

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİBENZO[*b,h*][1,6]NAFTİRİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİNDE YENİ BİR YÖNTEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve GEZGİN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU

Kasım 2018

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİBENZO[*b,h*][1,6]NAFTİRİDİN TÜREVLERİNİN
SENTEZİNDE YENİ BİR YÖNTEM**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve GEZGİN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 13.12.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / ~~oyçokluğu~~ ile kabul edilmiştir.



Doç. Dr.
Mehmet NEBİOĞLU
Jüri Başkanı



Doç. Dr.
İlkay ŞİŞMAN
Üye



Doç. Dr.
Fatih SÖNMEZ
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.

Merve GEZGİN

13.11.2018

TEŞEKKÜR

Uzun bir süreç içerisinde hazırlamış olduğum yüksek lisans tezimi artık sonlandırmış bulunmaktayım. Bu süreçte bana her konuda yardımcı olan, değerli bilgi ve tecrübelerini aktaran, maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmalarım süresince her türlü teşvik ve fedakârlıkta bulunan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmakta olduğum tez ile ilgili tüm bilgi ve tecrübelerini saklamadan bana aktaran ve yol gösteren, her konuda yardımcı olan sevgili Dr. Barış Seçkin ARSLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca başta eski bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Şahin Dünder'a, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bugüne kadar her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hissettiren, bir birey olarak yetişmemi sağlayan ve bunun için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan eşime, aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
SUMMARY.....	ix
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Naftiridinler	3
2.2.1. Naftiridinlerin biyolojik aktiviteleri	4
2.2. Naftiridin Sentez Yöntemleri	5
2.2.1. [1,6]naftiridin eldesi.....	5
2.3. Dibenzonaftiridin Sentez Yöntemleri.....	8
2.3.1. Dibenzo[1,6]naftiridin eldesi.....	8
2.4. Vilsmeier-Haack Reaksiyonu.....	10
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOT	13
3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar	13
3.2. Deneysel Çalışmalar	14
3.2.1. Yöntem A: 4-klorokinolin-3-karbaldehit ve türevlerinin sentezi	14

3.2.2. Yöntem B: 4-klorokinolin-3-karbaldehitten dibenzonaftiridin eldesi.....	15
3.2.3. Yöntem C: Anilin türevleri ile 4-klorokinolin-3-karbaldehit üzerinden imin bileşiklerinin eldesi.....	15
3.2.4. Yöntem D: İmin bileşiklerinin dibenzonaftiridin bileşiklerine dönüşümü.....	16

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR	17
4.1. 2-aminobenzaldehitten 2-amino-5-bromoasetofenon eldesi	17
4.2. 2 –amino -5- bromo asetofenon’dan 6 –brom -4– klorokinolin - 3- karbaldehit eldesi.....	18
4.3. 2-aminoasetofenon’dan 4-klorokinolin-3-karbaldehit eldesi.....	18
4.4. 4-klorkinolin- 3- karbaldehitten dibenzo [b,h] [1,6] naftiridin eldesi.....	19
4.5. 4-klorokinolin-3-karbaldehitten 9-metil dibenzo[b,h][1,6] naftiridin eldesi.....	19
4.6. 4-klorokinolin-3-karbaldehitten 9-metoksidibenzo[b,h][1,6] naftiridin eldesi.....	20
4.7. 4-klorokinolin-3-karbaldehitten 9-bromodibenzo[b,h][1,6] naftiridin eldesi.....	20
4.8. 6-brom-4-klorokinolin3-karbaldehitten 2-bromo dibenzo[b,h][1,6] naftiridin eldesi.....	21
4.9. 6-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehitten 2-bromo-9-metildibenzo [b,h][1,6] naftiridin eldesi.....	22
4.10. 6-bromo 4-klorokinolin 3-karbaldehitten 2-bromo-9-metoksi dibenzo[b,h][1,6] naftiridin eldesi.....	23
4.11. 6-bromo 4-klorokinolin 3-karbaldehitten 2,9-dibromo dibenzo [b,h][1,6] naftiridin eldesi.....	22

4.12. N-((6-brom-4-klorkinolin-3-il)metilen)anilin üzerinden 2-bromo-dibenzo[<i>b,h</i>][1,6] naftiridin eldesi.....	24
4.13. N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metilanilin üzerinden 2-bromo-9-metildibenzo[<i>b,h</i>][1,6] naftiridin eldesi.....	25
4.14. N - ((6-bromo-4-klorokinolin-3-il) metilen)-4-metoksi anilin üzerinden 2-bromo-9-metoksi dibenzo[<i>b,h</i>][1,6] naftiridin eldesi....	26
4.15. 4-bromo-N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen) anilin üzerinden 2,9-dibromodibenzo[<i>b,h</i>][1,6] naftiridin eldesi.....	27
4.16. 4-bromo- N-((4-klorokinolin-3-il) metilen) anilin üzerinden 9-bromodibenzo [<i>b,h</i>][1,6] naftiridin eldesi.....	28
4.17. N-((4-klorokinolin-3-il) metilen)-4-metoksanilin üzerinden 9-bromodibenzo[<i>b,h</i>][1,6] naftiridin eldesi.....	29
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR	30
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	38
EKLER	43
ÖZGEÇMİŞ	71

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

B	: Bor
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
C	: Karbon
CDCl_3	: Kloroform
d	: dublet (ikili)
dd	: dubletin dubleti
DBU	: 1,8 diazabisiklo (5.4.0) undec-7-en
DMF	: <i>N,N</i> -dimetilformamid
dk.	: dakika
ek.	: Ekivalent
E.n.	: Erime noktası
EtOH	: Etanol
H	: Hidrojen
Hz	: Hertz
J	: Eşleşme sabiti
M	: Molar
ml	: mililitre
mm	: milimetre
mmol	: milimol
mg	: miligram
MHz	: Megahertz
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
Ph	: Fenil
POCl_3	: Trifenilfosfin
pH	: Çözeltideki hidrojen iyonu molar derişiminin eksi logaritması
sa	: saat

V.R. : Vilsmeier-Haack reaktifi

α : Alfa

β : Beta

δ : Kimyasal kayma

π : pi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Dibenzo[<i>a,b</i>][<i>x,y</i>] naftiridin bileşikleri adlandırması.....	1
Şekil 2.1	Naftiridinlerin azot pozisyonlarına göre adlandırılması.....	4
Şekil 2.2.	8-iyodo-7-fenil-1-naftiridin oluşum reaksiyonu.....	5
Şekil 2.3.	3-(2,6- diklorfenil)–1,6-naftiridin-2,7-diamin oluşum reaksiyonu....	6
Şekil 2.4.	1-fenil-1,6-naftiridin-4-karboksilik asit oluşum reaksiyonu	6
Şekil 2.5.	3-fenil-1,6-naftiridin-5-karbaldehit oluşum reaksiyonu	6
Şekil 2.6.	7-bütil-1,6-naftiridin oluşum reaksiyonu	7
Şekil 2.7.	1,6-naftiridin oluşum reaksiyonu	7
Şekil 2.8.	Dibenzo[<i>b,h</i>][1,6]naftiridin oluşum reaksiyonu.....	8
Şekil 2.9.	Dibenzo[<i>b,h</i>][1,6]naftiridin oluşum reaksiyonu.....	8
Şekil 2.10.	2-metil-12-fenildibenzo[<i>b,h</i>][1,8]naftiridin oluşum reaksiyonu.....	9
Şekil 2.11.	6-hidroksi-7-metil kinolin oluşum reaksiyonu.....	9
Şekil 2.12.	2,6-dimetil dibenzo[<i>b,h</i>][1,6]naftiridin oluşum reaksiyonu.....	10
Şekil 2.13..	3-kloro-7- (mono ve dialkil amino) dibenzo[<i>b,h</i>][1,6] naftiridin oluşum reaksiyonu.....	10
Şekil 6.1.	Vilsmeier-Haack tepkimesiyle 4-klorkinolin oluşum mekanizması.	35
Şekil 6.2.	Vilsmeier-Haack tepkimesiyle 4-klorkinolin-3-karbaldehit oluşum mekanizması	36
Şekil 6.3.	İmin bileşiklerinin oluşum mekanizması	36
Şekil 6.4.	Dibenzo[<i>b,h</i>][1,6]naftiridin eldesi oluşum mekanizması	37

ÖZET

Anahtar kelimeler: Dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin, Vilsmaier-Haack, iminasyon ve aromatikleşme, tek kap reaksiyonu.

Günümüzde artan hastalıklar sebebi ile çeşitli heterosiklik bileşikler sentezlenmekte ve bunların biyolojik aktiviteleri araştırılmaktadır. AIDS ve kanser gibi hayati önem taşıyan hastalıklar ile mücadele için bu çalışmalar önem taşımaktadır. Bu çalışma ile hem heterosiklik yapıli bileşiklerin sentez sayısını arttırmak, hem de biyolojik yapısından dolayı sağlık alanında yararlı olabilecek yeni çalışmaların ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Anilin türevleri (paratoluidin, metoksi anilin, bromo anilin) ve 2-aminoasetofenon ile tek kap yöntemi ile sekiz adet dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin bileşiği sentezlenmiştir. Tepkime hem oda sıcaklığında hem de etanol içinde kaynama noktasına kadar ısıtılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerde son basamaktaki halka kapanması olmadan imin formunda kalan bileşikler de bulunmaktadır. Bu bileşiklerin kaynama noktasına kadar ısıtılarak halka kapanması ve aromatikleşme ile dibenzonaftiridin türevini oluşturdıkları görülmüştür. Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır.

A NOVEL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF DIBENZO[*b,h*][1,6]NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES

SUMMARY

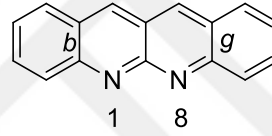
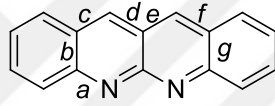
Keywords: Dibenzo[*b,h*][1,6] naphthyridine, Vilsmaier-Haack, imination and aromatization, one pot reaction.

At the present time increasing diseases, various heterocyclic compounds are synthesized and their biological activities are investigated. These studies are important to be up against with vital diseases such as AIDS and cancer. This study aims that to increase the number of synthesis of heterocyclic compounds and reveal new studies which may be useful in the field of health due to their biological structure.

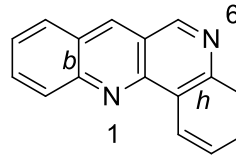
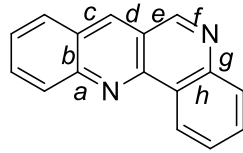
Using aniline derivatives (paratoluidine, methoxy aniline, bromo aniline) together with 2-aminoacetophenone eight dibenzo[*b,h*][1,6] naphthyridine compounds were synthesized via one pot reaction. Reactions were carried out using ethanol solvent at room temperature and reflux temperature. The synthesized compounds also contain compounds which remain in imine form without ring closure in the final step. These compounds were found to form the naphthyridine derivative by ring closure when refluxed. The structures of the synthesized compounds are characterized by ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectra.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Naftiridinler, iki piridin halkasının kaynaşması ile oluşmaktadır. Her halkada bir nitrojen atomu bulunmaktadır. Dibenzonaftiridin bileşikleri; naftiridinin yapısındaki her iki piridin halkasına kaynaşmış olan benzen halkalarından oluşmaktadır. Bu bileşikler azot atomlarının birbirlerine göre konumlarını ve benzen halkalarının birleşme pozisyonlarını gösterecek şekilde dibenzo[*a,b*][*x,y*]naftiridin olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1.1.).



dibenzo[*b,g*][1,8]naftiridin



dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin

Şekil 1.1. Dibenzo[*a,b*][*x,y*] naftiridin bileşikleri adlandırması

Naftiridin kimyası üzerine yapılan araştırmalarda, bu heterosiklik yapılu bileşiklerin anti-aritmik, anti-alerjik, AIDS ve kanser gibi geniş bir biyolojik aktivite alanına sahip oldukları görülmüştür. Bu nedenle naftiridin türevlerinin sentezi organik sentez çalışanların ilgisini çekmiş, bu konuda çok sayıda makale yayınlanmıştır. Ancak dibenzo[1,6]naftiridin bileşiklerinin ılıman şartlardaki sentezi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Bu çalışmada, 2-aminoasetofenon bileşiklerinden çıkılarak mümkün olduğunca az basamakta ve yüksek verimle dibenzo[1,6]naftiridin türevlerinin sentezi amaçlanmıştır. Bunun için ilk olarak 2-aminoasetofenon bileşikleri fosforiltriklorür ve dimetilformamit varlığında Vilsmeier tepkimesi ile 4-klorokinolin-3-karbaldehite dönüştürülecektir. Elde edilen bu karbaldehit bileşikleri farklı şartlarda anilin ve türevleri ile tepkimeye sokularak dibenzo[1,6]naftiridin bileşiklerine dönüştürülmesi planlanmıştır. Ayrıca, bu tepkimenin nasıl bir mekanizma ile gerçekleştiği de araştırılacaktır.

Bu tezde ilk olarak naftiridinlerin biyolojik aktiviteleri ve sentez yöntemleri ile ilgili literatür bilgisi verilecektir. Daha sonra deneysel çalışmalarda kullanılan materyal ve kullanılan yöntemler, deneysel bulgular ve sonuçlar, son olarak da tez çalışması ile ilgili tartışma ve öneriler bölümleri yer almaktadır.

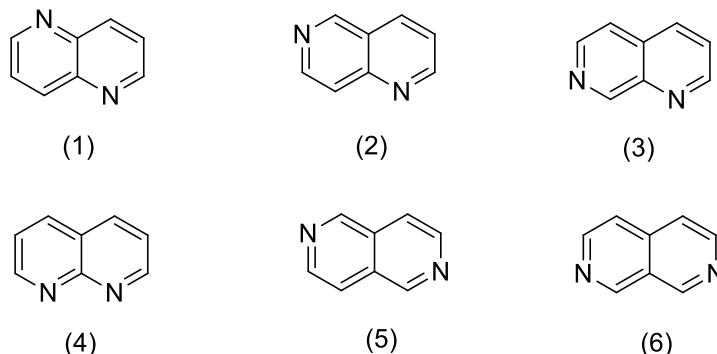
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

2.1. Naftiridinler

1893 yılında, bir dizi naftiridin türevi sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin, birçok yeni üretilen ilaçlar üzerinde çeşitli biyolojik aktivitelerinin incelenmesi konusu gelişmeye başlamıştır. İlk naftiridin türevi Arnold Reissert tarafından sentezlenmiştir [1,2]. Naftiridinler, iki piridin halkasının kaynaşması ile oluşmakta ve her halkada bir nitrojen atomu bulunmaktadır. Naftiridinler; diazanaftalenler ya da piridopiridinler olarak da isimlendirilebilirler. Çeşitli makalelerde naftiridinlerin; sentez, yapı, fiziko kimyasal özellik ve farmokolojik rol oynadığı belirtilmiştir.

Antimalaryal etkenler olarak keşfedilmiş olan alkoloidler, yeni ilaçların geliştirilmesinde ve ayrıcalıklı yapılarının şekillendirilmesinde kinolin yapısına (heterosiklik yapıda π -elektron eksikliği) dönüşmüşlerdir. Yapılan bazı çalışmalar, biyolojik aktiviteye sahip ürünler elde edebilmek için, klorokinolin türevli reaksiyonların daha yaygın olarak uygulandığını göstermiştir [3,4]. Klorokin ve pamakin gibi bazı amino yapıları kinolinler, *Plasmodium falciparum*'a karşı potansiyel antimalaryal ilaç olarak davranmaktadır [5]. Birçok anilinokinolinler, sentetik antimalaryaller olarak saptanmış olmalarının yanında [6] çeşitli bitişik heterosiklik sintonlar olarak da kullanılmıştır. Son yıllarda Naftiridin kimyası üzerine yapılan araştırmalarda, bu heterosiklik yapıları bileşiklerin anti-aritmik [7], anti-alerjik [8], AIDS [9,10] ve kanser [11] gibi geniş bir biyolojik aktivite alanına sahip oldukları görülmüştür. Özellikle, ikili kinolinler gibi bazı dibenzonaftiridinler, kinaz-1 inhibitörüne bağlı olarak seçici 3-fosfoinosititler olarak davranmaktadır [12]. Lineer dibenzonaftiridinler [13,14], açısallı dibenzonaftiridinler [15,16] ve anilinokinolin [17,18] yapılarının çok az bir kısmı, naftiridin türevlerinin sentezlenmesini temsil ederler [19,20].

Naftiridinler bisiklik yapıdaki azotların pozisyonlarına göre; 1,5-(1), 1,6-(2), 1,7-(3), 1,8-(4), 2,6-(5) ve 2,7-(6) naftiridin şeklinde altı farklı yapıya ayrılır (Şekil 2.1.):



Şekil 2.1. Naftiridinlerin azot pozisyonlarına göre adlandırılması

2.1.1. Naftiridinlerin biyolojik aktiviteleri

Geçmiş yıllarda, naftiridinler ile dibenzo, benzopirid, diazonafto ve benzokinolin gibi bitişik halkalı yapılar geniş bir şekilde araştırılmıştır. Naftiridinlerin karakteristik özelliklerinde çeşit çeşit farmakolojik ve kemoterapik aktiviteler görülmüştür [21,22]. Bazı çalışmalar, biyolojik aktiviteye sahip ürünleri elde edebilmek için klorokinolin türevli reaksiyonların daha yaygın olarak uygulandığını göstermiştir [23,24]. Klorkin ve pamakin gibi bazı amino yapıli kinolinler, *Plasmodiumfalciparum*'a karşı potansiyel antimalaryal ilaç olarak davranır [25]. Birçok anilino kinolinler, sentetik antimalaryaller [26] gibi çeşitli bitişik heterosiklik sintonlar olarak kullanılmıştır. Naftiridin kimyası üzerine yapılan araştırmalarda, son yıllarda bu heterosiklik yapıli bileşiklerin anti-aritmik, anti-alerjik, AIDS ve kanser gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip oldukları görülmüştür [27]. Özellikle, ikili kinolinler gibi bazı dibenzonaftiridinler kinaz-1 inhibitörüne bağlı olarak seçici 3-fosfoinosititler olarak davranırlar [28]. Lineer dibenzonaftiridin, açısall dibenzonaftiridin ve anilinokinolin yapılarının çok az bir kısmı, naftiridin türevlerinin sentezlenmesini temsil ederler [29,30].

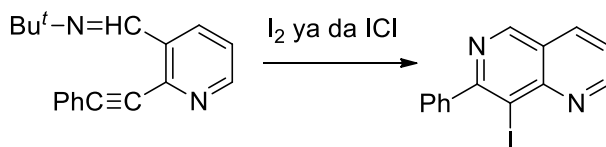
2.2. Naftiridin Sentez Yöntemleri

2.2.1. 1,6-Naftiridin eldesi

1,6-naftiridinler; iki ya da daha fazla alifatik substratlardan, tekli piridin substratının halkalaşmasından, bir piridin substratı ile iki ya da daha fazla sintonların oluşmasından, bozunmaya uğramış, yeniden yapılanmış ya da diğer ayrıntılı aşamalardan geçmiş heterosiklik substratlar tarafından meydana gelmiştir [31].

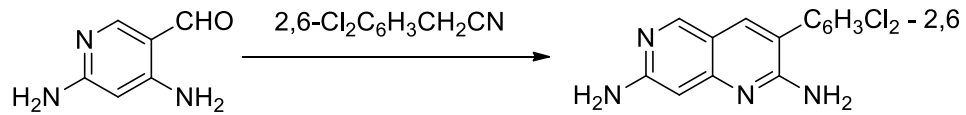
Bazı sentezlerin oldukça uygun olmasına rağmen, çoğunun diğer çalışmalardaki başarıları gözlemlenememiş ve mekanizmaları ispatlanamadan kalmıştır. Bu nedenle, aşağıdaki çalışmalarda, substrat/sinton atomları ile ürünlerdeki halka atomları arasında ilişkilendirme yapılamamıştır.

3-tert-bütiliminometil-2-feniletinilpiridin, iyodür (I_2) ya da iyodoklorür (ICl), sodyummetilkarbonat ($NaMeCO_3$), asetonitril ($MeCN$) damla damla eklenir. Karışım $20^\circ C$ 'de 30 dakika karıştırılır. %90 verim ile 8-iyodo-7-fenil-1-naftiridin (Şekil 2.2.) elde edilir [32].



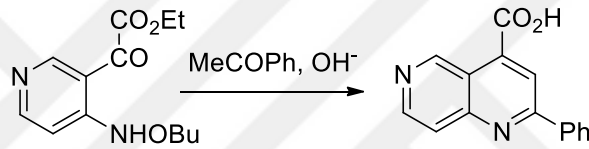
Şekil 2.2. 8-iyodo-7-fenil-1-naftiridin oluşum reaksiyonu

4,6-diamino-3-piridinkarbaldehit ile 2-(2,6-diklorfenil) asetonitril içerisine $EtOCH_2CH_2ONa$ ve Etilen glikol mono etil eter ($EtOCH_2CH_2OH$) eklenir. 30 dakika kaynama noktasına kadar ısıtılır. %82 verim ile 3-(2,6- diklorfenil)-1,6-naftiridin-2,7-diamin (Şekil 2.3.) elde edilir [33].



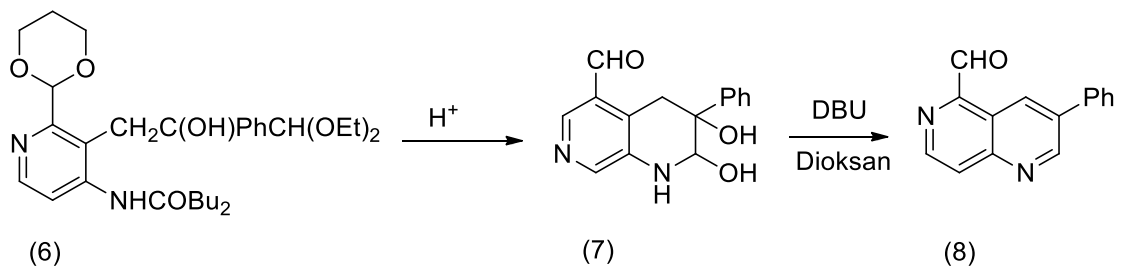
Şekil 2.3. 3-(2,6- diklorfenil)-1,6-naftiridin-2,7-diamin oluşum reaksiyonu

4-tert-bütülamid-3-etoksalisipridin ile metilfenilketon içerisine, potasyum hidroksit (KOH), etanol (EtOH) ve su eklenir. Önce 2 saat, sonra 24 saat kaynama noktasına kadar ısıtılır. %89 verim ile 1-fenil-1,6-naftiridin-4-karboksilik asit (Şekil 2.4.) elde edilir [34,35].



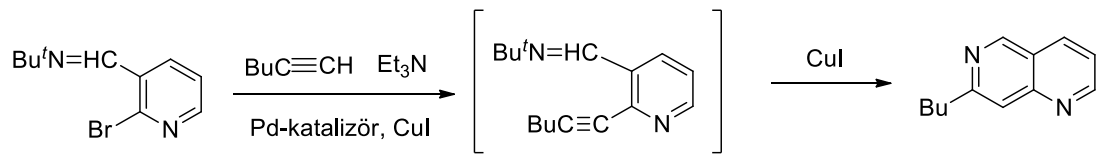
Şekil 2.4. 1-fenil-1,6-naftiridin-4-karboksilik asit oluşum reaksiyonu

4-tert-butülamid-3-(3,3-dietoksi-2-hidroksi-2-fenilpropilamino) piridin üzerine 1M sülfürik asit (H_2SO_4) eklenir, $5^\circ C$ 'de 2 saat karıştırılır. Sonra $100^\circ C$ 'de 2 saat daha karıştırılır, %65 verim ile 2,3-dihidroksi-3-fenil-1,2,3,4-tetranitro-1,6-naftiridin-5-karbaldehit elde edilir. Oluşan bu yapı 6 saat DBU ve dioksan ile kaynama noktasına kadar ısıtılır. %30 verim ile 3-fenil-1,6-naftiridin-5-karbaldehit (Şekil 2.5.) elde edilir [36].



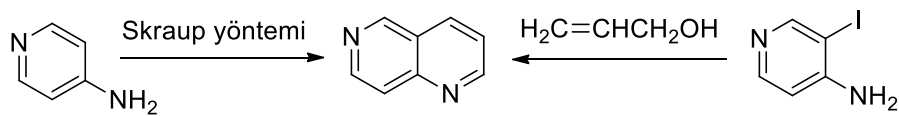
Şekil 2.5. 3-fenil-1,6-naftiridin-5-karbaldehit oluşum reaksiyonu

2-bromo-3-tert-bütiliminometilpiridin ile hex-1-in çözeltisine, paladyum klorür trifenilfosfin ($\text{PdCl}_2(\text{PPH}_3)_2$), bakır iyodür (CuI) ve trietilamin (Et_3N) eklenir. 55°C 'de 2 saat karıştırılır. Oluşan yapı, bakır iyodür (CuI) ve dimetilformamid (Me_2NCHO) ile 100°C 'de 15 dakika karıştırılır. %72 verim ile 7-bütil-1,6-naftiridin (Şekil 2.6.) elde edilir [37].



Şekil 2.6. 7-bütil-1,6-naftiridin oluşum reaksiyonu

4-piridinaminin Skraup reaksiyonuna göre; m-nitrobenzensülfonik asit, sülfürik asit ve 5°C 'de gliserin ile 20°C 'de 10 dakika karıştırılır. Oluşan yapı 130°C 'de 5 saat daha karıştırılır. %40 verim ile 1,6-naftiridin elde edilir [38]. 2. Yöntem olarak; sülfürik asit (H_2SO_4), kükürt trioksit (SO_3), nitrobenzen (PhNO_2), borik asit (H_3BO_3), demir sülfat (FeSO_4) ve 5°C 'de gliserin karıştırılır. 130°C 'de 5 saat karıştırılır. %70 verim ile 1,6-naftiridin elde edilir [39]. 3-iyodo-4-piridinamin ile allilalkol içerisine, paladyum klorür (PdCl_2), sodyum bikarbonat (NaHCO_3), (Pd (*p*- MeC_6H_4)₃) ve $\text{OP}(\text{ONMe}_2)_3$ eklenir. 140°C 'de 4 saat karıştırılır. %51 verim ile 1,6-naftiridin (Şekil 2.7.) elde edilir [40].

