

***N*-(2-AMİNOARİLAÇİL)BENZOTRİAZOL
ORTAMLI 1-(4-HİDROKSİ-2-ALKİL(ARİL)-3-
KİNOLİNİL)ETANONLARIN SENTEZİ
Yüksek Lisans Tezi**

Sevtem GÖKBULUT

Eskişehir 2018

***N*-(2-AMİNOARİLAÇİL)BENZOTRİAZOL ORTAMLI 1-(4-HİDROKSİ-2-
ALKİL(ARİL)-3-KİNOLİNİL)ETANONLARIN SENTEZİ**

Sevtem GÖKBULUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. İlhami ÇELİK

Anadolu Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2018

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Sevtem GÖKBULUT'un “N-(2-Aminoarilaçil)benzotriazol Ortamlı 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonların Sentezi” 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.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. İlhami ÇELİK	
Üye	: Doç. Dr. Murat DUMAN	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Sultan Funda EKTİ	

Prof. Dr. Ersin YÜCEL
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

N-(2-AMİNOARİLAÇİL)BENZOTRİAZOL ORTAMLI 1-(4-HİDROKSİ-2-ALKİL(ARİL)-3-KİNOLİNİL)ETANONLARIN SENTEZİ

Sevtem GÖKBULUT

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2018

Danışman: Doç. Dr. İlhami ÇELİK

Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar hastalığın kaynağına göre (bakteri, virüs veya mantar) antibakteriyel, antiviral ve antifungal olarak adlandırılırlar. Antibakteriyel ajanları da içine alan antibiyotikler bakterilerin ve mantarların yol açtığı hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. Ancak, 20. yüzyılın ortalarına doğru, antibiyotiklerin etkinliğinin düşmesine neden olan bakteri direncinin gelişmesi büyük bir sorun haline gelmiştir. Var olan ilaçlara gösterilen bakteriyel dirençteki sürekli artış antibakteriyel tedavilerde ciddi bir sorundur ve yeni antibakteriyel ilaçların araştırılmasını gerekli kılmıştır. 4-Kinolon çekirdek yapısına piyasada mevcut birçok antibakteriyel ajanın yapısında sıklıkla rastlanır. Bu çekirdek yapıda gerçekleştirilecek en ufak yapısal modifikasyonlar çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerin eldesi ile sonuçlanabilmektedir.

Ölümcül bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için piyasada mevcut çok fazla antibakteriyel ajan olsa da, bu ajanlara karşı gelişen direnç sebebiyle, yeni antibakteriyel ajanlara duyulan ihtiyaçta orantılı olarak artmaktadır. Bu sebeple bu tez çalışmasında, benzotriazol kimyası kullanılarak sentezlenecek *N*-(2-aminoarilaçil)benzotriazoller ile çeşitli 1,3-dikarbonil bileşikleri arasındaki reaksiyondan, literatürde yer almayan yeni bir yöntemle, bir 4-kinolon türevi olan 1-(4-hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar sentezlendi.

Anahtar Sözcükler: 4-Kinolon, Benzotriazol, *N*-(2-Aminoarilaçil)benzotriazol, 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanon

ABSTRACT

N-(2-AMINOARYLACYL)BENZOTRIAZOLE MEDIATED SYNTHESIS OF 1-(4-HYDROXY-2-ALKYL(ARYL)-3-QUINOLINYL)ETANONES

Sevtem GÖKBULUT

Department of Chemistry

Programme in Organic Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Sciences, August 2018

Supervisor: Associate Prof. İlhami ÇELİK

The drugs used in the treatment of diseases are called antibacterial, antiviral and antifungal according to the source of the disease (bacteria, viruses, or fungi). Antibiotics that contain antibacterial agents are often used for the treatment of diseases caused by bacteria and fungi. However, towards the middle of the 20th century, the development of resistance to bacteria, which causes the effectiveness of antibiotics, has become a major problem. The continuous increase in bacterial resistance to existing drugs is a serious problem in antibacterial treatments and makes it necessary to search for new antibacterial drugs. 4-Quinolone core structure is frequently encountered in the structure of many marketed antibacterial agents. The smallest structural modifications to be carried out in this core structure may result in the acquisition of compounds having various biological activities.

Although there are too many antibacterial agents available on the market for the treatment of deadly bacterial infections, due to the development of resistance to these agents, the need for new antibacterial agents is increasing proportionately. Therefore, in this thesis, 1-(4-hydroxy-2-alkyl (aryl) -3-quinoliny) ethanones which are 4-quinolone derivatives were synthesized from the reaction between *N*-(2-aminoarylacyl)benzotriazole and various 1,3-dicarbonyl compounds, using benzotriazole chemistry.

Keywords: 4-Quinolone, Benzotriazole, *N*-(2-Aminoarylacyl)benzotriazole, 1-(4-Hydroxy-2-alkyl(aryl)-3-quinoliny)etanone.

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.

.....
Sevtem GÖKBULUT

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, büyük bir hoşgörü ve sabır ile araştırmalarımnda bana kolaylık sağlayan, laboratuvarında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr. İlhami ÇELİK'e;

Tüm araştırmalarım boyunca her türlü yardımını, güler yüzünü, desteğini benden esirgemeyen, her anımda yanımda olan güzel kalpli, canım arkadaşım Fatoş ATEŞOL'a;

Laboratuar çalışmalarımnda bana yardımcı olan, bilgi ve donanımını her şekilde aktarmaya çalışan, hocam Şule KÖKTEN'e;

Ortama saçtığı pür neşesiyle deneylerimizi daha bir renklendiren, laboratuvarı dolduran klasik müzik eşliğinde beraber zaman geçirmekten keyif aldığım arkadaşım İlbelge Merve ŞENOL'a

Sentezlediğim maddelerin kütle spektroskopisi aydınlatma çalışmalarında bana yardımcı olan Uzm. Serkan LEVENT'e;

Hayatımın her anında, üzüntümde sevincimde yanımda olan, maddi manevi emeklerini üzerimde hissettiğim, bugünlerimin koca mimarı güzel ailem; canım annem Güner GÖKBULUT'a, canım kardeşim Tuğçe GÖKBULUT'a ve canım babam Zeki GÖKBULUT'a;

Tezimi hazırlama sürecim boyunca bana destek olan, sabrı ve sonsuz şefkatiyle bana huzur veren, mutluluğuma mutluluk katan, yarınlarımla mimarı çok sevgili nişanlım, Ozan Can SATIOĞLU'na;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. N-(2-AMİNOARİLAÇİL)BENZOTRİAZOLBİLEŞİKLERİ	5
3. 1-(4-HİDROKSİ-2-ALKİL(ARİL)-3-KİNOLİNİL)ETANONLAR	8
4. DENEYSEL ÇALIŞMA	11
4.1. Genel DeneySEL Çalışmalar	11
4.1.1. Erime noktası tayini.....	11
4.1.2. Infrared (IR) spektrumlarının alınması	11
4.1.3. ¹ H-Nükleer manyetik rezonans (¹ H-NMR)	
spektrumlarının alınması	11
4.1.4. ¹³ C-Nükleer manyetik rezonans (¹³ C-NMR)	
spektrumlarının alınması	11
4.1.5. Kütle spektrumlarının alınması.....	11
4.1.6. İnce tabaka kromatografisi (İTK) çalışmaları	12
4.2. Maddelerin Sentezi.....	12
4.2.1. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar(20a-l) için genel	
Sentez yöntemi.....	12

4.2.2. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar (20a-l) sentezi için deneysel çalışmalar	12
5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	18
KAYNAKÇA	22
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 5.1. 20a bileşiği için denenen reaksiyon şartları **18**

Çizelge 5.2. Sentezlenen 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonların
verimleri..... **20**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kinolonların temel çekirdek yapısı.	2
Şekil 1.2. Birinci kuşak kinolonlar..	2
Şekil 1.3. İkinci kuşak kinolonlar.	3
Şekil 1.4. Üçüncü kuşak kinolonlar.....	3
Şekil 1.5. Dördüncü kuşak kinolonlar...	3
Şekil 2.1. Benzotriazol (BtH) ve <i>N</i> -açılbenzotriazol molekülleri.	5
Şekil 2.2. <i>N</i> -Açılbenzotriazollerin literatürdeki sentez yöntemleri.	6
Şekil 2.3. <i>N</i> -(2-Aminoarilaçıl)benzotriazol türevlerinin sentezi.	7
Şekil 2.4. <i>N</i> -(2-Aminoarilaçıl)benzotriazol türevleri kullanılarak yapılan sentezler.	7
Şekil 3.1. Üç konumunda açıl grubu taşıyan kinolin çekirdek yapısına sahip bazı biyolojik olarak aktif bileşikler.	8
Şekil 3.2. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar için literatürdeki sentez yöntemleri.....	9
Şekil 3.3. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar için önerilen sentez yöntemi.	10
Şekil 5.1. <i>N</i> -(2-Aminoarilaçıl)benzotriazol bileşiklerinin sentezi.....	18
Şekil 5.2. Sentezlenen 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar	19
Şekil 5.3. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonların olası sentez mekanizması	20
Şekil 5.4. 20h ve 20j bileşiklerinin sentezi esnasında oluşan yan ürünler	21
Şekil 5.5. 34 ve 35 bileşiklerinin oluşumu için olası sentez mekanizması.....	21

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALBN	: Azoizobutironitril
Ar	: Aril
Bt	: Benzotriazolil
BtH	: Benzotriazol
°C	: Celcius (Santigrat derece)
¹³ C-NMR	: Karbon – 13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
cm ⁻¹	: Dalga Sayısı
d	: Dublet
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
dd	: Dublet'in Dublet'i
DIMBOA	: 2,4-Dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzokzazin-3-on
dt	: Dublet'in Triplet'i
dq	: Dublet'in Quartet',
DMF	: Dimetil formamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
E.N.	: Erime Noktası
Et	: Etil
EtOAc	: Etilasetat
Et ₃ N	: Trietilamin
Hz	: Hertz
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
HSQC	: Heteronükleer Tek Kuantum Korelasyonu
IR	: Infrared (Kızılötesi) Spektroskopisi
<i>J</i>	: Eşleşme Sabiti
m	: Multiplet
Me	: Metil
MHz	: Megahertz
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Ph	: Fenil
ppm	: Milyonda bir birim

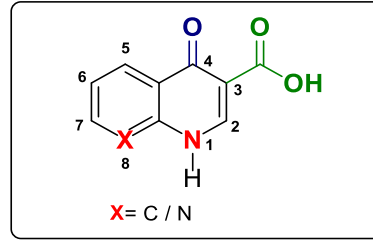
q	: Quartet
R	: Alkil veya Arilsübstitüent
s	: Singlet
δ	: Kimyasal Kayma Değeri
<i>t</i> -BuOK	: Potasyum Tersiyer Bütoksit
t	: Triplet
THF	: Tetrahidrofuran

1. GİRİŞ

Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar hastalığın kaynağına göre (bakteri, virüs veya mantar) antibakteriyel, antiviral ve antifungal olarak adlandırılırlar. Bazıları doğal yollardan elde edilebilirken, bazıları kimyasal yöntemler kullanılarak, sentetik olarak elde edilir. Antibakteriyel ajanları da içine alan antibiyotikler, bakterilerin ve mantarların yol açtığı hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. 1929'da Alexander Fleming tarafından keşfedilen ilk antibiyotik penisilinin, çeşitli klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmasıyla bakteri kaynaklı enfeksiyonların klinik tedavi yöntemleri tamamen değişmiş, beta-laktamlar, makrolitler, tetrasiklinler gibi birçok doğal antibiyotik arka arkaya çok kısa sürede keşfedilmiştir [1].

Antibiyotiklerin keşfiyle bulaşıcı hastalıkların tedavisinde belirgin bir şekilde ilerleme kaydedilse de, 20. yüzyılın ortalarına doğru antibiyotiklerin etkinliğinin düşmesine neden olan bakteri direncinin gelişmesi, büyük bir sorun haline gelmiştir. Var olan ilaçlara gösterilen bakteriyel dirençteki sürekli artış antibakteriyel tedavilerde ciddi bir sorundur ve yeni antibakteriyel ilaçların araştırılmasını gerekli kılmıştır [2]. İlaçlara karşı gelişen direnç farklı mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar: (a) ilacı deaktif eden bir enzimin varlığı, (b) ilacın bakteri hücresi içinde enzimatik modifikasyonu sonucu etkinliğinin azalması, (c) dirençli bakteride ilaç moleküllerinin hücre içindeki hedefine bağlanmasının azalması, (d) bakteri hücre çeperinin ilaca geçirgenliğinin ve ilacı içine almasının (*uptake*) azalması ve (e) ilacı bakteri hücresi içinden dışarı pompalayan bir aktif proteinin oluşması olarak bilinmektedir [2].

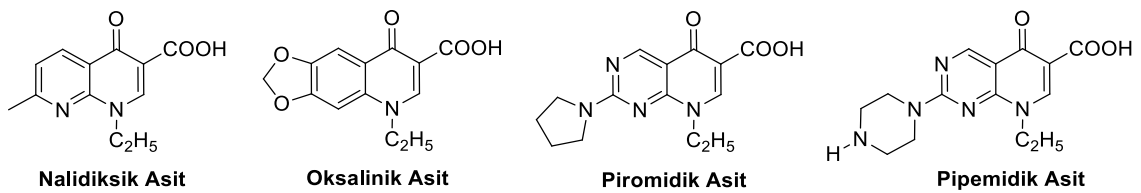
Antibakteriyel ajanların bir sınıfını oluşturan 4-kinolonlar, sentetik yolla elde edilen kemoterapötik maddelerdir ve 50 yıldan fazla bir süredir bilinmektedir. Temel çekirdek yapısında iki tip halka barındırabilir: 1 ve 8 konumunda azot bulunduran naftiridin halkası ya da sadece 1 konumunda azot bulunduran kinolon halkası (Şekil 1.1). Bu temel yapının antibakteriyel aktivite göstermesi için üç konumunda karboksilik asit grubu içermesi şarttır [3] (Şekil 1.1). Kinolon grubu ajanların antibakteriyel özellikleri bakteri DNA'sında bulunan ve bakterilerin çoğalmasında etkin bir role sahip olan topoizomera II (DNA giraz) ve topoizomera IV enzimlerini inhibe etmesinden kaynaklanır [4-7].



Şekil 1.1. Kinolonların temel çekirdek yapısı

Kinolon grubu antibakteriyel ilaçların ilk üyesi 1963 yılında tedaviye giren nalidiksik asittir. İdrar yolları hastalıklarının tedavisinde önemli bir kullanım alanı bulan bu ilaç, kimyasal yapısı itibarıyla yeni sentez edilen kinolon grubu antimikrobiyel ilaçların temelini oluşturmaktadır [8]. Tedavide kullanıldığında, yan etkilerinin fazla olması ve ilaca karşı bakterilerin hızlı direnç göstermesi sebebiyle, nalidiksik asitin kullanımı sınırlandırılmıştır. Bu ilaçtan sonra çok sayıda yeni kinolon türevi ilaç sentezlenerek tedaviye sokulmuştur [9-12].

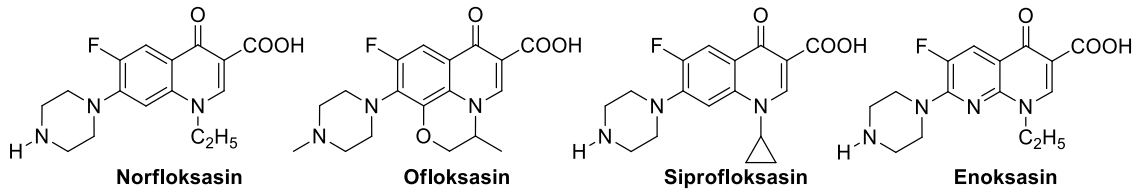
Bugüne dek 4-kinolonların binlerce türevi elde edilmiştir ve bu yüzden sınıflandırılmaları gerekmiştir. 4-kinolonların sınıflandırılmaları, yapısal özellikleri, sentezlendikleri tarih veya gösterdikleri antibakteriyel etkilerin çeşitliliklerine göre değişiklik gösterebilir. Başlıca üyelerini Nalidiksik asit, Oksalinik asit, Promidik asit ve Pipemidik asit'in oluşturduğu birinci kuşak kinolonlar klinik kullanıma giren ilk kinolon türevleridir (Şekil 1.2) [9-11].



Şekil 1.2. Birinci kuşak kinolonlar

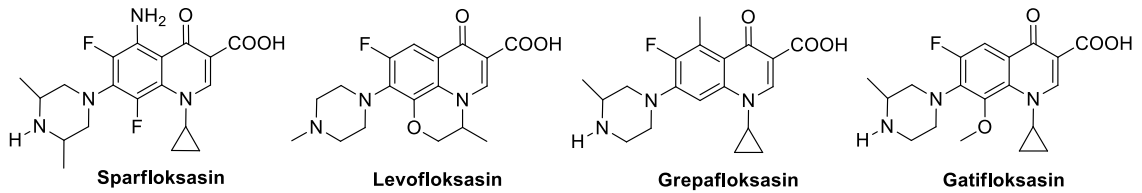
Bu ilaçların kullanımı komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi ile sınırlıdır. Yeni kinolon türevlerine göre daha sık doz alımı gerektirirler ve bakteriyel direnç gelişimine karşı daha duyarlıdırlar.

İlk üyeleri 1980'li yıllarda ortaya çıkan ikinci kuşak kinolonlara; Norfloksasin, Ofloksasin, Siprofloksasin ve Enoksasin bileşiklerini örnek olarak verebiliriz. Bu bileşikler daha geniş antibakteriyel spektruma sahip olup, birinci kuşağa göre daha iyi farmakokinetik özelliklere ve daha yüksek biyoyararlılıklara sahiptir (Şekil 1.3) [9-11].



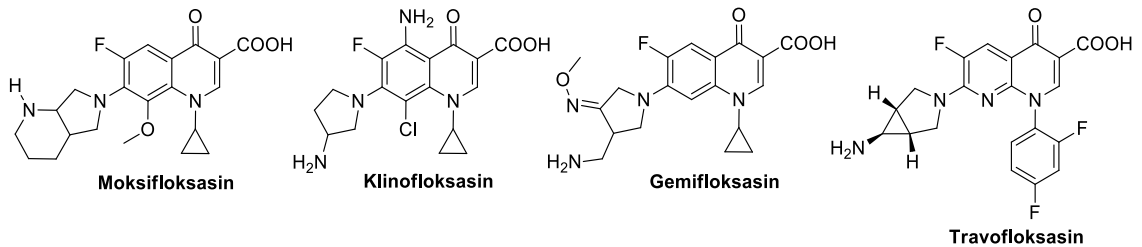
Şekil 1.3. İkinci kuşak kinolonlar

1990'lı yıllardan itibaren geliştirilen üçüncü kuşak kinolonlar geniş antibakteriyel etkilere sahip olmalarının yanında daha önceki kuşaklara göre daha iyi farmakokinetik özelliklere ve biyoyararlılığa sahip oldukları için çok amaçlı sistematik tedavide kullanılmıştır. Bunun yanı sıra üçüncü kuşak kinolonlarda, birinci ve ikinci kuşak kinolonlara göre daha az mutasyonel direnç görülmüştür. Bu grubun başlıca üyeleri Norfloksasin, Pefloksasin, Siprofloksasin, Ofloksasin, Enoksasin ve Amifloksasin'dir (Şekil 1.4) [9-11].



Şekil 1.4. Üçüncü kuşak kinolonlar

1990'ların sonunda ve 2000'li yıllarda ise, Moksifloksasin, Lomefloksasin, Sparfloksasin ve Clinofloksasin'in içinde yer aldığı dördüncü kuşak kinolonlar gündeme gelmiştir (Şekil 1.5) [9-11].



Şekil 1.5. Dördüncü kuşak kinolonlar

Kinolon grubu antibakteriyel ilaçların ilk üyelerinin antibakteriyel spektrumlarının dar oluşu, toksisitelerinin fazla olması ve tedavi sırasında bakterilerin ilaçlara karşı hızlı direnç göstermesi sebebiyle klinik kullanımları, üriner sistem enfeksiyonları ve bakteriyel gastroenterit tedavilerle sınırlı kalmıştır. Günümüzdeki kinolon grubu antibakteriyel ilaçlar, küçük dozlarda güçlü antibakteriyel etki yapabildikleri, bakteriyel dirençlerinin yavaş olması ve geniş spektrumlu olmaları sebebiyle yaygın klinik kullanım alanı bulmuşlardır [9-12].

Bazı üyeleri gösterdikleri yan etkileri sebebi ile kullanımdan kaldırılmış olsa da, kinolon grubu antibakteriyeller genel olarak yan etkileri az olan ilaçlardır. İlacın kesilmesine neden olacak boyutta ciddi yan etkiler pek ender görülür [12,13].

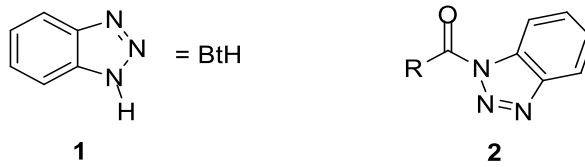
Ölümcül bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için piyasada mevcut çok fazla antibakteriyel ajan olsa da, bu ajanlara karşı gelişen direnç sebebiyle, yeni antibakteriyel ajanlara duyulan ihtiyaç da orantılı olarak artmaktadır. Sayısız ilacın çekirdek yapısında yer alan kinolonların farklı türevlerinin sentezi, gösterdikleri çok çeşitli aktivitelerden dolayı büyük önem taşımaktadır.

2. N-(2-AMİNOARİLAÇİL)BENZOTRİAZOL BİLEŞİKLERİ

Antranilik asit; bakterilerin, hayvanların ve bitkilerin temel biyokimyasal tepkimelerinde ara ürün olarak ortaya çıkmasının yanı sıra, doğadaki birçok bileşiğin başlangıç maddesidir. Bu bileşiklere örnek olarak alkoloitler, DIMBOA gibi bitki sinyalizasyon bileşikleri ve indol-3-asetik asit bileşikleri verilebilir [14, 15]. Organik kimya sentezinde önemli bir yere sahip olan antranilik asit ve türevleri, heterosiklik bir bileşik olan kinolonların da başlangıç maddesi veya ara ürünü olarak ortaya çıkmaktadır [16, 17].

Benzotriazol, karbonil grubunu aktive etmek için son yıllarda yaygın olarak kullanılan sentetik yardımcılarından biridir (Şekil 2.1). Sentetik açıdan bir maddenin önemli olabilmesi için, ilk olarak, sentez adımlarının başında kolaylıkla oluşmalı, reaksiyon basamakları sırasında kararlı olmalı, molekülün diğer aşamalarında aktive edici bir etki gösterebilmeli ve sentez sonunda ortamdan kolaylıkla uzaklaştırılabilmelidir. Benzotriazol, bağlı olduğu gruba göre kimyasal reaksiyonlarda: (a) iyi bir çıkıcı grup gibi davranır, (b) proton kaybını aktive eder, (c) katyonu kararlı kılar, (d) anyon oluşumunu sağlar (e) radikal başlatıcı olarak davranır [18, 19]. Benzotriazol, ucuz bir bileşik olmasının yanı sıra, sentez ortamından uzaklaştırılıp toplanır ve tekrar kullanılabilir.

N-Açilbenzotriazol bileşikleri, benzotriazolün sentetik ve kimyasal olarak sağladığı üstünlüklerden faydalanılarak hazırlanmış aktif karbonil bileşiklerdir (Şekil 2.1). Bu bileşiklerin açilleme ajanı olarak kullanımı eskiye dayanmaktadır. H. A. Staab 1960’larda yaptığı bir çalışmada açilimidazolün ve diğer açilazollerin açilleme ajanı olarak sağladığı avantajları göstermiştir [20].

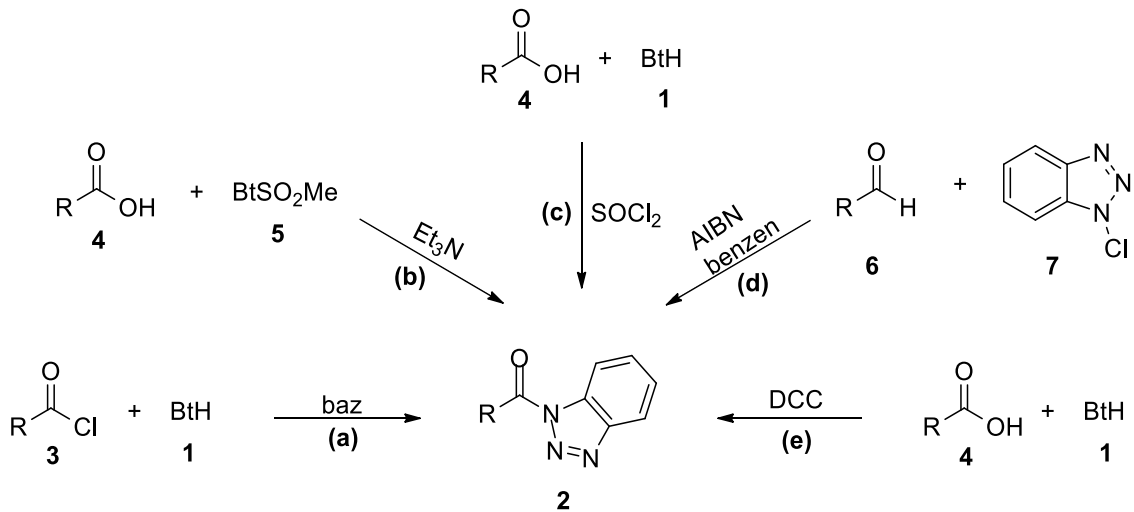


Şekil 2.1. Benzotriazol (BtH) ve N-açilbenzotriazol molekülleri

N-Açilbenzotriazol bileşiklerinin; kristal yapıda katı bileşikler olmaları, organik çözücülerde çözünmeleri, nem çekmemeleri, hava ile temas ettiğinde kararlı olmaları, tartılabilir olmaları ve bozunmadan saklanabilmeleri, sulu ortamlarda kullanılabilmeleri,

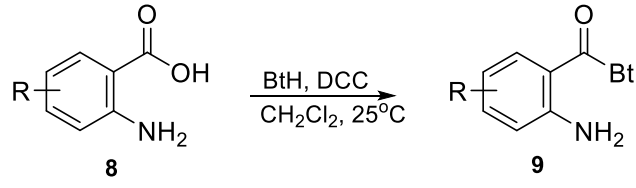
geniş bir aralıktaki fonksiyonelliklerle uyumlu olmaları, kiral kararlılığa sahip olmaları ve seçici olmaları gibi birçok avantajları vardır. Ayrıca karboksilik asitlerden direkt olarak elde edilebilir ve benzotriazol reaksiyon sonunda geri kazanılıp tekrar kullanılabilir [21]. Bu bileşikler literatürde heterosiklik bileşiklerin sentezinde [22, 23], *N*-açıllamalarında [17, 24, 25], *O*-açıllamalarında [26], *S*-açıllamalarında [26] ve *C*-açıllamalarında [27, 28] reaktif olarak çok sık kullanılırlar.

