



Research Article / Araştırma Makalesi
SYNTHESIS OF BROMINATED QUINOLINES

Salih ÖKTEN¹, Dilek EYİĞÜN², Osman ÇAKMAK^{*2}

¹Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, İlköğretim Bölümü, Fen Bilgisi Anabilim Dalı, KIRIKKALE

²Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Davutpaşa-İSTANBUL

Received/Geliş: 19.07.2014 Revised/Düzeltilme: 13.11.2014 Accepted/Kabul: 01.12.2014

ABSTRACT

In this study, bromination reactions of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline by molecular bromine and aromatization reactions of brominated tetrahydroquinolines were reinvestigated. Optimal reaction conditions were established for 6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (6-BrTHQ) and 6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (6,8-diBrTHQ). Improved yields and more shortened reaction times were described for the conversion of 6-BrTHQ and 6,8-diBrTHQ into 6-bromoquinoline and 6,8-dibromoquinoline.

Keywords: Quinoline, tetrahydroquinoline, bromoquinoline, bromination, aromatization, DDQ.

KİNOLİN BROMÜRLERİN SENTEZİ

ÖZET

Bu çalışmada, 1,2,3,4-tetrahidrokinolinin bromlama reaksiyonları ve bromotetrahidrokinolinlerin aromatikleştirilmesi tekrar incelendi. 6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6-BrTHQ) ve 6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (6,8-diBrTHQ) bileşikleri için optimum reaksiyon şartları belirlendi. 6-BrTHQ ve 6,8-diBrTHQ bileşiklerinin 6-bromokinolin ve 6,8-dibromokinoli ürünlerine daha yüksek verimde ve daha kısa reaksiyon periyodunda dönüşüm şartları belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Kinolin, tetrahidrokinolin, bromokinolin, bromlanma, aromatlama, DDQ.

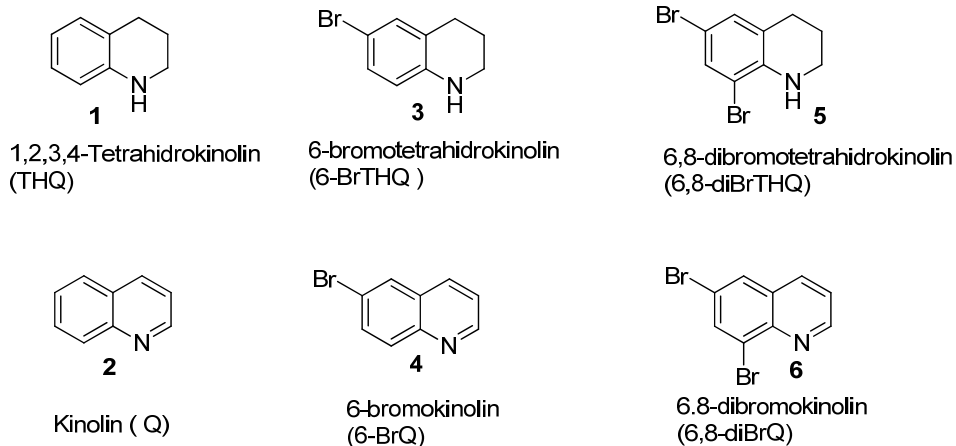
1. GİRİŞ

Kinolin türevleri, biyolojik özellikleri ile araştırmacıların ilgisini çekmekte ve yoğun incelemelere konu olmaktadır. Antiparazit [1] antitüberküler [2], antibakteriyel [3], antifilariyal [3], HIV inhibitörü [4], HMC-CoA indirgeyici inhibitör [5; 6; 7; 8] ve anti tümör [7; 9; 10] gibi çeşitli fizyolojik özellik ve farmakolojik aktiviteler göstermeleri sebebiyle kinolin ve türevlerine olan ilgi gittikçe artmaktadır. Kinolin yapısının ilaç ve biyolojik sistemlerde yaygın olarak kullanımı için uygun sentez yöntemlerinin geliştirilmesi sürekli gündemdedir. Gerek araştırmacılarca ve gerekse endüstriyel kaynaklar tarafından yoğun bir talep bulunduğundan, kinolin bileşiklerinin imalatı bir sektör haline gelmiştir. Binlerce kinolin grubu bileşik imal eden Bioblocks adlı firma buna bir örnektir [11].

