

T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

KİNOLİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

Furkan UÇAR

OCAK - 2021

T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

KINOLİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Furkan UÇAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emel PELİT

OCAK – 2021

ETİK BEYAN

Kırkırelı Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez ve Proje Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum bilgileri, verileri ve dokümanları, değişik sonuç verebilecek şekilde araştırma araç gereçleri kullanmadan, işlem veya kayıt sonuçlarını değiştirmeden akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Furkan UÇAR

07/01/2021

ÖZET

KINOLİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Furkan UÇAR

Yüksek Lisans Tezi

Kırklareli Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Danışman: Doç. Dr. Emel PELİT

Ocak 2021, 83 sayfa

Günümüzde ilaç olarak onay alan bileşiklerin çok büyük bir kısmı azot içeren hetero halkalı bileşiklerdir. Azot içeren bileşikler üzerine yapılan çalışmalar biyolojik ve farmasötik yönden pek çok aktivite sergilediklerini göstermektedir.

Heterohalkalı bileşikler sınıfından olan pirazolokinolin türevleri çok sayıda doğal ürünün yapısında bulunmaktadır. Antimalarial, anti-bakteriyel, anti-mikrobiyal, antiviral gibi çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahip olmaları onları önemli bileşikler sınıfı haline getirmektedir. Bu nedenle bu bileşiklerin sentezi üzerine literatürde çeşitli çalışmalar olduğu görülmektedir.

Bu tez çalışmasında pirazolokinolin türevi bileşiklerin sentezi 3-fenil-1*H*-pirazol-5-amin, aromatik aldehitler ve 1,3-dion bileşiklerinden yola çıkılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların ultrasonik ortamda bir organosülfür bileşiği olan kamfor sülfonik asit katalizörlüğünde iyi verimlerle gerçekleştiği görülmüştür.

Elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatmaları FTIR, ¹H NMR, ¹³C APT NMR gibi spektroskopik yöntemler ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Heterohalkalı bileşikler, kinolin, pirazolokinolin, ultrasonik ışıma, kamfor sülfonik asit (CSA)

ABSTRACT

SYNTHESIS OF QUINOLINE DERIVATIVE COMPOUNDS

Furkan UCAR

MSc Thesis

Kirklareli University

Institute of Natural Sciences

Supervisor: Assoc. Prof. Emel PELİT

January 2021, 83 pages

Today, most of the compounds approved as pharmaceuticals are nitrogen-containing heterocyclic compounds. Studies on nitrogen-containing compounds show that they exhibit many biological and pharmaceutical activities.

Pyrazoloquinoline derivatives, which are heterocyclic compounds, are found in many natural products. Having various biological and pharmacological activities such as antimalarial, anti-bacterial, anti-microbial, antiviral makes them an important class of compounds. For this reason, there are various studies in the literature on the synthesis of these compounds.

In this thesis, the synthesis of pyrazoloquinoline derivative compounds was carried out from 3-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine, aromatic aldehydes and 1,3-dione compounds. It has been observed that the reactions take place with good yields in the ultrasonic medium under the catalysis of camphor sulfonic acid which is an organosulfur compound.

Structural determination of the obtained compounds was done by spectroscopic methods such as FTIR, ¹H NMR, ¹³C APT NMR.

Keywords: Heterocyclic compounds, quinoline, pyrazoloquinoline, ultrasonic irradiation, camphor sulphonic acid (CSA).

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam; Doç. Dr. Emel PELİT'e, yüksek lisans eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran hocalarım; Prof. Dr. Meryem ÇAMUR ve Doç. Dr. Cemile ÖZCAN'a, çalışmam boyunca benden bir an olsun desteğini esirgemeyen aileme ve eşim Derya USTA UÇAR' a ve hayat enerjim olan kızlarım Selin ve Pelin'e teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. KİNOLİN BİLEŞİKLERİ	3
2.1. Kinolin Bileşiklerinin Özellikleri	3
2.1.1. Doğada kinolin bileşiği.....	3
2.1.2. Kinolin türevi bileşikler ve çevre kirliliği ilişkisi	5
2.2. Kinolin Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Yöntemler.....	6
2.2.1. Kinolin bileşiklerinin sentezi	6
2.2.2. Combes reaksiyonu ile kinolin sentezi	6
2.2.3. Skraup reaksiyonu ile kinolin sentezi	7
2.2.4. Conrad-Limpach reaksiyonu ile kinolin sentezi	7
2.2.5. Povarov reaksiyonu ile kinolin sentezi	8
2.2.6. Doebner reaksiyonu ile kinolin sentezi.....	8
2.2.7. Gould-Jacobs reaksiyonu ile kinolin sentezi	9
2.2.8. Friedländer reaksiyonu ile kinolin sentezi	10
2.2.9. Pfitzinger reaksiyonu ile kinolin sentezi.....	10
2.2.10. Niementowski reaksiyonu ile kinolin sentezi	11
2.3. Kinolin Türevi Bileşiklerin Sentezinde Yeşil Kimya Uygulamaları.....	12
2.3.1. Nanopartiküller kullanarak kinolin türevi bileşiklerin sentezi	13
2.3.2. Zeolit katalizör kullanılarak kinolin türevi bileşiklerin sentezi	14
2.3.3. İyonik sıvı katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi	14
2.3.4. Sulu ortamda kinolin türevi bileşiklerin sentezi	15

2.3.5. Metal triflat katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi.....	15
2.3.6. Lewis asit katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi	16
2.3.7. Kitosan sülfonik asit katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi.....	16
2.3.8. Mikrodalga destekli kinolin türevi bileşiklerin sentezi.....	17
2.3.9. Ultrasonik ortamda kinolin türevi bileşiklerin sentezi.....	20
2.4. Kinolin Türevi Bileşiklerin Sanayide Kullanım Alanları.....	21
2.4.1. Kinolin bileşiklerinin organik yarı iletken potansiyeli	22
2.4.2. Kinolin bileşiklerinin güneş pilleri için kullanımı	23
2.5. Kinolin Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Özellikleri	25
2.5.1. Antitümör aktivite.....	25
2.5.2. Antitüberküloz aktivite	26
2.5.3. Antifungal aktivite	26
2.5.4. Antimalarial aktivite	27
2.5.5. Analjezik aktivite	29
2.5.6. Antibakteriyel aktivite	30
2.5.7. Anti-inflamatuar aktivite.....	31
2.5.8. Antioksidan özelliğe sahip kinolin türevleri.....	32
3. MATERYAL VE DENEYSEL YÖNTEM.....	35
3.1. Kinolin Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	36
3.1.1. Isıtma tablası kullanıldığında genel yöntem	36
3.1.2. Ultrasonik banyo kullanıldığında genel yöntem	36
3.2. 3,4-Difenil-6,7,8,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazolo-[3,4- <i>b</i>]kinolin-5(4 <i>H</i>)-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O)	37
3.2.1. Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri	37
3.3. 4-(5-okso-3-fenil-4,5,6,7,8-hekzahidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin-4-il)benzonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O).....	40
3.3.1. Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri	40
3.4. 4-(4-Bromofenil)-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin-5(4 <i>H</i>)-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃ O).....	43
3.4.1. Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri	43
3.5. 7,7-Dimetil-3,4-difenil-6,7,8,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin-5(4 <i>H</i>)-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O).....	46
3.5.1. Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri	46
3.6. 4-(7,7-Dimetil-5-okso-3-fenil-4,5,6,7,8,9-hekzahidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin-4-il)benzonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O).....	49
3.6.1. Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri	49

3.7. 4-(4-Bromofenil)-7,7-dimetil-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin-5(4 <i>H</i>)-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, C ₂₄ H ₂₂ BrN ₃ O).....	52
3.7.1. Bileşik 6'nın spektroskopik analiz verileri	52
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	55
5. SONUÇ	59
KAYNAKLAR.....	61
ÖZGEÇMİŞ	67



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge 4.1. Optimum tepkime koşullarının belirlenmesi	56
Çizelge 4.2. Farklı ortamlarda reaksiyon verimleri	57



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1.1. Benzo[b]piridin (Kinolin veya 1-aza-naftalen)	1
Şekil 1.2. Benzo[c]piridin (İzokinolin).....	1
Şekil 1.3. Kinin.....	2
Şekil 1.4. Pamaquine (Pamakin) bileşiği.....	2
Şekil 1.5. Cloroquine (Klorokin) bileşiği	2
Şekil 2.1. Papaverin bileşiği	4
Şekil 2.2. Kriptolepin bileşiği.....	4
Şekil 2.3. Kamptotesin bileşiği.....	5
Şekil 2.4. Combes reaksiyonu ile kinolin sentezi	6
Şekil 2.5. Skraup reaksiyonu ile kinolin türevi bileşiklerin sentezi	7
Şekil 2.6. 4-Asetilkinolin bileşiğinin sentezi.....	7
Şekil 2.7. Povarov reaksiyonu	8
Şekil 2.8. I ₂ katalizörlüğünde halkalaşma reaksiyonu	8
Şekil 2.9. Kinolin-4-karboksilik asitlerin Doebner reaksiyonu ile sentezi.....	9
Şekil 2.10. Gould-Jacobs reaksiyonu	9
Şekil 2.11. Gould-Jacobs reaksiyonu ile 3,4,6-trisüstitüe kinolin sentezi.....	9
Şekil 2.12. Friedländer Reaksiyonu ile kinolin türevi bileşiklerin sentezi.....	10
Şekil 2.13. Silika ve perklorik asit destekli Friedländer reaksiyonu	10
Şekil 2.14. Pfitzinger reaksiyonu.....	11
Şekil 2.15. Hekzadesiltrimetil amonyum hidroksit	11
Şekil 2.16. Kinolin-4-karboksilik asit türevlerinin sentezi.....	11
Şekil 2.17. Niementowski reaksiyonu	12
Şekil 2.18. Niementowski reaksiyonu ile pirano[3,2-c]kinolin-2,5-dion sentezi.....	12
Şekil 2.19. Nanopartiküller kullanılarak kinolin türevlerinin sentezi	13
Şekil 2.20. Nikel nanoparçacıkları kullanarak kinolinlerin sentezi.....	13
Şekil 2.21. Zeolit katalizör (E4a) kullanılarak kinolin türevi bileşik sentezi	14
Şekil 2.22. Bazik iyonik sıvı katalizörlüğünde kinolin türevi bileşik sentezi	14
Şekil 2.23. İyonik sıvı varlığında pirazolokinolinon türevi bileşiklerin sentezi.....	15
Şekil 2.24. Sulu Ortamda Kinolin Sentezi.....	15

Şekil 2.25. Katalizör olarak lityum triflat kullanılarak kinolin türevi bileşiklerin sentezi	16
Şekil 2.26. Lewis asit katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi	16
Şekil 2.27. Çözücüsüz ortamda Lewis asit katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi	16
Şekil 2.28. Kitosan-SO ₃ H katalizörlüğünde kinolin türevi bileşik sentezi.....	17
Şekil 2.29. Mikrodalga destekli kinolin sentezi	17
Şekil 2.30. Sulu ortamda mikrodalga destekli sentez.....	18
Şekil 2.31. Mikrodalga ortamında HCl katalizli sentez.....	18
Şekil 2.32. L-prolin katalizli mikrodalga destekli sentez	18
Şekil 2.33. Pirazolo-[3,4- <i>b</i>]-kinolin türevlerinin eldesi için üç bileşenli sentetik metod	19
Şekil 2.34. 5-Aminopirazol, aromatik aldehit ve 1,3-dikarbonil bileşiklerinin reaksiyonu	20
Şekil 2.35. Ultrasonik ortamda sentez	21
Şekil 2.36. Hidroksietilkinolin kuaterner amonyum fenolat	21
Şekil 2.37. Hidroksietilkinolin kuaterner amonyum para-metil fenolat.....	22
Şekil 2.38. 3-Amino-1 <i>H</i> -pirazolo(3,4- <i>b</i>)kinolin türevi bileşik.....	22
Şekil 2.39. İki basamakta kinolin amin sınıfı bileşiklerin sentezi	23
Şekil 2.40. Güneş pilleri için kullanılabilecek kinolin türevi bileşikler	24
Şekil 2.41. Organik elektronik materyal sentezi.....	24
Şekil 2.42. Antitümör ajan olarak kinolin türevleri.....	25
Şekil 2.43. Kinolin ile birleşmiş triazol bileşiği	26
Şekil 2.44. 1-[4-Bütıl-benzıl-izokinolin] (BIQ) bileşiği.....	27
Şekil 2.45. Pirazol türevlerinin sentezi	27
Şekil 2.46. Meflokin bileşiği	28
Şekil 2.47. Klorokin(CQ) bileşiği	28
Şekil 2.48. 4-Aminokinolintriazin türevi bileşik	29
Şekil 2.49. Glafenin bileşiği	29
Şekil 2.50. Analjezik aktivite gösteren kinolin türevi bileşik.....	30
Şekil 2.51. Analjezik aktivite gösteren diğer kinolin türevleri örnekleri	30
Şekil 2.52. Pirozolo[3,4- <i>c</i>]kinolin-1,3-dion bileşiklerinin sentezi	31
Şekil 2.53. N-metilbenzoindolo[3,2- <i>b</i>]kinolin türevi bileşik	31
Şekil 2.54. 4-Anilino-furo[2,3- <i>b</i>]kinolin	32
Şekil 2.55. 4-Fenoksifuro[2,3- <i>b</i>]kinolin.....	32
Şekil 2.56. İn vitro antioksidan aktivite sergileyen bileşiklerin sentezi	33
Şekil 2.57. 7-Kloro-4-(fenilselenil)kinolin (PSQ) bileşiği	33

Şekil 3.1. Bileşik 1'in FTIR spektrumu.....	38
Şekil 3.2. Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu.....	38
Şekil 3.3. Bileşik 1'in ¹³ C APT NMR spektrumu	39
Şekil 3.4. Bileşik 1'in 3D görünümü.....	39
Şekil 3.5. Bileşik 2'nin FTIR spektrumu.....	41
Şekil 3.6. Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu	41
Şekil 3.7. Bileşik 2'nin ¹³ C APT NMR spektrumu	42
Şekil 3.8. Bileşik 2'nin 3D görünümü.....	42
Şekil 3.9. Bileşik 3'ün FTIR spektrumu.....	44
Şekil 3.10. Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu	44
Şekil 3.11. Bileşik 3'ün ¹³ C APT NMR spektrumu	45
Şekil 3.12. Bileşik 3'ün 3D görünümü.....	45
Şekil 3.13. Bileşik 4'ün FTIR spektrumu.....	47
Şekil 3.14. Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu	47
Şekil 3.15. Bileşik 4'ün ¹³ C APT NMR spektrumu	48
Şekil 3.16. Bileşik 4'ün 3D görünümü.....	48
Şekil 3.17. Bileşik 5'in FTIR spektrumu	50
Şekil 3.18. Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu	50
Şekil 3.19. Bileşik 5'in ¹³ C APT NMR spektrumu	51
Şekil 4.20. Bileşik 5'in 3D görünümü	51
Şekil 3.21. Bileşik 6'nın FTIR spektrumu.....	53
Şekil 3.22. Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu	53
Şekil 3.23. Bileşik 6'nın ¹³ C APT NMR spektrumu	54
Şekil 3.24. Bileşik 6'nın 3D gösterimi	54
Şekil 4.1. Kamfor sülfonik asit (CSA) yapısı.....	56

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim 2.1. Sopa böceği (<i>Oreophoetes peruana</i>) [6].	4
Resim 2.2. Kinolin bileşiklerinin çevreyi kirlletme yolları [9].	5



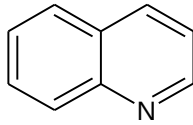
SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

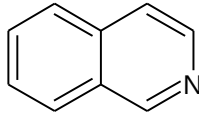
Kısaltmalar	Açıklamalar
^1H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
^{13}C NMR	Karbon-13 nükleer manyetik rezonans
CSA	Kamfor sülfonik asit
CQ	Klorokin
DES	Derin Ötektik Çözücü
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DPP	Döteryumlanmış Dimetilsülfoksit
DSSC	Boya uyarımlı güneş pilleri
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GPI	Glikosilfosfatidilinositoller
NSAID	Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar
PEG	Polietilen glikol
PMMA	Polimetilmetakrilat
PQ	Pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin
SAR	Yapı-aktivite ilişkisi
TB	Tüberküloz
TFA	Trifluoroasetik asit
TLC	İnce tabaka kromatografisi

1. GİRİŞ

Kinolin, benzen ve piridin halkalarının kaynaşması sonucunda oluşan heterohalkalı bir bileşiktir, yapısı nedeniyle benzopiridin olarak da adlandırılır. İki izomeri vardır. Bunlar kinolin (benzo[*b*]piridin) (Şekil 1.1.) ve izokinolin (benzo[*c*]piridin) (Şekil 1.2.) dir [1].



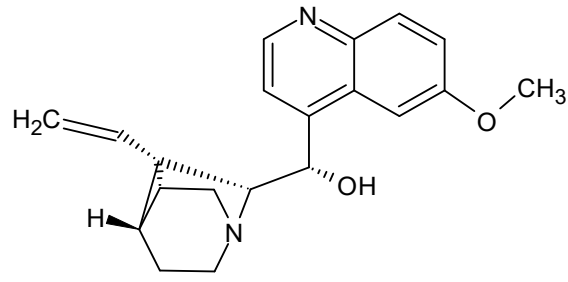
Şekil 1.1. Benzo[*b*]piridin (Kinolin veya 1-aza-naftalen)



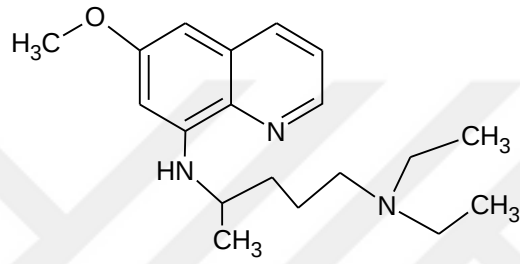
Şekil 1.2. Benzo[*c*]piridin (İzokinolin)

Kinolin asitlerle tuz oluşturabilir ve piridin ve benzen bileşiklerine benzer reaksiyonlar gösterir. Hem elektrofilik hem de nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları verir [2].

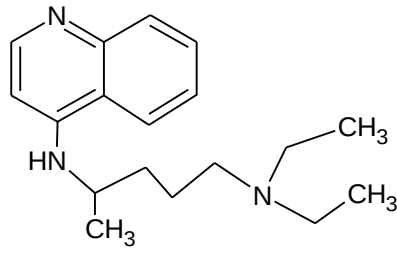
Kinolin, çeşitli doğal bileşiklerde (Cinchona Alkaloids) ve çok çeşitli biyolojik aktivite sergileyen farmakolojik olarak aktif maddeler içinde bulunur. Kinolinin antimalarial (sıtma karşıtı), antibakteriyel (bakteri karşıtı), antifungal (mantar karşıtı), antitümör (tümör karşıtı) antitüberküloz (verem karşıtı) analjejik (ağrı kesici) anti-inflamatuar (iltahap karşıtı) gibi biyolojik aktivite özelliklerine sahip olduğu bilinmektedir [3]. Kinolin halka sistemine sahip biyolojik öneme sahip birkaç bileşik aşağıda gösterilmiştir (Şekil 1.3.-1.5.) [2].



Şekil 1.3. Kinin



Şekil 1.4. Pamaquine (Pamakin) bileşiği



Şekil 1.5. Cloroquine (Klorokin) bileşiği

2. KİNOLİN BİLEŞİKLERİ

2.1. Kinolin Bileşiklerinin Özellikleri

Kinolin, soğuk suda kısmen çözünen higroskopik bir sıvıdır. Bununla birlikte kinolin, sıcak suda ve organik çözücülerin çoğunda oldukça çözünürdür. Saf haliyle kinolinin uygulanabilirliği sınırlıdır, ancak türevleri çok sayıda endüstriyel ve biyolojik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk olarak Alman kimyager F. F. Runge (1834'te) tarafından kömür katranından izole edilmiştir. Runge, bileşiğe beyaz yağ anlamına gelen "kinolin leukok" (Yunanca) adını vermiştir. Bugüne kadar, kömür katranı, kinolinin başlıca ticari kaynağı olmuştur. Piridin gibi azotlu hetero halkalı bileşiklerin çoğuna benzer şekilde kinolin, su kirleticilerinden biri olarak kabul edilir [4].

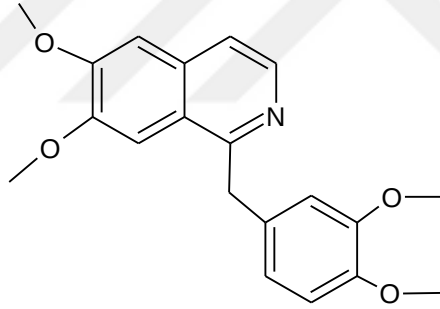
2.1.1. Doğada kinolin bileşiği

Kinolin iskeleti içeren ve antimalarial aktiviteye sahip doğal ürünler olan kinin ve kinidin alkaloidleri, Cinchona bitkisinin kabuğundan izole edilmiş [5]. Ayrıca literatürde kinolin bileşiğinin hayvanlarda da bulunabildiği bildirilmiştir. Sopa böceği türü olan Oreophoetes peruana (Resim 2.1.) (Phasmatodea takımı) adlı canlı, rahatsız edildiğinde kötü kokulu bir sıvıyı boşalttıkları bir çift göğüs bezine sahiptir. Böcek tarafından salgılanan bu sıvı kinolin içerir ve örümceklere, hamamböceklerine, karıncalara ve kurbağalara karşı kimyasal savunma rolü oynar [6].



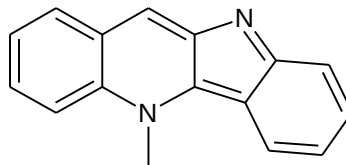
Resim 2.1. Sopa böceği (*Oreophoetes peruana*) [6]

Yapısında kinolin birimi içeren doğal ürünlerden bir diğeri, haşhaş özütlerinden (Papaver somniferum L.) elde edilen papaverin olarak bilinen 1-(3,4-dimetoksibenzil)-6,7-dimetoksizokinolin'dir. Papaverin (Şekil 2.1.) doğrudan düz kaslara etki eden, bir gevşeticidir [7].

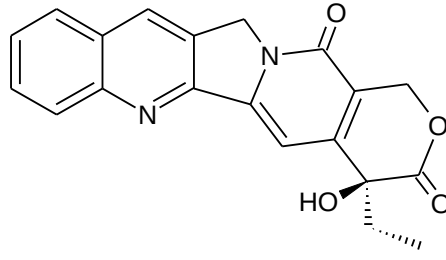


Şekil 2.1. Papaverin bileşiği

Bunun yanı sıra indolokinolin alkaloitlerinde, kriptolepin (indolo[2,3-*b*]kinolin) (Şekil 2.2.) ve kamptotesin (indolo[2,3-*c*]kinolin) (Şekil 2.3.) kinolin birimi içeren doğal ürünler arasındadır [8].



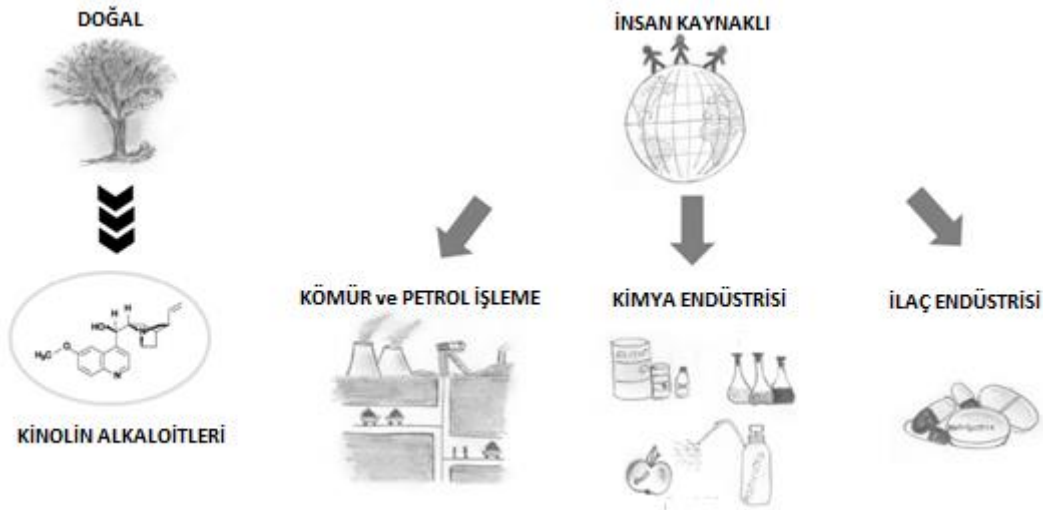
Şekil 2.2. Kriptolepin bileşiği



Şekil 2.3. Kamptotesin bileşiği

2.1.2. Kinolin türevi bileşikler ve çevre kirliliği ilişkisi

Kinolin ve türevleri N-heterohalkalı bileşiklerdir. Bu bileşiklerin bazıları çevre için kirleticidir (Resim 2.2.) [9].



Resim 2.2. Kinolin bileşiklerinin çevreyi kirlenme yolları [9]

Kinolin bileşiğinin biyolojik bozunması birçok faktörden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Bakteriyel biyolojik bozunma konusunda uzun yıllar süren araştırmalar yapılmıştır, son çalışmalar, sürecin birden fazla şemaya göre gerçekleşebileceğini göstermektedir. Sınırlı sayıda çalışma, kinolinin mantarlar tarafından elimine edilebileceğine yöneliktir. Kinolinin fungal biyo-bozunması üzerine yapılan çalışmalar gelecekte özellikle toksisitenin nasıl giderilebileceği hakkında yeni bilgiler sağlayabilir [9].

Kinolin bileşiklerinin mikroorganizmalar tarafından dönüşümü hem aerobik hem de anaerobik koşullar altında gerçekleşir. Bir dizi bakteri kinolini elimine etme kabiliyetine sahiptir. Çevreye zararlı bileşiklerin ortadan kaldırılması çalışmalarında; kömür gazlaştırma atık sularında bulunan önemli organik kirletici maddeler olan fenol ve kinolin bileşiklerinin ortadan kaldırılmasında anaerobik sindirimin etkili bir yöntem olduğu bildirilmiştir [10].