Açılleme ajanı olarak uzun süredir kullanılan *N*-açılbenzotriazoller literatürde (a) asit klorürlerin benzotriazol ya da türevleri ile reaksiyonundan [20-22], (b) karboksilik asitlerin trietil amin varlığında, sülfonik anhidrit ve benzotriazol anyonunun oluşturduğu ara ürün ile reaksiyonundan [17], (c) fazla miktarda kullanılan benzotriazol varlığında karboksilik asitlerin tıyonil klorür ile muamele edilmesinden [21], (d) çeşitli aldehitlerle ve *N*-klorobenzotriazol arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda [29] ve (e) disikloheksilkarbodiimit varlığında karboksilik asitlerin benzotriazol ile reaksiyonundan [25] elde edilmişlerdir (Şekil 2.2).



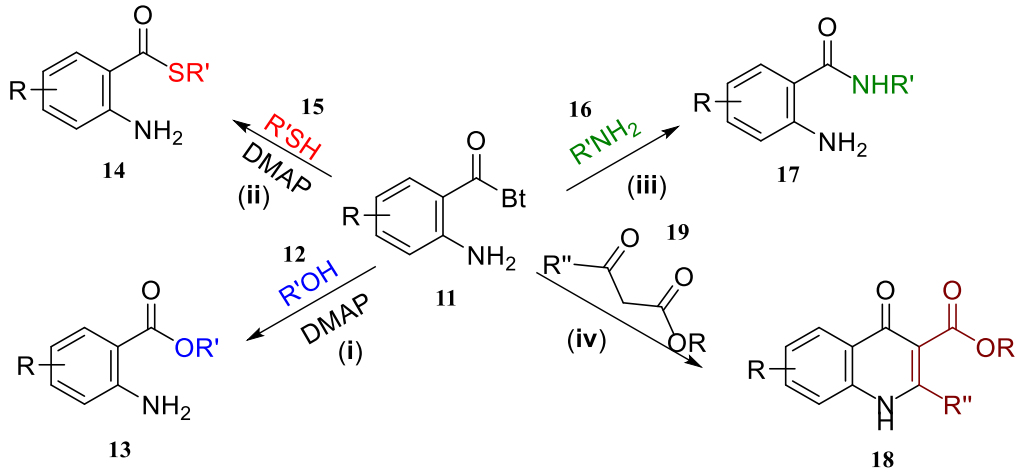
Şekil 2.2. *N*-Açılbenzotriazollerin literatürdeki sentez yöntemleri

N-Açılbenzotriazollerin birçok bileşiğin eldesinde 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-aminoarilaçıl)benzotriazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.3) [25].



Şekil 2.3. *N*-(2-Aminoarilaçıl)benzotriazol türevlerinin sentezi

Literatürdeki geçmiş çalışmalarımızda, *N*-(2-aminoarilaçıl)benzotriazol bileşiklerini kullanarak (i) antranilesterlerin [26], (ii) antraniltiyoesterlerin [26], (iii) antranilamitlerin [25] ve (iv) etil 2-süstitüe-4-hidroksikinolin-3-karboksilatların [22, 23] sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.4).

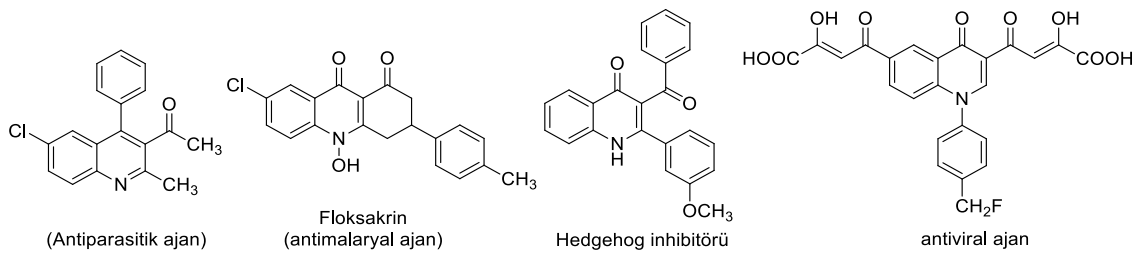


Şekil 2.4. *N*-(2-Aminoarilaçıl)benzotriazol türevleri kullanılarak yapılan sentezler

3. 1-(4-HİDROKSİ-2-ALKİL(ARİL)-3-KİNOLİNİL)ETANONLAR

Antimikrobiyel, antiviral, antibakteriyel veya antikanser gibi özelliklere sahip yeni ajanların tasarlanmasında kinolin iskeletinin önemli rol oynadığı iyi bilinen bir gerçektir. Kinolin halkası üzerinde gerçekleştirilen en küçük yapısal modifikasyonlar bile oluşan ürünün farklı aktiviteler göstermesine sebep olabilir. Örneğin, tasarlanan yapının antibakteriyel etki göstermesi için üç konumunda karboksilik asit, dört konumunda karbonil grubu taşıması gerektiği yapılan yapı-aktivite çalışmaları ile ortaya çıkmıştır [9-13]. Başka bir çalışmada, üç konumunda karboksilat grubu taşıyan bileşiklerin antimalaryal etki gösterdiği belirlenmiştir [30].

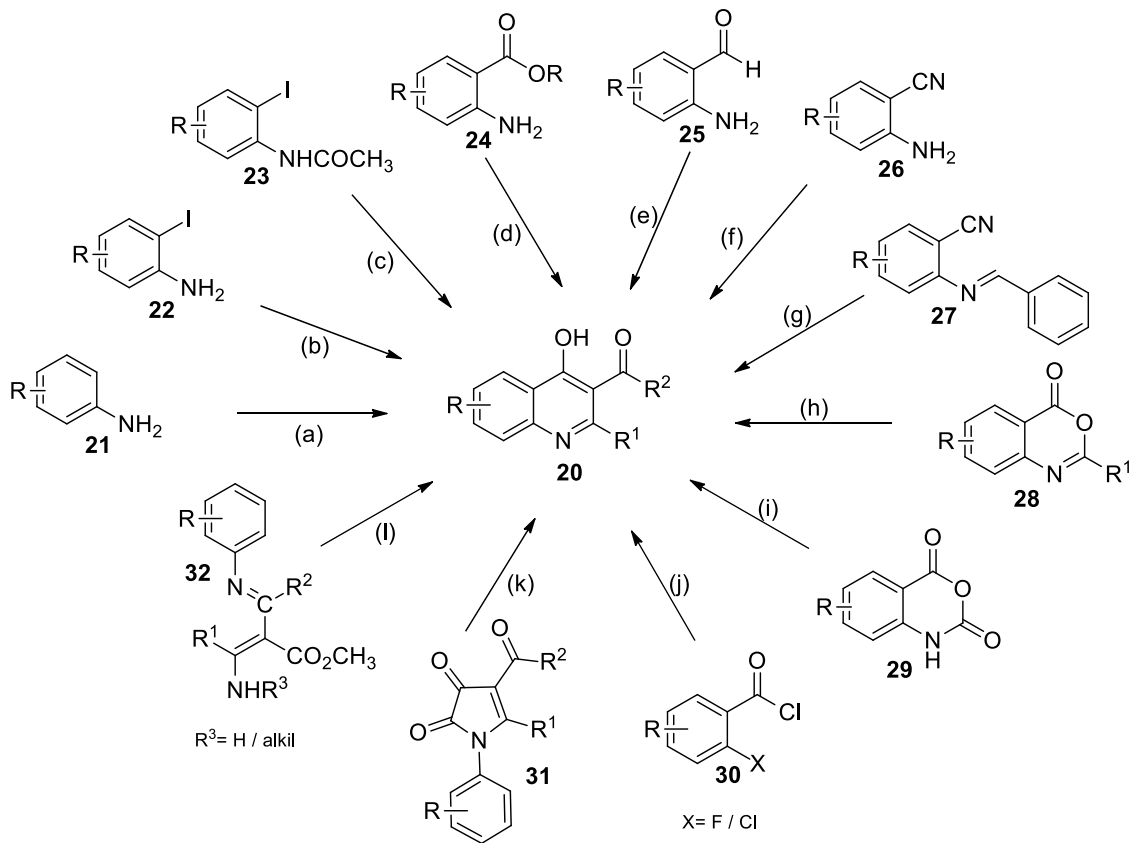
Üç konumunda açıl grubu taşıyan kinolin çekirdek yapısına sahip bileşikler de çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Literatürde üç konumunda asetil grubu taşıyan bir bileşiğin antiparasitik etki gösterdiğine dair bir çalışma mevcuttur [31]. Yapısında üç konumunda keton grubu bulunduran antimalaryal ilaç floksakrin, direnç oluşmuş sıtma enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır [32]. Literatürdeki bir diğer çalışmada, bazı 2-süstitüe-3-aroilkinolin-4-on bileşiklerinin Hedgehog-bağımlı büyümeleri ve tümör hücrelerinin çoğalmasını bastırdığı kanıtlanmıştır [33]. Yine başka bir çalışmada, 3 konumunda açıl grubu taşıyan bazı 4-kinolon bileşiklerinin HIV-1 ile enfekte olmuş hücrelere karşı yüksek antiviral aktivite gösterdiği belirlenmiştir [34] (Şekil 3.1). Üç konumunda keton grubu taşıyan 4-kinolon bileşikleri çeşitli aktiviteler gösterebildikleri gibi, bu bileşikler biyolojik aktiviteye sahip heterosiklik bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak da kullanılmaktadır [35-37].



Şekil 3.1. Üç konumunda açıl grubu taşıyan kinolin çekirdek yapısına sahip bazı biyolojik olarak aktif bileşikler

Literatürde üç konumunda keton grubu bulunduran 1-(4-hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanon bileşikleri (a) anilinin akrilatlar [30, 34-36] veya asilketenditiyoasetal gibi çeşitli reaktiflerle [38-40] bir ara ürün üzerinden reaksiyonundan, (b) iyodoanilin α,β -doymamış keton ile reaksiyonundan [33], (c) iodobenzenin 3-alkoksi süstitüe

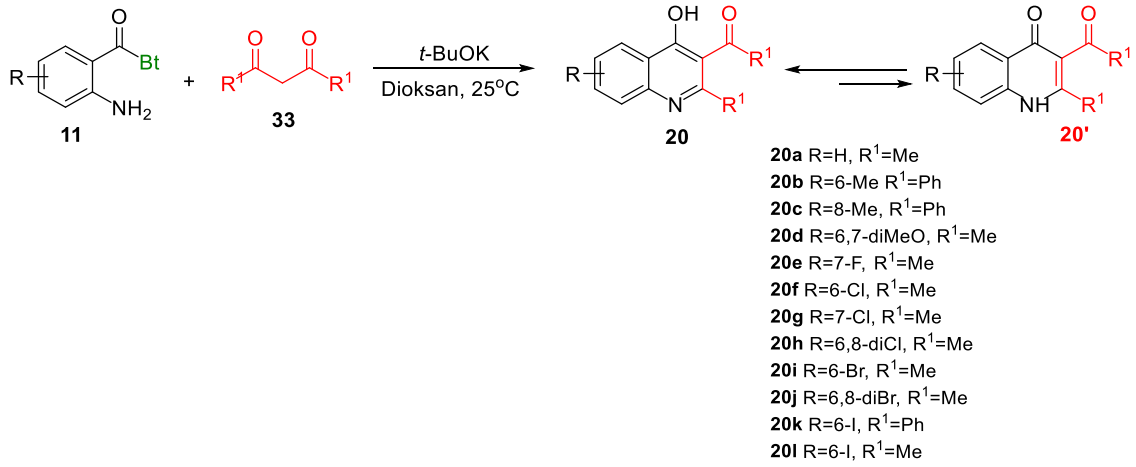
stannil bileşiği ile reaksiyonundan oluşan aromatik enaminonların asidik ortamda ısıtılarak halkalaşması sonucunda [41], (d) 2-aminobenzoatların aroilvinil eter, β -sübstitüe α,β -doymamış ketonlar veya α -aroilketenditiyoasetaller ile reaksiyonundan [42-44], (e) 2-aminobenzaldehitin çeşitli alkinlerle reaksiyonundan [45], (f) o-aminobenzonitrilin 1,3-diketon ile reaksiyonundan yan ürün olarak [46], (g) 2-[(benzilidin)amino]benzonitrilin çeşitli fosfor yilidleri ile reaksiyonundan [47], (h) 2-sübstitüe benzoksazinonun bazik ortamda asetil aseton ile reaksiyonundan [48-50], (i) izatoik anhidritin çeşitli aktif metilen bileşikleri ile reaksiyonundan [51, 52], (j) o-halojenbenzoil klorürler ile β -ketoenaminlerin bazik (Et_3N veya DBU) ortamdaki reaksiyonu sonucu [53] (k) çeşitli yöntemlerle hazırlanmış *N*-arilpirol-2,3-dionların yüksek sıcaklıklarda termoliz reaksiyonundan [54-56] ve (l) β -amino- α -(*N*-arilimidoil)krotonatların fosforik asit içerisinde kondenzasyon reaksiyonundan [57, 58] elde edilmişlerdir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar için literatürdeki sentez yöntemleri

1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanon bileşikleri için literatürde çok fazla sentez yöntemi mevcuttur. Ancak bu yöntemlerin birçoğu bir ara ürün üzerinden yürür ve uzun reaksiyon basamakları içerirler. Bunun yanında, yüksek sıcaklıklar ve yan ürün oluşumu gibi dezavantajlara da sahiptirler. Bu sebeple daha basit reaksiyon basamakları ve daha kolay ulaşılabilen başlangıç maddelerinin kullanımını içeren yeni bir sentez yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır.

Sunulan bu çalışmada, sübstitüe *N*-(2-aminoarilaçil)benzotriazol türevleri ile 1,3-diketonlar arasındaki reaksiyondan aşağıdaki akım şeması (Şekil 3.3) takip edilerek, çeşitli 1-(4-hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanon bileşiklerinin, yeni bir yöntemle tek basamakta sentezi amaçlandı.



Şekil 3.3. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar için önerilen sentez yöntemi

4. DENEYSEL ÇALIŞMA

4.1. Genel DeneySEL Çalışmalar

Tedarikçilerden temin edilen kimyasallar herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır. Çözücüler çeşitli saflaştırma ve kurutma işlemlerinden sonra kullanılmıştır. DMF ve dioksan, moleküler elek (molecular sieve) ile kurutulmuştur. THF, Na metali üzerinden damıtılarak taze olarak kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler kolon kromatografisi ile 70 – 230 mesh silicajel’de 1:1 oranlarda hazırlanan etilasetat/hekzan karışımları kullanılarak saflaştırılmıştır. Başlangıç maddelerinden *N*-(2-aminoarilaçil)benzotriazol, daha önce geliştirdiğimiz literatür yöntemi ile sentezlenmiştir.

4.1.1. Erime noktası tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, bir ucu kapalı kılcal tüpler içerisinde, Mettler Toledo MP90 erime noktası tayini cihazı yardımıyla gerçekleştirilmiş ve üç kez doğruluğu teyit edilmiştir.

4.1.2. Infrared (IR) spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, Perkin Elmer 100 FT-IR spektrofotometresinde alınmıştır.

4.1.3. ¹H-Nükleer manyetik rezonans (¹H-NMR) spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları DMSO-*d*₆ çözücüsü içinde, Agilent Premium Compact +AR spektrometresi ile ¹H için 400 MHz kaydedilmiştir.

4.1.4. ¹³C-Nükleer manyetik rezonans (¹³C-NMR) spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları DMSO-*d*₆ çözücüsü içinde, Agilent Premium Compact +AR spektrometresi ile ¹³C için 100 MHz’de kaydedilmiştir.

4.1.5. Kütle spektrumlarının alınması

Kütle tayinleri HRMS Shimadzuhybrid LC-MS-IT-TOF spektrometresi kullanılarak gerçekleştirildi. Metanol içinde çözelti haline getirildikten sonra elektrosprey iyonlaştırma (ESI) pozitif ve negatif modunda LCMS solution yazılımı kullanılarak alınmıştır.

4.1.6. İnce tabaka kromatografisi (İTK) çalışmaları

Gerçekleştirilen sentezlerin evre ve süreleri İTK ile tespit edilmiştir. Kromatografi çalışmalarında adsorban olarak 0,2 mm kalınlığındaki 20x20 cm hazır silika jel plakları (Merck) ve çözücü sistemi olarak da hekzan-etil asetat (1:1) kullanılmıştır. Kromatografi tankına 5 mL çözücü sistemi yerleştirilmiştir. Reaksiyon içeriğinden alınan örnekler veya son ürün ve başlangıç maddeleri, etil asetat içinde çözülüp seyreltik çözelti olarak silika jel plağa uygulanmıştır. Sürükleme işlemi bitince dalga boyu 254 nm olan UV ışık altında lekeler tespit edilmiştir.

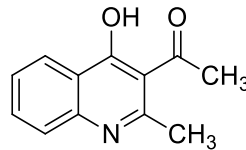
4.2. Maddelerin Sentezi

4.2.1. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar (20a-l) için Genel Sentez Yöntemi

Süstitüe *N*-(2-aminbenzoil)benzotriazol türevleri ile (0,25 mmol) 1,3 diketon bileşikleri (0,25 mmol) dioksan (5 ml) içerisinde bir süre karıştırmaya bırakıldı (15 dak). Daha sonra reaksiyon karışımına *t*-BuOK (0,25 mmol) eklenip 24 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen katıya EtOAc/Hekzan (1:1) ile kolon kromatografisi uygulandı.

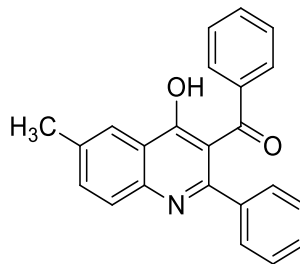
4.2.2. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar (20a-l) Sentezi için Deneysel Çalışmalar

1-(4-Hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20a)



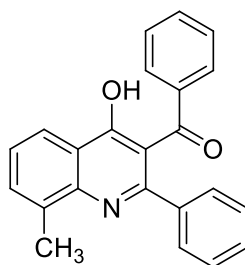
Kahverengi katı (30 mg, %59), E.N.: > 230°C (bozunuyor). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.90 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 202.1, 175.8, 152.0, 139.2, 132.8, 125.8, 125.6, 124.5, 120.7, 118.4, 32.4, 19.4. HRMS C₁₂H₁₁NO₂ için hesaplanan *m/z* 202.0863 [M+H]⁺; bulunan, *m/z* 202.0858. IR ν_{max} (KBr): 3020, 1673, 1550, 1511, 1348, 757 cm⁻¹.

(4-Hidroksi-6-metil-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (20b)



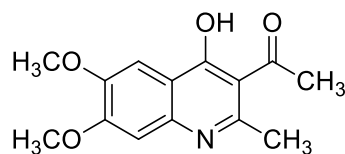
Beyaz Katı (22 mg, %26), E.N.: > 292°C (bozunuyor). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 7H), 2.41 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 196.3, 175.3, 149.5, 138.4, 138.3, 134.3, 134.1, 133.8, 133.4, 130.4, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 125.1, 124.5, 120.4, 119.2, 21.2. HRMS C₂₃H₁₇NO₂ için hesaplanan *m/z* 340.1332 [M+H]⁺; bulunan, *m/z* 340.1332. IR ν_{max} (KBr): 2864, 1672, 1570, 1499, 1361, 899, 694 cm⁻¹.

(4-Hidroksi-8-metil-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (20c)



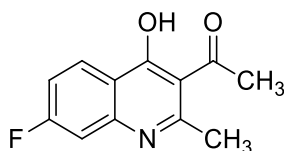
Açık sarı katı (19 mg, %22), E.N.: > 290°C (bozunuyor). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.90 (br s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 196.1, 175.6, 150.2, 139.1, 138.2, 134.2, 133.9, 133.4, 130.2, 129.5, 129.0, 128.6, 128.0, 125.5, 124.1, 123.2, 121.1, 18.2. HRMS C₂₃H₁₇NO₂ için hesaplanan *m/z* 340.1332 [M+H]⁺; bulunan, *m/z* 340.1326. IR ν_{max} (KBr): 2864, 1672, 1570, 1499, 1361, 899, 694cm⁻¹.

1-(4-Hidroksi-6,7-dimetoksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20d)



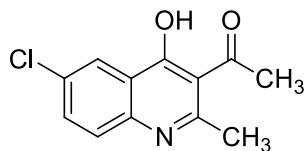
katı (26 mg, %40), E.N. > 260°C (bozunuyor). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.43 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 202.2, 174.7, 153.4, 150.7, 147.3, 135.2, 119.8, 119.6, 104.8, 100.2, 56.2, 55.9, 32.5, 19.5. HRMS C₁₄H₁₅NO₄ için hesaplanan *m/z* 262.1074 [M+H]⁺; bulunan, *m/z* 262.1070. IR ν_{max} (KBr) : 2964, 1658, 1586, 1427, 1202, 1235 cm⁻¹.

1-(7-Floro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20e)



Açık kahverengi katı (30 mg, %55), E.N.: > 240°C bozunuyor. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.97 (br s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 201.9, 175.1, 165.8, 163.3, 152.5, 140.7, 129.0, 121.9, 113.2, 103.8, 32.4, 19.5. HRMS C₁₂H₁₀FNO₂ için hesaplanan *m/z* 220.0768 [M+H]⁺; bulunan, *m/z* 220.0762. IR ν_{max} (KBr):2874, 1674, 1636, 1515, 1353, 1161 cm⁻¹.

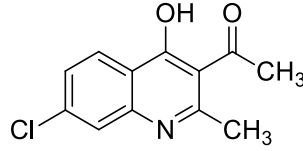
1-(6-Kloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20f)



Kahverengi katı (23 mg, %39), E.N.: > 250°C (bozunuyor). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 202.0, 174.4, 154.0, 140.1, 132.0, 128.3, 127.6, 124.4,

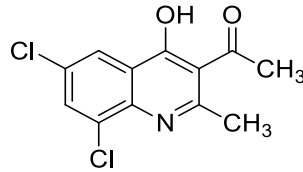
122.7, 120.4, 32.5, 20.9. HRMS $C_{12}H_{10}ClNO_2$ için hesaplanan m/z 236.0473 $[M+H]^+$; bulunan, m/z 236.0475. IR ν_{max} (KBr): 2905, 1685, 1509, 1259 cm^{-1} .

1-(7-Kloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20g)



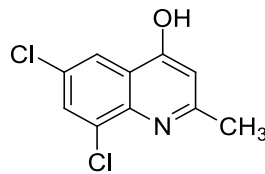
Açık sarı katı (30 mg, %51), E.N.: $> 287^\circ C$ (bozunuyor). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.04 (br s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (dt, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 201.8, 175.1, 152.5, 140.1, 137.3, 127.9, 124.8, 124.5, 121.2, 117.7, 32.4, 19.5. HRMS $C_{12}H_{10}ClNO_2$ için hesaplanan m/z 236.0473 $[M+H]^+$; bulunan, m/z 236.0463. IR ν_{max} (KBr): 2911, 1686, 1505, 1350 cm^{-1} .

1-(6,8-Dikloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20h)



Sentezi esnasında, halkalaşma basamağında açıl grubunun yapıdan ayrıldığı ve başka bir ürün oluştuğu gözlemlendi. Oluşan yan ürünün yapısı NMR spektrumu yardımı ile aydınlatıldı.

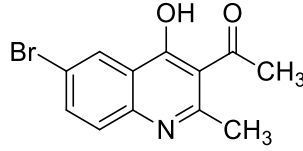
6,8-Dikloro-2-metilkinolin-4-ol (34)



1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.95 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 176.3, 152.1, 136.2, 131.8, 127.6, 127.1, 123.8, 123.1, 110.1, 20.3. HRMS $C_{10}H_7Cl_2NO$ için hesaplanan m/z 227.9977 $[M+H]^+$;

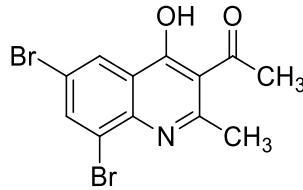
bulunan, m/z 227.9972. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 2995, 1631, 1595, 1570, 1498, 1141, 839, 529 cm^{-1} .

1-(6-Bromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20i)



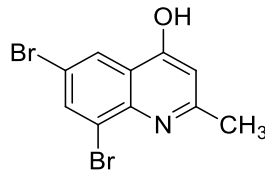
Beyaz (10 mg, %14), E.N.: $> 299^\circ\text{C}$ (bozunuyor). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.07 (br s, 1H), 8.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 201.8, 174.4, 152.4, 138.2, 135.5, 127.7, 127.3, 121.1, 120.9, 117.1, 32.4, 19.5. HRMS $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ için hesaplanan m/z 279.9968 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan, m/z 279.9962. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 2899, 1545, 1347 cm^{-1} .

1-(6,8-Dibromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20j)



Sentezi esnasında, halkalaşma basamağında açıl grubunun yapıdan ayrıldığı ve başka bir ürün olduğu gözlemlendi. Oluşan yan ürünün yapısı NMR spektrumu yardımı ile aydınlatıldı.

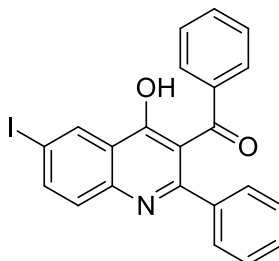
6,8-Dibromo-2-metilkinolin-4-ol (35)



^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 167.4, 159.9, 145.9, 133.0, 132.1, 132.0, 129.1,

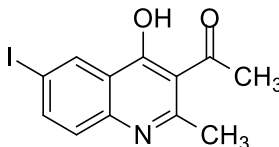
126.9, 111.1, 67.8. HRMS $C_{10}H_7Br_2NO$ için hesaplanan m/z 315.8967 $[M+H]^+$; bulunan, m/z 315.8965. IR ν_{max} (KBr): 3198, 1626, 1564, 1439, 1122, 838 cm^{-1} .

(4-Hidroksi-6-iyodo-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (20k)



Kahverengi katı (30 mg, %27), E.N.: $> 301^\circ C$ (bozunuyor). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 195.8, 174.1, 150.2, 140.9, 139.6, 138.1, 133.8, 133.7, 133.6, 130.6, 129.4, 129.1, 129.0, 126.9, 121.7, 121.1, 89.2. HRMS $C_{22}H_{14}INO_2$ için hesaplanan m/z 452.0142 $[M+H]^+$; bulunan, m/z 452.0123. IR ν_{max} (KBr): 2798, 1667, 1345, 581 cm^{-1} .

