

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ TAKRİN TÜREVLERİNİN ETKİLİ
YÖNTEMLERLE SENTEZİ**

DOKTORA TEZİ

Makbule EKİZ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet TUTAR

Ocak 2016

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ TAKRİN TÜREVLERİNİN ETKİLİ
YÖNTEMLERLE SENTEZİ

DOKTORA TEZİ

Makbule EKİZ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 08/01/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliğiyle kabul edilmiştir.



Prof. Dr.
Cavit UYANIK
Jüri Başkanı



Prof. Dr.
Ahmet TUTAR
Üye



Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
Üye



Prof. Dr.
Ramazan ERENLER
Üye



Doç. Dr.
Mehmet NEBİOĞLU
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Makbule EKİZ

09.11.2015

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Tutar'a en içten teőekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Laboratuarda birlikte çalıştığım, Yrd. Doç. Dr. Salih Ökten'e, Doktora öğrencileri Yadigar Adiloğlu ve Raşit Fikret Yılmaz, başta olmak üzere tüm Kimya Bölümü öğretim elemenlarına teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Hilal Kудay, Arş Gör. Zeynep Arseven, Arş. Gör. Ayşegül Akın ve Arş. Gör. Aybüke Betül Doğan'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım ve çalışmalarım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen değerli annem Hülya Ekiz ve Kerime Yılmaz'a, değerli babam Hüseyin Ekiz ve Ruşen Yılmaz'a, teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca anlayışlı tavrı ve desteğinden güç aldığım, değerli eşim Yunus Ekiz'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (2014-02-04-008 ve 2014-50-02-025).

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xviii
ÖZET.....	xix
SUMMARY	xx
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Heterosiklik Bileşikler	3
2.2. Piridin ve Türevleri.....	3
2.2.1. Piridinil lityum reaksiyonları.....	6
2.2.2. Aminopiridinler	7
2.3. Kinolin	8
2.3.1. Aminokinolin.....	12
2.4. Dibenzopiridin (Akridin).....	12
2.5. Takrin ve Analoglarının Kimyası	14
2.5.1. Takrin ve analoglarının farmakolojik etkileri.....	14
2.5.2. Takrin ve analoglarının sentezi ve aktivite çalışmaları	15
2.5.3. Takrin ve türevlerinin sentez yöntemleri.....	16
2.6. İndenkinolin ve Türevlerinin Sentezi	29

2.7. Bromlu Azotlu-Heteroaromatik Bileşiklerin Elektrofilik ve Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları	32
--	----

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE YÖNTEM	38
3.1. Materyal	38
3.1.1. Kimyasal Malzemeler	38
3.1.1.1. Reaktifler	38
3.1.1.2. Çözücü ve kurutucular	39
3.1.1.3. Kolon dolgu maddeleri	40
3.1.2. Araçlar	40
3.2. Yöntem	43
3.2.1. Saflaştırma yöntemleri	43
3.2.1.1. Kolon kromatoğrafisi	43
3.2.1.2. İnce tabaka kromatoğrafisi	44
3.2.1.3. Kristallendirme	44
3.2.2. Brominasyon reaksiyonları	45
3.2.2.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu	45
3.2.2.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon	45
3.2.2.3. Friedlander reaksiyonu	46

BÖLÜM 4.

ARAŞTIRMA BULGULARI	48
4.1. 2-Aminbenzonitrilin Bromlama Çalışması	48
4.1.1. 2-Aminbenzonitrilin 2,1 ek Br ₂ ile brominasyon reaksiyonu	48
4.1.2. 2-Aminbenzonitrilin 4,2 ek Br ₂ ile brominasyon reaksiyonu	49
4.2. Friedlander Reaksiyonuyla Brom Türevli Takrin Analoglarının Sentezi	51
4.2.1. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşiğinin sentezi.	51
4.2.2. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiğinin sentezi	53

4.2.3. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşğinin sentezi	55
4.2.4. 9 -Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşğinin sentezi.....	57
4.2.5. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşğinin sentezi	59
4.2.6. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşğinin sentezi.....	61
4.3. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin Bileşğinin Türevlendirilmesi	63
4.3.1. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşğinin 6 ek CuCN ile reaksiyonu	63
4.3.2. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşğinin 9 ek CuCN ile reaksiyonu	66
4.3.3. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşğinin tiyometil türevlerinin Eldesi.....	68
4.3.4. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşğinin Si(CH ₃) ₃ Cl ile reaksiyonu	70
4.4. 11-Amin-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin Bileşğinin Türevlerinin Sentezi.....	73
4.4.1. 11-Amin-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahidro-6Hsiklolohepta[b]kinolin bileşğinin 9 ek CuCN ile reaksiyonu	73
4.4.2. 11-Amin-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahidro-6Hsiklolohepta[b]kinolin bileşğinin metiltiyo türevinin eldesi	76
4.4.3. 11-Amin-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahidro-6Hsiklolohepta[b]kinolin bileşğinin silil türevlerinin eldesi.....	78
4.4.4. 11-Amin-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahidro-6Hsiklolohepta[b]kinolin bileşğinin metoksi türevlerinin eldesi.....	81
4.4.5. 11-Amin-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahidro-6Hsiklolohepta[b]kinolin bileşğinin aldehit türevlerinin eldesi.....	83
4.5. Brom Türevli İndenkinolinlerin Sentezi.....	84
4.5.1. 5-Bromindanon bileşğinden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-2-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi.....	84

4.5.2. 6-Bromindanon bileşiginden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin -3-brom-11H- inden[1,2b]kinolin sentezi	86
4.5.3. 4-Bromindanon bileşiginden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin -3-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi.....	88
4.5.4. 5-Bromindanon bileşiginden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin -2,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi.....	90
4.5.5. 6-Bromindanon bileşiginden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin -3,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi.....	92
4.5.6. 4-Bromindanon bileşiginden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin -1,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin-10 sentezi	94
4.6.7. 5-Bromindanon bileşiginden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin -2,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi	96
4.6.8. 6-Bromindanon bileşiginden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin -3,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi	98
4.6.9. 4-Bromindanon bileşiginden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin -1,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi	99

BÖLÜM 5.

TARTIŞMA VE SONUÇ	101
KAYNAKLAR	129
ÖZGEÇMİŞ	136

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABT-594	: [(R)-5-(2-azetidilmetoksi)-2-kloropiridin]
ALT	: Alanin transaminaz
br	: Geniş
CDCl ₃	: Dötero-kloroform
cm	: Santimetre
d	: Dublet
dk.	: Dakika
DMF	: N,N-Dimetil formamit
DMSO-d ₆	: Dötero-dimetilsülfoksit
EN	: Erime noktası
ek	: Eşdeğer mol
g	: Gram
Hz	: Hertz
HETCOR	: Heteronuclear Correlation Spectroscopy
HMBC	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
IC ₅₀	:Enzim aktivitesini %50 oranında azaltan inhibitör konsantrasyonu
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
IR	: Kızılötesi
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
L	: Litre
MS	: Kütle spektroskopisi
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
m/z	: Kütle/yük oranı

NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit dinükleotit fosfat
n-BuLi	: n-Bütillityum
Org. Arş.-1	: Organik Araştırma Laboratuvarı-1
ppm	: Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)
q	: Kuartet
S _E AR	: Elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonu
s	: singlet
SAÜ	: Sakarya Üniversitesi
t	: triplet
THF	: Tetrahidrofur
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
°C	: Derece santigrad
δ	: Sigma

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Doğal piridin bileşikleri	4
Şekil 2.2. Piridin ilaçları.....	4
Şekil 2.3. Piridin yapısı	5
Şekil 2.4. Piridin azot atomunun elektrofillerle olan reaksiyonları	5
Şekil 2.5. Piridinil bütül bileşiğinin elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonları.....	6
Şekil 2.6. 4-Aminopiridin'in rezonans formülleri.....	7
Şekil 2.7. 2-Aminopiridin'in rezonans formülleri.....	7
Şekil 2.8. 4-Aminopiridin'in brominasyon reaksiyonu.....	7
Şekil 2.9. 4-Aminopiridin'in açılma reaksiyonu	8
Şekil 2.10. Kinolin yapısı.....	8
Şekil 2.11. Kinolinin AgSO ₄ katalizörlüğünde brominasyonu	9
Şekil 2.12. Kinolinin brominasyon mekanizması	9
Şekil 2.13. Türevli kinolinlerin brominasyonu	10
Şekil 2.14. Kinolinin asetik asitli ortamda brominasyonu	10
Şekil 2.15. Kinolinin farklı yöntemlerle brominasyonu.....	11
Şekil 2.16. Kinolinin bromnasyon reaksiyonu.....	11
Şekil 2.17. Aminokinolinlerin rezonans formülleri	12
Şekil 2.18. Akridin yapısı	13
Şekil 2.19. Akridin ve fenatridin'in nitrolama reaksiyonu	13
Şekil 2.20. Takrinin yapısı	15
Şekil 2.21. 9-Amino-1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-ol türevlerinin sentezi.....	16
Şekil 2.22. 9-Aminoakridinin metal katalizörlüğünde hidrojenasyonu	17
Şekil 2.23. 4 H- piran [2,3-b] kinolinlerin türevlerinin sentezi.....	18
Şekil 2.24. Takrin analoglarının sentezi.....	19
Şekil 2.25. Takrinin aza analoglarının sentezi	20
Şekil 2.26. 9-Aminotetrahidroakridin türevlerinin sentezi	20

Şekil 2.27. Tiyopirankinolinlerin sentezi	22
Şekil 2.28. Mikrodalga yardımıyla takrin analoglarının sentezi	23
Şekil 2.29. Sübstitüe pirollerden friedlander halkalaşmasıyla takrin analoglarının sentezi.....	23
Şekil 2.30. Klasik ve mikrodalga altında 4-amin-1,3-tiyazol-5-karbonitril türevli takrin analoglarının sentezi	24
Şekil 2.31. Takrin ve türevlerinin eldesi için önerilen mekanizma	25
Şekil 2.32. 4-Siyano-5-aminopirazol ve β -ketoesterin kondenzasyonu için önerilen mekanizma	26
Şekil 2.33. Sübstitüe furantakrin ve piroltakrinler	26
Şekil 2.34. Sikloheksan ile sübstitüe o-aminbenzonitrilin farklı reaksiyonu	27
Şekil 2.35. Takrin-kumarin hibritlerinin sentezi	29
Şekil 2.36. İndenkinolinlerin sentezi.....	30
Şekil 2.37. Sübstitüe indenokinolinlerin sentezi	31
Şekil 2.38. 11H-indeno[1,2-b]kinolinlerin sentezi.....	32
Şekil 2.39. Bromlu kinolinin elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları	34
Şekil 2.40. Tetrahidrokinolinin brominasyonu	35
Şekil 2.41. Siyanokinolinlerin sentezi.....	36
Şekil 2.42. Metoksikinolinlerin sentezi.....	37
Şekil 3.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu	45
Şekil 3.2. Takrin eldesine ait önerilen mekanizma	46
Şekil 4.1. 2-Aminbenzonitrilin 2,1 ek Br_2 ile brominasyon reaksiyonu	48
Şekil 4.2. 2-Aminobenzonitrilin 4,2 ek Br_2 ile brominasyon reaksiyonu	49
Şekil 4.3. 2-Amin-3,5-dibrombenzonitril bileşiğinin 1H - NMR spekturumu	50
Şekil 4.4. 2-Amin-3,5-dibrombenzonitril bileşiğinin ^{13}C -NMR spekturumu	50
Şekil 4.5. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşiğinin sentezi	51
Şekil 4.6. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşiğinin 1H NMR spekturumu	52
Şekil 4.7. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşiğinin ^{13}C NMR spekturumu.....	52

Şekil 4.8. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiğinin sentez tepkimesi	53
Şekil 4.9. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 4.10. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	54
Şekil 4.11. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin sentezi	55
Şekil 4.12. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin ¹ H NMR spekturumu	56
Şekil 4.13. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin ¹³ C NMR spekturumu	56
Şekil 4.14. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiğinin entezi....	57
Şekil 4.15. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiğinin ¹ H NMR spekturumu	58
Şekil 4.16. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiğinin ¹³ C NMR spekturumu	58
Şekil 4.17. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin sentezi	59
Şekil 4.18. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spekturumu	60
Şekil 4.19. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ¹³ C NMR spekturumu	60
Şekil 4.20. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşiğinin sentezi	61
Şekil 4.21. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşiğinin ¹ H NMR spekturumu	62
Şekil 4.22. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşiğinin ¹³ C NMR spekturumu	62
Şekil 4.23. 9-Amin-5,7-dibromo-1,2,3,4-tetrahidroakridin 6 ek CuCN ile siyanürleme işlemi	63
Şekil 4.24. 9-Amin-2-brom-5,6,7,8-tetrahidroakridin-4-karbonitril bileşiğinin ¹ H NMR spekturumu	65

Şekil 4.25. 9-Amin-2-brom-5,6,7,8-tetrahidroakridin-4-karbonitril bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu	65
Şekil 4.26. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin aşırı CuCN ile siyanürleme işlemi.....	66
Şekil 4.27. 9-Amin-5,6,7,8-tetrahidroakridin-2,4-dikarbonitril bileşiğinin ¹ H NMR spekturumu	67
Şekil 4.28. 9-Amin-5,6,7,8-tetrahidroakridin-2,4-dikarbonitril bileşiğinin ¹³ C NMR spekturumu	67
Şekil 4.29. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin metiltiyo türevinin sentezi	68
Şekil 4.30. 9-Amin-7-brom-5-(metilltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	69
Şekil 4.31. 9-Amin-7-brom-5-(metilltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	69
Şekil 4.32. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin sililleme reaksiyonu	70
Şekil 4.33. 9-Amin-7-brom-5-(trimetillsilil)-1,2,3,4 tetrahidroakridin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	71
Şekil 4.34. 9-Amin-7-brom-5-(trimetillsilil)-1,2,3,4 tetrahidroakridin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	72
Şekil 4.35. 9-Amin-5,7-di(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	72
Şekil 4.36. 9-Amin-5,7-di(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	73
Şekil 4.37. 9-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin bileşiğinin aşırı CuCN ile reaksiyonu	73
Şekil 4.38. 11-Amin-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin-2,4-dikarbonitril bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	75
Şekil 4.39. 11-Amin-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin-2,4-dikarbonitril bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	75
Şekil 4.40. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin bileşiğinin metiltiyo türevinin sentezi.....	76

Şekil 4.41. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	77
Şekil 4.42. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin ¹³ C NMR spektrumu	78
Şekil 4.43. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin sililleme reaksiyonu.....	78
Şekil 4.44. 11-Amin-2,4-di(trimetilsilil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	80
Şekil 4.45. 11-Amin-2,4-di(trimetilsilil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	80
Şekil 4.46. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin NaOCH ₃ ile reaksiyonu	81
Şekil 4.47. 11-Amin-4-brom-2-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	82
Şekil 4.48. 11-Amin-4-brom-2-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	83
Şekil 4.49. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin aldehitli türevinin sentezi	83
Şekil 4.50. BiCl ₃ katalizörlüğünde brom türevli benz[c]akridin sentezi.....	84
Şekil 4.51. 10-Amin-2-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	85
Şekil 4.52. 10-Amin-2-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	86
Şekil 4.53. 10-Amin-3-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi	86
Şekil 4.54. 10-Amin-3-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	87
Şekil 4.55. 10-Amin-3-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	88
Şekil 4.56. 10-Amin-1-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi	88
Şekil 4.57. 10-Amin-1-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	89

Şekil 4.58. 10-Amin-3-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	90
Şekil 4.59. 10-Amin-2,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi	90
Şekil 4.60. 10-Amin-2,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	91
Şekil 4.61. 10-Amin-2,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	92
Şekil 4.62. 10-Amin-3,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi	92
Şekil 4.63. 10-Amin-3,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	93
Şekil 4.64. 10-Amin-3,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	94
Şekil 4.65. 10-Amin-1,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi	94
Şekil 4.66. 10-Amin-1,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	95
Şekil 4.67. 10-Amin-1,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	96
Şekil 4.68. 10-Amin-2,6,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi ...	96
Şekil 4.69. 10-Amin-2,6,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	97
Şekil 4.70. 10-Amin-3,6,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi ...	98
Şekil 4.71. 10-Amin-3,6,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	99
Şekil 4.72. 10-Amin-1,6,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi ...	99
Şekil 4.73. 10-Amin-1,6,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	100
Şekil 5.1. 9-Amin-1,2,3,4-tetrahidroakridin ve 9-amin-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiklerinin yapısı	101
Şekil 5.2. Takrinin tuz formunun oluşumu	102
Şekil 5.3. Takrinin metil tuzunun sentezi	102
Şekil 5.4. Sikloheksanon'un brominasyonu	103
Şekil 5.5. Takrinin farklı bir yolla brominasyonu	103

Şekil 5.6. 2-Aminbenzonitrilin 2 ekuvalent moleküler brom ile brominasyonu.....	103
Şekil 5.7. 2-Aminbenzonitrilin 4,2 ekuvalent moleküler brom ile brominasyonu..	104
Şekil 5.8. Bromlu takrin türevlerinin sentezi	105
Şekil 5.9. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşiğinin yapısı	105
Şekil 5.10. 9-Amin-5,7-Dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiğinin yapısı	106
Şekil 5.11. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on protonlarının farklı yönlenmesi.....	106
Şekil 5.12. 9-Amin-5,7-dibromo-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin yapısı.....	107
Şekil 5.13. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiğinin yapısı....	107
Şekil 5.14. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on un molekül içi hidrojen bağ oluşumu	108
Şekil 5.15. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin yapısı	108
Şekil 5.16. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşiğinin yapısı	109
Şekil 5.17. Siyano türevli 11-amin 2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin	110
Şekil 5.18. Siyano türevli takrin analogları.....	111
Şekil 5.19. 9-Amin-5,6,7,8-tetrahidroakridin-2,4-dikarbonitril bileşiğinin yapısı .	111
Şekil 5.20. 11-Amin-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin-2,4-dikarbonitril bileşiğinin yapısı	112
Şekil 5.21. Metoksi türevli 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin molekülleri.....	113
Şekil 5.22. Metoksi takrin türevleri	113
Şekil 5.23. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin yapısı	114
Şekil 5.24. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin HETCOR spektrumu.....	114
Şekil 5.25. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin aromatik bölgeye ait HMBC spektrumu	115

Şekil 5.26. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b] kinolin bileşiğinin HMBC spektrumu	115
Şekil 5.27. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları	116
Şekil 5.28. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları	117
Şekil 5.29. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b] kinolin bileşiğinin yapısı	117
Şekil 5.30. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b] kinolin bileşiğinin HETCOR spektrumu.....	118
Şekil 5.31. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b] kinolin HMBC spektrumu	118
Şekil 5.32. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b] kinolin bileşiğinin aromatik bölgeye ait HMBC spektrumu	119
Şekil 5.33. 9-Amin-5-brom-7-(metilltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin yapısı	119
Şekil 5.34. 9-Amin-5-brom-7-(metilltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin HMBC spektrumu (aromatik bölge)	120
Şekil 5.35. 9-Amin-5-brom-7-(metilltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin HMBC spektrumu (aromatik bölge)	120
Şekil 5.36. 11-Amin-2,4-bis(trimetilsilil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b] kinolin bileşiğinin yapısı	120
Şekil 5.37. 9-Amin-5,7-bis(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin yapısı	121
Şekil 5.38. 9-Amin-7-brom-5-(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin yapısı	122
Şekil 5.39. 9-Amin-5-brom-7-(trimetillsilil)-1,2,3,4 tetrahidroakridin bileşiğinin HETCOR spektrumu	122
Şekil 5.40. 9-Amin-5-brom-7-(trimetillsilil)-1,2,3,4 tetrahidroakridin bileşiğinin HMBC spektrumu (aromatik bölge)	123
Şekil 5.41. 9-Amin-5-brom-7-(trimetillsilil)-1,2,3,4 tetrahidroakridin bileşiğinin HMBC spektrumu	123

Şekil 5.42. Sentezlenen brom-indenkinolinler	126
Şekil 5.43. Velnakrin bileşğinin yapısı	127
Şekil 5.44. Bromlu velnakrin bileşğinin sentezi	127

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Takrin analoglarının işlevselleştirildiği yönler	14
Tablo 2.2. 9-Amintetrahidroakridin türevlerinin antialzhemier aktiviteleri	21
Tablo 2.3. Geleneksel sıcaklık ve mikrodalga altında takrin analoglarının sentezi	23
Tablo 2.4. Farklı Lewis asitleriyle antrilnitril ve siklohekzanonun kondenzasyon reaksiyonları	25
Tablo 2.5. Siklohekzan ile sübtitüe o-aminbenzonitrilin farklı reaksiyonuna ait sonuçlar	28
Tablo 2.6. İndenkinolin türevlerinin AChE inhibitör aktivitesi (IC ₅₀).....	31
Tablo 2.7. Friedlander kondenzasyonun reaksiyon sonuçları	32
Tablo 3.1. Kullanılan cihazlar, buldukları yerler ve markaları	40
Tablo 4.1. Bromlu takrin analoglarının sentezinde farklı Lewis asitlerinin etkisi..	63
Tablo 5.1. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin türevlerinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR değerleri	124
Tablo 5.2. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidr-6H-siklohepta[b]kinolin türevlerinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR değerleri	125

ÖZET

Anahtar kelimeler: Friedlander reaksiyonu, takrin, indenkinolin, brominasyon

Takrin, Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisi için ABD tarafından onaylanmış ilk asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Asetilkolinesteraz inhibitörüne karşı tersinir hareket etmektedir. Fakat takrin belirgin bir şekilde alanin aminotransferaz seviyesini yükselterek hepatoksite oluşturmaktadır ve bu yüzden sınırlı klinik uygulaması bulunmaktadır.

Bu çalışmada, 2-aminbenzonitrilin (50) asetik asit içinde brominasyonu ile 2-amin-5-brombenzonitril (258) ve 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) elde edilmiştir. Takrin türevlerinin bir serisini elde etmek için ara ürün olarak 2-aminbenzonitril sırasıyla 56, 57, 82, 89, 91, 262 no lu halkalı ketonlarla toluen içerisinde Friedlander kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Hedeflediğimiz bu molekülleri elde etmek için Lewis asitleri olarak InCl_3 , FeCl_3 , BiCl_3 , AlCl_3 kullanılmıştır. En etkili sonuç InCl_3 ile elde edilmiştir. İlk aşamada 6 tane yeni brom türevli takrin analogları (259, 260, 261, 263, 264, 265) sentezlendi. Daha sonra indenkinolin türevlerini elde etmek için 50, 257, 258 molekülleri ile sırasıyla 4-brominadanon, 5-bromindanon ve 6-bromindanon, toluen içerisinde InCl_3 katalizörlüğünde Friedlander kondenzasyonu yapıldı. Bu ikinci aşamada ise 9 tane yeni bromlu indenkinolin türevi (279, 281, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289) elde edildi. Son aşamada 9-amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin ve 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin ayrı ayrı DMF içerisinde CuCN ile muamelesiyle 266, 267, 271 elde edildi. Bileşik 91 in DMF içerisinde reaksiyon ortamında NaOMe oluşturarak, Cu destekli nüleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarından 275 ve 276 molekülleri elde edildi. 82 ve 91 moleküllerinin elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonları için -78°C 'de $n\text{-BuLi}$ ile mono ve dilyum takrin analogları hazırlanmıştır. Ayrı ayrı $\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$, $\text{S}_2(\text{CH}_3)_2$ reaktifleriyle muamele edilerek 268, 269, 270, 272, 273, 274 ürünleri sentezlendi.

Bu çalışmada 35 tane yeni heterosiklik bileşik olan takrin analogu sentezlendi. Sentezlenmiş bileşiklerin bütün yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleriyle yapıları belirlendi.

SYNTHESIS WITH EFFECTIVE METHODS OF NEW TACRINE DERIVATIVES

SUMMARY

Keywords: Friedlander reaction, tacrine, indenoquinoline, bromination

Tacrine (THA) was the first acetylcholinesterase inhibitor approved in USA for symptomatic treatment of alzheimer's disease. It is a centrally acting reversible acetylcholinesterase inhibitor. However, it exhibits hepatotoxicity by markedly elevating serum alanine aminotransferase levels, and thus has a limited clinical application. Considerable amount of THA derivatives and its analogues were synthesized in this thesis in order to find compounds with reduced side effects.

In this study, intermediate product 2-amino-5-bromobenzonitrile (258) and 2-amino-3,5-dibromobenzonitrile (257) were prepared by the reaction of 2-aminobenzonitrile (50) with bromine in acetic acid. Then, different cyclohexanedione analogues (56, 57, 82, 89, 91, 262) reacted with (257) intermediate product, in toluene respectively by condensation reaction with Friedlander reaction to afford a series of novel tacrine derivatives. We have utilized different Lewis acids, InCl_3 , FeCl_3 , BiCl_3 , AlCl_3 as catalyst in toluene for the synthesis of target compounds. Six new bromine derivative tacrine analogue synthesized in first part (259, 260, 261, 263, 264, 265). Bromine-Indenoquinoline derivatives were synthesized that 4-bromoinadanone, 5-bromoinadanone ve 6-bromindanone reacted with 50, 258 and 257 respectively by condensation reaction in the presence of InCl_3 catalyst, in toluene with Friedlander reaction. Nine new bromo-indenoquinoline (279, 281, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289) synthesized in second part. Then 9-amine-5,7-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroacridine and 11-amine-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-cyclohepta[b]quinolin DMF was treated with CuCN and converted to 266, 267, 271. Copper-induced nucleophilic substitution reactions of 11-amine-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-cyclohepta[b]quinolin with NaOMe in DMF yielded to 275 ve 276. Dilitium tacrine analogues prepared by the treatment of 82 ve 91 with $n\text{-BuLi}$ was treated with $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$, $\text{S}_2(\text{CH}_3)_2]$ separately and 268, 269, 270, 272, 273, 274 were obtained.

Thirty five new heterocyclic tacrine compounds were synthesized in this thesis study, the structures of all the synthesized compounds were characterized by FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR, HRMS spectrum.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Günümüzün sağlık problemlerinden biri alzheimer hastalığıdır. Bu hastalığın sebebinin, beyindeki kolinerjik kayıp olduğu belirtilmiştir. Kolinerjik kavşak ve sinapslardan salınan asetilkolin miktarının Alzheimer hastalarında azaldığının saptanması ile 1970'lerde asetilkolini hidroliz yoluyla parçalayan bir enzim olan asetilkolinesterazın inhibe edilerek asetilkolin miktarının artırılması şeklinde bir yaklaşım ortaya çıkmıştır (Quinn, 1987; Francis ve ark., 1999). 1940 larda asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz olmak üzere iki tip kolinesteraz enzimi olduğu keşfedilmiştir. Bunlardan asetilkolinesteraz enzimi, vücutta sinir ve kas dokusunda, eritrositlerde ve plasental dokuda; bütirikolinesteraz ise karaciğer ve plazma dâhil birçok doku ile merkezi ve periferik sinir sisteminde daha yaygın olarak bulunmaktadır (Quinn, 1987).

Asetilkolin iki sinir hücresi arasındaki iletişimi sağlayan bir nörotransmitterdir. Asetilkolinesteraz (AChE) tarafından asetilkolin hidroliz edildiğinde, sinirler arasındaki geçiş sona ermektedir. Hafıza kaybı ile ilgili hastalıklarda asetilkolinin çok kısa sürede parçalandığı tespit edilmiştir. Asetilkolini parçalayan enzimin inhibe edilmesiyle sinirler arasındaki geçişin kuvvetlendiği tespit edilmiştir.

1980 lerin ortalarında, Alzheimer hastalığının kolinesteraz inhibitörleriyle uzun süreli tedavisinde geliştirilen bir ilaç olan tetrahidroaminoakridin (takrin) 49, ilk olarak deliryum tedavisinde ve süksinilkolinin kas gevşetici etkisini güçlendirmede klinik uygulama alanı bulmuştur. Bu bileşik 1996 da FDA'den onay alan ilk ilaç olup, 1997 yılından beri tedavide kullanılmaktadır. Ancak takrin'in (Cognex®) yan etkileri, özellikle de karaciğer enzimi alanin transaminaz (ALT) seviyesini yükseltmesi kullanımını sınırlandırmıştır (Shaw ve Bentley, 1953; Summers ve ark., 1956).

Takrinin hepatotoksisite gibi ciddi yan etkilerinden dolayı, türevlendirme çalışmaları yoğunluk kazanmıştır (Francotte ve ark, 2004; Watkins ve ark., 1994; Ames ve ark., 1990).

Önemli ilaç aktif madde olduğundan dolayı takrinin analog ve türevleri için çok sayıda sentez yöntemleri geliştirilmiştir. Brom türevli takrin analoglarının sentezi ve aktivite çalışmaları rapor edilmemiştir. Takrin türevlerinin sentezi, genelde türevlendirilmiş aminobenzonitrillerin halkalaşma reaksiyonları ile dolaylı yollardan yapılabilmektedir. Bu yaklaşım takrin türevleri sentezini oldukça sınırlandırmaktadır.

Tez çalışması kapsamında ilk önce yapısında amino grubu ve piridin halkası bulunan takrin bileşiğinin etkin brominasyonu için uygun şartları araştırarak bromlu türevlerin sentezlenmesi ile işlevselleştirilmesi sağlandı. Elde edilen bromlu türevlerin *n*-BuLi ile metal halojen değişimiyle elektrofilik yerdeğiştirme ve metal destekli nükleofilik reaksiyonları gerçekleştirilerek yeni takrin türevleri sentezlendi. Bromlu takrin molekülünde bulunan sikloheksan halkasının, büyütülmesi ya da bitişik benzen halkası eklenmesinin sentezi ve anti alzhemier ve anti tümör aktivitesi üzerine etkisi araştırılmıştır.

BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Heterosiklik Bileşikler

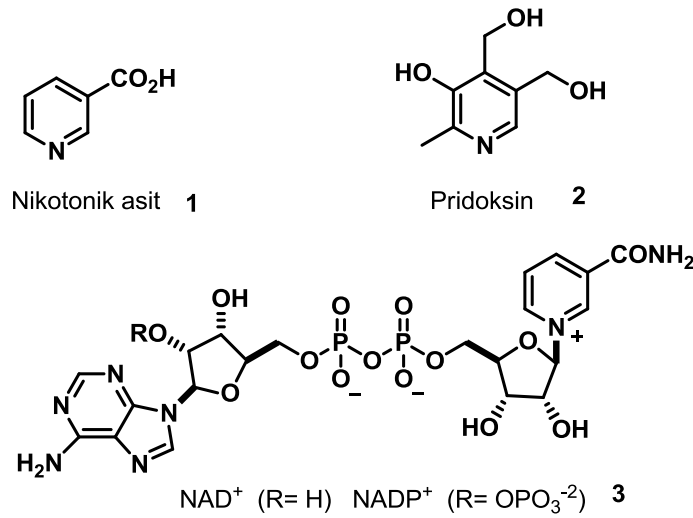
Heterosiklik bileşikler doğada bolca bulunmaktadır ve altı üyeli heterosiklik bileşikler arasında piridin ve benzo türevlerinden özellikle kinolin ve izokinolin bileşiklerinin kimyası iyi bilinmekte olup çok sayıda önemli türev ve analogları sentezlenmiştir. Polimerler, boya maddeleri, katkı maddeleri, ilaç, tarım ilaçları, veterinerlik ürünleri, yüzey aktif maddeler, korozyon önleyiciler için ön madde ve organik sentezde reaktif ve ara ürünler olmak üzere uygulama alanına sahip olduğu bilinmektedir.

2.2. Piridin ve Türevleri

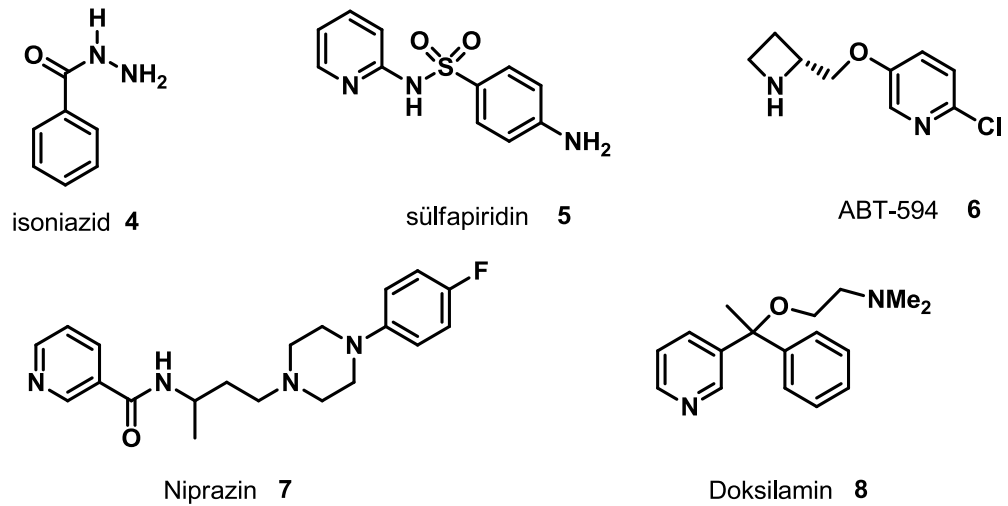
Piridinler (9) doğada nadir olarak bulunur. Bazı vitamin, kofaktör ve alkaloidlerde piridin yapıları mevcuttur. Nikotik asit (B₃ vitamin) suda çözünebilen bir vitamindir. Türevleri olan NADH, NADPH, NAD ve NAD⁺ hücrelerde enerji metabolizması, nükleik asit, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında gereksinim duyulan bir vitamindir. Piridoksin (vitamin B₆) özellikle protein metabolizmasında çokönemli bir koenzimdir ve birçok nörotransmitterin sentezinde rol alır. Besinlerde piridoksamin ve piridoksal şeklinde de bulunabilir (Şekil 2.1).

Piridin türevleri üzerine son 50 yılda yapılan sentez çalışmaları neticesinde çok sayıda biyolojik aktif bileşik literatüre kazandırılmıştır. 7000 den fazla ilaçta piridin halkasının bulunması bu tür bileşiklerin insan sağlığı için son derece

önemli olduğu görülmüştür. (Roth ve Kleemann, 1988; Kleemann ve ark., 2001). İzoniazid (4) tüberküloz tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir; sülfapiridin (5), dermatitis herpetiformiskontrol etmeye yardımcı olmak için kullanılmaktadır. ABT-594 (6) morfinden daha güçlü güçlü analjeziktir. Niprazin (7) bir antihistaminik özellik gösteren iyi bir yatıştırıcıdır. Doksilamin (8) üst solunum iltihapı, soğuk algınlığı ve yumuşak alerji sentomlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Şekil 2.2).

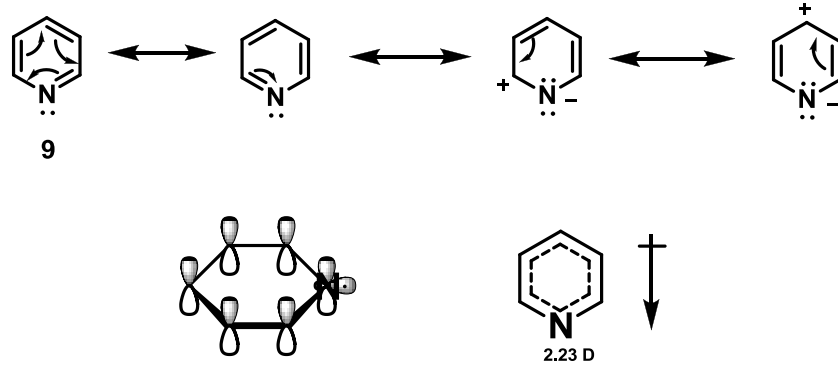


Şekil 2.1. Doğal piridin bileşikleri



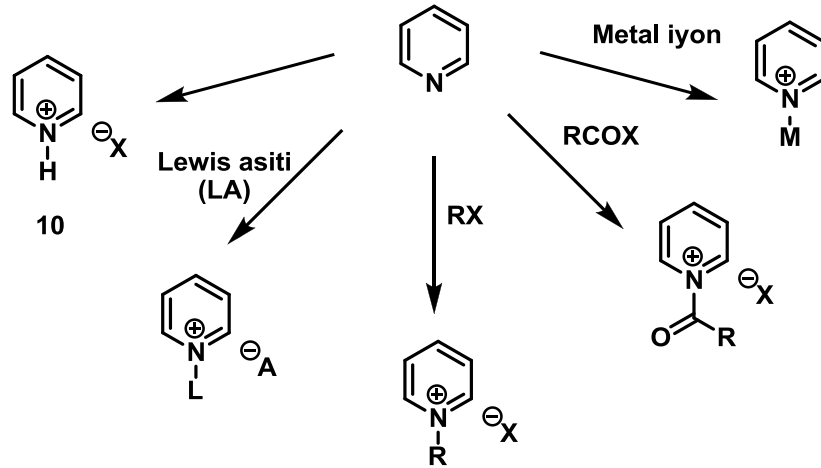
Şekil 2.2. Piridin ilaçları

Ayrıca, piridin türevleri herbisit, mantar ve bakteri öldürücü olarak kullanılmasıyla tarımda önemli yer edinmektedir (Matolcsy 1988; Ware, 1993, Meister Publishing, 2000).



Şekil 2.3. Piridin yapısı

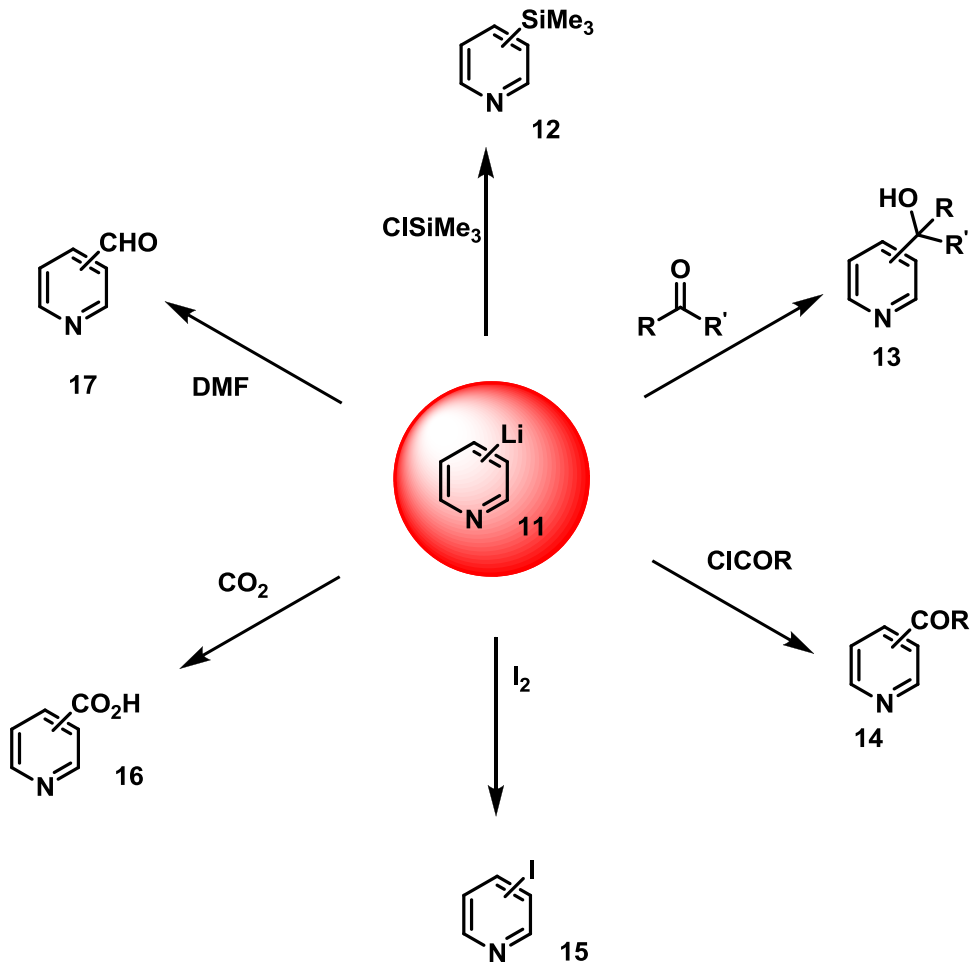
Piridin (9), yapısındaki azot atomu bazik ve nükleofilik özellik gösterdiğinden asit ve elektrofiller ile kolaylıkla reaksiyona girerek piridin tuzlarını oluşturmaktadır. (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Piridin azot atomunun elektrofillerle olan reaksiyonları

2.2.1. Piridinil Lityum reaksiyonları

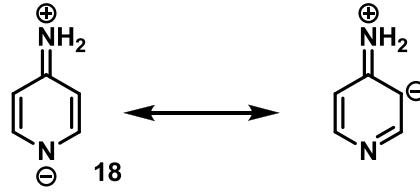
Piridin (9) molekülleri organolityum bileşikleri ile muamele edildiğinde çeşitli elektrofillerle kolaylıkla işlevleştirilir. Piridinil lityum bileşikleri çoğunlukla n-BuLi, t-BuLi ya da lityum metali gibi bir organolityum reaktifi ve brompiridinlerin halojen-metal yer değişimiyle elde edilir. Lityum türevleri tek basamakta elektrofillerle kolaylıkla fonksiyonilize edilerek yeni türevlerin sentezine imkan sağlar (González-Bello ve Castedo, 2011), (Şekil 2.5).



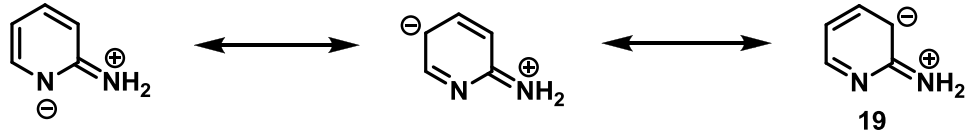
Şekil 2.5. Piridinil lityum bileşiğinin elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonları

2.2.2. Aminopiridinler

4-Aminopiridin (18) ve 2-Aminopiridin (19) rezonans yapılarında görüldüğü gibi üç nükleofilik merkeze sahiptir. Üç nükleofilik merkeze sahiptir: Halkadaki azot atomu, amino grubunun azot atomu ve halkadaki karbon atomlarıdır. Rezonans formülleri incelendiğinde (Şekil 2.6) ve (Şekil 2.7) aminopiridinler proton, alkilleme ve açilleme gibi belirli elektrofillerle halkadaki azot atomuyla reaksiyon verir. Kısmende olsa halkanın 3 ve 5 pozisyonlarındaki karbon atomlarıyla da reaksiyon verir.

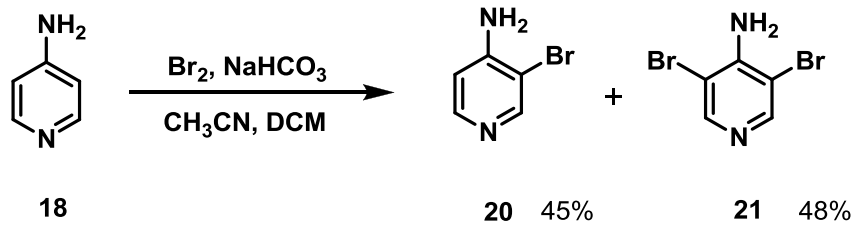


Şekil 2.6.4-Aminopiridin'in rezonans formülleri



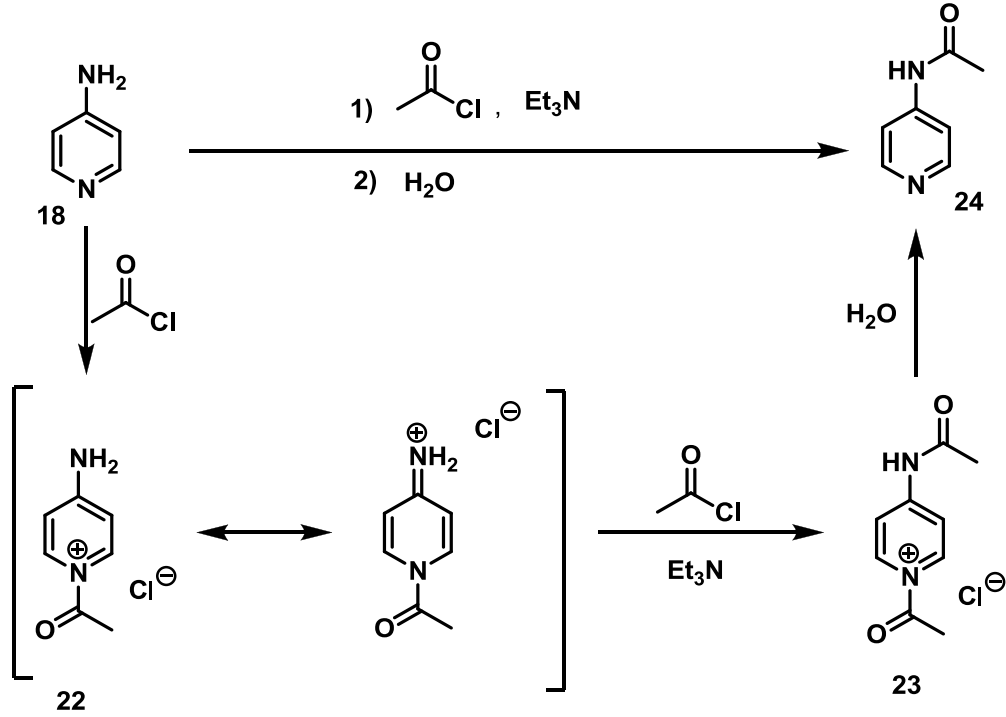
Şekil 2.7.2-Aminopiridin'in rezonans formülleri

4-Aminopiridin'in (18) brominasyonu ile neredeyse 1:1 oranında mono ve dibromo piridin ürünleri elde edilmiştir (Paudler, 1983; Dale ve ark., 2002), (Şekil 2.8).



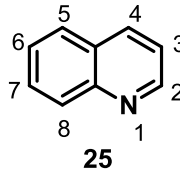
Şekil 2.8. 4-Aminopiridin'in brominasyon reaksiyonu

Açıl klorürler ve benzeri bileşiklerin aminopiridinlerle reaksiyonunda açıl grubu önce halkadaki azot atomuyla N-açilpiridinyum tuzunu daha sonra ise amino grubuyla reaksiyon vererek amit grubunu oluşturur (Schmuck ve Machon, 2005; Chand, 2005), (Şekil 2.9).



Şekil 2. 9. 4-Aminopiridin'in açılleme reaksiyonu

2.3. Kinolin

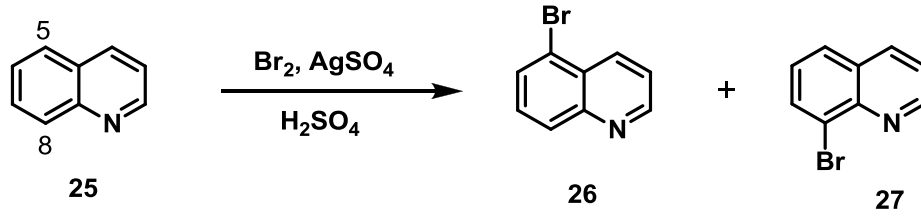


Şekil 2.10. Kinolin yapısı

Kinolin (25) molekülündeki azot atomunda, piridin yapısındaki gibi protonlanma, alkillenme, açılleme ve peroksitlerle oksidasyon reaksiyonları gerçekleşir. S_EAr reaksiyonları tercihen daha aktif olan benzen halkası üzerindeki C-atomlarında

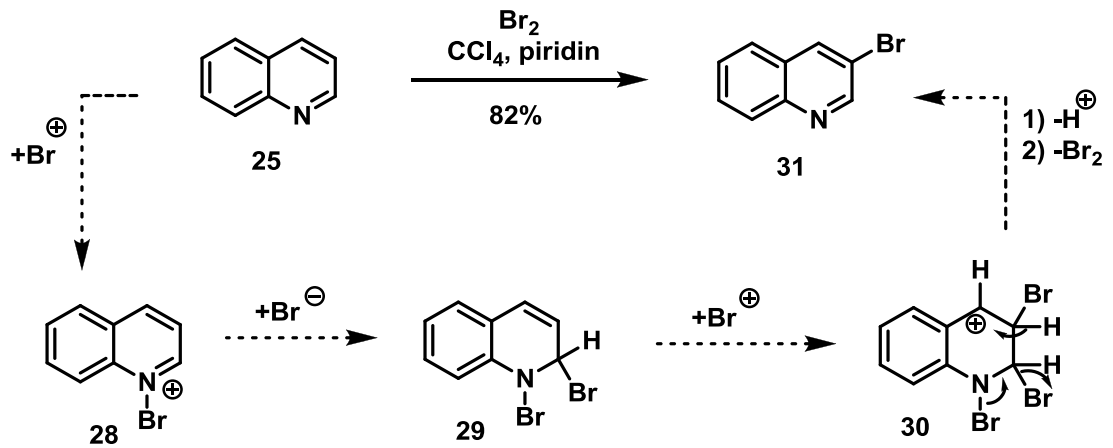
meydana gelir. Heteroaromatik pozisyonların, reaktivite ilişkisi asit katalizli D_2SO_4 ile H-D yerdeğiştirmesiyle tespit edilmiştir. S_EAr süreci konjuge asit üzerinden kinolinyum iyonu oluştuğu görölmüş ve seçici konumlar $C-8 > C-5 / C-6 > C-7 > C-3$ olduğu rapor edilmiştir (Eicher ve Hauptmann, 2003).

Bromlama reaksiyonlarının farklı metot ve mekanizmalarla ilerlediği ifade edilmiştir. Örneğin $AgSO_4$ varlığında H_2SO_4 içerisinde moleküler brom ile brominasyonunda, 5 ve 8-mono substitüe (26) ve (27) ürünleri yaklaşık 1:1 oranında olduğu bildirilmiştir (Lokhov, 1985) (şekil 2.11).



şekil 2.11. Kinolinin $AgSO_4$ katalizörlüğünde brominasyonu

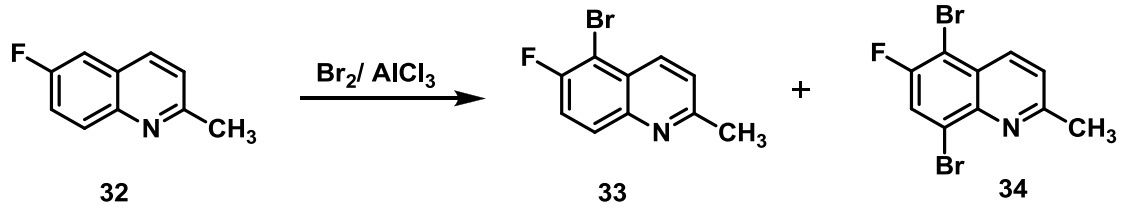
Söz konusu kaynağın başka bir çalışmasında brom, piridin eşliğinde kinolin ile reaksiyona verdiğinde 3-bromokinolin (31) tek ürün olarak elde edilmiştir (şekil 2.12). Bu mekanizma ilk defa Eisch tarafından rapor edilmiştir (1961).