2.2. Kinolin Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Yöntemler

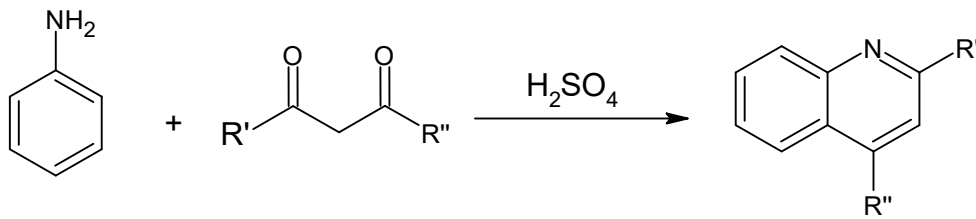
2.2.1. Kinolin bileşiklerinin sentezi

Kinolin bileşiklerini sentezlemek için bilinen yöntemlerin çoğu, anilin türevlerinin gliserin ve karbonil bileşikleri ile asitle katalize edilen reaksiyonlarına dayanmaktadır.

Kinolin yapısal motifini sentezlemek için çeşitli klasik yollar vardır. Yaygın olarak kullanılan sentetik yollar arasında Combes Reaksiyonu, Skraup Reaksiyonu, Conrad-Limpach Reaksiyonu, Povarov Reaksiyonu, Doebner Reaksiyonu, Doebner-Miller Reaksiyonu, Gould-Jacobs Reaksiyonu ve Riehm Reaksiyonu bulunur. Bu reaksiyonların yanı sıra Friedländer Reaksiyonu, Knorr Reaksiyonu, Pfitzinger Reaksiyonu, Niementowski Reaksiyonu, Meth-Cohn Reaksiyonu ve Camps Reaksiyonu ile de kinolin bileşikleri elde edilebilir [11]. Aşağıda bu reaksiyonların bir kısmına yer verilmiştir.

2.2.2. Combes reaksiyonu ile kinolin sentezi

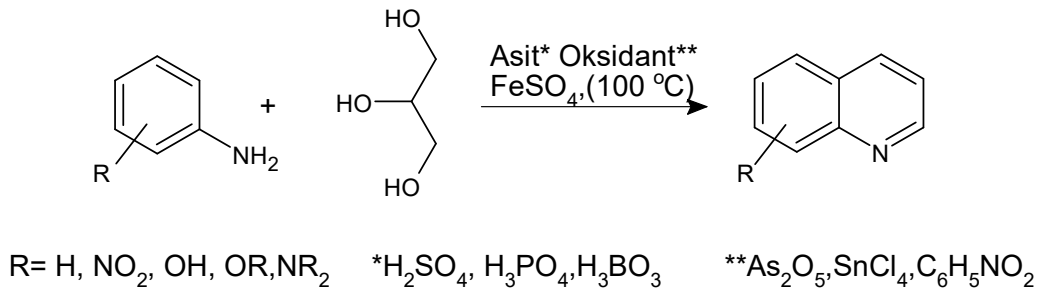
Bu reaksiyon ilk olarak 1888'de Combes tarafından bildirilmiştir. Kinolin türevi bileşiklerin, birincil aromatik amin ve diketon bileşiklerinden sülfürik asit varlığında halkalaşma reaksiyonu sonucu sentezlenmesini içerir (Şekil 2.4.) [12].



Şekil 2.4. Combes reaksiyonu ile kinolin sentezi

2.2.3. Skraup reaksiyonu ile kinolin sentezi

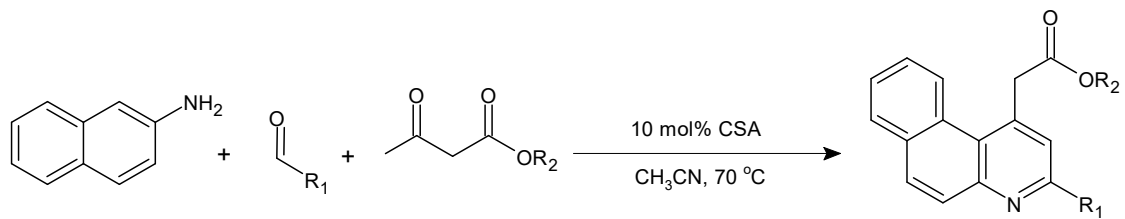
Skraup tepkimesi Çek bilim insanı Z. H. Skraup tarafından geliştirilmiştir. Reaksiyon ile anilin ve gliserol bileşiklerinden başlayarak güçlü asidik ortamda ve bir oksitleyici madde varlığında kinolin bileşiklerinin sentezlenmesi sağlanır (Şekil 2.5.) [13].



Şekil 2.5. Skraup reaksiyonu ile kinolin türevi bileşiklerin sentezi

2.2.4. Conrad-Limpach reaksiyonu ile kinolin sentezi

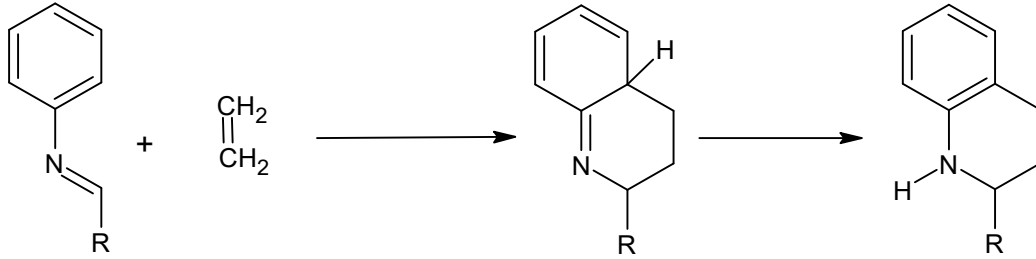
Üç veya daha fazla molekülü birleştirmenin atomik olarak ekonomik bir yolu olarak çok bileşenli reaksiyonlar (MCR), karmaşık yapıların sentezinde güçlü bir araçtır. 4-Asetilkinolin türevi bileşiklerin Conrad-Limpach reaksiyonu benzeri çok bileşenli reaksiyon (MCR) ile sentezlendiği (Şekil 2.6.) literatürde bildirilmiştir. Bu yöntem kamforsülfonik asit (CSA) katalizörlüğünde naftilamin, aldehit ve β-ketoester bileşiklerinden kinolin türevi bileşiklerin elde edilmesini sağlamıştır [14].



Şekil 2.6. 4-Asetilkinolin bileşiğinin sentezi

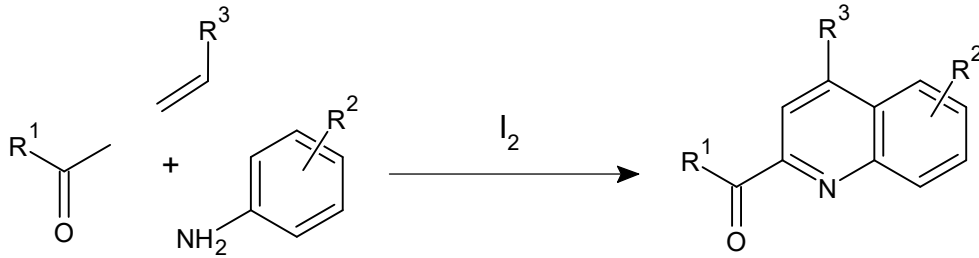
2.2.5. Povarov reaksiyonu ile kinolin sentezi

1960’larda Povarov, aromatik aminlerden türetilmiş iminlerin Lewis asidi katalizörlüğünde kinolin türevi bileşikler vermek üzere elektron bakımından zengin alkenlerle halkalaşma tepkimesi verdiğini tespit etmiştir (Şekil 2.7.) [15].



Şekil 2.7. Povarov reaksiyonu

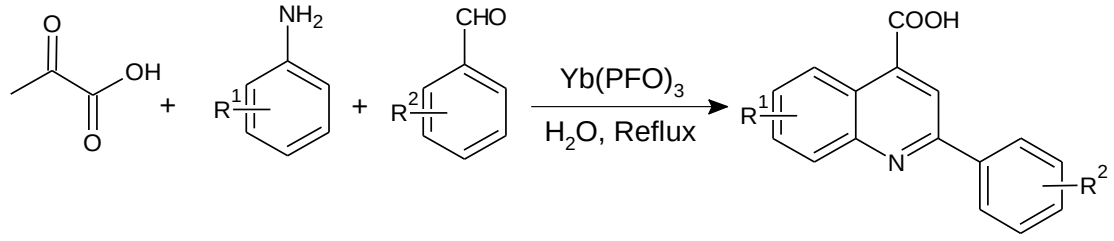
Literatürde; metil keton, arilamin ve stiren türevleri kullanılarak kinolin bileşiklerinin doğrudan sentezi I_2 katalizörlüğündeki halkalaşma reaksiyonu ile yüksek verimle gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.8.) [16].



Şekil 2.8. I_2 katalizörlüğünde halkalaşma reaksiyonu

2.2.6. Doebner reaksiyonu ile kinolin sentezi

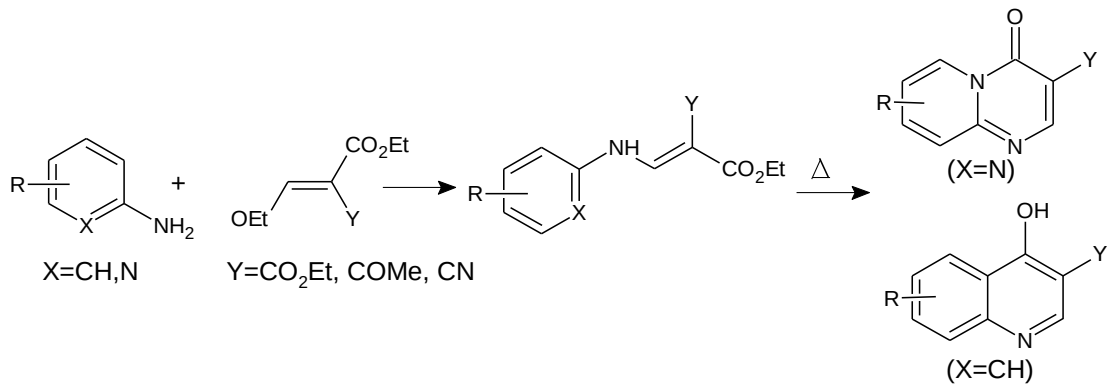
Kinolin-4-karboksilik asit bileşiklerinin sentezinde, iterbiyum perflorooktanoat [$Yb(PFO)_3$]’ın üç bileşenli tek kap tepkime metoduyla ılımlı reaksiyon koşulları altında pirüvik asit, aldehit ve amin bileşiklerinin Doebner Reaksiyonu için etkili bir katalizör olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 2.9.) [17]. Katalizör tepkime sonunda geri dönüştürülerek aktivitesini kaybetmeden birkaç kez daha kullanılabilir. Sentezlenen kinolin-4-karboksilik asitler en önemli kinolin türev serilerinden biridir; çünkü çeşitli tıbbi etkileri vardır, ayrıca kinolin-4-karboksilik asitler, diğer faydalı kinolin türevlerinin sentezi için ana öncüllerdir [17].



Şekil 2.9. Kinolin-4-karboksilik asitlerin Doebner reaksiyonu ile sentezi

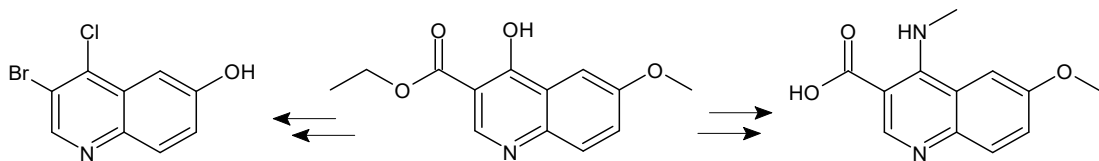
2.2.7. Gould-Jacobs reaksiyonu ile kinolin sentezi

Gould-Jacobs tipi reaksiyonlar, bir arilamin bileşiğinin bir alkoksimetilen bileşiği ile tepkimesi ve ardından karşılık gelen heterohalkalı ürünleri oluşturmak için termal halkalaşmasını içerir. Bu dönüşüm normal olarak yüksek sıcaklık ve ayrışmayı önlemek için kısa reaksiyon süresi gerektirir [18].



Şekil 2.10. Gould-Jacobs reaksiyonu

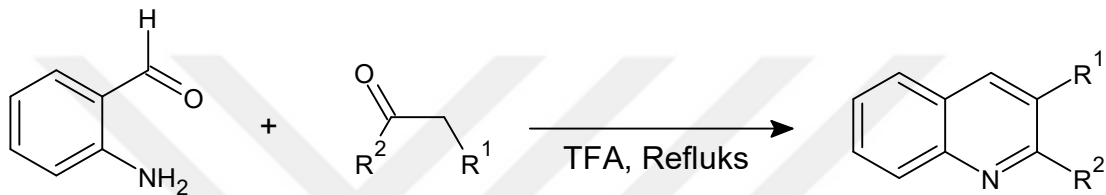
Literatürde yeni 3,4,6-trisüstitüe kinolin türevi bileşiklerin Gould-Jacobs reaksiyonu ile sentezine yönelik örnekler de mevcuttur (Şekil 2.11.) [19].



Şekil 2.11. Gould-Jacobs reaksiyonu ile 3,4,6-trisüstitüe kinolin sentezi

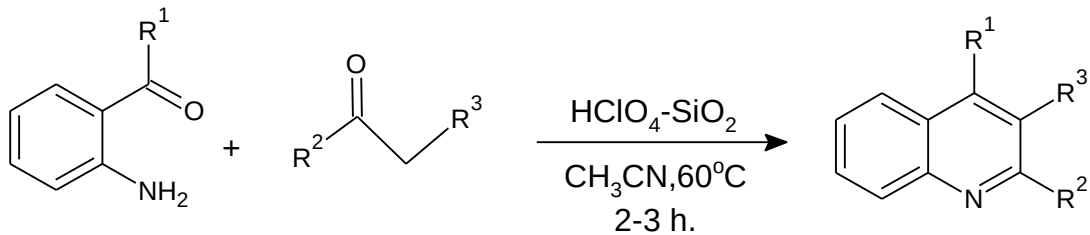
2.2.8. Friedländer reaksiyonu ile kinolin sentezi

Kinolin temelli yapıların sentezi için Friedländer reaksiyonu önemli bir rol oynar. Bu yöntem, 2-aminobenzaldehit ve bir keton arasındaki reaksiyonu içerir. Friedländer reaksiyonu, genellikle reaktiflerin 150-200 °C'de bir sulu veya alkollü çözelti içinde reflüks işlemi ile gerçekleştirilen, kinolin türevi bileşiklerin eldesi için en basit ve doğrudan yöntemlerden biridir. Katalizör olarak trifloroasetik asit (TFA), p-toluensülfonik asit (PTSA), moleküler iyot (I₂) ve Lewis asitleri kullanılır. Friedlaender sentezi, benzen halkasının çok sayıda süstitüent taşıyabilmesinin yanı sıra, R, R¹ ve R² gruplarının geniş seçimi nedeniyle özel bir öneme sahiptir [20].



Şekil 2.12. Friedländer Reaksiyonu ile kinolin türevi bileşiklerin sentezi

Literatürde farklı katalizörler kullanılarak Friedländer Reaksiyonu ile kinolin türevi bileşiklerin eldesine yönelik örnekler bulunmaktadır. Bunlardan biri katalizör olarak silika destekli perklorik asit kullanımını içermektedir (Şekil 2.13.). Bu yöntemde reaksiyon kısmen daha düşük sıcaklıkta yüksek verimle gerçekleşebilmektedir [21].

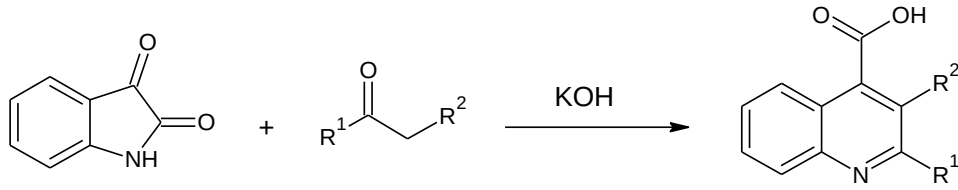


Şekil 2.13. Silika ve perklorik asit destekli Friedländer reaksiyonu

2.2.9. Pfitzinger reaksiyonu ile kinolin sentezi

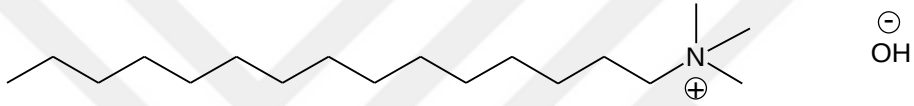
Pfitzinger Borsche reaksiyonu olarak da bilinen Pfitzinger reaksiyonu ilk olarak 1886'da Pfitzinger tarafından keşfedildi. Pfitzinger reaksiyonu isatin bileşiğinin, sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit gibi bazik bir katalizör varlığında karbonil bileşikleriyle

tepkimesi sonucu sübstitüe kinolin-4-karboksilik asitleri verdiği reaksiyondur (Şekil 2.14.) [22].

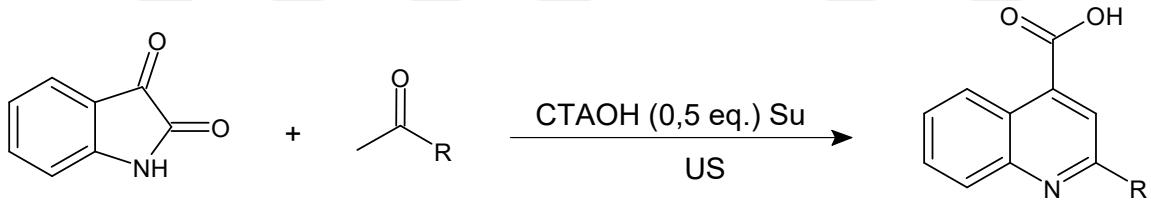


Şekil 2.14. Pfitzinger reaksiyonu

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, Pfitzinger reaksiyonu için katalizör olarak bir sürfaktan olan çevre dostu hekzadesiltrimetilamonyum hidroksit (Şekil 2.15.) kullanılmış ve tepkime ultrasonik ortamda yüksek verimle gerçekleşmiştir (Şekil 2.16.) [23].



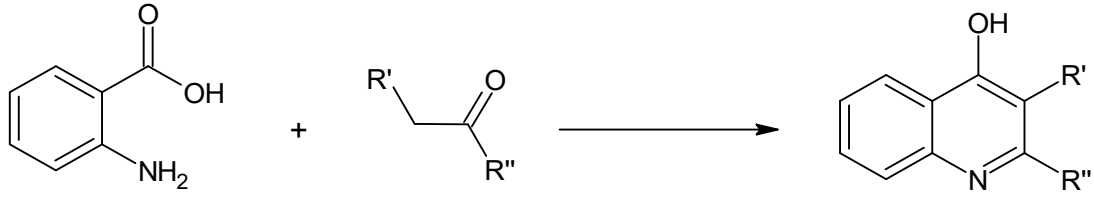
Şekil 2.15. Hekzadesiltrimetil amonyum hidroksit



Şekil 2.16. Kinolin-4-karboksilik asit türevlerinin sentezi

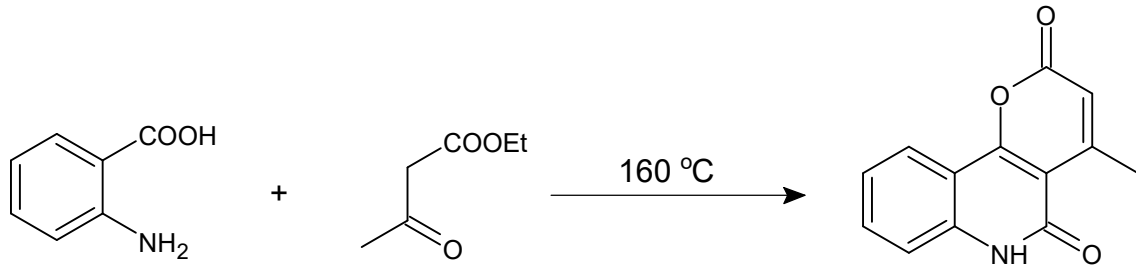
2.2.10. Niementowski reaksiyonu ile kinolin sentezi

Niementowski Reaksiyonu, antranilik asit (o-amino benzoik asit) ve ketonların γ -hidroksikinolin türevi bileşikleri oluşturmak üzere verdiği kimyasal reaksiyondur (Şekil 2.17.) [24].



Şekil 2.17. Niementowski reaksiyonu

Literatürde antranilik asit ile etil asetoasetat bileşiğinin reaksiyonu sonucu pirano[3,2-c]kinolin-2,5-dion türevi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir [24].



Şekil 2.18. Niementowski reaksiyonu ile pirano[3,2-c]kinolin-2,5-dion sentezi

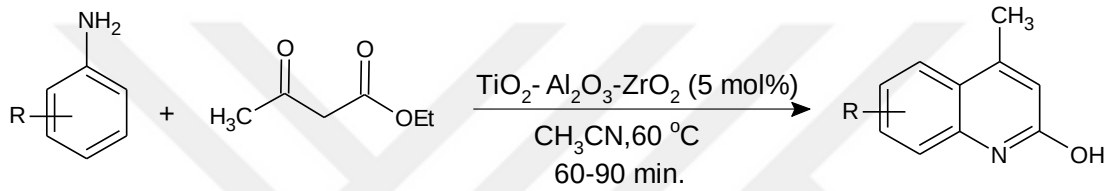
2.3. Kinolin Türevi Bileşiklerin Sentezinde Yeşil Kimya Uygulamaları

Organik bileşiklerin verimli üretimi için yeni sentetik stratejilerin geliştirilmesi, özellikle birçok alanda çeşitli uygulamalara sahip olan ve çeşitli doğal ürün ve ilaçlarda bulunan kinolin türevleri gibi bileşikler söz konusu olduğunda çok önemlidir. Bu nedenle bu bileşikler sayısız araştırma grubunun konusu olmuştur. Son yıllarda sentez yöntemleri hakkında devam etmekte olan çalışmalar yeşil kimya uygulamalarını kapsamaktadır [25]. Sürdürülebilir kimya olarak da adlandırılan yeşil kimya, tehlikeli maddelerin kullanımını ve üretimini en aza indirgeyen veya ortadan kaldıran ürün ve süreçlerin tasarımına odaklanan bir kimya ve kimya mühendisliği alanıdır [26]. Çevreye ciddi tehdit oluşturan tehlikeli, toksik ve yanıcı organik çözücülerin yerini alabilen başka alternatif reaksiyon ortamları bulmak yeşil kimyanın temel amaçlarından biridir. Bu amaçla kullanılan bazı yöntemler şunlardır [27]:

- Süper kritik akışkanlar, iyonik sıvılar, su, polietilen glikol (PEG), triton-x v.b. veya çözücü içermeyen sentez için alternatif reaksiyon ortamı.
- Mikrodalga fırınlar (mikrodalga ısınlama ile hızlı ve homojen ısıtma), ultrasonik ısıtma veya güneş ışığı / UV gibi alternatif enerji kaynakları.
- Geri dönüştürülebilir ve tekrar kullanılabilir katalizörler [27].

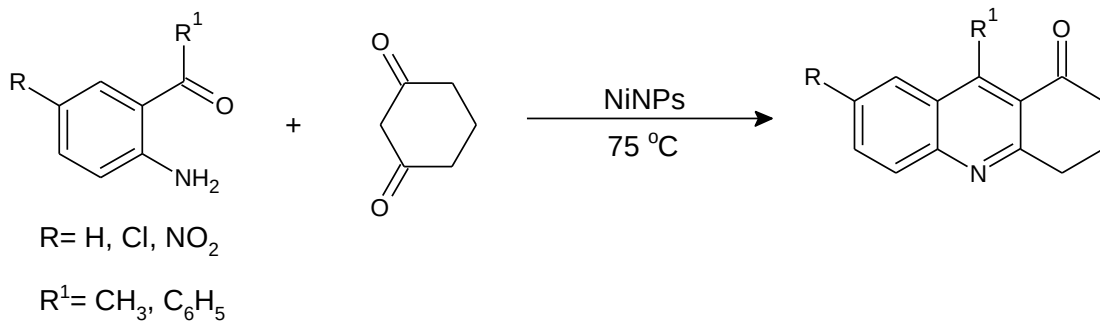
2.3.1. Nanopartiküller kullanarak kinolin türevi bileşiklerin sentezi

Son zamanlarda, metal nano partiküllerin sentezi ve uygulanması benzersiz özellikleri bakımından büyük ilgi görmektedir. Metal nano parçacıklar, birim alan başına daha aktif alanlara dönüşen ve reaksiyon hızlarını maksimize edebilen böylece katalizör tüketimini en aza indiren karakteristik bir yüksek yüzey alanına sahiptir. Literatürde, kinolin türevi bileşiklerin sentezi için yeni, tekrar kullanılabilir nano yapıli katalizör olarak TiO_2 , Al_2O_3 , ZrO_2 gibi yapılar yer almaktadır. Aşağıda (Şekil 2.19.), bu reaksiyonlardan biri örnek olarak verilmiştir [28].



Şekil 2.19. Nanopartiküller kullanılarak kinolin türevlerinin sentezi

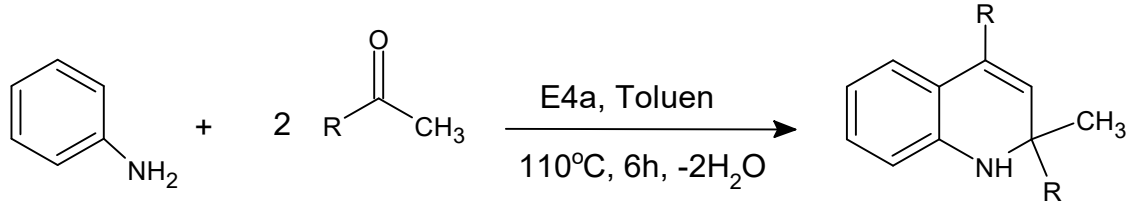
Farklı bir araştırmada (Şekil 2.20.), sulu yaprak ekstraktından biyolojik olarak üretilen nikel nanoparçacıklar (80-100 nm) kullanarak Friedländer reaksiyonu ile yüksek verimli, çevre dostu, çözücü içermeyen bir protokol izlenerek kinolin türevi bileşikler elde edilmiştir [29].