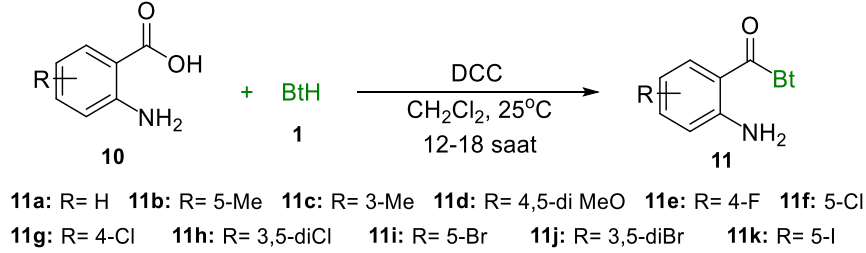
1-(4-Hidroksi-6-iyodo-2-metilkinolin-3-il)etanon (20l)



Kahverengi katı (36 mg, %44), E.N.: $> 301^\circ C$ (bozunuyor). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.07 (brs, 1H), 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6): δ 201.8, 174.3, 152.4, 140.8, 138.6, 134.0, 127.6, 121.0, 120.9, 89.2, 32.4, 19.6. HRMS $C_{12}H_{10}INO_2$ için hesaplanan m/z 327.9829 $[M+H]^+$; bulunan, m/z 327.9826. IR ν_{max} (KBr): 2902, 1630, 1573, 1503, 1345 cm^{-1} .

5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

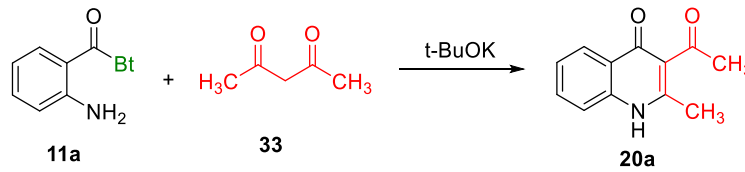
1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonların sentezine başlamadan önce başlangıç maddelerimiz olan *N*-(2-aminoarilaçil)benzotriazol bileşikleri daha önce geliştirdiğimiz yöntemle aşağıdaki akım şeması takip edilerek hazırlanmıştır.



Şekil 5.1. *N*-(2-Aminoarilaçil)benzotriazol bileşiklerinin sentezi

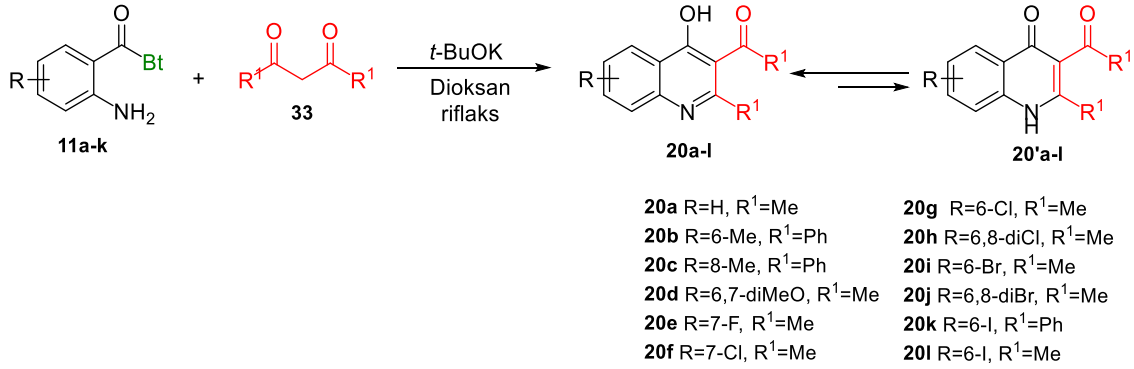
N-(2-Aminoarilaçil)benzotriazol bileşikleri hazırlandıktan sonra 1-(4-hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonların önerilen yöntemle sentezine başlandı. Öncelikli olarak, uygun reaksiyon şartlarını bulmak için **20a** bileşiğinin sentezi *t*-BuOK varlığında farklı reaksiyon şartlarında denendi (Çizelge 5.1). Bu model reaksiyon farklı çözücü ortamlarında, oda sıcaklığı ve riflaks şartlarında denendi. Çizelge 5.1 incelendiğinde, reaksiyonlar ısıtıldığında verimin arttığı görülmektedir. Bu sebeple aynı reaksiyon dioksan içerisinde riflaks şartlarında tekrar denendi ve **20a** bileşiği daha iyi verimle sentezlendi.

Çizelge 5.1. **20a** bileşiği için denenen reaksiyon şartları



Çözücü	Reaksiyon şartları	% Verim (20a)
THF	Oda sıcaklığı	24
THF	Riflaks	39
DMF	Oda sıcaklığı	44
DMF	Riflaks	49
Dioksan	Riflaks	59

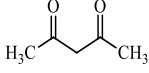
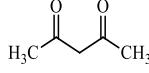
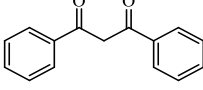
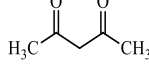
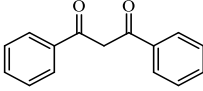
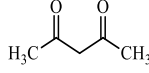
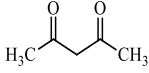
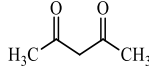
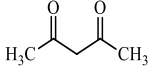
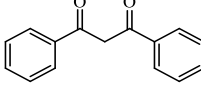
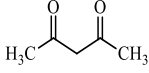
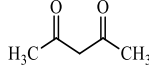
Optimum reaksiyon şartları belirlendikten sonra diğer bileşiklerin sentezine geçildi. Hazırlanan *N*-(2-aminoarilaçil)benzotriazol bileşikleri ile diketonlar *t*-BuOK varlığında, dioksan içerisinde kaynatılarak 1-(4-hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar elde edildi (Şekil 5.2).



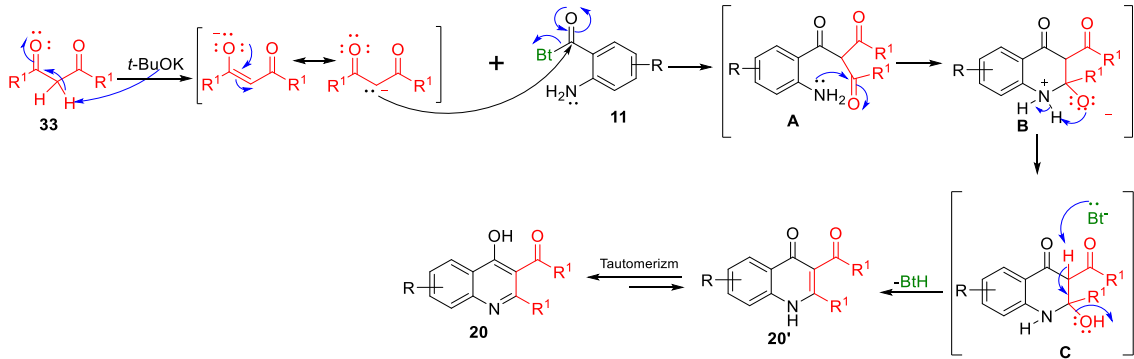
Şekil 5.2. Sentezlenen 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil) etanonlar

1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar, **20h** ve **20j** bileşikleri dışında, %14-59 arasında verimlerle sentezlendi (Çizelge 5.2). Sentezlenen bileşiklerin yapı tayininde NMR spektrometresinden faydalandı. ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde aşağı alanda karakteristik bir singlet pik gözlemlendi. Bu bileşikler, yapılarında serbest halde asidik bir proton bulundurdıklarından, iki olası tautomer yapıya sahiptirler: 4-Oksokinolin ve 4-hidroksikinolin. 10.90-12.24 ppm aralığında gözlenen karakteristik singlet pikin OH veya NH protonuna ait olduğu anlaşılmaktadır. Literatüre geçmiş bir çalışmamızda, sentezlediğimiz benzer yapılarda her iki protona ait sinyaller spektrumda gözlenmiş, bu sebeple hangi protonun nerede rezonans olduğunu anlamak için ¹H-¹⁵N HSQC deneyi gerçekleştirilmiştir. Deney sonucuna göre OH protonunun 12 ppm civarında, NH protonunun ise 9 ppm civarında rezonans olduğu görülmüştür [23]. Buradan anlaşılabileceği üzere 10.90-12.24 ppm aralığında gözlenen karakteristik singlet pikin OH protonuna ait olduğu düşünülmektedir. Yapı tayininde önemli olan bir diğer kanıt ise yapıda üç konumunda bulunan karbonil karbonuna ait sinyallerdir. Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde üç konumunda bulunan karbonil karbonuna ait karakteristik sinyaller, fenil grubu bağlı olanlar için 195.8-196.3 ppm'de, metil grubu bağlı olanlar için 201.8-202.2 ppm'de gözlenmiştir. Yapı tayininde kullandığımız IR ve kütle spektrometresinden elde edilen veriler NMR sonuçlarını desteklemektedir.

Çizelge 5.2. Sentezlenen 1-(4-hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonlar verimleri

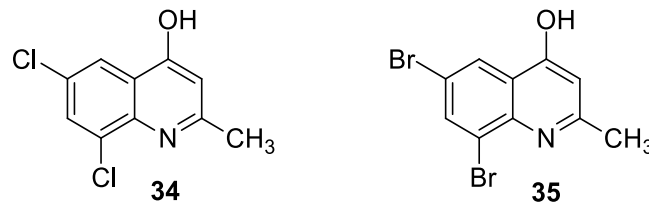
Bileşik	Keton	% Verim	Bileşik	Keton	% Verim
20a		59	20g		51
20b		26	20h		-
20c		22	20i		14
20d		40	20j		-
20e		55	20k		27
20f		39	20l		44

Halkalaşma ürününü veren olası mekanizma Şekil 5.3’de gösterilmektedir. 1,3-dikarbonil bileşiğinin **33** asidik hidrojen atomunun *t*-BuOK tarafından kopartılması ile enol yapısı oluşur. Oluşan enol yapısının *N*-(2-aminoarilaçıl)benzotriazol **11** bileşiğine katılması ile **A** ara ürünü oluşur. **A** ara ürünündeki amin grubunun karbonil grubuna katılması ile **B** ara ürünü ve **B** ara ürününün kendi içerisinde proton alış-verişi ile **C** ara ürünü oluşur. **C** ara ürünündeki hidrojen atomunun benzotriazolil anyonu tarafından kopartılması ile **20’** ürünü ve bu ürününün tautomerleşmesi sonucu **20** ürünü oluşur.



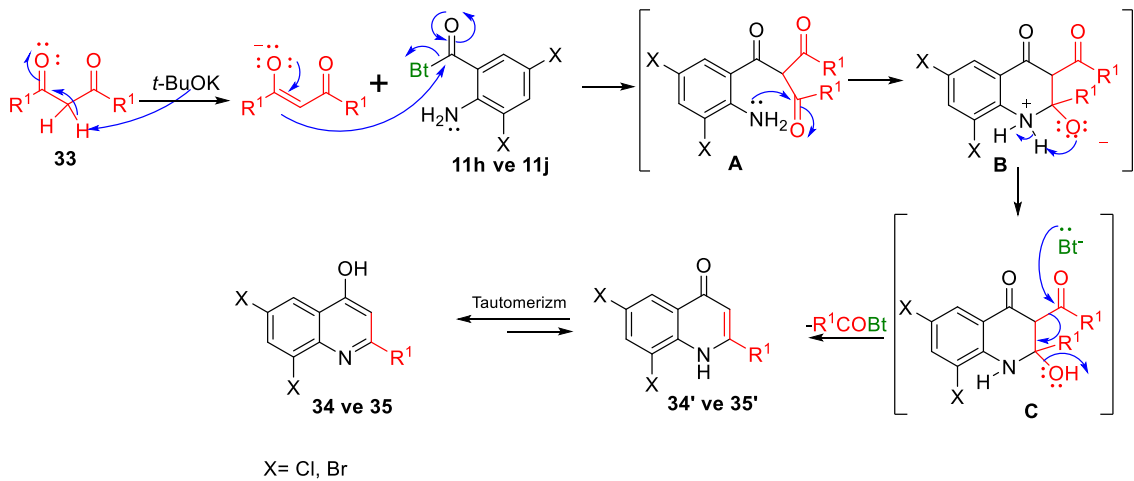
Şekil 5.3. 1-(4-Hidroksi-2-alkil(aril)-3-kinolinil)etanonların olası sentez mekanizması

Çizelge 5.2 inceliginde bileşiklerin çok yüksek verimlerle sentezlenmediği görülmektedir. Ayrıca bu bileşiklerden **20h** ve **20j** bileşiklerinin sentezi esnasında halkalaşma basamağında *N*-açilbenzotriazol grubunun yapıdan ayrılarak başka bir ürüne dönüştüğü gözlemlendi (Şekil 5.4). Bu bileşiklerin yapıları hem ^1H -NMR hemde ^{13}C -NMR spektrumları ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde açıl grubuna ait sinyallerin gözlenmediği ayrıca ^{13}C -NMR spektrumunda 200 ppm civarında gözlenen karbonil grubuna ait sinyalin olmayışı bu maddelerin oluştuğunu desteklemektedir (Ek 2).



Şekil 5.4. **20h** ve **20j** bileşiklerinin sentezi esnasında oluşan yan ürünler

34 ve **35** ürünlerinin oluşumuna ait olası reaksiyon mekanizması incelendiğinde Şekil 5.3’de verilen reaksiyon mekanizmasından farklı olarak **C** ara ürününün karbonil kısmına benzotriazolil anyonunun katılması ve daha sonra yapıdan *N*-açilbenzotriazolil grubu olarak ayrılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. **34** ve **35** bileşiklerinin oluşumu için olası sentez mekanizması

KAYNAKÇA

- [1] Gootz, T.D. (1990). Discovery and development of new antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.*, 3 (1), 13-31.
- [2] Fluit, A.D. Visser, M.R. and Schmitz, F-J. (2001). Molecular Detection of Antimicrobial Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 14 (4), 836–871.
- [3] Chu, D.T.W. and Fernandes, P.B. (1989) Structure-Activity Relationships of the Fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33 (2), 131-135.
- [4] Shen, L.L. and Pernet, A.G. (1985). Mechanism of inhibition of DNA gyrase by analogues of nalidixic acid: The target of the drugs is DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 82, 307-311.
- [5] Piddock, L.J.V., Hall, M.C. and Wise, R. (1990). Mechanism of action of Lomefloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34(6), 1088-1093.
- [6] Staudenbauer, W.L. (1976). Replication of Escherichia coli DNA in vitro: Inhibition by Oxolinic Acid. *Eur. J. Biochem.*, 62, 491-497.
- [7] Goss, W.A., Deitz, W.H. and Cook, T.M. (1965). Mechanism of action of Nalidixic Acid on Escherichia Coli. *J. Bacteriol.*, 89 (4), 1068-1074.
- [8] Ward-Mcquaid, J.F.N.C., Jichlinski, D. and Macis, R. (1963). Nalidixic acid in urinary infection. *British Med. J.*, 2 (5368), 1311-1314.
- [9] Appelbaum, P.C. and Hunter P.A. (2000) The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives, *Inter. J. Antimicrob. Agents.* 16, 5-15.
- [10] Sharma ,C.P., Jain, A. and Jain, S. (2009). Fluoroquinolone antibacterials: A review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 66 (6), 587-604.
- [11] Oliphant,C.M. and Green, G.M. (2002). Quinolones: A comprehensive review. *Am. Fam. Phys.*, 65, 455-464.
- [12] Eggleston, M. and Park, S.Y. (1987). Review of the 4-quinolones. *Infection Control.*, 8 (3), 119-125.
- [13] Rubinstein, E. and Wiens-Lagace, P. (2017). Quinolones. *Infectious Diseases*, 2, 1239-1248.
- [14] Roberts, M.F., Strack, D. and Wink, M. (2010). Biosynthesis of alkaloids and betalains. *Annual Plant Reviews.*, 40 (2), 20-91.
- [15] Elaine, R.R. and Last, R.L. (1995). Tryptophan biosynthesis and metabolism: biochemical and molecular genetics. *The Plant Cell*, 7, 921-934.

- [16] Mitsos, C., Zografos, A. and Markopoulou, O. (2000). Reactions of *n*-hydroxysuccinimide esters of anthranilic acids with anions of β -keto esters. A new route to 4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 48 (2), 211-214.
- [17] Hradil, P., Grepl, M., Hlava, J., Sural, M., Malon, M. and Bertolasi, V. (2006). Some new routes for the preparation of 3-amino-2-phenyl-4(1*H*)-quinolinones from anthranilamides. *Org. Chem.*, 71, 819-822.
- [18] Katritzky, A.R., Lan, X., Yang, Z.J. and Denisko, O.V. (1998). Properties and synthetic utility of *N*-substituted benzotriazoles. *Chem. Rev.*, 98, 409-548.
- [19] Katritzky, A.R. and Rachwal, S. (2010). Synthesis of heterocycles mediated by benzotriazole. 1. Monocyclic systems. *Chem. Rev.*, 110 (3), 1564-1610.
- [20] Staab, H.A., Bauer, H. and Scheider, K.M., (1998). Azolides in organic synthesis and biochemistry. Wiley-VCH, Germany.
- [21] Katritzky, A.R., Meher, K.N., Cai, C. and Singh, S.K. (2004). Preparation of *N*-acylbenzotriazole derivatives of dicarboxylic acids. *Rev. Soc. Quim. Mex.*, 48, 275-278.
- [22] Çelik, İ. and Kökten, Ş. (2015). *N*-(2-Aminobenzoyl)benzotriazole mediated and *t*-BuOK promoted synthesis of 2-substituted quinolone 3-carboxylates. *Tetrahedron Lett.* 56, 6254-6256.
- [23] Çelik, İ. and Yıldız, F. (2017). Synthesis of 4-hydroxyquinoline-2,3-dicarboxylates using *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazoles. *Tetrahedron*, 73, 3878-3882.
- [24] Çelik, İ. and Abdel-Fattah, A.A.A. (2009). Convenient synthesis of C-terminal di- and tri-peptideamides from *N*-protected dipeptidoylbenzotriazoles. *Tetrahedron*, 65, 4923-4929.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Katritzky R.A., Suzuki, K. and Singh, K.S. (2004). C-Acylation of 2-methylfuran and thiophene using *N*-acylbenzotriazoles. *Croatica Chemica Acta*, 77, 175-178.

- [28] Katritzky, A.R., Abdel-Fattah, A.A., Gromova, A.V., Witek, R. and Steel, P.J. (2005). α -Nitroketone synthesis using *N*-acylbenzotriazoles. *J. Org. Chem.*, 70, 9211-9214.
- [29] Katritzky, R.A., Vakulenko, A.V. and Jain, R.(2003). The preparation of *N*-acylbenzotriazoles from aldehydes. *Arkivoc*, xiv, 131-139.
- [30] Zhang, Y., Guiguemde, W.A., Sigal, M., Zhu, F., Connelly, C.M., Nwaka, S. and Guy, K. (2010). Synthesis and structure–activity relationships of antimalarial 4-oxo-3-carboxyl quinolones. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 2756-2766.
- [31] Muscia, C. G., Bollini, M., Carnevale, P. J., Bruno, A. M. and Asis, S. E. (2006). Microwave-assisted Friedlander synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents. *TetrahedronLett.*, 47, 8811-8815.
- [32] Reddy, V.P. (2015). Organofluorine compounds in biology and medicine, chapter 5: Organofluorine pharmaceuticals. *Elsevier B.V.*, 133-178.
- [33] Alfonsi, R., Botta, B., Cacchi, S., Marcotullio, D.L., Fabrizi, G., Faedda, R., Goggiamani, Lazzetti, A. and Mori, M. (2017). Design, palladium-catalyzed synthesis, and biological investigation of 2-substituted 3-arylquinolin-4(1H)-ones as inhibitors of the Hedgehog Signaling pathway. *J. Med. Chem.*, 60, 1469-1477.
- [34] Santo, D.R., Costi, R., Roux, A., Artico, M., Lavecchia, A., Marinelli, L., Novellino, E., Palmisano, L., Andreotti, M., Amici, R., Galluzzo, M.C. Nencioni, L., Palamara, T.A., Pommier, Y. and Marchand, C. (2006). Novel bifunctional quinolonyldiketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors: Design, synthesis, biological activities, and mechanism of action. *J. Med. Chem.*, 49, 1939-1945.
- [35] Hoglund, I.P.J., Silver, S., Engstro, T.M., Salo, H., Tauber, A., Kyyronen, H.K., Saarenketo, P., Hoffren, A.M., Kokko, K., Pohjanoksa, K., Sallinen, J., Savola, M.J., Wurster, S. and Kallatsa, O.A. (2006). Structure-activity relationship of quinoline derivatives as potent and selective α_{2c} -adrenoceptor antagonists. *Med. Chem.*, 49, 6351-6363.
- [36] Hu, B., Jetter, J., Kaufman, D., Singhaus, R., Bernotas, R., Unwalla, R., Quinet, E., Savio, D., Halpern, A., Basso, M., Keith, J., Clerin, V., Chen, L., Liu, Q.Y., Feingold, I., Huselton, C., Azam, F., Nilsson-Goos, A., Wilhelmsson, A., Nambih, P., Wrobe, J. (2007). Further modification on phenylacetic acid based quinolines as liver X receptor modulators. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 3321-3333.

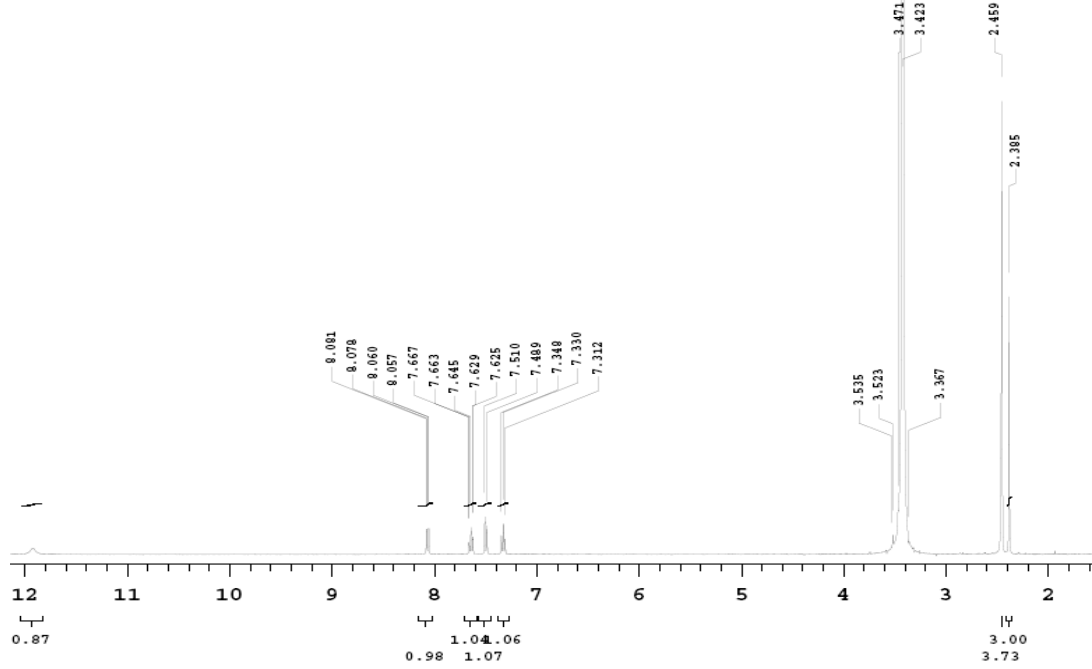
- [37] Reddy, Y.T., Rao, K.M. and Rajitha, B. (2000). Facile synthesis of 2-cinnamoyl-4-methyl/4,6 dimethyl 3-phenyl-furo [3,2-c] quinolines as marked microbial agents. *Heterocyclic Commun.*, 6 (4), 351-356.
- [38] Zhao, Y.L., Yang, S.C., Di, H.C., Han, X.D., Liu, Q. (2010). Highly efficient synthesis of 3-amino-/alkylthio-cyclobut-2-en-1-ones based on the cyclization of acyl ketene dithioacetals. *Chem. Commun.*, 46, 7614-7616.
- [39] Hormi, O.E.O., Peltonen, C., Heikkila, L. (1990). 2-Aryl-4-quinolones and fused quinolines from *p*-chloroarylidene malonates and related chloroesters. *J. Org. Chem.*, 55 (8), 2513-1515.
- [40] Zaman, A., Khan, M., Bhatti, M.P. and Munawar, M.A. (2015). Microwave assisted Gould-Jacobs reaction for synthesis of 3-acetyl-4-hydroxyquinoline derivatives. *Asian J. Chem.*, 27 (8), 2823-2826.
- [41] Jensen, S. and Torssell, K.B.G. (1995). Synthesis of 4-quinolone derivatives. *Acta Chemica Scandinavica*, 49, 53-56.
- [42] Kang, S., Park, S., Kim, K., Song, C. and Lee, Y. (2018). Copper-catalyzed Aza-Michael addition of 2-aminobenzoate to β -substituted α,β -unsaturated ketones: One-pot synthesis of 3-carbonyl-2-substituted quinolin-4(1H)-ones. *J. Org. Chem.*, 83, 2694-2705.
- [43] Wang, M.X., Liu, Y. and Huang, Z.T. (2001). Novel and convenient synthesis of polyfunctionalized quinolines, quinolones and their annulations reactions. *Tetrahedron Lett.*, 42, 2553-2555.
- [44] Stern, E., Millet, R., Depreux, P., Henichart, J.P. (2004). A versatile and efficient synthesis of 3-aryl-1,4-dihydroquinolin-4-ones. *Tetrahedron Lett.*, 45, 9257-9259.
- [45] Khamarui, S., Saima, Y., Laha, R.M., Ghosh, S. and Maiti, D.K. (2015). Functionalised MnVI-nanoparticles: An advanced high-valent magnetic catalyst. *Scientific Reports*, 5 (8636), 1-8.
- [46] Morris, R.E. (2012). Coordination chemistry in the solidstate. *Dalton Trans.*, 41, 4036-4044.
- [47] Abdou, W.M., Ganoub, N.A.F., Fahmy, A.F.M. and Shaddy, A.A.M., (2004). Regioselective condensation of alkylidene phosphoranes with bifunctionalized compounds: New approach to the synthesis of fused O- and N-heterocycles. *Phosphorus, Sulfur&Silicon*, 180, 2373-2390.