şekil 2.12. Kinolinin brominasyon mekanizması

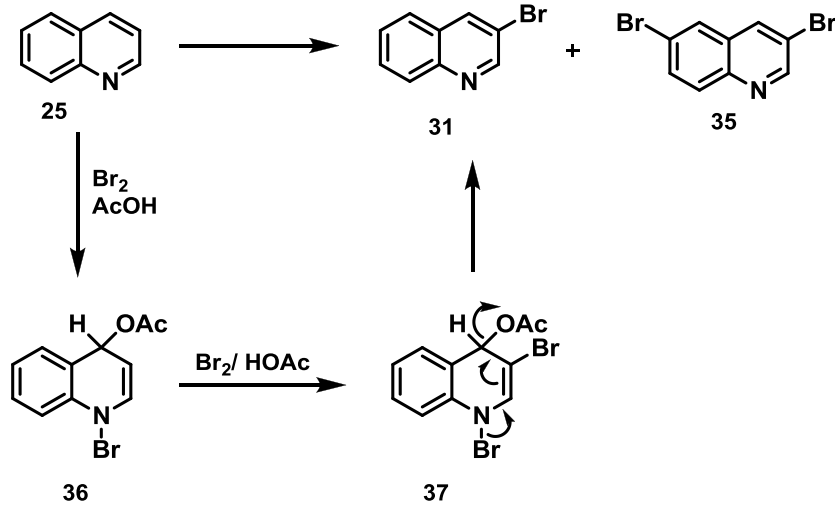
Kinolinin nötür şartlar altında bromlama reaksiyonuyla polibromlu ürünleri ve 3-brom türevi elde edilmiştir (Eish, 1961; Katritzky, 1990). Asidik ortam içindeki kinolinium asit katalizörü varlığında mono-, di-, ve tribromokinolinler oluşur (Gordon, 1965). Kinolinlerin p orbitaliyle biten Lewis asit katalizrlğindeki brominasyon reaksiyonlarının daha iyi sonuç verdiği Lokhov (1985) tarafından rapor edilmiştir.

6-Floro-2-metilkinolinin (32) AlCl_3 eşliğindeki brominasyonda 5-brom (33) türevi ana ürün olarak oluşurken 5,8-dibrom (34) da oluştuğu gözlemlenmiştir (Pascal Bouyssou, 1992), (şekil 2.13).



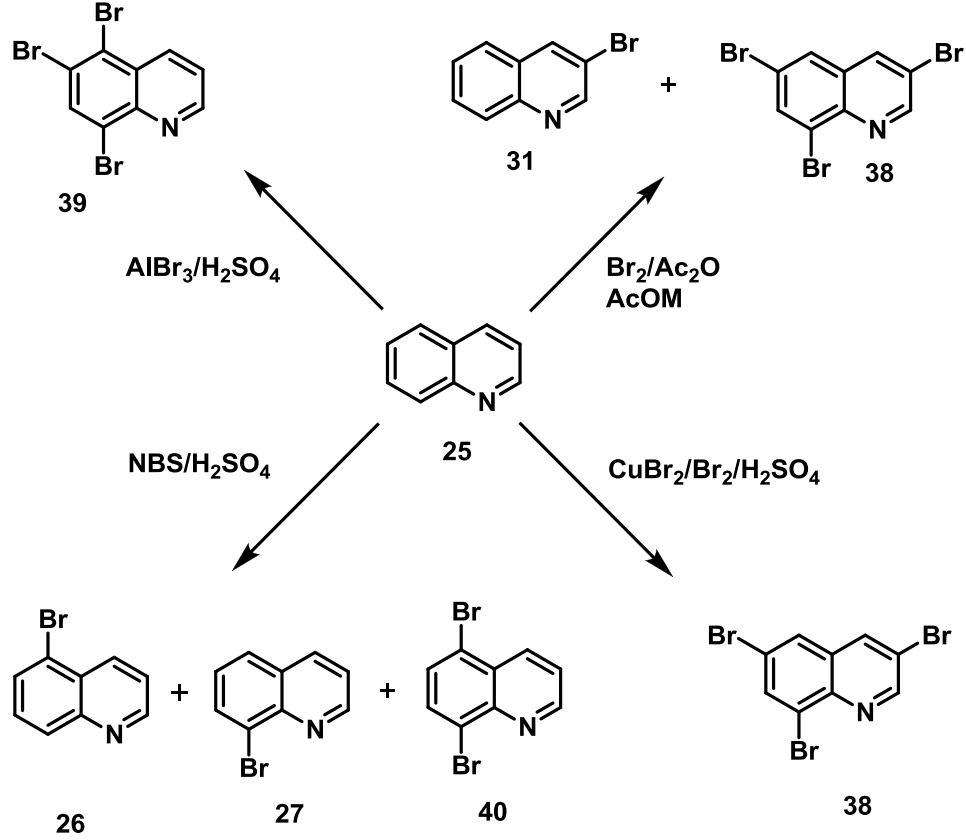
şekil 2.13. Türevli kinolinlerin brominasyonu

Kinolinlerin asetat katalizörlüğünde brominasyon reaksiyonu, bromonyum asetatın 1,4-katılmasıyla gerçekleştiği rapor edilmiştir (Lokhov, 1985), (şekil 2.14 ve 2.15).



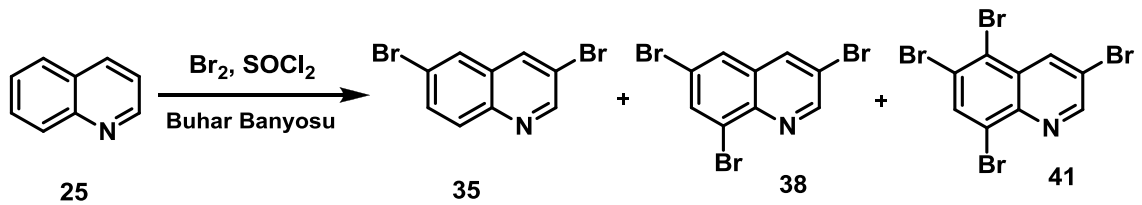
şekil 2.14. Kinolinin asetik asitli ortamda brominasyonu

Kinolinin düşük sıcaklıkta NBS/H₂SO₄ karışımı içerisindeki brominasyonu sonucu oluşan ürünleri ve oranları kinolinin Brom/H₂SO₄/Ag₂SO₄ karışımı içerisindeki brominasyonu ile benzerdir. Fakat yüksek sıcaklık brominasyonunda kantitatif miktarda dibrom bileşiği olduğu görülmüştür (Tochilkin, 1988), (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Kinolinin farklı yöntemlerle brominasyonu

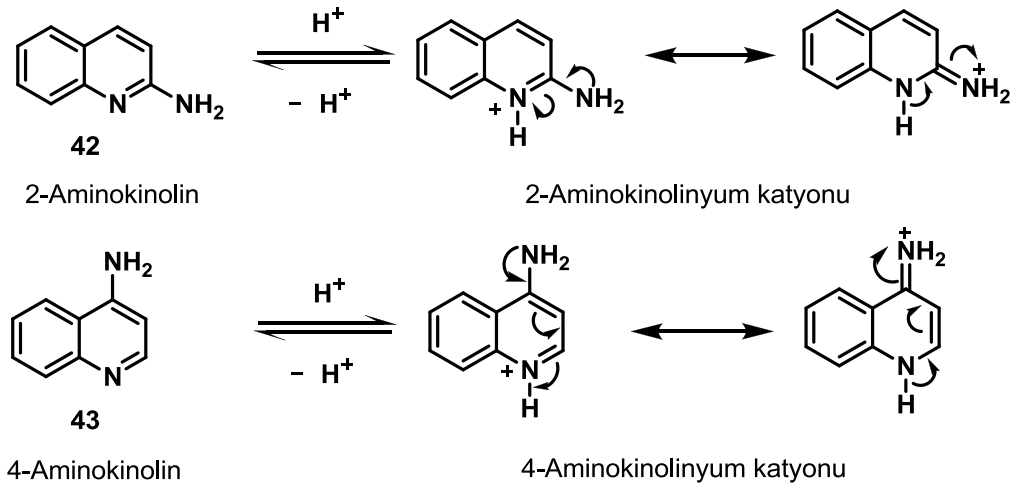
Kinolinin (25) tanyonil klorür içerisinde aşırı brom molekülü ile reaksiyonunda polibrom kinolin türevleri sentezlenmiştir (Denes ve Chira, 1991), (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. Kinolinin bromnasyon reaksiyonu

2.3.1. Aminokinolin

Bu bileşikler, bir amino tautomerleri olarak bulunurlar ve imin formları gözlenmez. Asitlerle olan tüm reaksiyonları heterosiklik azot atomu nedeniyle tuz oluşturur. Hem 2- hem (42) de 4-aminkinolinlerin (43) protonlanmış formların rezonans halleri şekil 2.17 de gösterilmiştir. Fakat 4-aminkinolinin, 2-aminkinolinden daha bazik olduğu kabul edilmektedir (Sainsbury, 2001).

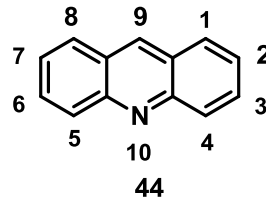


Şekil 2.17. Aminokinolinlerin rezonans formülleri

2.4.Dibenzopiridin (Akridin)

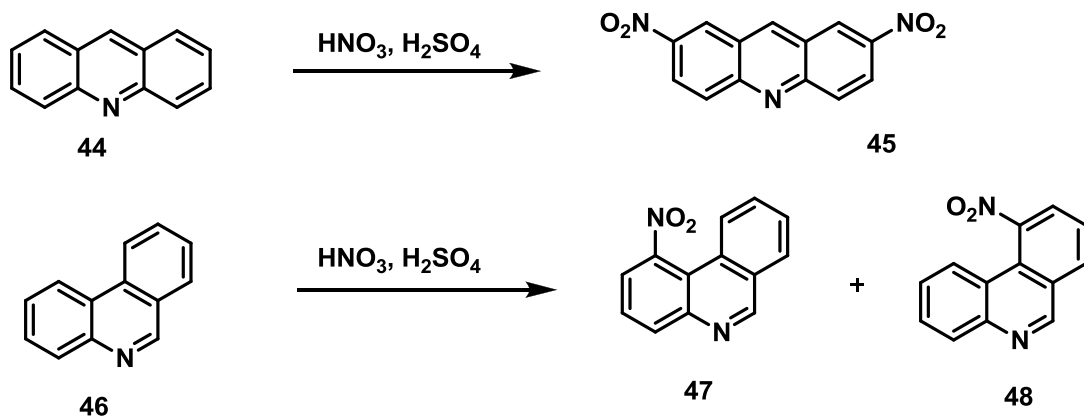
Polikinolinler çok yönlü ve termal olarak kararlı bileşiklerdir (Cassidy ve ark., 1994). Polikinolinler, bir tane alfa hidrojeni bulunan bir keton monomer (genellikle asetofenon türevleri) ve bir tane de alfa hidrojeni olmayan keton monomerin (o-aminofenil keton) birleşmesiyle oluşur. Alternatif olarak bir o-aminaromatik aldehit veya ketonun bir ketometilen bileşiğinin asidik veya bazik katalizli kondenzasyonu olan Friedlander reaksiyonu ile hazırlanır (Friedlaender, 1882; Wolfe ve Stille, 1976). Polikinolinlerin çoğu ışık altında fotomekanik tepkimeler gösterir (Zimmermann ve Stille, 1985). Polikinolinlerin bazı geçiş metalleriyle oluşan bileşikleri birçok reaksiyonda katalizör olarak kullanılırlar. Bu tür katalizörler alkollerin oksidasyonunda etkilidirler (Ding ve Stille, 1983; Stoessel ve ark., 1989).

Katı polikinolinler genellikle $8-11 \text{ Scm}^{-1}$ düzeyinde, yüksek iletkenlik değerleri gösterir (Tunney ve ark., 1987). Bazı bifenilen uç-başlıklı polikinolinler fiber takviyeli karbon kompozitler yapmak için kullanılmıştır (Droske ve ark., 1984).



Şekil 2.18. Akridin yapısı

Dibenzopiridinlerin reaksiyonları piridin, kinolin ve izokinolin ile benzerlik gösterilir. Akridin (44) ve fenatridin (46) güçlü asitlerle N-protonlanma, alkil halojenürlerle N-alkillenme ve peroksitlerle N-oksitlenir. Akridinin elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları sıklıkla 2 ve 7 pozisyonların da disüstitüe olarak gerçekleşirken fenatridin 1 ve 10 pozisyonlarında kolaylıkla türevlendirilir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Akridin ve Fenatridin'in nitrolama reaksiyonu

2.5. Takrin ve Analoglarının Kimyası

9-Amin-1,2,3,4-tetrahidro akridin olarak adlandırılan takrin, ilk önce bazı yazarlar tarafından “polimetilen kinolin” grubundan yani 4-amin-2,3-tetrametilen kinolin olarak rapor edilmiştir. Genel olarak kabul edilmiş numaralandırma Tablo 2.1 de gösterilmiştir. Takrinin türevi olarak bilinen analogları aşağıdaki tabloda sıralandırılmıştır:

Tablo 2.1. Takrin analoglarının işlevselleştirildiği yönler

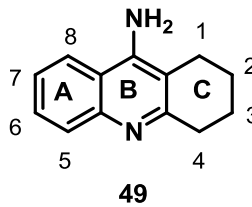
No	Türevlendirme	Molekül
1	A halkasındaki sübstitüentler ve bitişik halkalar,	<p style="text-align: center;">49</p>
2	C ₉ da amino grubu üzerindeki sübstitüentler,	
3	C halkasındaki büyüme ve küçülme,	
4	A ve/ ya da C halkalarındaki heteroatom sübstitüentleri,	
5	A ve/ya da C halkalarındaki heteroatom sübstitüentleri,	
6	C halkasına bitişik halkalar ve sübstitüentler	

2.5.1. Takrin ve analoglarının farmakolojik etkileri

Takrin 1945 de (Albert ve Gledhill) sentezlendiğinden beri, birçok analogu elde edilmiş ve çeşitli farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Takrin (49), akridin türevlerinin anti-bakteriyel özelliklerinin incelenmesi sırasında keşfedilmiştir. Anti-bakteriyel etkisi bulunmamasına rağmen birçok alanda biyoaktif özellik gösterdiği görülmüştür. Takrin hem asetilkolin esteraz (Shaw ve Betntley, 1953) hem de butirilkolin esteraz (Heilbonn, 1961) inhibitörü olduğu bilinmeden önce, morfinin sebep olduğu solunum depresyonuna (nefes darlığı) engel olduğu bulunmuştur (Shaw ve Betntley, 1949). Takrinin daha sonra keşfedilmiş diğer özellikleri, monaamin oksidaz aktivitesini durdurması (Kaul, 1962), 5-HT ve dopaminin nöronik alımının inhibisyonu (Drukarch ve ark., 1988), belli potasyum iyon kanallarının blokajı (Halliwell ve Grove, 1989), muskarinik asetilkolin reseptörleriyle (Perry ve ark., 1988) etkileşimidir.

2.5.2. Takrin ve analoglarının sentezi ve aktivite çalışmaları

Takrin (49) (Albert ve Glendhill, 1945), 9-amin-1,2,3,4-tetrahidroakridin ya da tetrahidroakridin, 1953 de etkili birasetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü olduğu (Shaw ve Bentley, 1953; Heilbronn, 1961) ve ardından enzimlerin butirilkolinesteraz familyasının en güçlü inhibitörü olduğu belirlenmiştir (Maayani ve ark., 1974). Son yıllarda takrin, kolin esteraz inhibitörlerinden daha farklı farmakolojik bir profile sahiptir. Takrin ilk denenen alzheimer ilacı ve diğer antikolinesteraz ilaçlarından daha belirgin bir şekilde başarı göstererek alzheimer hastalığının semptomlarına azaltıcı etkide olduğu görülmüştür (Dutar ve ark., 1990).



Şekil 2.20. Takrinin yapısı

Takrin (49) alzheimer hastalığının tedavisi için onaylanmış en önemli ilaçlardan biridir. İlk defa piyasaya 1993 yılında çıkarılmıştır (Davis ve Powchilk, 1995; Recanatini ve ark., 2000; Pereira ve ark., 2001). Takrinin hepatotoksisite gibi ciddi yan etkilerinden dolayı, türevlendirme çalışmaları yoğunluk kazanmıştır (Francotte ve ark., 2004; Watkins ve ark., 1994; Ames ve ark., 1990).

Önemli ilaç aktif madde olduğundan dolayı takrinin analog ve türevleri için çok sayıda sentez yöntemleri geliştirilmiştir. Friedlander kinolin sentezi yöntemiyle aşağıda belirli başlıklardaki yöntemler sıralanmıştır (Proctor ve Harvey, 2000).

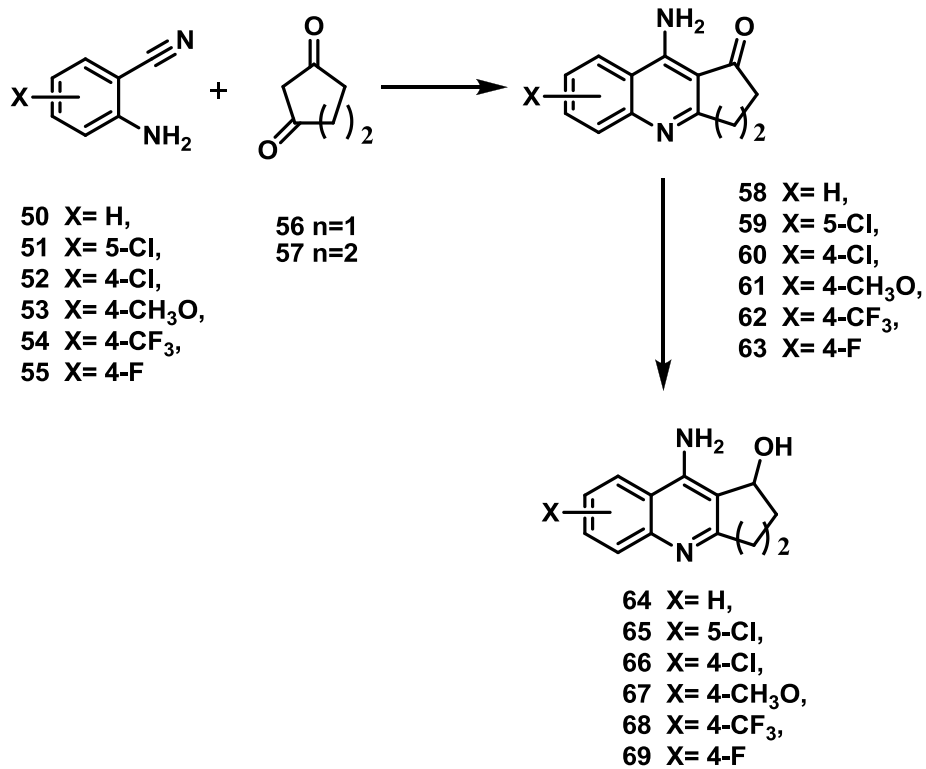
1. Sikloheksanon ve diğer ketonlar ile antranilnitritlerin reaksiyonu,
2. α -Siyanoketonlar ile çeşitli anilinlerin reaksiyonu,
3. Siklik β -ketoesterler ile anilin içeren reaksiyonlar.

Takrin çok geniş farmakolojik etkiye sahip olmasına rağmen, daha çok kinolinesteraz enziminin inhibitörü olarak bilinir. Sentezlenmiş olan takrin analoglarının birçoğunun asetilkolin esteraz ya da butirilkolin esteraza karşı testi yapılmamıştır (Proctor ve Harvey, 2000).

Takrinin bazı halojenli türevleri hem takrinden daha etkili asetilkolinesteraz inhibitörüdür hem de halojenli türevleri butirilkolinesterazdan daha çok asetilkolinesteraza karşı daha seçicidir (Proctor ve Harvey, 2000).

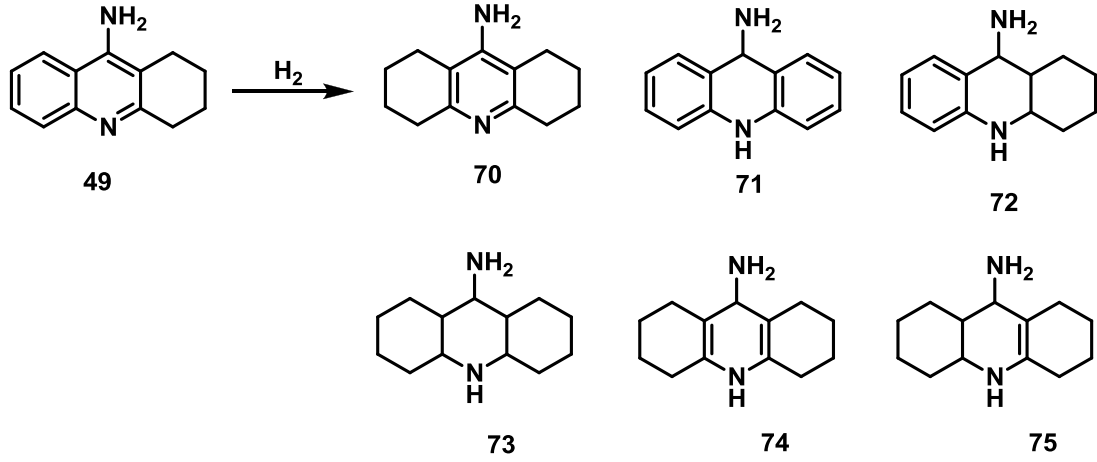
2.5.3. Takrin ve türevlerinin sentez yöntemleri

1989 da asetilkolin esteraz enzimini in vitro olarak inhibe eden bir seri sentez yapılmıştır. Shutske ve arkadaşları (1989) tarafından sentezlenen moleküllerden 9-amin-1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-ol, alzhemier hastalığı için yapılan testlerde aktivitesinin takrinden daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu bileşikler K_2CO_3 ve Cu katalizörlüğünde Friedlander yöntemiyle sentezlenmiştir (Şekil 2.21).



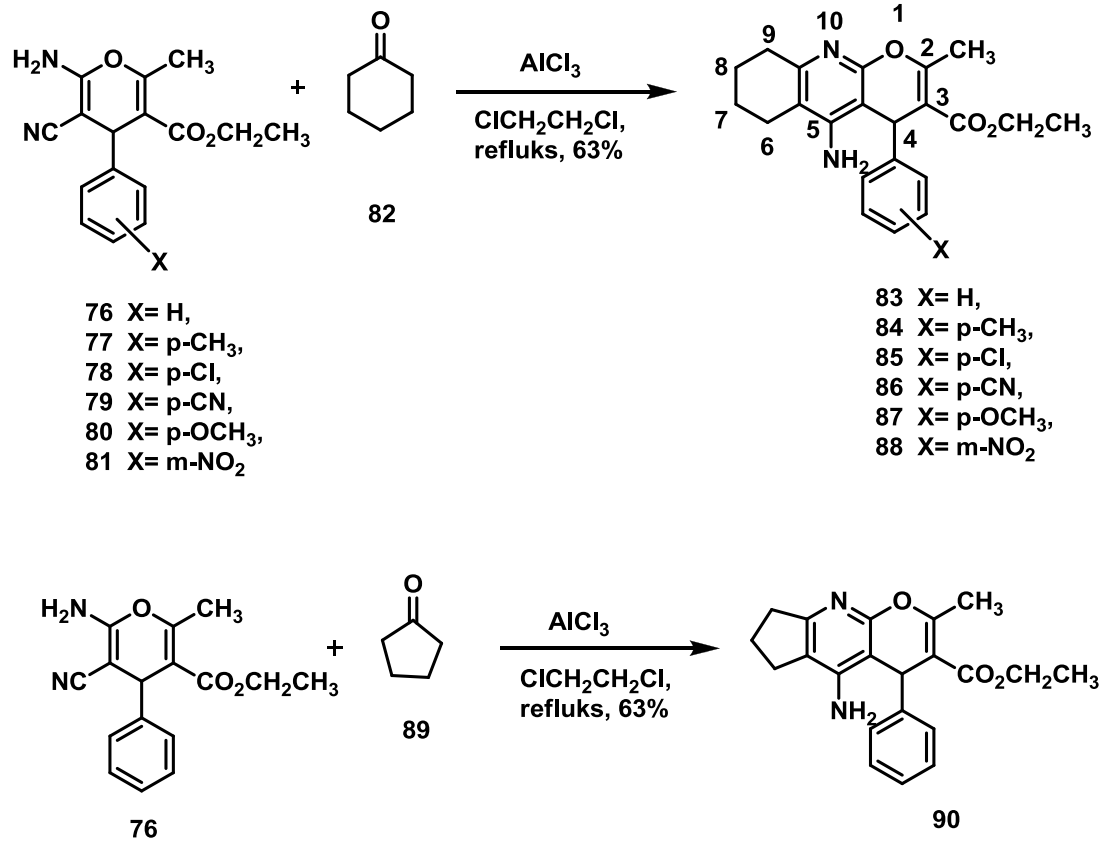
Şekil 2.21. 9-Amin-1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-ol türevlerinin sentezi

Takrinin daha saf ve temiz olarak tıbbi kullanımını için başlangıç maddesi olarak kullanılarak, seçici hidrojenasyonu yapılmıştır (Şekil 2.22). Amino grubunun ve katalizörlerin (Pd, Rh, Pt, Ru) reaksiyon üzerine etkisi araştırılmıştır (Sakanishi ve ark., 1990). Takrin için yüksek seçicilik Ru/Al₂O₃ katalizörlüğünde gözlenmiştir.



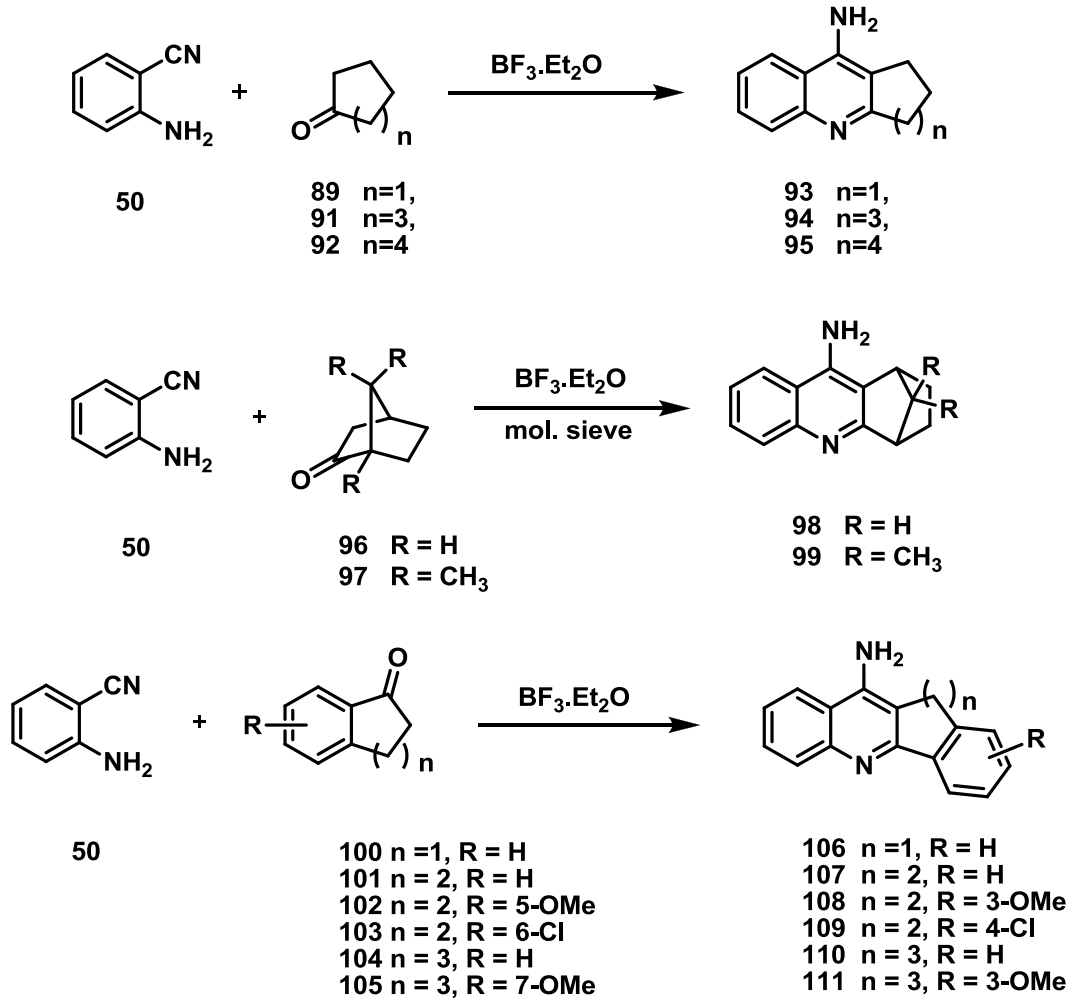
Şekil 2.22. 9-Aminakridinin metal katalizörlüğünde hidrojenasyonu

Martinez-Grau ve Marco, 1997 yılında sikloheksan ile belli bir biyolojik aktiviteye sahip 2-amin-3-siyan-4H-piranın (**76**) Friedlander reaksiyonuyla 4H-piran [2,3-b] kinolinlerin bazı türevlerini sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bu bileşiklerin aromatik çekirdeği 4H-piran yapısıyla sübstitüe olmuş yeni takrin analoglarıdır (Şekil 2.23).



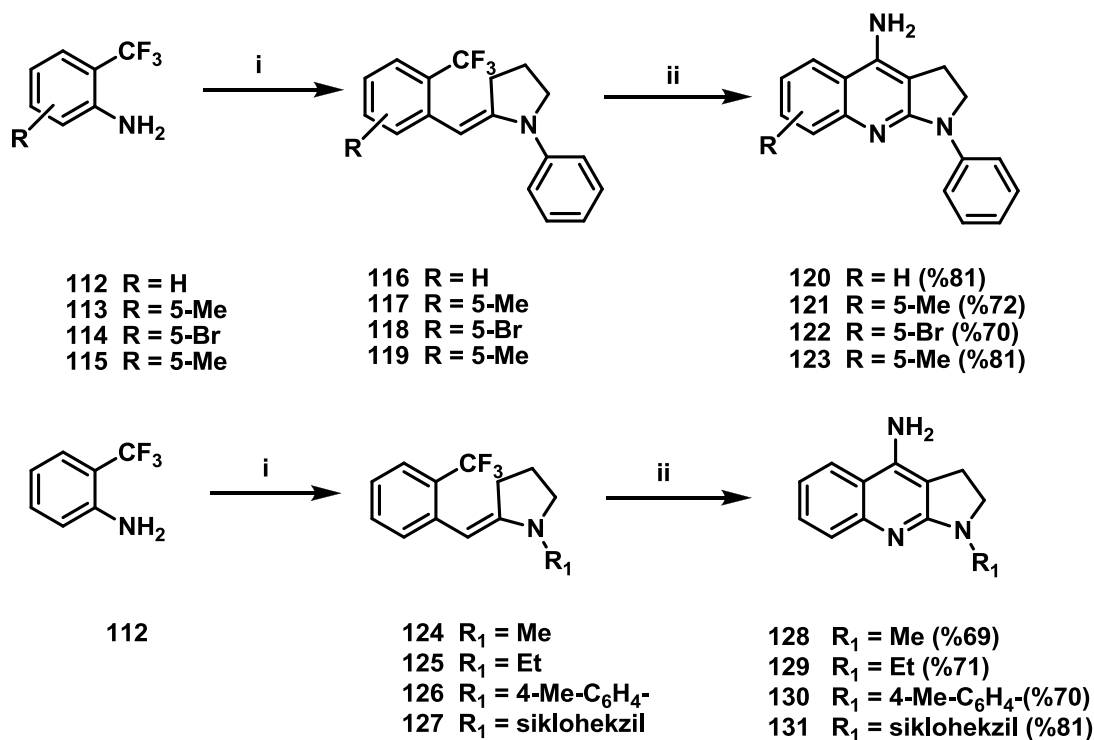
Şekil 2.23. 4H- piran [2,3-b] kinolinlerin türevlerinin sentezi

Kaul 1962 de 4-aminpiridin (18), 4-aminkinolin (43), tetrahydroakridin (49) ve 9-(N-butilamino)-1,2,3,4-tetrahydroakridinin antikolinesteraz aktivitelelerini karşılaştırmıştır. Sonuç olarak takrin ile baziklikleri hemen hemen aynı olmasına rağmen 4-aminpiridin ve 4-aminkinolin çok zayıf antiasetilkolin esteraz aktiviteye sahiptir. Ayrıca çok zayıf baz olan tetrahydroakridin, takrin ile benzer aktivite gösterdiğini rapor etmiştir. McKenna ve arkadaşları bu sonuçlardan sikloheksil halkasının antiasetilkolin esteraz aktivite için önemli olduğunu bildirmişlerdir (1997). Bu nedenle çalışmalarını sikloheksil halkasını değiştirerek (halkanın büyütülmesi veya küçültülmesi, bitişik benzen halkası eklenmesi, köprülü halkaların eklenmesi, süstitüe heterohalkanın eklenmesi) asetilkolin esteraz aktiviteye etkisini araştırmışlardır. McKenna ve arkadaşları takrin analoglarının sentezini antranilonitril ve sikloheksanon analoglarının BF₃.Et₂O Lewis asiti katalizörlüğündeki siklo dehidrasyonu ile gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.24).



Şekil Şekil 2.24. Takrin analoglarının sentezi

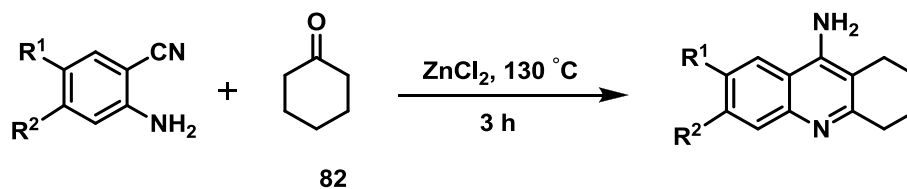
Triflormetil grupları ile aktive olmuş takrinin aza analoglarının yeni ve etkili sentezi 1999 da Smith ve Kiselyov tarafından yapılmıştır. Yüksek verimde bitişik heterotrisiklik yapıları elde etmek için molekül üzerinde dört farklı bölge üzerine çalışılmıştır (Şekil 2.25).



(i) N-Fenil-2-pirrolidon (2), POCl₃ CHCl₃, 60 °C, 4h; (ii) NaHMDS , -78 °C, rt, 4h

Şekil 2.25. Takrinin aza analoglarının sentezi

Recanatini ve arkadaşları 6 ve 7 inci pozisyonlarında sübstitüe olan 9-amin-1,2,3,4-tetrahidroakridin türevlerinin bir serisinin sentezini gerçekleştirmiş ve QSAR yaklaşımıyla anti-alzhemier sonuçlarını 2000 yılında rapor etmiştir (Şekil 2.26). Çalışmanın sonucunda 7 pozisyonundaki sübstituentlerin negatif sterik etkisi olduğunu ayrıca 6 ve 7 disübstitüsyonun etkinlik azaltıcı olduğunu belirtmiştir (Tablo 2.2).

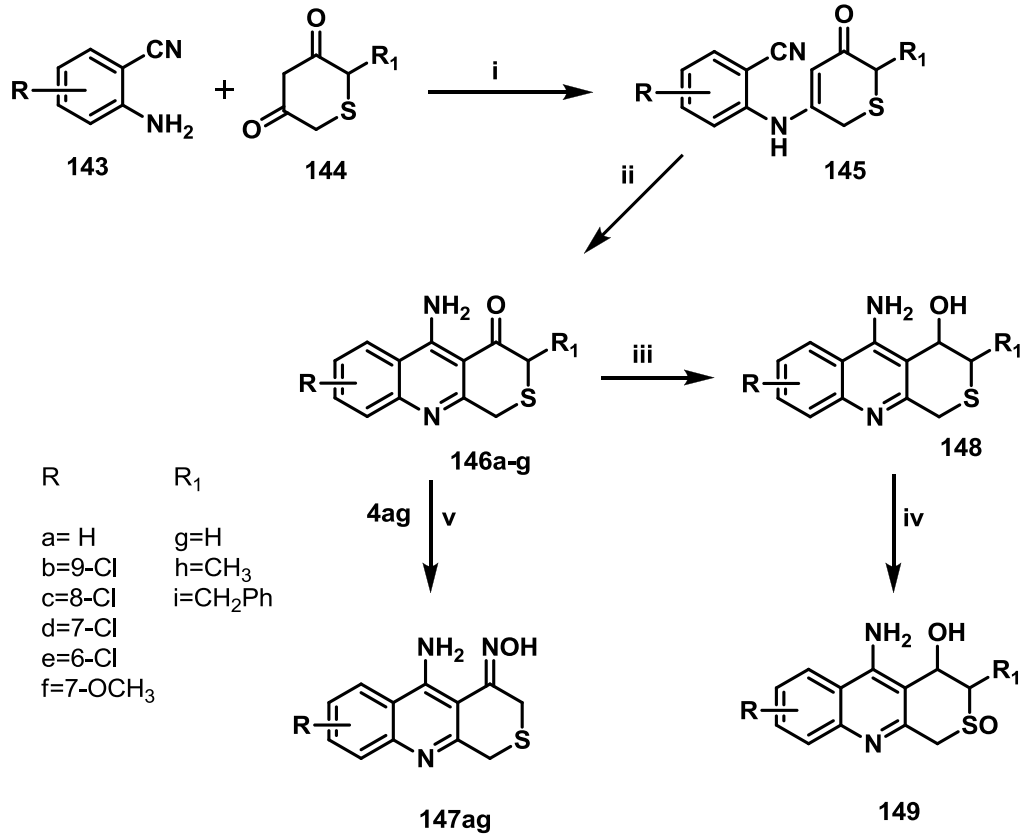


Şekil 2.26. 9-Amintetrahidroakridin türevlerinin sentezi

Tablo 2.2. 9-Amintetrahydroakridin türevlerinin antialzhemier aktiviteleri

No	R ¹	R ²	Verim	IC ₅₀ , µM
132	CH ₃	H	20	8.1
133	H	CH ₃	30	0.1
134	Cl	H	50	0.55
135	H	Cl	50	0.0099
136	NO ₂	H	50	3.0
137	H	NO ₂	20	0.028
138	H	OCH ₃	50	0.35
139	NH ₂	H	60	3.8
140	H	F	30	0.087
141	Cl	Cl	20	0.47
142	OCH ₃	OCH ₃	30	5.2

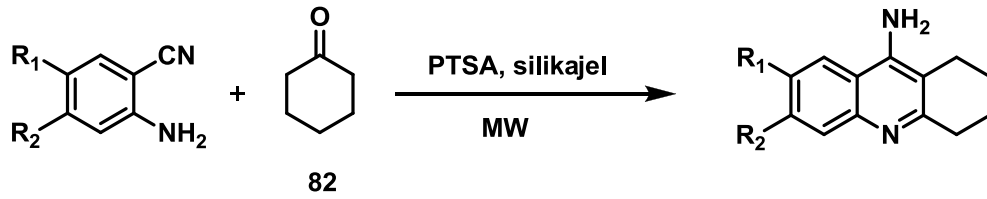
Yeni asetilkolinesteraz inhibitörleri bulmak için Tabarrini ve arkadaşları velnakrinin C-3 karbonu yerine bir sülfür atomu bulunan molekül ile sikloheksil halkasını modifeye etmiştir (2001). Velnakrin yapısı THA analoglarından daha az toksit yapıya sahip olduğundan tercih edildiği ifade edilmiştir. Velnakrin tiyoanalogları, aromatik halka üzerinde çeşitli süstitüentlere sahip tiyopranokinolinlerin bir serisi olarak sentezlenmiştir (Şekil 2.27). AChE inhibe etme aktiviteleri analiz edilmiştir.



Reaktifler: (i) Kuru benzen, TsOH, reflüks; (ii) K₂CO₃, CuCl, DMF, 90 °C, (iii) LiAlH₄, kuru THF; (iv) 50 % MCPBA, MeOH; (v) NH₂OH, piridin, ETOH.

Şekil 2.27. Tiyopirankinolinlerin sentezi

Takrin ve analoglarının önemi gün geçtikçe artmasından dolayı sentezi için daha etkili ve basit metotlar bulunması ihtiyacı oluşmuştur. Bunun için Khalilzadeh ve arkadaşları mikrodalga ışığı altında, silikajel destekli ve daha az toksik olan paratoluensülfonik asit varlığında süstitüe antranilonitrilleri ile sikloheksanon kondenzasyonundan takrin türevlerini elde etmiştir (Şekil 2.28). Sonuç olarak %95 verime yakın ve en optimum 12 dk içerisinde süstitüe takrin analoglarını oluşturduğu rapor edilmiştir (2007), (Tablo 2.3).

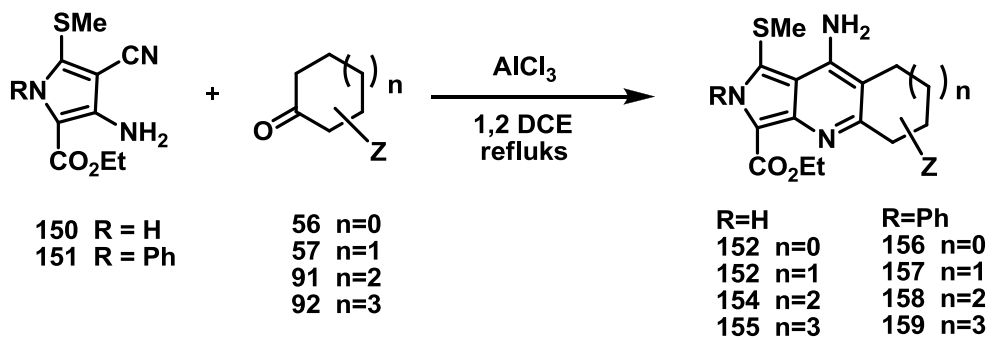


Şekil 2.28. Mikrodalga yardımıyla takrin analoglarının sentezi

Tablo 2.3. Geleneksel sıcaklık ve mikrodalga altında takrin analoglarının sentezi

No	R ₁	R ₂	Termal sıcaklıkta elde edilen verim	Mikrodalgayla elde edilen verim
132	CH ₃	H	35	65
133	H	CH ₃	35	60
134	Cl	H	50	70
135	H	Cl	45	78
136	NO ₂	H	40	65
137	H	NO ₂	30	70
138	H	OCH ₃	55	68
139	NH ₂	H	60	75
140	H	F	40	65
141	Cl	Cl	40	65
142	OCH ₃	OCH ₃	45	80
49	H	H	70	95

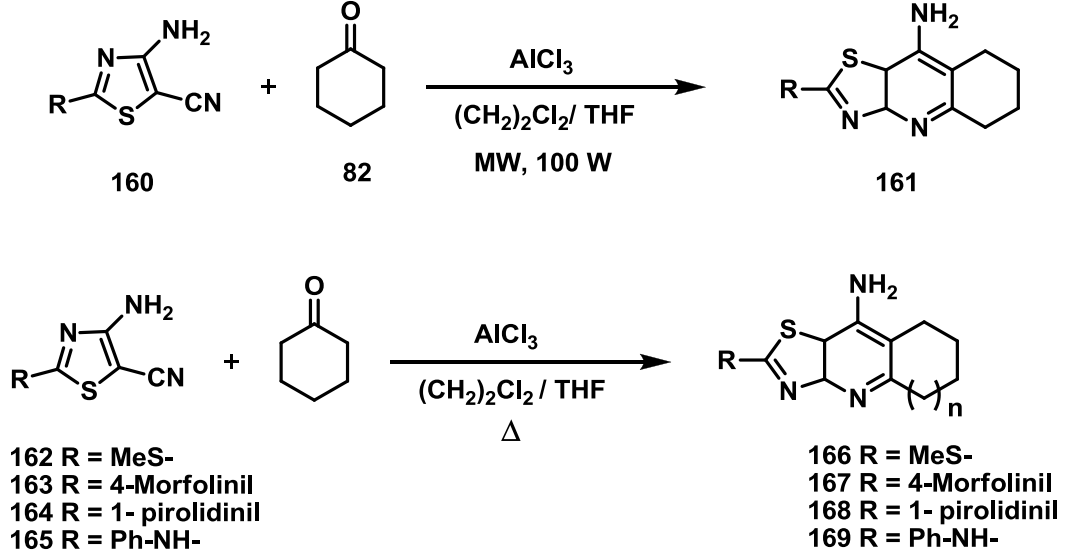
Bekolo ve Kirsch farklı olarak takrin molekülündeki benzen halkası yerine pirol halkasına (150) ve (151) sahip takrin analoglarını AlCl₃ katalizörlüğünde Friedlander halkalaşma reaksiyonuyla sentezlemiştir (2007), (Şekil 2.29).



Şekil 2.29. Süstitüe pirollerden friedlander halkalaşmasıyla takrin analoglarının sentezi

Thomae ve arkadaşları 4-amin-1,3-tiyazol-5-karbonitril (160) molekülünü hem mikrodalga altında hem de klasik reaksiyon şartlarını kullanarak sırasıyla üç

basamakta, tek kapta yüksek verimle takrin analoglarını elde etmişlerdir (2008), (Şekil 2.30).

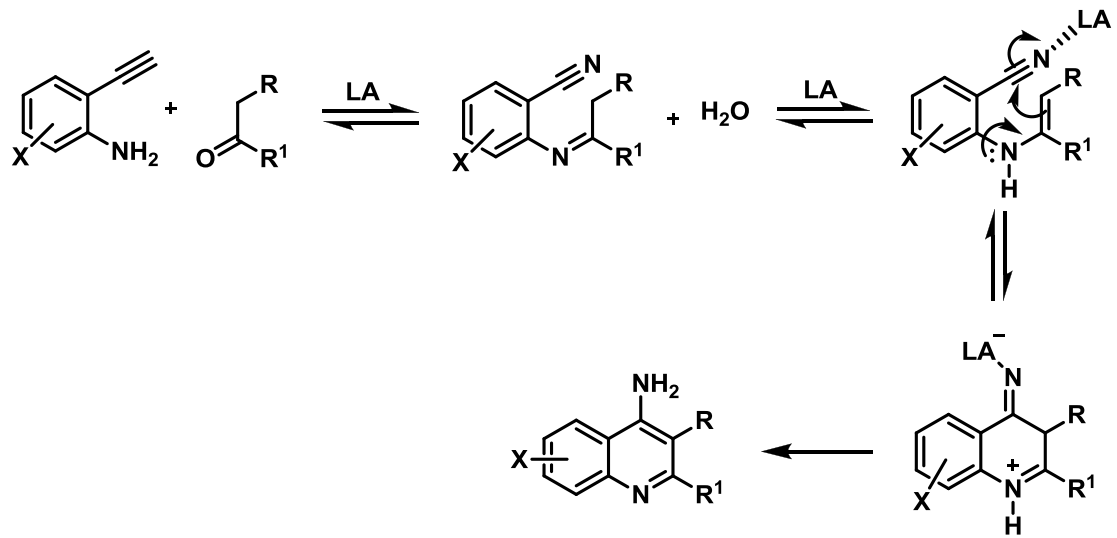


Şekil 2.30. Klasik ve mikrodalga altında 4-amino-1,3-tiyazol-5-karbonitril türevli takrin analoglarının sentezi

Kinolin ve polipiridinil köprülü ligandların hazırlanması için en iyi bilinen metot hala Friedlander reaksiyonudur. Bu reaksiyon p-toluensülfonik asit gibi bir protik asit veya AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, SnCl_4 , CuCl , CuCl_2 , TiCl_4 , P_2O_5 , InCl_3 gibi bir Lewis asit katalizörlüğünde gerçekleşir. Costa ve arkadaşları takrin analogları için en iyi sentez metotunun InCl_3 katalizörlüğünde çözücsüz şartlarda gerçekleşebileceğini (Tablo 2.4) bir mekanizma ile açıklamışlardır (2009), (Şekil 2.31).

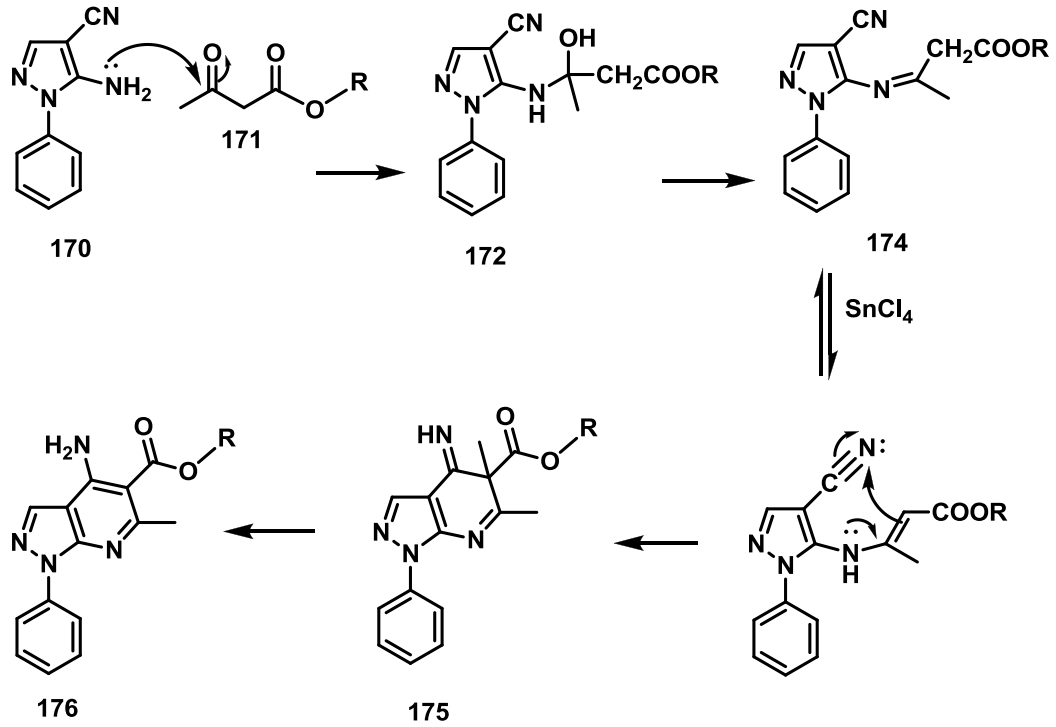
Tablo 2.4.Farklı Lewis asitleriyle antrilnitril ve sikloheksanonun kondenzasyon reaksiyonları

No	Lewis asiti (1 ek.)	Çözücü	Takrin verimi
1	InCl ₃	Toluen	100
2	FeCl ₃	Toluen	73
3	AlCl ₃	Toluen	85
4	BiCl ₃	Toluen	70
5	SbCl ₃	Toluen	68
6	SnCl ₂ . 2H ₂ O	Toluen	71
7	BF ₃ . Et ₂ O	Toluen	85
8	RuCl ₃	Toluen	10
9	NiCl ₂	Toluen	0
10	CeCl ₂	Toluen	0
11	CoCl ₂ .2H ₂ O	Toluen	11
12	CsCl	Toluen	0
13	FeCl ₃	Çözücüsüz	76
14	AlCl ₃	Çözücüsüz	70
15	BiCl ₃	Çözücüsüz	51
16	SbCl ₃	Çözücüsüz	62
17	SnCl ₂ .2H ₂ O	Çözücüsüz	67
18	BF ₃ .Et ₂ O	Çözücüsüz	75



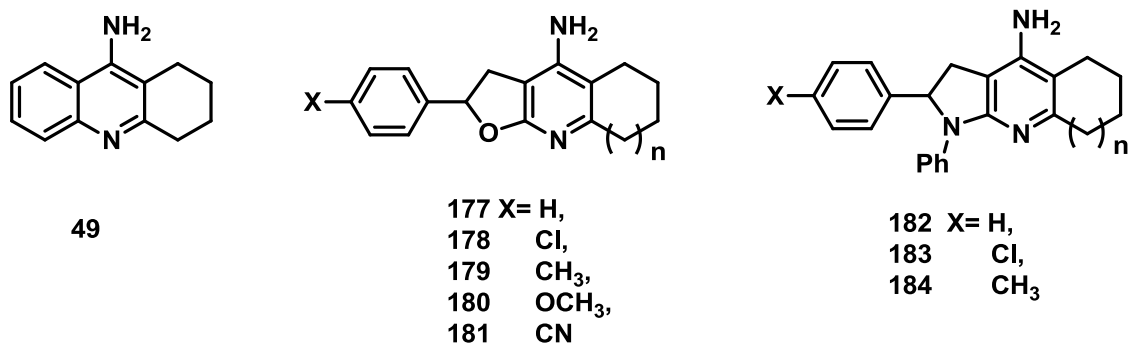
Şekil 2.31. Takrin ve türevlerinin eldesi için önerilen mekanizma

Hu ve arkadaşları tarafından SnCl₄ katalizörlüğünde 1-fenil-4-siyan-5-aminpirazol ün (170) β-ketoesterle (171) Friedlander halkalaşmasıyla yeni takrin analoglarını sentezlemişlerdir. Sentez için Şekil 2.31 deki mekanizmayı önermişlerdir (2011).