Bu çalışmanın amacı, daha önce sentezleri grubumuz tarafından başarı ile gerçekleştirilen 3, 5, 4 ve 6 nolu kinolin türevlerinin (Şema 1) sentezinin yeniden incelenmesini,

* Corresponding Author/Sorumlu Yazar: e-mail/e-ileti: ocakmak@yildiz.edu.tr, tel: (212) 383 42 24

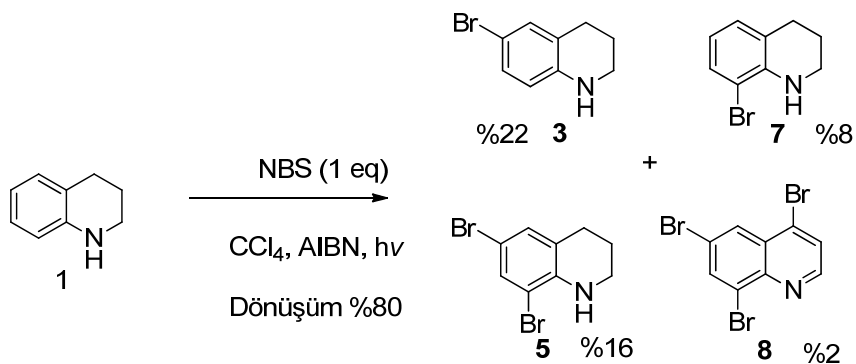
ürün verimlerinin artırılmasını, kısaca reaksiyon işlemlerinin optimize edilmesi ve iyileştirilmesini kapsamaktadır. Bu bileşikler hali hazırda devam eden araştırmalarımız için başlangıç maddeleri olarak kullanıldığından sürekli büyük miktarlarda sentezine ihtiyaç duyulmaktadır.



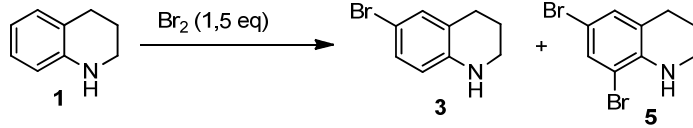
Şema 1. Bromokinolin Türevleri

Daha önce grubumuzda yapılan çalışmalarda [12] THQ (1) bileşiğinin bromlanma reaksiyonu incelenmiş ve 6-BrTHQ (3) ve 6,8-diBrTHQ (5) ürünleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin DDQ ile aromatlştırılması sonucu kinolin monobromür (4) ve dibromür (6) elde edilmiştir. Bu dönüşümlerde 1 eşdeğer mol moleküler brom ile THQ'nun bromlanmasından 6-BrTHQ (3) seçici olarak sentezlenememektedir.

Yine grubumuzda yapılan bir çalışmada THQ'in NBS ile ayrıntılı bromlama reaksiyonu incelenmiş (Şema 2) ve ayrılması zor ürün karışımı elde edilmiştir [12] (Şema 2). Söz konusu çalışmada, THQ'nin moleküler brom ile öncü çalışmaları denenmiş monobromür (3) ürünü, dibromür (5) ürünü yanında ikili karışım halinde elde edilmiştir (Şema 3).



Şema 2. 1,2,3,4-THQ 1'in NBS ile Bromlama Reaksiyonu



Şema 3. Bromotetrahidrokinolinin Moleküler Brom ile Reaksiyonu

Bu çalışmada, 6-BrTHQ (1) bileşiğinin tek ürün halinde eldesi için uygun şartlara ulaşılmaya çalışıldı. Bu amaçla THQ'nin moleküler brom ile reaksiyonu çeşitli şartlar altında incelendi. Dibromür **5** ile monobromür **3**'ün seçici olarak oluşturulması için yeni denemeler yapıldı; karışımdan ürünlerin etkili bir şekilde ayrılması için kromatografik yöntemler geliştirildi (Şema 3).

2. DENEYSEL ÇALIŞMA

2.1. Genel

1,2,3,4-Tetrahidrokinolin, moleküler brom (Br₂), DDQ ticari olarak temin edildi. İnce tabaka kromatografisi incelemelerinde Merck silica F₂₅₄ 0.255 mm tabakaları; kolon kromatografisinde ise, Merck 60 (70-230 Mesh) kullanıldı. Spotlar 254 nm'de UV floresans altında görüntüledi. Erime noktası tayini Thomas-Hoover kapılar erime noktası cihazı ile yapıldı. Çözücüler düşük basınç altında uzaklaştırıldı. NMR spektrumları Bruker ¹H NMR için 400 MHz ve ¹³C NMR için 100 MHz'de kaydedildi. IR spektrumları Jasco 430 FT/IR cihazı yardımı ile kaydedildi.