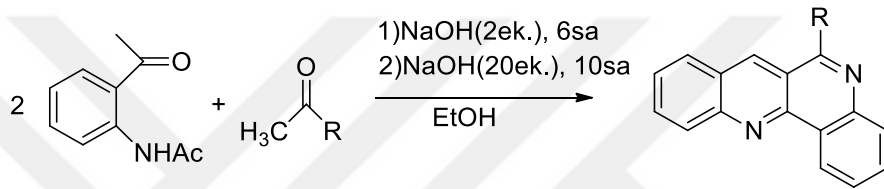


Şekil 2.7. 1,6-naftiridin oluşum reaksiyonu

2.3. Dibenzonaftiridin Sentez Yöntemleri

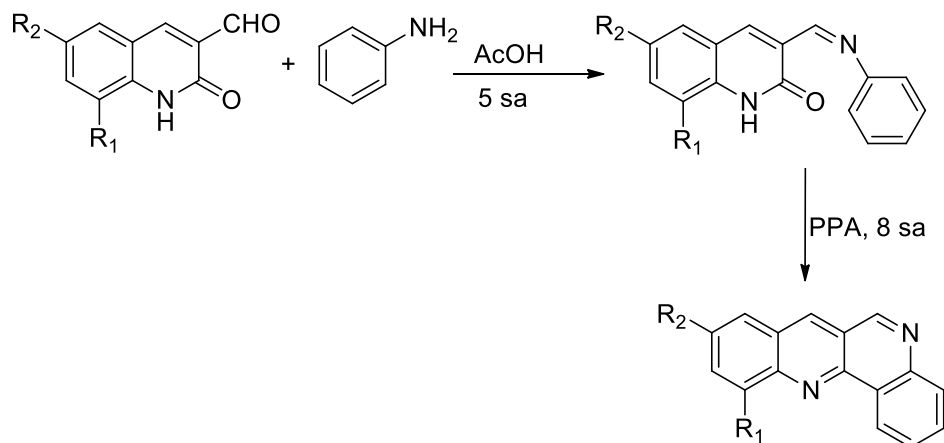
2.3.1. Dibenzo[1,6]naftiridin eldesi

2-asetilaminobenzaldehyt ve asetofenon üzerine 2ek. 5M NaOH ve etanol eklenir, 6 saat kaynama noktasına kadar ısıtılır edilir. 6 saat sonra üzerine 20ek. 20M NaOH eklenir, 10 saat daha kaynama noktasına kadar ısıtılır edilir. %70 verim ile dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin (Şekil 2.8.) sentezlenir [41].



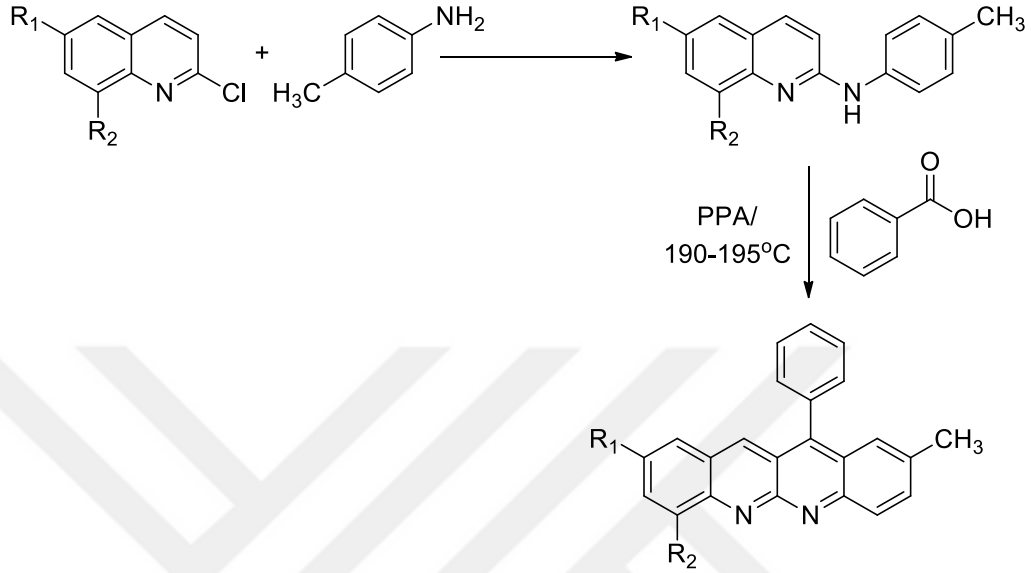
Şekil 2.8. Dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin oluşum reaksiyonu

3-formilkinolin-2(1H)-on, 2 ml asetik asit ve anilin ile birlikte 5 saat kaynama noktasına kadar ısıtılır. Analiz sonunda karışım üzerine polifosforik asit eklenir. %72 verim ile dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin (Şekil 2.9.) elde edilir [42].



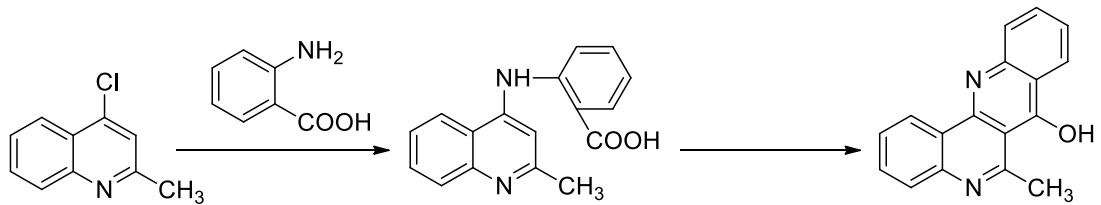
Şekil 2.9. Dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin oluşum reaksiyonu

2-klorokinolin ve p-toluidin 190-195°C reaksiyonu sonucu az miktarda 2-metil-12-fenildibenzo[*b,h*][1,8]naftiridin (Şekil 2.10.) elde edilir [43].



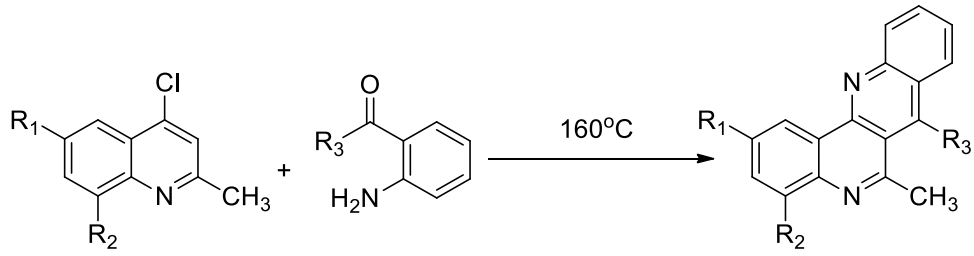
Şekil 2.10. 2-metil-12-fenildibenzo[*b,h*][1,8]naftiridin oluşum reaksiyonu

2-metil-4-klorokinolin ve antranilik asit karışımı ısıtılır, 1:1 oranında etanol eklenir. Sonra hidroklorik asit eklenir. 14-15 saat karıştırılır. Yüksek verimle 4-(2-karboksifenilamino) elde edilir. Elde edilen bu madde üzerine sülfürik asit eklenir. 6-hidroksi-7-metil kinolin (Şekil 2.11.) elde edilir [44].



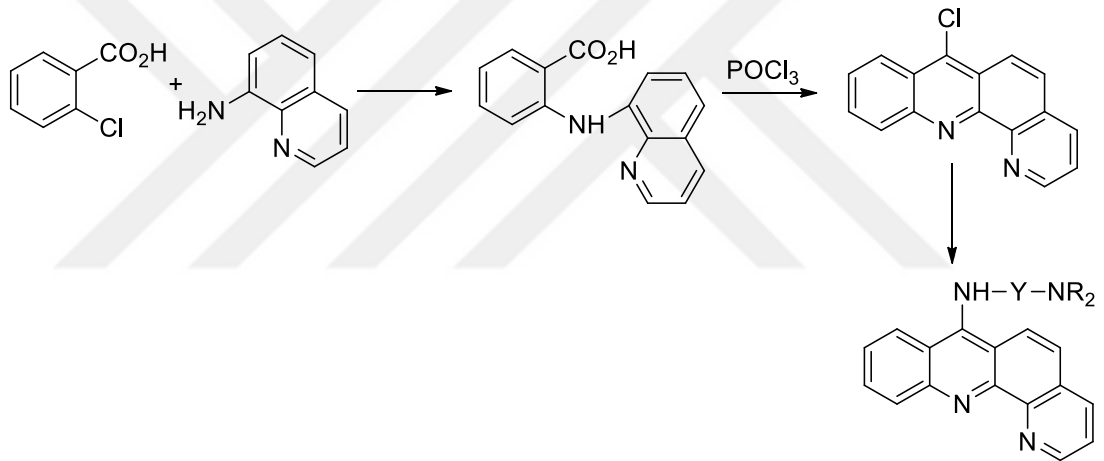
Şekil 2.11. 6-hidroksi-7-metil kinolin oluşum reaksiyonu

2,6-dimetilkinolin-4(1H)-on ve o-aminoasetofenon asidik ortamda reaksiyona sokulur, 160°C'de bir buçuk saat karıştırılır. Çok az verimle 2,6-dimetil dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin (Şekil 2.12.) elde edilir [45].



Şekil 2.12. 2,6-dimetil dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin oluşum reaksiyonu

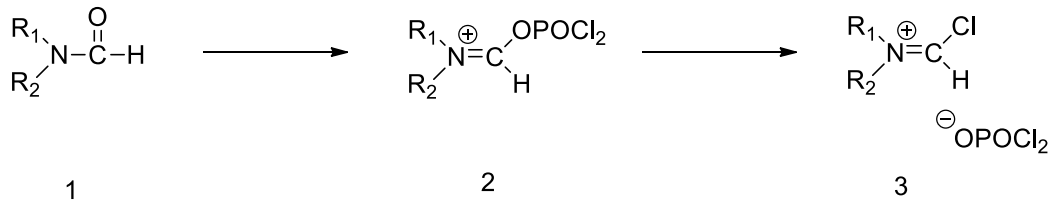
Etil-4,7-dikloro-3-kinolin-karboksilat ve anilin, etanol eklenerek reaksiyona sokulur. Oluşan bileşik fosforoksiklorit eklenerek 3-kloro-7-(mono ve dialkilamino) dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin (Şekil 2.13.) elde edilir [46].



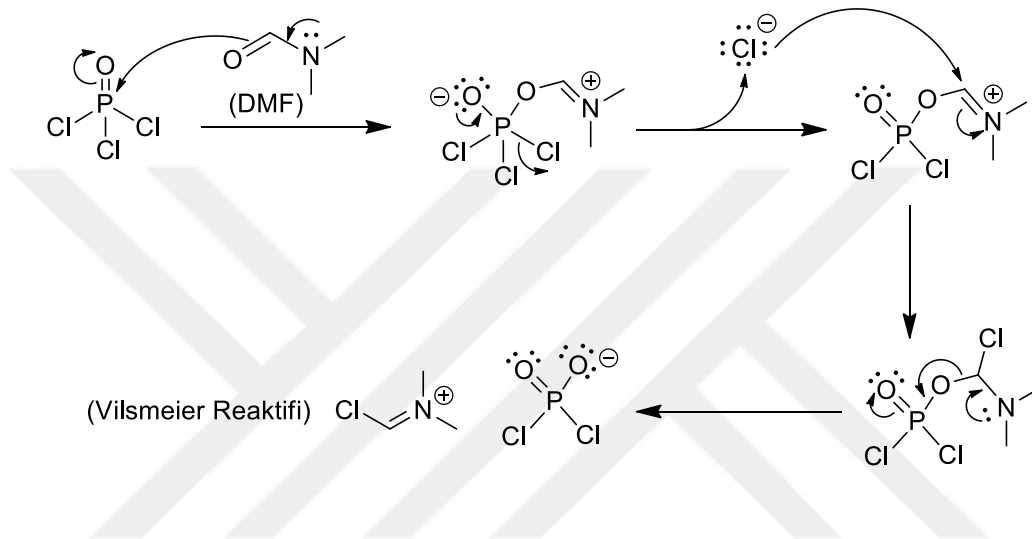
Şekil 2.13. 3-kloro-7-(mono ve dialkilamino)dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin oluşum reaksiyonu

2.4. Vilsmeier-Haack Reaksiyonu

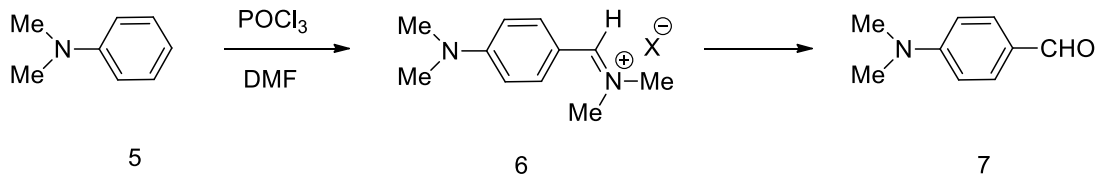
Vilsmeier-Haack reaksiyonu; N,N-disübstitüeformamid, DMF ya da N-metil formanilid ile fosforiklorit ya da fosgen gibi asit kloritlerin reaksiyona girmesi ile oluşur. Vilsmeier-Haack reaktifleri, elektronca zengin aromatik bileşiklerin ya da olefinlerin oluşturduğu sentetik organik yapıların oluşmasında önemlidir [47]. Reaksiyon sonucu oluşacak yapının şekillenmesinde POCl₃ ve DMF ya da N-metil formanilid etkilidir. Klorometileniminium tuzu oluşumu için önce aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi karbonil oksijeni üzerinden reaksiyonun gerçekleştiği kabul edilmiştir.



Vilsmeier-Haack reaktifi oluşum mekanizması aşağıda verilmektedir:

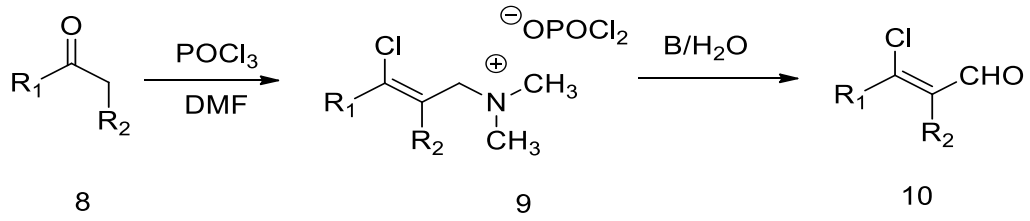


Vilsmeier-Haack reaksiyonu genel olarak, formamid ve asit kloritlerden elde edilen iminyum tuzu ile elektronca zengin aromatik yapıların ya da alkenlerin reaksiyona girmesi ile gerçekleşir. İlk basamak; yukarıdaki şekillerde görüldüğü gibi iminyum tuzu üzerinde gerçekleşen elektrofilik substitusyon olarak da belirtilen imino alkilasyon işlemidir. Reaksiyon; alkali hidrojen üzerinden aldehit oluşumunu sağlar. 6'daki iminyum tuzu, imino alkilasyonun hidrolizi ile sodyum asetat ayrılarak, 7'deki *p*-N,N-dimetilaminobenzaldehit yapısı oluşur.



Vilsmeier-Haack reaksiyonu; enolleşebilen ketonlar ile 9'daki klorovinil tuzunun bazik ortamda hidrolizi sonucu 10'daki β -klorosubstute enaldehit yapısını oluşturması şeklinde gerçekleşir [48,49]. β -alkoksi ya da alkil tiyoetenik aldehitler,

asetaller ya da ditiyo-asetaller üzerinden reaksiyon yürütülebilir [50]. Bu durum uygun koşullarda Vilsmeier reaktiflerinin enolleşebilen karbonil gruplarının iminoalkilasyon basamağı olmadan direk klorovinil yapısına çevrilebildiğini gösterir.



BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Bu çalışmanın deneysel kısmı Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

Deneysel çalışmalarda HEIDOLPH MR Hei-Standardmarka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işleminde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Laboroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar KERN ALS marka hassas terazide yapıldı.

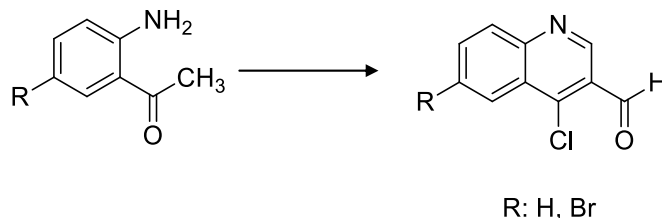
Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde ELECTROTHERMAL 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlendi.

^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Çalışmalarda kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temin edildi. Çözücülerin tamamı reaksiyon öncesinde yüksek düzeyde saflaştırıldı.

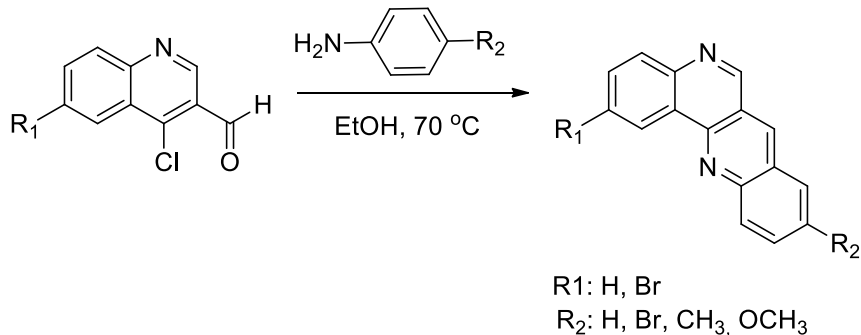
3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Yöntem A: 4-klorokinolin-3-karbaldehit ve türevlerinin sentezi



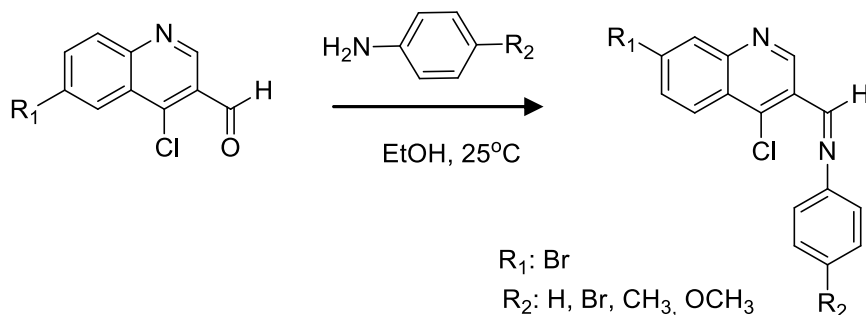
50 mm'lik çift boyunlu bir balon alınmıştır. İçerisinden azot gazı geçirilmiştir. Buz-su karışımı içerisine konulan balona 2,3 ml (24,66 mmol) trifenilfosfin (POCl_3) ve 5 ml dimetilformamid (DMF) eklenmiştir. Bu karışım manyetik karıştırıcı üzerinde yaklaşık 15 dk. karıştırılmıştır. Karıştırma işlemi bittikten sonra balon içerisinden azot gazı geçirilip, 4,11 mmol 2-aminoasetofenon eklenmiştir. Balon içerisindeki karışım, 4 saat 60°C 'de yağ banyosunda karıştırılmıştır. 4 saat sonunda ısınan balon soğumaya bırakılmıştır. Balon içerisindeki karışım iyice soğuduktan sonra, içerisinde su-buz karışımı olan 500 ml'lik bir beher içerisine dökülmüştür. Bu karışım, manyetik karıştırıcı üzerinde, gözle görünür bir reaksiyon kalmayınca kadar karıştırılmış, üzerine sodyumbikarbonat (NaHCO_3) eklenmiştir. Bu işlem tamamlandıktan sonra beher içerisindeki çözelti, vakumlu pompa yardımı ile por sayısı 4 olan temiz bir gooch krozeden süzölmüştür. Gooch krozesi içerisinde biriken çökelti, diklormetan (DCM) ile bir beher içerisine yıkanarak süzölmüştür. DCM ile yıkama işlemi sonlandırıldıktan sonra, beher içerisine biriken çözelti, ayırma hunisi kullanılarak DCM-su karışımı work-up yapılarak ayrılmıştır. Su fazından ayrılan organik kısım bir erlen içerisine alınıp, içerisinde bulunan suyu çekmesi için üzerine magnezyum sülfat (MgSO_4) kullanılmıştır. Erlen içerisindeki çözelti, bir kaba filtre kağıdından süzölmüş, süzöntü evaporatör ile çekilerek kurutulmuştur.

3.2.2. Yöntem B: 4-klorokinolin-3-karbaldehitten dibenzo[b,h][1,6]naftiridin eldesi



25 ml'lik bir dibi yuvarlak balon içerisine 1,04 mmol 4-klorokinolin-3-karbaldehit tartılıp, üzerine 2,69 mmol (1,6 ek.) anilin türevinden eklenmiştir. Balon içerisine 2,5 ml etanol eklenmiştir. Bu karışım 70°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Karıştırma işlemi sonlandıktan sonra içerisinde buz-su karışımı bulunan 600 ml'lik bir beher içerisine bu karışım dökülmüştür. Karışım üzerine pH değeri 7 civarına getirilene kadar sodyumbikarbonat eklenmiştir. pH değeri 7 olduktan sonra karışım por gözeneği 4 olan bir gooch krozesinden süzölmüştür. Kroze içerisinde biriken çökeltili etilasetat ile yıkanarak bir erlen içerisine aktarılmıştır. Kurutma ve ayırma işlemleri yapıp, evaporatörde çektilirilmişdir.

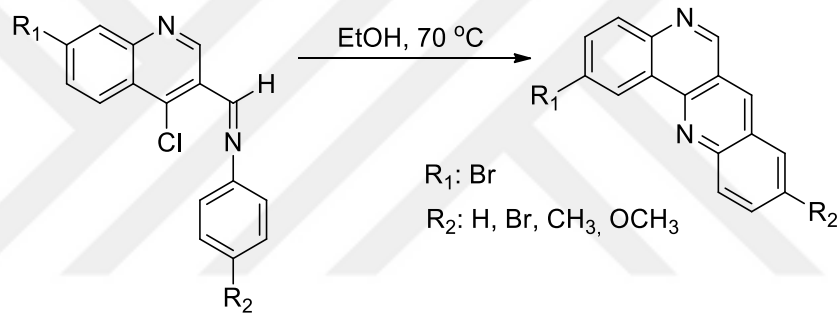
3.2.3. Yöntem C: Anilin türevleri ile 4-klorokinolin-3-karbaldehit üzerinden imin bileşiklerinin eldesi



25 ml'lik bir dibi yuvarlak balon içerisine 1,04 mmol 4-klorokinolin-3-karbaldehit tartılıp, üzerine 2,69 mmol (1,6 ek.) anilin türevinden eklenmiştir. Balon içerisine 2,5

ml etanol eklenmiştir. Bu karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Karıştırma işlemi sonlandıktan sonra içerisinde buz-su karışımı bulunan 600 ml'lik bir beher içerisinde bu karışım dökülmüştür. Karışım üzerine pH değeri 7 civarına getirilene kadar sodyumbikarbonat eklenmiştir. pH değeri 7 olduktan sonra karışım por gözeneği 4 olan bir gooch krozesinden süzölmüştür. Kroze içerisinde biriken çökelti etilasetat ile yıkanarak bir erlen içerisinde aktarılmıştır. Kurutma işlemi ve ayırma işlemleri yapıp, evaporatörde çektilirilmişdir. Oluşan çökeltinin yapısına bakıldığında ulaşmak istenen halka kapanması ve aromatikleşme basamaklarının oluşmadığı görölmüştür.

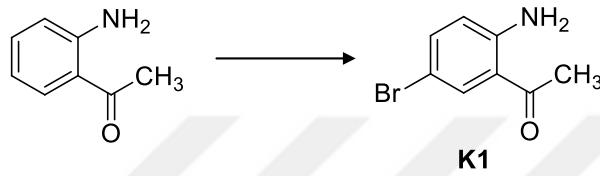
3.2.4. Yöntem D: İmin bileşiklerinin dibenzonaftiridin bileşiklerine dönüşümü



Yöntem C'de elde edilen imin bileşikleri yeniden analize alınmış, 2,5 ml etanol içerisinde 70°C'de 2 saat süre ile karıştırılmıştır. Karıştırma işlemi sonlandıktan sonra içerisinde buz-su karışımı bulunan 600 ml'lik bir beher içerisinde bu karışım dökülmüştür. Karışım üzerine pH değeri 7 civarına getirilene kadar sodyumbikarbonat eklenmiştir. pH değeri 7 olduktan sonra karışım por gözeneği 4 olan bir gooch krozesinden süzölmüştür. Kroze içerisinde biriken çökelti etilasetat ile yıkanarak bir erlen içerisinde aktarılmıştır. Kurutma ve ayırma işlemleri yapıp, evaporatörde çektilirilmişdir. Bu yöntem ile sentezlenen bileşiklerde halka kapanması basamağının gerçekleşmiş olduğu, aromatikleşme ürünü olan dibenzo[b,h][1,6]naftiridin bileşiklerine dönüştüğü görölmüştür.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

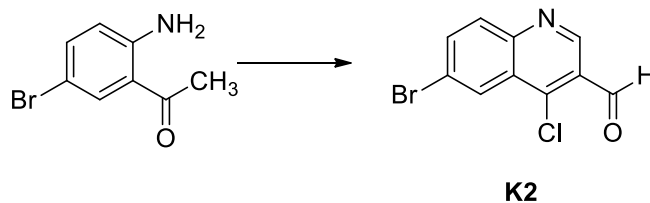
4.1. 2-aminobenzaldehitten 2-amino-5-bromoasetofenon eldesi



0,608 ml (d:1,112g/ml) (5 mmol) 2-aminoasetofenon, 0,890 gram (5 mmol) bromosüksinimid ve 5 ml asetonitril kullanılarak oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Asetonitril vakum sistemi ile uzaklaştırıldı. Balonjoje içerisinde kalan katı kısım silakajel içerisinde hegzan/etilasetat (5:1) karışımı kullanılarak süzüldü ve diklormetan ile çözünmeyen kısım alındı. %57 verimle 0,613 gram (2,86 mmol) 2-amino-5-bromoasetofenon **K1** bileşiği elde edildi [51]. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 1 ve Ek 2’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.88, 149.31, 137.19, 134.31, 119.57, 119.21, 106.82, 28.06.