Şekil 2.32. 4-Siyan-5-aminpirazol ve β -ketoesterin kondenzasyonu için önerilen mekanizma

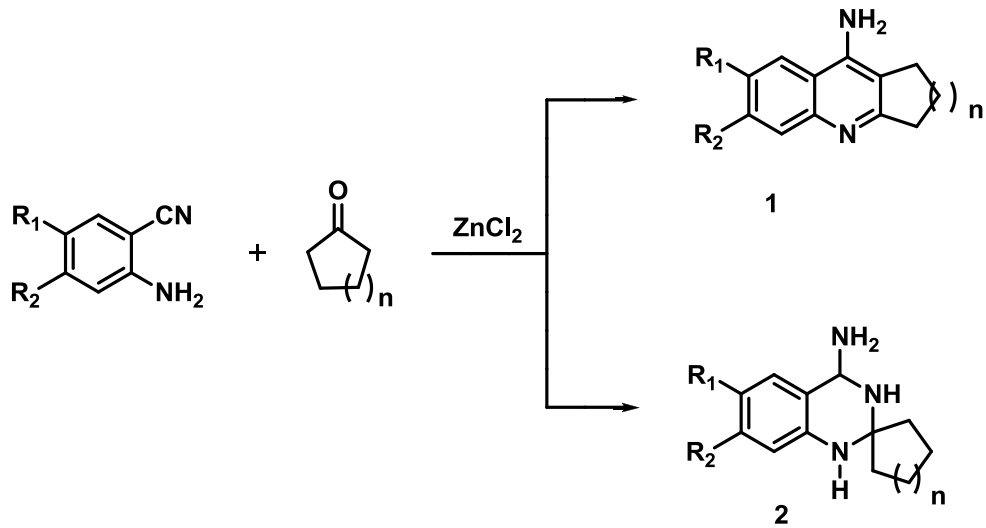
Furo [2,3-b] kinolin-4-amin (177) ve pirolo [2,3-b] kinolin-4-amin (182) türevlerinin bir dizi sentezi ve farmakolojik analizleri Martins ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Uygun ve seçilmiş sikloalkanonlar ile kolaylıkla elde edilebilen o-amin (furan/pirol) nitrillerin Friedländer tipi reaksiyonu ile çeşitli sübtitüe takrin analoglarını sentezlemiştir (2011). Furantakrinlerin ve piroltakrinlerin biyolojik gelişimi mikro düzeylerde butil kolin esterazın yüksek selektifte inhibitörü olduğunu göstermiştir (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. Sübtitüe furantakrin ve piroltakrinler

Friedlander halkalaşması polisüstitüe kinolinlerin, azoheterosiklik ve azoaromatik bileşiklerin sentezi için bilinen en yaygın yöntemdir (Lauer ve ark., 1936; Marvell ve Anderson, 1936; Wang ve ark., 2001; Ishihara ve ark., 1999). Ketonlar ile o-aminbenzonitrillerin Friedlander siklokondenzasyonu çok geniş bir şekilde açıklanmıştır (Friedlander, 1882; Zhao ve ark., 2007; Dormer ve ark., 2003; Palimkar ve ark., 2003) Bu yöntemle, asetilkolinesteraz inhibitörü (Moore ve Kornreich, 1963; Summers ve ark., 1986), insektisit (Elmegeed ve ark., 2004) antitümör ajanları (Sestili ve ark., 2004), nosiseptif reseptör antagonisti (Danish ve Prasad, 2004) gibi ilginç farmakolojik özelliklere sahip kinolin ve benzer bileşiklerin sentezide yapılmıştır.

Ketonlar ile süstitüe 2-aminbenzonitrilin (50) Friedlander kondenzasyonu ile takrin türevleri çalışmalarında Tang ve arkadaşları tarafından normal Friedlander ürünü olarak mevcut bileşiğin yeni bir moleküler yapıya dönüştüğü rapor edilmiştir (2012). Bu dönüşümün ana sebebi kullanılan Lewis asit katalizördür. $AlCl_3$ ve p-toluensülfonik asit kullanıldığında Friedlander kondenzasyonu için beklenen ana ürün çok oluşurken, yeni dönüşümlü ürün az oluşur. $CuCl$ ve $ZnCl_2$ kullanıldığında yeni dönüşümlü ürün daha fazla elde edilir (Tablo 2.5).

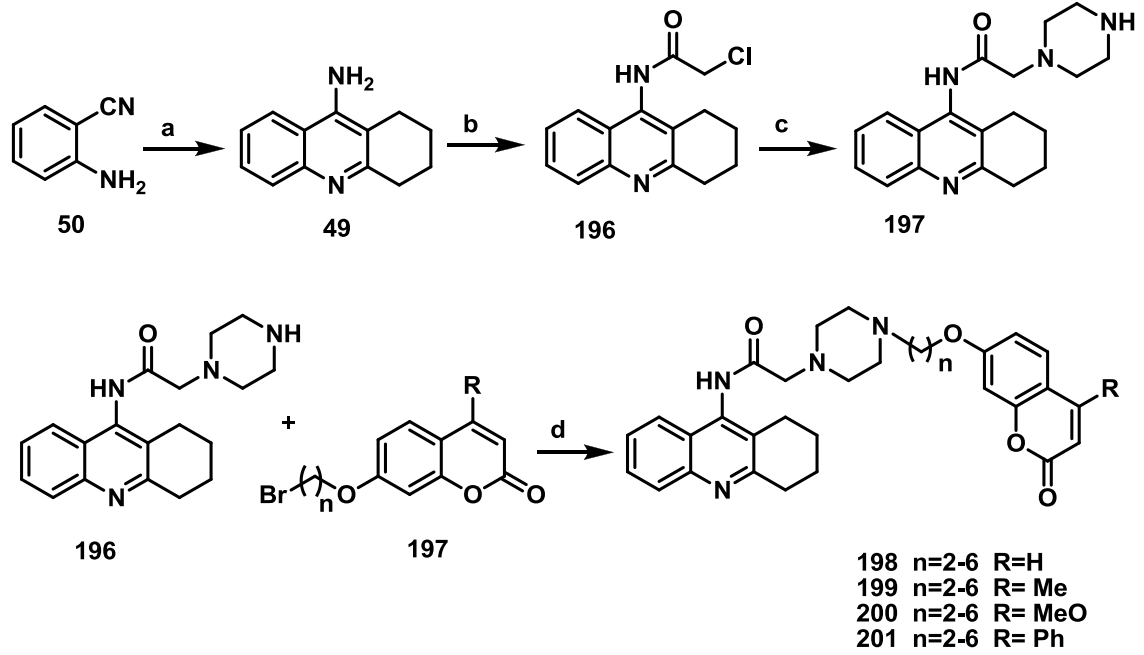


Şekil 2.34. Sikloheksan ile süstitüe o-aminbenzonitrilin farklı reaksiyonu

Tablo 2.5. Sikloheksan ile süstitüe o-aminbenzonitrilin farklı reaksiyonuna ait sonuçlar

Madde	R ₁	R ₂	n	T (°C)	Süre (h)	1 Verim (%)	2 Verim (%)
185	NO ₂	H	1	Refluks	1	15	70
186	NO ₂	H	2	Refluks	1	10	75
187	NO ₂	H	3	Refluks	1	7	80
188	H	Cl	1	Refluks	2	12	67
189	H	Cl	2	Refluks	1.5	15	70
190	H	H	1	Refluks	2.5	25	62
191	H	H	2	Refluks	2.5	21	64
192	H	CH ₃	1	160	4	11	25
193	CH ₃	H	2	160	4	12	23
194	OCH ₃	OCH ₃	1	160	4	15	28
195	OCH ₃	OCH ₃	2	160	4	10	25

Doğada bulunan kimyasallardan kumarin birçok bitki türünde çokça bulunmaktadır. Alzhemier hastalığı gibi nörolojik rahatsızlıklarla ilgili çok geniş bir aktiviteye sahip olması son yıllarda dikkat çekici olmuştur (Pisani ve ark., 2010; Zhou ve ark., 2008; Piazzzi ve ark., 2008; Novaroli ve ark., 2005). Kimyasal olarak sentezlenmiş kumarin analogları doğalları kadar iyi potansiyel AChE inhibitörü aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir (Bruhlmann ve ark., 2001; Anand ve ark., 2012). Alzhemier ilaç tasarımında kumarin ve takrin yapısının sergilediği avantajlara rağmen çok az sayıda çalışma yapılmıştır (Xie ve arkadaşları, 2013). Xie ve arkadaşları çalışmalarında alzhemier hastalığının tedavisi için Şekil 2.35 de görüldüğü gibi multifonksiyonel kolinesteraz inhibitörleri olarak takrin-kumarin hibritlerinin bir serisini sentezlemişlerdir.



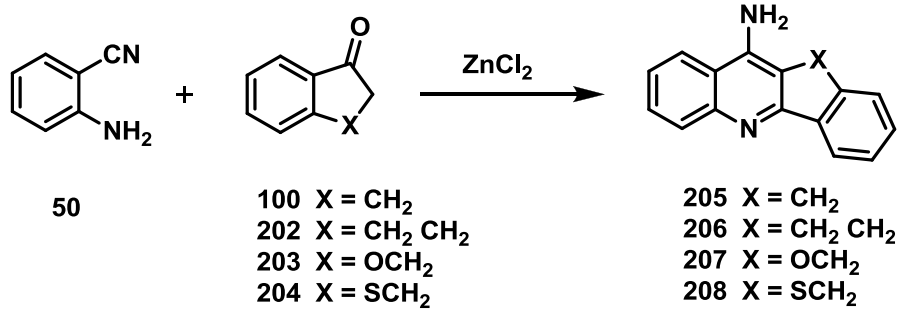
Reaktif ve Şartlar: a) sikloheksanon, tolen, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, reflüks, 24h; b) kloroasetil klorür, CH_2Cl_2 , trietilamin, $0^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$, 2h; c) piperazin, KI, EtOH, reflüks, 1 h, d) Susuz K_2CO_3 , CH_3CN , reflüks, 8 h

Şekil 2.35. Takrin-kumarin hibritlerinin sentezi

2.6. İndenokinolin ve Türevlerinin Sentezi

Anti-alzheimer çalışmaları için selektif, non-hepatoksit AChE inhibitörleri elde etmek için yapılan sentez çalışmalarında çok fazla molekül sentezlenmiştir. Farklı bir takrin analogu da indenkinolinlerdir. 9-Amin-1,2,3,4-tetrahidroakridin (49) çekirdeğinin trisiklik yapısı tetrasiklik yapıya genişletilmiştir.

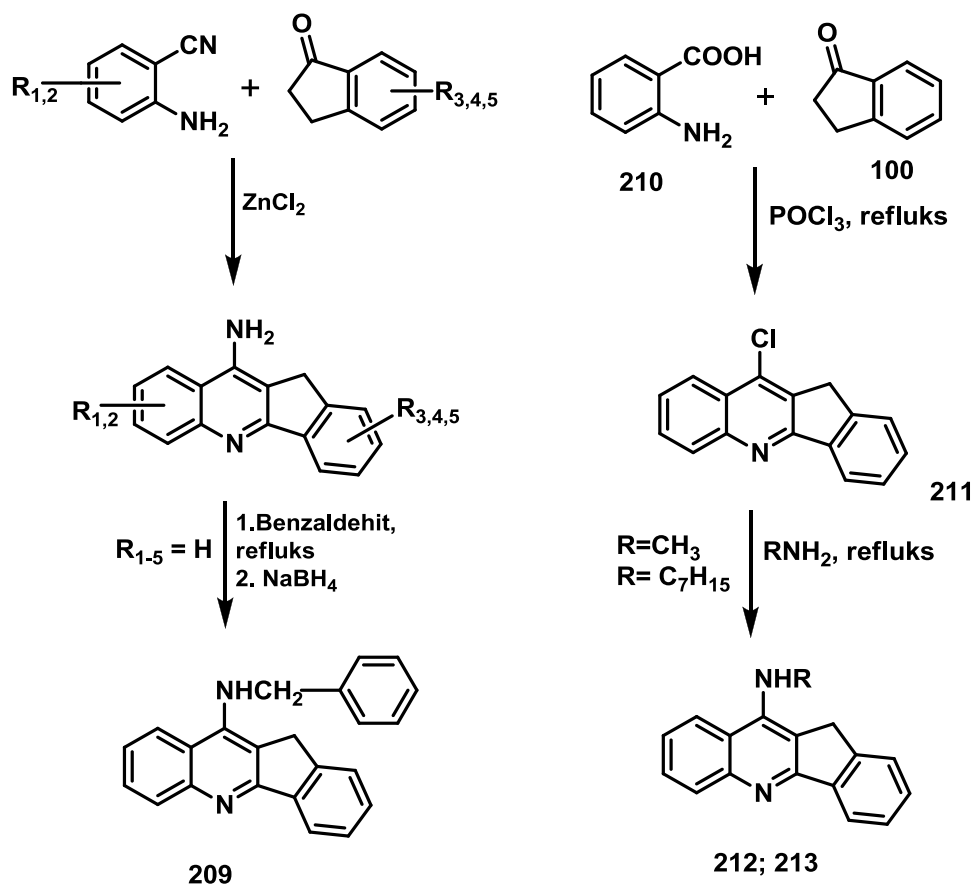
Sentezlenen bazı indenkinolinler, takrinden daha fazla AChE inhibitör aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Valenti ve ark., 1997). Çalışmalarında o-aminbenzonitril ve seçici ketonlar susuz ZnCl_2 varlığında ısıtılmıştır. Soğutulduktan sonra, reaksiyon karışımı hidroliz edilerek ürünler saflaştırılmıştır. Enzimlerden izole ettikleri AChE ve BuChE ile inhibitör aktiviteleri ölçülmüş ve 205 nolu molekülün IC_{50} değeri takrinden daha yüksek selektiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bunun sebebinin fenil ve kinolin halkası arasında metilen köprüsünün bulunması ve katı düzlemsel yapıya sahip olması olarak bildirilmiştir.



Şekil 2.36. İndenkinolinlerin sentezi

Önceki çalışmalarının etkin sonuçlarından dolayı Valenti ve Rampa'nın çalışma grubu sonraki yıllarda farklı indenkinolinlerin molekülerinin modellenmesi, sentezi ve kinetik çalışmalarını devam ettirmiştir. Çalışmalarında ZnCl₂ varlığında seçilmiş süstitüe aminbenzonitril ve indanonların kondenzasyonu ile indenkinolinleri sentezlemişlerdir. Daha sonra amino grubu üzerinde DMF içerisinde benzaldehit ile katalitik (Pd/C) hidrojenasyon yapılmıştır (2000), (Şekil 2.37).

Çalışmalarının IC₅₀ sonuçlarını elde etmişlerdir. Yapılan tüm pozisyonlardaki süstiüentli moleküllerin süstiüentsiz moleküle göre inhibitör aktiviteleri düşmüştür. Sonuçları Tablo 2.6 de verilmiştir (Rampa ve ark., 2000).

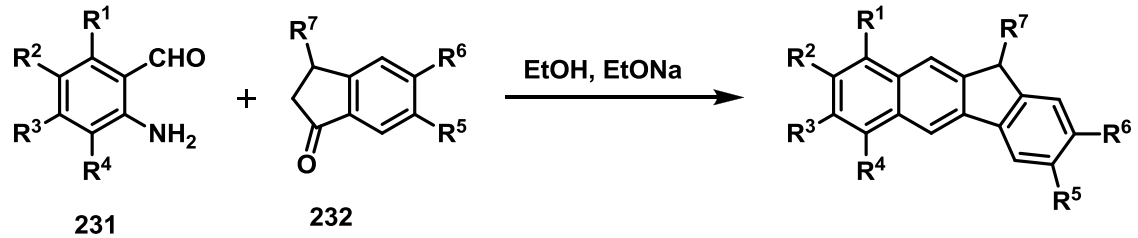


Şekil 2.37. Süstitüe İndenokinolinlerin sentezi

Tablo 2.6. İndenkinolin türevlerinin AChE inhibitör aktivitesi (IC_{50})

Madde	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC_{50} AChE (μM)
214	H	H	H	H	H	H	0.068±0.02
215	H	NO_2	H	H	H	H	> 100
216	H	NO_2	H	H	H	H	5.9±0.03
217	H	H	NO_2	H	H	H	67.5±5.9
218	H	H	NO_2	H	H	H	29.0±0.9
219	H	H	Cl	H	H	H	6.5±0.7
220	H	H	F	H	H	H	1.2±0.1
221	H	H	H	OCH_3	H	H	1.6±0.1
222	H	H	H	H	OCH_3	H	6.5±0.2
223	H	H	H	H	H	OCH_3	4.3±0.3
224	H	H	H	CH_3	H	H	3.9±0.2
225	H	H	H	H	H	CH_3	4.6±0.1
226	H	H	H	H	F	H	0.43±0.02
227	H	H	H	H	Cl	H	5.4±0.3
228	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	H	H	H	7.1±0.1
229	CH_3	H	H	H	H	H	1.3±0.05
230	C_7H_{15}	H	H	H	H	H	4.3±0.4
49	takrin						0.25±0.01

İndenkinolinlerin etkili ve çevreye duyarlı bir metotla sentezi için Feng Xu ve arkadaşları tarafından sodyum etoksit katalizörlüğünde 11H-inden[1,2-b]kinolinlerin sentezi çalışılmıştır (2006). Elde edilen sonuçlar Tablo 2.7 de gösterilmiştir.



Şekil 2.38. 11H-indeno[1,2-b]kinolinlerin sentezi

Tablo 2.7. Friedlander kondenzasyonunun reaksiyon sonuçları

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	T(h)	Verim %
233	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	F	H	4	65
234	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	Cl	H	3.5	71
235	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	Br	H	3	75
236	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	2	85
237	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	Ph	4	67
238	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	F	H	4	66
239	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Cl	H	3.5	72
240	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Br	H	3	75
241	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	Ph	4	66

2.7. Bromlu Azotlu-Heteroaromatik Bileşiklerin Elektrofilik ve Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları

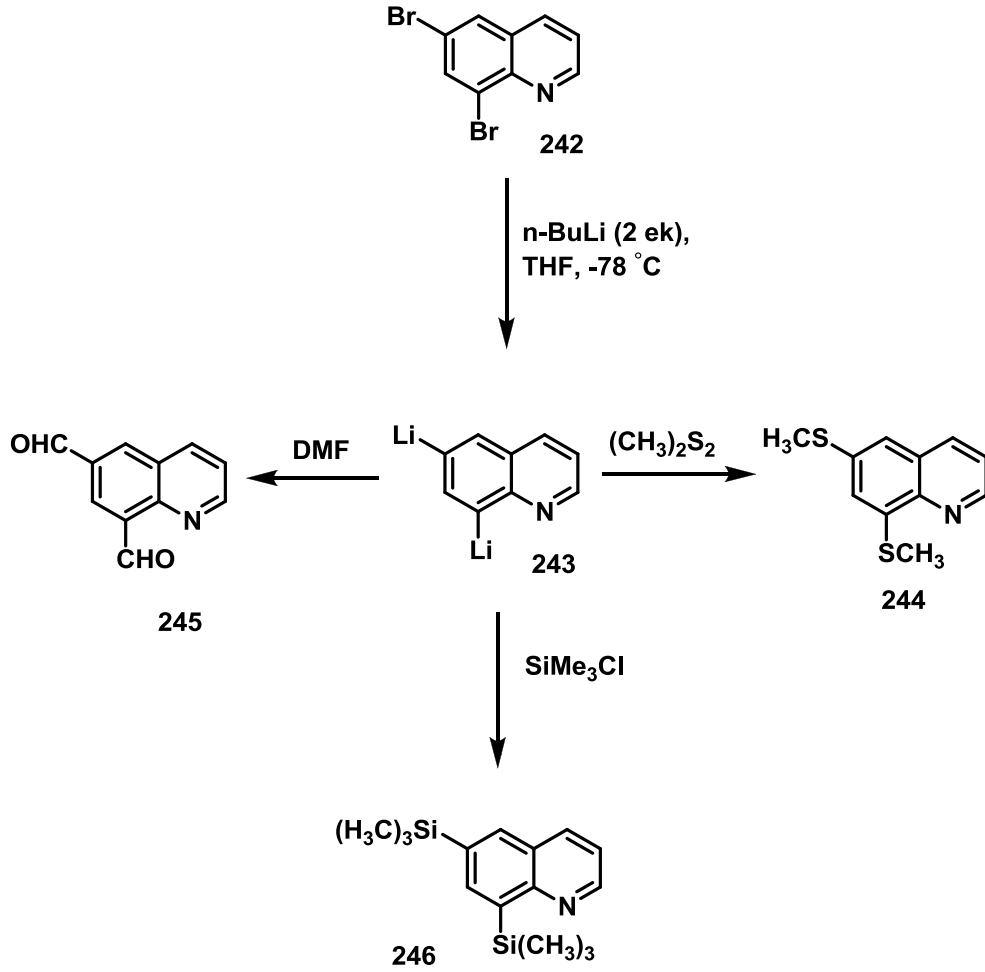
Aril halojenürlerin, elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları metal-halojen değişimi üzerinden yürümektedir. Metal halojen değişimini sağlamak için *n*-BuLi, *tert*-BuLi ve Grignard reaktifleri kullanılmaktadır.

Gilman ve arkadaşları (1939), lityum-halojen değişim reaksiyonları için bazı gözlemlerde bulunmuşlardır. Aril florürlerin değişime uğramadığı ve halojen değişim hızının I>Br>Cl olduğunu kaydetmişlerdir.

Tetrahidroakridin bromürlerin alkil lityumlarla reaksiyonu, azin (piridin, kinolin) ve diazinlerin polifonksiyonalize edilmesi için uygun bir metot olduğu görülmüştür.

Çünkü kinolinler lityum ara ürünleri elektrofilik saldırılara karşı yüksek reaktivite göstermektedir (Mongin ve Quéguiner, 2001; Turck ve ark., 2001, Ökten ve ark., 2013). Fakat metal-halojen değişimi reaksiyonlarına birkaç temel unsurun etki ettiği bilinmektedir. Reaksiyon atmosferi inert olmalıdır çünkü organolityumlar su buharı ve karbondioksit ile kolayca reaksiyon verirlerler. *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *tert*-BuLi gibi kuvvetli bazlar Et₂O ve THF ile oda sıcaklığında reaksiyona girerler bu yüzden reaksiyonlar çok düşük sıcaklıklarda (-78°C) gerçekleştirilir (Jones ve Gilman, 1954; Winkler ve Winkler, 1966; Harrowyen ve ark. 2001).

Ökten ve arkadaşları 6,8-dibromkinolin (242) bileşiğinin lityum-halojen değişimi reaksiyonunu inceleyerek, 6,8-disübstitüe-kinolin sentezlenmiştir. Bromlu kinolin, farklı elektrofillerle muamele edilmiş ve 6 ve 8 nolu karbon atomlarında seçici yer değiştirme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.38). Bu çalışmada, kinolinin tiyometil, silil ve aldehit türevleri olan 244, 245, 246 elde edilmiştir. (Ökten ve ark., 2013), (Şekil 2.39).

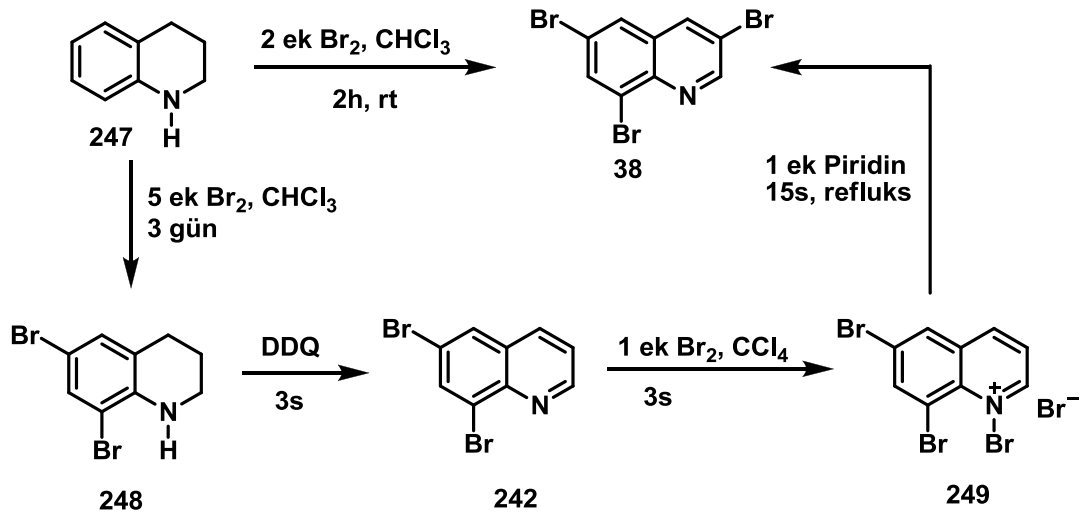


Şekil 2.39. Bromlu kinolinin elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları

Aril halojenürler, özellikle bromür ve iyodürler, ılımlı şartlarda nükleofillerle yer değiştirme reaksiyonları vererek yeni kinolin türevlerinin sentezinde kullanılabilirler. Aril halojenürler -CN, -NH₂, -OR, -OH gibi nükleofilik reaktiflere karşı düşük reaktivite gösterirler. Söz konusu reaktifler alifatik halojenürler kimyasında önemli rol oynadığı halde nükleofilik aromatik yer değiştirme için aynı etkinlik söz konusu değildir (Bunnett ve Zahler, 1951). NO₂ gibi elektron çekici gruplar bağlı ise aril halojenürlerin, özellikle orto veya para konumundaki reaktivitesinde büyük ölçüde artış gözlenir. Ancak klasik ısıtma altında istenilen verime ulaşabilmek için uzun reaksiyon zamanı ve etkin şartlara ihtiyaç duyulur. Mikrodalga kullanıldığında ise organik reaksiyonlar oldukça hızlanır.

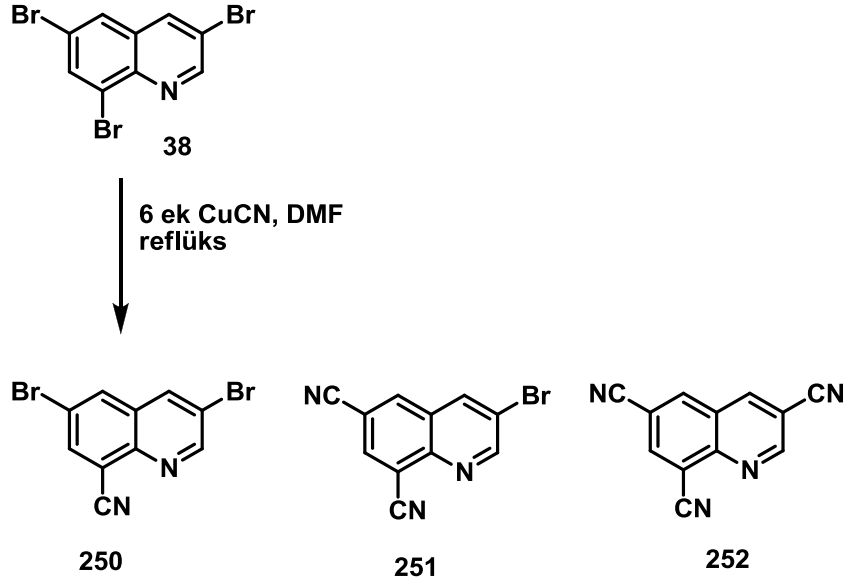
Nitril türevlerinin hazırlanmasında aril halojenürler başlangıç bileşiği konumundadır. Rosenmund-Von Braun reaksiyonları olarak da bilinen bir metotla aril halojenürler nitrillere dönüştürülebilmektedir. Bu reaksiyon 100-200°C de CuCN ile aril halojenürler kinolin ve piridin gibi heterosiklik bazik çözücülerde ısıtılarak uygulanmıştır. Fakat optimum verimler DMF ve DMSO gibi polar aprotik çözücülerde elde edildiği rapor edilmiştir (Newman ve Boden, 1961; Friedman ve Shechter, 1961; Bacon ve Hill, 1964). Anyonik CuCN kompleksleri, DMF içinde yüksek çözünürlüğe rağmen vinil halojenürler ve aril halojenürlerin nitrilleşmesi için CuCN e engel olduğu bildirilmiştir (House ve Fischer, 1969). Bu durumu çözebilmek için Friedman ve Shechter (1961) sulu demir klorür çözeltisi hazırlayarak, ekstraksiyon safhasında oluşan komplekslerin parçalanması sağlanmıştır.

Ökten ve Çakmak son zamanlarda yapılan bir çalışmalarında 1,2,3,4-tetrahidrokinolinin (247) 5 ekivalent ve 2 ekivalent moleküler bromu kullanarak 3,6,8-tribromkinolini ve 6,8-dibromkinolini elde etmişlerdir. Eisch metodunu (1961) kullanarak 6,8-dibromkinolini tekrar piridin varlığında bromlayarak 3,6,8-tribromkinolini oluştuğunu rapor edilmiştir (2015) (Şekil 2.40).



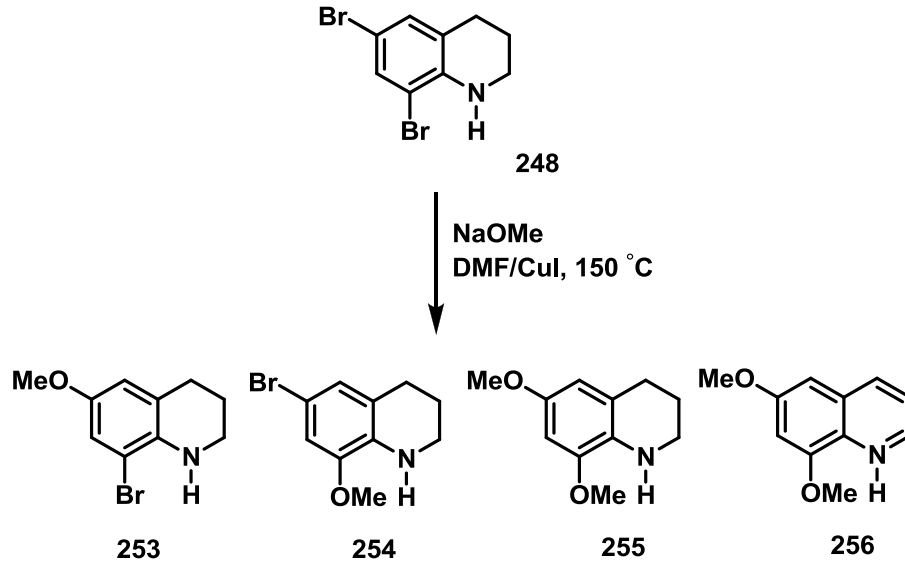
Şekil 2.40. Tetrahidrokinolinin brominasyonu

Çalışmalarının devamında 3,6,8-tribromkinolinin (38) DMF içerisinde CuCN ile reaksiyonunda siyan grubu brom ile nükleofilik olarak yerdeğiştirerek siyanokinolinlerin bir karışımı **250**, **251**, **252** elde edilmiştir (2015) (Şekil 2.41).



Şekil 2.41. Siyanokinolinlerin sentezi

Ökten ve arkadaşları 2013 yılında dibrom-tetrahidrokinolinin (248) DMF içerisinde ve CuI varlığında kaynama sıcaklığında NaOCH₃ ile muamalesi sonucu metoksikinolin karışımı olan 253, 254, 255, 256 ürünleri elde etmiştir. Bu azotlu aromatik halkalar için önemli bir nükleofilik bir yerdeğiştirme reaksiyonudur (Şekil 2.42).



Şekil 2.42. Metoksikinolinlerin sentezi

Metoksi kinolin yapısı gibi alkil aril eterlerin eldesi için birçok araştırma yapılmıştır. Nitekim, Bacon ve Rennison (1969) yüksek verimlerde (%80-100) alkil aril eterlerin eldesinin bakır iyodür katalizörlüğünde birincil alkollerin alkoksitleri ile aril halojenürler arasında 100-120 °C de meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu tür reaksiyonlarda aril halojenür:alkoksit:CuI optimum oranları 1:3:0,5 olarak belirlenmiştir (Bacon ve Rennison, 1969, Lindley, 1984). Yine bu tür reaksiyonların en iyi yönlerinden birisi tek reaksiyon kademesinde, yapıdaki tüm brom atomlarının metoksit gibi alkoksitlerle yer değiştirebilmesidir. Bilindiği üzere, metoksit grubu bağlı olduğu aromatik yapıyı elektronca zenginleştirmektedir.

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Tez projesi kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Araştırma Laboratuvarı-I'de gerçekleştirilmiştir.

3.1. Materyal

3.1.1. Kimyasal malzemeler

3.1.1.1. Reaktifler

2-Aminbenzonitril (Aldrich), moleküler brom (Merck), CuCN (Aldrich), N-brom süksinimit (Aldrich), perbenzoik asit (Merck), sikloheksanon (Aldrich), siklopentanon (Aldrich), sikloheptanon (Aldrich), sikloheksadion (Aldrich), sikopentadion (Aldrich), sikloheptadion (Aldrich), InCl₃ (Aldrich), FeCl₃ (Aldrich), ZnCl₂ (Aldrich), AlCl₃ (Aldrich), BiCl₃ (Aldrich), 4-bromindanon (Aldrich), 5-bromindanon (Aldrich), 6-bromindanon (Aldrich), metalik sodyum (Merck), CuI (Aldrich), n-butillityum (Merck, 8.01660.0100, %15 sol. In Hexane), DDQ (Alfa Easer, A11879, %98+), dimetildisülfür (Aldrich, Cas No: 624-92-0, %99,0+), trimetilsililklorür (Merck), NaHCO₃ (Merck), NaOH (Merck), bu reaktifler ticari olarak temin edilmiştir.

3.1.1.2. Çözücü ve kurutucular

Metilenklorür, kloroform, hekzan, karbontetraklorür, etilasetat, benzen, toluen, dietiler, dimetilformamit, metanol, tetrahidrofuran, dimetilsülfoksit, nitrobenzen literatürde belirtilen yöntemlere göre saflaştırılarak kullanılmıştır (Armarego ve Perrin, 1997). ^1H NMR ve ^{13}C NMR analizleri için kullanılan CDCl_3 ise saf olarak temin edildiğinden (Merck) ve CD_6SO_2 (Merck) saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır.

Tetrahidrofuran: (Merck, katalog no: 2932 11 00, %99) THF (250 mL)'deki önemli safsızlıklar su ve peroksitlerdir. Suyun büyük bir çoğunluğu çözücü NaOH (5 g) üzerinde bir gece bekletildiğinde uzaklaşmaktadır. Süzüldükten sonra bir miktar küçük parçalara ayrılmış potasyum veya sodyum (5 g) içinde, indikatör olarak az miktarda benzofenon (2 g) ilave edilerek ortamda suyun kalmadığını gösteren mavi renk oluşuncaya kadar geri soğutucu altında kaynatılır. Azot atmosferinde destillenerek moleküler elek (4 A°) üzerinde muhafaza edilir (66°C).

Metanol: (Merck, 1.06008, %99.5) Metanol (100 mL) CaO (15 g) üzerinden 2-3 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Daha sonra azot atmosferinde moleküler elek bulunan musluklu balona alınır (64°C).

Dimetilformamit: (Merck, 822275, %99) DMF (250 mL) azot atmosferinde moleküler elek (30 g) üzerine destillenir. Sodyum sülfat (Na_2SO_4) ve kalsiyum klorür (CaCl_2) kurutucu olarak kullanılır (150°C).

Toluen: (Merck, 1.08323, %99) Der. H_2SO_4 ile iki kez (100 mL /1L) çalkalanır. Bir kez su ile bir kez de %5 NaHCO_3 ile yıkanır. Tekrar su ile yıkanıp CaSO_4 üzerinden kurutulur. Fraksiyonlu damıtma düzeneği ile saflaştırılır (110,6°C).

Moleküler sieve: Merck kalitede ticari olarak satın alınmıştır.



Sodyum Sülfat: teknik kalitede kurutma işlemleri için kullanılmıştır. Gece boyu 80 °C lik etüvde bekletilerek kurutulur.

3.1.1.3. Kolon dolgu maddeleri




Ayırma ve saflaştırma işlemlerinde çoğunlukla klasik kolon kromatografisine müracaat edilmiştir. Dolgu maddesi olarak Merck markalı silikajel 60-230 mesh kullanılmıştır. Kolon kromatografisinde hareketli faz olarak hekzan-etilasetat, hekzan-kloroform, kloroform-metanol karışımlarından istifade edilmiştir.

3.1.2. Araçlar

Tablo 3.1. Kullanılan Cihazlar, Buldukları Yerler ve Markaları

Kullanılan Cihazlar	Bulduğu Yer	Markası	Cihazların Fotoğrafları
Magnetik Karıştırıcı	SAÜ-Kimya Bölümü- Org.Arş.-1	Heidolph-MR Hei-Standard	
Mantolu ısıtıcılar	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1		
Döner Buharlaştırıcı	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1	Heidolph-Laborota 4003 digital	

Tablo 3.1. (Devamı)

Kullanılan Cihazlar	Bulunduğu Yer	Markası	Cihazların Fotoğrafları
FTIR	SAÜ- Kimya Bölümü	1. SHIMADZU Prestige-21 (200 VCE) 2. PerkinElmer	
N ₂ Gaz Sistemi	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1		
¹ H- NMR (300 MHz)	SAÜ-Kimya Bölümü	VARIAN marka Infinity Plus 300 MHz	
¹³ C- NMR (75 MHz)	SAÜ- Kimya Bölümü	VARIAN marka Infinity Plus 300 MHz	
¹ H- NMR (600 MHz)	Çankırı Karatekin Üniv. Kimya Bölümü	AGILENT 600 MHz	
¹³ C- NMR (150 MHz)	Çankırı Karatekin Üniv. Kimya Bölümü	AGILENT 600 MHz	
GC-Mass	Çankırı Karatekin Üniv. Kimya Bölümü	AGILENT 6530 Accurate-Mass	

Tablo 3.1. (Devamı)

Kullanılan Cihazlar	Bulunduğu Yer	Markası	Cihazların Fotoğrafları
Erime Noktası Tayini Cihazı	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1	MPM-H1	
Çeker Ocak	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1		
Daldırmalı soğutucu (-40 °C)	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1	Thermo EK45	
Daldırmalı soğutucu (-90 °C)	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1	Julabo FT902	
Su silkilasyonu ve soğutucu cihazı	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1	SENUR 24L	

Tablo 3.1. (Devamı)

Kullanılan Cihazlar	Bulunduğu Yer	Markası	Cihazların Fotoğrafları
Termostat	SAÜ- Kimya- Org.Arş.-1	Kerman	
Hassas Terazı	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1	Precisa	
Etüv	SAÜ- Kimya Bölümü- Org.Arş.-1	Thermo, Heraeus	

3.2. Yöntem

3.2.1 Saflaştırma yöntemleri

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

3.2.1.1. Kolon kromatografisi

Reaksiyonlarda oluşan ürün karışımlarından ürünleri ayrılması ya da saflaştırılmasında silikajel kolon kromatografisi kullanıldı. Bu amaçla, dolgu

maddesi olarak Silikajel 60 (0,063-0,200 mm, 70-230 mesh ASTM, Merck) ve yürütücü çözücü olarak hekzan, etil asetat kullanıldı.

Cam kolon (5 cm eninde, 80 cm boyunda), hekzan ile bulamaç hale getirilen kolon dolgu maddesi (ayrılacak madde miktarına bağlı olarak) belirli miktarda doldurulur. Ayırma işlemine tabii tutulacak olan madde konsantre bir şekilde kolona damla damla yüklenir. Yürütme çözücüsünün polaritesi, kolona yüklenen madde karışımındaki ürünlerin polaritesine göre ayarlanır. Yürütme işlemine apolar çözücü olan hekzan ile başlanır. Daha sonra polaritesi ayarlanan çözücü ile yürütme işlemine devam edilir. 20 mL lik fraksiyonlar toplanır. Toplanan fraksiyonlardaki maddeler ince tabaka kromatografisi ile incelenir ve benzer olan eluentler birleştirilerek çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır.

3.2.1.2. İnce tabaka kromatografisi

Reaksiyon takibi ve kromatografik kolonla ayrılmayan ve Rf değerleri birbirine çok yakın fraksiyonlarda maddelerin saflaştırılmasında preparatif ince tabaka kromatografisi kullanıldı (Silikajel 60 HF Preparatif, Merck, 2547366).

Reaksiyon esnasında oluşan ürünlerin takibi için reaksiyon muhtevassından ve başlangıç maddelerinden kapiler ile numune alınarak ince tabakaya yan yana uygulanır. İnce tabaka kromatografi kabına polaritesi düşük çözücü karışımı eklenerek üzerine numune uygulanan ince tabaka yerleştirilir. Uygulanan numunelerin belirli bir seviyede yürütülmesi sağlanır ve ince tabaka çözücü karışımı kabından çıkartılarak UV altında kaç maddenin oluştuğu ve Rf değerleri belirlenir. Kolon kromatografisi için çözücü polaritesi belirlenir.

3.2.1.3. Kristallendirme

Reaksiyon sonunda oluşan ürünler izole edildikten sonra kloroform/hekzan ve diklorometan/hekzan karışımı çözücü sistemlerinde konsantre bir şekilde çözüldükten sonra oda sıcaklığında kristallenmeye bırakılır ve saat saat takip edilir.

Kristallenme başlandığında buzdolabına konulur. Kristallenme tamamlandıktan sonra kristal üstü ayrılarak tekrar kristallenmeye bırakılır. Ayrılan kristaller döner buharlaştırıcı ile kurutulur.

3.2.2. Brominasyon reaksiyonları

3.2.2.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu

Etkin geri soğutucu altında CCl_4 kaynama sıcaklığındaki reaksiyon çözeltisine basınç dengeli damlatma hunisindeki gerekli olan oranda hazırlanmış brom çözeltisi damla damla ilave edildi. Bromun aşırısı ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Gerek görüldüğünde, madde silikajel kolonlarında saflaştırıldı ve kristallendirildi.



Şekil 3.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu

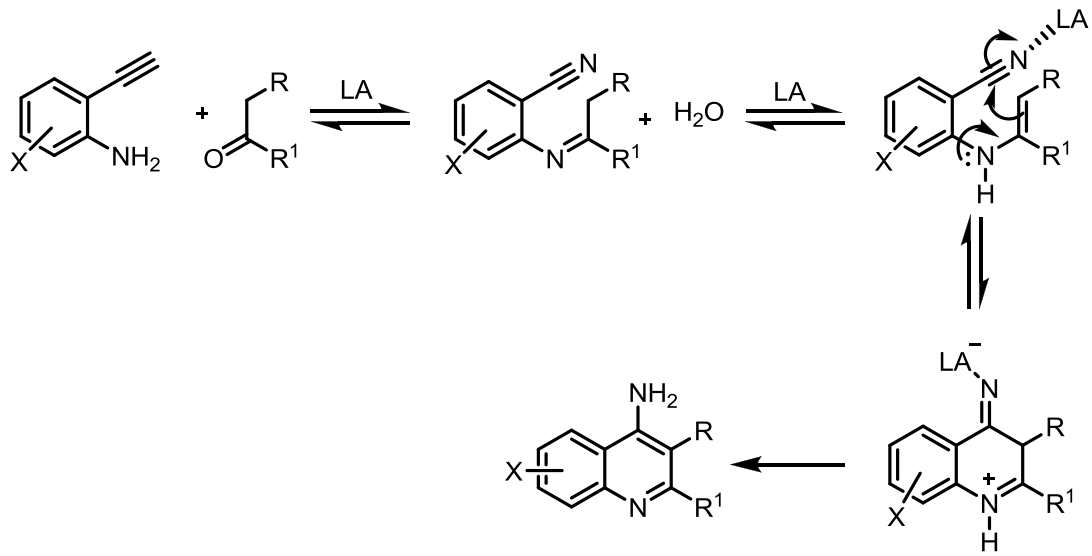
3.2.2.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon

Bunun için uygun polar çözücü (kloroform, metilen klorür, asetik asit v.b.) seçildi. Daldırmalı soğutucu, buz-su banyosu, buz-tuz banyosu veya aseton-sıvı azot karışımı ile oluşturulan düşük sıcaklıklarda (0 ile $-40^{\circ}C$) gerçekleştirilen bu metot, iyonik

mekanizma ile yürütüldü. Reaksiyon süresinin belirlenmesi ve ürün oluşumu takibini TLC işlemi yapılarak karar verdi. Klasik saflaştırma işlemleri uygulandı.

3.2.2.3. Friedlander Reaksiyonu

Friedlander reaksiyonu genel olarak bir aromatik 2-amin-süstitüe karbonil bileşiğiyle bir süstitüe reaktif metilen grubu içeren karbonil bileşiğinin asit veya baz katalizli kondenzasyonu olarak tanımlanır (Contelles 2009).



Şekil 3.2. Takrin eldesine ait önerilen mekanizma

Takrin ve analoglarının sentezi için önerdiğimiz mekanizma Şekil 1’de verilmiştir. Bu mekanizmaya göre halkalı keton bileşiğiyle 2-aminbenzonitril arasında bir imin oluşturmak için kondenzasyon tepkimesi gerçekleşir. Lewis asiti ise aromatik halka üzerindeki siyanür grubu üzerinden elektron yoğunluğunu azaltarak halka kapanması gerçekleşir.

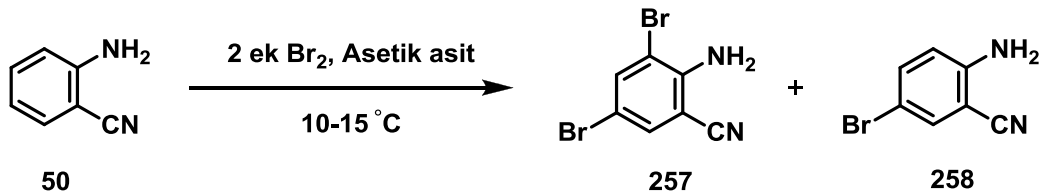
Friedlander reaksiyonu havaya duyarlı susuz Lewis asitleriyle gerçekleştirileceğinden özel enjektör sistemiyle inert atmosfer altında çalışılması gerektirir. İki boyunlu balonda kuru ve taze destillenmiş toluen çözücüsü içerisinde keton türevleri, 2-aminobenzonitril, Lewis asiti (InCl₃, ZnCl₂, BiCl₃, FeCl₃, AlCl₃) ve moleküler sieve kullanılarak 12 ile 24 saat arası kaynama sıcaklığında ısıtılır.

Daha sonra reaksiyon balonuna 2M NaOH eklenerek kaynama sıcaklığında 12 ile 24 saat arası tekrar ısıtılır. Bu reaksiyon şartları ile tek kap şeklinde istenilen ürünler sentezlenmiştir.

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. 2-Aminbenzonitrilin Bromlama Çalışması

4.1.1. 2-Aminbenzonitrilin 2,1 ek Br₂ ile brominasyon reaksiyonu



Şekil 4.1. 2-Aminbenzonitrilin 2,1 ek Br₂ ile brominasyon reaksiyonu

Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (100 mL), glasiyel asetik asit (5 mL) içerisinde 2-aminobenzonitril (50) (1,18 g, 0,01 mol) çözüldü. Reaksiyon karışımı karıştırılmaya başlandı. Asetik asit (10 mL) içerisinde Br₂ (3,2 g, 0,02 mmol) basınç dengeli damlatma hunisine konuldu ve 15 dk içerisinde sıcaklık 10-15°C iken reaksiyon balonuna yavaş bir şekilde verildi. Br₂ çözeltisi eklenildikten 5 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı soğuk su-buz karışımı üzerine döküldü. Çökelti oluştu ve süzüldü. Oluşan beyaz katı saf su (150 mL) ile yıkandı. Beyaz katı etüvde (75 °C) 60 dk kurutuldu. TLC incelemesi sonucu 2 ürün karışımı olduğu anlaşıldı. Silikajel ile hazırlanan uzun bir kolon ile dibrom 257 ve mono brom 258 bileşiği hekzan-kloroform karışımıyla izole edildi. (Şekil 4.1) Bu iki ürün, literatür incelemesi sonucu daha önce sentezlendiği görülmüştür (Nakhaive ark., 2010).

2-Amin-5-brombenzonitril (258); Erime noktası: 94–95°C.

FTIR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹) : 3434-3351 (NH₂), 2218 (C≡N) 828 (C-Br).

^1H NMR(300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, ppm): δ 7,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,26 (brs, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ 151,0 (s), 136,7 (d), 133,9(d), 117,3 (d), 116,8 (s), 105,2 (s), 95,0 (s).

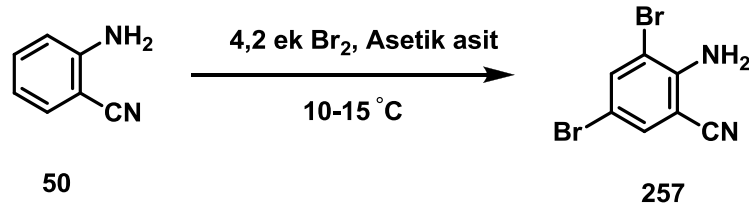
2-Amin-3,5-dibrombenzonitril (257); Erime noktası: 156-156,5°C

IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}) : 3470-3359 (NH_2), 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 870 (C-Br).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 4,9 (brs, 2 H).

^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 146,4, 139,6, 133,8, 115,8, 109,9, 108,4, 98,1 ppm.