2.2. 1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (1) 1 eşdeğer mol Br₂ ile Reaksiyonu

Oda Sıcaklığında Bromlama: THQ'in (1) 1 eşdeğer mol Br₂ ile reaksiyonu incelendi. Bu amaçla manyetik olarak karıştırılan 1,2,3,4-Tetrahidrokinolin'in (1) (0,40 g, 3,01 mmol) CHCl₃ (5 mL)'deki çözeltisine karanlıkta ve oda sıcaklığında Br₂ (0,48 g, 3,02 mmol, 1,1 eq) ilave edildi. İnce Tabaka Kromatografisi ile (İTK, Hekzan/EtOAc, 9/1) reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. Brom renginin kaybolmasına müteakip reaksiyon (25 dakika) durduruldu. Karışım, % 5'lik NaHCO₃ (100 ml) çözeltisi ile ekstraksiyon yapılarak oluşan HBr ile oluşan tuzun ayrıştırılması sağlandı. Su fazı, kloroform ile (2x20 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ (3 g) ile kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürünün (0,75 g) ¹H-NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) incelemesi ve İTK incelemesi (Rf: 0,5; 0,25, Hekzan/EtOAc, (9/1)) iki maddeden ibaret karışımı gösterdi. ¹H-NMR integrasyon incelemesi, 6-brom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (3) 6,8-dibrom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (5) ile başlangıç maddesinin (1) oranı sırasıyla 51:26:17 (%77) olduğunu gösterdi.

-23°C Sıcaklıkta Bromlama: 1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (1) (0,4 g, 3,01 mmol) CHCl₃ (25 mL)'deki çözeltisi manyetik olarak karıştırılırken karanlıkta ve buzdolabı buzlukunda (-23°C) Br₂ (0,48 g, 3,02 mmol, 1,1 eq) ilave edildi. İnce Tabaka Kromatografisinde (İTK; Hekzan/EtOAc, 9/1) reaksiyonun ilerleyişi kontrol edildi. 50 dakika karıştırma işleminden sonra oda sıcaklığında karışıma %5'lik NaHCO₃ (100 mL) çözeltisi verildi. Su fazı, kloroform ile (2 × 20 mL) muamele edildi. Organik fazlar birleştirilerek, Na₂SO₄ (3 g) ile kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra, ham ürünün (0,75 g) ¹H-NMR (400 MHz) spektrum incelemesi 6-bromTHQ (3) ve 6,8-dibromTHQ (5) 60:27 oranlarında oluştuğu (Dönüşüm %87) görüldü.

-65 °C Sıcaklıkta Bromlama: 1,2,3,4-THQ (1) (0,4 g, 3,01 mmol) CHCl₃ (25 mL) içindeki çözeltisi ve Br₂ (3,3 mmol, 1,1 eq) CHCl₃ (10 mL) içindeki çözeltisi kuru buz (CO₂) ile soğutuldu. Manyetik olarak karıştırılan çözeltiye, Br₂ çözeltisi (-65°C) damlatma hunisi yardımıyla damla damla verildi. 1,5 saat sonra reaksiyon durduruldu. Reaksiyon muhtevası,

%5'lik NaHCO₃ (5x20 mL) ile muamele edilerek HBr uzaklaştırıldı. Organik faz, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İTK incelemesi (hekzan/EtOAc, 9/1) iki ürünün oluştuğunu gösterdi. Tetrahidrokinolin ile 6-bromTHQ'nin (3) Rf değerleri aynı olduğundan, İTK'da tek nokta olarak görülmektedir. Ham ürünün ¹H-NMR (400 MHz) spektrum incelemesi, %85 oranda reaksiyon dönüşümünü ve ürünlerin ise (6-bromoTHQ, 3 ve 6,8-dibromoTHQ, 5) sıra ile 65:20 oranında oluştuğunu gösterdi.

2.3. 1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (1) 1.35 eşdeğer mol Br₂ ile Reaksiyonu

Denemeler THQ 1'in bromlanması için 1.35 eq Br₂ ile yapılması halinde THQ'nun (1) tam dönüşümle ürünlere gittiğini gösterdi.

