



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**METTL3 İNHİBİTÖR ADAYI
MOLEKÜLLERİN GELİŞTİRİLMESİ İÇİN
ARA BİLEŞİK OLABİLECEK FONKSİYONEL
KİNOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Osman MOLLA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

**Kasım-2024
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Osman MOLLA tarafından hazırlanan “METTL3 İnhibitör Adayı Moleküllerin Geliştirilmesi İçin Ara Bileşik Olabilecek Fonksiyonel Kinolin Türevlerinin Sentezi” adlı tez çalışması 27/11/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Mustafa DURMAZ

Danışman

Doç. Dr. Serdal KAYA

Üye

Doç. Dr. Raşit ÇALIŞKAN

İmza

.....

.....

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun/.../20.. gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Havvanur UÇBEYİAY
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi 2020MER03002 numaralı BAP Projesi ve 32950 numaralı TÜSEB projesi tarafından desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Osman MOLLA

Tarih: 27.11.2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

METTL3 İNHİBİTÖR ADAYI MOLEKÜLLERİN GELİŞTİRİLMESİ İÇİN ARA BİLEŞİK OLABİLECEK FONKSİYONEL KİNOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Osman MOLLA

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr Serdal KAYA

2024, 93 Sayfa

Jüri

Doç. Dr. Serdal KAYA
Prof. Dr. Mustafa DURMAZ
Doç. Dr. Raşit ÇALIŞKAN

Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından "Küresel Pandemi" olarak ilan edilen, SARS-CoV-2/2019-nCoV bilimsel adı ve COVID-19 kısa adı ile bilinen "Şiddetli Akut Solunum Sendromu" (SARS) hastalığı ciddi sağlık sorunu haline gelmiştir. Bununla birlikte hastalığın tedavisiyle ilgili çalışmalara başlanmıştır. Günümüzde bir hastalığın tedavisinde daha önceden farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların kullanımı oldukça yaygındır. Bu durum ilacın yeniden konumlandırılması olarak ifade edilmektedir. Bu doğrultuda antimaleryal olarak etki ettiği bilinen ve etki mekanizması üzerinde araştırmalara devam edilen klorokin ve hidroksiklorokin molekülleri de hastalık üzerinde denenmiştir ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Klorokin ve hidroksiklorokin molekülleri daha önceden de SARS virüsü üzerinde etkisi olduğu bilinen moleküllerdir. COVID-19 küresel bir pandemi olarak nitelendirildiğinden etken ilaç temininde sorunlar yaşanmıştır. Bu gibi dönemlerde etken ilacın sentezine yönelik alternatif metot çalışmaları ve mevcut metotlardaki eksikliklerin kapatılması önem kazanmaktadır. Bu tez çalışmasında da hidroksiklorokin molekülü için alternatif sentez metotları üzerine çalışmalar yapılmış fakat hedeflenen metotla sonuca ulaşamamıştır. Kanser tedavisinde pek çok noktada da kinolin halkaları önemli yer kaplamaktadır. Bu amaç doğrultusunda çalışmamızın ikinci aşamasında kanser tedavisinde en etkili yöntemlerden biri olan immünoterapi tedavi yöntemine yönelik küçük moleküllerden üretilmiş yerel immünoterapi ajan sentezleri üzerine çalışmalar yapılmış ve hidroksiklorokin sentez çalışmaları sırasında elde edilen tecrübelerle yeni bir kinolin halkası tasarlanarak immün sistem hedefli antikor temelli metiltransferaz benzeri protein 3 (METTL3) için geliştirilen yeni bağlanma modüllerinden oluşan PROTAC molekülüne ait iskelet yapı sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antimaleryal, COVID-19, hidroksiklorokin, klorokin, PROTAC, METTL3

ABSTRACT

MS THESIS

FUNCTIONAL QUINOLINE DERIVATIVES SYNTHESIS AS AN INTERMEDIATE COMPOUNDS FOR THE DEVELOPMENT OF METTL3 INHIBITOR CANDIDATE MOLECULES

Osman MOLLA

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE CHEMISTRY

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Serdal KAYA

2024, 93 Pages

Jury

Assoc. Prof. Dr. Serdal KAYA
Prof. Dr. Mustafa DURMAZ
Assoc. Prof. Dr. Raşit ÇALIŞKAN

The “Severe Acute Respiratory Syndrome” (SARS) disease, known by the scientific name SARS-CoV-2/2019-nCoV and the short name COVID-19, emerged in Wuhan, China and was declared a “Global Pandemic” by the World Health Organization on March 11, 2020, has become a serious health problem. However, studies on the treatment of the disease have started. Today, it is quite common to use drugs that were previously used in the treatment of different diseases in the treatment of a disease. This is referred to as drug repositioning. In this direction, chloroquine and hydroxychloroquine molecules, which are known to act as antimalarials and whose mechanism of action is still being researched, have been tested on the disease and positive results have been obtained. Chloroquine and hydroxychloroquine molecules are molecules that were previously known to have an effect on the SARS virus. Since COVID-19 has been characterized as a global pandemic, there have been problems in the supply of active drugs. In such periods, alternative method studies for the synthesis of the active drug and closing the deficiencies in existing methods gain importance. In this thesis, studies on alternative synthesis methods for hydroxychloroquine molecules were carried out, but the targeted method could not be achieved. To achieve this, the second phase of the study focused on synthesizing local immunotherapy agents derived from small molecules, tailored for immunotherapy, a highly effective approach in cancer treatment and leveraging insights from hydroxychloroquine synthesis, a novel quinoline ring was designed. Furthermore, the quinoline-based skeletal framework for a PROTAC molecule, featuring newly developed binding modules aimed at immune system-targeted, antibody-based methyltransferase-like protein 3 METTL3, was successfully synthesized.

Keywords: Antimalarial, chloroquine, COVID-19, hydroxychloroquine, METTL3, PROTAC

ÖNSÖZ

“METTL3 İnhibitör Adayı Moleküllerin Geliştirilmesi İçin Ara Bileşik Olabilecek Fonksiyonel Kinolin Türevlerinin Sentezi” adlı tez çalışmamda mevcut metotlardaki zorlukların giderilmesi ve mevcut metotlara göre daha ucuz yeni sentez metotlarının geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmalarımın her adımında vaktini bana ayıran, akademik ve hayat tecrübeleriyle beni yönlendiren, yol gösteren saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. Serdal KAYA hocama sonsuz teşekkür ediyorum.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezine, Gıda ve İlaç temasında bulunan tüm hocalarıma, laboratuvarında birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum.

Gerçekleştirdiğim çalışmalar Necmettin Erbakan Üniversitesi 2020MER03002 numaralı BAP ve 32950 numaralı TÜSEB projeleri ile desteklenmiştir. Bu desteklerinden dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi ve TÜSEB’e teşekkür ediyorum.

Hayatım boyunca bana desteklerini esirgemeyen annem Nazife MOLLA’ya babam Mehmet MOLLA’ya ve kardeşlerim Enes MOLLA, Eslem Nisa MOLLA, Asaf Eymen MOLLA’ya sonsuz teşekkür ediyorum.

Osman MOLLA
KONYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Heterohalkalı Bileşikler	1
1.2. Kinolin Halkası ve Reaktivitesi	2
1.3. Kinin Molekülü Keşfi ve Önemi	3
1.4. Kinolin Halkası İçeren Biyoaktif Moleküller	4
1.5. Klorokin ve Hidroksiklorokin.....	5
1.6. Hidroksiklorokinin Antimaleryal Etkisi	6
1.7. Hidroksiklorokinin İmmünmodülatör Etkisi	7
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	10
2.1. Kinolin Sentez Metotları.....	10
2.2. Klorokin ve Hidroksiklorokin Sentez Metotları	14
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	19
3.1. Kullanılan Materyaller ve Uygulanan Teknikler	19
3.2. 4-Amino-7-klorokinolin Bileşiğinin Sentez Reaksiyonu	19
3.2.1. Etil 4-oksopentanoat Sentezi	19
3.2.2. Etil 4-hidroksipentanoat Sentezi	20
3.2.3. Etil 4-(tosiloksi) pentanoat Sentezi	21
3.3. N-etil-N-(2-hidroksietil)-4-oksopentanamid Sentez Reaksiyonu	21
3.3.1. N-etil-N-(2-hidroksietil)-4-oksopentanamid Sentezi.....	21
3.4. 4-amino-7-klorokinolin Bileşiğinin Sentez Reaksiyonu.....	22
3.4.1. Dietil etoksümetilenmalonat Sentezi	22
3.4.2. Dietil 2-(((3-klorofenil)amino)metilen) malonate Sentezi	23
3.4.3. Etil 7-kloro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat Sentezi	24
3.4.4. 7-Klorokinolin-4(1H)-on Sentezi	24
3.4.5. 4,7-diklorokinolin Sentezi	25
3.4.6. 4-amino-7-klorokinolin Sentezi	25
3.5. 4-kloro-2-metil-7-nitrokinolin 1-oksit Bileşiğinin Sentez Reaksiyonu	26
3.5.1. Dietil 2-(((3-nitrofenil)amino)metilen)malonat Sentezi	26
3.5.2. 7-nitrokinolin-4(1H)-on Sentezi	27

3.5.3. 4-kloro-7-nitrokinolin Sentezi	28
3.5.4. 4-kloro-7-nitrokinolin 1-oksit	28
3.5.5. 4-kloro-7-nitrokinolin 1-oksit Sentez Denemesi	29
3.6. 7-amino-2-metilkinolin-4-ol Bileşiminin Sentezi	29
3.6.1 7-amino-2-metilkinolin-4-ol	30
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	31
4.1. Kinolin Türevinin Sentezlenmesi	31
4.2. Tosilat Türevinin Sentezlenmesi	35
4.3. Kinolin Halkası Sübstitüsyon Reaksiyonları	36
4.4. Alternatif Sentez Rotası Çalışmaları.....	39
4.4.1. 4-amino-N-etil-N-(2-hidroksietil) Pentanamid ve Etil 4-aminopentanoat Sentezi.....	40
4.4.2. Sübstitüsyon Reaksiyonlarının Gerçekleşmemesindeki Gereççeler.....	43
4.4.3. Kinolin Halkası Taşıyan Aday Öncü Moleküllerin Sentez Çalışmaları	44
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
6. KAYNAKLAR	50
EKLER	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

%2 Pd/NiFe ₂ O ₄	: %2 paladyum içeren nikel demiroksit katalizörü
Ac ₂ O	: Asetik anhidrit
AcOH	: Asetik Asit
BF ₃	: Bor triflorür
BF ₃ OEt ₂	: Bor triflorür eterat
CDCl ₃	: Döterokloroform
CH ₃ CN	: Asetonitril
CH ₂ Cl ₂	: Diklorometan
DCM	: Diklorometan
DIPEA	: N, N-Diizopropiletil amin
DMAP	: 4-Dimetilaminopiridin
DMF	: Dimetilformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	: Döterodimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
Et ₃ N	: Trietilamin
EtOAc	: Etil asetat
EtOH	: Etil alkol
H ₂	: Hidrojen
H ₂ SO ₄	: Sülfürik Asit
HQC	: Hidroksiklorokin
iPrOH	: İzopropil alkol
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
KOH	: Potasyum Hidroksit
MeCN	: Asetonitril
MeOH	: Metil Alkol
METTL3	: Metiltransferaz benzeri protein 3
NaBH ₄	: Sodyum Borhidrür
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NH ₂ OH.HCl	: Hidroksilamin hidroklorür
NH ₃	: Amonyak
NH ₄ CO ₃	: Amonyum karbonat
NH ₄ OH	: Amonyum hidroksit
Ni-Ag	: Nikel-Gümüş katalizörü
Nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
Ph ₂ O	: Difenil eter
POCl ₃	: Fosfor oksiklorür
PROTAC	: Proteoliz hedefli kimera
QC	: Klorokin
RNA	: Ribonükleik asit
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu
Sc(SO ₃ CF ₃)	: Skandiyum triflorometansülfonat
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SOCl ₂	: Tiyonil klorür

TLR7 : Toll benzeri reseptör 7
TLR9 : Toll benzeri reseptör 9
TsCl : P-toluensülfonil klorür
ZnCl₂ : Çinko (II) klorür



ŞEKİLLER

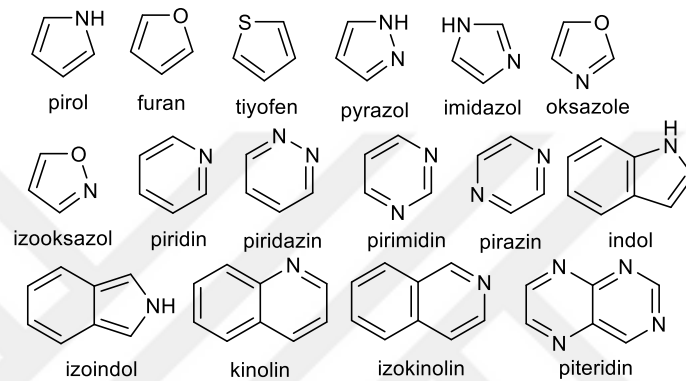
Şekil 1.1.	Doymamış heterohalkalı bileşikler.....	1
Şekil 1.2.	Doymuş heterohalkalı bileşikler.....	1
Şekil 1.3.	Kinolin halkası.....	2
Şekil 1.4.	Kınakına ağacı ve kabuğu.....	3
Şekil 1.5.	Kinin molekül yapısı.....	3
Şekil 1.6.	Kinolin halkası içeren biyoaktif moleküller.....	4
Şekil 1.7.	Klorokin ve hidrosiklorokin molekül yapıları.....	6
Şekil 1.8.	Hidrosiklorokin antimaleryal etki mekanizması.....	7
Şekil 1.9.	Hidrosiklorokin immünmodülatör etki mekanizması.....	8
Şekil 1.10.	Hidrosiklorokin immünmodülatör etki mekanizması aşamaları....	9
Şekil 2.1.	Combes kinolin sentezi.....	10
Şekil 2.2.	Conrad-Limpach-Knorr kinolin sentezi.....	11
Şekil 2.3.	Skraup ve Dobner-Miller kinolin sentezi.....	11
Şekil 2.4.	Friedlander kinolin sentezi.....	12
Şekil 2.5.	Povarov kinolin sentezi.....	12
Şekil 2.6.	Pfitzinger kinolin sentezi.....	13
Şekil 2.7.	Gould-Jacobs kinolin sentezi.....	13
Şekil 2.8.	Anilin temelli kinolin sentezleri.....	14
Şekil 2.9.	Sanofi-Winthrop Parmaceuticals firmasının HCQ sentez metodu.....	14
Şekil 2.10.	Blaney ve ekibinin HCQ sentez metodu.....	15
Şekil 2.11.	Che ve ekibin HCQ sentez metodu.....	16
Şekil 2.12.	Kumar ve ekibinin HCQ sentez metodu.....	16
Şekil 2.13.	Liu ve ekibinin HCQ sentez metodu.....	17
Şekil 2.14.	Gupton ve ekibinin HCQ sentez metodu.....	17
Şekil 3.1.	4-Etil-(tosiloksi)pentanoat sentez şeması.....	19
Şekil 3.2.	65 numaralı bileşik.....	19
Şekil 3.3.	66 numaralı bileşik.....	20
Şekil 3.4.	67 numaralı bileşik.....	21
Şekil 3.5.	N-etil-N-(2-hidroksietil)-4-oksopentanamid sentez şeması.....	21
Şekil 3.6.	69 numaralı bileşik.....	21
Şekil 3.7.	4-amino-7-klorokinolin bileşiğinin sentez şeması.....	22
Şekil 3.8.	35 numaralı bileşik.....	22
Şekil 3.9.	73 numaralı bileşik.....	23
Şekil 3.10.	74 numaralı bileşik.....	24
Şekil 3.11.	75 numaralı bileşik.....	24
Şekil 3.12.	51 numaralı bileşik.....	25
Şekil 3.13.	76 numaralı bileşik.....	25
Şekil 3.14.	4-kloro-2-metil-7-nitrokinolin 1-oksit bileşiğinin sentez şeması.....	26
Şekil 3.15.	85 numaralı bileşik.....	26
Şekil 3.16.	87 numaralı bileşik.....	27
Şekil 3.17.	88 numaralı bileşik.....	28
Şekil 3.18.	89 numaralı bileşik.....	28
Şekil 3.19.	90 numaralı bileşik.....	29
Şekil 3.20.	7-amino-2-metilkinolin-4-ol bileşiğinin sentez rotası.....	29
Şekil 3.21.	97 numaralı bileşik.....	29
Şekil 4.1.	Hidrosiklorokin molekülünün sentezine yönelik genel şema.....	31
Şekil 4.2.	35 numaralı malonat türevinin sentez şeması.....	31
Şekil 4.3.	73 numaralı imin türevinin sentez şeması.....	32

Şekil 4.4.	74 numaralı kinolin türevinin sentez şeması.....	33
Şekil 4.5.	75 numaralı kinolin türevinin sentez şeması.....	33
Şekil 4.6.	51 numaralı kinolin türevinin sentez şeması.....	34
Şekil 4.7.	76 numaralı kinolin türevinin sentez şeması.....	34
Şekil 4.8.	Etil-4-(tosiloksi)pentanoat sentez şeması.....	35
Şekil 4.9.	Sübstitüsyon reaksiyonu şeması.....	36
Şekil 4.10.	Et ₃ N bazı varlığında sübstitüsyon reaksiyonu.....	37
Şekil 4.11.	Et ₃ N bazı ve DMF çözücüsü varlığında sübstitüsyon reaksiyonu.....	38
Şekil 4.12.	DIPEA bazı varlığında sübstitüsyon reaksiyonu.....	38
Şekil 4.13.	DIPEA bazı ve inert gaz varlığında sübstitüsyon reaksiyonu.....	39
Şekil 4.14.	Alternatif sentez rotası.....	39
Şekil 4.15.	4-amino-N-etil-N-(2-hidroksietil)pentanamid ve etil 4-aminopentanoat sentez şeması.....	40
Şekil 4.16.	Redüktif aminasyon reaksiyonları şeması.....	41
Şekil 4.17.	Redüktif aminasyon reaksiyonları ve sübstitüsyonu genel şeması.....	42
Şekil 4.18.	Oksim bileşiği eldesi ve redüktif aminasyon reaksiyonu.....	43
Şekil 4.19.	Hückel teorisi ile hesaplanan kinolin halkası atom yükleri.....	44
Şekil 4.20.	Geliştirilmesi hedeflenen ve doking çalışması sonucunda önerisi yapılan METTL3 PROTAC iskeletinin kimyasal yapısı.....	45
Şekil 4.21.	METTL3 bağlanma modülünde yer alan kinolin biriminin sentez planı.....	46
Şekil 4.22.	97 numaralı bileşiğin sentez rotası.....	47
Şekil 4.23.	97 numaralı bileşiğin ¹ H NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	48
Şekil 4.24.	97 numaralı bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	48

1. GİRİŞ

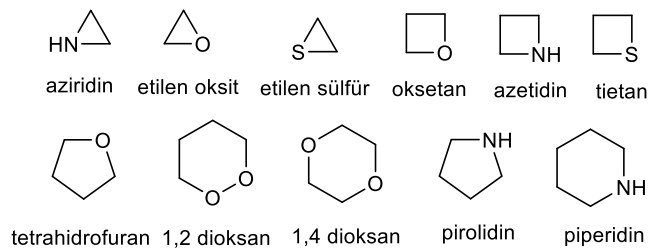
1.1. Heterohalkalı Bileşikler

Yapılarında karbon atomu dışında bir veya birden fazla heteroatom içeren halkalı yapılara heterohalkalı bileşikler denir. Bu atomlar kükürt, azot, oksijendir. Heteroatom içeren halkalar bir veya daha fazla halkadan oluşabilmektedirler (Alvarez-Builla vd., 2011).



Şekil 1.1. Doymamış heterohalkalı bileşikler

Şekil 1.1’de çeşitli doymamış heterohalkalı yapılar gösterilmektedir. Bu yapılardan en çok karşımıza çıkanlar beş ve altı üyeli halkalar ve iki halkanın birleşmesiyle oluşan yapılardır. Doğal bileşiklerin yapılarına baktığımızda genelde beş ve altı üyeli halkaların oluşturduğu yapılar görülmektedir (Alvarez-Builla vd., 2011).



Şekil 1.2. Doymuş heterohalkalı bileşikler

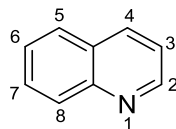
Şekil 1.2’de doymuş heterohalkalı bileşikler gösterilmektedir. Üç ve dört üyeli halkalı sistemler doğada çok fazla bulunmamaktadır. Bunun nedeni üç ve dört üyeli

halkaların halka gerginliğine sahip olmalarından kaynaklanmaktadır (Alvarez-Builla vd, 2011).

Heterohalkalı bileşikler doğada, biyolojik sistemlerde, doğa olayları ve süreçlerinde bulunmaktadır. Vücudumuzdaki DNA, RNA, aminoasitler, vitaminler ve proteinler gibi pek çok birim ile doğada bulunan bitkilerin yapıları heterohalkalı yapılardan oluşmaktadır (Arora vd., 2012). Bu gibi etmenler heterohalkalı bileşiklerin önemini göstermekte ve pek çok endüstriyi de bu bileşiklerden elde edilecek ürünlerden dolayı ilgilendirmektedir. Bunlardan birisi de ilaç endüstrisidir. İlaç endüstrisinin ana odağı genel olarak heterohalkalı bileşiklerdir. Heterohalkalı bileşikler antimaleryal, antiviral, antifungal, antikanser ve anti-inflamatuvar gibi çok etki gösterebilmektedirler (Mahajan vd., 2021).

1.2. Kinolin Halkası ve Reaktivitesi

Kinolin halkası, naftalin halkasındaki -CH birimlerinden birinin azot atomuyla yer değiştirilmesiyle birlikte naftalinden türetilmiştir. Naftaline göre yapıya azot katılmasıyla elektron dağılım düzeni değişmiştir. Naftalin halkasında herhangi bir heteroatom bulunmadığından elektron dağılım düzeni kinolin halkasına göre daha düzenlidir. Fakat kinolin halkası yapısında azot ihtiva etmesinden dolayı elektron dağılımı düzenli değil, bazı bölgelerde daha yoğun bazı bölgelerde ise daha az yoğundur. Bundan kaynaklı olarak da yapıdaki bazı bölgeler elektrofilik atağa açıkken bazı bölgeler nükleofilik ataklara açıktır (Alvarez-Builla vd., 2011). Literatürdeki UV ve NMR spektroskopisinden elde edilen verilere göre kinolin halkasındaki **5** ve **8** numaralı karbonlar elektrofilik atağa açık durumdayken, **2** ve **4** numaralı karbonların nükleofilik ataklara açık durumda olduğunu göstermektedir (Alvarez-Builla vd., 2011).



Şekil 1.3. Kinolin halkası

Şekil 1.3'te kinolin halkası ve karbon atomlarının numaralandırılması gösterilmektedir.

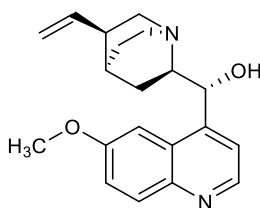
1.3. Kinin Molekülü Keşfi ve Önemi

Kinin molekülü kınakına ağacının kabuğundan elde edilen bir moleküldür. Bu molekül ilk olarak Perulular tarafından 1600'lü yıllarda kullanılmıştır. İspanyollar Peru'yu işgal ettikleri dönemde bu molekülün Perulular tarafından ateşli hastalıklar ve sıtma tedavisinde kullanıldığını görmüşlerdir. Bunun üzerine bu molekülün eldesini öğrenip Avrupa'da ateşli hastalıklar ve sıtmanın tedavisinde kullanılmasına öncü olmuşlardır (Greenwood, 1992).



Şekil 1.4. Kınakına ağacı ve kabuğu

Kinin molekülünün yapısı kullanıldığı yıllardan çok daha sonra aydınlatılmıştır. Molekül ilk olarak 1820 yılında Fransız eczacılar Pelletier ve Caventou tarafından izole edilmiştir. 1908 yılında da yapısı aydınlatılmıştır. (Greenwood, 1992)



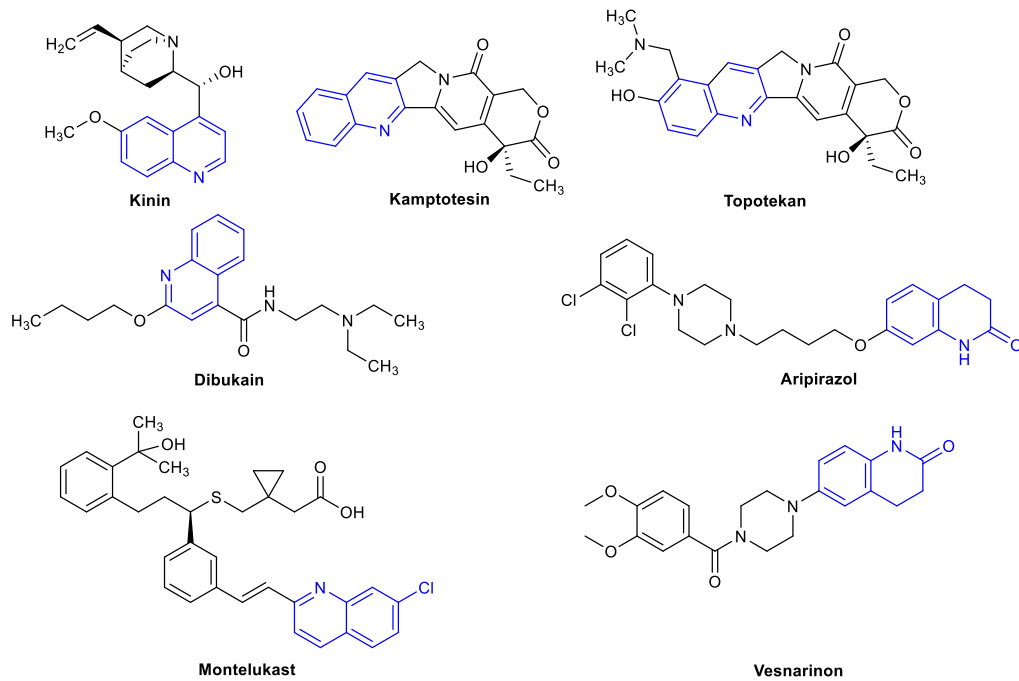
Şekil 1.5. Kinin molekül yapısı

Kınakına ağacının kabuğunda genellikle %5-14 arasında alkaloid bulunmaktadır. Bu alkaloidlerin arasında en fazla bulunan alkaloid %60'a yakın oranıyla kinin molekülüdür. Diğer bulunan alkaloidler kinidin, kinkonin gibi alkaloidlerdir. Kinin molekülü diğer alkaloid türevlerine göre sıtma ve ateşli hastalıklarda daha etkin bir ilaçtır. 2. Dünya savaşına kadar bu ilacın temini ağırlıklı olarak Japonlar tarafından sağlanmaktaydı. Fakat 2. Dünya savaşı döneminde Japonlar molekülün teminini

bırdıkları için savaş sırasında sıtma tedavisinde kullanılmak üzere pek çok kinin molekülü sentezi yapılmıştır (Greenwood, 1992). Bunlardan önemli olanları klorokin, meflokin gibi türevlerdir. Bu moleküllerde önemli derecede antimaleryal etkiye sahip molekülüdür (Qozi ve Cantrell, 2014). Klorokin (CQ) ve onun hidroksil grubu ihtiva eden türevi olan hidroksiklorokin (HCQ) molekülü kinin molekülüne göre daha ucuz yollarla elde edilebildiği için günümüzde tercih edilmektedir.

1.4. Kinolin Halkası İçeren Biyoaktif Moleküller

İlaç endüstrisi günümüzde mevcut ilaçların türevlendirilmiş formlarının sentezi üzerinden ilerliyor gibi gözükse de aslında ilk olarak doğal bileşiklerin yapısını kaynak edinerek başlamıştır (Mahajan vd., 2021). Bitkiler, ağaçlar, ağaç kabukları, yapraklar vb. pek çok doğal ürün ilaç endüstrisinde önemli birer kaynaktır. Bölüm 1.3'te bahsedilen kinin bileşiği gibi pek çok biyoaktif molekül doğal ürünlerden elde edilmektedir. Kinolin halkası da pek çok etken ilacın ana iskeletini oluşturan ve sonraki dönemlerde sentezlenebilecek etken ilaçların yapısında bulunma ihtimali olan önemli bir halkadır. Kinolin halkası içeren pek çok molekülün günümüzde antikanser, antimaleryal, antiviral gibi biyolojik etkileri bulunmakta ve bu etkileri incelenmektedir (Marella vd., 2013)



şekil 1.6. Kinolin halkası içeren biyoaktif moleküller

Kampotesin *Camptotheca acuminata* bitkisi içerisinde bulunan kinolin halkası içeren doğal biyoaktif bir moleküldür. Literatürdeki çalışmalar neticesinde insan vücudundaki topoimeraz enzimini inhibe ederek antikanser ve antitümör etki gösterdiği bilinmektedir (Kurtan vd., 2014).

Topotekan molekülü, kampotesin molekülünün vücuttaki pH'a uygun hale gelmesi için üzerine amin grubu eklenmiş bir türevidir. Yapıya eklenen hidroksi grubuyla da suda çözünürlüğü arttırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserinde ilaç olarak kullanılmak üzere onaylanmıştır (Horita vd., 2015).

Dibukain molekülü lokal anestezi davranış gösteren bir bileşiktir. Sinir kanallarındaki Na⁺ iyonu geçişine etki etmesi vasıtasıyla lokal anestezi davranışta bulunduğu düşünülmektedir (Zhou vd., 2019).

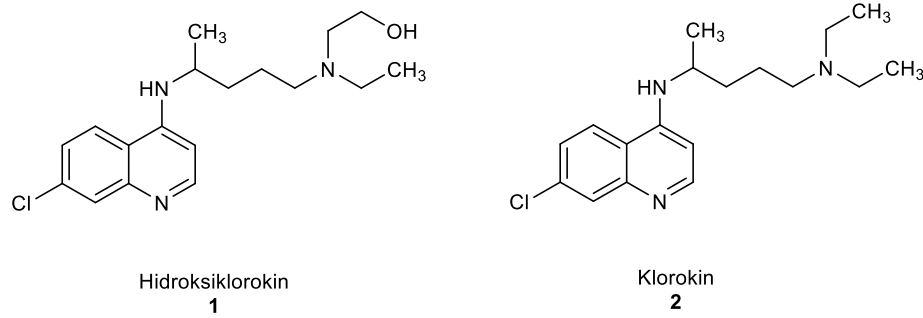
Aripirazol molekülü psikolojik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan antipsikotik bir ilaçtır. Serotonin ve dopamin reseptörlerine etki ederek hastalığı engellediği düşünülmektedir (Dean ve Kane, 2021).

Montelukast astım tedavisinde kullanılan bir moleküldür. LTD reseptörleri antagonistidir. LTD reseptörlerine bağlanıp davranışlarını doğal olarak taklit etme mantığıyla çalışmaktadır (Valentovic, 2017).

Vesnarinon immünmodülatör etkileri bulunan bir kinolin türevidir. Vücutta PDE3 inhibitörü olarak davranış göstermektedir. PDE3 enzimini bloke ederek kalp damarlarında gevşemeye yol açmaktadır. Bu etkileri dolayısıyla kalp rahatsızlıklarında kullanılan önemli bir ilaç molekülüdür (Aronow, 2005).

1.5. Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin ve hidroksiklorokin türevleri kinin molekülünün antimaleryal etkisinden hareketle sentezlenen moleküllerdir. İlk olarak klorokin molekülü sentezlenmiş ve etkisi incelenmiştir. Sonrasında Klorokin molekülünün göstermiş olduğu toksik etkilerinden dolayı hidroksiklorokin molekülü sentezlenmiş ve bilimsel araştırmaları yapılmıştır (Qozi ve Cantrell, 2014; Schrezenmeier ve Dörner, 2020) Hidroksiklorokin molekülü hidroksil grubu içerdiğinden dolayı klorokin molekülüne göre suda daha fazla çözünebilir özelliğiyle öne çıkmaktadır. Şekil 1.7'de moleküllerin yapısı gösterilmektedir.



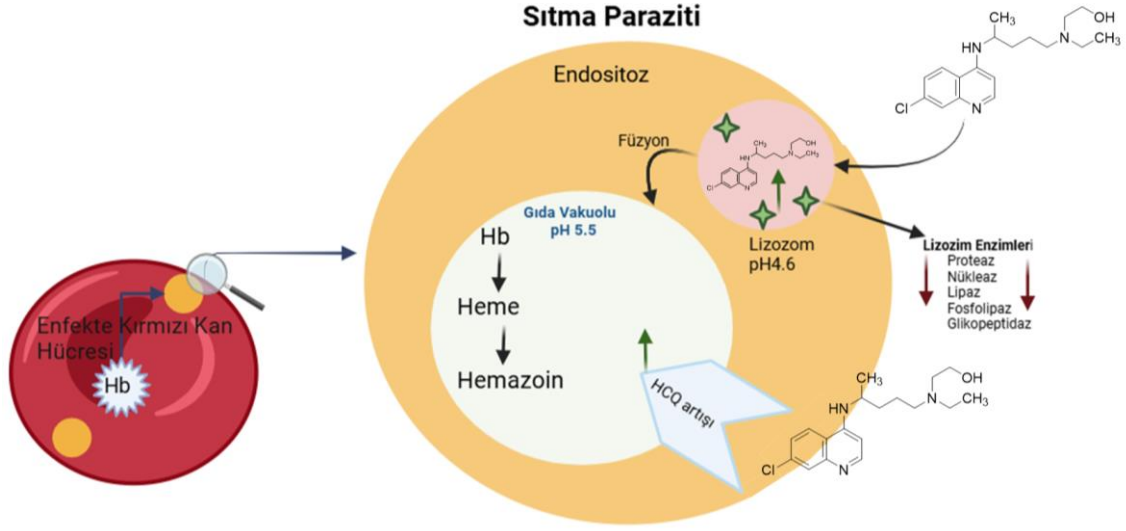
Şekil 1.7. Klorokin ve hidroksiklorokin molekül yapıları

Klorokin ve hidroksiklorokin molekülleri yıllarca sıtma ve ateşli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. 2000’li yılların başlarında SARS’a (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu) karşı yeniden konumlandırılma amacıyla kullanılmış ve etkili olduğu gözlenmiştir (Liu vd., 2020). 2019 yılının sonlarında ortaya çıkan ve pandemiye dönüşen SARS virüsünde de daha önce etkisi bilindiği için denenmiştir. Kullanımıyla ilgili COVID-19 döneminde pek çok çalışma yapılmış ve kullanılmasıyla ilgili farklı fikirler ortaya çıkmıştır (Lei vd., 2020; Kabi vd, 2023). Bu çalışmaların bazılarında COVID virüsüne karşı etkili olduğu belirtilirken bazı çalışmalarda ise kullanılan doz miktarları ya da farklı etkiler vesilesi ile zararlı etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Fakat normal dozlarda kullanıldığında zararlı etkisinin daha az olduğu da çalışmalarda belirtilmiştir (Kabi vd., 2023).