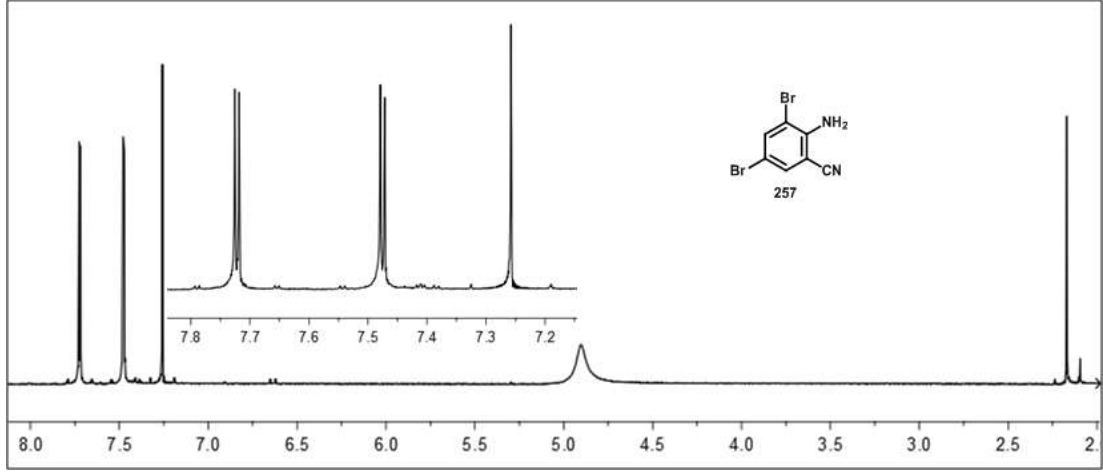
4.1.2. 2-Aminbenzonitrilin 4,2 ek Br_2 ile brominasyon reaksiyonu



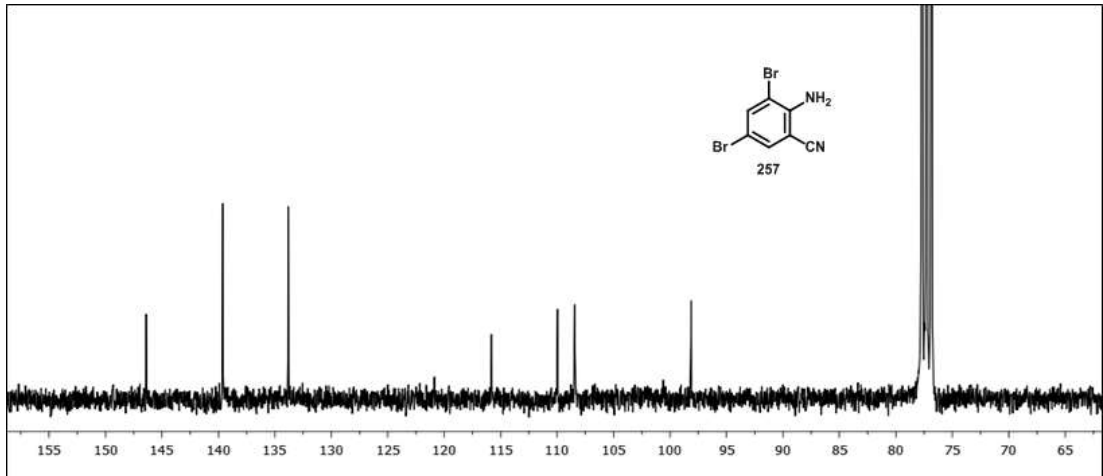
Şekil 4.2. 2-Aminobenzonitrilin 4,2 ek Br_2 ile brominasyon reaksiyonu

Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (100 mL), glasiyel asetik asit (5 mL) içerisinde 2-aminbenzonitril (50) (1,18 g, 0,01 mol) çözüldü. Reaksiyon karışımı karıştırılmaya başlandı. Asetik asit (10 mL) içerisinde Br_2 (3,2 g, 0,02 mmol) basınç dengeli damlatma hunisine konuldu ve 15 dk içerisinde sıcaklık 10-15°C iken reaksiyon balonuna yavaş bir şekilde verildi. Br_2 çözeltisi eklenildikten 5 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı soğuk su-buz karışımı üzerine döküldü.

Çökelti oluştu ve süzüldü. Oluşan beyaz katı saf su (150 mL) ile yıkandı. Beyaz katı etüvde (75°C) 60 dk kurutuldu. Verim %98 dir (Şekil 4.2).



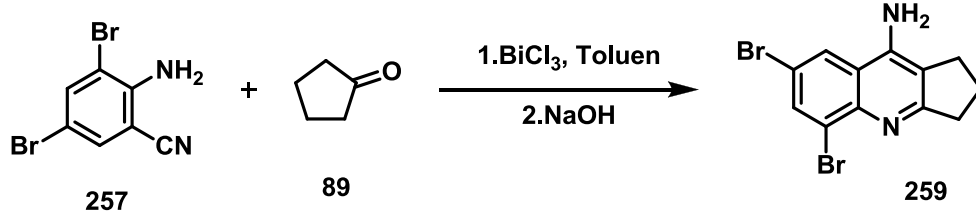
Şekil 4.3. 2-Amin-3,5-dibrombenzonitril bileşiğinin ¹H NMR spekturumu



Şekil 4. 4. 2-Amin-3,5-dibrombenzonitril bileşiğinin ¹³C NMR spekturumu

4.2. Friedlander Reaksiyonuyla Brom Türevli Takrin Analoglarının Sentezi

4.2.1. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşiğinin sentezi



Şekil 4.5. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşiğinin sentezi

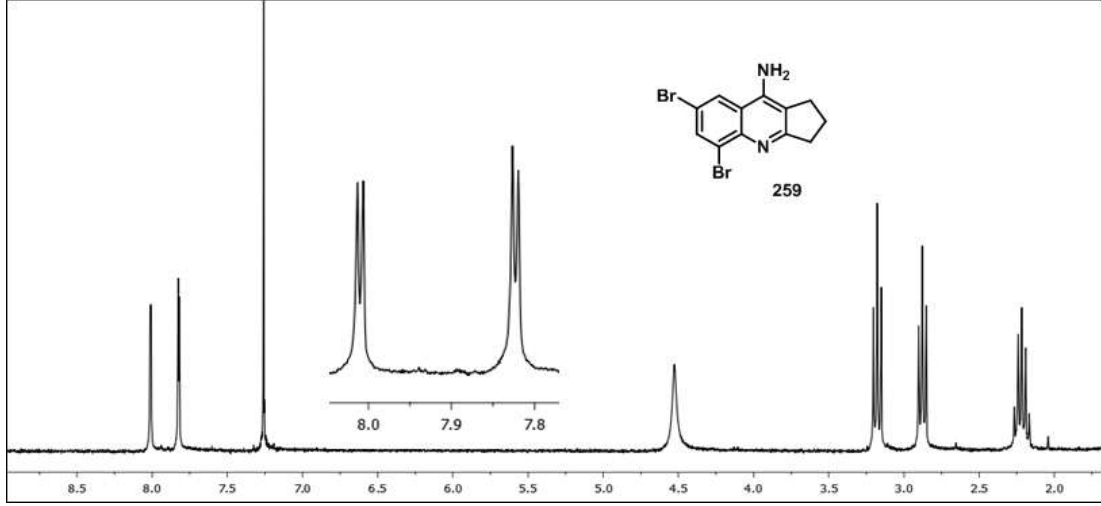
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), 10 mL toluen içerisinde 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) (0,55 g, 2 mmol), siklopentanon (89) (0,19 g, 2,2 mmol) karışımına Lewis asidi olarak BiCl₃ (0,76 g, 2,4 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı 2M 10 mL NaOH çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 24 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl₃ ile (3x40 mL) ekstrakte edildi, organik faz toplanıp ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatörde uçuruldu ve beyaz renkli katı elde edildi. Verim %18, (Şekil 4.5). Aynı reaksiyon InCl₃ Lewis katalizörlüğünde yapıldı ve verim %39 olarak hesaplandı. Erime noktası: 273°C.

IR (neat, $\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3456-3338 (NH₂), 3222 (Arom. C-H), 3081-2956 (Alif. C-H), 2050, 1980, 1738, 1635 (C=N), 1477, 1359, 856, 778, 738, 666 (C-Br).

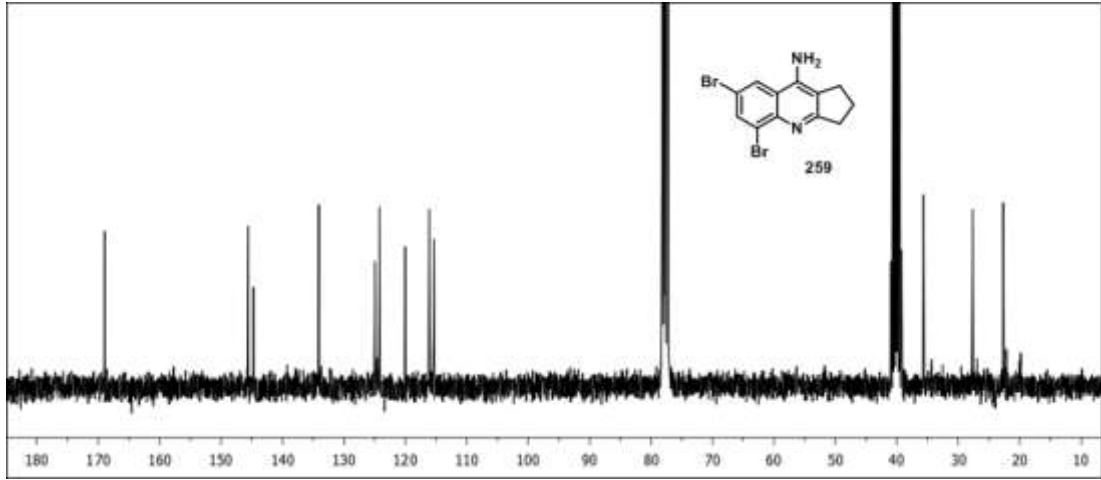
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,17- 2,27 (m, 2H, CH₂), 2,88 (t, 2H, J=6,0 Hz CH₂), 3,18 (t, 2H, J=6,0 Hz CH₂), 4,53 (brs, 2H, NH₂), 7,82 (d, 1H, J=1,8 Hz, ArH), 8,01 (d, 1H, J=1,8 Hz, ArH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 22,7, 27,7, 35,7 (CH₂), 115,4, 116,1, 120,1 (C), 124,2 (CH), 125,0 (C), 134,1 (CH), 144,8, 145,6, 169,0 (C).

HRMS (ESI) m/z: Hesaplanan $C_{12}H_{10}N_2Br_2$ $[M + H]^+$ 340.9289; Bulunan: 342.8920 (100.0%), 340.8948 (51.4%), 344.8907 (48.6%)

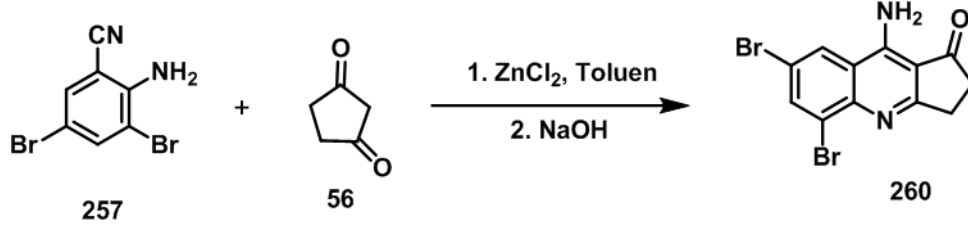


Şekil 4.6. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşığının 1H NMR spekturumu



Şekil 4.7. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşığının ^{13}C NMR spekturumu

4.2.2. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiminin sentezi



Şekil 4.8. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiminin sentezi

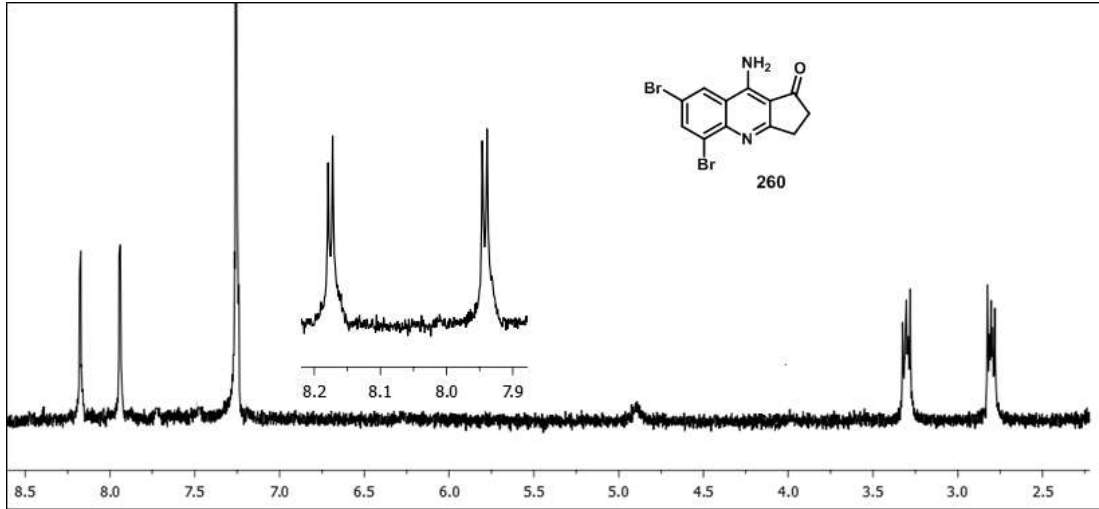
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), 8 mL toluen içerisinde 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) (0,55 g, 2 mmol), siklopentandion (56) (0,22 g, 2,2 mmol) karışımına Lewis asidi olarak ZnCl₂ (0,33 g, 2.4 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı 2 M 10 mL NaOH çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 24 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl₃ ile (3x50 mL) ekstrakte edildi, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu ve beyaz renkli katı elde edildi (Şekil 4.8). Verim %3 olarak hesaplandı. Aynı reaksiyon InCl₃ ile yapıldığında verim %8 iken AlCl₃ ile yapıldığında reaksiyon gerçekleşmedi. Erime noktası: 229°C.

IR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3327-3072 (NH₂), 3046-2924 (Alif. C-H), 1640 (C=O), 1574, 1489, 1382, 1201 (C-O), 1039, 823, 748 (C-Br).

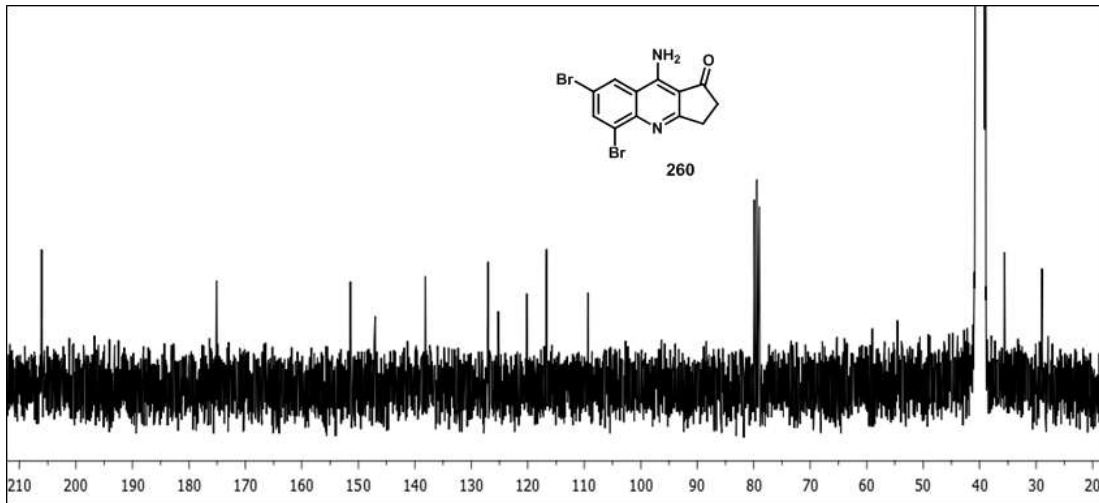
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,78-2,82 (m, 2H, CH₂), 3,28-3,32 (m, 2H, CH₂), 4,89 (brs, NH₂), 7,94 (d, 1 H, J=2,1 Hz, ArH), 8,18 (d, 1H,J=2,1Hz, ArH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm) : δ 205,8, 174,1, 151,4, 147,1, 138,1, 127,0, 125,1, 120,0, 116,9, 109,3, 35,8, 28,9.

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $C_{12}H_8N_2Br_2$ $[M + H]^+$ 354.9082; bulunan: 357.1023 (100.0%), 354.9851 (51.4%), 358.9894 (48.6%).

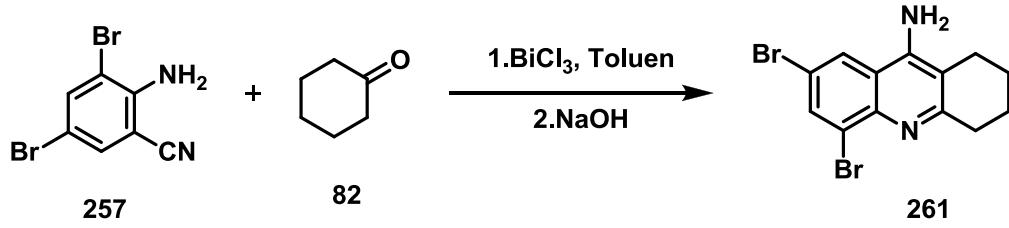


Şekil 4.9. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiğinin 1H NMR spektrumu



Şekil 4.10. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.2.3. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahydroakridin bileşiğinin sentezi



Şekil 4.11. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahydroakridin bileşiğinin sentezi

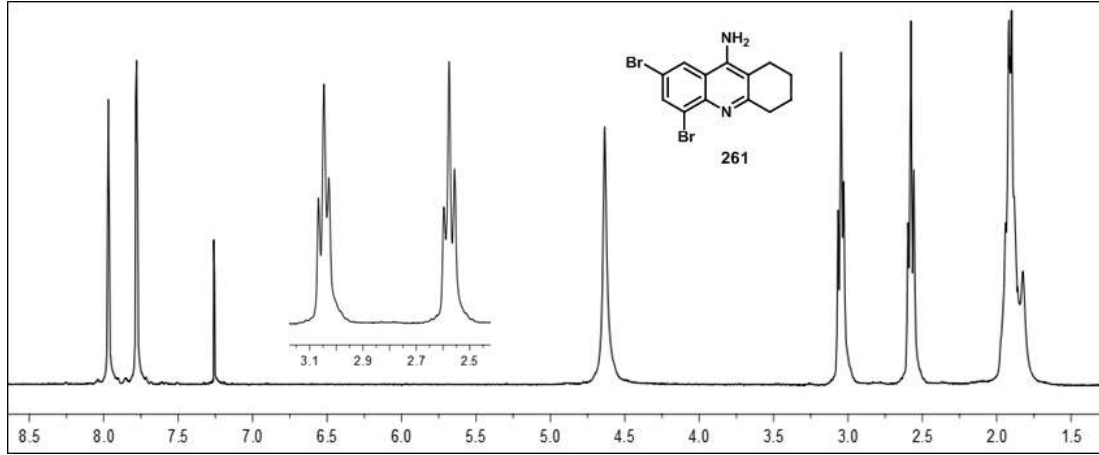
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), 12 mL toluen içerisinde 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) (0,55 g, 2 mmol), sikloheksanon (82) (0,22 g, 2,2 mmol) karışımına Lewis asidi olarak BiCl₃ (0,76 g, 2,4 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı 2M 10 mL NaOH çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 24 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl₃ ile (3x40 mL) ekstrakte edildi, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu ve sarı renkli kristaller elde edildi (Şekil 4.11). Verim %58 dir. Aynı reaksiyon Lewis asiti olarak InCl₃ katalizörlüğünde yapıldığında %68 verimle 9-amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahydroakridin eldesi sağlanmıştır. Erime noktası: 174,5°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3475-3338 (NH₂), 3237 (Arom. C-H), 3079-2864 (Alif. C-H), 1647 (C=N), 1478, 1350, 855-733 (C-Br).

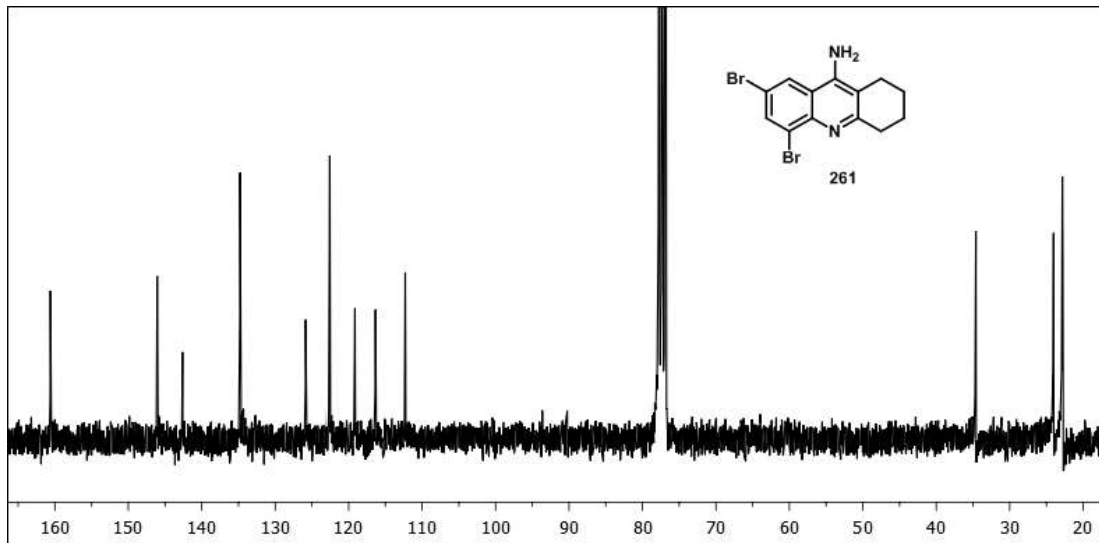
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,82-1,94 (m, 4H, 2CH₂), 2,58 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 3,05 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 4,64 (brs, 2H), 7,78 (d, 1H, J=1,8 Hz, ArH), 7,97 (d, 1H, J=1,8Hz, ArH) .

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 160,6, 146,1, 142,6, 134,8, 125,9, 122,6, 119,2, 116,4, 112,3, 34,6, 24,0, 22,8 (2C).

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $C_{13}H_{12}N_2Br_2$ $[M + H]^+$ 354.9445; bulunan: 356.8999 (100.0%), 354.9002 (51.4%), 358.9005 (48.6%). FT-IR (cm^{-1}): 3475, 3338, 3237, 3079, 2936, 2864, 1647, 1478, 1350, 855, 733.

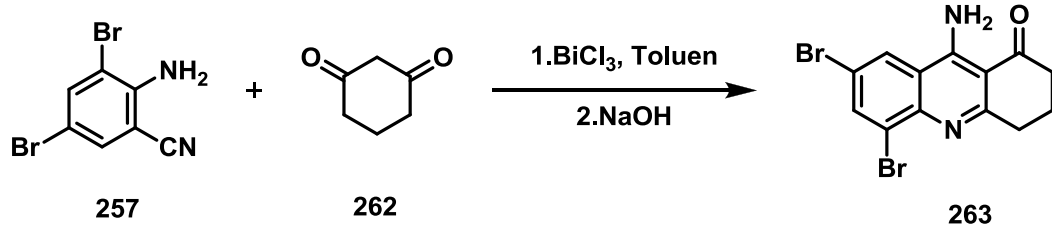


Şekil 4.12. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahydroakridin bileşiğinin 1H NMR spekturumu



Şekil 4.13. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahydroakridin bileşiğinin ^{13}C NMR spekturumu

4.2.4. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiminin sentezi



Şekil 4.14. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiminin sentezi

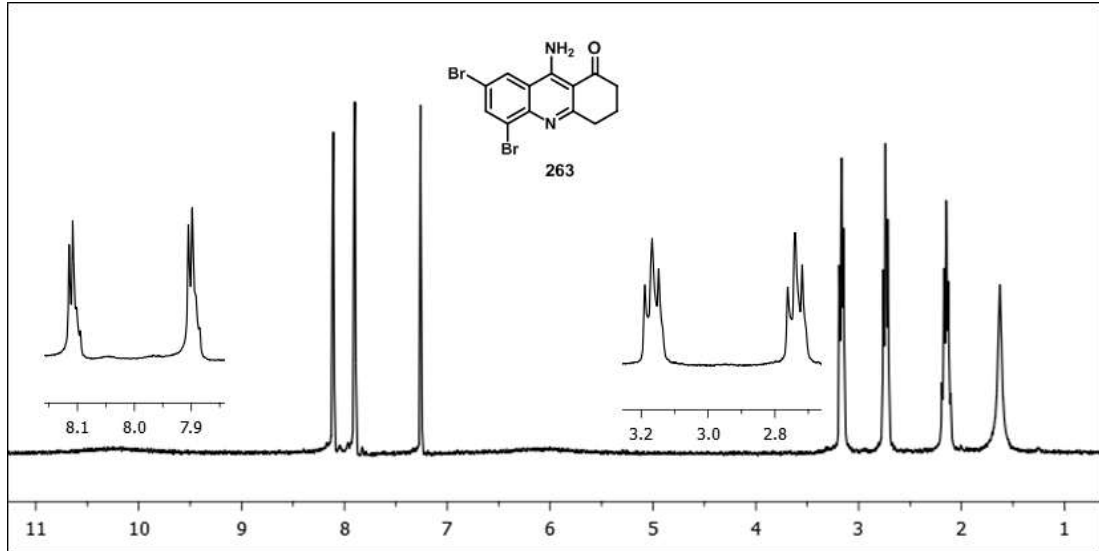
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), toluen içerisinde 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) (0,55 g, 2 mmol), sikloheksadion (262) (0,25 g, 2.2 mmol) karışımına Lewis asidi olarak BiCl₃ (0,76 g, 2,4 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı 2M 15 mL NaOH çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 24 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl₃ ile (3x40 mL) ekstrakte edildi, toplanan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu ve sarımsı renkli katı madde elde edildi (Şekil 4.14). Kloroform-hekzan karışımıyla kristallendirildi. Verim %42 olarak hesaplandı. Aynı reaksiyon Lewis asiti olarak InCl₃ ile yapıldığında 9-amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on (263) %54 verim ile elde edildi. Erime noktası: 159,4°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3334 (NH₂), 3186 (Arom. C-H), 2948-2874 (Alif. C-H), 1644 (C=N), 1532 (C=O), 1478, 1008 (C-O), 795-670 (C-Br).

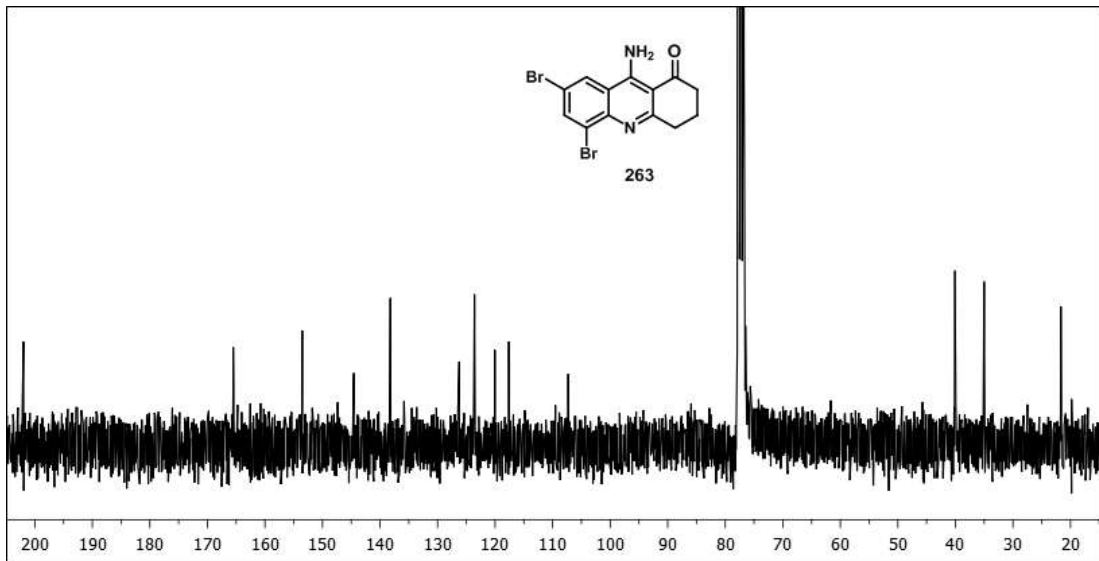
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,15 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 2,74 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 3,17 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 7,90 (d, 1H, J=1,8, ArH), 8,11 (d, 1H, J=1,8, ArH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 201,9, 165,5, 153,5, 144,6, 138,2, 126,2, 123,6, 120,1, 117,6, 107,3, 40,1, 35,02, 21,68.

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $C_{13}H_{10}N_2Br_2O$ $[M + H]^+$ 368.9238; bulunan: 370.8864 (100.0%), 368.8902 (51.4%), 372.8859 (48.6%).

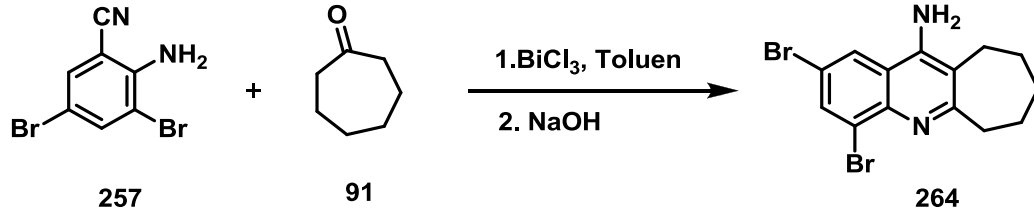


Şekil 4.15. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiğinin 1H NMR spekturumu



Şekil 4.16. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiğinin ^{13}C NMR spekturumu

4.2.5. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiminin sentezi



Şekil 4.17. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin sentezi

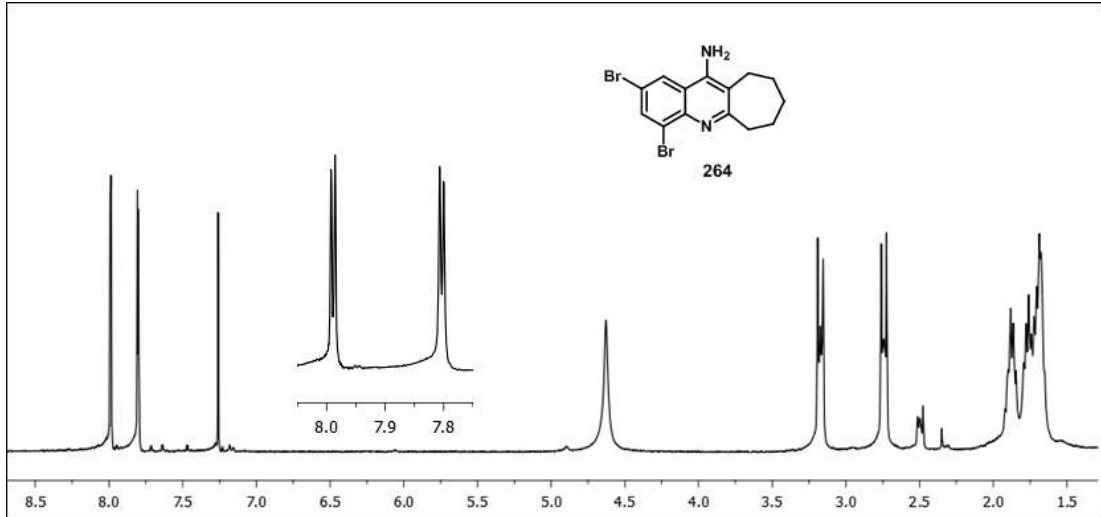
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), 10 mL toluen içerisinde 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) (0,55 g, 2 mmol), sikloheptanon (91) (0,22 g, 2,2 mmol) karışımına Lewis asidi olarak BiCl₃ (0,76 g, 2,4 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı 2M 10 mL NaOH çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 24 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl₃ ile (3 x 50 mL) ekstrakte edildi, toplanan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatörde uçuruldu ve beyaz renkli katı elde edildi (Şekil 4.17). Verim %20 olarak belirlendi. Aynı deney şartlarını sağlayarak farklı bir Lewis asiti olarak InCl₃ kullanıldığında verim %92 olarak elde edildi. Erime Noktası: 195°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3347, 3233 (NH₂), 3054-2944 (Arom. C-H), 2912-2848 (Alif. C-H), 1629 (C=N), 1574, 1468, 1367, 786-691 (C-Br).

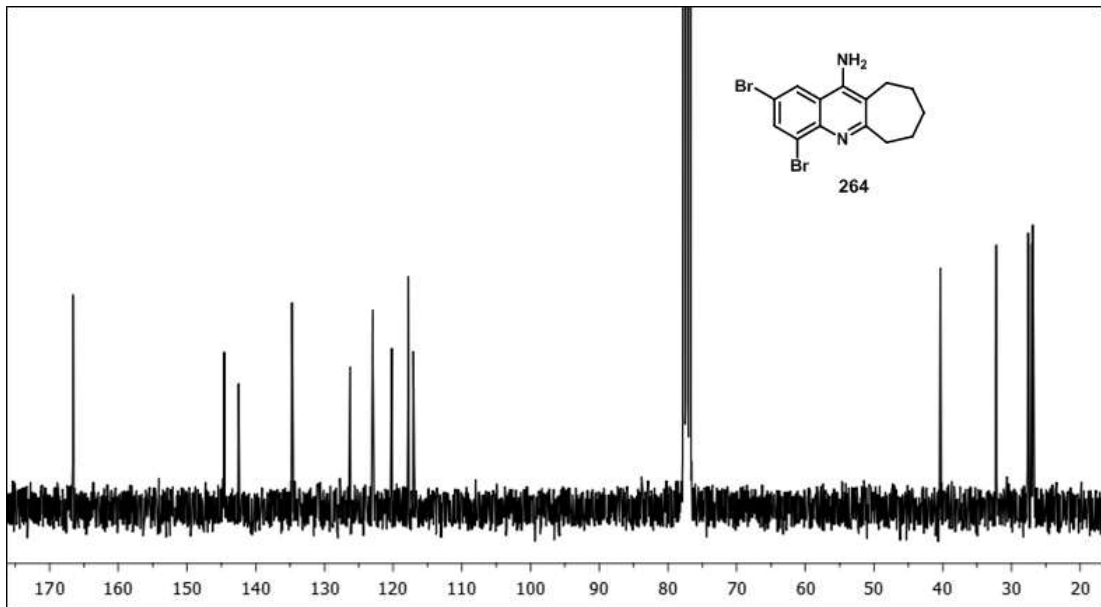
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,65-1,88 (m, 6H, 3CH₂), 2,74 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 3,17 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 4,59 (brs, 2H), 7,79 (d, 1H, J=1,8 Hz, ArH), 7,99 (d, 1H, J=1,8Hz, ArH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃ ppm): δ 166,6, 144,6, 142,5, 134,7, 126,2, 123,0, 120,2, 117,8, 117,1, 40,3, 32,2, 27,6, 27,0, 26,9

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $C_{14}H_{14}N_2Br_2$ $[M + H]^+$ 368.9602; bulunan: 370.9218 (100.0%), 368.9245 (51.4%), 372.9211 (48.6%).

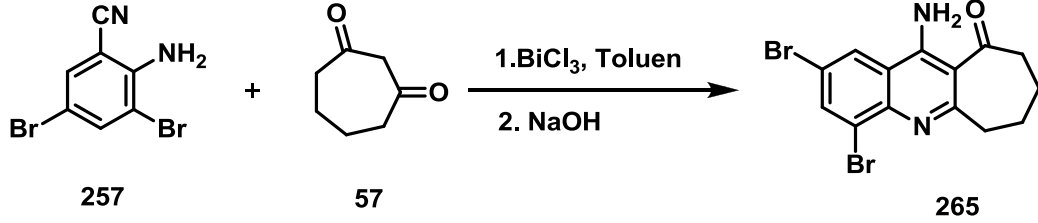


Şekil 4.18. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin 1H NMR spekturumu



Şekil 4.19. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ^{13}C NMR spekturumu

4.2.6. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşiminin sentezi



Şekil 4.20. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşiminin sentezi

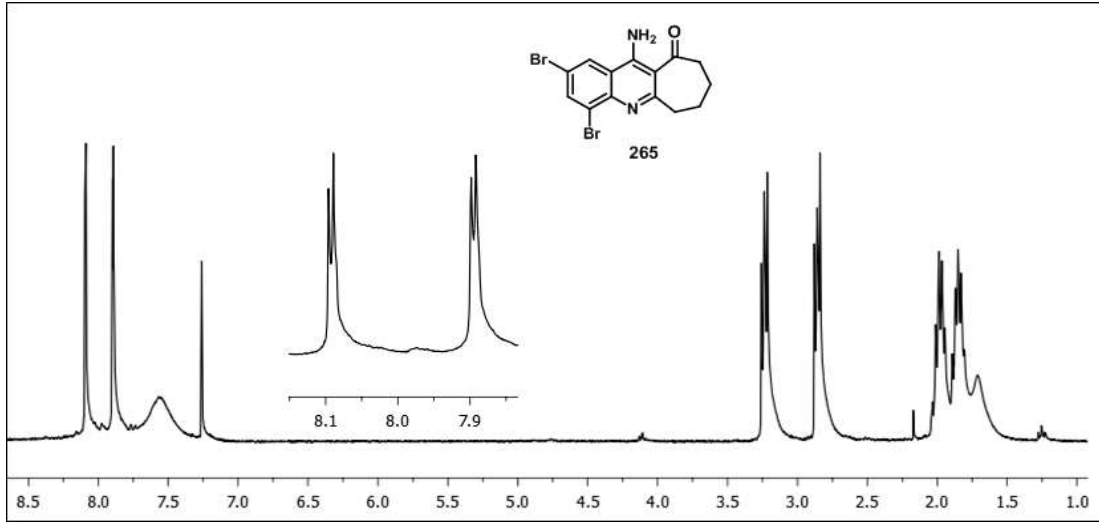
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), 10 mL toluen içerisinde 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) (0,55 g, 2 mmol), sikloheptanon (57) (0,28 g, 2,2 mmol) karışımına Lewis asiti olarak BiCl₃ (0,76 g, 2,4 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı 2M 10 mL NaOH çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 24 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl₃ ile (3 x 50 mL) ekstrakte edildi, organik faz toplanıp Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatörde uçuruldu ve beyaz renkli katı elde edildi (Şekil 4.20). Verim %14 olarak hesaplandı. Erime noktası: 133°C

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3300-3201 (NH₂), 2941-2864 (Alif. C-H), 1637 (C=N), 1533, 1457, 861, 743-656 (C-Br).

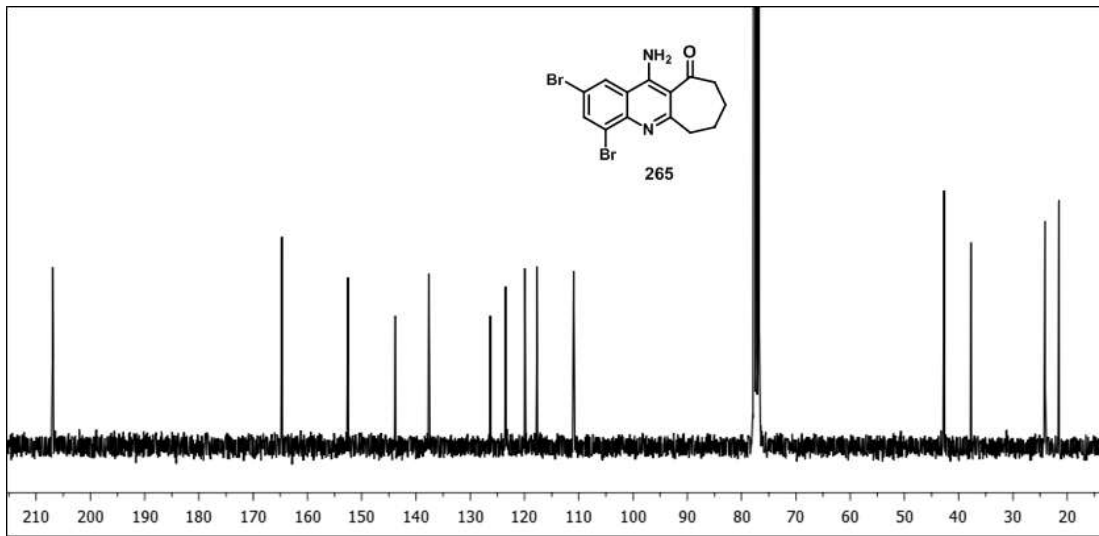
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,81-2,01 (m, 4H, 2CH₂), 2,86 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 3,24 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 7,55 (brs, 2 H), 7,89 (d, 1 H, J=1,8 Hz, ArH), 8,09 (d, 1H, J=1,8 Hz, ArH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 207,0, 164,7, 152,5, 143,8, 137,7, 126,3, 123,5, 120,0, 117,7, 110,9, 42,7, 37,7,24,1, 21,5.

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $C_{14}H_{12}N_2Br_2O$ $[M + H]^+$ 382.9395; bulunan: 384.9016 (100.0%), 382.9043 (51.4%), 386.9002 (48.6%).

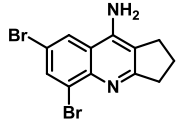
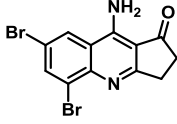
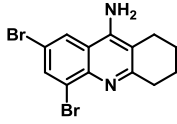
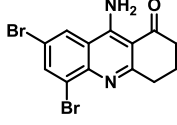
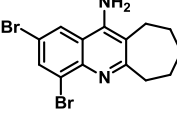
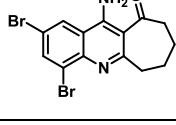


Şekil 4.21. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşiğinin 1H NMR spekturumu



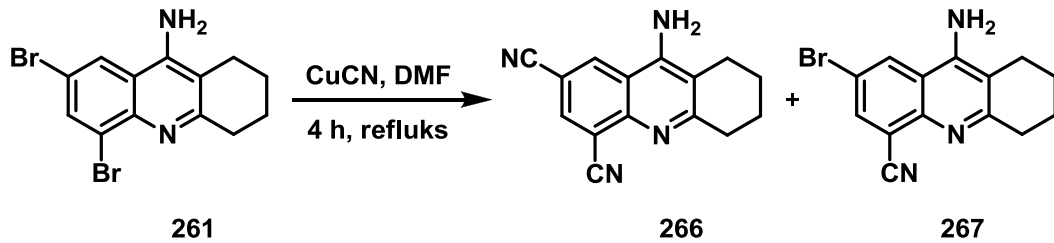
Şekil 4.22. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşiği ^{13}C NMR spekturumu

Tablo 4.1. Bromlu takrin analoglarının sentezinde farklı Lewis asitlerinin etkisi

Molekül	Lewis Asiti	% Verim
	BiCl ₃ InCl ₃	18 39
	AlCl ₃ ZnCl ₂ InCl ₃ BiCl ₃	0 3 8 5
	FeCl ₃ BiCl ₃ InCl ₃	55 58 68
	FeCl ₃ BiCl ₃ InCl ₃	38 42 54
	BiCl ₃ InCl ₃	20 92
	BiCl ₃	14

4.3. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin Bileşiğinin Türevlendirilmesi

4.3.1. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin 6 ek CuCN ile reaksiyonu



Şekil 4.23. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin 6 ek CuCN ile siyanürleme işlemi

İki boyunlu bir balon içerisinde sarı kristal dibromtakrin **261** bileşiği (0,4 g; 1,13 mmol) taze destile DMF (30 mL) deki çözeltisine CuCN (0,61 g; 6,78 mmol; 6 ek) eklendi. Yağ banyosunda sıcaklık 180°C ye çıkarıldı. Reaksiyon devam ederken saatte bir İTK kontrolü yapıldı ve reaksiyon süresi belirlendi. 4 Saat sonra başlangıç maddesinin kalmadığı belirlenerek reaksiyona son verildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve hazırlanan amonyak-buz çözeltisi üzerine dökülüp, 15 dk karıştırıldı. Karışım, koyumavi renkli bakır-amonyak kompleksi ve gri-kahverengi çökelek oluşturdu. Basit süzmeyle çökelek ayrıldı ve 20 mL su ile yıkandı. Çökelek sırasıyla 40 mL CH₂Cl₂, 40 mL etilasetat ve 50 mL sıcak toluen ile 15 dk karıştırıldı ve tekrar süzüldü. Süzüntü Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücüler evaporatorde uçuruldu. Elde edilen ham ürünler sarı katı maddedir. NMR spektrumları alındı. NMR spektrumundan iki ürün elde edildiği belirlendi. Kolon kromatografisinde 4:1 hegzan-etilasetat karışımıyla ilk ürün ve 2:1 hegzan-etilasetat karışımıyla %30 verimle 267 ve %50 verimle 266 bileşiği ayrıldı ve spektroskopik yöntemlerle yapıları tayin edildi.

9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin 4 ek CuCN ile yapılan siyanürleme reaksiyonundan 266 ve 267 molekülleri elde edilmiştir.

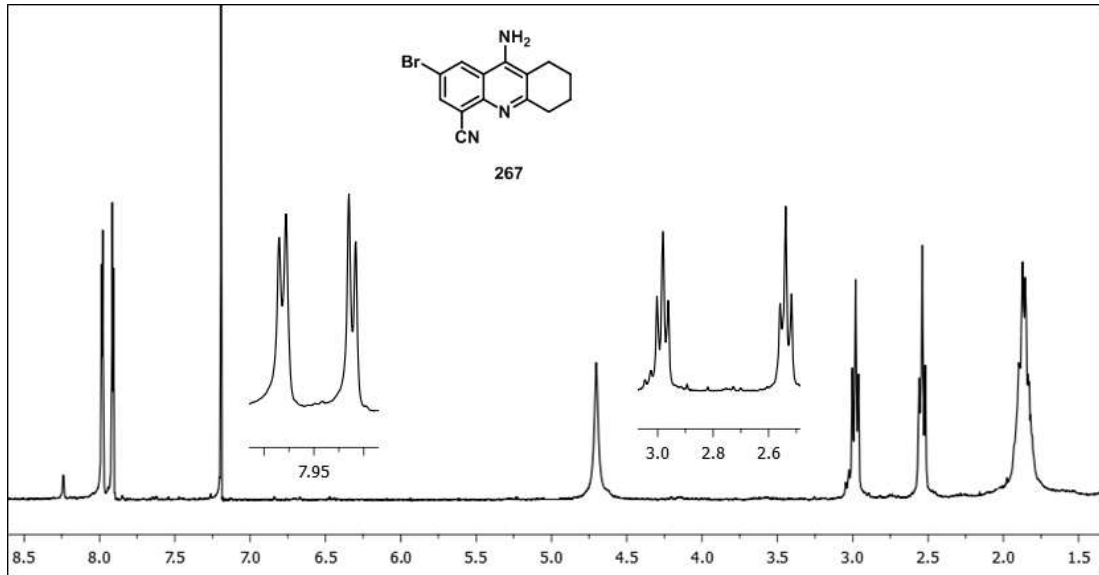
9-Amin-2-brom-5,6,7,8-tetrahidroakridin-4-karbonitril (267) %30 verim ile sarı renkli kristal elde edilmiştir. Erime noktası: 143°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3390-3344 (NH₂), 3244-3010 (Arom. C-H), 2951-2856 (Alif. C-H), 2233 (C≡N), 2051, 1739 (C=N), 1637, 1491, 1365, 1350, 1228,1216, 861-746 (C-Br).

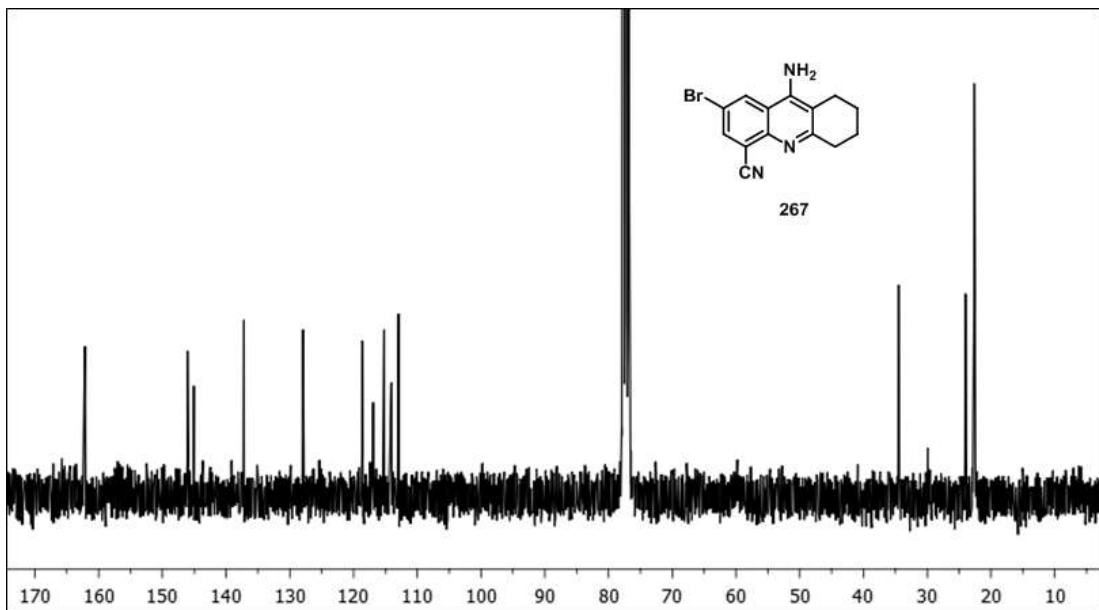
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,82-1,89 (m, 6H, 3CH₂), 2,54 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 2,98 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂), 4,70 (brs, 2H), 7,91 (d, 1H, J=2,1 Hz, ArH), 7,98 (d, 1H, J=2,1 Hz, ArH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 162,1, 146,1, 145,1, 137,2, 127,9, 118,7, 116,9, 115,2, 114,1, 112,9, 34,5, 24,0, 22,6 (2 tane).

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $C_{14}H_{12}N_3Br$ $[M + H]^+$ 302.0293; bulunan: 302.0021 (100.0%), 304.0021 (97.3%).

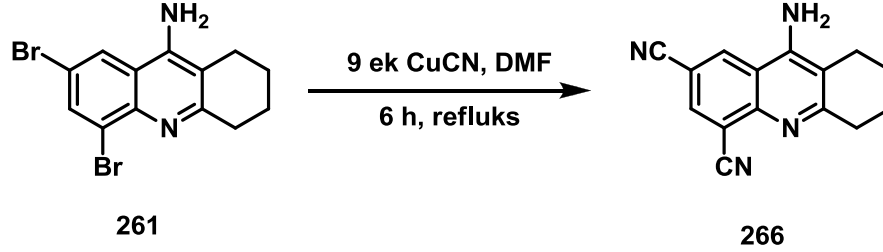


Şekil 4.24. 9-Amin-2-brom-5,6,7,8-tetrahydroakridin-4-karbonitril 1H NMR spekturumu



Şekil 4.25. 9-Amin-2-brom-5,6,7,8-tetrahydroakridin-4-karbonitril ^{13}C -NMR spekturumu

4.3.2. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin 9 ek CuCN ile reaksiyonu



Şekil 4.26. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin aşırı CuCN ile siyanürleme işlemi

İki boyunlu bir balon içerisinde sarı kristal dibromtakrin 261 (0,5 g; 1,41 mmol) taze destile DMF (30 mL) deki çözeltilisine CuCN (1,14 g; 13 mmol; 9 ek) eklendi. Balon mantolu ısıtıcı içerisinde yerleştirildi. Reaksiyon geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında devam ederken saatte bir İTK kontrolü yapıldı ve reaksiyon süresi belirlendi. 6 Saat sonra başlangıç maddesinin kalmadığı belirlenerek reaksiyona son verildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve hazırlanan amonyak- buz çözeltilisi üzerine dökülüp, 15 dk karıştırıldı. Karışım, koyumavi renkli bakır-amonyak kompleksi ve gri-kahverengi çökelek oluşturdu. Basit süzmeyle çökelek ayrıldı ve 20 mL su ile yıkandı. Çökelek sırasıyla 40 mL CHCl_3 ve 40 mL etilasetat 15 dk karıştırıldı ve tekrar süzüldü. Süzüntü Na_2SO_4 ile kurutuldu, çözücüler evaporatorde uçuruldu. Elde edilen ham ürün sarı katı maddedir (Şekil 4.26). NMR spektrumundan tek ürün elde edildiği belirlendi. Hekzan-aseton karışımında sarı yıldız şekilli kristaller elde edildi.