1,2,3,4-Tetrahidrokinolinin (1) (0,9 g; 6,75 mmol) CHCl₃ (35 mL)'deki çözeltisine 25°C'de karanlıkta Br₂ (1,47 g; 9,12 mmol; 1,35 eq) ilave edildi. 35 dakika sonra reaksiyon sonlandırıldı. Karışım önce %5'lik NaHCO₃ (200 mL) çözeltisi ile yıkandı sonrada su fazı kloroform (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ (5 g) ile kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. 1.35 g ham ürün elde edildi.

¹H-NMR spektrumu, integrasyon değerlerine göre 6-brom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (3) ile 6,8-dibrom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (5) 45:55 oranlarında oluşmakta ve reaksiyon %100 dönüşümle yürümektedir. Ürün karışımı (1.35 g) kromatografi kolonuna (SiO₂ 60 (0,063-0,040 mm, 40 g)), hekzan çözücüsünde yüklendi. 125 mL'lik ön eluantın toplanmasını müteakip dibromür (5) toplanmaya başlandı. 150-400 mL (Hekzan) aralığındaki eluantlarda dibromür (5) elde edildi. Çözücü polaritesi bu noktadan itibaren artırıldı (Hekzan/EtOAc, 6/1). İTK incelemesi toplanan 300-700 mL eluantların monobromür (3) bileşimini ihtiva ettiğini gösterdi. Kolon kromatografisi işlemi sonucunda 6-brom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (3), %42 (0,6 g); 6,8-dibrom-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (5) %38 (0,75 g) verimle saf olarak izole edildi.

6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (3): Beyaz katı madde, Buzdolabında katı, oda sıcaklığında koyu sarı yağimsı madde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.10 (s, 1H), 6.37 (d, *J*₇₈ = 8.3 Hz, 1H, H₇), 7.08 (d, *J*₈₇ = 8.3 Hz, 1H, H₈), 3.37 (t, *J*₂₃ = 5.6 Hz, 1H, H₂), 2.77 (t, *J*₄₃ = 6.3 Hz, 1H, H₄), 1.93 (m, 1H, H₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.8 (q), 131.9, 129.4, 123.4 (q), 115.6 (q), 108.6 (q), 41.8, 26.9, 21.7. IR (cm⁻¹) 3413 (-NH), 3015, 2928, 2838, 1599, 1494, 1467, 1443, 1399, 1350, 1294, 1267, 1003, 887, 803, 746. Anal. Calcd for C₉H₁₀NBr (212.09): C, 50.97; H, 4.75. Found: C, 51.07; H, 4.80.

6,8-Dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (5): Buzdolabında katı, oda sıcaklığında açık sarı yağimsı madde. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, *J*₅₇ = 1.81 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*₇₅ = 1.81 Hz, 1H), 3.37 (t, *J*₂₃ = 5.49 Hz, 1H), 2.74 (t, *J*₄₃ = 6.22 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 141.0 (q), 132.0, 131.1, 124.4 (q), 108.8 (q), 107.2 (q), 42.1, 27.5, 21.5. IR (cm⁻¹) 3416, 2945, 2835, 1590, 1494, 1467, 1443, 1426, 1399, 1350, 1318, 1288, 1165, 956, 859, 797, 716, 618, 549.

2.4. 6,8-Dibromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolinin (5) Sentezi

6,8-dibromoTHQ'nin (5) tek ürün halinde eldesini sağlamak için THQ (1) 2 eq Br₂ ile muamele edildi.

Manyetik olarak karıştırılan THQ'nun (1) (1,0 g; 7,4 mmol) CHCl₃ (25 mL) içindeki çözeltisi karanlık ve oda sıcaklığında Br₂ (2483,4 mg, 15,54 mmol, 2,1 eq) ile muamele edildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edildi ve başlangıç maddesi kalmayınca kadar karıştırıldı. Bir saat sonra sarı çökelek halinde tuz oluştuğu görüldü. 2 saat sonra reaksiyona son verildi. Bileşimin NH (bazik) grubu reaksiyon esnasında ortaya çıkan HBr ile tuz oluşturmaktadır. Oluşan tuzun çözücü ile (hekzan/EtOAc, 9/1) ince tabaka kromatografisinde (İTK) yürümediği/ilerlemediği görüldü. Tuzdan HBr'ün uzaklaştırılması için madde %5'lik NaHCO₃ (150 mL) çözeltisi ile muamele edildi. Su fazı, kloroformdan (2 × 20 mL) geçirilerek organik

fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ (5 g) üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün kısa kromatografi kolonundan süzülükten sonra ürün (6,8-dibromoTHQ, 5) %92 verimle (1,98g) elde edildi. Oda sıcaklığında sıvı maddenin R_f değeri 0,5 (hekzan/EtOAc, 9/1) bulundu.