1.6. Hidroksiklorokin Antimaleryal Etkisi

Hidroksiklorokin (HCQ), heterosiklik aromatik bir bileşik olan kinolin halkasının bir türevidir. İlk klinik kullanımı Plazmodyum parazit enfeksiyonunun tedavisine dayanmaktadır (Olsen vd., 2013). Enfeksiyona karşı HCQ’in nasıl bir mekanizma ile etki ettiği konusu ise halen net bir şekilde aydınlatılamamıştır (Dima vd., 2022). Bu etki mekanizmalarına dayanan bir hipoteze göre ilacın Plazmodyum parazitlerindeki detoksifikasyon sürecini bloke etmesi ve böylece anti-sıtma etki gösterebilmesi şeklindedir. Buradaki detoksifikasyon sürecinin blokasyonu ise lizozomları hedef alarak HCQ’in lizozomlarda birikmesine dayanmaktadır. Bir başka hipotezde ise HCQ’in asıl hedefinin lizozom değil çekirdek olduğu ileri sürülmüştür. Bu hipoteze göre HCQ, DNA ve RNA ile etkileşime girerek replikasyon ve transkripsiyon sürecini bozar. Böylece

büyüme ve üreme döngüsü engellenerek parazit hücrelerinin apoptozunun indükleneceği öne sürülmüştür (Konstantinovic vd., 2018).

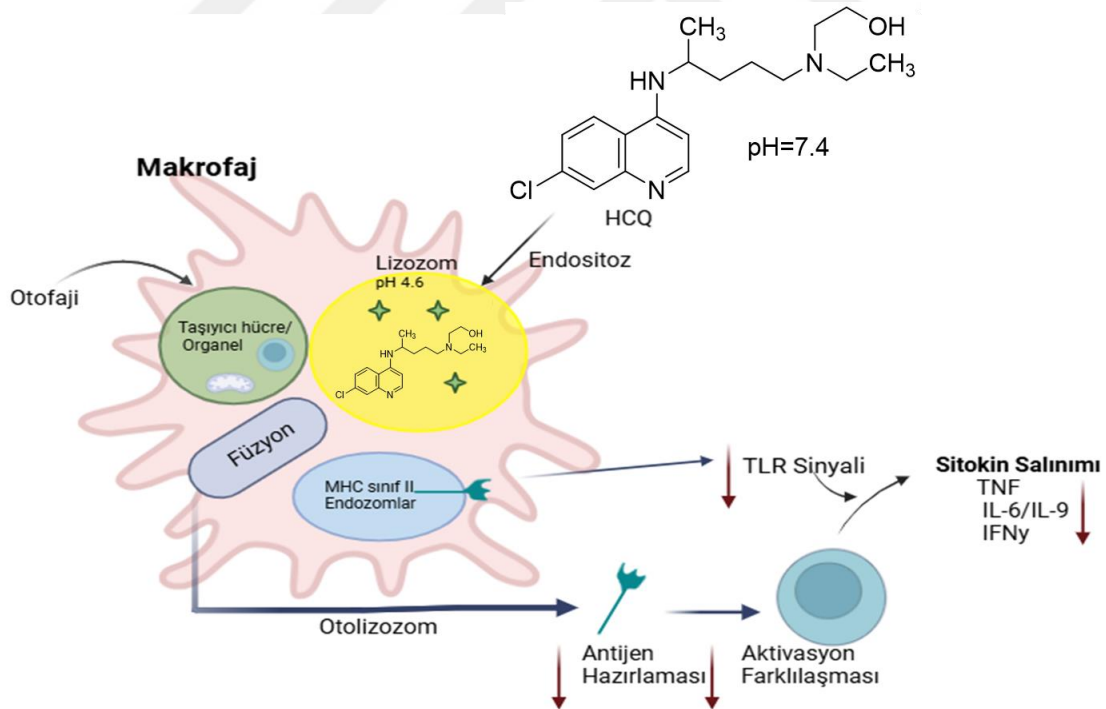


Şekil 1.8. Hidroksiklorokinin antimaleryal etki mekanizması

1.7. Hidroksiklorokinin İmmünmodülatör Etkisi

Günümüzde HCQ, antimaleryal endikasyonunun dışında, otoimmün, enfeksiyöz ve metabolik hastalıklarda hatta neoplastik bozukluklarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. İlacın, yakın zamanda Sistemik lupus eritematozus (SLE)'de net fayda gösterdiği bildirilmiştir. SLE, bağışıklık sisteminin yabancı ve öz antijenler arasında ayırım yapamaması ile karakterize bir otoimmün hastalıktır (Dima vd., 2022). Bu hastalıkta, vücudun kendinden olan antijenlere karşı öz toleransını kaybetmesi ile nükleik asitlere ve bunların bağlayıcı proteinlerine karşı anormal ve patojenik seviyede oto antikor üretimi gerçekleşir. HCQ, SLE'de farklı aşamalarda etki gösterebilir. İlaç, Toll benzeri reseptör 7 (TLR7) ve Toll benzeri reseptör 9 (TLR9) sinyalini bozarak, doğal bağışıklık yanıtının antijen tanıma sürecini inhibe edebilir. Bu reseptörler hücrede endozomal membranlarda bulunurlar ve aktivasyonun sağlanması için ligandların endozoma alınması gerekir (Kužnik vd., 2011; Panticelli ve Moroni, 2017). HCQ ise endozomal asiditeyi bozarak reseptörlerin aktivasyonuna müdahale edebilir. İlacın bir başka etki mekanizması ise dentirik hücre ve B hücre gibi antijen sunan hücrelerin lizozomlarında birikimine dayanmaktadır. Normalde lizozomlar, otofaji, endositoz veya fagositoz yoluyla hücresel bileşenleri ve makromolekülleri parçalayarak oto antijen sunumu ve hücre içi sinyallerin

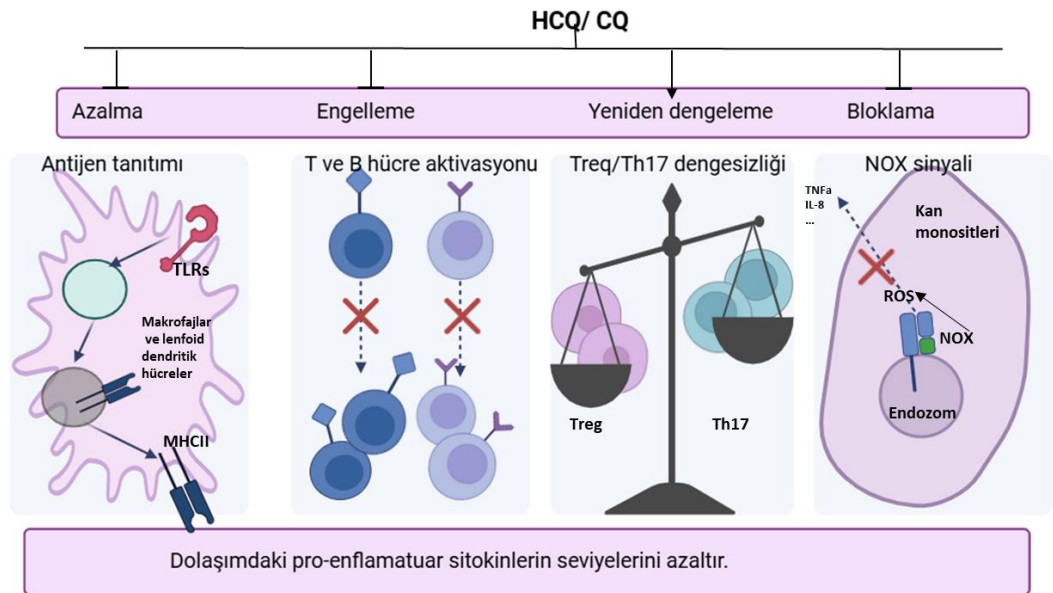
akışını sağlarlar. Lizozomlardaki bu işlevsel fonksiyonun temeli lizozomal pH'nın asidik olmasına dayanır. HCQ ise lizozomlarda birikerek pH'ı artırır (Bansal vd., 2021). Lizozomal pH'ın alkaliye kayması ile hidrolitik enzimatik işlevler, oto antijen sunumu ve hücrel sinyal akışı HCQ tarafından inhibe edilmiş olur (Udupa vd., 2021). İlacın benzer mekanizmalarla Romatoid artrit tedavisinde de kullanımı devam etmektedir. Romatoid artrit, kişinin bağışıklık sisteminin eklem içi dokulara saldırması ile ortaya çıkan inflamatuvar-otoimmün bir rahatsızlıktır. HCQ'in Romatoid artrit tedavisindeki rolü; lizozomatropik etkileri yoluyla endolizozomal sistemin işlevlerini bozmasına, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokin düzeylerini azaltmasına, T hücre çoğalmasını inhibe etmesine ve TLR'leri bloke etmesine dayandırılmaktadır (Nirk vd., 2020; Plantone ve Koudriavtseva, 2018). Yine bir diğer otoimmün hastalık grubundan olan Antifosfolipid antikor sendromunda da HCQ'in olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. HCQ, antifosfolipid antikor- β 2-glikoprotein I komplekslerinin fosfolipit çift tabakalara bağlanmasını engelleyerek bu hastalarda tromboz riskini azaltabilmektedir (Rand vd., 2008).



Şekil 1.9. Hidroksiklorokinin immünmodülatör etki mekanizması

HCQ, COVID-19'da da terapötik amaçlı kullanılmıştır. HCQ ve COVID-19'a yönelik ilk çalışmalar ilacın olumlu etkiler gösterdiğini öne sürse de yapılan randomize

klirik çalışmalar bu sonuçları tam anlamıyla doğrulamamış ve ilacın etkinlik göstermediğini ileri sürmüşlerdir. 20 hasta ve 16 kontrolün katıldığı bir araştırmada, HCQ tedavisinin COVID-19’da viral yükte azalma sağladığı ve bu etkinin azitromisin tedavisi ile arttığı öne sürülmüşür (Devarajan ve Vaseghi, 2020; Gautret vd., 2020). Ancak 221 hasta ve 227 kontrolün katıldığı randomize kontrollü bir başka araştırmada ise tek başına HCQ veya HCQ ile azitromisin kombinasyonunun COVID-19 tedavisinde hiçbir klinik fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada HCQ ile azitromisin veya sadece HCQ tedavisi alan hastalarda, sadece azitromisin veya rutin bakım alan hastalardan daha fazla olumsuz etki görüldüğü belirtilmiştir (Devarajan ve Vaseghi, 2020; Cavalcanti vd., 2020).

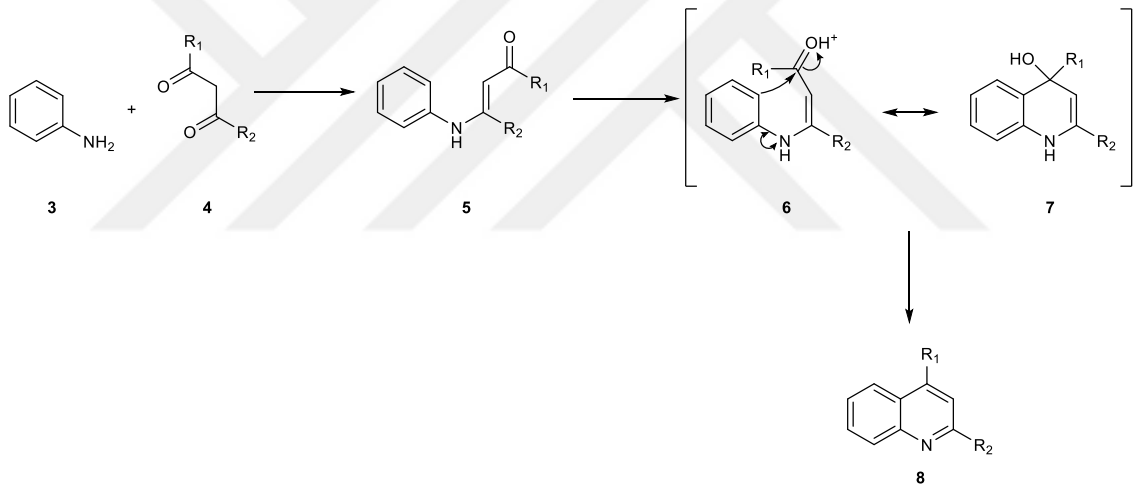


şekil 1.10. Hidroksiklorokinin immünmodülatör etki mekanizması aşamaları

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

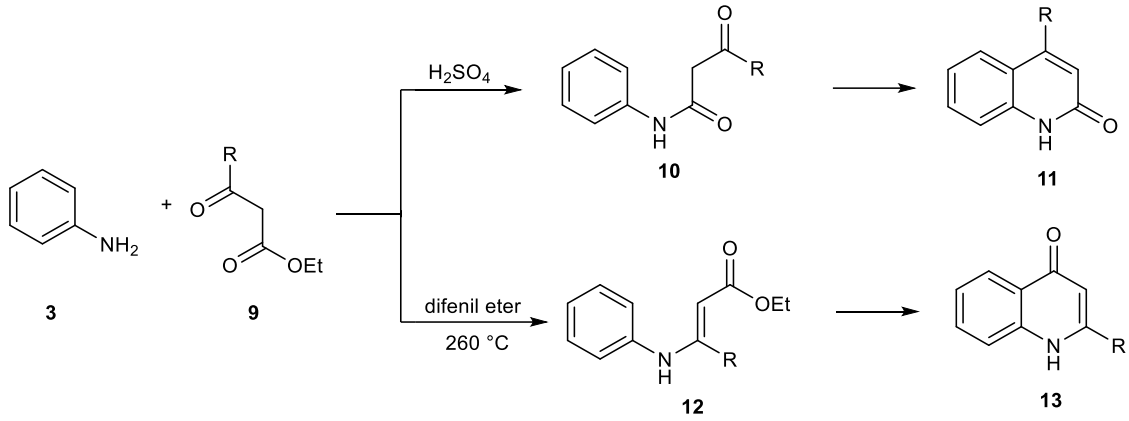
2.1. Kinolin Sentez Metotları

Kinolin halkasının sentezine yönelik literatürde pek çok metot geliştirilmiştir. Bu sentez metotları istenilen fonksiyonel gruplara ve bunların konumlarına göre değişiklik göstermektedir. En yaygın olan sentez metotlarından biri Combes sentezidir. Combes sentezinde Şekil 2.1’de gösterildiği gibi anilin (3), 4 numaralı 1,3-dikarbonil gibi dielektrofilik yapıda bulunan bir bileşik ile kondenzasyon reaksiyonuna dayanmaktadır (Alvarez-Builla vd., 2011). Sentez için konsantre asitler kullanılır. Reaksiyonun ilk adımında 5 numaralı enamın bileşiği oluşturulur. Ardından da halka oluşumu gerçekleştirilerek 8 numaralı kinolin türevi sentezlenir (Alvarez-Builla vd., 2011).



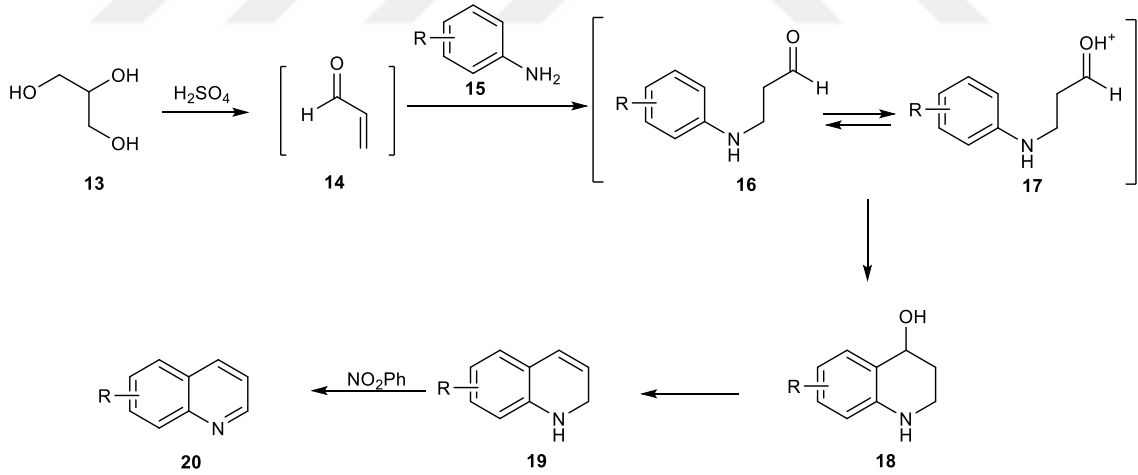
Şekil 2.1. Combes kinolin sentezi

Sentez metotlarından bir diğeri Conrad–Limpach–Knorr sentezidir. Bu sentez metodunda anilin (3) β-ketoesterlerle kuvvetli asit varlığında reaksiyona girerek 2-kinolonları oluşturur. Bu metot Knorr sentezi olarak bilinmektedir (Alvarez-Builla vd., 2011; Çakmak ve Ökten, 2021). Conrad-Limpach metodunda ise anilin türevleri ve 9 numaralı β-ketoester türevleriyle yüksek sıcaklıkta bir ısı transfer ajanı ortamında tepkimeye girerek 11 ve 13 numaralı kinolon türevlerini oluşturmaktadır (Alvarez-Builla vd., 2011; Çakmak ve Ökten, 2021). Şekil 2.2’ de gösterilen 10 ve 12 numaralı ara ürünlerin oluşumuna göre son ürünler farklı olmaktadır.



Şekil 2.2. Conrad-Limpach-Knorr kinolin sentezi

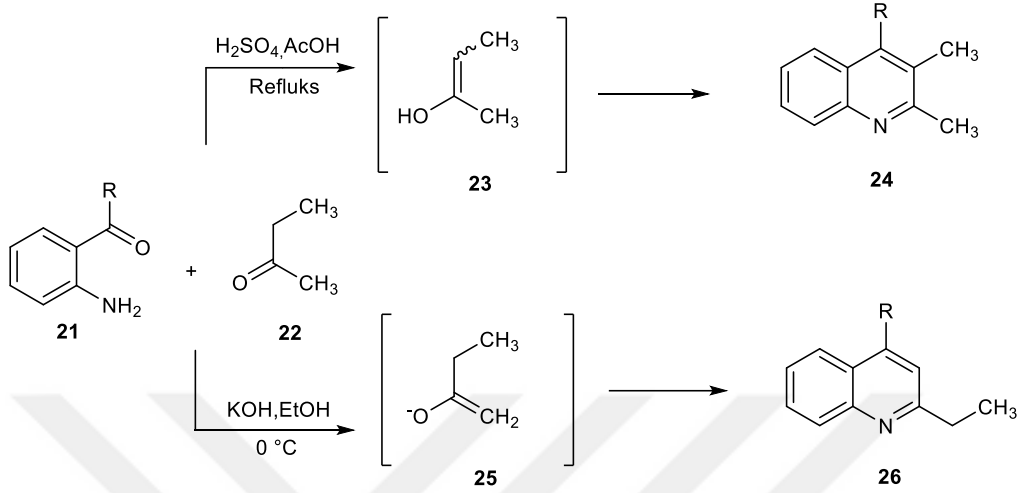
Bir diğer sentez metodu Skraup ve Doebner–Miller sentez metodudur. Bu metotta ilk adımda Michael katılma reaksiyonu gerçekleşir. **15** numaralı amin bileşiğinin enal sisteme katılması sağlanır ve **16** numaralı ara ürün oluşur. Ardından **17** numaralı protonlanmış karbonil grubu içeren yapıda halka oluşumu gerçekleşir. Sonrasında dehidrasyon ve dehidrojenezasyon tepkimesiyle **20** numaralı kinolin halkası sentezi tamamlanmaktadır. (Alvarez-Builla vd., 2011; Çakmak ve Ökten, 2021).



Şekil 2.3. Skraup ve Dobner-Miller kinolin sentezi

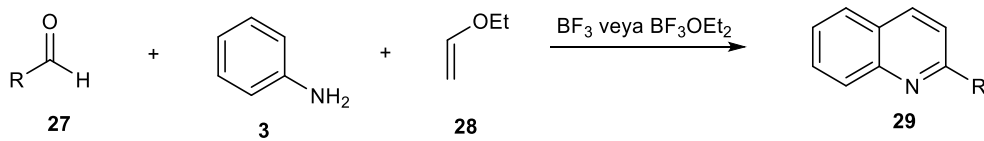
Sıklıkla karşılaşılan bir sentez metodu da orto konumunda açıl grubu ihtiva eden **21** numarayla gösterilen anilin türevleriyle **22** numarayla gösterilen α -metilen ketonun reaksiyonuyla yapılan sentezlerdir. Bunlardan literatürde en bilineni Friedlander sentezidir. Bu sentez metoduna göre Şekil 2.4'te görülen **21** ve **22** numaralı bileşiklerin tepkimesi asit veya baz katalizli olarak gerçekleşebilir. Asit ve bazın varlığından kaynaklı

olarak farklı termodinamik ara ürünler oluşmaktadır. Oluşan **23** ve **25** numaralı ara ürünlere göre de **24** ve **26** numarayla gösterilen 2 farklı kinolin türevi oluşmaktadır (Alvarez-Builla vd., 2011; Çakmak ve Ökten, 2021).



Şekil 2.4. Friedlander kinolin sentezi

Literatürdeki bir diğer sentez metodu Povarov sentezidir. Bu sentez metoduna göre anilin (**3**) **27** numaralı aldehit türevi ile reaksiyona girerek bir imin oluşturur. Ardından elektronca zengin **28** numarayla gösterilen alken türevi ile Lewis asiti varlığında gerçekleştirilen reaksiyonla **29** numaralı kinolin halkası oluşturulmaktadır (Alvarez-Builla vd., 2011; Çakmak ve Ökten, 2021).

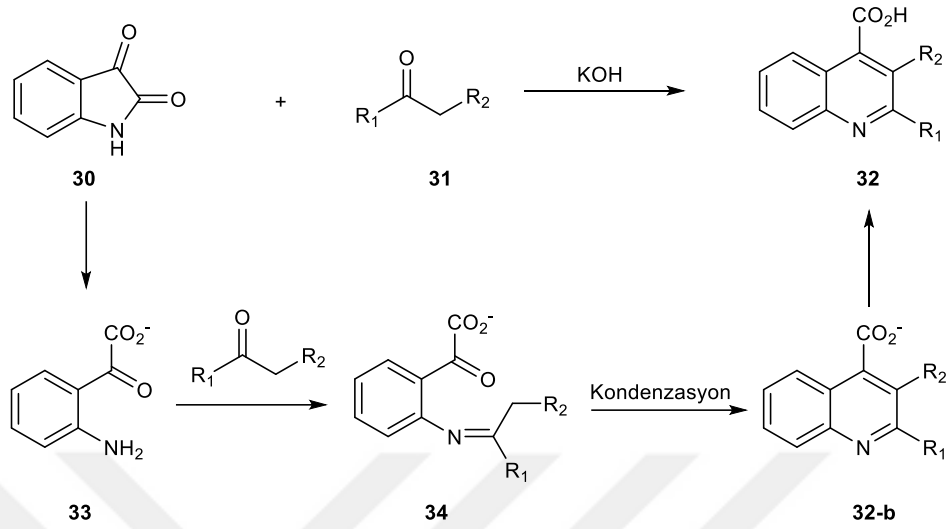


Şekil 2.5. Povarov kinolin sentezi

Reaksiyonda kullanılan BF_3 türevleri Lewis asiti olarak davranmaktadır. Alternatif olarak BF_3 yerine $\text{Sc}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$ veya farklı Lewis asitleri de bu tepkimeyi gerçekleştirmek için kullanılmaktadır (Domingo vd., 2014).

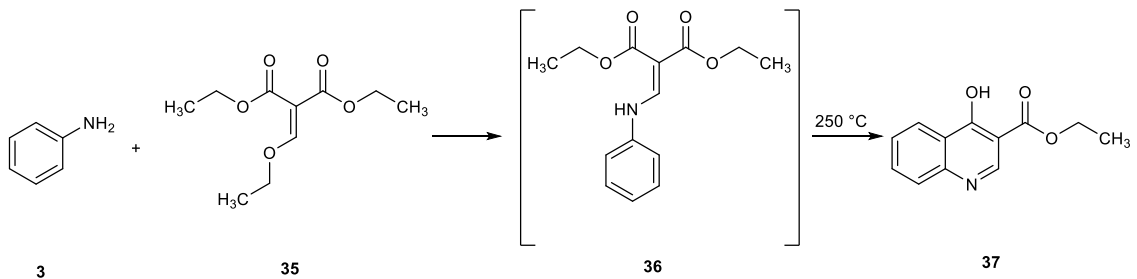
Yaygın olarak görülen sentez metotlarından birisi de Şekil 2.6'da gösterilen Pfitzinger kinolin sentezidir. Bu sentez metoduna göre kinolin sentezi **30** numaralı isatin bileşiğinin bazik şartlarda **31** numaralı α -metilen karbonil bileşiği ile tepkimeye tabi tutulmasıyla gerçekleştirilmektedir. Diğer metotlarda da gördüğümüz gibi sonraki

aşamalarda **34** numaralı imin oluşumu ve kondenzasyon tepkimeleriyle **32** kinolin bileşiğini oluşturmaktadır (Buu-Hoi vd., 1953).



Şekil 2.6. Pfitzinger kinolin sentezi

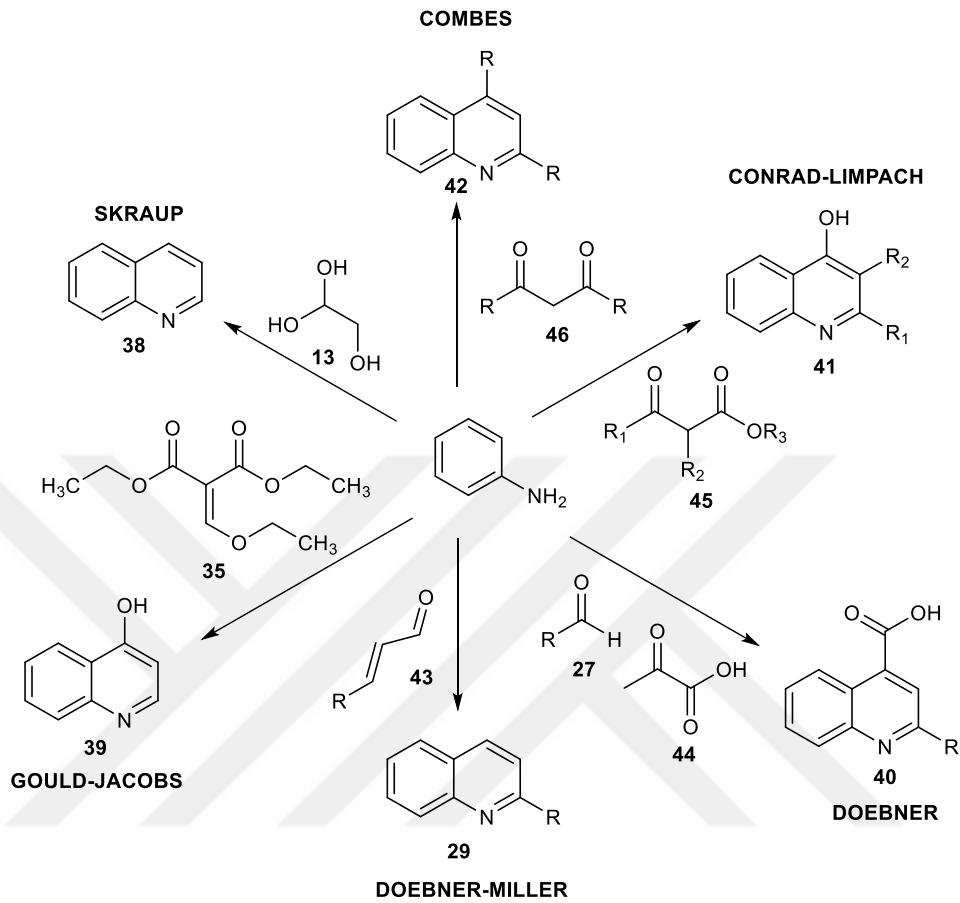
Literatürdeki bir diğer sentez metodu olan Gould-Jacobs sentez rotası **3** numaralı anilinin **35** numaralı dietil etoksümetilen malonat bileşiğiyle reflüks koşullarında reaksiyona tabi tutularak gerçekleştirilmektedir. Şekil 2.7’ de gösterilen Gould-Jacobs sentez reaksiyonunda diğer sentez metotlarında olduğu gibi **36** numaralı imin ara ürünü oluştuktan sonra yüksek sıcaklığa gereksinim duyulmaktadır. Gerçekleştirilen reaksiyonun ardından **37** numaralı kinolin türevi sentezi tamamlanmaktadır (Çakmak ve Ökten, 2021).



Şekil 2.7. Gould-Jacobs kinolin sentezi

Kinolin halkası oluşumuyla ilgili birçok sentez metodu halen geliştirilmekte ve var olan metotlarda iyileştirme çalışmaları yapılmaktadır (Çakmak ve Ökten, 2021). Bu sentez metotlarına ait genel şemaya bakıldığında, Şekil 2.8’de görüldüğü gibi sentez

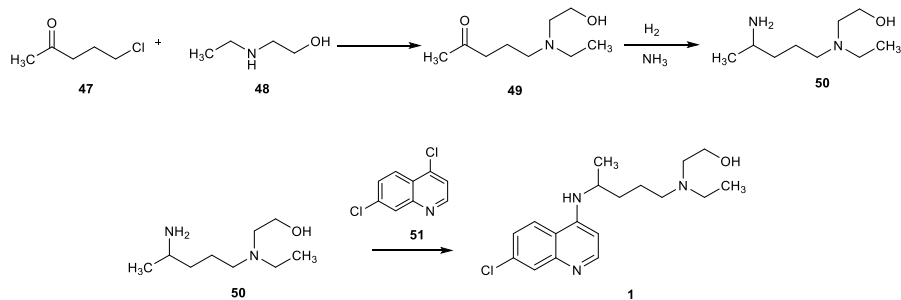
metotları 3 numaralı anilin üzerinden ilk olarak imin türevi oluşturulmakta ve ardından da kinolin halkası oluşumuyla tamamlanan sentez rotalarıdır.



Şekil 2.8. Anilin temelli kinolin sentezleri

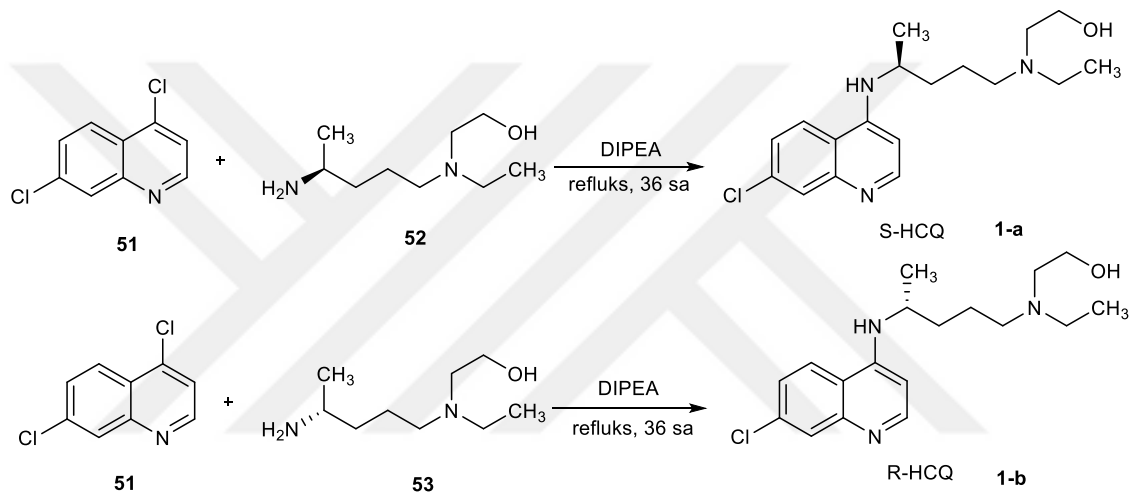
2.2. Klorokin ve Hidroksiklorokin Sentez Metotları

Hidroksiklorokinin ilk patentli sentezi 1951 yılında Sanofi-Winthrop Pharmaceuticals firmasının yapmış olduğu sentezdir (Surrey, 1951).



Şekil 2.9. Sanofi-Winthrop Pharmaceuticals firmasının HCQ sentez metodu

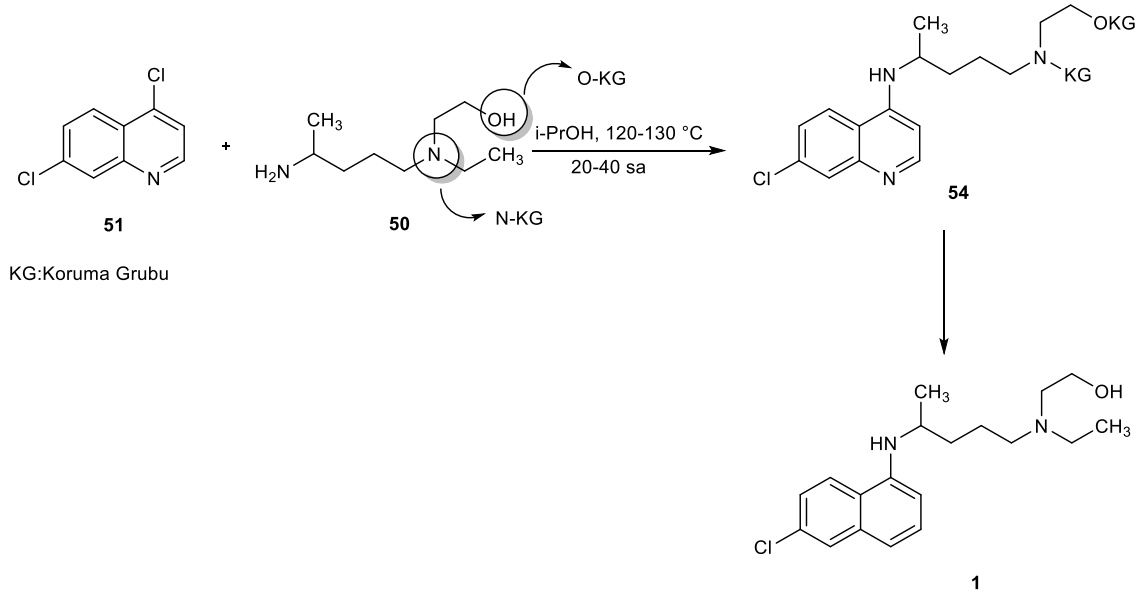
Bu sentez metoduna göre **47** numaralı bileşik ve **48** numaralı bileşik bir yer değiştirme reaksiyonuna tabi tutularak **49** numaralı bileşiğe çevrilmiştir. Ardından **49** numaralı bileşikteki keton grubu, hidrojen gazı varlığında Raney-nikel katalizörüyle birlikte sekonder amin grubuna indirgenmiştir. Bu reaksiyon basınç altında gerçekteşmektedir. Bu nedenle özel ekipmanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Daha sonra **50** ve **51** numaralı bileşiğin yer değiştirme reaksiyonuyla **1** numarayla gösterilen rasemik karışım halinde bulunan hidrosiklorokin molekülü elde edilmiştir (Surrey, 1951). Bu reaksiyon diğer yapılan sentezlerin temelini oluşturması açasından önemlidir.