Şekil 2.20. Nikel nanoparçacıkları kullanarak kinolinlerin sentezi

2.3.2. Zeolit katalizör kullanılarak kinolin türevi bileşiklerin sentezi

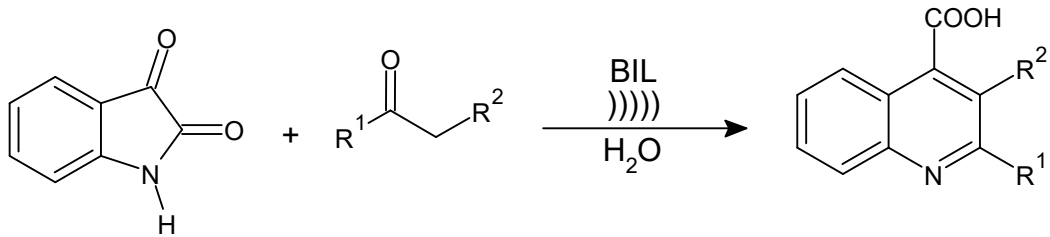
Ticari olarak da temin edilebilen bir zeolit olan E4a, arttırılmış asidite ile E4(Ersorb-4)'ün bir modifikasyonudur. Bu zeolit sadece su, hidroklorik asit, amonyak, metanol gibi küçük molekülleri emebilir. Şekil 2.21.'deki tepkimede Hegedus v.d. tarafından katalizör olarak E4a kullanılarak kinolin türevi bileşiklerin sentezi gösterilmiştir [30].



Şekil 2.21. Zeolit katalizör (E4a) kullanılarak kinolin türevi bileşik sentezi

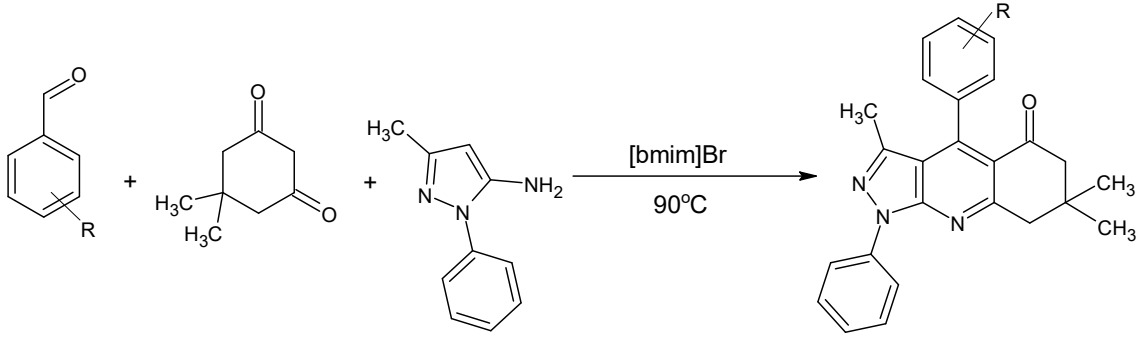
2.3.3. İyonik sıvı katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi

Literatürde imidazolyum katyonuna dayanan bazik iyonik sıvı (BIL)'nın, kinolin sentezi için sulu ortamda ultrasonik ısıma yoluyla isatin bileşiğinin ketonlarla reaksiyonunu verimli bir şekilde katalizlediği bildirilmiştir (Şekil 2.22.). BIL'lerin ve ultrasonik ısımanın kullanılması bu reaksiyonun oda sıcaklığında gerçekleşmesini desteklemiştir [31].



Şekil 2.22. Bazik iyonik sıvı katalizörlüğünde kinolin türevi bileşik sentezi

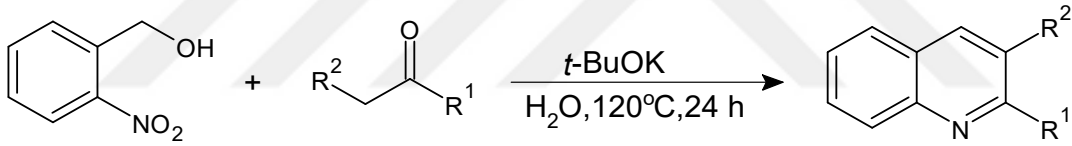
Shi ve Yang, aromatik aldehytler, 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion ve 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol bileşiklerinin herhangi bir katalizör kullanmadan iyonik sıvı içinde üç bileşenli reaksiyonu ile 4-aril-3,7,7-trimetil-1-fenil-7,8-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5(6*H*)-on sentezlemişlerdir. Bu protokol kolay çalışma yöntemi, daha ılımlı reaksiyon koşulları, kısa reaksiyon süresi ve çevreye zarar vermeyen bir prosedüre sahip olma avantajlarına sahiptir (Şekil 2.23.) [32].



Şekil 2.23. İyonik sıvı varlığında pirazolokinolinon türevi bileşiklerin sentezi

2.3.4. Sulu ortamda kinolin türevi bileşiklerin sentezi

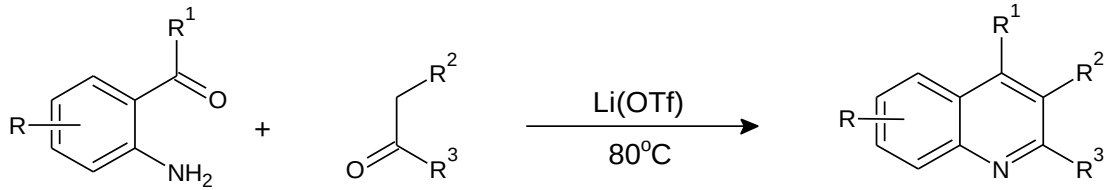
Literatürde (Şekil 2.24.), ucuz ve kararlı bir bileşik olan 2-nitrobenzil alkolden başlayarak çözücü olarak suyun kullanıldığı ve metal kullanımı gerekmeyen bir yöntem ile kinolin türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon, bir baz (potasyum tert-butoksit) tarafından katalizlenmektedir [33].



Şekil 2.24. Sulu Ortamda Kinolin Sentezi

2.3.5. Metal triflat katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi

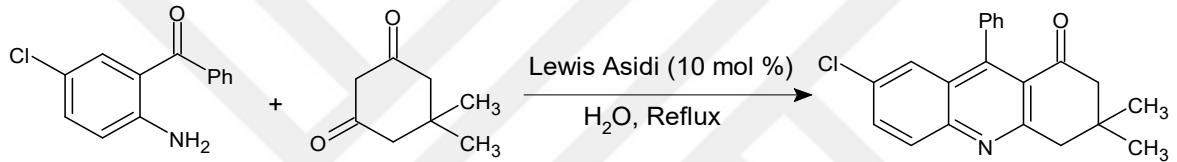
Literatürde çözücüsüz ortamda hızlı ve etkin bir katalizör olarak lityum triflat (LiOTf) kullanılarak bir o-aminoaril keton ya da o-aminoaril aldehitin karbonil bileşiği ile Friedländer reaksiyonu sonucu bir dizi kinolin türevi bileşik hazırlanmıştır (Şekil 2.25.). Protokol, yüksek verimle işlevselleştirilmiş kinolin türevlerine yönelik pratik bir yöntem sunar. Ayrıca katalizörün kolayca geri kazanılabilir olması ve neme karşı daha az hassas oluşu protokolün avantajlarından [34].



Şekil 2.25. Katalizör olarak lityum triflat kullanılarak kinolin türevi bileşiklerin sentezi

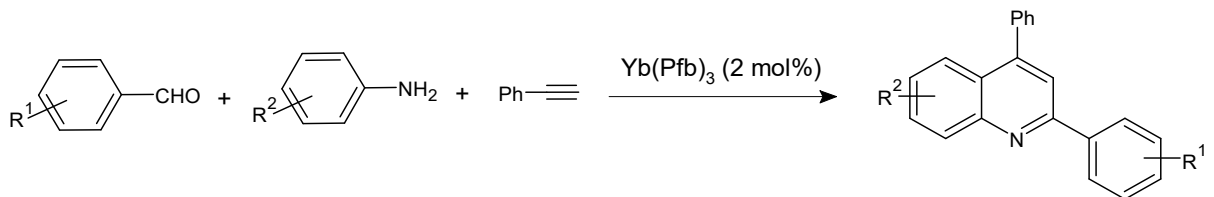
2.3.6. Lewis asit katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi

Literatürde Friedländer reaksiyonu ile Lewis asidi kullanılarak kinolin türevi bileşiklerin sentezi için yeşil bir yöntem açıklanmıştır (Şekil 2.26.). İncelenen Lewis asitleri içinde $Zr(NO_3)_4$ ve $Zr(HSO_4)_4$ nın daha etkili oldukları bulunmuştur [35].



Şekil 2.26. Lewis asit katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi

Farklı bir literatür çalışmasında (Şekil 2.27.), çözücüsüz ortamda iterbiyum pentaflorobenzoat'ın ($Yb(Pfb)_3$) katalizörlüğünde aldehit, alkin ve amin bileşiklerinin tek kap yöntemi ile tepkimesi sonucunda 2,4-disüstitüe kinolin türevi bileşikler sentezlenmiştir [36].

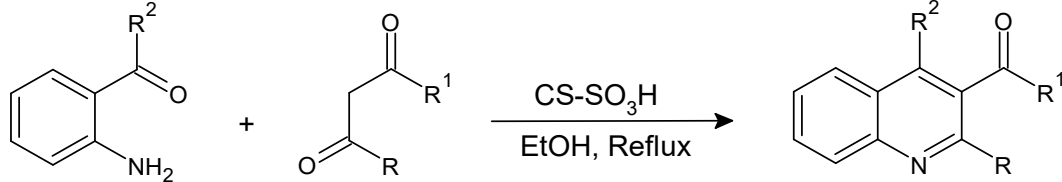


Şekil 2.27. Çözücüsüz ortamda Lewis asit katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi

2.3.7. Kitosan sülfonikasit katalizörlüğünde kinolin türevi bileşiklerin sentezi

Kitosan sülfonikasit ($CS-SO_3H$), yüksek verimle kinolin türevlerinin sentezlenmesinde katalizör olarak kullanılmıştır. Geri dönüştürülebilir ve biyolojik olarak parçalanabilen

Kitosan-SO₃H kullanımı, literatürde bildirilen asit katalizli yöntemlere kıyasla reaksiyonu oldukça basit, daha uygun ve ekonomik olarak uygulanabilir hale getirmiştir (Şekil 2.28.). Nano gözenekli yapıya sahip CS-SO₃H, kapsüllenmiş reaktanlar ile bu kimyasal reaksiyon için nanoreaktör görevi görmüştür [37].

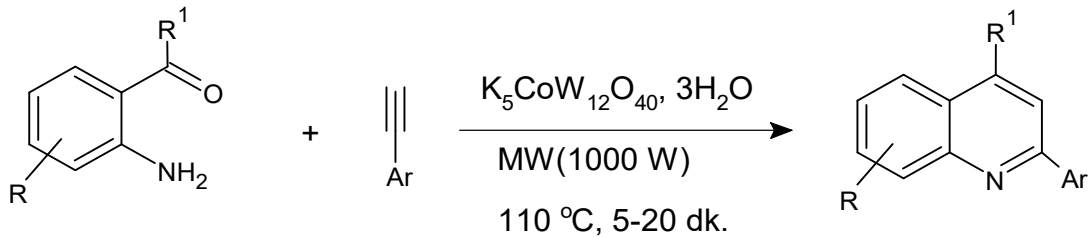


Şekil 2.28. Kitosan-SO₃H katalizörlüğünde kinolin türevi bileşik sentezi

2.3.8. Mikrodalga destekli kinolin türevi bileşiklerin sentezi

Mikrodalga, enerjiyi doğrudan iki mekanizma ile moleküler ısıtma olarak bilinen reaktif türlere aktarır. Bunlar ((i) dipol rotasyonu ve (ii) iyonik iletim'dir. Mikrodalga hem elektrik hem de manyetik alandan oluşur, ancak yalnızca elektrik alanı bir maddeyi ısıtmak için enerji aktarır. Mikrodalga sentezi, enerji tüketimini ve reaksiyon süresini azaltır [38].

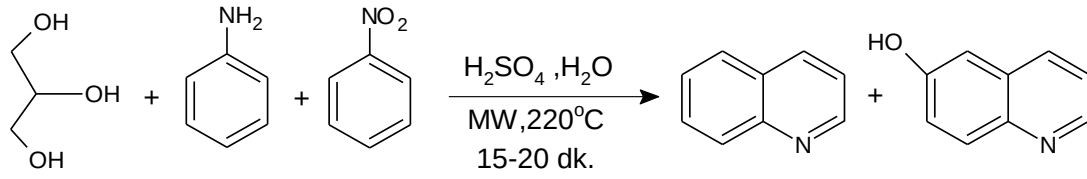
Literatürde bir dizi 2,4-disübstitüe kinolin bileşiği, mikrodalga destekli ortamda ve çözücü içermeyen koşullar altında yeniden kullanılabilen ve çevre dostu bir katalizör olan K₅CoW₁₂O₄₀.H₂O'nun varlığında çeşitli 2-aminoaril ketonların arilasetilen türevleri ile tek kap reaksiyonu sonucunda sentezlenmiştir (Şekil 2.29.) [39].



Şekil 2.29. Mikrodalga destekli kinolin sentezi

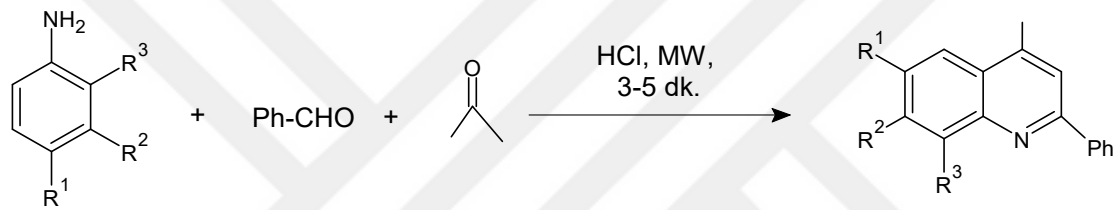
Bunun yanı sıra literatürde reaktif olarak gliserol, nitrobenzen ve p-aminofenol veya p-nitrofenol kullanılarak bir Skraup reaksiyonu ve Bamberger düzenlemesi geliştirilmiştir. Hidroksikinolin 220° C'de mikrodalga ısınlama altında elde edilmiştir (Şekil 2.30.) [40]. Araştırmacılar, nitrobenzen ve p-nitrofenolün nitro grubunun uygulanan reaksiyon koşulları altında azaldığını ve dolayısıyla kinolin yapısında bir aromatik halka kaynağı

haline geldiğini doğrulamışlardır. Ayrıca su varlığında reaksiyon veriminin önemli ölçüde arttığı da bildirilmiştir [40].



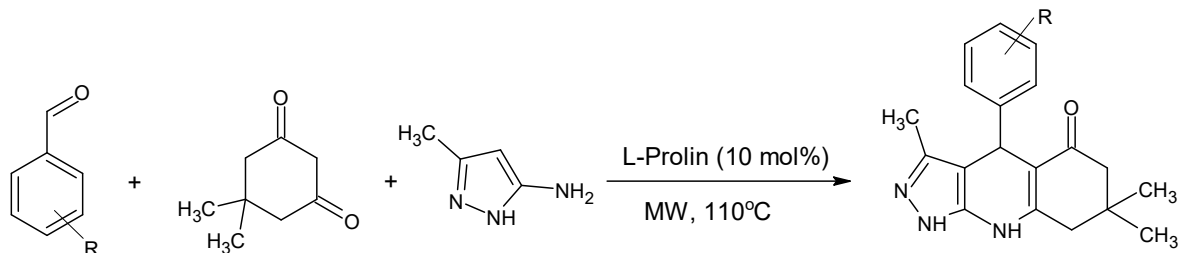
Şekil 2.30. Sulu ortamda mikrodalga destekli sentez

Literatürde ayrıca alümina destekli hidroklorik asit katalizörlüğünde mikrodalga ortamında arilamin, aseton ve benzaldehit bileşiklerinin Doebner tipi çok bileşenli reaksiyonu ile kinolin sentezi de bildirilmiştir (Şekil 2.31.) [41].



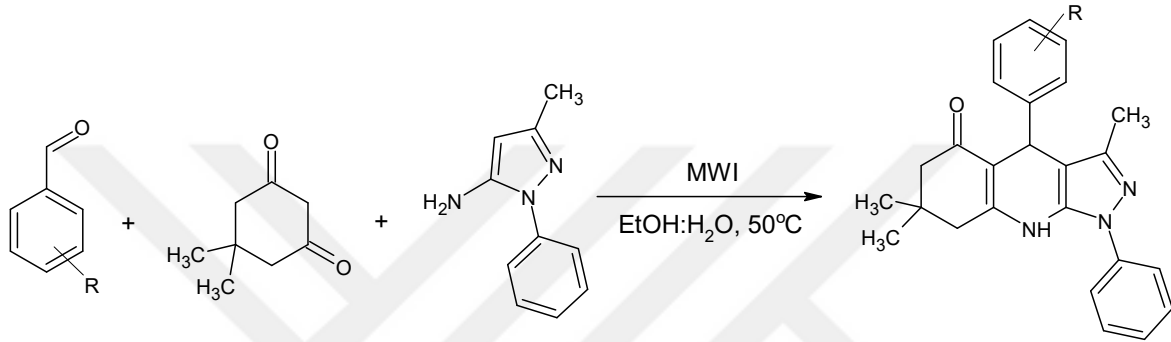
Şekil 2.31. Mikrodalga ortamında HCl katalizli sentez

Literatürde, L-prolin'in dimedon, 3-metil-1H-pirazol-5-amin ve çeşitli aril aldehytleri içeren pirazolokinolinon bileşiklerinin üç bileşenli sentezi için çözücü içermeyen ılımlı koşullar altında etkili bir organokatalizör olduğu bildirilmiştir. Reaksiyonun basitliği, yüksek verimi ve çevre dostu olması bu yöntemin sunduğu çeşitli avantajlardır. Bunun yanı sıra, tepkimenin diğer dikkat çekici yönü, katalizörün reaksiyondaki asimetric induksiyonu etkileme kabiliyetidir. İlginç bir şekilde, verimli bir katalizör olmasının yanı sıra, L-prolin'in sentezlenen pirazolokinolinon türevlerinde enantioseçicilik sağladığı da gözlemlenmiştir (Şekil 2.32.) [42].



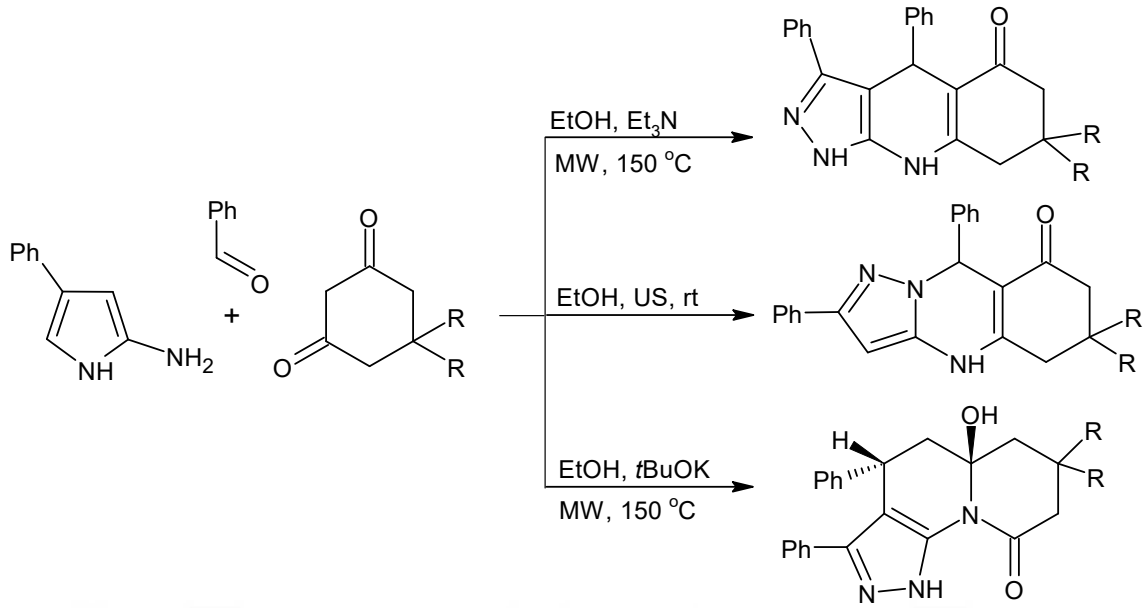
Şekil 2.32. L-prolin katalizli mikrodalga destekli sentez

Jonnalagadda ve arkadaşları, yeni pirazolo-[3,4-*b*]-kinolin türevlerinin sentezi için reaksiyon ortamı sulu etanol olan kolay, hızlı ve çevre dostu mikrodalga destekli çok bileşenli tek kap protokolü tasarlamışlardır (Şekil 2.33.). Yeni pirazolo-[3,4-*b*]-kinolin türevleri, seçilen aril aldehit, dimedon ve 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol bileşiklerinden yüksek verimle (%91-98) sentezlenmiştir. Yöntemin kolay kullanılabilen, tek basamaklı basit çalışma prosedürü, ılımlı reaksiyon koşulları, kısa reaksiyon süresi (yaklaşık 10 dk), yüksek seçicilik ve yan ürün oluşumunun olmaması çarpıcı özellikleridir [43].



Şekil 2.33. Pirazolo-[3,4-*b*]-kinolin türevlerinin eldesi için üç bileşenli sentetik metod

Literatürde Chebanov ve arkadaşları tarafından 1,4,6,7,8,9-hekzahidro-1*H*pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5-on bileşikleri, 5,6,7,9-tetrahidropirazolo[5,1-*b*]kinazolin-8-on bileşikleri ve 5a-hidroksi-4,5,5a,6,7,8-hekzahidropirazolo[4,3-*c*]kuinolizin-9-on bileşikleri; 5-amino-3-fenilpirazol, halkalı 1,3-dikarbonil bileşikleri ve aromatik aldehitlerden başlayarak sentezlenmiştir. Refluks koşulları altında etanol içinde üç bileşenli tepkime ile, pirazolokinolinon ve pirazolokinazolinon türevleri karışım halinde elde edilmiştir. Tepkime 150 °C'de mikrodalga veya geleneksel ısıtma ile trietilamin bazı varlığında yapıldığında, pirazolokinolinon türevleri (Hantzsch-tipi dihidropiridinler) oluşumu ile sonuçlanmıştır. Öte yandan, nötr koşullar altında oda sıcaklığında sonikasyon kullanılması, izomerik pirazolokinazolinonların (Biginelli tipi dihidropirimidinler) oluşumunu kolaylaştırmıştır. Bu ürünler, yüksek sıcaklıklarda katalizör olarak trimetilsililkloridin varlığında gerçekleştirildiğinde de elde edilebilmiştir. Potasyum tert-butoksit gibi nükleofilik bir baz varlığında 5a-hidroksi-4,5,5a,6,7,8-hekzahidropirazolo[4,3-*c*]kuinolizin-9-on bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 2.34). [44].



Şekil 2.34. 5-Aminopirazol, aromatik aldehit ve 1,3-dikarbonil bileşiklerinin reaksiyonu

2.3.9. Ultrasonik ortamda kinolin türevi bileşiklerin sentezi

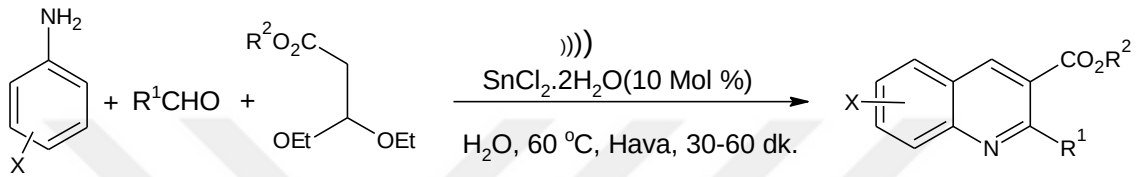
Ultrasonun kimyasal reaksiyonlara etkisi ilk olarak 1927'de Richards ve Looms tarafından bildirilmiştir. Fakat 50 yıldan uzun bir süre, kimyagerler tarafından ultrasonik ışıma çok fazla ilgi gösterilmemiştir [45]. Ancak 1980'lerden bu yana, 20 kHz ila 1 MHz frekans aralığında ultrasonik ışıma yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimyasal sentezde (organik, inorganik) birçok reaksiyonun gerçekleşme oranında bir artış sağladığı bilinmektedir [46]. Ultrasonik ışıma sıvılarda kimyasal aktivasyonu arttırmak için farklı frekans aralığında kullanılabilir. Aktivasyon, bir basınç dalgasının bir sıvının içinde yayıldığında oluşan mikrometre boyutunda kabarcıkların oluşması, büyümesi ve çökmesini içeren kavitasyondan kaynaklanır. Artan reaksiyon verimi ve reaksiyon oranları, ses dalgalarıyla ilişkili mekanik etkilerden kaynaklanmaktadır [47].

Geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında, birçok organik sentez, ultrasonik ortamda daha yüksek verimlerle, daha yüksek seçicilikle, daha kısa reaksiyon sürelerinde ve daha ılımlı reaksiyon koşullarında etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir [48].

Low C. M. R., sonokimyasal reaksiyon koşullarının biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezi ile tam olarak uyumlu olduğunu bildirilmiştir [49]. Ultrasonik ışıma yöntemi biyoloji, biyokimya, diş hekimliği, coğrafya, jeoloji, tıp, vb. gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılan çok yönlü bir tekniktir. Genel olarak kolay, çevre dostu ve uygun maliyetli bir yöntem olarak kabul edilir. Günümüzde esas olarak, insan vücudunun

invazif olmayan taranması, kas suşlarının tedavisi, kan pıhtılarının giderilmesi ve kanser tedavisi için endüstride ise homojenizasyon, sondaj, temizlik vb. amaçlarla kullanılmaktadır [49].

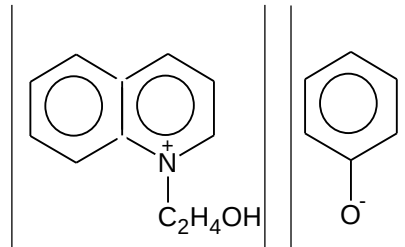
Literatürde yapılan bir çalışmada $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde, çözücü olarak su kullanılan ve ultrasonik ortamda gerçekleştirilen tepkime ile kinolin türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 2.35.). Reaksiyon, hava oksijeni varlığında 3 bileşenli bir anilin, aldehit ve etil 3,3-dietoksipropionat başlangıç maddeleri ile istenen ürünleri yüksek verimlerle elde etmeyi sağlamıştır [50].



