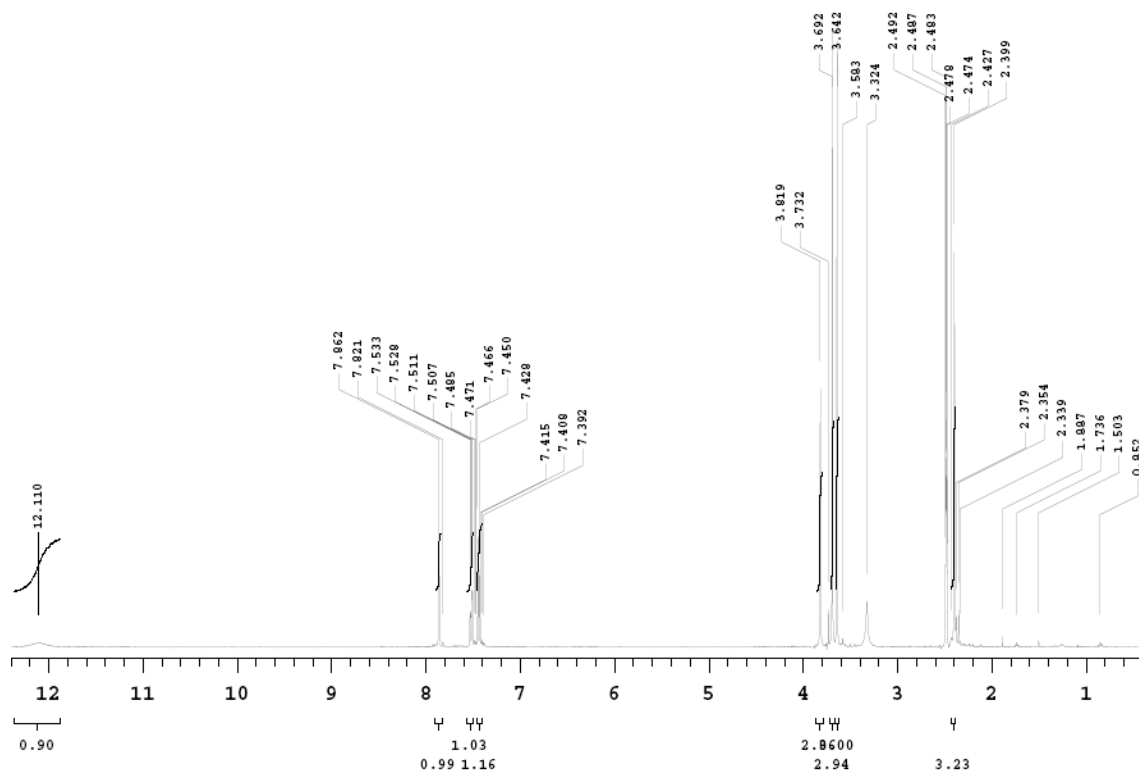
^1H -NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30a**)



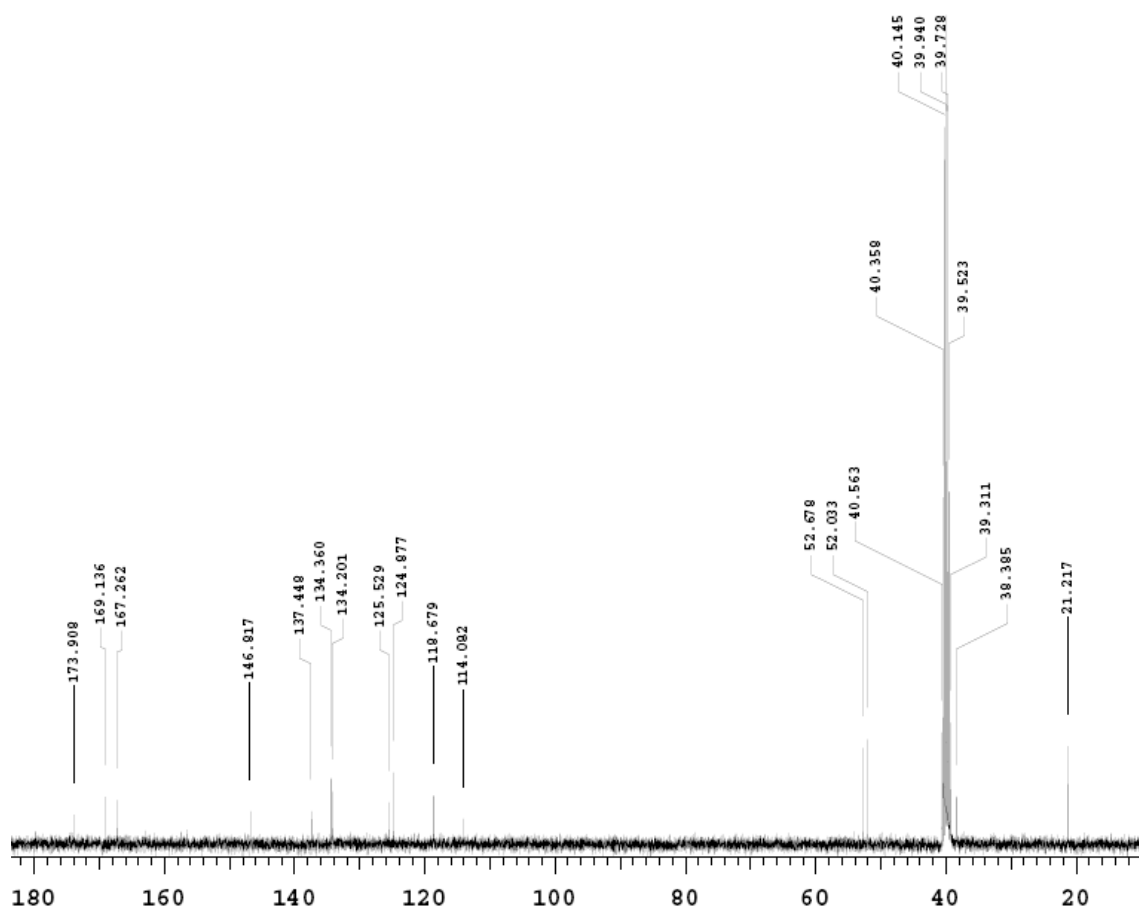
^{13}C -NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30a**)



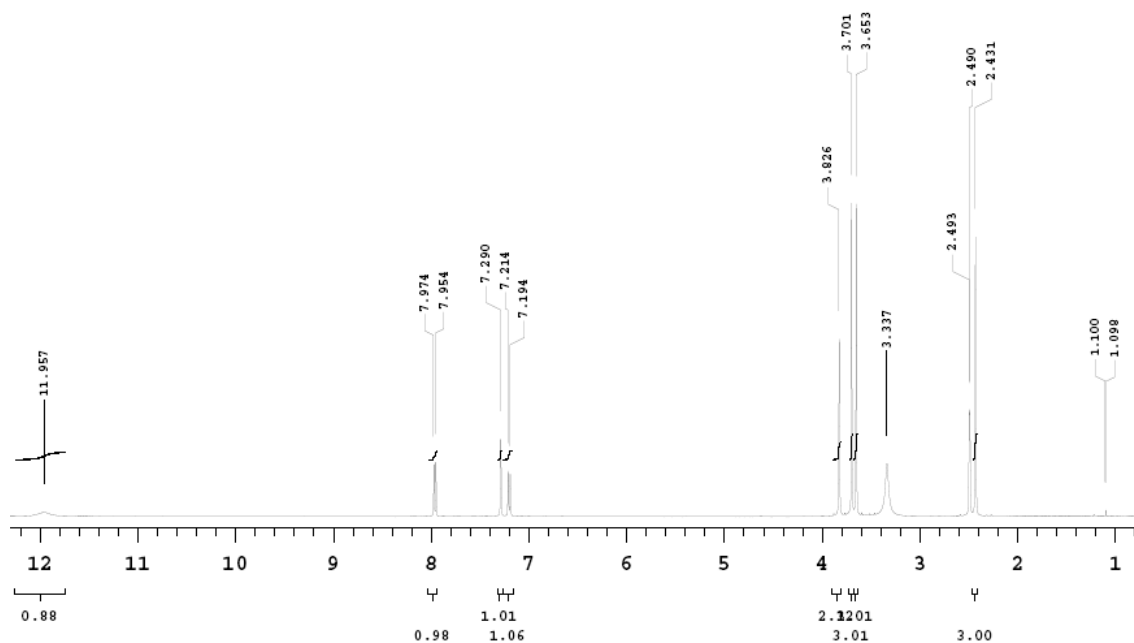
¹H-NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-6-metilkinolin-3-karboksilat (**30b**)



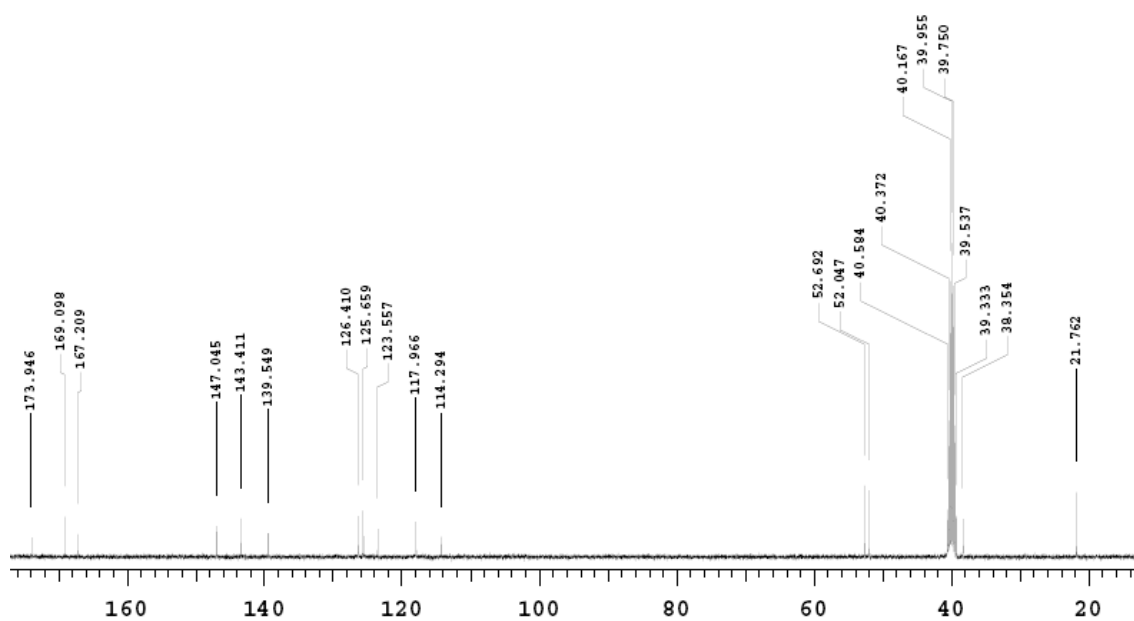
¹³C-NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-6-metilkinolin-3-karboksilat (**30b**)