şekil 2.10. Blaney ve ekibinin HCQ sentez metodu

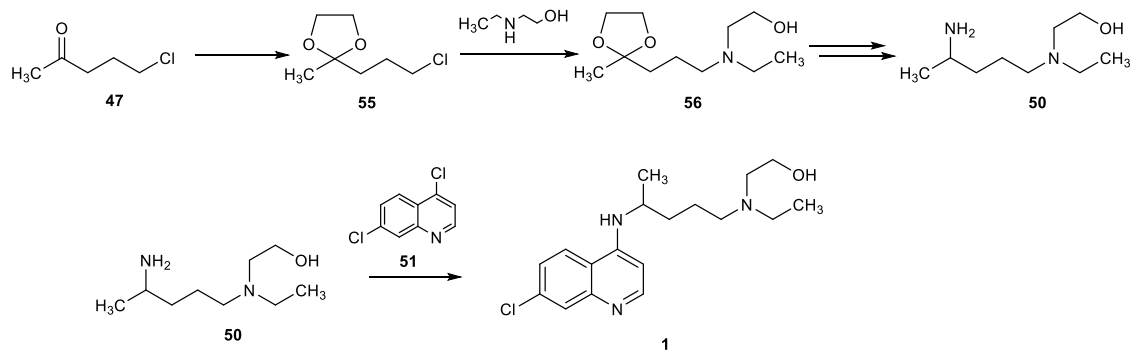
Bundan sonra yapılan sentezler benzer reaksiyonları kapsamaktadır ve yapılan çalışmalar bu metodun verimini arttırmaya yöneliktir. Buna örnek olarak şekil 2.10' da gösterilen başka bir çalışmada hidrosiklorokin verimini artırma ve enantiyomerik olarak saf ürünlerin sentezi gerçekteşirilmiştir.

Blaney ve ekibi hidrosiklorokin molekülünü rasemik bir karışım oluşturmayacak şekilde sentezlemişlerdir. Aynı zamanda bu reaksiyonu DIPEA kullanarak yapmışlardır. DIPEA bazıyla birlikte reaksiyonun verimini arttırmışlardır (Blaney vd., 1994). Yine bu reaksiyon da şekil 2.9' da görülen metotta olduğu gibi aynı yer değiştirme reaksiyonunu kapsamaktadır.



Şekil 2.11. Che ve ekibinin HCQ sentez metodu

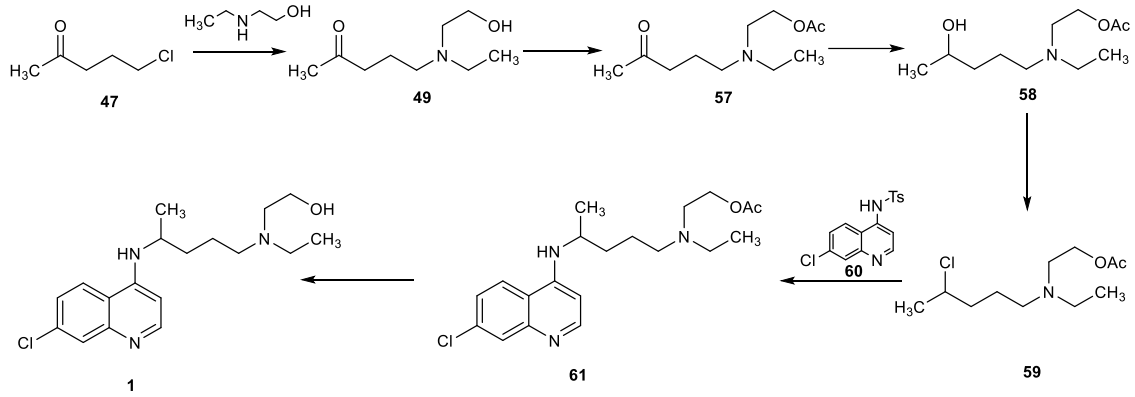
Che ve ekibi Şekil 2.11’de gösterilen düz bileşik üzerinde uç OH grubunu ve N grubuna koruma grupları bağlayarak sentezi gerçekleştirmişlerdir (Che vd., 2006). **50** ve **51** numaralı bileşiklerin süstitüsyon reaksiyonu yüksek sıcaklık altında gerçekleşen bir reaksiyon olduğu için parçalanmayla oluşacak olan yan ürünler ve safsızlıklar önlenmeye çalışılmıştır.



Şekil 2.12. Kumar ve ekibinin HCQ sentez metodu

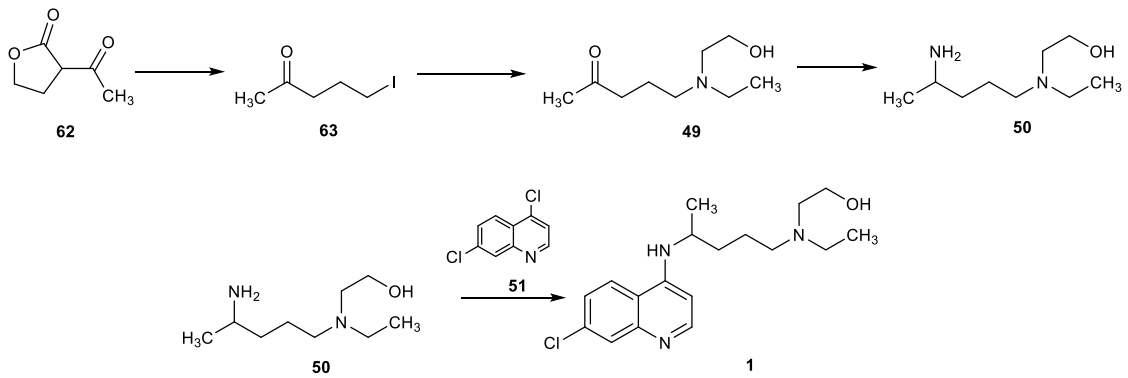
Kumar ve ekibi yine diğer sentez metotlarında görülen **47** numaralı bileşikteki karbonil grubunu ketal grubuna çevirerek **55** numaralı molekülü elde etmişler ve klor üzerinden süstitüsyon reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra koruma grubunu kaldırıp **50** numaralı yapıya ulaşmışlardır. Diğer metotlarda da görülen süstitüsyon

reaksiyonu ile **1** numaralı hidroksiklorokin molekülünü sentezlemişlerdir (Kumar vd., 2005)



Şekil 2.13. Liu ve ekibinin HCQ sentez metodu

Farklı bir çalışmada ise Liu ve ekibi literatürdeki sentezlerin dışında bir yöntem denemiştir. Bu çalışmada Liu ve ekibi **47** numaralı bileşiği 2-etilaminoetanol ile süstitüe ederek **49** numaralı bileşiği elde etmişlerdir. Daha sonra OH grubunu asetat grubu ile koruyarak **57** numaralı ürünü elde etmişlerdir. **57** numaralı yapıdaki keton grubunu seçici olarak indirgeyerek **58** numaralı yapıya ulaşmışlardır. Ardından OH grubunu daha iyi bir ayrılan grup haline getirmek üzere Cl grubuna çevirerek **59** numaralı bileşiği elde etmişlerdir. Daha sonra tosil ayrılan grubu ihtiva eden **60** numaralı kinolin türeviyle yer değiştirme reaksiyonuyla **61** numaralı bileşiği sentezlemişlerdir. Son olarak da asetat koruma grubunu kaldırarak **1** numaralı hidroksiklorokin molekülünü sentezlemişlerdir (刘铁 vd., 2017). Bu çalışmayla birlikte ilk defa bir sentez çalışmasında karbonil grubu amin grubuna dönüştürülmemiştir.



Şekil 2.14. Gupton ve ekibinin HCQ sentez metodu

Yine başka bir çalışmada Gupton ve ekibi bu sefer farklı bir başlangıç maddesi kullanarak sentezi gerçekleştirmişlerdir. Gupton ve ekibi **62** numarayla gösterilen alfa asetil bütirolakton bileşiğini kullanarak sentezi gerçekleştirmişlerdir. İlk olarak **62** numaralı bileşiği bir halka açılma reaksiyonuyla **63** numaralı bileşiğe dönüştürmüşlerdir. Ardından 2-etilamino etanol ile süstitüsyon reaksiyonu yapmışlar ve **49** numaralı bileşiği elde etmişlerdir. Daha sonra daha önceki metotlara benzer şekilde karbonil grubunu sekonder amin grubuna çevirmişler ve **51** numaralı bileşik ile süstitüsyonuyla **1** numaralı hidrosiklorokin molekülünü sentezlemişlerdir (Yu vd., 2018). Bu metot literatürde sıklıkla görülen başlangıç maddesi yerine başka bir başlangıç maddesiyle başlanması nedeniyle de önemlidir.

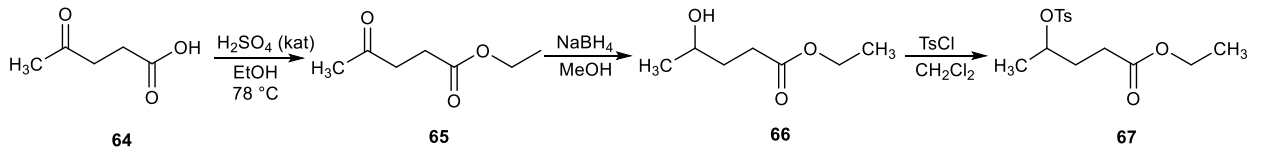


3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Materyaller ve Uygulanan Teknikler

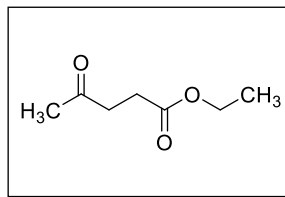
Sentez çalışmalarında kullanılan tüm kimyasallar Merck, Sigma-Aldrich ve ACROS firmalarından satın alınıp herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır. Sentezlerin takibi ince tabaka kromatografisiyle gerçekleştirilmiştir. Kullanılan ince tabaka kromatografisi Merck'ten satın alınan Kieselgel F-254'tür. İTK sonuçları ultraviyole lambada 254 nm ve 366 nm dalga boyunda ışıklarla gözlemlenmiştir. Sentez çalışmalarında elde edilen ürünlerin saflaştırılmasında ekstraksiyon, kristallendirme ve kolon kromatografisi kullanılmıştır. Kolon kromatografisinde 230-400 mesh kalınlığında silika jel kullanılmıştır. Ekstraksiyon işlemlerinde diklorometan, etil asetat kullanılmıştır. Kristallendirme işlemlerinde ise Sigma-Aldrich firmasından alınan çözücüler kullanılmıştır. Karakterizasyonda Bruker Avance Neo 400 Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) cihazı kullanılmıştır. NMR spektroskopisi için hazırlanan numunelerde CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ çözücülerini kullanılmıştır.

3.2. 4-Amino-7-klorokinolin Bileşiğinin Sentez Reaksiyonu



Şekil 3.1. 4-Etil-(tosiloksi)pentanoat sentez şeması

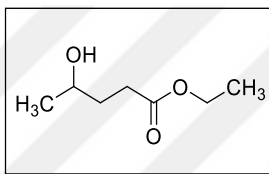
3.2.1. Etil 4-oksopentanoat Sentezi



Şekil 3.2. 65 numaralı bileşik

100 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisine 5 mL (48.65 mmol) levulinik asit (**64**) alındı. Üzerine 25 mL etanol ilave edildi. Ardından ortama %98'lik H₂SO₄'ten 8 damla ilave edildi. 78 °C'de 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisiyle (İTK) kontrol edildi. Levulinik asitin bittiği gözlemlendikten sonra reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü uzaklaştırıldı. Soluk turuncu renginde olan akışkan sıvı formda olan ürün elde edildi (Barberot vd., 2018) (6.8 g, %97). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.6, 173.0, 60.8, 37.9, 29.9, 28.0, 14.1.

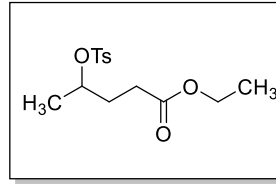
3.2.2. Etil 4-hidroksipentanoat Sentezi



Şekil 3.3. 66 numaralı bileşik

100 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisine **65** numaralı bileşikten 3.0 g (20.52 mmol) alındı. Üzerine 10 mL metanol eklendi. Ardından balon sıvı azot-aseton karışımıyla -78 °C'de 15 dk. bekletildi. Üzerine 0.94 g (24.62 mmol) sodyum borhidrür parçalar halinde 30 dk içerisinde eklendi. Her bir parça gaz çıkışı tamamlanınca eklendi. Reaksiyon sodyum borhidrür eklenmesi tamamlandıktan sonra 2 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK'da başlangıç bileşiği bittikten sonra reaksiyon balonu üzerine 5 mL doymun amonyum klorür eklendi ve fazla sodyum borhidrür söndürüldü. Çözücü uçuruldu. Et₂O/Doymun tuz çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Çözücü uzaklaştırıldı. 5:1 Hekzan/EtOAc ile kolon yapıldı. Ürün açık sarı renkte sıvıdır (Díaz-Rodríguez vd., 2014) (1.95 g, %65). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, 2H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 2.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (bs, 1H), 1.89 – 1.67(m, 2H), 1.30 – 1.15 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 67.3, 60.5, 33.8, 30.8, 23.5, 14.2

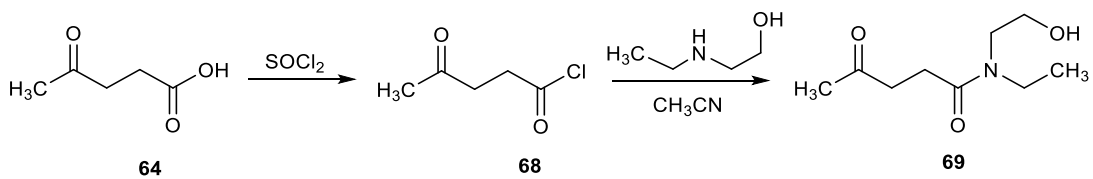
3.2.3. Etil 4-(tosiloksi) pentanoat Sentezi



Şekil 3.4. 67 numaralı bileşik

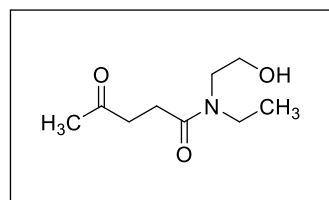
50 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisine **66** numaralı bileşikten 0.200 g (1.37 mmol) tartıldı. 5 mL DCM ile çözüldü. 0 °C'de 15 dk. boyunca karıştırılıp soğuması beklendi. Ardından 0.392 g (2.05 mmol) para tolüen sülfonil klorür, 1 mL (7.17 mmol) trietilamin ve katalitik miktarda (10 mg) DMAP eklendi. Reaksiyon 1 saat boyunca buz banyosunda karışıktan sonra oda sıcaklığına alındı. 12 saat karıştırıldı. İTK ile reaksiyon ortamı kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlandığı tespit edildiğinde çözücü uzaklaştırıldı ve 7:1,5:1 Hekzan/EtOAc ile kolon yapıldı. Ürün koyu sarı renkte sıvıdır (Das vd., 2024) (0.288 g, %70). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.02 (qd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.21 – 1.16 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 144.6, 134.3, 129.8, 127.8, 79.1, 60.5, 31.5, 29.6, 21.6, 20.8, 14.2.

3.3. N-etil-N-(2-hidroksietil)-4-oksopentanamid Sentez Reaksiyonu



Şekil 3.5. N-etil-N-(2-hidroksietil)-4-oksopentanamid sentez şeması

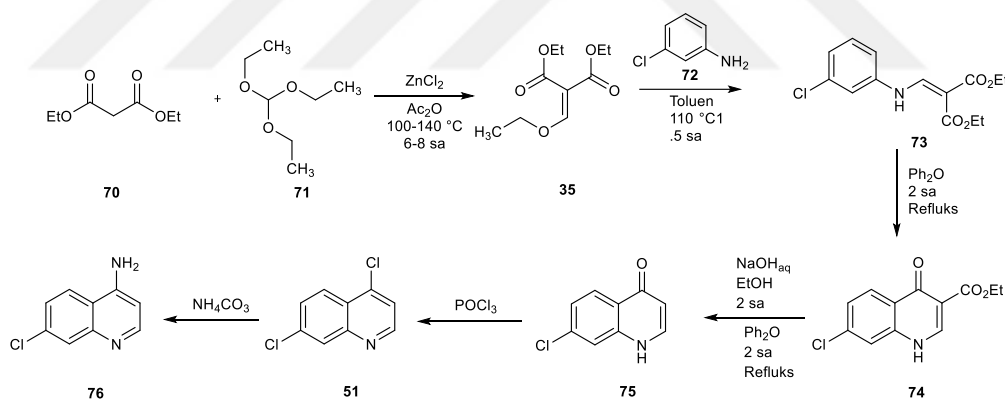
3.3.1. N-etil-N-(2-hidroksietil)-4-oksopentanamid Sentezi



Şekil 3.6. 69 numaralı bileşik

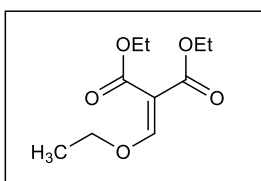
50 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisine 1.75 mL (17.22 mmol) levulinik asit (**64**) alındı. Üzerine 1.37 mL (20.64 mmol) tiyonil klorür damla damla ilave edildi. Bu esnada gaz çıkışı gözlemlendi. 3 damla DMF katalizör olarak eklendi. 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından evaporatörde 30 °C'de çözücü uçuruldu. **68** numaralı bileşik elde edildi. Oluşan ürün hızlı bozulduğu için izole edilmeden tiyonil klorürün fazlası uzaklaştırıldı ve ortama 10 mL asetonitril eklendi. Ardından 1.59 mL (18.94 mmol) 2-etilaminoetanol bileşiği damla damla ilave edildi. 12 saat boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 12 saat sonunda çözücü uzaklaştırıldı. 1:1 Hekzan/EtOAc ve %10 MeOH/EtOAc de kolon yapıldı. Elde edilen ürün koyu turuncu sıvıdır (Kumar vd., 2022) (2.12 g, %55). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.78 – 2.71 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 207.9, 173.5, 62.4, 49.6, 44.1, 38.2, 30.1, 26.8, 13.9.

3.4. 4-amino-7-klorokinolin Bileşiğinin Sentez Reaksiyonu



Şekil 3.7. 4-amino-7-klorokinolin bileşiğinin sentez şeması

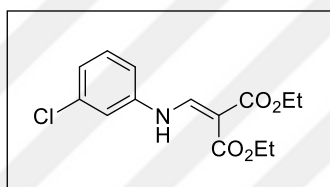
3.4.1. Dietil etoksümetilenmalonat Sentezi



Şekil 3.8. 35 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 2 mL (13.11 mmol) dietil malonat (**70**), 2.61 mL (15.73 mmol) trietil ortoformat (**71**) ve 3.1 mL (32.77 mmol) asetik anhidrit eklendi. Ortama katalitik miktarda ZnCl₂ ilave edildi ve sıcaklık 140 °C'ye çıkarıldı. Reaksiyon 5 saat boyunca devam ettirildi. 5 saatin sonunda reaksiyon İTK ile kontrol edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. EtOAc/Doygun tuz çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı ve organik faz uçuruldu. Elde edilen ürün açık sarı-şeffaf beyaz renkte sıvıdır (Wang vd., 2018) (1.84 g, %65). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 4H), 1.36 (m, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 164.1, 163.7, 106.3, 72.3, 60.9, 60.6, 15.2, 14.2, 14.1,

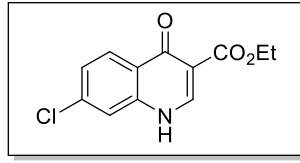
3.4.2. Dietil 2-(((3-klorofenil)amino)metilen) malonate Sentezi



Şekil 3.9. 73 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 2.02 mL (10 mmol) dietiletoksümetilen malonate (**35**), 1.01 mL (10 mmol) 3-kloro anilin (**72**) ve 2 mL toluen eklendi. Reaksiyon 12 saat boyunca 110 °C'de karıştırıldı. 12 saatin sonunda İTK ile kontrol edildikten sonra çözücü uzaklaştırıldı. 40:1 Hekzan/EtOAc ile kolon yapıldı. Elde edilen ürün ilk olarak sıvı formda iken oda sıcaklığında bekletildiğinde sarı-beyaz renkte katıya dönüşmektedir (Zhang vd., 2017; Mori vd., 2019) (2.46 g, %83). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.88 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 4.26 – 4.08 (m, 4H), 1.31 – 1.20 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 165.4, 151.1, 140.4, 135.5, 130.8, 124.6, 117.0, 115.2, 94.6, 60.5, 60.2, 14.4, 14.2.

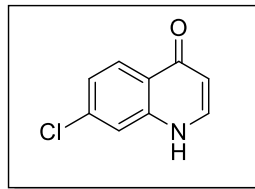
3.4.3. Etil 7-kloro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat Sentezi



Şekil 3.10. 74 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 2.73 g (9.1 mmol) **73** numaralı bileşik tartıldı ve bileşiğin üzerine 15 mL difenil eter eklendi. Mantolu ısıtıcıda 235 °C’de 1 saat karıştırıldı. Ardından ısıtıcı kapatıldı ve soğuması beklendi. Üzerine 50 mL hekzan eklendi ve madde çöktürüldü. Madde filtre kağıdından süzüldü. 1:1 Hekzan/EtOAc ile yıkandı. 12 saat 80 °C’de etüvde kurutuldu. Ürün beyaz katıdır. Madde DMSO-*d*₆ çözücüsüyle oda şartlarında çözünmemektedir. Isıtıldığı zaman çözünmekte fakat soğuyunca çökmeye başlamaktadır. Bu sebeple ¹³C NMR alınamamıştır (Zhang vd., 2017; Mori vd., 2019) (1.53g, %67). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

3.4.4. 7-Klorokinolin-4(1H)-on Sentezi

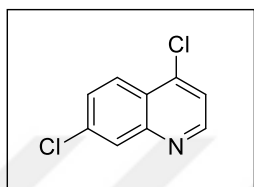


Şekil 3.11. 75 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 1.96 g (7.8 mmol) **74** numaralı bileşik tartıldı. 40 mL etanol ile çözüldü. Üzerine 80 mL su içerisinde çözülmüş 1.24 g NaOH çözeltisi ilave edildi. 2 saat 78 °C’de 15 dk da 100 °C’de karıştırıldı. Daha sonra etanol reaksiyon ortamından evaporatörde uzaklaştırıldı. Maddenin üzerine 1M HCl çözeltisi damla damla eklendi. Her eklenen damlada çökme gözlemlendi ve çökme işlemi bitene kadar HCl çözeltisi eklenmeye devam edildi. Çökme işlemi bitince katı madde süzgeç kâğıdı ile süzüldü. Su ile yıkandı. 80 °C’de etüvde kurutuldu. Kurutulan 1.70 g madde 25 mL difenil eter ile çözüldü. 235 °C’de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı soğutulduktan sonra üzerine 50

mL hekzan ilave edilerek çökmesi sağlandı. Katı madde süzgeç kağıdından süzüldü. Tekrar 100 mL hekzan ile yıkandı. Elde edilen katı madde su ile kristallenmeye bırakıldı. Ürün kahverengi katıdır (Zhang vd., 2017; Mori vd., 2019) (1.26 g, %90). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.80 (bs, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 176.8, 141.2, 140.4, 136.7, 127.8, 124.8, 123.9, 117.9, 109.8.

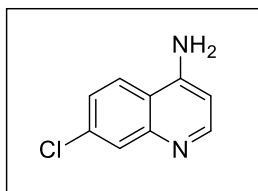
3.4.5. 4,7-diklorokinolin Sentezi



Şekil 3.12. 51 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 1.3 g (7.24 mmol) **75** numaralı bileşik tartıldı ve üzerine 1 mol için 3 mL olacak şekilde POCl_3 çözeltisi hazırlanarak eklendi. Ardından $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 2 saat karıştırıldı. Daha sonra çözücü uçuruldu ve üzerine 20 mL buzlu su ilave edildi. Ardından üzerine %25'lik amonyum hidroksit çözeltisi ilave edildikten sonra oluşan katılar süzgeç kağıdından süzülerek **51** numaralı hedef molekül elde edildi. Ürün beyaz katıdır (Gohain vd., 2023) (1.19 g, %83). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 152.4, 149.3, 141.8, 135.9, 129.3, 128.6, 126.4, 124.8, 122.6.

3.4.6. 4-amino-7-klorokinolin Sentezi

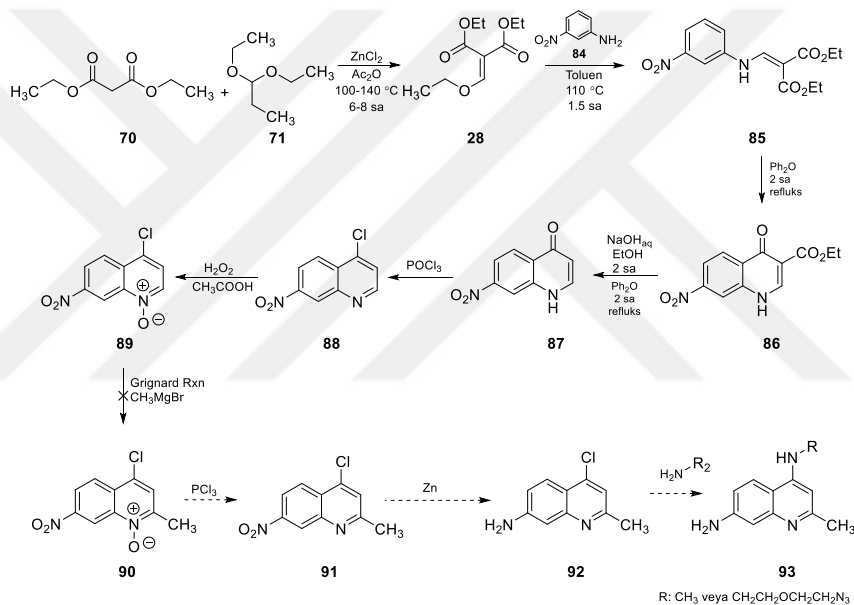


Şekil 3.13. 76 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 0.5 g (2.5 mmol) **51** numaralı bileşik tartıldı ve bileşiğin üzerine 2.375 g (25 mmol) fenol eklendi. $110\text{ }^\circ\text{C}$ 'de fenol eriyene kadar ısıtıldı.

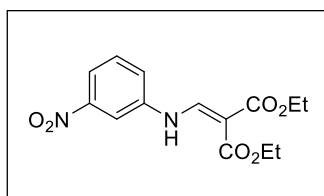
Ardından üzerine 1.2 g (12.5 mmol) amonyum karbonat yavaş yavaş ilave edildi. Sıcaklık 165 °C'ye getirildi ve 3 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına gelmesi için bekletildi. Üzerine 50 mL dietileter ilave edildi. Çökme gözlemlendi. Çöken katı süzüldü ve etüvde kurutuldu. Ardından %10'luk NaOH çözeltisi ile 1 saat karıştırıldı. Tekrar süzüldü ve etanol ile kristallenmeye bırakıldı. Ürün gri renk katı formdadır (Gohain vd., 2023) (0.268 g, %60). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 152.6, 151.6, 149.0, 134.6, 126.9, 124.9, 124.8, 117.2, 103.3.

3.5. 4-kloro-2-metil-7-nitrokinolin 1-oksit Bileşiğinin Sentez Reaksiyonu



Şekil 34. 4-kloro-2-metil-7-nitrokinolin 1-oksit bileşiğinin sentez şeması

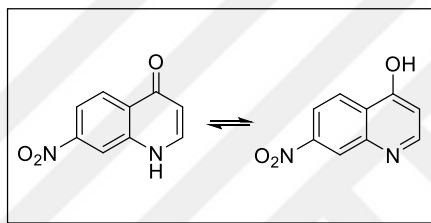
3.5.1. Dietil 2-(((3-nitrofenil)amino)metilen)malonat Sentezi



Şekil 3.15. 85 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 2.02 mL (10 mmol) dietiletoksimetilen malonate (**35**), 1.38 g (10 mmol) 3-nitro anilin (**84**) ve 2 mL toluen eklendi. Reaksiyon 12 saat boyunca 110 °C'de karıştırıldı. 12 saatin sonunda İTK ile kontrol edildikten sonra çözücü uçuruldu. 20:1 Hekzan/EtOAc ile kolon yapıldı. Elde edilen ürün sarı renkte katıdır (Zhang vd., 2017; Mori vd., 2019) (2.31 g, %75). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.37 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 165.2, 150.6, 149.3, 140.6, 130.8, 122.6, 119.0, 111.5, 96.1, 60.8, 60.5, 14.4, 14.2.

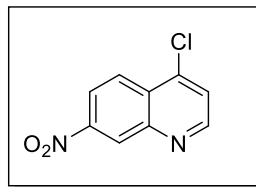
3.5.2. 7-nitrokinolin-4(1H)-on Sentezi



Şekil 3.16. 87 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 2.31 g (7.5 mmol) **85** numaralı bileşik tartıldı. Üzerine 15 mL difenil eter eklendi. Mantolu ısıtıcıda 250 °C'de 1 saat karıştırıldı. Sıcaklığın 250 °C'de olmasıyla ester grubunun yapıdan direk ayrılması amaçlandı. Ardından ısıtıcı kapatıldı ve soğuması beklendi. Üzerine 50 mL hekzan eklendi ve madde çöktürüldü. Madde filtre kağıdından süzüldü. 1:1 Hekzan/EtOAc ile yıkandı. 12 saat 50 °C'de etüvde kurutuldu. Ürün kahverengi katıdır (Zhang vd., 2017; Mori vd., 2019) (1.22g, %50). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 178.0, 176.3, 150.4, 149.4, 147.8, 141.8, 140.2, 139.8, 129.2, 128.4, 128.0, 127.8, 120.0, 117.1, 116.2, 115.1, 110.7, 109.6.

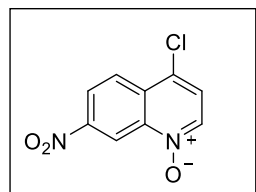
3.5.3. 4-kloro-7-nitrokinolin Sentezi



Şekil 3.17. 88 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 0.74 g (3.89 mmol) **87** numaralı bileşik tartıldı ve bileşiğin üzerine 1 mol için 3 mL olacak şekilde POCl₃ çözeltisi hazırlanarak eklendi. Ardından 100 °C’de 2 saat karıştırıldı. Daha sonra çözücü uçuruldu ve üzerine 20 mL buzlu su ilave edildi. Ardından üzerine %25’lik amonyum hidroksit çözeltisi ilave edildikten sonra oluşan katılar süzgeç kağıdından süzülerek hedef molekül elde edildi. Ürün koyu kahverengi katıdır (Konstantinovic vd., 2018) (0.57 g, %70). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.52 – 8.40 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 153.6, 148.9, 147.9, 142.0, 129.4, 126.8, 125.6, 125.0, 121.8.

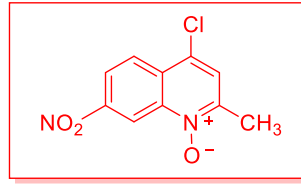
3.5.4. 4-kloro-7-nitrokinolin 1-oksit



Şekil 3.18. 89 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 0.57 g (3.89 mmol) **88** numaralı bileşik tartıldı. 3 mL asetik asit ile çözüldü. Ardından üzerine 3mL hidrojen peroksit eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Daha sonra çözücü uzaklaştırıldı. Ardından EtOAc/Doygun tuzlu suyla ekstraksiyon işlemi yapıldı. Çözücü uzaklaştırıldı. Ürün koyu kahverengi katıdır (Larionov vd., 2014) (0.78 g, %90). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 – 8.58 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 175.2, 149.6, 143.0, 144.0, 128.2, 127.6, 118.0, 115.4, 110.1.

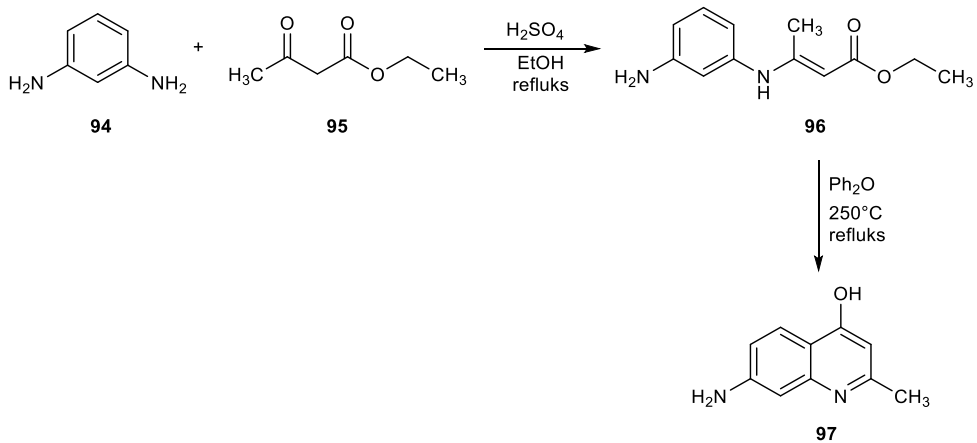
3.5.5. 4-kloro-7-nitrokinolin 1-oksit Sentez Denemesi



Şekil 3.19. 90 numaralı bileşik

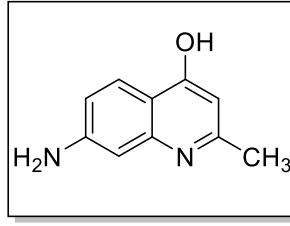
100 mL dibi yuvarlak balon içersine 0.78 g (3.89 mmol) 0.2 g Mg şerit ve 1 parça iyot kristali eklendi. Ardından üzerine dietil eter içersinde çözülmüş 0.5 mL (6.20 mmol) metil iyodür damla damla eklendi. Reaksiyon balonu kaynatıldı. Bu esnada renk koyu kahverengiden şeffaf renge döndü. Grignard reaktifi oluşturulduktan sonra reaksiyon ortamına 0.78 g **89** numaralı kinolin türevi eklendi. Reaksiyon ortamında kinolin türevi çözünmedi. Reaksiyon refluks koşullarında 12 saat karıştırıldı. İTK takibine göre **89** numaralı kinolin türevi ortamda 12 saat sonunda görsel olarak neredeyse hiç azalmadı. Uzatılan reaksiyon sürelerine rağmen başlangıç bileşiğinde bir azalma olmadığı için reaksiyon sonlandırıldı. (Larionov vd., 2014)

3.6. 7-amino-2-metilkinolin-4-ol Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.20. 7-amino-2-metilkinolin-4-ol bileşiğinin sentez rotası

3.6.1 7-amino-2-metilkinolin-4-ol



Şekil 3.21. 97 numaralı bileşik

100 mL dibi yuvarlak balon içerisine 1.01 g (10 mmol) **94** numaralı anilin bileşiği tartıldı. 10 mL etanol ile çözüldü. Ardından üzerine 4 damla konsantre H₂SO₄ ve 1.27 mL etil asetoasetat (10 mmol) eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Daha sonra çözücü uzaklaştırıldı. Ardından üzerine 20 mL difenil eter eklendi. 2 saat 250°C’ de karıştırıldı. Sonrasında ısıtıcı kapatıldı ve soğuması beklendi. Oda sıcaklığına ulaştığında üzerine 50 mL hekzan ilave edildi. Katılar oluştu. Oluşan katılar süzülde ve 50 mL 1-1 oranında Hekzan/EtOAc ile yıkandı. Etüvde 100°C’de kurutuldu. Ürün açık kahverengi-sarı formdadır (0.4 g, %25). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.66 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 162.8, 151.5, 148.4, 141.2, 126.0, 115.1, 110.9, 110.8, 97.2, 18.9.