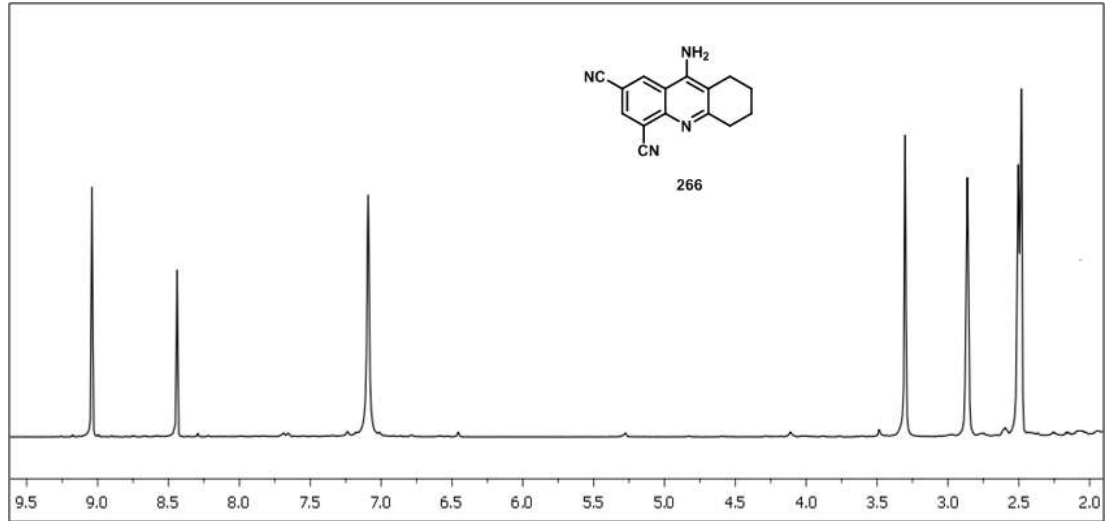
9-Amin-5,6,7,8-tetrahidroakridin-2,4-dikarbonitril (266): %45 verim ile sarı kristal madde elde edildi. Erime Noktası: 185°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3455-3377 (NH_2), 3260, 3073 (Arom. C-H), 2929-2854 (Alif. C-H), 2233 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1654 ($\text{C}=\text{N}$), 1567, 1364, 1283, 980, 883-789 (C-Br).

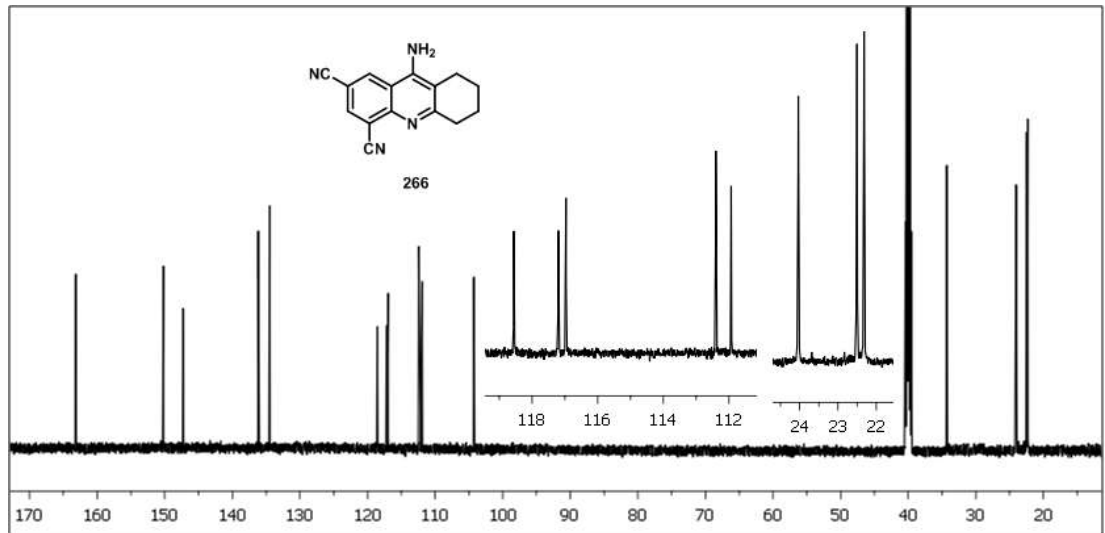
^1H NMR (600 MHz, DMSO, ppm): δ 2,49 (d, 4H, $J=6,0$ Hz, 2CH_2), 2,86 (brs, 2H, CH_2), 3,30 (brs, 2H, CH_2), 7,09 (brs, 2H), 8,44 (s, 1H, ArH), 9,04 (s, 1H, ArH) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, ppm): δ 163,1, 150,2, 147,3, 136,2, 134,5, 118,6, 117,2, 117,0, 112,4, 111,9, 104,2, 34,3, 24,0, 22,5, 22,3 ppm.

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 249.2905; bulunan: 249.1140.

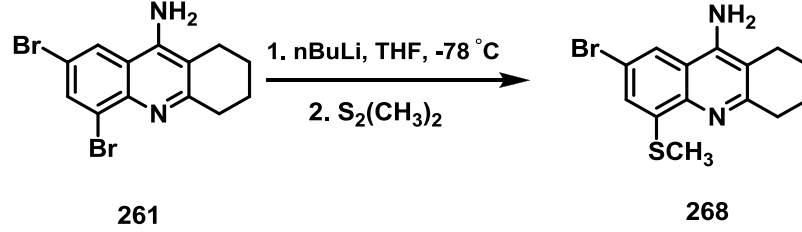


Şekil 4.27. 9-Amin-5,6,7,8-tetrahydroakridin-2,4-dikarbonitrilin bileşiminin ^1H NMR spekturumu



Şekil 4.28. 9-Amin-5,6,7,8-tetrahydroakridin-2,4-dikarbonitrilin bileşiminin ^{13}C NMR spekturumu

4.3.3. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin tiyometil türevinin sentezi



Şekil 4.29. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin metiltiy türevinin sentezi

Üç boyunlu bir balonda 9-amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin (261) (0,24 g, 0,65 mmol) azot atmosferi altında kuru THF içerisinde (Na üzerinden destillenmiş) (15mL) çözüldü ve reaksiyon balonu kuru buz-asetonkarışımı ile $-78^\circ C$ 'ye soğutuldu. Soğutulmuş ve manyetik olarak karıştırılan reaksiyonkarışımına, *n*-BuLi (2,5M hekzan çözeltisinde) çözeltisi (2,92 mmol, 1,17 mL; 4,5 ek.) şırınga ile 5 dakikada ilave edildi. İlave işlemi ile birlikte çözeltilin rengi kahverengi-kırmızı bir renk aldı. Reaksiyon karışımı 1,5 saat $-78^\circ C$ de manyetik olarak karıştırıldı. Bu sürenin sonunda $S_2(CH_3)_2$ (0,3 mL, 3,24 mmol, 5 ek.) şırınga ile eklendi ve aynı sıcaklıkta 3 saat boyunca reaksiyon karışımı manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su ilave edildi (10 mL) ve dietileter ile (3x20 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün İTK incelemesiyle tek ürün olduğu görüldü. Kloroform-hekzan karışımıyla kristallendirildi. Bileşik 268 %28 verim ile elde edildi.

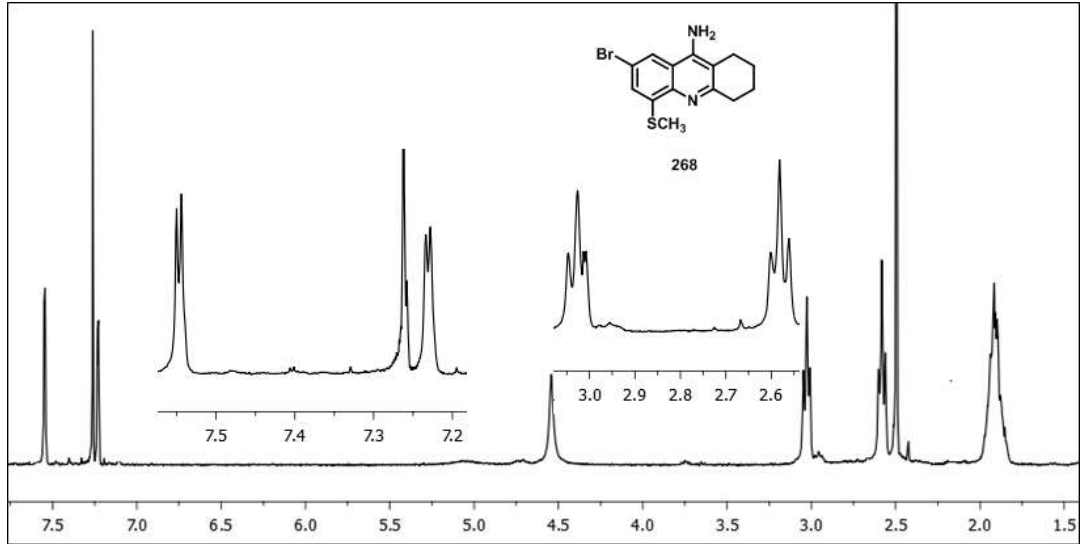
7-Brom-5-(metiltiy)-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-amin (268): Erime noktası: $190^\circ C$.

FT-IR (neat $\tilde{\nu} cm^{-1}$): 3459-3412 (NH_2), 3186 (Arom. C-H), 2934-2856 (Alif. C-H), 2050, 1618 (C=N), 1476, 1369, 1288, 978, 818-710 (C-Br).

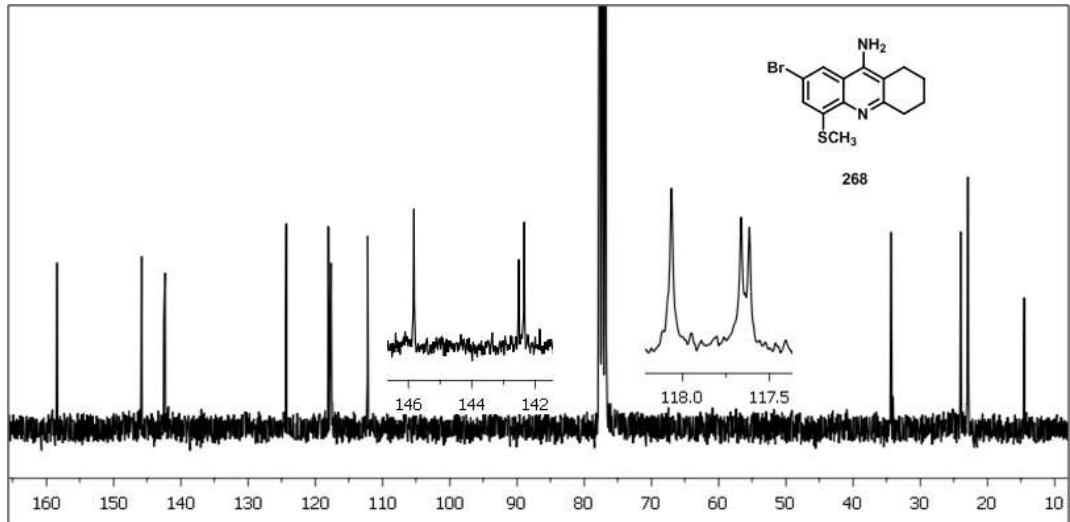
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,89-1,92 (m, 4H, $2CH_2$), 2,49 (s, 3H, SCH_3), 2,58 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CH_2), 3,03 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CH_2), 4,54 (brs, 2H), 7,23 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, ArH), 7,55 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, ArH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 158,1, 145,8, 142,5, 142,3, 124,3, 118,1, 117,7, 117,6, 112,2, 34,3, 24,0, 22,9, 22,8, 14,5$.

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{BrS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323.0218; bulunan: 322.9937 (100.0%), 324.9916 (97.3%).

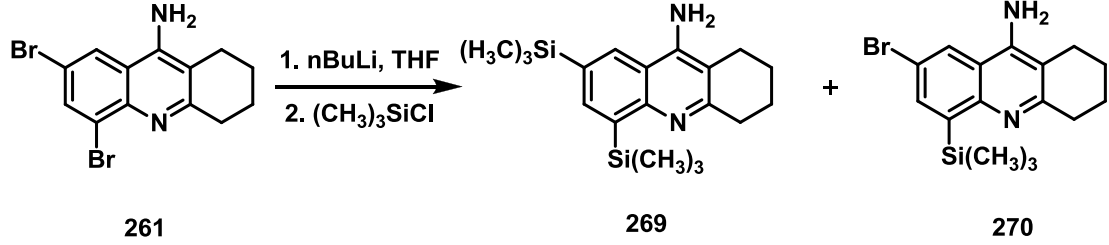


Şekil 4.30. 9-Amin-7-brom-5-(metiltiltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.31. 9-Amin-7-brom-5-(metiltiltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.3.4. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin $\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ ile reaksiyonu



Şekil 4.32. 9-Amin-5,7-Dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin sililleme reaksiyonu

Üç boyunlu bir balon içerisinde dibromotakrin (261) (0,5 g, 1,4 mmol) azot atmosferi altında 30 mL taze destile THF ile (Na üzerinden destillenmiş) çözüldü ve reaksiyon balonu kriyostat cihazıyla -78°C 'ye soğutuldu. Soğutulmuş ve manyetik olarak karıştırılan reaksiyonkarışımına, *n*-BuLi (2,5 M hekzan çözeltilisinde) çözeltilisi (7,02 mmol, 2,81 mL; 5 ek.) şırınga ile 2 dakikada ilave edildi. İlave işlemi ile birlikte çözeltilinin rengi kahverengi-kırmızı bir renk aldı. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca -78°C 'de manyetik olarak karıştırıldı. Bu sürenin sonunda $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ (1,1 mL, 8,4 mmol, 6 ek.) şırınga ile eklendi ve 2 saat boyunca reaksiyon karışımı manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su ilave edildi (10 mL) ve dietiler ile (4x40 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar su ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün İTK incelemesi iki üründen ibaret bir karışım oluştuğunu gösterdi. Ham ürün hareketli faz olarak hekzan kullanılarak 269 ve 270 nolu bileşikler kolon kromatografisi ile ayrıldı.

9-Amin-7-brom-5-(trimetillsilil)-1,2,3,4 tetrahidroakridin (270) bileşiğinin erime noktası: $136-138^\circ\text{C}$.

FT-IR (neat $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1}$): 3748, 2952-2856 (Alif. C-H), 2163, 2087, 1567 (C=N), 1454, 1327, 1251, 1147, 930, 828-680 (C-Br).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,33 (s, 9H, 3 CH_3), 1,70-1,78 (m, 2H, CH_2), 1,80-1,88 (m, 2H, CH_2), 2,74 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CH_2), 2,96 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CH_2), 7,62 (d, 1H, $J=2,1$ Hz, ArH), 8,04 (d, 1H, $J=2,4$ Hz, ArH).

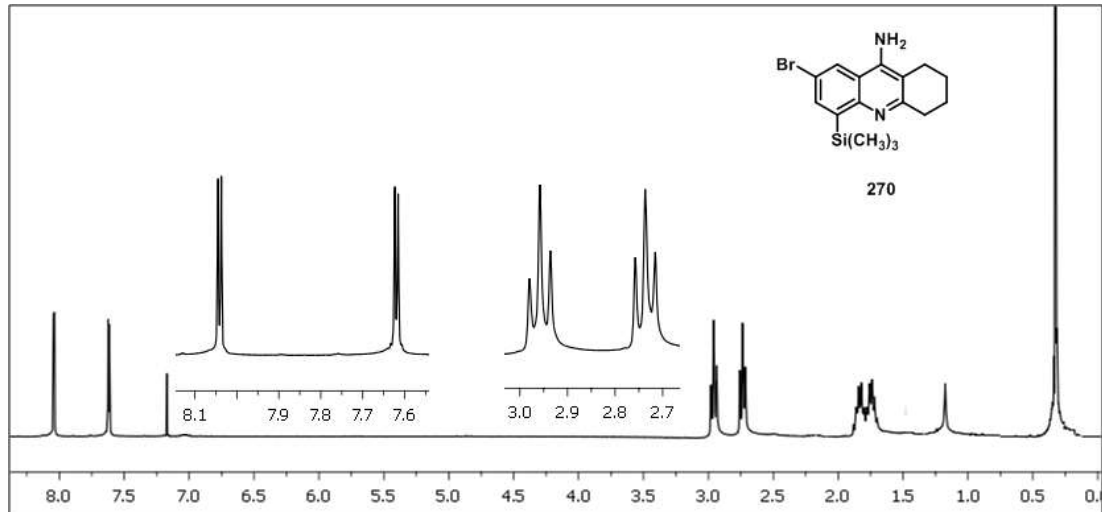
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 158,7, 150,5, 149,8, 143,8, 136,9, 129,1, 129,0, 128,1, 118,9, 33,8, 27,0, 22,9 (2 CH_2), 2,24 (3 CH_3).

9-Amin-5,7-di(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahydroakridin (269) bileşiğinin erime noktası: 121-122°C.

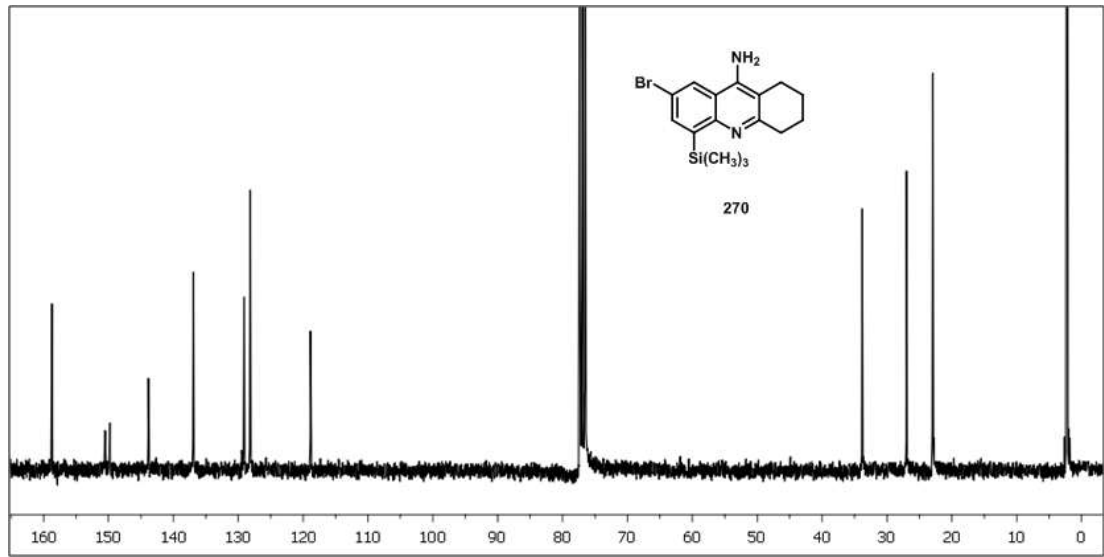
FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3749, 2949-2843 (Alif. C-H), 2086, 1735, 1546 (C=N), 1452, 1256, 1247, 1058.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,29 (s, 9H, 3 CH_3), 0,37 (s, 9H, 3 CH_3), 1,76-1,90 (m, 4H, 2 CH_2), 2,78 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CH_2), 3,01 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CH_2), 7,77 (d, 1H, $J=0,9$ Hz, ArH), 8,15 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, ArH).

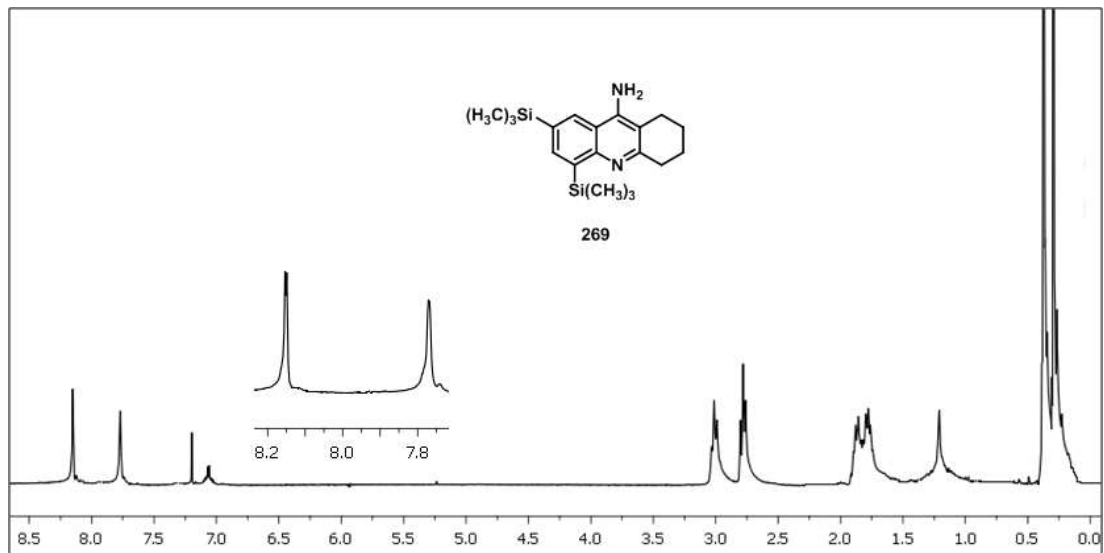
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 159,3, 152,7, 152,0, 139,5, 138,9, 135,6, 133,2, 129,1, 127,4, 34,7, 27,8, 23,9 (2 CH_2), 3,17 (6 CH_3).



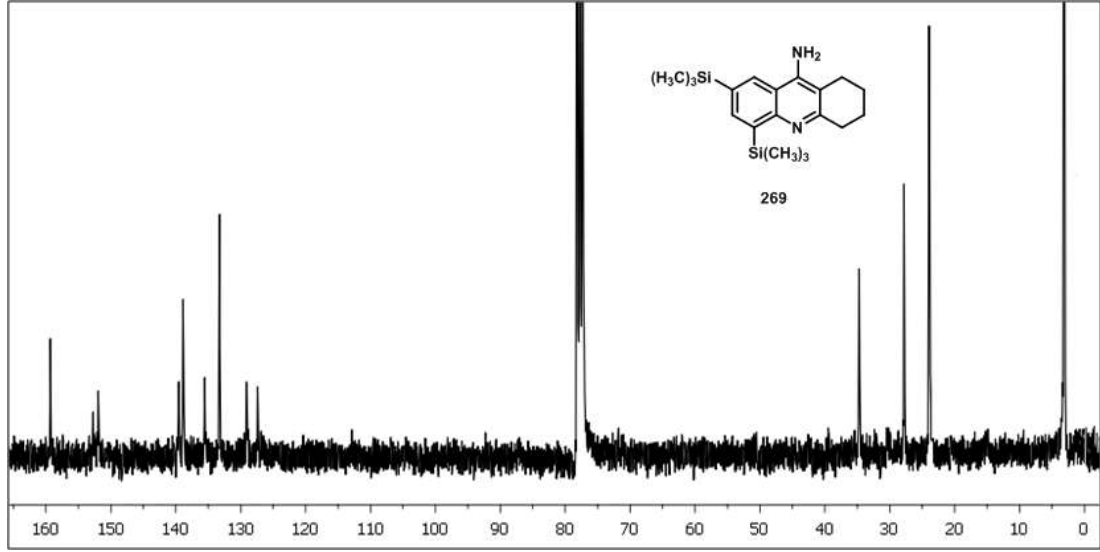
Şekil 4.33. 9-Amin-7-brom-5-(trimetillsilil)-1,2,3,4 tetrahydroakridin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.34. 9-Amin-7-brom-5-(trimetilsilil)-1,2,3,4 tetrahydroakridin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



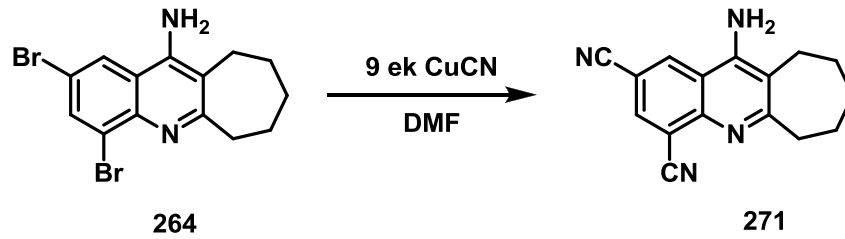
Şekil 4.35. 9-Amin-5,7-di(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahydroakridin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.36. 9-Amin-5,7-di(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

4.4. 11-Amin-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin Bileşiğinin Türevlerinin Sentezi

4.4.1. 11-Amin-2,4-dibromo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin bileşiğinin 9 ek CuCN ile reaksiyonu



Şekil 4.37. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin bileşiğinin aşırı CuCN ile reaksiyonu

İki boyunlu bir balon içerisinde sarı kristal 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (264) (0,5 g; 1,35 mmol) DMF (30 mL) deki çözeltisine CuCN (1,09 g; 12,2 mmol; 9 ek) eklendi. Mantolu ısıtıcıyla kaynama sıcaklığında ısıtıldı. Reaksiyon devam ederken üç saatte bir İTK kontrolü yapıldı ve reaksiyon süresi belirlendi. 16 Saat sonra başlangıç maddesinin kalmadığı belirlenerek

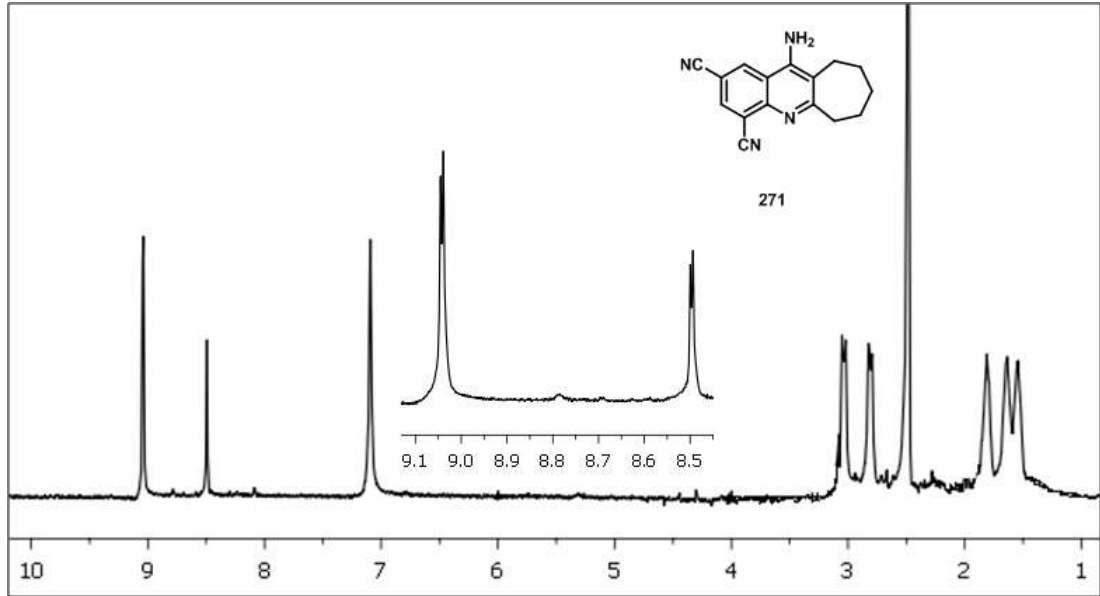
reaksiyona son verildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve hazırlanan amonyak-buz çözeltisi üzerine dökülüp, 15 dk karıştırıldı. Karışım basit süzme yapılarak koyu mavi renkli bakır-amonyak kompleksi süzüntü olarak ayrıldı ve süzgeç kağıtında gri-kahverengi çökelek elde edildi. 10 mL su ile yıkandı. Çökelek ilk önce 60 mL CHCl_3 ile daha sonra 30 mL EtOAc ile 15 dk karıştırıldı ve tekrar süzüldü. Süzüntü Na_2SO_4 ile kurutuldu, çözücüler evaporatorde uçuruldu. Elde edilen ham ürünler sarı katı maddedir (Şekil 4.37). Küçük bir kolondan az bir silikajel ile süzüldü. NMR spektrumları alındı. %60 verim elde edildi. Bu çalışma CuCN den dört ekuvalent kullanılarak yapıldığında ana ürün olarak di siyanür (271) %45 verimle elde edildi. 11-Amin-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin-2,4-dikarbonitril (271) bileşiğinin erime noktası: 190°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3478-3378 (NH_2), 3272-3063 (Arom. C-H), 2923- 2848 (Alif. C-H), 2234 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1704, 1569 ($\text{C}=\text{N}$), 1489, 1437, 1346.

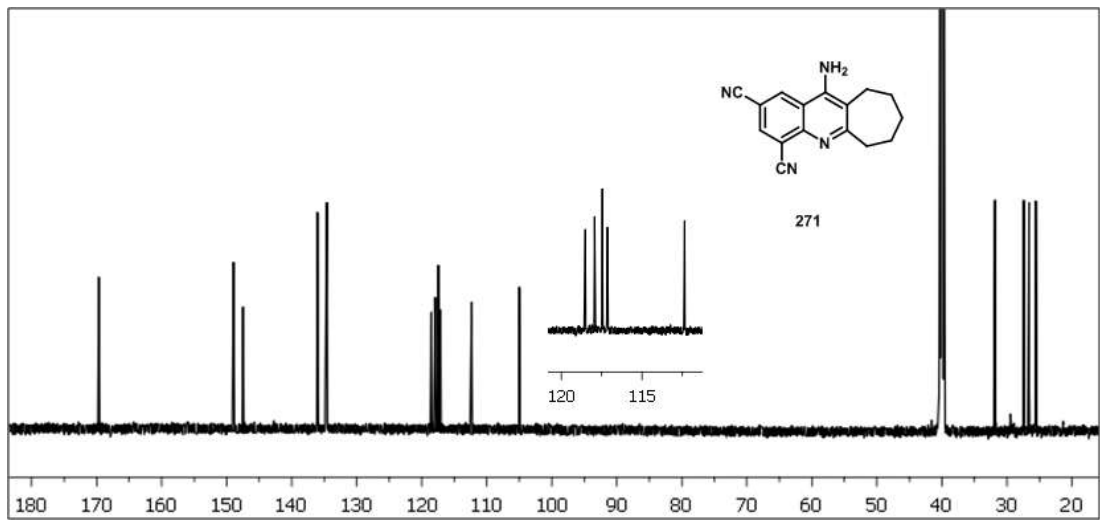
^1H NMR (600 MHz, DMSO, ppm): δ 1,52-1,56 (m, 2H, CH_2), 1,62-1,65 (m, 2H, CH_2), 1,79-1,83 (m, 2H, CH_2), 2,79-2,82 (m, 2H, CH_2), 3,02-3,05 (m, 2H, CH_2), 8,49 (d, 1H, $J=1,5$ Hz ArH), 9,04 (d, 1H, $J=1,5$ Hz, ArH).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, ppm): δ 169,7, 149,0, 147,5, 136,0, 134,6, 118,5, 118,0, 117,5, 117,1, 112,4, 105,0, 31,8, 27,4, 26,6, 25,6.

HRMS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 263.1297, Found: 263.1027.

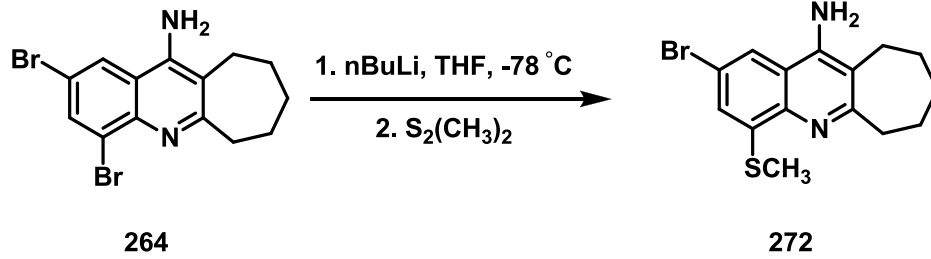


Şekil 4.38. 11-Amin-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin-2,4-dikarbonitril bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.39. 11-Amin-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin-2,4-dikarbonitril bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.4.2. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin metiltiyo türevinin sentezi



Şekil 4.40. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin metiltiyo türevinin sentezi

Üç boyunlu bir balonda 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (264) (0,5 g, 1,4 mmol) azot atmosferi altında (30 mL) kuru THF içerisinde (Na üzerinden destillenmiş) çözüldü ve reaksiyon balonu kriyostat cihazıyla -78°C ye soğutuldu. Soğutulmuş ve manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına, *n*-BuLi (2,5 M hekzan çözeltisindeki) çözeltisi (6,75 mmol, 2,7 mL; 5ek.) şırınga ile 5 dakika da ilave edildi. İlave işlemi ile birlikte çözeltinin rengi kahverengi-kırmızı bir renk aldı. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca -78°C sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Bu sürenin sonunda $S_2(CH_3)_2$ (0,21 mL, 2,36 mmol, 2,5 ek.) şırınga ile eklendi ve 2 saat boyunca reaksiyon karışımı manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon balonunu oda sıcaklığına alınıp reaksiyon karışımına su ilave edildi (10 mL) ve 1 saat karıştırıldı. Dietileter ile (3x20 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Hekzan-kloroform karışımında kristallendirildi. Verimi %70 olarak hesaplandı.

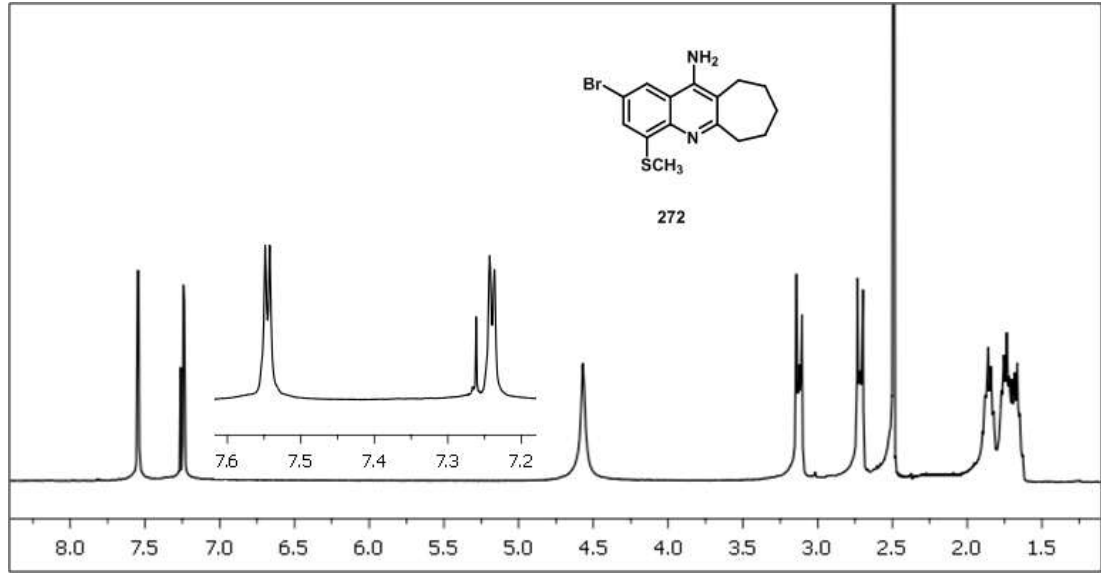
11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (272) bileşiğinin erime noktası: 212°C .

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3413 (NH_2), 3020 (Arom. C-H), 2910-2845 (Alif. C-H), 2042, 1738, 1578 (C=N), 1471, 1370, 1217, 1051, 956-789 (C-Br).

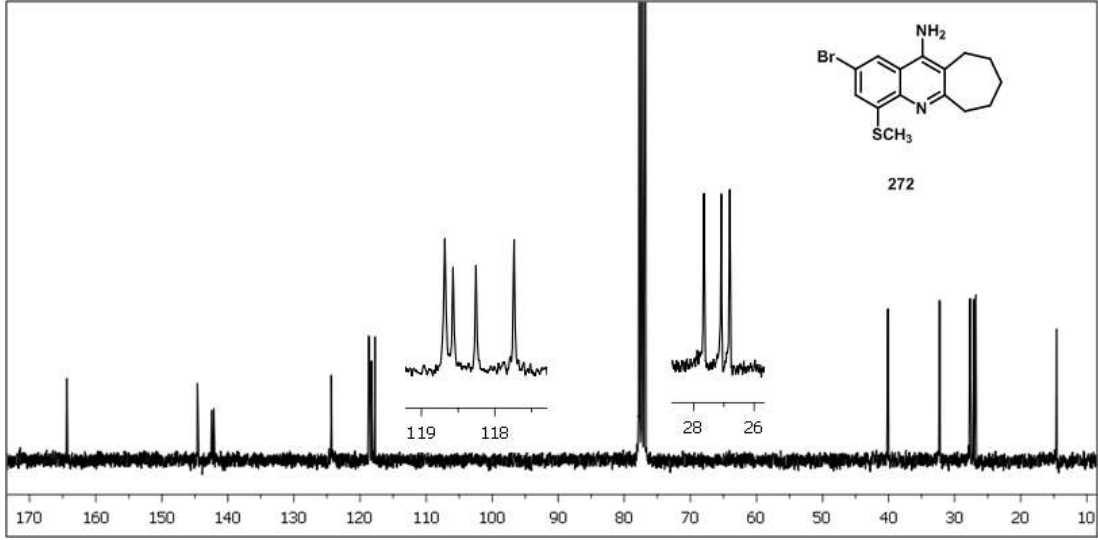
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,65-1,77 (m, 4H, 2 CH_2), 1,84-1,88 (m, 2H, CH_2), 2,49 (s, 3H, SCH_3), 2,70-2,73 (m, 2H, CH_2), 3,11-3,14 (m, 2H, CH_2), 4,60 (brs, 2 H), 7,24 (d, 1H, $J=2,1$ Hz, ArH), 7,54 (d, 1H, $J=2,1$ Hz, ArH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 164,4, 144,6, 142,3, 142,1, 124,4, 118,7, 118,6, 118,3, 117,7, 40,1, 32,3, 27,7, 27,1, 26,8.

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{BrS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323.0218; bulunan: 322.9937 (100.0%), 324.9916 (97.3%).

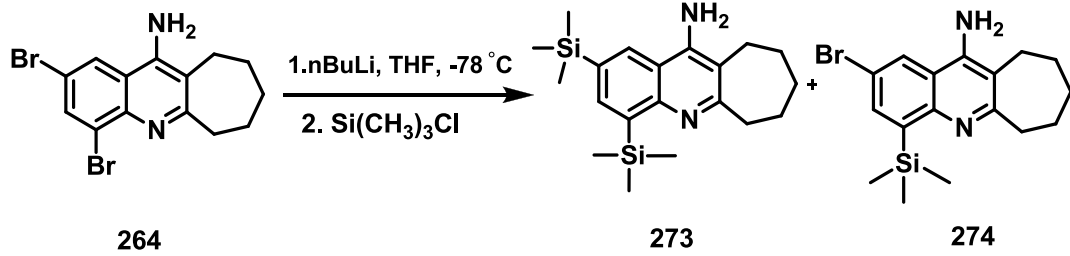


Şekil 4.41. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.42. 11-Amin-2-brom-4-metiltiyo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

4.4.3. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin sililli türevlerinin sentezi



Şekil 4.43. 2,4-Dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin-11-aminin sililleme reaksiyonu

Üç boyunlu bir balon içerisinde 11-amin-4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (264) (0,5 g, 1,35 mmol) azot atmosferi altında 30 mL taze destile THF ile (Na üzerinden destillenmiş) çözüldü ve reaksiyon balonu kriyostat cihazıyla -78°C'ye soğutuldu. Soğutulmuş ve manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına, *n*-BuLi (2,5 M hekzan çözeltisinde) çözeltisi (6,75 mmol, 2,7 mL; 5 ek.) şırınga ile 3 dakikada ilave edildi. İlave işlemi ile birlikte çözeltinin rengi kahverengikırmızı bir renk aldı. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca -78°C de manyetik olarak karıştırıldı. Bu sürenin sonunda (CH₃)₃SiCl (0,86 mL, 6,75 mmol, 5 ek.) şırınga ile

eklendi ve -78°C de 1,5 saat boyunca reaksiyon karışımı manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su ilave edildi (10 mL), oda sıcaklığında 50 dk karıştırıldı ve dietileter ile (4x40 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar su ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün İTK incelemesi iki üründen ibaret bir karışımı gösterdi. Karışımın kolon kromatografisi hekzan çözücüsüyle yapıldı. Sadece disilil ürün izole edildi.

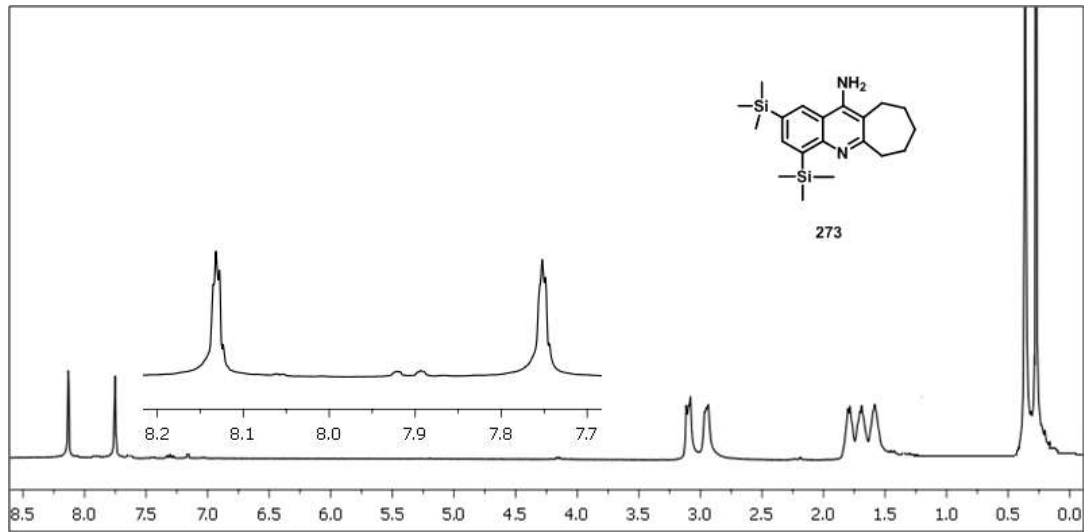
11-Amin-2,4-di(trimetilsilil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (273)
bileşiğinin erime noktası: $99-100^{\circ}\text{C}$.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3749 (NH_2), 2949 (Arom. C-H), 2898-2843 (Alif. C-H), 2086, 1735, 1546 (C=N), 1452, 1256, 1247, 1058.

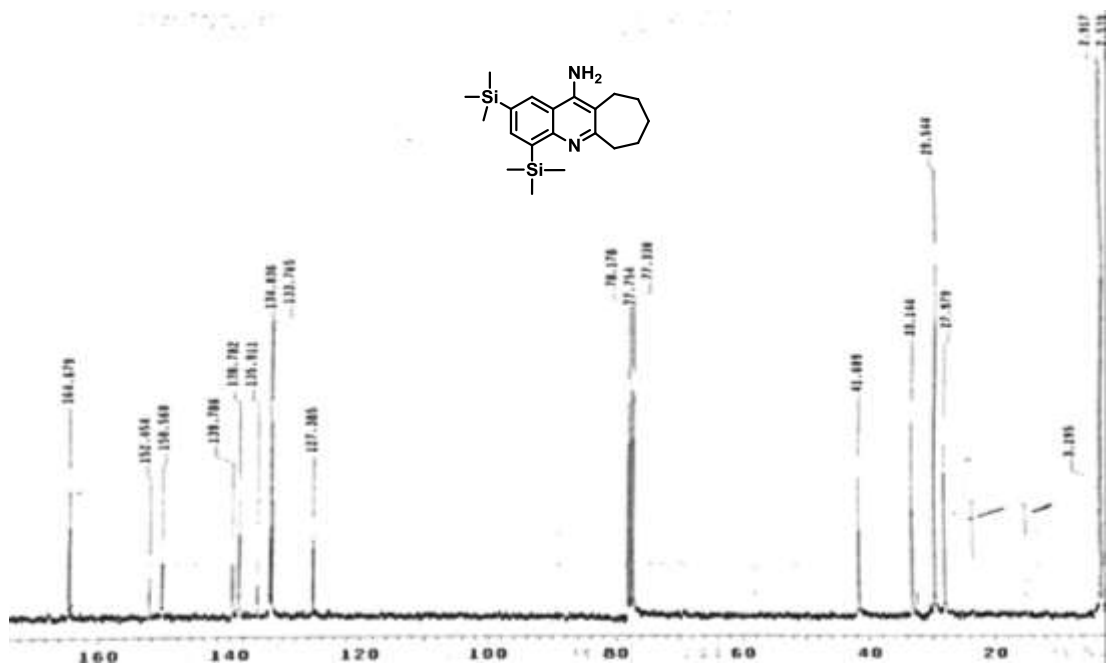
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,27 (s, 9H, 3 CH_3), 0,36 (s, 9H, 3 CH_3), 1,58-1,80 (m, 6H, 3 CH_2), 2,93-2,97 (m, 2H, CH_2), 3,08-3,12 (m, 2H, CH_2), 7,75 (d, 1H, $J=1,2$ Hz, ArH), 8,13 (d, 1H, $J=1,2$ Hz, ArH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 164,7, 152,4, 150,6, 139,8, 138,8, 135,9, 134,0, 133,8, 127,4, 41,6, 33,1, 29,5 (2 CH_2), 28,0, 2,7 (6 CH_3).

HRMS (ESI) m/z: hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{Si}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 357.2182; bulunan: 357.2062.

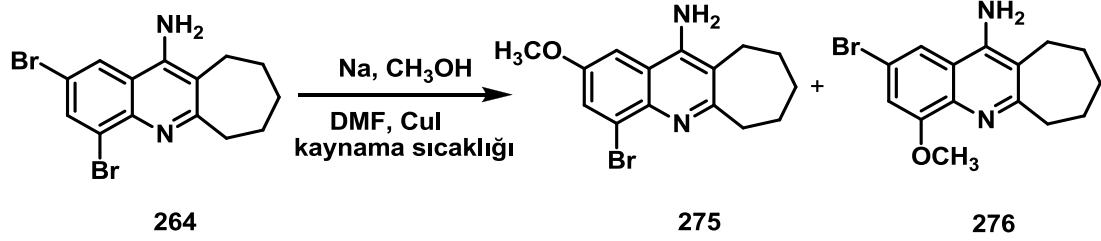


Şekil 4.44. 11-Amin-2,4-di(trimetilsilil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.45. 11-Amin-2,4-di(trimetilsilil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.4.4. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin bileşiğinin metoksi türevlerinin eldesi



Şekil 4.46. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin bileşiğinin NaOCH₃ ile reaksiyonu

Basınç dengeli damlatma hunisi ve geri soğutucu takılmış üç boyunlu reaksiyon balonuna, azot atmosferi altında kuru metanol (15 mL) ve küçük parçalara ayrılmış sodyum (0,5g; 30 mmol) eklendi. Sodyumun tamamının sodyum metoksite dönüşmesinden sonra oluşan çözeltiye taze destile DMF (10 mL) ve CuI (0,13 g; 0,68 mmol) ilave edildi. Bu karışıma taze destile DMF (10 mL) içinde çözülmüş 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklolohepta[b]kinolin (264) (0,5 g; 1,35 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım azot atmosferi altında 150°C de 24 saat kaynatıldı. İTK incelemesi iki ürün oluştuğunu gösterdi. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımına, damıtık su (30 mL) ilave edildi ve CHCl₃ (3 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz tekrar tuzlu su ile (2 x 20 mL) yıkandı. Na₂SO₄ ile kurutulup, çözücü evedaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün hegzan-kloroform karışımında çöktürüldü, kolon kromatografisi yapılarak mono metoksi ürünlerinden 276 ayrıldı. Verim %25 dir.

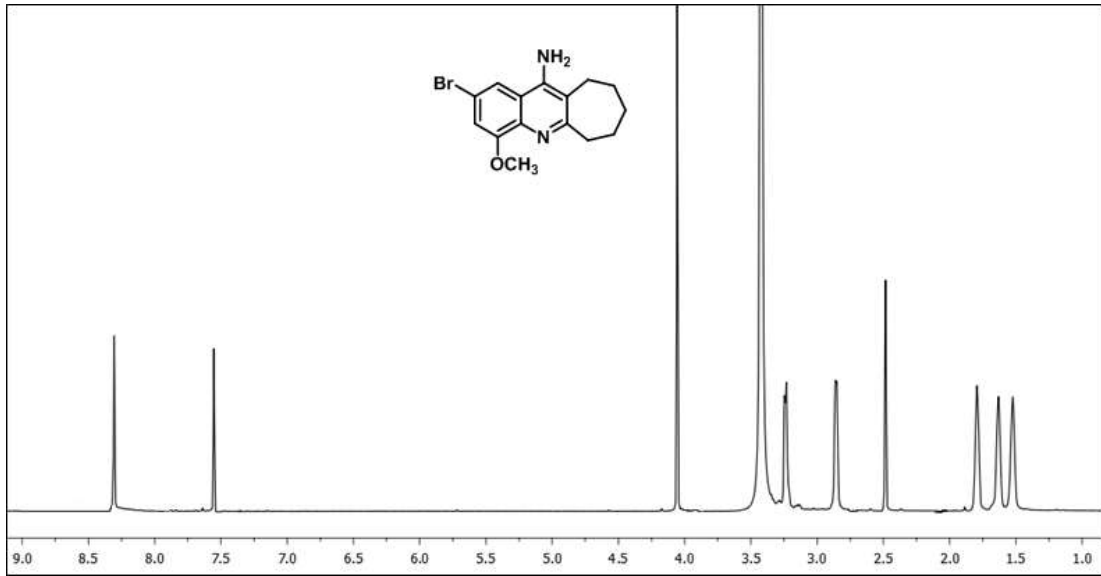
11-Amin-4-brom-2-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (276) bileşiğinin erime noktası: 225-227°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹): 3623, 3258 (NH₂), 3113-3013 (Arom. C-H), 2920-2852 (Alif. C-H), 1736, 1664, 1576 (C=N), 1501, 1268, 1071 (C-O), 840-673 (C-Br).