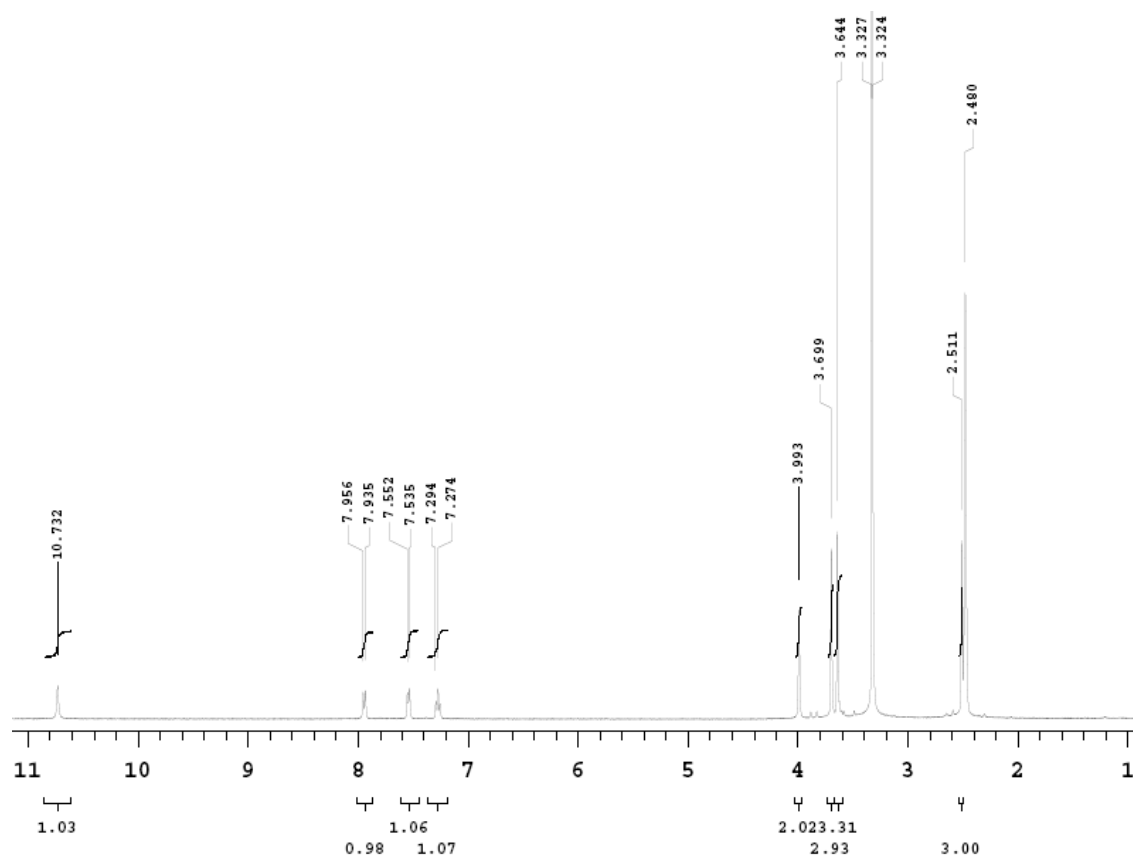
¹H-NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-7-metilkinolin-3-karboksilat (**30c**)



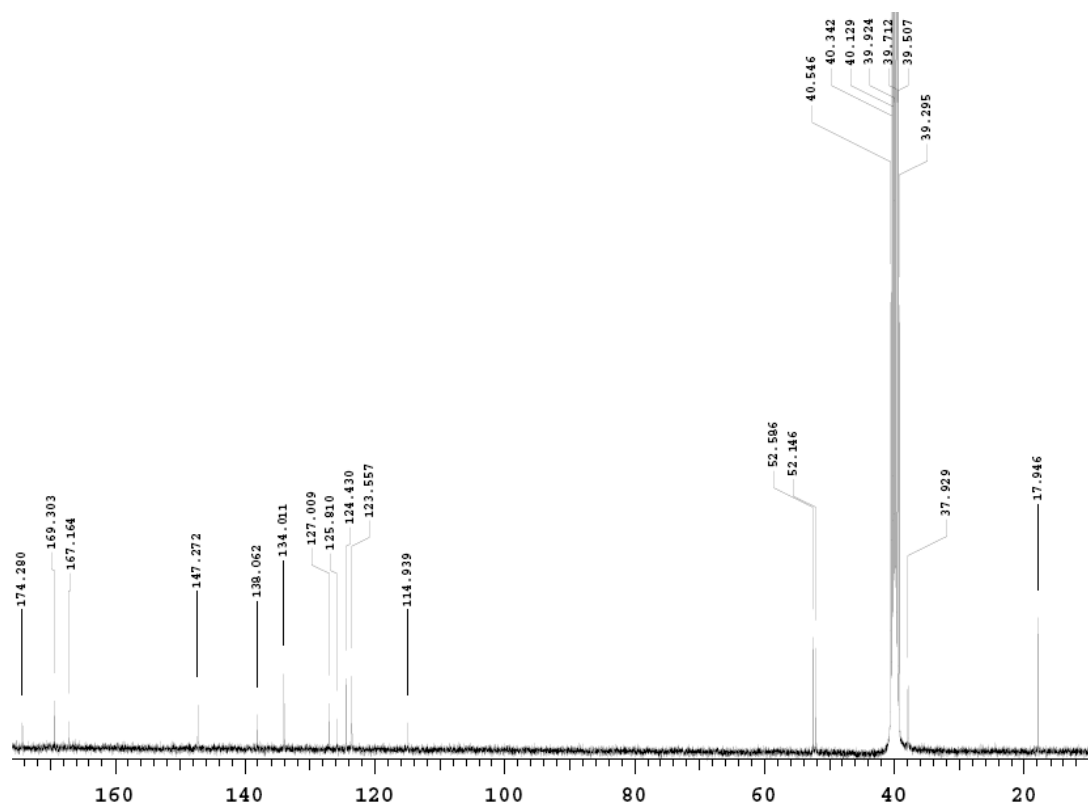
¹³C-NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-7-metilkinolin-3-karboksilat (**30c**)



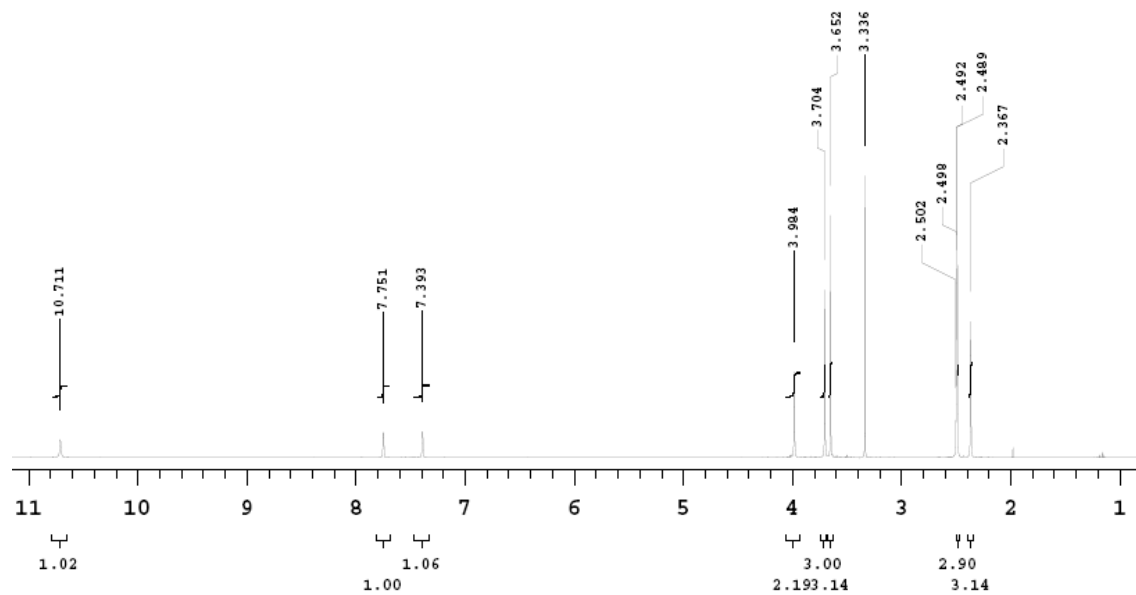
¹H-NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-8-metilkinolin-3-karboksilat (**30d**)



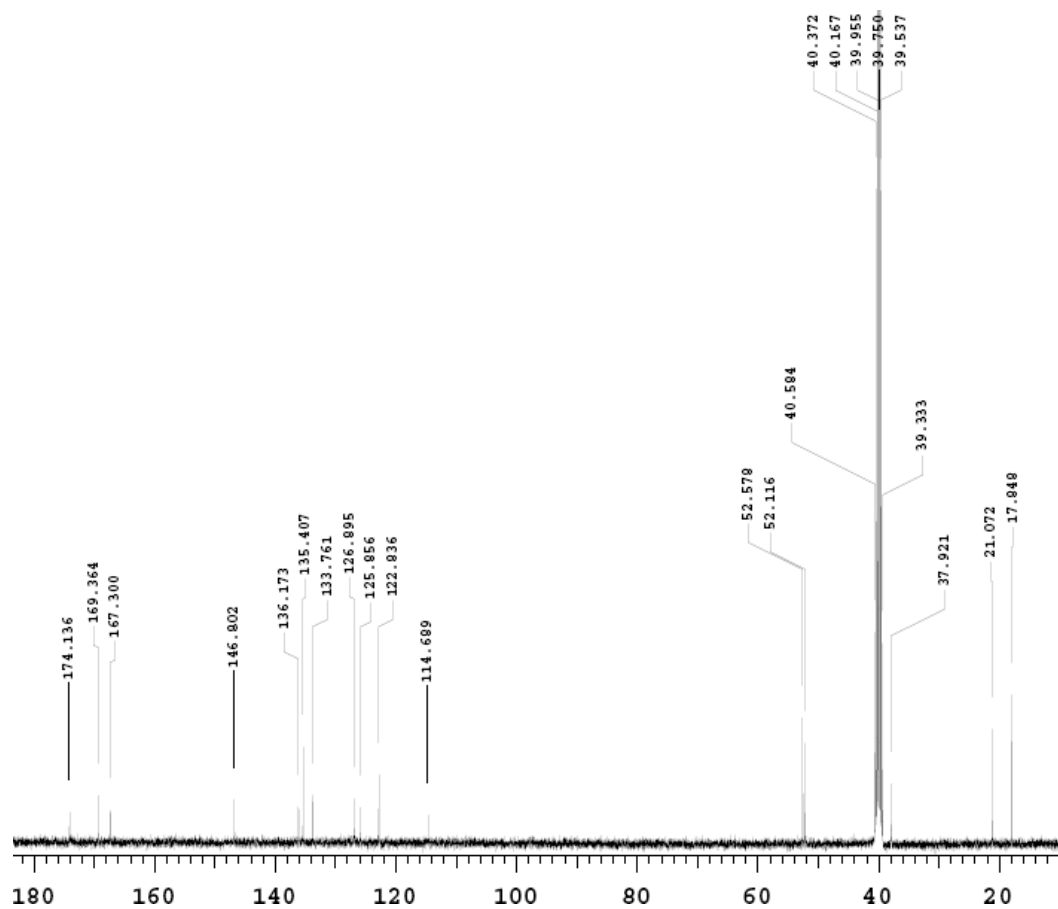
¹³C-NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-8-metilkinolin-3-karboksilat (**30d**)