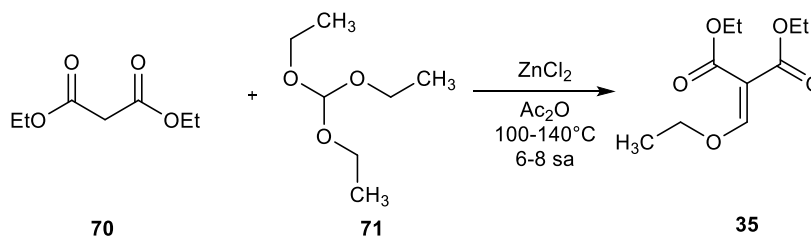
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Klorokin (CQ) ve hidrosiklorokin (HCQ) çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan önemli birer bileşiktir. Sentetik organik kimyacılar bu tarz aktif moleküllerin sentezlenmesi ve sentez maliyetlerinin düşürülmesi üzerine araştırmalarını sürdürmektedir. Bu çalışma kapsamında HCQ molekülünün sentezi üzerine çalışmalar yapmak amaçlanmıştır. Bu çalışmalar çerçevesinde HCQ molekülünün sentezinde literatür metotlarından farklı olarak süstitüe edilecek amin grubunun halka üzerinde oluşturularak (**76**) indirgenmiş reaktif olan **77** numaralı molekülle süstitüsyon reaksiyonu hedeflenmiştir. Bu vesileyle HCQ sentezinde ciddi bir maliyet getiren redüktif aminasyon reaksiyonuna ihtiyacın ortadan kaldırılması ve maliyetin azaltılması hedeflenmiştir. Bu amaçla gerçekleştirmiş çalışmalar 2 farklı rotadan oluşmaktadır. Bu reaksiyonların ilk kısmı **76** numaralı kinolin halkasının sentezi, diğer kısmı ise **77** numaralı alifatik zincirin sentezi olarak hedeflenmiştir (Şekil 4.1). Daha sonra elde edilen **76** ve **77** numaralı moleküllerin süstitüsyon reaksiyonlarıyla **1** numaralı hidrosiklorokin molekülüne ulaşılması hedeflenmiştir.



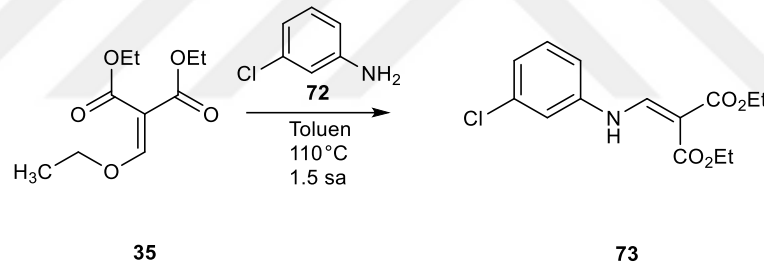
Şekil 4.1. Hidrosiklorokin molekülünün sentezine yönelik genel şema

4.1. Kinolin Türevinin Sentezlenmesi



Şekil 4.2. 35 Numaralı malonat türevinin sentez şeması

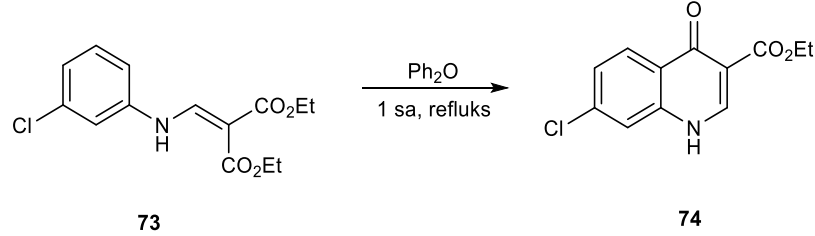
Hedeflenen kinolin türevi sentezi için literatürde görülen sentez metotlarından Gould-Jacobs metodu (Şekil 2.7) kullanılmıştır. Bu sentezin ilk adımı **70** numaralı malonat türevi ve **71** numaralı format bileşiklerin tepkimesiyle **35** numaralı malonat bileşiğinin oluşturulmasına dayanmaktadır. Tepkime asetik anhidrit varlığında $ZnCl_2$ katalizörüyle birlikte $140\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta gerçekleşmektedir. Reaksiyon İTK ile takip edilerek 6 saatin sonunda **70** numaralı malonat maddesinin bittiği gözlenmiştir (Wang vd, 2018). Saflaştırma işlemleri yapıldıktan **35** numaralı ürün %70 verimle elde edilmiştir. Ürün, yapılan saflaştırma işlemlerinin ardından ^1H ve ^{13}C NMR analizleri ile karakterize edilmiştir. ^1H NMR spektrumunda, yapıda bulunan ester fonksiyonel gruplarındaki $-\text{CH}_3$ birimine ait sinyaller iç içe geçtikleri için 1.36 da multipler, $-\text{CH}_2$ birimine ait sinyaller ise 4.26 da multipler rezonans olmaktadır. Alkene ait sinyal ise 7.59 ppm de rezonans olmaktadır. Alkene bağlı olan alkoksi fonksiyonel grubundaki $-\text{CH}_2$ 4.18 ppm de multipler ve $-\text{CH}_3$ 1.28 ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır. ^{13}C NMR'da bulunan 150 ppm sonrasında görülen karbon sinyalleri yapıdaki ester fonksiyonel gruplarının varlığını doğrulamaktadır.



Şekil 4.3. 73 Numaralı imin türevinin sentez şeması

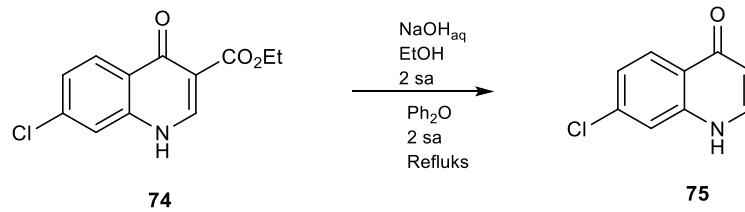
Ardından elde edilen **35** numaralı malonat türevi **72** numaralı 3-kloroanilin bileşiği ile **73** numaralı imin bileşiğini oluşturmak üzere toluen çözücüsü içerisinde reflüks koşullarına tabi tutulmuştur. Reaksiyon İTK ile takip edilerek ve 12 saatin sonunda reaksiyon sonlandırılmıştır (Zhang vd., 2017; Mori vd., 2019). **73** numaralı ürün yapılan saflaştırma işlemleri ardından %83 verimle elde edilmiştir. Bileşik ^1H ve ^{13}C NMR analizleri ile karakterize edilmiştir. ^1H NMR spektrumunda yapıdaki ester fonksiyonel grubundaki $-\text{CH}_2$ ait 4.16 ppm de kuartet, $-\text{CH}_3$ 'ün ise 1.24 ppm de triplet rezonans olduğu görülmektedir. Yapıdaki 4 adet aromatik sinyalde 7-8 ppm aralığında rezonans olmuştur. Alken fonksiyonel grubuna ait sinyal ise çevresindeki elektron çekici grupların etkisiyle birlikte 8.36 ppm de rezonans olmaktadır. $-\text{NH}$ protonuna ait sinyal ise

10.65 ppm de rezonans görülmektedir. ^{13}C NMR da görülen 150 ppm ve sonrasındaki 2 karbon rezonansı da yapıdaki ester fonksiyonel grubu içeren karbonların varlığını doğrulamaktadır.



Şekil 4.4. 74 Numaralı kinolin türevinin sentez şeması

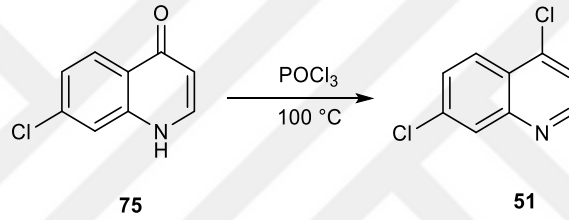
Elde edilen **73** numaralı imin türevi difenil eter çözücüsü içerisinde $235\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta **74** numaralı kinolin bileşiğini sentezlemek amacıyla reaksiyona tabi tutulmuştur. Reaksiyon 1 saatin sonunda sonlandırılmıştır (Zhang vd., 2017; Mori vd., 2019). Gerçekleştirilen ^1H NMR sonuçlarına göre yapıdaki ester fonksiyonel grubuna ait $-\text{CH}_2$ protonları 4.22 ppm de kuartet ve $-\text{CH}_3$ protonları 1.28 ppm de triplet olarak rezonans olmaktadır. $-\text{NH}$ protonuna ait sinyalin 12.33 ppm de rezonans olduğu görülmektedir. 7-9 ppm arasındaki bölgedeki 4 adet sinyal aromatik bölgedeki protonları ve alken protonunun rezonansını göstermektedir. **74** numaralı kinolin türevinin $\text{DMSO-}d_6$ çözücüsü içerisinde oda sıcaklığı şartlarında çözünürlüğü düşüktür. Bu sebeple bileşiğe ısıtılma işlemi yapılarak NMR analizi yapılmıştır. Fakat bileşik ısıtıldıktan kısa bir süre sonra çökmektedir. ^{13}C NMR analizi için daha fazla süre gerektiğinden ^{13}C NMR analizi 24 saat olarak gerçekleştirilmiş fakat karbon rezonansları görülmemiştir.



Şekil 4.5. 75 Numaralı kinolin türevinin sentez şeması

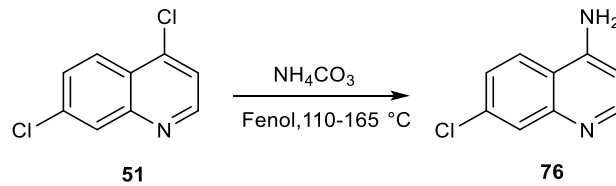
Şekil 4.5'te gösterilen **74** numaralı kinolin bileşiği ilk olarak yapıdaki ester fonksiyonel grubunu hidroliz etmek için NaOH varlığında reflüks koşullarına tabi tutulmaktadır. Yapıdaki ester fonksiyonel grubu karboksilik asit fonksiyonel grubuna

dönüştürülmekte sonrasında difenil eter içerisinde 235 °C'de ısıtılarak yapıdaki karboksilik asit fonksiyonel grubu yapıdan ayrılmaktadır. Tepkime 4 saatin sonunda tamamlanmaktadır (Zhang vd., 2017; Mori vd., 2019). Tepkime sonunda elde edilen **75** numaralı kinolin türevi ürün saflaştırıldıktan sonra gerçekleştirilen ¹H NMR sonuçlarında, yapıdan ayrıldığı için herhangi bir ester fonksiyonel grubuna ait proton sinyali görülmemektedir. Bununla birlikte yapıda bulunan -NH protonuna ait sinyal 11.80 ppm de rezonans olmaktadır. Yapıdaki alken grubuna ait sinyallerden karbonil grubuna yakın olan α-proton sinyali 6.05 ppm de rezonans olurken, -NH grubuna yakın olan β-proton sinyalinin 7.58 ppm de rezonans olduğu görülmektedir. ¹³C NMR'da görülen 9 adet karbon sinyali de yapıyı doğrulamaktadır. Bunlardan 176 ppm de rezonans olan karbon sinyali karbonil grubunun bulunduğu karbon atomuna aittir.



Şekil 4.6. 51 Numaralı kinolin türevinin sentez şeması

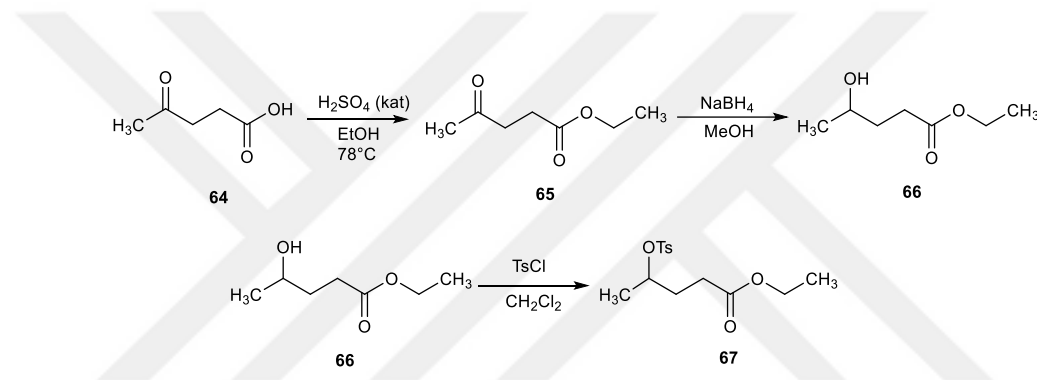
Şekil 4.6'daki **75** numaralı kinolin bileşiği aşırı POCl₃ varlığında reflüks koşullarında reaksiyona tabi tutularak **51** numaralı kinolin bileşiği elde edilmiştir (Gohain vd., 2023). Reaksiyon 2 saat içerisinde gerçekleşmiştir. Elde edilen **51** numaralı kinolin bileşiği saflaştırma işlemlerinden sonra NMR spektroskopisiyle karakterize edilmiştir. ¹H NMR spektrumundaki sinyallerde **31** numaralı kinolin bileşiğinde gördüğümüz -NH sinyali görülmemekte ve alken sinyalleri artık yapı aromatik olduğu için 7 ppm aşağısında görülmektedir. Karbon sinyallerine baktığımızda ise artık karbonil grubu içeren karbona ait herhangi bir sinyal görülmemekte ve 9 adet karbon rezonansı görülmektedir.



Şekil 4.7. 76 Numaralı kinolin türevinin sentez şeması

Şekil 4.7'deki **51** numaralı kinolin bileşiği ilk olarak fenol içerisinde 110 °C'ye ısıtılmaktadır. Fenol bu sıcaklıkta sıvı formda bulunmaktadır. Ardından amonyum karbonat parça parça eklenerek sıcaklık 165 °C'ye çıkarılmaktadır. 3 saatin sonunda **76** numaralı kinolin bileşiği elde edilmektedir (Konstantinovic vd., 2018). Yapılan saflaştırma işlemlerinden sonra **76** numaralı kinolin bileşiği NMR spektroskopisiyle karakterize edilmiştir. ¹H NMR spektrumuna göre yapıdaki -NH₂ sinyali 6.96 ppm'de singlet rezonans olmaktadır. Bu bölüme kadar yapılan sentezlerle beraber tez kapsamındaki iki kilit molekülden birisi olan **76** numaralı kinolin molekülü sentezlenmiştir.

4.2. Tosilat Türevinin Sentezlenmesi



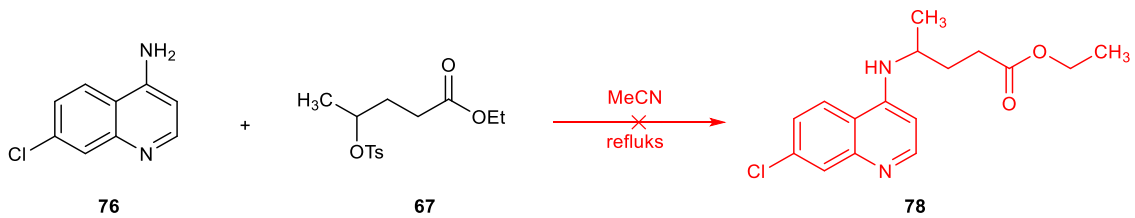
Şekil 4.8. Etil-4-(tosiloksi)pentanoat sentez şeması

Sentezin bir diğer basamağı alifatik zincirin sentezlendiği reaksiyonlardır. Sentez **64** numaralı bileşik olan levulinik asitten başlamaktadır. Levulinik asit etanol içerisinde konsantre H₂SO₄ varlığında katalizlenerek reflüks koşullarında gerçekleştirilen reaksiyon ile 12 saatte ilgili ester formuna dönüştürülmektedir (Barberot vd., 2018). Reaksiyon takibi İTK ile yapılmaktadır. Çözücü reaksiyon ortamından uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ürün kantitatif verimdedir ve herhangi bir saflaştırma işlemine ihtiyaç duyulmamaktadır. Elde edilen **65** numaralı ürün ¹H ve ¹³C NMR ile karakterize edilmiştir. ¹H NMR spektrumunda ester grubuna ait protonlar 4.10 ppm de kuartet ve 1.23 ppm de triplet olarak rezonans olmaktadır. Karbonil grubuna bağlı -CH₃ grubu 2.17 ppm'de rezonans olurken, CH₂ protonları da triplet olarak 2.54 ve 2.73 ppm de rezonans olmaktadır. Daha sonra **65** numaralı ürün yapıdaki keton grubunu seçici olarak indirgemek üzere NaBH₄ ile metanol çözücüsü içerisinde -78 °C'de reaksiyona tabi tutulmuştur. Reaksiyon İTK takibiyle 2 saatin sonunda tamamlanmaktadır (Díaz-

Rodríguez vd., 2014). Reaksiyon sonucunda yapılan saflaştırma işlemlerinin ardından **66** numaralı ürün NMR spektroskopisiyle karakterize edilmiştir. ^1H NMR spektrumunda yapıdaki -OH grubuna ait proton sinyali 2.06 ppm de rezonans olmaktadır. Karbon sinyallerine baktığımızda ise tek bir ester karbonil grubuna ait sinyalin görülmesi de ürünün oluştuğunu doğrulamaktadır. Elde edilen **66** numaralı ürün -OH grubunun daha iyi bir ayrılan grup olan tosilat grubuna dönüştürülmesi amacıyla *p*-toluen sülfonil klorür bileşiği ile DCM çözücüsü içerisinde gerçekleştirilen reaksiyon ile elde edilmektedir. Reaksiyon 0 °C'de gerçekleşmektedir. Reaksiyon ortamında trietil amin bazı ile birlikte katalitik miktarda DMAP bulunmaktadır (Das vd., 2024). Reaksiyon sonucunda **67** numaralı ürün elde edilmektedir. Yapılan saflaştırma işlemlerinden sonra **67** numaralı ürün NMR spektroskopisiyle karakterize edilmiştir. ^1H NMR spektrumunda **66** numaralı üründe bulunan -OH sinyali spektrumda görülmemektedir. Onun yerine oksijene bağlı olan tosil grubu pikleri gelmiştir. Tosil grubuna ait aromatik sinyaller 7.27 ve 7.72 ppm de dublet olarak rezonans olmaktadır. Yine tosil grubuna ait olan aromatik grup üzerinde bulunan -CH₃ grubu 2.38 ppm de singlet olarak rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR da görünen 130 ppm ve 150 ppm arasındaki karbon rezonansları yapıya tosil halkasının katıldığını doğrulamaktadır. Bu vesileyle sentez çalışmasında diğer bir kilit bileşen olan **67** numaralı tosilsüstitüe bileşiğin sentezi tamamlanmıştır.

4.3. Kinolin Halkası Süstitüsüyon Reaksiyonları

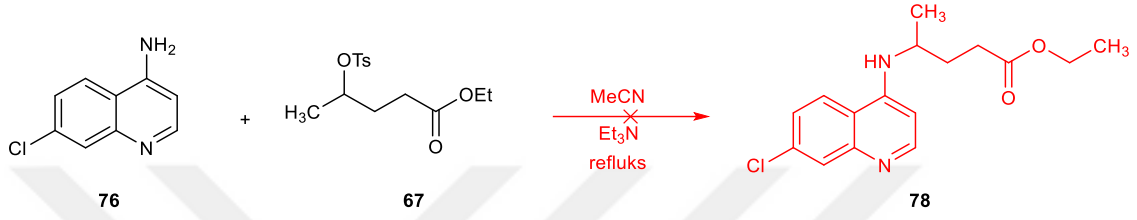
Hidroksiklorokin molekülünün öncü molekülü olan **78** numaralı bileşik sentezi, sentez çalışmaları tamamlanan **76** numaralı kinolin türevi ve **67** numaralı tosilat bileşiğinin süstitüsüyonu ile gerçekleştirilmeye çalışılmıştır.



Şekil 4.9. Süstitüsüyon reaksiyonu şeması

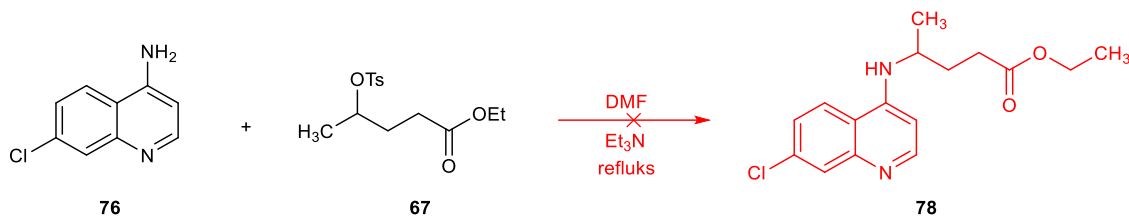
76 numaralı kinolin bileşiği çözünürlük problemi olan bir bileşiktir. Bundan dolayı reaksiyon şartları belirlenirken buna dikkat edilmiştir. Kinolin bileşiği MeCN

çözücüsü içerisinde refluks koşulları uygulanırsa bir miktar çözünmektedir. Bundan hareketle ilk olarak kinolin bileşiği MeCN ile çözülüp üzerine tosil türevi ilave edilmiş ve refluks koşullarında reaksiyon başlatılmıştır. Reaksiyon takibi İTK ile yapılmıştır. İlk olarak bakılan 1 saatin sonundaki İTK sonucunda reaksiyon ortamında bulunan başlangıç bileşiklerinin miktarlarında azalma ve yeni ürün oluşumu gözlenmemiştir. Reaksiyon 12 saat boyunca bu koşullarda devam ettirilmiştir. Diğer gün tekrar İTK alınmış ve reaksiyon ortamında ilk 1 saatte bakılan İTK'dan farklı hiçbir durum gözlenmemiştir (Şekil 4.9).



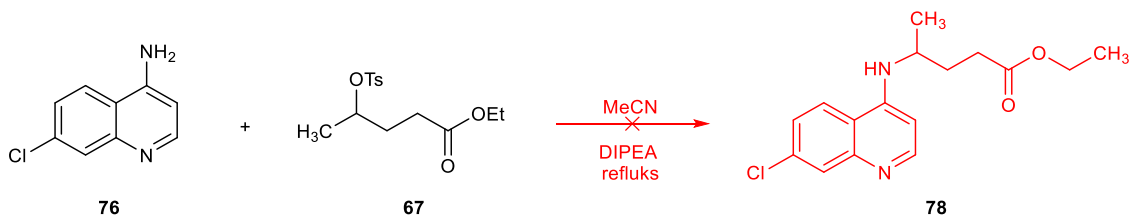
Şekil 4.10. Et₃N bazı varlığında süstitüsyon reaksiyonu

Literatürdeki sentez çalışmaları incelendiğinde gerçekleştirilen süstitüsyon reaksiyonlarında genelde baz kullanımı mevcuttur (Kumar vd., 2022). Bu sebeple reaksiyon bu sefer baz varlığında gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. İlk olarak **76** numaralı kinolin bileşiği MeCN çözücüsü içerisinde çözülmüş ardından üzerine Et₃N bazı eklenmiştir. Daha sonra reaksiyon ortamına **67** numaralı tosilat bileşiği ilave edilmiştir. Reaksiyon refluks koşullarında başlatılmıştır (Şekil 4.10). 1 saatin sonunda İTK ile reaksiyon kontrol edilmiştir. Reaksiyon ortamında bulunan kinolin bileşiğinin miktarında görsel olarak azalma görülmüş fakat tosilat bileşiğinin miktarında görsel herhangi bir azalma görülmemiştir. Reaksiyon 12 saat boyunca aynı koşullarda devam etmiştir. 12 saatin ardından İTK kontrolünde kinolin bileşiğinin bittiği fakat ortamdaki tosilat bileşiğinin aynı şekilde bulunduğu gözlemlenmiştir. Reaksiyon süresince kinolin bileşiğinin protonu Et₃N bazı tarafından koparıldığı fakat süstitüsyon reaksiyonu gerçekleşmediği düşünülmüştür. Yapılan ham NMR karakterizasyonunda da ortamda tosilat bileşiği gözlenmiştir. İTK sonucuyla birbirlerini doğrulamaktadırlar.



Şekil 4.11. Et₃N bazı ve DMF çözücüsü varlığında süstitüsyon reaksiyonu

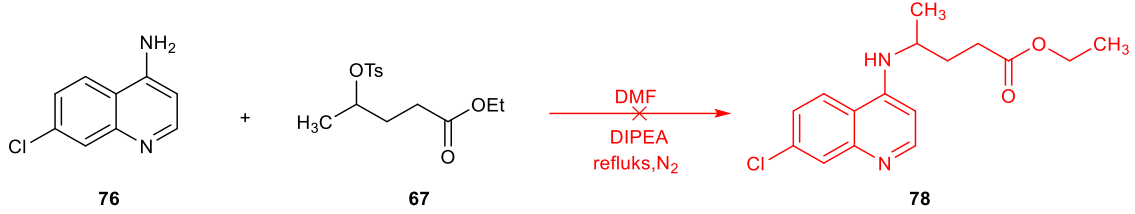
Şekil 4.9’ da gösterilen reaksiyonda MeCN çözücüsü kullanılmıştır. MeCN çözücüsünün kaynama noktası 82 °C’dir. Reaksiyon daha yüksek sıcaklıklarda denenirse süstitüsyon reaksiyonunun gerçekleşebileceği düşünülmüştür. Literatürde bununla ilgili örnekler bulunmaktadır (Kumar vd., 2022). Bunun üzerine Şekil 4.11’deki **76** numaralı kinolin bileşiği DMF çözücüsü ile çözülmüştür. Ardından üzerine Et₃N bazı eklenmiş ve **67** numaralı tosilat bileşiğinin eklenmesinin sonrasında reaksiyon refluks koşullarında başlatılmıştır (Şekil 4.11). 1 saatin sonunda reaksiyon İTK ile kontrol edilmiştir. Ortamda kinolin bileşiğinin bulunmadığı gözlenmiştir. Yine Şekil 4.9’ da gösterilen reaksiyonda olduğu gibi ortamda **67** numaralı tosilat bileşiği bulunmaktadır. Reaksiyon 12 saat boyunca devam ettirilmiştir. 12 saatin sonunda reaksiyon İTK ile kontrol edilmiştir. 1. saatte bakılan İTK’den farklı bir sonuç görülmüştür.



Şekil 4.12. DIPEA bazı varlığında süstitüsyon reaksiyonu

Literatürdeki kinolin süstitüsyon reaksiyonlarında sıklıkla kullanılan bazlardan birisi de DIPEA’dır (Kumar vd., 2022). Bundan hareketle **76** numaralı kinolin bileşiği MeCN çözücüsü ile çözülmüş ardından üzerine DIPEA bazı ilave edilmiştir. Tosilat bileşiğinin ilave edilmesiyle birlikte reaksiyon refluks koşullarında başlatılmıştır (Şekil 4.12). 1 saatin sonunda İTK ile reaksiyon ortamı kontrol edilmiştir. Reaksiyon ortamında **76** numaralı kinolin bileşiğinin bulunmadığı fakat **67** numaralı tosilat türevinin bulunduğu gözlenmiştir. Reaksiyon 12 saat boyunca refluks koşullarında devam ettirilmiştir. Tekrar İTK ile reaksiyon ortamı kontrol edilmiştir. Reaksiyon ortamı 1 saatte bakılan İTK’den

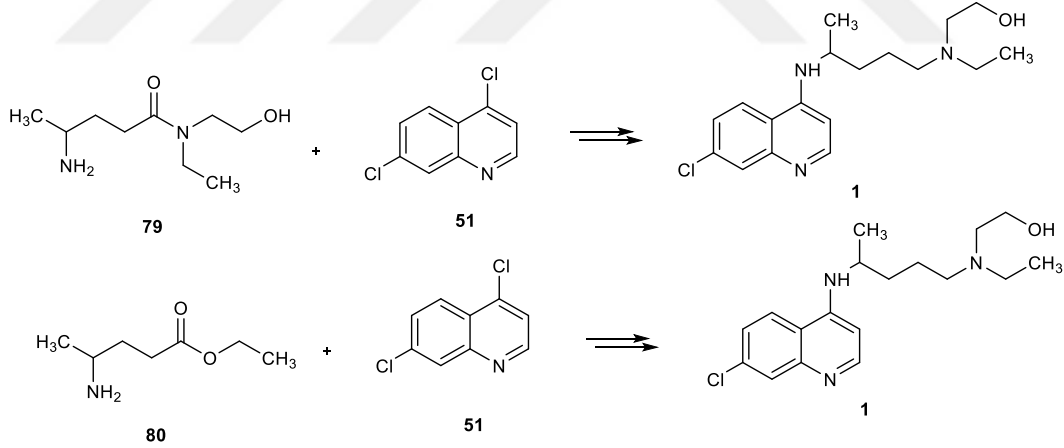
farklı bir durum gözlemlenmemiştir. Reaksiyon yine Şekil 4.11'deki gibi daha yüksek kaynama noktasına sahip DMF çözücüsüyle de tekrarlanmış fakat ürün oluşumu İTK sonucuna göre gözlemlenmemiştir.



Şekil 4.13. DIPEA bazı ve inert gaz varlığında süstitüsyon reaksiyonu

Reaksiyon ortamı N₂ gazı ile doldurularak reaksiyon aynı şartlar altında tekrar edilmiştir (Şekil 4.13). İTK ile yapılan reaksiyon takibi sonucu herhangi bir ürün oluşumu gözlemlenmemiştir. Bunun üzerine alternatif sentez planlarına yönelinmiştir.

4.4. Alternatif Sentez Rotası Çalışmaları

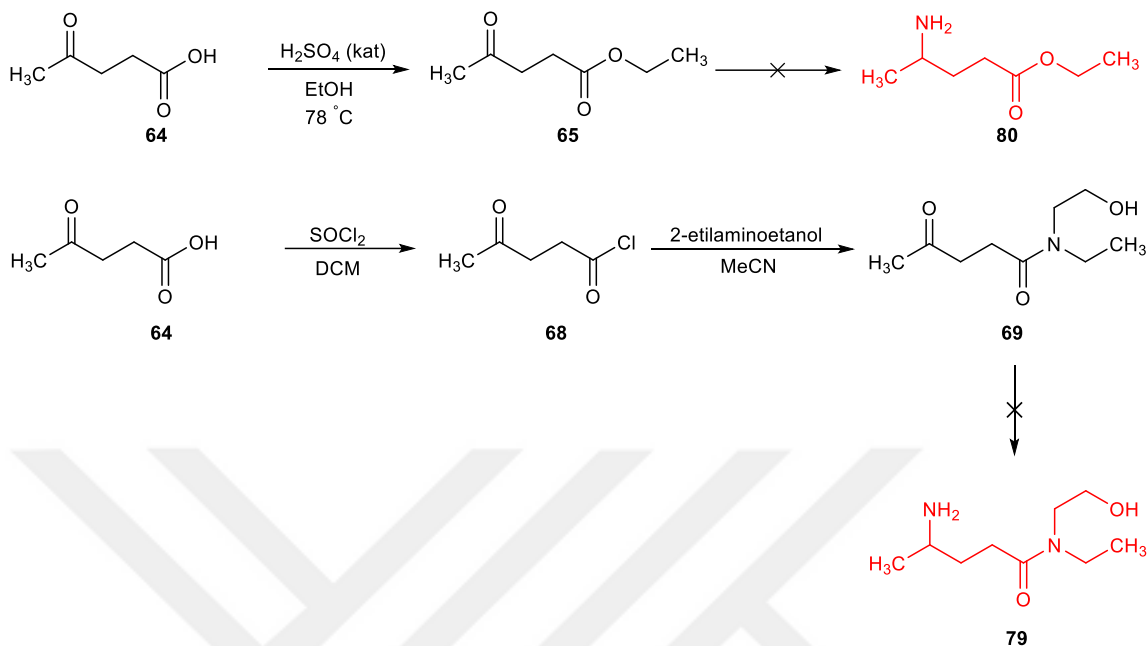


Şekil 4.14. Alternatif sentez rotası

Hedeflenen süstitüsyon reaksiyonunun gerçekleşmediği görülünce B planı gerçekleştirilmeye başlanmıştır. Bu sentez planına göre literatürden farklı olarak daha ılıman koşullarda elde edilen redüktif aminasyon katalizörleri kullanılması hedeflenmiştir. Bu vesile ile ilgili katalizör ile elde edilen **79** numaralı bileşik ile **80** numaralı bileşiğin süstitüsyon reaksiyon denemeleri yapılmıştır.