- [48] El-Hashas, M.A., Azab, M.E. and Morsy, M.J. (2016). One-pot synthesis of some dynamic 2-substituted benzoxazinones and their corresponding qinazolinones of anticipated biological activity. *J.Heterocyclic Chem.*, 53, 95-101.
- [49] Ghorab, M.M., Abdel-Hamde, S.G. and Farrag, H. (2001). Synthesis of novel quinolines, pyranoquinolines, furoquinolines, thieno-quinoline and their effect on the ultrastructure of some pathogenic microorganism. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 58 (3), 175-184.
- [50] Le Count, D.J. (1983). The chemistry of isatoic anhydride derivatives: Electrophilic reactions of 2-amino-3,1-benzoxazin-4-one. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, I, 813-816.
- [51] Kamel, A.A. and Abdou, W.M. (2007). Alkylidene phosphoranes in heterocyclic synthesis: Reactivity of benzoxazinones with resonance-stabilized phosphorus ylides. *Synlett*, 1269-1273.
- [52] Coppola G.M. and Hardtmann, G.E. (1979). The chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)dione (isatoic anhydride). 7. Reactions with anions of active methylenes to form quinolines. *J. Heterocyclic Chem.*, 16 (8), 1605-1610.
- [53] Vales, M., Lokshin, V., Pepe, G., Samat, A. and Guglielmetti, R. (2001). Enaminones acylation: Competitive formation of quinolin-4-one and isoquinolin-1-one derivatives. *Synthesis*, 16, 2419-2426.
- [54] Saripinar, E. and Karataş, S. (2005). Synthesis and thermolysis of the 2,3-dihydro-1H-pyrrole-2,3-diones, pseudo pericyclic reactions of formyl(*N*-phenylimido)ketene: Experimental data and PM3 calculations. *J. Heterocyclic Chem.*, 42, 787-796.
- [55] Silaichev, P.S., Kudrevatykh, N.V. and Maslivets, A.N. (2012). Five-membered 2,3-dioxoheterocycles: LXXXIII. Synthesis and thermolysis of 1-aryl-4,5-diaroyl-1H-pyrrole-2,3-diones. *Russian J. Org. Chem.*, 48 (2), 249-252.
- [56] Boteva, A.A., Krasnykh, O.P., Fefilova, I.V., Babushkina, E.B. and Slepukhin, P.A. (2014). Methyl 3-aryl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylates: synthesis and molecular and crystal structures. *Russian Chemical Bulletin*, 63 (3), 731-738.
- [57] Staskun, B. (1961). A new synthesis of 2-aryl-3-acetyl-4-hydroxyquinolines using polyphosphoric acid. *J. Org. Chem.*, 26, 2791-2794.
- [58] Anderson, P.C. and Staskun, B. (1965). 2-Aryl-3-acetyl-4(1H)-quinolones. *J. Org. Chem.*, 30, 3033-3037.

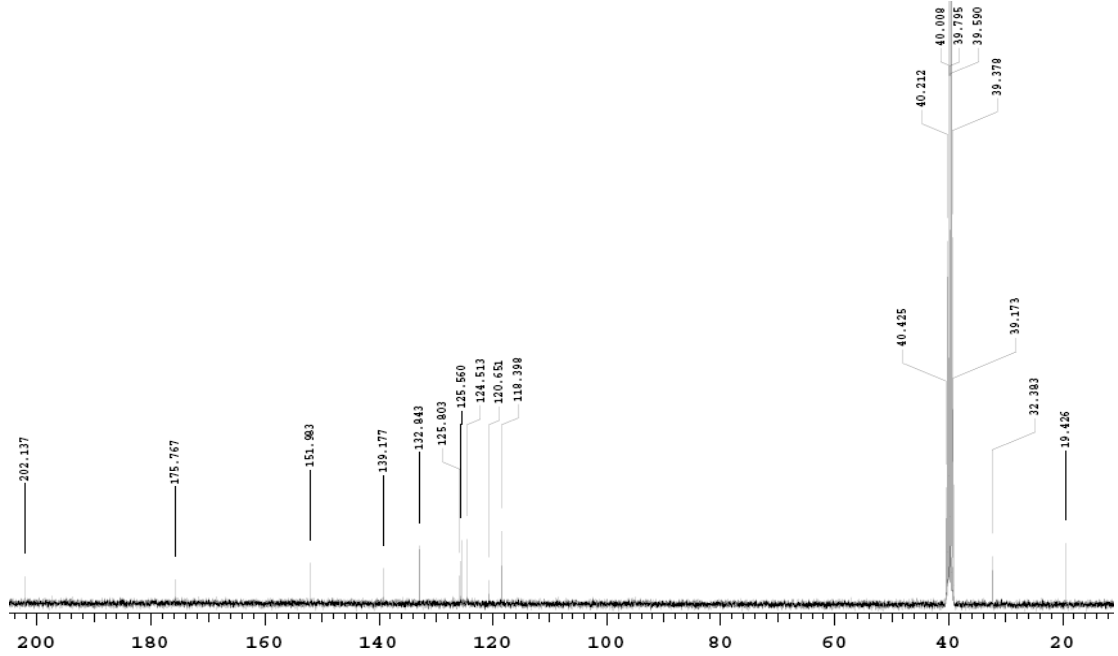
EKLER

EK-1: 1-(4-Hidroksi-2alkil(Aril)-3-Kinolinil) Etanon (20a-20l) Bileşiklerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

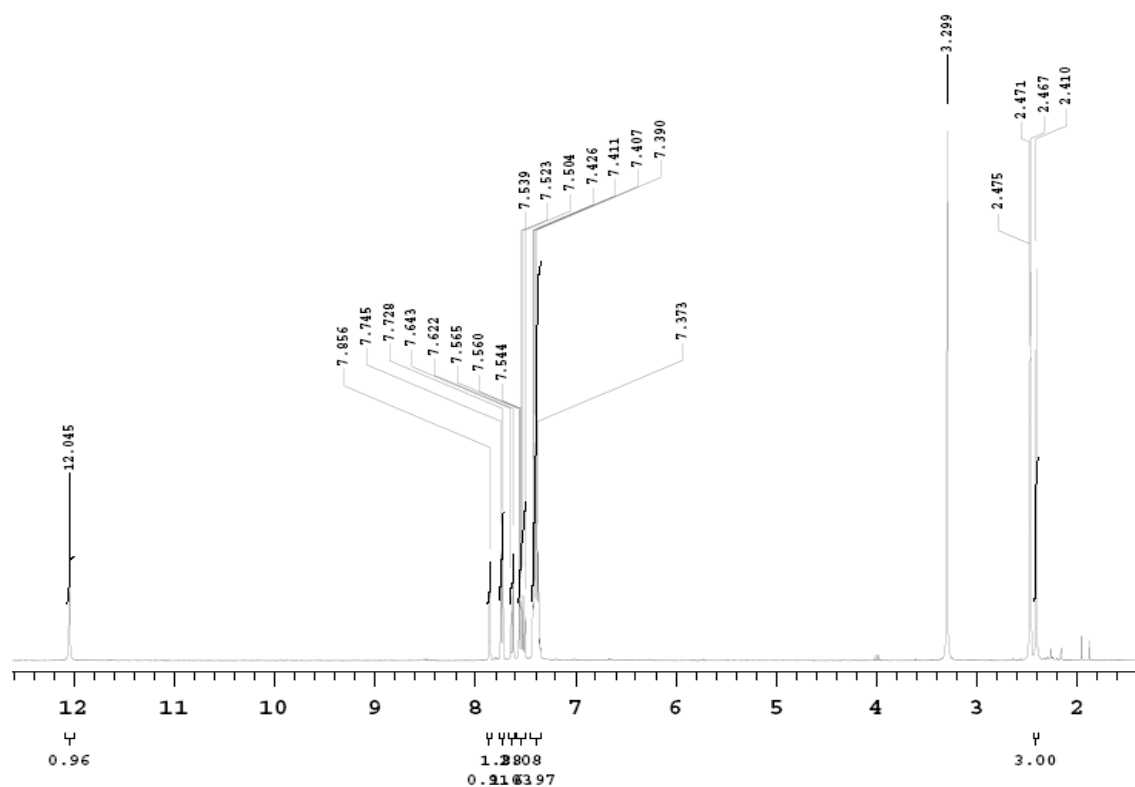
^1H -NMR: 1-(4-Hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20a)



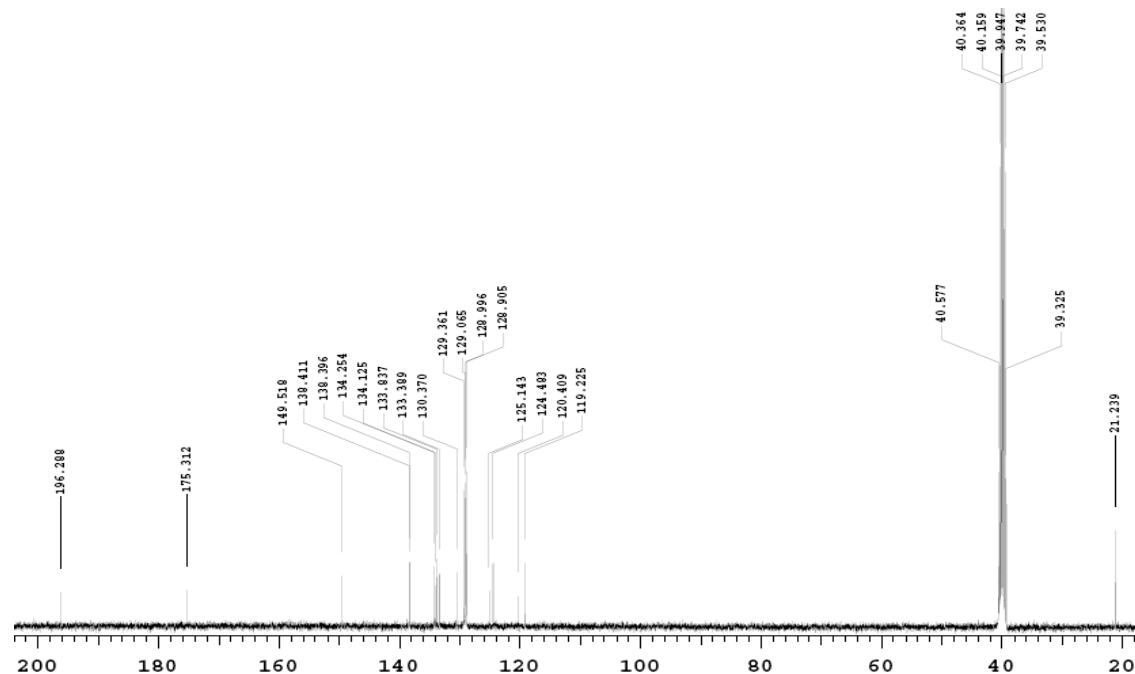
^{13}C -NMR: 1-(4-Hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20a)



¹H-NMR: (4-Hidroksi-6-metil-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (**20b**)



¹³C-NMR: (4-Hidroksi-6-metil-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (**20b**)

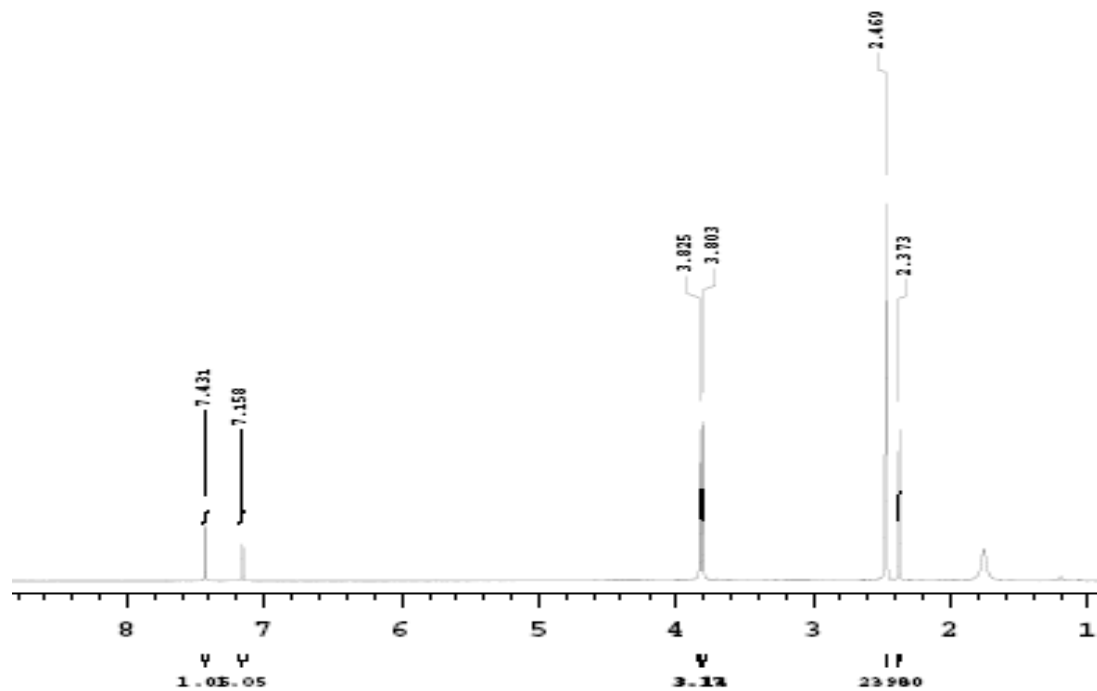


[illegible]

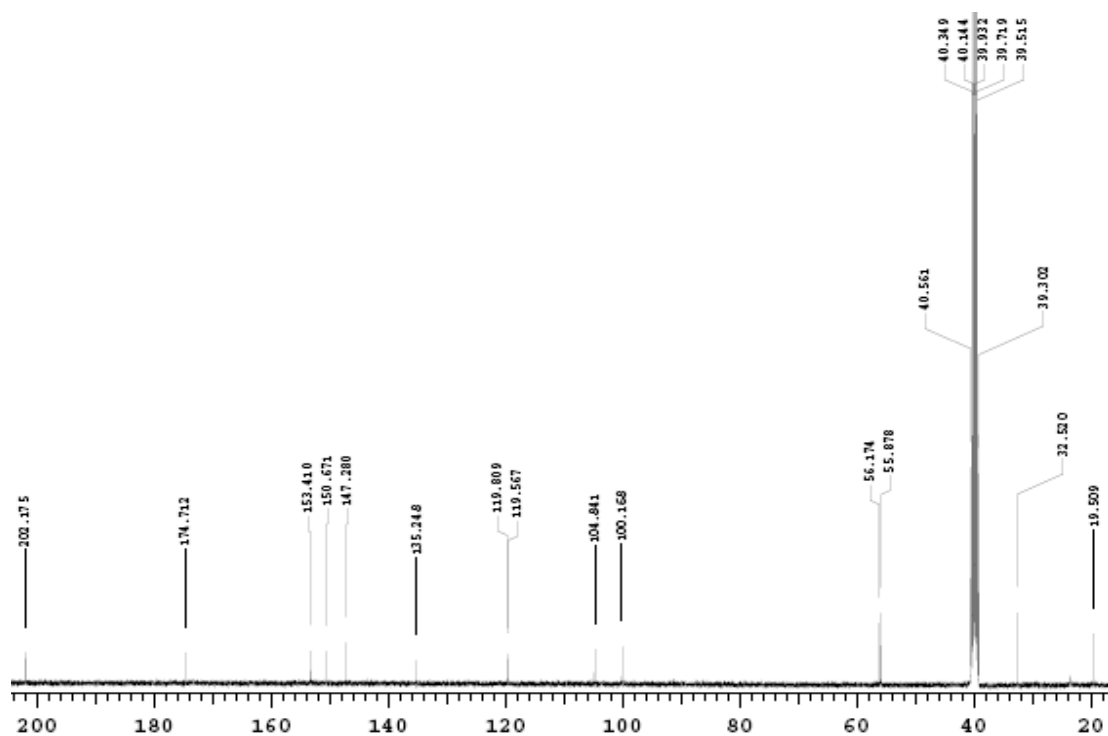
13C NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10a. The x-axis represents the chemical shift in ppm, ranging from 20 to 200. The spectrum shows several sharp peaks, with the most intense at approximately 40 ppm. Other significant peaks are labeled with their chemical shift values.

Chemical Shift (ppm)
196.068
175.623
150.178
139.147
138.244
134.224
133.890
133.435
130.233
129.520
129.315
129.004
128.617
128.010
125.545
124.118
123.216
121.084
40.545
40.341
40.129
39.924
39.712
39.507
39.295
18.174

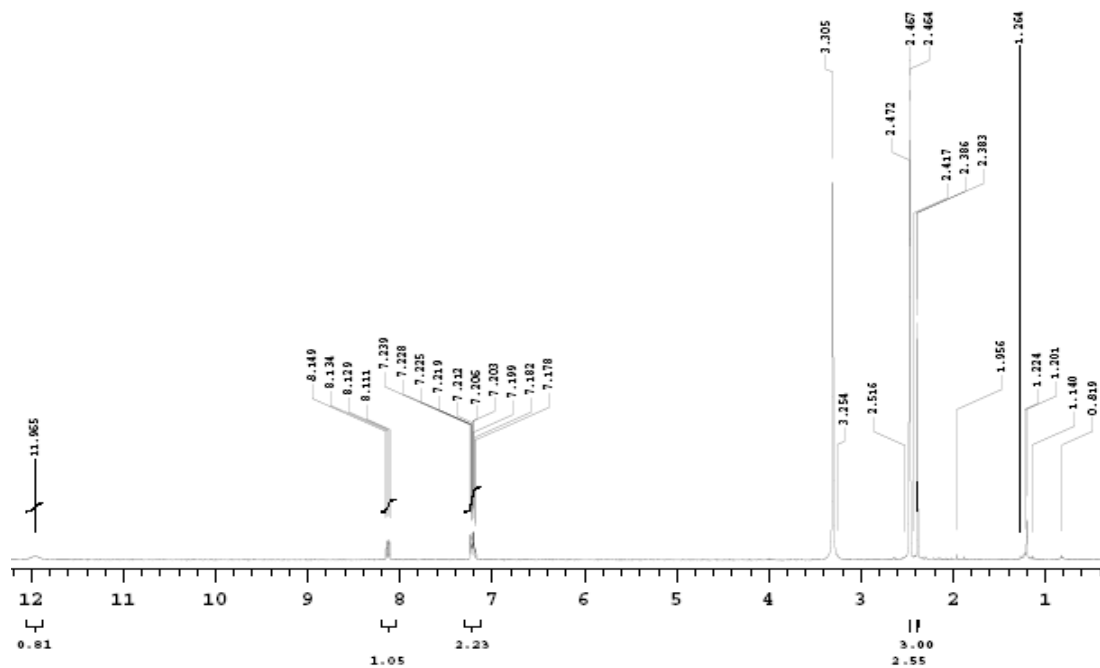
¹H-NMR: 1-(4-Hidroksi-6,7-dimetoksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20d**)



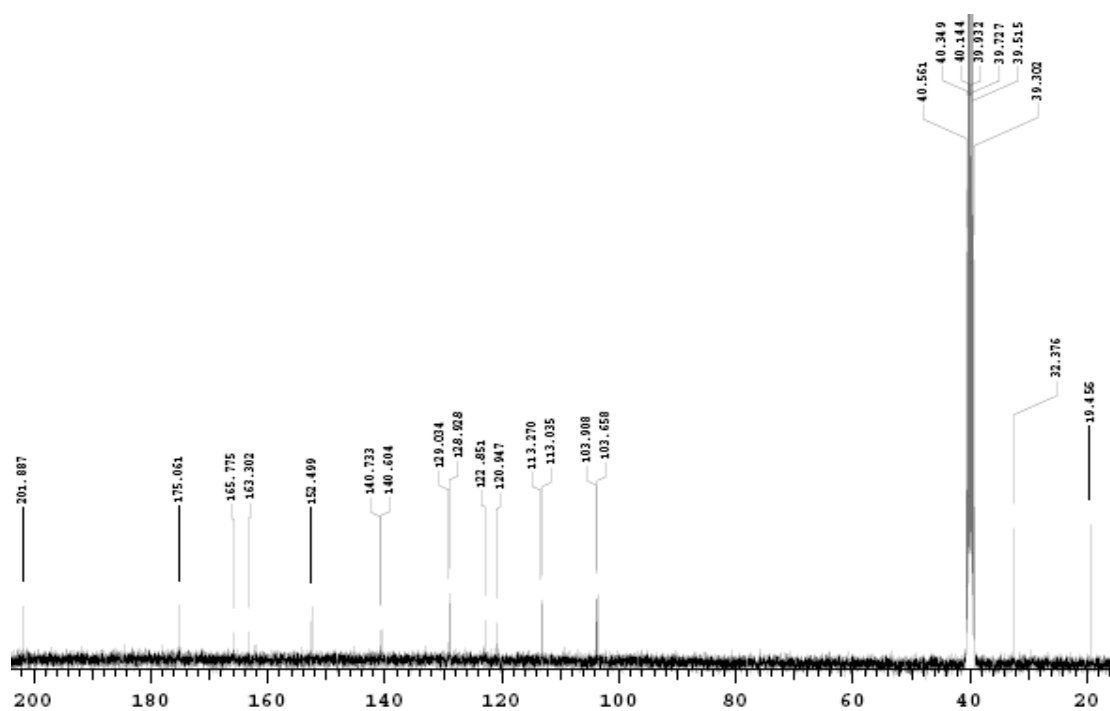
¹³C-NMR: 1-(4-Hidroksi-6,7-dimetoksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20d**)



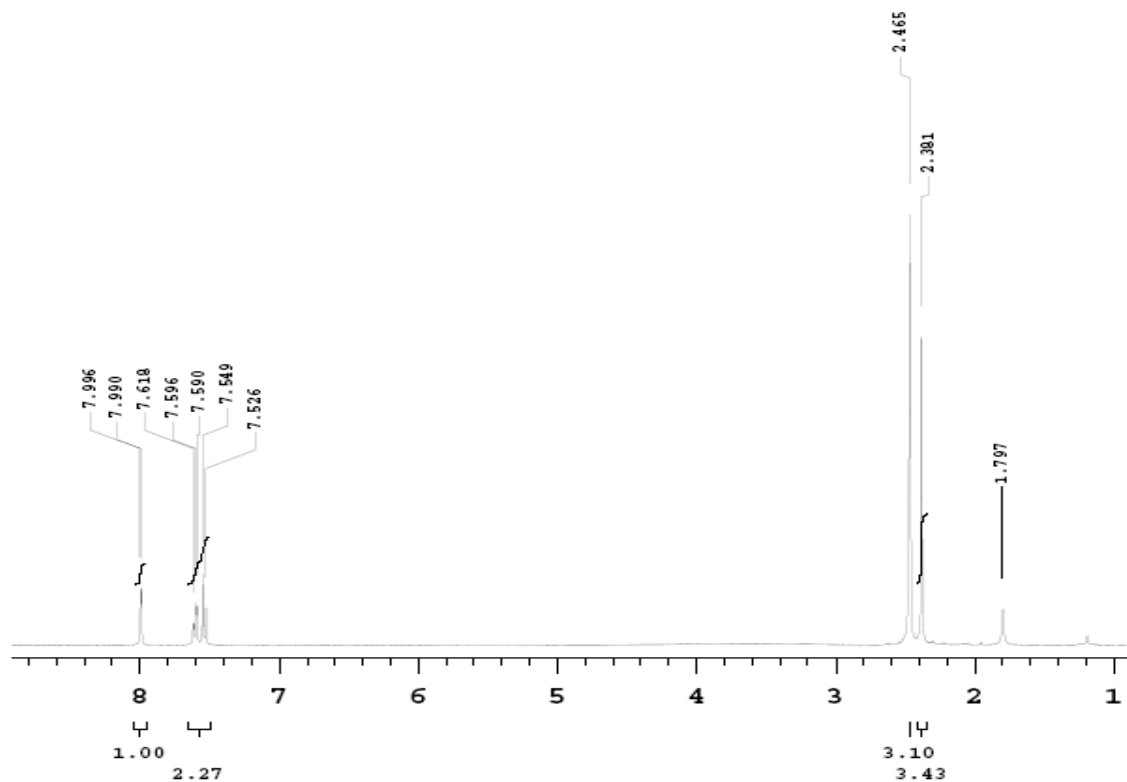
¹H-NMR: 1-(7-Floro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20e**)



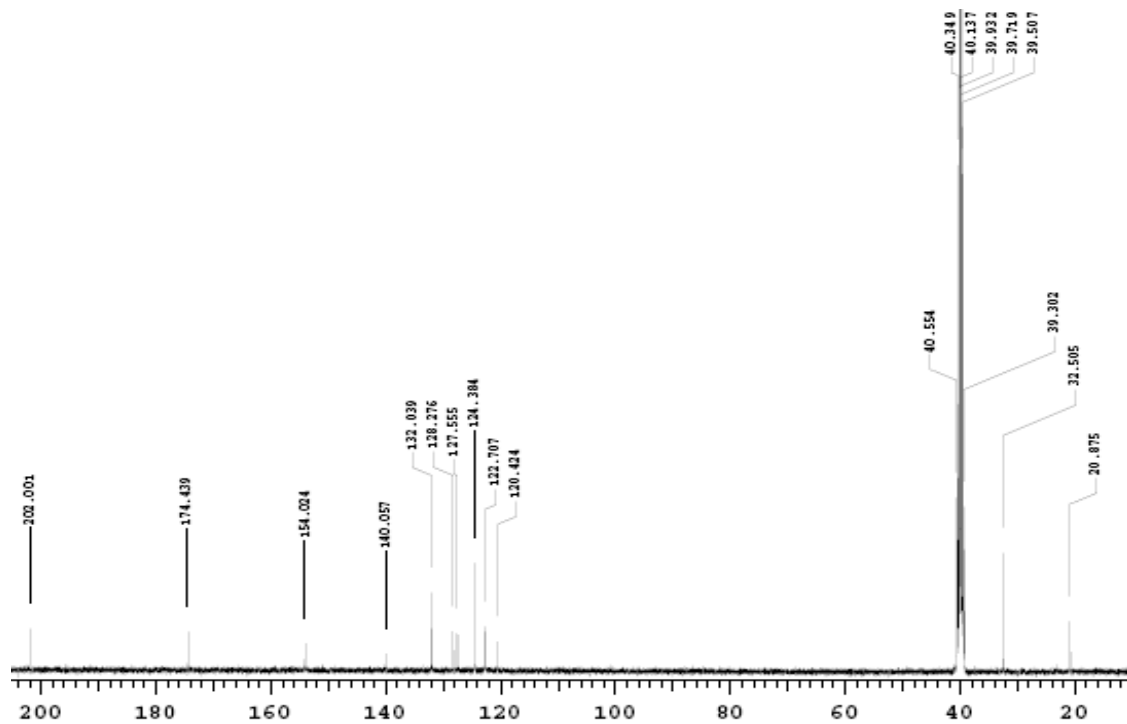
¹³C-NMR: 1-(7-Floro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20e**)