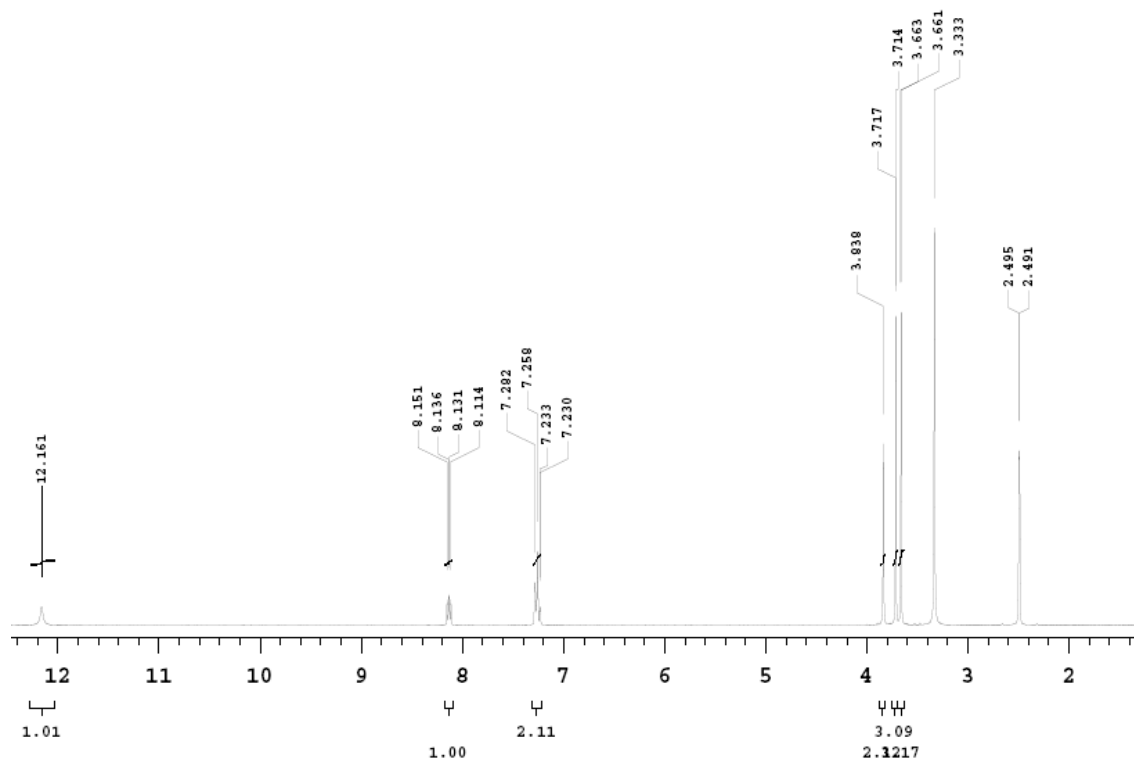
¹H-NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-6,8-dimetilkinolin-3-karboksilat (**30e**)



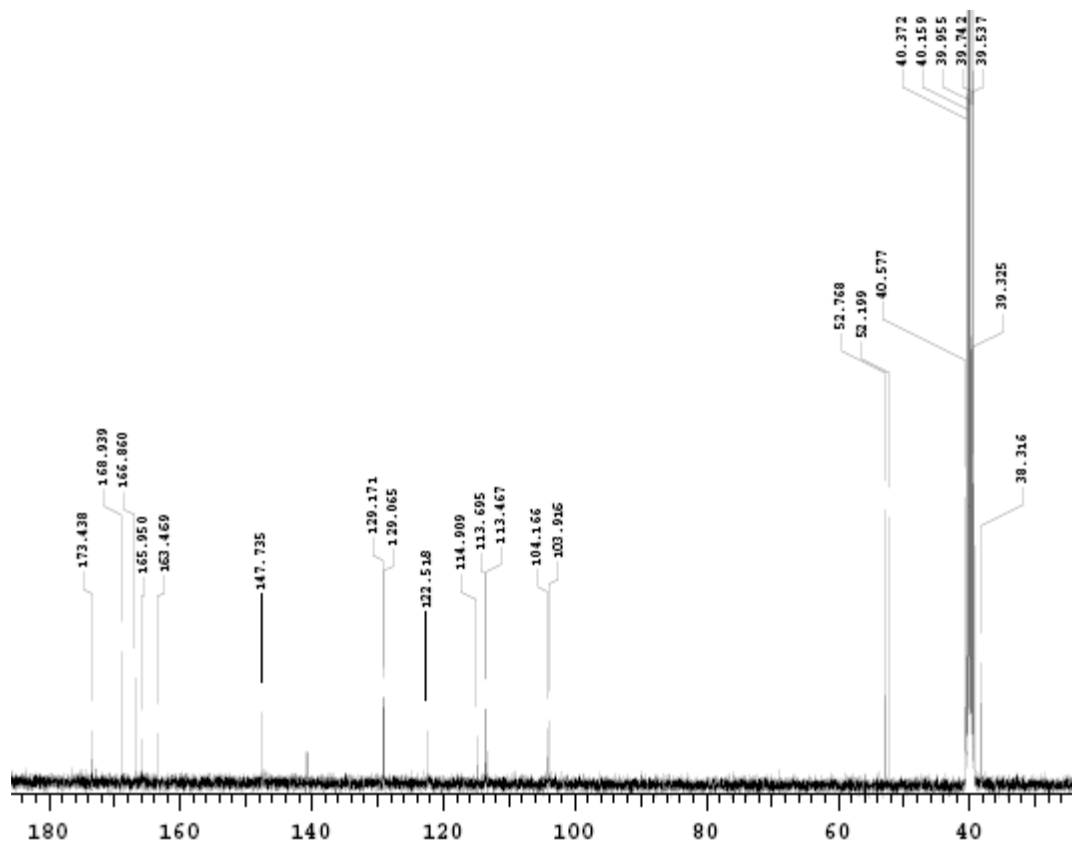
¹³C-NMR: Metil 4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)-6,8-dimetilkinolin-3-karboksilat (**30e**)



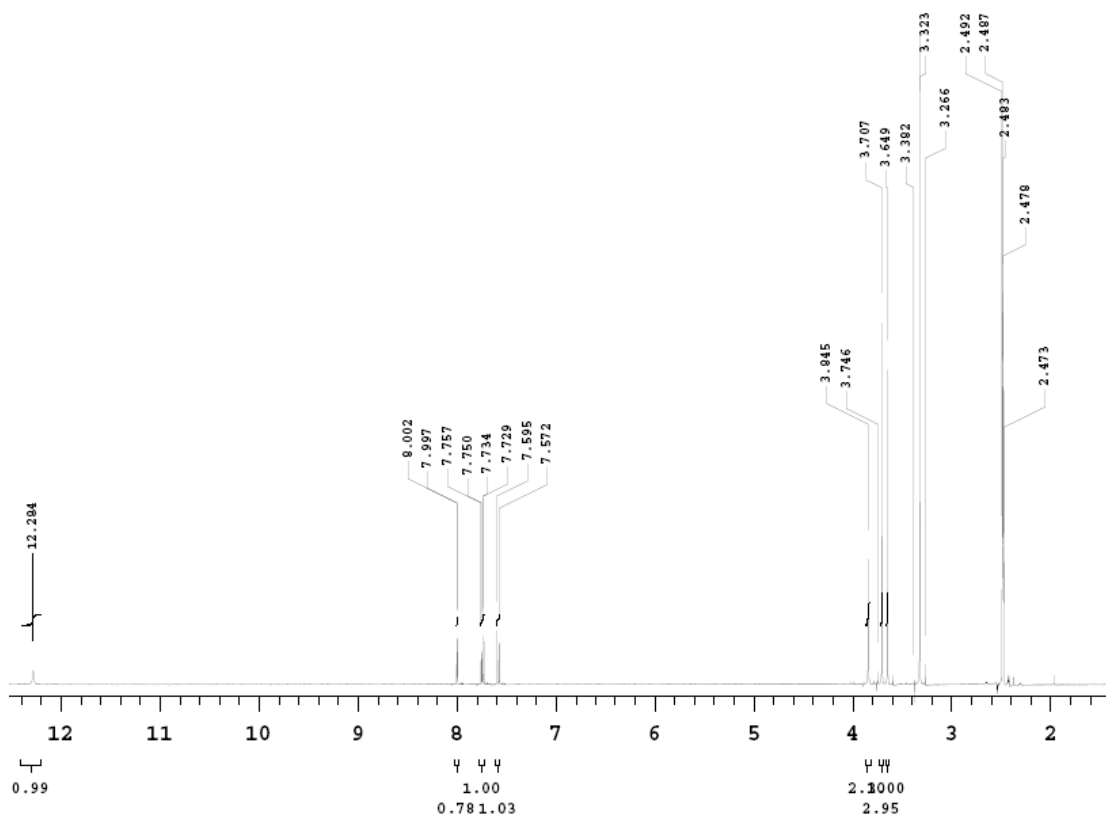
¹H-NMR: Metil 7-floro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30f**)