4.4.1. 4-amino-N-etil-N-(2-hidroksietil) Pentanamid ve Etil 4-aminopentanoat

Sentezi



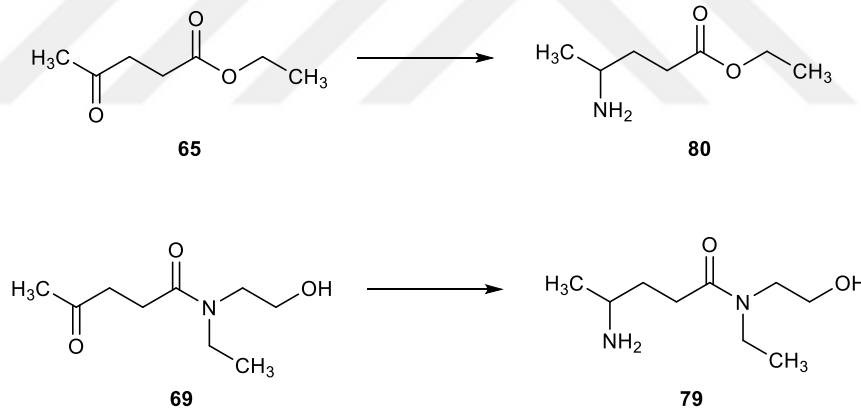
Şekil 4.15. 4-amino-N-etil-N-(2-hidroksietil) pentanamid ve etil 4-aminopentanoat sentez şeması

Kinolin halkasıyla gerçekleştirilen süstitüsyon reaksiyonlarının gerçekleşmemesiyle B rotasındaki sentezler üzerinde çalışılmıştır. $-\text{NH}_2$ fonksiyonel grubu bu plana göre alifatik zincir üzerinde bulunacaktır. **68** numaralı bileşiği oluşturmak amacıyla ilk olarak **64** numaralı levulinik asit SOCl_2 ile DCM çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında reaksiyona tabi tutulmuştur (Şekil 4.15) (Joshi vd., 2016). Reaksiyon İTK ile takip edilmiş ve başlangıç bileşiğinin bittiği gözlemlendikten sonra çözücüsü uzaklaştırılmıştır. Elde edilen ürün izole edilip NMR ile karakterize edilmeye çalışıldı. Fakat ürünün oluşmadığı görüldü. Bunun üzerine uzaklaştırma işleminin ardından hiç beklemeden diğer reaksiyon basamağına geçildi. Asit klorür yapıları hızlı bozulan bileşikler olduğu için bu durum gerçekleşmektedir. **68** numaralı bileşik MeCN ile çözülüp üzerine 2-etilaminoetanol bileşiği eklendi. Reaksiyon İTK ile takip edildi ve 12 saat sürenin ardından sonlandırıldı. Ürün saflaştırılma çalışmaları yapıldı. **69** numaralı bileşik için temiz bir karakterizasyon sonucu elde edilemedi. Yapılan ^1H ve ^{13}C NMR ölçümleri sonucunda azota bağlı etil ve hidroksietil gruplarına ait $-\text{CH}_2$ rezonansları 3.32, 3.44 ve 3,68 ppm de görülmekte fakat çevrelerinde farklı rezonanslar da bulunmaktadır. Bu

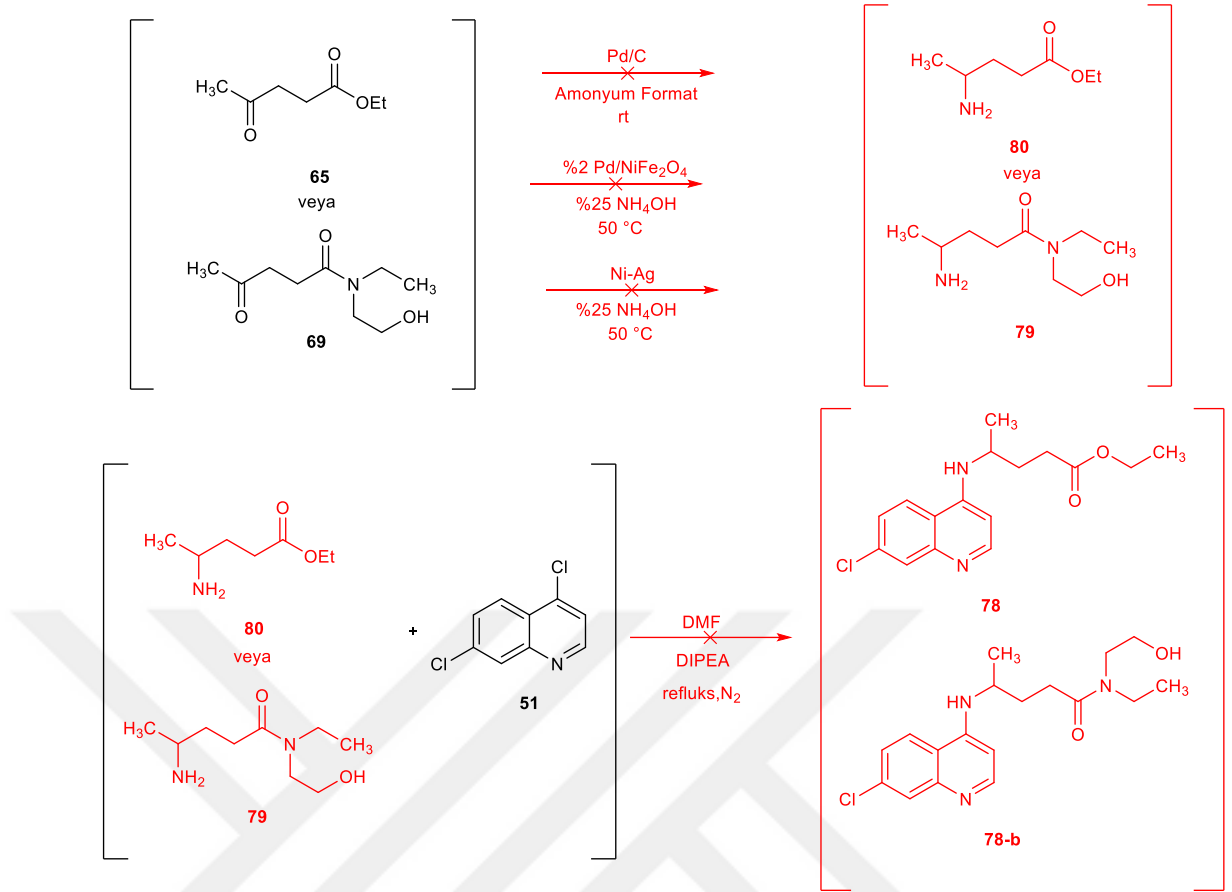
piklerden en aşağı bölgede rezonans olan $-CH_2$ grubu, OH fonksiyonel grubuna bağlı olan $-CH_2$ grubudur.

4.4.1.1. Redüktif Aminasyon Reaksiyonları

Literatürdeki hidrosiklorokin sentezlerinin hemen hepsinde karbonil grubunun NH_2 fonksiyonel grubuna dönüştürülmesi basamağı bulunmaktadır. Literatürdeki sentezlerde bu işlem raney-nickel katalizörü olarak bilinen bir katalizör varlığında gerçekleşmektedir (Kumar vd., 2022). Bu reaksiyon katalizörü maliyetli bir katalizördür. Bunun yanında reaksiyon şartlarını sağlamak için pek çok maliyetli laboratuvar ekipmanına da ihtiyaç duyulmaktadır. Sentez planımızın ilk aşamasında $-NH_2$ grubunu kinolin halkası üzerinde bulundurup bu basamağı daha uygun koşullarda yapmayı amaçlamıştık. Fakat kenetlenme reaksiyonu gerçekleşmediği için B planında karbonil grubunu NH_2 grubuna indirgemek üzerine çalışmalar gerçekleştirdik (Şekil 4.16).

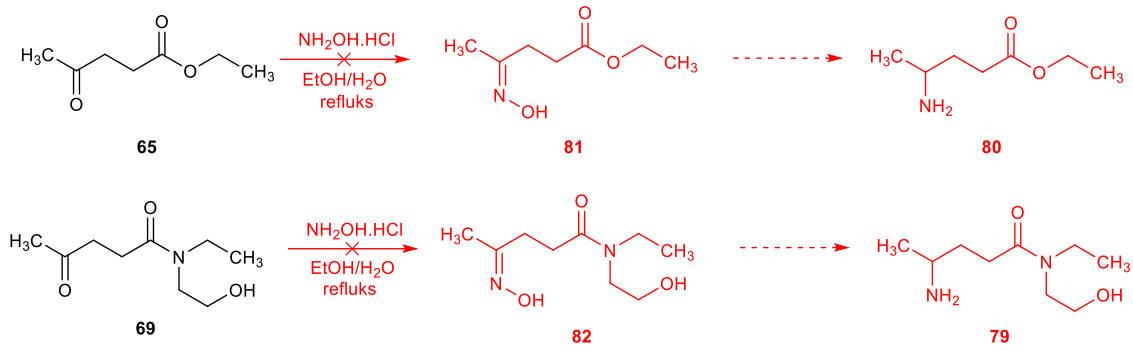


Şekil 4.16. Redüktif aminasyon reaksiyonları şeması



Şekil 4.17. Redüktif aminasyon reaksiyonları ve süstitüsyonu genel şeması

Karbonil grubunu sekonder amin grubuna indirgeme üzerine çalışmalar Şekil 4.17'deki şemada gösterilmiştir. **65** ve **69** numaralı bileşikler Pd/C katalizörü ve amonyum format varlığında oda sıcaklığında reaksiyona tabi tutulmuşlardır. Reaksiyon ortamı İTK ile takip edildiğinde ortamda **65** ve **69** numaralı bileşiklerin olmadığı saptanmıştır. ¹H NMR ile karakterize edilme çalışmaları yapılmıştır. NMR karakterizasyonunda elde edilen spektrumlarda tüm pikler yayvan şekilde görünmektedir. Bunun üzerine Şekil 46'daki gösterilen diğer katalizörlü reaksiyon denemeleri yapılmış fakat sonuçlar yine benzer olmuştur. Reaksiyon bir ileri aşamaya taşınarak süstitüsyon çalışmaları gerçekleştirilmiş fakat süstitüsyon reaksiyonları sonucunda da olumlu sonuç alınamamış spektral verilerle de herhangi bir sonuç elde edilemeyince reaksiyonun gerçekleştirilemediği kanaatine varılmıştır.

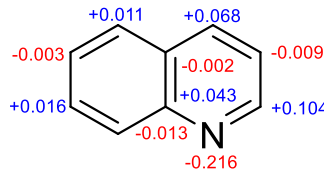


Şekil 4.18. Oksim bileşiği eldesi ve redüktif aminasyon reaksiyonu

Şekil 4.17’de gösterilen reaksiyonlardan olumlu sonuç alınamayınca Şekil 4.18’de gösterildiği gibi öncelikle **65** ve **69** numaralı bileşikler oksim bileşiğine dönüştürülerek ardından indirgeme işleminin denemesine karar verilerek bir sonraki adıma geçilmiştir. **65** ve **69** numaralı bileşikler öncelikle oksim elde etmek üzere $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ reaktifi ile su-etanol çözücüsü karışımı içerisinde reflüks koşullarında reaksiyona tabi tutulmuştur (Kumar vd., 2022; Mondal vd., 2021). Reaksiyon takibi İTK ile yapılmıştır. 12 saatin sonunda İTK kontrolü yapılmış ve ortamda **65** ve **69** numaralı bileşiklerin olmadığı gözlemlenmiştir. Literatürdeki indirgeme çalışmalarında oksim ürününün izole edilmediği ve indirgeme basamağına devam edildiği görülmüştür (Kumar vd., 2022; Mondal vd., 2021). **81** ve **82** numaralı bileşikler **65** ve **69** numaralı bileşikler için yapılan indirgeme reaksiyonlarına tabi tutulmuşlardır. Elde edilen sonuçlar **65** ve **69** numaralı bileşiklerin indirgenme reaksiyonundaki sonuçlarla paralel olup anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. NMR sonuçlarında yayvan rezonanslar bulunmakta ve yorumlanabilecek bir spektral veri elde edilememiştir. Literatür çalışmalarında gerçekleştirilen redüktif aminasyon reaksiyonları genellikle yüksek basınç altında özel katalizörlerle gerçekleştirilmektedir. Daha ılıman koşullar altında gerçekleştirilen bir çalışma bulunmamaktadır. İleri alternatif metotların da çalışmanın amacı olan ekonomik bir metot ortaya koyamayacağı için denemeler daha ileri safhalara taşınmamıştır.

4.4.2. Sübstitüsyon Reaksiyonlarının Gerçekleşmemesindeki Gerekçeler

Kinolin halkası elektronca fakir bir halkadır. Halkada bulunan elektronegatif azot atomu tarafından halkadaki elektronlar çekilmekte ve buna bağlı olarak belirli bölgelerde elektronlar daha yoğun belirli bölgelerde de daha az yoğundur. Bu durum Şekil 48’deki Hückel teorisi ile hesaplanan atom yükleri ile gösterilmektedir.



Şekil 4.19. Hückel teorisi ile hesaplanan kinolin halkası atom yükleri

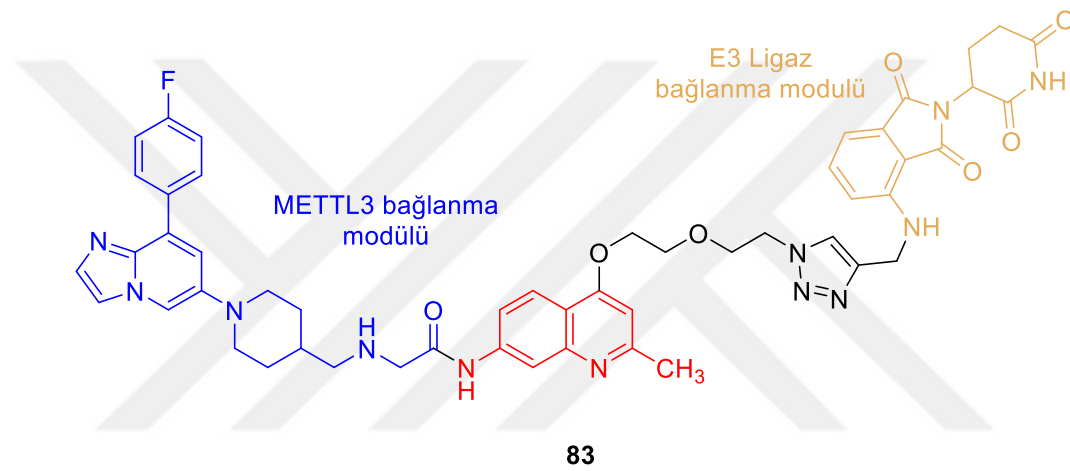
Literatürdeki sentez çalışmalarında $-NH_2$ grubu alifatik zincir üzerinde bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında ise $-NH_2$ grubunu kinolin halkası üzerinde bulundurmaktaydık. Gerçekleşen süstitüsyon reaksiyonlarında $-NH_2$ üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftleri ile nükleofilik atak gerçekleşmektedir. Fakat kinolin halkası elektronca fakir olduğundan $-NH_2$ grubundaki elektron çiftleri nükleofilik atak yapmak için elektronca yeterince zengin olmayıp, halka üzerine delokalize olduğu düşünülmektedir.

4.4.3. Kinolin Halkası Taşıyan Aday Öncü Moleküllerin Sentez Çalışmaları

Etken ilaçlar incelendiğinde en çok gördüğümüz halka sistemleri beş ve altı üyeli sistemler ve onların türevleridir. Bu halkalar doğal bileşiklerde sıklıkla rastlanılan halkalar olarak bilinmektedir. Kinolin halkası da kınakına ağacından izole edilen kinin molekülünün ana iskelet yapısıdır (Foley ve Tilley, 1998). Pek çok kanser hastalığının tedavisinde hücreleri modüle eden antikor temelli yöntemler kullanılmaktadır (Scott vd., 2012). Bu yöntemin maliyetleri açısından literatürde küçük moleküller aracılığıyla hücrelerin modüle edilmesine ilişkin çalışmalar yoğunlaşmaktadır (Zhong vd., 2021).

Kanser tedavisinde en etkili yöntemlerden biri immünoterapi olmakla beraber mevcut antikor temelli bu yöntemin pahalı olması nedeniyle alternatif küçük moleküllerden üretilmiş yerel immünoterapi ajanlarına ihtiyaç vardır. Hedefli protein degradasyon yöntemi olan *proteoliz hedefli kimera* (PROTAC) bileşiğin inhibitörlere göre çok daha düşük dozlarda hedef proteine bağlanıp, bu proteinlerin proteolitik yıkımının gerçekleştirilmesi prensibine dayanır (Paiva ve Crews, 2019). Bu yöntem ülkemizde henüz çalışılmayan bir alandır. Son yıllarda, PROTAC yöntemi kullanılarak çeşitli immün sistem hedefli antikor temelli veya küçük molekül PROTAC'lerin geliştirilmesi literatürde yer almaya başlamıştır (Li vd., 2023). Kanser tedavisinde en etkili yöntemlerden biri immünoterapi olmakla beraber mevcut antikor temelli bu

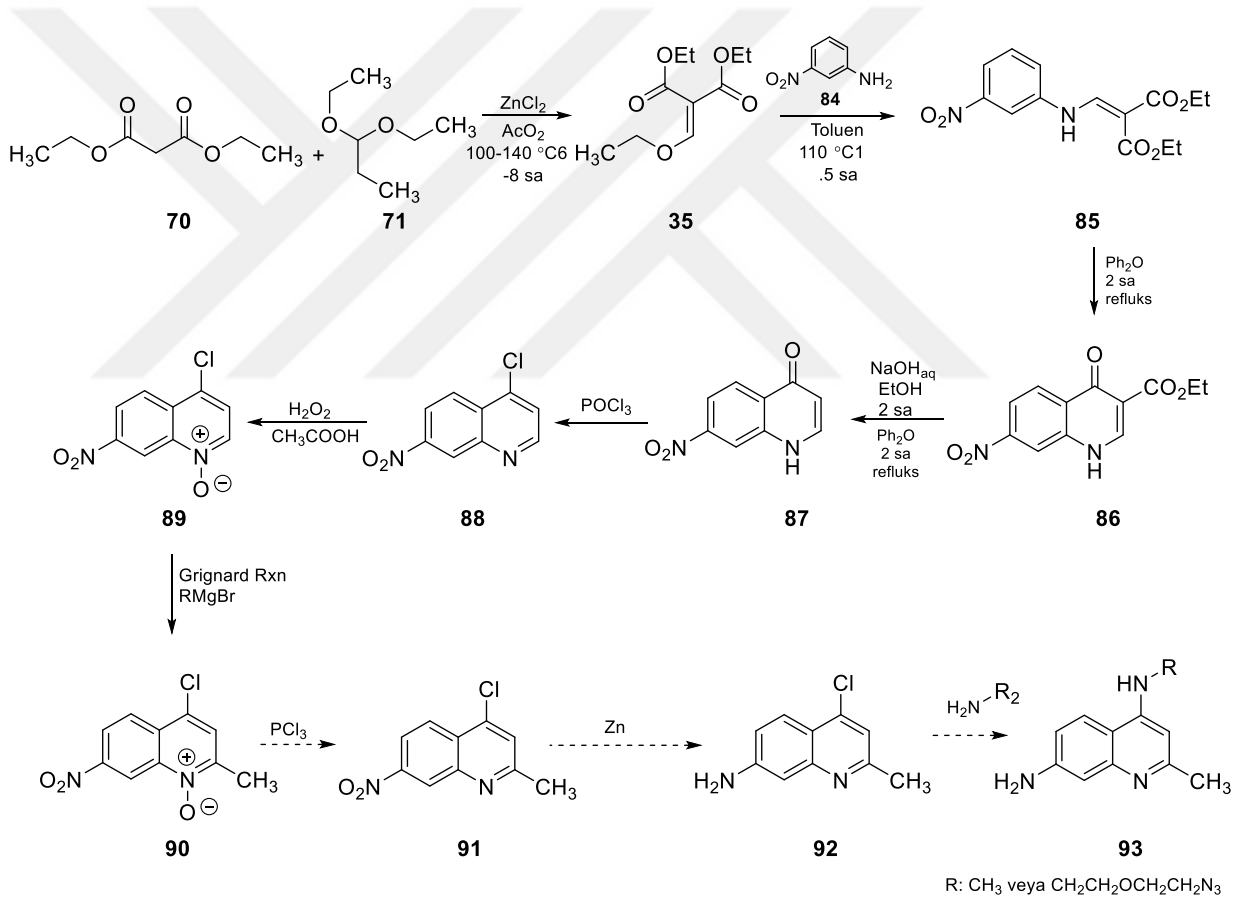
yöntemin pahalı olması nedeniyle alternatif küçük moleküllerden üretilmiş yerel immünoterapi ajanlarına ihtiyaç vardır. Son yıllarda, PROTAC yöntemi kullanılarak çeşitli immün sistem hedefli antikor temelli veya küçük molekül PROTAC'lerin geliştirilmesi literatürde yer almaya başlamıştır (Li vd., 2023; Liu vd., 2022). Bu araştırmaların çoğunluğu PDL-1 yolağı üzerine yoğunlaşmaktadır. Grubumuz tarafından yapılan araştırmalar neticesinde yeni bir inhibitör tasarlanarak RNA adenozin 6 metilasyonu yapan metiltransferaz enzim kompleksinin katalitik ünitesi olan METTL3 için geliştirilen yeni bağlanma modüllerinden oluşan PROTAC'ler kullanılmak sureti ile ilk kez bu yöntem ile ilgili protein yıkıma uğratılması hedeflenmiştir (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Geliştirilmesi hedeflenen ve doking çalışması sonucunda önerisi yapılan METTL3 PROTAC iskeletinin kimyasal yapısı

METTL3 için yeni bağlanma modüllerinden oluşacak PROTAC'ler sentezi için tasarlanan **83** numaralı bileşiğin sentezi için daha önceden gerçekleştirilen sentez çalışmaları ışığında öncelikli olarak **93** numaralı bileşiğin sentezi hedeflenmiştir. Bu amaçla **28** numaralı malonat türevi sentezlenmiştir. **70** numaralı dietil malonat bileşiği **71** numaralı trietil format ile asetik anhidrit içerisinde katalitik miktarda $ZnCl_2$ varlığında reaksiyona sokularak daha önceden elde edilmişti (Sreenivas vd., 2012). Bu reaksiyon sonucunda elde edilen **35** numaralı malonat türevi **84** numaralı *m*-nitroroanilin ile asetik anhidrit içerisinde muamele edilerek **85** numaralı bileşiğe dönüştürülmüştür. Ardından elde edilen **84** numaralı bileşik yine literatürde bilinen metotlar ile **85** numaralı karboksilat türevine dönüştürülmek üzere difenil eter içerisinde reflüks koşullarına tabi tutulmuştur. Elde edilen karboksilat türevi NaOH çözeltisi ile etanol içerisinde hidroliz edildikten sonra **87** numaralı kinolinon türevine dönüştürülmek üzere dekarboksilasyon

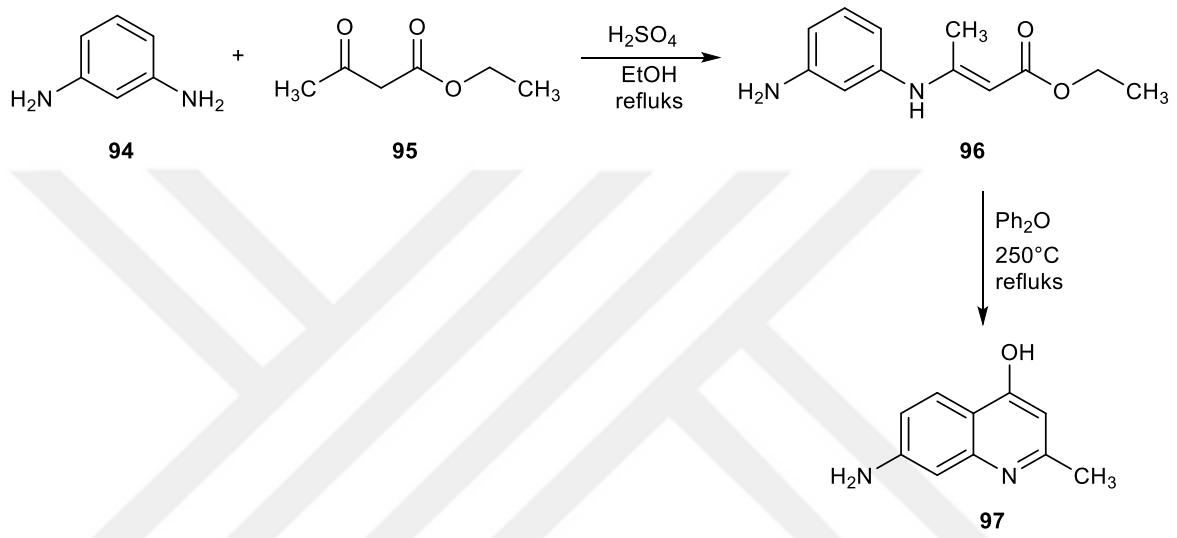
reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Elde edilen **87** numaralı bileşik ise fosfor oksiklorür (POCl_3) ile muamele edilerek **88** numaralı klor sübtitüe kinolin türevine dönüştürülmüştür (Konstantinovic vd., 2018; Su vd., 2019; Zhang vd., 2017). Hedef bileşik üzerinde bulunan metil gruplarının yapıya dahil edilebilmesi için **88** kinolin türevi öncelikle peroksit varlığında ilgili **89** numaralı *N*-oksit bileşiğine literatür yöntemleri uygulanarak yükseltgenmiş (Youssif, 2001). Ardından da anahtar bileşik olan **90** numaralı bileşik 2-alkil sübtitüe kinolin-*N*-oksit Grignard reaksiyon koşulları uygulanarak sentezlenmiştir (Larionov vd., 2014). Gerçekleştirilen reaksiyonlar neticesinde elde edilen **90** numaralı anahtar bileşik ciddi çözünürlük problemleri ortaya çıkarmış ve hedef reaksiyonlar bu aşamadan öteye götürülememiştir.



Şekil 4.21. METTL3 bağlanma modülünde yer alan kinolin biriminin sentez planı

Bu noktada hedef ürün üzerinde yapılan doküman çalışmalarının da ışığında bazı değişiklikler yapılarak alternatif bir sentez metodu geliştirilmiştir. Bu amaçla 2 farklı konumundan fonksiyonlandırılmaya müsait olan **96** numaralı kinolin halkasının sentezi

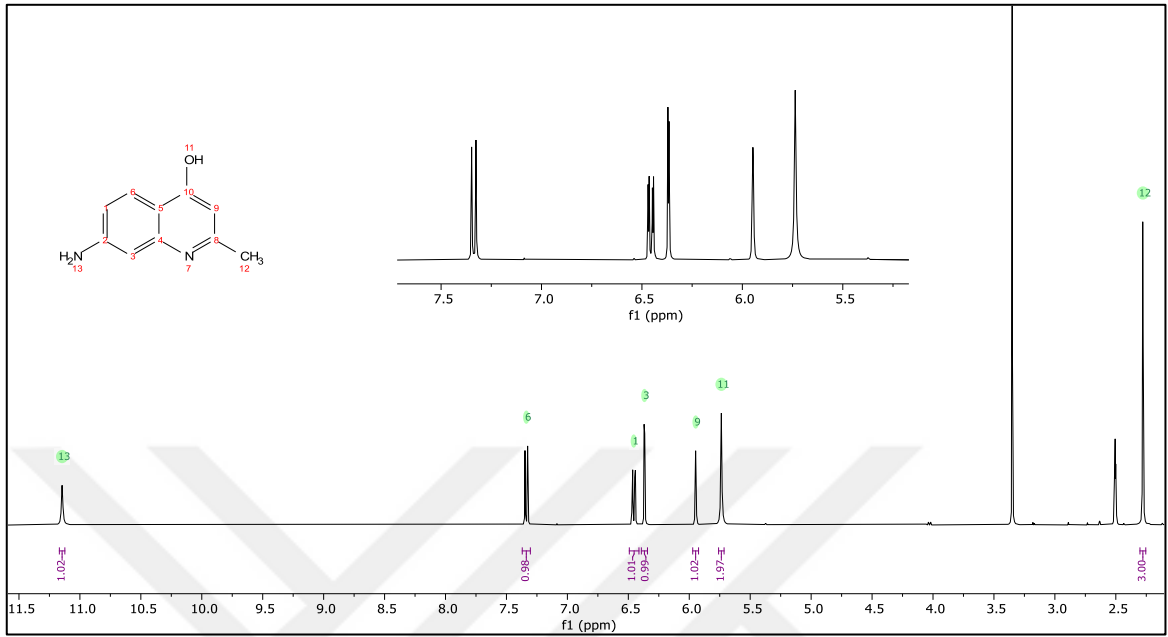
hedeflenmiştir. Hedef **96** numaralı -NH₂ ve -OH fonksiyonel grubu üzerinden türevlendirilmeye açık bu molekülün sentezlenmesine yönelik metot iyileştirme çalışmaları, alternatif sentez rotaları geliştirilmesi önem arz etmektedir. Bu amaç doğrultusunda **94** numaralı anilin bileşiği konsantre asit varlığında **95** numaralı etil asetoasetat bileşiği ile reaksiyona tabi tutulmuş ve **96** numaralı enamin türevi sentezlenmiştir. Ardından **96** numaralı enamin türevi difenil eter çözücüsü içerisinde 250 °C de reaksiyona tabii tutularak **97** numaralı kinolin türevine dönüştürülmüştür.



Şekil 4.22. 97 numaralı bileşiğin sentez rotası

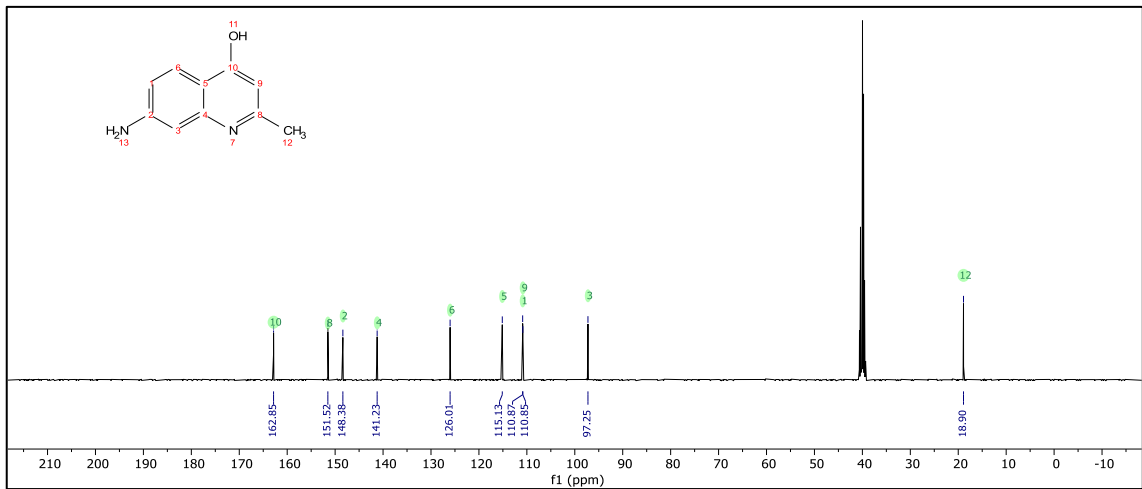
97 numaralı kinolin türevine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde; ¹H NMR spektrumunda aromatik halkaya bağlı 12 numaralı -CH₃ grubunun 2.28 ppm de singlet rezonans olduğu, yapıdaki 11 numaralı -OH grubunun 11.15 ppm de singlet rezonans olduğu görülmektedir. Ayrıca 5.74 ppm'de görülen singlet rezonansın da 13 numaralı -NH₂ grubuna it olduğu anlaşılmaktadır. Kinolin halkasına ait aromatik sinyaller incelediğinde ise 5.95 ppm gibi bir aşağı alanda piridin halkasına ait hidroksil ve metil grupları arasında kalan 9 numaralı protona ait singlet aromatik proton rezonansı görülmektedir. Kinolin halkasına kondense benzen halkasına aromatik pikler beklendiği gibi -NH₂ grubunun elektron verici özelliği dolayısıyla 1 ve 3 numaralı protonlar benzene göre daha aşağı alanda olmak üzere 6.37 ppm'de 1 numaralı proton 6 numaralı protonla 8.66 Hz ve 3 numaralı protonla 2.20 Hz yarımla sabitleri olma üzere dubletin dubleti (dd) olarak rezonans olmuştur. Yine benzer şekilde 3 numaralı proton 1 numaralı protonla etkileşime girerek 6.46 ppm'de 2.2 Hz yarımla sabiti ile rezonans olmuştur. Bununla beraber 6 numaralı proton her ne kadar -NH₂ grubunun elektron verici özelliğinden

etkileniyor olsa da piridin halkasının antiperdeleme bölgesinde bulunması hasebiyle 7.34 ppm de 8.66 Hz yarımla sabiti ile rezonans olmaktadır (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. 97 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆)

97 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde ise 12 numaralı -CH₃ grubunun 18.9 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. Aromatik karbon rezonanslarını incelediğimizde ise hetero atomlara bağlı 2, 4, 8 ve 10 numaralı karbonlar beklendiği gibi daha aşağı alanda rezonans olduğu, 1, 3, 6, 5 ve 9 numaralı karbon atomlarının ise aromatik alanda beklenildiği gibi rezonans oldukları görülmektedir (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. 97 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆)

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında antimaleryal ve immünmodülatör etkileri bilinen hidrosiklorokin molekülünün sentezine yönelik yeni rota çalışmaları yapılmıştır. Literatürdeki çalışmaların benzer sentez rotaları kullanılmış olsa bile sentez rotasına ait ve bu rotalara ciddi maliyet getiren redüktif aminasyon reaksiyonuna alternatif bir yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında **76** numaralı kinolin türevi ve **67** numaralı tosilat türevi bileşikler sentezlenmiştir. **76** ve **67** numaralı bileşiklerin sübstitüsyon reaksiyonları üzerinde çalışmalar yapılmış fakat tepkimelerden beklenen sonuç alınamamıştır. Alternatif sentez rota çalışmaları kapsamında **65** ve **69** numaralı maddeler üzerinde redüktif aminasyon reaksiyonlarına ait çalışmalar yapılmıştır. Bu tepkimelerde literatürden farklı katalizörler kullanılmış fakat hedeflenen sonuçlar elde edilememiştir. Hidrosiklorokin molekülünün sentezine yönelik daha az maliyetli sentez reaksiyonları kapsamında gerçekleştirilen bu çalışmalarla, kinolin halkasının elektronca fakir bir halka olduğu ve $-NH_2$ grubun halka üzerinde bulundurulmasıyla nükleofilik atağın gerçekleşmediği düşünülmektedir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında kanser tedavisinde en etkili yöntemlerden biri olan immünoterapi tedavi yöntemine yönelik küçük moleküllerden üretilmiş yerel immünoterapi ajan sentezleri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizde henüz üzerine bir çalışma olmayan hedefli protein degradasyon yöntemi olan ve çok daha düşük dozlarda hedef proteine bağlanıp, bu proteinlerin proteolitik yıkımının gerçekleştirilmesi prensibine dayanan PROTAC bileşiklerinin sentezi oldukça önemlidir. Bu amaçla disiplinler arası bir çalışma ürünü olarak immün sistem hedefli antikor temelli METTL3 için geliştirilen yeni bağlanma modüllerinden oluşan PROTAC moleküllerinin sentezi ve biyolojik uygulamaları üzerine hazırlamış olduğumuz proje çalışmaları kapsamında kinolin halkası temel alınarak sentez çalışmaları yapılmış ve **97** numaralı kinolin türevi **94** numaralı bileşikten başlamak sureti ile sentez çalışmanın 1. bölümünde elde edilen tecrübe ile sentezlenmiştir.