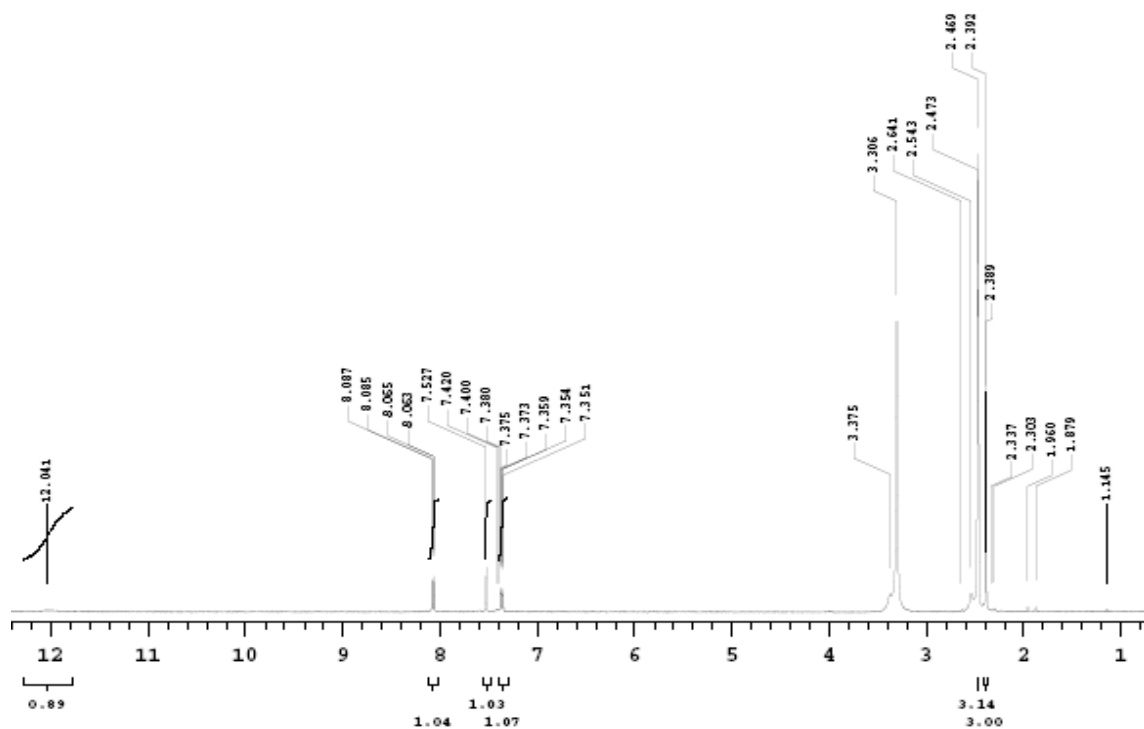
¹H-NMR: 1-(6-Kloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20f**)



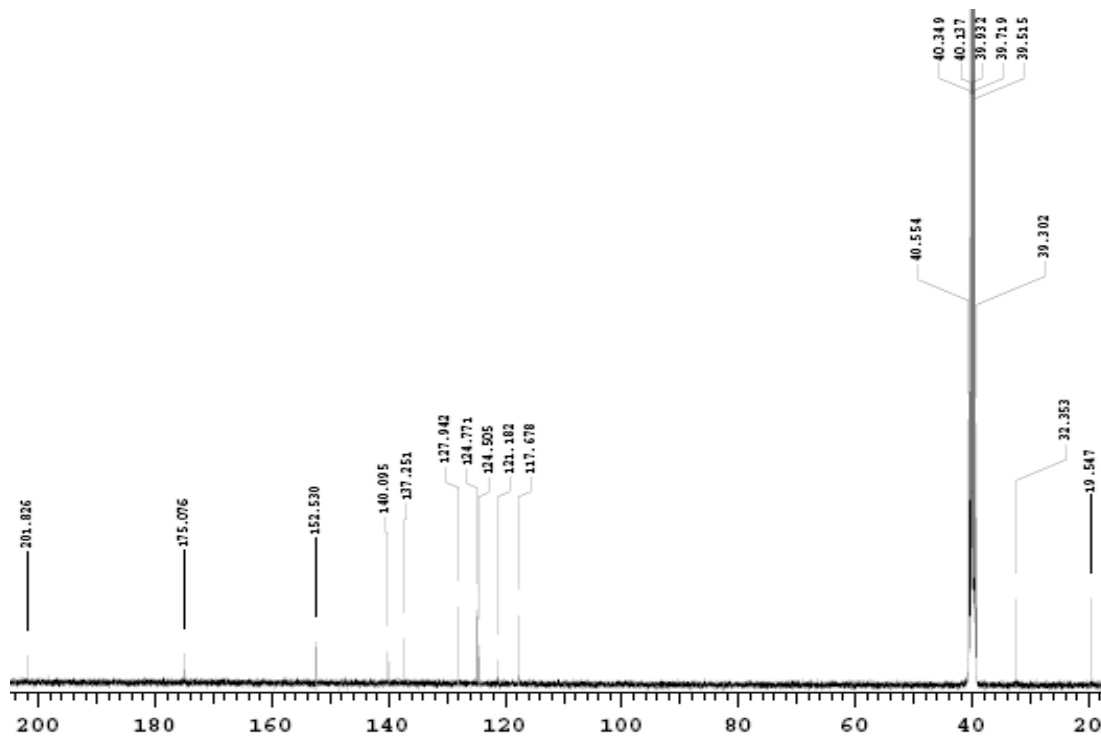
¹³C-NMR: 1-(6-Kloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20f**)



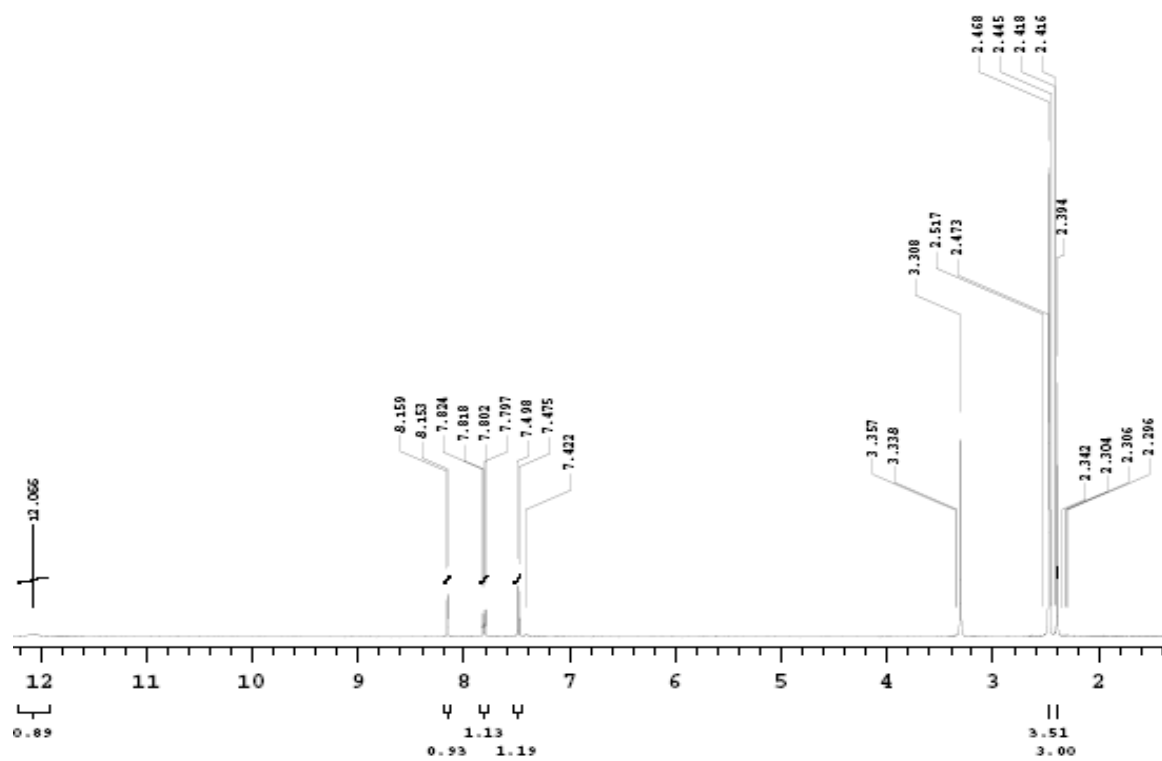
¹H-NMR: 1-(7-Kloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20g**)



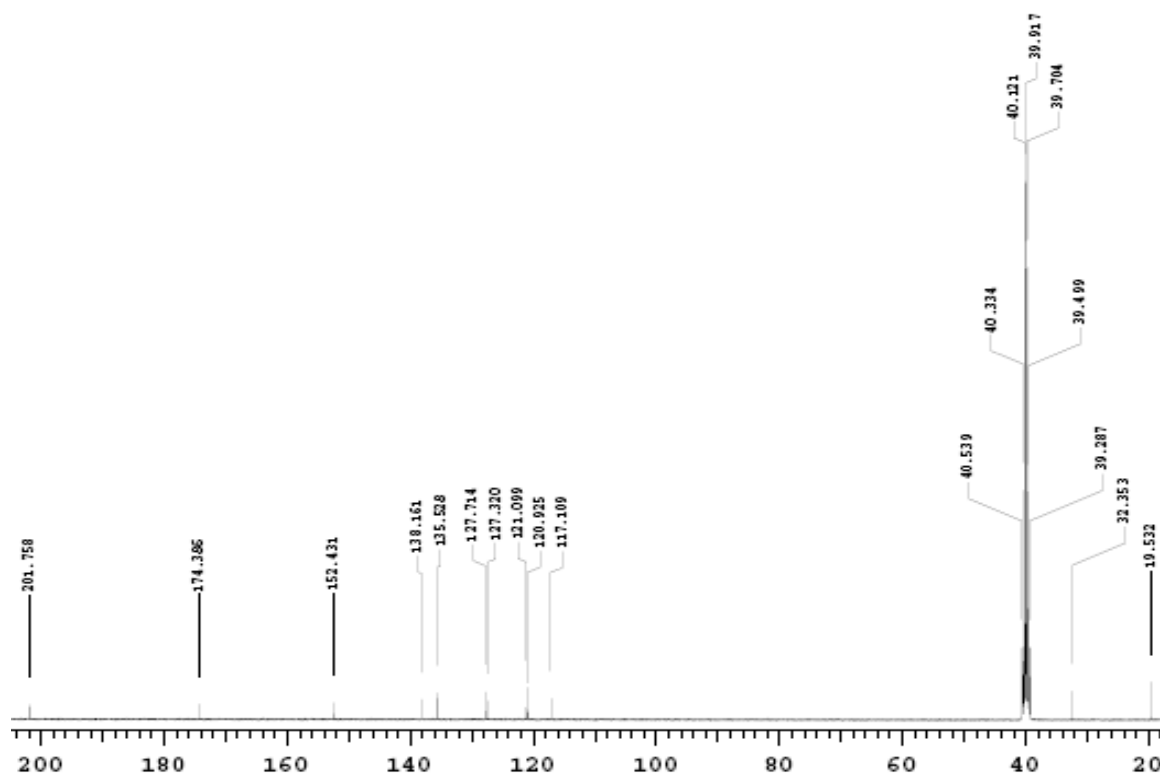
¹³C-NMR: 1-(7-Kloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20g**)



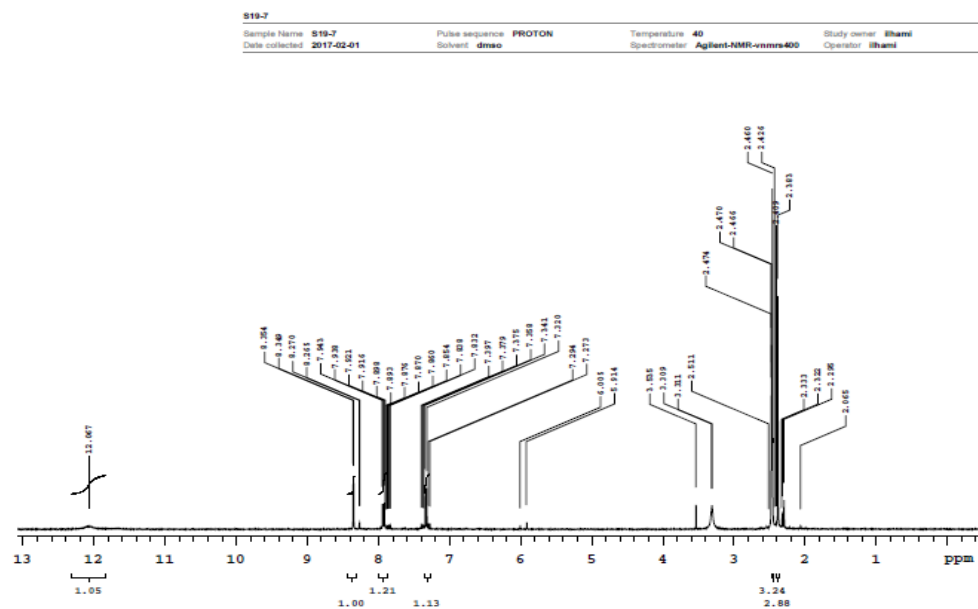
¹H-NMR: 1-(6-Bromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20i**)



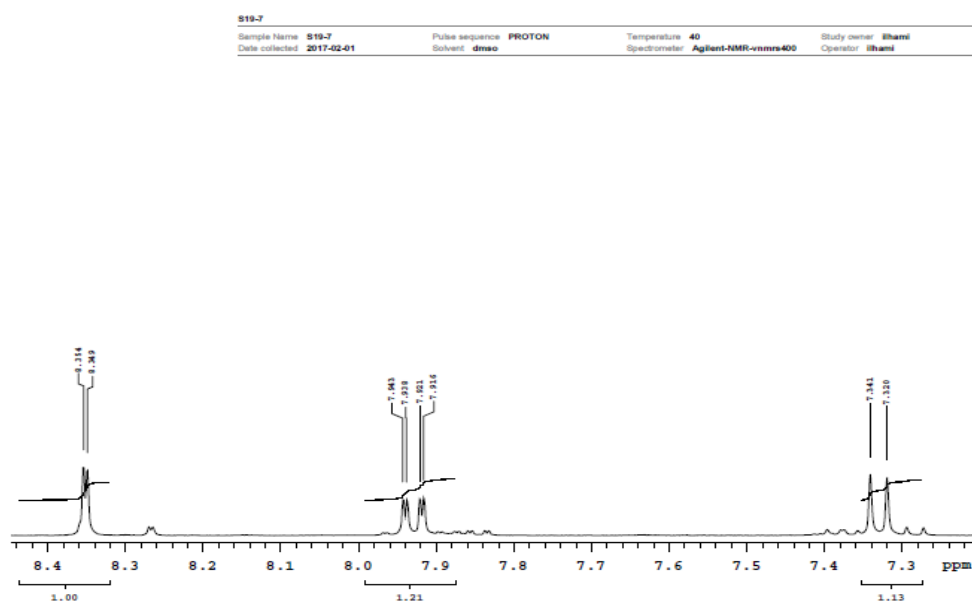
¹³C-NMR: 1-(6-Bromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20i**)



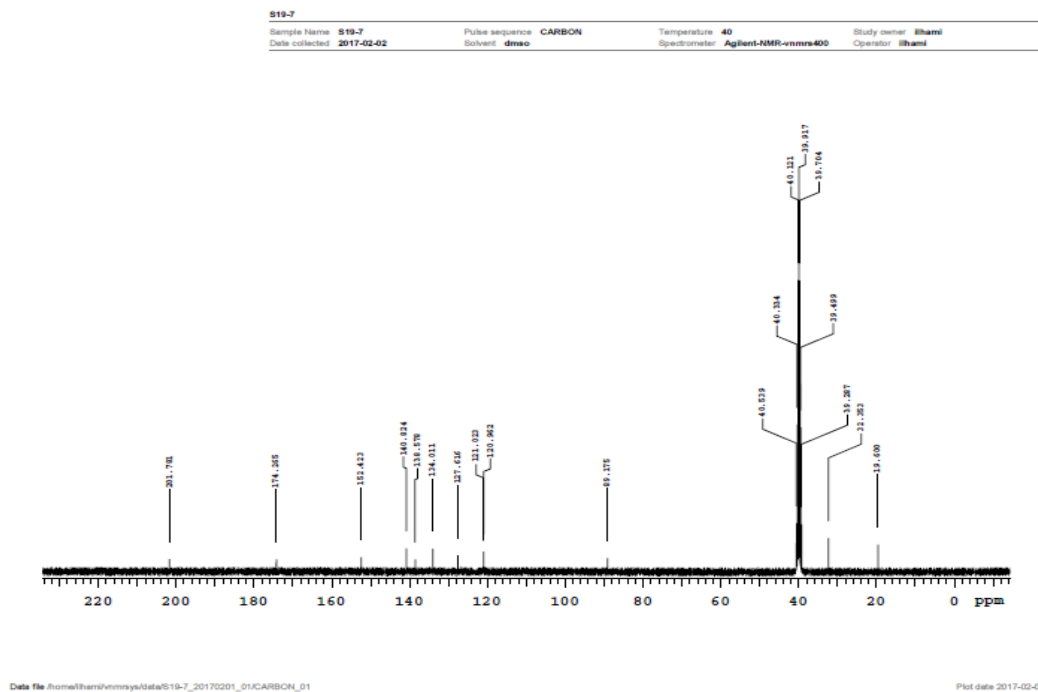
¹H-NMR: (4-Hidroksi-6-iyodo-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (20k)



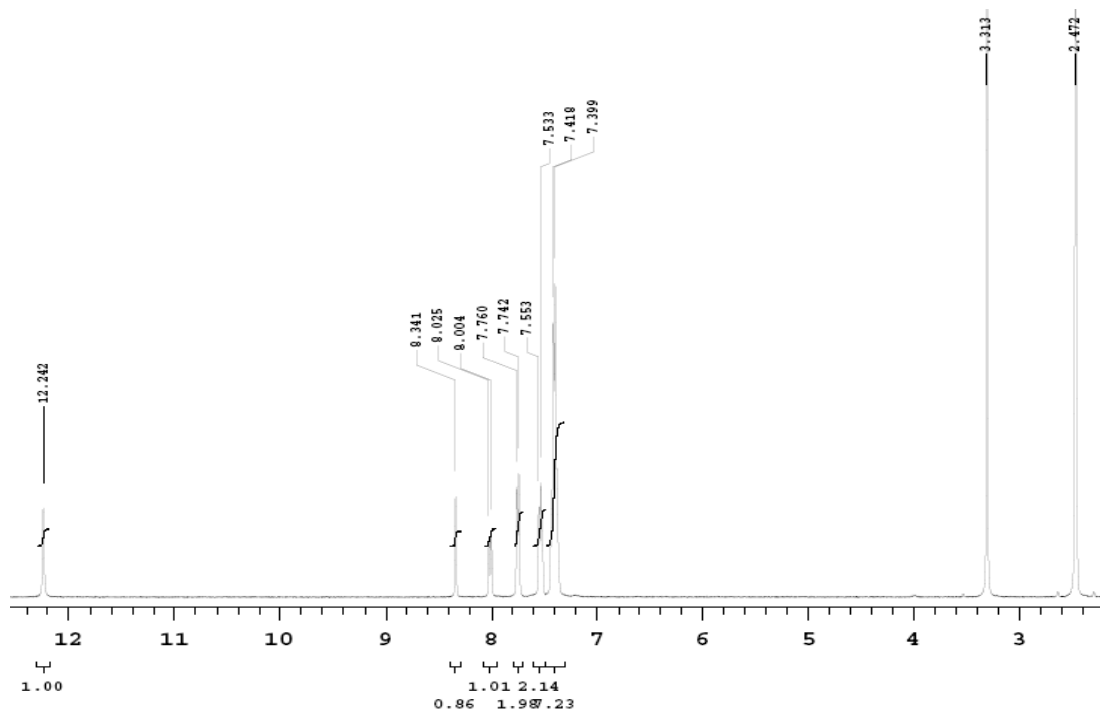
¹H-NMR: (4-Hidroksi-6-iyodo-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (20k)



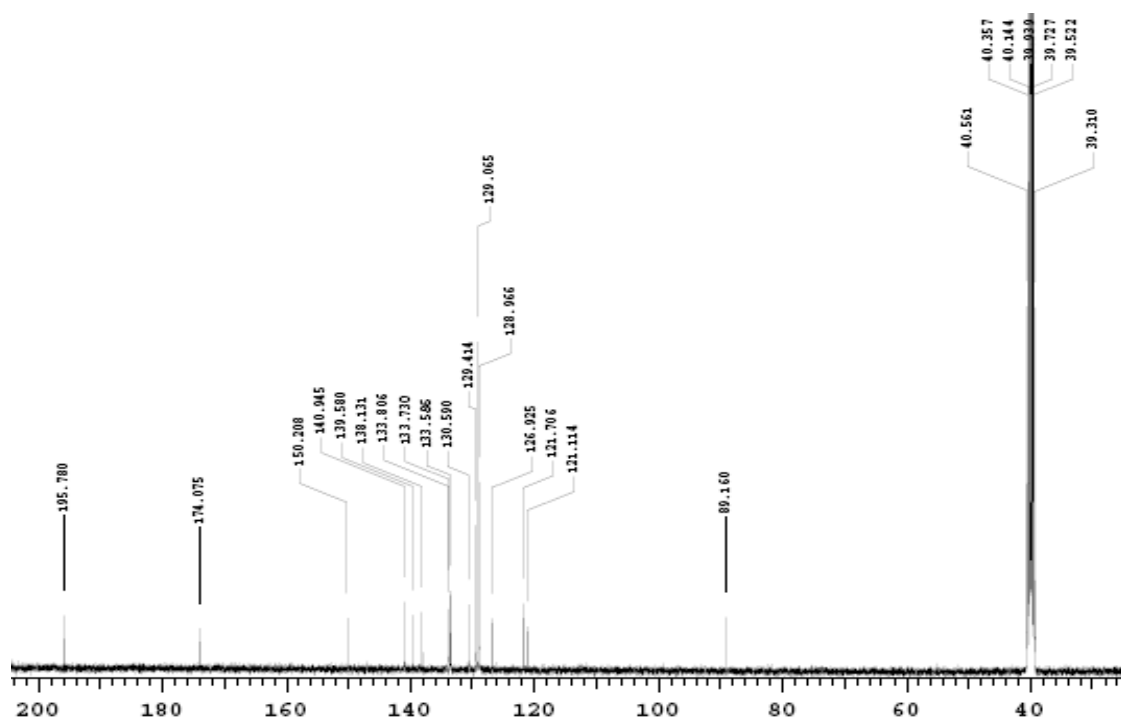
^{13}C -NMR: (4-Hidroksi-6-iyodo-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (**20k**)



^1H -NMR: (4-Hidroksi-6-iyodo-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20l**)



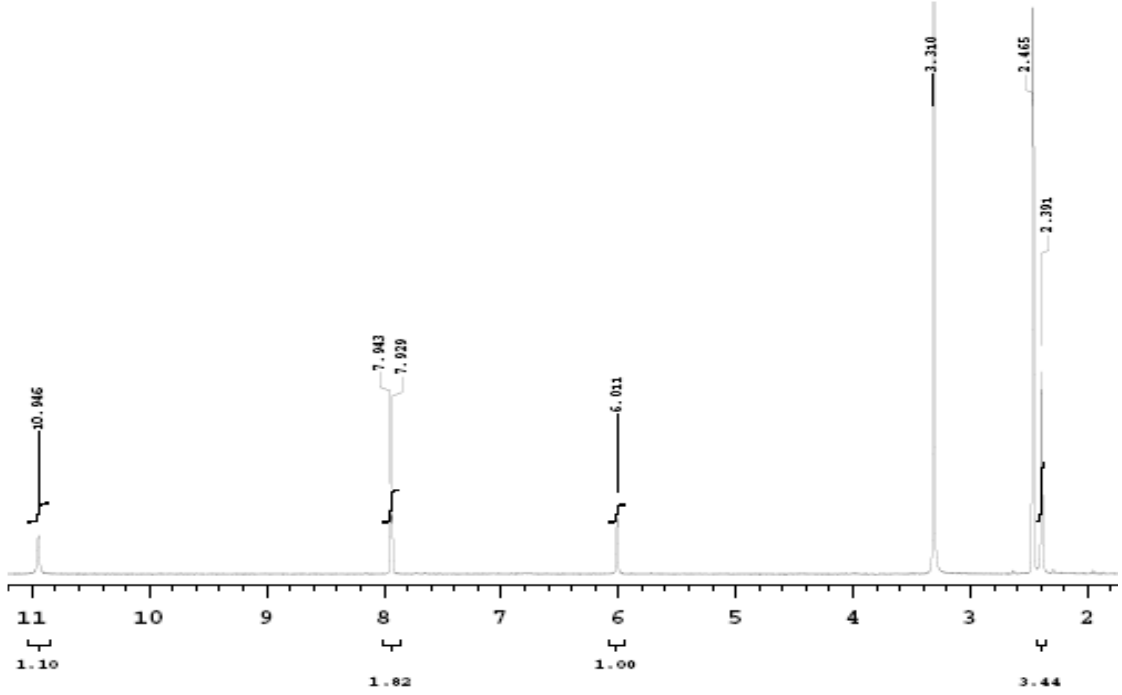
¹³C-NMR: (4-Hidroksi-6-iyodo-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20l**)