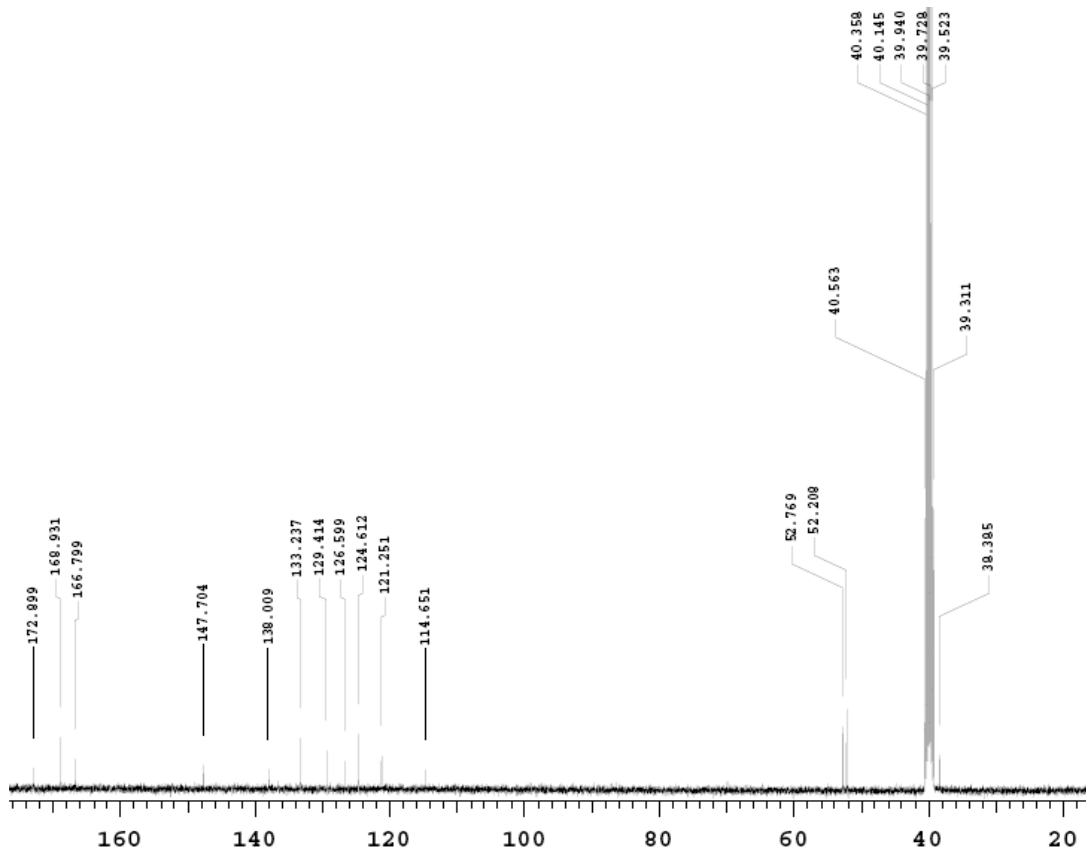
¹³C-NMR: Metil 7-floro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30f**)



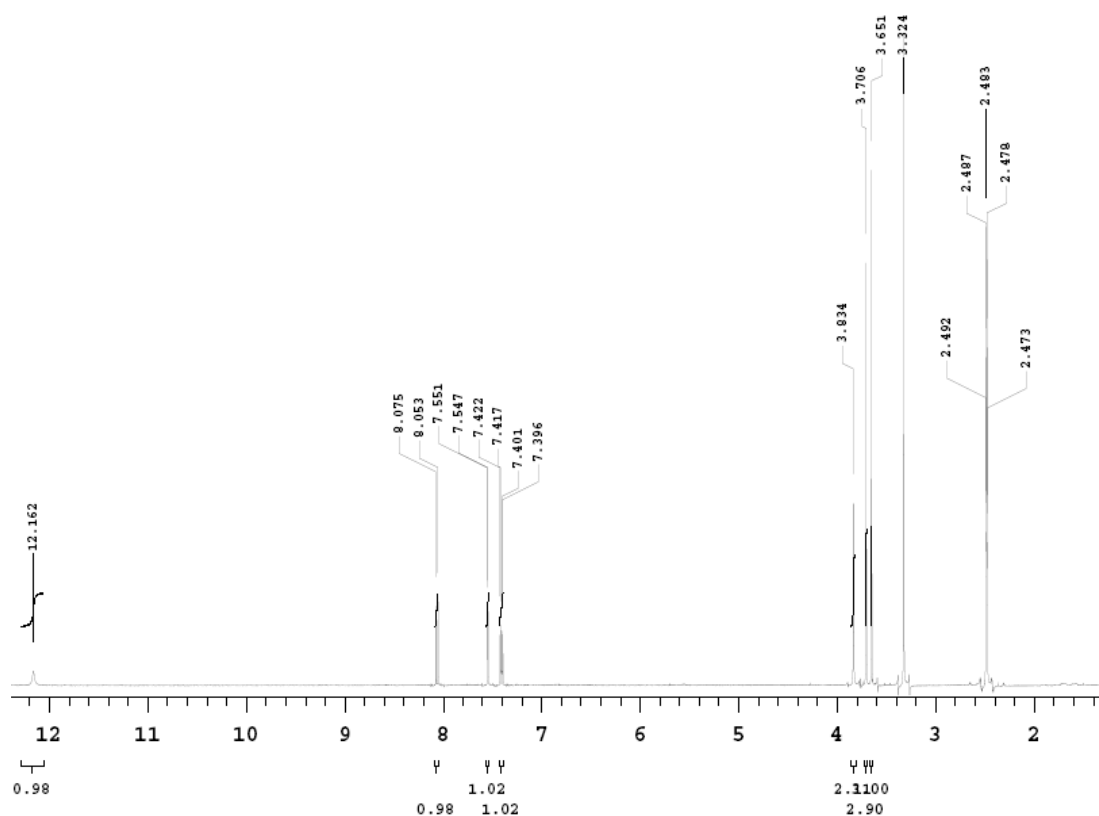
¹H-NMR: Metil 6-kloro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30g**)



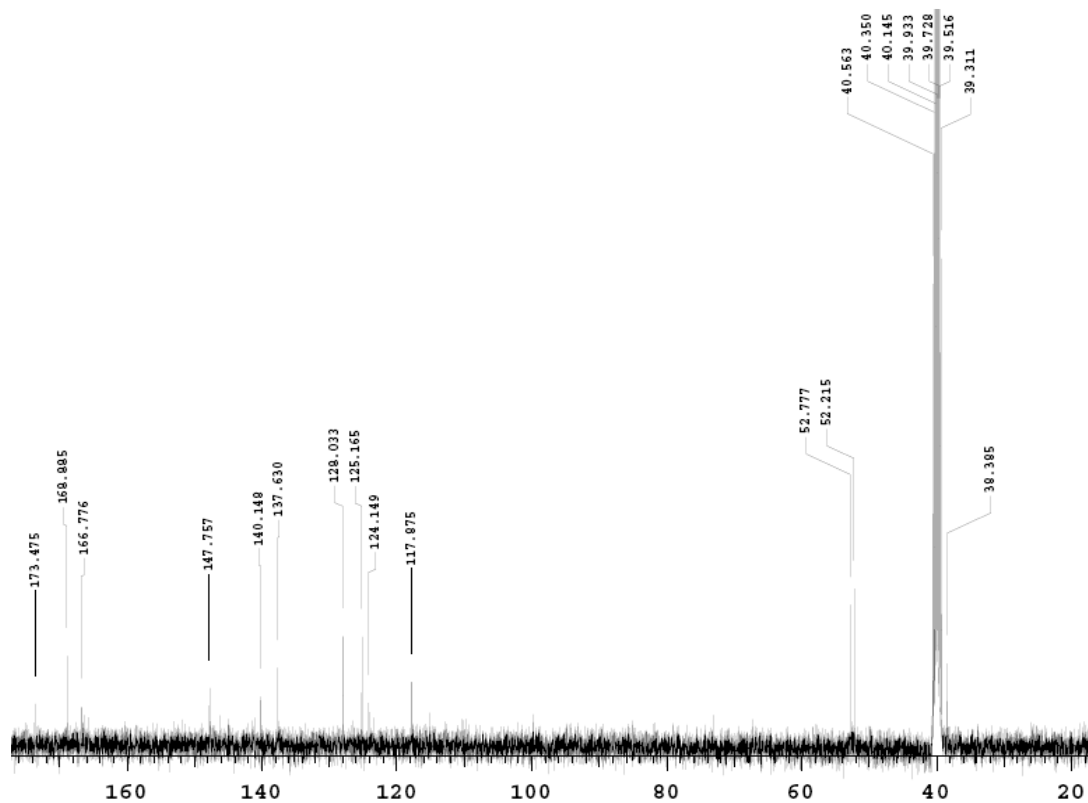
¹³C-NMR: Metil 6-kloro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30g**)



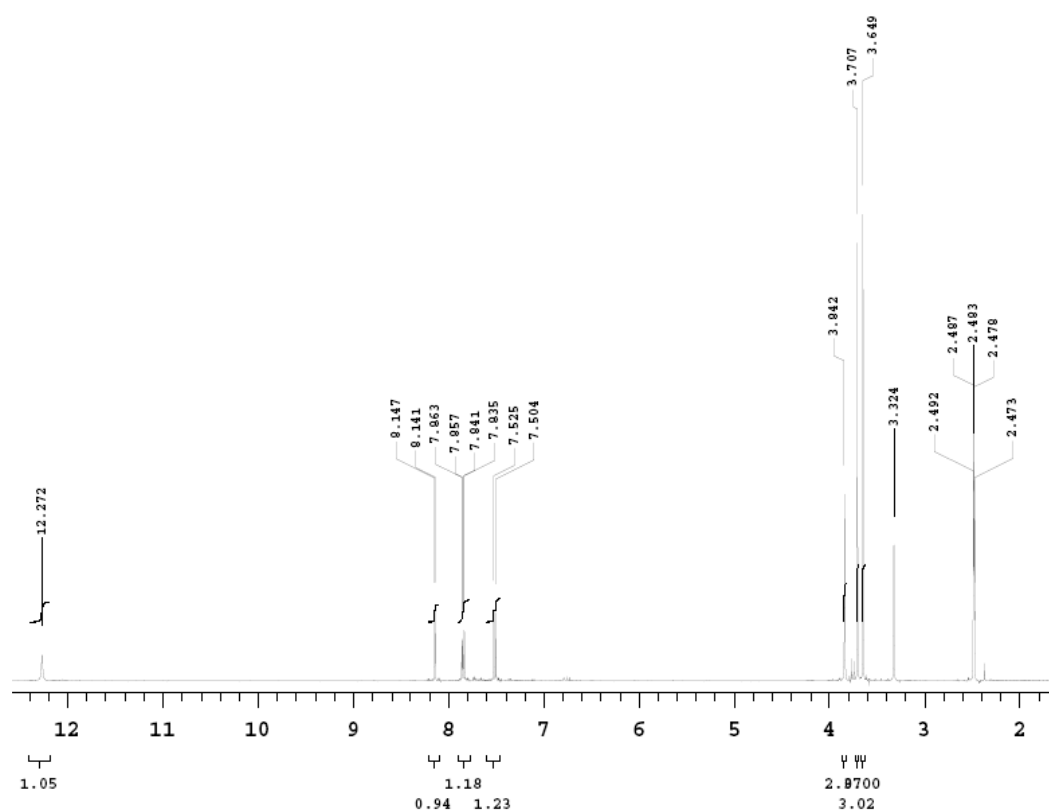
¹H-NMR: Metil 7-kloro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30h**)