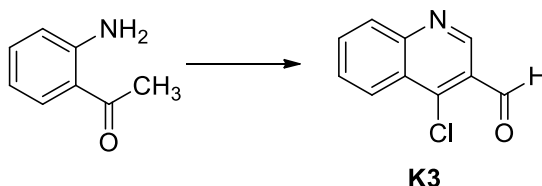
4.2. 2-amino-5-bromoasetofenon'dan 6-brom-4-klorokinolin-3-karbaldehit eldesi



1,1 gram (5,14 mmol) 5-brom-2-aminoasetofenon, 2,3 ml (24,66 mmol) trifenilfosfin ve 5 ml dimetilfosfin kullanılarak yöntem A'ya göre tepkimeye girdiğinde %55 verimle 0,77 gram (2,83 mmol) 6-brom-4-klorokinolin-3-karbaldehit **K2** bileşiği oluşmuştur. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 3 ve Ek 4'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.67 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 188.83, 149.56, 149.10, 146.94, 136.80, 131.98, 127.47, 127.07, 124.95, 123.39.

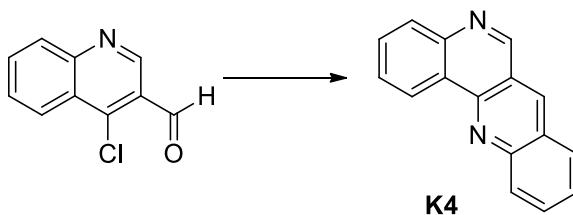
4.3. 2-aminoasetofenon'dan 4-klorokinolin-3-karbaldehit eldesi



0,5 ml (0,556 g, 4,11 mmol) 2-aminoasetofenon, 2,3 ml (24,66 mmol) trifenilfosfin ve 5 ml dimetilfosfin kullanılarak yöntem A'ya göre tepkimeye girdiğinde %55 verimle 0,43 gram (2,24 mmol) 4-klorokinolin-3-karbaldehit **K3** bileşiği oluşmuştur. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 5 ve Ek 6'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.64 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.87 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 189.21, 150.92, 148.71, 148.32, 133.43, 130.33, 128.85, 125.76, 125.24, 124.46.

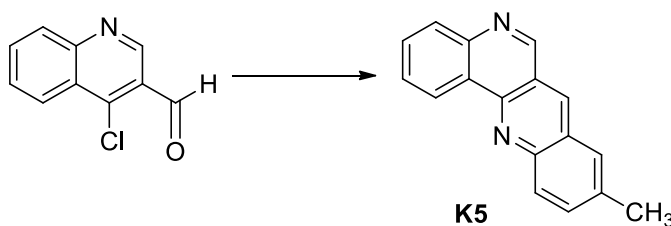
4.4. 4-klorokinolin-3-karbaldehitten dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin eldesi



0,2 gram (1,04 mmol) 4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,114 ml (1,25 mmol) anilin ve 2,1 ml etanol kullanılarak yöntem B'ye göre tepkimeye girdiğinde %68 verimle 0,164 gram (0,71 mmol) dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K4** bileşiği oluşmuştur. E.n. 214,9 °C. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 7 ve Ek 8'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (s, 1H), 9.29 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.27, 150.51, 148.06, 146.11, 137.35, 132.15, 130.94, 130.00, 129.70, 128.93, 127.96, 127.24, 126.81, 125.46, 124.51, 119.78.

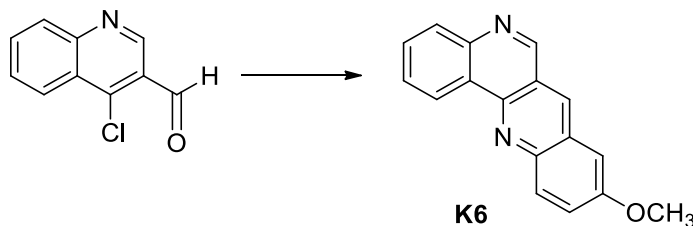
4.5. 4-klorokinolin-3-karbaldehitten 9-metildibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin eldesi



0,4 gram (2,09 mmol) 4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,267 gram (2,5 mmol) paratoluidin ve 2 ml etanol kullanılarak yöntem B'ye göre tepkimeye girdiğinde %90 verimle 0,461 gram (1,89 mmol) 9-metildibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K5** bileşiği oluşmuştur. E.n. 236,9 °C. ^1H NMR spektrumu Ek 9'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H), 9.32 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.93 – 7.75 (m, 4H), 2.63 (s, 3H).

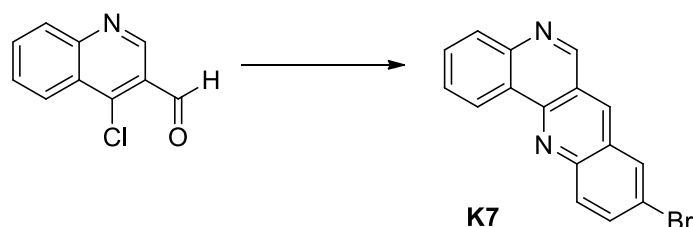
4.6. 4-klorokinolin-3-karbaldehitten 9-metoksidibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin eldesi



0,2 gram (1,04 mmol) 4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,15 gram (1,25 mmol) p-metoksianilin ve 4,5 ml etanol kullanılarak yöntem B'ye göre tepkimeye girdiğinde, %95 verimle 0,256 gram (0,984 mmol) 9-metoksidibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K6** bileşiği oluşmuştur. E.n. 200,3 °C. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 10 ve Ek 11'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H), 9.29 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.96, 154.06, 147.35, 146.17, 145.86, 135.09, 131.44, 130.35, 129.71, 128.34, 127.87, 126.59, 125.65, 124.11, 120.01, 104.45, 55.89.

4.7. 4-klorokinolin-3-karbaldehitten 9-bromodibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin eldesi

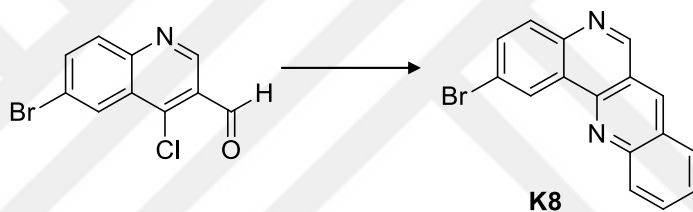


0,2 gram (1,04 mmol) 4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,215 gram (1,25 mmol) p-bromoanilin ve 2,1 ml etanol kullanılarak yöntem B'ye göre tepkimeye girdiğinde,

%99 verimle 0,317 gram (1,03 mmol) 9-bromodibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K7** bileşiği oluşmuştur. E.n. 254 °C. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 12 ve Ek 13’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H), 9.28 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 – 8.13 (m, 3H), 7.97 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.96, 148.96, 148.33, 146.00, 136.36, 135.70, 131.68, 131.31, 130.65, 129.76, 128.28, 128.13, 125.23, 124.52, 120.92, 120.02.

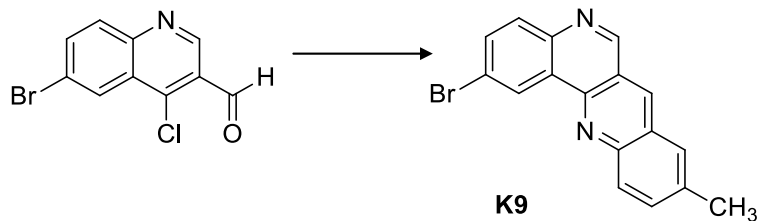
4.8. 6-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehitten 2-bromodibenzo [*b,h*][1,6]naftiridin eldesi



0,3 gram (1,1 mmol) 2-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,120 ml (1,32 mmol) anilin ve 2,5 ml etanol kullanılarak yöntem B’ye göre tepkimeye girdiğinde, %95 verimle 0,326 gram (1,05 mmol) 2-bromo-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K8** bileşiği oluşmuştur. E.n. 216,9°C. ^1H NMR spektrumu Ek 14’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.70 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H).

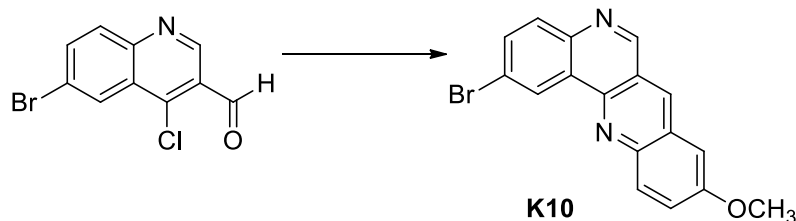
4.9. 6-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehitten 2-bromo-9-metildibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin eldesi



0,489 gram (1,81 mmol) 2-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,19 ml (1,73 mmol) paratoluidin ve 2,5 ml etanol kullanılarak yöntem B'ye göre tepkimeye girdiğinde %92 verimle 0,540 gram (1,67 mmol) 2-bromo-9-metildibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K9** bileşiği oluşmuştur. E.n. 216,9⁰C. ¹H NMR spektrumu Ek 15'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

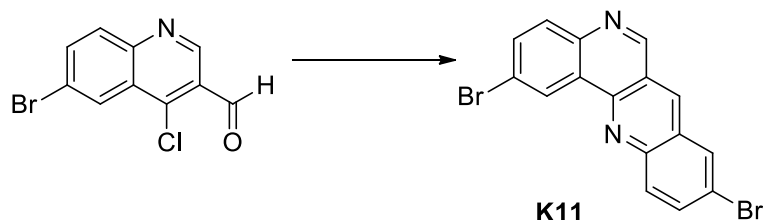
4.10. 6-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehitten 2-bromo-9-metoksi-dibenzo [b,h][1,6]naftiridin eldesi



0,2 gram (0,74 mmol) 2-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,11 gram (8,87 mmol) p-metoksianilin ve 4,5 ml etanol kullanılarak yöntem B'ye göre tepkimeye girdiğinde, %89 verimle 0,224 gram (0,66 mmol) 2-bromo-9-metoksidibenzo[b,h][1,6]naftiridin **K10** bileşiği oluşmuştur. E.n. 216,9⁰C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 16 ve Ek 17'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.30, 154.34, 147.46, 144.93, 144.46, 135.17, 133.45, 131.50, 131.30, 128.70, 127.12, 127.04, 126.89, 122.13, 120.01, 104.45, 55.97.

4.11. 6-bromo 4-klorokinolin 3-karbaldehitten 2,9-dibromodibenzo [b,h][1,6]naftiridin eldesi

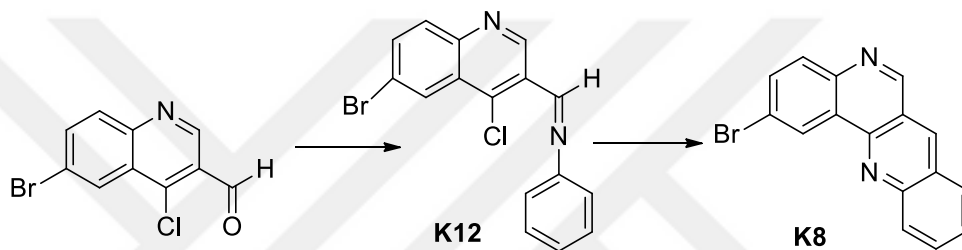


0,2 gram (0,74 mmol) 2-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,153 gram (8,87 mmol) p-bromoanilin ve 4,5 ml etanol kullanılarak yöntem B'ye göre tepkimeye girdiğinde %65 verimle 0,188 gram (0,48 mmol) 2,9-dibromodibenzo[b,h][1,6]

naftiridin **K11** bileşiği oluşmuştur. E.n. 246 °C. ¹H NMR spektrumu Ek 18’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H).

4.12. N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen) anilin üzerinden 2-bromo dibenzo[b,h][1,6]naftiridin eldesi

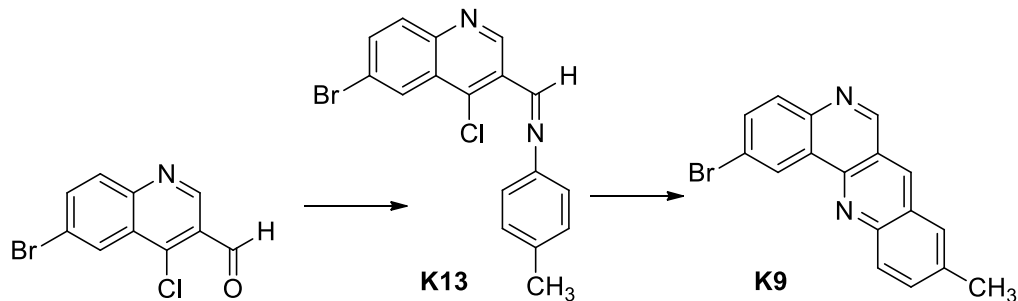


0,3 gram (1,1 mmol) 2-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,120 ml (1,32 mmol) anilin ve 2,5 ml etanol kullanılarak yöntem C’ye göre tepkimeye girdiğinde %61 verimle 0,230 gram (0,67 mmol) N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)anilin **K12** bileşiği oluşmuştur. ¹H NMR spektrumu Ek 19’da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 3H), 7.38 – 7.29 (m, 3H).

Oluşan 0,230 gram (0,67 mmol) N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen) anilin yöntem D’ye göre %87 verimle 0,18 gram (0,58 mmol) 2-bromodibenzo[b,h][1,6]naftiridin **K8** bileşiği elde edilmiştir. E.n. 216,9°C. ¹H NMR spektrumu Ek 14’de verilmiştir.

4.13. N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metilanilin üzerinden 2-bromo-9-metildibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin eldesi

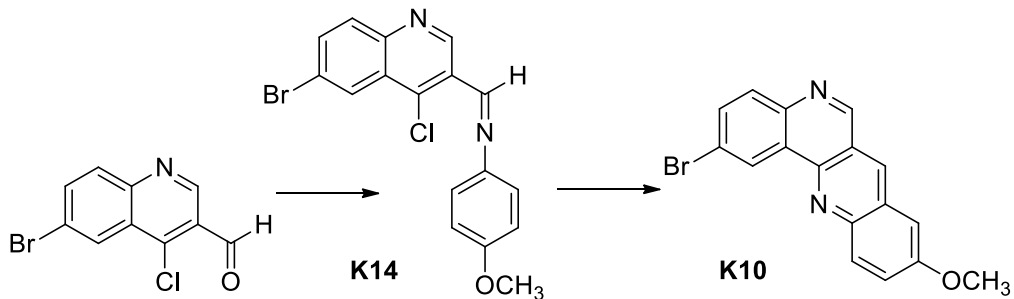


0,489 gram (1,81 mmol) 2-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,19 ml (1,73 mmol) paratoluidin ve 2,5 ml etanol kullanılarak yöntem C'ye göre tepkimeye girdiğinde %77 verimle 0,502 gram (1,4 mmol) N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metilanilin **K13** bileşiği oluşmuştur. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 20 ve Ek 21'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (s, 4H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.70, 150.88, 149.93, 147.80, 142.69, 134.74, 134.55, 131.70, 127.36, 126.92, 123.21, 123.08, 122.48, 116.37, 38.60.

Oluşan 0,502 gram (1,4 mmol) N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metilanilin yöntem D'ye göre %84 verimle 0,38 gram (1,18 mmol) 2-bromo-9-metildibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K9** bileşiği elde edilmiştir. E.n. 216,9 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR spektrumu Ek 15'de verilmiştir.

4.14. N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metoksi anilin üzerinden 2-bromo-9-metoksi dibenzo[b,h][1,6]naftiridin eldesi

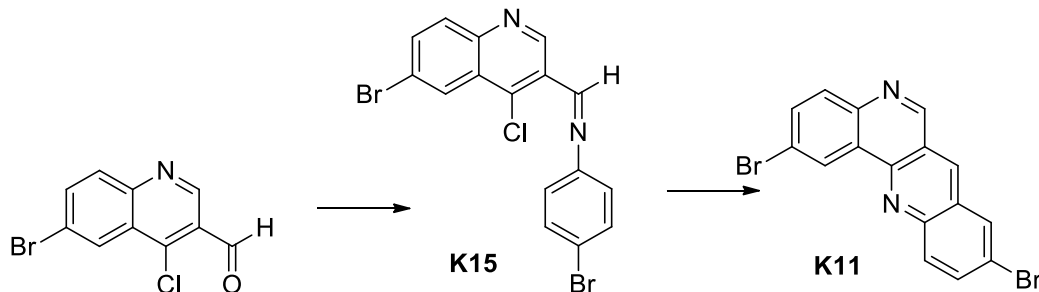


0,2 gram (0,739 mmol) 6-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,11 gram (8,87 mmol) p-metoksianilin ve 4,5 ml etanol kullanılarak yöntem C'ye göre tepkimeye girdiğinde %66 verimle 0,185 gram (0,49 mmol) N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metoksi anilin **K14** bileşiği oluşmuştur. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 22 ve Ek 23'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.55, 152.05, 149.99, 147.96, 144.02, 142.40, 134.77, 131.80, 127.37, 127.04, 126.78, 123.07, 122.65, 114.75, 55.77.

Oluşan 0,185 gram (0,49 mmol) N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metoksi anilin D'ye göre %84 verimle 0,14 gram (0,41 mmol) 2-bromo-9-metoksi dibenzo[b,h][1,6]naftiridin **K10** bileşiği elde edilmiştir. E.n. 216,9 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 16 ve Ek 17'de verilmiştir.

4.15. 4-bromo-N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)anilin üzerinden 2,9-dibromodibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin eldesi

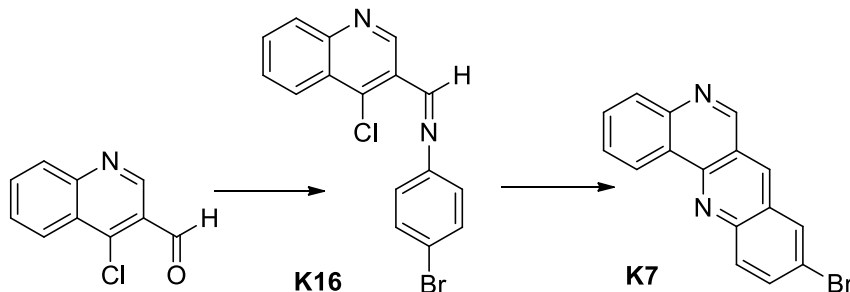


0,2 gram (7,39 mmol) 6-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,153 gram (8,87 mmol) p-bromoanilin ve 4,5 ml etanol kullanılarak yöntem C'ye göre tepkimeye girdiğinde %83 verimle 0,26 gram (0,61 mmol) 4-bromo-N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)anilin **K15** bileşiği oluşmuştur. ^1H NMR spektrumu Ek 24'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

Oluşan 0,26 gram (0,61 mmol) 4-bromo-N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)anilin kullanılarak yöntem D'ye göre %72 verimle 0,18 gram (0,47 mmol) 2,9-dibromodibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K11** bileşiği elde edilmiştir. E.n. 246°C . ^1H NMR spektrumu Ek 18'de verilmiştir.

4.16. 4-bromo-N-((4-klorokinolin-3-il) metilen) anilin üzerinden 9-bromo dibenzo[b,h][1,6]naftiridin eldesi

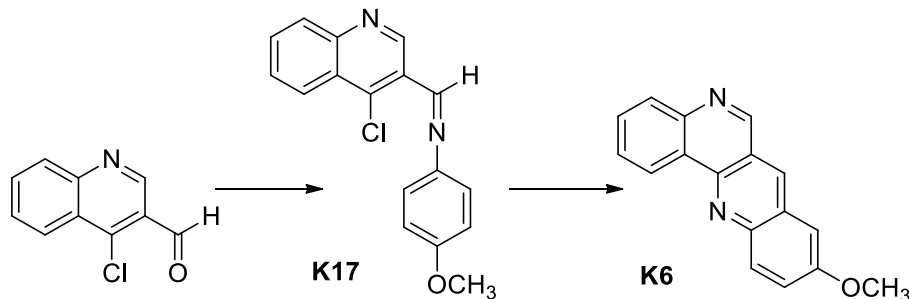


0,2 gram (1,04 mmol) 4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,215 gram (1,25 mmol) p-bromoanilin ve 2,1 ml etanol kullanılarak yöntem C'ye göre tepkimeye girdiğinde %81 verimle 0,29 gram (0,84 mmol) 4-bromo-N-((4-klorokinolin-3-il)metilen)anilin **K16** bileşiği oluşmuştur. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 25 ve Ek 26'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.66, 150.44, 149.69, 149.44, 144.70, 132.61, 131.87, 130.22, 128.46, 126.04, 125.62, 124.91, 123.09, 120.76.

Oluşan 0,29 gram (0,84 mmol) 4-bromo-N-((4-klorokinolin-3-il)metilen)anilin yöntem D'ye göre %85 verimle 0,22 gram (0,71 mmol) 9-bromodibenzo[b,h][1,6]naftiridin **K7** bileşiği oluşmuştur. E.n. 254 °C. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 12 ve Ek 13'de verilmiştir.

4.17. N-((4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metoksanilin üzerinden 9-bromodibenzo[b,h][1,6]naftiridin eldesi



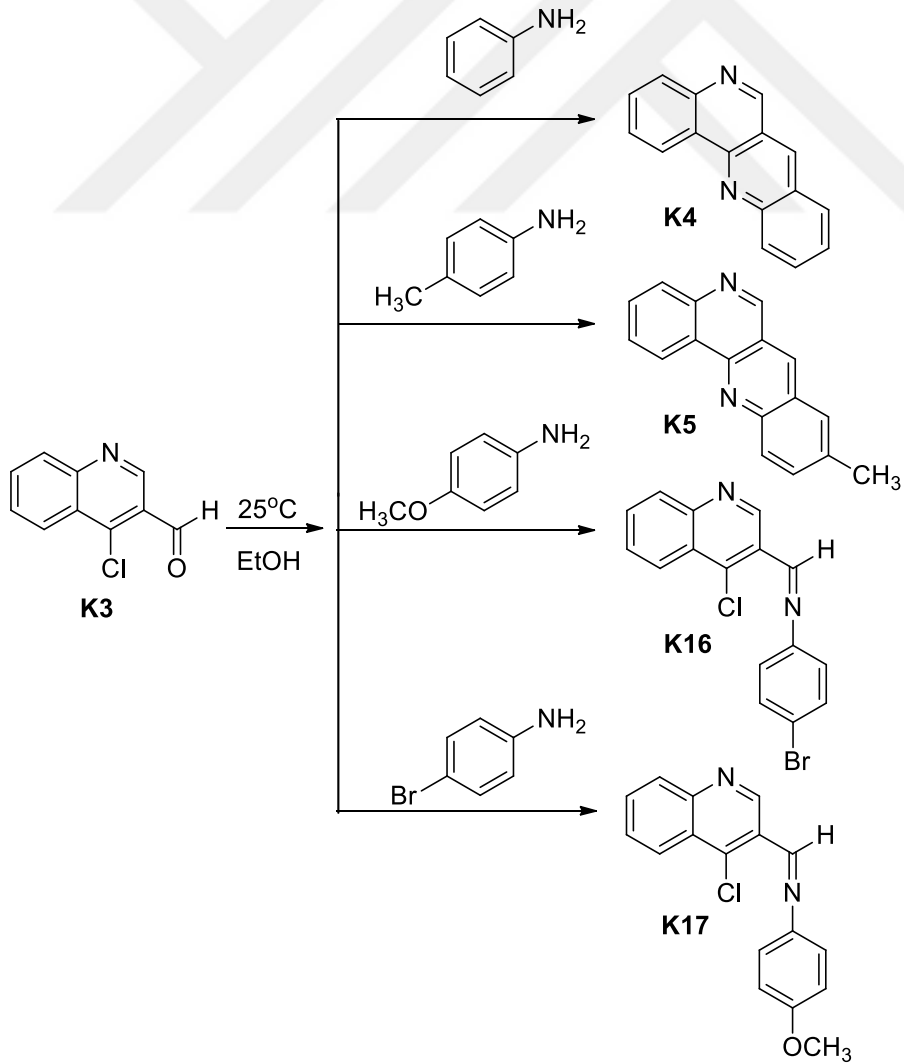
0,2 gram (1,04 mmol) 4-klorokinolin-3-karbaldehit, 0,15 gram (1,25 mmol) p-metoksianilin ve 2,1 ml etanol kullanılarak yöntem C'ye göre tepkimeye girdiğinde %89 verimle 0,274 gram (0,92 mmol) N-((4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metoksianilin **K17** bileşiği oluşmuştur. ^1H NMR spektrumu Ek 27'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).