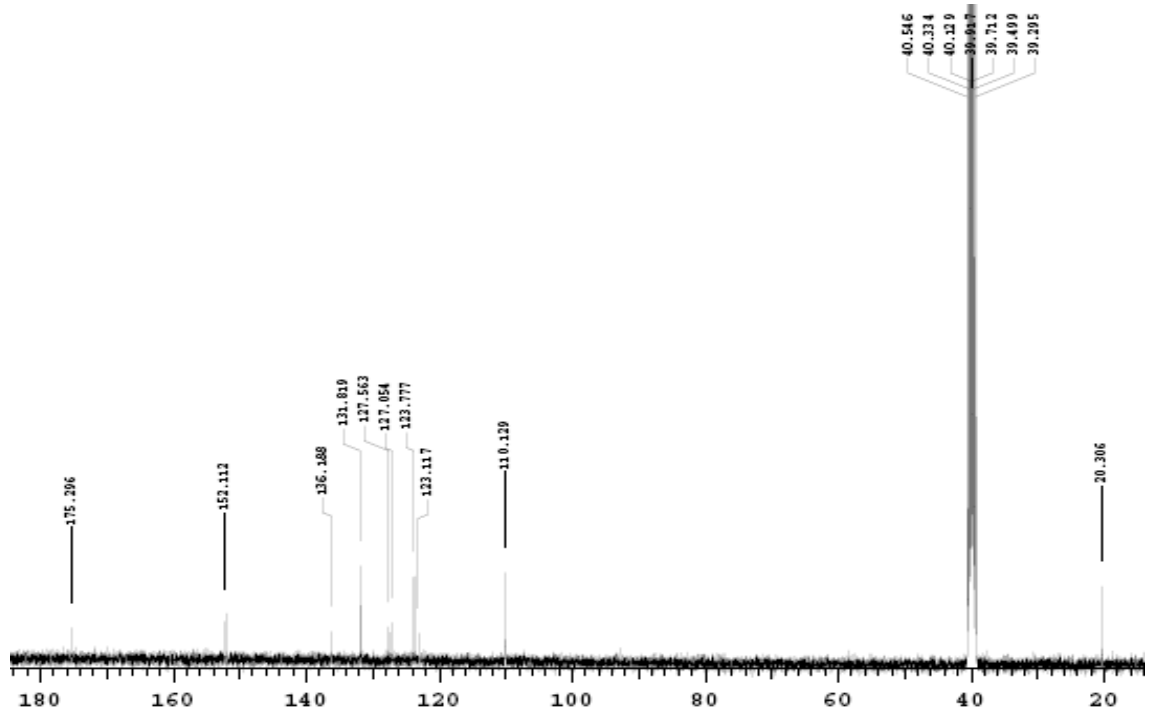
EK-2: 20h ve 20j Bileşiklerinin Sentezi Esnasında Oluşan Yan Ürünlerin (34, 35)

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları

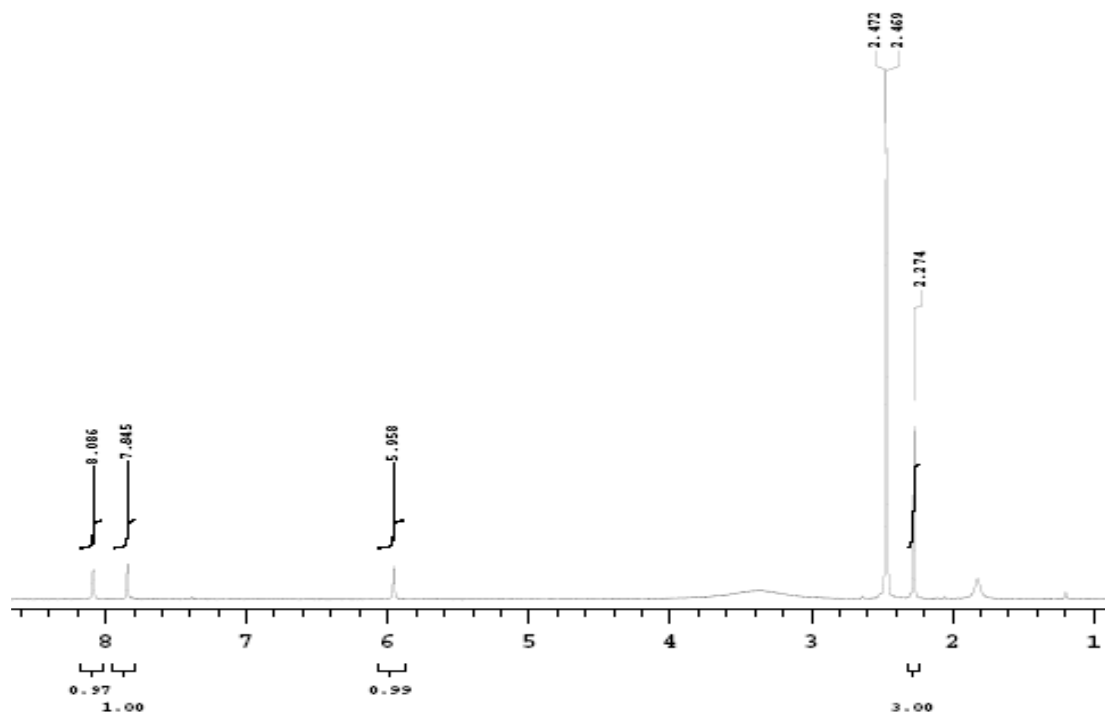
^1H -NMR: 1-(6,8-Dikloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (34)



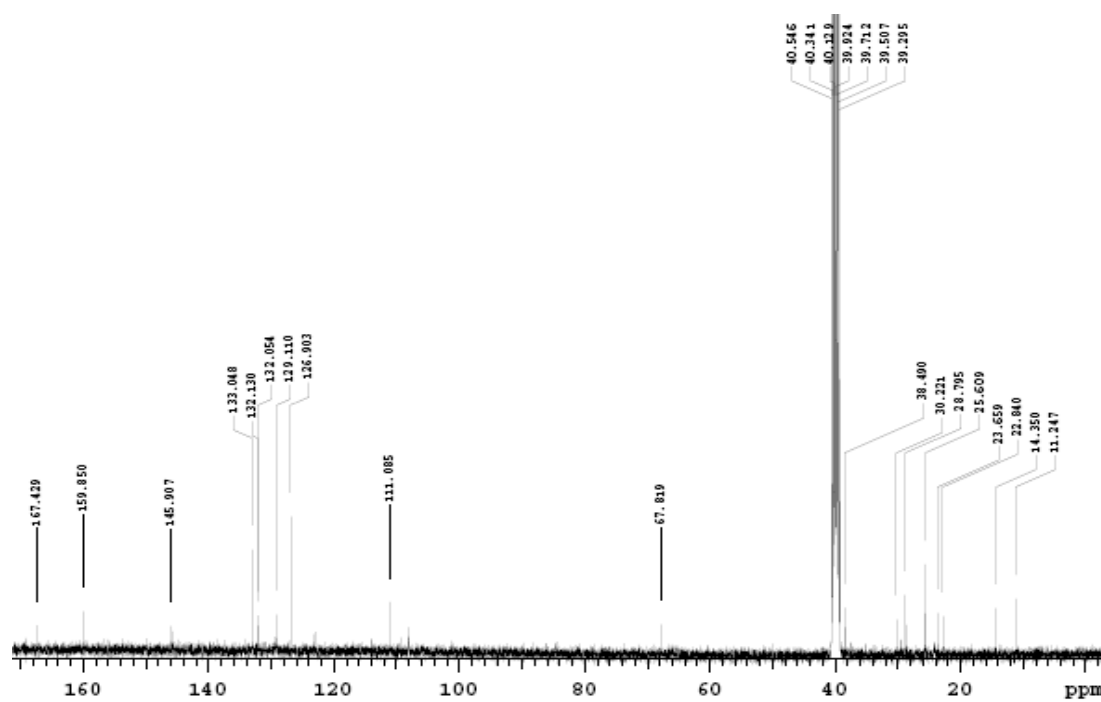
^{13}C -NMR: 1-(6,8-Dikloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (34)



¹H-NMR: 1-(6,8-Dibromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (35)



¹³C-NMR: 1-(6,8-Dibromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (35)



EK 3: 1-(4-Hidroksi-2alkil(Aril)-3-Kinolinil) Etanon (20a-20l) Bileşiklerinin Kütle Spektrumları

1-(4-Hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20a) Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - 19-5_03.lcd

Page 1 of 1

Date File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\19-5_03.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	20	O	2	0	3	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	10	25	F	1	0	0	Br	1	0	1					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn (a) MI (%): 10.00

OSE Range: 5.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope MI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

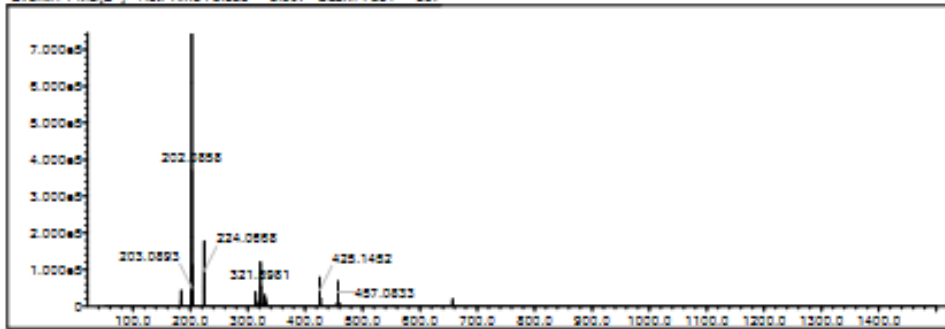
Electron Ion: both

Use MSn Info: no

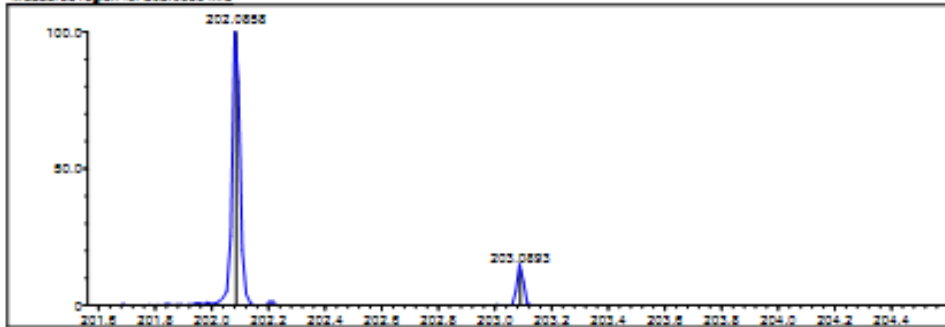
Isotope Max: 10000

Max Result: 500

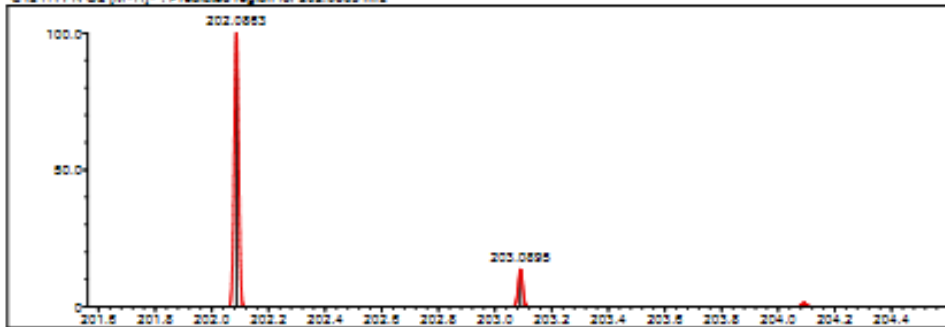
Event#: 1 MS(E+) Rel. Time : 3.533 -> 3.907 Scan#: 531 -> 557



Measured region for 202.0655 m/z



C12 H11 N O2 [M+H]+ : Predicted region for 202.0653 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Prod. m/z	DK (mDa)	DK (ppm)	Isi	OSE
1	59.43	C12 H11 N O2	[M+H] ⁺	202.0655	202.0653	-0.5	-2.47	51.69	5.0

(4-Hidroksi-6-metil-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (**20b**) Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\Serkan\18-1_01.iad

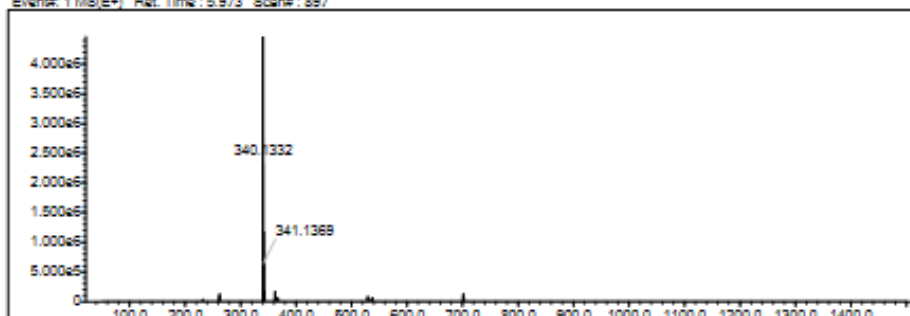
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	30	O	2	0	3	Cl	1	0	2					H
C	4	20	26	F	1	0	0	Br	1	0	1					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

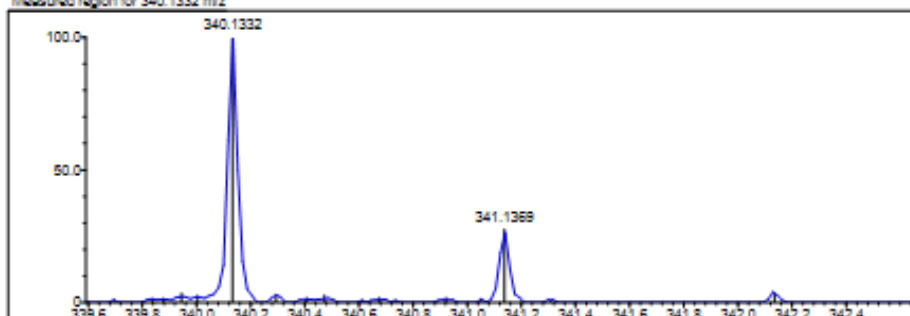
DBE Range: 8.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

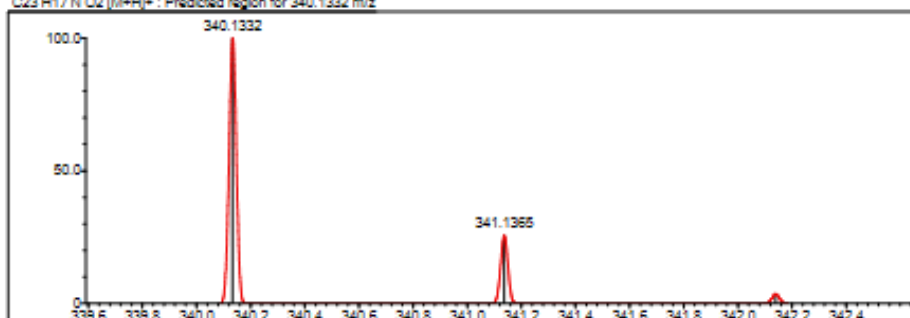
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.973 Scan#: 887



Measured region for 340.1332 m/z



C23 H17 N O2 (M+H)+ : Predicted region for 340.1332 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Diff. (mDa)	Diff. (ppm)	Isot	DBE
1	88.79	C23 H17 N O2	[M+H]+	340.1332	340.1332	-0.0	0.00	88.79	16.0

(4-Hidroksi-8-metil-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (**20c**) Bileşğinin Kütte Spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan15-2_02.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	30	O	2	0	3	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	20	25	F	1	0	0	Br	1	0	1					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

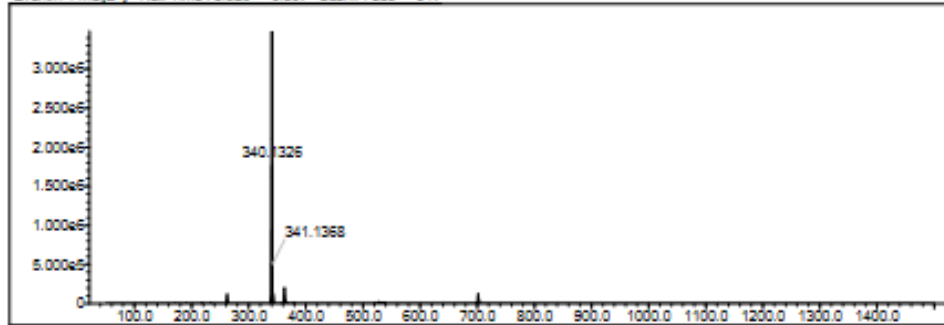
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

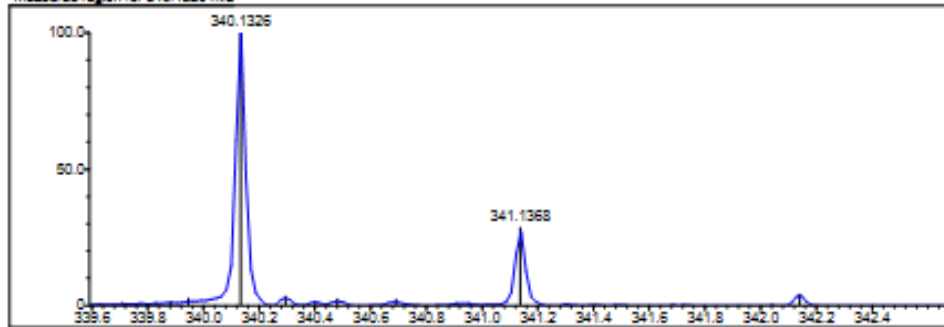
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

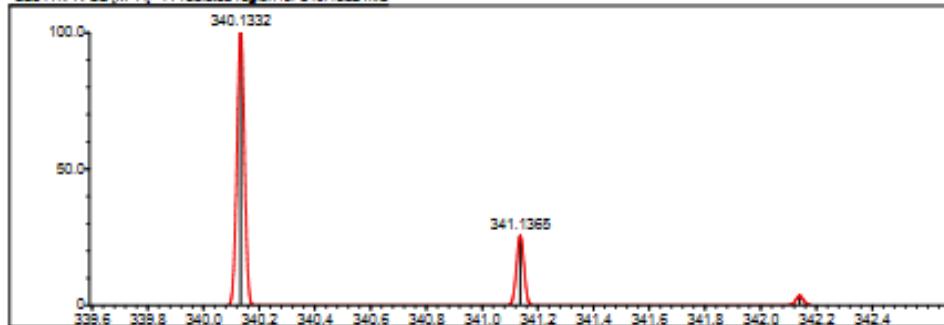
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.920 -> 6.307 Scan#: 888 -> 947



Measured region for 340.1326 m/z



C23 H17 N O2 [M+H]+ - Predicted region for 340.1332 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Diff. (mDa)	Diff. (ppm)	Iso	DBE
1	98.10	C23 H17 N O2	[M+H]+	340.1326	340.1332	-0.6	-1.76	100.00	16.0

1-(4-Hidroksi-6,7-dimetoksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20d**) Bileşığının Kütle Spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analysis\Berkani\19-2_05.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	30	O	2	0	4	Cl	1	0	2					H
C	4	10	25	F	1	0	0	Br	1	0	1					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotope: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

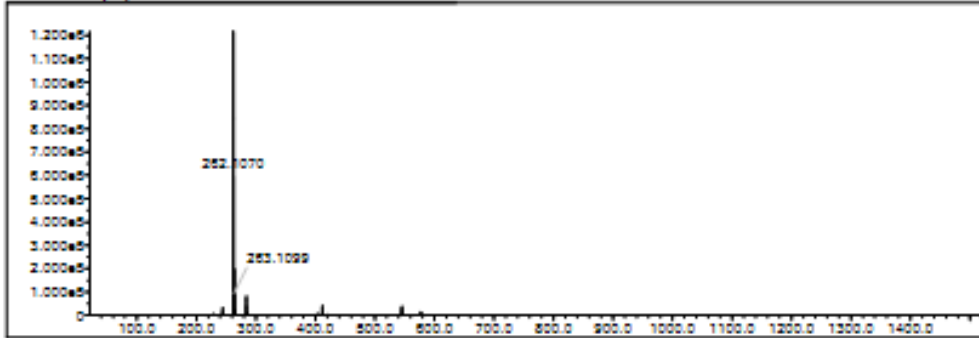
Electron Ion: both

Use MSn Info: no

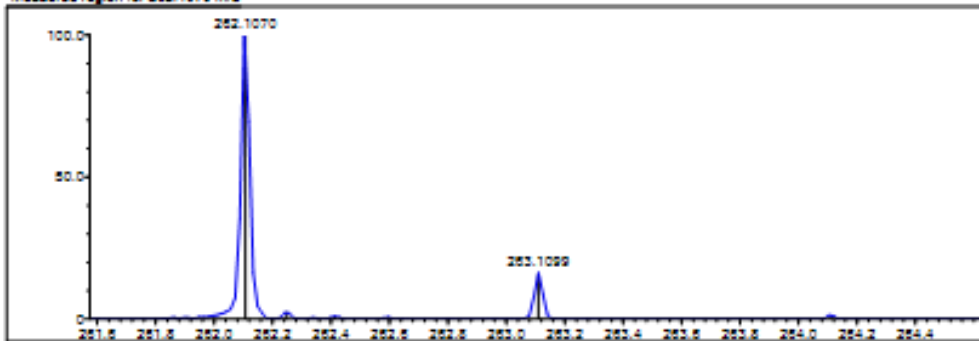
Isotope Max: 10000

Max Results: 500

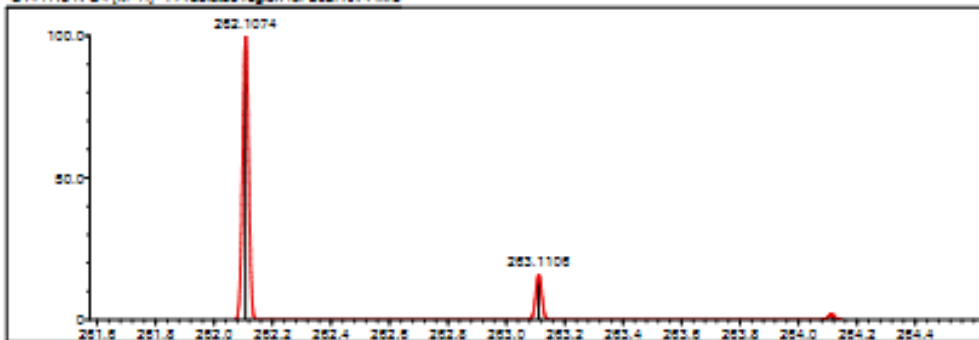
Event#: 1 MS(E+) Rel. Time: 3.500 -> 4.093 Scan#: 541 -> 515



Measured region for 252.1070 m/z



C14 H15 N O4 [M+H]⁺: Predicted region for 252.1074 m/z



Peak	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	DK (mDa)	DK (ppm)	Isr	DBE
1	71.75	C14 H15 N O4	[M+H] ⁺	252.1070	252.1074	-0.4	-1.53	72.73	5.0

1-(7-Floro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20e**) Bileşğinin Kütfe Spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analt\Serkan119-8_05 lod

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	4	30	O	2	0	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	5	32	F	1	0	1	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	1	1	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 7.0 - 11.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

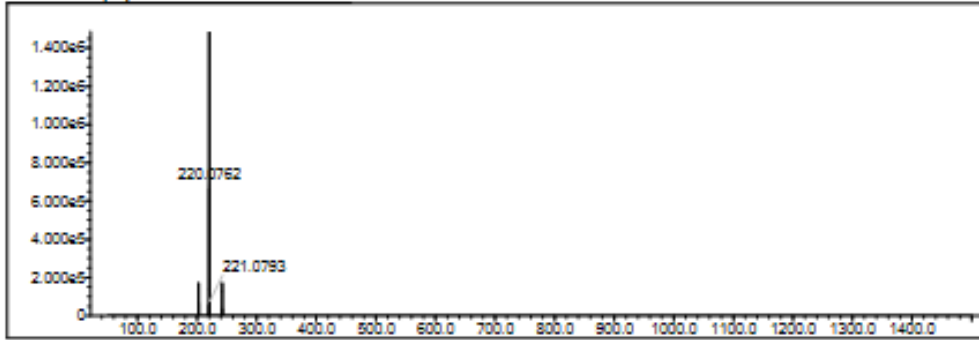
Electron Ion: both

Use MSn Info: no

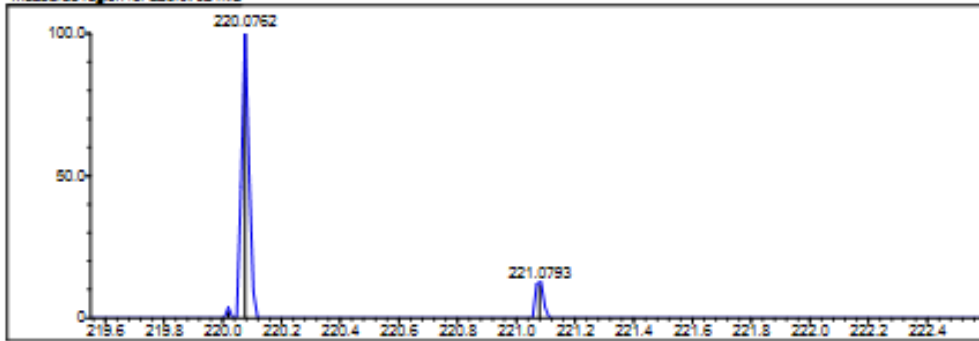
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

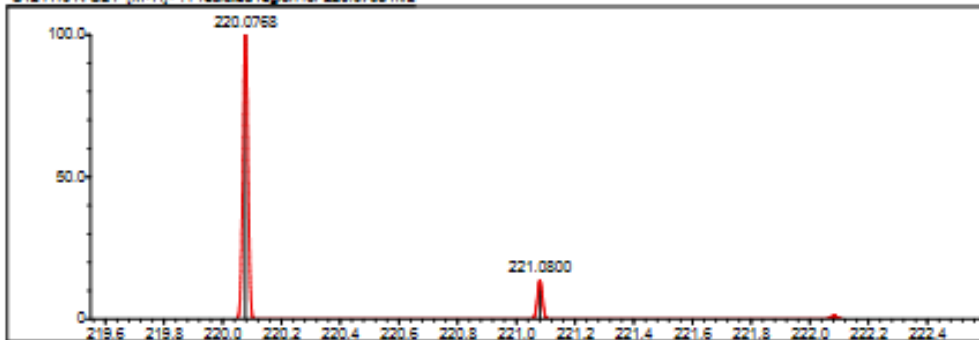
Event#: 1 MS(E+) Rel. Time : 4.693 Scan#: 705



Measured region for 220.0762 m/z



C12 H10 N O2 F (M+H)+ : Predicted region for 220.0768 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	DF, (mDa)	DF, (ppm)	Iso	DBE
1	76.33	C12 H10 N O2 F	[M+H]+	220.0762	220.0768	-0.6	-2.73	79.78	8.0

1-(6-Kloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20f**) Bileşiminin Kütle Spektromu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analizi\Serkan\19-10_07.Jed