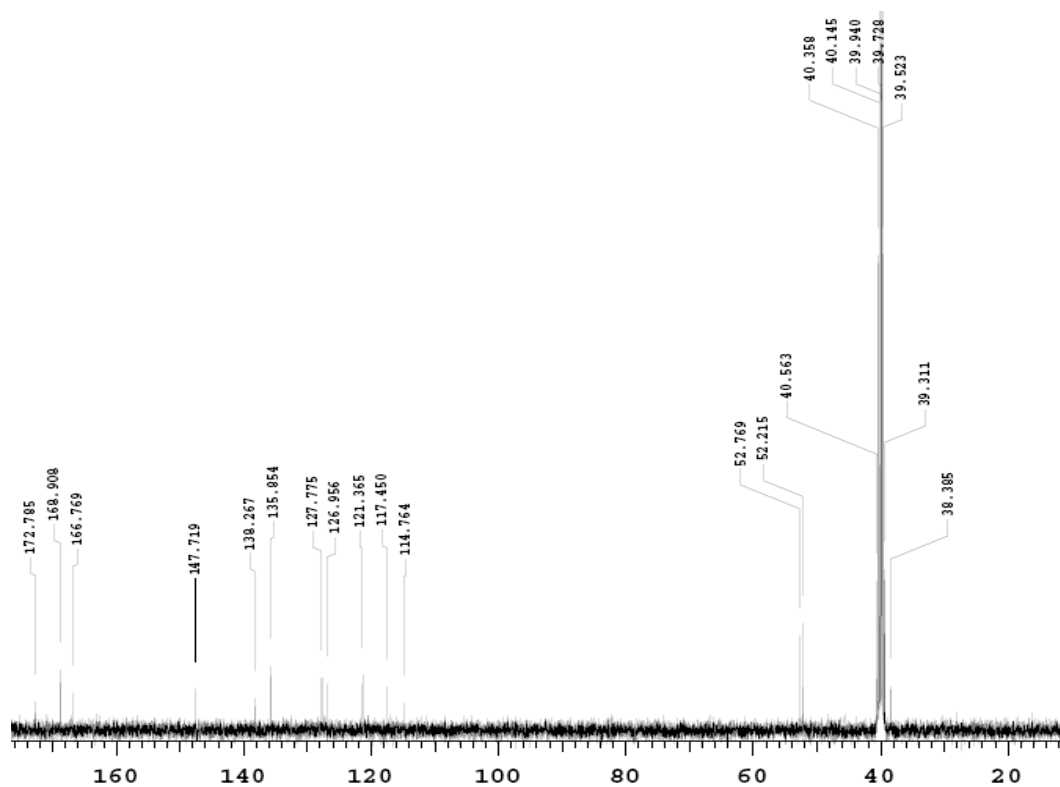
¹³C-NMR: Metil 7-kloro-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30h**)



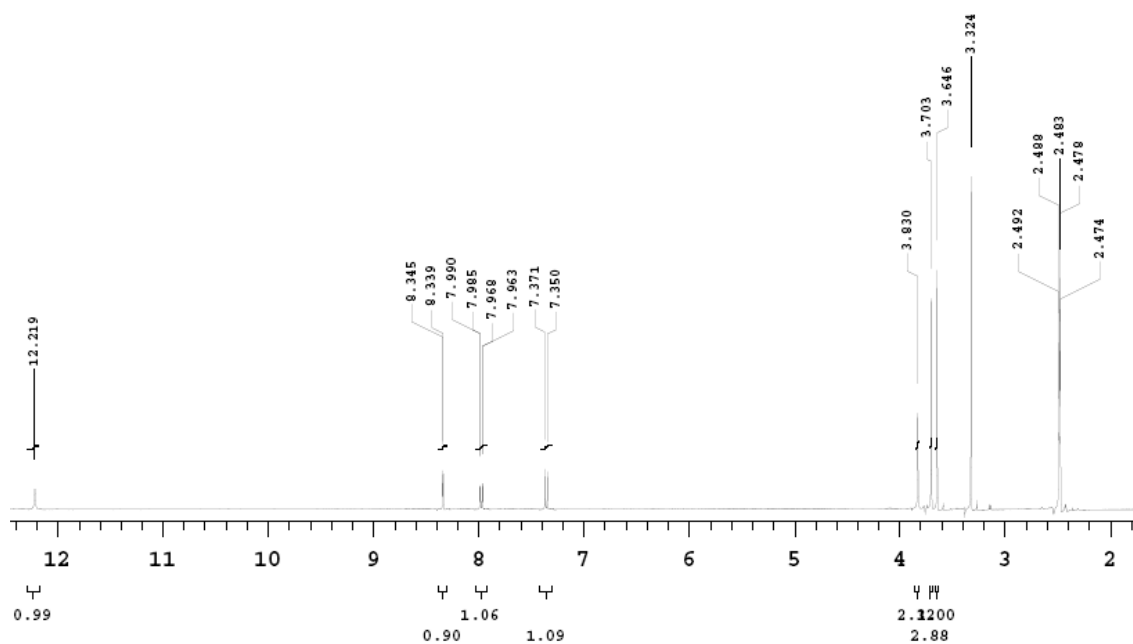
¹H-NMR: Metil 6-bromo-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30i**)



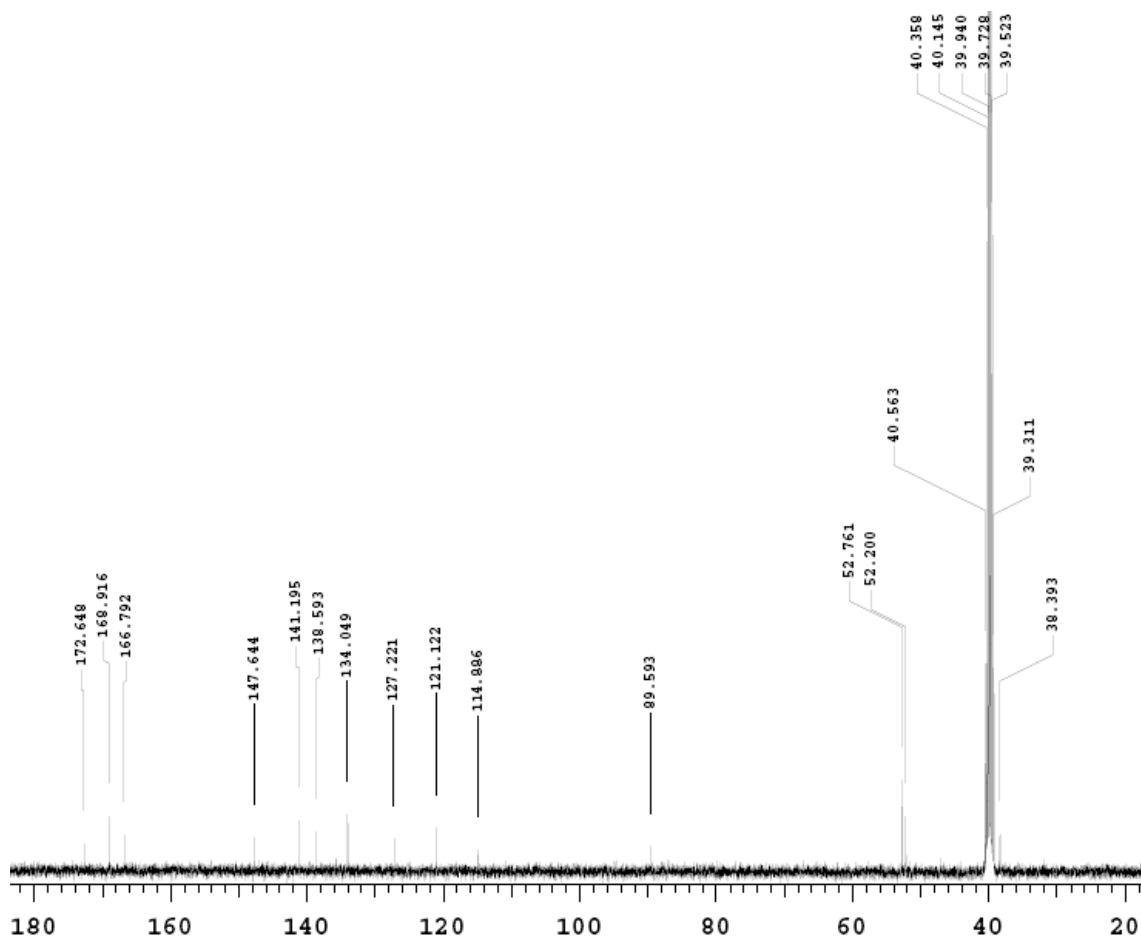
¹³C-NMR: Metil 6-bromo-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30i**)



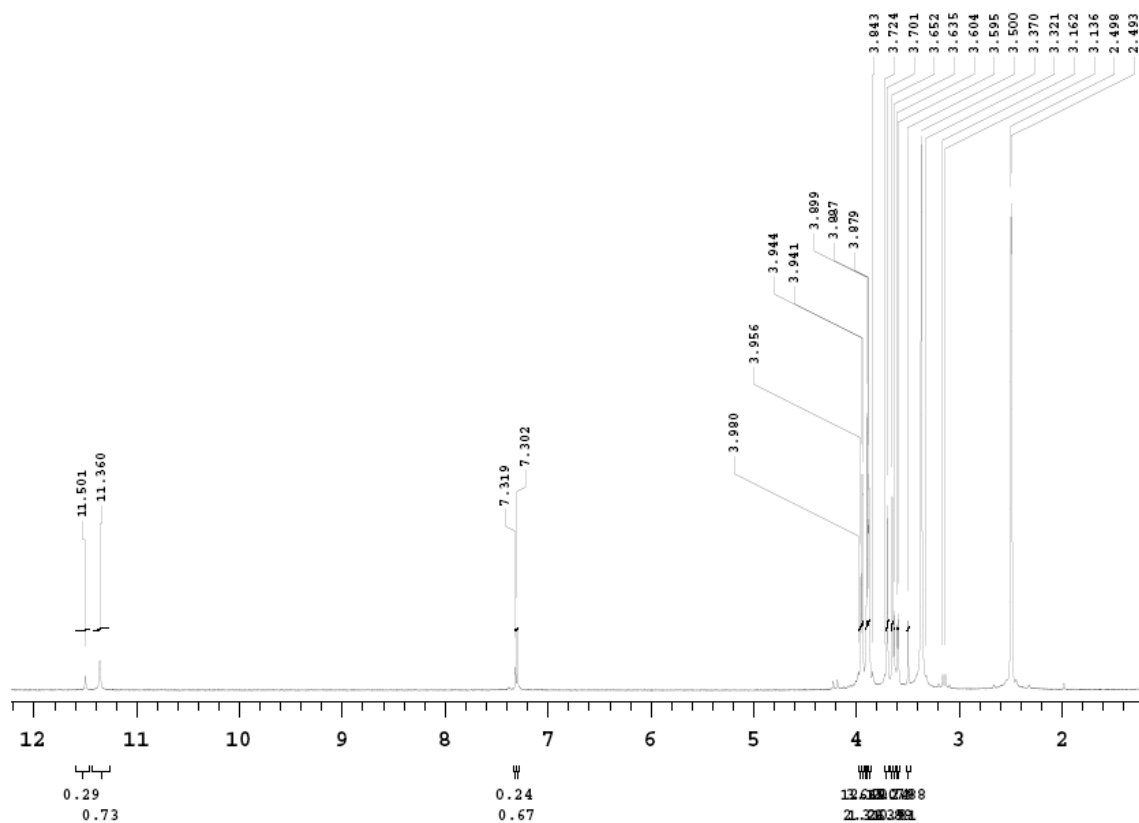
¹H-NMR: Metil 6-iyodo-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30k**)