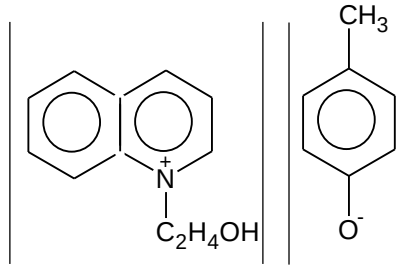
Şekil 2.35. Ultrasonik ortamda sentez

2.4. Kinolin Türevi Bileşiklerin Sanayide Kullanım Alanları

Kinolin bileşiklerinin literatürde piller için korozyon önleyici olarak kullanımı bildirilmiştir [51]. Geleneksel olarak cıva, çinko-manganez piller için inhibitör olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kirlilik kontrolü konusundaki endişelerin artmasıyla birlikte, pillerde cıva kullanımı engellenmeye çalışılmaktadır. Literatürde hidroksietilkinolin kuaterner amonyum fenolat (Şekil 2.36.) ve hidroksietilkinolin kuaterner amonyum para-metil fenolat (Şekil 2.37.) bileşiklerinin bir dereceye kadar korozyon önleyici olarak etki yaptıkları belirlenmiştir. Oldukça iyi inhibe edici etki sergileyen bu bileşiklerin çinko yüzeyinde kararlı bir şekilde adsorbe edilebildiği de bildirilmiştir [52].

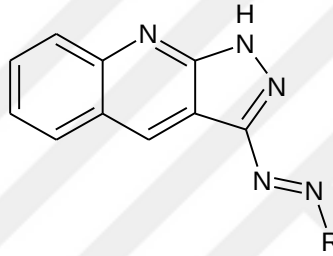


Şekil 2.36. Hidroksietilkinolin kuaterner amonyum fenolat



Şekil 2.37. Hidroksietilkinolin kuaterner amonyum para-metil fenolat

Kinolin ve kinazolin türevi bileşikler, heterosiklik sisteme sahip birçok bileşik gibi boyar madde endüstrisinde ara ürün olarak kullanılmaktadır [53]. Literatürde, 3-amino-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]kinolin türevi bileşik, bir dizi heterohalkalı monoazo boyası verecek şekilde sentezlenmiştir (Şekil 2.38.) [53].

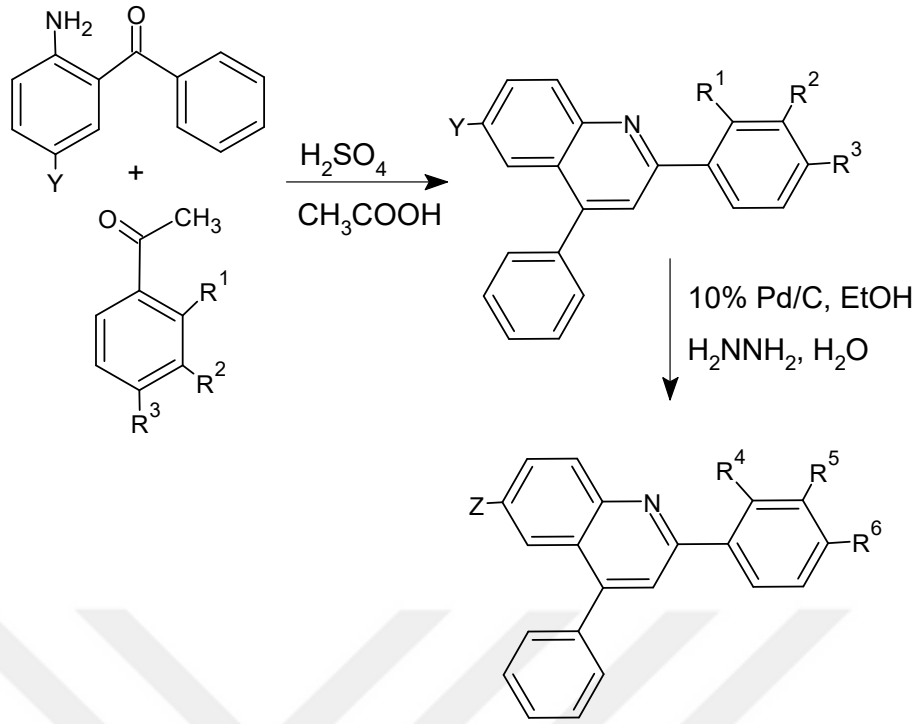


Şekil 2.38. 3-Amino-1*H*-pirazolo(3,4-*b*)kinolin türevi bileşik

2.4.1. Kinolin bileşiklerinin organik yarı iletken potansiyeli

Organik maddelerden oluşan elektronik cihazlar, düşük imalat maliyeti, basit ve ucuz işleme, kimyasal değişim imkanı, düşük sıcaklıkta işleme gibi özel faydalara sahiptir ve inorganik yarı iletkenlerle uyumlu bir şekilde davranırlar. Organik yarı iletkenler, hem yarı iletken malzemelerin hem de organik bileşiklerin avantajlarını birleştiren bir malzeme türüdür [54].

Kinolin bileşiklerinin organik yarı iletken potansiyelinin değerlendirilmesi amacıyla Nedeltchev A. K., Han H., & Bhowmik P. K. tarafından Friedländer reaksiyonu ile yeni bir konjuge kinolin amin sınıfı hazırlanmıştır (Şekil 2.39.). Hücre zarlarının, proteinlerin ve DNA'nın tespitinde kullanılan florofor (ışık uyarımı üzerine ışığı yeniden yayabilen kimyasal bileşik) gibi davranan aminokinolinler, organik yarı iletkenler olarak potansiyel performans gösterdiği bildirilmiştir [55].

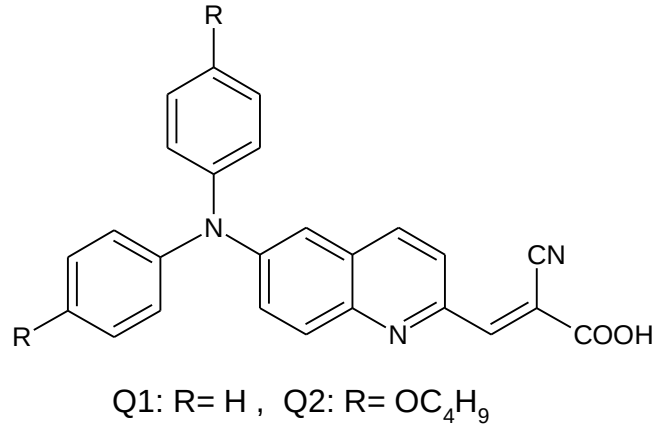


Şekil 2.39. İki basamakta kinolin amin sınıfı bileşiklerin sentezi

2.4.2. Kinolin bileşiklerinin güneş pilleri için kullanımı

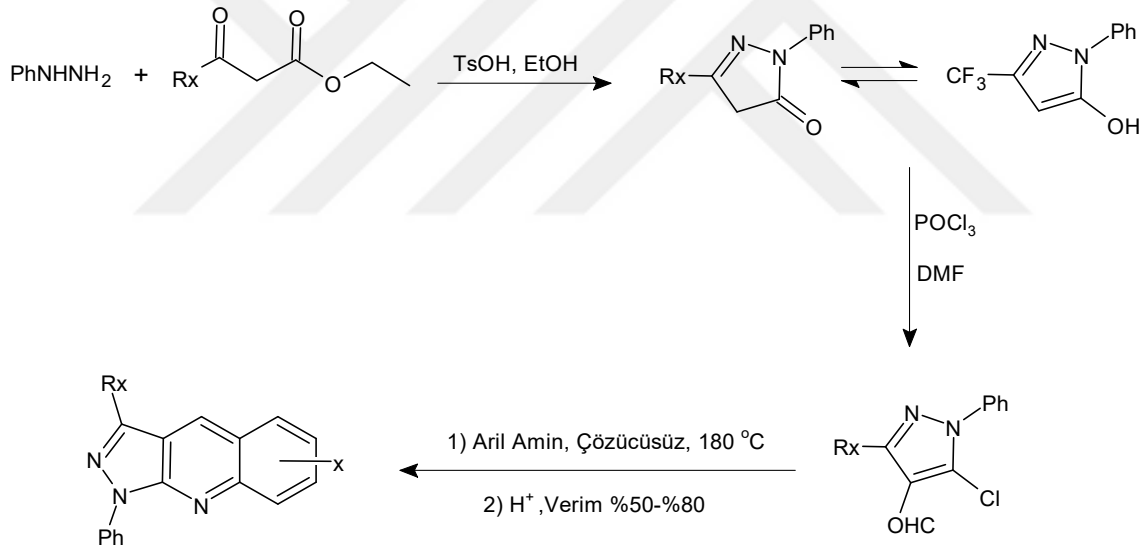
Son yıllarda artan enerji talepleri fosil yakıt kaynaklarının azalması ve küresel ısınma gibi çevresel konular temiz, yenilenebilir enerji kaynaklarının aranmasına yol açmıştır. Silikon güneş pilleri gibi geleneksel inorganik yarı iletken güneş pillerinin en umut verici alternatiflerinden biri olarak, boyaya duyarlı güneş pilleri (DSSC), yüksek foto-akım dönüşüm verimleri nedeniyle ilgi görmektedir [56].

Literatürde boyaya duyarlı güneş pilleri (DSSC) çalışmalarında kinolin türevi bileşiklerin etkinliği değerlendirilmiş ve fotofiziksel, elektrokimyasal ve fotovoltajik özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen kinolin türevleri (Şekil 2.40.) farklı elektron eksikliği olan boyaların güneş enerjisinden elektrik enerjisi elde edilmesinde verimli bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir [57].



Şekil 2.40. Güneş pilleri için kullanılabilecek kinolin türevi bileşikler

Ayrıca literatürde bir dizi triflorometillenmiş-pirazolo[3,4-*b*]kinolin (CF₃-PQ) türevi bileşik sentezlenmiş ve bunların organik elektronik materyal olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Şekil 2.41.) [58].



Şekil 2.41. Organik elektronik materyal sentezi

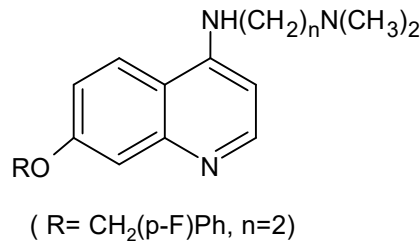
2.5. Kinolin Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Özellikleri

2.5.1. Antitümör aktivite

Günümüzde, tek başına veya kombinasyon halinde insanda kanseri tedavi etmek için farklı etki mekanizmalarına sahip geniş kapsamlı sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca birçok bileşik klinik çalışmaların farklı fazlarındadır. Sitotoksik ilaçların çoğunun ana birimi, kanserli ve normal hücre tipleri arasında ayırım yapmaz ve sıklıkla kümülatif ve doz sınırlaması olan toksik yan etkilere sebep olur. Halen tek başına veya kombinasyon halinde kanseri tedavi etmek için çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır ve bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir [59].

DNA'yı birbirine bağlayan antitümör ilaçlar bu alanda artan ilgi odağıdır. İnterkalatif DNA bağlama özellikleri için çeşitli kinolin sistemleri incelenmiştir. Literatürde fonksiyonelleştirilmiş kinolin ve bunların benzo/hetero-kaynaşmış analoglarının sentezinde, α -oksoketen-N,S-asetallerin, Vilsmeier reaktifi ile reaksiyonu yer almaktadır. Bu tür çalışmaların sonuçları, klinik kullanım için yeni ve gelecek vaat eden antikanser ajanların tasarlanmasında yararlı olmuştur [60].

Literatürde 7-(4-florobenziloksi)N-(2-(dimetilamino)-etil)kinolin-4-amin'in (Şekil 2.42.) insan tümör hücre hatlarına karşı güçlü bir ajan olduğu bulunmuştur ve kinolin türevlerinin, yeni antitümör ilaçların geliştirilmesine aday olabileceği bildirilmiştir [61].



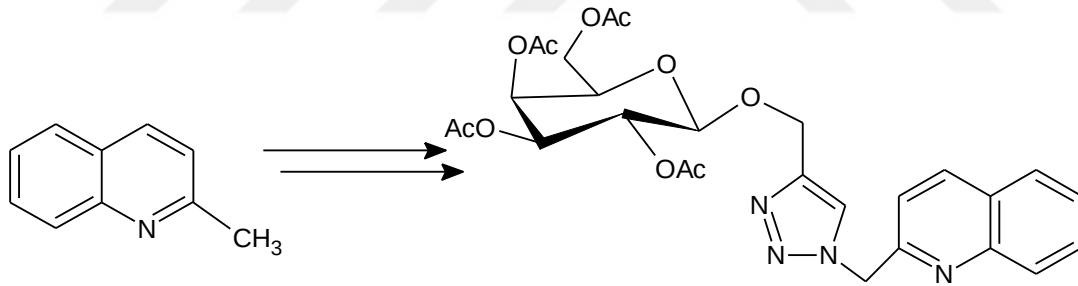
Şekil 2.42. Antitümör ajan olarak kinolin türevleri

Kinolin bileşiklerinin tam potansiyelini optimize etmek için SAR (yapı-aktivite ilişkisi) temelli çalışmalar muhtemelen önemli bir rol oynamaya devam edecektir [62].

2.5.2. Antitüberküloz aktivite

Tüberküloz (TB) son yıllarda küresel bir halk sağlığı sorunudur. Esas olarak *Mycobacterium tuberculosis*'in çeşitli suşlarından kaynaklanan TB, eski zamanlardan beri yüksek enfeksiyon oranına sahip oldukça bulaşıcı ve kronik bir hastalıktır. Son 50 yıldan beri uzun süreli tüberküloz tedavisi için çoklu ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Geleneksel antibiyotiklere direnç gelişimi nedeniyle, *M. tuberculosis* ile mücadele için yeni terapötik stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Umut verici bileşikler arasında bulunan kinolin bileşikler, özellikle ilaç sentezlemek için yaygın olarak ilk bileşikler olarak kullanılır. Bazı kinolin temelli bileşikler ayrıca etkili anti-TB aktivitesi gösterirler. Bu geniş biyolojik ve biyokimyasal aktivite yelpazesi, çok sayıda yapısal olarak çeşitli türevlerin üretilmesine izin veren kinolinin sentetik çok yönlülüğü ile daha da kolaylaşmıştır [63].

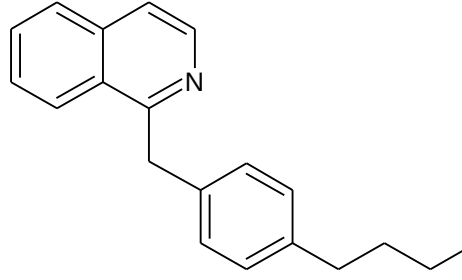
Literatürde, kinolin ile birleşmiş triazol bileşiklerinin sentezi ve antitüberküloz aktivitelerinin incelendiği görülmüştür. Bu çalışmada ucuz ve ticari olarak temin edilebilen 2-metilkinolinden başlayarak sentezlenen bileşiklerin güçlü antitüberküloz aktivite sergilediği belirlenmiştir. Özellikle (Şekil 2.43.)'de gösterilen bileşiğin yüksek anti-TB aktivite gösterdiği bildirilmiştir [64].



Şekil 2.43. Kinolin ile birleşmiş triazol bileşiği

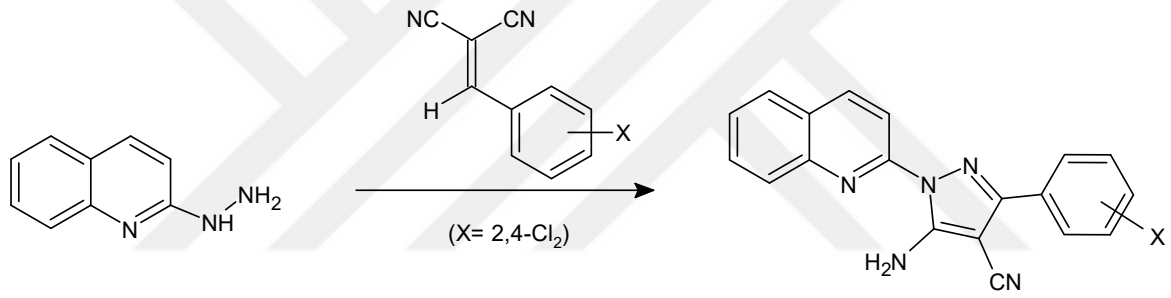
2.5.3. Antifungal aktivite

Patojenik mantarların insan epitelyumuna yapışması için glikosilfosfatidilinositol (GPI) bağlı hücre duvarı mannoproteinleri gereklidir. 1-[4-bütıl-benzil-izokinolin] (BIQ) 'in (Şekil 2.44.), *Saccharomyces cerevisia* (tomurcuklanan bir maya türü) hücre duvarı lokalizasyonunu inhibe eden yeni bir antifungal türevi olduğu bildirilmiştir [65].



Şekil 2.44. 1-[4-Bütıl-benzıl-izokinolin] (BIQ) bileşiği

Faklı bir çalışmada 2-hidrazinilkinolin bileşiğinin ariliden malononitril türevleriyle reaksiyonu sonucu elde edilen 5-amino-4-siyano-3-arıl-pirazol türevlerinin antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 2.45.) [66].

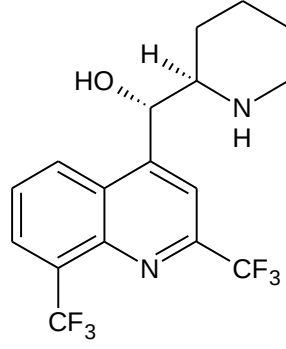


Şekil 2.45. Pirazol türevlerinin sentezi

2.5.4. Antimalarial aktivite

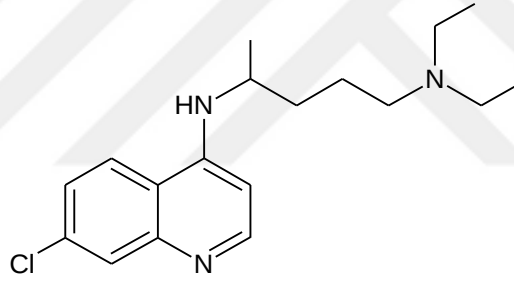
Sıtma, bulaşıcı hastalık kaynaklı insan ölümüne sebep olan önemli bir tropik paraziter hastalıktır. Bugün sıtma hastalığının binden fazla ülkede etkisi devam etmektedir. Afrika, Hindistan, Güneydođu Asya ve Güney Amerika'da her yıl yaklaşık 500 milyon insan sıtmaya maruz kalmaktadır. Bu insanların yaklaşık 2,5 milyonu ölmektedir. Sıtmaya karşı geliştirilen ilaçlara karşı direncin artması ilaç arayışlarının devamlılığını gerektirmektedir [67].

İyi bilinen bir kinolin türevi ve antimalarial ilaç olan Meflokin (Şekil 2.46.), bugün sayısız yan etkisine rağmen hala kullanılmaktadır. Ayrıca, bazı analoglarının, antitüberküloz aktivitelerinin yanı sıra çok iyi antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [68].



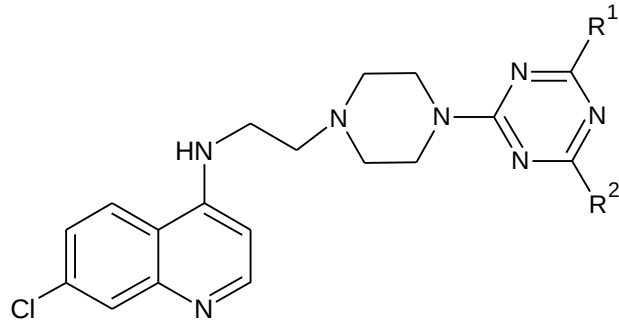
Şekil 2.46. Meflokin bileşiği

Kinolin türevi olan klorokin (CQ) (Şekil 2.47.) bileşiği de güvenli, ekonomik ve etkili bir antimalarial ilaçtır. Ancak parazitlerin (*P. falciparum*'un (P) gibi) CQ ve diğer ilgili antimalarial ilaçlara direncinin hızlı bir şekilde artması terapötik seçenekleri önemli ölçüde azaltmaktadır ve yeni uygulamalara ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır [67].



Şekil 2.47. Klorokin(CQ) bileşiği

Literatürde bir dizi yeni 4-amino-kinolintriazin sınıfı bileşik elde edilmiş ve *P. falciparum*'un CQ'ye duyarlı suşuna incelenmiştir. Şekil 2.48.'de gösterilen bileşiğin, % 99'dan fazla etki gösterdiği bildirilmiştir [67].



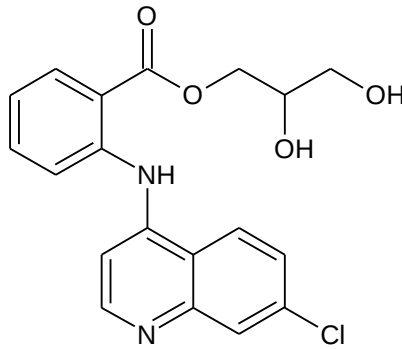
(R¹= Piperidin, R²= Sikloheksilamin)

Şekil 2.48. 4-Aminokinolinotriazin türevi bileşik

2.5.5. Analjezik aktivite

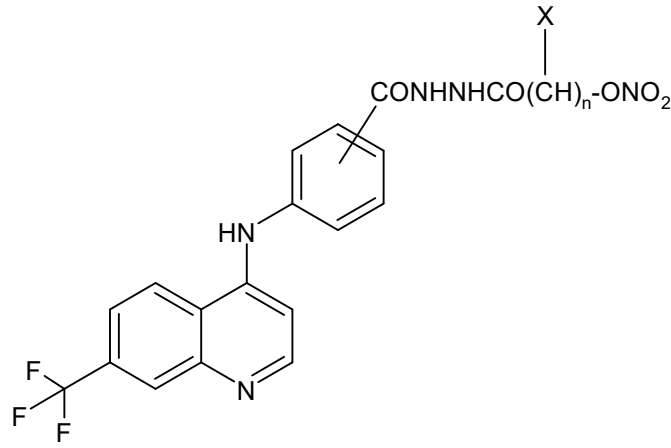
Ağrı, doğrudan doku hasarıyla ilişkili koşullara yanıt olarak ortaya çıkar. Opiatlar ve steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ağrıyı önlemek ve tedavi etmek için yaygın olarak reçete edilen analjeziklerdir [69].

Klinik olarak kullanılan, glafenin (Şekil 2.49.) ve fluclofenin gibi bazı Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAID), sırasıyla kinolin kısmı üzerinde 7-kloro veya 8-triflorometil sübstitüe kinolin türevleridir [70].



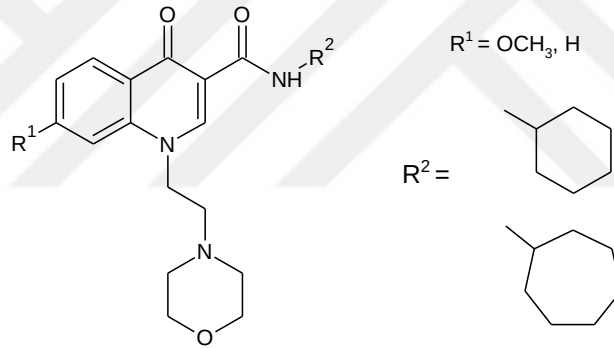
Şekil 2.49. Glafenin bileşiği

Literatürde ayrıca, yan etkisi daha az ilaçların keşfine yönelik yapılan çalışmalarda nitrat fonksiyonlu antranilik asit türevlerinin, glafenin bileşiği ile karşılaştırılabilir analjezik profil gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.50.) [70].



Şekil 2.50. Analjezik aktivite gösteren kinolin türevi bileşik

(Şekil 2.51.)’de literatürde analjezik aktivite gösterdiği bildirilmiş diğer kinolin türevi bileşiklere örnekler verilmiştir [71].

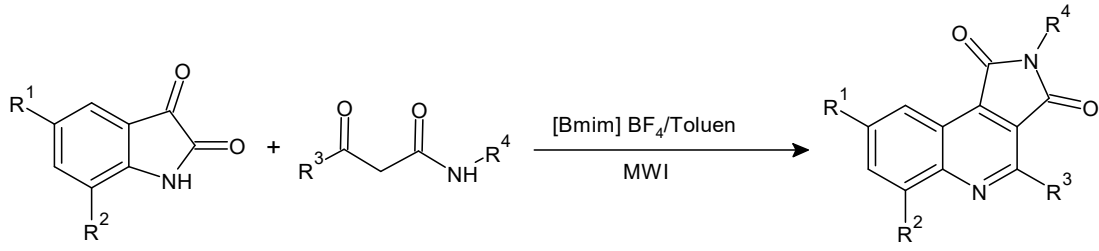


Şekil 2.51. Analjezik aktivite gösteren diğer kinolin türevleri örnekleri

2.5.6. Antibakteriyel aktivite

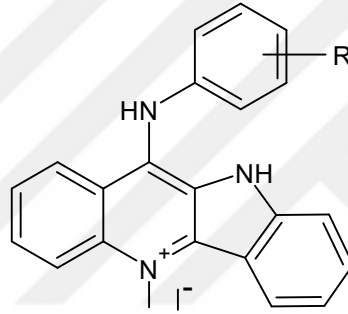
Bakteriler insan vücudunda çok çeşitli hastalıklara neden olabilirler. Bunlara karşı geliştirilmiş birçok ilaç bulunmaktadır ancak özellikle antibiyotik türevi ilaçlara karşı direncin artması yeni moleküllerin geliştirilmesine yönelik araştırmaların devamının önemli olduğunu göstermektedir [72].

Literatürde bir seri pirozolo[3,4-c]kinolin-1,3-dion türevi bileşik mikrodalga destekli reaksiyon ile sentezlenmiş (Şekil 2.52.) ve Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşiklerin etkili antibakteriyel aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir [73].