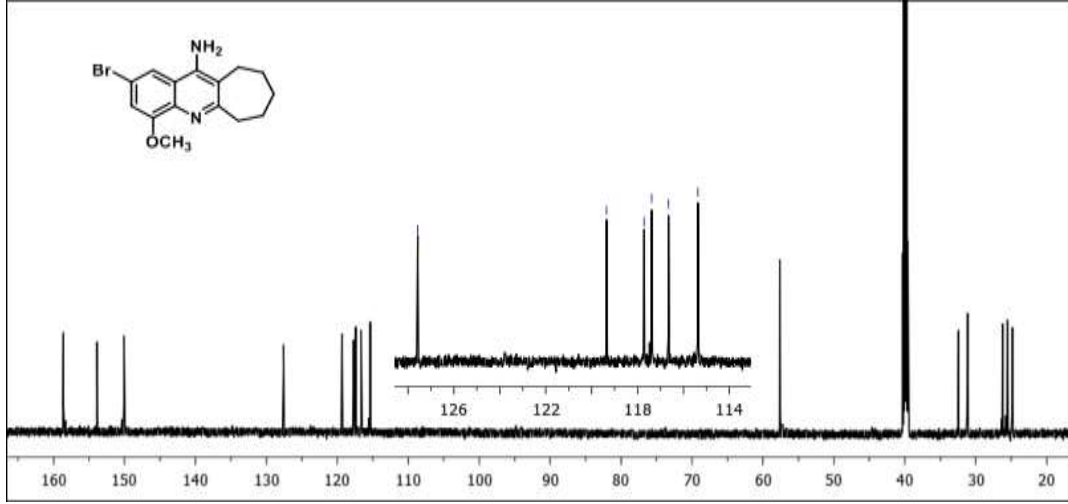
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,31 (d, $^4J = 1,7$ Hz, 1H, ArH), 7,55 (d, $^4J = 1,7$ Hz, 1H, ArH), 4,06 (s, OCH_3), 3,25-3,23 (m, 2H, CH_2), 2,86-2,85 (m, 2H, CH_2), 1,52-1,79 (m, 6 H, 3 CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 158,6, 153,9, 150,1, 127,6, 119,4, 118,0, 117,4, 116,7, 115,4, 57,7, 32,4, 31,2, 26,2, 25,5, 25,0.

HRMS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 321.0603; Found: 321.0481 (100.0%), 323.0464 (97.3%).

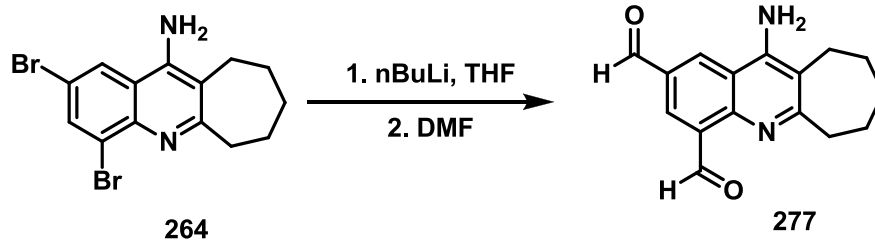


Şekil 4.47. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahydro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.48. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.4.5. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin aldehit türevlerinin eldesi



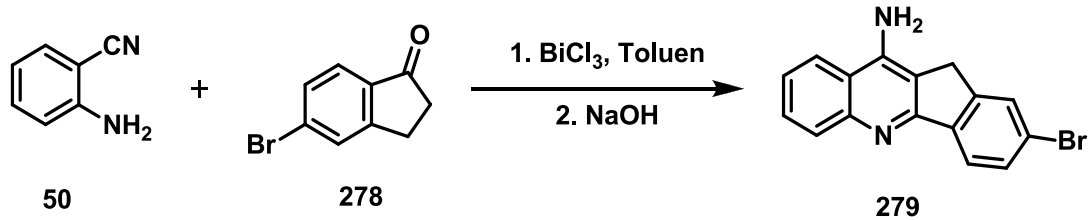
Şekil 4.49. 11-Amin 2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin aldehitli türevinin sentezi

Üç boyunlu bir balonda 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (264) (0,5 g, 1,35 mmol) azot atmosferi altında kuru THF (Na üzerinden destillenmiş) (30 mL) içerisinde çözüldü ve reaksiyon balonu kriyostat cihazıyla -78°C ye soğutuldu. Soğutulmuş ve manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına, *n*-BuLi (2,5 M hekzan çözeltisinde) çözeltisi (6,75 mmol, 2,7 mL; 5 ek.) şırınga ile 3 dakikada ilave edildi. İlave işlemi ile birlikte çözeltinin rengi kahverengi-kırmızı bir renk aldı. Reaksiyon karışımı 1,5 saat boyunca -78°C 'de manyetik olarak karıştırıldı. Bu sürenin sonunda DMF (0,49 mL, 6,75 mmol, 5 ek.) şırınga ile eklendi ve 1,5 saat boyunca reaksiyon karışımı manyetik olarak

karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su ilave edildi (10 mL) ve dietileter ile (3x25 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün ¹H NMR spektrumu alındı. 11-Amin-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin-2,4-dikarbaldehit oluştuğu (277) görüldü. Fakat dimer ürünlerinin oluştuğu da düşünülmektedir.

4.5. Brom Türevli İndenkinolinlerin Sentezi

4.5.1. 5-Bromindanon bileşiğinden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-2-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi



Şekil 4.50. BiCl₃ katalizörlüğünde brom türevli benz[c]akridin sentezi

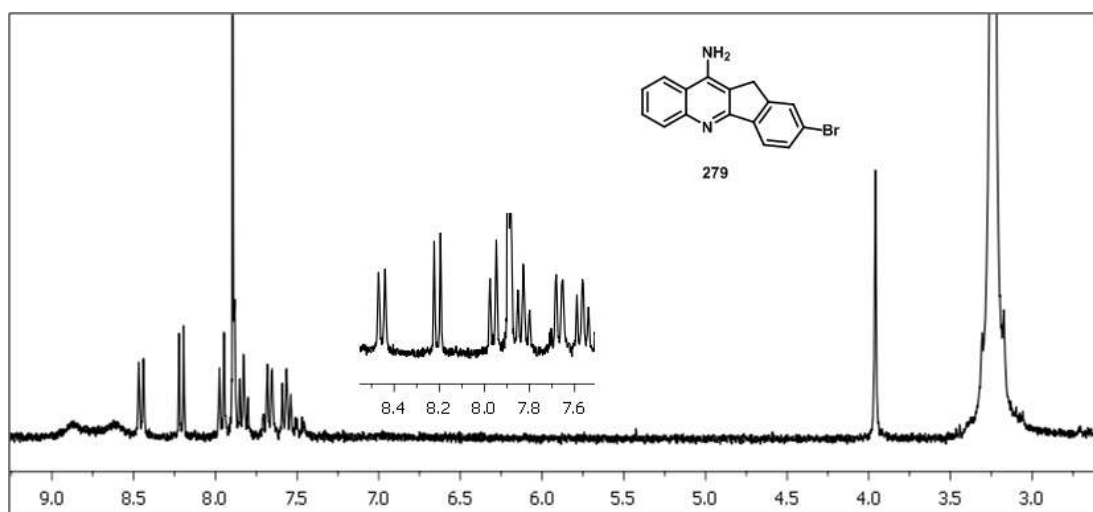
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), 8 mL toluen içerisinde 2-aminbenzonitril (50) (0,24 g, 2 mmol), 5-bromindanon (278) (0,46 g, 2,2 mmol) karışımına Lewis asidi olarak BiCl₃ (0,76 g, 2,4 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı 2 M 8 mL NaOH çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 24 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımını CHCl₃ ile (3x40 mL) ekstrakte edildi, organik faz toplanıp Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu ve beyaz-sarı renkli katı elde edildi. Reaksiyon düşük verimde gerçekleşti, NMR spektrumunda başlangıç ürünleri olduğu görüldü. Reaksiyon şartlarını daha verimli hale getirmek için InCl₃ katalizörlüğünde %48 verimle 10-amin-2-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin (279) sentezlendi. Erime noktası: 239°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3330 (NH_2), 3066 (Arom. C-H), 2970 (Alif. C-H), 1738, 1602, 1508 (C=N), 1428, 1384, 965, 822- 671 (C-Br).

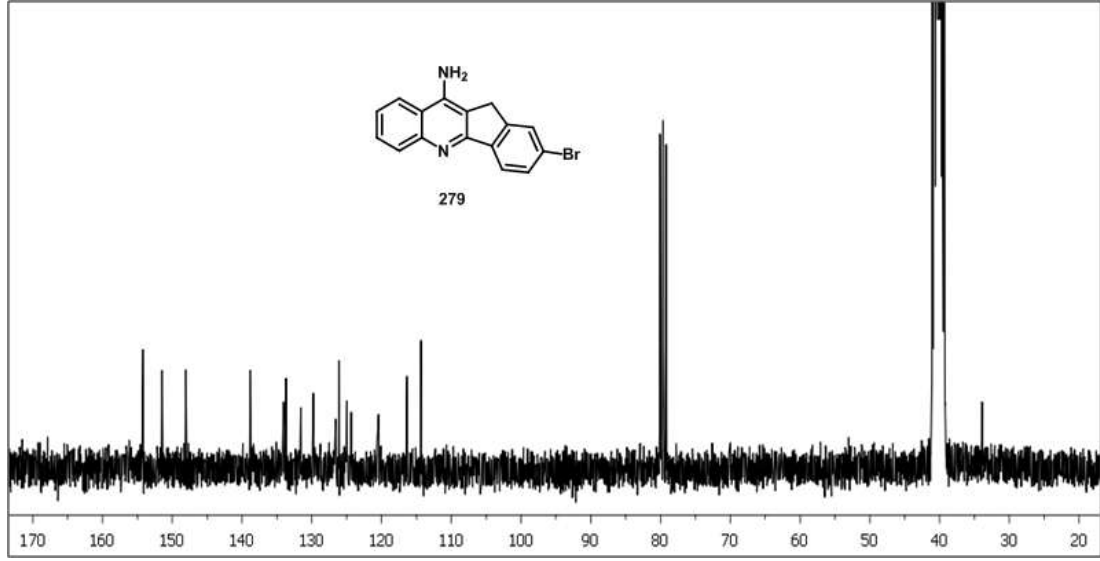
^1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm): δ 3,96 (s, 2H, CH_2), 7,57 (t, 1H, $J= 8,3$ Hz, H-7), 7,66 (d, 1H, $J=8,7$ Hz, H-3), 7,85 (t, 1H, $J= 8,5$ Hz, H-6), 7,88 (s, 1H, H-1), 7,96 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, H-5), 8,21 (d, 1H, $J=8,3$ Hz, H-4), 8,45 (d, 1H, $J= 8,8$ Hz, H-8), 8,60 (brs, 1H, NH), 8,87 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO, ppm): δ 154,2, 151,5, 148,1, 138,8, 134,0, 133,7, 131,6, 129,8, 126,6, 126,1, 125,0, 124,3, 120,4, 116,4, 114,3, 33,9.

HRMS ESI: m/z hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310,0106; bulunan: 310,9879.
310,9879 (100,0%), 312,9851 (97,3%), 311,9915 (17,3%), 313,9894 (16,8%), 312,0173 (1,4%), 314,0152 (1,4%)

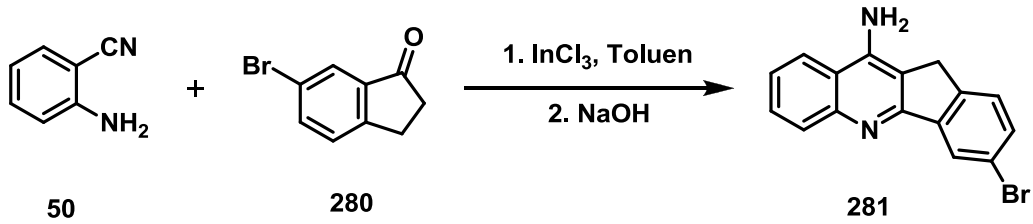


Şekil 4.51. 10-Amin-2-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.52. 10-Amin-2-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.5.2. 6-Bromindanon bileşiğinden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-3-brom-11H-inden[1,2b]kinolin bileşiğinin sentezi



Şekil 4.53. 10-Amin-3-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin sentezi

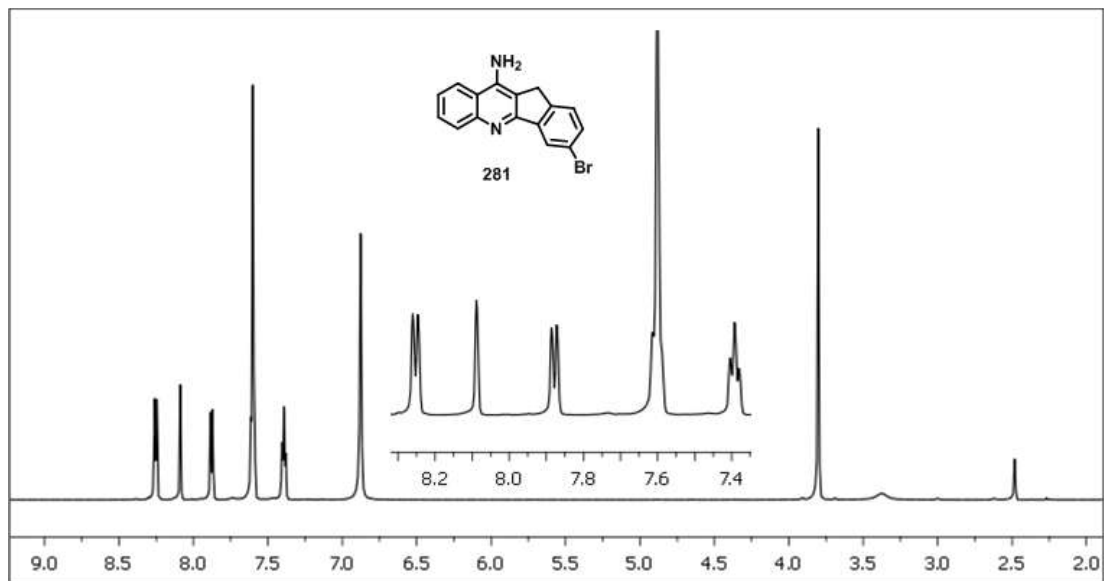
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), 8,5 mL toluen içerisinde 2-aminbenzonitril (50) (0,35 g, 3,3 mmol), 6-bromindanon (280) (0,70 g, 3,3 mmol) karışımına Lewis asidi olarak InCl_3 (0,80 g, 3,6 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 100°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı 2M 8 mL NaOH çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 6 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl_3 ile (3x40 mL) ekstrakte edildi ve organik faz toplanıp Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu. Beyaz-sarı renkli katı %48 verimle elde edildi. Erime noktası: 241°C .

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3298 (NH_2), 3075 (Arom. C-H), 2970-2906 (Alif. C-H), 1738, 1644, 1562 ($\text{C}=\text{N}$), 1435, 1363, 883-743 ($\text{C}-\text{Br}$).

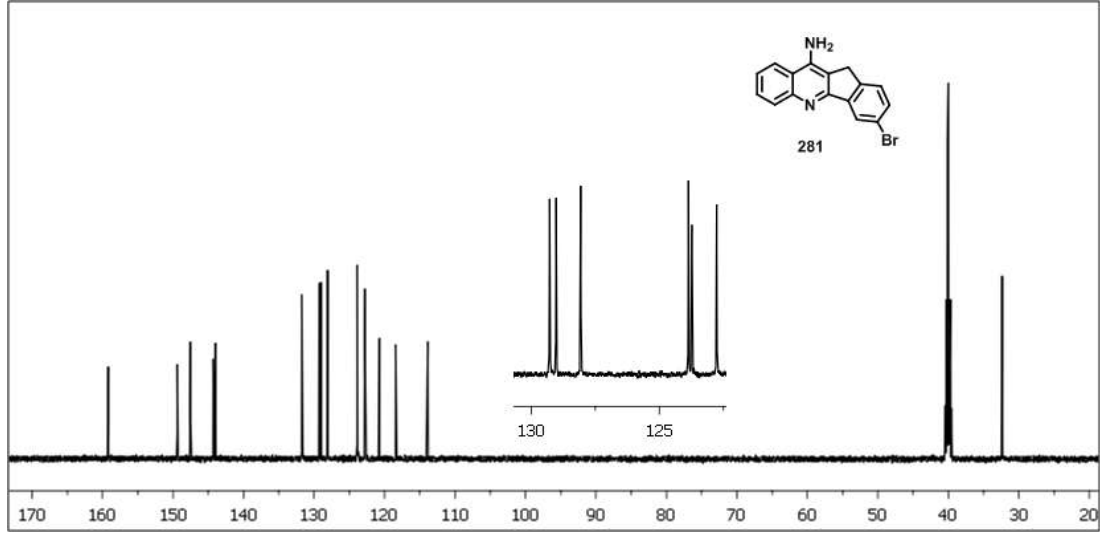
^1H NMR (600 MHz, DMSO, ppm): δ 3,80 (s, 2H, CH_2), 6,88 (brs, 2H, NH_2), 7,39 (t, 1H, $J= 4.0$ Hz), 7,60-7,61 (m, 3H), 7,88 (d, 1H, $J= 4,2$ Hz), 8.09 (s, 1H, H-4), 8,25 (d, 1H, $J=4,1$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, ppm): δ 159,2, 149,4, 147,5, 144,3, 144,0, 131,7, 129,3, 129,0, 128,1, 123,9, 123,7, 122,8, 120,7, 118,4, 113,9, 32,4.

HRMS ESI: m/z hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310,0106; bulunan: 310,9890 (100,0%), 312,9871 (97,3%), 311,9924 (17,3%), 313,9906 (16,8%), 312,0173 (1,4%), 314,0152 (1,4%)

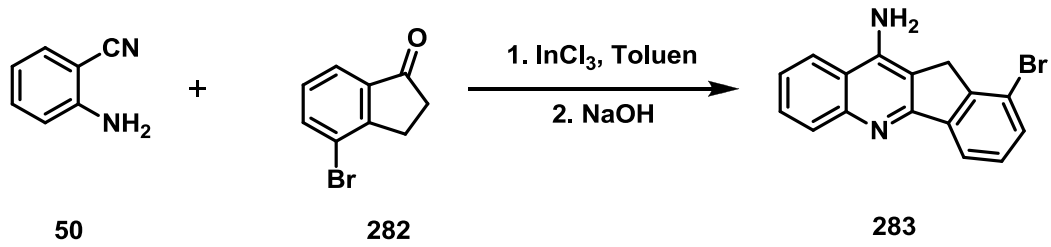


Şekil 4.54. 10-Amin-3-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.55. 10-Amin-3-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

4.5.3. 4-Bromindanon bileşiğinden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-3-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi



Şekil 4.56. 10-Amin-3-Brom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi

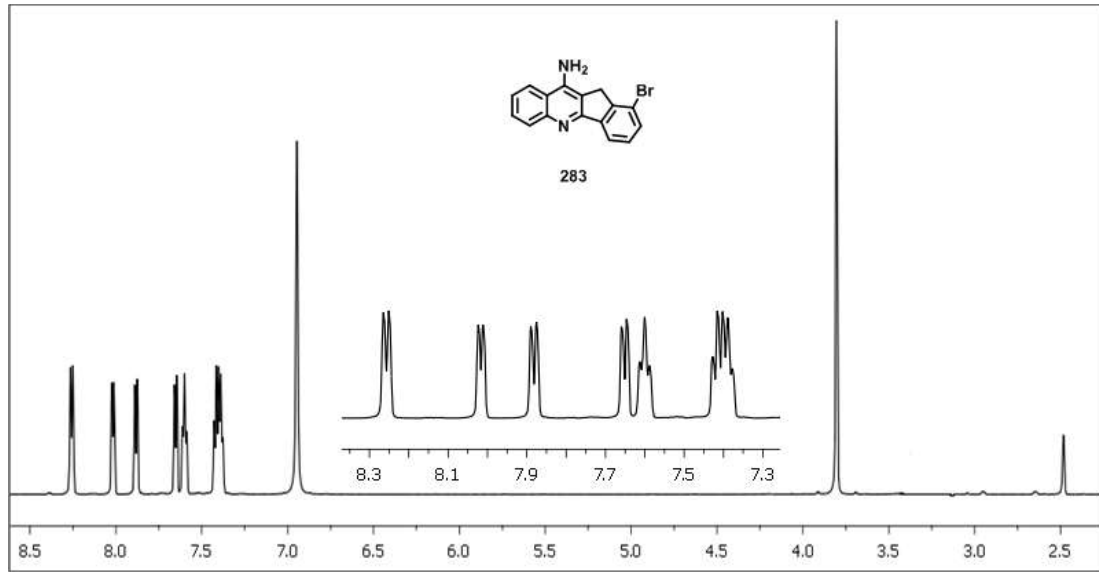
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), toluen (8 mL) içerisinde 2-aminobenzonitril (50) (0,35 g, 3,3 mmol), 4-bromindanon (282) (0,70 g, 3,3 mmol) karışımına Lewis asidi olarak InCl₃ (0,8 g, 3,6 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 100°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı NaOH (2M 8 mL) çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 6 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl₃ ile (3x40 mL) ekstrakte edildi, organik faz toplanıp ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatörde uçuruldu. Beyaz-sarı renkli katı %50 verim ile izole edildi. Erime noktası: 227°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3473-3302 (NH_2), 3163 (Arom. C-H), 2970-2866 (Alif. C-H), 1641, 1509 (C=N), 1439, 1385, 1125, 753-727 (C-Br).

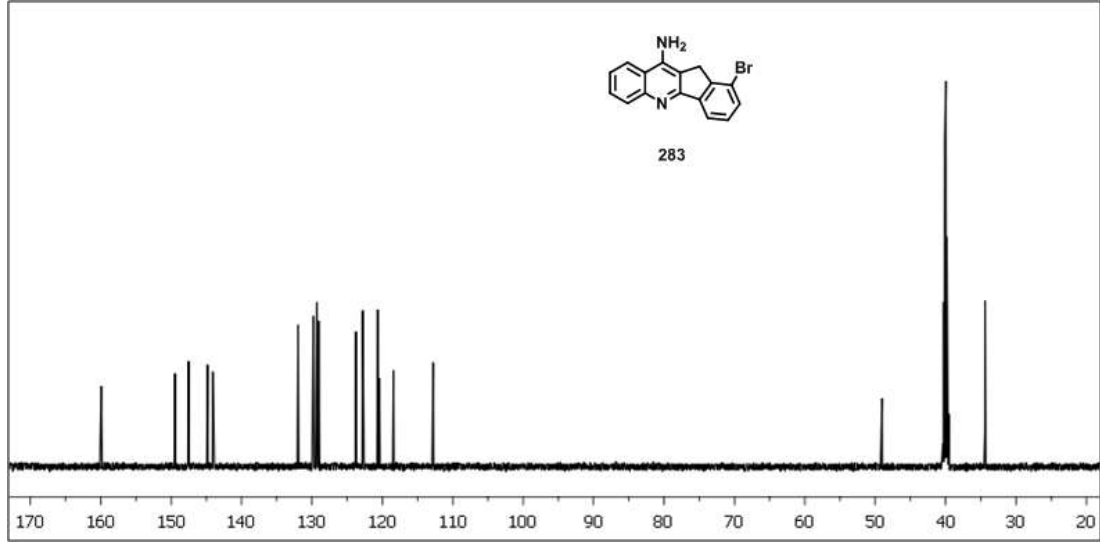
^1H NMR (600 MHz, DMSO, ppm): δ 3,80 (s, 2H, CH_2), 6,95 (brs, 2H, NH_2), 7,38-7,43 (m, 2H, Ar-H), 7,60 (t, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=4,1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, ppm): δ 159,9, 149,7, 147,5, 144,8, 144,1, 132,0, 129,8, 129,3, 129,0, 123,7, 122,8, 120,6, 120,4, 118,4, 112,8, 34,4.

HRMS ESI: m/z hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.0106; bulunan: 311,9884 (100,0%), 312,9865 (97,3%), 311,9934 (17,3%), 313,9912 (16,8%), 311,1480 (1,4%), 313,1468 (1,4%)

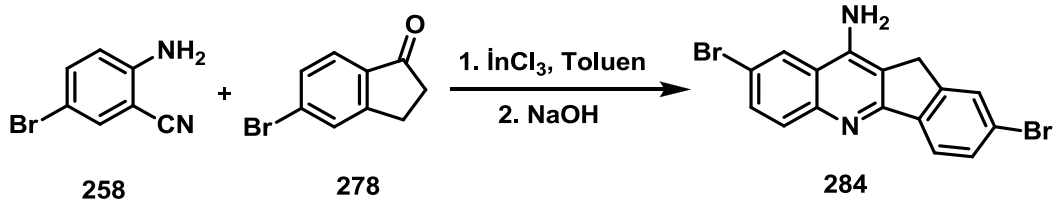


Şekil 4.57. 10-Amin-1-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.58. 10-Amin-1-brom-11H-inden[1,2-b]kinolin ¹³C NMR spektrumu

4.5.4. 5-Bromindanon bileşiğinden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-2,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi



Şekil 4. 59. 10-Amin-2,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi

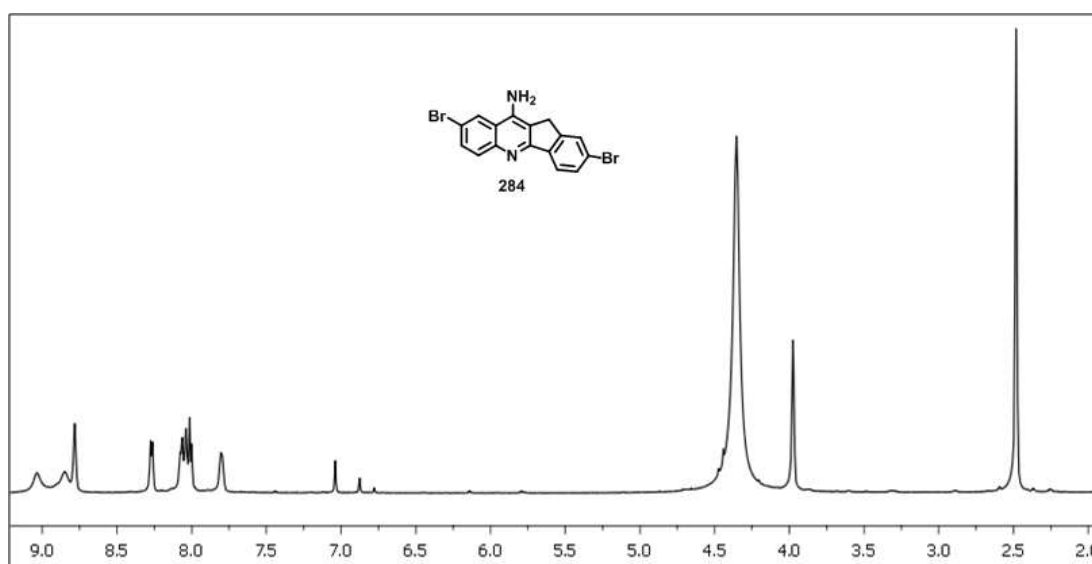
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (100 mL), toluen içerisinde 5-bromoindanon (278) (0,38 g, 1,78 mmol), 2-amin-5-brom-benzonitril (258) (0,35 g, 1,78 mmol) karışımına Lewis asidi olarak InCl_3 (0,47 g, 2,13 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı 2M 8 mL NaOH çözeltisiyle bu karışım kaynama sıcaklığında 20 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl_3 ile (3 x 40 mL) ekstrakte edildi ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu ve sarı-beyaz renkli katı elde edildi. Verim %18 bulundu. Erime noktası: 284°C .

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3403-3318 (NH_2), 3184 (Arom. C-H), 2923-2766 (Alif. C-H), 1635, 1493, 1376, 1059, 862-741 (C-Br).

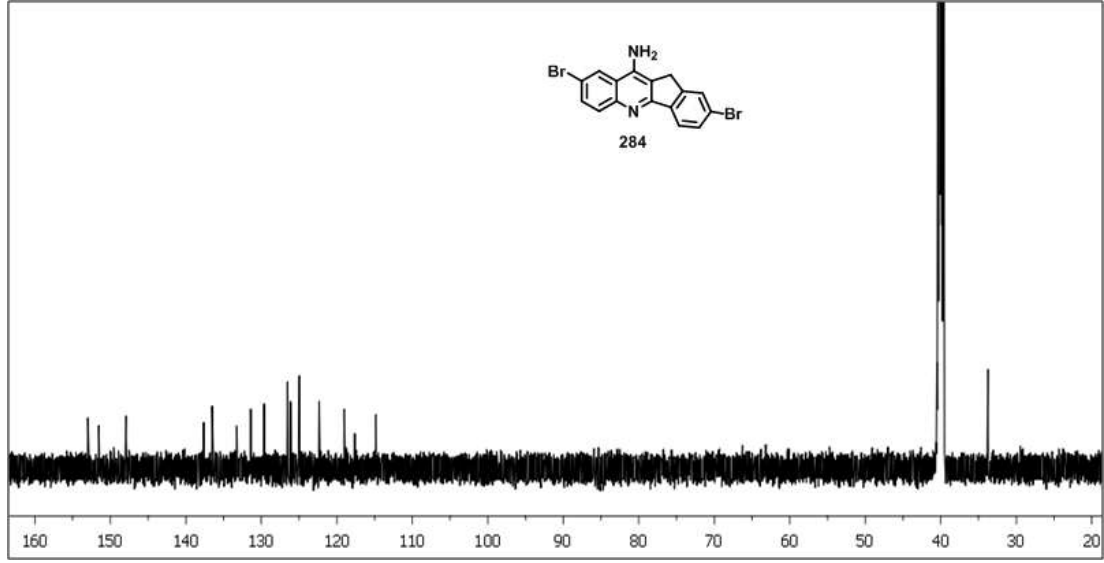
^1H NMR (600 MHz, DMSO, ppm): δ 3,98 (s, 2H, CH_2), 7,80 (d, $J=2,8$, 1H), 8,1-8,0 (m, 3H, Ar-H), 8,27 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 8,78 (s, Ar-H), 8,85 (brs, -NH), 9,04 (brs, -NH).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, ppm): δ 153,0, 151,5, 147,9, 137,6, 136,5, 133,3, 131,4, 129,6, 126,5, 126,1, 125,0, 122,3, 119,0, 117,6, 114,8, 33,8.

HRMS ESI: m/z hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389,9190; bulunan: 390,8984 (100,0%), 387,9211 (51,4%), 391,9170 (48,6%)

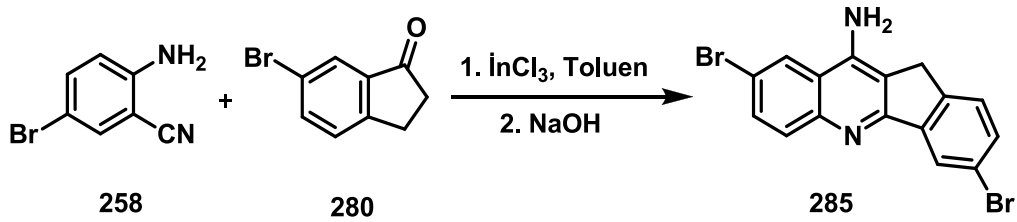


Şekil 4.60. 10-Amin-2,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.61. 10-Amin-2,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin ^{13}C NMR spektrumu

4.5.5. 6-Bromindanon bileşiğinden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-3,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi



Şekil 4.62. 10-Amin-3,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi

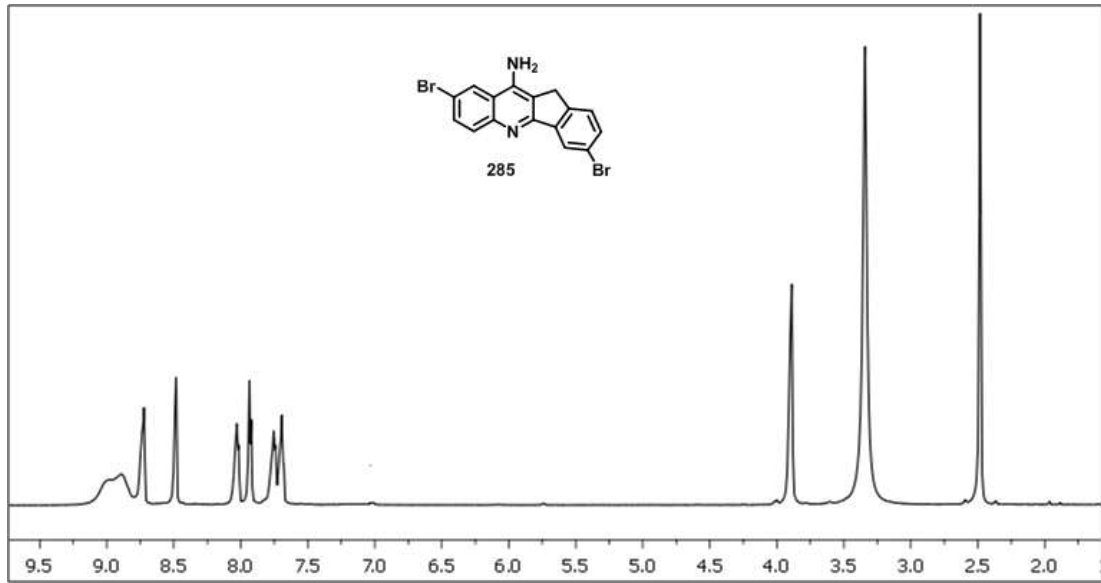
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (100 mL), 10 mL toluen içerisinde 6-bromindanon (280) (0,38 g, 1,78 mmol), 2-amin-5-brombenzonitril (258) (0,35 g, 1,78 mmol) karışımına Lewis asidi olarak InCl_3 (0,51 g, 2,3 mmol) eklendi. Karışım 20 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı NaOH (2 M 8 mL) çözeltisiyle bu karışım kaynama sıcaklığında 15 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl_3 ile (3 x 30 mL) ekstrakte edildi ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu ve sarı-kahve karışımı bir renkte katı elde edildi. Verim % 9 bulundu. Erime noktası: 281°C .

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3556-3426 (NH_2), 3198-3027 (Arom. C-H), 2967-2841 (Alif. C-H), 1735, 1646, 1575 (C=N), 1459, 831-734 (C-Br).

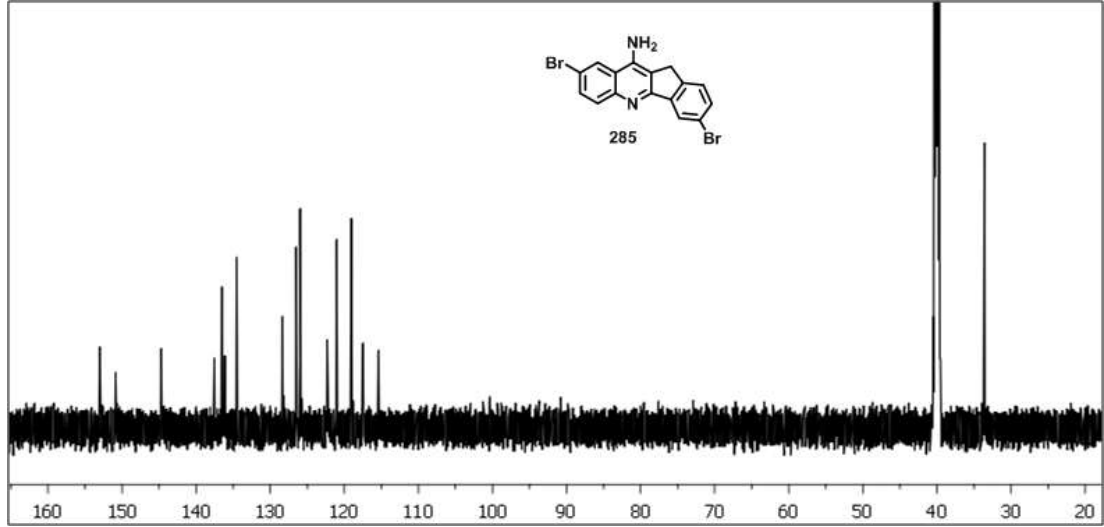
^1H NMR (600 MHz, DMSO, ppm): δ 3,89 (s, 2H, CH_2), 7,69-7,50 (m, 2H, Ar-H), 7,92-8,03 (m, $J=4,0$ Hz, 2H, Ar-H), 8,48 (s, Ar-H), 8,72(s, Ar-H) , 8,89 (brs, $-\text{NH}_2$) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, ppm): δ 153,0, 151,0, 144,7, 137,5, 136,5, 136,1, 134,5, 128,4, 126,5, 126,0, 122,3, 121,0, 119,1, 117,5, 115,4, 33,6.

HRMS ESI: m/z hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389,9190; bulunan: 390,8980. (100,0%), 388,9000 (51,4%), 392,8960 (48,6%).

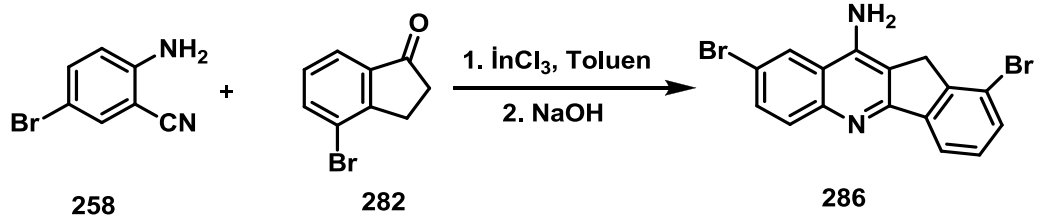


Şekil 4.63. 10-Amin-3,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.64. 10-Amin-3,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4.5.6. 4-Bromindanonon bileşiğinden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-1,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi



Şekil 4.65. 10-Amin-1,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi

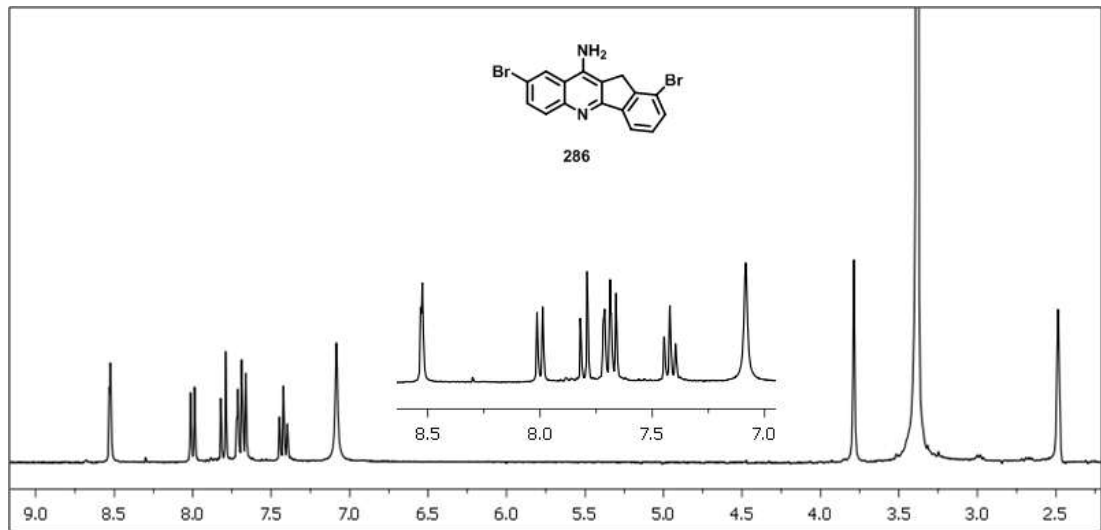
Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (50 mL), 12 mL toluen içerisinde 2-amin-5-brombenzonitril (258) (0,35 g, 1,78 mmol), 4-bromindanonon (282) (0,38 g, 1,78 mmol) karışımına Lewis asidi olarak InCl_3 (0,51 g, 2,3 mmol) eklendi. Karışım 24 saat, 100°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı NaOH (2 M 8 mL) çözeltisiyle muamele edildi ve bu karışım kaynama sıcaklığında 15 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl_3 ile (3 x 40 mL) ekstrakte edildi ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu ve beyaz-sarı renkli katı elde edildi. Verim %12 bulundu. Erime noktası: 292°C .

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3446 (NH_2), 3198-3027 (Arom. C-H), 2968-2841 (Alif. C-H), 1735, 1636, 1575 ($\text{C}=\text{N}$), 1459, 832-754 (C-Br).

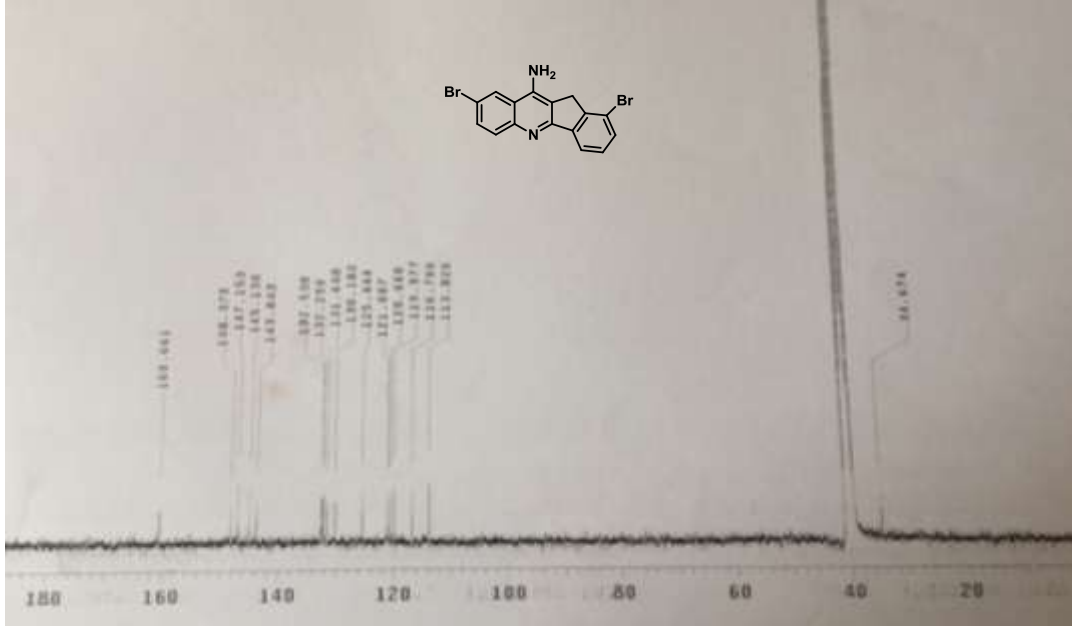
^1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm): δ 3,79 (s, 2H, CH_2), 7,08 (brs, $-\text{NH}_2$) 7,42 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J=2,0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR(75 MHz, DMSO, ppm): δ 160,7, 148,4, 147,2, 145,1, 143,8, 132,5, 132,3, 131,6, 130,2, 125,4, 121,0, 120,7, 120,0, 116,8, 113,8, 34,7.

HRMS ESI: m/z hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389,9190; bulunan: 390,8980. (100,0%), 387,9211 (51,4%), 391,9170 (48,6%)

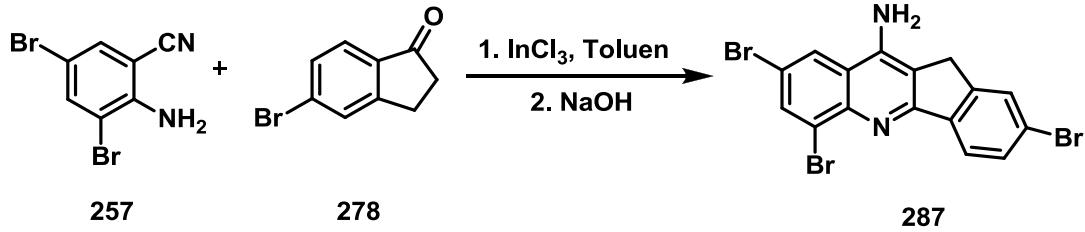


Şekil 4.66. 10-Amin-1,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.67. 10-Amin-1,8-dibrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

4.6.7. 5-Bromindanon bileşiğinden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-2,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi



Şekil 4.68. 10-Amin-2,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi

Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (100 mL), toluen içerisinde 5-bromindanon (278) (0,63 g, 3 mmol), 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) (0,83 g, 3 mmol) karışımına Lewis asidi olarak InCl₃ (0,8 g, 3,6 mmol) eklendi. Karışım 22 saat, 80 °C de ve 2 saat 120 °C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı NaOH (2 M 8 mL) çözeltisiyle bu karışım kaynama sıcaklığında 20 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl₃ ile (3x40 mL) ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden

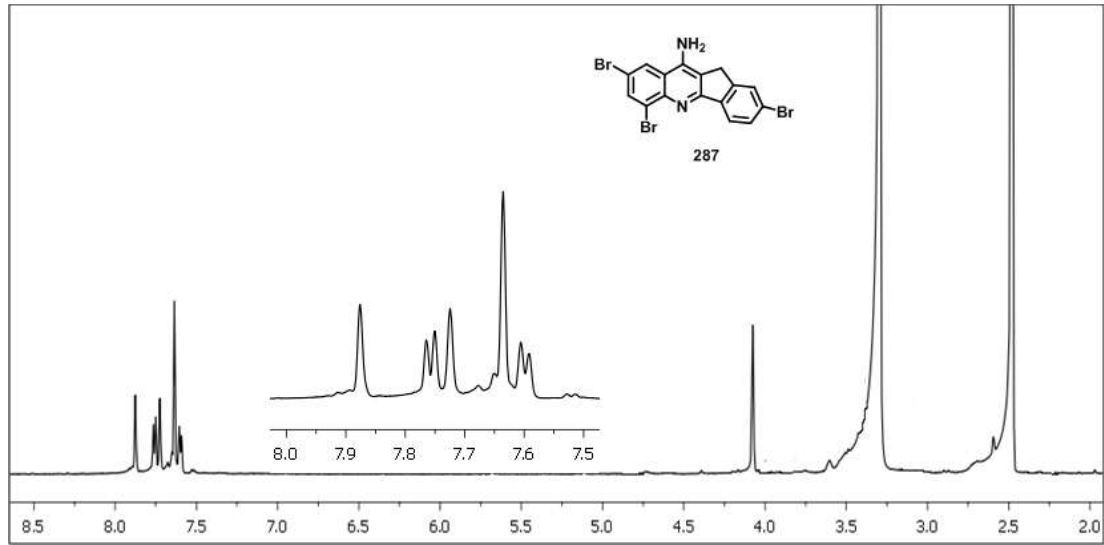
kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu ve sarı-beyaz renkli katı elde edildi. Verim %8 hesaplandı. Erime noktası: 295 °C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3335 (NH_2) 3026 (Arom. C-H) 2970-2940 (Alif. C-H), 1615, 1586 (C=N), 1419, 1316, 1180, 1058, 989-771 (C-Br).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4,03 (s, 2H, CH_2), 7,58-7,66 (m, 2H, ArH), 7,70-7,74 (m, 2H, ArH), 7,86 (s, 1H, Ar-H), ppm.

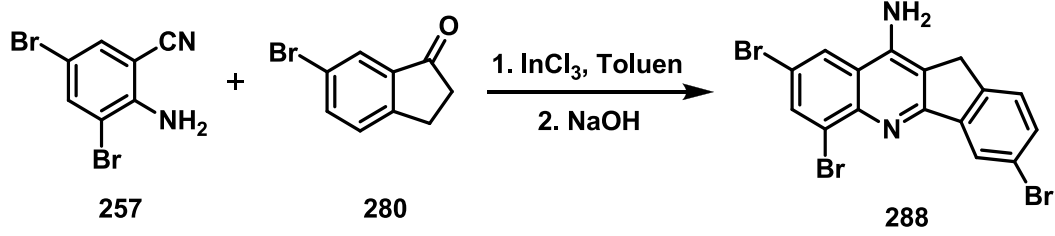
^{13}C NMR spektrumu madde çözünemediğinden alınmadı.

HRMS ESI: m/z hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Br}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468,8295; bulunan: 467,1248 (100,0%), 469,8275 (97,3%), 469,8362 (1,4%), 471,8342 (1,4%)



Şekil 4.69. 10-Amin-2,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

4.6.8. 6-Bromindanon bileşiginden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-3,6,8-Tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi



Şekil 4.70. 10-Amin-3,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi

Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (100 mL), 10 mL toluen içerisinde 6-bromindanon (280) (0,27 g, 1,27 mmol), 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) (0,35 g, 1,27 mmol) karışımına Lewis asidi olarak InCl₃ (0,31 g, 1,39 mmol) eklendi. Karışım 15 saat, 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı NaOH (2 M 8 mL) çözeltisiyle bu karışım kaynama sıcaklığında 15 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı CHCl₃ ile (3x30 mL) ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatorde uçuruldu ve sarı-kahve karışımı bir renkte katı %10 verimle elde edildi. Erime noktası: 292°C.

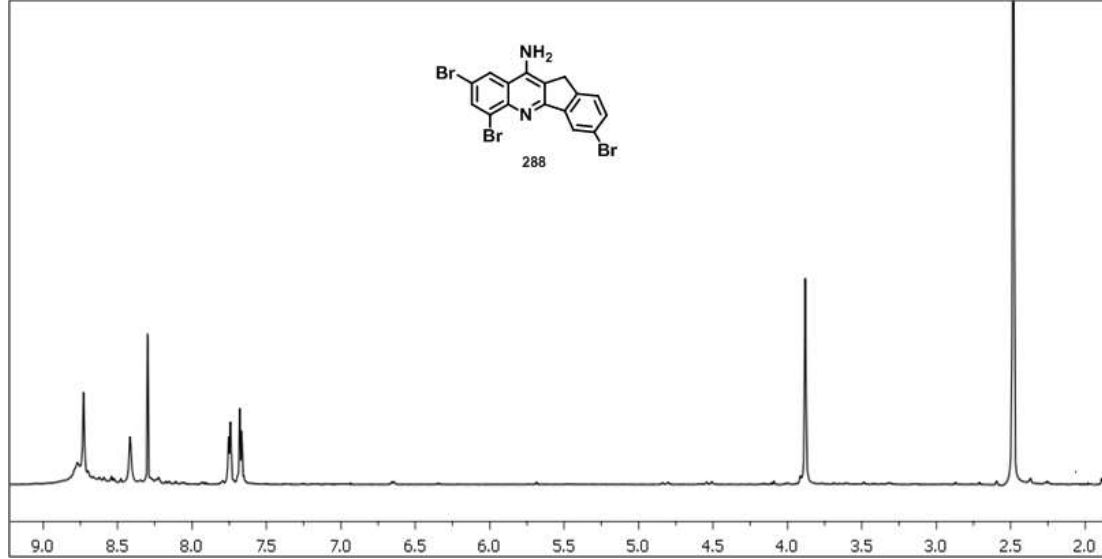
FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3312-3205 (NH₂), 3131-3078 Arom. C-H), 2970 (Alif. C-H), 1739, 1573 (C=N), 1492, 1389, 1217, 1156, 875-734 (C-Br).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, ppm): δ 3,88 (s, 2H, CH₂), 7,67 (d, J= 4 Hz, 1H), 7,74 (d, J=4 Hz, 1H) , 8,30 (s, 1H), 8,42 (brs, 1H), 8,73 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO, ppm): δ 153,0, 151,0, 144,7, 137,5, 136,5, 136,1, 134,5, 128,4, 126,5, 126,0, 122,3, 121,0, 119,1, 117,5, 115,4, 33,6.