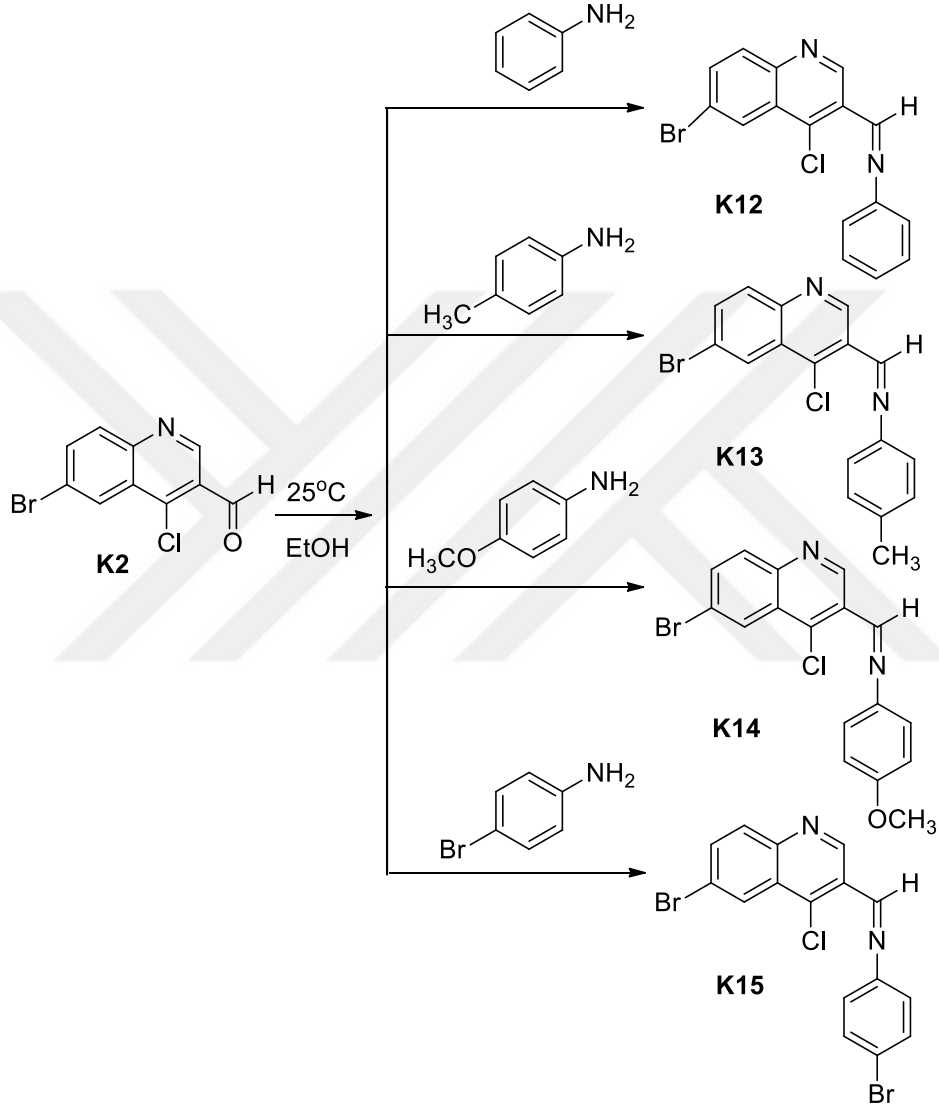
Oluşan 0,274 gram (0,92 mmol) 4-bromo-N-((4-klorokinolin-3-il)metilen)anilin yöntem D'ye göre %92 verimle 0,22 gram (0,85 mmol) 9-metoksidibenzo[b,h][1,6]naftiridin **K6** bileşiği oluşmuştur. E.n. 200,3 °C. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 10 ve Ek 11'de verilmiştir.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

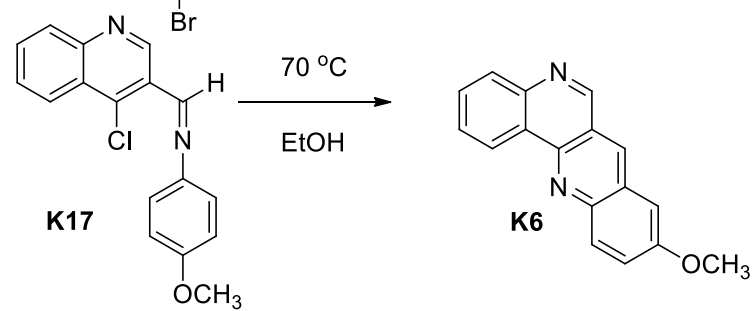
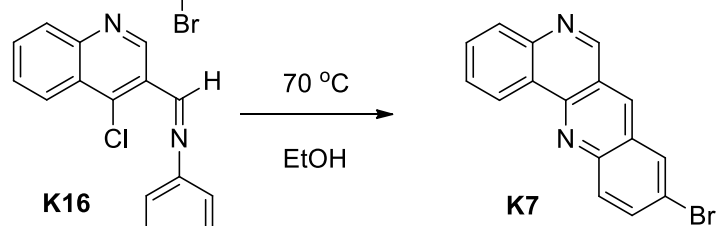
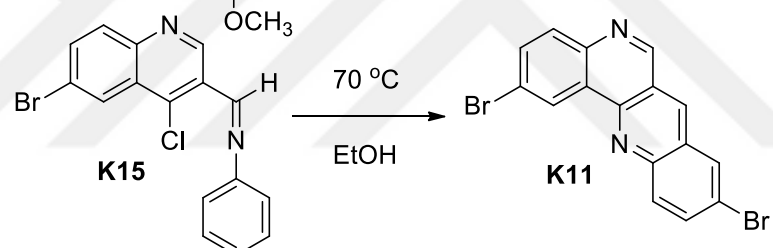
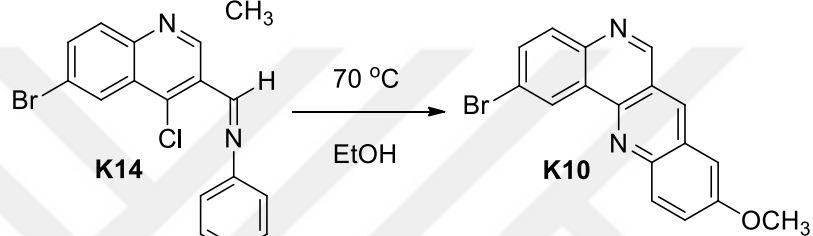
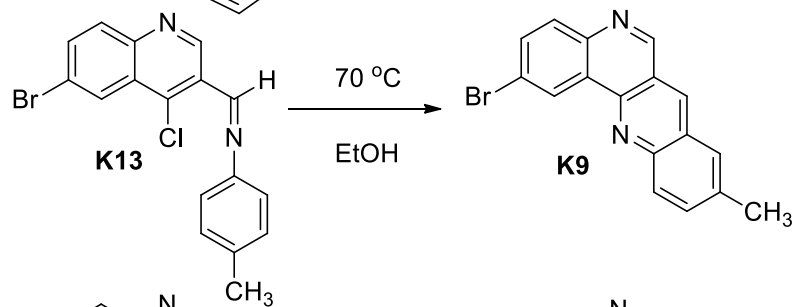
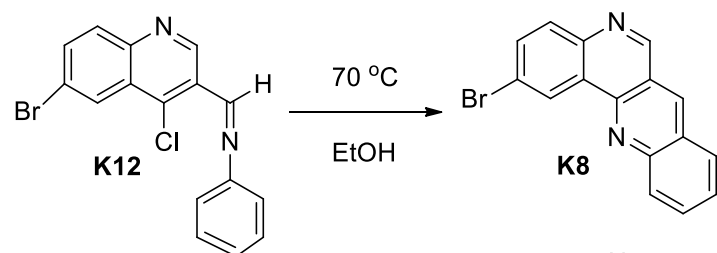
Bu çalışmada, 4-klorokinolin-3-karbaldehit **K3** bileşiği ile anilin ve p-toluidin, asetikasit katalizörlüğünde etanol içinde oda sıcaklığında tepkimeye sokulduğunda doğrudan halkalaşma ve aromatikleşme sonucu sırasıyla dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K4** (%68 verim) ve 9-metildibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin **K5** (%90 verim) bileşikleri oluşmuştur. Aynı şartlarda 4-klorokinolin-3-karbaldehit bileşiği ile p-bromoanilin ve p-metoksianilin ile tepkimeye girdiğinde sırasıyla **K16** (%81 verim) ve **K17** (%89 verim) imin bileşiklerinin oluştuğu gözlenmiştir.



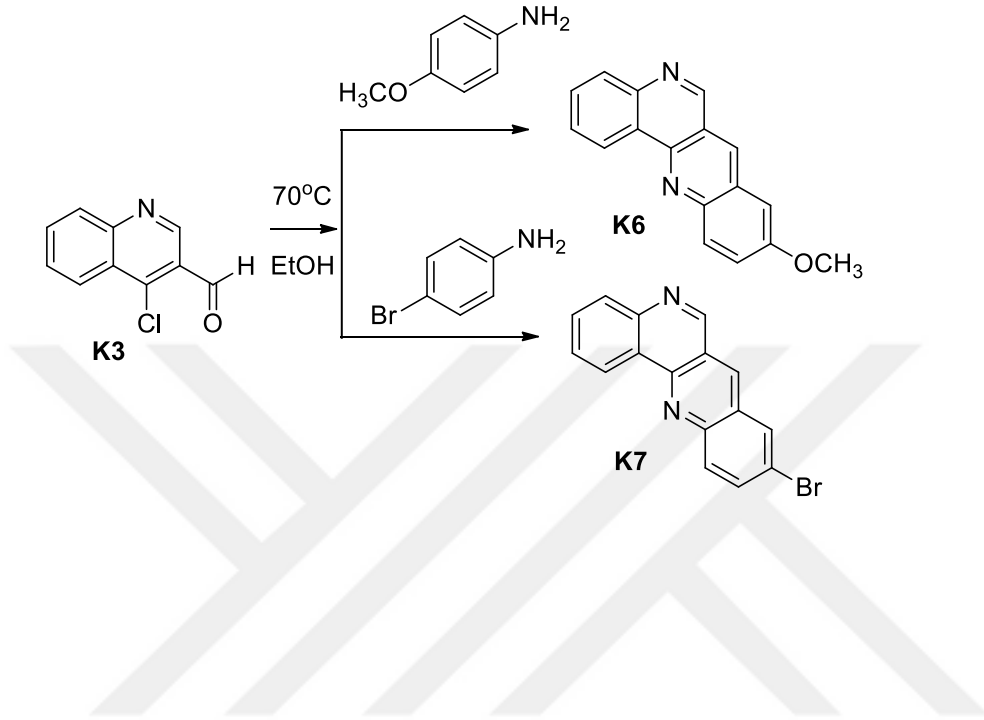
Aynı şekilde 9-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit **K2** bileşiği anilin, p-toluidin, p-metoksianilin ve p-bromoanilin ile asetik asit katalizörlüğünde etanol içinde oda sıcaklığında tepkimeye sokulduğunda sırasıyla **K12** (%61 verim), **K13** (%77 verim), **K14** (%66 verim) ve **K15** (%83 verim) imin bileşiklerinin oluştuğu gözlenmiştir.



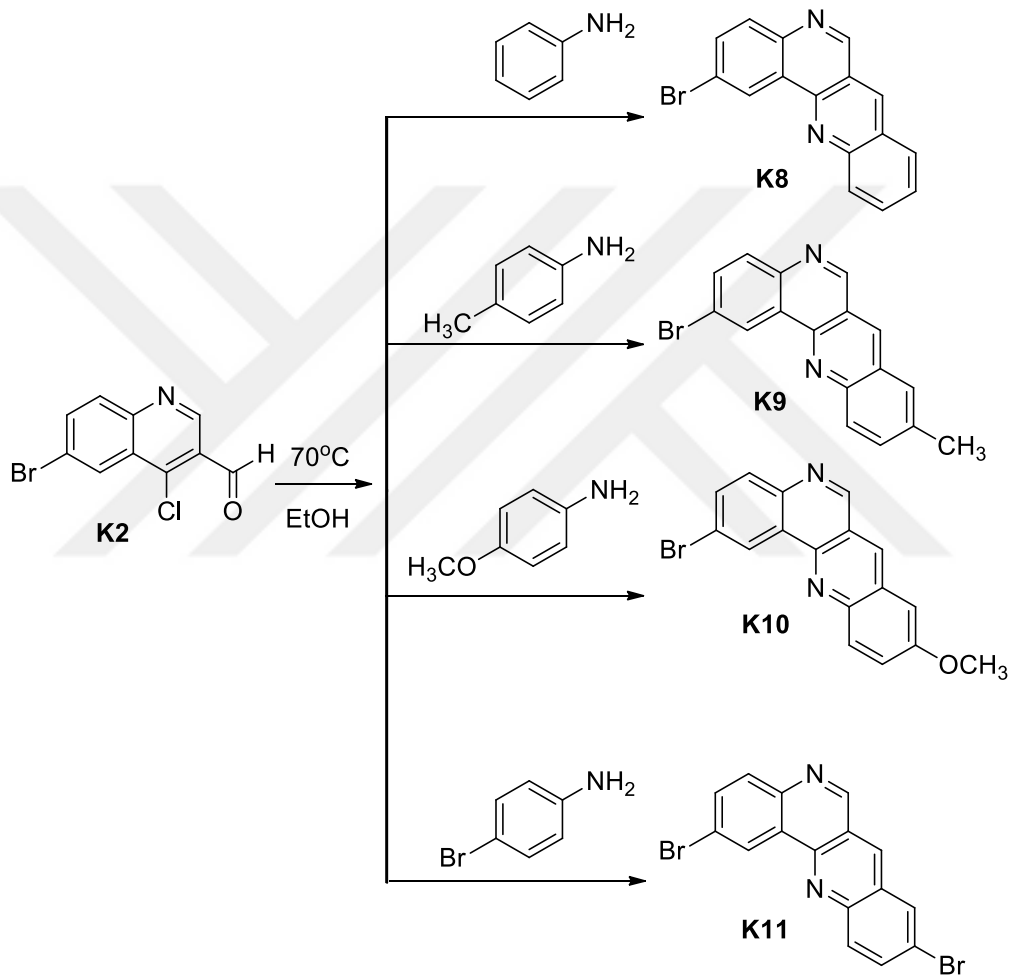
Elde edilen imin bileşiklerinin tümü (**K12-17**) etanol içinde asetik asit katalizörlüğünde 70°C'de 2 saat süreyle karıştırıldığında halka kapanması ve aromatikleşme sonucu sırasıyla dibenzo[b,h][1,6]naftiridin bileşiklerine **K6-11** dönüşmüştür.



4-klorokinolin-3-karbaldehit bileşiği **K3** ile etanol içinde p-metoksianilin ve p-bromoanilin 70°C’de 2 saat süre ile tepkimeye sokulduğunda doğrudan **K6** (%95 verim) ve **K7** (%99 verim) bileşikleri elde edilmiştir.

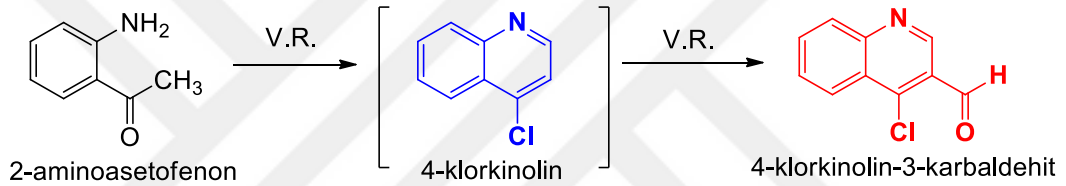


Benzer şekilde 9-bromo-4-klorokinolin-3-karbaldehit **K2** bileşiği ile anilin, p-toluidin, p-metoksianilin ve p-bromoanilin ile asetik asit katalizörlüğünde etanol içinde 70°C’de 2 saat süre ile karıştırıldığında ise tek kap reaksiyonu ile imin ara ürünleri üzerinden 9-bromodibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin bileşikler olan **K8** (%95 verim), **K9** (%92 verim), **K10** (%89 verim) ve **K11** (%65 verim) oluştuğu tespit edilmiştir.

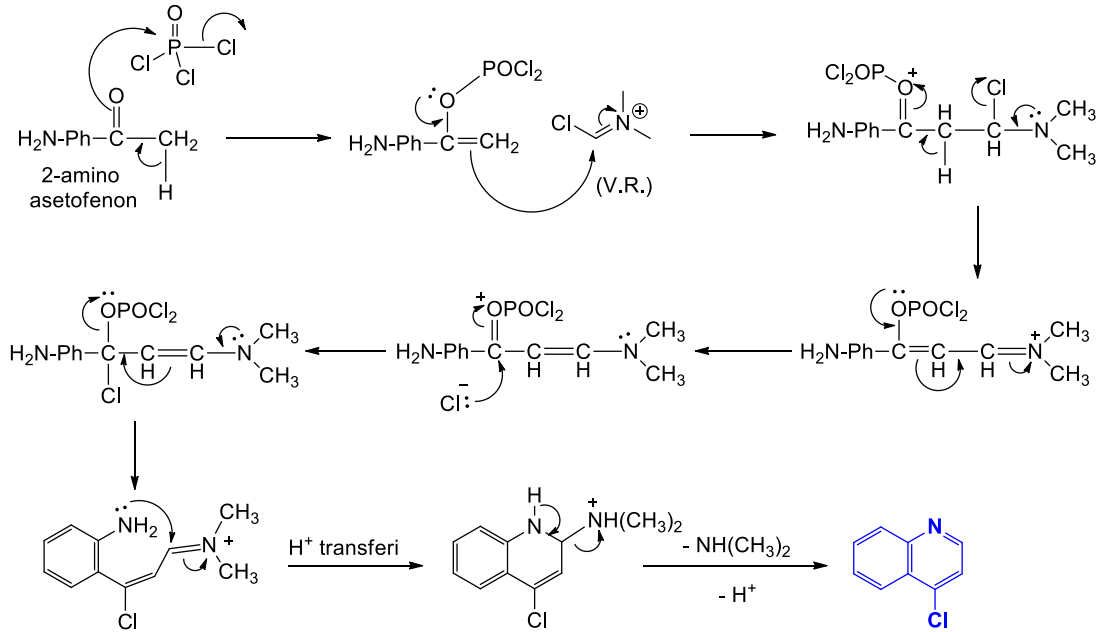


BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

2-Aminoasetofenondan 4-klorokinolin-3-karbaldehit eldesi POCl_3 ve DMF ile hazırlanan Vilsmeier-Haack reaktifi (V.R.) ile tek kaptaki iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada; Vilsmeier-Haack tepkimesiyle 4-klorokinolin oluşmaktadır. İkinci aşamada ise; oluşan 4-klorokinolin Vilsmeier-Haack tepkimesiyle 4-klorokinolin-3-karbaldehite dönüşmektedir.

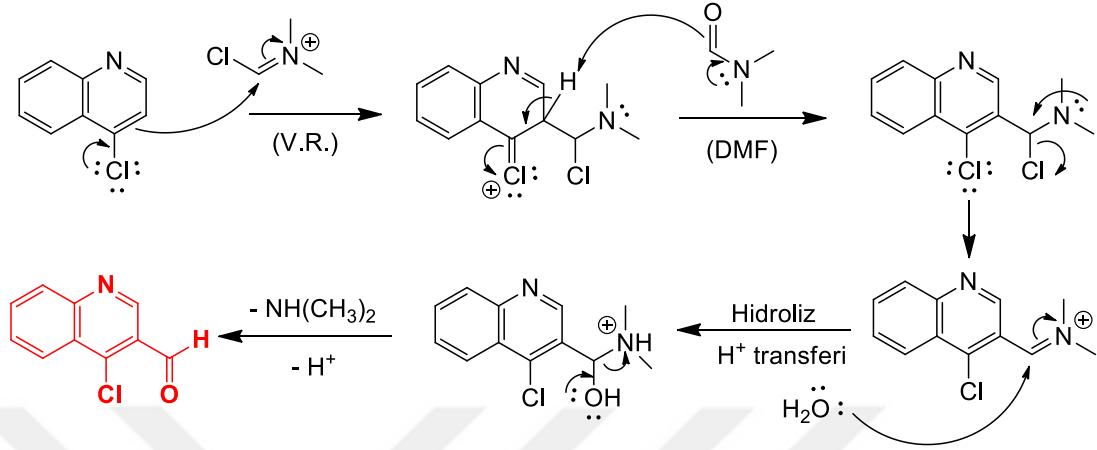


İlk aşamada elde edilen 4-klorokinolinin oluşum mekanizması (Şekil 6.1.) aşağıdaki gibidir.



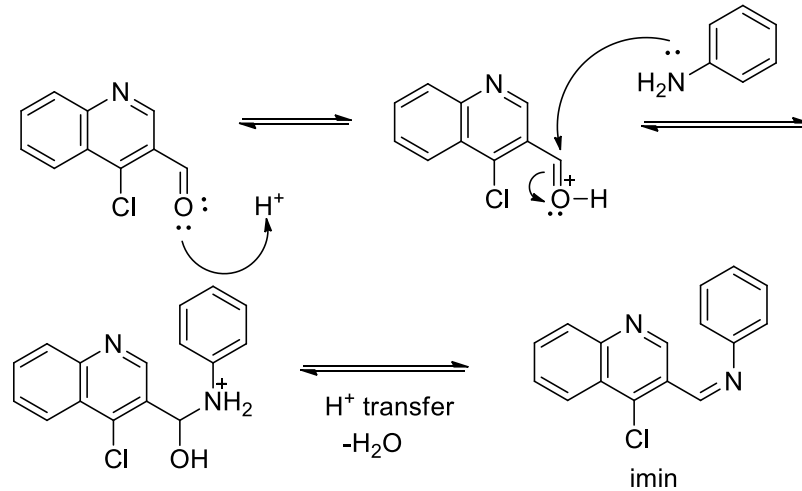
Şekil 6.1. Vilsmeier-Haack tepkimesiyle 4-klorokinolin oluşum mekanizması

İkinci aşamada elde edilen 4-klorokinolin-3-karbaldehit oluşum mekanizması (Şekil 6.2.) ise, aşağıda verilmektedir.



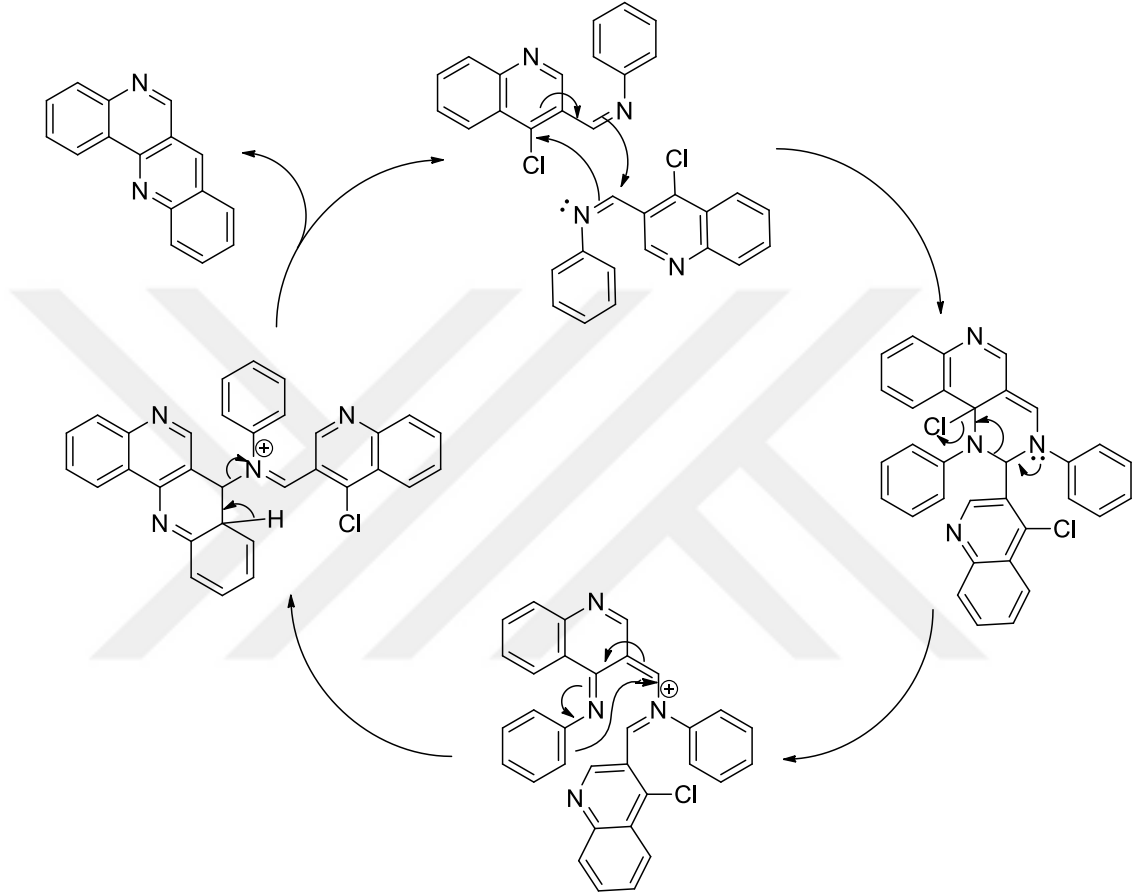
Şekil 6.2. Vilsmeier-Haack tepkimesiyle 4-klorokinolin-3-karbaldehit oluşum mekanizması

Dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin türevlerini elde etmek için 4-klorokinolin-3-karbaldehit ve anilin türevleri kullanılarak asidik ortamda etanol içinde tepkimeye sokulmuştur. 4-klorokinolin-3-karbaldehit ile birlikte anilin veya p-toluidin kullanılan tepkimeler oda sıcaklığında gerçekleştirildiğinde doğrudan dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin bileşikler elde edilmiştir. Ancak diğer anilin türevleri veya 2-amino-5-bromoasetofenon kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilen tepkimelerde sadece imin bileşiklerinin oluştuğu gözlenmiştir. Bu tepkimeler 70°C’de gerçekleştirildiğinde ise tamamının dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin bileşiklerine dönüştüğü tespit edilmiştir. Bu durumda tepkime mekanizmasının imin bileşikler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. İmin bileşiklerinin oluşum mekanizması aşağıda verilmiştir (Şekil 6.3.).