2.5. 6,8-Dibromokinolinin (6) Sentezi

6,8-dibromoTHQ'nin (5) aromatlştırılarak, kinolin türevlerine dönüştürülmesi için dibrom 5 DDQ ile muamele edildi. Benzen (100 mL) parçalara ayrılmış sodyum metali üzerinden distillenerek moleküler elekde (3 g) muhafaza edildi. DDQ'nun, (2 g; 6,35 mmol; 2,1 eq) benzendeki (30 mL) süspansiyonuna N₂ altında 6,8-dibromoTHQ (5) (0,88 g; 3,02 mmol) ilave edildi. Karışım, 80°C sıcaklıkta 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra (İTK) çökelek kısım mavi bantlı süzgeç kağıdı ile ayrıldı. Süzülükten sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 0,78 g bakiye ham ürün flash silica gel (5 g) kolonunda hekzan/EtOAc (15/1) çözücü karışımı ile süzülde. Ürün, hekzan/EtOAc (4/1) çözücü karışımından kristallendirildi. Beyaz iğne kristaller elde edildi. ¹H-NMR (400 MHz) spektrum ve İTK (R_f: 0,65; hekzan/EtOAc, 7/1) incelemesi saf ürünü gösterdi. (Verim: %90). Beyaz iğne kristal, E:N.: 99-100°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (dd, J₂₃= 4.2 Hz, J₂₄= 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J₇₅=2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J₄₃= 8.3 Hz, J₄₂= 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J₅₇= 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J₃₄=8.3 Hz, J₃₂=4.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.5, 144.1(q), 135.9, 135.7 (q), 130.1 (q), 129.7, 125.9 (q), 122.7, 119.9. IR (cm⁻¹) 3026, 1638, 1617, 1587, 1545, 1467, 1443, 1347, 1306, 1183, 1084, 1030, 962, 857, 809, 779, 677, 593, 543, 501. Anal. Calcd for C₉H₅NBr₂ (286.95): C, 37.67; H, 1.76. Found: C, 37.78; H, 1.82.

2.6. 6-Bromokinolinin (4) Sentezi

6,8-DibromoTHQ'nin (5) DDQ ile aromatlştırılması üzerine aynı işlem 6-bromoTHQ (3) için de gerçekleştirildi. Bu amaçla, DDQ, (612 mg; 2,35 mmol; 2,1 eq.) parçalara ayrılmış sodyum üzerinden destile edilerek moleküler elek (3 g) üzerinde tutulan benzen (50 mL) ile birleştirildi. Bu karışıma 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidrokinolin (3) (240 mg; 1.12 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80°C sıcaklıkta 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Açık kahve renkli katı sıvı karışımdaki katı çökelek mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülde ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Oda sıcaklığında kahve rengi yağmsı madde (6-bromokinolin, 4) %77 verimle (180 mg) sıvı halde elde edildi. (R_f: 0.3; hekzan/EtOAc; 1/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (d, J₂₃= 2.2 Hz, 1H, H₂), 8.06 (d, J₄₃= 8.2, 1H, H₄), 7.98 (d, J₈₇=9.2 Hz, 1H, H₈), 7.97 (d, J₅₇=2.2, 1H, H₅), 7.77 (dd, J₇₈=9.2; J₇₅=2.3; H₇), 7.41 (dd, J₃₄= 8.3, J₃₂=2.2, 1H, H₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.7, 146.8 (q), 135.1, 133.5, 131.2 (q), 129.8, 126.6 (q), 121.9, 120.4 (q). IR (cm⁻¹) 2958, 2931, 1722, 1590, 1488, 1371, 1349, 1284, 1182, 1112, 875, 848, 829, 794, 620, 590.