6. KAYNAKLAR

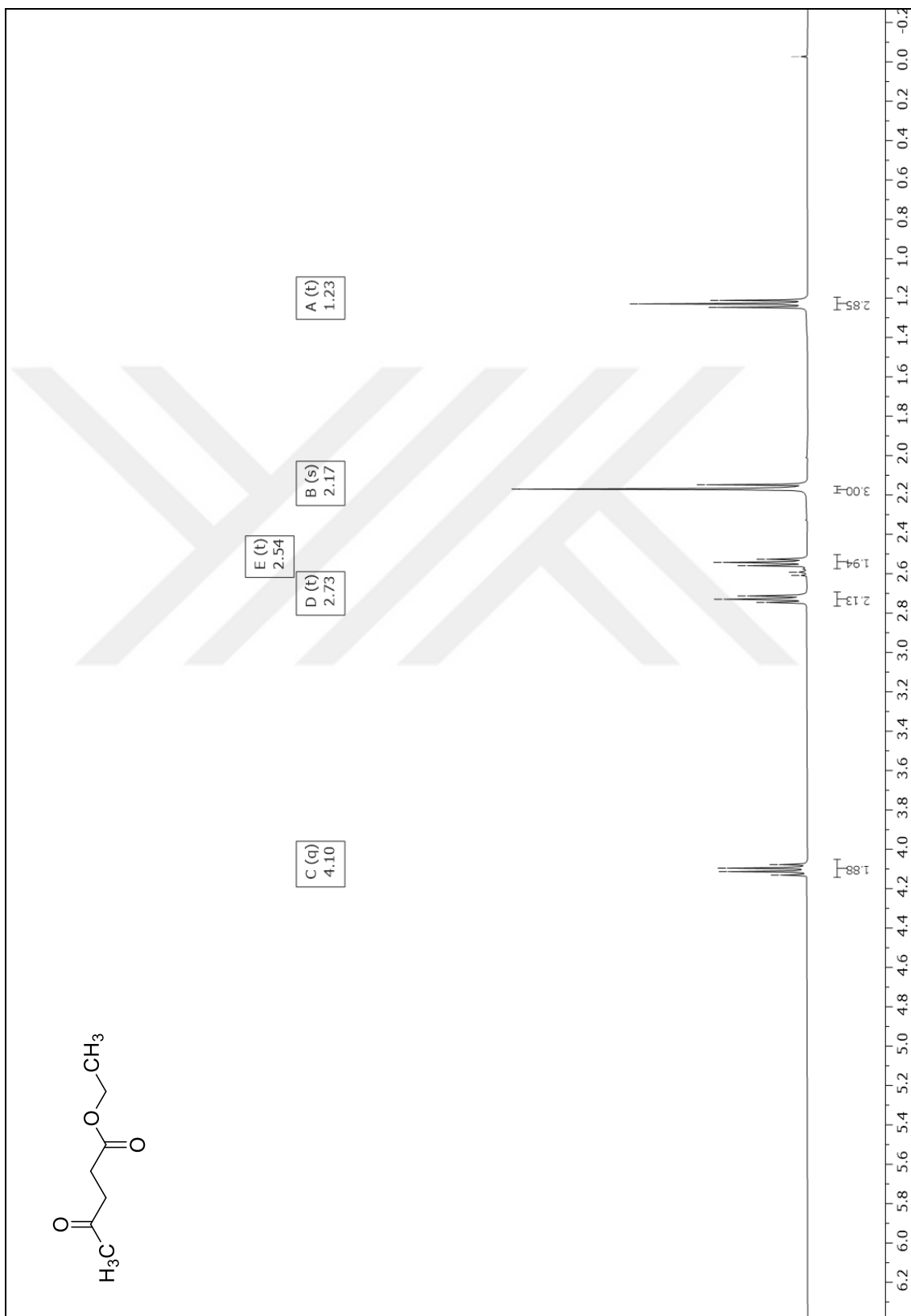
- Alvarez-Builla, J., Vaquero, J. J., & Barluenga, J. (Eds.). 2011. *Modern heterocyclic chemistry* (Vol. 4, pp. 1989-2070). Weinheim: Wiley-VCH.
- Aronow, W. S. 2005. Drug treatment of systolic and of diastolic heart failure in elderly persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(12), 1597-1605.
- Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., & Wadhwa, D. 2012. Importance of heterocyclic chemistry: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(9), 2947.
- Bansal, P., Goyal, A., Cusick Iv, A., Lahan, S., Dhaliwal, H. S., Bhyan, P., ... & Davis III, J. M. 2021. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Annals of medicine*, 53(1), 117-134.
- Barberot, C., Moniot, A., Allart-Simon, I., Malleret, L., Yegorova, T., Laronze-Cochard, M., ... & Gérard, S. 2018. Synthesis and biological evaluation of pyridazinone derivatives as potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 146, 139-146.
- Blaney, P. M., Byard, S. J., Carr, G., Ellames, G. J., Herbert, J. M., Peace, J. E., ... & Sanner, M. S. 1994. A practical synthesis of the enantiomers of hydroxychloroquine. *Tetrahedron: Asymmetry*, 5(9), 1815-1822.
- Buu-Hoi, N. P., Royer, R., Xuong, N. D., & Jacquignon, P. 1953. The Pfitzinger reaction in the synthesis of quinoline derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 18(9), 1209-1224.
- Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C., Veiga, V. C., Avezum, A., ... & Berwanger, O. 2020. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041-2052.
- Che, D., Guntoori, B. R., Duncan, S. C., & Montemayor, L. K. 2006. No. 2561987. : .
- Çakmak, O., & Ökten, S. 2021. Key compounds in synthesis of quinoline derivatives: Synthesis of bromo, nitro and methoxy quinolines. *Turkish Journal of Science and Health*, 2(1), 124-132.
- Das, K., Pedada, A., Singha, T., & Hari, D. P. 2024. Strain-enabled radical spirocyclization cascades: rapid access to spirocyclobutyl lactones and-lactams. *Chemical Science*, 15(9), 3182-3191.
- Dean, L., & Kane, M. 2021. Aripiprazole therapy and CYP2D6 genotype.
- Devarajan, A., & Vaseghi, M. 2021. Hydroxychloroquine can potentially interfere with immune function in COVID-19 patients: Mechanisms and insights. *Redox Biology*, 38, 101810.

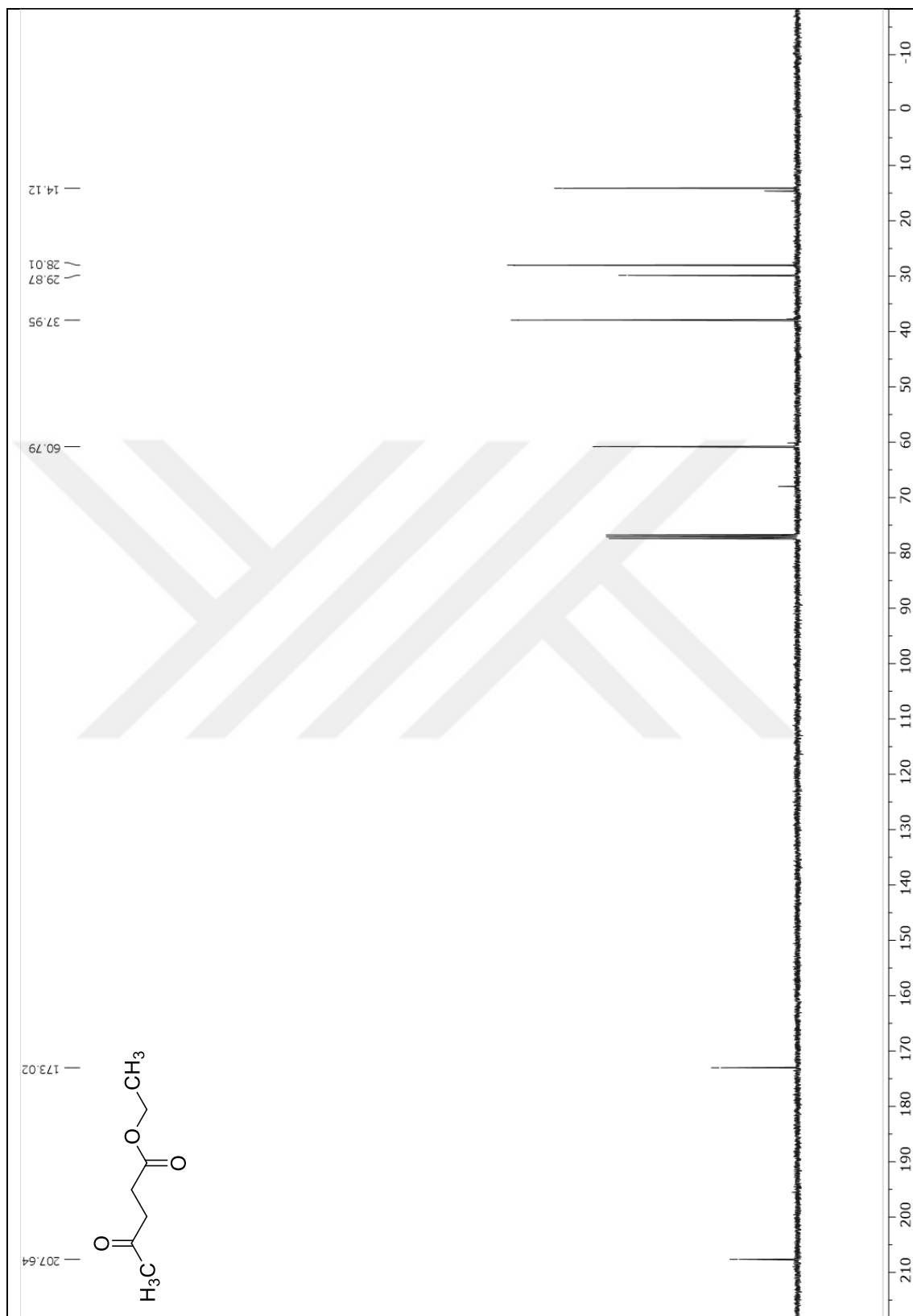
- Díaz-Rodríguez, A., Borzecka, W., Lavandera, I., & Gotor, V. 2014. Stereodivergent preparation of valuable γ -or δ -hydroxy esters and lactones through one-pot cascade or tandem chemoenzymatic protocols. *ACS Catalysis*, 4(2), 386-393.
- Dima, A., Jurcut, C., Chasset, F., Felten, R., & Arnaud, L. 2022. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 14, 1759720X211073001.
- Domingo, L. R., Aurell, M. J., Sáez, J. A., & Mekelleche, S. M. 2014. Understanding the mechanism of the Povarov reaction. A DFT study. *RSC Advances*, 4(48), 25268-25278.
- Foley, M., & Tilley, L. 1998. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. *Pharmacology & therapeutics*, 79(1), 55-87.
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., ... & Raoult, D. 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 56(1), 105949.
- Gohain, M., Malefo, M. S., Kunyane, P., Scholtz, C., Baruah, S., Zitha, A., ... & Malan, H. 2023. Process Development for the Manufacture of the Antimalarial Amodiaquine Dihydrochloride Dihydrate. *Organic Process Research & Development*, 28(1), 124-131.
- Greenwood, D. 1992. The quinine connection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 30(4), 417-427.
- Horita, N., Yamamoto, M., Sato, T., Tsukahara, T., Nagakura, H., Tashiro, K., ... & Kaneko, T. 2015. Topotecan for relapsed small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of 1347 patients. *Scientific reports*, 5(1), 15437.
- Joshi, S. D., Kumar, D., Dixit, S. R., Tigadi, N., More, U. A., Lherbet, C., ... & Yang, K. S. 2016. Synthesis, characterization and antitubercular activities of novel pyrrolyl hydrazones and their Cu-complexes. *European journal of medicinal chemistry*, 121, 21-39.
- Kabi, A. K., Pal, M., Gujjarappa, R., Malakar, C. C., & Roy, M. 2023. Overview of Hydroxychloroquine and Remdesivir on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 60(2), 165-182.
- Konstantinovic, J., Kiris, E., Kota, K. P., Kugelman-Tonos, J., Videnovic, M., Cazares, L. H., ... & Solaja, B. A. 2018. New steroidal 4-aminoquinolines antagonize botulinum neurotoxin serotype A in mouse embryonic stem cell derived motor neurons in postintoxication model. *Journal of medicinal chemistry*, 61(4), 1595-1608.
- Konstantinovic, J., Videnovic, M., Orsini, S., Bogojevic, K., D'Alessandro, S., Scaccabarozzi, D., ... & Solaja, B. A. 2018. Novel aminoquinoline derivatives

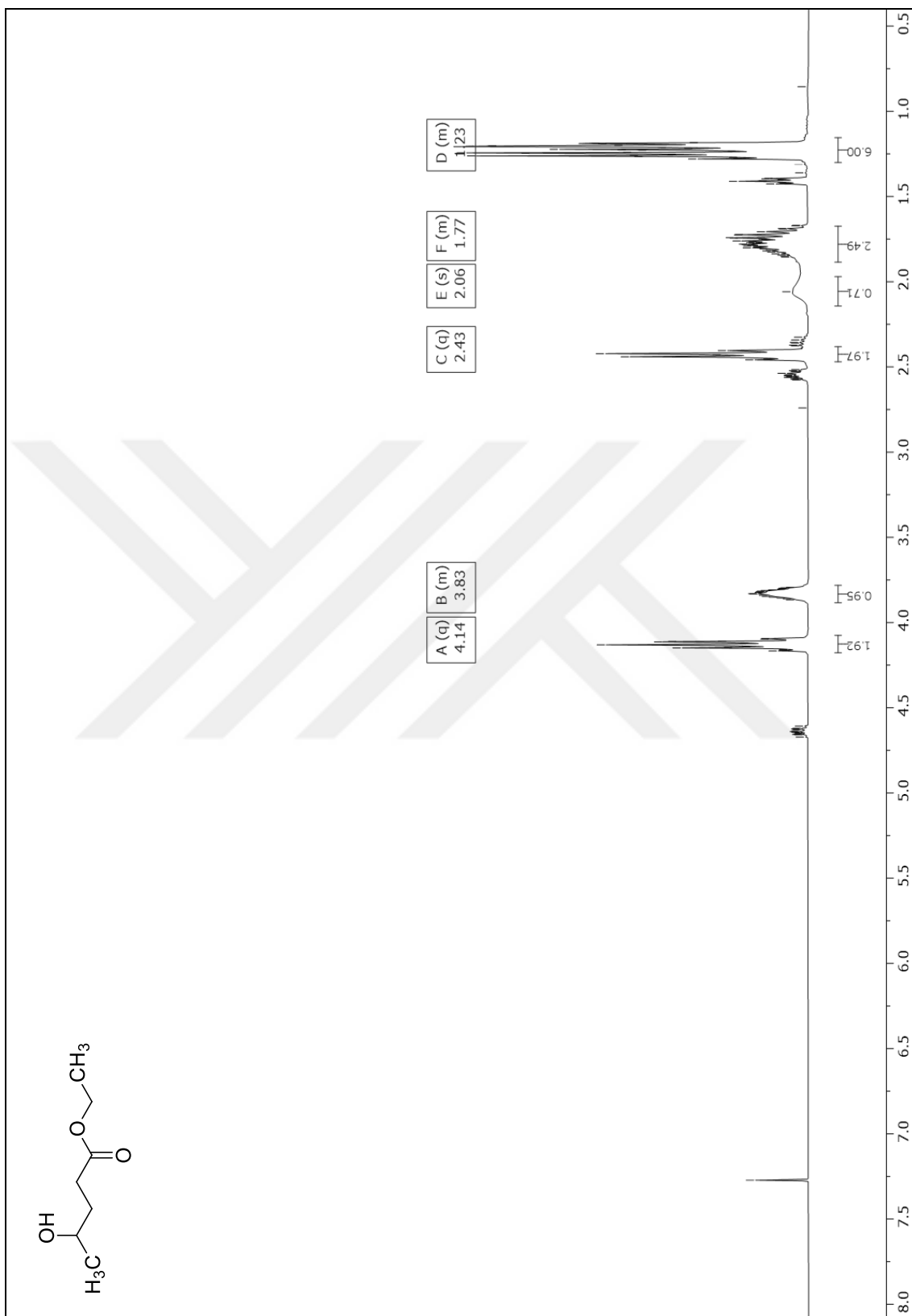
- significantly reduce parasite load in *Leishmania infantum* infected mice. *ACS medicinal chemistry letters*, 9(7), 629-634.
- Konstantinovic, J., Videnovic, M., Orsini, S., Bogojevic, K., D'Alessandro, S., Scaccabarozzi, D., ... & Solaja, B. A. 2018. Novel aminoquinoline derivatives significantly reduce parasite load in *Leishmania infantum* infected mice. *ACS medicinal chemistry letters*, 9(7), 629-634.
- Kumar, A. V., Vyas, K. D., Singh, D., Nanolavadekar, S., Bhiae, S., & Jadhav, A. 2005. An Improved Process for the Preparation of 7-chloro-4-(5-N-Ethyl-N-2-Hydroxyethylamine)-2-pentyl Aminoquinoline and Its Intermediates. *US Patent WO, 2005062723*(11).
- Kumar, D., Vaidya, G. N., Venkatesh, A., Chatterjee, D. R., Rana, P., Nagpure, M., ... & Kalia, K. 2022. The Rise and Fall of Hydroxychloroquine (HCQ) in COVID Era: A Therapeutic Journey and Synthetic Progress.
- Kurtan, M. Kamptotesin. *Marmara Pharmaceutcal Journal* 2014, 2 (18), 85. <https://doi.org/10.12991/mpj.2014186125>.
- Kužnik, A., Benčina, M., Švajger, U., Jeras, M., Rozman, B., & Jerala, R. 2011. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *The Journal of Immunology*, 186(8), 4794-4804.
- Larionov, O. V., Stephens, D., Mfuh, A., & Chavez, G. 2014. Direct, catalytic, and regioselective synthesis of 2-alkyl-, aryl-, and alkenyl-substituted N-heterocycles from N-oxides. *Organic letters*, 16(3), 864-867.
- Lei, Z. N., Wu, Z. X., Dong, S., Yang, D. H., Zhang, L., Ke, Z., ... & Chen, Z. S. 2020. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of malaria and repurposing in treating COVID-19. *Pharmacology & Therapeutics*, 216, 107672.
- Li, S., Chen, T., Liu, J., Zhang, H., Li, J., Wang, Z., & Shang, G. 2023. PROTACs: Novel tools for improving immunotherapy in cancer. *Cancer Letters*, 560, 216128.
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., ... & Wang, M. 2020. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 16.
- Liu, Z., Zhang, Y., Xiang, Y., & Kang, X. 2022. Small-molecule PROTACs for cancer immunotherapy. *Molecules*, 27(17), 5439.
- Mahajan, N. D., & Jain, N. 2021. Heterocyclic compounds and their applications in the field of biology: A detailed study. *NVEO-NATURAL VOLATILES & ESSENTIAL OILS Journal| NVEO*, 13223-13229.
- Marella, A., Tanwar, O. P., Saha, R., Ali, M. R., Srivastava, S., Akhter, M., ... & Alam, M. M. 2013. Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1-12.

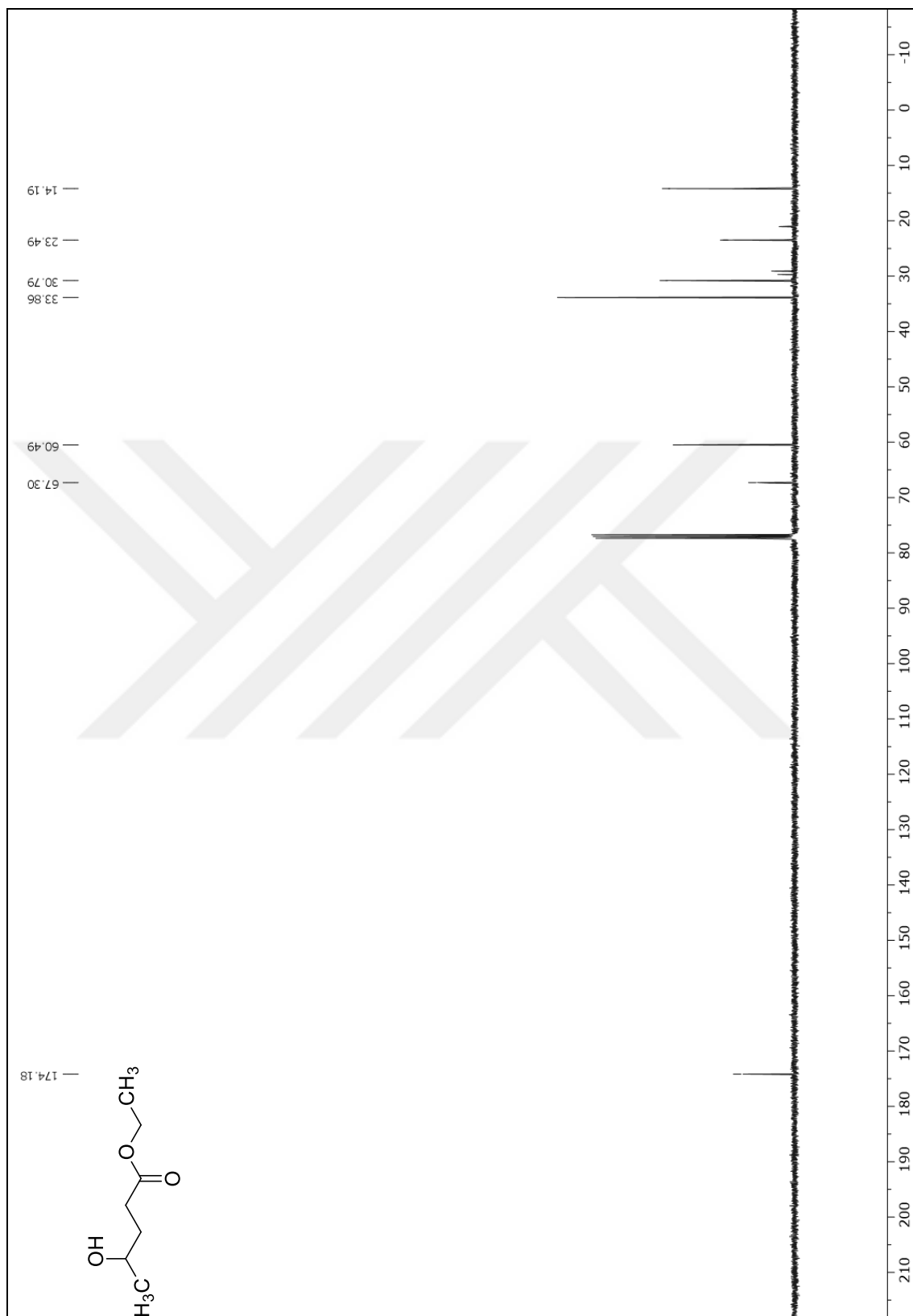
- Mondal, S., Biswas, S., Ghosh, K. G., & Sureshkumar, D. 2021. TEMPO-Mediated Selective Synthesis of Isoxazolines, 5-Hydroxy-2-isoxazolines, and Isoxazoles via Aliphatic δ -C (sp³)-H Bond Oxidation of Oximes. *Chemistry–An Asian Journal*, 16(17), 2439-2446.
- Mori, S., Iinuma, H., Manaka, N., Ishigami-Yuasa, M., Murayama, T., Nishijima, Y., ... & Kagechika, H. 2019. Structural development of a type-1 ryanodine receptor (RyR1) Ca²⁺-release channel inhibitor guided by endoplasmic reticulum Ca²⁺ assay. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 179, 837-848.
- Nirk, E. L., Reggiori, F., & Mauthe, M. 2020. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO molecular medicine*, 12(8), e12476.
- Olsen, N. J., Schleich, M. A., & Karp, D. R. 2013. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 43, No. 2, pp. 264-272). WB Saunders.
- Paiva, S. L., & Crews, C. M. 2019. Targeted protein degradation: elements of PROTAC design. *Current opinion in chemical biology*, 50, 111-119.
- Plantone, D., & Koudriavtseva, T. 2018. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. *Clinical drug investigation*, 38, 653-671.
- Ponticelli, C., & Moroni, G. 2017. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert opinion on drug safety*, 16(3), 411-419.
- Qozi, M., & Cantrell, F. L. 2014. Chloroquine/Hydroxychloroquine.
- Rand, J. H., Wu, X. X., Quinn, A. S., Chen, P. P., Hathcock, J. J., & Taatjes, D. J. 2008. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody- β 2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 112(5), 1687-1695.
- Schrezenmeier, E., & Dörner, T. 2020. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(3), 155-166.
- Scott, A. M., Wolchok, J. D., & Old, L. J. 2012. Antibody therapy of cancer. *Nature reviews cancer*, 12(4), 278-287.
- Sreenivas, B., Akhila, M., & Mohammed, B. 2012. Synthesis and biological evaluation of pyrimidine analogs as potential antimicrobial agents. *Intern. J. Pharm. Pharm. Sci*, 4, 306-310.
- Su, T., Zhu, J., Sun, R., Zhang, H., Huang, Q., Zhang, X., ... & Cao, R. 2019. Design, synthesis and biological evaluation of new quinoline derivatives as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, 154-167.

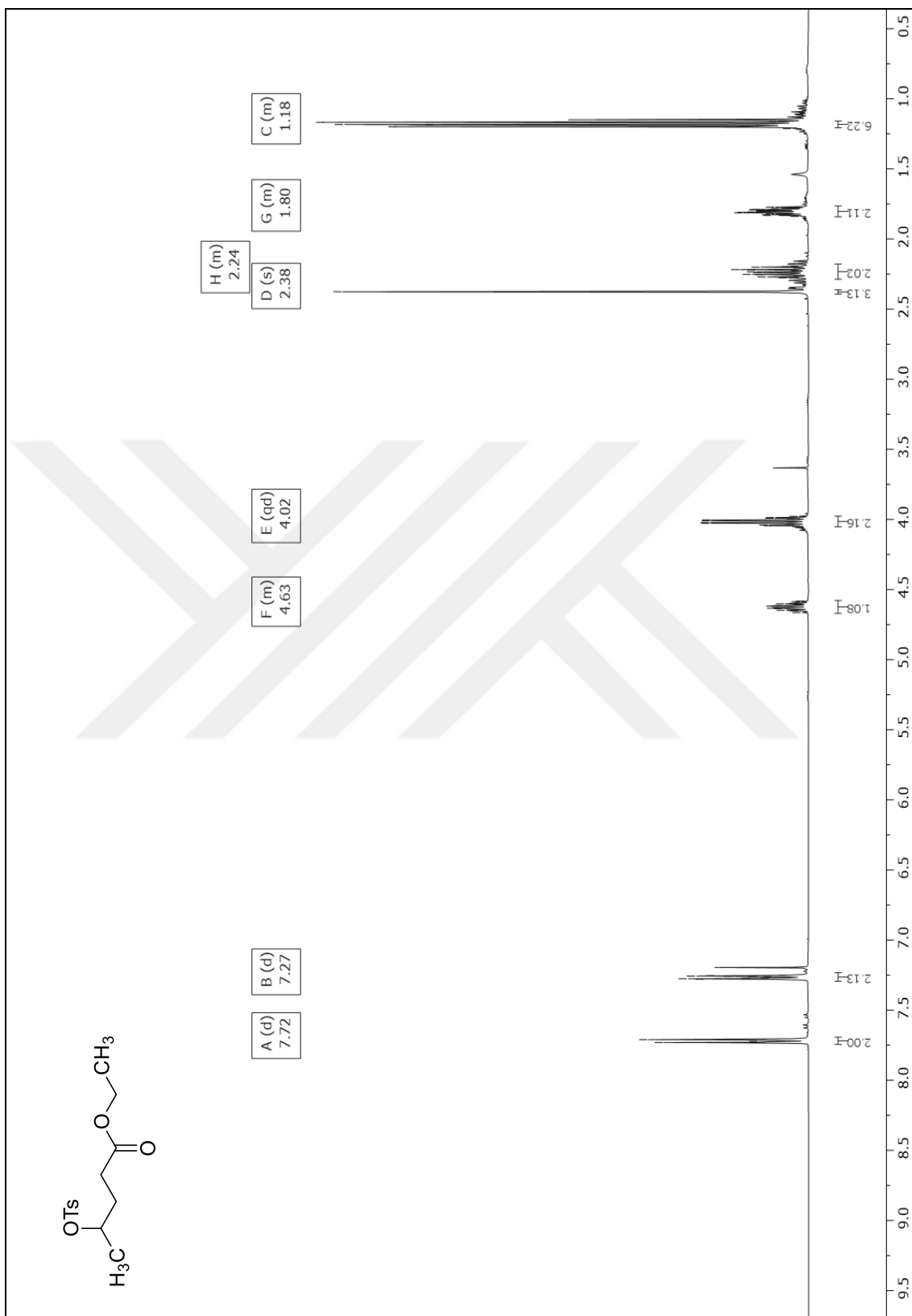
- Surrey, A. R. 1951. *U.S. Patent No. 2,546,658*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Udupa, A., Leverenz, D., Balevic, S. J., Sadun, R. E., Tarrant, T. K., & Rogers, J. L. 2021. Hydroxychloroquine and COVID-19: a rheumatologist's take on the lessons learned. *Current allergy and asthma reports*, 21, 1-10.
- Valentovic, M. 2017. *Montelukast* ☆. *Reference Module in Biomedical Sciences*. doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.96990-3
- Wang, Y. N., Bheemanaboina, R. R. Y., Gao, W. W., Kang, J., Cai, G. X., & Zhou, C. H. 2018. Discovery of Benzimidazole–Quinolone Hybrids as New Cleaving Agents toward Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* DNA. *ChemMedChem*, 13(10), 1004-1017.
- Youssif, S. 2001. Recent trends in the chemistry of pyridine N-oxides. *Arkivoc*, 2001(1), 242-268.
- Yu, E., Mangunuru, H. P., Telang, N. S., Kong, C. J., Verghese, J., Gilliland III, S. E., ... & Gupton, B. F. 2018. High-yielding continuous-flow synthesis of antimalarial drug hydroxychloroquine. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 14(1), 583-592.
- Zhang, Z., Xiao, X., Su, T., Wu, J., Ren, J., Zhu, J., ... & Du, R. 2017. Synthesis, structure-activity relationships and preliminary mechanism of action of novel water-soluble 4-quinolone-3-carboxamides as antiproliferative agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 239-251.
- Zhang, Z., Xiao, X., Su, T., Wu, J., Ren, J., Zhu, J., ... & Du, R. 2017. Synthesis, structure-activity relationships and preliminary mechanism of action of novel water-soluble 4-quinolone-3-carboxamides as antiproliferative agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 239-251.
- Zhong, L., Li, Y., Xiong, L., Wang, W., Wu, M., Yuan, T., ... & Yang, S. 2021. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 1-48.
- Zhou, S., Huang, G., & Chen, G. 2019. Synthesis and biological activities of local anesthetics. *RSC advances*, 9(70), 41173-41191.
- 刘铁; 彭能文; 游洪全; 邓天余; Ltd, Y. L. P. C. C. CN107266323A – 2017. A Kind of Side Chain and its Synthetic Method and Using the Method for Side Chain Synthesis
Hydroxychloroquine Sulfate.
<https://patents.google.com/patent/CN107266323A/en>.

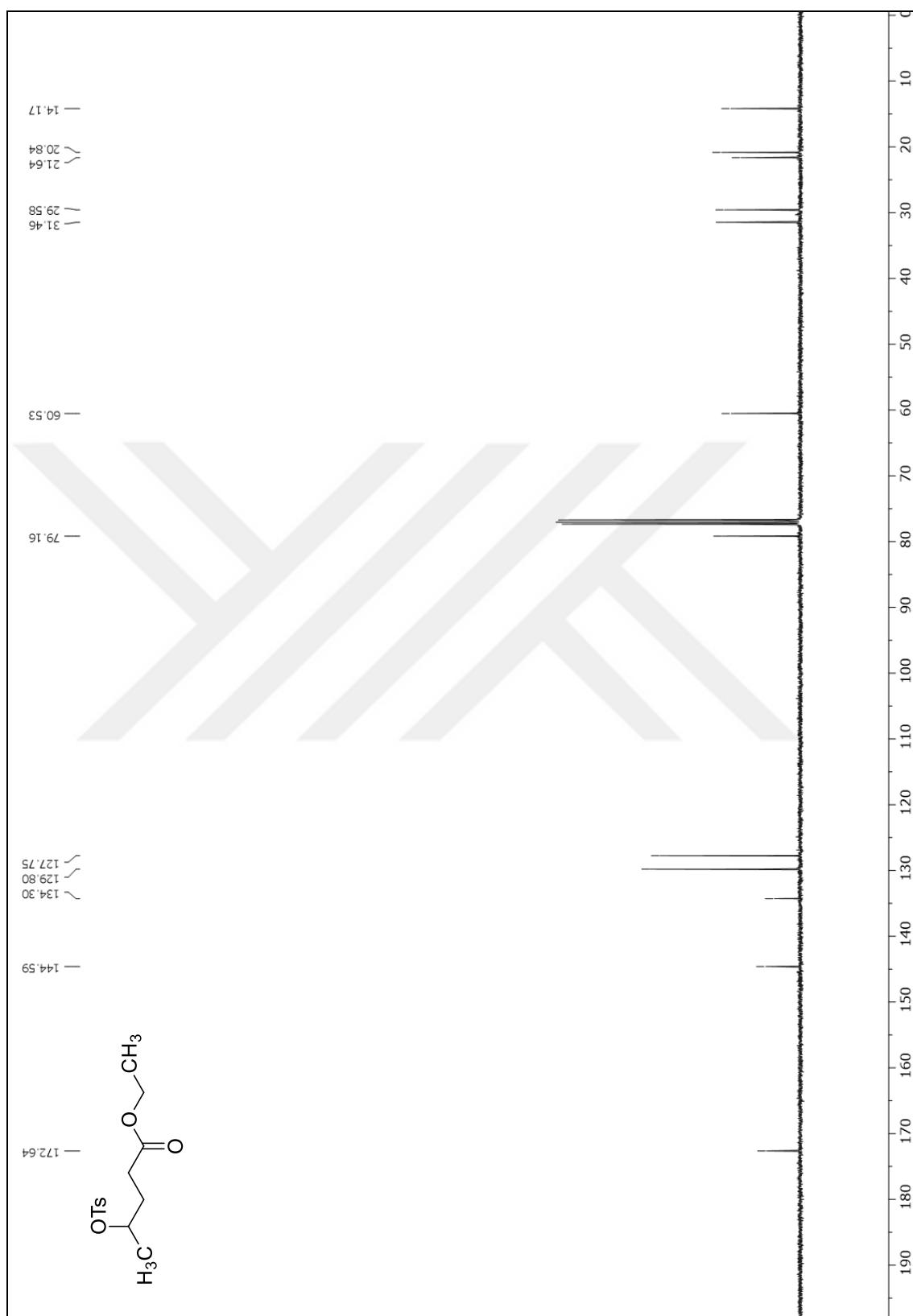
EKLER**EK-1** 65 numaralı bileşimin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