Şekil 6.3. İmin bileşiklerinin oluşum mekanizması

İmin bileşiklerinin dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin türevlerine dönüşümünün doğrudan molekül içi halkalaşma ve aromatikleşme ile değil, moleküller arası halkalaşma ve aromatikleşme ile gerçekleştiği düşünülmektedir (Şekil 6.4.). Benzer bir tepkime ile dibenzo[*b,g*][1,8]naftiridin eldesi mekanizmasının bu şekilde olduğu Yamuda ve ark. tarafından önerilmiştir [52].



Şekil 6.4. Dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridin eldesi oluşum mekanizması

KAYNAKLAR

- [1] Reissert, A., Ueber di-(γ -amidopropyl) essigsäure (diamino.1.7. heptanmethyilsäure.4) und ihr inneres condensations product, das octohydro. 1,8 naphthyridin, Berichte, 26, 2137, 1893.
- [2] Allen, C. F. H., The naphthyridines, Chem. Rev., 47, 275-305, 1950.
- [3] Adams, W. J., Hey, D. H., Some 4-(dialkylaminoalkylamino)-3-phenylquinolines, Journal of The Chemical Society, 3254, 1950.
- [4] Rossiter, S., Peron, J. M., Whitfield, P. J., Jones, K., Synthesis and anthelmintic properties of aryl quinolines with activity against drug-resistant nematodes, Bioorg Med. Chem. Lett., 15, 4806, 2005.
- [5] Gemma, S., Kukreja, G., Fotterusso, C., Persica, M., Romano, M. P., Taramelli, D., Yardley, V., Butini, S., Synthesis and antiproliferative activity of novel selenoester derivatives, Eur. J. Med. Chem., 16, 5384, 2006.
- [6] Hostyn, S., Maes, B. U., Baelen, G. V., Gulevskaya, A., Meyers, C., Smits, K., Synthesis of linear dibenzo(1,8) naphthyridines using 2-chloro-4-methylquinolines, Tetrahedron, 62, 4676, 2006.
- [7] Paronikyan, E. G., Sirakanyan, S. N., Narayan, A. S., Asatryan, T. O., Markaryan, K. ZH., Aeksanyan, R. A., Effect of substituents in the syntheses of phenyl-substituted dibenzonaphthyridines, Pharm. Chem. J., 6, 30, 1996.
- [8] Vatsadze, S. Z., Kostochka, M. L., Lezina, V. P., Vinokrov, V. G., Klodt P. M., Zyk, N. V., Nitrogen-containing 1,5-diketones based-on-N-Boc-piperidin-4-one, synthesis, intramolecular cyclization and reaction with o-phenylenediamine, Russ. Chem. Bull. Int. Ed., 54, 257, 2005.
- [9] Embrey, M. W., Wai, J. S., Funk, T. W., Homnick, C. F., Perlow, D. S., Young, S. D., Vacca, J. P., Hazuda, D. J., Felock, P. J., Stillmock, K. A., Witmer, M. V., Moyer, G., Schleif, W. A., Garelski, L. J., Jin, L., Chen, I-Wu, Ellis, J. D., Wong, B. K., Lin, J. H., Leonard, Y. M., Tsou, N. N., Zhuang, L., Synthesis of linear dibenzo(1,8) naphthyridin es using 2-chloro-4-methylquinolines, Bioorg. Med. Chem. Lett., 15, 4550, 2005.

- [10] Zhuang, L., Wai, J. S., Embrey, M. W., Fisher, T. E., Egbertson, M. S., Payne, L. S., Guare, J. P., Vacca, J. P., Hazuda, D. J., Felock, P. J., Wolfe, A. L., Stilmock, K. A., Witmer, M. V., Moyer, G., Schleif, W. A., Gabrelski, L. J., Leonard, Y. M., Lynch, J. J., Michelson, S. R., Young, S. D. J., Design and synthesis of 8-hydroxy-(1,6) naphthyridines as novel inhibitors of HIV-1 integrase in vitro and in infected cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 4550.
- [11] Atanasova, M., Ilieva, S., Galabov, B., Analysis of 1,4-dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1,8-naphthyridines with anticancer activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, 42, 1184.
- [12] Gopalsamy, A., Shi, M., Boscelli, D. H., Williamson, R., Olland, A., Hu, Y., Krishnamurthy, G., Han, X., Arndt, K., Guo, B., Discovery of dibenzo(c,f)(2,7) naphthyridines as potent and selective 3-phosphoinositide-dependent kinase-1 inhibitors, *J. Med. Chem.*, 50, 5547.2007.
- [13] Mallams, A. K., Synthesis of linear dibenzo(1,8)naphthyridines using 2-chloro-4-methylquinolines, *Angew Chem.*, 76, 646, 1964.
- [14] Sampath Kumar, N., Venkatesh Kumar, N., Rajendran, S. P., A simple synthesis of dibenzo(b,g)(1,8) naphthyridines, *Synth. Comm.*, 34, 2019, 2004.
- [15] Elslager, E. F., Tendict, F. H., Synthetic benzo(b)(1,8) phenanthrolines, benzo(b)(1,10) phenanthrolines, dibenzo(b,h)(1,6) naphthyridines and benzo(b)quino(4,3-b)quinolines, *J. Med. Chem.*, 5, 546, 1962.
- [16] Gopalsamy, A., Shi, M., Nilakantan, R., Discovery of benzisoxazoles as potent inhibitors of chaperone heat shock protein 90, *Org. Process Res. Dec.*, 11, 450, 2007.
- [17] Kidwai, M., Kohli, S., Synthesis of dibenzo(b,g)-5-methyl-1,8-naphthyridines, *Indian J. Chem.*, B 40, 248, 2001.
- [18] Settimo, A. D., Biaji, G., Primfiore, G., Ferrarini, P. L., Livi, O., Marini, A. M., Facile synthesis of alkyl and aryl substituted dibenzo(b,g)(1,8) naphthyridin-5-ones, *J. Heterocyclic Chem.*, 17, 1225, 1980.
- [19] Goswami, S., Subrata, J., Anita, H., Avijit Kumar, A., One-pot solvent and catalyst-free synthesis of functionalized 1,8-naphthyridines and quinolines by microwave irradiation, *J. Heterocyclic Chem.*, 44, 1191, 2007.
- [20] Goswami, S., Reshmi, M., Rakhi, M., Swapan, D., Claramunt, R. M., Santa Mari, M. D., Isabel, R., Jagerovic, N., Alkorta, I., Effect of substituents in the syntheses of phenyl-substituted dibenzonaphthyridines, *New J. Chem.*, 28, 700, 2004.

- [21] Lowe, P. A., Naphthyridines, pyridoquinolines, anthyridines and similar compounds, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 581, 1984.
- [22] Fathy, N. M., Motti, F., Megeid, F. M. E., Synthesis of some thieno quinoline derivatives with expected pharmacological activity, *Egypt J. Chem.*, V. 37, 1-8, 1991.
- [23] Adams, W. J., Hey, D. H., 4-(dialkilamino)-3phenylquinolines, *J. Chem. Soc.*, 329-3254, 1950.
- [24] Rossiter, S., Peron, J. M., Whitfield, P. J., Jones, K., Synthesis and anthelmintic properties of aryl quinolines with activity against drug-resistant nematodes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1, 15, 4806, 2005.
- [25] Gemma, S., Kukreja, G., Fattorusso, C., Persico, M., Romano, M. P., Altarelli, M., Savini, L., Campiani, G., Fattorusso, E., Basilico, N., Taramelli, D., Yardley, V., Butini, S., Synthesis of N1-arylidene-N2-quinolyl and N2-acrydinyldhydrazones as potent antimalarial agents active against CQ-resistant P-Falciparumstrains, *Bioorg. Med. Chem., Lett.* 16, 5384-5388, 2006.
- [26] Hostyn, S., Maes, B. U., Baelen, G. V., Gulevskaya, A., Meyers, C., Smits, K., Synthesis of linear dibenzo(1,8) naphthyridines using 2-chloro-4-methylquinolines, *Tetrahedron*, 2, 4676, 2006.
- [27] Paronikyan, E. G., Sirakanyan, S. N., Narayan, A. S., Asatryan, T. O., Markanyan, K. Z., Aleksanyan, R. A., Synthesis and antiarrhythmic naphthyridines, *Pharm. Chem. J.*, 30, 6, 1996.
- [28] Gopalsamy, A., Shi, M., Boscelli, D. H., Williamson, R., Olland, A., Hu, Y., Krishnamurthy, G., Han, X., Arndt, K., Guo, B., Discovery of dibenzo(c,f)(2,7) naphthyridines as potent and selective 3-phosphoinositide-dependentkinase- 1 inhibitors, *Med. Chem.*, 5547-5549, 50(23), 2007
- [29] Mallams, A. K., The Carbohydrate-containing antibiotics, in *carohydrate chemistry*, Oxford Science Publications, 73, 170, 1988.
- [30] Sampath Kumar, N., Venkatesh Kumar, N., Rajendran, S. P., A Simple synthesis of dibenzo(b,g)(1,8) naphthyridines, *Synth. Comm.*, 34, 2019, 2004.
- [31] Brown, D. J., The Naphthyridines (Chemistry of heterocyclic compounds a series of monographs) 1st edition, John Wiley & Sons, Inc., 2007.
- [32] Huang, Q. H., Hunter, J. A., Larock, R. C., Synthesis of isoquinolines and naphthyridines by electrophilic ring closure of iminoalkynes, *Org. Lett.*, 3, 2973-2976, 2001.

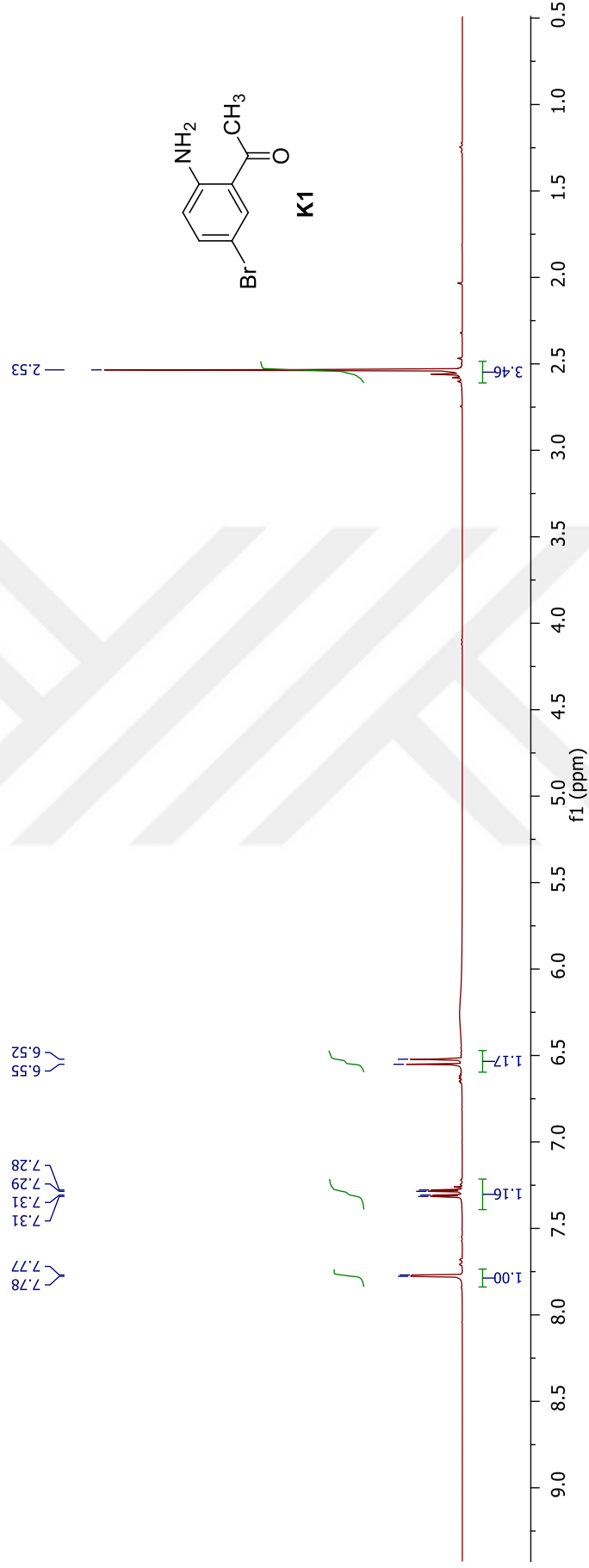
- [33] Thompson, A. M., Rewcastle, G. W., Boushelle, S. L., Hartl, B. G., Kracher, G. H. Lu., Batley, B. L., Panek, R. L., Showalter, H. D. H., Denny, W. A., Synthesis and structure-activity relationships of 7-substituted-3-(2,6-dichlorophenyl)-1,6-naphthyridin-2(1H)-ones as selective inhibitors, *J. Med. Chem.*, 43 (16), 3134-3147, 2000.
- [34] Chan, L., Jin, H., Stefanac, T., Lavalley, J. F., Falardeu, G., Wang, W., Bedard, J., May, S., Yuen, L., Discovery of 1,6-naphthyridines as a novel class of potent and selective human cytomegalovirus inhibitors, *J. Med. Chem.*, 42, 3023, 1999.
- [35] Rivalle, C., Bisagni, E., Ethyl(4-N-acylaminopyridin-3-yl)glyoxylate and 5-azaisatin as new synthons for a route to various new poly heterocycles, *J. Heterocyclic Chem.*, 34, 441, 1997.
- [36] Staub, A., Regioselective metalation of ortho-aminopicolines using the pivaloyl group as a directing group: synthesis of naphthyridines, *Synth. Commun.*, 23, 365, 1993.
- [37] Roesch, K. K., Larock, R. C., Synthesis of isoquinolines and pyridine by the palladium and copper catalyzed coupling and cyclization of terminal acetylenes, *Org. Lett.*, 553-556, 1, 1999.
- [38] Kress, T. J., Paudlerr, W. W., A one- step synthesis of 1,6-naphthyridine, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 3, 1967.
- [39] Hamadu, Y., Takeuchi, I., Synthesis of nitrogen-containing compounds XVIII. syntheses of naphthyridines by improved one-step process, *Chem. Pharm. Bull.*, 1857, 19, 1971.
- [40] Phuan, P. W., Kozlowski, M. C., Convenient preparation of naphthyridines from halopyridines sequential heck coupling and cyclization, *Tetrahedron Lett.*, 3963, 42, 2001.
- [41] Okuma, K., Koga, T., Ozaki, S., Suzuki, Y., Horigami, K., Nagahora, N., Shioji, K., Fukuda, M., Deshimaru, M., One-pot synthesis of dibenzo(b,h)(1,6) naphthyridines from 2-acetylamino benzaldehyde application to a fluorescent DNA-Binding compound, *Chem. Commun.*, 15525, 50, 2014.
- [42] Suresh, T., Dhanabal, T., Nandha Kumar, R., Mohan, P. S., Synthesis characterization and antimicrobial activities of fused 1,6-naphthyridines, *Indian Journal of Chemistry*, 2375-2379, 44, 2005.
- [43] Manoj, M., Prasad, K. J. R., Effect of substituents in the synthesis of phenyl-substituted dibenzonaphthyridines, *J. Heterocyclic Chem.*, 1049, 50, 2013.

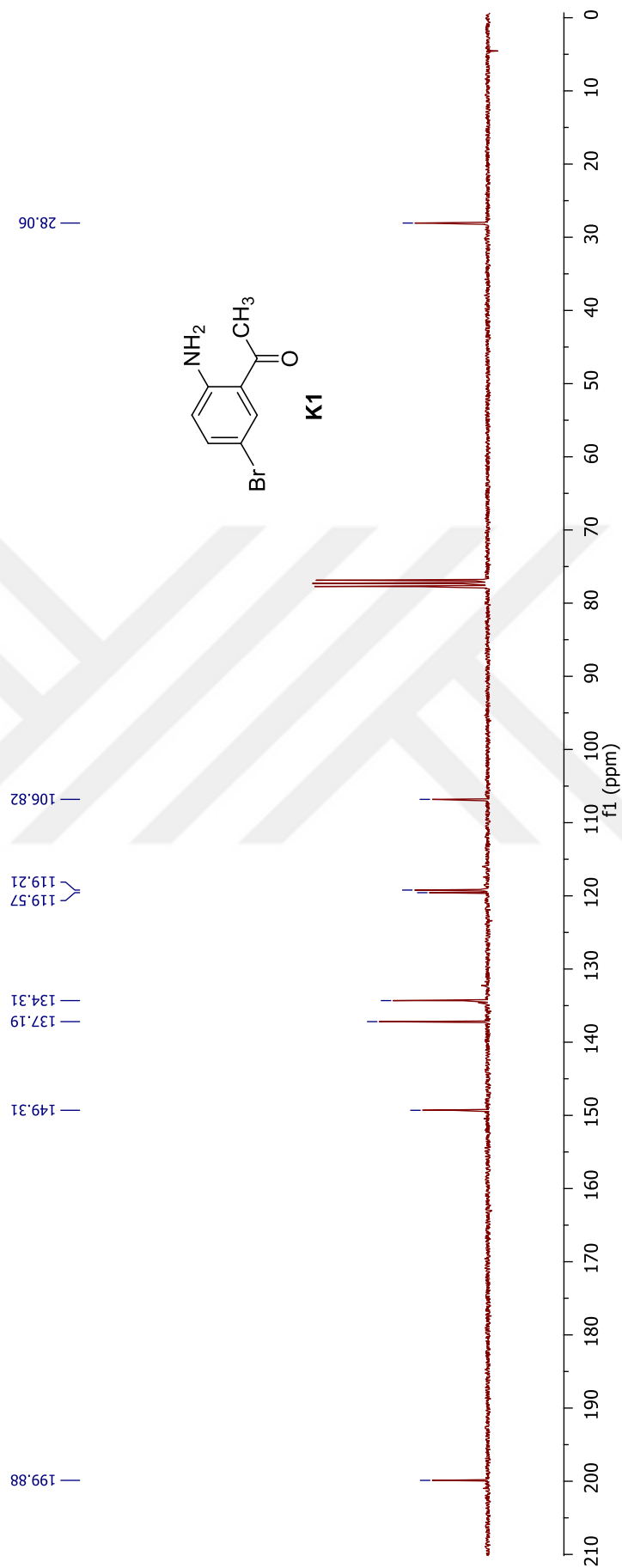
- [44] Avetisyan, A. A., Aleksanyan, I. L., Ambartsumyan, L. P., Synthesis and transformations of 4-(4-ethoxycarbonylphenylamino) and 4-(2-carboxyphenylamino) quinolines, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 772-773, 41, 5, 2005
- [45] Manoj, M., Rajendra Prasad, K. J., Synthesis of novel alkyl and arylsubstituted dibenzo(b,h)(1,6) naphthyridines, *Synthetic Commun.*, 434-446, 42, 2012.
- [46] Elslager, E. F., Tendick, F. H., Synthetic amebicides VI. benzo(b)(1,8) phenanthrolines, benzo(b)(1,10) phenanthrolines, dibenzo(b,h)(1,6) naphthyridines and benzo(h)quino (4,3-b quinolines, *Journal of Medicinal Chemistry*, 546-558, 5, 1962.
- [47] Jutz, C., Synthesis of methyl 4-aryl-6-methyl-4,7-dihydro-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridine-5-carboxylates from methyl 4-aryl-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxylates, *Org. Chem.*, 9, 225, 1976.
- [48] Arnold, Z., Zemlicka, J., Z., Synthetic reactions of dimethylformamide III. preparation of β -chlorovinyl aldehydes, *Coll. Czech. Commun.*, 24, 2378, 1959.
- [49] Pellet, M., Huet, F., Use of moist silica gel for obtaining α -ethyleniccarbonyl compounds from β -alkylthioor β -phenylthioallylic alcohols, *Tetrahedron*, 44, 4463, 1988.
- [50] Alawar, R. S., Joseph, S.P., Comins, C. L., The art and science of total synthesis, *Comins Tetrahedron Lett.*, 33, 7635, 1992.
- [51] Huang, Z., Yang, Y., Xiao, Q., Zhang, Y., Wang, J., Auto-Tandem catalysis synthesis of acridines by Pd-Catalyzed C=C bond formation and C(sp²)-N cross-coupling, *Eur. J. Org. Chem.*, 33, 6586-6593, 2012
- [52] Yamuna, E., Matthias, Z., Karnam, J. R. P., Microwave assisted synthesis of indolo[2,3b]dibenzo[b,g][1,8] naphthyridines, *Tetrahedron Letters*, 53, 1514-1517, 2012.

EKLER

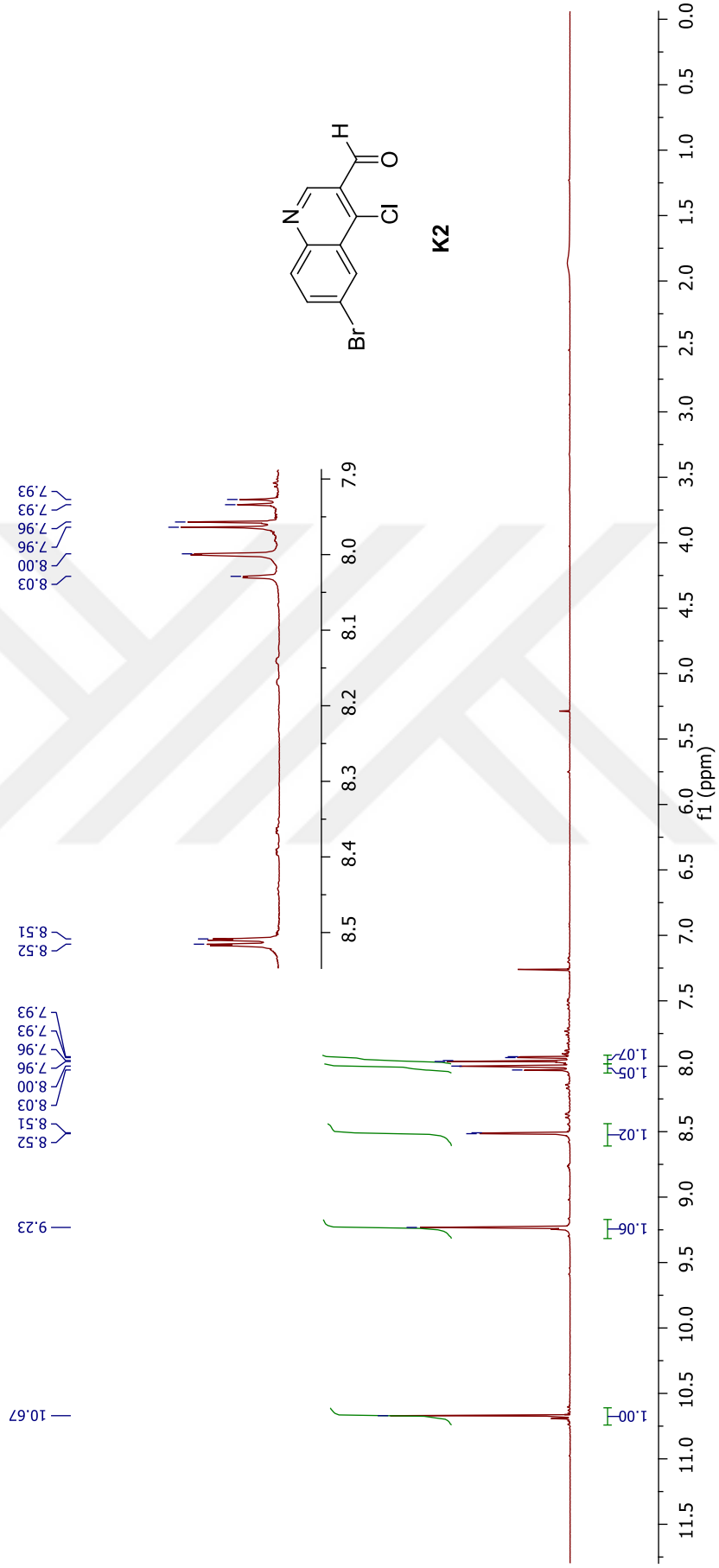


Ek 1: 2-amino-5-bromoasetofenon (K1) bileşiminin ^1H NMR spektrumu

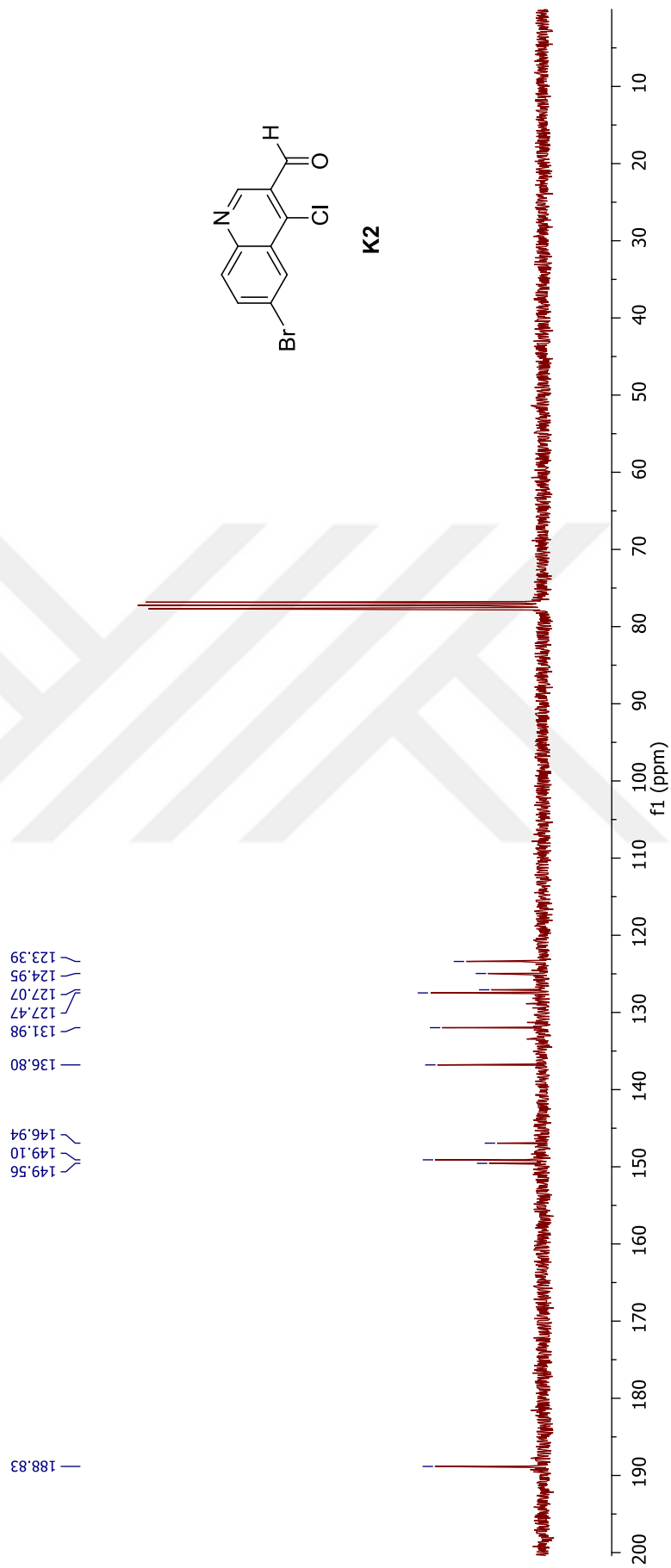


Ek 2: 2-amino-5-bromoasetofenon (K1) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu