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada uygulanan bromlama reaksiyon metodu oldukça basit olup, çözücü (CHCl₃) içerisindeki 1,2,3,4-tetrahidrokinolin (1), doğrudan moleküler brom ile reaksiyona tabi tutulmasından ibarettir. Ekstraksiyon, kurutma işlemi ve çözücü uzaklaştırılmasından sonra, ürünlerin ¹H NMR spektroskopisi incelemeleri sonucu ürün oranları ve dönüşüm yüzdeleri belirlenebilmektedir. Sonuçlar Çizelge 1'de özetlenmiştir.

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

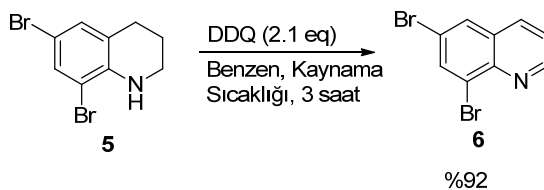
Bu defa başlangıç ürününün (THQ) tamamen reaksiyona girdiği şartlar araştırıldı. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen bromlama reaksiyonunda, Br₂ miktarı 1.35 eşdeğer mol olduğunda başlangıç ürünü tamamen reaksiyona girmektedir. Oda sıcaklığında 1,35 eq brom ile yapılan reaksiyonda **3** ve **5** ürünü sırası ile 42:38 oranında kromatografik olarak izole edilmiştir.

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

Deney No	Brom Miktarı	Çözücü	Süre	Sıcaklık	Dönüşüm	Oran (NMR)
1	1.1 eq	CHCl ₃	25 dakika	25 °C	%77	3 (%51), 5 (%26)
2	1.1 eq	CHCl ₃	50 dakika	-23 °C	%87	3 (%60), 5 (%27)
3	1.1 eq	CHCl ₃	90 dakika	-65 °C	%85	3 (%65), 5 (%20)
4	1.35 eq	CHCl ₃	20 dakika	25 °C	%100	3 (%45), 5 (%55)

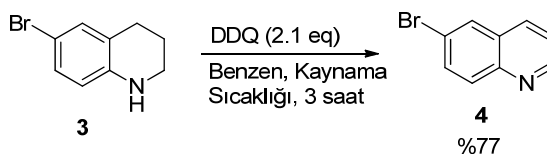
Karışımı etkili bir şekilde ayırmak için kolay ve basit bir kromatografi yöntemi geliştirildi. Deneysel kısımda ayrıntılı anlatıldığı gibi, minimum çözücü ve silika jelin kullanıldığı ayırma işlemi oldukça kısa zamanda tamamlanmaktadır.

6,8-diBrTHQ (**6**) aromatlştırılması işlemi benzen çözücüsü içerisinde DDQ reaktifi ile denendi. Aromatlştırma işleminin 3 saat içinde tamamlanmaktadır. 6,8-dibromkinolin (**6**) bileşiği (6,8-diBrQ, **6**) %92 verimle elde edildi. Önceki çalışmalara göre bazı reaksiyonda bazı iyileştirmeler yapıldı. Reaksiyon süresi kısaltıldı ve verim artırıldı [12, 13].



Şema 4. 6,8-Dibromokinolin (**6**) Sentezi

Aynı şekilde 6-BrTHQ (**3**) bileşiğinin aromatlştırılma işleminde monobromür **4** %62 verimle elde edildi. Bu reaksiyon da 3 saat içerisinde tamamlandı. Önceki raporda reaksiyonun 44 saat içerisinde tamamlandığı bildirilmektedir [12, 13].