Şekil 2.52. Pirozolo[3,4-c]kinolin-1,3-dion bileşiklerinin sentezi

Literatürde ayrıca N-metilbenzofuro[3,2-*b*]kinolin ve N-metilbenzoindolo[3,2-*b*]kinolin türevlerine dayanarak bir dizi yeni kuaterner piridinyum bileşiğinin oluşturulduğu ve bunların önemli patojenlere karşı antibakteriyel aktivitelerinin araştırıldığı görülmüştür (Şekil 2.53.). *In vitro* çalışmalar sonucunda, güçlü antibakteriyel aktivite gösterdikleri ve etkili birer inhibitör olarak işlev görebilecekleri bildirilmiştir [74].



Şekil 2.53. N-metilbenzoindolo[3,2-*b*]kinolin türevi bileşik

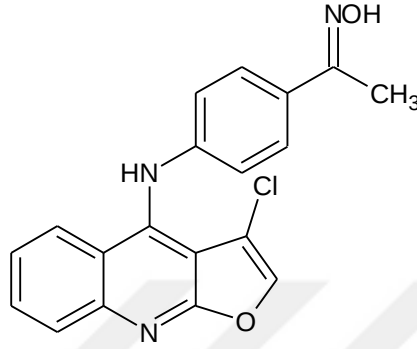
2.5.7. Anti-inflamatuar aktivite

Bağışıklık sisteminin enfeksiyon veya tahriş gibi zararlı uyaranlara ilk tepkisi olan iltihap, iltihabik cevabı çoğaltan ve olgunlaştıran bir dizi biyokimyasal olaydan oluşur. Organizma tarafından zararlı uyaranları çıkarmak ve iyileşme sürecini başlatmak için koruyucu bir girişimdir. Bununla birlikte, kontrol edilmezse, inflamasyon çok çeşitli akut, kronik ve sistemik inflamatuvar bozukluklara yol açabilir. Kronik inflamasyonla ilgili hastalıklardan bazıları arasında kalp ve damar hastalıkları, otoimmün hastalıklar, periodontal hastalıklar ve Alzheimer hastalıkları, astım, diyabet, KOAH gibi hastalıklar bulunur [75].

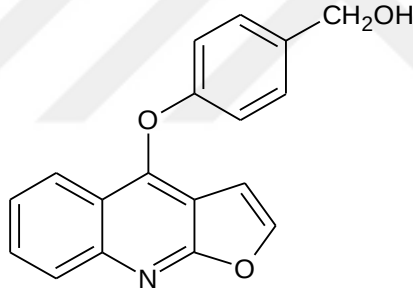
Her ne kadar akut ve kronik enflamasyonla ilişkili hastalıkları tedavi etmek için bir takım anti-inflamatuar ilaçlar keşfedilmiş ve geliştirilmiş olsa da, birçoğu yan etkilere neden olmaktadır. Kinolin birimi, yeni anti-inflamatuar ajanların tasarımı ve tanımlanması için

yeni bir şablon olarak ortaya çıkmıştır. Bu ajanlar, genellikle diğer heterohalkalara kaynaşmış bir kinolin birimi içeren bileşiklerdir [75].

Literatürde bulunan bir çalışmada bir anti-inflamatuar ajan olarak, 4-Anilino-furo[2,3-*b*]kinolin ve 4-Fenoksifuro[2,3-*b*]kinolin türevleri (Şekil 2.54. ve Şekil 2.55.) sentezlenmiş ve aktiviteleri değerlendirilmiştir [76].



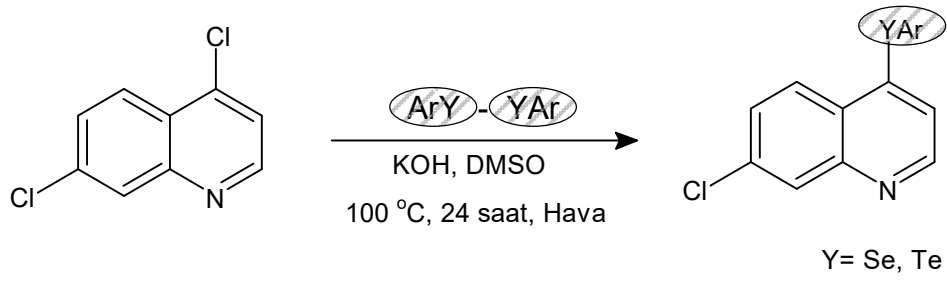
Şekil 2.54. 4-Anilino-furo[2,3-*b*]kinolin



Şekil 2.55. 4-Fenoksifuro[2,3-*b*]kinolin

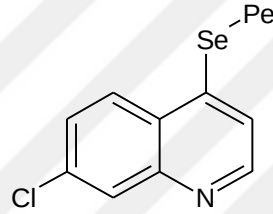
2.5.8. Antioksidan özelliğe sahip kinolin türevleri

Literatürde 4-arilalkojenil-7-klorokinolinlerin sentezi ve antioksidan özellikleri hakkında yapılan bir çalışma bildirilmiştir (Şekil 2.56.). Elde edilen bileşikler in vitro antioksidan aktivite açısından incelenmiş ve 7-kloro-4-(fenilselanil)kinolin bileşiğinin diğer bileşiklere kıyasla güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [77].



Şekil 2.56. İn vitro antioksidan aktivite sergileyen bileşiklerin sentezi

Selenyum içeren kinolin türevi 7-kloro-4-fenilselenil-kinolin (PSQ) (Şekil 2.57.) bileşiğinin farklı bir literatürde farelerin beyinlerinde antioksidan etki gösterdiği ve kinolin yapısında bulunan fenil asetat grubunun PSQ' nun antioksidan aktivitesi için kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir [78].



Şekil 2.57. 7-Kloro-4-(fenilselenil)kinolin (PSQ) bileşiği



3. MATERYAL VE DENEYSEL YÖNTEM

Bileşiklerin sentezlenmesi ve saflaştırılması sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, HEIDOLF marka RV 05 ST 1BP model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Sentezlenen saf ve yeni maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

TLC kontrollerinde “Merck Silikajel 60” (70 – 230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile Camag 254/366 nm UV lamba kullanıldı.

Kızılötesi spektrumları (FTIR) ATR yöntemiyle “Perkin-Elmer Spectrum 100” FTIR spektrofotometresi ile, Yıldız Teknik Üniversitesi’nde alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H ve ^{13}C APT NMR) Giresun Üniversitesinde Bruker Avance III-400 MHz, NMR cihazıyla, dimetilsülfoksit-d (DMSO- d_6)’de alındı.

3.1. Kinolin Türevi Bileşiklerin Sentezi

3.1.1. Isıtma tablası kullanıldığında genel yöntem

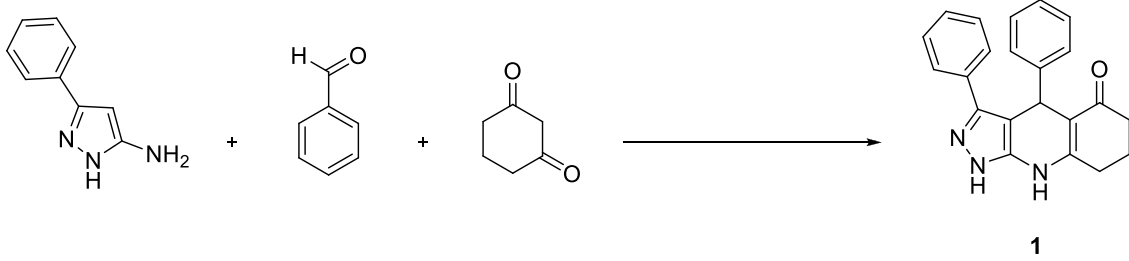
100 mL'lik bir balonda oda sıcaklığında Kamfor sülfonik asit (CSA, 0.03 mmol, 30 mol %), 5-fenil-1*H*-pirazol-3-amin (1,00 mmol), aromatik aldehit (1,00 mmol) ve β -dikarbonil bileşiği (1,00 mmol) etil alkol (EtOH, 5 mL) içinde çözüldü. Reaksiyon karışımı çözücünün kaynama noktası sıcaklığında geri soğutucu altında yağ banyosunda 24 saat ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile izlenen tepkime sonlandırıldı. Karışım etil alkol döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra NaHCO₃ çözeltisi (10 ml), ve etil asetat (EtOAc, 3x10 ml) ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra süzüldü. EtOAc çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen bileşikler etil asetat/n-hekzan çözücü karışımı ile kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı ve kurutuldu.

3.1.2. Ultrasonik banyo kullanıldığında genel yöntem

100 mL'lik bir balonda oda sıcaklığında Kamfor sülfonik asit (CSA, 0.01 mmol, 10 mol %), 5-fenil-1*H*-pirazol-3-amin (1,00 mmol), aromatik aldehit (1,00 mmol) ve β -dikarbonil bileşiği (1,00 mmol) etil alkol (EtOH, 5 mL) içinde çözüldü. Karışım 50 °C' de ultrasonik banyoda 5 saat ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile izlenen tepkime sonlandırıldı. Karışım etil alkol döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra NaHCO₃ çözeltisi (10 ml), ve etil asetat (EtOAc, 3x10 ml) ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra süzüldü. EtOAc çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen bileşikler etil asetat/n-hekzan çözücü karışımı ile kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı ve kurutuldu.

3.2. 3,4-Difenil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-pirazolo-[3,4-b]kinolin-5(4H)-on Bileşiğinin

Sentezi (Bileşik 1, C₂₂H₁₉N₃O)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 3-fenil-1H-pirazol-5-amin, benzaldehit ve sikloheksan-1,3-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve 4:1 n-hekzan/etilasetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

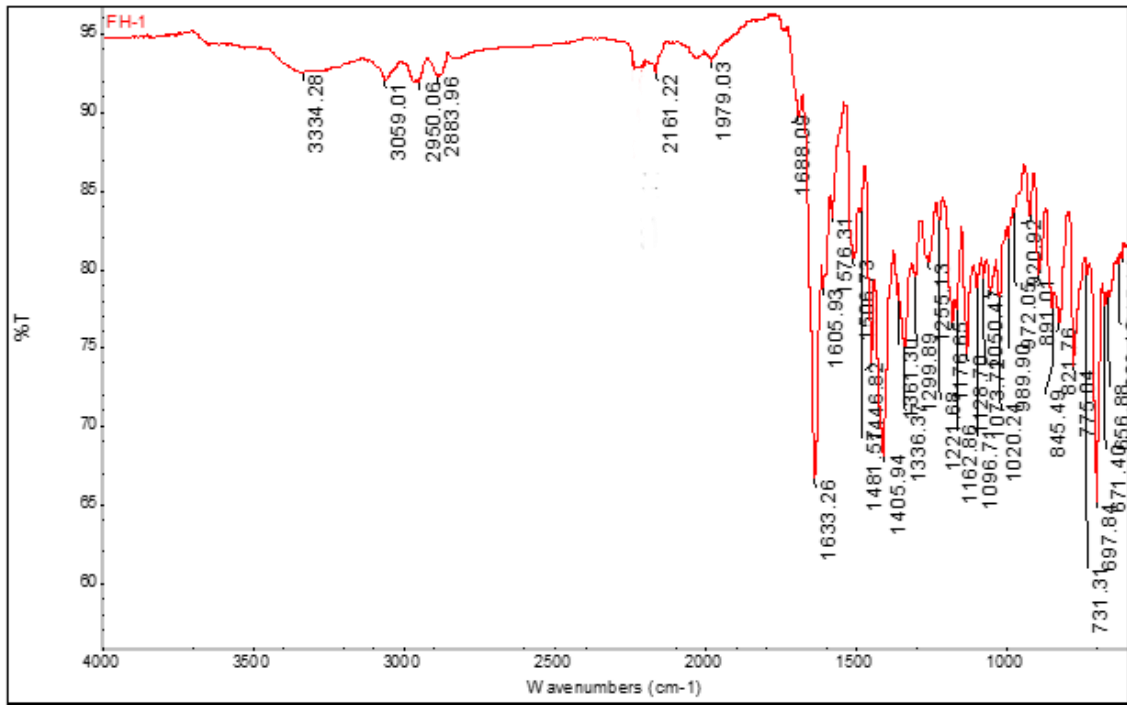
Beyaz katı, erime noktası: 274-276 °C; verim: % 52.

3.2.1. Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri

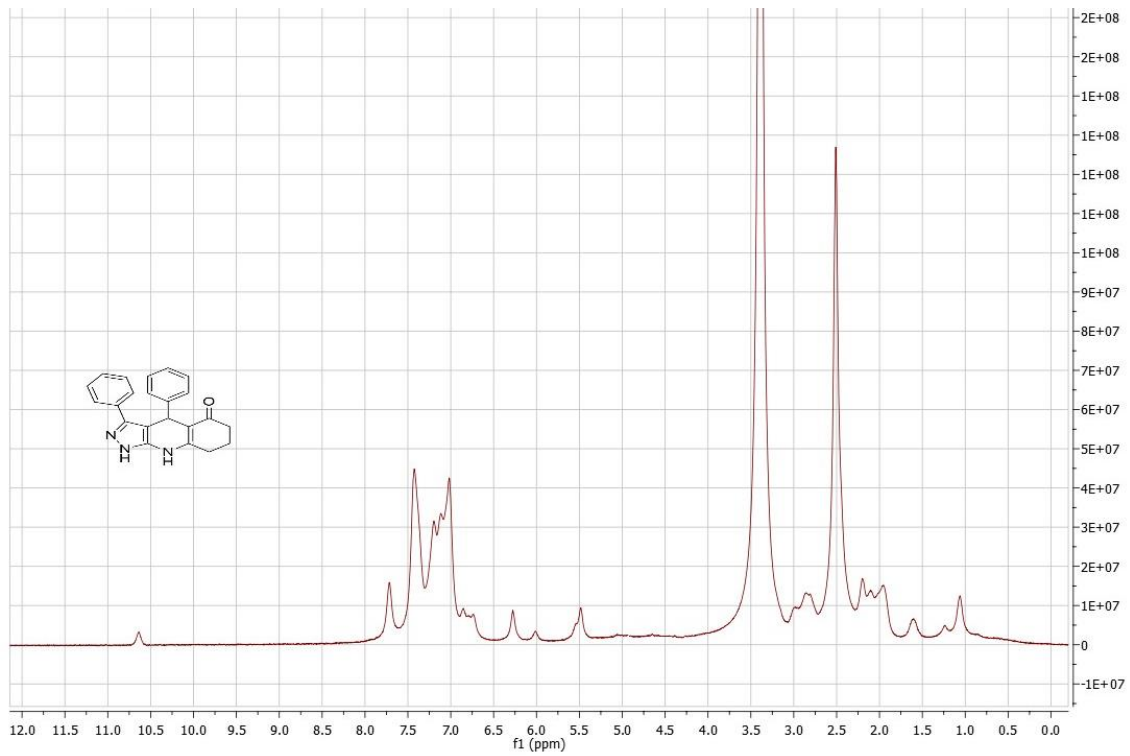
FTIR (ATR): ν =3334 (N-H gerilimi), 3058 (aromatik =C-H gerilimleri), 2950 (alifatik C-H gerilimleri), 1633 (C=O gerilimi), 1605, 1576 (aromatik C=C gerilimleri), 1481, 1446 (alifatik C-H eğilimleri), 1336, 1299 (alifatik C=C gerilmeleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.06-1.20 (m, 2H, CH₂), 1.42-1.61 (m, 2H, CH₂), 2.78-2.99 (m, 2H, CH₂), 5.48 (s, 1H, CH), 6.26 (s, 1H, NH), 6.78-7.72 (m, 10 H, Ar), 10.59 (s, 1H, NH) ppm.

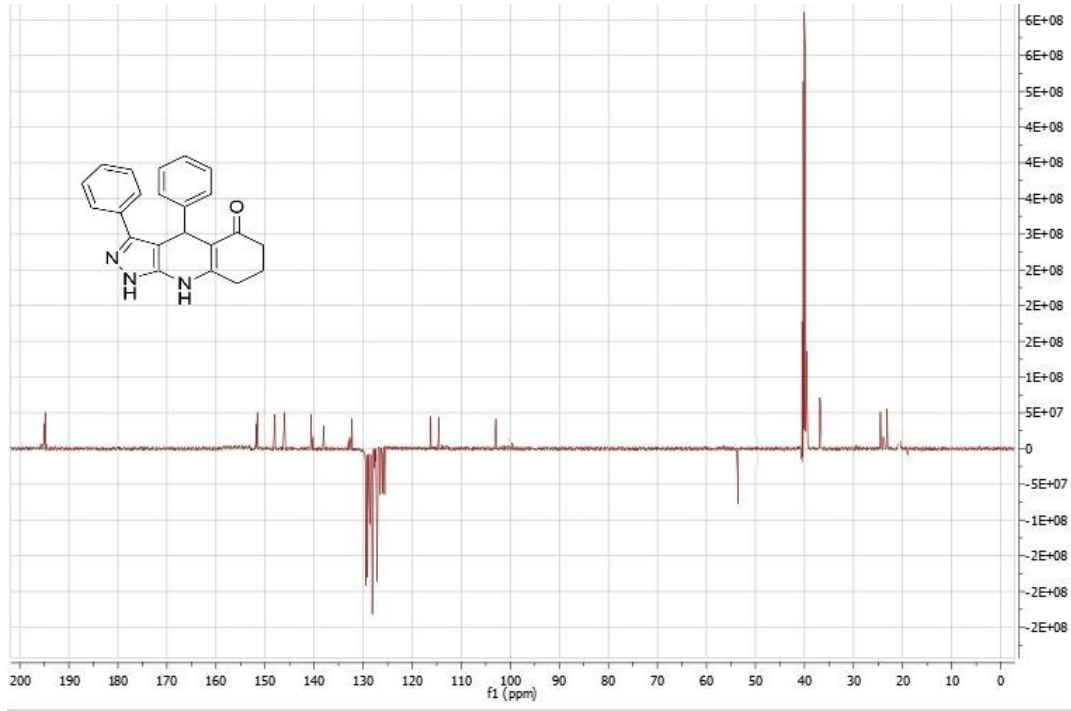
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 20.90 (CH₂), 24.50 (CH₂), 36.72 (CH₂), 53.63 (CH), 102.94 (Ar C), 114.63 (Ar C), 116.21 (Ar C), 125.06 (Ar C), 126.50 (Ar C), 127.13 (Ar C), 128.10 (Ar C), 128.59 (Ar C), 128.70 (Ar C), 129.11 (Ar C), 129.46 (Ar C), 132.26 (Ar C), 138.11 (Ar C), 140.67 (Ar C), 146.00 (Ar C), 147.97 (Ar C), 151.60 (Ar C), 194.95 (C=O) ppm.



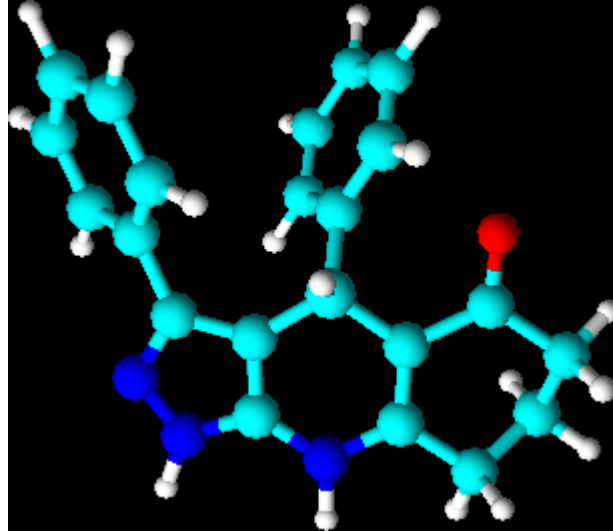
Şekil 3.1. Bileşik 1'in FTIR spektrumu.



Şekil 3.2. Bileşik 1'in ¹H NMR spektrumu.



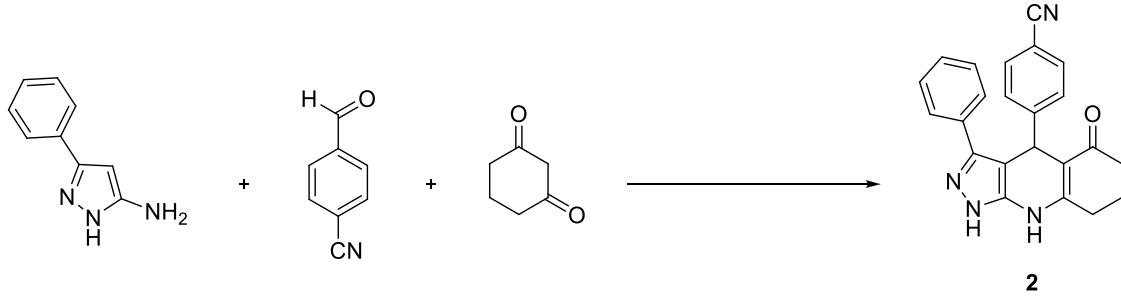
Şekil 3.3. Bileşik 1'in ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.4. Bileşik 1'in 3D görünümü

3.3. 4-(5-okso-3-fenil-4,5,6,7,8-hekzahidro-1H-pirazolo[3,4-b]kinolin-4-

il)benzonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C₂₃H₁₈N₄O)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 3-fenil-1H-pirazol-5-amin, 4-siyanobenzaldehit ve sikloheksan-1,3-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve 4:1 n-hekzan/etilasetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

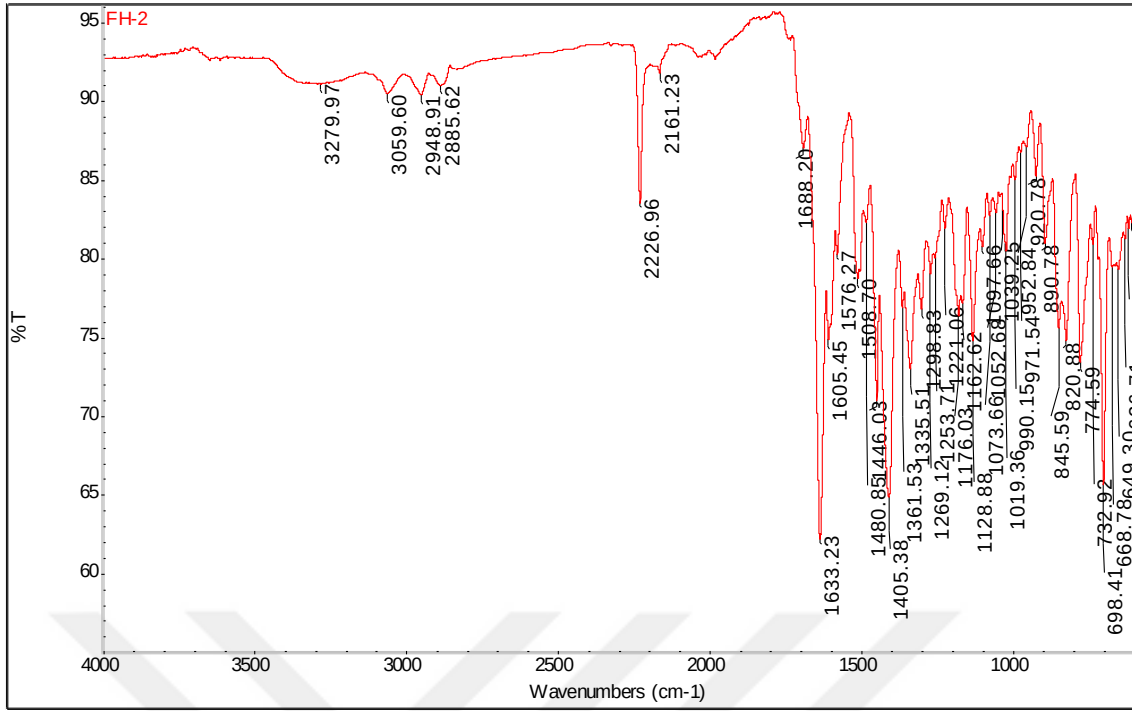
Renksiz kristaller, erime noktası: 266-268 °C; verim: % 44.

3.3.1. Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri

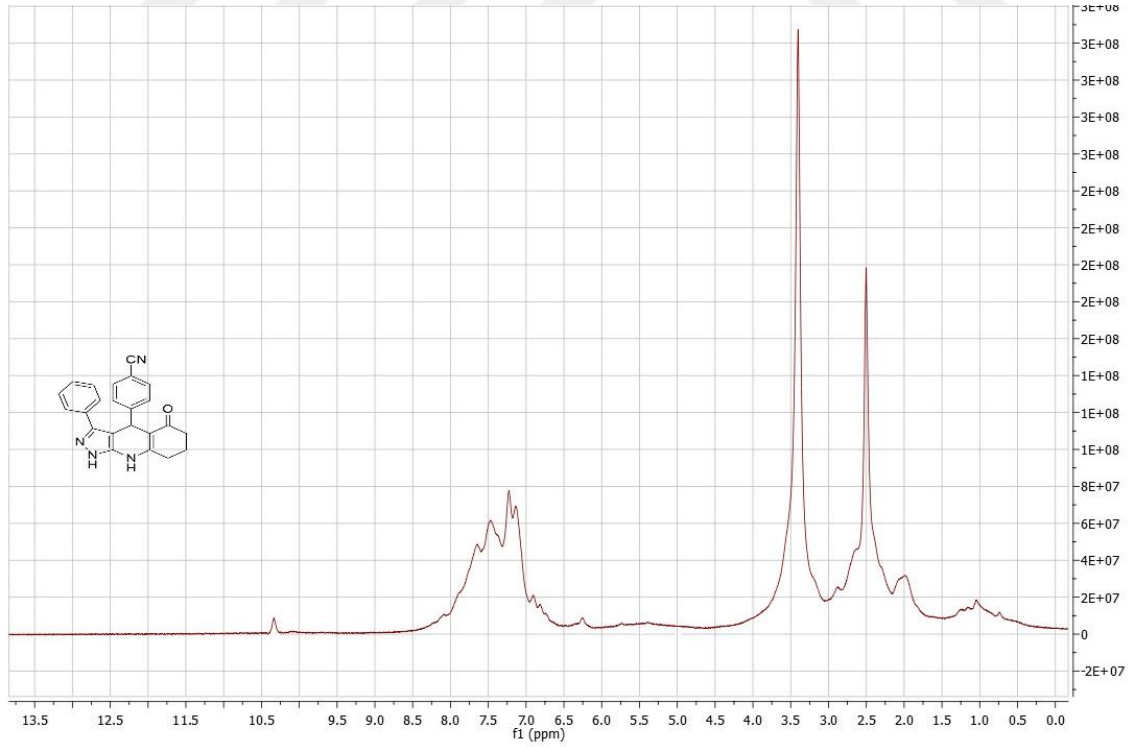
FTIR (ATR): ν =3279 (N-H gerilimi), 3059 (aromatik =C-H gerilimleri), 2948 (alifatik C-H gerilimleri), 2226 (C≡N gerilimi), 1633 (C=O gerilimi), 1605, 1576 (aromatik C=C gerilimleri), 1480, 1405 (alifatik C-H eğilimleri), 1335, 1269 (alifatik C=C gerilmeleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.90-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.90-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.60-2.80 (m, 2H, CH₂), 5.60 (s, 1H, CH), 6.26 (s, 1H, NH), 6.70-7.86 (m, 9H, Ar), 10.12 (s, 1H, NH) ppm.