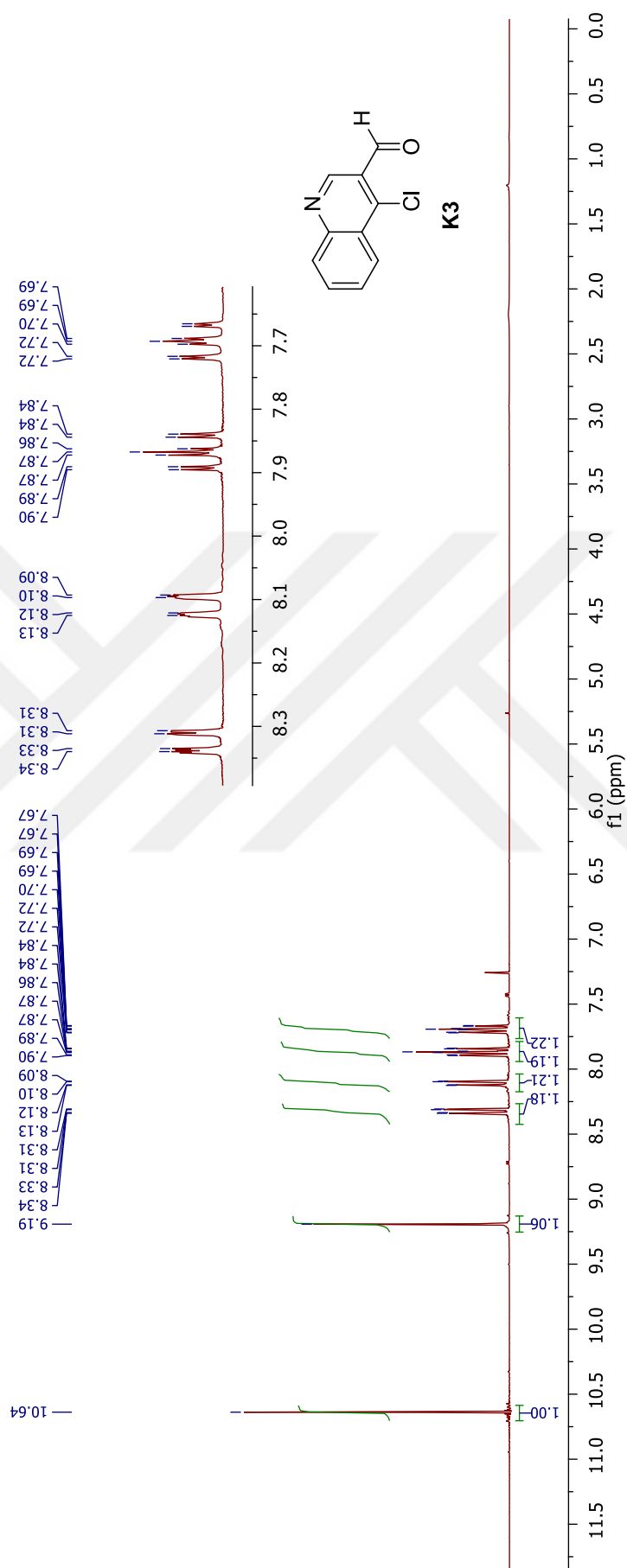
Ek 3: 6-brom-4-klorokinolin-3-karbaldehit (K2) bileşğinin ^1H NMR spektrumu

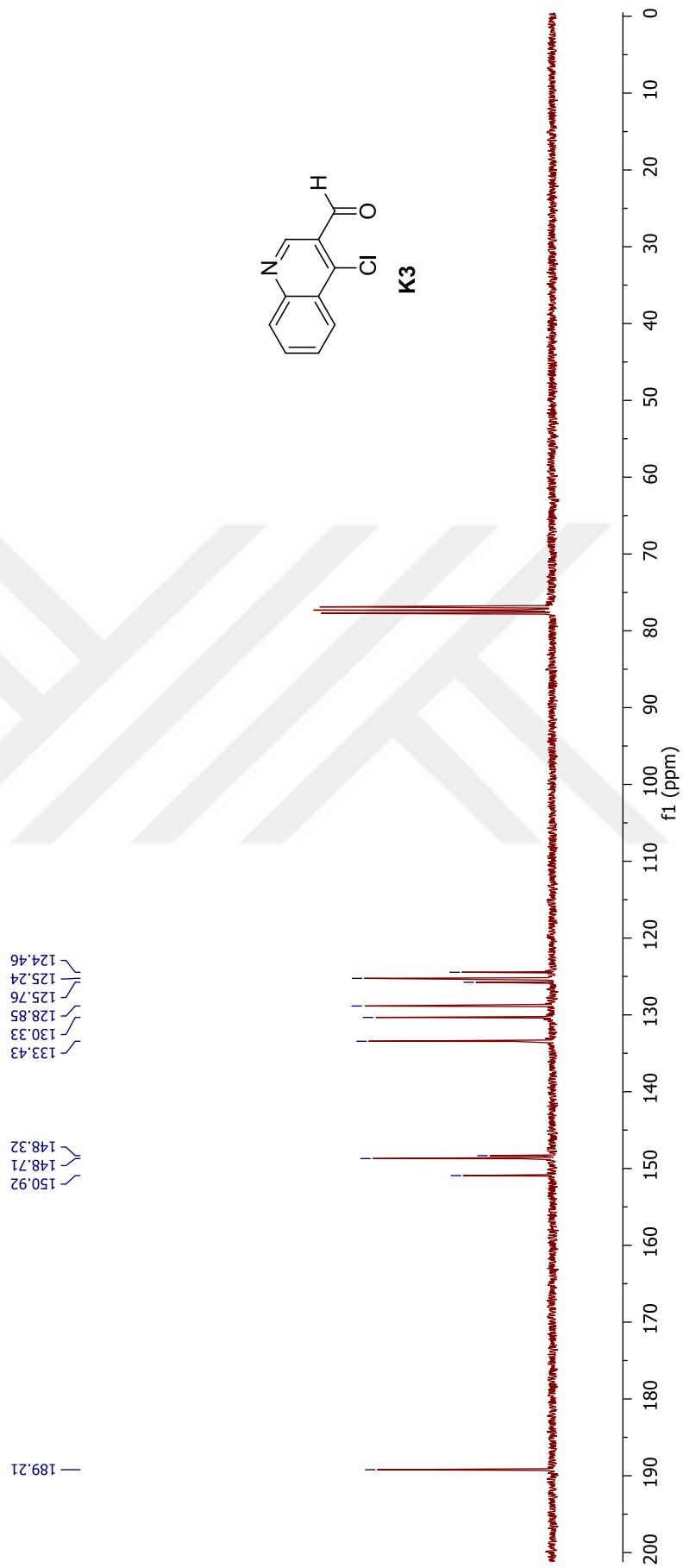


Ek 4: 6-brom-4-klorokinolin-3-karbaldehit (K2) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu

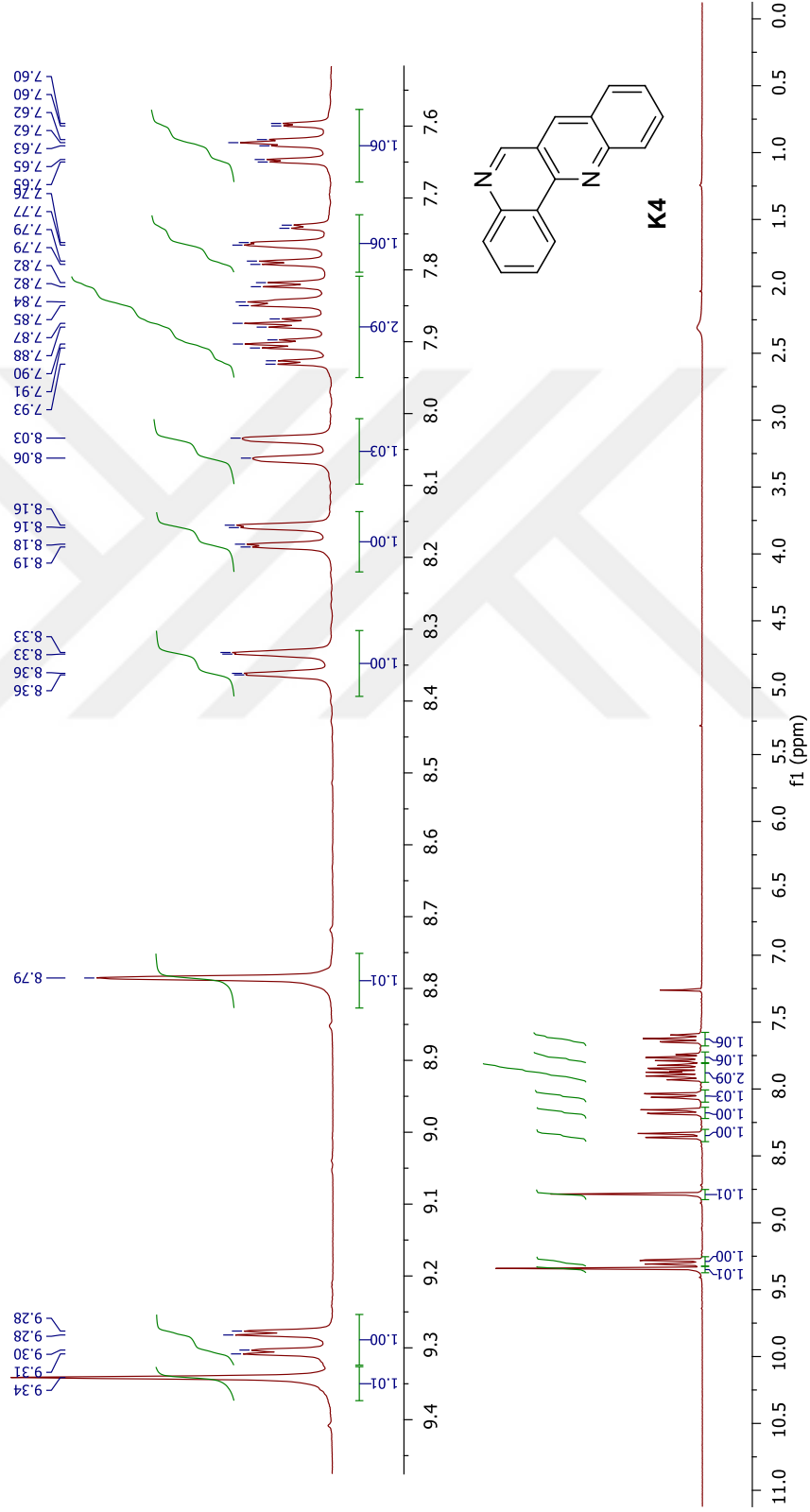


Ek 5: 4-klorokinolin-3-karbaldehit (K3) bileşğinin ^1H NMR spektrumu

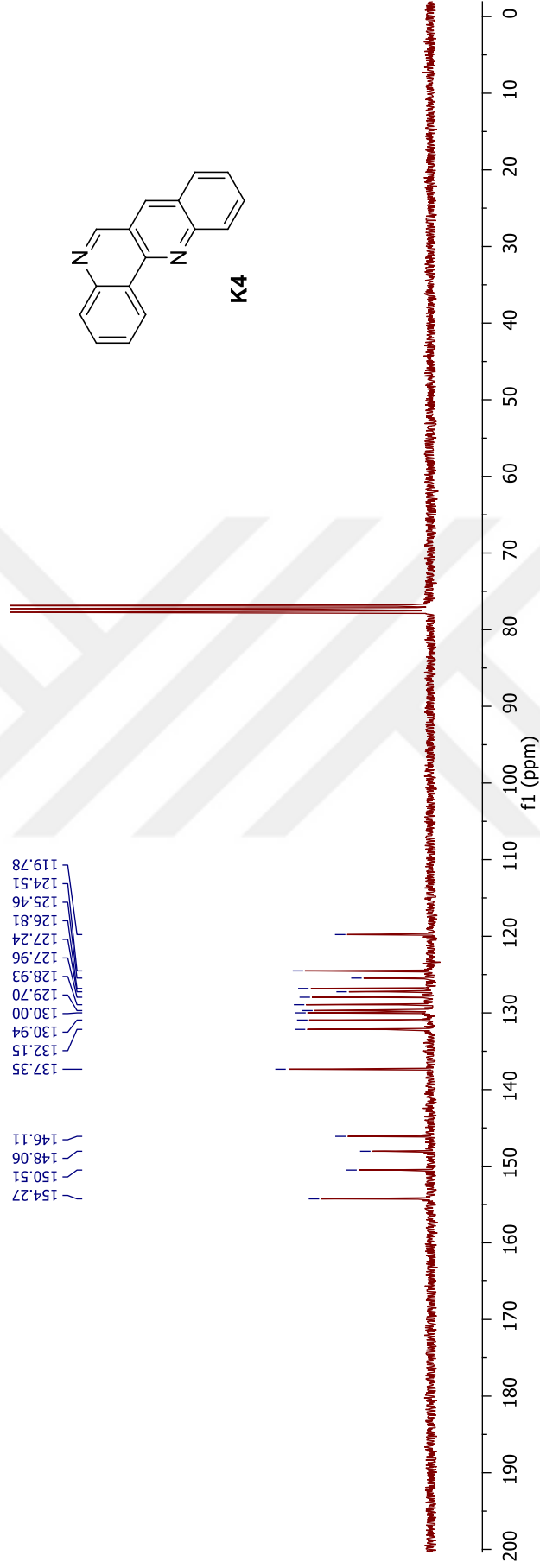


Ek 6: 4-klorokinolin-3-karbaldehit (K3) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu

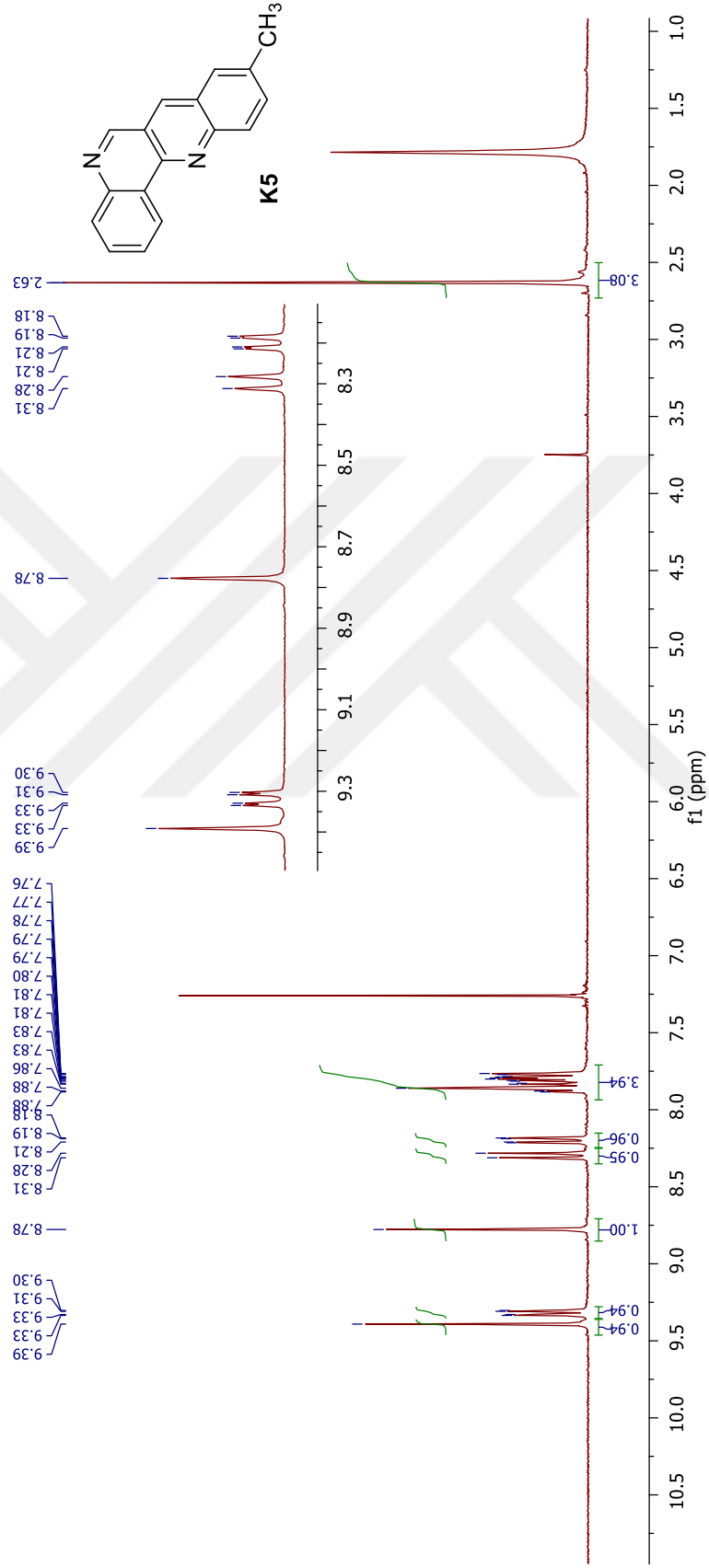
Ek 7: Dibenzo[b,h][1,6] naftiridin (K4) bileşğinin ^1H NMR spektrumu



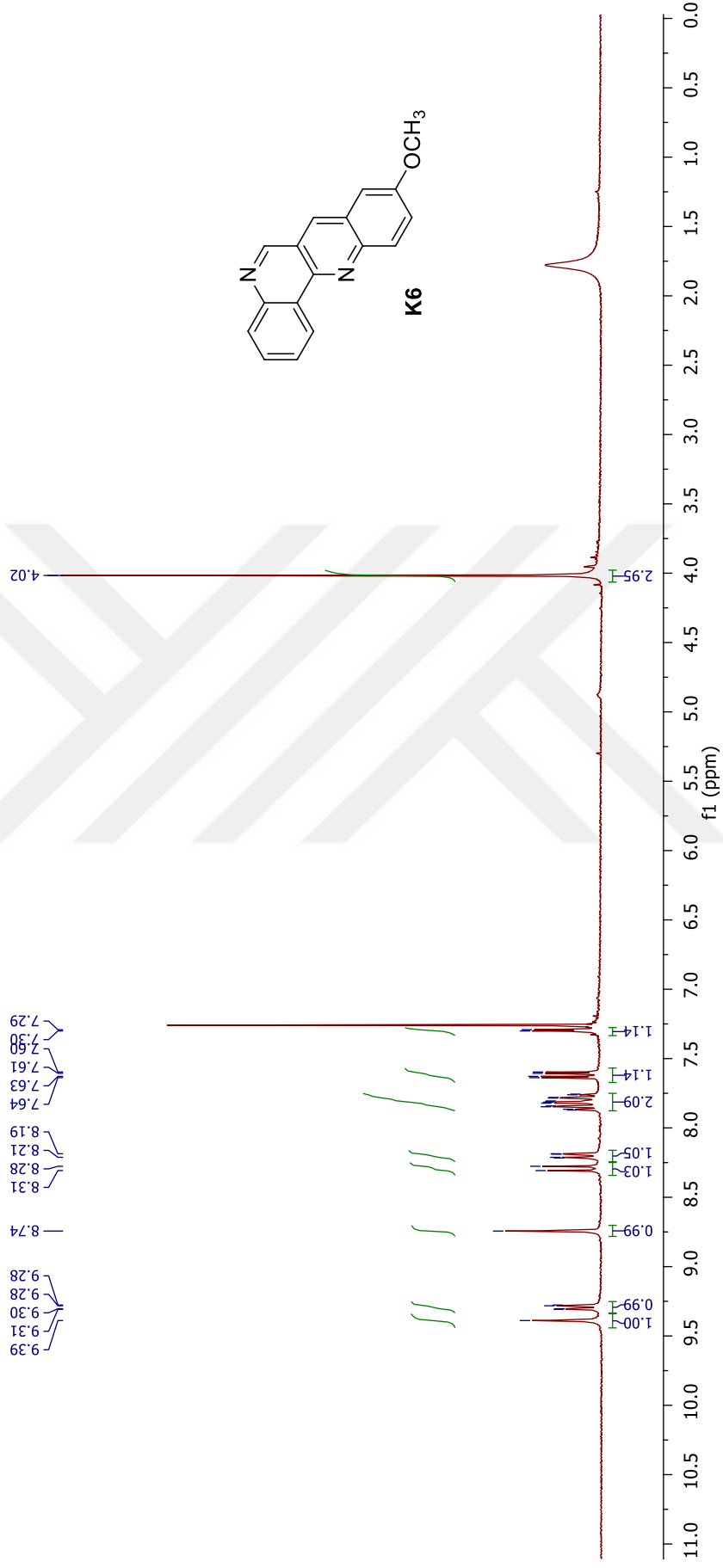
Ek 8: Dibenzo[b,h][1,6] naftiridin (K4) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu