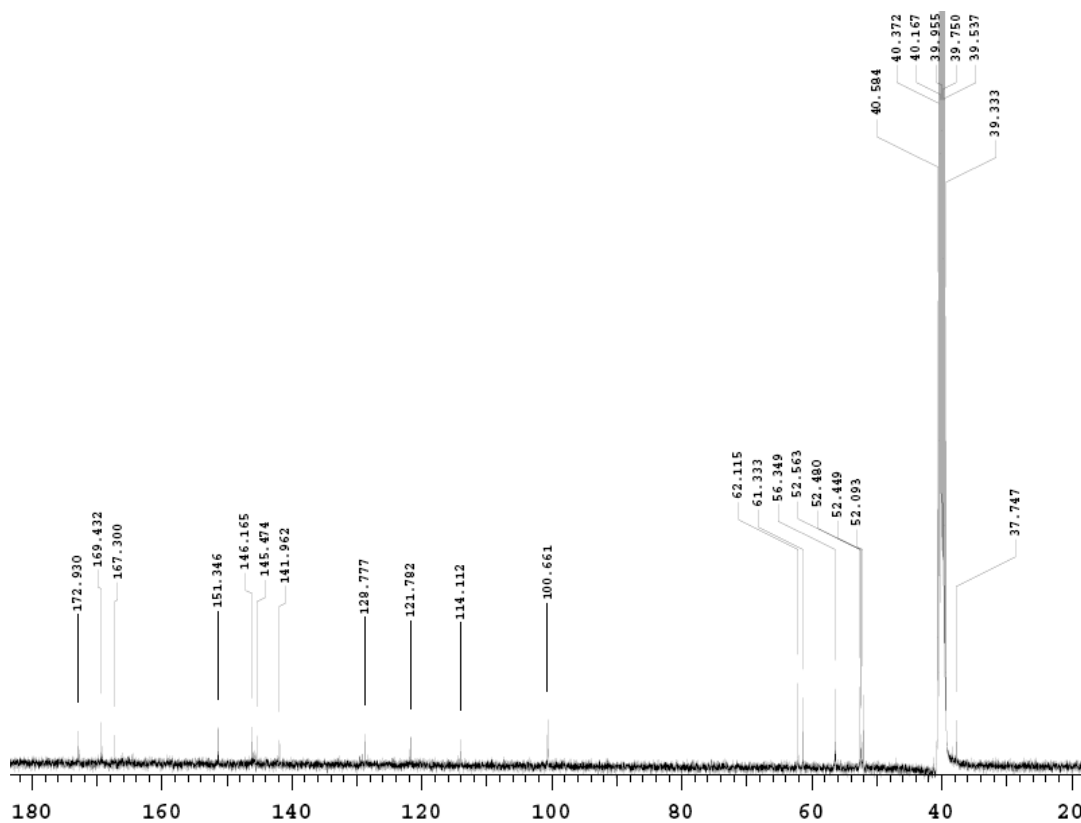
¹³C-NMR: Metil 6-iyodo-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30k**)



¹H-NMR: Metil 6,7,8-trimetoksi-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30m**)

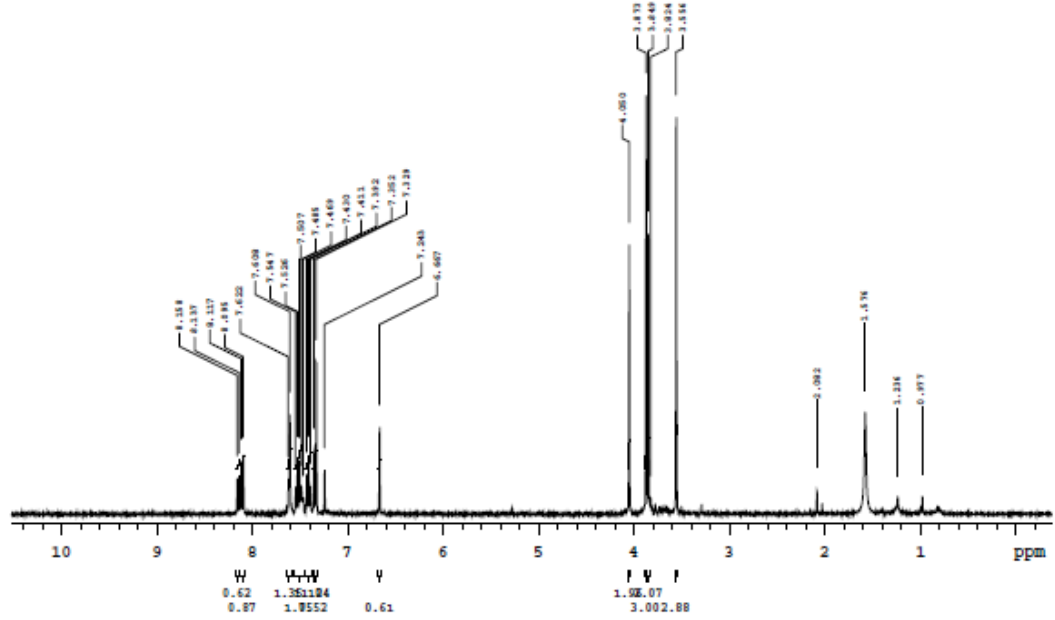


¹³C-NMR: Metil 6,7,8-trimetoksi-4-hidroksi-2-(2-metoksi-2-okzoetil)kinolin-3-karboksilat (**30m**)

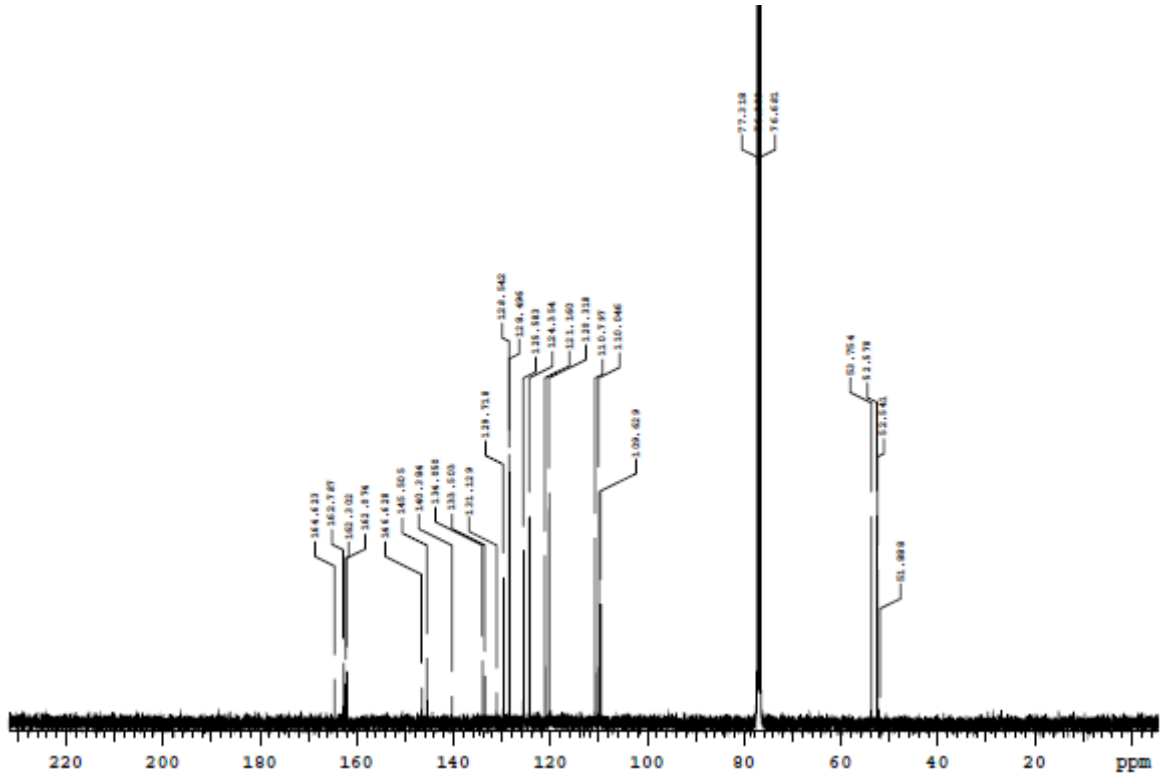


EK-3: Oluşan Yan Ürünlerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

^1H -NMR: (*E* ve *Z*)-Dimetil 2-(1-benzotriazolil) maleat (**33**)



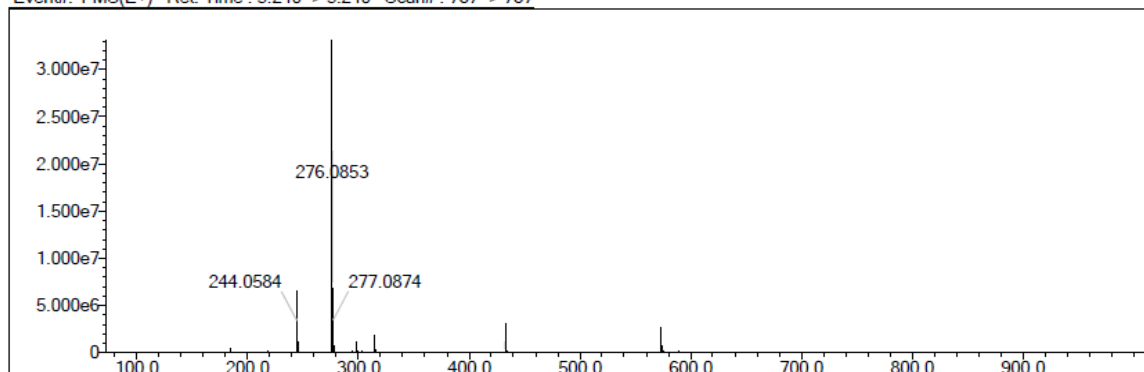
^{13}C -NMR: (*E* ve *Z*)-Dimetil 2-(1-benzotriazolil) maleat (**33**)