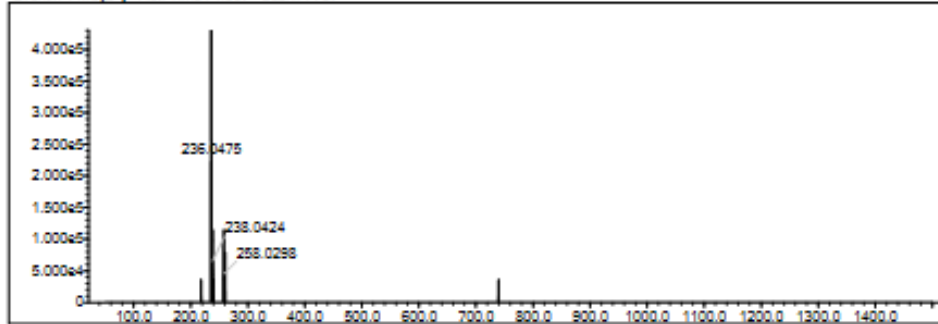
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	30	O	2	0	4	Cl	1	0	2					H
C	4	10	26	F	1	0	0	Br	1	0	1					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

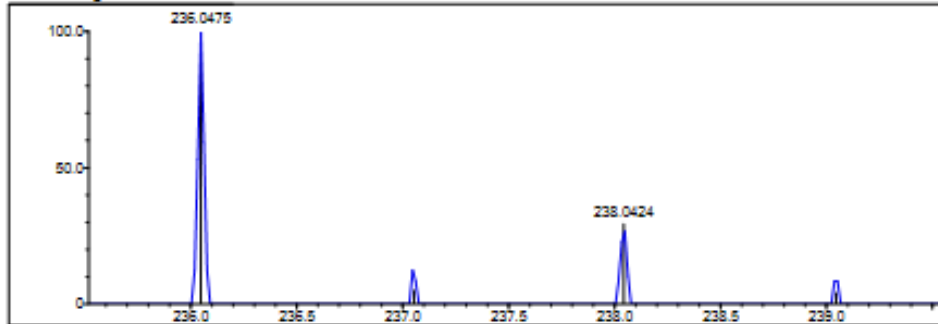
DBE Range: 8.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

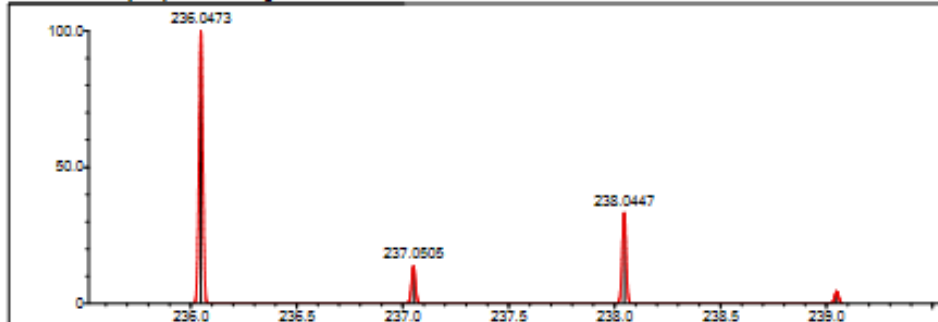
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.907 Scan#: 737



Measured region for 236.0475 m/z



C12 H10 N O2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 236.0473 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	DK (mDa)	DK (ppm)	Isc	DBE
1	64.48	C12 H10 N O2 Cl	[M+H] ⁺	236.0475	236.0473	0.2	0.85	64.48	8.0

1-(7-Kloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20g**) Bileşiminin Kütle Spektromu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\19-11_08.lod

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	30	O	2	0	4	Cl	1	0	2					H
C	4	10	26	F	1	0	0	Br	1	0	1					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

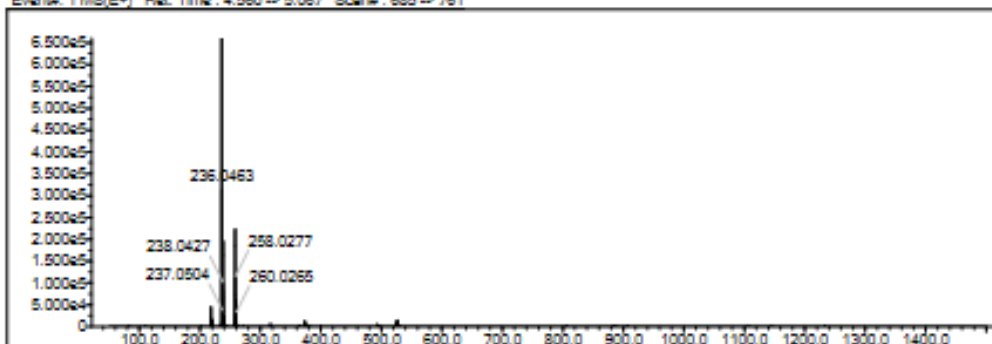
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

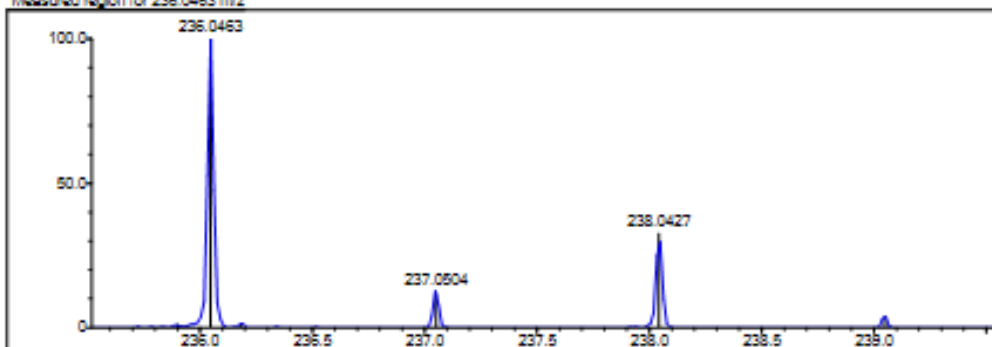
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

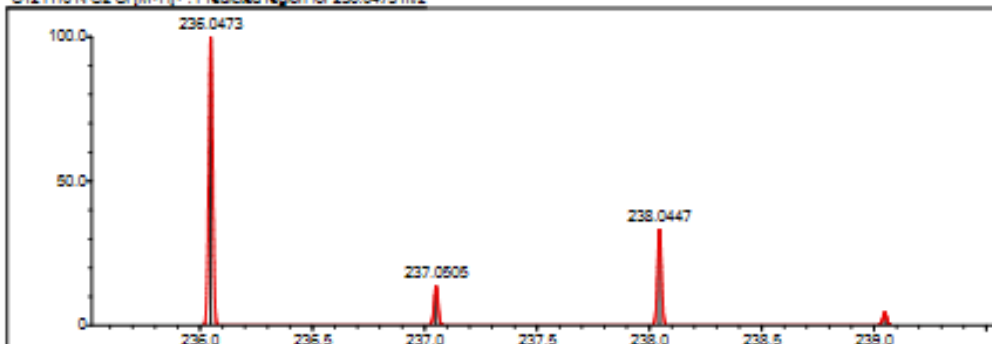
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 4.560 -> 5.057 Scan#: 685 -> 761



Measured region for 236.0463 m/z



C12 H10 N O2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 236.0473 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Diff. (mDa)	Diff. (ppm)	Iso	DBE
1	82.75	C12 H10 N O2 Cl	[M+H] ⁺	236.0463	236.0473	-1.0	-4.24	90.09	8.0

1-(6-Bromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20i**) Bileşığının Kütle Spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Sarkani19-13_10.lcd

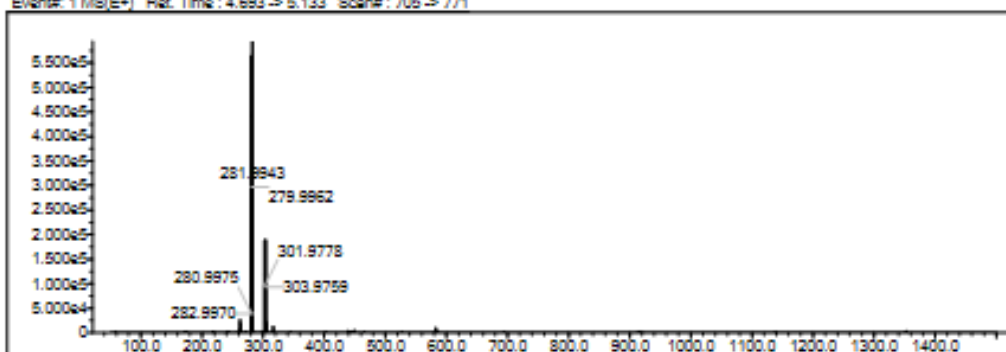
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	30	O	2	0	4	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	10	26	F	1	0	0	Br	1	0	1					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HD Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

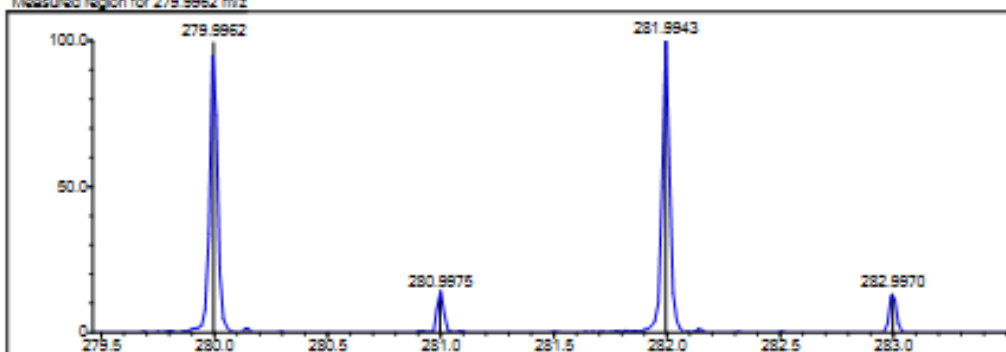
DBE Range: 8.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ion: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

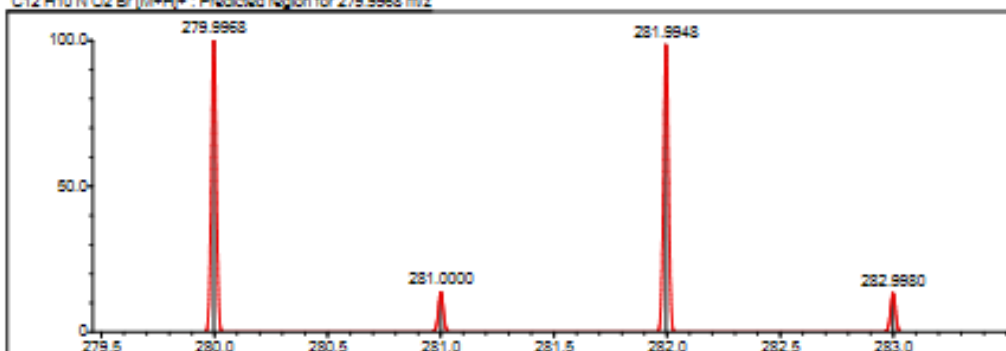
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 4.693 -> 5.133 Scan#: 705 -> 771



Measured region for 279.9962 m/z



C12 H10 N O2 Br [M+H]⁺ : Predicted region for 279.9968 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Diff. (mDa)	Diff. (ppm)	Isol	DBE
1	67.48	C12 H10 N O2 Br	[M+H] ⁺	279.9962	279.9968	-0.6	-2.14	69.46	8.0

(4-Hidroksi-6-iyodo-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (**20k**) Bileşiminin Kütle Spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analt\Serkan\15-15_06.Iod

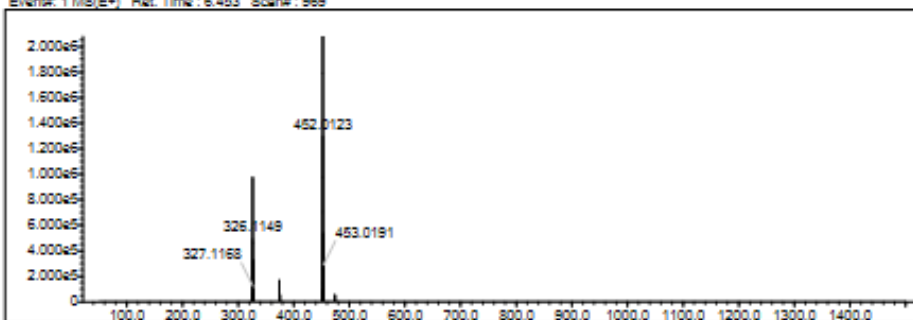
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use	Adduct
H	1	4	30	O	2	0	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0		
C	4	5	32	F	1	0	1	Cl	1	0	0	I	3	0	1		
N	3	1	1	P	3	0	0	Br	1	0	0						

Error Margin (ppm): 5
 HD Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

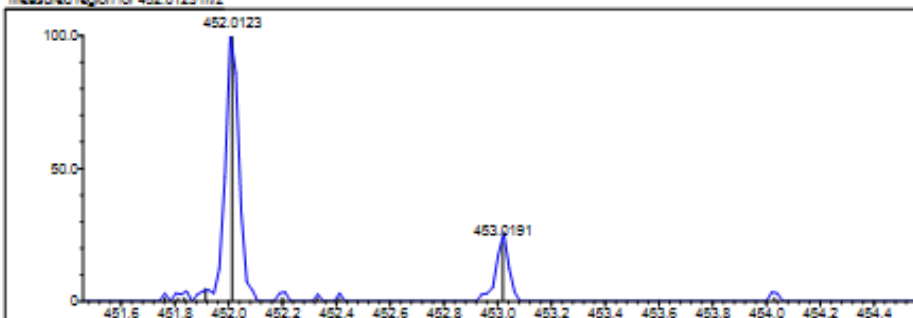
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

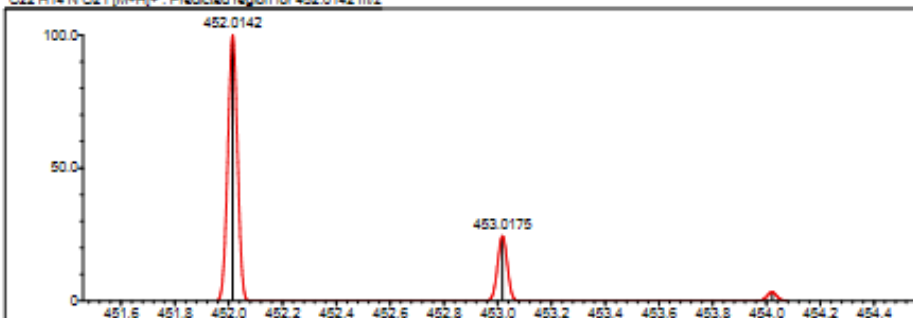
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.453 Scan#: 969



Measured region for 452.0123 m/z



C22 H14 N O2 I [M-H]⁺ : Predicted region for 452.0142 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Diff. (mDa)	Diff. (ppm)	Isa	DBE
1	65.35	C22 H14 N O2 I	[M-H] ⁺	452.0123	452.0142	-1.9	-4.20	71.04	17.0

(4-Hidroksi-6-iyodo-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20I**) Bileşiğinin Kütle Spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analt\Berkani\19-7_05 lod

Elmt	Vol	Min	Max	Elmt	Vol	Min	Max	Elmt	Vol	Min	Max	Elmt	Vol	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	30	O	2	0	3	Cl	1	0	2		3	0	1	H
C	4	10	26	F	1	0	0	Br	1	0	1					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

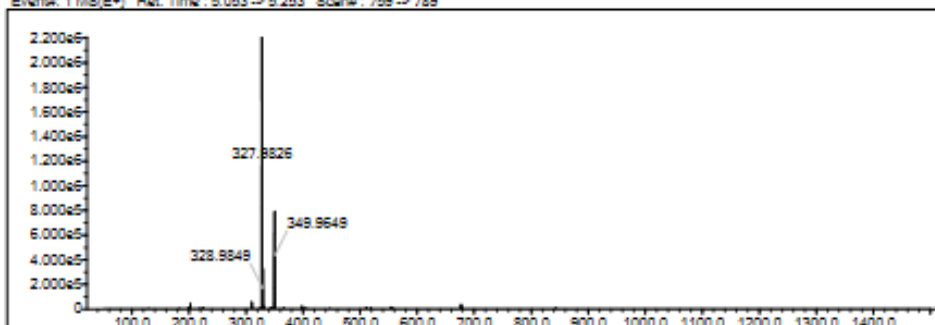
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

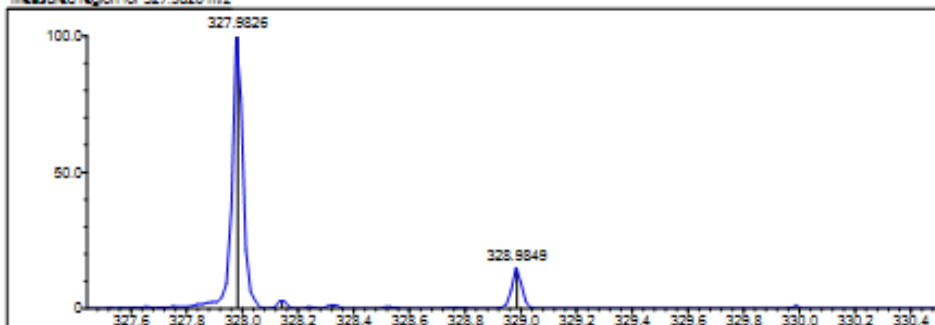
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

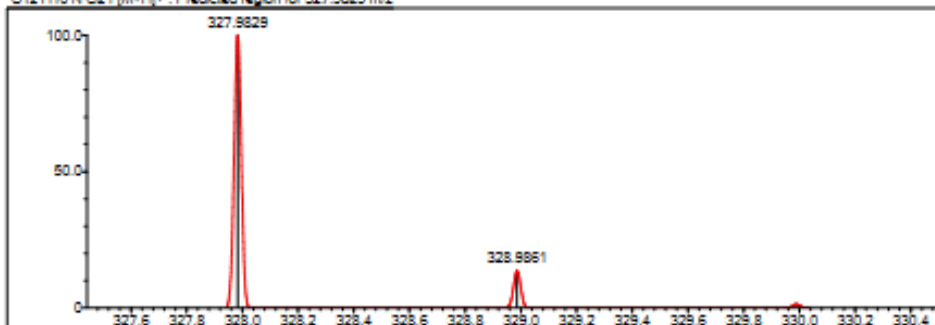
Event#: 1 MS(E+). Ret. Time : 5.053 -> 5.253 Scan#: 759 -> 789



Measured region for 327.9826 m/z



C12 H10 N O2 I [M+H]+ : Predicted region for 327.9829 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	DF, (mDa)	DF, (ppm)	Iso	DBE
1	81.47	C12 H10 N O2 I	[M+H]+	327.9826	327.9829	-0.3	-0.91	81.47	9.0

EK-4: 20h ve 20j Bileşiklerinin Sentezi Esnasında Oluşan Yan Ürünlerinin (34, 35) Kütle Spektrumları

1-(6,8-Dikloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (34) Kütle Spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\Serkan\18-6_04 lod

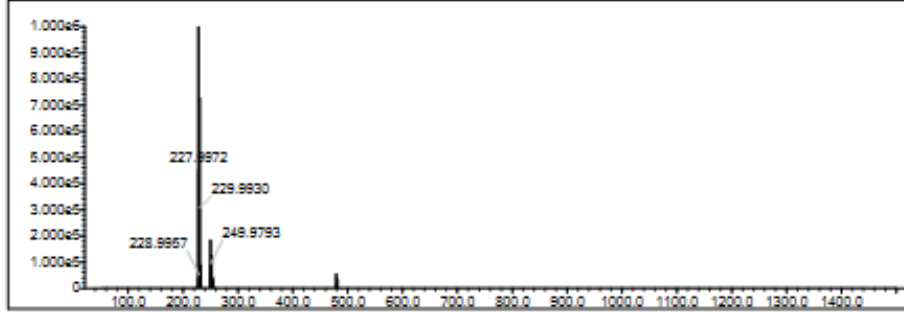
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	6	30	O	2	0	4	Cl	1	0	2					H
C	4	10	26	F	1	0	0	Br	1	0	2					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HD Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

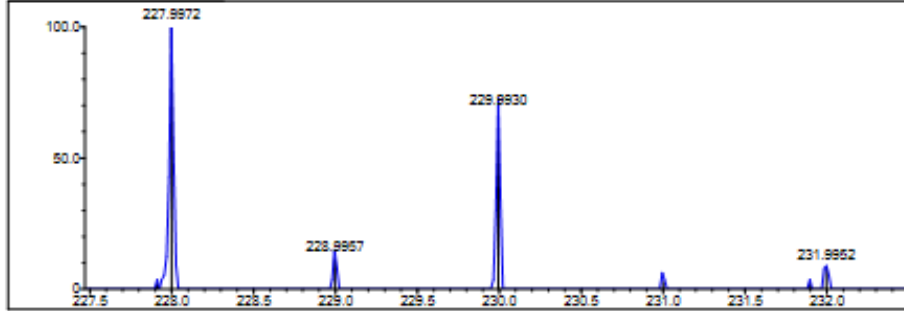
DBE Range: 7.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Pls: 10000
 Max Results: 500

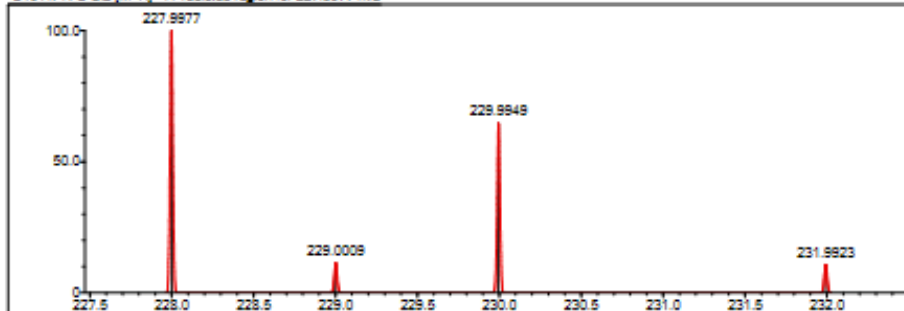
Event#: 1 MS(E-) Ret. Time: 4.920 -> 4.920 Scan#: 739 -> 739



Measured region for 227.9972 m/z



C10 H7 N O Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 227.9977 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Prod. m/z	DK (mDa)	DK (ppm)	Isc	DBE
1	70.68	C10 H7 N O Cl2	[M+H]+	227.9972	227.9977	-0.5	-2.15	72.74	7.0

1-(6,8-Dibromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (35) Bileşğinin Kütle Spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analist\Serkan\19-12_09_10d

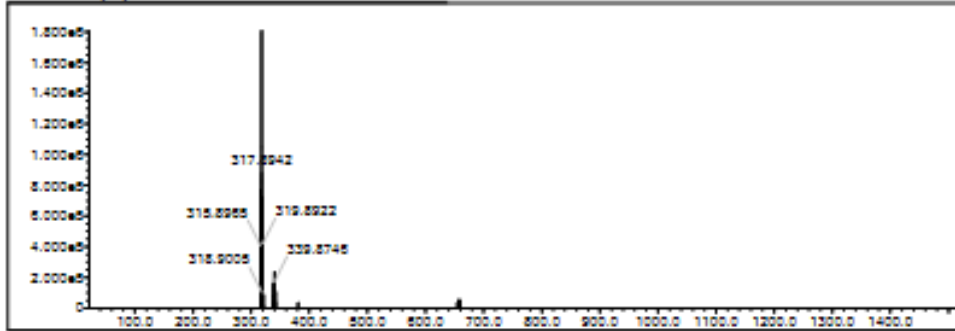
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adjust
H	1	5	30	O	2	0	4	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
C	4	10	28	F	1	0	0	Br	1	0	2					
N	3	1	5	S	2	0	1	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotope: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

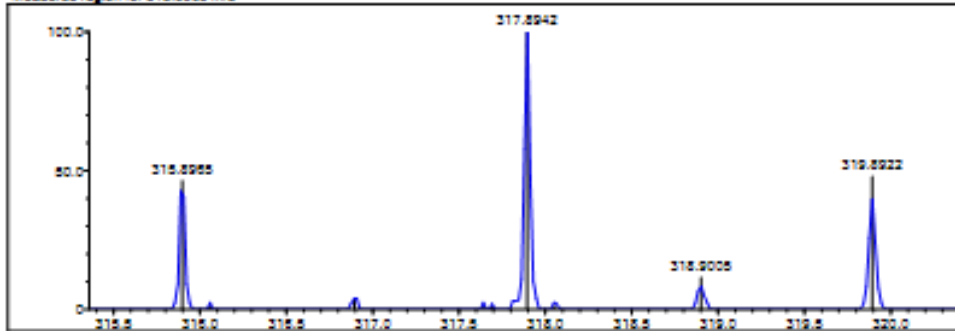
DBE Range: 7.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ion: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

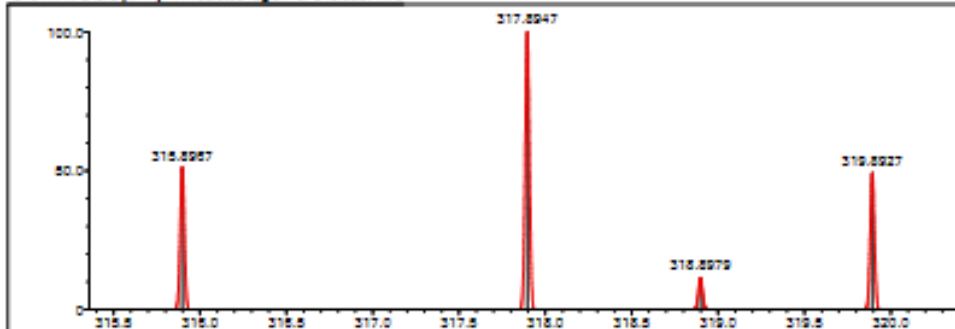
Event#: 1 MS(E+) Rel. Time: 5.253 -> 5.253 Scan#: 789 -> 789