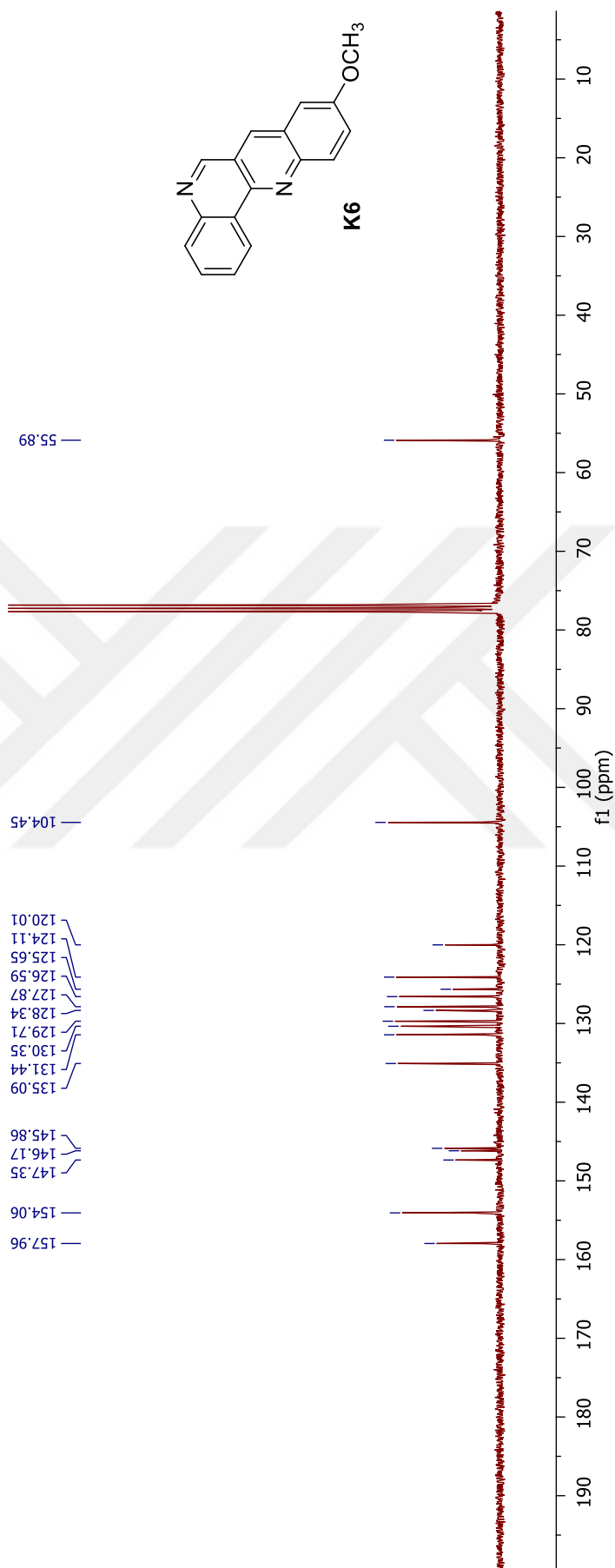


Ek 9: 9-metil dibenzo [b,h][1,6] naftiridin (K5) bileşiminin ^1H NMR spektrumu

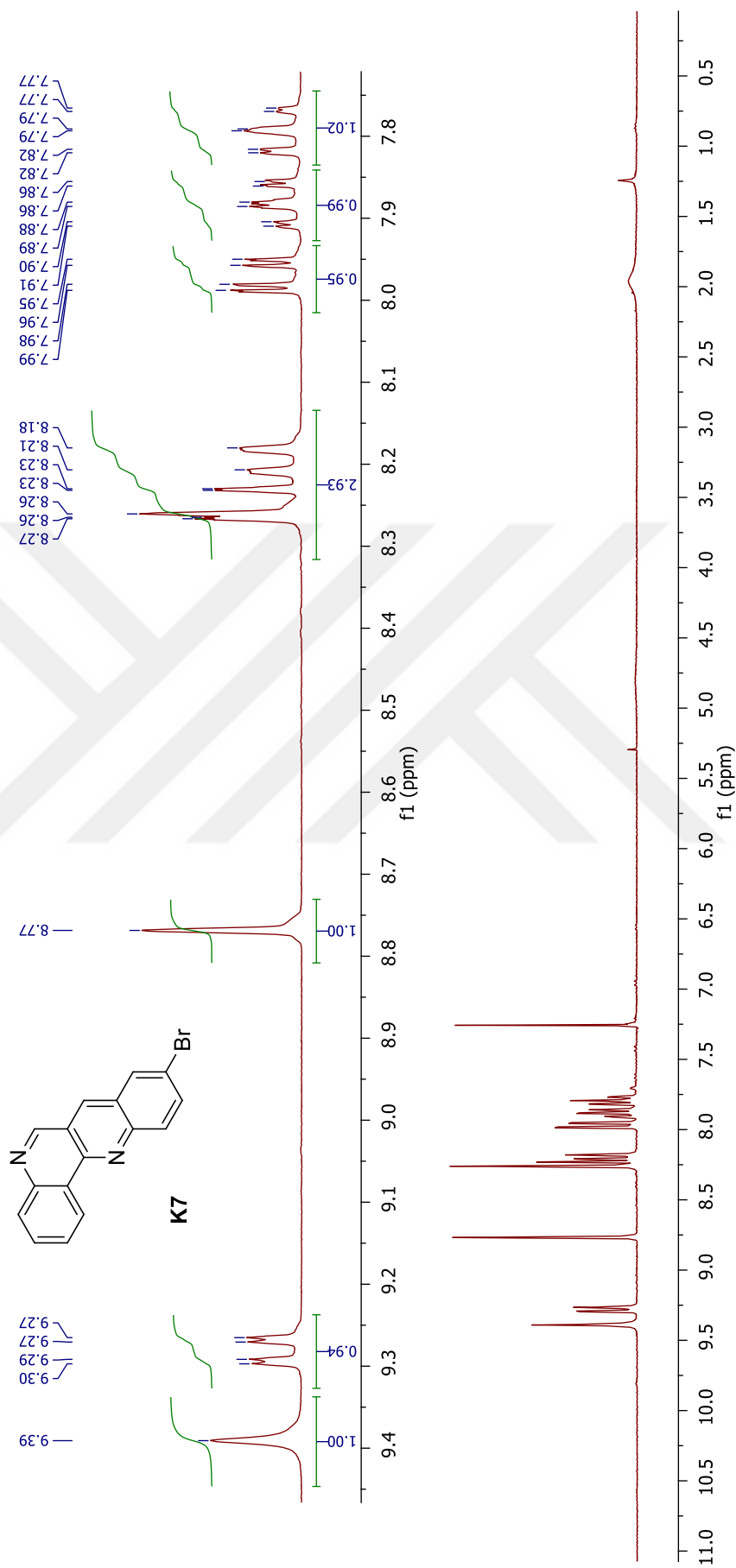


Ek 10: 9-metoksidibenzo [b,h][1,6] naptiridin (K6) bileşiminin ^1H NMR spektrumu

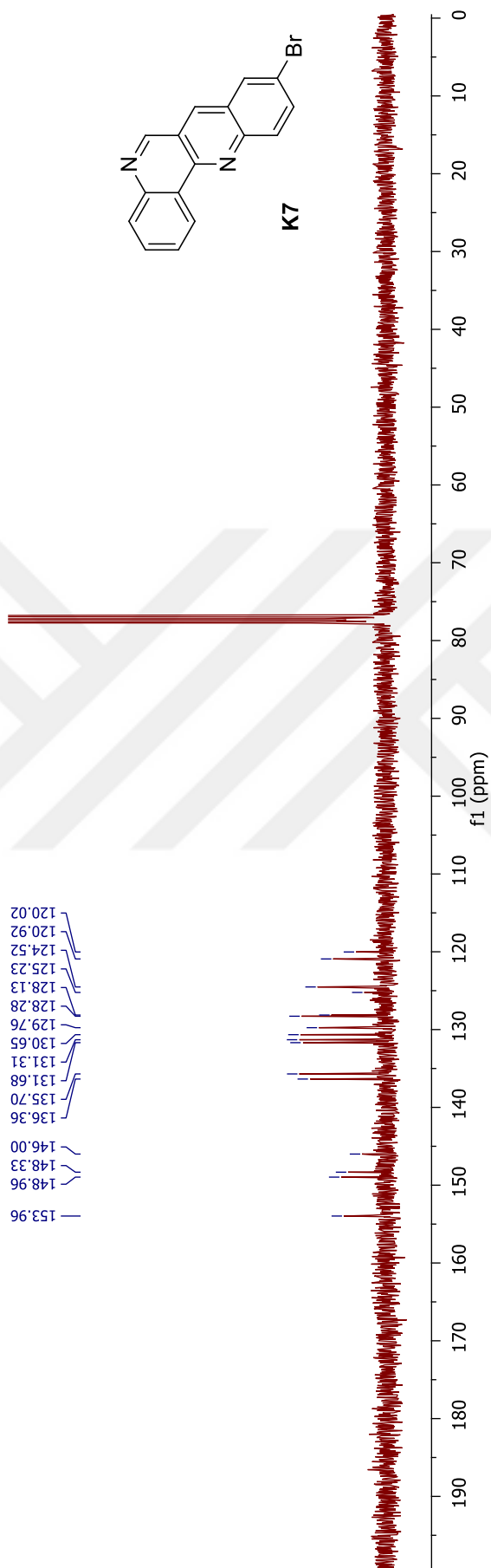


Ek 11: 9-metoksidibenzo [b,h][1,6]naftiridin (K6) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu

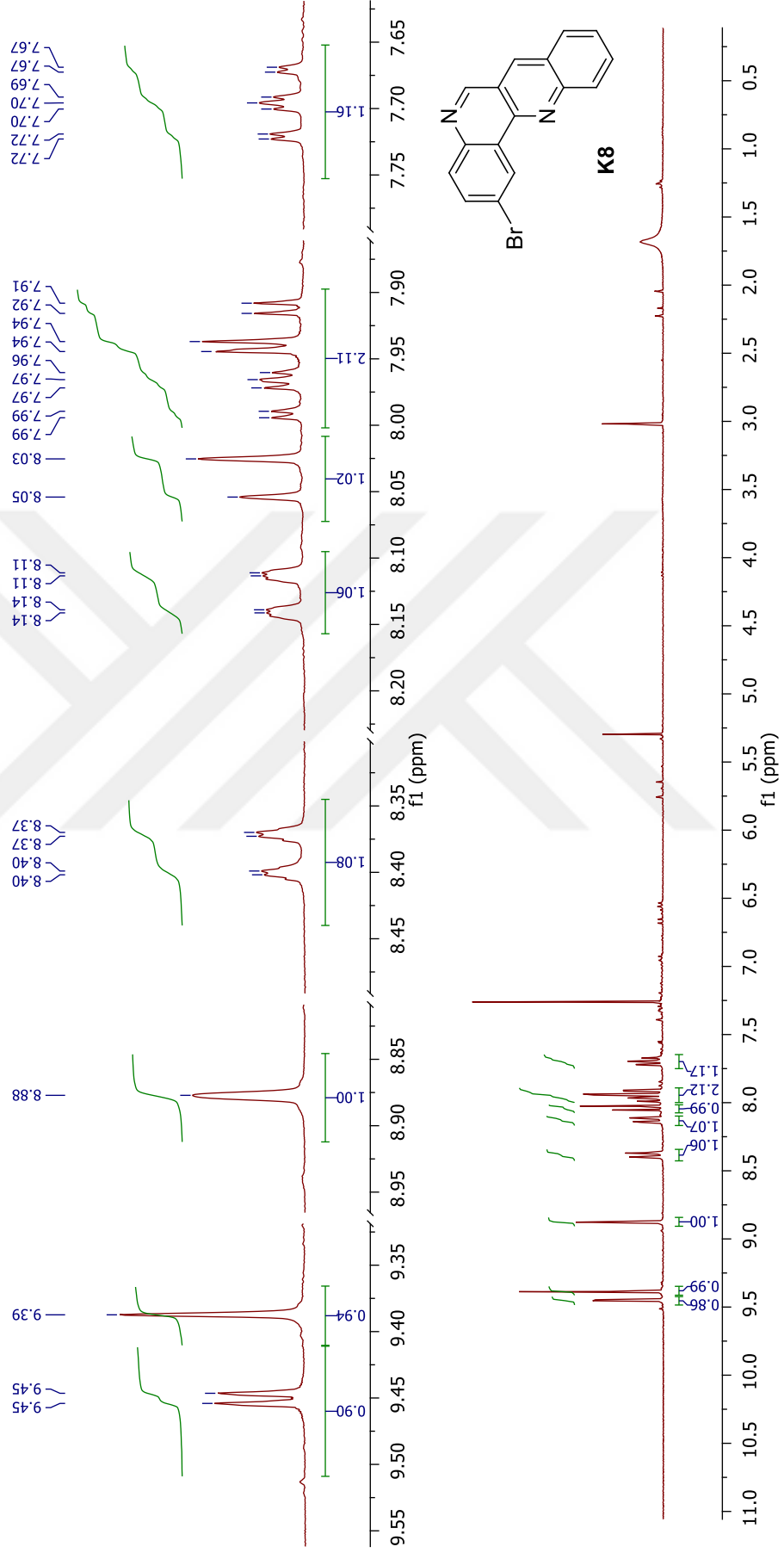
Ek 12: 9-bromodibenzo [b,h][1,6]naftiridin (K7) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



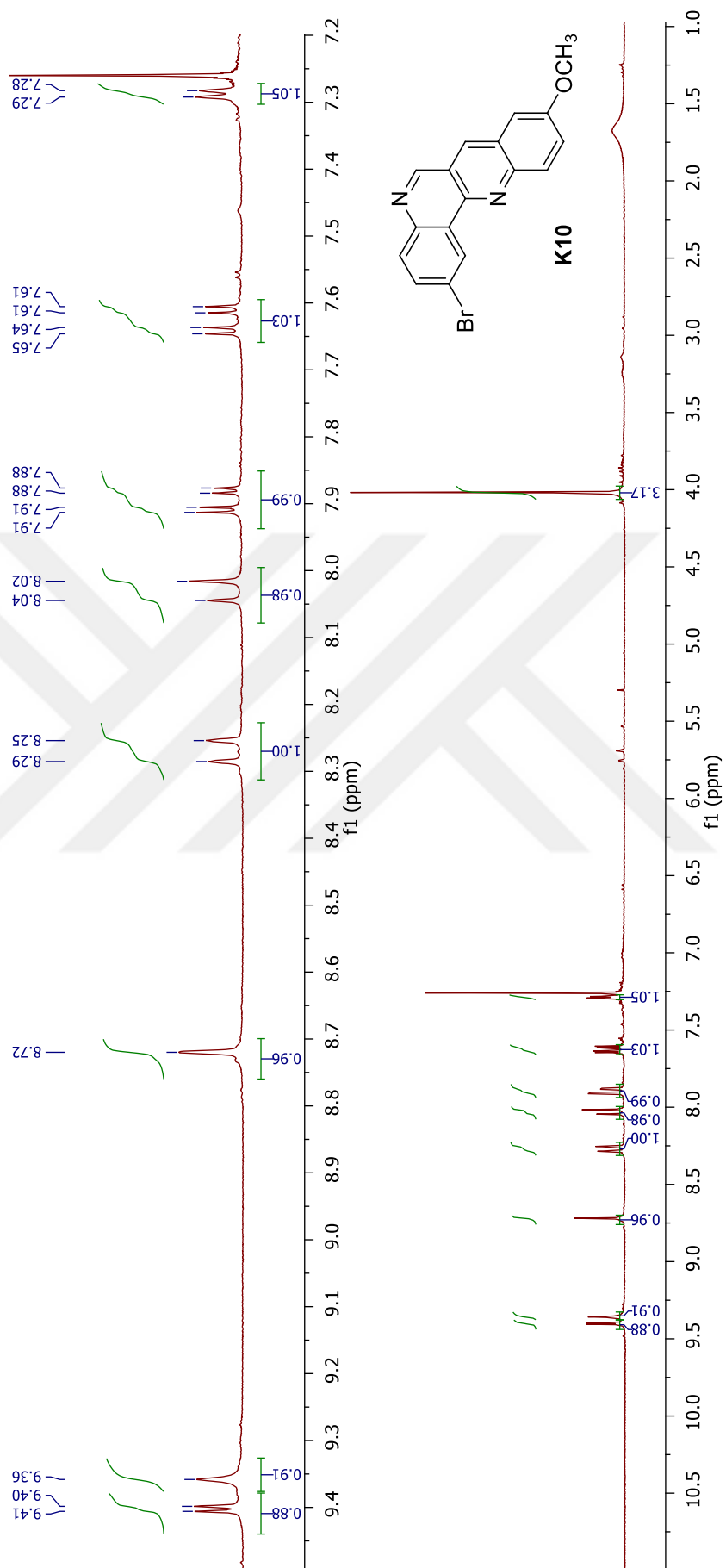
Ek 13: 9-bromodibenzo [b,h][1,6] naftiridin (K7) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu



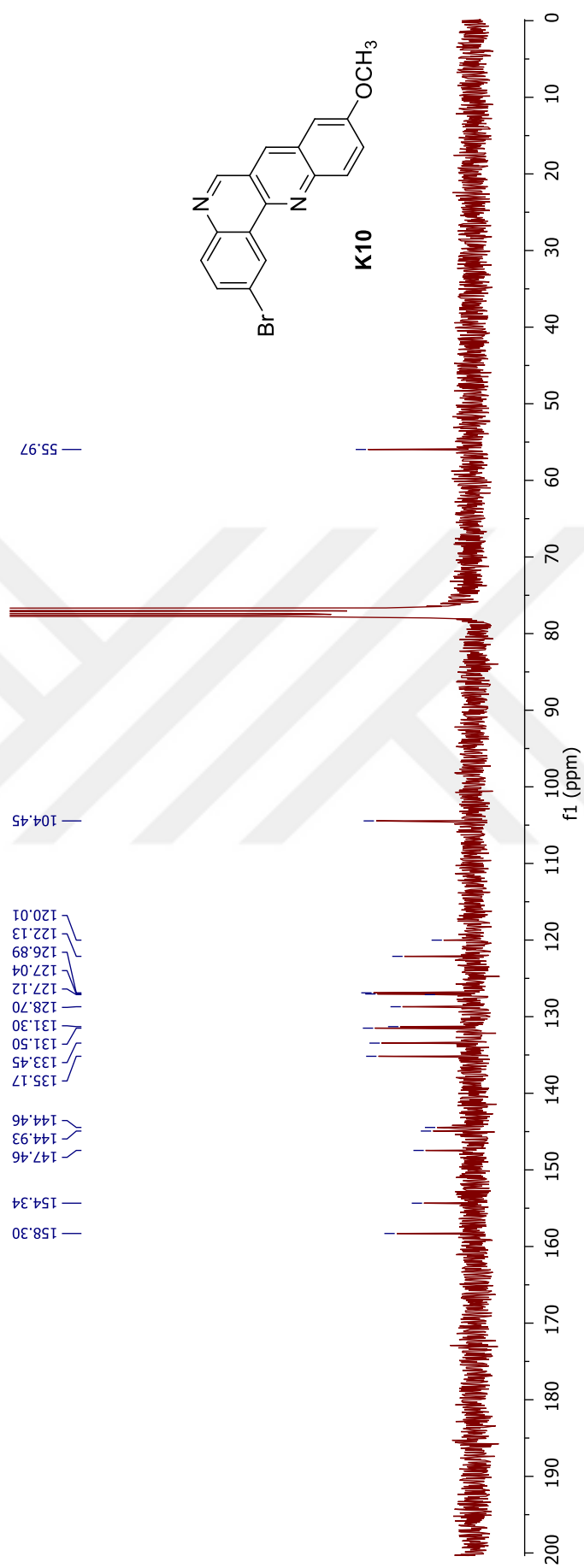
Ek 14: 2-bromo dibenzo[b,h][1,6] naftiridin (K8) bileşiminin ^1H NMR spektrumu



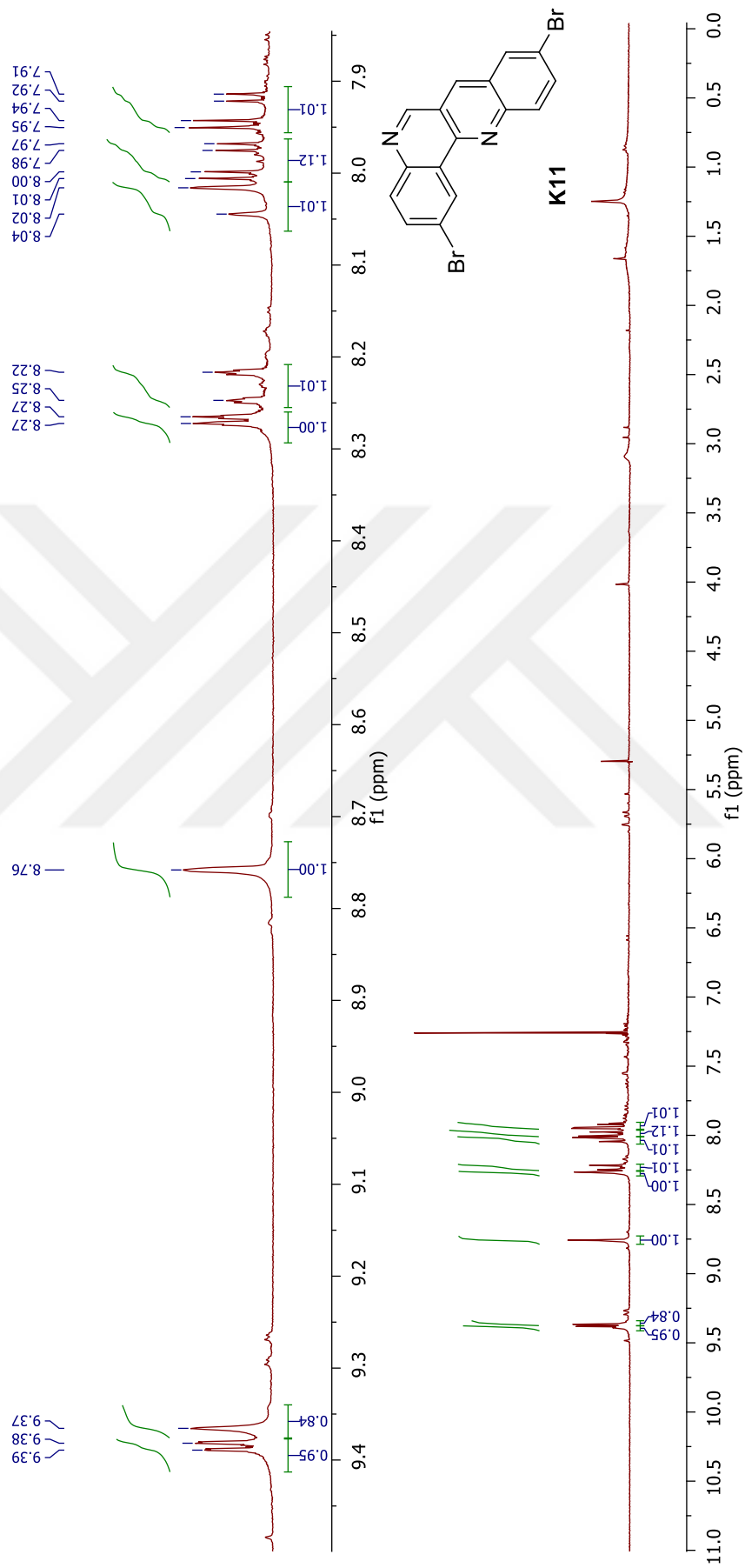
Ek 16: 2-bromo-9-metoksidibenzo[b,h][1,6] nafiridin (K10) bileşğinin ^1H NMR spektrumu



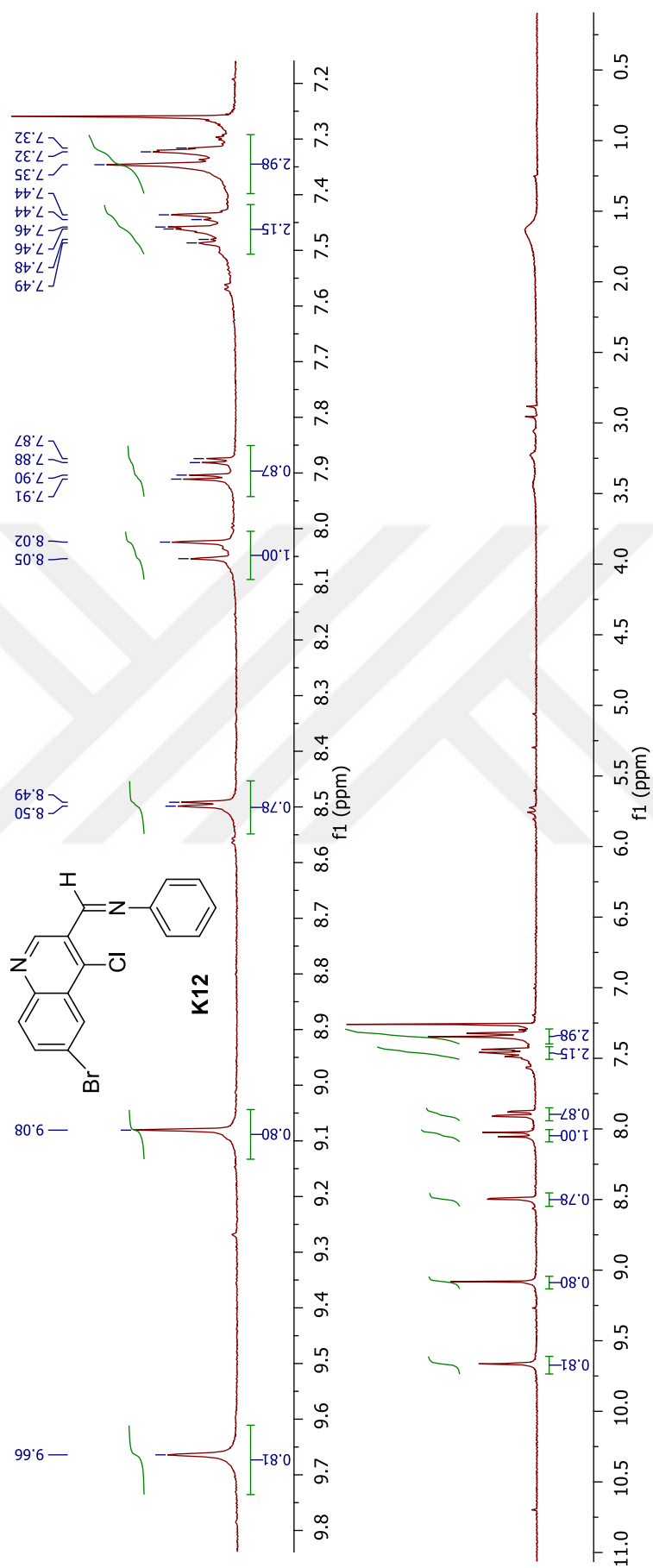
Ek 17: 2-bromo-9-metoksidibenzo[b,h][1,6] nafiiridin (K10) bileſiſinin ^{13}C NMR ſpektrumu