EK-4: 4-Hidroksikinolin-2,3-dikarboksilat Bileşiklerinin HRMS Spektrumları

Dimetil 4-hidroksikinolin-2,3-dikarboksilat (20a-20a')

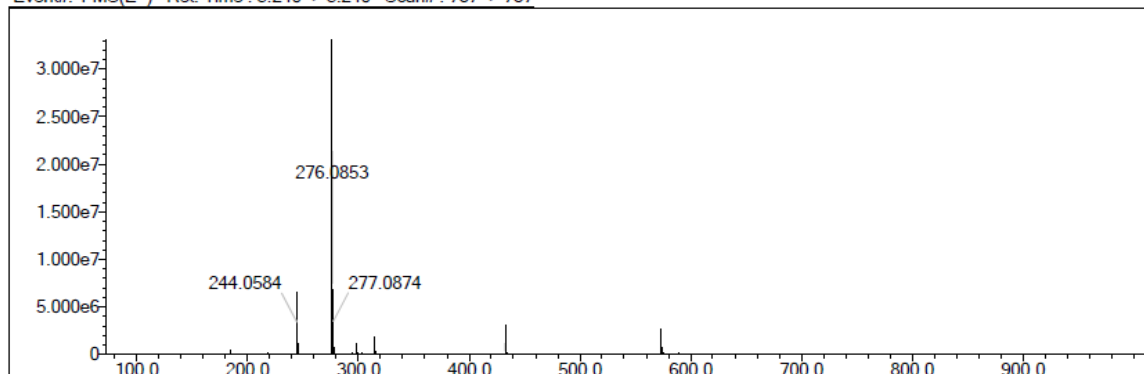
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.240 -> 5.240 Scan# : 787 -> 787



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	76.98	C14 H13 N O5	[M+H] ⁺	276.0853	276.0866	-1.3	-4.71	84.85	9.0

Dimetil 4-hidroksi-6-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (20b-20b')

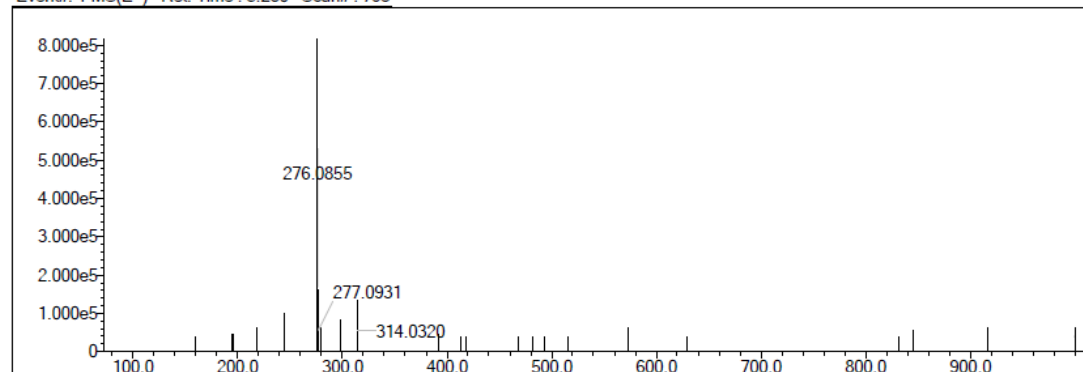
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.240 -> 5.240 Scan# : 787 -> 787



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	76.98	C14 H13 N O5	[M+H] ⁺	276.0853	276.0866	-1.3	-4.71	84.85	9.0

Dimetil 4-hidroksi-7-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (20c)

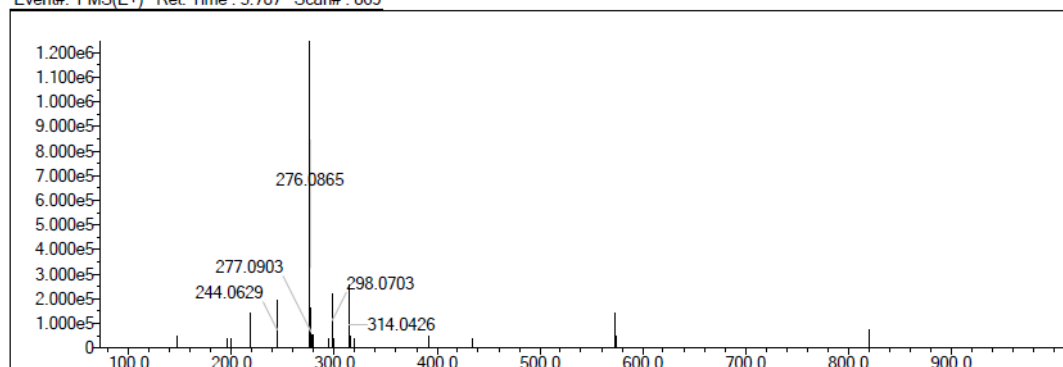
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.280 Scan# : 793



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.95	C14 H13 N O5	[M+H] ⁺	276.0855	276.0866	-1.1	-3.98	88.55	9.0

Dimetil 4-hidroksi-8-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20d-20d'**)

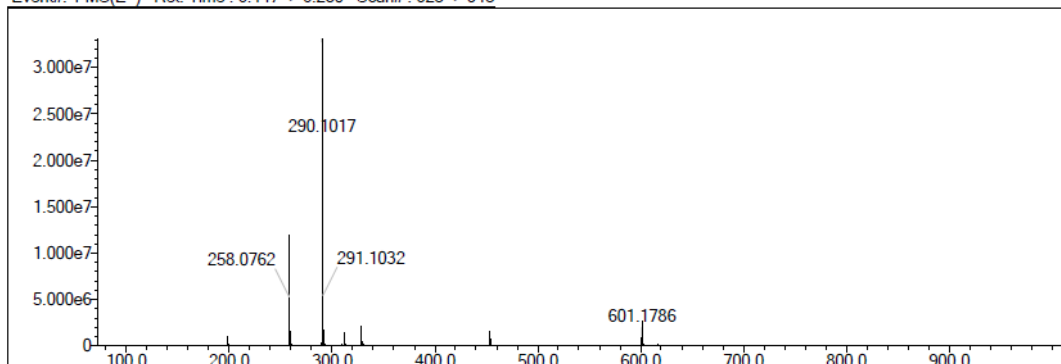
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.787 Scan# : 869



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	56.66	C14 H13 N O5	[M+H] ⁺	276.0865	276.0866	-0.1	-0.36	56.66	9.0

Dimetil 4-hidroksi-6,8-dimetilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20e-20e'**)

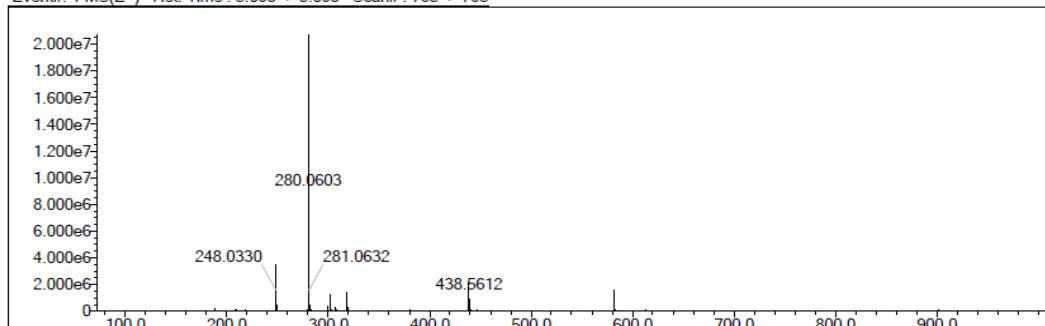
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.147 -> 6.280 Scan# : 923 -> 943



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	64.65	C15 H15 N O5	[M+H] ⁺	290.1017	290.1023	-0.6	-2.07	66.42	9.0

Dimetil 4-hidroksi-7-florokinolin-2,3-dikarboksilat (**20f**)

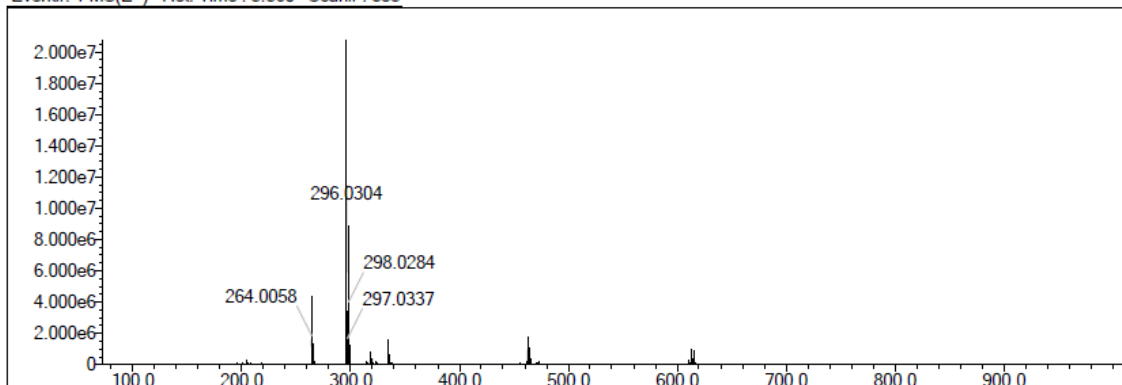
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.093 -> 5.093 Scan# : 765 -> 765



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.34	C13 H10 N O5 F	[M+H] ⁺	280.0603	280.0616	-1.3	-4.64	99.38	9.0

Dimetil 4-hidroksi-8-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20g**)

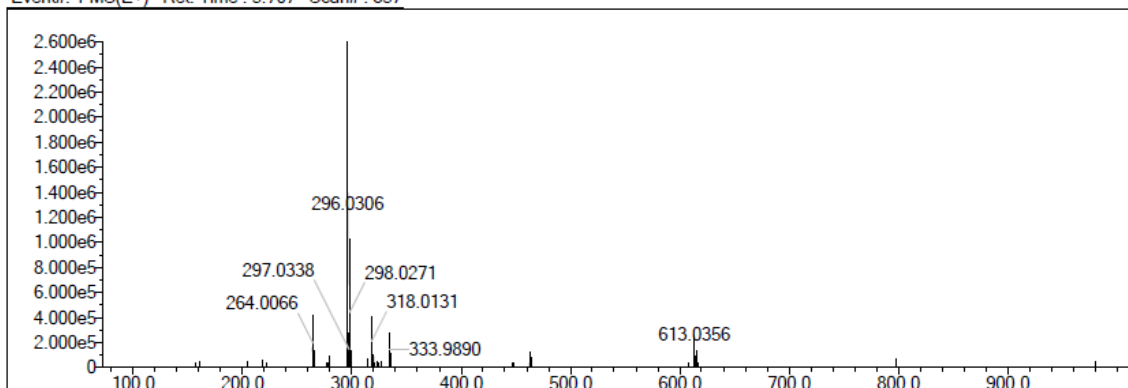
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.560 Scan#: 835