Measured region for 315.8955 m/z



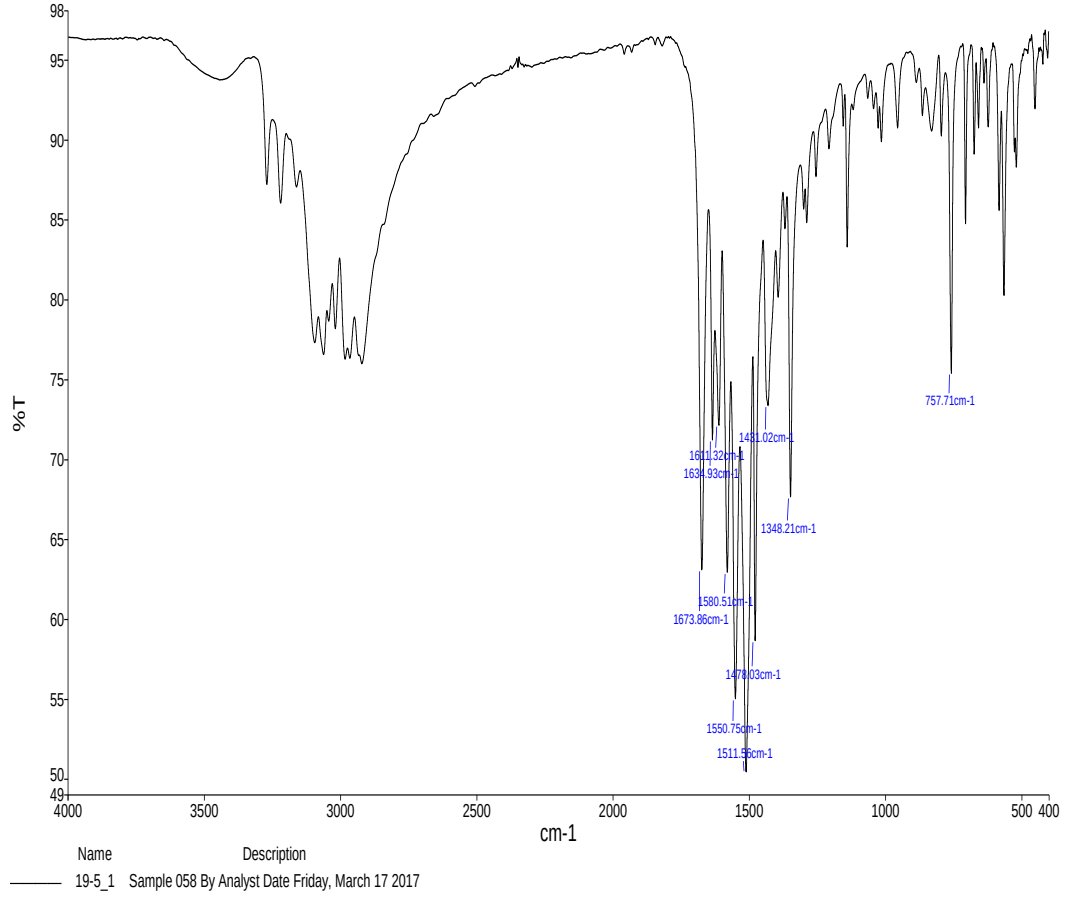
C10 H7 N O Br2 (M+H)+ : Predicted region for 315.8957 m/z



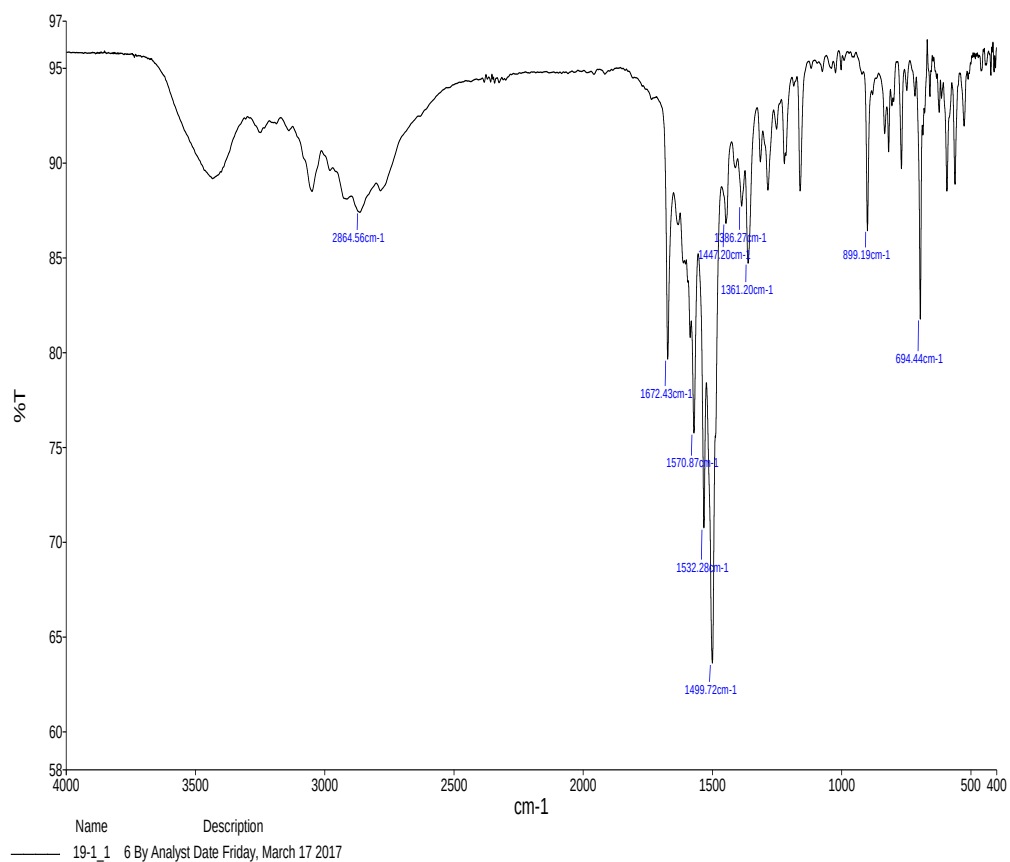
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	DK (mDa)	DK (ppm)	Isi	DBE
1	64.25	C10 H7 N O Br2	(M+H)+	315.8955	315.8957	-0.2	-0.63	64.25	7.0

EK 5: 1-(4-Hidroksi-2alkil(Aril)-3-Kinolinil) Etanon (20a-20l) Bileşiklerinin IR Spektrumları

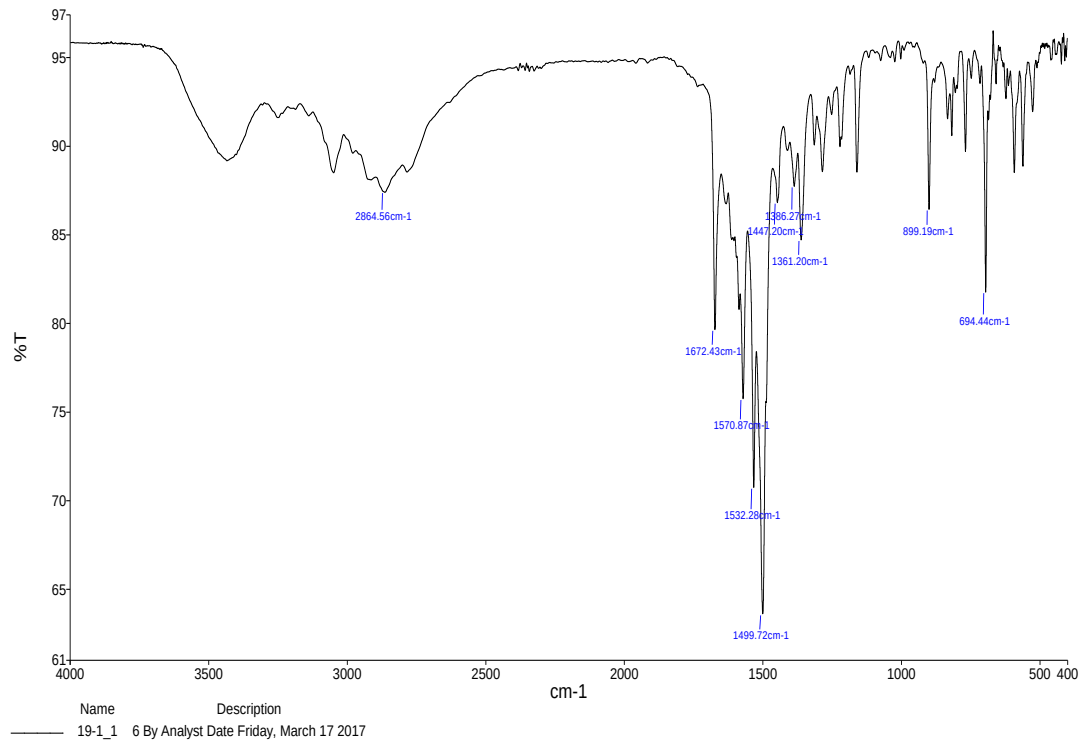
IR: 1-(4-Hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (**20a**) Bileşiğinin IR Spektrumu



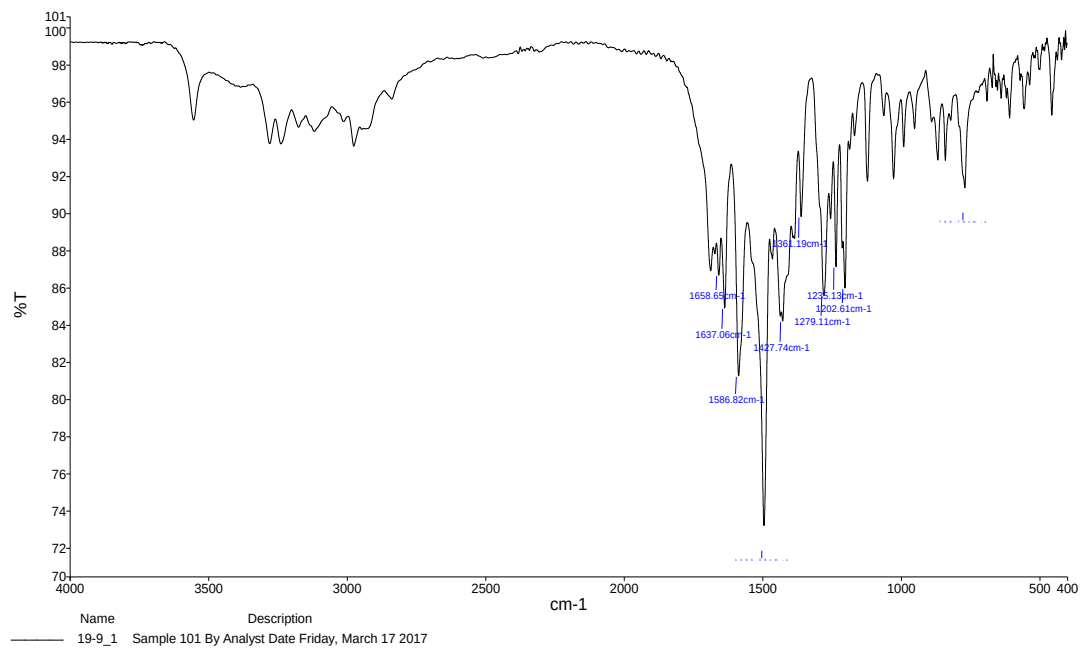
IR: (4-Hidroksi-6-metil-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (20b) Bileşğinin IR spektrumu



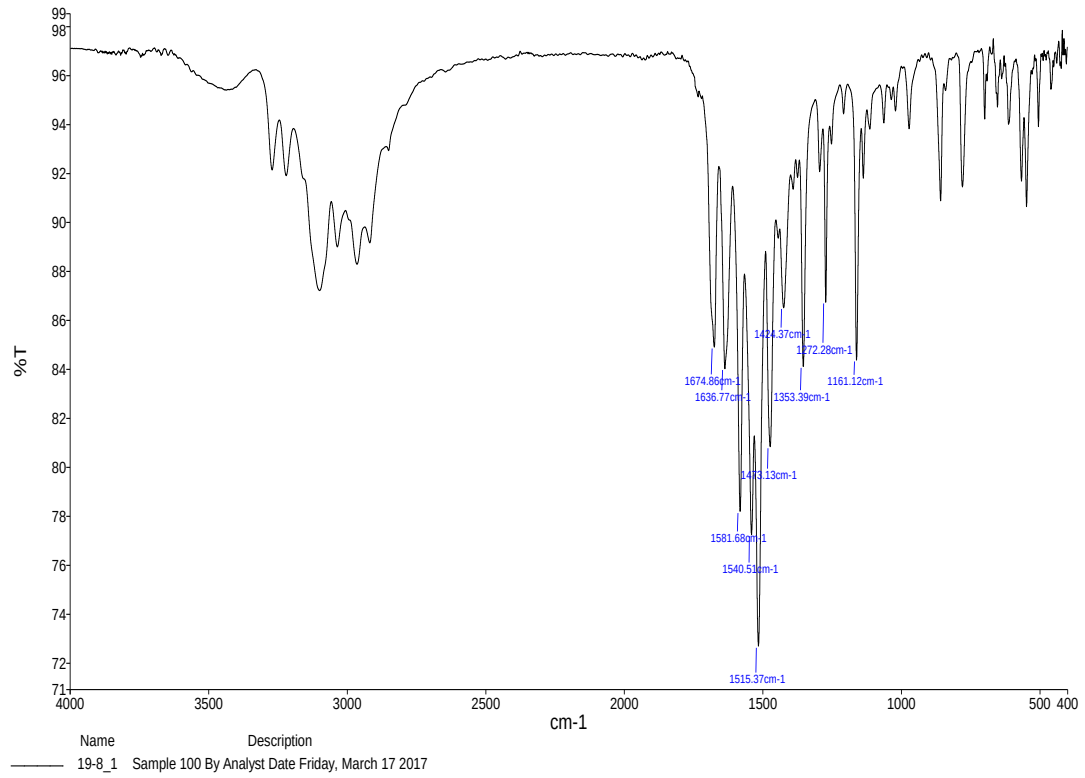
IR: (4-Hidroksi-8-metil-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (20c) Bileşiğinin IR Spektrumu



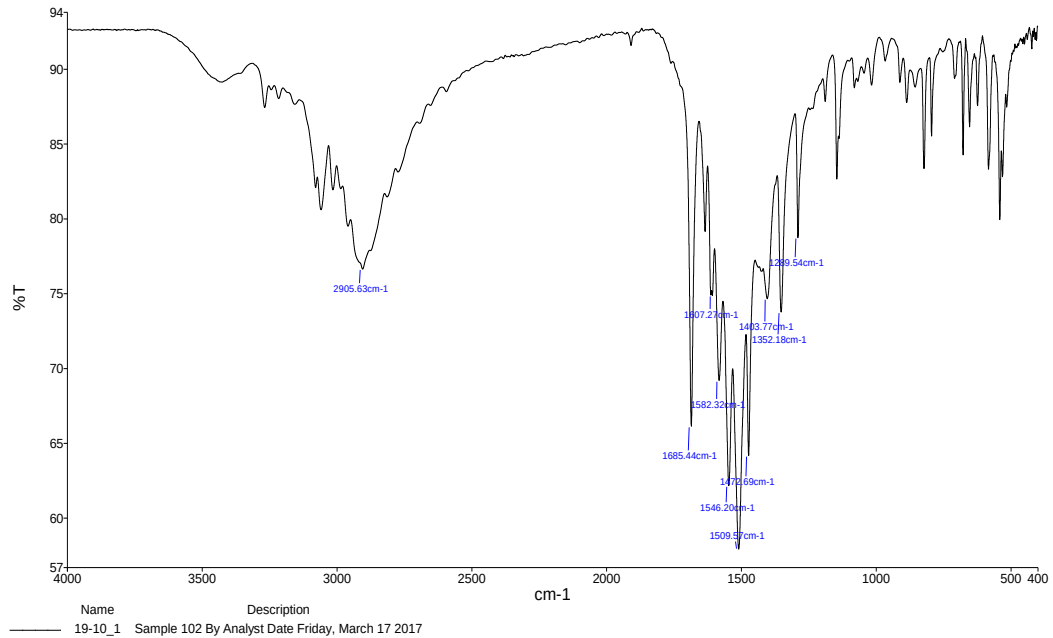
IR: 1-(4-Hidroksi-6,7-dimetoksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20d) Bileşiğinin IR Spektrumu



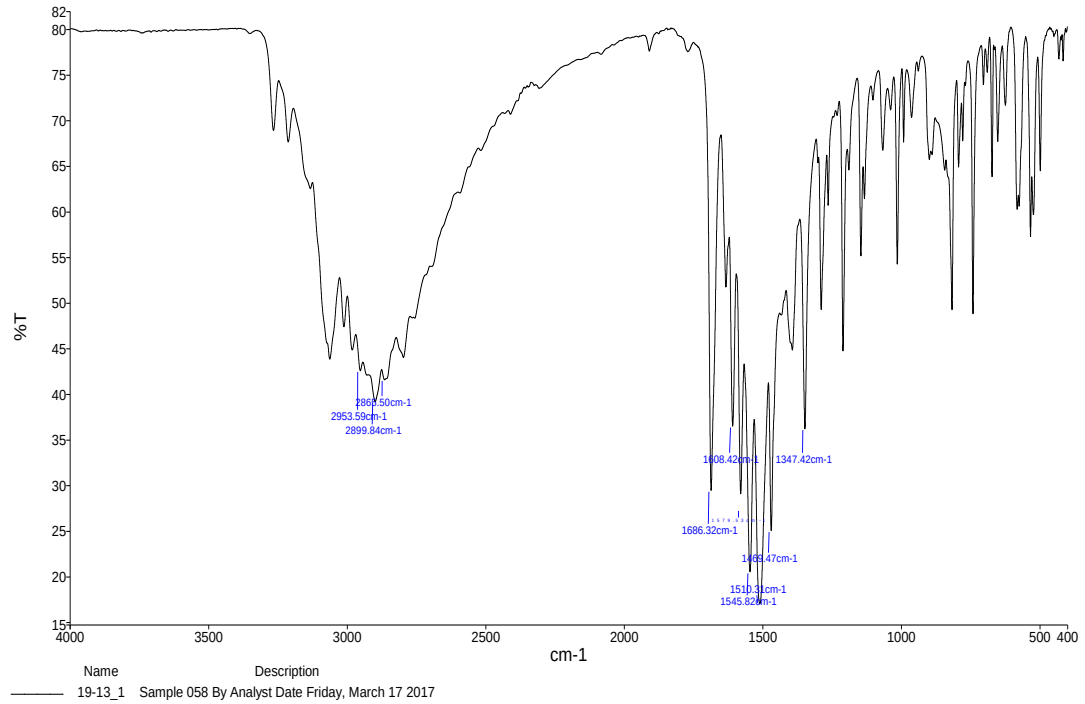
IR: 1-(7-Floro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20e) Bileşığının IR Spektrumu



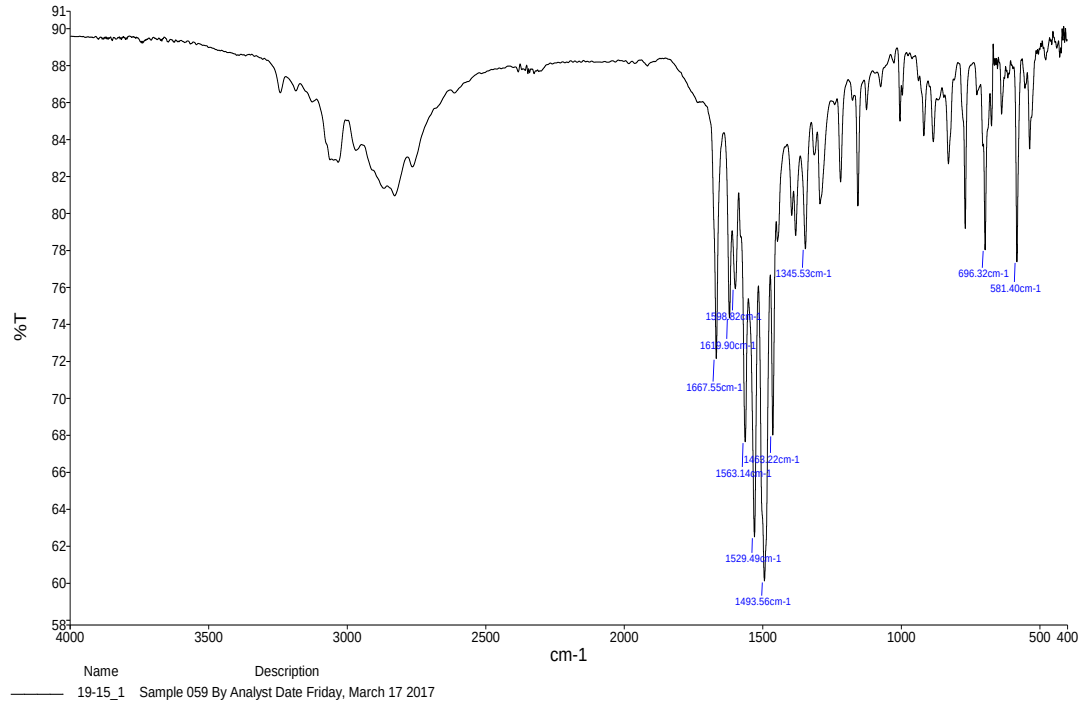
IR: 1-(6-Kloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20f) Bileşığının IR Spektrumu



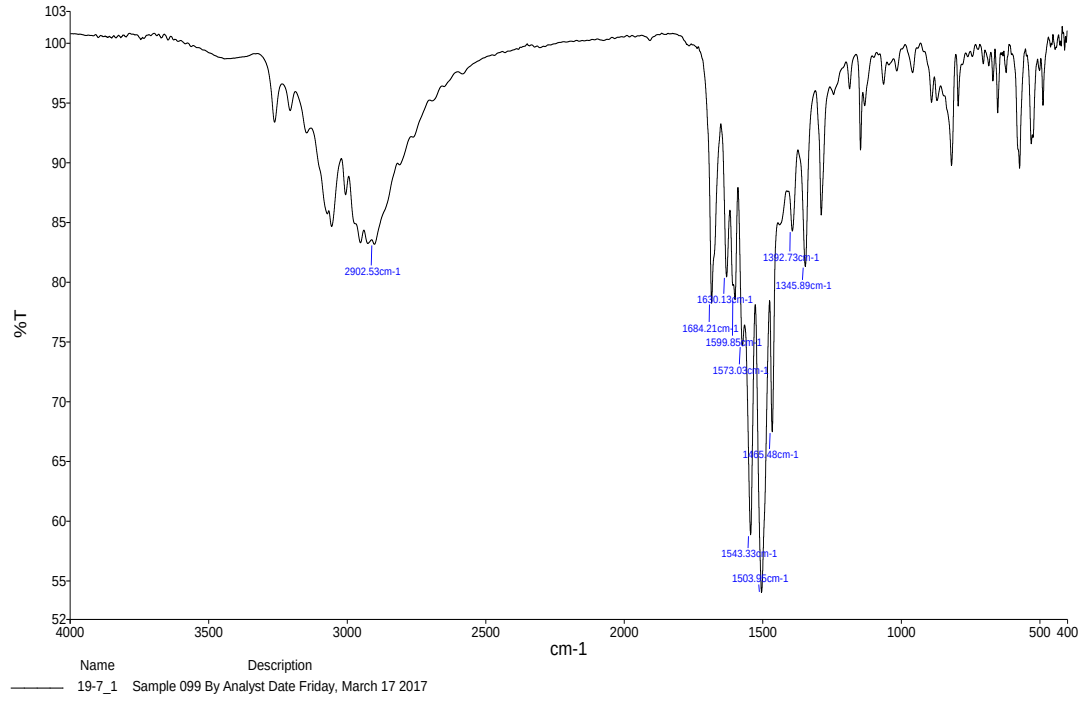
IR: 1-(6-Bromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (20i) Bileşığının Bileşığinin IR Spektrumu



IR: (4-Hidroksi-6-iyodo-2-fenilkinolin-3-il)(fenil)metanon (20k) Bileşığının BileşığininIR Spektrumu



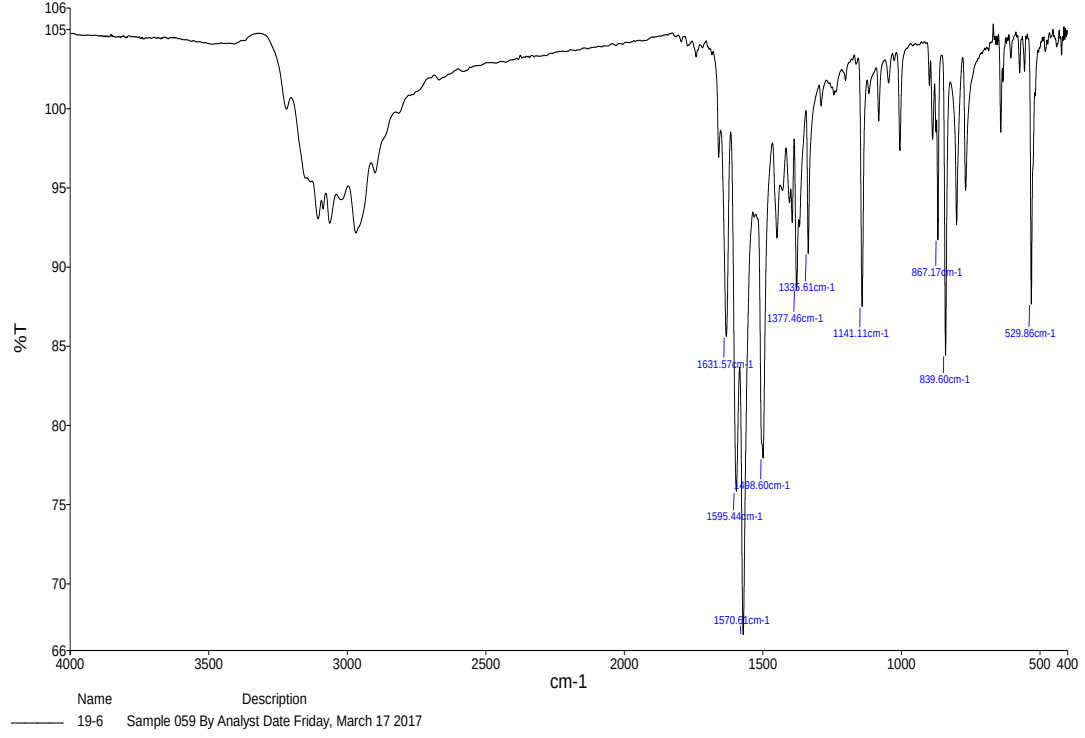
IR: (4-Hidroksi-6-iyodo-2-metilkinolin-3-il)etanon (20I) Bileşiğinin Bileşiğinin IR Spektrumu



EK-6: 20h ve 20j Bileşiklerinin Sentezi Esnasında Oluşan Yan Ürünlerin (34, 35)

IR Spektrumları

IR: 1-(6,8-Dikloro-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (34) IR Spektrumu



IR: 1-(6,8-Dibromo-4-hidroksi-2-metilkinolin-3-il)etanon (35) Bileşiğinin IR Spektrumu