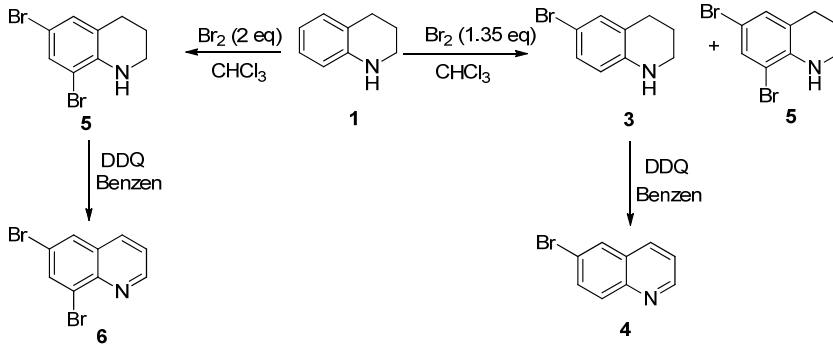


Şema 5. 6-Bromkinolin (**4**) Sentezi

Çizelge 2. Bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri

Bileşik No	Proton								Etkilleşme Sabitleri (Hz)	¹³ C Değerleri	
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8			
3	3.80 s	3.37 t	1.93 m	2.77 t	7.08 s	-	6.37 d	7.08 d	$J_{78}=8.3$ $J_{23}=5.6$ $J_{43}=6.3$	143.8, 131.9, 129.4, 123.4, 115.6, 108.6, 41.8, 26.9, 21.7	
4	-	8.92 d	7.41 dd	8.06 d	7.97 d	-	7.77 dd	7.98 d	$J_{23}=2.2$ $J_{43}=8.2$ $J_{57}=2.2$	150.7, 146.8, 135.1, 133.5, 131.2, 129.8, 126.6, 121.9, 120.4	
5	4.43 s	3.37 t	1.90 m	2.74 t	7.29 d	-	6.96 d	-	$J_{57}=1.8$ $J_{32}=5.5$ $J_{43}=6.2$	141.0, 132.0, 131.1, 124.4, 108.8, 107.2, 42.1, 27.5, 21.5	
6	-	9.04 dd	7.5 dd	8.04 dd	7.97 d	-	8.16 d	-	$J_{23}=4.2$ $J_{43}=8.3$ $J_{75}=2.0$	151.5, 144.1, 135.9, 135.7, 130.1, 129.7, 125.9, 122.7, 119.9	

Sonuç olarak, bu çalışmada 6-BrTHQ (**3**) in seçici olarak oluşumunu sağlayacak reaksiyon şartları belirlendi. Monobromür **3** ve dibromür **5** için daha etkin reaksiyon şartları geliştirildi. Diğer taraftan **3** ve **5** numaralı bileşiklerin aromatlştırılması için reaksiyon şartları yeniden düzenlendi ve reaksiyon şartları iyileştirildi (Şema 5 ve 6).



Şema 6. Bromokinolinlerin sentezi

Acknowledgments / Teşekkür

Bu çalışmayı finansal olarak destekleyen TÜBİTAK 'a (Proje no: 112T394) teşekkür ederiz.

REFERENCES / KAYNAKLAR

- [1] Kirsch, R., Kleim, J. P., Ries, G., Rosenstock, B., Roesner, M., Winkler, I. DE Patent 19,613,591, (1997).
- [2] Srivastava, S. K., Chauhan, P. M. S., Bhaduri, A. P., Fatima, N., Chatterjee, R. J. Med. Chem., 43, 2275, (2000).
- [3] Desai, P. K., Desai, P., Machhi, D., Desai, C. M., Patel, D. Indian J. Chem. Sect. B, 35(B), 871, (1996).

- [4] Muscia, G. C., Bollini, M., Carnevale, J. P., Bruno, A. M., Asis, S. E. *Tetrahedron Lett.*, 47, 8811, (2006).
- [5] Agarwal, A. K., Jenekhe, S. A. *Macromolecules*, 24, 6806 (1991).
- [6] Zhang, X., Shetty, A. S., Jenekhe, S. A. *Macromolecules*, 32, 7422 (1999).
- [7] Zhang, N., Wu, B., Powell, D., Wissner, A., Floyd, M.B., Kovacs, E.D., Toral-Barza, L., Kohler, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 2825-2828, (2000).
- [8] Jenekhe, S. A., Lu, L., Alam, M. M. *Macromolecules*, 34, 7315. (2001).
- [9] Solomon, V. R., Lee, H. *Eur. J. Pharmacol.*, 625, 220, (2009).
- [10] Boschelli, D.H., Wang, D.Y., Ye, F., Wu, B., Zhang, N., Dutia, M., Powell D. W., Wissner, A., Arndt, K., Weber, J.M., Boschelli, J. *Med. Chem.*, 44, 822-833, (2001).
- [11] Company of a Chemistry Partner of Drug Discovery "BioBlocs inc.", 2002, San Diego, CA, USA. <http://www.bioblocks.com/quinolines.html>, [Eriřim tarihi; 26 řubat 2014].
- [12] řahin, A., řakmak, O., Demirtař, İ., Ökten, S., Tutar, A., *Tetrahedron*, 64 (43), 10068-10074 (2008).
- [13] Ökten, S, řakmak O, Erenler R, Tekin ř, Yüce Ö., *Turk. J. Chem.* 37, 896-908 (2013).