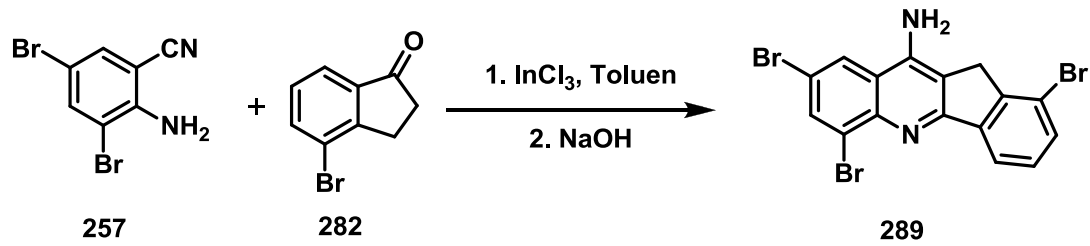
HRMS ESI: m/z hesaplanan C₁₆H₁₉N₂Br₃ [M+H]⁺: 467,8295; bulunan: 470,8048 (100,0%), 469,8275 (97,3%), 465,8316 (34,3%), 471,8254 (31,5%), 468,8329

(17,3%), 470,8308 (16,8%), 466,8349 (5,9%), 472,8288 (5,5%), 469,8362 (1,4%), 471,8342 (1,4%)



Şekil 4.71. 10-Amin-3,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

4.6.9. 4-Bromindanonon bileşiğinden Friedlander reaksiyonuyla 10-amin-1,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi



Şekil 4.72. 10-Amin-1,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin sentezi

Geri soğutucu takılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (100 mL), 12 mL toluen içerisinde 4-bromindanonon (282) (0,27g, 1,27 mmol) ve 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) (0,35 g, 1,27 mmol) karışımına Lewis asiti olarak hızlı bir şekilde InCl_3 (0,31g, 1,39 mmol) eklendi. Karışım 17 saat 120°C de karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kalan katı NaOH (2 M 8 mL) çözeltisiyle bu karışım kaynama sıcaklığında 24 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduğunda reaksiyon karışımı

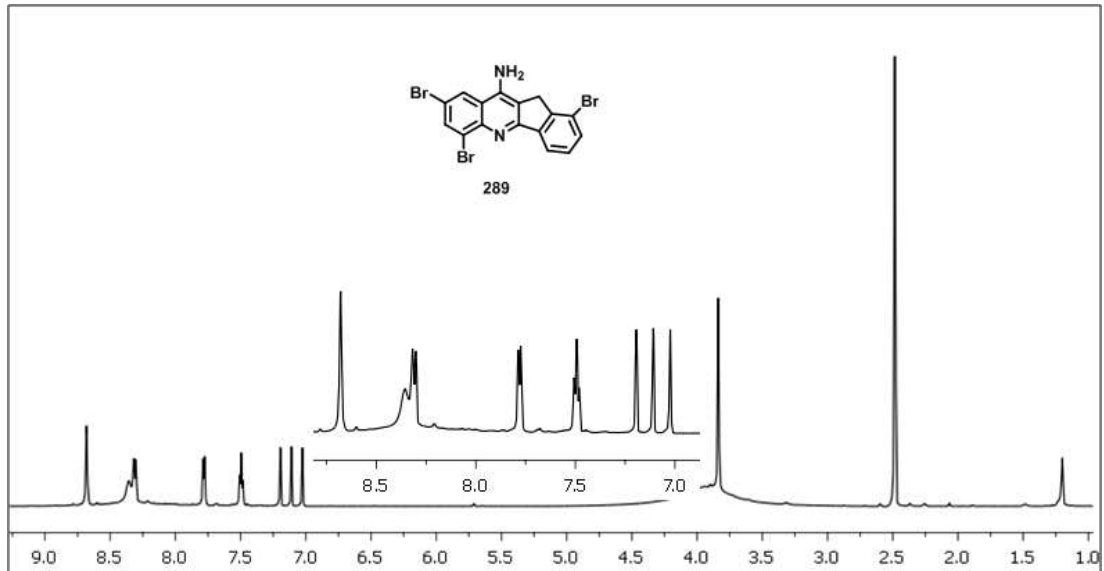
CHCl₃ ile (3x30 mL) ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. İstenen ürünü elde etmek için çözücüsü evaporatorde uçuruldu ve sarı-beyaz renkli katı elde edildi. Verim %7 olarak hesaplandı. Erime noktası: 298°C.

FT-IR (neat $\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3334-3225 (NH₂), 3102-3033 (Arom. C-H), 2970 (Alif. C-H), 1656, 1574 (C=N), 1402, 1377, 855-764 (C-Br).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, ppm): δ 3,84 (s, 2H, CH₂), 7,02 (s, 1H), 7,19 (s, 1-H), 7,49 (t, J=3,6 Hz, 1-H), 7,78 (d, J=3,8 Hz, 1-H), 8,32(d, J=4.6 Hz 1-H), 8,35 (brs, -NH), 8,68 (brs, NH).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO, ppm): δ 153,0, 151,0, 144,7, 137,5, 136,5, 136,1, 134,5, 128,4, 126,5, 126,0, 122,3, 121,0, 119,1, 117,5, 115,4, 33,6.

HRMS ESI: m/z hesaplanan C₁₆H₁₉N₂ Br₃ [M+H]⁺: 467,8295; bulunan: 469,1268 (100,0%), 469,8275 (97,3%), 469,8362 (1,4%), 471,8342 (1,4%)

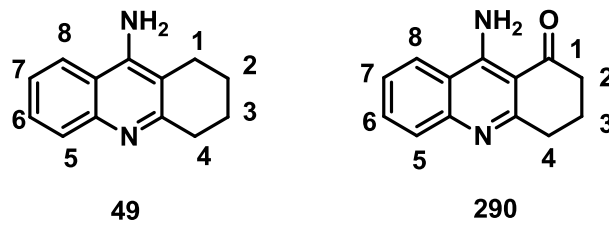


Şekil 4.73. 10-Amin-1,6,8-tribrom-11H-inden[1,2-b]kinolin bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, anti-alzheimer aktivite gösterebilecek bromtakrin analogları için uygun ve seçici sentez yöntemleri geliştirildi. Brom kolay ayrılan bir gruptur ve bromlu aromatik bileşikler çok işlevsel kimyasal ara ürünlerdir. Bu sebeple elde edilen bazı bromotakrin analogları farklı süstitüsyon reaksiyonları ile yeni takrin türevlerine dönüştürüldü.

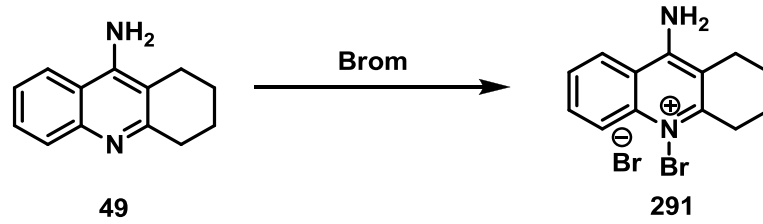
Bu çalışmada, öncelikle 9-amin-1,2,3,4-tetrahidroakridin (49) ve 9-amin-3,4-dihidroakridin-1(2*H*)-on (290) bileşiklerininin (Şekil 5.1) sentezi için en uygun şartlar elde edildi. Bu moleküller 2-aminbenzonitrilin bir sikloheksanon halkası ve Lewis asit katalizörlüğündeki kondenzasyonundan elde edilmiştir. Birçok Lewis asidi denenmesi sonucu en uygun reaksiyon şartları Friedlander yöntemini kullanılarak elde edildi. En etklili sonuçlar ise InCl_3 Lewis asitiyle elde edilmiştir. Yapılan çalışmalardan p orbitalli Lewis asitlerinin d orbitalli Lewis asitlerinden daha aktif olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.1. 9-Amin-1,2,3,4-tetrahidroakridin ve 9-amin-3,4-dihidroakridin-1(2*H*)-on bileşiklerininin yapısı

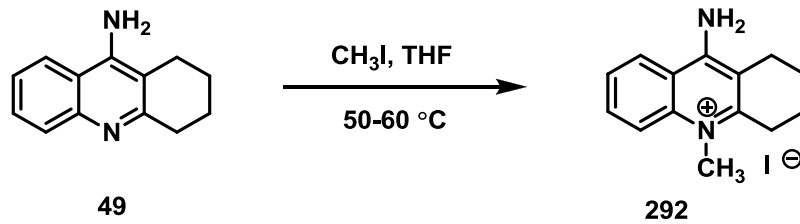
9-Aminoakridin (49) yapısında bir benzen halkası, amino grubu bağlı bir piridin halkası ve bir de alifatik 6'lı halka bulundurur. Halka içindeki azotun ve amin grubunun brominasyon reaksiyonlarına karşı reaktivitesini incelendi.

Fakat amin grubunun halkaya elektron sağlanması ve halka içindeki azot atomu akrinin halkasını elektronca fakirleştirmesi molekülün bazlık derecesini daha fazla artırır ve N-Br kompleksinin oluşmasına sebep olur. N-Br kompleksinin engellemek için hem 9-amin-1,2,3,4-tetrahidroakridin (49) hem de 9-amin-3,4-dihidroakridin-1(2*H*)-on (290) molekülüne farklı sıcaklıklarda çeşitli ortam iyonlaştırıcılarla şartlar değiştirilerek brominasyon yöntemleri uygulanıldı. Tüm teşebbüsler, kompleks oluşumuyla sonuçlandı (Şekil 5.2).



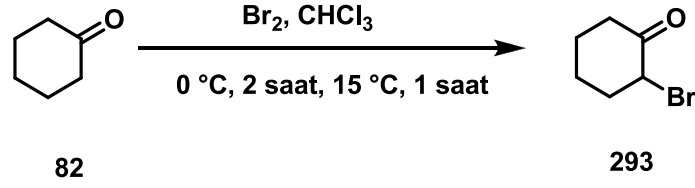
Şekil 5.2. Takrinin tuz formunun oluşumu

Takrinin brominasyonu sonucu oluşan N-Br kompleksinden dolayı, halka içerisindeki azot atomunu korumak için takrin metil iyodür varlığında N-metil tuzuna dönüştürüldü (Şekil 5.3). Fakat oluşan N-metil takrin ise yüksek sıcaklık brominasyonu esnasında çözünmedi. İyonik şartlarda oda sıcaklığında yapılan brominasyon reaksiyonunda ise ürün oluşumu gözlenmedi.



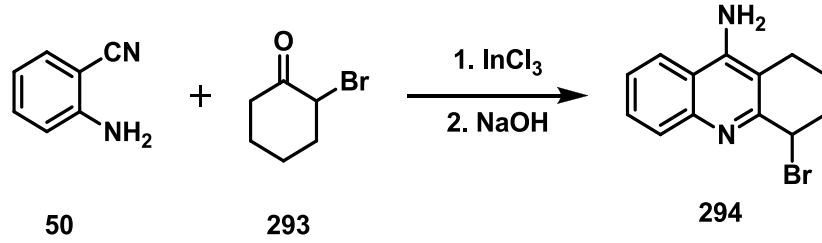
Şekil 5.3. Takrinin metil tuzunun sentezi

Bromlu takrin moleküllerini elde etmek için halkalı ketonların bromlanması ve 2-aminbenzonitril (50) molekülüyle Friedlander reaksiyonu yapıldı. Öncelikli olarak sikloheksanın mono bromlu tek ürününü elde etmek için gerekli reaksiyon şartları oluşturuldu (Şekil 5.4).



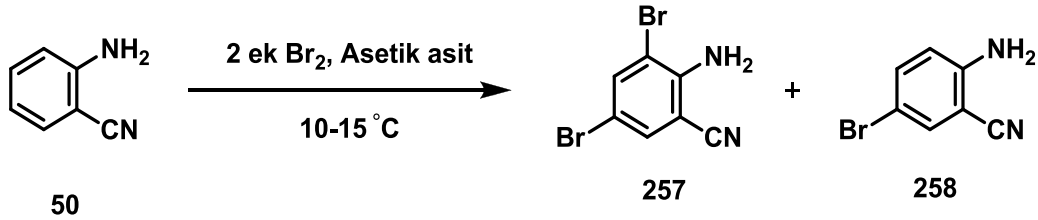
Şekil 5.4. Sikloheksanon bileşiğinin brominasyonu

Monobrom sikloheksan (293) ve 2-aminobenzonitrilin (50) InCl_3 katalizörlüğünde gerçekleştirilen kondezyon reaksiyonunda kompleks bir karışım elde edildi. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu çok az miktarda beklenen ürünün oluştuğunu gösterdi. Planlanan çalışmalar için bu yöntemin uygun olmadığı görüldü (Şekil 5.5).



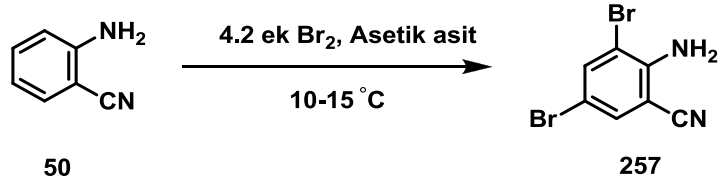
Şekil 5.5. Takrinin farklı bir yolla brominasyonu

Daha sonra bromlu takrin analoglarını elde etmek için 2-aminbenzonitrilin (50) brominasyonu çalışıldı. Bileşik 50' in 2 eş değer brom ile reaksiyonundan 2-amin-3,5-dibrombenzonitril (257) ve 2-amin-5-brombenzonitril (258) elde edildi (Şekil 5.6).



Şekil 5.6. 2-Aminbenzonitrilin 2 ekuvalent moleküler brom ile brominasyonu

2-Aminbenzonitrilin 4,2 eş değer moleküler brom ile reaksiyonundan ise %95 verimle ve tek ürün olarak 2-amin-3,5-dibrombenzonitril elde edildi (Şekil 5.7).

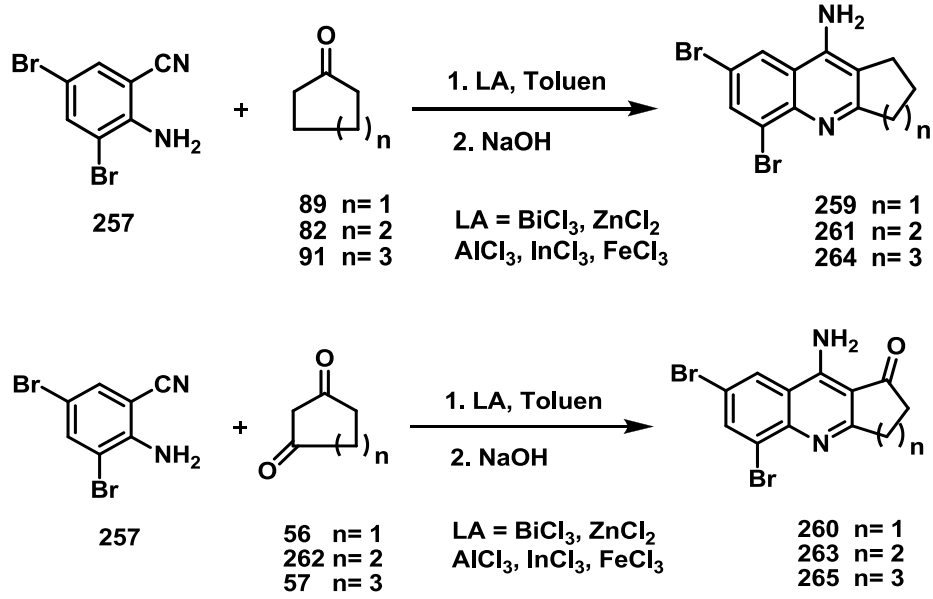


Şekil 5.7. 2-Aminbenzonitrilin 4,2 ekuvalent moleküler brom ile brominasyonu

2-Amin-3,5-dibrombenzonitril (257) ve halkalı ketonlar ile yapılan kondenzasyon reaksiyonunda (Şekil 5.8), çeşitli Lewis asitleri kullanarak en etkin reaksiyon şartları araştırıldı. Her bir bromlu takrin analogu için en uygun reaksiyon şartları tablo 4.1 de görülmektedir.

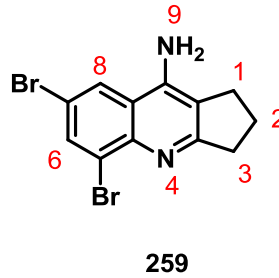
Tablo 4.1 de alifatik halkadaki karbon sayısı arttıkça reaksiyon veriminin yükseldiği görülmektedir. Friedlander reaksiyonunda imin oluşumuna ve halkalaşmanın gerçekleşmesinde halkalı ketonlardaki karbon sayısının bir etkisi olduğu anlaşılmıştır.

NMR spektrumlarından alınan sonuçlara göre analogların sentezinde verim düşmesine sebep olan başka bir engel de 2-aminbenzonitril in asitik ortamda amit yapısına dönüşmesi olarak belirlenmiştir. Bu dönüşüm beşli halkalı keton yapısına sahip olan takrin analoglarının halkalaşma reaksiyonlarında görüldü.



Şekil 5.8. Bromlu takrin türevlerinin sentezi

Standart Friedlander kondenzasyon tepkimeleri literatürde (Da Costa, 2009) Dean-Steark aparatlarıyla kurulmuştur. Bu çalışmada, Friedlander reaksiyonlarını azot gazı ortamında, susuz Lewis asitleri, taze destillemiş çözücüler ve Dean Steark aparatı yerine reaksiyon ortamını nemsiz tutmak için moleküler sieve kullanıldı ve daha yüksek verim de ürünler elde edildi.

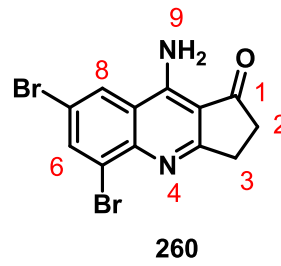


Şekil 5.9. 9-amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin bileşiğinin yapısı

9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin (259) (Şekil 5.9). ¹H-NMR spektrumu (Şekil 4.6) incelendiğinde kimyasal kayma değerleri farklı iki adet aromatik bölgede 4 adet alifatik CH₂- ve 1 adet amin grubuna ait sinyal görülmektedir. Bu sonuç yapı ile uyumludur. Yukarı alanda görülen triplet ve multipler yarılmalari alifatik halkadaki protonlara aittir. δ_H 2,88 ve 3,18 ppm de

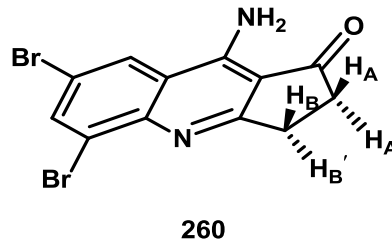
görülen sinyaller benzilik karbonun protonlarına aittir. Kimya kayma değeri δ_H 4,53 ppm de olan geniş singlet ise amin hidrojenlerine ait olduğu anlaşılmaktadır. Aromatik bölgede 2 adet dublet sinyalinin görülmesi, aromatik protonlar arasında meta etkileşmesi ($^4J=1,8$ Hz) olduğunu göstermiştir.

Bileşik 259 ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.7) üç adet alifatik (22,7, 27,7, 35,7 ppm) ve dokuz adet (115,4, 116,1, 120,1 (C), 124,2 (CH), 125,0 (C), 134,1 (CH), 144,8, 145,6, 169,0 (C)) aromatik karbon sinyali yapıyla tam uyumludur.



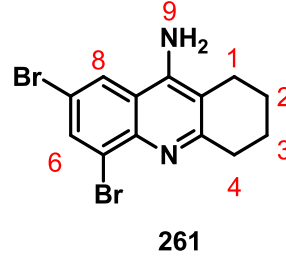
Şekil 5.10. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on bileşiğinin yapısı

9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on (260) bileşiğinin 1H NMR spekturumunda (Şekil 4.9) alifatik bölgedeki metilen protonları triplet olarak yarılmamıştır ve simetrik AA'BB' sistemi görülmüştür. Protonların görünümü aşağıdaki şekilde görülmektedir. Aromatik bölgede ise iki adet meta etkileşmeli olduğu dublet sinyalleri δ_H 7,94 (d, $^4J=2,1$ Hz), 8,18 (d, $^4J=2,1$ Hz) görülmüştür.



Şekil 5.11. 9-Amin-5,7-dibrom-2,3-dihidro-1H-siklopenta[b]kinolin-1-on protonlarının farklı yönlenmesi

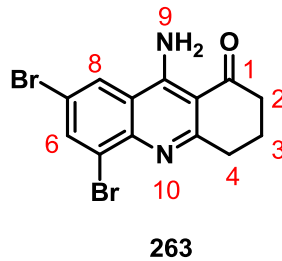
Bileşik 260 ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.10) 12 adet karbon sinyali gözlemlendi. 205.84 ppm de görülen karbonil grubuna ait sinyal ve 35.76, 28.89 ppm de görülen alifatik bölgedeki metilen karbonlarının sinyalleri yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 5.12. 9-Amin-5,7-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroakridin- bileşiğinin yapısı

9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahydroakridin (261) (Şekil 5.12) ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.12) 6 farklı sinyal grubu görülmektedir. Bu sonuç yapı ile uyum halindedir. Yukarı alanda görülen δ_{H} 2,58 ve 3,05 ppm de görülen triplet yarımları benzenik protonlara aittir. Kimya kayma değeri δ_{H} 4,64 ppm' de olan geniş singlet ise amin hidrojenlerine ait olduğu anlaşılmaktadır. Aromatik bölgede 2 adet dublet sinyali görülmesi δ_{H} 7,78 (d, 1 H, $^4J=1,8$ Hz, ArH), 7,97 (d, 1H, $^4J=1,8$ Hz, ArH) aromatik protonlar arasında meta etkileşmesi olduğunu göstermiştir.

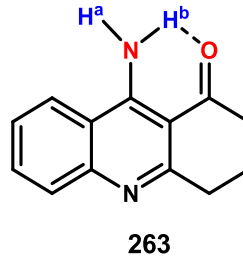
Bileşik 261 in ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 4.13) ise on üç adetten ibarettir. Bu sinyallerin dört adeti (34,6, 24,0, 22,8, 22,8 ppm) alifatik bölgede bulunan karbonlara ait iken dokuz adedi ise (160,6, 146,1, 142,6, 134,8, 125,9, 122,6, 119,2, 116,4, 112,3) aromatik karbon sinyalleridir.



Şekil 5.13. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihydroakridin-1(2H)-on bileşiğinin yapısı

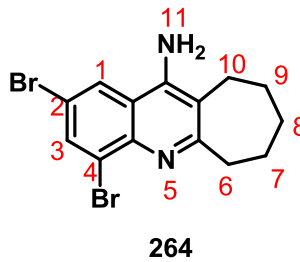
9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on (263) (Şekil 5.13) ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.15) beş farklı sinyal grubu görülmektedir. Yukarı alanda 3 adet triplet δ_{H} 2,15 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CH_2), 2,74 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CH_2), 3,17 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CH_2) yarılımları alifatik halkadaki protonlara aittir. Aromatik bölgedeki 2 adet dublet sinyalinin (7,90 (d, 1H, $^4J=1,8$ Hz, ArH), 8,11 (d, 1H, $^4J=1,8$ Hz, ArH), ppm) olması, aromatik protonlar arasında meta etkileşmesinin gerçekleştiğinin gösterir.

Bileşik 263'ün ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 4.16) üç adet sp^3 (δ_{C} 40,10, 35,02, 21,68 ppm) dokuz adet sp^2 hibrit (δ_{C} 165,53, 153,53, 144,56, 138,22, 126,25, 123,60, 120,06, 117,62, 107,31) karbonlarından ibaret olmakla beraber yapıyla tam uyumludur. Ayrıca bu yapının karbonil grubuna ait karbon sinyali ise δ_{C} 201,99 ppm görülmüştür.



Şekil 5.14. 9-Amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on bileşiğinin molekül içi hidrojen bağ oluşumu

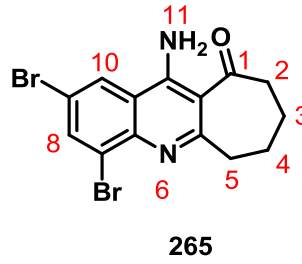
Şekil 5.14 de görüldüğü gibi NH_2 grubu, karbonil grubu oksijen atomuyla molekül içi hidrojen bağı yapmaktadır. Bu nedenle ^1H -NMR spektrumunda iki adet NH sinyali beklenirken çok küçük olduklarından spektrumda net olarak görülememiştir.



Şekil 5.15. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin yapısı

11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (264) (Şekil 5.15) ^1H NMR spektrumu (Şekil 4.18) δ_{H} 1,65-1,88 ppm arasında görülen multipler sinyalleri C7-C8-C9 protonlarına aittir. C6 ve C10 protonlarının sinyalleri δ_{H} 2,74 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH_2), 3,17 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH_2) triplete ayrılmıştır. NH_2 grubu δ_{H} 4,59 da singlet sinyali olarak görülmüştür. Aromatik bölgede görülen δ_{H} 7,79 ve 7,99 ppm deki sinyaller ise C1-C3 protonlarına aittir ve meta etkileşmesiyle ($^4J=1,8$ Hz) dublete ayrılma görülmüştür.

Bileşik 264 ün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.19) görülen 14 karbon sinyali yapıyla tam uyumludur. 5 adet sp^3 δ_{C} 40,3, 32,2, 27,6, 27,0, 26,9 ppm sinyali ve 9 adet sp^2 δ_{C} 166,6, 144,6, 142,5, 134,7, 126,2, 123,0, 120,2, 117,8, 117,1 ppm de görülen sinyaller yapıyı doğrulamaktadır.



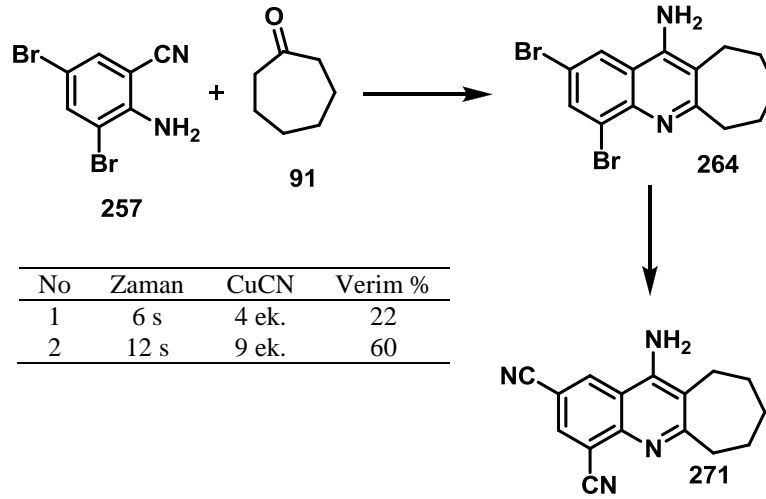
Şekil 5.16. 11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on bileşiğinin yapısı

11-Amin-2,4-dibrom-8,9-dihidro-6H-siklohepta[b]kinolin-10(7H)-on (265) bileşiğinin (Şekil 5.16) ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.21) 7 farklı sinyal grubu görülmektedir. C7 ve C8 pozisyonundaki protonlar multipler sinyal δ_{H} 1.81-2.01 (m, 4H, 2 CH_2), C6 ve C9 protonları ise δ_{H} 2,86 ve 3,24 ppm de görülen triplet olarak rezonans olmuştur. δ_{H} 7,55 ppm'de olan geniş singlet ise NH_2 hidrojenlerine ait olduğu anlaşılmaktadır. Aromatik bölgede 2 adet 7,89 (d, 1H, J=1,8 Hz, ArH), 8,09 (d, 1H, J=1,8Hz, ArH) dublet sinyali meta etkileşmesi göstermiştir.

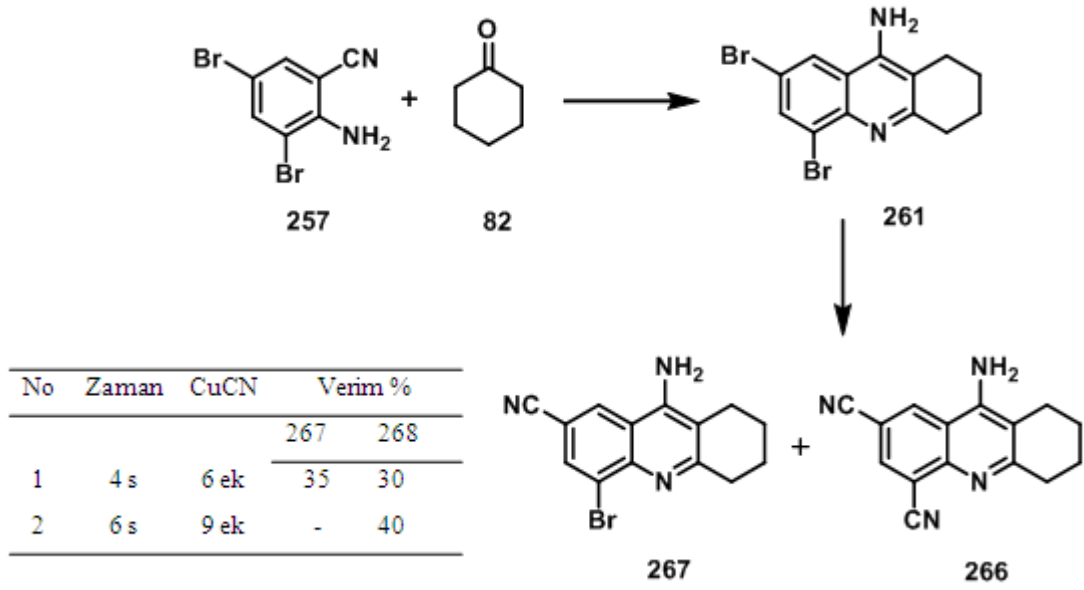
Bileşik 265 in ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.22) δ_{C} 207,0 ppm de görülen sinyal karbonil grubuna aittir. Spektrumdaki on dört karbon sinyali yapıyla uyumludur.

Sentezlenen bromlu takrin analoglarının reaksiyon etkinliği göz önüne alınarak yeni takrin türevleri sentezlendi. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin (261) ve 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (264) moleküllerinin metal-halojen değişimiyle elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonları ve bakır destekli nükleofilik yer değiştirme ile yeni takrin türevleri sentezlendi.

261 ve 264 CuCN reaktifi kullanılarak mono ve di nitril türevleri CuCN miktarına bağlı olarak 266, 267, 271 etkili bir şekilde elde edilmiştir. Reaksiyon sırasında CuCN ile kompleks oluşumu gözlenmektedir.

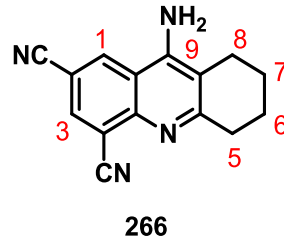


Şekil 5.17. Siyano türevli 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin



Şekil 5.18. Siyano türevli takrin analogları

Sentezlenen siyanürlü moleküllerin yapısı FTIR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve 2D NMR (HETCOR, HMBC, HSQC) spektrumları ile aydınlatılmıştır.

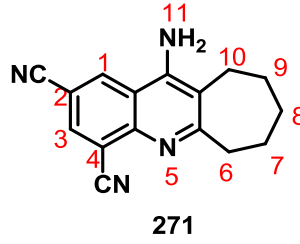


Şekil 5.19. 9-Amin-5,6,7,8-tetrahydroakridin-2,4-dikarbonitrilin yapısı

Bileşik 266'nın FTIR spektrumunda 2250 cm^{-1} de görülen karakteristik $-\text{CN}$ gerilme titreşimi sinyalidir.

Dinitril 266 molekülü $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) spektrumunda 6 adet sinyal grubu içermektedir. Aromatik halkada C-1 ve C-3 pozisyonundaki protonlar başlangıç molekülünün kimyasal kayma ($\delta = 7,78$ ve $7,97$) değerleriyle kıyaslandığında düşük etkileşme sabiti ile δ_{H} 8,44 (d, 1H, ArH), 9,04 (d, 1H, ArH) meta etkileşmesigöstererekdaha aşağı alanda rezonans olmuştur. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumu 7 adet kuarterner, 2 adet aromatik CH karbonları ve 4 adet alifatik

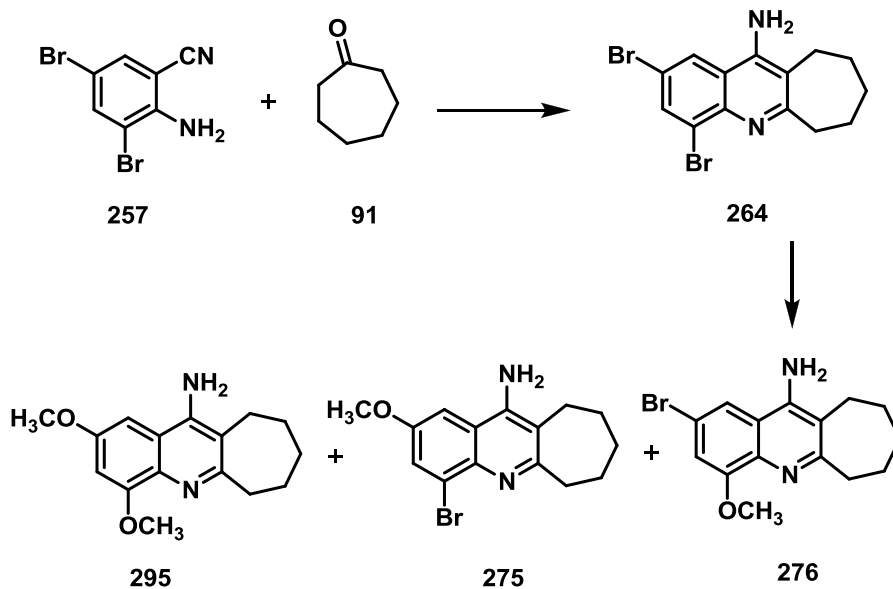
CH₂ karbonları ile yapıyla tam uyum göstermektedir. δ_C 116,9 ve 114,0 ppm de rezonans olan kuarterner karbonlar karakteristik -CN karbonlarına aittir.



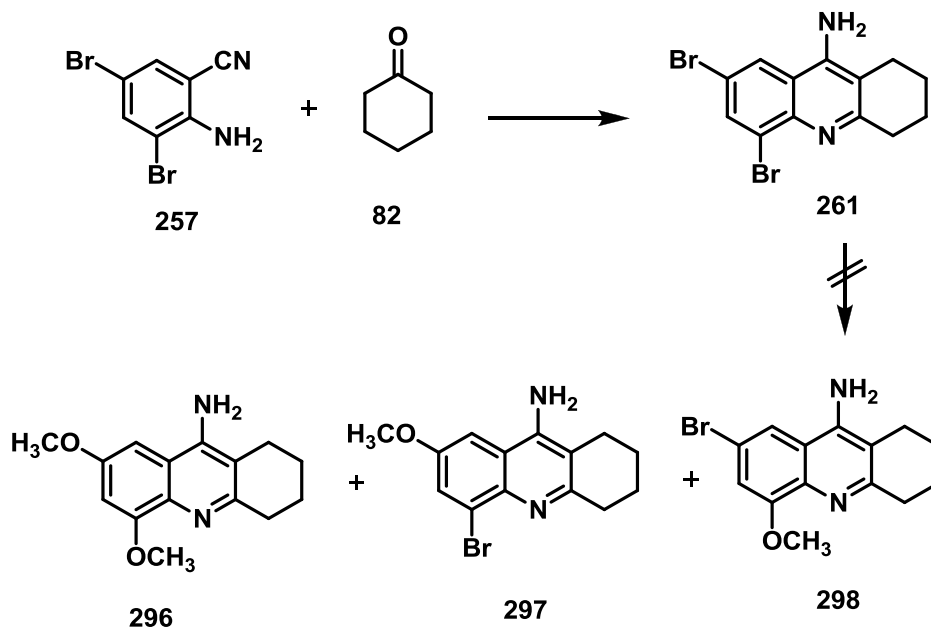
Şekil 5.20. 11-Amin-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin-2,4-dikarbonitril bileşiğinin yapısı

Bileşik 271 7 adet sinyal grubu ihtiva etmektedir. Aromatik halkada C-1 ve C-3 pozisyonundaki protonlar başlangıç molekülünün kimyasal kayma (δ_H 7,79 ve 7,99) değerleriyle kıyaslandığında düşük etkileşme sabiti ile δ 8,49 (d, 1H, ArH), 9,04 (d, 1H, ArH) meta etkileşmesi göstererek daha aşağı alanda rezonans olmuştur. Bu molekülün ¹³C NMR spektrumu 7 adet kuarterner, 2 adet aromatik CH karbonları ve 5 adet alifatik CH₂ karbonları ile yapıyla tam uyum göstermektedir. δ_C 112,4 ve 105,0 ppm de rezonans olan kuarterner karbonlar karakteristik -CN karbonlarına aittir.

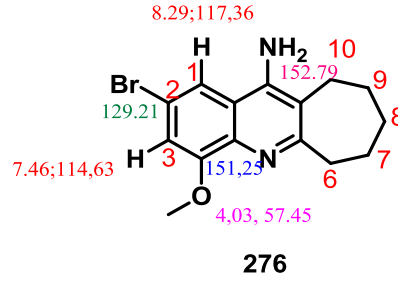
9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin (261) ve 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (264) bakır iyodür katalizörlüğünde reaksiyon ortamında oluşturulan NaOCH₃ ile yürütülen reaksiyonlarda kompleks ürünler oluştuğu görüldü. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin metoksi reaksiyonundan herhangi bir ürün elde edilemedi. Fakat 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (264) metoksi türevlerinin sentezlenmesi çalışmasında metoksi ürünü karışımı elde edildi. Bu ürünler kolon kromatografisiyle izole edildi. Moleküllerin aydınlatılmasında ¹H NMR, ¹³C NMR ve 2D NMR tekniklerinden yararlandı. ¹H NMR spektrumunda 4,02 ppm de görülen singlet sinyali karakteristik metoksi protonlarına aittir. ¹³C NMR spektrumunda görülen 15 adet karbon sinyali yapıyı doğrulamaktadır. 2D NMR teknikleriyle metoksi grubunun hangi karbona bağlı olduğu bulundu.



Şekil 5.21. Metoksi türevli 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin molekülleri

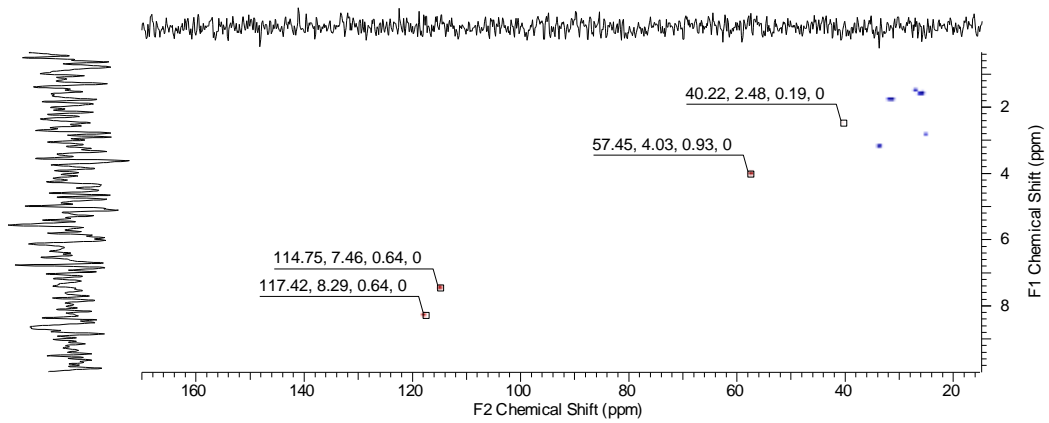


Şekil 5.22. Metoksi takrin türevleri

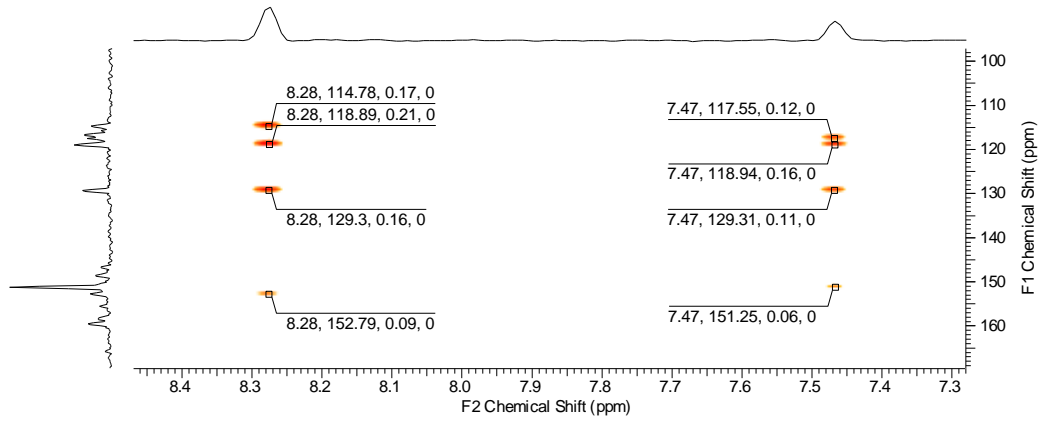


Şekil 5.23. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin yapısı

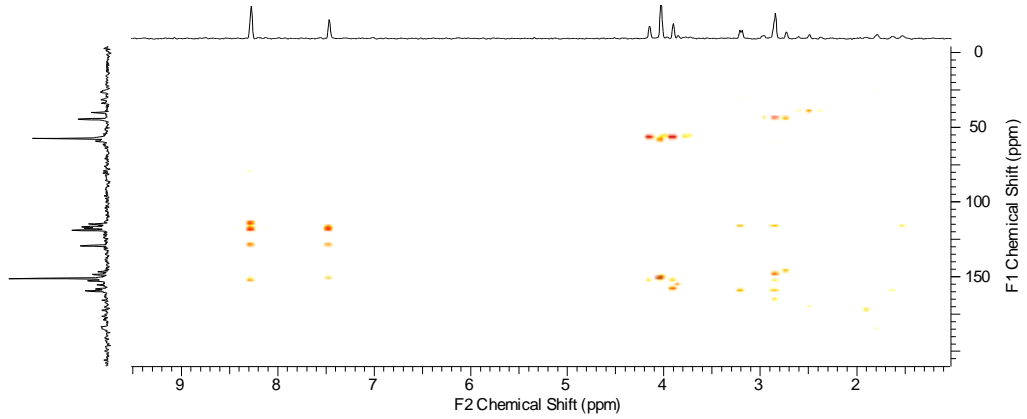
11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin yapısı (Şekil 5.24) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve 2D NMR (HETCOR, HMBC, HSQC) deneyleri ile belirlendi. Bu bileşiğin HMBC korelasyonunda $^2\text{J}_{\text{CH}}$ etkileşme göstermesi OCH_3 grubunun pozisyonu (C-2 ya da C-4) için açık bir delil sunmaktadır. HETCOR deneyinde δ_{C} 117 ve 115 ppm de görülen sinyaller iki dubletle sırasıyla δ_{H} 8,27 ve 7,46 ppm ile korele olmuştur. HMBC deneyinde karakteristik $-\text{OCH}_3$ grubunun protonları (δ_{H} 4,02) δ_{C} 151 ppm de kuarterner karbon ile etkileşmesi metoksi grubunun bu karbona bağlı olduğunu gösterir. Yine HMBC deneyinde δ_{C} 151 ppm de görülen karbon meta etkileşmesi gösteren protonlardan sadece δ_{H} 7,46 ile korele olmuştur bu da metoksi grubunun C-4 karbonuna bağlı olduğuna açık bir delildir. Aksi takdirde metoksi grubunun bağlı olduğu karbon (δ_{C} 151) hem δ_{H} 8,27 protonu hemde δ_{H} 7,46 ile etkileşmeliydi.



Şekil 5.24. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin HETCOR spektrumu

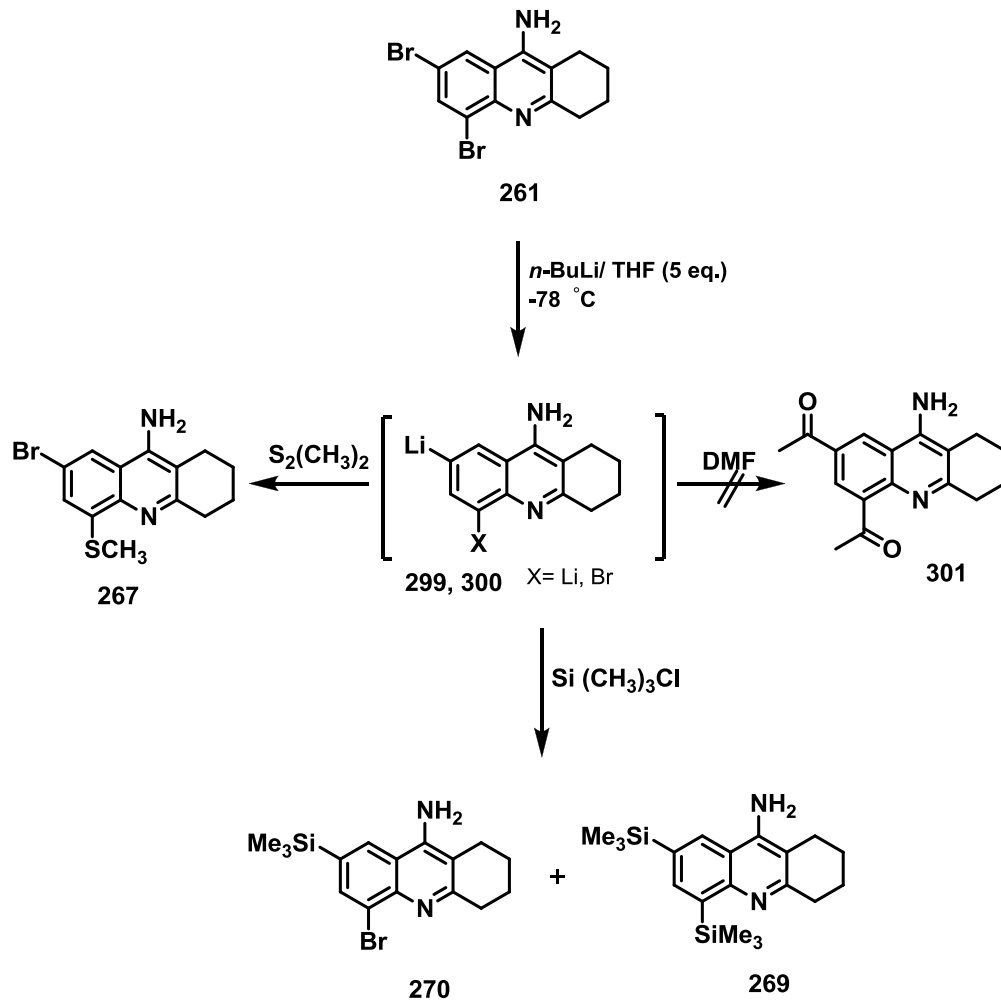


Şekil 5.25. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahydro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin aromatik bölgeye ait HMBC spektrumu

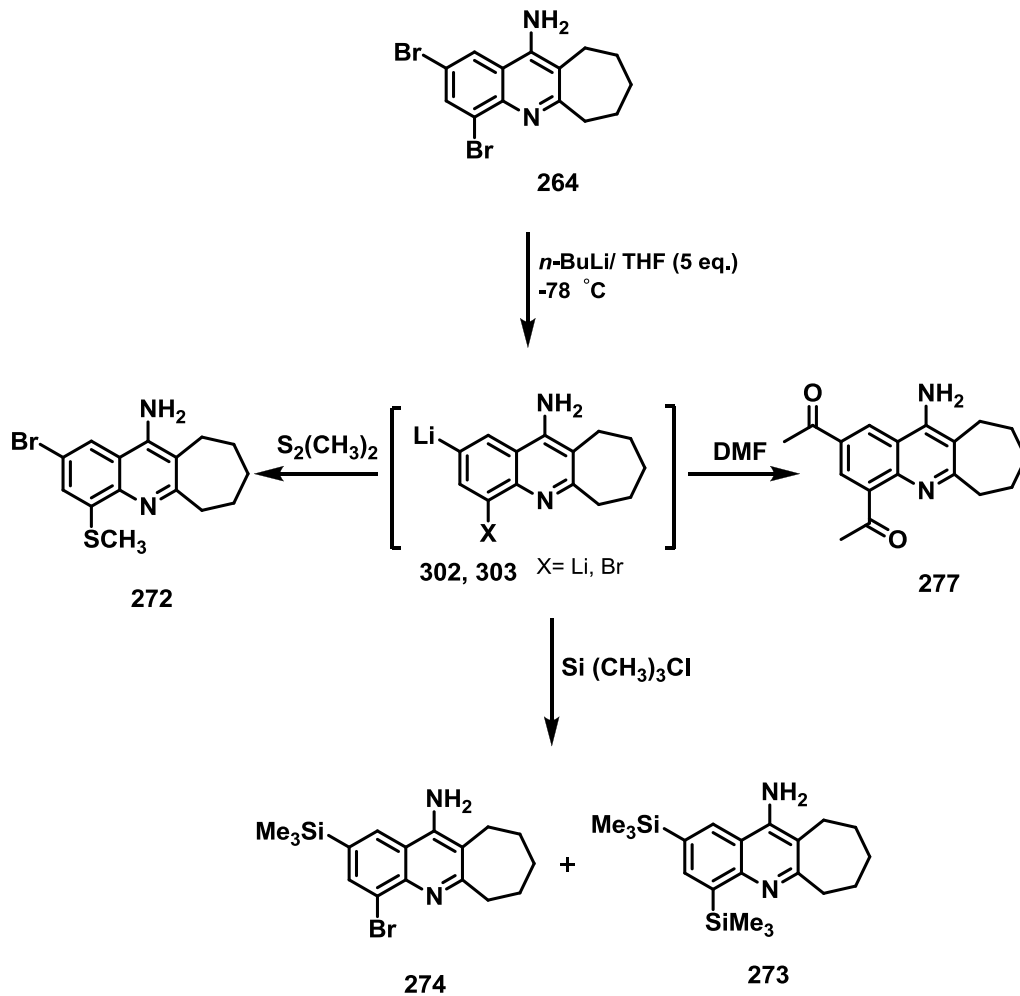


Şekil 5.26. 11-Amin-2-brom-4-metoksi-7,8,9,10-tetrahydro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin HMBC spektrumu

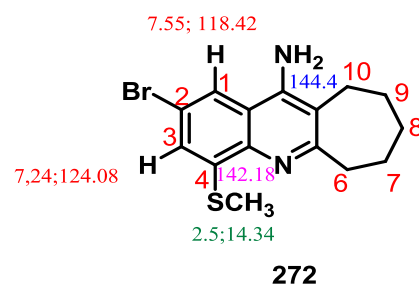
9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin (261) ve 11-amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahydro-6H-siklohepta[b]kinolin (264), n-bütillityum ile metal halojen değişimine tabi tutularak her iki brom atomu ya da tek brom atomu lityum ile yerdeğişerek lityum tuzlu takrin analogları oluşmuştur. Bu lityum tuzları -78°C de elektrofiller ile ve silil türevleri elde edilmiştir. DMF i elektrofil kaynağı olarak kullanarak yaptığımız aldehit türevleri 261 molekülünde görülmedi (Şekil 5.28). Fakat 264 molekülünde di- aldehit türevli ürün oluşumu görüldü (Şekil 5.29).