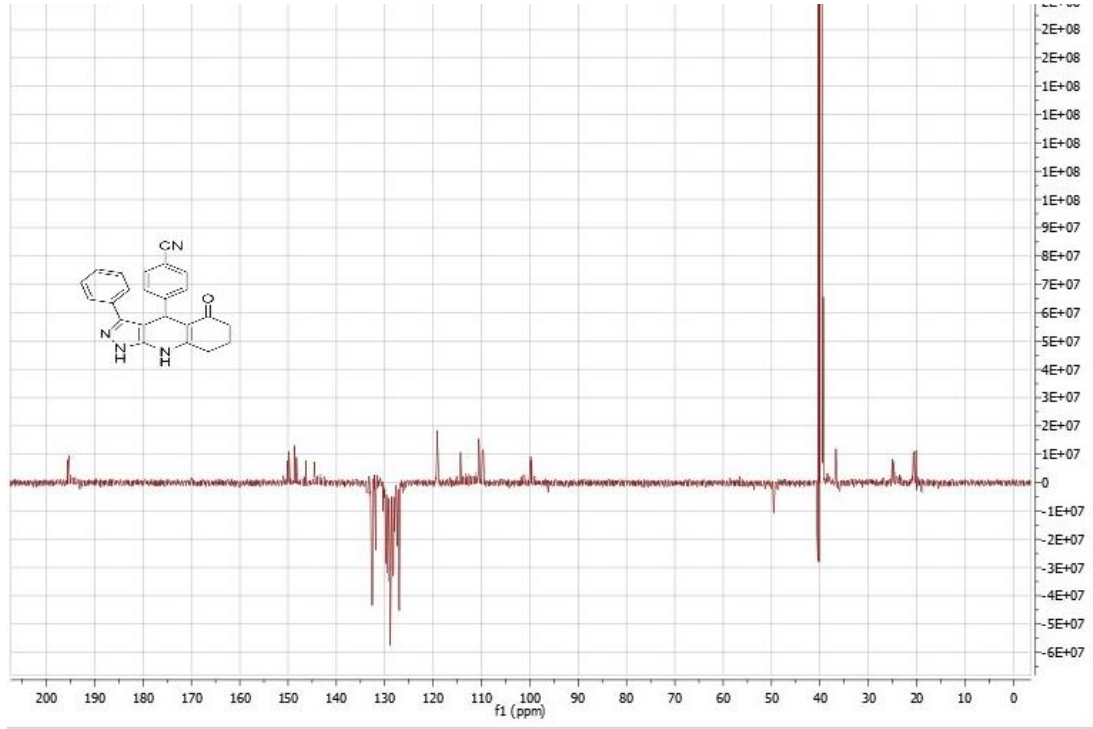
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 23.98 (CH₂), 26.70 (CH₂), 36.80 (CH₂), 49.58 (CH), 101.22 (Ar C), 109.88 (Ar C), 111.75 (Ar C), 114.30 (Ar C), 119.11 (CN), 126.98 (Ar C), 127.10 (Ar C), 127.65 (Ar C), 128.30 (Ar C), 128.85 (Ar C), 129.50 (Ar C), 131.89 (Ar C), 132.52 (Ar C), 132.70 (Ar C), 143.70 (Ar C), 145.60 (Ar C), 147.36 (Ar C), 150.15 (Ar C), 195.20 (C=O) ppm.



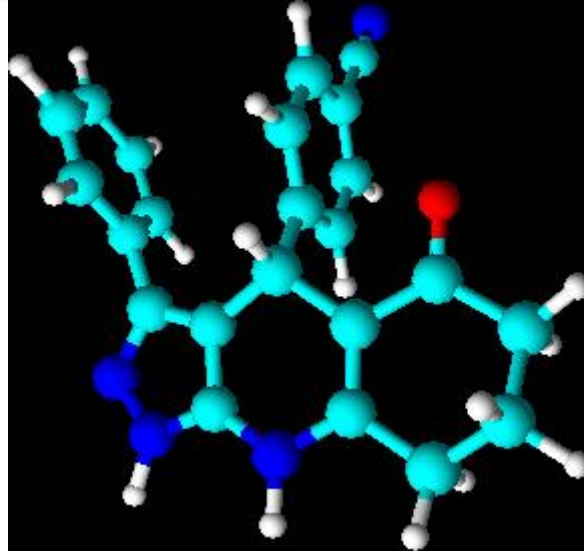
Şekil 3.5. Bileşik 2'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.6. Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu



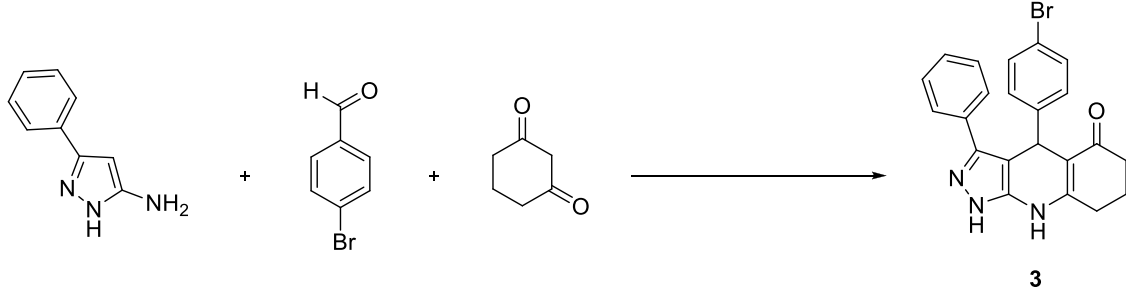
Şekil 3.7. Bileşik 2'nin ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.8. Bileşik 2'nin 3D görünümü

3.4. 4-(4-Bromofenil)-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5(4H)-on

Bileşiminin Sentezi (Bileşik 3, C₂₂H₁₈BrN₃O)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 3-fenil-1H-pirazol-5-amin, 4-bromobenzaldehit ve sikloheksan-1,3-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve 4:1 n-hekzan/etilasetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

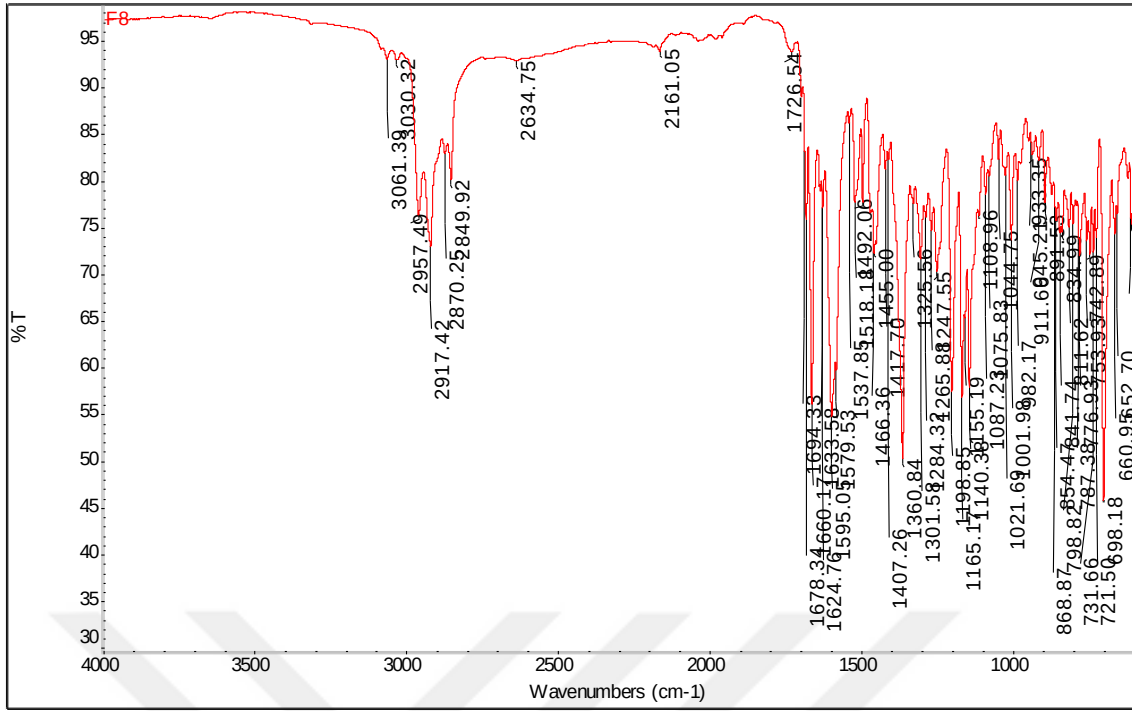
Renksiz kristaller, erime noktası: 280-282 °C; verim: % 48.

3.4.1. Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri

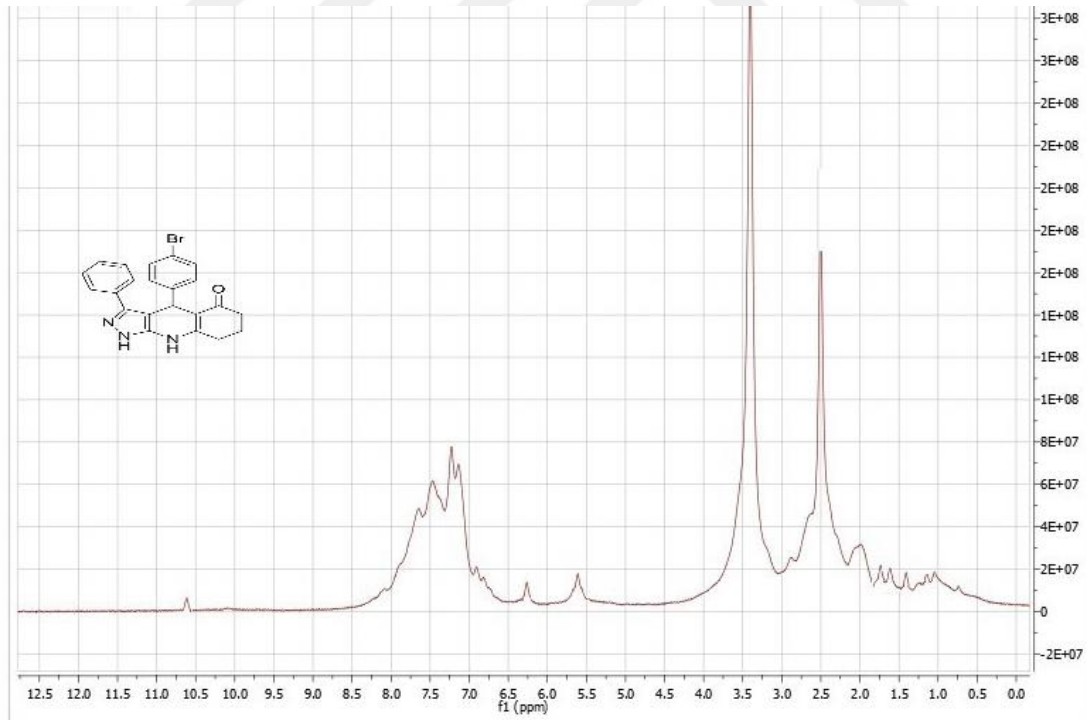
FTIR (ATR): ν =3236 (N-H gerilimi), 3061 (aromatik =C-H gerilimleri), 2957 (alifatik C-H gerilimleri), 1678 (C=O gerilimi), 1624, 1595 (aromatik C=C gerilimleri), 1466, (alifatik C-H eğilimleri), 1340, 1265 (alifatik C=C gerilmeleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.82-1.30 (m, 2H, CH₂), 1.40-1.80 (m, 2H, CH₂), 1.88-2.28 (m, 2H, CH₂), 5.65 (s, 1H, CH), 6.27 (s, 1H, NH), 6.90-7.80 (m, 9H, Ar), 10.61 (s, 1H, NH) ppm.

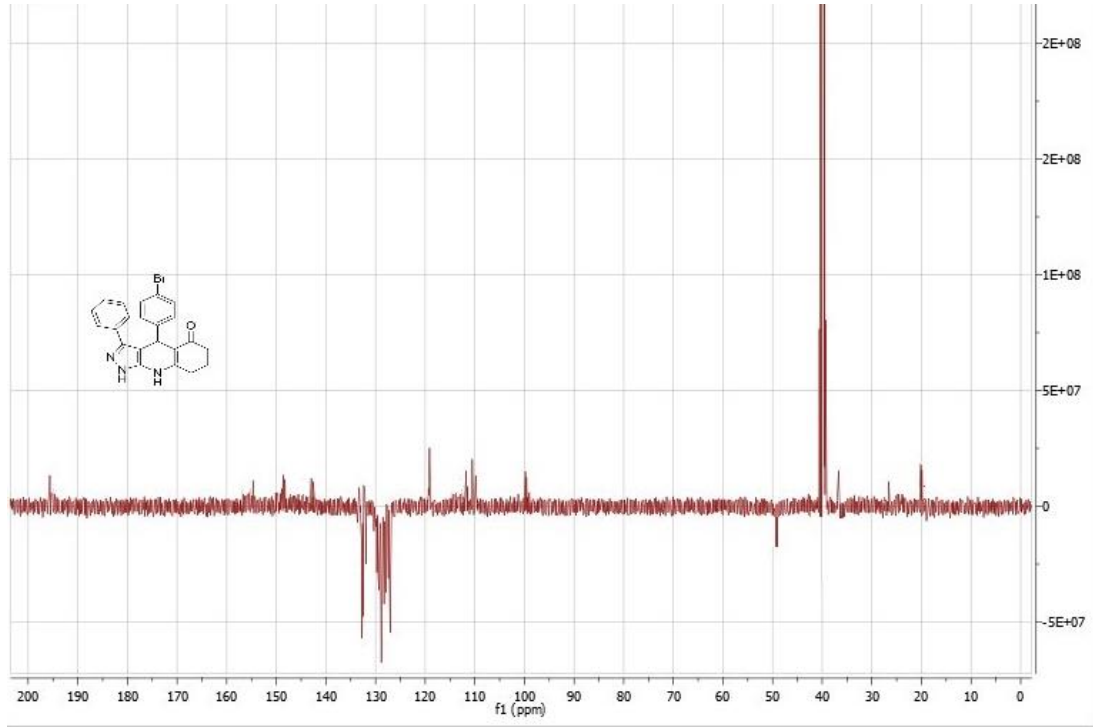
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): 20.70 (CH₂), 25.02 (CH₂), 36.39 (CH₂), 48.86 (CH), 101.46 (Ar C), 110.42 (Ar C), 111.69 (Ar C), 114.50 (Ar C), 119.08 (Ar C), 126.84 (Ar C), 127.41 (Ar C), 127.97 (Ar C), 128.18 (Ar C), 128.75 (Ar C), 131.80 (Ar C), 132.50 (Ar C), 132.66 (Ar C), 142.55 (Ar C), 144.73 (Ar C), 148.25 (Ar C), 154.72 (Ar C), 195.62 (C=O) ppm.



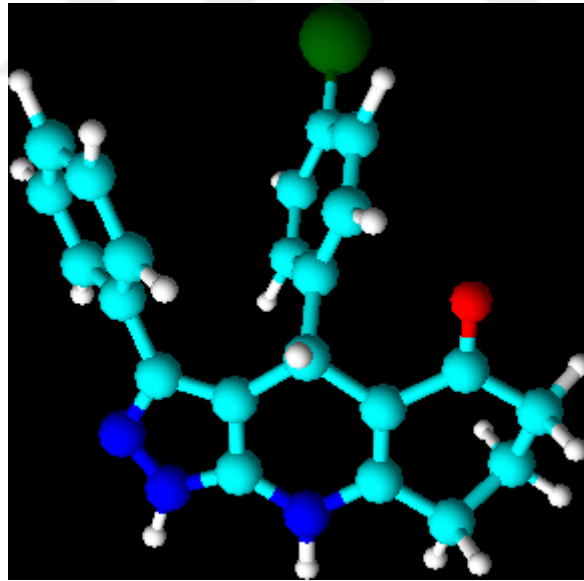
Şekil 3.9. Bileşik 3'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.10. Bileşik 3'ün ¹H NMR spektrumu



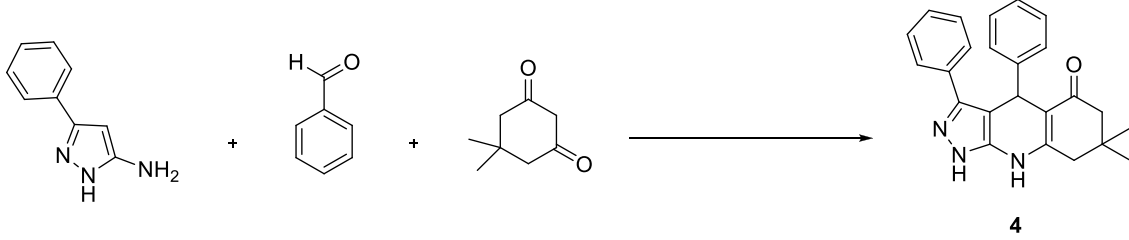
Şekil 3.11. Bileşik 3'ün ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.12. Bileşik 3'ün 3D görünümü

3.5. 7,7-Dimetil-3,4-difenil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5(4H)-on

Bileşiminin Sentezi (Bileşik 4, C₂₄H₂₃N₃O)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 5-fenil-1H-pirazol-5-amin, benzaldehit ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksadion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve 4:1 n-hekzan/etilasetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

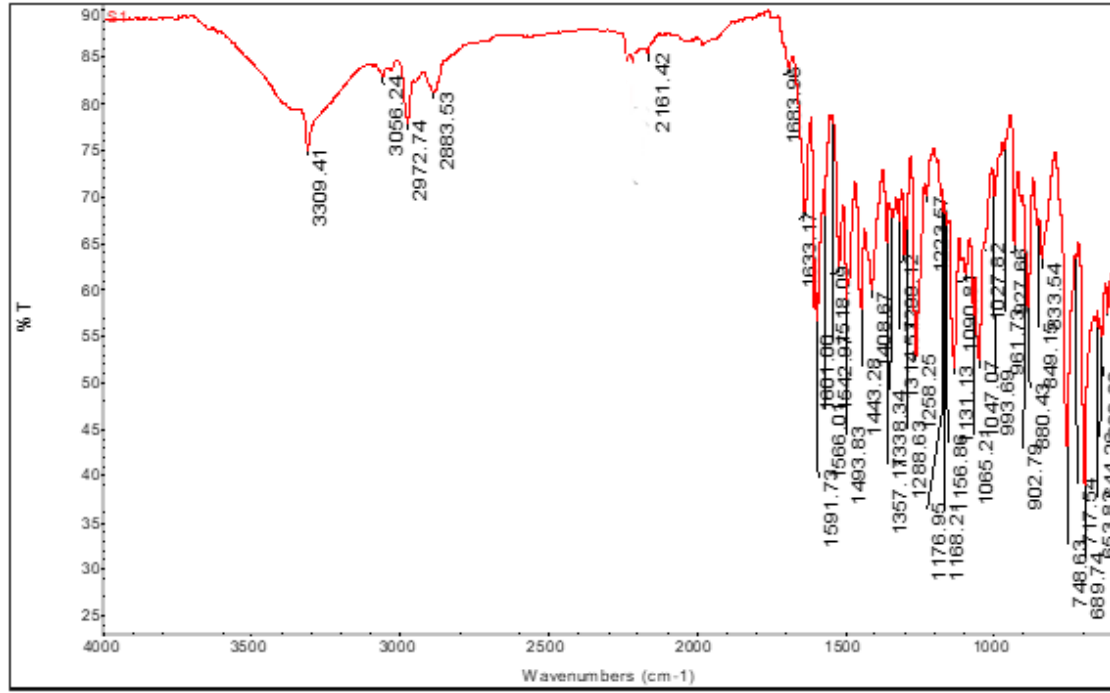
Renksiz kristaller, erime noktası: 279-281 °C; verim: % 54.

3.5.1. Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri

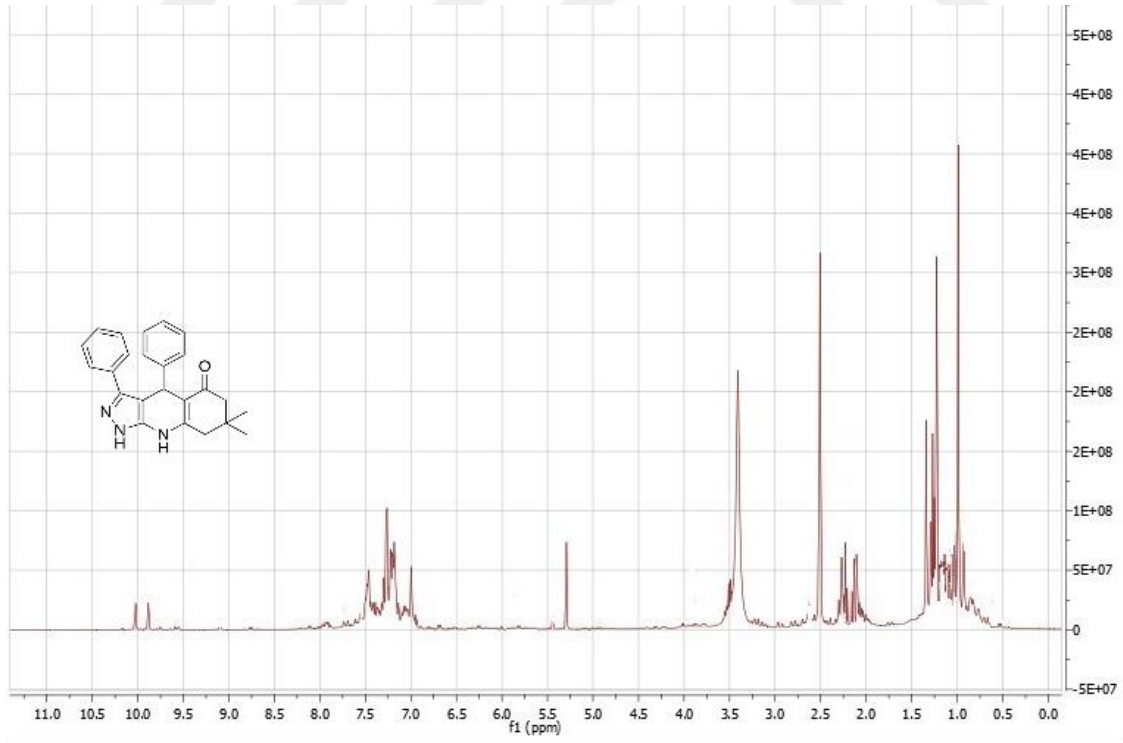
FTIR (ATR): ν =3309 (N-H gerilimi), 3056 (aromatik =C-H gerilimleri), 2972 (alifatik C-H gerilimleri), 1633 (C=O gerilimi), 1601, 1591 (aromatik C=C gerilimleri), 1493, 1443 (alifatik C-H eğilimleri), 1357, 1258 (alifatik C=C gerilmeleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.99 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 2.06-2.15 (m, 2H, CH₂), 2.20-2.36 (m, 2H, CH₂), 5.29 (s, 1H, CH), 6.99-7.50 (m, 10H, Ar), 9.88 (s, 1H, NH), 10.02 (s, 1H, NH) ppm.

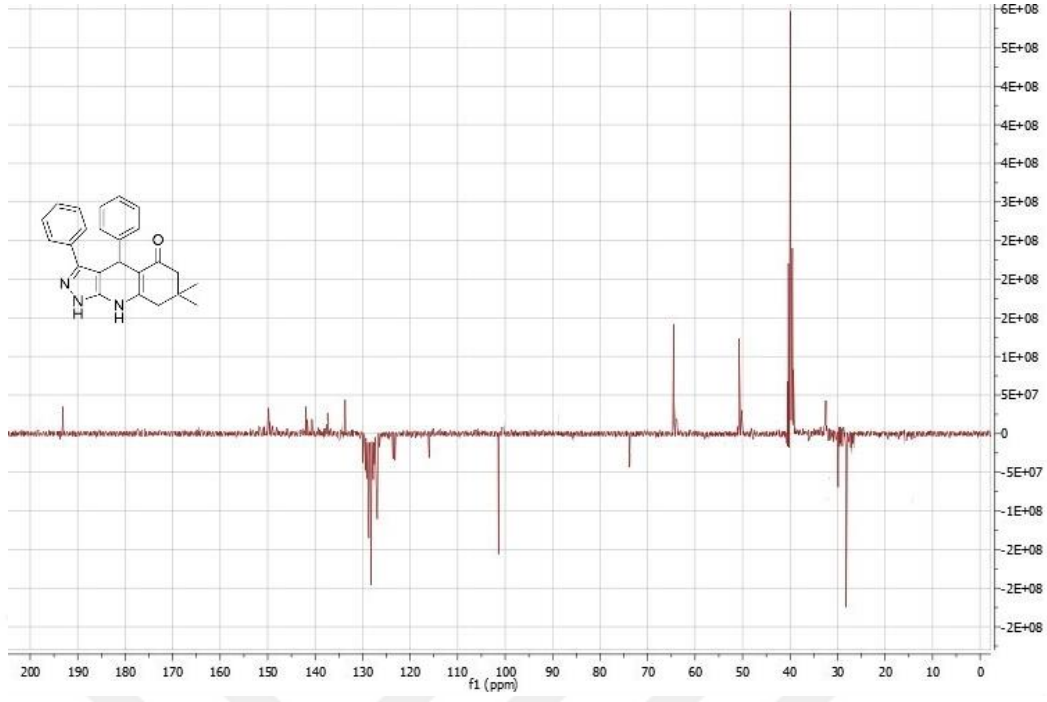
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 28.18 (CH₃), 29.87 (CH₃), 32.55(C), 50.73 (CH₂), 64.52 (CH₂), 73.78 (CH), 101.40 (Ar C), 116.03 (Ar C), 126.92 (Ar C), 127.02 (Ar C), 127.16 (Ar C), 127.56 (Ar C), 127.92 (Ar C), 128.18 (Ar C), 128.26 (Ar C), 128.56 (Ar C), 129.72 (Ar C), 133.68 (Ar C), 137.40 (Ar C), 141.97 (Ar C), 143.32 (Ar C), 149.55 (Ar C), 149.79 (Ar C), 193.11 (C=O) ppm.