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	60.52	C13 H10 N O5 Cl	[M+H] ⁺	296.0304	296.0320	-1.6	-5.40	70.37	9.0

Dimetil 4-hidroksi-7-metilkinolin-2,3-dikarboksilat (**20h**)

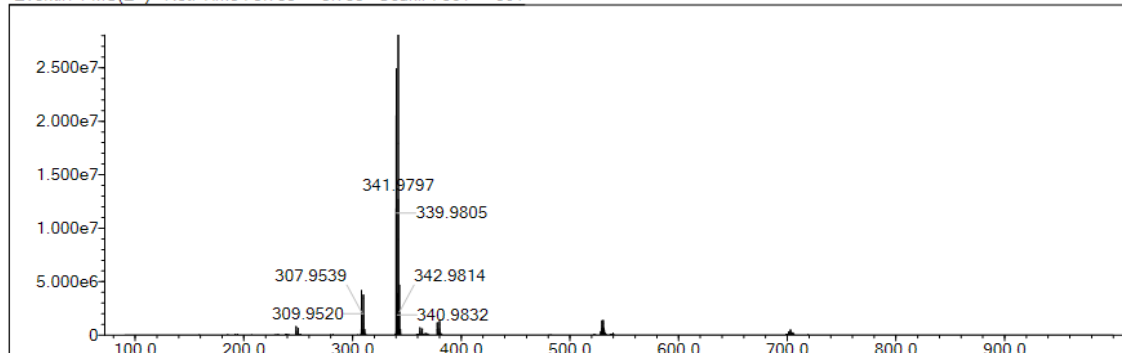
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.707 Scan#: 857



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	65.31	C13 H10 N O5 Cl	[M+H] ⁺	296.0306	296.0320	-1.4	-4.73	72.02	9.0

Dimetil 4-hidroksi-6-bromokinolin-2,3-dikarboksilat (**20i**)

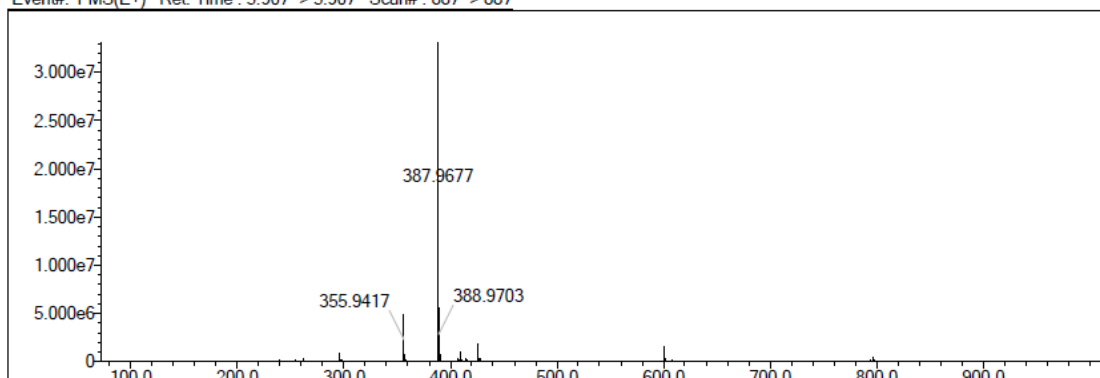
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.733 -> 5.733 Scan#: 861 -> 861



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	65.31	C13 H10 N O5 Br	[M+H] ⁺	339.9805	339.9815	-1.0	-2.94	68.64	9.0

Dimetil 4-hidroksi-6-iyodokinolin-2,3-dikarboksilat (**20k**)

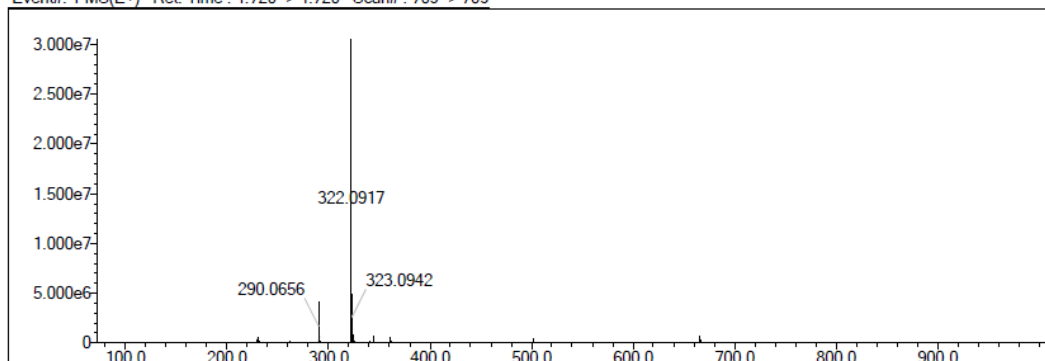
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.907 -> 5.907 Scan#: 887 -> 887



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.93	C ₁₃ H ₁₀ N O ₅ I	[M+H] ⁺	387.9677	387.9676	0.1	0.26	90.93	10.0

Dimetil 4-hidroksi-6,7-dimetoksikinolin-2,3-dikarboksilat (**20l**)

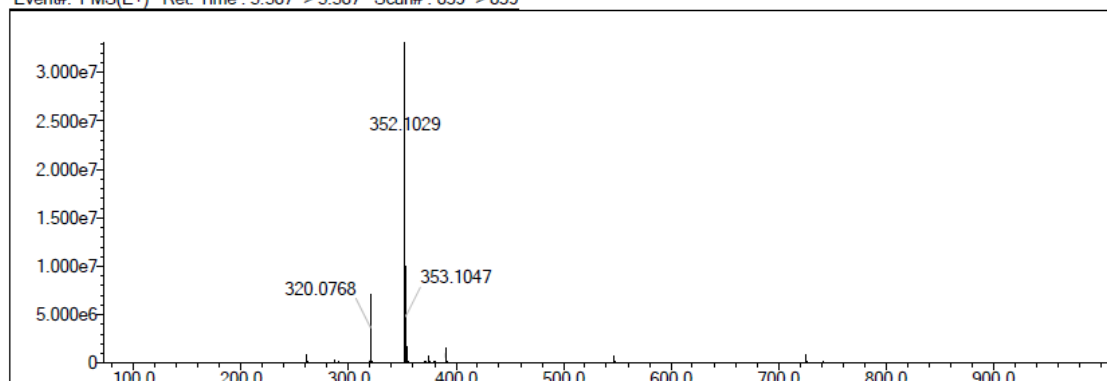
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.720 -> 4.720 Scan#: 709 -> 709



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	85.54	C ₁₅ H ₁₅ N O ₇	[M+H] ⁺	322.0917	322.0921	-0.4	-1.24	86.05	9.0

Dimetil 4-hidroksi-6,7,8-trimetoksikinolin-2,3-dikarboksilat (**20m**)

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.587 -> 5.587 Scan#: 839 -> 839

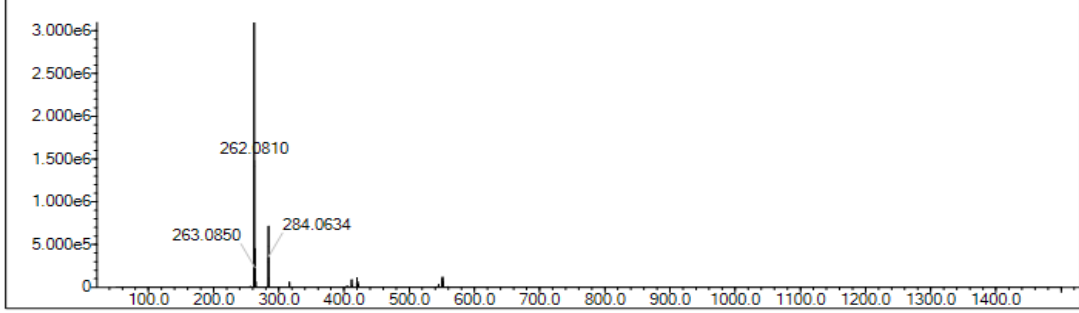


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	77.55	C ₁₆ H ₁₇ N O ₈	[M+H] ⁺	352.1029	352.1027	0.2	0.57	77.55	9.0

EK-5: Oluşan Yan Ürünlerin HRMS Spektrumları

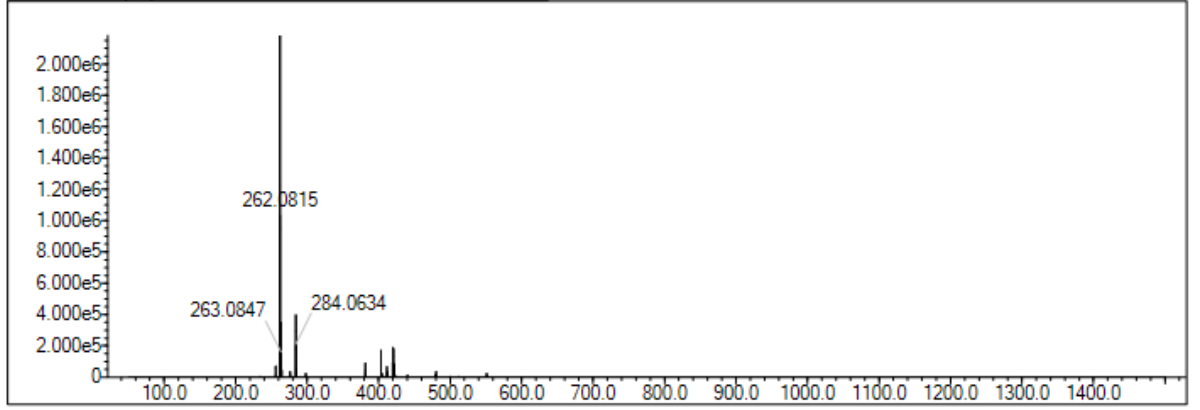
(*E* ve *Z*)-Dimetil 2-(1-benzotriazolil) maleat (33)

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.667 -> 5.733 Scan#: 851 -> 861



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	70.61	C12 H11 N3 O4	[M+H] ⁺	262.0810	262.0822	-1.2	-4.58	77.55	9.0

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.080 -> 6.187 Scan#: 913 -> 929



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	62.15	C12 H11 N3 O4	[M+H] ⁺	262.0815	262.0822	-0.7	-2.67	64.86	9.0