Şekil 5.27. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları



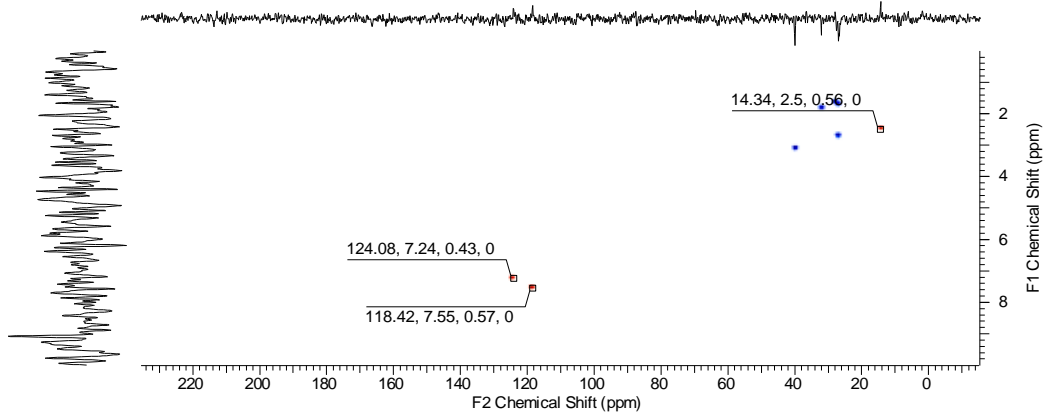
Şekil 5.28. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin elektrophilik yer değiştirme reaksiyonları



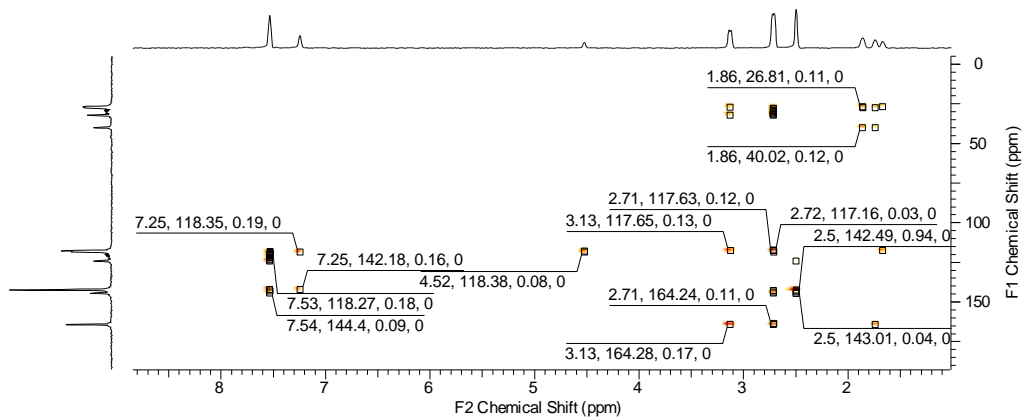
Şekil 5.29. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin yapısı

11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin (272) yapısı (Şekil 5.30) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve 2D NMR (HETCOR, HMBC, HSQC) deneyleri ile belirlendi. Bu bileşiğın HMBC korelasyonunda $^2J_{\text{CH}}$ etkileşme

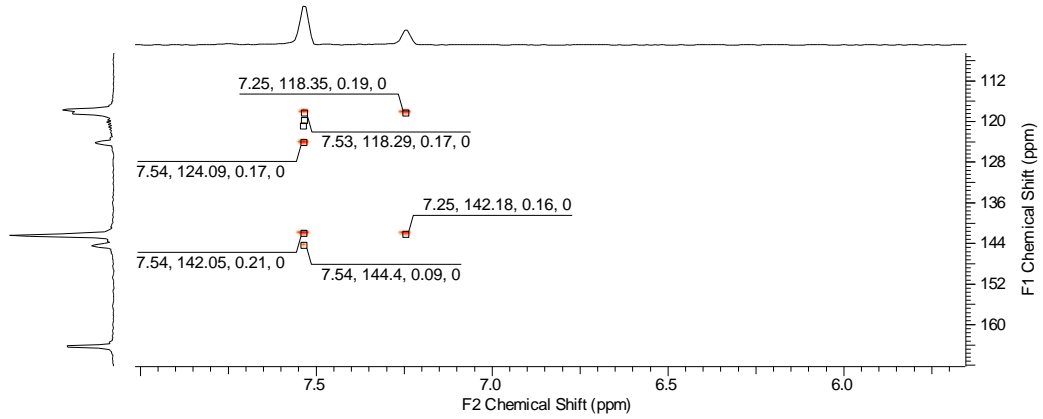
göstermesi SCH₃ grubunun pozisyonu (C-2 ya da C-4) için açık bir delil sunmaktadır. HETCOR deneyinde δ_C 118,4 ve 124,1 ppm de görülen sinyaller iki dubletle sırasıyla δ_H 7,55 ve 7,24 ppmde korele olmuştur. HMBC deneyinde karakteristik –SCH₃ grubunun protonları (δ_H 2,5) δ_C 142 ppm de kuarterner karbon ile etkileşmesi tiyometil grubunun bu karbona bağlı olduğunu gösterir. Yine HMBC deneyinde δ_C 142 ppm de görülen karbon meta etkileşmesi gösteren protonlardan sadece δ_H 7,24 ppm ile korele olmuştur bu da tiyometil grubunun C-4 karbonuna bağlı olduğuna açık bir delildir. Aksi takdirde tiyometil grubunun bağlı olduğu karbon (δ_C 142) hem δ_H 7,55 protonu hemde δ_H 7,24 ile etkileşmeliydi.



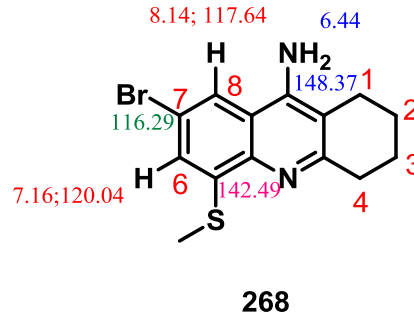
Şekil 5.30. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahydro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin HETCOR spektrumu



Şekil 5.31. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahydro-6H-siklohepta[b]kinolin HMBC spektrumu

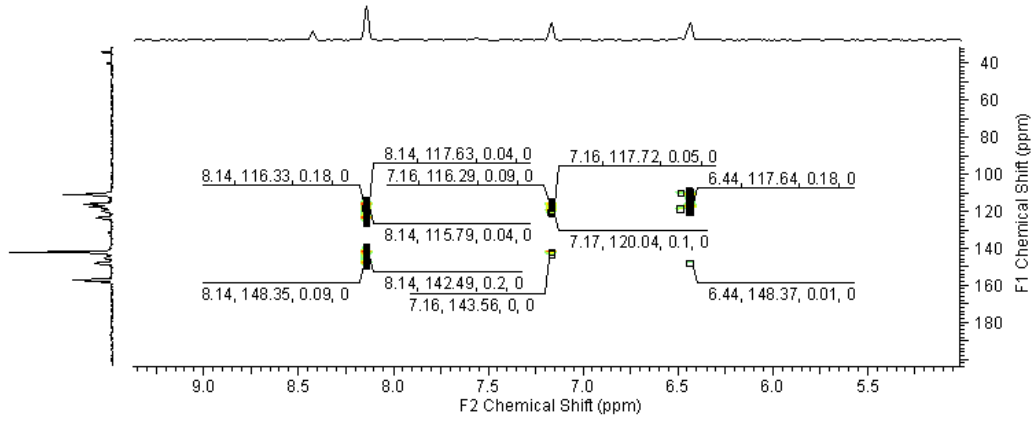


Şekil 5.32. 11-Amin-2-brom-4-(metiltiyo)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin aromatik bölgeye ait HMBC spektrumu

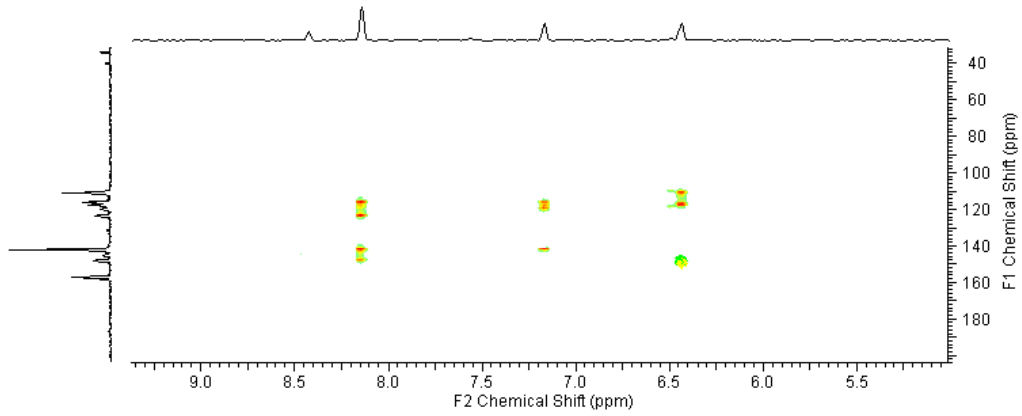


Şekil 5.33. 9-Amin-5-brom-7-(metiltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin yapısı

9-Amin-7-brom-5-(metiltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin (268) bileşiğinin yapısı (Şekil 5.34) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve 2D NMR (HETCOR, HMBC, HSQC) deneyleri ile belirlendi. Bu bileşiğin HMBC korelasyonunda $^2\text{J}_{\text{CH}}$ etkileşme göstermesi $-\text{SCH}_3$ grubunun pozisyonu (C-5 ya da C-7) için açık bir delil sunmaktadır. HMBC deneyinde karakteristik $-\text{SCH}_3$ grubunun protonları (δ_{H} 2,5) δ_{C} 143 ppm de kuarternar karbon ile etkileşmesi tiyometil grubunun bu karbona bağlı olduğunu gösterir. Yine HMBC deneyinde δ_{C} 143 ppm de görülen karbon meta etkileşmesi gösteren protonlardan sadece δ_{H} 7,16 ppm ile korele olmuştur bu da tiyometil grubunun C-7 karbonuna bağlı olduğuna açık bir delildir. Aksi takdirde tiyometil grubunun bağlı olduğu karbon (δ_{C} 143) hem δ_{H} 7,16 protonu hemde δ_{H} 8,14 ile etkileşmeliydi.

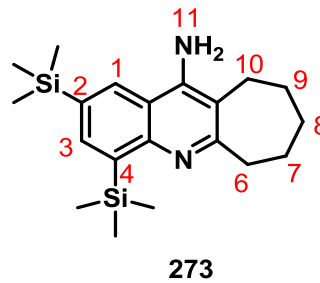


Şekil 5.34. 9-Amin-5-brom-7-(metilltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin HMBC spektrumu (aromatik bölge)



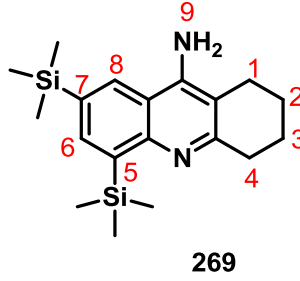
Şekil 5.35. 9-Amin-5-brom-7-(metilltiyo)-1,2,3,4-tetrahidroakridin HMBC spektrumu (aromatik bölge)

Sentezlenen sililli moleküllerin yapısı FTIR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve 2D NMR (HETCOR, HMBC, HSQC) spektrumları ile aydınlatılmıştır.



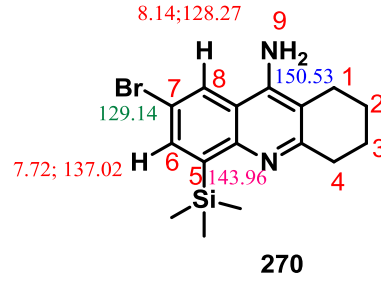
Şekil 5.36. 11-amin-2,4-bis(trimetilsilil)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin bileşiğinin yapısı

Bileşik 273 9 adet sinyal grubu ihtiva etmektedir. Aromatik halkada C-1 ve C-3 pozisyonundaki protonlar başlangıç molekülünün kimyasal kayma (δ_H 7,79 ve 7,99) değerleriyle kıyaslandığında düşük etkileşme sabiti ile δ_H 7,75 (d, $^4J=1,2$ Hz, 1H, ArH) ve 8,13 (d, $^4J=1,2$ Hz, 1H, ArH) meta etkileşmesigöstererek farklı alanda rezonans olmuştur. δ_H 0,27 ve 0,36 ppm de görülen singletler silile bağlı metil protonlarına aittir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumu 7 adet kuarterner, 2 adet aromatik CH karbonları ve 5 adet alifatik CH_2 karbonları ile yapıyla tam uyum göstermektedir. δ_C 2,7 ppm de rezonans olan metil karbonlar karakteristik silile bağlı metil karbonlarına aittir.



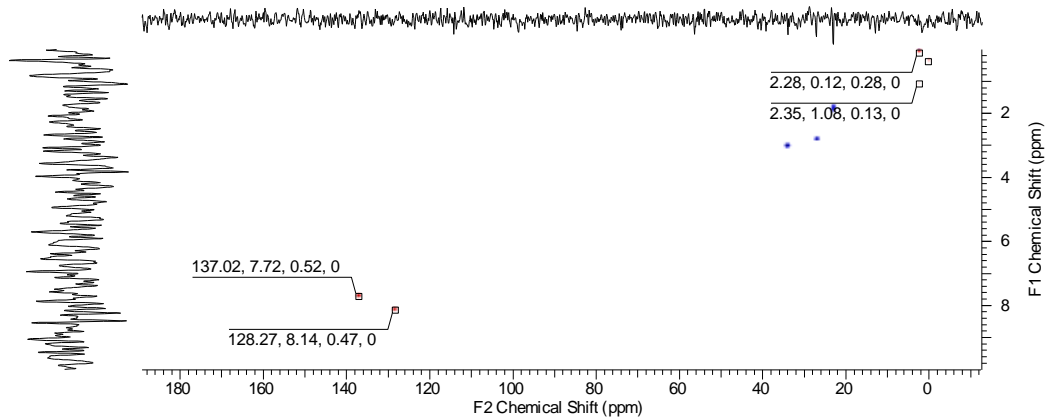
Şekil 5. 37. 9-Amin-5,7-bis(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahidroakridin bileşiğinin yapısı

Bileşik 269 8 adet sinyal grubu ihtiva etmektedir. Aromatik halkada C-6 ve C-8 pozisyonundaki protonlar başlangıç molekülünün kimyasal kayma (δ_H 7,78 ve 7,97) değerleriyle kıyaslandığında düşük etkileşme sabiti ile δ_H 7,77 (d, $^4J=0,9$ Hz, 1H, ArH) ve 8,15 (d, $^4J=1,5$ Hz, 1H, ArH) meta etkileşmesi göstererek farklı alanda rezonans olmuştur. δ_H 0,29 ve 0,37 ppm de görülen singletler silile bağlı metil protonlarına aittir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumu 7 adet kuarterner, 2 adet aromatik CH karbonları ve 4 adet alifatik CH_2 karbonları ile yapıyla tam uyum göstermektedir. δ_C 3,2 ppm de rezonans olan metil karbonlar karakteristik silile bağlı metil karbonlarına aittir.

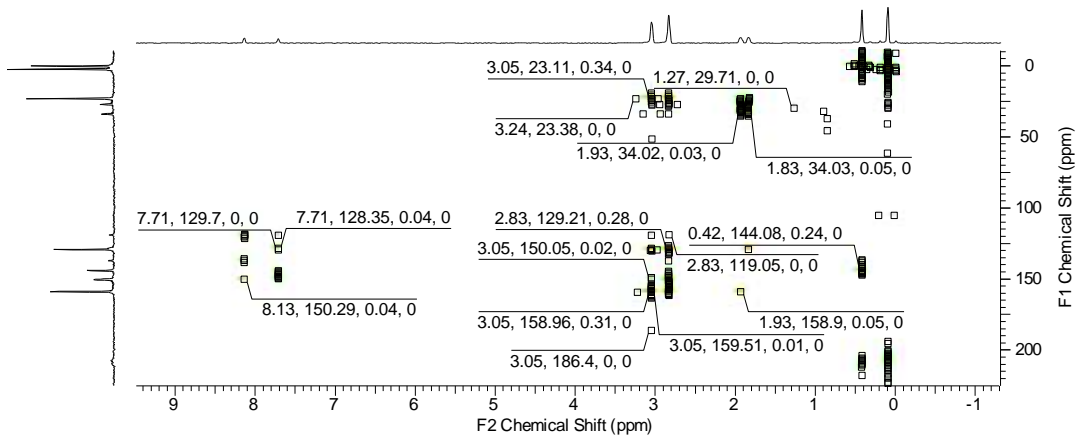


Şekil 5. 38. 9-Amin-7-brom-5-(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahydroakridin bileşiğinin yapısı

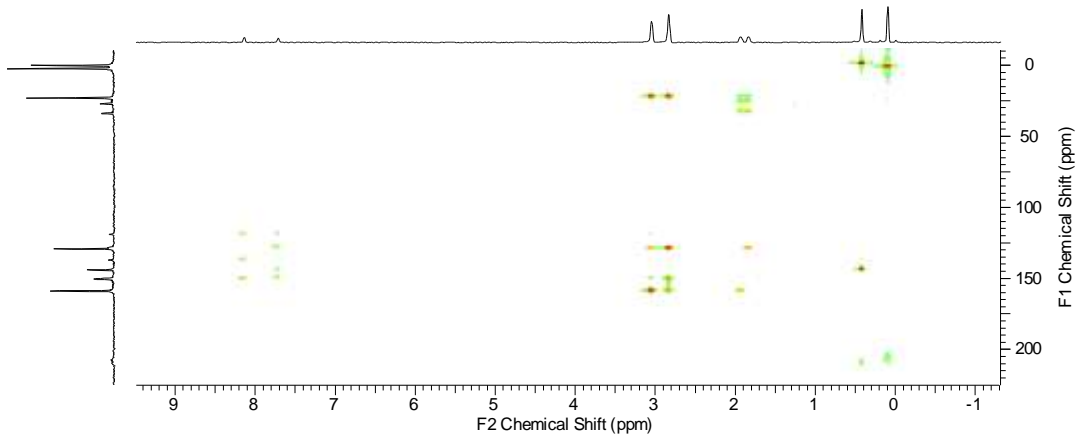
9-Amin-7-brom-5-(trimetilsilil)-1,2,3,4-tetrahydroakridin (270) yapısı (Şekil 5.39) ^1H NMR, ^{13}C NMR ve 2D NMR (HETCOR, HMBC, HSQC) deneyleri ile belirlendi. Bu bileşiğin HMBC korelasyonunda $^2J_{\text{CH}}$ etkileşme göstermesi silil grubunun pozisyonu (C-5 ya da C-7) için açık bir delil sunmaktadır. HETCOR deneyinde δ_{C} 137 ve 128 ppm de görülen sinyaller iki dubletle sırasıyla δ_{H} 7,72 ve 8,14 ppm ile korele olmuştur. HMBC deneyinde karakteristik silil grubunun protonları (δ_{H} 0,33) δ_{C} 144 ppm de kuarterner karbon ile etkileşmesi silil grubunun bu karbona bağlı olduğunu gösterir. Yine HMBC deneyinde δ_{C} 144 ppm de görülen karbon meta etkileşmesi gösteren protonlardan sadece δ_{H} 7,72 ile korele olmuştur bu da metoksi grubunun C-5 karbonuna bağlı olduğuna açık bir delildir. Aksi takdirde silil grubunun bağlı olduğu karbon (δ_{C} 144) hem δ_{H} 8,14 protonu hemde δ_{H} 7,72 ile etkileşmeliydi.



Şekil 5.39. 9-Amin-5-brom-7-(trimetilsilil)-1,2,3,4 tetrahydroakridin bileşiğinin HETCOR spektrumu


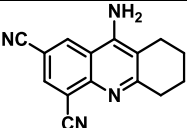
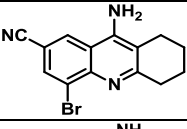
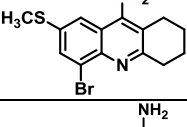
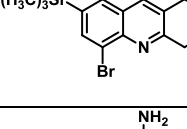
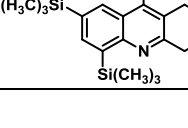


Şekil 5.40. 9-Amin-5-brom-7-(trimetillsilil)-1,2,3,4 tetrahydroakridin HMBC spektrumu (aromatik bölge)

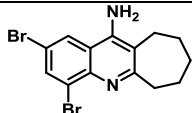
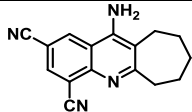
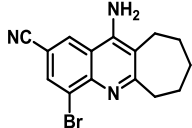
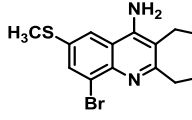
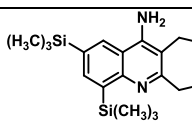
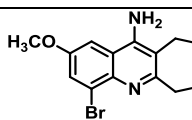


Şekil 5.41. 9-Amin-5-brom-7-(trimetillsilil)-1,2,3,4 tetrahydroakridin HMBC spektrumu

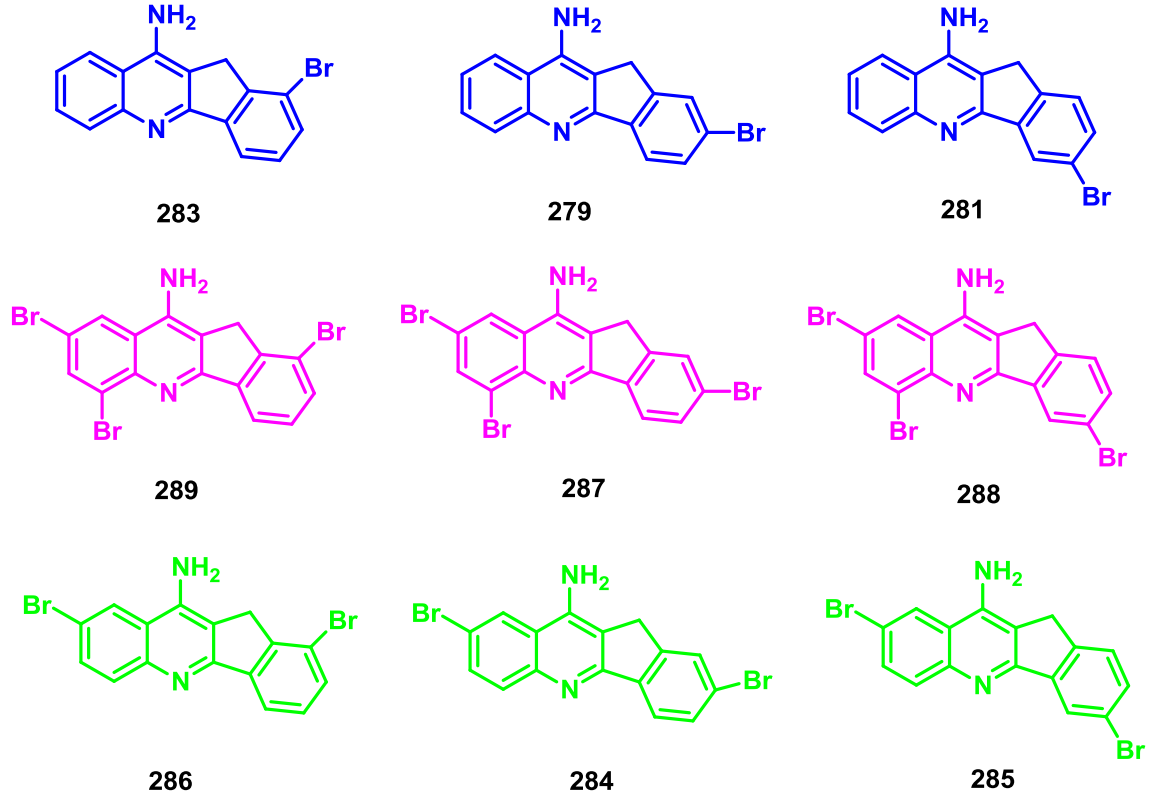
Tablo 5.1. 9-Amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin türevlerinin ¹H NMR ve ¹³C NMR değerleri

Bileşikler	¹ H-NMR (300 MHz) Değerleri								Çözücü	Etkileşme Sabitleri	¹³ C- NMR (75 ve 150 MHz) Değerleri
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈			
	2.58	1.82- 1.94	3.05	-	7.78	-	7.97	-	CDCl ₃	J=6.0 Hz, J=6.0 Hz J=1.8 Hz, J=1.8 Hz	160.6, 146.1, 142.6, 134.8, 125.9, 122.6, 119.2, 116.4, 112.3, 34.6, 24.0, 22.8, 22.8
	2.86	2.48-2.51	3.30	-	8.44	-	9.04	-	DMSO		163.14, 150.21, 147.31, 136.16, 134.49, 118.56, 117.20, 116.97, 112.40, 111.93, 104.25, 34.28, 24.03, 22.51, 22.32
	2.54	1.82-1.89	2.98	-	7.91	-	7.98	-	CDCl ₃	J=6,0 Hz, J=6,0 Hz J=2,1 Hz, J=2,1 Hz	162.1, 146.1, 145.1, 137.2, 127.9, 118.7, 116.9, 115.2, 114.1, 112.9, 34.5, 24.0, 22.6 (2 C)
	2.58	1.89-1.92	3.03	-	7.55	-	7.23	-	CDCl ₃	J=6,0 Hz, J=6,0 Hz J=1,5 Hz, J=1,5 Hz	158.1, 145.8, 142.5, 142.3, 124.3, 118.1, 117.7, 117.6, 112.2, 34.3, 24.0, 22.9, 22.8, 14.5
	2.74	1.70-1.88	2.96	-	8.04	-	7.62	-	CDCl ₃	J=6,0 Hz, J=6,0 Hz J=2,4 Hz, J=2,4 Hz	158.7, 150.5, 149.8, 143.8, 136.9, 129.1, 129.0, 128.1, 118.9, 33.8, 27.0, 22.9 (2 CH ₂), 2.24 (3 CH ₃)
	2, 78	1,76-1,90	3,01	-	8,15	-	7,77	-	CDCl ₃	J=6,0 Hz, J=6,0 Hz J=0,9 Hz, J=1,5 Hz	159.3, 152.7, 152.0, 139.5, 138.9, 135.6, 133.2, 129.1, 127.4, 34.7, 27.8, 23.9 (2 CH ₂), 3.17 (6 CH ₃)

Tablo 5.2. 11-Amin-2,4-dibrom-7,8,9,10-tetrahidro-6H-siklohepta[b]kinolin türevlerinin ¹H NMR ve ¹³C NMR değerleri

Bileşikler	¹ H-NMR (300 MHz) Değerleri									Çözücü	Etkileşme Sabitleri	¹³ C- NMR (75 MHz) Değerleri
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉			
	2,74 t		1.65- 1.88 m		3.17 t	-	7.79 d	-	7.99 d	CDCl ₃	J=6.0 Hz, J=6.0 Hz J=1.8 Hz, J=1.8 Hz	166.6, 144.6, 142.5, 134.7, 126.2, 123.0, 120.2, 117.8, 117.1, 40.3, 32.2, 27.6, 27.0, 26.9
	2.79- 2.82 m	1.52- 1.56 m	1.79- 1.83 m	1.62- 1.65 m	3.02- 3.05 m	-	8.49 d	-	9.04 d	DMSO	J=1,5 Hz, J=1,5 Hz	169.7, 149.0, 147.5, 136.0, 134.6, 118.5, 118.0, 117.5, 117.1, 112.4, 105.0, 31.8, 27.4, 26.6, 25.6
	2.77- 2.80 m	1.70- 1.81 m	1.89- 1.93 m	1.70- 1.81 m	3.22- 3.25 m	-	8.09 d	-	8.31 d	CDCl ₃	J=1,5 Hz, J=1,5 Hz	169.7, 148.3, 135.0, 134.1, 118.2, 118.1, 118.0, 116.6, 112.8, 105.5, 32.0, 31.0, 27.1, 26.5, 26.2
	2.70- 2.73 m	1.65- 1.77 m	1.84- 1.88 m	1.65- 1.77 m	3.11- 3.14 m	-	7.54 d	-	7.24 d	CDCl ₃	J=2,1 Hz, J=2,1 Hz	164.4, 144.6, 142.3, 142.1, 124.4, 118.7, 118.6, 118.3, 117.7, 40.1, 32.3, 27.7, 27.1, 26.8
	2.93- 2.97 m		1.58-1.80 m		3.08- 3.12 m	-	8,13 d	-	7.75 d	CDCl ₃	J=1,2 Hz, J=1,2 Hz	164.7, 152.4, 150.6, 139.8, 138.8, 135.9, 134.0, 133.8, 127.4, 41.6, 33.1, 29.5 (2 CH ₂), 28.0, 2.7 (6 CH ₃)
	2.73- 2.20 m		1.67-1.86 m		3.14- 3.18 m	-	7.49 d	-	7.0 d	CDCl ₃	J=1,7 Hz, J=1,7 Hz	161.4, 153.6, 144.6, 144.3, 119.1, 118.0, 117.2, 116.6, 92.6, 57.1, 38.2, 31.9, 27.4, 26.5, 25.5

Çalışmamızın devamında takrin analogu olan brom-indenkinolin moleküllerinin sentezi çalışılmıştır. İndenokinolinlerin yüksek oranda asetilkolin estera z inhibitörü oldukları birçok kez rapor edilmiştir. Brom türevli 2-aminbenzonitril ve indanon bileşiklerinin Friedlander kondenzasyon reaksiyonu ile 9 tane brom türevli takrin analogu elde edilmiştir.

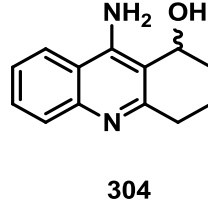


Şekil 5.42. Sentezlenen brom-indenkinolinler

İndenkinolinlerin sentezinde yapı üzerindeki siklohalkanın karbon sayısının artması ve azalması verimi etkilemektedir. Beş karbonlu siklo halka bulunduran indenokinolinler daha önce de rapor edildiği gibi elde etmesi zor olan maddelerdir. Molekül üzerinde brom atomunun sayısı arttıkça verim daha da düşmektedir.

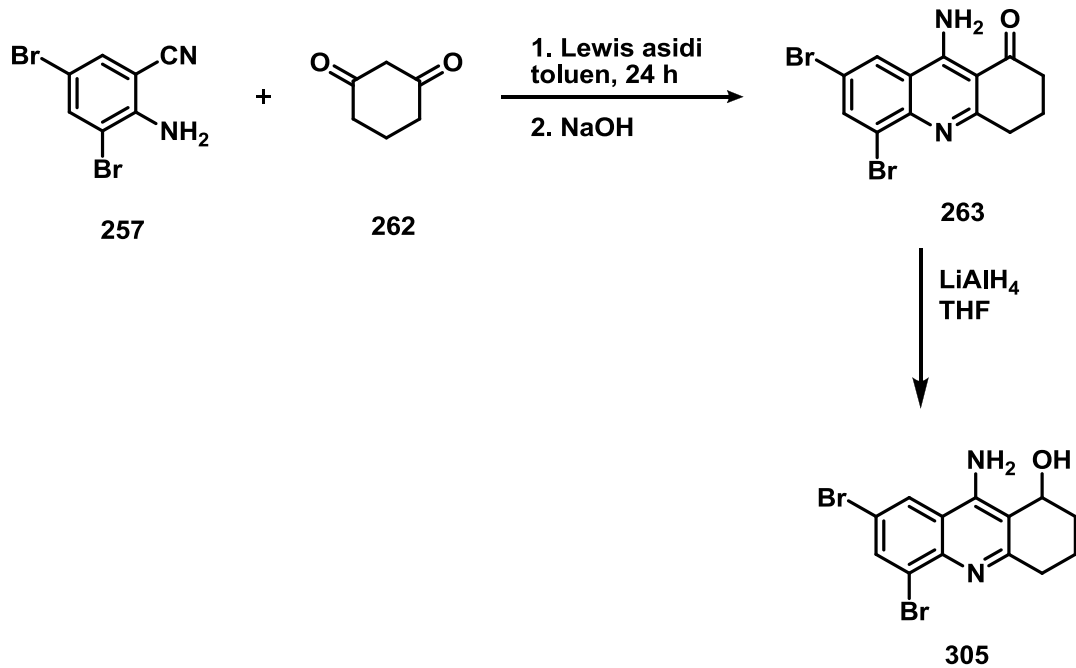
Molekül sentezinde $^1\text{H-NMR}$ spektrumları yorumlanmaya çalışıldığında ilk gözlenen sinyal beşli halka üzerindeki $-\text{CH}_2$ grubuna ait olan ve 3,6-3,8 ppm aralığında değişerek görülen singlet olmaktadır. İntegrasyon oranlarına göre halkadaki aromatik pikler belirlenmektedir.

Velnakrin (304), takrinden daha yüksek oranda anti-alzheimer etki göstermekte olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda brom türevli velnakrin yapıları sentezlenmeye çalışıldı. Daha sonraki çalışmalarımızda farklı gruplarla işlevselleştirerek hedeflenen asetilkolin esteraz inhibitörü sentezlenecektir.



Şekil 5.43. Velnakrinin yapısı

2-Amin-3,5-dibrombenzonitrilin (257) ve 1,3 sikloheksadion (262) ile Lewis asiti kazatalizörlüğündeki kondenzasyon reaksiyonundan 9-amin-5,7-dibrom-3,4-dihidroakridin-1(2H)-on (263) elde edilmiştir. Bu molekülünde LiAlH_4 ile reaktifile indirgeme reaksiyonundan az miktarda 9-amin-5,7-dibrom-1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-ol (305) sentezlenmiştir.



Şekil 5.44. Bromlu velnakrinin sentezi

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen bromo takrin analogları birçok molekül için anahtar konumundadır ve sentezlenen tüm takrin analogları ve türevleri biyolojik aktivite potansiyeline sahiptir. Sentezlediğimiz tüm moleküllerin anti-alzheimer çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Albert, A., Gledhill, W. J., 1945, Improved synthesis of aminoacridines, Part IV., Substituted 5-aminoacridines., *J. Soc. Chem. Ind.*, 64, 169-172.
- Alvarez-Builla, J., Vaquero J. J., Barluenga, J., 2011, Modern Heterocyclic Chemistry, ISBN: 978-3-527-33201-4, Wiley-VCH, 1, 1431-1631.
- Ames, D. J., Bhathal, P. S., Davies, B. M., Fraser, J. R. E., Gibson, P. R., Roberts, S., 1990, Heterogeneity of adverse hepatic reactions to tetrahydroaminoacridine, *Australian and New Zealand Journal of Medicine.*, 20, 2, 193-195.
- Anand, P., Singh, B., Singh, N., 2012, A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, *Bioorg. Med. Chem.* 20, 3, 1175-1180.
- Bekolo, H., Kirsch, G., 2007, Synthesis of substituted 4-azaisoindoles new tacrine analogues, *Canadian Journal of Chemistry*, 85, 1, 1-6.
- Bores, G. M., Huger, F.P., Petko, W., 1996, Pharmacological Evaluation of Novel Alzheimer's Disease Therapeutics: Acetylcholinesterase Inhibitors Related to Galanthamine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 277, 2, 728-738.
- Bouyssou, P. C., Goff, L., Chenault, J., 1992, Synthesis of 7- and 5,7-substituted-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines: convenient precursors of quinolone antibacterial agents. *J. Heterocyclic. Chem.*, 29, 4, 895-898.
- Bruhlmann, C., Ooms, F., Carrupt, P.A., Testa, B., Catto, M., Leonetti, F., Altomare, C., Carotti, A., 2001, Coumarins Derivatives as Dual Inhibitors of Acetylcholinesterase and Monoamine Oxidase, *J. Med. Chem.* 44, 19, 3195-3198.
- Cassidy, P. E., Aminabhavi, T. M. Reddy, V. S., 1994, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 2. Edition, J. Kroschwitz (Ed.), Wiley, New York, 12, 1045-1070.
- Chand, P., Kotian, P.L., Morris, P.E., Bantia, S., Walsh, D.A., and Babu, Y.S., 2005, Synthesis and inhibitory activity of benzoic acid and pyridine derivatives on influenza neuraminidase, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 7, 2665-2678.

- Corey-Bloom, J., Anand, R., Veach, J. A., 1998, Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ENA713, Rivastigmine Tartrates, A New Acetylcholinesterase Inhibitor, in Patients with Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease, *Int. J. Geriatric. Psychopharmacol.*, 1, 55-65.
- Da Costa, J. S., Piseoni, D. S., Da Silva, C. B., Petzhold, C. L., Russowsky, D., Ceschi, M. A., 2009, Lewis Acid Promoted Friedlander Condensation Reactions Between Antranilonitrile and Ketones for the Synthesis of Tacrine and Its Analogues, *J. Braz. Chem. Soc.*, 20, 8, 1448-1454.
- Dale, D.J., Draper, J., Dunn, P.J., Hughes, M.L., Hussain, F., Levett, P.C., Ward, G.B., Wood, A.S., 2002, The Process Development of a Scaleable Route to the PDE5 Inhibitor UK-357,903, *Organic Process Research & Development*, 6, 6, 767-772.
- Davis, K. L., Powchik, P., 1995, Tacrine, *The Lancet*, 345, 625-630.
- Denes V., Chira, R., 1991, Polyhalogenation of nitrogen containing heterocyclic compounds. IV. Polybromoquinolines, *J. Prakt. Chem.*, 333, 2, 351-353.
- Ding, M., Stille, J.K., 1983, Syntheses of polyquinolines containing diphenylphosphine ligands as heterogeneous supports for homogeneous catalysts, *Macromolecules*, 16, 6, 839-843.
- Droske, J.P., Stille, J. K., Alston, W. B., 1984, Biphenylene end-capped polyquinoline and polyimide prepolymers as matrix resins for high-use-temperature composites, *Macromolecules*, 17, 1, 14-18.
- Drukarch, B., Leysen, J.E., Stoof, J.C., 1988, Further analysis of the neuropharmacological profile of 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine (THA), an alleged drug for the treatment of Alzheimer's disease, *Life Sci.*, 42, 9, 1011-1017.
- Dutar, P., Bassant, M. H., Lamour, Y., 1990, Effects of tetrahydro-9- aminoacridine on cortical and hippocampal neurons in therat., *Brain Res.*, 527, 32-40.
- Eicher, T., Hauptmann, S., 2003, *The Chemistry of Heterocycles*, (H. S. the, Çev.) Germany: WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Eisch, J. J., 1961, Aza-Aromatic Substitution. I. The Selective Bromination of the Quinoline Nucleus, *J. Org. Chem.*, 27, 4, 1318-1323.
- Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M., Wilcock, G.K., 1999, The Cholinergic Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Review of Progress, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 66, 137-147.
- Francotte, P., Graindorge, E., Boverie, S., De Tullio, P., Pirotte, B., 2004, *Curr. Med. Chem.*, 11, 1757.

- Friedlaender, P., 1882, Ueber o-Amidobenzaldehyd, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 15, 2, 2572-2575.
- González-Bello, C., Castedo, L., 2011, Six-Membered Heterocycles: Pyridines, Modern Heterocyclic Chemistry, 4, 16, 1431-1433.
- Gordon, M., Pearson, D.E., 1964, J. Org. Chem, 29, 329-332, XP002126751 EASTON US.
- Halliwell, J.V., Grove, E. A., 1989, 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine (THA) blocks agonist-induced potassium conductance in rat hippocampal neurones, Eur. J. Pharmacol., 163, 2-3, 369-372.
- Heilbronn, E., 1961, Inhibition of cholinesterases by tetrahydroaminacrin, Acta Chem. Scand., 15, 6, 1386-1390.
- Hu, H., Song, L., Fang, Q., Zheng, J., Meng, Z., Luo, Y., 2011, Tin (IV) Chloride-Promoted One-Pot Synthesis of Novel Tacrine Analogues, *Molecules*, 16, 2, 1878-1887.
- Jacobsen, F.M., Comaz-Diaz, L., 1999, Donepezil for Psychotropic-Induced Memory Loss, J. Clin. Psychiatry, 60, 10, 698-704.
- Kaul, P. N., 1962, Enzyme Inhibiting Action of Tetrahydroaminoacridine and Its Structural Fragments, J. Pharm. and Pharmacol., 14, 1, 243-248.
- Katritsky, A. R., Taylor, R., 1990, Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects, Adv. Heterocycl. Chem., 47, 385.
- Khalilzadeh, M. A., Hosseini, A., Tajbakhsh, M., 2007, Synthesis of tacrine derivatives under solventless conditions, Journal of Heterocyclic Chemistry, 44, 3, 535-538.
- Kleemann, A., Engel, J., Kutscher, B., and Reichert, D., 2001, Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications, 4.th edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 241– 242
- Lokhov, R.E., Gigolaeva, N.D., Gusalova E. G., Avezov M., 1985, Bromination of Quinoline in the Presence of Some Lewis Acids, Chem. Heterocyclic Compd., 21, 4, 458-460.
- Martinez-Grau, A., Marco, J. L., 1997, Friedländer reaction on 2-amino-3-cyano-4H-pyrans: Synthesis of derivatives of 4H-pyran [2,3-b] quinoline, new tacrine analogues, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7, 24, 3165-3170.
- Martins, C., Carreiras, M. C., Leon, R., De los Rios, C., Bartolini, M., Andrisano, V., Iriepa, I., Moraleda, I., Galvez, E., Garcia, M., Egea, J., Samadi, A., Chioua,

- M., Marco-Contelles, J., 2011, Synthesis and biological assessment of diversely substituted furo[2,3-*b*]quinolin-4-amine and pyrrolo[2,3-*b*]quinolin-4-amine derivatives, as novel tacrine analogues, *European Journal of Medicinal Chemistry.*, 46, 12, 6119-6130.
- Massoulie, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E., Valette, F.M., 1993, *Molecular and Cellular Biology of Cholinesterases*, *Prog. Neurobiol.*, 41, 1, 31-91.
- Matolcsy, G., Nadasy, M., Andriska, V., 1988, *Pesticide Chemistry*, Elsevier Scientific, Oxford, 427.
- Maayani, S., Weinstein, H., Ben-Zvi, N., Cohen, S., Sokolovsky, M., 1974, Psychotomimetics as anticholinergic agents. I. 1-Cyclohexylpiperidine derivatives: Anticholin esterase activity and antagonistic activity to acetylcholine., *Biochem. Pharmacol.*, 23, 8, 1263-1281.
- McKenna, M. T., Proctor, G. R., Young, L. C., Harvey, A. L., 1997, Novel Tacrine Analogues for Potential Use against Alzheimer's Disease: Potent and Selective Acetylcholinesterase Inhibitors and 5-HT Uptake Inhibitors, *J. Med. Chem.*, 40, 22, 3516-3523.
- Nakhai, A., Stensland, B., Svensson, P. H., Bergman J., 2010, Synthesis of Benzotriazine and Aryltriazene Derivatives Starting from 2-Azidobenzonitrile Derivatives, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 34, 6588-6599.
- Novaroli, L., Reist, M., Favre, E., Carotti, A., Catto, M., Carrupt, P.A., 2005, Human recombinant monoamine oxidase B as reliable and efficient enzyme source for inhibitor screening, *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 22, 6212-6217.
- Ökten, S., Çakmak, O., 2015, Synthesis of novel cyano quinoline derivatives, *Tetrahedron Letters*, 56, 39, 5337-5340.
- Ökten, S., Çakmak, O., Erenler, R., Yüce, Ö., Tekin, Ş., 2013, Simple and convenient preparation of novel 6,8-disubstituted quinoline derivatives and their promising anticancer activities, *Turkish Journal of Chemistry*, 37,30, 896-908.
- Ökten, S., Eyigün, D., Çakmak, O., 2015, Synthesis of Brominated Quinolines, *J. Engin. Nat. Sci.*, 8, 15, 8-15.
- Paudler, W.W., Jovanovic, M.V., 1983, Bromination of some pyridine and diazine N-oxides, *The Journal of Organic Chemistry*, 48, 7, 1064-1069.
- Peçanha, E. P., Fraga, C. A. M., Barreiro, E. J., Braga, M. F. M., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., 2001, Synthesis and Pharmacological Evaluation of a New 2-Azabicyclo[3.3.0]octane Derivative, *J. Braz. Chem. Soc.*, 12, 3, 408-412.

- Perry, E. K., Smith, C. J., Court, J. A., Bonham, J. R., Rodway, M., Atack, J. R., 1988, Interaction of 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine (THA) with human cortical nicotinic and muscarinic receptor binding in vitro, *Neurosci. Lett.*, 91, 2, 211-216.
- Piazzini, L., Cavalli, A., Colizzi, F., Belluti, F., Bartolini, M., Mancini, F., Recanatini, M., Andrisano, V., Rampa, A., 2008, Multi-target-directed coumarin derivatives: HAcHE and BACE1 inhibitors as potential anti-alzheimer compounds, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 423-426.
- Pisani, L., Catto, M., Giangreco, I., Leonetti, F., Nicolotti, O., Stefanachi, A., Cellamare, S., Carotti, A., 2010, Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Coumarin Derivatives Tethered to an Edrophonium-like Fragment as Highly Potent and Selective Dual Binding Site Acetylcholinesterase Inhibitors, *Chem. Med. Chem.*, 5, 9, 1616-1630.
- Proctor, G. R., Harvey, A. L., 2000, Synthesis of Tacrine Analogues and Their Structure-Activity Relationships, *Current Med. Chem.*, 7, 3, 295-302.
- Rampa, A., Bisi, A., Belluti, F., Gobbi, S., Valenti, P., Andrisano, V., Cavrini, V., Cavalli, A., Recanatini, M., 2000, Acetylcholinesterase inhibitors for potential use in Alzheimer's disease: molecular modeling, synthesis and kinetic evaluation of 11*H*-indeno-[1,2-*b*]-quinolin-10-ylamine derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, 3, 497-506.
- Recanatini, M., Cavalli, A., Belluti, F., Piazzini, L., Rampa, A., Bisi, A., Gobbi, S., Valenti, P., Andrisano, V., Bartolini, M., Cavrini, V., 2000, SAR of 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine-Based Acetylcholinesterase Inhibitors: Synthesis, Enzyme Inhibitory Activity, QSAR, and Structure-Based CoMFA of Tacrine Analogues, *J. Med. Chem.* 43, 10, 2007-2018.
- Rogers, S.L., Doody, R.S., Mohs, R.C., 1998, Donepezil Improves Cognition and Global Function in Alzheimer's Disease: A 15-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Arch. Intern. Med.*, 158, 9, 1021-1031.
- Roth, H.J., Kleemann, A., 1988, *Pharmaceutical Chemistry; Drug synthesis*, Prentice Hall Europe, London, 1, 407.
- Rösler, M., Anand, R., Cicin-Sain, A., Gauthier, S., Agid, Y., Dal-Bianco, P., Stahelin, H.B., Hartman, R., Gharabawi, M., 1999, Efficacy and Safety of Rivastigmine in Patients with Alzheimer's Disease: International Randomised Controlled-Trial, *BMJ*, 318, 633-640.

- Sakanishi, K., Mochida, I., Okzaki, H., Soeda, M., 1990, Selective Hydrogenation of 9-Aminoacridine over Supported Noble Metal Catalysts, *Chem. Letters*, 19, 2, 319-322.
- Schmuck, C., Machon, U., 2005, Amino Acid Binding by 2-(Guanidiniocarbonyl)pyridines in Aqueous Solvents: A Comparative Binding Study Correlating Complex Stability with Stereoelectronic Factors *Chemistry – A Journal European Chemistry*, 11, 4, 1109-1118.
- Shaw, F. H., Bentley, G., 1949, Some aspects of the pharmacology of morphine with special reference to its antagonism by 5-amino-acridine and other chemically related compounds, *Med. J. Aust.*, 1949, 2, 25, 868-874.
- Shaw, F. H., Bentley, G., 1953, The pharmacology of Some New Anticholinesterases, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 31, 573-576.
- Shutske, G. M., Pierrat, F. A., Kaplaes, K. J., Cornfeldt, M. L., Szewczak, M. R., Huger, F. P., Bores, G. M., Haroutunian, V., Davis, K. L., 1989, 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ols. Synthesis and evaluation as potential Alzheimer's disease therapeutics, *J. Med. Chem.*, 32, 8, 1805-1813.
- Smith, L., Kiselyov, A. S., 1999, A novel and highly efficient synthesis of the aza analogs of tacrine, *Tetrahedron Letters*, 40, 31, 5643-5646.
- Stoessel, S. J., Elliott, C. M., Stille, J. K., 1989, Polyquinoline-Supported Ruthenium Catalysts: Selective Oxidation of Alcohols with Coated Electrodes, *Chem. Of Materials*, 1, 2, 259-268.
- Summers, K., Majovski, L.V., Marsh, G.M., Tachiki, K., Kling, A., 1986, Oral Tetrahydroaminoacridine in Long-Term Treatment of Senile Dementia, Alzheimer Type, *New Engl. J. Med.*, 315, 20, 1241-1245.
- Tabarrini, O., Cecchetti, V., Temperini, A., Filipponi, E., Lamperti, G. M., Fravolini, A., 2001, Velnacrine thia analogues as potential agents for treating alzheimer's disease, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 11, 2921-2928.
- Tang, J., Li, J., Zhang, L., Ma, S., Shi, D., Zhang, Q., Yang, L., Wang, X., Liu, X., Liu, C., 2012, The Divergent Transformations of Aromatic *o*-Aminonitrile with Carbonyl Compound, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 49, 3, 533-542.
- Thomae, D., Perspicace, E., Hesse, S., Kirsch, G., Seck, P., 2008, Synthesis of substituted [1,3]thiazolo[4,5-*b*]pyridines and [1,3]thiazolo[4,5-*d*][1,2,3]triazines, *Tetrahedron*, 64, 39, 9309-9314.
- Thomsen, T., Kewitz, H., 1990, Selective Inhibition of Human Acetylcholinesterase by Galanthamine in vitro and in vivo, *Life Sci.*, 46, 21, 1553-1558.

- Tochilkin, A. I., Kovel'man, I. R., Prokof'ev, E. P., Gracheva, I. N., Levinskii M. V., 1988, Bromination of quinoline derivatives with N-bromosuccinimide. Isomeric composition of the bromination products by PMR and GLC, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 24, 8, 892-895.
- Tunney, S. E., Suenaga, J., Stille, J. K., 1987, Conducting polyquinolines, *Macromolecules*, 20, 2, 258-264.
- Valenti, P., Rampa, A., Bisi, A., Andrisano, V., Cavrini, V., Fin, L., Buriani, A., Giusti, P., 1997, Acetylcholinesterase inhibition by tacrine analogues, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7, 20, 2599-2602.
- Zimmermann, E. K., Stille, J. K., 1985, Photoresponsive polyquinolines, *Macromolecules*, 18, 3, 321-327.
- Zhou, X., Wang, X.B., Wang, T., Kong, L.Y., 2008, Design, synthesis, and acetylcholinesterase inhibitory activity of novel coumarin analogues, *Bioorg. Med., Chem.*, 16, 17, 18011-8021.
- Quinn, D.M., 1987, Acetylcholinesterase: Enzyme Structure, Reaction Dynamics and Virtual Transition States, *Chem. Rev.*, 87, 5, 955-979.
- Xie, S. S., Wang, X. B., Li, J. Y., Yang, L., Kong, L.Y., 2013, Design, synthesis and evaluation of novel tacrine-coumarin hybrids as multifunctional cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 540-553.
- Xu, F., Yang, D. Q., Jiang, K. L., Guo, W., 2006, Synthesis of 11H-Indeno[1,2-b]quinolines via the Friedlander Reaction, *Chinese Chemical Letters*, 17, 2, 187-190.
- Ware, G.W., 1983, *Pesticides: Theory and Applications*, Freeman, San Francisco, Oxford, 102.
- Watkins, P. B., Zimmerman, H. J., Knapp, M. J., Gracon, S. I., Lewis, K. W., *J. Am. Med. Assoc.*, 1994, 271, 992.
- Wolfe, J. F., Stille, J. K., 1976, The Synthesis and Solution Properties of Aromatic Polymers Containing 2,4-Quinoline Units in the Main Chain, *Macromolecules*, 9, 3, 489-496.

ÖZGEÇMİŞ

Makbule Ekiz, 19 Haziran 1987 tarihinde Üsküdar'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da tamamladı. 2004 yılında Semiha Şakir Lisesi, Fen Bölümünden mezun oldu. 2004-2005 eğitim-öğretim yılında başladığı Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümündeki Lisans eğitimini 2007-2008 eğitim-öğretim yılında bitirdi. 2009-2010 eğitim-öğretim yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans Eğitimini tamamladı. 2010-2011 eğitim-öğretim yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı. Şubat- 2011 yılından beri Düzce Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya bölümünde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.