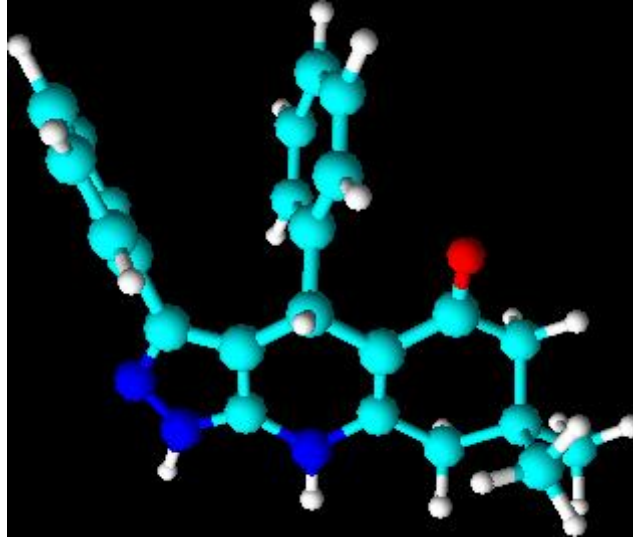
Şekil 3.13. Bileşik 4'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.14. Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu

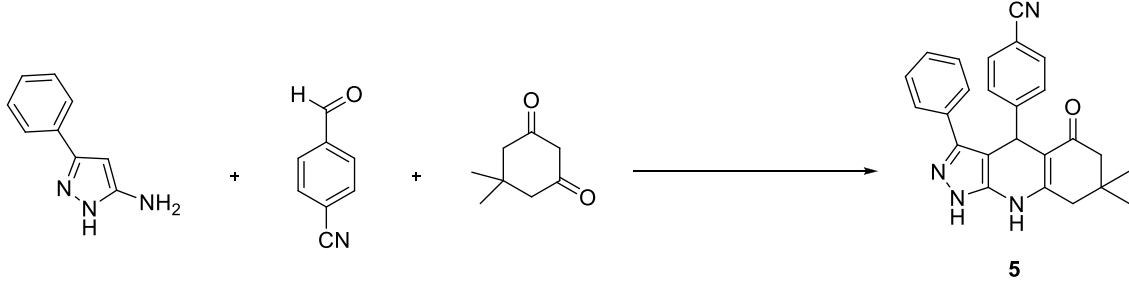


Şekil 3.15. Bileşik 4'ün ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.16. Bileşik 4'ün 3D görünümü

3.6. 4-(7,7-Dimetil-5-okso-3-fenil-4,5,6,7,8,9-hekzahidro-1H-pirazolo[3,4-b]kinolin-4-il)benzonitril Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C₂₅H₂₂N₄O)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 3-fenil-1H-pirazol-5-amin, 4-siyanobenzaldehit ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksadion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve 4:1 n-hekzan/etilasetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

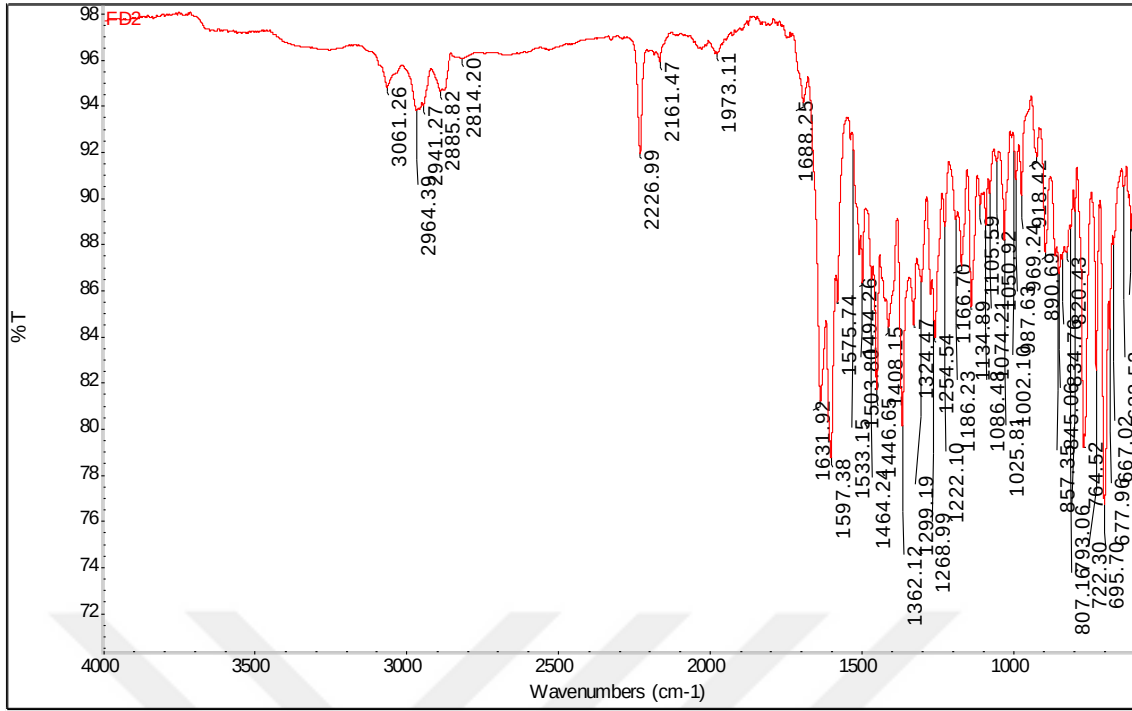
Renksiz kristaller, erime noktası: 272-274 °C; verim: % 45

3.6.1. Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri

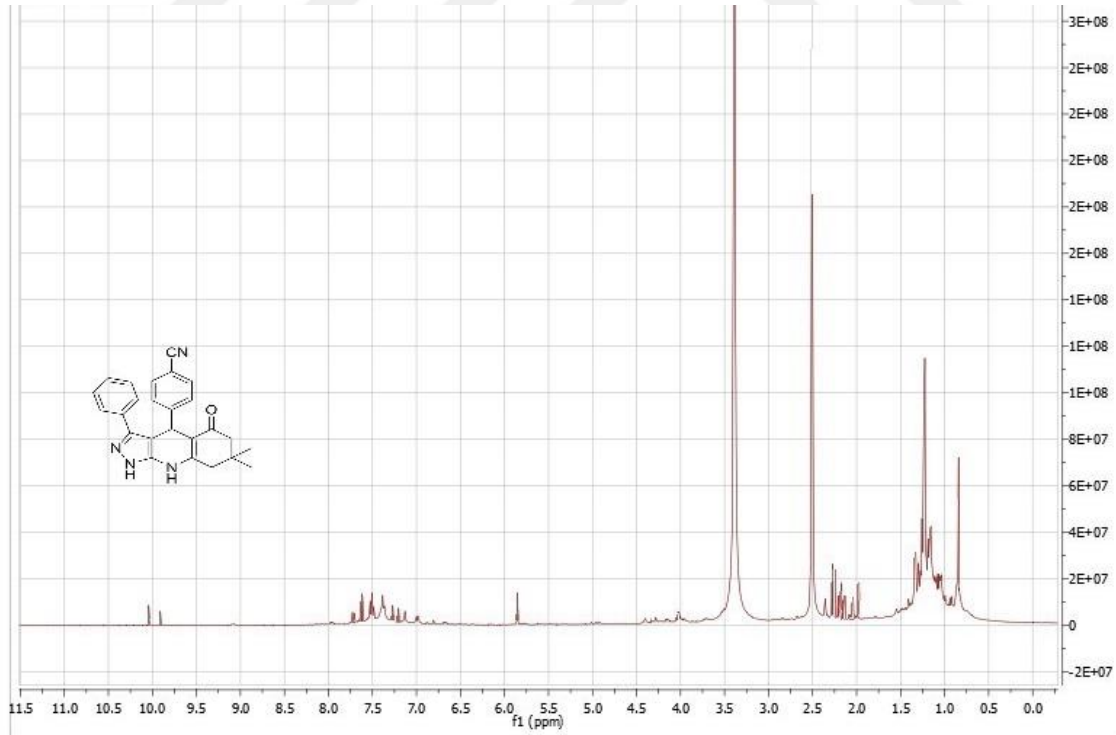
FTIR (ATR): ν =3225 (N-H gerilimi), 3061 (aromatik =C-H gerilimleri), 2964 (alifatik C-H gerilimleri), 2226 (C≡N gerilimi), 1631 (C=O gerilimi), 1605, 1597 (aromatik C=C gerilimleri), 1493, 1464 (alifatik C-H eğilimleri), 1362, 1268 (alifatik C=C gerilmeleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.84 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.98-2.17 (m, 2H, CH₂), 2.24-2.38 (m, 2H, CH₂), 5.81 (s, 1H, CH), 7.01-7.72 (m, 9H, Ar), 9.79 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH) ppm.

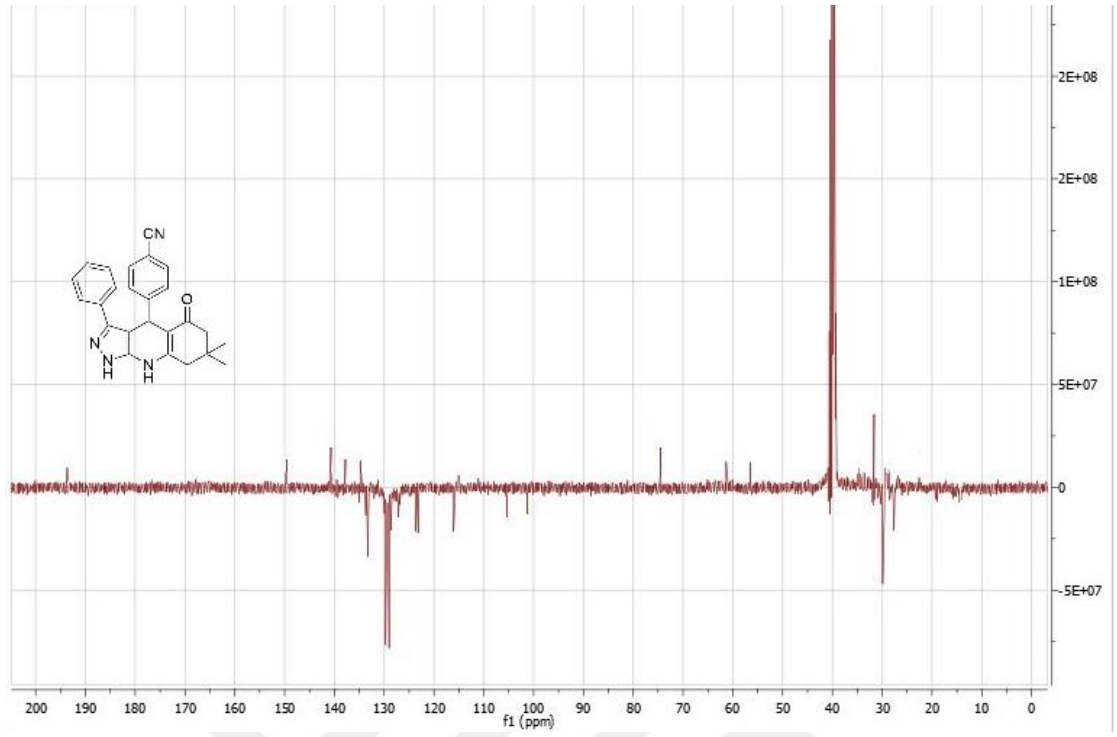
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 27.36 (CH₃), 29.52 (CH₃), 32.62 (C), 50.82 (CH₂), 63.78 (CH₂), 74.01 (CH), 102.08 (Ar C), 105.89 (Ar C), 116.10 (CN), 123.20 (Ar C), 126.74 (Ar C), 127.10 (Ar C), 127.51 (Ar C), 127.78 (Ar C), 128.23 (Ar C), 128.68 (Ar C), 129.01 (Ar C), 129.40 (Ar C), 132.92 (Ar C), 137.70 (Ar C), 140.94 (Ar C), 144.28 (Ar C), 149.72 (Ar C), 149.93 (Ar C), 194.18 (C=O) ppm.



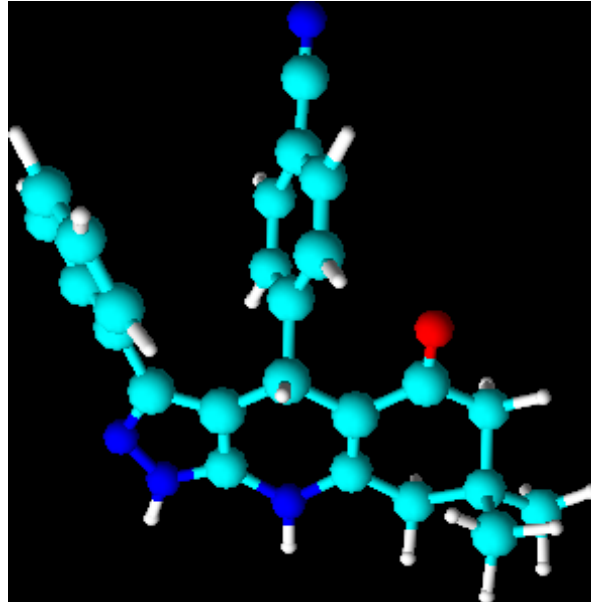
Şekil 3.17. Bileşik 5'in FTIR spektrumu



Şekil 3.18. Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu



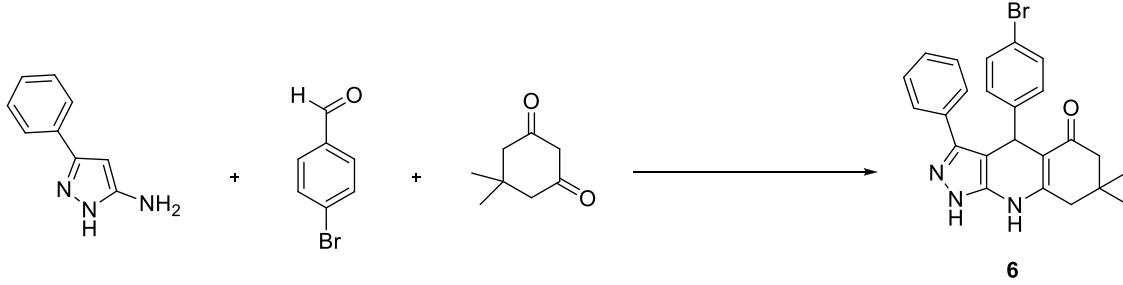
Şekil 3.19. Bileşik 5'in ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.20. Bileşik 5'in 3D görünümü

3.7. 4-(4-Bromofenil)-7,7-dimetil-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-

b]kinolin-5(4H)-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, C₂₄H₂₂BrN₃O)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 3-fenil-1H-pirazol-5-amin, 4-bromobenzaldehit ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksadion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve 4:1 n-hekzan/etilasetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

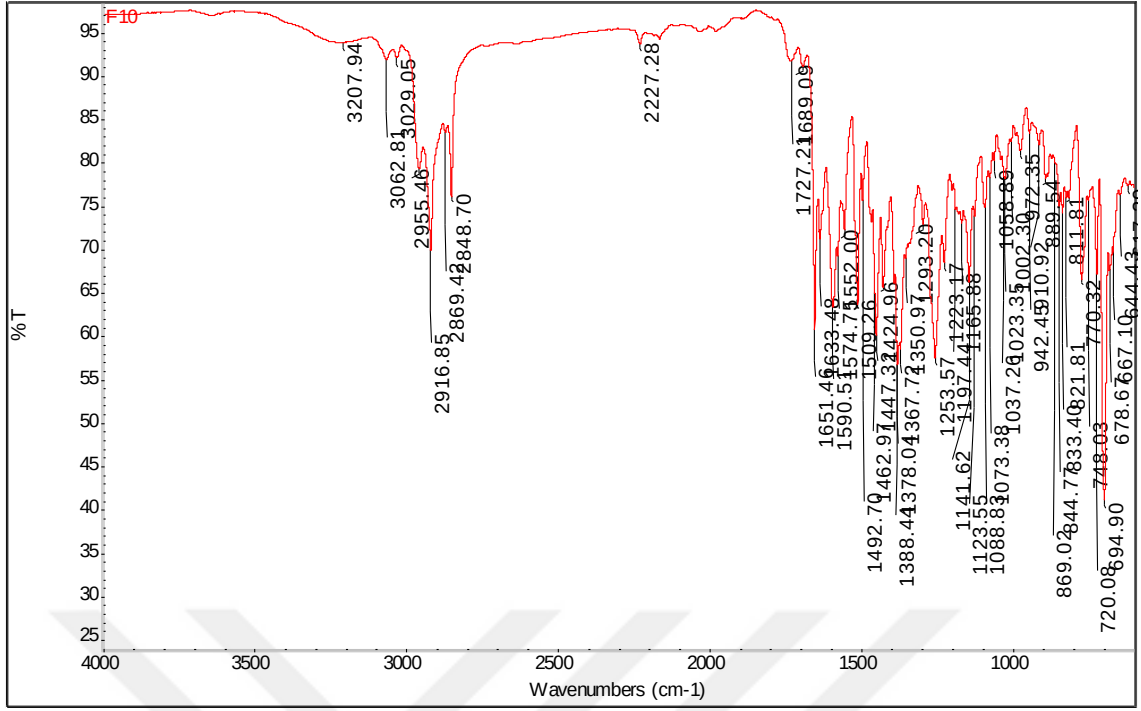
Renksiz kristaller, erime noktası: 285-287 °C; verim: % 50

3.7.1. Bileşik 6'nın spektroskopik analiz verileri

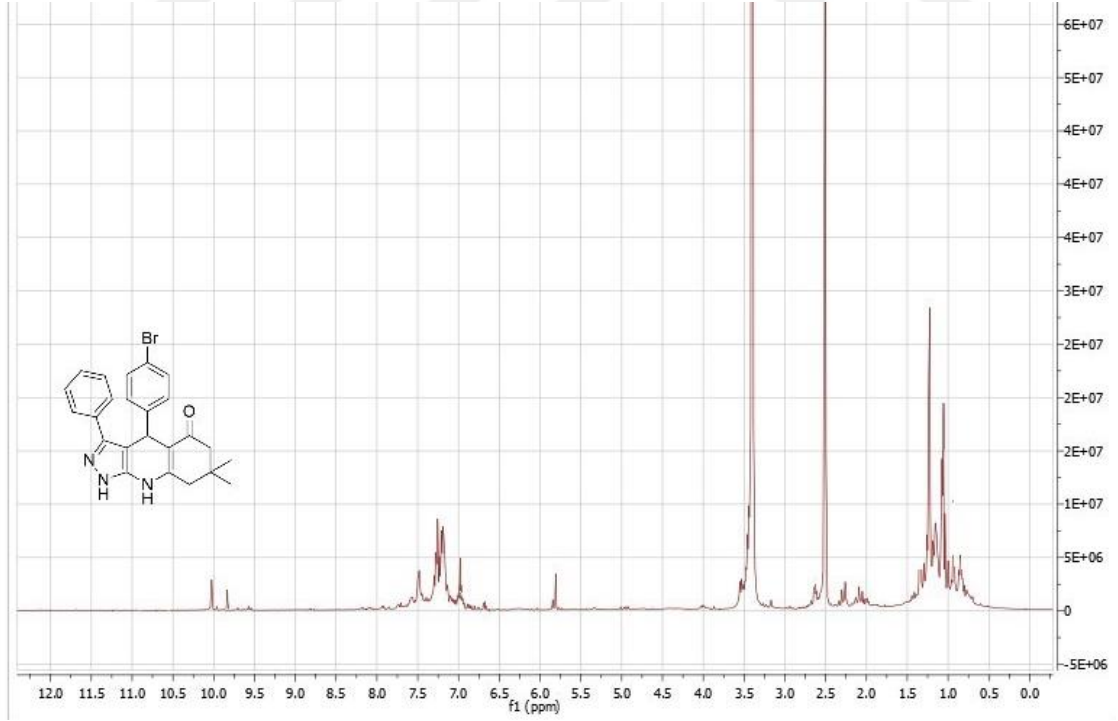
FTIR (ATR): ν =3207 (N-H gerilimi), 3062 (aromatik =C-H gerilimleri), 2955 (alifatik C-H gerilimleri), 1651 (C=O gerilimi), 1604, 1590 (aromatik C=C gerilimleri), 1492, 1462 (alifatik C-H eğilimleri), 1388, 1253 (alifatik C=C gerilmeleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 2.01-2.13 (m, 2H, CH₂), 2.26-2.37 (m, 2H, CH₂), 5.78 (s, 1H, CH), 6.99-7.60 (m, 9H, Ar), 9.80 (s, 1H, NH), 10.02 (s, 1H, NH) ppm.

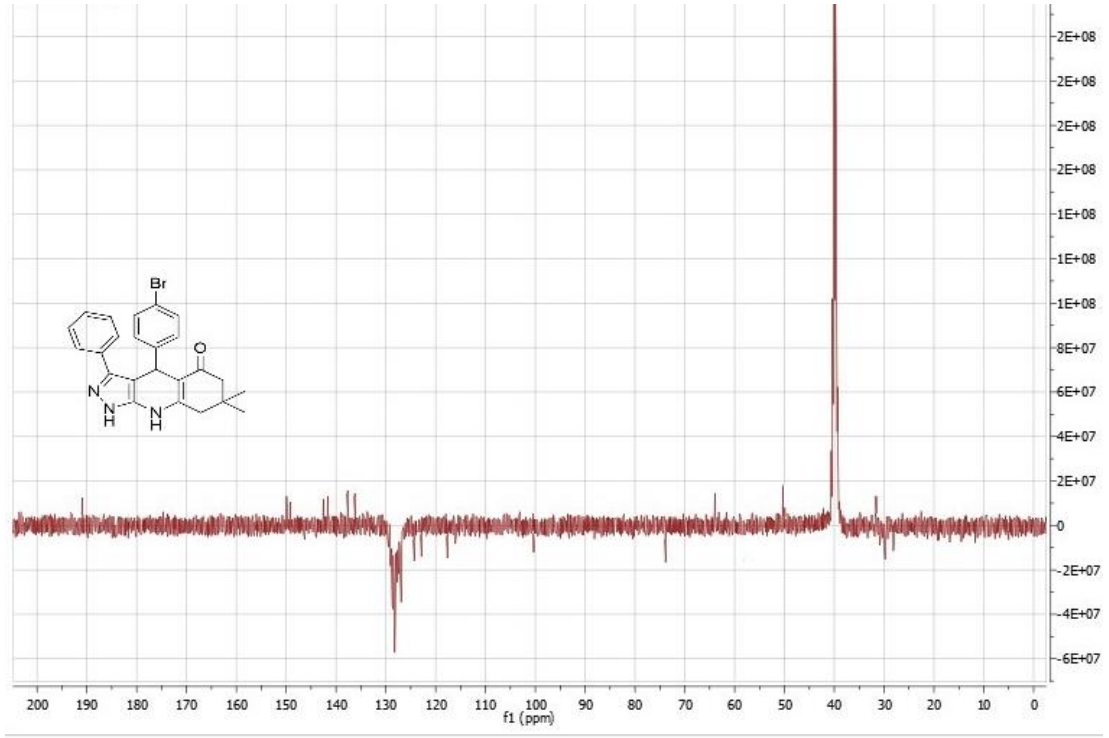
¹³C APT NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 27.84 (CH₃), 29.92 (CH₃), 32.58 (C), 50.78 (CH₂), 64.28 (CH₂), 73.86 (CH), 101.63 (Ar C), 118.00 (CN), 123.63 (Ar C), 126.90 (Ar C), 127.18 (Ar C), 127.48 (Ar C), 127.74 (Ar C), 128.17 (Ar C), 128.49 (Ar C), 129.14 (Ar C), 129.49 (Ar C), 133.74 (Ar C), 137.38 (Ar C), 141.68 (Ar C), 143.36 (Ar C), 149.42 (Ar C), 149.83 (Ar C), 192.87 (C=O) ppm.



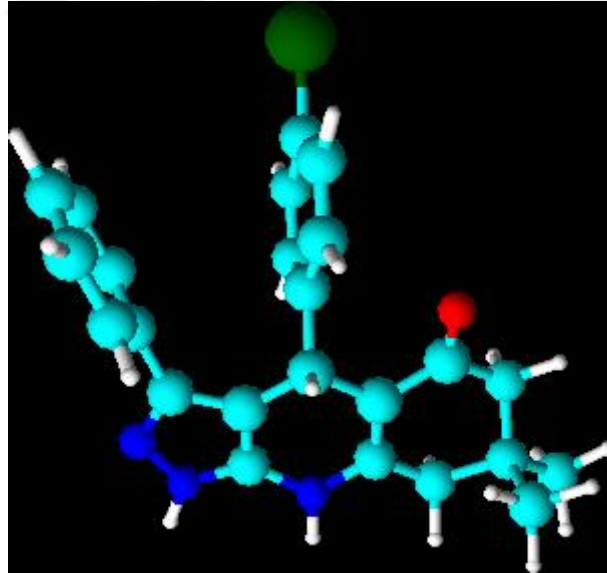
Şekil 3.21. Bileşik 6'nın FTIR spektrumu



Şekil 3.22. Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.23. Bileşik 6'nın ^{13}C APT NMR spektrumu



Şekil 3.24. Bileşik 6'nın 3D gösterimi

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, pirazolokinolin türevi bileşikler 3-fenil-1*H*-pirazol-5-amin, aromatik aldehytler ve 1,3-dion bileşiklerinin farklı sıcaklık, çözücü ve katalizörler varlığında (kamfur sülfonik asit (CSA), bizmut(III)trifloromethansulfonat (Bi(OTf)₃ ve triton x-100) ultrasonik ortamda veya elektrikli manyetik ısıtıcı kullanılarak tek kap yöntemi ile sentezlenmiştir. Kinolin türevi bileşikler farmakolojik olarak bir çok özelliğe sahiptir. Antimalarial, antifungal, antiviral, antikonvülsan, analjezik, antikanser vb. gibi biyolojik aktivite özellikleri vardır. Sentezlenen bileşikler kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılmış ve yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak açıklanmıştır. Deneyler neticesinde elde edilen bileşikler şunlardır:

- 3,4-Difenil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]kinolin-5(4*H*)-on (Bileşik 1)
- 4-(5-okso-3-fenil-4,5,6,7,8-hekzahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-4-il)benzonitril (Bileşik 2)
- 4-(4-Bromofenil)-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5(4*H*)-on (Bileşik 3)
- 7,7-Dimetil-3,4-difenil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5(4*H*)-on (Bileşik 4)
- 4-(7,7-Dimetil-5-okso-3-fenil-4,5,6,7,8,9-hekzahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-4-il)benzonitril (Bileşik 5)
- 4-(4-Bromofenil)-7,7-dimetil-3-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5(4*H*)-on (Bileşik 6)

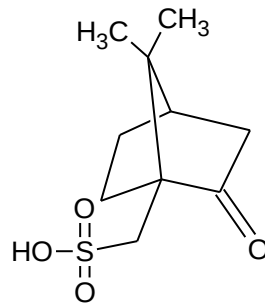
Sentezlerde optimum tepkime koşullarını belirlenmek amacıyla yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar Çizelge 4.1.'de özetlenmiştir. Model tepkime olarak Bileşik 1'in elde tepkimesi kullanılmıştır.