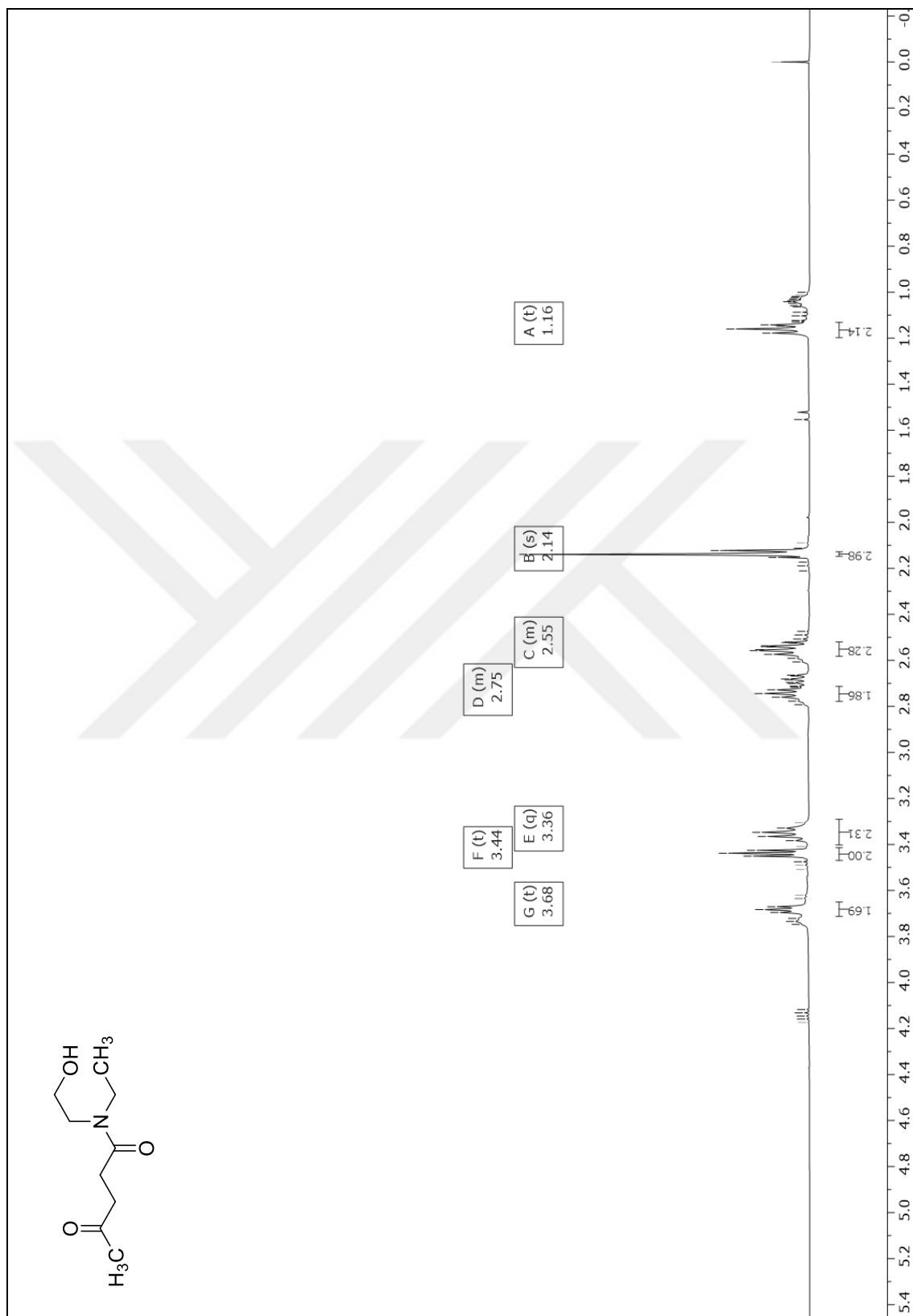
EK-2 65 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

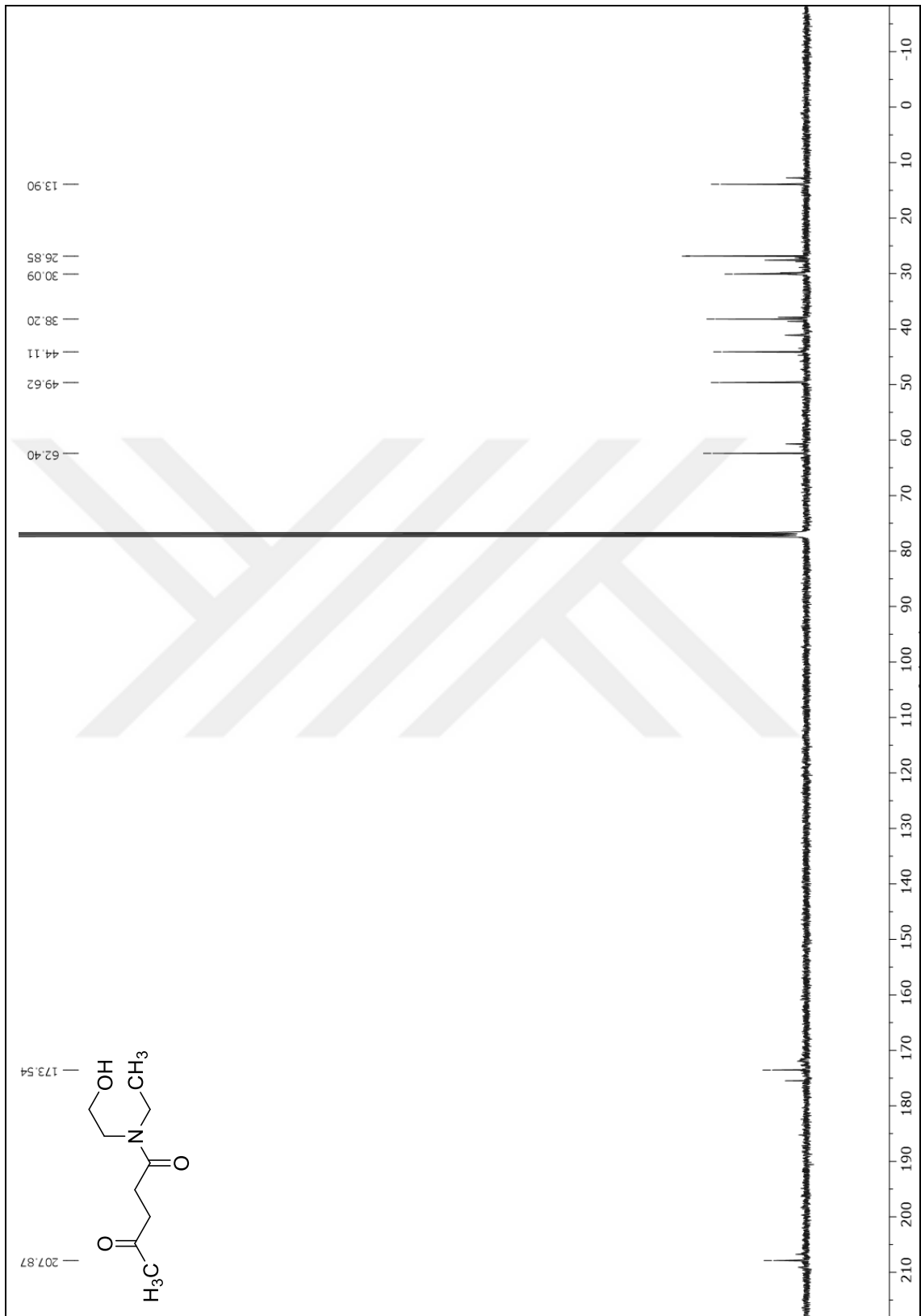
EK-3 66 numaralı bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

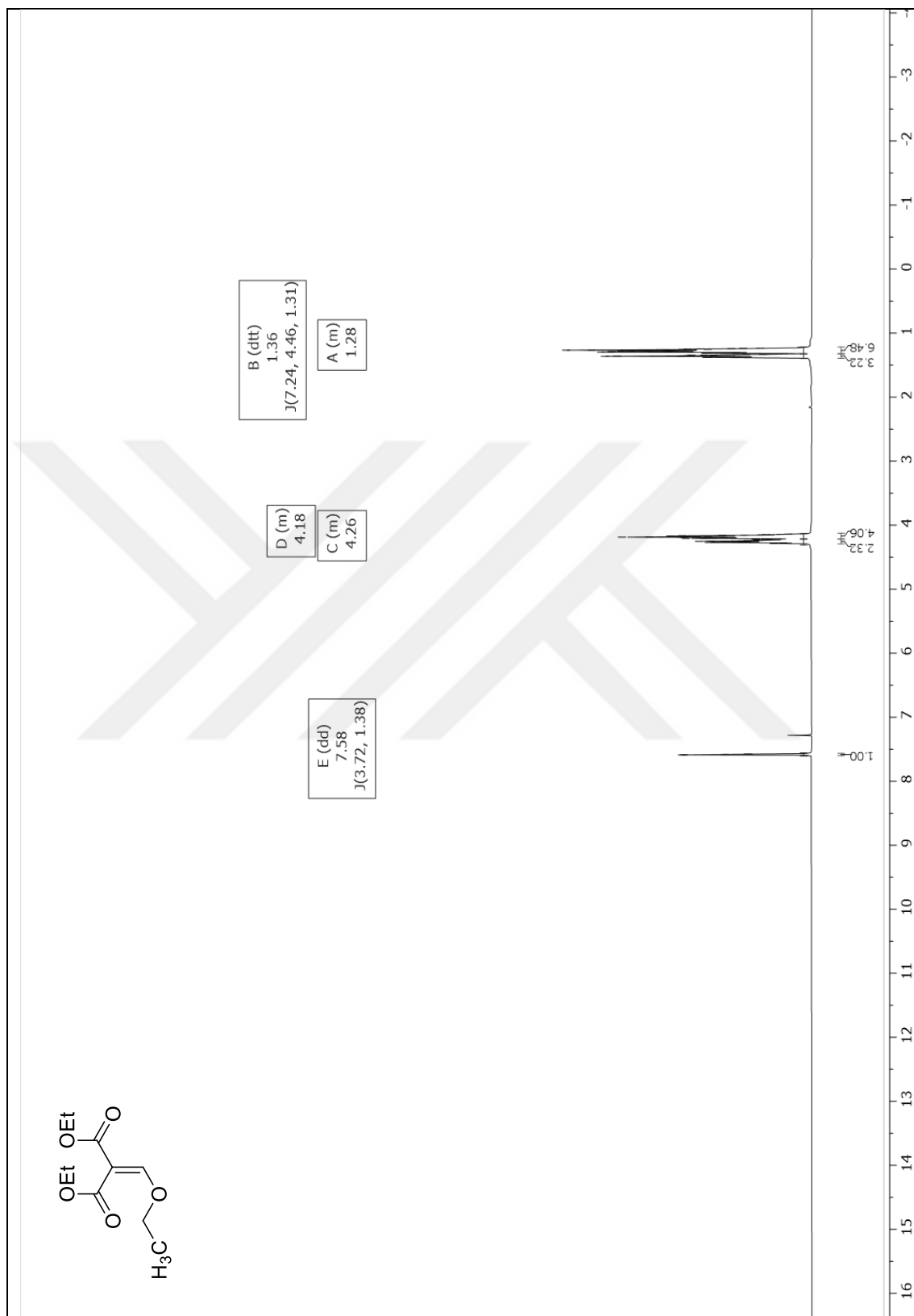
EK-4 66 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

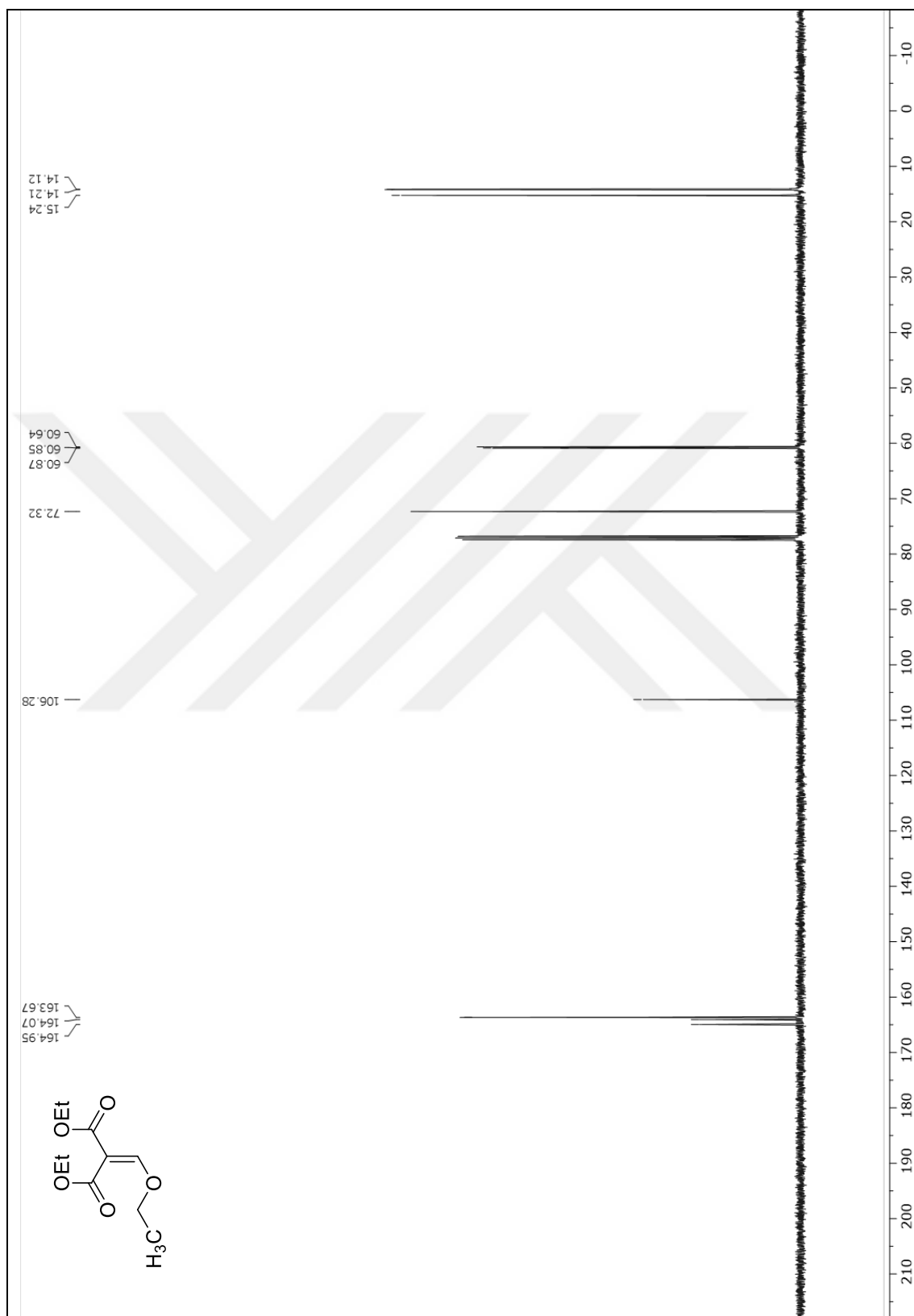
EK-5 67 numaralı bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

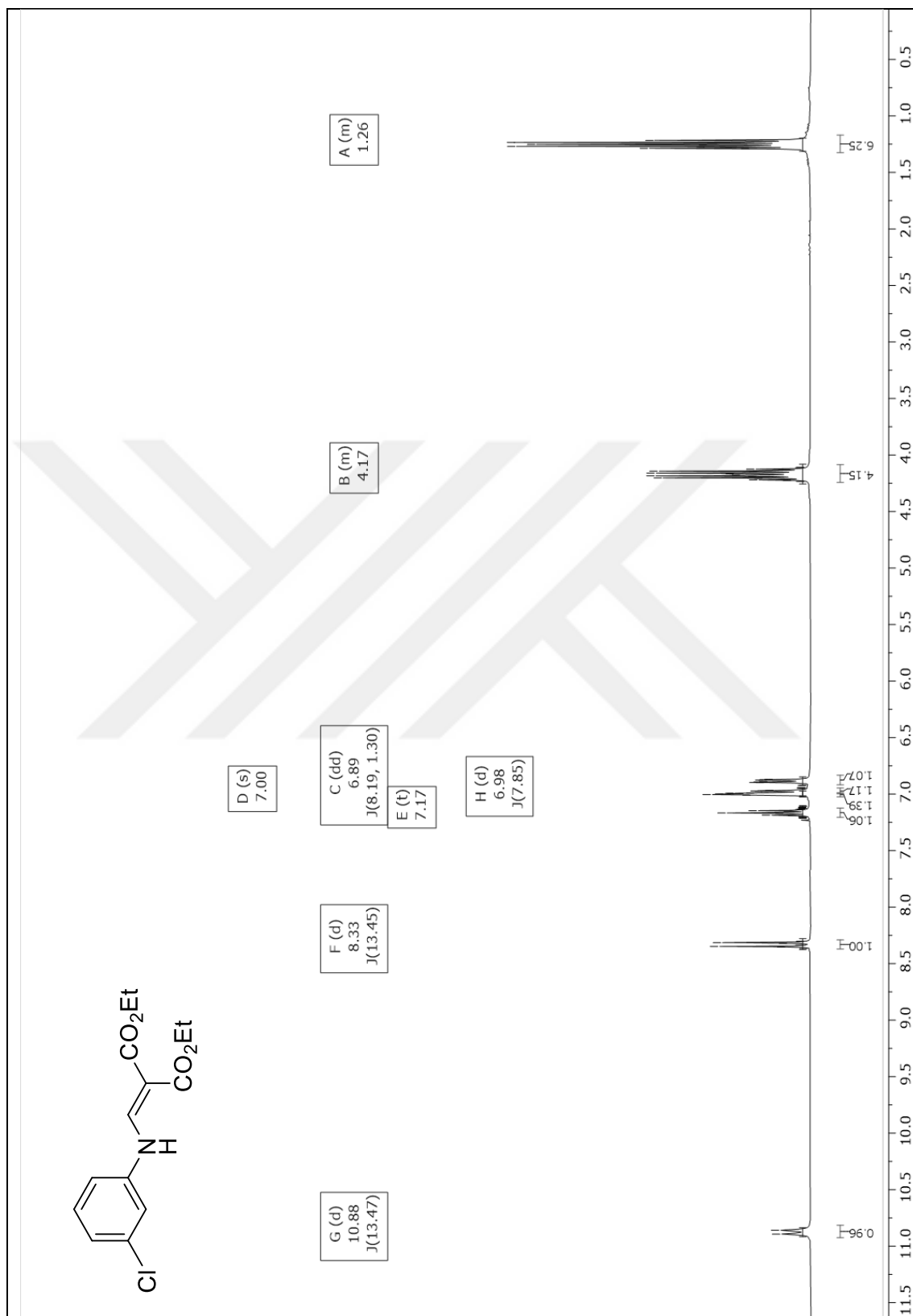
EK-6 67 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

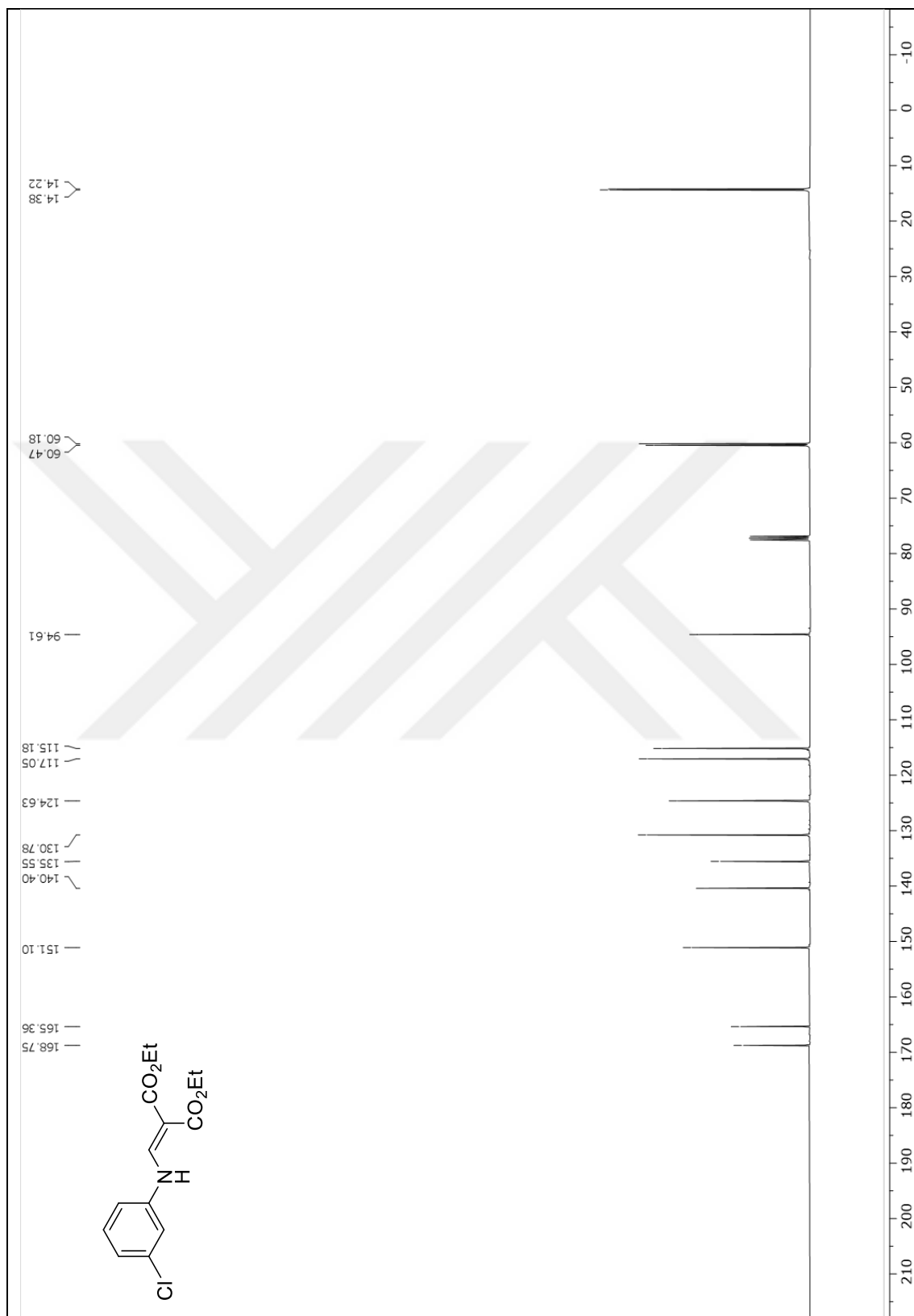
EK-7 69 numaralı bileşğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

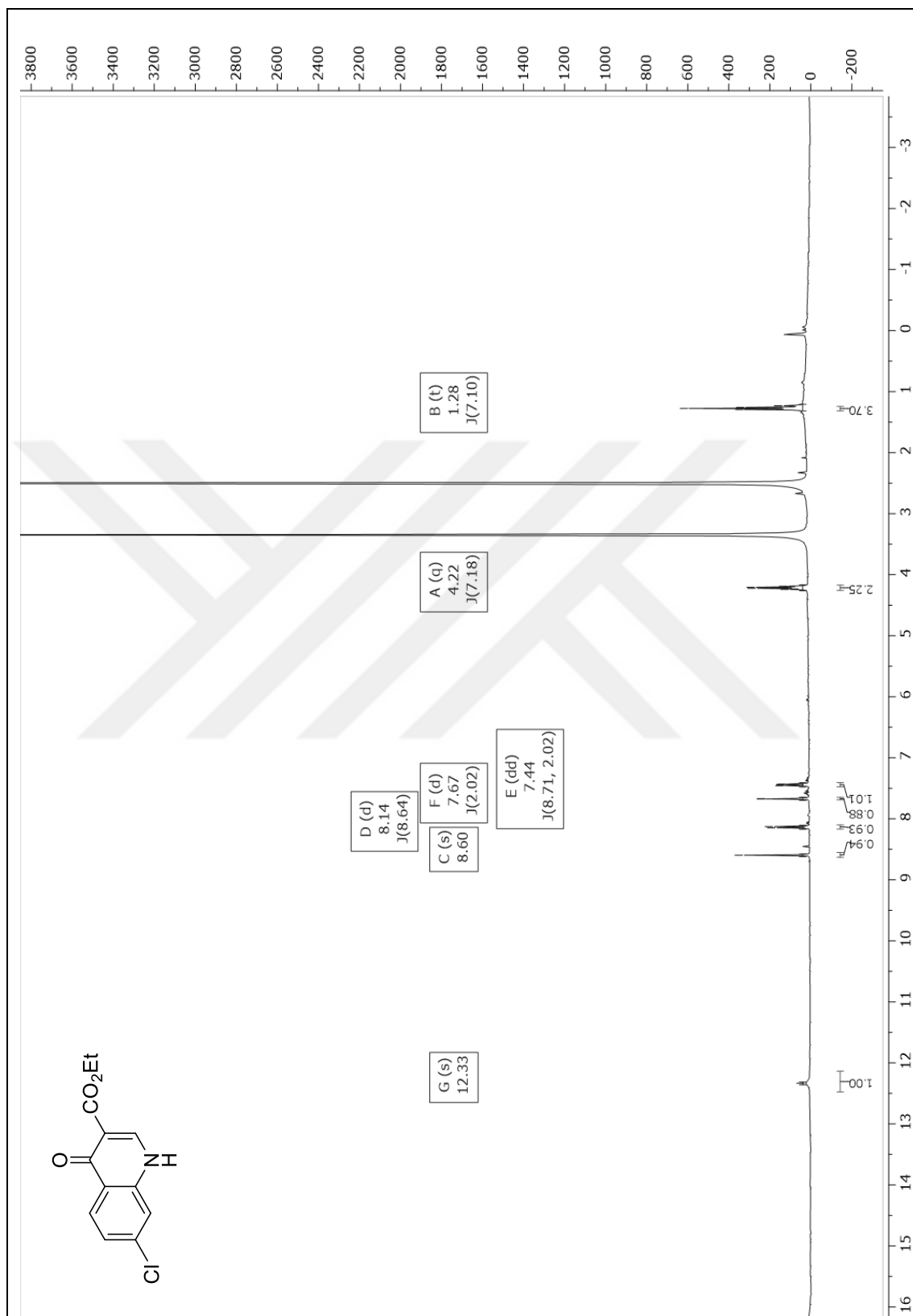
EK-8 69 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

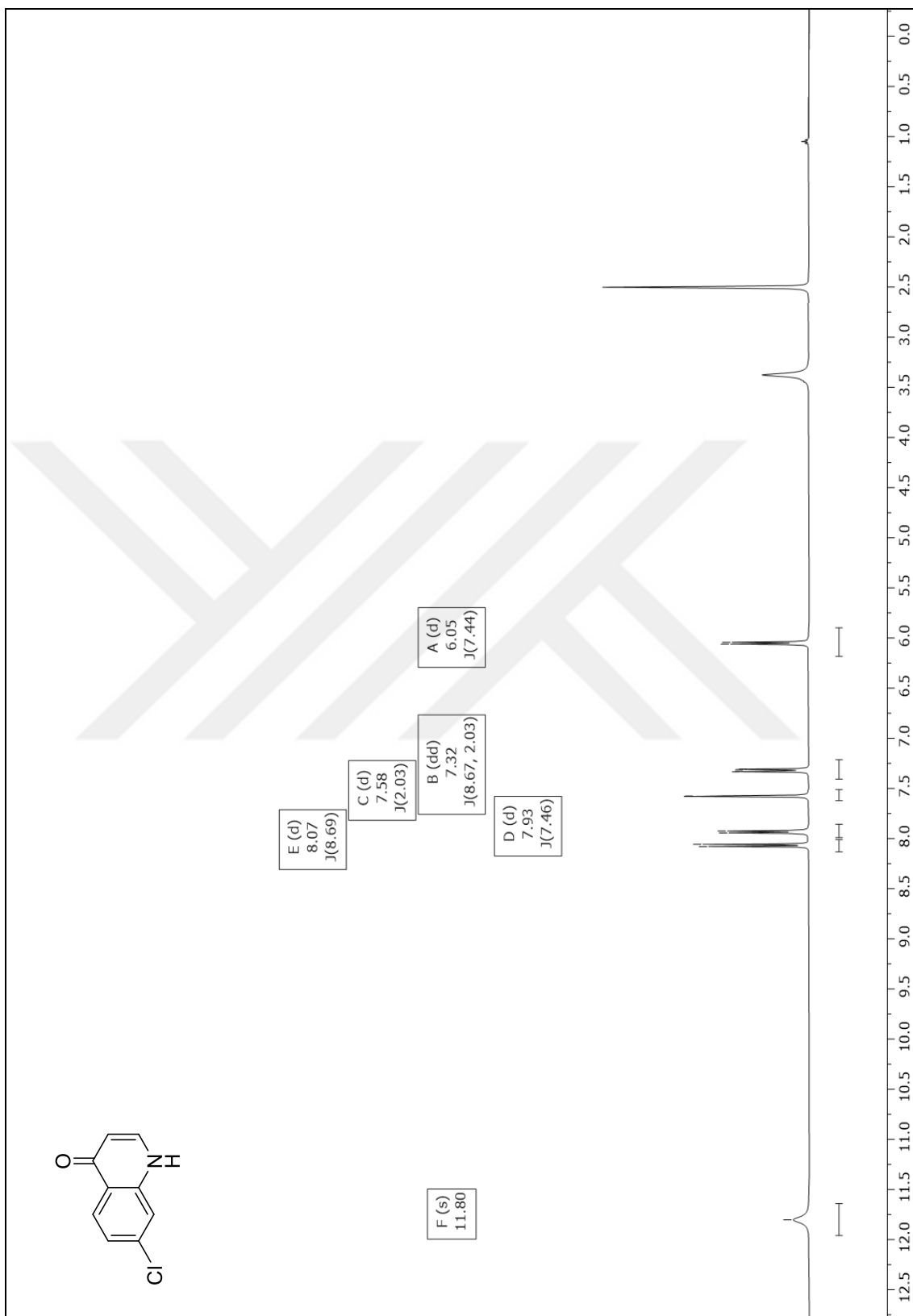
EK-9 35 numaralı bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

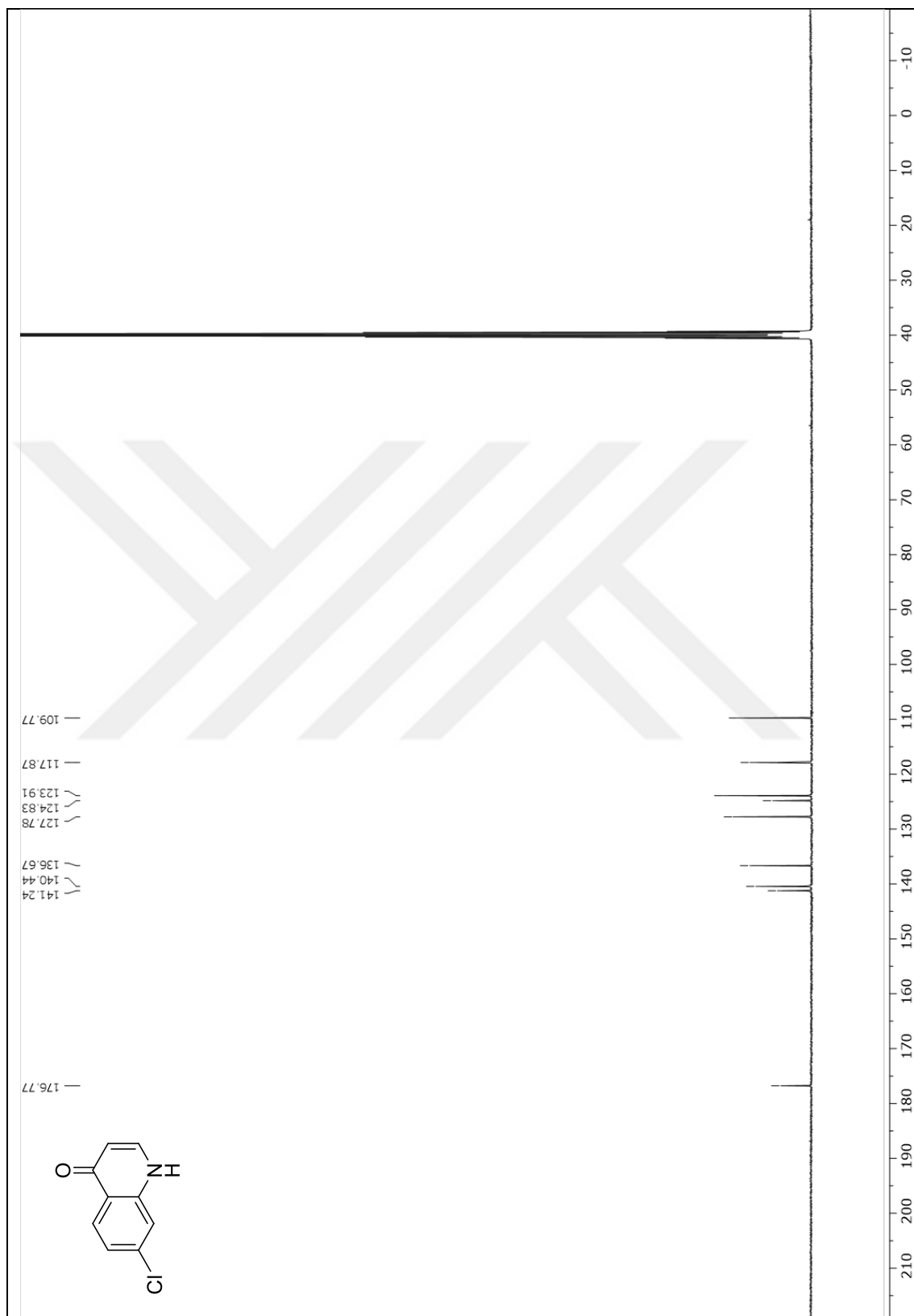
EK-10 35 numaralı bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

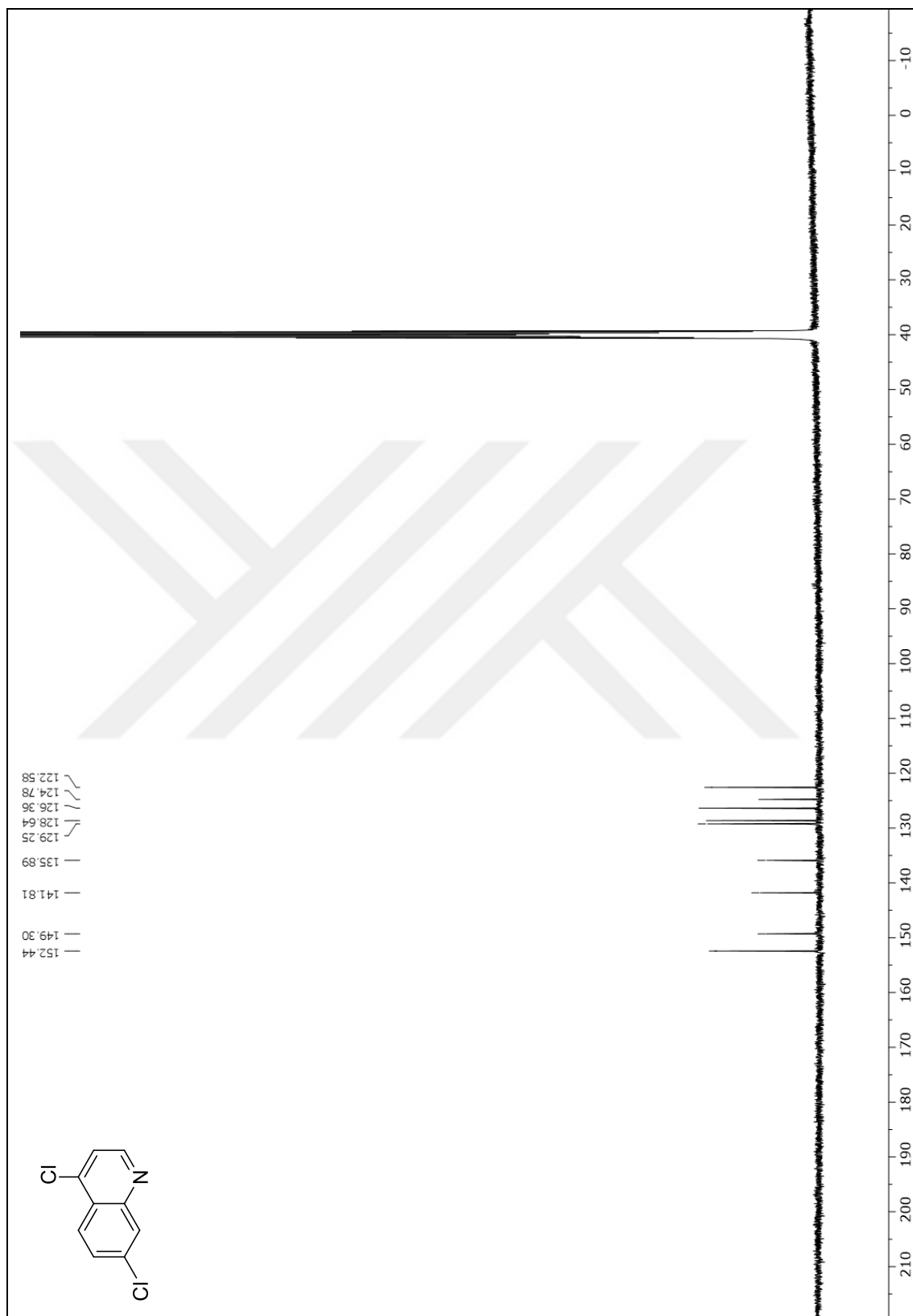
EK-11 73 numaralı bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