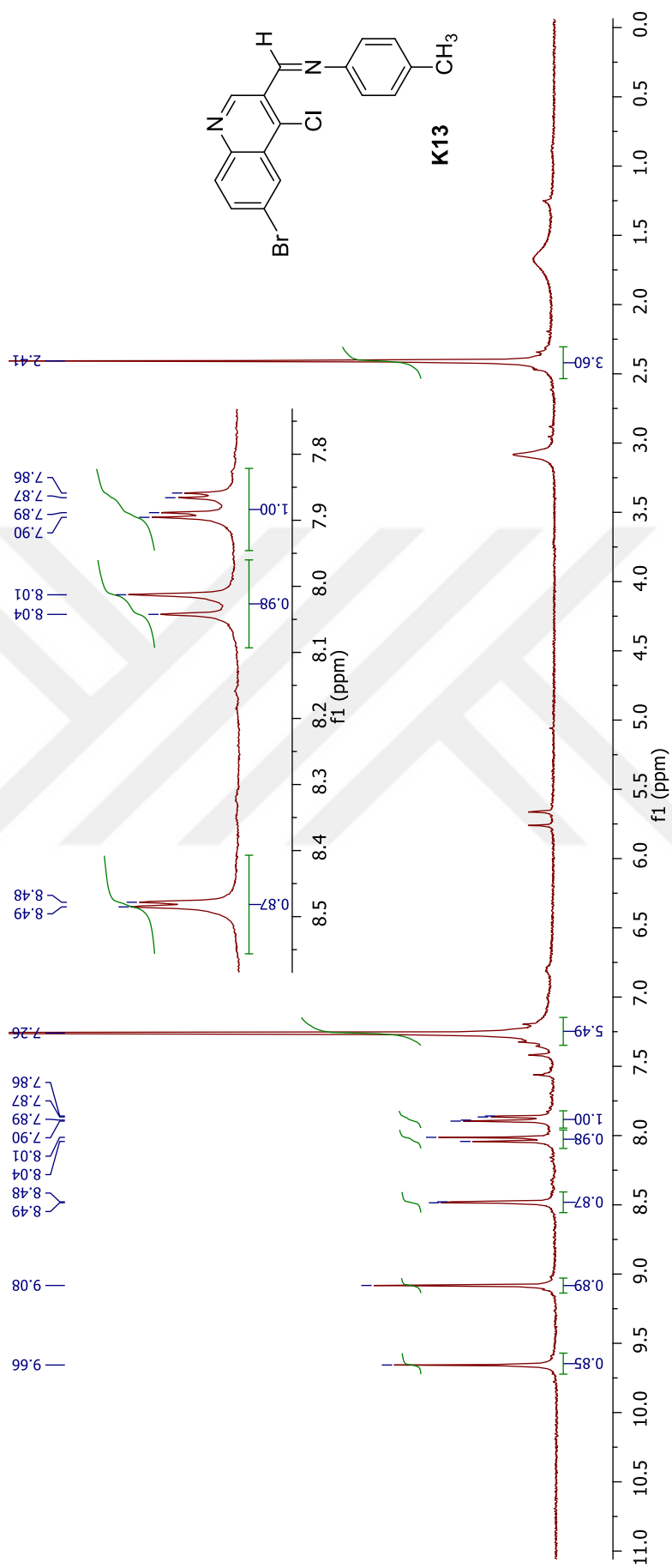
Ek 18: 2,9-dibromodibenzo[b,h][1,6] naftiridin (K11) bileşğinin ^1H NMR spektrumu



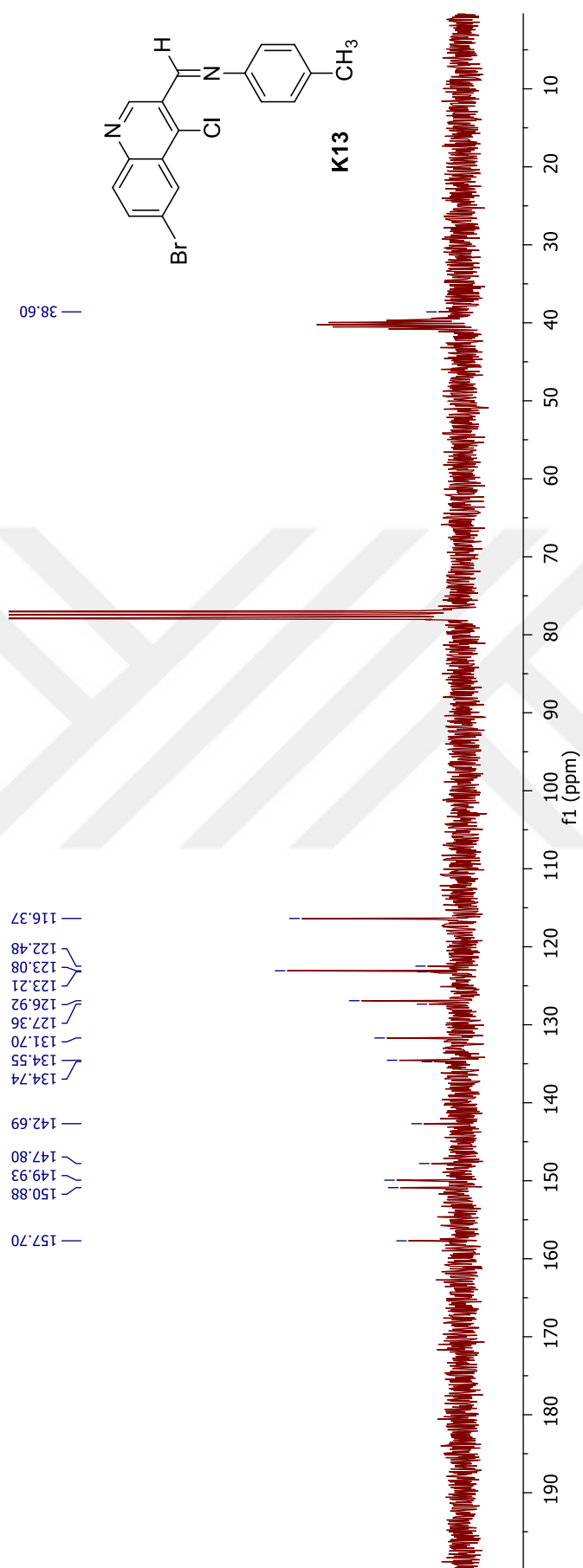
Ek 19: N-((6-brom-4-klorokinolin-3-il)metilen)anilin (K12) bileşğinin ^1H NMR spektrumu



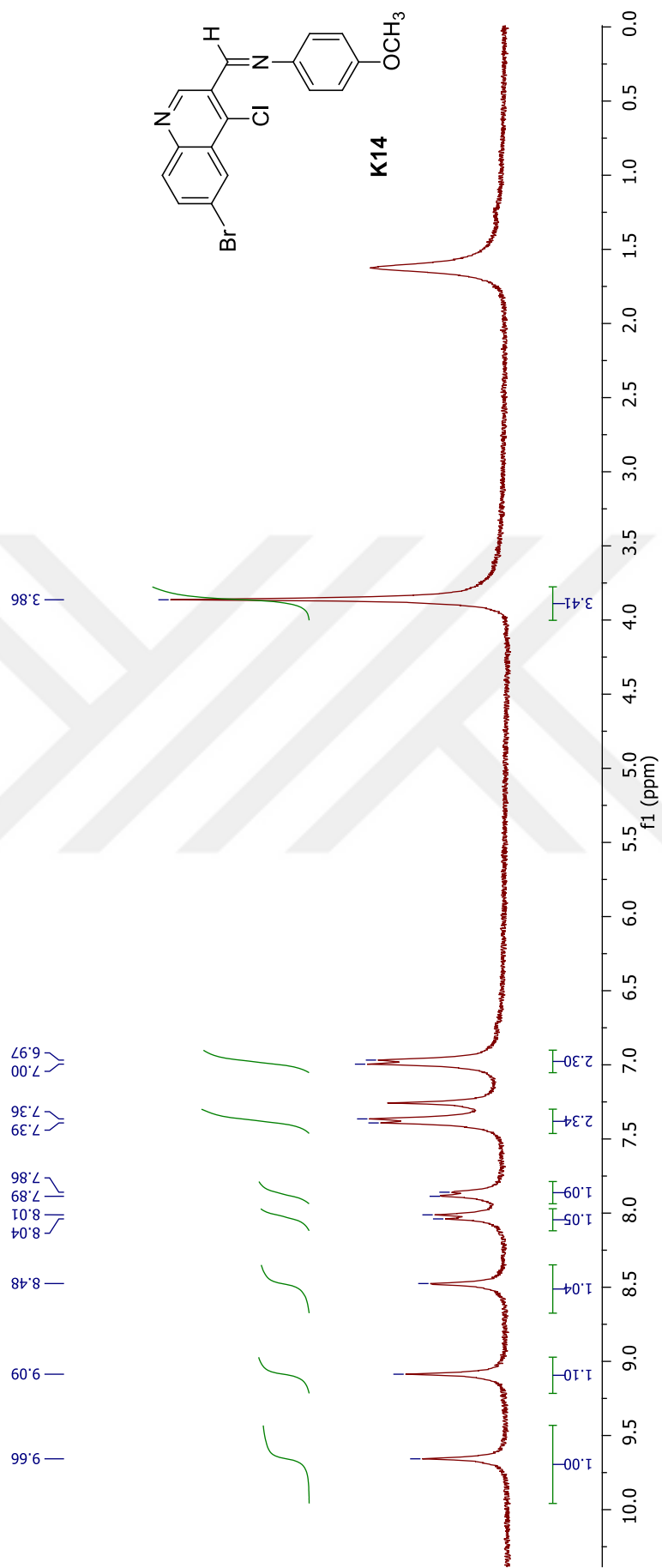
Ek 20: N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metilanilin (K13) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



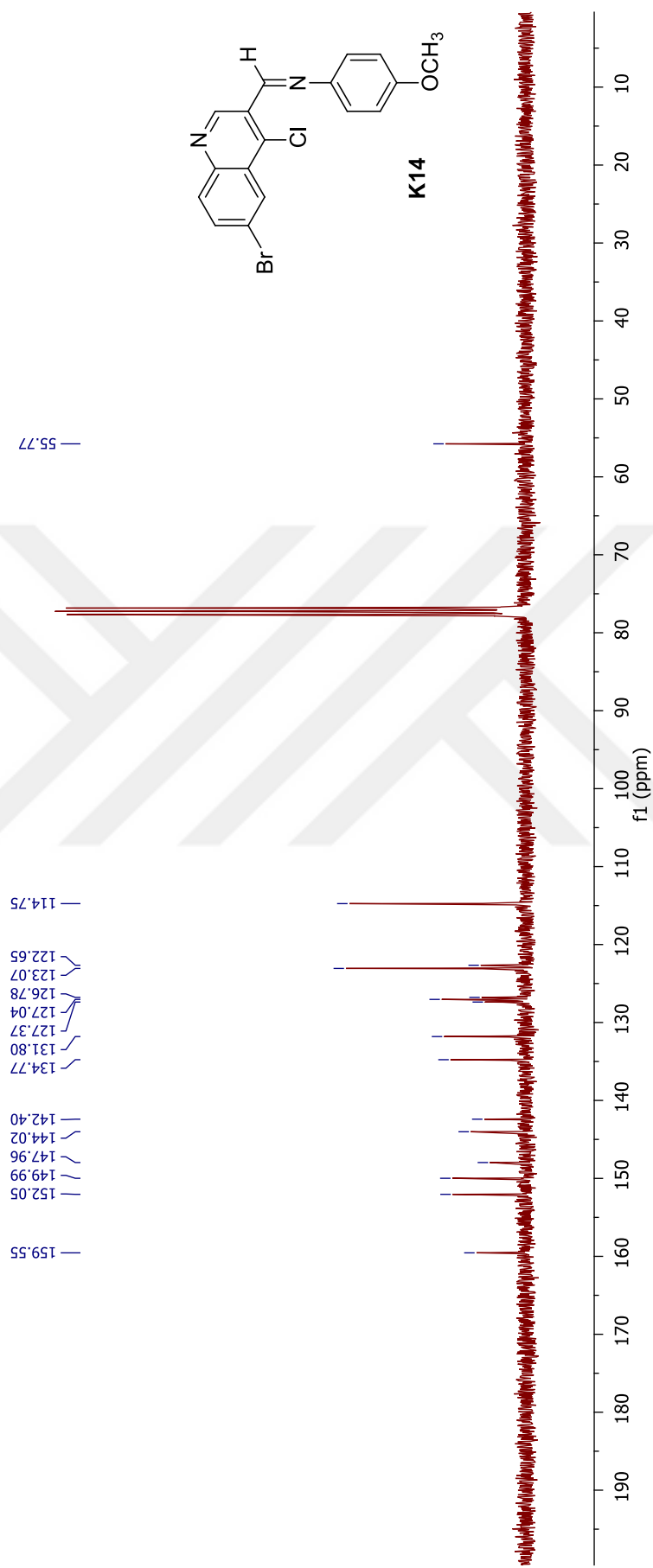
Ek 21: N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metilanilin (K13) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



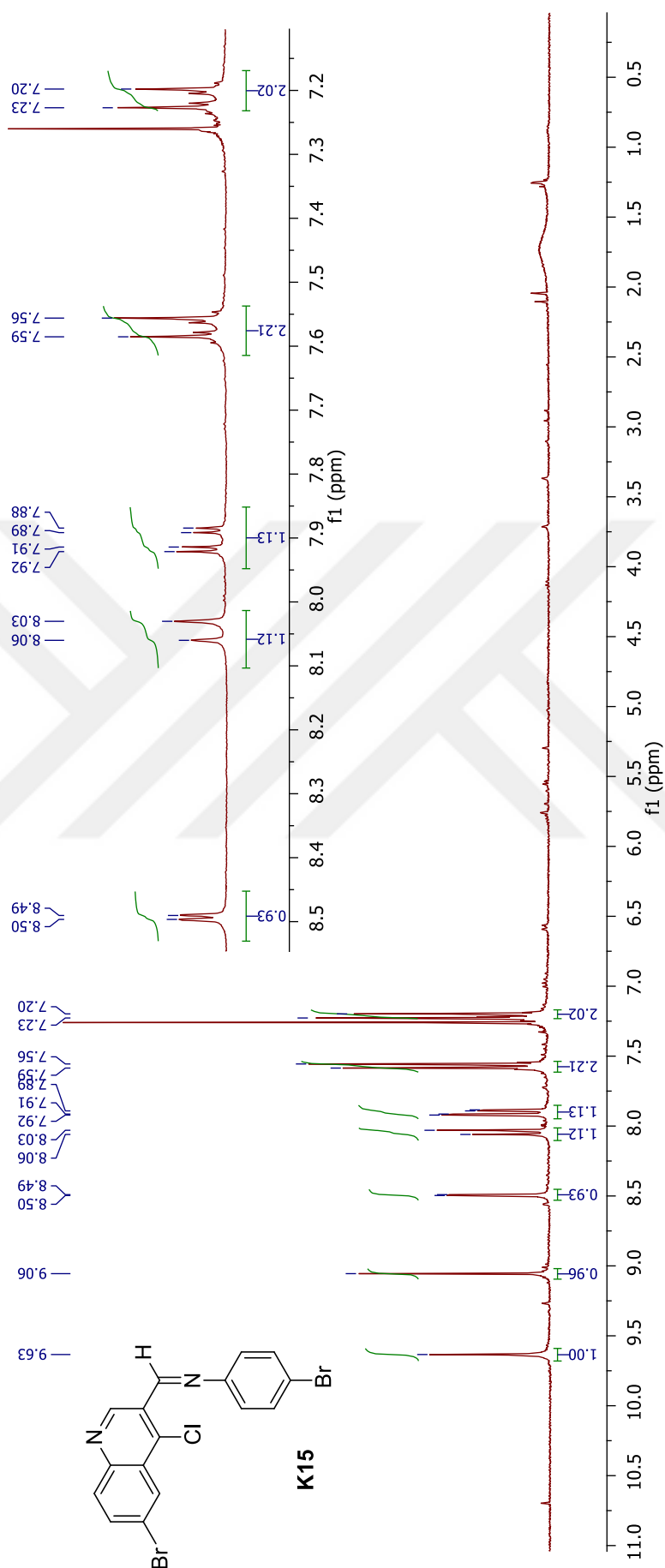
Ek 22: N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metoksi anilin (K14) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



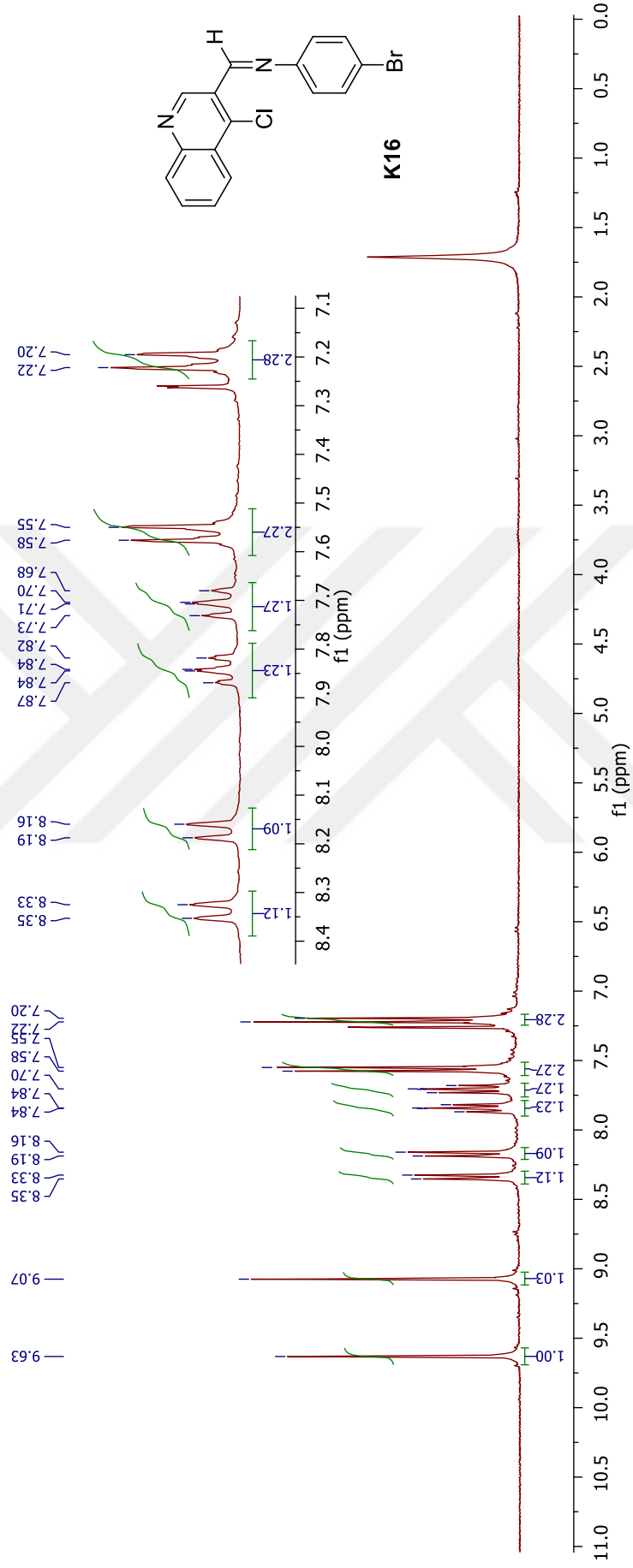
Ek 23: N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metoksi anilin (K14) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



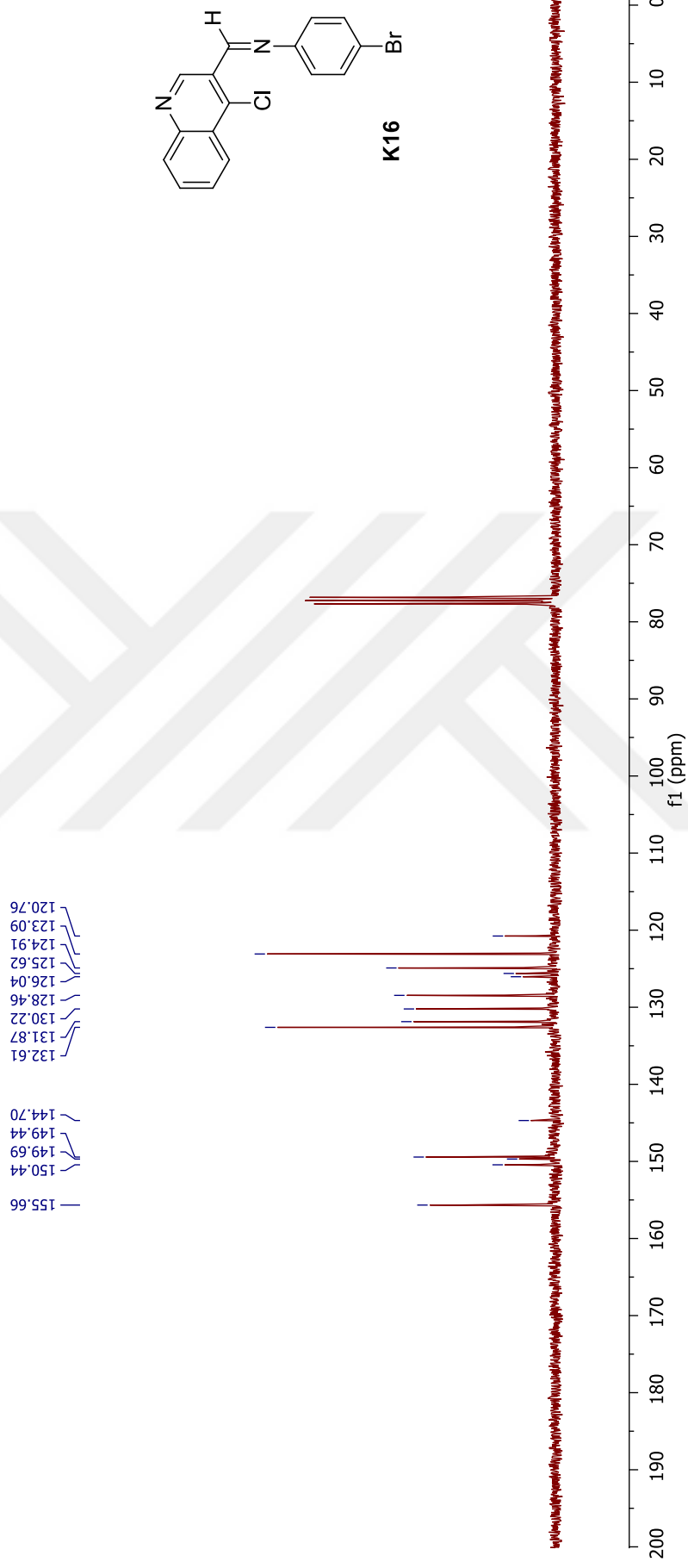
Ek 24: 4-bromo-N-((6-bromo-4-klorokinolin-3-il)metilen)anilin (K15) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



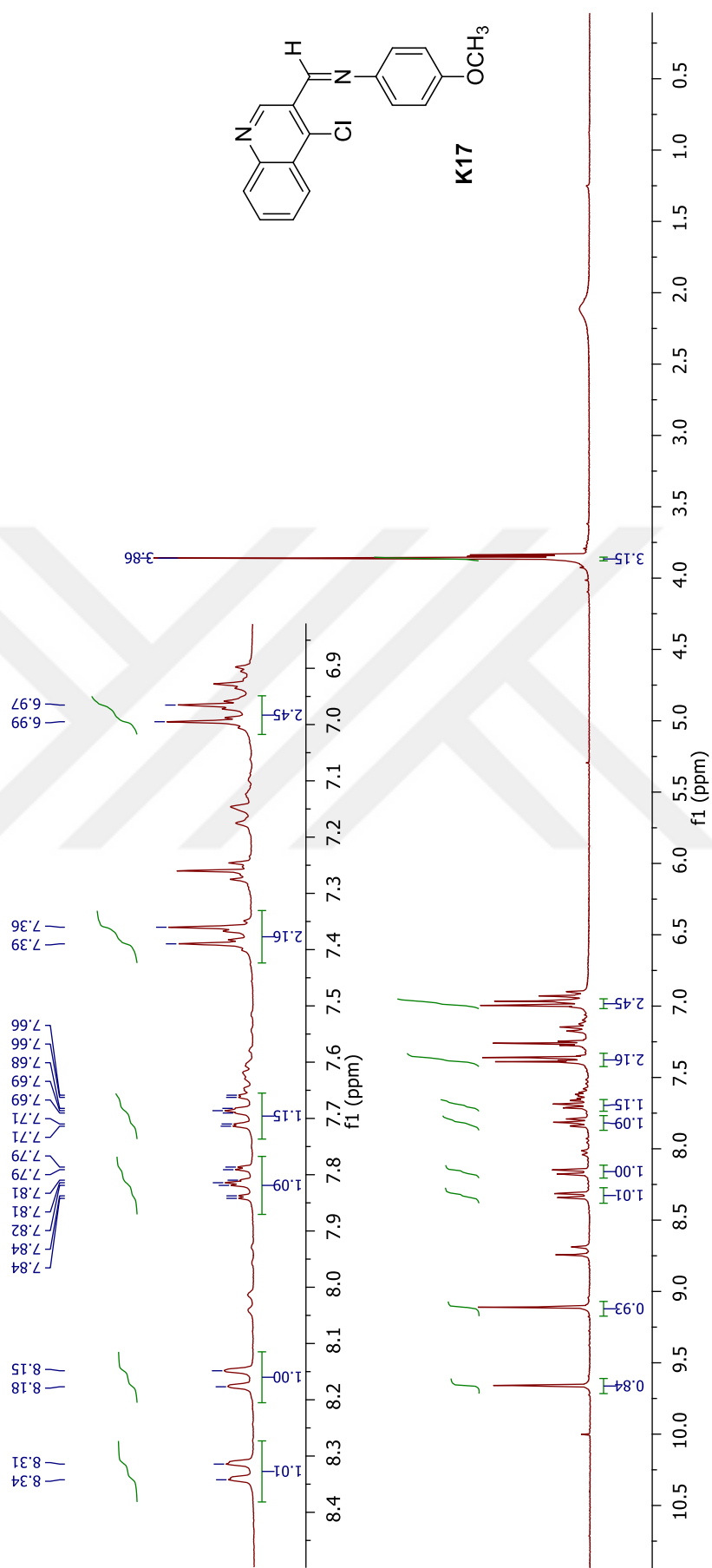
Ek 25: 4-bromo-N-((4-klorokinolin-3-il)metilen) anilin (K16) bileşiminin ^1H NMR spektrumu



Ek 26: 4-bromo-N-((4-klorokinolin-3-il)metilen) anilin (K16) bileşğinin ¹³C NMR spektrumu



Ek 27: N-((4-klorokinolin-3-il)metilen)-4-metoksanilin (K17) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Merve Gezgin, 01.02.1990'da İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da tamamladı. 2008 yılında Burhan Felek Lisesi'nden mezun oldu. 2008 yılında başladığı Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü'nü 2012 yılında bitirdi. 2012 yılında Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitime başladı. 2014 yılında özel bir geri dönüşüm fabrikasında çalışmaya başladı. Aynı fabrikada Laboratuvar Sorumlusu olarak görevine devam etmektedir.