Çizelge 4.1. Optimum tepkime koşullarının belirlenmesi

Çözücü	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Enerji Kaynağı	Zaman (s)	Verim (%)
H ₂ O	Triton x-100	100/50	Manyetik ısıtıcı/US	24/5	-/-
EtOH	Bi(OTf) ₃	80/50	Manyetik ısıtıcı/US	24/5	-/20
EtOH/H ₂ O	Triton x-100	100/50	Manyetik ısıtıcı/US	24/5	-/-
EtOH	CSA	80/50	Manyetik ısıtıcı/US	24/5	28/52

Katalizör olarak Triton x-100 kullanılarak yapılan denemelerde ince tabaka kromatografisine göre ürün oluşumu gözlenememiştir. Katalizör olarak Bi(OTf)₃ kullanıldığında ise manyetik ısıtıcı ortamında ince tabaka kromatografisine göre ürün oluşumu gözlenmiş ancak kolon kromatografisinde ürün izole edilememiştir. Ultrasonik ortamda ise ürün düşük verimle izole edilmiştir. En yüksek verim çözücü olarak EtOH, katalizör olarak kamfor sülfonik asit (CSA) ve reaksiyon ortamı olarak ultrasonik banyo kullanıldığında elde edilmiştir.

Organosülfür bileşiği olan kamfor sülfonik asit (CSA) (Şekil 4.1.), bir Lewis asididir. Metal içeren katalizörlere kıyasla çok daha az toksiktir ve suda çözünebilen bir bileşiktir.



Şekil 4.1. Kamfor sülfonik asit (CSA) yapısı

Çizelge 4.2.'de bileşiklerin kamfor sülfonik asit katalizörlüğünde ve EtOH çözücüsü içinde manyetik ısıtıcı ve ultrasonik banyo varlığında sentezleri sonucu elde edilen verimleri sıralanmıştır.

Çizelge 4.2. Farklı ortamlarda reaksiyon verimleri

Bileşik	Metod A/B	Zaman (s)	Verim (%)
1	A/B	24/5	28/52
2	A/B	24/5	17/44
3	A/B	24/5	20/48
4	A/B	24/5	25/54
5	A/B	24/5	16/45
6	A/B	24/5	18/50

Metod A: Manyetik ısıtıcı kullanılan tepkime
Metod B: Ultrasonik banyo kullanılan tepkime

3-fenil-1*H*-pirazol-5-amin, aromatik aldehytler ve 1,3-dion bileşiklerinin farklı sıcaklık, çözücü ve katalizörler varlığında (kamfor sülfonik asit (CSA), bizmut(III)trifloromethansulfonat (Bi(OTf)₃ ve triton x-100) ultrasonik ortamda veya manyetik ısıtıcı varlığındaki reaksiyonları sonucu elde edilen pirazolokinolin türevi bileşikler kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldıktan sonra yapıları FTIR, ¹H NMR, ¹³C APT NMR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Pirazolokinolin türevi bileşiklerin FTIR spektrumlarında 3200-3300 cm⁻¹ civarında verdikleri pikler sekonder amin (NH) gruplarının varlığını kanıtlamaktadır. Sentezlenen bileşiklerin karbonil grupları (C=O) 1680-1630 cm⁻¹ civarında pik vermiştir. ¹H NMR spektrumları d₆-DMSO çözücüsü içinde alınmıştır. Bu spektrumlarda 6.00-10.00/9.00-10.60 ppm civarında görülen iki adet singlet pik NH protonlarının varlığına işaret etmektedir. Yine ¹H NMR spektrumlarında 6.40-7.80 ppm aralığındaki pikler aromatik protonlara, 5.29-5.81 ppm civarındaki pikler CH grubu protonlarına ve 0.82-2.88 ppm

civarındaki pikler alifatik protonlara aittir. Sentezlenen pirazolokinolin türevi bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarındaki pik alanları ve yarılmaları yapıları ile uyumludur.

^{13}C APT NMR spektrumlarında 50/70 ppm civarında görülen pik CH karbon atomuna aittir. Ayrıca spektrumlarda 193 ppm civarında bulunan pik, yapıda bulunan karbonil grubunu işaret etmektedir.



5. SONUÇ

Bu tez çalışması ile azot (N) bağı içeren heterohalkalı organik bileşikler sınıfından olan kinolin türevi bileşiklerin yeşil kimya proseslerine uygun olarak sentezleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, metal içeren katalizörlere göre toksik olmayan bir organo katalizör olan kamfor sülfonik asit (CSA) varlığında, 3-fenil-1*H*-pirazol-5-amin, aromatik aldehytler ve 1,3-dion bileşiklerinin etil alkol çözücüsü içinde ultrasonik ortamdaki tepkimesi sonucu pirazolokinolin türevi bileşikler elde edilmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Yaptığımız literatür taramalarına göre bu tür bileşiklerin kamforsülfonik asit katalizörlüğünde ve ultrasonik ortamda sentezine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tez çalışmamız, bu yönüyle literatüre yeni bir katkı sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

- [1] **Katritzky, A. R. & Taylor, R.** (1990). Chapter 11- Compounds Containing Two or More Six-Membered Rings, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 47, 353-398.
- [2] **Marella, A., Tanwar, O. P., Saha, R., Ali, M. R., Sirivastava, S., Akhter M., Shaquiquzzaman, M. & Alam, M. Z.** (2013). Quinoline: A versatile heterocyclic *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21, 1–12.
- [3] **Marjani, A. P., Khalafy, J. & Akbarzadeh, S.** (2009). Synthesis of pyrazolopyridine and pyrazoloquinoline derivatives by one-pot, three-component reactions of arylglyoxals, 3-methyl-1-aryl-1H-pyrazol-5-amines and cyclic 1,3-dicarbonyl compounds in the presence of tetrapropylammonium bromide, *Green Process Synth*, 8, 533–541.
- [4] **Verma, C., Quraishi, M.A. & Ebenso, E. E.** (2020). Quinoline and its derivatives as corrosion inhibitors: A review, *Surfaces and Interfaces*, 100634.
- [5] **Achan, J., Talisuna, A. O., Erhart, A., Yeka, A., Tibenderana, J. K., Baliraine, F. N., Rosenthal, P. J. & D'Alessandro, U.** (2011). Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria, *Malaria Journal*, 10, 144-156.
- [6] **Ghobadia, N., Nazari, N. & Gholamzadeh, P.** (2020). The Friedländer reaction: A powerful strategy for the synthesis of heterocycles, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 132. 85-134.
- [7] **Hana, X., Lamshöft, M., Grobe, N., Grobe, N., Ren, X., Fiet, A. J., Kutschan, T. M., Spiteller, M. & Zenk, M. H.** (2010). The biosynthesis of papaverine proceeds via (S)-reticuline, *Phytochemistry*, 71, 1305–1312.
- [8] **O'Connor, S. E. & Maresh, J. J.** (2006). Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis, *Natural Product Reports*, 23, 532–547.
- [9] **Felczak, A., Zawadzka, K. & Lisowska, K.** (2014). Efficient biodegradation of quinolone and Factors determining the process, *International Biodeterioration & Biodegradation*, 96, 127-134.
- [10] **Wu, B., Wang, J., Hu, Z. Yuan, S. & Wang W.** (2019). Anaerobic biotransformation and potential impact of quinoline in an anaerobic methanogenic reactor treating synthetic coal gasification wastewater and response of microbial community, *Journal of Hazardous Materials*.
- [11] **Bharate, J. B., Vishwakarma, R. A. & Bharate, S. B.** (2015). Metal-free domino one-pot protocols for quinoline, *The Royal Society of Chemistry*, 5, 42020–42053.
- [12] **Wang, Z.** (2010). *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, .
- [13] **Douara, B., Manachou, M, Merabet, N., Boughdiri, S. & Belkhiri, L.** (2019), Experimental and theoretical study of quinoline derivatives obtained by

- slight modifications of the standard skraup reaction, *Journal of Molecular Structure*, 1193, 416-428.
- [14] **Ramann G. A. & Cowen B. J.** (2016), *Molekules, Recent Advances in Metal-Free Quinoline Synthesis*, 21, 986-1009.
- [15] **Stevenson, P. J., & Graham, I.** (2003). Unprecedented regio and stereocontrol in Povarov reaction of benzylidene-(3-nitrophenyl)amine, *Arkivoc*, 7, 139-144.
- [16] **Gao, Q, Liu, S., Wu, X. & Wu, A.** (2014). Povarov-Type Reaction Using Methyl as New Input: Direct Synthesis of Substituted Quinolines by I2-Mediated Formal [3 + 2 + 1] Cycloaddition, *Organic Letters*, 16, 4582–4585.
- [17] **Wang, L.M., Hu, L., Chen, H.J., Sui, Y.-Y. & Shen, V.** (2009). One-pot synthesis of quinoline-4-carboxylic acid derivatives in water: ytterbium perfluorooctanoate catalysed Doebner reaction, *Journal of Fluorine Chemistry*. 130, 406–409.
- [18] **Tsoug, J., Bogdan, A. R., Kantor, S., Wang, Y., Charaschanya, M. & Djuric, S. V.** (2017). Synthesis of Fused Pyrimidinone and Quinolone Derivatives in an Automated High-Temperature and High-Pressure Flow Reactor, *The Journal of Organic Chemistry*, 82, 1073–1084.
- [19] **Trah, S. & Lamberth, C.** (2017), Synthesis of novel 3,4,6-trisubstituted quinolines enabled by a Gould-Jacobs cyclization, *Tetrahedron Letters*, 58, 794-796.
- [20] **Manske R. H.**, (1942), *The Chemistry of Quinolines*. *Chemical Reviews*, 30, 113-144.
- [21] **Narasimhulu, M., Reddy, T. S., Mahesh, K. C., Prabhakar, P., Rao C. B. & Venkateswarlu Y.** (2007). Silica supported perchloric acid: A mild and highly efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of poly-substituted quinolines via Friedlander hetero-annulation, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 266, 114-117.
- [22] **Sangshetti, J. N., Zambare, A. S., Gonjari, I. & Shinde, D. B.** (2014). Pfitzinger Reaction in the Synthesis of Bioactive Compounds - A Review, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 11, 225-250.
- [23] **More, P. A. & Shankarling, G. S.** (2017). Energy efficient Pfitzinger reaction: a novel strategy using a surfactant catalyst, *New Journal of Chemistry*, 41, 12380-12383.
- [24] **Poronik, Y. M., Klajn, J., Borzęcka, W. & Gryko, D. T.** (2013). The Niementowski reaction of anthranilic acid with ethyl acetoacetate revisited a new access to pyrano[3,2-c]quinoline-2,5-dione, *The Free Internet Journal for Organic Chemistry*, 2, 7-11.
- [25] **Santos, G. C., Bartolomeu, A. A., Ximenes, V. F. & Silva-Filho, L.C.** (2017). Facile Synthesis and Photophysical Characterization of New Quinoline Dyes, *J. Fluoresc*, 27, 271–280.
- [26] **Ramesh, G., Gali, R. & Velpula, R.** (2016), Recyclable task-specific acidic ionic liquid [NMP]H₂PO₄: Microwave-assisted, efficient one-pot, two-step tandem synthesis of fused thiazolo[2,3-b]quinazolinone and thiazolo[2,3-b]quinazoline derivatives, *Research on Chemical Intermediates*, 42, 3863–3873.

- [27] **Karnakar, K., Murthy, S. N., Ramesh, K., Satish G., Nanubolu J. B. & Nageswar Y. V. B.** (2012). Polyethylene glycol (PEG-400): an efficient and recyclable reaction medium for the synthesis of pyrazolo[3,4-b]quinoline derivatives, *Tetrahedron Letters* 53 , 2897–2903.
- [28] **Agasar, M., Patil, M. R. & Keri, R. S.** (2018). Titanium-based nanoparticles: A novel, facile and efficient catalytic system for one-pot synthesis of quinoline derivatives, *Chemical Data Collections*, 17–18, 178–186.
- [29] **Angajala, A. & Subashini, R.** (2015). Nickel nanoparticles: a highly efficient and retrievable catalyst for the solventless Friedlander annulation of quinolines and their in silico molecular docking studies as histone deacetylase inhibitors, *RSC Advances*, 5, 45599–45610.
- [30] **Hegedus, A., Hell, Z., Vargadi, T., Potor, A. & Gresits, I.** (2007). A new, simple synthesis of 1,2-dihydroquinolines via cyclocondensation using zeolite catalyst, *Catalysis Letters*, 117, 3-4.
- [31] **Kowsari, E. & Mallakmohammadi, M.** (2011). Ultrasound promoted synthesis of quinolines using basic ionic liquids in aqueous media as a green procedure. *Ultrason. Sonochem.* 18, 447–454.
- [32] **Shia, D.-Q. & Yang, F.** (2011), An Efficient Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]quinolin-5(6H)-one Derivatives in Ionic Liquid, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 48, 308-311.
- [33] **Zhu, M., Wang, C., Tang, W. & Xiao, J.** (2015). Transition-metal-free synthesis of quinolines from 2-nitrobenzylalcohol in water, *Tetrahedron Letters*, 56, 6758–6761.
- [34] **Atar, A. B., Dindulkar, S. D. & Jeong, Y. T.** (2013). Lithium triflate (LiOTf): a highly efficient and reusable catalytic system for the synthesis of diversified quinolines under neat conditions, *Monatsh Chem*, 144, 695–701.
- [35] **Zolfigöl, M. A., Salehi, P., Ghaderi, A. & Shiri, M.** (2017). A catalytic and green procedure for Friedlander quinoline synthesis in aqueous media, 1214–1218, 214–1218.
- [36] **Tang, J., Wang, L., Mao D. Wang, W., Zhang, L., Wu, S. & Xie, Y.** (2011). Ytterbium pentafluorobenzoate as a novel fluorous Lewis acid catalyst in the synthesis of 2,4-disubstituted quinolines, *Tetrahedron*, 67, 8465–8469.
- [37] **Reddy, B. V. S., Venkateswarlu, A., Reddy, G. N. & Reddy, Y. V. R.** (2013). Chitosan-SO₃H: an efficient, biodegradable and recyclable solid acid for the synthesis of quinoline derivatives via Friedländer annulation, *Tetrahedron Letters*, 7, 165-170.
- [38] **Nainwal, L. M., Tasneem, S., Akhtar, W., Werma, G., Khan, M. F., Parvez, S., Shaquiquzzaman, M., Akhter, M. & Alam M. M.** (2019). Green recipes to quinoline: A review, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 164, 121-170.
- [39] **Mohammadpoor-Baltork, İ., Tangestaninejad, S., Moghadam, M., Mirkhani, V., Anvar S. & Mirjafari A.** (2010). Microwave-Promoted Alkynylation–Cyclization of 2-Aminoaryl Ketones: A Green Strategy for the Synthesis of 2,4-Disubstituted Quinolines, *Synlett*, 20, 3104–3112.

- [40] **Saggadi H., Luart D., Thiebault, N., Polaert, I., Estel, L. & Len, C.** (2014). Toward the synthesis of 6-hydroxyquinoline starting from glycerol via improved microwave-assisted modified Skraup reaction, *Catalysis Communications*, 44, 14-18.
- [41] **Mirza B. & Samiei S. S.** (2011). Microwave assisted one-pot preparation of quinoline derivatives without any solvent according to green chemistry *Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 5, 644-647.
- [42] **Bhattacharjee, D., Kshiara, B. & Myrboh, B.** (2016). L-Proline as an efficient enantioinduction organocatalyst in the solvent-free synthesis of pyrazolo [3,4-b]quinoline derivatives via one-pot multicomponent reaction, *RSC Advances*, 6, 95944–95950.
- [43] **Khumalo, M. R., Maddila, S. N., Maddila, S. & Jonnalagadda, S. B.** (2019). A multicomponent, facile and catalyst-free microwave-assisted protocol for the synthesis of pyrazolo-[3,4-b]-quinolines under green conditions, *RSC Advances*, 9, 30768-30772.
- [44] **Chebanov, V. A., Saraev, V. E., Desenko, S. M., Chernenko, V. N., Shishkina, S. V., Shishkin O. V., Kobzar, K. M. & Kappe, C. O.** (2007). One-Pot, Multicomponent Route to Pyrazoloquinolizinones, *Organic Letters*, 9, 1691-1694.
- [45] **Li, J.-T., Wang S.-X., Chen, G.-F. & Li. T.-S.** (2005). Some Applications of Ultrasound Irradiation in Organic Synthesis, *Current Organic Synthesis*, 2, 415-416.
- [46] **Liu, H., Hu, X. B., & Boughton, R. I.** (2002). Structure, Conductivity, and Thermopower of Crystalline Polyaniline, 35, 9414-9419.
- [47] **Cravotto, G. & Cintas, P.** (2006). Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications, *Chemical Society Reviews*, 35, 180–196.
- [48] **Pelit, E. ve Turgut, Z.** (2014). Three-component aza-Diels–Alder reactions using Yb(OTf)₃ catalyst, *Ultrasonics Sonochemistry*, 21, 1600–1607.
- [49] **Low, C. M. R.** (1995). Ultrasound in synthesis: natural products and supersonic reactions, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2, 153-163.
- [50] **Prasad, A.S.G., Rao, B., T., Rambabu, D., Rao M. V. B. & Pal, M.** (2008). Ultrasound Assisted Synthesis of Quinoline Derivatives in the Presence of SnCl₂·2H₂O as a Precatalyst in Water: Evaluation of their Antibacterial Activities, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 10, 895 - 903.
- [51] **Abdel-Aal, M. S., Ahmed Z. A. & Hassan, M. S.** (1992). Inhibiting and accelerating effects of some quinolines on the corrosion of zinc and some binary zinc alloys in HCl solution, *Journal Of Applied Electrochemistry*, 22, 1104-1109.
- [52] **Zhang, D., Li, L., Cao, L. Yang, N. & Huang, C.,** (2001). Studies of corrosion inhibitors for zinc-manganese batteries: quinoline wuaternary ammonium phenolater, *Corrosion Science*, 43, 1627-1636.
- [53] **Parekh, N. M. & Maheria, K. C.** (2011). Dyeing performance of heterocyclic monoazo dyes based on, *Scholars Research Library*, 3, 359 - 365.
- [54] **Soliman, H. N. & Yahia, I. S.** (2020). Synthesis and technical analysis of 6-butyl-3-[(4-chlorophenyl)diazenyl]-4-hydroxy-2H-pyrano[3,2-c] quinoline-

2,5(6H)-dione as a new organic semiconductor: Structural, optical and electronic properties, *Dyes and Pigments*, 176, 108199-108206.

- [55] **Nedeltchev, A. K., Han, H., & Bhowmik, P. K.** (2010). Photoactive amorphous molecular materials based on quinoline amines and their synthesis by Friedlander condensation reaction *Tetrahedron*, 66, 9319-9326.
- [56] **Rezende, L. C. C., Melo, S. M. G., Boodts, S., Verbelen, B., Emery, F. S. & Dehaen W.R.** (2018). Thiocyanation of 3-substituted and 3,5-disubstituted BODIPYs and its application for the synthesis of new fluorescent sensors, *Dyes and Pigments*, 154, 155-163.
- [57] **Mao, M., Zhang, X., Zhu, B. Wang, J., Wu, G., Yin, Y. & Song, Q.** (2016). Comparative studies of organic dyes with a quinazoline or quinolinechromophore asp-conjugated bridges for dye-sensitized solar cells, *Dyes and Pigments*, 124, 72-81.
- [58] **Wan, W., Wang, H., Lin, H., Wang, J., Jiang, Y., Jiang, H., Zhu, S., Wang, Z. & Hao, J.** (2015). Synthesis, electrochemical, photophysical, and electroluminescent properties of organic dyes containing pyrazolo[3, 4-b]quinoline chromophore, *Dyes and Pigments*, 121, 138-146.
- [59] **Chandregowda, V., Kush, A. K. & Reddy, G. C.** (2009). Synthesis and in vitro antitumor activities of novel 4-anilinoquinazoline derivatives, 44, 3046–3055.
- [60] **Mistry, B. & Jauhari, S.** (2010). Synthesis and characterization of some quinoline based azetidinones and thiazolidinones as antimicrobial agents, *Scholars Research Library*, 2, 332-343.
- [61] **Li, s., Hu, L. Li, J. Zhu, J., Zeng, F., Huang, Q., Du, R. & Cao, R.** (2019). Design, synthesis, structure-activity relationships and mechanism of action of new quinoline derivatives as potential antitumor agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 162, 166-178.
- [62] **Solomon, V. R. & Lee, H.** (2011). Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery, *Current Medicinal Chemistry*, 18, 1488-1508.
- [63] **Keri R. S. & Patil S. A.** (2014). Quinoline: A promising antitubercular target, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 68, 1161-1175.
- [64] **Kumar, K. K., Seenivasan, S. P., Kumar, V. & Mohan, Tas, T.** (2011). Synthesis of quinoline coupled [1,2,3]-triazoles as a promising class of anti-tuberculosis agents, *Carbohydrate Research*, 346, 2084–2090.
- [65] **Tsukahara, K., Hata, K., Nakamoto, K.,** (2003). Medicinal genetics approach towards identifying the molecular target of a novel inhibitor of fungal cell wall assembly, *Molecular Microbiology*. 44, 1029-1042.
- [66] **El Shehry, M. F., Ghorab M. M., Abbas S. Y., Fayed, E. A., Shedid, S. A. & Ammar, Y. A.** (2018). Quinoline derivatives bearing pyrazole moiety: Synthesis and biological evaluation as possible antibacterial and antifungal agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1463-1473.
- [67] **Kumar, A., Srivastava, K., Kumar, S.R., Puri, S. K. & Chauhan, P. M. S.** (2008). Synthesis and bioevaluation of hybrid 4-aminoquinoline triazines as a new class of antimalarial agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 6530–6533.

- [68] **Eswaran, S., AdhikariImran, A. V., Chowdhury, I. H., Pal, N. K. & Thomas K. D.** (2010). New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 3374- 3383.
- [69] **Yong, H. Y., Shukkoora, M. S. A. & Chin, J. H.** (2020). Analgesic activity of chloroform and methanolic leaf extracts of *Manilkara zapota*, *Materials Today: Proceedings*, .
- [70] **Abadi, A. H., Hegazy, G. H. & El-Zaher A. A.** (2005). Synthesis of novel 4-substituted-7-trifluoromethylquinoline derivatives with nitric oxide releasing properties and their evaluation as analgesic and anti-inflammatory agents , *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 5759-5765.
- [71] **Manera, C., Cascio, M. C., Benetti, V., Allara, M., Tuccinardi, T., Martinelli, A., Saccomanni G., Vivoli E., Ghelardini C., Marzo V. D. & Ferrarini P. L.** (2007). New 1,8-naphthyridine and quinoline derivatives as CB2 selective agonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 6505–6510.
- [72] **Horn, K. S. V., Burda W. N., Fleeman, R., Shaw, L. N. & Manetsch, R.** (2014). Journal of Medicinal Chemistry, Antibacterial Activity of a Series of N²,N⁴-Disubstituted Quinazoline-2,4-diamines, *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 3075-3093.
- [73] **Xia, L., Idhayadhull, A., Lee, Y. R. Kim, S. H. & Wee, Y.-J.** (2014). Microwave-Assisted Synthesis of Diverse Pyrrolo[3,4-c]quinoline-1,3-diones and Their Antibacterial Activities, *American Chemical Society Combinatorial Science*, 16, 333–341.
- [74] **Sun N., Du R.-L., Zheng Y.-Y., Huang B.-H., Guo, Q., Zhang R.-F., Wong, K.-Y. & Yu, L.-J.** (2017) Antibacterial activity of N-methylbenzofuro[3,2-b]quinoline and Nmethylbenzoindolo[3,2-b]-quinoline derivatives and study of their, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 135, 1-11.
- [75] **Mukherjee, S. & Pal, M.** (2013). Quinolines: a new hope against, *Drug Discovery Today*, 18, 389-398.
- [76] **Chen Y.-L., Chen I.-L., Lu C.-M., Tzeng C.-C., Tsao, L.-T. & Wang, J.-P.** (2004). Synthesis and anti-inflammatory evaluation of 4-anilino-furo[2,3-b]quinoline and 4-phenoxyfuro[2,3-b]quinoline derivatives. Part 3 , *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 387–392.
- [77] **Savegnago, L., Vieira, A. I., Seus, N., Goldani, B. S., Castro, M. R., Lenardão, E. J. & Alves D.** (2013). Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds, *Tetrahedron Letters*, 54, 40-44.
- [78] **Vogt A. G., Voss G. T., Oliveira R. L., Paltian, J. J., Duarte, L. F. B., Alves, D., Jesse, G. R., Roman S. S., Roehrs, J. A., Wilhelm, E. A. & Luchese, C.** (2018). Organoselenium group is critical for antioxidant activity of 7-chloro-4-phenylselenyl-quinoline, *Chemico-Biological Interactions*, 282, 7-12 .