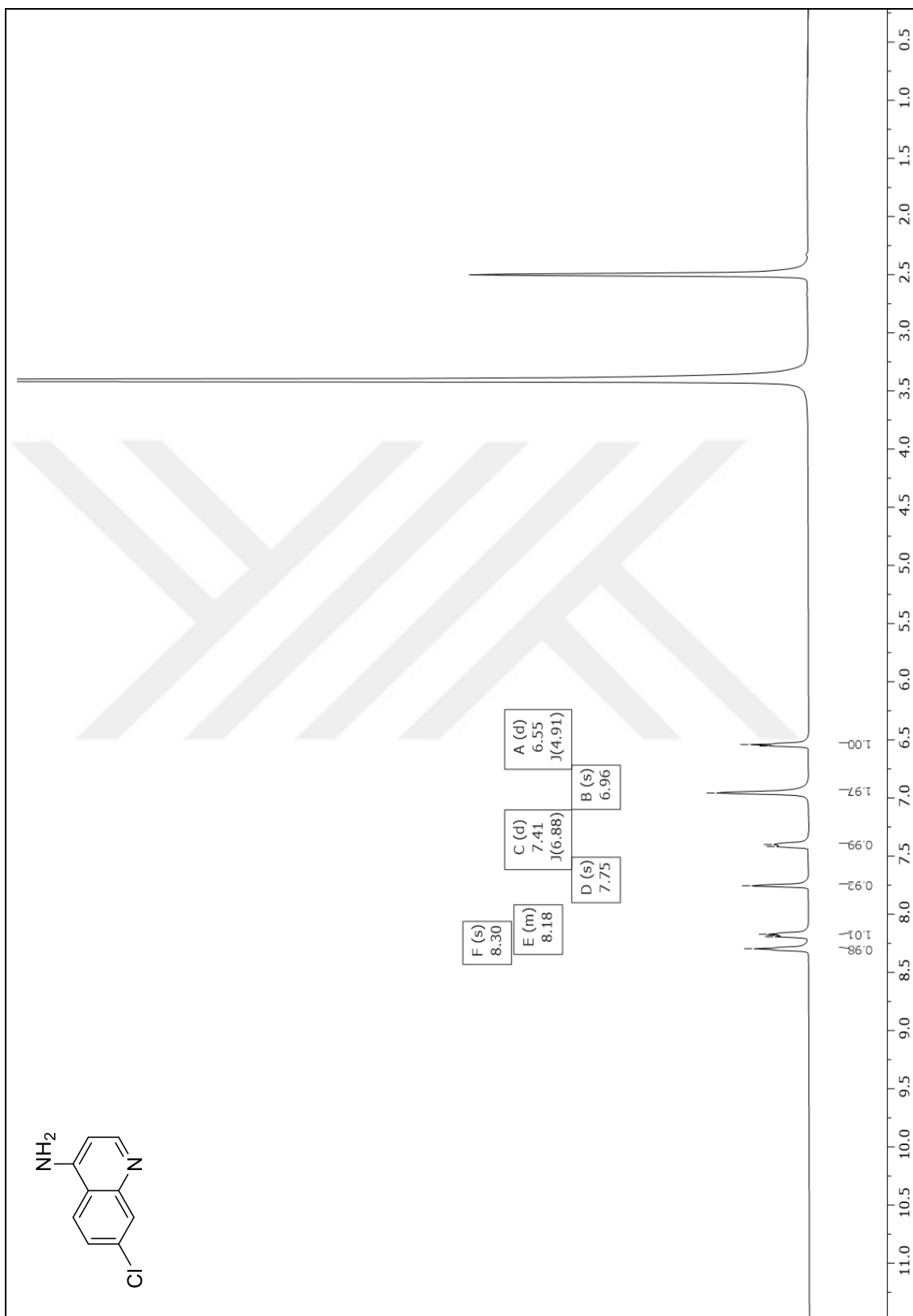
EK-12 73 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

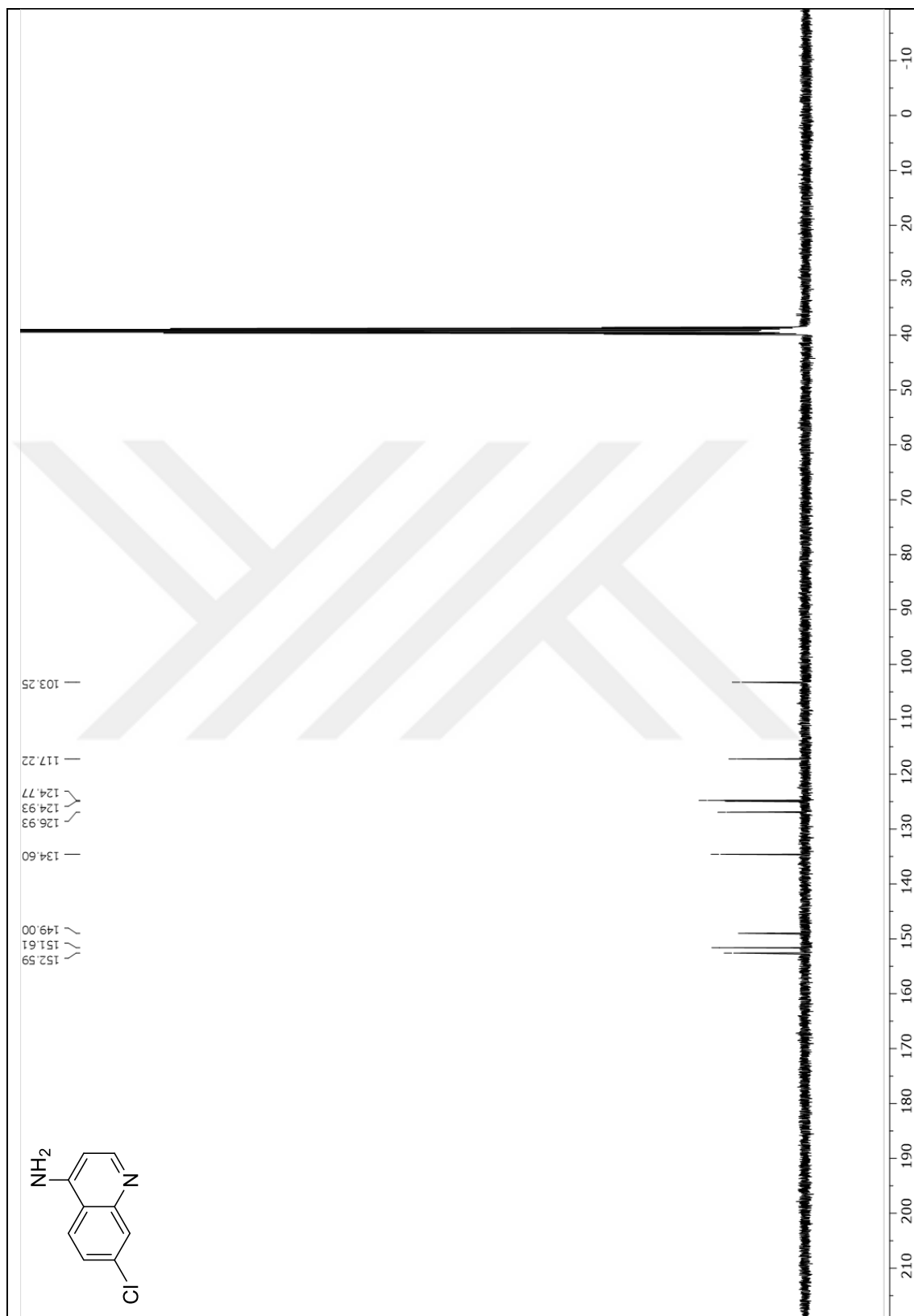
EK-13 74 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

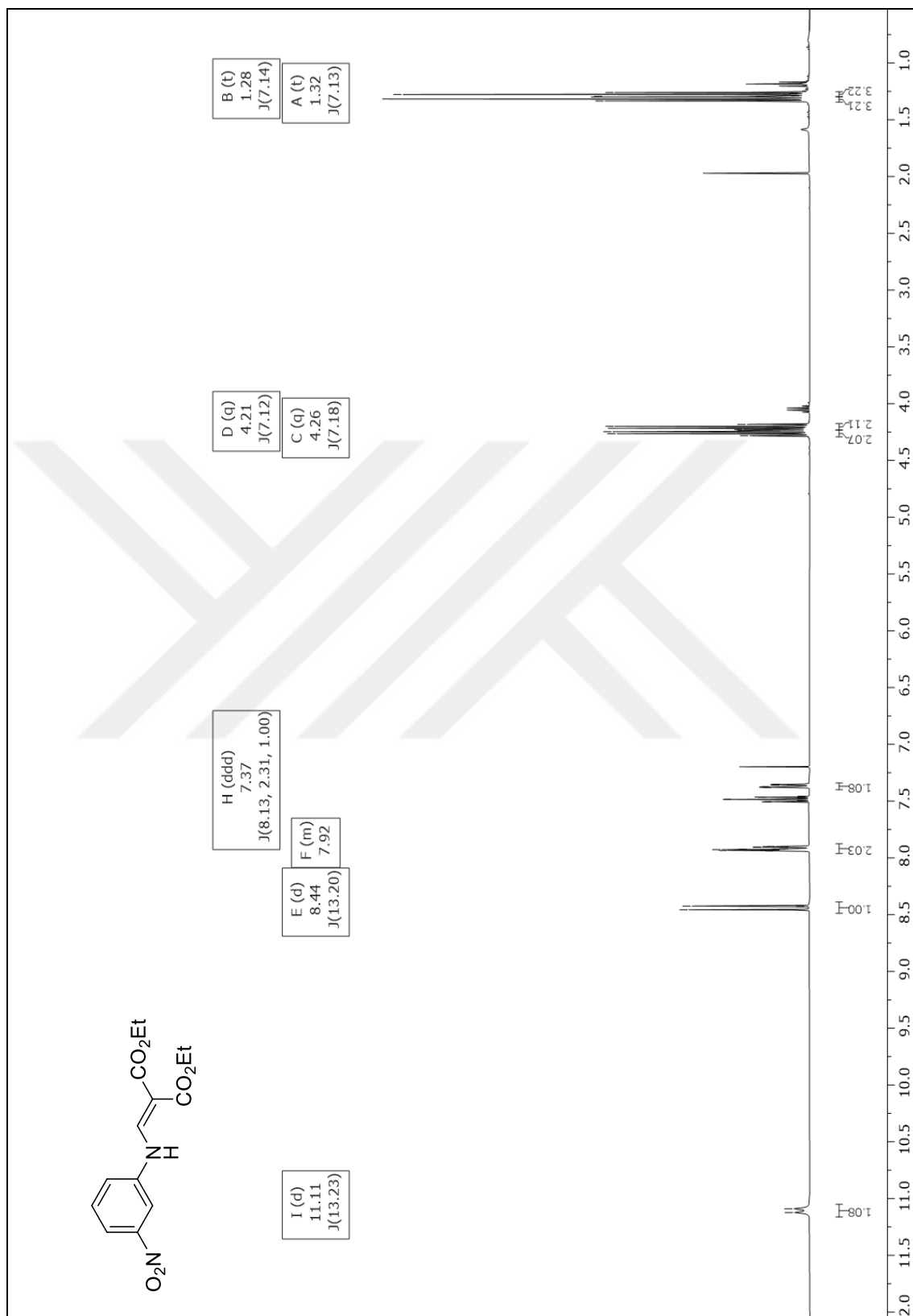
EK-14 75 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

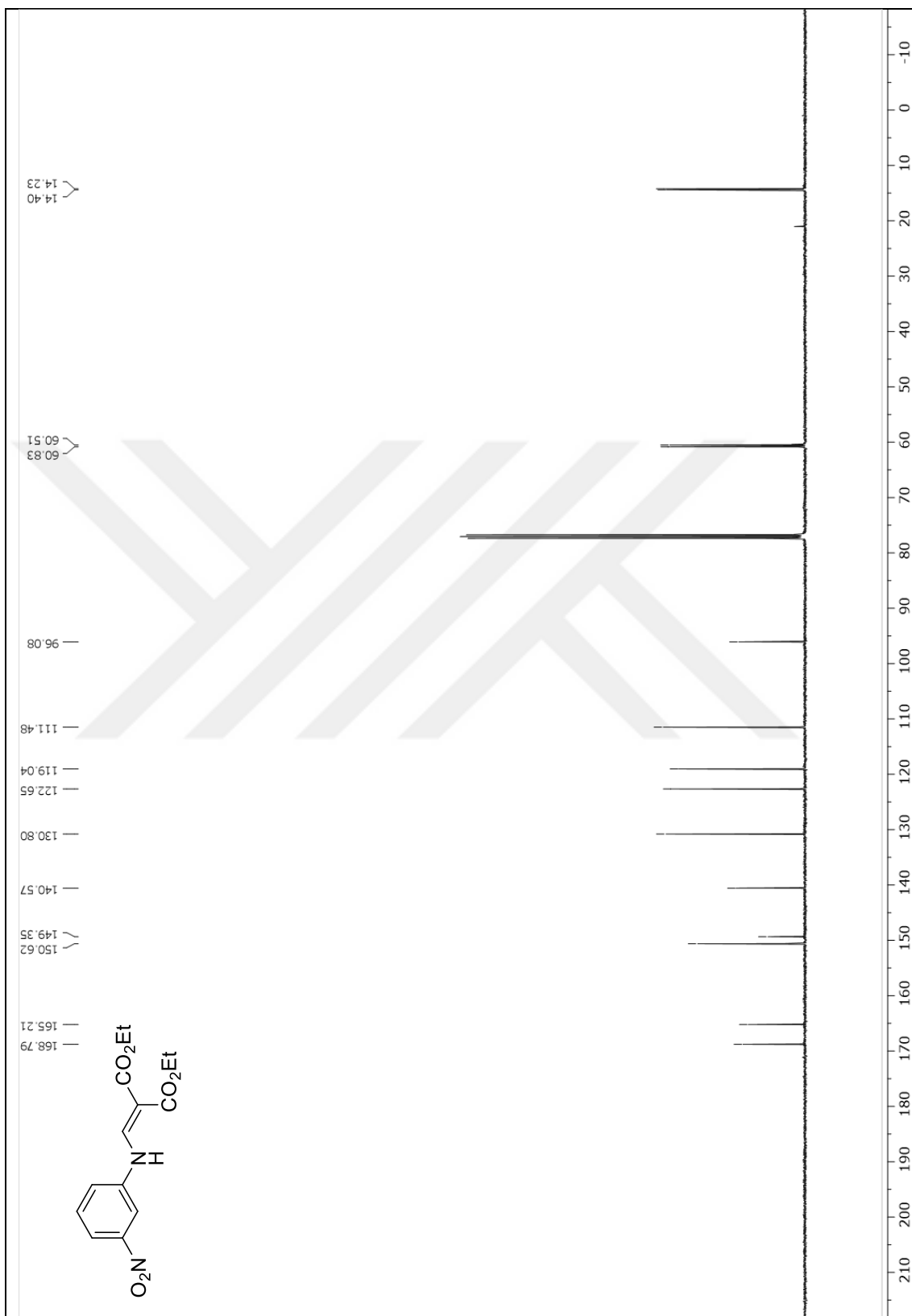
EK-15 75 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

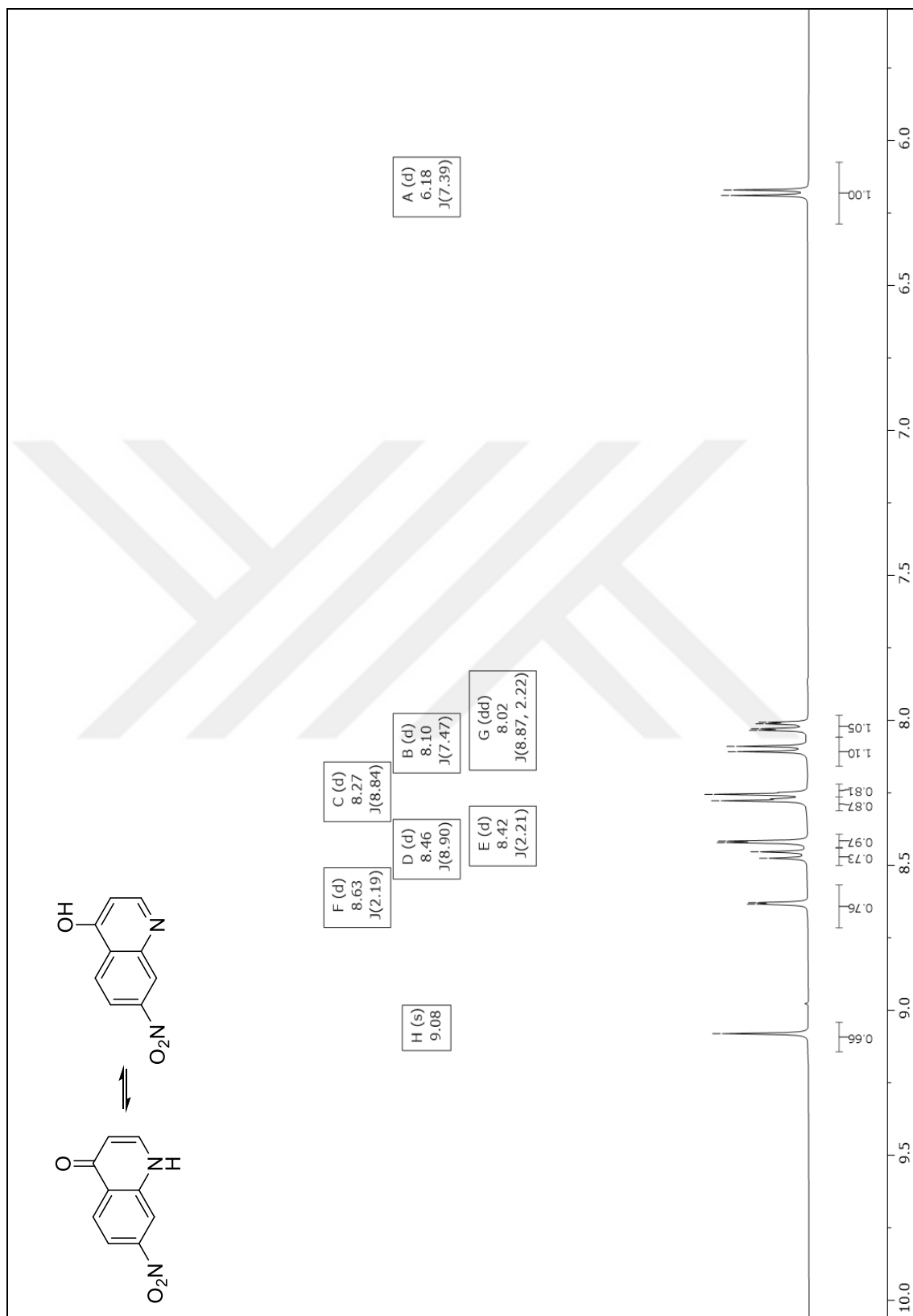
EK-17 51 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

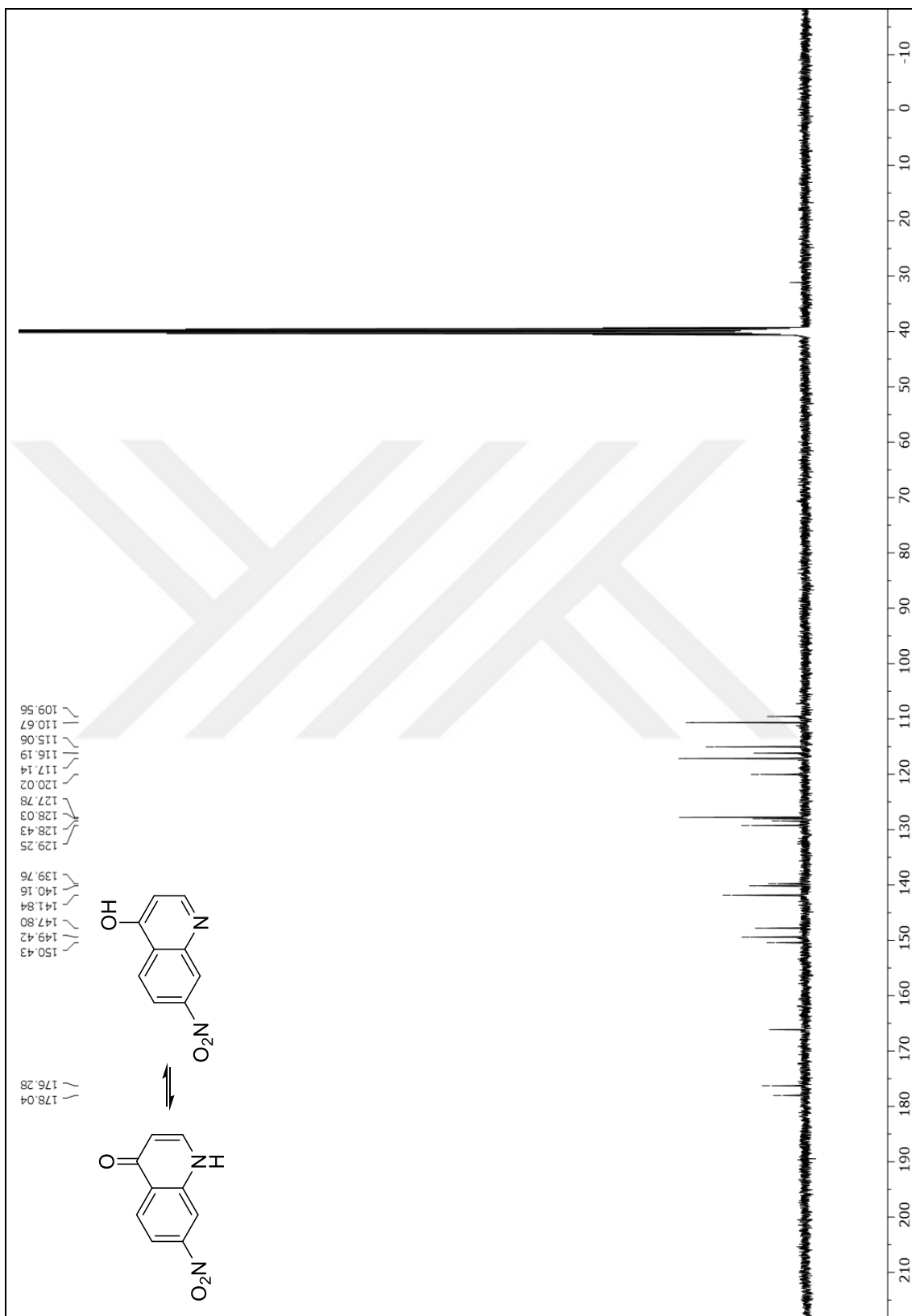
EK-18 76 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

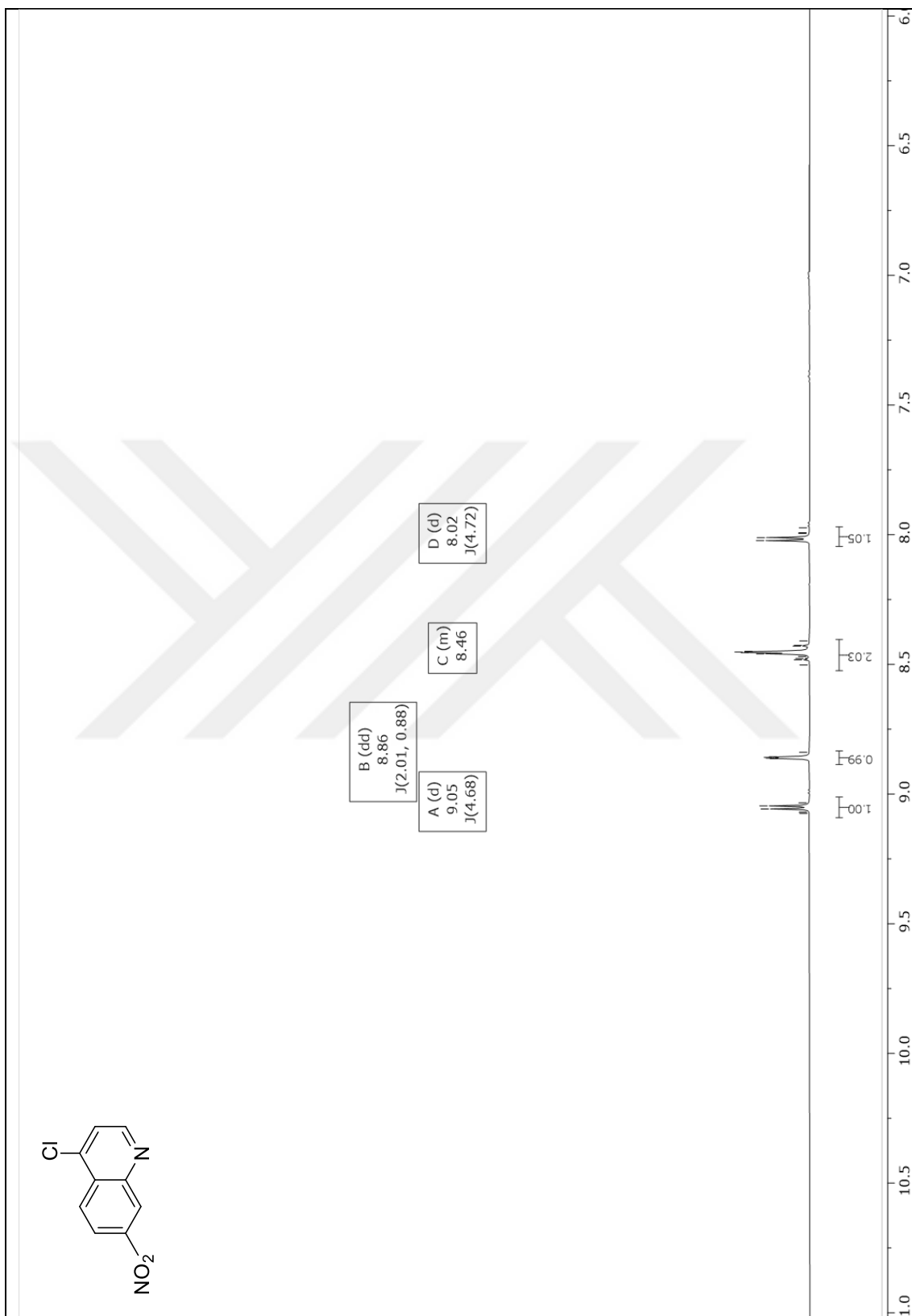
EK-19 76 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

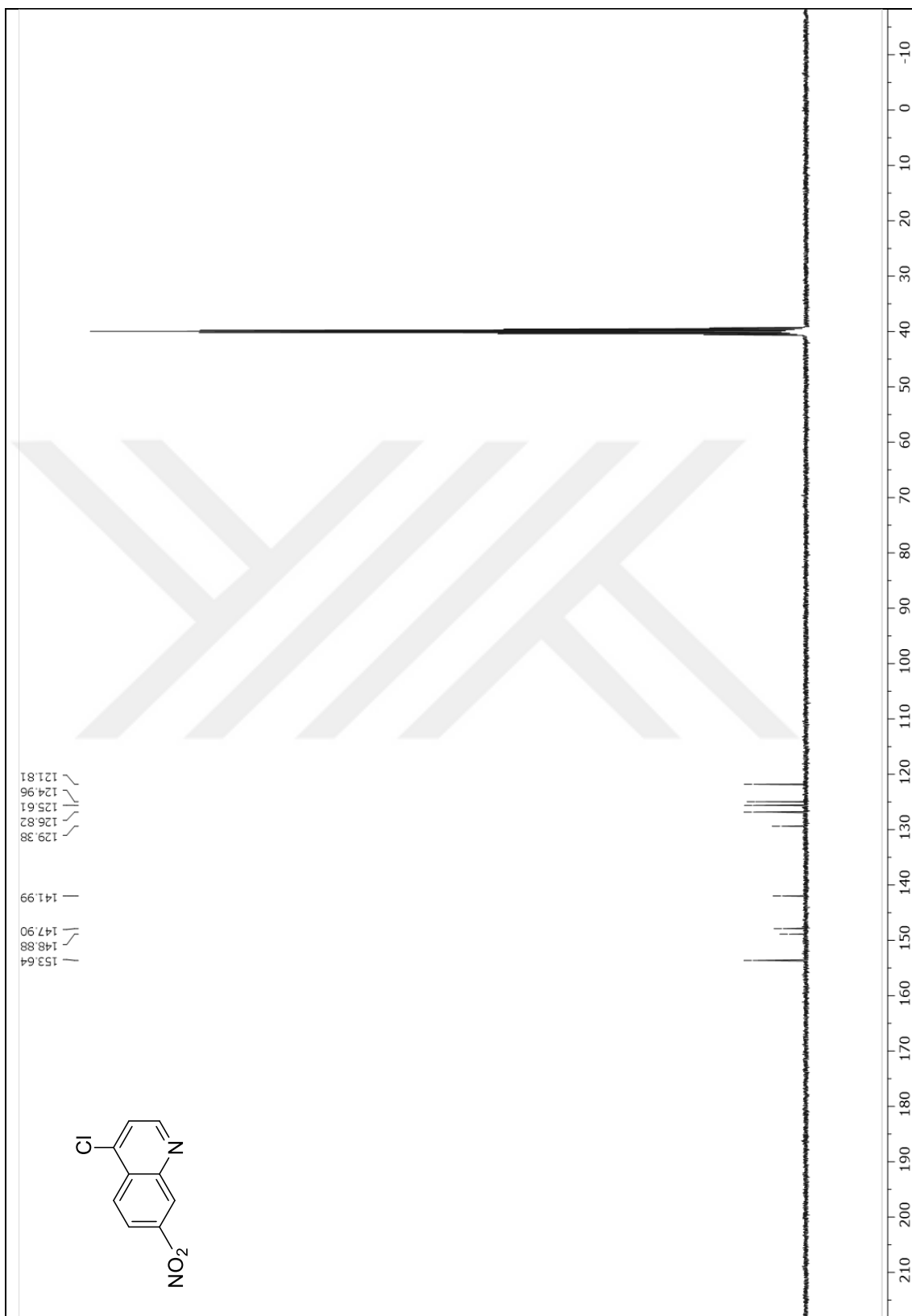
EK-20 85 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

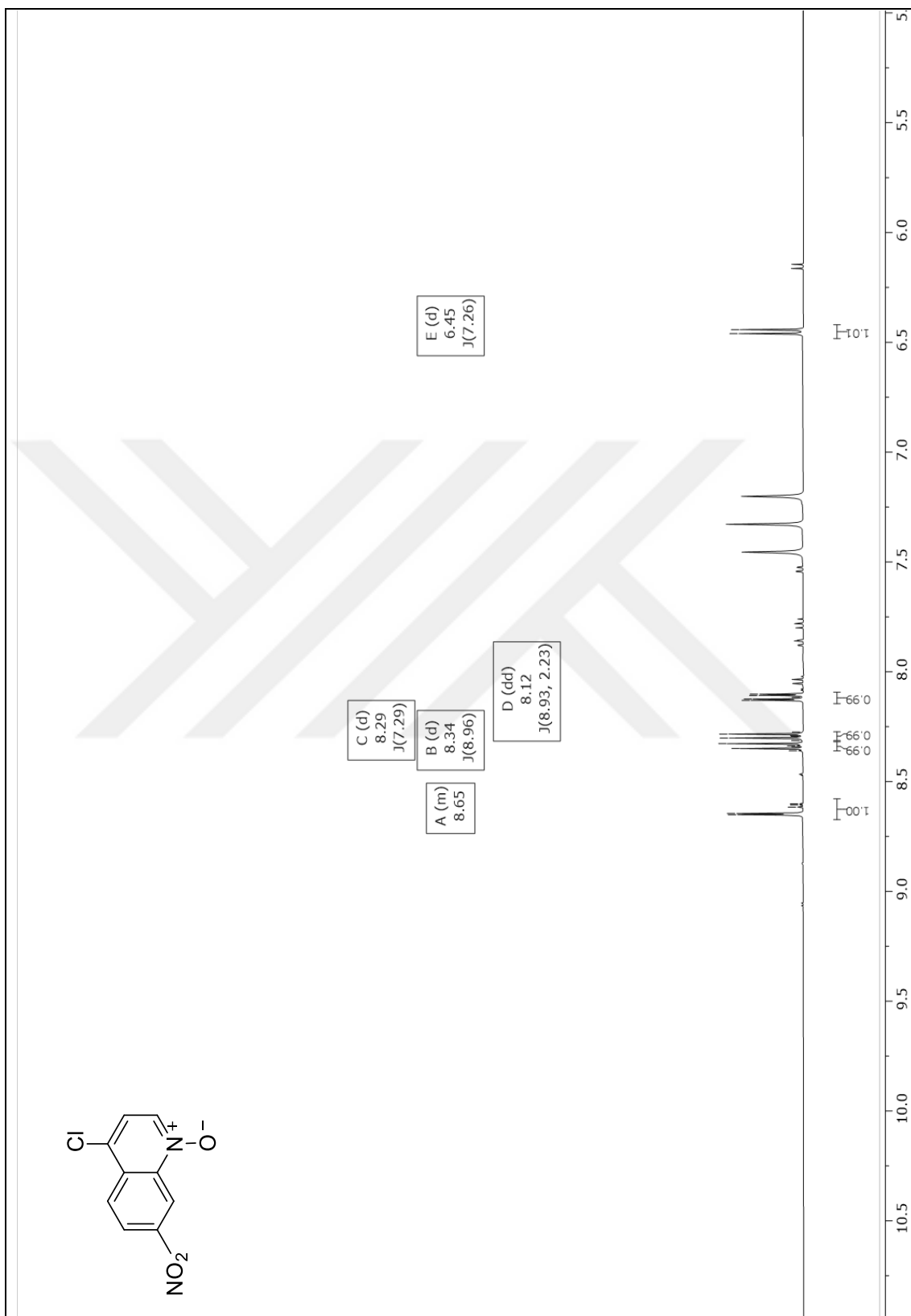
EK-21 85 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

EK-22 87 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

EK-23 87 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

EK-24 88 numaralı bileşimin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

EK-25 88 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)

EK-26 89 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)

EK-27 89 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6)